

## V HDF の適応病態と副作用

金 成泰

### はじめに

透析アミロイド症などの慢性透析合併症は人工腎としての血液浄化療法の不完全さに起因すると考えられる。血液浄化療法の質を規定するものとして、クリアランス（除去性能）・治療時間（スケジュール）・生体適合性・透析液水質が重要である。このうち、HDF 療法は大分子のクリアランスの向上、生体適合性の改善を意図するものである。さらに、逆濾過促進型 HD, push & pull HDF, on-line HDF といった特殊な HDF 療法では透析液を超純度に浄化することが治療の前提条件となる。

### 1 HDF の臨床効果

#### 1) 臨床症状改善とそのメカニズム

HDF により多くの難治性の透析合併症の改善が見られる<sup>1-8)</sup>。例えば、透析アミロイド症の滑膜炎にもとづく関節痛（肩・肘・股・膝関節痛など）、特発性の皮膚掻痒症、いらいら感・不眠などの精神症状、腎性貧血（エリスロポエチン不応性貧血）、食欲不振・栄養障害などの徴候は 70% 以上の症例で改善が見られる。関節痛は長期透析患者に発生する合併症であるが、皮膚掻痒症やいらいら感などは残存腎機能の廃絶とともに HD 導入早期から出現しうるものである。この他、透析困難症（低血圧）、尿毒症性の末梢神経障害（restless legs syndrome）や色素沈着にも有効といわれている。関節痛、掻痒、いらいら感のような、患者にとって QOL を損なう自覚症状の改善が高率に見られることは、患者

および医療スタッフにとって HDF 導入の大きな動機づけとなっている。自覚症状の改善は比較的早期から出現し、早い場合は第 1 回 HDF 治療の最中から、遅い場合でも 4 週間以内にみられることが多い。

HDF の臨床効果は全身性の炎症状態の改善に基づく可能性が大きい。透析アミロイド症による関節痛が早期に改善するのは、アミロイド構成蛋白である  $\beta_2$ -ミクログロブリンを除く効果というよりは抗炎症作用によるものが大きいと考えられる（ $\beta_2$ -ミクログロブリンの除去自体は沈着の進行を抑えることに意義がある）。機序は不明だが経験的には大分子除去は炎症を改善する。流血中のサイトカインの一部が除かれたり、蓄積した補体 D 因子の除去が補体代替経路の活性亢進を改善することも一因と考えられる<sup>9)</sup>。また、治療中にフィルター内で放出されたサイトカインや C5a などの白血球活性化を通して一連の炎症反応を惹起する作用のある物質が静脈還流することなくそのまま濾過される点も好都合である<sup>10)</sup>。HDF は体外循環の副作用を生体に及ぼさない点で生体適合性に優れるといえる。流血中のサイトカインレベルが抑制されると内皮細胞の活性化も起こしにくい（内皮が活性化されると白血球の接着、浸潤を誘発してしまうので不都合である）。こうして流血中の白血球が局所（滑膜・皮膚など）に浸潤しにくい状態を維持できることが局所での生理活性物質の放出抑制につながり、ひいては特徴的な症状（関節痛・掻痒など）の発現を低減していると思われる。炎症の改善は異化亢進状態を是正し、蛋白や脂肪代謝が負に傾くのを防止している。貧血

の改善はおそらく、赤芽球系の造血抑制状態の解除と鉄利用の改善に基づき、一部は赤血球寿命の延長も関与していると推察される。

## 2) HDF の適応病態

これまでに報告された HDF の臨床効果から導かれる HDF の適応病態は、II 型血液浄化器による HD によっても改善の得られない透析アミロイド症（関節痛など）、透析困難症、掻痒、いらいら感、不眠、末梢神経障害、エリスロポエチン不応性腎性貧血、栄養障害、その他 QOL を著しく低下させる病態と整理される。医療費の高騰を招くボトル型の HDF の適応は絞るべきだが、コストの比較的安価な逆濾過促進型 HD、push & pull HDF や on-line HDF の適応は拡大するのが好ましい（表 1）。

## 2 HDF の副作用

### 1) HDF 不均衡症候群とリバウンド症候群

HDF は大分子クリアランスに優れるが故に副作用も存在する。治療前後で血漿中の低分子量蛋白の

濃度は大きく低下し、血管壁の両側に対峙する間質と血漿との間で大きな濃度不均衡を生じる。このため、治療直後から数時間にかけて血管内から間質へ細胞外液の移行が起こりやすい。こうした治療中とは逆方向の細胞外液の移動は、頭痛、筋脱力、倦怠、血圧低下などの症状を発生することがある。治療後半から終了後数時間にかけて出現するものを HDF 不均衡症候群、治療終了後 4~6 時間に出現し、長い場合は翌日の午前中まで続くものを HDF リバウンド症候群という<sup>4)</sup>。対策としては、効率は多少犠牲になるが濾過速度を下げたり、蛋白透過度の低い膜へ変更する。

### 2) HDF 導入による血行動態の変化

HDF 導入により血管収縮性や細胞外液の分布状態が変化するため、血圧の変動がみられることが多い。血圧レベルは上昇することもあれば低下することもある。また、血圧の変動は治療中に限る場合や治療間欠日にもおよぶこともあり、傾向は一定せず予測はできない。どちらかという短期的には血圧

表 1 各種血液浄化法の適応病態

血液浄化器の分類	I 型	II 型	III 型			IV 型
	スタンダード血液透析器	ハイパフォーマンス血液透析器	(1) 高性能血液透析器 (PV ≤ 130ml)	(2) 血液透析濾過器 (PV ≤ 130ml)	(3) 大量液置換型浄化器 (PV ≤ 160 ml)	血液濾過器
治療モード	HD	HD	逆濾過促進型 HD push & pull HDF	ボトル型 HDF	on-line HDF/HF	HF
水質基準	JSDT 透析液安全基準策定報告透析会誌, 28; 1487, 1995.		JSDT on-line HDF 基準透析会誌, 31; 1107, 1998.	JSDT on-line HDF 基準透析会誌, 31; 1107, 1998.	JSDT on-line HDF 基準透析会誌, 31; 1107, 1998.	日本薬局方 FDA 基準
適応病態	腎不全	腎不全 特に透析アミロイドーシスその他 QOL を著しく低下させる病態	腎不全 II 型浄化器による HD によっても改善の得られない透析アミロイド症、透析困難症、掻痒、いらいら感、不眠、末梢神経障害、エポ不応性腎性貧血、栄養障害、その他 QOL を著しく低下させる病態			同左 さらに緑内障、心包炎、心不全（大分子除去性能不問）
保険請求	包括手技料、特定医療保険材料	包括手技料、特定医療保険材料、今後の課題として水質管理加算（特定の水質管理を行い基準を満たした場合）				包括手技料、特定医療保険材料、置換液料

PV : priming volume (血液側充填量)

は上昇に向かう方が多い。長期的には異化亢進が是正されて正味の体重増加を生じ、体重設定 (dry weight) を一定にしていると血圧レベルの低下を起すこともある。このように、HDF 導入を契機として体重設定や降圧薬の調整が必要となる可能性に留意しなければならない。

### 3) 蛋白損失の影響

HDF では蛋白損失が HD よりも大きいことが栄養学的に負の影響を与えないかが懸念されるが、1回の治療あたりのアルブミン損失が4g以内であれば血清アルブミン値の低下や総コレステロール値の上昇を起さないことが知られている<sup>6)</sup>。これ以上の損失は前ネフローゼ的な血清蛋白のプロフィールを生じる。また、1回の治療で5g以上のアルブミン損失は血漿膠質浸透圧低下により治療後半の血圧低下を起しやすいため。以上から、1回治療あたりのアルブミン損失量は4g以内とすべきというのが通説である。ただし、アルブミン損失が大きいほど貧血の改善が顕著となるので、患者の状態次第では5g以上の損失を容認することもある。逆に肝硬変など蛋白同化が著しく低下した状態では、蛋白損失の許容値が低下していることがあるので調整が必要となる。

## 3 HDF のコストパフォーマンス (費用対効果)

### 1) HDF の経済的メリット

大分子 (低分子量蛋白) の除去効率が大きいほど臨床効果は高い。至適な条件で得られる大分子の除去効率は、スタンダード HD < ハイパフォーマンス HD < 逆濾過促進型 HD ≤ push & pull HDF ≤ ボトル型 HDF < on-line HDF の順に高くなる。大分子の除去効率が低いほど、エリスロポエチン投与量が減少する。特に大量液置換 HDF では HD に比してエリスロポエチン投与量は半減する。また、消炎鎮痛薬、抗アレルギー薬、昇圧薬などの投与量も減少するものと期待される。すなわち、透析患者において人工腎以外の医療費のコストを削減することがで

きる。比較的安価な逆濾過促進型 HD, push & pull HDF, on-line HDF を普及させることは結局は医療費の削減につながる。

### 2) 治療コスト

血液浄化自体にかかる治療実費は、スタンダード HD < ハイパフォーマンス HD < 逆濾過促進型 HD < on-line HDF ≈ push & pull HDF ≪ ボトル型 HDF となる。(1) それぞれの浄化器の購入価格に差があること、(2) 逆濾過促進型 HD, on-line HD F, push & pull HDF では水質浄化のコストが1回1,000円程度が余計にかかること、さらに、(3) on-line HDF や push & pull HDF では専用の回路のコストが割高になることなどにより診療施設負担のコストに差が生じている。一方、診療報酬ベースで見ると、スタンダード HD < ハイパフォーマンス HD = 逆濾過促進型 HD = on-line HDF = push & pull HDF ≪ ボトル型 HDF となる。すなわち、HD と HDF の手技料は同じである。また、浄化器はスタンダード透析器とハイパフォーマンス透析器の薬価が分離されているのみで、現状では HDF フィルター (ヘモダイアフィルター) はダイアライザーから分離されていない。ボトル型 HDF は市販の置換液 (静脈投与製剤) のコストが高い。治療の操作性から見ると、スタンダード HD = ハイパフォーマンス HD = 逆濾過促進型 HD < push & pull HDF = on-line HDF ≪ ボトル型 HDF の順に煩雑となり人手を余計に必要とする。すなわち、経済的もしくは操作性の理由から、治療施設にとって HDF 導入には incentive が働きにくい状況となっているので、現行の人工腎臓の診療報酬体系は早急に改善すべきである。

### 3) HDF と医療行政

今後は、費用対効果に優れた on-line HDF, 逆濾過促進型 HD, push & pull HDF が普及するように診療報酬体系を改変していく必要がある。現状では、医療費の削減につながるにもかかわらず、これらの治療法は HD と同じ診療報酬しか受けられない

ため、医療経済的には普及するとは考えがたい。  
 “水質管理加算”などの名目で医療費削減分の一部は治療施設に還元する方策が取られるべきであろう。

#### 文 献

- 1) 斎藤 明, 高木豊己, 鄭大基, 他: protein losing hemofilter の臨床と濾過液中の中高分子物質の分析. 人工臓器, 10; 907, 1981.
- 2) 阿蘇シンポジウム P & P HDF 講演記録: 腎と透析, 34 (別冊 3 号); 106, 1992.
- 3) 金成泰, 朝部廣美, 山本徳子, 他: オンライン HDF が目指すもの. 腎と透析, 38 (別冊ハイパフォーマンスメンブレン '95); 47, 1995.
- 4) 山本千恵子, 朝部廣美, 金成泰: HDF 導入後の注意点. 実践的アプローチ, 透析液水質管理&オンライン HDF; 金成泰編, メディカルレビュー社, 大阪, p. 252, 1996.
- 5) Kim ST, Yamamoto C, Asabe H, et al: On-line hemodiafiltration: Effective removal of high molecular weight toxins and improvement in clinical manifestations of chronic hemodialysis patients. Nephrology, 2 (Suppl. 1); S183, 1996.
- 6) 金成泰: HDF の適応と臨床効果. 医学のあゆみ, 183; 314, 1997.
- 7) Sato T, Koga N: Centralized on-line hemodiafiltration system utilizing purified dialysate as substitution fluid. Artif Organs, 22; 285, 1998.
- 8) 山本千恵子, 朝部廣美, 金成泰, 他: HDF における貧血改善. 九州 HDF 検討会会誌, 4; 1998.
- 9) Kaiser JP, Opperman M, Gotze O, et al: Significant reduction of factor D and immunosuppressive complement fragment Ba by hemofiltration. Blood Purif, 13; 314, 1995.
- 10) Jorstad S, Smeby LC, Balstad T, et al: Generation and removal of anaphylatoxins during hemofiltration with five different membranes. Blood Purif, 6; 325, 1988.