

MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) の基礎的側面

—Extracorporeal Albumin Dialysis の観点から—

阿部 貴弥^{*1,*2}・川嶋 隆久^{*3}・篠崎 真紀^{*4}・中 敏夫^{*4}・石井 昇^{*3}
 阿部 富彌^{*2,*5}・篠崎 正博^{*4}・深川 雅史^{*1}・秋澤 忠男^{*2}

^{*1}神戸大学医学部附属病院代謝機能疾患治療部, ^{*3}同大学院医学系研究科災害・救急医学分野,
^{*2}和歌山県立医科大学医学部腎臓内科・血液浄化センター, ^{*4}同救急医学, ^{*5}裕紫会 中谷病院

MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System): Basic Evaluation—The Basic Evaluation of ECAD (Extracorporeal Albumin Dialysis)—

Takaya Abe^{*1,*2}, Takahisa Kawashima^{*3}, Maki Shinozaki^{*4}, Toshio Naka^{*4}, Noboru Ishii^{*3},
 Tomiya Abe^{*2,*5}, Masahiro Shinozaki^{*4}, Masafumi Fukagawa^{*1} and Tadao Akizawa^{*2}

^{*1}Division of Nephrology & Dialysis Center, School of Medicine, ^{*3}Department of Disaster and Emergency Medicine, Graduate School of Medicine, Kobe University, ^{*2}Division of Nephrology and Blood Purification Medicine, ^{*4}Division of Emergency and Intensive Care Medicine, Wakayama Medical University, and ^{*5}Nakaya Hospital

Summary It is difficult for conventional blood purification therapies to remove low molecular weight albumin-binding toxins (ABT). Previous studies reported that albumin dialysate (AD) was effective for removing ABT. In this paper, we have summarized the basic evaluation of a blood purification system using Extracorporeal Albumin Dialysis (ECAD).

ECAD could remove bilirubin using either symmetric or asymmetric high-flux membrane dialyzers. The larger pore size membrane removed a larger amount of bilirubin. In the greater albumin concentration in AD, the removal capacity for bilirubin by AD rose. AD could remove not only bilirubin but also other ABT such as phenols, indoxyl sulfate, and methotrexate. Albumin in AD could be regenerated by using a charcoal and a bilirubin adsorption column.

Molecular Adsorption Recycling System (MARS®) is the brand name and was categorized into the concept of ECAD. ECAD is defined as extracorporeal therapies using AD and high-flux membrane.

The characteristics of ECAD include removal capacity for not only water-soluble substances but also ABT and it acts as a renal replacement therapy. The most important target of ECAD is the recovery of the essential function of albumin as a carrier protein, an antioxidant, and a buffer.

Key words: albumin dialysate, albumin-binding toxins, Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS), Extracorporeal albumin dialysis (ECAD)

1. はじめに

MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) は Rostock 大学の Jan Stange や Steffen Mitzner らにより考案・開発され, TERAKLIN 社 (現在は GAMBRO 社) より販売されている体外循環式肝補助療法システムの商品名である。この MARS® は Extracorporeal albumin dialysis (ECAD) あるいはアルブミン透析と分類される治療法の一つに含ま

れる。

本稿では ECAD およびアルブミン透析の基礎的側面について述べる。

2. Extracorporeal albumin dialysis とは?

高性能膜の開発など血液浄化療法の技術的進歩に伴い, 水溶性毒素は低分子蛋白領域まで除去可能となった。しかしビリルビンなどアルブミン結合性毒素 (albumin binding toxins: ABT) は, それがたとえ

小分子量領域の物質であっても、アルブミンと結合しているため従来の血液透析 (HD)、血液透析濾過 (HDF)、血液濾過 (HF) では除去困難である。そのため肝不全など ABT が多量に蓄積する病態では、ABT の除去目的を含め血漿交換 (PE) や血漿吸着 (PA) が併用されてきた。

アルブミンは物質を非特異的に結合させるサイトを数多く有する多分子結合能を持つキャリアープロテインである。ECAD はこの多分子結合能を吸着材の原理に応用し、従来の透析液にアルブミンを添加したアルブミン加透析液 (albumin dialysate: AD) と高性能血液透析膜を用いた血液浄化法である。ECAD としては、MARS¹⁾ や continuous albumin purification system (CAPS)²⁾ などのシステムが臨床応用されている。

3. ECAD の基礎的検討

3.1 ビリルビンを対象とした除去効果の検討

ABT の代表としてビリルビンを取り上げ、AD 中アルブミン濃度や血液透析膜の膜素材など様々な条件の除去効果に及ぼす影響を検討した。その結果、血液透析膜素材については非対称性膜である polyacrylonitril (PAN) 膜 (PAN-13 DX)、Polyamide (PA) 膜 (PA-11)、polysulfone (PS) 膜 (F 8 HPS) だけでなく、対称性膜である Polymethylmethacrylate (PMMA) 膜 (BK-1.0 U, B 1-1.0 H)、regenerated cellulose (RC) 膜 (Tfa-1100)、cellulose tri-acetate (CTA) 膜 (FB-90 F, FB-90 E) においても AD によるビリルビンの除去が認められた³⁾。

血液透析膜の膜孔径の影響については、CTA 膜で膜孔径が 63 Å の FB-90 E と 75 Å の FB-90 F を用い比較した結果、膜孔径が大きいほど効率的なビリルビンの除去が認められた²⁾。

AD 中のアルブミン濃度が AD のビリルビン除去に及ぼす影響については、AD 中の添加アルブミン濃度を 0%, 2.5%, 5.0%, 7.5% で比較した結果、アルブミン濃度が濃くなるにつれて、効率的なビリルビンの除去が認められた³⁾。AD 液温の影響については、25°C および 37°C 間の検討で、37°C のほうが高いビリルビンの除去が認められた³⁾。

血液流量 (QB) と透析液流量 (QD) の効果については、QB が同一の場合には (図 1 a と b) QD の高いほうが、QD が同一の場合には (図 1 b と e) QB

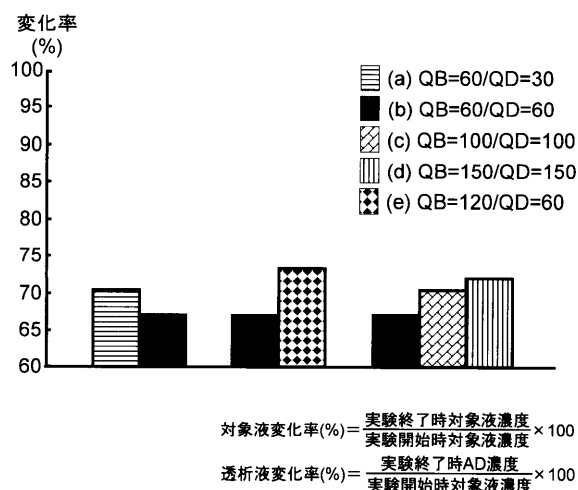


図1 QB および QD がビリルビン除去効果に及ぼす影響

の低いほうが効率的なビリルビンの除去が認められた。また QB と同量の QD を用いた場合 (図 1 b と c と d), 低い QB・QD のほうが効率的なビリルビンの除去がみられた。

ECAD で除去されるビリルビンの特性について高速液体クロマトグラフィーを用いて質的検討を行った結果、ビリルビン溶液中にはデルタビリルビン (δ B), ジグルクロン酸抱合ビリルビン (DGB), モノグルクロン酸抱合ビリルビン (MGB), 非抱合ビリルビン (UCB) の 4 分画を認めたが、AD 中には DGB, MGB, UCB の 3 分画を認めたのみで、 δ B の明らかな分画は認められなかった³⁾。

次にビリルビンと結合したアルブミンからビリルビン除去し、アルブミンの結合能を再生する実験を行った。その結果、灌流実験中 AD 中ビリルビン濃度の持続的な上昇は認められず、AD のビリルビン結合能は再生されたと考えられた²⁾。

3.2 他の ABT を対象とした除去効果の検討

ビリルビン以外の ABT として、フェノール類 (フェノールおよびパラクレゾール) とインドキシル硫酸を選択し、これら ABT を溶解した透析液を血液側灌流液として使用した。透析液に重碳酸透析液を用いた透析実験では、拡散の原理により血液側灌流液と透析液中の ABT 濃度は等しくなり、それ以上の物質移動は認めなかった。しかし AD を用いた実験ではより早期に両者の ABT 濃度は等しくなり、その後更なる物質の移動を認め、AD 中の ABT 濃度が血液側灌流液中の ABT 濃度より高くなる逆転現象が認められた。また ABT を溶解したヒト血漿を用いた実験においても、各 ABT は AD の使用で通常重碳酸透析液より、

効率よく除去することが可能であった。

これらの ABT を対象とした AD の再生を活性炭吸着筒を用いて検討した結果、ビリルビンの場合と同様、AD の再生は可能であった⁴⁾。

3.3 アルブミン結合薬剤の除去

AD によるアルブミン結合薬剤の除去効果を検討した。アルブミン結合薬剤としてメソトレキセートを選択し、メソトレキセートを既知の濃度に添加したヒト血漿を用い、透析実験を行った。

メソトレキセートの除去効率は AD を用いると重炭酸透析液より、増加が認められた (図 2)。

3.4 アルブミンと結合しない毒素を対象とした除去効果の検討

アルブミンと結合しない毒素 (non-albumin binding toxins: non-ABT) として、クレアチニンを選択し、AD の影響を検討した。

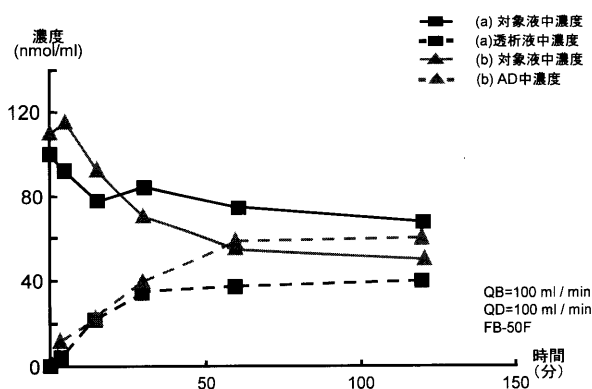


図 2 通常透析液および AD によるメソトレキセートの除去能の検討

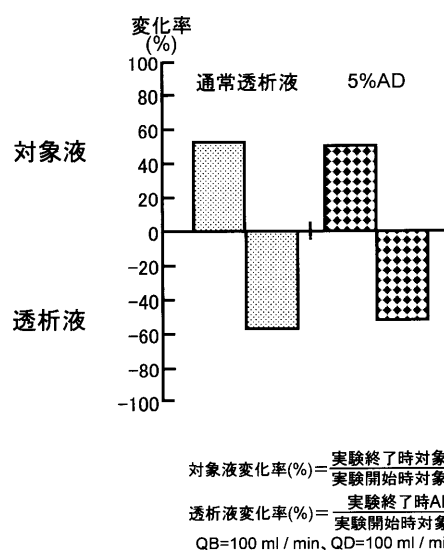


図 3 通常透析液および AD によるクレアチニンの除去能の検討

クレアチニンの除去率は重炭酸透析液および AD とも明らかな差を認めず、アルブミン添加の影響は認められなかった (図 3)。

4. ECAD の特徴

アルブミンは 585 個のアミノ酸からなる分子量 66,500 Da の蛋白質であり、非常に柔軟な形状の立体構造を呈している。その構造は α ヘリックスと高い相同性のある 3 つのドメイン構造 (ドメイン I, ドメイン II, ドメイン III) に各々 A および B のサブドメインを有する。また 35 個のシステイン (Cys) 基を有しており、そのうちの 17 対はジスルフィド結合を形成するが、一次配列で 34 番目の Cys の SH 基は唯一遊離した状態で存在している。この遊離 SH 基は共有結合や抗酸化能などに関与している。

アルブミンは、主として血漿膠質浸透圧の維持作用と様々な物質の輸送担体としての作用を持つ。血漿膠質浸透圧の維持は、その約 80% がアルブミンに依存している。また輸送担体としての作用は、アルブミンの多分子結合能に由来している。結合部位として現在のところサイト I, サイト II, サイト III, 金属イオン結合サイト, ³⁴Cys における共有結合サイトの 5 つのサイトが明らかにされており、なかでも多くの薬剤がサイト I およびサイト II に結合することや、サイト I はサブドメイン II A に、サイト II はサブドメイン III A に、金属結合サイトは N 末端に存在することが明らかにされている。これらのサイトに脂肪酸、ホルモンなどの内因性物質や薬物など外因性物質が結合することにより、それらの物質の貯蔵・運搬・安定化・解毒化などが行われる。

ECAD の特徴は、アルブミンに結合する性質のある (親和性のある) 物質である ABT には効率的な除去能を示す一方、アルブミンに親和性のない物質では通常の透析と同様の効果を持つにとどまる点である。この事実はアルブミン透析液に ABT はより速く移行し、その後アルブミン透析液中の ABT 濃度が血液側灌流液中濃度より高くなる逆転現象によっても裏付けられた。

5. ECAD の応用

ECAD を応用するにあたっては

1. ECAD の上記の特徴は PS 膜など非対称性高性能膜だけでなく、CTA 膜など対称性高性能膜においても認められる。

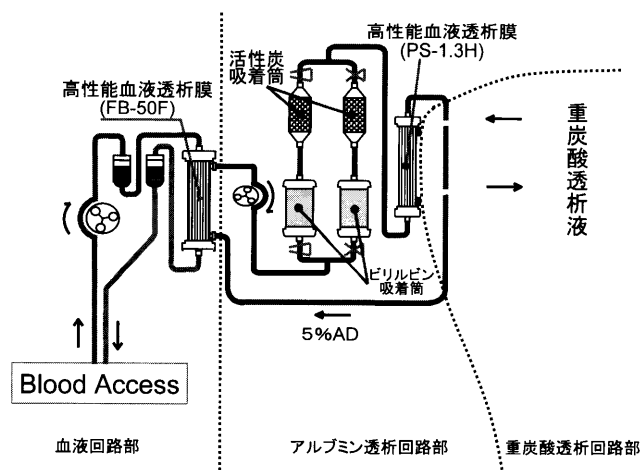


図4 continuous albumin purification system (CAPS) のシェーマ

2. AD 中のアルブミン濃度が高ければ高いほど ABT の除去効率は高まる。

3. QB は低いほうが、また QD は高いほうが ABT の除去効率が高い。

4. AD 中のアルブミンは吸着材の応用で、再生可能である。

などの特徴をいかに臨床効果として反映させるかがポイントとなる。

こうした条件を勘案し、我々は通常の血液透析器と高流量の設定が可能な輸注ポンプを使用した臨床応用システム、continuous albumin purification system (CAPS) を試作した^{2,5)} (図4)。CAPS の特徴はアルブミン透析回路部に AD を再生する活性炭吸着筒およびビリルビン吸着筒の系を2系統設け、さらに様々な工夫により、24時間連続施行を可能としたことである。

ECAD のうち最も多くの臨床例を持つ MARS においては、ビリルビンなどの ABT の除去効果だけでなく、30 日生存率の改善、中枢神経系機能の回復作用、循環動態の改善作用などの臨床効果が報告されている^{6~9)}。これらの効果は AD による ABT、サイトカイン、一酸化窒素などの除去だけでは説明が困難な面がある。これは肝不全など ABT が蓄積した状態では表1に示したアルブミン本来の作用^{10~12)} が発揮されない一方、AD により ABT が除去され、これらのアルブミンの本来の作用が回復し、その効果が発揮された結果と考えられる。

6. ま と め

これまでの血液浄化療法と ECAD の特徴を表2に

表1 アルブミンの役割

1. 血漿膠質浸透圧の保持作用
 - 循環容量の保持
 - 浮腫および微小循環障害の防止
2. 薬物や脂肪酸などの運搬作用
 - 薬効の安定化および腎毒性など副作用の軽減
 - 脂質、胆汁酸、ホルモンの体内運搬作用
 - 鉄、銅など金属の運搬作用
 - (これらの金属からのラジカル産生防止)
3. 抗酸化作用
 - 強力なラジカルスカベンジャー作用
 - 好中球活性の抑制
 - 赤血球膜脂質過酸化防止
4. 酸化還元緩衝作用
5. 酵素的作用

表2 各種血液浄化療法の特徴

血液浄化療法	(C) HD	(C) HDF	(C) HF	(C/S) PE	ECAD
低～中分子量領域					
水溶性	良	良	良	良	良
アルブミン結合性	不良	不良	不良	良	良
大分子量領域					
水溶性	不良	不良	不良	良	?
アルブミン結合性	不良	不良	不良	良	?
持続施行	可	可	可	困難	可
腎機能代行療法	可	可	可	不可	可

示す。ECAD は従来の拡散および限外濾過を用いた HD・HDF・HF に比べ、水溶性毒素だけでなく ABT を除去することも可能である。また大きな pore size の血液浄化膜を用いることにより大分子量物質の物質除去も可能と考えられる。一方 PE は低～高分子量領域の ABT の除去が可能である反面、持続施行が困難であることや腎機能代行療法としての作用がないなどの問題点があり、ECAD はこれらの問題点を解決し得ることも特徴である。

ECAD は、肝不全などの ABT が蓄積した病態において、AD を用い蓄積した ABT を体内から除去することにより、アルブミンのキャリアープロテインとしての働きだけでなく、表1に示した抗酸化作用や酸化還元緩衝能など本来のアルブミンの働きを取り戻し、全身状態を改善させる広範な作用機序を持つ血液浄化療法といえよう。

文 献

- 1) Stange J, Mitzner S, Ramlow W, et al: A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. ASAIO Journal 39: M 621-625, 1993
- 2) 児玉敏宏, 北 裕次, 上田俊郎, 他: 持続的アルブミン純化システムの実験的検討. 透析会誌 32: 1127-1133, 1999

- 3) 北 裕次, 上田俊郎, 児玉敏宏, 他: 透析を利用したビリルビン除去に関する基礎的研究. 透析会誌 **28**: 957-964, 1995
- 4) Abe T, Abe T, Ageta S, et al: A new method for removal of albumin-binding uremic toxins: Efficacy of an albumin-dialysate. Ther Apher Dial **5**: 58-63, 2001
- 5) Abe T, Shono M, Kodama T, et al: Extracorporeal albumin dialysis. Ther Apher Dial **8**: 217-222, 2004
- 6) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. Liver Transpl **6**: 277-286, 2000
- 7) Mitzner S, Loock J, Peszynski P, et al: Improvement in central nervous system functions during treatment of liver failure with albumin dialysis MARS—A review of clinical, biochemical, and electrophysiological data. Metab Brain Dis **17**: 463-475, 2002
- 8) Heemann U, Treichel U, Loock J, et al: Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study. Hepatology **36**: 949-958, 2002
- 9) Catalina MV, Barrio J, Anaya F, et al: Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. Liver Int **23** (Suppl 3): 39-43, 2003
- 10) Halliwell B: Albumin: An important extracellular antioxidant? Biochem Pharmacol **37**: 569-571, 1988
- 11) Era S, Kuwata K, Imai H, et al: Age-related change in redox state of human serum albumin. Biochim Biophys Acta **22**: 12-16, 1995
- 12) Ikeda K, Kurini Y, Ozeki Y, et al: Effects of drug bindings on esterase activity of human serum albumin. Dissociation constants of the complexes between the protein and drugs such as N-arylanthranilic acids, coumarin derivatives and prostaglandins. Chem Pharm Bull **27**: 80-87, 1979