β_2 -ミクログロブリン吸着器リクセル S-25 の臨床検討 —短期使用報告—(多施設共同研究)

下条 文武^{*1} 天野 泉^{*2} 小野 利彦^{*3} 北岡 建樹^{*4}
 中西 健^{*5} 粕本 博臣^{*6} 佐藤 元美^{*7} 申 曾 洙^{*8}
 大林 誠一^{*9} 山川 智之^{*10} 鈴木 正司^{*11} 石田 真理^{*12}
 栗原 怜^{*13} 神 應 裕^{*14} 森田 弘之^{*15} 武本 佳昭^{*16}
 水口 潤^{*17} 中村 秀敏^{*18} 政金 生人^{*19} 本宮 善 恢^{*20}
 安藤 義孝^{*21} 小川 洋史^{*22} 平松 信^{*23}
 新潟大学^{*1} 天理よろづ相談所病院^{*2} 桃仁会病院^{*3} 望星病院^{*4}
 兵庫県立医科大学^{*5} 明和病院^{*6} 社会保険中京病院^{*7} 元町 HD クリニック^{*8}
 キナシ大林病院^{*9} 白鷺病院^{*10} 信楽園病院^{*11} 北彩都病院^{*12}
 春日部内科クリニック^{*13} 神應透析クリニック^{*14} 偕行会セントラルクリニック^{*15}
 大阪市立大学^{*16} 川島病院^{*17} 小倉第一病院^{*18} 矢吹病院^{*19} 翠悠会診療所^{*20}
 日高病院^{*21} 新生会第一病院^{*22} 岡山済生会総合病院^{*23}

key words : β_2 -ミクログロブリン, 透析アミロイド症, 吸着器

〈要旨〉

83 例(男:42 例, 女:41 例)の透析アミロイド症患者を対象にリクセル S-25 を使用した場合における, 単回治療前後での β_2 M 低下率を併用ダイアライザー別で検討した。また, 使用開始後短期(平均治療期間 3 か月)に発現する副作用の検討を行った。併用ダイアライザーの使用分布はダイアライザー機能分類でⅢ型 10.2%, Ⅳ型 68.0%, Ⅴ型 20.5%, その他 1.3%であり, 単回治療における血中 β_2 M 低下率はⅢ型(膜面積 1.5 m²以上)で平均 66.3%, Ⅳ型(膜面積 1.5 m²未満)で平均 67.8%, Ⅴ型(膜面積 1.5 m²以上)で平均 73%, Ⅴ型(膜面積 1.5 m²以上)で平均 70%であり, 全体平均で 71%(前:25.5 mg/L→後:7.5 mg/L)であった。また, S-35 で治療されている患者 6 例において, クロスオーバーにより S-25 を使用し, β_2 M の総クリアランスを評価したところ, S-35 で 84.0 mL/min であったのに対して, S-25 で 78.0 mL/min であった(対 S-35 比 92.9%)。以前に S-35 と S-15 を比較検討した報告¹⁾では, S-35 使用時の β_2 M 総クリアランスは 84.3 mL/min, S-15 は 61.1 mL/min であった。副作用の発現率は 9.6% (8/83 例)であり, 血圧低下 (3/83 例)などが認められた。以前に S-35 と S-15 を比較検討した報告¹⁾では, 1 年間の治療期間での副作用発現頻度は S-35 で 25% (13/53 例), S-15 で 8% (5/66 例)であった。以上より, S-25 の製品特性は β_2 M クリアランスでは S-35 に近く, 安全性は S-15 に近いことが示唆された。

Short-term clinical evaluation of β_2 -microglobulin adsorbing Lixelle column S-25—A multi-center study—

Fumitake Gejyo^{*1}, Izumi Amano^{*2}, Toshihiko Ono^{*3}, Tateki Kitaoka^{*4}, Takeshi Nakanishi^{*5}, Hiroomi Kasumoto^{*6}, Motoyoshi Sato^{*7}, Jeongsoo Shin^{*8}, Seiichi Obayashi^{*9}, Tomoyuki Yamakawa^{*10}, Masashi Suzuki^{*11}, Mari Ishida^{*12}, Satoshi Kurihara^{*13}, Yutaka Kanno^{*14}, Hiroyuki Morita^{*15}, Yoshiaki Takemoto^{*16}, Jun Minakuchi^{*17}, Hidetoshi Nakamura^{*18}, Ikuto Masakane^{*19}, Yoshihiro Motomiya^{*20}, Yoshitaka Andou^{*21}, Hiroshi Ogawa^{*22}, Makoto Hiramatsu^{*23}

Niigata University School of Medicine^{*1}; Tenri Hospital^{*2}; Tojinkai Hospital^{*3}; Bousei Hospital^{*4}; Hyogo College of Medicine^{*5}; Meiwa Hospital^{*6}; Social Insurance Chukyo Hospital^{*7}; Motomachi HD Clinic^{*8}; Kinashi Ohbayashi General Hospital^{*9}; Shirasagi Hospital^{*10}; Shinrakuen Hospital^{*11}; Kitasaito Hospital^{*12}; Kasukabe Naika Clinic^{*13}; Kanno Dialysis & Vascular Access Clinic^{*14}; Kaikoukai Central Clinic^{*15}; Osaka City University

下条 文武 新潟大学医歯学総合病院第 2 内科 〒951-8520 新潟市中央区旭町通 1 番町 754

Fumitake Gejyo Tel : 025-227-2192 Fax : 025-227-0775 E-mail : gejyo@med.niigata-u.ac.jp

School of Medicine^{*16}; Kawashima Hospital^{*17}; Kokura Daiichi Hospital^{*18}; Yabuki Hospital^{*19}; Suiyukai Clinic^{*20}; Hidaka Hospital^{*21}; Shinseikai Dai-ichi Hospital^{*22}; Okayama Saiseikai General Hospital^{*23}

We investigated the efficacy of reducing the serum β_2 -microglobulin (β_2 M) level with a single treatment of the newly developed β_2 M-adsorbing column Lixell S-25 for patients with dialysis-related amyloidosis (male : 42, female : 41), as well as the incidence of adverse events.

The dialysers used in the combination were of four types ; type III : 10.2%, type IV : 68.0%, type V : 20.5%, and others : 1.3%.

After dialysis was performed with the Lixell S-25 column, the β_2 M level was decreased significantly from 25.5 mg/L to 7.5 mg/L (71% of the baseline value).

In addition, six patients were treated in a crossover fashion, in the first period, using S-35 and in the second using S-25. This sequence of treatment yielded β_2 M clearances of 84.3 mL/min and 78.0 mL/min, respectively.

Adverse events occurred in 8/83 patients (9.6%), and the major adverse event was hypotension. In two patients treated with the S-15, there was no hypotension while hypotension did occur when the S-25 was used.

In conclusion, the S-25 exhibited a high rate of β_2 M reduction, comparable to the S-35. The frequency of adverse events on short-term observation was less than that with the S-35, and similar to that with the S-15.

緒 言

透析アミロイド症の原因物質である β_2 -ミクログロブリン (β_2 M) を吸着する医療器として、これまで、2つのサイズのリクセル (S-35 と S-15) が臨床使用されてきた。今回、新たに中間サイズの S-25 の臨床使用が可能となった。開発時における β_2 M 除去効率換算シミュレーションでは S-15 よりも S-35 に近いスペックが予想されていた。また、血圧低下などプライミングボリュームに依存する副作用に関しては、S-35 よりも S-15 に近い安全性が得られるのではないかと考えられていた。

このことを臨床的に検証する目的で、多施設共同研究による評価を実施することとした。

最終目的は、S-25 の 1 年間臨床使用による透析アミロイド症の改善効果（有効性）と副作用（安全性）を評価することであるが、今回は短期間（平均治療期間 3 か月）での使用結果を報告する。

また、単一施設で S-35 を使用している患者 6 例を対象とし、S-25 のクロスオーバー検討を行ったので併せて報告する。

I. 目 的

多施設共同研究として 1 年間の S-25 臨床使用評価を実施する中で、単回使用での β_2 M の低下率を検討する。

また、血圧低下など使用開始後の比較的初期に好発する副作用についても併せて検討する。

さらに S-35 使用患者を対象として S-25 をクロス

オーバーで使用し、単回治療における β_2 M の除去効率を明らかにする。

II. 方 法

• 多施設共同研究

1 年間での臨床評価研究にエントリされた患者 83 例を対象とし、S-25 初回使用時における治療前後での β_2 M を測定した。

S-25 開始後少なくとも 1 か月以上の経過をみた症例を対象として、評価期間内での副作用イベントについて評価した。

• クロスオーバー試験

信楽園病院において S-35 で治療を受けている患者 6 例を対象とした。2 週間での評価期間のうち、1 週目に S-35（従来どおりの治療）、2 週目に S-25 を併用した週 3 回の血液透析を実施した。各週での 1 回目治療時に採血し、 β_2 M の動態について評価した。採血はリクセル前後およびダイアライザー後の 3 点で実施し、開始、30 分、60 分、90 分、終了時とし、除去量、クリアランスを算出した。また、安全性については評価期間 2 週までの観察とした。

III. 結 果

• 多施設共同研究

評価対象は 83 例（男：42 例、女：41 例）で、リクセル治療経験なし患者が 35 例、リクセル治療経験あり患者が 48 例（S-15 経験：46 例、S-35 経験：14 例（重複あり））であった。平均年齢は 62.5 歳、平均体重 50.7 kg であった。手根管症候群による開放術回数は

平均 2 回であった。

併用ダイアライザーの使用分布はダイアライザー機能分類でⅢ型 10.2%，Ⅳ型 68.0%，Ⅴ型 20.5%，その他 1.3% であり，単回治療における血中 β_2 M 低下率はⅢ型（膜面積 1.5 m²以上）で平均 66.3%，Ⅳ型（膜面積 1.5 m²未満）で平均 67.8%，Ⅳ型（膜面積 1.5 m²以上）で平均 73%，Ⅴ型（膜面積 1.5 m²以上）で平均 70% であり，全体平均で 71%（前：25.5 mg/L → 後：7.5 mg/L）であった。透析前値はⅢ型膜併用群で他群よりも高い傾向にあったが，有意な差はなかった。 β_2 M の低下率を併用ダイアライザー別にみると，Ⅳ型膜併用群でⅢ型膜併用群よりも低下率は有意に高かった。また，Ⅳ型膜併用群では膜面積が大きい群で有意に低下率は高かった（図）。

評価期間内にみられたイベントは血圧低下，倦怠感，頭痛が各 3，嘔吐が 1（計 8 例での重複）であり，副作用の発現率は 9.6%（8/83 例）であったが重篤なものはない。

• クロスオーバー試験

対象患者は 6 例（男：5 例，女：1 例）で平均体重は 58.6 kg であった。併用ダイアライザーは PS 膜，PMMA 膜，CTA 膜それぞれ 2 例で Q_b は 200～230 mL/min，透析時間 4～5.5 時間であった。S-35 併用時の透析前 β_2 M 値は平均 23 mg/L であり，治療後は平均 6 mg/L まで低下した。一方，S-25 併用時の透析前 β_2 M 値は平均 24 mg/L であり，治療後は平均 8 mg/L まで低下した。

S-35 併用時での平均総クリアランスは 84 mL/min

（リクセル：56 mL/min，ダイアライザー：48 mL/min）であり，S-25 併用時での平均総クリアランスは 78 mL/min（リクセル：44 mL/min，ダイアライザー：51 mL/min）であった。

また，平均総除去量は S-35 併用時で 246 mg（リクセル：168 mg，ダイアライザー：78 mg）であり，S-25 併用時で 260 mg（リクセル：158 mg，ダイアライザー：101 mg）であった。

安全性については S-35，S-25 とともに評価期間内で血圧低下のイベントがみられたが S-25 に起因すると思われる重篤なものはなかった。また，感染症のない患者での返血操作後のリクセル内残血量について評価を行ったところ，S-25 で S-35 よりも少なかった（1.7 mL vs. 0.4 mL など）。

IV. 考 察

リクセルの β_2 M 除去効率は容量に依存すると予測されており，また総除去については併用ダイアライザーの影響が考えられる。

今回の検討で β_2 M の総クリアランスを評価したところ，S-35 で 84.0 mL/min であったのに対して，S-25 で 78.0 mL/min であった（対 S-35 比 92.9%）。

S-35 と S-15 を比較検討した報告¹⁾では，S-35 使用時の β_2 M 総クリアランスは 84.3 mL/min，S-15 は 61.1 mL/min であり，S-15 では併用ダイアライザーの影響が大きく，総クリアランスへの寄与率が高いことが示されている。S-25 では，併用するダイアラ

イザーの影響を受けるものの S-35 に近い除去性能を発揮し得ることが示唆された。

血圧低下を発現した患者群の平均体重は 48.5 kg であり、無症状群の 51 kg と比べて低い傾向にあったが有意差はなかった。通常血圧は両群で有意な差がなく、併用ダイアライザー膜面積でも有意差はなかった。併用ダイアライザーは体重が軽いほど膜面積の小さいものが選択される傾向にあった。なお、血圧低下については、例えばドライウエイトの設定を考慮するだけでも回避できる場合が多数あるものと考えられる。

結 語

S-25 の単回臨床使用における β_2 M の除去能は S-35 に近いことが示唆された。

使用開始後短期（平均治療期間 3 か月）に発現する副作用の頻度は S-15 に近いことが示唆された。

S-25 の使用が臨床に与える影響については、今後さらに 1 年間の使用期間を待って検討する必要がある。

文献

- 1) 下条文武, 天野 泉, 中澤了一, 安済 勉, 伊丹儀友, 井上聖士, 大林誠一, 大平整爾, 大藪靖彦, 小野利彦, 加藤禎一, 神應 裕, 金 昌雄, 小林 武, 近藤守寛, 佐藤元美, 申 曾洙, 鈴木正司, 勢納八郎, 高橋 進, 田熊淑男, 武本佳昭, 筒井修一, 中山晋二, 原 茂子, 日台英雄, 兵藤 透, 松嶋哲哉, 本宮善恢, 森田弘之, 吉矢邦彦: β_2 -ミクログロブリン吸着器リクセル S-15 および S-35 の臨床検討 (多施設共同研究). 透析会誌 36: 117-123, 2003