

多様化する透析療法の今後の方向性

— オンライン HDF の果たす役割 —

峰島三千男

東京女子医科大学臨床工学科

key words : オンライン HDF, HDF フィルタ, クリアランス, ファウリング, 間歇補充型 HDF

要 旨

2012 年の診療報酬改定により、大量置換前希釈オンライン HDF の汎用化が進められており、既存の HD、オフライン HDF、AFB などと併せ、透析療法は多様化の様相を呈してきている。それら治療にはそれぞれに合った操作条件や浄化器が存在し、個々の患者の病態に合わせて適正に選択・処方されるべきである。ここでは、そのために必要となる各種治療法ならびに浄化器の基本特性や操作条件（血流量、透析液流量、置換液量）による影響について概説した。

はじめに

2012 年の診療報酬改定において慢性維持透析濾過（複雑なもの）が新設され、オンライン HDF（血液透析濾過）ならびにその変法が急速に普及し始めている。従来からあるハイフラックスダイアライザを用いた HD（血液透析）、オフライン HDF、アセテートフリーバイオフィльтраーション（AFB）などとの棲み分けをどのように考えるべきか、多様化する透析療法の今後の方向性について、血液浄化器や透析装置などの観点を中心に論じてみたい。

1 HDF 療法の進展

図 1 に HD、HDF、HF（血液濾過）における溶質除去能を表すクリアランス CL と溶質の分子量 MW の関係を示す¹⁾。通常、これをクリアランス曲線と呼

ぶ。HDF は HD と HF のそれぞれの欠点を補うような溶質除去特性をもち、小分子から大分子溶質領域まで高効率な除去が可能である。しかし、従来からのオフライン HDF や AFB では比較的高価な補充液が必要のため適用に制限があり、およそ 5% の慢性腎不全患者しか HDF の恩恵を享受していなかった。

これに対しオンライン HDF は、透析装置から送られた透析液の一部を抜き取り補充液として血液回路へ注入し、残りの透析液をフィルタへ送る HDF である。通常の HD に比べ HDF フィルタへ直接流入する透析液流量 Q_{DI} は若干少なくなるが、オフライン HDF に近い治療効果が期待できる。清浄化した透析液の使用が大前提で、透析液、補充液ラインに数本のエンドトキシン除去フィルタ（endotoxin retentive filter; ETRF）を用いて安全性を担保する。オンライン HDF は 2010 年の診療報酬の改定により、透析液清浄化がバリエー

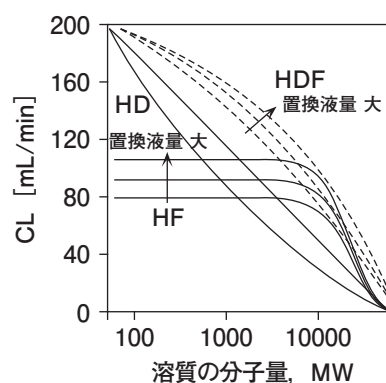


図 1 HD、HDF、HF における CL 曲線
(文献 1 より引用)

トされた専用装置の使用を前提に診療保険上で実施可能となり、さらに2012年の改定で汎用化の道が開かれたことは前述したとおりである。

2 各種血液浄化法の溶質除去特性

まず、ハイフラックスダイアライザを用いたHD (HD_{high-flux})、オフライン後希釈HDF (HDF_{off-line post})、オンライン前希釈大量置換HDF (HDF_{on-line pre})の3種における溶質除去特性の基本的な特性を、理論解析を通じ検討した。表1はそれら三つの治療法の基本条件を示したものである。表下の脚注に記した基本性能を発揮するような分離器を仮定し、各治療モードでの溶質除去特性を推定した。

図2にHDF_{off-line post}、HDF_{on-line pre}における溶質クリアランスCLに及ぼす濾液(補充液)流量Q_F依存性を示す。HDF_{off-line post}では、Q_Fを増大させると小分子溶質であるurea、中分子溶質であるβ₂ミクログロブリン(β₂-MG)のCLとも増大傾向を示したのに対し、HDF_{on-line pre}ではCL(urea)は減少傾向、CL(β₂-MG)

は増加傾向が見られている。HDF_{off-line post}のほうが有利な推定結果とみなせるが、同法における実際のQ_Fは血流量Q_Bで規定されるため、現実的には15 L/240 min (=62.5 mL/min)程度が上限であり、大量置換はできない。これに対し、HDF_{on-line pre}ではQ_F>Q_Bの大量置換が可能である。溶質除去面ではQ_F増大に伴う拡散移動量の減少(濃度差減少による)効果と濾過に伴う溶質移動量の増大効果の兼ね合いとなり、尿素のような小分子溶質では前者の効果が後者を上回ってCLが減少するのに対し、β₂-MG以上の中・大分子溶質では後者が前者を上回りCLが増大したものと考えられる。

図3にHD_{high-flux}、HDF_{on-line pre}におけるurea、β₂-MG CLに及ぼす血流量Q_B依存性を示す。HDF_{on-line pre}におけるCL(urea)は、HDFフィルタ流入透析液流量Q_{DI}が420 mL/minとHD_{high-flux}(500)に比べてわずかに低い程度であるため、両者にそれほど大きな差異は見られていない。逆説的に言えば、Q_{DI}を小さくしすぎれば小分子CLはかなり低値に陥ることに留意すべき

表1 数理モデルを用いた理論解析における基本条件

基本条件	ハイフラックス HD (HD _{high-flux})	オフライン HDFpost (HDF _{off-line post})	オンライン HDFpre (HDF _{on-line pre})
血流量: Q _B [mL/min]	200	250	250
透析液流量: Q _D [mL/min]	500	500	600
濾液(補充液)流量: Q _F [mL/min]	0	60(14.4 L/4 hr)	180(43.2 L/4 hr)

除水流量: Q_{UF}=0 mL/min
 膜性能の設定条件: 下記の性能を満足する膜性能を想定
 膜の透過性: HDモードで、尿素クリアランスCL(urea)=185 mL/min
 CL(β₂-MG)=70 mL/min, 内部濾過流量Q_{IF}=20 mL/min

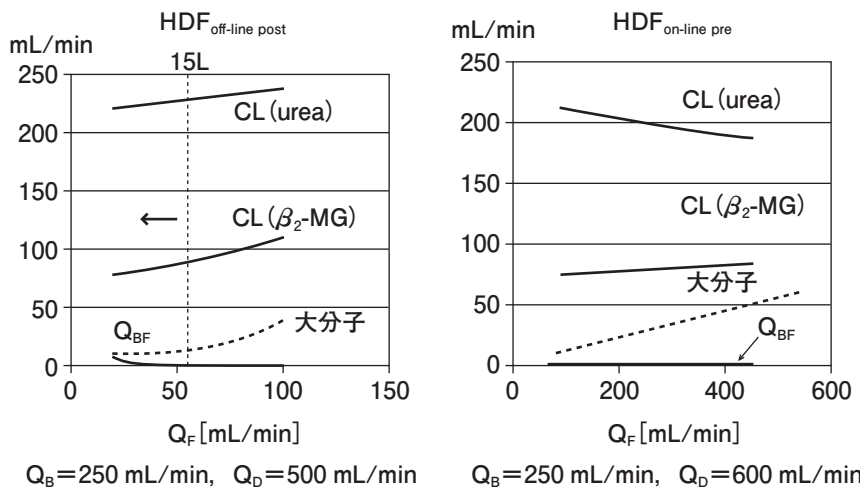


図2 オフライン後希釈HDF (HDF_{off-line post})、オンライン前希釈大量液置換HDF (HDF_{on-line pre})における溶質クリアランスCLに及ぼす濾液(補充液)流量Q_F依存性

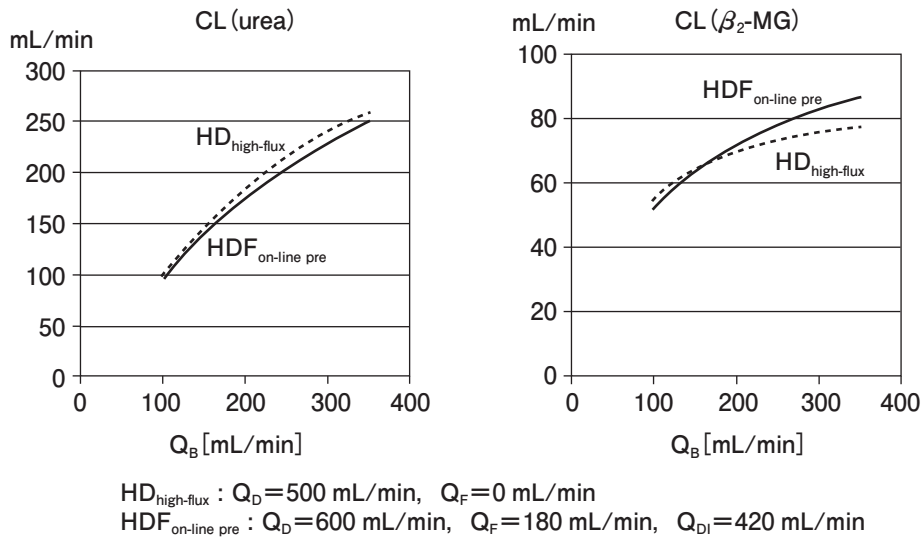


図3 ハイフラックスHD (HD_{high-flux}), オンライン前希釈大量置換HDF (HDF_{on-line pre})における溶質クリアランスCLに及ぼす血流量 Q_B 依存性

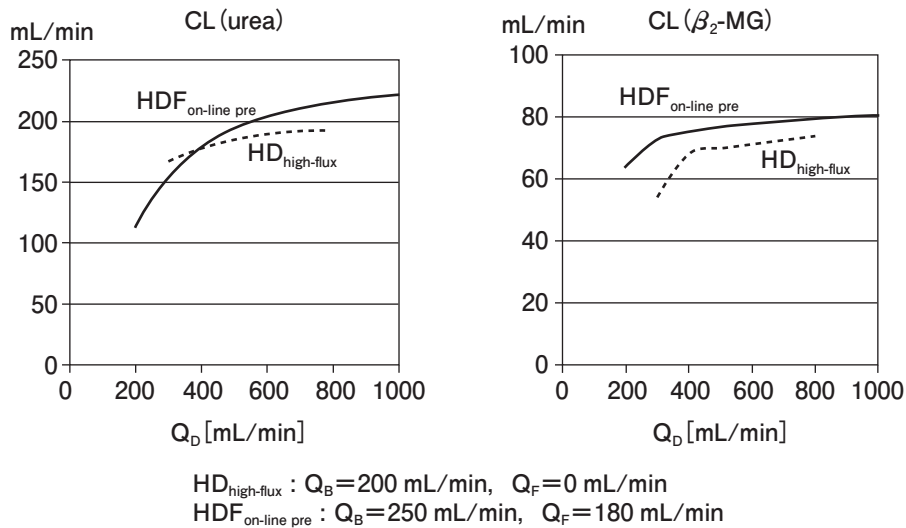


図4 ハイフラックスHD (HD_{high-flux}), オンライン前希釈大量置換HDF (HDF_{on-line pre})における溶質クリアランスCLに及ぼす透析液流量 Q_D 依存性

である。一方、HDF_{on-line pre}におけるCL (β_2 -MG)は、 Q_B が増大すると流入透析液による希釈効果が相対的に減弱することにより拡散透過性が向上するため増大している。HD_{high-flux}では Q_B 増大に伴う内部濾過促進によりCL (β_2 -MG)は増大するが、その効果はHDF_{on-line pre}による積極的な濾過ほどではないことがわかる。

図4にHD_{high-flux}, HDF_{on-line pre}におけるurea, β_2 -MG CLに及ぼす透析液流量 Q_D 依存性を示す。HD_{high-flux}におけるCL (urea)の Q_D 依存性は Q_B ほどではなく、わずかに増大する程度である。一方、HDF_{on-line pre}では低 Q_D 領域では極端に低値となるので要注意であるが、ある程度以上 ($Q_D>500$ mL/min, $Q_{DI}>300$ mL/

min) 流せば拡散透過性が維持され、さらに濾過による除去分ならびに Q_B が若干高値である影響がプラスに働いてHD_{high-flux}より有利となる。また、CL (β_2 -MG)に対する Q_D 依存性も Q_B ほど強くない。

3 血液浄化器：性能の経時減少

図2~4には数理モデルの推算結果を示した。しかし実際の臨床では、浄化器の性能がしばしば経時減少する。これは特にHDF, HFなどの濾過型の治療において、膜表面や内部に各種血漿蛋白や血球成分が付着し、ファウリング現象が生じることによる。またハイフラックスダイアライザでも相当量の内部濾過が生じており、HD_{high-flux}における内部濾過流量 Q_{IF} も経時減

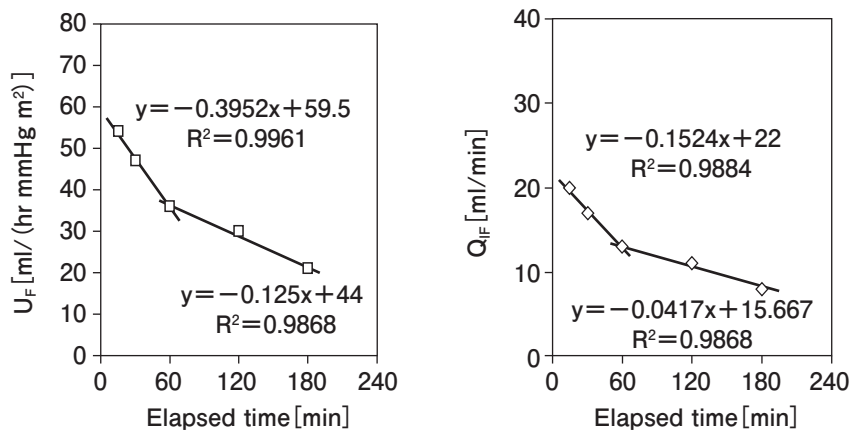


図5 牛血系実験における濾過係数 U_F ならびに内部濾過流量 Q_{IF} の経時変化 (文献2より引用)

少する。

3-1 定速濾過モードにおけるファウリング現象

標準的な治療では、濾過速度を一定とした定速濾過(均等除水、均等濾過)で操作される。しかし、定速濾過ではファウリングが進行するにつれ、TMPの増大(濾過係数 U_F の減少)、溶質透過性(みかけのふるい係数 SC)の低下が見られ、溶質間の分離能も低下する。図5は牛血系実験における、 U_F ならびに内部濾過流量 Q_{IF} の経時変化の一例を示したものである²⁾。経時変化にも、開始直後の比較的急速な減少とそれに続く緩やかな減少の二相性をもつことがわかる¹⁾。なお、 Q_{IF} の測定は我々が開発した超音波ドプラー法によるものである³⁾。このような経時減少は臨床例でも同様に確認されており、日常的に生じている現象である⁴⁾。

3-2 ファウリング現象軽減の試み

(1) HPM 製膜技術の改良

膜表面付近に新規親水性ポリマーを導入することに

より血液成分の付着抑制が試みられている⁵⁾。血液成分が付着しにくい血液浄化膜を開発することはきわめて重要である。

(2) 定圧濾過の導入

工業用操作などでは、定圧濾過は定速濾過に比べ、ファウリングの程度が軽度であることは従来から経験的に知られている。しかし、これをHDの除水管理に導入しようとした場合、定圧(TMP)ごとの濾過量の予測が困難である。したがってTMP設定が不適切であると、過除水や除水不足を招く恐れがある。臨床では、除水が進むにつれ患者血液の粘性が高くなり、血漿再充填速度(plasma refilling rate; PRR)も病態によって微妙に変化するため、濾過量を厳密に予測することは困難である。圧力やヘマトクリットの連続モニタリングを行い、短時間ごとにフィードバック制御をかけるなどの技術が不可欠である。

これに対し、 $HDF_{on-line\ pre}$ での液置換に定圧濾過を適用することはきわめて有効である。図6に示したよ

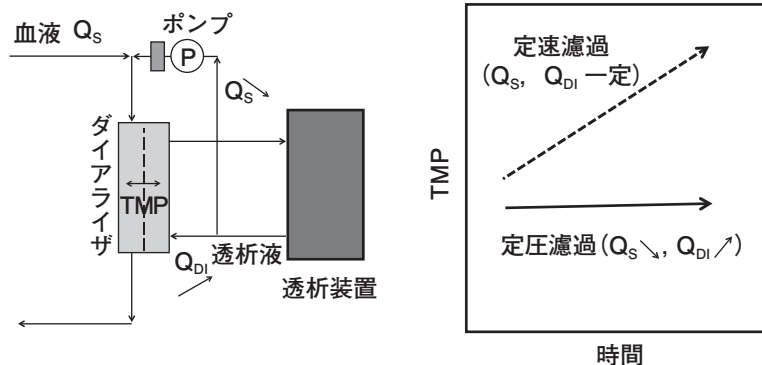


図6 前希釈オンラインHDFの液置換に定圧濾過制御を導入したときの概念図 (文献4より引用)

うに、治療が進むにつれ Q_s (補液流量) / Q_{DI} を小さくすることにより TMP を一定もしくはそれに近い状態に制御できれば、ファウリングの影響を最小限に抑えた治療が可能となる⁴⁾。なおファウリング現象の連続監視には、ダイアライザ動脈側圧もしくは動静脈圧差 (圧力損失) の常時モニタリングが有効である。

4 多様化する透析療法

2012年の診療報酬改定において、慢性維持透析濾過 (複雑なもの) が新設されたことにより、透析療法 (膜型腎不全治療) は以下のごとく多様化の様相を呈してきており、それぞれの棲み分けが重要となってきた。

① 血液透析 (HD)

- ハイフラックスダイアライザ (内部濾過促進型) を用いた $HD_{high-flux}$ を含む

② 血液透析濾過 (HDF)

- オフライン HDF: 少量置換 $HDF_{off-line post}$ が一般的
- オンライン HDF: 大量置換 $HDF_{on-line pre}$ が一般的
- 間歇補充型 HDF (I-HDF)
- acetate free biofiltration (AFB)

③ 血液濾過 (HF)

- オフライン HF, オンライン HF

慢性維持透析濾過 (複雑なもの) にはオンライン HDF のみならず、push & pull HDF のような間歇補充型も含まれている。これらの治療には、認可されたオンライン HDF モード搭載専用透析装置と認可された HDF フィルタを用い、透析液水質確保加算 2 の施設基準を満たした場合にのみ請求できることになっている。したがって、以前のような少量 (10 数 mL) の透析液を頻回に流し出す push & pull HDF を可能とした専用透析装置は現存しないことになる。一方、逆濾過透析液による I-HDF を可能とする専用透析装置は、同法をオンライン HDF の一変法としてみなして請求することが可能である。典型的な I-HDF では、1 回 200 mL 程度の逆濾過透析液を 30 分ごとに計 7 回、間歇補充 (間歇補充流量は 150 mL/min 程度) する。すなわち $0.2 \times 7 = 1.4$ L の少量置換オンライン HDF が、診療報酬上、慢性維持透析濾過 (複雑なもの) として認められたと解釈することができる。

I-HDF は逆濾過透析液を間歇補充することにより末梢循環動態の改善を図ることを目的に開発された治療であり、一部の患者では透析後半の血圧低下の予防、PRR の増大による溶質除去能改善が報告されている^{6,7)}。

5 今後の治療戦略

5-1 小分子溶質除去の観点から

分子拡散による除去が主体である。小分子溶質の CL は Q_B , Q_D , 総括物質移動面積係数 (KoA) のうち、最も小さい値を超えられないという特性がある。通常の $HD_{high-flux}$ では $Q_B < Q_D < KoA$ の関係にあるので、小分子溶質の CL に最も重要な因子は Q_B である。透析不足の患者に大面積ダイアライザがしばしば選択されるが、 Q_B 増加が伴わなければ大きな効果は期待できない。 $HDF_{on-line pre}$ を施行した場合、HDF フィルタに直接流入する Q_{DI} の大幅な減少は避けるべきである。 Q_{DI} は最低 300 mL/min 以上、できれば 400 mL/min は流すよう心がけたい。

5-2 中・大分子溶質除去の観点から

溶質分子が大きくなるほど、限外濾過による除去が有効である。大量置換 $HDF_{on-line pre}$ と $HD_{high-flux}$ を比較した場合は、積極的な濾過が生じる前者のほうが基本的には有利である。さらに、大量置換 $HDF_{on-line pre}$ と少量置換 $HDF_{off-line post}$ を比較した場合、置換液量が増えるほど前希釈法が有利となる。

6 血液浄化器の開発の方向性

6-1 ダイアライザ

ダイアライザの拡散透過性は膜性能に依存するが、小分子溶質のそれは流れ (血液、透析液) の状態にも強く影響を受ける。中空糸にクリンプなどがしばしば付けられるのは、この流れの抵抗を小さくして小分子溶質の除去性能を向上させるためである。一方、中・大分子溶質の除去を増大させるためには、内部濾過を促進したダイアライザの使用が望まれる。現実的には中空糸充填率を高めたり、L/D (長さ/内径) を大きくすることにより内部濾過は促進されるが、同時にファウリングも生じやすくなるため、両者の兼ね合いで設計される。

6-2 HDF フィルタ

HDF フィルタに望まれる条件を以下に列挙する。

- ① 血液上流部から下流に向け正濾過とそれに伴う濃縮が生じ、逆濾過はほとんど生じない。ダイアライザの開発目標とは基本的に異なる。すなわち、ハイフラックスダイアライザを HDF フィルタとして流用することは推奨されるべきではない。
- ② 透水性の高いフィルタが基本である。しかしアルブミン漏出とのかねあいが重要であるため、膜透過性はむしろ抑えつつ大面積化が効果的である。
- ③ 後希釈用 HDF フィルタでは、アルブミン漏出量を厳格に抑える必要から、平均細孔径はダイアライザ（透析膜）よりむしろ小さく設定すべきである。
- ④ 前希釈用 HDF フィルタでは、大量置換が求められる。後希釈用に比べ透水性の高い膜が要求される。ただし、治療開始直後の性能がきわめて高いため、みかけの経時減少は後希釈法に比べ相対的に大きいことに留意すべきである。治療開始直後のアルブミンの過度の漏出を抑えるため、開始直後の濾過を停止するなどの工夫も一考に値する。平均細孔径の具体的な設定は治療条件とアルブミン漏出量とのかねあいによる。前希釈用 HDF フィルタとしては、患者の病態に合わせいくつかのグレード（種類）が必要と思われる。
- ⑤ 性能の過度の経時減少をきたさぬよう、チャネリング（偏流）の生じにくい L/nD の小さなフィルタの設計が現実的である。ここで、D, L, n は中空糸の内径、有効長、本数である。その理由として、L/nD すなわち線速度を増大させると、理論的にはずり速度増大により膜透過性は向上するが、HF フィルタや HDF フィルタでは流れ方向への血液濃縮効果が増大し、ファウリングによる濾過性能（透水性、分離特性）の低下を惹起する。この傾向は、血液の粘性が高くなる後希釈法でより顕著である。また線速度を増大させると、

チャネリング（偏流）も一般的に増悪して局所的なファウリングが生じやすくなり、性能の経時減少の要因となる。それにより、残血（凝血）も起こりやすくなる。

おわりに

オンライン HDF の汎用化に伴う透析療法の多様化について述べた。現状では認可された HDF フィルタの種類はまだ少ない。これは製造メーカーが臨床でのニーズを見極めてから設備投資を行うためである。HDF フィルタの本格化な開発にはもう少し時間がかかると考えるべきである。真に、患者の病態に応じた治療法や条件が選択され、それに見合った HDF フィルタが臨床使用されることを切に望む次第である。

利益相反：本論文に関する申告すべき利益相反関係はありません。

文 献

- 1) 峰島三千男：血液浄化装置，臨床工学技士標準テキスト：金原出版，東京，pp. 346-389, 2002.
- 2) Mineshima M: Fluid and Solute Transfer Characteristics in a Dialyzer with a High Performance Membrane. *Contrib Nephrol*, 177; 103-109, 2011.
- 3) Mineshima M: Estimation of Internal Filtration Flow Rate in High-Flux Dialyzers by Doppler Ultrasonography. *Contrib Nephrol*, 168; 153-161, 2011.
- 4) 峰島三千男，秋葉 隆：膜性能とその経時変化を考慮した HPM ダイアライザ・HDF フィルタのモジュールデザイン。腎と透析，別冊ハイパフォーマンスメンブレン'12（印刷中）。
- 5) 上野良之，藤田雅規，菅谷博之：膜表面近傍の構造に着目した親水性化膜。膜，37: 17-21, 2011.
- 6) 江口 圭，池辺宗三人，金野好恵，他：新しい HDF 療法（間歇補液 HDF: Intermittent infusion HDF）の考案とその臨床効果。透析会誌，40: 769-774, 2007.
- 7) 江口 圭，宮尾真輝，山田祐史，他：逆濾過透析液を利用した自動モードによる間歇補液血液透析（intermittent infusion HD）の考察とその臨床評価（多施設共同研究報告）。透析会誌，42: 695-704, 2009.