

全文要約

Comparison of the pre-dilution and post-dilution
methods for online hemodiafiltration

(オンライン血液濾過透析での前希釈法と後希釈法
の比較)

川井 佑允

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【概要】

目的：オンライン血液濾過透析（OL-HDF）は、拡散と限外濾過を用いた治療である。OL-HDFの希釈方法には、日本で一般的に行われている前希釈法と欧州で一般的に行われている後希釈法の大きく2種類がある。個々の患者に最適なOL-HDFの方法については十分に検討されていない。本研究では、前希釈法と後希釈法のOL-HDFの臨床症状、血液検査、透析排液検査、有害事象について比較した。

方法：2019年1月1日から2019年10月30日の間にOL-HDFを実施した20名の患者を対象に前向き研究を施行し、臨床症状と透析効果を評価した。全患者は、1回目前希釈法、後希釈法、2回目前希釈法の順番でそれぞれ3ヵ月毎のOL-HDFを実施した。臨床研究として18名、透析排液検査として6名の患者を評価した。

結果：透析排液検査の小分子物質から低分子量蛋白、血圧、回復時間、臨床症状については、前希釈法と後希釈法の間に有意差は認めなかった。しかし、後希釈法OL-HDFの血清α1-ミクログロブリン濃度は、前希釈法OL-HDFに比べて低値であった（1回目前希釈法：124.8±14.3 mg/L、後希釈法：116.6±13.9 mg/L、2回目前希釈法：125.8±13.0 mg/L、1回目前希釈法 vs. 後希釈法、後希釈法 vs. 2回目前希釈法、1回目前希釈法 vs. 2回目前希釈法：それぞれ $p = 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 1.000$ ）。最多の有害事象は、後希釈法における膜貫通圧差の上昇であった。

結論：前希釈法と比較して後希釈法は血清α1-ミクログロブリン値を低下させたが、臨床症状や検査値には有意差はなかった。

【序論】

維持透析を必要とする末期腎不全（ESRD）は、医療の向上にもかかわらず、生存期間の短縮や生命の質（QOL）の低下と関連している。血液透析濾過（HDF）は、拡散と濾過の輸送を組み合わせた血液浄化療法の一種で、血液透析（HD）と比較して β_2 -ミクログロブリン（ β_2 -MG）[1]や各種サイトカインを除去できる腎代替療法である[2, 3]。最近の研究でオンライン血液濾過透析（OL-HDF）は、将来の透析関連合併症（透析低血圧や透析関連アミロイドーシスなど）を予防し、ESRD 患者の QOL や生存転帰を改善する可能性があるため、世界中で使用が増加している[4-6]。日本では、2012 年に OL-HDF が保険適用され、OL-HDF を受ける患者の割合が増加した（2012 年、4.8%；2018 年、27.3%）[7]。

低血流量（ Q_b ）で蛋白漏出性ヘモダイアフィルターを用いた前希釈法 OL-HDF は、血液濃縮を起こしにくく高置換液流量（ Q_s ）を確保できることから日本では広く受け入れられている[8-10]。しかし、欧州などでは、高 Q_b で非蛋白漏出性ヘモダイアフィルターを用いた後希釈法 OL-HDF が一般的に実施されている。高 Q_s と高 Q_b の後希釈法 OL-HDF は予後を改善し、 Q_s が高くなるほど効果が高まる、との報告がある[11-13]。しかし日本では、高 Q_b が好まれないこと、アルブミン漏出の管理が困難であることから、後希釈法 OL-HDF は受け入れられていない。櫻井らは以前、前希釈法 OL-HDF が後希釈法 OL-HDF よりも生体適合性の点で優れていることを示した[14]。しかし、彼らはまた、適切なヘモダイアフィルターを用いた後希釈法 OL-HDF は、低分子量蛋白（LMWP）を効率的に除去し、高 Q_b と高 Q_s を伴わない緩徐なアルブミン漏出を達成しており、生体適合性の点でも前希釈法 OL-HDF と同等であることを報告している[15]。しかし、透析関連の臨床症状と希釈方法との関連性を検討した研究はほとんどない。

日本における OL-HDF の前希釈法と後希釈法の臨床的な違いは不明であり、臨床的に最適な OL-HDF を実現するためには調査が必要である。そのため、OL-HDF の前希釈法と後希釈法に関連する臨床症状、血液検査、透析排液検査、有害事象について検討した。

【方法】

倫理的承認：本研究と手順については、土谷総合病院のヒト研究に関する治験審査委員会（承認番号：E180618-1）の承認を得ており、登録された被験者全員にインフォームド・コンセントを実施されている。本研究は、ヘルシンキ宣言（2004年東京改訂版）の原則に従って実施された。

研究デザインおよび対象者：前向き単施設の本研究では、あかね会中島土谷クリニックで OL-HDF を受けている患者 20 名を登録した。適格基準は、20 歳以上、週 3 回・1 回 4 時間の前希釈法 OL-HDF を 3 ヶ月以上実施されている患者とした。除外基準は、重篤な心血管合併症（ニューヨーク心臓協会の心不全分類（NHYA） \geq III）、重篤な肝機能障害（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼ \geq 100 IU/L）、酸素投与を要する呼吸不全、根本的治療されていない悪性腫瘍、重度の認知機能低下（改訂長谷川式認知症スケール \leq 23）、患者の適格性に対する研究者の判断とした。研究期間中の中止基準は、同意の撤回、有害事象による本研究の継続困難、死亡、妊娠、研究終了に関する治験責任医師の判断が含まれた。

研究期間は、2019 年 1 月 1 日から 2019 年 10 月 30 日であった。最初の 1 ヶ月は観察期間とし、本研究前と同条件で HDF を実施した。その後、1 回目前希釈法で 3 ヶ月、後希釈法で 3 ヶ月、2 回目前希釈法で 3 ヶ月の OL-HDF を実施した。本研究における OL-HDF は、週 3 回、1 回 4 時間、FIX-210Seco[®]（非対称トリアセテート透析膜：ニプロ株式会社、大阪、日本）、Qb 250 mL/min、Qs を含む総透析液流量（Qd） 500 mL/min、前希釈法では Qs 200 mL/min（1 回あたり合計 48L）、後希釈法では Qs 60 mL/min（1 回あたり合計 14.4L）を標準的な透析条件とした（補足図 1）。これらの OL-HDF 条件は、OL-HDF 中のバイタルサイン、膜貫通圧差（TMP）、血液検査といった各患者の状態に応じて調整された。HDF の条件や薬剤は、各患者の状態に応じて調整された。GC-110N[®]透析装置（株式会社 JMS、広島、日本）を HDF に使用した。キンダリー 4E[®]（扶桑薬品工業株式会社、大阪、日本）を透析液に使用し、透析液の調製後の理論値は、ナトリウム（Na）140 mEq/L、カリウム（K） 2.0 mEq/L、カルシウム（Ca） 2.75 mEq/L、マグネシウム（Mg） 1.0 mEq/L、塩素（Cl） 112.25 mEq/L、CH₃COO 8mEq/L、HCO₃ 27.5 mEq/L、C₆H₁₂O₆ 125 mg/dL であった。透析液と置換液の水質は、「2016 年版日本透析液水質基準」に準拠した[16]。

データ収集：性別、年齢、透析歴、HDF 歴、HDF 様式、HD から HDF への変更理由、肥満度指数、喫煙歴、既往歴、併存疾患、血管アクセス、ESRD の原疾患、腹膜透析（PD）または腎移植の腎治療歴、試験開始時のカールソン併存疾患指数（CCI）スコア[17]、観察期間での HDF 条件についてデータを収集した。各治療期間の最終週の週初めの OL-HDF セッションに対して評価を実施した。

研究結果は、HDF 前後の血圧、回復時間（RT）、視覚的アナログ尺度（VAS）スコア、臨床

検査データとした。血圧は座位で測定した。評価セッションの次のセッションにおいて、評価セッション終了後から患者が疲労から完全に回復するのに要した時間 (RT) を分単位で報告した。かゆみ、レストレスレッグ症候群、骨や関節の痛み、けいれん、透析後の倦怠感、睡眠障害、不機嫌については VAS を用いて 0-10 点の範囲で調査した。標準化蛋白異化率、高齢者栄養リスク指標、透析効率 (Kt/V)、尿素除去率、C 反応性蛋白、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン (Cre)、尿酸 (UA)、Na、K、Cl、Ca、リン (P)、白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、鉄、総鉄結合能、不飽和鉄結合能、フェリチン、総コレステロール、高比重リポタンパク-コレステロール、低比重リポタンパク-コレステロール、中性脂肪、脳性ナトリウム利尿ペプチド、補正カルシウム、トランスフェリン飽和度、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド、副甲状腺ホルモン、 α 1-ミクログロブリン (α 1-MG) および β 2-MG の血液検査を評価した。有害事象は試験期間中、継続して記録した。

透析排液の採取：対象となった OL-HDF 患者 20 名の内 10 名において、OL-HDF 条件下での透析排液の総量を採取し、調査した。透析排液は、評価セッション中に 20 mL/min の速度で部分的に貯留 (1 セッション合計 4.8 L) し、貯留した全量をよく混和した。その後、貯留した透析排液の一部を測定した。また、尿素窒素 (分子量：28)、Cre (113)、UA (168)、P (30) を用いて小分子溶質 (SMWS) の除去を評価し、 β 2-MG (11,800)、 α 1-MG (33,000) を用いて LMWP の除去を評価した。除去率 (RR)、アルブミン漏出を含めた除去量 (RA)、クリアスペース (CS)、クリアスペース率 (CSR) [18] を検討した。 β 2-MG と α 1-MG の RR は、血中濃度の影響を除くためにヘマトクリット値を用いて補正し、RA はアルブミン漏出量を含めた。RR、RA、CS、CSR の計算式 (補足図 2) は、本研究のほかの対象 HDF 患者の透析排液検査と同様と判断した。

統計解析：全ての結果は、数値とパーセンテージ、または平均値と標準偏差で示している。1 回目前希釈法と後希釈法、後希釈法と 2 回目前希釈法、1 回目前希釈法と 2 回目前希釈法に対して線形混合モデルによる多重比較検定を実施した。さらに、ボンフェローニ補正を用いた多重比較検定を実施した [19]。p 値は元の p 値の 3 倍で補正し、補正後の p 値が >1 であった場合、 $p=1.000$ として記載した。多重比較検定の実施には SPSS ソフトウェア (SPSS バージョン 25; SPSS 株式会社、シカゴ、イリノイ、アメリカ合衆国) を使用し、補正後の $p < 0.05$ を統計的に有意と定義した。有害事象の事象件数を把握するため、1 ヶ月あたりの患者の事象件数を算出した。

【結果】

対象となった 20 名の HDF 患者のうち 2 名は、観察期間中の内服薬のコンプライアンス不良と 1 回目前希釈法の期間中にイレウスで長期間の入院のため試験中止とした。試験期間を通して HDF 治療を実施した患者は 18 名であった。そのうち 1 名のみが後希釈法中に高カリウム血症による Qb の上昇 (300 mL/min) とし、2 回目前希釈法の間も同量の Qb を継続した。

患者特徴を表 1 に示している。対象となった 18 名のうち、14 名 (78%) が男性、4 名 (22%) が女性であった。透析歴と HDF 歴は、それぞれ 18.1 ± 7.1 カ月と 13.3 ± 6.6 カ月、ESRD の最多の原疾患は慢性糸球体腎炎 (72%) であった。PD の既往は 5 名 (28%)、腎移植の既往は 1 名 (6%) であった。CCI スコアは 3.0 ± 1.2 点であった。

線形混合モデルにおいて、HDF 前後の血圧と RT は、試験期間中に有意差を認めなかった。同様に、かゆみ、レストレスレッグス症候群、骨・関節痛、けいれん、透析後の倦怠感、睡眠障害、不機嫌の VAS 評価でも、試験期間中に有意差はなかった (表 2)。

表 3 は、血液検査を示している。 $\alpha 1$ -MG 値のみが、1 回目前希釈法 vs. 後希釈法、後希釈法 vs. 2 回目前希釈法の評価で有意差を認めた。 $\alpha 1$ -MG 値は、 124.8 ± 14.3 mg/L (1 回目前希釈法)、 116.6 ± 13.9 mg/L (後希釈法)、 125.8 ± 13.0 mg/L (2 回目前希釈法) (1 回目前希釈法 vs. 後希釈法、後希釈法 vs. 2 回目前希釈法、1 回目前希釈法 vs. 後希釈法:それぞれ $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p = 1.000$) であった。 $\beta 2$ -MG 値は、 25.3 ± 3.1 mg/L (1 回目前希釈法)、 24.5 ± 2.7 mg/L (後希釈法)、 25.9 ± 3.1 mg/L (2 回目前希釈法) (1 回目前希釈法 vs. 後希釈法、後希釈法 vs. 2 回目前希釈法、1 回目前希釈法 vs. 2 回目前希釈法:それぞれ $p = 0.139$, $p = 0.003$, $p = 0.414$) であり、後希釈法と 2 回目前希釈法の間に有意差を認めた。

透析排液検査を実施した対象 HDF 患者 10 名のうち 4 名は透析排液検査のデータの一部欠損のため除外した。そのため、6 名の HDF 患者が透析排液検査に含まれた。透析排液検査を実施した患者特性は、補足表 1 に示している。RR、CS、CSR、アルブミン漏出を含めた RA に有意差はなかったが、RR の P 値に一部有意差を認めた (図 1 および補足表 2)。

有害事象は補足表 3 に記載している。各期間終了後の HDF 様式の切り替えに関連した重篤な有害事象はなかった。最も一般的な有害事象は、1 回目前希釈法期間中の透析低血圧と後希釈法期間中の TMP 上昇であった。透析低血圧は、除水速度の低下、血圧低下時の補液、降圧薬の減量によって治療された。

【考察】

本研究では、前希釈法と後希釈法に関連する HDF の臨床症状、血液検査、透析排液検査、有害事象について調査した。その結果、CS、CSR、血圧、RT、VAS スコアによる臨床症状については、前希釈法と後希釈法の OL-HDF 間に有意な差を認めなかった。また、後希釈法 OL-HDF では、血清 α 1-MG 値が有意に低下することが示された。本結果は、後希釈法 OL-HDF は前希釈法 OL-HDF よりも効率的に血清 α 1-MG を除去できることを示唆しているが、臨床症状において有意差はなかった。

CS は、治療によって目的の溶質の濃度がゼロになる体液量を示している。CSR は、総体液量に対する CS の比率を計算する[18]。HDF 患者 20 名のうち 10 名に対して透析排液を検査する予定であったが、適格な検査をできたのは 6 名のみであった。本研究の OL-HDF 条件下では、3 つの期間に実施した透析排液検査において、CS と CSR に有意差を認めなかった。今後の研究では、HDF を含む様々な治療法について CS と CSR を調査する必要がある。

各透析患者にとって最良の QOL と生存転帰を得るために、最適な OL-HDF 条件を選択することは困難である。うつ病[20]、睡眠障害[21]、かゆみ[22]、網膜低血圧[23]、透析後の RT[24] といった様々な透析関連症状が観察され、死亡率の危険因子となる。中等度または重度のかゆみの有病率は 40-50%と比較的高く[22]、睡眠障害の有病率は 49%[21]である。レストレスレッグ症候群、不機嫌、皮膚の色素沈着は死亡率の危険因子ではないが、不快感は存在する。櫻井らは、3-5 g のアルブミン漏出を許容しながら多くの LMWP を積極的に除去することで、重症レストレスレッグ症候群が改善した、と報告している。LMWP 除去評価の代替マーカーである α 1-MG に対して RR 目標は $\geq 35\%$ である[25-27]。本研究で、透析関連症状の主観的評価である RT と VAS の結果に有意差はなかった。今後の研究において、HDF の状態と臨床症状との関連性を明らかにすることが必要である。

グロージャンらは、レチノール結合タンパク 4 (RBP4) がインスリン抵抗性とメタボリックシンドロームに関連する LMWP であることを報告した。また、RBP4 は総コレステロールや中性脂肪と正の相関があることが報告されている。実際、ESRD 患者は一般集団に比べて RBP4 が 4 倍も高い。HDF による治療や腎移植は、血清 RBP4 値を低下させる[28]。本研究では、RBP4 は測定されず、脂質異常症の治療薬の使用は制限されてないため 4 名の患者で脂質異常症の治療薬の追加や増加された。HDF と RBP4 との関連についてはさらなる研究が必要である。

α 1-MG は半減期が数時間と短く、血中では遊離型と IgA、アルブミン、プロトロンビンの結合型が同じ比率で存在している[29]。最近では、強力なラジカルスカベンジャーやヘム結合タンパクとしての生理活性が注目されている[30]。透析患者では、酸化により多量の α 1-MG が分子的に劣化され、その血中濃度は高い[31]。そのため α 1-MG がラジカルスカベンジャーとして正常に機能していないことが疑われる。 α 1-MG の積極的な除去により、 α 1-MG のターンオーバーが促進され、ラジカルスカベンジャーとしての本来の機能が回復することが示唆されている[30]。最近の日本の研究において 栗原らは、HD、前希釈法 OL-HDF、後希釈法 OL-HDF の間で生体適合性パラメーターに有意差はなく、後希釈法 OL-HDF における α 1-MG の RR と Alb

の漏出量が有意に高いことを明らかにした[32]。また岡田らは、後希釈法 OL-HDF の最小置換液量 6 L/セッションのほうが前希釈法 OL-HDF の最大置換液量 48 L/セッションより α 1-MG の RR が高くなることを示した[33]。本研究では、血清 α 1-MG のみが、1 回目前希釈法と 2 回目前希釈法よりも後希釈法で有意に減少した。 α 1-MG の RA は有意差を認めなかったが、透析排液検査において前希釈法よりも後希釈法の方が高値であった。実際、前希釈法と比較して置換量が 6 L 以上/セッションの後希釈法は α 1-MG の RR を上昇させた[33]。本研究では、後希釈法は前希釈法に比べて血清 α 1-MG を約 10 mg/L 低下させた。 α 1-MG が積極的に除去されたことで、本来の機能へと改善したかもしれない。さらに、透析排液検査を実施した 6 名全員が、3 つの期間中に 6 g を超えるアルブミン漏出を認めた。 α 1-MG の RR は、1 回目前希釈法で $40.3 \pm 4.7\%$ 、後希釈法で $38.4 \pm 6.1\%$ 、2 回目前希釈法で $36.3 \pm 6.6\%$ であり、いずれも本研究では α 1-MG の RR $\geq 35\%$ を達成した。しかし、 α 1-MG と関連するレストレスレッグ症候群では有意差を認めなかった。本研究の結果は、レストレスレッグ症候群の程度が軽度であったこと、あるいは 3 ヶ月という期間がレストレスレッグ症候群の変化を観察するには短すぎた可能性が示唆された。また、 α 1-MG とアルブミン漏出の RR は先行研究[32, 33]と一致しており、血清 α 1-MG は有意に減少することが示した。本研究では、 α 1-MG による臨床症状の有意差は認めなかった。 α 1-MG の臨床的意義についてはさらなる研究が必要である。

B2-MG は、透析アミロイドーシスにおけるアミロイド線維の前駆体である。実際、先行研究によると、透析前の B2-MG 値は ≤ 27.5 mg/L [34] と ≤ 32.2 mg/L [35] で生存利益が示唆されている。日本透析医学会は、透析前の血清 B2-MG 値 ≤ 30 mg/L とすることを推奨しており [36]、本研究の HDF 条件はこれを遵守した。

本研究の CCI スコアは、2007 年の日本における導入透析患者の 6.5 ± 2.8 点 [37] よりも外来透析かつ HDF を許容できる適格な患者であったため 3.0 ± 1.2 点と低値であった。既往症に関連する明らかな有害事象は、1 名の患者のイレウスを除いて認めなかった。1 回目前希釈法の期間では、透析低血圧がより頻繁に発生した。そのため 4 名については、観察期間と 1 回目前希釈法の期間にドライウェイトや降圧薬で治療内容を調整した。後希釈法では、ヘモダイアフィルタ内の血液濃縮のため Q_b によって置換液量が制限される。置換液量が過度に増加すると、アルブミンの過剰漏出と血液濃縮の危険がある [38]。本研究の後希釈法では、TMP の上昇が少ない傾向にある FIX ヘモダイアフィルターを選択したが [39]、実際にはファウリングというタンパクの付着によるヘモダイアフィルターの目詰まりのため TMP の上昇が発生した。そのため Q_s を低下させてる必要があった。本研究の実際の置換液量は、1 回目前希釈法が 47.0 ± 0.4 L/セッション、後希釈後が 13.9 ± 1.1 L/セッション、2 回目前希釈法が 46.8 ± 0.5 L/セッションとなった。したがって、TMP 上昇のない HDF 条件を設定することが必要である。

本研究にはいくつかの制限があった。1 つ目に、サンプル数が少ない単施設での研究であった。そのため、本結果を別の施設や日本以外の OL-HDF の方法として一般化できるかは不明である。しかし、本研究の長所は、臨床症状や有害事象を含む詳細かつ探索的な検討を行ったことにある。2 つ目に、VAS スコアと RT は参加者の自己申告によるものであり、盲検化できないため参加者

バイアスの可能性は否定できない。しかし、本研究では、主観的評価に有意差を認めなかった。3つ目に、透析開始から60分後に静脈回路（ダイアライザーの出口）および動脈回路（ダイアライザーの入口）から血液が採取されていない。したがって、本研究では各溶質のクリアランスは算出できなかった。しかし、透析排液検査のCSとCSRにおいて3つの期間での有意差は認めなかった。

【結語】

OL-HDF の前希釈法と後希釈法を用いた場合、CS、CSR、血圧、臨床症状に有意差を認めなかった。血清 α 1-MG 濃度では、前希釈法よりも後希釈法の方が有意に低値であった。今後、患者ごとに最適な透析条件を選択するため前希釈法と後希釈法の違いを明らかにすべきである。

【参考文献】

1. Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis: results from the Japanese society for dialysis therapy. *Am J Nephrol* 2014;39:449–58.
2. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2337–43.
3. Panichi V, Paoletti S, Consani C. Inflammatory pattern in hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2008;161:185–90.
4. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2859–74.
5. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014;63:954–67.
6. Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, Perkovic V, Gallagher MP, Hawley C, et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014;63:968–78.
7. Nitta K, Abe M, Masakane I, Hanafusa N, Taniguchi M, Hasegawa T, et al. Annual dialysis data report 2018, JSDT Renal Data Registry: dialysis fluid quality, hemodialysis and hemodiafiltration, peritoneal dialysis, and diabetes. *Ren Replace Ther* 2020;6:51.
8. Tsuchida K, Minakuchi J. Clinical benefits of predilution on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2013;35 Suppl 1:18–22.
9. Masakane I, Kikuchi K, Kawanishi H. Evidence for the clinical advantages of predilution on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2017;189:17–23.
10. Kawanishi H. Development of online hemodiafiltration in Japan. *Ren Replace Ther* 2021;7:51.
11. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487–97.
12. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–96.
13. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from

the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192–202.

14. Sakurai K, Saito T, Yamauchi F, Asahi D, Hosoya H. Comparison of the effects of predilution and postdilution hemodiafiltration on neutrophils, lymphocytes and platelets. *J Artif Organs* 2013;16:316–21.
15. Sakurai K, Saito T, Yamauchi F, Hosoya HH, Kurihara Y, Yoshida K, et al. Comparison of the effects of pre-dilution and post-dilution on-line hemodiafiltration on inflammatory markers, lymphocytes and platelets. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:186–9.
16. Mineshima M, Kawanishi H, Ase T, Kawasaki T, Tomo T, Nakamoto H. 2016 update Japanese Society for Dialysis Therapy Standard of fluids for hemodialysis and related therapies. *Ren Replace Ther* 2018;4:15.
17. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676–82.
18. Yamashita AC. The clear space index. *Contrib Nephrol* 2017;189:197–203.
19. Gelman A, Hill J, Yajima M. Why we (usually) don't have to worry about multiple comparisons. *J Res Educ Eff* 2012;5:189–211.
20. Lopes AA, Albert JM, Young EW, Satayathum S, Pisoni RL, Andreucci VE, et al. Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int* 2004;66:2047–53.
21. Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, Fissell R, Andreucci VE, Fukuhara S, et al. Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:998–1004.
22. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:1626–32.
23. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:1212–20.
24. Rayner HC, Zepel L, Fuller DS, Morgenstern H, Karaboyas A, Culleton BF, et al. Recovery time, quality of life, and mortality in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2014;64:86–94.
25. Maduell F, Ojeda R, Arias-Guillen M, Bazan G, Vera M, Fontserè N, et al. Assessment of dialyzer surface in online hemodiafiltration; objective choice of dialyzer surface area. *Nefrologia* 2015;35:280–6.
26. Sakurai K. Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration.

Blood Purif 2013;35 Suppl 1:64–8.

27. Maduell F, Arias-Guillen M, Fontsero N, Ojeda R, Rico N, Vera M, et al. Elimination of large uremic toxins by a dialyzer specifically designed for high-volume convective therapies. *Blood Purif* 2014;37:125–30.
28. Grosjean F, Esposito P, Maccarrone R, Libetta C, Dal Canton A, Rampino T. RBP4: a culprit for insulin resistance in end stage renal disease that can be cleared by hemodiafiltration. *Biomed Res Int* 2017;2017:7270595.
29. Akerstrom B, Maghzal GJ, Winterbourn CC, Kettle AJ. The lipocalin alpha1-microglobulin has radical scavenging activity. *J Biol Chem* 2007;282:31493–503.
30. Rutardottir S, Karnaukhova E, Nantasenamat C, Songtawee N, Prachayasittikul V, Rajabi M, et al. Corrigendum to "Structural and biochemical characterization of two heme binding sites on alpha1-microglobulin using site directed mutagenesis and molecular simulation" [BBAPAP 1864/1 (2016) Page 29 to 41]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2020;1868:140394.
31. Kristiansson A, Bergwik J, Alattar AG, Flygare J, Gram M, Hansson SR, et al. Human radical scavenger alpha1-microglobulin protects against hemolysis in vitro and alpha1-microglobulin knockout mice exhibit a macrocytic anemia phenotype. *Free Radic Biol Med* 2021;162:149–59.
32. Kurihara Y, Hosoya H, Kishihara R, Yoshinaga M, Iwadata Y, Yamauchi F, et al. Comparison of the effects of pre-dilution and post-dilution online hemodiafiltration on the levels of inflammatory markers, lymphocytes, and platelets. *J Artif Organs* 2022;25:59–65.
33. Okada K, Michiwaki H, Mori H, Tashiro M, Inoue T, Shima H, et al. Removal performance of pre- and post-dilution online hemodiafiltration using identical hemodiafilters in the same patients. *J Artif Organs* 2022.
34. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:546–55.
35. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T, et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:571–7.
36. Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, Nakai S, Tsuchida K, Tabei K, et al. Japanese society for dialysis therapy clinical guideline for "Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions". *Ther Apher Dial* 2015;19 Suppl 1:67–92.
37. Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, Hamano T, Yamagata K, Watanabe Y, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2007). *Ther Apher Dial* 2009;13:457–504.

38. Sakurai K, Hosoya H, Kurihara Y, Yamauchi F, Suzuki A, Kurosawa K, et al. Evaluation of low-volume post-dilution online hemodiafiltration with Japanese high-performance hemodiafilters. *J Artif Organs* 2020;23:234–9.
39. Albalade Ramon M, Martinez Miguel P, Bohorquez L, de Sequera P, Bouarich H, Perez-Garcia R, et al. Asymmetric cellulose triacetate is a safe and effective alternative for online haemodiafiltration. *Nefrologia (Engl Ed)* 2018;38:315–20.

【表】

表 1 患者特性 ($n = 18$)

Men/Women	14 (78%)/4 (22%)
Age (years)	61.1 ± 7.1
Dialysis vintage (months)	18.1 ± 7.1
HDF vintage (months)	13.3 ± 6.6
HDF modality	
Pre-dilution	18 (100%)
Post-dilution	0 (0%)
Reasons for conversion to HDF from HD	
Itchiness	2 (11%)
Post-dialysis malaise,	2 (11%)
Anemia	1 (6%)
LMWP removal	13 (72%)
Body mass index (kg/m ²)	23.9 ± 3.7
Smoking status	
Current smoker	4 (22%)
Ex-smoker	5 (28%)
Never smoker	9 (50%)
Vascular access	
Arteriovenous fistula	18 (100%)
Arteriovenous graft	0 (0%)
Central venous catheter	0 (0%)
Primary cause of ESRD	
Chronic glomerulonephritis	13 (72%)
Diabetic nephropathy	1 (6%)
Nephrosclerosis	1 (6%)
Polycystic kidney disease	3 (16%)
History of renal treatment	
Peritoneal dialysis	5 (28%)
Kidney transplant	1 (6%)
Charlson comorbidity index score	3.0 ± 1.2

Data are presented as n (%) and mean ± standard deviation

Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis; HDF, hemodiafiltration; LMWP, low-molecular-weight protein

表 2 HDF 血圧、総体液量、回復時間、視覚的アナログ尺度

	First pre-dilution		Second pre-dilution		First pre-dilution vs. Second pre-dilution		Post-dilution vs. Second pre-dilution	
	OL-HDF	OL-HDF	OL-HDF	OL-HDF	Post-dilution	Post-dilution	Second pre-dilution	Second pre-dilution
Pre-HDF SBP (mmHg)	157.7 ± 18.9	146.7 ± 16.9	140.7 ± 35.2		0.552		1.000	0.128
Pre-HDF DBP (mmHg)	93.8 ± 11.7	89.4 ± 9.6	89.8 ± 12.6		0.248		1.000	0.337
Post-HDF SBP (mmHg)	125.4 ± 16.1	126.8 ± 19.3	127.9 ± 24.2		1.000		1.000	1.000
Post-HDF DBP (mmHg)	81.9 ± 11.0	82.2 ± 11.5	81.7 ± 14.1		1.000		1.000	1.000
Total body fluid volume (L)	39.2 ± 9.6	39.4 ± 9.5	39.0 ± 9.6		1.000		1.000	1.000
Recovery time (min)	60.0 (0–720)	61.7 (0–720)	60.0 (0–720)		1.000		1.000	1.000
Visual analog scale								
Itchiness	8.9 (0–46)	7.4 (0–46)	16.6 (0–61)		1.000		0.089	0.204
Restless legs syndrome	7.8 (0–93)	7.1 (0–45)	5.5 (0–33)		1.000		1.000	1.000
Pain of the bones and joints	16.4 (0–78)	14.3 (0–87)	15.3 (0–75)		1.000		1.000	1.000
Cramps	9.2 (0–60)	7.9 (0–81)	10.3 (0–59)		1.000		1.000	1.000
Post-dialysis malaise	15.2 (0–59)	25.8 (0–83)	19.8 (0–77)		0.068		0.551	0.926

Sleep disorder	19.4 (0–75)	18.3 (0–74)	19.9 (0–78)	1.000	1.000	1.000
Moodiness	9.2 (0–69)	10.5 (0–76)	10.6 (0–52)	1.000	1.000	1.000

Data are presented as mean ± standard deviation and range

Abbreviations: BP, blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDF, hemodiafiltration; OL-HDF, online hemodiafiltration; SBP, systolic blood pressure

表 3 血液検査

	First pre-dilution		Post-dilution		Second pre-dilution		First pre-dilution vs. Post-dilution		First pre-dilution vs. Second pre-dilution	
	OL-HDF	OL-HDF	OL-HDF	OL-HDF	OL-HDF	OL-HDF	Post-dilution	Post-dilution	Second pre-dilution	Second pre-dilution
nPCR (g/kg/day)	1.15 ± 0.20	1.08 ± 0.21	1.09 ± 0.18	1.09 ± 0.18	0.340	1.000	1.000	0.465		
GNRI	91.9 ± 5.1	90.8 ± 4.7	92.2 ± 4.8	92.2 ± 4.8	0.416	0.192	0.192	1.000		
Kt/V	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.3	<0.001	0.062	0.062	0.190		
URR (%)	69.9 ± 7.2	72.6 ± 7.1	71.1 ± 6.5	71.1 ± 6.5	0.001	0.078	0.078	0.263		
CRP (mg/dL)	0.6 ± 1.4	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.8	0.3 ± 0.8	1.000	1.000	1.000	1.000		
TP (g/dL)	6.2 ± 0.4	6.2 ± 0.3	6.1 ± 0.3	6.1 ± 0.3	0.033	0.420	0.420	0.744		
Alb (g/dL)	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.2	0.334	0.623	0.623	1.000		
UA (mg/dL)	5.8 ± 1.2	5.7 ± 1.1	5.7 ± 1.0	5.7 ± 1.0	0.566	1.000	1.000	1.000		
BUN (mg/dL)	64.6 ± 10.4	57.5 ± 11.2	59.3 ± 11.7	59.3 ± 11.7	0.051	1.000	1.000	0.208		
Cre (mg/dL)	12.3 ± 2.6	12.2 ± 2.9	12.1 ± 2.7	12.1 ± 2.7	1.000	1.000	1.000	1.000		
Na (mEq/L)	140.0 ± 2.2	139.3 ± 1.9	139.4 ± 2.1	139.4 ± 2.1	0.346	1.000	1.000	0.422		
K (mEq/L)	5.2 ± 0.6	4.9 ± 0.5	4.9 ± 0.7	4.9 ± 0.7	0.157	1.000	1.000	0.079		
Cl (mEq/L)	106.4 ± 2.4	103.6 ± 2.0	103.3 ± 2.9	103.3 ± 2.9	<0.001	1.000	1.000	<0.001		
Ca (mg/dL)	8.4 ± 0.7	8.2 ± 0.6	8.3 ± 0.5	8.3 ± 0.5	0.774	1.000	1.000	1.000		
P (mg/dL)	6.0 ± 1.5	5.1 ± 1.4	5.3 ± 1.0	5.3 ± 1.0	0.060	1.000	1.000	0.214		
WBC (×10 ⁹ /L)	6.3 ± 1.6	5.9 ± 1.2	6.2 ± 1.5	6.2 ± 1.5	0.553	1.000	1.000	1.000		
RBC (×10 ¹² /L)	4.0 ± 0.4	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4	0.511	1.000	1.000	0.531		
Hb (g/dL)	11.9 ± 0.7	11.7 ± 0.9	11.7 ± 1.1	11.7 ± 1.1	1.000	1.000	1.000	1.000		
Ht (%)	36.6 ± 2.2	35.8 ± 2.7	36.4 ± 3.8	36.4 ± 3.8	1.000	1.000	1.000	1.000		
Plt (×10 ⁸ /L)	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.5	1.000	0.585	0.585	0.515		

Fe (µg/dL)	69.6 ± 40.2	64.3 ± 26.2	67.1 ± 24.8	1.000	1.000	1.000	1.000
TIBC (µg/dL)	230.2 ± 24.5	232.6 ± 24.6	236.1 ± 30.0	1.000	1.000	1.000	0.825
UIBC (µg/dL)	160.6 ± 53.1	167.9 ± 33.2	168.9 ± 38.3	1.000	1.000	1.000	1.000
Ferritin (ng/mL)	77.7 ± 49.3	91.3 ± 58.9	96.1 ± 51.8	0.609	1.000	1.000	0.271
T-chol (mg/dL)	163.4 ± 26.9	172.2 ± 29.6	153.9 ± 23.4	0.097	<0.001	<0.001	0.062
HDL-chol (mg/dL)	47.1 ± 17.9	48.8 ± 19.3	48.9 ± 16.3	0.766	1.000	1.000	0.635
LDL-chol (mg/dL)	90.4 ± 20.2	96.2 ± 20.2	82.3 ± 19.4	0.200	<0.001	<0.001	0.036
TG (mg/dL)	105.6 ± 64.7	135.6 ± 122.8	111.7 ± 73.4	0.250	0.494	0.494	1.000
BNP (pg/mL)	314.4 ± 281.7	298.1 ± 248.8	247.6 ± 224.7	1.000	0.583	0.583	0.267
Corrected Ca (mg/dL)	8.8 ± 0.6	8.8 ± 0.5	8.7 ± 0.4	1.000	1.000	1.000	0.724
TSAT (%)	31.2 ± 19.0	27.9 ± 10.7	28.8 ± 10.3	1.000	1.000	1.000	1.000
hANP (pg/mL)	147.1 ± 88.4	145.3 ± 83.5	193.0 ± 213.6	1.000	0.825	0.825	0.994
wPTH (pg/mL)	105.9 ± 73.6	85.1 ± 50.7	70.3 ± 41.7	0.111	0.832	0.832	0.007
β2-MG (mg/L)	25.3 ± 3.1	24.5 ± 2.7	25.9 ± 3.1	0.139	0.003	0.003	0.414
α1-MG (mg/L)	124.8 ± 14.3	116.6 ± 13.9	125.8 ± 13.0	0.001	<0.001	<0.001	1.000

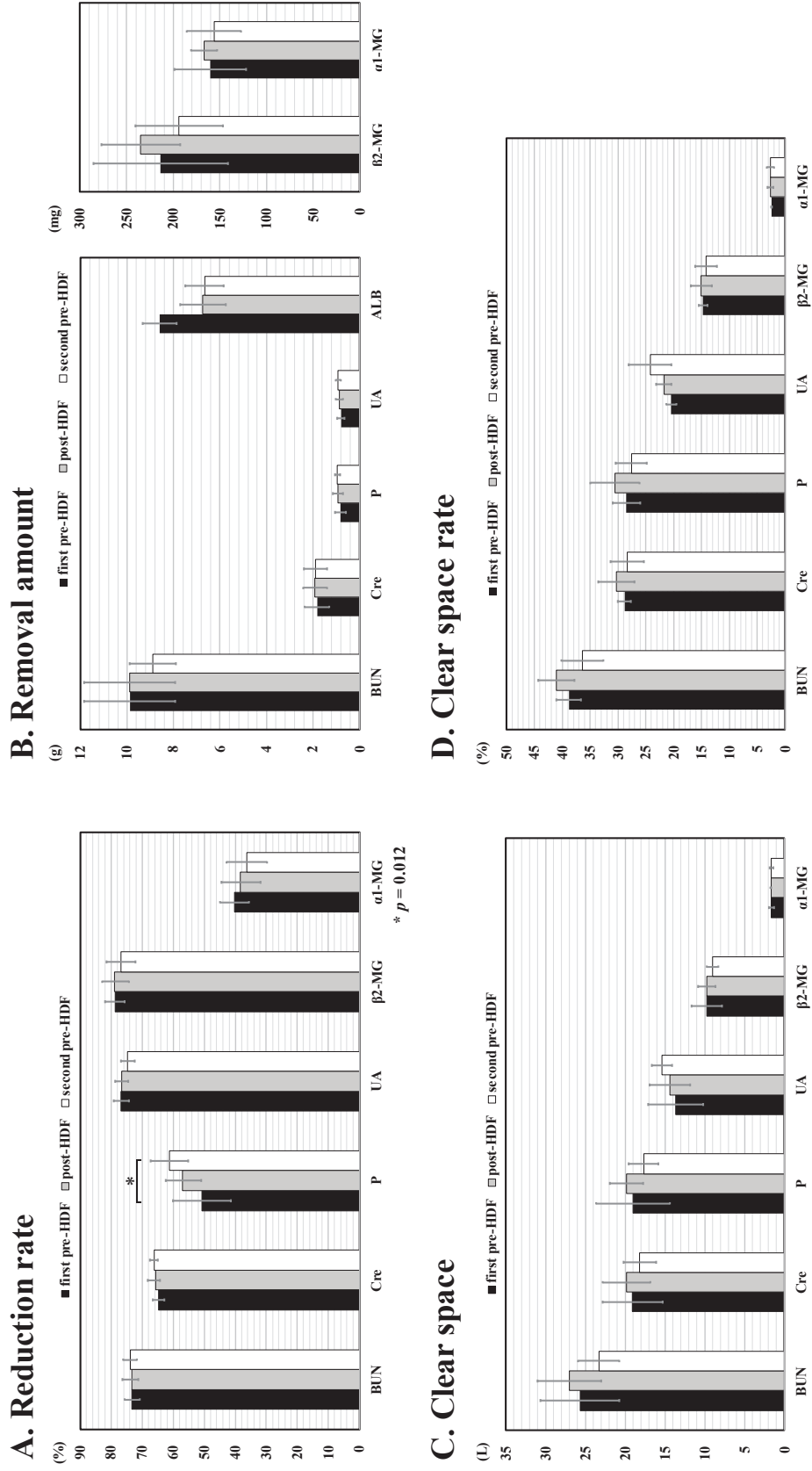
Data are presented as mean ± standard deviation

Abbreviations: Alb, albumin; BNP, brain natriuretic peptide; BUN, blood urea nitrogen; Ca, calcium; Cl, chloride; Cre, creatinine; CRP, C-reactive protein; Fe, iron; GNRI, geriatric nutritional risk index; hANP, human atrial natriuretic peptide; HDL-chol, high-density lipoprotein cholesterol; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; K, potassium; LDL-chol, low-density lipoprotein cholesterol; Na, sodium; nPCR, normalized protein catabolic rate; OL-HDF, online hemodiafiltration; P, phosphorus; Plt, platelet; RBC, red blood cell; T-chol, total cholesterol; TG, triglyceride; TIBC, total iron-binding capacity; TP, total protein; TSAT, transferrin saturation; UA, uric acid; UIBC, unsaturated iron-binding capacity; URR,

urea reduction ratio: WBC, white blood cell; wPTH, whole parathyroid hormone; α 1-MG, α 1-microglobulin; β 2-MG, β 2-microglobulin

【図】

図 1 透析排液検査



a. 除去率。P のみ 1 回目前希釈法と 2 回目前希釈法の間有意差を認めた ($p = 0.012$)。b. 除去量。c. クリアスペース。d. クリアスペース率。
Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; HDF, hemodiafiltration; P, phosphorus; UA, uric acid; $\alpha 1$ -MG, $\alpha 1$ -microglobulin; $\beta 2$ -MG, $\beta 2$ -microglobulin

【補足】

補足表 1 透析非血液検査の患者特性 ($n = 6$)

Men/Women	5 / 1
Age (years)	65.4 ± 7.2
Dialysis vintage (years)	7.9 ± 5.0
Primary cause of ESRD	
Chronic glomerulonephritis (%)	5 (83%)
Diabetic nephropathy (%)	1 (17%)
Charlson comorbidity index score	2.8 ± 0.7

Data are presented as n (%) and mean ± standard deviation

Abbreviation: ESRD, end-stage renal disease

β 2-MG	9.8 \pm 1.9	9.8 \pm 1.1	9.0 \pm 0.8	1.000	0.646	0.728
α 1-MG	1.6 \pm 0.3	1.7 \pm 0.1	1.6 \pm 0.2	1.000	1.000	1.000
Clear space rate (%)						
BUN	38.8 \pm 2.2	41.1 \pm 3.3	36.3 \pm 3.8	0.825	0.121	0.627
Cre	28.8 \pm 1.1	30.3 \pm 3.3	28.3 \pm 3.0	1.000	0.731	1.000
P	28.5 \pm 2.5	30.6 \pm 4.4	27.6 \pm 2.8	1.000	0.923	1.000
UA	20.4 \pm 0.9	21.7 \pm 1.4	24.2 \pm 3.9	1.000	0.639	0.238
β 2-MG	14.7 \pm 0.8	15.0 \pm 1.8	14.2 \pm 1.9	1.000	0.966	1.000
α 1-MG	2.5 \pm 0.1	2.6 \pm 0.5	2.6 \pm 0.6	1.000	1.000	1.000

Data are presented as mean \pm standard deviation

Abbreviations: Alb, albumin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; OL-HDF, on-line hemodiafiltration; P, phosphorus; UA, uric acid; α 1-MG, α 1-microglobulin; β 2-MG, β 2-microglobulin

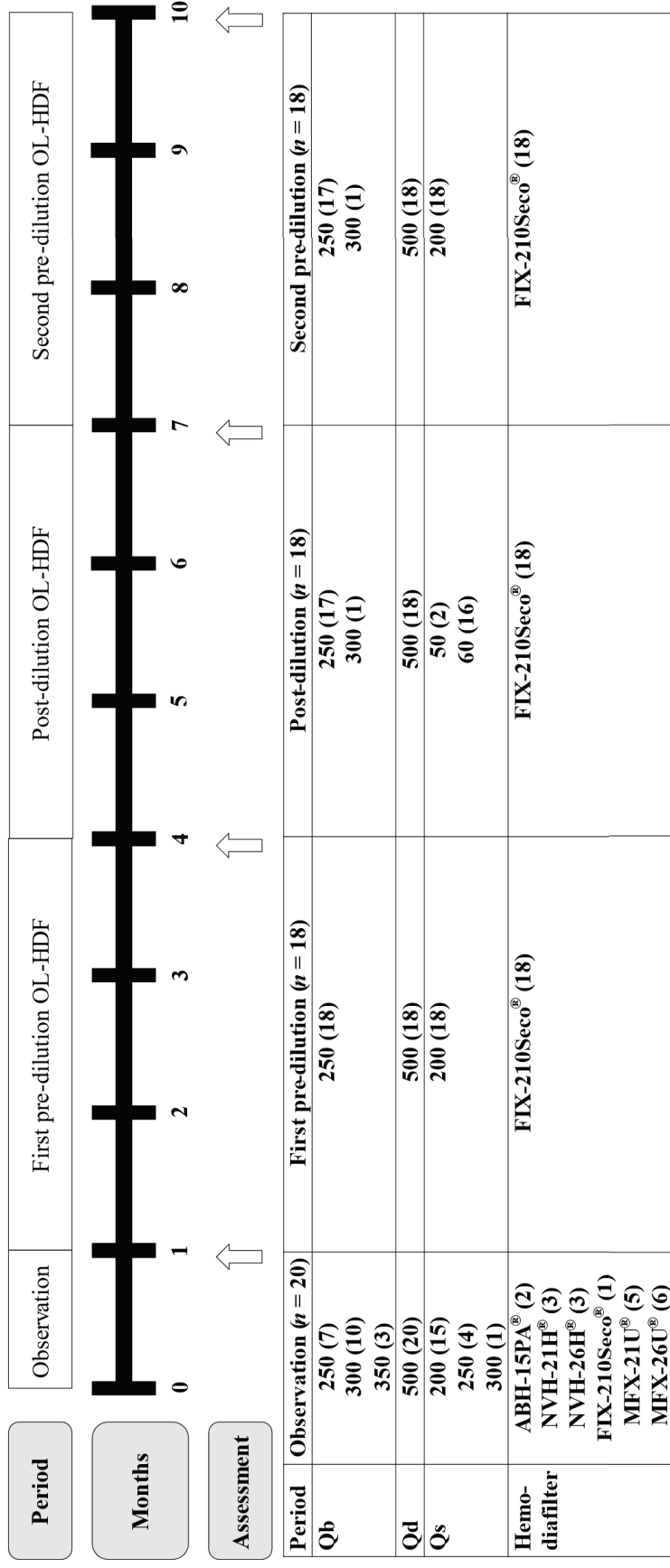
補足表 3 有害事象

	First pre-dilution OL-HDF	Post-dilution OL-HDF	Second pre-dilution OL-HDF
Dialysis hypotension	15 (0.28)	5 (0.09)	2 (0.04)
Dialysis shunt dysfunction	4 (0.07)	3 (0.06)	3 (0.06)
Dizziness	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
Increase in transmembrane pressure	2 (0.04)	26 (0.49)	3 (0.06)

Data are presented as the incidents per patient per month

Abbreviation: OL-HDF, online hemodiafiltration

補足図 1 研究デザイン



1 ヶ月の観察期間の後、1 回目前希釈法、後希釈法、2 回目前希釈法の順に 3 ヶ月毎 OL-HDF を実施した。評価は各期間の最終週の週初めの OL-HDF 施行前に実施した (矢印)。各期間の Qb、Qd、Qs とヘモダイアフィルターの示す。

Abbreviation: OL-HDF, online hemodiafiltration

補足図 2 使用した式

$$A. RR(\%) = \left(1 - \frac{CB_{post}}{CB_{pre}} \right) \times 100$$

$$B. RR(\%) = \left(1 - \frac{(1 - Ht_{post}) \times Ht_{pre} \times CB_{post}}{(1 - Ht_{pre}) \times Ht_{post} \times CB_{pre}} \right) \times 100$$

$$C. RA(mg) = \text{Mean solute levels in spent dialysate (mg / L)} \times (\text{total dialysate volume} + \text{fluid removal})(L)$$

$$D. CS(L) = \frac{RA(mg)}{CB_{pre}(mg / L)}$$

$$E. CSR(\%) = \frac{CS(L)}{V(L)}$$

a. ヘマトクリットで補正しない除去率。尿素窒素、クレアチニン、リン、尿酸が計算された。b. ヘマトクリットで補正した除去率。c1-MG と 62-MG は、Ht の血中濃度効果を除外して計算した。c. 除去量。総透析液量は 120 L (Qd 0.5 L/分 × 240 分) であるが、20 mL/min の速度 (1 セッションあたり) の総量 4.8 L) で部分採取した透析排液検査の平均溶質量を評価の際に測定した。d. クリアスペース。e. クリアスペース率。体積 (V) は、評価の際の HDF 前の総体液量を用いて計算した。

Abbreviations: CBpost, solute level at the end of dialysis; CBpre, solute level at the beginning of dialysis; HDF, hemodiafiltration; Htpost, hematocrit level at the end of dialysis; Htpre, hematocrit level at the beginning of dialysis; Qd, dialysate flow rate