

## CHAPTER 1

# 透析処方という概念

日本全国ほとんどの施設において、ハイパフォーマンス膜を用いた1回4時間の血液透析を週3回行うというのが標準治療です。しかし、患者さんの年齢ひとつをとってみても20歳台の若年から75歳以上の後期高齢者まで幅広く、また性別や体格、基礎疾患や透析年数、合併症の有無など患者さんそれぞれの多様な背景があります。したがって、「すべての患者さんに共通した最適な透析条件」というものは存在しません。例えば、一口に風邪といっても、熱があるのか、のどが痛いのか、咳がひどいのか、鼻水がつかいのか、それら症状の有無に対応して適切に処方内容を変えるように、透析についても患者さん個々においてその人に合わせた「処方」が求められるのです。

それではどのような項目を指標に、患者さんそれぞれに設定していけばよいのでしょうか。

日本透析医学会の維持血液透析ガイドラインでは以下のように記されています。

日本の透析の特徴として、諸外国と比較して長期かつ高齢の血液透析患者が多いことがあげられる。結論としては、透析処方において最低限守るべき推奨としては本邦においてすでに広く行われている治療であり、具体的には、超純粋透析液を用いて、血流量 200mL/min 以上、透析液流量 500mL/min 以上でハイパフォーマンス膜ダイアライザを用いた週3回：4時間以上の血液透析を行えば必ずと達成できる値を示した。

ところが、初めて透析に関わる人がこのガイドラインを読んだだけでは目標値が示す意味や、そもそもどのようなデータや評価項目をもとにこの数値が算出され、実際の透析においてどのような設定項目があるのか、細かな点まではなかなか整理しにくいものだと思います。

## [1 透析処方編]

では、実際に患者さんそれぞれにより良い透析を受けてもらうために、どのような設定をしていけばよいのかを考えること、そのプロセスが透析を「処方すること」であると言えます。

透析処方に関わるパラメータとして、具体的には以下のようなものがあります。

**表1** 透析に関わるパラメータ

設定パラメータ	設定数値など
透析モード	HD, HF, HDF, ECUM, etc.
血液流量 (QB)	200~250mL/min
透析液流量 (QD)	400~500mL/min
ダイアライザ	材質・サイズ, etc.
透析時間	3~5 時間/回
透析回数	2~4回/週
除水量・ドライウエイト	患者個々に設定
抗凝固薬	未分化ヘパリン, ナファモスタット, etc.

(日本透析学会. 維持血液透析ガイドライン: 血液透析処方. 透析会誌. 2013; 46: 587-633 を基に作成)

本書では、これら設定項目のもつ意味や実際の選択・設定法について、透析の原理に立ち返ってひとつひとつ確認していきます。

## CHAPTER 2

# 尿毒素物質の基礎知識

### ● 尿毒素物質とは

末期腎不全患者では、本来であれば腎臓から尿中に捨てられるべきであった「余剰な水分」と「尿毒素物質」が体内に高濃度で貯留している状態です。血液透析には、この「余剰な水」と「尿毒素」の両方を除去する役割がありますが、本CHAPTERでは、そもそも毒素とはなにか？について整理してみたいと思います。

厳密に定義すると、尿毒素物質とは以下の性質に基づく物質と考えられています。

- ① 可溶性の物質で低分子量 (molecular weight: MW < 500) の物質で腎臓の排泄機能の低下に伴って体内に蓄積し、透析によって除去される物質。代表的なものとして、尿素、クレアチニン、リンなど。
- ② 中分子物質 (500 < MW < 32,000) の物質で、血液透析によって除去される物質。代表的なものとして、 $\beta_2$ ミクログロブリン、副甲状腺ホルモン、FGF23 など。
- ③ その物質の体内動態が他の尿毒素物質を代表し、かつ、透析によって除去される物質。
- ④ 生体における正常なシステムに対して化学的あるいは生物学的反応を生じ、結果、生体において有害な作用を持つ物質。
- ⑤ その濃度が臨床的な転帰と関連する物質。
- ⑥ (血液サンプルなどから) 測定が簡便であるもの。

(日本透析医学会. 維持血液透析ガイドライン: 処方透析編を改変)

これらの6つの性質をもつことが尿毒素物質の概念としては理想的ですが、実際にすべての基準を満たす物質は存在しません。しかし、中でも小分子物質の尿素 (分子量 60Da) は前述の①③⑤⑥を満たし、

また、可溶性で細胞膜をほぼ自由に通過して拡散する性質があり、体液に一様に分布すると仮定できるので、後述の様々なコンパートメントモデルに適合するという特徴をもつため、透析効率の指標としても用いられています。

尿毒物質としてこれまでにわかっているものは、2003年に The European Uremic Toxin Work Group (EUTox) から発表された論文で 90 種類ほどが指定され、その後 2007 年に 14 物質が<sup>1)</sup>、さらに 2012 年に 56 物質が追加されました<sup>2)</sup>。

**表1** 現在までに明らかになっている代表的な尿毒物質

小分子 (分子量<500) 遊離型	小分子 (分子量<500) 蛋白結合型	中分子 (分子量>500)
尿素	ホモシスチン	副甲状腺ホルモン
クレアチニン	インドール酢酸	$\beta_2$ ミクログロブリン
尿酸	p-クレゾール	レプチン
メチルグアニジン	フェノール	シスタチン C
グアニジノコハク酸	馬尿酸	ニューロペプチド $\gamma$
非対称性ジメチルアルギニン	ペントシジン	IL-1 $\beta$
ミオイノシトール	グリオキサール	IL-6
アラビトール	メチルグリオキサール	TNF- $\alpha$
シュウ酸	フランプロパン酸	アドレノメデュリン
$\beta$ リポプロテイン	インドキシル硫酸	心房性ナトリウム利尿ペプチド
グアニジン	スベルミジン	補体 D 因子
ヒポキサンチン	キノリン酸	エンドセリン
マロンジアルデヒド		ヒアルロン酸
破骨細胞形成抑制因子		レチノール結合蛋白質
対称性ジメチルアルギニン		など
キサンチン	など	

(Vanholder R, et al. Kidney Int. 2003; 63: 1934-43<sup>3)</sup> を基に作成)

この中で、分子量 (MW) が 500Da 未満のものを小分子、500Da 以上のものを中分子という呼び方で分類しています。

2003 年の時点で小分子物質が 68 種類、中分子物質が 22 種類、分子量が 12,000Da と超えるものが 12 種類特定されました。これら 90 種類の物質の中には分子量は 500Da 以下ではあるが血液中でアルブミン (分子量 66,000Da) などの蛋白質に結合している物質が 25 種類あります。血漿蛋白と結合しているということはその物質自体は小分子物質であっても透析による除去を考えた場合、結合している蛋白質の分の分子量が大きなものとなりますので除去効率は遊離型の尿毒素に比べる

と格段に低下します。さらに、本来であれば薬物のほとんどは血中のアルブミンと結合して血中に存在しますが、これら蛋白結合型尿毒素が増加するという事は、腎不全患者にとって薬物毒性のリスクを上げる要素でもあります。こうした物質を除去するためには非常に限られた High Flux な血液透析が必要です。しかし、これら物質の除去効率を上げるのと同時に蛋白の漏出も問題となってきます（詳細はⅡ至適透析編 CHAPTER 2「透析効率を上げるには？」を参照）。

## 患者の臨床的予後に与える影響

前述の尿毒素物質の定義の中に、「⑤その濃度が臨床的な転帰と関連する物質」とあります。表1の中でも近年腎不全患者における致死的合併症（とくに心血管イベントなど）との関連が示されているものとして以下のようなものがあり、分子量によるカテゴリー別に整理してみます。

### A. 小分子尿毒素物質

小分子尿毒素物質の非対称性ジメチルアルギニン（asymmetric dimethylarginine: ADMA）は血管内皮細胞における一酸化窒素の産生を抑制し心血管イベントの増加や総死亡に寄与することが報告されています<sup>4,5)</sup>。

また、トリメチルアミン-N-オキシド（trimethylamine-N-oxide: TMAO）は動物実験レベルでは尿細管・間質の線維化を容量依存的に増悪させ、動脈硬化のプラークの増大にも寄与することがわかっています<sup>6)</sup>。ヒトにおいてはTMAOの血中濃度の上昇は冠動脈疾患のハイリスク群となり23~67%のCVイベントのリスク増加や、55~91%の全死亡リスクの増加にも寄与するという報告があり、ADMAや尿酸と並んで心血管イベントのハイリスク因子です。

### B. 蛋白結合型尿毒素物質

蛋白結合型尿毒素物質の中でも、ホモシスチンは動物実験レベルにおいて血管の炎症や動脈硬化を促進することが明らかになっており<sup>7)</sup>、透析患者においても高ホモシスチン血症が心血管イベントの重要なリスク