ポリアクリロニトリル膜による血清アルブミン値の改善効果

松本 義弘 小野 丞二 酒井 謙* 水入 苑生*

長谷川 昭*

ツルミ東邦クリニック 東邦大学大森病院腎臓科*

key words : クプロファン膜, ポリアクリロニトリル膜, 血清 albumin 値, 生体適合性

〈要旨〉

糖尿病性腎症による慢性腎不全透析患者の生命予後は一般に不良である。この糖尿病患者における栄養状態の改善を透析方法から目指す工夫として生体適合性膜である積層型のポリアクリロニトリル膜 (polyacrylonitril) (AN 69 膜) を用いた血液透析を行うことにより, 血清 albumin 値に改善が認められるか否かを検討した。

対象は informed consent の得られた安定した残存腎機能のない糖尿病性腎症透析患者 (NIDDM) 9 例とし, 最初にクプロアンモニウムレーヨン膜 (cuprammonium rayon) による血液透析を 6 か月間行い, 引き続いて AN 69 膜に変更しさらに 6 か月間観察した。この期間透析時間, 透析液流量, 処方内容, 食事指導内容に変更はなかった。

AN 69 膜に変更後, 血中 β_2 -microglobulin (β_2 -MG) 値は Cu 膜で 36.0 ± 10.5 mg/l, AN69 膜では 29.0 ± 8.0 mg/l ($p < 0.05$) と有意に低下し, 血清 albumin 値は Cu 膜で 3.68 ± 0.27 g/dl, AN 69 膜では 3.91 ± 0.22 g/dl ($p < 0.05$) と有意に増加した ($n=9$)。この間体重の増減, body mass index, %クレアチニン産生速度, protein catabolic rate (nPCR) の増加はなく, Kt/Vurea, HbA_{1c} にも変化はなかった。

従ってこの nPCR の変化を伴わない血清 albumin 値の上昇は, AN69 膜の生体適合性による蛋白合成能の改善に起因するものではないかと推測された。

Improved serum albumin level by a polyacrylonitrile membrane in diabetic hemodialysis patients

Yoshihiro Matsumoto, Joji Ono, Ken Sakai*, Sonoo Mizuiri*, Akira Hasegawa*

Tsurumi Toho Clinic and Nephrology Department of Toho University*

Poor patient outcome is well known in the diabetic ESRD (end stage renal disease) population. This study was aimed to determine the effect of a biocompatible membrane (polyacrylonitrile ; AN69) on the patient's nutritional status. Nine randomized diabetic hemodialysis patients appeared with informed consent in our institution. They were dialyzed with a cuprammonium rayon membrane for the first 6 months as a control period, and then the membrane was switched to AN69 and the patients were dialyzed for another 6 months.

Dialysis time, dialysate flow, and content of diet education remained constant throughout the study period (12 months). The data of these two periods were compared on the basis of the group mean of every 3 months (mean $\pm$ SD). The results showed that the serum albumin level was increased from 3.68 ± 0.27 to 3.91 ± 0.22 g/dl after switching the membrane while the β_2 -microglobulin level was decreased from 36.0 ± 10.5 to 29.0 ± 8.0 mg/l. In this study period, their BW, nPCR, Kt/Vurea, and HbA_{1c} remained constant. We concluded that this improvement in serum albumin level with constant nPCR was partly caused by biocompatibility which may lead to protein synthesis.

緒 言

慢性腎不全透析患者の血清 albumin 値は、その生命予後に関する栄養状態の指標として重要であり¹⁾、4.0 g/dl 以下の群では有意に死亡率が高い²⁾。また糖尿病性腎症透析患者では非糖尿病性透析患者に比し死亡率が2倍高く³⁾透析低血圧による透析量の低下や、血糖コントロール不良による異化亢進状態が低栄養状態を惹起しているものと考えられる。現在糖尿病性腎症透析患者への透析方法は、種々の工夫がなされているが、栄養状態に関する透析方法論からの検討はいまだ少ない。生体適合性に優れているとされる high performance の透析膜は高い中分子除去率と少ない補体の活性化により急性腎不全⁴⁾等の予後に寄与する可能性が示唆されている。特に生体非適合膜での、血液が透析膜に接することにより起こる補体の活性化は種々のサイトカインの惹起を促し、体蛋白の異化に繋がることが知られている⁵⁾。そこで我々はより良い生体適合膜の使用により栄養状態、特に血清 albumin 値に変化があるのかどうかを低栄養状態が予想される糖尿病性腎症透析患者で検討した。

I. 目 的

糖尿病性透析患者において、生体適合膜を使用することにより、血清 albumin 値の改善が見られるか否かを検討した。

表 1 透析条件

	Cu 膜観察期	AN69 膜観察期
膜面積 (m ²)	1.5	1.25
血液流量 (ml/min)	200±25	240±30
透析液流量 (ml/min)	500	500
透析時間 (hr)	4	4

表 2 透析膜による各パラメーターの変化

	Cu 膜観察期 (N=9)	AN69 膜観察期 (N=9)	AN69 膜継続観察期 (N=8)
KT/Vurea	1.20±0.2	1.31±0.23	
nPCR (g/kg/day)	1.09±0.29	1.11±0.29	
血清 albumin (g/dl)	3.68±0.27	3.91±0.22*	3.98±0.19*
β ₂ -MG (mg/l)	36.0±10.5	29.0±8.0*	
体重 (kg)	62.0±10.7	61.0±10.4	
HbA _{1c} (%)	7.1±1.2	7.3±1.7	
body mass index	24.1±2.5	23.7±2.4	
%クレアチニン産生速度	91.7±22.7	92.8±25.1	

* 前6か月に比し p<0.05

II. 方 法

当施設における informed consent の得られた安定した残存腎機能のない糖尿病性腎症 (NIDDM) 透析患者9名 (前例インシュリンは投与されていなかった) を対象として、クプロアンモニウムレーヨン膜 (cuprammonium rayon) (Cu 膜) で6か月間血液透析を行い観察し、引き続いて積層型のポリアクリロニトリル膜 (polyacrylonitril) (AN69) 膜で6か月間観察した。9例中8例においてはAN69膜による観察期をさらに6か月間延長し、AN69膜継続観察期とした。1例の脱落は中途転院によるものである。

患者の平均年齢は55.5±8.7歳 (全例男性)、平均透析年数は4.5±3.5年であった。透析方法はCu膜にて一定の血流量、透析液量、透析時間による血液透析を6か月行い、その後AN69膜へ変更し、血液流量のみを20%増加した (表1)。今回使用可能であったAN69膜は、膜面積が1.25m²で *in vitro* のカタログデータでは尿素クリアランスがCu膜 (191 ml/min : Qb 200 ml/min) より低値 (174 ml/min : Qb 200 ml/min) であったために、Cu膜とのKT/Vureaを一致させるために血流量を変更した。

観察項目はKT/Vurea, protein catabolic rate (nPCR), 透析前の血清 albumin 値, β₂-MG, 体重, HbA_{1c}, %クレアチニン産生速度, body mass index (BMI) を2か月ごとに経時的に測定した。測定日は各月の第1週の最初の透析日と2回目の透析日とした。KT/Vurea は Daugirdas⁶⁾, nPCR は Sargent & Gotch⁷⁾の計算式を用いた。

統計学的処理は、各観察開始月より2か月ごと連続3回の平均値を個々の症例の値とし、各観察期の9例の mean±SD を求め、有意差は Student の *t* 検定で求めた。

またCu膜およびAN69膜観察期のKT/Vureaと血清 albumin 値, nPCRと血清 albumin 値に相関があ

図 1

図 2

るか否かを調べた。

III. 結 果

Cu 膜観察期 (6 か月), AN69 膜観察期 (6 か月), AN69 膜継続観察期 (6 か月) での結果は表 2 に示した。

KT/Vurea は 1.20 ± 0.2 から 1.31 ± 0.23 , nPCR は 1.09 ± 0.29 から 1.11 ± 0.29 g/kg/day であり膜変更前後での透析量と蛋白異化率には有意な変化が認められなかった。BMI は 24.1 ± 2.5 から $23.7 \pm 2.4\%$, 透析体重は 62.0 ± 10.7 kg (最大 85.6 kg, 最小 44.9 kg) から 61.0 ± 10.4 kg (最大 84.9 kg, 最小 44.7 kg) と有意な変化はなく, この間 dry weight の設定変更もなかった。%クレアチニン産生速度も 91.7 ± 22.7 から $92.8 \pm 25.1\%$ と変化はなかった。従って膜変更前後では体液量の違いや筋肉量における各種データへの影響は少ないものと考えられた。この間 HbA_{1c} は 7.1 ± 1.2 から $7.3 \pm 1.7\%$ と変化はなく, 血糖コントロールは一定に保たれていた。これらのことより 1 年間の観察期間において透析量, 体重, 血糖コントロールは一定であり, 透析膜のみが変更された因子であった。AN69 膜への変更後, β_2 -MG は 36.0 ± 10.5 から 29.0 ± 8.0 mg/l ($p < 0.05$) と有意な低下が見られ, この AN69 膜のより高い中分子除去能が観察された。血

清 albumin 値は 3.68 ± 0.27 から 3.91 ± 0.22 g/dl ($p < 0.05$) と有意な上昇が見られた。この 1 年の観察期間を越えてさらに 6 か月間 AN69 膜にて追加観察した 8 例における血清 albumin 値は 3.98 ± 0.19 g/dl ($p < 0.05$) で膜変更前に比し有意な上昇を示した。

KT/Vurea と血清 albumin 値の相関を linear regression analysis を用いて見たところ Cu 膜観察期は $r = -0.45$ ($n = 27$), AN69 膜観察期は $r = -0.29$ ($n = 27$) であり, 有意相関は認められなかった (図 1 a, b)。次に nPCR と血清 albumin 値の関係は, Cu 膜観察期 $r = -0.235$ ($n = 27$), AN69 膜観察期 $r = -0.028$ ($n = 27$) であり, 有意相関は認められなかった (図 2 a, b)。

IV. 考 察

一般に健常者と比べた場合, 透析患者の方が多くの蛋白摂取を必要とする。その理由として, 血液透析自体がもたらす蛋白の異分解作用に加えて⁸⁾, 1 回の透析時の透析液中に遊離アミノ酸で 5~8 g, 総アミノ酸では 9~13 g の損失があり, 蛋白喪失に結びつくことが報告されている⁹⁾。このため透析患者が栄養状態を保つためにはより多くの蛋白質 (1.0~1.2 g/kg/day) を摂取し, エネルギーも (30~35 Kcal/kg/day) 十分摂取することが推奨されている¹⁰⁾。しかし実際には良

好な栄養状態を維持することは難しい。特に糖尿病性透析患者は、血糖コントロールの必要上エネルギーの摂取が非常に難しく、低 albumin 血症に繋がるものと推察され¹¹⁾、高い致死率の一因になっていると考えられる。これらのことから糖尿病性透析患者の栄養状態の改善は急務と考えられる。

本検討では、KT/Vurea に代表される小分子の透析量が一定のもとで、AN69 膜に変更したことにより血清 albumin 値が増加した。従って AN69 膜の特徴としての中分子除去能と生体適合性のいずれか一方あるいは両方が今回の血清 albumin 値の増加をもたらせたものと考えられる。

Bergström ら¹²⁾は、尿中の中分子物質を抽出し、これを rat に与えたところ、dose dependent に食欲が抑制されたことを報告している。また Lindsay ら¹³⁾は、透析量を増やした時 Cu 膜に比して AN69 膜では nPCR の増多が見られたと報告している。

本検討でも AN69 膜使用による β_2 -MG の有意な低下が示され、中分子物質の透析量が増すことが示された。しかし、膜変更前後において nPCR は増大せず、AN69 膜の中分子除去による食欲増多のみでは本検討での血清 albumin 値上昇の説明は難しい。

血液と透析膜の接触により、補体の活性化 (C3a, C5a) や直接的にリンパ球、単球およびマクロファージによる IL-1, TNF の産生、分泌が促進されることが知られている。特にこの血中サイトカインの増加は、プロスタグランジン E_2 活性を介して筋組織蛋白の全体的な異化分解作用を生じることが示唆されている¹⁴⁾。Gutierrez ら¹⁵⁾は Cu 膜を用い健康人に透析液を用いない血液透析を行い (sham hemodialysis)、下肢筋肉組織からアミノ酸が有意に増加することを示し、またこの時 Cu 膜に比し生体適合膜である AN69 膜ではアミノ酸放出に何らの変化も認められなかったことを報告した。従って AN69 膜は蛋白異化を抑える働きがあるといえる。また Kaysen ら¹⁶⁾は、血液透析患者の低 albumin 血症は主として透析患者の低栄養状態の結果から生ずるが、この低栄養状態がさらに albumin の合成を低下させるとしている。さらに血清 albumin 値および albumin 合成はフェリチン、CRP、 α_2 -macroglobulin 等の急性炎症反応に逆相関を示したと報告している。Cu 膜による透析に比して AN69 膜では血液と膜の接触による急性炎症反応が抑えられ蛋白合成の低下を防いだ可能性も考えられる。このように AN69 膜が持つ生体適合性としての利点は蛋白異化抑制と蛋白合成能改善の 2 つにあるといえる。

これから本検討での AN69 膜による血清 albu-

min 値の増加の一成因として、補体活性化やサイトカインの増加が抑制され、筋肉からの蛋白異化の減少が関与した可能性は十分考えられる。しかし AN69 膜により蛋白異化の抑制のみが生じたなら nPCR は減少するはずであり、本検討の結果とは異なる。

本検討では AN69 膜変更後 nPCR は不変で血清 albumin 値の上昇が見られたので、蛋白合成能の低下の抑制と考えるのが妥当と思われる。今回筋肉量の指標として上腕筋囲 (AMC) は測定していなかったが、他の栄養指標である体重、BMI、%クレアチニン産生速度の変化が得られなかった点については、栄養指標としての血清 albumin 値が最も鋭敏で早期に変化するのではないかと考えた。血管内・外の albumin 量の分布の変化については、本検討では不明であり今後の検討を要する。

糖尿病性透析患者における AN69 膜による血清 albumin 値の上昇は、生体適合性膜の使用により蛋白合成能の低下が抑制されたためでないかと考えられ、試みる価値のある方法であると思われたので報告した。

結 論

1) 糖尿病性透析患者において Cu 膜から AN69 膜の変更により血清 albumin 値の有意 ($p < 0.05$) な上昇がみられた。

2) この血清 albumin 値の上昇は体重の増減や nPCR の増加を伴わなかった。また KT/V や nPCR とも関係しなかった。

本論文は、第 41 回日本透析医学会総会 (名古屋) にて平成 8 年 7 月 7 日に発表された。

文献

- 1) Lowrie EG, Lew NL : Death risk of hemodialysis patients. The predictive value of commonly measured variables and evaluation of death rare differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15 : 458-482, 1990
- 2) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 (1995 年 12 月 31 日現在). 275-276, 1995
- 3) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 (1995 年 12 月 31 日現在). 273-274, 1995
- 4) Schiff H, Lang SM, Köing A, Strasser T, Haider MC, Held E : Biocompatible membranes in acute renal failure : prospective case-controlled study. *Lancet* 344 : 570-572, 1994

- 5) Bergström J, Alverstrand A, Gutierrez A : Acute and chronic metabolic effects of hemodialysis. In "Proceedings of the International Symposium on Immune and Metabolic Aspects of Therapeutic Blood Purification System", ed Smeby LC, Jorstad S, Wideroe TE, Trondheim S, p254-273, Karger AG, Basel, 1985
- 6) Daugirdas JT : Bedside formulas for urea kinetics modeling. Contemporary Dialysis & Nephrology, February 1989
- 7) Sargent JA, Gotch FA : Mass balance : A quantitative guide to clinical nutritional therapy. Am J Diet Ass 75 : 547-551, 1979
- 8) Goodman MN : Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein break down in rats. Am J Physiol 23 : E 727-730, 1991
- 9) Wolfson M, Jones MR, Kopple JD : Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. Kidney Int 21 : 500-506, 1981
- 10) 日本腎臓学会：腎疾患食事療法ガイドライン. 1996
- 11) Krumlovsky FA : Disorders of protein and lipid metabolism associated with chronic renal failure and chronic dialysis. Ann Clin Lab Sci 11 : 350, 1981
- 12) Bergström J, Mamoun AH, Anderstam B, Södersten P : Middle molecules isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine induce dose-dependent inhibition of appetite in the rat (abstract). J Am Soc of Nephrol 5 : 488, 1994
- 13) Lindsay RM, Spanner E, Heidenheim RP, Kortas C, Blake PG : PCR, Kt/V and membrane. Kidney Int 43 (Suppl 41) : s268-273, 1993
- 14) Baracos V, Rodeman HP, Dinarello CA, Goldberg AL : Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E₂ release by leukocytic pyrogen (interleukin-1). N Engl J Med 308 : 553-558, 1983
- 15) Gutierrez A, Alverstrand A, Wahren J, Bergström J : Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. Kidney Int 38 : 487-494, 1990
- 16) Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA : Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. Kidney Int 48 : 510-516, 1995