

持続緩徐式血液濾過器

HEMOFEEL® CH

東レ独自のPMMA膜技術による
生体適合性と病因タンパク吸着の両立
—サイトカイン除去の新展開

高度管理医療機器
持続緩徐式血液濾過器
承認番号: 20300BZZ00624000
販売名: ヘモフィール®CH



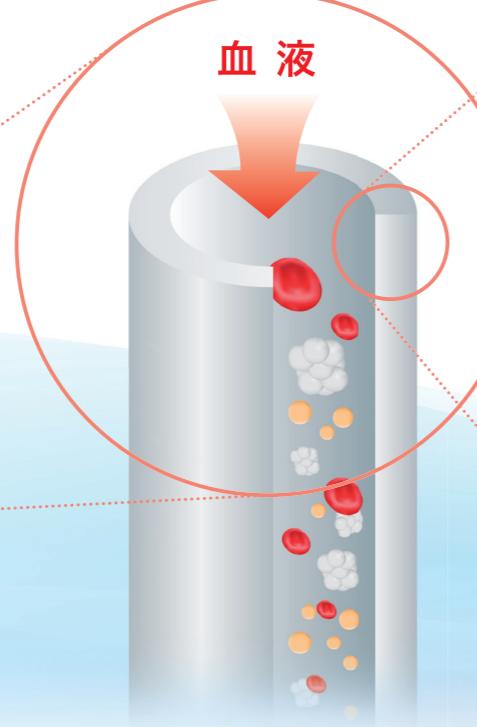
ヘモフィールCHは、ポリメチルメタクリレート(PMMA)を膜素材に用いた中空糸から構成される

持続緩徐式血液濾過器です。PMMA膜は、生体適合性に優れ、タンパク質の吸着特性を有しています。

HEMOFEEL® CH



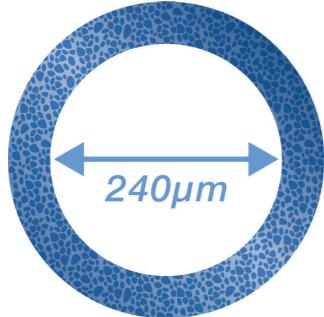
中空糸の拡大図



生体適合性を高めるステレオコンプレックスPMMA

ヘモフィールCHに用いられているPMMA膜は、isotactic(*i*)-PMMAとsyndiotactic(*s*)-PMMAという2種類の光学異性体で構成されています。2種類のPMMAは特定の条件下でブレンドするとステレオコンプレックスPMMAと呼ばれるらせん構造が形成されます¹⁾。このステレオコンプレックスPMMAを含む中空糸膜は、良好な生体適合性を有しております²⁾。また、中空糸膜の細孔は、サイトカイン等のタンパク質を高い効率で吸着できる大きさにコントロールされています。

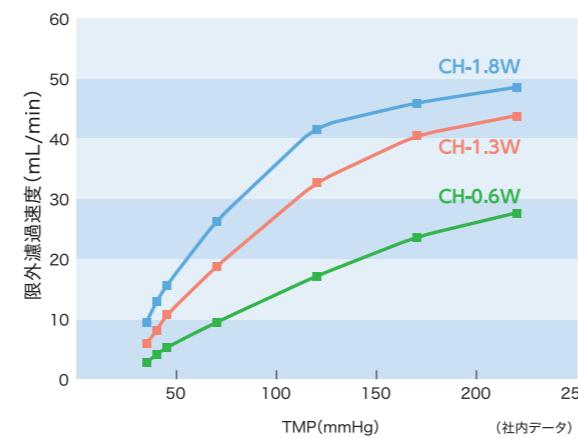
中空糸内径の拡大で安定した施行を実現



中空糸内径が240 μmと大きく、血液のスムーズな灌流が可能となっています。さらに、カラム入口圧を低減し、安定施行を実現しました。

右図)限外濾過性能

【測定条件】
Ht=30±3%、TP=6.0±0.3g/dL、Q_b=100±4mL/min(牛血)



PMMA中空糸膜

血液側

PMMA中空糸膜断面の
電子顕微鏡写真と
タンパク質の吸着

濾液側

アルブミン
(66kDa)

IL-6
(21kDa)

H₂O、小分子

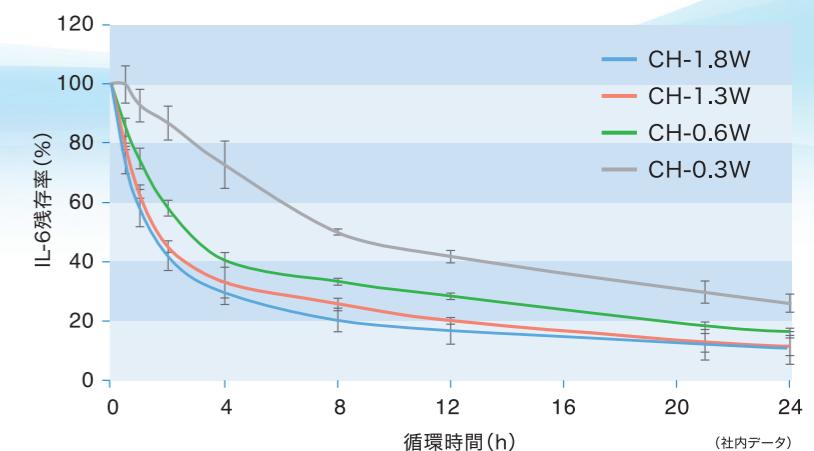
膜厚30 μm

ナノポーラス繊維でサイズ選択的に タンパク質を吸着

ヘモフィールCHのPMMA中空糸膜の断面を電子顕微鏡で観察すると、多数の細孔が観察されます。この細孔の直径は約20nmで膜の内部全体に広がっており、分子量10kDa~60kDaのタンパク質をサイズ選択的に吸着する特性を有しています³⁾。サイトカインなどの中分子は細孔の中に吸着され、小分子は細孔の中を自由に通過します。また、細孔の形状は、血液側から濾液側まで均一な対称構造をとっています。

膜面積依存的にIL-6を吸着除去

4種類の膜面積のヘモフィールCHを用いてIL-6溶液を循環したところ、IL-6濃度は経時に低下し、膜面積が大きいほど早い減少が認められました。



【試験条件】

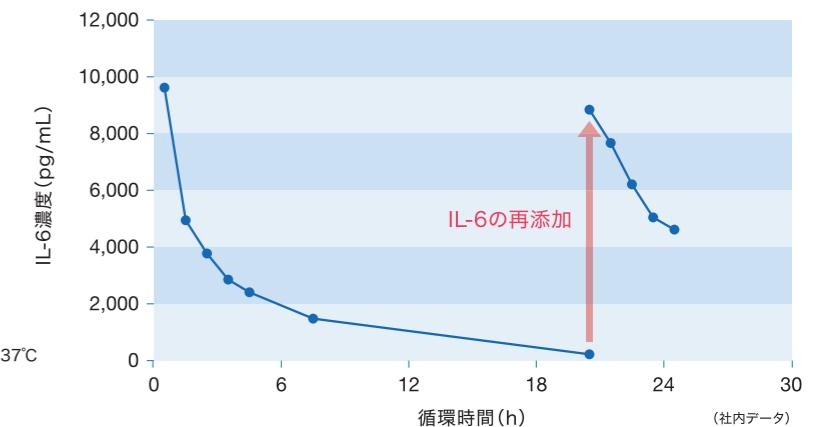
初期濃度10,000pg/mL、Q_b=100±4mL/min、Q_f=0mL/min、37±1°C、TP=6.0±0.5g/dL(牛血漿1L)

*エラーバーはSD

IL-6吸着能が24時間まで持続

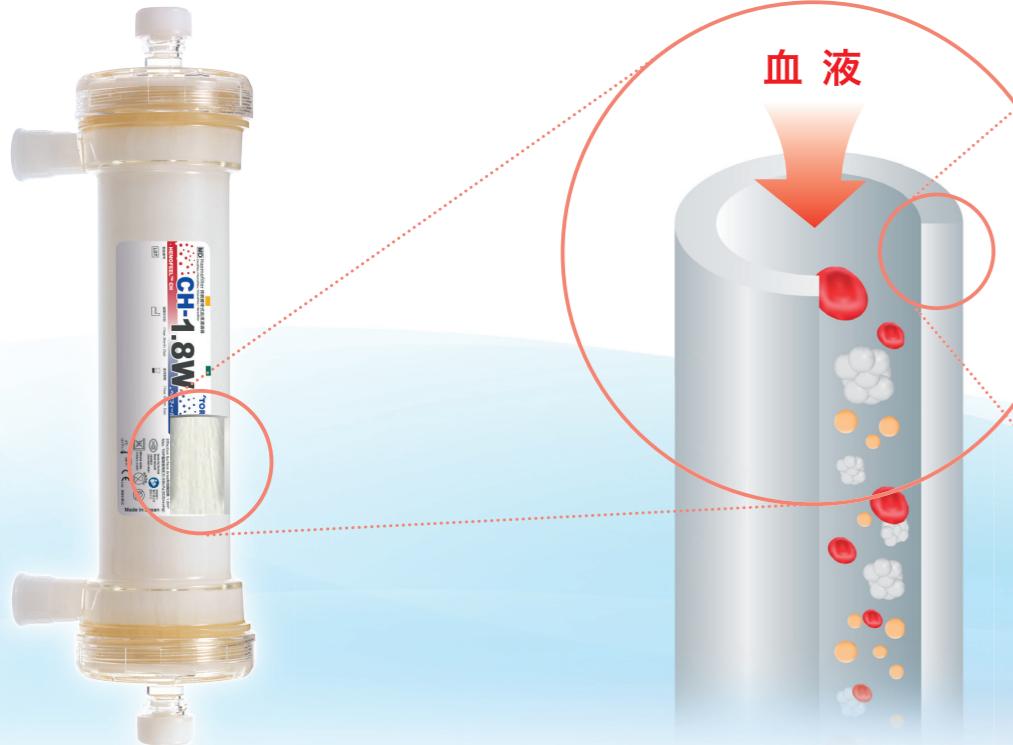
20μgのIL-6を添加した牛胎児血清2LをヘモフィールCH-1.8Wに循環した結果、溶液中のIL-6濃度は経時に低下しました。循環開始後20時間目に、再度、IL-6を20μg添加し、同一のヘモフィールCH-1.8Wを用いて循環を継続したところ、溶液中のIL-6濃度の低下が観察されました²⁾。

【試験条件】IL-6初期濃度:10,000pg/mL、牛胎児血清2L、Q_b=100mL/min、Q_f=1,000mL/h、37°C



ヘモフィールCHは、ポリメチルメタクリレート(PMMA)を膜素材に用いた中空糸から構成される持続緩徐式血液濾過器です。PMMA膜は、生体適合性に優れ、タンパク質の吸着特性を有しています。

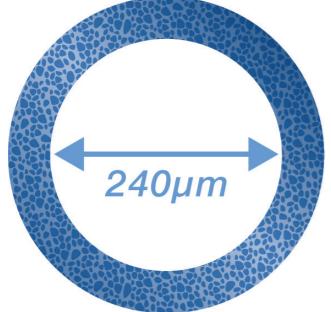
HEMOFEEL® CH



生体適合性を高めるステレオコンプレックスPMMA

ヘモフィールCHに用いられているPMMA膜は、isotactic(*i*)-PMMAとsyndiotactic(*s*)-PMMAという2種類の光学異性体で構成されています。2種類のPMMAは特定の条件下でブレンドするとステレオコンプレックスPMMAと呼ばれるらせん構造が形成されます¹⁾。このステレオコンプレックスPMMAを含む中空糸膜は、良好な生体適合性を有しております²⁾。また、中空糸膜の細孔は、サイトカイン等のタンパク質を高い効率で吸着できる大きさにコントロールされています。

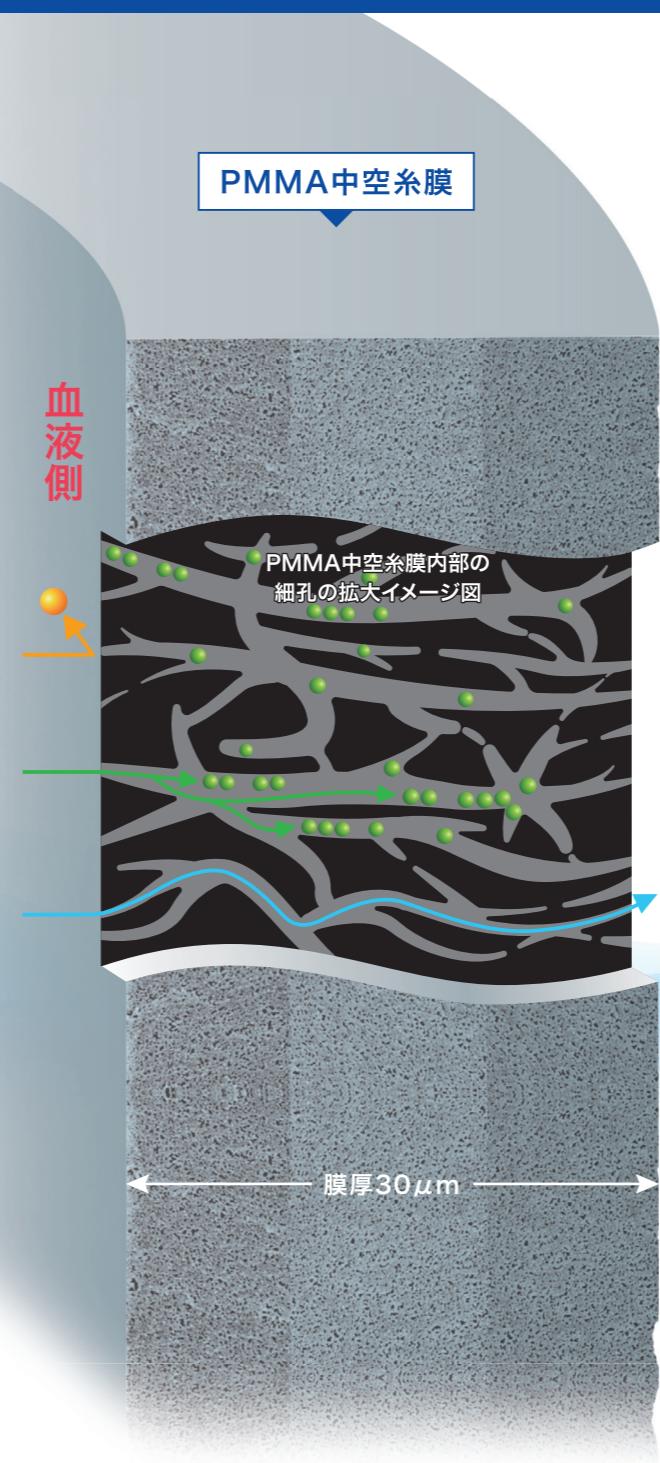
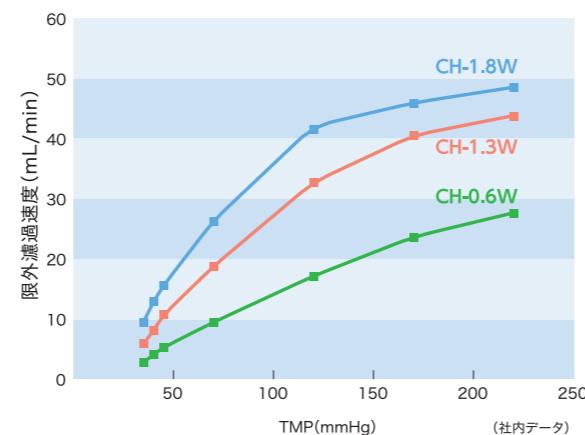
中空糸内径の拡大で安定した施行を実現



中空糸内径が240 μm と大きく、血液のスムーズな灌流が可能となっています。さらに、カラム入口圧を低減し、安定施行を実現しました。

右図)限外濾過性能

【測定条件】
Ht=30±3%、TP=6.0±0.3g/dL、Q_b=100±4mL/min(牛血)

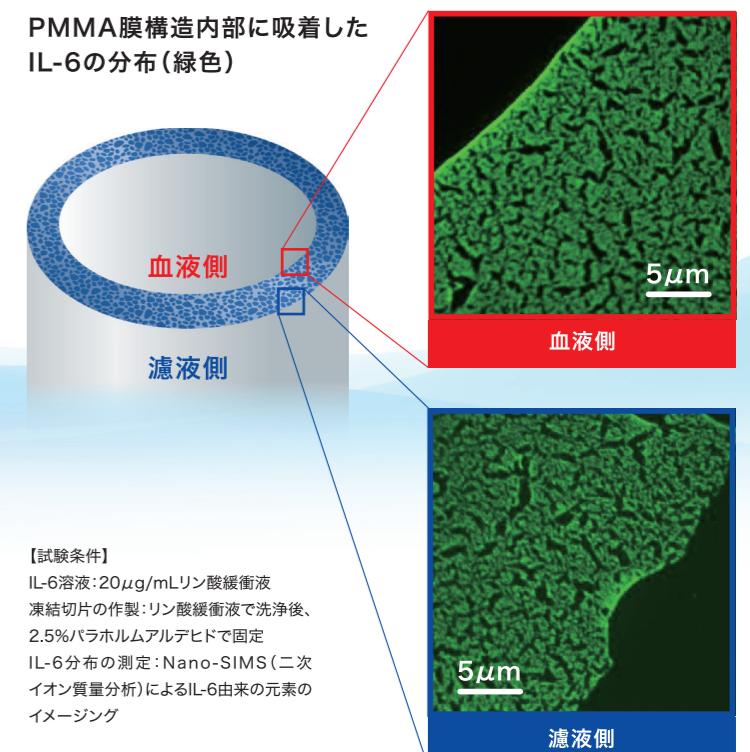


ヘモフィールCHのPMMA中空糸膜の内部では、ナノサイズの細孔が連続して存在し、内部の細孔表面全体で物質を吸着します。そのため高い吸着能力を有しています。

PMMA膜内部全体にIL-6が吸着

ヘモフィールCHのミニモジュールにIL-6溶液を24時間循環後、中空糸膜の凍結切片を作製し、PMMA膜内部のIL-6の分布(緑色)を調べました。その結果、IL-6が、血液側から濾液側まで中空糸膜の全体に吸着していることが確認されました。

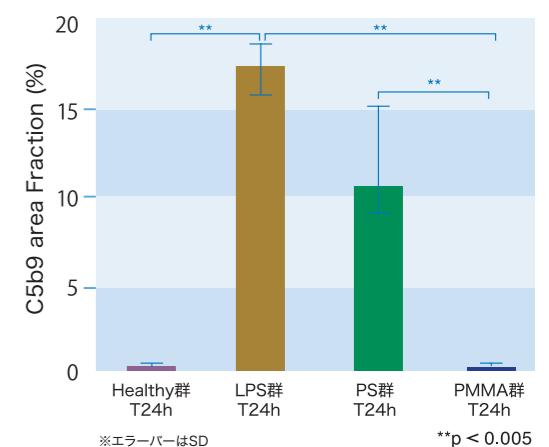
PMMA膜構造内部に吸着したIL-6の分布(緑色)



LPS投与動物モデルの補体活性化を抑制

健常ブタ(Healthy群)と比較して、LPS投与した敗血症性AKIモデルブタ(LPS群)では、血清中の補体活性(古典経路、代替経路)が上昇しました。補体活性化の最終産物であるC5b-9の腎組織への有意な沈着も認められました⁴⁾。LPS投与後に、ヘモフィールCHを用いた持続血液濾過を7時間実行した群(PMMA群)では、血清中の補体活性、およびC5b-9の腎組織への沈着が有意に抑えられました。一方、血液濾過膜としてポリスルホン膜を使用した場合には(PS群)、有意な低下は認められませんでした。

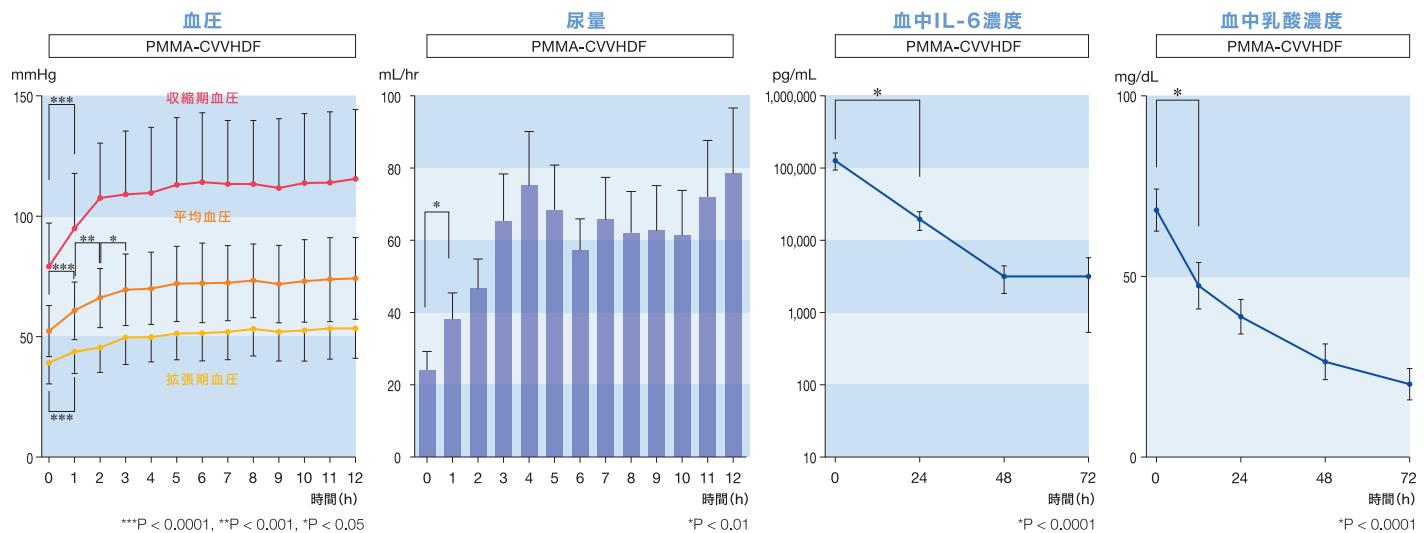
右図)腎組織中へのC5b-9沈着量



臨床報告

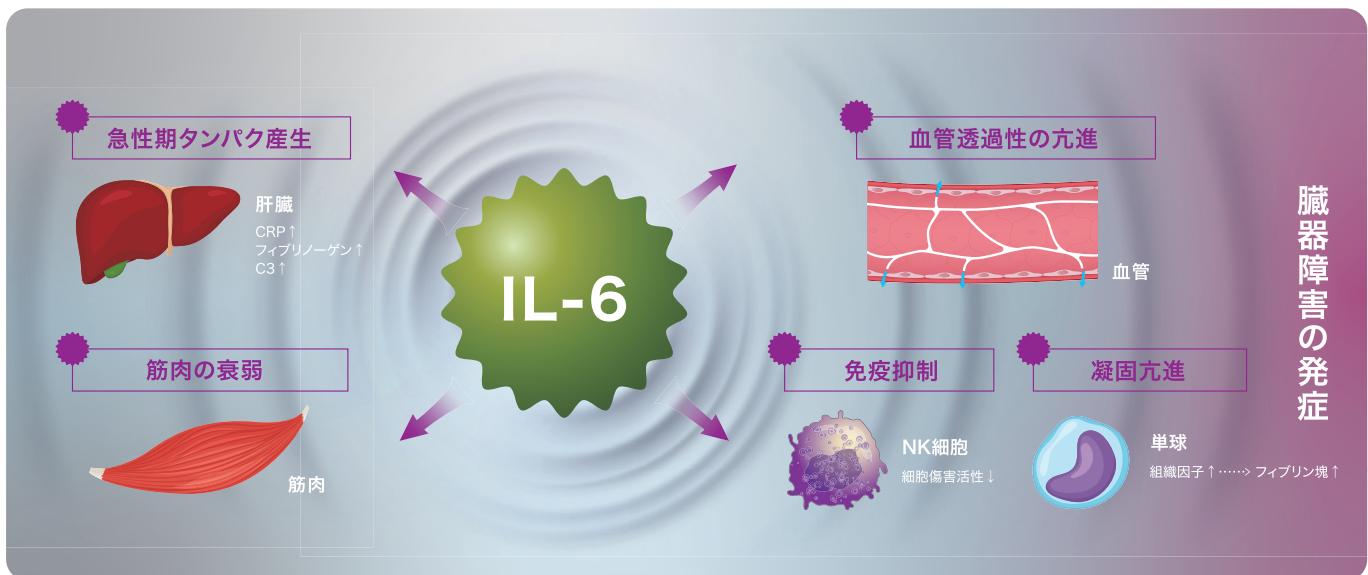
敗血症性ショックを伴う腎障害患者43症例に対し、ヘモフィールCHを早期に施行した臨床報告です。

導入時の時間尿量は平均24.0mL、CreやBEも異常値を示す腎障害を伴う患者群でしたが、ヘモフィール CH開始後、尿量は速やかに上昇し、血圧の有意な改善が認められました。また、施行24時間目には、血中IL-6、および乳酸値の有意な低下も報告されています⁵⁾。



IL-6の病態生理

IL-6は多彩な生物活性を有するサイトカインであり、感染や組織損傷に対する宿主防御の役割を担っています。一方、IL-6は、その過剰な産生により生体に強い炎症反応を惹起し、血管透過性の亢進、凝固亢進、免疫機能の抑制などにより臓器障害の発症や死亡リスクを高めます⁶⁾。筋肉においては、産生されたIL-6が筋肉の衰弱に関与することが知られています⁷⁾。



参考論文

- 1) Kumaki J et al. Supramolecular helical structure of the stereocomplex composed of complementary isotactic and syndiotactic poly(methyl methacrylate)s as revealed by atomic force microscopy. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2007;46:5348
- 2) 小澤英俊. Cytokine-adsorbing hemofilter 東レ「ヘモフィール® CH-1.8W」の特徴と機能. 人工臓器. 2014;43:228
- 3) Kishikawa T et al. Comprehensive analysis of cytokine adsorption properties of polymethyl methacrylate (PMMA) membrane material. *J Artif Organs.* 2022;25:343
- 4) Stasi et al. PMMA-Based Continuous Hemofiltration Modulated Complement Activation and Renal Dysfunction in LPS-Induced Acute Kidney Injury. *Front Immunol.* 2021;12:605212
- 5) Nakada T et al. Continuous hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol Med.* 2008;14:257
- 6) Tanaka T et al. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8:959
- 7) Friedrich O et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev.* 2015;95:1025

製品仕様

		CH-0.3W	CH-0.6W	CH-1.3W	CH-1.8W
中空糸	材 料		ポリメチルメタクリレート		
	内 径	μm	240		
	膜 厚	μm	30		
	有効膜面積	m ²	0.3	0.6	1.3
滅菌法		ガンマ線滅菌			
充填液		逆浸透膜濾過水(RO水)			
血液側容量	mL	24	47	101	138
限外濾過率*	mL/h/kPa	62	94	169	223
	mL/h/mmHg	8	13	22	30
IL-6吸着能***	%	74	84	89	89

* $Q_B=100\pm4\text{mL/min}, \text{TMP}=6.7\text{kPa}(50\text{mmHg}), 37\pm1^\circ\text{C}, Ht=32\pm3\%, TP=6.0\pm0.5\text{g/dL}$ (牛血)

*** 循環開始24時間後のサイトカイン吸着能、初期濃度10,000pg/mL, $Q_B=100\pm4\text{mL/min}, Q_F=0\text{mL/min}, 37\pm1^\circ\text{C}, TP=6.0\pm0.5\text{g/dL}$ (牛血漿1L)

診療報酬および特定医療保険材料価格

令和6年3月5日

タイプ名	特定保険医療材料名称	機能区分	材料価格	処置料
CH-1.8W CH-1.3W CH-0.6W	持続緩徐式血液濾過器	標準型 一般用	27,000円(回路含む)	持続緩徐式血液濾過器(1日につき) 1,990点
CH-0.3W	持続緩徐式血液濾過器	標準型 超低体重患者用	27,000円(回路含む)	持続緩徐式血液濾過器(1日につき) 1,990点

(令和6年3月5日厚生労働省告示第61号)

処置料(診療報酬の算定方法): J038-2 持続緩徐式血液濾過 1,990点(1日につき)

注1 入院中の患者以外の患者に対して、午後5時以降に開始した場合若しくは午後9時以降に終了した場合又は休日に行った場合は、時間外・休日加算として、300点を所定点数に加算する。

注2 著しく持続緩徐式血液濾過が困難な障害者等に対して行った場合は、障害者等加算として、1日につき120点を加算する。

注3 持続緩徐式血液濾過を夜間に開始し、午前0時以降に終了した場合は、1日として算定する。

注4 区分番号J038に掲げる人工腎臓の実施回数と併せて1月に14回に限り算定する。ただし、区分番号J038に掲げる人工腎臓の注8に規定する別に厚生労働大臣が定める患者にあってはこの限りでない。

(令和6年3月5日厚生労働省告示第57号)

(1) 使用した特定保険医療材料については、持続緩徐式血液濾過器として算定する。

(2) 持続緩徐式血液濾過は、次のアからケまでに掲げるいずれかの状態の患者に算定できる。ただし、キ及びクの場合にあっては一連につき概ね8回を限度とし、ケの場合にあっては一連につき月10回を限度として3月間に限って算定する。

ア 末期腎不全の患者

イ 急性腎障害と診断された高度代謝性アシドーシスの患者

ウ 薬物中毒の患者

エ 急性腎障害と診断された尿毒症の患者

オ 急性腎障害と診断された電解質異常の患者

カ 急性腎障害と診断された体液過剰状態の患者

キ 急性膀胱炎診療ガイドライン2015において、持続緩徐式血液濾過の実施が推奨される重症急性膀胱炎の患者

ク 重症敗血症の患者

ケ 劇症肝炎又は術後肝不全(劇症肝炎又は術後肝不全と同程度の重症度を呈する急性肝不全を含む。)の患者

(3) (2)のアからカまでのいずれかに該当する場合は、診療報酬明細書の摘要欄に該当項目を記載すること。

(4) (2)のキからケまでのいずれかに該当する場合は、診療報酬明細書の摘要欄に(2)のキからケまでのそれぞれについて、要件を満たす医学的根拠について記載すること。

(5) 人工腎臓、腹膜灌流又は持続緩徐式血液濾過を同一日に実施した場合は、主たるもの所定点数のみにより算定する。

(6) 「注1」の加算を算定する場合は、「A000」初診料の注9及び区分番号「A001」再診料の注7に掲げる夜間・早朝等加算は算定しない。

(7) 持続緩徐式血液濾過を夜間に開始した場合とは、午後6時以降に開始した場合をいい、終了した時間が午前0時以降であっても、1日として算定する。

ただし、夜間に持続緩徐式血液濾過を開始し、12時間以上継続して行った場合は、2日として算定する。

(8) 妊娠中の患者以外の患者に対し、持続緩徐式血液濾過と人工腎臓を併せて1月に15回以上実施した場合(持続緩徐式血液濾過のみを15回以上実施した場合を含む。)は、

15回目以降の持続緩徐式血液濾過又は人工腎臓は算定できない。ただし、薬剤料又は特定保険医療材料料は別に算定できる。

(令和6年3月5日厚生労働省告示第4号別添1)

*医療機器の使用にあたっては電子添文等をご確認ください。

販売業者

東レ・メディカル株式会社

<http://www.toray-medical.com/>



製造販売業者

東レ株式会社

〒103-8666 東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号