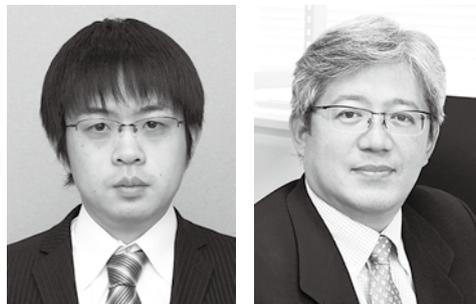


人工腎臓

島根大学医学部附属病院腎臓内科

江川 雅博, 伊藤 孝史†

Masahiro EGAWA, Takafumi ITO



1. はじめに

透析医療の現状については日本透析医学会が毎年発行する「図説 わが国の慢性透析療法の現状」¹⁾にて公表されている。2013年末には314,180人と、近年、慢性維持透析患者数は鈍化しているとはいえ30万人を超え微増傾向にある。そのほとんどは血液透析患者であり、腹膜透析は9,245人(2.9%)と前年度と比較して269人減少しており、全透析患者数に占める割合も0.2%減少している。在宅透析は461人(0.1%)と前年度と比較し68人増加はしているが、全体に占める割合は0.1%にとどまっている。新規導入患者は38,024人(0.1%減)、死亡患者数は30,708人(0.0%減)と昨年と比較して大きな変化はなかった。

日本の透析技術は世界最高水準を誇っており、透析技術や装置については日進月歩の状態である。今回、人工腎臓に関わる各分野における最近の動向について概説する。

2. 急性血液浄化療法

急性血液浄化療法、特にAKI (acute kidney injury) に対する急性血液浄化療法については、どのような病態に、いつ行うか、どのように行うか、などについてはいまだに定かではない。ICUにおける腎代替療法の浄化量についても、2000年にRoncoら²⁾が、重症AKIの患者を対象とした持続的腎代替療法(CRRT)において、濾過量が多いほど生存率の有意な改善を認めたという結果を報告して以来、浄化量が予後に影響を与えると期待された。だが、2007年のUchinoら³⁾、2009年のBellomoら⁴⁾の報告では、浄化量に

よる死亡率の改善はみられなかったという報告がされている。現時点では、CRRTにおける浄化量による予後に差はみられないというのが一般的な見解となっている。患者の予後の改善のため、今後の研究結果が待たれるところである。

少し新しい点としては、2014年7月にバクスター株式会社より、敗血症、敗血症性ショック、それらに伴う多臓器不全などにも保険適応があるAN69ST hemofilter (sepXiris[®])が発売された。sepXiris[®]は陰性荷電と親水性の良いハイドロゲルの特性から透過性、吸着透析に優れたAN69膜を基盤とし、さらに表面にポリエチレンイミンをコーティングし、膜表面を中性荷電とすることで、血液との接触による補体活性化やブラジキニン産生を減少させ、生体適合性を向上させている⁵⁾。Hirasawaらは⁶⁾、重症敗血症、敗血症性ショック患者を対象にsepXiris[®]を使用したCHDF (continuous hemodiafiltration) で様々な炎症性サイトカインを吸着除去することで、患者の生存率向上に寄与すると報告している。

3. 血液透析療法

1) 膜素材

透析膜や血液濾過膜は、今日に至るまで様々な種類が開発・発売されているが、大きくはセルロース系透析膜と合成高分子系透析膜に大別される。合成高分子系透析膜には、ポリアクリルニトリル(PAN)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリスルホン(PS)、ポリアミド(PA)、エチレン-ビニルアルコール共重合体(EVAL)、ポリエーテルスルホン(PES)、ポリエーテルスルホン/ポリアリレートポリマーアロイ(PEPA)、ポリアリルエーテルスルホン(PAES)などがある。現在開発・発売されている透析膜は技術向上により広範囲かつ高い脂質除去能を有している

■ 著者連絡先

† 島根大学医学部附属病院腎臓内科

(〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1)

E-mail. tito@med.shimane-u.ac.jp

が膜材質により特徴もある。PA膜は蛋白質吸着性が低い
ため性能劣化が少ないという特徴を持ち、PMMA膜は β 2-
ミクログロブリン(β 2-MG)などに対する高い吸着性があり、
PEPA膜、EVAL膜、PAES膜は血液適合性(抗血栓性)
に優れているといわれている⁷⁾。

最近では、2013年に新型PMMA膜(フィルトライ
ザー[®]NF)が発売されている。もともと、PMMA膜は1977
年に東レ株式会社に発売された。PMMA膜は世界で初め
て中空糸型人工腎臓に用いられた合成高分子膜で、前述の
通り、濾過・拡散能に加えて優れた吸着能をもち、 β 2-MG
をはじめとした低分子蛋白質の吸着除去に優れていること
で知られている。新型PMMA膜は従来のPMMA膜表面を改良
することにより蛋白質吸着状態を制御し吸着特性はその
まま保ちつつ、吸着した蛋白質の構造変化を抑えること
により従来のPMMA膜よりも抗血栓性が高められている
という特徴を持つ。

2) オンラインHDFの最近の動向

HDF(hemodiafiltration)は通常の透析(HD)では改善し
ない患者の愁訴への対策として推奨されている。HDFは
HDの特徴である拡散による除去に加えて、濾過による除
去が加わるため、HDと比較して中分子～大分子量物質の
除去が可能である。 β 2-MGや炎症性サイトカイン、食欲
不振に関連するレプチンなど生理活性の高い低分子量蛋白
や蛋白結合尿毒素も除去され、動脈硬化進展を抑制する
ため心血管合併症の予防や進展抑制や生命予後改善効果
など、様々な効果が期待されている。

ただ、近年、HDで使用される血液浄化器性能は飛躍的に
上昇しており、HDでも35～40 ml/min程度の内部濾過が自
然発生している。そのため、後希釈HDFで40 ml/min以下
の濾過量では、 β 2-MGのクリアランスにおいてHDを凌駕
できないとされている⁸⁾。そのため、溶質除去の観点からは、
後希釈で10 l/回以上、前希釈ではその3～4倍以上の濾過量
が必要とされる。しかし、後希釈HDFでは濾過量が血流量
の3分の1～4分の1程度が限度となるため、ヨーロッパと比
較して血流量がそれほど多くないわが国においては後希釈
では必然的に補液量が不足してしまうため前希釈HDFが発
達してきた。そのため大量液置換が必須となり、透析液を
補充液として使用するオンライン方式が選択される。

オンラインHDFについては適応症例が「透析で改善でき
ない透析アミロイドシスおよび透析困難症」の縛りが存在
したが、2012年4月に診療報酬改定によりこの縛りがなく
なり、一般的な治療としてオンラインHDFが実施可能
となり、徐々に患者数が伸びてきている。当然のことである
が、透析液を体内に注入するため、水質要求基準やHDF

フィルタなど厳しい基準をクリアすることが必要となる。

後希釈オンラインHDFの効果についてはいまだ結論が
得られていない状況にある。また、わが国で発達してきた
前希釈オンラインHDFについても後希釈に比べるとエビ
デンスが不足している状況である。2014年12月より日本
HDF研究会によってEDOIDEA研究が開始されている。
この研究は「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」を調べるもので、ヨーロッパで
多く施行されている後希釈オンラインHDFと比較して、
わが国で広く行われている前希釈オンラインHDFが、臨
床的に優れた治療法であるかどうか、血行動態の面から解
析するものである。日本で普及している前希釈オンライン
HDFのエビデンスが構築されることが期待される。

近年、オンラインHDFの変法として間歇補充型HDF
(I-HDF)が考案され臨床の現場で実施されている。通常
のオンラインHDFでは血液浄化器の性能向上もあり、 β 2-MG
を拡散や内部濾過によって十分に除去できるようになって
きたが、経時的に膜性能の低下が無視できなくなるため⁹⁾、
いかに膜性能を保つかが重要となってくる。I-HDFは清浄
化された透析液を用いて、逆濾過補充・保持・回収の一連
の動作を間歇的に行うHDFである。臨床効果としては、①
膜性能の経時的低下の抑制、②末梢循環の改善による毛細血
管での水分移動・物質交換の促進、③循環血液量減少の軽減
による血圧の維持・処置回数の軽減が認められている¹⁰⁾。
一方、閉塞性動脈硬化症の合併、動脈硬化の進行による血管
の荒廃、心機能不良などの場合は、透析液の間歇補充を施行
しても末梢循環が改善しにくく、I-HDFの効果が得られにく
いと報告もあり¹¹⁾、今後の症例集積に期待したい。

4. 各種モニタ

1) レーザー血流計

レーザー血流計とは、レーザー光のドブラー効果を利用
することにより、皮膚などの浅い部分の組織灌流を測定す
る低侵襲なモニタリング機器である。最近では、このレー
ザー血流計を用いて透析患者の様々なモニタリングに応用
がなされている。

透析患者のPAD(peripheral artery disease)については、
膝関節以下の末梢動脈では石灰化が高度であることが多
く、ABI(ankle brachial pressure index)検査で偽陰性にな
る場合が多い。透析患者におけるPADのスクリーニング
として、皮膚灌流圧(SPP)測定がPADの早期発見に有用で
あると報告がなされている。

Stability index(SI)とは、組織の血流を測定できるレー
ザー血流計を用いて導き出される血液浄化療法の安定化指

数である。佐藤らによると、このSIは設定された時間軸の範囲にある血液浄化療法施行の安定・不安定を評価するモニタリング指標であると報告されている¹²⁾。庭山らによると¹³⁾、SIの評価方法は2つの要素から構成されるとされている。1つ目は、リアルタイムトレンドグラフ (RTG) であり、これはラグタイムを生じることなく次の瞬間に起こる可能性が高い血行動態の傾向を予測することを可能とするものである。2つ目は、頭部SIであり、RTGと比較して頭部SIは一定時間軸で評価する手法であり、再現性が高く、過去のデータと比較検証が可能で、定量評価が容易であるとしている。これら2つの手法でモニタリングすることで、患者の至適条件での血液浄化療法施行が可能であるとしている。庭山らによると¹³⁾、具体的な提案として、①事前にSPPを測定し、血流障害をきたすリスクを確認しておき、②頭部SIを参考にしてこれまでの血液浄化療法中の安定度を確認し、至適血液浄化療法条件を決定する。③血液浄化療法施行中には、RTGで実際に血行動態を確認する、というものである。他のモニタリング方法と併せて評価できるような総合的なモニタリングシステムの開発が待たれるところである。

2) 透析量モニタ

日本透析医学会の「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」¹⁴⁾によると、血液透析における透析量は、single-pool Kt/Vureaを用いて評価するよう推奨されている。また一般には透析前後の採血による血中尿素窒素濃度を用いて評価され、月1回以上の定期的な測定を推奨している。しかし、実際には透析ごとに採血を行うことは困難であり血中の尿素窒素濃度を連続的にモニタリングすることは難しい。山本ら¹⁵⁾は、透析液排液中溶質濃度を連続的にモニタリングすることにより得られた結果をコンパートメントモデルにより解析することで適正な透析かどうかの評価が可能である、と述べている。加えて透析効率に影響を及ぼす様々な変動に対してもリアルタイムに対応することが可能とされている。

日機装株式会社より発売されている多用途透析用監視装置DCS®-100NXには実際に透析量モニタが内蔵されている。測定原理としては、透析液排液に紫外線を照射し、吸光度変化からKt/Vと尿素除去率を算出するものである。透析液排液中溶質濃度の連続モニタリングは透析量を把握するだけでなく、バスキュラーアクセス再循環や脱血不良など、透析量に影響を及ぼすすべての透析条件の変動を治療効果低下としてとらえることができ、透析量の是正に向けてリアルタイムに修正が可能となる。

5. 最後に

このように、急性血液浄化療法、血液透析療法、モニタ

リングなど、日々進歩している状況である。膜素材や透析装置、モニタリング技術の向上・応用が今後、個々の患者に合わせたより最適な透析を行うために必要であり、今後の更なる発展が望まれる。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 日本透析医学会：図説 わが国の慢性透析療法の現状。 Available from : <http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 2) Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* **356**: 26-30, 2000
- 3) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al: Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* **33**: 1563-70, 2007
- 4) RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically patient. *N Engl J Med* **361**: 1627-38, 2009
- 5) Chanard J, Lavaud S, Randoux C, et al: New insights in dialysis membrane biocompatibility: relevance of adsorption properties and heparin binding. *Nephrol Dial Transplant* **18**: 252-7, 2003
- 6) Hirasawa H, Oda S, Nakamura M, et al: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-absorbing hemofilter for sepsis. *Boold Purif* **34**: 164-70, 2012
- 7) 日本透析医学会：専門医試験問題解説集 改訂第7版。日本透析医学会専門医制度委員会、東京、2012、50-1
- 8) Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, et al: On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of β_2 -microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* **15**(Suppl.1): 49-54, 2000
- 9) 宮崎 美和, 福田 誠, 上住 敏士, 他：JMS全自動透析用コントロ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量の検討。ハイパフォーマンスメンブレン '06 (腎と透析65別冊), ハイパフォーマンス・メンブレン研究会編, 文栄社, 東京, 2006, 126-32
- 10) 江口 圭, 松嶋 哲哉, 峰島 三千男：HDF療法の多様化：拡大するオンライン HDF。 (6) オンラインHDFの変法としての間欠補充型HDF。 *臨牀透析* **29**: 577-82, 2013
- 11) 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* **40**: 769-74, 2007
- 12) 佐藤 隆, 宮原 隆明, 庭山 淳, 他：レーザードップラー血流計 (LDF) を用いた頭部および下肢組織血流量の測定 無侵襲連続モニタ法 (NICOMM) の臨床的有用性。 *臨牀透析* **22**: 537-44, 2006
- 13) 庭山 淳：低侵襲血流量モニタを用いた透析中血圧低下の回避。 *臨牀透析* **30**: 485-92, 2014
- 14) 日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン：血液透析処方。 *透析会誌* **46**: 587-632, 2013
- 15) 山本 健一郎, 峰島 三千男：透析液排液中溶質濃度の連続モニタリング。 *臨牀透析* **30**: 517-21, 2014