

透析液清浄化の臨床効果

政金生人* 佐藤幸一** 矢吹清一**

近年透析液の微生物菌体成分による汚染が、透析アミロイド症をはじめとした透析遠隔期合併症に関与しているのではないかと考えられるようになった。山形市内の一施設において、透析液を清浄化しただけで血清 β_2 -MGの低下、貧血の改善、血清アルブミンの上昇、透析時低血圧の改善、ドライウエイトの増加といった現象が認められ、HPM透析における透析液清浄化の重要性が認識された。さらに東北地方で行った透析液水質検討会の調査では、長期透析患者では末端透析液エンドトキシン濃度50 EU/l未満の施設において、血清総蛋白、Kt/V、蛋白異化率の高値を認めた。ヘモグロビン、コレステロール、 β_2 -MGに違いはなかった。透析導入5年生存率について、年齢、性別、原疾患、透析液水質を共変量としたCoxの比例ハザードモデル解析を行った結果、60歳以下の症例で透析液水質は有意な予後決定因子であった。これまでの成績と、諸家の報告を総合的に判断すると、透析液清浄化は直接的あるいは間接的に透析患者のQOL向上に寄与し、生存率の向上につながると考えられる。

1 はじめに

近年透析アミロイド症の予防や、骨痛の改善を目的としたハイパフォーマンス膜（HPM）の使用が一般化してきた^{1,2)}。しかしHPMの使用に伴い、透析液側からの微生物菌体成分（エンドトキシンやペプチドグリカン）の逆濾過、逆拡散という新しい問題が認識されるようになった^{3,4)}。われわれは1997年から透析液の清浄化を行っただけで血清 β_2 -MGが低下すること、貧血が改善すること、血清アルブミンが上昇することを報告⁵⁻⁷⁾し、透析液清浄化の重要性をアピー

ルしてきた。透析液から生体内に流入したエンドトキシンは、慢性炎症反応を惹起し遠隔期透析合併症を引き起こすと推測されるようになった⁸⁻¹⁰⁾。最近血液中の炎症反応が炎症性の動脈硬化のリスクファクターであることが認識され^{12,13)}、透析によってもたらされる微弱な炎症反応が透析患者の動脈硬化を進行させているのではないかと容易に想像される。しかも透析患者の死因の約43%は心臓、脳血管障害によるいわゆる循環器系合併症であり¹¹⁾、循環器系合併症の予防は今後の透析医療において非常に重要である。このように透析液清浄化の問題は様々な側面からクローズアップされ、HPM膜が主流の現在の透析療法において透析液の清浄化は不可欠といえる。本論文ではわれわれが一貫して報告してきた透析液清浄化の長期臨床効果を総括し、あわせて東北地方で行われた透析液水質検討会の調査結果を報告する。

2 方法

1) 透析液清浄化対策と臨床所見の変化

山形市の矢吹病院において1996年6月にRO装置の更新、供給装置の更新、エンドトキシンカットフィルターの装着からなる透析液清浄化対策が行われ、末端の平均エンドトキシン濃度は329 EU/lから1 EU/l以下を維持するようになった。安定した維持透析患者80人を対象として血清 β_2 -MG、ヘマトクリット(Hct)、血清総蛋白を経時的測定した。同時にドライウエイト、昇圧薬の使用頻度、シャント閉塞事故の発生件数を調査した。

2) 東北血液透析水質検討会

東北血液透析水質検討会は1999年1月に発足し、東北地方47施設の参加で、年4回の透析液エンドトキシン濃度の測定、透析液清浄化のためのライン管理のノウハウなどをテーマにした教育プログラムに加え、長期透析患者の臨床データ調査、導入患者の予後調査を行った。透析液エンドトキシン濃度は季節による原水の汚染を考慮して年4回の測定を行った。測定は、原水、RO水、供給装置後、ダイアライザー前後の5ポイントで測定した。エンドトキシン活性の測定は和光純薬のトキシノメーターを用い、同一ロット試薬で手技を統一して行った。

長期維持透析患者調査は非糖尿病性腎症では透析歴7年以上、糖尿病性腎症では5年以上を長期維持透析患者と規定した。生命予後調査は1993年の1年間に維持透析を導入した患者で、1999年6月1日現在転帰が追跡可能であった211例について行った。双方の調査結果について末端透析液エンドトキシン濃度50 EU/l未満、以上で施設を二群にわけ比較を行った。生命予後は統計解析ソフトStatView 5.0 for Windowsを用い、群間比較はStudent' T testを、生命予後解析はKaplan Mayer解析とCoxの比例ハザードモデルを用いた。いずれも $P < 0.05$ を統計学的に有意とみなした。

3 結果

1) 透析液清浄化対策後の臨床所見の変化

第42回日本透析医学会において、透析液清浄化3カ月後、ダイアライザー等の透析条件に一切の変更を行わなかったにもかかわらず、血清 β_2 -MGの低下、Hctの上昇、血清総蛋白の上昇が認められ、その傾向はHPM群で強かったと報告⁵⁾した。血清 β_2 -MGのその後の変化をみると、前述のように1年後には前値の約70%にまで低下したが、その後プラトーに達し、さらにやや上昇して、現時点では平均30 mg/l付近を推移している(図1)。血清総蛋白は1年半後まで持続的に上昇しその後7.0 g/dl前後で安定、Hctは3カ月後に上昇したがその後30%前後でほとんど変化はなかった(図2)。Kt/V、PCRには一定の傾向は認めなかった。

維持透析患者80名でエリスロポエチン投与者は86%から1年後には80%に減少し、平均投与量も週あたり1年後には4,350単位から3,975単位に減

少した。しかしその後再び上昇傾向にあり、長期的にはエリスロポエチンの使用量の低下は認められなかった(図3)。透析液清浄化後ドライウエイトは徐々に増加し、2年間で平均2.1 kg増加した。それにもかかわらず胸部X線上心胸比は53%で変化は認めなかった(図4)。透析時低血圧の緊急処置として昇圧薬の投与を、1カ月の間に1度でも必要とした症例数の割合とシャント閉塞事故の発生件数を経時的に比較した。透析液清浄化対策前は44%の患者に昇圧薬の処置を必要としたが、3カ月後には34%、最終的に0%にまで減少した。シャント閉塞事故発生件数は6カ月

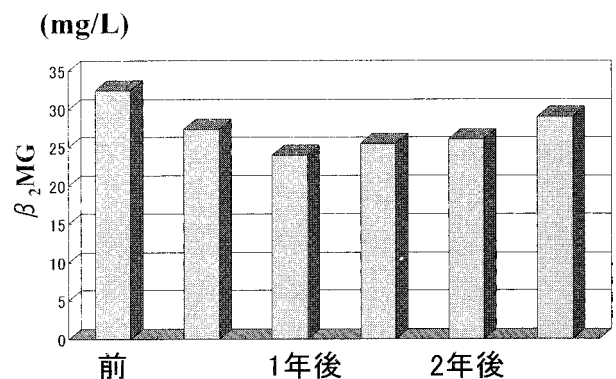


図1 β_2 -MGの経時変化

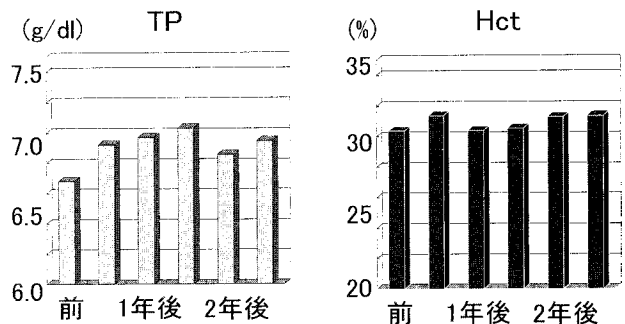


図2 血清総蛋白とヘマトクリットの変化

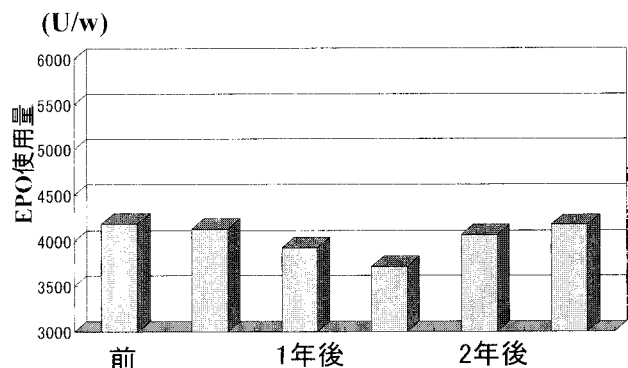


図3 エリスロポエチン使用量の変化

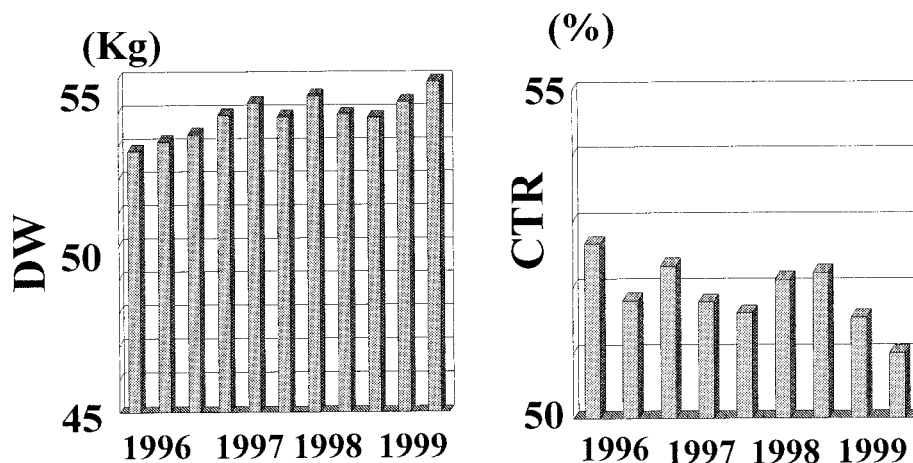


図4 ドライウエイト (DW) と心胸比 (CTR) の変化

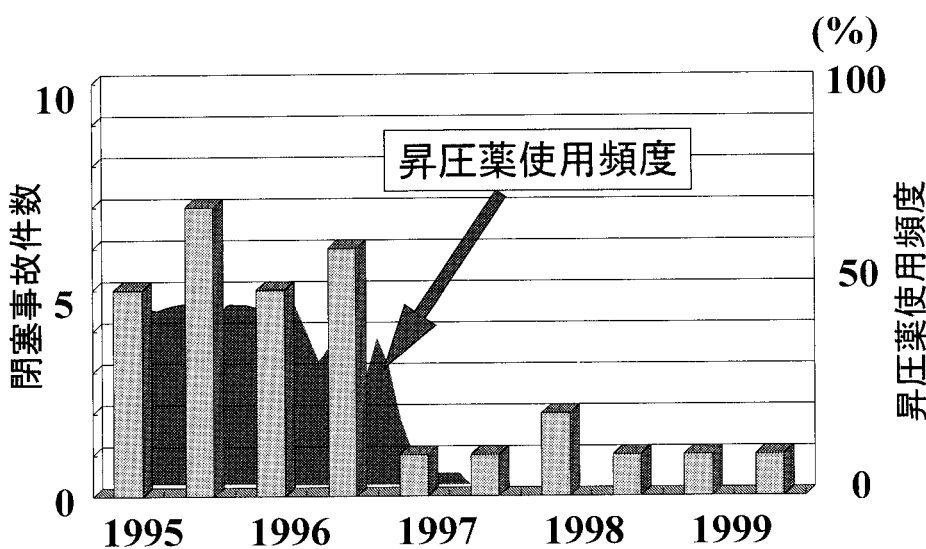


図5 昇圧薬使用頻度と内シャント閉塞事故件数の推移

昇圧薬の使用頻度の低下に伴い、内シャント閉塞事故件数が激減している

平均で6回から1—2回に減少した (図5)。

2) 東北血液透析水質検討会調査結果 (透析液エンドトキシン濃度調査結果)

初回の測定では、実に82%の施設において、ダイアライザー前で採取された透析液中のエンドトキシン濃度は100 EU/l未満で、なんらかの透析液清浄化への取り組みがなされていた。さらにその後、検討会による啓蒙活動に伴い、1999年12月には92%の施設でダイアライザー前透析液エンドトキシン濃度が50 EU/l未満となり、エンドトキシン濃度が250 EU/l以上の施設は存在しなくなった。

長期維持透析患者の臨床データの比較では50 EU/l未満の施設で、血清総蛋白、Kt/V、蛋白異化率が高く、ヘモグロビン、コレステロール、β₂-MGに違い

表1 長期維持透析患者臨床データの比較

	50EU未満	50EU以上	unpaired-T
患者数 (男性)	468	145	
平均年齢	55.6	59	P<0.05
平均透析歴	12.6	12.6	ns
ヘモグロビン (g/l)	9.9	9.8	ns
EPO (U/W)	4,141	3,294	p<0.01
鉄剤頻度 (%)	29.6	35.9	
血清総蛋白 (g/dl)	6.5	6.3	P<0.01
Kt/V	1.51	1.39	P<0.01
nPCR	1.05	0.91	P<0.01
β ₂ -MG (mg/l)	31.5	31.1	ns
除水率	5.1	4.7	P<0.05
濃縮率	1.16	1.20	p=0.05

はなかった (表1)。

1993年導入の211人の患者生存について、年齢、性別、原疾患、透析液水質を共変量としたCoxの比

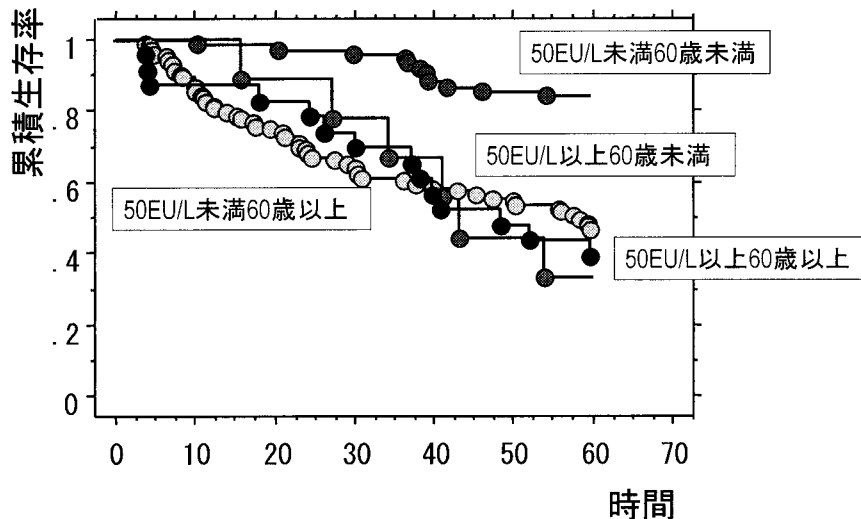


図6 透析液水質別追跡5年生存率

末端透析液エンドトキシン活性50 EU/l未満の施設で60歳以下の症例は有意に予後がよい

表2 各共変量の死亡についてのリスク

死亡数	全症例 (211) 87	60歳以下 (85) 18
性別	1.81 (p=0.0111)	2.11 (p=0.2504)
年齢	2.59 (p<0.0001)	0.96 (p=0.1706)
原疾患	1.02 (p=0.9446)	1.92 (p=0.1851)
透析液水質	1.58 (p=0.0761)	4.18 (p=0.0075)

例ハザードモデル解析を行った。総数では $p=0.0761$ であったが、60歳以下に限定した場合 $p=0.0075$ と生命予後に対する透析液水質の影響が示唆された。透析液水質による死亡の相対危険度は4.18であった(図6, 表2)。

4 考察

われわれは透析液を清浄化するだけで短期的に血清 β_2 -MG, 貧血, 低蛋白血症が改善することを報告^{5,6)}したが、はたしてそれが実際どれだけ患者のQOLに貢献しているか、これまで明らかではなかった。透析液の微量のエンドトキシン汚染が、単球を活性化し炎症性サイトカインを誘導して生体に慢性炎症性プロセスを誘導する^{8~10)}。その結果として β_2 -MGの産生亢進¹⁴⁾、貧血、低アルブミン血症を惹起していたものと考えられる。これまでの報告^{15~17)}にもあるように、透析液の清浄化は血清 β_2 -MGの低下、慢性炎症の消退を通して透析アミロイド症の発症を遅延させることはほぼ受け入れられていると考えてよいだろう。それ以外に観察された透析液の清浄化の臨床効果は、

ドライウエイトの増加、透析低血圧の解消、シャント閉塞事故の激減であった。ドライウエイトは増えているが、胸部X線上の心胸比はむしろ減少した。このことから透析時血圧の安定は、ドライウエイトを上げたためではなく、生体内流入エンドトキシンの直接的影響の消失、貧血の改善、血清アルブミンの上昇による plasma refillingの改善などが総合してもたらされたものと推測している。透析による不安定な血行動態が解消され、血管収縮性の昇圧薬の影響がなくなったためシャント閉塞事故が激減したものと考えられた。このように透析液を清浄化しただけで様々な臨床所見の改善が認められ、遠隔期合併症の予防だけでなく生命予後の改善も期待されるに至った。

東北血液透析水質検討会の調査結果では、透析液のクリーンな施設において長期維持透析患者では血清総蛋白, Kt/V, nPCR, 体重の増加率が高かった。このことは透析液のクリーンな施設において維持透析患者の栄養状態がよいことを示唆するデータと思われる、われわれの経験したデータとも一致した所見である。

1993年の1年間に透析を導入した患者211人について年齢、性別、原疾患、透析液水質を共変量としたCoxの比例ハザードモデルをたてた。その結果60歳以下の症例においては透析液の水質が最も大きな予後規定因子であった。この結果は非常にセンセーショナルな所見である。しかし透析患者の予後を左右する因子はJSDTの統計¹⁸⁾をみてもKt/V, PCR, クレアチニン産生速度など多くある。また今回の研究は多施設

の共同研究であるが、施設間の治療成績を左右する因子もまた非常に多くあると推測される。もちろん透析液水質もその中の大切な因子ではあるが、そのほかに病院の性格、医師や透析専任スタッフの数といった社会的な側面から、治療方針や水準といった医学的な面、さらには地方の特色、透析医療の歴史といった数値化されない非常に多くの因子の影響を受ける。透析液水質はこれらの中のいくつかと連動するものと予想され、統計学的には有意な所見であるが、純粋に透析液の効果であるかどうかには疑問が残る。しかしながらダイヤライザーなどの透析条件を変更せず透析液を変えるだけで血清 β_2 -MGが低下し、貧血が改善した等の報告はわれわれの施設にかぎったことではない¹⁹⁾。これらの事実はHPMで透析を行う以上、透析液汚染がなんらかの形で生体に悪影響を与えている、また透析液の汚染がHPMの利点を生かし切れない方向に働いているといった認識を確固としたものにしていく。

以上述べてきたように透析液の清浄化はより具体的な形で患者のQOLに深くかかわっており、さらに生命予後改善に関与する可能性が強く示唆された。この認識のもとに透析液水質浄化加算等の実現をにらんだ透析医療の展開を考えていく必要があるだろう。

5 結 語

- ① 透析液清浄化は直接的あるいは間接的に透析患者のQOL向上に寄与し、生存率の向上につながる可能性が示された。
- ② ハイパフォーマンス膜を使用した透析が標準的な治療法になりつつある現在の透析医療において、透析液の清浄化は必須である。

本論文の要旨は第13回日本透析医会シンポジウムで発表した内容をまとめた。

謝 辞

本研究を進めるに当たりご協力をいただいた東北血液透析水質検討会の参加施設、協賛メーカーの皆様以下にお名前を記して深謝いたします。また前半の成績をまとめるに当たり多大なご協力をいただいた矢吹病院透析センタースタッフの皆様へ深謝いたします。

- ・東北血液透析水質検討会参加 47 施設 (順不同)

(医) 篠田好生会篠田総合病院、やすらぎの里サンクリニック、山形県立日本海病院、仙北組合総合病院、(医) 社団泉黒沢クリニック、永仁会病院、山形市立病院済生館、泉ヶ丘クリニック、(医) 平成会八戸平和病院、会田病院、至誠堂総合病院、多賀城腎泌尿器クリニック、(医) 明和会中通総合病院、宮城利府掖済会病院、社団敬和会かなざわ内科、太田総合病院附属太田西ノ内病院、(医) 養生会かしま病院、恵仁会三愛病院、秋田組合総合病院、地の森クリニック、(財) 鷹揚郷腎研究所弘前病院、古川市立病院、秋田労災病院、長岡医院、(財) 鷹揚郷腎研究所青森病院、公立気仙沼総合病院、尚仁会上保原内科、鶴岡市立荘内病院、JA 福島厚生連塙厚生病院、済生会山形済生病院、須賀川クリニック、日東病院、いわき市立総合磐城共立病院、三愛病院附属矢巾クリニック、清和会岩手クリニック水沢、白河厚生総合病院、かもめクリニック、山形県立中央病院、仙石病院、八戸市立市民病院、平心会須賀川病院、米沢市立病院、北村山公立病院、本間病院、矢吹病院、水沢市国民健康保険総合水沢病院、緑の里クリニック

・協賛メーカー 14 社 (順不同)

旭エマース、イディー、川澄化学工業、クラレ、興研株式会社、ダイセンメンブレン、JMS 販売、テルモ、清水製薬、扶桑薬品工業、日機装、東レメディカル、フレゼニウス川澄、和光純薬工業

文 献

- 1) Floege J, Koch KM: Beta 2-microglobulin associated amyloidosis and therapy with high flux hemodialysis membranes. Clin Nephrol, 42; 52, 1994.
- 2) Aoike I, Gejyo F, Arakawa M: Learning from the Japanese Registry: how will we prevent long-term complications? Niigata Research Program for beta 2-M Removal Membrane. Nephrol Dial Transplant, 10; 7, 1995.
- 3) Bingel M, Lonnemann G, Shaldon S, et al: Human interleukin-1 production during hemodialysis. Nephron, 43; 161, 1986.
- 4) Baurmeister U, Travers M, Vienken J, et al: Dialysate contamination and back filtration may limit the use of high-flux dialysis membranes. ASAIO Transactions, 35; 519, 1989.
- 5) 政金生人, 矢吹清一, 石崎 允: エンドトキシンフリー透析液で何が変わったか. 透析会誌, 30 (suppl); 552, 1997.

- 6) 政金生人, 松永智仁, 友池仁暢, 他: 無エンドトキシン透析液は血清 β_2 -MG を低下させ続けたか. 腎と透析, 44 (別冊 HDF 療法 '98); 107, 1998.
- 7) 政金生人, 矢吹清一, 佐藤幸一: 透析液清浄化で何が変わったか. 腎と透析, 47 (別冊ハイパフォーマンスメンブレン 99); 24, 1999.
- 8) Knudsen PJ, Leon J, Ng AK, et al: Hemodialysis-related induction of beta-2-microglobulin and interleukin-1 synthesis and release by mononuclear phagocytes. *Nephron*, 53; 188, 1989.
- 9) Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Ciancioni C, et al: In vivo induction of interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int*, 35; 1212, 1989.
- 10) Colton CK, Ward RA, Shaldon S: Scientific basis for assessment of biocompatibility in extracorporeal blood treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 9; 11, 1994.
- 11) 日本透析医学会統計調査委員会: 1999年死亡原因分類. わが国の慢性透析療法の現況: 1999年12月31日現在; 前田憲志編, 名古屋, p 109, 2000.
- 12) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med*, 336; 973, 1997.
- 13) Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 55; 648, 1999.
- 14) Campistol JM, Molina R, Bernard DB, et al: Synthesis of beta 2-microglobulin in lymphocyte culture: role of hemodialysis, dialysis membranes, dialysis-amyloidosis, and lymphokines. *Am J Kidney Dis*, 22; 691, 1993.
- 15) Baz M, Durand C, Ragon A, et al: Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs*, 14; 681, 1991.
- 16) 政金生人, 矢吹清一, 斎藤幹郎, 他: Ultra-pure 透析液は透析アミロイド症を抑制できるか. 透析会誌, 31 (suppl); 542, 1998.
- 17) Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 52; 1096, 1997.
- 18) 日本透析医学会統計調査委員会: 透析患者全体に関する生命予後調査. わが国の慢性透析療法の現況: 1999年12月31日現在; 前田憲志編, 名古屋, p 959, 2000.
- 19) 松岡 潔, 摩文仁隆子, 宮本哲明, 他: エンドトキシンプリー透析液は血清 β_2 -MG 値を低下させるか?. 腎と透析, 44 (別冊 HDF 療法 '98); 103, 1998.