

血液浄化によるアルツハイマー病治療を目指して

夜間長時間透析における 血中 A β 濃度の変化と除去能の検討

医療法人豊水会 みずのクリニック¹⁾ 藤田保健衛生大学 医療科学部 臨床工学科²⁾
富澤 寛¹⁾ 鈴木 健¹⁾ 川口和紀²⁾ 北口暢哉²⁾ 水野雅夫¹⁾

日本透析医学会 COI開示

筆頭発表者名：富澤 寛

演題発表に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業などはありません。

背景

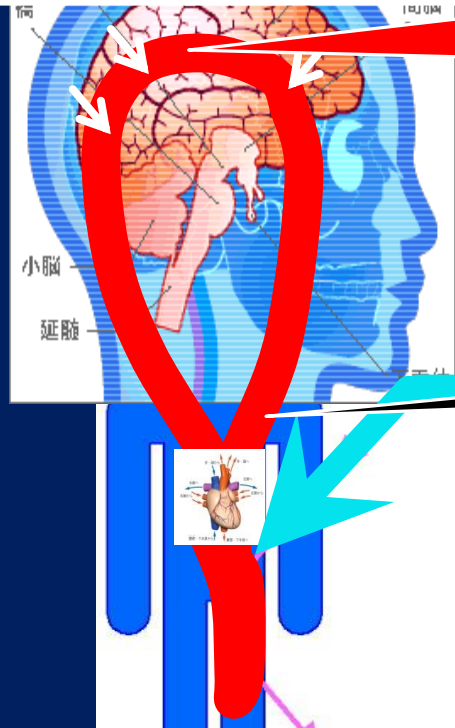
- ▶ 認知症のうち最も多い疾患としてアルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）があり、その原因物質の一つにアミロイドベータ蛋白（A β ）がある。
- ▶ 藤田保健衛生大学 北口らは、A β は透析により効率よく除去され、ダイアライザーは4時間の間ほぼその除去能を保つこと、血中A β 濃度が低下することで長期透析患者での認知機能の悪化が抑えられることを報告している。
(J Neural Transmission 2012;119(12),1533-1544)
- ▶ また、透析患者の脳内のA β 沈着は有意に少なく、透析が脳内へのA β の蓄積を抑制している可能性があることが報告され（第32回日本認知症学会 2013年 藤田保健衛生大学 酒井ら）、透析医学会統計調査（JSDT2011）でも長期透析患者ほど認知症の合併率、発症率が低いこと、少なくとも認知症症状の促進はしないことが報告されている。

目的

- ▶ 透析がA β の体内動態に与える影響を検討するために、当院で行われている夜間長時間透析中の血中濃度の変化とその除去率、ダイアライザーの除去能について検討を行った。

血液浄化によるアルツハイマー病治療システム概念図

脳内のA β (アミロイドベータ蛋白)



③脳内A β の血液内への移行が促進される。
↓
認知症の改善、発症の予防につながる。

②体内循環血液中のA β が大幅に減少する。

①患者血液からA β を除去する。

血液透析患者
(アルツハイマー病患者)



方法

- ▶ 事前に同意の得られた3名の患者で実施した。
(本研究は、藤田保健衛生大学 倫理委員会で承認済み。)
- ▶ 透析開始時、透析開始後1時間、4時間、8時間の全身血および、ダイアライザー出口側（静脈側）血液中のA β 濃度を測定した。
(A β はA β 40、A β 42を測定した。)
- ▶ 透析液排液を前半（0-4時間）、後半（4-8時間）に分けて採取し、透析液排液中のA β 濃度を測定した。（透析液排液は1L/hrで部分採取した。)
- ▶ 同時にベータ2 ミクログロブリン（ β 2 MG）濃度も測定し、A β と比較した。
- ▶ 測定データより、ダイアライザー前後での除去率（pre/post除去率）、全身血中の除去率（血中濃度低減率）、透析液排液中への排出率を求めて、比較した。

計算式

▶ pre/post除去率 (%)

$$\frac{(\text{ダイアライザー入口側濃度}) - (\text{ダイアライザー出口側濃度})}{(\text{ダイアライザー入口側濃度})} \times 100$$

▶ 血中濃度低減率 (一般的な除去率) (%)

$$\frac{(\text{透析開始時血中濃度}) - (\text{ダイアライザー入口側濃度})}{(\text{透析開始時血中濃度})} \times 100$$

▶ 透析液排液中への排出率 (%)

$$\frac{(\text{透析液排液中濃度}) \times (\text{透析液流量})}{(\text{ダイアライザー入口側濃度}) \times (\text{血流量})} \times 100$$

0-4時間の排液中濃度と4時間目のダイアライザー入口側濃度より4時間目の排出率を
4-8時間の排液中濃度と8時間目のダイアライザー入口側濃度より8時間目の排出率を
算出した。

0-4時間、4-8時間の排液中濃度を用いているため、真の4時間目、8時間目の排出率
よりもやや高めの数値となっている可能性がある。

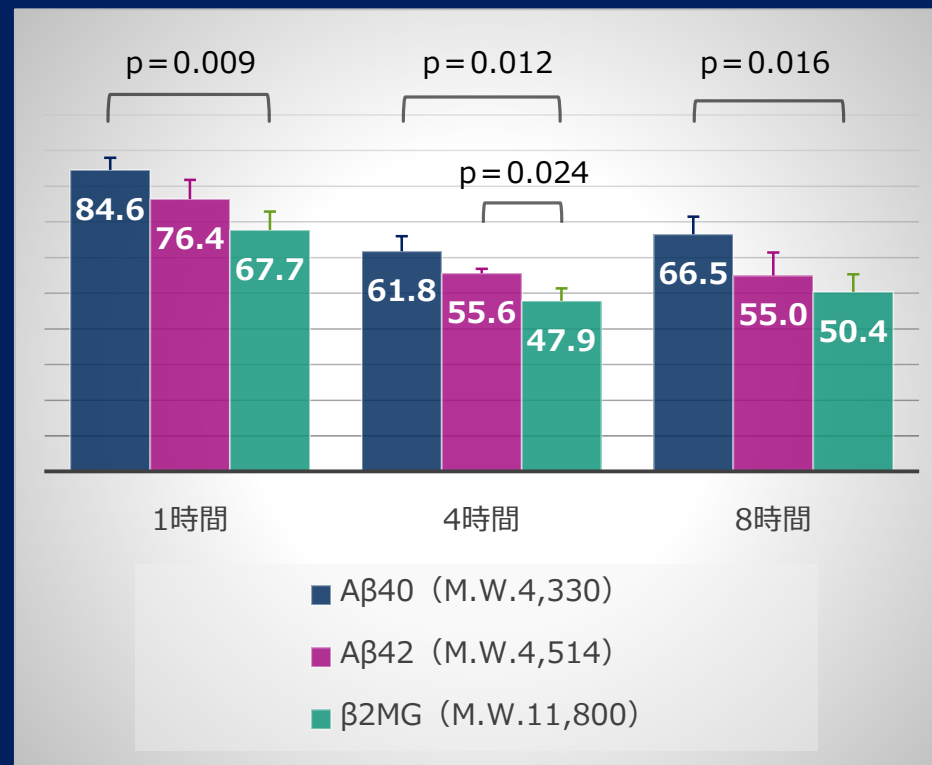
患者背景および透析条件

	年齢	性別	原疾患	透析歴 (年)	血流量 (ml/min)
症例 1	55	M	慢性糸球体腎炎	9.3	200
症例 2	55	M	慢性糸球体腎炎	24.2	220
症例 3	48	F	SLE腎炎	2.5	180

- ▶ 使用ダイアライザー APS-21SA (ポリスルホン(PS)膜 I a型)
- ▶ 透析液流量 400ml/min
- ▶ 透析時間 8時間 (3名の8時間透析歴は1.5年)
- ▶ 糖尿病患者 (原疾患が糖尿病性腎症の患者) なし

結果①

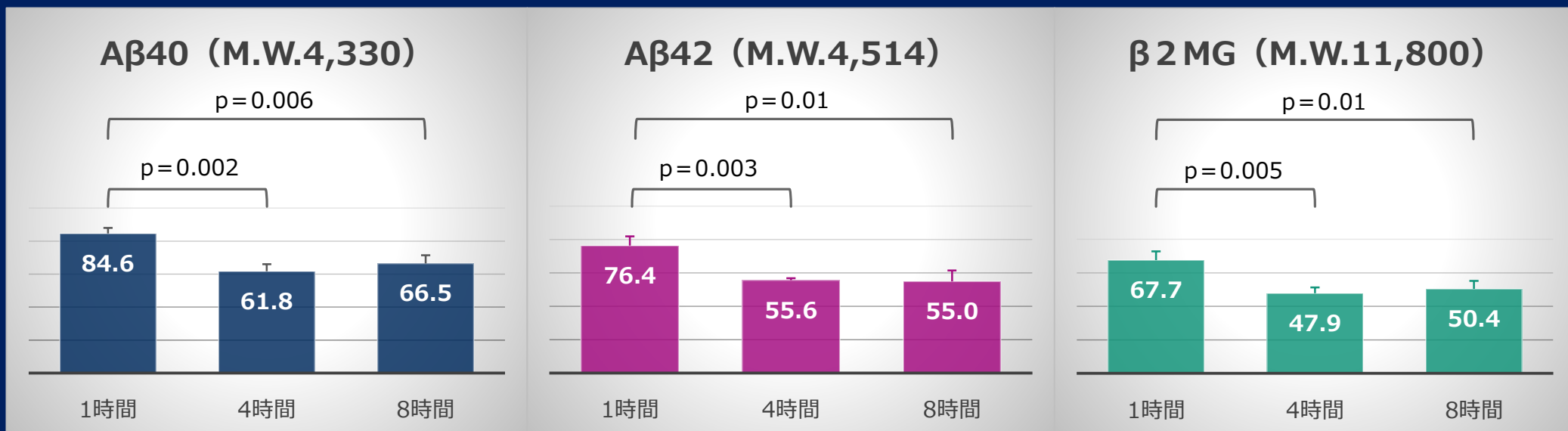
pre/post除去率 (%)



- ▶ ダイアライザー前後で測定したpre/post除去率は、1時間後と比較して、4時間後、8時間後では低下していた。Aβ40とβ2MGの比較ではすべての時間で有意差 ($p < 0.05$) がみられ、Aβ42とβ2MGの比較では4時間の値に有意差 ($p < 0.05$) がみられた。

結果②

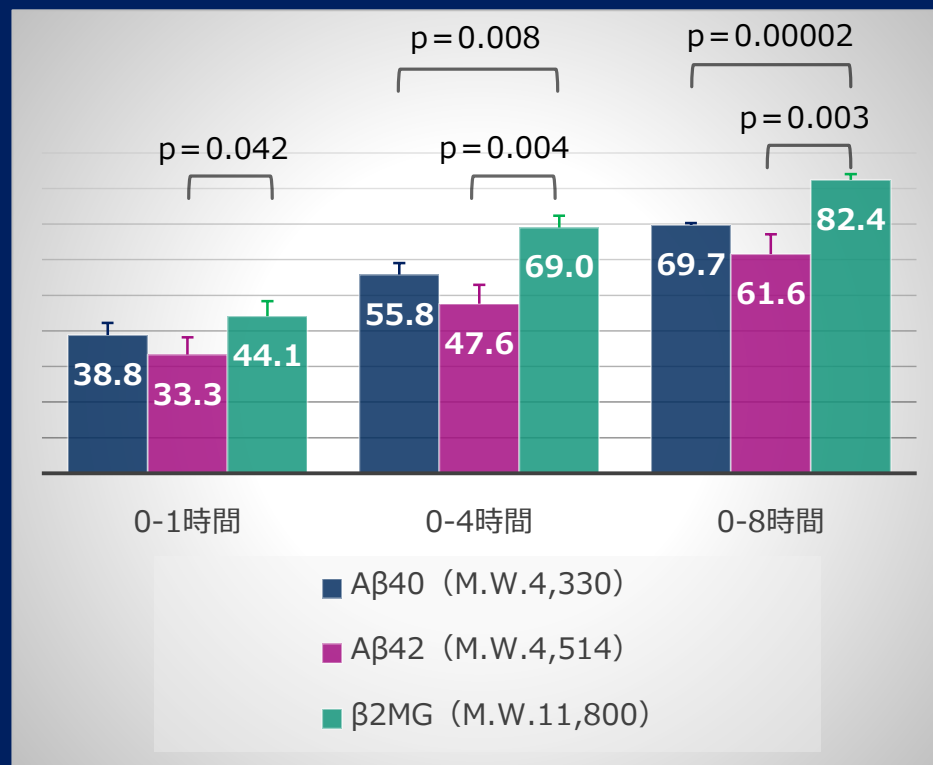
pre/post除去率 (%)



- ▶ pre/post除去率は、開始1時間後と、4時間後、8時間後との比較では全ての物質で有意 ($p < 0.05$) に低下していたが、開始4時間後と8時間後の値には有意差は見られなかった。

結果③

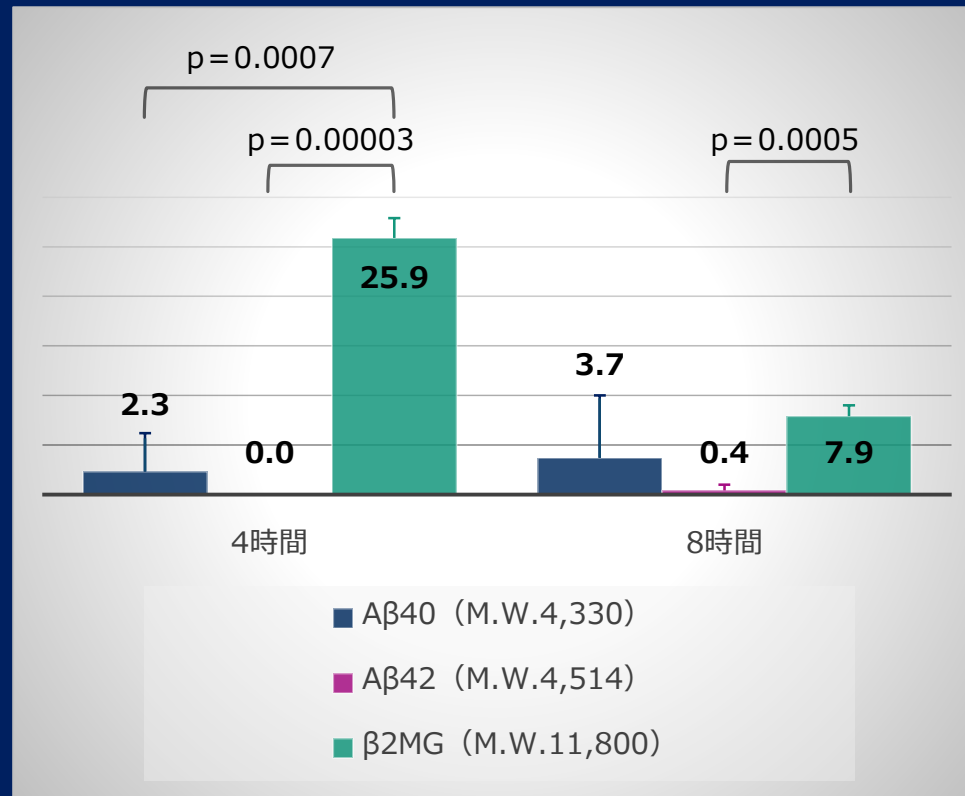
血中濃度低減率（一般的な除去率）（%）



- ▶ **血中濃度低減率**（一般的な除去率）は、どの時間もβ2MGが最も高い値を示した。
Aβ40とβ2MGの比較では0-4時間、0-8時間の値で有意差（ $p < 0.05$ ）がみられ、Aβ42とβ2MGの比較ではすべての時間区分で有意差（ $p < 0.05$ ）がみられた。

結果④

透析液排液中への排出率 (%)



- ▶ **透析液排液中への排出率**は、Aβ40、Aβ42は、β2MGよりも明らかに低い値を示した。
Aβ40とβ2MGの比較では4時間後の値で有意差 ($p < 0.05$) がみられ、Aβ42とβ2MGの比較では4時間後、8時間後の値で有意差 ($p < 0.05$) がみられた。

考察①

- ▶ A β 40、A β 42は、ダイアライザー前後でのpre/post除去率では、1時間後、4時間後、8時間後のいずれの時点でも β 2MGより高い値を示したが、透析開始時からの血中濃度低減率（一般的な除去率）では、 β 2MGより10～20%低い値を示した。

これは、透析中の血管外組織からのA β の湧き出し機構（血管内への流入）が β 2MGよりも強力であり、血中濃度の低下が鈍ったことが原因と考えられる。（A β の湧き出し機構については藤田保健衛生大学 北口らも報告している。）

考察②

- ▶ PS膜 I a型ダイアライザーであるAPS-21SAは、pre/post除去率のデータより開始4時間後、8時間後においてもアルツハイマー病の原因物質であるA β を血液中より十分に除去しており、 β 2MG以上の効率で除去できる性能を保持していた。

4時間後から8時間後までのpre/post除去率の低下はほとんどなかったもので8時間経過後でも、APS-21SAのPS膜の性能低下は小さいと考えられる。

- ▶ A β は、透析液排液側には、ほとんど検出されなかったもので、A β の除去機構はPS膜への吸着の可能性も考えられた。
(in vitro試験でPS膜素材へのA β の吸着が確認されている。)