

5. 透析アミロイド症に対する血液浄化法 (血液吸着を含む)

信楽園病院 腎センター

甲田 豊

はじめに

透析治療の最大の目標は、長期透析による合併症を防ぎ生命予後の改善をはかることである。透析アミロイド症は、関節滑膜・骨に沈着するのみでなく、消化管、心筋、腹壁などにも高頻度に認められ、特に致命的な消化管症状を呈することがある。ことに透析歴が20年を越えた場合、全身的な病態として認識することが必要で、種々な内部臓器の症状も透析アミロイドが関与していないかを考慮していかなければならない。

透析アミロイド症の予防に必要なこと

これまでの臨床研究の結果から、透析アミロイド症の発症要因として、透析期間が長いこと、高齢であること、透析液の純度が低いこと、low-flux膜で透析していたこと、アポリポプロテインE4 遺伝子を有すること、などが指摘されている [1]。

β 2 ミクログロブリン (B 2 M) は透析アミロイドの構成蛋白であり、B 2 M の高値が持続した結果であると考えられる。また、AGE化した B 2 M はサイトカインの誘導や単球の遊走など強い生理活性をもっていることが明らかにされた。したがって、(1) B 2 M の除去をはかる、(2) B 2 M の産生を亢進させない、(3) B 2 M のアミロイド化に関与する要因を排除する、という治療原則は妥当と思われる。

B 2 M などの低分子量蛋白の除去

B 2 M などの低分子量蛋白の除去は、従来の透析膜では不可能でハイパフォーマンス膜 (HPM) による治療が必要である。近年の透析膜の性能

は向上し、アルブミン近傍の物質まで除去ターゲットとすることが可能である。この領域には貧血に関与する尿毒症が指摘されている。このような protein-permeable membrane は、血液濾過透析 (HDF) に近い B 2 M 除去率が得られるようになった。

当院の透析患者 819 名で Cox 比例ハザードモデルで検討した従来膜から HPM に変更後の CTS 発症リスクを図 1 に示す。相対リスクは有意な変数の年齢と透析膜 (従来膜 vs HPM) の関数として計算され、高齢者で従来膜を使用中の患者において発症リスクが高くなる [2]。retrospective な検討であるが、HPM の透析アミロイド症予防効果を示唆している。この図から、10 年以上透析を受ける可能性のある高齢者において、HPM はよりよい適応となるが、腎移植の機会の少ないわが国では全ての年齢層が対象になると考えられる。

アルブミン近傍までの物質の除去をはかるためには、拡散のみではアルブミンとの分画が十分できない。このため濾過 (convection) を加えた治療が必要となる。HDF は拡散と濾過の機序を組み合わせることにより、小分子から大分子まで広範囲の物質除去が可能となる。現在、バッグ型の補充液 (バッファーは乳酸、または重炭酸) が利用可能である。今後の課題であるが、人手がかからず、より多くの患者に、安価に補充液を供給するためには、On-line の補充液供給システムの確立と認知が望まれる。On-line HDF、Push/Pull HDF などは、数十 l の大量濾過が可能となり、関節痛の軽減や可動域の拡大が報告されている。

また、内部濾過(internal filtration)を促進させ、HDFと同様な効果をねらった透析器も臨床応用されようとしている。ファイバー内径を小さく(150 μ m)、膜厚を薄く(30 μ m)することにより内部抵抗を高めたPS膜透析器は、血流300ml/分の条件でB2Mクリアランスが100ml/分に達することが報告されている[3]。透析液の逆濾過を利用する以上、透析液はかなり高い純度が要求される。透析医学会の水質基準(透析会誌28:1487,1995)は血液透析用として設定されたが、このような内部濾過を積極的に行う場合は、より厳しく施設の水質管理体制を整えなければならない。

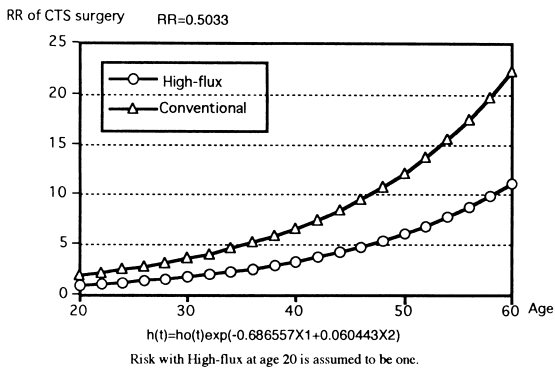


図1 Relative risk of CTS surgery as a function of age at the initiation of dialysis

B2M吸着筒

B2Mを選択的に吸着し、直接血液灌流が可能な吸着筒・リクセル®が、1996年6月より保険適用となった。B2Mはセルロースビーズ(350ml)を担体としたヘキサデシル基のリガンドと蛋白疎水部との疎水結合により吸着される。結合はかなり強固であり、表面細孔径をコントロールすることにより、分子選択性をもたせB2Mと結合する。したがって、B2Mに近似した分子量のリゾチーム、レチノール結合蛋白なども、それぞれ相当量が結合除去される。この吸着筒をPS膜と併用したB2Mクリアランス、B2M除去量を図2、3に示す[4]。厚生科学研究

の一環として行われた、試験群22名(PS膜+本吸着筒)と対照群22名(PS膜)に対する2年間のprospective randomized open trialでは、試験群において週平均B2M濃度が62%(対照群43%)の例で低下し、ADLスコアは79%(対照群38%)の例で改善した。

この吸着筒の保険適用にはいくつかの制限があり、また高価でもあるため、適応を誤らないように項目を十分確認する(表1)。使用にあたっては、計3 ℓ の生食による洗浄とヘパリン化生食の充填が必要である。プライミング量は吸着筒と接続回路を合わせ160mlほど、透析器分に加えて増加するので、循環血漿量の少ない低体重患者には使用が制限されるであろう。低血圧、貧血、心悸亢進、咽頭痛などの副作用が認められている。また、本吸着筒は陰性荷電ではない。

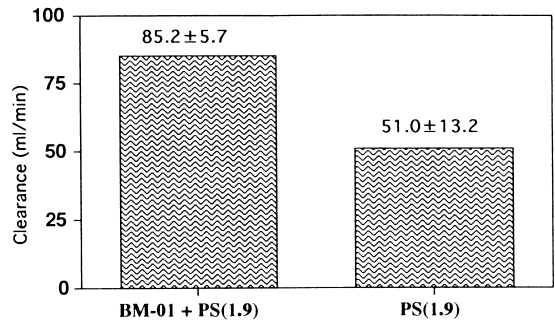


図2 Plasma B2M Clearance (ml/min)

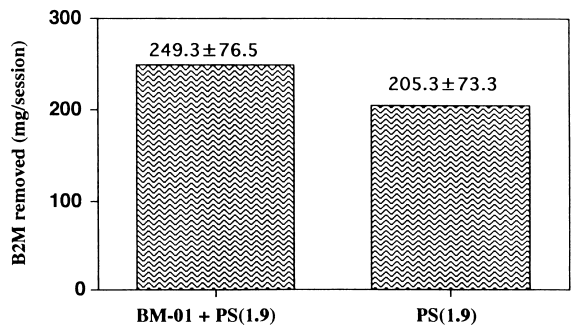


図3 Amount of B2M removed

表1 吸着型血液浄化器 リクセルの保険適用
(抜粋)

関節痛を伴う透析アミロイド症であって、以下のaからcまでのいずれの要件も満たしている患者に対して、1年を限度として血液透析を行う際に用いることができる。

- a. 手術または生検により、 $\beta 2$ ミクログロブリンによるアミロイド沈着が確認されている。
- b. 透析歴が10年以上であり、以前に手根管開放術を受けている。
- c. 画像診断により骨嚢胞像が認められる。

透析液の清浄度

微弱炎症を惹起しB2Mの産生を促進しうるエンドトキシンの流入を防止することは、透析アミロイド症の発症リスクを軽減すると想定されている。透析液の無菌化・無エンドトキシン化は、B原液タンクを毎日洗浄することと、エンドトキシン除去(精密ろ過)フィルターをつけることにより、透析医学会の策定した基準を達成することは容易である。生理的なバッファーではない酢酸もB2M産生を促すため、なるべく除いていく方向が必要と考えられる。また、現在のカプラーのO-リングは、洗浄消毒を完全に行うことができない。実際、使用後に透析器内の細菌汚染を疑わせる所見もある。透析システムの中で改良が久しく忘れられていた未完成的な部分と考えられる。

リハビリテーションの重要性

現在の間欠的な透析方法では、B2M除去はいかに高いクリアランスを発揮しても限界があり、透析アミロイド症の完全な予防は不可能である。強い滑膜増殖と骨破壊を伴うような病変に対しては、ドラスチックにB2Mを除去する治療も効果はないか、一時的な改善で終わる。

骨嚢胞による骨折が予測される場合は、早期に整形外科医の協力を仰がなければならない。デバイスの改善を研究する一方で、高度に進行した患者のケアこそ臨床家として重要な仕事と考える。関節保護の指導や拘縮に対する外来で行えるリハビリは、疼痛の緩和とともに患者に積極的な意欲をもたせることができる。

文献

- [1] 下条文武、他：透析アミロイドーシスの予防と治療は可能か 臨牀透析12: 1171, 1996.
- [2] Koda Y, et al: J Am Soc Nephrol 6 (3): 543, 1995 (Abstract).
- [3] Dellanna F, et al: ABSTRACTS ERA-EDTA 1996, p318.
- [4] Nakazawa R et al: ABSTRACTS ERA-EDTA 1996, p327.

(社)日本透析医会創立10周年記念 シンポジウムおよび記念パーティーについて

会 長 平 澤 由 平

(社)日本透析医会は、本年で創立10周年を迎えることとなりました。

この間、良質で効率的な透析医療の普及推進を目指して、シンポジウムやコンセンサスカンファレンスなどの開催、雑誌および合併症対策シリーズの発行、透析マニュアルに基づく適正な診療報酬のあり方についての研究のほか、災害対策・支援、透析に関する感染性廃棄物処理などの問題に対応して参りました。

これらの事業がつつがなく遂行できて参りましたのも、ひとえに、会員の皆様および関係者のご理解とご協力の賜と、心から感謝致しております。

ところで、(社)日本透析医会では、この10周年を記念致しまして、下記のシンポジウムおよび記念パーティーを企画しております。つきましては、ご多忙とは存じますが、万障お繰り合わせの上、ぜひともご参集賜りますよう、ご案内かたがたお願い申し上げます。

記

日 時：平成9年11月16日(日)

場 所：全共連ビル 本館大会議室・中会議室(4F)

東京都千代田区平河町2丁目7番9号

電話 03-3265-3111

参 加：費用は不要です

後日出欠について問い合わせをさせて戴きます

1. シンポジウム(午後1時～4時)

「21世紀への提言＝長期生存とQOL＝」

座長 信楽園病院 平澤 由平 先生

増子記念病院 山崎 親雄 先生

シンポジスト

- 1) 臨床経験からみた長期生存 信楽園病院 鈴木 正司 先生
(長期透析者の臨牀的検討と長期生存のための支援システム)
- 2) 長期生存の条件 東京医歯大2内 秋葉 隆 先生
(長期生存のための透析条件と透析施設への提言)
- 3) 透析施設からみた介護問題 桃仁会病院 小野 利彦 先生
(要介護透析者に対する自施設での取り組みと今後の提言)
- 4) 透析患者の社会復帰 宏人会中央病院 関野 宏 先生
(社会復帰に対する自施設での経験と今後への提言)
- 5) 患者会からみた社会的問題 (社)全腎協 小関 修 先生
(実態調査からみた社会的問題点)
- 6) 厚生行政と透析 保健医療局エイズ疾病対策課 現在依頼中
(行政からみた腎不全対策)

2. 記念パーティー(午後4時30分～6時30分)

(社)日本透析医会研修セミナー
「透析医療におけるCurrent Topics'98」のご案内

主催：社団法人 日本透析医会 会長 平澤由平

日時：平成10年2月22日(日)

午前10時～午後4時

場所：津田ホール(J R千駄ヶ谷駅前)

〒151東京都渋谷区千駄ヶ谷1-18-24

T E L 03-3402-1851

- 9:55～10:00 開会の辞：今忠正（〔社〕日本透析医会研修担当理事）
- 10:00～11:00 透析患者のQOL評価法
司会：今忠正（札幌北クリニック）
演者：大平整爾（日鋼記念病院外科）
- 11:00～12:00 急性血液浄化法の考え方と実際
司会：今田聰雄（近畿大学第3内科）
演者：内藤秀宗（甲南病院六甲アイランド病院外科）
- 12:00～13:00 昼休み
- 13:00～14:00 透析療法と酸性水
司会：福井博義（熊本中央病院腎臓科）
演者：安部富弥（和歌山医科大学腎センター）
- 14:00～15:00 CAPDにおける処方透析
司会：鈴木満（東葛クリニック）
演者：頼岡徳在（広島大学第2内科）
- 15:00～16:00 Vascular access治療の新知見
司会：阿岸鉄三（東京女子医科大学腎センター）
演者：天野泉（中京病院透析療法科）
- 16:00～16:05 閉会の辞：阿岸鉄三（〔社〕日本透析医会研修委員長）

講演時間：50分（時間終了前1分で青ランプ、終了で赤ランプ）

質疑応答：講演終了後10分間