

## 1. 本邦での軌跡 2) 血液浄化器 — 除去分画特性の軌跡

大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

長沼 俊秀, 武本 佳昭

Toshihide NAGANUMA, Yoshiaki TAKEMOTO



### 1. はじめに

血液浄化療法において、除去すべき溶質の分子量領域は時代とともに変化してきており、これらに伴い血液浄化器の除去分画特性も変化してきている。また、透析器の高性能化に伴い、逆濾過によって大量の透析液が体内に流入することになり生物学的汚染が懸念されたが、透析液の清浄化の追従によりその問題は解決された。本稿では、これらの軌跡について解説する。

### 2. 除去すべき溶質と血液浄化器の軌跡

血液透析 (hemodialysis, HD) 療法の黎明期、1940年代のセロファン膜を用いた回転ドラム型のダイアライザの時代から、その後が開発された再生セルロースを用いた使い捨てダイアライザの時代にかけては、性能的な限界もあり、血液浄化器に要求される性能は余剰水分と小分子溶質 (図1) をある程度除去できることであり、それだけあれば臨床的にはほぼ十分とされていた。1960年代後半に中空糸型ダイアライザが開発されると、膜工学の進歩とともに溶質透過性能と透水性能が向上し、1970年代半ばには、セルロース膜における一過性の白血球減少や補体系の活性化などの経験から生体適合性の概念が普及し、それを改善するために多くの合成高分子膜が開発されるに至った。限外濾過率 (ultrafiltration coefficient, UFR) が高い高性能なダイアライザの名称として、国際的には high flux membrane や high permeable membrane などが使用されているが、我が国においてはそれに加えて吸着により溶質除去できる膜や

アルブミンが漏出する膜、抗炎症性・抗酸化性を有するなどの、付加価値を持つ膜なども含んだ概念として、ハイパフォーマンスメンブレン (high performance membrane, HPM) 透析器という概念が定着した。

1985年に、Gejyo<sup>1)</sup>によって透析アミロイドーシスの原因物質が分子量11,800 Dの $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG) (図1) であることが同定されると、臨床的な除去目標として $\beta_2$ -MGが注目されるようになったが、当時の膜の性能では拡散の原理だけでは十分な $\beta_2$ -MGの除去ができなかったため、吸着による除去や、生体適合性の向上、抗炎症・抗酸化作用による炎症性タンパクの産生減少効果などのHPMとしての機能が求められていた。2000年代に入るとさらにダイアライザの性能が向上し、小分子から低分子量タンパクまで幅広く除去が可能になった。日本透析医学会の「血液浄化器の機能分類2004」<sup>2)</sup>では、 $\beta_2$ -MGクリアランスが10 ml/min以上で、内部濾過流量が35 ml/min未満のものをHPM透析器、35 ml/min以上のものを内部濾過促進型透析器と分類するようになった。また、この時期よりアルブミンの漏出量が取り沙汰されるようになった。

2010年代になっても透析器の性能向上は続き、 $\beta_2$ -MGクリアランスが70 ml/minを超える性能を持つダイアライザが開発されるに至り、 $\beta_2$ -MGに関してはほぼ拡散の原理だけで十分に除去できる時代になった。 $\beta_2$ -MGの次に目指すべき除去ターゲットとしては、分子量67,000 Dのアルブミン近傍の分子量 (図1) の物質もしくはアルブミンに結合した尿毒素が目標にされた。そして、それらは後述するように血液透析濾過 (hemodiafiltration, HDF) 療法により臨床的にその有用性を実証されるに至っている。

従来より透析膜は、アルブミンとその他の尿毒素性タンパクを分離するために、シャープな分画分離特性を目標に

#### ■ 著者連絡先

大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

(〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3)

E-mail. spxd48k9@aria.ocn.ne.jp

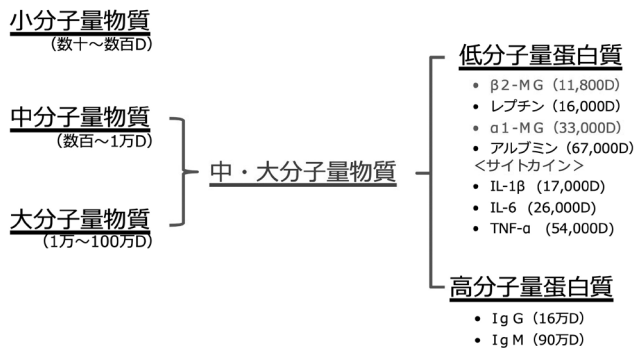


図1 血液浄化関連で用いる分子量種別分類

開発されてきたが、我が国においては、 $\beta_2$ -MG以上の分子量の尿毒症物質の除去を目的に、ブロードな分画分離特性を持つ膜も積極的に用いられてきた。臨床においては症例ごとにシャープな膜とブロードな膜を使いこなす必要性から、日本透析医学会の「血液浄化器の機能分類2013」<sup>3)</sup>では、アルブミンの漏出量により区分されている。そして、従来HPMという概念に含まれていた、吸着による溶質除去、抗炎症性、抗酸化性を有するなどの付加価値を有する膜は、S型透析器として区分され、HPMという呼称は用いられなくなっている。

### 3. HDF療法の躍進と除去指標としての $\alpha_1$ -MG

HDF療法は、通常のHD療法では除去しにくい低分子量タンパクを効率よく除去できるのが利点である。膜の性能が現在ほどよくなかった時代に、主として濾過による $\beta_2$ -MGの除去を目的に発達してきた。現在までに、① $\beta_2$ -MGの除去と透析アミロイドーシス、掻痒感、いらいら感、restless legs syndrome、骨・関節痛、食欲不振など、不定愁訴への改善効果、②貧血の改善効果、③炎症改善効果、④透析低血圧への効果などの、様々な臨床効果のエビデンスが報告され<sup>4)</sup>、また、最近では生命予後に対する効果も報告されており<sup>5)~10)</sup>、HDF療法の透析医療における有効性はほぼ確立されている。

当初より、HDF療法は我が国においても有用な治療オプションであることは広く認識されていたが、保険診療点数がついていなかったため普及は限定的なものに限られていた。2010年にオンラインHDF療法装置が認可を受け、いよいよオンラインHDF療法が正式に認められたが、保険点数が低く設定されていたことから、オンラインHDF療法の普及が加速されるどころまではいかなかった。しかし、2012年にオンラインHDF療法が新たに慢性維持血液透析濾過(複雑なもの)として保険点数が高く設定されたこと

により、臨床上の使用が急増し治療オプションとして標準治療になるまでに至っている。日本透析医学会の全国統計調査において、HD・HDF患者に占めるHDF施行患者の割合は急増しており、2018年度末では38.3%と全患者のほぼ4割に至っている<sup>11)</sup>。通常のHD療法でも $\beta_2$ -MGの除去が可能になった現在においては、HDF療法における次の除去ターゲットは分子量33,000 Dの低分子量タンパクである $\alpha_1$ -ミクログロブリン( $\alpha_1$ -microglobulin,  $\alpha_1$ -MG)領域の物質であり(図1)、 $\alpha_1$ -MGの除去率の向上が様々な臨床症状を改善させる目標値となってきた。

最近ではアルブミン漏出3~5 gで $\beta_2$ -MGの除去率80%以上、 $\alpha_1$ -MGの除去率35%以上のHDF治療条件が提唱されている<sup>12)</sup>。高い $\alpha_1$ -MGの除去率を得るためのHDF治療条件では、アルブミンの漏出( $\alpha_1$ -MGのストークス半径はアルブミンの約80%)は不可避であるが、我が国においてはアルブミンの漏出に関しては臨床的効果の経験から比較的寛容であり、例えば、臨床最難治性の愁訴であるとされるrestless legs syndromeの症状改善のためには、 $\alpha_1$ -MG除去率40%以上、アルブミンの漏出5 g以上の治療条件が必要になるとされる。

一方、現在のところ $\alpha_1$ -MG除去と生命予後などに対する影響は不明であり、 $\alpha_1$ -MGの除去率の多寡が血液透析患者の予後[生命予後、cardiovascular disease (CVD) イベント発症]の指標に成り得るか、日本HDF研究会、日本ハイパフォーマンス・メンブレン研究会、間歇補充型血液透析濾過(I-HDF)研究会の3学会合同の多施設共同の前向き観察研究が、現在進行中である。

### 4. $\alpha_1$ -MGに対する新しい考え方

従来、 $\alpha_1$ -MGは前述した $\alpha_1$ -MG領域の尿毒症物質の除去の指標、いわゆるサロゲートマーカーとして考えられることが多かったが、最近では $\alpha_1$ -MG自体の生理的な働きが再認識され、プレーヤーとしての側面が注目されてきている。まだ十分に解明されていない部分もあるが、 $\alpha_1$ -MGは主として肝臓で産生される低分子量糖タンパクで、血中では遊離型とimmunoglobulin A (IgA)などと結合した結合型がほぼ同率で存在する。その生理的機能としては、表1に示した機能などが解明されている<sup>13)~17)</sup>。最近では特に $\alpha_1$ -MGの強力なラジカルスカベンジャーとしての生理活性が注目され、2012年に立体構造が解明されて、その生体防御因子としての重要な位置付けは決定的なものとなった。Recombinant  $\alpha_1$ -mは、子癇(重症妊娠中毒症)、慢性皮膚科潰瘍などへの臨床応用も検討され、ヨーロッパではorphan drugに登録されている。酸化ストレスの多い透析

表1  $\alpha_1$ -microglobulinの生理的機能

1) 汎細胞的分裂抑制作用 ( <i>in vitro</i> 赤芽球系, 骨格筋細胞, 表皮細胞, リンパ球, ミトコンドリア)
2) 免疫抑制作用 (helper Tの分裂・IL-2産生抑制, 好中球遊走・走化性抑制, 単核球IL-1 $\beta$ 産生抑制)
3) ヘムのscavenger (結合, 分解)
4) 還元・脱水素酵素作用 [Cys34, 電子供与体アスコルビン酸, NAD(P)Hとともに]
5) 抗酸化分子 (radicalの還元および共有結合捕捉, “radical sink”)
6) ミトコンドリアComplex Iとの結合による酸化ストレス保護
7) IgAとの結合 (リザーバー? 血中濃度を長くして自身の酸化劣化の時間を確保?)

表2  $\alpha_1$ -microglobulinとアルブミンの損失許容の違い

除去分子種	$\alpha_1$ -microglobulin (33 kD)	アルブミン (67 kD)
正常半減期	・数時間 ・代謝回転が非常に速い	・14日程度 ・体内の絶対量は多い ・代謝回転は比較的緩徐 (普通)
除去への耐性	・治療後も正常域濃度まで下がらない ・濃度低下症は生じない ・除去量<肝産生余力	・個人差はあるが20 g/週以上の除去量では濃度低下が必発 ・除去量=肝産生余力
除去目標	・除去率は1%でも多く	・個人の肝産生能力, 許容維持レベルに合わせて損失許容量を設定

患者においては、還元型の $\alpha_1$ -MGが相対的に減少している可能性が指摘されており、透析患者の体内では分子劣化した酸化型の $\alpha_1$ -MGが多く、血中濃度は高いが本来のラジカスカベンジャーとしての機能は低下していると考えられている。

$\alpha_1$ -MGはアルブミンと比較して代謝回転が非常に早く数時間であり、肝産生余力が大きく除去量を上回るため、HDF療法などによる除去においても治療後は正常濃度まで低下することはない(表2)。それにもかかわらず、 $\alpha_1$ -MGの高除去率が臨床症状の改善にリンクするのは何故だろうか。その理由として、 $\alpha_1$ -MGの除去が還元型の新規分子の産生を促し、機能性を持つ新規分子への置換が炎症の消退化により生体防衛的に作用しているからだと類推されている。つまり、 $\alpha_1$ -MGの積極的除去は、 $\alpha_1$ -MG領域の尿毒症物質の除去だけでなく $\alpha_1$ -MGのturnoverを促し、本来のラジカスカベンジャーの機能を発揮させることに繋がると考えられ、アルブミンの損失が許容される範囲で1%でも多く $\alpha_1$ -MGの除去率を上げることが、生体のためには有利であるということになるだろう。

## 5. 透析液清浄化

透析液は、各施設で水道水から様々な不純物を取り除くことによって作成された透析用水と濃縮透析液の製剤を混合することによって作製される。すなわち、作製された透析液の品質は、各施設の原水の性状および各施設での製造工程によって決定される。透析膜の性能向上に伴う透過性の向上とともに、透析液側から逆濾過により血液側に入る

透析液中の汚染物質(エンドトキシンを含む)が問題視されるようになり、透析膜の性能向上と透析液の清浄化は表裏一体の関係となった。特に、我が国においてはほとんどの患者がハイフラックス透析膜を使用しており、大量の透析液が透析治療ごとに体内に注入されていると考えられる。透析液の清浄化に関しては生物学的汚染だけではなく、化学汚染物質による汚染も考慮しなくてはならないが、本稿では生物学的汚染物質であるエンドトキシンを中心として述べる。

透析液の水質に関して、欧米においては1980年代から検討がなされており、1991年にはBazら<sup>18)</sup>により、透析関連アミロイドーシスである手根管症候群の発生が、透析液の清浄化により抑制されることが報告された。透析液の清浄化の効果としてはその後、臨床的には貧血の改善(エリスロポエチン抵抗性の改善)効果や、残存腎機能保持<sup>19),20)</sup>, advanced glycation end products (AGEs)低下<sup>21)</sup>, 全死亡リスクの低下<sup>22)</sup>などが報告された。これらの透析液清浄化に伴う好ましい臨床効果の発現は、エンドトキシンに汚染された透析液の体内への流入により惹起された炎症やサイトカインの産生が、透析液の清浄化により減少した結果として解釈されている。このようなことから日本透析医学会は、透析液の生物学的な水質基準を改定ごとに厳しくしており、エンドトキシンについては世界一厳しい基準を採用している。これらは透析液を血液中に直接注入するオンラインHDFの躍進とは密接な関係を持ち、オンラインHDF装置が認可され治療法としても保険収載された後の日本透析医学会の「2016年版 透析液水質基準」<sup>23)</sup>で

は、水質管理基準がより厳格に変更されており、標準透析液・超純水透析液でHDを行う場合は、毎月少なくとも末端透析装置1基以上が試験され、各装置が少なくとも年1回試験されるように装置を順番に測定することと変更された。また、2016年版では、超純水透析液・オンライン補充液については、透析装置製造業者によってバリデーションされた機器を使用する場合にはその使用基準に従う、という文章が加えられた。透析液の清浄化に関しては、オンラインHDFの保険収載や透析液水質確保加算などの経済誘導が治療レベルの向上に非常に寄与した一例であると思われる。

## 6. おわりに

血液浄化器の除去分画特性は、除去ターゲットとなる物質と膜工学の進歩、そして透析液の清浄化により変化し続けている。当面の主役は $\alpha_1$ -MGであるが、その臨床的意義の検討は今後の研究に委ねられている。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* **129**: 701-6, 1985
- 2) 川西秀樹, 峰島三千男, 竹澤真吾, 他: 新たな透析液水質基準と血液浄化器の機能分類. *透析会誌* **38**: 149-54, 2005
- 3) 川西秀樹, 峰島三千男, 友 雅司, 他: 血液浄化器(中空糸型)の機能分類2013. *透析会誌* **46**: 501-6, 2013
- 4) 水口 潤: オンラインHDFの最新の知見. *最新透析医療: 先端技術との融合*. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2016, p.192-7
- 5) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* **69**: 2087-93, 2006
- 6) Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al: Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* **23**: 1087-96, 2012
- 7) Kikuchi K, Hamano T, Wada A, et al: Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int* **95**: 929-38, 2019
- 8) Maduell F, Moreso F, Pons M, et al; ESHOL Study Group: High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **24**: 487-97, 2013

- 9) Ok E, Asci G, Toz H, et al; Turkish Online Haemodiafiltration Study: Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* **28**: 192-202, 2013
- 10) Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al; RISCAVID Study Group: Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* **23**: 2337-43, 2008
- 11) 日本透析医学会: 第5章 血液透析・血液透析濾過の治療条件. わが国の慢性透析療法の現況(2018年12月31日現在). p.699-700
- 12) Yamashita AC, Sakurai K: Clinical effect of pre-dilution hemodiafiltration based on the permeation of the hemodiafilter. *Contrib Nephrol* **185**: 1-7, 2015
- 13) Kristiansson A, Ahlstedt J, Holmqvist B, et al: Protection of Kidney Function with Human Antioxidation Protein  $\alpha_1$ -Microglobulin in a Mouse  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Radiation Therapy Model. *Antioxid Redox Signal* **30**: 1746-59, 2019
- 14) Olsson MG, Davidsson S, Muhammad ZD, et al: Increased levels of hemoglobin and alpha1-microglobulin in Huntington's disease. *Front Biosci (Elite Ed)* **4**: 950-7, 2012
- 15) Olsson MG, Olofsson T, Tapper H, et al: The lipocalin alpha1-microglobulin protects erythroid K562 cells against oxidative damage induced by heme and reactive oxygen species. *Free Radic Res* **42**: 725-36, 2008
- 16) Olsson MG, Rosenlöf LW, Kotarsky H, et al: The radical-binding lipocalin A1M binds to a Complex I subunit and protects mitochondrial structure and function. *Antioxid Redox Signal* **18**: 2017-28, 2013
- 17) Wester-Rosenlöf L, Casslén V, Axelsson J, et al: A1M/ $\alpha_1$ -microglobulin protects from heme-induced placental and renal damage in a pregnant sheep model of preeclampsia. *PLoS One* **9**: e86353, 2014
- 18) Baz M, Durand C, Ragon A, et al: Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* **14**: 681-5, 1991
- 19) McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, et al: Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* **61**: 256-65, 2002
- 20) Schiff H, Lang SM, Fischer R: Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **17**: 1814-8, 2002
- 21) Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, et al: Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis: a nationwide cohort study. *Am J Kidney Dis* **65**: 899-904, 2015
- 22) Izuhara Y, Miyata T, Saito K, et al: Ultrapure dialysate decreases plasma pentosidine, a marker of "carbonyl stress". *Am J Kidney Dis* **43**: 1024-9, 2004
- 23) 峰島三千男, 川西秀樹, 阿瀬智暢, 他: 2016年版 透析液水質基準. *透析会誌* **49**: 697-725, 2016