

---

# HDからon-line HDFへの変更における ヘモグロビン変動の検討

嵯峨大介、山岸 剛、佐藤かおり、中泉信子、大谷 匠、成田千春、  
齋藤美恵子、小松重樹、山田佳織、大倉善信  
さが医院

## Evaluation of Hemoglobin Cycling Hemodialysis and on-line Hemodiafiltration

Daisuke Saga, Tsuyoshi Yamagishi, Kaori Sato, Nobuko Nakaizumi,  
Takumi Ohtani, Chiharu Narita, Mieko Saito, Shigeki Komatsu,  
Kaori Yamada, Yoshinobu Ohkura  
Saga Clinic

### <緒言>

慢性腎不全患者における貧血は、罹患率及び死亡率を上昇させ、生活の質（QOL）を低下させる原因となる。<sup>1)</sup> 貧血の治療として、エリスロポエチン製剤や鉄剤を使用してヘモグロビン（Hb）濃度を上昇させて貧血の徴候や症状の改善を図るが、治療中にHb濃度が大きく変動することを経験することがある。測定時期によりHb濃度が異なり、変動を認める現象をFishbaneらが「Hb変動」と提唱して、個々により周期パターンが異なる傾向にあることを示している。<sup>2)</sup> Hb濃度が低すぎても高すぎても、臨床的転機が不良となるため、目標範囲に維持することが重要になる。また、慢性腎臓病患者の予後に対するHb濃度の影響は、その絶対値だけでなく、経時的な変動性も関与していることが示唆されている。<sup>3)</sup>

平成22年4月から、on-line 血液透析濾過（HDF）装置が認可され、それらの装置と専用のヘモダイヤフィルタを使用することにより、保険請求が可能になった。さらに、平成24年度診療報酬改定に伴い、適応病態も大幅に拡大され、多くの透析患者に施行されるようになった。水質管理された超純粋透析液の使用や透水性・生体適合性に優れた血液浄化器の使用、大量濾過による中～大分子量物質の除去が複合的に関与することによってon-line HDF療法が透析患者の予後を改善すると考えられている。<sup>4)</sup> HDF療法がエリスロポエチン不応性貧血を改善させるという報告やon-line HDF療法は血液透析（HD）療法に比べ、Hb濃度を上昇させ、エリスロポエチン使用量を低減できるという報告もある。<sup>5)6)</sup> 一方、両療法では貧血に有意差はなく、エリスロポエチン使用量も同等であり、貧血や栄養状態、血圧には有意差を認めなかったという報告もある。<sup>7)8)</sup> また、on-line HDF療法は腎性貧血改善に寄与しないとする報告もある。<sup>9)</sup> 大量置換型HDF療法における貧血治療の効果の報告はいまだ一定ではなく、議論が深まっている現状である。

今回はHD療法からon-line HDF療法に変更することによる貧血治療の評価とHb変動について検討したので報告する。

#### <対象と方法>

対象は、当院に通院する24名の維持透析患者（男性15名 女性9名、平均年齢65.1±5.6歳 平均透析期間5.6±4.0年 平均透析時間4.1±0.3時間 原疾患：糖尿病性腎症10名 高血圧性腎硬化症5名 慢性糸球体腎炎4名 IgA腎症2名 妊娠中毒症2名 多発のう胞腎1名）である。透析膜はNV（東レ）22名、FB（ニプロ）1名、PES（ニプロ）1名をTDF（東レ）に変更した。On-line HDF条件は、9L/時間の前希釈補液として、透析液流量を600mL/分とした。切り替え前後の5ヶ月間で評価を行った。切り替え前後で透析液の細菌数とエンドトキシン濃度は不変であった。on-line HDF導入前群とon-line HDF導入後群での、Hb濃度や網状赤血球、フェリチン、鉄、不飽和鉄結合能などを測定して比較を行った。両群での鉄剤使用量やエリスロポエチン製剤使用量を比較した。その際の使用量として、ダルベポエチン アルファ使用量×200及びエポエチンベータ ペゴル使用量×37.5として換算した。期間中のHb濃度の推移の幅が2g/dL以上をHb変動として回数を測定した。また、期間中のHb濃度とその推移に基づき、6群に分類した（表1）。すなわち、Hb濃度が高値（12.0g/dL以上）で推移したHigh群、Hb濃度が目標範囲内（10.0g/dL以上12.0g/dL未満）で推移したTarget群、Hb濃度が低値（10.0g/dL未満）で推移したLow群、Hb濃度が目標から高値で推移して変動がわずかであったLAH群、Hb濃度が低値から目標で推移して変動がわずかであったLAL群、Hb濃度が低値～目標～高値と大きく変動したHA群とした。

表1 Hb推移分類

High群：	Hb濃度が高値(12.0 g/dL以上)で推移した。
Target群：	Hb濃度が目標範囲内(10.0-12.0 g/dL)で推移した。
Low群：	Hb濃度が低値(10.0 g/dL未満)で推移した。
LAH群：	Hb濃度が目標～高値で推移し、変動がわずかであった。
LAL群：	Hb濃度が低値～目標で推移し、変動がわずかであった。
HA群：	Hb濃度が低値～目標～高値と大きく変動した。

#### <結果>

on-line HDF導入後群ではHb濃度は有意に高値であり、鉄剤使用量やエリスロポエチン使用量が少なく抑えられた（図1）。また、フェリチン値はon-line HDF導入後群で低値であったが、トランスフェリン飽和度や鉄、不飽和鉄結合能、網状赤血球では有意差を認めなかった（図2）。β2ミクログロブリンやCRPはon-line HDF導入前群に比べてon-line HDF後群で低下傾向を示したが、有意差はなかった（図3）。Hb変化の標準偏差平均は両群で有意差を認めず、Hb変動はon-line HDF導入前群で6回on-line HDF後群で5回とほぼ同等であった（図4）。推移分類では、HD群でLAL群が58%を占めていたが、on-line HDF後群では29%に減少して、Target群37%とLAH群33%が増加していた。on-line HDF導入前群では8%存在していたHA群は、on-line HDF後群では認めなかった（図5）。

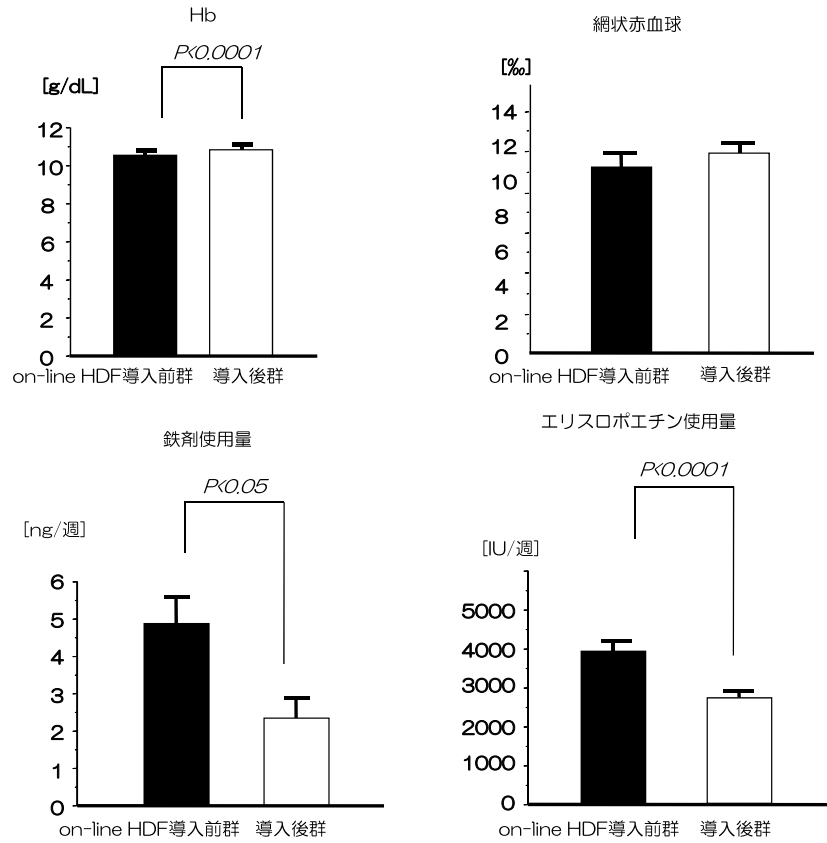


図1 on-line HDF導入前群とon-line HDF導入後群における比較①

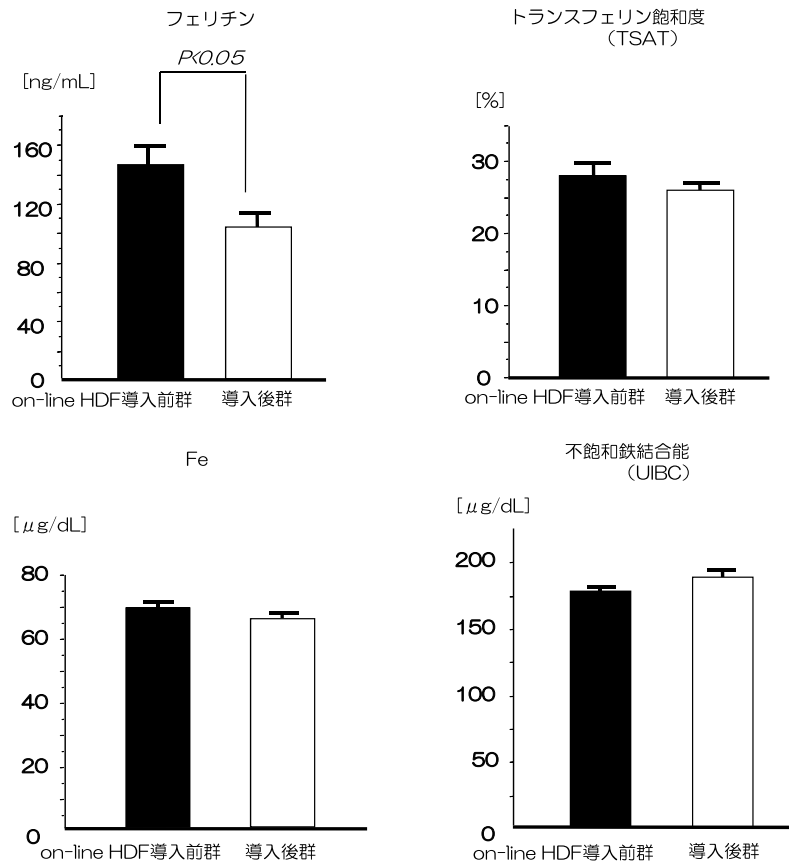


図2 on-line HDF導入前群とon-line HDF導入後群における比較②

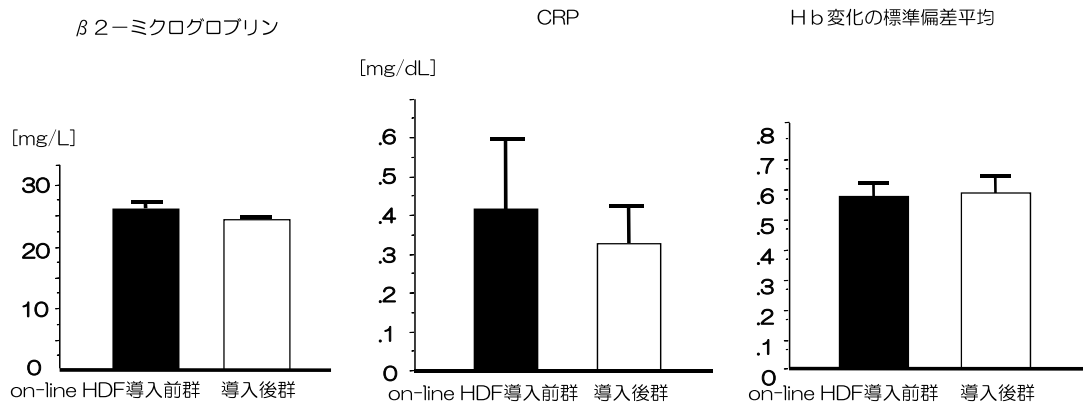


図3 on-line HDF導入前群とon-line HDF導入後群における比較③

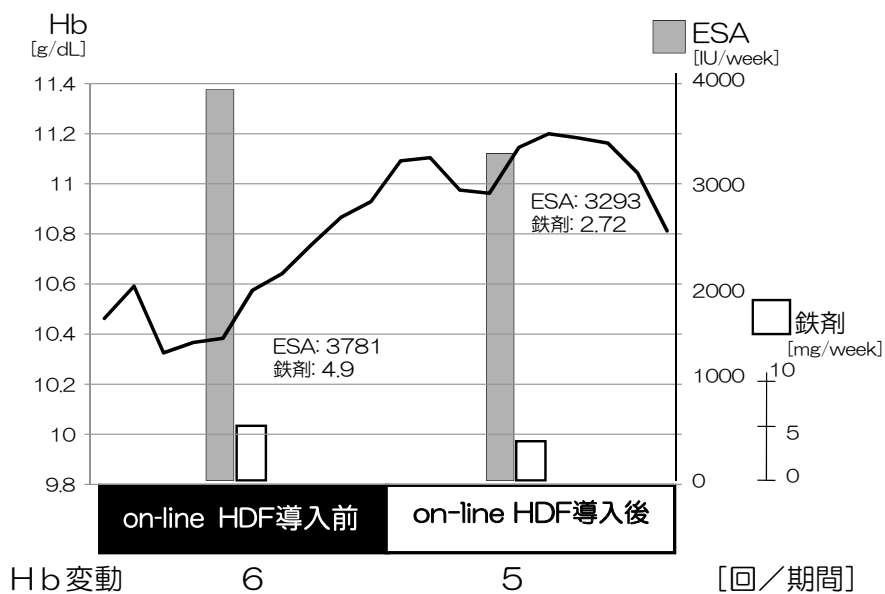


図4 on-line HDF導入前群とon-line HDF導入後群におけるHb濃度の推移とHb変動

	on-line HDF導入前群	on-line HDF導入後群
High	0	0
Target	5	9
Low	0	0
LAH	3	8
LAL	14	7
HA	2	0

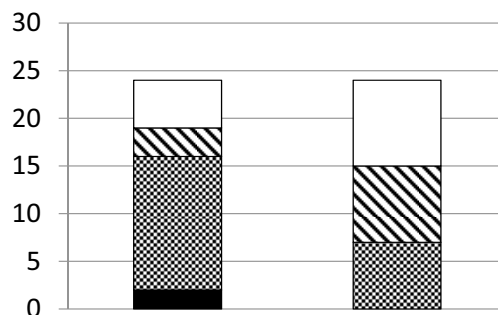


図5 Hb推移分類におけるon-line HDF導入前群とon-line HDF導入後群の比較

---

## <考察>

本邦における大量濾過型HDFは、平成4年の「阿蘇シンポジウム push and pull HDF」が幕開けとされ、平成7年に「日本HDF研究会」が全国的学術集会として発足した。その後、透析液水質管理基準や濾過型血液浄化法の臨床的有用性について議論されるようになったが、大量濾過型HDFの普及率は必ずしも高くなかった。当初on-line HDFは保険請求できず、施設責任下で施行される治療法としての位置づけであり、更に厳密な透析液清浄化や専用設備が必要であることが普及を遅らせた。平成22年から保険収載され、大量濾過型HDF治療の舞台は整ったが、平成24年末でも全血液浄化療法の4.5%と低い割合にとどまっている。<sup>10)</sup> 長期透析合併症に起因する透析患者のQOLの低下は大きな問題であり、大量濾過型HDFが高性能透析膜使用下でのHDや透析液清浄化で解決できない諸症状を打開する治療法として、今後の更なる普及が期待される。

本検討で、on-line HDF療法でHD療法に比べて少ないエリスロポエチン製剤および鉄剤使用量でHb濃度を高く維持できた。これは、トランスフェリン飽和度は変わらず、フェリチン値が低下していたことから、鉄利用が効率的に行われた結果と考える。また、CRPやβ2ミクログロブリンの低下傾向を示していたことから、大量濾過型HDFの効果による炎症系メディエーターの鎮静化が鉄利用の効率化を促し、Hb濃度が維持できたものと推察できる。大量濾過型HDFによる大分子量の除去がエリスロポエチン阻害物質の除去につながり、赤血球寿命の延長効果と相まってHb濃度を維持した可能性がある。両治療法でHb変動に差を認めなかったが、on-line HDF療法におけるHA群及びLAL群の低下とTarget群及びLAH群の増加は、Hb変動の質の改善につながった。

## <結語>

HD療法からon-line HDF療法への変更により、少ないエリスロポエチン製剤および鉄剤使用量でHb濃度を高く維持できた。on-line HDFによる慢性炎症状態の改善が体内での鉄利用の効率化を促し、Hb維持の一因となった。両治療法でHb変動回数に変動はなかったが、Hb変動の質の改善に寄与した。

## 文 献

- 1) Lundin AP : Quality of life: subjective and objective improvements with recombinant human erythropoietin therapy. *Semin Nephrol* 9 : 22–29, 1989.
- 2) Fishbane S, Berns JS : Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 68 : 1337–1343, 2005
- 3) Yang W, Israni RK, Brunelli SM, et al.: Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2, 3164–3170, 2007.
- 4) Canaud B, Braqq-Gresham JL, Marshall MR, et al.: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS.

- 
- Kidney Int 69 : 2087–2093, 2006.
- 5) 金 成泰 : HD F の適応と効果、医学のあゆみ 183 : 314–319, 1997
  - 6) Vaslaki LR, Berta K, Major L, et al.: On-line hemodiafiltration does not induce inflammatory response in end-stage renal disease patients: results from a multicenter cross-over study. Artif Organs 29 : 406–412, 2005.
  - 7) Wizemann V, Lotz C, Techert F, et al.: On-line hemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. Nephrol Dial Transplant 15, 43–48, 2000.
  - 8) Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et al.: Long-term outcomes in on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. Clin J Am Soc Nephrol 12, 1944–1953, 2009.
  - 9) Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al.: Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. Nephrol Dial Transplant 27 : 3594–3600, 2012.
  - 10) 図説 我が国の慢性透析療法の現状2012年12月31日現在