Vascular stability および低分子量蛋白除去からみた適性透析

南部 正人 伊東 由美 草刈 修一 今井 了 松橋 茂子
川口 純子 林 久美子 熊野 和雄 酒井 糾

北里大学腎センター

(昭和 58 年 9 月 15 日受付)

key words : vascular stability, high sodium dialysate, glycerol dialysate, cold temperature dialysate, protein-leaking membrane

〈要旨〉

適性透析の指標として、無症候透析および中・大分子量物質の除去効率という観点から vascular stability (VS) および低分子量蛋白 (β_2 -MG) 除去の 2 点について種々の検討を加え、若干の知見を得たので報告する。VS についての検討では colloid osmotic pressure (COP) 動態より、透析液 Na^+ 濃度 145 mEq/l (Na^+ 145 HD), 透析液 glycerol 45 mM/l (glycerol 45 HD) は通常透析 (CHD) に比し、COP の経時的変動は極めて小さく、透析前後の Δ COP は CHD に比し glycerol 45 HD, Na^+ 145 HD の順に有意に小さかった。また cold (T 34 $^{\circ}\text{C}$) HD においては差を認めなかった。このことは Na^+ 145 HD, glycerol 45 HD にて plasma refilling rate, および glycerol による血漿浸透圧が維持されたことを示す。cold HD は他の 3 種の透析方法に比べ透析後の血漿 noradrenaline (NA) 濃度の低下率が小さかった。Cold HD により NA の分泌増加、ないしは末梢血管抵抗の増加等が 1 つの因子となり、VS に寄与するものと考ええる。

低分子量蛋白除去能についての検討では、polysulfone AK (PSAK) 使用時の漏出蛋白量、 β_2 -MG の除去量は各々 5~10 g, 100~200 mg であった。透析液排液を脱塩濃縮し、その IEP 分析所見はアルブミンを主体とする蛋白を認め、CAPD 液の IEP 分析パターンと類似した。PSAK の連続使用にて血中 β_2 -MG 濃度は段階的に低下を認めたが、cuprophane AK では認めなかった。

適性透析を行う上で VS の維持や中分子量物質、低分子量蛋白の除去といった観点から処方透析、すなわち Na^+ 145 HD, glycerol 45 HD, cold HD に加えて protein leaking membrane の使用による combined therapy がより良い治療法となるものと考ええる。

Vascular stability and clearance of large molecule substances

Masahito Nambu, Yumi Ito, Shuich Kusakari, Ryo Imai, Shigeko Matsushashi, Sumiko Kawaguchi, Kazuo Kumano, M. D. and Tadasu Sakai, M. D.

Kidney Center, Kitasato University Hospital

Fewer symptoms and greater effectiveness are the important points in adequate dialysis. Vascular stability and the ability to remove low molecular weight proteins were investigated during hemodialysis. Colloid osmotic pressure, serum osmotic pressure and plasma catecholamine concentration were measured in patients during the various modes of hemodialysis, including a dialysate with a sodium concentration of 138 or 145 mEq/l or with 45 mM glycerol concentration. Plasma catecholamine levels before and after treatment were also compared in cold (34 $^{\circ}\text{C}$) and warm (37 $^{\circ}\text{C}$) dialysate dialysis. The changes in colloid osmotic pressure before and after treatment were smaller in 145 mEq/l sodium or glycerol dialysate dialysis than with 138 mEq/l sodium dialysis. These data could be explained by the plasma refilling effect of high sodium or glycerol. Cold dialysate dialysis showed a smaller decrease in plasma catecholamine during treatment than the other three modes of dialysis, even though

all of them gave the same catecholamine clearance. This indicates that “cold” dialysis might have a greater stimulation for the adrenergic drive, which contributed to vascular stability. The rate of removal of β_2 -microglobulin and protein was much greater in the polysulfone artificial kidney (PSAK) than in another conventional membrane dialyzer. The plasma concentration of β_2 -microglobulin gradually decreased with the continuous use of PSAK, this increase could not be observed with the other dialyzer. Immunoelectrophoretic analysis revealed that the protein in the dialysate that passed through PSAK had a pattern similar to that in the peritoneal drainage of a patient with CAPD. These data indicate that dialysis using a proteinleaking membrane such as PSAK is similar to CAPD treatment which has a greater clearance for large molecule substances.

We conclude that the dialysis with a 145 mEq/l sodium-or glycerol-containing dialysate and/or cold dialysate dialysis have greater advantages in vascular stability during dialysis. In addition to this modification of the dialysate, the use of a protein-leaking membrane seems to provide more effective dialysis with fewer symptoms.

緒言

血液浄化法にあっては、人工臓器を中心に周辺機器や手技が著しく進歩発展し、個々の症例に応じた治療の処方化が可能となってきた。さらに人工腎臓そのものの特性を利用して長期透析合併症の原因物質と目されている中分子量物質、低分子量蛋白等の uremic toxin(s) の除去も可能になろうとしている。

今回、我々は適性透析の指標として無症候透析および中、大分子量物質の除去効率という観点から、vascular stability および低分子量蛋白除去の2点について種々の検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

対象・方法

安定透析患者（透析中血圧変動の少ない患者）10名（男5，女5，平均年齢38.6歳）を対象とした。VSおよび低分子量蛋白（ β_2 -microglobulin, β_2 -MG, MW 11,800 dalton）の除去能を比較検討した。

1) vascular stability の検討

通常透析（C HD）、透析液 Na^+ 濃度 145 mEq/l 透析（ Na^+ 145 HD）、透析液 glycerol 濃度 45 mMol/l 透析（glycerol 45 HD）および低温度透析液透析（cold HD）について、体液動態を知る1つの指標として colloid osmotic pressure (COP) を測定し、循環血漿量の変動を推定した。

基本透析液として、AK Solita C (Na^+ 138, K^+ 2.6, Cl^- 111, Ca^{++} 2.8, Mg^{++} 1.5, HCO_3^- 27, CH_3COO^- 10 mEq/l) を用い、TR 35 infuser (東レ) により 10% NaCl, 38% glycerol を各々注入し、所定の濃度とした。

Cold HD の透析液温度は $33^\circ\text{C}\sim 34.5^\circ\text{C}$ とした。COP は IL 社 186 oncometer を用い、catecholamine [adrenaline (A), noradrenaline (NA)] は HPLC・THI 法にて測定した（検体は sampling 後水冷した）。検査施行時にあっては治療開始前 30 分間ベット上安静とし、治療前後あるいは経時的に測定した。体重減少は dry body weight を目標として、透析時間内（5時間）

に均等に行い、平均 1.4~1.5 kg の減少とした。

2) 低分子量蛋白除去能の検討

Polysulfone 膜血液浄化器（PS AK a type, c type）を使用し（血液流量は 150~200 ml/min, 透析液流量 500 ml/min, 透析時間 5 時間とした）、 β_2 -MG の除去能および透析液排液を脱塩濃縮し、免疫電気泳動（IEP）分析を行った。

結果

1) vascular stability についての検討

(1) COP 動態（循環血漿量変動の推定）について
 Na^+ 145 HD, glycerol 45 HD は C HD に比し、COP の経時的変動は極めて小さく、透析前後の Δ COP は CHD ($\Delta 4.2 \pm 1.2$ mmHg, $n=14$) に比し、glycerol 45 HD ($\Delta 2.5 \pm 1.3$ mmHg, $n=9$), Na^+ 145 HD ($\Delta 2.1 \pm 1.2$ mmHg, $n=5$) の順に有意に小さく、cold HD では ($\Delta 3.5 \pm 1.4$ mmHg, $n=4$) 差を認めなかった（図1）。

かかる事実は C HD に比し、 Na^+ 145 HD, glycerol 45 HD は除水速度と plasma refilling rate との間にあまり差がなく、また glycerol の urea space 置換による治療前後での血漿浸透圧較差は少なく（図2）、これらの血漿浸透圧維持が vascular stability に大きく寄与するものと考ええる。

図1 Δ COP は CHD に比し、透析液 glycerol 45 mM および Na^+ 145 mEq/l 透析では有意に小さい

(2) 血漿 catecholamine (A, NA) 動態について

Cold HD は他の 3 種の透析方法に比べ透析後の血漿 catecholamine の低下率は小さかった (A $56.7 \pm 14.1\%$ SEM, VS $8.4 \pm 13.6\%$ SEM, NA $22.8 \pm 7.8\%$ SEM, VS $3.9 \pm 9.8\%$ SEM, 図 3). 図 4 に示すごとく我々の経験した低血圧 1 症例にあっては, 透析開始直後より血圧低下を認め, 生理食塩液 200 ml 補液するも血圧は回復せず, 従来の常温透析 (37°C) より cold 透析移行後, 徐々に血圧上昇を認めた.

かかる事実より catecholamine の分泌増加, ないしは末梢血管抵抗増加等が 1 つの因子となって vascular

stability に寄与するものと考ええる.

2) 低分子量蛋白除去能についての検討

PS AK c type 使用時の漏出蛋白量, β_2 -MG 除去量は各々 5 g, 100 mg で, a type では各々 10 g, 200 mg であった. これらの血液透析使用時の濃縮排液の IEP 分析所見より (図 5), アルブミンを主体とする蛋白漏出を認め, CAPD 液の IEP 分析パターンと類似した. PS AK c type の 5 週間連続使用において, 透析前の血清 β_2 -MG 濃度は 35 mg/dl より 20 mg/dl と段階的に低下を認めたが cuprophane 膜においては β_2 -MG の低下を認めなかった (図 6).

考案

適性透析を行う上で vascular stability の維持や uremic toxin(s) の除去といった観点より考えると, ま

図 2 透析液 glycerol 45 mM/l 透析による血清浸透圧の維持, 血清 glycerol 濃度の変化

図 3 各種血液浄化法における catecholamine の低下率. 透析液低温度透析では低下率が小さい

図 4 常温透析 (37°C) より低温度透析 (34°C) に移行後, 徐々に血圧の上昇を認める

図 5 Polysulfone AK 使用時透析液排液の免疫電気泳動分析パターン. CAPD 液排液のパターンと類似する (左端にアルブミン, 右端に γ -グロブリンを示す).

図6 Polysulfone AK 5週間連続使用による β_2 -microglobuline の変化

ず透析液処方化による vascular stability, すなわち透析液 Na^+ 濃度についてみれば, Stewart ら¹⁾ は細胞内溢水, 循環血漿量低下の防止に Na^+ 濃度 145 mEq/l の有用性を報告している. Van Stone ら²⁾ は高 Na^+ 透析液 (147~150 mEq/l) にて細胞内液, 細胞外液の両液より除水し, 特に細胞内液から多く除水するとしている. 我々の^{3,4)} 種々検討結果からも細胞内液溢水予防には透析液 Na^+ 濃度 145 mEq/l が必要であり, 適性な Na^+ 濃度と考える.

血漿浸透圧維持には glycerol が有効で, 血管内より細胞内への移行速度 (0.8 ± 0.3 分) も速く, また glycerol space は urea space⁵⁾ と同様としている. このことより glycerol による urea space 置換は浸透圧較差の補正に役立つとされている. しかしながら, 不均衡症状発現予防, 低血圧症例に対し glycerol 使用の有用性を疑問視する報告^{5,6)} もある. 一方, 平沢ら⁷⁾ によると, 透析中の血漿浸透圧低下 (urea dependent osmolality) の補正に glycerol が有用としている. 我々の glycerol 45 HD での血清 glycerol 濃度は 19.2 ± 1.3 mMol/l ($n=15$) で血漿浸透圧維持に有用であった. また glycerol の血中での半減期は約 40 分とされ⁵⁾, 糖質代謝に悪影響を及ぼさないとされている.

HF は HD に比し, 血漿浸透圧低下は緩徐で末梢血管抵抗が増加し^{8~11)}, そのため治療中での急激な血圧低下は認めず, 透析困難症に対し有用な治療法とされている. 透析中の低血圧には多くの因子が関与する^{12,13)} が, 特に腎不全患者では, 自律神経機能の低下や昇圧物質に対する血管反応性の低下が認められる. また血圧低下の成因の1つとして, 各種血液浄化法における COP 動態より plasma refilling rate¹⁴⁾ 以上に体液除去速度が早く循環

血漿量減少, また血漿浸透圧の変動が大きく関与していると推定される.

vascular stability 維持に関しては Maggiore ら¹⁵⁾, Mahida ら¹⁶⁾ の報告からも明らかなように cold HD が有用とされている. 我々は B₁-L 血液浄化器を使用し, 小分子量 clearance, 除水量を同一にした条件下での HF と C HD の治療後の catecholamine 動態の検討では HF に比し C HD で有意に NA 濃度の低下を認めた. さらに前述の条件下で C HD (37°C) と cold HD (34°C) における検討では NA 濃度は C HD で有意に低下し, 一方, cold HD で有意差を認めなかった.

NA の分子量は 169 dalton で先の治療法 (NA clearance 平均 55 ml/min) において除去量に差はない. これら HF, cold HD の治療法において NA の交感神経末端よりの分泌増加あるいは代謝遅延の可能性も考えられる. いずれにしろ cold HD による交感神経系刺激が vascular stability を保つ上に有用であると考えられる.

このことより前述の処方透析と cold HD の combined therapy が適性透析を行う上で優れていると思われる (図7).

次に適性透析の他の指標として uremic toxin (s) 除去の目的から, 腹膜類似性を有する protein leaking membrane 使用による中分子量物質, 低分子量蛋白の除去が必要と考えられる. 斉藤ら¹⁷⁾ は分子量の大きな中分子量物質や小分子量蛋白が uremic toxin(s) として強い作用を有する可能性を示唆している. すなわち, 血液浄化にあつては現在のところ3種の膜つまり糸球体濾過膜, 腹膜, 人工膜に区分することができる. 人工膜は前述の2者の膜に比して中分子量物質除去能は劣り, そのことが現在の血液透析療法の限界とさえ考えられてい

図7 combined therapy による適性透析

る。そのため HF や HDF で中分子量物質除去効果に期待をかけざるを得ない。しかしながら血液透析においても腹膜類似の protein leaking membrane すなわち、PS AK の使用によって中分子量物質、低分子量蛋白 (β_2 -MG) 等の除去が可能となる¹⁸⁾。適性透析のあり方として、先に述べた条件、すなわち Na⁺ 145 HD, glycerol 45 HD, cold HD に加えて protein leaking membrane を用いて図8に示すごとく右方向に矢印を動かす combined therapy が現時点でのより良い治療法になるものとする。

結語

1) vascular stability 維持の観点から透析液 Na⁺ 濃度 145 mEq/l, glycerol 45 mMol/l の透析液使用、さらに血漿 noradrenaline 濃度の維持より低温度透析が有用と考える。

2) uremic toxin(s) の除去の観点より腹膜類似性を有する protein leaking membrane 使用による中分子量物質、低分子量蛋白 (β_2 -MG) 除去が有用と考える。

3) 前述の combined therapy が現時点ではより良い治療法となるものとする。

文献

- 1) Stewart, W. K., Fleming, L. W. and Manuel, M. A. : Benefits obtained by the use of high sodium dialysate during maintenance hemodialysis. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc, 9 : 111-118, 1972.
- 2) Van Stone, J. C., Bauer, J. and Carey, J. : The effect of dialysate sodium concentration on body fluid distribution during hemodialysis. Trans. Ame. Soc. Artif. Int. Organs., 26 : 383-386, 1980.
- 3) 南部正人, 酒井 糾, 板垣一郎, 酒井清孝 : 高 Na 透析における体液動態及び溶質除去能。人工透析研究

図8 適性透析として vascular stability, 中・大分子量物質除去における各指標 (白矢印をすべて右方向に動かす透析)

- 会誌, 14(6) : 326-328, 1982.
- 4) 南部正人, 草刈修一, 酒井 糾, 板垣一郎, 酒井清孝 : 高 Na 透析における至適 Na 濃度設定に関する研究. 第 19 回, 日本人工臓器学会予稿集, p. 88, 1981.
 - 5) Van Stone, J. Carey, J. Meyer, R. and Murrin, C. : Hemodialysis with glycerol containing dialysate. ASAIO. J., 2 : 119-123, 1979.
 - 6) Arieff, A. I. Lazarowitz, V. C. and Guisado, R. : Experimental dialysis disequilibrium syndrome : Prevention with glycerol. Kidney Int., 14 : 270-278, 1978.
 - 7) 平沢由平, 田尻正記, 相沢義房 : 透析低血圧。腎と透析, 10(2) : 301-309, 1981.
 - 8) Bergström, J. : Ultrafiltration without dialysis for removal of fluid and solutes in uremia. Clinical Nephrology, 9 (4) : 156-164, 1978.
 - 9) Wehre, B., Asaba, H., Castenfores, J., Fürst, P., Gunnarsson, B., Shaldon, S. and Bergström, J. : Hemodynamic changes during sequential ultrafiltration and dialysis. Kidney int., 15 : 411-418, 1979.
 - 10) Rouby, J. J., Rottembourg, J., Durand, J. P., Basset, J.-Y., Degoulet, P. Glaser, P., and Legain, M. : Hemodynamic changes induced by regular hemodialysis and sequential ultrafiltration hemodialysis : A comparative study. Kidney Int., 17 : 801-810, 1980.
 - 11) Henrich, W. L., Woodard, T. D., Blachley, J. D., Gomez Sanchez, C., Pettinger, W., and Cronin, R. E. : Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. Kidney Int., 18 : 480-488, 1980.

- 12) Henderson, L. W., : Symptomatic hypotention during hemodialysis. Kidney Int., 17 : 571-576, 1980.
- 13) Lazarue, J. M., Henderson, L. W., Kjestrand, C. M, Weiner, M. W., Henrich, W. L., and Hakim, R. M., : Cardiovascular instability during hemodialysis. Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs, 28 : 656-665, 1982.
- 14) 南部正人, 伊東由美, 草刈修一, 今井 了, 林久美子, 川口純子, 松橋茂子, 熊野和雄, 酒井 糾 : 各種血液浄化法における膠質浸透圧 (COP) の差異, 腎と透析, (投稿中).
- 15) Maggiore, Q., Pizzarelli, F. Sisca, S. Zoccali, C. Parlong, S. Nicolo, F. and Greazzo., G. : Blood tempreture and vascular stability during hemo-
- dialysis and hemofiltration. Trans. Ame. Soc. Artif. Int. Organs., 28 : 523-527, 1982.
- 16) Mahida., B. H., Dumler, F. Zasuwa, G. and Levin, N. W. : Effect of cooled dialysate hemodialysis (CHD) on serum catecholamines and blood pressure stability. ASAIO. Abstract, p. 55, 1983.
- 17) 斉藤 明, 鄭 大基, 金沢伊佐子, 小田 治, 太田和宏 : Protein losing Hemofilter の臨床と濾過液の中, 高分子量物質の分析. 人工臓器, 10(6) : 907-911, 1981.
- 18) 南部正人, 今井 了, 草刈修一, 酒井 糾 : 合成高分子膜血液浄化器の血液透析における役割—Poly-sulfone 膜の検討—. 人工臓器, 12(1) : 33-36, 1983.

健保適用

腎不全に伴う 高カリウム血症に！ ——透析療法の補助に——

Ca型陽イオン交換樹脂・血清K抑制剤

カリメート

<特長>

- カリメートは1g当り約1mEqの血清カリウムを除去します。
- カリメート使用時には血清ナトリウム及びリン酸値の上昇、血清カルシウム値の減少、体重の増加は認められません。
- カリメートはCa型の為、Na制限の患者にも使用出来ます。
- カリメートは吸収されずそのまゝ糞便中に排泄されます。

【使用上の注意】

用法・用量・使用上の注意などは製品添付文書をご参照下さい。

あしたの健康を考える
日研化学株式会社
本社 東京都中央区築地5-4-14