

2. 海外における血液浄化器の展望

1) 海外における血液浄化器の変遷

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科

花房 規男

Norio HANAFUSA

1. はじめに

尿毒症物質は、大きく水溶性小分子、蛋白結合尿毒素、中分子物質に分けられる¹⁾。このうち、歴史的にみて、血液透析(HD)の黎明期には水溶性小分子物質が除去対象としてとらえられてきた。その後、膜材質の改良に伴い、拡散・濾過によって水溶性小分子物質は容易に除去されるようになってきた。しかし、後者2種類の物質は現在においても除去が困難であり、いかにその除去量を増加させるかが求められている^{2),3)}。本稿では、こうしたダイアライザの膜材質の開発の歴史について、特に中分子物質～大分子物質の除去を中心に解説する。

2. High-flux膜の登場以前

ダイアライザ、HDの原点は、1854年にセルロースに半透膜の性質があり、コロイド粒子を分離することができる可能性がGrahamによって示されたことに遡る⁴⁾。その後、HDが臨床応用された後にも、セルロースが透析膜の材料として用いられてきた⁵⁾。セルロース膜は強度が高く、薄膜化が可能であるという利点があったが、生体適合性が低く、補体・好中球の活性化、サイトカインの産生などを生じることが知られており^{6),7)}、これらが透析中の症状に関連することが明らかになってきた。さらに、セルロース膜では、中分子物質の除去性能が低いことも問題であった。

このような背景から、膜材質の改良が進められ、改変セルロース膜が次に開発された。改変セルロース膜で最も有名なものが、セルロースアセテートである。もともとのセル

ロース膜に比較すると、小孔径を大きくすることが可能であり、生体適合性も改善した。

さらに、除去性能を向上させ、生体適合性を高めた合成高分子膜がその後開発された⁸⁾。膜素材の調整により、小孔径の大きな素材を作成することが可能となり、その結果、high-flux膜の臨床応用につながる。

3. High-flux膜の開発

分子量1～2 kDaの中分子物質は、1970年代から、尿毒症患者の血漿中で増加していることが示されていた⁹⁾。1986年に分子量11.8 kDaの β_2 -ミクログロブリン(MG)が透析アミロイドーシスの原因蛋白であることが明らかになってから¹⁰⁾、より大きな分子量の物質が注目されるようになった。その後、中分子物質の除去を目的として、より小孔径の大きなhigh-flux膜が開発された。

一方、透析装置の開発・改良も、high-flux膜の臨床応用には大きな影響を与えている。透水性能が低いlow-flux膜では、除水コントローラがなくとも比較的正確に除水が可能であった。一方、high-flux膜は透水性能が高く、わずかな膜間圧力差の変化によって大きく除水量が変化するため、除水コントローラによって正確に除水量を設定することが必要とされた。1980年代に入って、除水コントローラが使用可能となり、より透水性能が高く、小孔径の大きなhigh-flux膜が開発・臨床応用可能となった。

こうしたhigh-flux膜は、 β_2 -MGの除去、貧血改善効果など、いくつかの臨床効果が示されてきている。

205人のHD患者を対象として、cuprophan膜、low-fluxポリスルホン(PS)膜、high-flux PS膜をそれぞれ用いたHD、high-flux PS膜を用いた血液透析濾過(HDF)で、 β_2 -MGの変化を24か月後に比較した検討では、high-flux PS膜を使用したHD、HDFでのみ、有意に β_2 -MGが低下し

■ 著者連絡先

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科

(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

E-mail. hanafusa.norio@twmu.ac.jp

表1 ダイアライザの性能分類

Category	限外濾過率 ^a (ml/hr/mmHg/m ²)	β_2 -microglobulin		アルブミン	
		クリアランス ^b (ml/min)	篩係数 ^a	喪失量 ^c (g)	篩係数 ^a
Low flux	< 12	< 10	-	0	0
High flux	14~40	20~80	< 0.7~0.8	< 0.5	< 0.01
Medium cut-off	40~60	> 80	0.99	2~4	< 0.01
Protein-leaking	> 40	> 80	0.9~1.0	2~6	0.01~0.03
High cut-off	40~60	-	1.0	9~23	< 0.2

^a *In vitro* の評価^b 血流量 300~400 ml/min の通常の HD, 拡散・濾過・吸着すべてを含む^c 4時間の通常 HD

たことが示された¹¹⁾。また、スペインの39施設での検討で、low-flux PS膜でHD施行中の892人の患者を、6か月間 high-flux膜に変更したところ、ヘモグロビン値の改善と、CRP、フェリチン値の低下を認めたとする報告があり、炎症の抑制に high-flux膜が関与する可能性が示唆された¹²⁾。

一方、high-flux膜使用の予後への影響をみた Hemodialysis (HEMO) study と Membrane Permeability Outcome (MPO) study では、high-flux膜の生命予後改善効果はみられなかった。

HEMO study は、週3回のHDを受けている患者1,846人を対象として、透析量とダイアライザのfluxとをそれぞれ2群に分けて平均観察期間4.48年間の生命予後との関連をみた検討である。Fluxについては、high-fluxを限外濾過率(UFR) ≥ 14 ml/hr/mmHg, β_2 -MGクリアランス ≥ 20 ml/minと規定しているため、現在のダイアライザ・ダイアフィルタと比較すると、low-flux寄りの性能であった。心血管死亡、あるいは心血管死亡・心血管疾患による初回入院の複合エンドポイントは、有意にhigh-fluxダイアライザが改善させることを示したが、全体では透析量($P=0.53$)もflux($P=0.23$)も予後との間には関連が認められなかった¹³⁾。

また、647人のHD患者を対象に血清アルブミンにより層別ランダム化を行い、ダイアライザのfluxと平均観察期間3.0年間の生命予後との関連をみたMPO studyが行われた。これによると、血清アルブミン ≤ 4 g/dlの群($P=0.032$)、糖尿病患者($P=0.039$)群でいずれもhigh-flux膜が良好な予後と関連することが示されたものの、全体ではfluxと生命予後との間に関連がみられなかった($P=0.214$)²⁾。

さらに、2012年に行われたメタ解析では、low-fluxとhigh-fluxとの間で、 β_2 -MGは有意な差がみられ[mean difference (MD) -12.17, 95%CI -15.83~-8.51mg/l],

心血管死亡についても良好な予後と関連したが[relative risk (RR) 0.83, 95%CI 0.79~0.99], 全死亡については差はみられず(RR 0.95, 95%CI 0.87~1.04), 感染症死亡についても差はみられなかった(RR 0.91, 95%CI 0.71~1.14)¹⁴⁾とする報告もある。

このような背景をもとにし、より中分子物質の除去を増加させる目的で、on-line HDFが透析患者の予後改善の方策として検討されてきた。現在まで、3つのランダム化比較試験が行われていて^{15)~17)}、全患者でon-line HDFが良好な予後と関連することが示されたのは、ESHOL studyのみであったが¹⁶⁾、後付け解析では、置換液量が多い群で良好な予後と関連することが示された¹⁸⁾。このように、膜材質だけではなく、それを活用した治療モダリティの変更も中分子物質の除去量増加の方策として取られている。いずれにしても、high-flux膜の開発により、従来除去が困難であった中分子物質の除去に糸口がみられたという意義は大きい。

4. Protein-leaking membrane

従来のhigh-flux膜では、分子量20 kDa程度の物質までしか除去できなかった¹⁹⁾。前述のhigh-flux膜の報告でも、3年間の β_2 -MGの濃度変化は、high-fluxでlow-fluxより上昇が有意に少なかったが(4.4 ± 7.8 mg/dl, 8.0 ± 12.3 mg/dl, $P < 0.05$)、上昇がみられたことが示されている²⁾。一方、 β_2 -MGよりも大きな分子量の物質が腎不全で蓄積しており、予後と関連する可能性が示されてきている^{20)~22)}。このような臨床的背景とともに、より小孔径の大きな膜を紡糸することが可能になってきたという、技術的な進展も存在する。その結果、 β_2 -MGクリアランスのより高い膜材質が開発されるに至り、表1に示されるような分類が提唱されている^{23),24)}。

しかし、膜分離の限界として、低分子量蛋白を除去する

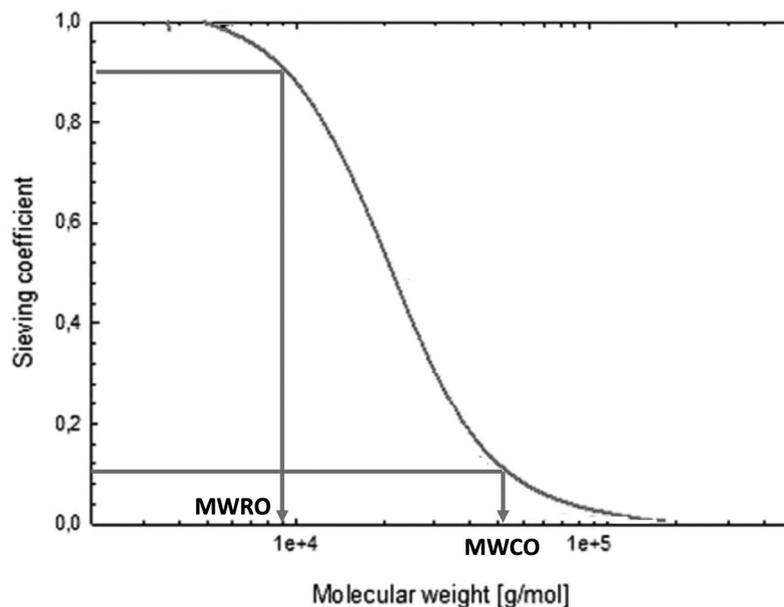


図1 MWROとMWCOの概念(文献19より改変)

より高効率のダイアライザでは、篩係数0.9程度のmolecular weight retention onset(MWRO)と、篩係数0.1のmolecular weight cut-off (MWCO)という2つの指標が用いられる。

ためにはアルブミンの漏出量が増加してしまう。一方で、低アルブミン血症は、HD患者においては、不良な予後と関連することが示されていて²⁵⁾、こうした蛋白漏出ダイアライザによる低アルブミン血症への懸念が存在した。実際に、後希釈on-line HDFを行うことで、1回の治療で24 gのアルブミン喪失を認め、低アルブミン血症を生じたが、HDに変更することで、アルブミン喪失が5 gまで低下し、血清アルブミン値の改善を認めたとする報告もある²⁶⁾。しかしながら、肝臓でのアルブミン合成は炎症の存在で抑制されるため²⁷⁾、低アルブミン血症は、アルブミンの喪失よりは、低栄養・消耗状態によるアルブミン合成の低下が原因と考えられるに至っている²⁸⁾。Sakuraiは、 β_2 -MGの除去量はアルブミン喪失量と関連は少ないが、 α_1 -MGの除去が、アルブミン喪失量だけではなく、改善する症状との間にも関連があることを示している²⁹⁾。

週当たりのアルブミン喪失が20 gを超えると、血清アルブミン値の低下がみられるが、週当たり12 g未満のアルブミン喪失はリスクが低いことが示唆されてきた²⁴⁾。高置換液量のon-line HDFで、1回あたりのアルブミン喪失量の上限値を5 gまでとする意見もある²³⁾。このため、ある程度のアルブミンの喪失を許容しつつ、中分子物質の除去量を増加させることが、臨床上的利点を持つことが示唆され、ある程度の蛋白漏出を許容しながら、中分子物質の除去効率を増加させたprotein-leaking dialyzerが使用されるようになった。

5. Medium cut-off (MCO) membrane

図1には、ダイアライザの篩係数のグラフを示すが、より高効率のダイアライザでは、篩係数0.9程度のmolecular weight retention onset (MWRO)と、篩係数0.1のmolecular weight cut-off (MWCO)という2つの指標が用いられる。このMWROとMWCOが互いに近接していて、アルブミンの漏れを最低限に抑えながら、中分子物質の除去を最大化したダイアライザがmedium cut-off (MCO) membraneである^{30)~32)}。こうしたMCOを使用することで、限外濾過によらず、拡散によって低分子量蛋白が効率よく除去されることが示されてきている。

39人のHD患者を対象とした、MCOのプロトタイプを用いた検討では、high-fluxダイアライザ(FX 80, Fresenius Medical Care)だけではなく、高置換液量のHDF(FX 800)との比較においても、 λ および κ free-light chainのクリアランスが有意に高いことが示された³²⁾。

4時間のHD(血流量400 ml/min, 透析液流量700 ml/min)を行った際に、MCO(Theranova 500, Baxter)によって、中分子物質・低分子量蛋白(β_2 -MG, シスタチンC, ミオグロビン, プロラクチン)はいずれも濾過によるクリアランスと同等(プロラクチン)か、それよりも有意に高いクリアランスが得られることが示された³³⁾。

さらに、別の検討では、ポリフラックスH(210H)(Baxter)を使用したon-line HDFとMCO(Theranova 500)による

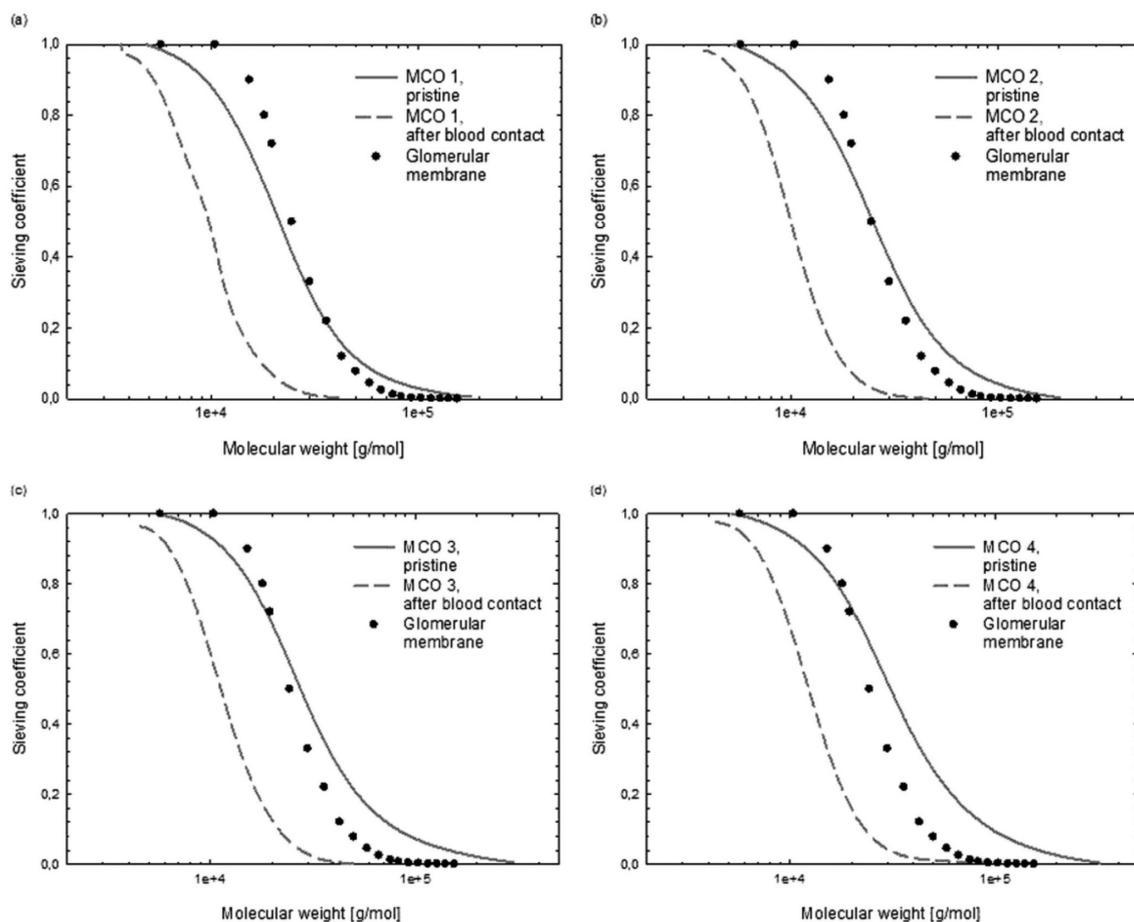


図2 血液接触前後の篩係数の比較 (文献19より転載)

HDとの比較で、expanded HD (HDx)は β_2 -MGの除去率は差がみられなかったが、ミオグロビン (35% vs. 60%)、プロラクチン (45% vs. 61%)はいずれも有意に高い ($P < 0.001$) 除去率が得られることが示された³⁴⁾。

また、on-line HDF〔ダイアフィルタ：ポリフラックス (210H)あるいはElisio21H, 置換液量 24.4 ± 2.4 l〕施行中の10人を、MCO (Theranova 500)に変更しそれぞれ6か月間治療を行い、小分子・中分子物質のクリアランスを比較した検討がある。その結果、 β_2 -MG ($81 \pm 5\%$ vs. $81 \pm 6\%$, $P = 0.72$)、ミオグロビン ($60 \pm 9\%$ vs. $61 \pm 7\%$, $P = 0.59$)とも同等の除去率であった。さらに、アルブミン・プレアルブミンの値はいずれも差がみられなかった³¹⁾。

しかし、MCOも膜分離技術を用いるため、実際の臨床応用においては、血漿蛋白の影響を大きく受ける。図2は、4種類のMCOの血液接触前と接触後の分子量・篩係数の関連をみたものであるが、いずれの分子量とも血液接触後に大きく篩係数が低下していること、さらには、MWRO、MWCOともに大きく低下していることがみてとれる¹⁹⁾。

こうした生体側の要因をいかに考慮するかが、重要な課題である。

6. High cut-off (HCO) membrane

もう1つのモダリティがhigh cut-off (HCO) membraneである。HCOでは、アルブミンの漏出を許容しながら、それに近い分子量の蛋白を除去することを目的としている。こうした蛋白の候補として、多発性骨髄腫によるfree-light chainと、ミオグロビンがある。

多発性骨髄腫による、cast nephropathyで急性腎障害をきたした患者を対象として、HCOを用いたHDと通常の透析を用いたHDとの比較では、生命予後に差はみられなかったが、透析からの離脱が有意に多いことが示された³⁵⁾。一方、別の検討では、HCO施行群で、透析からの離脱は通常透析群との間に差はみられなかったが、生命予後については、むしろHCO施行群で不良であったとする報告もある³⁶⁾。

一方、横紋筋融解症による高ミオグロビン血症について

もHCOを使用したHDFを施行したところ、アルブミンの喪失については20～40 gのアルブミン製剤を補うことで、リバウンドはみられたものの、ミオグロビンの有意な低下を認めた³⁷⁾。

7. まとめ

膜素材の開発・改良により、HDによって除去される尿毒症物質は黎明期の水溶性小分子物質から中分子物質へと変化してきている。アルブミンの漏出と物質除去とのバランスをどのようにとっていくかが今後の課題である。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Vanholder RC, Eloot S, Glorieux GL: Future Avenues to Decrease Uremic Toxin Concentration. *Am J Kidney Dis* **67**: 664-76, 2016
- 2) Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al; Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group: Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **20**: 645-54, 2009
- 3) Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al: The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* **25**: 1897-907, 2014
- 4) Graham T: The Bakerian Lecture: On Osmotic Force. *Phil Trans* **144**: 177-228, 1854
- 5) Kolff WJ: First CLINICAL EXPERIENCE WITH THE ARTIFICIAL KIDNEY. *Ann Intern Med* **62**: 608-19, 1965
- 6) Falkenhagen D, Bosch T, Brown GS, et al: A clinical study on different cellulosic dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* **2**: 537-45, 1987
- 7) Pereira BJ, King AJ, Poutsika DD, et al: Comparison of first use and reuse of cuprophane membranes on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production by blood mononuclear cells. *Am J Kidney Dis* **22**: 288-95, 1993
- 8) Kerr PG, Huang L: Review: membranes for haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* **15**: 381-5, 2010
- 9) Fürst P, Zimmerman L, Bergström J: Determination of endogenous middle molecules in normal and uremic body fluids. *Clin Nephrol* **3**: 178-88, 1976
- 10) Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, et al: Serum levels of beta 2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* **314**: 585-6, 1986
- 11) Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, et al: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* **50**: 1293-302, 1996
- 12) Merello Godino JI, Rentero R, Orlandini G, et al: Results from EuCliD (European Clinical Dialysis Database): impact of shifting treatment modality. *Int J Artif Organs* **25**: 1049-60, 2002
- 13) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al; Hemodialysis (HEMO) Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* **347**: 2010-9, 2002
- 14) Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, et al: High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* **12**: CD005016, 2012
- 15) Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al; CONTRAST Investigators: Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* **23**: 1087-96, 2012
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Davenport A, Peters SA, Bots ML, et al; HDF Pooling Project Investigators: Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int* **89**: 193-9, 2016
- 19) Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, et al: MCO Membranes: Enhanced Selectivity in High-Flux Class. *Sci Rep* **5**: 18448, 2015
- 20) Ritchie J, Assi LK, Burmeister A, et al: Association of Serum Ig Free Light Chains with Mortality and ESRD among Patients with Nondialysis-Dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* **10**: 740-9, 2015
- 21) Glorieux G, Mullen W, Duranton F, et al: New insights in molecular mechanisms involved in chronic kidney disease using high-resolution plasma proteome analysis. *Nephrol Dial Transplant* **30**: 1842-52, 2015
- 22) Lorenz G, Schmalenberg M, Kemmner S, et al: Mortality prediction in stable hemodialysis patients is refined by YKL-40, a 40-kDa glycoprotein associated with inflammation. *Kidney Int* **93**: 221-30, 2018
- 23) Maduell F: Hemodiafiltration versus conventional hemodialysis: Should "conventional" be redefined?. *Semin Dial* **31**: 625-32, 2018
- 24) Storr M, Ward RA: Membrane innovation: closer to native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* **33**: iii22-7, 2018
- 25) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* **7**: 728-36, 1996
- 26) Cuvelier C, Tintillier M, Migali G, et al: Albumin losses during hemodiafiltration: all dialyzers are not created equal - a case report. *BMC Nephrol* **20**: 392, 2019
- 27) Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, et al: Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* **79**: 1635-41, 1987
- 28) Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, et al: Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* **61**: 2240-9, 2002
- 29) Sakurai K: Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration. *Blood Purif* **35** Suppl 1: 64-8, 2013
- 30) Ronco C, La Manna G: Expanded Hemodialysis: A New Therapy for a New Class of Membranes. *Contrib Nephrol*

- 190**: 124-33, 2017
- 31) Belmouaz M, Diolez J, Bauwens M, et al: Comparison of hemodialysis with medium cut-off dialyzer and on-line hemodiafiltration on the removal of small and middle-sized molecules. *Clin Nephrol* **89**: 50-6, 2018
- 32) Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, et al: Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* **32**: 165-72, 2017
- 33) Macías N, Vega A, Abad S, et al: Middle molecule elimination in expanded haemodialysis: only convective transport?. *Clin Kidney J* **12**: 447-55, 2019
- 34) Reque J, Pérez Alba A, Panizo N, et al: Is Expanded Hemodialysis an Option to Online Hemodiafiltration for Small- and Middle-Sized Molecules Clearance?. *Blood Purif* **47**: 126-31, 2019
- 35) Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al; MYRE Study Group: Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **318**: 2099-110, 2017
- 36) Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al: High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol* **6**: e217-28, 2019
- 37) Premru V, Kovač J, Buturović-Ponikvar J, et al: High cut-off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure: a case series. *Ther Apher Dial* **15**: 287-91, 2011