

## ハイパフォーマンス・メンブレンの効果と問題点

土谷太郎, 川西秀樹

ハイパフォーマンス・メンブレン(HPM)と言う表現が一般的となってきたのは1986年にHPM研究会が発足して以来である。それ以前より high permeability 膜あるいは蛋白濾出型膜と言われ、血液濾過(HF)用に開発された膜が小分子量蛋白の除去に優れており骨痛や末梢神経障害などの長期透析患者に合併した不定の症状に効果があるという研究が行われ、これまでの透析療法では除去困難であったより大きな分子量領域の除去の必要性が報告されていた(1)。それと時期を同じくして透析患者の長期化にともなって増加してきた手根管症候群(CTS)の原因がアミロイド沈着であり、その原因物質は $\beta_2$ マイクログロブリン( $\beta$ MG)であると言う研究が進み、その除去の必要性が強調されてきた(2,3)。この時期よりこれまで漠然とした対象でしかなかったHPMに明確な目的が与えられたのである。

この様にHPMと言う概念は一般的になったところか、これに関与しなければ透析医ではないと言われるまでになってきている。すでにHPM研究会は5回を数え多くの研究が発表されてきた。しかし、それを実際の臨床の場に振り返って見るとまだ広く反映されているとは言いがたい。そこで臨床の場よりみたHPMの功罪について考えてみたい。

### 適応

透析前の保存期腎不全のときより既に $\beta$ MGは

蓄積し、透析アミロイドーシスは発生していると考えべきであり、基本的には血液透析導入期より全症例にHPMを用いた透析を行うべきである。しかし現実にはHFやHDFは特殊な装置と技術を必要とし、またHDですら除水コントローラが必要であり全症例に使用するには困難が伴う。そこで対象を選択する必要性が生ずる。その場合アミロイド発症の予防を考え導入期の症例に対し積極的に用いていくのか、あるいは現在発症しているアミロイドの進行を少しでも止めることを期待し長期透析患者を対象にするかは、個々の透析医の判断に負うべき問題である。ただ多くの場合、すでに症状の現れている後者を選択せざる得ないのが現状である。

その他エリスロポエチンを使用しても効果の無い貧血に対しては、何等かの赤血球成熟抑制因子の除去を考慮し用いてみるのも一方である。またアルミニウム沈着症に対しDFO治療を行う際には通常の透析膜では副作用発生の頻度が高くHPMの絶対的適応となるであろう(表1)。

### 効果と問題点

HPMを長期に使用しアミロイドーシスの改善を得たと言う報告はまだ無い。また $\beta$ MG濃度もHFやHDFを長期に行えば30mg/l程度まで下げることが可能であるが、それ以上の低下は現在のところ期待できず、またHDのみで維持するならば有意の低下を得るに至っていない。確か

に透析患者特有の不定愁訴の改善は得られることが多いが客観的評価を下すことは困難であり、しかも長期観察していくと再び出現してくる場合も多くみられる。この様に HPM の臨床的効果はまだ確定していないが、一つには臨床応用されて数年の観察期間しかなく効果を判定するに十分な期間に至っていないためと考えられる。理論上はいままでの透析膜に比べて優れているのは確かであり、すくなくとも副作用は出現しておらず、数年後には、特に導入期より HPM を使用した症例が増加するにつれ評価が固まってくるものと期待される。

表1 適 応

基本的には、導入期よりすべての慢性血液透析患者

#### 絶対的適応

- 1) 手根管症候群など透析アミロイドーシスの症状を有する症例
- 2) DFO 施行症例

#### 相対的適応

- 1) エリスロポエチンを使用しても改善しない貧血
- 2) 末梢神経障害や頑固な搔痒感などの不定愁訴

#### その他の可能性

- 1) アミロイドーシス
- 2) 多発性骨髄種
- 3) 劇症肝炎

HPM 使用の最大の問題点は高分子量に対する篩係数と濾過率が高いため、もし TMP が低く設定されたならば容易に back filtration がおこり、もし透析液が endotoxin などのバイロジェンによって汚染されていればそれらが流入する危険が生ずることである(4)。endotoxin は macrophage を刺激し  $\beta$ MG の産生を高めたり、IL-1, IL-2, TNF の発生など免疫系への影響が考えられる(5-6)。そこで HPM を使用する場

合には endotoxin free の透析液を使用することが必要であり、そのために透析液供給装置に新たな濾過膜の追加や、洗浄・滅菌法の開発が必要である(表2)。

もしこの問題が克服されるなら back filtration を利用し HDF をより容易に行うことが可能となる。すでに push / pull 法(7)として考案されているが、さらに簡便なシステムを開発することにより HPM の特性をより臨床で発揮できるものと考えられる。

表2 HPM 使用上の問題点

- 1) Back filtration - Endotoxin の流入
- 2) 透析装置のコストの上昇
- 3) 蛋白濾出

#### 展望

HPM の目標として  $\beta$ MG の除去が与えられ、その効率を高めるために新しい膜素材の開発が行われてきている。それと同時に  $\beta$ MG の産生あるいはアミロイド蛋白への変換には種々の免疫学的要素の関与が示唆されており、透析膜の生体適合性がさらに厳格に追求されるようになってきた。現在では HPM とは単に除去特性の優れた膜と言うだけでなく、生体適合性に優れた膜と言う意味も含んでいると考えるべきである。

透析療法は生涯にわたって異物との接触を繰り返すことを余儀なくされるものであり、その療法自体が新たな疾患を生み出していることは否定できない。透析アミロイドーシスはその代表的な疾患と考えるべきであり、透析療法が新たな段階に入ったこと示していると言える。

今後慢性血液透析患者に使用する dialyzer がすべて HPM に変わるのであろうか。HPM を使用するには、すくなくとも除水コントローラが必要であるし、また透析液の処理も検討しなければならない。そのため透析コストの上昇を

招くことは必然である。しかし透析患者のさらなる延命と quality of life の向上を得るためには、もはや HPM の使用は避けて通ることができないものと考えられる。

#### 文献

- 1) Saito A et al : Dialytic removal of middle molecules and low molecular weight protein. p412 In Atumi K, Maekawa M, Ota K(ed), Progree in Artificial Organs 1983, Cleveland, ISAO press 1984.
- 2) Gejyo F et al : A new form of amyroid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 129 : 701, 1985.
- 3) Connors LH et al : Invitro formation of amyloid fibrils from intact  $\beta_2$ -microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 131 : 1063, 1985.
- 4) Baurmeister U et al : Dialysate contamination and back filtration may limit the use of high-flax dialysis membranes. Trans Am Soc Artif Intern Organs 35 : 519, 1989.
- 5) Knudsen P et al : Hemodialysis related induction of  $\beta_2$ -microglobulin and release by mononuclear phagocytes. Nephron 53 : 188, 1989.
- 6) Lonnemann G et al : Detection of endotoxin-like interleukin-1 inducing activity during in vitro dialysis. Kidney Int 33 : 29, 1988.
- 7) Usuda M et al : New simultaneous HF and HD with no infusion fluid. Trans Am Soc Artif Intern Organs 28 : 24, 1982.