

血清アルブミン濃度を考慮した 透析条件設定について

田代 学*1 清重浩一*2 岡田一義*1 水口 潤*1

*1 川島会川島病院腎臓内科 *2 鴨島川島クリニック

key words : HDF, アルブミン漏出量, α_1 ミクログロブリン, 溶質除去, 透析条件

要 旨

2012年にHDF(hemodiafiltration)療法が保険収載となり,以降HDFを行う血液透析患者の割合は年々増加している.

オンラインHDF(OHDF)における置換液量と生命予後の有用性について一定の見解はないが,菊地らが置換液量40L以上の前希釈OHDF(Pre-OHDF),岡田らが置換液量12L以上の後希釈OHDF(Post-OHDF)においてHD(hemodialysis)と比較して生命予後の改善効果を報告している^{1,2)}.

HDFはHDと比較して中・大分子量物質の除去効率が優れている.中分子量物質である β_2 -ミクログロブリン(分子量:11,800)はアミロイド線維前駆蛋白で予後関連因子とされており,高性能ダイアライザを使用することでHDでも除去が可能となっている.しかし,分子量25,000以上の物質の除去においては,高置換液量でのOHDF療法が有用であると考えられている.

OHDFの効能としては,小分子量物質のみでなく,中・大分子量物質の除去に伴う症状改善効果がみられ,生命予後改善,症状改善が期待されている.大量液置換でのOHDFでは積極的な溶質除去が望めるが,その反面アルブミン(Alb)漏出量が増加するために低アルブミン血症に注意すべきである.日本では,低透過性から高透過性のヘモダイアフィルタの種類が多彩であり,膜素材を含めて患者個々のテーラーメイド治療が可能となっているが,血流量の観点から,Pre-

OHDFが主流である.一方,低透過性ヘモダイアフィルタを使用した欧州の高血流量による大量液置換Post-OHDFとの効果比較は不明である.

緒 言

2020年度の透析医学会の統計調査において,血液透析導入患者の平均年齢は70.88歳と高齢化がみられ,慢性透析患者の平均年齢も69.4歳と年々高齢化している.透析患者の高齢化に伴い生命予後も悪化しており,年間の粗死亡率は9.9%となっている.高齢透析患者の増加に伴い栄養状態の悪い患者も多数みられており,多種多様な病態の患者がいるため,透析条件も患者の病態をみて設定する必要がある.近年,OHDF療法が普及しており,2020年度の透析医学会の統計調査においては,HDF患者数は159,126人で全患者の約45.8%を占めている.HDFのなかでもOHDFが主流であり,患者数は111,609人で全患者の32.1%を占めている.置換液量に関しては2016年の統計調査にてpre-OHDF患者で平均39.9L,post-OHDF患者で平均10.2Lであった.OHDFはHDでは除去できなかった中・大分子量物質の除去が可能となっており,以前よりAlb漏出を伴う透析が主流になっている.透析効率の評価としてspKt/Vが透析医学会で推奨されているが,中・大分子量物質の除去効率の指標はないのが問題点である.そのために施設ごとに, α_1 -ミクログロブリンやAlb漏出量などを測定して透析条件の指標として活用しているが,施設ごとに評価方法や考え方が異なるために一定の見解がない.

1 目的

HD で除去不十分な中・大分子量物質の溶質除去を OHDF で積極的に除去することが、臨床症状、透析合併症の改善・予防、生命予後の改善に繋がると考えられる。

OHDF の効果を最大限に発揮するために血清アルブミン濃度を考慮して積極的にアルブミンを漏出した透析が、生命予後改善に有効であるか明らかにすることを、目的とした。

2 対象・方法

2018 年に川島病院外来通院中の血液透析患者 470 人を対象に、透析条件と生命予後を後ろ向きに比較検討した。

HD 群 159 人、Pre-OHDF 群 218 人、Post-OHDF 群 93 人を対象として背景因子は、(図 1) に示す。

当院で毎年施行している性能評価 (図 2) から HD、OHDF における透析膜と置換液量における Alb 漏出量を算出して、Alb 漏出量と生命予後などを含めて解析した。

3 結果

Propensity Score matching を用いて HD 群と OHDF 群の背景因子を補正して 3 年生命予後をみると、有意

に OHDF 群の生命予後がよかった ($P=0.001$) (図 3)。

置換液量の違いに関しては、Pre-OHDF 群 ($P=0.717$)、Post-OHDF 群 ($P=0.702$) のいずれにおいても有意差はみられなかった (図 4)。

Alb 漏出量と生命予後に関しては、HD 群では Alb 漏出量が増加するにつれて生命予後は良かった。Pre-OHDF 群では Alb 漏出量 3.5 g をカットオフに、3.5 g 以上群で有意 ($P=0.003$) に生命予後が良かったが、3.5~6.5 g 未満群と 6.5g 以上群では変わりなかった。Post-OHDF 群においては Alb 漏出量と予後に有意差 ($P=0.341$) はみられなかった (図 5)。

4 考察

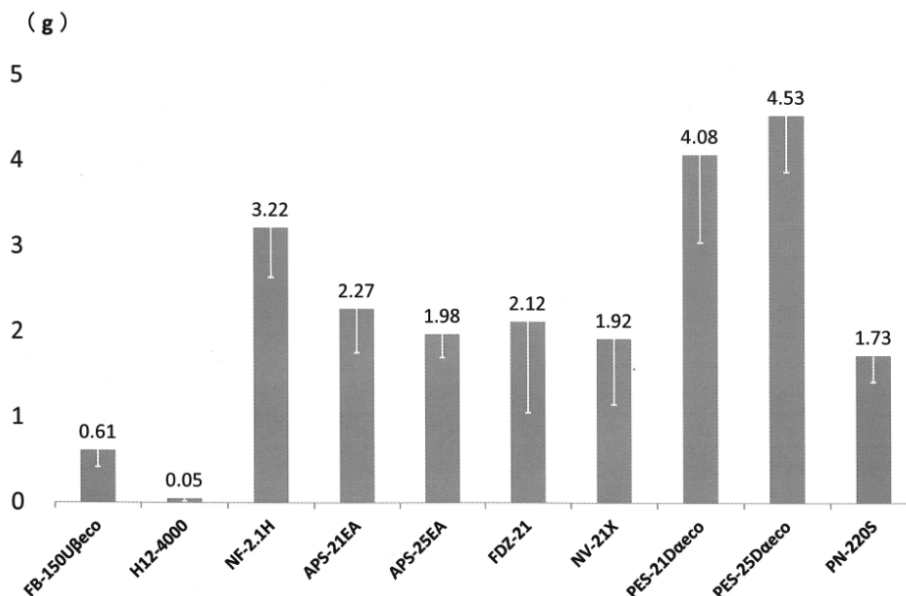
欧州において、2021 年に尿毒素物質の定義として低分子量物質：0.5 kDa 未満、中分子量物質：0.5-58 kDa、大分子量物質：58-170 kDa と定義され、そのなかでも中分子量物質は small molecules <0.5 kDa, small-middle molecules 0.5-15 kDa, medium-middle molecules 15-25 kDa, large-middle molecules 25-58 kDa と分類された⁴⁾。主に medium-middle molecules をターゲットにしており、Alb 漏出量を抑えたヘモダイアフィルタを使用した Post-OHDF が主流である。

本邦においては、多彩なヘモダイアフィルタを使用した Pre-OHDF が主流であり、 α_1 -ミクログロブリン領域も除去ターゲットにしており、large-middle mol-

N=470	HD (159人)	Pre-HDF (218人)	Post-HDF (93人)	P
年齢 (歳)	72.1±11.8	65.4±11.9	61.5±11.3	<0.001
透析歴 (年)	8.8±8.9	10.7±9.0	13.1±11.3	0.003
糖尿病	91/159 (57.2%)	133/218 (61.0%)	40/93 (43.0%)	0.013
BMI (kg/m ²)	21.8±3.7	23.1±4.0	22.0±3.6	0.001
収縮期血圧 (mmHg)	143±25	144±25	143±25	0.959
K/Vt	1.61±0.33	1.53±0.30	1.64±0.27	0.011
nPCR (g/kg/day)	0.83±0.20	0.87±0.15	0.88±0.15	0.067
Hb (g/dL)	11.0±1.3	11.4±1.1	11.4±1.0	0.009
Alb (g/dL)	3.27±0.39	3.38±0.27	3.34±0.26	0.006
補正Ca (mg/dL)	9.4±0.7	9.4±0.7	9.6±0.6	0.137
P (mg/dL)	5.2±1.6	5.5±1.4	5.6±1.3	0.068
高感度CRP (mg/dL)	2.28±2.77	2.36±2.80	2.57±3.00	0.729
β 2MG (mg/L)	27.5±7.1	27.7±6.2	27.3±6.2	0.869
Alb漏出量 (g)	2.14±1.16	4.13±2.38	6.77±2.83	<0.001

図 1 患者背景
(著者作成)

ダイアライザ別 Alb 漏出量



KHG*で使用している各種ヘモダイアフィルタの Alb 漏出量一覧

ヘモダイアフィルタ	Pre				Post			
	60	72	84	96	8	10	12	16
置換液量 (L/session)	60	72	84	96	8	10	12	16
ABH-26PA	2.3	2.7	3.1	4.2	3.1	3.6	5.3	9.8
	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6
MFX-25U eco	4.2		5.3			5.4	5.9	9.3
	N=8		N=8			N=8	N=8	N=8
MFX-30U eco	5.9		6.0			8.8	10.0	16.2
	N=8		N=8			N=8	N=8	N=7
FIX-250S eco	3.3		3.3			4.4	4.1	4.5
	N=8		N=8			N=8	N=6	N=6
FIX-250E eco	0.9		0.9			1.1	1.2	1.5
	N=8		N=8			N=8	N=8	N=8
GDF-21	6.4		10.2			7.0	8.4	12.1
	N=8		N=6			N=8	N=8	N=6
NVF-26M	0.6	0.6	0.9	1.0	0.8	0.8	1.0	1.8
	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8
NVF-26P	1.9	2.2	2.9	3.6	2.8	3.5	4.1	5.8
	N=4	N=4	N=4	N=4	N=4	N=4	N=4	N=4
FX-180HDF	0.6						0.3	0.8
	N=8						N=8	N=8

* KHG : 川島ホスピタルグループ

治療条件: QB=280mL/min
QD=500mL/min
治療時間=4h

透析条件 Qb : HD : 250 mL/min OHDF : 280 mL/min
透析液量 Qd : 500 mL/min
透析時間 : 4 時間

図2 川島病院での性能評価一覧表

(田代学: Alb リークによって改善する HD とオンライン HDF の生命予後と症状について, 腎と透析 93 巻別冊 HDF 療法 '22, 東京: 東京医学社, 2022 : 30-33, より)

ecules 領域の溶質除去も視野に入れている。川島病院では、large-middle molecules の積極的な溶質除去を目指しており、Alb をターゲットに透析条件を設定している。しかしながら、実際の透析では幅広く物質除去をしているので、特定の物質除去による効能を評価

するのは難しい。

α_1 -ミクログロブリン、Alb を含めて積極的に溶質除去を伴う透析条件では、癢痒症やレストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome; RLS) などの症状改善が多数の患者でみられており、臨床上的有効性が

N=284	HD (137人)	OHDF (137人)	P
年齢 (歳)	70.7±11.3	68.9±11.3	0.208
透析歴 (年)	9.2±8.9	9.6±8.1	0.656
糖尿病	79/137	75/137	0.626
BMI (kg/m ²)	21.9±3.8	22.5±3.9	0.168
収縮期血圧	143±25	141±25	0.641
Kt/V	1.61±0.34	1.57±0.29	0.408
nPCR (g/kg/day)	0.84±0.20	0.86±0.16	0.513
Hb (g/dL)	11.1±1.3	11.1±1.1	0.764
Alb (g/dL)	3.31±0.36	3.33±0.26	0.513
補正 Ca (mg/dL)	9.5±0.7	9.4±0.7	0.444
P (mg/dL)	5.3±1.5	5.2±1.2	0.704
高感度 CRP (mg/dL)	2.36±2.8	2.67±3.0	0.393
β2MG (mg/L)	27.6±7.1	27.0±6.5	0.433
Alb 漏出量 (g)	2.23±1.1	4.38±2.6	<0.001

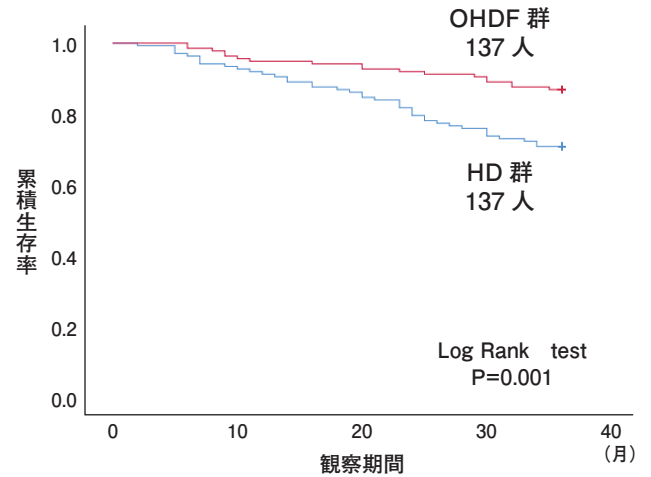


図3 HD群とOHDF群で背景因子を補正した (著者作成)

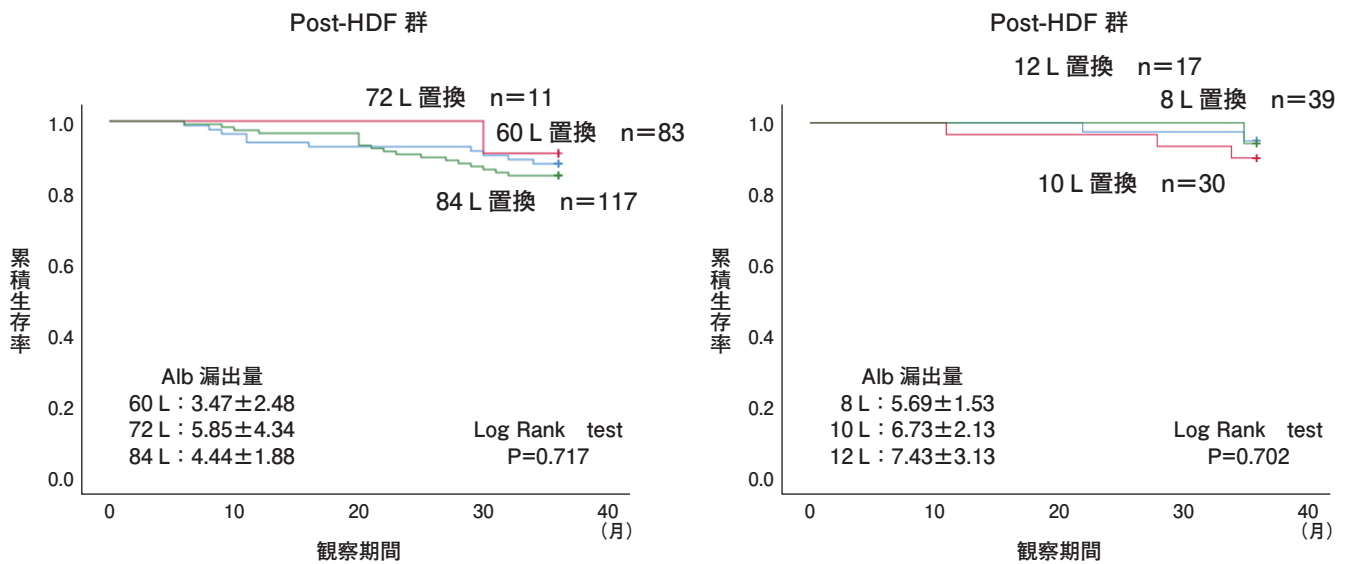


図4 置換量と生命予後 (背景因子調整後) (著者作成)

多数報告されている。当院の症例においても HD→OHDF に変更した症例で有意に症状改善がみられていた (図6)。しかし、α₁-ミクログロブリン除去量と Alb 漏出量の関係は図7のようになっており、両者を個別に評価するのは困難である。

また、栄養状態の悪い患者では、Alb 漏出量を増加することで血清 Alb 値が低下し、栄養状態のさらなる悪化が危惧される。そのような症例では、同じ Alb 漏出量でも効率的に α₁-ミクログロブリンを除去した透析が有用である。そのためにはヘモダイアフィルタの

大面積化も有用であるとされている⁵⁾(図8)。

4-1 Alb 漏出の意義について

接触的な Alb 漏出の有用性としては、炎症誘発や酸化ストレス惹起⁶⁾などに関与している β₂MG やインドキシル硫酸や p-クレジル硫酸などの Alb と結合する蛋白結合尿毒素を除去することで、生命予後、症状改善に有用であると思われる。そしてそのような不要な蛋白結合尿毒素を除去することで Alb 代謝が活性化されることも期待される。当院のデータでは Alb 漏出膜を

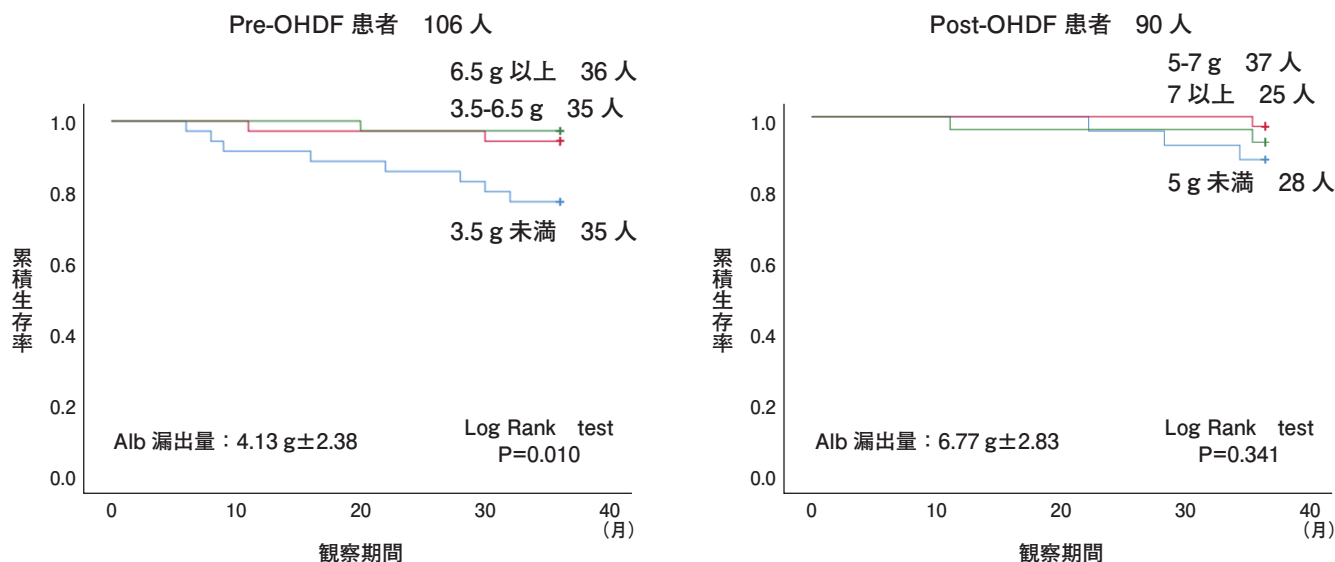
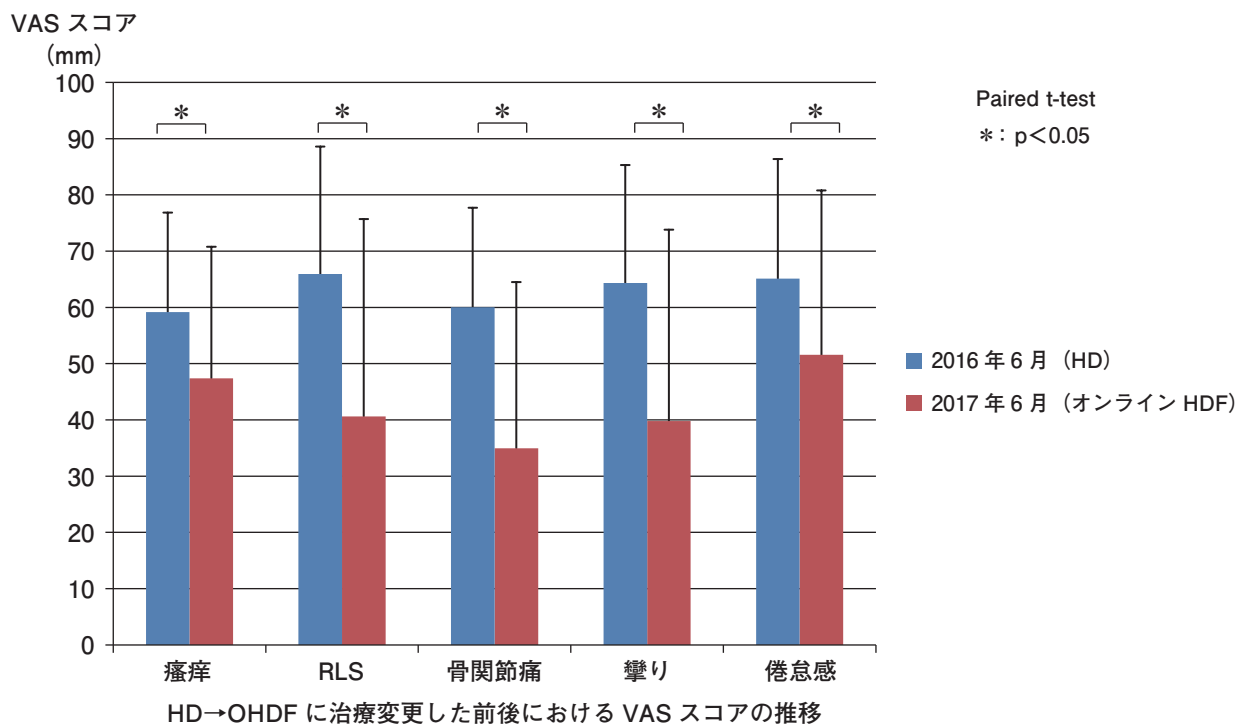


図5 Alb 漏出量と生命予後 HDF 群 (背景因子調整)
(著者作成)



HD→OHDF に治療変更した前後における VAS スコアの推移

症状がない状態が 0、最も症状が強い状態を 10 として評価。

図6 HD→OHDF による Alb 漏出増加にて症状改善がみられた
(道脇宏行, 他: オンライン HDF の前後希釈方法はどこに向かうべきか?, 日本血液浄化技術会誌 2016; 24(2): 240-243)

使用した透析患者群において還元型 Alb 比率の上昇がみられており (図9), Alb 代謝活性化の効能がみられた結果と考えている。また, Alb 漏出させることは, 中・大分子量物質の除去も伴っており, α_1 ミクログロブリンなどを含めた尿毒症物質も積極的に除去している。

その一方で, Alb 漏出させることが血清 Alb 濃度の低下をもたらして, 低栄養となる危険性があることも考慮すべき点である。栄養状態が良い患者においては図9に示すように Alb 漏出膜から非漏出膜に戻すことで, 速やかに血清 Alb 濃度が改善しており, 患者個々の許容できる Alb 漏出量を判断した透析条件設定が必

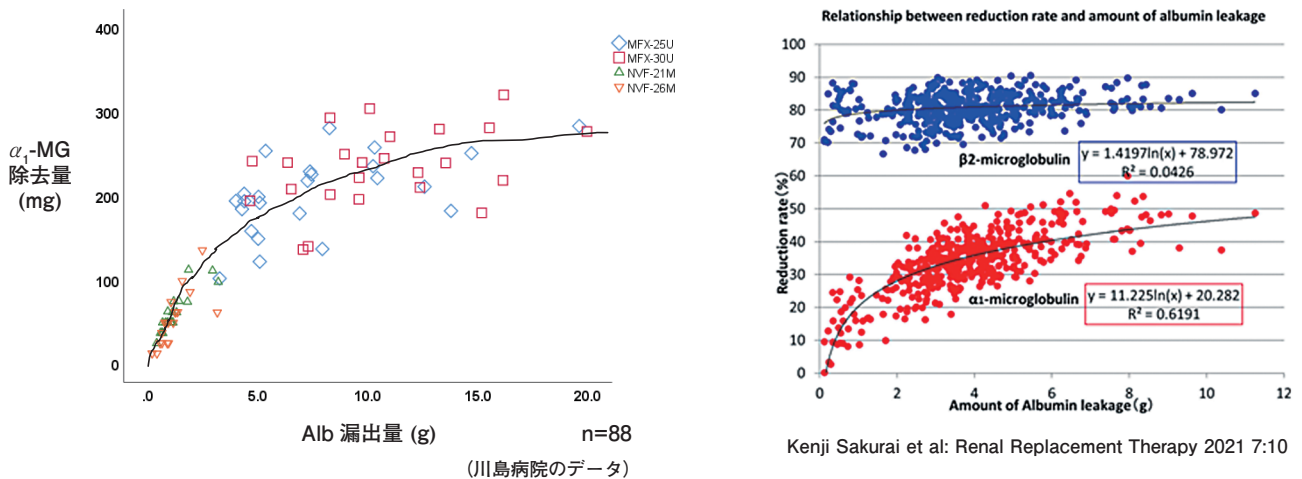


図7 Alb漏出量と α_1 -MG除去の関係性

(田代学: Albリークによって改善するHDとオンラインHDFの生命予後と症状について. 腎と透析 93巻別冊HDF療法'22. 東京: 東京医学社, 2022: 30-33, より)

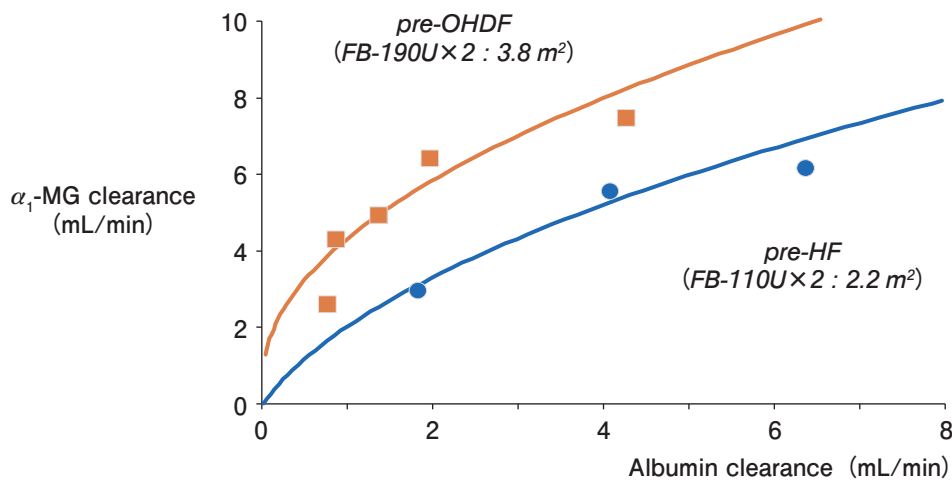


図8 膜面積とクリアランス

ダイアライザの大面積化にてAlb漏出量を抑えて α_1 -MGを除去できる.
(Tsuchida K, Minakuchi J: Effect of large-size dialysis membrane and hemofiltration/hemodiafiltration methods on long-term dialysis patients. Hemodiafiltration-A NEW Era, Contrib Nephrol, Basel Karger 2011; pp179-187.)

要である。

4-2 α_1 ミクログロブリンとAlbについて

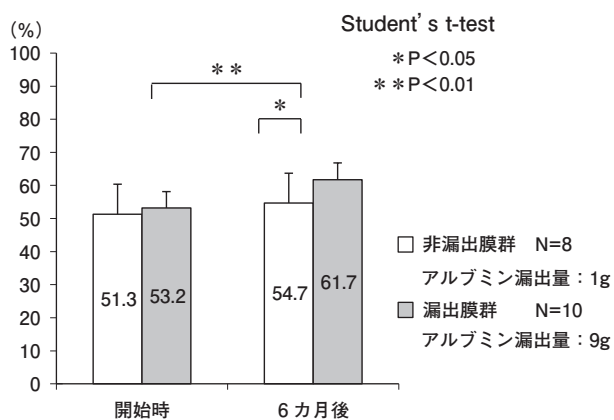
現在国内では、 α_1 -ミクログロブリン除去が注目されており、その有用性について前向き多施設共同研究(JAMREDS study)が施行されている。

α_1 -ミクログロブリン(分子量: 33,000)の除去にはアルブミン(分子量: 66,000)漏出も伴っており、両者にはある程度の相関関係がみられている³⁾(図7)。注意すべき点としては、Alb漏出5gを超えると α_1 -ミクログロブリンの除去効率は低下しており、Albと α_1 -ミクログロブリンの両者を最も効率的に除去できるの

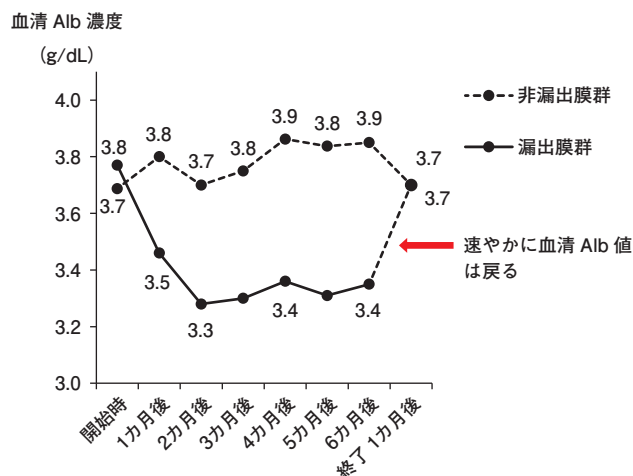
はAlb漏出量4~5g程度である。しかし、症状改善などの観点から5g以上のAlb漏出が必要な症例も実臨床ではみられており、過度のAlb漏出は低Alb血症となるため注意が必要である。

α_1 ミクログロブリンは主に肝臓で生成され、分子量33,000でIgAの2量体と結合した複合体(分子量350,000)として約50%が存在しており、半減期は健常人では数時間と代謝活性は早い。透析患者においては遊離型の α_1 ミクログロブリン比率が上昇するとされており、抗酸化作用を有していない α_1 ミクログロブリンの割合が多いと推測されている。

肝臓での産生が透析除去を上回っているため、透析



アルブミン漏出膜に変更で還元型 Alb の比率が有意に高くなった



積極的に Alb 漏出させても栄養状態が良いと速やかに血清 Alb 値は戻る

図9 Alb 漏出による還元型 Alb 比率と血清 Alb 値の推移

(廣瀬大輔：透析におけるアルブミン (Alb) 漏出量による還元型 Alb (HMA) の変化について、腎と透析 77 別冊 ハイパフォーマンスメンブレン 2014, 東京：東京医学社, 2014：131-134, より)

後の α_1 ミクログロブリン濃度は正常値にはならないが、除去目標としてはできるだけ除去した方がよいとされている。Alb も肝臓で産生されており、分子量 66,000 であり、健常人では半減期は約 14 日間で代謝活性は α_1 ミクログロブリンよりも緩徐である。透析漏出量は肝臓での Alb 産生量程度までは許容されるが、それ以上の Alb 漏出は低アルブミン血症を進行するため、低栄養の注意が必要になる。透析患者においては、健常人よりも α_1 ミクログロブリン、Alb の半減期、代謝活性は低下し、劣化した Alb, α_1 ミクログロブリンが蓄積しているため、これらを透析除去することが代謝活性化に繋がると考えている。

4-3 症状と透析条件の設定について

透析条件を変更することは関節痛、掻痒症、RLS などの症状改善に期待できるが、透析では症状改善しない病態もあるので注意が必要である。

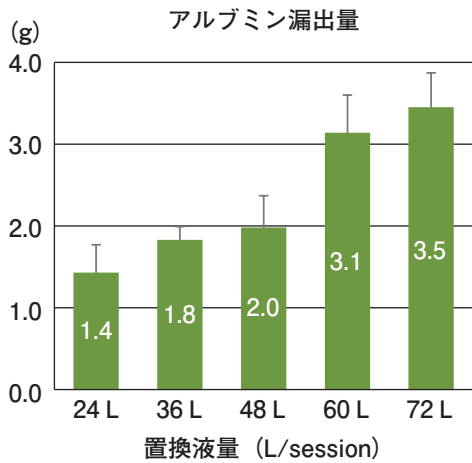
関節痛においては透析アミロイド症、腎性骨異常栄養症に伴う骨石灰化は、透析条件の変更で症状の改善や予防が期待できるが、変形性膝関節症、関節リウマチ、偽痛風などの症状改善は難しい。掻痒症では内因性痒み物質の蓄積が原因の場合は透析にて症状改善が期待できるが、乾燥や引っ掻くなどの外因刺激に対する痒み、ヒスタミンやサイトカインによる痒みメディエーターの過剰産生、内因性オピオイドなどによる脳内の

痒み制御メカニズムの異常では症状改善は難しい。RLS では、尿毒症物質が原因の場合は症状の改善が期待できるが、多量の Alb 漏出を伴う透析が必要になる場合が多い。透析後の倦怠感、下肢の攣りに関しては、血圧低下などが原因になる場合が多いため、血圧低下予防の観点から HD よりも I-HDF や Pre-OHDF が有用となる場合がある。それぞれの症状の病態を把握することで透析条件の変更が有用であるか判断する必要がある。

4-4 透析条件と Alb 漏出量について

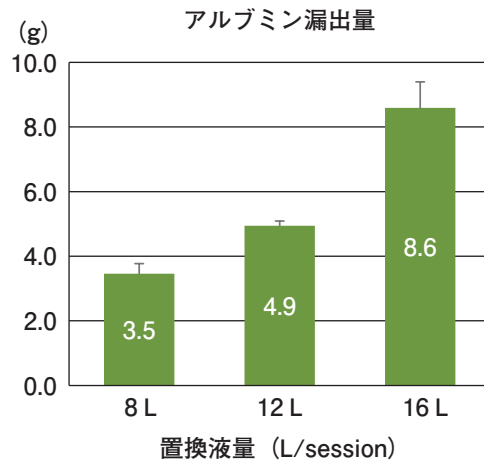
HD よりも OHDF において積極的に Alb 漏出することが可能である。OHDF では置換液量を上げることでより多くの Alb 漏出が可能となっており、Pre-OHDF では 40 L 以上の置換液量が望ましいとの報告もある¹⁾。

置換液量と Alb 漏出量においては使用するヘモダイアフィルタの種類にて違いがあるが、同一のヘモダイアフィルタであると、置換液量を上げると Alb 漏出量も増加する (図 10 VR-22RA 使用時のデータ)。置換液量を上げることで TMP が上昇した場合には、膜面積を大きくしたり、置換液量を下げるなどの条件変更が必要になる。血流量の変更時に注意すべき点としては、Pre-OHDF では血流量を下げることで Alb 漏出量は減少するが、濾過量に応じて α_1 -ミクログロブリン、Alb 漏出が増加するが、Post-OHDF では、同条件にお



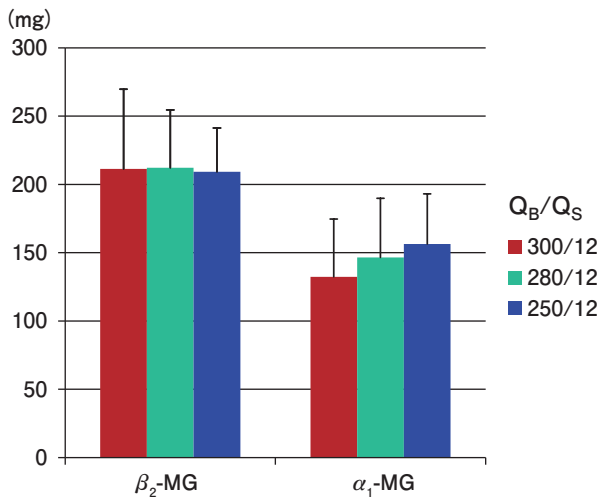
[測定条件] 前希釈モード
 Q_B=250 mL/min, Q_D=500 mL/min, 除水量: 3 L/4 hr,
 牛血: Ht=32±3%, TP=6.0±0.5 g/dL, 温度: 37±1 °C

ヘモダイアフィルター V-22RA n=3 社内データ



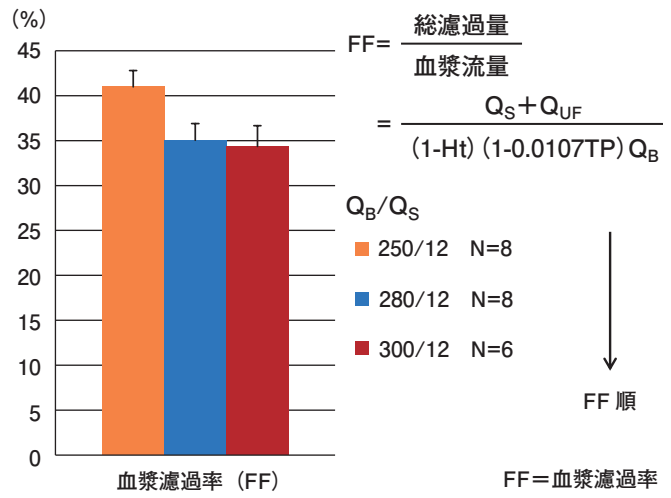
[測定条件] 後希釈モード
 Q_B=250 mL/min, Q_D=500 mL/min, 除水量: 3 L/4 hr,
 牛血: Ht=32±3%, TP=6.0±0.5 g/dL, 温度: 37±1 °C
 尿素クリアランス, β₂-ミクログロブリンクリアランス: 1 時間値

図 10 置換液量とアルブミン漏出量
 (旭化成メディカルよりデータ提供)



α₁-MG 領域以上になると血漿濾過率 (FF) に応じて除去量が異なる

【条件】
 ヘモダイアフィルタ: ABH-22PA, Total QD: 500 mL/min



血流量を上げると Alb 漏出量は下がる

図 11 Post-HDF における血流量と除去特性 (除去量)

(道脇宏行: ダイアライザ/ヘモダイアフィルター選択指針, 血液透析診療指針, 東京: 東京医学社, 2021: 57-64. より一部改変)

いて血流量を下げるとさらに Alb 漏出量が増加する (図 11).

4-5 川島病院における透析条件設定方法について

当院においては, 血清 Alb 濃度, 臨床症状により透析条件を設定している. OHDF の普及にて Alb 漏出量は増加しており, 2008 年は HD のみのため血清 Alb 濃度が高値でも Alb 漏出量は増加できなかったが,

2018 年は血清 Alb 濃度に応じた Alb 漏出量を設定できるようになっている (図 12).

栄養状態の良い患者においては, 症状がなくても合併症予防の観点から, 3~4 g 以上の Alb 漏出量を設定して積極的に溶質除去を行っている. 血清 Alb 濃度の指標としては, 基本的に血清 Alb 3.2 g/dL 以上を保つような透析条件を設定し, 患者個々の栄養状態, 症状に応じて血清 Alb 3.0 g/dL までを許容していた. 2022

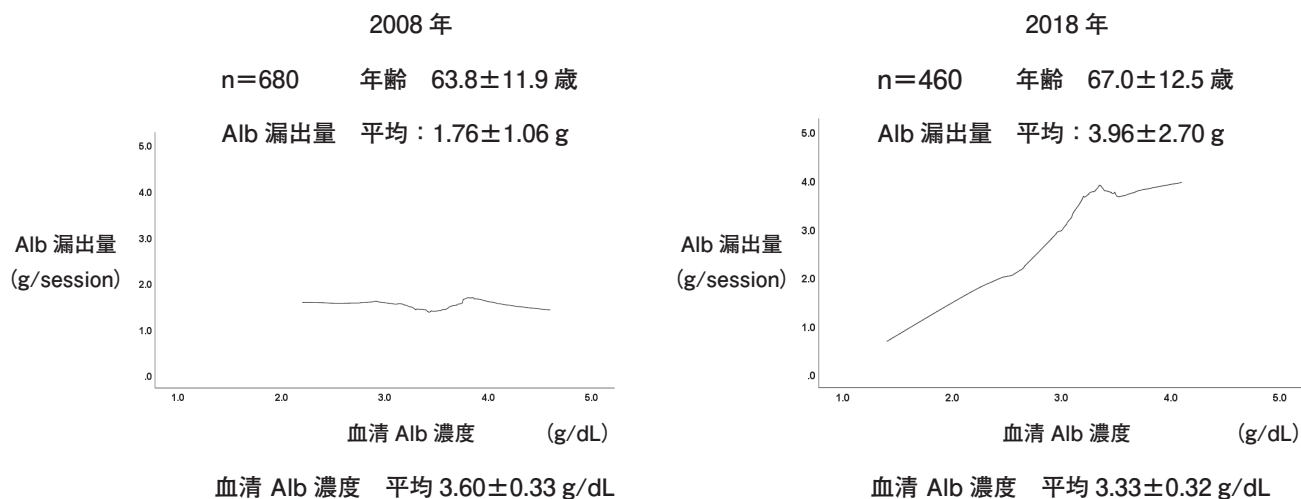


図 12 血清 Alb 濃度と Alb 漏出量
(著者作成)

年 4 月より、当院の測定法が変更になり、現在では、それぞれ 0.2 g/dL 低下させている。

高齢で低栄養がある場合、Alb 漏出量を下げている。肺炎や脳梗塞などイベント発症時には、低栄養になるリスクが高いため、速やかに透析条件の再考をすべきである。なお、透析条件変更時に注意すべき点としては、急激に Alb 漏出量を下げることによって症状の増悪や再燃がみられる場合があるので、できるだけ条件設定は段階的に変更するのが望ましいと思われる。

また、当院の特徴としては、透析膜 2.5 m² 以上の大面積化、250~300 mL/min の高血流量、Pre-OHDF では 60 L 以上、Post-OHDF では 10 L 以上の高置換液流量での透析を基本設定として積極的な溶質除去を施行している。

結 語

積極的な Alb 漏出による透析は、生命予後と症状改善に期待できると思われる。Alb 漏出は、 α_1 ミクログロブリンを含めた中・大分子量物質の除去も伴っている。当院では、溶質除去の指標として Alb 漏出量を使用し、血清 Alb 濃度によるリスク管理を行っている。

低栄養の患者では Alb 漏出量を抑えた透析条件を設定すべきで、栄養状態の良い患者においては、血清 Alb 濃度を指標に至適な Alb 漏出量を設定すべきである。しかしながら、血清 Alb 濃度の許容範囲は施設ごとに異なっている現状がある。

利益相反自己申告：

田代 学：申告すべきものなし

清重浩一：申告すべきものなし

岡田一義：旭化成メディカル、ニプロ（研究費・助成金）

水口 潤：申告すべきものなし

文 献

- 1) Kikuchi K, Hamano T, Wada A, et al. : Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared hemodialysis. *Kidney int* 2019; 95(4) : 929-938.
- 2) Okada K, Michiwaki H, Tashiro M, et al. : Effects of Japanese-style online hemodiafiltration on survival and cardiovascular events. *Ren Repl Ther* 2021; 7 : 70.
- 3) Kenji Sakurai, et al. : Suitability of α_1 -microglobuline reduction rate as a biomarker of removal efficiency of online hemodiafiltration : a retrospective cohort study. *Renal Replacement Therapy* 2021; 7 : 10.
- 4) Mitchell H, Rosner, et al. : Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure, *CJASN* 2021; 16 : 1918-1928. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.02660221>.
- 5) Tsuchida K, Minakuchi J : Effect of large-size dialysis membrane and hemofiltration/hemodiafiltration methods on long-term dialysis patients. *Hemodiafiltration-A NEW Era, Contrib Nephrol, Basel Karger* 2011; 168 : pp179-187.
- 6) Niwa T : Uremic toxicity of indoxyl sulfate. *Nagoya J Med Sci* 2010; 72 : 1-11.