グアニジノ化合物の経時的変動よりみた短時間透析の検討

藤城 敏高 長谷川 寛 柳井 利之 小島 邦義 水野 雅夫
小川 正 川島 司郎 三浦 信彦*¹ 三戸部 京子*¹ 池 亀 守*¹
藤田学園保健衛生大学内科 同腎センター*¹

(昭和 61 年 11 月 17 日受付)

key words : グアニジノ化合物, 短時間透析, メチルグアニジン

〈要旨〉

血液透析患者 21 名を対象に, 一般血清生化学検査に加え, グアニジノ化合物濃度を測定し, 透析時間による臨床的影響の判断におけるパラメーターとなり得るかどうかを検討した。

その結果, 1) 一般血清生化学検査値の中では, BUN, creatinine および UA の透析 4 時間値と 5 時間値の間に有意差があったが ($p < 0.05$), 4.5 時間値と 5 時間値の間に有意差はなかった。2) 週 30 分間透析時間を短縮したが, その前後 3 カ月間のデータ集計では, 透析前の血清 creatinine 値は 6 例中 5 例で有意に増加し ($p < 0.005$), BUN も 2 例で有意に増加した。3) 血清および全血中のグアニジノコハク酸, メチルグアニジンは, 4 時間値に比べ 5 時間値では, 低下傾向はあったが有意差はなかった。4) Creatinine の経口負荷によりメチルグアニジンは約 2 倍に増加した。その後の透析においても 4 時間値と 5 時間値の間に有意差はなかったが, 5 時間値でも非負荷時の約 2 倍の値を示し, 透析効率はクレアチニンよりも低かった。

以上の事より, 通常の血液透析法による短時間透析では, メチルグアニジンの蓄積が生ずる可能性が示され, 長期間の観察が必要と思われる。またメチルグアニジンの毒性を重要視するならば, protein permeable HDF のような血液浄化法で透析時間の短縮を図った方が良いと思われた。

Study of short-term dialysis via guanidino complex variations with time

Toshitaka Fujishiro, M. D., Hiroshi Hasegawa, M. D., Toshiyuki Yanai, M. D., Kuniyoshi Kojima, M. D., Masao Mizuno, M. D., Tadashi Ogawa, M. D., Shiro Kawashima, M. D., Nobuhiko Miura*¹, Kyoko Mitobe*¹ and Mamoru Ikegame*¹

Department of Internal Medicine and Kidney Unit*¹, Fujita Gakuen Health University

Twenty-one dialysis patients were subjected to serum biochemical studies in which guanidino complex variations were observed in order to determine whether or not they would be helpful in determining the advisability of short-term dialysis. The results of these investigations were as follows 1) In serum biochemical studies, significant differences were observed between the four-hour and five-hour dialysis values for BUN, creatinine and UA ($p < 0.05$), but no significant differences were noted between the 4.5- and five-hour values ; 2) dialysis time was reduced by 30 min per week and the categorized data totals for an approximate three-month period indicated a significant increase in predialysis serum creatinine values in five of six patients ($p < 0.005$) and also a significant increase in BUN in two patients ; 3) guanidino succinic acid and methylguanidine values in both serum and whole blood showed a tendency to be lower in the five-hour period in comparison with values for the four-hour period, but the differences were not significant ; 4) methylguanidine was approximately doubled by a creatinine peroral load. Thereafter, there were no significant differences between the values obtained in the four-hour and five hour dialysis procedures, although even the values for the five-hour period were approximately double those for non-loading. Dialytic efficiency was lowered to a greater extent than creatinine levels.

According to the possibility observed that methyl-guanidine accumulasion occurs in short-term dialysis performed by conventional dialysis methods, the above data indicate that long-term observation is necessary. If methylguanidine toxicity is regarded to be important, then shortening of the dialysis process by blood purification methods such as protein-permeable HDF in advisable.

緒言

透析方法の改良や、高性能膜の開発とともに、透析時間を短縮する目的で様々な試みがなされている。時間短縮による患者への影響を評価するために種々のパラメーターが用いられているが、何をもって適切な透析の指標とし、時間短縮の可否を判定するかとなると、現在のところ確立されたものはない。

本研究では従来の一般血清生化学検査に加え、いわゆる“uremic toxin”の代表とみなされてきたグアニジノ化合物が、血液透析においてどのような経時的変動を示すかを観察し、透析時間短縮の可否の判断に対し一助となり得るかどうかを検討したので報告する。

対象・方法

本院の慢性血液透析患者 21 名（男 12 名，女 9 名，年齢 22～75 歳，透析歴 2 カ月～9 年）を対象に，次のような臨床研究を行った。

1. 血清生化学検査値と血中グアニジノ化合物濃度の経時的変動

5 時間透析の開始前と，3，4，4.5 および 5 時間経過時に，動脈側血液回路より採血し，血清生化学検査とグアニジノ化合物分析を施行した。

2. クレアチニン負荷後の血液透析におけるグアニジノ化合物の経時的変動

40～60 歳の男性 3 名，女性 3 名において，血液透析の開始 20 時間前にクレアチニン 30 mg/kg を経口投与し

た上で，5 時間透析におけるグアニジノ化合物の経時的変動を観察した。

3. 透析時間の短縮による一般血清生化学検査値への短期的影響

1 回 5 時間，週 3 回の血液透析を，週末の 1 回のみ 4.5 時間に短縮し，短縮前後の各 3 カ月間の生化学検査値を集計し，時間短縮の影響を検討した。この場合，時間以外の透析条件は変更していない。

測定法

グアニジノ化合物の分離には，島津社製，陽イオン交換樹脂カラム（ISC-05/SO504）を用いた高速液体クロマトグラフィーを使用した。

移動相に pH 3.5～11.8 の 4 種の液を用いたグラジェント溶離法にて試料を分離し，ニンヒドリンによる蛍光法で検出した（励起波長 500 nm，けい光波長 395 nm）。全血および血清は，30%トリクロール酢酸にて除蛋白後（終濃度 10%），ミリポア社 milex GV フィルターにて濾過し，その濾液を試料とした。標準液には，和光純薬製，グアニジノ化合物混合標準液に，0.5 mg/dl のクレアチンを付加した物を使用した。

結果

1. 表 1 は 5 時間透析における血清生化学検査値の経時的変動である。表に示した諸検査値の 4 時間値と 5 時間値とを比較すると，BUN, UA, creatinine の 5 時間値は 4 時間値よりも有意に低下していた（P<0.05）。4.5

表 1 透析による諸物質濃度の経時的変動 対象（男 3 例，女 4 例） n = 21

		前	3	4	4.5	5 時間
BUN	mg/dl	68.5±11.5	32.3±5.3	26.1±4.6	23.5±4.9	20.1±5.0
Creatinine	mg/dl	9.3±1.1	4.7±0.6	4.1±0.5	3.8±0.5	3.4±0.4
UA	mg/dl	7.6±0.7	3.1±0.6	2.4±0.5	2.1±0.4	1.9±0.3
Na	mEq/l	138.0±3.1	138.0±1.4	137.4±1.0	137.7±1.5	137.7±2.1
K	mEq/l	4.7±0.6	3.4±0.4	3.1±0.3	3.1±0.4	3.1±0.3
Cl	mEq/l	107.0±3.0	101.1±2.6	100.5±2.3	101.3±3.1	102.9±2.7
Ca	mg/dl	8.9±0.5	9.3±0.5	9.3±0.8	9.7±0.7	9.8±0.9
P	mg/dl	4.9±0.8	2.6±0.3	2.4±0.3	2.4±0.3	2.2±0.3
HCO ₃	mmol/l	20.9±3.0	26.1±3.8	27.2±3.9	28.3±4.4	27.7±3.6

* : P < 0.05

表2 透析時間短縮による諸検査値への影響（週3回5時間透析の1回のみ30分間短縮、短縮前後の各3カ月間の検査値を比較）

	BUN(mg/dl)		Crea(mg/dl)		TP(g/dl)		Ht(%)		K(mEq/l)		Ca(mg/dl)		P(mg/dl)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
(35歳, ♂)	93.9±9.2	94.4±5.5	14.7±0.6	15.5±0.5	6.3±0.3	6.6±0.3	21.0±0.6	21.0±1.0	4.3±0.3	4.3±0.3	9.0±0.5	9.0±0.5	3.0±0.7	2.6±0.6
(78歳, ♂)	89.4±11.1	90.3±8.5	11.9±0.6	12.8±0.4	6.8±0.3	6.9±0.2	21.8±1.0	21.6±1.4	4.8±0.3	5.1±0.4	9.1±0.7	9.2±0.8	4.3±0.4	4.2±0.5
(60歳, ♂)	70.1±8.6	70.1±8.9	15.2±0.5	15.9±0.3	6.8±0.3	6.9±0.2	29.0±1.5	30.0±1.4	4.4±0.3	5.1±0.6	9.0±0.3	9.3±0.4	4.2±0.5	4.1±0.6
(83歳, ♂)	82.4±29.5	89.2±9.7	10.1±1.2	13.1±0.7	5.9±1.9	6.6±0.2	23.7±1.7	28.7±1.8	4.6±0.5	4.5±0.2	8.8±0.6	9.3±0.8	4.3±0.9	4.3±0.7
(48歳, ♀)	113±0.4	126±13.6	11.8±0.4	12.5±0.4	7.1±0.3	7.2±0.2	17.2±1.3	17.9±1.9	4.1±0.2	4.2±0.4	10.8±1.3	9.9±0.5	5.7±0.6	5.9±0.9
(51歳, ♀)	90.3±9.8	102±14.1	11.1±0.4	11.4±0.5	6.4±0.2	6.6±0.3	21.6±0.9	22.1±0.9	5.4±0.5	4.9±1.7	9.1±0.4	9.1±0.5	5.1±0.8	5.2±0.6

* : $P < 0.05$ ** : $P < 0.005$

図1 透析効率の経時的変動（症例数7例, N = 21）

時間値と5時間値の間には有意差はなかった。BUN, UA, クレアチニンの透析効率を経時的にみると、図1のように3者とも4時間値と5時間値の間では有意差があり ($P < 0.05$)、クレアチニンは4.5時間値と5時間値の間でも有意差があった。

5時間透析中に血清グアニジノ化合物の濃度を経時的に測定したが、その中でも代表的なクレアチン、クレアチニン、guanidosuccinic acid（以下GSAと略す）およびMethylguanidine（以下MG）の成績を図2に示した。GSA, MGは経時的に減少するが、4時間値と5時間値の間には有意差はなかった。Creatineは、2時間目以降はほぼプラトーとなっている。

図3は同様に、全血でのグアニジノ化合物の経時的変

動である。変動の様子は血清の場合とほぼ同様であったが、透析前の全血MGは血清の場合と比べると約1.7倍、5時間値でも約1.7倍の高値を示した。

2. 図4にはクレアチニン30 mg/kgを経口投与し、その20時間後に開始した透析中の血清グアニジノ化合物の変動を示した。図5は同じく全血での変動である。

クレアチニンの経口投与により、血清GSA値は透析前の平均293.1 $\mu\text{g/dl}$ から平均118.7 $\mu\text{g/dl}$ に減少。全血でも平均257.9 $\mu\text{g/dl}$ から平均160.1 $\mu\text{g/dl}$ に減少した（透析前値での比較）。

逆に血清MGは平均20.9 $\mu\text{g/dl}$ から平均45.2 $\mu\text{g/dl}$ に増加。全血でも平均35.1 $\mu\text{g/dl}$ から平均56.1 $\mu\text{g/dl}$ に増加した（同じく透析前値での比較）。この増加したMGは血清、全血とも透析により次第に低下するが、4時間値と5時間値の間に有意差はなかった。しかし、血清MGの5時間値は平均26.4 $\mu\text{g/dl}$ と非透析時の平均9.2 $\mu\text{g/dl}$ に比べ、3倍近い高濃度を示している。これは非透析時の透析前値よりも高い値である。

3. 以上の成績にもとづいて、時間以外の透析条件を変更することなく、比較的状态の安定した患者6例（男4名、女2名）を選び、1回5時間、週3回の透析を、週末の1回のみ4.5時間に短縮することにした。その時間短縮実施前後3カ月間のデータを集計したものを表2に示す。

短縮後、BUNは4例で上昇傾向を示し、2例の女性では有意に上昇した ($P < 0.05$)。

クレアチニンは6例中5例で有意に上昇 ($P < 0.05$)。Ht. は3例がわずかに上昇傾向を示し、1例の男性で有

図2 透析時の血清グアニジノ化合物の変動 (n = 6)

図3 透析時の全血グアニジノ化合物の変動 (n = 6)

意 ($P < 0.005$), K^+ は 3 例で不変, 1 例で低下傾向があり, 2 例の男性で有意に上昇した. Ca は 1 例が低下傾向を示したが, 有意差はなく, P はほとんど不変であった.

考案

5 時間透析における, 4.5 時間と 5 時間での血清生化学検査値には有意差が認められず, グアニジノ化合物の測定値でも, 4 時間と 5 時間では有意差がなかったので, 1 週間あたり 30 分間の透析時間短縮を行った.

その影響を, 短縮前後 3 カ月間のデータを集計して比較したが, BUN とクレアチニンが上昇した例が多く, 特にクレアチニンは 6 例中 5 例と高率に上昇し, 僅か 30 分間の短縮でも, 窒素代謝産物の除去の上に明らかな影響

がみられた.

一方, 血清蛋白と Ht が有意に上昇した例が各 1 例みられ, 時間短縮による血中アミノ酸損失の減少, 透析後の不均衡症候群の軽減による食欲の増進等により, このような例が生じたのかもしれないが, 西堀らの, 週 9 時間透析まで短縮した 2 症例は, 約 1 年の経過中に有意差はないものの, Ht は低下傾向を示しており¹⁾, これらについてはさらに長期間の観察を要すると思われる.

グアニジノ化合物, その中でも MG は, 腎不全患者の体内で異常増加するが, これは排泄低下によるのではなく, 産生増加によるものとされており, この産生経路は種々想定されているが, 現在のところクレアチン→クレ

図4 クレアチニン負荷後透析時の血清グアニジノ化合物の変動 (n = 6)

図5 クレアチニン負荷後透析時の全血グアニジノ化合物の変動 (n = 6)

アチニン→MGが主経路とされており、今回我々がクレアチニンを経口投与した結果でも、MGは約2倍に増加した。

このMGの透析による経時的変動をみると、クレアチニン負荷時、非負荷時とも、透析4時間値と5時間値の間には有意差はなかった。これは、通常の透析方法ではMGの透析効率が悪いため差が出にくかったと考えられる。

1973年のGiovannettiらの報告によると、MGは73という分子量にもかかわらず、蛋白結合性を有するため、

透析されにくいとされており、今回の我々の研究において、5時間透析における血清MGの除去効率は平均48.8%で、クレアチニンの61.0%に対し、10%以上低い結果であった。また、クレアチニン負荷後に約2倍に増加したMGは、透析5時間値でも非負荷時の5時間値の約2倍の値であり、これは非負荷時の透析前値よりも高値であったが、これもMGの低透析性の結果と考えられる。

山本らの報告では、5時間透析におけるMGの除去効率は55%、クレアチニンは62%とされており、彼らはMGの透析性は良いとしている⁴⁾が、クレアチニンよりは悪い結果がでている。しかし最近の磯田らのように、MGの除去効率はBUNと同一とみなし得た⁵⁾という報告もあり、今後さらに検討が必要と思われる。

これまでMGには種々の毒性が報告されてきており、uremic toxinと目されるものの中でも重要物の1つと思われてきたが、測定法が改良されるにつれ、過去の毒性実験での血清MG濃度は、現在の測定値よりもはるかに高濃度であるとする報告が多くなった⁶⁻⁸⁾。しかし、椿原、安東らは、慢性腎不全患者の血球内と、慢性腎不全ratの各臓器内MG濃度を測定し、これらはin vitroでの毒性発現濃度に匹敵するとしている^{7,8)}。今回の我々の成績でも、血清濃度と全血濃度から血球内MG濃度を推定すると、平均140 µg/dlと、血清濃度の約4倍に及ぶと考えられる。

これらの事を総合して考えると、現時点では、MGは可能な限り除去した方が良く考えるのが妥当と思われるが、通常の血液透析法では不十分ようである。

短時間透析を実施した報告では、西堀ら¹⁾、Chapmanら⁹⁾のように、クレアチニンが有意に上昇しているが、我々も今回の研究で、わずか週30分間の短縮で、高率にクレアチニンの有意な上昇を観察している。このことから、安易に時間短縮を行うと、クレアチニンより透析による除去効率の劣るMGの蓄積が生ずる可能性が示唆される。

短時間透析の方法について、太田らはHDFの有用性をのべており¹⁰⁾、後藤らのように短時間透析の手段は、1回あたり10 l以上の置換液量を用いるhard HDF、あるいは置換液の組成を変えることにより少量の置換液量にて効率良くHDFを行うというsoft HDFの2方法に限られると述べる者もいる。

HDFは、HD単独に比べ、小分子物質、中分子物質の除去能にすぐれているわけであるが、さらにprotein permeable HDFとしたならば、MGのような低分子だが蛋白結合性物質の除去という点については非常に有用と思われる。

まとめ

今回、グアニジノ化合物、中でも代表的な MG の経時的変動を観察し、透析時間短縮の可否の判断の一助となり得るかどうか検討したが、通常の透析での 4 時間値と 5 時間値の間に有意差はなく、透析による除去率はクレアチニンよりも悪く、通常の透析方法での時間短縮は MG の蓄積を生ずる可能性が示唆された。

MG を uremic toxin の 1 つとみなし、その除去を計るならば、protein permeable HDF のような方法にて透析時間短縮を計った方が良くと思われ、今後、各種血液浄化法によるグアニジノ化合物の除去につき検討してみたいと思う。

文献

- 1) 西堀文男, 荒 隆一: 短時間透析. 臨床透析, 1: 81-87, 1985.
- 2) Mikami, H., Orita, Y., Ando, A., Fujii, M., Kiuchi, T., Yoshihara, K., Okada, A. and Abe, H.: Metabolic pathway of guanidino compounds in chronic renal failure. *Adv. Exp. Med. and Biol.*, 153: 449-458, 1982.
- 3) Giovannetti, S. and Barsotti, G.: Dialysis of methylguanidine. *Kidney Intern.*, 6: 177-183, 1974.
- 4) 山本征夫, 万治忠福, 斎藤 明, 前田憲志, 太田和宏, 小林快三: メチルグアニジンと適性透析. 人工臓器 7: 30-33, 1978.
- 5) 磯田和雄, 御手洗哲也, 今村典嗣, 長沢龍司, 広瀬悟, 杉本健一: 透析療法におけるメチルグアニジンの除去効率と血中濃度に関する臨床的研究: 第 9 回グアニジノ化合物研究会, 講演要旨集, p 56-57, 1986.
- 6) 下条文武: 腎不全における Guanidine 誘導体の研究. 日腎誌, XVI: 53-62, 1974.
- 7) 安東明夫, 中田一洋, 椿原美治, 田中敏博, 阿部 裕: 尿毒症の病態と Uremic Toxin-Guanidine 誘導体. 最近医学, 31: 1695-1706, 1976.
- 8) 椿原美治: 慢性腎不全時における methyl-guanidine の研究 (特に methylguanidine の測定法と, その臓器内濃度の検討). 日腎誌 XX: 371-380, 1978.
- 9) Chapman, G. V., Mahony, J. F., Farrell, P. C.: *linical Nephrology*, 13: 78-84, 1980.
- 10) 鈴木利昭, 西堀文男, 太田和夫, 酒井良忠, 鬼沢美知子, 国友哲之輔, 菊地哲也: 無症状短時間透析の検討. 人工臓器, 11: 182-185, 1982.
- 11) 後藤 健, 中川成之輔: 短時間透析. 腎と透析, 21: 71-77, 1986.