

Hemofiltration の臨床的研究

第3報 免疫機能

高松赤十字病院泌尿器科

今 川 章 夫

CLINICAL STUDIES OF HEMOFILTRATION

—3— IMMUNITY

Akio IMAGAWA

From the Urological Clinic, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan

Eight patients of renal insufficiency were treated by hemofiltration (HF) for a period of three months, and the fluctuations of immunity were studied. The following results were obtained:

- 1) No change was noted in serum immune globulin.
- 2) Complement protein volume C3c dropped remarkably in the three-month period, while C4 did not change.
- 3) Peripheral blood lymphocyte count and T cell count notably increased to a normal level after three months of treatment, but the B cell count did not change.
- 4) The PHA skin test showed significantly increased reaction in three months. As for the PPD skin test, four cases of negative results turned positive at the end of the treating period.

Hence, it may be concluded that HF is effective for normalization of cellular immunity, and it is assumed that the excellent removability of middle molecular weight substance of HF has greatly contributed to this result. Meanwhile, it is concluded that HF may be effectively applied to cases of renal insufficiency with marked drop of cellular immunity.

結 言

Scribner ら¹⁾ (1971) が中分子量物質仮説 (middle molecule hypothesis) を発表して以来, uremic toxin として 500 から 5000 dalton の中分子量物質が注目をあびている。透析膜面積を拡大したり, hemofiltration (HF), hemoperfusion などで末梢神経障害が改善されることにより中分子量物質を uremic toxin とする報告²⁻⁵⁾は多数ある。その他, lipoprotein lipase inhibitor による高トリグリセライド血症^{6,7)}, 腎性貧血⁸⁾, 難治性心外膜炎⁹⁾などの透析により改善しないものはすべてといってよいほど中分子量物質に原因が求められている。しかし中分子量物質を uremic toxin と考えない報告^{10,11)}もあり, 今後も議論の続くところである。

透析患者にみられる免疫不全もその一部は uremic

toxin によると想定されているが, 著者は HF が中分子量物質の除去能がよいことに注目し, 免疫機能の低下した1症例に HF を施行し免疫機能が改善したのですでに報告¹²⁾した。今回は多数例に HF による免疫機能の変動を検討したので報告する。

対象および方法

対象は第1報に述べたごとく, 男性6例, 女性2例の計8例である。postdilution 法により1回 0.4 L/kg の血液濾過を週3回3カ月間施行し, HF 導入前と3カ月後の免疫機能を比較した。

液性因子として, 血清免疫グロブリン, 血清補体蛋白量を Tri-Partigen (Behring Werke) を使用した single immuno-diffusion 法により測定した。細胞性因子として末梢血リンパ球数, T-cell, B-cell, PHA (phytohemagglutinin) 皮内テスト, PPD 皮内テスト

を検討した. T-,B-cell は日本抗体研究所のJIMCOT-1 キットを使用し測定した. PHA 皮内テストは purified phytohemagglutinin (Wellcome) 5 mcg を皮内針にて患者前腕の硬結などのない部に皮内注射し, 24 時間後に紅斑の長径と短径を測定し, それぞれの積の根を測定値とした. PPD 皮内テストは48時間後の紅斑の長径と短径の積の根を測定値とした.

成 績

1) 血清免疫グロブリン値 (Fig. 1)

IgG は開始前 1477.5 ± 244.11 mg/dl, 3 カ月後

1402.5 ± 160.51 mg/dl, IgA は開始前 283.0 ± 35.05 mg/dl, 3 カ月後 278.2 ± 76.66 mg/dl, IgM は開始前 131.25 ± 28.52 mg/dl, 3 カ月後 137.12 ± 15.51 mg/dl と HF 導入前後に有意差を認めなかった. 健康成人20人の平均値は IgG 1407.0 ± 513.62 mg/dl, IgA 302.8 ± 79.54 mg/dl, IgM 136.5 ± 51.23 mg/dl であった.

2) 血清補体蛋白量 (Fig. 2)

C3c は開始前 63.87 ± 7.49 mg/dl, 3 カ月後 54.37 ± 9.07 mg/dl と低下 ($P < 0.05$) した. C4 は開始前 41.87 ± 13.48 mg/dl, 3 カ月後 46.12 ± 20.20 mg/dl と有意差を認めなかった.

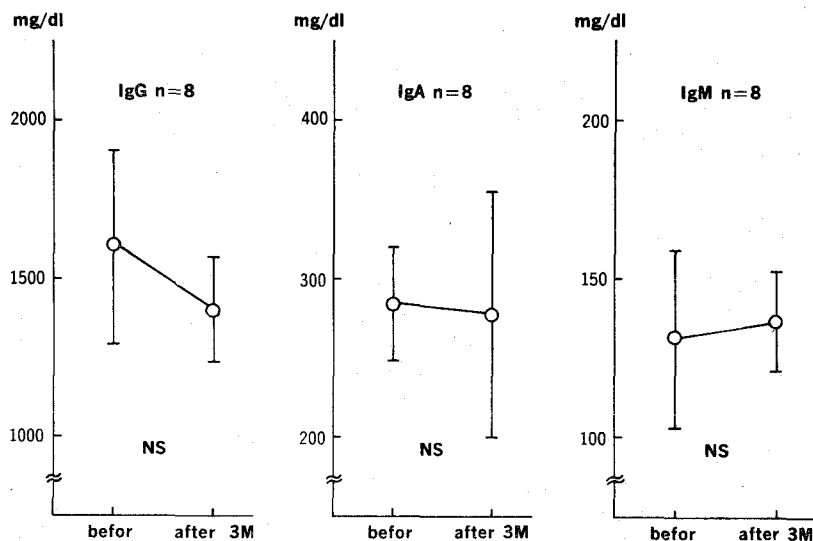


Fig. 1. Changes of serum immunoglobulin levels in patients undergoing hemofiltration

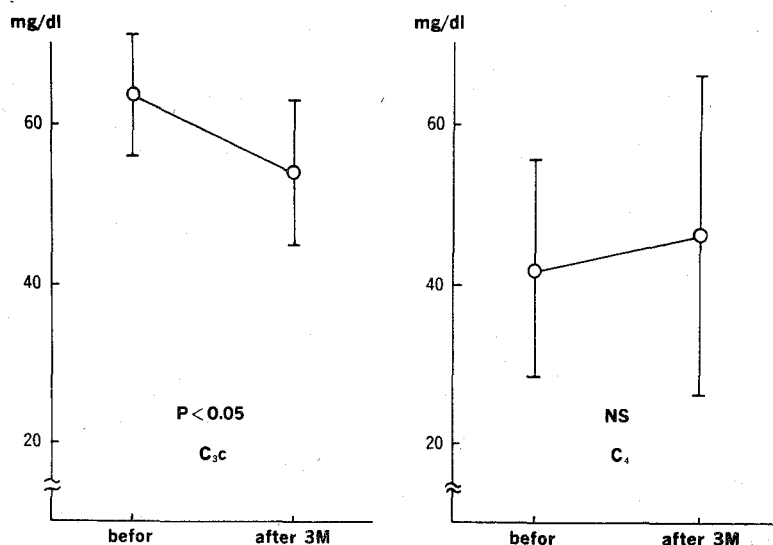


Fig. 2. Changes of serum complement protein levels in patients undergoing hemofiltration

健康成人20人の平均値は C_3C 76.62 ± 13.01 mg/dl, C_4 は 43.26 ± 11.13 mg/dl で, C_4 は HF 開始前, 開始後ともに低値 ($P < 0.01$) を示した.

3) 末梢血リンパ球 T-cell および B-cell (Fig. 3)

末梢血リンパ球数は開始前 1351.0 ± 240.04 /ml, 3 カ月後 1853.8 ± 309.54 /ml と増加 ($P < 0.01$) した. T-cell 数は開始前 962.0 ± 328.64 /ml, 3 カ月後 1381.35 ± 196.09 /ml と増加 ($P < 0.01$) したが, B-cell 数は開始前 337.1 ± 234.79 /ml, 3 カ月後 332.14 ± 193.47 /ml と有意の変化を認めなかった.

健康成人20人の平均値は末梢血リンパ球数 1673.5

± 440.63 /ml, T-cell 数 1263.4 ± 171.54 /ml, B-cell 数は 362.3 ± 162.41 /ml であった.

4) PHA 皮内テストおよび PPD 皮内テスト (Fig. 4)

PHA 皮内テスト値は開始前 17.2 ± 5.96 mm, 3 カ月後 26.9 ± 9.31 mm と増加 ($P < 0.05$) したが, PPD 皮内テスト値は開始前 8.6 ± 6.01 mm, 3 カ月後 11.9 ± 4.84 mm と有意差を認めなかった. PPD 皮内テスト値を 10 mm 以上を陽性, 10 mm 以下を陰性とする

と開始前陰性であった4例中2例が陽転した.

健康成人20人の平均値は PHA 皮内テスト値 34.6

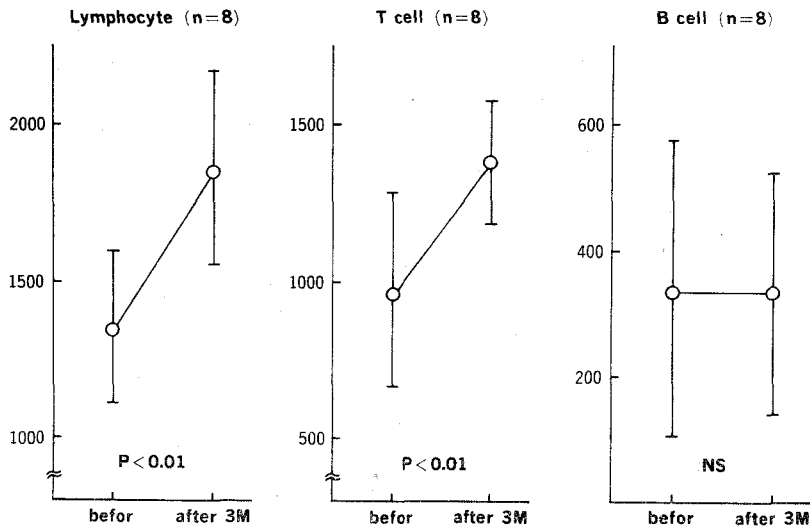


Fig. 3. Changes of lymphocyte, T cell and B cell in patients undergoing hemofiltration

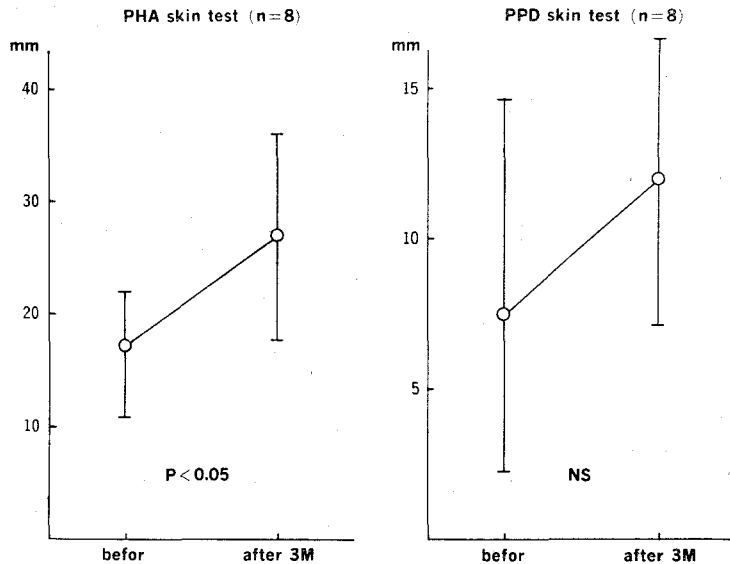


Fig. 4. Changes of PHA skin test and PPD skin test in patients undergoing hemofiltration

± 7.04 mm, PPD 皮内テスト値 14.9 ± 9.07 mm であった。

考 察

Hume¹³⁾ が人腎移植時に実験動物よりはるかに長く移植腎が生着したと報告して以来、腎不全における細胞性免疫機能異常はよく知られている。移植皮膚片の生着が長いこと¹⁴⁾、mixed lymphocyte culture による反応が著明に低下していること¹⁵⁾、遅延型皮膚反応が低下していること^{16,17)}、末梢血リンパ球数^{18,19)}やTリンパ球数²⁰⁾の減少および各種 mitogen に対するリンパ球幼若化の抑制²¹⁾などが報告されている。

腎不全が透析で治療された場合、これらの細胞性免疫機能異常は一部分改善される。Tリンパ球数については透析患者でも減少しているとの報告²²⁾や、ほとんど正常であるとする報告²³⁾、active rosette forming lymphocytes は減少しているなどの報告²⁴⁾がある。報告者により差があるのは、統計処理の方法、測定法、透析法の差によると考えられるが、著者²⁵⁾を含め、本邦での報告^{26,27)}ではT-cell 数は透析によっても正常にならないと結論する。Tリンパ球の機能面からの検討では in vivo^{17,28)}、in vitro²³⁾ともに機能が低下しているとの報告が多い。この場合、透析患者血清にTリンパ球の機能を抑制する因子が認められ²⁹⁻³¹⁾、透析終了後の血清でも同因子は認められるが³²⁾、腹膜透析患者血清³³⁾には認められない。Tリンパ球の機能を抑制する因子は uremic toxin と考えられ、中分子量物質がその作用をもっと報告³⁴⁾されている。

著者は透析患者の PHA 皮内テスト値の経時的変動を報告³⁵⁾したが、透析導入期には PHA 皮内テスト値が低下しているが、透析導入後1年経過した頃より多くの症例が正常値に近づく。この現象は透析導入時には細胞性免疫が関与する結核などの感染症が多いとの臨床所見と一致する。またウイルス疾患に罹患した時などには二次的免疫抑制のため、PHA 皮内テスト値は低下し、透析患者では正常人に比べ長期間低値³⁶⁾を示す。著者は PHA 皮内テストなどで透析患者の免疫機能を検討することは、透析患者が適切な透析をうけているかどうかを知るパラメーターの1つとして重要であると考えている。

透析導入後1年以上の経過にもかかわらず PHA 皮内テスト値が正常化しない症例に HF を施行したところ著明に細胞性免疫機能の改善をみた症例を経験し、すでに報告したが、HF は中分子量物質の除去にすぐれていることより免疫機能の改善が期待すると考え多数例について検討した。液性因子についてはそ

のほとんどが変化を認めなかったが、HF 前に正常下限に近かった C_{3c} が HF 後にさらに低下した。 C_{3c} の分子量は 180,000 であるため濾過されないが、 C_{3a} が分子量 9000 であるため、分解した C_{3a} が濾過により減少し C_3 の低下をきたした可能性も考えられる。他の補体系成分も含め今後の検討が必要である。HF を3カ月施行することにより減少していた末梢血リンパ球数、Tリンパ球数は増加し、PHA 皮内テスト値も上昇し、PPD 皮内テスト値も陽転する症例が認められた。以上より HF により細胞性免疫機能が正常化することを確認した。今回の結果からただちに HF により中分子量物質が除去され免疫機能が改善されたと結論づけることはできない。Gast ら³⁷⁾は血液透析時、最初の2時間でリンパ球数やTリンパ球数は変化しないが、PHA や concavalin A によるリンパ球の mitogenesis が低下することを報告しているが、透析時と濾過時の生体内での溶質・溶媒の移動形式の違い、膜を含めた使用機具の違い、アルカリ化剤の違いなどについても検討を加えなければならない。

HF の適応として、透析困難症に有効であること、脂質代謝異常、貧血、末梢神経障害などを改善する可能性があることが知られている。著者の検討では HF は細胞性免疫機能の改善にすぐれていることより、ウイルス感染症や結核など細胞性免疫が関与する感染症に罹患時や、透析導入期の細胞性免疫機能の低下時に HF を施行するという、HF の新しい適応を確立した。

結 語

HF 施行による細胞性免疫機能の変動を検討したところ、細胞性免疫機能の改善を認めた。HF の適応として新しく透析患者の細胞性免疫機能の低下を追加する結果であった。

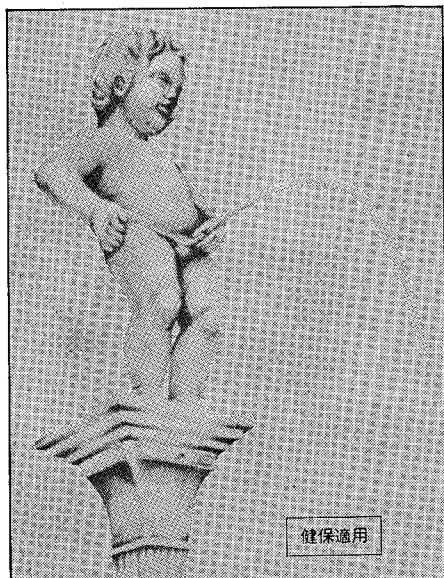
文 献

- 1) Babb, A. L., Scrinber B. H., et al.: The genesis of the square-meter-hour hypothesis. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs., 17 : 81, 1971.
- 2) Man, N. K., et al.: One year follow-up of short dialysis with a membrane highly permiable to middle molecules. Pros. Eur. Dial. Transpl. Assoc., 10 : 236, 1973.
- 3) Fuck-Brentano J. L., et al.: Neuropathy and "middle" molecule toxins. Kidney Int., 7 : s-352, 1975.
- 4) Henderson, L. W. et al.: Blood purification by

- ultrafiltration and fluid replacement (Diafiltration). *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, **13** : 216, 1967.
- 5) Chang, T. M. S. et al.: Serum middle molecules levels in uremia long term intermittent hemoperfusions with the ACAC (coated charcoal) micro capsule artificial kidney, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, **20** : 364, 1974.
- 6) Murase T., et al.: Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma. A possible cause of hypertriglyceridemia. *Metabolism.*, **24** : 1279, 1975.
- 7) Bagdade, J., et al.: Mechanism(s) of hyperlipidemia in chronic uremia. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, **22** : 42, 1976.
- 8) Leber, H. W., et al.: Simultaneous hemofiltration Hemodialysis; an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Clin. Nephrol.*, **9** : 115, 1978.
- 9) Martin, A. M., et al.: Hemodialysis and hemoperfusion in the treatment of uremic pericarditis. *Dial. Transpl.*, **8** : 135, 1979.
- 10) Cambi, V., et al.: Clinical assessment of hemodialysis patients with reduced small molecules removal. *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.*, **9** : 67, 1972.
- 11) Kjellstrand, C. M., et al.: Considerations of the middle molecule hypothesis: 2 Neuropathy in nephrectomized patients. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, **19** : 325, 1973.
- 12) 今川章夫・ほか：透析患者の感染防御能，第7報 Hemofiltration により免疫パラメーターの改善した1例。西日泌尿，**41** : 1033, 1979.
- 13) Hume, D. M., et al.: Experiences with renal homotransplantation in humans: report of nine cases. *J. Clin. Invest.*, **32** : 327, 1957.
- 14) Dammin, J. E., et al.: Prolonged survival of skin homografts in uremic patients. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **64** : 967, 1957.
- 15) Harris, J. E., et al.: Suppression of lymphocyte function by uremic toxins. *J. Urol.*, **108** : 312, 1972.
- 16) Huber, H., et al.: In vitro reactivity of human lymphocytes in uremia—a comparison with the impairment of delayed hypersensitivity. *Clin. Exp. Immunol.*, **5** : 75, 1969.
- 17) Seroos, O., et al.: Skin test sensitivity and antigen-induced lymphocyte transformation in uremia. *Clin. Exp. Immunol.*, **14** : 365, 1973.
- 18) Tensson, O.: Observations on the leucocyte blood picture in acute uremia. *Br. J. Haematol.*, **4** : 422, 1958.
- 19) Wilson, W. E. C., et al.: Suppression of immunologic responsiveness in uremia. *Ann. Intern. Med.*, **62** : 1, 1965.
- 20) Touraine, J. L., et al.: T-lymphocytes and serum inhibitions of cell-mediated immunity in renal insufficiency. *Nephron.*, **14** : 195, 1975.
- 21) Lopez, C., et al.: Discrepancy between PHA responsiveness and quantitative estimates of T-cell numbers in human peripheral blood during chronic renal failure and immunosuppression after transplantation. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **4** : 135, 1975.
- 22) Senger, D. P. S., et al.: T-rosettes in hemodialysis patients and allograft recipients. *Cell. Immunol.*, **20** : 92, 1975.
- 23) Kauffman, C. A., et al.: Cell-mediated immunity in patients on long-term haemodialysis. *Clin. Exp. Immunol.*, **22** : 54, 1975.
- 24) Carlos, U., et al.: Immunological aspects of chronic uremia. *Kidney Int.*, **13** : s-49, 1978.
- 25) 今川章夫・ほか：透析患者の感染防御能 第6報 末梢血Tリンパ球数。西日泌尿，**41** : 1029, 1979.
- 26) 高橋 寿・ほか：慢性腎不全患者における末梢血TおよびB細胞の変動について。日腎誌，**17** : 867, 1975.
- 27) 藤田嘉一・ほか：慢性透析患者の免疫能。腎と透析，**5** : 281, 1978.
- 28) 今川章夫・ほか：透析患者の感染防御能，第2報 Phytohaemagglutinin 皮内テスト。西日泌尿，**40** : 483, 1978.
- 29) Nelson, D. S., et al.: Effect of hemodialysis and transplantation on inhibition of lymphocyte transformation by sera from uremic patients. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **4** : 143, 1975.
- 30) Silk, M. R.: The effect of uremic plasma on lymphocyte transformation. *Inves. Urol.*, **5** : 195, 1967.
- 31) Newberry, W. M., et al.: Defective cellular immunity in renal failure: Depression of re-

- activity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum. J. Clin. Invest., 50 : 1262, 1971.
- 32) Holdsworth, S. R., et al.: The effect of maintenance dialysis on lymphocyte function. 1. Haemodialysis. Clin. Exp. Immunol., 33 : 95, 1978.
- 33) Atkins, R. C., et al.: The effect of maintenance dialysis on lymphocyte function. 2. Peritoneal dialysis, Clin. Exp. Immunol., 33 : 102, 1978.
- 34) Hanicki, Z., et al.: Influence of middle sized aggregates from dialysate of uremic patients on lymphocyte transformation in vitro. Nephron., 17 : 73, 1976.
- 35) 今川章夫・ほか：透析患者の Phytohemagglutinin 皮内テスト。腎と透析, 4 : 195, 1978.
- 36) 今川章夫・ほか：透析患者の感染防御能, 第4報 風疹。西日泌尿, 40 : 661, 1978.
- 37) Gast, G. C., et al.: Impaired lymphocyte function and neutrophil damage during the first hours of hemodialysis. Clin. Nephrol., 8 : 514, 1977.

(1980年7月18日受付)

ROBAVERON®

排尿障害の排尿力増強に！

ロバベロン

—排尿障害治療剤—

- 本剤は、性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟雄豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。
- 本剤は、膀胱利尿筋の筋力増強に寄与し、排尿力を高めます。
- 本剤の排尿力増強作用により、自・他覚所見の改善がみられます。

適 応 症 神経因性膀胱。前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細小、排尿痛、残尿および残尿感。

包 装 1ml×10アンプル
使用上の注意 説明書をご参照下さい。

輸入発売元

**日本商事株式会社**

大阪市東区石町2丁目30番地
 TEL 06-941-0301

製 造 元

ロバファルム社

(スイス・パーゼル)