

論文

アルブミンの腹膜透過量に関する研究

小山元子*¹⁾ 谷崎良之*¹⁾ 酒井 旭*²⁾ 府川知美*²⁾ 山下明泰*³⁾Permeation rate of albumin through peritoneum
under varied consistency gradient of albumin and glucose

Motoko KOYAMA, Yoshiyuki TANIZAKI, Asahi SAKAI, Tomomi FUKAWA and Akihiro YAMASHITA

Abstract We have aimed at substituting glucose in dialysate with the recovered albumin from Peritoneal Dialysis effluent. When albumin consistency in dialysate is higher than that of serum albumin, ultrafiltration may accompany albumin transport from the body to the dialysate. It is crucial to evaluate how much albumin permeates out due to the osmotic pressure gradient and how much permeates in due to the consistency gradient and by lymphatic flow. A rabbit's peritoneum was peeled off, and inserted between a pair of glass cells, where 5% albumin labeled with I-125 in saline solution was in the left cell and albumin of varied consistency in saline solution was in the right cell. For comparison, glucose at varied consistency was added to 5% albumin saline solution in the right. The I-125 labeled albumin was measured with a gamma ray counter. The consistency of the I-125 labeled albumin in the right was minimum when the consistency in both cells was equal, and increased as the albumin consistency in the right increased, against a reverse consistency gradient. This fact indicates that more albumin permeates out with ultrafiltration, even through diffusion of albumin occurs reversely. Also in the case of glucose addition to the 5% albumin in the right, the I-125 labeled albumin permeation rate per unit of consistency gradient was almost comparable to that of albumin. Serum albumin may permeate out with ultrafiltration proportionally to the osmotic pressure gradient caused either by albumin or by glucose.

Keywords Peritoneal dialysis, Peritoneum, Albumin, Glucose, Permeation, Ultrafiltration, Osmotic pressure, ¹²⁵I-albumin, Rabbit

1. はじめに

腎機能不全疾患患者に対する治療の一つとして、人工透析が行われている。人工透析には、我が国で多く用いられている血液透析のほか、腹膜透析がある。腹膜透析とは、透析液を腹腔内に一定時間滞留させ、半透性を持つ腹膜を介して透析液に老廃物を溶解させるものである。腹膜透析法は、老廃物の除去速度が緩やかであり、透析液の交換を患者自身が自宅などで行うことができる。そのため社会的活動を制約することが少ない、心臓への負担が軽いなどの利点がある。約20年前にアメリカで実用化され、我が国でも年間約1万人が腹膜透析を行っている。

様々な利点のある腹膜透析法であるが、長期間の腹膜透析により腹膜硬化症が発生することが報告されている^{1), 2)}。これは、高濃度のグルコース溶液を腹腔に長期間入れておくことにより生じ、グルコースの分解産物がこ

れを促進させると考えられている。この問題点を解決するために、腹膜透析排液中に溶出するアルブミンを回収、洗浄、濃縮し、浸透圧剤として使用する技術が考案されている³⁾。

アルブミンを浸透圧剤として使用する場合、このアルブミンが腹膜を介してどのように移動するのかを確かめる必要がある。血漿中のアルブミン濃度は約5%であるので、この濃度と異なる濃度のアルブミンまたはグルコース溶液に対してどの程度アルブミンが移動するか、すなわち腹膜を介した溶液の浸透圧差によるアルブミンの移動量を、ヨウ素-125 (¹²⁵I) 標識アルブミンとウサギ腹膜を用いて測定した。

2. 方法

2.1 ウサギ腹膜

ウサギ(オス, 体重 3.7kg)を麻酔死させたのち、腹腔を切り開き腹膜を剥離した。脂肪、筋肉等できるだけ取り除き、抗生物質を含む生理食塩水

*¹⁾精密分析技術グループ *²⁾エイエスエイ産業(株)*³⁾湘南工科大学

で洗浄し、同溶液中で低温保存した。

2.2 アルブミン移動量の測定方法

図1に示すような実験容器⁴⁾の左側(Cell A)と右側(Cell B)の間に剥離した腹膜をはさんだ。各Cellは、左右のねじとクリップにより密着させた。Cell Aに5%アルブミン(牛血清)溶液を加え、Cell Bに濃度の異なるアルブミン溶液、またはアルブミン+グルコース溶液を加えた。使用した溶液の濃度を表1に示す。なお、アルブミン、アルブミン+グルコースはすべて生理食塩水に溶解した。

Cell Aの5%アルブミン生理食塩水溶液中には、¹²⁵I標識アルブミン925Bq/Cell(比放射能:41.5MBq/mg)を加えた。一定時間毎に、Cell Bから100μlの溶液を採取し、ガンマカウンタ(ミナキシオートガンマ5530型 パッカー社)で放射能量を10分間測定した。なお、実験中は容器の周囲に温湯を循環させ37℃に保った。

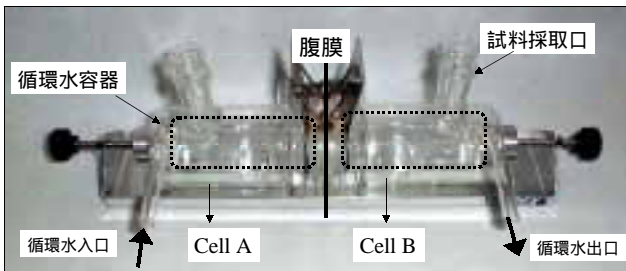


図1 実験容器

表1 使用したアルブミンおよびグルコース濃度(%)

	Cell A	Cell B
低浸透圧	アルブミン 5	生理食塩水
等浸透圧	アルブミン 5	アルブミン 5
高浸透圧	アルブミン 5	アルブミン 10,20
	アルブミン 5	アルブミン 5 + グルコース 2,5,10

3. 結果

3.1 アルブミン濃度が異なる場合

Cell Bに、それぞれの濃度のアルブミンを入れた場合、時間の経過とともにCell AからCell Bへの¹²⁵I標識アルブミンの移動量は増加した(図2)。生理食塩水に対する移動量が最も大きく、これは拡散によるものと考えられた。5%アルブミンについては、10、20%より移動量が少なかった。5%濃度のアルブミンから同濃度のアルブミンへ移動した現象は、標識アルブミンから¹²⁵Iまたはそ

れを含む部分が分解して、拡散しやすい低分子物質が生成した可能性も考えられた。しかし、本実験条件はきわめて緩やかなものであり、¹²⁵I標識が壊れたり、アルブミンそのものが分解する可能性は小さい。また使用した¹²⁵I標識アルブミン溶液も製造後間もないものであった。したがって、¹²⁵Iを含む低分子分解生成物が腹膜を介してCell AからCell Bへ移動していると考ええるよりは、アルブミンが腹膜を介して相互に拡散しあっているとの方が妥当であろう。

3.2 グルコースを加えた場合

グルコースの濃度の差によるアルブミンの移動量を図3に示す。時間経過にともないCell AからCell Bへのアルブミンの移動量は増加した。また、グルコースの濃度が高いほど、アルブミンの移動量は大きいことがわかった。

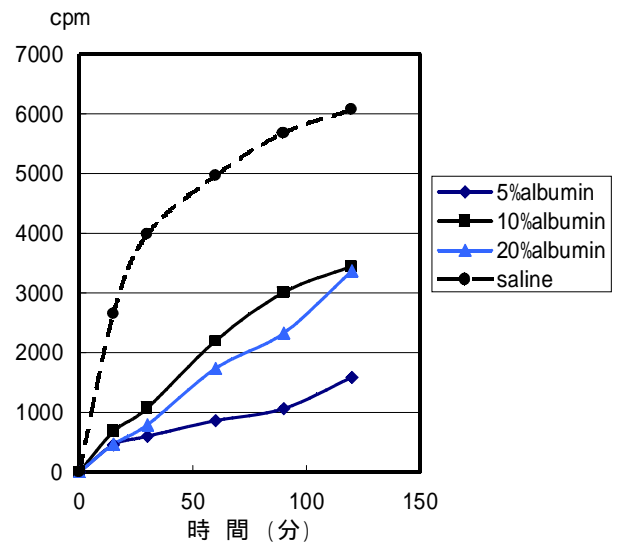


図2 アルブミン濃度の違いによるアルブミンの移動

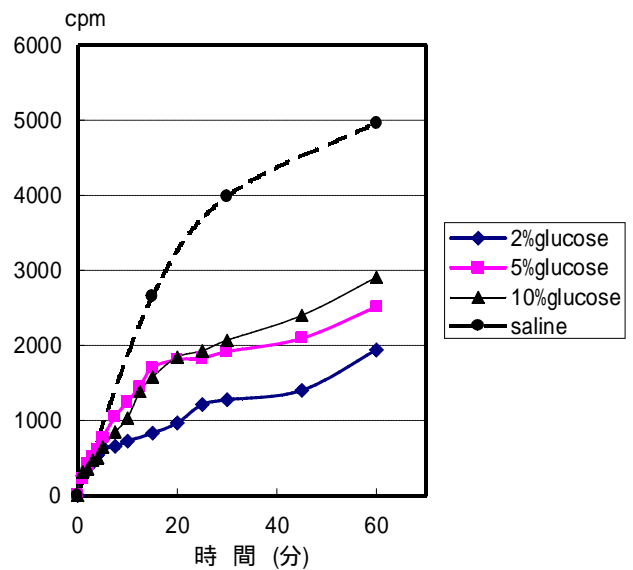


図3 グルコース濃度の違いによるアルブミンの移動

4. 考 察

腹膜を介した物質は、拡散と静水圧による限外ろ過により移動する⁵⁾。腹膜を介したアルブミンの移動について、浸透圧ということから考えると図4のように整理することができる。Cell Aと Cell Bに、5%アルブミン溶液を入れた場合が図4の(a)である。これは、腹膜の両側、すなわち体内と透析液が等浸透圧である場合である。このとき、アルブミンはわずかであるが拡散により移動していると考えられる。

Cell Bに生理食塩水を入れた場合は、Cell Aに対して Cell Bは低浸透圧であり、体内より透析液が低浸透圧であるという実際にはありえない状態である。このとき、アルブミンは、濃度の高い Cell Aから低い Cell Bへ拡散によって大きく移動していると考えられる(図4(b))。

実際の腹膜透析では腹腔内の透析液が高浸透圧であり、Cell Bを高浸透圧にした場合(図4(c)、(d))に相当する。図4(c)に、Cell Bをグルコースによって高浸透圧にした場合を示す。このとき、アルブミンに関しては、Cell Aと Cell Bは等濃度である。高濃度のグルコースにより高浸透圧になっている Cell Bに、水が移動し、その力によってアルブミンはAからBに移動していると考えられる。すなわち限外ろ過によるアルブミンの移動である。

図4(d)は、グルコースの代替にアルブミンを用いた場合である。アルブミンだけを考えれば、高濃度の Cell Bから低濃度の Cell Aに拡散により移動すると考えられる。しかし、水は(c)と同様に、Cell Aから浸透圧の高いCell Bへ移動すると考えられ、その力によりアルブミンの一部が Cell Aから Cell Bに移動していると推測される。すなわち限外ろ過によるアルブミンの移動が起こると考えられる。

図4(a)~(d)に示した状態の例として、5%アルブミン、生理食塩水、5%アルブミン+10%グルコース、20%アルブミンの実験結果を、一定時間後のアルブミン移動量としてまとめて示したのが図5である。拡散による腹膜を介したアルブミンの移動は、低浸透圧の時に大きく、等浸透圧に近くなるにつれ減少し、高浸透圧の場合は負の値となる。限外ろ過によるアルブミンの移動は、高浸透圧で大きく、等浸透圧や低浸透圧では負の値となると考えられる。したがって、図5には、拡散と限外ろ過の2つの関係が合算されて表されていることになる。高浸透圧のアルブミンとグルコースの移動量の違いは、「反対方向」の拡散量が寄与していると考えられる。

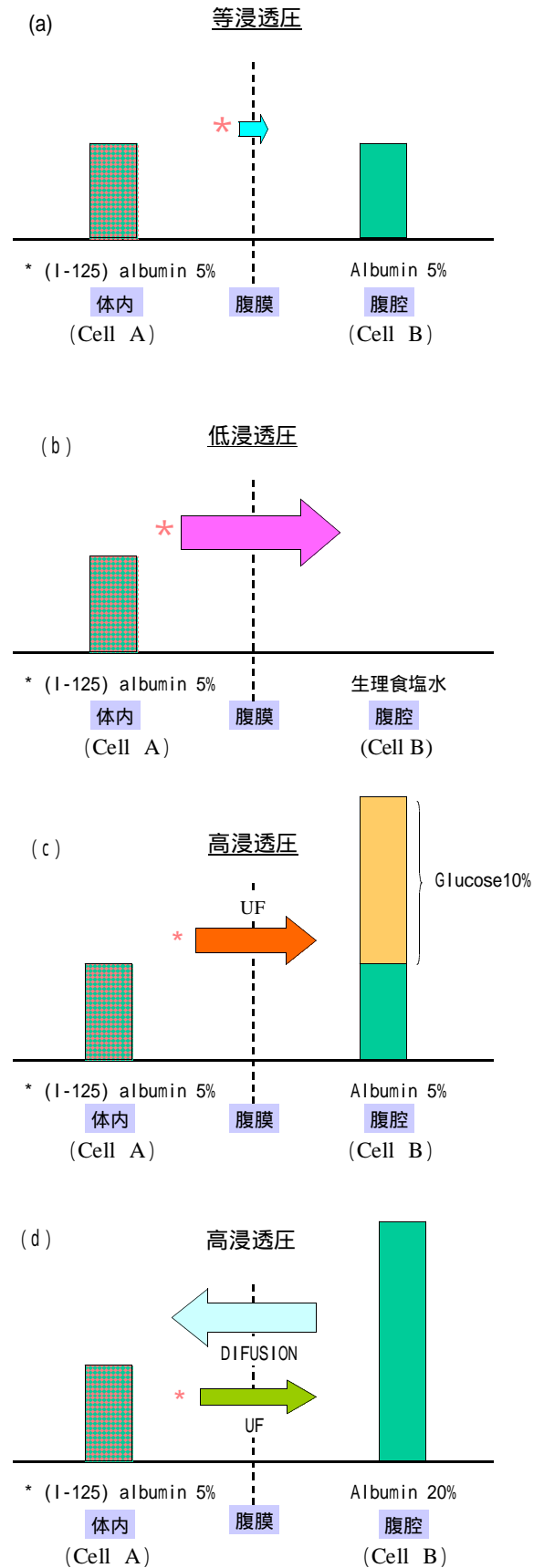


図4 実験における浸透圧差の模式
DIFUSION: 拡散 UF: 限外ろ過

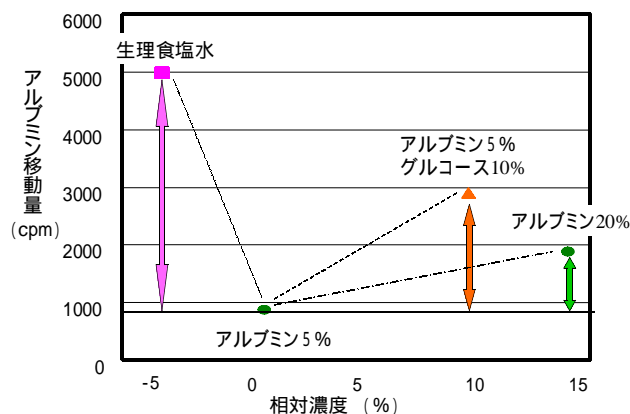


図5 透析液中の浸透圧剤濃度とアルブミン移動量の関係

このような双方向のアルブミンの移動を知るために、¹²⁵I 標識アルブミンの利用が有効であることが確認できた。

これらから、腹膜透析液にアルブミンを用いると、体内から腹腔へのアルブミンの移動（排出）が小さくてすむことが推測された。このことは、腹膜透析により患者から失われるアルブミンを減少させ、患者の負担軽減になるという予想を支持するものであった。また、透析排液からアルブミンを回収する際、体内のアルブミンと入れ替わる透析液中のアルブミン量を推定するための基礎データを得ることができた。

以上の考察は、放射能測定値である計数値（cpm 値）をもとに行った。¹²⁵I 標識アルブミンの比放射能、検出器の計数効率、標準試料の計数値等から、移動したアルブミンのタンパク質としての量を求めた。通常の腹膜透析に用いられるグルコース濃度 5% の場合、24 時間の透析の間に排出されるアルブミンの量は、ヒトの腹膜面積に換算して 3 ~ 6 g と計算された。この値は、臨床において測定されている 1 日当たり 5 ~ 15 g という数値にほぼ適合するもので、本実験のデータの正当性を再確認するものであった。

5. まとめ

腹膜を介したアルブミンの移動について、以下のことがわかった。

- 1) アルブミンによって高浸透圧にした透析液に対しても、グルコースにより高浸透圧にした透析液と同様に、アルブミンの移動が見られた。
- 2) このアルブミンの移動は、低濃度のアルブミン溶液から高濃度のアルブミン溶液に向かっており、単純な拡散によるものではなく、限外ろ過によるものと考えられた。
- 3) 透析排液からの回収アルブミンを浸透圧剤として再利用する場合、排液中のアルブミンが多少なりとも体内のアルブミンと交換することが推測された。

参考文献

- 1) 飯田喜俊 他：新標準透析療法 内外医学社（2001）.
- 2) H.Kawanishi et al. : Peritoneal Dialysis International Vol.21 Supplement 2, S25 (2001).
- 3) 酒井 旭 他：中小企業創造基盤技術研究事業のあらましと研究成果報告書 398-403 (2001).
- 4) 山下明泰：腹膜透析 '96 33-35 (1996).
- 5) 太田和夫：透析療法とその周辺知識 南江堂（1995）.

本研究は、平成 11 年度中小企業総合事業団創造基盤研究事業により行なわれた。

（原稿受付 平成 13 年 8 月 6 日）