

17 ビタミンE固定化ヘモダイアフィルタ V-RA の特性と使用条件の検討

JA 長野厚生連 南長野医療センター 篠ノ井総合病院 臨床工学科¹⁾ 腎臓内科²⁾

宇都宮康太¹⁾ 上條瑞生¹⁾ 山田裕也¹⁾ 関原宏幸¹⁾

熊谷倫子²⁾ 穴山万里子²⁾ 中村裕紀²⁾ 牧野靖²⁾

【背景】

旭化成メディカル社製ヘモダイアフィルタ V-RA は、ビタミンE(トコフェロール)がヘモダイアフィルタの中空系に固定化されていることで貧血改善効果¹⁾、動脈硬化進行の抑制効果²⁾が期待されている。また、 α_1 -MG の turn over による還元型 α_1 -MG のラジカルスカベンジャーとしての相乗効果が期待されている。³⁾

○ヘモダイアフィルタ性能 (図1)

銘柄	UFR (mL/mmHg/hr)	クリアランス(ml/min)			
		UN	Cr	P	VB ₁₂
ABH-22LA	96	199	199	192	162
V-22RA	102	248	249	240	199
ABH-22PA	108	244	245	230	183

●ABH-LA測定条件
UFR:牛血(Ht=32±2%, TP=6.0±0.5g/dL)、Q_B=200mL/min、Q_D=0mL/min
クリアランス:水系(Q_B=200mL/min、Q_D=500mL/min、Q_P=0mL/min)

●ABH-PA測定条件
UFR:牛血(Ht=32±2%, TP=6.0±0.5g/dL、Q_B=250mL/min、Q_D=0mL/min)
クリアランス:水系(Q_B=250mL/min、Q_D=500mL/min、Q_P=0mL/min)

●V-RA測定条件
UFR:牛血(Ht=32±2%, TP=6.0±0.5g/dL、Q_B=250mL/min、Q_D=0mL/min)
クリアランス:水系(Q_B=250mL/min、Q_D=500mL/min、Q_P=30mL/min/m²)

図1 旭化成メディカル社製ヘモダイアフィルタの性能表(文献4-6より著者作図)

【目的】

OL-HDF pre・post dilution における溶質除去性能、6ヶ月後の貧血・動脈硬化検査から特性を調査し、V-RA の使用方法を検討した。

【対象】

当院 OL-HDF 維持透析中患者で当院倫理委員会承認と同意の得られた図2の35名を対象とした。

問合せ先:宇都宮康太

JA 長野厚生連 南長野医療センター 篠ノ井総合病院
臨床工学科 〒388-8004 (TEL026-292-2261)

項目	pre dilution対象患者	post dilution対象患者
人数	15人(男性:5人、女性:10人)	20人(男性:18人、女性:2人)
平均年齢	53.6±10.8歳	68.9±12.6歳
平均透析歴	4.5±2.3年	8.5±6.4年
平均DW	54.6±9.4kg	80.7±13.7kg
原疾患	糖尿病性腎症:5名 慢性糸球体腎炎:10名	糖尿病性腎症:12名 慢性糸球体腎炎:7名 多発性腎嚢胞:1名
途中離脱	1人	2人

図2 対象患者情報

【治療条件】

○pre dilution 条件 (以下 pre)

当院 OL-HDF pre dilution では透析合併症の予防と治療効果の向上を目的として1透析当たりの置換液量40L以上が選択され、蛋白漏出型のABH-PAが使用されている。そのため、本研究ではABH-PA と V-RA を図3の条件にて比較検討した。

使用機器	日機装社製 DCS-100NX、DCS-200Si	
ヘモダイアフィルタ	ABH-22PA	V-22RA
透析時間	4時間	
Q _B (血流量)	250ml/min	
Q _S (補液流量)	200ml/min(12 L/h)	
Q _D (透析液流量)	600ml/min	
穿刺針G (ゲージ)	16G	

図3 pre dilution 治療条件

○post dilution 条件 (以下 post)

当院 OL-HDF post dilution では、週当たりのALB損失が12g未満だと血清ALB値低下リスクを低減する⁷⁾という花房らの提唱を基に、日機装社製血漿濾過率(以下FF)による補液量調整とTMP補液制御を用いることで、ALB漏出量を2.5~5.0g/sessionに調整している。ABH-PAは、治療条件をOL-HDF post dilution FF30%でTMP補液制御をおこなってもALBが6g以上漏れ出すという結果⁸⁾のため本研究ではABH-LAとV-RAで図4の条件

にて比較検討した。

使用機器	日機装社製 DCS-100NX、DCS-200Si	
ヘモダイアフィルタ	ABH-22LA	V-22RA
透析時間	4時間	
Q _B (血流量)	250ml/min	
Q _D (透析液流量)	500ml/min	
穿刺針G (ゲージ)	16G	
FF (血漿濾過率)	50%	30%
TMP 閾値上限	120mmHg	90mmHg

図4 post dilution 治療条件

【日機装社製 FF による補液量調整】

操作者が Ht、TP、FF を入力することで、透析監視装置が関連ファクタ (患者間の血流量・Ht・TP、曜日間の除水量違い) の影響を補正した補液流量を自動的に式1にて算出し、治療中連続的・自動的に補正する方法 (図5)。

式1 FF を用いた post dilution 補液量算出式⁹⁾

$$Q_s = (1 - Ht) \times (1 - 0.0107 \times TP) \times Q_B \times FF - Q_{UF}$$



図5 補液量算出関連ファクタ

【日機装社製 TMP 補液制御】

日機装社製 TMP 補液制御とは、患者個々に TMP 閾値という TMP の基準ラインを設けることで、血液濃縮における TMP 上昇を設定した TMP 速度変化率により、補液流量を自動調整し TMP を制御する方法 (図6)。

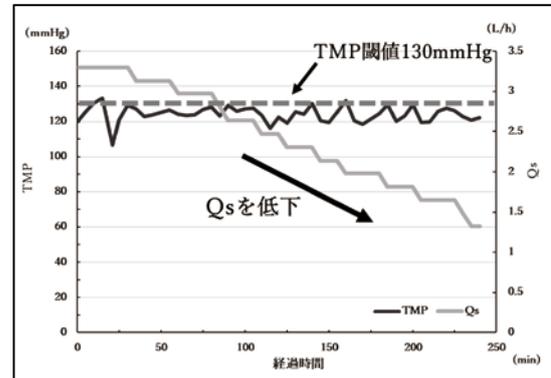


図6 TMP 補液制御法での TMP, Q_s の推移

【当院の TMP 補液制御方法】

透析治療では除水による、実血流量低下が認められる (図7)。しかし、現在の透析監視装置の技術では実血流量で補液流量を調整することができず、透析後半の実血流量不足による過濃縮を起すリスクがある。そのため、過濃縮による過大な ALB 漏出を防ぐために当院では、TMP 補液制御にて補液流量を実血流量と同様に低下させることで ALB 漏出量を調節している。

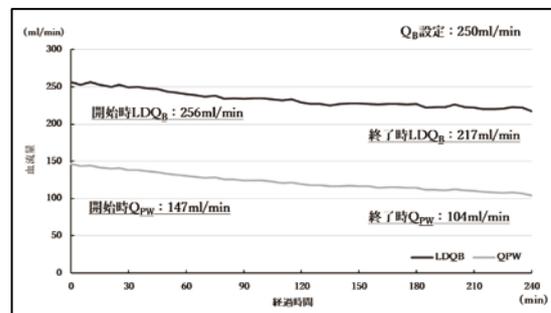


図7 LDQ_B (実血流量), Q_{PW} (血漿流量) の経時的変化

【評価方法】

短期評価方法は、図3、4の pre、post で2週間ずつ治療を施行し図8-aの項目にて評価。

中期評価方法は、短期評価後 V-RA に変更6ヶ月間継続施行し、図8-bの項目にて評価。

a)短期評価項目	検査項目	備考
圧力変化	TMP	3点法にて算出
除去率	UN、Cr、UA、IP、 β_2 -MG、 α_1 -MG	透析開始、終了時の採血で算出。 低分子量蛋白質は、Ht補正で算出。 ¹⁰⁾
除去量・漏出量	UN、Cr、UA、IP、 β_2 -MG、 α_1 -MG、ALB	透析液排液を部分貯留法で採取し算出。
生体適合性	WBC、PLTの変化率	透析開始、終了時の採血で算出。
b)中期評価項目	検査項目	備考
貧血	Ht、RBC、フェリチン、RDW、ESA剤使用量、ERI (ESA剤抵抗指数)	V-RA変更前、変更6ヵ月後で測定。
動脈硬化	ABI、CAVI、TBIの変化	V-RA変更前、変更6ヵ月後で測定。

図8 評価項目

【統計解析】

透析ソフト EZR を用い Wilcoxon signed rank test にて5%未満を有意水準とした。相関関係においては Spearman の順位相関係数を用いた。

【結果】

1. TMP の経時的変化(図9)

pre においては、ABH-PA に比し V-RA は高めに TMP が推移し、最終的に 80 ± 14 mmHg (mean \pm SD) まで上昇を認めた(図9-a)。post においては、ABH-LA に比し V-RA では、緩やかに TMP が上昇し最終的に 60 ± 14 mmHg (mean \pm SD) まで上昇を認めた(図9-b)。

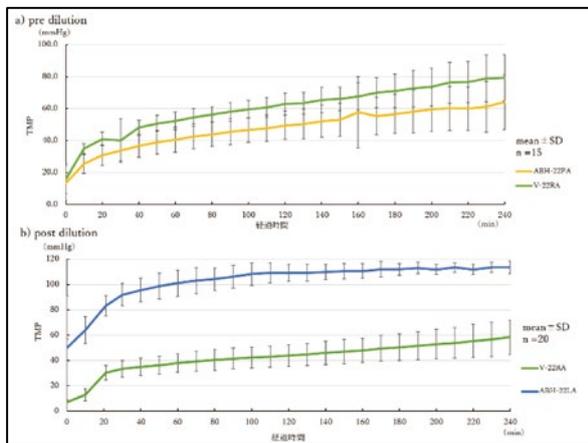


図9 TMP 経時的変化

2. 溶質除去性能・生体適合性(図10, 11, 12, 13)

pre では、ABH-PA に比し V-RA では ALB 漏出量が 2.2 ± 0.5 g (mean \pm SD) と有意に低値 ($p < 0.005$) を示し、 α_1 -MG の除去量が 84.4 ± 22.0 mg (mean \pm SD) と有意に低値 ($p < 0.005$) を認めた(図10)。ALB 漏出量と最大 TMP 値の相関では、相関係数

0.726 ($P < 0.001$) と正の相関関係を示した(図11)。post では、 β_2 -MG の除去率で ABH-LA に比し V-RA が $69.3 \pm 5.2\%$ (mean \pm SD) と有意に低値 ($p < 0.005$) を認めた。また、PLT 変化率において ABH-LA に比し V-RA おいて $110.7 \pm 12.5\%$ (mean \pm SD) と透析後有意に上昇 ($p < 0.005$) を認めた(図12)。ALB 漏出量と最大 TMP 値の相関では相関係数 0.929 ($P < 0.001$) と正の相関関係を示し、TMP が上昇する症例では 5.6 g/session の ALB 漏出量を認めた(図13)。

項目 [単位]	ABH-22PA	V-22RA	P値	
除去率 [%]	UN	75.1 ± 5.4	75.7 ± 5.8	n.s
	Cr	67.1 ± 4.5	67.4 ± 5.7	n.s
	UA	77.5 ± 3.1	77.6 ± 4.5	n.s
	IP	59.8 ± 8.7	58.4 ± 10.3	n.s
	β_2 -MG	79.7 ± 3.1	79.7 ± 2.8	n.s
α_1 -MG	25.1 ± 6.2	22.2 ± 7.4	n.s	
漏出量 [g/session]	ALB	3.0 ± 0.5	2.2 ± 0.5	$P < 0.05$
除去量 [g/session]	UN	8.9 ± 4.8	8.6 ± 5.6	n.s
	Cr	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.4	n.s
	UA	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.2	n.s
	IP	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.3	n.s
除去量 [mg/session]	β_2 -MG	157.0 ± 27.1	165.2 ± 36.5	n.s
	α_1 -MG	105.8 ± 23.2	84.4 ± 22.0	$P < 0.05$
変化率 [%]	WBC	94.9 ± 9.7	93.7 ± 8.4	n.s
	PLT	109.5 ± 14.0	112.9 ± 22.4	n.s

図10 pre の溶質除去性能・生体適合性結果

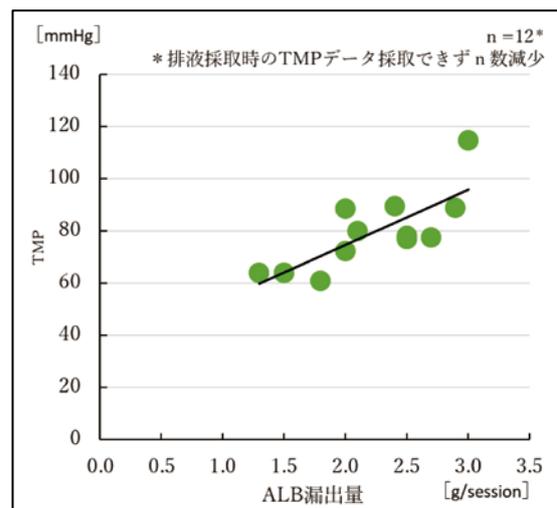


図11 pre の ALB 漏出量と TMP の相関関係

項目(単位)	ABH-22LA	V-22RA	P値	
Convection Volume(L)	17.6	10.7		
除去率 [%]	UN	63.9±5.2	63.0±5.4	n.s
	Cr	57.0±4.9	56.7±4.8	n.s
	UA	68.9±5.3	68.5±5.5	n.s
	IP	50.1±8.5	52.2±8.7	n.s
	β_2 -MG	73.1±4.1	69.3±5.2	P<0.05
	α_1 -MG	16.2±5.4	15.0±7.4	n.s
漏出量 [g/session]	ALB	2.5±0.5	2.5±1.0	n.s
除去量 [g/session]	UN	15.2±5.8	16.7±3.9	n.s
	Cr	2.2±0.5	2.1±0.5	n.s
	UA	0.9±0.2	0.9±0.2	n.s
	IP	0.8±0.4	0.8±0.3	n.s
除去量 [mg/session]	β_2 -MG	205.5±44.1	201.7±37.5	n.s
	α_1 -MG	112.0±25.4	122.4±32.4	n.s
変化率 [%]	WBC	92.1±10.5	97.5±17.6	n.s
	PLT	105.5±11.9	110.7±12.5	P<0.05

図 12 post の溶質除去性能・生体適合性結果

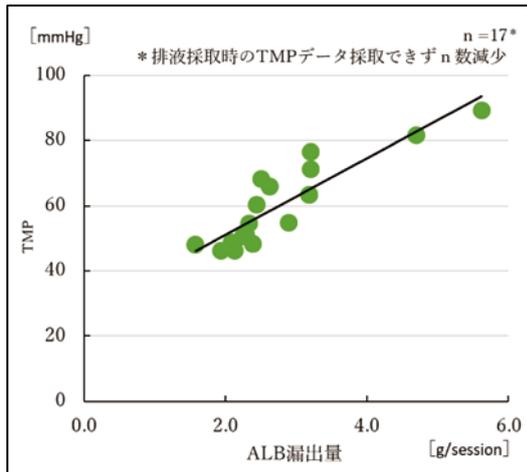


図 13 post の ALB 漏出量と TMP の相関関係

3. 貧血 (図 14, 15, 16)

post において 6 カ月前に比し RBC で $345 \pm 30 \times 10^4 \mu\text{L}$ (mean±SD) から $370 \pm 50 \times 10^4 \mu\text{L}$ (mean±SD)、Hb で $10.7 \pm 0.7 \text{g/dL}$ (mean±SD) から $11.1 \pm 1.0 \text{g/dL}$ (mean±SD) への上昇傾向を認めた (図 14-a, b)。RDW (赤血球分布幅)、フェリチンにおいては pre、post において有意な変化は認められなかった (図 14-c, d)。

ESA 剤変化は、変更後 6 カ月後に pre で 11 名、post 15 名の ESA 剤の減量を認めた (図 15-c)。

ESA 抵抗指数 (以下 ERI) では、post において

変更後 6 ヶ月後に $5.3 \pm 3.4 \mu\text{g/Hb} \cdot \text{DW}$ (mean±SD) から $4.4 \pm 3.8 \mu\text{g/Hb} \cdot \text{DW}$ (mean±SD) へ低下傾向を認めた (図 16-a)。また、post 対象患者の ERI 10 以上の患者では、変更後 6 カ月後に患者 A で $13.6 \mu\text{g/Hb} \cdot \text{DW}$ から $8.9 \mu\text{g/Hb} \cdot \text{DW}$ へ、患者 B では $10.3 \mu\text{g/Hb} \cdot \text{DW}$ から $2.7 \mu\text{g/Hb} \cdot \text{DW}$ の低下傾向を認めた (図 16-b)。

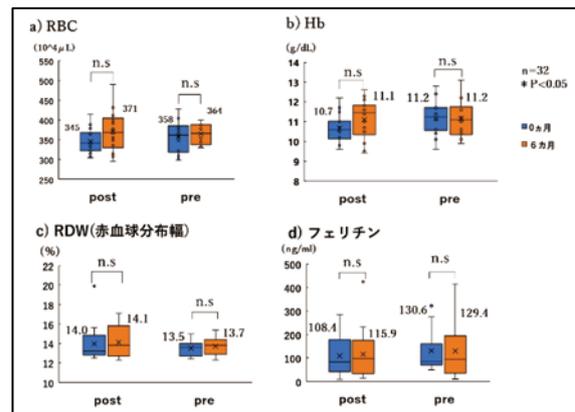


図 14 RBC、Hb、RDW、フェリチン結果

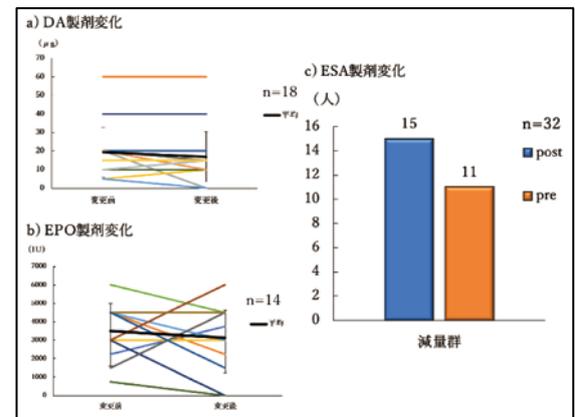


図 15 ESA 剤の変化結果

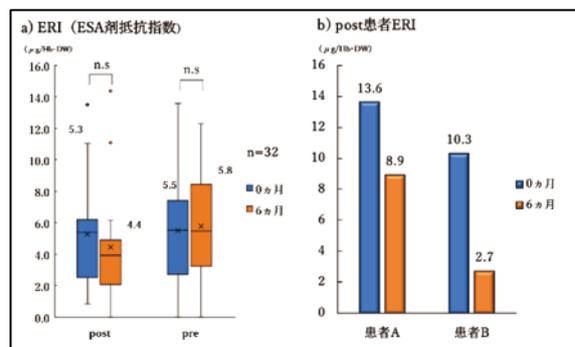


図 16 ERI (ESA 抵抗指数) の変化結果

4. 動脈硬化 (図 17, 18, 19)

全体の結果、pre と post 比較では、CAVI、ABI、TBI のすべての項目で有意差は認められなかった (図 17、18)。しかし、DM 群、非 DM 群で比較すると R-CAVI で 7.6 ± 1.9 から 8.3 ± 0.8 、L-CAVI で 7.9 ± 1.1 から 8.2 ± 0.9 と DM 群で上昇傾向を認めた (図 19-a, d)。非 DM 群では、R-CAVI において 9.6 ± 2.6 から 8.7 ± 0.9 と低下傾向を認めた (図 19-a)。

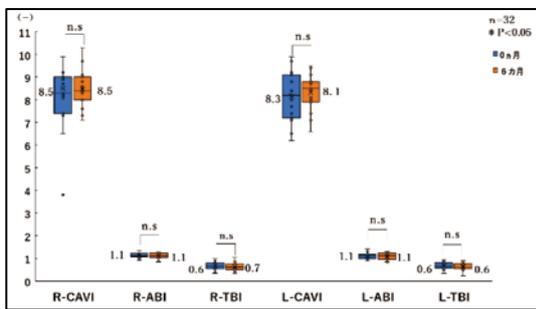


図 17 動脈硬化検査結果 (全体)

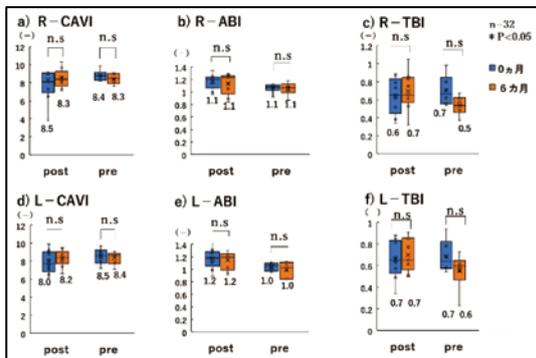


図 18 動脈硬化検査結果 (pre と post)

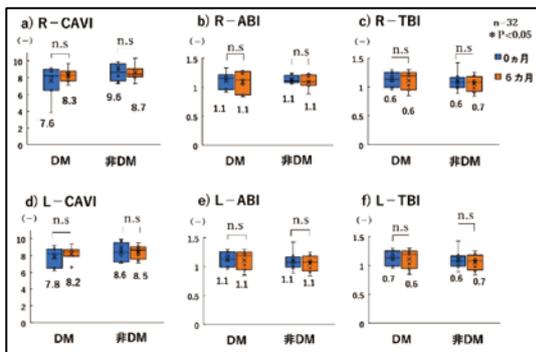


図 19 動脈硬化検査結果 (DM と非 DM 群)

5. バースト症例 (図 20)

pre 対象患者で透析開始 160 分に TMP 値が 70mmHg から 120mmHg まで急上昇。その後、上昇を続け 280mmHg まで上昇を認めた。終了時にヘモダイヤフィルタに 3+程度の残血を認めた。ALB 漏出量は、5.8g/session と pre における平均 ALB 漏出量 2.2g/session の倍量以上の漏出を認めた。

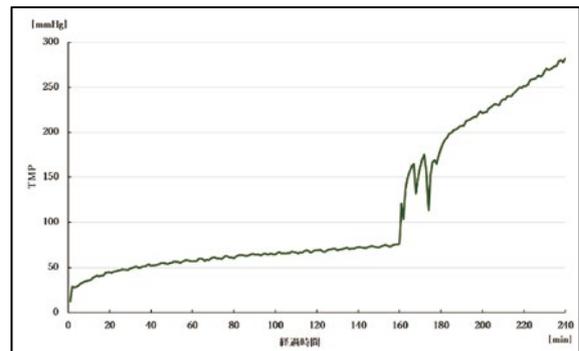


図 20 バースト症例の TMP 経時的変化

【考察】

1. 溶質除去性能と TMP 変化

pre では、V-RA の UFR 性能が ABH-PA に比し低いことから ALB 漏出量が抑えられ α_1 -MG 除去量が有意に低値を示したと考えられる。

post では、FF30% V-RA の溶質除去性能は FF50% ABH-LA と同等であり、High convection volume に頼らず溶質除去が可能になると考えられた。また、FF50% ABH-LA に比し FF30% V-RA の方が β_2 -MG の除去率が有意に低く、ビタミン E による水和層により β_2 -MG 領域の拡散能が低下したためと考えられる。

ALB 漏出量および TMP 推移の結果から、ビタミン E による水和層により低分子量蛋白除去の除去阻害が生じている可能性が考えられ、pre ABH-PA では見られなかったバースト症例、post V-RA における過度な ALB 漏出を認めた。よって、V-RA を使用する場合は、TMP の上昇に注意する必要があると考えられた。

2. 生体適合性

PLT 変化率上昇の結果より、ビタミン E による水和層が血球と膜の接触ストレスを緩和している可能性が示唆され、従来の PS 膜に比べ生体適合性に期待できる膜と考えられた。

3. 貧血

RBC・Hb・ERI は pre で変化がなく、post で改善された結果よりビタミン E による酸化ストレス改善ではなく FF50%という High convection volume 設定がストレス要因であった可能性があると考えられた。また、pre で変化がなかった結果より拡散阻害されたビタミン E が濾過により漏出した可能性も考えられた。そのため、V-RA を使用する場合は pre より post を選択する必要が考えられた。

4. 動脈硬化

V-RA は、ビタミン E による酸化ストレス改善だけでなく、 α_1 -MG の turnover による還元型 α_1 -MG のラジカルスカベンジャーとして酸化 LDL 上昇抑制効果がある。³⁾ そのため、今回の結果では非 DM 群で過酸化脂質抑制による動脈硬化抑制の可能性が考えられた。しかし、DM 群においては V-RA 単独では効果を認めなかった。過酸化脂質においては、ビタミン E 固定化膜とビタミン C 併用で効果があったと報告もあり¹¹⁾ 動脈硬化の抑制に V-RA 単独で改善が得られにくいと考えられた。

【まとめ】

- ① V-RA は、従来の PS 膜に比べ生体適合性に優れる。
- ② Q_s ・FF 設定においては、TMP などをモニタリングし適切な設定をする必要がある。
- ③ ビタミン E により期待される特性は、条件や併用療法を検討する必要がある。

【結語】

V-RA は、積極的な濾過ではなく、よりマイルドな OL-HDF として使用することが望ましいと示唆された。

著者の利益相反(conflict of interest : COI) 開示: 本論文に関して特に申告なし。

【参考文献】

- 1) 望月隆弘, 衣笠えり子, 草野英二, 他: ビタミン E 固定化ダイアライザによる ESA 投与量に関する多施設前向き研究. VEESA-study. 透析会誌 45 (9) : 853-862, 2012
- 2) 溝渕 正行, 木村 吉男, 多嘉良 稔, 他: ビタミン E 固定化膜の過酸化脂質に及ぼす効果. 3 年間の長期使用の効果. 透析会誌 39 (2) : 123-129, 2006
- 3) 長沼俊秀, 武本佳昭: 血液浄化器-除去分画特性の軌跡. 人工臓器 49 (1) : 45-48, 2020
- 4) ABH-LA series, AsahiKASEI, 2019. 5
- 5) V-RA series, AsahiKASEI, 2021. 10
- 6) ABH-PA series, AsahiKASEI, 2019. 5
- 7) 花房規男: 海外における血液浄化器の変遷. 人工臓器 49 (1) : 53-58, 2020
- 8) 宇都宮康太, 山浦千佳, 山田裕也, 他: O/L-HDF POST ABH-26LA (FF50%) と ABH-26PA (FF30%) による溶質除去動態について. 長野県透析研究会誌 45 : 65-68, 2022
- 9) Chapdelaine I, de Roji van Zuijdewijin CLM, Mostrovaya IM, et al : Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration : practical and technical issues. Clin Kidney J 8 (2) : 191-198, 2015
- 10) 川西秀樹, 峰島三千男, 平方秀樹, 他: 血液浄化器の性能評価 2012. 透析会誌 45 (5) : 435-445, 2012
- 11) 倉賀野隆裕, 中西健: 腎不全病態と透析療法に起因する酸化ストレス. 透析会誌 43 (3) : 260-263, 2010