

## 透析液エンドトキシン濃度変化による 臨床評価について

土田康博\*<sup>1</sup> 後藤邦広 上野幸司 赤井洋一  
久野宗寛 草野英二\*<sup>2</sup> 浅野 泰

### はじめに

近年、溶質除去性能や生体適合性の向上した高透過性膜がつぎつぎと開発され、またオンライン HDF といった新たな透析治療が臨床的に使用されつつあり、透析患者における QOL も向上してきている。一方、高透過性膜を用いたときの逆濾過・逆拡散に際し、エンドトキシン (以下 ET)、ペプチドグリカン、リポタイコ酸、 $\beta$  グルカンなど、分子量 2,000~20,000 程度の菌体の一部が透析膜を通過して血液側へ侵入し、単球-マクロファージ、好中球、血管内皮細胞などを刺激し、各種のサイトカインを放出させたり、補体系、血液凝固系も活性化することが知られている。これらにより血圧低下、体温上昇、さらに透析アミロイドーシスの進展など、透析合併症の発現<sup>1-4)</sup>が問題となっている。

そこで今回われわれは、透析液の清浄化を新たな施設において実施したので、旧施設での成績と比較検討した。

### 対 象

対象は、新旧施設において1年以上透析を施行した慢性維持透析患者 15 例(男性 8 例, 女性 7 例)で、原疾患は慢性糸球体腎炎 7 例, 糖尿病性腎症 8 例である。平均年齢  $62.6 \pm 3.7$  (SE) 歳, 平均透

析歴  $7.5 \pm 1.9$  年, 平均ドライウェイト (DW)  $50.8 \pm 1.7$  kg である。

### 方 法

1. 対象患者 15 名において旧施設での 6 カ月間(以下前期), 新施設での各 6 カ月間(以下中期, 後期)の定期血液検査データを比較検討した。検査項目は, 1) 一般生化学検査,  $\beta_2$  ミクログロブリン ( $\beta_2$  MG), 2) 血液学検査, 3) 透析前後体重 (BW), 平均血圧 (MAP), 心胸比 (CTR), 4) エリスロポエチン (EPO) 使用量および血清鉄 (Fe) である。

2. 新施設の透析液作製システムには, 透析原液作製装置 AHI-J(東亜電波社製), 重炭酸粉末自動溶解装置 BHI-J(東亜電波社製), 透析液調整後に微粒子濾過フィルター FF03-FL-FUS1041 (ダイセンメンブレン社製) 3 本を並列に設置した。また, 消毒剤には弱酸性電解酸性水(以下弱酸性水)生成装置ピュアクロライト HD-1200 (JMS 社製) により弱酸性水を使用し, 旧施設および新施設の ET 濃度を測定した。旧施設と新施設の洗浄・消毒工程時間は表に示すとおりである。

サンプリングは RO 水 (RO タンク後), A・B 原液タンク内, 透析液供給装置内, 透析装置末端は 2 カ所とした。カプラー汚染も重要と考え, カプラー後の透析液を検体とした。ET 測定方法はトキシカラー法 (生化学工業) を用いた。

3. 新旧施設における 1 年間の透析装置の発生警報および修理箇所を比較検討した。

\*<sup>1</sup> 宗心会下館胃腸科医院透析室

[〒308-0841 下館市大字二本成 1519]

\*<sup>2</sup> 自治医科大学腎臓内科

表 新旧施設での洗浄・消毒工程時間

| 〈旧施設〉     |     |                    |         |           |         |   |
|-----------|-----|--------------------|---------|-----------|---------|---|
| 月・水・木・土   | 前水洗 | 消毒 (6%次亜塩素酸シングルパス) | 後水洗     | プリセット     | 前水洗     | 液置換→透析                                    |
|           | 30分 | 40分 (50倍希釈)        | 60分     | 20分       | 30分     |   |
| 火・金       | 前水洗 | 酸洗 (30%酢酸)         | 後水洗     | 消毒 (同上)   | 後水洗     | プリセット                                     |
|           | 30分 | 30分                | 30分     | 40分       | 60分     | 20分                                       |
|           |     |                    |         |           |         | 液置換→透析                                    |
|           |     |                    |         |           |         | 30分                                       |
| 〈新施設〉     |     |                    |         |           |         |   |
| 月・火・水・金・土 | 前水洗 | 消毒 (弱酸性水)          | 弱酸性水貯留  | プリセット     | 前水洗     | 液置換→透析                                    |
|           | 60分 | 105分               | 1.5 ppm | 45分       | 40分     |   |
|           |     |                    |         |           |         | 消毒: (45分シングルパス 50 ppm, 60分シングルパス 1.5 ppm) |
| 木         | 前水洗 | 酸洗 (30%酢酸)         | 後水洗     | 消毒 (弱酸性水) | 弱酸性水貯留  | プリセット                                     |
|           | 45分 | 45分                | 60分     | 105分 (同上) | 1.5 ppm | 45分                                       |
|           |     |                    |         |           |         | 液置換→透析                                    |
|           |     |                    |         |           |         | 40分                                       |

計算結果はすべて mean±SE で表し、検定の群間比較は ANOVA にて行い、その後 Scheffe 法にて有意差検定を行った。2群間の比較は Student's t-test で行い、p<0.05 を有意差ありとした。

結 果

1. ET 濃度比較

旧施設、新施設の RO 水の平均 ET 濃度は、それぞれ 77, 24.5 EU/l で、A 原液タンクは 1.5, 2.5 EU/l, B 原液タンクは 351, 37 EU/l, 透析液供給装置内は 73, 21 EU/l, 透析装置末端 1 は 241 EU/l, 測定感度以下, 透析装置末端 2 においても 165 EU/l, 測定感度以下で、新施設の ET 濃度は低値を示した。旧施設は B 原液タンクおよびカップラー汚染が考えられた。

2. 生化学データ比較

施行前, 中, 後期での透析前平均 BUN はそれぞれ 72±1.7, 73.8±1.5, 67.7±1.6 mg/dl, Cr は 10.5±0.3, 11.1±0.3, 11.0±0.3 mg/dl, IP は 5.7±0.2, 5.7±0.2, 5.2±0.2 mg/dl, Alb は 3.8±0.0, 3.8±0.0, 3.8±0.0 g/dl で各期間で有意差は認められなかった。

3. Ht 値の推移と EPO 使用量 (図 1)

施行前, 中, 後期での透析前平均 Ht 値はそれぞれ 30.9±0.3, 32.1±0.4, 32.7±0.4% と 6 カ月後, 12 カ月後で有意に上昇した。週当たりの平均

6 カ月平均値  
 $\bar{X} = \text{mean} \pm \text{SE}$   
 $n = 90$   
 \*p<0.05  
 \*\*p<0.005

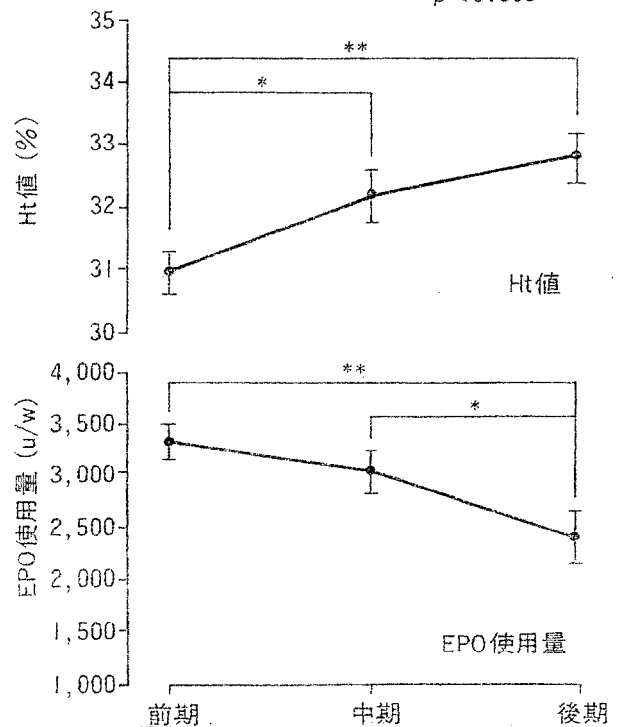


図 1 Ht 値の推移と EPO 使用量  
 新施設では透析施行 6 カ月後, 12 カ月後に Ht 値改善と EPO 減量が認められた。

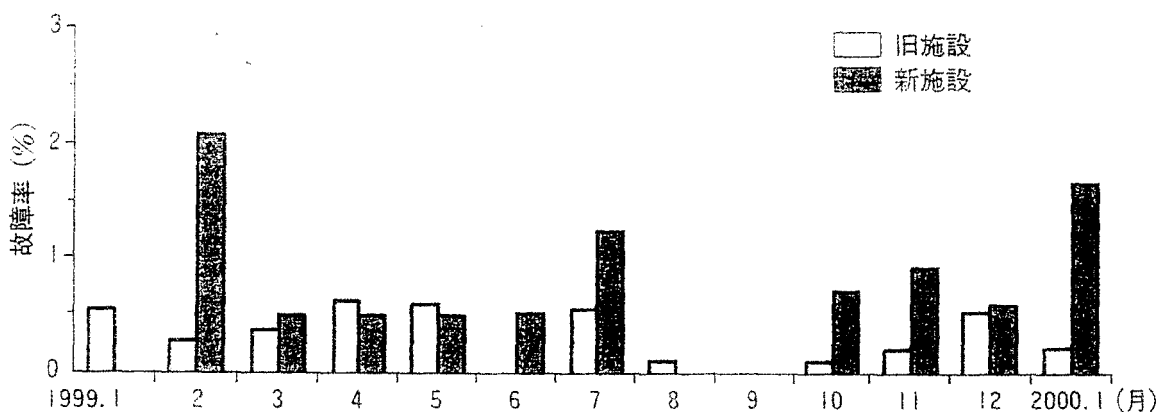


図2 新旧施設における1透析当たりの月別故障率の推移  
新施設では旧施設に比較して、故障率がきわめて高く推移した。

EPO使用量はそれぞれ $3,258 \pm 165.1$ ,  $2,975 \pm 202.7$ ,  $2350 \pm 245.1$  u/wとなり、中、後期で有意な減少を認めた。平均血清鉄値はそれぞれ $58 \pm 2.2$ ,  $57.2 \pm 2.3$ ,  $59.7 \pm 2.4$   $\mu\text{g/dl}$ と有意な差は認められなかった。

#### 4. $\beta_2$ ミクログロブリンの推移

施行前、中、後期での透析前平均 $\beta_2\text{MG}$ はそれぞれ $31.3 \pm 1.7$ ,  $33.3 \pm 2.2$ ,  $31.0 \pm 1.9$  mg/lと有意な変化はみられず、血清CRP値においても同様であった。

#### 5. 平均血圧 (MAP) の推移

施行前、中、後期での透析前平均MAPはそれぞれ $108.2 \pm 1.9$ ,  $104.2 \pm 1.7$ ,  $104.6 \pm 1.8$  mmHgで、各期間で有意差は認めなかった。また、透析後の平均MAPはそれぞれ、 $97.7 \pm 1.9$ ,  $101.6 \pm 2.6$ ,  $101.5 \pm 1.8$  mmHgで各期間で有意差は認めなかった。

#### 6. BWの推移

施行前、中、後期での透析前平均BWはそれぞれ $54.1 \pm 0.7$ ,  $53.5 \pm 0.7$ ,  $53.3 \pm 0.7$  kg、透析後平均BWは $51.8 \pm 0.8$ ,  $51.2 \pm 0.7$ ,  $51.0 \pm 0.7$  kgで、各期間で有意差は認められなかった。平均%BVは前、中、後期で $-4.1 \pm 0.6$ ,  $-3.9 \pm 0.6$ ,  $-4.5 \pm 0.7\%$ 、透析後の平均CTRは前、中、後期で $52.4 \pm 0.9$ ,  $51.9 \pm 0.8$ ,  $51.4 \pm 0.8\%$ と各期間で有意差は認められなかった。

#### 7. 新旧施設における1透析当たりの故障率について (図2)

新施設では旧施設に比較して、故障率がきわめて高く推移した。

#### 8. 発生警報と修理箇所

新施設における1年間の警報内容で、最も多い警報は除水セル締切警報で11件、ついで複式ポンプセル締切警報8件、漏血検出器汚れ警報が7件であった。それに伴い、修理箇所別でも、除水ポンプ、複式ポンプ、漏血検出器が多い結果となった。

#### 考 察

日本透析医学会では、透析液ET濃度の基準値を250 EU/l以下とし、到達目標値を100 EU/l以下としている。しかし近年、逆濾過促進型透析器によるインラインHDFが臨床使用されつつあるため、透析液に低レベルのETが混入していても、ある割合で血液中へ侵入する可能性があり、透析液の清浄化が必須となる。オンラインHDFにおける透析液では、透析開始直後の最大許容量を50 EU/l未満、目標値10 EU/l未満とし、置換液の最終フィルター後、つまり患者に直接入る時点ではリムルス試薬の検出限界以下として管理する方向が出されている<sup>9)</sup>。

今回われわれは、透析液の清浄化を目的としたシステムとしてAHI, BHI, ETカットフィルター、弱酸性水装置を新施設に設置し、透析液の

## 結 語

清浄化を図った結果、末端での ET 濃度は感度以下であった。また、その結果として臨床的に、若干の貧血改善がみられた。しかし、弱酸性水を滞留させることで消毒効果は上昇したが、透析装置の故障件数は格段に増加した。この原因としては、透析コンソールのセンサーやバルブ等への蛋白やナイロンなどのアミド化合物付着が原因と考えられ、現在は 2 週に 1 回の次亜塩素酸による消毒工程を加えて経過を観察している。

## ま と め

新施設での透析液中 ET 濃度を感度以下とすることで、

- 1) Ht 値改善と EPO 減量が認められた。
- 2) 血清  $\beta_2$ MG の改善は確認できなかった。
- 3) 弱酸性水を滞留させることで消毒効果は上昇したが、透析装置の故障件数は増加した。

透析液の清浄化により貧血は改善したが、透析装置の洗浄消毒についてはさらなる検討が必要である。

## 文 献

- 1) 土田健司, 武本佳昭, 山上征二, 他: ペプチドグリカンによる透析液汚染とその生物学的活性. 透析会誌 **30**: 879-887, 1997
- 2) 丹羽 允: 水を汚染する菌体成分. 透析フロンティア **39**: 7-12, 1999
- 3) 政金生人, 松永智仁, 友池仁暢, 他: 無エンドトキシン透析液は血清  $\beta_2$ MG を低下させ続けたか. 腎と透析 **44** 別冊 HDF 療法 '98: 107-110, 1998
- 4) 松山玲子, 井上聖人, 津波古幸彦, 他: 水処理設備改善によるエリスロポエチンの減量. 透析会誌 **31**(suppl 1): 567, 1998
- 5) 金 成泰: 透析液調整過程におけるライン管理の実際. 透析液エンドトキシンがよくわかる本, pp 55-90, 東京医学社, 東京, 1995

## APS-E 膜使用による貧血改善効果について

高澤和也\*<sup>1</sup> 横山 仁\*<sup>2</sup> 北川清樹\*<sup>2</sup> 吉村光弘\*<sup>3</sup>  
木田 寛\*<sup>3</sup> 中源雅俊\*<sup>1</sup> 河合昂三\*<sup>1</sup>

### はじめに

透析患者の合併症である貧血の主たる原因は、エリスロポイエチン (EPO) の相対的不足であるが、近年、分子量 1~3 万の尿毒症物質による骨髄抑制の関与も報告されている<sup>1-4)</sup>。それに伴い、透析時にハイパフォーマンスメンブレン (HPM) を使用し、これらの低分子量蛋白を除去することにより貧血が改善する可能性が指摘されつつある<sup>5,6)</sup>。これに対して、Locatelli らは 2000 年に多施設無作為試験を行い、特に貧血に対して HPM の有用性はなかったと報告しており<sup>7)</sup>、HPM の使用が有効か否かは議論の多い点である。

そこで、今回、HPM のなかでも同様の膜素材であるポリスルホンを用いた BS 膜から、低分子量蛋白の除去性能がより向上した APS-E 膜へ変更し、貧血が改善するか否かを検討したので報告する。

### 対象と方法

#### 1. 対象

少なくとも BS 膜を 1 年以上使用し、安定している 10 例の維持血液透析患者 (男性 6 例, 女性 4 例, 平均年齢 60 歳, 平均透析歴 13.8 年, 原疾患: 慢性腎炎 7 例, 腎硬化症 1 例, 糖尿病性腎症 1 例, 多発性嚢胞腎 1 例) を対象とした。この際、感染症, 悪性腫瘍および慢性炎症などの明らかな EPO 抵抗性因子を認める症例は除外した。

\*<sup>1</sup> 公立松任石川中央病院内科

[〒924-8588 松任市倉光 3-8]

\*<sup>2</sup> 金沢大学医学部腎臓内科 \*<sup>3</sup> 国立金沢病院内科

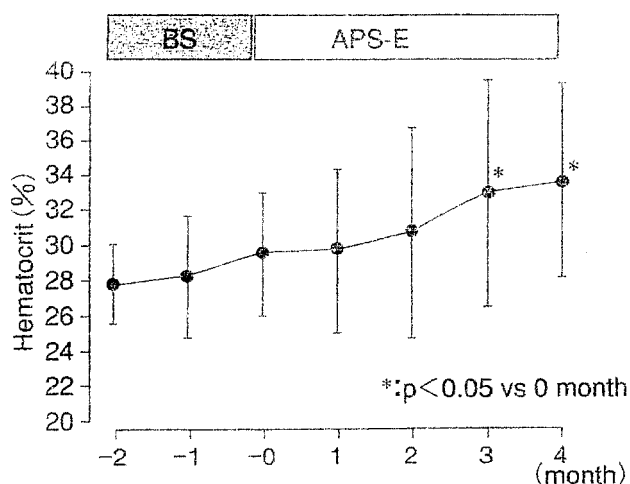


図 1 膜変更前後のヘマトクリット値の推移

#### 2. 方法

BS 膜から APS-E 膜へ変更し、その前および変更 4 カ月後まで、ヘマトクリット値 (Ht) および網状赤血球数 (Ret) の推移と標準化透析量 (Kt/V) などを検討した。この間、原則として Epo 製剤の使用量は変更しないこととした。ただし 4 症例には鉄剤を投与した。

結果は mean±SD で記載し、統計学的解析には Student's-t test を用いて有意水準  $p < 0.05$  を有意とした。

### 結 果

全例の Ht は BS 膜使用時  $30.3 \pm 3.5\%$  であったが、APS-E 膜へ変更した 1, 2, 3, 4 カ月後には、それぞれ  $30.4 \pm 4.7\%$ ,  $31.4 \pm 6.1\%$ ,  $33.7 \pm 6.5\%$  ( $p < 0.05$ ),  $34.4 \pm 5.6\%$  ( $p < 0.05$ ) と推移し、変更前と比べて 3 カ月後より有意な上昇が認められた (図 1)。このうち、鉄剤を投与せず EPO

の投与量も全く変更しなかった5例のみを検討しても、Htは変更前 $30.1 \pm 1.8\%$ から3カ月後には $35.1 \pm 4.9\%$ へと明らかに増加した( $p < 0.05$ )。

RetもBS膜の $4.2 \pm 1.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$ から、APS-E膜4カ月後には $5.2 \pm 1.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$  ( $p = 0.02$ )と有意に増加した(図2)。

プロラクチン透析前値は、 $14.7 \pm 7.3 \text{ ng/ml}$ から3カ月後には $13.3 \pm 5.5 \text{ ng/ml}$ と、統計学的には有意差はないが低下傾向にあった( $p = 0.079$ )。一方、血清アルブミン値、血清鉄およびEPO投与量は前、4カ月後で、それぞれ $3.9 \pm 0.3 \text{ g/dl}$ から $3.9 \pm 0.2 \text{ g/dl}$ 、 $49.3 \pm 13.2 \mu\text{g/dl}$ から $66.4 \pm 37.0 \mu\text{g/dl}$ 、3,600単位/週から3,150単位/週と推移し有意な変化はなかった。加えて、尿素窒素とクレアチニンの除去率にも両膜で差異はなく、Kt/Vも膜変更前後で差は認められなかった(BS膜： $1.41 \pm 0.24$ 、APS-E膜： $1.33 \pm 0.14$ 、 $p = 0.271$ ) (表)。

## 考 察

今回の検討で、HPMであるAPS-E膜へ変更することで、使用3カ月後より有意な貧血の改善が認められた。これまでの報告では透析膜を変更して検討した際に、残血を含めた両者の生体適合性の差も指摘されることがあった。しかし、今回は変更前後でいずれもポリスルホン透析膜を選択したことから、生体適合性の関与は比較的少ないと考えられる。また、至適透析を行うことにより貧血が改善すると報告されているが<sup>8)</sup>、両膜の使用時でKt/Vは1.3以上であり、いずれも十分な

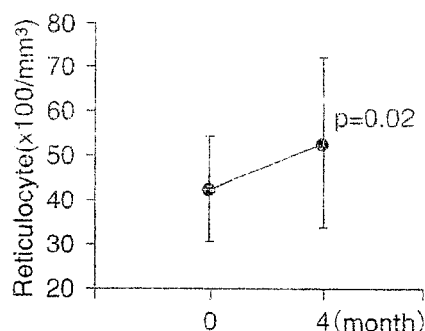


図2 網状赤血球数の推移

透析が施行されていたと考えられ、透析効率の影響も少ないと判断される。

APS膜を使用し貧血が改善することは大田ら<sup>9)</sup>も報告している。その機序として、分子量1~3万の低分子量蛋白が除去されることによる赤芽球系造血抑制因子の低下を推測している。われわれも、APS-E膜へ変更したことにより貧血が改善した症例では、分子量22,000であるプロラクチンの除去効率が増加していることを報告した<sup>10)</sup>。さらに、これまで尿毒症物質のなかで、赤芽球系造血抑制因子として低分子量蛋白のspermineやribonucleaseなどが指摘されていること<sup>1-3)</sup>、ポリスルホン膜使用例ではspermidineがキュプロファン膜より低値である可能性があること<sup>4)</sup>、加えて、large pore-size透析膜の使用で貧血が改善することは以前からも指摘されていることであり<sup>5,6)</sup>、このAPS-E膜は従来の膜に比し、低分子量蛋白の高い除去性能を有していると報告されていること<sup>11)</sup>、以上より、本研究では直接的な検査結果は得られていないが、Retの増加とプロラクチン

表 膜変更前後の各臨床指標の推移

|                          | BS膜             | APS-E膜          | p値*   |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| 血清プロラクチン値 (ng/ml)        | $14.7 \pm 7.3$  | $13.3 \pm 5.5$  | 0.079 |
| 血清アルブミン値 (g/dl)          | $3.9 \pm 0.3$   | $3.9 \pm 0.2$   | 0.5   |
| 血清鉄 ( $\mu\text{g/dl}$ ) | $49.3 \pm 13.2$ | $66.4 \pm 37.0$ | 0.93  |
| Epo投与量 (IU/week)         | 3,600           | 3,150           | 0.32  |
| 尿素窒素除去率 (%)              | $68.8 \pm 6.8$  | $65.7 \pm 3.8$  | 0.344 |
| クレアチニン除去率 (%)            | $63.9 \pm 5.6$  | $62.5 \pm 3.3$  | 0.41  |
| Kt/V                     | $1.41 \pm 0.24$ | $1.33 \pm 0.14$ | 0.271 |

\*Student's paired t-test

の低下傾向という結果も合わせて考えると、今回の貧血改善には低分子量蛋白の除去、すなわち赤芽球系造血抑制因子の除去効率が改善した可能性が最も考えられた。

一方、今回の検討では、対象症例数が10例とやや少ないこと、潜在的鉄欠乏の可能性のある症例も含まれていたこと、他のEPO抵抗性因子とされる副甲状腺ホルモン等の検討を行っていないこと、および膜変更による赤血球寿命の延長の可能性は観察していないこと、など十分ではない点もある。しかし、EPO使用にもかかわらず、貧血を呈する症例に対しては、APS-E膜への変更を試みてもよいと考える。今後は、さらに症例数を増やして検討していく必要はあると思われる。

### 結 語

APS-E膜を使用することにより、貧血は改善する可能性が示唆された。その機序として膜の生体適合性や透析量にはほぼ差異がないことから、低分子量蛋白領域の赤芽球系造血抑制因子等の除去性能が向上したためと推測された。

### 文 献

- 1) Radtke HW, Rege AB, LaMarche MB, et al : Identification of spermine as an inhibitor of erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* **67** : 1623-1629, 1981
- 2) Freedman MH, Saunders EF, Cattran DC, et al : Ribonuclease inhibition of erythropoiesis in anemia of uremia. *Am J Kidney Dis* **2** : 530-533, 1983

- 3) Kushner D, Beckman B, Nguyen L, et al : Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* **39** : 725-732, 1991
- 4) Galli F, Beninati S, Benedetti S, et al : Polymeric protein-polyamine conjugates : a new class of uremic toxins affecting erythropoiesis. *Kidney Int* **78** : S 73-76, 2001
- 5) 栗山 哲, 友成治夫, 宇都宮保典, 他 : 短時間透析に関する研究 (第4報) —大孔径透析膜 (BK-F) の腎性貧血改善効果. *透析会誌* **27** : 1483-1487, 1994
- 6) 河野嘉文, 高上洋一, 黒田泰弘, 他 : ハイパフォーマンスメンブレン (BK-F) 透析による腎性貧血改善効果 —赤芽球系造血抑制因子除去の検討. *腎と透析* **37** 別冊ハイパフォーマンスメンブレン'94 : 200-203, 1994
- 7) Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, et al : Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **15** : 1399-1409, 2000
- 8) Ifudu O, Feldman J, Friedman EA : The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* **334** : 420-425, 1996
- 9) 大田 聡, 小川忠邦, 渡邊哲夫, 他 : 維持透析患者におけるポリスルホンダイアライザー APS の貧血改善効果. *透析会誌* **32** : S 719, 1999
- 10) 北川清樹, 高澤和也, 吉村光弘, 他 : 維持透析患者におけるポリスルホンダイアライザー APS の貧血改善効果. *透析会誌* **34** : S 738, 2001
- 11) 成田 暁, 内田麻衣子, 山根美紀子, 他 :  $\alpha_1$ -MG 除去能を向上させた高性能膜 (APS-E) の性能評価. *腎と透析* **49** 別冊ハイパフォーマンスメンブレン'00 : 62-65, 2000

# APS-E 膜使用による貧血改善効果

—16 カ月追跡調査について—

中屋来哉\*<sup>1</sup> 高澤和也 中源雅俊\*<sup>2</sup> 河合昂三  
和田隆志\*<sup>3</sup> 高桑 浩 横山 仁

## はじめに

透析患者の合併症である貧血の主たる原因はエリスロポイエチン (EPO) の相対的不足であるが、近年、分子量 1~3 万の尿毒症物質による骨髄抑制の関与も報告されている<sup>1-4)</sup>。それに伴い、透析時にハイパフォーマンスメンブレン (HPM) を使用し、これらの低分子量蛋白を除去することにより貧血が改善することが指摘されてきている<sup>5,6)</sup>。また、アルブミンより大きな造血抑制因子の存在も疑われ、その除去により透析症例の貧血改善がみられるとする報告もなされている<sup>4,7)</sup>。しかし、2000 年 Locatelli らは多施設無作為試験で HPM の貧血改善効果は認めなかったと報告し<sup>8)</sup>、HPM の使用で貧血が改善するか否かは議論の多い点である。

2002 年われわれは、ポリスルホン膜である BS 膜から低分子量蛋白の除去性能がより向上した同じポリスルホン膜である APS-E 膜への変更で貧血改善効果が得られることを報告した<sup>9)</sup>。この貧血改善効果は持続しないとの報告もあるが<sup>7)</sup>、今回われわれは、16 カ月の追跡調査でも貧血改善効果の持続を認めたので報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

BS 膜を 1 年以上使用し安定している 10 名の維持血液透析患者 (男性 6 名・女性 4 名、平均年齢 60 歳、平均透析歴 13.8 年、原疾患：慢性腎炎 7 例、腎硬化症 1 例、糖尿病性腎症 1 例、多発性嚢胞腎 1 例) を対象とした。この際、感染症、慢性炎症および悪性腫瘍などの明らかな EPO 抵抗性因子を認める症例は除外した。

### 2. 方法

BS 膜から APS-E 膜へ変更し、その前および変更 16 カ月後までヘマトクリット (Ht) 値および網状赤血球数の推移と標準化透析量 (Kt/V) などを検討した。変更 4 カ月後までは原則として EPO 投与量は変更しなかったが、以後は適宜増減し、また 5 症例に鉄剤の投与を行った。

結果は mean±SD で記載し、統計学的解析には Student's paired t-test を用いて有意水準  $p < 0.05$  を有意とした。

## 結 果

全例の Ht 値は BS 膜使用時  $30.3 \pm 3.5\%$  であったが、APS-E 膜へ変更した 3 カ月後には  $33.7 \pm 6.5\%$  ( $p < 0.05$ ) へと上昇し、16 カ月後  $35.3 \pm 4.1\%$  ( $p = 0.001$ ) で、変更 3 カ月後より上昇が持続していた (図 1)。

網状赤血球数は BS 膜の  $4.2 \pm 1.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$  から APS 膜変更 4 カ月後には  $5.2 \pm 1.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$

\*<sup>1</sup> 公立松任石川中央病院腎高血圧内科  
〔〒924-8588 松任市倉光 3-8〕

\*<sup>2</sup> 同 内科

\*<sup>3</sup> 金沢大学大学院医学系研究科腎臓内科



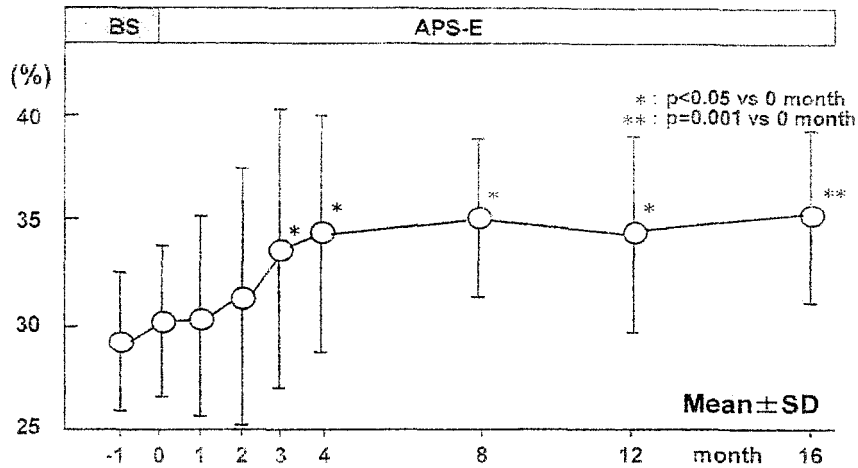


図 1 全例の Ht 値推移

表 1 全例の各臨床指標の推移

|                                      | BS 膜            | APS-E 膜<br>変更 4 カ月後 | APS-E 膜<br>変更 16 カ月後 |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 網状赤血球数 ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ ) | 4.2 $\pm$ 1.3   | 5.2 $\pm$ 1.9*      | 4.9 $\pm$ 1.5        |
| 血清プロラクチン値 (ng/ml)                    | 14.7 $\pm$ 7.3  | 13.3 $\pm$ 5.5      | 13.8 $\pm$ 6.4       |
| 血清アルブミン値 (g/dl)                      | 3.9 $\pm$ 0.3   | 3.9 $\pm$ 0.2       | 3.9 $\pm$ 0.2        |
| 血清鉄 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )      | 49.3 $\pm$ 13.2 | 66.4 $\pm$ 37.0     | 69.3 $\pm$ 19.9      |
| Epo 投与量 (IU/week)                    | 4,500           | 4,050               | 4,050                |
| 尿素窒素除去率 (%)                          | 68.8 $\pm$ 6.8  | 65.7 $\pm$ 3.8      | 66.2 $\pm$ 7.2       |
| クレアチニン除去率 (%)                        | 63.9 $\pm$ 5.6  | 62.5 $\pm$ 3.3      | 61.0 $\pm$ 5.6       |
| Kt/V                                 | 1.41 $\pm$ 0.24 | 1.33 $\pm$ 0.14     | 1.30 $\pm$ 0.26      |

Student's paired t-test \* : p<0.05 vs. BS 膜 mean $\pm$ SD

(p=0.02) と増加したが、16 カ月後では  $4.9 \pm 1.5 \times 10^4/\mu\text{l}$  (p=0.13) と有意差はなかった。血清プロラクチンの透析前値は変更前  $14.7 \pm 7.3 \text{ ng/ml}$ 、4 カ月後  $13.3 \pm 5.5 \text{ ng/ml}$ 、16 カ月後  $13.8 \pm 6.4 \text{ ng/ml}$  で低下傾向にあったが有意差は認めなかった。また、血清アルブミン値は変更前  $3.9 \pm 0.3 \text{ g/dl}$ 、変更 4 カ月後  $3.9 \pm 0.2 \text{ g/dl}$ 、変更 16 カ月後  $3.9 \pm 0.2 \text{ g/dl}$  と変化を認めなかった。血清鉄は変更前、変更 4 カ月後、変更 16 カ月後で  $49.3 \pm 13.2 \mu\text{g/dl}$ 、 $66.4 \pm 37.0 \mu\text{g/dl}$ 、 $69.3 \pm 19.9 \mu\text{g/dl}$  と上昇傾向を示したが有意差はなく、平均 EPO 投与量もそれぞれ 4,500 単位/週、4,050 単位/週、4,050 単位/週で推移した。加えて、尿素窒素とクレアチニンの除去率にも両膜で差異はなく、Kt/V も膜変更前後で差は認められなかった(表 1)。

また、10 名のうち鉄剤を投与せず EPO の投与量を増量しなかった 4 名のみを検討しても、Ht 値は変更前  $30.1 \pm 1.8\%$  から 3 カ月後  $36.3 \pm 4.7\%$  と増加傾向を示し、12 カ月後には  $34.6 \pm 2.6\%$ 、16 カ月後には  $36.9 \pm 1.9\%$  と有意な上昇を認めた(図 2)。この 4 例においても網状赤血球数は変更 4 カ月後でのみ有意な上昇を認めたが、その他の各指標に差は認めなかった(表 2)。

## 考 察

今回の検討で、HPM である APS-E 膜へ変更することで、使用 3 カ月後より 16 カ月後まで有意な貧血の改善が認められた。これまでの報告では、透析膜を変更した際の残血を含めた両者の生体適合性の差が指摘されることがあったが、今回われわれは、変更前後でいずれもポリスルホン透析膜

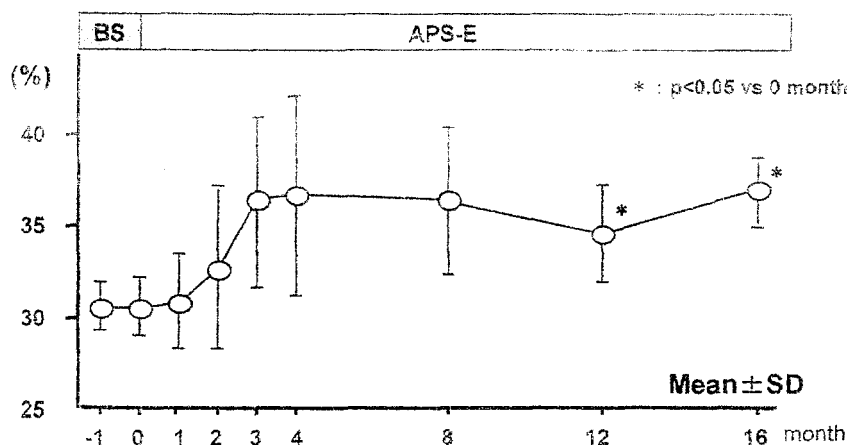


図 2 期間中エリスロポイエチン製剤増量なく、鉄剤未投与患者 4 名の Ht 値推移

表 2 期間中エリスロポイエチン製剤増量なく、鉄剤未投与患者 4 名の各臨床指標推移

|                                | BS 膜        | APS-E 膜<br>変更 4 カ月後 | APS-E 膜<br>変更 16 カ月後 |
|--------------------------------|-------------|---------------------|----------------------|
| 網状赤血球数 ( $\times 10^4/\mu l$ ) | 4.4 ± 1.2   | 5.9 ± 2.0*          | 5.0 ± 1.4            |
| 血清プロラクチン値 (ng/ml)              | 11.3 ± 2.1  | 11.6 ± 2.4          | 10.7 ± 1.9           |
| 血清アルブミン値 (g/dl)                | 3.7 ± 0.4   | 3.9 ± 0.3           | 3.9 ± 0.2            |
| 血清鉄 ( $\mu g/dl$ )             | 57.8 ± 15.7 | 82.8 ± 48.3         | 62.5 ± 20.6          |
| Epo 投与量 (IU/week)              | 5,250       | 3,750               | 4,500                |
| 尿素窒素除去率 (%)                    | 74.1 ± 4.2  | 68.0 ± 2.7          | 66.2 ± 7.2           |
| クレアチニン除去率 (%)                  | 68.1 ± 2.9  | 64.9 ± 2.2          | 61.0 ± 5.6           |
| Kt/V                           | 1.60 ± 0.18 | 1.39 ± 0.19         | 1.47 ± 0.27          |

Student's paired t-test \* : p < 0.05 vs. BS 膜 mean ± SD

を使用したことから、生体適合性の関与は少ないと考えられる。また、至適透析を行うことにより EPO の効果が増強することが報告されているが<sup>11)</sup>、本研究の膜変更前後での BUN, Cr の除去率および Kt/V に差を認めなかった。透析患者の貧血を改善する因子として EPO 以外では鉄剤が最も重要であるが、EPO を増量せず、鉄剤未投与患者 4 名の検討でも APS-E 膜変更後に有意な貧血の改善を認め、鉄剤との関連性も否定的であった。

APS-E 膜使用で貧血が改善する機序としては、赤芽球系造血抑制因子と考えられている低分子量蛋白 spermine, spermidine, ribonuclease の低下が推測され<sup>12)</sup>、今後、透析漏液中の低分子量蛋白について検討する予定である。

さらに、APS-E 膜はアルブミンの漏出量が 1 回

透析で 3.9 g と報告され<sup>10)</sup>、長期使用により血清アルブミン値の低下が懸念されたが、本研究において血清アルブミン値の低下は認めず、APS-E 膜の有用性は高いと考えられた。

## 結 語

APS-E 膜を使用することにより貧血は改善し、その効果は 16 カ月間持続することが示唆された。膜の生体適合性や透析量にはほぼ差異がなく、加えて、鉄剤を使用しなかった症例でも貧血は改善した。

## 文 献

- 1) Radtke HW, Rege AB, LaMarche MB, et al : Identification of spermine as an inhibitor of

- erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* **67** : 1623-1629, 1981
- 2) Freedman MH, Saunders EF, Cattran DC, et al : Ribonuclease inhibition of erythropoiesis in anemia of uremia. *Am J Kidney Dis* **2** : 530-533, 1983
  - 3) Kushner D, Beckman B, Nguyen L, et al : Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* **39** : 725-732, 1991
  - 4) Galli F, Beninati S, Benedetti S, et al : Polymeric protein-polyamine conjugates : a new class of uremic toxins affecting erythropoiesis. *Kidney Int* **78** : S 73-76, 2001
  - 5) 栗山 哲, 友成治夫, 宇都宮保典, 他 : 短時間透析に関する研究 (第4報) —大孔径透析膜 (BK-F) の腎性貧血改善効果. *透析会誌* **27** : 1483-1487, 1994
  - 6) 河野嘉文, 高上洋一, 黒田泰弘, 他 : ハイパフォーマンスメンブレン (BK-F) 透析による腎性貧血改善効果 —赤芽球系造血抑制因子除去の検討. *腎と透析* **37** 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '94 : 200-203, 1994
  - 7) 石崎 允, 及川一彦, 千田 宏 : BK-Fを用いた cell wash dialysis による高  $\beta_2$ -M 血症と腎性貧血の改善効果. *腎と透析* **38** 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '95 : 193-196, 1995
  - 8) Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, et al : Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **15** : 1399-1409, 2000
  - 9) 高澤和也, 横山 仁, 北川清樹, 他 : APS-E 膜使用による貧血改善効果について. *腎と透析* **53** 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '02 : 106-108, 2002
  - 10) 成田 暁, 内田麻衣子, 山根美紀子, 他 :  $\alpha_1$ -MG 除去能を向上させた高性能膜 (APS-E) の性能評価. *腎と透析* **49** 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '00 : 62-65, 2000
  - 11) Ifudu O, Feldman J, Friedman EA : The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* **334** : 420-425, 1996