血液透析条件・透析量と生命予後 —日本透析医学会の統計調査結果から—

鈴木 一之* 井関 邦敏 中井 滋* 守田 治
伊丹 儀友 椿原 美治
日本透析医学会統計調査委員会 統計解析小委員会*

キーワード：透析条件，透析時間，血流量，透析量，死亡リスク

〈要旨〉

透析条件・透析量と生命予後の関係を明らかにするため，日本透析医学会の統計調査結果を用いて，後ろ向き・観察的な研究を行った。2002 年末の週 3 回施設血液透析患者を対象に，事故・自殺を除く死亡をエンドポイントとして，患者の透析条件・透析量と 2003 年末までの 1 年死亡リスク，および 2007 年末までの 5 年死亡リスクについて，ロジスティック回帰分析を行った。2002 年末の平均的透析条件は，透析時間 239 分，血流量（ Q_b ）192 mL/分，ダイアライザ膜面積（膜面積）1.55 m^2 ，透析液流量（ Q_d ）486 mL/分であった。また，尿素の標準化透析量（ Kt/V_{urea} ）は平均 1.32，指数化しない透析量（ Kt_{urea} ）は平均 40.7 L であった。予後解析の結果，透析時間は 240 分以上 270 未満を基準として，それより透析時間が短い患者群で死亡リスクが高く，透析時間が長い患者群で死亡リスクが低い傾向を認めた。 Q_b は 200 mL/分以上 220 mL/分未満を基準として，それより Q_b が少ない患者群で死亡リスクが高く， Q_b が多い患者群で死亡リスクが低い傾向を認めた。膜面積は 1.2 m^2 未満の患者群で死亡リスクが高かったが，それ以外の膜面積と死亡リスクの関係は明確ではなかった。透析量は Kt/V_{urea} 1.4 以上 1.6 未満または Kt_{urea} 38.8 L 以上 42.7 L 未満を基準として，それより透析量が少ない患者群では死亡リスクが高く，それより透析量が多い患者群で死亡リスクが低かった。以上の傾向は，残腎機能がないと仮定が可能な，調査時点で透析歴 5 年以上の患者で顕著であった。一般的な週 3 回血液透析では，平均的な透析条件・透析量よりも，透析時間の延長や Q_b の増加によって透析量を増大させることが，患者の生命予後の改善につながる可能性が示唆された。

The relationship between hemodialysis prescription/dose and patient mortality

Kazuyuki Suzuki*, Kunitoshi Iseki, Shigeru Nakai*, Osamu Morita, Yoshitomo Itami and Yoshiharu Tsubakihara

The Committee of Renal Data Registry, the Japanese Society for Dialysis Treatment

Key words : hemodialysis prescription, dialysis time, blood flow rate, dialysis dose, mortality risk

〈Abstract〉

A retrospective observational study was conducted to determine the relationship between the hemodialysis (HD) prescription/dose and patient mortality using data from the Japanese Society for Dialysis Therapy Renal Data Registry (JRDR). The 1-year mortality (up to the end of 2003) and 5-year mortality (up to the end of 2007) risks of thrice-weekly HD patients as of the end of 2002 were assessed by performing a logistic regression analysis of HD prescription and dose data, using a cause of death other than accident or suicide as the endpoint. The standard HD prescription (determined by average values) at the end of 2002 was as follows : dialysis time (DT), 239 min ; blood flow rate (Q_b), 192 mL/min ; dialyzer membrane area (DMA), 1.55 m^2 ; and dialysis fluid flow (Q_d), 486 mL/min. On average, the standardized HD dose of urea (Kt/V_{urea}) was 1.32, and the nonexponential HD dose (Kt_{urea}) was 40.7 L. The results of the prognostic analysis showed that when a DT of ≥ 240 and < 270 min

鈴木 一之 仙台社会保険病院腎センター 〒981-8501 宮城県仙台市青葉区堤町 3-16-1

Kazuyuki Suzuki Tel : 022-275-3111 Fax : 022-275-6033 E-mail : k.suzuki@sendai-shaho.com

〔受付日：2009 年 9 月 25 日，受理日：2010 年 3 月 23 日〕

was regarded as the reference, the mortality risk was higher in the group of patients with a DT shorter than this, and tended to be lower in the patients with a longer DT. When a Qb of ≥ 200 and < 220 mL/min was regarded as the reference, the mortality risk was higher in patients with a lower Qb and tended to be lower in the group of patients with a higher Qb. The mortality risk was higher in the group of patients with a DMA of < 1.2 m², but there was no clear relationship between the mortality risk and DMA values other than 1.2 m². When a Kt/V urea of ≥ 1.4 and < 1.6 or a Kt urea of ≥ 38.8 and < 42.7 L was used as the reference, the group of patients with an HD dose smaller than this showed an increased mortality risk, and patients with a larger HD dose exhibited a decreased mortality risk. These results were favorable in patients receiving HD for 5 years or more at the time of the present study, who were assumed to have no residual renal function. These results suggest that the prognosis of thrice-weekly HD patients may be improved by increasing the HD dose through a longer DT and increased Qb.

緒 言

血液透析は腎代替療法であり、人工腎臓とも呼ばれる。人工腎臓の腎機能は透析量として表され、尿素の標準化透析量 (Kt/V urea)^{1,2)} が、最も広く用いられている。血液透析治療の性質からして、透析量を増加させれば、生命予後の改善が期待される。

ところが、米国で行われた前向き介入研究 (hemodialysis study : HEMO 研究)³⁾ では、Kt/V urea (single-pool model) で標準的透析量群 (平均 1.32 ± 0.09) と高透析量群 (平均 1.71 ± 0.11) に分けて生命予後を比較したが、有意差を認めなかった。しかし、HEMO 研究で米国の患者が受けていた透析は、平均透析時間が 190/219 分 (標準的透析量群/高透析量群)、平均血流量が 311/375 mL/分と、日本の一般的な透析条件とは大きく異なっている。一方、国際的な前向き観察研究 (Dialysis Outcome and Practice Pattern Study : DOPPS 研究)⁴⁾ や日本透析医学会の統計調査結果⁵⁾ では、透析時間の延長や透析量の増加による死亡リスクの低下が示唆されている。

本研究では、日本の血液透析患者の透析条件・透析量をどのように変えることで、生命予後の改善が期待できるのかを、日本透析医学会の統計調査結果を基に検討した。

I. 対象と方法

日本透析医学会統計調査委員会が独自に検証を行ったデータベース : the Japanese Society for Dialysis Therapy Renal Data Registry (JRDR)-09101 を基に、2002 年 12 月 31 日現在、週 3 回の施設血液透析 (血液透析ろ過は除く) を受けていた患者 174,680 人を対象に、それぞれの検討に必要な透析条件・データが揃っている患者を用いて解析した。患者の背景および透析条件・検査データの分布は、表 1 に示すとおりである。

これらの対象患者の 2007 年 12 月 31 日までの事故・自殺を除く全死亡をエンドポイントとし、ロジスティック回帰分析で 1 年死亡リスクおよび 5 年死亡リスクの解析を行い、危険率 5% 未満を有意と判定した。解析ソフトウェアは SAS (version 9.1.3 SAS Institute, Cary, NC, USA.) を使用した。

解析にあたって、従来から (社) 日本透析医学会の統計解析で用いられてきた患者群間の年齢、性別、糖尿病の有無、透析歴による調整を行った。さらに体格 (体重、BMI、体表面積、体液量など) の大小が生命予後と関連する^{8~11)} ことをふまえ、透析患者の体格指標となる基礎体重に近似している透析後体重で、数学的な調整を加えた。また、透析条件の検討では透析条件相互による補正も加えた。加えて残腎機能の直接的な影響、および残腎機能を考慮して調整される可能性のある透析条件変更の影響を極力排除して、透析条件・透析量と生命予後の関係をより明確にみるため、対象患者を透析歴 60 か月 (5 年) 未満と以上に分けて解析し、透析歴 5 年以上の患者は残腎機能がないと見なした。

標準化透析量 (Kt/V urea) は Shinzato らの式⁶⁾により single-pool model で計算した。体液量 (V) で補正しない透析量 (Kt urea) は、Chertow らの式⁷⁾によって V を求め、Kt/V urea にそれに乗じて算出した。

II. 結 果

1. 透析条件と生命予後

1) 透析時間 : dialysis time

透析歴 5 年未満の患者では、緩やかではあるが、透析時間が長い方が、1 年および 5 年死亡リスクが低下する傾向を認めた。特に一般的な透析時間 4 時間 (240 分以上 270 分未満) を基準とした場合、3 時間半未満の群の死亡リスクが有意に高かった。一方、透析歴 5 年以上の患者では、1 年および 5 年死亡リスクとも、4 時間より透析時間が短い群では死亡リスクが有意に高く、4 時間半より透析時間が長い群では死亡リスクが

表 1 Demographics and data of the study population

Patients number	174,680				
Men	105,000 (60.1%)				
Women	69,680 (39.9%)				
Patients demographics					
Primary renal diseases					
Chronic glomerulonephritis	84,092 (48.1%)				
Diabetes mellitus	49,226 (28.2%)				
Nephrosclerosis	8,838 (5.1%)				
Polycystic Kidney Disease	5,781 (3.3%)				
Others	26,743 (15.3%)				
Age, time on dialysis, body hight & weight	average	SD	Min	Max	
Age (years)	62.5	12.4	22	99	
Time on dialysis (months)	86.5	79	0	440	
Body height (cm)	158.8	9.2	100	200	
Body weight, pre-HD (kg)	55.1	11	21.6	149.9	
Body weight, post-HD (kg)	52.6	10.6	20.7	143.1	
Dialysis prescription	average	SD	Min	Max	
Dialysis time (min)	239	35	60	600	
Blood flow rate (mL/min)	192.4	29.7	50	500	
Dialyzer membrane area (m ²)	1.55	0.33	0.5	4.2	
Dialysate flow rate (mL/min)	485.8	33.4	300	700	
Data	average	SD	Min	Max	
Blood urea nitrogen, pre-HD (mg/dL)	70.7	16.9	5	185	
Blood urea nitrogen, post-HD (mg/dL)	24.3	8.3	1	128	
Creatinine, pre-HD (mg/dL)	10.8	2.8	1	29.9	
Creatinine, post-HD (mg/dL)	4.4	1.4	0.2	17.5	
Serum albumin (g/dL)	3.7	0.43	0.6	5.5	

有意に低かった (図 1a).

2) 血流量: blood flow rate (Qb)

透析歴 5 年未満の患者では、緩やかではあるが、Qb が多い方が、1 年および 5 年死亡リスクが低下する傾向を認めた。特に一般的な Qb が 200 以上 220 mL/分未満を基準とした場合、Qb が 180 mL/分未満の群での死亡リスクが有意に高かった。一方、透析歴 5 年以上の患者では、1 年および 5 年死亡リスクとも、Qb が少ない群では有意に高く、220 mL/分以上の多い群では有意に低かった (図 1b)。

3) ダイアライザ膜面積: dialyzer membrane area (膜面積)

透析歴 5 年未満の患者では、膜面積 1.4 以上 1.6 m² 未満の群を基準とすると、それより小さい膜面積の群で、1 年、5 年の死亡リスクが有意に高かったが、1.6 m² 以上の群では不変であった。透析歴 5 年以上の患者では、膜面積が基準より小さい群で死亡リスクがやや高く、基準より大きい群で死亡リスクがやや低い傾向がうかがえたが、わずかに 1.2 m² 未満の群の死亡リ

スクだけが、有意に高かった (図 1c)。

4) 透析液流量: dialysis fluid flow rate (Qd)

透析歴 5 年未満/5 年以上の患者にかかわらず、一般的な Qd 500 mL/分以上を基準とすると、むしろ Qd が少ない群の死亡リスクが低い傾向が認められた (図 1d)。

2. 透析量と生命予後

1) 尿素の標準化透析量: Kt/V urea

患者の透析歴によらず、Kt/V urea 1.4 以上 1.6 未満の群を基準として、1 年および 5 年死亡リスクとも、Kt/V urea の小さい群の死亡リスクが有意に高く、Kt/V urea の大きい群で死亡リスクが有意に低い傾向が認められた (図 2a)。

2) 体液量で標準化しない尿素の透析量: Kt urea

透析歴 5 年未満の患者では、Kt urea 38.8 以上 42.7 L 未満の群を基準として、Kt urea の小さい群の死亡リスクが有意に高かったが、Kt urea の高い群の死亡リスクに差異を認めなかった。透析歴 5 年以上の患者では、Kt urea の増加に伴い、有意に死亡リスクの低

図 1 Relative risk of 1-year and 5-year mortality due to dialysis time (DT), blood flow rate (Qb), dialyzer membrane area (DMA) or dialysis fluid flow rate (Qd).

Patients on HD < 60 months (light gray), patients on HD ≥ 60 months (dark gray)

☆ reference, * significant difference ($p < 0.05$)

下が認められた (図 2b)。

3) Kt/V urea および Kt urea と透析後体重の関係 (図 3)

透析後体重が小さい方が Kt/V urea が大きくなる傾向が、また透析後体重が大きい方が Kt urea がやや大きくなる傾向がうかがわれた。しかし、透析後体重と透析量の関係は、一次式・二次式等を数学的に仮定することは可能であったが、適合度 (R^2) はそれぞれ 0.168~0.170 程度と 0.103~0.105 程度と低く、図中に直線/曲線を示していない。

3. 透析条件・透析量の相互の関係

透析時間別 Qb 別に群分けしてみると、透析時間が長いほど、Qb が多いほど死亡リスクが低下する傾向を認めた (図 4)。DT 別 Kt/V urea 別に群分けしてみると、透析時間 4 時間以上では、Kt/V urea が大きいほど死亡リスクが低下する傾向を認めたが、透析時間 4 時間未満では、Kt/V urea が大きくなっても死亡リスクは低下しなかった (図 5)。透析時間別 Kt urea 別に群分けしてみると、透析時間 4 時間以上では Kt urea が大きいほど死亡リスクが減少する傾向を認めたが、透析時間 4 時間未満では Kt urea が 45 L を超

図 6 Relative risk of 1-year mortality due to DT and Kt urea (patients on hemodialysis more than 60 months)

えると、Kt urea が大きくなっても死亡リスクは低下しなかった (図 6)。

Ⅲ. 考 察

日本では 2002 年末の時点で、週 3 回の施設血液透析患者の透析条件は、平均透析時間 239 分、平均血流量 192 mL/分、平均ダイアライザ膜面積 1.55 m²、平均透析液流量 486 mL/分であった。また、達成されていた透析量は平均 Kt/V urea 1.32、平均 Kt urea 40.7 L であった。今回、これらの平均的な透析条件・透析量を上回る、あるいは下回ることが、死亡リスクに与える影響を検討した。

透析時間は透析歴によらず、長い方の死亡リスクが低下する傾向を認めた。この結果は過去の日本透析学会の報告⁵⁾、また DOPPS や他国の研究結果^{4,12~14)}とも合致する。特に透析歴 5 年以上の患者では、透析時間 240 分未満での死亡リスクの上昇は顕著であり、また透析時間 270 分以上での死亡リスクの低下も有意であった。最近のヨーロッパのガイドライン¹⁵⁾では、十分な残腎機能がない患者では、週あたり 3 回以上かつ週あたり 12 時間以上の透析が必要とされている。本研究でも、透析歴によらず 1 回透析時間 240 分未満の透析を受けている患者の死亡リスクは有意に高く、一般的な週 3 回の血液透析では最低限 1 回 240 分 (4 時間) の治療が必要であることが強く示唆される。さらに透析時間を平均的な 4 時間から延長させることは、特に残腎機能のない患者において、生命予後の改善につながる可能性が高いことが示唆された。

血流量は透析歴によらず、多い方の死亡リスクが低下する傾向を認めた。特に残腎機能がないと見なせる透析歴 5 年以上の患者では、Qb 200 mL/分未満での死亡リスクの上昇は顕著であり、また Qb 220 mL/分

以上での死亡リスクの低下も有意であった。わが国には Qb 増加が循環器系の負荷となり、死亡リスクの増加につながるという懸念があり、体重あたりの Qb が多く死亡リスクが高くなったとする報告もある¹⁶⁾。透析監視装置に除水コントローラーがなかった時代、Qb 増加でダイアライザへの血液の流入圧と返血圧 (静脈圧) が上昇、濾過圧も高くなって除水速度が大きくなる¹⁷⁾ため、Qb の増減が除水速度の増減に関与し、容易に血圧変動を招いたことが推測できる。また酢酸透析液が主流だった時代には、Qb 増加による酢酸負荷の増加も指摘されている¹⁸⁾。しかし、今日の透析では、除水コントローラーがあるので Qb の増加は除水速度増大に直接結びつかず、また透析液からの酢酸負荷も軽微である。さらに透析中に Qb を上げても、心臓への急激な悪影響や内シャントの流量は増加しないという報告^{17,19,20)}もあるほか、HEMO 研究で主に Qb を増加させた高透析量群で、心臓疾患による死亡リスクは上昇していない^{3,21)}。大型の高性能ダイアライザの性能を十分に引き出すためにも Qb 増加の必要性が指摘されており^{22,23)}、Qb を平均的な量から増加させることで、生命予後が改善できる可能性が高いことが示唆された。

ダイアライザ膜面積は、基準とした 1.4 m²以上 1.6 m²未満より、膜面積が小さい群で死亡リスクが高く、膜面積が大きい群で死亡リスクが低い傾向を認めたが、膜面積 1.2 m²未満を除き、統計学的に有意ではなかった。膜面積 1.2 m²未満の群で死亡リスクが高かったのは、相対的に小柄な日本人であっても小さい膜面積では透析不足に陥る可能性が推察された。これまでダイアライザの膜種類・生体適合性・透過性などと生命予後の関係が注目されてきた^{3,15,24~27)}が、現在の日本では生体適合性の良い高性能膜が多く使用されており、尿毒症性物質の拡散除去量の増加には大きい膜面積が有利と考えられる。しかし、ダイアライザの性能は Qb や Qd の影響を受ける^{22,23,28~30)}ので、平均 Qb 192 mL/分・平均 Qd 486 mL/分の日本では、大型の高性能ダイアライザの性能が十分に発揮できていない可能性も推察された。また、透析患者の死亡リスクが Qb 増加で有意に低下している本研究の結果を考慮すれば、透析量を増加させるためには、膜面積を大きくするよりもまず Qb を十分に上げることが、医療資源の有効活用の点からも重要と思われた。このほか、HEMO 研究の二次的な解析で flux の違いによる心臓由来の死亡や入院リスクを減少させる結果²¹⁾や透析歴による死亡リスクの違いなど²⁰⁾が、Membrane Permeability Outcome Study (MPO 研究)²⁷⁾では患者背景

によりフラックスの異なる影響が報告されている。今後は膜面積のみならず、膜の種類やフラックス、患者背景等を、総合的に考慮した検討が必要と思われる。

透析液流量は、低流量の患者群で死亡リスクが低下する結果が出た。しかし、日本の透析現場で Qd の設定は、患者の性別・年齢・透析歴・透析後体重などによる差異がほとんどないことから（データ非提示）、Qd が患者ごとに設定されることは少ないと推定される。従って今回認められた差は Qd の処方自体の差ではなく、施設間にみられるさまざまな背景の違いなどを含んだ結果と見なすのが妥当と思われる。

透析量と生命予後は、これまで主に尿素の標準化透析量 Kt/V urea や、その算定の基礎となる尿素の減少率（urea reduction ratio：URR）を用いた検討がなされ、透析量が多い患者群で死亡リスクが低下する傾向に加え、最も透析量が多い群での相対的な死亡リスクの上昇が報告されている^{31,32}。この現象は Kt/V urea の値が大きな群には生命予後不良の体格が小さい患者が多く、その体格の小さい患者群には慢性炎症のある患者や低栄養の患者が多く含まれることによるバイアスの可能性^{9,31,32}が指摘されている。本研究（図 3）からも、透析患者の透析後体重が 30～90 kg の比較的広い範囲に分布しているのに、透析量 Kt urea は体格に合わせて十分に大きくなっているとはいえない。このため Kt/V urea が大きくなるのは透析後体重の小さい患者に多く、Kt/V urea の値が体格の影響を受けていることが推測された。一方、この現象は体格の小さな患者や低栄養の患者に対しての強力な透析の弊害である可能性を指摘する考え³²もある。加えて、生命予後と関連する体液量で透析量を除して指数化する Kt/V urea は適切な指標でないとする考え^{9,33}、患者の代謝を考慮して透析量を評価することの必要性³⁴、尿素除去の不均一性³⁵や kinetic model 自体の限界³⁶などの問題も指摘されており、Kt/V urea による透析量の評価には注意が必要と思われる。

他方、体液量で標準化しない Kt urea でみた場合、Kt urea が大きいほど死亡リスクが低下することは、これまででも報告^{37,38}されている。本研究でも残腎機能がないと見なせる透析歴 5 年以上の患者で、Kt urea が大きいほど、すなわち尿素の透析量の絶対量が多いほど、死亡リスクが有意に低下する結果が得られた。図 4 から透析時間を長く Qb を多くする、すなわち透析量を増加することが死亡リスクの低下につながる可能性が示唆される。ただし、透析時間と Kt/V urea や Kt urea の関係を見ると、透析時間が 4 時間未満で透析量が大きくなる群の死亡リスクが相対的に高くな

る結果も得られた（図 5, 6）。可能な限り透析時間を短くして Kt/V urea を増加した HEMO 研究の結果³と併せて考えると、透析量を増加する際には短時間高効率ではなく、十分な透析時間を確保することが必要と考えられた。

本邦では「週 3 回、透析時間 4 時間、Qb 200 mL/分」といった透析条件の血液透析が広く行われているが、現行の血液透析の腎代替量が少なく³⁹、患者の余命が一般人口の半分未満と不十分である現実⁴⁰をふまえて、透析条件・透析量を適切に改善していくことが必要と考えられた。

結 論

本邦の週 3 回施設血液透析患者の透析条件・透析量と 1 年および 5 年死亡リスクの関係を検討した。透析時間と Qb は平均的な設定より少ない患者群の死亡リスクが高く、平均より多い患者群の死亡リスクが低い傾向を認めた。透析量は Kt/V urea、Kt urea のいずれで評価しても、平均より少ない患者群の死亡リスクが高く、平均より多い患者群の死亡リスクが低い傾向を認めた。尿量がないと仮定できる透析歴 5 年以上の患者で、これらの傾向は顕著であった。以上から日本で一般的な週 3 回の血液透析では、平均的な条件よりも透析時間延長や Qb 増加によって透析量を増大させることが、患者の生命予後の改善につながる可能性が示唆された。

文献

- 1) Gotch FA, Sargent JA : A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28 : 526-534, 1985
- 2) 木村玄次郎：透析療法への定量的アプローチ、腎不全（阿部正和、尾前照雄、河合忠一、本田西男編）、p254-268、金芳堂、東京、1986
- 3) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toro R : Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 25 : 2010-2019, 2002
- 4) Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie BW, Combe C, Bommer J, Akiba T, Mapes DL, Young EW, Port FK : Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis : Associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 69 : 1222-1228,

- 2006
- 5) Shinzato T, Nakai S, Akiba T, Yamazaki C, Sasaki R, Kitaoka T, Kubo K, Shinoda T, Kurokawa K, Marumo F, Sato T, Maeda K : Survival in long-term haemodialysis patients : results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 884-888, 1997
 - 6) Shinzato T, Nakai S, Fujita Y, Takai I, Morita H, Nakane K, Maeda K : Determination of Kt/V and protein catabolic rate using pre- and postdialysis blood urea nitrogen concentrations. *Nephron* 67 : 280-290, 1994
 - 7) Chertow GM, Michael Lazarus J, Lew NL, Ma L, Lowrie EG : Development of a population-specific regression equation to estimate total body water in hemodialysis patients. *Kidney Int* 51 : 1578-1582, 1997
 - 8) Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ : Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31 : 997-1009, 1998
 - 9) Lowrie EG, Zhu X, Lew NL : Primary associates of mortality among dialysis patients : Trends and reassessment of Kt/V and urea reduction ratio as outcome-based measures of dialysis dose. *Am J Kidney Dis* 32(Suppl 6) : s16-s31, 1998
 - 10) Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA : Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13 : 1061-1066, 2002
 - 11) Lowrie EG, Ofsthun N, Lazarus JM : Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 : 1891-1897, 2002
 - 12) Held PJ, Levin NW, Bovbjerg RR : Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA* 265 : 871-875, 1991
 - 13) Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM : Measurement of dialyzer clearance, dialysis time, and body size : Death risk relationship among patients. *Kidney Int* 66 : 2077-2084, 2004
 - 14) Marshall MR, Byrne BG, Kerr PG, McDonald SP : Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney Int* 69 : 1229-1236, 2005
 - 15) Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, Haage P, Konner K, Kooman J, Pizzarelli F, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, Wee PT, Vanholder R : EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 22(Suppl 2) : ii5-21, 2007
 - 16) 日本透析医学会統計調査委員会編：わが国の慢性透析療法の現況 1999年12月31日現在. p976-978, 日本透析医学会, 東京, 2000
 - 17) Ronco C, Feriani M, Chiamonte S, Conz P, Brendolan A, Bragantini L, Milan M, Fabris A, Dell'Aquila R, Disegna D, Crepaldi C, Agazia B, Finocchi G, De Dominicas E, La Greca G : Impact of high blood flows on vascular stability in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 5(Suppl 1) : s109-114, 1990
 - 18) 白石幸三, 久保和雄, 仲里 聡, 太田和夫 : 血流量—心循環器面から. *臨牀透析* 3 : 1879-1884, 1987
 - 19) Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, Chiamonte S, Fabris A, Feriani M, Dell'Aquila R, Milan M, Scabardi M, Pinna V, La Greca G : Technical and clinical evaluation of different short, highly efficient dialysis techniques. *Contr Nephrol* 61 : 46-68, 1988
 - 20) Alfurayh O, Galal O, Sobh M, Fawzy M, Taher S, Qunibi W, Almeshari K, Philipp T : The effect of extracorporeal high blood flow rate on left ventricular function during hemodialysis—an echocardiographic study. *Clin Cardiol* 16 : 791-795, 1993
 - 21) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey A : Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients : Results of the HEMO study. *Kidney Int* 65 : 2380-2389, 2004
 - 22) Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G : The haemodialysis system : basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal replacement therapies. *Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 6) : 3-9, 1998
 - 23) Ward RA : Blood flow rate : An important determinant of urea clearance and delivered Kt/V. *Adv Renal Replace Ther* 6 : 75-79, 1999
 - 24) Hakim RM, Held PJ, Stannard D, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L : The effect of dialysis membrane on mortality on chronic hemodialysis patients (CHD) in the US. *Kidney Int* 50 : 566-570, 1996
 - 25) Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y, Nishi T : Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52 : 1096-1101, 1997
 - 26) Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Basiley JU, Beck G, Clark W, Levey AS, Leypold JK, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G : Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes : Results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 14 : 3251-3263, 2003
 - 27) Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, Jacobson SH, Czekalski S, Ronco C, Vanholder R, for the Membrane Permeability outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 20 : 645-654, 2009

- 28) Chelamcharla M, Leypoldt JK, Cheung AK : Dialyzer membrane as determinants of adequacy of dialysis. *Sem Nephrol* 25 : 81-89, 2005
- 29) Leypoldt JK, Cheung AK : Increases in mass transfer-area coefficients and urea Kt/V with increasing dialysate flow rate are greater for high-flux dialyzer. *Am J Kidney Dis* 38 : 575-579, 2001
- 30) Ouseph R, Ward RA : Increasing dialysate flow rate increases dialyzer urea mass transfer-area coefficients during clinical use. *Am J Kidney Dis* 37 : 316-320, 2001
- 31) Chertow GM, Owen WF, Michael Lazarus J, Lew NL, Lowrie EG : Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 56 : 1872-1878, 1999
- 32) Salahudeen AK, Dykes P, May W : Risk factors for higher mortality at the highest levels of $spKt/V$ in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1339-1344, 2003
- 33) Lowrie EG : The normalized treatment ratio (Kt/V) is not the best dialysis dose parameter. *Blood Purif* 18 : 286-294, 2000
- 34) Morton AR, Singer MA : The problem with Kt/V : Dialysis dose should be normalized to metabolic rate not volume. *Semin Dial* 20 : 12-15, 2007
- 35) 金 成泰 : クリアスペース率 ($M/C(0)/V(te)$) によるウレア除去不均一性の評価. 腎と透析 38(別冊) : 233-235, 1995
- 36) 峰島三千男 : Kinetic modeling の基本的な考え方と限界. 臨牀透析 19 : 1303-1310, 2003
- 37) Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF : The urea {clearance x dialysis time} product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 56 : 729-737, 1999
- 38) Li Z, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG : Comparing the urea reduction ratio and the urea product as outcome-based measures of hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 35 : 598-605, 2000
- 39) Clark WR, Leypoldt JK, Henderson LW, Mueller BA, Scott MK, Vonesh EF : Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 10 : 601-609, 1999
- 40) Nakai S, Masakane I, Akiba T, Iseki K, Watanabe Y, Itami N, Kimata N, Shigematsu T, Shinoda T, Syoji T, Syoji T, Suzuki K, Tsuchida K, Nakamoto H, Hamano T, Marubayashi S, Morita O, Morozumi K, Yamagata K, Yamashita A, Wakai K, Wada A, Tsubakihara Y : An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). *Ther Apher Dial* 11 : 411-441, 2007