

6時間透析における生存率

—20年間の経験から—

前田利朗

医療法人幸善会前田病院

key words : 長時間透析, 生存率, 高血圧, 降圧薬

要旨

1989年から20年間にわたって、当院のすべての透析患者に対して6時間透析を実施してきた。その生存率は日本透析医学会（以下JSDT）の全国統計に比べて明らかにすぐれていた。長時間透析の場合、血圧は透析施行のみで正常化することが多いが¹⁻³⁾、当院の6時間透析においても、降圧薬を必要としたのは全体の30%に満たなかった。心血管合併症の主要な危険因子である高血圧管理が容易で循環系に与える影響が少ないことが、6時間透析患者の生命予後を良好なものにしていると考えられる。

はじめに

著者が透析医療に携わるようになったのは1974年のことであるが、当初から、「透析とは時間をかけて、ゆっくりと行うべきものである」という指導を受け、キール型ダイアライザーによる8~12時間の血液透析を当然のこととして実施していた。時間をかけていた最大の理由は透析効率が悪かったことであるが、同時に単位時間当たりの体液量変化を少なくしたいという意思も働いていた。しかし、キール型は使い捨てではなかったため、血液を介した肝炎などの感染の危険性があった。これに代わるべく登場したディスポーザブルの積層型やファイバー型ダイアライザーは、そのすぐれた透析効率によって透析時間の短縮をも可能とした。社会復帰を目的とする治療であることを考慮しつ

つ、最大の効果を得るための透析時間について、当時の九州大学第二内科腎臓研究室（藤見惺主任）が出した結論は、「透析時間は6時間とする」というものであった。これは、尿毒症物質などを十分に除去するために必要な時間であると同時に、時間除水量をできるだけ少なくするためのぎりぎりの時間設定であった。以後30数年間、著者は「維持透析は6時間」を遵守してきた。

当院は周辺人口あわせて約10万人程度の地方の町にあり、1989年8月に透析施設を開設して以来、20年にわたり全患者に6時間透析を実施してきた。適正透析（adequate dialysis）について論ずる場合、その適否を判断するための最も重要な指標は生存率である。当院透析患者の生存率を示すことにより、6時間透析についてのひとつの結論を提示することになるのではないかと考える。

1 対象と方法

1989年8月から2009年7月までの間に、当院で維持血液透析を施行した患者は239例（男137, 女102）であった。この中から、

- ① 当院で透析導入し、そのまま6時間透析を継続したもの117例（男69, 女48）
- ② 他施設で導入後6カ月以内（平均45日）に当院へ転院し、6時間透析を実施継続したもの80例（男48, 女32）

の合計197例（男117, 女80）を対象として後向き研

究を行った。累積生存率の算出は Kaplan-Meier 法に拠った。なお、対象外とした 42 例は、他施設で導入後 6 カ月以上経過して転入してきた症例で、転入までの経過年数は平均 5.8 年 (6.5 カ月~17.5 年)、42 例中 24 例 (57%) は 3 年以上経過していた。これらの症例は一貫して 6 時間透析を施行したとは言えないため、対象から除外した。

透析方法は通常血液透析のみで、透析時間は 1 回 6 時間、週 3 回である。血液流量は 150~250 ml/分、透析液流量は 500 ml/分、透析液は Na: 140 mEq/L, K: 2.0 mEq/L, Ca: 3.0 mEq/L, HCO₃: 25 mEq/L, Glucose: 100 mg/dl のものを用いた。使用ダイアライザーの膜面積は平均 1.07 m² (0.8~2.1 m²) で、1.5 m² 以上のものは 12 例のみであった。

2 結果

1) 対象患者背景

対象患者の原疾患と導入時平均年齢を表 1 に示した。主な原疾患は糸球体腎炎 31.5%、糖尿病 29.9% で、両者はほぼ同程度の割合であった。導入時平均年齢は 60.2 歳であったが、60 歳以上の症例が 115 例と全体の 58.4% を占めていた。原疾患別の導入時平均年齢は、糸球体腎炎が 54.0 歳と最も若く、腎硬化症は 72.1 歳で高齢者が多く、糖尿病性腎症はその間の 60.4 歳であった。当院においても導入時年齢は年々高くなる傾向を示しており、この数年は平均 67 歳を超えている。

2) 生存率

1989 年以降の 6 時間透析症例について、その累積生存率を Kaplan-Meier 法により算出した。対象 197 例中、生存 123 例、死亡 74 例で、平均観察期間は 7.0 ± 4.9 年であった。累積生存率は 5 年 81.9%、10 年 55.3%、15 年 42.5%、19 年 35.1% であった。これは、JSDT 統計調査委員会による「わが国の慢性透析療法

の現況 2008 年 12 月 31 日現在」の報告⁴⁾(以下 JSDT '08) における 1983 年以降導入患者生存率の 5 年 56.7%、10 年 36.0%、15 年 24.2%、19 年 18.3% に比べて明らかにすぐれていた (図 1, 表 2)。

また、主な原疾患である糸球体腎炎、糖尿病、腎硬化症について生存率を調査したが、いずれの疾患においても当院の成績のほうが全国平均と比べて良好であった (図 2~4, 表 3~5)。さらに、これらの成績が若年層症例によってもたらされたものではないことを見るために、導入時年齢 60~74 歳までの 95 例 (うち糖尿病 31 例) についても比較したが、この高齢階層においても当院のほうが生存率は高かった (図 5, 表 6)。また、50% 生存率で比較して見ると、当院と全国平均との間には全体で約 5 年の差が認められた。

3) 死亡原因

当院患者の死亡原因としては感染症 23.0%、悪性腫瘍 21.6% が多く、ついで脳血管障害 14.9%、心筋梗塞 12.2% などであった (表 7)。

感染症 17 例の中では誤嚥性肺炎を含む肺炎が 8 例で最も多く、敗血症 2 例のほか種々の原因による 7 例の重症感染症があった。悪性腫瘍 16 例の内訳は大腸癌 3 例、食道癌、肝細胞癌、膵臓癌各 2 例、胆嚢癌、肺癌、縦隔腫瘍、子宮癌、膀胱癌、成人 T 細胞白血病、多発性骨髄腫が各 1 例と多岐にわたっていた。また、脳血管障害 11 例は脳出血 5 例、脳梗塞 3 例、クモ膜下出血 3 例であった。頓死 6 例は自宅での死亡例で詳細は不明のままであるが、3 例は関節リウマチからの全身性アミロイドーシスを原疾患とする症例であった。JSDT 統計調査⁴⁾とは異なり、心不全は 6.8% と少数であった。

4) 降圧薬

血圧は透析前血圧 140/90 mmHg 未満を目標として

表 1 対象 197 例の原疾患と導入時平均年齢

原疾患	例数	%	導入時平均年齢
慢性糸球体腎炎	62	31.5	54.0
糖尿病	59	29.9	60.4
腎硬化症	35	17.8	72.1
慢性腎盂腎炎	13	6.6	62.5
多発性嚢胞腎	5	2.5	58.7
その他	23	11.7	57.3

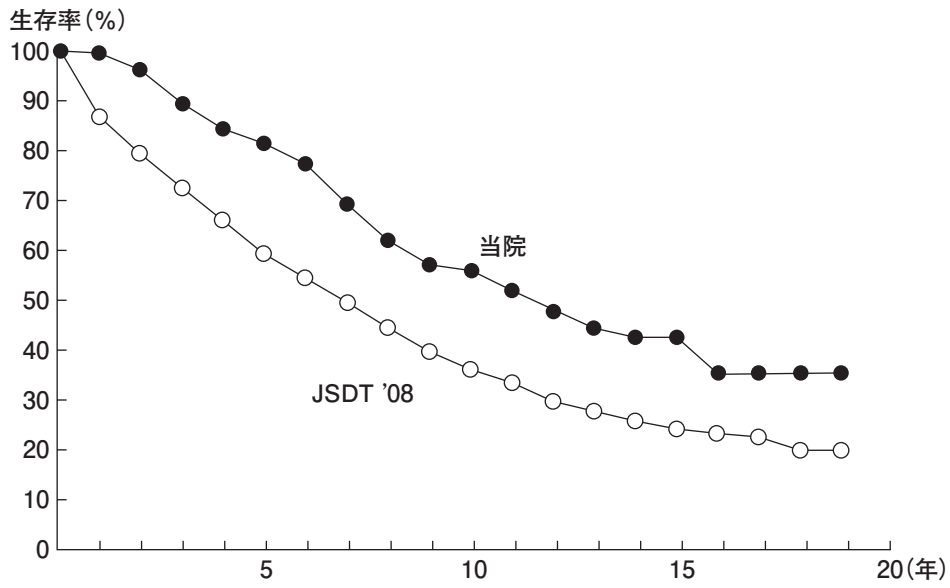


図1 6時間透析生存率
(JSDT '08の値は文献4による)

表2 6時間透析生存率 (%)

生存率	当院	JSDT '08 ⁴⁾
1年	99.0	84.6
5年	81.9	56.7
10年	55.3	36.0
15年	42.5	24.2
19年	35.1	18.3

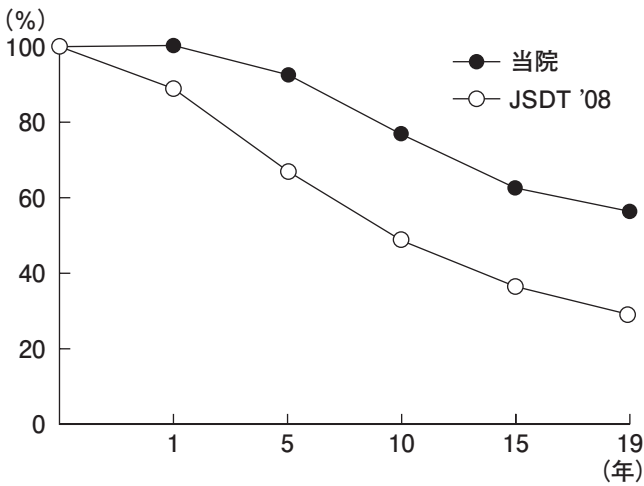


図2 慢性糸球体腎炎の生存率

表3 慢性糸球体腎炎の生存率 (%)

生存率	当院	JSDT '08 ⁴⁾
1年	100.0	88.7
5年	92.5	66.9
10年	77.0	48.6
15年	62.7	36.5
19年	56.4	29.1

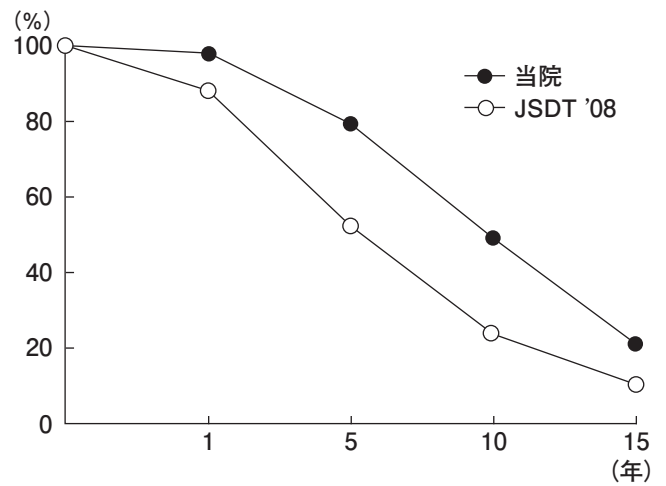


図3 糖尿病の生存率

表4 糖尿病の生存率 (%)

生存率	当院	JSDT '08 ⁴⁾
1年	98.3	86.9
5年	79.7	53.6
10年	47.9	26.2
15年	21.0	11.7

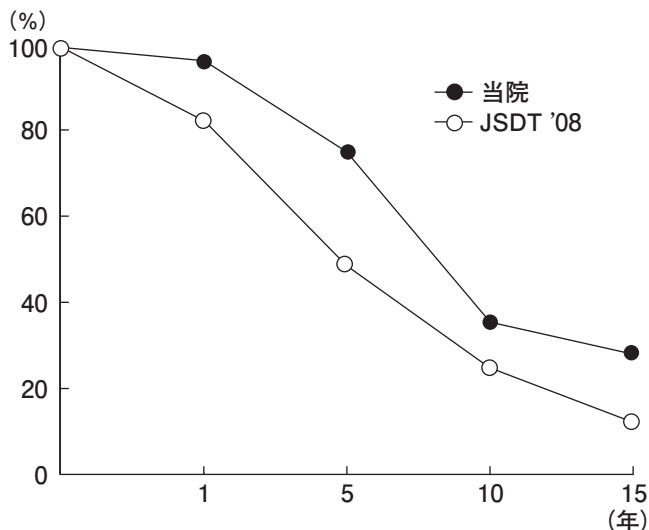


図4 腎硬化症の生存率

表5 腎硬化症の生存率 (%)

生存率	当院	JSDT '08 ⁴⁾
1年	97.1	82.7
5年	75.6	49.1
10年	35.7	25.0
15年	28.5	12.5

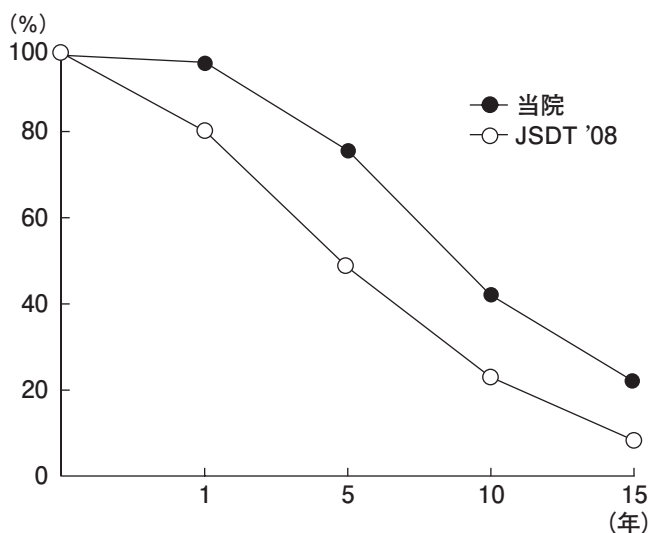


図5 導入時年齢 60~74 歳の生存率

表6 導入時年齢 60~74 歳の生存率 (%)

生存率	当院	JSDT '08 ⁴⁾
1年	98.9	82.7
5年	78.0	50.3
10年	43.5	23.5
15年	23.0	8.8

表7 死亡原因

死 因	当院 (74 例)		JSDT '08 ⁴⁾
	例 数	%	%
感染症	17	23.0	20.0
悪性腫瘍	16	21.6	9.2
脳血管障害	11	14.9	11.9
脳出血	(5)		
脳梗塞	(3)		
クモ膜下出血	(3)		
心筋梗塞	9	12.2	4.2
悪液質	6	8.1	4.6
頓死	6	8.1	4.6
心不全	5	6.8	24.0
出血	2	2.7	2.5
肝硬変	2	2.7	1.7

() 内は脳血管障害 11 例の内訳を示す。

降圧を図ってきた。対象 197 例の中で維持透析期に降圧薬を使用していたのは 54 例 (27.4%) で、わが国の降圧薬使用率 65.8%⁵⁾と比較すると、当院の使用頻度はあきらかに低かった。対象のうち生存群 123 例の中で降圧薬を服用していたのは 36 例 (29.3%) で、死亡群 74 例では 18 例 (24.3%) であった。心血管系の死亡原因の中では、心筋梗塞 9 例中 5 例、脳出血 5 例中 2 例、クモ膜下出血 3 例中 1 例、心不全 5 例中 1 例で降圧薬を使用していた。

3 考 察

表 2~6 および図 1~5 に示したように、当院の 6 時間透析における累積生存率は日本の平均的な透析治療に比べてあきらかに高く、透析時間が長いほうが生命予後が良いという報告^{1,2,6,7)}を裏付けるものと考えられる。しかし、当院の 6 時間透析においても、糖尿病患者の 15 年生存率は 21.0% と大きく低下していた。同様の傾向が JSDT 統計調査の結果⁴⁾においても認められており、糖尿病透析患者の限界を示すものかもしれない。また、腎硬化症や高齢層においても同様に 15 年生存率は低下を示すが、これは透析という要素だけでなく加齢そのものの影響が大きいと考えられた。

死亡原因の中で悪性腫瘍については、透析導入時あるいは直後の検査で悪性腫瘍が判明していたものが 5 例あり、多発性骨髄腫の 1 例はそれ自体が腎不全の原疾患でもあった。癌検診を目的とした上部消化管内視鏡検査は年 1 回、便潜血検査は年 2 回、肝炎ウイルス陽性患者の肝超音波検査は年 1~2 回、65 歳以上男性の PSA 測定は年 2 回などを定期的実施している。

しかし下部消化管内視鏡検査や腹部CT検査は2~3年に一度であり、不定期の婦人検診を含めて今後、検診の方法や頻度についての検討が必要と考える。一方、肺炎や悪液質による死亡例の大部分は、食事介助をはじめとした日常生活動作全般への介助が必要な状態、所謂、廃用症候群状態となってからの死亡であり、これは一般の高齢者の自然死に近いもののように思われた。

当院では降圧薬の使用頻度は低く、約70%の症例では、血圧は透析による体液量管理だけでコントロールされていた。2009年7月現在の当院透析患者130例についても横断調査をしたが、降圧薬使用率は130例中の37例(28.5%)であり、本報告対象患者の平均使用率27.4%とほとんど同等であった。また、同じ横断調査時の透析前血圧の平均値は、降圧薬(-)群が 140.3 ± 21.9 (SD)/ 70.7 ± 8.8 mmHgに対し、降圧薬(+)群が 152.7 ± 19.3 / 74.3 ± 10.7 mmHgであった。

長時間透析を実施した場合、透析のみで血圧が正常化する場合が多いということはよく知られている¹⁻³⁾。これは時間をかけた緩徐な除水によりドライウエイト達成とその維持が容易であるため、体液量に依存した高血圧がコントロールされやすいことがその主な理由である⁸⁻¹⁰⁾。短時間の透析では時間当たりの除水量が多いために透析の途中で血圧低下が起りやす¹¹⁻¹⁵⁾、望ましいレベルまで細胞外液量を減少させることが困難な場合が少なくない。このためドライウエイトを目標より高く設定せざるをえず、結果として体液量増大による心負荷と高血圧を助長することになる¹⁴⁻¹⁶⁾。

透析前血圧が高いほうが予後が良いという報告¹⁷⁾もあるが、Charra等が反論したように¹⁸⁾、大部分の透析患者は体液量管理のみで血圧は正常化するものであり、心不全による血圧低下とは区別すべきである。降圧薬を投与されている患者群のほうが予後が良いというJSDT統計調査委員会による報告⁵⁾についても、結論だけではなくその内容をよく吟味して解釈する必要がある。著者は透析前血圧140/90 mmHg未満を目標としてきたが、その数値目標が適正であるかどうかについては、今後実施されるであろう大規模な前向き研究の成果を見守りたい。

長時間透析は除水速度が緩徐なため、透析中の不愉快な症状が起りにくい^{1, 6, 9, 14)}。当院患者について

2009年3月から3カ月間実施した調査では、血圧低下や筋痙攣などの症状出現のために、生理食塩液の補液を必要としたものは100透析回で1回に過ぎなかった。このように、ほとんど無症状のままにドライウエイトを維持でき、血圧のコントロールが容易で循環系への影響が少ないということが、6時間透析の予後を良好なものにしていると思われる。また、6時間透析では皮膚掻痒を訴える患者がきわめて少ないことを日常経験しており、Kt/Vでは表すことのできない何らかの要素が生命予後にも関与している可能性を否定できない^{3, 6, 7, 9, 16)}。因みに、当院患者のKt/V(one-pool model)は平均1.61であり、とくに高いものではなかった。

JSDTの統計調査報告を振り返ると、透析時間と生命予後についての1997年の解析で、「透析時間が5.5時間に達するまでは透析時間が長いほど死亡のリスクは有意に低下する傾向が認められた。5.5時間以上の透析時間においても統計学的な有意水準に達していないが死亡のリスクは低下する傾向が見られた。」とある¹⁹⁾。このように生命予後に関しては、透析時間は長いほうが良いであろうとの見解は以前から示されていたものの、その後の状況を見ると、医療経済を含めた様々な要因により透析時間はむしろ短縮されてきた。しかし、透析時間が独立した生命予後因子であり、透析時間が長いほうが死亡リスクを低下させるとして^{19, 20)}、あらためて適正透析という観点から透析時間が注目されるようになってきた。2008年の診療報酬改定のさいに、時間評価が再び取り入れられた背景には、JSDT統計調査によるこのような裏付けがあったことも貢献していると思われる。

著者は「透析は時間をかけて行うもの」という教育を当初から受けており、短時間透析から6時間透析に変更した場合に見られる様々な変化、すなわち自覚症状を含めた一般状態の好転、貧血や諸検査データの改善、降圧薬の減量中止効果などを、大学病院および関連施設で永年経験していたので、6時間透析の施行にはとくに抵抗がなかった。そして、透析施設を開設して以来、現在に至るまでの20年間、当院では6時間透析だけを実施し継続してきた。したがって、当院の成績はその限界を含めて6時間透析について、ひとつのスタンダードを示すものになると考える。

おわりに

1992年にCharra等が、Tassin透析センターのキール型ダイアライザーによる8時間透析について報告⁶⁾して以来、時間をかけた透析は生命予後が良いということが広く認識されるようになった。著者は6時間透析を同一施設で20年間継続してきたが、その生存率は全国平均に比べて明らかに高く、予後に関しての長時間透析の優位性が示されたものと考えている。現在、全国的には透析時間は4時間が主流であり、知識としての長時間透析はあっても、実際に経験したことのあつる医師やスタッフは決して多くはない。今後、大学病院をはじめとした教育病院において、長時間透析の実践と指導が行われるようになることを期待したい。

謝意

本報告をまとめるにさいして統計処理を担当した小林稔行臨床工学技士、および永年にわたり献身的に協力してくれたすべてのスタッフに、心より感謝の意を表したい。

文 献

- 1) Laurent G, Charra B : The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant*, 13(Suppl 6); 125-131, 1998.
- 2) Innes A, Charra B, Burden RP, et al. : The effect of long, slow haemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 919-922, 1999.
- 3) Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, et al. : Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 369-375, 1999.
- 4) 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況 (2008年12月31日現在). 日本透析医学会, 東京, 2009.
- 5) Iseki K, Shoji T, Nakai S, et al. : Higher Survival Rates of Chronic Hemodialysis Patients on Anti-Hypertensive Drugs. *Nephron Clin Pract*, 113; c183-c190, 2009.
- 6) Charra B, Caemard E, Ruffet M, et al. : Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int*, 41; 1286-1291, 1992.
- 7) Covic A, Goldsmith DJA, Venning MC, et al. : Long-hours home haemodialysis—the best renal replacement therapy method? *Q J Med*, 92; 251-260, 1999.
- 8) Charra B, Bergström J, Scribner BH : Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis*, 32(5); 720-724, 1998.
- 9) Charra B, Laurent G, Chazot C, et al. : Long, Slow Dialysis. *Miner Electrolyte Metab*, 25; 391-396, 1999.
- 10) Charra B, Chazot C, Hurot J-M, et al. : Long 3×8 hr dialysis : A three-decade summary. *J Nephrol*, 16(Suppl 7); S64-S69, 2003.
- 11) Laurent G : How to keep the dialysis patients normotensive? What is the secret of Tassin? *Nephrol Dial Transplant*, 12; 1104, 1997.
- 12) Daugirdas JT : Pathophysiology of Dialysis Hypotension : An Update. *Am J Kidney Dis*, 38(Suppl 4); S11-S17, 2001.
- 13) D'Amico M, Locatelli F : Hypertension in dialysis : pathophysiology and treatment. *J Nephrol*, 15; 438-445, 2002.
- 14) Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. : Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis : Associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int*, 69; 1222-1228, 2006.
- 15) Khosla UM, Johnson RJ : Hypertension in the hemodialysis patient and the "lag phenomenon" : insights into pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Dis*, 43; 739-751, 2004.
- 16) Locatelli F : Dose of dialysis, convection and haemodialysis patients outcome—what the HEMO study doesn't tell us—the European viewpoint. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 1061-1065, 2003.
- 17) Kalantar-Zadeh K, Block GA, Humphreys MH, et al. : Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*, 63; 793-808, 2003.
- 18) Charra B, Chazot C, Jean G, et al. : Reverse epidemiology and hemodialysis blood pressure. *Letters to the editor. Kidney Int*, 64; 2323, 2004.
- 19) 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況 (1997年12月31日現在). 日本透析医学会, 東京, 1998.
- 20) 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況 (2006年12月31日現在). 日本透析医学会, 東京, 2007.

エビデンスに基づく頻回透析・長時間透析の必要性

鈴木一之

仙台社会保険病院腎センター

key words : 頻回透析, 透析回数, 長時間透析, 透析時間, 透析処方

要旨

日本では週3回・4時間の血液透析が一般的だが、透析患者の平均余命は一般人口の半分未満に止まっているので、その改善策を透析スケジュールの面から考察した。理論的に回数の増加は、体液量や性状の変動幅の減少、平均尿毒素濃度の低下等の利点がある。時間の延長は、尿毒素除去量の増加、除水速度の緩徐化等の利点がある。臨床的に頻回・短時間、週3回・長時間、頻回・長時間等のスケジュールで、リン除去量増加/リン吸着薬減量、高血圧管理改善/降圧薬減量、貧血改善/造血刺激薬減量、栄養状態改善などの報告がある。今後エビデンスの蓄積により、頻回透析・長時間透析という、患者の選択肢の増加が望まれる。

1 はじめに

日本透析医学会によれば、2008年末時点の血液透析患者の週あたり透析回数は平均2.95回、1回透析時間は平均3.92時間であった¹⁾。割合で見ると、週3回透析の患者は95.4%、1回4時間以上4時間半未満の患者は66.5%であった。つまり日本の血液透析患者は、一般的に「1回4時間×週3回」のスケジュールの治療を受けていると考えられ、そのスタイルはここ十数年ほとんど変化していない²⁾。

一方、透析患者の治療成績と見なせる患者生存率は、ここ数十年間、1年が83~87%、5年が55~60%、10年は35~37%程度で推移している¹⁾。最近の高齢患

者や原疾患が糖尿病性腎症の患者の増加を考慮すれば、生存率が維持されていることは、治療成績の改善をある程度は意味するものと思われる。しかし、年齢別の平均余命をみると、中井らの報告³⁾によれば、ほとんどの年齢において透析患者の余命は一般人口の半分未満に止まっており、10年前の平沢の報告⁴⁾とほとんど変わっていない。そこで透析患者の生命予後を改善していくためにはどのような方策があるのか、主に透析スケジュールの面から考察してみる。

2 頻回透析・長時間透析の理論的な考察

1) 血液透析の「腎機能」

血液透析は人工腎臓とも呼ばれ、腎代替療法である。したがって、「どれだけ透析を行ったか(透析量)」は、「どれだけ腎機能を代替したか」に置き換えられる。多彩な腎機能のすべての面を比較することは困難なので、ここでは溶質除去能について考えてみる。ただし生体腎は連続的に働くが、人工腎臓は間欠的な治療という差異を含んでいる。

透析量としては尿素の標準化透析量(Kt/V urea)⁵⁾が広く用いられている。木村は、週3回血液透析の場合、1回の血液透析でKt/V urea 0.9~1.9⁶⁾が、糸球体濾過量(GFR) 10~20 ml/分程度に相当すると計算している⁶⁾。一方、腎機能相当量(equivalent renal clearance; EKR)で見ると、一般的な週3回の血液透析の尿素のEKRは12.4±2.1 ml/分程度と推定されている⁷⁾。つまり近年のガイドライン^{8,9)}で推奨されている

表1 透析スケジュールとEKR

	尿 素	イヌリン	β_2 -MG
4時間・3回	13.4	3.7	4.8
100分・7回	13.9	3.9	4.8
8時間・3回	12.8	5.7	6.1
8時間・7回	29.7	13.4	10.5

単位：ml/分

(Clark WR: J Am Soc Nephrol, 10; 601-609, 1999 を改変)

レベルの透析量は、GFR でみて10% 強にすぎない。

「1回4時間×週3回」以外の透析スケジュールについては、短時間・頻回「1回100分×週7回」や、長時間透析「1回480分×週3, 5, 7回」のEKRを、Clarkらが報告¹⁰⁾している。短時間・頻回透析のEKRは、尿素も β_2 マイクログロブリン(β_2 -MG)も「1回4時間×週3回」と同等であったが、長時間透析では尿素のような小さな溶質だけでなく、イヌリンや β_2 -MGのような比較的大きな溶質のEKRが顕著に増大していた(表1)。透析の「腎機能」を大きくするためには、透析回数や透析時間、すなわち透析スケジュールを見直すことの必要性が示唆される。

2) hemodialysis product という考え方

透析スケジュールに注目した適正透析の指標として、2002年にScribnerとOreopoulosが提唱したhemodialysis product (HDP)がある¹¹⁾。HDPは、それまで報告されていた種々のスケジュールの血液透析「1回8時間×週3回」の長時間透析や、「1回2時間×週6回」の短時間・頻回透析などの臨床的な成績がよいことを参考に、作られたものである。HDPは「『1回透析時間』×『回数』×『回数』」で計算するが、特徴は回数を2乗する、すなわち頻度を重視している点である。彼らは「HDP>70」が適正な透析ではないかと述べている。

現行の一般的な血液透析のHDPは表2に示すとおり、彼らが適正とする70には届かない。一方、長時間透析や短時間・頻回透析は70を超えるが、元々こういった透析の成績がよいことを表すために考案された指標なので、そのHDPが高くなるのは当然といえる。それ以外のスケジュールでHDPを増加する透析として、週4回透析が考えられる。「1回4~5時間×週4回」行うとした場合、 $HDP = (4 \sim 5) \times 4 \times 4 = 64 \sim 80$ と、概ね70に到達する。つまり透析を週あたり1回増やすことで、よりよい治療となる可能性が

表2 種々の透析スケジュールのHDP

●3時間×週3回：3×3×3=27
●4時間×週3回：4×3×3=36
●5時間×週3回：5×3×3=45
●2時間×週6回：2×6×6=72
●8時間×週3回：8×3×3=72
●4~5時間×週4回： (4~5)×4×4=64~80
●8時間×週6回：8×6×6=288

HDPから示唆される。

3) 透析回数の重要性

血液透析では、周期的な代謝物(尿毒素)濃度、体液量、電解質などの変動が起きて、患者の身体の恒常性が障害される。血液透析に伴ったこのような恒常性の障害を、70年代にKjellstrandは“unphysiology hypothesis”として提唱した¹²⁾。後年、これを定量的に表す方法として、尿素のtime averaged concentration (TAC)とtime averaged deviation (TAD, 尿素濃度とTACとの差の平均)を用いる方法が提案されているが、二者のうちTADが恒常性の障害を表す指標になると考えられ、TADを小さくして血液透析の“unphysiology”を改善するためには、透析の頻度を高くすることが重要である¹³⁾。また、透析の回数の増加によりTACも低くすることができる¹⁴⁾。

一般的には週3回透析が行われているが、Scribnerらの回顧¹⁵⁾によれば、1960年代の血液透析機器では、次回の透析実施までに尿毒症性神経症などの症状が出現しないためには、週2回透析では不十分であったことなどが、理由としてあげられている。

しかし、その後の技術的な改良があったとはいえ、週3回透析では週末に2日間の透析が無い日、いわゆる「中2日」が必ず生じる。だがもし週4回透析、あるいは隔日透析を行うことができれば、過剰な体水分の負荷や尿毒素の蓄積を減じて、身体に負荷をかける「中2日」を無くすることができる。実際、血液透析患者に心臓合併症による急死や入院の原因となる急性の事件が発生するのは月か火に多いとする報告^{16, 17)}があることから、透析回数の増加は、たとえ1回であっても「中2日」が無くなるメリットがある。事実、週4回透析や隔日透析により、体液量や高血圧の管理が容易になるといった臨床効果も報告^{18, 19)}されている。

以上から、透析回数を週3回よりも増加させること

で、患者の生命予後を改善できる可能性が強く示唆される。

4) 透析時間の重要性

Kt/V の考え方に基づけば、透析量は透析効率 (K) と透析時間 (t) の積として表される。したがって、透析時間の延長は透析量の増加に直結する。理論的には透析時間の延長により、尿素だけでなく、無機リン (リン) や β_2 -MG の除去量増加が考えられる¹⁰⁾。また、Eloot らが行った血液処理量や透析液使用量を一定に維持しながら透析時間の延長の影響をみた研究²⁰⁾では、4, 6, 8 時間の透析で比較すると、リンや β_2 -MG の総除去量だけでなく、総浄化体液量も増加したと報告されている (図 1)。つまり透析時間の延長により、身体のより深いコンパートメントの体液が浄化されることが示された。

一方、透析療法では、体液量を適正な範囲に管理することも重要な目標である。透析中の除水速度が速いほど低血圧の出現頻度が高いこと²¹⁾が知られているが、さらに時間あたりの除水量の多寡が死亡リスクに影響を与えることも示唆されている²²⁾。したがって、適正な細胞外液量を達成し、良好な高血圧管理をするためにも、緩やかな除水が可能となる長時間透析が有利であると考えられる。

3 頻回透析・長時間透析の臨床報告

1) 頻回・短時間透析の報告

頻回・短時間透析は 1 回 1.5~2.5 時間で、週 6~7 回行う治療である。1969 年頃から始まり、1980 年代にかけて米国やイタリアなどで臨床経験が確立されてきた²³⁾。

これまでに認められている頻回・短時間透析の利点としては、透析中や透析後の症状の低減、生活の質の改善、透析量の増大、リン除去量の増加、貧血の改善やエリスロポエチン使用量の減量、血圧管理や心肥大の改善、栄養状態の改善などが認められている²⁴⁾。また、全身状態が不良な患者での、頻回透析・短時間透析の有用性も示唆されている²⁵⁾。

なお、本邦の在宅透析では、週 4 回以上の治療を行っている患者の割合は約 30% と少ない¹⁾が、小川は在宅透析の良好な成績を報告している²⁶⁾。

2) 週 3 回・長時間透析の報告

いわゆる長時間透析は、1 回 6~8 時間で週 3 回行う治療である。一般的な 3~5 時間程度の透析でも、透析時間が長いほうが患者の生命予後がよくなる可能性が高いことは、地域や国によらず認められている²²⁾。より長時間の透析については、80 年代前半に Charra らが、膜面積 1.0 m² の cuprophane 膜ダイアライザを用いた 1 回 8 時間×週 3 回の透析で、5 年 87%、10 年 75%、15 年 55% という驚異的に良い生存率の他、

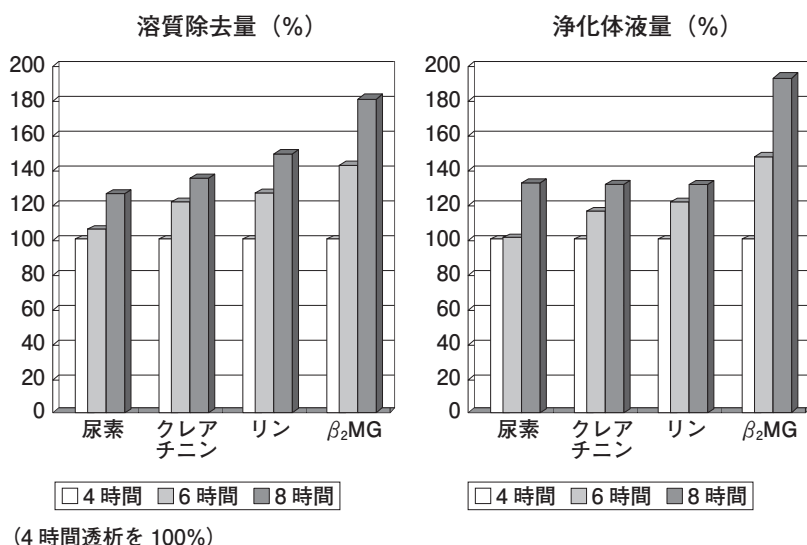


図 1 透析時間と除去量/浄化体液量 (Eloot S: Kidney Int, 43; 765-770, 2008, を改変)

表3 頻回透析・長時間透析の利点

- 尿素, β_2 -マイクログロブリンなどの除去量が増加
- リンの除去量の増加/リン吸着薬の減量
- 食事の自由度が高くなる/食事摂取許容量の増加
- 食欲増進や体重増加など, 栄養状態の改善
- 貧血の改善/エリスロポエチン使用量の減量
- 体液量を適正に管理しやすくなる
- 高血圧の管理が容易になる/降圧薬の減量
- 透析中の血圧低下頻度が減少/循環動態の安定
- 心肥大の退縮など心臓血管合併症の改善
- 生命予後の改善/死亡の危険度の低下

血圧の低下と降圧薬の減量・中止, 栄養状態の改善などを報告²⁷⁾している。

長時間透析の利点としては, 死亡率の低下, 降圧薬の減量を伴う血圧管理の改善, リンや β_2 -MG 除去量の増加, 十分な栄養摂取とリン吸着薬の減量, エリスロポエチンの減量などがこれまでに認められている²⁸⁾。わが国では, 金田らが, 死亡率の低下, 血圧管理や栄養状態の改善などを報告²⁹⁾している。

3) 頻回・長時間透析の報告

頻回・長時間透析は, 夜間睡眠中に1回8~10時間, 週6~7回(日)行う治療である。最初はカナダの施設で行われ³⁰⁾, その後世界に広まったが, 治療時間でみても生体腎の約30%となり, 透析量の増大が期待される。

頻回・長時間透析の効果としては, 患者の生活の質の改善, 透析量の増大, リン管理の改善とリン吸着薬の減量や中止, 高血圧管理の改善と降圧薬の減量や中止, 心左室肥大の改善, 食欲と栄養状態の改善などが認められている³¹⁾。

以上のように, 頻回透析・長時間透析は, いずれも現行の一般的なスケジュールの血液透析より, 透析量を増加させることができる。その報告された臨床的な効果は似ており, 表3のごとくまとめられる。

4 頻回透析・長時間透析の社会的な面

1) 頻回透析・長時間透析と保険医療システム

日本の保険医療システムは, 医療機関で行う週3回, 1回3~5時間の血液透析を前提としたものとなっている。このため週3回を超える透析や1回5時間を超える透析に保険上の優遇はなく, 医療機関の努力により行われている。

頻回透析・長時間透析の費用を, 現行システムの単純な延長で考えれば, 医療費の増大につながると推定される。しかし, このような透析を行うことで, 合併症による入院の減少や薬剤使用量の減量で, 医療費の削減が期待される。さらに患者の全身状態や生活の質が改善されれば, 患者(と家族)の社会への参画が拡大するなどの, 医療費だけでは測りきれないメリットもあると考えられる。したがって, 頻回透析・長時間透析を保険診療上評価するさいには, その経済的なバランスについての総合的な判断が求められる。

2) 頻回透析・長時間透析と患者教育

一般的に患者は「透析回数は少なく, 透析時間も短いこと」を希望するとされている。一方, 上述のとおり, 透析回数の増加や透析時間の延長により, 生命予後の改善や合併症リスクの低下などが期待される。したがって現代の患者中心の医療では, 年齢・性別・合併症などの身体的な条件はもちろん, 人生の目標や価値観の異なる患者に, 漫然と「週3回, 1回4時間」の透析を行うのではなく, 透析回数の増加や透析時間の延長によるメリット・デメリットを提示して, 患者自身によく考えさせることがきわめて重要だと思われる。

5 おわりに

大規模な前向き研究である hemodialysis study (HEMO 研究)³²⁾は, 週3回透析で透析時間を可能な限り短くして規定の透析量を達成する方針で行われたが, 高透析量群で死亡リスクの低下が認められなかった。しかし, 高透析量群でも平均透析時間が4時間に満たないこの研究では, 透析回数増加や透析時間延長による透析量の増大効果の判定は不可能であろう。一方, 頻回透析・長時間透析の優位性をみたこれまでの研究は, その規模や患者の偏りなどの問題があり, 現時点では HEMO 研究と比肩できるレベルのエビデンスは無い。だが, 頻回・短時間透析や頻回・長時間透析と一般的な透析とを比較する前向き研究など, 透析頻度や透析時間の差をみる臨床研究が進行中で, 近い将来, より望ましい血液透析の形が明らかにされることが期待される。

以上, 腎代替療法である血液透析では, 十二分に透析を行うことが最も重要であるのは明白である。個々

の患者の背景やライフスタイルなどを勘案しながら、最適なスケジュールの血液透析を行うことが、21世紀の透析治療には求められている。

文 献

- 1) 中井 滋, 鈴木一之, 政金生人, 他: わが国の慢性透析療法の実況 (2008年12月31日現在). 透析会誌, 43: 1-35, 2010.
- 2) 鈴木一之: 日本の血液透析事情とその問題点. 臨牀透析, 26: 153-160, 2010.
- 3) 中井 滋, 政金生人, 秋葉 隆, 他: わが国の慢性透析療法の実況 (2005年12月31日現在). 透析会誌, 40: 1-30, 2007.
- 4) 平沢由平: 透析合併症. 内科学会誌, 84: 1532-1537, 1995.
- 5) Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int*, 28: 526-534, 1985.
- 6) 木村玄次: Urea kinetics と Kt/V. 臨床医, 21: 222-226, 1995.
- 7) Casino FG, Lopez T: The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant*, 11: 1574-1581, 1996.
- 8) National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy: update 2006. *Am J Kidney Dis*, 48(Suppl 1): s13-s90, 2006.
- 9) Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al.: EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant*, 22(Suppl 2): ii5-21, 2007.
- 10) Clark WR, Leypoldt JK, Henderson LW, et al.: Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol*, 10: 601-609, 1999.
- 11) Scribner BH, Oreopoulos DG: The hemodialysis product (HDP): A better index of dialysis adequacy than Kt/V. *Dial Transplant*, 31: 13-15, 2002.
- 12) Kjellstrand CM, Rosa AA, Shideman JR, et al.: Optimal dialysis frequency and duration: The "unphysiology hypothesis". *Kidney Int*, 13(Suppl 8): s120-s124, 1987.
- 13) Lopot F, Nejedlý B, Sulková S: Physiology in daily hemodialysis in terms of the time averaged concentration/time averaged deviation concept. *Hemodial Int*, 8: 39-44, 2004.
- 14) Depner TA: Benefits of more frequent dialysis: lower TAC at the same Kt/V. *Nephrol Dial Transplant*, 13(Suppl 6): 20-24, 1998.
- 15) Scribner BH, Cole JJ, Blagg CR: Why thrice weekly dialysis? *Hemodial Int*, 8: 188-192, 2004.
- 16) Bleyer A, Russell GB, Satko SG: Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 55: 1533-1539, 1999.
- 17) 原田欣子, 川西秀樹, 高橋俊介, 他: 血液透析患者の透析曜日と入院リスクの関係. 腎と透析, 51(Suppl "HDF療法'01"): 102-105, 2001.
- 18) Mastrangelo F, Alfonso L, Napoli M, et al.: Dialysis with increased frequency of sessions (Lecce dialysis). *Nephrol Dial Transplant*, 13(Suppl 6): 139-147, 1998.
- 19) 坂井瑠実: 隔日透析の実践と効果. 日透医誌, 22: 182-189, 2007.
- 20) Eloit S, Van Biesen W, Dhoudt A, et al.: Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int*, 73: 765-770, 2008.
- 21) Ronco C, Feriani M, Chiamonte S, et al.: Impact of high blood flows on vascular stability in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 5(Suppl 1): s109-114, 1990.
- 22) Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al.: Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int*, 69: 1222-1228, 2006.
- 23) Kjellstrand CM, Ing T: Daily hemodialysis. History and revival of a superior dialysis method. *ASAIO J*, 44: 117-122, 1998.
- 24) Punal J, Varela Lema L, Sanchez-Guisande D, et al.: Clinical effectiveness and quality of life of conventional haemodialysis versus short daily haemodialysis: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 2634-2646, 2008.
- 25) Ting GO, Kjellstrand C, Freitas T, et al.: Long-term study of high-comorbidity ESRD patients converted from conventional to short daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 42: 1020-1035, 2003.
- 26) 小川洋史: 新生会における在宅血液透析一経験と問題点一. 臨牀透析, 14: 935-943, 1998.
- 27) Charra B, Caemard E, Ruffet M, et al.: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int*, 41: 1286-1291, 1992.
- 28) Charra B, Chazot C, Jean G, et al.: Long 3×8 dialysis: A three-decade summary. *J Nephrol*, 16(Suppl 7): s64-s69, 2003.
- 29) 金田 浩: 「長時間透析と限定自由食」の実況と問題点. 臨牀透析, 26: 161-168, 2010.
- 30) Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, et al.: Slow nocturnal home hemodialysis at Wellesley hospital. *Adv Ren Replace Ther*, 3: 133-136, 1996.
- 31) Walsh M, Culleton B, Tonelli M, et al.: A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney Int*, 67: 1500-1508, 2005.
- 32) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al.: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 25: 2010-2019, 2002.