総説

第 35 回日本透析療法学会
教育講演 1

短時間透析

木村 玄次郎

国立循環器病センター内科

はじめに

—短時間透析の定義と必要性—

短時間透析とは、間歇的人工腎臓治療における 1 回の治療時間の短縮化と定義されると思います。一般に、1 回の治療時間によって、4~6 時間が標準透析、3 時間以内が短時間透析と分類されています。さらに、2 時間以内を超短時間透析と名付け、区別している研究者もいます。また、短時間透析の“透析”は、hemodialysis に限定することなく広く人工腎臓療法と解釈されるのが普通であります。しかし、本稿では、日常臨床の実際面において関心が深く、早急に何らかの結論が求められているという点から“文字通りに解釈して、血液透析が 3 時間で可能かどうか、つまり、3 時間透析の是非”という問題点に絞って考察を進めたいと存じます。

今日、標準透析の中でも 4 時間透析が、主流を占めるようになってきております。それをさらに短縮して、3 時間透析にする必要性があるのでしょうか？ 患者さん側にしてみれば、少しでも血液透析に拘束される時間が少ない方が楽であることは間違いありません。これは、恐らく、医学的に体調が良くなるという客観的なことではなく、主観的に、精神面、社会面での束縛がなくなるという解放感ではないかと思われます。

一方、ダイアライザーの性能が、除水能、クリアランスともに向上し、また、重炭酸透析装置、限外濾過量制御装置が普及してきたという装置面における時代背景も挙げられます。

医療側からも、スタッフの労働時間を短縮することが出来ないかどうか、あるいは、1 日 3 回シフトが可能かどうかという点から、3 時間透析に興味を持っておられる方も多いのではないかと考えられます。

十分透析の指標と必要透析量の算出

—National Cooperative Dialysis Study の結論から—

現在のところ、透析療法が十分に行われているか否かを判定する上で最も信頼されている指標は、時間的に平均した BUN、つまり、 TAC_{BUN} であります¹⁾。横軸に時間、縦軸に BUN をプロットしてみますと、図 1A に示

したように、透析患者では、常に BUN が変動しています。例えば、週 3 回透析を受けている患者では、月曜日の透析前の BUN が最も高く、金曜日の透析後の値が最も低くなっています。そのため、どの時点の BUN を採用すればよいのか明らかではありません。たとえ、透析前の BUN が同じでも、全体的な BUN が等しいか否かは不明です。そこで、1 週間の BUN を時間的に平均した値 TAC_{BUN} が用いられるようになってきました。週 3 回透析の患者さんでは、月曜日の終了時の BUN と水曜日の開始時の BUN の平均値がほぼ TAC_{BUN} に相当します。

アメリカでの National Cooperative Dialysis Study の結論^{2,3)}から、 TAC_{BUN} を縦軸にとり、1 日当りの蛋白摂取量を横軸にとると、蛋白質を体重当りにして 1 日 0.8 g 以上摂取しているにも拘わらず、 TAC_{BUN} が 65 mg/dl 以下の患者で予後の良好なことが明らかにされました¹⁾ (図 1 B)。逆に、蛋白摂取量が 0.8 g 以下にも拘わらず、 TAC_{BUN} が 65 mg/dl 以上の患者で予後の悪いことが明らかにされました。尿素は蛋白質の分解産物ですから、これらの事実は、透析量が十分である方が予後が良好であることを示していると考えられます。

そこで、 TAC_{BUN} を 65 mg/dl 以下に維持するために必要な透析量を蛋白摂取量が 1 g/kg/day の患者さんについて算出してみました。尿素クリアランス K_{urea} に透析時間 t を掛け合わせた値が透析量、さらにこの透析量を総体液量 V で割った値 $K_{urea} \times t / V$ を標準化透析量と呼んでいます。標準化透析量が 1 以上であれば、 TAC_{BUN} を 65 mg/dl 以下に維持できることが算出されます¹⁾。

3 時間透析では、 $t = 180$ 分であり、また体重が 60 kg の患者さんでは、 $V = 36,000$ ml と想定されますから、尿素クリアランス K_{urea} は、200 ml/min 以上でなければならぬことになります。したがって、血流量 Q_B に換算すると 300 ml/min 以上必要であることが理解されます。

逆に、現行の $Q_B = 200$ ml/min、 $K_{urea} = 170$ ml/min の血液透析で、 $K_{urea} \times t / V > 1$ にするには、透析時間

図 1 A : TACBUN の持つ意味。透析終了時から次の透析開始時までの BUN の変化に注目すると、蛋白異化率が大きく大量の尿素が産生されているものほど急激に上昇する。透析前 BUN が同一レベルの患者で比較すると、尿素窒素産生速度 G_u の大きいものほど、その前の透析終了時の BUN が低かったはずである。つまり、透析前 BUN が等しい患者間では、 G_u の大きいものほど、BUN は全体的に低いはずで、予後が良好であって不思議でない。そこで、透析中および非透析中を時間的に平均化した TACBUN という概念が提唱された。TACBUN は、ほぼ月曜日の透析終了時の BUN と水曜日の透析開始時の BUN の平均値に相当する。B : 蛋白摂取量と TACBUN から見た透析患者の予後。蛋白摂取量が多い (0.8 g/kg/day 以上) にもかかわらず、TACBUN の低い (65 mg/dL 以下) 群で合併症を起こす確率をもっとも低く、逆に、蛋白摂取量が少ないにもかかわらず TACBUN の高い群で合併症の頻度をもっとも高かった。この事実は、透析量が多いほど合併症の頻度が低く、透析量が少ないほど合併症の頻度が高いことを示唆している。おそらく、この関係は CAPD 患者や非透析の尿毒症患者にも適用されるのではないかと考えられる。

は $t > 212$ 分 (3.5 時間) 必要という計算になります。

短時間透析の問題点

一中分子量物質を加味した十分透析の指標の必要性一

小分子量物質の代表として尿素の血液透析中の血漿濃度を示しました⁴⁾ (図 2)。縦軸は、透析開始時の BUN を 100% とした、BUN の相対濃度で、対数表示してあります。対数表示で見ると、BUN は透析中直線的に低下します。しかし、透析終了後、いわゆる rebound 現象を起こし、急速に血中レベルが上昇します。効率の高い透析ほど、つまり、このグラフでは、傾きが急であるほど、rebound 現象が強く認められます。したがって、A で示した 2 時間による短時間透析の方が、B で示した標準透析より、rebound 現象が強く認められます。C は、尿素が細胞内外液で均一に分布していると仮定し、1 コンパートメントモデルに基づいて BUN の変化を予測したものです。透析効率の高い短時間透析ほど、1 コンパートメントモデルの予測からずれてくることが明らかであります。このように、短時間透析では、小分子量物質でさえも、細胞内外液の間で不均衡が生じていると考えられます。したがって、短時間透析では、2 コンパート

図 2 血液透析中の血中尿素濃度の変化。透析開始時の BUN を 100% とし、相対濃度を対数表示してある (説明本文)。

ントモデルを考慮しておく必要があります。

そこで、細胞内外液からなる2コンパートメントモデルを考えてみました⁶⁾ (図3)。中分子量以下の物質は、血管壁は自由に通過すると考えられます。そのため、細胞外液中は均一と仮定します。そこで、血液透析は、血管内のみならず、細胞外液全体より物質を除去していると考えることができます。

Aは肝などで産生され、直接血中に放出され、細胞外液を介して、全身の細胞内に達する物質です。尿素などは、Aのような動態を示します。Aのような動態を示す物質では、細胞内液は、コンデンサーのような役割を果たしています。細胞外液における物質Aの濃度は、非透析時には、細胞内液以上に上昇しますが、血液透析によって急速に低下します。このように、細胞外液濃度は大きく変動しますが、それに比し、細胞内液濃度は余り変動しません。また、細胞内濃度は、細胞外濃度を介して、血液透析によって低く維持することが可能であります。つまり、主として、細胞外に存在する物質は、透析効率を上げることにより、細胞外のみならず、細胞内濃度も低く維持することが可能と考えられます。

これに対して、細胞内自身で産生されておりBのような動態を示す物質は、細胞内で濃度が高く、細胞外で低いという細胞膜を介する濃度勾配によって、細胞内から細胞外へ拡散しています。このような動態を示す物質は、血液透析を施行して、細胞外濃度を低下させてやっても、細胞内から細胞外への物質移動はほとんど促進されないことが多いと考えられます。Bのような物質では、除去の律速段階が、透析効率ではなく、細胞内から細胞外への移動にあるのが普通だからであります。Bのような動態を示す物質は、透析効率を上げてても除去量は、ほとんど増加せず、短時間透析では、除去量不足になる可能性が大きいと考えられます。分子量の比較的大きな物質は、大体Bのような動態を示すと考えられます。従って、短時間透析では、細胞内外液両方の濃度が上昇するはずであります。しかし、悪いことに、中分子量領域の物質のうち、どの物質がマーカーとして有用なのかははっきりしていないのが実情であります。どの程度の濃度以下にコントロールすべきかについては、なおさら不明確であります。小分子量物質のうちでもPiは、このBに近い動態を示すものと考えられます⁶⁾。

以上より、短時間透析では、Aのような動態を示す尿素だけでなく、Bのような動態を示す物質（主として、中分子量物質）をマーカーとして採用し、少なくとも、その血中濃度が上昇して行くことがないか注意する必要があります。

図3 2コンパートメントモデル。主として大分子量物質のために示された2コンパートメントモデルを転用した。Aは産生された物質が直接細胞外液へ放出される場合、Bは細胞内で産生され、細胞外へ拡散して初めて血液浄化法により除去され得る場合である。

短時間を施行するに当たっての必要条件

一透析液の条件を中心に

血流量が多くなり、ダイアライザーのクリアランスが向上すると、それにつれて、適正な透析液の流量も増加します。クリアランスの変化を透析液流量が500 ml/minのときの値に対する%変化で表し、透析液流量の影響を検討してみました⁴⁾。血流量が200 ml/minでは、透析液流量が500 ml/min以上に増加しても、ほとんどクリアランスの上昇は認められません。しかし、血流量が300 ml/minまで増加すると、透析液流量を700 ml/minまで増加させれば、クリアランスは、5%程度上昇することが明らかです。

ダイアライザーのクリアランスが大きくなると、酢酸透析では酢酸の透析液側から血液中への負荷量が増大します。その結果、3時間透析では、標準的な酢酸代謝能を有する患者でさえ、血漿酢酸濃度が臨界値である3 mEq/lを越え、酢酸不耐症を起こすことが予想されます⁷⁾。したがって、短時間透析では、緩衝剤として、酢酸ではなく、重炭酸を用いることが必須とされている訳であります。日本の現在の透析事情では、重炭酸透析装置が普及しているため、これは、問題ではなくなっています。

短時間透析で物質の除去効率が低下するもう1つの原因として、Htの影響があげられます⁴⁾。血流量を300 ml/min一定とし、Htによって変動した血漿流量のクリアランスに対する影響を検討してみました。普通、ダイアライザーのクリアランス測定は、Ht 25%の血液を用いて行われています。しかし、短時間透析では、ダイアライザー内のHtが上昇するため、KやPのクリアランスは有意に低下すると考えられます。特に、エリスロポエチンの投与により、basalのHt値が高い患者では、注意が必要と考えられます。

短時間透析では、今までお話してきたように、小分子物質である尿素は、well dialysis の基準以下にコントロールすることが可能であります¹⁾。しかし、分子量が比較的大きな物質の除去効率は低下する傾向にあります。そこで、短時間透析では、膜の pore size の大きいダイアライザーが選択されています。そのため、一方で、pyrogen あるいはエンドトキシンが透析液側から、血中へ移行する危険性が想定されています⁴⁾。一般に、pyrogen などの分子量の大きな物質は、拡散効率が悪く、ほとんどは、限外濾過に基づいて膜を通過すると考えられています。

短時間透析に用いられるダイアライザーの、限外濾過性能は高く、透析膜にかかる静水圧差が少し変動しただけで、限外濾過量が大きく変動することになります。

正味としての限外濾過量が0になるよう限外濾過量制御装置を設定しているときでも、透析膜の前半では、静脈圧のために、かなりの量の限外濾過が生じ、その分、後半で、逆に、透析液側から血液側へ逆限外濾過が生じています。

また、血液回路出口圧が透析液回路入口圧に等しいときでも、実際には、ダイアライザー内の膠質浸透圧のため、血液回路出口付近では、透析液側から血液側へ逆限外濾過が生じています。

したがって、逆限外濾過を全く起こさせないようにするには、血液回路出口圧が透析液入口圧と膠質浸透圧の和をかなり越えている必要があります。

このように、限外濾過性能の高いダイアライザーを用いると、逆限外濾過が避けられないと考えられます。このとき、同時に、膜の pore size が大きいと、逆限外濾過に伴って、pyrogen やエンドトキシンが透析液側から血液中へ通過することが理論的に推定される訳であります。

Pore size の大きなダイアライザーを用いて短時間透析を施行するときには、限外濾過量制御装置の後に pyrogen filter を付け加えるよう推奨されています。しかし、今のところ、水質の基準や、pyrogen filter とダイアライザーの間も清潔回路にする必要があるのかどうか確定的ではありません。

実際には、重炭酸透析液のB液側だけをなるべく清潔に保つように、心掛ければ、問題ないという意見もあるようです。

以上、短時間透析を施行するに当たっての透析液の条件を要約してみました。1. まず第1に、酢酸透析では、大部分の患者で酢酸不耐症を起こすため、重炭酸緩衝剤が必須である。2. 透析液のNa濃度は、145 mEq/lとすることが望ましい。これについては、引き続いて説明

したいと存じます。3. 透析液流量は、現状の500 ml/min から700 ml/min に増加させた方がよい。4. pore size の大きなダイアライザーを用いるときには pyrogen filter を限外濾過量制御装置とダイアライザーの間に取り付ける必要がある。5. 透析液の温度を35.5~36.0°Cに下げた低温透析の方が血行動態が安定する可能性がある。

血液透析施行時における細胞膜を介する体液移動

—透析液 Na⁺ 濃度の臨床生理学的分類—

短時間透析を施行するに当たっては、透析効率を高めねばならないと同時に、一方で、単位時間当りの限外濾過量をも増加させなければなりません。

短時間透析では、単位時間当りの限外濾過量が増加しているため循環血漿量が急激に低下します⁸⁾。したがって、循環動態の不安定な患者では、この急激な循環血漿量の低下に耐えられず、血圧が低下してしまうと考えられます。そのため、除水不足に陥りやすく、逆に、非透析時は、高血圧を呈することに成り兼ねません。したがって、短時間透析では、限外濾過量を正確にコントロールするため、限外濾過量制御装置が必須と考えられます。これも、我が国では、現在、広く普及しており、問題ではありません。

血行動態を安定化させるため、透析液 Na 濃度を 145 mEq/l にした方がよいという我々の考え方を紹介します^{9,10)}。一般に、血清 Na 濃度の正常値は、140 mEq/l とされてきていますが、これは、あくまでも、現行の炎光分析法による値であります。炎光分析法では、血清中の蛋白質の体積も血清の体積として計算されているため、本来の血漿水中の Na 濃度は 151 mEq/kgH₂O であります。したがって、透析膜を介して、Na 濃度が 151 mEq/l の血漿水と透析液とが拡散平衡に達しているはずであります。しかし、負に荷電した血漿蛋白が、透析膜を通過しないため、正に荷電した Na イオンの血液側から透析液への移動が制限されるはずであります。この Gibbs-Donnan の膜平衡のため、実際に、Na 濃度が 151 mEq/l の血漿水、つまり、Na 濃度が 140 mEq/l の血液と拡散平衡にある透析液の Na 濃度は、144~145 mEq/l 程度と考えられます。

そこで、横軸に透析液と血清の Na 濃度の差、つまり透析膜を介する Na の濃度勾配 ΔD_{Na} をとり、縦軸に示した、上段の血清 Na 濃度の変化 $\Delta [Na]$ 、下段の細胞内液量の変化 ΔICF との関係プロットしてみました¹¹⁾ (図4)。透析液 Na 濃度が、血清濃度より約 4~5 mEq/l 高くなって初めて、透析によって、血清 Na が低下しなくなり、細胞外から細胞内へ体液が移行しなくなることが明らかであります。したがって、血清 Na 濃度が 140

図4 透析液 Na^+ と血清 $[Na^+]$ 、体液移行の関係。横軸は、透析膜を介する Na^+ の濃度勾配 ΔDNa^+ で、透析液と透析前血清 Na^+ との差をとってある。縦軸は、上段が血液透析による血清 Na^+ 濃度の変化 $\Delta[Na^+]$ 、下段が細胞内液量の変化 ΔICF である。透析前血清 $[Na^+]$ より約 4 mEq/l 以上高い Na^+ 濃度の透析液を用いて初めて透析中に血清 $[Na^+]$ が上昇し、細胞内から細胞外への体液移行が起こる。これ以下の透析液 Na^+ 濃度では、血清 $[Na^+]$ は低下し、細胞外から細胞内へ体液が移行する。

mEq/l の場合、透析液 Na 濃度として、血清濃度より 4～5 mEq/l 高い 145 mEq/l のものを用いない限り、血液透析によって血清 Na 濃度は 140 mEq/l 以下に低下し、体液は細胞外から細胞内に移行し、体重減少量以上に細胞外液量が減少することになります。したがって、透析中の循環血漿量の減少がますます助長され、循環動態が不安定になりやすい傾向にあります。

実際、循環血漿量の変化を種々の透析液 Na 濃度を用いた血液透析前後で比較してみました。除水量は、4 時間透析で 2 kg 一定とし、透析液 Na 濃度以外の透析条件は、すべて同じに設定しました。透析液 Na 濃度が、132, 140 mEq/l では、先程お話しのように、細胞外から細胞内へ体液が移行するため、細胞外液量が総除水量の 2 kg 以上減少しています⁹⁾。逆に、透析液 Na 濃度を 150 mEq/l まで上昇させますと、細胞内から、細胞外へ体液が移行するため、細胞外液は、総除水量以下しか減少しません。循環血漿量の減少は、細胞外液量の減少を反映して、たとえ総除水量が同じであっても、透析液 Na 濃度が高い血液透析ほど、少なくなることが明らかです⁹⁾。

以上の理由から、短時間透析では、透析液 Na 濃度を 145 mEq/l に設定するのが望ましいのではないかと考えられます。透析液の Na 濃度は、145 mEq/l こそが、正 Na であり、現状の、それ以下の、例えば、140 mEq/l などの Na 濃度は、低 Na 透析と考えられます¹⁰⁾ (表)。

場合によっては、透析液 Na 濃度を 150 mEq/l まで上昇させ、高 Na 透析を施行することを考慮してもよいと考えられます。透析液の Na 濃度が 150 mEq/l の高 Na 透析では、血清 Na 濃度が 145 mEq/l まで上昇します。それにつれて、体液が細胞内から細胞外へ移行します。その結果、細胞外液の減少量は、体重減少量より少なくなり、透析中の循環血漿量の低下が抑制されます。そのため、循環動態が比較的安定すると考えられます⁹⁾。

最後に

—今後、解決されねばならない問題—

以上、短時間透析の問題点について考察してきました。短時間透析を実用化させるまでに、解決されなければならない大きな問題が 2 つ残されていると考えられます。その第 1 は、尿毒症物質であるか否かは別として、中分子量領域の物質もマーカーとして採用され、短時間透析でのコントロール基準が明確にされることであります。短時間透析では、尿素などの小分子量物質は、標準透析と同様にコントロールし得ることは、明らかですが、中分子量物質では、コントロール不良となる可能性が推定されるからです。

第 2 に、pyrogen あるいはエンドトキシンの逆限外濾過による透析液から血液側への移行が起こり得ます。

表 透析液 Na^+ 濃度の分類と定義

分類	定義	濃度	ΔDNa^+	$\Delta[Na^+]$	ΔICF	ΔECF	拡散性 ΔQ_{Na^+}
正 Na^+ 透析液	=	=	=	~	~	= ΔBW	= 0
低 Na^+ 透析液	$< [Na^+] \times Rd/Fw$	$< 145 \text{ mEq/l}$	$< 4 \text{ mEq/l}$	↓	↑	>	> 0
高 Na^+ 透析液	>	>	>	↑	↓	<	< 0

Rd: Gibbs-Donnan 比, Fw: 血漿水分含有率, Rd/Fw=1.03

Pyrogen filter を含め、透析液供給側の水質基準が確立する必要があると考えられます。

恐らく、現時点で、短時間透析と真剣に取り組めば、仕事量としては、むしろ増大し、現状のような、画一的な、マスプロ透析は不可能であると思われます。

現在、血液透析の診療保険点数が、4 時間以上と、4 時間未満に区別されています。今日、短時間透析が普及していないのは、今までお話したような問題点が解決されていないことを皆様方が認識しておられることを反映したものと考えたく存じます。

最後に、もし、短時間透析にこだわるなら、1～1.5 時間透析を連日施行する方が、医学的な問題が解決されると思われます。

文献

- 1) 木村玄次郎：透析療法への定量的アプローチ。内科 MOOK, No. 31, 腎不全 (本田西男編)。p 254-268, 金原出版, 東京, 1986
- 2) Lowrie EG, Larid NM, Parker TF, Sargent JA : Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity. Report from the National Cooperative Dialysis Study. N Engl J Med 305 : 1176-1181, 1981
- 3) Lowrie EG, Teehan BP : Principles of prescribing dialysis therapy : Implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int 23 : S113-S122, 1983
- 4) Shinaberger JH, Miller JH, Gardener PW : Short treatment. Chapter 16. In "Replacement of Renal Function by Dialysis" (3rd Ed). ed by Maher JP, p 360-381, Dordrecht, Kluwer, 1989
- 5) Sargent JA, Gotch FA : Principles and biophysics of dialysis. Chapter 4. In "Replacement of Renal Function by Dialysis" (3rd Ed). ed by Maher JF, p 87-143, Dordrecht, Kluwer, 1989
- 6) 木村玄次郎：小分子量物質の体内動態。腎と透析 23 : 599-603, 1987
- 7) 木村玄次郎, 佐谷 誠, 黒田一明, 小嶋俊一, 伊藤敬一：重炭酸透析に関する理論的考察—生物学的モデルに基づいた解析—。腎と透析 12 : 579-584, 1982
- 8) Kimura G, Van Stone JC, Bauer JH : Model prediction of plasma volume change induced by hemodialysis. J Lab Clin Med 104 : 932-938, 1984
- 9) 木村玄次郎：高 Na^+ 透析患者の水と Na^+ 代謝。医学のあゆみ 123 : 711-720, 1982
- 10) Kimura G : Quantitative assessment of sodium and water metabolism in hemodialyzed patients. Intern J Artif Organs 12 : 744-748, 1989
- 11) Kimura G, Van Stone JC, Bauer JH, Keshaviah PR : A simulation study on transcellular fluid shifts induced by hemodialysis. Kidney Int 24 : 542-548, 1983