Hemofiltration (血液濾過法) の臨床的研究

田 中 寛

大阪市立大学泌尿器科 (主任: 前川正信教授)

(昭和 55 年 4 月 20 日受付)

Key words Hemofiltration, 溶質移動, Sieving coefficient, 長期症例

〈要旨〉

Hemofiltration (以下 HF) の臨床応用の可能性と、その有効性について検討した。尿素をはじめとする低分子量物質から、分子量約 5,000 のイヌリンまでの sieving coefficient は、いずれも 1.0 に近く、HF が糸球体濾過と近似していることを示した。1 回約 20 l の体液交換による尿素、クレアチニン、尿酸、リンの除去率は 40 % を越え、血清電解質、血液ガスの改善も十分であった。

14 例の末期腎不全患者に対し、HF による治療を行い、そのうち 8 例には、18 か月に及ぶ HF による週 3 回の継続治療を行い、臨床検討を加えた。HF の施行により、不均衡症候群の発生は激減し、血液透析 (以下 HD) にはみられない臨床効果が得られた。また、無腎患者の輸血回数が減少したこと、緑内障を合併した症例の眼痛が HF により消失したことは、少数例ではあるが、HF の臨床効果といえる。副作用については、心配された depletion syndrome をはじめ、問題となる副作用を認めず、諸検査成績においても、増悪する項目はみられなかった。

HF における溶質移動を HD と比較検討した。末期腎不全患者を 2 群に分け、経口投与した ^{22}Na が平衡状態に達した後、HF または HD を開始した。血清 ^{22}Na 濃度は両群とも低下したが、治療開始 2 時間以降、HF 群が HD 群より有意に高値を示した。しかし、体重減少量に有意差を認めないにもかかわらず、 ^{22}Na の総除去量は HF 群が HD 群に比し、有意に多量であった。また血漿浸透圧は、HD 群が HF 群より急速に低下した。このことより、HF 施行時において、 ^{22}Na は HD 施行時より円滑かつ適切に fluid space 間を移動していることが示唆された。

Clinical studies on hemofiltration

Hiroshi Tanaka

Department of Urology, Osaka City University, Medical School

(Chief : Prof. M. Maekawa, M.D.)

The clinical studies of hemofiltration were done on the points of clinical application and its effectiveness. Sieving coefficient was approximately 1.0 for low molecular substances such as urea and creatinine to inulin with molecular weight of 5,000 daltons. The extraction rate for urea, creatinine, uric acid and phosphate was more than 40%, respectively, when 20 l of body fluid was exchanged. Serum electrolytes and blood gas were also normalized to the desirable levels.

Fourteen patients with chronic renal failure were on hemofiltration, and 8 of them had been on hemofiltration more than 18 months. Hemofiltration was done in postdilution mode, 3 times weekly. Two of Filtrizer B-1 (polymethylmethacrylate, 1.35 m², hollow fiber artificial kidney, Toray) in series were employed for hemofilter. Equalizing systems between filtrate and substitution fluid were volume-controlled NY-II (Nipro) and weight-controlled M-5,000 (Toray). Composition of substitution fluids was Na 135-140 mEq/l, K 2.0 mEq/l, Cl 104.75-107.3 mEq/l, Ca 3.5-3.8 mEq/l, Mg 1.5 mEq/l, respectively, and acetate 40 mEq/l or lactate 37.5-38 mEq/l.

The patients with symptoms of dialysis disequilibrium syndrome during hemodialysis were tolerable to hemofiltration without symptom. Anephric patients required less blood transfusion in hemofiltration than in hemodialysis. A patient suffered from pain in the eye because of glaucoma recieved painless treatment on hemofiltration. Not only depletion syndrome but also other side effects called in question did not appear in 14 patients.

Solute kinetics using ^{22}Na were studied in hemofiltration in comparison with hemodialysis. Two groups of patients were selected to make study, hemofiltration and hemodialysis group. It took more than 12 hours for equilibrium after oral administration of ^{22}Na . The concentrations of Na and ^{22}Na in serum were measured every an hour during procedures, and total removal amount of ^{22}Na was compared between two groups.

Hemofiltration could remove significantly larger amount of ^{22}Na than hemodialysis although body weight loss was comparable between two groups. On the other hand the disappearance curve of serum ^{22}Na concentrations was significantly delayed in hemofiltration more than in hemodialysis. But Na concentration in serum was not changed significantly during procedure in both groups. It is also noted that a decrease of plasma osmolarity was steeper during hemodialysis than hemofiltration. These results indicate that ^{22}Na in hemofiltration can move between fluid spaces more promptly and smoothly than in hemodialysis, suggesting more efficient removal of intracellular fluid.

I 緒言

1943年 Kolff¹⁾ によって初めて臨床例に成功した血液透析 (hemodialysis 以下 HD) は、今日では末期腎不全患者の治療法として確立されている。事実、透析患者の生存率はめざましく向上し、長期生存例も増加して来ている。しかし、低血圧や不均衡症候群 (dialysis disequilibrium syndrome, 以下 DDS) 等のいわゆる透析困難症のため、計画された治療を十分に受けられない透析患者がみられる。また大半の長期症例は、透析抵抗性高血圧²⁾、低血圧³⁾、貧血⁴⁾、骨・カルシウム代謝障害⁵⁾、糖・脂質代謝障害^{6,7)}、末梢神経障害⁸⁾等を合併しており、ここに HD 療法の限界がみられる。

HD における溶質移動の原理は、半透膜を介して血液と透析液との浸透圧差をエネルギーとする拡散 (diffusion mass transfer) である。そのため、除水用の限外濾過を無視すれば、溶質は見かけ上、溶媒の動きと関係なく移動する。また溶質の分子量が大きくなると、拡散速度は低下し、糸球体では完全に濾過される、分子量約 5,000 のイヌリン⁹⁾ はほとんど拡散されない。

Hemofiltration (血液濾過法、以下 HF) は糸球体で原尿が生成される原理と同様、限外濾過法により血液を大量に濾過し、血球成分や蛋白等の高分子量の溶質と、電解質、尿素、クレアチニンで代表される中～低分子量の溶質とをふるい分ける方法である。本機構は尿細管の再吸収機構を欠くため、生理的組成液を補うことにより、人工腎臓としての機能をもたせている。したがって HF の溶質移動は convective mass transfer であり、必ず溶媒の移動を伴っている。HF の臨床研究は Henderson ら¹⁰⁾ が初めて報告し、以後 Quellhorst ら¹¹⁾、Bergström ら¹²⁾ も報告しているが、現在のところ、症例数が少なく十分な長期観察もされていない。

そこで私は、HF の溶質除去能と臨床効果を観察し、HF が臨床応用に値する人工腎臓であるか否かを検討し、さらに HF 施行時における生体の溶質移動について

研究した。

II 予備実験

HD にはダイアリザンスというクリアランスの概念をもとに、血液流量と透析液流量を一定にした条件下で、ダイアライザーの性能を示す方法がある。HF も HD と同様に評価できるが、フィルターの性能、すなわち HF の溶質除去量は溶質透過率 (sieving coefficient, 以下 SC) と限外濾過速度 (ultra filtration rate, 以下 UFR) との積に比例する。なお SC と UFR は独立し、SC は膜の材質により決定され、UFR はゲル溶質濃度と血流速度により規定される¹³⁾。私は予備実験として、フィルターの性能評価を in vitro で行った。

1. 材料と実験方法

HF 補充液 (組成は後述) 2 l にアスパラギン酸カリウム (田辺製薬) 10 mEq, 尿素 (石津製薬) 2.0 g, クレアチニン (Merk 社, FRG) 200 mg, ビタミン B₁₂ (日本メルク万有) 8,000 γ, イヌリン (Merk 社, FRG) 200 mg を添加した protein-free solution を用いた。フィルターは polymethylmethacrylate (PMMA) 膜の Filtryzer B-1 (膜面積 1.35m², hollow fiber artificial kidney, 以下 HFAK, 東レ) を使用した。溶液流量は 200 ml/min, transmembrane pressure は 400 mmHg とした。実験に使用した回路図を Fig. 1 に示す。ポンプおよび圧モニターとして、NY-II (詳細は後述) の一部を使用した。ポンプの作動により、溶液がフィルターに流入すると、同時に陰圧がフィルターにかかるため、濾過液がつけられる。なお Fig. 1 の×印において、溶液および濾過液を同時に採取した。

尿素窒素、クレアチニンおよびイヌリンの定量は、それぞれ urease-indophenol 変法、Jaffe の反応、diphenylamine 法にて行い、ビタミン B₁₂ の測定は、波長 361 nm で直接比色定量によった。比色計は 100-60 Spectrophotometer (日立) を用いた。

また濾過液を 5 分間メスシリンダーにとり、UFR を測

定した。SC の計算式¹⁴⁾ を以下に示す。

$$SC = 2[X]_f / ([X]_i + [X]_o)$$

[X] : 物質 X の濃度

f : filtrate

i : inflow to the filter

o : outflow from the filter

結果はすべて Mean±S.D. であらわした。

X : point of sampling

Fig. 1 Schema of apparatus measuring sieving coefficient in vitro

2. 結果

各溶質の SC は尿素 0.98 ± 0.03 、クレアチニン 1.00 ± 0.02 、ビタミン B₁₂ 0.84 ± 0.10 、イヌリン 0.79 ± 0.05 であった。また UFR は 43.3 ± 0.6 ml/min (n=9) であった。

3. 小括

PMMA 膜における低分子量物質から分子量約 5,000 のイヌリンまでの SC は 1.0 に近かった。これは HF における溶質分離能が糸球体のそれに近いことを示している。今回得られた UFR は、蛋白等のゲル物質を含まないにもかかわらず、予想した値より低かった。そのため HF の臨床応用に際して、Filtrizer B-1 を 2 本直列に連結したフィルターを用いることとした。

III 対象および研究方法

対象は大阪市立大学医学部附属病院ならびに、その関連施設で血液浄化を受けている慢性腎不全患者 14 例(男

Patients	Age (years)	Sex	Primary Renal Disease	Body Weight (kg)	Period of Treatment (months)		Reason for HF Application
					HD	HF	
1	31	female	SLE	37.5	2	2	hypertension
2	43	female	CGN	57.0	19	7	anemia
3	52	female	PK	42.0	4	3	DDS
4	47	female	CGN	46.3	0	9	hypertension
5	56	male	CGN	61.2	10	6	DDS
6	52	male	CGN	56.3	7	4	hypotension
7	40	male	CGN	46.6	11	20	hypertension, overhydration
8	36	male	CGN	53.4	59	22	hypotension
9	20	male	CGN	73.5	31	19	hypotension, glaucoma
10	37	female	CGN	42.9	0	32	hypertension
11	62	male	CGN	49.8	0	21	hypotension, DDS
12	40	male	CGN	59.6	8	24	hypertension
13	35	female	CGN	44.8	15	18	hypertension
14	37	male	CGN	45.5	12	21	hypertension

HD : hemodialysis

HF : hemofiltration

SLE : systemic lupus erythematosus

CGN : chronic glomerulonephritis

PK : polycystic kidney

DDS : dialysis disequilibrium syndrome

Table 1 Patients on hemofiltration program

子 8 例、女子 6 例、年齢 20-62 歳、平均年齢 42 歳)とした。Table 1 は対象とした患者の一覧表である。原疾患は慢性糸球体腎炎 12 例、SLE およびのう胞腎各 1 例であった。

1. HF の条件

フィルターは 2 本の Filtrizer B-1 を直列に連結して用いた。患者監視装置は容量制御法による NY-II¹⁵⁾ (ニプロ医工, Fig. 2) と重量制御法による M-5,000 (東レ, Fig. 3) の 2 機種を用い、補充液はともにフィルターの後で注入した。血液流量は 200-250 ml/min, trans-

P: two chamber roller pump SF: substitution fluid

Fig. 2 Schematic diagram of automatic postdilution hemofiltration system (NY-II).

Infusion rate of substitution fluid is equalized to ultrafiltration rate on the basis of volume control. Excess body weight is withdrawn before equalization. We developed this system in co-operation with Nipro Co., Osaka, Japan.

Fig. 3 Schematic diagram of automatic postdilatation hemofiltration system (M-5,000). Equalization between ultrafiltration and substitution fluid is done by weight balance.

membrane pressureは400-500 mmHgとし、M-5,000使用時の血液ポンプはBP-22(日機装)を用いた。なお体液置換量は、著者らがすでに報告したが、溶質の血中除去率より判断し、1回約20 l⁽⁶⁾とした。

2. 補充液の組成

使用した補充液は3種類であり、その組成をTable 2に示す。補充液の組成の概要は、Na 135-140 mEq/l, K 2.0 mEq/l, Cl 104.75-107.3 mEq/l, Ca 3.5-3.8 mEq/l, Mg 1.5 mEq/lであり、アセテート40 mEq/lまたはラクテート37.5-38 mEq/lを含有している。

3. 測定項目

1) SC-尿素、クレアチニンおよび尿酸について、予備実験と同様の操作により、測定した。

2) UFR (HF開始1時間後) - 5分間の濾過液をメスシリンダーにもり、UFRを測定した。

3) 血液検査成績 - HFの開始直前と終了直後の血液を動脈側回路より採取し、Na, K, Cl, Ca, Mg, リン(以下S-P), 尿素窒素(以下BUN), クレアチニン(以下S-Cr), 尿酸(以下S-UA)および血液ガスについて測定

	A	B	C
Na	138	135	140
K	2.0	2.0	2.0
Ca	3.8	3.75	3.5
Mg	1.5	1.5	1.5
Cl	107.3	104.75	107
acetate	—	—	40
lactate	38	37.5	—
	mEq/l		

Table 2 Composition of substitution fluid

した。

4. 溶質の移動について

対象より5例(原疾患は全例、慢性糸球体腎炎)を選び、²²Na(日本アイソトープ協会)21 μ Ciを経口投与した。²²Naが生体の各compartmentで平衡状態に達するまで、12-15時間安静を保ち、その間の尿を全量採取した後、HFを開始した。HF開始時より終了直後まで1時間毎に、フィルターの直前で血液を採取し、血清を遠心分離した。濾過液は全量をタンクに集め、その容量を測定した後一部を採取した。測定項目は血清²²Na濃度、血清ナトリウム濃度、血漿浸透圧、尿および濾過液中に存在する²²Na量、HF施行前後の体重とした。なお補充液として、アセテートを含むものを用いた。

HFと比較検討するため、HDについても同様の研究を行った。対象は7例(男子4例、女子3例、年齢26-54歳、平均年齢41歳)のHDで安定した治療を受けている慢性腎不全患者とした。Table 3に対象とした患者を示す。原疾患は全例、慢性糸球体腎炎であった。

Patients	Age (years)	Sex	Primary Renal Disease	Body Weight (kg)
1	54	female	C G N	61.8
2	45	female	C G N	48.4
3	35	female	C G N	40.4
4	52	male	C G N	56.3
5	39	male	C G N	46.3
6	37	male	C G N	68.3
7	26	male	C G N	46.5

C G N : chronic glomerulonephritis

Table 3 Patients on hemodialysis program

ダイアライザーはAM-10(膜面積1.1 m², HFAK, 旭メディカル)またはTri Ex-1(膜面積1.0 m², HFAK, Extracorporeal社, USA)を用い、5時間のHDを施行した。血液流量は150-200 ml/min, 透析液流量は500 ml/minとし、血液ポンプはBP-22(日機装)、患者監視装置はSR-I(日機装)、透析液供給装置はBN-A(日機装)、透析液はキングリー3号(扶桑薬品)を用いた。透析液のナトリウム濃度は約138 mEq/l, アセテート濃度は約37 mEq/lであった。

なおHFを受けた5例をHF群、HDを受けた7例をHD群とする。

5. 測定方法

Na, KはFlame photometer Model 430 (Corning社, United Kingdom), ClはChloridometer C-50 (常光産業), Ca, リン, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸はAutomatic analyzer 706 (日立), Mgはマグネシウム直

接法、血液ガスはModel 165 (Corning社, United Kingdom) 血漿浸透圧は5100 B Vapor pressure osmometer (Wescor社, USA)により測定した。また²²Naの計測にはAuto gamma counter Model RD 1-112 (東芝)を用い、血清、濾過液、尿は1 mlをそのまま、透析液は50 mlを10倍に濃縮させた後、5分間計測した。

なお溶質の血中除去率を以下の式より求めた。

$$\text{血中除去率} = ([X]_b - [X]_a) / [X]_b$$

[X] : 物質Xの血中濃度

b : HF開始直前

a : HF終了直後

6. 臨床効果

HF開始時より血圧、脈搏、体温の測定を行い、頭痛、悪心、嘔吐、前胸部圧迫感、四肢のけいれんについて観察し、血圧低下時およびDDS発生時の生食、10% NaCl、50%ブドウ糖液の使用回数を記録した。

HFの臨床効果を検討するため、対象中の3例に、HDとHFのcross-over studyを行った。3例中2例は、1週間毎にHDとHFを交互に受け、残る1例は週に2回のHDと、1回のHFを受けた。

ダイアライザーはNF-01 (膜面積1.0 m², HFAK, ニプロ医工), CF-1,500 (膜面積1.5 m², HFAK, Travenol社, USA) およびTri Ex-1 (膜面積1.0 m², HFAK, Extracorporeal社, USA)を用いた。

以上の条件下に、計80回のcross-over studyを行った。

7. 長期症例の観察

対象中8例は、週3回、1回約20 lのHFを18か月以上にわたり受けている。各症例のHF開始直前におけるBUN, S-Cr, S-UAを月4回測定し、その平均値を検討した。対照値はHFの導入前1か月間の平均値とした。

8. 統計処理

各測定値は、すべてMean±S.D.で示した。有意差検定はpaired Student's t testまたはStudent's t testを用い、危険率0.05以下を有意とした。また直線回帰分析には、最小2乗法を用いた。

IV 結果

1. SCについて

各溶質のSCは尿素1.06±0.04, クレアチニン1.08±0.05, 尿酸1.04±0.06であった。結果は予備実験とあわせてFig. 4に示す。

2. UFR (HF開始1時間後)について

Filtrizer B-1を2本直列に連結したフィルターのUFRは75.9±5.1 ml/min (n=8)であった。

Fig. 4 Sieving coefficient for solutes.

3. 血清電解質の補正について

1回のHFによる血清電解質の変化をFig. 5に示す。Naは139±2 mEq/lから136±2 mEq/lに、Kは5.3±0.6 mEq/lから4.0±0.5 mEq/lに、Clは105±4.0 mEq/lから99±0.3 mEq/lに、Caは4.3±0.3 mEq/lから5.0±0.5 mEq/lに、Mgは2.7±0.6 mEq/lから2.6±0.6 mEq/lに補正された。

4. BUN, S-Cr, S-UA, S-Pの変化について

1回のHFによる各溶質の変化をFig. 6に示す。BUNは89.2±16.7 mg/dlから50.0±12.1 mg/dlに、S-Crは13.6±4.0 mg/dlから7.4±2.5 mg/dlに、S-UAは8.6±1.2 mg/dlから3.8±0.8 mg/dlに、S-Pは6.2±3.4 mg/dlから3.4±0.8 mg/dlに変化した。

また、各溶質の血中除去率をFig. 7に示す。BUNは40.1±8.0%, S-Crは46.6±8.1%, S-UAは56.0±6.6%, S-Pは45.0±10.6%であった。

5. 血中ガスの改善について

1回のHFによる血液ガスの変化をFig. 8に示す。アセートを含む補充液を使用した場合、pHは7.31±0.06から7.50±0.04に、Pco₂は38.1±4.0 mmHgから36.1±3.4 mmHgに、HCO₃⁻は18.9±2.8 mMol/lから24.

Fig. 5 Changes of serum electrolytes

Fig. 6 Changes of serum solutes before and after hemofiltration.

Fig. 7 Extraction rate for solutes

8 ± 1.2 mEq/l に、B.E. は -6.2 ± 3.1 mEq/l から 1.7 ± 1.5 mEq/l に改善した。一方、ラクテートを含む補充液を使用した場合、pH は 7.30 ± 0.04 から 7.44 ± 0.06 に、 P_{CO_2} は 32.0 ± 5.0 mmHg から 29.9 ± 4.5 mmHg に、 HCO_3^- は 15.5 ± 3.3 mEq/l から 19.8 ± 3.0 mEq/l に、B.E. は -9.0 ± 3.5 mEq/l から -2.5 ± 3.1 mEq/l に改善した。

6. 血漿浸透圧の変化について

HF および HD の開始直前における血漿浸透圧を基準とし、以後の変化を百分率で検討した。その結果を Fig. 9 に示す。両群ともに血漿浸透圧は経時的に低下したが、HD 群は HF 群より常に低く、治療開始 4 時間後には、危

Fig. 8 Blood gas changes before and after hemofiltration. Acetate and lactate are used as alkalinizing agents.

Fig. 9 Plasma osmolar changes during hemofiltration and hemodialysis.

険率 0.05 以下の有意差を示した。

7. 血清ナトリウムの変化について

治療開始直前から終了直後の血清ナトリウム濃度の変化は、HF 群が 136 ± 4 mEq/l から 135 ± 5 mEq/l へ、HD 群が 136 ± 4 mEq/l から 134 ± 4 mEq/l へと変わった。治療による血清ナトリウム濃度の変化には、両群ともに有意差がなく、また、治療直前、直後のいずれにおいても、両群間に有意差を認めなかった。

8. ^{22}Na の動態について

HF および HD 施行時における血清 ^{22}Na 濃度の減衰曲線を Fig. 10 に示す。治療開始直前における血清 ^{22}Na 濃度は、HF 群が $1,693 \pm 167$ counts/ml/5 min、HD 群が $1,592 \pm 414$ counts/ml/5 min であり、両群間に有意差を認めなかった。また両群間の体重には、有意差を認めな

Fig. 10 Disappearance curve of serum ^{22}Na concentration during hemofiltration and hemodialysis.

Fig. 12 Regression analysis of serum ^{22}Na concentrations during hemodialysis. Each symbol represents each patient.

Fig. 11 Regression analysis of serum ^{22}Na concentrations during hemofiltration. Each symbol represents each patient.

いことから、 ^{22}Na は全例同程度、同濃度の平衡状態であったと考えられる。以後1時間毎に測定した血清 ^{22}Na 濃度は、両群とも経時的に低値を示したが、治療開始2時間後より終了まですべての測定点において、危険率0.001以下の有意差をもって、HF群がHD群に比し高値を示した。これらの減衰曲線を半対数に変換すると、Fig. 11・12に示すような直線となったため、直線回帰分析を

HF : Hemofiltration (n=5)

HD : Hemodialysis (n=7)

Fig. 13 Total removal amount of ^{22}Na in hemofiltration and hemodialysis.

行った。HF群における血清 ^{22}Na 濃度($\ln y$)と時間(x)は $\ln y = -0.27x + 1,598$ に回帰し、相関係数 -0.98 、危険率 0.001 以下の高い相関を示した(Fig. 11)。またHD群についても同様に、 $\ln y = -0.38x + 1,387$ に回帰し、相関係数 -0.94 、危険率 0.001 以下の高い相関を示した(Fig. 12)。このことより、血清 ^{22}Na 濃度の減衰速度は両群間で異なることがわかる。

透析液および濾過液に存在する ^{22}Na 、すなわち両群における ^{22}Na の総除去量をFig. 13に示す。その値は、HF群が $20,414,870 \pm 948,999$ counts/5 minであるのに対し、HD群は $14,352,994 \pm 1,809,503$ counts/5 minと少なく、両群間に危険率 0.001 以下の有意差を認めた。

以上の結果に影響を与える因子は、尿中へ排泄される ^{22}Na 量と、体重減少量である。治療の開始直前における、両群の体内に存在する ^{22}Na 総量は、投与量より尿中へ排泄される ^{22}Na 量を減じたものであり、糞便とともに排泄される ^{22}Na 量は、測定上無視できる¹⁷⁾。その値は、HF群が $30,875,832 \pm 2,883,961$ counts/5 min、HD群が $30,212,646 \pm 1,474,915$ counts/5 minであり、両群間に有意差を認めなかった。また、体重減少量 ΔBW (kg)と $\Delta\%\text{BW}$ (%)に関して、両群を比較し、その値をFig. 14に示す。 ΔBW はHF群が 2.6 ± 0.4 kg、HD群が 3.0 ± 1.2 kgであり、 $\Delta\%\text{BW}$ はHF群が $4.5 \pm 0.3\%$ 、HD群が $5.3 \pm 2.2\%$ であった。 ΔBW 、 $\Delta\%\text{BW}$ ともに、両群間で有意差を認めなかった。

9. 臨床効果

低血圧を合併している症例にHFを行ったところ、血圧は低下せず、脈搏も安定した治療を行うことができた。

Cross-over studyの結果をFig. 15に示す。一般に治療中の症候の発現や、その時の処置回数は、HF群がHD群に比し減少していることがわかる。また、高度の貧血を合併した無腎患者の輸血回数が減少したことや、緑内障のためHD施行時に強度の眼痛を訴えた症例が、HF導入後、眼痛を訴えなくなったことは、少数例ながらHFの臨床効果といえる。しかし、高血圧に対しては、HFの臨床効果を確認できなかった。

10. 長期症例の観察

対象中の8例を18か月におよび、HFだけによる治療を行った。その間のBUNとS-UAの経過をFig. 16に、S-Crの経過をFig. 17に示す。BUNおよびS-UAは変動が大きく、有意の変化を認めなかったが、S-Crは軽度であるが有意に上昇した。しかし、これらの長期症例には、心配されたdepletion syndromeをはじめ、問題となる副作用を認めなかった。

V 考察

われわれは、14例の慢性腎不全患者に対しHFを施行

Fig. 14 Comparison of body weight loss (BW) between hemofiltration and hemodialysis.

Fig. 15 Symptoms and treatment during hemofiltration and hemodialysis on cross-over study in 3 patients.

し、そのうち8例には18か月以上にわたり、経過も観察することができた。そして、本研究によりHFは十分に臨床応用が可能であり、しかも長期にわたる治療を行っても、問題となる副作用がないことを見出した。HFの臨床研究に関する報告は散見されるが、われわれが行ったような、14例もの多数例に対するHFの臨床経験や、8例をHFのみにより長期間管理しえた報告はない。そこ

Fig.16 Changes of BUN and S-UA in 8 patients on 18 months hemofiltration treatment.

Fig.17 Changes of S-Cr in 8 patients on 18 months hemofiltration treatment.

で、本研究で得られた成績を中心に若干の検討を試みた。

1. HF 施行時における溶質の移動について

生体の body fluid space は extracellular (以下 ECS), intracellular (以下 ICS), transcellular の 3 spaces に分けることができる。また各 space 内のナトリウム濃度は、一定の関係を保っている^{18,19)}。対象とした症例は、ほとんど無尿に近い状態であるから、経口投与された ^{22}Na は消化管より吸収され、数多くの細胞膜を通過するため、治療の開始直前にはきわめて安定した平衡状態となり、血清 ^{22}Na 濃度は測定に十分な値となった。また、 ^{22}Na 投与前の生体内には、測定上 ^{22}Na が存在しないと考えると、投与後、平衡状態にある ^{22}Na の動きは、生体の全ナトリウムの動きを代表するものといえる。

ここで、ECS を one compartment と仮定すると、HF および HD 施行時における血清ナトリウムの変化は、両群間に有意差がなく、血清ナトリウムのカチオンとしての動きには、両群間に有意差がないことを意味している。しかし、 ^{22}Na の総除去量は HF 群が HD 群より有意に多く、血清 ^{22}Na 濃度より求めた ^{22}Na の除去率は、逆に HD 群が HF 群より有意に高かった。これは、HF 施行時において ^{22}Na が、HD 施行時よりも大量に ECS へ移動していることを意味している。

2. DDS について

DDS の原因は Kennedy ら²⁰⁾、Arieff ら²¹⁾ が HD 終了直後において、血中と脳脊髄液中の尿素窒素濃度および浸透圧に格差がみられ、脳脊髄圧の上昇と脳浮腫がおこるためであると説明している。事実 DDS の症状は、中枢神経系の急性障害としてとらえることができる。また山²²⁾は、血中と脳脊髄液中の尿素窒素濃度の格差が、HF 施行時には小さく、HD 施行時には大きいことを示

し、これを DDS の発生頻度と関係づけている。

本研究での血漿浸透圧の変化は、HF 群と HD 群間で明らかな差を認めることはできなかったが、血清 ^{22}Na 濃度の動きと同じ傾向を示した。この血漿浸透圧や ^{22}Na の動きは、HF と HD との間で物質移動に大きな差があることを示し、HF が DDS に有効であることを裏づけるものと考えられる。

3. HF の今後の課題について

UFR の値は in vitro と in vivo との間で大きな差がみられた。in vivo では蛋白を含む溶液を限外濾過するため、濾過膜にゲル層が形成され、UFR の低下を招くことになる²³⁾。実際には、Filtrizer B-1 を 2 本直列に連結することにより、HF の臨床応用が可能となったが、今後さらに高 UFR の filter の開発が望まれる。

透析液流量が 500 ml/min で、5 時間透析を行った場合、1 回の HD に要する透析液量は 150 l であるのに対し、1 回の HF ではわずか 20 l の補充液で治療を行うことができる。もちろん、直接血管内へ注入する補充液には、きびしい精度が要求されるが、いつでもどこでも HF を行うことができる。しかし、現在のところ、補充液は輸液ビンで供給されており、操作が複雑になりやすいため、より一層簡便な方法の開発が期待される。また補充液の組成は、確立されたものではなく、今後検討を要するところである。

VII 結語

1. HF は臨床応用の可能な血液浄化法であり、長期臨床例においても問題となる副作用を認めなかった。
2. HF は DDS の発生を少なくし、低血圧および貧血にも有効であった。
3. HF 施行時における溶質の移動は、HD 施行時と比較し、円滑かつ適切であることが示唆された。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った前川正信教授に深甚なる謝意を表わすとともに、直接御指導下さいました岸本武利助教授に深く感謝いたします。また、多大なる御協力を戴いた関連施設諸兄姉に、心から御礼申し上げます。

本論文の一部は、第20回日本腎臓学会総会、第8・9回日本腎臓学会西部部会、第28回日本泌尿器科学会中部連合地方会において発表した。

文献

- 1) Kolff, W. J. : First clinical experience with the artificial kidney. *Ann. Int. Med.*, 62:608-619, 1965.
- 2) 尾前照雄, 野田晏宏 : 腎性高血圧, 腎と透析, 2:151-160, 1977.
- 3) 高橋伯夫 : 慢性血液透析患者の低血圧発症に関する臨床的研究, 日腎誌, 21:51-66, 1979.
- 4) Koch, K. M., Patyna, W. D., Shaldon, S. and Werner, E. : Anemia of the regular hemodialysis patient and its treatment. *Nephron*, 12:405-419, 1974.
- 5) Atkinson, P. J., Hancock, D. A., Acharya, V. N., Parsons, F. M., Proctor, E. A. and Reed, G. W. : Changes in skeletal mineral in patients on prolonged maintenance dialysis. *Br. Med. J.*, 4:519-522, 1973.
- 6) Badgade, J., Casaretto, A. and Albers, J. : Effects on chronic uremia, hemodialysis, and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. *J. Lab. Clin. Med.*, 87:37-48, 1976.
- 7) Lamberth, E. L., Jr. and Oates, J. A. : Plasma lipid patterns in chronic renal failure. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 21:473-477, 1975.
- 8) 北岡建樹 : 尿毒症性末梢神経障害と透析療法の影響, 日腎誌, 18:435-448, 1976.
- 9) Pitts, R. F. : *Physiology of the kidney and body fluid*, 3rd ed., Year Book Medical Publishers, Chicago:49-59, 1974.
- 10) Henderson, L. W., Besarab, A., Michaels, A. and Bluemle, L. W., Jr. : Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 113:216-222, 1967.
- 11) Quellhorst, E., Rieger, J., Dohrt, B., Beckmann, H., Jacob, I., Kraft, B., Mietzsch, G. and Scheler, F. : Treatment of chronic uraemia by an ultrafiltration kidney-first clinical experience. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 13:314-321, 1976.
- 12) Bergström, J., Asaba, H., Frürst, P. and Oulès, R. : Dialysis, ultrafiltration, and blood pressure. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 13:293-300, 1976.
- 13) 橋本光一 : 膜による分離法, 8-13, 講談社, 東京, 1974.
- 14) Henderson, L. W., Silverstein, M. E., Ford, C. A. and Lysaght, M. J. : Clinical response to maintenance hemodiafiltration. *Kidney Int.*, 7 (Supplement 2):58-63, 1975.
- 15) 山上征二, 吉本 忍, 太田崇喜, 田中 寛, 岸本武利, 前川正信 : Hemofiltration に関する研究 (第1報), 腎と透析, 4:41-46, 1978.
- 16) 山上征二, 吉本 忍, 太田崇喜, 田中 寛, 岸本武利, 前川正信 : 慢性血液透析患者の限外濾過型人工腎 (diafiltration system) の臨床的適応について, 人工透析研究会会誌, 10:483-484, 1977.
- 17) Martin, M. M. and Walker, G. : Studies with Na²² -an assessment of sodium balance and distribution. *Metabolism*, 6:460-478, 1957.
- 18) Pitts, R. F. : *Physiology of the kidney and body fluid*, 3rd ed., Year Book Medical Publishers, Chicago:11-35, 1974.
- 19) Harper, H. A. : *Review of physiological chemistry*, 13th ed., Maruzen, Tokyo:401, 1971.
- 20) Kennedy, A. C., Linton, A. L. and Eaton, J. C. : Urea levels in cerebrospinal fluid after haemodialysis. *Lancet*, 1:410-411, 1962.
- 21) Arieff, A. I., Massry, S. G., Barrientos, A. and Kleeman, C. R. : Brain water and electrolyte metabolism in uremia : effects of slow and rapid hemodialysis. *Kidney Int.*, 4:177-187, 1973.
- 22) 山上征二, 泉 暢英, 吉本 忍, 岸本武利, 前川正信 : Hemofiltration における低分子除去効果の優位性について, 人工透析研究会会誌, 12:933-934, 1979.
- 23) Henderson, L. W. : Ultrafiltration. in *Replacement of renal function by dialysis*, Drukker, W. D., Parsons, F. M. and Maher, J. F., Toppan Company, Tokyo : 135-154, 1978.