

間歇補充型血液透析濾過の基礎と臨床

甲田 豊

甲田内科クリニック

key words : 透析低血圧, 血液透析濾過, 間歇補充, 濃度分極層, ファウリング

要 旨

間歇補充型 HDF (intermittent-infusion hemodiafiltration; I-HDF) は, 透析膜の機能低下を逆濾過により軽減すること, 透析液の間歇補充により血圧を維持し, かつ低灌流臓器の循環を増やすことで溶質交換を促進するなどの特徴がある。したがって, 本治療は従来の透析機序に加えて, 透析膜と生体調節機構の両者に作用点をもつ統合的な治療である。末梢循環の改善, 低分子量蛋白質クリアランスの維持, クリアスペースの増加に加え, 透析低血圧症例を対象とした臨床試験において, 処置回数の有意な低下が認められた。

はじめに

2010年にオンライン血液透析濾過(OL-HDF)が保険収載になり, OL-HDFを受ける患者数は急速に伸びている。日本HDF研究会が1995年に設立されてから, OL-HDFは長い間その先進性にもかかわらず, 保険制度上は微妙な立場にあった。ヨーロッパにおける個人機に比較し, 日本ではほとんどの施設がセントラル透析液供給システムを採用するため, 補充液の清浄化バリデーションが容易ではなかったことも一因と考えられる¹⁾。

HDFの定義は現在のところ公式に定められていない。日本では体重増加分を除いて5L以上の意図的濾過のあることが一般に受け入れられている。また, ヨーロッパでは血流の20%以上を濾過することがHDF

と提案されている²⁾。I-HDFの濾過量は少なく, これらのいずれも満たさないためHDFといえるか議論はあるが, 密閉系でオンライン品質の補充液を使用すること, 血液透析濾過器(ヘモダイアフィルター)を用いること, 認可された専用多用途透析装置を用いることの3要件を満たすことで, 現在の日本の医療保険上ではHDFと認められている。

1 I-HDFとは

I-HDFは補液回路を用いずに逆濾過透析液を間歇的に補液する方法で, 峰島, 江口らにより提唱された^{3~5)}。逆濾過の利用はPush/Pull-HDFと類似するが, I-HDFは生体側を容量バッファーと考えることが特徴である。そのため, I-HDFの間歇補充液量の設定は比較的大量(1回200mL, 補充速度150mL/分)を長い間隔(1回/30分)で行い, 補充は次の周期内で除水量に加えて回収される。これらのすべてが完全クローズドシステムのなかで行われる。

効率的な治療を行うには, 透析膜に加え体液分画間の溶質移動抵抗を考慮しなければならない。血液の濾過は濃度分極現象を必ず伴い, 中大分子の移動抵抗となる。I-HDFは逆濾過をもってこの膜の見かけ上の性能変化に対抗し, また, 間歇補液による毛細血管拡張をもって体液分画間移動抵抗に対抗する。

I-HDF治療の特徴は, ①透析膜の機能低下(ファウリング)を, 逆濾過洗浄で軽減すること, ②間歇補充により除水速度は大となるものの, 時間平均の血管内

容量を増加することで血圧維持を図り、低灌流臓器の循環を増やし溶質交換を促進することである。

2 限外濾過による濃度分極層の形成と膜の目詰まり

限外濾過は、蛋白質程度の比較的大きな分子量の溶質を、膜により分離濾過する操作である。濾過を開始すると溶媒は膜を通過するが、篩係数の小さい溶質（蛋白質など）は膜によって部分的に阻止される。阻止されて膜内面に滞留した蛋白質は、激しい濾過が続けば飽和濃度に達しゲル層を形成する。ゲル層の濾過係数は低く、濾過流速はゲル層律速となる。さらにゲル層と血液の溶質濃度との間には濃度勾配が発生している⁶⁾。この現象は濃度分極（concentration-polarization）と呼ばれ、透過流束を低下させファウリングの原因となる（図1）。

濃度分極層が形成された系の濾過流束は、溶質の濃度、拡散係数、分極層の厚みに支配される。このうち操作できるのは分極層の厚みである。前希釈HDFのように血流（結果として、せん断速度）を増加させる、

あるいはI-HDFのように、逆洗により分極層を除去すれば膜性能の維持を図れる。I-HDF中のTMPの動態から推測すると、逆洗では回復できないファウリング（膜の目詰りやゲル層）と、可除去性のある部分（濃度分極層）が形成されていることが考えられる（図2）⁷⁾。

3 I-HDFの溶質除去の特徴

一般に濾過治療では中大分子、特に $\alpha_1\text{m}$ クラスのクリアランスの経時的低下は避けられない。実験的には逆濾過操作により $\beta_2\text{m}$ 、 $\alpha_1\text{m}$ のクリアランスの回復が確認されている⁸⁾。実臨床においても、I-HDFでは $\alpha_1\text{m}$ クリアランスは低下しにくい^{4,9)}。このような膜機能の回復・保持はアルブミンと $\alpha_1\text{m}$ の分離除去にも結果として貢献する（図3）⁹⁾。また、血流改善に伴う毛細管面積の拡大から組織からの除去量増加も期待され、無機リンと $\alpha_1\text{m}$ のクリアスペースが透析よりも大きくなると報告されている⁴⁾。

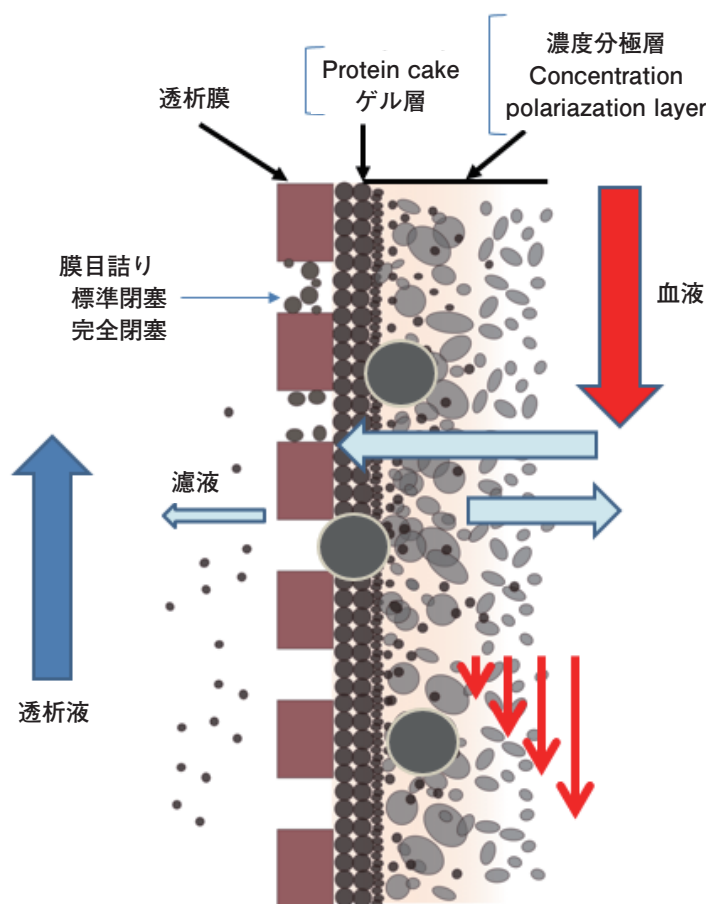


図1 限外濾過における濃度分極層、ゲル層（緻密層）の形成
血液を濾過すると、細孔閉塞、ゲル層、濃度分極層の形成が発生し、ファウリングの原因となる。

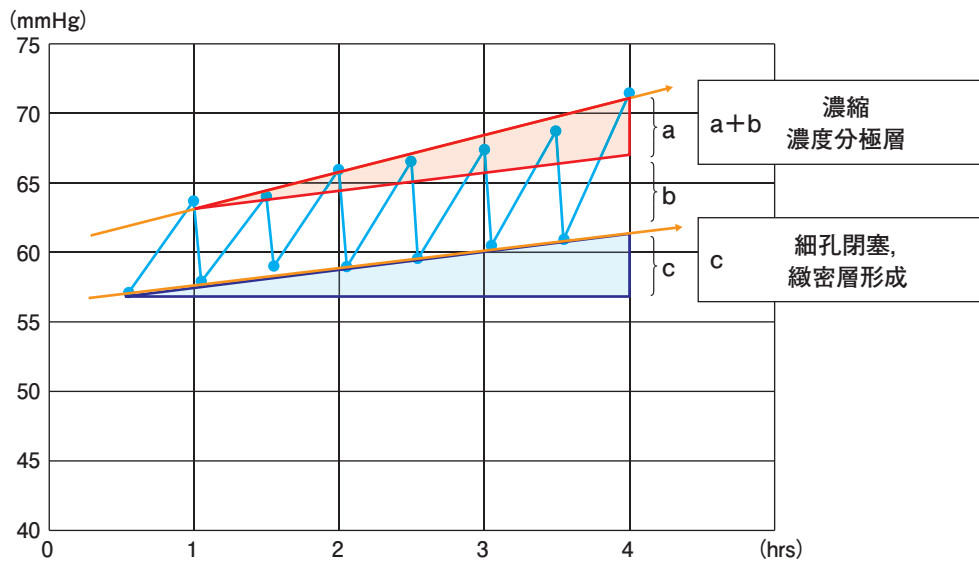
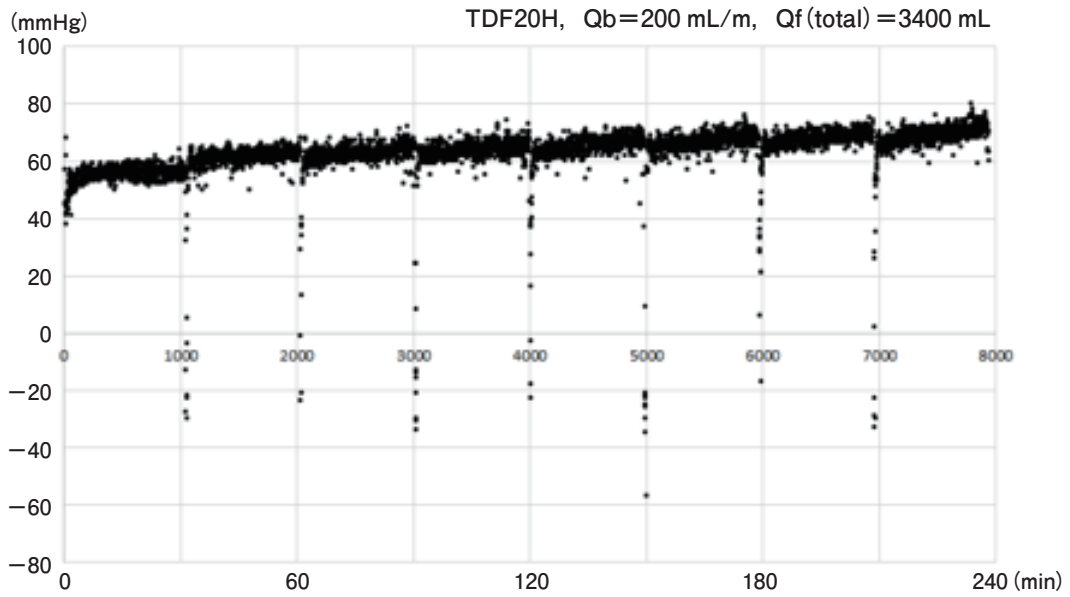


図2 I-HDF中のTMPの変化から推測する膜のファウリングの成り立ち

下図は実測値(上図)を模式的にしたもの。TMP上昇分cは逆洗で回復できない部分(細孔閉塞や緻密層など)、a+bが回復できる濃度分極層による部分であり、aはバルク濃度の上昇分と考えられる。文献7より引用。

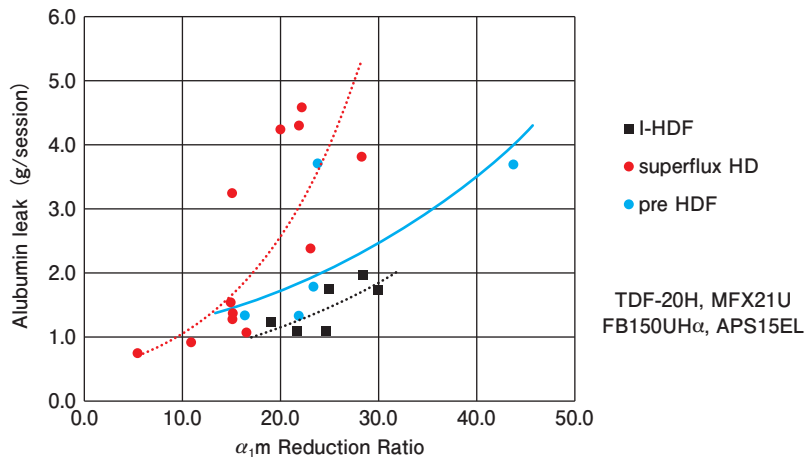


図3 アルブミン除去と α_1 -microglobulin除去率からみたI-HDFの位置

I-HDFは、蛋白漏出膜HD、前希釈HDFよりも、分離除去に優れる。文献9より引用。

4 透析低血圧と I-HDF

透析低血圧は頻繁に遭遇する合併症であり、HEMO study では 17.6% の頻度でみられている。KDOQI ガイドラインの定義は、収縮期血圧 20 mmHg 以上、または平均血圧 10 mmHg の低下とされ¹⁰⁾、欧州のガイドライン (EBPG) では具体的数値はなく、看護師などによる処置が必要な症状を伴う低血圧が強調されている¹¹⁾。その成立は除水による hypovolemia に、plasma refilling, 神経・内分泌反射、心血管予備能などが追いつかないことによる。その他、透析液温度、血漿浸透圧、アセテート、貧血、食事摂取などの関与が指摘されている。透析低血圧発作時は冠血流量や脳血流が急速に低下し、心筋梗塞や認知症のリスクになり、さらに生命予後にも影響を及ぼす¹²⁾。

5 I-HDF は低血圧に有効か (臨床試験)

I-HDF は透析低血圧に有用と考えられてきたが、これまでの研究は少数例を対象としたものであった。我々は低血圧をきたしやすい患者を対象とした多施設前向き自主臨床試験を行い、I-HDF に循環動態の安定化があるのか、その効果を確認することができた¹³⁾。

対象は週 3 回の維持透析療法 (HD) を施行中で、週 1 回以上の血圧低下に対する処置が必要、または収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下するような IDH を高頻度に認める患者とした。介入は 1 回 200 mL (150 mL/分)、30 分間隔の I-HDF である。比較はクロスオーバーの通常透析とし、プライマリアウトカムは透析低血圧に対する処置回数とした。

結果は、試験を完遂した 68 例 (各モードで 816 回治療) において、総処置回数は 819 回から 668 回に減少した ($p=0.003$) (図 4)。試験期間中に 9 例 (11.7%) が脱落し、理由の如何にかかわらず、I-HDF 期中止はすべて増悪例として判定してもなお有意な減少であった。特に下肢挙上、除水速度調整、昇圧薬投与などの減少幅が大きかった。また、多重ロジスティック回帰分析で、高齢者や体重増加の多い例で有効である示唆が得られた。

付随して認められた現象として、I-HDF では透析中の収縮期血圧 (補充後 5 分値) は 4 mmHg 高値であり、治療後半の脈拍数の増加が血液透析より優位に小さく、交感神経系の緊張が少ないことが推察された (図 5a,

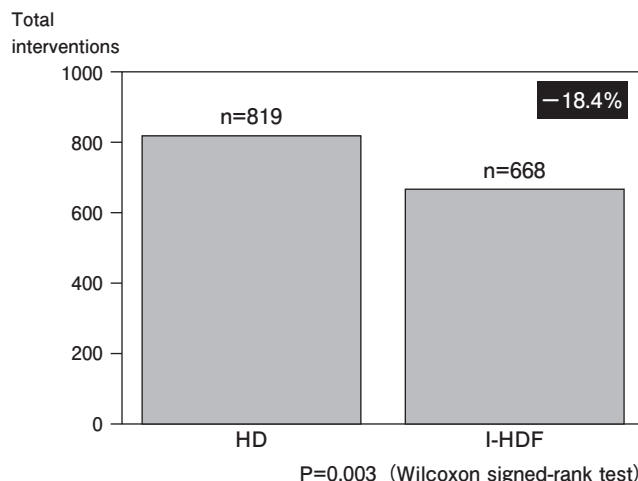
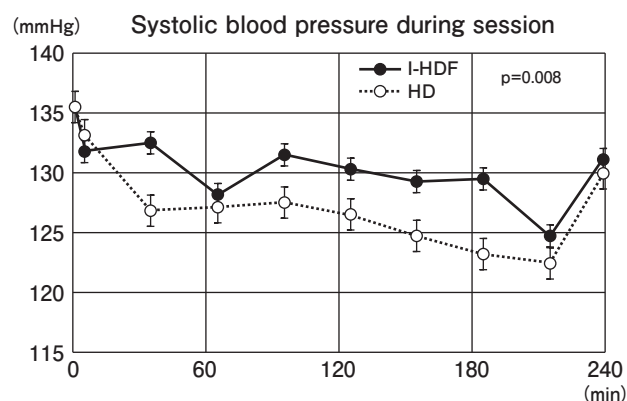
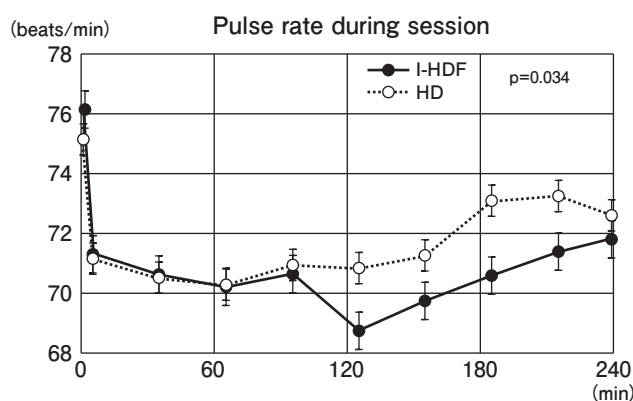


図 4 透析低血圧 68 例の総処置数の変化
それぞれ 4 週間のクロスオーバー期間で比較すると I-HDF で 18% の総処置数減少が認められた。文献 13 より引用。



(a) 間歇補充 5 分後の収縮期血圧の推移 (平均 ± SE)



(b) 間歇補充 5 分後の脈拍数の推移 (平均 ± SE)

図 5 治療中の収縮期血圧と脈拍数の変化

文献 13 より引用。

b)。これは末梢循環にとってはきわめて重要で、末梢血流の指数関数的増加を意味し、溶質交換 (クリアスペースの増加) に繋がる機序と考えられた¹⁴⁾。

血圧の維持機序としては、同じ総除水量であっても細胞外液量は I-HDF において少なくとも補充液分は多

くなること、一見矛盾するようであるが、過大な除水速度とならない限り左室内還流の増加が増え適正な交感神経緊張状態となることが推測できる。一般に、急速補液は低血圧に対し最も有効な手段である。I-HDFにおいて、それを間歇的に予防的に行えば組織の虚血を軽減できる。その結果、エネルギー代謝の多い臓器のアデノシン放出を抑制し、細静脈内の pooling (De Jager-Krogh 現象) を抑制する可能性がある¹⁵⁾。

このような I-HDF の効果は、透析の除水方法にまだ検討の余地があることを示唆している。補充液量の漸減パターン、最終補充後に回収を行わないパターンなどが試みられている。

6 I-HDF の問題点

I-HDF を行ううえで注意すべきことがいくつかある。

① 体格による濾過速度の調整

低体重の患者では、除水速度が相対的に多くなるため、かえって血圧が下がる可能性がある。安全な体重増加は DW の 6% 以内が限度と推奨されているが、DW が 60 kg と 30 kg の患者を想定すると、6% に相当する 4 時間透析の除水速度は、それぞれ 15 mL/分と 7.5 mL/分である。しかし、200 mL、7 回補充の I-HDF では 22 mL/分と 14.5 mL/分となり、体重増加分 8% と 12% の除水速度に匹敵する。したがって、低体重患者では補充液量の調整を必要とする。このように、単位時間あたりの除水量を考慮すれば、たとえ I-HDF を行うときであっても透析時間の延長は常に検討すべき対策である。

② 透析中の高血圧に対する自動血圧監視が必要

透析中に高血圧となるような患者に対し、補充液を繰り返し入れることは当然必要なく危険である。I-HDF に医工学上の問題があるとすれば、血液量変化や血圧のフィードバックなしに強制補液されることであろう。その対策が標準とならない限りたとえ溶質除去に有利だとしても、基本的に低血圧例を対象にするべき治療であると著者は考えている。

③ 逆濾過で戻る膜付着蛋白は問題か

逆濾過時に膜表面の蛋白が血流に戻ることに危険性や疑問を感ずるという指摘を受ける。しかし、図 2 の TMP 変化から推測するように、体内に戻るのには可逆性のある濃度分極層の部分と考えられる⁷⁾。これは普通の透析でも終了時の返血操作で行われていることと

同じであり、I-HDF において特に強調されて懸念することではない。

おわりに

I-HDF は透析膜と生体循環系の両者に対し作用点をもつ統合的な治療と考えられる。現時点では、中大分子の分離除去に優れるし、本治療に反応する低血圧例が存在することも明らかとなった。また、単純な定速除水でない除水方法に、まだ検討の余地があることを示している。有用性の高い適応例や長期的なアウトカムは、なお今後明らかにしていかなければならない。

文 献

- 1) 甲田 豊：日本 HDF 研究会の足跡と課題。腎と透析 2010; 69 (別冊 HDF 療法 '10) : 24-27.
- 2) Tattersall JE, Ward RA; EUDIAL group : Online haemodiafiltration : definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3) : 542-550.
- 3) 江口 圭, 池辺宗三人, 金野好恵, 他：新しい HDF 療法 (間歇補液 HDF : intermittent infusion HDF) の考案とその臨床効果。透析会誌 2007; 40 : 769-774.
- 4) 江口 圭, 宮尾真輝, 山田祐史, 他：逆濾過透析液を利用した自動モードによる間歇補液血液透析 (intermittent infusion HD) の考案とその臨床評価。透析会誌 2009; 42(9) : 695-703.
- 5) Mineshima M, Eguchi K : Development of intermittent infusion hemodiafiltration using ultrapure dialysis fluid with an automated dialysis machine. *Blood Purif* 2013; 35(Suppl 1) : 55-58.
- 6) 吉田文武, 酒井清孝：第 5 章人工膜による移動過程。化学工学と人工臓器。東京：共立出版株式会社 1997; 63-77.
- 7) 甲田 豊：間歇補充型 HDF (I-HDF) の考え方。大阪透析研究会会誌 2015; 33(1) : 51-55.
- 8) 宮崎美和, 福田 誠, 上住敏士, 他：JMS 全自動透析用コンソールを用いた透析モードの違いによる内部濾過促進型ダイアライザの物質除去の検討。腎と透析 2006; 61 (別冊 ハイパフォーマンスメンブレン '06) : 126-132.
- 9) 甲田 豊, 平松由晃, 脇屋有紀子, 他：逆濾過透析液を用いた間歇補充型 HDF の評価。腎と透析 2014; 77 (別冊 HDF 療法 '14) : 58-60
- 10) Workgroup KD; K/DOQI Workgroup : K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Suppl 3) : S1-S153.
- 11) Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. : EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2) : ii22-ii44.
- 12) Henderson LW : Symptomatic intradialytic hypotension and mortality : an opinionated review. *Semin Dial* 2012; 25 : 320-

- 325.
- 13) 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 (2) : 324-332.
- 14) Guyton and Hall : Overview of the circulation; Biophysics of Pressure, Flow, and Resistance. *Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia, PA : Saunders, Elsevier. 2010; 157-166.
- 15) Shinzato T, Miwa M, Nakai S, et al. : Role of Adenosine in Dialysis-Induced Hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4 : 1987-1994.