

# オンライン HDF に関するエビデンス

山下明泰

法政大学生命科学部環境応用化学科

key words : 血液透析濾過, オンライン HDF, オフライン HDF, 前希釈 HDF, 後希釈 HDF

## 要 旨

わが国のオンライン HDF はセントラル方式で行われており、欧州で行われている単身式 HDF とは治療条件やダイアフィルタの性能も異なる。そのため、欧州で行われた大規模研究の結果で、わが国でも活用できるものは見あたらない。大量前希釈方式のオンライン HDF は、わが国の透析条件にマッチしている。この方法は、透析困難症から原因不明の骨痛や restless legs 症候群の改善にも有用であることがわかってきた。この治療方式について、わが国発の知見がエビデンスとなることを望みたい。

## 1 はじめに

オンライン血液透析濾過 (on-line hemodiafiltration; on-line HDF) の考え方は古く、Quelhorst らが 1976 年の EDTA に発表したのが最初といわれているが、臨床的に体系化されたのは 1988 年のことである<sup>1)</sup>。わが国の血液透析 (hemodialysis; HD) は、透析液がセントラル方式 (central dialysis fluid delivery system; CDDS) で供給されてきたため、オンライン HDF も当初から CDDS で発展した<sup>2)</sup>。CDDS は現在、実質的にわが国のみで行われているので、同方式のオンライン HDF は日本でしか実施されていない。

日本では HDF に関する大規模臨床研究は行われておらず、ほとんどすべての報告は単一施設の経験に基づく。すなわち、この治療に関するエビデンスレベル

の高い報告はない。本報告では、オンライン HDF が盛んな欧州と我が国の現況を比較し、ついで欧州の大規模研究で得られた知見のうち、我が国の臨床に有益なエビデンスの有無について検証した。

## 2 HDF の種類と選択

HDF には補充液の供給方式や供給部位によって種々の方式がある。透析液の一部を補充液として使用するオンライン HDF に対して、従来から行われてきた補充液製剤を使用する古典的方式をオフライン (off-line) HDF またはボトル式 HDF と呼ぶようになった。また、ダイアフィルタで限外濾過する直前に補充液を供給する前希釈 (pre-dilution) 方式、限外濾過した直後に補充液を供給する後希釈 (post-dilution) 方式がある。製薬会社から購入する補充液は高価であるため、オフライン HDF では補充液使用量が少なくすむ後希釈方式を選択するのが普通である<sup>3)</sup>。

オフライン HDF には健康保険上、適応症に制約があるが、2012 年の健康保険で認可されたオンライン HDF には制約はない。この他、治療中に膜を介して限外濾過の方向を一定の間隔で切り替える push & pull HDF<sup>4)</sup> や、高性能ダイアライザの血液上流で正濾過、血液下流で逆濾過が生じる内部濾過促進 HD<sup>5)</sup> もオンライン HDF の一種と考えられるが、本稿では割愛する。

本邦のオンライン HDF は 90.3% が前希釈方式で行われている<sup>3)</sup>。前希釈方式は後希釈方式に比べ、溶質

除去性能は劣るものの、

- ① アルブミン漏出量を比較的容易に調節できる
- ② 膜間圧力差を低値に止めることができる
- ③ 血球成分が低濃度で膜に接触する

などのメリットがある。中・大分子溶質を積極的に除去する場合、分子サイズに近いアルブミンの漏出量を調節できることは大きなメリットである。

標準的な本邦のオンライン HDF の治療条件は、

血流量：250 mL/min

総透析液流量：500 mL/min

治療時間：240 min

希釈部位：前希釈

補充液流量：200~250 mL/min（補充液量 48~60 L/回）

程度と思われる。これに対して、欧州のオンライン HDF の治療条件は、

血流量：400 mL/min

総透析液流量：800 mL/min

治療時間：240 min

希釈部位：後希釈

補充液流量：60~80 mL/min（補充液量 14.4~19.2 L/回）

程度と思われる。

両者を比較すると、治療時間以外は大きく異なる。特に希釈方式の違いは大きい。加えて使用するダイアフィルタの性能も異なる。欧州の HD ではアルブミンが漏出しにくいダイアライザを選択し、そのうえで除去効率の最大化が図られたため、血流量は 400 mL/min 程度が標準的となった。HDF 施行時にもこの条件は同様であるため、仮に前希釈方式を選択したのでは、

- ① ダイアフィルタの性能がマイルドであるため、限外濾過に伴う除去効率の大幅な改善は望めない
- ② 見かけの血流量が 1,000 mL/min 近くになり、入口圧が高くなり過ぎる

などのデメリットを生じる。そこで後希釈方式が現実的な選択となった。

これに対して、わが国では血流量を積極的に増加させるという考え方は最近までなく、その代わりに 1980 年代後半以降、アルブミン漏出を許容する高性能ダイアライザが普及した。高性能モデルを後希釈方式で使用すると、限外濾過量の僅かな増減がアルブミンの漏出量に大きく影響するため、アルブミン漏出量

を制御しやすい前希釈方式が好まれるようになった。

ダイアフィルタの性能は、わが国では IV 型後半に相当するモデルが多いのに対し、欧州ではわが国の III 型から IV 型前半相当のモデルが多いため、アルブミンの漏出量も大きく異なる。

このように、欧州と日本では治療方式に共通点がほとんどないため、エビデンスレベルの高い比較は困難である。

### 3 HDF のエビデンス

#### 3-1 デバイス効率と除去効率

##### (1) クリアランス・除去率

図 1 には、水系で測定した限外濾過流量とビタミン B<sub>12</sub>（分子量 1,355）のクリアランスの関係を示した。この程度の分子量の溶質は、HD でも十分に除去できるが、限外濾過の増加によりさらなる向上が期待できることがわかる。

オンライン HDF における総透析液量は、HD と同量もしくは若干増加させる程度である。限外濾過流量を増加させることは補充液流量を増加させることであるが、これは取りも直さずダイアフィルタに流入する正味の透析液流量を減じることになる。このことは総透析液のおよそ半量を補充液として使用する前希釈方式において、クリアランスはもちろん除去率にも影響を与える。

図 2 には前希釈オンライン HDF における 4 溶質の除去率を示した。右図に示す通り、ダイアフィルタに流入する正味の透析液流量を横軸にとると、尿素、クレアチニンの小分子では除去率は増大するが、β<sub>2</sub>ミ

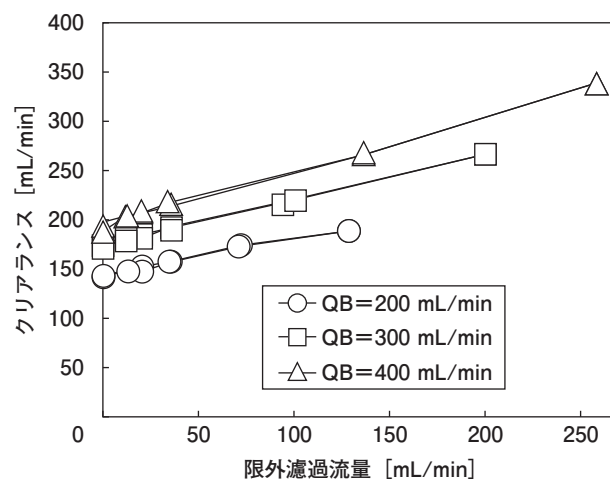


図 1 限外濾過流量に対するビタミン B<sub>12</sub> クリアランスの変化 (ダイアライザ：HdF100, 水系実験)

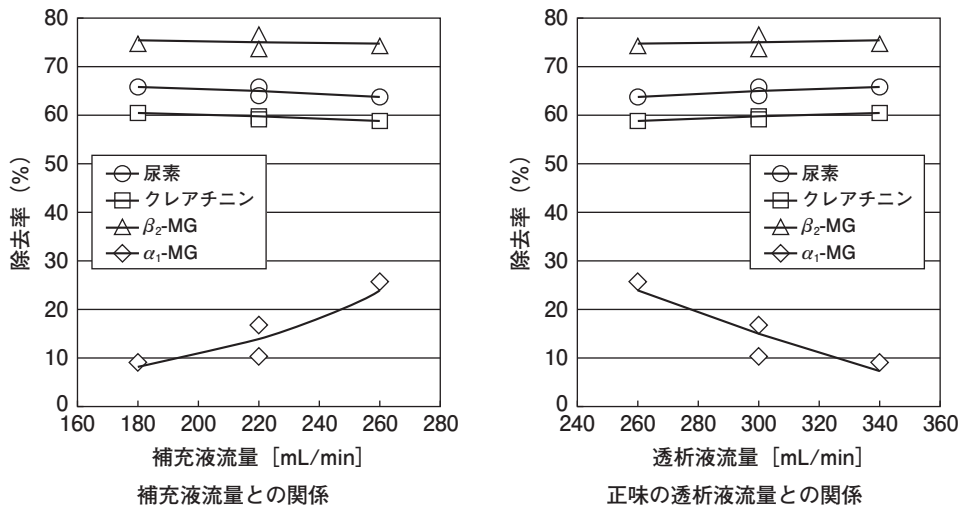


図2 オンライン前希釈 HDF による溶質の除去率  
血流量 200 mL/min, 総透析液流量 520 mL/min

クログロブリン ( $\beta_2$ -MG; 分子量 11,800) ではほぼ不変,  $\alpha_1$ ミクログロブリン ( $\alpha_1$ -MG; 分子量 33,000) では減少する。しかし, 横軸を補充液流量に変換する(図2左)と, 小分子の除去率は低下し,  $\alpha_1$ -MGは増大することがわかる。 $\beta_2$ -MGではほぼ横ばいになるのは, 拡散が減少する負の効果と濾過が増大する正の効果がほぼ相殺するためである。

(2) 除去量 (漏出量)

除去量 (漏出量) の測定は透析液廃液を全量貯留するか, 理論的にこれに代わる簡便法を使用する<sup>6)</sup>。除去量は治療前濃度に正比例するため<sup>7)</sup>、除去量を治療前濃度で除して正規化する考え方が生まれた。のちにこの値は, 体液の浄化度を定量的に表すことがわかり<sup>8)</sup>、クリアスペースと呼ばれるようになった。

アルブミンの漏出量に関する考え方は, 時代とともに大きく変化してきた。1980年頃までは漏出を許容する考え方はなかったが, その後, わが国では「protein losing dialysis」の名のもとに, アルブミン漏出が許容されるようになった。現在, わが国で使用されているダイアライザの92.3%はいわゆるIV型・V型であるが<sup>9)</sup>、これらのモデルではアルブミンの漏出を認める。ダイアフィルタはこれらと同等以上の溶質除去性能を持つので, 当然, アルブミンは漏出する。許容量に関する結論は出ていないが, 平均的な前希釈オンラインHDFでは3g前後と思われる。

図3にはアルブミン漏出量に対する $\beta_2$ -MGの除去率を示した<sup>10)</sup>。IV型以上のダイアライザを使用すれば,

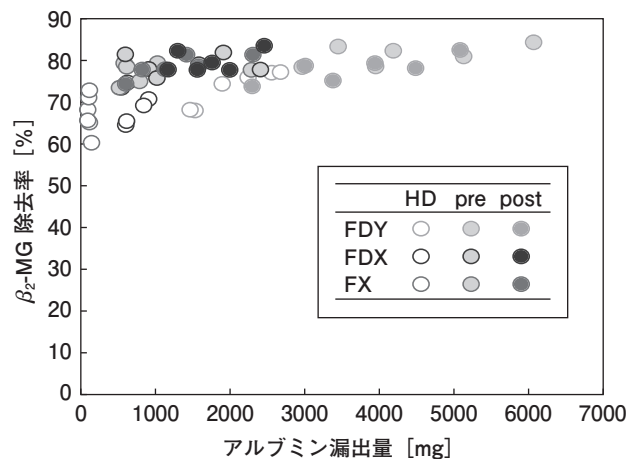


図3  $\beta_2$ -MGの除去率とアルブミン漏出量との関係  
Pre: 前希釈オンラインHDF, Post: 後希釈オンラインHDF, FDY, FDX, FX: IV型ダイアライザ  
(文献10より引用)

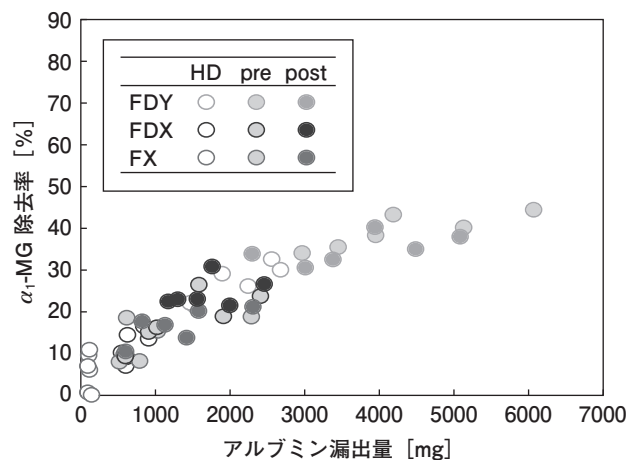


図4  $\alpha_1$ -MGの除去率とアルブミン漏出量との関係  
Pre: 前希釈オンラインHDF, Post: 後希釈オンラインHDF, FDY, FDX, FX: IV型ダイアライザ  
(文献10より引用)

アルブミン漏出量に関係なく  $\beta_2$ -MG の除去率は 70% 前後の値をとる。換言すれば、アルブミンを大量に漏出させても  $\beta_2$ -MG の除去率を向上させることはできない。

$\alpha_1$ -MG の毒性に関する報告はないが、restless legs 症候群や原因不明の骨痛の改善などと相関するため、わが国では surrogate マーカとして古くから用いられてきた<sup>11)</sup>。図 4 にはアルブミン漏出量に対する  $\alpha_1$ -MG の除去率を示した<sup>10)</sup>。両者間には強い正の相関があり、 $\alpha_1$ -MG を効果的に除去するにはアルブミンの漏出は不可避である。臨床症状の改善には中・大分子溶質の積極的な除去が重要であり、そのためにはアルブミン漏出を精密にコントロールする必要がある。

### 3-2 臨床的有用性

#### (1) 血圧

HDF が血圧の安定化に優れることは、 $\text{Na}^+$  濃度 140 mEq/L の補充液が入ることによる高  $\text{Na}^+$  の効果を含め、古くから知られていた。現在でも、透析中の諸症状（透析困難症）を是正するために、オフラインまたはオンラインの HDF が選択されることは少なくない。

#### (2) サイトカインの除去・栄養状態

HDF により TNF や IL-1 の除去が改善されたとする報告はあるが、IL-6R の除去に改善を認めたとする報告はない<sup>12, 13)</sup>。一方、酸化ストレスや炎症に関する報告は多い<sup>12, 14)</sup>。栄養状態については、アルブミン、BMI、脂質、トランスフェリンの改善を認めたとする報告はあるが<sup>15)</sup>、ほとんど変化がないとする報告もある<sup>16, 17)</sup>。

血清リンの上昇が炎症を亢進するという報告もあり<sup>18)</sup>、HDF で血清リンを低下させれば炎症を改善できるという予測もある<sup>19, 20)</sup>。さらに  $\beta_2$ -MG レベルと炎症との関わりも指摘されている<sup>21, 22)</sup>。HDF で  $\beta_2$ -MG を低下させれば、炎症の改善もみられるはずという指摘がある一方で<sup>16, 20)</sup>、HDF を行っても  $\beta_2$ -MG は低下しなかったという報告もある<sup>17)</sup>。AGEs が炎症を引き起こすことは広く知られているが<sup>23)</sup>、HDF によって AGEs が低下するという報告<sup>24)</sup>、効果がないとする報告<sup>16)</sup>があり、統一的な見解は得られていない。

#### (3) 生命予後

2,165 名の患者を対象とした、5 カ国共同による大規模前向き観察試験（Euro DOPPS）は特に有名である<sup>25)</sup>。その結果、low-flux HD に比べ、15~25 L の大量後希釈 HDF は死亡リスクが 35% 低いことが報告された。その 2 年後、前向き観察研究である RISCALID 研究により、30 カ月の生存率追跡調査において、HDF の有意差が示された<sup>26)</sup>。この研究では、CRP、IL-6、IL-8 およびアルブミンが、全死亡率および循環器系の死亡率に対して相乗的な効果があることを指摘している。

同じく、HDF が low-flux HD に対して死亡率を改善するか否かについて検討した CONTRAST 研究（CONvective TRANsport STudy）<sup>19)</sup> では、714 名の患者が無作為に振り分けられ、平均 3 年間にわたって追跡されている。その結果、全死亡率には有意差はなかったが、サブ解析により 1 回あたりの置換液量が 20 L 以上の患者は、置換液量が少ない患者に対して有意に死亡率が低いことが示された<sup>27)</sup>。

Turkish 研究では、782 名の患者に対して、HDF と high-flux HD における死亡率と合併症とが比較されている<sup>20)</sup>。その結果、死亡率と合併症に関する有意差はみられなかったが、サブ解析により 17.4 L 以上の置換液を用いた HDF 患者は、HD や少量置換液の HDF 患者に比べて、有意に循環器系および全死亡率のリスクが低かったとしている<sup>28)</sup>。修正 Cox 解析の結果、大量の置換液量を使用することは high-flux 透析膜を使用することに比べて、全死亡率を 46% 低下させるとしている。

CKD は貧血を伴うが、ESA 製剤に対して低反応性であることが多い。HDF が ESA 製剤に対する反応性を改善するという報告があり<sup>29)</sup>、Turkish 研究でも支持されているが、CONTRAST 研究では否定されている。このように相反する結果が出たのは、残存腎機能の違いに起因する可能性がある。透析中、アルブミンを損失してもアルブミン濃度は不変またはむしろ改善するという報告が多かったが<sup>13, 15, 17, 20)</sup>、CONTRAST 研究により HDF を 6 カ月行うことでアルブミンが 1.4% 低下することが示された。HDF で QOL が改善する可能性もあるが、CONTRAST 研究ではこれも否定されている。



#### 4 おわりに

クリアランスや除去率では、HDF が圧倒的に優れていることに関するエビデンスは枚挙にいとまがない。しかし、これを強力に支持する臨床的エビデンスはない。その後も前向き無作為多施設の Catalonian ESHOL 研究が行われており<sup>30)</sup>、906 名の患者に対してオンライン HDF と high-flux HD を比較している。

繰り返し同様な臨床研究が行われているのは、未だに HDF に関する一定の見解が得られていないからに他ならない。国ごとに医療技術、水質、使用する薬剤等が異なるが、なかでも水質の影響は大きい。わが国の透析用水は世界一浄化度が高く、そこで IV 型、V 型のダイアライザが使用されている。欧州の多くのダイアフィルタが、日本の III 型から IV 型前半に相当するモデルであることを勧案するとき、欧州で得られた成績で、わが国でも臨床的に有用な知見は余り多くないと考えられる。大量前希釈方式のオンライン HDF は、わが国の透析条件にマッチしている。この治療方式について、わが国発の知見がエビデンスとなることを望みたい。

#### 文 献

- Rindi P, Pilone N, Riccò V, et al. : Clinical experience with a new hemodiafiltration (HDF) system, *Trans ASAIO*, 34; 765-768, 1988.
- 高宮登美, 中島敬二郎, 蓑田 親, 他 : 透析液を使用した central on-line priming から central on-line HDF への実際。腎と透析, 38(別冊 HPM'95) : 37-41, 1995.
- 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, 2012 年 12 月 31 日現在 (印刷中)。
- Usuda M, Shinzato T, Sezaki R, et al. : New simultaneous HF and HD with no infusion fluid, *Trans ASAIO*, 28; 24-27, 1982.
- Dellana F, Wuepper A, Baldamus CA : Internal filtration - advantage in haemodialysis, *NDT*, 11(suppl 2); 83-86, 1996.
- 山下明泰, 吉本達雄, 善本勝男, 他 : 溶質の除去量測定に関する方法論的考察。透析会誌, 15; 803-807, 1982.
- 山下明泰, 吉本達雄, 安藤和弘, 他 : 小分子溶質除去能の治療法による差異の解明。人工臓器, 12; 45-48, 1983.
- Yamashita A, Hidai H, Kumano K, et al. : Comparison of intermittent and continuous therapies by two urea kinetic models. *Progress in Artificial Organs*, ISAO Press, Cleveland, pp. 271-274, 1986.
- 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, 2009 年 12 月 31 日現在, 日本透析医学会, 2010.
- Sakurai K : Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration, *Blood Purif*, 35(suppl 1); 64-68, 2013.
- 金 成泰, 朝部廣美, 山本千恵子, 他 : オンライン HDF が目指すもの。腎と透析, 38 (別冊 HPM'95); 47-53, 1995.
- Calo LA, Naso A, Davis PA, et al. : Hemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate : effect on heme-oxygenase-1 and inducible subunit of nitric oxide synthase and implication for oxidative stress and inflammation. *Artif Organs*, 35; 183-187, 2011.
- Vaslaki LR, Berta K, Major L, et al. : On-line hemodiafiltration does not induce inflammatory response in end-stage renal disease patients : results from a multicenter cross-over study, *Artif Organs*, 29; 406-412, 2005.
- Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, et al. : Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration. *Am J Nephrol*, 28; 949-957, 2008.
- Savica V, Ciolino F, Monardo P, et al. : Nutritional status in hemodialysis patients : options for on-line convective treatment. *J Ren Nutr*, 16; 237-240, 2006.
- Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, et al. : Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *NDT*, 20; 1155-1163, 2005.
- Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, et al. : Switch from bicarbonate hemodialysis to hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate (HFR) : effects on nutritional status, microinflammation, and beta-microglobulin. *Artif Organs*, 29; 259-263, 2005.
- Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Muros M, et al. : Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients : a cross-sectional study. *C JASN*, 4; 1646-1654, 2009.
- Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. : Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control : a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *AJKD*, 55; 77-87, 2010.
- Oates T, Pinney JH, Davenport A : Haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis : Effects on phosphate control and erythropoietin response, *Am J Nephrol*, 33; 70-75, 2011.
- Cheung AK, Greene T, Leypoldt JK, et al. : Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients. *C JASN*, 3; 69-77, 2008.
- Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, et al. : Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *KI*, 82; 1297-1303, 2012.
- Vlassara H, Torreggiani M, Post JB, et al. : Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging. *KI*, Suppl; S3-11, 2009.
- Lin CL, Huang CC, Yu CC, et al. : Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *AJKD*, 42; 524-531, 2003.

- 25) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. : Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS. *KI*, 69; 2087-2093, 2006.
- 26) Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. : Chronic inflammation and mortality in haemodialysis : effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *NDT*, 23; 2337-2343, 2008.
- 27) Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. : Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *JASN*, 23; 1087-1096, 2012.
- 28) Schmid H, Schiff H : Hemodiafiltration and survival of end-stage renal disease patients : the long journey goes on. *Int Urol Nephrol*, 44; 1435-1440, 2012.
- 29) Lin CL, Huang CC, Yu CC, et al. : Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif*, 20; 349-356, 2002.
- 30) Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. : Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalanian prospective randomized study. *J Nephrol*, 24; 196-202, 2011.