

# オンライン HDF

—その光と影—

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

オンライン HDF 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、その効果自体にも疑問が生ずる。今後の詳細な研究を待ちたい。

## はじめに

オンライン HDF に関して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。しかし特に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、それがために効果に対しても疑問が生じている。

## 1 透析低血圧防止効果

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。しかし HDF 初期よりこの幻想が常に追い求められてきた。特に最近の RCT<sup>1)</sup> とそのメタ解析によっても透析低血圧防止効果が証明され

ている<sup>2)</sup>。しかしその機序に関しては明確ではない。

### 1-1 Gibbs-Donnan 効果

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  $\text{Na}^+$  の拡散性が減少し、透析膜間でのナトリウム  $\text{Na}^+$  分布に偏りが生ずる現象である (図 1 上)<sup>3)</sup>。この Gibbs-Donnan 効果に注目し、HDF による透析低血圧防止効果を  $\text{Na}^+$  分布で説明が行われている。

HDF では濾過膜を介して大量の限外濾過が起こり血液側のアルブミン濃度が上昇し、 $\text{Na}^+$  の透析液側への移動が減少、その結果 HD に比して  $\text{Na}^+$  除去が減少し血圧が維持されるとするものである。オンライン HDF 中の  $\text{Na}^+$  バランスを示す。Gibbs-Donnan 効果がないと仮定した通常の HD では血漿と透析液の  $\text{Na}^+$  は同じであり、 $\text{Na}^+$  140 mM (mEq) とするとバランスは除水 2L 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  $\text{Na}^+$  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  $\text{Na}^+$  濃度は 135 mM に減少し、除水量 2 L 分を加えた総  $\text{Na}^+$  除去は 2,970 mM となり Na 平衡はマイナス 170 mM となる (図 1 下)。この結果体内への Na 負荷が HD に比して増加し血圧低下が防止できる。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



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  $\text{Na}^+$  の拡散性が減少し、透析膜間でのナトリウム  $\text{Na}^+$  分布に偏りが生ずる現象である。

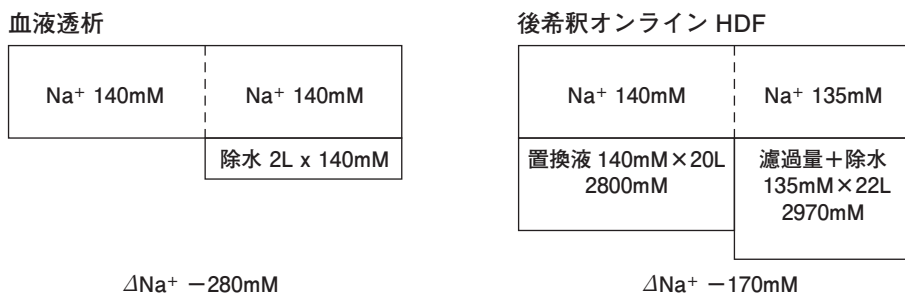


図1 Gibbs-Donnan 効果と HDF

て Gibbs-Donnan 効果は起こりにくいと考えられが、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。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。

### 1-2 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℃) 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<sup>4)</sup>。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、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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>や脳白質微細構造変化よりも示されている<sup>7)</sup>。しかしこの効果は前希釈 HDF では当てはまらない。

### 1-3 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。最近 Smith らは 100 名を対象とした High flux HD 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<sup>8)</sup>。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 生命予後改善効果

これまで多くの生命予後に関する臨床観察試験が行われたが明確な結論は得られなかった。この数年、大規模な RCT がヨーロッパで行われ、生存への効果について Dutch CONTRAST<sup>9)</sup> (後希釈オンライン HDF

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	一次結果	二次結果
Italian study 2010 (1)	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 (9)	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) ol-HDF 死亡 38% 減少
Turkish study 2013 (10), 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)
ESHOL study 2013 (11), Catalanian/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%・感染死亡 55%・透析低血圧頻度 28% の減少	高置換液量 ol-HDF 死亡 40% 減少 (23~25L), 45% 減少 (>25 L)
French study 2017 (12)	post ol- HDF vs HFHD, 年齢>65 y	190/191	耐用性, QOL, 全死亡, CVD 死亡	24 カ月	ol-HDF 耐用性あり,	QOL・/死亡有意差なし
Smith JR 2016 (8), 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

と Low flux HD の比較) と Turkish study<sup>10)</sup>, ESHOL study<sup>11)</sup>, French study (共に後希釈オンライン HDF と High flux HD の比較)<sup>12)</sup>が報告された (表 1)。

CONTRAST では全体の解析では差が認められなかったが、濾過量>21.95 L 群では 38% 死亡リスクが減少した<sup>9)</sup>。Turkish study では 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、CONTRAST と同様に濾過量>17.4 L 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<sup>10)</sup>。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 23~25 L 群と >25 L 群では、それぞれ 40%、45% の全死亡低下が得られていた<sup>11)</sup>。

この 3 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。しかし高齢者 (65 歳以上) に対するオンライン HDF と High flux HD の比較である French study では、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 (表 1)<sup>12)</sup>。

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<sup>13~15)</sup>、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。

この 4 つの RCT の症例を集合させ再評価した結果が報告された (pooled individual participant data analysis)<sup>16~18)</sup>。これでは濾過量を体格 (体表面積, 体質量, 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・心血管死亡へ効果が認められたとした。

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 (表 2)<sup>19)</sup>。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、更に CRP 低下と生存率向上にも相関が示されていた。

オンライン HDF における炎症制御に関しては、High flux HD と後希釈オンライン HDF・mid-dilution HDF のクロスオーバー試験において、後希釈オンライン HDF・mid-dilution HDF では単核球表面の CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> 発現が低下し、内皮細胞障害を発する endothelial microparticle (EMPs) 放出が低下していることよ

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	一次結果
European Clinical Database (EUCLID) 2015 (19) 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, $\beta_2$ M 除去	>101 カ月	生存率と CRP・ $\beta_2$ MG 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 4-5 (21) 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, JRDR (22)	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 HD 5000	死亡	1 年	pre ol-HDF>40 L で全死亡・CVD 死亡減少

ol-HDF: オンライン HDF, LFHD: low-flux HD, HFHD: high-flux HD, CVD: 心血管疾患, RCT: ランダム比較試験, FMC: Fresenius medical care

りも示されている<sup>20)</sup>。これらの試験結果よりは後希釈高濾過量オンライン HDF を施行することで炎症が制御 (CRP 低下) され, 生存率が向上したとの推察もされている。

更に, 最も新しい臨床観察研究結果として Euro-DOPPS 4-5 での HDF 生命予後に関する解析が公表された<sup>21)</sup>(表 2)。これは Euro-DOPPS1 での検討と異なり, HDF の優位性が示されず逆に濾過量が多いほど生命予後は不良の傾向が示された。同じ DOPPS 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に関しては確立していない。

ヨーロッパでの生命予後に関する研究は全て後希釈 HDF によるものであった。本邦では前希釈 HDF が 95% に用いられている。そのため日本透析医学会のデータベース (JSRT renal data registry; JRDR) を基に propensity score matching 法を用いて前希釈 HDF と HD の 1 年予後が比較された。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 (表 2)<sup>22)</sup>。

HDF の生命予後に対する有効性に関しては未だ明確ではない, 特にその機序に関して論じた研究は皆無である。ヨーロッパの後希釈の検討では濾過量の増加と生存率の相関が示唆されたが, 濾過量の増加と溶質除去との相関性が示されていない。特にこれらの試験で使用された濾過膜は FX (フレゼニウス) や poly-flux (バクスター) シリーズであり, 透水性能がよく

高濾過量を得ることは可能であるが, 日本で指標とされている  $\alpha_1$ microglobulin ( $\alpha_1$ M) 領域の溶質の除去は少なく, また蛋白結合毒素の除去も困難である。一方, 日本では  $\alpha_1$ M 領域をターゲットとした濾過膜を用いた前希釈が主流であるが, その領域溶質の除去と生命予後との関連は示されていない。現状では濾過量増加の生命予後に与える効果は不明確と言わざるえない。今後の多くの地域でのバイアスを排除した大規模研究での有効性の機序解明が待たれる。

現在の透析療法において, 最も生命予後を改善する療法としては頻回長時間透析<sup>23)</sup>であることには異論はないであろう。この頻回長時間透析で使用されている透析膜は通常の HD 膜であり大分子量溶質の除去は限定されている。つまり大分子量溶質除去が必ずしも生命予後改善に直接結びつかないのではないかとの推論もできる。HDF 療法は限定された時間・回数の中での予後改善を期待する療法であることを認識しなければならない。

### 3 透析関連不定愁訴への効果

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ス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た。櫻井らは前希釈 HDF で  $\alpha_1$ 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ス症候群への効果が得られたとした<sup>24)</sup>。このターゲットが決められたことは臨床上有意義であり,

現時点ではアルブミン漏出量を抑えながら（1回<5g?）、 $\alpha_1$ M除去を最大限得られる治療条件を設定することが目標となった。

しかし $\alpha_1$ Mの物質としてのメカニズムは明確ではなく、これまでは分子量溶質のマーカーとして捉えることが一般的であった。日本におけるオンラインHDFの創始者の一人である金成泰はこの問題に取り組み、 $\alpha_1$ M除去の意義を以下のように説明している（日本HDF研究会2018の講演より）。 $\alpha_1$ Mは血中では低分子遊離型と高分子IgA結合型とがほぼ同率で存在しており、除去対象は約50%の遊離体である。そのため、一透析当たりの除去率は60%が限界となる。その生理機能としては、細胞分化抑制作用と逆に抗酸化作用の両者が推定されるが、透析患者では血中濃度は正常の10倍以上に上昇しており、その大多数は劣化した $\alpha_1$ Mでその代謝回転も抑制されていると推定される。その劣化 $\alpha_1$ Mを除去することで、肝臓より新たな $\alpha_1$ Mの産生が行われ、本来の抗酸化作用が改善する可能性を指摘している。今後、このメカニズムの臨床的証明が必要となる。

#### 4 濾過量増加と生体適合性

オンラインHDFで生体適合性を規定するものとして、濾過量と濾過方法（前/後希釈）が挙げられる。同じポリスルホン濾過膜を用いたEx vivoミニモデル実験では、後希釈に比べて前希釈でRadical stressが少ないことが示されている<sup>25)</sup>。但し、より生体適合性の良い濾過膜種を使用するとその差はみられなくなったとしている。

ヨーロッパのRCTでは濾過量増加が生命予後と相関するとされているが、後希釈で濾過量を増加させると、膜と血液間ストレスが増加し血球成分への悪影響が推定される<sup>26)</sup>。Euro-DOPPS 4-5では濾過量の増加はかえって生命予後が不良になることを示しており、また日本でのJRDRを用いた前希釈の検討でも濾過量40L以上が生命予後が良好であったが、更に大量濾過を行うと逆に生命予後が低下するとの所見も示されている<sup>22)</sup>。濾過量の増加の限界についても論議を行う必要がある。

#### 結語

現時点のオンラインHDFの優位性を主観的にまと

めてみると以下と思われる。

- 透析アミロイド症：効果あり
- レストレスレッグス症候群：効果があるかもしれない
- 不定愁訴：効果があるかもしれない
- 透析低血圧：効果があるかもしれない？
- 生命予後：不明確

今後のエビデンスの確立とメカニズムの解明が必要となる。

#### 利益相反事項

本論文に関する利益相反事項はない

#### 文 献

- 1) Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. : Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 1798-1807.
- 2) 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.
- 3) Kawanishi H : Is There Enough Evidence to Prove That Hemodiafiltration Is Superior? *Blood Purif* 2018; 46 : 3-6.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Mustafa RA, Bclair 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.
- 7) 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.
- 8) Smith JR, Zimmer N, Bell E, et al. : Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 : 762-770.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
  - 12) Morena M, Jaussent 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. : Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 May 20; (5) : CD006258. doi : 10.1002/14651858.CD006258.pub2.
  - 16) Davenport A, Peters SA, Bots ML, et al.; HDF Pooling Project Investigators : Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients : the effect of adjustment for body size. *Kidney Int* 2016; 89 : 193-199.
  - 17) 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.
  - 18) Nubé MJ, Peters SA, Blankestijn PJ, et al.; HDF Pooling Project investigators : Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration : a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 : 548-555.
  - 19) 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.
  - 20) Ariza F, Merino A, Carracedo J, et al. : Post-dilution high convective transport improves microinflammation and endothelial dysfunction independently of the technique. *Blood Purif* 2013; 35 : 270-278.
  - 21) Locatelli F, Pisoni RL, Robinson B, et al. : Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis : a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33 : 683-689.
  - 22) Kikuchi K, Hamano T, Wada A, et al. : Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney International* (2019); <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.036>
  - 23) Tennankore KK, Kim SJ, Baer HJ, et al. : Survival and hospitalization for intensive home hemodialysis compared with kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 : 2113-2120.
  - 24) Sakurai K : Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration. *Blood Purif* 2013; 35 Suppl 1 : 64-68.
  - 25) Tomo T : Biocompatibility of Hemodiafilters. *Contrib Nephrol* 2017; 189 : 210-214.
  - 26) Stegmayr BG. Sources of Mortality on Dialysis with an Emphasis on Microemboli. *Semin Dial* 2016; 29 : 442-446.