

当院における online HDF 療法施行患者の 1 年間における臨床症状調査

橋口純一郎* 船越 哲* 原田孝司**

* 桜町クリニック ** 長崎大学医学部附属病院腎疾患治療部

key words : オンライン HDF, 臨床症状, 主観的評価, 客観的評価

要 旨

当院における online HDF 治療を開始する患者 46 名について、臨床効果の経時的変化を、自覚所見と他覚所見に分けて prospective に検討した。自覚所見では関節痛が 1 カ月から効果が出現し、その後も、12 カ月後まで改善は進行した。手指痺れ感、倦怠感も経時的に改善を認めた。皮膚そう痒感は最終的に 42.9% が改善したものの、経時的にはあまり変化無く、逆に増悪例も経時的に増加していた。イライラ感や食欲は、症状の有無にかかわらず、不変が 6 割以上で有効、無効ともに同程度あり、今回の検討では有用性は認めなかった。他覚所見としての関節可動域は、開始前 556.7°, 1 カ月後 573.3°, 6 カ月後 579.9°, 12 カ月後 595.6° で経時的に改善傾向を示し、開始前値と 12 カ月後に有意差があった。

1 緒 言

近年長期透析患者の増加により、透析アミロイドシスを始めとする、種々の合併症のため QOL も低下することが多い。その対策として、online HDF や push and pull HDF など大量液置換による治療が行われるようになってきている。これらの治療法は、通常の透析と比較して、透析アミロイド症・透析困難症・末梢神経障害・そう痒・いらいら・栄養障害・エリスロポエチン不応性貧血などに対しての有効性がほぼ確

立しているとされる。しかし、それらの報告のほとんどは、retrospective study や断面的研究であり、さらに観察時期や観察期間を限定しているものも少ない。今回われわれは、当院における online HDF 治療を開始する患者について、臨床効果の経時的変化を、自覚所見と他覚所見に分けて prospective に検討した。

2 対象・方法

対象は当院で 1998 年から 2000 年の間に online HDF 治療を開始し、12 ヶ月以上継続している患者 46 名である。online HDF 開始前の治療は HD15 名、offline HDF 31 名（平均 4.021 である）。online HDF の治療条件はすべて後希釈で、濾過量は 4~20 l で平均は 10.8 l で行った。使用ダイアライザーの内訳は PS1.9UW:30 名、BS1.6U:8 名、FB210U:8 名であった。効果判定の方法は、全員に同じ測定と多項目のアンケートを行った。他覚所見としては、両肩関節可動域（内転、外旋、伸転）を測定し、計 6 個の角度をすべて合計した。自覚所見としては関節痛、痺れ、かゆみ、イライラ感、食欲、倦怠感、の 6 項目について、アンケート調査を行い、0 点が症状なしで 5 点が最も重篤な症状を示す 6 段階の選択方式でスコア化した（表 1）。関節痛と痺れについては、痛みの部位それぞれの強さを合計した（たとえば、右肩が 3 点、左股関節 2 点の場合は計 5 点とする）。これらのスコアを平均したものと、開始前の症状から

表1 痛みのアンケート

骨・関節痛、関節周囲痛がありますか？ 痛みの強さを言葉にすると、どれに当てはまりますか？ 当てはまる数字を選んで下さい。

- 0: 痛みは無い。
- 1: 動かすと軽い痛みを感じる。
- 2: 動かすと痛い、我慢できる。
- 3: 安静時も痛い、湿布や塗り薬を使用して我慢できる。
- 4: 安静時も痛くて、我慢できない時は鎮痛薬が必要。
- 5: 非常に強い痛みで、いつも鎮痛薬を必要とする。

スコアが改善した症例の割合（有効率）の二つで効果を検討した。調査時期は online HDF 開始前、1カ月後、6カ月後、12カ月後に行った。関節可動域だけは、治療開始前とt検定を行った。

3 結果

関節可動域は、開始前 556.7° 、1カ月後 573.3° 、6カ月後 579.9° 、12カ月後 595.6° で経時的に改善傾向を示したが、開始前値と有意差があったのは12カ月後だけであった（図1）。図2は関節痛の改善に対する疼痛スコアの平均点である。治療開始早期1カ月目には5.75から4.75と改善した。その後も経時的に改善傾向にあり、最終的に4.38まで減少した。また、有効率では1カ月後より38.8%が改善し、その後も改善した症例が増加し、最終的に半数以上の54.5%の症例が改善した。また、増悪例は約30%前後で、経時変化は無かった（図3）。手指痺れ感の平均スコアでは、前で4.79であり、1、6カ月で一度増悪しているが、12カ月では4.85と元に戻っている（図4）。平均スコアではあまり効果がないように見えるが、有効率で見ると、1カ月から12カ月まで徐々に改善した症例の割合が増えている。最終的には36.9%の症例が改善した。また増悪例は減少傾向にあった（図5）。皮膚そう痒感の平均スコアは、1、6カ月と改善傾向を示したが、12カ月後は前値にもどってしまった（図6）。有効率で見ると、1カ月で37.6%が改善して、最終的に42.9%が改善しているが、増悪例も経時的に上昇していた（図7）。イライラ感は、もともと自覚している症例が27例（58.6%）と少なく、平均スコアもほとんど変化が無かった（図8）。有効率も、不変の人の割合が5割から6割で推移した（図9）。食欲でも、平均スコア

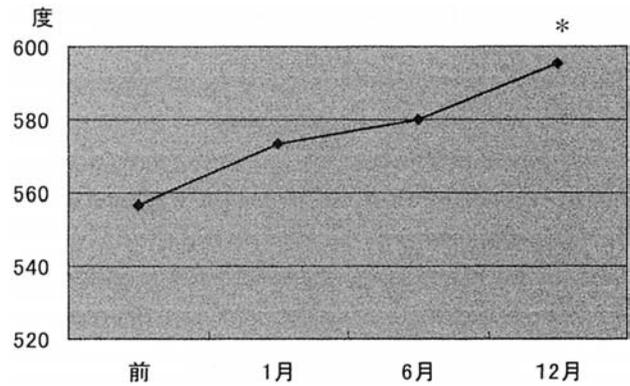


図1 関節可動域

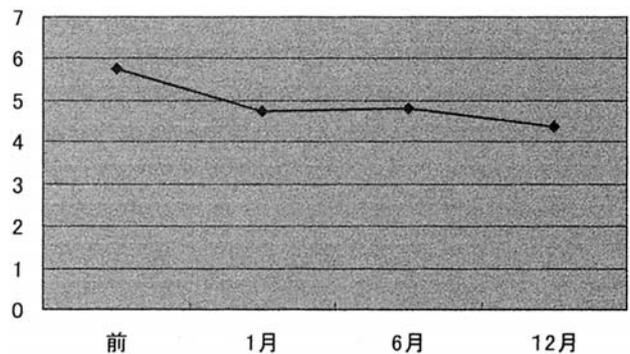


図2 関節痛

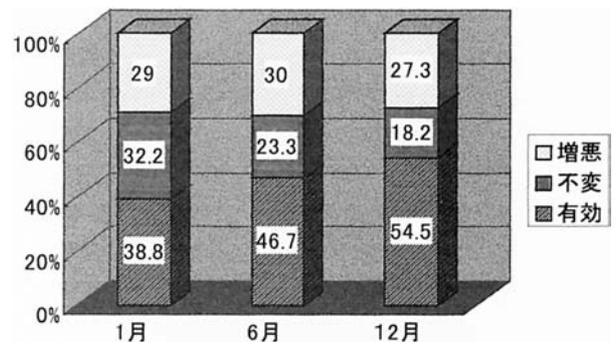


図3 関節痛

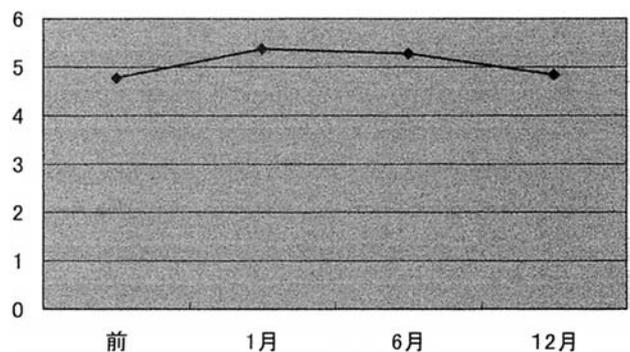


図4 手指痺れ感

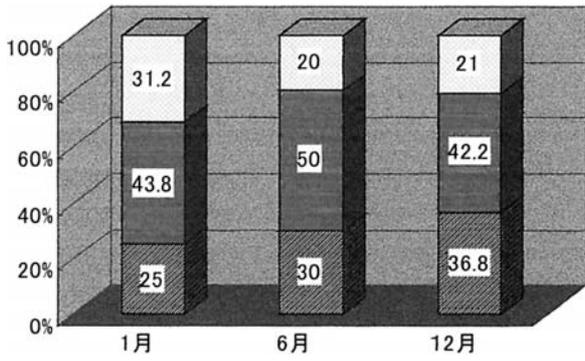


図5 手指痺れ感

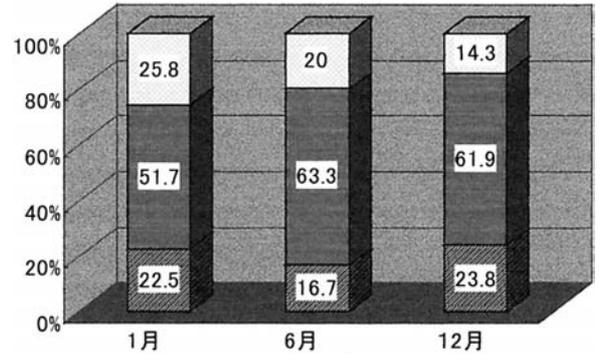


図9 イライラ感

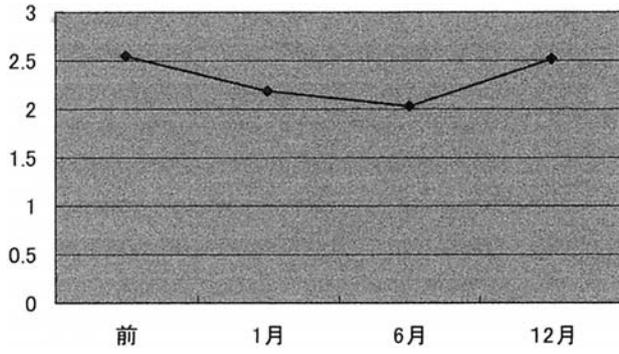


図6 そう痒感

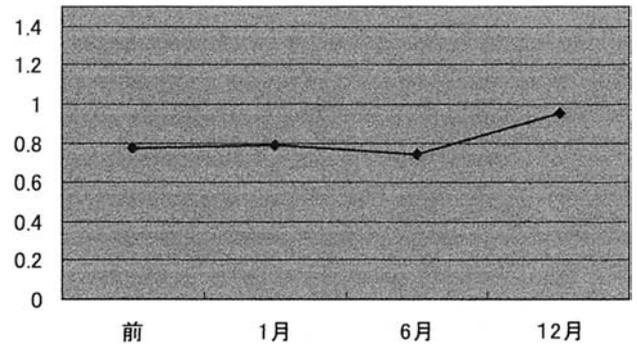


図10 食欲

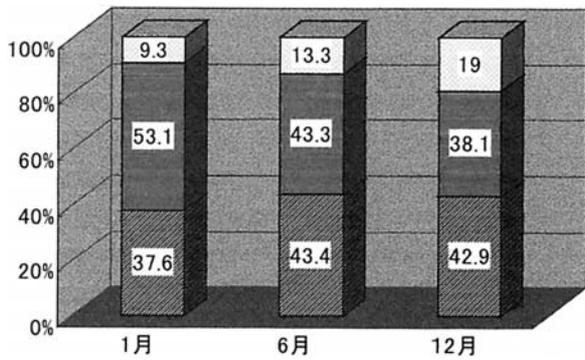


図7 そう痒感

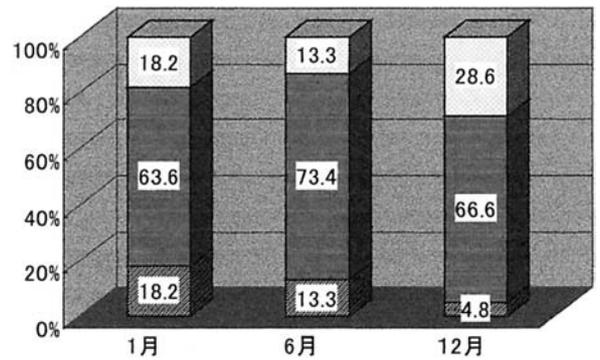


図11 食欲

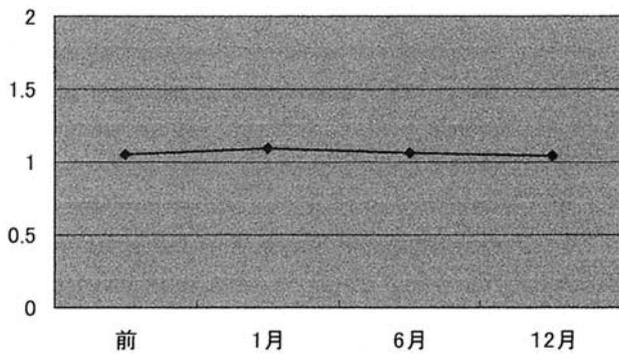


図8 イライラ感

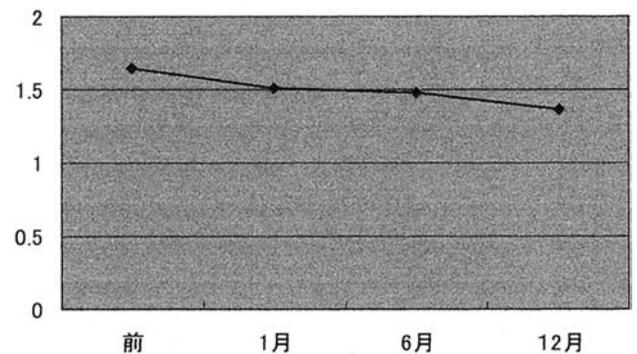


図12 倦怠感

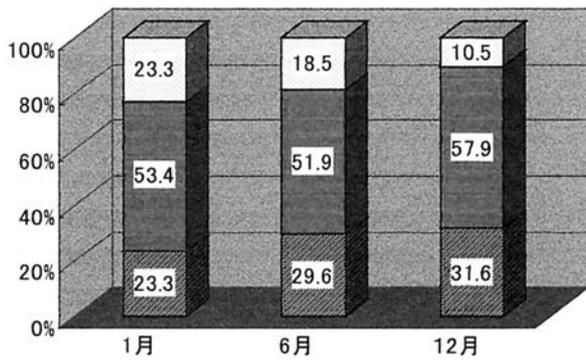


図 13 倦怠感

は、ほとんど変化無く (図 10), 有効率も、不変の人の割合が 6 割から 7 割で大多数であった (図 11). 倦怠感、平均スコアで治療前 1.65 から経時的に減少し、12 カ月後は 1.36 まで改善した (図 12). 有効率で見ると、5 割以上が変化無しながら、有効例は、経時的に増加し、増悪例は経時的に減少していた (図 13).

4 考 察

1960 年後半から 1970 年代にかけて Scribner らが中分子量仮説を発表したことにより、中分子量領域にある尿毒物質除去の必要性が認識された^{1,2)}. これらの中分子量物質を除去するために血液濾過 (HF) が注目を集め、さらに HF より小分子除去能に優れる血液透析と血液濾過を組み合わせた血液濾過透析療法 (HDF) を、Shinaberger らが提唱した³⁾. その後、HDF での大量液置換の工夫として、1982 年 Shinzato ら⁴⁾ が push and pull HDF, 1987 年 Canaud らが online HDF 方式を発表した⁵⁾. これら online を HDF や push and pull HDF などの大量置換 HDF 治療による QOL の改善は、今まで数多くの報告がなされており、透析アミロイド症・透析困難症・末梢神経障害・そう痒・いらいら・栄養障害・エリスロポエチン不応性貧血などに対して、短期臨床効果はほぼ確立されていると考えられている. しかし、それらの報告のほとんどは、retrospective study や断面的研究であり、そのため無症状例が治療開始後に症状が出現した場合などは観測されず、改善率が過大評価されている可能性がある. さらに観察時期や観察期間を限定しているものも少なく、効果発現の時間的経過もはっきりしていない. 今回われわれは、online

HDF の当院での臨床効果を調べるため、prospective study で経時的に検討した.

今回の検討で効果がはっきりしていたのは、関節可動域や関節痛であった. 諸家の報告では、骨・関節痛などは比較的速やかな改善が認められるとされている⁶⁻⁹⁾. われわれの結果でも同様に、関節痛や関節可動域は 1 カ月で効果が出現し、その後も 12 カ月後まで改善は進行した. 効果発現が早い理由の一つとして、単球からの炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, CD14 等) は分子量が 20~30 kDalton で、HDF により効率的に除去されることが考えられている^{10,11)}. さらに、サイトカインそのものの除去とは別に可溶性受容体の除去による効果も疑われており¹²⁾, これが 12 カ月後の効果増強、あるいは効果のタイムラグの原因かもしれない. その他有効率はやや劣るものの、手指痺れ感、倦怠感も経時的に改善を認めた. 皮膚そう痒感最終的に 42.9% が改善したものの、経時的にはあまり変化無く、逆に増悪例も経時的に増加していた. このことより、そう痒感の原因の一端は、血液中に存在する中分子量付近の尿毒物質にあるが、それ以外にもっと大分子量領域にある可能性や、尿毒素以外のほかの因子が考えられ、その多様性が推察された. イライラ感や食欲は、症状の有無にかかわらず、不変が 6 割以上で有効、無効ともに同程度あり、今回の検討では有用性は認めなかった.

online HDF による臨床効果の改善機序は HDF による低分子蛋白の除去のほかに、清浄化透析液や高性能膜の使用という三つの相乗効果が考えられている. その中でも低分子蛋白の除去に関しては、HDF の追求する除去目標を β_2 MG 除去率 80% 以上、 α_1 MG 除去率 30%、アルブミン損失 2~4 g にすると、臨床効果が高いと言われている¹³⁾. しかし一方では low volume HDF でも臨床効果が認められるとの報告もある^{14,15)}. 今回の検討では、症状の改善率が諸家の報告^{16,17)} よりやや低めであったが、その原因としては 1 回の治療における平均総濾過量が約 10 l と前述の至適濾過量の約半分であったことに加え、online HDF 治療開始あるいは中断後再開の患者に prospective に臨床症状を検討したため、対象が有症状者とは限らなかったためと思われた. また濾過量別による、臨床効果の検討を考えたが、QB 不良・TMP 上昇・残血・患者希望などで濾過量をしばしば変更しており、

これを正確に分析することは不可能であった。さらに online HDF を開始する以前の治療で、主に少量置換の off line HDF 症例が大多数を占めていたこともあり、なにが特に効果をもたらし、なにが無効だったかを特定することはできなかつた。確かに online HDF が万能ではないが、低分子蛋白の除去、清浄化透析液、高性能膜の使用というすべてが online HDF のメリットと考え、prospective study でも 12 カ月での観察期間では、自覚・他覚所見ともに、経時的に改善傾向にあったということは、臨床症状改善効果は明らかであると考えられた。しかしながら、発症予防効果については、今後長期の prospective なコントロールスタディーを施行する必要があると考えられた。

今後のさらなる長期間の online HDF 治療では、生命予後を含めた¹⁸⁾QOL の改善の可能性を期待したい。

5 結 語

当院における 1 年間の online HDF の臨床効果を検討したが、効果は症状により差があるようであった。今後のさらなる長期観察により、改善効果の推移と発症予防効果の検討が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Scribner BH : Discussion. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 11; 29, 1965.
- 2) Babb AL, Farrell PC, Uvelli DA, et al. : Hemodialyzer evaluation of solute molecular spectra. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 18; 98-105, 1972.
- 3) Shinaberger JH, Miller JH, Rubini ME, et al. : Initial clinical evaluation of 'diafiltration'. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 15; 97, 1969.
- 4) Shinzato T, Sezaki R, kawanishi A. : Infusion free hemodiafiltration : simultaneous hemofiltration and dialysis with no need for infusion fluid. Artif Organs, 6; 453, 1982.
- 5) Canaud B, Nguyen QV, Argiles A, et al. : Hemodiafiltration using dialysate as substitution fluid. Artif Organs, 11; 188, 1987.
- 6) 小早川裕之, 新里高弘, 高井一郎, 他 : 関節痛を訴える長期透析患者の Push/Pull HDF あるいは HD による治療. 腎と透析, 25 (別冊ハイパフォーマンスメンブレン'88); 133, 1988.
- 7) Maeda K, Kobayakawa H, Fujita Y, et al. : Effectiveness of push/pull hemodiafiltration using large pore membrane for shoulder joint pain in longterm dialysis patients. Artif Organs, 14; 321, 1990.
- 8) 菅原剛太郎, 千葉栄市, 鈴木保道, 他 : 大量置換 push & pull (P/P) HDF 長期継続例の骨関節痛および骨嚢胞の経年的推移. 腎と透析, 37 (別冊 HDF 療法'99); 126, 1999.
- 9) 金 成泰 : 血液透析濾過 (HDF) の臨床効果と展望. 透析会誌, 29 (別冊); 668, 1996.
- 10) 神徳直子, 佐原孝史, 於土井弘子 : 各種 PS 膜の生体適合性の比較及び On-line HDF の影響について. 九州 HDF 検討会誌, 7[1]; 37, 2001.
- 11) 川端研治, 三輪真幹, 前田憲志, 他 : Push and pull hemo-diafiltration の単球活性化に与える影響. 九州 HDF 検討会誌, 6[1]; 69, 2000.
- 12) 金 成泰 : 次世代 HDF 療法を展望する. 腎と透析, 51 (別冊ハイパフォーマンスメンブレン'01); 19, 2001.
- 13) 金 成泰 : HDF とは何か. 臨牀透析, 12; 1355, 1996.
- 14) 松井 豊, 林田成彦, 井塚伸恵, 他 : 後希釈法 off-line HDF を用いた維持 HDF 療法における適正な置換液量と実施時間の検討. 腎と透析, 47 (別冊 HDF 療法'99); 102, 1999.
- 15) 本村俊二, 月江富男 : LVHDF の効用. 腎と透析, 49 (別冊 HDF 療法'00); 120, 2000.
- 16) 岸 知哉, 姜 景知, 佐藤 隆 : HDF の長期臨床効果. 九州 HDF 検討会誌, 6[1]; 55, 2000.
- 17) 山下博義, 遠藤和久, 上山達典, 他 : Push/Pull-HDF の中毒性末梢神経障害に対する臨床効果. 九州 HDF 検討会誌, 6[1]; 65, 2000.
- 18) 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.