
FB-210UH β の 3 カ月間の使用による低分子量蛋白除去および
アルブミン漏出に関する検討

| | | | |
|------|-------|------|------|
| 加藤敬三 | 細島康宏 | 小池真司 | 大平洋介 |
| 樋口 大 | 太刀川倫子 | 酒巻裕一 | 渡辺資夫 |
| 忰田亮平 | 斎藤亮彦 | 成田一衛 | |

腎と透析 第 75 卷 第 5 号 別刷

(2013 年 11 月)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)

FB-210UH β の 3 カ月間の使用による低分子量蛋白除去およびアルブミン漏出に関する検討*

加藤敬三¹⁾ 細島康宏²⁾ 小池真司¹⁾ 大平洋介¹⁾
 樋口 大¹⁾ 太刀川倫子¹⁾ 酒巻裕一³⁾ 渡辺資夫³⁾
 悴田亮平²⁾ 斎藤亮彦⁴⁾ 成田一衛²⁾

はじめに

近年、低分子量蛋白領域からアルブミンまでの除去量をコントロールした透析器が開発されてきている。この背景として、既存の透析器では透析アミロイド症の原因物質である β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) の除去能は限界まで高められた。この一方で、 β_2 -MG よりも大きな分子量の溶質を除去することにより、貧血改善や骨関節痛の軽減などが報告されている¹⁾。また、インドキシル硫酸などの尿毒素やペントシジンなどの advanced glycation endproducts (AGE) は、アルブミンと結合して生体への有毒作用を引き起こすことが明らかとなっている²⁾。インドキシル硫酸は酸化ストレスを亢進し、ペントシジンはカルボニルストレスを増強して、動脈硬化症や透析アミロイドーシスを惹起すると考えられる^{2,3)}。さらに、酸化還元能力を失った不活性型アルブミンの代謝を促すことを目的とした、アルブミンの積極的除去の有効性についての報告⁴⁾も散見されるようになってきている。このように、新たに求められる透析器の性能としては、 β_2 -MG からアルブミン領域までの蛋白除去能が注目されるようになってきている。しかし、アルブミン漏出の許容量に関しては、現在のところ日本透析医学会の提唱する「1透析当たり 4g 未満」とする推奨値があるが、いまだ

に論議が続いている状態である⁵⁾。新たに開発された透析器である FB-UH β は、アルブミンの漏出量が「1透析当たり 4g 程度」を目標値として設計開発された透析器であり、その臨床における有用性が期待される。今回、当施設において、小分子物質からアルブミン領域までの溶質除去性能の向上を目的として開発された FB-210UH β (UH β) を臨床使用し、既存の PES-21S α (S α) と溶質除去特性を比較するとともに、3カ月継続使用時の経過観察を行ったので報告する。

方法・対象

S α を長期間使用中で、当院倫理規定に基づき同意の得られた維持透析患者男性 4 名、女性 2 名の計 6 名を対象とした。対象患者の平均年齢は、49 \pm 10 歳、平均透析歴は 11 \pm 5.2 年であった。原疾患の内訳は、慢性糸球体腎炎 3 名、糖尿病性腎症 2 名、逆流性腎症 1 名であった。S α を 3 カ月間使用した後、UH β に変更して 3 カ月間使用し、その後再度 S α へ変更した。尿素、クレアチニン、無機リン、 β_2 -MG、 α_1 -ミクログロブリン (α_1 -MG) の除去率、クリアランス、アルブミンの漏出量について比較検討した。各溶質の除去量は患者ごとに除水ポンプの排液を全量採取した量と透析液流量設定値から計算した総液量と排液濃度を求めて

* Analysis of low molecular weight protein elimination and albumin leakage in hemodialysis patients using FB-210UH β for 3 months

key words: 低分子量蛋白除去能, 血清アルブミン値, アルブミン漏出量

- 1) 小千谷総合病院臨床工学科 KAROU Keizou, et al
〔〒947-8601 小千谷市本町 1-13-33〕
- 2) 新潟大学歯学総合病院腎・膠原病内科学
- 3) 小千谷総合病院内科
- 4) 新潟大学機能分子医学講座

算出した。さらに、変更前後における血清アルブミン値の推移、アルブミン漏出による臨床症状の変化および血圧、ドライウエイト (DW) の変動を比較検討した。対象とした透析器の仕様は表の通りである。計算式、補正式は日本透析医学会推奨式を使用した。群間比較は対応のある *t* 検定を用い、*p* < 0.05 を有意差ありとした。

結果

UHβ と Sα で小分子物質から β₂-MG 領域までの溶

表 対象ダイアライザの仕様

| 品番 40 | FB-210UHβ | PES-21Sα |
|---------------------------|----------------------|----------------------|
| 膜材質 | セルローストリアセテート | ポリエーテルスルホン |
| 中空糸内径/膜厚 | 200 μm/15 μm | 200 μm/40 μm |
| 膜のポアサイズ | 77Å (半径) | 39Å (半径) |
| 限外濾過係数 | 9,842 mL/hr/100 mmHg | 6,115 mL/hr/100 mmHg |
| β ₂ -MG のふるい係数 | 1.00 | 0.99 |
| アルブミンのふるい係数 | 0.02 | 0.01 |

質除去性能には有意差を認めなかった (図 1 a)。α₁-MG については、除去量で UHβ 136 ± 38.1 mg, Sα 81 ± 32.0 mg, クリアランスで UHβ 10 ± 1.1 mL/min, Sα 4 ± 0.7 mL/min と UHβ が有意に高値であった (図 1 b)。

透析排液中のアルブミン漏出量の 1 透析当たりの平均値は、Sα 0.80 ± 0.24 g に対し、UHβ が 3.43 ± 0.87 g と有意に高値を示した (図 2)。平均の血清アルブミン値は、Sα 使用時の 4.12 ± 0.16 g/dL に対し、UHβ の使用開始 1 週後で 3.90 ± 0.17 g/dL, 1 カ月後 3.78 ± 0.12 g/dL と低下したが、その後は 2 カ月後で 3.75 ± 0.15 g/dL, 3 カ月後で 3.78 ± 0.15 g/dL と変化は認められなかった。さらにその後 Sα へ変更したところ、血清アルブミン値の上昇を認めた (図 3)。また、DW (図 4) および血圧 (図 5) の値に明らかな変動は認めなかった。UHβ 使用中、明らかな臨床上的有害事象は認めなかった。

考察

UHβ は機能別分類 V 型の透析器であるが、低分子量蛋白の除去効率を高める設計となっており、1 透析当たりのアルブミン漏出量が 4 g 程度を目標値として設計されている。今回の検討では、同じ V 型の透析器である Sα に対し小分子物質から β₂-MG (分子量

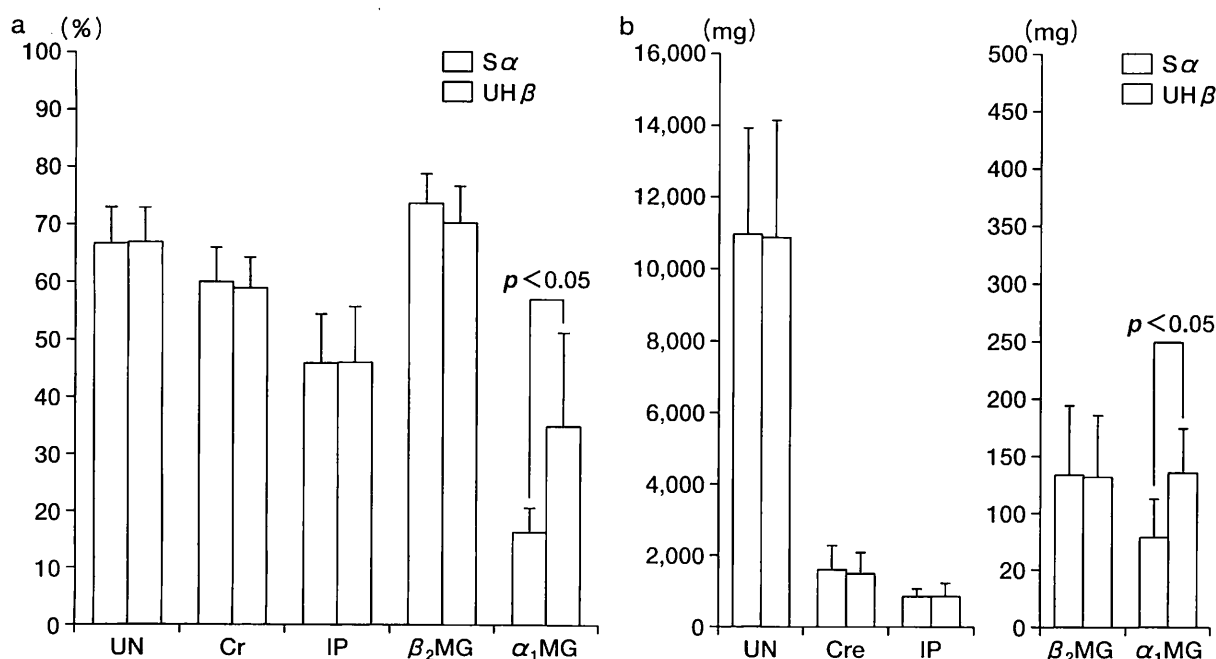


図 1 除去率・除去量

a: 除去率 (n=6) b: 除去量 (n=6)

11,800) 領域の低分子量蛋白除去性能には有意差を認めないが、特に α_1 -MG (分子量 33,000) より大きな分子量領域での蛋白除去性能が優れていた。さらに、アルブミン (分子量 66,000) の漏出量は1回の透析で3.4 g 程度と、S α の0.8 g 程度に比べ明らかに高値を示したが、日本透析医学会の推奨値である4 g 未満であ

り、臨床上的の明らかな有害事象は認められなかった。また、UH β を使用開始してから1カ月後までは血清アルブミン値の有意な低下を認めたが、その後はさらに低下することなく推移した。この血清アルブミン値が一定値に保たれたことは、アルブミン漏出量とのバランスがとれるようにアルブミン合成能力が活性化した可能性も考えられる。アルブミン除去に伴う新たなアルブミンの合成は、透析患者の酸化ストレスの軽減に寄与する可能性も報告されており⁶⁾、この影響については今後のさらなる検討が必要である。アルブミンは血漿蛋白質の約50~65%を占めており、その機能としては、ホルモン・脂肪酸・ビリルビン・薬物などの輸送、膠質浸透圧の維持、pH 緩衝作用、各組織へのアミノ酸供給、抗酸化作用などがあげられる。近年、腎不全患者において、アルブミンが結合し輸送を行っているペントシジンなどのAGE やインドキシル硫酸による生体へのさまざまな悪影響が注目されている²⁾。健全な腎臓においても、アルブミンはある一定量、糸球体で濾過され尿細管にて再吸収および代謝を受けている。近位尿細管上皮細胞は megalin-cubilin を介したエンドサイトーシス機構によってアルブミンを再吸収し、リソソームで代謝を行っている⁷⁾。すなわち、リソソームにてアルブミンはアミノ酸やペプチドに分解

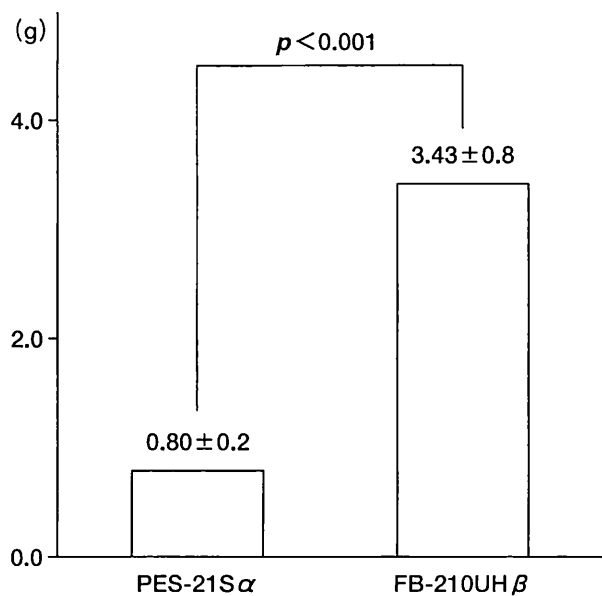


図2 アルブミン漏出量 (n=6)

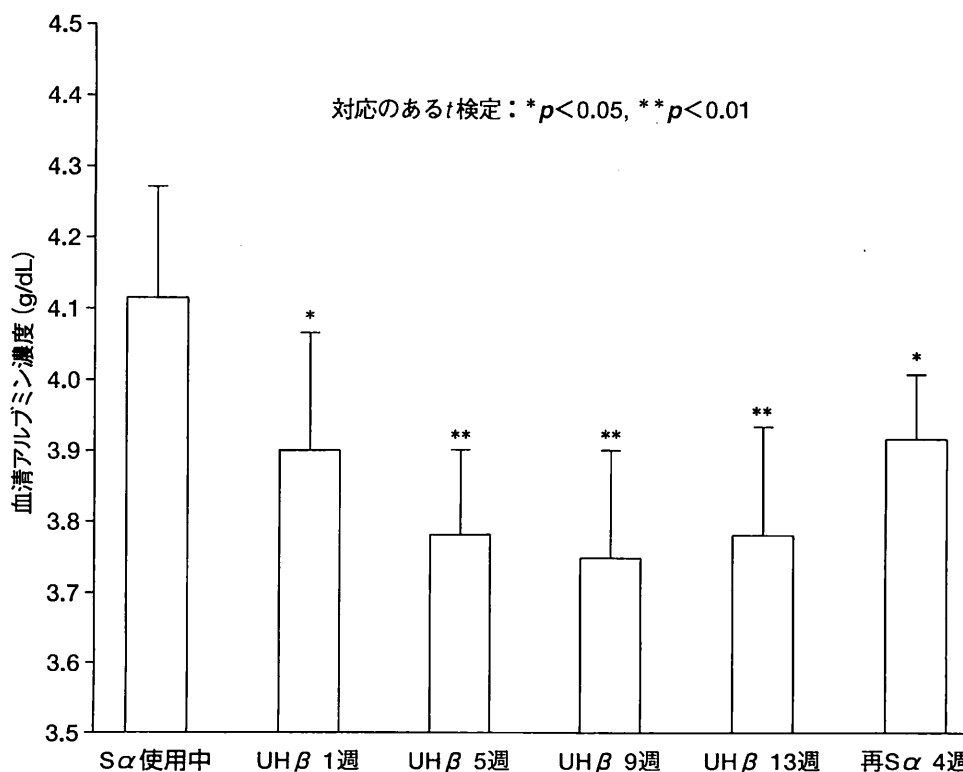


図3 血清アルブミン値の推移 (n=6)

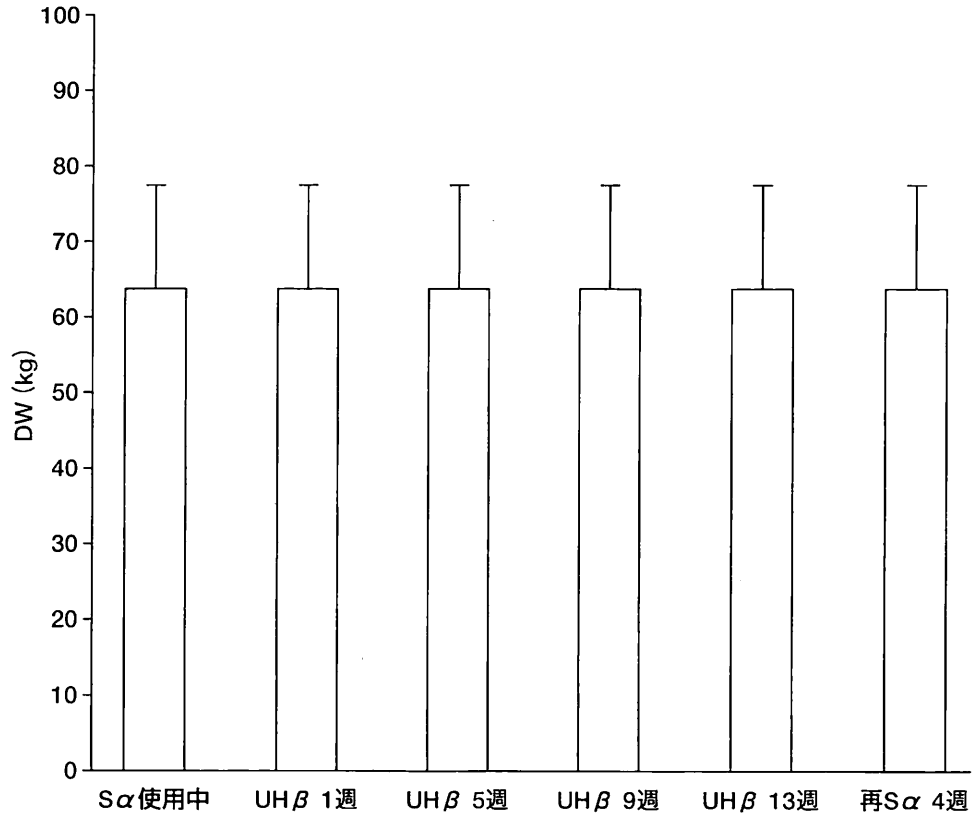


図4 ドライウエイトの推移 (n=6)

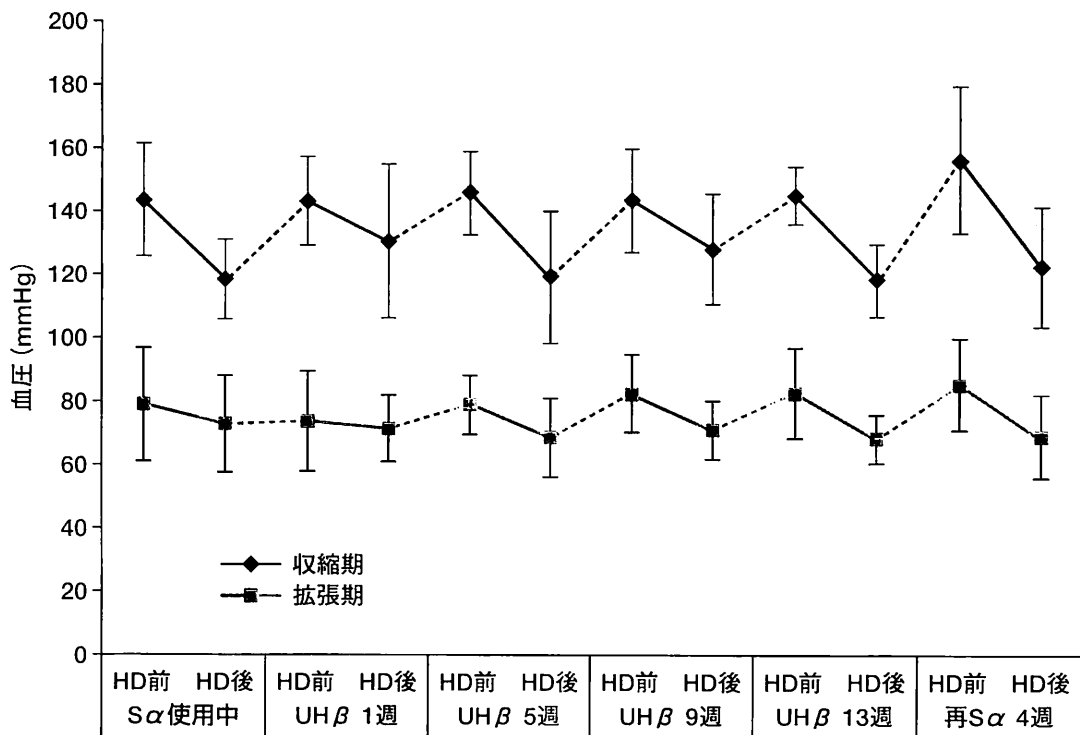


図5 血圧の変動 (n=6)

され血液中に戻り, AGE などの毒物は代謝を受け排泄されていると考えられる⁸⁾。近年のアルブミン代謝の研究^{9,10)}では, 健常人でも 1 日に約 6 g 程度のアルブミンが濾過されていると考えられている。よってアルブミン代謝の観点からは, 1 回の透析治療において 4 g 程度のアルブミンが漏出することは, その合成能力の低下がなければ, 許容範囲にあるものとも考えられる。今回の検討で著明な体重減少や血圧変動および低アルブミン血症が持続する症例を認めなかったことは, 対象症例が比較的若年であったことが一因であると考えられる。高齢者や低栄養患者などにおいては, アルブミンの積極的な除去により血清アルブミン値が 3.5 g/dL 以下に下がらない配慮が必要であり, 食事摂取に問題がない患者に選択されることが望ましいと考える。低分子量蛋白漏出やアルブミン漏出の許容範囲を考えるうえにおいて, 年齢や食事摂取量などの指標に対する判断基準, またアルブミン漏出を許容することによる臨床症状改善との因果関係について具体的な検証が必要である。今後は, 長期使用における栄養状態や血清アルブミン値の変動, 臨床症状への影響など, 3 カ月間という短期間では評価できない長期臨床使用の検討が必要であると考えられる。

結 語

UH β はS α と比べ, 小分子物質領域から β_2 -MG領域までの溶質除去性能は同等であるが, α_1 -MGからアルブミン領域において高い溶質除去性能を有していた。3 カ月間の臨床使用において, 比較的若年者においては血清アルブミン値の過度な低下を認めず, 安全に使用できる透析器と考えられた。アルブミン漏出の

許容量についてさらなる検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) 千田雅行, 塩田銀河, 青池郁夫, 他: FB-150FH 掻痒感 (第 2 報). 腎と透析 51 別冊ハイパフォーマンスメンブレン 2001: 143-146, 2001
- 2) 山崎秀憲, 供田文宏, 小池 勤, 他: セルローストリアセテートホローファイバーダイアライザー FB-UH の蛋白結合型尿毒素の除去能: ポリスルホンダイアライザー APS-MD との比較. 透析会誌 43 (4): 367-372: 2010
- 3) 竹林祥裕, 五嶋庫人, 加藤太郎, 他: 透析膜によるカルボニルストレス軽減効果. 腎と透析 63 別冊ハイパフォーマンスメンブレン 2007: 253-256, 2007
- 4) 水口 潤, 土田健司, 中村雅将: 低分子量蛋白領域の尿毒症物質除去とアルブミン損失. 腎と透析 65 別冊ハイパフォーマンスメンブレン 2008: 18-22, 2008
- 5) 斉藤 明: オーバービュー—アルブミンはどれだけ除去すればよいのか. 腎と透析 65 別冊ハイパフォーマンスメンブレン 2008: 8-12, 2008
- 6) 友 雅司: 腎不全患者の血液浄化におけるアルブミンリークの意義. 腎と透析 65 別冊ハイパフォーマンスメンブレン 2008: 13-17, 2008
- 7) Saito A, Sato H, Iino N, et al: Molecular mechanisms of receptor-mediated endocytosis in the renal proximal tubular epithelium. J Biomed Biotechnol 40: 3272, 2010
- 8) Saito A, Kazama JJ, Tabata Y, et al: Bioengineered implantation of megalin-expressing cells: a potential intracorporeal therapeutic model for uremic toxin protein clearance in renal failure. J Am Soc Nephrol 14 (8): 2025-2032 2003
- 9) Peti-Peterdi J, Sipos A: A high-powered view of the filtration barrier. J Am Soc Nephrol 21 (11): 1835-1841, 2010
- 10) Tanner GA: Glomerular sieving coefficient of serum albumin in the rat: a two-photon microscopy study. Am J Physiol Renal Physiol 296 (6): F1258-1265, 2009

* * *