

第12回関西血液浄化研究会

日時:2018年8月5日

場所:メルパルク京都6F

ランチオンセミナー(共催:バクスター株式会社)

AN69膜の歴史的背景と、今、 臨床で求められる除去性能

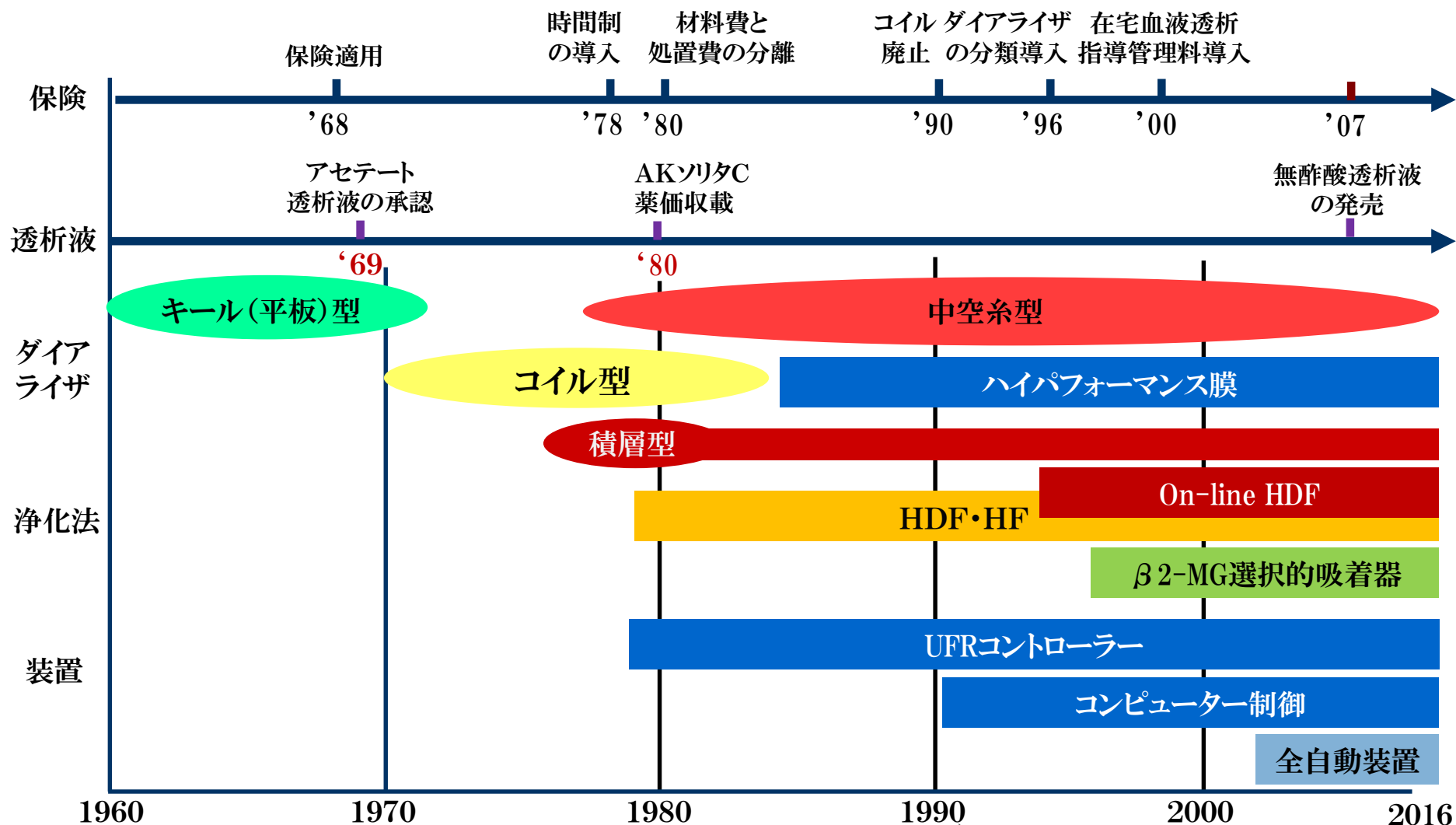
五仁会 元町HDクリニック

臨床工学部

森上 辰哉



透析治療の発展(年表)



透析患者の合併症

- 腎性貧血
- CKDに伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)
- 透析アミロイド症
- 高血圧、心不全、不整脈、心嚢炎
- 虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症
- 栄養障害、感染症、悪性腫瘍 など

ブレイクスルー

1980年代

透析アミロイド症



透析アミロイド症治療の始まり

[Biochem Biophys Res Commun.](#) **1985** Jun 28;129(3):701-6.

A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as **beta 2-microglobulin.**

[Gejyo F](#), [Yamada T](#), [Odani S](#), [Nakagawa Y](#), [Arakawa M](#), [Kunitomo T](#), [Kataoka H](#), [Suzuki M](#), [Hirasawa Y](#), [Shirahama T](#), et al.

Abstract

Amyloid fibrils were isolated from amyloid-laden tissue obtained from a chronic hemodialysis patient with carpal tunnel syndrome. After solubilization in guanidine HCl, a significant amount of the protein was located in a homogeneous low molecular weight fraction. The protein was found to be identical to beta 2-microglobulin, with regard to its molecular weight of 11,000, amino acid composition and 16 amino-terminal amino acids: Ile-Gln-Arg-Thr-Pro-Lys-Ile-Gln-Val-Tyr-Ser-Arg-His-Pro-Ala-Glu-. These results demonstrate that the amyloid associated with chronic hemodialysis contains as major component a new form of amyloid fibril protein that is homologous to beta 2-microglobulin.

当院でのアミロイド治療の始まり

KIDNEY
腎と透

貧血の改善

ハイパフォーマンスメンブレン'86より

PAN 膜 (AN 69S) 透析器の性能と効果

ないものも含まれている。しかし、これら6例の経過観察で、貧血の改善が最も特徴的と思われた(表4, 図1)。 β_2 -MGの維持レベルは明らかに低下し、フィブリノーゲンも低下した(表5)。TGの高い2例でTGが低下し、好酸球が2例で上昇した(図2)。PTHは不変であった。

考察と結語

従来より RP 社の PAN 膜透析器は UFR があまりに高くシングルパス透析が不可能であったが、最近の UFR コントローラー普及で容易にその全特徴を身近に利用可能となった。そこで測定した新しい PAN 膜の性能は、分子量の大小にかかわらず非常に高く、全く様相の異なった血液透析の平面が現出されたように見える。

表 5 5 カ月後の変化

		before	5 M
WBC	MEAN	5800	6133
	SD	2230	1953
PI	MEAN	16.3	15.1
	SD	4.2	5.3
Eo	MEAN	6.0	13.0
	SD	5.3	15.9
BMG	MEAN	52.0	37.0
	SD	16.7	7.3
FIB	MEAN	290.3	255.0
	SD	88.7	81.8

* $p < 0.05$

申 曾 洙*

cient (N = 3)

fb	β_2 -MG	C-PTH
251	.394	1.068
181	.033	.164
027	.021	.157
028	.010	.076
047	.214	.427
017	.004	.005

ハイパフォーマンス メンブレン

High Performance Membrane

膜の性能評価 (I)

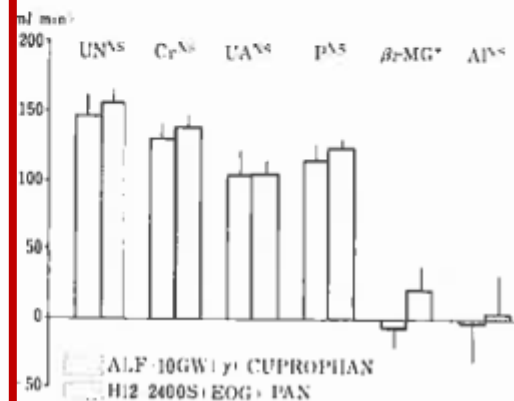
PAN 膜 (AN 69 S) 透析器の性能評価

表 1 ALF-10GW と H12-2400S (EOG) の除去率比較

	ALF-10GW				H 12-2400 S				各透析器の比較	
	前	後	差	除去率	前	後	差	除去率	差	除去率
β_2 -MG mean	49.3	68.6	-19.3	-39.8%	40.7	34.8	6.0	15.4%	-25.2	-55.1%
SD	16.3	24.8	11.9	19.6%	13.3	13.3	3.4	9.3%	12.0	19.1%
			**				**		**	**
Al mean	46.6	47.7	-1.1	-6.3%	55.9	59.4	-3.6	-12.2%	2.4	5.9%
SD	9.1	9.9	12.4	30.7%	13.5	12.8	19.8	37.5%	27.4	56.9%
			NS				NS		NS	NS
☆ TP 補正值で										
β_2 -MG mean	49.3	56.0	-6.6	-13.6%	40.7	27.8	13.0	31.6%	-19.6	-45.2%
SD	16.3	19.4	4.7	8.0%	13.3	9.2	5.2	7.0%	8.8	10.8%
			**				**		**	**
Al mean	46.6	39.7	6.9	12.0%	55.9	48.0	7.9	8.9%	-1.0	3.1%
SD	9.1	12.1	13.7	29.5%	13.5	9.9	18.6	33.6%	26.5	50.7%
			NS				NS		NS	NS

** : p<0.01, NS: not significant, N=7

第一²⁾ 井上聖士 坂井瑞実³⁾
浩 駒場啓太郎⁴⁾ 新光聡子



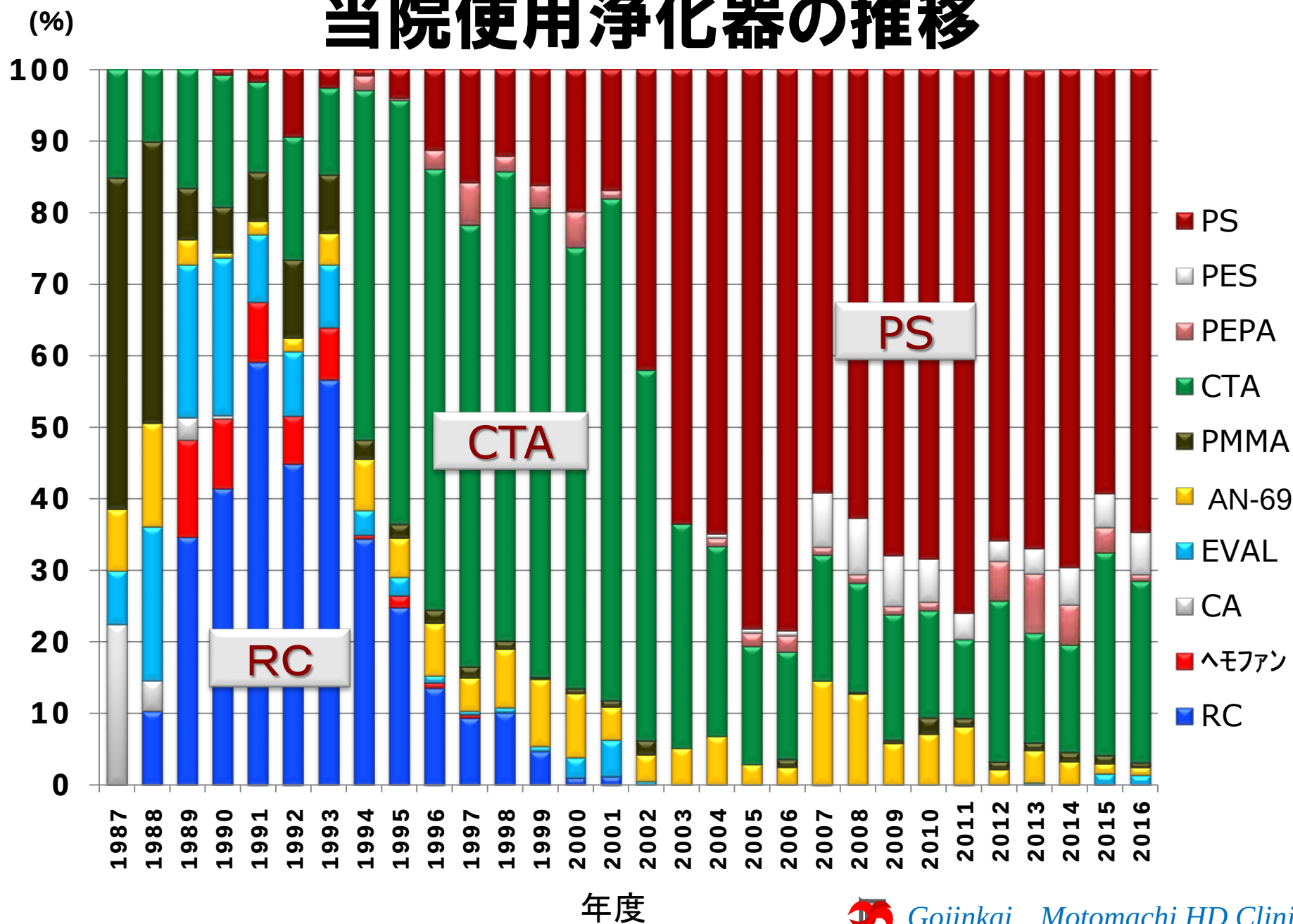
性能評価関連の学術発表記録

年度	演題名	学会名
1986	PAN膜(AN69S)透析器の性能と効果	HPM
1987	PAN膜(AN69S)透析器の性能評価	HPM
1994	高性能ダイライザーの性能評価と各種クリアランス算出式の意義について	HPM
年度	演題名	学会名
1995	2006 大量前希釈on-line HDF施行時におけるAPS-21S及びPES-210DEの性能評価	JCE
1995	2006 On-line HDF施行時における各種高性能膜透析器の性能評価	JCE
1996	2007 機能区分V型血液透析とIV型血液透析濾過の除去性能比較	HPM
1996	研究の多くは透析アミロイド症 を中心に行ってきた！	HDF
1997		HDF
1997		HDF
1998		HPM
2000		JSJT
2001		HDF
2001		HDF
2001		HPM
2002		JCE
2002		医工学
2002	2011 物質の除去性能からみたAN69膜とHDFの比較	JSJT
2002	2011 膜内表面の親水性を高めたPSを膜素材とした新型透析器NV-21Xの性能評価	JSJT
2003	2011 PS膜FXにより血小板減少を認めた2症例	JSJT
2003	2012 ニプロ社製FB-150UHαの性能評価	HPM
2005	2012 日機装社製FDZ-21の性能評価	JSJT
2005	2012 ABH-Pの性能評価	HDF
2006	2013 透析器性能評価におけるふるい係数測定法の再考	JSJT
2006	2013 on-line HDF除去性能と多種浄化法との性能比較	JCE
	2015 補液速度の変更がTMPに与える影響	HPM
	2017 β2-MG・アルブミンの長期データ変動から考える	JSJT

合成膜ダイアライザ等の発売時期

発売年	膜種	メーカー名	ダイアライザー名
1977	PAN(AN-69)	ホスパル	RP-6
1977	PMMA	東レ	B1,B2
1978	EVAL	クラレ	KF-101等
1979	PAN	旭化成	PAN-CX
1981	CA	ニプロ	FB-A等
1982	PAN(AN-69)	ホスパル	H12
1987	CTA	ニプロ	FB-U
1988	PS	フレゼニウス	F-60
1990	PS	川澄化学	PS-UW
1994	PS	東レ	BS
1994	PS	旭化成	APS
1998	PEPA	日機装	FLX-GW
2000	PES	JMS	BP-M,H
2001	PES	ニプロ	PES-
2014	ATA	ニプロ	FIX-S, E

当院使用浄化器の推移



透析器に求められるもの

① 物質除去性能

On-line HDF

② 生体適合性

AN-69膜



物質除去の視点から基本として考えること

1. 効果として

- ・小分子量物質
- ・ β 2-ミクログロブリン
- ・ α 1-ミクログロブリン

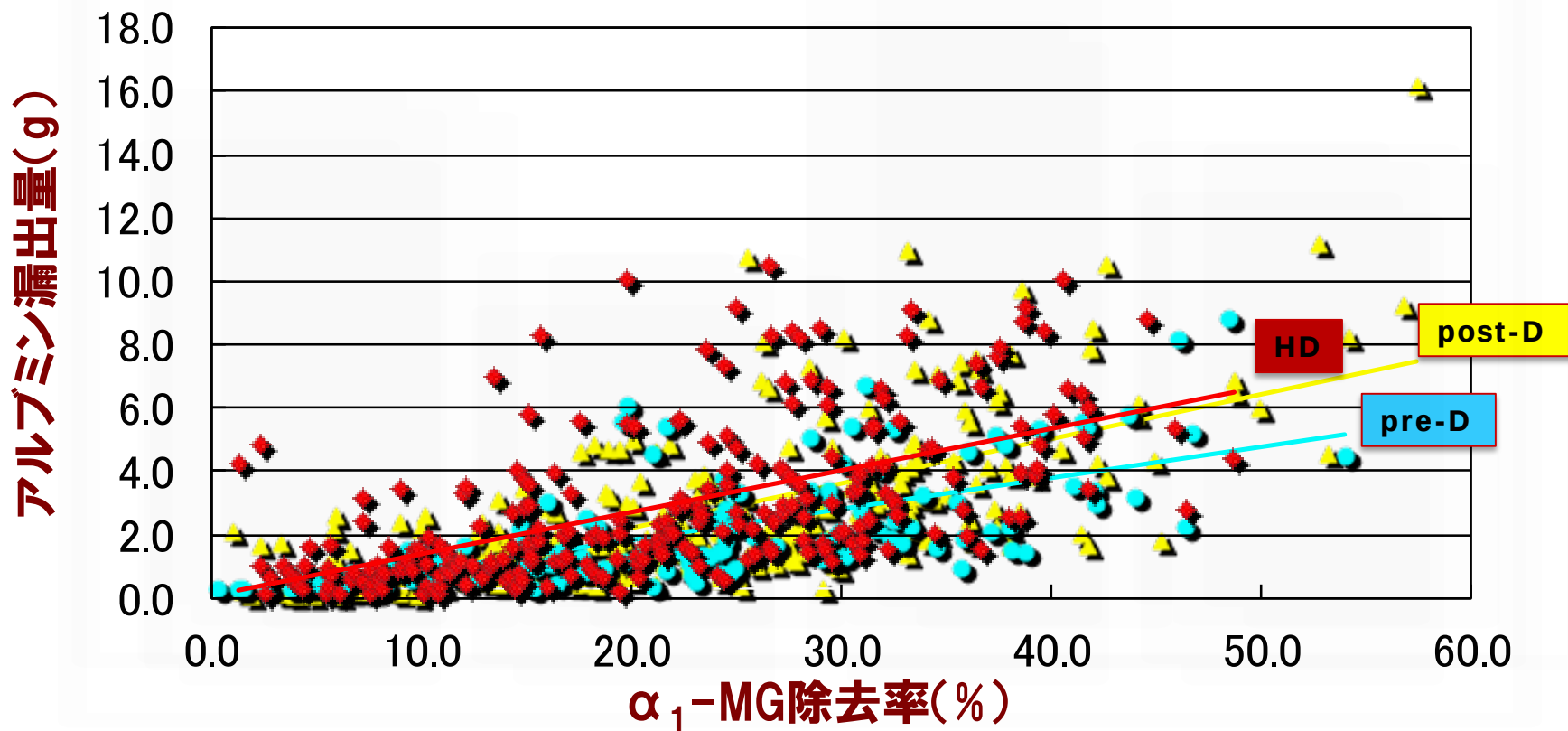
2. リスクとして

- ・アルブミン漏出量



α1-MG・アルブミン分離能の比較

HD vs post-D vs pre-D

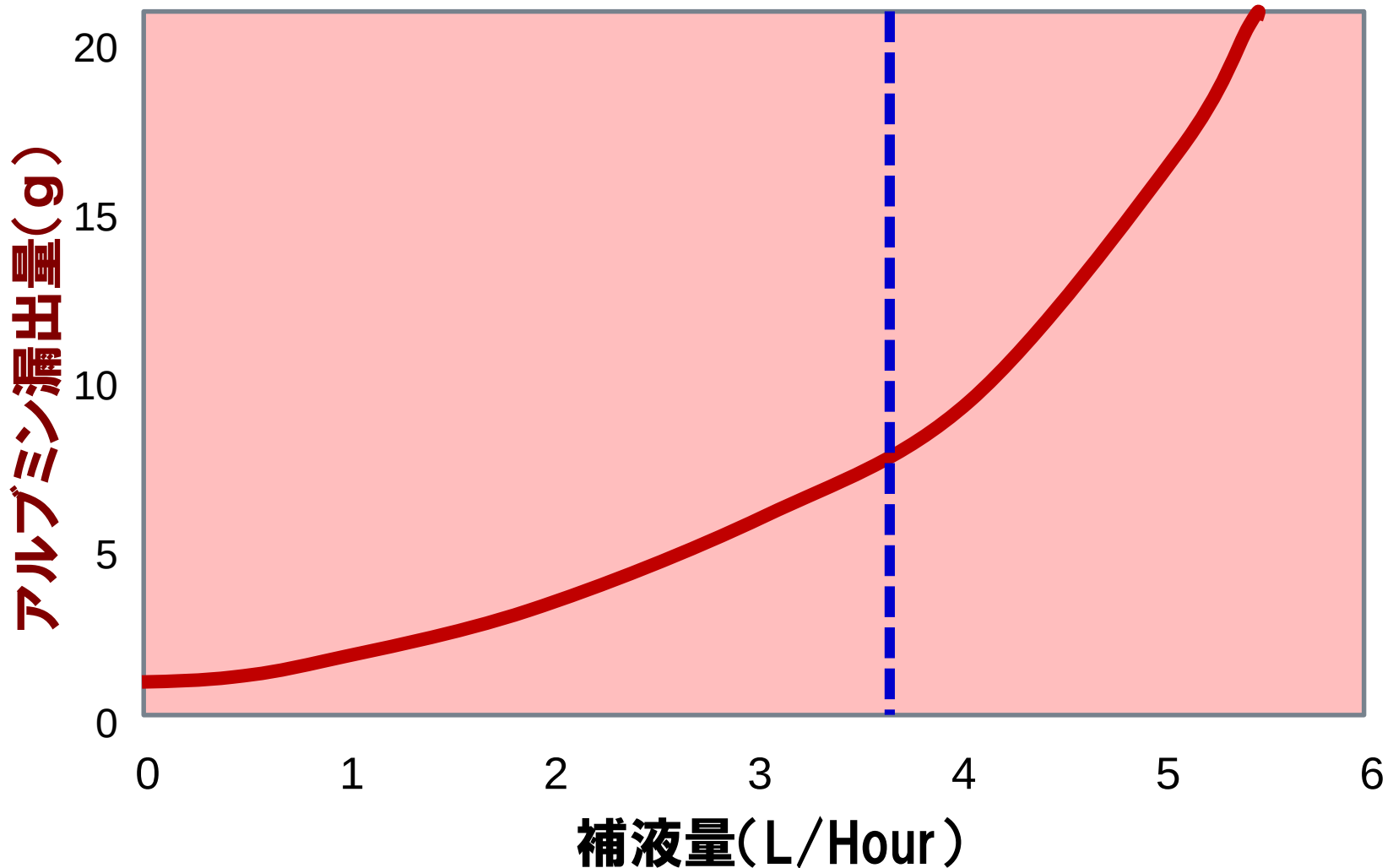


◆	HD	n=248	$y=13.587+2.656x$	$r=0.5907$ ($p<0.001$)
▲	post-D	n=288	$y=13.837+3.424x$	$r=0.6904$ ($p<0.001$)
●	pre-D	n=135	$y=14.566+4.420x$	$r=0.6648$ ($p<0.001$)



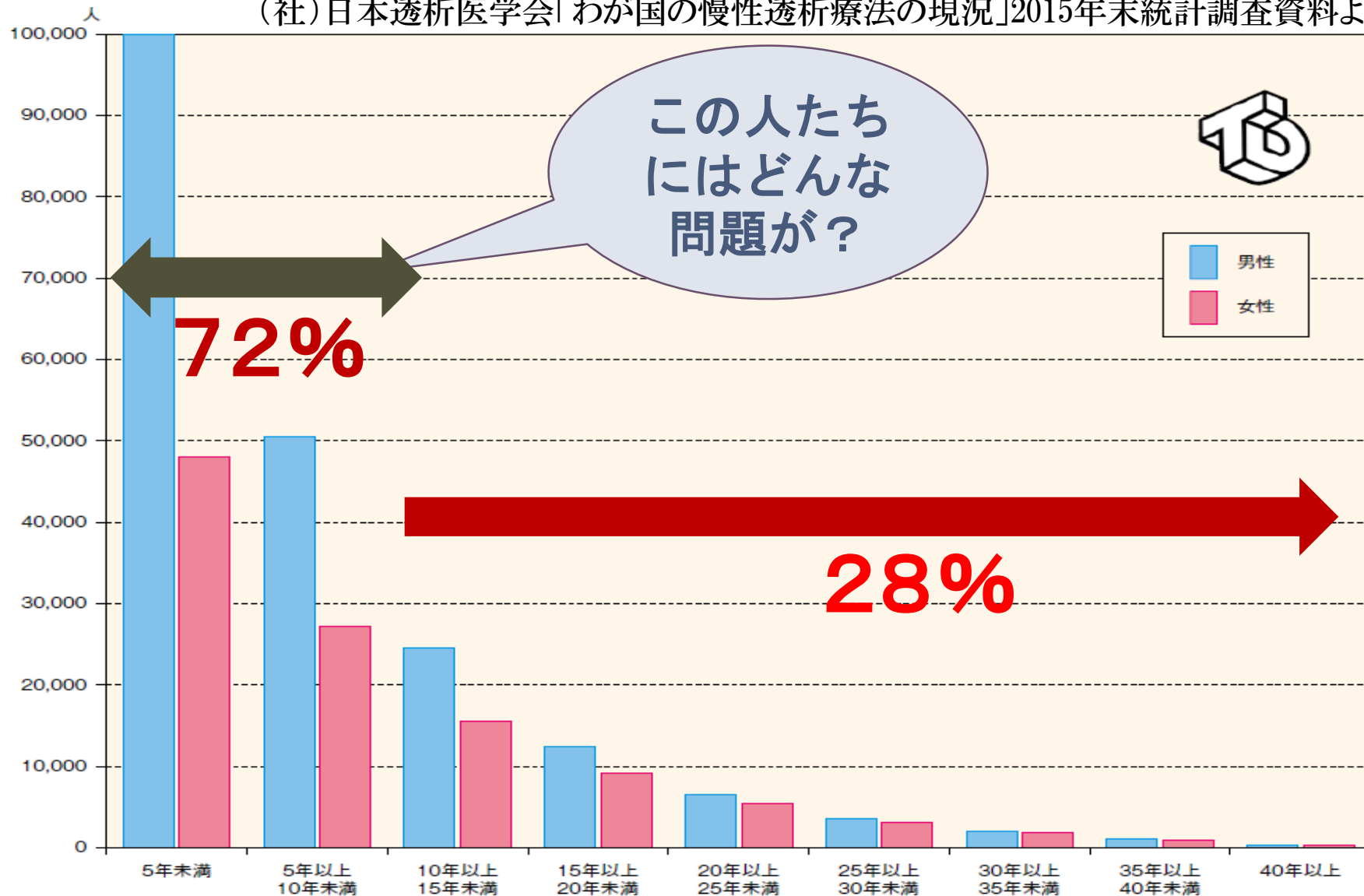
アルブミン漏出のブレークポイント

後希釈HDFでの漏出イメージ



(7) 透析期間別および性別による患者数 (図表8)

(社)日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況」2015年末統計調査資料より



透析困難症！



広義の透析困難症

<定義>

「透析の継続を困難にする愁訴がある場合」

- ◆ 血圧低下
- ◆ 気分不良
- ◆ 冷汗、悪心、嘔吐、頭重感
- ◆ 欠伸、倦怠感
- ◆ 筋肉の痙攣血圧低下
- ◆ レストレスレッグ症候群
- ◆ 痒み
- ◆ 骨・関節痛

血圧低下の原因

① **心機能の低下** (心筋梗塞後、弁膜症、拡張型心筋症など)

② **自立神経機能低下**

除水に伴って循環血液量が減少しても、正常な自律神経機能があれば末梢血管が収縮して血圧を保持するが、交感神経の機能低下により緊張亢進がなく、末梢血管が収縮せずに血圧を維持することができない。

③ **血漿再充填速度の低下** (plasma refilling rate:PRR)と低アルブミン血症

除水に伴う血管外から血管内への水分の移動(血漿再充填)が遅いと循環血液量が減少して血圧は下がる。低アルブミンも血管内に水を保持する膠質浸透圧低下のために血圧低下の原因になる。

④ **ドライウエイト過少設定**

⑤ **材料からの生体非適合物質の曝露**

⑥ **透析液の汚染**

エンドキシンの体内流入により、サイトカイン(IL-1)を産生⇒一酸化窒素(NO)を誘導し、血圧を低下させる。

⑦ **透析液組成** (酢酸不耐症)

酢酸は心機能抑制や末梢血管拡張作用を有しており、血圧低下や気分不快を呈する。

⑧ **透析液温度**

高いほど末梢血管拡張して血圧は低下する。

⑨ **除水速度** 過剰な除水速度の設定はplasma refilling rateを超える。

⑩ **透析中の食事摂取**

消化管への血流増加、または副交感神経が優位になり血圧低下を引き起こす。



生体非適合の原因として考えられる医療材料

◆ 補充液

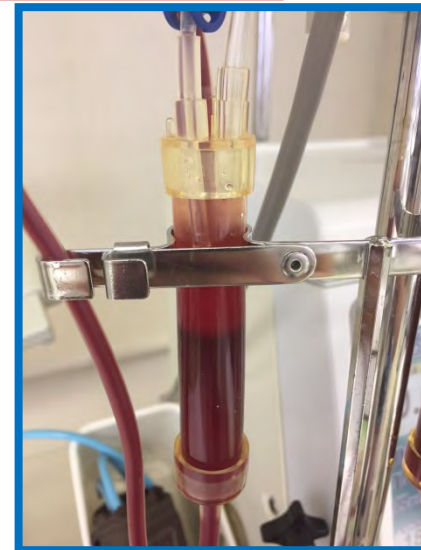
◆ 透析液

◆ 親水化剤(PVP)

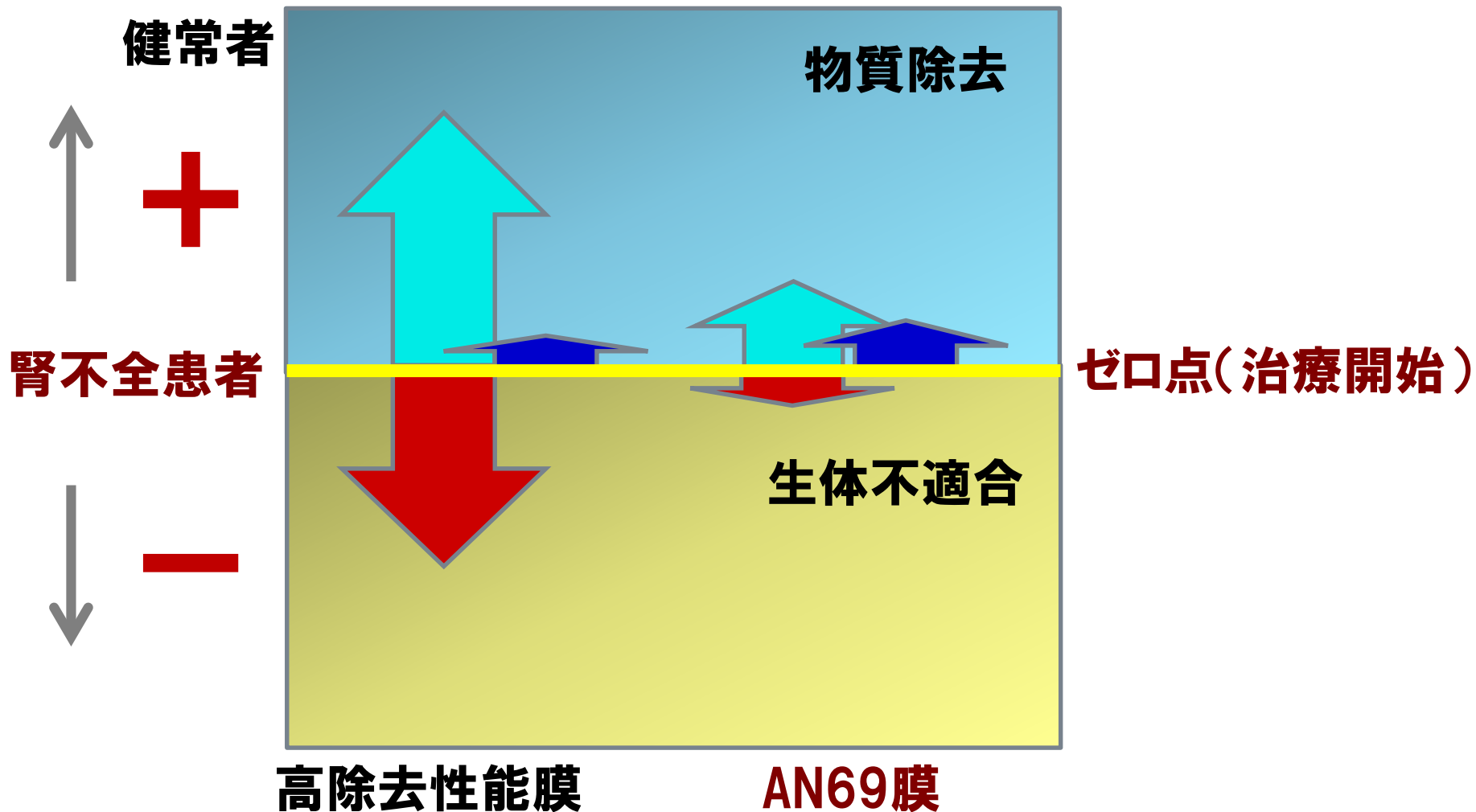
◆ 容器や透析膜に含まれる環境ホルモン:ビスフェノールA)

◆ 可塑剤(フタル酸エステル等)

◆ ポッティング剤
(イソシアネート等)



物質除去と生体適合性をベクトルで考える



生体適合性の高い膜の選択

特定積層型透析器(AN69膜)

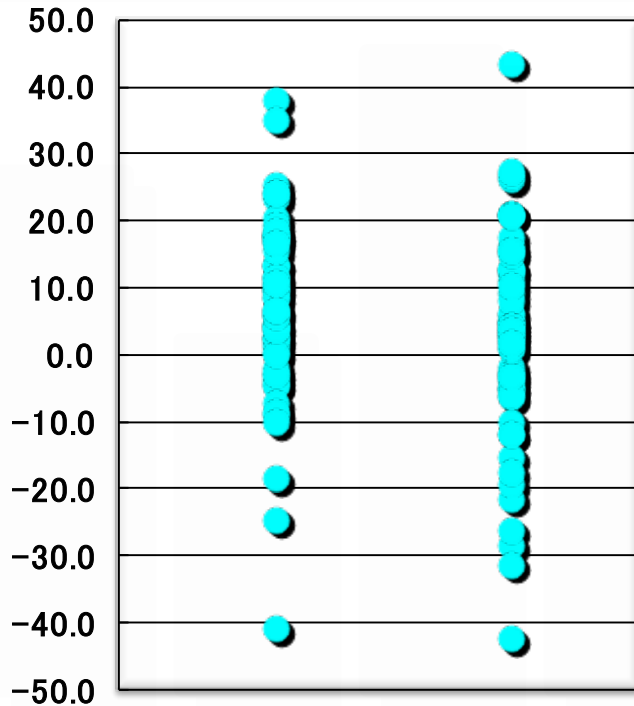
- ◆ アルブミン損失が極めて少ない。
- ◆ アミノ酸損失も軽度
- ◆ 生体非適合物質を含まない。
- ◆ 末梢血管拡張作用(血中キニン系の代謝が亢進しブラジキニン産生を増大)
- ◆ サイトカインの吸着除去

- ◆ ACE阻害剤併用によりアナフィラキシー様症状発現の可能性(ブラジキニン代謝を妨害)
- ◆ メシル酸ナファモスタットの電氣的吸着
- ◆ プライミングの煩雑性
- ◆ 低分子量蛋白除去性能が低い。

AN-69の臨床効果

(%)

血圧低下率



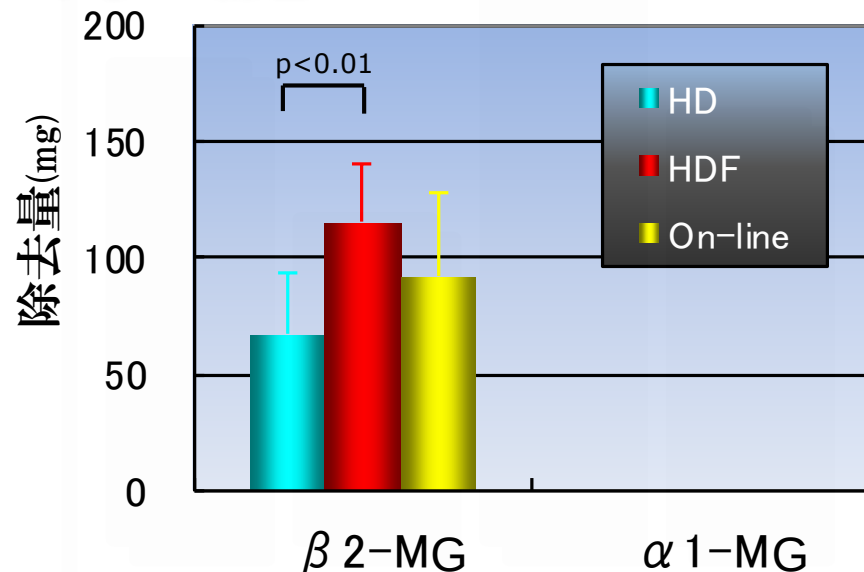
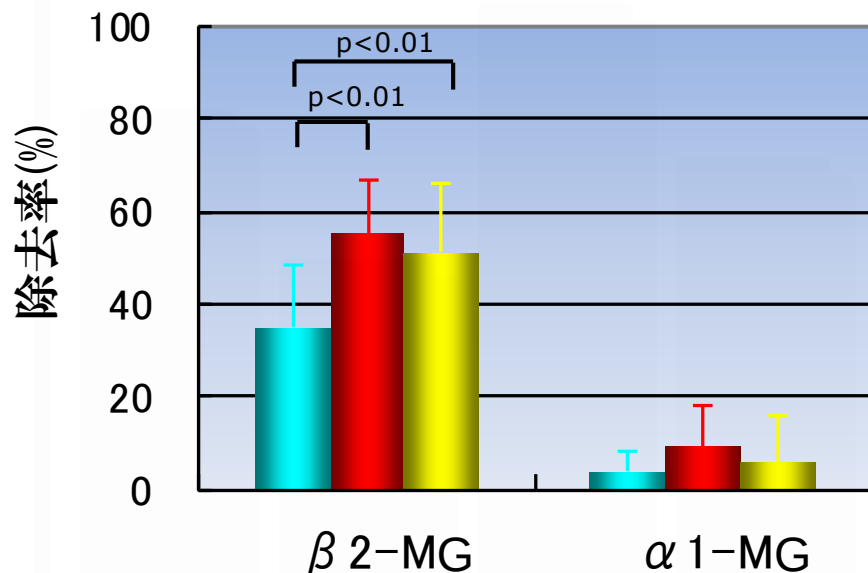
他種膜 H12-4000

他種膜使用による治療10回と、H12-4000使用による治療10回の治療開始前後血圧(平均血圧)低下率を比較(n=6)

臨床症状の改善効果

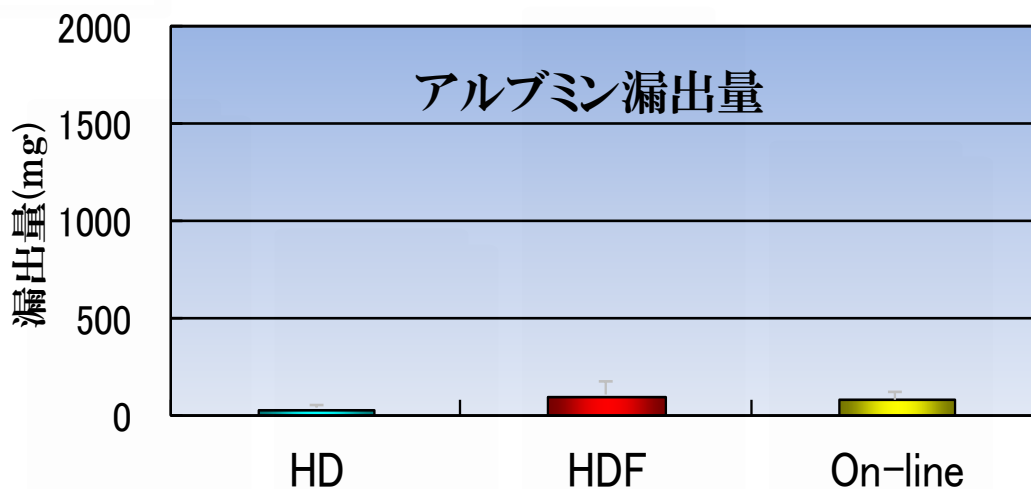
No.	透析歴 (年月)		症状	前透析膜	変更後 経過
1	33	7	熱・咳	PS膜HDF	不変
2	33	2	血小板数減少	PS膜HDF	不変
3	18	5	掻痒	PMMA膜HD	改善
4	26	3	発疹	PS膜HDF	改善
5	4	7	掻痒・嘔吐	PS膜HD	改善
6	23	4	血圧低下	PS膜HDF	軽減
7	29	1	発疹・掻痒	PS膜HDF	改善

低分子量蛋白除去性能

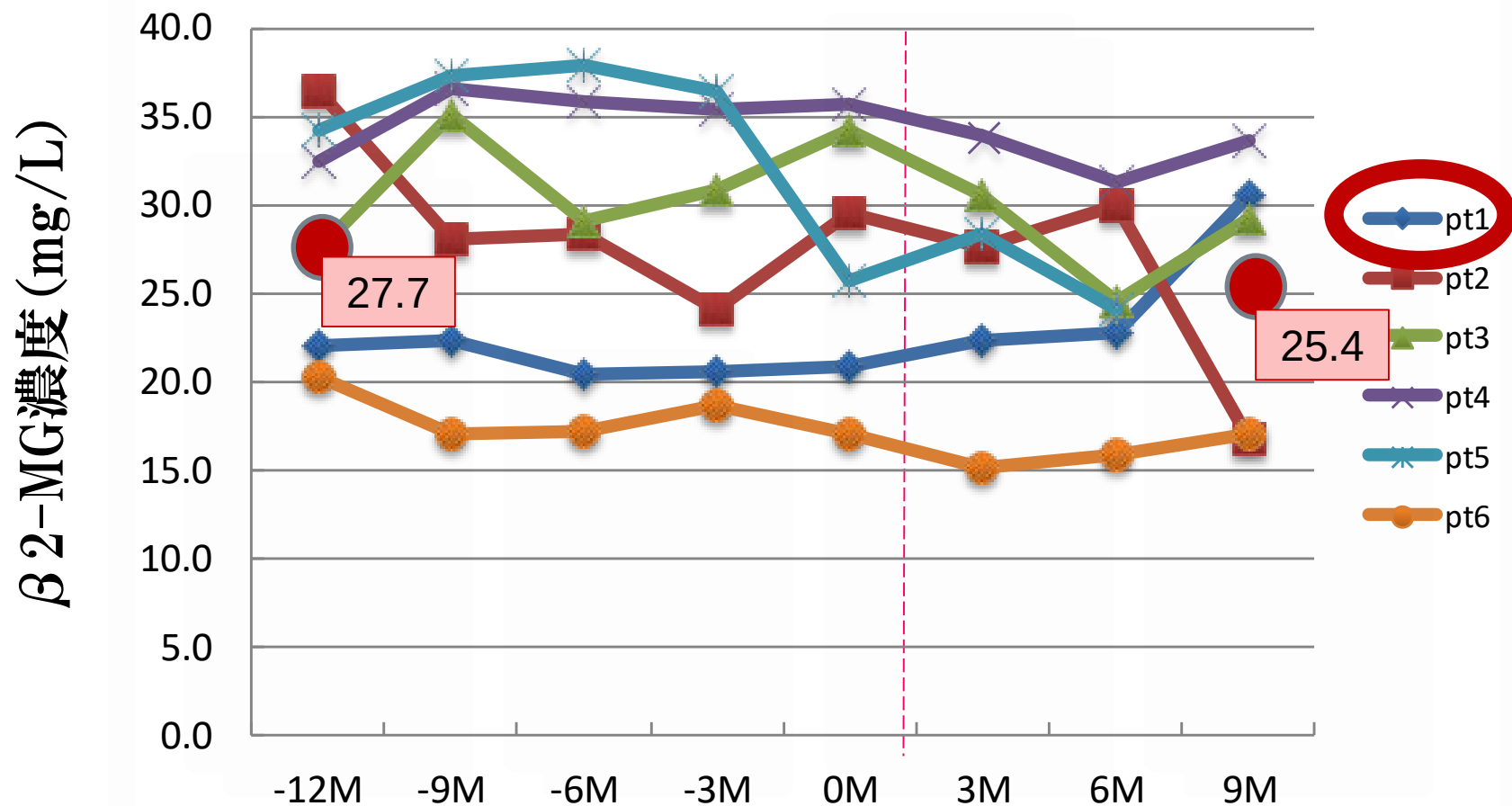


対象浄化法

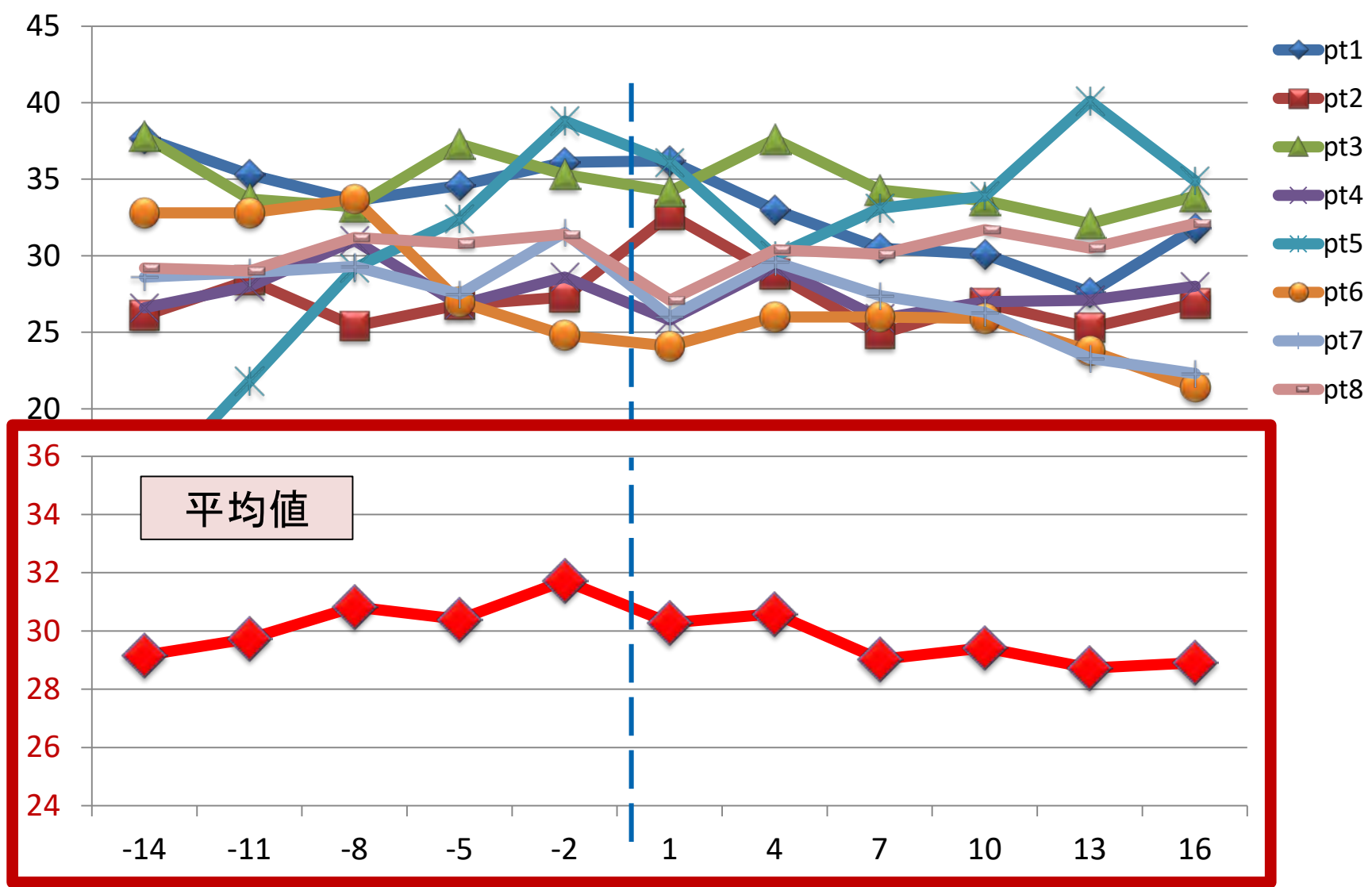
- HD
- **post dilution HDF** (以下、HDF)
サブラッドBS使用:**2.5 L /hour**
- **pre dilution HDF** (以下 on-line)
リンパック3.0使用 (on-line HDF)
6.0 L /hrより開始し、
TMP 250mmHgを上限に斬減



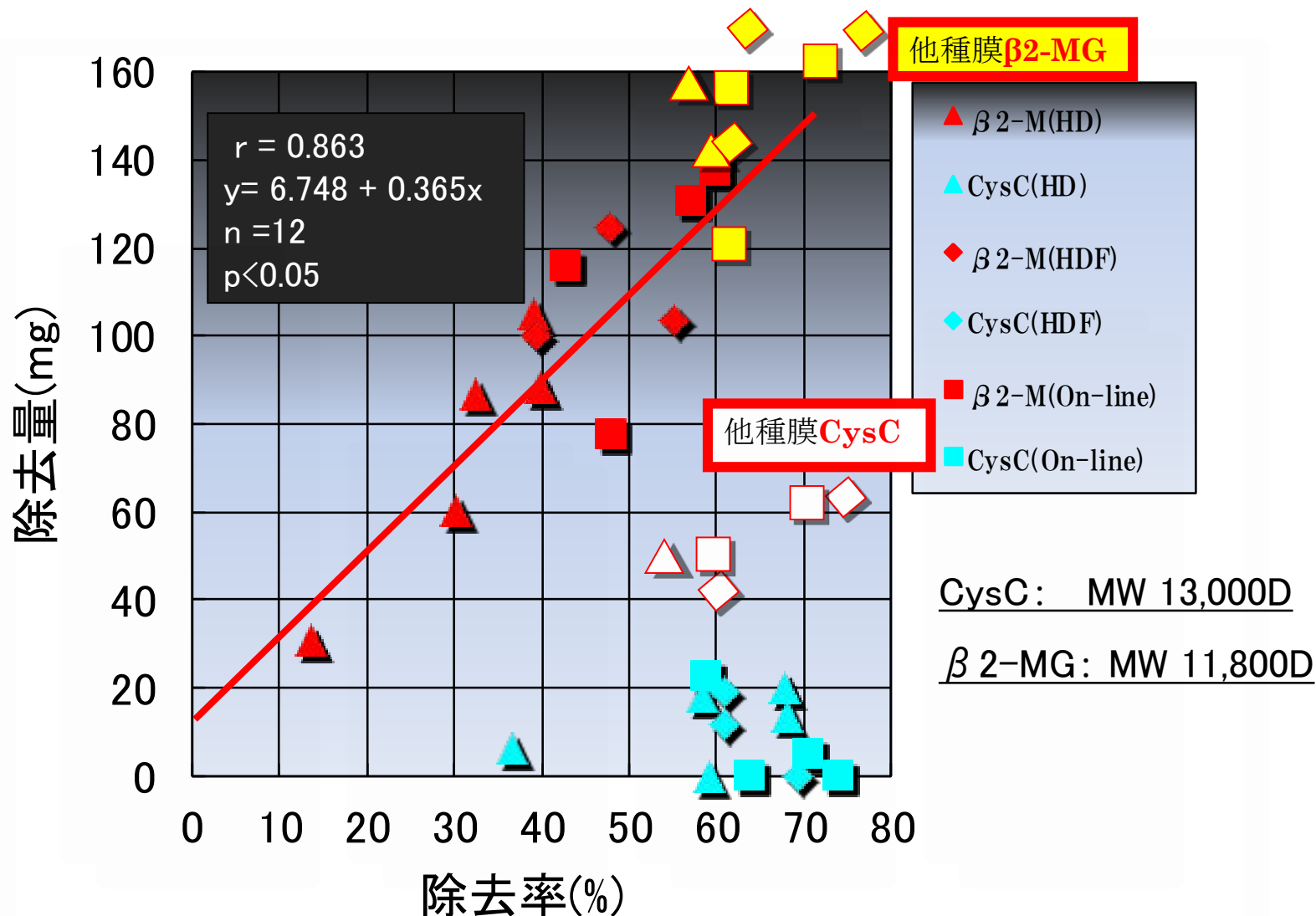
H12使用開始前後 β 2-MG (前値) の推移



On-line HDF開始前後 β 2-MGの推移



β 2-MG・シスタチンC (CysC) の除去率・除去量の関係



生体適合を考えた材料の選択

免疫系を刺激してサイトカインを誘導する要因としては、汚染された透析液から生理活性物質が流入することによるもの、また血液と接触する材料、すなわち透析膜や透析液からの溶出物による刺激、または透析液にアルカリ化剤として含まれている酢酸についても、その代謝の過程で影響を出来る限り排除することが必要である。

今日のまとめ

- 透析アミロイド症を合併する長期透析患者には、もっとも治療効率の高いHDF療法はほぼ**必須**である。その中で与えられた素材(膜・治療モード)の特性を把握し、**病態に適した治療法を構築**していくことが重要である。
- 透析療法は、除去性能だけでは解決できない問題を多く含んでおり、除去療法とは別のアプローチが求められることもある。⇒ **Biocompatibility**
- 生体適合性を考えた場合、素材の選択は重要である。
- 困った時には、**AN69膜透析器**！