血液浄化療法で救える症例

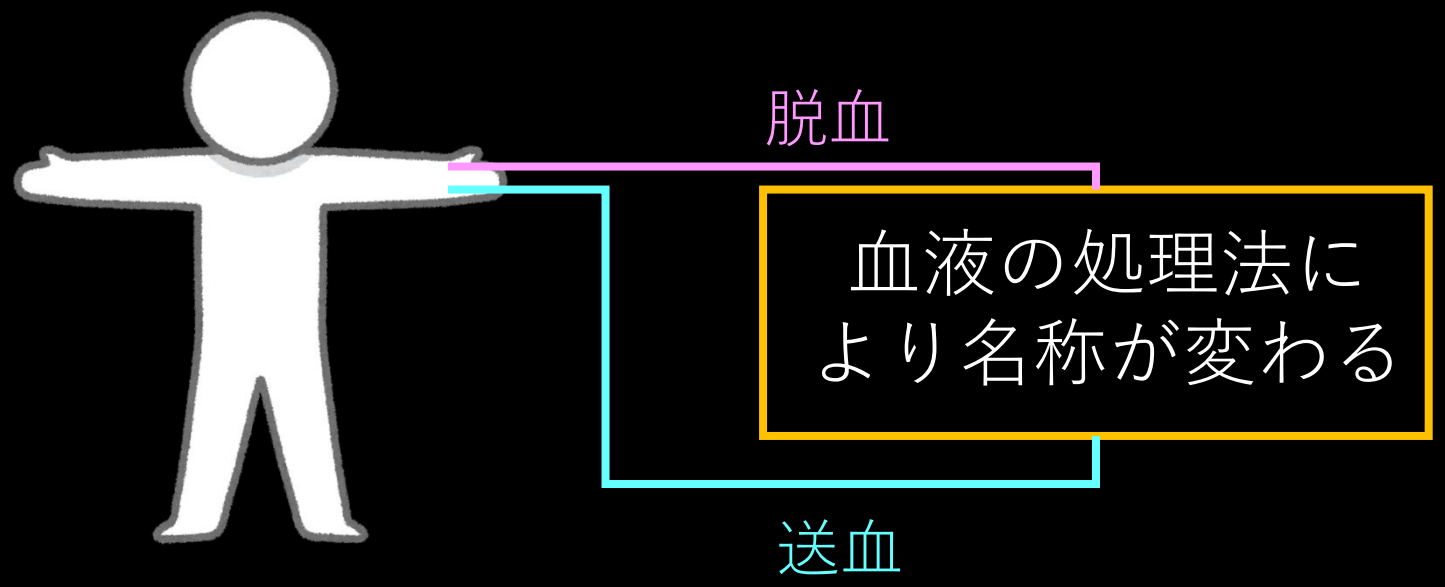
動物救急センター府中　副センター長

柿嶌　圭

血液浄化療法とは

体内に蓄積した毒物および原因物質によって体液の恒常性が著しく損なわれた病態に対してその原因物質を除去することにより病態改善・治癒を図る治療法

血液中に存在する病因物質を体外循環を通して透析・濾過・分離・吸着などの手法で除去する治療法



血液浄化療法の種類

腎代替療法
(renal and non-renal indication)

血液透析(HD)

血液濾過(HF)

血液濾過透析(HDF)

apheresis

単純血漿交換(TPE)

二重濾過血漿交換(DFPP)

血漿吸着(PA)

血液吸着(HA)

白血球除去療法(LC)

血漿濾過透析(PDF)

本日はこちらの話

apheresisとは

apheresisとはギリシャ語のaphaeresisが語源で
“分離する to take away”を意味する言葉

従来は単純血漿交換(TPE)が主体であったため
plasmapheresisという名称が一般的であった

現在ではTPEのみではなく分離した血漿から更に病因物質
となる液性因子のみ分離する手法や細胞成分を分離する
手法も開発されたため体外循環による目的物質の分離を
総称してapheresisと呼称するようになった

血液成分の分子量による分類と各法の適応

血液
- 血球(細胞)
  - 白血球 — LC
  - 赤血球
  - 血小板
- 血漿(液性)

分子量
大 ↑
↓ 小

コレステロール

蛋白 — DFPP
(免疫グロブリン・アルブミン)

ビタミン
ビリルビン
糖
尿素・クレアチニン
電解質(Na・K・Cl)
水分

HF・HD・HDF

TPE

apheresisの方法

膜分離法

血液濾過(HF)の原理を応用

膜孔径の大きな血液浄化フィルターを使用

日本でapheresisを実施する場合はこちらが主流

遠心分離法

血液成分の比重の違いを利用し分離する手法

間欠遠心分離法と持続遠心分離法がある

米国でapheresisを実施する場合はこちらが主流

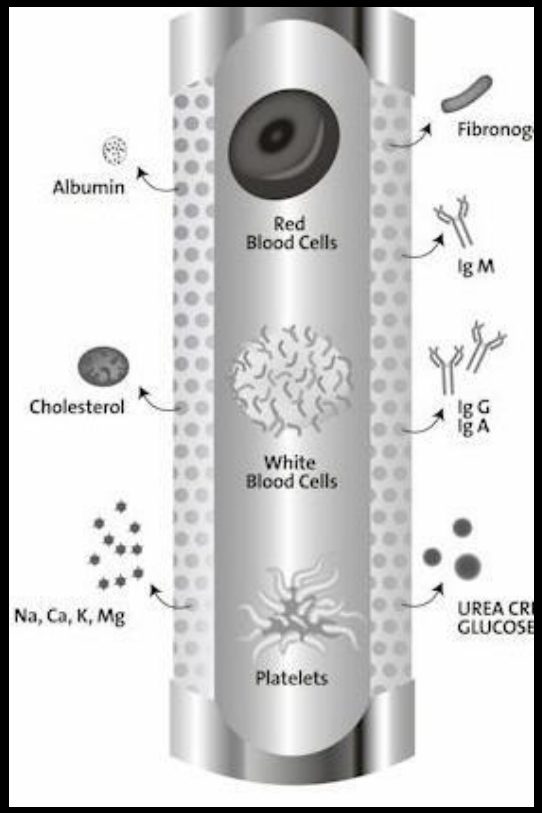
膜分離法

最小の血球成分である血小板を透過させずに血漿蛋白成分はより高分子量物質まで透過させる膜孔径が0.01～0.6μm程度のフィルターを使用

性能は血漿分離速度と溶質透過能により規定

血漿分離速度は血液流量と膜間圧力差(TMP)および膜抵抗で規定

膜孔径の異なるフィルターや特殊なフィルターを組み合わせることで特異的な病因物質の除去が可能

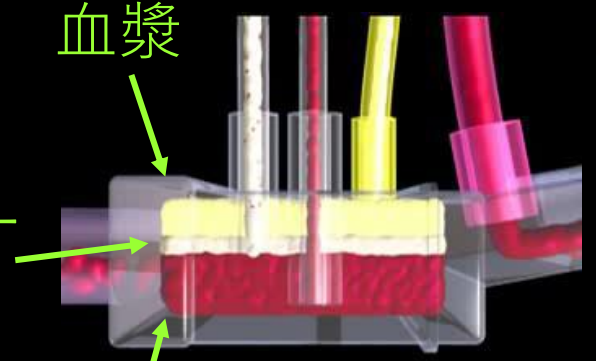


写真はDFPP

遠心分離法

血液成分は遠心分離すると赤血球・
バフィーコート・血漿に分離される

遠心分離型血液浄化装置は分離された
層別に成分を回収し収集・除去が可能



膜孔径の制限がないため全ての分子量
の血漿成分の分離処理が可能

Spectra Optia®

遠心分離法と膜分離法の比較

	遠心分離法	膜分離法
メリット	分子量に関係なく全ての血漿成分での分離除去が可能 血液流量が低い 選択的細胞除去が可能 ランニングコストは比較的安価	DFPP・PAなど段階的な血液濾過・吸着除去が可能 腎代替療法との併用が可能(PDF)
デメリット	クエン酸が必要 血小板消失の可能性(人で30%/回) 特定の血漿成分の除去はできない 腎代替療法との併用はできない	血液流量が速い 除去物質が限定される ランニングコストは高価

遠心分離型血液浄化装置でできること

血漿分離

→ 分離血漿を廃棄し新鮮凍結血漿を補充　(単純血漿交換)

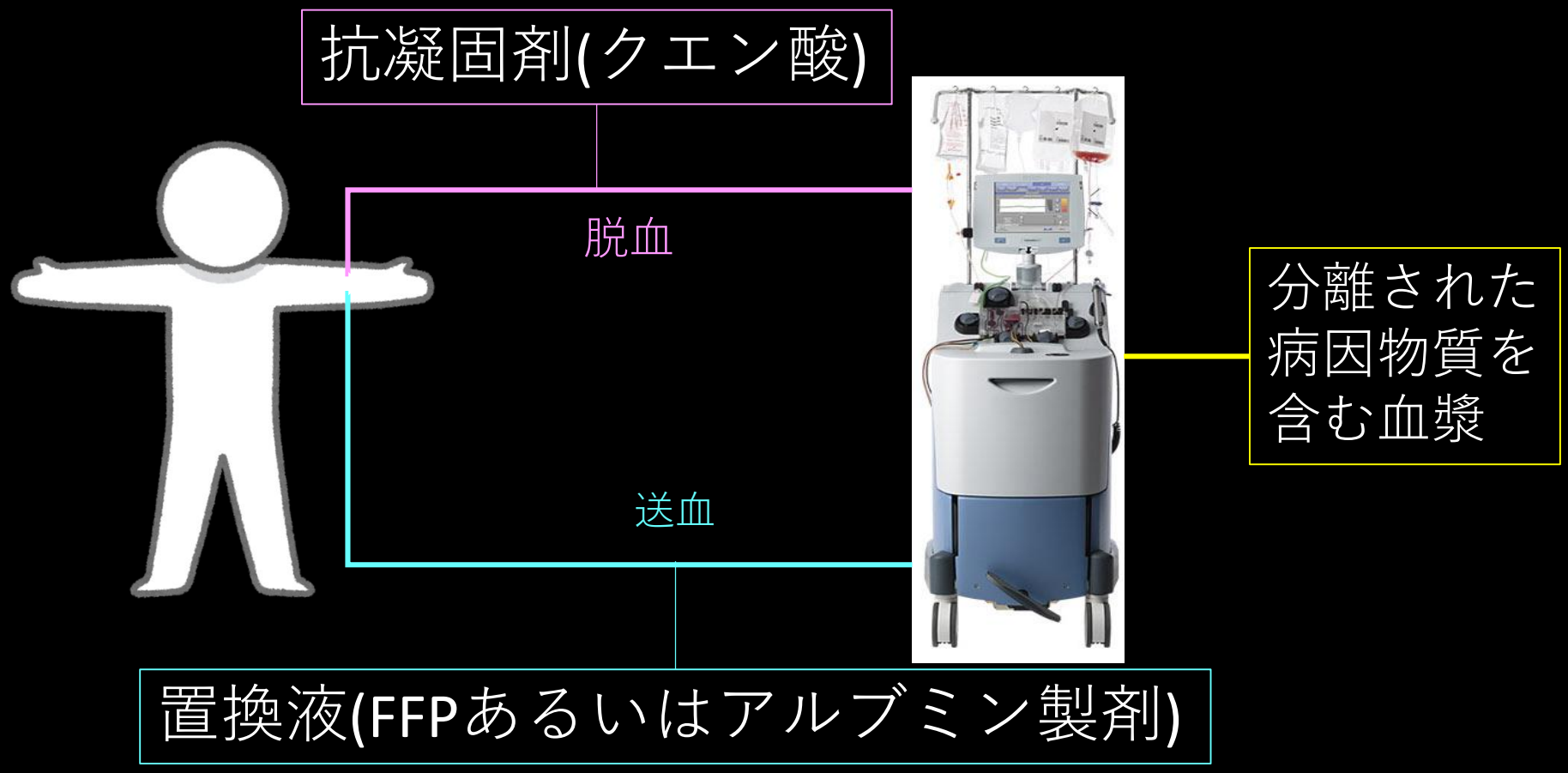
血球分離
- 赤血球
- 白血球
  - 顆粒球・単核球の採取
  - 分離した白血球の除去　(白血球除去療法)
- 血小板 — 血小板採取により成分輸血が可能

治療応用としては単純血漿交換(TPE) と白血球除去療法(LC)

将来的にはドナーフェレシス(Donation apheresis)の応用も・・・？

単純血漿交換(TPE)

主に血漿中に含まれる異常グロブリン・免疫複合体・アルブミン結合性毒素・炎症性サイトカインの除去を目的として分離した血漿を破棄し新鮮凍結血漿(FFP)などの置換液を補充する方法



医学領域のTPEにおける血漿処理の考え方

TPEにおける物質除去効率に影響する因子

- 患者の血漿量
- 血管内外コンパートメントでの除去物質の分布
- 血管内外コンパートメントでの除去物質の移動速度

患者の血漿量に関する考察

血漿交換開始直後が血漿処理の効率が良く時間経過と共に置換液が混合するため除去効率は落ちる

通常は総血漿量(PV)の1～1.5倍を処理する　(それ以上は効率が上がらない)

交換する血漿量に対する除去効率

1 PV	⇒	65%	1.5 PV	⇒	75%
2 PV	⇒	87%	3 PV	⇒	95%

医学領域のTPEにおける血漿処理の考え方

血管内外コンパートメントでの除去物質の分布・移動速度に関する考察

例えばIgMは80%が血管内に分布するため1回のTPEでの除去効率が良いが
IgGは40%しか分布していないため効率が悪い

目的とする除去物質により施行条件が異なる

IgMとIgGの施行条件を比較すると・・・

IgM除去を目的とした場合TPEは1～2回で著名な効果が期待できる

IgGは血管内に40%しかなく、再分布する時間が24～48時間
⇒　初回実施後24～48時間で再施行すると効率が良い

TPEで使用される置換液の種類と特徴

医学領域で使用される置換液はFFPと5%アルブミン製剤

◆ FFPと5%アルブミン製剤の使用に際する考察とメリット・デメリット

	使用時の注意点	メリット	デメリット
FFP	溶解後3時間以内に使用	全ての蛋白が置換	使用まで時間がかかる クエン酸中毒の可能性 アレルギー反応 ウィルス感染
5%アルブミン	生理食塩水と1：1にして使用	すぐに使用可能 ウィルス不活化	カルシウム・カリウム含まれない 免疫グロブリン・凝固因子など大部分の蛋白は補充されない

小動物臨床においては同種アルブミン製剤がないため現状は殆どFFPのみに頼ることになる

TPEにおける合併症

TPEの合併症は血管アクセス・置換液・その他の分類される

血管アクセス	刺入部位に血腫形成 気胸 血管カテーテル感染
置換液	FFPへのアレルギー反応 凝固異常(アルブミン使用時) 低Ca血症 低K血症(アルブミン使用時) ウィルス感染
その他	低血圧 呼吸困難 血小板減少 血漿蛋白結合した薬剤の除去 ACE阻害薬内服時：低血圧・呼吸困難・下痢・皮膚紅潮

TPEにおける各合併症の要因と対処法

血圧低下

脱血による循環血液量減少・アレルギー反応によって起こる

→ 循環血液量減少には輸液・昇圧薬で対応
アレルギーの場合はH1/H2ブロッカー・ステロイド

呼吸困難

送血による循環血液量増加・Na不可によるうっ血　⇒　心原性肺水腫
まれにアレルギーによる非心原性肺水腫や肺塞栓症も報告されている

→ 心原性の場合は利尿剤や除水で対応
心原性以外の原因は精査後病態に応じた治療を実施

TPEにおける各合併症の要因と対処法

クエン酸中毒－低カルシウム血症と代謝性アルカローシス

クエン酸によるCaキレートにより低カルシウム血症を引き起こす

クエン酸が分解されると重炭酸となることで代謝性アルカローシスが発生

→ カルシウム補充 血液ガスのモニター

凝固異常

アルブミン製剤を置換液に使用した場合に発生

ヒトでは1回のTPEでPTが30%、APTTが100%延長

→ フィブリノーゲンが<125mg/dlになったら10ml/kg程度のFFP投与

TPEにおける各合併症の要因と対処法

感染症

免疫グロブリンと補体が除去されることにより易感染性となる
アルブミン製剤使用時は特に顕著

→ アルブミン製剤使用時は感染が認めれたら免疫グロブリンを補充

ACE阻害剤とTPE

膜分離法によるTPEで施行中は膜の性質によりブラジキニンが発生

ACE阻害剤使用でキニナーゼⅡ分解阻害が起こりブラジキニン濃度上昇

ブラジキニンによる血圧低下・呼吸困難・下痢・皮膚紅潮が発生

→ ACE阻害剤はTPE施行24時間前までに休薬する
(可能であれば服用しない)

遠心分離法でブラジキニンが発生するかは不明

医学領域でのTPE適応疾患

米国アフェレシス学会(ASFA)の適応疾患および推奨度

推奨度：
1　標準的で容認される療法　2　一般的に容認される支持療法
3　治療効果が期待されるがエビデンスが不十分な治療

適応疾患	ASFAの推奨度
神経疾患	
急性播種性脳脊髄炎(ADEM)	3
急性炎症性脱髄性ポリニューロパチー(GBS)	1
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)	1
Lambert-Eaton症候群	2
多発性硬化症(MS)	
急性中枢神経性脱髄症	2
Devic病	2
慢性進行性MS	3

医学領域でのTPE適応疾患

適応疾患	ASFAの推奨度
神経疾患	
重症筋無力症(MG)	1
傍腫瘍神経症候群	3
小児自己免疫性溶連菌関連性精神神経障害 PANDAS　Sydenham舞踏病	1
異常タンパク性ポリニューロパチー	
IgG/IgA脱髄性ポリニューロパチー	1
IgMポリニューロパチー	2
骨髄腫ポリニューロパチー	3
Rassmussen脳炎	2
Stiff-Person症候群	3

医学領域でのTPE適応疾患

適応疾患	ASFAの推奨度
血液疾患	
ABO不適合型造血幹細胞移植	2
再生不良性貧血・赤芽球癆	3
自己免疫性溶血性貧血	3
凝固因子インヒビター	3
単クローン性γグロブリン血症による過粘稠度症候群	1
急性腎不全合併骨髄腫	3
輸血後紫斑病	3
妊娠による赤血球同種免疫感作	2
血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)	1

医学領域でのTPE適応疾患

適応疾患	ASFAの推奨度
臓器移植	
ABO血液型不適合臓器移植	
腎・心(幼児)	2
肝	3
心臓移植拒絶反応	3
代謝性疾患	
急性肝不全	3
家族性高コレステロール血症	2
高中性脂肪性膵炎	3
薬物中毒	
マッシュルーム中毒	2
その他	3
フィタン酸蓄積症(Refsum病)	2
敗血症	3
甲状腺中毒症	3

医学領域でのTPE適応疾患

適応疾患	ASFAの推奨度
腎疾患	
ANCA関連急速進行性糸球体腎炎(Wegener肉芽腫症)	3
抗GBM抗体病(Goodpasture症候群)	1
巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)	3
溶血性尿毒症症候群(HUS)	3 (下痢関連小児HUSは除く)
血栓性微小血管症(TMA)	3
移植関連微小血管症	3
急速進行性糸球体腎炎	3
腎移植：抗体関連型拒絶反応	2

医学領域でのTPE適応疾患

適応疾患	ASFAの推奨度
リウマチ性疾患/自己免疫性疾患	
劇症型抗リン脂質抗体症候群	3
クリオグロブリン血症	3
尋常性天疱瘡	3
強皮症(進行性全身性硬化症)	3
全身性ループスエリテマトーデス	3 (ループス腎炎は除く)

小動物臨床でTPEが適応と思われる疾患

UCDAVISにおけるTPEの適応

現在のところは重症の自己免疫疾患が中心

重症筋無力症

全身性エリテマトーデス(SLE)

自己免疫性溶血性貧血(IMHA)

など

蛋白結合率・血管内分布・分子量が不明な中毒に対しても適応

将来的には敗血症も適応に入ってくる可能性が高い

敗血症とTPE

敗血症は重症化すると様々な臓器を損傷する

腎障害の合併が一般的でこれを敗血症性急性腎障害(AKI)と呼ぶ

敗血症における腎障害は単純な機能低下ではなく多臓器障害(MODS)の1つ

医学領域における敗血症時の浄化療法の適応

- 腎臓自体の代替としての適応

  → renal indication　持続的血液濾過透析が主体

- 免疫調整を目的とした適応

  → non-renal indication　TPEを含めたapheresisを使用

敗血症と臓器障害メカニズム

病態生理については不明な点も多いが・・・

重症感染により全身性炎症反応症候群(SIRS)が発生しショックとなること

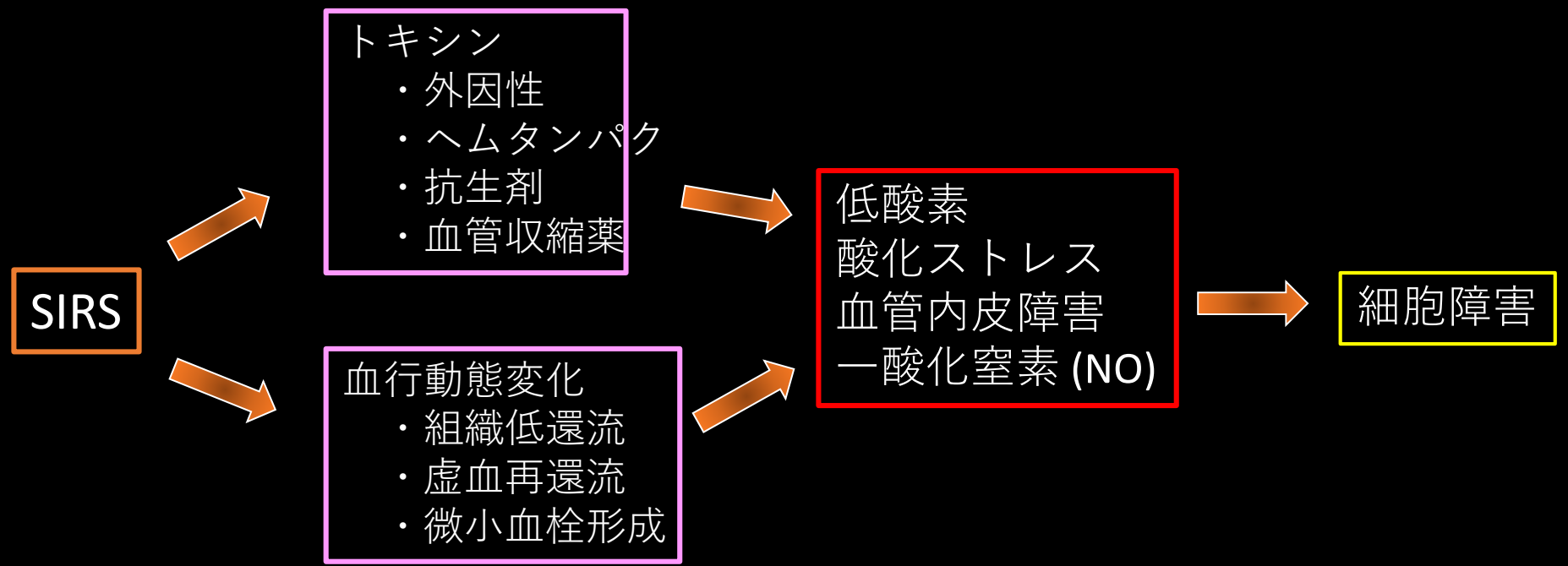
炎症性メディエータの分泌による凝固障害からの微小血栓形成

組織低還流による血流低下・虚血

高血糖・インスリン抵抗性による免疫抑制

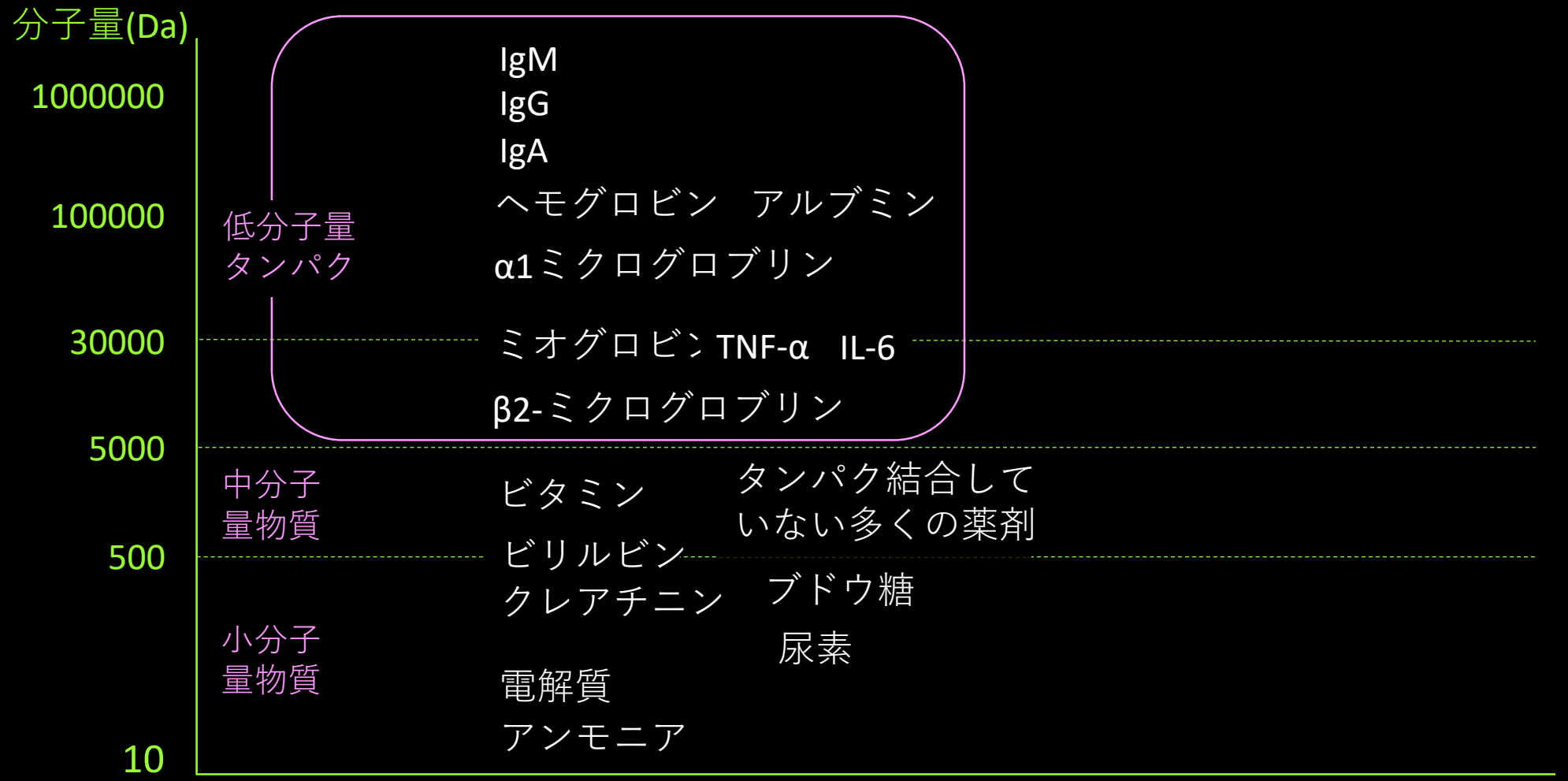
治療薬剤による毒性

が重要視されている



敗血症時にapheresisで何を除去するのか？？

敗血症では過剰となった炎症性・抗炎症性メディエータを除去し
免疫応答を正常化することが目的



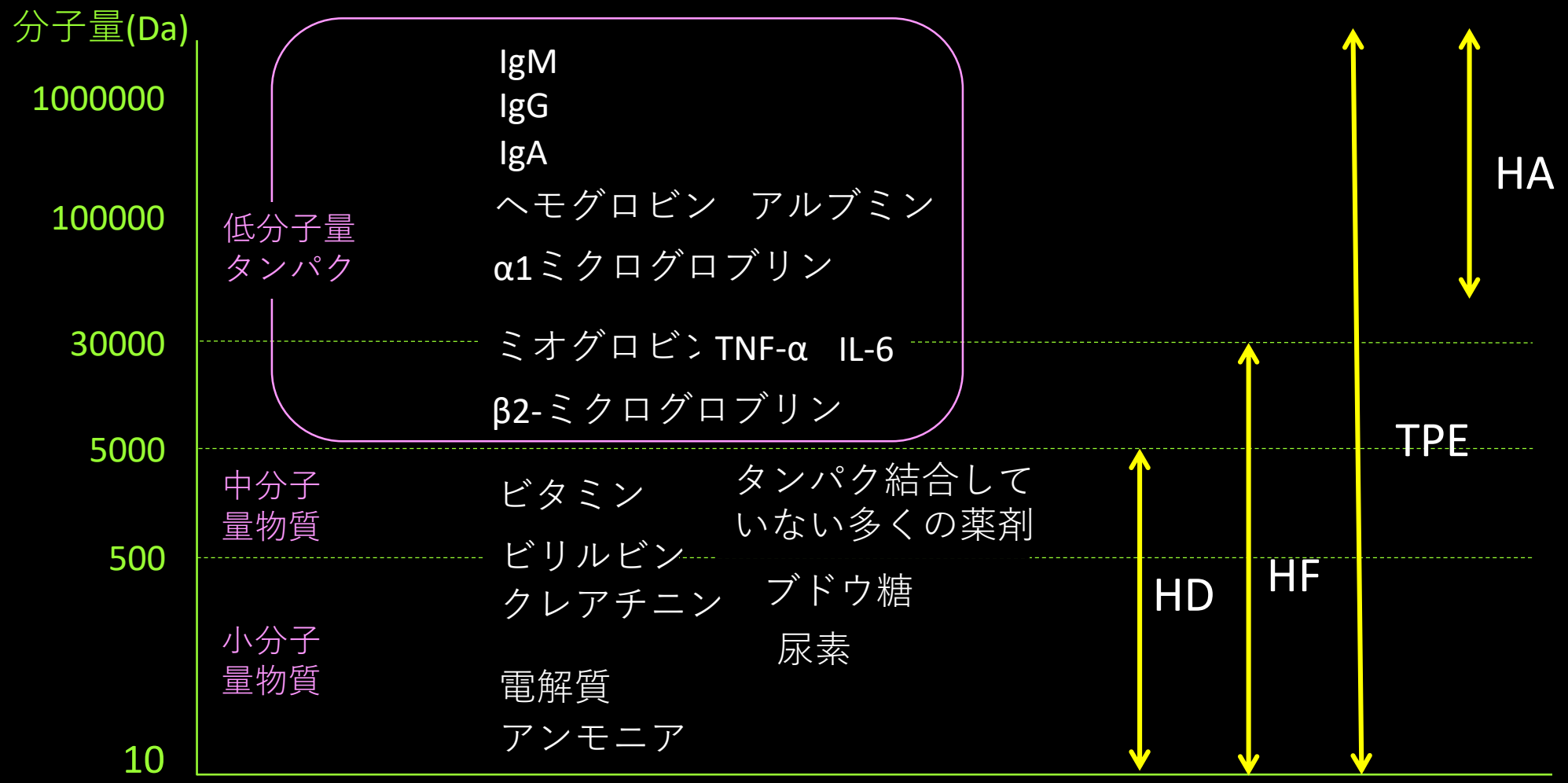
除去対象となる炎症性メディエータは分子量5000～50000Daで水溶性

敗血症で検討されるapheresis療法の種類

血液透析　(HD　特にhigh-flux膜を用いた　持続的血液血液透析)

血液濾過　(HF　特に限界濾過流量を上げた　持続的高容量血液濾過) 単純血漿交換(TPE)

血液吸着　(HA　非選択性吸着　比較的選択性吸着　選択性吸着)



敗血症とTPE

TPEはすべての分子量の原因物質を除去するためその適応範囲は広い

医学領域においてはコストの問題から有効性が不明な段階での使用は限定

TPEが最も有効と考えられている病態は微小血栓障害症(TMA)合併した場合

医学領域において敗血症にnon-renal　indicationとして浄化療法を適応した場合の生存率向上を証明した大規模臨床試験はまだ存在しない

TPEは他のpaheresisより適応範囲が広いため血漿が十分量あればTPEを実施する価値はあるものと考えられる

ER府中にてTPEの施行が考慮された症例

2017年3月ER府中開院から現在まででTPEを検討する価値がありそうな症例

- 敗血症性多臓器障害　5例　(内4例は子宮蓄膿症)
- 急性肝不全　5例　(内2例は術後肝不全)
- 重度自己免疫性溶血性貧血　3例　(内1例は全血交換実施)
- 中毒　1例

適応に関してはコスト面や資源の面から慎重に考慮する必要があ
がTPEを導入する価値は大いにあるものと考えられる

白血球除去療法(LC)

血液中の活性化した好中球やリンパ球を除去することにより局所炎症部位に動員される白血球数を減少させ炎症を鎮静化させる治療

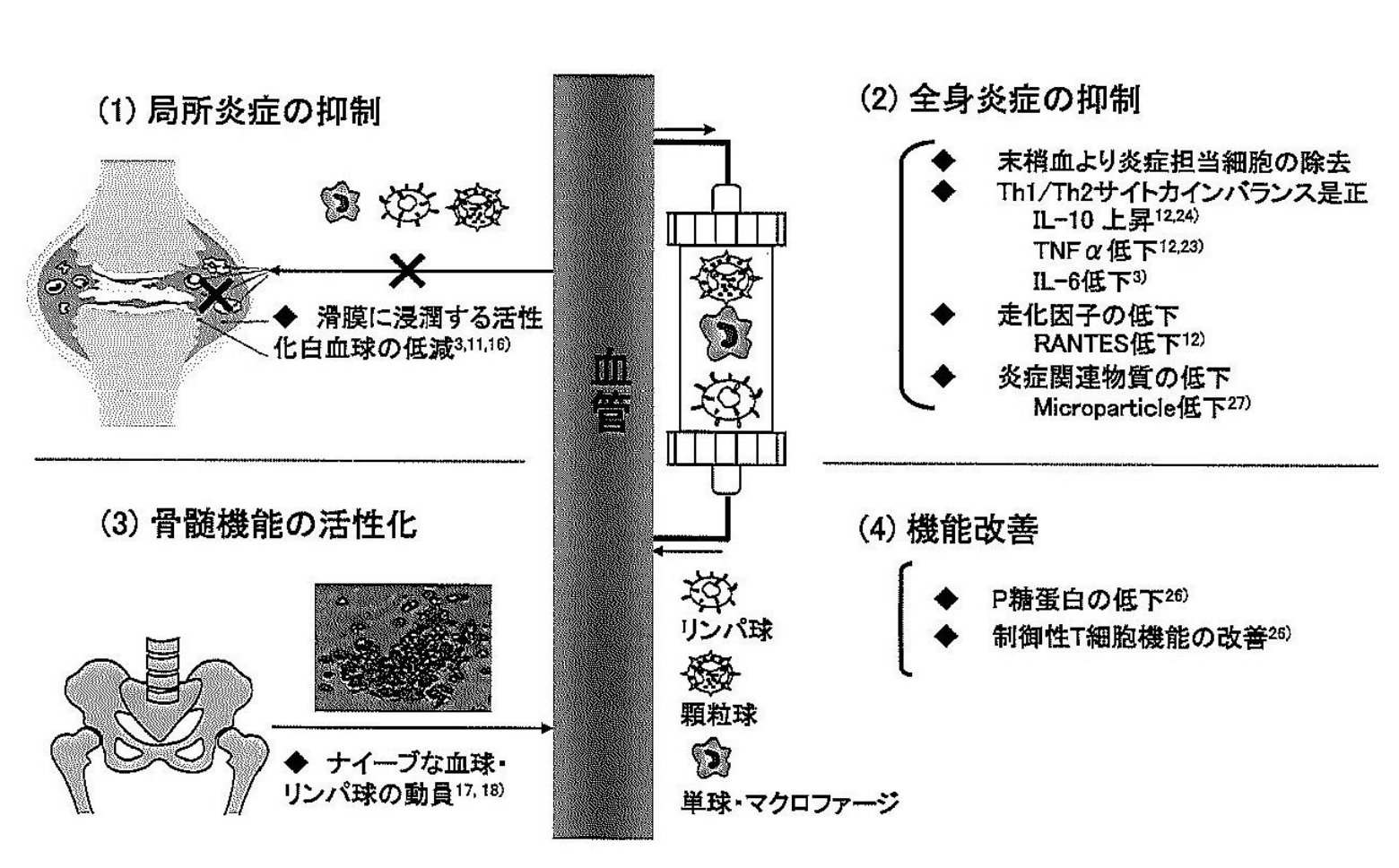
遠心分離法では主にリンパ球が除去されるが原理的には白血球の選択性はなく実際は患者の白血球分画に依存する

膜分離法では吸着カラムの種類により白血球吸着と顆粒球吸着による選択的な分離も可能

医学領域での主たる適応

- 炎症性腸疾患　(潰瘍性大腸炎・クローン病)
- 関節リウマチ

LCの効果発現機序(仮説)



日本臨床免疫学会会誌(Vol34.No6　PP452)より抜粋

まとめ

遠心分離型血液浄化装置は血漿交換と白血球吸着療法で使用可能

血液流量の低減やランニングコストの面から小動物臨床領域での
導入は膜型と比較して現実的

腎代替療法は実施できないが、適応となる症例は一定数あり
導入する価値は十分にあるものと考えられる