

血液透析時間に関わる問題

政金生人

矢吹病院 腎透析センター

key words : 透析時間, 長時間透析, 頻回透析, 透析量の評価

要旨

現在のわが国の透析医療は、世界的に見ても極めて高い生存率を誇っているが、治療の高能率化、透析医療費の低減化を背景に透析時間の短縮が進んでいる。しかし諸外国では透析患者の QOL や長期生存率の向上をめざした透析時間の延長や頻度の増加など、画一的な週 3 回 3~4 時間の透析条件の見直しの時期に入っている。本稿では日本で透析時間がどのように変遷してきたかを振り返り、透析時間、頻度と尿毒症物質除去の関係を考察し、今後の望ましい透析量、スケジュールのあり方について考察する。

1 はじめに

日本透析医学会の横断的調査では、透析時間は単独で死亡リスクを減らす因子である¹⁾。わが国はこれまで長期透析患者の高い生存率を誇ってきたが、近年保険財政の逼迫から透析医療費の低減化が進められ、透析時間短縮の危惧が生じている。

透析医療が始まった当時は、透析膜や透析液供給システムの性能が現在よりはるかに劣っていたため、透析時間は 6 時間が標準であった。1980 年代になると高透水性の合成膜の開発と HDF 療法などによる透析効率の上昇から透析時間短縮の動きが出てきた²⁾。特に米国では Kt/V を透析量のゴールドスタンダードにし、単位時間の透析効率を高め、透析時間を短縮した³⁾。日本透析医学会の統計調査委員会が透析時間の

調査を開始したのは 1991 年からで、10 年間の変遷を振り返ってみると週 3 回の透析時間は 1991 年で平均 4.30 時間であるが⁴⁾、徐々に減少し 2001 年末現在では 3.99 時間とついに 4 時間を下回り現在も減少しつづけている⁵⁾。

単位時間あたりの透析効率を上げれば短時間透析も可能であるという意見も一部あったが、これは尿素のような小分子量尿毒素にいえることであり、マルチコンパートメントモデルに従う中分子量物質や低分子量蛋白ではまったくなりたない^{6), 7)}。しかし、その尿素除去についてさえも単純なワンコンパートメントモデルには従わないことが明らかになってきた⁸⁾。単位時間あたりの透析効率をあげ過ぎるとリバウンドが増強⁹⁾、透析中の血圧低下など患者 QOL を損なう危険性がある。Charra¹⁰⁾らの長時間の緩徐な透析が 10 年生存率 75% と、日本の成績をはるかに上回っているのも、透析時間が生命予後に影響を与える重要な因子ではないかと考えさせる。

近年連日頻回透析¹¹⁾や夜間長時間透析¹²⁾などこれまでの透析スケジュールを変更し、より高い QOL と生命予後を改善させようとする試みがはじまっている。どうも日本はこれまでの良い成績への油断からか、その方向とは逆の方向に向かいそうな気配である。本稿では透析時間の変更が患者の臨床データや QOL に及ぼす影響を、これまでの報告と若干のわれわれの知見をまじえて、いくつかのポイントに分けて考えてみたい。

表1 最近10年間の透析医療の変遷

	1991年末	2001年末
総透析患者数†	116,303	219,183
平均年齢	55.3	61.6
糖尿病腎症患者率(%)	16.4	27.2
平均透析時間†(時間)	4.30	3.99
平均Kt/V†	1.32	1.34
平均nPCR†	1.01	0.96
累積3年生存率	0.698	0.708
累積5年生存率	0.606	0.593
累積8年生存率	0.523	0.466

† 週3回の維持透析施行者に限定

2 日本透析医学会の統計調査にみる透析条件の変遷

日本透析医学会統計調査委員会は、毎年わが国における維持透析患者の治療状況、新規発生状況などについて調査を行ってきている。透析時間の調査が始まった1991年末時点と2001年末時点での、透析条件10年間の変遷を表1に示す。透析患者数はほぼ倍増、平均年齢は55.3歳から61.6歳へ伸び、糖尿病腎症患者の割合は16.4%から27.2%に増加している。表1に明らかなように、透析時間は短縮したがワンコンパートメントモデルによるKt/Vは若干増加している。この間に透析患者の短期の生存率は上昇してきているが、5年生存率や8年生存率はむしろ低下した。

この現象の解釈はなかなか困難であるが、短期成績の向上は生体適合性の優れた様々な合成膜の開発、透析液浄化の機運、ACEIの汎用やARBの臨床適用、低Ca透析液の開発、大量液置換HDF療法やアセテートフリーバイオフィльтраーションの開発といった医療レベルの向上に起因すると考えられる。長期成績の低下は高齢導入、糖尿病症例の増加といった因子が関与すると考えられるが、透析時間短縮の影響があるかどうかこれまでに解析はされていない。透析時間が単独で透析患者のQOLや生命予後にどの程度の影響を与えているかどうかについて、次項においてこれまでの諸家の報告を振り返ってみる。

3 物質除去の面から

透析時間と透析効率を考える上で、まず除去の対象とする尿毒素の分子量と生体内分布、除去動態との関係を考える必要がある。これまで透析量というとKt/Vを代表とするように、尿素除去動態モデルが中心であった³⁾。日本透析医学会の報告ではKt/Vと生

命予後は関連性があると認められており、Kt/Vが1.8までは生命予後は改善すると報告されている¹³⁾。

最近DOQIのガイドラインを満たす群と、それ以上の透析量の群でhigh flux HD(HF-HD)とlow flux HD(LF-HD)を2×2の4群で4年追跡調査が行われた。その結果患者の生存死亡には両者の因子は有意な影響を有しておらず、心臓関連の合併症入院がHF-HDで有意に少なかったという報告がなされた¹⁴⁾。この結果は日本の保険医療システムの改変と時期的にシンクロし、国内における透析時間の短縮化の流れを加速した感がある。この研究については、リユースの問題、母集団のバイアスの問題、米国と日本との併存病態の偏りなど、結果をそのまま日本に適用できないのではという問題点が指摘されている¹⁵⁾。

一方尿素除去にも細胞間物質移動や臓器血流不均等分布などによるリバウンド現象が起こることが知られている⁸⁾。時間あたりのクリアランスをあげ透析時間の短時間化をはかり、透析中の血圧低下など末梢循環不全をきたすとますます尿素除去の不均一を生じる¹⁶⁾。すなわちわれわれが現在有している透析量の指標で、透析時間を延長した場合を評価することに危険が付きまとうことがわかる。

Babbら⁶⁾は約30年前、分子量300~5,000までのいわゆる中分子量物質に尿毒症症状を引き起こす物質があるのではないかと想定したが、現在に至るまでその中で確認された尿毒素は多くはない。この領域の物質の大きな特徴は細胞外液分画だけではなく、細胞内分画にも存在することである。現在の標準的なHF-HDでは、流血中のこれらの物質のふるい係数はほぼ1であり、速やかに除去される。しかし細胞内からの物質移動は遅く細胞内の濃度はさほど低下せず、透析終了後にリバウンド現象が生じる。この現象を回避するためには透析時間を伸ばすか、細胞内から細胞外へ物質が移動して血液中の濃度が再び高くなってから透析をする、つまり頻回透析をすることが必要である。血清無機Pはいわゆる中分子量物質ではないが、細胞内にも分布し似たような除去動態をとる。

Pierratos⁶⁾の夜間長時間透析に関する報告をみると、同透析法で最も特徴的なことはPの除去動態である。医療者はむしろ低P血症の危険を念頭において、高蛋白摂取を患者に指導する必要があると記載されている。食事蛋白質は1g中に15mgのPを有し

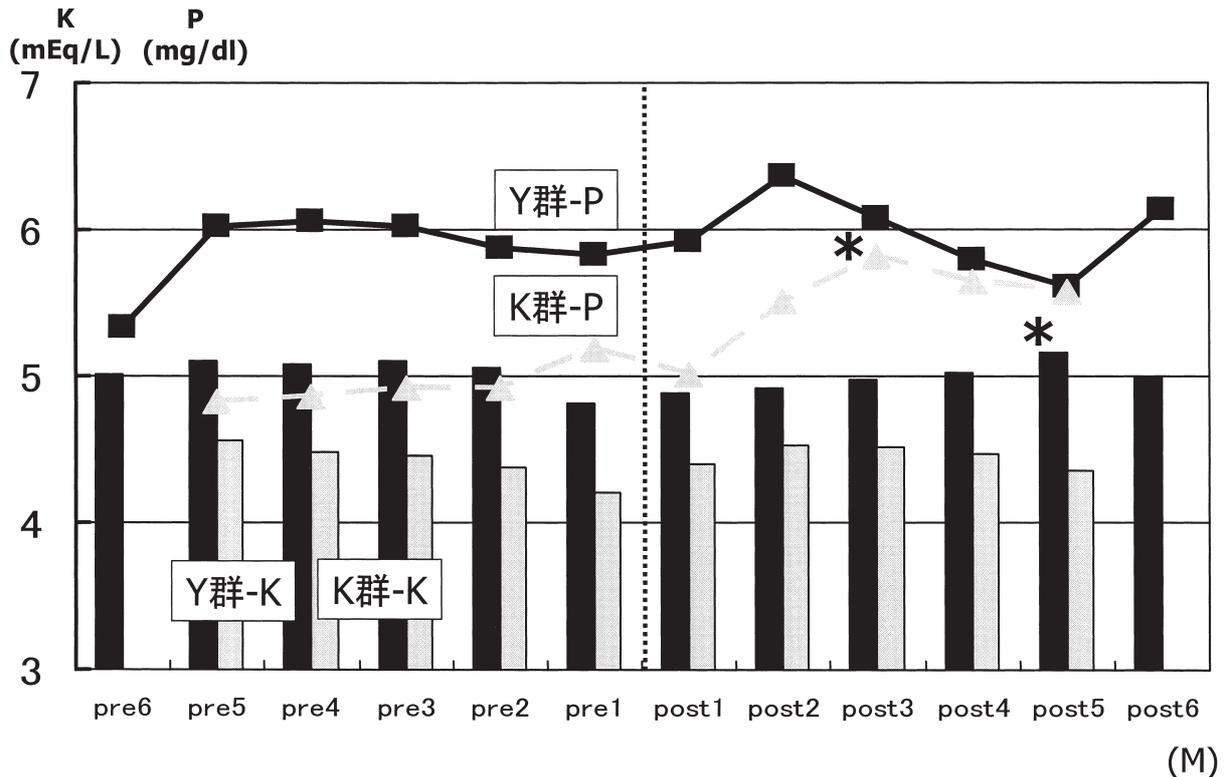


図1 透析時間変更による血清P, Kの経時変化

Y群は透析時間を平均240分から291分に延長, K群は233分から201分に短縮した. 透析時間変更の前後半年間の血清PとKの変動をみると, 透析時間短縮によって血清P値が上昇している. (文献17から許可を得て収録)

ているため, 60gの食事を摂取すると約1g(900mg) 摂取することになる. 透析液排液検査を行ったわれわれの経験では, 一回透析で除去するPは平均900mgであり, それ以上はP吸着剤内服に頼らざるをえないと考えている. 透析時間を延長した群と短縮した群で, 患者の臨床データを比較するとKt/Vなどの小分子には大きな変化は現れないが, 透析時間を延長した群と比較すると, 短縮した群では透析前血清P値が徐々に上昇する¹⁷⁾(図1). 血清P値の上昇は維持透析患者の1年後の死亡に有意なリスクになることが知られている¹⁸⁾.

Al製剤が骨への蓄積や神経障害のリスクから透析患者には禁忌になり, P吸着剤のメインはCa製剤になり, 近年セベラマーに変遷しつつある. しかしいずれの薬もP吸着能という観点からだけを見ると, Al製剤には遠く及ばない. Alの毒性と高P血症の弊害がはかりにかけられ, 高P血症の弊害はある程度犠牲になったという歴史的解釈が成り立つのではないだろうか. 2003年のDOQIのガイドラインでは短期的なAl製剤の使用を制限付きで許可し, 改善しない場合は透析スケジュールの変更を行うべきと提案して

おり, 高P血症の是正の重要性を強調している¹⁹⁾. 高度の蛋白制限によるPのコントロールは維持透析患者において, 様々な栄養障害を惹起する危険があるため, 十分な蛋白摂取を保証しながら, 高P血症とCa製剤投与による高Ca血症, Ca・P積の上昇をコントロールしなくてはならない. これらのことを考えると透析スケジュールを延長して, 蛋白制限を緩和するほうがより生理的な状態に近いのではないかと考えられる. 現在の透析治療の目的は, MIA症候群²⁰⁾の予防であると言え, その点からも栄養管理とCa, Pのコントロールは最重要関心事であるといえる.

β_2 -MGは透析アミロイド症の原因物質として知られ, 1985年以降HF-HDでの除去対象であり, 小分子蛋白の除去効率評価の代表的な物質である. われわれの腎臓はこれらの領域の蛋白を糸球体で濾過し, 近位尿細管で再吸収し分解するという役割を24時間行っている. 現在のHF-HDで使用されるダイアライザーは β_2 -MGについては除去効率が非常に高められている. β_2 -MGの生体内分布は3プールモデルとして知られ⁷⁾, 中分子物質と同様にやはり透析後にリバウンド現象を生じる. 金森ら²¹⁾は数学的解析によると,

短時間頻回透析によって透析前の β_2 -MG を著明に低下させることができると報告しているが、実際 Pierratos¹²⁾ らの報告では、夜間頻回透析において β_2 -MG は透析前値で 20 mg/L と非常に低値で維持されている。

これまで述べてきたように、尿毒症物質の除去は中分子物質や低分子量蛋白の除去について、単位時間あたりの除去効果を高めてもその除去量には限界があることが明らかである。これらの物質をより多く生体内から除去するためには透析時間をのばすか、透析回数を増やすといったスケジュールの変更が現時点で残された唯一の手段といえる。

4 透析時間延長の臨床効果

Charra ら¹⁰⁾ の報告に見るように、透析時間延長の最大の臨床効果は細胞外液量のコントロールであり、彼らはそのことによって降圧薬を必要とする患者が全体の 6% と日本の 10% 以下であると報告している。透析患者の死因の約半数が循環器合併症による死亡であることを考えると、かれらの長時間透析の成績が非常に良いことにもうなずける。またかれらはエリスロポエチン使用量がほかの施設と比較しても著しく少ないことも報告し、血圧管理が良好な理由の一つとして関連づけている。

透析時間の延長が血圧のコントロールを良好にし、左室心筋重量を低下させると報告されているが²²⁾、Ca、P 代謝異常の是正による異所性石灰化の予防と併せて考えると、透析時間の延長が心血管系事故のリスクを低下させ、生命予後を改善することは確かであろう。

Locatelli²³⁾ らは中分子物質や低分子量蛋白の除去効率にすぐれた convective therapy が生命予後を改善したと報告したが、長時間透析による生命予後の改善のメカニズムに通じるかもしれない。

生命予後改善以外にもこれまで報告された長時間透析の臨床効果をまとめると表 2 になるが、透析者の愁訴がほとんど解消されるということは注目に値する。特に P 除去能のめざましい改善による、蛋白制限食から高蛋白食への食事治療への変更がある。高 P 血症の是正は上述したように異所性石灰化の予防、それに引き続く心血管系イベントの発症予防など医学的なメリットだけでなく、食事制限が緩和されるかあるい

表 2 長時間透析の臨床効果

1. 生命予後の改善
2. QOL の改善 (自他覚的)
• 皮膚症状の軽快
• 透析低血圧の消失
• 透析時の筋けいれんの消失
• 睡眠障害 (不眠・SAS) の改善
• 認知機能の改善
• 栄養状態の改善・食事制限の緩和撤廃
• 腎性貧血の改善
3. 物質除去の側面
• β_2 -MG 除去効果は 4 倍
• P 除去は著効, PTH の低下

はまったくないという患者の喜びに直結する。われわれの経験では透析時間延長の臨床効果について、かゆみは 3/4 改善, いらいらは 2/3 改善, 高血圧 1 名, 除水困難の 2 名はいずれも改善した¹⁷⁾。

5 透析量の評価について

本来透析量は生命予後や合併症の発生頻度と関連した指標としてはかられるべきものであり、これまで Kt/V や TAC などの指標が用いられてきた³⁾。しかしこれらの指標は週 3 回 3 時間から 5 時間程度の透析条件で尿素の除去動態を比較することに適し、ある程度生命予後との関連性は認められているが、長時間透析や短時間頻回透析などには適応されにくいことはすでに述べた。さらに残存腎機能の保持が腹膜透析のみならず血液透析においても、生命予後に重要な意味をもつ²⁴⁾と認識されてきている現在では、残腎プラス腹膜透析、あるいは週 1~2 回の血液透析といった様々な治療条件が設定される可能性があり、これまでの透析量の指標では評価が困難である。

Casino ら²⁵⁾ は equivalent renal clearance (EKR) という指標を提唱している。これは尿素産生量を TAC で除した値で表され、1 週間のうちに平均してどれだけの尿素除去が行われているかを表し、残腎、腹膜透析、様々なスケジュールの血液透析の混合も評価できるとしている。EKR の概念は現時点では最も優れた指標と思われ、今後生命予後や合併症発症頻度などとの関連性を明らかにして、至適透析量のレベルを設定することが可能になると期待される。

Scribner ら²⁶⁾ は透析時間に週の透析回数の 2 乗をかけた値を hemodialysis product (HDP) として Kt/V にかわる透析量の指標とし、その値は 70 以上

表3 代表的な透析スケジュール

	CHD	LSD	NHHD	SDHD
透析回数 (/週)	3	3	6	7
透析時間 (/回)	4	8	8	2
Kt/V	1.3	1.7	1	0.2
EKRc (ml/分)	12	17	22	12
HDP	36	72	288	98
血流量 (ml/分)	200	200	200	400~500
透析液流量 (ml/分)	500	500	100~300	500~800
ダイアライザー膜面積 (m ²)	1.5~2.1	1.0	1.5~1.8	1.8

CHD: conventional hemodialysis, LSD: long slow hemodialysis¹⁰⁾, NHHD: nocturnal home hemodialysis¹²⁾, SDHD: short daily hemodialysis¹¹⁾, EKRc: corrected equivalent renal clearance, HDP: hemodialysis product

各報告での標準的な設定を記載. CHD は日本の標準的な設定を記載した. EKRc は文献 25 から概算, HDP は文献 26 から概算した.

が好ましいと提案している. 今後生命予後や合併症の発症頻度などとの関連性が確認されれば, 簡潔で有効な指標と考えられる.

6 透析スケジュールの選択

これまでに報告されている長時間, 頻回透析で行われているスケジュールや透析条件を表3にまとめた. 在宅血液透析が浸透しておらず, センター透析が前提のわが国の現状では, スケジュールの変更は容易ではない. 透析医療に関わる医療費抑制の現状も透析時間を延長するという方向になりにくい. 日本ではダイアライザーのリユースを行っておらず, そのため透析頻度を増やそうとすると, ダイレクトに医療費の増加として跳ね返ってくる. Pierratos ら¹²⁾の夜間頻回透析では, リユースを行っており, 一つのダイアライザーを平均6回, 月4本の使用であり, これは週3本使用する日本より月の使用本数は少ない. また透析液流量は100~300 ml/分であり, 一週間に約300~600 Lの透析液を使用し, これはわれわれが標準的に行っている360 Lの範囲内で押さえることができる可能性もある. 在宅治療でこのような条件を設定できれば, 施設設置のコストや人件費の低減化もはかられ, 経済的にも施行可能であると予想される.

7 まとめ

日本透析医学会の報告でも, Charra ら¹⁰⁾をはじめとする長時間透析あるいは頻回透析は, 通常の治療よりも成績が明らかに良いことは確実である. われわれの腎臓が一週間168時間休みなく血液浄化を行って

ることを考えると, 週3回4時間透析を起点に透析時間を短縮する発想はそもそもおかしい. 透析時間が5時間のころでも透析患者の平均余命は健常者の半分であり, 透析技術が進歩した現在においてその状況はなんら変わりはないのである.

われわれが現在なしうることは, 少なくとも若年者の透析時間を標準5時間にもどすこと, 保険のぎりぎりの範囲の月14回の透析回数を有効に使うことではないだろうか. その上で透析処方 of 随意性を獲得するためにも在宅血液透析を普及し, 持続治療としての腹膜透析を見直すこと, 水処理などの問題の少ない daily hemofiltration²⁷⁾の導入を検討するなど, 自由な発想のもと今後の透析治療を考えていく必要があるだろう.

透析の技術料が下げられ, 透析時間延長の請求枠も撤廃されただけでなく, 現在の透析療法において必須である透析液清浄化²⁸⁾さえも保険償還が許されていないなど, わが国の透析医療には解決しなくてはならない問題が山積している. これらの問題をひとつひとつ解決し, 至適で自由な透析療法が腎不全患者のQOLを向上させ, 健常者とかわらない余命を保証することが日本の透析医療の目標ではないだろうか.

文 献

- 1) 秋葉 隆編: X.血液透析患者の1年生命予後に関する因子 P 透析時間. わが国の慢性透析療法の現況 2001年12月31日現在; (社)日本透析医学会統計調査委員会, p.559, 2002.
- 2) Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G: Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conven-

- tional hemodialysis. *Artif Organs*, 2; 150, 1978.
- 3) Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the national cooperative dialysis study. *Kidney Int*, 28; 526, 1985.
 - 4) 前田憲志編: VI.新規調査項目 透析時間(Hr)性別. わが国の慢性透析療法の現況 1991年12月31日現在; 日本透析医学会統計調査委員会, p. 114, 1992.
 - 5) 秋葉 隆編: VIII.その他の調査項目 透析時間(時間)性別. わが国の慢性透析療法の現況 2001年12月31日現在; (社)日本透析医学会統計調査委員会, p. 189, 2002.
 - 6) Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, et al.: The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 17; 81, 1971.
 - 7) Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE: Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int*, 39; 909, 1991.
 - 8) Alloatti S, Molino A, Manes M: Urea rebound and effectively delivered dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant*, 13(suppl); 25, 1998.
 - 9) Flanigan MJ, Fangman J, Lim VS: Quantitating hemodialysis: A comparison of three kinetic models. *Am J Kidney Dis*, 17; 295, 1991.
 - 10) Charra B, Caemard E, Ruffet M, et al.: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int*, 41; 1286, 1992.
 - 11) Buoncrisiani U, Quintaliani G, Cozzari M, et al.: Daily dialysis: long term clinical metabolic results. *Kidney Int*, 24(Suppl); 137, 1988.
 - 12) Pierratos A: Nocturnal home haemodialysis: an update on 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 2835, 1999.
 - 13) 秋葉 隆編: X.血液透析患者の1年間の生命予後に関する因子についての多変量解析 M (Kt/V)/t for urea. わが国の慢性透析療法の現況 2001年12月31日現在; (社)日本透析医学会統計調査委員会, p. 559, 2002.
 - 14) Eknayan GJ, Beck JG, Cheung AK: Effects of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 347; 2010, 2002.
 - 15) 秋葉 隆: The hemodialysis (HEMO) study の意義とその誤解. *臨床透析*, 19; 1366, 2003.
 - 16) 荒木正彦, 政金生人, 金田英之, 他: なぜ昇圧剤はいけなのか. *透析会誌*, 30(suppl); 780, 1997.
 - 17) 政金生人, 佐々木信弥, 黒田泰彦, 他: 透析時間の変更が臨床データに及ぼす影響. *腎と透析*, 55 (別冊ハイパフォーマンスマンブレ'03); 13, 2003.
 - 18) 秋葉 隆編: X.血液透析患者の1年間の生命予後に関する因子についての多変量解析 X 透析前血清リン濃度. わが国の慢性透析療法の現況 2001年12月31日現在; (社)日本透析医学会統計調査委員会, p. 562, 2002.
 - 19) National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*, 42; S70, 2003.
 - 20) Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, et al.: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 55; 1899, 1999.
 - 21) Kanamori T, Sakai K: An estimate of beta-2-microglobulin deposition rate in uremic patients on hemodialysis using mathematical kinetic model. *Kidney Int*, 47; 1453, 1995.
 - 22) Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, et al.: Short daily hemodialysis: Blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 38; 371, 2001.
 - 23) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al.: Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int*, 55; 286, 1999.
 - 24) Suda T, Hiroshige K, Ohta T, et al.: The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 396, 2000.
 - 25) Casino FG, Lopez T: The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant*, 11; 1574, 1996.
 - 26) Scribner BH, Oreopoulos DG: The hemodialysis product (HDP): A better index of dialysis adequacy than Kt/V. *Dial Transplant*, 31; 13, 2002.
 - 27) Leypoldt JK, Jaber BL, Lysaght MJ, et al.: Kinetics and dosing predictions for daily haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 769, 2003.
 - 28) 政金生人, 佐藤幸一, 矢吹清一: 透析液清浄化の臨床効果. *日透医誌*, 16; 17, 2001.