

第6回日本透析医会シンポジウム

透析医療に関する Consensus Conference'93

—血液（濾過型）浄化器の機能的分類と適応病態—

Conference開催の趣旨

長期透析患者が増加し、透析医療費のさらなる節減・低コスト化が目論まれていると、伝えられている。一方では、透析長期化にともない透析患者の病態は複雑化し、合併症が深刻な問題となりつつある。

本Conferenceは、血液浄化器を機能的に分類することを通じて各種血液浄化器使用の適正化を計り、さらに各種合併症・病態に対し有効な血液浄化器の適切な性能基準についての合意を得ることを目標として開催されるものである。

日本透析医会研修委員会

委員長 阿岸 鉄三

担当理事 今 忠正

日 時 平成5年11月14日(日)

場 所 津田ホール

プログラム・抄録集

1	Introduction—長期透析患者の合併症と血液浄化法—	191
	新生会第一病院 齊藤 明	
2	High performance透析膜の濾過性能と治療効果	192
	信楽園病院 鈴木正司	
3	β_2 -microglobulinの除去性能からみた透析器の分類	193
	東京医科歯科大学 秋葉 隆	
4	UFR・小分子量物質除去性能からみた従来膜と高性能膜の相違	194
	旭メディカル 大野邦夫	
5	濾過性能からみたHDの限界とHDFの有用性	195
	名古屋大学病院分院 新里 徹	
6	HFとHDFの物質除去動態	196
	東京女子医大腎センター 峰島三千男	
7	生体適合性と透析合併症	197
	昭和大藤が丘病院 秋沢忠男	
8	高性能膜の基準と適応病態	198
	岩見沢市立病院 大平整爾	
	まとめ	199
	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 阿岸鉄三	
	血液(濾過型)浄化器の機能的分類と適応病態 '93	200

1. Introduction—長期透析患者の合併症と血液浄化法—

新生会第一病院

斎藤 明

1966年より慢性維持透析治療法が開始されたが、1960年代において尿毒症惹起物質と考えられたものは尿素、クレアチニン、グアニジン化合物などの小分子量物質に限られていた。1971年にBabbらにより中分子量仮説が提唱され、分子量300から5,000までの物質が中分子量物質とされ、その中に神経毒などの除去対象とされるべき物質が存在すると考えられた。そして、その後、合成高分子ハイフラックス膜の登場にともない、中分子量物質の除去量を増加させるための血液濾過法（HF）が考案され、全世界で臨床評価がなされた。従来血液透析では改善をみなかった緑内障、心包炎、心不全、腎性貧血などの治療に有効とされたが、1980年前後には、その大きな流れも終息に向かった。当時のフィルターでは、治療中の膜の劣化も手伝って、分子量500以上の物質の除去効率は極めて低いものであった。

われわれは1980年より相当量の蛋白を漏出させるprotein-permeable hemodiafiltrationをおこない、1981年より、多くの報告をしてきた。これは、腎の糸球体が濾過する物質群については全て除去してみるべきであるとの考えからであった。

1985年に下条等により透析アミロイドーシスの線維蛋白が β_2 -microglobulin (β_2 -M)であることが報告されて以来、 β_2 -Mを積極的に除去することも必要と考えられるようになった。1986年にはハイパフォーマンスメンブレン研究会が結成され、新しい高性能膜の開発とその臨床評価が積極的になされた。そして、従来血液透析で改善しなかった透析アミロイド症に伴

う骨・関節痛、貧血、末梢神経障害、掻痒症、イライラ感、restless leg syndrome、異所性石灰沈着、その他に有効であることが数多く報告された。

現在、本邦における透析患者の20%が透析歴10年を越えており、今後一層、長期治療患者は増加すると考えられる。1970年代には認められなかったような透析合併症もあらわれており、それらの病態に対し適切な透析治療をおこなうことの重要性は一層高くなる。このような時点で、血液浄化膜の機能別分類と適応病態を明らかにしていくことは、極めて大きな意義がある。

2. High performance (HPM) 透析膜の濾過性能と治療効果

信楽園病院 内科
鈴木正司

透析関節症は進行性で患者のADLを強く障害している。この病態は明瞭ではないが、血中 β_2 -MGレベルの高値や透析膜と血液との接触による非生理的反応が重要視されている。そのため生体適合性に優れ、 β_2 -MGを代表とする小分子蛋白質の除去性能に優れたHPMを用いて透析(HD)、ろ過透析(HDF)、ろ過(HF)による治療を29例で4年以上にわたって試みた。

β_2 -MGのsieving係数(SC)は大概0.3~0.9程度(一部は吸着性能あり)、UFRは20~45ml/mmHg/hrであった。実際の β_2 -MG除去率はHD及びHDFでは大概20~70%、HFでは55~70%程度が得られたが、血清 β_2 -MGレベルは 45.3 ± 10.8 mg/Lから 31.2 ± 6.1 mg/Lへの低下が見られた。

肩、膝関節痛の改善効果は各々57.7%、58.3%であったが、手根管症候群(CTS)10.5%、バネ指25%で、HPM使用にも拘らずCTSやバネ指の進行を阻止できない例が多かった。

3. β_2 -microglobulin除去性能からみた透析器の分類

東京医科歯科大学

秋葉 隆

β_2 -microglobulin除去性能から、透析器の性能を評価しその分類を試みる。 β_2 -microglobulinとは分子量11800dalton、Stokes半径16.1Åの99個のアミノ酸からなるポリペプチド鎖であり、25、80番目のcystineがS-S結合した環状の構造を持つ。疎水性で等電点5.9は、フィブリンに親和性をもち、 β シート構造をとりやすく、下条らにより透析アミロイド繊維の本体と同定された。

この物質を除去することは1986年来、ハイパフォーマンス研究会により精力的に研究が行われてきた。1988年のハイパフォーマンス研究会において行われたシンポジウムにおいて昭和太越川は「医学的問題点の未解決部分」として、「腎不全における β_2 microglobulinの産生量、代謝動態、蓄積量、透析アミロイドーシスの発症及び進展防止のために血漿閾値が存在するのか、さらにはその値は？」との課題が未解決であることを指摘した。その後 β_2 -microglobulinの慢性透析患者での産生増加などの知見、ハイパフォーマンス膜透析により150~200mg、さらに濾過透析により300~400mg除去できるところまで透析器を含む透析法の改善が得られた。特に β_2 -microglobulin除去のための透析膜の化学的構造（疎水性-親水性、水素結合性、荷電状態）、物理的構造（多孔度、大きさ、数、分布、含水率、膜厚）などの検討がすすみ、sievingだけでなく、拡散・吸着による除去が確立した。

下条らも「血中の β_2 -microglobulinを積極的に除去する治療が試みられているが、現在のところ臨床効果についての結論は得ていない。し

かし高 β_2 -microglobulin血症を是正する試みは、現時点で正しいアプローチと考えられる」と述べている。本演者も「透析による β_2 -microglobulin除去が透析アミロイドーシスの発症を遅延・防止する」との証明が今後必要と考えるが、長期治療効果を判定するのに十分な症例を蓄積するために、透析器ごとに β_2 -microglobulin除去能を客観的に記載するべきと考える。

β_2 -microglobulin除去からみた透析器の分類基準

in vivo	S.C.	>0.6
クリアランス	>	30ml/min
測定条件	Qb	200ml/min
	Qd	500ml/min
	UF	10ml/min
		透析開始時、240分とも

4. UFR・小分子量物質除去性能からみた従来膜と高性能膜の相違

旭メディカル(株)

大野邦夫

高性能膜（HPM）を糸球体基底膜の透過性能に近づけた人工腎臓用の膜と考えれば、従来膜（血液透析が普及し始めた時期から使われているセルロース膜、セルロースアセテート膜とその後開発された合成膜の当初の製品の謂とする）との相違は主として分画特性とUFRによって表されるであろう。

HPMは全般に β_2 Mに代表される大分子量の透過性能が高いが、Albuminロスを防ぐためよりシャープな分画を要求される。各種のUremic Toxinのクリアランスは膜によっても異なるが、同時に療法（HD、HDF、HF）とその条件（ Q_B 、 Q_D 、 Q_F 、時間）によって大きく変わる。小分子量物質の除去性能についていえば、(Kt/V) ureaの確保が延命上最も重要といわれているが、従来膜とHPMで差はない。HPM化によってAl-DFOのような中分子量物質の除去性能は高くなる。

HPMは膜の構造上従来膜よりも通常High Fluxになるが、膜素材によって血漿蛋白の吸着性に相違があるため、①in vivoでのUFRの経時変化、②in vitroでの水系と血液又は血漿系におけるUFR測定値の差の出方が膜素材によって異なる点に注意が必要である。

従来膜と高性能膜の相違点をその他次のような視点から検討する必要がある。

- (1) 濾過・除去のメカニズム
 - (2) Endotoxin透過の可能性
 - (3) 製膜プロセスと機序
 - (4) 使用上の制約とコスト
-

5. 濾過性能からみたHDの限界とHDFの有用性

名古屋大学医学部附属病院 分院内科

新里 徹

尿素を始めとする小分子物質については、HDとHDFとの間に大きなクリアランスの差はないが、分子量が大きくなるにしたがって、ふたつの治療法の間クリアランスの差が著明になることが、理論的にも実験的にも知られている。より大きな物質の除去効率に関するHDとHDFの差のため、HDFで治療すると、HDで治療した場合には軽減しなかった関節痛、皮膚搔痒感、不眠などの症状が軽減する。

さて、HDFにおいては、transmembrane pressureが増大するにしたがって、単位時間あたりの濾過量の増加は、しだいになだらかになっていく。この事実は、HDFの効率の増大に関しても限界が存在することを示している。この現象は、濾過にともなって膜の穴を通過できない物質、主にはアルブミンや赤血球が膜表面に高密度で集まることによって生じると考えられる。

しかし、福島らのpush/pull HDF装置を下に最近開発された新しいpush/pull HDFは、このようなHDFの限界の原因となるアルブミンや赤血球などの膜表面への高密度の集合を防ぐことにより、この限界を乗り越えたと考えられる。すなわち、この装置では、push phaseとpull phaseが0.8秒前後のきわめて短い間隔で繰り返されるので、濾過により膜の穴を通過できないアルブミンや赤血球の高密度の層が膜表面に完成する前に、pull phaseがpush phaseに移行するため、常にアルブミンや赤血球の高密度の層がほとんど形成されていない状態で濾過がおこなわれると思われる。

6. HFとHDFの物質除去動態

東京女子医科大学
峰島三千男

長期透析患者の増加に伴い、On-line HDF、Push/Pullなどの大量濾過を利用した血液浄化法が注目を浴びるようになってきている。ここでは、同一モジュールをHD、HF、HDFに用いた時の溶質除去特性の違いを水溶液実験を通じ検討したので報告する。

旭メディカル社製PAN-15SFを用い、血流量 (Q_B)、透析液流量 (Q_D)、濾液流量 (Q_F) を広範囲に変化させたHD、HF、HDFを施行した。試験液としては血液側としてRO水に尿素、クレアチニン、ビタミンB₁₂、イヌリンを溶かしたものを、透析液側にRO水を用いた。

[HD] Q_B の増加に伴い各溶質のクリアランス (C_L) 値は上昇しその傾向は小分子溶質ほど顕著であった。一方 Q_D の増加に対しても各溶質の C_L 値は上昇したが、350ml/min以上では頭打ち傾向を示した。

[HF] Post-dilution (以下、Post)法では、 C_L 値は Q_F に比例して増加した。すなわち溶質の除去量は総濾過量 (=交換量) V_s に依存することがわかる。一方Pre-dilution (以下、Pre)法では、 C_L 値は Q_F に対し上に凸の増加傾向を示した。 Q_F は、Post法では Q_B に強く規定されるが、Pre法では理論的に無限にすることができる。従って同じ Q_F (V_s) ではPost法の方が高い溶質除去能を示すが、Pre法で V_s を増大させれば逆転させることも可能である。実験ではPost法20l交換と同等の C_L 値はどの溶質ともPre法で約35l交換で得られることが明らかとなった。これは物質収支から導かれる理論値34.3lに近似した結果となった。

[HDF] Post法では C_L 値は Q_F に対し増加した

が、尿素、クレアチニンでは $Q_F=0$ のHD時の C_L が高値を示すため、その増加傾向は緩徐であった。一方、Pre法では C_L 値は Q_F に対し、尿素、クレアチニンでわずかに減少、ビタミンB₁₂でほぼ横ばい、イヌリンで増加する傾向が得られた。小分子溶質では濾過によって血液-透析液間の濃度差が減少し、もともと高い拡散輸送能が低下するのに対し、溶質分子が大きくなると濾過による輸送能の占める割合が次第に大きくなるため逆転したものと考えられる。この傾向は装置内濃度分布モデルの推算結果からも確認された。

7. 生体適合性と透析合併症

昭和大学藤が丘病院 内科

秋澤忠男

血液透析（HD）、血液透析濾過（HDF）、血液濾過療法（HF）の生体適合性について、治療材料と血液との接触に伴う生体反応と、透析液などに混入した有害物質の生体侵入の2点から考察する。

1. 治療材料との接触に伴う反応

こうした生体反応の代表である補体系の活性化は、短期的のみならず長期的な透析合併症の病因となる可能性がここ15年間指摘され、その一部はin vitro、動物実験などで妥当性が証明されつつある。しかし、臨床的観点からみると、補体活性化作用の強い膜を用いたHDを、十分な透析量施行しても、高い生存率は維持できるものの、腎不全アミロイド症を主体とした諸合併症から、Quality of Lifeには強い制約を受けるというretrospectiveな経験以上の成果は得られていない。HD用膜素材もhigh performance化が迫られるに従い、補体活性化作用の軽微な改質セルロース膜やアセテート、合成高分子膜に比重が移り、HFではほぼ全てが補体非活性化膜である。しかし、こうした新しい諸膜素材にも、AN-69とACE障害剤の共存下で発症の疑われるアナフィラオシー様反応などの新たな問題点が出現している。

2. 有害物質の生体侵入

我が国の現在の治療制度では、HFには滅菌された補充液のみが用いられることから内毒素侵入の懸念はほぼ払拭される。HDやHDFでは膜のhigh performance化に伴い内毒素フラグメントの生体侵入が懸念されているが、臨床的証

明は不十分である。また、リムルス非反応物質の膜透過や膜での吸着がin vitro実験で示されているが、これらの実験では合成高分子膜に吸着作用が認められているものの、臨床の場での内毒素フラグメントのバリアーとしての役割は全く不明である。こうした混乱に加え、push and pull HDF、pre-dilution HDFのように、非滅菌補充液を大量に用いた治療も実用化されつつある。

結 論

HDからHDF、HFへの治療の多様化は生体適合性に差のある種々の膜素材を作り出し、生体適合性の臨床的意義の解明に寄与しつつある。一方、内毒素フラグメントを代表とする異物の透過性には、生体適合性を修飾する因子として、一層厳密な評価法の確立が必要とされよう。

8. 高性能膜の基準と適応病態

岩見沢市立総合病院

大平整爾

新生会第一病院

齋藤 明

1960年代に古典的なセルロース系膜を透析膜として開始された慢性血液透析は患者の延命に止まらず社会復帰をも可能にし、腎機能代行療法としての臨床的地位を確保した。

しかし、長期透析者殊に10年以上例の増加と共に持続性低血圧・掻痒症・動脈硬化・腎性異常栄養症・透析アミロイド症・悪性腫瘍など種々の合併症の出現が明らかとなった。これに呼応してセルロース系膜が改良され、さらに各種の合成高分子系膜が開発されることになる。いずれも透水性（除水能）、溶質除去能と生体適合性を向上せしめる試みであった。

溶質除去能に関しては1971年Babbらの中分子量仮説以来、小分子量物質よりも大きい分子量物質の除去が論議され、さらに、透析アミロイド症において β_2 -MG（分子量：11,800）の関与が明確化するにつれて低分子量蛋白の除去に優れた膜が切望されるに至った。高性能膜は広義には従来のセルロース系膜に比較して除水能と低分子量蛋白領域物質の除去能の向上したものはあるが、その定義がいささか曖昧なまま経過したきらいがある。

そこで、高性能膜について(1)基準原則を糸球体基底膜によって濾過される程度の血中小分子量物質から低分子量蛋白に至るまでの物質の除去が可能な膜と定義し、(2)性能基準を β_2 -MGの篩係数 ≥ 0.4 （吸着による除去の場合、1回透析による除去率 $> 20\%$ ）、 $C_{cr} > 150 \text{ml/min}$ 、 $C_{cr} > 130$ 、UFRについては① $10 < \text{UFR} < 5$ と② $\text{UFR} > 10$ とに二分し後者ではUF-コントロー

ラーの使用を必須とする(3)使用条件は血液流量； $130 \sim 300 \text{ml/min}$ 、透析液流量； $400 \sim 600 \text{ml/min}$ 、透析時間3～5時間とし、(4)適応病態としてアミロイド骨症・関節痛・掻痒症・restless leg syndrome・末梢神経障害・異所性石灰化・透析困難症（透析時低血圧）などを考慮する。これを受けて通常透析器・血液濾過器・血液透析濾過器に関しても、それぞれの原則的基準を設けるべきことを提案する。

まとめ

東京女子医科大学
腎臓病総合医療センター 外科
阿岸鉄三

開催の主旨・目的・同意事項として作成されたガイドラインについて述べる。

医療としての血液浄化は多彩なものとなっているが、その多くは腎不全治療としての血液透析の技術的展開とみなすことができる。

しかし、どの浄化法がどの病態に対して最も適切な適応を持つかということになると、ときに判断に迷うことがある。日常医療の現場で、腎不全に対して最も汎用される濾過型血液浄化に限っても、血液透析・血液濾過・血液透析濾過などという用語は存在しても、それらに採用されるべき浄化器の定量的機能について明確に述べられたことはない。

一方、これらの浄化器使用の病態を腎不全と限定しても、どのような機能の浄化器（濾過型）を使用することによって、どの病態が最も適切に治療されるという基準もない。

今日の日本では、医療を行い、あるいは医療を受けることは、健康保険の適用なしには、実際上不可能であるが、保険医療の基準となる「社会保険・老人保健診療報酬点数表の解釈」においても、これらについての明確な記載はない。

このような状況の中で、医療を提供しているわれわれが、血液（濾過型）浄化器を機能的に分類し、その各々がどのような病態に適用されるとき、最も効果的な医療が行われるか考えたというのが、このコンセンサスカンファレンス開催の主旨である。考えるばかりではなく、討論し、参加者間におけるというはなはだ独断的ではあるが、基準についての同意を結論付け

るのがカンファレンスの目的である。

しかし、このカンファレンスによって設定される基準については、あくまでも参加者間における同意であり、ほかの誰に対してもこのガイドラインを守ることを強要するものではない。しかし、ここで作られるガイドラインが、いろいろな意味で利用され、あるいは、新たな基準を作るために準用されることはむしろ歓迎されるべきであろうと考える。

血液(濾過型)浄化器の機能的分類と適応病態 '93

1. スタンダード血液透析器

- (1) 基本原則：尿素、クレアチニンなどの主に小分子量の除去に優れ、電解質異常の是正と体重増加分の除水の可能な浄化器。
- (2) 性能基準：Curea>125ml/min
Ccr>110ml/min
UFR>3.0ml/mmHg/hr
- (3) 適応病態：腎不全により高窒素血症・溢水・電解質異常・酸塩基平衡異常などを呈する病態。
- (4) 使用条件：血流量；150-300ml/min
透析液流量；400-600ml/min
透析時間；3-5時間

2. ハイフラックス血液透析器

- (1) 基本原則：糸球体基底膜によって濾過される程度の血液中に存在する小分子量物質から低分子量蛋白にいたるまでの物質の除去が可能な浄化器。
- (2) 性能基準： β_2 -MGの篩係数>0.4
又は、1回透析による除去>20%
Curea>125ml/min
Ccr>110ml/min
UFR>5ml/mmHg/hr
ただし、UFR>5ml/mmHg/hrの場合UFcontrollerが必要
- (3) 適応病態：1.(3)に加え、透析アミロイド症・掻痒症・restless leg syndrome・末梢神経障害・不眠症・イライラ症など。

- (4) 使用条件：血流量；150-300ml/min

透析液流量；400-600ml/min
透析時間；3-5時間

3. 血液透析濾過器

- (1) 基本原則：糸球体基底膜によって濾過される程度の血液中に存在する小分子量物質から低分子量蛋白にいたるまでの物質の除去が可能であり、透析性能のみならず濾過性能にも優れた浄化器。
- (2) 性能基準： β_2 -MGの篩係数>0.40
又は、1回の施行による除去率>40%
UFR>10ml/mmHg/hr
(UFcontroller必要)
Curea>125ml/min
Ccr>110ml/min
- (3) 適応病態：2.(3)のうち、ハイフラックス血液透析器を用いた血液透析によって対処できない透析アミロイド症・透析困難症・不眠・イライラ症・掻痒症などの病態。
- (4) 使用条件：血流量；150-300ml/min
透析液流量；400-600ml/min
補充液量；5,000ml/治療以上
透析濾過時間；3-5時間

4. 血液濾過器

- (1) 基本原則：糸球体基底膜によって濾過さ

