

血液浄化の質の観点からみた血液浄化膜の生体適合性

秋澤忠男 根木茂雄

和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター

key words : 血液透析, 生体適合性, フタル酸エステル, 補体, サイトカイン

要 旨

血液浄化療法における生体適合性には血液浄化器材自体の安全性も含まれ、治療の質を規定する重要な要因である。透析膜や回路に使用される EOG, perfluorohydrocarbon, DEHP, 膜からの溶出物としてのオリゴマー, 膜分解産物などと素材との接触に起因する補体, サイトカイン, ブラディキニン, 活性酸素など様々な生体の異物反応物に焦点を当て、これらの治療の安全性に与える影響から、血液浄化療法の質を考察した。

はじめに

血液浄化法は体外循環を要する技術である。体外循環では、血管内皮細胞以外の異物である体外循環路素材と血液との接触が不可避で、生体にとって異物である材料と血液が接触すると、生体には異物反応が生じる。重度の異物反応を引き起こす材料は生体との「なじみが悪い」とみなすことができるし、異物反応が軽度であればその材料は生体との「なじみがよい」材料と判断される。この「なじみぐあい」を指標に材料の適否を判断するために考案された概念が生体適合性であった。

しかし、時代の変遷と血液浄化療法の進歩に伴い、材料との「なじみぐあい」にとどまらず、透析液や抗凝固薬など多くの要素の影響を広く包括して、「血液浄化療法自体の安全性」を規定・評価する概念へと生

体適合性は発展を遂げた。こうした観点からは、生体適合性は血液浄化の質を評価する指標の一つともいえる(表 1)。

本稿では、血液浄化法の代表として血液透析を取りあげ、生体適合性の基礎的考え方を歴史を交えて解説し、血液浄化の質を規定する要因としての生体適合性を考えてみたい。

1 生体適合性の規定因子

1) 製造時に使用した薬剤やその反応物の残留

米国ではダイアライザーの再使用が盛んに行われ、新品のダイアライザーを使用した透析時には血圧の低下や呼吸困難、痒み、時にはショック症状が観察されるのに対し、再使用したダイアライザーではこうした現象は認められなかった。新品のダイアライザー使用時にみられる症状として first use 症候群と命名されたこれらの症状は、ダイアライザーや回路の滅菌に用いられたエチレンオキシドガス (EOG) の残留が透析の度に生体にチャレンジし、その結果 EOG に対する抗体が IgE 分画に形成され引き起こされたことが明らかにされた¹⁾。再使用時にはホルマリンで再滅菌したため、再使用ダイアライザーではそうした症状は出現しなかった、と説明される。日本でも EOG アレルギーを呈する患者は多く、透析喘息、瘙痒症、好酸球増多症、IgE 高値などの症状が認められた。この経験からわが国で世界に先駆けて高圧蒸気滅菌のダイア

表1 生体不適合とその帰結

	不適合物質	帰 結
製造時の薬剤, 添加物	EOG	first use 症候群 透析喘息, 不均衡症候群, 発癌 (?)
	perfluorohydrocarbon	空気塞栓, 死亡
	DEHP	内分泌攪乱 (環境ホルモン), 発癌物質 (?)
溶出物・反応物・分解物	オリゴマー	Cogan 症候群
	CA 膜分解物	Cogan 症候群, 不整脈, 死亡
生体の異物反応	補体活性化	不均衡症候群, 長期透析症候群
	凝固活性化	凝血, 過凝固状態
	K/K 活性化	アナフィラキシー様反応
	血小板活性化	凝血, 血栓症, 不均衡症候群, 動脈硬化, HIT (II)
	顆粒球活性化	活性酸素生成, 動脈硬化, 不均衡症候群, 長期透析症候群
	単核球活性化	サイトカイン生成, 不均衡症候群, 長期透析症候群

EOG: エチレンオキシドガス, DEHP: フタル酸エステル, CA: セルロースアセテート
K/K: カリクレイン・キニン, HIT (II): ヘパリン惹起性血小板減少症 2 型

ライザーが開発・市販され, 回路を含む滅菌には高圧蒸気や γ 線を用いる工夫が払われるようになった. EOG には最近発がん性との関連も強く疑われている²⁾.

EOG 以外の物質の影響として忘れてならないのは製造工程で使用したパーフルオロハイドロカーボンによる死亡事故である. 特定のセルロースアセテート膜ダイアライザーを使用した透析中に, 欧州と米国, アジアで 2001 年 8 月~10 月の間に 65 名以上が死亡したとされるこの事故は, 製造工程でダイアライザー性能を試験するため使用されたパーフルオロハイドロカーボンが患者血中で気化し, 気泡を形成, 空気塞栓を形成し死亡に至ったことが患者の剖検所見から強く疑われた³⁾. この仮説はごく最近 rabbit を用いた動物実験で再現されている⁴⁾. 生体に使用する治療機器にはあらゆる事態を想定した入念な注意が不可欠であることを裏付ける悲惨な事件であった.

血液回路の問題点として, ポリエチレン樹脂血液回路の可塑剤として使用されるフタル酸エステル (DEHP) 溶出が長い間指摘されてきた. DEHP には発癌作用が懸念されており, US Environmental Protection Agency (EPA) では probable human carcinogen に分類されている. さらに近年は内分泌攪乱物質 (環境ホルモン) として, 生殖機能異常をきたす可能性も報告されている⁵⁾. こうした問題点から, 一時ポリエチレン以外の素材を血液回路に応用するなどの試みもなされたが, 使い勝手や製造単価上の経済的問題から放置されてきた. 近年 DEHP に代わり, 血液中への溶出のより少ない可塑剤 (TOTM) を用い

た血液回路が使用され始め, 問題の解決が図られようとしている.

2) 材料から血液への溶出物質

1981 年から 1982 年にかけてセルロースアセテート膜ダイアライザーからの溶出物による眼痛, 発赤, めまい, 耳鳴などの Cogan 症候群様症状の発症事故がわが国で発生した. セルロースアセテート膜から溶出した 5 炭糖と 6 炭糖からなるオリゴマーが原因と報告され⁶⁾, これ以後, 5 炭糖を含む木材由来のセルロースは, 透析膜の原料から払拭された.

米国でも 1996 年 9 月に, 製造から 10 年以上経過したセルロースアセテート膜ダイアライザーを使用した患者が, 急激な視力と聴力の低下, 結膜炎, 頭痛などを訴え, 一部は死亡に至る事例が発生した⁷⁾. セルロースアセテート膜の経年変化による分解産物が原因と同定され, 動物実験によっても再現されている. 以降製造から 10 年以上経過したダイアライザーが臨床現場で使用されることのないよう, 規制当局から様々な対策がとられるようになった.

3) 材料に対する生体の異物反応

生体適合性の狭義の概念に当たり, 以下の代表的な要因の関与が知られている.

① 補体の活性化

血液透析を開始すると開始後 15 分をピークに白血球数は著減し, やがて徐々に回復し, 透析終了時には前値を大幅にこえる増加をきたす現象が 1960 年代よ

り知られ、hemodialysis leukopenia (HL), overshoot 現象と呼ばれていた。原因が透析膜による補体活性化に伴う白血球の肺血管への捕捉に起因することが明らかにされたのは1977年のことである⁸⁾。

当時透析膜として広く用いられていた再生セルロース透析膜表面の遊離水酸基が補体第2経路を活性化し、これがHLのみならず、透析時の低血圧や痒みなどの急性反応の一因となることが指摘された。さらに補体活性化に伴いアナフィラトキシンと呼ばれる活性化補体が大量に産生され、活性化補体はサイトカインを誘導したり、白血球を活性化して活性酸素の産生を高めるなど広範な作用をもつことから、補体活性化の栄養障害、透析アミロイド症、動脈硬化などの長期透析合併症への関与も疑われた。この考えは、後のサイトカイン仮説や活性酸素仮説など、生体適合性をとりまく多くの仮説に発展を遂げた。

また、補体活性化作用は再生セルロース膜で高度であるのに対し、合成高分子に分類される各種の透析膜では軽度で、補体活性化作用が透析膜の種類で大きく異なることから、補体活性化（生体適合性）の相違がいかなる臨床的帰結をもたらすかが注目された。再生セルロース膜についても、補体活性化である遊離水酸基をほかの物質で置換したり、改質することで補体の活性化を減弱させた改質セルロース膜の研究・開発が進んだ。血液透析で明らかになった補体活性化作用は、血漿交換や血漿吸着などほかの血液浄化療法でも生体適合性の指標として利用されている。

② 凝固・線溶系

血管内皮細胞以外の物質と接触した血液では、第XII因子の活性化を介して内因系の凝固反応が進行し、やがて血液は凝固する。実際にはこれを防ぐために抗凝固薬が用いられるが、体外循環の度に生じる凝固活性化が、過凝固状態、血栓形成や動脈硬化の進行など患者に影響を与えている可能性が指摘されている。

AN-69透析膜やデキストラン硫酸(DS)をリガンドとしたLDLアフェレシス用吸着材などでは材料表面の陰性荷電が強く、凝固活性化が高度とされる。また、ヘパリンは陰性に、メシル酸ナファモスタット(NM)は陽性に荷電するなど、抗凝固薬も荷電性を持つ。このため材料の荷電状態は凝固反応の程度のみならず、抗凝固法の選択や抗凝固薬の必要量にも影響を及ぼす。

③ カリクレイン・キニン系

活性化した第XII因子は凝固系を進行させる一方、プレカリクレインをカリクレインに変換し、さらにカリクレインはキニノーゲンからブラディキニン(BK)を生成する。BKは血管透過性を亢進させ、同時に末梢血管を拡張させることから、大量のBKが発生するとアナフィラキシーショック様症状を惹起する危険性がある。

BKは通常代謝酵素によって速やかに分解されるが、BKの代謝酵素はアンジオテンシン変換酵素(ACE)と同一で、ACE阻害薬を服用していると、本剤がBKの分解も同時に阻害するためにBKの蓄積が生じる。陰性荷電が強いAN-69膜やDSリガンドを用いたLDLアフェレシスとACE阻害薬内服との併用が禁忌となっているのはこのためである⁹⁾。この解決策として、表面の荷電を中和し、かつヘパリンでコーティングしたAN-69ST膜などが開発されている。

④ 血小板

血小板は材料との接触に伴い活性化刺激を受け、凝集塊を形成し、回路内血栓を形成したり、体内に戻れば微小血栓として透析不均衡症候群などの原因となる。材料表面や体外循環回路に粘着・放出・凝集した血小板も同様で、これらの血小板活性化は血小板由来の増殖因子を介して動脈硬化などを促進する可能性も報告されている。

また、ヘパリンと血小板第4因子複合体に対する抗体形成からヘパリン起因性血小板減少症(HIT)II型を発症することがあり、本症では血小板減少と同時に全身性の血栓形成リスクが高まり、ヘパリンの継続使用は困難となる。最近本症に対し合成抗トロンビン薬であるアルガトロバンの効果が医師主導型治験として検討されている。

⑤ 単核球

単核球が体外循環に伴い活性化され、炎症性サイトカイン産生に関与するとのサイトカイン仮説は、患者の広範な合併症の発症機序の一つとして受け入れられている。サイトカインの産生刺激には、膜素材、活性化補体、透析液中エンドトキシン様物質などがあげられる。透析膜溶質除去性能の向上に伴い、分子量の大きい尿毒症物質の除去が可能となった反面、透析液からのエンドトキシンフラグメントやエンドトキシン様物質などの侵入がサイトカインの産生刺激となってい

る事実が明らかにされている¹⁰⁾。

これに対しては、透析液の清浄化がはかられているが、最近清浄化についての国際的基準案が提示された。清浄化に関し、わが国ではエンドトキシン濃度が注目されて来たが、国際的基準案ではエンドトキシンと同時に細菌数も重要視され、これまでのわが国の考え方との乖離が認められる。透析液清浄化については、国際的視野からの再検討が必要とされよう。

⑥ 活性酸素

腎不全はそれ自体が酸化的ストレスの増強された病態にある。体外循環に伴い白血球が刺激を受けると白血球からの活性酸素放出が増加し酸化的ストレスが加速される。酸化的ストレスが透析患者の合併症に悪影響をもたらす事実は「活性酸素仮説」として佐中らにより唱えられてきたが、より詳細にはカルボニルストレス仮説として宮田らにより報告されている¹¹⁾。

活性酸素はさらに脂質の過酸化などにも関与し、動脈硬化の重要な促進因子とされる。活性酸素の産生の程度は透析膜により異なること、ビタミンEの透析膜への導入により酸化的ストレスの増強が抑制される可能性のあることなども指摘されており¹²⁾、活性酸素が新たな透析の質の規定因子となる可能性がうかがわれる。

おわりに

透析の質を安全性の面から規定する透析膜の生体適合性について述べた。体外循環には有害物質を用いていない、あるいは有害物質を溶出しない材料に限定して使用すると同時に、血液が異物と認識しない高度の生体適合性を持つ素材の開発と応用が、生体適合性と透析の質の向上に期待されよう。

文 献

- 1) Bommer J, Wilhelms OH, Barth HP, et al.: Anaphylactoid reactions in dialysis patients: role of ethyleneoxide. *Lancet*, 2; 1382-1385, 1985.
- 2) Steenland K, Whelan E, Deddens J, et al.: Ethylene

oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States). *Cancer Causes Control*, 14; 531-539, 2003.

- 3) Canaud B; European Experts Panel: Performance liquid test as a cause for sudden deaths of dialysis patients: perfluorohydrocarbon, a previously unrecognized hazard for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 17; 545-548, 2002.
- 4) Canaud B, Aljama P, Tielemans C, et al.: Pathochemical toxicity of perfluorocarbon-5070, a liquid test performance fluid previously used in dialyzer manufacturing, confirmed in animal experiment. *J Am Soc Nephrol*, 16; 1819-1823, 2005.
- 5) Akingbemi BT, Ge R, Klinefelter GR, et al.: Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 775-780, 2004.
- 6) Oba T, Tsuji K, Nakamura A, et al.: Migration of acetylated hemicellulose from capillary hemodialyzer to blood, causing scleritis and/or iritis. *Artif Organs*, 8; 429-435, 1984.
- 7) Hutter JC, Kuehnert MJ, Wallis RR, et al.: Acute onset of decreased vision and hearing traced to hemodialysis treatment with aged dialyzers. *JAMA*, 283; 2128-2134, 2000.
- 8) Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, et al.: Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest*, 59; 879-888, 1977.
- 9) Verresen L, Fink E, Lemke HD, et al.: Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN 69 membranes. *Kidney Int*, 45; 1497-1503, 1994.
- 10) Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al.: The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int*, 76; S 96-103, 2000.
- 11) Miyata T, Sugiyama S, Saito A, et al.: Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ("carbonyl stress"). *Kidney Int*, 78; S 25-31, 2001.
- 12) Kobayashi S, Moriya H, Aso K, et al.: Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells. *Kidney Int*, 63; 1881-1887, 2003.