

第43回日本血液浄化技術学会学術大会

よく分かるセミナー「透析指標と治療条件の設定」

日時：2016年4月30日（土曜日）10:30～11:30

場所：岡山コンベンションセンターレセプションホール

BS2 -2

中分子尿毒素に関する透析 指標と治療条件について

五仁会元町HDクリニック

臨床工学部

森上辰哉



血液浄化関連で用いる分子量種別分類

小分子量物質

(数十～数百D)

中分子量物質

(数百～1万D)

大分子量物質

(1万～100万D)

中・大分子量物質

低分子量蛋白質

- ・ β 2-MG (11,800D)
- ・ レプチン (16,000D)
- ・ α 1-MG (33,000D)
- ・ アルブミン (67,000D)

<サイトカイン>

- ・ IL-1 β (17,000D)
- ・ IL-6 (26,000D)
- ・ TNF- α (54,000D)

高分子量蛋白質

- ・ IgG (16万D)
- ・ IgM (90万D)

血液浄化療法の歴史的背景①

1960年

セルロース膜 ⇒ 尿素、クレアチニン、尿酸、グアニジン化合物の除去
生化学分析技術が未熟 ⇒ 生体内微量物質の検出は困難

1971年

Babbら 「**中分子量仮説**」

血液透析に比べて小分子量物質の除去効率が低い腹膜透析において、抹消神経障害が発症しないのは小分子よりやや大き目の物質の除去効率が優れているからで、その領域に神経毒が含まれているのではないか？・・・が発想の原点 MW300～5,000

中分子量物質の除去効率は 膜面積×透析時間



臨床効果との関係は不明確なまま

1970年代半ば

合成高分子のhigh-flux膜が登場

HDF, HFの始まり

効果：腎性貧血、心不全、心包炎、緑内障の改善

HFの保険適用

血液浄化療法の歴史的背景②

1970年代半ば この頃、蛋白漏出を最小限に抑えることを基本にしていたことと、膜製造技術が未発達で、鋭い分子量分画性能が得られなかった。

その後、HFに適した膜素材の開発が遅れたため、臨床的には広く普及しなかった。

1985年 下条ら **β2-ミクログロブリン**の同定



各種**ハイパフォーマンスメンブレン**の登場



透析アミロイドーシス、骨・関節痛、掻痒症、イライラ感の改善

1990年～ さらに膜孔径を拡大

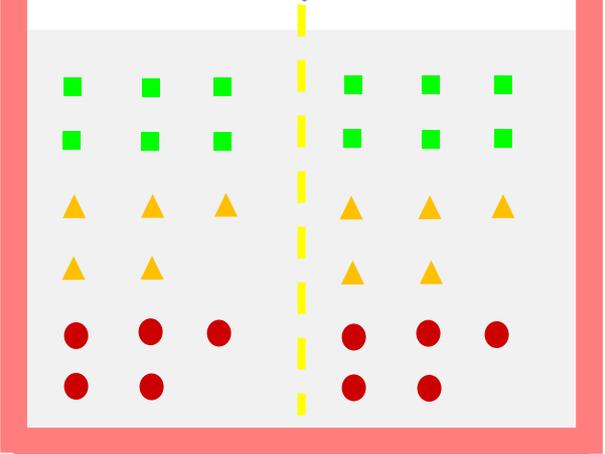
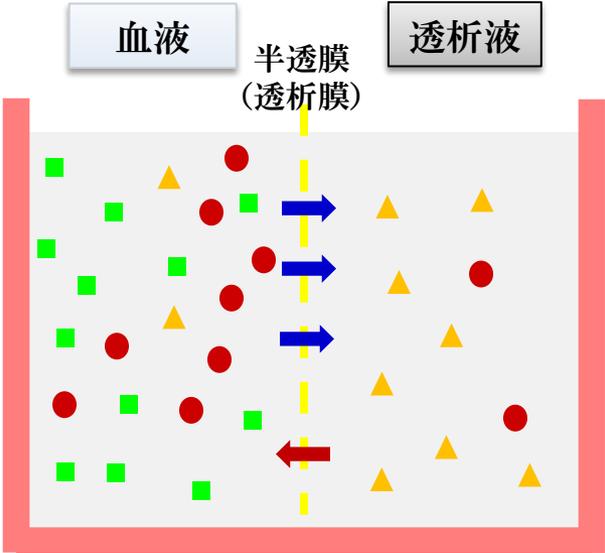
On-line HDF, Push&Pull HDF等、各種治療モードの開発



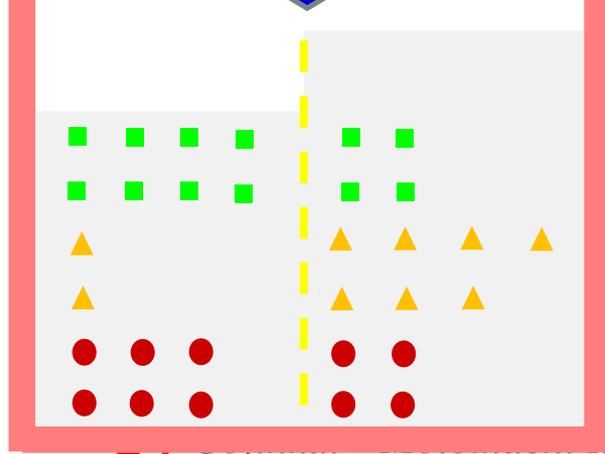
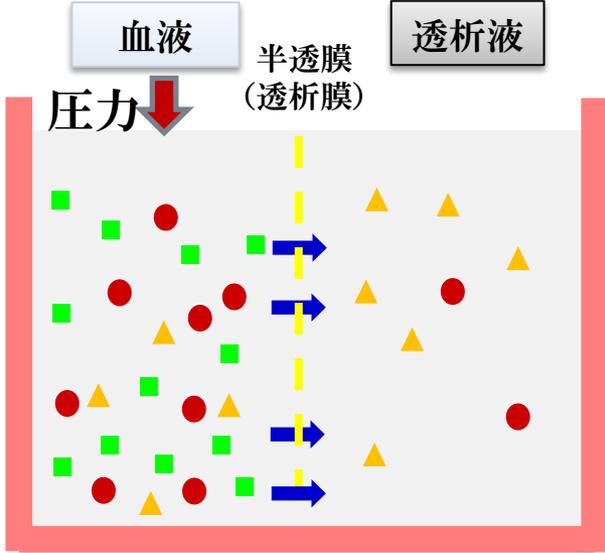
膜性能との融合

拡散・濾過の原理

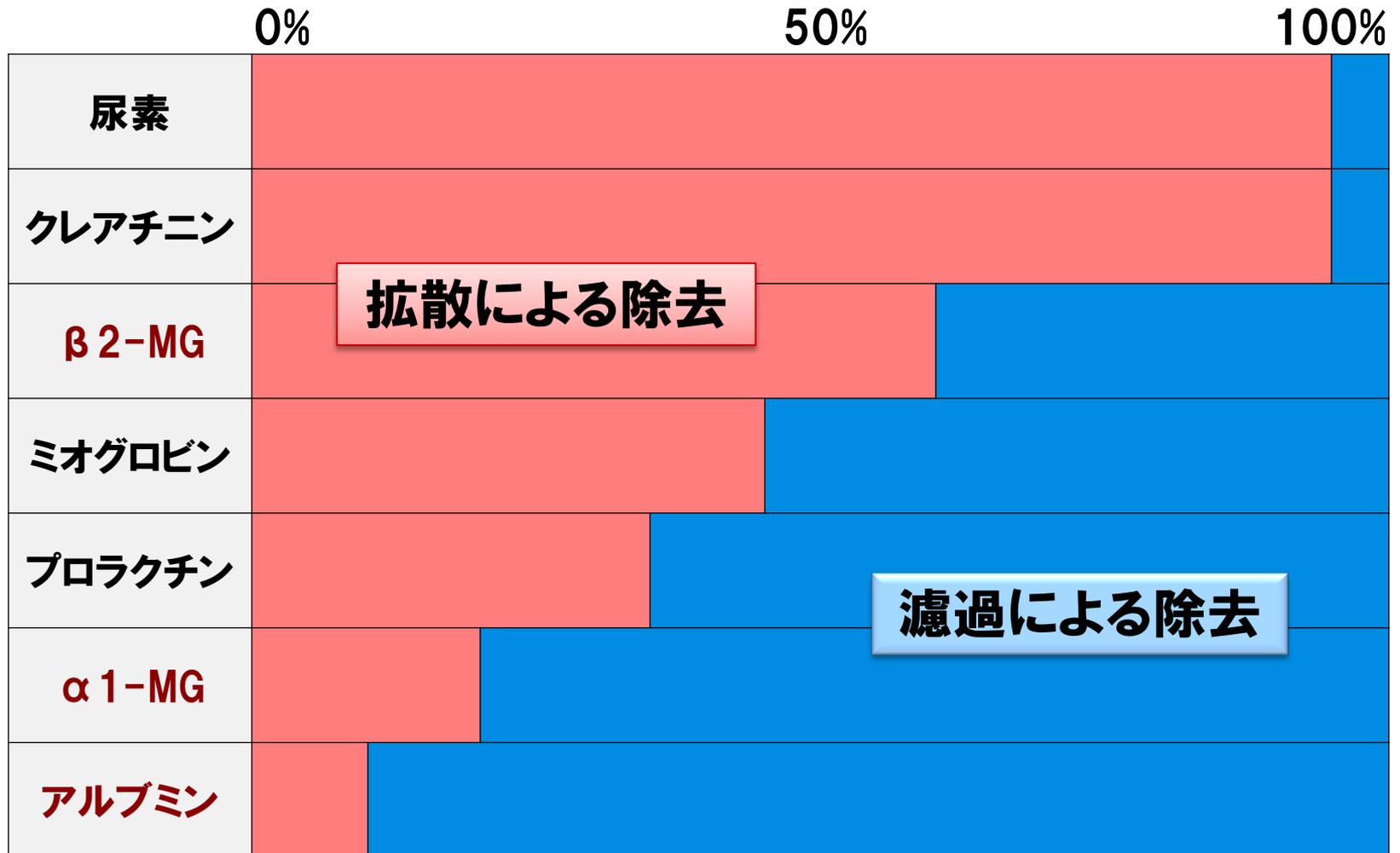
拡散



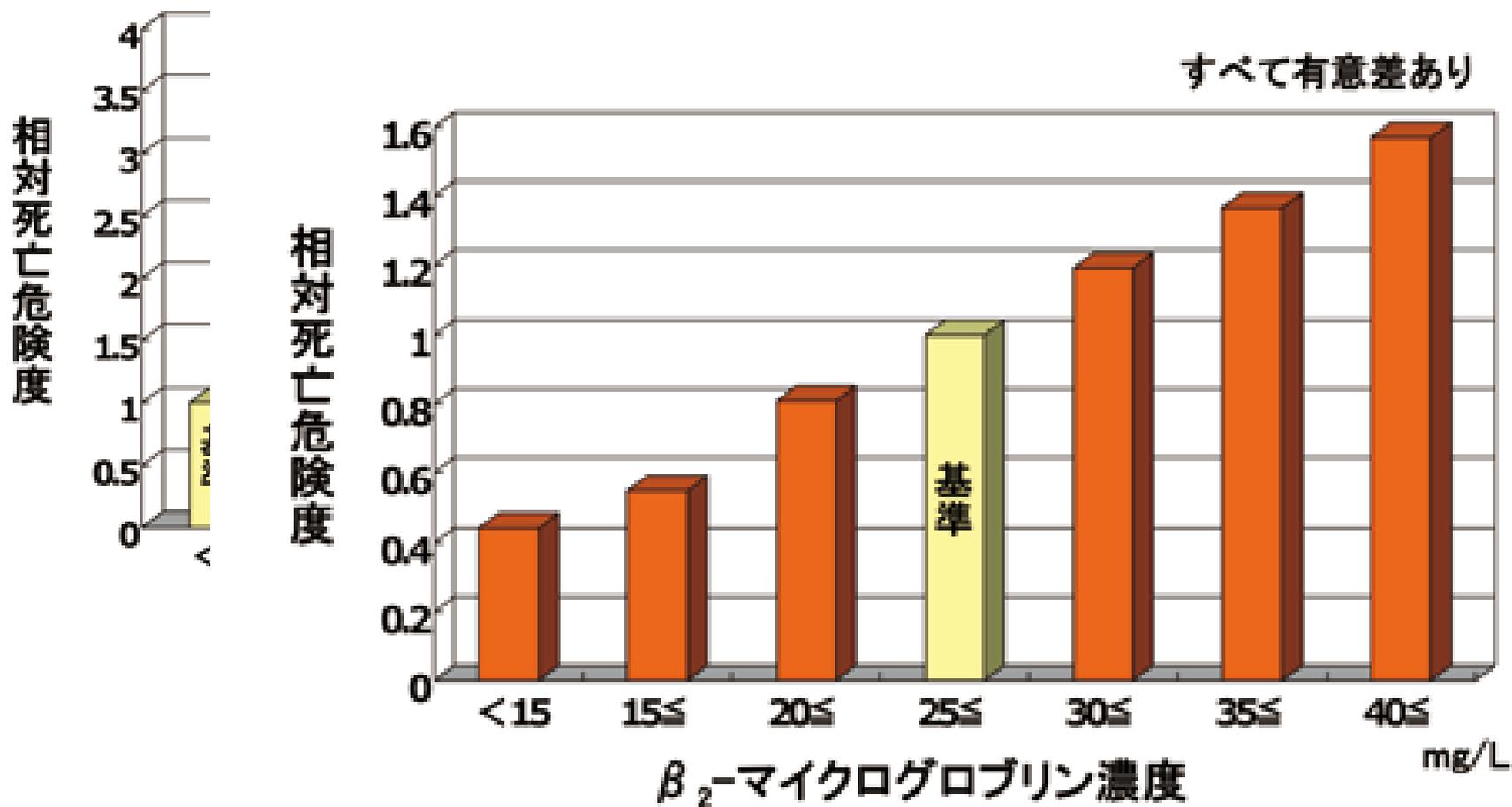
濾過



溶質別除去割合

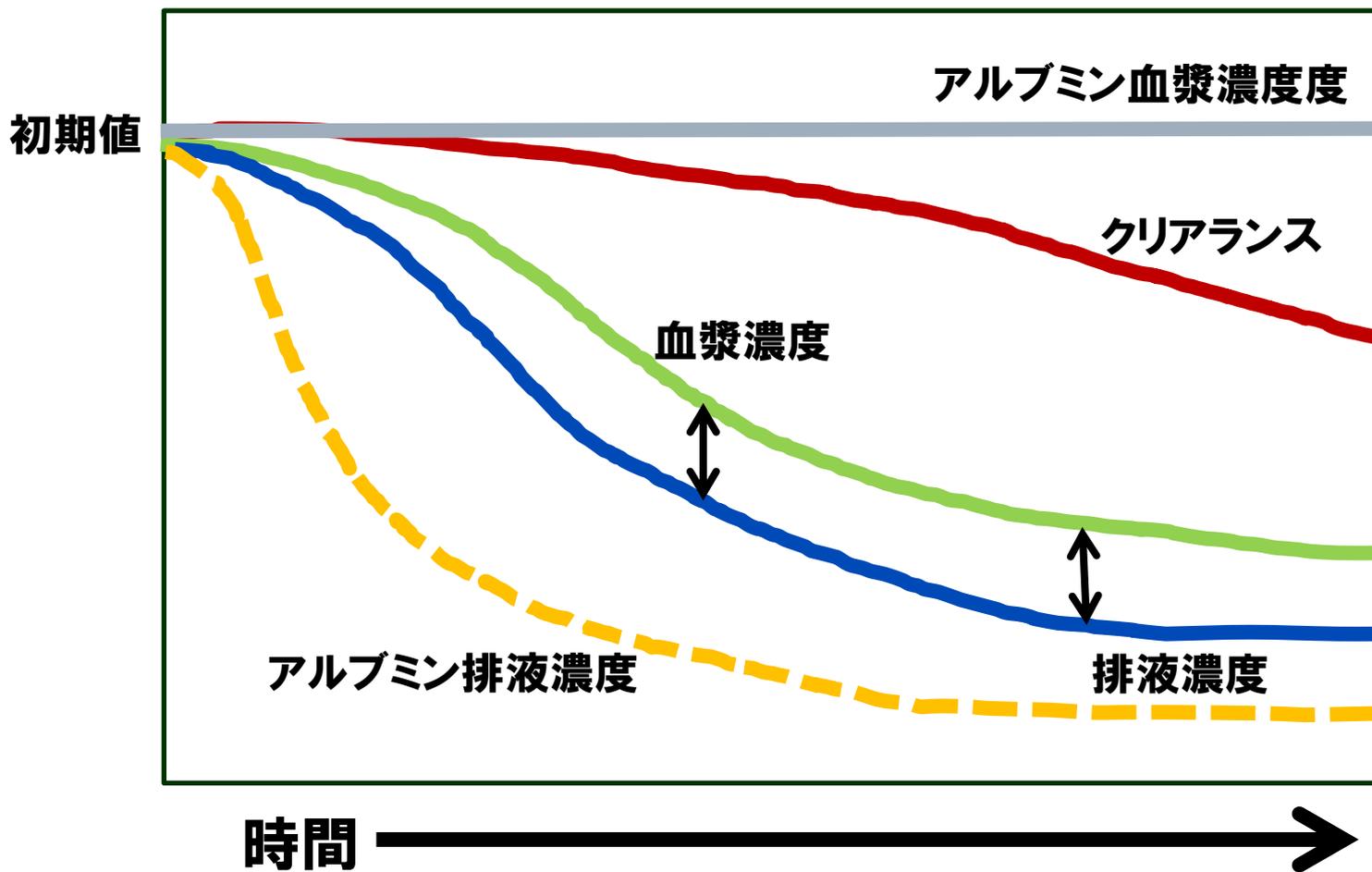


β₂-MG濃度と1年相対死亡危険度



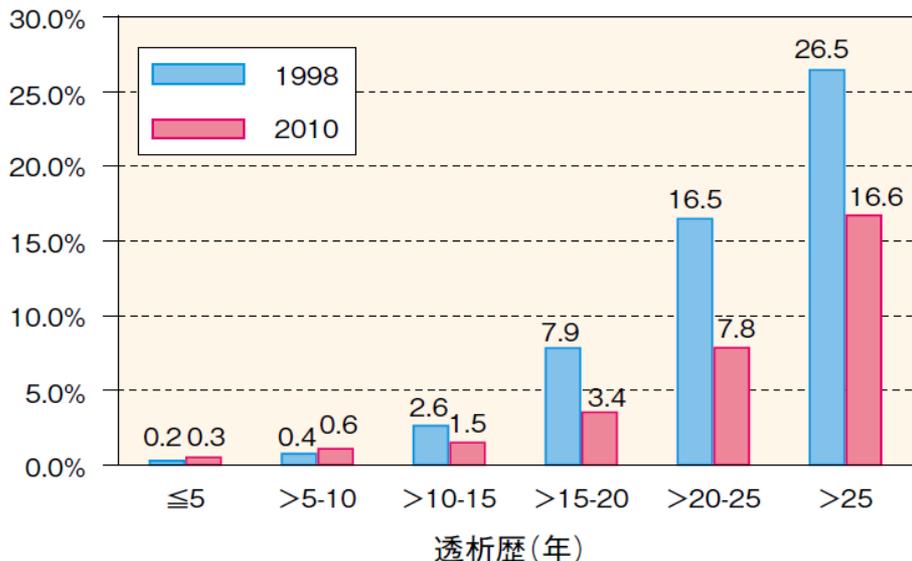
図説わが国の慢性透析療法の現況(2009年12月31日現在)

β 2-MGの経時変化

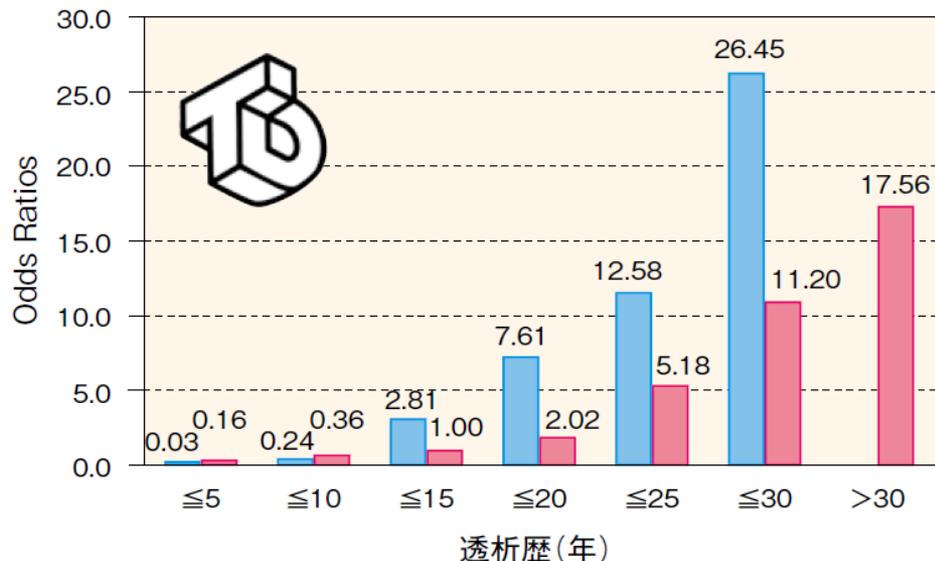


日本透析医学会の統計調査「わが国の慢性透析療法の実況2014年12月31日現在」より

A：新規手根管症候群手術の粗発生率



B：新規手根管症候群手術の補正オッズ比



補正因子：年齢、性、腎原疾患、透析方法、BMI、血清アルブミン、CRP、Kt/V、normalized PCR、β2m 除去率

- ◆ 透析技術は近年に劇的な進歩を遂げ、1990年代後半から2010年頃にかけて、わが国での合成高分子膜を用いた高効率透析や、エンドトキシンフリーの透析液を用いる施設は劇的に増加した。しかしこれらの進歩が透析合併症をどの程度減少させたかは明らかでなく、過去に少数例の報告があるのみであった。
- ◆ CTS歴に関する全国調査を行った結果、CTSが透析アミロイドーシスの代表的疾患かつ診断精度も高く、アウトカムとして適当と判断された。
- ◆ 今回の検討では、透析技術の進歩により確実にCTS新規発症が減少していることが明らかとなった。また、透析歴は近代でも重要な因子であり、60歳代での発症が最も多く、さらに透析前β2m値はCTS発症とは無関係であることが示された。透析前β2m値は生命予後と相関することが知られているが、今回CTS新規発症と相関しなかった。

除去マーカーとなりうる低分子量蛋白質

名称	略名	分子量	
β2-ミクログロブリン	β2-MG	11,800	炎症マーカー
シスタチン-C	Cys-c	13,000	腎機能マーカー
レプチン	Lep	16,000	摂食マーカー
ミオグロビン	myo	17,500	
レチノール結合蛋白	RBP	21,000	
プロラクチン	PRL	22,000	
α1-ミクログロブリン	α1-MG	33,000	肝・腎機能マーカー
プレアルブミン	p-Alb	55,000	
アルブミン	Alb	67,000	
免疫グロブリンG	IgG	160,000	

除去の目的

透析アミロイドーシスを考えた場合

何が 除去したくて、
何が 除去したくない のか？

除去ターゲットを明確にする

膜分離

β 2-MG (MW11,800): アミロイド主要構成成分として同定

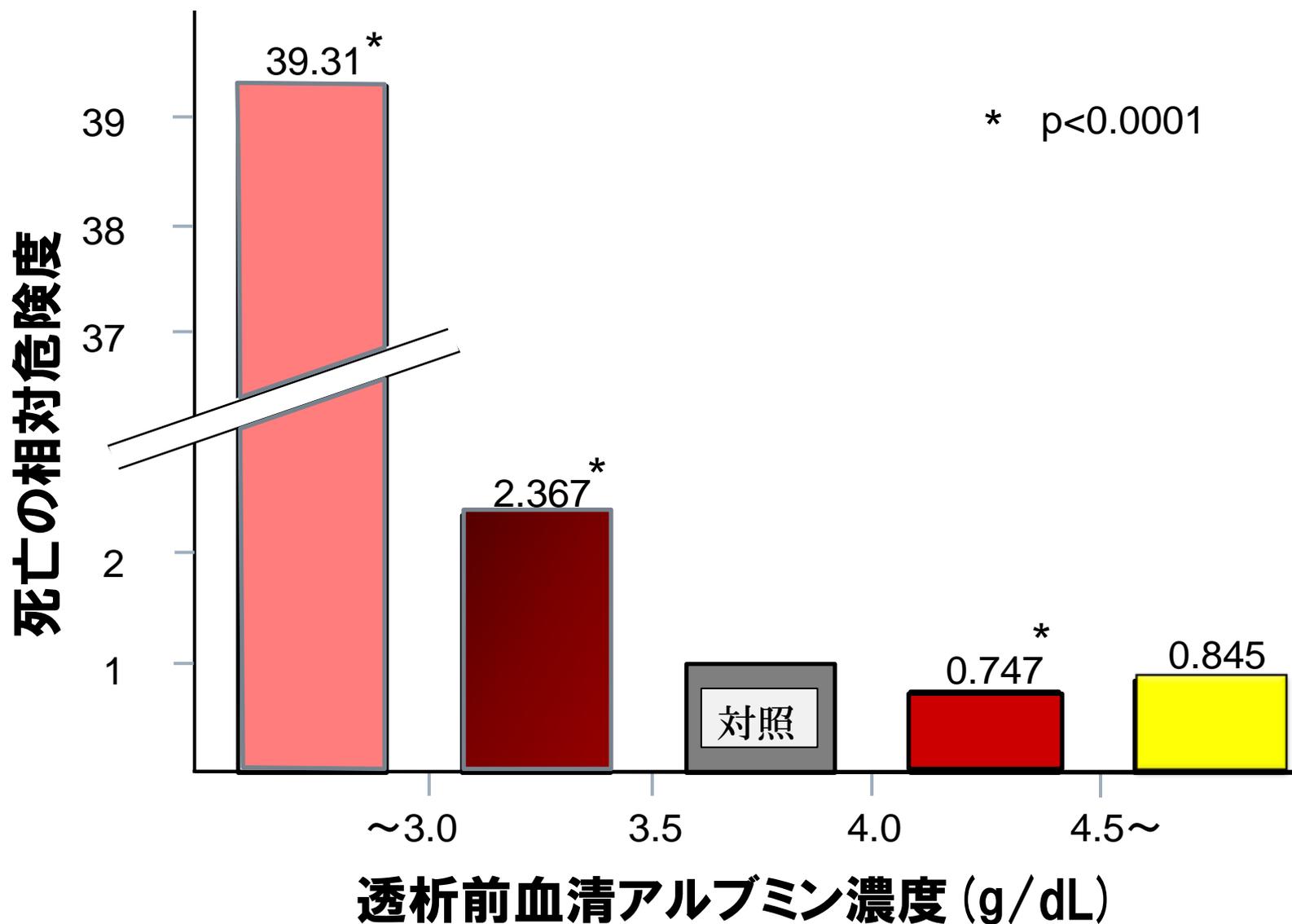
α 1-MG (MW33,000): マーカー物質として

透析患者は健常者に比べて高値

アルブミン (MW68,000): 栄養蛋白として必要

しかし... 結合物質に悪玉が存在？

アルブミン濃度と生命予後との関係



膜分離とは？

膜分離の考え方①

例えば、穴の直径が2mmのザルの中に、直径が1mmの砂と3mmの砂を入れてザルを振ると…直径1mmの砂はザルから落ちて、直径3mmの砂はザルに残る。

直径2mmの砂ではどうか…

しっかりとザルを振るとたくさん落ちるが、振り方が弱ければザルに残る。このザルは職人が精魂込めて作り上げたものなので、穴の径は大体均一に2mm開いているはずである。しかし中には1mmの穴や3mmの穴もわずかに存在するかもしれない。

この穴の開いている割合が多ければ3mmの砂も落ちるし、2mmや1mmの砂も当然落ちる。

すなわち、穴がより均一に開けられていれば、3mmの砂とそれ以外を分けることができ、不均一であれば、径の異なる砂が混在して落ちることになる。



膜分離とは？

膜分離の考え方②

これらを浄化法に当てはめると、3mmの砂がアルブミンであり、2mmが $\alpha 1$ -ミクログロブリン、1mmが $\beta 2$ -ミクログロブリンと置き換えることができる。

さらにザルを振る行為は、血流量を上げることであり、また、補液速度を上げることなどに置き換えられる。

■ 1980年代の考え方

$\beta 2$ -ミクログロブリン (分子量11,800) とそれ以上の物質の分離 ⇒ 膜分離は比較的容易に達成

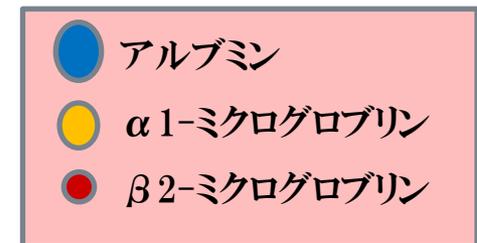
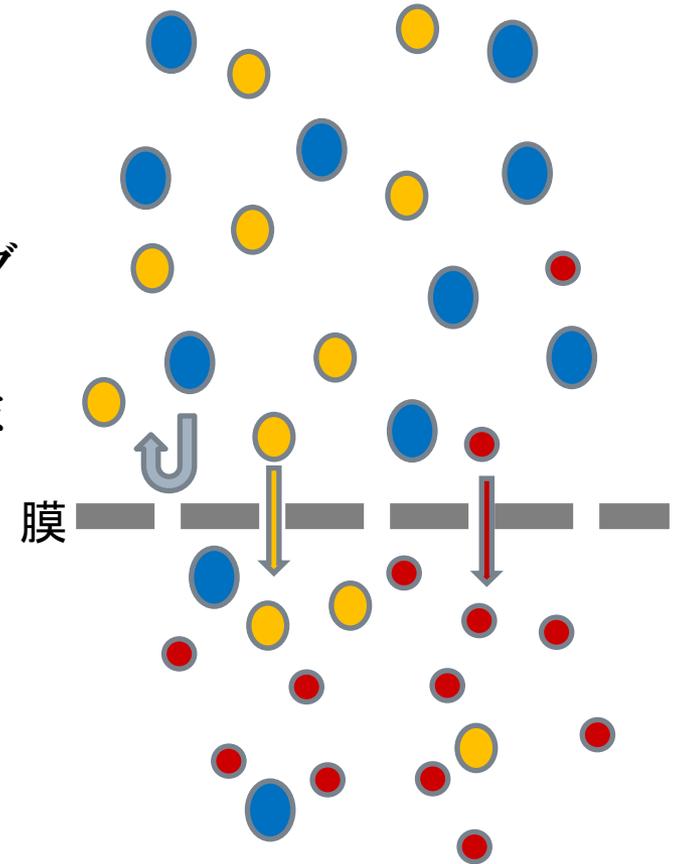
■ 1990年代後半

$\beta 2$ -ミクログロブリン だけでは臨床効果に繋がらない・・・

ほかに悪玉が存在するのでは・・・

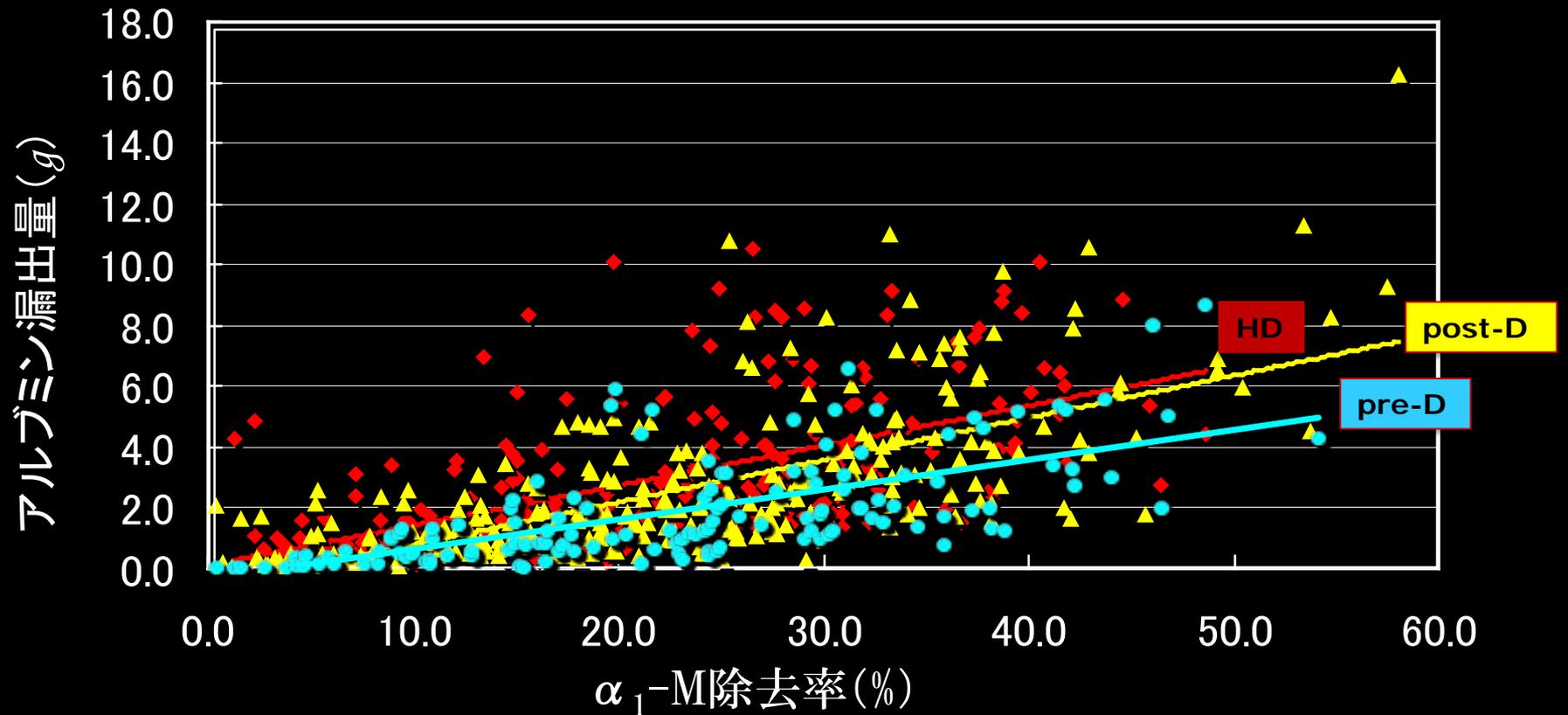
⇒ **$\alpha 1$ -ミクログロブリン** (分子量33,000) 領域の物質？

(ヒトの骨格筋細胞に $\alpha 1$ -MGを振りかけると、濃度依存性に増殖していく。)



α_1 -M・アルブミン分離能の比較

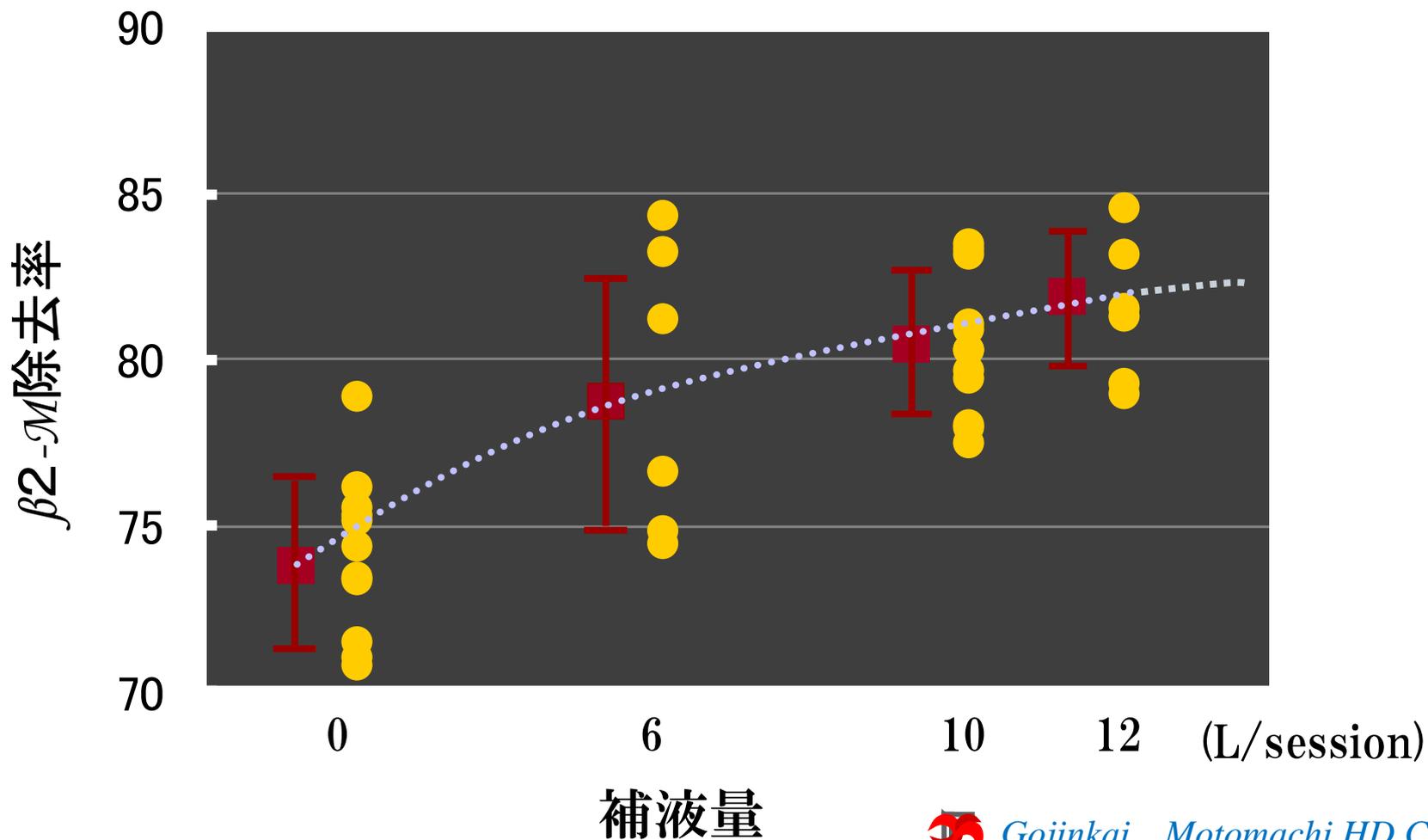
HD vs post-D vs pre-D



◆ 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)

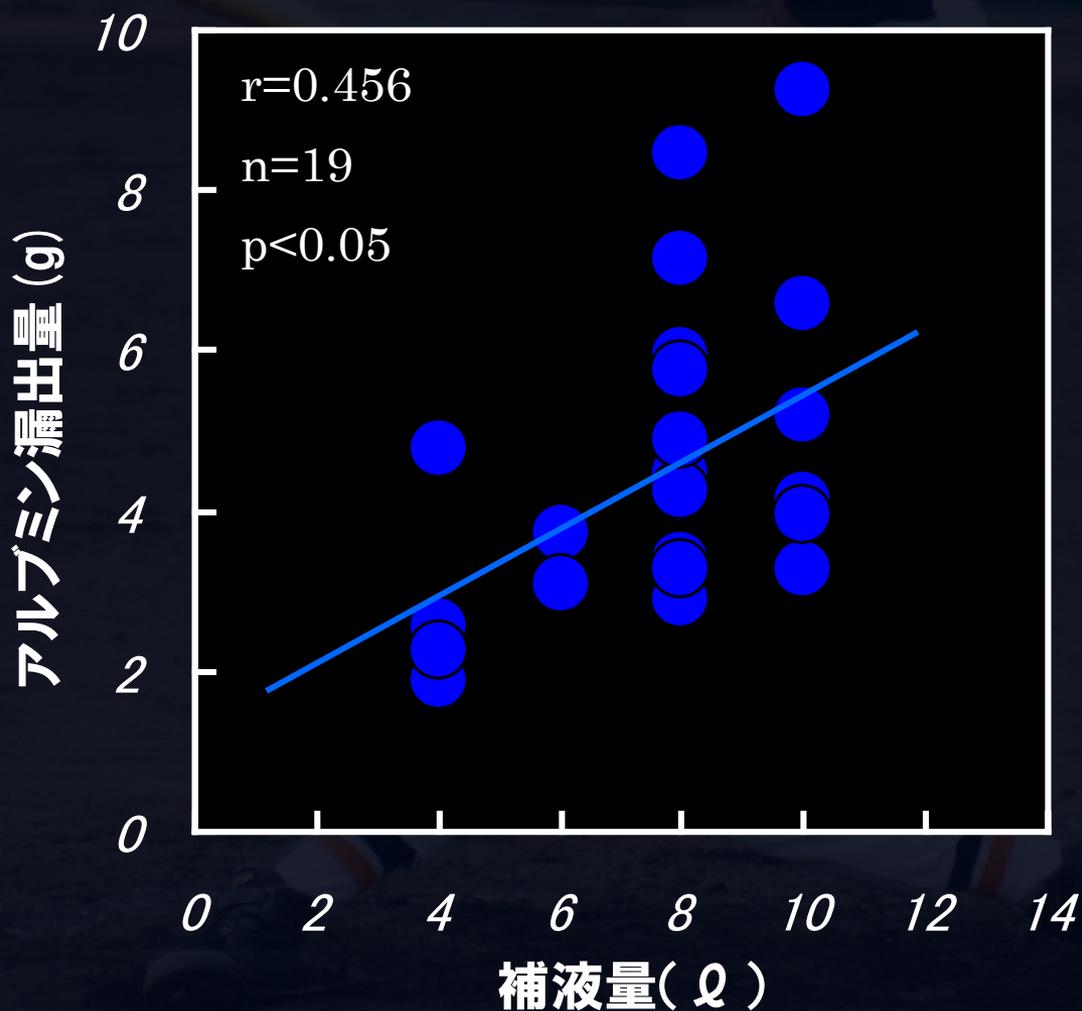
除去特性に関して解ってきたこと...

HDF施行時の $\beta 2$ -M除去特性



除去特性に関して解ってきたこと…

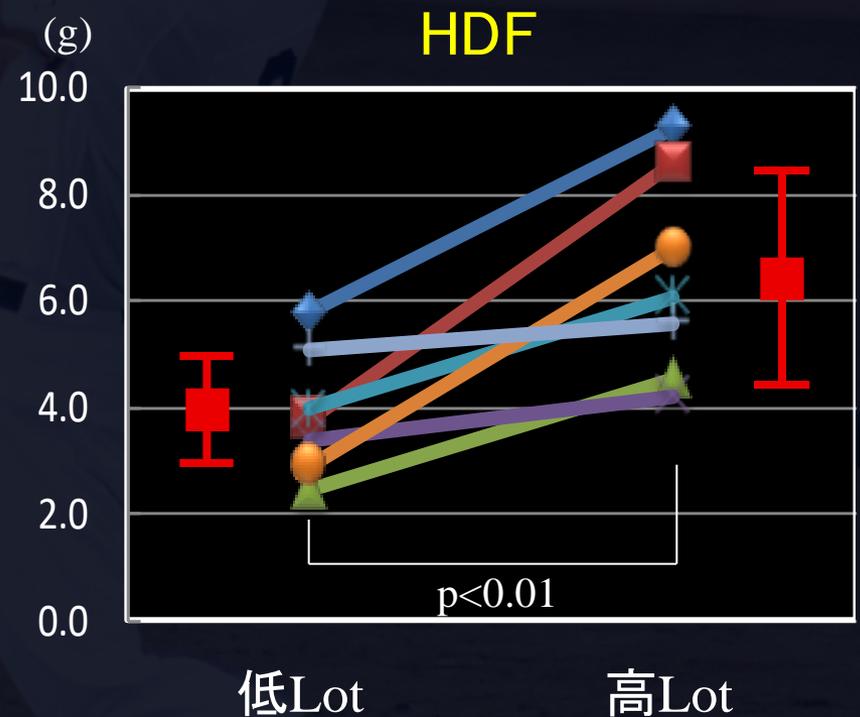
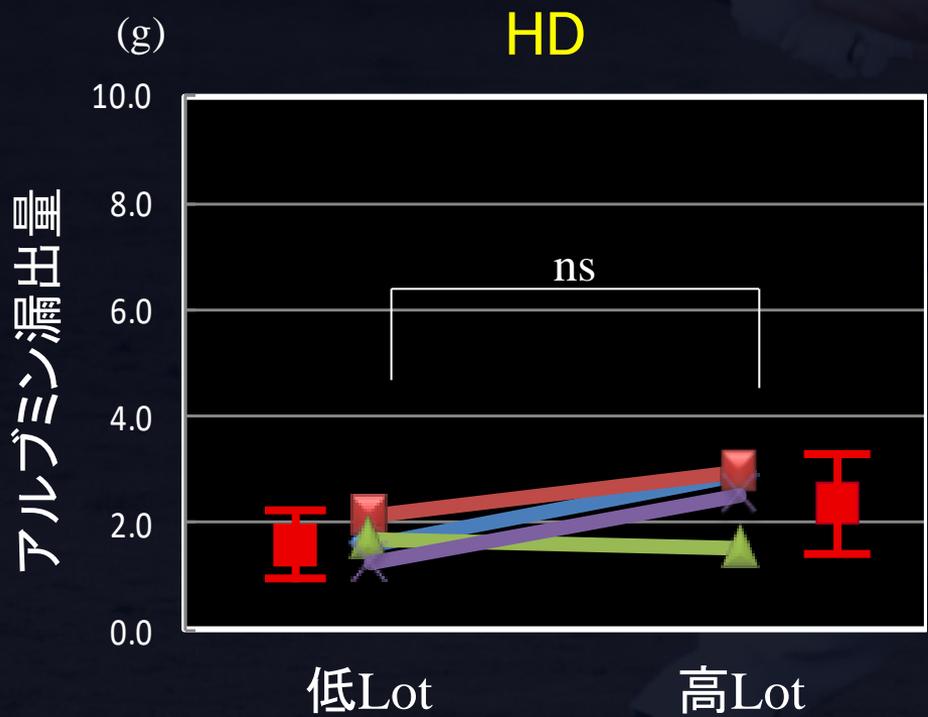
補液量とアルブミン漏出量の関係



除去特性に関して解ってきたこと...

膜性能ロット間差

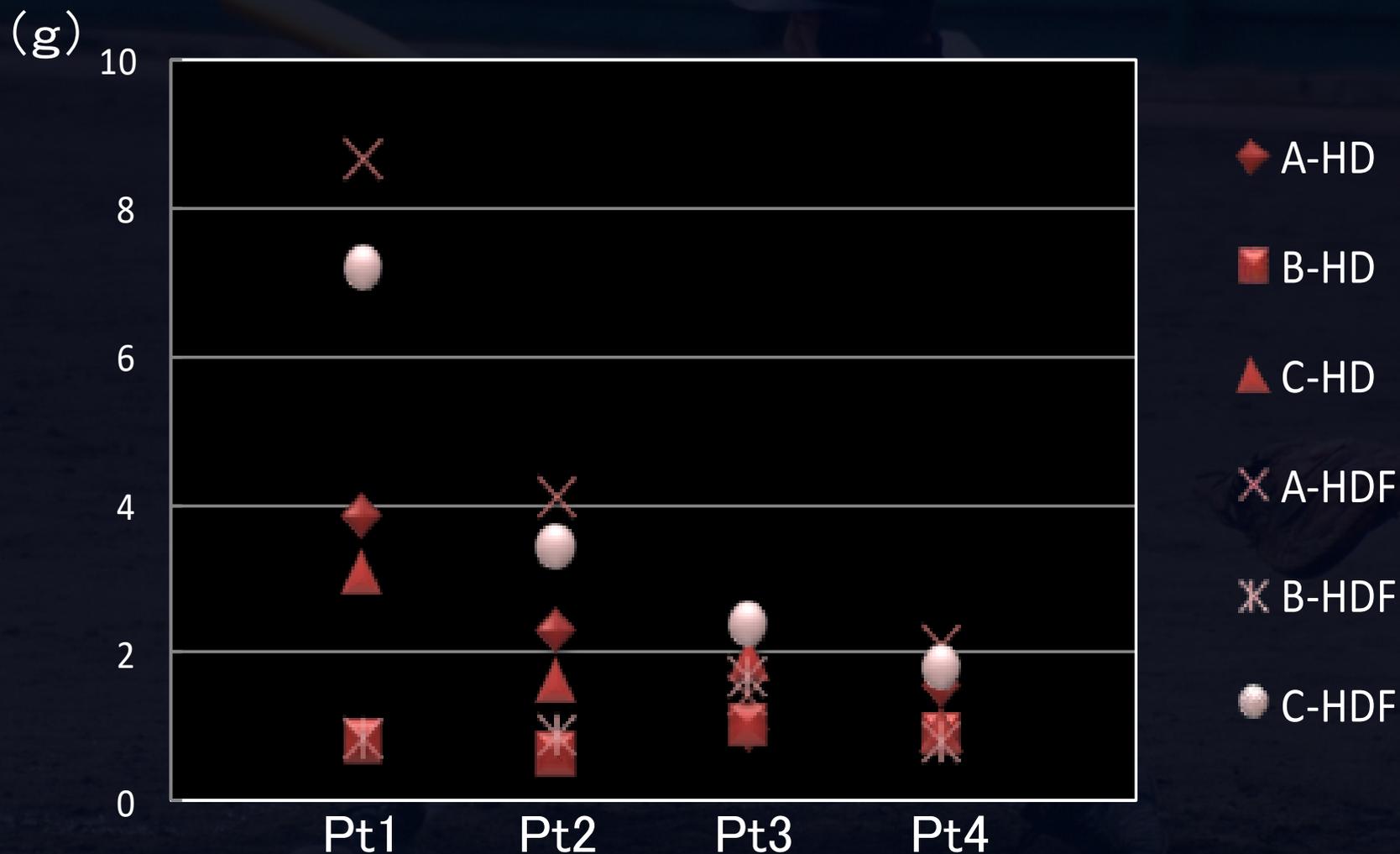
—アルブミン漏出量—



除去特性に関して解ってきたこと...

膜性能患者間差

—アルブミン漏出量—



アルブミン結合性毒素

物質名	分子量	物質名	分子量
2-methoxyresorcinol	140	Melatonin	126
3-deoxyglucosone	162	Methylglyoxal	72
CMPF	240	N ^ε -(carboxymethyl) lysine	204
Fructoselysine	308	p-cresol	108
Glyoxal	58	Pentosidine	342
Hippuric acid	179	Phenol	94
Homocysteine	135	P-OHhippuric acid	195
Hydroquinone	110	Putrescine	88
Indole-3-acetic acid	175	Quinolinic acid	167
Indoxyl sulfate	251	Retinol-binding protein	21200
Kinurenine	208	Spermidine	145
Kynurenic acid	189	Spermine	202
Leptin	16000		

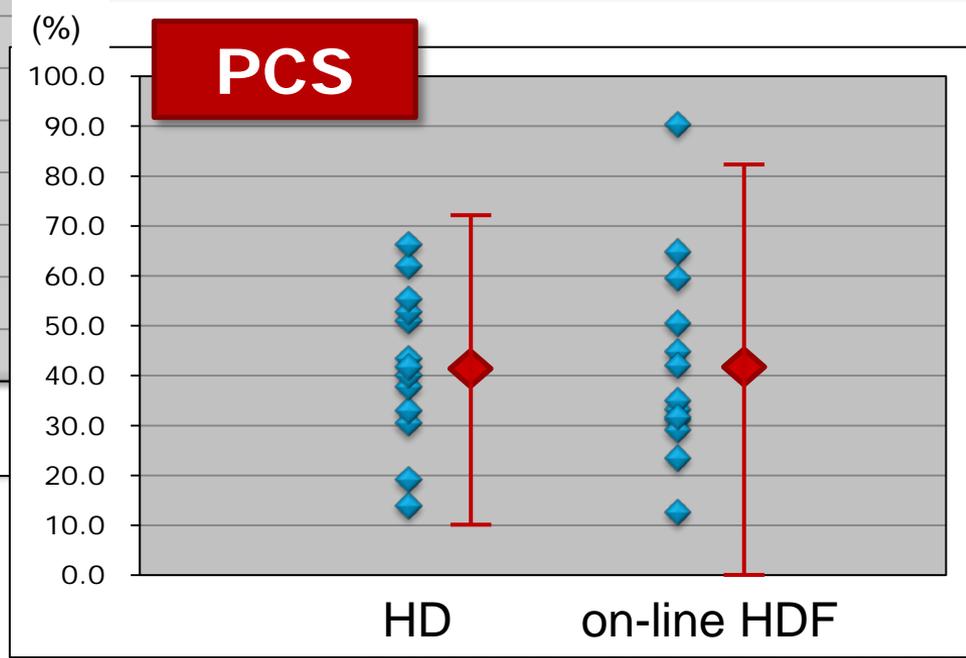
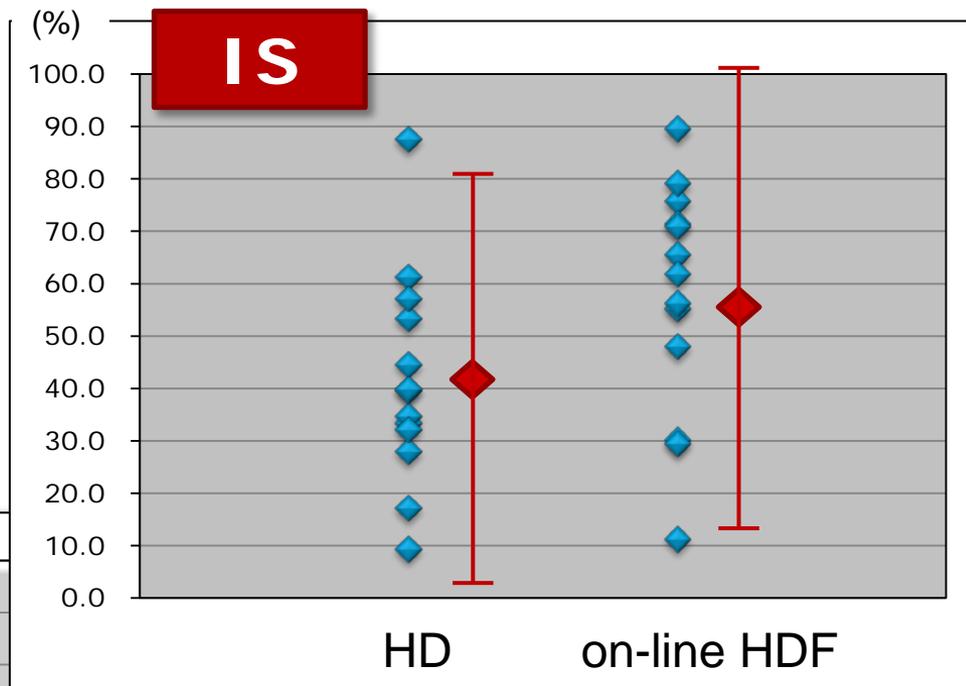
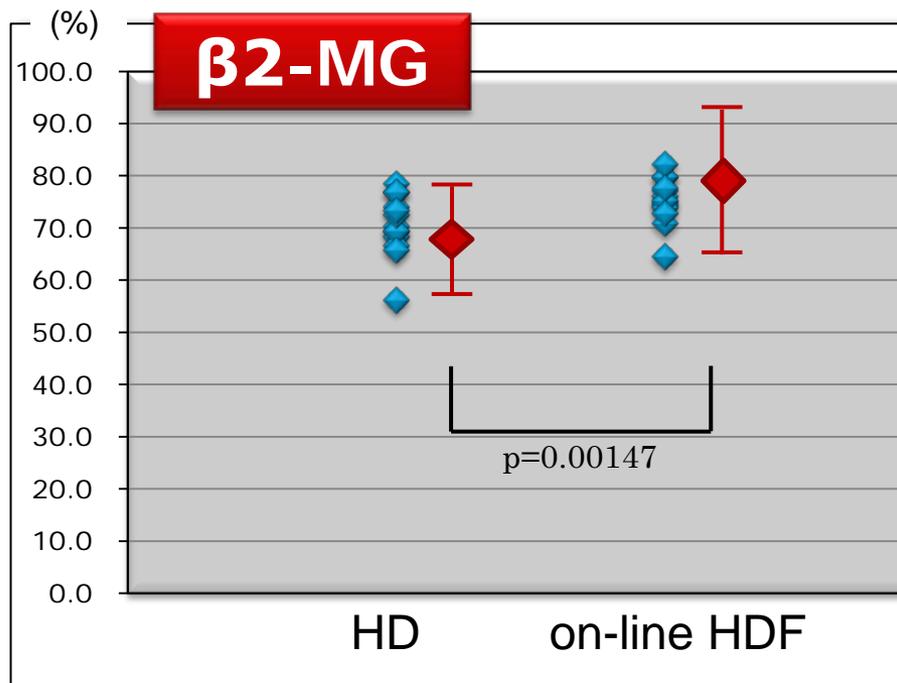
除去性能比較(除去率)

HD vs on-line HDF

淨化器：APS-EL, VPS-HA

置換液量：6~15L/hour

n=13



血液浄化療法の今後・・・

今後の方向性

① 高性能浄化法（標準的時間治療で）の追及

- ◆ 各種血液透析濾過
- ◆ 吸着療法

② 時間・回数などの量的なエッセンスを重要視（HDP:hemodialysis productを一つの指標とする。）

- ◆ 長時間透析
- ◆ 短時間頻回透析

Uremic toxinの除去

と biocompatibility

適切な浄化器の選択と同時に、科学的根拠のある治療モードを設定する。