原 著

4 年間にわたる HPM と Cu 膜との血液透析における比較検討

鬼 木 勇 人 猿 渡 和 久 陣 内 努 高 原 章
 利 田 忠 陽 松 本 俊 広 小 野 健 一 阿 部 浩 和
 木 山 茂 美 金 井 英 俊 藤 見 惺*
 福岡胃腸心臓クリニック 福岡赤十字病院*

key words: 透析膜 (HPM), 透析アミロイドーシス, 手根管症候群

〈要旨〉

ハイパフォーマンスメンブレン (HPM) の手根管症候群 (CTS) 発症阻止効果をみる目的で長期血液透析患者 59 名に HPM を使用し, クプロファン膜 (Cu 膜) を使用した 59 名との間で CTS 発症頻度を検討した。ただし, HPM 使用の患者の大多数は本研究以前は Cu 膜にて透析を受け, 関節痛などの症状を有したり, β_2 -MG 値も高値を示すものが多く選択されていた。

4 年間の観察により HPM 群の透析前 β_2 -MG 血中濃度は 63.33 ± 18.72 mg/l (mean $\pm$ SD) から 35.08 ± 10.14 mg/l へと有意に低下したが, Cu 群では有意な変動は認められなかった。

同期間中の手根管開放術の回数は HPM 群の 1,757 患者月の 7 件に対して, Cu 群では 1,737 患者月の 3 件で, その頻度には有意差は認められなかった。また手根管開放術までの透析期間は, 使用した膜の種類を問わず, 高齢者ほど短い傾向が認められた。

長期透析患者における中途からの HPM への透析膜の変更では CTS の発症は阻止し得ないことが示唆された。今後は膜のみならず, 他の血液浄化法との併用を含め検討が必要である。

Clinical effect of high-performance membrane on hemodialysis patients : observation for 4 years

Hayato Oniki, Kazuhisa Saruwatari, Tsutomu Jinnouchi, Akira Takahara, Tadaharu Toshida, Toshihiro Matsumoto, Ken-ichi Ono, Hirokazu Abe, Shigemi Kiyama, Hidetoshi Kanai, Satoru Fujimi*
 Fukuoka Ichio Sinzo Clinic ; Fukuoka Red Cross Hospital*

In order to evaluate the effect of high-performance membrane (HPM) on the occurrence of carpal tunnel syndrome (CTS), the incidence of CTS was compared between 59 patients treated with HPM and 59 patients treated with Cuprophane (Cu). Most of the patients treated with HPM had been dialysed with Cu and suffered from arthralgia of had high serum β_2 -microglobulin (β_2 -MG) levels before the study.

After 4 years of therapy, the serum β_2 -MG level of the HPM group significantly decreased from 60.3 ± 19 mg/l (mean $\pm$ SD) to 35 ± 10 mg/l. The serum β_2 -MG level of the Cu group did not change significantly.

There was no significant difference between the incidence of CTS in the HPM group (7 cases per 1,757 patient-months) and in the Cu group (3 cases per 1,737 patient-months).

In addition, the duration of hemodialysis until the decompression operation tended to be shorter in older patients in both groups.

In conclusion, changing the membrane to HPM did not prevent the occurrence of CTS in longterm patients. Further investigation, not only of membranes but of other methods of blood purification, are required.

表 1 検討対象症例

	Cu 膜		HPM	
対象症例数 (名) '86/12	59 男 女	37 22	59 男 女	24 35
ダイアライザー変更	13		1	
転院 (名)	8		12	
移植	1		0	
死亡	1		5	
対象症例数 (名) '91/3	36 男 女	20 16	41 男 女	16 25
	(mean±SD)		(mean±SD)	
平均年齢 (歳)	48.0±14.1		46.8±12.8	←N.S
平均透析年数 (年)	6.0±3.1		8.5±3.1	←p<0.001
β_2 -MG (mg/l)	39.15±14.32		60.33±18.72	←p<0.01
手根管開放術施行者 対象期間前 (名)	0		4	

緒言および目的

長期透析患者の quality of life に影響を与える合併症として透析アミロイドーシスが重要視されている。その原因物質として想定されている β_2 -MG¹⁾ や、それより分子量の大きい物質の血中からの除去を目的として、種々の HPM が使用されてきている。同時に血液透析 (HD) 以外の血液浄化法についても研究が続けられ、これまでに β_2 -MG 血液濃度の低下による透析アミロイドーシス発症阻止および治療法としての有効性が報告されている²⁾。一方、CTS 発症への透析期間と透析導入年齢の関与についても報告されている³⁾。今回、我々は長期透析患者における透析アミロイドーシスのひとつと考えられる CTS 発症と透析膜との関連を検討する目的で、透析患者を Cu 膜と HPM とを使用する 2 群に分けて HD を試行し、それぞれの群の手根管開放術の頻度を検討した。

対象と方法

対象は昭和 61 年 12 月において当院で透析治療を受けていた患者 118 名のうち、それまで肩痛・関節痛・手指のしびれ等の訴えのある者、透析前 β_2 -MG 血中濃度が高値である者、透水性の高い膜 (RP-6, B1 等) を既に使用していた者を中心に 59 名を選び HPM 使用とした (HPM 群)。他の 59 名は Cu 膜継続使用とした (Cu 膜群)。

以後、透析液・透析時間・透析頻度等の条件を極力変動させず、4 年間 HD にて管理し両群間における CTS 発症の頻度について比較検討した。検討開始時点での平均年齢は Cu 群 48.0±14.1 歳 (mean±SD)、HPM 群 46.8±12.8 歳と有意差を認めなかったが、平均透析年数は Cu 群 6.1±3.1 年、HPM 群 8.5±3.1 年と有意差がみられた。また、透析前血中 β_2 -MG 値は Cu 群 39.15±

表 2 対象患者における使用ダイアライザー、原疾患

	Cu 膜		HPM	
ダイアライザー 種類 人数 (名)	RENAK-06H	1	BK-1, 0P	10
	RENAK-08H	4	BK-1, 2P	3
	RENAK-12H	5	BK-1, 6P	4
	RENAK-15H	7	AM-HP-10	3
	RENAK-23H	8	AM-UP-15	8
	CL-C-10W	9	KF-201-1,500D	3
	ALC-10G	2	KF-201-2,000D	5
原疾患名人数 (名)			EL-201-1,200D	3
	C. G. N	25	C. G. N.	35
	高血圧性腎症	3	高血圧性腎症	2
	D. M.	2	慢性腎盂腎炎	2
	慢性腎盂腎炎	2	D. M.	1
	その他	4	その他	1

表 3 対象患者における透析時間、透析液の状況

	Cu 群 (36 名)		HPM 群 (41 名)	
透析時間	5 時間	27	5 時間	22
	6 時間	9	6 時間	19
透析液	バイカーボ	18	バイカーボ	22
	アセテート	18	アセテート	19

14.32 mg/l、HPM 群 60.33±18.72 mg/l と HPM 群が有意に高値であり、既に開放術を施行されていた者も HPM 群に 4 名あった (表 1)。その後、対象患者数はダイアライザー変更、転院、死亡等で減少し、平成 3 年 3 月迄、透析条件に変更なく観察し得たのは Cu 群 36 名、HPM 群 41 名であった。これらの両群について使用された透析膜は表 2 に示す通り、Cu 群では Cuprofan、HPM 群では PMMA・ Cuproan モニウム・レイオン・EVAL であった。なお、透析導入の理由となった原疾患の種類には両群間で顕著な違いは認められなかった。表 3 には透析時間と透析液別の人数を示している。

週の中程の水曜・木曜のいずれかの透析前に採血し、 β_2 -MG・血清総蛋白 (TP)・クレアチニン (Cr)・総コレステロール・中性脂肪・LDL・HDL を測定した。なお、 β_2 -MG の測定には RIA2 抗体法を用いた。また、CTS の発症は開放術の施行数で代用するものとした。

結果

図 1 に β_2 -MG と血清総蛋白 (TP) の推移を示す。Student-t 検定の結果、TP については期間前後で両群とも有意差をみていないが、 β_2 -MG については HPM 群が 60.33±18.72 mg/l から 35.08±10.14 mg/l へと有意な低下を認めたのに対し、Cu 群は期間前後で有意差を認めなかった。図 2 に男女別クレアチニンの推移を示す。男女いずれも期間前後で有意な低下を認めており、膜によ

図 1 試験開始前 (Sep/1986) と終了時 (Mar/1991) における透析前血中 β_2 -microglobulin と血清総蛋白の推移

図 3 当院における手根管開放術施行率と透析年数の関係

図 2 試験前後における透析前血清クレアチニンの推移

表 4 透析膜別による手根管開放術施行頻度

	Cu 膜	HPM
Pt-month (a)	1,737	1,757
CTS-OPE 件数 (b)	3	7
CTS-OPE 頻度 (b/a)	0.0017	0.0039 ←N.S.

る差を認めていない。表 4 に対象期間 51 か月の患者・月数 (patient-month), 開放術件数およびその頻度を両群別に示す。開放術頻度は Cu 群 1,737 患者月に対し 3 件, HPM 群 1,757 患者月に対し 7 件で、両群に有意差を認めなかった。図 3 は透析年数に対する開放術施行率を示したものである。両群ともに透析開始後 10 年前後から施行率の上昇がみられる。

当院での開放術施行患者 15 名の初回および反対側の

図 4 当院における手根管開放術状況

施行年度を図 4 に示す。斜線部分内は HPM 使用開始後、開放術施行となった患者であり、それ以外は Cu 膜使用時において開放術施行となった事を示している。

ここで、Cu 膜使用時に初回開放術を施行した 7 名を A 群、HPM 使用開始後の 8 名を B 群とし、AB 両群に開放術時期に差があるかを比較した。図 5 は AB 両群の初回開放術時の年齢と透析年数をそれぞれ横軸、縦軸に示している。A 群: $y = 0.2283x + 23.6566$, $r = -0.7769$, $n = 7$, $p < 0.05$ B 群: $y = -0.2398x + 25.9975$, $r = -0.8653$, $n = 8$, $p < 0.01$ であり両群ともに直線的関係を認めている。さらに、この二つの回帰直線に差が認められるかを

HPM使用時に初回CTS-OPE (B群)

図5 透析膜別での初回手根管開放術時の透析年数と患者年齢の関係

S検定により比較し両回帰直線は同一であるという結果がえられた(両群の回帰直線 $y = -0.2485x + 25.7942$, $r = -0.8201$, $n = 15$, $p < 0.001$: 図6)。また、初回開放術時における年齢と透析年数との積は、開放術施行患者15名の平均で 618.11 ± 138.14 であり、膜別での有意差は認められない(A群: 555.89 ± 170.08 , $n = 7$ 。B群: 672.56 ± 65.53 , $n = 8$)。

これらにより、初回開放術の時期は膜による差を認めず、高齢者である程、短い透析年数でCTSが発症することが示唆される。図7は平成3年3月における全対象患者の年齢と透析年数でのCTS経験者の分布を示している。

考察

今回、長期血液透析患者にHPMを4年間使用し、従来からのCu膜を使用した群との間でCTS発症の頻度について検討した結果、両群間に差は認められなかった。このことは、既存のHPMはHDにおいて使用する限り、CTS発症を阻止し得ないことを示唆するが、今回のHPM群の患者のいずれも、治験以前にCu膜を使用しており、さらにHPM使用前の β_2 -MGが既に高値を示していた点からみて、HPMがCTS発症阻止に無効であると結論することは出来ないと考える。また、今回対

図6 初回手根管開放術時における透析年数と患者年齢の関係

図7 平成3年(1991)3月における全対象患者の透析年数と患者年齢との関係

象とした全患者の透析年数に対するHPM使用期間が短いことや、使用したHPMでは十分に β_2 -MG除去できなかったことがCTSを阻止し得なかった理由として挙げられる。対処として、さらに β_2 -MG値低下に期待しようとするれば、よりふるい係数の大きい膜(高透過型)の使用や、他の血液浄化法の積極的な試みが必要となる。現在、HDによるポリスルホン膜使用によれば 30 mg/l 以下⁴⁾、また HDF による血液浄化法では 20 mg/l ⁵⁾ 程度に抑えることが可能と報告されている。しかし、それらの値においても正常値には至らず、同時に中分子量タンパクリーク膜、長期使用による副作用⁶⁾などの今後の検討を要する点もある。

展望として、本研究より透析膜の如何にかかわらず、患者年齢と透析年数の積が600を越える付近において高い確率でCTSが発症するという目安が得られた。ここ

で、当院において透析導入時より HPM 使用している最も長いものは、平成 3 年 10 月現在で透析年数 7 年 1 か月、年齢 59 歳 7 か月であり、その積は 386.4 である。今後、これらの導入時よりの HPM 使用患者の CTS 発症の頻度と時期に注目し、慎重に対策を構じて行きたいと思う。最後に、透析アミロイドーシスは長期透析患者の quality of life を脅かし、破壊性脊椎症に至っては生命をも脅かすものである。今後一日も早く、万全なる予防法の確立を祈るものである。

結論

1) Cu 膜などで、長期血液透析を受けていた患者を HPM 使用へと変更することで、 β_2 -MG 血中濃度を有意に低下させることができた。しかし、CTS 発症頻度を下げることが出来ず、透析アミロイドーシスの発症を阻止することは困難であった。

2) CTS 初回手術までの透析期間は、高齢者ほど短い傾向にあり、透析膜による差は見られなかった。ただし、HPM 群に CTS のリスクが高い患者が選択されていることが、このような結果を導いた可能性もある。

文献

1) Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y,

Arakawa M, Kunimoto T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama 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) 千葉栄市, 大庭志摩子, 老久保和雄, 畠山義典, 菅原剛太郎: 慢性血液透析症例におけるアミロイド骨関節症の検討. 透析会誌 22: 477-483, 1989
- 3) 甲田 豊, 鈴木正司, 高橋幸夫, 平沢由平: ハイパフォーマンスメンブレン—長期効果と限界—. 腎と透析 90: 21-26, 1990
- 4) 田中進一, 河村吉文, 田中正信, 原 敬造, 平賀聖悟, 飛田美穂, 佐藤 威: ポリスルホン膜透析器 PS シリーズの臨床評価. 腎と透析 91: 61-64, 1991
- 5) 前田憲志, 森田博之, 藤田芳郎, 小早川裕之, 高井一郎, 新里高弘: β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) の除去よりみた持続治療の有効性. 腎と透析 90: 27-31, 1990
- 6) 中澤了一: High Flux 膜透析器とエンドトキシン逆濾過. 臨床透析 4: 7-13, 1990