ダイライザーのアルブミン漏出量の違いが グリコアルブミン値に及ぼす影響

沼澤 理絵^{*1} 久木田 和丘^{*2} 澤村 祐一^{*3} 中尾 康夫^{*1}
米川 元樹^{*2} 川村 明夫^{*2}
北楡会札幌北楡病院麻酔科^{*1} 同外科^{*2} 同内科^{*3}

key words : 血糖コントロール, グリコアルブミン, ダイライザー, アルブミン漏出

〈要旨〉

ダイライザーのアルブミン漏出量の違いがグリコアルブミン (GA) 値に与える影響を検討した。2 種類のダイライザー PS [ポリスルホン膜, 透析一回あたりアルブミン漏出量 2.85 g], または MRC [表面改良セルロース膜, 透析一回あたりアルブミン漏出量 1.7 g] を 1 年間使用した 46 名を対象とし, 糖尿病の有 (DM) 無し (nonDM), および使用ダイライザーによって nonDM-PS 群 (n=13), nonDM-MRC 群 (n=12), DM-PS 群 (n=11), DM-MRC 群 (n=10), の 4 群に分類した。ダイライザー使用開始前, 2 か月後, 6 か月後, 12 か月後の各時点で GA 値を測定し, その推移を比較した。

GA 値の変動は使用ダイライザーで違いがみられた。nonDM-PS 群および DM-PS 群ではいずれもダイライザーの使用開始 2 か月後において GA 値が有意に低下し, その後 6 か月にかけて有意に上昇して開始前のレベルに戻った。nonDM-MRC 群および DM-MRC 群では経過を通じて有意な変動は認められなかった。ダイライザーのアルブミン漏出量増大によって GA 値は短期的に低下するが, 長期的にはアルブミン代謝回転などの諸因子により相殺される可能性が示唆された。

Effects of albumin leakage on glycoalbumin levels in hemodialysis patients

Rie Numazawa^{*1}, Kazutaka Kukita^{*2}, Yuichi Sawamura^{*3}, Yasuo Nakao^{*1},
Motoki Yonekawa^{*2}, Akio Kawamura^{*2}

Department of Anesthesiology^{*1}, Surgery^{*2}, Internal Medicine^{*3}, Hokuyukai, Sapporo Hokuyu Hospital

The effects of differential albumin leakage from the dialyzer on glycoalbumin (GA) levels were investigated. Forty-six chronic hemodialysis patients used either dialyzer PS [Polysulfone, removal rate (β_2 -MG)=0.7, albumin leakage=2.85(g/session)] or dialyzer MRC [Modified reproductive cellulose, removal rate (β_2 -MG)=0.3, albumin leakage=1.7(g/session)]. Patients were classified by glucose tolerance and allotted dialyzer into 4 groups : nonDM-PS (n=13), nonDM-MRC (n=12), DM-PS (n=11), DM-MRC (n=10). GA levels were measured at 4 points : before use of the dialyzer, 2 months, 6 months, and 12 months after the use of the dialyzer.

Changes in GA levels exhibited significant differences depending on whether dialyzer PS or MRC was used. In the nonDM-PS and DM-PS groups, GA values decreased significantly 2 months after beginning to use dialyzer PS, then returned to control levels after 6 months. In the nonDM-MRC and DM-MRC groups, there was no significant change in GA levels throughout the year.

These results indicate that increased albumin leakage from the dialyzer may cause acute reduction of GA levels. However, GA levels appear to be modified by other effects over the long term.

緒 言

現在最も広く用いられている血糖コントロールの指標はHbA_{1c}である。一方、HbA_{1c}は透析患者では赤血球寿命が短縮しているため実際の血糖コントロールを正確に反映しないとの報告がある^{1,2)}。これに代わる指標の一つとしてグリコアルブミン (GA) が挙げられるが、甲状腺機能異常症やネフローゼ症候群などのアルブミン代謝半減期が変化するような病態では血糖コントロール状態を正しく反映しない可能性がある。一方、近年用いられる機会が多くなっているハイパフォーマンス膜ダイアライザーは低分子蛋白除去能に優れる一方でアルブミン漏出が懸念される。物質除去能やアルブミン漏出量の違いはアルブミン動態を介してGA値に影響を与える可能性がある。こうしたダイアライザーの違いが血糖コントロール指標に与える影響についての報告は今のところみあたらない。

今回、われわれはアルブミン漏出量の異なる2種類のダイアライザー（血液浄化器の機能分類でいずれもII型）を用いてアルブミン漏出量の違いがGA値に与える影響を検討した。

I. 対象および方法

1. 対 象

当院の定期透析患者の中から全身状態の安定した28名の耐糖能正常患者 (nonDM群) と血糖変動が正常範囲内にある28名の糖尿病患者 (DM群) を選び、一斉にダイアライザーをPS (透析一回あたりのアルブミン漏出量 2.85 g) またはMRC (透析一回あたりのアルブミン漏出量 1.7 g) のいずれかに変更した。nonDM群、DM群ともに使用ダイアライザーPS、MRCの違いでそれぞれ2分し、nonDM-PS群、nonDM-MRC群、DM-PS群、DM-MRC群の4群に分類した。ダイアライザーの使用期間は1年間とした。

52名のうち2名が経過中に死亡した。心疾患が1例 (DM-PS群)、S状結腸穿孔による腹膜炎 (nonDM-MRC群) が1例であった。また、ダイアライザー変更前のGA値が30%以上を呈していた3名 (DM-PS群1名、DM-MRC群2名) は血糖コントロール状態が不良と考えられたため対象から除外した。さらに経過中に耐え難いかゆみや残血でダイアライザーを変更せざるを得なかった5名 (nonDM-PS群1名、nonDM-MRC群1名、DM-PS群1名、DM-MRC群2名) も対象から除外した。最終的に1年間PSまたはMRC

表 1 患者背景

	N	年齢	男/女	透析期間 (年)
nonDM-PS 群	13	61±7	6/7	10.4±4.7
nonDM-MRC 群	12	61±10	7/5	8.9±4.1
DM-PS 群	11	61±9	7/4	3.8±3.1
DM-MRC 群	10	67±9	3/7	4.7±5.3

平均値±標準偏差

表 2 ダイアライザーの性能比較

膜素材	β_2 -MG 除去率	Alb 漏出量
PS ポリスルホン	約 70%	2.85 g
MRC 表面改良セルロース	約 30%	1.7 g

膜面積 150 m²

β_2 -MG 除去率

Alb 漏出量 (透析一回あたりの平均アルブミン漏出量)

ともに参考文献 4) 5) より引用

のダイアライザーを継続できた46名を検討の対象とした。患者背景を表1に示す。

2. 方 法

1) 使用ダイアライザー

今回用いたダイアライザーPS、ダイアライザーMRCのそれぞれの性能を表2に示す。 β_2 -MG除去率およびアルブミン漏出量は各ダイアライザーの性能評価に関する報告を引用した³⁻⁵⁾。

対象患者46名におけるPSまたはMRCを使用開始前の使用ダイアライザーは、セルローストリアセテート (CTA) 22名、エクセプレン (EX) 11名、ポリスルホン (PS) 10名、ポリメチルメタクリレート (PMMA) 2名、エチレンビニルアルコール共重合体 (EVAL) 2名であり、それらの透析一回あたりの平均アルブミン漏出量は0.53±0.53 (g)であった。開始前に10名で使用していたポリスルホンは、今回使用したダイアライザーPSとは異なるものであった。

2) 測定項目

nonDM群、DM群それぞれにおいて、ダイアライザー使用開始前、使用開始後2か月、6か月、12か月の各時点でGA値、HbA_{1c}値、血清アルブミン値を測定した。統計学的処理は各群の開始前後のパラメーターの変化に関してはpaired t-test、各時点におけるPS群とMRC群の比較はunpaired t-testを用いて検定を行った。いずれもp<0.05を有意とした。

II. 結 果

1. GA値の推移 (図1)

1) nonDM群

PS群における平均GA値は、ダイアライザー使用

図 1 GA 値の推移

PS 群と MRC 群それぞれについて使用開始前と開始 2 か月後, 6 か月後, 12 か月後の各時点における GA 値を比較し, 変化の有無を検討した (平均値±標準偏差). (a) nonDM 群, (b) DM 群

開始前から 2 か月後にかけて 14.2 ± 1.9 (%) から 13.4 ± 1.6 (%) と有意に低下した. 6 か月後は 14.7 ± 2.0 (%) と有意に上昇し, 12 か月後は 14.3 ± 1.8 (%) と開始前とほぼ同レベルであった. MRC 群における平均 GA 値は, ダイアライザー使用開始前から 2 か月後にかけて 14.8 ± 1.6 (%) から 14.7 ± 1.8 (%) と変化しなかった. 6 か月後は 15.2 ± 1.8 (%), 12 か月後は 15.4 ± 1.8 (%) といずれも開始前に比較してやや上昇していたが有意な変動はなかった. 各時点における PS 群と MRC 群の GA 値の比較ではいずれの時点においても差はみられなかった.

2) DM 群

nonDM 群とほぼ同様の推移を示した. PS 群における平均 GA 値は, ダイアライザー使用開始前から 2 か月後にかけて有意に低下したが 6 か月後にかけて開始前のレベルまで有意に再上昇した. MRC 群における平均 GA 値は期間を通じてやや上昇傾向にあったが有意な変動ではなかった. 各時点における PS 群と MRC 群の比較では, 6 か月後と 12 か月後において MRC 群の GA 値は PS 群より有意に高かった.

2. HbA_{1c} 値の推移 (図 2)

1) nonDM 群

PS 群, MRC 群ともに経過を通じて HbA_{1c} 値 (%) の有意な変化は認められなかった. また, いずれの時点においても PS 群と MRC 群の間に HbA_{1c} 値の差はみられなかった.

2) DM 群

PS 群の HbA_{1c} 値 (%) は経過を通じて有意な変化はなかった. MRC 群の HbA_{1c} 値 (%) は 2 か月後か

ら 6 か月後にかけて 5.6 ± 0.7 から 6.1 ± 1.2 と有意な上昇がみられた. 各時点における PS 群と MRC 群の比較では, 6 か月後においてのみ MRC 群の HbA_{1c} 値が有意に高かった.

3. 血清アルブミン値の推移 (表 3)

nonDM 群においてわずかではあるが血清アルブミン値の低下傾向がみられた. nonDM-MRC 群における血清アルブミン値は, 開始前の 3.9 ± 0.2 (g/dL) から 2 か月後で 3.7 ± 0.2 (g/dL), 12 か月後は 3.6 ± 0.3 (g/dL) と有意に低下していた. DM 群においては PS 群, MRC 群ともに経過を通じて血清アルブミン値の有意な変動はみられなかった.

III. 考 察

近年は透析合併症対策の観点からハイパフォーマンス膜ダイアライザーの使用頻度が増加している. 一方でこうしたダイアライザーはアミノ酸および蛋白の喪失が相対的に大きいため, 一部の患者においては窒素平衡を悪化させることも指摘されている⁶⁾.

今回用いたダイアライザーは PS 膜と MRC 膜であるが, いずれも血液浄化器の機能分類で II 型に属する. PS は MRC に比較して β_2 -MG 除去率がより高く低分子蛋白除去能において優れるとされている⁴⁾. 一方 MRC の低分子蛋白除去能は PS に比較すると劣るが, 従来のセルロース系膜に比較すると高く, マイルドなハイパフォーマンス膜としての溶質除去性能を有すると評価されている⁵⁾. 透析一回あたりのアルブミン漏出量の比較では, PS が MRC より多いと報告さ

図2 HbA_{1c} 値の推移

PS群とMRC群それぞれについて使用開始前と開始2か月後、6か月後、12か月後の各時点におけるHbA_{1c}値を比較し、変化の有無を検討した(平均値±標準偏差)。(a) nonDM群、(b) DM群

表3 血清アルブミンの推移

	開始前	2か月後	6か月後	1年後
nonDM-PS群 (n=13)	3.8±0.3	3.6±0.3	3.6±0.3	3.7±0.2
nonDM-MRC群 (n=12)	3.9±0.2	3.7±0.2*	3.7±0.3*	3.6±0.3*
DM-PS群 (n=11)	3.9±0.4	3.8±0.3	3.8±0.4	3.7±0.4
DM-MRC群 (n=10)	3.8±0.2	3.7±0.3	3.7±0.3	3.8±0.2

*: p<0.05 vs. 開始前

平均値±標準偏差

れており、吸着が主たる要因と考えられている⁴⁾。

ダイアライザーの違いとGA値の変動については、今回の結果からnonDM群においてダイアライザーの使用開始から2か月後にかけてPS群とMRC群でGA値の変動に違いがみられたことよりダイアライザーの影響と考えられる。PS群では2か月後のGA値が有意に低下したのに対し、MRC群では変化を示さなかった。この間HbA_{1c}値に関してはPS群、MRC群ともに有意な変動はみられなかった。使用開始2か月を経過するとPS群で一旦低下したGA値は有意に上昇し、12か月後にはもとのレベルに戻っていた。

GA値が変動した要因としては、ダイアライザーのアルブミン漏出量の違いによる体内アルブミン動態(合成、異化、体内分布、体外喪失)の変化が考えられる。PS群ではダイアライザー使用開始後、アルブミン体外喪失の増加により代謝回転が促進されて糖化反応を受ける期間が短くなり、結果的にGA値が低下した可能性がある⁷⁾。このような変化は一時的であり、2か月を過ぎると代謝回転は次第に抑制されて糖化反応を受ける期間が長くなり、GA値はもとのレベルに戻ったものと推測される。

GA値の変動はDM群においてもnonDM群とほぼ同様であった。6か月後と12か月後の各時点においてPS群とMRC群の間でGA値に有意差がみられたが、HbA_{1c}値の変動から推測すると一時的にDM-MRC群の血糖コントロール状態が悪くなった可能性が高い。

開始前ダイアライザーの透析一回あたりの平均アルブミン漏出量(0.53 g)に比較すると、今回使用したPS、MRCともにアルブミン漏出量は増加している。開始前ダイアライザーが多様であったこと、アルブミン漏出量を直接測定していないことより断定することはできないが、アルブミン漏出量の増加はPS群においてより著明であり、GA値に短期的な影響を与えたものと推測される。

PS群におけるGA値の低下はnonDM群で約5.6%、DM群で約5.9%であり、ダイアライザーをアルブミン漏出量の多いタイプに変更して数か月後にこの程度のGA値の低下を認めた場合には、ダイアライザーの影響を考慮する必要があると考えられる。仮に血糖コントロール状態が悪化していた場合に高血糖状態を過小評価してしまう可能性も示唆される。

今回の結果では、血清アルブミン値はnonDM-MRC群においてのみ経過を通じて低下傾向にあった。今回用いたダイアライザーのアルブミン漏出量は2.85 g (PS), 1.7 g (MRC) と報告されており、この程度のアルブミン漏出は血清アルブミン値に影響を与えないとされている⁸⁾。今回は炎症マーカーの測定は行っていないが、アルブミン代謝は慢性炎症反応ほか種々の因子にも影響を受けるとされ^{9,10)}、そうした他の要因が加わったことで血清アルブミン値が低下した可能性が考えられる。

結 語

ダイアライザーのアルブミン漏出量が増えることによってGA値も一時的に数%程度の低下を示す可能性が示唆された。この変化はダイアライザー変更後2~3か月継続するが、6か月以上経過するとアルブミン代謝に関わる諸因子によって相殺されると考えられた。GA値を血糖コントロールの指標とする場合、アルブミン漏出量の多いダイアライザーに変更した際には数か月間アルブミン漏出量の変化も考慮に入れてGA値を評価する必要があると考えられた。

なお、本研究の要旨は第49回日本透析医学会学術集会(神戸, 2004年6月)において発表した。

文献

- 1) 田原保宏：血糖値に代わる検査，グリコアルブミン(GA)．血糖値をみる・考える(島 健二 編)，p 62-69，南江堂，東京，2000
- 2) 中條恵子，一宮千代，大橋照代，鈴江信行，水口 隆，水口 潤，勢井雅子，川島 周，島 健二，田原保宏，中村尚人：糖尿病血液透析患者における血糖コントロール指標の検討．透析会誌 35：1105-1110，2002
- 3) 石崎直人，川崎忠行：I．血液浄化器より1．透析器．臨牀透析 16(血液浄化機器 2000)：1091-1105，2000
- 4) 森本嘉純，鳥居一喜，大段 剛，雨宮 均，奥山 寛，小林 力，衣笠えり子，出浦照國，上坂正利：高性能膜透析器 APS-150E の性能評価—HD, HDF における検討—．腎と透析(別冊ハイパフォーマンスマンブレン'01)：112-117，2001
- 5) 福田 誠，宮崎 誠，日吉辰夫，本郷智子，上坂正利，前川知輝，藪下 肇，松山家久，小川 一：PEG グラフト再生セルロース膜<AM-BC-F>の特徴．人工臓器 27：212-216，1998
- 6) 川口良人，斎藤 明，内藤秀宗，金 成泰，峰島三千男：血液浄化器の新たな機能分類—血液浄化法，適応との対応．透析会誌 32：1465-1469，1999
- 7) 中西 健，高光義博：血清総蛋白，蛋白分画，アルブミン．下条文武 編，透析患者の検査と管理．p 38-39，中外医学社，東京，1999
- 8) 竹之内賢一，大坪義信，竹之内聖三，濱田富志夫，穂満博文，荻原隆二，水田敏久：APS-E 膜によるアルブミン漏出が血清脂質代謝に与える影響．腎と透析(別冊ハイパフォーマンスマンブレン'02)：119-121，2002
- 9) Bourdon E, Loreau N, Blache D：Glucose and free radicals impair the antioxidant-properties of serum albumin．FASEB J 13：233-244，1999
- 10) 野村和史，有蘭健二，松下芳雄，松岡 潔，竹下久子，森 寛貴，宮津利加子，福井博義：エンドトキシンプリー透析液は血液透析患者のCRPを低下させ，貧血，血中 β_2 -MG値，血清アルブミン値を改善する．透析会誌 37：1405-1410，2004