

Acetate-free Biofiltration

——20世紀からの旅立ち——

久野 勉

Acetate-free biofiltration (AFB) は、1987年イタリアの Zucchelli らにより命名された血液透析濾過法 (HDF) の変法である。濾過と透析を同時に行うが、透析液には緩衝薬をまったく含まず、無菌的な等張性の炭酸水素ナトリウム溶液を補充液として後希釈法で直接血液回路内に定量的に注入し、アルカリ化を行う治療法である。患者個々の病態に応じて補充液の投与量を調節することにより、より適切なアシドーシスの是正を可能にする。さらに緩衝薬として酢酸をまったく使用しない点より、酢酸の末梢血管拡張作用などの循環動態におよぼす影響から解放され、血圧低下頻度の減少、透析後の疲労感軽減など透析困難症を有する患者に対する臨床効果が期待される。補充液の至適用量の幅は時間当たり 1.2~2.0 l の範囲で、平均的投与量はおよそ 1.6 l/時間である。

はじめに

わが国は世界でも類をみない透析大国で、慢性透析患者数は1999年12月末で19万7千人を超え、年間約3万人が新規導入され、およそ2万人が死亡、毎年ほぼ1万人ずつ増加している¹⁾。一方腎移植療法の伸び悩みにより、大多数の透析患者が生涯透析療法を継続することをやむなく強いられている。また国民皆保険制度や福祉制度にも恵まれ、1983年以降の透析患者で5年生存率は60%、10年生存率も40%、最長透析歴患者は33年、10年以上の透析患者は4万3千人と世界的にもトップレベルを維持している。しかし良好な生命予後は裏腹に、長期透析に伴う合併症は多岐にわたり、患者の高齢化も加速しており、透析患者のQOLの向上は、21世紀に持ち越された

課題である。本稿では透析患者のQOL向上への期待を込めて、acetate-free biofiltration (AFB) について概説する。

1 Biofiltration はなぜ考案され、いかに発展したのか

1) Biofiltration の起源

Biofiltration の語源は、biocompatible (生体適合性) と filtration (濾過) を組み合わせた造語である。

Biofiltration (BF) はHDFの変法で、その歴史は古く1984年、イタリアのZucchelliら²⁾により考案された。当時、ヨーロッパでは炭酸水素ナトリウムを緩衝薬に用いた、いわゆるbicarbonate (BC) 透析液が普及途上にあり、BFも当初は酢酸透析液が用いられた。補充液の組成も現在とは異なり、Na:145, HCO₃:100, Cl:45 mEq/lで、3 l程度を後希釈法で注入するというものであった。しかし翌年の1985年、Beneら³⁾は“simultaneous dialysis and filtration with buffer free dialysate”を発表した。この方法はまったく緩衝薬を含まないbuffer free透析液と、等張性の炭酸水素ナトリウム液の補充液を組み合わせ、透析と濾過を同時に行うもので、現在のAFBの原型となった。この方法は1987年にZucchelliらにより、acetate-free biofiltration (AFB またはAFBF) と命名され⁴⁾現在に至っている。

2) 歴史的背景

1980年代の後半から1990年代にかけて、透析療法は大きな変革期を迎えた。透析アミロイド症のアミロイド構成蛋白が β_2 -microglobulin (β_2 -MG) であることが明らかにされ⁵⁾、多くの高性能膜ダイアライ

ザーが開発された時期であった。β₂-MGを拡散でも除去できる大孔径膜が登場したが、一方では従来の拡散を主体として小分子量物質を中心に除去する治療法から、濾過を加えた convective transport による溶質除去を付加した HDF も注目されていた。高透過性膜ダイアライザーは従来膜より透水性能も高く、濾過量を増大させる治療法が容易に可能となったことも追い風となった。

一方、このような溶質除去能の向上といった側面とは別に、透析療法における生体適合性が注目され始めた時代でもあった。1983年、Hendersonら⁶⁾によって interleukin (cytokine) 仮説が提唱された。これは当初、透析中の血圧低下や体温上昇等の急性反応を説明するのに魅力的な仮説として注目された。しかしその後、透析によって繰り返される慢性的な炎症性 cytokine の誘導が、長期透析合併症の発症に関与することが推測され、炎症性 cytokine の産生を刺激する因子として、透析液中のエンドトキシン (ET) と酢酸の存在が注目された。in vitro での研究では、酢酸が単核球からの IL-1 産生を刺激し、酢酸と ET の両者の存在下で IL-1 の産生、放出が増強されるとの報告もみられた⁷⁾。酢酸や ET は補体系の活性化を介して、活性酸素やライソゾーム酵素の放出などに関与し、また補体系の活性化とは別に、それ自身が末梢血中の単核球、マクロファージなどを直接刺激し、IL-1β, IL-6, TNF-α などの産生・放出を増強し、慢性炎症以外にも食欲減退、低栄養、蛋白異化亢進、免疫能低下など生体に様々な影響をおよぼすと考えられている。そこで、1990年代にはこれらの生体非適合因子を取り除く努力が払われるようになった。

その第1は、孔径が大型化した透析膜の使用による逆拡散により、透析液中の ET のフラグメントが血液中に侵入することを回避するため、透析液汚染を極力排除し透析液を清浄化することであった。

第2は、透析液中に緩衝薬として酢酸を用いないことである。

前者については、逆拡散を防止するためには、拡散現象は濃度勾配により生じるので、透析液側と血液側の ET 濃度勾配を0にすることが望ましく、言い換えれば透析液を ET フリーにすべきであるとの結論に達する。しかし AFB が開発された時代には、現在のような透析液清浄化の技術は発展途上であったため、

ET フリー透析液の安定供給は容易ではなかった。そこでほかの off-line HDF と同様に、少なくとも逆濾過による ET 侵入だけは回避できるという点で、正濾過を増大させる手段としての AFB が有利であった。さらに透析液作製の過程で生じる二次汚染を極力阻止する上で、透析液の B 剤部分を排斥した AFB システムは、透析液清浄化の面で現在でも有利な点と考えられる。

後者においては、炭酸水素ナトリウムを主体にした BC 透析液が次第に普及していたが、BC 透析液にも少量の酢酸 (7.5—10.0 mEq/l) を含んでおり、酢酸を含まない透析液は市販薬としては存在せず、酢酸の負荷がまったく生じない血液浄化療法の実施は、乳酸を用いた血液濾過法 (HF) 以外は不可能であった。そこで生体適合性を高める手段と、溶質除去を小分子から中・大分子物質まで効率よく行うことを両立させる新しい血液浄化療法として、AFB が期待される背景が存在した。

2 AFB の特徴と適応

AFB がほかの HDF と異なる特徴の第1は、患者個々の病態に応じて補充液の投与量を調節することにより、適切なアシドーシスの是正を可能にする点である。すなわち炭酸水素ナトリウム溶液を直接血液回路内に定量的に注入する方法であるため、生体への実質的な buffer 供給量の調節が容易となり、アシドーシスの是正が確実である。したがって従来の治療法では代謝性アシドーシスの是正が困難な症例には良い適応である。

第2の特徴は酢酸がまったく負荷されない点である。酢酸は周知のごとく透析液の pH を安定させる役割を担っているほか、生体内に入って肝および筋肉内で代謝を受け、緩衝薬として作用する。従来市販されていた透析液に含まれている酢酸の濃度は 7.5—10 mEq/l で、透析中および透析後には、一時的に生理的濃度以上となることが知られている (図 1)。酢酸の生体におよぼす影響としては、古くから心拍数の増加、心拍出量の減少、末梢血管拡張作用などが知られているが、さらに Cytokine, NO 等の作用を介して、循環動態などの面で透析中の臨床症状の発現に影響をおよぼす可能性がある。そこで、古典的概念の酢酸不耐症は無論、透析困難症の患者に良い適応である。

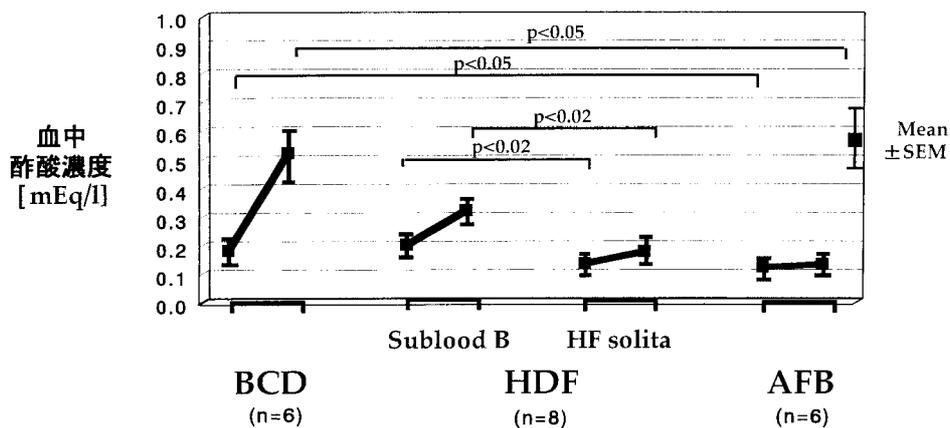


図1 各種血液浄化療法 (HD, HDF, AFB) における治療前・後での血中酢酸濃度の比較

第3には、広義の HDF であるので、低分子量蛋白の除去能の面ではほかの HDF 同様に HD と比較して有利である点である。

3 わが国における臨床試験のあゆみ

AFB はヨーロッパではすでに 15 年の歴史があり、広く普及してその臨床的有用性、安全性の評価は不動のものとなっている。しかし AFB は専用の透析液と補充液を必要とするため、わが国で AFB を評価するには、まず「新薬」としての臨床開発が必要であった。そこでわれわれは 1992 年より臨床試験に着手し、2000 年に待望の AFB 専用の透析液と補充液が認可され、清水製薬から商品名「バイフィル S」および「バイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液」として発売されるに至った。また扶桑薬品も同様に AFB 用透析液と補充液の臨床試験を実施しており、やがて発売されるものと思われる。本稿では、「バイフィル S」および「バイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液」の臨床試験の成績の一部を中心に紹介する。

1) 透析液と補充液の組成

透析液であるバイフィル S の希釈調整後の各種電解質濃度は、Na; 139, K; 2.0, Ca; 3.3, Mg; 1.0, Cl; 145.3 mEq/l であり、これにグルコース 1 g/l を含有している。バイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液の組成は、Na; 166, HCO₃; 166 mEq/l である。透析液にも補充液にもまったく酢酸を含まないこと、透析液の Cl イオン濃度が高いことが組成上の特徴である。

2) 臨床成績

① 透析困難症に対する効果

従来透析困難症に有効とされた血液濾過法 (HF) と AFB との比較を行った試験では、AFB は対照薬に HF ソリタを用いた HF に比し、臨床症状の出現頻度が有意に低値であった⁸⁾。また観察期を BCHD、試験期に AFB を行ったクロスオーバー試験では、有症状透析の頻度は 47% から 29.4% に低下した⁹⁾。改善が認められた主な臨床症状は、血圧低下、気分不良、頭痛、悪心・嘔吐、心悸亢進、胸痛、腹痛、筋けいれん、血管痛、疲労感、脱力感などで、特に血圧低下の発現頻度の改善が顕著であった。さらに対照群として、HF ソリタを補充液に使用した HDF 群を設定し、無作為割り付けを行った 8 週間の群間比較試験の成績でも、臨床症状の出現頻度は、AFB 群が対照群に比し有意に低値であった (図 2)。これらの成績より、置換液量が近似した off-line HDF と比較しても、AFB は透析困難症に対して臨床的有用性が示された¹⁰⁾。これは HDF においても透析液中には酢酸を含有しており、これが逆拡散にて血液中に移行した際、HD と同様に一部は瞬時に代謝されずに血中酢酸濃度の上昇をもたらすことが関与した可能性が推測された (図 1)。

日常生活性の調査でも、AFB 群で透析終了後および帰宅時の疲労感の減少、労作意欲の向上などが認められた¹⁰⁾。

② 代謝性アシドーシスの是正効果

補充液の投与量を患者ごとに適切に設定することにより、良好なアシドーシス是正効果が認められた。補充液の時間あたりの至適投与量は、平均でおよそ 1.6

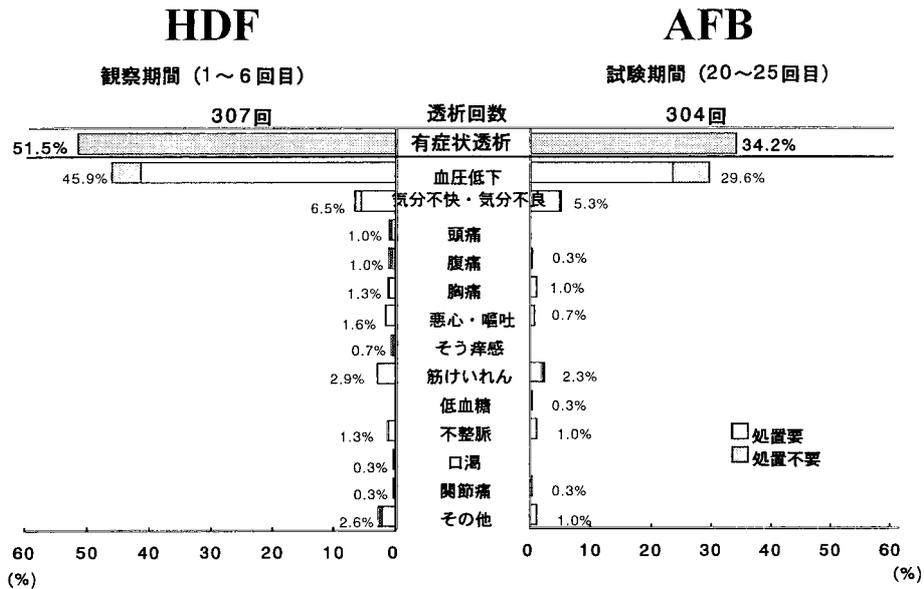


図2 HDFとAFBにおける臨床症状発現頻度の比較

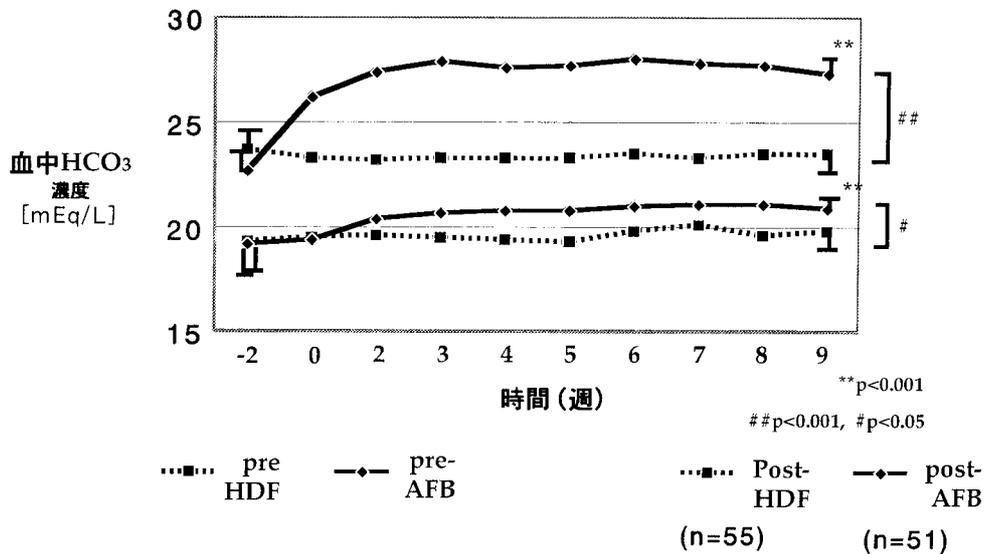


図3 HDFとAFBにおける代謝性アシドーシスの是正効果の比較

1であり、週初日の透析前の血中HCO₃濃度は、いずれの試験でもおよそ20 mEq/lに達した。アシドーシスの是正効果をHDFとAFBについて比較した成績では、2週間の観察期（HDF）の後、8週間の試験期間にAFBを施行した群は、HDFを継続した群に比し、9週目の透析前・後の血漿HCO₃濃度はいずれも有意に高値であった（図3）。

③ そのほかの成績

樋口ら¹¹⁾は末梢血単核球からのCytokine産生を検討し、長期AFB施行患者では、IL-1βとIL-1Raの比が健常者により近づくことを報告している。これはAFBの生体適合性の高さを示す成績である。また菊池ら¹²⁾は血漿中の分岐鎖アミノ酸濃度を検討し、

AFB施行患者ではBC透析液でのHD患者と比較して健常者のレベルに近づくと報告しており、アシドーシスの適切な是正および蛋白異化の改善が示唆される成績である。

4 AFBの実際と注意点

AFBでの総濾過量は、補充液注入量と除水量の和となり、この点はほかのHDFと同様であるが、補充液注入量をアシドーシスの是正の達成度により調整し、注入量から二次的に濾過量が決定される点が根本的に異なる。補充液の投与量の設定が不適切な場合には、アシドーシスの増悪や過剰なアルカリ化を生ずる可能性もあり、また血液流量に対する補充液量の比にも注

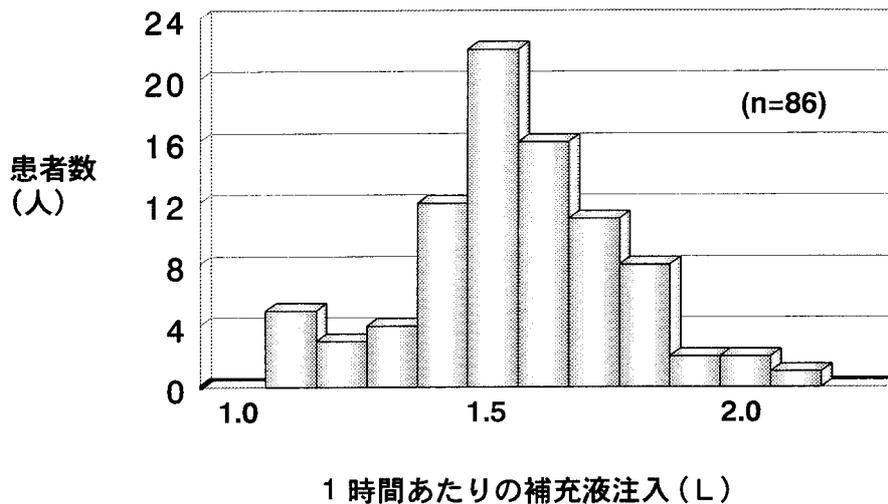


図4 AFBにおける1時間あたりの至適補充液投与量

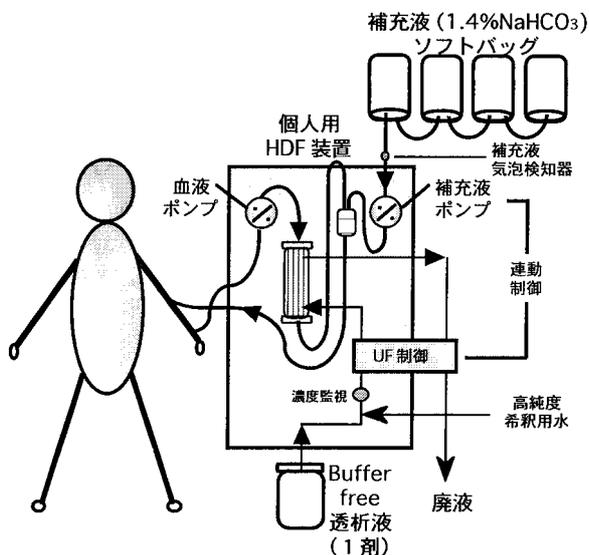


図5 個人用 HDF 装置を使用した AFB の実施例

意が必要である。通常時間当たり 1.2～から 2.0l (平均的投与量はおよそ 1.6l/時間) が注入されるが(図4), 定期的な血液ガス分析検査は必須である。特に初めて AFB を開始する患者では, 当初は週に 1 回程度の頻度で血液ガス分析検査を行い, 必要に応じて投与量の調整を行う。

装置は原則として個人用透析液供給監視装置を用いる。安全に実施するためには, 補充液注入用ポンプが内蔵され, 除水制御機構と連動した HDF 用装置が望ましい(図5)。

また AFB の利点を最大に引き出すためには, 適切な水処理システムと徹底した透析液清浄化の努力も重要である。

最も注意すべき点は, なんらかの理由で補充液の注

入が停止した場合, すみやかに治療を中止しなければならないことである。透析液が buffer-free であるため, 装置の故障などで補充液の注入継続が不能となり透析モードに切り替える場合には, 必ず buffer を含む通常の透析液に作成し直す必要がある。

5 21 世紀における AFB への期待

長期透析による透析アミロイド症とこれに伴う骨関節症などは, その病態の解明や, 透析液清浄化技術の普及, 高性能・高生体適合性膜ダイアライザーとの組み合わせなど, 発症予防のための対策が講じられ, 将来的に新たな発症を阻止できる可能性が窺えるまでに至っている¹³⁾。一方, 長期透析患者にみられる栄養障害 (malnutrition), 慢性炎症状態 (inflammation), 動脈硬化症 (atherosclerosis) の三大徴候は, 近年 MIA 症候群と呼ばれ注目されている¹⁴⁾。特に動脈硬化症の進展阻止や尿毒症に伴う代謝障害, 生体防御反応の異常をいかに解決するかが, 今後の透析療法の最大の課題であると考えられる。

血液浄化療法は今後ますます多様化し, 高性能膜による HD や一般の off-line HDF, HD と吸着療法との併用など以外にも, on-line HDF や HF, push and pull HDF, さらに内部濾過促進型血液浄化療法など, それぞれの治療法がその利点を活かして, さらに進化していくものと思われる。こうしたなかで AFB も, その解決手段の一つとなりうる可能性に期待が寄せられる。

おわりに

20世紀には腎不全治療の分野で透析療法が産声を上げ、その後の絶えまない技術革新によりめざましい発展を遂げた。この透析技術発展の集大成ともいえる AFB 専用の透析液と補充液が、2000年に発売されたことは記憶に新しい。透析療法における20世紀の遺産を引継ぎ、21世紀に活かすべく、AFBの今後のさらなる普及が期待される。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会, 同小委員会: わが国の慢性透析療法の現況 (1999年12月31日現在). 透析会誌, 34; 1, 2001.
- 2) Zucchelli P, Santoro A, Raggiotto G, et al.: Biofiltration in uremia: Preliminary observations. Blood Purif, 2; 187, 1984.
- 3) Bene B, Bernard M, Perrone B, et al.: Simultaneous dialysis and filtration with buffer free dialysate. Blood Purif, 2; 217, 1985.
- 4) Zucchelli P, Santoro A, Salvadeo S, et al.: Acetate-free biofiltration (AFBF): An attractive alternative to bicarbonate dialysis (BD). Blood Purif, 5; 319, 1987.
- 5) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al.: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 microglobulin. Biochem Biophys Res Commun, 129; 701, 1985.
- 6) Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA, et al.: Hemodialysis hypotension: The interleukin hypothesis. Blood purif, 1; 3, 1983.
- 7) Bingel M, Lonnemann G, Koch KM, et al.: Enhancement of in-vitro human interleukin-1 production by sodium acetate. Lancet, 1; 14, 1987.
- 8) 高橋 進, 平澤由平, 久野 勉, 他: 慢性腎不全に対する AFB 用薬剤 BHK の臨床評価—薬効薬理試験—. 新薬と臨床, 46; 1511, 1997.
- 9) 高橋 進, 平澤由平, 久野 勉, 他: 慢性腎不全に対する AFB 用薬剤 BHK の臨床評価—後期二相試験—. 新薬と臨床, 46; 1540, 1997.
- 10) 平澤由平, 高橋 進, 鈴木正司, 他: 代謝性アシドーシス改善不良または/および透析困難症を有する慢性腎不全患者に対する AFB 用薬剤 BHK の臨床評価—AK-ソリタ DL および HF ソリタを用いた血液透析ろ過 (HDF) との多施設共同比較試験—. 新薬と臨床, 46; 1652, 1997.
- 11) Higuchi T, Kuno T, Takahashi S, et al.: Chronic effects of long-term acetate-free biofiltration on the production of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist by peripheral blood mononuclear cells. Am J Nephrol, 17; 428, 1997.
- 12) 菊池 史, 久野 勉, 奈倉勇爾, 他: 維持透析患者におけるアシドーシスの是正が血漿分枝鎖アミノ酸濃度に及ぼす影響. 日腎誌, 40; 258, 1988.
- 13) Schwalbe S, Holzhauser M, Schaffer J, et al.: β_2 -microglobulin associated amyloidosis: A vanishing complication of long-term hemodialysis?. Kidney Int, 52; 1077, 1997.
- 14) Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B, et al.: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). Nephrol Dial Transplant, 15; 953, 2000.