

25

血漿交換療法

Jeffrey B. Sussmane MD, Shayan Vyas MD

はじめに

血漿交換療法 (plasmapheresis; プラズマフェレシス) は、循環血液中のある成分を除去、交換、修飾、あるいは濾過する臨床さまざまに応用されている方法を示す用語である。これらの方法は、血液成分を体内へもどす場合も戻さない場合も含まれる。「アフェレシス」(apheresis) という用語は、ギリシャの仕事 “take away” (取り除く) に由来する。血漿交換療法は、循環血液中にある特定の物質を修飾したり、除去したりすることを目的としている。

治療的血漿交換 (TPE) は、最も一般的に行われている免疫調整療法である。TPE は循環血漿を除去し、置換することで治療効果を得るものである。治療的細胞除去療法 (cytapheresis) は、循環血液中のある特定の細胞成分を除去する。赤血球アフェレシスは赤血球を除去し、所定の代用液、一般的には献血赤血球を戻す治療法である。血小板アフェレシスは、治療的に血小板を除去する治療法である。白血球アフェレシスは白血球を除去するが、病的白血球を除去し数を減らすために使用される。また、白血球アフェレシスは末梢血液中の多能性幹細胞を回収するためにも行われるが、これは末梢血液中から CD34 陽性の単球系前駆細胞を取り出して保存し、骨髄移植の際に自己輸血するものである。TPE の適応は、自己免疫/リウマチ性疾患、感染症、炎症性疾患、代謝性疾患、神経疾患、腫瘍、中毒性疾患、腎疾患など多岐にわたる¹⁻⁷。本章では、さまざまな治療的アフェレシスの理論や方法、実践について述べる。加えて、ECMO への応用についても言及する。

歴史的背景

紀元前 2500 年ころ、中国の“黄帝”こと Huang Di は『黄帝内経』⁸の中で、健康増進や病気の治療のために体内を循環する“氣”のバランスをとるという概念を初めて紹介した。100 歳まで生きてとされており、肉体の死後は不老不死を実現し、中国伝統医学の祖といわれている⁸。

Hippocrates は“近代医学の父”として知られるが、彼もまた“氣”のバランスを信じていた。4 つの体液、すなわち、血液、黄胆汁、黒胆汁、粘液のバランスがとれているときに人は健康であると説いた。健康成人ではこれらの体液が自然に均等になるとされていた^{9,10}。ギリシャ人医師の Galen もまた、4 つの体液バランスが崩れたときに病気になると考え、治療はこのバランスを回復させることであった¹¹。

瀉血療法は中世 (紀元 500~1500 年ころ) に理髪外科医 (barber-surgeon) により行われたが、一方で、古典的な外科医は瀉血を敬遠した¹²。実際、理髪店のポールは瀉血を促すための象徴であり、白い縞は白い駆血帯を、赤い縞は患者からでる血液を表している¹³。瀉血療法は、メソポタミア、エジプト、ギリシャ、マヤ文明を含めた古代西洋文明の記録のなかでも、最も古い医療行為の一つであると考えられていた¹³。アメリカ初代大統領である George Washington は、喉頭気管支炎もしくは喉頭蓋炎の治療として主治医が行った瀉血と水銀中毒 (甘汞治療) を受ける間に、敗血症と脱水で亡くなったと考えられている^{13,14}。“氣”や“体液”のバランスや瀉血療法の歴史的起源にかかわらず、循環血液中の成分を修飾・修正するという基本概念は、それらの医療行為が生まれた当初か

IV

ECMOの他の使用法

ら、少なくとも4,000年もの間、ずっと受け継がれてきている。

血漿交換が現代医学の表舞台に登場したのは、1914年のJohn J. Abelによる“Plasma Removal with return of corpuscles (Plasmapheresis)”であった¹⁵。そのなかで、ドナー犬の血液から多量の血漿を分離・回収し、赤血球を戻すという過程が適切に記載された。1944年、Co Tuiらは、頻回のドナーの血漿分離が戦時中の緊急時の血漿需要に対応できることを示した¹⁶。初めての治療的血漿交換は1952年、米国で多発性骨髄腫による過粘稠度症候群をコントロールするために行われた¹⁷。

1965年、IBM社と国立がん研究所(NCI)とが協力し、世界初の持続血球分離装置を開発した。この開発はJudith Poolがクリオプレシピテートや第VIII因子を発見した直後であり、その結果、新鮮凍結血漿の商業化を可能にした¹⁸。1970年代半ばまでにGoodpasture症候群や重症筋無力症の治療に効果があるとして血漿交換が行われ始めた^{19,20}。1970年代半ばから80年代後半にかけて、90にも及ぶ免疫因子が関連する疾患に対して血漿交換が施行された²¹⁻²³。1980年代後半にはイギリスで、自動アフェレシス装置導入による献血プログラムで国全体の献血不足を是正する試みがなされた²⁴。現在は医療技術の進歩により、あらゆるICUで血漿交換は施行可能となり、適切な臨床適応のもとで実施できる選択肢となった²⁵⁻²⁸。

1994年、われわれはホメオスタシス確立のため、敗血症に対してプラズマフェレシスによる積極的な免疫調節療法を開始した²⁹。敗血症に対する血液浄化の報告は多い^{30,34}。最近提唱された敗血症のpeak concentration theoryの概念は血液浄化の適応にうまく当てはまる³⁵。この4,000年来考えられてきた血中の炎症性メディエーターを部分的に除去するという理論が広く再注目されている。というのも、米国では小児の入院患者の敗血症による死亡率が依然10%を超えているからである³⁶。われわれは急性期の5日間に275回を超えるプラズマフェレシス治療を行ってきているが、死亡率は1%未満である²⁹。

生理学

血漿交換療法の目的は、病原性のある自己抗体や免疫複合体、クリオグロブリン、ミエローマ軽鎖、エンドトキシン、コレステロール含有リポ蛋白質のような免疫関連分子を血漿から除去することである^{3,29,37-41}。どのような物質が除去されるかは施行方法によるが、分子量、分布容積、合成・代謝の速さに依存する。血液浄化中の血管内物質の除去速度は、その物質の合成・代謝速度より速くなければならない。血管外スペースはその物質のリザーバーとして働き、体内全体の濃度に影響を及ぼす。患者の体重とヘマトクリット(Ht)値から予測循環血漿量(EPV)を次式で計算できる。

$$EPV = (0.065 \times \text{体重 [kg]}) \times (1 - Ht)$$

血漿容積中の物質の除去は次の一次速度式で計算できる。

$$X_1 = X_0 e^{-V_e EPV}$$

ここで、 X_1 は最終濃度、 X_0 は初期濃度、 V_e は交換量を表しており⁴²、もっと簡単に

$$\text{残存容積濃度} = e^{-v/V}$$

で表される。ここで、 v は全交換量を、 V は患者の血漿量を表す⁴³。ただし、透析用ダブルルーメンカテーテルによる部分的なリサーキュレーションがあるため、10%程度は差し引く必要があるだろう。単回交換モデルで濃度は63%減少し、1.4倍の交換で75%まで減少する⁴⁰⁻⁴³。アフェレシス療法の昔ながらの概念がはっきり残っている一方で、科学によって血液浄化のメカニズムは定量化され始めている。TPEは、除去物質の半減期が長い場合については合理的な治療法であり、内因性のクリアランス経路より早く体外に除去される。したがって、急性中毒で従来の治療法に抵抗性の場合には、TPEによって細胞外液中から原因物質を速やかに除去することが適用となる⁴¹⁻⁴⁴。

治療効果は炎症性サイトカインなどの病原性あるいは毒性物質の濃度がどれほど減少するかで推

測される⁴¹⁻⁴⁵。IgM、IgD やフィブリノゲンの大部分 (75%) は血管内に存在するため、体内にある IgM やフィブリノゲンの多くはアフェレシスにより除去される。アルブミンや IgG、IgA や補体 C₃ は血管内と血管外に均等に分布しており (47~60%)、除去される割合は少なくなる⁴¹⁻⁴³。分子量に応じた分布容積は、除去される物質の除去量に関与する。1 予測血漿量の血漿交換や持続アフェレシス治療 (約 40 mL/kg) では、血管内の IgM や IgG は 63% 除去されると予測されるが、実際は体内全体のそれぞれ 47% と 28% しか除去されない。血漿交換量を予測血漿量の 1.5 倍に増加させると、IgM や IgG は 78% まで除去できる計算になるが、実際は体内全体の 59% と 35% が除去されることになる⁴¹⁻⁴³。分子量の大きな物質が血管内外で平衡に達するには比較的時間がかかる (1 時間に約 1~3%)⁴¹⁻⁴³。そのため、IgM や IgG といった目標物質の血清中と体内全体の血中濃度は、血漿交換治療後 48 時間以内に血管内外で完全に平衡に達すると予測できる。病的な自己抗体の絶対量を 70% 減少させるには少なくとも 3 回の血漿交換が必要である。一方で、1 血漿量の血漿交換を 4 サイクル繰り返すと全 IgM を除去でき、6~7 サイクルで IgG がすべて除去できる。交換量を 1.5 血漿量に増やすと 3~5 サイクルで血管内と体内にある IgM と IgG の 85~90% を除去可能である。血管内の目標物質は速やかに除去できるが、血管外スペースの溶質を除去するには、より大きな交換容積と頻回に血漿交換を施行することが必要となる^{46, 47}。治療開始時に血中に存在する物質は、もともと血管外にある物質と比較して、より少ない血漿交換量やより少ない回数で免疫調整作用を減弱させることができる^{46, 47}。

アフェレシス施行方法

一般に、アフェレシス装置には患者の静脈から血液を引き出す血液ポンプと血漿分離器に入る前に血液に抗凝固薬を注入するポンプがある。そして血液は密度や分子量に応じて成分ごとに分離される。分離された物質は除去されたり、修飾を受け

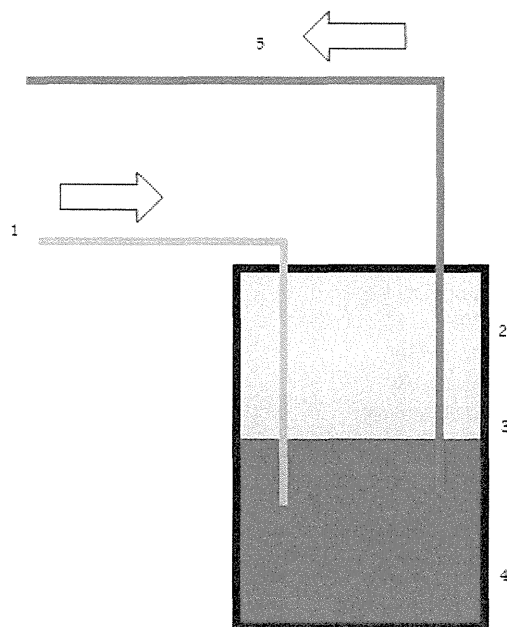


図 25.1 プラズマフェレシス

全血は遠心機に入り (1)、血漿 (2)、白血球 (3)、赤血球 (4) に分離される。目的に応じて、選択された成分は患者に戻り (5)、残りの成分が患者血液から除去される。

たりして、他の成分は患者に戻される (図 25.1)。これらの方法は、治療する状況や機器の種類によって異なる。何を除去するか、何を調整するか、または置換液として輸液もしくはドナー血液の成分を使用するかなどによって治療法は決められる。

アフェレシス器 (分離装置) は、遠心機または半透膜の濾過膜 (膜型血漿分離器) が用いられる。米国やカナダでは遠心分離器が最も一般的に使用されている。一方、アジアやヨーロッパでは膜型血漿分離器が一般的である⁴⁸⁻⁵³。

連続式遠心分離によるアフェレシスは血液成分をそれぞれの密度や比重 (SG) によって分離する方法である。遠心分離法では、血漿を比重によって分離する。全血成分は血漿 (SG 1.025~1.109)、血小板 (SG 1.040)、リンパ球 (SG 1.070)、顆粒球 (SG 1.087~1.082)、赤血球 (SG 1.093~1.069) に層別化される。患者から脱血された血液は、半硬質でリング形状のプラスチックのチューブパックへと運ばれる。これらのチューブパックは患者

表 25.1 血液成分

(Kaplan AA: A Practical Guide to Therapeutic Plasma Exchange, Blackwell Science, Maiden MA 1999 より)

Protein	Concentration (mg/dL)	MW × 10 ³ d	Intravascular (%)	Fractional Turnover Rate (%/d)	Half-life (d)
IgG	12	150	45	7	22
IgM	0.9	950	78	19	5
IgA	2.5	160	42	25	6
IgE	0.0001	190	45	94	2.5
Albumin	45	66	44	11	17
C3	1.4	240	67	41	2
Fibrinogen	3-4	340	81	24	4.2
Factor VIII	0.1	100-340	71	150	0.6
AntithrominIII	0.2	56-58	45	55	2.4
Lipoprotein cholesterol	1.5-2.0	1300	>90	*	35
Endotoxin	3.25 × 10 ⁻⁷	100-2400	>50	*	*
Immune complexes	>300	>50	*	*	*
Tumor necrosis factor	3-5 × 10 ⁻⁷	50	<50	*	6-20 min

* Highly variable

個人で個別のものが使用される。チューブパックは血中のどの成分を集めるかで特異的にデザインされている。このチューブパックは遠心機に取り付けられ、遠心力により血液は比重によって層別化される。最も比重の大きい赤血球は層の外側に分離する。より比重の小さい白血球や微粒子である血小板は軟膜（パフイーコート）のように中間層となり、一番比重の小さい血漿はチャンバーの内側に分離される。それぞれの治療に特有のチューブパックにより、これらの成分は別々に集められ、治療操作を受ける。主な血液成分の密度および分子量を表 25.1 に示す。

遠心分離による TPE では、各細胞や液面層の混合を最小限にするため、各液面を検知するための光学センサーを利用している。目的物質は自動的に回収バッグへ集められ、残った血液成分は適切な置換液を補充して患者へ返血される。回転式の拍動ポンプが脱血量や目的物質の回収量、抗凝固薬の量、(設定すれば) 補充液の量まで自動的に調整する。加温器を付けることができ、補充液を加温することで低体温を予防する。一般に ECMO には熱交換器があるため加温器は必要ないが、補充液は加温器を通して返血される。また、ほとんどのアフエリシス装置は自動で再注入する置換液の

割合を設定することができる。これは除去される液体の割合に比例するので、患者が hypovolemia または hypervolemia になりにくいようになっている。問題が発生すれば多くのアラーム (監視装置) が警告を発してくれる。

非連続式遠心分離によるアフエリシスはあまり一般的な方法ではない。この方法では、脱血された血液はバルーンのような処理ユニットに送られる。このユニットでは透明な円錐型のボウルが回転して遠心力を生み出す。比重によって血液成分が分けられると、血漿はボウルから分離され、赤血球はボウル内に蓄積される。一般的なボウルの容量は 350 mL である。いったんボウルが赤血球でいっぱいになると、この過程は停止し赤血球が患者に戻される。ボウルの容量はそれぞれの状況に合わせて変えることができる。特に、循環が不安定な患者ではこのような処理に伴う循環血液量の大きな変化に耐えられない可能性がある。

溶質の大きさに基づいて全血から血漿を分離する半透膜フィルター (膜型血漿分離器) を使用するアフエリシスもある。半透膜フィルターは多孔質の中空糸でできており、プラスチック製の筒に包まれている。フィルターの孔径は 0.6 μm のものから 0.2 μm の小ささのものまで、さまざま

ある。このことは血漿中の細胞成分以外はすべて通過できることを意味する (表 25.1 参照)。この手法は特定の血漿成分を濾過するには適しているが、フィルターの孔径に依存する^{54, 55}。

この半透膜フィルターによる手法は十分な血流量を得ることが必要であり、中心静脈での血管確保が必要となる。フィルターの孔径には限界があり、適切な膜間圧力差 (TMP) にしか耐えられない。最大 TMP を超してしまうと細孔は破裂し、分離された血球成分と血漿を混合させてしまう原因となる。孔を通過するかどうかは分子量に依存するため、非常に分子量の大きな免疫複合体は濾過できないかもしれない。これらのすべての手法は他の体外治療法、たとえば ECMO や CRRT (持続的血液浄化療法) の回路に組み込むことができる。吸着カラムもつなげることができる。分離された血漿が、血漿中のある抗原に親和性の高い特定の蛋白質を含んだ吸着カラムを通過すると、これらの抗原はとらえられ血漿から除去される。FDA の認可を受けた吸着カラムは 2 種類あるが、近年米国では生産されなくなっている。

アフェレシス治療では、除去された液体に対する置換液が必要である。置換液として等張生理食塩水や新鮮凍結血漿 (FFP), アルブミン, 赤血球といった血液製剤を含む。たとえば、鎌状赤血球貧血には通常、赤血球による置換が必要となる。この患者の大部分の鎌状赤血球はフィルターで除去され、鎌状赤血球がないドナーの赤血球が返血される。

バスキュラーアクセス

アフェレシス治療には適切な血管アクセス (バスキュラーアクセス) が必須である。血管カテーテルの選択はアフェレシス治療の種類による。たとえば、血流量が 35~50 mL/min しか必要ない遠心分離方式ならば、内径の大きな末梢静脈カテーテルで十分である。膜型血漿分離器を使用するアフェレシスを行うなら血流量は 100 mL/min 以上必要となる。この場合、中心静脈に血管アクセスが必要となることがほとんどである。間欠的または非連続式アフェレシスを行う場合、1 本の太い

表 25.2 患者の体重による大腿静脈カテーテルのサイズ

Patient Weight	Size of Apheresis/ Hemofiltration Catheter
<10 kg	4 or 5 French double-lumen
10-15 kg	6.5-7 French double-lumen
15-23 kg	8 French double-lumen
24-49 kg	10-11.5 French double-lumen
>50 kg	12 French double-lumen

カテーテルがあればよいが、連続式アフェレシスでは 2 本の太い末梢カテーテルかダブルルーメンカテーテルが必要である。アフェレシス用カテーテルは透析や CRRT で用いられるカテーテルと同じでよい。われわれは年齢相応のダブルルーメン透析用カテーテルを大腿静脈に留置することをすすめている (表 25.2)。多くのメーカーがさまざまなサイズや長さのカテーテルを製造している。カテーテルの長さに関しては、先端が右房に近いほど血流量がよい。

われわれは小児では成功率が最も高く、合併症率が最も低く、小さな小児でも穿刺部位が確保できる大腿静脈を以前から使用している。もう少し大きな子供や深鎮静の患者では、鎖骨下静脈や内頸静脈も使用することがある。

回路のプライミング

患者の体液状態は注意深く評価されるべきである。目標は、計算上のベースラインの 75~125% の範囲にとどめることである。循環血液量の 25% 以上の増減は心血管系への影響が出る可能性がある。Cobe Spectra[®] [訳注: 連続式血液成分遠心分離装置] の初期設定の容量レベルは 100% である (正味の体液増減はなし)。旧タイプの Cobe[®] はプライミングに 345 mL 必要である。このうち、循環する内部の容量は 150 mL、回路内に残るもしくはリンスパックで患者に戻される容量は 195 mL である。45 kg 以上の患者では晶質液によるプライミングがしばしば行われる。20~45 kg の小児では膠質液によるプライミングが推奨される。血液でのプライミングはすべての小児で考慮される可能性がある。20 kg 以下の小児ではアフェレシス回路の

プライミングに、交差試験をした CMV 陰性で白血球除去された照射赤血球が 1 単位必要になる。20 kg の小児では、回路内容量により約 14% 血液が希釈されるため、血液でプライミングして希釈の影響を最小限にとどめる。濃厚赤血球によるプライミングでヘマトクリット値の低下や貧血進行を防ぐだけでなく、hypovolemia となることも予防する。プライミングが 100 mL 以下、回路内容量が 50 mL 以下の新しい回路も出てきている。このような回路を使用することで、10 kg 以上の小児であれば晶質液プライミングも可能である。

プライミング（血液プライミングを含む）に必要な輸液の計算は、術者の好みによることもある。再構成した血液（FFP と赤血球からなる）による血液プライミングは考慮されてもよいだろう。これは、たとえば新生児のように患者に比して体外循環量が相対的に大きい場合や、ヘマトクリット値をベースラインより高くしたい場合には考慮されるべきである。血液プライミングはヘマトクリット値を正常もしくは高く保つためや凝固因子のレベルを維持するための方法としては、必ずしも信頼できるものではない。貧血や輸液過剰、輸液安全域の狭い患者のヘマトクリット値を管理するには赤血球が必要であり、プライミング選択の構成要素になる。水分出納が 100% に維持されるようにプログラミングしても、終了時にリンスバックして返血を行えば、患者体液のバランスは終了時に 195 cc 増加するだろう。患者の体液を増加させたり、赤血球を戻したりする必要がなければ、終了時にすべてを返血すべきではない。全容量を測り、最終回路内容量を引いたものが記録される。

FFP やアルブミン製剤をプライミングや置換液として使用するかどうかは、患児の免疫や蛋白質濃度、呼吸や心血管系の状態によって臨床的に判断される。晶質液（生理食塩水）や膠質液（アルブミンや FFP）は単独で、または組み合わせて使用される。非自己蛋白質を使用することにより、輸液と生理学的な合併症のリスクは増加するが、不安定な患児では FFP とアルブミン製剤の組み合わせは有用である。FFP は凝固因子が不足してい

れば置換液としても使用できるが、投与するには免疫学的適合性が必要であり、非自己蛋白質へ曝露されることのリスクが増す。アルブミンは FFP と比較して免疫反応は小さく、連続投与している間は膠質浸透圧を下げない。晶質液単独でのアフエレシスはより大きな患児で、繰り返し施行する必要がある場合とすべきである。繰り返し施行中の患児では、アルブミン、膠質浸透圧、IgG を最低限測定すべきである。

抗凝固

抗凝固薬はアフエレシス中に、体外循環回路内で血液が凝固するのを防ぐのに必要である。遠心分離法のアフエレシスで最も一般的な抗凝固薬は緩衝クエン酸デキストロース（buffered acid-citrate-dextrose）、すなわち Anticoagulant Citrate Dextrose Solution（ACD）液である。未分画ヘパリンは膜型血漿分離法での抗凝固薬として最も一般的である。抗凝固薬は患者血液が体外循環回路に入るときに注入され、その大部分はアフエレシスの過程で除去されるため、全身への抗凝固薬の作用は少なくなる。

クエン酸の半減期は 30 分で、速やかに肝臓で代謝される。クエン酸（クエン酸三ナトリウム）は循環血中のフリーのカルシウムイオンをキレートすることで抗凝固作用を発揮する。そのため、体外循環血中のカルシウムイオン濃度は低下する。カルシウムはテナーゼ（Factor Xase）やプロトロンビナーゼ複合体を形成するのに必要な補助因子として働く。第 X 因子や第 IXa 因子のガンマカルボキシ残基末端を介して、血小板表面に発現しているリン脂質に複合体を結合させる働きがある。蛋白質結合していないカルシウム、すなわち正常カルシウムイオン濃度は 1.1~1.4 mmol/L である。クエン酸は肝臓での代謝が落ちた場合や過剰投与した場合に代謝性アシドーシスの原因となる。

ヘパリンは膜型血漿分離法に最もよく使用されるが、遠心分離法のアフエレシスでも使用される。ヘパリンは主にアンチトロンビン III を活性化し、プロトロンビンからトロンビンの産生を抑制することで抗凝固作用を発揮する。ヘパリンはまたア

ンチトロンビン依存性の機構により第 Xa 因子も阻害する。ヘパリン使用時は活性化凝固時間 (ACT) や部分トロンボプラスチン時間 (PTT) をモニタリングする。iSTAT[®] を使用して ACT を 160~180 秒に維持するのが適正である。アフエレスシスによりほとんどの蛋白質結合とフリーのヘパリンは除去される。当施設では ECMO 非使用時には ACD を使用する。

血漿交換療法を反復することにより血小板減少や循環血中の血小板機能が低下する可能性がある。血漿交換の回数が増えたり、交換血漿量が増えたりした場合には血小板数や PT, PTT, マグネシウム, カルシウムイオン, フィブリノゲン, アンチトロンビン III, ヘパリン濃度をきちんと測定することが重要である。抗凝固薬による副作用には注意しなければならない。アフエレスシス中の患者は時に非常に重篤で、出血のリスクは高い。出血のリスクと体外循環回路での血液凝固とを常に秤にかけなければならない。ECMO 患者では抗凝固薬が全身投与されており、血漿交換中に抗凝固薬を追加する必要はない。しかし、出血リスクの増加が潜在しているため注意深いモニタリングが必要である。

プラズマフェレスシスの適応

表 25.3 を参照のこと。

ECMO 患者のアフェレスシス

ECMO 中の患者にとって、TPE は ECMO 資格者か ECMO スペシャリストの直接監視のもと、ICU 内で施行される。資格のある ECMO 専門医の直接指導も必要となる。患者体重や性別、身長、ヘマトクリット値や施行に必要な情報を機械のソフトに入力し、ECMO 回路の隣りに TPE の機械を設置する。おのおのの治療ごとに特有の TPE 回路を遠心分離機にセットする。適切で、あらかじめ決められた液体を TPE に接続すると、ソフトのプログラムで設定どおりに自動的にプライミングされる。代替として、市販の CRRT 装置に膜型血

漿分離器を組み込んで使用することもある。置換液、抗凝固薬、プライミング溶液は患者の大きさや原疾患によって決められる。新生児や 20 kg 未満の小児では血液プライミングが必要である。体循環へのアクセスは ECMO 回路から直接脱血するが、これにより ECMO の血流が妨げられたり変化したりすることはない。一般的な接続方法としては静脈アクセスをブラダーク前/静脈/ポンプ前側の ECMO 回路ピッグテール部分と接続し、動脈側の返血ラインを静脈アクセスの後ろでブラダーク/ポンプの前のピッグテール部分と接続するものがある。これは CRRT (持続血液浄化療法) と ECMO の接続に似ているが、これが正しいという接続方法はない。TPE 回路が ECMO に接続されると、血液は拍動ポンプを介して機械に入っていく。追加の抗凝固薬は自動で計算され、脱血された血液に注入される。ECMO に対するヘパリンによる全身の抗凝固で十分であるとして、追加の抗凝固薬を投与しない施設もある。完全にヘパリン化された ECMO 回路を使用すれば抗凝固薬の追加の必要はないかもしれない。一方でヘパリン結合やその他の抗凝固薬でコーティングされた ECMO 回路でも、TPE 回路の影響で抗凝固薬が必要になるかもしれない。追加の、または代替の抗凝固薬が必要かどうかは個々の患者や治療に応じて評価すべきである。

アフエレスシスは臨床的に血液成分を分離する必要がある急性病態に適応がある。いったん開始すると、並列のアフェレスシス回路は ECMO 回路の血流には影響しない。治療が安定すると ECMO の血流は変化ないままである。最初の ECMO 回路のコンプライアンスや容量はアフエレスシス開始時に一時的に変化する。ECMO の脱血流量が少ないかぎりぎりだと、静脈圧アラームが鳴り脱血不良であることを教えてくれる。ポンプのサーボ制御により突然 ECMO 血流が減ることもある。この場合、アフエレスシス開始時に輸液をボラスで追加投与する必要がある。アフエレスシス回路のプライミングボリュームは 195 mL で、その分希釈されるため、小さな乳児では治療薬剤の血中濃度にも影響するかもしれない。機器製造メーカーか

表 25.3 プラズマフェレシスの適応
〔米国アフェレシス学会 (ASFA) による〕

Disease	ASFA Category
• ABO Incompatible Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation	II
• ABO Incompatible Solid Organ Transplantation	II (kidney, heart [infants]) III (liver)
• Acute Disseminated Encephalomyelitis	III
• Acute Liver Failure	III
• Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (Guillain-Barre Syndrome)	I
• ANCA-Associated Rapidly Progressive Glomerulonephritis (Wegener's Granulomatosis)	II
• Anti-Glomerular Basement Membrane Disease (Goodpasture's Syndrome)	I
• Autoimmune Hemolytic Anemia (Warm Autoimmune Hemolytic Anemia; Cold Agglutinin Disease)	III WAIHA III CAD
• Catastrophic Antiphospholipid Syndrome	III
• Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy	I
• Cryoglobulinemia	I
• Focal Segmental Glomerulosclerosis	III (primary) II (recurrent)
• Heart Transplant Rejection	III
• Hemolytic Uremic Syndrome; Thrombotic Microangiopathy; and Transplant Associated Microangiopathy	III (aHUS, TMA, TAM)
• Hyperleukocytosis	IV (Pediatric, diarrheal) I (Leukostasis)
• Hypertriglyceridemic Pancreatitis	III
• Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	IV
• Malaria	II (severe)
• Multiple Sclerosis	II (Acute CNS inflammatory demyelinating disease)
• Myasthenia Gravis	I
• Overdose and Poisoning	II (mushroom poisoning) III (other compounds)
• Paraneoplastic Neurologic Syndromes	III
• Sepsis	III
• Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	I

らのアフェレシスプロトコールやソフトウェアは、アフェレシス治療を継続的に施行するために従うべきである。特殊な状況ではそれぞれに応じた機器のプログラミングを手動で行うか、特殊なパラメータのデフォルトを無視する必要があるかもしれない。それぞれの特殊な場合について述べるのは、この章の範囲を越えている。もしこういう状況が起きれば、治療開始前に製造メーカーや経験豊富な施設から追加情報を得るのがよいだろう。

施行者の責務

- アフェレシスや ECMO スペシャリスト、専門医、家族らと手順を確認する。
- 適応、手順、リスクを家族に説明するのを補助する。
- 患者の身長、体重、ヘマトクリット値、適応疾患を記録する。
- ベースラインの検査の提出：CBC, iCa (イオ

- ン化カルシウム), 電解質 (医師に結果報告)
- 特殊な手法のための検査 (医師に結果報告)
- TSM (赤血球交換)
- 末梢血幹細胞採取のため CD34⁺, 疾病マーカー, HIV (要同意書) の検査
- 特殊マーカーや HIV 検査 (要同意書)
- 抗炎症パネル
- 複数回実施のためのその他の検査 (医師に結果報告)
- Mg, PO₄, iCa
- PT/PTT
- FDP, フィブリノゲン
- IgG
- 緊急時の置換液の準備 (赤血球, アルブミン, FFP, 生理食塩水)
- アフェレシスラインの脱血側を, ECMO 回路の静脈側の患者寄り (ブラダー前) のピグテール部分に接続 (清潔操作で空気を入れてはいけない)
- アフェレシスラインの返血ラインを脱血ラインより下流の静脈側のどこかのピグテール部分に接続 (清潔操作で空気を入れてはいけない)
- 工程の半分が経過, または低カルシウム血症の症状が出た場合には iCa を検査 (医師に結果報告)
- ACT 測定: ケエン酸を使用する場合, ヘパリンの調整が必要かもしれない。
- 患者急変時はすぐにアフェレシスを中止し, STAT (緊急コール) のうえ, ECLS プロトコルに従う。
- 工程が完了したらアフェレシス回路を取り外し (清潔操作で), ピグテールを生理食塩水 1cc でフラッシュしてキャップしておく
- 施行後検査: iCa, Ma, 電解質, PT/PTT (医師に結果報告)
- 抗炎症パネル

アフェレシス治療における特有の体液変化

除去や希釈, 非自己の血漿成分を体内へ戻すといった操作により, 治療後 1~3 時間ですべての主

な免疫複合体が上昇するという免疫反応が引き起こされる。最初の 2 回の治療で, C3a, C4a, C5a を含む補体の速やかな上昇や, 顆粒球やマクロファージ数の上昇がみられる。リンパ球は 3 回目に増加, ヘルパー T/サプレッサー T 細胞比は 4 回目で上昇する。TPE 時の積極的な IgG の併用は移植前患者や, 血液型不適合移植や拒絶反応に対して広く行われていると報告されている⁵⁶。すべての拡大治療において, 循環血液中の正常免疫調整物質の濃度低下の進行を考慮しなければならない。置換液としてアルブミンのみを使用して反復施行した際には免疫グロブリンが著明に低下する場合があるため, 特に注意すべきである。循環血液中の炎症性サイトカインはさまざまな臨床病態において罹患率や死亡率に関与することが広く認識されている。これは敗血症において主要な病態生理学的状態であり, プラズマフェレシスを適用することで予後を改善したり体液の不均等を是正したりすることが, 特定の患者群で示されている^{9, 56-63}。アフェレシスはまた, 末梢血幹細胞や末梢血幹細胞前駆細胞 (PBSC) ドナーとして血管外にある CD34⁺ 細胞を動員し, 結果的にアフェレシス前の末梢血幹細胞数から予想される数の 2 倍以上の CD34⁺ 細胞を回収できる⁶⁴。このことは急性期炎症反応において, なんらかの役割を担っているといえる。

アフェレシス患者のケア

TPE の施行は通常 1~3 時間かかる。1 日 1 回あるいは隔日で 3~14 日間にわたって施行する場合もある。治療回数は患者の治療に対する反応による。通常, 最初の 2 回の治療終了後に判断される。早期に治療に反応する患者では 24 時間以内に検査値や臨床状態が改善する。ゆっくり反応する患者には反復治療が必要で, 1~2 日空けて 4~7 回施行する治療を繰り返す。この施行法は内因性の正常な補因子の喪失を最小限にできる。多くの補因子は置換液に FFP を使用することで補充され, 拡大治療でも行うべきである。特定の補因子は測定の必要があり, 必要に応じて補充する。多くの施設では, ルーチンで IgG レベルを測定し, 結果

に応じて補充している。炎症性メディエーターや凝固因子、蛋白質、免疫グロブリンを詳細にモニタリングすることで、補因子の改善や喪失を追跡できる。

交換する血漿容量を計算することは重要である。1 血漿量の交換で、63%の循環血漿または毒素が置換される。2 血漿量では 86%が除去される。一般に 1 血漿量の血漿交換が施行されるが、安全に施行可能であり、1~2 日後にもう一度繰り返すことで治療が奏効する。TPE は適応があれば連日あるいは隔日で施行可能である。敗血症に対する典型例では 4~10 回の治療が行われる。多くの施設では支持するデータがないにもかかわらず、14 回まで増やして施行していることもある。未発表データであるが、Miami Children's Hospital (マイアミこども病院) では、治療に早期に反応する症例では 5~7 回施行している。緩徐に反応する症例では 2 日間の空き日を設けて追加治療を行うようにしている。そうすることで、すべての血漿成分や蛋白質結合物質が除去しやすくなり、再構成する時間がとれる。最初の TPE の計算では 1 または 1.5 血漿量の交換が推奨される。多くの施設では 1 血漿量の交換を連続して施行するが、当施設ではより重症患者に対しては 1.5 血漿量の TPE を施行する。計算上の血漿量には、患者の血漿量と体外循環中の ECMO 回路の血漿量を含めることに注意しなければならない。

鎮静

アフレスシを受ける患者のケアは、患者の年齢や原疾患の状態、協力的かどうかにかかっている。アフレスシ施行のために鎮静が必要となることは稀である。われわれの経験では、患者の協力が得られれば、アフレスシ施行者はカテーテルや機器の操作だけでなく、治療工程により集中することができる。

非協力的な患者に対しては稀に鎮静が必要であり、そうすることで容易に施行できるだけでなく、何より予定したアフレスシを完了できるようにする。当施設では PICU で鎮静が必要になった場合は塩酸デクスメトミジンのような鎮静薬をし

ばしば使用している。

ECMO 患者は慣習的に鎮静されており、それによって施行者はアフレスシの工程により集中できる。

患者はカテーテルの留置以外に、アフレスシ施行中に痛みを感じることはめったにない。

精神的ケア

アフレスシ治療は、施行前に家族や本人に目的や利点を十分説明することで良好に受け入れられる。施行者はアフレスシについて説明する前に、患者の教育的、文化的、宗教的な背景を理解するよう努めるべきである。施行前だけでなく施行中も、家族に（そして患者にも）治療過程を説明することは必須である。当施設ではオーダー医師が過程を詳細に説明し、アフレスシ用カテーテルを留置し機器を患者に接続する前に、書面での同意を得るようにしている。

さらに、教育的な配布資料や、定量的アンケート調査、ポスター、児童生活の専門家などは、患者・家族がアフレスシを安心して受けられる助けになる。

循環・呼吸

体外循環回路への接続と体液シフトによって、前負荷の突然の減少と末梢血管抵抗の急激な変化を生じ、右室コンプライアンスの変化が起きる。体外循環の開始時は、末梢血管抵抗の変化だけでなく、両心室の変弛緩・変力状態に注意しなければならない。前負荷に余裕がなく、依存している状態の人工呼吸中の ECMO 患者では、肺動脈血流と左室圧の低下がみられることがある。体格の大きい患者では一般に血流量調整と蛋白質を含む輸液負荷への反応が良好で、強心薬による補助が必要となることは稀である。影響を受けやすい患者では、置換液の加温が低体温や顔色不良といった合併症の予防に役立つ。肺コンプライアンスの一次的变化やガス交換における変化のエビデンスはないが、異物表面に曝露されることによる末梢血管抵抗の急激な変化は起こりえる。そして通常は、輸液負荷に反応する。治療後に循環血中のメデイ

エーターが減少すると左室機能が改善することがあるが、これはグラム陰性菌による敗血症でよくみられる⁶⁵。

代謝

抗凝固薬としてクエン酸を使用する場合、最もよく遭遇する電解質異常と合併症はカルシウムイオンの異常に起因するものである。低カルシウム血症は、重度の肝機能障害のある患者で、FFP 投与を受けていたり、血液量に対して多くのクエン酸を投与されている場合によくみられる^{45, 60}。小児ではクエン酸中毒の結果として、低カルシウム血症の合併がみられる。繰り返しアフレスシス治療が必要な場合、血漿蛋白質、特に凝固因子や免疫因子の喪失が起こる。低カルシウム血症の予防法と対処法としてカルシウム補充（グルコン酸カルシウムまたは塩化カルシウム）が行われる。pH、BE と代謝性アシドーシスのモニタリングを施行すべきである。

血液

回路がねじれたり折れ曲がっていると、高血流量では溶血の原因となる。重大な溶血は DIC（播種性血管内凝固）を引き起こしたり、輸血反応に似た症状を呈したりする。溶血は、血漿の色を見ることがや血漿ヘモグロビン値を測定することで察知できる。ヘモグロビン値やヘマトクリット値、血小板数、PT/PTT やフィブリノゲン、FDP といった凝固因子を測定することが血液学的状態の評価に必須である。ACT もまた変化するかもしれない。循環血中の免疫グロブリンや凝固因子の減少は、FFP や IVIG、濃縮フィブリノゲン、クリオプレシピテートなどを投与することで対処できる。

合併症

マイアミ子ども病院におけるアフレスシスプログラムは 1994 年に始まり、340 人以上の患者に対して約 1,200 回の治療を行ってきた²⁹。介入が必要な臨床上の問題の発生率は 37% で、死亡は 1 人

であった。血圧低下は 5.6%、血圧上昇は 3.5% でみられ、低カルシウム血症は 9% であった。介入不要なイベント（嘔気、嘔吐、脈拍上昇、チクチク感）の発生率は 6.2% であった。ほかには、カテーテル刺入部の血腫や血気胸、後腹膜血腫、感染、血栓、空気塞栓を含む血管アクセスの合併症がみられた。

凝固障害は一般的に 2 つの側面からなる。1 つ目は TPE 中に凝固因子が除去されて減少することによるものである。アルブミンや凝固因子を含まない輸液による置換では患者の血漿濃度が希釈されるという事実があり、これにより凝固障害はさらに悪化する。凝固因子の回復は早いものだと治療後 4 時間で上昇するが、血中の補因子の上昇は遅く、単回の交換後 24 時間要するという特徴がある。短期間で何度も治療を行う場合（1 週間に 3 回以上）、凝固因子の喪失はより顕著で、自然に回復するには数日が必要である。置換液として FFP を使用する場合、医原性の凝固因子低下は最小限にできる。血液製剤を使用する場合は常にリスクがあることを考慮しなければならない。FFP を使用するうえでもう 1 つ注意すべきは、ヘパリンの効果を保つためにアンチトロンビン III 濃度を維持することである。

置換液として同種輸血が必要ならば、輸血反応は明確なリスクである。ABO 不適合輸血（血液バンクや病院の規定に従わない場合）や大量輸血は輸血反応の要因である。予防には白血球除去製剤の使用や、感受性の高い患者には前投薬を行うことが含まれる。繰り返しの治療や輸血を受ける患者には、治療前に抗ヒスタミン薬を投与するとよいかもしれない。輸血反応が起きた場合は治療を中止し、輸血反応プロトコールに従い対処する。晶質液や浸透圧性利尿薬を投与して循環を維持する。溶血がないか尿を調べる⁴⁶。血漿の廃棄、希釈やフィルターが目詰まりにより血小板が失われ、血小板減少症となることもある。膜型血漿分離法に比べ、遠心分離法ではより多くの血小板が失われる。Wood と Jacobs は、体外循環や溶血による影響がなくても、プラズマフェレスシス治療後にヘマトクリット値が 10% 下がることを示した⁵³。

表 25.4 プラズマフェレシスにより影響を受ける薬物

Drug	Agent	Theoretical Effect on Plasma Drug Concentration after Plasmapheresis
Immunosuppressants	Corticosteroids	None/minimal Change
	Cyclosporine	None/minimal Change
	Tacrolimus	None/minimal Change
	Basiliximab	None/minimal Change
Chemotherapeutic Agents	Cisplatin	Decrease in levels
	Vincristine	Decrease in levels
Cardiovascular Agents	Digoxin	None/minimal Change
	Calcium Channel Blockers	Decrease in levels
Homeostatic Agents	Aspirin	Decrease in levels
Anti-viral	Acyclovir	Minimal change
Antibiotics	Ampicillin	Decrease in levels
	Ceftioxone	Decrease in levels
	Chloramphenicol	Decrease in levels
	Gentamicin	Decrease in levels
	Vancomycin	Decrease in levels
Antiepileptics	Phenytoin	Decrease in levels
Miscellaneous Agents	Acetaminophen	Decrease in levels
	Diclofenac	Decrease in levels
	Quinine	Minimal change
	Propoxyphene	Decrease in levels
	Theophylline	Decrease in levels
	Thyroxine	Decrease in levels
	Amitriptyline	Decrease in levels

もう 1 つの合併症は低体温によるものである。低体温になる要因には、回路の曝露、冷たい置換液の使用、患者の体格の大きさなどがある。循環血液が急激に体外循環に取られると寒気やシバリングの原因となる。流入速度を落とすことで低体温を改善できる可能性がある。加温回路で置換液を温めてから投与する方法もよい。

プラズマフェレシスで除去される薬物

多くの薬物がプラズマフェレシスの影響を受ける (表 25.4)。特に、血漿分画にとどまる薬物や血漿中に含まれる特定の抗体は血漿交換で影響を受ける。たとえば、コリンエステラーゼに対する自己抗体は血漿交換で除去されるため、コリンエステラーゼ阻害薬に影響を与える。施行者は患者の薬歴を十分に評価するとともに、血漿交換開始前に調節 (必要ならば薬剤師にコンサルトしたう

えで) することが求められる。この能力のおかげで、血漿交換は大量服薬に対する治療法としても用いられる。

分布容積 (Vd) の小さな薬剤や蛋白質結合率の高い薬剤は、アフエレシス後に除去されたり、血中濃度が低下しやすい。(表 25.4) は約 40 年間の報告の要約であり、そのほとんどは大量服薬での血漿交換の症例報告である。可能であれば、施行者は血漿交換後の薬剤濃度を測定し、治療濃度を確実にするためアフエレシス後に、その薬剤を投与すべきである。

文献

1. Szczeplorkowski ZM et al, Guidelines for the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence based from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis, J. Clin Apher: Jun; 22(3): 106-75, 2007.
2. Madore F. Plasmapheresis: technical aspects and in-

- dications. *Crit Care Clin.* 2002; 8:375-392.
3. McMaster P., Shann F; The use of Extracorporeal Techniques to remove humoral factors in sepsis, *Pediatr Crit Care med.* 2003; 30,4(1):2-7.
 4. Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL, Therapeutic apheresis: A summary of current indication categories endorsed by the AARB and the American Society of Apheresis. *Transfusion* 43:820,2003.
 5. Clark WF, Rock GA, Buskard N, et al. Therapeutic plasma exchange: An update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Int Med.* 1999; 131:453-462.
 6. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transp.* 2003; 18 Suppl 5:56-58.
 7. Adams WS, Bland WH, Bassetts H. A method of human Plasmapheresis. *Proc Soc exp Biol Med* 1952; 20:371-7.
 8. Ni Maoshiing, *The Yellow Emperor's Classic of Medicine*, Shambhala Publications, Inc. 1995.
 9. Grammaticos PC, Diamantis A., Useful known and inknown views of the father of modern medicine, Hippocrates and his teacher Democritus, *Hell J Nucl Med, Jan-Apr*; 11(1): 2-4, 2008.
 10. Jones WHS, *Hippocrates Collected Works I*, Cambridge Harvard University Press, 1968
 11. Kambic HE, Nose Y. Historical perspective on plasmapheresis. *Therapeutic Apheresis*, 1997. 1:83-108.
 12. Shigehisa K, *Interpreting the History of Bloodletting*, *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 50 pg. 11-46, 1995.
 13. Custis, George Washington Parke, *Recollections of Washington (1860)*; "The Death of George Washington, 1799".
 14. Vadakan MD, Vibul V, "A Physicians Looks At The Death of Washington", *Early American Review*, *Early American Archiving*.
 15. Abel J. "Plasma Removal with return of corpuscles" in, *Introduction to the article on Plasmapheresis*, *J. Pharmacol Exp*, 5:625-641, 1941.
 16. Co Tui, Bartter FC, Wright AM, Holt RD, Red Cell reinfusion and the frequency of donations, *JAMA* 124:331, 1944
 17. Kambic HE, Nose Y. Historical perspective on plasmapheresis. *Therapeutic Apheresis*, 1997. 1:83-108.
 18. Pool JG, Cryoprecipitated Factor VIII concentration, *Bibliotheca Haematologica*, 34:23, 1970.
 19. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB, Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome, *Lancet ii*; 711-5, 1976.
 20. Pinching AJ, Peters DK, Newsom, Davies J, Remission of myasthenia gravis following plasma exchange, *Lancet ii*; 1373-6, 1976
 21. Brecher ME, Plasma Exchange: why we do what we do, *J Clin Apher*, 2002:17:204-211
 22. Madore F. Plasmapheresis: technical aspects and indications. *Crit Care Clin.* 2002; 8:375-392.
 23. Pisani E. Regulatory framework for plasmapheresis in the European Union: industry's viewpoint. *Hematology & Cell Therapy*, 1996, 38 Suppl 1:S35-38.
 24. Rock G, Tittley P, McCombie N: Plasma collection using an automated membrane device, *Transfusion* 26:269, 1986.
 25. Pisani E. Regulatory framework for plasmapheresis in the European Union: industry's viewpoint. *Hematology & Cell Therapy*, 1996, 38 Suppl 1:S35-38.
 26. Linenberger ML, Price TH. Use of cellular and plasma apheresis in the critically-ill patient: Part 1: technical and physiological considerations. *J Int Care Med.* 2005; 20:18-27.
 27. DePalo T, Giordano M, Bellantuono, et al. Therapeutic apheresis in children, *Int J Artif Org.* 2000; 23:834-839.
 28. Lindberger ML, Price , Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: Part I: Technical and Physiologic Considerations, *J Intensive Care Med*: 20, 18, 2005.
 29. Sussmane J, Fifteen Years of Plasmapheresis Experience at Miami Children's Hospital, *Int pediatrics*, Vol 24., No.3, 116-119, 2009.
 30. Kellum JA, Venkataraman R. Blood purification in sepsis: an idea whose time has come. *Crit Care Med.* 2002; 30:1387-1388.
 31. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al. E Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Int Care Med.* 2002; 28:1434-1439
 32. Stegmayr B. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif.* 1996; 14:94101.
 33. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al. E Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Int Care Med.* 2002; 28:1434-1439.
 34. Rock G, Buskard NA. Therapeutic plasmapheresis. *Curr Opin Hematol.* 1996; 3:504-510/
 35. Ronco C., Tetta C, Mariano F. et. al., Interpreting the mechanism of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis, *Artif Organs* 27:792-801, 2003.
 36. Watson RS, Caricillo JA, Scope and epidemiology of pediatric sepsis, *Pediatr Crit care Med* 6:S3-S5, 2005.
 37. Malchesky PS, Sueoka A, Matsubara S. et al. Membrane plasma separation. 1983. *Therapeutic Apheresis.* 2000; 4:47-53.
 38. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et.al, Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999; 18:701-706.
 39. Gardlund B, Sjolun J, Nilsson A, et al. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Inf Dis.* 1995; 172:296-301.
 40. McMaster P, Shann F. The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Ped Crit Care Med.* 2003; 4:2-7.
 41. Weinstein R, Basic principles of therapeutic blood exchange, *Apheresis : Principles and Practice*, 2nd Edition, Bethesda, Md., American Association of Blood Banks, 295-320, 2003.
 42. Kaplan A, Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008, *Am J of Kidney Disease*, Vol.52, Issue 6, 360, 2008.

43. Reverberi R, Riverberi L., Removal kinetics of therapeutic apheresis, *Blood Trans.* July; 5(3):164-174. 2007.
44. Nguyen TC, Stegmayr B, Busund R, et al. Plasma therapies in thrombotic syndromes. *Int J Artif Organs.* 2005; 28:459-465.
45. Baldini GM, Silvestri MG. Quality assurance in hemapheresis: quality of fresh frozen plasma. *Int J Artif Organs.* 1993; 16 Suppl 5:226-228.
46. Strauss RG. Apheresis donor safety-changes in humoral and cellular immunity. *J Clin Apheresis.* 1984; 2:68-80.
47. Kliman A, Carbone PP, Gaydos LA, et al. Effects of intensive plasmapheresis on normal blood donors. *Blood.* 1964; 23:647-656.
48. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenia purpura. *NEJM.* 1991; 325:393-397.
49. Madore F. Plasmapheresis. Technical aspects and indications. *Crit Care Clinics.* 2002; 18:375-392.
50. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood exchange, *Apheresis : Principles and Practice*, 2nd Edition, Bethesda, Md., American Association of Blood Banks, 295-320, 2003.
51. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC. Complications of double-filtration plasmapheresis. *Transfusion.* 2004; 44:1621-1625.
52. Unger JK, Haltern C, Dohmen B, et al. Maximal flow rates and sieving coefficients in different plasmafilters: effects of increased membrane surfaces and effective length under standardized in vitro conditions. *J Clin Apheresis.* 2002; 17:190-198.
53. Wood L., Bond R., Jacobs P. Comparison of Filtration to continuous flow centrifugation for plasma exchange. *J Clin Apheresis* 2:155-162 1984.
54. Burgstaler EA, Current Instrumentation for apheresis. McLeod BC et al, *Apheresis Principles and Practice*. 2nd Edition Bethesda Md: American Association of Blood Banks; 95-130, 2003.
55. Motohashi K, Yamane S. The effect of apheresis on adhesion molecules. *Therapeutic Apheresis & Dialysis: Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* 2003; 7:425-430.
56. Gardlund B, Sjolín J, Nilsson A, et al. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Inf Dis.* 1995; 172:296-301.
57. Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, et al. Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transp.* 2004; 4:561-568.
58. Abraham KA, Brown C, Conlon PJ, et al. Plasmapheresis as rescue therapy in accelerated acute humoral rejection. *J Clin Apheresis.* 2003; 18:103-110.
59. Debray D, Furlan V, Baudouin V, et al. Therapy for acute rejection in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Drugs.* 2003; 5:81-93.
60. Berlot G, Tomasini A, Silvestri L, et al. Plasmapheresis in the critically-ill patient. *Kidney International - Supplement.* 1998; 66:S178-181.
61. Gorlin JB. Therapeutic plasma exchange and cytapheresis in pediatric patients. *Transfus Sci.* 1999; 21:21-39.
62. Urbaniak SJ. Therapeutic plasma and cellular apheresis. *Clinics in Haematology.* 1984; 13:217-251.
63. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apheresis.* 2000; 15:28-52.
64. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, et al. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol.* 1986; 14:192-196.
65. Pahl E, Crawford SE, Cohn RA, et al. Reversal of severe late left ventricular failure after pediatric heart transplantation and possible role of Plasmapheresis. *Am J Cardiol.* 2000; 85:735-739.

26

携帯型人工肺

William R. Lynch MD

はじめに

呼吸補助のための慢性的な植え込み型デバイスの概念は、想像に難くない。デバイスには、ほとんどすべての酸素 (O_2) と二酸化炭素 (CO_2) のガス交換に十分な高血流量が連続的に灌流される。設計上の留意点として、血管アクセス、血栓形成性、耐久性、ガス供給、感染と患者可動性などが挙げられる。この技術の対象は、急性または慢性呼吸不全の患者である。呼吸補助デバイスとして、膜でのガス交換を応用する概念は、過去 50 年の間に文献を通じて提唱された。実験室での成功に続いて、大動物モデルで長期間の部分的なあるいは完全な補助が実証された。そして現在、体外式肺補助の臨床応用は現実となった。なぜ、今なのだろうか。

過去 30 年の間に、一時的な体外循環装置と肺移植は臨床的な成功を取めた。体外膜型肺 (ECMO) は、長期間にわたるサポートを現実とする信頼性の高い技術となった。ECMO の適用は、この技術が導入される以前はほとんど生存の可能性がなかった呼吸不全患者の補助を可能とする。ECMO によって、呼吸障害から回復するための時間を稼ぐことができる。初期には、成人に対する ECMO の実用的な適用期間は、わずか 30 日であった。しかし、カニューレ設計、ポンプ、膜構造などの技術革新によって、より長期間 ECMO サポートを実施できるようになった。そうはいつても、関連する合併によって、信頼性が高く安全な ECMO の施行が妨げられている。肺移植もまた、手術手技と免疫抑制薬の進歩によって臨床的に現実となった。この治療は、末期の不可逆性呼吸不全の患者の命を永らえることができる。しかし、肺移植は

臓器提供によって制限され、多くの患者が適切な臓器を待ちながら死亡している。ECMO 技術を単純化し、治療期間を延長するデバイスが、不可逆性呼吸不全で死亡している患者に移植への橋渡しを提供することができる。

植え込み型人工肺は、この役割を果たすことができる。デバイスは、コンパクトで、ガス交換が十分で、耐久性が必要であろう。携帯型人工肺は、人工心臓や左心補助装置のように、近い将来に永続的な代替臓器にはなりそうにない。このようなデバイスは、1~6 か月間であれば信頼できる性能で、長期にわたる可逆性急性呼吸不全を補助し、不可逆性呼吸不全を移植までのブリッジとして補助することができるかもしれない。携帯型人工肺の設計、開発、試験のための準備は整った。

人工肺開発の歴史

人工肺の開発を可能にする技術的進歩は、興味深いレビューを提示する。最も重要なのは、ガス交換装置の科学と工学である。CPB, ECMO, そして ECMO のデバイスの開発は、第 1 章および第 8 章で述べられている。

人工肺のデザインと仕様

ガス交換装置とその膜は心臓手術のために設計されてきた。現在一部の人工肺は ECMO の長期補助のために使用されている。これらデバイスは、短期間の使用と大量のヘパリン使用を前提としている。人工肺の多くは血流に対する非常に高い抵抗と滞留する領域を有し、また血液の混合に関してはほとんど注意を払っていない。数時間で膜のガス側に発生する結露に関しても同様である。心

IV

ECMOの他の使用法

臓手術のために設計された現存するガス交換装置のこのような特徴は、植え込み型装置として使用するうえで不適切なものにしている。過去10年間の膜技術の進歩は、臨床に近い本当の意味での“人工肺”の概念をもたらし、この様子を変えつつある。膜技術におけるこれらの進歩は、真の意味で臨床使用可能な人工肺の進展に寄与している。

人工肺のデザイン

第1段階は人工肺の特性を定義することである。デバイスは高いガス交換率と同時に、血流に対して低い抵抗を有していなければならない。血栓形成の可能性を最小にするためには、膜の寿命を延ばすことと、滞留する領域が発生しないようにする必要があり、secondary flow（二次血流）と血液のミキシングの活用が、ガス交換効率を改善するとともに血栓形成を軽減する。これらの試みは、抗凝固薬の低減や不使用を考慮しながら行わなければならない。また、血漿および水分から膜のガス側を保護することも膜の寿命を延ばすのに必要な設計上の課題である。これらのおおの目標が達成されれば、効率が向上し、サイズが小さくなり、耐久性が向上する。人工肺を設計するうえでの現実的なデザイン戦略として、以下の4項目が挙げられる。

1. ガス交換装置を血管内に留置する。この血管内ガス交換装置は IVOX と呼ばれている。
2. 動静脈シャントによりガス交換装置を灌流する。これは部分的な補助であり、CO₂ を除去可能であるが、O₂ 供給には限界がある。
3. 全肺を灌流可能な十分な機能を保持した右室からの血液で、ガス交換装置を灌流する。
4. 体外式ポンプを使用しガス交換装置を灌流する。この方法は完全に肺機能を補助することが可能である。

血管内留置型ガス交換装置

血管内留置型ガス交換装置 (IVOX) は、大静脈内に挿入された中空糸の束であり、JD. Mortenson によって最初に実証された。この中空糸束は外科的に挿入する必要がある。中空糸は患者自身

の血管内にあるため体外循環は必要ない。O₂ は吸引の補助によって中空糸内を通過する。ガスの流入出路は経皮的に鼠径から大腿静脈を通り、大静脈に留置しているデバイスと接続されている。よって生体内にガス交換装置が留置されているため体外循環を必要としない。このデバイスの性能では完全な補助まではいかない。初期の動物実験では、一般的な成人の代謝需要量の約 25~30%にあたる 40 cc/min の O₂ と CO₂ の交換が示された^{1,2}。IVOX という概念の技術的進化は、ガス交換を改善するために血液のミキシングを促進させるという戦略を進めることになった。この概念は、肺不全の部分的な体外補助として現在も進行中である³。

動静脈シャント

動静脈の接続によって血液を短絡することは、人工透析のアクセスとして長い間使われている。動静脈シャントは、永続的な“ポンプのいらぬ”血流をつくる手段として動脈と静脈との圧力勾配を利用する。この動静脈シャントの明らかな欠点は、酸素化血が動脈循環から迂回することである。大きなシャントでは容易に心拍出量の 25%以上の血流の迂回を生じることができる。この高圧・高流量の血液を利用し、抵抗の低い膜型人工肺を通過させることにより体外でのガス交換が可能となる。このシステムの利点は、単純であるという点である。必要なものは一対 (2本) のカニューレと人工肺、そして抗凝固薬のみである。体外ポンプの必要がなく、一般的に熱交換器を使用せずに施行される。この方法には2つの重要な制限がある。血流量は単に心拍出量の一部であり、また動脈血はもともと O₂ 含有量が比較的高いため、付加できる O₂ の量は少ない。しかし、これらの特徴は CO₂ の除去に関しては問題とならない。実際、CO₂ クリアランスの高い膜性能により、体内で産生された CO₂ をほとんど除去することが可能である。

AVCO₂R とは動静脈を用いて体外で CO₂ を除去する方法の略語である。これは、新しい世代の低い圧力損失特性をもつ膜型人工肺 (Avecor,

Quadrox-D, Novalung) と比較的小径のカニューレ (動脈 12~14 Fr, 静脈 16~21 Fr) を使用することで, 容易に施行可能である。この体外循環は, COPD (慢性閉塞性呼吸器疾患) の急性増悪や喘息重積発作での高二酸化炭素血症においてきわめて有用である。しかしこの方法は, O₂ 付加はできても, 低酸素症の適切な補助とはならない。AVCO₂R は部分的呼吸補助とみなされており, しばしば PECLA (ポンプレス体外式人工肺) と呼ばれている⁴⁻⁷。

“ポンプを用いない” 傍体外式人工肺

完全な肺補助では, 代謝に必要な大量の O₂ を交換するために十分な血流量を必要とする。新生児ではおよそ 100 cc/kg/min, 成人では 60 cc/kg/min の血流量が必要とされる。O₂ 供給が十分な血流量であれば, CO₂ は除去される。現在では心拍出量に相当する血流量に対し低い圧力損失を有する膜型人工肺が存在する。一部の人工肺での圧力損失は, 血流量 3~4 L/min で 10~20 mmHg である。右室は, さまざまな状況においてこの圧力損失を許容できる。ある種の慢性肺疾患では, 経過とともに肺血管抵抗が徐々に増加していく。これによって右室が鍛えられ, 圧力損失が低い人工肺の抵抗増加を許容できるようになる。原発性肺高血圧症もこのような状態の一つである。右室を利用した補助法は, 数日間にわたり実用的であることがいくつかの研究により証明されている⁸⁻¹⁰。右室は, 膜型人工肺の“血管”抵抗に耐えなければならない。実験的検討では, 膜型人工肺を自己肺の肺血管系と直列に配置した場合, 血流量に対する抵抗の増加により右心不全を生じることが示唆されている。人工肺と自己の肺循環を並列に配置した場合, 右心系の総血管抵抗は低下する。この並列フロー経路 (自己肺と人工肺) によって右室の減圧が可能となる。これにより右室の機能が安定するどころか, 時には改善することができる。最近では, この技術は肺移植をサポートするために臨床的に使用されている¹¹⁻¹⁴。この“並列の”配置は動脈系 (一般的に左房) に酸素化された血液を供給する。左房への返血のため, 塞栓によって

臓器障害を生じる可能性がある, 特に重篤な脳卒中に留意しなければならない。

“ポンプを用いた” 傍体外式人工肺

体外式ポンプと人工肺を使用したシステムは, 完全な補助を可能とする一つの方法である。一般的な成人 ECMO は“ポンプを使用した”傍体外式人工肺による補助循環と考えることができる。しかし, 成人の ECMO は, 一般的に大腿カニューレションや臨床的な専門家を必要とするさまざまな技術の集約を必要とした。しかし, 新しいポンプと人工肺は, このような状況に変化を与えている。現在では ECMO 技術はより簡単で信頼できる方法となっている。さらに, 成人ではダブルルーメンカテーテルが使用可能になった。この双方向静脈カニューレは, 一般的に右内頸静脈内のみのシングルカニューレションを可能にする。これらの新しいカニューレは, 完全な補助のための十分な血流量を確保でき, 鼠径からのカニューレを必要としないため患者はベッドから離れることが可能である¹⁵⁻¹⁹。実験的検討では, ポンプ補助による循環が実用的なことを証明した。動物実験では, 血液ポンプと膜型人工肺を使用したシステムにより数日から数週間にわたって補助できた¹²。これらの研究は補助循環の概念を実証した一方で, 多くのポンプは左心補助ポンプ, 人工心肺ポンプ, また ECMO ポンプとして十分利用可能なものである²⁰。しかし, これらのポンプ技術は必要な血流量を発生させることには適切であるが, 特別に人工肺を考慮して設計されたものではない。

血管へのアクセスにはさまざまな選択があり, 意見は一致していない。多くの研究者が人工肺を構成する際の多様なアプローチを追求している。前述したように第 1 の選択は, 患者の肺循環に並列に配置する構成である。これを施行するために, 静脈血は肺動脈 (PA) から脱血し, 酸素化された血液を左房に返血する。第 2 の選択は, 静脈血を PA より脱血し, 動脈血化された血液を PA に送血する。この構成は, 肺循環と“直列な”配置になる。第 3 の選択は, 右房からの脱血と左房への送血である。最後の可能性は大静脈に挿入された

デュアルルーメンカニューレ経由での小型化された従来の ECMO システムである。これら各方法での血管へのアクセスには長所と短所がある。しかし、特定の患者へのこれら血管アクセスの適切な選択は、明らかに有効であろう。

携帯型人工肺の応用

急性呼吸不全

現在、機械的人工換気による治療で回復しないような急性呼吸不全に対する治療を行う機械的補助システムは、唯一 ECMO となっている。新生児に対してこの治療法を用いた場合、85%の割合で正常な肺機能へと回復している。肺の低形成症例を除けば、新生児の呼吸不全に対する ECMO 治療の成績は良好で、植え込み型人工肺の適応とはならない。しかしながら、年長の小児例や成人の重篤な急性呼吸不全に対する一時的な ECMO 治療では 50~70%の生存率しかない。生存できない症例の多くは通常、不可逆的進行性の肺線維症、もしくは多臓器不全で亡くなっている。ECMO で生存した症例は、一般に 1~4 週間の ECMO 補助を必要としている。これらの多くの生存患者は軽快退院するまでには数週間の入院が必要で、さらにケア施設での治療も必要である。この患者群への携帯型人工肺の適応は 2 つに分けられる。1 つ目は看護ケアおよび治療費用の負担を軽減し、集中治療室外での管理に移行する目的で、長期間の ECMO 治療が必要となる前に早期に携帯型人工肺を導入する場合である。2 つ目は進行性の肺線維症で肺機能の回復が見込めない患者に対する適応である。このような患者の場合、たいてい感染症に罹患し、他の臓器不全を合併している。これらの患者の病態悪化は急速なため、通常肺移植の適応とならないし、ただ死ぬのを待つのみである。このような急性患者への携帯型人工肺による治療は、急性期のサポートを行うとともに、他の臓器不全の回復の時間を稼ぎ、肺移植への適応の可能性を広げることができる。

肺移植直後のグラフト不全には選択肢がほとんど残されていない。急性呼吸不全や拒絶反応ある

いは細気管支炎など、急性の経過を辿る場合すぐには再移植の適応にはならない。一時的な携帯型人工肺によって移植肺の機能回復にかかる時間や 2 回目の移植までの時間を稼ぐことができる。このような状況で携帯型人工肺を適応することは移植肺の救済になり、また移植臓器が見つかるまでの間の患者サポートとして有用である。このような携帯型人工肺の適応は、腎移植患者のグラフト不全に対する透析療法と類似している。

慢性呼吸不全

携帯型人工肺適応の最有力候補は、肺気腫、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、肺移植後の慢性拒絶といった重症の慢性肺疾患患者である。現在、これらの疾患に対する治療は酸素療法やごく限られた肺移植のみである。呼吸不全が悪化した場合には人工呼吸器が必要となる。多くの施設では、これらを理由に患者を移植待ちリストから外し、最終的には人工呼吸器をつけた状態での死を選択することになる。このような患者に対する携帯型人工肺は人工呼吸器の装着を回避でき、移植への橋渡しをすることが可能となる。携帯型人工肺の治療中には、適当なドナーが現れるまでの間、栄養や運動耐要能の改善や感染症治療を行うことができる。そのほかにも、嚢胞性肺気腫に対する容量縮小手術や移植に対する拒絶反応への長期治療、嚢胞性線維症患者に対する感染肺の洗浄など、原疾患に対する治療を行うことが可能となる。

携帯型人工肺は、慢性呼吸不全患者に対しては肺全体のサポートでなく、むしろ部分的なサポートが有益であると思われる。本装置は植え込み型人工肺としても使用できるが、実際のところは体外傍携帯型として使用されている。おそらく、本装置では動静脈シャントによる灌流で十分な O₂ 供給と代謝によって産生される CO₂ の除去が可能であると思われる。ただし、十分な CO₂ の除去を行えないと呼吸仕事量を増大させ患者の状態を悪化させることとなる。CO₂ の除去を目的とした部分的サポートは、それ以上の治療が必要にならない程度に患者の状態を現状維持することに努める場合には、単純で有効な治療であると思われる。

Treatment Algorithm
2011

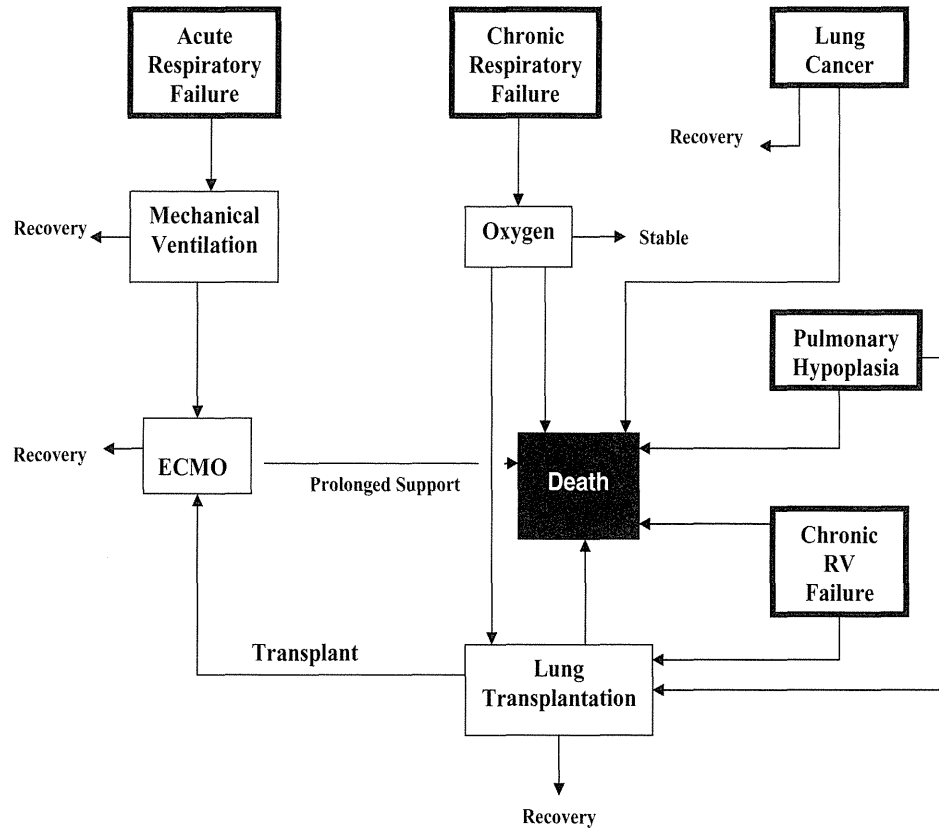


図 26.1 現在の治療戦略

慢性右心不全

内科的治療に反応しない肺高血圧症による右心不全患者に対する携帯型人工肺による治療も数は少ないが対象となる。病因としては原発性肺高血圧症や慢性閉塞性肺疾患を主因とするが、死因は右心不全の悪化である。右心機能が十分に残存している場合に限り、肺移植の適応となる。しかし、右心機能が改善しない場合には心肺同時移植の対象となる。植え込み型人工肺は右心からの灌流によって呼吸補助を行い、同時に右心負荷の軽減をはかることができる。携帯型人工肺は肺移植への橋渡しとして、自己の右心機能補助の役割を担う。

理論的・推論的適応

自己肺が低機能あるいはまったく機能しない患者は、いつかは携帯型人工肺の治療適応と考えられる。特に横隔膜ヘルニアに合併した両肺低形成の患児は治療適応と考えてよい。最近では、このような患児はECMO補助による適応となるが、ほとんど回復する見込みはない。肺の成長を促進する将来有望な治療法も存在するが、実用化されるまでには時間がかかるだろう。植え込み型もしくは体外携帯型のような携帯型人工肺装置があれば、生命維持が可能で、肺の成熟を待つ時間を稼ぐことができる。また、推論的適応としては肺癌治療

IV
ECLSの他の使用法

Treatment Algorithm
2020

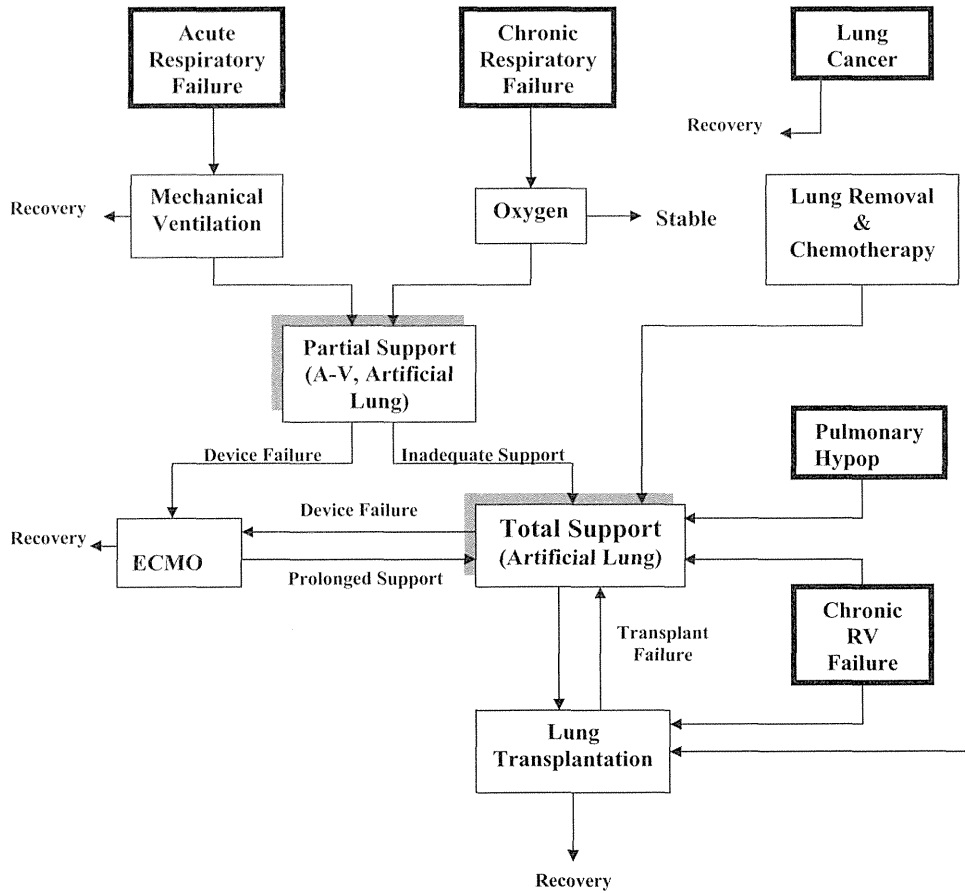


図 26.2 携帯型人工肺治療の将来展望

と合わせた携帯型人工肺治療が考えられる。原発性肺癌，あるいは転移性肺癌患者に対して携帯型人工肺治療を行い自己肺を摘出する。携帯型人工肺が自己肺機能を補助している間に，悪性新生物に対する治療のために片肺あるいは両肺が摘出される。切除された自己肺を全身への転移を避けるために化学療法剤で灌流する。そして，腫瘍が完全に除去されたことを確認したうえで，自己肺をもう一度患者の体内に移植することで癌治療を行うことができる。

革新的適応については経験によって徐々に装置や技術が発展していく。図 26.1 には現在の人工肺治療のアルゴリズムを示した。また，図 26.2 には将来の携帯型人工肺治療のアルゴリズムを示した。

文献

1. Cox CS, Zwischenberger JB, Graves DF. Intracorporeal CO₂ removal and permissive hypercapnia to reduce airway pressure in acute respiratory failure. The theoretical basis for permissive hypercapnia with IVOX. ASAIO j 1993; 39(2):97-102.
2. Zwischenberger JB, Cox CS, Traber LD. Use of an