高血液流量透析が QOL・生命予後に及ぼす影響を考察する

目 叶 裕 史 江 口 直 人 加 藤 佐 郎 中 村 中
城北クリニック

キーワード：高血液流量，生命予後，QOL，自由食，内部濾過

〈要旨〉

血液透析の分野は生命予後の改善や生活の質（quality of life：QOL）の向上のため，浄化法や管理方法の検討がされており，当院では内部濾過を踏まえた透析量増大を考え，現在 350 mL/min 以上の高血液流量で治療を行っている．日常的な制限を極力設けない高血液流量透析の QOL を含む生命予後への影響について当院のデータと日本透析医学会やほかの研究データと比較した．高血液流量透析は透析効率や透析量，栄養指標，QOL 評価が高い傾向にあり，粗死亡率は 5.2% と十分に低く，透析歴 20 年以上の長期透析患者は 21.9% と高い割合を占めた．高い血液流量により内部濾過が増えれば予後不良因子を多く除去できる大きな透析量が得られ，その大きな透析量が食事制限を必要としない栄養状態の良好な生活が維持できて QOL の向上に貢献していると考えられる．高血液流量透析は生命予後の改善，QOL の向上のため重要な基本条件である．

Influence of high blood flow rate on QOL and prognosis in dialysis

Hiroshi Megano, Naoto Eguchi, Tatsuo Kato, Naka Nakamura
Johoku Clinic, Kojinkai Medical Association

Keywords : high blood flow rate, prognosis, QOL, free food intake, internal filtration

〈Abstract〉

In the field of hemodialysis (HD), purification and management methods have been investigated to improve prognosis and quality of life (QOL). Considering increase in dialysis dose based on internal filtration, we provide high flux treatment with a blood flow rate of at least 350 mL/min at our clinic. The impact of high-flux HD with as few daily restrictions as possible on vital prognosis, including QOL, was compared between our data and the Japanese Society for Dialysis Therapy and other research data. The efficiency of dialysis, dialysis dose, nutrition index, and QOL of high-flux HD tended to be high, and the crude death rate was sufficiently low at 5.2%, whereas the rate was high at 21.9% in long-term dialysis patients with more than a 20-year history of HD. If internal filtration increases with high blood flow, high dialysis dose can eliminate a great number of poor prognosis factors, and good nutritional status not requiring dietary restrictions can be maintained through high dialysis dose, contributing to the improvement of QOL. High-flux hemodialysis is an important basic condition to improve vital prognosis and QOL.

緒 言

血液透析の分野では透析効率の向上，心血管系の合併症の予防など予後改善のため，high performance membrane や internal filtration enhanced membrane の開発，on-line HDF や長時間透析など浄化法や腎性

貧血・二次性副甲状腺機能亢進症などの管理方法のよりよい工夫が検討されている．その成果もあり 2013 年末の時点で透析歴 20 年以上の患者が 2.4 万人以上と全体の 7.9% を占め，透析患者総数は 31.4 万人を超えるようになった．透析歴が延び年齢を重ねることになり，いかに生きるかという QOL の維持・向上を踏まえた生命予後の改善が重要視されている．

I. 目 的

一般的な透析条件は透析時間4時間、血液流量200 mL/minとされ、全国の施設血液透析の平均も同様になっているが、当院ではかねてからより高い透析の効果を得るために少しでも高い血液流量、大きい膜面積、長い透析時間を考えてきた。加藤^{1,2)}は2本のダイアライザを直列に連結し(dual dialyzer hemodialysis: DDHD)、ダイアライザ内の内部濾過の存在と血液流量を増大させることにより内部濾過量も上昇することを報告しており、小澤³⁾は1本のダイアライザにおける内部濾過現象の測定法を考案し、櫻原⁴⁾はこれを受けて血液流量の増大により内部濾過量も大きくなることを示した。当院では1978年頃より設定血液流量は300 mL/min以上としており、現在では徐々に上昇させ350 mL/min以上と可能な限り高血液流量で治療を行い、内部濾過を含む透析量の増大を図っている。

そのうえで食事や仕事・余暇を極力制限しない自由な生活を促し、QOL向上、予後改善を目指してきた。当院における今までの治療の結果を踏まえ高血液流量透析のQOLを含む生命予後への影響を検討した。

II. 方 法

当院患者のうち透析歴2年以上の血液透析(hemodialysis: HD)患者117名と前希釈血液透析濾過(pre dilution on line HDF)患者3名と日本透析医学会⁵⁾の「わが国の慢性透析療法の現況(2013年12月31日現在)」のHD患者181,695名とpre dilution on line HDF患者16,251名において、設定血液流量、透析時間、透析前血清Alb濃度、spKt/V、nPCR、%CGR、平均透析歴を比較した。なお、spKt/V、nPCR、%CGRは日本透析医学会の統計調査と同じ計算式を用い算出した。低分子量蛋白質である β_2 -MGの除去率については同医学会⁶⁾の「わが国の慢性透析療法の現況(2008年12月31日現在)」で透析時間やダイアライザの種類・面積別に解析がされているため、それぞれの透析時間別およびダイアライザ面積別でのデータと比較した(Welchのt検定を用い有意水準1%とした)。また当院全患者155名の透析歴分布と粗死亡率を日本透析医学会のデータと比較した。

当院全患者155名は、男性98名、女性57名、平均年齢 64.9 ± 12.4 歳、バスキュラーアクセス(vascular access: VA)はAVF 114名、AVG 38名、動脈表在

化3名となっており、透析歴2年以上のHD患者117名は、男性78名、女性39名、平均年齢 65.7 ± 12.6 歳、VAはAVF 85名、AVG 31名、動脈表在化1名である。全国(2013年末)と当院患者の原疾患の構成を図1に示す。同図に示す当院患者のその他は慢性腎盂腎炎、悪性高血圧、間質性腎炎、急性腎炎、自己免疫性腎炎、腎形成不全、多発性顕微鏡的血管炎、ANCA関連血管炎、グッドパスチャー症候群、急速進行性糸球体腎炎、尿管損傷、妊娠腎である。pre dilution on line HDF患者3名の背景は男性3名、平均年齢 50.8 ± 12.5 歳、VAはAVF 2名、AVG 1名で、原疾患は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、不明の各1名である。当院の透析時間は4.5時間未満19名、4.5時間以上5時間未満92名、5時間44名となっており、治療モードはHD 135名、リクセル併用HD 16名、pre dilution on line HDF 3名、DDHD 1名、使用ダイアライザはPS膜125名、PES膜24名、PEPA膜2名、使用膜面積は 2.1 m^2 147名、 2.5 m^2 4名である。DDHDはPS膜 2.5 m^2 、 2.1 m^2 を使用し、ヘモダイアフィルタはPES膜 2.1 m^2 を使用している。穿刺針は14G 34名、15G 88名、16G 4名、17G 29名(G数は外径)を使用している。また、全患者においてニプロ社製超音波血流計HD-02にてVA再循環率の測定を行ったが再循環と判定されなかった。

HRQOL(health related quality of life: 健康関連QOL)はShort Form36 version 2(以下、SF-36)を用い測定した。SF-36の下位尺度(以下QOLスコア)である身体機能(physical functioning: PF)、身体機能による日常役割機能(role-physical: RP)、体の痛み(bodily pain: BP)、社会生活機能(social functioning: SF)、全体的健康感(general health: GH)、活力(vitality: VT)、精神機能による日常役割機能(role-emotional: RE)、心の健康(mental health: MH)の8項目を比較項目とした。測定は当院患者155名のうち認知症や外国籍などで日本語による質問の理解不足、回答拒否といった理由で回答が得られない患者を除いた136名とし、その中から透析歴2年以上かつspKt/V 1.4以上のHD患者99名を比較対象とした。この群と福原⁷⁾の研究対象の愛知県の外来透析患者6,234名(平均年齢58.2歳、男性57.1%、女性42.9%、DM 21.0%、nonDM 79.0%)から中井⁸⁾が追加調査し文献内で提示した1,887名のうちKt/V 1.4以上の群を比較した。

図 1 各対象群の原疾患

Ⅲ. 結 果

1. 設定血液流量と透析時間

設定血液流量はわが国の慢性透析療法の現況（2013年）による平均（以下、全国平均）でHD患者 206.9 ± 34.1 mL/min, pre dilution on line HDF患者 230.9 ± 42.9 mL/min に対し、当院はHD患者 400.4 ± 50.2 mL/min, pre dilution on line HDF患者 420.0 ± 28.3 mL/min であり当院が有意に高かった（図2）。透析時間は全国平均でHD患者 241.3 ± 29.7 分, pre dilution on line HDF患者 250.5 ± 30.5 分に対し、当院はHD患者 274.5 ± 18.1 分, pre dilution on line HDF患者 273.3 ± 20.5 分でありHD患者においては当院が有意に長かった。

2. 低分子量蛋白質の除去率と spKt/V

β_2 -MG（分子量 11,800 Da）の除去率はダイアライザ面積別で比較すると全国平均（膜面積 2.0 m^2 以上） $65.7 \pm 9.9\%$ に対し当院 $82.4 \pm 4.0\%$ と有意に高かった。透析時間別に比較すると4時間以上4.5時間未満で全国平均 $61.5 \pm 11.8\%$ 、当院は $81.0 \pm 3.2\%$ 、4.5時間以上5時間未満で全国平均 $64.8 \pm 11.2\%$ 、当院は $82.1 \pm 3.9\%$ 、5時間以上5.5時間未満で全国平均 $64.9 \pm 11.6\%$ 、当院 $83.6 \pm 4.2\%$ であり、透析時間でも当院が有意に高かった（図3）。また、 β_2 -MG よりもやや大きく中分子量領域の物質除去のターゲットとされる α_1 -MG（分

図 2 設定血液流量の比較

子量 33,000 Da）の除去率も $32.1 \pm 7.7\%$ と十分確保できていた。

spKt/V は全国平均でHD患者男性（113,916名） 1.39 ± 0.25 、女性（67,779名） 1.61 ± 0.31 に対し、当院では男性 2.14 ± 0.35 、女性 2.78 ± 0.35 と有意に高く、pre dilution on line HDF患者は全国平均で男性（10,093名） 1.46 ± 0.28 、当院は男性（3名） 2.20 ± 0.40 と有意差はないが高い傾向にあった（図4）。

3. 透析前血清 Alb 濃度

当院HD患者の透析前血清 Alb 濃度（ビュレット法による総蛋白濃度と電気泳動法による蛋白分画から

図3 低分子量蛋白質除去率の比較

図4 spKt/Vの比較

図6 %CGRの比較

図5 nPCRの比較

算出)は 3.79 ± 0.38 g/dL と全国平均の 3.62 ± 0.42 g/dL に比べ有意に高かった。pre dilution on line HDF 患者は 3.65 ± 0.18 g/dL で全国平均 3.66 ± 0.36 g/dL と有意差はなかった。

4. nPCR, %CGR

nPCR は全国平均 HD 患者男性 0.86 ± 0.17 g/kg/

day, 女性 0.89 ± 0.19 g/kg/day, pre dilution on line HDF 患者男性 0.88 ± 0.17 g/kg/day に対し当院の HD 患者は男性 0.86 ± 0.16 g/kg/day, 女性 0.93 ± 0.19 g/kg/day, pre dilution on line HDF 患者男性 0.85 ± 0.20 g/kg/day と有意差がなかった (図5)。また %CGR は全国平均で HD 患者 $99.19 \pm 26.08\%$, pre dilution on line HDF 患者 $103.43 \pm 23.61\%$ に対し当院は HD 患者 $105.43 \pm 19.11\%$, pre dilution on line HDF 患者 $110.84 \pm 11.15\%$ であり HD 患者において有意に高かった (図6)。

5. QOL

愛知県の透析患者と当院 HD 患者の比較は PF で 63.1 ± 1.2 と 71.4 ± 25.4 , RP で 50.7 ± 2.1 と 66.4 ± 27.9 , BP で 55.8 ± 1.3 と 62.4 ± 26.0 , GH で 40.7 ± 1.0 と 47.7 ± 14.6 , VT で 49.4 ± 1.4 と 55.1 ± 18.9 , SF で 66.7 ± 1.4 と 77.7 ± 24.6 , RE で 55.6 ± 2.3 と 70.3 ± 29.3 , MH で 59.0 ± 1.1 と 67.6 ± 19.5 とすべての QOL スコアで当院

図 7 SF-36 下位尺度の比較

図 8 透析歴の分布

が上回る傾向にあった (図 7)。なお、Kt/V 1.4 以上の群を対象としたのは当院 HD 患者の 99.0% が Kt/V 1.4 以上であるためである。

6. 粗死亡率と透析歴

2004 年から 10 年間の粗死亡率の平均は全国 $9.7 \pm 0.3\%$ に対し当院 $5.2 \pm 2.3\%$ と有意に低かった (Mann-Whitney の U 検定を用い有意水準を 1% とした)。HD 患者の平均透析歴は全国 HD 患者の 8.8 ± 6.9 年に対し当院は 10.7 ± 8.2 年と有意に長かった (Welch の t 検定を用い有意水準 5% とした)。また、透析歴 20 年以上の割合は全国で 7.9%、当院は 21.9% と長期透析患者は明らかに高い割合を占めた (図 8)。

IV. 考 察

全国の透析患者の原疾患構成と当院患者群の原疾患

構成は類似しており、この群間の比較は十分可能であると考えられる。

透析の基本条件は血液流量、透析時間、膜の種類と面積である。当院における透析時間は全国平均より長く膜面積も大きい傾向にある。これらの条件は透析効率向上に寄与しており、長時間透析による生命予後改善はこれまでも多く報告されている。結果に示すように低分子量蛋白質の除去率は透析時間の延長により緩やかに上昇するが、同じ透析時間群においても高血液流量透析である当院の除去率は明らかに増大している。加藤¹⁾は二連ダイアライザ透析により内部濾過の存在と血液流量に依存して内部濾過流量が増大することを報告しており、峰島⁹⁾は血液流量が 300 mL/min から 400 mL/min で内部濾過流量が大きく増加することを示している。さらに山下¹⁰⁾は内部濾過による物質移動の促進効果が明らかに認められるのは $QB > 300$

mL/min, QD>500 mL/min が条件であるとし、その効果は小分子量物質のみならず中大分子量物質に対しても期待できるとしている。これらから内部濾過を高めた透析効率の向上には血液流量の大きさがより大きく貢献していると考えられる。すなわち、当院の特色である平均 400 mL/min の血液流量により十分な内部濾過が見込めるため、透析量の指標である Kt/V や中分子量物質である β_2 -MG の除去率は全国平均を大きく上回り、 α_1 -MG の除去率も通常透析でも十分に確保できている。この十分な透析量が平均的な透析条件の施設透析よりもブロードな分子量域の予後不良因子を多く除去でき予後の改善、粗死亡率の低下につながっていると考ええる。当院の粗死亡率は比較的予後不良な透析患者を治療する公的施設が調査対象から除外された J-DOPPS 研究会¹¹⁾による報告の死亡率 6.6% よりもさらに低値を示しており十分な結果が得られていると考える。また近年は高齢の糖尿病性腎症の割合が増えており今後の長期観察の結果に注目したい。

血液流量の増大によって直接循環器系への負荷を懸念する声も聞かれる。しかし鈴木¹²⁾は従来の血液流量と高血液流量の比較で一回拍出量、心拍数、IVC 径に有意差は認められないと報告しており、日本透析医学会もガイドライン¹³⁾で血液流量 400~500 mL/min 程度ではアクセス流量、心機能への影響、血圧の急性の変化は認められず、高血液流量群、高透析量群でも死亡のリスクや心臓関連死は増加していないとしている。

現在尿毒症症状の原因とされる物質は明確には定義されておらず、除去すべきである分子量域もはっきりと断定はされていない。当院の Alb 漏出量は 1.77~3.61 g/session 程度と決して多くないが、Alb のように本来除去対象としない物質の漏出や中大分子量域において除去すべきでない物質も高血液流量透析で漏出されてしまう懸念はある。当院は食事を主とした生活全般にほぼ制限を設けておらず、それが除去すべきでない物質の十分な補充に貢献していると考ええる。

中井⁸⁾は Kt/V が高い群で QOL スコアが低いと報告しているが、当院の患者群は Kt/V が高くても QOL スコアは高値を示している。これは高血液流量で透析を行いブロードな分子量域の予後不良因子を高効率で除去することで、食事制限なく仕事や余暇も自由にすごせる健全な生活に近づくことができるためと考える。さらに全国平均よりも透析前血清 Alb 濃度や %CGR も高く栄養状態が良好であることも、より高い QOL

スコアに貢献していると考える。また、高齢患者の QOL スコアも全体的に高いことが、懸念される高齢透析患者への対応をとくに必要としていない理由になっていると考える。

結 語

高血液流量透析は「よく食べよく働きよく遊ぶ、そのためにしっかり透析をする」を実現させ、元気に生活し (QOL が高い)、長く生きる (粗死亡率が低く透析歴が長い) ために重要な基本条件のひとつである。

文献

- 1) 加藤佐郎. 内部濾過を促進する 2 連ダイアライザ透析の臨床効果. *Clinical Engineering* 2005; 16: 1033-40.
- 2) 加藤佐郎. 二連結ダイアライザを用いた内部濾過促進型血液透析の臨床評価. *臨床透析* 2002; 18: 35-43.
- 3) 小澤和由, 石森勇, 秋葉隆, 他. 臨床における超音波を利用した内部濾過流量測定法の精度及び安全性に関する検討. *HDF 療法 '04 腎と透析別冊* 2004; 123-4.
- 4) 櫻原菜緒, 酒井清孝, 峰島三千男, 他. APS-15SA の性能の経時的変化に及ぼす血液流量および濾過流量の影響. *ハイパフォーマンスメンブレン 腎と透析別冊* 2009; 46-50.
- 5) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2013 年 12 月 31 日現在. 日本透析医学会, 2014.
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2008 年 12 月 31 日現在. 日本透析医学会, 2009.
- 7) 福原俊一, 高井一郎, 三浦靖彦. QOL に関する研究, 平成 8 年度厚生科学研究費補助金「長期慢性疾患総合研究事業」(慢性腎不全) 研究報告書, 1997; 4-6.
- 8) 中井滋, 新里高弘. 維持透析患者における透析効率と quality of life. *Clinical Engineering* 1999; 10: 343-52.
- 9) 峰島三千男. ダイアライザの過去・現在・未来. *日腎会誌* 2013; 55: 515-22.
- 10) 山下明泰. in vitro 評価による内部濾過促進型ダイアライザの溶質除去特性. *臨床透析* 2002; 18: 397-401.
- 11) 秋葉隆, 秋澤忠男, 福原俊一, 他. 日本における国際血液透析患者調査 DOPPS の成績. *透析会誌* 2004; 37: 1865-73.
- 12) 鈴木一裕, 神田英一郎, 菅野義彦. 透析時血流量が心拍出量に及ぼす影響. *透析会誌* 2015; 48: 239-42.
- 13) 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* 2013; 46: 587-632.