

# 前希釈，後希釈 OL-HDF，I-HDF を どのように使い分けるか

山本 卓\*1 青池郁夫\*2

\*1 新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部 \*2 向陽メディカルクリニック

key words : 血液透析濾過, オンライン HDF, 間歇補充型 HDF

## 要 旨

血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) 療法は、血液透析では除去されにくい低分子、または中分子尿毒症物質の除去に優れた血液浄化療法である。HDF 療法はその濾過した液を補充する方法がいくつかあるが、本邦では近年、ダイアライザーに血液が流入する前に清浄化した透析液を補充する前希釈法によるオンライン HDF の使用が普及している。また治療中の循環動態の維持を目的に、間歇補充型 HDF の有用性が報告されている。血液透析か HDF か、HDF であればどの種類を選択するか、それぞれの特徴を理解して治療する必要がある。

## はじめに

血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) 療法は、血液透析では除去されにくい中分子尿毒症物質の除去に優れた血液浄化療法であり、生命予後、種々の臨床症状の改善が期待される。その中でもオンライン HDF は本邦で急速に普及が進んでいる。本邦ではオンライン HDF が主流になりつつある現在、他の HDF 療法、すなわちオフライン HDF や間歇補充型 HDF (intermittent infusion- HDF; I-HDF) との特徴の違いを理解しながら、病態に合わせた治療選択が求められる。

## 1 HDF 治療の原理

HDF は血液透析 (hemodialysis; HD) と血液濾過 (hemofiltration; HF) の両者の特徴を組み合わせることでバランスよく種々の尿毒症物質を除去する。HD では、透析膜を介し、拡散による血液側から透析液側へ移動することにより溶質除去が起こる。一般的にその効果は分子量が小さいほど大きく現われる一方、分子量が大きい、または蛋白結合率が大きくなるほど除去は小さくなる。すなわち HD はカリウム、リンの除去など電解質の調整や、クレアチニン、尿素窒素などの小分子尿毒症物質の除去効率に優れるが、 $\beta_2$  ミクログロブリンあるいはそれ以上の分子量をもつ中分子、高分子の除去は十分ではない。一方、HF は透析膜を介して濾過により血液側から透析液側に分子が移動する。そのさい、透析膜の細孔を通過できる物質であれば分子量に関係なく除去されるので、中分子、大分子の除去が HD よりも優れる反面、小分子の除去効率は拡散に劣る。HD の拡散による小分子の除去と、HF の濾過による中大分子の除去をバランスよく行う目的で HDF が開発された。

HDF はオンライン HDF、オフライン HDF、I-HDF、push/pull HDF、acetate free biofiltration を含む。HDF の分類は補充液の種類と方法により分類される。すなわち、ダイアライザーに血液が流入する前に補充する前希釈法と血液がダイアライザーを通過した後に補充

Characteristics of hemodiafiltration treatment: Pre-dilution, post-dilution or intermittent?

Division of Blood Purification, Niigata University Medical and Dental Hospital

Suguru Yamamoto

Koyo Medical Clinic

Ikuo Aoike

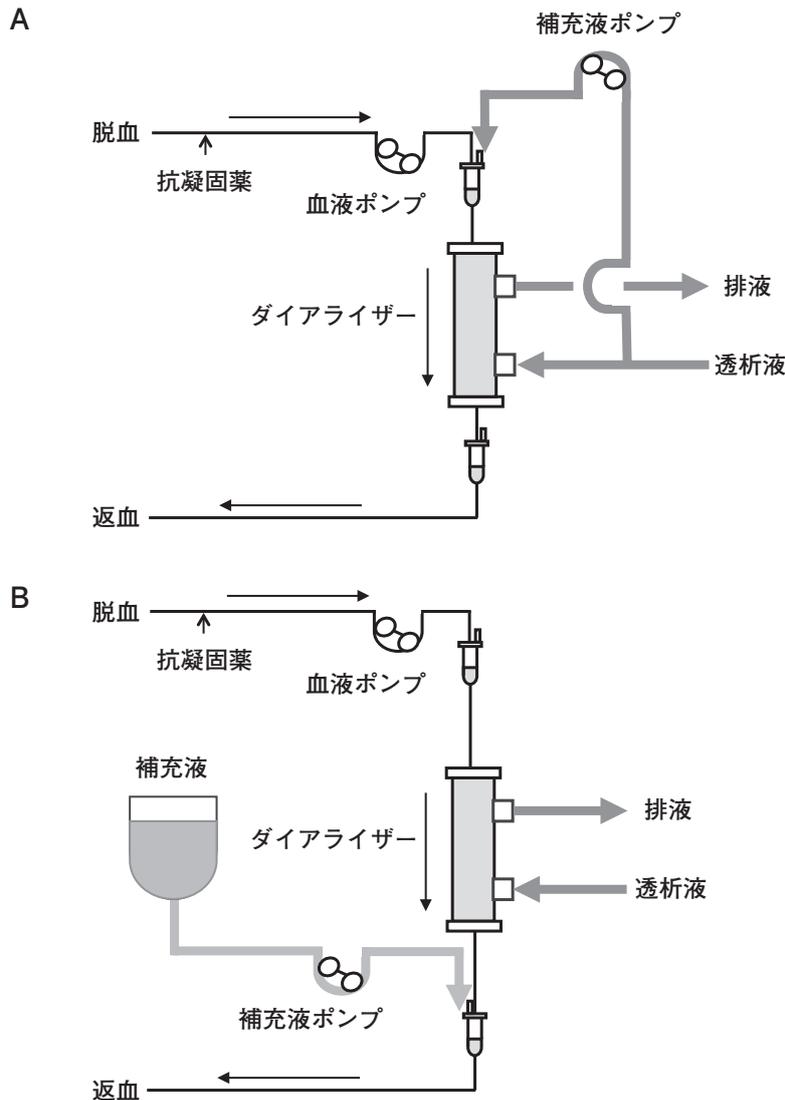


図1 HDF治療の概略

本邦ではダイアライザーに血液が流入する前に清浄化した透析液を補充する前希釈法によるオンラインHDF (A) が最も多く、他、ダイアライザーに血液が通過した後に輸液製剤を補充する後希釈法によるオフラインHDF (B) が使用されている。

する後希釈法、さらに補充液として輸液製剤を使用するオフラインHDFと清浄化した透析液を使用するオンラインHDFに分類される (図1)。

本邦で主に行われているオンラインHDFは前希釈法で行うことが一般的となっている。透析条件として補充液量と透析液量を設定する必要があるが、トータルの透析液量が600 mL/分であれば透析液400~300 mL/分、補充液200~300 mL/分に分けることが現実的であり、補充液量は40~80 L/回となる。詳細な設定は各症例で、小、中分子の除去効率と臨床症状の変化を見ながら調節する。前希釈のため透析膜のファウリング (膜の蛋白質の目詰まり) は起こりにくいが、ダイアライザーには希釈された血液が通過するため、

十分な拡散効果を得るためには血流量、膜面積を十分大きくする必要がある。また透析液を補充するため、透析液の清浄化を厳格に管理する必要がある。2018年の診療報酬改定で透析液水質管理に対する評価が変更されたが、透析液の高度な清浄化はオンラインHDFが普及した現在、改めて強く求められるものである。

オフラインHDFは輸液製剤を補充液として後希釈法で補充される (図1)。血液透析濾過器を通過する血液は希釈されていないので大きな血流量は必要ないが、濾過のさいファウリングが起こることが懸念される。補充液となる輸液製剤は10~12 L使用されることが本邦では多いが、後述する他国の臨床研究から、後希釈法としての補充量は不十分である可能性がある。

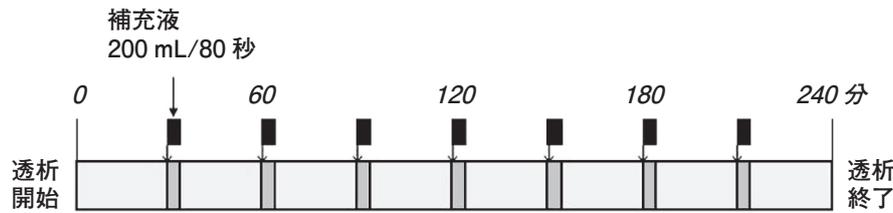


図2 I-HDF の治療スケジュール

I-HDF は補充液や清浄化された透析液を計画的に補充することにより血漿再充填速度を上げる。結果、臨床的には治療中の血圧低下を回避し、末梢循環を保つことで治療中の処置を減らすこと、透析膜としては逆洗により膜透過性の維持が期待できる。図は治療法の一例である。(文献 11 を引用)

補充液としての血液へのコンタミネーションのリスクは小さいが、ダイアライザーで濾過されるさいのコンタミネーションのリスクはオンライン HDF と同様であり、やはり透析液の清浄化は望まれる。

HDF の変法として I-HDF は、補充液や清浄化された透析液を計画的に補充することにより、血漿再充填速度を上げる。図 2 のプロトコルでは、4 時間の透析治療のうち 30 分毎に 200 mL/80 秒で透析膜を介し透析液を補充する。I-HDF の効果として、臨床的には治療中の血圧低下を回避し、末梢循環を保つことで治療中の処置を減らすこと、透析膜としては逆洗により膜透過性の維持が期待できる。

## 2 HDF 治療の現況

2015 年日本透析医学会統計調査報告によると、HDF は 74,799 名 (24.2%) に施行され年々増加傾向にある (図 3)<sup>1)</sup>。HDF の内訳として、オンライン HDF が急激に増加する一方で、オフライン HDF、無酢酸透析、push/pull HDF は減少傾向にある。近年提案された

I-HDF は 2015 年から患者数が確認され増加している。

HDF は長期透析患者に多く使用される傾向にあり、透析期間 20 年以上では 34% が選択されていた。前希釈オンライン HDF の血流量は  $228.7 \pm 40$  mL/min、透析時間は  $4.09 \pm 0.48$  時間、置換液量は  $39.1 \pm 16.7$  L/回であった。その結果、Kt/Vsp (男性  $1.45 \pm 0.26$  女性  $1.70 \pm 0.32$  vs 施設 HD 男性  $1.42 \pm 0.26$  女性  $1.64 \pm 0.31$ )、アルブミン濃度 (男性  $3.58 \pm 0.38$  g/dL 女性  $3.58 \pm 0.37$  g/dL vs 施設 HD 男性  $3.57 \pm 0.45$  g/dL 女性  $3.50 \pm 0.44$  g/dL)、CRP ( $0.52 \pm 1.41$  mg/dL vs 施設 HD  $0.66 \pm 1.88$  mg/dL)、補正カルシウム ( $9.14 \pm 0.72$  mg/dL vs 施設 HD  $9.16 \pm 0.75$  mg/dL)、リン ( $5.35 \pm 1.42$  mg/dL vs 施設 HD  $5.17 \pm 1.44$  mg/dL)、インタクト PTH ( $181.6 \pm 168.0$  pg/mL vs 施設 HD  $176.5 \pm 170.1$  pg/mL)、ヘモグロビン ( $10.95 \pm 1.23$  g/dL vs 施設 HD  $10.77 \pm 1.31$  g/dL) であり、上記条件では HDF で懸念される小分子尿毒症物質の除去効率は HD と比較してそれほど悪くない印象である。本検討は単純な比較検討であり、年齢、透析期間などの因子を調整すること

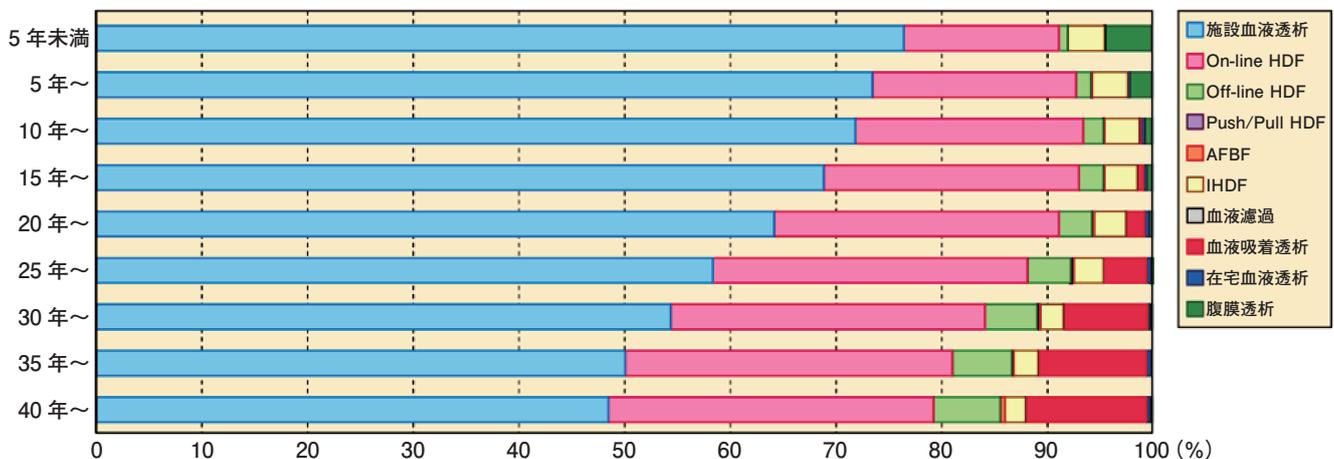


図3 透析期間別の透析療法の選択

(文献 1 より作図)

でオンライン HDF の特徴をより明確にしてほしい。

### 3 HDF の効果

HDF の臨床効果は諸説あるが、明らかなエビデンスとしてあげられているものは、①生命予後の改善、②尿毒症物質除去、③透析低血圧予防、そして、④抗炎症作用である。またエビデンスの多くは本邦で行われているオンライン HDF と方法が異なるため、その解釈は慎重を要する。

#### 3-1 生命予後

各国で報告されている大規模ランダム化試験は主に後希釈法オンライン HDF であり、これと通常の HD とを比較している。

Turkish オンライン HDF 研究では、782 名の慢性透析患者を無作為に後希釈オンライン HDF と high flux 膜を用いた HD に分け、平均 2.0 年間観察した。その結果、平均  $17.2 \pm 1.3$  L/回のオンライン HDF と HD で

は、死亡と心血管イベントからなる複合エンドポイント、心血管イベント、総死亡、入院、治療中血圧低下に差はなかった。しかし、オンライン HDF で置換液量が 17.4 L/回より大きいグループは、HD グループと比較して、総死亡と心血管病による総死亡がそれぞれ 46%、71% 減少した<sup>2)</sup>。CONTRAST 研究では、慢性透析患者 714 名を無作為に後希釈オンライン HDF (358 名) と low flux 膜を用いた HD (356 名) に分け、平均 3.0 年間観察し、総死亡、心血管病による死亡、心血管病イベント、脳血管イベント、冠動脈または頸動脈インターベンション、または肢切断術の施行について調査した。総死亡はオンライン HDF、HD それぞれ 121 名、127 名と差がなかったが、オンライン HDF で置換液量が 21.95 L/回より大きいグループは、HD グループと比較して、総死亡のリスクが 35~39% 減少した<sup>3)</sup>。ESHOL 研究では、置換液量を 20.8~21.8 L/回と高容量の後希釈オンライン HDF 456 名と、HD をそのまま継続した 450 名を 36 カ月観察した。最終

表 1 HDF の生命予後に与える効果 (HD との比較)

	HD			HDF			HR (95% CI) HDF vs HD
	総数	イベント数	イベント/100 人年	総数	イベント数	イベント/100 人年	
総死亡	1,369	410	12.10	1,367	359	10.45	0.86 (0.75-0.99)
心血管病による死亡	1,302	164	4.84	1,289	128	3.73	0.77 (0.61-0.97)
感染症による死亡	1,302	77	2.27	1,289	73	2.13	0.94 (0.68-1.30)
突然死による死亡	1,302	56	1.65	1,289	56	1.63	0.99 (0.68-1.43)

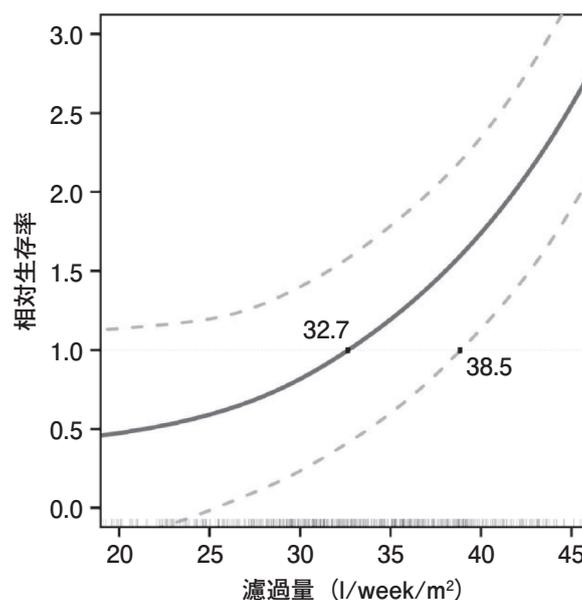


図 4 後希釈法によるオンライン HDF での濾過量と生存率の関係  
濾過量が増加すると生存率が増加する。(文献 7 を引用)

的にそれぞれ 286 名, 265 名が試験を完遂した。その結果, オンライン HDF は総死亡のリスク (30%), 心血管病による死亡 (33%), 感染症による死亡 (55%) を減少させることを明らかにした<sup>4)</sup>。

最近, 上記を含めた四つのランダム化比較試験の症例をまとめて解析することで, オンライン HDF の効果はさらに強固となった<sup>5)</sup>。慢性透析患者 2,793 例の観察期間は 2.5 年 (中央値) で, HD と比較して総死亡は 14%, 心血管病による死亡は 23% とリスクが減少した (表 1)。これらの効果は濾過量が 23 L/m<sup>2</sup> 体表面積より大きいときに大きく現れた。心血管病による死亡の減少はオンライン HDF による虚血性心疾患, うっ血性心不全の発症が減少したからであると考えられる<sup>6)</sup>。また後希釈オンライン HDF を施行中の透析患者のみを検討した研究では, 濾過量が大きいほど生存率が向上することが明らかにされた<sup>7)</sup>。以上から, 後希釈オンライン HDF は HD と比較して生命予後の改善に効果があるようである。さらにその効果は置換液量が高容量になると HD との差異が大きくなる (図 4)。

このように, 欧米では後希釈オンライン HDF が普及し, 大規模な臨床研究で HD より生命予後が優れていることが明らかにされているが, 本邦で主流となっている前希釈オンライン HDF の検討は十分ではない。2012 年末の日本透析医学会の統計調査で HDF を選択した理由は, ①治療中血圧低下, ②透析アミロイドーシス, ③将来的な透析関連合併症の予防が多くを占めた。置換液量が 40 L/回より多い前希釈オンライン HDF は HD, 置換液量 40 L/回より少ない前希釈オンライン HDF よりも総死亡, 心血管病による死亡が少ないことが明らかとなった<sup>8)</sup>。

### 3-2 尿毒症物質除去

HDF は HD では除去されにくい中分子の除去効率が向上する。

CONTRAST 研究<sup>3)</sup>では, 後希釈オンライン HDF を行うと, 経時的に  $\beta_2$  ミクログロブリンが 30.7 mg/L から 26.4 mg/L に減少した。オンライン HDF のなかでも補充液量が増加すると  $\beta_2$  ミクログロブリン値は低下する<sup>7)</sup>。 $\beta_2$  ミクログロブリンの除去効率向上は, 透析アミロイドーシスの発症, 進展抑制だけでなく, 生命予後の改善の一因となる可能性が期待される。

Corneilis らは, 後希釈オンライン HDF と HD の蛋

白結合尿毒症物質の除去効率を検討した<sup>9)</sup>。4 時間治療による総除去量は HDF で増加する傾向にあった (インドキシル硫酸 176.5 ± 91.2 mg vs HD 148.2 ± 80.3 mg, インドール酢酸 16.5 ± 10.0 mg vs HD 14.6 ± 10.9 mg) が, HDF, HD とも治療時間を 8 時間で検討したところいずれも除去量が大幅に増加した (インドキシル硫酸 HDF 249.1 ± 130.0 mg vs HD 239.5 ± 128.4 mg, インドール酢酸 HDF 19.6 ± 11.9 mg vs HD 22.4 ± 13.9 mg)。この結果は蛋白結合尿毒症物質の除去は HDF による効果はそれほど大きくなく, HD, HDF とも治療時間が大きく影響することが示唆された。

### 3-3 透析中の低血圧予防

透析治療中の低血圧は血液透析では深刻であり, HDF への移行の大きな理由の一つにあげられる。

Locatelli らは, 慢性透析患者 146 名を HD (70 名), 前希釈オンライン HF (36 名), 前希釈オンライン HDF (40 名) に割り振り治療を行った<sup>10)</sup>。透析治療中, 収縮期血圧が 30 mmHg 以上急激に低下し処置介入が必要であった透析低血圧の頻度は, HDF に変更後 10.6% から 5.2% に減少し, 収縮期血圧は平均 4.2 mmHg 増加した。一方, HD 群では透析中低血圧の頻度は 7.1% から 7.9% に増加し, 収縮期血圧は平均 0.6 mmHg 低下, HF 群では透析中低血圧の頻度は 9.8% から 8.0% に減少したものの, 収縮期血圧は平均 1.8 mmHg 低下した。以上から, 前希釈オンライン HDF は透析中低血圧の予防に有用である。同様な結果は ESHOL 研究<sup>4)</sup>でも観察された。

透析中低血圧の予防には I-HDF が有効である。Koda らは, 透析治療中に 30 分間に 1 回, 200 mL の液補充を 80 秒間で行うことで, 透析中低血圧に対する処置は, 816 回の透析治療のうち計 819 件が 668 件に, 患者個別では 4.5 回/月から 3.0 回/月に減少し, 透析治療中収縮期血圧は 4 mmHg 増加した (図 5)<sup>11)</sup>。その効果は高齢であること, 透析間体重増加が大きい症例で大きく現れた。

### 3-4 抗炎症効果

オンライン HDF は抗炎症効果があることも報告されている。慢性血液透析患者 31 名に, high-flux 膜を用いた HD と, 平均補充液量 19 L/回の後希釈オンライン HDF で 4 カ月毎のクロスオーバー試験を行っ

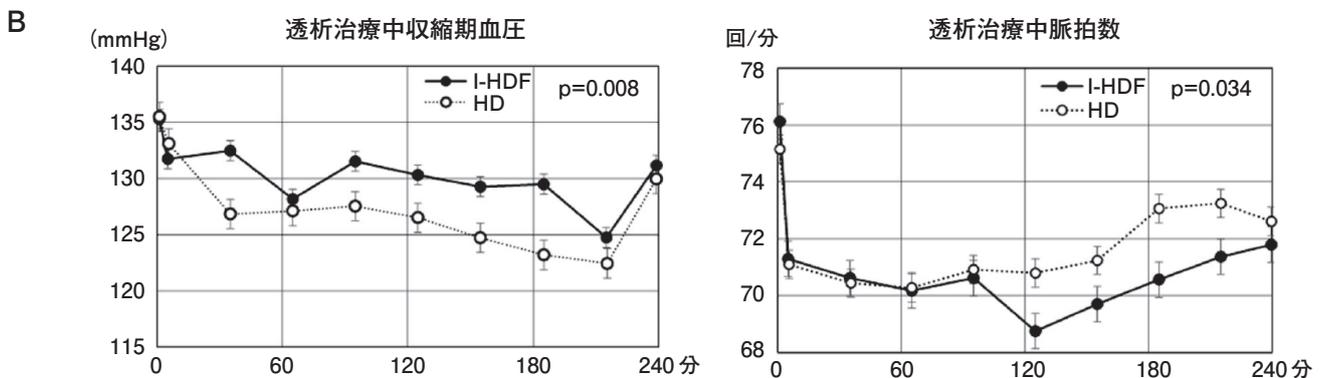
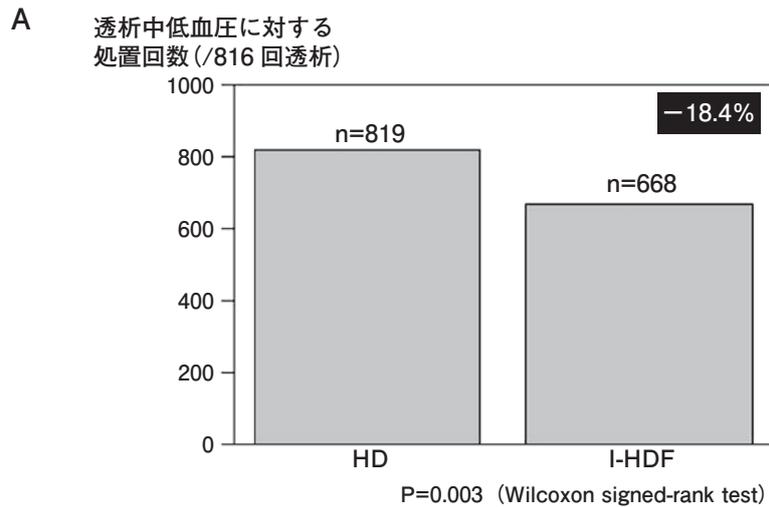


図5 I-HDFによる透析中低血圧の改善効果

I-HDFにより透析中低血圧の処置回数が減少(A)し、透析中の収縮期血圧の増加と脈拍の減少(B)を認めた。(文献11を引用)

た<sup>12)</sup>。末梢血中の炎症性単球であるCD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>細胞はHDで増加するがオンラインHDFで減少した。また炎症性サイトカインIL-6とTNF- $\alpha$ の減少を認めた。オンラインHDFのなかでも補充液量が増加するほどCRP値が低下する<sup>7)</sup>。

以上から、HDFによる臨床効果の報告が相次ぎ、エビデンスが積み重ねられているが、問題点として本邦で普及が進んでいる前希釈オンラインHDFに関する報告が極端に少ないことである。HDFの方法の他、本邦は他国と比較して補充液の水質も優れていると思われ、今後、後希釈オンラインHDFとハイフラックス膜を用いたHDとの比較を本邦から発信することが望まれる。

#### 4 HDFの選択

前希釈、後希釈オンラインHDF、オフラインHDFやI-HDFの選択はどのように考えたらいだろうか。

これまでの臨床研究では、オンラインHDFに関して、前希釈と後希釈の比較やオンラインHDFとI-HDFとの比較検討がなく優劣をつけることはむずかしい。後希釈オンラインHDFでは補充液の置換量が大きいと生命予後がよい報告があり、本邦で行われている置換量の少ないオフラインHDFより後希釈オンラインHDFのほうが生命予後改善効果に優れていると考えてよい。生命予後、炎症反応、中分子尿毒症物質の除去、あるいは透析中の血圧低下の改善を望むのであれば、十分な補充液を置換したオンラインHDFが有用であろう。一方、I-HDFは濾過量が少ないので、尿毒症物質除去を向上するというより透析中低血圧の改善を主の目的としたさいに選択される血液浄化療法であるといえる。また各種HDFの直接的に比較した研究も少なく、今後の知見の積み重ねが望まれる。

#### おわりに

HDF療法の原理、特徴を概説した。いくつかの臨

床研究により HDF の有用性を示すことが可能となったが, 前希釈, 後希釈オンライン HDF, あるいは I-HDF の直接的な比較検討はなく, 個々の利点を見出せてはいない。今後の知見の積み重ねが必要であり, 特に本邦での前希釈オンライン HDF の世界への発信が望まれる。

#### 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況 (2016 年 12 月 31 日現在)。日本透析医学会, 2017.
- 2) Ok E, Ascig 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.
- 3) 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 : 1087-1096.
- 4) 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.
- 5) Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al. : 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.
- 6) Nubé MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, et al. : Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration : a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 : 548-555.
- 7) 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.
- 8) Masakane I, Kikuchi K, Kawanishi H : Evidence for the Clinical Advantages of Predilution On-Line Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2017; 189 : 17-23.
- 9) Cornelis T, Eloit S, Vanholder R, et al. : Protein-bound uraemic toxins, dicarbonyl stress and advanced glycation end products in conventional and extended haemodialysis and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 1395-1402.
- 10) Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. : Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 1798-1807.
- 11) 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.
- 12) Carracedo J, Merino A, Noguera S, et al. : On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocyte-derived dendritic cells : A prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 : 2315-2321.