

16 β 2-ミクログロブリンに着目した透析効率の評価長野赤十字病院 臨床工学技術課¹⁾ 腎臓内科²⁾藤本航喜¹⁾、小橋楓¹⁾、竹内隆志¹⁾、池上千晶²⁾、神村豊²⁾、市川透²⁾、小林衛²⁾

【背景】

β 2-ミクログロブリン(β 2-MG)は有核細胞の表面にあるクラス I 主要組織適合遺伝子複合体(MHC クラス I)の重鎖に関連する分子量 11800 のタンパクである。

β 2-MG はアミロイドの構成物質で、滑膜へのアミロイドの沈着により長期透析の合併症である透析アミロイドーシスの原因となる。

日本透析医学会の維持血液透析ガイドラインでは最大間隔透析前血清 β 2-MG 濃度が 30 mg/L 未満を達成できる透析条件にすることが推奨され、可能であれば 25 mg/L を達成できる透析条件にすることが望ましいとされている¹⁾。

近年、透析膜の開発が発展し多くのダイアライザが中分子領域の物質を除去することが可能となるハイフラックス化がなされてきている。

そこで今回我々は、 β 2-MG の除去に着目した透析効率を検討した。

【対象】

当院外来通院患者の中で、ハイパフォーマンス膜(HPM)を使用した血液透析患者 46 名と前希釈血液透析濾過患者 31 名を対象とした。

対象期間は 2020 年 12 月- 2021 年 5 月とした。

【方法】

1) 方法

本研究は対象患者にオプトアウトを行い、患者からの同意を得たうえで実施した。

対象期間 2020 年 12 月- 2021 年 5 月のうち、12 月- 4 月は透析前に採血を行い、5 月のみ透析後に採血を行い β 2-MG 濃度の測定を行った。透析前 β 2-MG 濃度は炎症反応を伴うイベントが生じた際の対応を行うため、5 か月の期間内で、突出して上昇した月を除く 3 か月の平均を用いて透析前 β 2-MG 濃度とした。

2) 評価項目

評価項目は透析前後 β 2-MG 濃度、 β 2-MG 除去率、 β 2-MG の Kt/V (Kt/V. β 2-MG) とした。

β 2-MG 除去率の計算式(1)について、一般的には除水の影響を補正するためヘマトクリット値を用いるが、当院では透析後にヘマトクリット値を測定しておらず、透析前後の総タンパク(TP)を用いて補正した。

$$\text{除去率} = \frac{(\text{透析前}\beta 2\text{-MG} - \text{透析後}\beta 2\text{-MG})}{\text{透析前}\beta 2\text{-MG}} \left(\frac{\text{透析前TP}}{\text{透析後TP}} \right) 100 \quad \dots(1)$$

上記の式は体重変化と治療時間が考慮されていないものである。

Kt/V. β 2-MG を求める計算式は三輪らが Ode11 からの β 2-MG three-pool model を解いて導いた式を用いた²⁾。アイソトープでラベルした β 2-MG の動態に基づいたもので、解剖学的な要素や生理学的な要素に基づいていないものである。

3) 透析条件

(1) HPM を使用した血液透析群(HD 群)

透析膜：HPMⅡa 型

膜面積：1.8 m²- 2.5 m²

透析時間：3.5- 5 h(4 h：43 名)

透析液流量：500 mL/min

対象人数：n= 46 名

(2) 前希釈血液透析濾過群(pre-HDF 群)

膜面積：1.8 m²- 2.6 m²

透析時間：4.5- 5 h(4.5 h：15 名、5 h：16 名)

透析液流量：700 mL/min

前希釈補液流量：12 L/h

対象人数：n= 31 名

とした(表 1)。

表 1. 透析条件

HD 群		pre-HDF 群	
時間・膜面積	人数	時間・膜面積	人数
3.5 h・1.8 m ²	1	4.5 h・1.8 m ²	1
4 h・1.8 m ²	13	4.5 h・2.1 m ²	4
4 h・2.1 m ²	23	4.5 h・2.2 m ²	6
4 h・2.5 m ²	7	4.5 h・2.6 m ²	4
4.5 h・2.5 m ²	1	5 h・2.1 m ²	2
5 h・2.1 m ²	1	5 h・2.2 m ²	6
		5 h・2.5 m ²	3
		5 h・2.6 m ²	5
計	46	計	31

4) 患者背景

性別は HD 群、pre-HDF 群ともに男性が多く、年齢は HD 群 67±10 歳、pre-HDF 群 60±12 歳と pre-HDF 群の方が有意に若年であった。

また透析歴は HD 群中央値 7.6 年(1- 39 年)、pre-HDF 群中央値 11 年(2- 31 年)であった。

糖尿病性腎症を原疾患に持つ患者は HD 群 43.7 %、pre-HDF 群 38.7 %を占める。慢性炎症による透析前 β2-MG 濃度の上昇を考慮したが、他の疾患を持つ患者と比較して有意差は認められなかった。

透析時間は pre-HDF 群で有意に長時間であるが当院で pre-HDF を施行する際は透析時間を 4.5 時間以上とすることを推奨しているためである(表 2)。

表 2. 患者背景

	HD 群	pre-HDF 群	有意差
男性(名)	30	25	
女性(名)	16	6	
年齢(歳)	67±10	60±12	p<0.05
透析歴(年)	7.6 (1-39)	11 (2-31)	
糖尿病性腎症(%)	43.7	38.7	
透析時間(時間)	4.02±0.18	4.76±0.25	p<0.05

5) 統計学的検定

統計学的検定は性差、糖尿病性腎症の有無に対して比率の差の検定とカイ二乗検定を使用した。年齢と透析歴に対して分散が等しくないと仮定した対応のない 2 標本による検定(Welch の検定)、透析時間に対して分散を等しいと仮定した対応のない 2 標本による検定(t 検定)を使用した。

それぞれ 5%未満を有意水準とした。

【結果】

1) β2-MG 除去率の比較

HD 群、pre-HDF 群で β2-MG 除去率の比較を示す(図 1)。HD 群で中央値 71.1 %、pre-HDF 群で中央値 81.8 %となり pre-HDF 群の方が β2-MG の除去率が高かった。

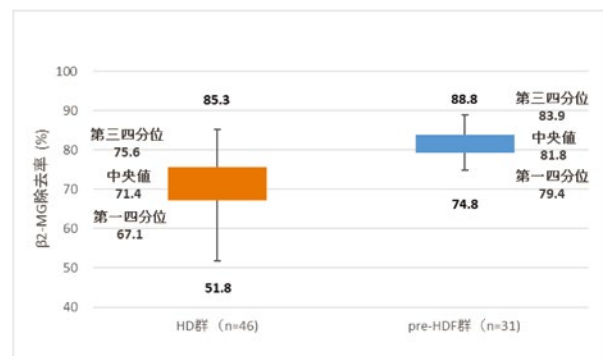


図 1. β2-MG 除去率

2) β 2-MG 除去率と β 2-MG の Kt/V の関係

三輪らの β 2-MG に関する体全体からの Kt/V を算出する式²⁾を用いて Kt/V、 β 2-MG を求めると、HD 群は中央値 1.10、pre-HDF 群は中央値 1.55 となった。

β 2-MG 除去率と照らし合わせると HD 群、pre-HDF 群それぞれで β 2-MG 除去率と Kt/V、 β 2-MG に弱い相関関係が認められた(図2)。

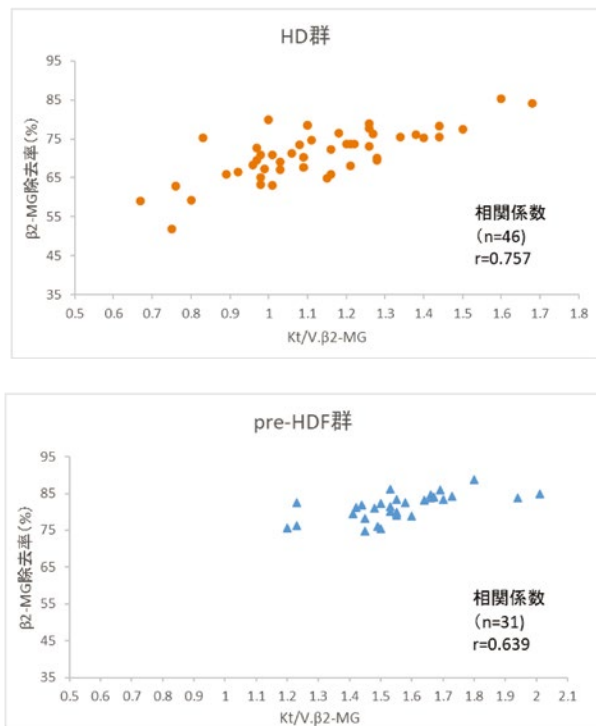


図 2. β 2-MG 除去率と Kt/V、 β 2-MG

3) 透析後 β 2-MG 濃度と β 2-MG 除去率

日本透析医学会統計調査委員会 2009 年の調査にて透析後 β 2-MG 濃度と生命予後について透析量、栄養関連因子による補正を行うと、透析後 β 2-MG 濃度 5 mg/L 未満で死亡リスクが低減することが報告された³⁾。

β 2-MG クリアランスが 50 mL/min 以上の高性能透析器を用いると β 2-MG 除去率が 60% 以上得られること¹⁾、また β 2-MG 除去率が 80% 以上で透析アミロイドーシスの発症を減少させるという報告⁴⁾から HD 群の β 2-MG 除去率 60%、pre-HDF 群の β

2-MG 除去率 80% を区切りとして透析後 β 2-MG 濃度 5 mg/L と比較した。HD 群、pre-HDF 群それぞれで β 2-MG 除去率目標を達成できていない透析患者がいることが分かった(図3)。

また HD 群、pre-HDF 群それぞれにおいて目標 β 2-MG 除去率は達成できているものの、透析後 β 2-MG 濃度が下がりきっていない患者がいることが分かった。

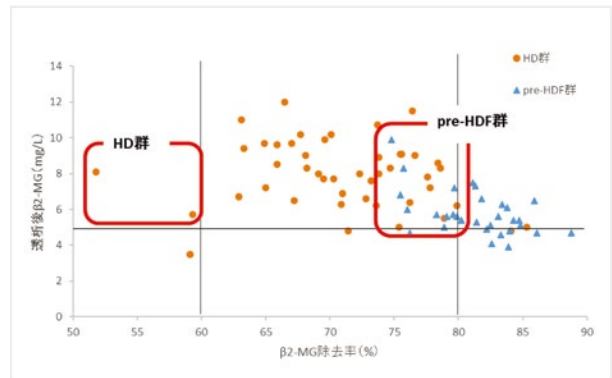


図 3. 透析後 β 2-MG 濃度と β 2-MG 除去率

【考察】

β 2-MG 除去率の比較から、HD 群に対して透析条件に差があるものの pre-HDF 群は β 2-MG 除去に有効であると考えられる。

Kt/V、 β 2-MG を標準化透析量として評価した研究は少ないが、 β 2-MG 除去率と弱い相関関係があることが分かった。このことから透析による血中濃度の変化を評価する除去率と体内動態を考慮した Kt/V、 β 2-MG を総合的に評価することが可能であると考える。

三輪らが算出した Kt/V、 β 2-MG を求める式は透析後 β 2-MG 濃度のリバウンドも考慮されている²⁾。また、甲田らが透析前後値から求めた β 2-MG の標準化透析量は実測クリアランスと臨床的に問題のない差異のレベルだったとの報告がある⁵⁾。小分子量物質の標準化透析量と同様、評価に用いられることを期待したい。

維持血液透析ガイドラインにあるとおり、最大間隔透析前 β 2-MG濃度30 mg/L未満を維持できていることをモニタリングすることは重要である。さらに、本研究により β 2-MG除去率がHD群において60%、pre-HDF群において80%を達成することができていても、患者によっては透析後 β 2-MG濃度が下がりきらないことがあることが分かった。したがって透析後 β 2-MG濃度の定期的なモニタリングを行うことが重要であり、 β 2-MG除去率と照らし合わせて評価することが有用であることが示唆される。

【Limitation】

今回の検討では、HD群をハイパフォーマンス膜のIIa型を使用している患者に限定したためIa型やS型を使用している患者は除外している。

また β 2-MG除去率に関してはHD群とpre-HDF群で透析液流量や透析時間に差があることで除去率に差が生じている可能性が考えられる。

【今後の課題】

β 2-MGをはじめとする中分子量物質の除去は現在の血液透析器では主に拡散によって除去されているとの報告がある^{6,7)}。拡散による溶質除去に最も影響を与える因子は血液流量であるとも言われている³⁾。今回の検討では血液流量に焦点を置いての比較検討は行っていないため今後の課題としたい。血液流量に関しては患者のバスキュラーアクセス(VA)の状態に影響を受けると考えるため、VA超音波検査を活用して患者に最適な血液流量を把握して透析効率の検討をすることが重要であると考えられる。

今後の展望として透析効率に影響を与えていると考える透析時間や血流量、透析液流量、透析器の機能分類や膜面積がどのように影響しているか多変量解析を行っていききたい。

【結語】

今回の検討で β 2-MGに着目した透析効率の評価は β 2-MG除去率のみならず、透析後 β 2-MG濃度と照らし合わせ評価することが重要であると考えられる。

【参考文献】

- 1) 日本透析医学会雑誌 維持血液透析ガイドライン 血液透析処方 第2章血液透析量とその効果： β 2-ミクログロブリン(β 2-M) 46巻7号 603-605, 2013
- 2) 三輪真幹 新里高弘. 血液透析における β 2-microglobulin kinetic modeling. 臨床透析 vol. 17, No. 4, 55- 453, 2001
- 3) 日本透析医学会 わが国の慢性透析療法の現況 2009年12月31日現在 新規解析結果 (1)透析処方 関連指標と生命予後 66- 89, 2010
- 4) 日本透析医学会 統計調査委員会 図説わが国の慢性透析療法の現況 2015年12月31日現在. JRDA ハイライト(8) 透析アミロイドーシス発症率とそのリスク因子 67, 2016
- 5) 甲田豊、丸山哲央、脇屋有紀子 他 透析前後値から求める β 2-microglobulinのクリアランスと標準化透析量-実測クリアランスとの差異- ハイパフォーマンス・メンブレン研究会 編 東京：東京医学社 腎と透析 Vol. 73 別冊 ハイパフォーマンス・メンブレン' 12, 142-144, 2012
- 6) 甲田豊 血液浄化療法による β 2-ミクログロブリンの除去. 腎と骨代謝 Vol. 29, No 3, 2016
- 7) 栗井阿佐美、浦辺俊一郎、加藤亜輝良 他. 透析前 β 2-MG濃度の高い前置換 on-line HDF患者に対し血流量を上げることの有用性 日本血液透析濾過医学会 編 東京：東京医学社 腎と透析 Vol. 91 別冊 HDF療法' 21, 53-54, 2021