

研修医のための教育講座

血液浄化療法

谷山佳弘

近畿大学医学部腎臓内科

はじめに

血液浄化療法は血液中に存在する有害物質を除去し、病態の改善を図る治療法である。このことには、電解質や酸塩基平衡異常、あるいは体液の過剰が生じた場合に、これらの異常を是正することにより体液の恒常性を維持することも含まれる。医工学の発展により本療法の安全性や有効性には著しい進歩がみられ、高度医療の一つとして臨床現場では欠かせない治療法となっている。現在一般に施行されている血液浄化療法を表1に挙げる。

本稿では血液浄化療法について概説する。

血液浄化療法総論

体外循環について

表1 血液浄化療法の種類

- | |
|-------------------------------|
| 1. 体外循環を用いる方法 |
| 1) 間欠的治療 |
| 血液透析 |
| 血液濾過 |
| 血液透析濾過 |
| 血漿交換：単純法，二重膜濾過法 |
| 血漿吸着 |
| 血液吸着 |
| 白血球系細胞除去 |
| 2) 持続（緩徐式）治療とその類縁 |
| 血液透析：SLEDD, EDD など |
| 血液濾過：SCUF, HVHF など |
| 血液濾過透析：high flow HDF, PDF など |
| 血漿交換：PDF など |
| 2. 体外循環を使用しない方法 |
| 1) 間欠的治療 |
| 腹膜透析 |
| 2) 持続緩徐式治療 |
| 腹膜透析 (CAPD) |
| 腹膜透析 (APD)：CCPD, NIPD, TPD など |
| 3. 体外循環法との併用 |
| 腹膜透析・血液透析併用療法 |

血液浄化療法は、腹膜透析を除き体外循環を用いて施行される。体外循環では体内の血液を体外に誘導し、血液浄化を行った後に体内に戻すということが行われる。そのためには、適正な監視装置を備えた体外循環装置と、脱血・返血を行うためのバスキュラーアクセスが必須である。バスキュラーアクセスは血液浄化療法の方法、施行期間などに応じて選択される。慢性血液透析など長期間にわたり施行される場合には、原則的に動静脈吻合（いわゆる内シヤント）を作製する必要がある。一方で短期間のみでの施行であれば、ダブルルーメンカテーテルを留置し、これを用いて血液浄化療法が施行される。

体外で血液を循環させる場合には、回路内での血液凝固を抑制するために、必ず抗凝固薬を用いなければならない。抗凝固薬としては、即効性で作用時間が短く、さらに安価であるという特徴から、非分画ヘパリンが最も頻用されている。また、出血性合併症がより少ない低分子ヘパリンが使用されることもある。一方、周術期や出血性合併症を有する患者に対しては、肝代謝で半減期が8分と短く、薬剤自体が透析により除去されるという特徴をもつメシル酸ナファモスタットが使用される。ヘパリン惹起性血小板減少症を呈する患者には、抗血小板薬であるアルガトロバンが適応となる。血液浄化療法に用いられる抗凝固薬の一覧を表2に挙げる。

血液浄化の原理

血液浄化療法において、血液中の有害物質を除去する原理としては、膜分離や吸着分離などが用いられている。

膜分離には拡散、濾過が含まれる。溶質濃度が不均一な溶液があった場合、溶質はその濃度の高い部分から低い部分へ、溶媒である水は逆に溶質濃度の低い部分から高い部分へ移動する。前者の溶質の移動を拡散、水の移動を浸透という。図1のaのように¹⁾、組成の異なる溶液Aと溶液Bが、細孔をもつ膜（透析膜など）によって隔離されている場合、細孔を

表2 血液浄化療法に用いられる抗凝固剤の種類

	ヘパリン	低分子ヘパリン	メシル酸 ナファモスタット	アルガトロバン
分子量	5,000~30,000 平均15,000	2,000~8,000 平均5,000	540	527
血中半減期	60~90分	120~180分	5~8分 蛋白分解作用による トロンビン、活性型 凝固因子の不活化	15~30分
主たる抗凝固機序	抗 Xa 因子作用 抗トロンビン作用	抗 Xa 因子作用	トロンビン、活性型 凝固因子の不活化	抗トロンビン作用
AT IIIの存在	依存	依存	非依存	非依存
APTT	延長	軽度延長	延長せず	延長
出血時間	延長	軽度延長	ほとんど延長せず	延長
血小板凝集	促進	ほとんど影響なし	ほとんど影響なし	ほとんど影響なし
脂質浄化作用	強い	弱い	なし	なし
骨融解作用	ある	あるが弱い	なし	なし
中和薬	プロタミン	プロタミン (弱い)	なし	なし
重篤な副作用	出血, HIT (1~5%)	HIT (1%未満)	アナフィラキシー, 高K血症	出血

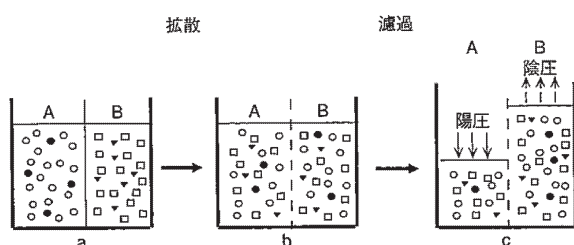


図1 拡散と濾過の原理

通過できる小分子量物質は拡散により移動し、やがて溶液Aと溶液Bでの濃度が同じになる(図1b)。図1bの状態では溶液Aに陽圧をかけるか、もしくは溶液Bに陰圧をかけると、溶液Aの一部が膜を通過し溶液B側に押し出される。この現象を濾過という。この場合、溶媒である水のみならず、細孔より小さい溶質の一部も、膜を通過していくことになる(図1c)。膜分離で使用する膜は、用途により使い分けられる。血液透析や血液濾過では、血漿蛋白成分の通過を阻止し、主に低~中分子量物質を除去する、細孔径が1 nm オーダーの限外濾過膜が使用される。また、アフェレーシス療法における血漿分離では、血球成分の通過を阻止しつつ、蛋白成分は通過されるような膜(細孔径100 nm オーダー)が使用される。

吸着分離は、ある特性をもった吸着材の表面上に化学的または物理的な結合力により特定の物質(群)を吸着させ分離する方法である。吸着材として古くから用いられているものに活性炭がある。活性炭は多孔性炭素であり、表面積が大きく、種々の有機物質をその表面に吸着する。このことを利用し、肝性昏睡や薬物中毒などにおいて、病因物質・有害物質

の除去に用いられる。

吸着分離は、後述するアフェレーシスの基本的な原理であり、分離・除去したい物質に応じて吸着材を選択することになる。

血液浄化療法各論

血液透析(Hemodialysis: HD)

慢性腎不全に対する血液浄化療法の主流であり、本邦では慢性透析治療を受けている患者の約97%で施行されている²。血液透析のシステムは、バスキュラーアクセス、透析膜を組み込んだ血液透析器(ダイヤライザー)、および透析液より成り立つ(図2)。透析膜を介して患者の血液と透析液が接し合うことになり、主に拡散によって有害物質(尿毒症物質)を含む溶質を除去する。また、血液と透析液の間に圧格差を作ることにより血液中の水を除去(除水)するが、この際生じる限外濾過も尿毒症物質の除去に一部寄与している。さらに、ある種の透析膜では吸着分離による除去も行われている。血液透析は小分子量物質の除去には優れているが、後述の血液濾過と比較し中分子量物質の除去は劣る。

現在用いられている透析膜は、セルロース系膜と

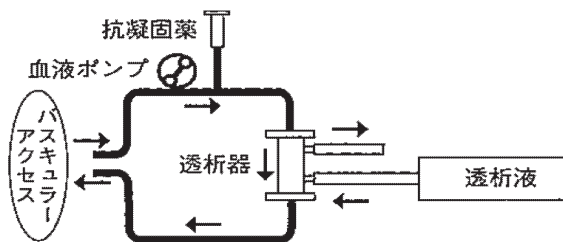


図2 血液透析の回路図

表3 透析膜の機能分類

	限外濾過率	尿素クリアランス	β 2-MG クリアランス
I型	3.0 ml/mmHg/hr 以上	125 ml/min 以上	II-Vに該当しない
II型	3.0 ml/mmHg/hr 以上	150 ml/min 以上	10-29 ml/min
III型	3.0 ml/mmHg/hr 以上	150 ml/min 以上	30-49 ml/min
IV型	3.0 ml/mmHg/hr 以上	150 ml/min 以上	50-69 ml/min
V型	3.0 ml/mmHg/hr 以上	150 ml/min 以上	70 ml/min 以上

合成高分子系膜の二つに大別される。合成高分子系膜には、ポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどがある。透析膜は透析アミロイドーシスの原因物質である β 2-ミクログロブリンの除去効率により、I～V型に分類される(表3)。従来はセルロース系膜が多く用いられていたが、より幅広い溶質の除去が可能で、生体適合性も高い合成高分子系膜が最近では普及している。

透析液は除去すべき物質(尿毒症物質、尿素窒素、クレアチニンなど)を含まず、腎不全でみられる電解質や酸塩基平衡異常を是正しようような組成になっている。例えば、高カリウム血症を補正するために透析液のカリウム濃度は低く(2.0-2.5 mEq/L)、代謝性アシドーシスを補正するため重炭酸等のアルカリ化剤が添加されている。

血液透析による溶質除去効率は、ダイアライザーに流入する血液量、透析液流量、透析膜表面積および特性、さらに透析時間により影響される。すなわち、血液および透析液流量が多い程、膜表面積が大きい程、また透析時間が長い程、除去効率は一定の範囲で高くなる。血液透析を導入する際、血液中の溶質(特に尿素窒素)を急激に除去すると、相対的に脳組織内の浸透圧が高くなり脳浮腫をきたす。このため、不均衡症候群と呼ばれる頭痛、悪心・嘔吐、見当識障害、痙攣、昏睡といった中枢神経症状を呈することになる。したがって、血液透析導入期には、むしろ低効率の透析から開始することが重要である。

本邦では標準的に週3回、1回4時間程度の治療が行われているが、患者の病態により様々な施行法のバリエーションが存在する。

腹膜透析 (Peritoneal dialysis : PD)

腹膜透析は腹膜(壁側および臓側)が半透膜の性質を有していることを利用し、腹腔内に透析液を貯留させることにより行う透析法である。腹膜の毛細血管からは、拡散および浸透の原理で溶質および水が透析液に移動してくる。これを一定時間ごとに繰り返すことにより、体外に溶質と水を取り除くことが可能になる(図3)。腹膜透析を開始するに当たっては、透析液を注液・排液するためのカテーテルを

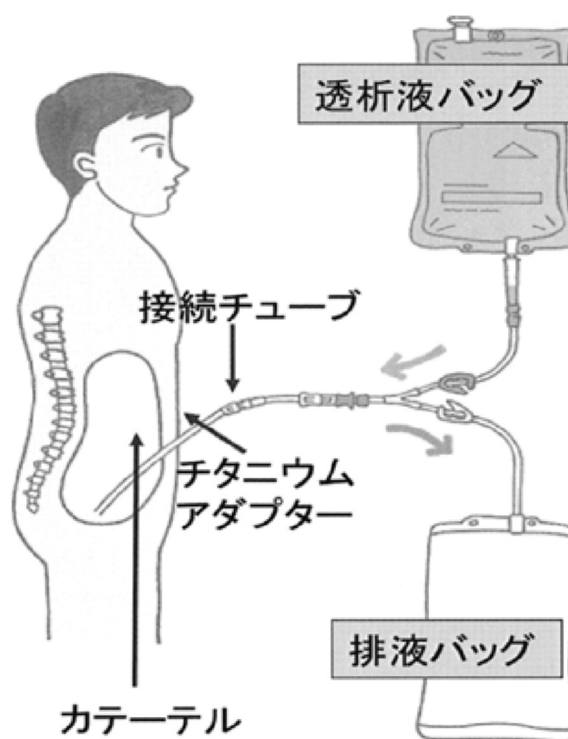


図3 腹膜透析の原理図

あらかじめ留置する手術が必要である。

腹膜透析は血液透析と異なり、連日緩徐な溶質除去と除水を行うことになる。したがって、血的透析よりも心血管系への負担が少なく、残腎機能の保持に優れる、あるいは不均衡症候群を起こさないなどの医学的メリットがある。さらに、緩やかな食事制限や少ない通院回数など高いQOLが望めるなどといった利点もある。一方でこの方法は、腹膜に対しその本質的な機能を逸脱した仕事をさせるものであり、使用する物質は可能な限り生理的なもの、担わせる仕事は最小限とするべきである。それでも、経年的に腹膜は損傷されてくるため、一定期間(数年～十年)が経過した後は血液透析に移行する必要がある。血液透析と比較した際の腹膜透析の利点と欠点を表4に示す。

血液濾過 (Hemofiltration : HF) および血液濾過透析 (Hemodialysisfiltration : HDF)

血液濾過は拡散の原理を用いず、限外濾過のみで

表4 腹膜透析と血液透析の比較

	透析場所 通院回数	社会 復帰	水分・ 老廃物	自覚症状	自尿	食事制限	旅行
腹膜透析	清潔な場所ならどこでも可能	生活リズムに合わせて透析	ほぼ一定で体調安定	腹部膨満感	ある程度の期間尿量維持	比較的穏やか	薬剤があればどこでも可能 バッグ交換時間以外の拘束はない
	月1-2回						
血液透析	病院 月9-13回	週2-3回 4-5時間の透析中は拘束	透析前後の差が大きい	透析中頭痛 嘔吐 血圧下降 透析後疲労感	急激に尿量減少	厳しい制限	事前に透析施設の予約が必要 透析時間は拘束される

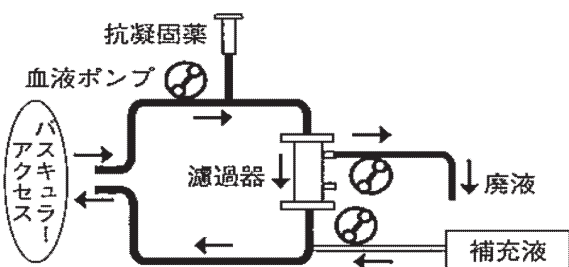


図4 血液濾過の回路図

溶質および水を除去し、不足する必要物質を置換液として補充することにより血液浄化を行う方法である図4。血液側を陽圧にすることにより、膜孔を通り可能な物質は水と一緒にすべて除去される。この際、溶質はほぼ血漿中と同じ濃度で除去されるために、血漿浸透圧は変動しないことから、主に小分子物質を除去する血液透析とは異なり、不均衡症候群や血圧低下をきたしにくい。また、血液濾過では中分子物質の除去能が高いため、 β_2 -ミクログロブリンも効率的に除去される。

一方で血液透析と比較し、小分子物質の除去能は劣るため、血液濾過に拡散の原理を加えたものが血液濾過透析である。これは、血液濾過と血液透析の利点を組み合わせた血液浄化療法と言える。臨床的には低心機能のために、血液透析では循環動態が不安定になる患者に良い適応とされる。

持続的血液濾過透析 (Continuous hemodialysis-filtration : CHDF)

持続的血液濾過透析は、前述の血液濾過透析を長時間にわたり持続的に行う方法である。緩徐な溶質除去が行われ、また除水も緩徐に施行できることから、血行動態に与える影響を最小限にすることが可

能である。ショックなど重症の病態に良い適応となる。具体的には開心術など侵襲の大きな手術後、敗血症性ショック、重症肺炎、熱傷、多臓器不全などである。

アフエレーシス (Apheresis)

アフエレーシスは血液から血球成分と血漿成分とに分離し、それらから病因物質や有害物質を除去する治療法である。これらの物質には自己抗体、サイトカイン、中毒性物質などがある。また、血球成分から活性化白血球を除去することも含まれる。病因物質あるいは有害物質が、血液中のどの分画に存在するかによって、以下に挙げるような治療法を選択する。なお、アフエレーシスが保険適応となる疾患を表5に挙げる³。

単純血漿交換 (Plasma exchange : PE)

血液から血漿を分離し、病因物質・有害物質を血漿ごと除去した上で、新鮮凍結血漿あるいはヒトアルブミン製剤にて血漿成分を補充する方法である。この方法では、血漿に存在する広範囲な分画を除去することができる。一方で、血漿中に存在する本来有用な物質も除去されてしまうこと、また血液製剤を補充することになるため、輸血に伴うアレルギーや感染症が生じうるといった問題点がある。全身性エリテマトーデス、顕微鏡的多発血管炎、重症筋無力症や天疱瘡など、様々な自己免疫疾患に対して自己抗体の除去や炎症性物質の除去を目的として施行されることが多い。

二重膜濾過血漿交換 (Double filtration plasma-pheresis : DFPP)

分離された血漿をさらに分画することにより、単純血漿交換と比較し病因物質を選択的に除去することができる。また、血漿中に存在する有用物質につ

表5 アフェレシス療法

保険適応疾患	限度回数	アフェレシス方法		
多発性骨髄腫 マクログロブリン血症	一連につき週1回, 3カ月	PEX PEX	DFPP DFPP	
劇症肝炎	一連につき概ね10回	PEX		ビリルビン吸着
薬物中毒	一連につき概ね8回	PEX	DHP	
重症筋無力症	一連につき月7回, 3カ月	PEX	DFPP	免疫吸着
悪性関節リウマチ	週1回	PEX	DFPP	免疫吸着
関節リウマチ	一連につき1クール(週1回, 5週)			白血球吸着
潰瘍性大腸炎	一連につき10回(劇症患者は11回)			白血球吸着
クローン病	一連につき2クール(1クール週1回, 5週)			白血球吸着
全身性エリテマトーデス	月4回	PEX	DFPP	免疫吸着
血栓性血小板減少性紫斑病	一連につき週3回, 3カ月	PEX	DFPP	
重度血液型不適合妊娠	—	PEX	DFPP	
術後肝不全 急性肝不全	一連につき概ね7回	PEX PEX	DFPP DFPP	ビリルビン吸着
多発性硬化症		PEX	DFPP	免疫吸着
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎	一連につき月7回, 3カ月	PEX	DFPP	免疫吸着
ギラン・バレー症候群		PEX	DFPP	免疫吸着
天疱瘡, 類天疱瘡	一連につき週2回, 3カ月 重度の場合はさらに3カ月	PEX	DFPP	
巣状糸球体硬化症(FGS)	一連につき12回, 3カ月	PEX	DFPP	LDL吸着
溶血性尿毒症症候群	—	PEX	DFPP	
家族性高コレステロール血症	週1回	PEX	DFPP	LDL吸着
閉塞性動脈硬化症	一連につき10回, 3カ月	PEX	DFPP	LDL吸着
中毒性表皮壊死症		PEX	DFPP	
スティーブンス・ジョンソン症候群	一連につき8回	PEX	DFPP	
インヒビターを有する血友病	—	PEX	DFPP	
同種腎移植	一連につき術前4回, 術後2回		DFPP	
慢性C型ウイルス肝炎	直近のインターフェロン(INF)療法より5回を限度(INF療法に先行して施行)	DFPP		
エキソトキシン血症であるものまたは グラム陰性菌感染症が疑われるもの	2回を限度			エンドトキシン(ET)吸着
肝性昏睡				活性炭吸着
薬物中毒				活性炭吸着
保険非適応疾患	限度回数	アフェレシス方法		
心筋症				免疫吸着
潰瘍性大腸炎, クローン病				血小板除去療法
間質性肺炎			ET吸着	白血球吸着
急性呼吸窮迫症候群			ET吸着	白血球吸着
抗GBM抗体型腎炎		PEX		
ネフローゼ症候群(FGS以外)				白血球吸着
急性抗体関連拒絶反応		PEX		
急性散在性脳脊髄炎(ADEM)		PEX		

PEX：単純血漿交換法, DFPP：二重膜濾過血漿交換法, DHP：直接血液灌流

〔「医科診療報酬点数表」(平成22年)より作成〕

いては体内に戻すことができる。病因物質が免疫グロブリンのように比較的分子量の大きい分画に存在する場合に有用である。

血漿吸着療法 (Plasma adsorption : PA), 直接血液吸着療法 (Direct hemoperfusion : DHP)

分離された血漿 (PA) もしくは全血 (DHP) を吸着材が充填されたカラムに通すことにより, 血液内から目的となる病因物質・有害物質を除去する方法である。血漿交換では血漿成分を非特異的に破棄することにより病因物質・有害物質を除去することになり, 破棄された分画を補うために補充液 (新鮮凍結血漿など) が必要になるが, 血漿吸着療法ではこれを必要としない。目的となる物質に応じて, 先述の活性炭吸着や, LDL 吸着, エンドトキシン吸着, ビリルビン吸着, あるいは免疫吸着などの各療法がある。

血球除去療法

酢酸セルロース製ビーズやポリエチレンテレフタレート製の極細繊維不織布に対し白血球が吸着することを利用して白血球を除去する治療法である。白血球除去療法 (leukocytapheresis : LCAP), 顆粒球除去療法 (granulocytapheresis : GCAP) がある。潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患に

対して施行されることが多い。

おわりに

特に急性期の治療においては, タイミング良く血液浄化療法を施行することにより, 著しい病態の改善をみることをしばしば経験する。しかしながら, 本療法はあくまで補助療法であって, 決して病態そのものを根本的に治療するものではない。患者の病態をよく把握した上で, 適切な時期に適切な治療法を選択するというを常に念頭におく必要がある。

文 献

1. 峰島三千男: 作用原理と評価方法. Clinical Engineering 1: 428-433, 1990
2. 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況 (2013年12月31日現在), 2014
3. 医科診療報酬点数表 平成22年版より

参考図書

1. 血液浄化療法に強くなる (聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 編), 羊土社, 2013
2. アフェレシスマニュアル 改訂第3版 (一般社団法人日本アフェレシス学会 編), 学研メディカル秀潤社, 2010