

# HDF——worldwide——

山下明泰

湘南工科大学工学部マテリアル工学科

key words : hemodiafiltration (HDF), on-line HDF, push & pull HDF, pre-dilution HDF

## 要 旨

血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) は最強の物質除去能を誇る腎不全治療法であるが、世界的に患者数の増加は見られていない。HDF 治療に使用されている膜には、本来限外濾過膜として開発された高透水性能を有する疎水性材料が用いられている。この材料の抗血栓性を改善するために親水化剤が使用されているが、この親水化剤 (ポリビニルピロリドン) が生体適合性の指標を変化させるばかりでなく、アルブミンの分離能など溶質の透過性能にも影響を与えることがわかってきた。

補充液の供給方式としては、従来から前希釈法と後希釈法とがある。最近、中間で補充液を加えることができるモジュールが開発された。後希釈法の場合には、濾過量が体外循環血流量に依存するため、「限外濾過流量 = 血流量/3」が目安となるのに対し、前希釈法の場合には技術的に明確な限界がなく、除去対象物質ごとに至適治療条件が異なるので、治療の目標設定が重要となる。

内部濾過促進型血液透析 (hemodialysis; HD) がヨーロッパと日本で広がりを見せている。大量置換型 HDF (on-line HDF や push & pull HDF) のニーズは、内部濾過促進型 HD にどれほどの期待が寄せられるかに依存することになるであろう。

## 1 はじめに

血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) は分子拡散に基づく小分子溶質の除去と限外濾過に基づく中・大分子溶質の除去を兼ね備えた高効率の血液浄化法である。しかし血液透析 (hemodialysis; HD) に較べて、治療に必要なシステムは複雑であり、費用も高むことから、一部の地域を除いて、広く利用されるには至っていない。本稿では、世界的な視野で見た HDF 治療の位置、最新の技術、克服されるべき問題点について報告する。

## 2 HDF の種類

HDF およびその発展的または簡易的変法には、以下の4つがある。

- ① ボトル型 HDF (off-line HDF, 従来型 HDF)
- ② push & pull HDF
- ③ on-line HDF
- ④ 内部濾過促進型 HD

専用の補充液は、製薬会社からボトルなどの専用容器入り製剤として市販されている。この専用補充液を使用する「ボトル型 HDF」には、すでに30年近い歴史がある。これに対して、ダイアライザの膜を介して血液側から透析液側への濾過 (正濾過) と透析液側から血液側への濾過 (逆濾過) を時間的に切り替えるのが push & pull HDF<sup>1)</sup> である。したがって、透析膜を介して透析液が血液中に流入するため、push &

pull HDF では高純度の水処理が前提となる。Push & pull HDF は日本発の技術であるが、日本以外では行われていない。本来ダイアライザに流入するはずの透析液の一部を血液回路に直結し、補充液として用いるのが on-line HDF<sup>2, 3)</sup> である。この場合にも高純度の水処理は必須である。

ダイアライザの血液流路（中空糸内径）を細くしたり、中空糸の糸束率（充填率）を高くすることで、血液または透析液の流路抵抗（圧力損失）を大きくしたモジュールでは、血液と透析液とを向流で流すと、1本のダイアライザの中で血液と透析液の圧力勾配が交差する。このとき、血液入口近傍では血液側から透析液側への濾過（正濾過）、血液出口近傍では透析液側から血液側への濾過（逆濾過）が生じるため、HDモードでありながら小規模の後希釈方式 HDF が実現できる。これが内部濾過促進型 HD<sup>4)</sup> であり、現在市販されている多くの高性能ダイアライザでは、濾過量の多少に差はあれ、このような現象が起きている。この方法は除水制御機構付きコンソール以外に特別な装置を必要とせず、HDモードで治療ができる点で、今後の発展が期待されている。ヨーロッパ、日本のダイアライザメーカーでは、内部濾過を促進するように工夫したダイアライザの開発が進められており、これが今後

の一つの流れとなることは疑いない。ただし、この治療の場合にも、水道水由来の透析液が透析膜を介して血中に流入するので、厳重な水質管理が必要である。

### 3 濾過膜と親水化剤の影響

HDF 治療のダイアライザには、従来、血液濾過（hemofiltration; HF）膜として開発されてきた高透水性膜が使用されている。これらの膜は分離や透水性能を規定するスキン層と膜の構造を支える支持層とからなり、素材は石油由来の合成高分子である。しかしこれらの素材の多くは疎水性が高く、血栓ができやすいため、主として抗血栓性の改善を目的に、親水化剤が添加されている。現在、世界的に最も広く利用されている合成高分子膜はポリスルホン（polysulfone; PS）であるが、PS膜には親水化剤としてポリビニルピロリドン（polyvinylpyrrolidone; PVP）が使用されている。そのほかの合成高分子膜ではポリエステルポリマーアロイ（polyester polymer alloy; PEPA）膜で、PVPが添加されているものがある。これらの膜は透水性能が高いだけでなく、中・大分子量物質の除去能にも優れている。

透析膜の生体適合性は、古典的には白血球の減少率や補体、特に C3a, C5a の増加率で評価する。これら

表1 Technical specifications of investigated ultrafilter

| # | name of products | Abbreviated names | surface area [m <sup>2</sup> ] | membrane materials | hydrophilic agent | pore size info  | membrane make                               |
|---|------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|---|
| 1 | PS-1.6 UW        | PS                | 1.6                            | PS                 | PVP (+++)         | (Not available) | Fresenius Medical Care, Badhomburg, Germany |
| 2 | FLX-15 GW        | FLX               | 1.5                            | PEPA               | PVP (-)           | standard        | Nikkiso Co., Tokyo, Japan                   |
| 3 | FDX-15 GW        | FDX               | 1.5                            | PEPA               | PVP (+)           | standard        | Nikkiso Co., Tokyo, Japan                   |
| 4 | FDY-15 GW        | FDY               | 1.5                            | PEPA               | PVP (+)           | larger          | Nikkiso Co., Tokyo, Japan                   |
| 5 | FDX-150 GW       | new FDX           | 1.5                            | PEPA               | PVP (++)          | standard        | Nikkiso Co., Tokyo, Japan                   |
| 6 | FDY-150 GW       | new FDY           | 1.5                            | PEPA               | PVP (++)          | larger          | Nikkiso Co., Tokyo, Japan                   |

The amount of PVP used in the membrane is represented in semi-quantitative way because of confidential restrictions.

(-) : No PVP included.

(+) : Limited amount of PVP included.

(++) : Increased amount of PVP included.

(+++): Large amount of PVP included.

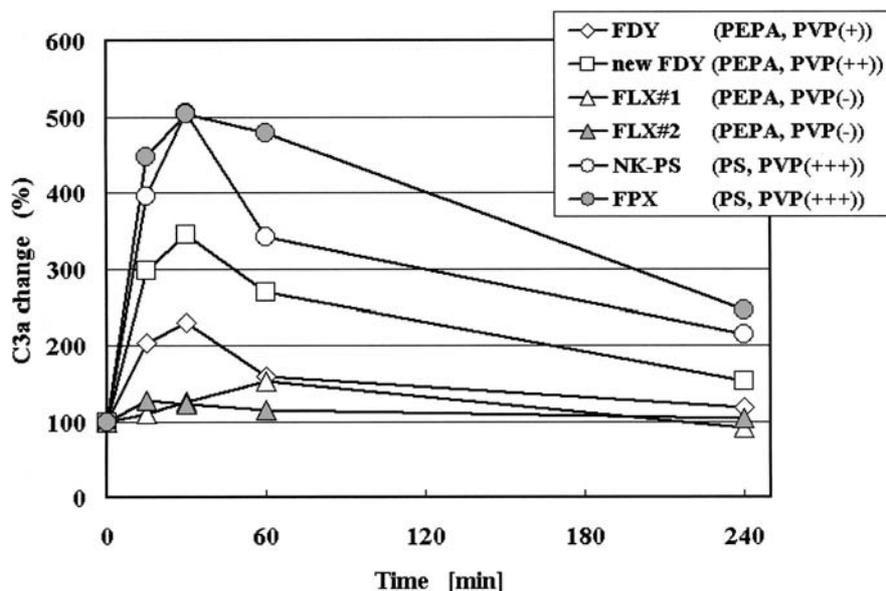


図1 Time course of C3a concentration during HD treatment  
 Many different dialyzers were used each time for one patient. Symbols are in chronological order.

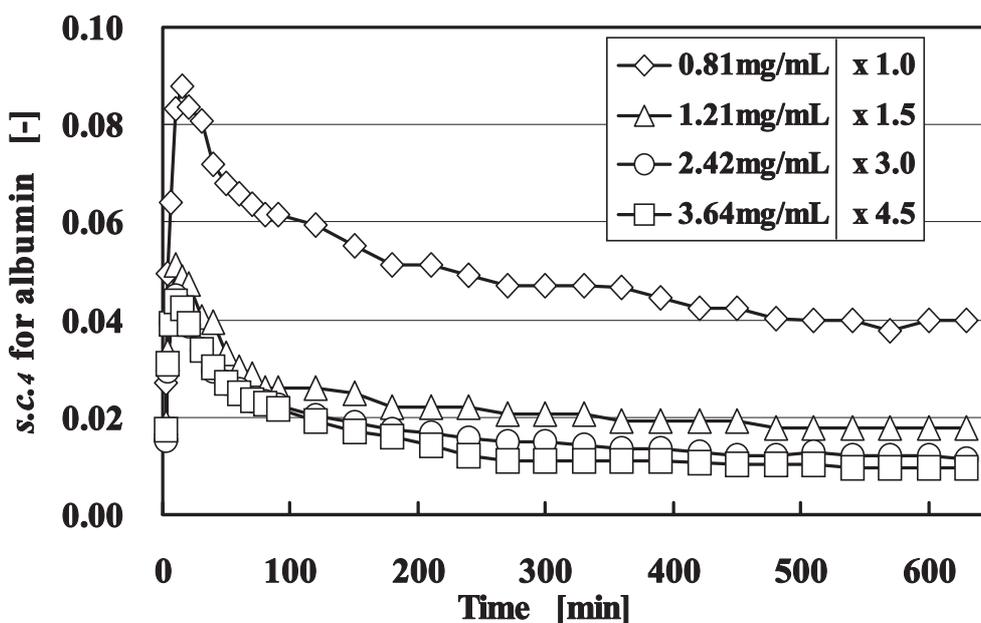


図2 Time course of the sieving coefficient for albumin in PS-1.6 UW dialyzer with large amount of PVP (PVP (+++)) under various albumin concentrations  
 (aqueous *in vitro*,  $Q_{Bi}=200$  mL/min,  $Q_F=10$  mL/min, pH 7.4)

の指標で評価すると、一般にセルロース膜よりも合成高分子膜のほうが優れた特性を示す。最近、PVP含量が異なるPEPA膜が上市されているが、その生体適合性および分離特性が、PVP量に影響を受けることがわかってきた。すなわちPVPを増量したPEPA膜(PVP(++))は、元々PVP含量が多いPS膜(PVP(+++))によく似た生体適合性(PVP含有量が多い(表1)ほどC3aの経時変化が大きい(図1))

を示した。

PVPを大量に含有するPS膜の場合(PVP(+++))、水溶液系で測定したアルブミンの篩係数は、実験初期において最大値をとり、経時的に減少した(図2)。またPVPを含まないPEPA膜(PVP(-))では、水溶液系のアルブミン篩係数の経時変化が上に凸となるのに対し、PVPを僅かに含むPEPA膜の場合(PVP(+))、経時変化はほぼ一定となった(図3)。

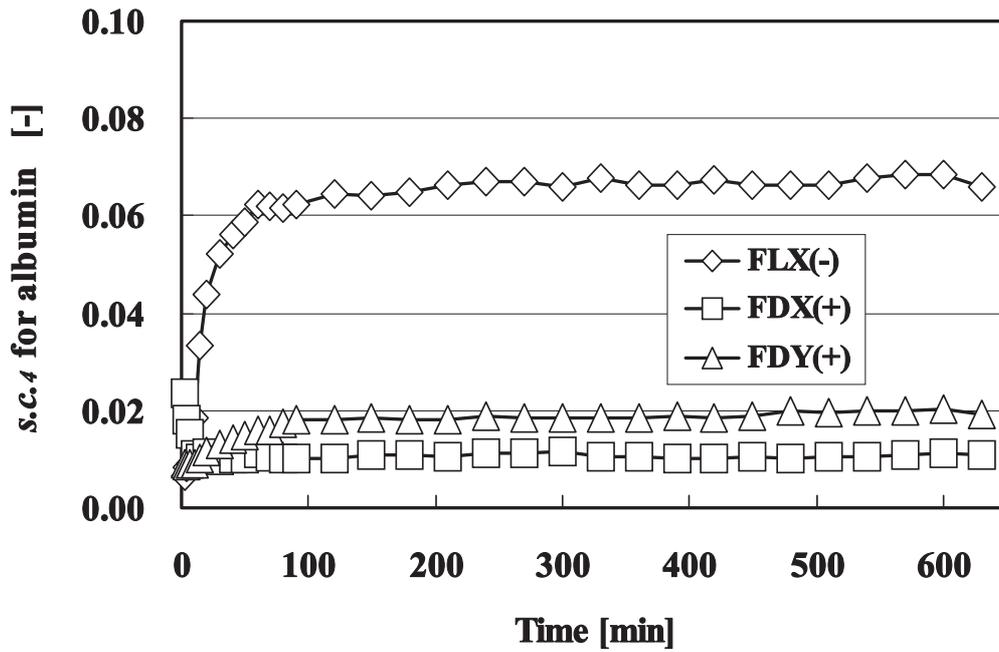


図3 Time course of the sieving coefficient for albumin in three classic PEPA dialyzers with no (PVP (-)) or limited amount of PVP (PVP (+)) under the same albumin concentration (2.42 mg/mL).

(aqueous *in vitro*,  $Q_{Bi}=200$  mL/min,  $Q_F=10$  mL/min, pH 7.4)

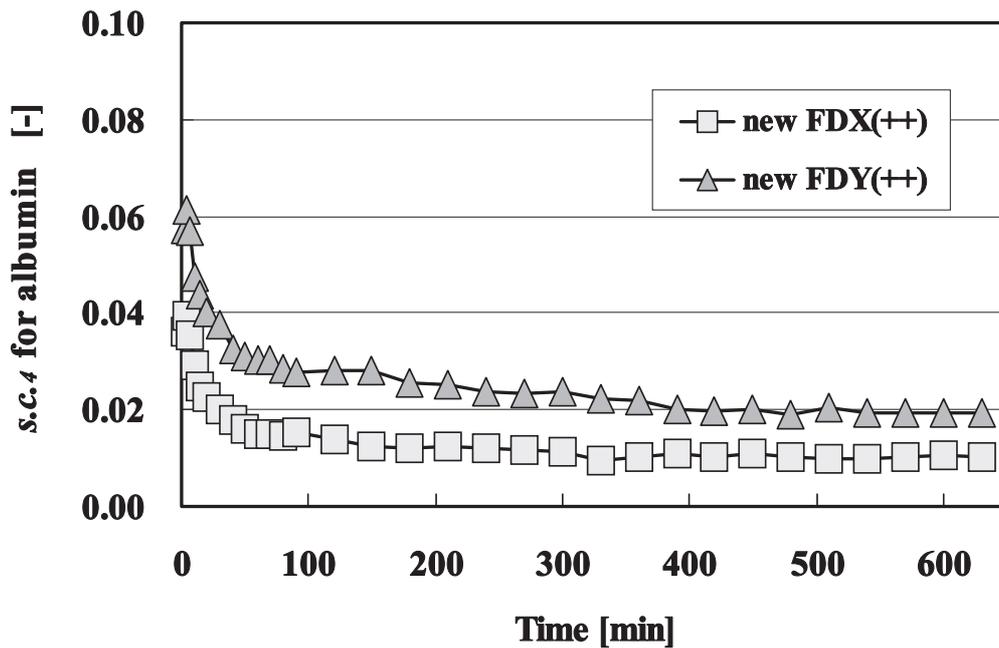


図4 Time course of the sieving coefficient for albumin in two new PEPA dialyzers with increased amount of PVP (PVP (++)) under the same albumin concentration (2.42 mg/mL).

(aqueous *in vitro*,  $Q_{Bi}=200$  mL/min,  $Q_F=10$  mL/min, pH 7.4)

ところが PVP を増量した PEPA 膜の場合 (PVP (++)) には, PVP (+++) の PS 膜同様, 経時変化が下に凸となった (図 4)。これらのことより, 膜表面における試験溶液と膜との界面現象は, メインの膜素材 (PS や PEPA) よりも, 添加物である PVP

の性質が支配的となっている可能性が示唆された<sup>5)</sup>。

#### 4 補充液の供給方式

push & pull HDF および内部濾過促進型 HD を除けば, HF, HDF における補充液の供給方式には, 前

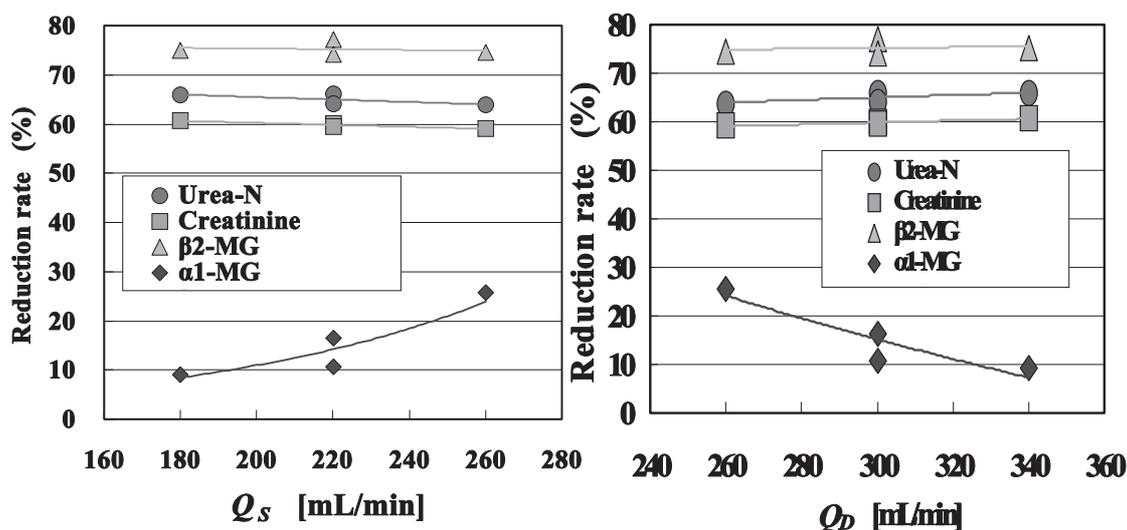


図5 Reduction rate in pre-dilution on-line HDF

(left) : Reduction rate as a function of substitution flow rate ( $Q_s$ )

(right) : Reduction rate as a function of net dialysate flow rate ( $Q_D$ )

希釈方式 (pre-dilution) と後希釈方式 (post-dilution) とがあり、両者を組み合わせた前後同時希釈方式もある。これらの補充液供給法を on-line で行う場合、補充液に使用した分だけダイアライザに供給される透析液量が減少するので、注意が必要である。

#### 1) 後希釈方式 on-line HDF

流入血流量の 1/3 を濾過する (濾過分率=1/3=33%) と、出口のヘマトクリットは  $1/(1-1/3)=1.5$  倍となる。もちろん治療中は、血球成分だけでなくたんぱく質も濃縮され、これに伴い膜のファウリング (汚れ) が進行し、透水性が低下する。したがって、4 時間に亘って一定の条件で後希釈方式の HDF を行う場合、濾過分率=33% が目安となる。たとえば血流量  $Q_B=250$  mL/min の場合、限外濾過流量  $Q_F=Q_B/3=85$  mL/min、補充液流量  $Q_S=Q_F-10=75$  mL/min、総透析液流量  $Q_{DTot}=500$  mL/min、ダイアライザに流入する正味の透析液流量  $Q_D=Q_{DTot}-Q_S=500-75=425$  mL/min となる。この程度の正味の  $Q_D$  減少であれば、小分子溶質の除去能に大きな影響を与えない。

#### 2) 前希釈方式 on-line HDF

後希釈方式の治療条件が、主として膜の透水性能で規定されるのに対し、前希釈方式の場合には技術的に明確な目安はない。したがってすべての透析液を補充液として用いれば、前希釈方式 on-line HF も可能である。換言すれば前希釈方式 on-line HDF では、至

適な治療条件は確立されていないことになる。図 5 (左) は  $Q_{DTot}=520$  mL/min に固定した場合、 $Q_s$  と各溶質の除去率を示したものである。尿素窒素やクレアチニンの除去率は、 $Q_s$  の増加とともに僅かに低下するが、 $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) では不変、 $\alpha_1$ -ミクログロブリン ( $\alpha_1$ -MG) では逆に指数関数的に増加することがわかる。この図の横軸を正味の  $Q_D$  で書き直せば図 5 (右) が得られるが、両図は互いに鏡像関係となっている。すなわち、小分子溶質 (尿素窒素、クレアチニン) では濾過を促進するプラスの効果よりも正味の  $Q_D$  を減ずるマイナスの効果の方が大きく、逆に大分子物質 ( $\alpha_1$ -MG) では、正味の  $Q_D$  を減じるマイナスの効果よりも、濾過量を増大するプラスの効果の方が大きいことがわかる。また、その中間的分子 ( $\beta_2$ -MG) では、濾過と拡散の効果がほぼ同等に寄与しているために、 $Q_F$  (または正味の  $Q_D$ ) の増減に関係なくほぼ一定値を示したと考えられる。このように前希釈方式 on-line HDF では、除去対象とする物質をどこに定めるかによって、至適治療条件が異なる。

#### 3) そのほかの補充液供給方式

前述の通りシステムが煩雑になるが、前希釈方式と後希釈方式の利点を生かした前後同時希釈方式が行われることもある。かつてダイアライザの透水性能が不足していた頃 (1980 年代前半)、ダイアライザを直列に 2 本連結した治療法が検討されていた。この場合、

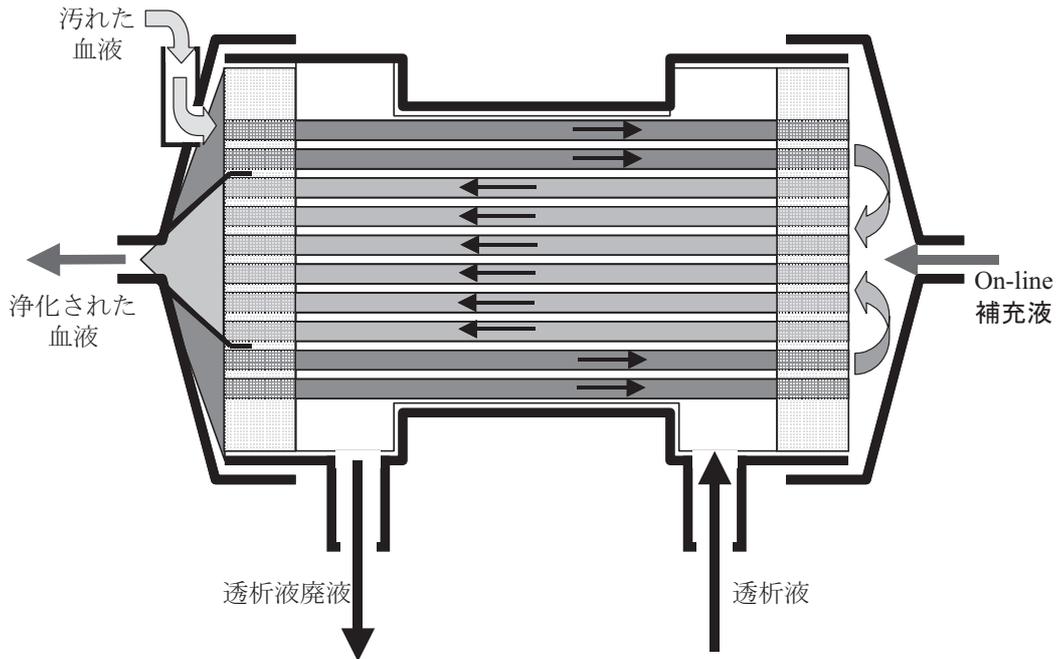


図6 Novel device for mid-dilution HDF  
(MD-Diafilter 190, Nephros, New York, NY, U. S. A.)

前希釈法，後希釈法のほかに中間で希釈することが可能であり，これを mid-dilution と呼んでいた。中間希釈法もまた前希釈法と後希釈法の特徴を併せ持っている。

最近，この中間希釈法が1本のダイアライザで行えるようなモジュールが米国のベンチャー企業（Nephros社）から提案されている（図6）<sup>6)</sup>。これは on-line HDF 専用のモジュールであるため，認可の問題も含めてアイデアが先行している感があるが，専用の膜の開発や至適デザインを含めて検討する価値は十分にある。

## 5 おわりに

HD 用の透析液と HF 用の補充液を組み合わせて始められた HDF 治療であるが，現在では HDF 専用モジュールとして認可されたダイアライザ（旭メディカル社製，PAN 膜）があり，on-line HDF 専用のモジュールも提案されてきている。今後も既存のノウハウを組み合わせて新しい方法論が提案されていくであろう。同時に世界的に医療財政が厳しくなる中，内部濾過促進型 HD のような手軽な方法以外は，新治療が爆発的に受け入れられる可能性は低い。内部濾過促進

型 HD と大量置換型 HDF（on-line HDF や push & pull HDF）の使い分けは，前者にどこまで期待できるかが鍵となるであろう。

## 文 献

- 1) Usuda M, Shinzato T, Sezaki R, et al.: New simultaneous HF and HD with no infusion fluid. *Trans Am Soc Artif Organs*, 28; 24, 1982.
- 2) Henderson LW, Sanfelippo ML, Beans E: "On line" preparation of sterile pyrogen-free electrolyte solution. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 24; 465, 1978.
- 3) Rindi P, Pilone N, Ricco V, et al.: Clinical experience with a new hemodiafiltration (HDF) system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 34(3); 765, 1988.
- 4) Dellanna F, Wuepper A, Baldamus CA: Internal filtration—advantage in haemodialysis?. *Nephrol Dial Transplant*, 11(Suppl 2); 83, 1996.
- 5) Yamashita A, Tomisawa N, Takezawa A, et al.: Blood Compatibility and Filtration Characteristics of Newly Developed Polyester Polymer Alloy (PEPA) Membrane. *Hemodial Int* (in press).
- 6) Nephros 社ホームページ <http://www.nephros.com/md-diafiltration.html>