

19980 769

平成10年度  
厚生科学研究費補助金

健康科学総合研究事業

(身体的および財政的負担の少ない在宅血液透析技術の開発)

研究報告書

1999.3

主任研究者 齋藤 明

## 序 文

在宅血液透析は1998年4月に保険適用されたが、現在までのところ十分な普及をしているとは言い難い。在宅血液透析を患者が選択するには、未だ幾つかの不安要因があり、その解決がなされていると思われないからであろう。今後、患者が在宅血液透析を選択する上で解決すべき課題として、第一に医療従事者不在の在宅治療中の血圧低下を未然に防止する自動化システムを透析機に装備させること、第二に、在宅血液透析では患者のみならず介助者にも精神的・肉体的に相当な負担が架かることより、在宅血液透析操作を出来るだけ簡略化できるシステムが構築されること、そして第三に患者や家族への負担増を乗り越えても選択したくなるように、施設内透析よりも効率の高い治療が保証されることなどが挙げられる。それらが在宅血液透析普及のための基本的改善点であると考え、われわれは平成10年度の本研究事業において「身体的および財政的負担の少ない在宅血液透析技術の開発」を研究課題として取り組んだ。

この研究課題は、具体的な3つの研究部門に分けられる。すなわち、①血液量持続モニタリングと血液透析除水設定を連動させた自動血圧調節システムの開発、②安全で効率の高い透析法の在宅治療への応用、③短時間頻回在宅血液透析と通常血液透析との透析効率、症状改善効果、治療費の比較研究の3つである。

平成10年度の成果として、第一に持続血液量モニタリングと透析中除水量設定を連動し、血漿量が透析前値の10%低下したら自動的に除水量設定が50%に低下する制御系が完成した。第二に、Push&Pull HDFによる在宅透析患者の長期観察を行なっており、安全性、操作性の評価を行なっている。また、家庭での透析液エンドトキシンの混入を防止するカプラの開発、透析中の血圧低下をシャント部のスリルのエネルギーの減少により早期に検出し警告するシステムの開発などに成果が出ている。第三に、7例の血液透析患者で短時間週6回透析と通常透析を各2週間おこない、また9例の透析患者において週6回、1回2時間透析を3ヶ月間行い、通常透析と臨床効果を比較し、除去効率においても栄養状態、貧血、透析不均衡症候群の発生頻度などにおいても短時間頻回透析で改善されていることが判明している。これらの結果は、在宅血液透析の安全な発展と普及にとり有意義なものであり、今後一層の研究の進展が望まれる。

平成11年3月

主任研究者 齋藤 明  
(東海大学医学部腎不全病態科学講座 教授)

## 目 次

### 序 文

主任研究者 齋藤 明 東海大学医学部教授

### 研究報告

1. 血液量持続モニタリングと血液透析除水設定を連動させた自動血圧調節システムの開発  
齋藤 明  
東海大学医学部  
腎不全病態科学講座 1
2. 在宅血液透析の効率を向上させる血液浄化法の開発に関する研究  
新里 徹  
名古屋大学大幸医療センター 6
3. 身体的および財政的負担の少ない在宅血液透析技術の開発  
ー連日短時間血液透析と標準血液透析における除去性能の比較検討ー  
秋葉 隆  
東京医科歯科大学医学部  
血液浄化療法部 9
4. 連日短時間血液透析の臨床評価の取り組み  
秋澤 忠男  
昭和大学藤が丘病院  
腎臓内科 12

## 血液量持続モニタリングと血液透析除水設定を連動させた自動血圧調節システムの開発

主任研究者 齋藤 明 東海大学医学部腎不全病態科学講座 教授  
研究協力者 北村 真 東海大学医学部腎・代謝内科 講師  
田中 進一 東海大学病院腎・血液透析センター

医療従事者のいない家庭において血液透析を行う場合、治療中の除水により血圧低下を来すと致命的事故に至る危険性があることより、自動的に血圧低下を未然に防止するシステムを開発した。これは、持続血圧モニタリング装置と個人用血液透析装置とを連動させることにより、透析開始時の患者血液量が所定の比率まで低下すると自動的に除水速度設定が50%に低下し、plasma refillingにより限度設定値を上回れば自動的に元の設定値に戻るというシステムである。透析治療中の除水による血圧低下は、患者の循環血液量が一定のレベルまで低下すると生ずるが、その値は患者毎に異なる。17名の患者の血圧低下を来す血液量へ到達する手前のレベルで自動的に除水速度設定を下方変更することにより、血圧低下を生じさせずに治療することが可能であった。

### A.研究目的

在宅血液透析は患者と介助者が医療従事者のいない家庭で血液透析を行うものであり、その普及には操作が煩雑でないこと、患者のみならず介助者の精神的ならびに肉体的負担が少ないことが前提となる。また、1つの僅かなミスが患者の生命を脅かしかねない体外循環治療の在宅化であることから、安全面での対策が十分なされていることは言うまでもないことであろう。介助者が目を離れた際に患者の血圧が低下し、患者自身が対応出来ないという局面を未然に防止できるシステム上の工夫がなされていることが要求される。治療中のそのような局面に患者と介助者が対応できなくとも、その前に自動的に透析液供給/患者監視装置が対応し、患者血圧を調節できるシステムを開発することは、在宅血液透析が安全に普及する上で極めて重要なことであ

る。したがって、今回在宅用血液透析機に自動血圧調節機能を具備させたシステムを開発した。

### B.研究方法

本研究においては、持続血液量モニタリング装置クリットラインIIIとJMS社製個人用血液透析コンソールGC-100とを用い、血液量モニタリング機能と除水速度設定機能を連動させた。クリットラインIIIは、透析中血液回路に組み込んだ専用チャンバーで、吸光度測定を用いて患者血液のヘマトクリット値および酸素飽和度をリアルタイムに測定できる。GC-100は透析液原液とRO処理水道水とを1:34で混合して透析液を作成し、伝導度、温度、流量の測定、警報機能などと共に、透析中の除水速度と総除水量を設定することが可能である。図1には、クリットラインIIIの血液量測

定機能と GC-100 の除水速度設定機能との連動方法を示した。すなわち、①クリットラインⅢが警報設定ヘマトクリット (Ht) 値になると警報を発するとともに、コンソール GC-100 へ信号が送られる。

②コンソール GC-100 における除水設定はあらかじめ決められた除水速度に変更(減少)される。

③除水速度が減少することにより、plasma refilling rate (PRR) が除水速度を上回ると Ht は低下し、Ht にて設定されたクリットラインⅢの復帰ラインに達して元の除水速度に戻される。

以上を繰り返すことにより血液量時間変化率 ( $\Delta BV\%$ ) を一定値以上に保つように除水が行われる。

$\Delta BV$  値がどれだけ変化したときに設定値を変更するかについては、個人の身体状況によって異なると思われるが、今回 17 名の患者の限界血液量低下率を  $-10\%$  と決め、その設定値に到達したら自動的にそれまでの除水速度の  $50\%$  に低下させ、 $\Delta BV\%$  が改善すれば元の除水速度に戻して透析治療を行い、血圧調節機能を評価した。

### C. 研究報告

本除水システムにおける  $\Delta BV$  値と除水速度の関連の典型例を図 2 に示した。

17 例中 14 例では、除水が進むに連れ  $\Delta BV$  値が低下し、 $-10\%$  に達すると除水速度変更に伴い UFR が減少した。Plasma refilling rate (PRR) を上回り  $\Delta BV$  値が上昇すると、再び UFR が増加し、 $\Delta BV$  値は低下する。そのような変化を繰り返し、ほぼ一定の  $\Delta BV$  値を推移しながら目標除水に達し、透析を完了した。

2 例は、設定除水速度では  $\Delta BV$  値が  $-10\%$  まで低下せず透析を完了した。

1 例では、 $\Delta BV$  が  $-10\%$  に達し除水速度が低下したにも関わらず、その後の  $\Delta BV$  値の上昇がみられず、さらに  $\Delta BV$  値の低下が続いたため除水速度の再設定を余儀なくされた。しかし、全例で循環血液量の低下に起因する血圧低下は認めなかった。透析開始時から終了までの PRR は透析開始 30 分までは増加し、その後時間経過とともに減少した (図 3)。

### D. 考察

透析患者は尿量が著しく減少することから、透析から次の透析までの食事・飲水により体内に入った水分が蓄積するため、過剰分を透析で除水する必要がある。透析における除水は血液から行われるが、過剰水は血管外の細胞内・外液中に広く分布する。血管外から血管内への水の移動よりも除水速度が速ければ循環血液量は低下し、それがあれるレベルを超えれば血圧低下が起こり得る。PRR は患者血液の血漿浸透圧や過剰水分量など個々の患者により異なると考えられる。今回、 $\Delta BV$  値  $-10\%$  を設定値としてそれに到達すると除水設定を  $50\%$  に低下させた。その結果、17 例中 14 例で  $\Delta BV$  値が安定した安全除水が可能であった。2 例では  $\Delta BV$  値  $-10\%$  に至ることなく透析を終了しており、計画除水が好ましいものであったか、または若干の余剰水を残していると思われた。1 例では  $\Delta BV$  値  $-10\%$  になり除水を低下させたにも関わらず  $\Delta BV$  値の上昇を認めず、体重設定値を変更する必要性があった。今後、患者毎の PRR の推移より設定  $\Delta BV$  値と除水値を決定し、より適正な循環血液量

と血圧の維持できる透析を可能とする  
予定である。

#### E. 結論

1. 持続血液量モニタリング装置クリ  
ットラインⅢと個人用透析機 GC  
- 100の除水設定とを連動する  
ことにより、透析中のヘマトクリ  
ット値を一定にし、循環血液量を  
維持することが可能であった。
2. 透析中血液量の自動制御を行なう  
ためには、患者個々の PRR の変動  
を考慮し、至適ヘマトクリット値  
( $\Delta BV\%$ )を設定し、それを維持  
するように多段階制御を行なうこ  
とが必要であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

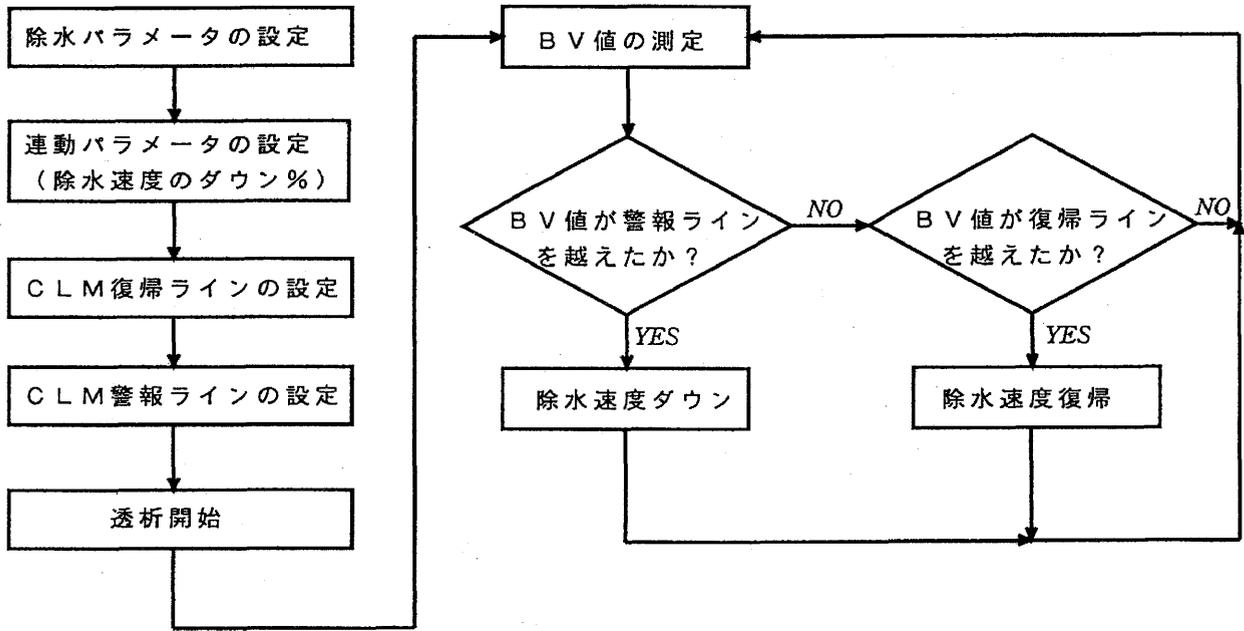
田中進一、北村 真、斎藤 明：血液  
透析中の循環血液量連続モニタリング  
と自動除水速度制御。人工臓器 28、  
1999 (in press)

##### 2. 学会発表

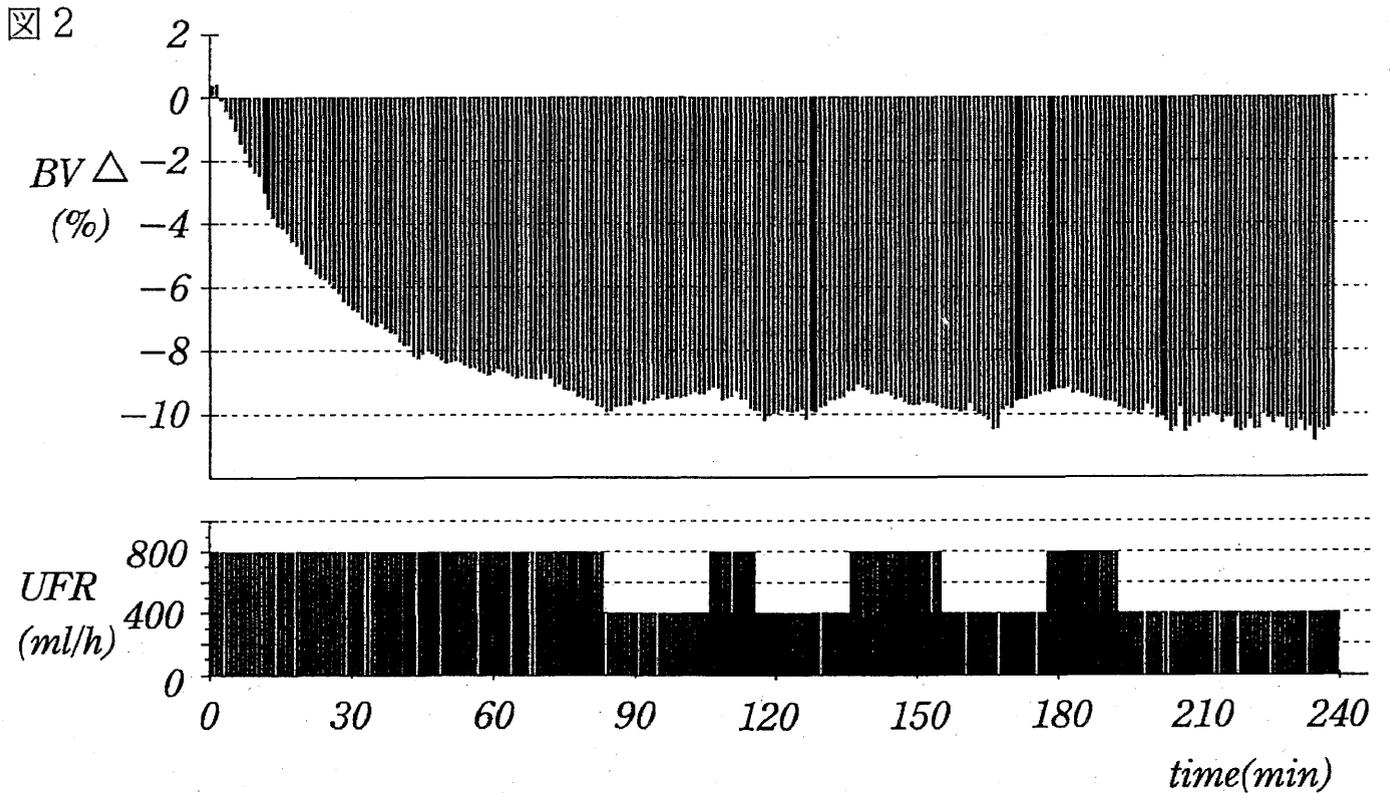
1. 田中進一、北村 真、斎藤 明：  
血液透析中の循環血液量モニタリング  
と至適除水速度。第 36 回日本人工臓器  
学会、筑波、1998

2. Kitamura M, Tanaka S, Saito A:  
Development of a new automatic  
hematocrit balanced ultrafiltration  
(AHBUF) controller connected with  
blood volume monitor. 12<sup>th</sup> World  
Congr Int Soc Artif Organs.  
Edinburgh, 1999

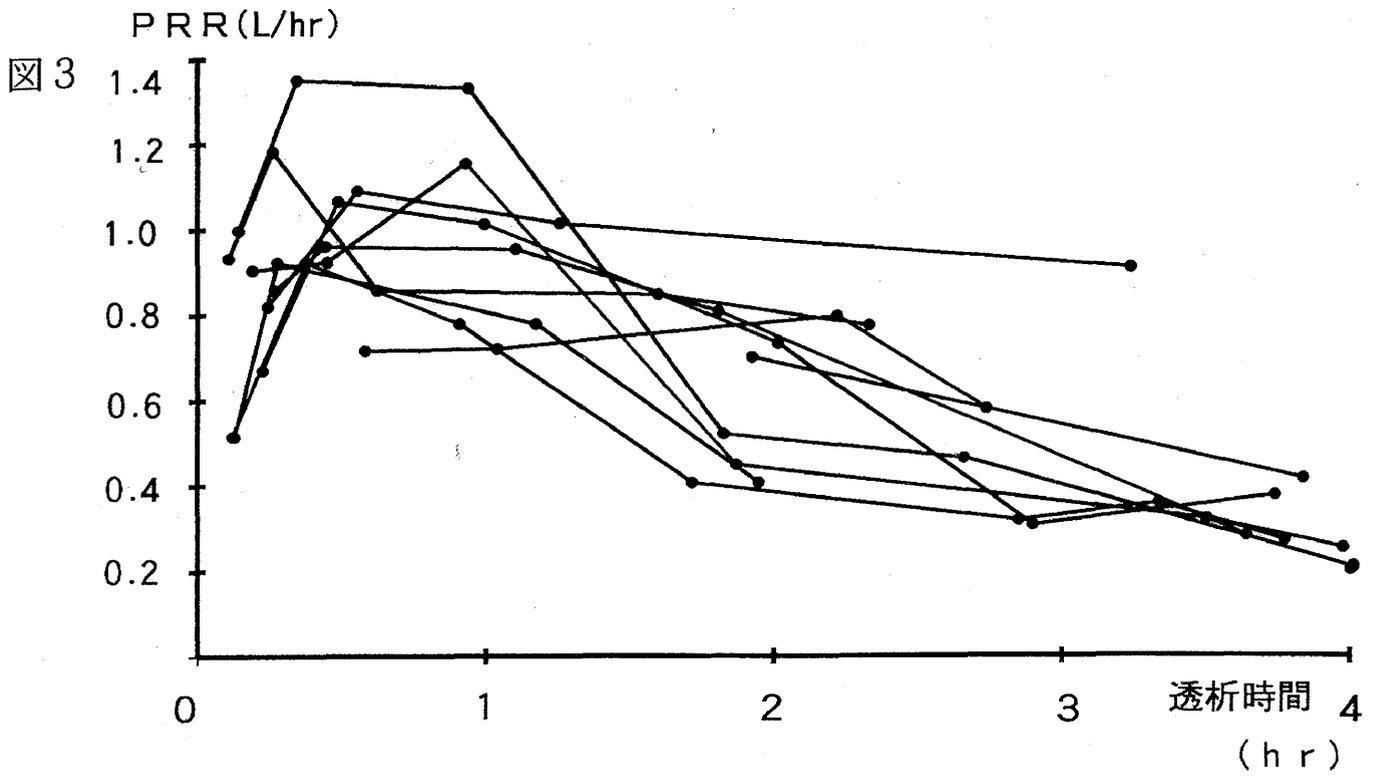
図 1



クリットラインと透析装置との連動方法



CLMとUFRの連動



透析中のPRRの経時的変化

## 在宅血液透析の効率を向上させる血液浄化法の開発に関する研究

分担研究者 新里 徹 名古屋大学大幸医療センター助教授

在宅血液透析の効率を向上させるための手段には、(1)血液浄化の効率そのものを向上させることと、(2)治療中にのみ発生し治療を中断する原因となる合併症の発生を早期に発見し、迅速にこれに対処することで治療の中断時間を最小限とすることがある。この研究では、これらの直接的に、あるいは間接的に在宅血液透析の効率を向上させる手段に関係する種々の実用的な装置を開発し、あるいは臨床的に使用した。血液浄化の効率そのものを向上させる手段に関しては、低分子量蛋白質の除去効率の増大を目的として、1名の患者を push/pull HDF を用いた在宅血液浄化法にて何ら問題なく約8ヶ月間治療した。治療中に突然発生する合併症のための治療の中断時間を最小限にする手段に関しては、ブラッドアクセス上のスリルのエネルギーを加速度センサーを用いて連続測定することにより血圧低下の発生を早期に発見する装置と、ボタン操作により透析液を透析膜を通して急速に体内に移行させることでこれを迅速に治療することができる装置を開発した。さらに、たとえカブラの O - リングが汚染されていてもエンドトキシンがダイアライザー内に流入して行かない新しいカブラを作成し、透析膜を通しての透析液の体内移行をより安全におこなえるようにした。

### A. 研究目的

ハードおよびソフトの両面にわたって、在宅血液透析を普及させるために乗り越えなければならない問題が数多く存在する。この研究では、それらの中でもとくに、治療コストを増大させることなく血液透析の効率を向上させる手段を開発することを目的とする。

### B. 研究方法

在宅血液透析の効率を向上させるための手段としては、(1)血液浄化の効率そのものを向上させることと、(2)治療中にのみ発生し治療を中断する原因となる合併症の発生を早期に発見し、迅速にこれに対処することで治療の中断時間を最小限とすること、のふたつがある。この研究では、これら直接的に、あ

るいは間接的に在宅血液透析の効率を向上させる手段に関係する種々の実用的な装置を開発し、臨床的に使用する。

### C. 研究結果

#### 1. 血液浄化の効率そのものを向上させる手段

低分子量蛋白質の除去効率の増大を目的として、1名の患者の在宅血液浄化療法を push/pull HDF により施行した。平成10年12月現在、1名の患者が push/pull HDF を用いた在宅血液浄化法にて何ら問題なく約8ヶ月間治療されている。

#### 2. 血液透析を中断する原因となる合併症の発生を早期発見し、迅速に対処する手段 血液透析中に発生し治療を中断する原因と

なる合併症のうち、最も重要なものは血圧低下である。血圧低下を早期に発見するために、我々はブラッドアクセスの動静脈吻合部上の皮膚のスリルが血圧が低下するとともに減弱していくことに着目し、加速度センサーを用いてこのスリルのエネルギーを連続測定した。加速度センサーにより測定したスリルのエネルギー値と血圧は、同一患者ではよく相関した。そこで、スリルのエネルギーが血液透析開始時の 50% にまで低下すると警報が鳴るシステムを作成し臨床的に使用したところ、補液を必要とした 23 回のすべての血圧低下に対して 1 分から 6 分前に警報装置が作動し、また 38 回中 3 回の透析中に補液を必要とするほどではない程度の血圧低下時にも警報装置が作動した。

血液透析中に血圧が低下した場合には、急速な補液が有効である。これを迅速におこなえるように、ボタンを 1 度押すと 30 秒間に 100 ml の透析液が透析膜を通して体内に移行する装置を開発した。

### 3. 0 - リング由来のエンドトキシンがダイ

ライザー内に流入しないカプラの作成  
近年、ダイアライザーと透析液回路との接続部、すなわちカプラのよりの透析液の汚染が指摘されるようになった。そこで我々は、たとえばカプラの 0 - リングが汚染されていてもエンドトキシンがダイアライザーのハウジング内に流入して行かない新しいカプラを作成した。このカプラは従来のカプラをステンレスのパイプが貫く構造となっている。ステンレスのパイプの先端はダイアライザーのハウジング内まで到達しており、透析液はこのパイプを通して 0 - リングに触れることなく直接にダイアライザーに入っていく。従来のカプラでは透析液の流入口であった部分

は、個人用透析液供給装置の除水ポンプとチューブにて接続されている。そこで 0 - リングに触れた透析液は、従来のカプラでは透析液の流入口であった部分を逆向きに通って除水ポンプにより系外に排出される。したがって、たとえ 0 - リングが細菌で汚染されても、エンドトキシンはダイアライザーのハウジング内には流入せず系外に排出されることになる。

これを確認するために以下のような 7 回の *in vitro* の実験をおこなった。まず、ダイアライザーと透析液回路との接続部のダイアライザー側の透析液流入口に刻みを入れ、ここに粉末のグルコースを塗布した。次に、粉末のグルコースを塗布したダイアライザー側の透析液流入口に新しく開発したカプラを接続した。そして、ダイアライザーにパイプを通して透析液を 500 ml/min の速度で供給し、同時に従来のカプラでは透析液の流入口であった部分を通して除水ポンプにより透析液を 5 ml/min の速度で系外に排出した。このような状態でダイアライザーを通過してきた透析液と除水ポンプから排出されてきた透析液中のグルコース濃度を測定した。その結果、ダイアライザーを通過してきた透析液中のグルコース濃度はすべての実験において測定限界以下であり、除水ポンプから排出されてきた透析液中のグルコース濃度は  $453 \pm 76$  mg/dl であることが示された。これは、0 - リングが細菌で汚染されてもエンドトキシンはダイアライザーのハウジング内には流入せず系外に排出されることを示している。

### D. 考察

尿素やクレアチニンなどの小分子量物質の除去効率を向上させるには、血流量を増大さ

せ、あるいは膜面積の大きなダイアライザーに変更するだけで足りる。むしろ問題となるのは、低分子量蛋白質の除去効率を増大させる手段である。そこで、この報告では、在宅血液浄化療法に血液透析よりも低分子量蛋白質の除去効率が優れている push/pull HDF を採用した。同様に低分子量蛋白質の除去効率が優れている on-line HDF ではなく push/pull HDF を採用したのは、push/pull HDF の方が操作性が良いことによる。push/pull HDF の操作は通常の血液透析と実質的に等しい。

今回は、ブラッドアクセスの動静脈吻合部上の皮膚のスリルのエネルギーを加速度センサーを用いて連続測定することにより血圧低下の発生を早期に発見する装置と、ボタン操作により透析液を透析膜を通して急速に体内に移行させることでこれを迅速に治療することができる装置を開発した。これらの装置を組み合わせる使用することにより、血圧低下のために治療を中断しなければならない時間を最小限に抑えることができる。これは在宅血液透析の効率を向上させることにつながると思われる。

これらの透析液を体内に注入するシステムでは、透析液が細菌やエンドトキシンで汚染されないように工夫する必要がある。システム全体の消毒の徹底、エンドトキシン・フィルターの採用などにより細菌やエンドトキシンによるシステム汚染の危険性は大きく軽減したが、ダイアライザーと透析液回路との接続部、すなわちカプラよりの透析液の汚染は、なお未解決の問題として存在する。しかし、今回報告した、0 - リングが汚染されていてもエンドトキシンがダイアライザーのハウジング内に流入して行かない新しいカプラの

使用により在宅血液浄化療法に安全にこれらのシステムを導入することができると考えられる。

## E. 結論

低分子量蛋白質の除去効率の増大を目的として、1名の患者が push/pull HDF を用いた在宅血液浄化法にて何ら問題なく約8ヶ月間治療された。

ブラッドアクセス上のスリルのエネルギーを加速度センサーを用いて連続測定することにより血圧低下の発生を早期に発見する装置と、ボタン操作により透析液を透析膜を通して急速に体内に移行させることでこれを迅速に治療することができる装置を開発した。これらの装置を組み合わせる使用することにより、血圧低下のために治療を中断しなければならない時間を最小限に抑えることができるようになった。

さらに、たとえカプラの 0 - リングが汚染されていてもエンドトキシンがダイアライザー内に流入して行かない新しいカプラを作成し、透析膜を通しての透析液の体内移行をより安全におこなえるようにした。

## F. 学会発表

新里 徹、三輪真幹、中井 滋、宮内英征、高井一郎、前田憲志 日本医工学治療学会  
Push/Pull HDF の工夫と展望、1998

身体的および財政的負担の少ない在宅血液透析技術の開発  
— 連日短時間血液透析と標準血液透析における除去性能の比較検討

分担研究者 秋葉 隆 東京医科歯科大学医学部附属病院血液浄化療法部 講師  
研究協力者 秋澤忠男 昭和大学藤が丘病院腎臓内科 助教授  
齋藤 明 東海大学医学部腎不全病態科学講座 教授

短時間頻回血液透析の溶質除去特性を末期腎不全患者7例において、標準血液透析と比較して検討した結果、週あたり透析時間が同一でも溶質除去性能が優れていることが明かとなった。また、短時間頻回透析は、患者の身体的な負担が少ないこと、その実施には時間的な負担が大きいことがあきらかとなった。しかしこの問題は在宅専用透析装置の開発により解決できる。在宅血液透析の利点を生かした短時間頻回透析が普及すれば、本治療法により更に患者QOLの改善が期待できる。

#### A. 研究目的

本邦や欧州の臨床経験から、週あたりの透析時間が同一でも週2回各6-8時間の血液透析より、週3回各4-5時間の血液透析の方が、予後良好であることはよく知られている。それ以上の頻回透析については、Bonominiら(1972)が、週5回各3-4時間の頻回透析が輸血頻度の低下、貧血の改善と骨症の軽快がえられることを示した(秋葉隆 腎と透析 34:883、1993)

最近、イタリアのBuoncristianiらは週5-6回各2-2.5時間の頻回透析を行い、エリスロポイエチン必要量の減少と貧血の改善が得られ、食餌制限が不要で、患者の健康感が改善し、日常活動の範囲が広がった。さらに、彼はこの治療法が患者に喜んで受け入れられ、経済的にもエリスロポエチン投与量の減少などから週3回透析とほぼ同等で、年余にわたり継続していることを示した。症例数も少なく、患者選択に偏りもある報告であるが、検証に値する治療法と考えられていた。しかし、現状の透析システムでは、透析回数の増加は通院回数の増加を招き、患者及びその通院介助者の負担

を増加する。

ところが、平成10年4月の医療保険改訂において在宅血液透析が健康保険収載され、頻回短時間血液透析が末期腎不全治療の選択枝の一つとなりうる可能性が開けた。

本研究では、在宅血液透析により選択可能となるDailysis Modalityである短時間頻回透析の連日短時間血液透析の除去性能を標準血液透析のそれと比較検討した。

#### B. 研究方法

週3回の血液透析で安定している慢性腎不全患者、男性6名女性1名、平均年齢58歳だった。その原疾患は糖尿病4例、慢性糸球体腎炎3例で、その血液透析歴は平均4.9年だった。週6回各2時間の院内血液透析を継続し、その溶質の変動を観察し、また実施上の問題点を明らかにしようとした。

対象は安定した週3回各4時間の血液透析(標準透析、conventional HD)を行っている慢性腎不全患者7症例である。その原疾患は慢性糸球体腎炎6例、糖尿病性腎症1例だった。患者の同意を得て

週6回各2時間の血液透析(短時間頻回透析、frequent HD)を、施行し、透析前尿素窒素およびクレアチニン濃度が安定した時点で、透析前及び析後、透析1時間後の採血をおこない、その除去効率を週3回各4時間透析のそれと比較した。尿素の変動はさらに除水を考慮した2プールモデル (Yamada T, Akiba T, Marumo F. Blood Purif 14:128-135, 1996.) を用いて解析した。

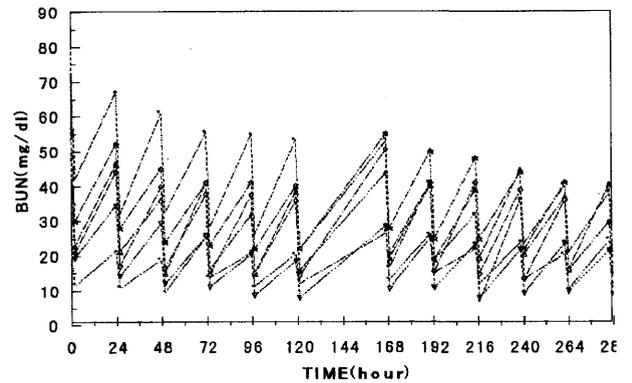


図1 頻回透析への移行－BUNの変動

### C. 研究結果

全例、透析中の血圧・脈拍は安定しており、透析中は無症状で透析後の疲労感も無く透析が施行できた。処置を要する透析中の血圧低下は標準透析2週間42回中11回、短時間頻回透析2週間84回中6回と短時間頻回透析中が有意に低頻度だった ( $p < 0.01$ )。また、頻回の穿刺に関わらず、blood accessは安定していた。

透析前後のBUNの経過は第1週より第2週目がやや低値をとり、2週後では平衡状態には達していないことが伺われた(図1)。

短時間頻回透析の透析器クリアランス、透析時間、体重から算出した週あたり  $Kt/V$  は、全例標準透析時と差がなかった。Yamadaらの方法で算出した  $Kt/V$  は10%増加し、リン以外の溶質の透析前値はリン以外で下記のように約30%有意に低下した (mean  $\pm$  S.D.) (表2、3)。以上の結果から、頻回短時間血液透析により、週あたりの透析時間が同一でも、従来の標準治療より透析効率の改善が得られた。

表2 週3回各4時間と週6回各2時間の血液透析の比較

	Conventional	Frequent	P-value
weekly Tx time	11.4 $\pm$ 1.3	12.0 $\pm$ 0.0	0.167
Frequency /wk	3	6	
TACurea	35.2 $\pm$ 18.1	29.6 $\pm$ 10.1	0.178
TACcre	4.77 $\pm$ 1.61	4.64 $\pm$ 1.68	0.304
Kt/Vurea	3.256 $\pm$ 0.466	3.649 $\pm$ 0.554	0.005
Kt/Vcre	2.474 $\pm$ 0.338	2.987 $\pm$ 0.314	0.0005

表3 短時間頻回透析に移行時の透析前値の変化

	観察開始時	観察終了時
BUN(mg/dl)	43.9 ± 24.1	21.9 ± 15.2
Creatinine(mg/dl)	6.45 ± 1.57	4.46 ± 2.37
Phosphate(mg/dl)	4.00 ± 1.67	4.00 ± 2.59
β 2microglobulin(ug/l)	42.84 ± 8.12	28.14 ± 3.34

#### D. 考察

以上の結果から、頻回短時間血液透析により、週あたりの透析時間が同一でも、従来の標準治療より透析効率の改善が得られることが明らかとなった。

一方、患者に対する聞き取り調査では、①家庭の主婦では2時間という短時間治療は日常生活にとけ込みやすく、また不均衡症候群に代表される身体的な少ないことも相まって楽な治療法とうけとめられていた。

②しかし、透析器・回路の準備、終了片づけなどの回数の増加が患者または介助者にとって、かなりの負担であると訴える症例があった。

そこで、在宅家庭透析を成功させるために在宅血液透析監視装置は従来の病院用の血液透析と異なる性能を持つ透析装置が必要である。その性能は、

(1) 第一に透析が安全に施行できなければならない。

(2) その操作は患者・介助者にとって簡単でなければならない。

(3) 専門家による保守作業はほとんど

不要でなければならない。

(4) 患者1名に1台必要なので、価格は妥当なものであってほしい。

これらの性能を満たす透析装置の開発が今後の在宅血液透析の普及のためには不可欠である。

#### E. 結論

(1) 短時間頻回血液透析は、標準血液透析と比較して溶質除去性能が優れている。

(2) 短時間頻回透析は、患者の身体的な負担が少ない優れた治療法であるが、その実施には時間的な負担が大きい。これを解決するためには在宅専用透析装置の開発が急務である。

(3) 在宅血液透析の利点を生かした短時間頻回透析が普及すれば、本治療法により更に患者QOLの改善が期待できる。

#### F. 学会発表

秋葉 隆、小川洋史、水口潤、山田敏生、石原旬 人工臓器 血液透析患者の QOL 向上を目指した在宅血液透析の課題 27:821-826、1998

## 連日短時間血液透析の臨床評価の取り組み

分担研究者	秋澤忠男	昭和大学藤が丘病院腎臓内科	助教授
研究協力者	秋葉 隆	東京医科歯科大学血液浄化センター	講師
	斎藤 明	東海大学医学部腎不全病態科学講座	教授
	衣笠えり子	昭和大学藤が丘病院腎臓内科	講師

週3回の間欠的血液透析と週当たりの透析時間を同一にした週6回の連日短時間透析を3ヶ月間施行した結果、透析量は不変にもかかわらず、透析前溶質濃度、栄養状態、体液負荷量、貧血、透析不均衡症候群などに改善が認められ、本治療法は身体的負担を軽減する血液透析技術となることが明らかとなった。

### A. 研究目的

血液透析による人工腎臓と生体腎の機能を比較した場合、その最大の相違点は作用時間にある。生体腎では週168時間持続的に腎臓は機能しているのに対し、血液透析では週3回、計12-15時間、間欠的に機能するに過ぎない。こうした非生理的な治療形態の結果、最大透析間隔の72時間後には過剰な水分や塩分、尿毒素などが多量に蓄積し、高血圧や浮腫など溢水症状をきたしやすい。また、透析中には急激にこれらの除去と電解質・酸塩基平衡の是正を図らねばならないことから、透析不均衡症候群に代表される諸症状の発現が不可避となる。これには次回透析までに蓄積するであろう水分や溶質の過剰負荷を軽減する目的で、やや脱水状態で透析を終了しなければならない事情も寄与因子となる。こうした現行の血液透析の抱える問題点は、週3回の治療頻度を増し、できれば連日施行することで解消することが可能と考えられる。連日透析とした場合には、過剰な水分や溶質の体内蓄積が防止できるだけでなく、蓄積に備えた過剰な除去も不要となるからである。さらに連日透析とし

た場合には、治療時間も現状の1回4-5時間から、その半分程度に短縮可能で、透析中にみられる諸不快症状の発現抑制効果も期待される。しかしこうした効果が予測されるにもかかわらず、連日血液透析の試みは我が国ではほとんど行われておらず、施行された例でも2週間程度の短期間にとどまっている。そこで本研究では、現行の間欠的血液透析と比較した連日短時間血液透析の効果を明らかにする目的で、3ヶ月間の連日短時間血液透析を行う比較試験を多施設協同で実施した。

### B. 研究方法

対象は研究協力者、その他の施設で定期的に血液透析を受けている安定期腎不全患者中、各施設の倫理委員会の承認のもとに、本研究の目的、方法、予想される効果、副作用・随伴症状、研究への不参加や研究対象からの離脱の自由などを十分説明した上、同意の得られた9名とした。方法は従来の透析療法による前観察期4週間の後、週当たりの透析時間を同一として週6回の透析を12週間（試験期）施行し、以後4週間、前観察期と

同様の透析を行った（後観察期）。試験期間中の観察項目としては、血液及び血液生化学諸検査のほかに、透析中・透析間の自覚症状、シャントの状態、胸部 X-p、kidney disease QOL(KDQOL)、患者の印象などを経時的に測定した。評価方法は主要評価項目として、物質除去効果、透析困難症状、貧血、高血圧、栄養状態、QOL について、前観察期を対照に試験期の成績を比較検討することとした。本試験は 1998 年 12 月に開始され、一部の症例は現在も試験を継続中であることから、現在までに集計できた結果を以下に報告する。

### C. 研究結果

前観察期と試験期間中の血液及び血液生化学検査などの推移を表 1 に示す。透析前値でみると、BUN, クレアチニン (Cr), 尿酸 (UA) などの小分子量物質の濃度に試験期間中低下傾向が認められ、週当たりの透析時間を等しくした連日短時間血液透析では、小分子量物質の管理は良好に保たれることが示された。また血清電解質濃度についても、K, P など貯留物質で同様に低下傾向がみられた。酸塩基平衡では、血清重炭酸イオンの透析前値に増加傾向が認められ、血液 pH も同様の变化を示した。栄養の指標である血清アルブミンと貧血にも改善がうかがえ、心負荷と細胞外液量を示す心胸郭係数 (心胸比) も低下傾向を示した。小分子量物質の urea を指標に、透析量を KT/V で算出すると、試験期間中は透析量には有意な変化は認められず、TAC urea にも変動はみられなかった。しかしながら、urea の週当たりの変動を示す TAD urea は試験期間中有意に減少し、

食事中のタンパク摂取量の指標である PCR には増加がうかがわれた。低分子タンパクなど分子量の大きな溶質の代表である  $\beta 2$ -microglobulin 濃度に変化はみられなかった。透析中の臨床症状は連日短時間血液透析で頻度、重傷度とも減少が認められ、対象患者の印象では、少なくとも 3 例が試験終了後も連日透析の継続を希望した。シャントの状態に、連日透析による悪影響は認められなかった。

### D. 考察

連日短時間の血液透析を 9 例の安定期血液透析患者に 3 ヶ月間施行し、その効果を従来の血液透析と比較検討した。現在も試験を継続中であるため最終的な解析結果は得られていないが、これまでの結果では小分子量物質濃度の抑制と電解質・酸塩基平衡異常是正の維持に優れた効果を発揮するだけでなく、KT/V や TAC urea から判定した透析量には有意の増加がないにも関わらず、血清アルブミン濃度や Ht の増加、PCR から算出した蛋白摂取量の上昇などがうかがわれた。また、心胸比から判定した慢性の体液量過剰状態にも改善が推測された。こうした検査成績の改善以上に著明な効果として認められたのが透析不均衡症状の抑制で、本試験に不均衡症状の改善を目的として導入された 3 例全員で、不均衡症候群の発症には軽減がみられた。これは 1 透析あたりの時間が短く、除水量も減少するため、不均衡症状の発症する以前に透析が終了することに起因する効果と考えられる。これらの症例では、連日通院する負担にもかかわらず、不均衡症状の改善から従来の透析に戻ることなく、本連日短時間透析の継続が希望された。

連日透析の施行に当たっては、穿刺頻度の増加に伴うブラッドアクセスへの悪影響が懸念された。しかし一方で、透析不均衡症候群の改善や透析時間の短縮から透析中の血圧低下や透析後の脱水などによるシャント不全の発症を抑制する効果も期待された。結果的には現在までのところシャントに悪影響は全く認められておらず、少なくとも3ヶ月間の試験期間では、連日透析がシャント機能を阻害するとの所見は認められなかった。これらの結果を総合すると、連日短時間透析は従来の血液透析に代わりうる患者の身体的負担の少ない血液透析技術といえる。さらに長期的な検討や、今回の解析には間に合わなかった KDQOL、及び rHuEPO、降圧薬などの投与量の変化などの結果から、本治療法の評価はより高まると考えられる。しかし財政的側面から本治療法を考えると、今回行ったような通院で、毎回新しい透析器や回路を使用する手段は治療コストの増加につながる。本治療法を実用化するには、在宅で患者自身が簡便かつ安全に施行できる在宅連日短時間血液透析システムの開発が不可欠である。そうしたシステムでは、本機器が特定の個人一人にしか使用されないことから、透析器や血液回路は次回以降の透析時にも引き続き使用する継続

使用が考慮されるべきである。そうした工夫で、治療コストの軽減から、財政的負担も少ない血液透析技術に成長すると期待される。

## E. 結論

連日短時間血液透析には、従来の血液透析をしのぐ医学的効果が期待でき、財政的側面を考慮すれば、連日短時間血液透析用の在宅透析機器の開発と、透析器や血液回路を継続使用できる制度の確立が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

秋澤忠男、佐藤良和：在宅透析今後の展望。透析ケア 5:36-40, 1999.

表1. 連日短時間透析による臨床検査値の変化

	前観察期	試験期
BUN (mg/dl)	73.8 ± 7.6	64.7 ± 11.3
Cr	14.0 ± 2.2	13.3 ± 2.1
UA	7.6 ± 1.3	6.2 ± 1.6
Na (mEq/l)	139.9 ± 3.4	139.7 ± 2.8
K	5.3 ± 0.5	5.0 ± 0.7
Ca (mg/dl)	9.7 ± 0.8	10.2 ± 0.8
P	6.2 ± 1.9	5.7 ± 0.9
HCO <sub>3</sub> (mEq/l)	20.6 ± 1.3	21.1 ± 1.2
β <sub>2</sub> -M (mg/l)	35.1 ± 3.4	37.6 ± 11.2
Albumin (g/dl)	3.8 ± 0.4	4.0 ± 0.5
Ht (%)	32.6 ± 5.3	34.0 ± 4.5
CTR	52.9 ± 4.5	50.8 ± 7.3
KT/V/W	3.0 ± 0.6	3.3 ± 0.4
TAC urea(mg/dl)	45.8 ± 6.1	49.0 ± 9.2
PCR (g/day/kg)	0.93 ± 0.13	1.14 ± 0.33
TAD urea(mg/dl)	18.4 ± 3.3	11.8 ± 3.9

