

血液透析の定義と適応病態

青池郁夫 鈴木正司

はじめに

慢性腎不全例における血液浄化療法として血液透析 (hemodialysis : HD) は、導入時から最も一般的に行われている治療法であり、日本透析医学会の統計では、透析患者の約 90% において HD が行われている。血液浄化療法の適応となる腎不全の病態として、慢性腎不全および急性腎不全があるが、本稿では主に慢性腎不全の治療である HD について、その定義と適応病態について触れたい。

1 HD の治療原理

透析での物質除去原理は大別すると、半透膜である透析膜を介して間接的に接した血液-透析液間での物質濃度勾配を駆動力とした拡散現象、血液-透析液間に形成される圧較差により水分を移動させる限外濾過、さらに透析膜種によっては血液と直接的に接する透析膜への吸着現象である。

従来から透析膜として用いられてきたセルロース系膜では、小～中分子量物質の除去、比較的低い透水性能のため少量の除水が可能な程度の性能であったが、近年、広く用いられている合成高分子膜、改質セルロース膜などでは拡散により低分子量蛋白質領域までも除去できるようになってきており、このような透析膜の物質透過性能の向上は、膜細孔径の拡大、開孔率の上昇、膜薄化など透析膜の改良によりもたらされた。

限外濾過では、血管内・間質の水分を除去するとともに体液の移動に伴い、膜細孔を通過可能な溶存物質も移動し、低分子量蛋白質も小～中分子量物質同様に除去される。

高い透水性能を持つダイアライザーでは、血液や透析液がダイアライザーを通過するとき生ずる圧損失により血液出口近傍での透析液が血液側に流入する逆濾過現象が知られている。逆濾過は、それに見合う正濾過を伴うことになり血液濾過作用による物質除去を促進する。また、この作用を積極的にとり入れた内部濾過促進型のダイアライザーも検討がなされている。

透析膜の吸着現象は、イオンや小分子量物質ではなく蛋白質の吸着が主体をなしている。合成高分子膜では、陰性電荷を帯びていることが多く、cationic な蛋白質が吸着されやすい。また、吸着現象は大きな蛋白質も吸着される可能性があり、幅広い病因物質の除去が期待できる。

2 透析原理と臨床効果

透析療法 (表 1) の治療機序としては、体内に蓄積した尿毒症物質や水分の除去などの「浄化作用」と、重炭酸やカルシウムなどが生体で不足している場合の「補充効果」の両面を併せ持っている。

「浄化作用」としての拡散による物質移動においては、主に血液中存在し蛋白と結合しない尿毒症物質 (小～中分子量物質) の除去が効率的に行われるが、透析膜性能の向上により所謂、ハイパフォーマンス膜 (high performance membrane : HPM) では β_2 -microglobulin (β_2 M) などの病因低分子量蛋白質の拡散除去も可能となり、さらにアルブミン近傍の分子まで透析操作により除去可能になってきた。

「補充効果」としては、透析液の組成成分濃度と血中での同物質濃度により物質の移動が規定されるが、重炭酸イオン、カルシウムイオンなどが透析液より血

表 1 透析の治療原理とその特徴

• 拡散	小分子の移動が効率的 血液側→透析液側：尿毒症物質，低分子量蛋白 透析液側→血液側：重炭酸，カルシウム，など
• 限外濾過	血管内・間質から水分（体液）を除去する 体液の移動に伴い溶存物質も移動（ふるい機構） 低分子量蛋白も小分子量物質同様に除去 血液側→透析液側：正濾過 血液側圧損失により透析液側→血液側：逆濾過
• 吸着	主に血中に存在する蛋白質が，透析膜表面，膜内へ吸着される ふるい機構ではなく，巨大な蛋白質も除去できる可能性がある a) 合成高分子膜の陰性電荷表面 b) 透析膜 3 次元構造の工夫

液に付加される。

限外濾過では，血管内・間質から体液の除去をもたらす，溢水状態を改善する。この時，体液の移動に伴い溶存物質も移動し，濾過量に比例した物質除去が行われる。高透水性能膜でみられる逆濾過は，置換液の注入などの積極的な濾過操作を伴わない濾過であるが，分子量の大きい物質の除去がさらに高まる結果となる。

吸着では，大きな蛋白分子まで除去できる可能性があり，被吸着物質と尿毒症症状，透析合併症などの関連について更なる検討が期待される。

polymethylmethacrylate (PMMA) 膜では，膜の 3 次元構造などを検討して， β_2 M 吸着能の最適化を行い，膜表面のみならず膜内部への吸着部位を備えており，PMMA 膜の β_2 M 除去の主たる機序となっている¹⁾。

3 HD により生ずる問題点

HD での治療毎，短期的な視点での問題点としては，過度の除水速度や間質から血管内への体液移動が円滑でない場合，限外濾過による除水は必要以上の血管内容量の減少を来し血圧の低下を招く。また，浸透圧形成物質の急激な除去により細胞内溢水を生じ，不均衡症候群や脳浮腫の悪化などが現れる場合がある。浄化されていない透析液の場合，透析液の汚染物質ピロジェンにより血液汚染が起こり得る。そのため透水性の高いダイアライザーを使用する場合は透析液の浄化が必須である²⁾。

長期的な問題としては，透析アミロイドーシス，易感染性，脳血管障害や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患，悪性腫瘍の合併があげられるが，1985 年に Gejyo らにより β_2 M が透析アミロイドーシスの原因物質として解明されており³⁾，以後，透析療法において β_2 M 除去能の向上が図られ，各種合成高分子膜，改質セルロース膜などの HPM が登場した。polyacrylonitrile (PAN)^{4) 5)}，polysulfone (PS)⁶⁾，PMMA⁷⁾を用いた長期臨床試験では透析アミロイドーシスの合併が少なく，さらに HPM 膜透析はセルロース膜透析に比べ生命予後も良好であることが報告されている⁸⁾。

4 ダイアライザーの保険診療上の区分と問題点

保険診療における血液浄化器の分類では膜面積 1.5 m² 未満・以上の区別と，スタンダード血液透析器 (I 型) とハイパフォーマンス (HPM) 血液透析器 (II 型)，特定積層型の区分で医療材料としての価格が決められている。I 型，II 型の性能基準は膜面積 1.5 m² において QB=200 ± 4 ml/min，QD=500 ± 15 ml/min，QF=15 ml/min の使用条件下で，各々のクリアランス最低値は，尿素クリアランスで 125 ml/min : 150 ml/min，Cr クリアランス 110 ml/min : 130 ml/min， β_2 M クリアランス 0 ml/min : 10 ml/min と II 型で高い基準が設定されている。

β_2 M 除去能の有無で両型を区分することは必要であるが， β_2 M クリアランス 10 ml/min では十分な治療効果を得るのは難しく，積極的な β_2 M 除去を目的とした場合，基準値より高い性能を示す HPM (II 型) ダイアライザーが多く用いられている。現実的には，II 型に属するダイアライザーでも β_2 M 除去性能に大きな開きが存在している。 β_2 M クリアランスの性能は II 型ダイアライザーの重要な機能であり，II 型内においても 30 ml/min，または，それ以上で血液透析濾過 (hemodiafiltration : HDF)，血液濾過 (hemofiltration : HF) 治療に迫る β_2 M クリアランスを持つダイアライザーは，新たに上位に区分され，保険診療上の位置付けも考える必要性があるのではないだろうか。また，限外濾過率の基準は両ダイアライザーとも 3 ml/mmHg/hr とされているが，実際の治療条件では格段に高い限外濾過率で使用可能な性能を持っている⁹⁾。このように，現在の I 型・II 型の性能基準は「ダイアライザーの性能基準」「治療効果を期待す

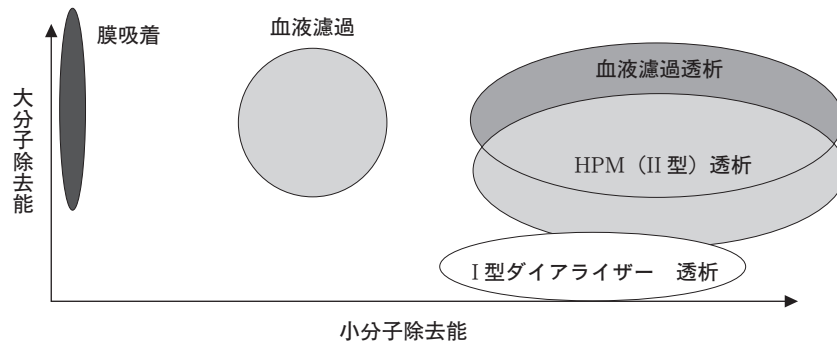


図1 血液浄化療法の除去特性の比較

る治療条件」などが治療現場での期待と一致しない面もあり、さらに、両型の区分には透析膜の生体適合性を評価した項目がまったく含まれておらず、将来的に再度、検討されることが望まれる。

5 HDと血液透析濾過、血液濾過の比較

維持血液透析例が何らかの合併症を有し尿毒症物質、特に分子量の大きい物質の除去効率向上を考える場合、血流量の増量、透析液流量の増量、ダイアライザー膜面積の拡大、透析膜素材などの変更を考慮するが、HDF、HFなどほかの血液浄化療法への移行も考慮される。高透水性の血液透析器では、透析モードにて治療を行っていても、逆濾過・正濾過で「濾過治療」としての側面を持つが、HDF、HFは、置換液を用いて積極的に濾過操作を行う治療法であると言える。これらの治療法は β_2M などの低分子量蛋白領域の物質除去に効果的であり、液置換・補充液注入方法としてボトルやバッグによる置換液を使用する従来の方法に加え、オンライン方式やpush & pull方式なども行われるようになった。HFは小～中分子量物質から膜を透過可能な低分子量蛋白領域まで濾過液の組成・濃度で除去され、除去量は濾過液量に比例する。効率としては、透析に比べて小～中分子量物質の除去に劣り、低分子量蛋白領域の除去に優れている。透析濾過における低分子量蛋白領域の除去では、濾過と拡散による除去が行われるため、単独の除去より優れた除去効率が期待される(図1)。

6 血液透析の定義

実際の血液透析では、前述の如く拡散のみならず逆濾過が生じ、濾過操作も行われていることが推測されるが、HDF、HFと異なり置換液を用いるなどの積極

表2 血液透析療法の定義

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・「拡散による物質移動」「限外濾過による除水」を主体として、高性能透析膜では、「逆濾過」「膜吸着」などの機序も物質除去能を担っている血液浄化療法 ・積極的な濾過操作を行わない ・HDクリアランス=拡散クリアランス+限外濾過クリアランス+逆→正濾過クリアランス+膜吸着クリアランス |
|---|

的な濾過操作を行わず、主体は拡散による物質除去と限外濾過による除水が行われる治療である(表2)。総合的な血液透析クリアランスは、「拡散クリアランス+限外濾過クリアランス(除水に伴うもの)+逆濾過・正濾過クリアランス+膜吸着クリアランスの総和」で表され、これらの割合は除去される物質の分子量や治療に用いるダイアライザーの性能により、大きく異なっている。

7 合併症と血液浄化療法の選択

血管内の水分貯留による(容量依存性)血圧上昇は、HDやECUM(extracorporeal ultrafiltration method)などの限外濾過で除水し改善が得られる。高K血症やアシドーシスなどは、 K^+ や HCO_3^- など小分子の移動による治療効果が必要であり、拡散を用いたHDや酸・塩基平衡を HCO_3^- 単独で直接補正するacetate free biofiltration(AFBF)が用いられる。

心不全や低血圧などで循環動態、plasma refillingに問題がある場合、膠質浸透圧を保つか上昇させながら間質からの水分移動を促し、循環動態に大きな負担を与えないECUMやHF、HDFなどが適していると考えられる。

頭蓋内病変、脳浮腫や緑内障などがある場合、急激な浸透圧変化を避けるためHFが選択される。 β_2M の除去はHPM-HD(II型)やHPM-HD+吸着筒¹⁰⁾、

HDF, HF などが有効である。

8 血液透析の適応病態

血液透析は慢性腎不全以外にも急性腎不全、薬物中毒などの治療法として確立している（表3）。急性腎不全、多臓器不全例での血液浄化では、循環動態が不安定なために通常の条件では透析が困難な症例も多く、重篤な症例においては間欠的血液透析より持続血液濾過・透析濾過などが行われる。

表3 血液透析療法の適応病態

治療	ダイアライザー
慢性腎不全, 急性腎不全, 薬物中毒	
慢性腎不全—標準的な体外循環治療法	
導入期: 出現した尿毒症の改善	(I) (II)
維持期: 間歇的治療を維持	(I) (II)
透析アミロイド症の対応	(II)

HD に対応できない場合
 血液濾過: 透析アミロイド症, 透析困難症, 緑内障, 心包炎・心不全
 血液透析濾過: 透析アミロイド症, 透析困難症

薬物（毒物）は、比較的小分子のものが多く、蛋白質に結合していない物質は、拡散により除去可能な場合も多い。

慢性腎不全における HD は、導入期の尿毒症症状改善から維持期まで広く行われている標準的血液浄化療法と言える。II 型ダイアライザーを用いた治療では透析アミロイドーシスの原因蛋白質である β_2M の除去療法も可能である。

文 献

- 1) Sugaya H, Sakai Y: Polymethylmethacrylate: From polymer to dialyzer. Polymethylmethacrylate. A Flexible Membrane for a Tailored Dialysis, Contrib Nephrol; Ronco C (ed), Basel Karger, 125, P1, 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) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. Biochem Biophys Res Commun, 28; 1487, 1985.
- 4) Van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, et al: The working party on dialysis amyloidosis. Kidney Int, 39; 1012, 1991.
- 5) Miura Y, Ushiyama T, Okada M, et al: Influence of dialysis membranes on the development of dialysis related amyloidosis. Contrib Nephrol, 112; 129, 1995.
- 6) Shiffl H, Küchle C, Held E: Beta-2-microglobulin removal by different hemodialysis membrane. Contrib Nephrol, 112; 156 1995.
- 7) Aoike I, Gejyo F, Arakawa M, et al: Niigata Research Programme for beta 2M Removal Membrane: Ten years follow up multicentre clinical trial of PMMA membrane dialysis. ERA-EDTA Abstract, 299, 1999.
- 8) Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al: Switch from conventional to high flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. Kidney Int, 52; 1096, 1997.
- 9) 川口良人, 斎藤 明, 内藤秀宗, 他: 血液浄化器の新たな機能分類—血液浄化法 適応との対応. 透析会誌, 32; 1465, 1999.
- 10) 下条文武, 川口良人, 原 茂子, 他: 透析アミロイドーシスに対する直接血液灌流型 β_2 -ミクログロブリン吸着器「リクセル®」の臨床効果: 前向き多施設コントロール β_2 -ミクログロブリン吸着器スタディ (β MACS). 腎と透析, 46; 547, 1999.