

○ 高透過性膜 APS-E と FPS-16 M の 貧血改善効果の比較検討

北川清樹*¹ 高澤和也 中屋来哉*²
和田隆志 高桑 浩 横山 仁
越野慶隆*³ 中源雅俊*⁴ 河合昂三

はじめに

腎性貧血の改善は、透析患者の有病率や死亡率の減少をもたらすことが、2004年 DOPPS により確認された¹⁾。腎性貧血の主因はエリスロポイエチン (EPO) 産生の低下であり、遺伝子組み換えヒトエリスロポイエチン (rHuEPO) により、貧血に関連する諸問題は大きく改善した。しかし、rHuEPO を十分量投与してもヘマトクリット (Ht) 値を 25% 以上に維持できない症例も一部に認められる。

この rHuEPO 抵抗性貧血の一因として、分子量 1~3 万の尿毒症物質による骨髄抑制の関与が報告されており²⁻⁵⁾、透析時にハイパフォーマンスメンブレン (HPM) を使用しこれらの低分子量蛋白を除去することにより、貧血が改善することが報告されている^{6,7)}。しかし、HPM の使用では貧血改善効果は認めないとの報告もあり⁸⁾、HPM により貧血が改善するか否かは議論の多い点である。

2002 年および 2003 年にわれわれは、BS 膜から高透過性のポリスルホン膜である APS-E 膜への変更で腎性貧血が改善し、その効果が 16 カ月にわたって持続することを報告した^{9,10)}。さらにその機

序として、低分子量蛋白に含まれる赤芽球系造血抑制因子の除去効率改善を推測した。

今回、この点をより明確にするため、透析膜を APS-E (旭メディカル) から FPS-16 M (扶桑薬品, Fresenius 社の F7 HPS 膜と同一) に変更し、貧血に対する影響を検討した。

対象と方法

1. 対象

今回の膜の変更に同意を得た 9 例の維持血液透析患者 (男性 5 例, 女性 4 例, 平均年齢 59±11.6 歳 (平均±SD), 平均透析歴 9.3±6.6 年, 原疾患: 慢性腎炎 7 例, 腎硬化症 1 例, 糖尿病性腎症 1 例) を対象とした。この際、感染症, 慢性炎症および悪性腫瘍などの明らかな EPO 抵抗性因子を認める症例は除外した。

2. 方法

最初の 6 カ月は APS-E を使用し、その後、FPS-16 M へ変更し 6 カ月使用した。その間の Ht 値 (%), 網状赤血球数 ($n \times 10^4 / \mu l$), 血清アルブミン値 (g/dl), β_2 -ミクログロブリン値 (β_2 -MG) (mg/dl), 血清プロラクチン値 (ng/ml) の推移および標準化透析量 (Kt/V) などを検討した。経過中 EPO 投与量は原則として変更しなかったが、Ht 40% 以上または 25% 未満となった場合は適宜増減した。

結果は mean±SD で記載し、統計学的解析には Student's paired t-test を用いて有意水準 $p <$

*¹ 公立松任石川中央病院腎高血圧内科
〔〒924-8588 松任市倉光 3-8〕

*² 金沢大学大学院医学系研究科腎臓内科

*³ 越野病院

*⁴ 公立松任石川中央病院内科

表 全例の各臨床指標の推移

| | APS-E 膜 変更 6 カ月後 | FPS-16 M 膜 変更 6 カ月後 |
|-------------------------------|---------------------|------------------------|
| ヘマトクリット (%) | 36.4±5.1 | 33.7±5.8* |
| 網状赤血球 ($\times 10^4/\mu l$) | 4.6±1.4 | 4.2±1.3* |
| 血清 β_2 -MG (mg/dl) | 27.4±4.4 | 31.9±5.9* |
| 血清プロラクチン値 (ng/ml) | 11.2±6.5 | 30.2±16.6* |
| 血清アルブミン値 (g/dl) | 3.9±0.2 | 4.0±0.2* |
| Kt/V | 1.31±0.28 | 1.45±0.29 |
| BUN 除去率 (%) | 66.8±6.8 | 68.6±8.1 |
| Cr 除去率 (%) | 61.5±5.7 | 63.2±7.6 |
| EPO 投与量 (IU/week/kg) | 64.5±49.1 | 73.8±68.8 |
| 血清鉄 ($\mu g/dl$) | 55.0±21.4 | 52.8±29.4 |
| 血清フェリチン値 (ng/ml) | 181.3±197.9 | 191.8±207.5 |
| intact-PTH (pg/ml) | 206.7±107.1 | 171.5±110.2 |

Student's paired t-test

* : $p < 0.05$ vs. APS-E 膜 (変更 6 カ月後), mean \pm SD

0.05 を有意とした。

結 果 (表)

APS-E を使用した 6 カ月間で、Ht は $34.6 \pm 4.0\%$ から $36.4 \pm 5.1\%$ と上昇傾向を示した。しかし、APS-E から FPS-16 M へ変更し 6 カ月後の Ht は、 $33.7 \pm 5.8\%$ へ有意に低下した ($p = 0.02$)。

同様に、網状赤血球数も FPS-16 M への変更により $4.6 \pm 1.4 \times 10^4/\mu l$ から $4.2 \pm 1.3 \times 10^4/\mu l$ に減少した ($p < 0.05$)。

β_2 -MG, プロラクチンは、FPS-16 M への変更により 27.4 ± 4.4 mg/dl から 31.9 ± 5.9 mg/dl ($p < 0.05$) および 11.2 ± 6.5 ng/dl から 30.2 ± 16.6 ng/ml ($p < 0.05$) へとそれぞれ上昇した。

血清アルブミンも統計学上 3.9 ± 0.2 g/dl から 4.0 ± 0.2 g/dl と有意に上昇した。

この間、Kt/V, BUN および Cr 除去率は、膜の変更前後で差を認めなかった。

考 察

本研究では、高透過性膜の APS-E から従来型の FPS-16 M への変更により、6 カ月後には Ht および網状赤血球数が有意に減少した。加えて、FPS-16 M への変更後には β_2 -MG およびプロラ

クチンといった低分子量蛋白およびアルブミンが有意に上昇した。このことから貧血悪化の機序としては、リボヌクレアーゼなどの低分子量蛋白に含まれる赤芽球系造血抑制因子の除去効率の悪化が推測された²⁻⁵⁾。

なお、両膜の使用時でクリアスペース等の検討も必要であるが、Kt/V はいずれも 1.3 以上と十分な透析が行われており、小分子量物質による造血抑制や透析不足による EPO 効果の減弱は否定的と考えられた。また、いずれもポリスルホン透析膜を選択したことから、残血を含めた両者の生体適合性の差は比較的少ないと考えられた。

結 語

APS-E から FPS-16 M への変更により、6 カ月後には貧血が悪化した。また、FPS-16 M への変更後には低分子量蛋白の上昇を認めた。このことから、腎性貧血悪化の機序として、赤芽球系造血抑制因子となる低分子量蛋白の存在を推測したい。

文 献

- 1) Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al : Anaemia in haemodialysis patients of five

- European countries : association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19 : 121-132, 2004
- 2) Radtke HW, Rege AB, LaMarche MB, et al : Identification of spermine as an inhibitor of erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* 67 : 1623-1629, 1981
 - 3) Freedman MH, Saunders EF, Cattran DC, et al : Ribonuclease inhibition of erythropoiesis in anemia of uremia. *Am J Kidney Dis* 2 : 530-533, 1983
 - 4) Kushner D, Beckman B, Nguyen L, et al : Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 39 : 725-732, 1991
 - 5) Galli F, Beninati S, Benedetti S, et al : Polymeric protein-polyamine conjugates : a new class of uremic toxins affecting erythropoiesis. *Kidney Int* 78 : S 73-76, 2001
 - 6) 栗山 哲, 友成治夫, 宇都宮保典, 他 : 短時間透析に関する研究 (第4報) —大孔径透析膜 (BK-F) の腎性貧血改善効果. *透析会誌* 27 : 1483-1487, 1994
 - 7) 河野嘉文, 高上洋一, 黒田泰弘, 他 : ハイパフォーマンスメンブレン (BK-F) 透析による腎性貧血改善効果 —赤芽球系造血抑制因子除去の検討. *腎と透析* 37 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '94 : 200-203, 1994
 - 8) Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, et al : Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1399-1409, 2000
 - 9) 高澤和也, 横山 仁, 北川清樹, 他 : APS-E膜使用による貧血改善効果について. *腎と透析* 53 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '02 : 106-108, 2002
 - 10) 中屋来哉, 高澤和也, 横山 仁, 他 : APS-E膜使用による貧血改善効果 —16カ月追跡調査—. *腎と透析* 55 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '03 : 172-175, 2003

⑩-2 当院の透析液清浄化の実際と臨床効果

みはま病院

内野 順司、土屋 正二、武田 稔男、河野 孝史、吉田 豊彦

【はじめに】透析液清浄化の臨床効果として β_2 -MGの低下、栄養状態の改善、透析中血圧の安定、EPO使用量の減少及び年間死亡者数の減少等が報告されている。そこで、当院の透析液清浄化の歴史と臨床効果について評価する。

【清浄化の方法】87年より、高機能膜を用いた逆浸透装置の使用、次亜塩素酸Na停滞方式の消毒、B液自動溶解・洗浄消毒システムによるB液系の徹底した洗浄・消毒及び定期的(5年)透析配管の交換等を主に、透析液希釈用水製造工程からEtを低減するシステムの構築により清浄化を行った。Et活性値は、当初Toxinometer ET-208 and ET-201を用い比濁時間分析法で、97yよりWalreader SK601を用い比色時間分析法で、自施設において1回/月測定した。

【結果】患者監視装置3ヶ所の平均Et活性値(Et cut filter無し)は87~89y: 10~100pg/ml、90~95y: 50EU/L未満、96y~現在: 10~1EU/L未満にほぼ管理できた。

【臨床効果】透析導入より6ヶ月以上で週3回の慢性維持透析患者164名(女63名、男101名)のHt値とEPO使用量(2001年12月)を、透析医学会(JSDT)我が国の慢性透析療法の現況(2001年末、2002年末)と比較した。

Ht値は、みはま $30.03 \pm 3.45\%$ 、JSDT2001y $30.55 \pm 3.99\%$ 、JSDT2002y $30.70 \pm 4.85\%$ で有意差を認めなかった。週当たりEPO使用量の占有率を示す。

| 投与量(U/週) | 未使用 | ~1500 | ~3000 | ~4500 | ~6000 | ~9000 | 9000~ |
|----------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| みはま (%) | 35.4 | 1.8 | 31.1 | 12.8 | 9.1 | 6.1 | 3.7 |
| JSDT 2001y (%) | 18.2 | 2.3 | 13.6 | 14.9 | 19.6 | 13.7 | 17.7 |
| JSDT 2002y (%) | 17.1 | 2.4 | 14.1 | 14.3 | 19.7 | 13.6 | 18.7 |

JSDT報告に比し、当院のEPO未使用の比率と使用量は少なかった。

【まとめ】透析液希釈用水製造工程からEtを低減するシステムはEPO使用量を減少させる可能性がある。

⑩-3 水質管理の実際と臨床的意義

医療法人誠医会松山医院

小野 信行

透析アミロイドーシスに β_2 マイクログロブリンの関与が報告されて以来、HPMダイアライザーは急速に普及した。しかし、HPMダイアライザーは透水性が高いために、透析液が血液側に流入する逆濾過現象が発生するため、エンドトキシン等の透析液汚染物質の影響を受け、長期透析において深刻な合併症をもたらすことが危惧され、透析液清浄化の重要性が示唆されている。一方、近年のon-line HDF療法の普及に伴い、透析液清浄化は技術的に確立されたものとなり、HD療法における透析液清浄化においても臨床効果が報告されるようになった。さらに、逆濾過現象は内部濾過という新しい簡便なHDF療法として注目されるようになってきている。当院では、1987年よりpush/pull HDF治療を開始し、同時に透析液清浄化の指標となるエンドトキシンを低減するために、様々な試みを行っている。まず、RO装置に供給する原水のエンドトキシン低減対策として、光触媒殺菌装置による殺菌処理をした地下水を使用している。RO装置およびタンクは定期的に過酢酸系洗浄消毒剤で洗浄消毒して、RO水のエンドトキシンを低濃度に維持している。また、原液タンクは透析後に強酸性水で消毒し、カプラにおいても毎回透析後に強酸性水で消毒している。透析液供給ラインの洗浄消毒にはバイオフィルムの除去と形成を抑制する過酢酸系洗浄消毒剤を使用し、常にエンドトキシン濃度を検出感度以下に維持している。今回のワークショップにおいて、現在施行している水質管理の実際を紹介するとともに、現在研究中の内部濾過促進型ダイアライザーの臨床成績を一例として、透析液清浄化がもたらす臨床的意義を考えたいと思う。

⑩-4 RO装置による透析液の清浄化は慢性炎症反応を改善する

川島病院

川原和彦、鈴江信行、水口 潤

【目的】血液透析液の清浄化の効果として種々の報告があり、多数はエンドトキシン濃度の低下による効果を報告している。今回我々は、エンドトキシンカットフィルターを用いた清浄化だけではなく、RO装置による無エンドトキシン化により、いくつかの臨床データの改善を得た。

【対象】慢性腎不全のため血液透析を行っている23例。ダイアライザーを変更したものや明らかな炎症反応を有したものは除外した。

【方法】システム変更時とシステム変更後の6、12、18、24カ月後に透析液の清浄度、免疫反応、造血機能、栄養状態について比較した。

【結果】透析液のエンドトキシン濃度は末端では0.3EU/Lが0～0.9EU/Lとシステムの変更前後でほとんど変化を認めなかった。血清中の高感度CRP、IL-6は12、18、24カ月後に有意に低下した。ヘマトクリットは12、24カ月後に有意に上昇した。血清アルブミンは24カ月後に有意に上昇した。

【結論】RO装置による透析液清浄化により、血清アルブミンの上昇と炎症反応の低下を認めた。

⑩-5 透析液清浄化の臨床効果—特に腎性貧血に対する効果—

大阪市立大学大学院医学研究科 泌尿器病態学

土田 健司、武本 佳昭、呉 偉俊、吉村 力勇、杉村 一誠、仲谷 達也

透析施設は慢性腎不全患者さんにとっては同じように見えるかもしれない。確かに人工腎臓は企業が開発・販売をしているため、どこの施設でも同様である。また、透析液の組成も同様に同じである。しかし、透析液の元である水質はそれぞれの施設で違うのが現状であるが、患者さんはそのような情報については全く知らない。透析液の水質は合併症の予防だけでなく、生存率にも影響が及ぶことが報告されつつある。

さて、透析液清浄化の臨床効果が比較的短期間に出やすいのが腎性貧血に対する効果である。さらにこの効果は医療経済的な効果からも最もインパクトがあると考えられる。本ワークショップでは、末期腎不全患者の合併症である腎性貧血に対する透析液清浄化の効果を、特に赤血球造血と寿命の面から報告する。さらに、透析医療におけるその経済効果の背景からも論じてみたいと考えている。

透析液清浄化は腎性貧血を改善させるだけでなく、循環動態の安定や透析アミロイドーシスなど様々な透析合併症を克服する可能性がある。このことは患者QOLを改善するばかりでなく、我々医療従事者、特に水質浄化の担い手である臨床工学技士の透析医療に対するモチベーション向上のきっかけにもなり、rHuEPOの投与量を軽減させることから、将来的には透析医療費の軽減や給料アップにつながる？とも考えられる。

当日は透析液清浄化の臨床効果から経済効果まで幅広く述べてみたいと考えている。

透析時間の変更が臨床データに及ぼす影響

政 金 生 人*¹ 佐々木信弥 黒田 泰彦
水 口 潤*² 鈴江 信行

はじめに

日本透析医学会の横断的調査では、透析時間は単独で死亡リスクを減らす因子であった¹⁾。生命予後や QOL に変わりがないのであれば、患者は当然透析時間の短い方を好むわけであるが、単位時間あたりの透析効率を上げすぎるとまた死亡リスクが高まるとも報告されている²⁾。これまで、日本は長期透析患者の高い生存率を誇ってきたが、近年、保険財政の逼迫から透析医療費の低減化が施行され、透析時間短縮の危惧が生じている。

今回、透析時間を延長した症例と短縮した症例をもちより、臨床データの経時変化を比較検討した。

I. 対象と方法

透析時間を延長した矢吹病院の患者 13 名 (Y 群) と透析時間を短縮した川島病院の患者 9 名 (K 群) について、透析時間の変更前後約 6 カ月間の臨床データの変化について比較検討した。今回の症例選択は前向きにコントロールされたものではなく、レトロスペクティブに、透析時間を変更した症例を集めたものである (表)。

透析前の採血は週はじめの透析日に行った。Kt/V は $-\log (\text{UN}_{\text{post}}/\text{UN}_{\text{pre}})$ で算出、nPCR、%クレアチニン産生速度 (CGR) は Shinzato ら^{3,4)}の方法を用いた。EPO 使用量は 1 週間の総投与量を体重で標準化した。

*¹ 矢吹病院腎透析センター
〒990-0043 山形市本町 1-6-17)

*² 川島病院

表 2 群の比較

| | Y 群 | K 群 |
|------------|-------------|--------------|
| 症例数 (男/女) | 13 (9/4) | 9 (4/5) |
| 平均年齢 (歳) | 51.1 | 60.8* |
| 平均透析歴 (年) | 10.9 | 5.5 |
| 平均 DW (kg) | 57.9 | 48.6 |
| 透析時間 (分) | 240 → 291 | 233* → 201* |
| Kt (l) | 34.5 → 38.3 | 36.3 → 33.4* |
| Kt/V | 1.07 → 1.18 | 1.44* → 1.33 |

* : p < 0.05 compared with Y Group.

統計解析は Statview 5.0 を用い、群間比較には Mann-Whitney U 検定を、経時変化には Wilcoxon 符号付順位検定を採択し、p < 0.05 以下を統計学的に有意と判定した。

II. 結 果

対象症例の概略を表に示したが、K 群に小柄な女性が多く、透析歴も短い傾向であった。透析時間は Y 群で平均 240 分から 291 分へ延長、K 群では 233 分から 201 分に短縮した。平均体重は Y 群の方が約 10 kg 多く、血流は K 群の方が大きかったため、Kt/V は有意に K 群の方が高値をとった。

透析時間の延長理由と臨床効果について、かみみは 3/4 改善、いらいらは 2/3 改善、高血圧 1 名、除水困難の 2 名はいずれも改善した。一方、透析時間短縮はいずれも患者の希望で行われ、約半年の観察期間で自覚症状に特に変化は認められなかった。

透析中の除水速度は両群とも 0.6 l/hr 前後であり、透析時間変更後 Y 群では減少傾向、K 群で

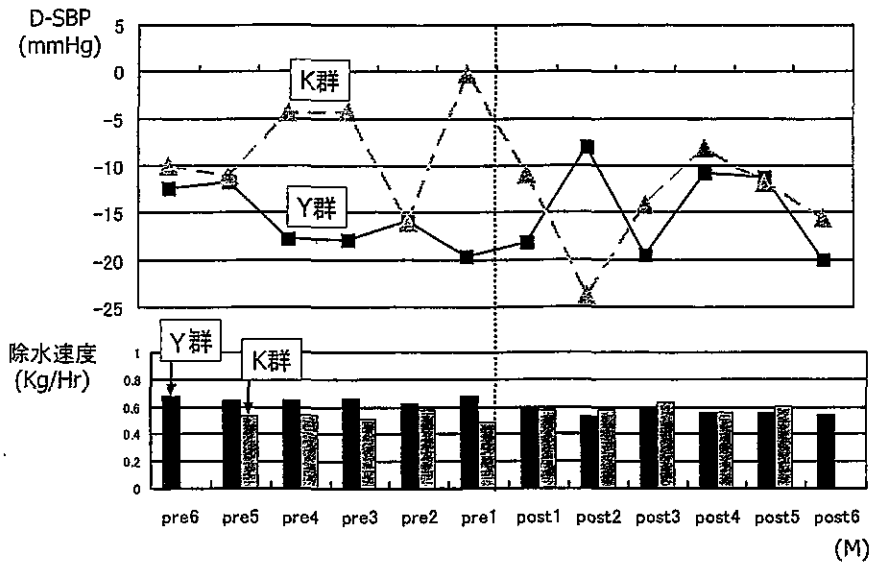


図1 血圧変動と除水速度の経時変化
D-SBPは透析中の収縮期血圧の変化度(前収縮期血圧-後収縮期血圧)を示す。

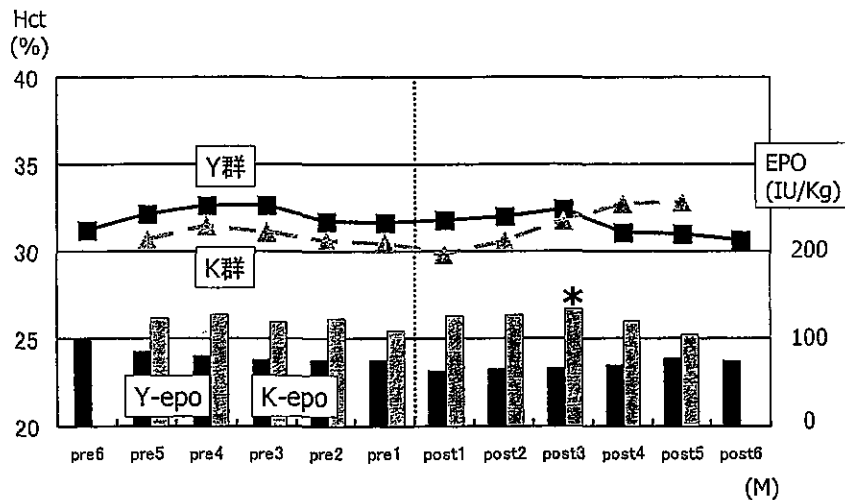


図2 HctとEPO使用量の経時変化
*は開始直前との比較において $p < 0.05$ の有意差を認める。

は増加傾向にあったが、いずれも統計学的に有意ではなかった。透析中の血圧の低下についても除水速度を反映し、Y群で低下傾向の改善、K群で低下傾向を示したが、有意な変化ではなかった(図1)。

Hctは両群とも経過を通じて有意な変化を認

めなかったが、K群においてEPOの使用量が、時間短縮後3ヵ月目に有意な増加を示した(図2)。

血清PはK群で時間短縮後、有意に上昇したが、Y群では有意な変化はなかった。血清Kについては透析時間変更で有意な変化は認めなかった(図3)。

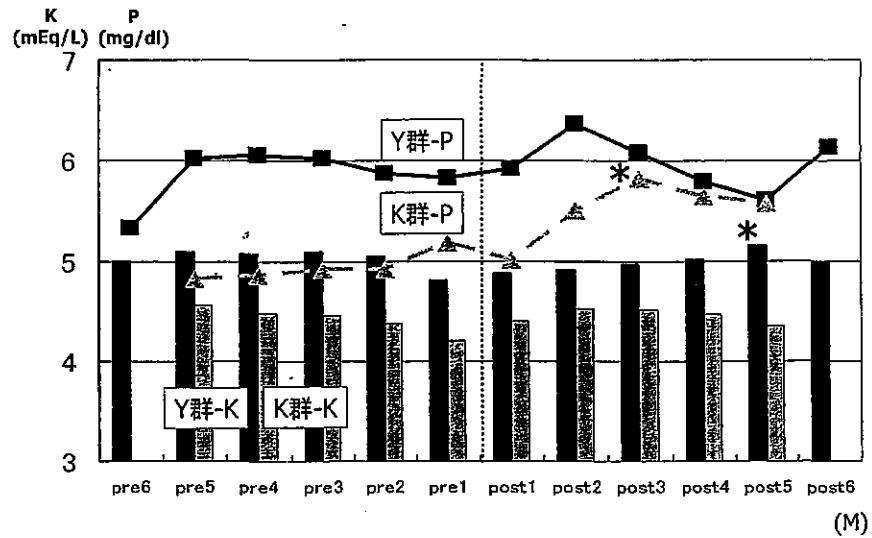


図 3 血清 P, K の経時変化

* は開始直前との比較において $p < 0.05$ の有意差を認める。

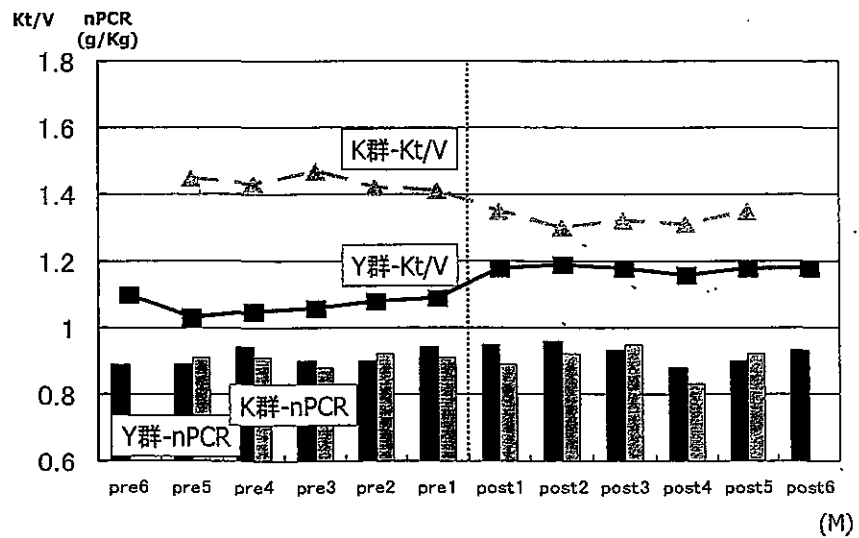


図 4 Kt/V, nPCR の経時変化

Kt/V は透析時間延長で有意に上昇, 短縮で有意に低下したが, 両群は開始時から平均値において 0.37 の差があり, 透析時間変更後もその差は 0.15 程度残存した(表, 図 4)。nPCR については有意な変化は認めなかった。TACbun は Y 群でのみ測定したが, 透析時間延長により平均 44 mg/dl から 40 mg/dl に低下した(図 5)。

%CGR は両群で有意な差, 経時変化は認めなかった。

III. 考 察

今回の比較はランダムコントロールされたものではないため, 対象症例の性別や体格に差があり, 単純な比較には問題がある。K 群の方に体格が小さく, しかも女性が多いため, 標準的な透析条件

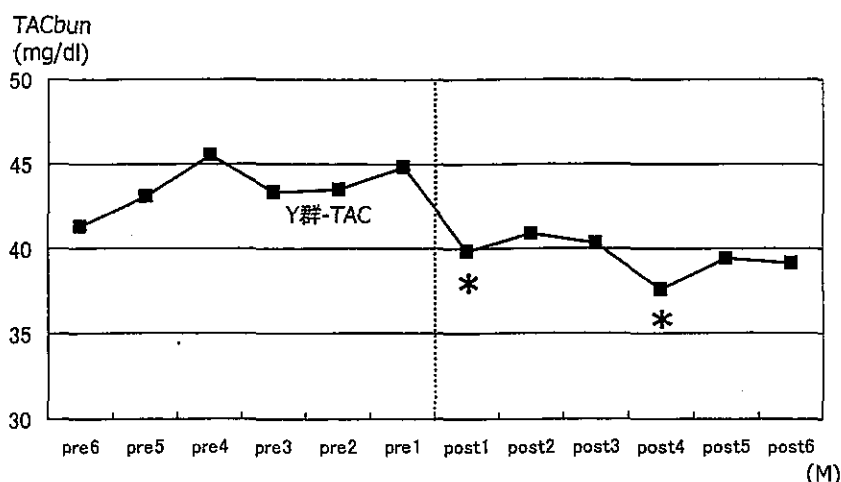


図5 TACbunの経時変化
*は開始直前との比較において $p < 0.05$ の有意差を認める。

を設定すると体重あたりの透析量が相対的に大きくなる。それを反映して、 Kt/V は透析時間変更前からかなりの開きがあり、透析時間変更後も差は縮まったが逆転はしていない。 Kt/V や尿素窒素除去率はこのように体格の影響を大きく受けるため、ベッドサイドの計算では透析量の指標としては問題があり、生命予後を目的とした解析では Kt の方が体格の影響を受けないのではないかと提案されている⁶⁾。

Kt を比較すると、両群間の透析量は逆転し、しかもK群の時間変更後の Kt はY群の前値を下回っている。このような条件下で、約半年間の観察期間においてY群ではかゆみなどの自覚症状の改善が認められ、K群では自覚症状の悪化を訴えた患者はいない。 Kt/V で評価される透析量はK群の方が依然高値であるため、臨床症状は Kt/V に関連しているような印象があった。ある程度の透析量 (minimal requirement) が達成されていれば、透析時間短縮の悪影響は6カ月という観察期間でははっきりしないのかもしれない。しかし観察期間が6カ月で十分であるのか、また採択した臨床指標が妥当であったかという問題も未解決であるため、早計な結論は危険である。経過中にみられた透析時間短縮による血清Pの軽度の上昇、EPO投与量の若干の上昇などの所見も、もう

少し症例数を増やし長期的に観察していくべきであろう。

Charraら⁶⁾は、長時間透析においては10年生存率が75%と驚異的な数値を報告し、さらに降圧剤の服用率は日本の約1/10の7%であるとしている。長時間透析による体液量の良好なコントロールにより、降圧剤を必要とせず、そのため心血管合併症が少ないことが長期生存の理由であると指摘した。われわれも臨床の場で、DWを変更せず、透析時間を変更しただけで血圧が低下する症例を少なからず経験する。このことは、尿毒症症状の改善そのものが血圧のコントロールを良好にする可能性を示唆している。

高齢透析患者の増加、併発症をもつ患者の増加を背景としているにもかかわらず、日本の透析医療費は低減化の方向にまっすぐ向かっている。このことはコストベネフィットを考慮しないと、透析医療そのものの基盤が怪しくなってくることを意味している。患者の希望は、同じQOL、同じ生命予後であれば、1回の透析時間は短い方がよい、ということである。確固とした指標をもって、QOLの高い、長期生存を可能にする透析条件の設定をわれわれは考えていかななくてはいけない。そのためには単に透析時間の長短を論じるのではなく、daily HD (HF)^{7,8)}や腹膜透析の併用⁹⁾などの

多角的な視点をもって至適透析ということを考えていくことが必要であると思われる。

ま と め

1) 透析時間延長(短縮)の自覚症状は、どの程度の透析量の変化によるのかによって左右される。この意味では、小分子物質については minimal requirement は設定できる可能性がある。

2) 透析時間延長(短縮)の臨床効果を判定するに十分な期間、指標については今後もさらなる検討を行うべきである。

3) 至適透析の設定は単に透析時間や血流量だけでなく、daily HD (HF) や腹膜透析などを含めた多角的な視点から、今後、考えていく必要がある。

文 献

- 1) X. 血液透析患者の1年生命予後に関する因子 P 透析時間 “わが国の慢性透析療法の現況 2001 年 12 月 31 日現在”, 秋葉 隆編, p 559, (社) 日本透析医学会, 統計調査委員会, 2002
- 2) VII. 血液透析患者の1年間の生命予後に関する因子についての多変量解析 $M(Kt/V)/t$ for urea “わが国の慢性透析療法の現況 1999 年 12

月 31 日現在”, 前田憲志編, p 981, (社) 日本透析医学会, 統計調査委員会, 2000

- 3) Shinzato T, Nakai S, Fujita Y, et al : Determination of Kt/V and protein catabolic rate using pre- and postdialysis blood urea nitrogen concentrations. *Nephron* 67 : 280-290, 1994
- 4) Shinzato T, Nakai S, Miwa M, et al : New method to calculate creatinine generation rate using pre- and postdialysis creatinine concentrations. *Artificial Organs* 21 : 864-872, 1997
- 5) Li Z, Lew NL, Lazarus M, et al : Comparing the urea reduction ratio and the urea product as outcome-based measures of hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 35 : 598-605, 2000
- 6) Charra B, Calzavara E, Ruffet M, et al : Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41 : 1286-1291, 1992
- 7) Galland R, Traeger J, Arkouche W, et al : Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 60 : 1555-1560, 2001
- 8) Ledebro I : Dose convective dialysis therapy applied daily approach renal blood purification? *Kidney Int* 59 : s 286-291, 2001
- 9) 川西秀樹 : PD+HD 療法の適応と問題点. *透析ケア* 7 : 50-55, 2001