

ハイパフォーマンス メンブレン'17

High Performance Membrane

ハイパフォーマンス・メンブレン
各種病態への適応を再考する

東レ・メディカル社製 TDF-20HV (TDF) の on-line HDF に対する性能評価

野口 幸 大西 順也 二神 徳明 明石 清忠
山岡みゆき 渡邊美智子 井上 貴文 林 知行
赤澤 愛 吉岡 伸夫 高比 康臣

腎と透析 83 巻別冊 ハイパフォーマンスメンブレン 2017 別刷

(2017 年 12 月)

東京医学社 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5
電話 03(3237)9111(直)

東レ・メディカル社製 TDF-20HV (TDF) の on-line HDF に対する性能評価

野口 幸^{*1} 大西 順也 二神 徳明 明石 清忠
山岡みゆき^{*2} 渡邊美智子 井上 貴文 林 知行
赤澤 愛 吉岡 伸夫 高比 康臣

緒 言

東レ・メディカル社製 TDF は、ポリスルホン (PS) を素材とし、親水化剤として NV ポリマーを使用した新規ヘモダイアフィルタである。

NV ポリマーは、蛋白質やポリマーの表面にある吸着水の運動性を高めることで、血液中の蛋白質との反応を抑える効果がある。これらの作用により、凝固系の亢進を抑制し血小板付着を軽減、さらに親水性を高め、透水性を上げることによってファウリングの出現を抑え、低分子量蛋白質の除去能力を向上させると報告されている^{1,2)}。

今回、TDF-20HV (以下 TDF) の溶質除去性能と生体適合性を評価するために、CTA を素材とした ATATM (Asymmetric Triacetate) 構造をもつ FIX-210S eco (以下 FIX) とクロスオーバーにて評価したので報告する。

目 的

ヘモダイアフィルタ TDF の性能を評価するために、FIX とクロスオーバー試験で溶質の除去能力、生体適合性の評価を行うことを目的とする。

対象および方法

同意を得た安定維持患者 10 名を対象とした(男

^{*1} 医療法人康仁会西の京病院臨床工学科
〔〒 630-8041 奈良市六条町 102-1〕

^{*2} 同 透析センター

性 5 名/女性 5 名、平均年齢 56.1 ± 13.5 歳、平均透析年数 9.9 ± 4.1 年、平均ドライウエイト 65.7 ± 15.2 kg、平均透析時間 4 時間)。原疾患は、糖尿病性腎症 5 名、慢性糸球体腎炎 1 名、腎硬化症 2 名、多発性嚢胞腎 2 名であった。

治療条件は全症例で、前希釈 on-line HDF とし、 Q_B 280 mL/min、 Q_S 200 mL/min、治療時間 4 時間とした。

検討項目は、小分子量物質である UN、Cr、UA、IP と、低分子量蛋白質である β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG)、 α_1 -ミクログロブリン (α_1 -MG) の除去量、除去率、クリアスペースとした。また、 β_2 -MG、 α_1 -MG の除去量は、治療開始 1、2、3、4 時間後とさらに、総除去量を検討した。

ALB 漏出量の測定は、治療開始 1、2、3、4 時間後と総 ALB 漏出量とした。TMP の測定は、治療開始 15 分後、1、2、3、4 時間後とし、また TDF と FIX の 2 群間による圧較差を比較した。さらに、ファウリング現象を評価するために、ヘモダイアフィルタごとに、治療開始 15 分後、1、2、3、4 時間後における時間ごとの変化率も検討した。

生体適合性の評価は、白血球数 (WBC)、血小板数 (PLT)、インターロイキン 6 (IL-6) を用いて検討した。WBC および PLT は、TDF と FIX の治療開始前、15 分後、1、2、3、4 時間後の値を比較した。IL-6 は、各ヘモダイアフィルタ治療前後の値を比較した。

これらすべての項目は、日本透析医学会の「血

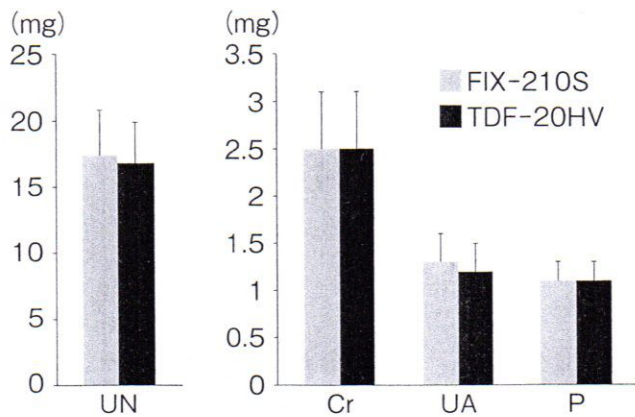


図 1 各溶質の除去量

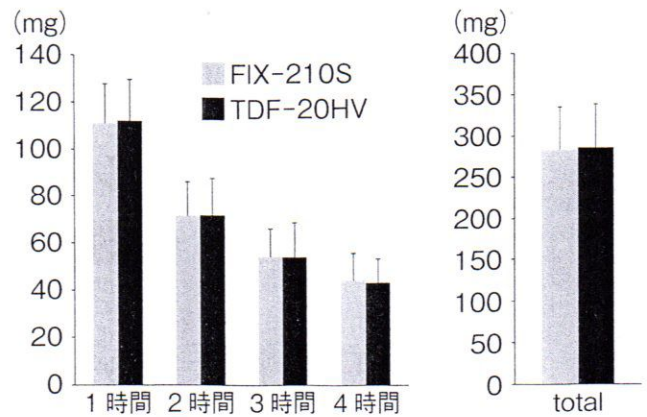


図 2 β_2 -MG の時間除去量と総除去量

液浄化器の性能評価法」に準じて算出した。また、透析液排液は排液ラインより部分採取し、蛋白質付着予防剤として界面活性剤 Tween20 を使用した。

統計学的解析には、IBM 社製 SPSS[®] Statistics Ver.20 を使用し、Student's t-test, one way ANOVA 分散分析で、危険率 5% 未満を有意差ありとした。

結 果

1. 除去量

UN, Cr, UA, P では、2 群間に有意差は認めなかった(図 1)。

β_2 -MG は、治療開始 1, 2, 3, 4 時間後の時間除去量と総除去量に差は認めなかった(図 2)。

α_1 -MG の時間除去量は、治療開始 1 時間後で TDF 62.8 ± 9.6 mg, FIX 56.5 ± 6.2 mg ($p < 0.01$) と TDF が有意に多かった。2 時間後では、TDF 34.9 ± 5.2 mg, FIX 37.8 ± 4.6 mg ($p < 0.01$) と FIX が有意に多かった。3 時間後は、有意な差は認めず、再度 4 時間後に TDF 27.5 ± 5.2 mg, FIX 29.7 ± 4.4 mg ($p < 0.01$) と FIX が有意に多かった。しかしながら、総 α_1 -MG 除去量では、2 群間に有意差は認められなかった(図 3)。

ALB の漏出量は、治療開始 1 時間後で TDF 1.44 ± 0.32 g, FIX 1.24 ± 0.11 g ($p < 0.05$) と TDF が有意に多かったが、2 時間後では TDF 0.42 ± 0.08 g, FIX 0.73 ± 0.12 g ($p < 0.01$) と

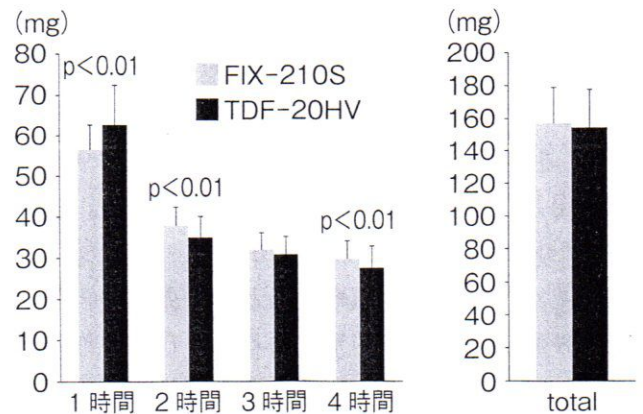


図 3 α_1 -MG の時間除去量と総除去量

FIX が有意に多かった。さらに 3 時間後 TDF 0.38 ± 0.68 g, FIX 0.65 ± 0.11 g ($p < 0.01$)、4 時間後 TDF 0.38 ± 0.89 g, FIX 0.61 ± 0.71 g ($p < 0.01$) と FIX の ALB 漏出量が多くなった。また、総 ALB 漏出量でも、TDF 2.58 ± 0.57 g, FIX 3.2 ± 0.40 g ($p < 0.01$) と FIX が有意に多かった(図 4)。

2. 除去率

UN で、TDF $73.8 \pm 6.1\%$, FIX $74.7 \pm 6.4\%$ ($p < 0.01$) と FIX が有意に高かった。 β_2 -MG では、TDF $81.6 \pm 3.6\%$, FIX $78.1 \pm 5.3\%$ ($p < 0.01$) と TDF が有意に高く、 α_1 -MG においても、TDF $31.3 \pm 4.2\%$, FIX $28.8 \pm 6.6\%$ ($p = 0.06$) と TDF が高い傾向であった(図 5)。

3. クリアスペース

UN, Cr, UA, IP, β_2 -MG, α_1 -MG に有意差は

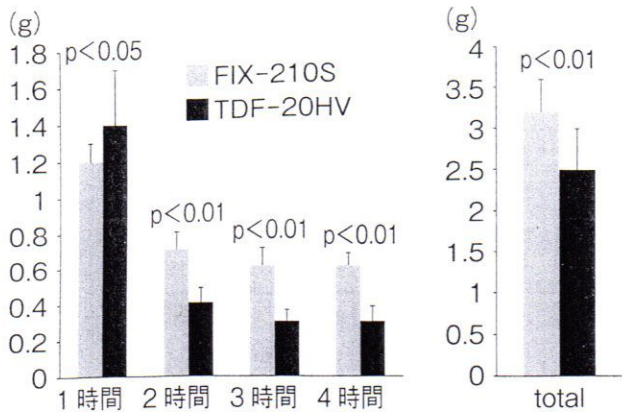


図 4 時間別 ALB 漏出量と総漏出量

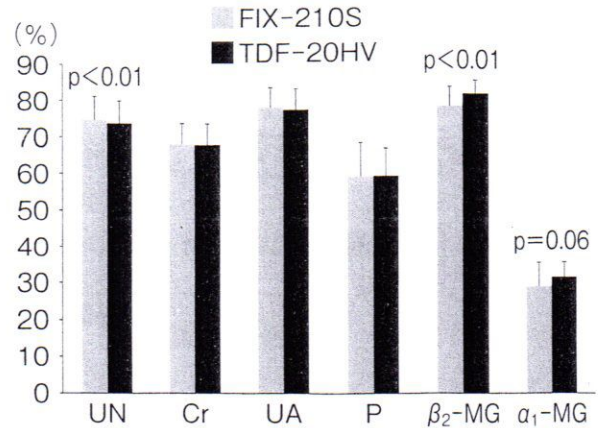


図 5 各溶質の除去率

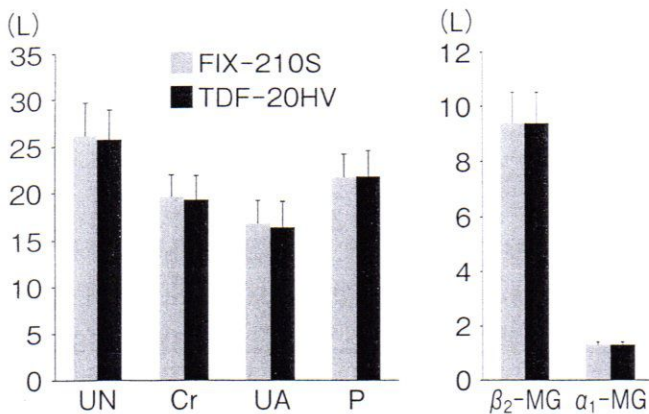


図 6 各溶質のクリアスペース

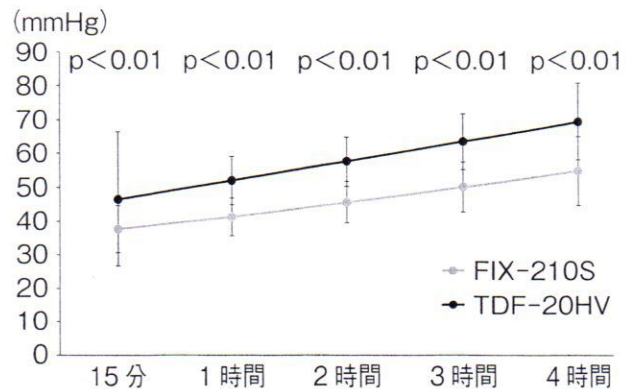


図 7 TMP の 2 群間比較

認めなかった(図 6)。

4. TMP

TDF と FIX の圧較差は、治療開始 15 分後 TDF 46.5 ± 19.8 mmHg, FIX 37.6 ± 7.0 mmHg ($p < 0.01$), 1 時間後 TDF 52.0 ± 7.0 mmHg, FIX 41.2 ± 5.6 mmHg ($p < 0.01$), 2 時間後 TDF 57.6 ± 7.2 mmHg, FIX 45.7 ± 6.1 mmHg ($p < 0.01$), 3 時間後 TDF 63.5 ± 8.3 mmHg, FIX 50.1 ± 7.3 mmHg ($p < 0.01$), 4 時間後 TDF 69.4 ± 11.3 mmHg, FIX 54.9 ± 10.0 mmHg ($p < 0.01$) とすべての時間で FIX が低値で経過した(図 7)。

また、TDF の時間ごとの値は、4 時間後のみ有意に上昇した(3 時間後 63.5 ± 8.3 mmHg, 4 時間後 69.4 ± 11.3 mmHg ($p < 0.05$))。それとは逆に FIX は、治療開始から終了まで TMP が上昇した(15 分後 37.6 ± 7.0 mmHg と 1 時間後 $41.2 \pm$

5.6 mmHg($p = 0.06$), 1 時間後 41.2 ± 5.6 mmHg と 2 時間後 45.7 ± 6.1 mmHg ($p < 0.01$), 2 時間後 45.7 ± 6.1 mmHg と 3 時間後 50.1 ± 7.3 mmHg ($p < 0.01$), 3 時間後 50.1 ± 7.3 mmHg と 4 時間後 54.9 ± 10.0 mmHg ($p < 0.05$)(図 8)。

5. WBC, PLT

WBC および PLT は、TDF と FIX に有意な差は認めなかった(図 9)。

6. IL-6

TDF, FIX とともに治療前後で有意な差は認めなかった(図 10)。

考 察

2012 年 4 月に on-line HDF が認可されその効果も報告されるようになり、積極的に導入する施設が増えてきた³⁾。On-line HDF に求められるへ

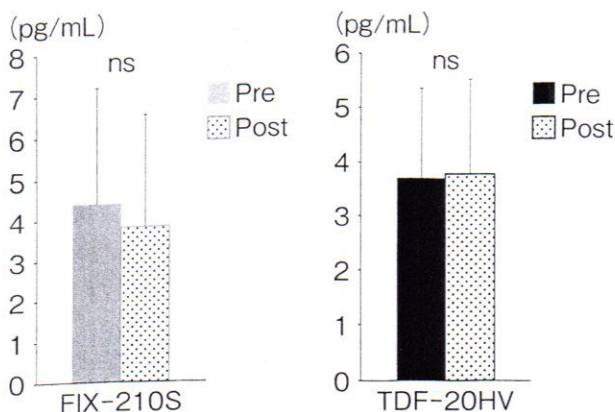


図 10 TDF, FIX の治療前後の IL-6 の比較

による血管内皮障害の惹起、動脈硬化の誘発に影響を与える^{7,8)}。

東レ・メディカル社製ヘモダイアフィルタ TDF は、中空糸膜に新規親水化剤 NV ポリマーを使用することで、WBC・PLT の活性化を抑制し、PLT 付着を減少させ、膜の経時劣化を軽減、低分子量蛋白質の除去性能を向上させた^{9,10)}。また、ニプロ社製 FIX は、CTA を素材とした新型 ATA 膜を使用し、抗血栓性とファウリング特性を向上させている¹¹⁾。

今回、このような素材、構成が異なる TDF, FIX の膜特性を評価するために、溶質の除去量、除去率、クリアスペース、さらに TMP 値の経時的变化、WBC, PLT, IL-6 の項目を比較し検討した。

α_1 -MG 除去量および ALB 漏出量は、治療開始 1 時間後までは TDF が、それ以降は FIX が有意に多かった。TDF は治療開始 1 時間後の中空糸細孔の開存率が高く、濾過量に応じた除去量と漏出量が得られるものと考えられ、透析前半の α_1 -MG の除去能に優れた特性をもつヘモダイアフィルタであると考えられた。一方、FIX は 2 時間以降で TDF に比し、除去量および漏出量ともに上回ったことから、治療終了まで膜の劣化が軽度でファウリング現象が少ないヘモダイアフィルタと考えられた。

α_1 -MG の除去量は ALB 漏出量と相関し、ALB 漏出量は TMP に大きく影響される。今回 α_1 -

MG 総除去量は TDF と FIX で差はなかったが、ALB 総漏出量では FIX が多かった。これは、TDF が時間経過で TMP の上昇がほとんどなかったが、FIX では有意に上昇したことが一因と思われた。

以上より、TDF は時間の経過に伴い α_1 -MG の除去量は低下するが、TMP が比較的コントロールされ、ALB 漏出を抑えるヘモダイアフィルタであると考えられた。一方で FIX は TDF とは膜特性が異なり、ファウリング現象が少ない膜ではあるが、時間の経過とともに TMP が上昇し ALB 漏出量も多いことから、濾過量によるコントロールが困難なヘモダイアフィルタであることが示唆された。

TMP の 2 群間比較で、すべての時間において FIX より TDF で高値を示したのは、TDF と FIX の膜厚がそれぞれ 40 μ m, 25 μ m と厚差による可能性が高い。本研究における TDF の TMP, ALB の測定結果は、臨床的に問題はないが濾過量を増加することで、膜厚が TMP に影響を与え、より多くの ALB 漏出を引き起こす可能性があるため、十分なモニタリングが必要であると考えられる。

次に溶質の除去率をみてみると、TDF は FIX に比して β_2 -MG では有意に高く、 α_1 -MG も高い傾向にあった。TDF の素材である PS は低分子量蛋白質領域を除去するため、シャープな分画特性と蛋白吸着があり、FIX の素材である CTA よりも β_2 -MG の除去能力に優れている。今回、両群の除去量に有意差は認めなかったが、PS の分画特性と蛋白吸着が、除去率に影響を与えた可能性は高い。また除去率は、治療前後の溶質血中濃度から算出されるため、臨床的意義が大きいと考えられる。

FIX は β_2 -MG, α_1 -MG の除去率は低かったが、PS 膜と違い ATA 膜独自のブロードな分画特性を有しているため、小分子領域から低分子量蛋白質領域、さらにそれ以上の分子量をもつ物質まで除去できるといわれている。

今回、膜素材と膜構成の異なるヘモダイアフィ

ルタを比較した。本研究の結果から、TDF、FIXともに低分子量蛋白の除去性能は優れており、さらにWBC、PLT、L-6の上昇、低下も認めないことから生体適合性の高い膜であるといえる。したがって膜特性を十分に理解し、患者の状態に合わせた選択が必要である。

結 語

今回、TDF-20HVとFIX-210S ecoをクロスオーバーにて比較検討した。TDF-20HVは、TMPがコントロールでき、さらにALBの漏出を抑えながら低分子量蛋白の除去効率が良いヘモダイアフィルタであると考えられた。

文 献

- 1) 宮崎三枝子, 他: 新規ポリスルホン透析膜(NV-U)の臨床使用経験. 腎と透析 **73** 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '12: 37-40, 2012
- 2) 上野良之, 他: 新しい抗血栓性透析器(NV)の開発. 腎と透析 **71** 別冊ハイパフォーマンスメ

- ンブレン '11: 44-50, 2011
- 3) 友 雅司: On-line HDF. 腎と透析 **74**: 955-958, 2013
- 4) 葉山修陽, 他: レストレスレッグス症候群. 腎と透析 **72**: 499-502, 2012
- 5) 飯野則昭, 他: 透析皮膚掻痒症. 腎と透析 **72**: 503-506, 2012
- 6) 西村真人: 心筋症. 腎と透析 **72**: 469-473, 2012
- 7) Cai H, et al: Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* **87**: 840-844, 2001
- 8) Sowers JR: Hypertention, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* **346**: 1999-2001, 2002
- 9) 上野良之, 他: 新規ポリマーを用いた抗血栓性透析膜の開発. *人工臓器* **40**: 44-45, 2011
- 10) 上野良之, 他: ポリスルホン膜人工腎臓の抗血栓性技術. *膜* **40**: 161-164, 2015
- 11) 坂口剛至, 他: ニプロ社製新型トリアセテート膜ヘモダイアフィルタ「FIX-210S eco」の性能評価. 腎と透析 **79** 別冊 HDF 療法 '15: 156-159, 2015