

28 High-Flux EVAL膜 Evabrane EK-16 溶質除去性能の検討

JA長野厚生連 篠ノ井総合病院

臨床工学科 中村 啓章、高橋 延之、塩澤 勉
同腎臓内科 田村 克彦、長沢 正樹

【緒言】

従来からEVAL膜は、優れた生体適合性を有する合成膜であると言われてきた。しかし、臨床では、優れた生体適合性だけでなく、溶質の除去特性も考慮して使用しなければならない。従来のKFシリーズは緩やかな分画分子曲線を示していたため、 β 2-MGの除去能力は、主流膜であるポリスルホン膜と比較すると、大きく期待できるものではない。更に1 session あたりのアルブミン漏出が多いため、低栄養状態の高齢者には使用を見合わせる事が当院でも見られた。今回検討したHIGH-FLUX EVAL Evabrane EK (以下EK)は従来の除去特性を見直し、シャープな分画分子特性を期待し開発されたEVAL膜である。本来の優れた生体適合性に加えて、現在では数少ないPVP未添加の親水化膜としてのEVAL膜の溶質除去特性を検証した。

【ダイアライザの仕様・性能】

表1に今回使用したダイアライザの仕様を示す。中空糸の材質は両者ともEVAL膜を使用している。膜面積はKFが1.5 m^2 、EKは1.6 m^2 と0.1 m^2 大面積化された。中空糸内径は25 μm から59 μm と厚くなった。また、EKでは充填率が57.5%と大きく上がった。プライミングボリュームは若干ではあるがEKで減少した。中空糸の本数はEKで約1000本多くなった。滅菌方法は両者ともにガンマ線滅菌である。性能では、牛血系のUFR、水系の小分子クリアランスは、EKが高値を示している。(表2)

【電顕写真】

両ダイアライザの膜断面とSEM画像を図1・図2に示す。

kfではEKと比較して膜圧が厚くなっている。これは支持層が厚くなっていることによるものだが、支持層の内部は空孔率70~80%と高いため

物質透過性には影響していないと推察される。また、kfは均質構造に対し、改良型EVALは内表面に緻密層を有した非対称構造であることが画像から判断できる。

表1. 各ダイアライザの仕様

	kf-m15	EK-16
素材	EVAL	EVAL
充填率(%)	44.0	57.5
膜本数(本)	約11,000	約12,000
PV(ml)	107	96
滅菌方法	γ 線, WET	γ 線, WET
内径(μm)	175	166
膜厚(μm)	25	59
膜面積(m^2)	1.5	1.6
血液容量(ml)	107	96

表2. 各ダイアライザの性能(カタログ値)

	kf-m15	EK-16
尿素	175	185
クレアチニン	155	176
iP	133	176
VB ₁₂	85	129
UFR	11.5	37.7

クリアランス:(ml/min) UFR:(ml·mmHg/hr)

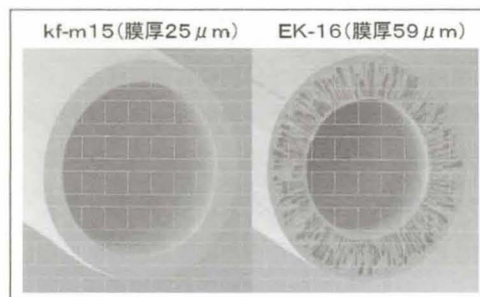


図1 膜の構造

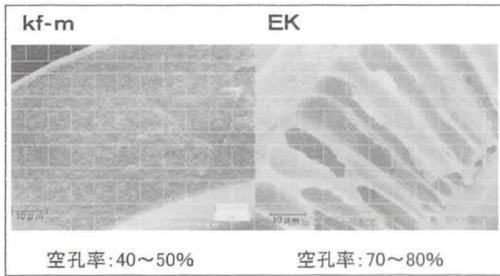


図2 膜の断面図

【対象および方法】

栄養状態の安定した慢性期維持透析患者 6 名（男性 3 名、女性 3 名、平均年齢 66.3 ± 5.3 歳、平均透析歴 12.4 ± 7.4 年、平均 Dw 53.0 ± 7.2 kg、平均 Hct $31.0 \pm 2.1\%$ ）（表 3）に対し、同条件で 1 週間ずつクロスオーバーに使用した。（表 4）なお、統計学的検定は Student-t 検定を使用し、危険率 5% 以下を有意差判定した。

尚、血液透析（HD）4 時間、 $QB: 200$ ml/min、 $QD: 500$ ml/min で行った。透析液中 ET 濃度は検出感度以下だった。

表 3. 対象

対象患者	性別	年齢(歳)	透析歴(年)	原疾患
症例①	F	75	19.9	CGN
症例②	M	69	23.3	CGN
症例③	F	61	6.1	CGN
症例④	F	61	13.3	CGN
症例⑤	M	65	7.5	CGN
症例⑥	M	67	5.9	CGN

【検討項目】

§ 除去特性—クリアランス

透析開始 60 分後の UN 、 Cr 、 UA 、 IP 、 $\beta 2$ -MG、 $\alpha 1$ -MG、 ALB を $QB=200$ ml/min、 $QD=500$ ml/min、 $QF=kf$ で 15 ml/min、 EK で 16 ml/min の条件下で測定した。

§ 除去特性—除去率

透析前後の UN 、 Cr 、 UA 、 IP 、 $\beta 2$ -MG、 $\alpha 1$ -MG を測定し算出した。

§ 除去特性—除去量・クリアスペース・経時除去量

排液貯留は輸液ポンプによる連続抽出法を用い 300 ml/hr で部分貯留した排液から採液して UN 、 Cr 、 UA 、 IP 、 $\beta 2$ -MG、 $\alpha 1$ -MG、 ALB を採液して計測した。また、経時除去量の変化を観察するため、透析開始 15 分、30 分、60 分、120 分 180 分、240 分後の排液内の ALB と $\beta 2$ -MG の濃度から排出量を測定した。

§ 除去特性—クリアスペース率と尿素除去率との比較

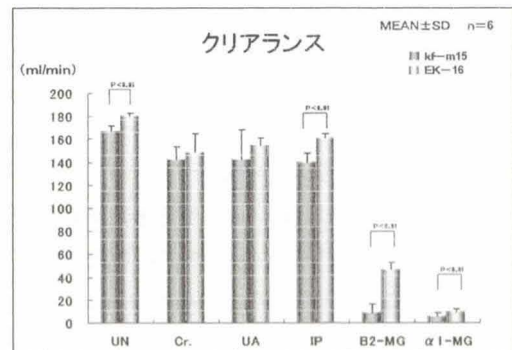
クリアスペース率は、Body Composition Analyzer InBody 3.2 を用いて算出した体水分量を用いてクリアスペース率を計算し、尿素除去率と比較を行った。

【結果】

1) クリアランス—グラフ①

クリアランスは小分子物質では、 UN と IP において EK が kf に比べて有意に高値を示した。低分子量蛋白では $\beta 2$ -MG と $\alpha 1$ -MG で有意差があり、 $\beta 2$ -MG は kf で 9.0 ± 7.2 ml/min、 EK で 46.7 ± 6.4 ml/min と大きな差が見られた。

グラフ①

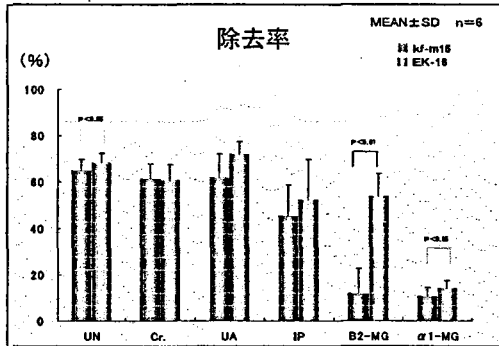


2) 除去率—グラフ②

除去率は、 UN の kf で $65.1 \pm 4.6\%$ 、 EK では $68.5 \pm 4.1\%$ を示し、 $\alpha 1$ -MG の kf で $10.4 \pm 4.0\%$ 、 EK では $14.0 \pm 3.2\%$ と有意に高値を示した。（ $p < 0.05$ ） $\beta 2$ -MG では kf が $12.0 \pm 10.6\%$ 、 EK では $54.0 \pm 9.7\%$ と EK が有意

に高値を示した。(p<0.01)

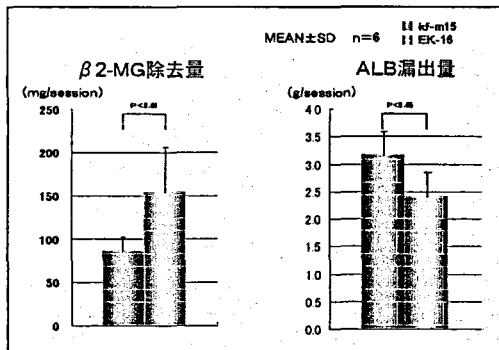
グラフ②



3) アルブミン漏出量—グラフ③

β 2-MGの除去量は、k fが86.1±16.0mg/session、EKで154.1±52.1mg/sessionとEKがk fに比べて有意に高値を示した。アルブミン漏出量はk fで32.2±0.4g、EKで24±0.4gと有意差が見られた。

グラフ③



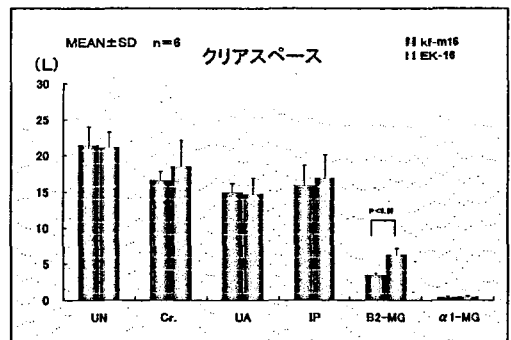
4) クリアスペース—グラフ④

クリアスペースは、β 2-MGで有意差があったものの、クリアランスで有意差があった小分子物質では有意差は認められなかった。

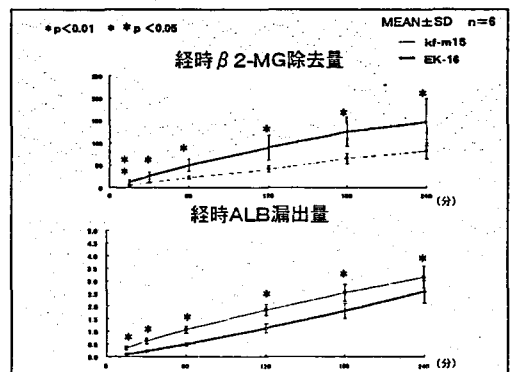
5) 経時変化—グラフ⑤

β 2-MG、ALBとも時間の経過に従って、ほぼ直線的に除去量の増加が認められた。また、全時間においてβ 2-MGではEKが、ALBではk fが有意に高値を示した。

グラフ④



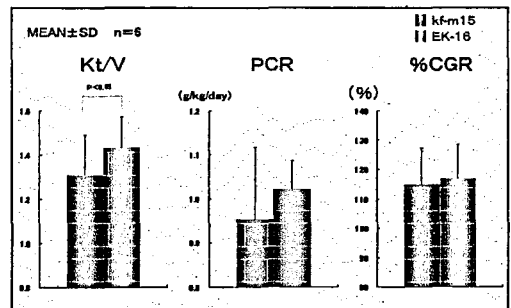
グラフ⑤



6) Kt/V—グラフ⑥

Kt/Vは1.31±0.18から1.43±0.14へと向上した。

グラフ⑥

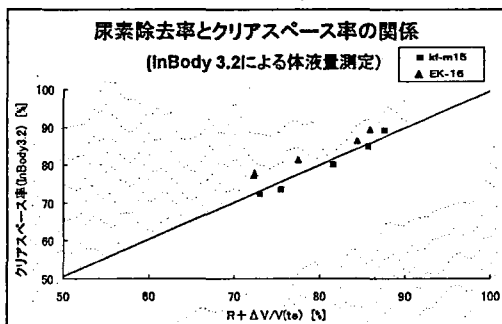


7) クリアスペース率比較—グラフ⑦

金らが報告したクリアスペース率と除去率の関係を表すグラフを示す。体液量測定にはボディコ

ンポジションアナライザーInBody3.2 を用いて測定し、この数値を元にクリアスペース率を算出した。これは個々の体水分量を測定することにより分布スペースを正確に捉え、細胞内外の濃度格差をより性格に評価できると考えた。その結果、EKのデータがkfに比べて下方移動していることから、若干ではあるが不均一除去の傾向が見られたが、45度曲線上にプロットされ、細胞内外不均一除去は緩やかであると考えられる。

グラフ⑦



【考察】

従来型EVALであるkf-m15とEK-1.6を比較した結果、小分子物質ではUNの除去性能が向上した。また低分子量蛋白領域の除去効率が大きく向上し、β2-MGのクリアランス、除去率、除去量ともにEKの除去効率がKFを大きく上回った。しかしアルブミン漏出量はEKでは低値に抑えられていることから、除去特性がシャープになったと考えられる。これは、従来の均質構造膜から非対称構造に膜特性が変わったことにより、細孔径が均一に制御され、シャープな分画特性が得られたものと推察された。また、見かけ上の膜厚とは異なり、物質透過性を決める緻密層は薄くなり、支持層の空孔率も高いため、透水性や物質の透過性も向上したと考えられる。クリアスペースにおいては、今回対象とした6名の体重のバラつきによるものが原因なのか、β2-MGで有意差があったものの、クリアランスで有意差があった小分子物質では変化がなく、今後の課題となった。アルブミン漏出量の経時推移では、KFと同様に透析時間の経過とともに、ほぼ直線的

にアルブミン漏出量が増加した。これは膜の開孔率が維持され、経時劣化が少なかったことによるものと考えられた。このことから、EVAL膜表面の親水化構造が蛋白質付着に何らかの影響を与えているのではないかと推察しているが、今後の検討課題としたい。クリアスペース率と除去率の関係では、kfと比較してEKに若干ではあるが細胞間濃度に不均一さが見られた。これはEKの除去効率が大きく向上したことによるものと推察されるが大きな変化ではなく、同時に本来のEVALが有していた膜特性が維持されている可能性も示唆された。

EVAL膜の優れた生体適合性に加えて、よりシャープな除去特性を有しているが、ポリスルホン膜と比較すると、まだまだMIDDLE-FLUXという印象が強い。更に1 sessionあたり2.4g程度のアルブミン漏出も、低栄養や高齢者、糖尿病性腎症の患者に、広く使用を推奨できる値ではない。現在ではPVP未添加の親水化膜は貴重な膜であり、今後更なる改良を加えたEVALの開発を期待したい。

【結語】

今回新しく開発されたEvabraneEK1.6は、内側に緻密層、外側に支持層を有する非対称構造膜になり、シャープな分画特性を有し、従来のEVAL溶質除去性能を大きく向上させたダイアライザーであると言える。

《参考文献》

- 1) 垣内智樹：非対称構造EVAL透析膜の開発。腎と透析 57 ハイパフォーマンスメンブレン '04：73-76, 2004
- 2) 板谷利昭：透析膜素材の構造解析。腎と透析 55 ハイパフォーマンスメンブレン '03：112-115, 2003
- 3) 金 成泰：
- 4) 牟田俊幸ほか：膜素材の違いにより透析中のアミノ酸漏出に差があるだろうか。腎と透析 59 ハイパフォーマンスメンブレン '05：241-244, 2005