

# 透析液清浄化およびオンライン血液透析濾過（HDF）の展望

金 成泰

## 要 約

透析液清浄化やHDFの臨床効果を調べることを目的として臨床比較試験を行った。II型ダイアライザーを使用した透析液を清浄化していない血液透析(HD)群において透析液を清浄化したところ、6カ月後にはエリスロポエチン投与量は約30%減少した。II型ダイアライザーと清浄化した透析液で治療されていた別のHD群にオンライン血液透析濾過(HDF)を導入したところ、6カ月後にエリスロポエチン投与量は約50%減少した。いずれの治療とも対照群に比し、費用対効果の点で優れていた。今後の透析医療に関する保険体系は透析液清浄化やオンラインHDFにincentiveが働くように構築すべきである。

## はじめに

わが国の慢性維持透析療法は世界でも最も優れた部類に属する生命予後を誇り、25年を超える生存も可能となっている<sup>1)</sup>。しかし、同時に透析アミロイド症などの長期透析合併症の進展を完全には抑止できないことも判明し、延長した生存期間のQOLをいかに保持するかが新たなテーマとなっている。現状の血液透析療法をさらに改良する余地は大いに残されている。透析療法の質を規定する要因としては、除去効率(クリアランス)、治療時間・スケジュール、生体適合性、透析液清浄度が重要である。1985年以降、糸球体濾過の模倣の名の下に膜特性を改良して除去性能や生体適合性を改善する試みを

重ねたハイパフォーマンス膜運動は、日本の透析を世界でも類のない高機能膜市場へと変貌させた。膜の大孔径化を受けて、透析液汚染の逆流流入を防止する観点から透析液清浄化も進められてきた<sup>2)</sup>。さらに、透析液を超純度に清浄化する技術の確立はセントラルオンラインHDFシステムという新しい治療モードを誕生させている<sup>3)</sup>。

透析液清浄化やオンラインHDFは技術的にはほぼ確立されたとはいえ、現状ではこれらの治療に必要な設備投資や消耗品の費用はすべて施設側の負担となっている。やはり今後の普及を考える場合には保険体系上の優遇措置が必要である。しかし、今日の厳しい医療費抑制の流れの中で単純に高価な治療は財源の裏付けを得られない。新たな治療モードの臨床効果を科学的に検証し、費用対効果を算出する必要がある。今回の報告では特に経済的メリットが大きいエリスロポエチン所要量の減少効果に注目した。

## 1 方法

### 1) 透析液清浄化(図1)

清浄な逆浸透水を安定供給する目的で連続再循環方式の逆浸透装置を導入した<sup>4)</sup>。始業後は高圧ポンプを連続的に作動し、終業まで停止しない。逆浸透水の使用量に応じて造水と再循環の割合を自動的に調整する。逆浸透水タンク内の逆浸透水が高圧ポンプ前に還流するため、タンク内も汚染が生じない。濃縮水も工程により高圧ポンプ前に還流するため、最終的な逆浸透水の回収率は70~80%程度である。

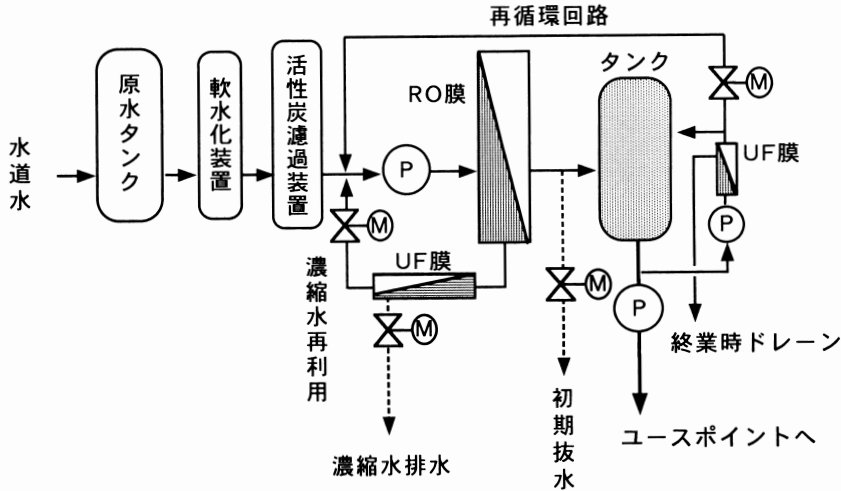


図1 新ROシステム (連続再循環方式)

原液タンクは連日使用後に、細菌フリーの逆浸透水による水洗と自然乾燥を行う。逆浸透水および透析液供給配管は単純化し、分岐・接続・屈曲は最小限にとどめた。セントラル直後に大型限外濾過フィルター(キャラクターU:クラレ)を装着し、コンソール密閉系内に単床用の限外濾過フィルター(カットール:日機装)を装着した。透析液供給配管の滞留時は消毒薬(50 ppm 次亜塩素酸ナトリウム)を封入した。新たな逆浸透システムの導入前後において、逆浸透水およびセントラル直後(限外濾過前)、および末端のダイアライザー入口部(限外濾過フィルター後)の透析液のエンドトキシン濃度を2週間に1度エンドスペーカイネティック法(生化学工業)により測定した<sup>5)</sup>。統計処理上、 $<1.0$  EU/l のエンドトキシン濃度は0 EU/lとして処理した。

## 2) 透析液清浄化の臨床効果

9例の安定維持透析患者において、透析液清浄化前(-6~0カ月)と透析液清浄化後(6~12カ月)の期間のヘモグロビン(Hb)、血清鉄(Fe)、トランスフェリン総鉄結合能(TIBC)、エリスロポエチン投与量、鉄剤投与量を計6回測定し、その平均値を両期間においてpaired-*t* testで比較した。ダ

イアライザーはH-X (cellulose acetate膜, JMS), FB-U (cellulose triacetate, ニプロ), PS-UW (polysulfone膜, 川澄化学)のいずれかを用い、血流は $210 \pm 12$  ml/分、透析液流量は500 ml/分とし、治療条件は観察期間の最低1年以上前(-12カ月)から変更していない。また、透析アミロイド症に基づく関節痛(3例)および皮膚掻痒(4例)の程度をスケールバーマーキング法で評価した(100点満点)。

## 3) オンラインHDFの臨床効果

24例の安定維持透析患者において、オンラインHDF導入前(-6~0カ月)と導入後(6~12カ月)の期間のヘモグロビン(Hb)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、エリスロポエチン投与量、鉄剤投与量を計6回測定し、その平均値を両期間においてpaired-*t* testで比較した。ダイアライザーはPS-1.9 UW (polysulfone膜, 川澄化学)あるいはPAN-22DX (polyacrylonitrile, 旭)のいずれかを用い、導入前の血流は $230 \pm 11$  ml/分、導入後の血流は250 ml/分、濾過速度は後希釈で80 ml/分とした。透析液流量はいずれも500 ml/分とした。また、透析アミロイド症に基づく関節痛(18例)および皮膚掻痒(20例)の自覚的反応をスケール

バーマーキング法で評価した (100 点満点).

#### 4) 治療コスト

通常の HD よりも余計にかかる治療コストを設備投資, 人件費, 消毒薬・水, 限外濾過フィルター, エンドトキシン測定, 維持費の名目に分けて算定した. シュミレーションは 50 床の施設で再循環逆浸透システムを導入し, 多床用限外濾過フィルターの交換頻度は 2 年, コンソール部での単床用フィルターの交換頻度は 3 カ月, セントラル後とコンソール部でのエンドトキシン測定は 2 週間に 1 度として, 週 3 クールの治療を実施した場合の 1 回当たりの費用を, 透析液を清浄化した場合のみとオンライン HDF も実施した場合に分けて算定した.

## 2 結果

### 1) 透析液清浄化

透析液清浄化前の旧システム期の 6 カ月間の逆浸透水, セントラル直後, ダイアライザー入口部のエンドトキシン濃度は, それぞれ  $650 \pm 340$  EU/l,  $300 \pm 120$  EU/l,  $280 \pm 145$  EU/l であった. 新システムによる透析液清浄化後 1 年間のエンドトキシン濃度はそれぞれ  $1 \pm 0.8$  EU/l,  $0$  EU/l,  $0$  EU/l と, 透析液はエンドトキシンフリーが保たれていた.

### 2) 透析液清浄化の臨床効果 (図 2)

透析液清浄化前 (-6~0 カ月) においては, Hb:  $9.17 \pm 0.91$  g/dl, Fe/TIBC:  $0.17 \pm 0.08$ , 血清フェリチン:  $69.7 \pm 62.2$  ng/ml, そしてエリスロポエチン投与量は  $4,600 \pm 3,600$  U/週であった. 鉄剤投与は 4 例で経口鉄 700 mg/週, 1 例で静注投与鉄 40 mg/週であった. 一方, 透析液清浄化後 (6~12 カ月) においては, Hb:  $10.53 \pm 1.23$  g/dl, Fe/TIBC:  $0.28 \pm 0.13$ , 血清フェリチン:  $64.2 \pm 45.1$  ng/ml, エリスロポエチン投与量は  $3,600 \pm 2,900$  U/週であった. 鉄剤投与は 4 例で経口鉄 700 mg/週, 2 例で静注投与鉄 40 mg/週であった. 両

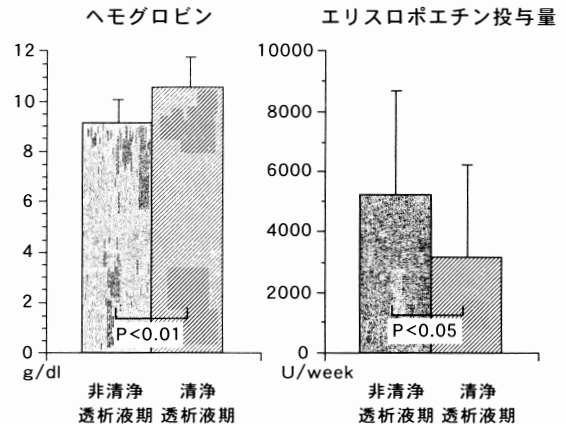


図 2 透析液清浄化による貧血の改善

群において Hb およびエリスロポエチン投与量に有意差を認めた ( $P < 0.01$  および  $P < 0.05$ ). すなわち透析液清浄後はエリスロポエチン投与量が減少しているにもかかわらず, Hb 値は上昇している. 透析液清浄化前後において関節痛スコアは,  $65 \pm 14$  (前) vs  $67 \pm 18$  (後), 皮膚掻痒スコアは,  $71 \pm 15$  (前) vs  $69 \pm 18$  と有意な変化を認めなかった.

### 3) オンライン HDF の臨床効果 (図 3)

オンライン HDF 導入前 (-6~0 カ月) においては, Hb:  $9.9 \pm 1.1$  g/dl, MCH:  $32.2 \pm 1.5$  pg, そしてエリスロポエチン投与量は  $3,220 \pm 3,000$  U/週であった. 鉄剤投与は  $7.8 \pm 19.6$  mg/週であった. 一方, オンライン HDF 導入後 (6~12 カ月) においては, Hb:  $11.7 \pm 0.9$  g/dl, MCH:  $32.4 \pm 1.5$  pg, エリスロポエチン投与量は  $1,630 \pm 1,650$  U/週と半減した. 鉄剤投与は  $26.8 \pm 19.6$  mg/週であった. 両群において Hb およびエリスロポエチン投与量に有意差を認めた ( $P < 0.01$  および  $P < 0.05$ ). すなわちオンライン HDF 導入後はエリスロポエチン投与量が減少しているにもかかわらず, Hb 値は上昇した. HDF 導入前後において, 関節痛スコアは  $73 \pm 11$  (前) vs  $23 \pm 25$  (後), 皮膚掻痒スコアは  $72 \pm 15$  (前) vs  $17 \pm 23$  と有意な低下を認めた (いずれも  $P < 0.05$ ).

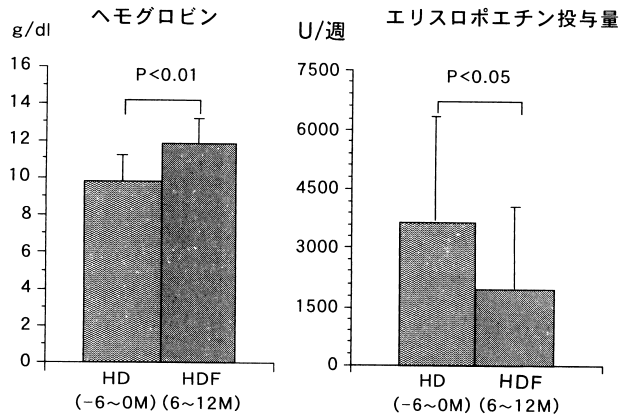


図3 HDFによる貧血の改善

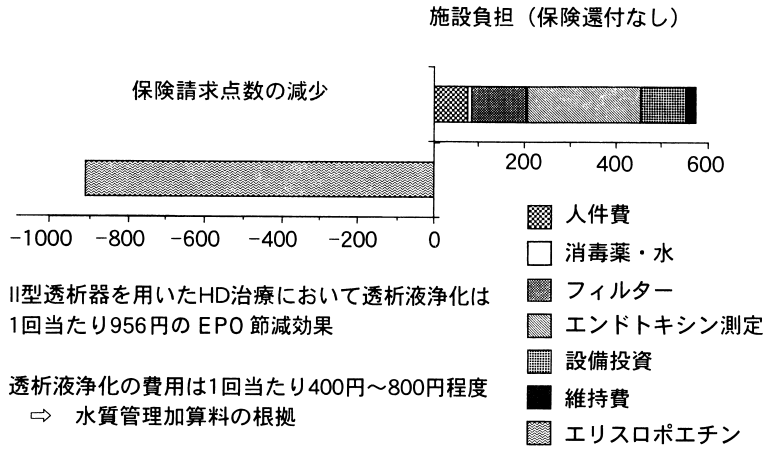


図4 透析液浄化のコストパフォーマンス

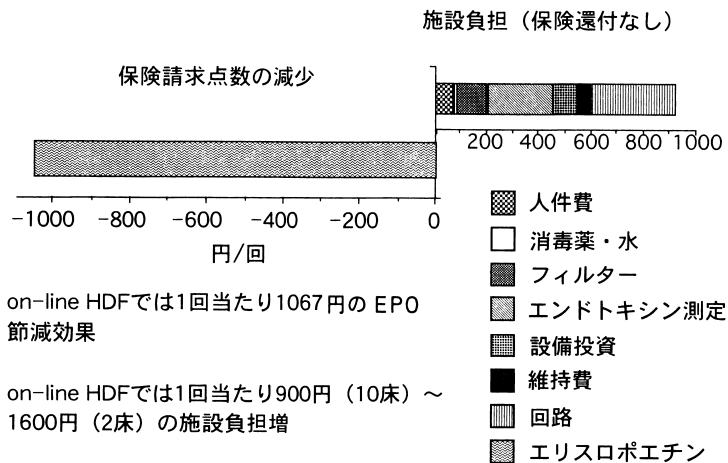


図5 HDFのコストパフォーマンス  
(透析液を浄化した群にさらにHDFを導入した場合)

#### 4) 治療コスト (図4, 図5)

透析液浄化にかかるコストは1回当たり575円, 一方エリスロポエチン削減効果は956円であった。同様に, オンラインHDFを導入した場合のコストは1回当たり925円, 一方エリスロポエチン削減効果は1,067円であった。

### 3 考察

近年, 透析療法の質を向上させる試みとして, 透析液浄化ならびにその先鋭的な応用であるオンラインHDF療法が注目されている。透析液浄化の臨床効果としては, 血中 $\beta_2$ -microglobulinレベルの低下, 異化亢進の是正, 透析中の血圧低下の軽減, 透析後の発熱・倦怠感の改善, 透析アミロイド症の発症遅延などが報告されている<sup>6)</sup>。一方, HDF療法の臨床効果としては, 透析アミロイド症に基づく関節痛の改善, 血中 $\beta_2$ -microglobulinレベルの低下, 透析アミロイド症の発症遅延, 異化亢進の是正, 透析中の血圧低下の軽減, 皮膚掻痒, いらいら・不眠, 末梢神経障害, 腎性貧血などの改善効果が報告されている<sup>7)</sup>。

今回透析液浄化とHDF療法による腎性貧血と, 透析アミロイド症に基づく関節痛および皮膚掻痒の改善効果について調べた。特定の施設において透析液エンドトキシン濃度を280 EU/lから感度未満に低下させて追跡調査した検討では, Hb値は10%上昇した上でエリスロポエチン所要量は30%減少した。しかし, 関節痛および皮膚掻痒の改善効果はみられなかった。腎性貧血が改善する機序としては貯蔵鉄利用率の改善が指摘されている。透析液を清浄化した患者群においてさらにオンラインHDFを導入した検討では, Hb値は10%上昇した上でエリスロポエチン所要量は50%減少した。さらに, 有意な関節痛および皮膚掻痒の改善効果を認めた。

経済的にみると, 透析液浄化やオンラインHDF療法によりエリスロポエチン所要量が減少したことは特筆に値する。1回の治療当たり, 透析液浄化で

は956円, オンラインHDF療法では1,067円の保険請求の減額となり, 医療行政上大変好都合である。一方, これらの治療を実践するために余分に必要となる最低限の経費はそれぞれ575円および870円であり, 現状では保険でカバーされないために全額透析施設の負担となっている。このため, 透析医療水準を高め, かつ医療費削減効果がある治療であるにもかかわらず, 経済的なincentiveが透析施設側に働かない。もし通常のHDよりも余計にかかる費用の全額もしくは一部でも保険支払いが認められれば, 透析液浄化やオンラインHDF療法を普及させることができよう。今日の医療費抑制の流れのもとではさらなる治療費の増額要求は現実的ではないので, 実際上は通常のHDと透析液浄化やオンラインHDF療法の保険点数を差別化すればよい。具体的には通常のHD療法の点数の引き下げに合わせて, 透析液浄化やオンラインHDF療法などの特殊治療に対してなんらかの加算を設け, 現状のHDの保険点数レベルを維持するように設定すればよい。保険点数の差額が400~800円あれば, 透析液浄化のincentiveとして働きうると考えられる。エリスロポエチン使用量の減少による医療費抑制効果は加算料を上回ることが期待される。経済的incentiveを無視した保険体系(一律包括化)の構築は優れた治療の息の根を止めることになるので注意が必要である<sup>8)</sup>。保険制度は医療費抑制(医療行政上の立場)と好ましい医療への誘導(患者本位の医療の立場)という2つの側面のバランスを取らなければならない。

### 4 結論

透析液清浄化やオンラインHDFは単に患者のQOLを向上させるだけでなく, エリスロポエチンの所要量の減少により医療費を削減する。透析液清浄化やオンラインHDFを誘導し, 普及させるような保険体系を早急に整備すべきである。

## 文 献

- 1) 前田憲志：わが国の慢性透析療法の現況（1997年12月31日現在）. (社)日本透析医学会統計調査委員会, 名古屋, 87, 1998.
- 2) 山上征二：透析液安全基準策定報告. 透析会誌, 28 ; 1487, 1995.
- 3) 山本千恵子：透析液水質管理；金成泰 編, 透析液水質管理 & オンラインHDF, 1版, メディカルレビュー社, 大阪, 3, 1996.
- 4) 朝部廣美：水質管理の実際；金成泰 編, 透析液水質管理 & オンラインHDF, 1版, メディカルレビュー社, 大阪, 83, 1996.
- 5) Yamamoto C&Kim ST : Validation of limulus tests for endotoxin evaluation in dialysate. Nephrology, 2 ; 429, 1996.
- 6) 金成泰：透析液浄化の必要性. クリニカルエンジニアリング, 9 ; 1073, 1998.
- 7) 金成泰：HDFの適応と臨床効果. 医学のあゆみ, 183 ; 314, 1997.
- 8) 山上征二：透析医療の統計的評価と課題. 瀬岡吉彦, 山上征二 編, 日本メディカルセンター, 東京, 43, 1995.