

血液透析濾過の定義と適応病態

佐藤 隆

はじめに

血液浄化法や血液浄化器の進歩により透析患者の生命予後は確実に改善したといえる。その一方では透析療法の長期化とともに透析アミロイドーシスをはじめとする様々な透析合併症が出現し、これらの治療・予防に対し血液透析濾過法 (hemodiafiltration; HDF) が有効との報告が多くなされている。本来、血液透析 (hemodialysis; HD) から血液濾過 (hemofiltration; HF) にいたる血液浄化療法は使用する血液浄化器の性能に違いはあるものの、溶質除去に拡散と濾過を利用している点で共通している。すなわち HD は拡散を、HF は濾過を主体とした血液浄化法である。なかでも HDF は“拡散と濾過の両方を積極的に利用した血液浄化法”と定義され、濾過に使用する置換液量・置換法の違いにより内部濾過促進型 HD、少量液置換型 HDF、大量液置換型 HDF に大別される。HDF の臨床効果としては rHu-EPO 抵抗性貧血、血中 BMG 低下、透析困難、低栄養状態、イライラ感、末梢神経障害などの改善についての報告が多く、これらが HDF 適応病態と考えられるが、HDF 施行に際して必要となる清浄化透析液使用による効果と重複する部分もあり、複数の改善要因が関与している可能性がある。しかしながら HDF 普及には血液浄化器の認可、水処理加算の問題など多くの保険的問題が残されており、今後の検討が必要である。

1 HDF 療法の定義

HD から HF に至る血液浄化法は拡散 (diffusion) と濾過 (convection) の原理を溶質除去に利用して

おり、両者の関与する割合によって規定される、一連の連続的な浄化法と考えられる。すなわち HD は大部分の拡散と一部の濾過、HF では一部の拡散と大部分の濾過によって溶質の除去が行われる。これに対し HDF は HD と HF の中間に位置する血液浄化法と考えられ、“濾過と拡散の両者を積極的に利用した血液浄化法”と定義される。具体的には“透析液を流し、5 L 以上の置換液を使用する濾過あるいはそれに相当する内部濾過を利用した血液浄化法”と表現されよう。また HDF の特徴は拡散が有利な小分子量物質除去と濾過が有利な低分子量蛋白除去をバランス良く、効率的に施行しうる点で有用な血液浄化法と考えられる。

2 HDF 療法の分類

1) 内部濾過促進型 HD

血液側あるいは透析液側の圧力損失すなわち圧力勾配を大きくすることにより逆濾過を促進するような構造を有し、かつ透水性のきわめて高い血液浄化器を使用する血液浄化療法であり、圧力勾配によって透析膜を介し置換液となる透析液が血液中に流入する。現時点では開発段階にあり、市販の内部濾過促進型血液浄化器は存在しないが、高機能を有する II 型血液透析器においても、少なからず逆濾過・逆拡散現象が生じていると考えられており、これらの血液浄化器の使用に際しては厳密な透析液の水質管理が要求される。

2) 少量液置換型 HDF

一治療当たり 5 L 以上 15 L 以下の置換液を使用する HDF と定義され、一般的にはボトル後希釈型 HDF をさすことが多い。ボトル式 HDF では市販の

補充液を置換液として使用するが、大量液置換を行うには治療手技の煩雑さや治療コストが問題となり普及するに至らなかった。

3) 大量液置換型 HDF

一治療当たり 15 L 以上の置換液を使用する HDF と定義され、大量液置換ボトル型 HDF, on-line HDF, push and pull HDF がこの範疇に包括される。液置換法の違いにより前希釈・後希釈法に分類されるが、大量液置換後希釈法では置換液量の増加とともに膜間圧差 (transmembrane pressure; TMP) も上昇し、その結果、アルブミン漏出が増加することから置換液量に限界がある。一方、前希釈法は大量液置換に適した方法であり、置換液量の増加とともにその溶質除去特性は HF に近づくこととなる。

3 HDF 療法用血液浄化器の位置づけ

現在、HDF 専用の血液浄化器は保険上認可されておらず、ハイパフォーマンス血液透析器 (高性能 II 型血液透析器) を流用しているに過ぎない。1999 年、透析医学会ではコンセンサスカンファレンスならびに学術委員会において新たな血液浄化器の機能分類として血液透析濾過器 (III-a, III-b 型) を追加すること

を提唱した¹⁾。すなわち III-a 型血液浄化器は内部濾過促進型 HD, 少量液置換 (置換液量 5 L 以上 15 L 以下) HDF に対応したものであり、現行の高性能 II 型血液浄化器がこれに相当する。また III-b 型血液浄化器は大量液置換 (置換液量が 15 L を超える) HDF に対応する血液浄化器であり、両者の違いは大量液置換に耐えうる透水性とアルブミンロスを最大限に抑える性能が III-b 型に要求される点である (表 1)。今後、HDF の普及を目指す上では、これらの血液浄化器の適正使用、機能分類を踏まえた性能の再評価ならびに血液透析濾過器としての保険認可が急務と考えられる。

4 HDF 療法施行時の透析液水質管理基準

1994 年、九州 HDF 検討会は本邦で初めて on-line HDF 施行時の水質基準を提唱した²⁾。これによると透析用水 ET 値: 50 EU/l 未満 (目標値 10 EU/l 未満), on-line 希釈液 (置換液): 1 EU/l 以下 (測定感度値以下) を目標としており、現時点で最も厳しい水質基準である。一方、1995 年、透析医学会は通常透析時の透析液安全基準としてエンドトキシン (ET) 値 250 EU/l (達成目標値 100 EU/l) を提唱し、1998 年、広義の逆濾過促進型人工腎 (逆濾過促進型, push and pull HDF, on-line HDF を含む) の透析液安全基準ならび施設基準を追加した^{3, 4)}。さらに 2000 年、日本透析医会コンセンサスカンファレンスにおいて“透析液の生物学的清浄度基準”が検討され、ET の基準値を HD 施行時の透析用水 100 EU/l 未満、透析液 100 EU/l 未満 (目標値 10 EU/l 未満)、逆濾過促進型 HD あるいは大量液置換 HDF 施行時の透析液 1 EU/l 未満、置換液 1 EU/l 未満と定めた⁵⁾。このような段階的な透析液清浄化管理基準の改定の背景として、通常透析施行時にも逆濾過・逆拡散が生じてい

表 1 血液浄化器と血液浄化法

血液浄化器	血液浄化法
I 型	HD
II 型	HD
III-a 型	内部濾過促進型 HD, 少量液置換 HDF
III-b 型	大量液置換 HDF
IV 型	HF

HD: 血液透析 HDF: 血液透析濾過 HF: 血液濾過 (川口良人ら: 血液浄化器の新たな機能分類. 透析会誌, 32; 1465, 1999, より改変)

表 2 透析液水質管理基準の推移

	1994 九州 HDF 検討会	1995 日本透析医学会	1998 日本透析医学会	2000 日本透析医会
透析用水	50 EU/l 未満 目標値: 10 EU/l 未満	最大許容量: 250 EU/l 目標値: 100 EU/l	250 EU/l 以下	100 EU/l 未満
透析液	(-)	(-)	100 EU/l 以下	10 EU/l 未満
置換液	測定感度以下 (1 EU/l 未満)	(-)	1 EU/l 以下	1 EU/l 未満

透析用水: RO 水 透析液: コンソールカプラジョイント出口部 置換液: 最終フィルタ後 エンドトキシン単位: EU/l=IU/l

ることへの認識が年々高まり、さらに透析液を置換液として積極的に使用する大量液置換 HDF が普及しつつあることから、透析液清浄化の重要性が認知されつつあることがあげられよう (表 2)。

5 HDF 療法の臨床効果と適応病態

現在、多くの施設でハイパフォーマンス血液透析器 (HPM; II型血液透析器) が使用されており、その普及率は高い。すなわち透析アミロイドーシス予防などの透析合併症対策を前提とした透析療法はすでに国内では定着した感があり、これら HPM-HD の溶質除去に積極的濾過を加味した HDF では HPM 使用によっても改善できない病態が対象となることは明らかである。具体的には HPM でも改善しない透析アミロイドーシス、透析困難症、掻痒感、イライラ感、不眠、末梢神経障害、rHuEPO 不応性貧血、栄養障害、そのほかの QOL を著しく低下させる病態などが適応とされる。また HDF 療法が透析アミロイドーシス増悪に対する相対危険度が有意に低いとの報告⁶⁾や HD と比し生命予後が良好であるとの報告⁷⁾もあり、今後の長期的評価が期待される (図 1)。一方、内部濾過促進型 HD や大量液置換 HDF では厳密に管理された清浄化透析液および透水性と生体適合性に優れた合成高分子膜が使用されることが前提となるが、清浄化透析液を使用した HPM-HD でも HDF と重複する臨床効果が得られることが知られており、HDF の臨床効果には膜の生体適合性・拡散・濾過・清浄化透析液など複数の要因が関与しているものと考えられる (表 3)。

6 医療保険適応上の問題点

現在、HDF 用血液浄化器は認可されておらず、HPM (II型血液透析器) を血液透析濾過器として流用しているのが実状である。1999 年、透析医学会は血液浄化器の新たな機能分類として III型血液透析濾過器を追加し、各治療法に対する血液浄化器の性能基準と適応病態を明確化しているが、実際の医療現場で実用化するためには血液透析器性能の再評価・再分類と適正価格設定の検討ならびに血液透析濾過器の保険認可が必要であろう (表 4)。さらにボトル型 HDF を除く内部濾過促進型 HD、大量液置換 HDF (on-line HDF, push & pull HDF) では清浄化透析液作成のため、通常の血液透析に比しエンドトキシン除去フィルタ (限外濾過フィルタ) の設置や定期的エンドトキシン測定など厳密な水質管理が必要となる。従来、RO 加算の設定により、RO 装置設置が普及したこと

表 3 大量液置換血液透析濾過の臨床効果

臨床効果	清浄化透析液 (+HPM)	大量液置換 HDF
rHuEPO 抵抗性貧血	著効	著効
血清 BMG 低下	著効	著効
低血圧	有効	有効
栄養障害	著効	著効
関節痛		著効
掻痒		著効
イライラ感		著効
生存率向上	有効 (?)	有効 (?)

HPM: ハイパフォーマンス血液透析器 HDF: 血液透析濾過

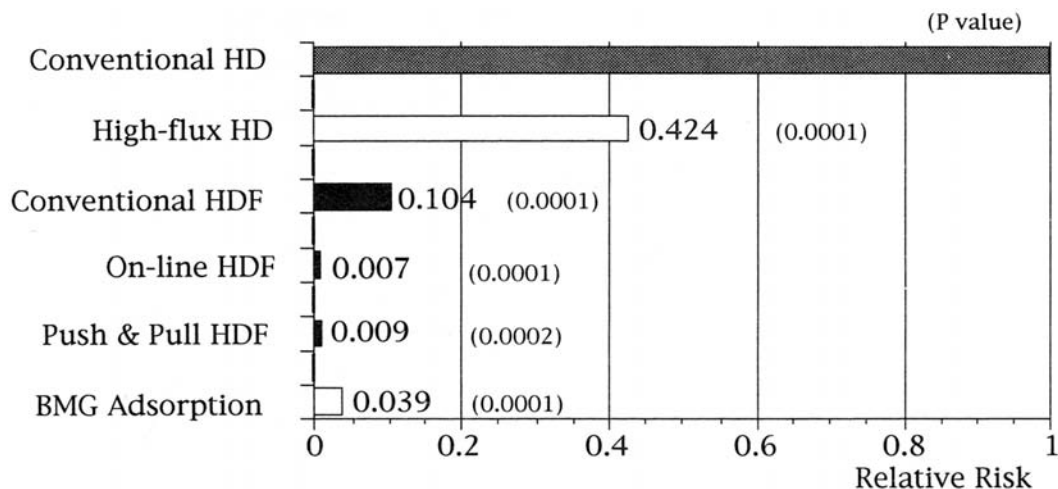


図 1 透析アミロイドーシス増悪に対する相対危険度
(日本透析医学会: 我が国の慢性透析療法の現況 (1999), より改変)

表 4 血液浄化器の機能分類 (血液浄化器/治療法/適応病態)

血液浄化器の分類	I 型	II 型	III-a 型	III-b 型	IV 型
血液浄化器の名称	スタンダード血液浄化器	ハイパフォーマンス血液浄化器	血液透析濾過器	血液透析濾過器	血液濾過器
治療法	HD	HD	内部濾過促進型 HD 少量液置換型 HDF	大量液置換型 HDF	HF
透析液または置換液水質基準	A	A	B, C, D	B, C, D	B
適応病態	腎不全, 特に不均衡症候群, アミノ酸や蛋白損失が栄養学的に有害と考えられる病態	腎不全, 特にアミロドーンそのほかの QOL を著しく低下させる病態	II 型浄化器によっても改善しない透析アミロイド症, 透析困難症, 掻痒, イライラ, 不眠, EPO 不応性貧血, 栄養障害, 末梢神経障害その他 QOL を著しく低下させる病態	同左	同左 その他緑内障, 心包炎, 心不全

A: 日本透析医学会基準 (透析会誌, 28; 1487, 1995) B: 日本薬局方 C: 九州 HDF 検討会水質管理基準 (1994)

D: 日本透析医学会基準 (透析会誌, 31; 1107, 1998)

(川口良人ら: 血液浄化器の新たな機能分類. 透析会誌, 32; 1465, 1999, より改変)

を考えると, 今後, 透析液清浄化の普及にはフィルタ管理, エンドトキシン測定費用などを考慮した新たな水質管理料の設定が望ましい. また on-line HDF・push & pull HDF の手技自体が認可されたものではなく, 機器の改造・維持管理を含め各施設の責任下で HD として (いわゆる手出しとして) 施行されているのが現状であり, これらに対する手技料等の再考も必要と考える.

おわりに

本稿では血液透析濾過の定義ならびに適応病態について概説したが, 従来の HD 療法が長期透析合併症の予防に無力であったことを考えると, 積極的に透析液清浄化の有用性に対する意識向上ならびに HD に代わり得る血液浄化法の確立が必要になる. またボトル型 HDF が臨床的有効性を有するにもかかわらず普及に至らなかった原因として, 治療コストの高騰, 治療手技の煩雑さがあげられる. このような背景から内部濾過促進型 HD あるいは大量液置換 HDF (on-line HDF・push & pull HDF) が今後の血液浄化法として有望視されている. しかしながら現在の保険環境では HDF 用の血液浄化器, 水質管理料, 手技料はもとより治療法自体も認可されておらず, 治療法普及の障

害となっている. さらに長期化していくであろう透析環境を考えた場合, 透析医会, 透析医学会を中心とした HDF 療法の啓蒙と保険適応認可に向けた積極的活動が重要と思われる.

文 献

- 1) 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—, 適応との対比. 透析会誌, 32; 1465, 1999.
- 2) 第 1 回九州コンセンサスカンファレンス: 透析液を置換液として使用する際の水質管理基準. 九州 HDF 検討会誌, 1; 33, 1995.
- 3) 山上征二: 透析液安全基準策定報告. 透析会誌, 28; 1487, 1995.
- 4) 森井浩世, 浅野 泰, 内藤秀宗, 他: ガンプロ社 AK100-Ultra のための透析液安全基準・施設基準について. 透析会誌, 31; 1107, 1998.
- 5) 鈴木正司, 秋澤忠男: 透析液の生物学的清浄度基準案. 透視誌, 16; 33, 2001.
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況 (1999 年 12 月 31 日現在), 日本透析医学会, P1003, 2000.
- 7) 川西秀樹: HDF 療法の生命予後への効果. 腎と透析, 51 別冊 (HDF 療法'01); 11, 2001.