透析患者における血清 β_2 -microglobulin の動態 —透析歴および使用透析器との関係—

重松 恭一 坂下 恵一郎 筒井 敏彦 中島 弘二
早川 康則 伊藤 邦子 山本 尚哉 伊藤 晃
山崎 親雄

衆済会増子記念病院

(平成2年2月20日受付, 同年6月21日受理)

key words : β_2 -microglobulin, 透析歴, 透析器, 従来の透析膜, 高性能透析膜

〈要旨〉

透析患者の血清 β_2 -MG レベルを透析歴と使用透析器膜の観点から検討を加えた。 β_2 -MG 除去不可能な従来膜透析器使用透析患者群において血清 β_2 -MG 値は, 透析導入後約3年間上昇するが, その後一定の値を保つことがわかった。従来膜で導入された患者に対し, β_2 -MG 除去可能な HP 膜に変更しても, その後の血清 β_2 -MG 値のレベルに変化はなかったが, 導入期から HP 膜を使用すると, 従来膜に比べ血清 β_2 -MG レベルは有意に低値を保つことができた (28.7 ± 2.3 mg/l 対 41.5 ± 3.4 mg/l : 透析導入後12か月の時点)。透析アミロイド症の原因物質である β_2 -MG の血清レベルを低値に保つためには, 透析導入期より HP 膜透析器を使用する必要があると思われる。

Effect of hemodialysis duration and dialyzer membranes on the serum β_2 -microglobulin concentration of hemodialysis patients

Kyoichi Sigematu, Keiichiro Sakashita, Toshihiko Tutui, Kouji Nakashima, Yasunori Hayakawa, Kuniko Ito, Naoya Yamamoto, Akira Ito, Chikao Yamazaki

Masuko Institute for Medical Research

We studied the effect of hemodialysis duration and the effect of dialyzer membranes on the serum β_2 -microglobulin concentration of hemodialysis patients. The serum β_2 -microglobulin concentration of patients using conventional membrane dialyzers incapable of removing β_2 -microglobulin rose during the three year period after beginning hemodialysis therapy, and remained at the same level thereafter. In the patients treated by means of conventional membrane dialyzers since the very beginning of hemodialysis, the serum β_2 -microglobulin concentration did not decrease after switching to high-performance membrane dialyzers, but, the β_2 -microglobulin concentration of patients using high-performance membrane dialyzers since the very beginning of hemodialysis was significantly lower than that of patients using conventional membrane dialyzers (28.7 ± 2.3 mg/l vs 41.5 ± 3.4 mg/l at the end of twelve months of hemodialysis). Our conclusion is that it is necessary to use high-performance membrane dialyzers from the very beginning of hemodialysis therapy in order to maintain low serum β_2 -microglobulin levels.

目的

透析アミロイドーシスの原因物質が分子量 11,800 の β_2 -microglobulin (β_2 -MG) と同定されて以来¹⁾, 小分子蛋白の除去可能な, いわゆるハイパフォーマンス膜 (HP 膜) の開発が進んできた。そして, 臨床の場においても,

HP 膜透析器の使用と血清 β_2 -MG 値の測定が盛んに行われるようになった。

そこで, 今回我々は, β_2 -MG が除去されない従来膜透析器を透析導入時より使用している場合の血清 β_2 -MG 値がどのような推移を示すか, 従来膜透析器使用患者が β_2 -MG 除去可能な HP 膜透析器に変更した場合に血清 β_2 -MG 値はどのように変化するか, そして透析導入時よ

重松 恭一 衆済会増子記念病院

〒453 名古屋市中村区竹橋町 35-28 (052-451-1307)

図1 A群における透析歴と血清 β_2 -MG 値 図2 A群の同一患者における血清 β_2 -MG の2年間の変化

り HP 膜透析器を使用した場合、従来膜使用時と血清 β_2 -MG 値に差異が生じるか否かを比較検討した。

対象および方法

当院における維持透析患者 247 名を、A 群：導入時から従来膜使用患者=204 名（男 125 名，女 89 名，年齢 58.1 ± 13.0 歳，透析歴 60.4 ± 47.1 か月，使用透析器は，AM-Neo，AM-SD，ALF，および RANAK-A シリーズ）。B 群：従来膜より HP 膜に変更した患者=18 名（男 10 名，女 8 名，年齢 53.2 ± 8.0 歳，透析歴 115.4 ± 67.7 か月，変更後の使用透析器 AM-UP 10 名，C-DAK-4000 UHP 3 名，B1 2 名，BK 1 名，KF-201 2 名）。C 群：導入時より HP 膜使用患者=25 名（男 16 名，女 9 名，年齢 42.7 ± 10.2 歳，透析歴 6.32 ± 4.25 か月，使用透析器 AM-UP 17 名，B1 6 名，BK 2 名）の 3 群に分類し，それぞれの血清 β_2 -MG 値について以下の検討を行った。

1. 透析歴と血清 β_2 -MG 値の関係。
2. 従来膜から HP 膜への変更前後の血清 β_2 -MG 値の変動。
3. A 群と C 群での血清 β_2 -MG 値の推移の比較。

図3 A群における透析歴と血清 β_2 -MG 値の関係

結果

1. A 群における透析歴と血清 β_2 -MG 値の関係

図1は，血清 β_2 -MG 値の経年的変化を示す。A 群の血清 β_2 -MG 値を1年区切りで透析歴別に分類，集計したものであり，同一患者のほぼ3年にわたる期間に測定された複数のデータを含んでいる。導入から半年間は， 19.6 ± 1.6 mg/l から 38.3 ± 6.0 mg/l まで急上昇し，3年目までは上昇し続けるが，それ以降は一定の値（48 mg/l 前後）で推移している。

図2は，A 群を透析歴ごとにグループ分けし，各々のグループで2年前のデータと比較したものである。2年目（導入から2年目）は 29.2 ± 11.8 mg/l から 48.8 ± 11.8 mg/l，3年目（1年目から3年目）は 43.7 ± 12.0 mg/l から 48.8 ± 12.3 mg/l と有意な上昇が認められたが，それ以降は，4年目 45.4 ± 14.5 mg/l から 46.0 ± 11.8 mg/l，5年目 44.7 ± 15.8 mg/l から 46.5 ± 13.0 mg/l，5～10年目 47.4 ± 9.1 mg/l から 46.5 ± 9.6 mg/l，10～15年目 45.9 ± 11.0 mg/l から 49.0 ± 10.1 mg/l および15年以上 44.7 ± 15.8 mg/l から 45.1 ± 11.5 mg/l と，いずれも有意な変化はなかった。

図3は，1989年6月現在のA 群における透析歴と血清 β_2 -MG 値の関係をプロットしたものである。全期間にわたる回帰直線を求めると実線のごとく，ゆるやかな上昇傾向を認めた。ところが，期間を3年を境に分けて求めたところ，3年目までは破線のように急上昇を示し，それ以降は一定値をとることがわかった。

2. 従来膜から HP 膜への変更による血清 β_2 -MG 値の変化

変更前 37.4 ± 9.4 mg/l，変更時 36.6 ± 12.9 mg/l，変更後 39.6 ± 11.2 mg/l と，変更後も有意差は認めなかった（図4）。なお，変更後の使用透析器は，AM-UP 7 名，C-DAK-4000UHP 3 名，B1 2 名，BK 1 名および KF

図4 従来膜から HP 膜への変更前後の血清 β_2 -MG 値の変化 (n=14). (変更時の透析歴 78.1±59.1 か月)

図5 従来膜から HP 膜へ変更後の血清 β_2 -MG 値の変化 (n=8)

-201 1名であった。

図5では、変更後さらに18か月追跡した結果を示すが、変更時 33.3 ± 8.2 mg/l、18か月目 41.0 ± 7.7 mg/lと、やはり有意な変化は認めなかった。変更後の使用透析器は、AM-UP 4名、C-DAK-4000UHP 2名およびKF-201 2名であった。

3. 導入時より HP 膜を使用した場合

透析歴との関係を図6に示す。全症例とも観察期間は短期間であるが、上昇傾向は認められず、その値も25 mg/l前後と低い。

図7ではA群とC群における導入から1年間の血清 β_2 -MG値の変化を比較したものである。導入時におけるA群33名の年齢は 61.2 ± 15.0 歳、原疾患はCGN 18名、糖尿病性腎症11名、その他4名であり、C群25名の年齢は 42.7 ± 10.2 歳、原疾患はCGN 12名、糖尿病性腎症10名、その他3名であった。また、3月のデータ

図6 C群における透析歴と血清 β_2 -MG 値

図7 透析導入時からの血清 β_2 -MG 値の変化、従来膜と HP 膜との比較

は、導入後1～3か月、6月は4～6か月、12月は7～12か月の平均±標準偏差を示す。導入前と導入時の血清 β_2 -MG値には両群間に差異は認められないが、3か月目から有意差が認められ、12か月目にはA群 41.5 ± 3.4 mg/l、C群 28.7 ± 2.3 mg/lとC群が有意に低値をとっている。

考察

A群における血清 β_2 -MG値は、透析導入より3年間は上昇するが、その後は一定の値で推移する。透析導入後3年間の急上昇は、今回尿量を測定していないため断定できないが、残腎機能²⁾の低下によるものと考えられる。一方、長期透析患者の場合、漸増するとの報告²⁻⁶⁾や、10～15年以上や手根管症候群発症患者では漸減するとの報告^{7,8)}もあるが、今回の我々の成績では3年以降は変化しないとの結果が得られた。長期透析患者の血清 β_2 -MG値の推移は、同一症例での長期間の観察により、正確にその実態を把握することができると思われるが、今回は2年間の観察期間での成績であるので、今後さらに長期にわたって観察する必要があると思われる。

使用透析器膜を従来膜から HP 膜に変更した場合の変化において、今回の検討では有意な変化は認められなかったが、今回使用した HP 膜の β_2 -MG除去能が十分

でないものも含まれているためと思われる。小野ら⁹⁾はBK膜を使用して、透析歴に関係なく血清 β_2 -MG 値の低下した成績を報告している。池田ら¹⁰⁾も、PS膜を使用して同様の結果を得ている。 β_2 -MG 除去能のよいダイアラライザー (β_2 -MG の体内産生量以上を除去できるもの)を使用すれば、 β_2 -MG の血清レベルをある程度低下させることは可能であろう。

C群におけるHP膜もB群と同様のものであるにもかかわらず、血清 β_2 -MG 値の上昇は低く抑えられている。添田ら⁶⁾の報告では、加齢にしたがい β_2 -MG 値はやや高くなっており、今回のA群とC群の差は従来膜とHP膜との差によるものと思われる。血清 β_2 -MG 値を低値に保つためにはHP膜を導入時より使用することが好ましいとの見解⁸⁾もあるが、単に β_2 -MG が除去されるためなのか、 β_2 -MG 産生を促進するといわれる分子量5,000~20,000の物質¹¹⁾を導入期より除去できているためなのかは不明である。HP膜透析器使用患者の血清 β_2 -MG の動態については、今後さらに長期にわたる検討を要すると思われる。

結論

1. A群において、血清 β_2 -MG 値は、透析導入より3年間は急上昇し、以降一定の値で推移する。
2. HP膜透析器で透析導入した場合は、従来膜透析器の場合に比し、血清 β_2 -MG 値を低値に保つことができる。

文献

- 1) Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomi T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirakawa T, Cohen AS, Schmid K: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biophys Res Commun* 129: 701-706, 1985
- 2) Blumberg A, Burgi W: Behavior of β_2 -microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 27: 245-249, 1988
- 3) Gejyo F, Homma N, Suzuki N, Arakawa M: Serum Levels of β_2 -microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 314: 585-586, 1986
- 4) 高橋 宏, 石崎宣夫, 当間健夫, 鈴木 究, 成田ひとみ, 鳥山高伸, 三室信博, 川原弘久: 多変量モデルによる透析アミロイドーシスの病体の解析。腎と透析別冊ハイパフォーマンスマンブラン'88: 183-186, 1988
- 5) Charmes JP, Benzakour M, Rince M, Leroux - Robert C, Nicot G: Serum levels of beta-2-microglobulin in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron* 47: 234-235, 1987
- 6) 添田耕司, 小高通夫, 田畑陽一郎, 林 春幸, 伊藤靖, 今関英男, 磯野可一, 嶋田俊恒, 桜井信也, 入江康文, 鹿島 孝, 横関一雄: 血液透析患者457例の β_2 -microglobulin の動態と手根管症候群の検討。臨床透析5: 441-446, 1989
- 7) 本間則行, 丸山弘樹, 下条文武, 荒川正昭, 恵 京子, 小田端枝, 大森 伯, 植木一弥, 倉持 元, 霜鳥 孝, 片桐政則, 小林矩明: 透析アミロイドーシスと各種血液学的パラメーターの考察。腎と透析別冊ハイパフォーマンスマンブラン'89: 87-186, 1989
- 8) 大平整爾, 阿部憲司, 長山 誠, 今 忠正, 石神達三: 透析患者における血清 β_2 -マイクログロブリン値の長期的観察。透析会誌22: 321-329, 1989
- 9) 小野利彦, 岩元則幸, 近藤守寛, 山崎 悟, 橋本哲也, 平竹康裕, 片岡 浩, 山田智子, 酒井良忠, 中山貴美子, 国友哲之輔: PMMA膜による β_2 -microglobulinの除去効率と血中動態に関する基礎的および臨床的検討。腎と透析別冊ハイパフォーマンスマンブラン'88: 87-90, 1988
- 10) 池田 裕, 遠藤信之, 古川 守, 中川一郎, 阿部町子, 中村藤夫, 保科 繁, 浦野壽夫, 鈴木正司, 平沢由平: Polysulfon膜(F-60)での長期透析効果。腎と透析別冊ハイパフォーマンスマンブラン'88: 109-114, 1988
- 11) 中島 豊, 穴戸寛治, 衣笠えり子, 北沢忠男, 佐藤昌志, 北岡建樹, 越川昭三: 腎不全病態の直接的関与一滑膜細胞増殖と β_2 -MG 産生促進作用一。腎と透析別冊ハイパフォーマンスマンブラン'89: 10-16, 1989