

血液透析をどう処方するか

川西秀樹

土谷総合病院

key words : 血液透析, 透析処方, 透析時間・透析回数, ガイドライン

要 旨

血液透析の目的は体内溶質除去と除水を行うことである。血液透析処方の基本はこの両者を的確に行うことである。最近、日本透析医学会より「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」¹⁾が発刊された。このガイドラインの内容を基に、現時点で目標とされる維持血液透析処方を概説する。透析処方の原点は透析時間と透析回数、つまり週当たりの透析時間である。最低、透析処方を週当たり12時間(4時間・週3回)とし、それより少しでも多くの透析を行うことで尿毒症物質除去の増加と安定した除水が行われる。最適透析処方のための時間と回数を考案しなければならない。

1 日本透析医学会「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」のあり方

日本の透析患者数は32万人になろうとしており、生存率は世界のトップとなっている。これは透析器機・血液浄化器の開発、透析システムの整備に多くを負っており、学会、臨床工学技士会、業界の協力関係が大きな役割を果たしてきた。特にセントラル透析液供給システムを取り入れたため、一度に安定した透析条件をすべての地域で提供できたことが大きい。つまり、この世界一の生存率は、同一条件の透析がすべての地域・施設において標準的に行われたことによる成果である。さらに診療報酬改定によりオンラインHDF技術料が記載され、本邦では週3回の血液透析におい

て最高の条件を提供できる環境が整った

このように、すでに世界のトップと認識されている本邦において、血液透析ガイドラインが必要であるかについては論議が分かれるところであろう。しかし、人口構成や病態の多様化により一律に透析患者を管理するには限界が生じていることも事実である。さらに、これ以上の生存率の向上も求めようとする、週3回4時間の透析では限界がある。そのため、頻回・長時間血液透析など発展的治療法の標準化が強調される。

2 海外の血液透析処方ガイドライン

透析処方に関する海外のガイドラインとしては、アメリカ(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; K/DOQI)²⁾、ヨーロッパ(Europa best practice guideline; EBPG)³⁾、カナダ(Canadian Society of Nephrology; CSN)⁴⁾、オーストラリア(Caring for Australasians with Renal Impairment; CARI)⁵⁾があげられるが、いずれもK/DOQIとEBPGが基本となっている。またK/DOQIより発展して世界のガイドライン作成を目標としているKidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO)では、controversies conference 2011を開催し、新たな血液浄化療法を含むガイドライン作成を検討している⁵⁾。

3 溶質除去のための透析処方

血液透析の第一の目標は溶質除去であり、尿素、リン、尿酸など食事より摂取したものが代謝され体内に

蓄積されたものと、クレアチニンや β_2 ミクログロブリン(β_2 M)のように体内組織代謝によって産生されるものが指標となる。また溶質によっては細胞内に多く存在し、血液中に移行しにくいものもある。このように溶質によって挙動が異なるため、個々の溶質を透析で除去するためにはその透析条件(透析処方)も異なることになる。しかし、血液透析条件を目標とする溶質ごとに変更することは困難なため、現状では最大公約数となる透析条件が設定されている。

3-1 溶質除去のための透析条件(透析効率)

血液透析での溶質除去を規定する因子は、血液流量、透析液流量、ダイアライザの除去性能(KoA)、透析時間の四つがあげられる。

3-2 一定時間あたりの除去効率(クリアランス)

血液流量、透析液流量、KoAはいずれもmL/分で表現され、一定時間(分)あたりの血漿よりの物質除去効率(クリアランス)はこの最も低い値に規定されるとの原則がある。例えば標準的な透析条件である血液流量200 mL/分、透析液流量500 mL/分での尿素窒素(BUN)のクリアランスは、ダイアライザの尿素窒素のKoAは700 mL/分以上のため、最も小さな値である血液流量を超えることはなく、180 mL/分となる。それに対して分子量の大きな β_2 M(分子量11,800ダルトン)ではKoAは50 mL/分程度であり、そのため最も小さな値であるダイアライザの性能に規定される。つまり、尿素窒素のような小分子物質を効率よく除去するためには血液流量を増加させることが効果的であり、分子量の大きな β_2 Mでは除去性能の良いダイアライザを選択することになる。

以上より、すべての物質の一定時間の除去効率(クリアランス)を増加させるためには、血液流量の増加と性能の良いダイアライザを選択することが必須となる。

3-3 血液流量増加の限界

日本では血液流量200 mL/分が一般的であるが、これは習慣的なものであり根拠は希薄である。確かに血液流量を上昇させればクリアランスは増加するが、その上昇には限界がある。血液流量を規定するものとして、バスキュラーアクセスの流量があげられる。通常

のarterio-venous fistula(AVF)のアクセス流量は400~1,500 mL/分であり、300 mL/分の血液流量を十分得ることができる。しかし、これよりアクセス流量が低い場合には血液流量を得ることができず、特に透析後半で血圧が低下した場合にはアクセス流量も低下するため脱血不良となり血液流量を低下させることになる。さらに血液流量を上昇させるとダイアライザ内に血液が停滞する時間が短くなり血液流量上昇の効果が少なくなる。

これらを考えると、処方される血液流量は200~300 mL/分(体格の大きな症例では~350 mL/分)となる。この範囲で血流流量を上昇させることでクリアランスを増加させることができる。

3-4 クリアランス増加による不均衡症候群

溶質により組織内から血液中への移動速度が異なるが、移動速度が遅い場合、血液中の溶質は低下するが、組織内の溶質は高いままとの現象が起き、尿素窒素のような小分子溶質では溶質濃度の差は浸透圧差となり不均衡症候群が発生する。これは透析低血圧の原因ともなる。また大きな除去効率で透析を続けると血液中の溶質濃度は低下するが、組織内の低下は少なく、そのため透析終了後、組織内から血液中へ物質が流入するリバウンド現象が過大となり、かえって総除去量が低下する現象が見られる。

3-5 1回透析あたりの溶質除去量

1回透析あたりの溶質除去量はKt/Vで表される⁶⁾。このKt/Vを増加させるには、①K(クリアランス)を増加させる、②透析時間(t)を延長する、の二つの方法がある。Kは血液流量を上昇させることで容易に増加できるが、先に述べたように限界があり、その場合には透析時間を延長することになる。

「日本透析医学会ガイドライン、第1章血液透析量(小分子物質)と透析時間」では、表1のごとく小分

表1 日本透析医学会ガイドライン 第1章 血液透析量(小分子物質)と透析時間

1. 透析量は、尿素のKt/Vを用いることを推奨する。
2. 透析量は、月1回以上の定期的な測定を推奨する。
3. 達成透析量として、以下の値を採用する。
 - ①最低確保すべき透析量として、sp Kt/V 1.2を推奨する。
 - ②目標透析量としては、spKt/V 1.4以上が望ましい。
4. 透析時間は、4時間以上を推奨する。

子溶質除去を推奨している。この推奨がなされた根拠として、日本透析医学会統計調査によると Kt/V が 1.2 より低い場合は有意に死亡率が高く、逆に 1.6 までは緩やかではあるが死亡率が低下することによっている⁷⁾。注意しなければならないことは、女性や体重の小さい症例では体液量 (V) が小さいため、同じ除去効率 (Kt) でも Kt/V が大きくなる傾向があることである。そのため死亡率を過小評価する可能性があり、女性や体重の小さい症例では、少し大きい Kt/V が推奨される⁸⁾。この Kt/V の欠点を補正するため V の代わりに体表面積で補正する SAN-stdKt/V が提唱されている⁹⁾。今後、小児や体格の小さな症例を含む対象群を検討する場合には有用と考えられる。

3-6 β_2 -M の除去

β_2 -M は分子量が 11,800 ダルトンと大きいためダイアライザの透過性が少なく、長期透析症例では蓄積し、透析アミロイド症の発症原因となる。「日本透析医学会ガイドライン、第 2 章血液透析量とその効果： β_2 ミクログロブリン」では、表 2 のごとく β_2 -M 推奨値を示している。

日本透析医学会統計調査によると、最大間隔 (月曜日や火曜日) の透析前血清 β_2 -M 濃度が 25~30 mg/L と比較して、それ以上では有意に死亡率が高く、それ以下では死亡率が低下している¹⁰⁾。そのため最低限、血清 β_2 -M 濃度を 30 mg/L 以下にすることが求められる。この血清 β_2 -M 濃度は炎症などが加わると上昇するため、最初に行うことは炎症状態を抑制し、さらに透析液を清浄化することも重要となる。それらが達成された後に透析による除去効率の増加を考慮する。最初に述べたように、 β_2 -M のように分子量の大きい溶質のクリアランスに最も影響をあたえる因子はダイアライザの性能であり、効率のよいダイアライザを選択

表 2 日本透析医学会ガイドライン 第 2 章 血液透析量とその効果： β_2 ミクログロブリン

1. 最大間隔の透析治療前血清 β_2 ミクログロブリン濃度は予後関連因子である。
2. 最大間隔透析前血清 β_2 ミクログロブリン濃度が 30 mg/L 未満を達成できるように透析条件を設定することを推奨する。
3. 最大間隔透析前血清 β_2 ミクログロブリン濃度 25 mg/L を達成できるように透析条件を設定することが望ましい。
4. β_2 ミクログロブリン以上の物質除去により予後が改善する可能性がある。

表 3 日本透析医学会ガイドライン 第 3 章 ドライウエイトの設定

1. 透析患者の体液管理は重要で、最大透析間隔日の体重増加を 6% 未満にすることが望ましい。
2. 平均除水速度は、15 mL/kg/時以下を目指す。
3. 体重増加の管理には、適正な塩分制限と水分制限を指導する。
4. ドライウエイトの適正な設定は、透析患者の QOL と予後を左右する。

することが必要となる。ガイドラインで推奨しているハイパフォーマンス膜ダイアライザ使用や血液透析濾過 (HDF)、さらに β_2 -M 吸着カラムの使用も有効である。また β_2 -M は組織より血液中への移動速度が小さいため、透析時間が短いと十分な量を除去することが困難となる。そのため透析時間をできるだけ延長することが重要である。

4 除水量の設定

除水は透析の重要な要因であるが、透析処方のみでは決定できず、塩分制限を含む食事管理と直結している。透析処方ではドライウエイトの設定が必要となる。「日本透析医学会ガイドライン、第 3 章ドライウエイトの設定」では表 3 のように推奨している。

ドライウエイトの定義は曖昧であるが、日本透析医学会ガイドラインでは「体液量が適正であり透析中の過度の血圧低下を生ずることなく、かつ長期的にも心血管系への負担が少ない体重」としている¹¹⁾。しかしこのドライウエイトは透析終了時に必ず達しなければいけないものではなく、透析間の体重増加により異なる。そのためガイドラインでは、体重増加率と除水速度を併記している。6% の体重増加は 4 時間透析では 15 mL/kg/時で除水できる量と一致している。また体重増加が過大で 15 mL/kg/時でも除水が困難な場合には透析時間の延長や回数の増加が考慮されるし、必ずしも週初めの透析終了時にドライウエイトに達すべきものではなく、週最後の透析終了時に達することを目標とする。

5 1 透析あたりの透析時間

これまでに述べてきた、透析による除去効率 (透析量) と除水に関して最も影響を与える因子は透析時間である。たとえクリアランスが低くても透析時間を延長すれば除去量は増加する。これは β_2 -M のような分子量の大きな物質にはとくに有効である。また短時間

の過大な除水は血圧を低下させるため、体重増加が大きい場合には透析時間を延長することが要求される。日本では血液透析症例の66%が週3回、4時間透析(週あたり12時間)の透析を行っており、現在ではこれが標準透析となっている。しかし、透析時間の30分の延長は死亡リスクを16%低下するとのデータもあり¹²⁾、逆に4時間未満の短い時間の透析においては予後が不良であることが多数報告されている。そのため、ガイドラインでは4時間以上の透析時間を推奨している(表1)。さらに長い時間の透析についても、日本透析医学会のデータでは、5時間までは死亡リスクは有意に低下することが示されている。

6 最適の透析処方：透析時間・透析回数

6-1 hemodialysis products

これまでの論議は週3回、4~5時間の標準透析の中での透析処方であった。しかしこれが理想的ではないことは現在ではよく知られており、透析時間・透析回数の増加が求められている。

理想的な透析を求めるため透析時間、透析回数の重要性を数式で明確に示したのが、ScribnerとOreo-

poulosが提示したhemodialysis products (HDP)の概念である¹³⁾。HDP=(1透析の時間)×(週当たりの透析回数)²とは、透析時間と透析回数の2乗を掛けた数値であり、それを基に表4のような基準を定めた。この概念は必ずしもエビデンスに基づくものではなく、週3回、1回8時間の透析での良好な生存率を基本とし、彼らの理想とする透析時間・回数を示したものである¹⁴⁾。現在ではこの理想に少しでも近づける透析処方が行われており、その最大のものはトロントグループが積極的に進めている連日夜間睡眠中透析(週6回、1回8時間)である¹⁵⁾。

6-2 週あたりの透析回数

透析時間の重要性についてはすでに述べたが、透析時間とともに重要なことは透析回数である。日本では週3回の血液透析が97%に行われているが、週3回では必然的に日曜日を挟む中2日の透析間隔が生ずる。この最大透析間隔の時に死亡や入院の危険性が増加することは多く示されている。これを防ぐために1日おきの隔日透析を行っている施設も見られるが、2週ごとに日曜日に透析を行うことが必要となり一般的では

表4 hemodialysis products (HDP)

	透析時間	回数	HDP [†]	clinical results
標準透析	3	3	27	まったく不適、栄養不良
	4	3	36	不適、多くは栄養不良
	5	3	45	境界、栄養不良、血圧コントロール困難
長時間透析	8	3	72	至適(文献13)
	5	4	80	
	3	5	75	
頻回透析	2~3	6	72~108	良好、塩分制限下で血圧コントロール
頻回長時間透析	8	6	288	最適、P・血圧コントロール(文献14)

† HDP=(1回透析時間)×(週当たりの回数)²

表5 日本透析医学会ガイドライン 第5章 III 透析スケジュール

- 長時間血液透析とは1回あたり6時間以上の血液透析をいい、頻回血液透析とは週あたり5回以上の血液透析をいう。
- 以下のような症例の場合、透析時間の増加、回数の増加を考慮すべきである。
 - ①通常の血液透析では管理困難な兆候を有する症例。
 - 心不全兆候を認める、または透析中の血行動態が不安定な症例。
 - 日本透析医学会ガイドラインに従った適切な除水、適切な降圧薬投与、適切な塩分制限を行っても高血圧状態が持続する症例。
 - 適切な食事管理、日本透析医学会ガイドラインに従った適切なリン管理を行っても、高リン血症が持続する症例。
 - ②通常の血液透析により安定している症例で、さらに透析時間・回数を増加することにより、よりよい状態に維持できる可能性がある症例。

ない。現実的な方策は、心不全が高度で週3回透析では十分な除水を得ることができない症例や、溶質濃度が高い（とくに高リン血症）症例には、余分に1回加えて週4回透析とすることが有効となる。

このように、透析時間も透析回数も画一的に決めるのではなく、症例の状態に応じて変更していく必要がある。「日本透析医学会ガイドライン、第5章のIII透析スケジュール」では表5のように推奨している。ここで推奨した頻回透析（週5～6回）を行うためには在宅血液透析が必須となる。2013年末で、本邦においては461名しか在宅血液透析は行われていない。しかし、これは前年に比較すると70名近く増加しており徐々に各所に広まってきている。また在宅血液透析専用装置も開発されてきており近い将来認可されることが予想される。

今後、透析治療は活動性を維持するための在宅血液透析（頻回透析）と合併症を有した症例の生命予後を改善する施設血液透析に大きく2極化することが予想される。透析医療者と施設はこの両者に対応できる能力を有することが必須となるであろう。

7 おわりに

透析処方の原点は透析時間と透析回数、つまり週当たりの透析時間である。最低限を週当たり12時間（4時間・週3回）とし、それより少しでも透析を行うことで尿毒症物質除去の増加と安定した除水が行われる。時間と回数に勝るものはないと断言できる。

文 献

- 1) 日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン：血液透析処方、透析会誌, 46; 587-632, 2013.
- 2) National Kidney Foundation : Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. Am J Kidney Dis, 48(Suppl 1); 2006.
- 3) European best practice guidelines for hemodialysis (Part 1), Nephrol Dial Trans, 17(Suppl 7); 2002.
- 4) CSN Hemodialysis Clinical Practice Guidelines (2006), J

Am Soc Nephrol, 17; S1-S27, 2006.

- 5) Chan CT, Covic A, Craig JC, et al. : Novel techniques and innovation in blood purification: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Kidney Int, 83; 359-371, 2013.
- 6) Gotch FA, Sargent JA : A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int, 28; 526-534, 1985.
- 7) 日本透析医学会編：血液透析患者の6年間の生命予後に関与する因子。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, 994-1000, 2000.
- 8) Daugirdas JT, Greene T, Chertow GM, et al. : Can rescaling dose do dialysis to body surface area in the HEMO study explain the different responses to dose in women versus men? Clin J Am Soc Nephrol, 5; 1628-1636, 2010.
- 9) Ramirez SP1, Kapke A, Port FK, et al. : Dialysis dose scaled to body surface area and size-adjusted, sex-specific patient mortality. Clin J Am Soc Nephrol, 7; 1977-1987, 2012.
- 10) 日本透析医学会統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の現況2009年12月31日現在：日本透析医学会, 2010. CD-ROM版 図14, 表22.
- 11) 日本透析医学会：血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン。透析会誌, 44; 337-425, 2011.
- 12) Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. : Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis : Associations with reduced mortality in the DOPPS. Kidney Int, 69; 1222-1228, 2006.
- 13) Scribner BH, Oreopoulos DG : The Hemodialysis Product (HDP) : A Better Index of Dialysis Adequacy than Kt/V, Dialysis & Transplantation, 31(1); 13-15, 2002.
- 14) Charra B, Calzavara E, Ruffet M, et al. : Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int, 41; 1286-1291, 1992.
- 15) Pauly RP, Maximova K, Coppens J, et al. : Patient and technique survival among a Canadian multicenter nocturnal home hemodialysis cohort. Clin J Am Soc Nephrol, 5; 1815-1820, 2010.

参考 URL

- ‡ 1) 「Caring for Australian with renal impairment, Dialysis adequacy (HD) guidelines」 http://www.cari.org.au/Dialysis/dialysis_guidelines.html