4. 透析アミロイドーシスの対策としての 透析液清浄化について

—第 50 回日本透析医学会シンポジウムより—

有 菌 健 二^{*1} 野 村 和 史^{*1} 松 下 芳 雄^{*1} 山 内 英 治^{*1}
松 岡 潔^{*1} 福 井 博 義^{*2}
熊本中央病院腎臓科^{*1} 中央仁クリニック^{*2}

緒 言

透析アミロイドーシスの発症の危険因子として、透析期間が長いこと、高齢者、透析液の純度が低いこと、生体適合性の悪い透析膜の使用、ApoE4 や MCP-1 GG 遺伝子型を有することなどが知られている。当院では、透析アミロイドーシスに対する対策として従来より十分量の透析（1 回 5～6 時間）、透析液の清浄化、生体適合性の良い膜の使用などにつとめてきた。今回、当院および関連施設において透析液清浄化を行い、その臨床効果について検討した。

I. 対象と方法

1. 関連病院での透析室改築に伴い透析液の清浄化を施行し、回路末端での透析液のエンドトキシン濃度を 70 EU/L より 1 EU/L 以下に改善した。慢性血液透析患者 23 名（男 15 名/女 8 名、年齢 62 ± 13 歳、透析歴 4.4 ± 6.1 年、原疾患は慢性腎炎 14/糖尿病 5/その他 4）について、高感度 CRP 値および血中 β_2 ミクログロブリン (β_2 -microglobulin; β_2 -m) 値、貧血 (Hb)、血清アルブミン値の 1 年間の推移を調べた。

2. 2000 年時点での当院の慢性血液透析患者の透析アミロイドーシスの現状（手根管開放術の頻度）について調べた。

3. 2000 年から 2003 年にかけて当院の慢性血液透析患者 38 名（男性 19 名/女性 19 名、年齢 62 ± 12 歳、透析歴 9.5 ± 5.6 年、原疾患は糖尿病 8/非糖尿病 30）における透析アミロイドーシスの骨病変（手根骨・上腕骨・大腿骨・大腿骨頭の骨嚢胞の有無）の 3 年間の変化を比較検討した。

II. 結 果

1. 透析液を清浄化することにより、高感度 CRP 値は清浄化前 0.16 mg/dL から清浄化後 0.07 mg/dL と有意に低下を認めた ($p < 0.05$) (図 1)。血中 β_2 -m 値についても清浄化前 33.1 mg/L から清浄化後 28.4 mg/dL と有意に低下している ($p < 0.01$) (図 2)。また、貧血 (Hb) については清浄化前 10.0 g/dL から清浄化後 11.0 g/dL と有意に上昇 ($p < 0.05$)、血清アルブミン値も清浄化前 3.67 mg/dL から清浄化後 3.90 mg/dL と有意に改善を認めている ($p < 0.01$)。

2. 慢性血液透析患者 59 名（平均年齢 63 歳、透析歴 10 年未満 43 名、10 年以上 20 年未満 13 名、20 年以上 3 名）において手根管開放術の症例は 1 例のみ（透析期間 25 年）であった。

3. 2000 年の時点で 5 例に骨嚢胞を認め、2003 年にはそのうちの 3 例が骨嚢胞の数が増大するか増加していた。2000 年には骨嚢胞がなかった 33 例にも 3 年後には 6 例において出現を認めた (表)。骨病変の増悪群 (9 名) と変化なしの群 (29 名) の間には各種パラメーター上、有意な差異はみられなかった。また、この 3 年間で骨嚢胞が増大あるいは新たに出現した割合は、70 歳以上の高齢者においては透析歴 10 年以上で 83.3%、10 年未満で 40%が増悪、一方 70 歳未満の患者においては、透析歴 10 年以上で 14.2%、10 年未満で 5%と明らかに少なかった (図 3)。

III. 考 察

透析アミロイドーシスの発症の抑制と進展の防止には、 β_2 -m の代謝をできるだけ正常に近づけること、尿

図1 高感度CRP値の推移(中央値の比較)
透析液を清浄化することで高感度CRP値の減少, いわゆる慢性炎症の改善が認められる。

図2 血中 β_2 -m値の推移

毒症状態や酸化ストレス状態, 炎症状態をできるだけ取り除くことが必要と思われる。 β_2 -m濃度は, 透析アミロイドーシス発症の指標にはならないが, アミロイドの合成と排除のバランスから, 前駆物質である β_2 -mを十分に除去することや産生を抑えることは特に重要と思われる。 β_2 -mの除去のためには, 十分量の透析(長時間透析), 除去効率のよい高性能膜の使用, 血液透析濾過法の利用, β_2 -m吸着カラムなどが有用と考えられる。また, β_2 -m産生抑制のためには, 生体適合性の良好な透析膜の使用, 透析液の清浄化, アシドーシスの持続的な是正などの手段が考えられる。

血液透析患者は, 透析液の血液への流入, 血液と透析膜との相互作用, 尿毒症自体などにより, 慢性炎症状態と考えられる。透析液を清浄化することで高感度CRP値や血中 β_2 -m値の低下, 腎性貧血の改善や血清アルブミン値の上昇が得られたが, これらはすべて慢性炎症の改善の結果と推測している。

表 骨病変出現頻度の推移

2000年	2003年
骨病変あり: 5	3: 骨病変増悪 2: 骨病変変化なし
骨病変なし: 33	6: 骨病変出現 27: 骨病変なし

図3 骨病変増悪例(2000~2003年)
一年齢による対比

透析液の清浄化や十分量の透析量を確保するという当院での取り組みは, 手根管症候群の出現頻度が少ないこと, 骨嚢胞合併例でも9例のうち8例はすべて直径0.5 cm以下の小さな骨嚢胞のみであることより, 透析アミロイドーシスを完全に阻止できないものの, 骨病変の予防あるいは増悪の遅延に一定の効果をみせていると考えられた。

透析液清浄化は, 慢性炎症を改善することにより, 透析アミロイドーシスにおける骨・関節症の進展を遅延することが可能と考えられる。

文献

- 1) 野村和史, 有菌健二, 松下芳雄, 松岡 潔, 竹下久子, 森 寛貴, 宮津利加子, 福井博義: エンドトキシンプリー透析液は血液透析患者のCRP値を低下させ, 貧血, 血中 β_2 -MG値, 血清アルブミン値を改善する. 透析会誌 37: 1405-1410, 2004
- 2) Arizono K, Nomura K, Motoyama T, Matsushita Y, Matsuoka K, Miyazu R, Takeshita H, Fukui H: Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. Blood Purif 22(Suppl 2): 26-29, 2004
- 3) 松下芳雄: 高齢腎不全患者のアミロイド骨・関節症(第3回高齢者腎不全研究会). 腎と透析 59: 877-881, 2005