

総 説

アルブミン透析 —Extracorporeal albumin dialysis (ECAD)—

阿 部 貴 弥

岩手医科大学血液浄化療法部・泌尿器科

Albumin Dialysis—Extracorporeal Albumin Dialysis (ECAD)—

Takaya Abe

Department of Urology, Iwate Medical University School of Medicine

Summary The recent development of a thin dialysis membrane with a large pore size (high-flux membrane) has made it possible to remove middle molecular weight substances and even some low molecular weight protein fractions. However, even using these high-flux membranes, small molecular weight substances that are strongly bound to albumin, such as indoxyl sulfate and bilirubin, are not adequately removed by conventional dialysis techniques.

Albumin has the ability to bind with multiple molecules, albumin containing bicarbonate dialysate (albumin dialysate; AD) was applied to dialysis, and this dialysis with AD has been developed as the new blood purification technology. This blood purification technology is named extracorporeal albumin dialysis (ECAD).

Some methods based on the concept of ECAD have been reported such as Molecular Adsorption Recycling System (MARS®), Prometheus®, and Continuous Albumin Purification System (CAPS). ECAD is defined as the following: ECAD is the therapy using an extracorporeal method and AD for removal of not only water-soluble toxins but also ABT. The most important target of ECAD is the recovery of the essential function of albumin as carrier protein, antioxidant, and buffer.

MARS removes many toxic substances including ABT, and has beneficial effects on brain, liver, renal, and cardiovascular dysfunctions; improvement of 30-day survival was reported. ECAD may become a possible therapeutic tool in patients with liver failure.

Key words: albumin-binding toxins, albumin dialysate, extracorporeal albumin dialysis (ECAD), Molecular Adsorption Recycling System (MARS®)

1. は じ め に

アルブミンは肝臓にて約 200 mg/kg/日生成され、血漿中へ分泌される。分泌されたアルブミン分子は 3 つのドメイン構造（ドメイン I～III，各ドメインに A および B のサブドメインを有する）を呈しており、その中に 35 個のシステイン（Cys）基を有し、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。

アルブミンの生理機能は、血漿膠質浸透圧の保持および物質輸送蛋白としての作用に大別される。血漿膠質浸透圧の保持は、その約 80%がアルブミンに依存している。また物質輸送蛋白としての作用は、サイト I，サイト II，サイト III，金属イオン結合サイト，34 Cys における共有結合サイトの 5 つのサイトが関与す

ることが現在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。これらの作用をとおしてアルブミンは、薬効の安定化および副作用の軽減作用を発揮し、また鉄や銅などの金属と結合することにより、これらの金属から産生されるラジカルスカベンジャー作用や抗酸化作用を発揮する。このような非特異的に物質を結合させるアルブミンの作用（能力）をアルブミンの多分子結合能と言う。

2. アルブミン結合毒素（albumin-binding toxins）と血液浄化療法

代謝・解毒能を有する肝臓や腎臓の機能が低下すると、様々な物質が体内に蓄積し、毒素として生体に悪影響を及ぼす。これら肝毒素および尿毒素は、その性

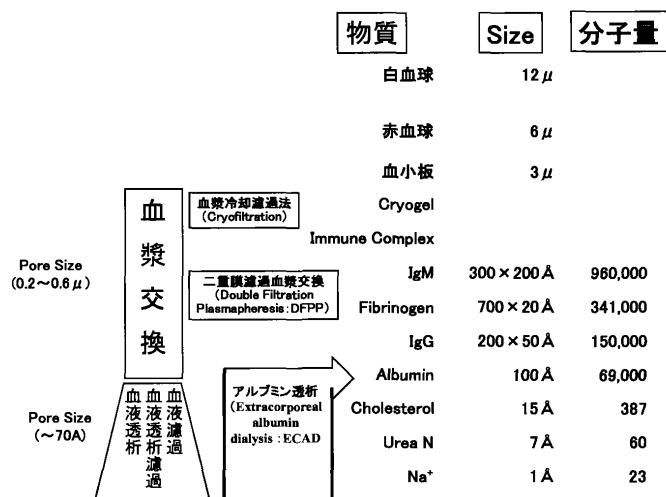


図1 除去目標物質の分子量と血液浄化療法

質より水溶性毒素およびアルブミン結合性毒素に分けられる。

これまでの血液浄化療法を除去目標となる毒素の分子量からみてみると、高性能透析膜 (high-flux membrane) の開発に伴い低分子量から低分子蛋白領域までの水溶性毒素は除去が可能となった。またクライオゲルや異常免疫グロブリンなどの大分子量毒素は血漿交換による非選択的な除去や血漿冷却濾過法や二重膜濾過血漿交換などにより選択的な除去が可能となった。その一方生体に必要不可欠なアルブミンを喪失する危険性があるため、アルブミンと同程度の分子量の毒素、特にアルブミンと結合する毒素 (アルブミン結合毒素: albumin-binding toxins) の除去は取り残されてしまい (図1)、非選択的に血漿交換や血漿吸着が行われてきたのが現状である。

3. アルブミン透析—Extracorporeal albumin dialysis (ECAD)—

アルブミンの多分子結合能に注目し、アルブミンを吸着材として応用した血液浄化療法が、アルブミン透析 (Extracorporeal albumin dialysis: ECAD) である。

ECADでは、従来の透析液にアルブミンを添加したアルブミン添加透析液 (albumin dialysate: AD) と high-flux membrane を用いることでアルブミン結合毒素を選択的に除去することが可能である。これまでの血液浄化療法と ECAD の特徴を比較すると、ECADは従来の拡散および限外濾過を用いた血液透析 (hemodialysis: HD)・血液透析濾過 (hemodiafiltration: HDF)・血液濾過 (hemo-

表1 各種血液浄化療法の特徴

血液浄化療法	HD	HDF	HF	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	可?
アルブミン結合性	不良	不良	不良	良	可?
持続施行	可	可	可	困難	可
腎補助療法	可	可	可	不可	可

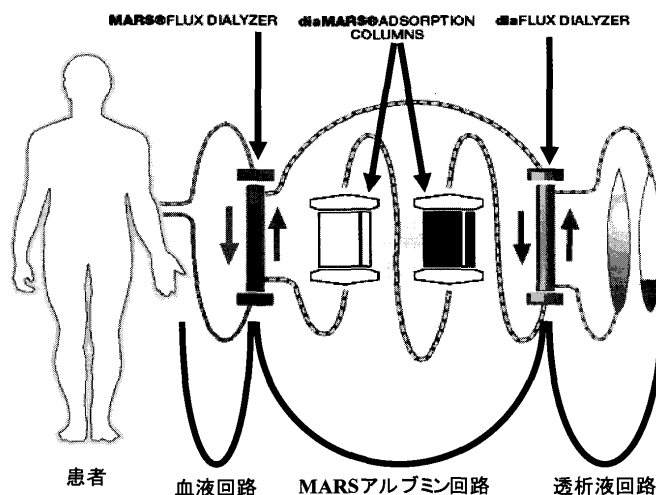


図2 MARS® 回路

filtration: HF) に比べ、水溶性毒素だけでなくアルブミン結合毒素を除去することも可能である。一方血漿交換 (plasma exchange: PE) は低～高分子量領域のアルブミン結合毒素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替療法としての効力を有していない欠点を有する。ECADは持続施行が可能であり、かつ腎代替療法としての効力を有していることも特徴のひとつである (表1)。

ECADは「水溶性毒素のみならずアルブミン結合毒素を除去することを目的に体外循環とADを用いた治療」と定義され、ECADの最大の目的は、「肝不全などのアルブミン結合毒素が蓄積した病態において、ADを用いることにより蓄積したアルブミン結合毒素を体内から除去し、キャリアープロテインとしての働きや緩衝作用などアルブミン本来の働きを取り戻すことにより、全身状態の改善をはかること」である。

これまでに開発された ECAD の臨床システムとして、molecular adsorbent recirculating system (MARS®)¹⁾ (図2) があり、これまでに数多くの有効性が報告され、新しい治療法として確立されつつある。また個々の生体のアルブミンを浄化 (純化) し、アル

ブミン本来の働きを取り戻すことにより、全身状態の改善をはかると言う ECAD の目的から考えると、prometheus^{®2)} (図 3) も ECAD の範疇に入る。

しかし本邦では、ECAD の保険適応は認められていないだけでなく、MARS[®] や prometheus[®] のシステム自体も輸入されていないのが現状である。そのため通常の血液透析機器、高流量の設定が可能な輸注ポンプ、ビリルビン吸着筒と活性炭吸着筒を用いた ECAD 臨床応用システム、continuous albumin purification system (CAPS) (図 4) が報告^{3,4)} されている。

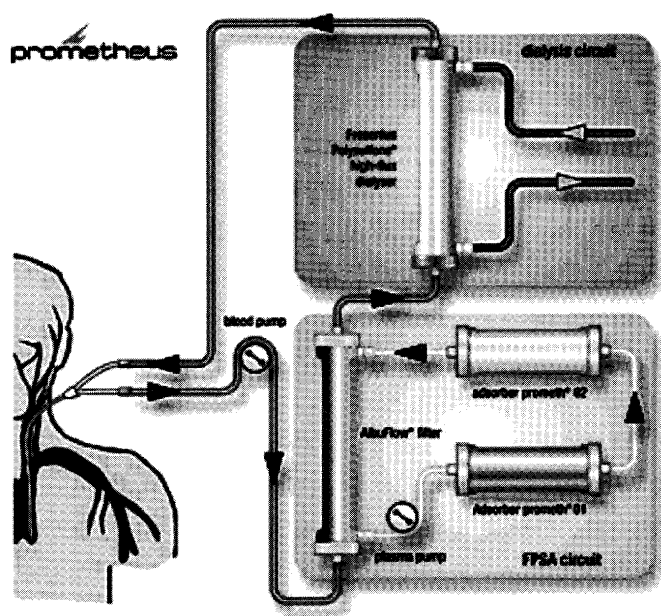


図 3 Prometheus

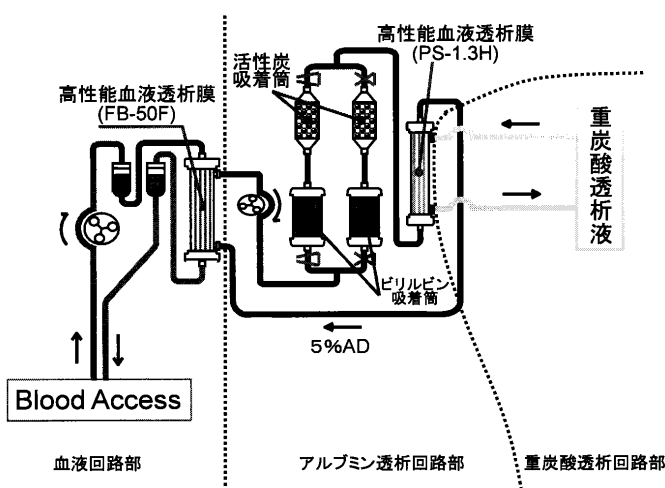


図 4 CAPS 回路

4. ECAD の 基 礎

北らは、ECAD の基礎的検討を行い報告⁵⁾ している。その報告によると ECAD に用いられる血液透析膜素材および膜孔径に関しては、非対称性膜である polyacrylonitril (PAN) 膜、polyamide (PA) 膜、polysulfone (PS) 膜だけでなく、対称性膜である polymethylmethacrylate (PMMA) 膜、cellulose tri-acetate (CTA) 膜においても、AD によるビリルビンの除去効果を認め、また CTA 膜のみの検討であるが、膜孔径が大きい方がビリルビンの除去効率の向上を認めた。また AD 中の添加アルブミン濃度が濃くなるにつれて、ビリルビン除去効果の上昇が認められ、また AD 液温は 25°C より 37°C の方がビリルビンの除去が良好であった。高速液体クロマトグラフィーによる AD の質的検討では、AD 中には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 3 分画を認めたが、デルタビリルビン (δ B) の明らかな分画は認められなかった (図 5)。また AD はビリルビン吸着筒により再生されることも明らかにした。

AD の効果は、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などアルブミン結合尿毒素においても同様の除去効果を認め、また活性炭吸着筒による AD の再生利用が可能であった⁶⁾。またアルブミンに結合し腎障害を生じる危険性を有する薬

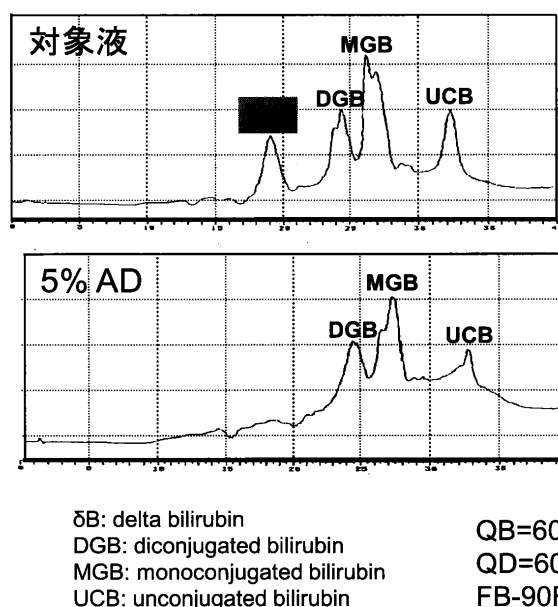


図 5 AD の高速液体クロマトグラフィー

剤であるメソトレキセートにおいても、ADの有効性が示唆された⁷⁾。

5. ECAD の 臨 床

これまでに開発されている ECAD の臨床システムとして、MARS[®]、CAPS、prometheus[®]がある。特に MARS[®]は、新しい肝不全の治療法として確立されつつある。

5.1 MARS[®]

5.1.1 適 応 疾 患

慢性肝不全の急性増悪 (Acute on chronic liver failure: AoCLF)、急性肝不全、肝移植を含めた術後肝不全などの肝不全、phenytoin, ecstasy (3, 4 Methylenedioxy-N-methamphetamine: MDMA), paracetamol (Acetaminophen) などの薬物中毒、多臓器不全、胆汁うっ滞に伴う掻痒症などにおいて有効性が報告されており、その中でも特に肝不全治療において有効性が多く報告されている。

5.1.2 MARS[®] の実際

MARS[®]は通常の血液浄化装置とともに用いられる (図6)。MARS[®]の回路は、患者から血液を体外に導き出し、ADと対向流にて流すことにより血液浄化を行う MARS[®] FLUX DIALYZER を含んだ血液回路、活性炭および陰イオン交換樹脂を充填した diaMARS[®] ADSORPTION COLUMNS にてADを再生する MARS[®] アルブミン回路、ADの電解質は正およびADから水溶性毒素を除去してADを再生する diaFLUX DIALYZER を含んだ透析回路から構成される (図2)。実際の MARS[®]は、図6に示すような各種設定条件にて、1回6～8時間 (24時間の持

続施行も可能) 行われる。しかしこれらの各種設定条件は、欧米での報告であり、本邦では個々の症例における血行動態などを参考に適宜条件設定や抗凝固薬の変更が必要である。

5.1.3 MARS[®] の臨床効果

これまでに MARS[®]の臨床効果は、単なるビリルビンなどのアルブミン結合肝毒素の除去による肝性脳症の改善や難治性掻痒症の症状軽減のみならず、内因性血管拡張物質などの除去による循環動態の改善、またその結果引き起こされる肝腎症候群の改善効果などに様々な臨床効果が報告されている (表2)⁸⁻¹⁷⁾。

これらの臨床効果により、30日の死亡率の低下や医療費の軽減効果が報告されている。

〈血行動態への影響〉

肝不全時の不安定な血行動態は、一酸化窒素 (NO) などの内因性血管拡張物質の過負荷に起因する重要臓器以外の循環血液量過剰と、重要臓器の相対的循環血液量減少 (分布異常) が引きがねとなる。この分布異常は、体内の有効循環血液量減少と検知され、内因性血管収縮物質、RAA系、交感神経系などが活性化される。こうした活性化の継続は、門脈圧亢進症の増悪や他の重要臓器の血管収縮 (虚血) を促し、その結果肝腎症候群、門脈肺高血圧症、多臓器不全を誘導すると考えられている。

MARS[®]ではNOなどの内因性血管拡張物質を抑制することで、これらの分布異常および内因性血管収縮物質の活性化を是正し、循環動態の改善につながる。平均動脈圧の上昇や全末梢血管抵抗係数の上昇などが生じ、その結果肝腎症候群の予防につながる。

〈中枢神経系への影響〉

肝性脳症や脳血流減少の原因物質として、トリプトファンやインドール酢酸などのアルブミン結合毒素があげられる。MARS[®]はこれらの毒素を効率よく除去することが可能であり、MARS[®]の施行により平均中大脳動脈血流の改善、脳圧の低下、肝性昏睡の

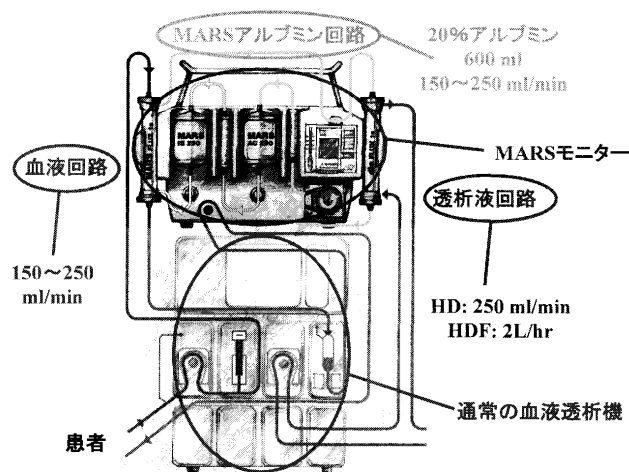


図6 MARS[®]

表2 MARS[®]の臨床効果

臨 床 効 果	文 献
1. Bilirubin などの物質除去効果	8~10
2. 生命予後の改善	9, 10
3. 血行動態の改善	10~13
4. 腎機能への影響	9, 10
5. 中枢神経系への影響	10, 12, 14
6. 肝機能への影響	9, 15
7. 難治性掻痒症に対する効果	16
8. 医療経済への効果	17

Grade の改善が生じる。

5.2 prometheus[®]

prometheus[®] はアルブミン結合毒素と水溶性毒素の両方を除去するために、血漿成分のアルブミン分画を分離し、この分離したアルブミン分画を2つの吸着筒により毒素を除去する (fractionated plasma separation, adsorption and dialysis: FPSA) 回路と高流量血液透析回路を組み合わせたものである (図3)。FPSA 回路では、アルブミンのふるい係数0.6のPS中空糸から構成されている AlbuFlow (Fresenius Medical Care AG) によって血液からアルブミン分画を分離する。FPSA 回路内のアルブミン濾過液は中性樹脂 (prometh 01) が入ったカラム、続いてアニオン交換樹脂吸着剤 (prometh 02) が入った第2カラムを通過することにより、毒素が吸着除去され、患者に戻される。AlbuFlow を通過した後の患者血液は、high-flux membrane により透析され、ここで水溶性毒素が除去される。

これらの非生物学的体外循環式肝臓補助装置である MARS[®] および prometheus[®] の効果を比較検討したところ、MARS[®] では血行動態の改善効果を認めたが、prometheus[®] では認められなかった。その一方 prometheus[®] は MARS[®] よりも、アルブミン結合毒素の除去において高い能力を示した¹¹⁾。

5.3 持続的アルブミン純化システム (continuous albumin purification system: CAPS)

本邦において MARS[®] や prometheus[®] のシステム自体も輸入されていないため、北らの研究⁵⁾ をもとに、児玉らは通常の血液透析器および高流量の設定が可能な輸注ポンプを用いた臨床応用システム、continuous albumin purification system (CAPS) を試作した^{3,4)} (図4)。この CAPS ではアルブミンふるい係数0.03のCTA膜 (FB-F シリーズ: ニプロ株式会社) を用い、AD 中のアルブミンの再生に活性炭吸着筒 (HC-200: 扶桑薬品工業株式会社) およびビリルビン吸着筒 (BR-350: 旭化成メディカル株式会社) を用いている。またこれらの吸着筒が8~12時間で飽和状態になってしまうため、24時間連続施行可能なように専用回路を開発した。その回路の特徴は、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系統設けていることである。これらのAD再生系統のうち1系統のみ開放しADの再生を行う。吸着筒が飽和状態になる治療開始後8~12時間の時点で開放していた系統を閉鎖し、またこれまで閉鎖していたも

う一方の系統を開放し、ADの再生を継続する。このような工夫により、24時間連続施行を可能とした。

5.3.1 ECADの問題点

MARS[®] では、ADにヒト血清アルブミン製剤を用いるため、感染症の危険性を完全に排除することが出来ない。その一方 prometheus[®] はヒト血清アルブミン製剤を用いないため、このような危険性はないが、MARS[®] に比べ血行動態への好作用が弱い点があげられる。CAPSでは、ヒト血清アルブミン製剤の使用に伴う危険性と使用されている消耗品が保険外適応使用のため倫理委員会の申請などの問題点がある。また ECAD の臨床効果について、アポトーシス原因物質¹⁸⁾ やサイトカイン¹⁹⁾ の関与を含めた作用機序の詳細が解明されていないことも今後の課題である。

5.3.2 ECADの今後

ECADの作用機序の解明が第一であるが、感染症のリスクをなくすべく、遺伝子組み換えアルブミン製剤を用いたADの開発が待たれる。また遺伝子組み換えアルブミン製剤では、アルブミンのサイトの重合体を作成することが可能となり、より強力に、より効果的にアルブミン結合毒素を選択的に除去することが出来るADの作成が可能になると考えられる。

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) Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al: Prometheus—a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* **39**: 984-990, 2003
- 3) 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
- 4) Abe T, Shono M, Kodama T, et al: Extracorporeal albumin dialysis. *Ther Apher Dial* **8**: 217-222, 2004
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 阿部貴弥, 川嶋隆久, 篠崎真紀, 他: MARS[®] (Molecular Adsorbents Recirculating System) の基礎的側面—Extracorporeal Albumin Dialysisの観点から—. *日アフェレシス会誌* **24**: 223-227, 2005
- 8) Stange J, Mitzner SR, Klammt S, et al: Liver support by extracorporeal blood purification: A clinical observation. *Liver Transpl* **6**: 603-613, 2000
- 9) 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
- 10) Heemann U, Treichel U, Looock J, et al: Albumin

- dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury : A prospective, controlled study. *Hepatology* **36** : 949-958, 2002
- 11) Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, et al : Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* **10** : R 108, 2006
 - 12) Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, et al : Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* **29** : 1332-1336, 2001
 - 13) Schmidt LE, Sørensen VR, Svendsen LB, et al : Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl* **7** : 1034-1039, 2001
 - 14) Schmidt LE, Svendsen LB, Sørensen VR, et al : Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl* **7** : 709-712, 2001
 - 15) Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, et al : Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* **43** : 142-148, 2005
 - 16) Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, et al : Extracorporeal albumin dialysis : A procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* **99** : 1105-1110, 2004
 - 17) Hassanein T, Oliver D, Stange J, Steiner C : Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury : Possible impact of albumin dialysis on hospitalization costs. *Liver Int* **23** (S-3) : 61-65, 2003
 - 18) Saich R, Selden C, Rees M, et al : Characterization of pro-apoptotic effect of liver failure plasma on primary human hepatocytes and its modulation by molecular adsorbent recirculation system therapy. *Artif Organs* **31** : 732-742, 2007
 - 19) Ilonen I, Koivusalo A-M, Repo H, et al : Cytokine profiles in acute liver failure treated with albumin dialysis. *Artif Organs* **32** : 52-60, 2007