連日透析システム (AEK-10) による連日短時間血液透析の有効性と安全性の検討 (多施設共同試験)

越川 昭三^{*1} 斎藤 明^{*2} 秋澤 忠男^{*3} 浅野 泰^{*4}
大平 整爾^{*5} 伊丹 儀友^{*5} 鈴木 正司^{*6} 秋葉 隆^{*7}
篠田 俊雄^{*8} 出浦 照國^{*9} 衣笠 えり子^{*10} 川口 良人^{*11}
東海林 隆男^{*12} 小川 洋史^{*13} 武本 佳昭^{*14} 内藤 秀宗^{*15}
打田 和宏^{*16} 水口 潤^{*17} 中本 雅彦^{*18}

昭和大学藤が丘病院^{*1} 東海大学総合医学研究所^{*2}

和歌山県立医科大学附属病院血液浄化センター^{*3} 自治医科大学腎臓内科^{*4}

日鋼記念病院腎センター^{*5} 信楽園病院内科^{*6} 東京女子医科大学病院血液浄化部門^{*7}

社会保険中央総合病院内科^{*8} 昭和大学藤が丘病院腎臓内科^{*9}

昭和大学横浜市北部病院内科^{*10} 神奈川県衛生看護専門学校付属病院^{*11}

横須賀共済病院内科^{*12} 新生会第一病院^{*13} 大阪市立大学医学部附属病院人工腎部^{*14}

甲南病院^{*15} 谷口病院紀北クリニック^{*16} 川島病院^{*17} 済生会八幡総合病院腎センター^{*18}

key words : AEK-10, 連日短時間血液透析, 血圧コントロール, KD-QOL

〈要旨〉

個人用連日血液透析システム (AEK-10) は、米国 Akysys 社により開発された連日短時間血液透析 (SDHD) 専用の自動化透析システムである。今回、AEK-10 による SDHD の安全性と有効性を検討するために、血圧コントロールが必要な慢性維持透析患者 17 例を対象として、多施設共同の臨床試験を実施した。4 週間の従来透析 (週 3 回、1 回 4 時間) を実施した後、AEK-10 を使用した 8 週間の SDHD (週 6 回、1 回 2 時間) に移行し、前後比較により評価した。有効性は、SDHD を施行した 16 例を解析対象として評価した結果、主要評価項目とした透析前の収縮期血圧は、SDHD により 159.0 ± 21.1 mmHg から 144.2 ± 22.6 mmHg (mean $\pm$ SD) に有意に低下した ($p=0.013$)。また、不均衡症候群としての透析中血圧低下発生頻度は、有意に減少 ($p=0.022$) し、KD-QOL では ESRD-targeted areas の sleep ($p=0.037$) と cognitive function ($p=0.031$) が有意に改善した。さらに心胸比は低下傾向 ($p=0.066$) を示し、AEK-10 との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。システムで利用される逆ろ過透析液中のエンドトキシン濃度は、試験中すべて 1 EU/L 以下を示し、自動化のための新規に装備された熱水殺菌・洗浄機能により、高い清浄度を維持しながら体外回路の 6 回継続使用が可能であった。ダイアライザー 6 回継続使用時の BUN および β_2 MG の除去率は、 -2.12% および -6.10% の変化率であり、これら新規機能に伴う有害事象はみられなかった。以上の結果から AEK-10 は連日血液透析を安全かつ有効に施行できるシステムであることが示唆された。

The efficiency and safety of short daily hemodialysis using a daily hemodialysis system (AEK-10)

Shozo Koshikawa^{*1}, Akira Saito^{*2}, Tadao Akizawa^{*3}, Yasushi Asano^{*4}, Seiji Ohira^{*5}, Noritomo Itami^{*5}, Masashi Suzuki^{*6}, Takashi Akiba^{*7}, Toshio Shinoda^{*8}, Terukuni Ideura^{*9}, Eriko Kinugasa^{*10}, Yoshindo Kawaguchi^{*11}, Takao Shoji^{*12}, Hiroshi Ogawa^{*13}, Yoshiaki Takemoto^{*14}, Hidemune Naito^{*15}, Kazuhiro Uchida^{*16}, Jun Minakuchi^{*17}, Masahiko Nakamoto^{*18}

Internal Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital^{*1}; The Institute of Medical Science, Tokai Univer-

越川 昭三 昭和大学藤が丘病院 〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30

Shozo Koshikawa Tel : 045-971-1151 Fax : 045-973-1019

〔受付：平成 15 年 5 月 30 日，受理：平成 15 年 9 月 10 日〕

sity*² ; Center of Blood Purification Therapy, Wakayama Medical University*³ ; Department of Nephrology, Jichi Medical School*⁴ ; Nikko Memorial Hospital, Kidney Center*⁵ ; Division of Internal Medicine, Shinra-ku-en Hospital*⁶ ; Division of Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University*⁷ ; Division of Internal Medicine, Social Insurance Chuo General Hospital*⁸ ; Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Showa University Fujigaoka Hospital*⁹ ; Division of Internal Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital*¹⁰ ; Kanagawa Prefectural Hospital Affiliated with Nurses Training School*¹¹ ; Division of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital*¹² ; Shinseikai Dai-ichi Hospital*¹³ ; Department of Artificial Kidney, Osaka City University Medical School*¹⁴ ; Kohnan Hospital*¹⁵ ; Taniguchi Hospital Kihoku Clinic*¹⁶ ; Kawashima Hospital*¹⁷ ; Saiseikai Yahata General Hospital, The Kidney Center*¹⁸

Personal daily hemodialysis system (AEK-10) is an automated hemodialysis system specifically designed for short daily hemodialysis (SDHD) by Aksys Ltd. in the US. To examine the safety and the efficiency of SDHD by AEK-10, a multicenter clinical trial was carried out on stable outpatients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. After conventional hemodialysis (4 hours, 3 times per week) for 4 weeks, SDHD (2 hours, 6 times per week) with AEK-10 was performed for 8 weeks. Examination of the efficiency in 16 patients undergoing SDHD by AEK-10 actually showed that pre-dialysis systolic blood pressure evaluated as the primary endpoint decreased significantly from 159.0 ± 21.1 mmHg to 144.2 ± 22.6 mmHg (means $\pm$ SD) by SDHD ($p=0.013$). Additionally the frequency of a sudden drop in blood pressure during hemodialysis decreased significantly ($p=0.022$). Furthermore, KD-QOL research indicated significant improvements in sleep subscale ($p=0.037$) and cognitive function subscale ($p=0.031$) of ESRD-targeted areas. Furthermore the cardio-thoracic ratio tended to decrease ($p=0.066$). There were no serious adverse events showing an undeniable causal relationship to AEK-10. The endotoxin levels in the backfiltration dialysate for rinsing, priming, infusion and rinse back utilized in AEK-10 system were less than 1 EU/L unexceptionally. The hydrothermal disinfect and cleaning function equipped in this system permitted the extended use of the extracorporeal circuit for 6 sessions. On the 6th session of extended use of the dialyzer, the rate of change in the reduction rates of BUN and β_2 MG were -2.12% and -6.10% and no adverse event due to these new functions was observed. These results suggest that AEK-10 is a safe and effective hemodialysis system for SDHD.

緒 言

血液透析治療の進歩に伴い、長期間透析で管理される長期透析患者数は増加の一途をたどっている。しかし、一方で長期透析患者には合併症の顕在化がみられ、QOLに悪影響を及ぼしている。従って合併症の発生を抑え透析患者のQOLを改善することは、重要な課題となっている。Short daily hemodialysis (SDHD)は、透析患者のQOL向上の方策のひとつとして欧米を中心に研究が進められ、その有用性が報告されている¹⁻⁹⁾。本邦においては、最初に秋葉ら¹⁰⁾により2週間のSDHDが試みられ、次いでKoshikawaら¹¹⁾を中心に組織されたDHD研究会が、SDHDは血圧のコントロールや貧血の改善、不均衡症候群の低減などに有効であることを報告している。SDHDの医学的有用性は、内外で多数報告され、治療法として確立しているが、実際にSDHDを実施するには種々の困難を伴う。実際、透析回数増加に伴う患者の通院負担増、医療現場における労力などの直接コストおよび医療廃棄物の増大などがSDHD施行の障壁と考えられる。AEK-10

は、米国Aksys社により開発された水処理、透析、殺菌の機能を1つのシステムで全自動で実施することができる個人用連日血液透析システムである(図1)。米国では2002年3月に米国仕様機がFDAの製造承認を受け市場への供給が開始されている。AEK-10は、SDHDを簡便かつ安全に実施するために、逆ろ過透析液を利用したプライミング、返血および補液の自動化機能や、熱水を使用した全流路系の自動熱水殺菌・洗浄機能に基づく体外回路の継続使用などの新規機能を装備する個人専用の連日血液透析システムである。これらにより透析の準備・終了時の煩雑な手作業の低減を図り、同時に汚染のリスクを減らしている。将来的には患者自身の操作による在宅透析を可能にすることにより、SDHDの普及にも寄与する装置として期待される。

今回、AEK-10によるSDHDの安全性と有効性を評価するために、15施設による多施設共同試験を実施した。米国National Kidney Foundationの調査によれば、透析導入期患者の約80%が高血圧症を合併しているとされる¹²⁾。また、透析患者の高血圧は、心不全、脳血管障害、心筋梗塞などの心・血管系合併症を発症

図 1 個人用連日血液透析システム (AEK-10) の外観写真

させる危険因子であり、血圧のコントロールは心・血管系合併症の発症を抑制し、透析患者の予後と QOL 改善のための重要な課題である^{13,14)}。そこで本試験では透析前の収縮期血圧を主要評価項目として設定した。従来の週 3 回の血液透析治療だけでは血圧のコントロールが不十分であり、降圧薬を服用しているか、透析前収縮期血圧が 140 mmHg 以上である慢性維持透析患者 17 例を対象とした。試験は、4 週間の従来透析に続いて AEK-10 による SDHD を 8 週間実施して、SDHD の透析前の収縮期血圧の低下効果を評価した。また、安全性に関しては有害事象、臨床検査値に加えて、AEK-10 の新規機能である熱水殺菌と体外回路の継続使用についても評価を行った。

I. 対象と方法

1. 対象

対象は維持透析患者 17 例とした。選択基準は、18 歳以上の残存腎機能が殆どないか、治験期間中に変化しないと予想される患者であることに加え、降圧薬を服

用しているか透析前収縮期血圧が 140 mmHg 以上という選択基準を設けた。なお、高度の心・血管系疾患、肝障害の合併がある患者、過去 3 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者、および抗凝固薬として nafamostat mesilate を使用している患者は除外した。

2. AEK-10 の使用方法

AEK-10 は、簡便に SDHD を実施するために血液透析、RO 水の製造、全流路系の殺菌の 3 機能をひとつの装置内に一体化するとともに、血液透析とその準備工程を可能な限り自動化することを基本思想として設計された個人用連日血液透析システムである。AEK-10 は、① 逆ろ過透析液を用いた全自動のプライミング、返血、補液、② ダイアライザーおよび血液回路(体外回路)の継続使用、③ 体外回路を含む血液、透析液および RO 水の全流路系の熱水殺菌、④ 小型専用容器に入った透析液を使用、を主な新規機能として具備し、その使用にあたって以下の 3 点に留意することとしている。① 1 台の装置を 1 人の患者専用とする、② ダイアライザー、血液回路、透析液、トランスデューサー保護フィルターは必ず専用付属品を使用する、③ AEK-10 の機能を用いて熱水殺菌および洗浄を行った体外回路のみを継続使用する。ただし、継続使用するにあたり透析実施ごとに AEK-10 が自動測定するクリアランス値や残血状態を確認し、担当医師がその可否を判断し、必要に応じて新たなものに交換する。本試験においても上記の留意点を遵守して AEK-10 を使用した。なお、本試験を実施するにあたり、医療用具として本邦の規格、基準に沿った非臨床試験を行い、問題がないことを確認した。さらに米国 Aksys 社が実施した臨床試験において AEK-10 の新規機能に関連した有害事象がなかったこと、本邦の DHD 研究会の研究結果から SDHD 治療の安全性に問題がないことを確認した。これらのことから臨床試験の実施が妥当と判断し、医薬品医療機器審査センターに治験届けを申請し臨床試験を開始した。

3. 治験方法

本試験には表 1 に示した 15 医療機関が参加した。試験を実施した医療機関は、いずれも治験の実施に関して治験審査委員会の審査・承認を受けた後、治験依頼者と治験実施に関する契約を締結した。また、症例登録前に全ての対象患者に対して、試験および関連事項についての説明と治験参加の文書による同意取得を行った。

AEK-10 本体のほかダイアライザー、血液回路、透析液およびトランスデューサー保護フィルターは、専用付属品として治験依頼者から提供された。試験は切

表 1 治験参加施設

No.	医療機関	診療科
1	(医) 社団 カレス アライアンス 日鋼記念病院	腎センター
2	社会福祉法人新潟市社会事業協会 信楽園病院	内科（腎）
3	東京女子医科大学病院	腎臓病総合医療センター 血液浄化部門
4	(社) 全国社会保険協会連合会社会保険中央総合病院	内科
5	昭和大学藤が丘病院附属内科クリニック	—
6	昭和大学横浜市北部病院	内科
7	東海大学医学部付属病院	腎・内分泌代謝内科 腎・血液透析センター
8	神奈川県衛生看護専門学校付属病院	内科
9	国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院	内科（腎センター）
10	(医) 新生会 新生会第一病院	内科（血液浄化センター）
11	大阪市立大学医学部附属病院	泌尿器科
12	財団法人 甲南病院	人工腎臓部
13	(医) 晃和会 谷口病院 紀北クリニック	—
14	(医) 川島会 川島病院	腎臓内科
15	恩賜財団 福岡県済生会八幡総合病院	腎センター

替観察期間と連日透析期間の2期間を設定して実施した。すなわち、切替観察期間としてダイアライザーのみをAEK-10専用ダイアライザーに切替えて、従来の透析装置を使用して週3回、1回4時間の透析を4週間行った後、連日透析期間としてAEK-10を使用して週6回、1回2時間のSDHDを8週間実施した。専用ダイアライザーを切替観察期間で使用した理由は、①透析性能の比較を同一ダイアライザーで行う、②専用ダイアライザーへの変更に対する患者反応への影響を排除するためである。連日透析期間中には、体外回路は毎週月曜に新たなものの使用を開始し、最大6回の透析に継続使用した。ただし、透析毎にクリアランス値や残血の状態から担当医師が継続使用が不適切と判断した場合には、新たな体外回路に交換した。有効性の主要評価項目は透析前の収縮期血圧とした。切替観察期間については4週目の血圧値を、また、連日透析期間については12週目（連日透析8週目）の血圧値を集計して週平均値を算出して評価した。ただし、連日透析期間中に降圧薬の用量の変更があった場合には、その血圧値への影響を排除するために変更前の6回の透析の血圧値を12週目の血圧値に代用した。加えてヘマトクリット値(%), erythropoietinの投与量、心胸比、不均衡症候群の発現頻度、KD-QOLおよび透析量(Kt/V)を副次的に評価した。各指標は平均値(mean)±標準偏差(SD)で表した。統計的仮説検定は、統計ソフトウェア“Stat View”Version 5.0を用いて、有意水準を両側5%として1標本t検定を行った。なお、KD-QOLは、KDQOL-SF（日本語版 Ver. 1.20）を使用して調査を行い、Rand社の方法に従って数値化し、有意水準を5%として1標本Wilcoxon検定を

行った¹⁵⁾。安全性については、バイタルサインの測定、臨床検査、有害事象の集計およびAEK-10の新規機能の評価を行った。実施した臨床検査は、血液生化学I (BUN, Cr, UA, TP, Alb, Na, K, Cl, Mg, P, Ca), 血液生化学II (HDL-C, T.Chol, GOT, GPT, Al-p, Hp), 血液学的検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, Plt) および血液ガス分析 (pH, PO₂, PCO₂, HCO₃⁻) である。また、AEK-10の新規機能の評価として、透析の自動化のためにAEK-10に採用した熱水殺菌機能の評価を、週1回の頻度で測定した透析液および逆ろ過透析液中のエンドトキシン濃度とAEK-10設置時と治験終了時に実施した生菌数の測定値を指標として行った。なお、透析液中のエンドトキシン濃度の管理基準は、2001年の日本透析医学会総会のコンセンサスカンファレンス「新たな透析液安全性基準の設定」において承認された50 EU/L未満とした。逆ろ過透析液については、日本透析医学会が設定した「ガンプロ社 AK 100-Ultraのための透析液安全基準・施設基準について」に示された基準に準拠して1 EU/L以下とした¹⁶⁾。生菌数の管理基準は、透析液については1995年の日本透析医学会による透析液安全性基準策定報告に示されたバクテリア数の許容範囲100 CFU/mL以下とした。逆ろ過透析液については、日本透析医学会が設定した「ガンプロ社 AK 100-Ultraのための透析液安全基準・施設基準について」に示された基準に準拠して1 CFU/L以下とした¹⁶⁾。さらに体外回路の継続使用時の性能評価は、体外回路の初回使用時と6回継続使用時のBUNと β_2 MGの除去率の比較により行った。

II. 結 果

1. 症例内訳

図2に解析対象症例の構成を示す。17名の患者を症例登録し臨床試験を実施した。このうち中止は2例であった。1例は、PS系膜ダイアライザーとの不適合により、切替観察期間第1日目に透析中の血圧低下と発熱のため治験を中止した（AEK-10未使用）。他の1例は、以前より返血時に血圧の上昇傾向があり、AEK-10によるSDHDにおいてもその傾向がみられた。返血

図2 解析対象症例の構成

条件の調節により改善がみられ安全上の問題はないとの担当医師の判断があったが、患者と医師の話し合いにより、9週目（連日透析5週目）終了時に中止とした。有効性の評価はAEK-10未使用の1例を除いて16症例で実施した。また、安全性の評価は全17症例で行った。

2. 人口統計学的基礎データおよび患者背景

表2に患者背景を示す。対象とした慢性維持透析患者17例（男性6例、女性11例）の平均年齢は、 60.4 ± 9.9 歳で、透析治療歴は 12.7 ± 8.0 年であった。原疾患は、慢性糸球体腎炎13例、糖尿病性腎症、腎硬化症、妊娠中毒症、腎結石各1例でいずれも1日の尿排泄量100 mL以下の無尿状態であった。また、ブラッドアクセスは、A-V fistula 13例、graft 3例、動脈表在化1例であった。

3. 有効性評価

1) 主要評価項目（透析前収縮期血圧）

主要評価項目とした透析前収縮期血圧の週平均は、切替観察期間の 159.0 ± 21.1 mmHgに対して連日透析期間には 144.2 ± 22.6 mmHgを示し有意に低下した（ $p=0.013$ ）（表3）。

透析前拡張期血圧と平均血圧についても、いずれも有意（ $p<0.001$ 、および $p=0.001$ ）な低下を示した。

表2 患者背景

項目		
性別（例）	男 女	6 11
年齢（歳）	平均±SD	60.4 ± 9.9
身長（cm）	平均±SD	157.35 ± 10.25
体重（kg）	平均±SD	53.69 ± 8.48
収縮期血圧（mmHg）	平均±SD	160.62 ± 12.83
降圧剤の服用	無 有	5 12
原疾患	慢性糸球体腎炎 糖尿病性腎症 腎硬化症 妊娠中毒症 腎結石	13 1 1 1 1
残存腎機能（尿量）（mL/日）	平均±SD （最小/最大）	10.6 ± 26.8 (0/100)
透析歴（年）	平均±SD （最小/最大）	12.7 ± 8.0 (1/27)
ブラッドアクセスの種類	A-V fistula	13
	graft	PTFE その他*1 2 1
	その他*2	1

*1：ポリウレタン、*2：動脈表在化

表 3 有効性評価

評価項目			切替観察期間		連日透析期間		t 検定	備考
			例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	p 値	
透析前収縮期血圧 (mmHg)			16	159.0±21.1	16	144.2±22.6	0.013	主要評価項目 参考解析 参考解析
(透析前拡張期血圧)			15	79.7±10.8	14	72.5±10.7	<0.001	
(透析前平均血圧)			15	107.3±11.7	14	96.2±13.8	0.001	
貧血の改善								
エリスロポエチン投与量 (U/週)			16	5,344±3,216	16	4,125±3,263	0.125	
ヘマトクリット値 (%)			16	31.86±4.02	16	29.68±3.63	0.049	
心胸比 (%)			16	51.14±4.84	16	50.16±4.44	0.066	連日透析 8 週間実施 完了 15 例による解析
			15	51.61±4.61	15	50.44±4.45	0.031	
不均衡症候群の発生頻度の改善								
透析 1 回あたりの発生頻度	血圧低下	透析中	16	0.28±0.36	16	0.08±0.13	0.022	
	痙攣	透析中	16	0.00±0.00	16	0.00±0.00	—	
	頭痛	透析中	16	0.05±0.10	16	0.01±0.01	0.085	
	めまい	透析中	16	0.00±0.00	16	0.00±0.01	0.333	
	疲労・倦怠感	透析中	16	0.08±0.21	16	0.06±0.14	0.645	
	口渇	透析中	16	0.04±0.10	16	0.07±0.24	0.541	
	そう痒	透析中	16	0.09±0.25	16	0.06±0.25	0.172	
	嘔気	透析中	16	0.06±0.21	16	0.01±0.03	0.402	
	嘔吐	透析中	16	0.00±0.00	16	0.00±0.00	—	
	その他の随伴症状	透析中	16	0.05±0.09	16	0.07±0.10	0.567	
総計	透析中	16	0.65±0.79	16	0.36±0.66	0.058		
透析量 (Kt/V)			14	3.776±0.427	15	3.274±0.375	<0.001	
TAC _{BUN} (mg/dL)			15	39.75±9.46	15	38.59±10.60	0.536	

2) 副次的評価項目

貧血については erythropoietin の週あたりの積算投与量が、切替観察期間 4 週目の 5,344±3,216 U から連日透析期間 8 週目には 4,125±3,263 U に減量傾向を示したと同時に、Ht%は 31.86±4.02%から 29.68±3.63%に有意に低下した (p=0.049)。

心胸比は、切替観察期間終了時の 51.14±4.84%に対して連日透析期間終了時には 50.16±4.44%であり、試験期間において有意な低下には至らなかった (p=0.066)。しかし、8 週間 (48 日間) の連日透析を完了した 15 例 (連日透析が 30 日間であった 1 例を除く) を対象とした解析では、切替観察期間終了時の 51.61±4.61%に対して、連日透析期間終了時には 50.44±4.45%と有意な改善がみられた (p=0.031)。

透析中の不均衡症候群の透析回数あたりの発生頻度は、切替観察期間の 0.65 回/透析に対して連日透析期間には 0.36 回/透析に減少した。特に透析中の血圧低下の発生頻度は、0.28 回/透析から 0.08 回/透析と有意な減少を認めた (p=0.022)。

KD-QOL 調査結果を表 4 に示す。ESRD-targeted areas の 11 種のサブスケールのうち 7 種で改善傾向が認められ、特に sleep (睡眠) および cognitive function (認知機能) については、有意な改善がみられた

(p=0.037 および p=0.031)。

Kt/V は、Daugirdas のダブルプールの計算式を使用して週あたりの値を算出した¹⁷⁾。切替観察期間 4 週目の 3 回の透析の Kt/V 値の総計は 3.776 であったのに対し、連日透析期間 8 週目の 6 回の透析の Kt/V 値の総計は 3.274 であり、有意な低値を示した (p<0.001)。一方週 3 回透析時の TAC_{BUN}は、39.75±9.46 mg/dL、連日透析期間 8 週目の TAC_{BUN}は 38.59±10.60 mg/dL と両者に差はみられなかった。

4. 安全性評価

試験期間中に実施した臨床検査の中で血液生化学検査 I については、透析による除去対象物質の蓄積や、タンパク、電解質の異常変動はみられなかった。主に肝機能評価を目的とした血液生化学検査 II については、一時的に連日透析 5 週目にハプトグロビン濃度が 58.4 mg/dL を示し、試験開始時 87.8 mg/dL と比較して有意に低値を示したが、試験終了時には 78.3 mg/dL と回復した。

表 5 および表 6 に示すように、AEK-10 との因果関係が否定できない重篤な有害事象は発生しなかった。しかし、重症度が軽度または中等度のものが 7 件発生し、内訳は自覚症状・他覚所見が 4 件、臨床検査値の異常変動が 3 件であった。切替観察期間 1 日目に同一

表 4 KD-QOL 調査

Scale		切替観察期間の 4 週目		連日透析期間の 8 週目		1 標本 Wilcoxon 検定
		例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	p 値
ESRD-targeted areas	Symptom/problem list	16	79.56±11.08	16	81.69±11.73	0.161
	Effects of kidney disease	16	69.39±15.92	16	72.18±18.12	0.363
	Burden of kidney disease	16	41.41±22.69	16	38.28±22.46	0.136
	Work status	15	36.67±35.19	15	33.33±30.86	0.655
	Cognitive function	16	82.50±15.75	16	89.17±14.78	0.031
	Quality of social interaction	16	82.08±16.82	16	82.92±14.19	>0.999
	Sexual function	10	61.25±40.59	10	67.50±36.89	0.246
	Sleep	16	57.03±14.30	16	66.09±16.58	0.037
	Social support	16	72.91±26.44	16	80.21±18.48	0.209
	Dialysis staff encouragement	16	82.03±21.88	16	79.69±18.75	0.762
	Patient satisfaction	16	63.54±23.74	16	58.33±18.26	0.096
36-item health survey (SF-36)	Physical functioning	16	65.00±23.94	16	64.76±24.51	0.968
	Role-physical	16	54.69±43.03	16	60.94±41.80	0.340
	Pain	16	59.38±25.12	16	62.81±22.95	0.371
	General health	16	42.97±19.22	16	45.00±15.71	0.657
	Emotional well-being	16	71.81±21.16	16	77.25±15.16	0.161
	Role-emotional	15	64.44±44.48	16	75.00±37.52	0.286
	Social function	16	75.00±22.36	16	78.13±19.09	0.524
	Energy/fatigue	16	55.00±21.60	16	60.94±15.19	0.260

患者にみられた透析中の血圧低下と発熱は、患者に既往があることから、PS 膜を使用した専用ダイアライザーへの不適合によるものと考えられ治験中止とした。その他イライラ感、透析間の血圧低下、血小板数の減少が 1 件、ハプトグロビン濃度低下が 2 件であった。

表 7 に熱水殺菌の評価のために実施した微生物学的検査結果を示す。透析液および逆ろ過透析液中のエンドトキシン濃度は、それぞれ 50 EU/L 以下および 1 EU/L 以下、また、生菌数は、それぞれ 100 CFU/mL 以下および 1 CFU/L 以下であった。熱水殺菌機能により透析液回路、血液回路およびダイアライザーが清浄な状態での透析が可能であった。表 8 に示すように、体外回路を 6 回継続使用した後の BUN の除去率の初回使用時に対する変化率は -2.12%、 β_2 MG については変化率は -6.10% であったがいずれも有意な変化には至らなかった。いずれの項目も血液中濃度の経時的増加はみられず、体外回路の継続使用に伴う有害事象は発生しなかった。

III. 考 察

透析患者の合併症を抑制し患者の QOL を改善することは、これからの透析治療における重要な課題である。Short daily hemodialysis (SDHD) は、その解決策のひとつとして注目され¹⁻⁹⁾、また、本邦においても 22 人の患者に対して 12 週間の連日透析が施行され、欧米の試験成績を裏付ける効果が報告されている¹¹⁾。

主な効果は、高血圧のコントロール、降圧薬の使用量減量、貧血の改善、erythropoietin の使用量減量、心負荷の是正と心肥大の改善、栄養状態の改善、不均衡症候群の発生頻度の低減などである。しかし、SDHD の医学的な効果は広く認識されているものの、医療現場における普及はきわめて限定されている。Pierratos ら¹⁸⁾は、連日血液透析に関し、連日血液透析は医療費総額の削減効果はあるものの、透析治療現場での治療操作に関わる直接コストは増加させ、それが普及の障害のひとつになっているとした上で、普及のためには操作が簡便な専用透析装置の開発が必要と述べている。今回評価を行った AEK-10 は、逆ろ過透析液を利用したプライミング、返血、補液の自動化、熱水殺菌機能に基づく血液回路を含む全流路系の洗浄・殺菌行程の自動化と体外回路の継続使用などの新規機能を具備しており、それらの新規機能により操作の簡便化を実現した SDHD 専用の透析装置である。

本試験では 16 例に AEK-10 による SDHD を施行した。その結果、主要評価項目である透析前の収縮期血圧は有意に低下した ($p=0.013$)。また、降圧薬を服用している患者全 11 名の内 5 名でその減量または中止が可能であった。Fagugli ら⁷⁾は、SDHD により適切な血圧の管理と左室肥大の抑制および降圧薬の減量が可能であり、これらは細胞外液量の減少に由来すると報告している。AEK-10 を用いた SDHD でも同様の効果がみられたと考えられる。SDHD は、透析間隔を短くすることにより最大体液量を低減させる治療方法

表 5 装置との関連が否定できない有害事象（自覚症状・他覚所見）一覧

症状	件数	重症度	発現時期	備考
発熱	1	軽度	第 1 週 1 回目 (切替観察期間：AEK-10 使用前)	同一症例
透析中の血圧低下	1	軽度	第 1 週 1 回目 (切替観察期間：AEK-10 使用前)	
イライラ感	1	軽度	第 5 週 4 回目 (連日透析期間：AEK-10 使用後)	同一症例
透析間血圧低下	1	中等度	第 7 週 5 回目 (連日透析期間：AEK-10 使用後)	

表 6 装置との関連が否定できない有害事象（臨床検査値の異常変動）一覧

症状	件数	重症度	発現時期	備考
血小板減少	1	中等度	第 11 週 1 回目 (連日透析期間：AEK-10 使用後)	
ハプトグロビン濃度低下	2	軽度	第 9 週 1 回目 (連日透析期間：AEK-10 使用後)	
		軽度	第 9 週 1 回目 (連日透析期間：AEK-10 使用後)	

表 7 微生物学的検査結果

評価		設置時	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週	12 週
E T 濃 度	N 数	16	16	16	16	16	16	15	15	15
	逆ろ過透析液 (1 EU/L を超えた回数)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	透析液 (50 EU/L 以上の回数)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生 菌 数	N 数	16								16* ¹
	逆ろ過透析液 (1 CFU/L を超えた回数)	0								0
	透析液 (100 CFU/mL を超えた回数)	0								0

*¹：中止時点での採取サンプル（1 例）を含む

表 8 体外回路継続使用時の除去率の変化率

	BUN 除去率 (%)		β ₂ MG 除去率 (%)	
	初回使用時	6 回継続使用時	初回使用時	6 回継続使用時
N 数	11	11	11	11
平均値	56.25	54.95	57.60	53.94
標準偏差	4.78	4.54	7.05	8.68
最小値	48.9	49.5	42.7	42.1
最大値	63.5	66.1	70.2	70.7
p 値	0.248		0.080	
初回使用時と 6 回継続使用時の 除去率の変化率の平均値*	-2.12		-6.10	

* ((6 回継続使用時/初回使用時) - 1) × 100 (%)

であり、長期的な効果として心胸比の低下が期待される。本試験においては、有効性評価の対象とした 16 例の解析では、心胸比の有意差はみられなかったが(p=0.066)、8 週間の連日血液透析を完了した 15 例では、

有意な改善がみられた(p=0.031)。貧血状態の改善については、erythropoietin の投与量の減量傾向がみられたが、一方で Ht%値の有意な低下がみられた。鉄の静脈内投与を行っていた患者には Ht%値の低下はみ

られなかったが、投与を行っていない例では、SDHD移行後に Ht%低下傾向を示す例や、Ht%上昇により erythropoietin 投与量を減量した後に Ht%が低下傾向を示した例などがみられた。Kooistra ら^{19,20)}は、SDHD 施行時は鉄補充に充分に配慮しながらの erythropoietin 減量が必要であることを報告している。また、Pierratos ら²¹⁾は、夜間連日血液透析において鉄補充を行うことにより、erythropoietin 投与量を約 40%まで削減できることを報告しているが、今回の臨床試験では鉄剤使用に関しては、原則として個々の患者に対する従来の治療を継続しており、一部の患者に鉄欠乏の影響が出たものと推察される。不均衡症候群の改善については、透析中の血圧低下の透析回数あたりの発生頻度が有意に低下した。透析中の血圧低下は、hypovolemia などが引き金となり、4 時間透析の後半に発生することが知られているが、SDHD は、透析 1 回あたりの除水量を抑えるため透析中の血圧低下が抑制されたと考えられる。AEK-10 による SDHD の効果が患者の実際の体調改善に反映されているかを示す KD-QOL 調査の結果では、ESRD-targeted areas における sleep（睡眠）と cognitive function（認知機能）のサブスケールに有意な改善がみられた。これは、患者が従来透析実施期間よりもよく眠ることができ、認知機能の改善により、集中力の高まりと機敏な反応ができるようになったことを実感していることを示している。また、全般的な健康状態を示す SF-36 においては、連日の通院により負担が増えたにもかかわらず、悪化した項目はみられなかった。Daugirdas のダブルプールモデルにより算出した連日透析の Kt/V は、従来透析に比べて低値を示したが、短時間透析ではリバウンドを過大評価するため、透析量の評価方法として本法は適切ではなかったと考える。連日透析時には透析前 BUN 濃度は軽度低下するが、TAC_{BUN}には両期間で差はみられなかった。これらの成績から、AEK-10 による SDHD は、少なくとも従来透析と同等の尿素除去能をもつと考えられる。

安全性に関しては、AEK-10 との因果関係が否定できない重篤な有害事象は発生しなかったが、重症度に関して中等度、軽度のものが 7 件発生した。このうち発熱、透析中低血圧、イライラ感の 3 件は、専用ダイアライザーの材質（PS 膜）と膜面積がそれぞれの症例に対して不適切であったことが原因と考えられる。また、血清中ハプトグロビン（HP）濃度が基準範囲以下に低下した 2 症例が有害事象として集計された。血清中 HP 濃度は、全体的にも連日透析 5 週目に有意な低下を示し、その後回復し治験終了時には有意差はみら

れなくなった。この現象は、米国で Aksys 社によって行われた臨床試験においても観察されたが、その臨床試験では、他の溶血マーカーとの関連やフリーヘモグロビンが検出されなかったことなどにより、溶血との関連は否定された。

AEK-10 の特徴は、新規機能を駆使して簡便かつ安全に SDHD を実現できることである。すなわち、AEK-10 は透析終了後ダイアライザーと血液回路を装着したまま洗浄し、続いて Na を指標としたダイアライザーのクリアランス試験を行う。その後、血液、透析液および RO 水の全ての流路系の熱水による殺菌を行い、再度洗浄を行った後、フィルター類の気密漏洩試験を経て、透析液を調製し、次の透析に備える。これらの一連の準備工程は、自動的に実行され手作業の必要はない。今回の臨床試験において、この準備工程を経て調製した逆ろ過透析液中のエンドトキシン濃度は、全て 1 EU/L であった。Aksys 社は、米国で実施した臨床試験において、逆ろ過透析中のエンドトキシン濃度がいずれも米国の基準（注射用水基準）である 250 EU/L 以下であることを示し、洗浄・殺菌工程の妥当性を説明しているが、本臨床試験で得られた結果は、本邦において日本透析医学会が設定したガンプロ社 AK100-Ultra のための透析液安全基準¹⁰⁾をクリアするものであり、米国基準よりさらに厳しい本邦の基準を満足することで、洗浄・殺菌工程の妥当性を確認できたと考える。AEK-10 は、ダイアライザーと血液回路を上記の準備工程を経て継続して使用する機能を有している。脱着操作の排除は、手間を省くことに加え、ダイアライザー自体や回路汚染のリスク低減にもつながる。今回ダイアライザーの継続使用は、最大 6 回透析と設定して臨床試験を行った。6 回使用時の BUN および β_2 MG の除去率が初回値に比べてそれぞれ 2.12%および 6.10%の低下を示したが、いずれも有意の低下ではなく、また、血中濃度の増加はみられなかったことから適正な透析は確保されていたと考える。しかし、ダイアライザーの性能低下に対する配慮は常に必要で、そのために AEK-10 はクリアランス試験、気密漏洩試験を自動的に実施し性能低下を早期に検出する安全性の保持機能を備えている。

結 語

連日血液透析を簡便に施行するために、体外回路の継続使用、熱水殺菌、RO 水精製装置一体型の新規機能を具備した個人用連日血液透析システム AEK-10 による連日血液透析を既存の透析療法（従来透析装置に

よる隔日透析)と比較した。その結果、主要評価項目である透析前収縮期血圧は、連日透析で有意に低下した。また新規機能に関連した有害事象は認められなかった。試験の結果から AEK-10 は、連日血液透析を安全かつ有効に施行できるシステムであることが証明された。さらに、副次的に透析中の血圧低下の減少、KD-QOL の改善、心胸比の減少傾向などが認められた。これらの効果は、従来の透析療法と併用薬剤ではもたらし得なかった成果であり、AEK-10 を用いた連日血液透析は従来透析療法が解決できない医学的課題に対する治療法になり得る可能性が示された。

謝辞：最後に本試験において治験分担医師としてご参加・ご指導いただいた東京女子医科大学病院腎臓病総合医療センター血液浄化部門、川嶋朗先生、木全直樹先生、昭和大学藤が丘病院附属内科クリニック、小岩文彦先生、東海大学医学部付属病院腎代謝内科、角田隆俊先生、神奈川県衛生看護専門学校付属病院、小坂直之先生、甲南病院人工腎臓部、藤森明先生、依藤正彦先生、川島病院腎臓内科、川原和彦先生、済生会八幡総合病院腎センター、柳田太平先生に深く感謝いたします。

文献

- DePalma JR, Pecker EA, Maxwell MH : A new automatic coil dialyzer system for 'daily' dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 6 : 26-34, 1969
- Bonomini V, Mioli V, Albertazzi A, Scolari P : Daily-dialysis programme : indications and results. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 9 : 44-52, 1972
- Snyder D, Louis BM, Gorfien P, Mordujovich J : Clinical experience with long-term brief, 'daily' haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 11 : 128-135, 1975
- Kjellstrand CM, Ing T : Daily hemodialysis history and revival of superior dialysis method. *ASAIO J* 44 : 117-122, 1998
- Woods JD, Port FK, Orzol S, Buonocristiani U, Young E, Wolfe RA, Held PJ : Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. *Kidney Int* 55 : 2467-2476, 1999
- Kjellstrand CM : Rationale for daily hemodialysis. *ASAIO J* 47 : 438-442, 2001
- Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, Pasini P, Ciao G, Cicconi B, Pasticci F, Kaufman JM, Buonocristiani U : Short daily hemodialysis : blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38 : 371-376, 2001
- Mohr PE, Neumann PJ, Franco SJ, Marainen J, Lockridge R, Ting G : The case for daily dialysis : Its impact on costs and quality of life. *Am J Kidney Dis* 37 : 777-789, 2001
- Galland R, Traeger J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fouque D : Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 60 : 1555-1560, 2001
- 秋葉 隆：慢性腎不全患者の在宅医療の一方法としての短時間頻回血液透析の研究，平成 8 年度厚生科学研究 長期慢性疾患総合研究事業（慢性腎不全）研究報告（1997 年 3 月）
- Koshikawa S, Akizawa T, Saito A, Kurokawa K : A clinical effect of short daily center hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 95 : C23-C30, 2003
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr : Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease : What do we know ? What do we need to learn ? Where do we go from here ? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32 : 853-906, 1998
- Charra B, Calzavara E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G : Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41 : 1286-1291, 1992
- Mailloux LU, Levey AS : Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 : S120-S141, 1998
- Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB : Development of the kidney disease quality-of-life (KDQOL™) instrument. *Qual Life Res* 3 : 329-338, 1994
- 森井浩世，浅野 泰，内藤秀宗，竹澤真吾：ガンプロ社 AK100-Ultra のための透析液安全基準・施設基準について。透析会誌 31 : 1107-1109, 1998
- Blake PG : Practical guide to measuring adequacy of dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 6 : 80-84, 1999
- Pierratos A : Daily hemodialysis : an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11 : 165-171, 2002
- Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF : Daily home haemodialysis in The Netherlands : effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 2853-2860, 1998
- Vos PF, Zilch O, Kooistra MP : Clinical outcome of daily dialysis. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 2) : S99-S102, 2001
- Pierratos A : Nocturnal home haemodialysis : an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 2835-2840, 1999