

HDF 療法の現状と課題

川西秀樹

土谷総合病院

key words : オンライン HDF, 透析低血圧, 生命予後, 臨床研究

要 旨

平成 26 年度診療報酬改定以後, オンライン HDF の症例数は急速に増加してきている. その臨床効果としては, ①除去効率増加による効果, ②透析低血圧防止, ③生命予後改善, ④透析関連不定愁訴改善が報告されている. とくに透析低血圧防止, 生命予後改善に関してはエビデンスが示されているが, その発現機序に関しては未だ不明確であり, それがためにその効果自体にも疑問が生ずる. 今後のさらなる詳細な研究が望まれる.

はじめに

平成 26 年度診療報酬改定にてオンライン HDF 技術料が「慢性血液透析濾過 (複雑なもの)」として設定されて以降, HDF 患者数は急速に増加し, 2015 年度末で 53,776 人となっている. しかも本邦の特徴として前希釈オンライン HDF が多数を占めている. さらに間歇補充型 HDF も徐々に増加してきている. この技術料の算定要件として, HDF 専用血液浄化器であるヘモダイアフィルターと水質確保加算 2 の算定が必須となっている. つまり, 本邦のオンライン HDF は諸外国とは異なった特徴を有しており, エビデンスの発信は未だ限定されている.

諸外国ではヨーロッパを中心に多くのランダム化比較試験 (RCT) や観察研究が行われ, 臨床効果としては, ①除去効率増加による効果 (含む, 透析液清浄化

による副次効果), ②透析低血圧防止, ③生命予後改善, ④透析関連不定愁訴改善が報告されている.

しかし透析低血圧防止と生命予後改善効果に関しては, その機序が未だ明確ではなく, それがために HDF 自体の効果に対しても疑問が生じている. 本論文では HDF の優位性とそれに対する疑問を併記して論じたい.

1 除去効率増加

HDF では条件を設定することにより溶質除去が増加することは理論上確立している.

1-1 β_2 ミクログロブリン

オンライン HDF の初期の目的である β_2 ミクログロブリン (β_2 -M) に代表される中分子量物質の除去がみられ, 透析アミロイド症の進展予防が示された. Locatelli らは, low-flux HD (LFHD) と濾過治療 (HF/HDF) との前向き観察研究を行い, 濾過治療では手根管症候群手術が 41% 減少することを示した¹⁾. 日本透析医学会では, 各種治療方法の透析アミロイド症発症への影響を解析し, オンライン HDF は LFHD に比較して透析アミロイド症発症リスクが 0.013 倍と少ないことを示した²⁾. この β_2 -M までの除去効果はハイパフォーマンス膜での効果を含めて確立している.

1-2 大分子量溶質

分子量 3 万程度のさらに大きな溶質除去に関しても

臨床検討が進められているが標的物質は未だ定かではない。HDF療法開発当初より関節痛、イライラ感やレストレスレッグ症候群に代表されるムズムズ感などの不定愁訴への改善効果が期待された。これらの発症要因は不明であるが大分子量溶質の関与も疑われている。

櫻井らは、前希釈HDFで α_1 -ミクログロブリン(α_1 -M)除去率35~40%以上の高効率を達成することで、骨・関節痛とレストレスレッグ症候群への効果が得られたとした³⁾。ただし、アルブミン近傍から α_1 -M領域物質の除去を期待すると、蛋白透過型フィルタを用いた後希釈HDFではアルブミン漏出量が増えるため、 α_1 -M領域とアルブミン領域の分離を期待して、前希釈HDFが本邦では多く選択されている。さらに、これら β_2 -Mより大きな溶質に関しては、除去は可能であるがその臨床的意義については不明確であり標的物質の解明が待たれる。

1-3 蛋白結合物質

蛋白結合尿毒素の除去にも効果があると期待された。Bammensらは、p-cresol除去をhigh-flux HD(HFHD)、後希釈オンラインHDF(濾過量20L)、前希釈オンラインHDF(濾過量60L)を比較し、前希釈では後希釈に比較して除去量とクリアランスが良好であることを示した⁴⁾。同時に測定されたアルブミン総質量と比較してp-cresol除去量が大きいため蛋白結合部分が除去されたのではなく、非結合分画の除去量が増加したと推測した。一方、Krieterらは、蛋白透過型ダイアライザを用いた後希釈オンラインHDFによる蛋白結合物質除去を示しているが⁵⁾、除去率はHDに比較して増加するが大半は非結合分画の増加であった。同様にMeertらは、さらに蛋白透過量の多いダイアライザを用いた後希釈と前希釈オンラインHDFを行ったが⁶⁾、蛋白結合物質の除去にはHDFでは限界があることを示した。蛋白透過型フィルタを用いて濾過量を増加させたとしても結合分画の除去増加は困難であると推定される。一つの可能性としては、Bammensらが述べているように、非結合分画濃度を増加させる手技である⁴⁾。前希釈HDFでは血液が希釈されるため、フィルタに入る前に非結合分画が増加する可能性が考えられる。そのほか前希釈HDFで血液pHを変動させることによる非結合分画の増加も研究されている⁷⁾。

いずれにしても、現状ではHDFで蛋白結合物質の除去効果ならびに臨床的意義に関しては疑問があり、標的物質としての意義は少ないと思われる。

2 透析低血圧防止

2-1 効果

LocatelliのItalian study⁸⁾では、前希釈オンラインHDFで前希釈HFと同じように低減できたとしている(表1)。その内容は「前希釈オンラインHDFを行うことで透析低血圧がHFと同じように低減できた。HFは濾過量が多いため施行が困難だったが、前希釈オンラインHDFでは可能となった。透析低血圧に対して前希釈オンラインHDFが効果的であったという理由は明確ではないが、濾過量の増加によりナトリウムの負荷量が増えた可能性も否定できない」としている。また生命予後を検討したRCTであるESHOL study⁹⁾では、後希釈オンラインHDFにても効果が示されている。しかしその機序に関しては未だ明確ではない。

2-2 機序と疑問

HDFの臨床効果として第一にあげられるものは透析低血圧防止である。しかし、HDFでは置換液量に比して透析液量が多く、HFで認められる循環動態の安定機序は適応できない。それにもかかわらずHDF初期よりこの幻想が常に追い求められてきた。

(1) Gibbs-Donnan効果

陰イオンであるアルブミンが存在するとイオン平衡が崩れて Na^+ 分布に偏りが生ずる。最近、Canaudや篠田は、Gibbs-Donnan効果に注目し、透析低血圧防止効果を Na^+ 分布で説明しようとしている。Gibbs-Donnan効果とは、一般には透析膜を介して拡散により電解質は平衡に達するが、血液側に非拡散性の陰イオン(アルブミンなど)が存在するとイオン平衡が崩れ、陽イオンである Na^+ の拡散性が減少し、透析膜間での Na^+ 分布に偏りが生ずる現象である(図1)。HDFでは濾過膜を介して大量の限外濾過が起これ、血液側のアルブミン濃度が上昇し、 Na^+ の透析液側への移動が減少、その結果、HDに比して Na^+ 除去が減少し血圧が維持されるとするものである。

図2にCanaudの講演を基にしたオンラインHDF中の Na^+ バランスを示す。Gibbs-Donnan効果がない

表 1 オンライン HDF の臨床効果 (ランダム比較試験)

研究年 (文献)・地域	デザインと比較	患者数	予 後	研究期間	一次解析結果	二次解析結果
Italian study 2010 ⁸⁾	pre ol-HF/HDF vs LFHD	150/75/75	耐容性, 透析低血圧	24 カ月	透析低血圧 54% 減少	
Dutch CONTRAST 2012 ²¹⁾	post ol- HDF vs LFHD	356/358	全 死 亡, CVD 死 亡	36 カ月	有意差なし	高濾過量 (>21.95 L) 全死亡 38% 低下
Turkish study 2013 ²²⁾ , FMC in Turkey	post ol-HDF vs HFHD	391/391	全 死 亡, CVD 死 亡	24 カ月	有意差なし	高置換液量 (>17.4 L) 全死亡 46%, CVD 死亡 71% 低下
ESHOL study 2013 ⁹⁾ , Catalonian/Spain	post ol- HDF vs HFHD	450/456	全 死 亡, CVD 死 亡, 感染死亡, 透析低血圧	36 カ月	ol-HDF 全死亡 30%・CVD 死亡 35%, 感染症死亡 55%・透析低血圧頻度 28%, の減少	高置換液量 (23.1~25.4 L) 全死亡 40%, (>25 L) 45% 低下
French study ²⁵⁾	post ol- HDF vs HFHD, 年齢>65 y	300/300	耐用性, QOL, 全 死 亡, CVD 死 亡	24 カ月	HDF 耐用性あり	QOL/死亡有意差なし
Smith JR-2016 ¹⁵⁾ , Glasgow/UK	post ol- HDF vs HFHD 単施設, 盲検, クロスオーバー	50/50 クロスオーバー	治療後回復時間 透析低血圧 凝血リスク	16 週	回復時間: 差なし	透析低血圧: HDF 有意に多い 凝血: HDF 有意に多い
EDOIDEA 研究 (日本 HDF 研究会) 2016 ¹⁴⁾	クロスオーバー pre ol-HDF vs post ol-HD	50/50 クロスオーバー	透析低血圧	23 カ月	有意差無し	

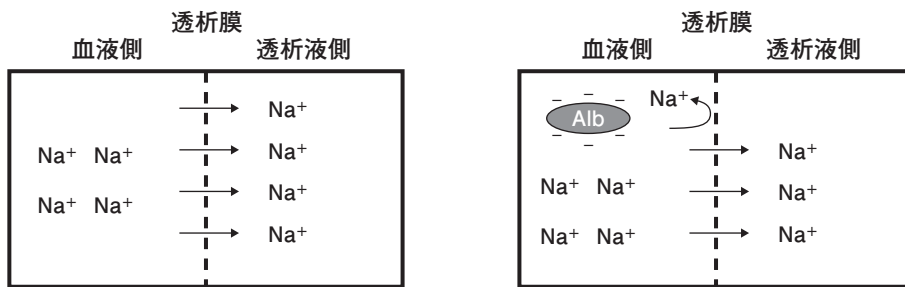


図 1 Gibbs-Donnan 効果

血液中にはアルブミン⁻が存在するため, イオン平衡が崩れて Na⁺分布に偏りが生ずる.

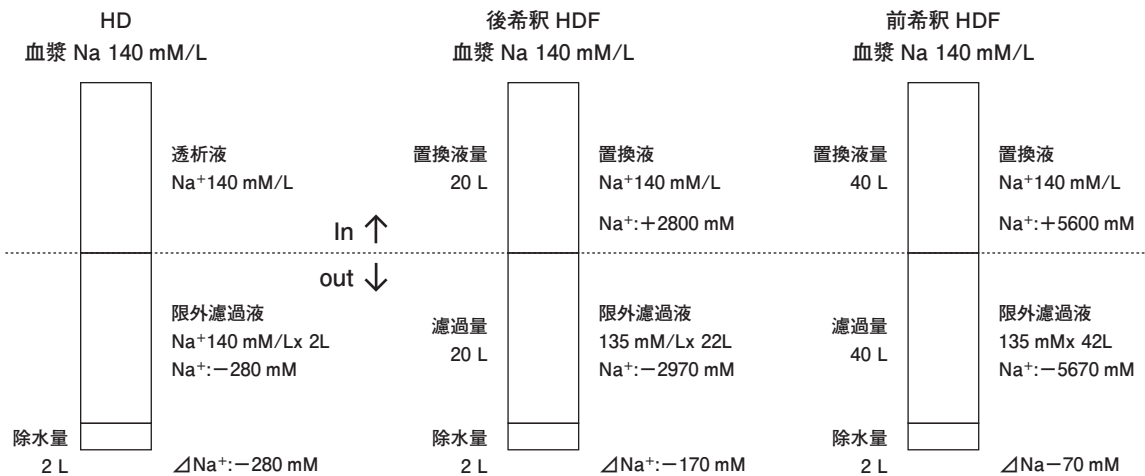


図 2 Gibbs-Donnan 効果より考察したオンライン HDF 中の Na⁺バランス

前希釈 HDF でも Gibbs-Donnan 効果が発揮されるとして計算されているが, 真偽は不明確である. mM = mEq (Canaud の講演より作図)

と仮定した通常のHDでは血漿と透析液のNa⁺は同じであり、血清Na⁺ 140 mM (mEq) とすると、バランスは除水2 L分のみのマイナス280 mMとなる。一方、後希釈HDFで濾過量20 Lとすると、置換液より体内に入るNa⁺は2,800 mMであるが、血液濃縮により血液側のアルブミン濃度が上昇し、Gibbs-Donnan効果で限外濾過液中のNa⁺濃度は135 mMに減少し、除水量2 L分を加えた総Na⁺除去は2,970 mMとなり、Na平衡はマイナス170 mMとなる。この結果、体内へのNa負荷がHDに比して増加し、低血圧が防止できる。

それに反して前希釈HDFでは、血液側のアルブミン量は希釈により減少するため、後希釈HDFに比してGibbs-Donnan効果は起こりにくいと考えられるが、濾過膜表面ではアルブミン濃度の上昇があり、Gibbs-Donnan効果が発揮されている可能性も否定できない(図2では前希釈でも発揮されているとしている)。その場合の計算では、Naマイナスバランスは後希釈HDFより少なくNa負荷が増加することになる。しかしGibbs-Donnan効果を実測することは困難であり、あくまで理論的考察となる。

(2) 低温透析効果

後希釈HDFでは、置換液が回路流入中に冷却されるため、低温透析効果が考えられる。Donauerらは、後希釈オンラインHDFと低温透析(35.6°C)と通常HDのクロスオーバー比較を行い、後希釈オンラインHDFと低温透析では動静脈間の温度差より算定したエネルギー移行率は共に低下し、収縮期血圧の維持が得られたことを報告した¹⁰⁾。

またKumarらは、後希釈HDFと低温透析を比較すると、ナトリウム負荷量とbioimpedance法で算定した細胞内液・外液量の変化には差がなく¹¹⁾、後希釈HDFでの透析低血圧防止機序は体液Naバランス変動より低温によるものが大きいとした。

確かに低温透析で透析中の血行動態の安定が得られることは古くより知られており、最近のメタ解析¹²⁾や脳白質微細構造変化よりも示されている¹³⁾。しかしこの効果は前希釈HDFでは当てはまらない。

(3) 小分子溶質除去低下効果

オンラインHDFでは透析液を置換液として使用するため、結果として透析液量が減少し小分子溶質の除

去が低下する。これは大量液置換前希釈HDFで顕著であり、いわゆるslow low-efficiency dialysis (SLED)に近似した状態となり、古典的な不均衡症候群が防止される。しかし、この効果は置換液量の少ない後希釈HDFでは成り立たない。

このように、透析低血圧防止機序を考えていくと明確な答えが出なくなる。特に後希釈と前希釈HDFでの効果の違いが不明確である。

日本HDF研究会では、後希釈と前希釈HDFのクロスオーバー研究(オンラインHDFにおける希釈モードが透析中の血行動態に与える影響、EDOIDEA study, 表1)を行ったが、両者間での血行動態の変動差は認められなかった¹⁴⁾。結果としてオンラインHDFの透析低血圧への効果自体にも疑問が生じてくる。

最近Smithらは、100名を対象としたHFHDと後希釈オンラインHDF(濾過量20 L)の盲検法によるランダムクロスオーバー研究¹⁵⁾を行い、透析後の回復時間には差が見られなかったが、HDFでは有意に透析低血圧が多く見られたと報告した(表1)。この盲検法のような厳格なクロスオーバー研究でHDFの優位性が否定されたことは、これまでの見解に一石を投じるものである。

2-3 間歇補充型HDF療法の透析低血圧への効果

間歇補充型HDF療法(intermittent infusion HDF; I-HDF)はオンラインHDFの変法として考案されたものであり、清浄化透析液を間歇的に補充する治療モードである。専用装置を用いて通常は1回補充量200~300 mL、周期30分毎に補充することにより、膜の洗浄効果、補充液の体内灌流による末梢循環改善効果が期待される。KodaらのHDとのクロスオーバー試験で透析低血圧の低減効果が示されており¹⁶⁾、さらに前希釈HDFとI-HDFのRCTでは同等の透析低血圧低減効果が示された¹⁷⁾。

I-HDFは、透析液を間歇的に補充するため透析中の血圧低下防止効果は推定される。しかし溶質除去効率はHDより低下すると考えられ、HDF療法における臨床的な位置づけについてはさらなる検証が必要である。

3 生命予後改善

3-1 効果

HDFで生命予後が改善するか、これは古典的な尿毒症性物質除去の生命予後改善効果を延長させたものであり、生体腎機能に少しでも近づけたいとの透析療法（血液浄化療法）自体への期待でもある。これまでヨーロッパを中心に観察研究、RCTが行われ、多くでHDF濾過量を増加させると生命予後が改善すると結果が得られている。

2000年初めに観察研究を中心とした大規模臨床試験が行われている。Canaudら¹⁸⁾は、Euro-DOPPS-1での前向き観察研究を解析し、LFHDを対象とすると後希釈オンラインHDF（濾過量15~25L）では有意に死亡が減少していることを示した。またRISCAVID study¹⁹⁾は、LFHDとオンラインHDF・オフラインHDFを前向き観察研究で比較し、HDF療方は炎症マーカー（CRP、IL-6）を改善させ、生存率が良好と報告した。またイギリスのVilarら²⁰⁾は、単施設の後向き観察試験ではあるが、オンラインHDFとHFHDを比較し、貧血、栄養状態、MBD関連指標、血圧には差を認めなかったが、HDFでは炎症所見の改善と有意に生存率が良好であることを示した。

これらの研究ではHDはlow-flux膜を用い、HDFではhigh-flux膜を用いて比較している。そのため、これらのエビデンスより判明したことは、HDF療方は少なくともLFHDよりは透析アミロイド症発症リスクと死亡のリスクは少ないということである。しかし、いずれも観察研究であり選択バイアスから逃れられていない。またVilarら²⁰⁾の単施設での研究では、HDF選択理由として若年で体格の大きく、残存腎機能の少ない症例としている。つまり全身状態が良く、多くの透析量を必要とすると予測される症例にHDFが選択されており、これが良好な生存となった理由とも推察される。

観察臨床試験の限界を克服するため、この数年間、大規模なRCTがヨーロッパを中心に行われ（表1）、生命予後への効果についてDutch CONTRAST²¹⁾（後希釈オンラインHDFとLFHDの比較）とTurkish study²²⁾、ESHOL study⁹⁾（共に後希釈オンラインHDFとHFHDの比較）が報告された。

Dutch CONTRASTでは一次解析では差が認められ

なかったが、2次解析での濾過量>21.95L群では38%死亡リスクが減少した²¹⁾。Turkish studyでもCVD死亡・全死亡と入院率、透析低血圧発症率の主要な予後には両群で差が認められなかったが、Dutch CONTRASTと同様に濾過量>17.4L群で生存が良好であり、全死亡で46%、心疾患死亡で71%のリスク低下が認められた²²⁾。ESHOL studyでは、一次解析で全死亡30%、CVD死亡35%、感染症関連死亡55%の低下が示され、しかも透析低血圧発症頻度も28%の低下を得ていた。さらに、上記二つのRCTと同様に、濾過量を増加させた23-25L群と>25L群ではそれぞれ40%、45%の全死亡低下が得られていた⁹⁾。

この三つのRCTは同様の結果となり、後希釈で高濾過量HDFでは生存率に良い影響を与えることが示された。しかし、後希釈オンラインHDFで高濾過量を得るためには高血液流量が必須となる。つまり、この結果は、高血液流量を得ることができた症例で生存率が良好であったとも推論できる。

このような大規模RCTが公表されたため、多くのメタ解析が行われ^{23,24)}、いずれでもオンラインHDFの透析低血圧への優位性は示されたが、全死亡・心血管死亡に関しては有意の傾向が示されたのみである。しかも研究クオリティに関して疑問が提示されている。

ヨーロッパの三つのRCTにFrench study²⁵⁾の結果を加えて濾過量を再評価した検討が報告された（pooled individual participant data analysis）²⁶⁾。これでは、濾過量を体格（体表面積、体液量、体重、BMI）で標準化を行い、体表面積で補正した場合が最も濾過量の違いによる全死亡・心血管死亡への効果が認められたとした。透析量を体表面積補正することはKt/Vでも、体格の小さい症例での有効性を明確にするためSAN-stdKt/Vとして試みられており、同様の概念と言える。

体表面積補正に関しては、後ろ向きではあるが、大規模な比較観察研究（European Clinical Database）においても、濾過量を体表面積あたりに換算することで、より明確に高濾過量の生存への効果が得られることが示されている²⁷⁾（表2）。この観察研究では、濾過量増加と生存率改善・CRPの低下が相関し、さらにCRP低下と生存率向上にも相関が示されていた。

ヨーロッパでの生命予後に関する研究はすべて後希釈HDFによるものであった。本邦では前希釈HDFがオンラインHDFの95%に用いられている。そのため、

表2 オンラインHDFの臨床効果(観察研究)

研究年(文献)・地域	デザインと比較	患者数	目標予後	研究期間	一次解析結果
European Clinical Database (EUCLID) 2015 ²⁷⁾ FMC in Czech, France, Italy, Portugal, Romania, Spain, Turkey	後ろ向き観察研究 濾過量 post ol HDF < 54.6 L/wk vs >64.8 L/wk	204/204	全死亡, CRP, >101 β_2 M 除去	>101 カ月	生存率と CRP・ β_2 M 低下は濾過量増加に依存する, 体表面積補正濾過量でより有意
Euro-DOPPS 2016 DOPPS-IV, V ³¹⁾ Sweden, France, Belgium, Italy, UK, Spain, Germany	前向き観察研究 ol HDF vs HD	HDF 2012/HD 6555	死亡	6年	死亡: 有意差なし (ASN2016 での発表)
日本透析医学会統計調査 2016 ¹⁴⁾	後ろ向き観察研究 Propensity score-matched model pre ol-HDF vs HFHD	pre ol- HDF > 40 L 2548 vs \leq 40 L 2424 vs HFHD 5000	死亡	1年	高置換液量 (pre >40 L) 全死亡/CVD 死亡低下

ol-HDF: オンライン HDF, LFHD: low-flux HD, HFHD: high-flux HD, DRA: 透析アミロイド症, CVD: 心血管疾患, RCT: ランダム比較試験, FMC: Fresenius Medical Care

日本透析医学会では、このデータベースを基に propensity score-matched 法を用いて前希釈 HDF と HD の1年予後を比較した(表1)。その結果、置換液量 40 L 以上の大量液置換前希釈 HDF で、HD や少量置換 HDF に比して全死亡/CVD 死亡の低下が得られた¹⁴⁾。今後の本邦よりのさらなる臨床研究が待たれるところである。

3-2 疑問

RCT や観察研究により、後希釈 HDF で濾過量を増加させると生命予後が改善することが示された。しかしその機序に関しては明確ではない。

HD と比較すると、同じフィルタを用いれば前希釈であろうと後希釈であろうと HDF で大分子溶質の除去は増加するし、除去量は濾過量増加に比例する。つまり「濾過量増加=大分子溶質除去増加=死亡率の低下」となる。この通常の HD では除去が困難な大分子溶質の除去増加が死亡率低下の主要因となる。しかもヨーロッパの HDF ではアルブミン除去量は少なく、それ以下の物質が透析患者の生命予後に関与していることになる。しかし生命予後に関与する標的溶質は決定されていない。

一部には FGF23 の除去が生命予後に関与しているとの仮説も提唱されている²⁸⁾。FGF23 は直接肺線維化を引き起こし、心肥大・心不全を引き起こすことや、炎症惹起²⁹⁾するとの動物実験結果が報告されている。確かに CKD や透析導入初期の観察研究では FGF23 が高値症例の死亡率は高く、特に非アテローム性心不全

イベントへの関係が強調されている³⁰⁾。FGF23 は分子量 32 kD であり、立体構造も α_1 -M と似ており、HDF ではほぼ同等の除去効率が示され HDF 療法標的物質の可能性も考えられる。しかし週3回の間歇的治療では FGF23 の透析前値を低下させることは困難であり、さらに FGF23 濃度は血清 P 濃度に依存しており、P 管理を行うと低下する。つまり P 管理不良による死亡の増加を見ているだけかもしれない。

最近、高齢者(65歳以上)に対するオンライン HDF と HFHD の比較である French study の結果が公表された。高齢者でのオンライン HDF の耐用性は確認されたが、生命予後は両群間に差を認めなかった²⁵⁾。さらに、最も新しい臨床研究結果として Euro-DOPPS-IV, V での HDF 生命予後に関する解析が公表された³¹⁾(表2)。これは Canaud の Euro-DOPPS-I での検討¹⁸⁾と異なり、HDF の優位性が示されなかった。同じ研究・解析スタイルにても異なった結果となっており、未だ HDF の生命予後への効果は確立していないと言える。

4 結論

HDF の有効性については、未だ臨床研究のみならず、除去理論においても明確な証明がなされていない。現状では「患者の愁訴が低減される」「血圧が維持されるらしい」などの不明確な臨床感想に基づき処方されているのかもしれない。さらに冒頭に述べた診療報酬上の優位性が影響しているのかもしれない。今後の改定によりこの診療報酬上の優位性が消滅した時にも

現状の症例数が維持されるであろうか。それが HDF 療法の真価が問われる時かもしれない。

文 献

- 1) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. : Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. Kidney Int* 1999; 55 : 286-293.
- 2) Nakai S, Iseki K, Tabei K, et al. : Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl 1) : S212-216.
- 3) 櫻井健治 : On-line HDF の商法条件と治療効果の関係。腎と透析 (別冊 2014, HDF 療法 '14)。東京医学社, 12-14.
- 4) Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. : Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport : a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 : 278-285.
- 5) Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, et al. : Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 : 212-218.
- 6) Meert N, Eloot S, Schepers E, et al. : Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialyzers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2624-2630.
- 7) Yamamoto K, Eguchi K, Kaneko I, et al. : In vitro Study of Removal of Protein-Bound Toxins. *Blood Purif* 2013; 35 (suppl 1) : 51-54.
- 8) Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. : Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 1798-1807.
- 9) Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. : High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 487-497.
- 10) Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al. : Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 : 1616-1622.
- 11) Kumar S, Khosravi M, Massart A, et al. : Haemodiafiltration results in similar changes in intracellular water and extracellular water compared to cooled haemodialysis. *Am J Nephrol* 2013; 37 : 320-324.
- 12) Mustafa RA, Bdair F, Akl EA, et al. : Effect of Lowering the Dialysate Temperature in Chronic Hemodialysis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 7; 11 : 442-457.
- 13) Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW : Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 957-965.
- 14) Masakane I, Kikuchi K, Kawanishi H : Evidence for the Clinical Advantages of Predilution On-Line Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2017; 189 : 17-23.
- 15) Smith JR, Zimmer N, Bell E, et al. : A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis*. 2016 Dec 23. pii : S0272-6386(16)30635-7. doi : 10.1053/j.ajkd.2016.10.025. [Epub ahead of print]
- 16) Koda Y, Aoike I, Hasegawa S, et al. : Feasibility of intermittent back-filtrate infusion hemodiafiltration to reduce intradialytic hypotension in patients with cardiovascular instability : a pilot study. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 : 324-332.
- 17) Mineshima M, Eguchi K, Shishido K, et al. : Clinical Effectiveness of Intermittent Infusion Hemodiafiltration Using Back-filtration of Ultrapure Dialysis Fluid Compared with Predilution On-Line Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2017; 189 : 24-29.
- 18) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. : Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69 : 2087-2093.
- 19) Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. : Chronic inflammation and mortality in haemodialysis : effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 2337-2343.
- 20) Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et al. : Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis : a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 : 1944-1953.
- 21) Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. : Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6) : 1087-1096.
- 22) Ok E, Asci G, Toz H, et al. : Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis : results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 : 192-202.
- 23) Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, et al. : Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 : 968-978.
- 24) Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. : Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure : an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 : 954-967.
- 25) Morena M, Jausset A, Chalabi L, et al. : Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int* 2017; 91 : 1495-1509.
- 26) Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al.; HDF Pooling Project Investigators : Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients : a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial*

- Transplant 2016; 31 : 978-984.
- 27) Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, et al. : Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int* 2015; 88 : 1108-1116.
- 28) Cornelis T, van der Sande FM, Eloit S, et al. : Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration : a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 : 247-256.
- 29) Hu MC, Shi M, Cho HJ, et al. : Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1290-1302.
- 30) Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al.; Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) Trial Investigators : Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis : the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc* 2014; 17 : 3:e001363.
- 31) Karaboyas A, Locattelli F, Pisoni RL, et al. : High efficiency hemodiafiltration (HDF) versus hemodialysis (HD) : a comparison of clinical outcome in EuroDOPPS. ASN2016, abstract FR-OR082.