

血液透析患者のかゆみに対する透析膜の選択基準

高橋直子

大町土谷クリニック

key words : かゆみ, PMMA 膜, オンライン HDF, β_2 -microglobulin, α_1 -microglobulin

要 旨

血液透析患者の強いかゆみは、睡眠障害やうつ状態を介して患者の QOL (quality of life) を低下させるだけでなく、生命予後も不良にする重大な合併症である。かゆみの原因として中大分子量物質の蓄積は重要であり、生体適合性の良い血液浄化器を使用した血液透析 (hemodialysis; HD) やオンライン血液透析濾過 (online hemodiafiltration; オンライン HDF) で効率的に除去する必要がある。

ポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate; PMMA) 膜は、親水化剤であるポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone; PVP) を用いていないため生体適合性が良く、蛋白質の吸着特性があり高分子量蛋白まで吸着し、アルブミン (albumin; Alb) と同等以上の大分子量物質の透過性に優れている。さらに昨年 11 月にヘモダイアフィルタが発売され、オンライン HDF に使用できることとなった。

オンライン HDF は、蛋白結合尿毒素や低分子量蛋白の除去に有用である。かゆみの改善のためには、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -microglobulin; β_2 -MG, 分子量 11,800) 除去率 80% 以上、 α_1 -ミクログロブリン (α_1 -microglobulin; α_1 -MG, 分子量 33,000) 30~40% (Alb 漏出量 3 g) を目標とする。難治性の場合には α_1 -MG 除去率 40% 以上 (Alb 漏出量 5 g~) とし、さらに高効率の前希釈法のほか後希釈法やハイブリッド HDF も検討する。さらにヘモダイアフィルタの生体適合性にも配慮し、PVP および一部の透析材料から

生じる環境ホルモンであるビスフェノール A (bisphenol A; BPA) フリーのヘモダイアフィルタの使用も検討する。

かゆみの改善のためには、さまざまなダイアライザやヘモダイアフィルタの特性を活かし、患者の病態に応じたテーラーメイドな血液浄化療法を行うことが必要である。

緒 言

Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS) 1~6 (1999~2018 年) によると、わが国の血液透析患者のかゆみは、なし 26%・軽度 36%・中等度 18%・重度 12%・極度 8% で、なし・軽度が増加、対して重度・極度が減少傾向にあり、とくに 2009 年以降その傾向が顕著となっている^{1,2)}。その要因として、透析液清浄化の促進の提唱 (2008 年) により透析液の清浄化が進み、超純粋透析液施設比率の増加^{2,3)}、血液透析患者の既存治療抵抗性の瘙癢症を適応症とする選択的 κ オピオイド受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩の発売 (2009 年)、オンライン HDF の保険適用の拡大 (2012 年)、血液浄化器性能の向上など、わが国の透析瘙癢症治療の選択肢が広がるとともに、治療水準が向上したことが大きく寄与しているものと考えられる⁴⁾。

1 かゆみの原因

透析患者のかゆみの分類・機序・対策を表 1 に示す。かゆみは、末梢 (皮膚) 性のかゆみ、中枢性のかゆ

表1 透析患者のかゆみの分類・機序と対策

分類	かゆみの機序		対策
末梢（皮膚）性のかゆみ	起痒物質の蓄積	中大分子量物質の蓄積 ヒスタミン遊離促進物質の産生 カルシウム・リンの蓄積 二次性副甲状腺機能亢進症 活性酸素種（ROS）による酸化ストレス	透析での尿毒素除去 リン吸着薬 カルシウム受容体作動薬 活性型ビタミンD オンライン HDF での α_1 -MG 除去
	かゆみのメディエーターの過剰産生	ヒスタミン, サブスタンス P インターロイキン 1・2・4・6・10・13・31・33 トリプターゼ, TNF- α	抗ヒスタミン薬 抗アレルギー薬
	外部刺激に対する感受性の亢進	ドライスキン（角質層水分量低下, 発汗量低下, 皮脂分泌量低下） 皮膚の C 線維伸長 かゆみ閾値低下・皮膚の過敏性	スキンケア 保湿剤 ステロイド外用剤 紫外線療法
中枢性のかゆみ	中枢神経内のかゆみ制御の異常	内因性オピオイドのバランス異常 アストロサイトの活性化	κ オピオイド受容体作動薬 オンライン HDF での α_1 -MG 除去
神経障害性のかゆみ	神経の障害部位や修復部位における異常興奮や知覚過敏	グルタミン酸, サブスタンス P, カルシトニン遺伝子関連ペプチド	GABA アナログ
心因性のかゆみ	ストレス うつ病	セロトニン ノルアドレナリン	ストレスマネジメント 抗うつ薬 抗精神病薬 抗不安薬など

(筆者作成)

み、神経障害性のかゆみ、心因性のかゆみ、に分類される。おもな機序として、末梢（皮膚）性のかゆみでは、中大分子量物質・カルシウム・リンなどの起痒物質の蓄積、ヒスタミン・サブスタンス P・さまざまな炎症性サイトカインなどかゆみのメディエーターの過剰産生、ドライスキン・皮膚の C 線維伸長・かゆみ閾値低下・皮膚の過敏性⁵⁾による外部刺激に対する感受性の亢進があげられる。中枢性のかゆみでは、脊髄後角や視床における内因性オピオイドのバラン異常^{6,7)}や、脊髄後角におけるアストロサイトの活性化⁸⁾による中枢神経内のかゆみ制御の異常が関与する。神経障害性のかゆみでは、グルタミン酸・サブスタンス P・カルシトニン遺伝子関連ペプチドが介在する神経の障害部位や、修復部位における異常興奮や知覚過敏、そして、心因性のかゆみとして、ストレス・うつ病があげられる。

透析癢症ではこれらの機序が複合的に関与しているため、治療抵抗性となる場合が多いと考えられ、かゆみの原因別かつ総合的な治療が必要である^{4,9-12)}が、なかでも起痒物質としての中大分子量物質の蓄積は、原因として重要であり、血液浄化療法により積極的に

除去する必要がある。

2 かゆみに対する血液浄化療法の基本方針

生体適合性の良いダイアライザやヘモダイアフィルタを使用し、かゆみの原因となる尿毒症性物質を効率的に除去する。小分子量物質の除去効率として spKt/V \geq 1.6, 可能であれば \geq 1.8 を目標とする^{13,14)}。PMMA 膜による蛋白吸着型透析は Alb レベル以上の分子量物質の除去に優れている。頻回透析や長時間透析は小分子量尿毒素、蛋白結合尿毒素、リンの除去に優れている。オンライン HDF は蛋白結合尿毒素、低分子量蛋白の除去に優れている¹⁵⁾。各治療方法の特徴を理解し、患者に適した治療を選択することが重要である。

3 HD におけるダイアライザの選択

PMMA 膜ダイアライザを使用した蛋白吸着型透析は、1) PVP や BPA を含まず、Interleukin-6 (IL-6) や Tumor necrosis factor- α (TNF- α) などのサイトカインの産生を抑制する可能性があるため生体適合性が良い、2) PVP などの親水化剤を用いていないため蛋白質の吸着特性があり、低～高分子量蛋白 (β_2 -MG,

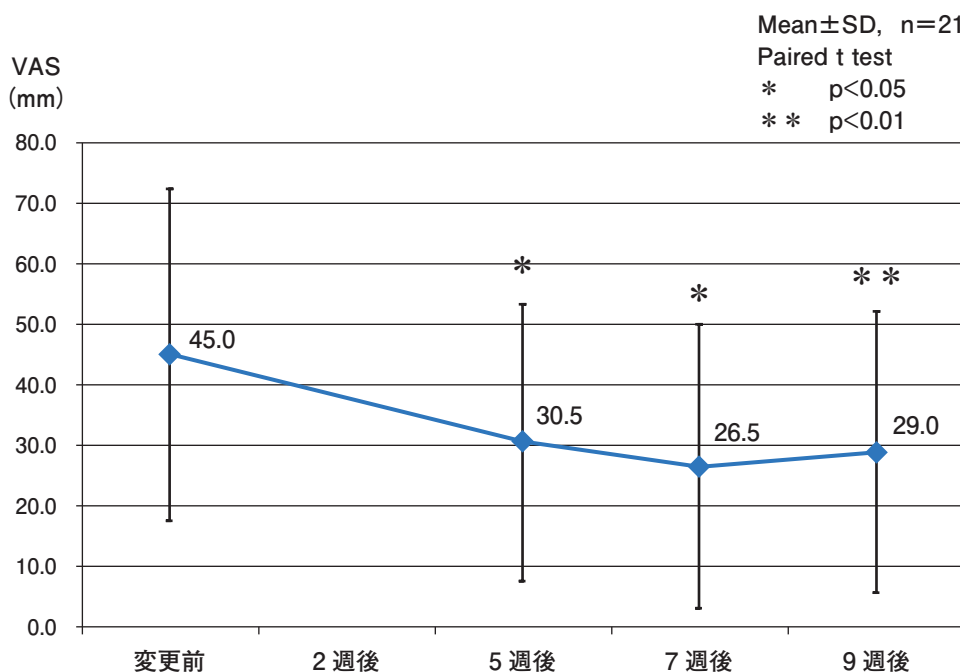


図1 PMMA膜 (NF-HS) によるかゆみの改善 (自施設例)
(文献16より)

IL-6, TNF- α など) まで吸着する, 3) PS膜などの分画特性のシャープな膜では透過できないようなAlbと同等以上の大分子量物質の透過性に優れている, 4) 小分子量尿毒素の除去はやや抑えめであるが, 中大分子量物質の除去に優れ, アミノ酸漏出量が少ないため小分子量尿毒素と中大分子量物質の除去バランスが良い, といった特徴や特性があり, 以前よりかゆみの改善に有効であると報告されている^{15~18)}.

当院の検討では, かゆみの改善を目的として, 従来型PMMA膜であるBG-PQを使用中の維持血液透析患者21人(年齢74.8±10.2歳・透析歴4.6±3.4年)に対して同一膜面積の新型PMMA膜であるNF-HSに変更し, 血液流量・透析液流量・透析時間・併用する既存癢痒症治療は変更せず9週間観察した結果, visual analogue scale (VAS) は有意に低下した(図1)¹⁶⁾.

また, UchiumiらはPS膜をNF-HSへ変更した群(NF group)14人(年齢60.3±10.1歳・透析歴8.7±7.1カ月)とPS膜を継続した群(PS group)17人(年齢58.2±8.3歳・透析歴10.5±5.9カ月)について, 変更前, 変更3, 6, 9, 12カ月後にかゆみをVASで比較したところ, NF群では9カ月後にVASが有意に低下し, 12カ月後もVASの低下が維持された傾向であったことを報告している¹⁸⁾.

4 オンラインHDFにおけるヘモダイアフィルタの選択

起痒物質として低分子量蛋白である β_2 -MG領域の分子量物質が以前より推定されているが, 最近ではマウスにおいてではあるが β_2 -MGそのものが起痒物質であるとの報告がある¹⁹⁾.

また, α_1 -MGはオンラインHDFにおいて, 大分子量尿毒素物質の除去指標(サロゲートマーカー)として用いられ, 高効率な除去によるかゆみや骨関節痛, ムズムズ足症候群などの愁訴の改善が報告されているが, 最近では, 活性酸素種(reactive oxygen species; ROS)による酸化ストレスに対する強力なラジカルスカベンジャー(補足)としての抗酸化作用が注目されている. 透析患者では分子劣化した α_1 -MGの酸化型が増加しており, 血中濃度は高いがラジカルスカベンジャーとしての機能は低下しているため, 積極的な除去対象としての正当性が代謝回転促進の観点から報告されている. α_1 -MGは代謝回転が数時間と非常に早く, 肝産生余力が大きいいため, α_1 -MGの積極的除去により還元型の新規分子の産生を促し, 機能性を持つ新規分子へ置換させることは α_1 -MG領域の尿毒症物質の除去だけでなく α_1 -MGのturn overを促進し, ラジカルスカベンジャーとしての抗酸化作用を発揮させるこ

表2 当院で瘻瘻症治療に使用中の主なヘモダイアフィルタの製品仕様

	ABH		FIX			MFX		GDF	PMF
	ABH-PA	FIX-S	FIX-U	MXF-S	MXF-U		PMF-A		
膜素材	PS	ATA	ATA	PES	PES	PEPA	PMMA		
滅菌				γ線					
膜面積 (m ²)	2.2	2.1 2.5	2.1 2.5	2.1 2.5	2.1 2.5	2.1	2.1		
UFR* (mL/hr/mmHg)	108	81 90	90 99	82 89	83 91	64	56		
β ₂ -MG ふるい係数	0.78	0.93	1.05	1.13	0.91	0.87	0		
アルブミンふるい係数	≤0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.03	0.003		

* UFR: ultrafiltration rate (限外濾過率)
(各製品の添付文書より作成)

表3 当院で瘻瘻症治療に使用中の主なヘモダイアフィルタの特性

	ABH	FIX	MFX	GDF	PMF
BPA	+	-	-	+	-
PVP	+	-	+	+	-
特徴	<p>PS膜表面に水和層が保持されるように、親水化剤 PVP の架橋を制御することで優れた生体適合性を有する。</p> <p>ハウジング構造により拡散性が維持され小分子透析量が確保されている。</p> <p>置換液量および TMP* に対して低分子量蛋白および Alb 漏出量が相関するため、置換液量、TMP で除去性能の制御が可能である。</p>	<p>セルローストリアセテート材質で、大量濾過に適する非対称構造に設計された ATA[®] 膜**である。</p> <p>PVP や BPA を含まない膜材質により、過敏症に対しても安心して使用可能である。</p> <p>大量濾過時の性能経時変化が少ない。</p> <p>膜表面が平滑で付着蛋白が少なく、抗血栓性に優れ、性能経時変化が少ない。</p> <p>置換液量の増大に伴う除去性能の増大効果が少ない。</p>	<p>BPA 由来の構造を含まず、PS 膜より透水性が高く、炎症反応、酸化ストレス亢進反応が軽微な可能性がある。</p> <p>透析膜材質別比較にて、優れた2年間予後が報告されている。</p> <p>濾過量や TMP が増大すると Alb 漏出量が増大する特性があるため、治療中の圧力や患者の血清 Alb 値の変化に配慮が必要である。</p>	<p>PVP 使用量は最小限度で膜表面に均一に分布し、PVP の溶出がほとんどない。</p> <p>生体適合性を確保し、ファウリングとそれともなう TMP 上昇や透水性低下を抑制し、大孔径側にブロードな細孔径分布であるため、小分子から大分子まで広範な分子量物質を効率よく除去可能である。</p> <p>大量の Alb 損失を考慮し、希釈方法や患者の血清 Alb 値にも気を付ける必要がある。</p>	<p>均質膜構造により、蛋白質のはまり込み(非特異的)吸着を特徴とし、透過では除去できないような大分子量領域の物質も除去可能である。</p> <p>フィルトライザー NF と同じ膜表面改質技術を用い、蛋白質吸着特性と血小板付着抑制を両立させている。</p> <p>細孔径を小さく設計し Alb 漏出を抑えている。</p> <p>膜構造(均質膜)ゆえに、PS 膜に比べ透水性は低く、大量液置換前希釈法には不向きであるが、後希釈法では通常条件で対応可能である。</p>

* TMP: trans membrane pressure (膜間圧力差)

** ATA[®] 膜: Asymmetric Triacetate 膜
(各社のカタログより作成)

とに繋がると考えられている²⁰⁾。

したがって、オンライン HDF でかゆみを改善させるためには、Alb 漏出型のヘモダイアフィルタを使用し、β₂-MG 除去率 80% 以上・α₁-MG 除去率 30%~40% (Alb 漏出量 3g) を目標とする。難治性の場合には、α₁-MG 除去率 40% 以上 (Alb 漏出量 5g~) とし、さらに高効率の前希釈法のほか後希釈法やハイブリッド HDF も検討する。また、ヘモダイアフィルタの生体適合性にも配慮し、PVP および BPA フリーのヘモダイアフィルタの使用も検討する^{15, 21~25)}。

当院で瘻瘻症治療に使用中の主なヘモダイアフィルタの製品仕様を表2に、特性を表3にそれぞれ示す。以下、症例を提示しながら、かゆみを改善させるためのヘモダイアフィルタ選択の考え方を示す。

【症例1】(図2)

症例は NF-H で週3回・1回4時間の HD を施行中であったが、かゆみの強さは白取の重症度基準分類で日中・夜間とも中等度のため、前希釈オンライン HDF に変更することとした。血清 Alb 3.3g/dL と低値のため、Alb 漏出量を 3g 程度に抑えながら β₂-MG 除去率

	治療開始時	2018/4/9	2018/5/7	2018/6/25	2018/8/13
ダイライザ/ヘモダイアフィルタ	NF-21HS	FIX-210S	FIX-210S	ABH-22PA	GDF-21
治療モード	HD	前希釈 オンライン HDF	前希釈 オンライン HDF	前希釈 オンライン HDF	前希釈 オンライン HDF
設定血液流量 (mL/min)	300	300	300	300	300
実血液流量 (mL/min)		280	285	270	290
置換液量 (L/4 hrs)		48	60	60	60
乾燥の強さ	軽度	軽微	軽微	軽微	軽微
かゆみの強さ (日中/夜間)	中等度/中等度	中等度/軽度	軽度/軽度	軽微/軽微	軽微/なし
β_2 -MG 除去率 (%)		69.8	79.0	83.1	84.9
α_1 -MG 除去率 (%)		32.9	34.0	31.3	37.4
Alb 漏出量 (g)		3.0	3.4	2.8	3.2
血清 Alb (g/dL) * BCG 法	3.3	3.2	3.4	3.3	3.3
spKt/Vurea	1.71	1.56	1.66	1.72	1.71

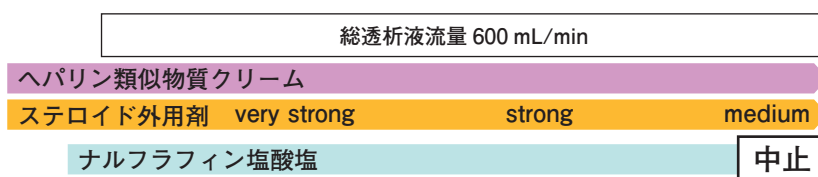


図2 症例1 85歳 男性 原疾患：糖尿病性腎症 透析歴4年 (筆者作成)

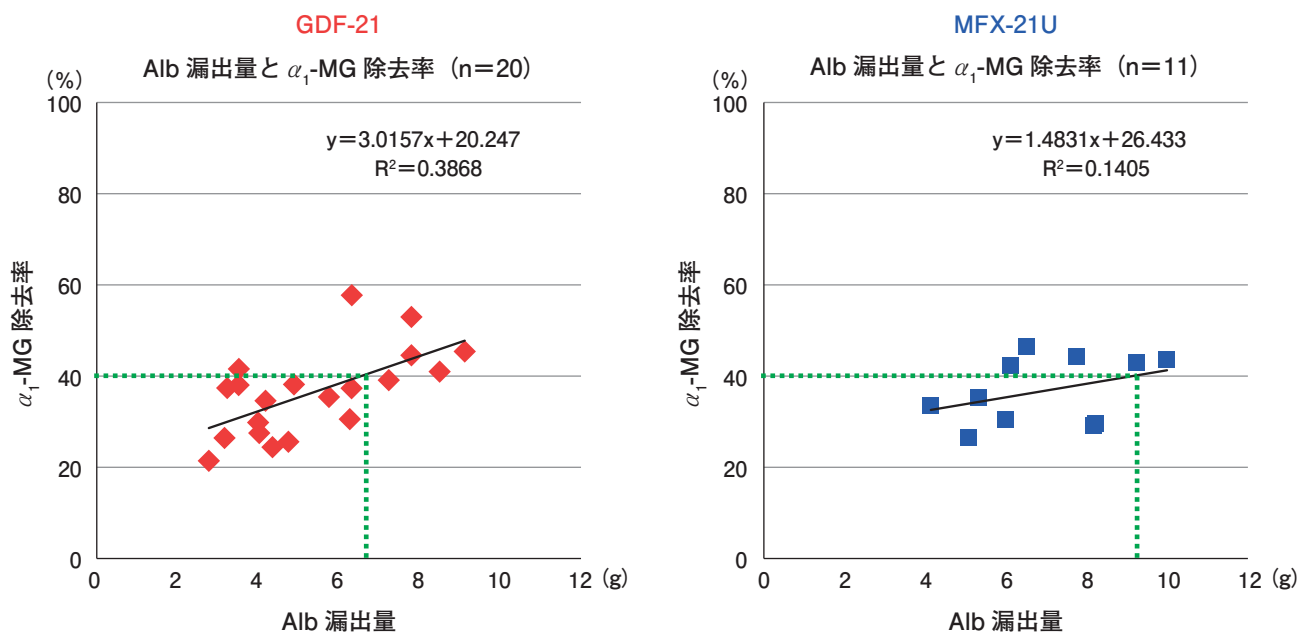


図3 GDF-21 と MF21U の比較
2018年3月～2019年5月 (前希釈オンライン HDF)
(文献24より)

80%・ α_1 -MG 除去率 30% 程度の除去効率を得られ、PVP および BPA フリーを継続することを目的として FIX-210S を選択した。置換液量を 48 L から 60 L まで増加させた結果、 β_2 -MG 除去率 79.0%・ α_1 -MG 除去率 34.0% となり、かゆみは日中・夜間とも軽度とな

った。Alb 漏出量は 3.4 g で血清 Alb 値も保たれていた。そこで、Alb 漏出量を FIX-210S と同程度に維持しながら、 β_2 -MG 除去率を向上させる目的で ABH-22PA に変更した。 β_2 -MG 除去率は 83.1% に上昇し、かゆみは日中・夜間とも軽微となり、ステロイド外用剤を

ワンランクダウンできた。Alb 漏出量は 2.8 g と FIX-210S よりも減少した。かゆみが軽微となったのでこの治療条件で維持してもよいと思われたが、さらに除去効率を向上させてかゆみを改善できないか検討した。

α_1 -MG 除去率を向上させた場合には Alb 漏出量も増大するが、当時の当院の検討では GDF-21 の α_1 -MG 除去率と Alb 漏出量の比が MFX-21U と比較して良好であった (図 3)²⁶⁾ ため GDF-21 に変更した。その結果、Alb 漏出量 3.2 g で β_2 -MG 除去率 84.9%・ α_1 -MG 除去率 37.9% と向上し、かゆみは日中が軽微のままであったが、夜間はなしとなった。ステロイド外用剤はさらにランクダウンでき、ナルフラフィン塩酸塩は中止した。

5 オンライン HDF で新たな治療選択肢となる PMMA 膜ヘモダイアルフィルタ (PMF-A)

PMF-A は均質膜構造により蛋白質のはまり込み (非特異的) 吸着を特徴とし、拡散や濾過で除去できないような大分子量物質も除去することができる。PMF-A は均質膜構造や蛋白質吸着特性ゆえに目詰まりが起きやすく、大量液置換前希釈法には不向きであるが、後

希釈法では通常条件で対応可能である。膜細孔径を小さく設計し Alb 漏出を抑えたタイプであり、ブロードな分画性能を有しており、 β_2 -MG 除去性能は PS 系の膜には及ばない (除去率 60% 前後) が、アミノ酸漏出を抑制しており、主として高齢や低栄養患者の安定した透析やかゆみなどの愁訴を抑える透析を目的とする患者に適していると考えられる。昨年 11 月の発売以降、すでにいくつかのかゆみ改善効果が報告されているが、本稿では当院の症例を紹介する。

【症例 2】 (図 4)。

血清 Alb が低値のため、Alb 非漏出型の FIX-210E, ABH-22LA, NVF-21M の順で使用したが、いずれもかゆみは白取の重症度基準分類で日中・夜間ともスコアが 3 の中等度であった。PMF-21A に変更後、かゆみは速やかに改善傾向となった。BPA および PVP がフリーとなったことによるかゆみの改善かとも考えられたが、FIX-210S 使用時にもかゆみは改善せず、BPA および PVP の影響は少ないものと考えられた。経過中、高感度 CRP 上昇後に一時的なかゆみの再燃が認められたが、置換液量を 12 L に増量後かゆみは消失し、2 種類の抗ヒスタミン薬およびステロイド外用薬は中止

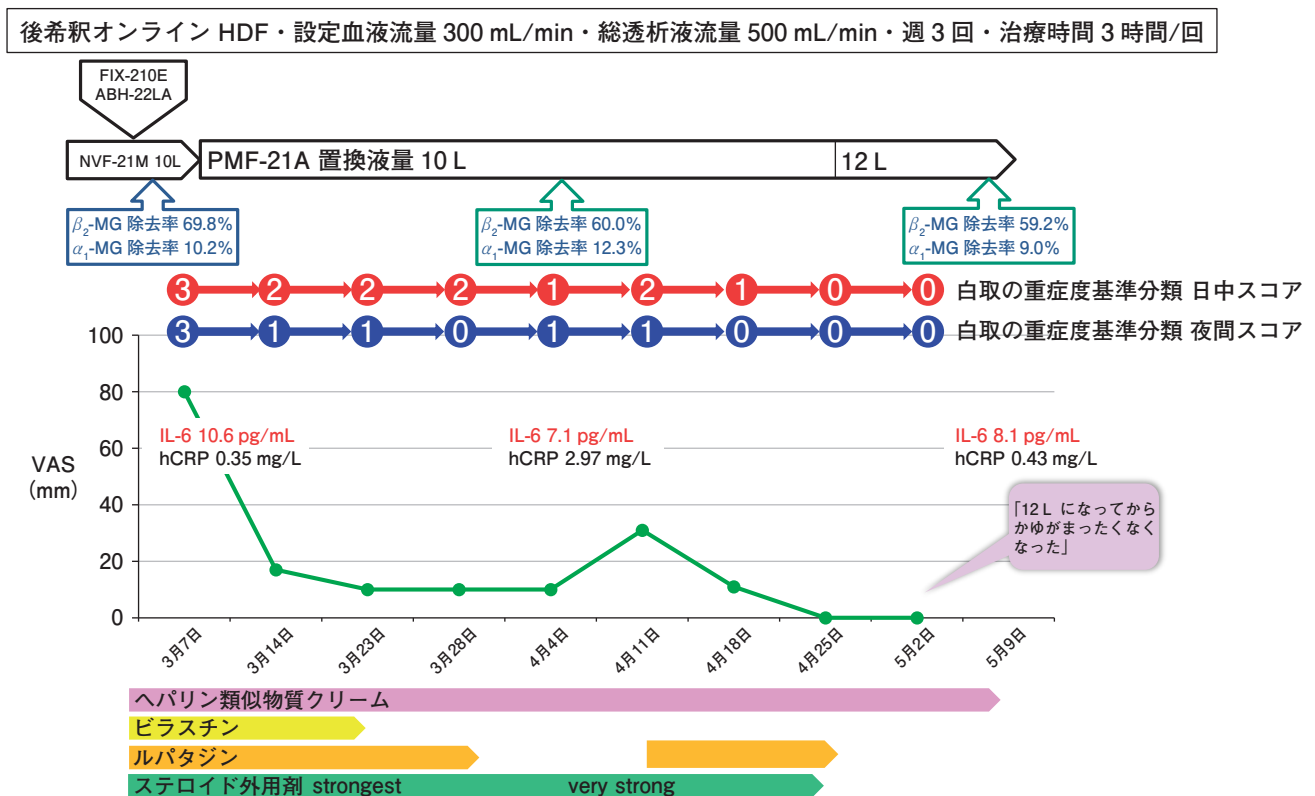


図 4 症例 2 85 歳 女性 原疾患：腎硬化症 透析歴 5 年 (筆者作成)

可能となり保湿剤の使用のみとなった。 β_2 -MG 除去率 59.2~69.8%・ α_1 -MG 除去率 9.0~12.3% と大きな変化はなかった。血清 IL-6 濃度は低下傾向のようでもあり、生体適合性の向上により IL-6 の産生が抑制された、IL-6 が吸着された可能性など、かゆみ改善の一つの機序を示唆する可能性も考えられるが、今後は症例を増やして長期的な検討を行うことが必要である。

おわりに

個々の患者のかゆみを継続的に評価しながら、血液浄化膜の特性を活かした治療を適宜検討することが必要である。HD においては、PMMA 膜ダイアライザはかゆみの改善に有効な選択肢である。オンライン HDF においては、ヘモダイフィルタの除去性能のバラつきによるかゆみの増悪に注意する必要がある。定期的にかゆみの変化と除去効率を評価する必要がある。PMMA 膜ヘモダイアフィルタは、Alb 漏出型のオンライン HDF が施行困難な高齢や低栄養の患者のかゆみの改善に有用である可能性がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, et al. : Self-reported pruritus and clinical, dialysis related, and patient-reported outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Med* 2021; 3 : 42-53.
- Kimata N, Fuller DS, Saito A, et al. : Pruritus in hemodialysis patients : results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int* 2014; 18 : 657-667.
- 木全直樹, 北條敏夫 : 大規模データからみた透析の痒み. *J Visual Dermatol* 2020; 19 : 934-938.
- Takahashi N, Yoshizawa T, Kumagai J, et al. : Effectiveness of a treatment algorithm for hemodialysis-associated pruritus in terms of changes in medications. *Ren Replace Ther* 2021; 7 : 24.
- 高森健二, 種田研一, 根木 治 : 透析の痒み : その病態. *J Visual Dermatol* 2012; 11 : 708-713.
- Kumagai H, Saruta T, Matsukawa S, et al. : Prospects for a novel κ -opioid receptor agonist, TRK-820, in uremic pruritus. *Itch : basic mechanisms and therapy*. New York : Marcel Dekker 2004; 279-286.
- Wieczorek A, Krajewski P, Koziol-Galczyńska M, et al. : Opioid receptors expression in the skin of hemodialysis patients suffering from uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; <https://doi.org/10.1111/jdv.16360>
- 金 成泰 : 血液浄化治療におけるラジカルアクセプター α_1 -microglobulin 除去の意義. *腎と透析* 2020; 92 : 289-303.
- Takahashi N, Yoshizawa T, Kumagai J, et al. : Response of patients with hemodialysis-associated pruritus to new treatment protocol with nalfurafine hydrochloride : a retrospective survey-based study. *Ren Replace Ther* 2016; 2 : 27.
- Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al. : Treatment of uremic pruritus : A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2017; 70 : 638-655.
- Suzuki H, Omata H, Kumagai H : Recent advances in treatment for uremic pruritus. *Open J Nephrol* 2015; 5 : 1-13.
- Mettang T, Kremer AE : Uremic pruritus. *Kidney Int* 2015; 87 : 685-691.
- Ko MJ, Wu HY, Chen HY, et al. : Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients : a prospective 5-year cohort study. *PLoS ONE* 8(10) : 10.1371 (2013).
- Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, et al. : Uremic pruritus is associated with higher Kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol* 2006; 6 : 184-191.
- 高橋直子 : II. 病態に対する対応 2. かゆみの対応. 一歩先の透析医療 理論と実践. 山川智之, 編著. 1 版. 東京 : 中外医学社, 2020 : 137-154.
- 高橋直子, 熊谷純子, 吉澤 拓, 他 : 抗血栓性を高めた新型 PMMA 膜ダイアライザ NF-H によるそう痒感改善の検討. *腎と透析 77 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '14* 2014 : 203-206.
- 高橋直子 : PMMA 膜 : NF 膜による痒痒と栄養状態改善への期待. *腎と透析 83 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '17* 2017 : 118-121.
- Uchiyumi N, Sakuma K, Sato S, et al. : The clinical evaluation of novel polymethyl methacrylate membrane with a modified membrane surface : a multicenter pilot study. *Ren Replace Ther* 2018; 4 : 32.
- Andoh T, Maki T, Li S, et al. : β_2 -microglobulin elicits itch-related responses in mice through the direct activation of primary afferent neurons expressing transient receptor potential vanilloid 1. *Eur J Pharmacol* 2017; 810 : 134-140.
- 長沼俊秀, 武本佳昭 : 特集「血液浄化器 : 軌跡と展望」1. 本邦での軌跡 2) 血液浄化器—除去分画特性の軌跡. *人工臓器* 2020; 49 : 45-46.
- Sakurai K : Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration. *Blood Purif* 2013; 35(Suppl 1) : 64-68.
- 櫻井健治 : 本邦のオンライン HDF の実際 (2) 各種合併症における治療条件の設定. *臨床透析* 2017; 33 : 533-539.
- 櫻井健治 : オンライン HDF の透析関連症候への効果. 川西秀樹, 編著. 病態に応じたオンライン HDF の治療戦略. 1 版. 東京 : 日本医事新報社出版局, 2019 : 163-178.
- 高橋直子 : オンライン HDF の痒痒症への効果とその治療

- 条件. 川西秀樹, 編著. 病態に応じたオンライン HDF の治療戦略. 1 版. 東京: 日本医事新報社出版局, 2019; 189-202.
- 25) Sakurai K, Hosoya H, Kurihara Y, et al. : Suitability of α_1 -microglobulin reduction rate as a biomarker of removal efficiency of online hemodiafiltration : a retrospective cohort study. *Ren Replace Ther* 2021; 7: 10.
- 26) 高橋直子, 内田賢太, 宗見淳志, 他: 親水化 PEPA 膜ヘモダイアフィルター GDF により愁訴の改善をめざす. 腎と透析 89 別冊 HDF 療法 '20 2020; 26-29.