

## 2. 海外における血液浄化器の展望

### 2) 血液浄化器 — 欧州よりの新しい膜の展開

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科，血液浄化センター

小川 智也

Tomonari OGAWA



#### 1. はじめに

日本の透析医療において、血液透析 (hemodialysis, HD) 療法は従来ものから発展的血液浄化療法を含めた治療として示されるようになり、また、診療報酬においても、幅広く評価されるようになったという点で、特に最近10年間は透析医療現場が様々と変革されてきたといっても過言ではないであろう。その背景として2008年の“透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準2008”をはじめ、2012年に“血液浄化器の性能評価法2012”，2013年に“血液浄化器（中空糸型）の機能分類2013”，2016年に“2016年版透析液水質基準”と、透析医療の質の向上を目指した様々な取り組みがあり、現在も継続されている<sup>1)~6)</sup>。

本稿のテーマは血液浄化器にまつわる話題である。オンラインhemodiafiltration (HDF)を施行される患者が日々増加してきたが、日本では前希釈オンラインHDFが主流である。一方で、欧州でも積極的にオンラインHDFが施行されているが、その方法は後希釈オンラインHDFが主流である。この違いの背景にはバスキュラーアクセスの差が大きい、膜の違いも影響していることが予想される。欧州ではHDFに相当する治療をHDでできないかと検討されていた。そのあたりのことも踏まえ、本稿では、“欧州よりの新しい膜の展開”として取り上げてみる。最初にお断りしておくが、今回提示する膜は、2020年4月現在、日本では未承認医療機器であり、著者も文献等でしか情報を得られなかったことをご了承いただきたい。

#### 2. HPMが発展した日本

日本では長年、中分子量尿毒素の是非を考えながら、どのような治療法が効率よく尿毒素除去できるかを検討してきたともいえるだろう。透析アミロイド症のアミロイド線維前駆蛋白が $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) であると同定されると、当時は低分子量蛋白を効率よく除去するために血液透析濾過が行われるとともに、膜性能を上げる方向として、吸着による除去や生体適合性向上による炎症性蛋白の産生減少作用など、いわゆるhigh performance membrane (HPM) 透析器として進歩を遂げてきた。決められた透析条件の中で、最大限のパフォーマンスを発揮しようとしているといえるかもしれない。

HPMは、日本の研究者や医療機器メーカーが開発を進めてきた功績でもある。合成高分子膜使用の優位性に基づいて使用され、限外濾過率 (ultrafiltration rate, UFR) の高さだけではなく、蛋白質を吸着する膜やUFRは高くなくてもアルブミンが漏出する膜などの新しい付加価値を持った膜として、「HPM透析器」という名称が用いられている。一方で、海外諸国ではこのような考え方を持たれなかったのが現実であり、高性能な膜の定義としてはhigh flux membraneの方がなじみやすいのかもしれない。日本では当たり前のようにHPMが出てくるが、合成高分子膜使用の優位性を明確に示されているとはいえない状況でもある。

#### 3. HPMに該当しないTHERANOVAの特徴

欧州で使用されている、polyarylethersulfoneを中心になされたTHERANOVA (Baxter, USA) に注目した。HDx (expanded HD) とも呼ばれているTHERANOVAは、HDでHDFに近い除去性能を有し、小分子から中大分子まで幅広

#### ■ 著者連絡先

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科，血液浄化センター  
(〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981)  
E-mail. togawa@saitama-med.ac.jp

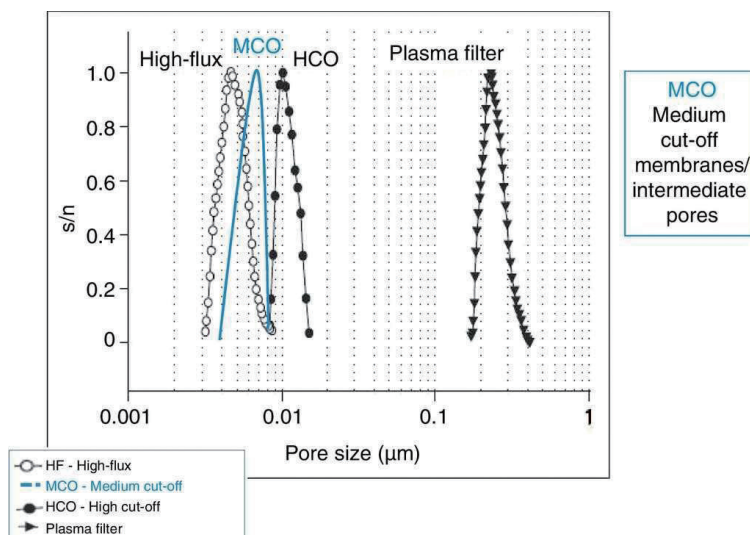


図1 High-flux, HCO and plasma filter pore sizes

出典：Rafael Pérez-García, Roberto Alcázar: The Dialyser in the year 2017: Much More Than a Membrane. *Nefrologia* 38: 4-7, 2018

表1 (A) Overall clearances and (B) reduction ratios of medium-sized and small solutes in hemodialysis treatments in study 1

	MCO AA HD	MCO BB HD	MCO CC HD	High-flux HD
(A) Overall clearance (ml/min)				
$\alpha$ 1-microglobulin	3.8 (0.39) *	5.2 (0.37) *	7.0 (0.38) *	0.1 (0.37)
Complement factor D	26.5 (1.11) *	30.4 (1.04) *	34.6 (1.07) *	1.8 (1.04)
Myoglobin	52.0 (2.48) *	59.3 (2.33) *	68.1 (2.47) *	11.9 (2.33)
$\beta$ 2-microglobulin	67.9 (2.29) *	71.9 (2.15) *	75.7 (2.28) *	26.1 (2.15)
Creatinine	159.5 (3.60)	159.9 (3.50)	162.6 (3.54)	157.2 (3.50)
Phosphate	172.8 (4.84) *	179.8 (4.74) *	187.4 (4.78) *	152.8 (4.74)
Urea	216.9 (4.77) **	216.7 (4.65) **	217.2 (4.70) **	208.2 (4.65)
(B) Reduction ratio (%)				
YKL-40	60.5 (1.66) *	66.4 (1.66) *	70.8 (1.66) *	19.2 (1.69)
$\alpha$ 1-microglobulin	21.7 (2.42) *	22.6 (2.42)	29.3 (2.42) *	7.7 (2.48)
Complement factor D	56.9 (1.30) *	61.7 (1.30) *	64.4 (1.30) *	16.6 (1.33)
Myoglobin	63.1 (2.09) *	67.2 (2.09) *	68.9 (2.14) *	8.6 (2.14)
$\beta$ 2-microglobulin	71.5 (1.35) *	72.0 (1.35) *	72.1 (1.36) *	53.0 (1.36)
Creatinine	64.3 (1.31) **	62.9 (1.31)	63.1 (1.31)	62.5 (1.31)
Phosphate	58.8 (2.37)	56.9 (2.37)	57.6 (2.37)	56.8 (2.37)
Urea	71.3 (1.22) **	70.5 (1.22)	71.1 (1.22)	70.1 (1.22)

Mean  $\pm$  SD.

Comparisons are based on a mixed model with fixed effects of period and study dialyzer type, and the random effect of subject.

\*  $P < 0.001$ ; \*\*  $P < 0.05$ ; (all versus HD).

出典：Alexander H. Kirsch, Raphael Lyko, Lars-Göran Nilsson, et al: Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 32:165-72, 2017

く除去することをターゲットにしている。図1を見ていただきたい。High cut-offの分類があるが、この膜も日本では上市されていないものの、多発性骨髄腫の軽鎖を取り除けるものであり、THERANOVAはhigh-fluxとhigh cut-offの間の大きさの分子量を除去する、medium cut-off (MCO) と呼ばれる膜の分類に位置する。日本と比べると通常のhigh-fluxよりも高い透過性と低分子蛋白質に対する効果的

な選択性を組み合わせたデザインである。材質等や *in vitro* clearancesについては、参考までに、類似した資料として表1をお示しする。

#### 4. THERANOVAの臨床報告

実際に単一施設での研究結果が、Cozzolinoらにより発表されたので、その概要を報告する<sup>7)</sup>。イタリアのミラノ

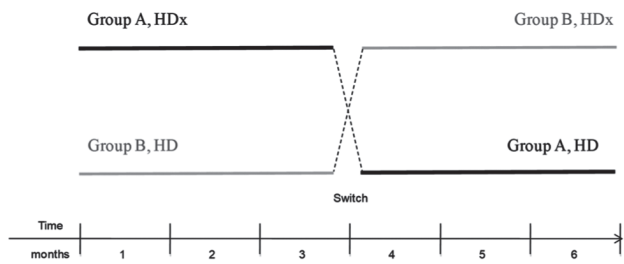


図2 HD, HDxのスケジュール(グループA・B)の

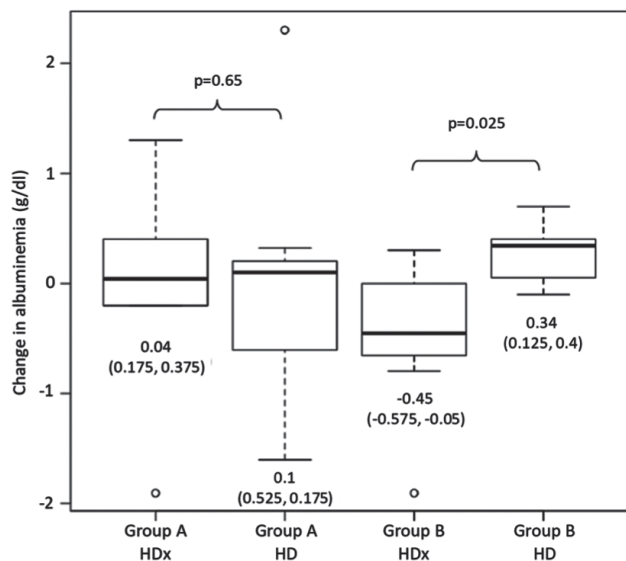


図3 HD, HDxにおける血清アルブミンの変化の

大学の透析ユニットで20人の慢性維持透析患者が選ばれ、図2のようにグループAとグループBに分けられ、HDxと通常HDにおいて3か月ごとの前向きクロスオーバー試験が行われた。HDxではTHERANOVA VR400 (Baxter, USA)が使用され、通常HDでは臨床的ニーズに基づいて他の様々な膜 (FX8, FX10, FX80, FX100, BK1.6, BG2.1) が使用され、重炭酸透析が行われた。

血液学的および生化学的パラメータは試験中に有意に変化せず、治療グループ間で差は認めなかった。血清アルブミンレベルはグループAの患者では維持されたが、グルー

プBの患者はHDと比較してHDxによる治療後の血清アルブミン濃度の減少を示した(図3)。しかし、試験終了時の多変量回帰モデルでは、血清アルブミンレベルの変化は、治療 ( $P = 0.50$ )、試験期間 ( $P = 0.38$ )、およびそれらの相互作用 ( $P = 0.67$ ) によって予測されるものではなかった。治療に耐えられない血清アルブミン漏出には至らずに継続されていることが示されていた。

## 5. THERANOVAの今後への期待

最近数十年でHDは大幅に進歩しているにもかかわらず、現在の透析技術は、中分子や蛋白質結合尿毒症毒素などの尿毒症溶質の不十分な除去によって制限されている。しかし、MCO膜によるHDxは、従来型および中分子量の尿毒症毒素を拡散除去し、限界まで血清アルブミン漏出をもたらすことができる。HDxにおける透析液流量や血流量の調節によって、日本のオンラインHDFと同様の役割を果たす血液浄化療法になる可能性を秘めている。今後の臨床研究が期待される。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男, 他: 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008. 透析会誌 **41**: 159-67, 2008
- 2) 川西秀樹, 政金生人, 峰島三千男, 他: 2011年版 社団法人日本透析医学会「エンドトキシン捕捉フィルタ (ETRF) 管理基準」. 透析会誌 **44**: 977-90, 2011
- 3) 川西秀樹, 峰島三千男, 平方秀樹, 他: 血液浄化器の性能評価法 2012. 透析会誌 **45**: 435-45, 2012
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 峰島三千男, 川西秀樹, 田中 賢, 他: 特別な機能をもつ血液透析器の特徴と評価法. 透析会誌 **50**: 363-99, 2017
- 7) Cozzolino M, Magagnoli L, Ciceri P, et al: Effects of a medium cut-off (Theranova®) dialyser on haemodialysis patients: a prospective, cross-over study. Clinical Kidney Journal, sfz155, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz155> Accessed 22 May 2020