

TORAY

Innovation by Chemistry

2017年6月4日

平成29年度茨城県臨床工学技士会学術集会・総会

最近の透析膜について

— 東レの2つの膜 ‘NV’ と ‘NF’ —

東レ・メディカル株式会社

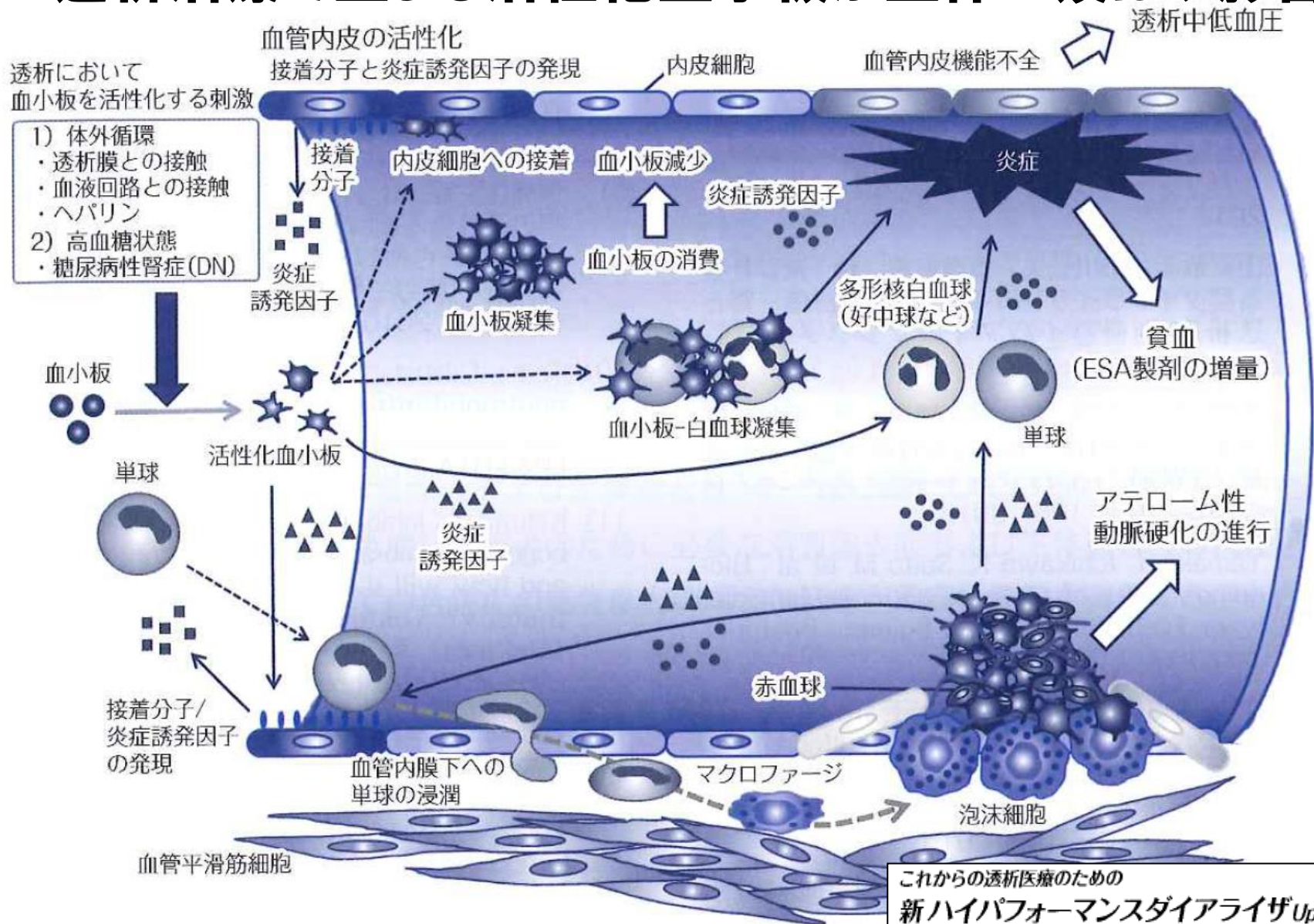
山田 智子

— 東レの2つの膜 ‘NV’ と ‘NF’ —

生体適合性を高めたポリスルホン膜 NV

1. 活性化血小板の機能と透析患者に及ぼす影響
2. NV膜への期待
3. 東海サイトカイン除去研究

透析治療で生じる活性化血小板が生体に及ぼす影響



これからの透析医療のための
新ハイパフォーマンスダイアライザ Up to Date
—ダイアライザとヘモダイアフィルター—

図9 活性化血小板が生体に及ぼす影響

(Ronco C and Brendolan A (監修)：第52回欧州透析移植学会，ロンドン，2015)

活性化血小板の機能と透析患者に及ぼす影響-まとめ

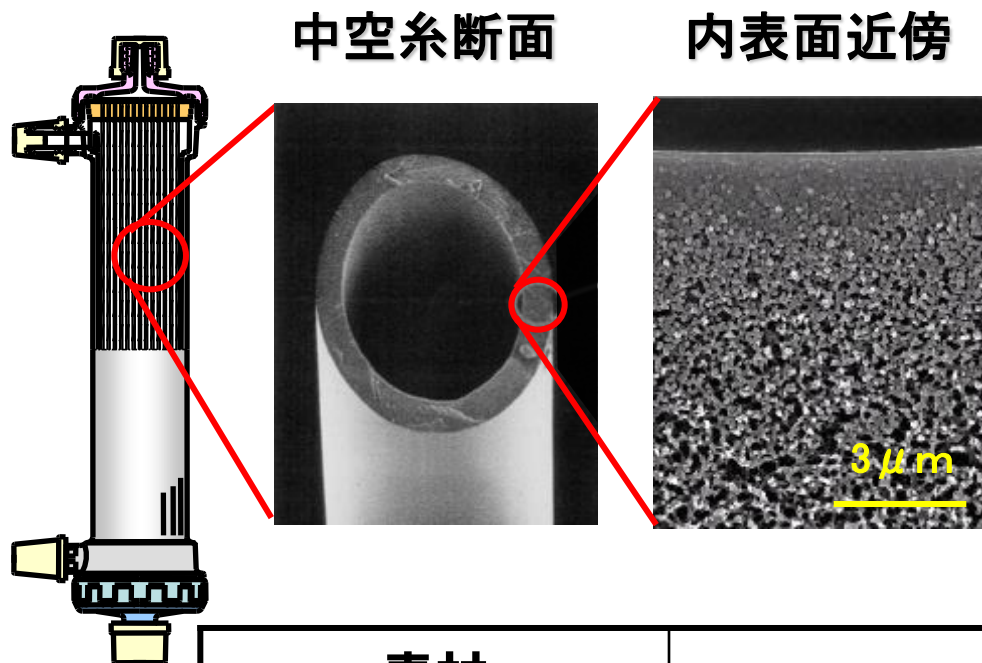
1. 血小板は、出血時の止血において重要な役割を果たすだけでなく、サイトカイン等の蛋白を放出したり、白血球や血管内皮細胞と相互作用することにより、炎症を惹起することが可能。
2. 透析患者では、血小板の顆粒の減少、血小板刺激時の反応性低下、白血球との凝集物の増加が認められることから、血小板が活性化されていると考えられる。
3. 血液透析において生じる活性化血小板は、炎症細胞として振舞い、透析患者で問題となる合併症の発症・進行に関与している可能性がある。
4. 活性化血小板の減少は、透析患者における合併症の発症・進行の低減に繋がる可能性がある。

— 東レの2つの膜 ‘NV’ と ‘NF’ —

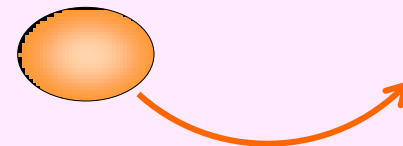
生体適合性を高めたポリスルホン膜 NV

1. 活性化血小板の機能と透析患者に及ぼす影響
2. NV膜への期待
3. 東海サイトカイン除去研究

トレライトNVの膜構成材料

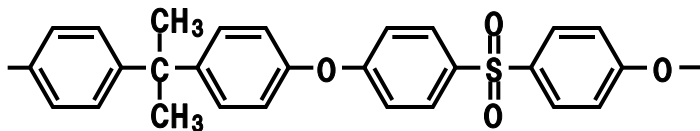
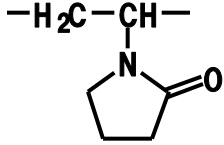


表面イメージ図
血液成分
(凝固系タンパク質や血小板)



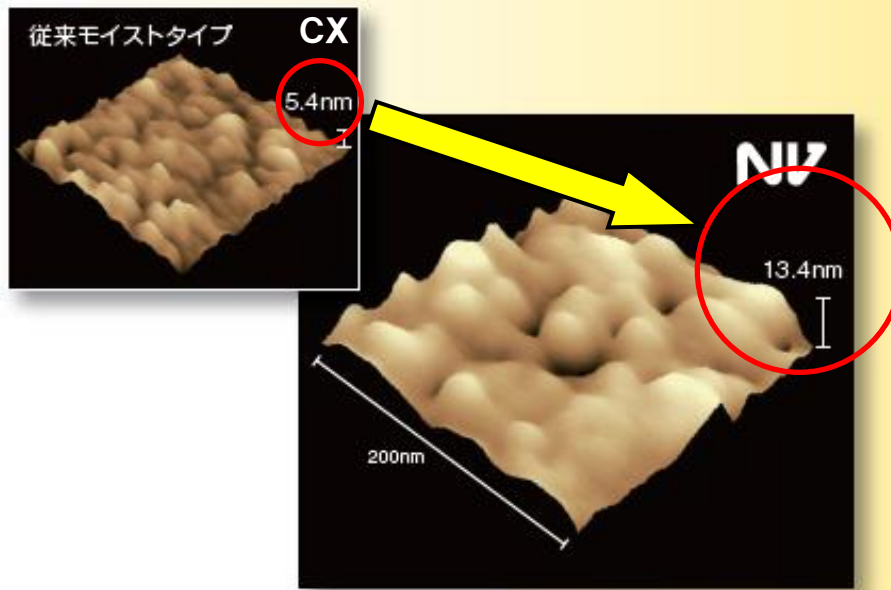
NVポリマーの親水性層

最表面の材料部分

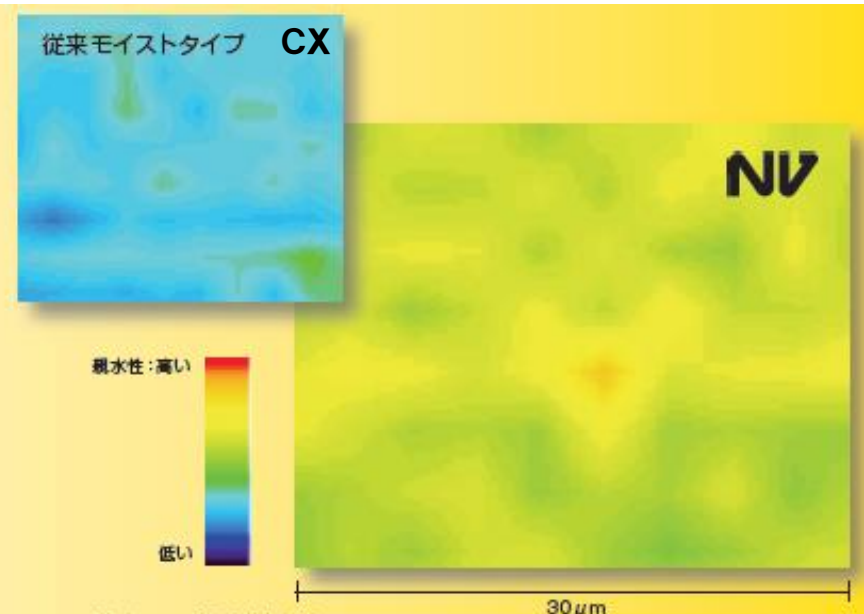
素材	化学式	役割
ポリスルホン (PSf)		支持体
ポリビニルピロリドン (PVP)		造孔剤 親水化剤
+ 新規親水性ポリマー (NVポリマー)		親水化剤

トレライトNVの表面特性

膜表面の柔軟層
(原子力顕微鏡[AFM]画像)



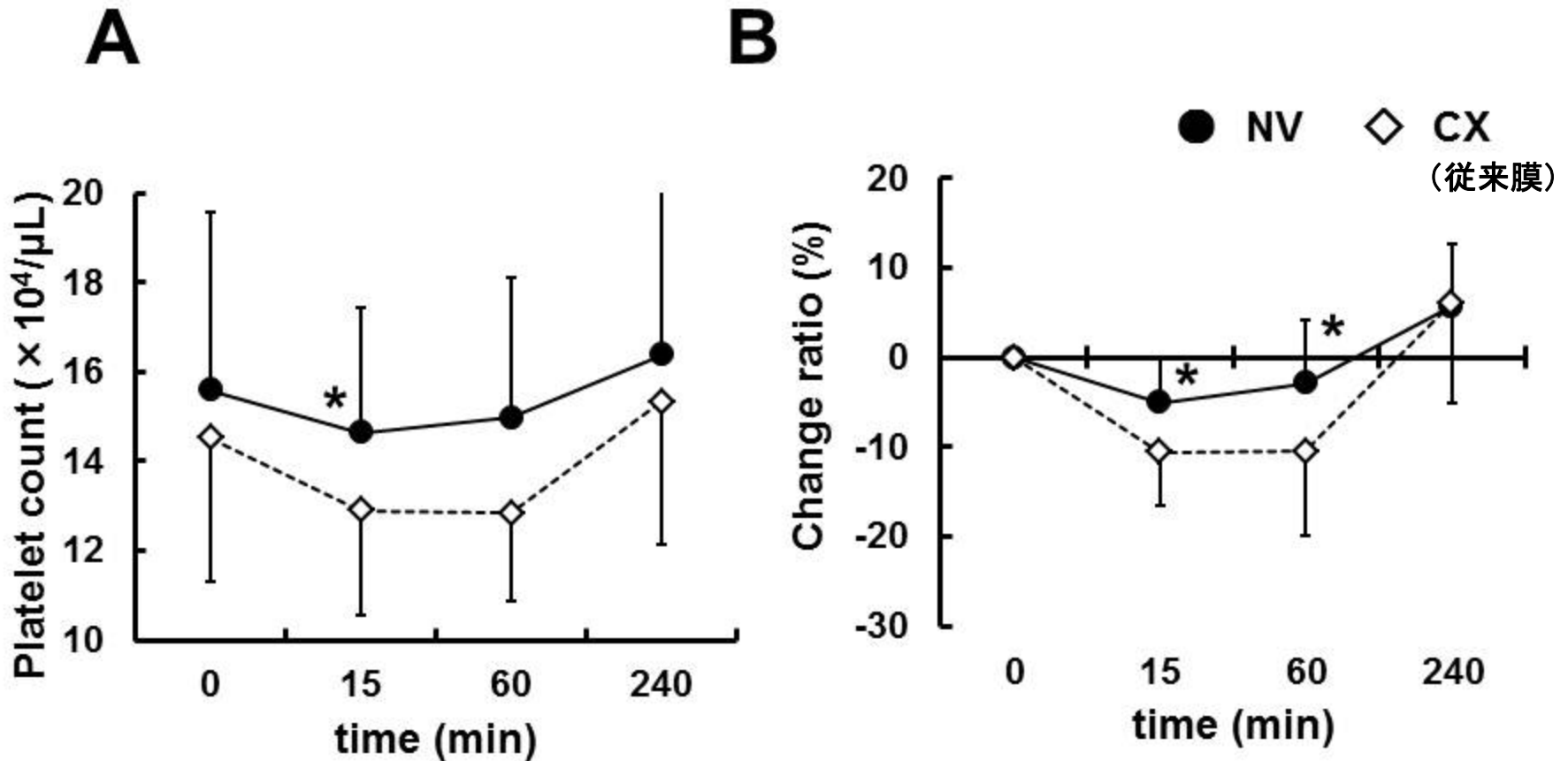
膜表面の親水性分布
(2次元 赤外分光法-全反射測定法
[2D IR-ATR])



トレライトNVの膜表面は、膨潤層が厚く、均一に親水化されている。

透析中の血小板数の推移－従来膜との比較

Yamaka T et al., Science Postprint 1:e00020.doi:10.14340/spp.2014.05C0002



NVは透析時の血小板数の変動が小さかった。

透析中の血小板活性化抑制効果の確認

小野猛ら、腎と透析別冊、p103-106、2012

血小板活性化マーカーの変化率 (HD開始15分後の測定, n=16)

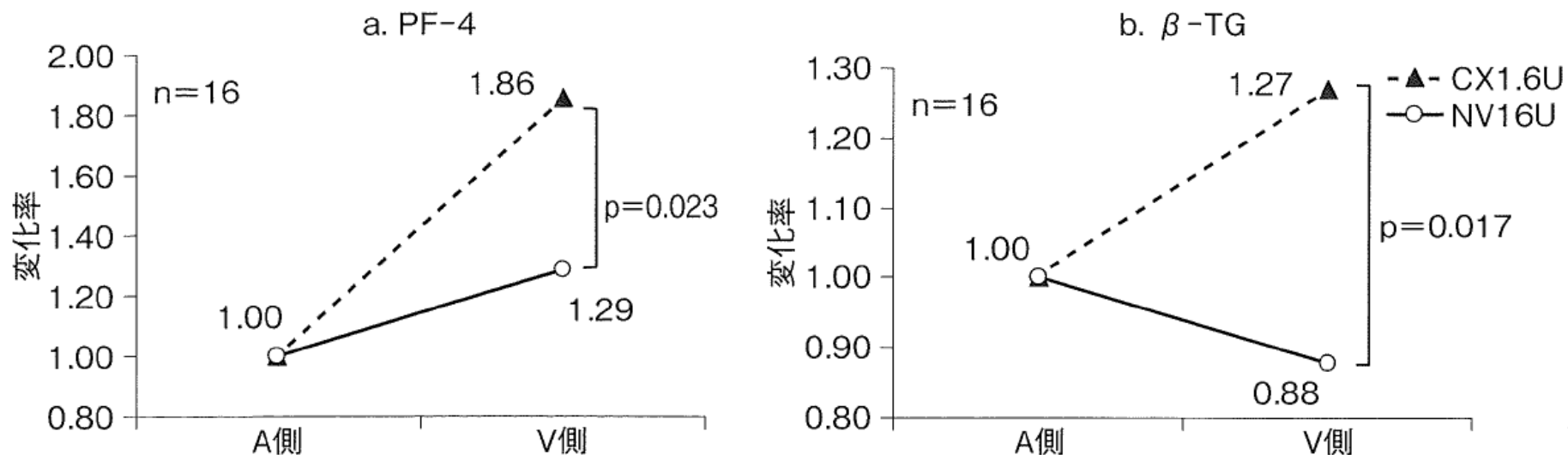


図 4 透析開始 15 分後における PF-4 および β -TG のダイアライザ入口-出口の変化率

NVは従来品に比べ血小板活性化マーカーの上昇が有意に小さかった

トレライトNVの特徴

1. トレライトNVは、従来ダイアライザと比較して、透析中の血小板活性化が少ない。
 - ・ 透析中の血小板数減少が少ない
 - ・ 血小板活性化マーカー(PF-4、 β -TG)の産生誘導が少ない。
 - ・ 膜への血小板吸着が少ない。
2. トレライトNVは、従来ダイアライザと比較して、透析中の膜劣化が少ない（低ファウリング）。

トレライトNVの臨床的有用性を報告した原著論文

【論文化済み】

- 1) *Yamaka T, Ichikawa K, Saito M et al.*,
Biocompatibility of the new anticoagulant dialyzer TORAYLIGHT NV,
Science Postprint DOI:10.14340/spp.2014.05C0002.
⇒ 血小板の膜付着抑制効果、残血改善、PRR改善
- 2) *Hidaka S, Kobayashi S, Maesato K et al.*,
Hydrophilic Polymer-Coated Polysulfone Membrane Improves Endothelial Function of Hemodialysis Patients: A pilot Study, J Clin Nephrol Res 2015, 2(2),1020.
⇒ 中期的NV使用による、血小板活性化抑制、血管内皮機能の改善
- 3) *Kakuta T, Komaba H, Takagi N et al.*,
A Prospective Multicenter Randomized Controlled Study on Interleukin-6 Removal and Induction by a new Hemodialyzer with Improved Biocompatibility in Hemodialysis Patients: A Pilot Study, Ther Apher Dial. 2016, doi: 10.1111/1744-9987.
⇒ 透析中のサイトカイン産生低減、中期的NV使用による ESA 製剤の減量

【発行待ち、投稿中】

- 4) *Brendolan A, Ronco C*
Improvement of platelet count and reduction of heparin dose: TRIATHRON study,
The 52th ERA-EDTA in London 2015. **Accepted IJAO 2017**
⇒ 中期的NV使用による、ヘパリン使用量の減量
- 5) *Tsuchida K, Michiwaki H, Hirose D et al.*,
Reducing frequency of hypotension during HD with anti-thrombogenic membrane in DM patients: ATHLETE-BP study, The 52th ERA-EDTA in London 2015.
⇒ 中期的NV使用による、透析中の血圧低下措置回数の低減

NVの生体適合性エビデンス確立に繋がる原著論文が出てきている。

Clinical Image

Hydrophilic Polymer-Coated Polysulfone Membrane Improves Endothelial Function of Hemodialysis Patients: A Pilot Study

Hidaka S^{1*}, Kobayashi S¹, Maesato K¹, Mochida Y¹, Ishioka K¹, Oka M¹, Moriya H¹, Ohtake T¹ and Nomura S²

膜の素材により内皮機能は改善する。
2015 Hidaka S et al.

FMD

(%FMD)

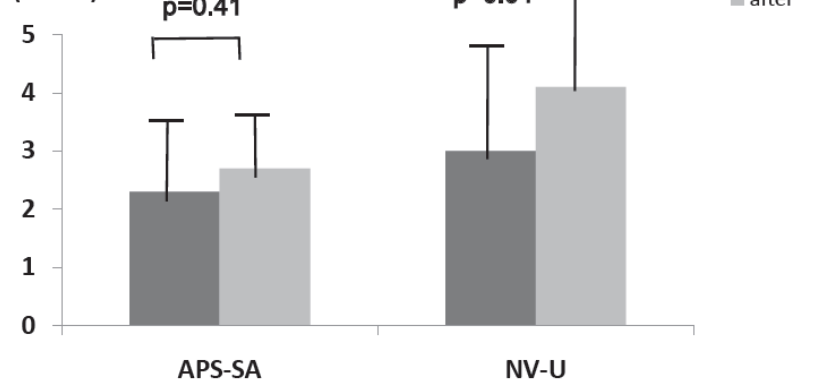


Figure 2 Change in %FMD at baseline and after 3 months
%FMD was significantly increased by dialysis with the NV-U membrane ($p = 0.04$). When the APS-SA dialyzer was used, no significant change in %FMD was observed ($p = 0.62$).

PDMP

(U/mL)

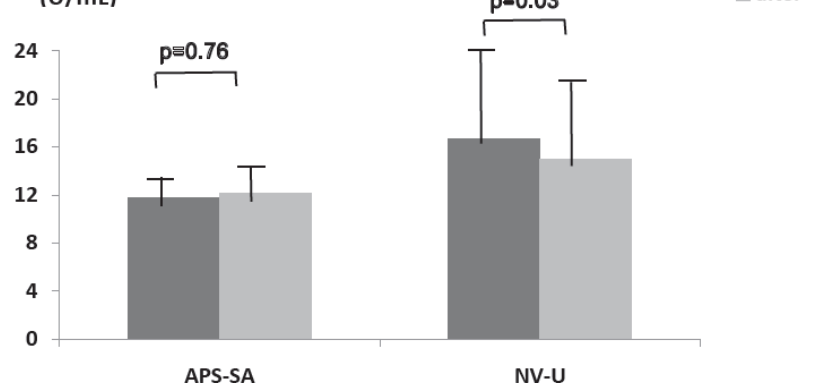


Figure 1a Change in plasma PDMP level at baseline and after 3 months.

Plasma PDMPs level was significantly reduced by dialysis with the NV-U membrane ($p = 0.03$). When the APS-SA dialyzer was used, no significant change in plasma PDMPs level was observed ($p = 0.76$).

— 東レの2つの膜 ‘NV’ と ‘NF’ —

生体適合性を高めたポリスルホン膜 NV

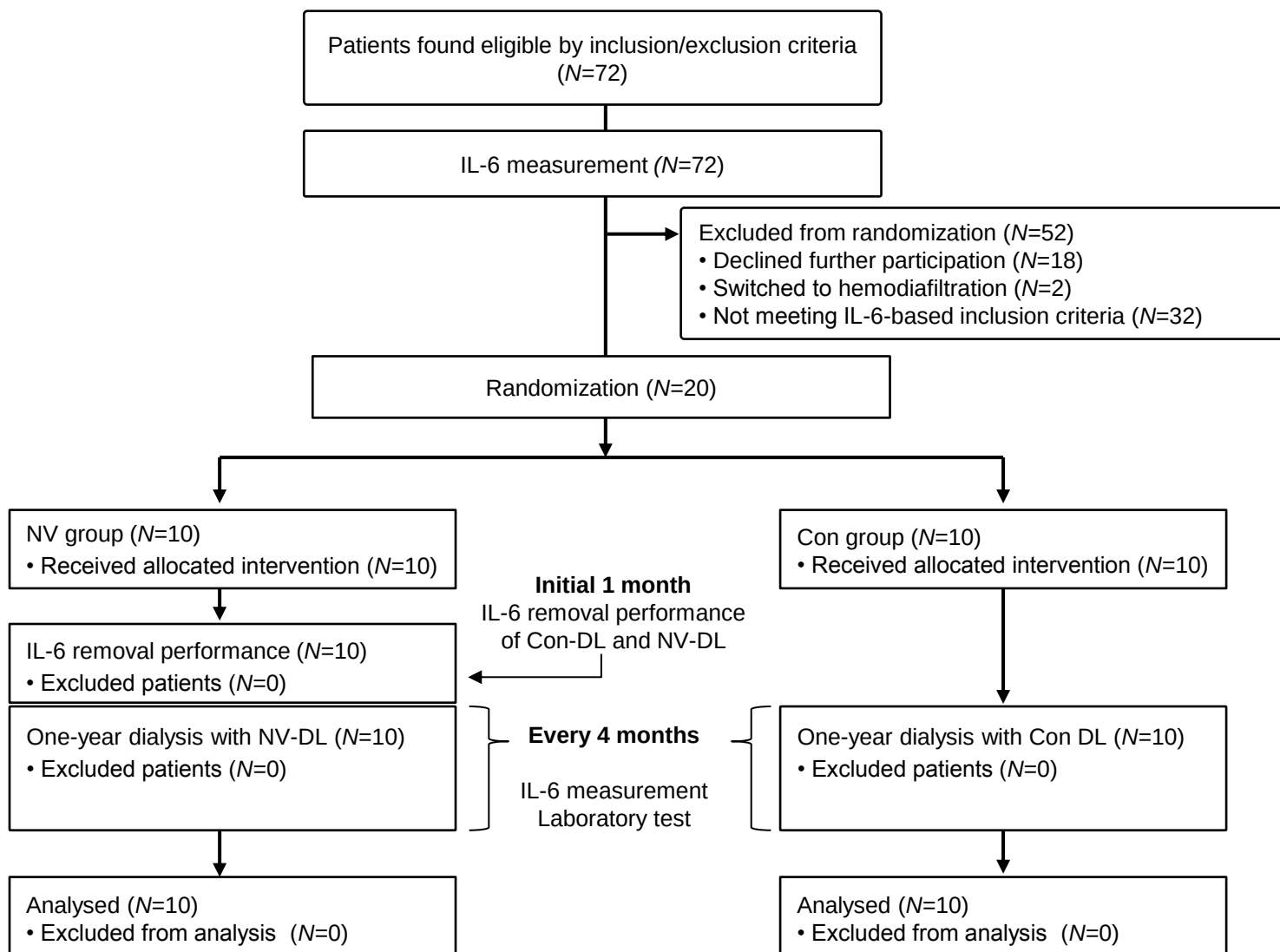
1. 活性化血小板の機能と透析患者に及ぼす影響
2. NV膜への期待
3. 東海サイトカイン除去研究

トレライトNV5周年の軌跡 ～さらなるエビデンスを求めて～

東海大学医学部八王子病院 腎内分泌代謝内科
角田隆俊 2016年12月17日(土)

東海サイトカイン除去研究の流れ

Kakuta T et al., Therapeutic Apheresis and Dialysis Vol. 20, No. 6 p570-578 2016



IL-6と β 2-MGの除去率

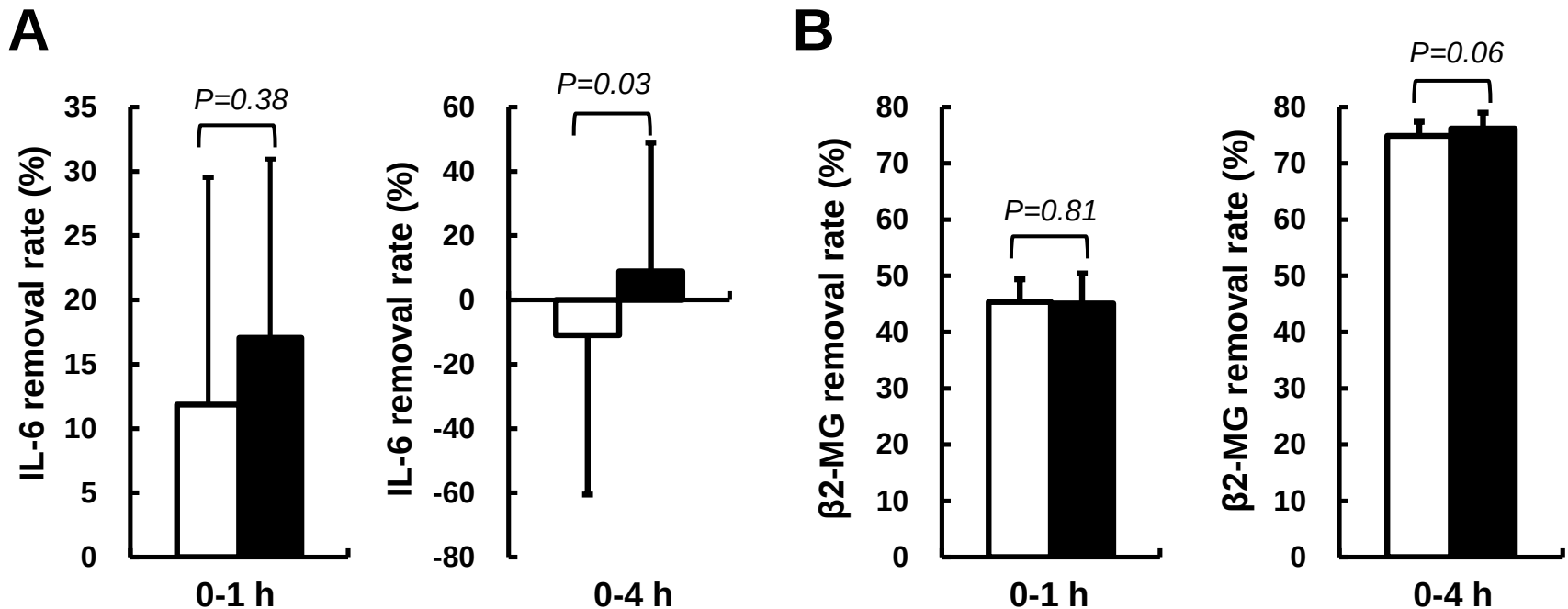
Kakuta T et al., Therapeutic Apheresis and Dialysis Vol. 20, No. 6 p570-578 2016

□ 従来DL (n=10)

■ NV (n=10)

□ Con-DL (n=10)

■ NV-DL (n=10)



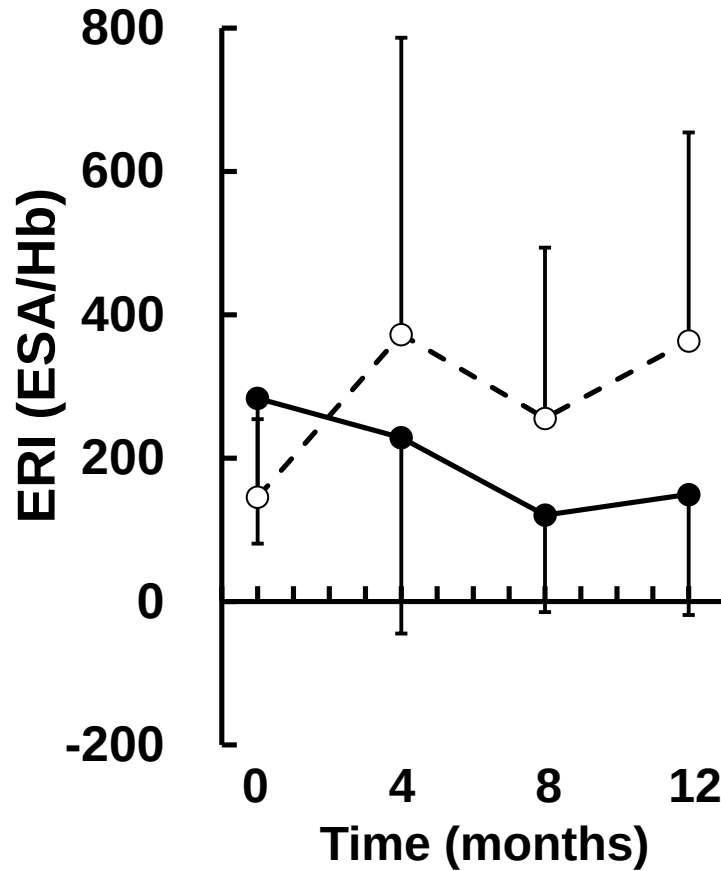
NVの0-4時間のIL-6除去率は、従来DLよりも高値であった。

ESA抵抗性指標(ERI)の推移

Kakuta T et al., Therapeutic Apheresis and Dialysis Vol. 20, No. 6 p570-578 2016

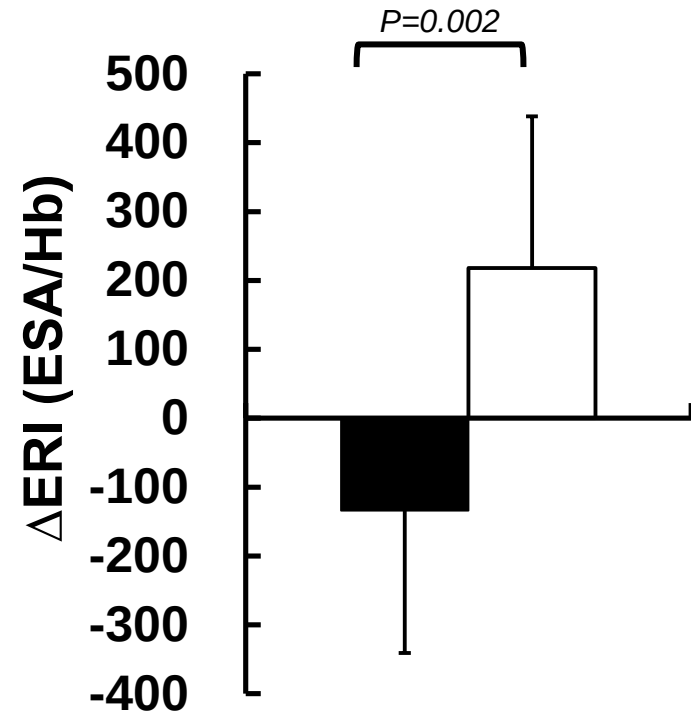
A

○ 従来DL群 (n=10)
● NV群 (n=10)



B

□ 従来DL群 (n=10)
■ NV群 (n=10)



ERIは、NV群で減少したが、従来DL群では、増加した。

まとめ

- 1) NVと従来DLのIL-6のクリアランスは、同等であった。
- 2) 透析開始から4時間までのIL-6除去率は、従来DLと比較してNVで有意に高値となった。
- 3) 透析4時間後のV側のIL-6濃度比は、従来DLよりもNVで有意に低値であった。
- 4) 1年間の観察期間で、透析前の血清中IL-6濃度は、NV群と従来DL群で差は認められなかった。
- 5) 1年間の観察期間で、NV群のヘモグロビンとヘマトクリットは、維持されたが、従来DL群では、減少した。
- 6) ESA投与量は、NV群では、減少したが、従来DL群では、増加した。

仮説

- 1) 炎症状態においてIL-6は、赤血球産生を低下させ、肝臓で合成されるタンパクであるヘプシジンの発現を強力に誘導する。
- 2) 日々の透析治療は、一時的にIL-6濃度を上昇させ、ヘプシジンの発現を誘導し、赤血球産生の低下を誘導する。
- 3) 長期間の観察では、この一連のイベントにより、ESA低反応性が生じる。
- 4) NVは、従来DLと比較して、透析時のIL-6産生誘導能が低い。そのためNVの使用により、ヘプシジンの発現増加とESA反応性の低下のリスクが減少すると考えられる。

結語

1. 血液透析において生じる活性化血小板は、炎症細胞として振舞い、透析患者で問題となる合併症の発症・進行に関与すると考えられる。活性化血小板の減少は、合併症の発症・進行の低減に繋がると考えられる。
2. 2011年のトレライトNVの上市以来、NVによる様々な臨床改善例が報告されている。また、NVの生体適合性エビデンス確立に繋がる原著論文も出てきている。
3. 透析中の血小板活性化を低減したトレライトNVには、透析患者の状態を改善する可能性があるが、更なる検討が必要と考える。

— 東レの2つの膜 ‘NV’ と ‘NF’ —

S型のPMMA膜 NF

1. S型 PMMA膜
2. NF膜への期待
3. 健和会病院透析センターの膜選択

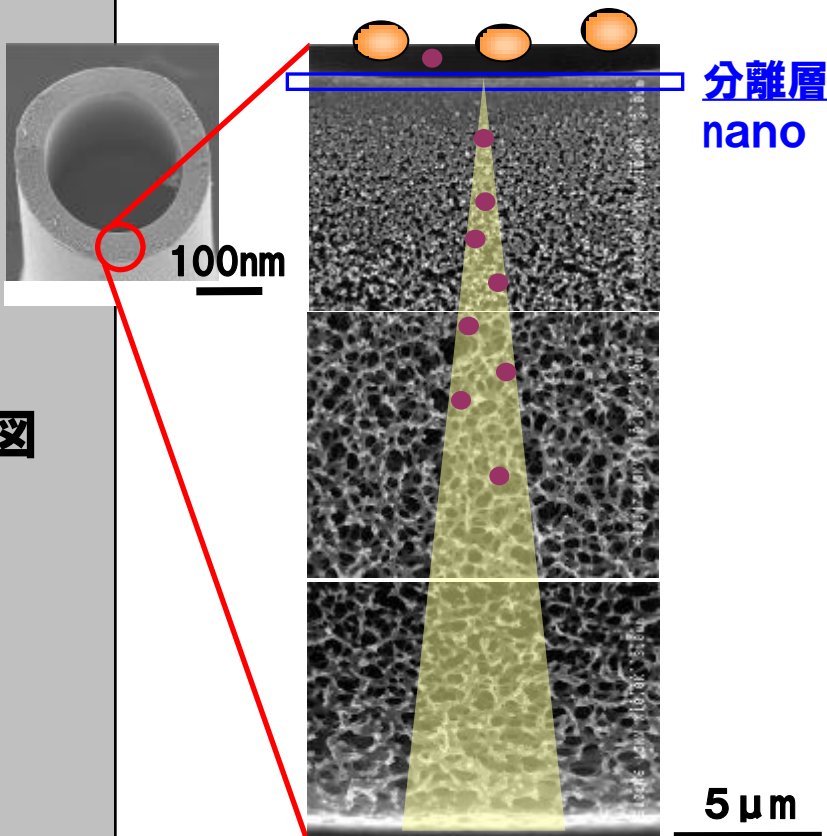
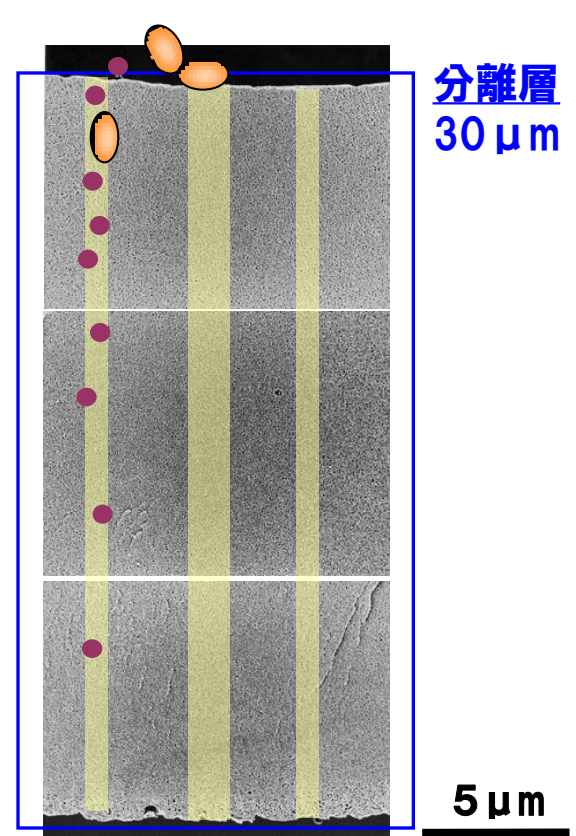
S型血液透析器とは

特別な機能をもつものと定義され、具体的には**生体適合性に優れる、抗炎症性、抗酸化性を有する、吸着によって溶質除去できる**など、従来の**溶質除去能(尿素、 β_2 -MGのクリアランス)**と異なる**分類**とされている。すなわち溶質除去よりもその特別な機能によって、一部の**患者の病態改善に有効**との見地に立っている。

現時点でEVAL膜とPMMA膜血液透析器をS型とすることとした。今後、新たに開発される血液透析器についてはそのつど審議するものとする。

一般社団法人日本透析医学会血液浄化療法の機能・効率に関する
小委員会 委員会報告:透析会誌2013;46(5):501-506

中空糸膜の構造の違い

膜素材	ポリスルホン	PMMA
断面構造	非対称グラジエント	均質(対称)
模式図	 分離層 nano 100nm 5 μm	 分離層 30 μm 5 μm
特徴	シャープな分画、高い透水性	ブロードな分画、高い吸着特性

— 東レの2つの膜 ‘NV’ と ‘NF’ —

S型のPMMA膜 NF

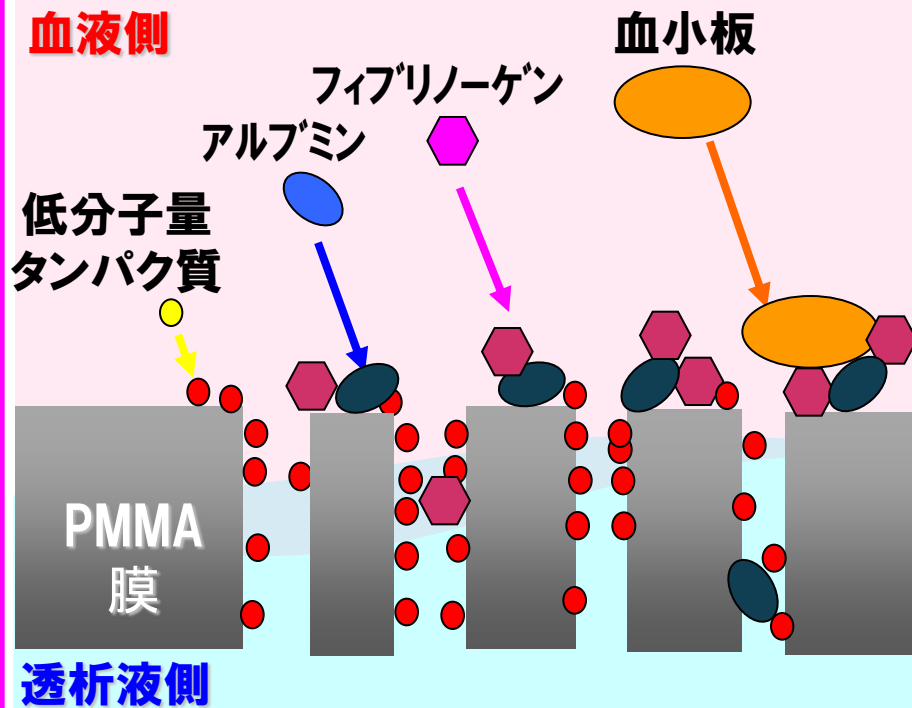
1. S型 PMMA膜
2. NF膜への期待
3. 健和会病院透析センターの膜選択

NF膜開発目標とコンセプト

開発目標:タンパク質吸着特性と血小板付着抑制の両立

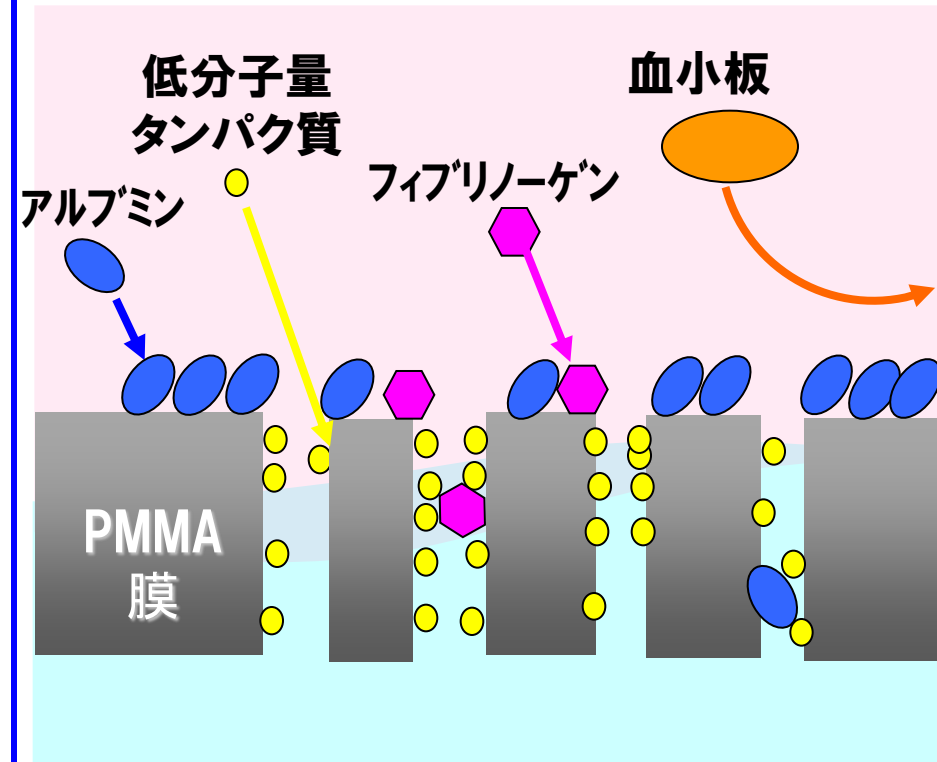
現行PMMA膜の仮説

付着タンパク質が構造変化し
フィブリンノーゲンや血小板付着を誘起



NF膜の開発コンセプト

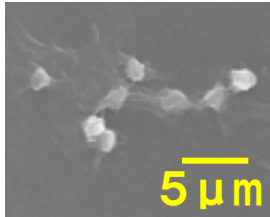
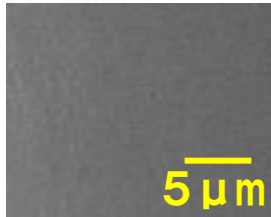
付着タンパク質が構造変化しなければ、
血小板付着を抑制できるのでは？



フィルトライザー“NF”のコンセプト検証 (非臨床実験データ)

血小板付着性

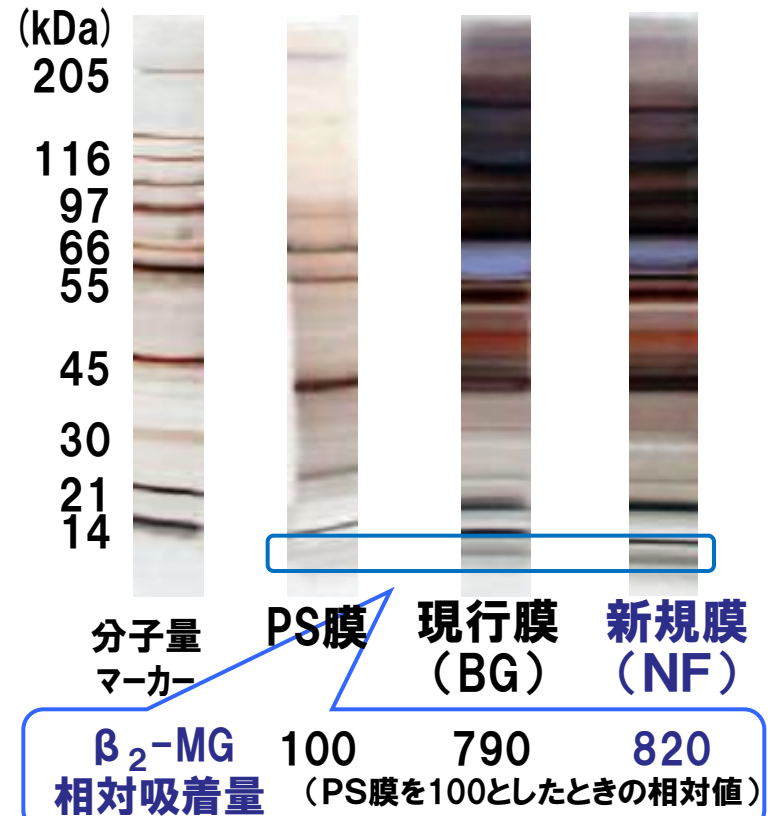
(ヒト新鮮血を用いたin vitro試験)

	現行膜(BG)	新規膜(NF)
膜表面 電顕写真		
血小板 相対付着	100	0.7
		1/100以下
フィブリンノーゲン 相対付着	100	39
		1/2以下

(現行膜(BG)を100としたときの相対値)

タンパク質吸着性

(膜吸着タンパク質の電気泳動像*)



*中空糸膜モジュールにヒト血漿(β_2 -MG添加)を4時間循環後、膜吸着タンパク質を酢酸により溶脱し、電気泳動

血小板付着抑制とタンパク質吸着特性維持の両立に成功

PMMA膜ダイアライザ「NF」の末梢循環評価

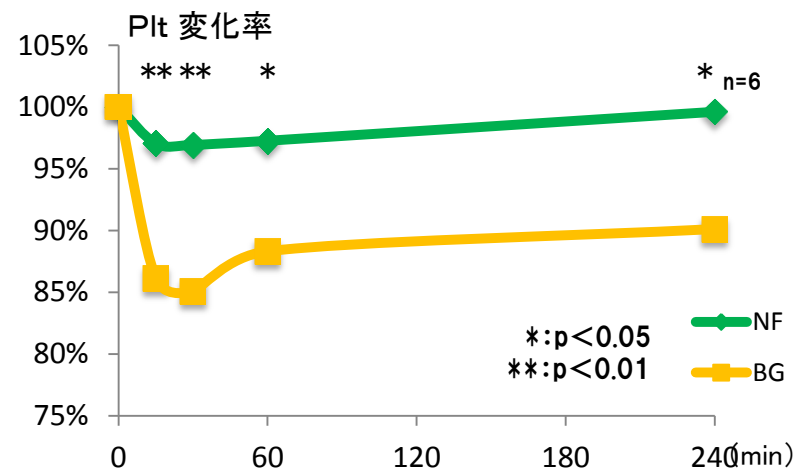
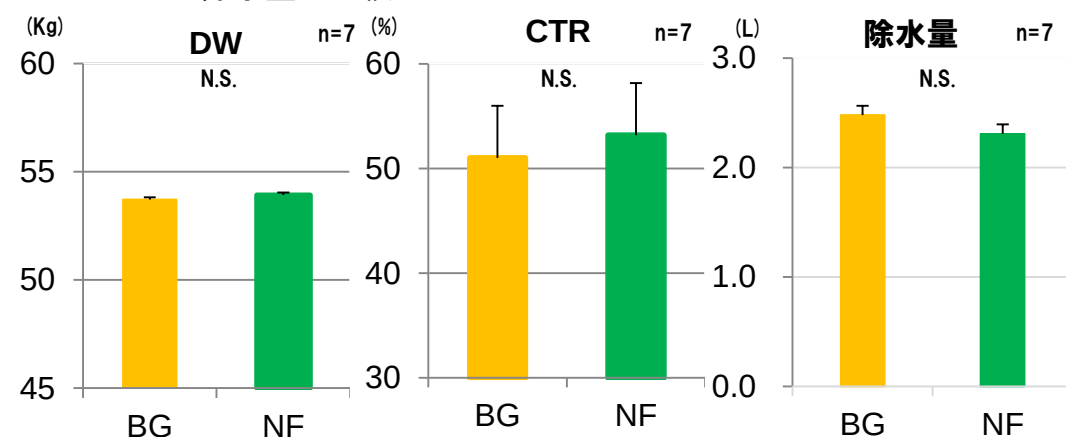
本町矢吹クリニック 臨床工学部¹⁾ 矢吹病院 臨床工学部²⁾ 同内科³⁾○千田哲郎¹⁾、吉田麻美¹⁾、白澤賢¹⁾、江刺志穂²⁾、五十嵐洋行¹⁾、政金生人³⁾

【対象および方法】対象は末梢動脈疾患を有さない維持透析患者7名。NFとBG-PQ(BG)を使用下での皮膚還流圧(SPP)をPAD-3000を用い、測定部位を右足底に統一して測定。SPP測定時に合わせて収縮期血圧測定も実施。透析効率の評価として、UN、Cr、UA、IPのクリアスペース率を算出。抗血栓性の評価として、Pltの経時変化率を算出。

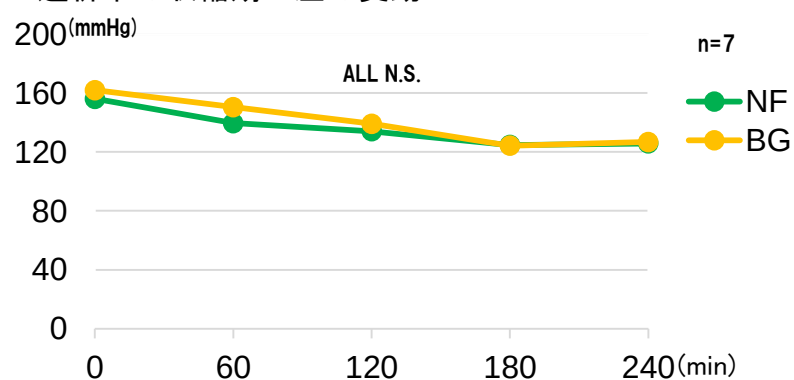
【結果】Pltの経時変化はNFがBGに対し小さいことが示唆された。SPPの経時変化は、BG使用下では開始時より3時間後及び4時間後で低下したが、NF使用下では保持されていた。収縮期血圧及びクリアスペース率は各ダイアライザ間で差異はなかった。

【考察】NFはBGと比べSPP値が保持されていたことから、NFの方が末梢循環動態に対して有効であると考えられた。NFがSPPを保持していた理由としてはPlt変化率が軽微であったことから、血小板の活性化抑制が末梢循環保持に繋がった可能性が考えられた。

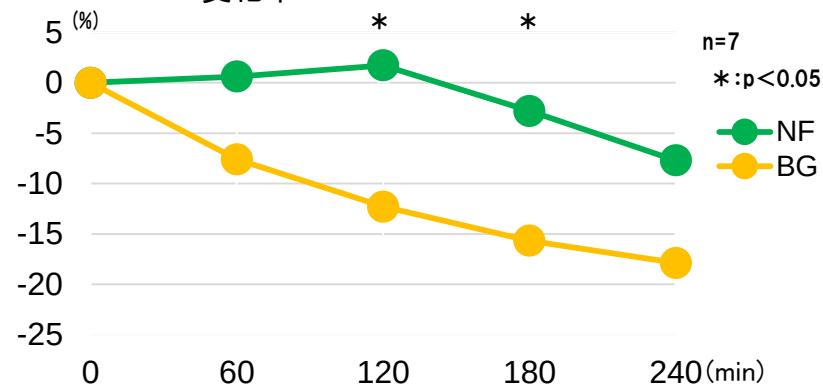
DW・CTR・除水量の比較



透析中の収縮期血圧の変動



SPP 変化率



膜改質を行ったNF は血小板へ与える刺激が軽減され、末梢循環動態を良好に保持することが出来るダイアライザである

多施設共同研究による新型PMMA膜「NF」の抗炎症効果検証(UMIN:000016567)

【目的】 PMMA膜は、慢性維持透析患者に対し抗炎症作用を有するとの報告があり、栄養状態・透析掻痒感などの改善が期待されている。今回、多施設間で慢性炎症を有する症例に、新型PMMA膜(NF)とポリスルホン(PS)系膜を使用し、有用性の比較検証を行う。

【対象】 参加施設5施設で選定基準を基に抽出した37名

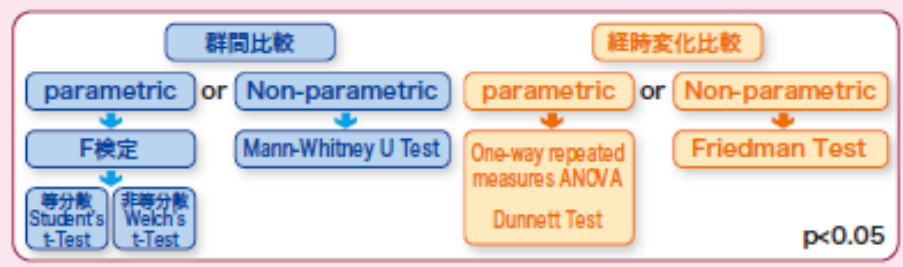
【評価期間】 2014年6月～2015年7月

【評価項目】 CRP、蛋白異化率(nPCR)、クレアチニン産生速度(%CGR)、簡易栄養状態評価(MNA ShortForm)、透析掻痒感(VAS)、血圧低下処置頻度、血球数(WBC RBC PLT)

【評価手順】 対象症例をランダムに2群に分類
 PS系膜症例→NF膜への変更群(NF群)
 PS系膜継続群(PS群)

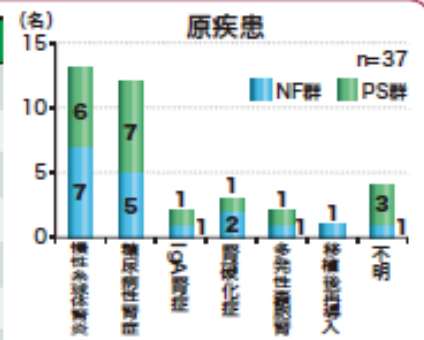
膜変更前をコントロールとし、膜変更3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月後に、評価項目の調査を実施

【解析方法】 調査開始後、6ヶ月時点で得られている全データを対象に解析



【症例背景】

	NF群	PS群
症例数	18名 (男性15、女性3)	19名 (男性12、女性7)
年齢	60歳9ヵ月	58歳5ヵ月
透析歴	8年9ヵ月	10年6ヵ月
DW	61.0±11.7kg	66.1±12.7kg
糖尿病の既往	6名	8名
透析時間	4.1±0.3h	4.3±0.5h
血流量	226±23mL/min	234±34mL/min
膜面積	2.03±0.27m ²	2.05±0.26m ²
膜型分類	IV型	5名
	V型	14名



使用透析液	
銘柄	施設数
キングリー透析剤3E	1
キングリー透析剤4E	3
カーポスター透析剤	1



6ヵ月後までに離脱した患者:5名

所属群	離脱時期	離脱理由
NF群	3ヵ月	残血のため
NF群	3ヵ月	入院加療のため
PS群	3ヵ月	HFK変更のため
NF群	6ヵ月	アルブミン低値のため
NF群	6ヵ月	移植のため

医療法人社団クレド さとうクリニック
 医療法人社団弘愈会 ひまわりクリニック
 前田記念腎研究所 茂原クリニック
 前田記念 大原クリニック
 独立行政法人地域医療推進機構 千葉病院

内海展子, 佐久間宏治, 佐藤純彦
 松本能永, 小林弘忠
 鳥谷部康喜, 林勝美, 川崎忠行, 渡邊隆
 糸久あゆみ, 横田昌典
 渡辺豊, 岡澤勝巳, 藤野鉄平, 室谷典義

%CGR変化

PLT数変化

掻痒感 (VAS) 変化

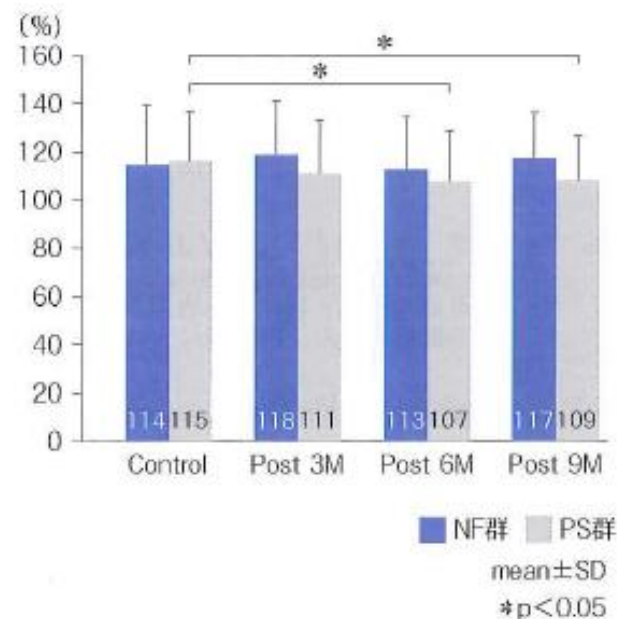


図3 NF使用群とポリスルホン系膜使用群の %CGRの変化

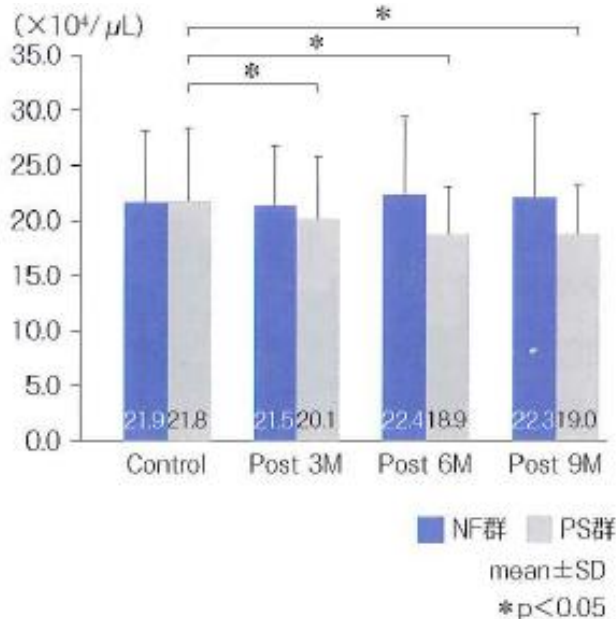


図4 NF使用群とポリスルホン系膜使用群の 血小板数の変化

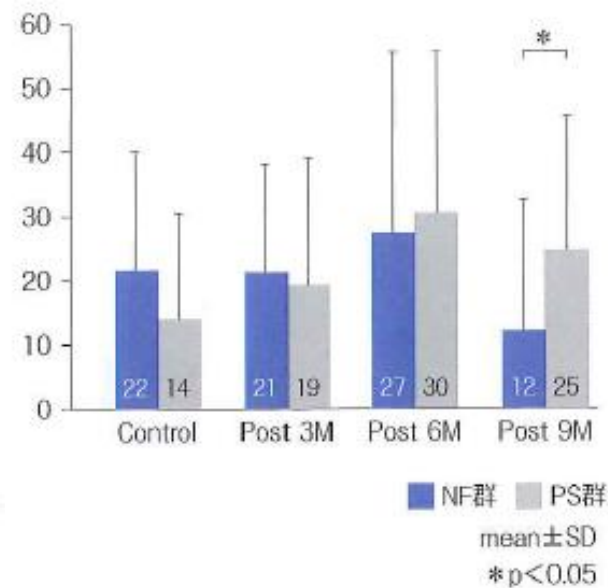


図5 NF使用群とポリスルホン系膜使用群の 掻痒感 (VAS評価) の変化

室谷典義 「新ハイパフォーマンスダイアライザーUp to Date」 p137-140 2016年より

NF使用群は9ヵ月後も、この傾向(%CGRの維持、血小板数の維持)は変わらなかった。
また、9ヵ月後にはPS群に比べ掻痒感が有意に低くなった。

NFは血小板数の減少を抑制し、筋肉量にも有用である可能性が示唆された。

— 東レの2つの膜 ‘NV’ と ‘NF’ —

S型のPMMA膜 NF

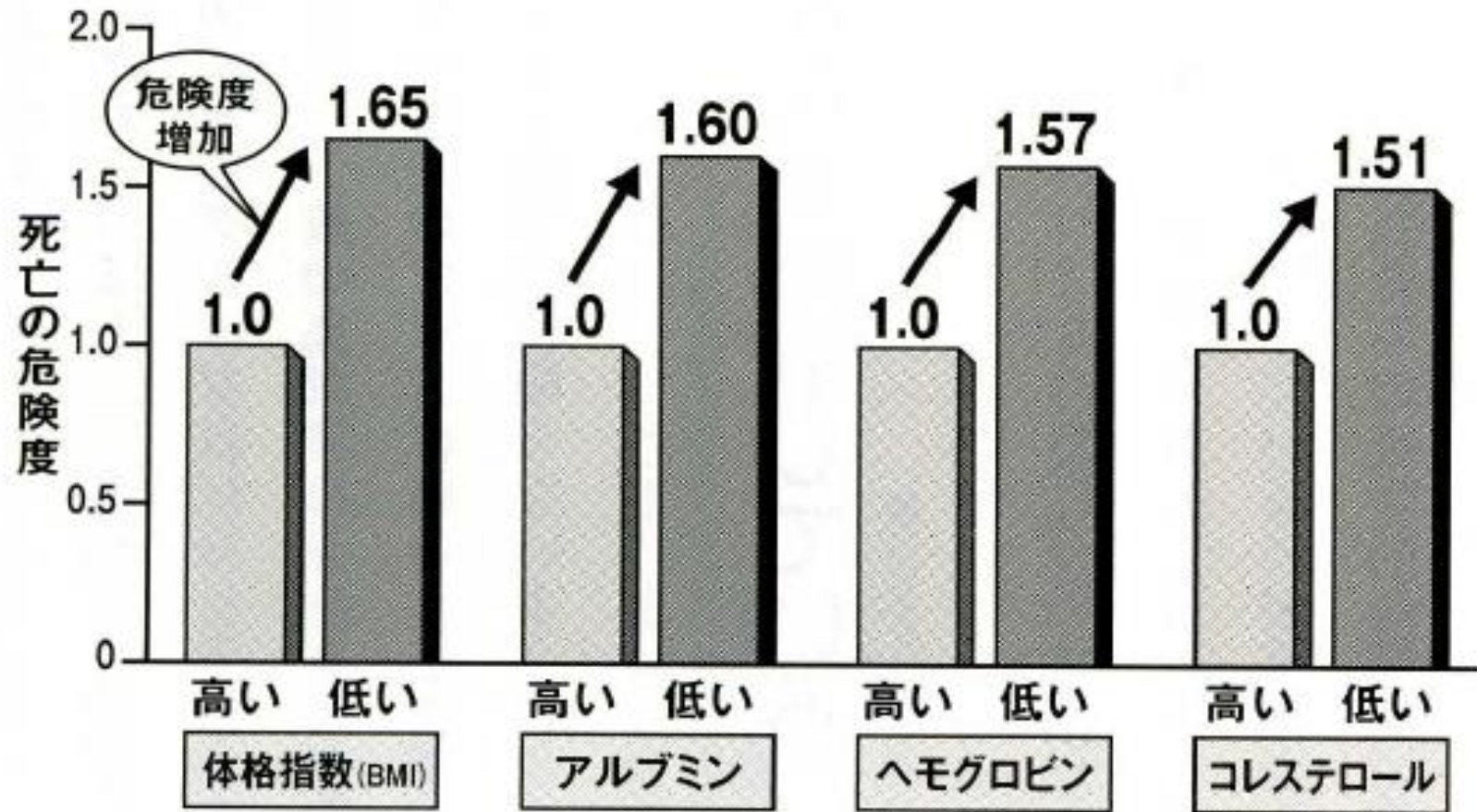
1. S型 PMMA膜
2. NF膜への期待
3. 健和会病院透析センターの膜選択

東レ透析膜フォーラム
2016年12月17日(日)
於:都市センターホテル

PMMA膜40周年記念講演
～栄養学的見地から使用してきたPMMA膜～

社会医療法人健和会
健和会病院透析センター
熊谷悦子

低栄養は死亡しやすい



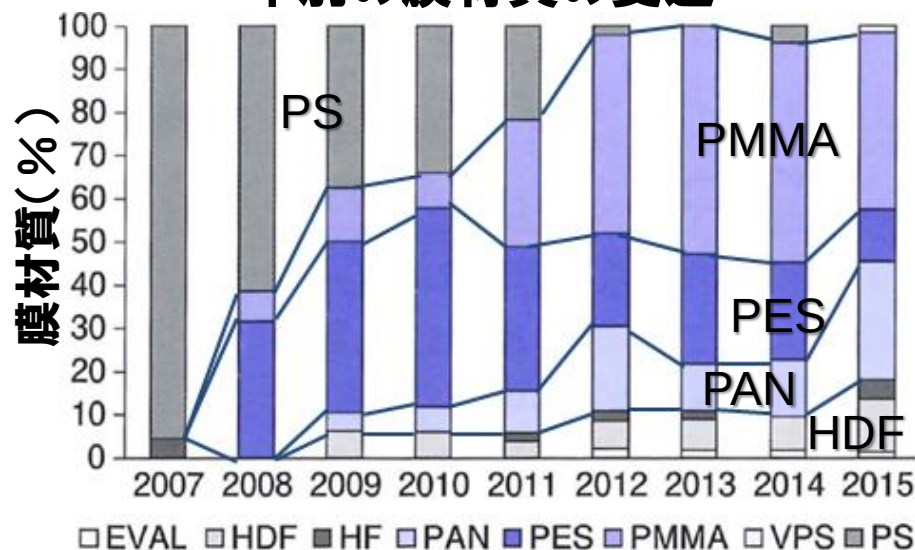
年齢、性別、HT,DM,CVDの有無、HDL-C、GPT、Cr、握力、歩行速度、健康自己評価、うつの有無、h-CRP,IL-6,TNF- α で調整

新開省二：栄養－評価と治療、vol.30,no.3,16(192)–19(195)

新開省二(東京都健康長寿医療センター研究所)、50歳を過ぎたら「粗食」はやめなさい!低栄養が老化を早める、草思社、2011

社会医療法人健和会健和会病院透析センターの治療実績

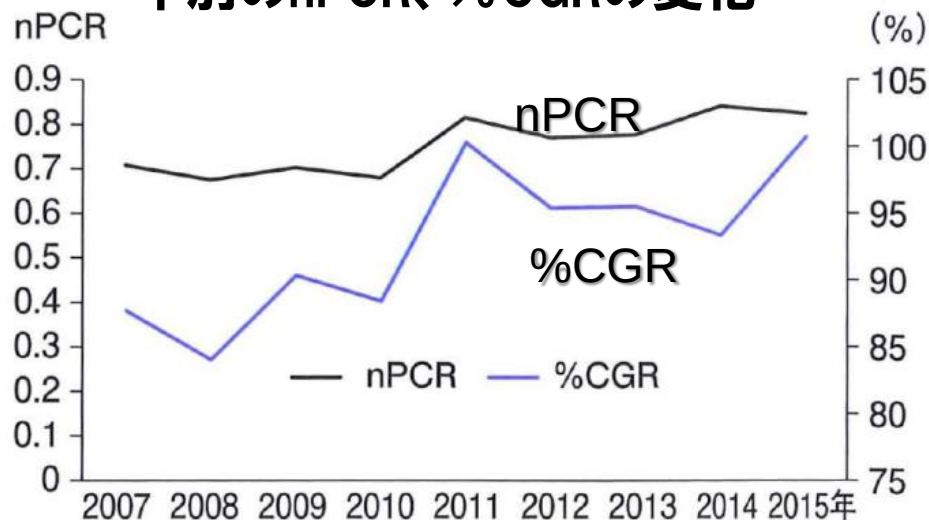
年別の膜材質の変遷



PMMA使用比率増加に
並行してnPCR、%CGRが
上昇した。

使用膜の変更に加えて、
個別指導によりたんぱく質
摂取量や筋肉量の増加に
つながった可能性がある。

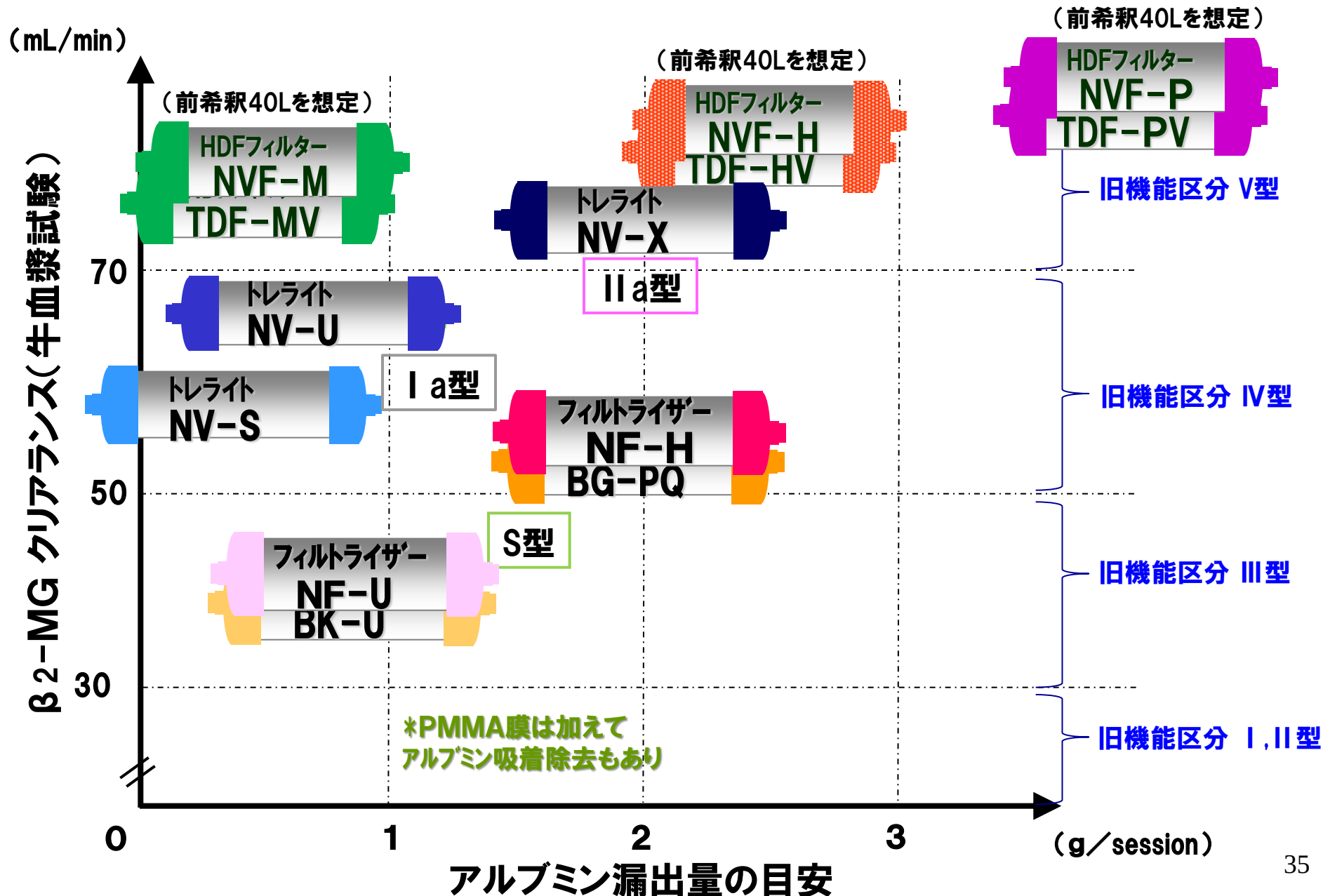
年別のnPCR、%CGRの変化



まとめ

1. PMMAは吸着特性を持つ、機能分類S型の透析膜である。
2. NFは膜への蛋白質吸着特性を維持したまま、血小板の吸着を抑えることに成功した、PMMA膜である。
3. 健和会病院では高齢者・栄養についての取り組みの一つとして、PMMA(NF)膜を選択されている。
4. アルブミンの漏出を抑えたNF-Uがラインナップとして追加された。

東レ製品ラインナップ(イメージ図)





人工腎臓用特定保険医療材料：ダイヤライザー
高度管理医療機器
医療機器承認番号：21800BZZ10130000
販売名：フィルトライザーNF



人工腎臓用特定保険医療材料：ヘモダイヤフィルター
高度管理医療機器
承認番号：22800BZX00367000
トレライトHDF

ご清聴ありがとうございました。



人工腎臓用特定保険医療材料：ダイヤライザー
高度管理医療機器
医療機器承認番号：22200BZX00871000
販売名：トレライトNV



人工腎臓用特定保険医療材料：ヘモダイヤフィルター
高度管理医療機器
医療機器承認番号：22700BZX00322000
販売名：トレスルホンNV