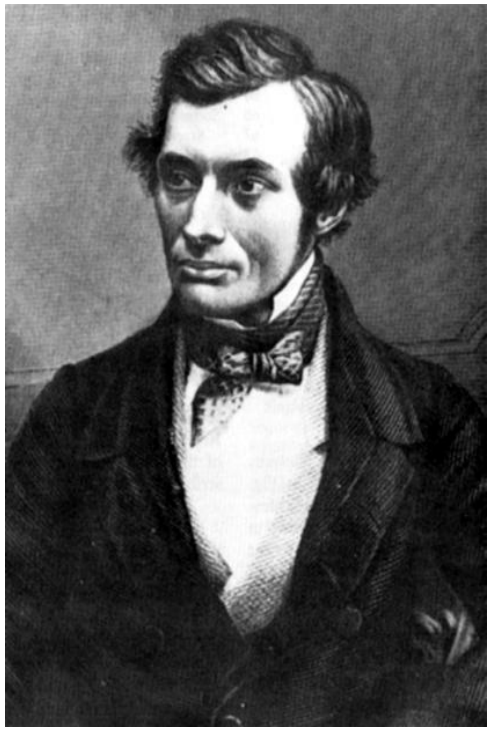
FRESENIUS MEDICAL CARE

血液透析療法の歴史

フレゼニウス メディカル ケア ジャパン株式会社

1854年 “透析（Dialysis）”という言葉の誕生



Thomas Graham (1805-1869)

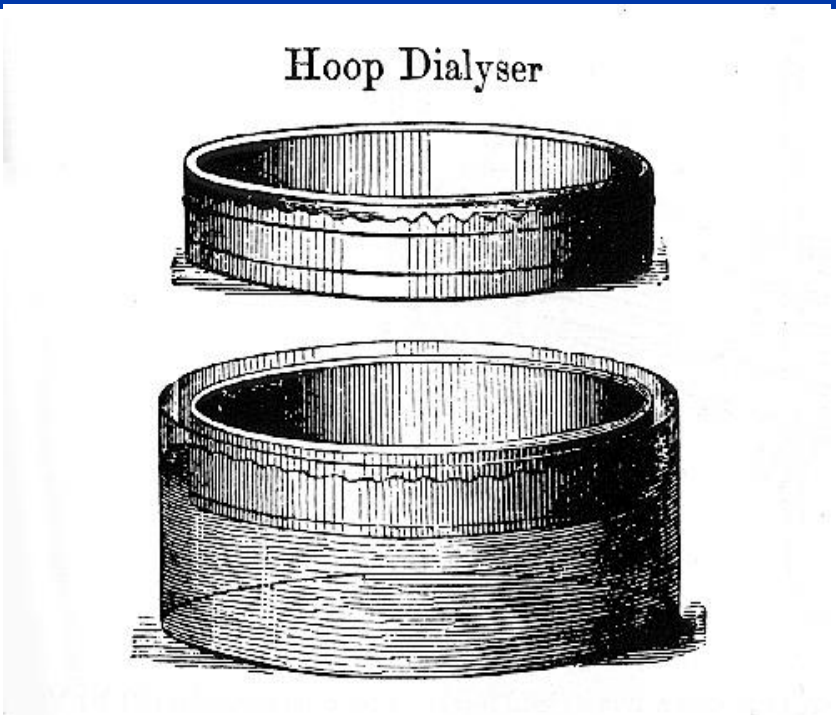


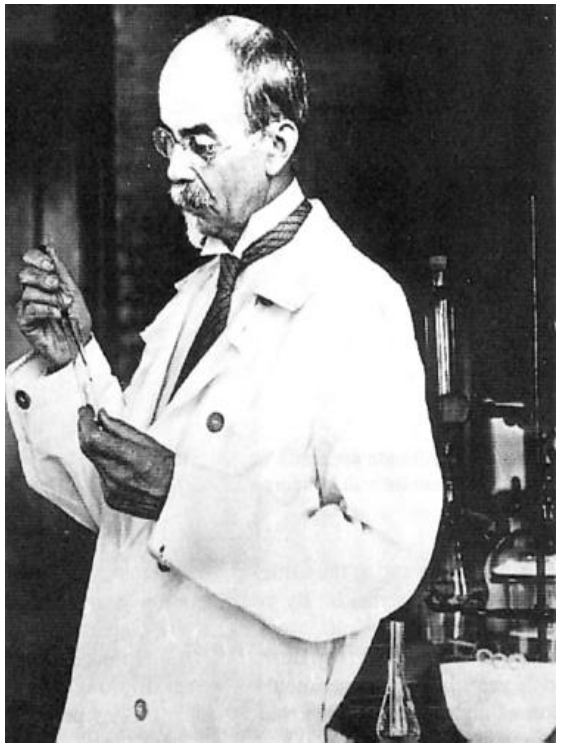
Figure 2. Hoop dialyser of Thomas Graham, with a ‘dialytic septum’ of parchment paper (1861 [2]).

Dialysis: ギリシャ語源“分離”の意

"... might be applied to medicine" (1854)

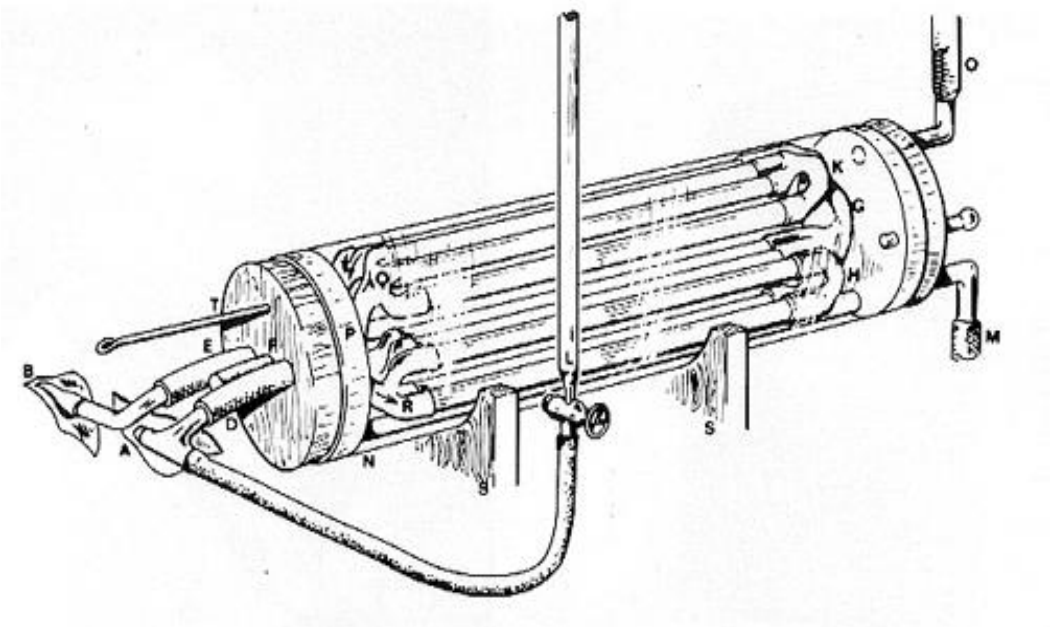
1854年にThomas Grahamは、羊皮紙を膜として使用し、2つの異なる濃度の溶液を分離することが出来るのでは、またこの技術を医学の何かの分野に活用できるのではないかと推論した。
（当時は、まだ透析・Dialysisの原理は医学の分野では活用されていない。）

1913年　世界最初の人工腎臓（Artificial Kidney)



John J. Abel (1857 - 1939)

"... by which the blood of a living aminal may be submitted to dialysis outside the body, and again returned to the natural circulation without exposure to air, infection by micro-organisms or any alteration which would necessarily prejudical to life." (1913)



"Vividiffusion" apparatus from Abel, Rowntree and Turner (1913), Johns Hopkins Medical School Baltimore

動物を用いて最初の体外循環血液透析を実施。 セロファンに類似したコロジオンで作製されたチューブを通して血液
を動脈圧により取り出し循環させた。(血液ポンプはまだ使用されていない。） ⇒今日の中空糸型透析器を示唆。
血管から取り出された血液は当然激しい酵素反応を含む凝固作用を引き起こす。
当時唯一の抗凝固系物質であったヒルの浸軟から抽出した“ヒルジン”を使用した。

1913-1937年の時期に大きな課題だった抗凝固剤

1916年より前には、ヒルの唾液から抽出された**ヒルジン(hirudin)**が事実上唯一の抗凝固剤だった。

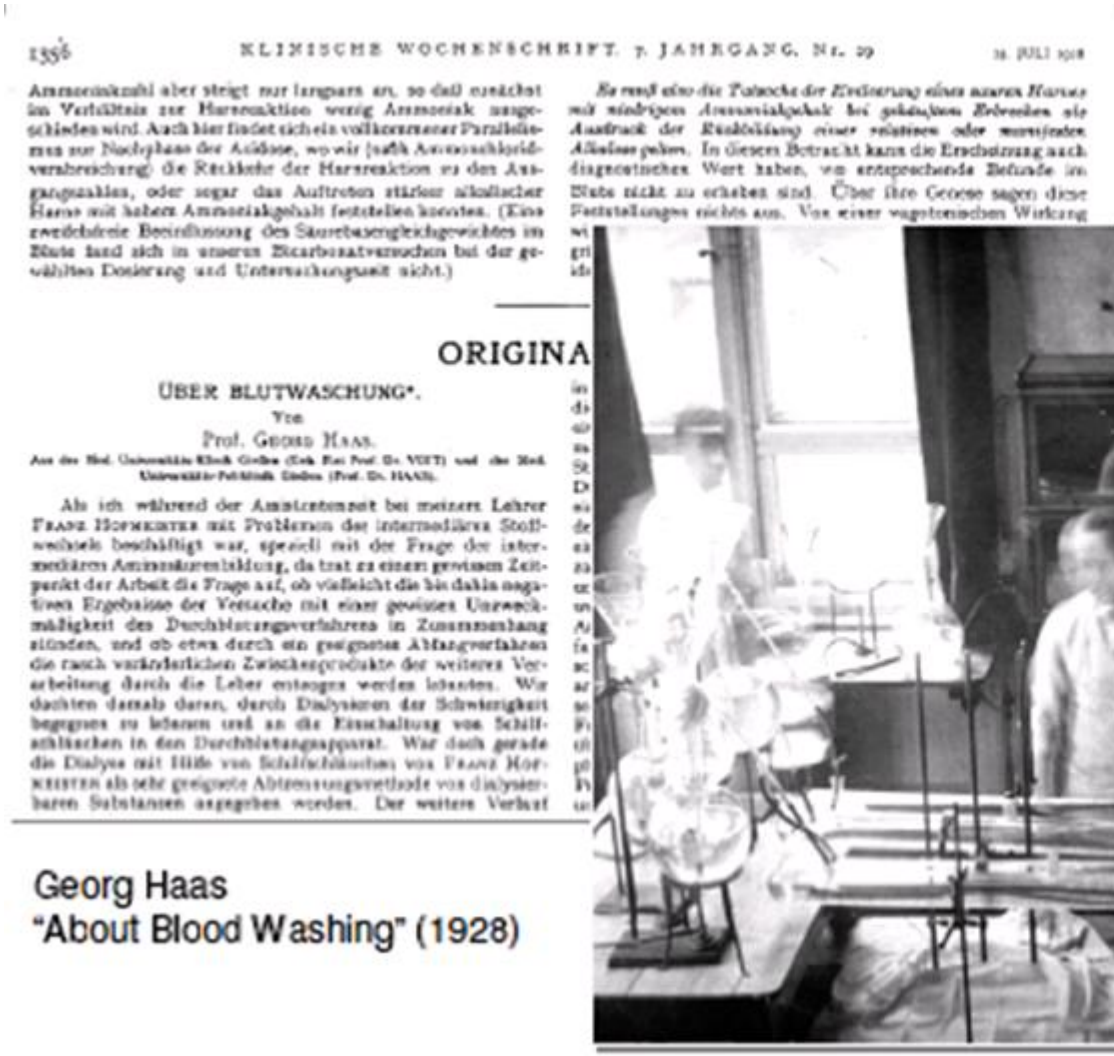
ヒルジンは1884年に発見されたが、不十分な清浄により副作用も多く、またアレルギー反応も多く引き起こした。

1916年にはMcLeanが初の哺乳類からの抗凝固剤としてヘパリンを分離させた。　Haasはヘパリンを初めて動物実験に使用した。

1937年にMurrayらによりヘパリンの適切な清浄技術が開発されて以来、医学にヘパリンを使用することが標準となった。

ヒルジンは今日遺伝子組み換え技術により医学の分野で再活用されようとしていることは注目に値する。

1926年　世界で最初の人体への透析治療の実施


1556 KLINISCHE WOCHENSCHRIFT. 7. JAHRGANG. Nr. 29 16. JULI 1928

ORIGINA

ÜBER BLUTWASCHUNG*.

Von

Prof. GEORG HAAS.

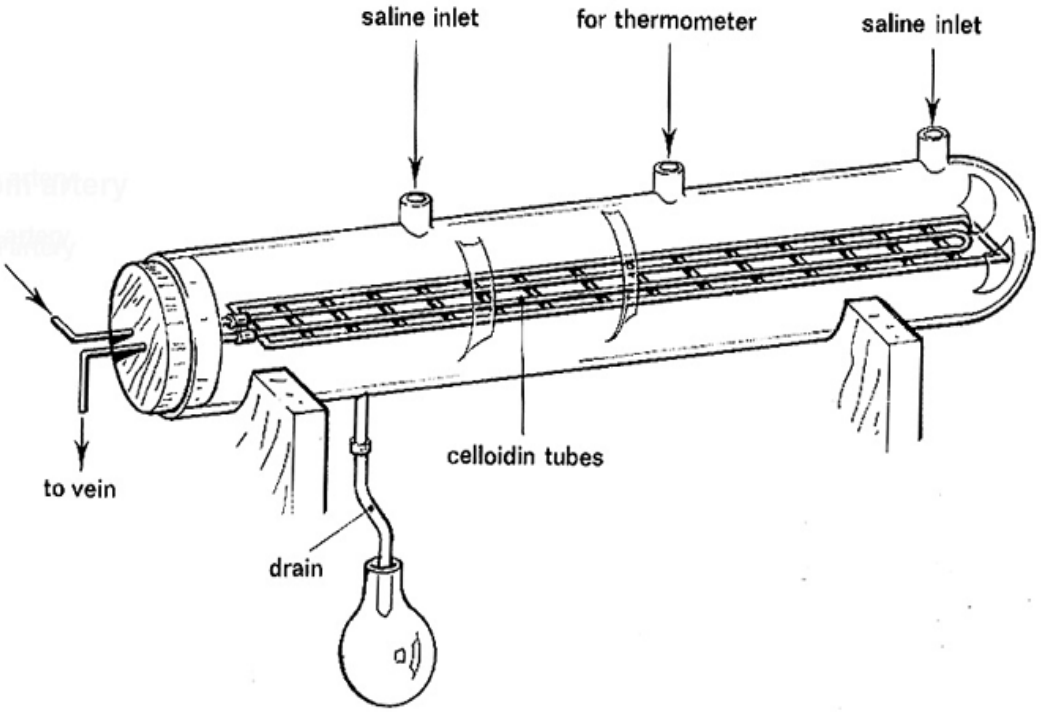
Georg Haas
"About Blood Washing" (1928)

Haas ダイアライザー

Georg Haas dialyzing a patient with acute renal failure (Giessen Germany). Survivors: none

1926年　世界で最初の人体への透析治療の実施

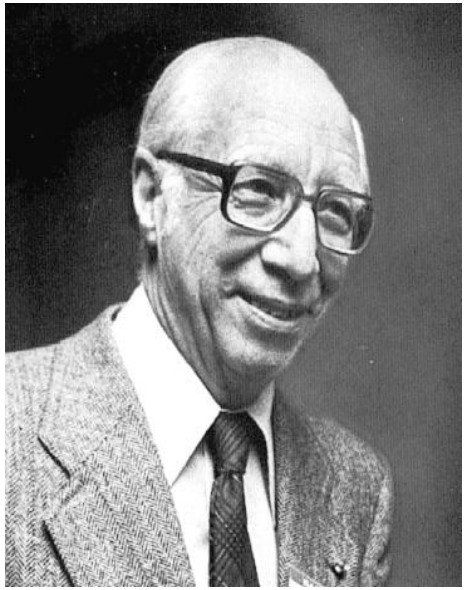
Georg Haas (1886 - 1971)



Haas ダイアライザー:　1923年に開発され、1926年にドイツのGiessenで初めて人体に使用された。

急性腎不全患者への適用で、何例か試みられたが、結果は生存者ゼロ。 見かけの大きさにもかかわらず、透析の効率は悪く、24時間の治療で2g未満の尿素しか除去できなかった。

1945年　世界初の人工腎臓による生存者

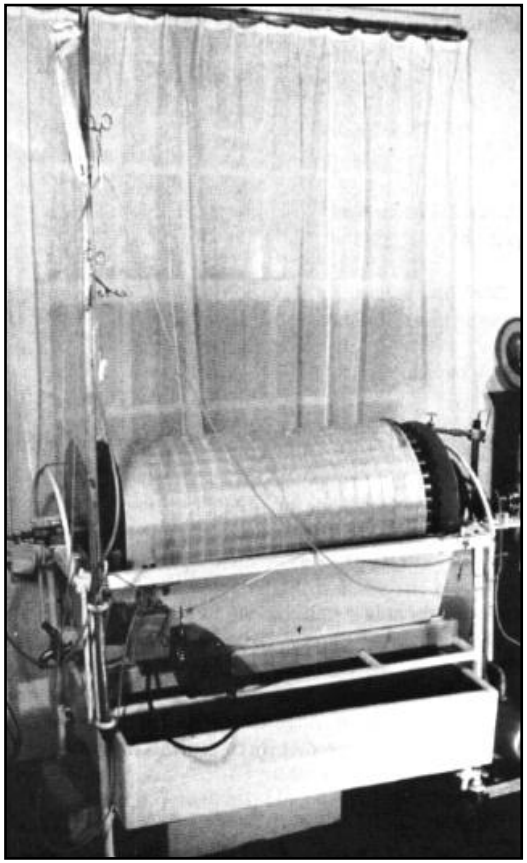


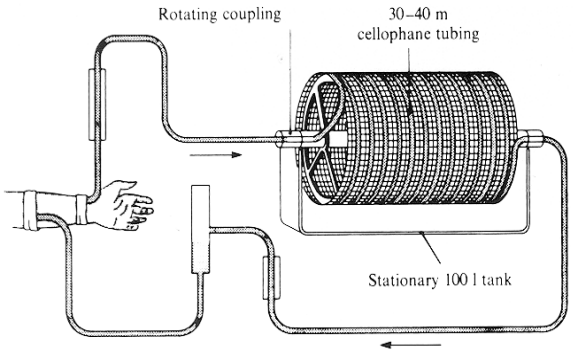
Willem Kolff

ローリング・ドラム式ダイアライザー

膜面積2.0㎡のダイアライザーで、6時間で35gまで尿素を除去出来るようになった。

しかし、限外ろ過（UF)の原理はまだ使用されていない。



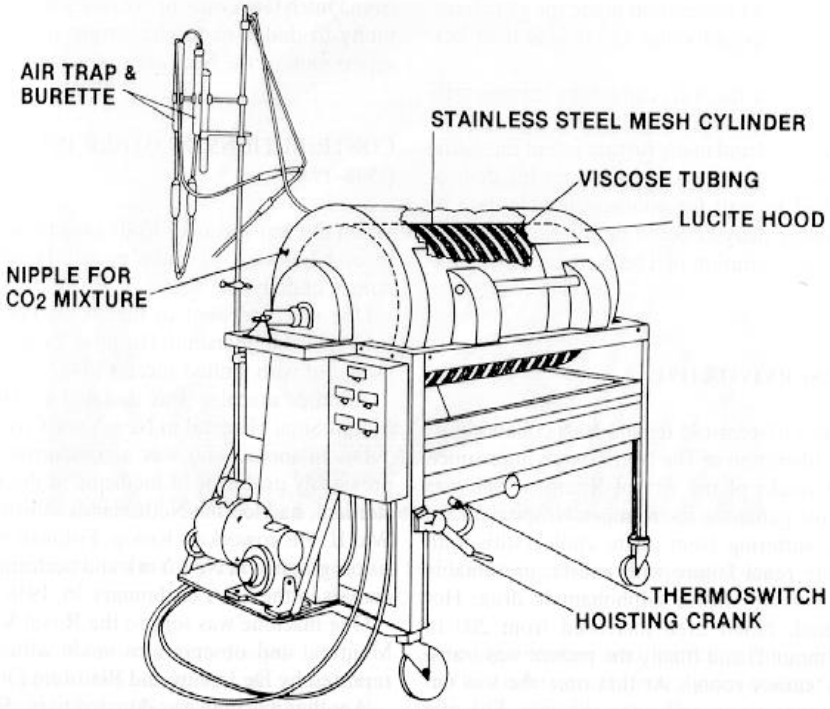


Kolf's rolling drum artificial kidney

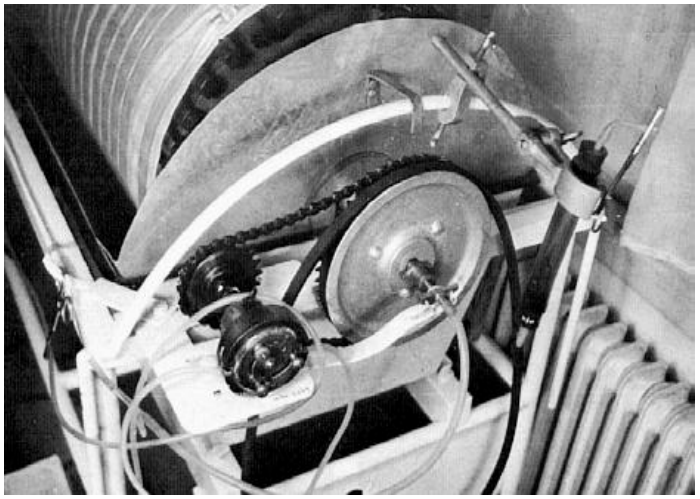
コルフの17番目の患者（67歳の女性）が、閉塞性・急性腎不全でオランダのKampen　Hospitalに1945年9月3日に入院し、1週間の治療を受け、完治。73歳に腎不全以外の病気で他界するまで生きながらえた。

ナチ政権下で占領されていたオランダで世界の学会から隔離されていた状況での偉業達成だった。

1948年　改良コルフ型人工腎臓



コルフ型人工腎臓のBrigham改良型（1948）



コルフ型人工腎臓の回転型ジョイント部

ー　後にフォード自動車の水力ポンプ部に

採用された。（1943）

The Artificial Kidney: a dialyser with a great area.

By

W. J. KOLFF, Specialist for internal diseases at the Municipal Hospital of Kampen (The Netherlands);

H. TH. J. BERK, Managing Director of the Kampen Enamel Works. with the collaboration of

NURSE M. ter WELLE; Miss A. J. W. van der LEY; Messrs. E. C. van DIJK and **J. van Noordwijk**

(Submitted for publication October 6, 1943).

with comments by

WILLEM J. KOLFF and FRANK A. GOTCH

Reprinted from Acta. Med. Scand. CXVII:121–134, 1944

Brigham type of Kolff Artificial Kidney (1960)

1944年、J Am Soc Nephrolがリプリントで発行した。

W.J. Kolffは1944年に、「ヒトの腎臓によって代謝される物質で透析によって除去できないものはない。」と当時の若い研究者に大いに希望を与える発表を行った。 今日これが達成できていないことは誰もが知るところであるが、現代の透析装置がその思想を受け継いで開発が継続されていると読み替えるのがこの正しい解釈ではないだろうか。 発表にFrank A. Gotchの名が連ねてあるのは注目に値する。

Reprinted with commentary: J Am Soc Nephrol

1945-1960： 人工腎臓における技術の進歩

C. Moeller,
Hamburg (1957)

Academic hospital Stuivenberg (1956)

Alwall ダイアライザー (1947)：

世界で最初の除水コントロール付き人工腎臓。 陰圧で血液から水分を効果的に除去。

（今日の陰圧式除水コントロール付き透析装置の原型）

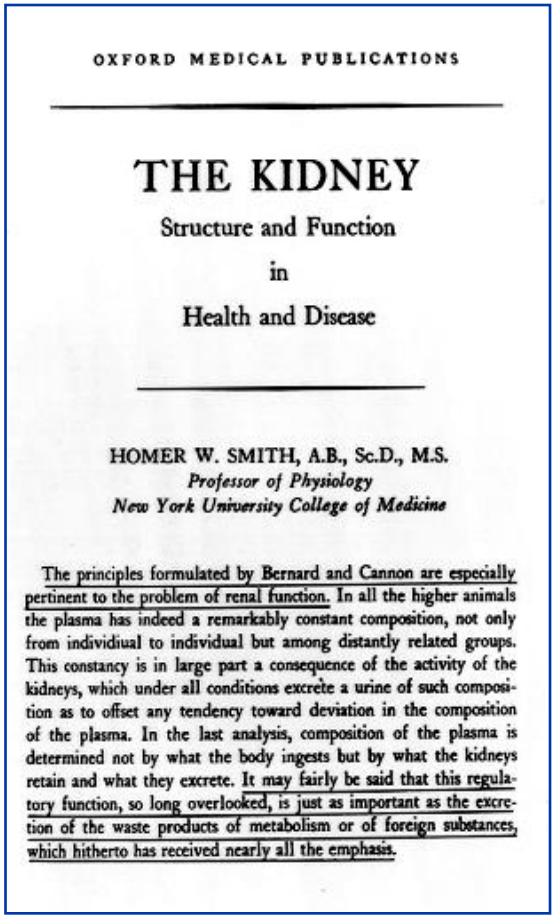
これらの装置の発展には企業はまだ貢献していない。

第二次世界大戦、朝鮮戦争において米国軍が、前線で蔓延していた急性腎不全による死亡率を低下させるのに苦心した結果、このような透析装置を開発してきた。

腎臓機能に関する知識を一層明確にした。

Homer William Smith

(1895.1.2 - 1962.3.25)



OXFORD MEDICAL PUBLICATIONS

THE KIDNEY

Structure and Function

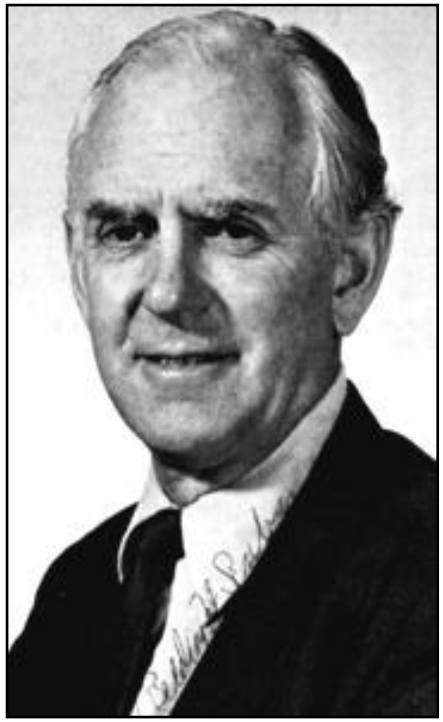
in

Health and Disease

HOMER W. SMITH, A.B., Sc.D., M.S.
Professor of Physiology
New York University College of Medicine

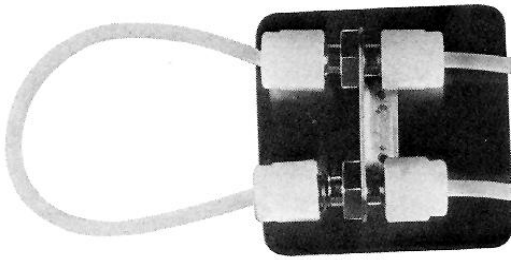
The principles formulated by Bernard and Cannon are especially pertinent to the problem of renal function. In all the higher animals the plasma has indeed a remarkably constant composition, not only from individual to individual but among distantly related groups. This constancy is in large part a consequence of the activity of the kidneys, which under all conditions excrete a urine of such composition as to offset any tendency toward deviation in the composition of the plasma. In the last analysis, composition of the plasma is determined not by what the body ingests but by what the kidneys retain and what they excrete. It may fairly be said that this regulatory function, so long overlooked, is just as important as the excretion of the waste products of metabolism or of foreign substances, which hitherto has received nearly all the emphasis.

1960年　世界で初の再使用可能な血管アクセス

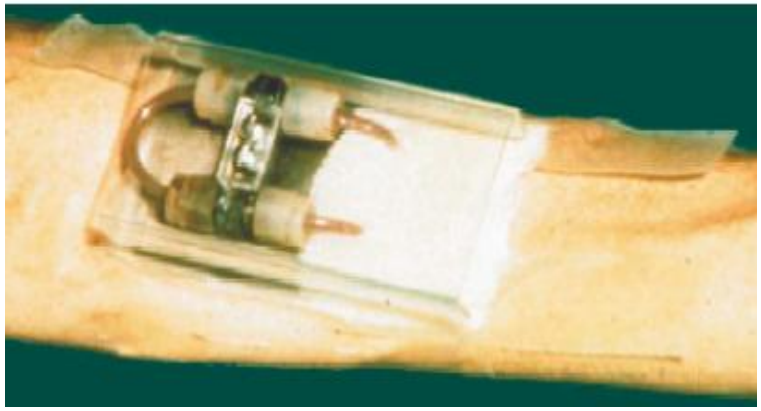


Belding H. Scribner

– スクリブナーシャント(the Scribner Shunt) –

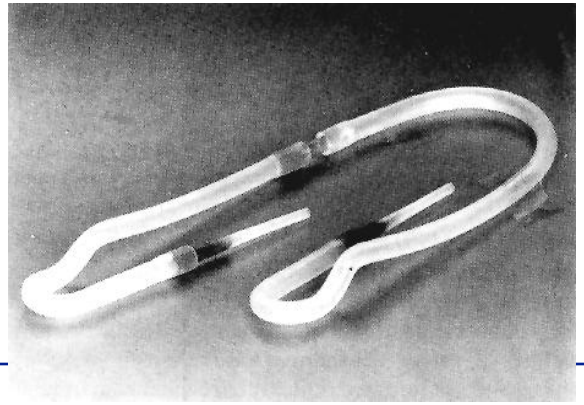


世界で最初の永久埋め込み型AVシャント (Quinton, Dillard, Scribner, 1960)



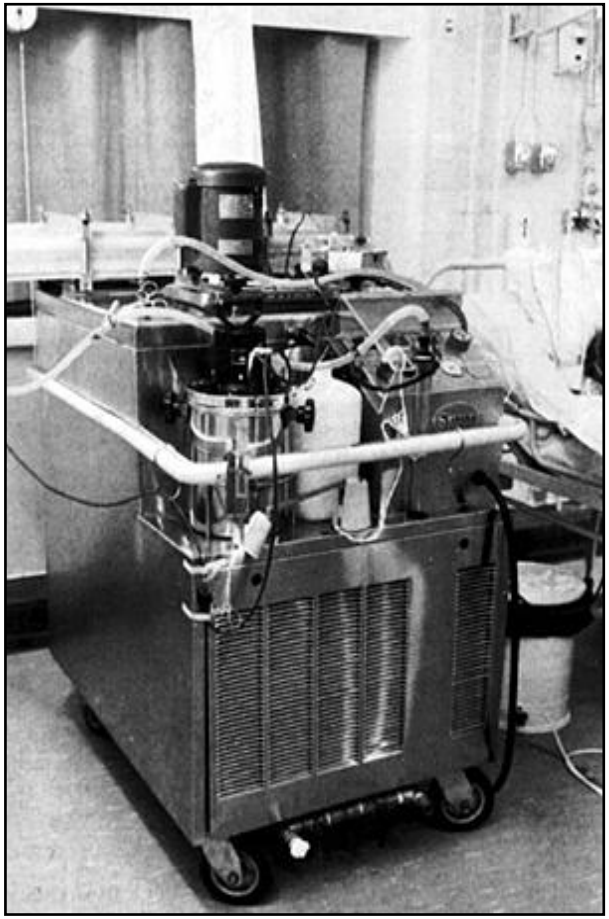
当時、透析が開発され腎不全の治療が可能になっても、血管アクセスの制限により透析回数にも限界があった。（血管の破壊＝透析の終わり。）

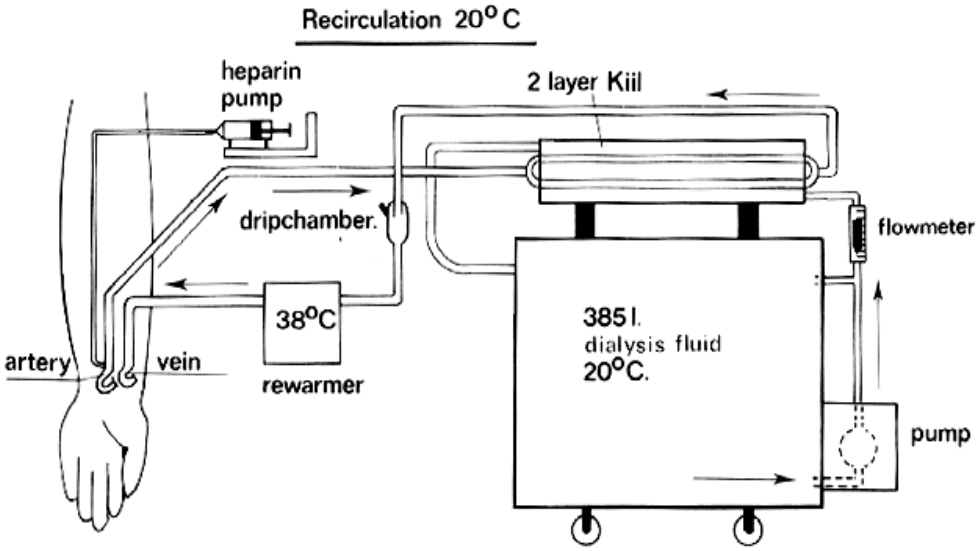
Scribnerはこれに対してこのようなシャントを開発し、透析治療の飛躍的な発展に貢献した。



All silastic, single break Scribner shunt (1964, 1967)

1960年　最初の慢性腎不全･維持透析装置
【シアトルプログラム】





“スクリブナー･タンク”（1960）

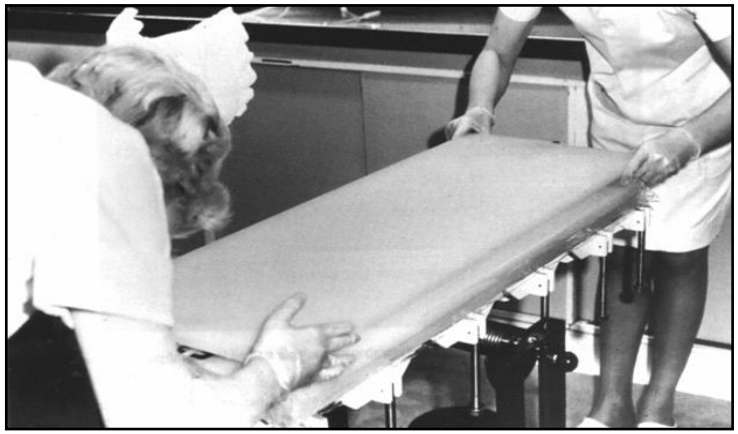
シアトルは当時慢性腎不全の維持透析に興味を持つ研究者の“メッカ”となった。

今日の装置が透析液を再循環させない“シングルパス”方式であるのに対して、本システムは透析液を再使用するバッチ方式。 従って透析が進むにつれて透析液内の溶質濃度が高くなり、透析効率が低下した。 しかしこのシステムでも透析装置としては機能した。

患者の動脈圧を利用して血液を体外循環させる方式で血液ポンプはまだ使用されていない。

1960年　最初の慢性腎不全･維持透析装置
【シアトルプログラム】

キールタイプダイアライザー　1960



シアトルで慢性維持透析のプログラムを立ち上げたものの、装置、設備数の制限から透析を適用する患者を選択する委員会を設立せざるを得なかった。
それを当時、「誰を生存させ、誰を死亡させるべきか」という新聞見出しで報道された。

The Seattle Patient Selection Committee
(Source: Life, 54:102-125, 1962)

1960-1971年　慢性維持透析で最初の長期生存患者

Clyde Shields (1921 - 1971)

シアトルで慢性維持透析を5年間

受け続けた後の写真。

C.Shieldsは慢性維持透析を11年間受け続け、1971年に50歳の時に、心筋梗塞で他界した。

恒久的なAVシャントを1960年3月9日にシアトルにて埋め込み、

透析治療は最初週一回、後に週二回受けた。

シアトルグループは1962年4月の時点で8名の維持透析患者に治療を行っていることを発表した。

1964年　ナースと患者の協同による”自己”血液透析

18 MONTHS EXPERIENCE WITH A NURSE-PATIENT OPERATED CHRONIC DIALYSIS UNIT

S. Shaldon, R. Baillod, C. Comty, J. Oakley and L. Sevitt*

Chronic intermittent haemodialysis has proven to be a satisfactory therapeutic approach to the rehabilitation of selected patients with end stage renal disease.

Since April 1963, 9 patients with end stage renal disease (Table I) have been treated and 7 are alive, well and rehabilitated. The total patient experience to date has been 6.5 years and there have been no failures in rehabilitation, as defined by returning to a job previously held before becoming too ill to work and requiring dialysis therapy.

TECHNICAL ASPECTS

Cannulation techniques

Initially 4 patients were treated with indwelling femoral venous catheters[1], but as patient P.P. sustained a fatal pulmonary embolus from one of these catheters 10 months after commencing therapy, when he was fully rehabilitated, the catheters were removed from the other 3 patients then on the programme and silastic teflon cannulas inserted[2]. Subsequently these cannulas were modified to single break silastic teflon cannulas[3]. The site of initial preference for cannulation is the leg using the posterior tibial artery and long saphenous vein and permitting maximum use of both arms and complete ability to run one's own dialysis, including starting and finishing (Figure 1).

Figure 1. Patient C.B. with leg cannula during a period of self dialysis. The patient is able to start, monitor and finish his dialysis.

Figure 2. Patient R.J. weighing himself during self dialysis

Figure 3. Patient R.B. replacing saline through a pressure drip during self dialysis.

1964年にShaldonらは、医療機関の人的資源に制限があっても、ナースと患者の協同により透析が行えることを発表した。 今日ヨーロッパで、Limited Care Unit　(LCU) など患者の自己穿刺や治療のモニターなどにより運営される施設が存在
するが、当時からこうした考え方が提唱されていたことは意義深い。

Shaldon S, Baillod R, Comty C, Oakley J, Sevitt L: 18 months experience with a nurse-patient operated chronic dialysis unit. Proc Eur Dial Transpl Assoc 1:233, 1964

1964年　世界で最初の在宅血液透析装置（HHD)

16歳の少女C.H.がシアトル患者選定委員会で透析を受けることを拒絶された。 それにより途方にくれたScribnerが同僚のエンジニアのBobbに命じて少女専用の透析装置を作らせた。 少女はこれを用いて自宅で透析を行った。 The Mini 1（下記）という透析装置が現在知られている限りで最初の在宅血液透析用装置である。 Western Gear Corporation によって製作されたキール式ダイアライザー用の装置。

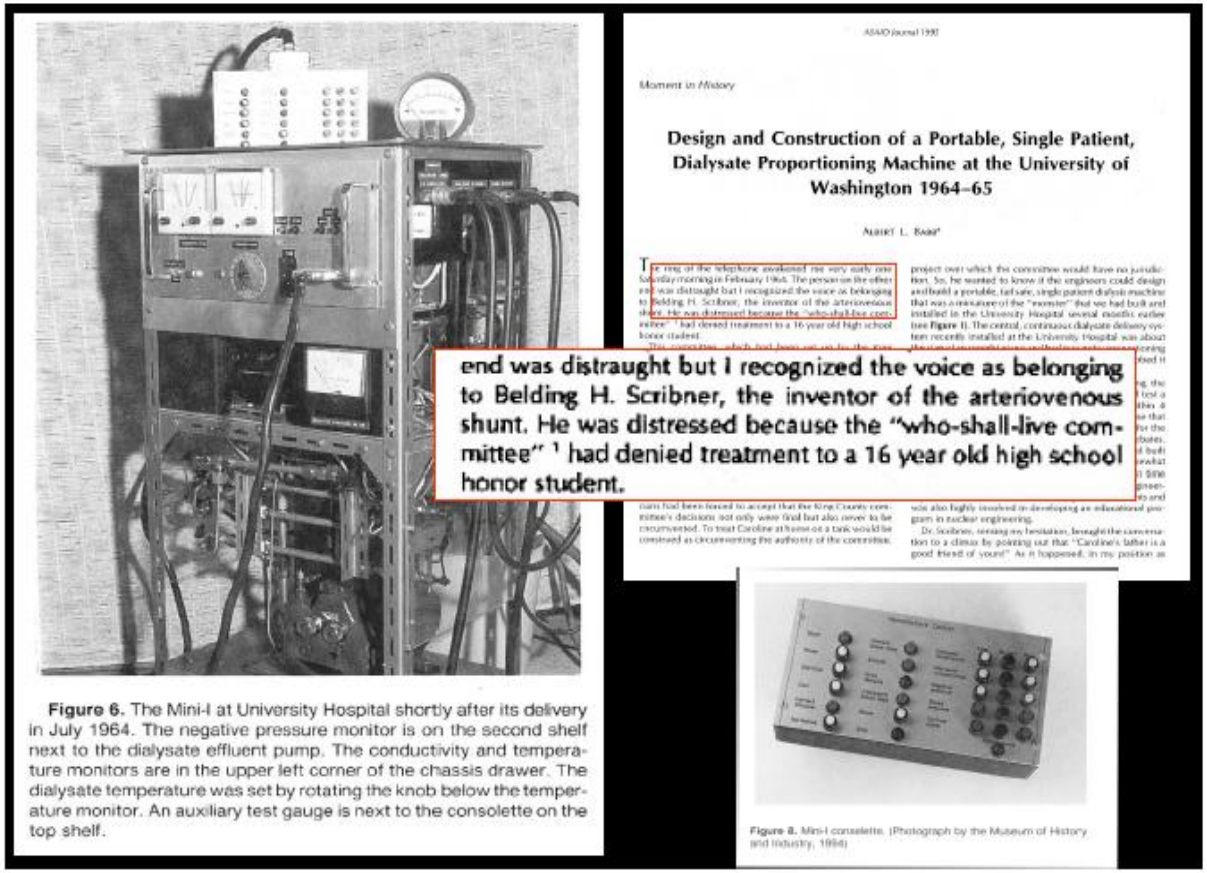


Figure 6. The Mini-I at University Hospital shortly after its delivery in July 1964. The negative pressure monitor is on the second shelf next to the dialysate effluent pump. The conductivity and temperature monitors are in the upper left corner of the chassis drawer. The dialysate temperature was set by rotating the knob below the temperature monitor. An auxiliary test gauge is next to the consolette on the top shelf.

ASAIO Journal 1990

Moment in History

Design and Construction of a Portable, Single Patient, Dialysate Proportioning Machine at the University of Washington 1964–65

Albert L. Babb*

end was distraught but I recognized the voice as belonging to Belding H. Scribner, the inventor of the arteriovenous shunt. He was distressed because the "who-shall-live committee" [1] had denied treatment to a 16 year old high school honor student.

Figure 8. Mini-I consolette. (Photograph by the Museum of History and Industry, 1988)

1964年　世界で最初の在宅血液透析装置（HHD)

Figure 9. Patient C.H. dialyzing at home with Mini-I using a Kiil dialyzer manufactured by the Western Gear Corporation.

1967年　在宅血液透析（HHD)に関する学会発表

Proceedings of the Fourth Conference of the European Dialysis and Transplant Association
Paris, June 1967

AN INDEPENDENT SPECIALIST HOME HAEMODIALYSIS TRAINING AND SUPPORT UNIT

S. SHALDON and J. J. OAKLEY

The National Kidney Centre, 1 Fairholme Gardens, London, N.3, United Kingdom

Two years experience of home dialysis on a limited scale had suggested that this form of treatment is superior to hospital dialysis as its running costs are less, it produces fitter patients, less staff and space problems and less risk of infection and hepatitis (Baillod *et al.*, 1966). In addition, it has shown that:

1. Hospitalization back-up was virtually unnecessary.
2. Remoteness from the training and support centre was not critical
3. Need for expert medical supervision was infrequent and usually rela
4. Outpatient recannulation was a practical proposition.
5. Blood transfusions were not routinely necessary.

1967年にS. Shaldonらはパリでの第4回EDTA（ヨーロッパ透析・移植学会）で、在宅血液透析療法により、治療コスト、医療スタッフ、必要な医療施設・スペースなどの節減や、院内感染症や肝炎などの感染リスクの低減、貧血の対処のための輸血の必要性の低減などの利点が得られることを発表した。

今日、在宅血液透析療法の再評価が世界的にもなされているが、当時Shaldonらが報告した本療法の意義が現代でも通じる点は興味深い。

1962-65年　ヨーロッパでの血液透析療法の普及

Europe 1965:

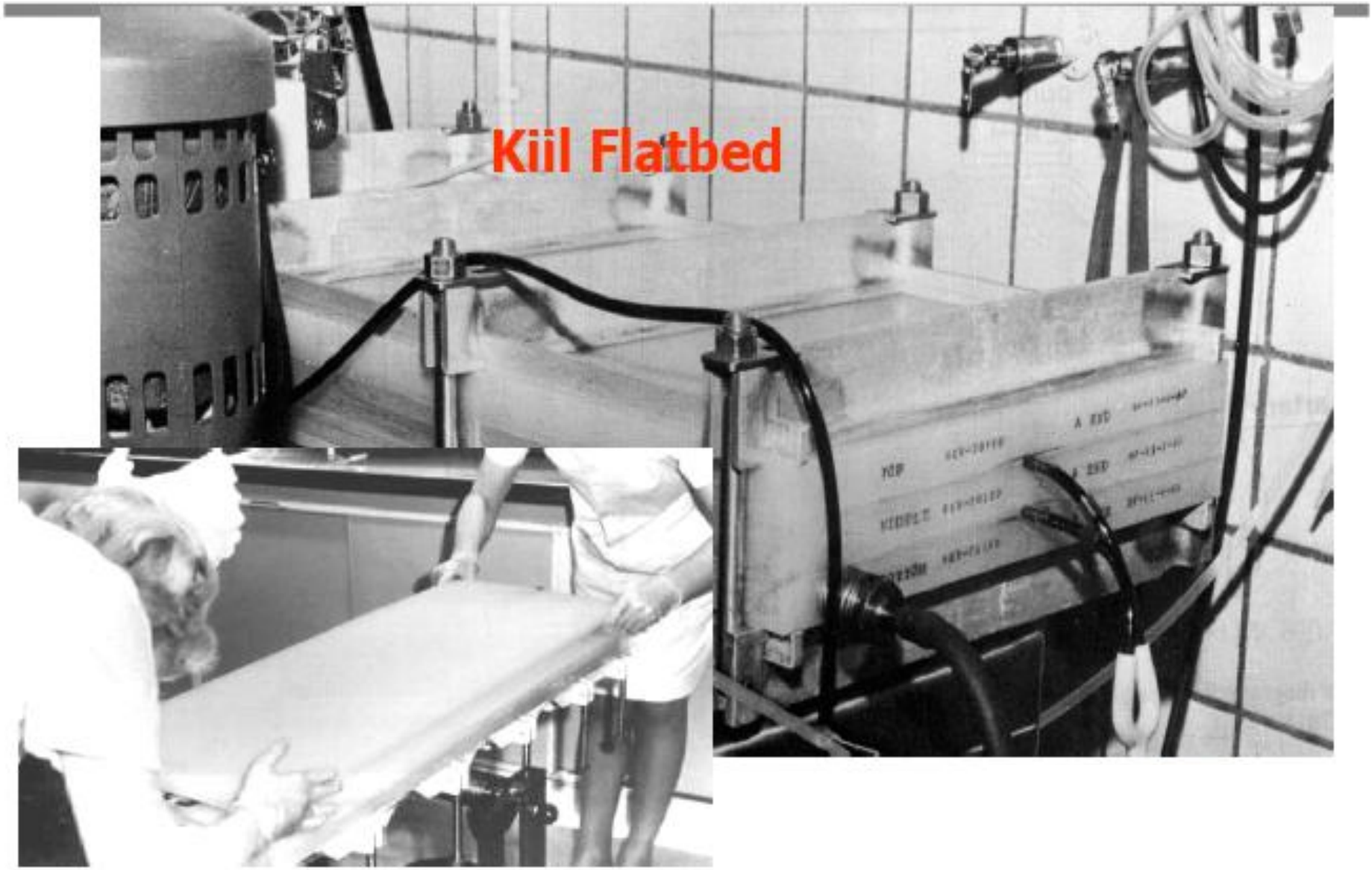
~ 160 chronic ESRD patients

~ 40 dialysis centers

EDTA学会での報告によると、1965年のヨーロッパには約160人の慢性末期腎不全の透析患者数と、約40の透析施設数に至るまで透析療法が普及した。

Alberts C,Drokker W: Report on regular dialysis treatment in Europe. Proc Eur Dial Transpl Assoc 2:82, 1965

キール・フラットベッド型人工腎臓 - ’80年代まで使用

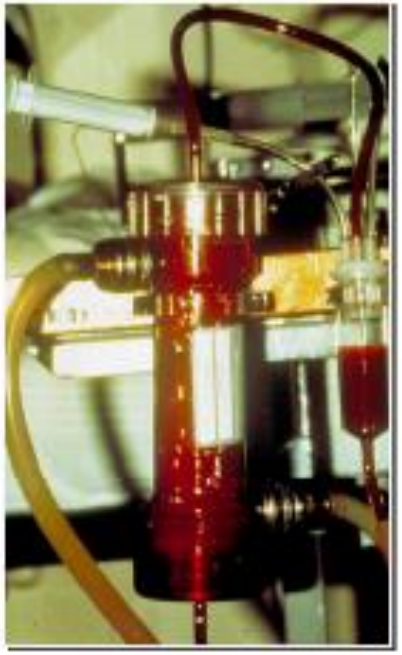


’60年後期　工業生産でのより効率的なダイアライザーの出現

Lundia Coil 1.2m²

Extracorporeal ExP-700

Early C-DAK 1.3



C-DAK dialyzer family

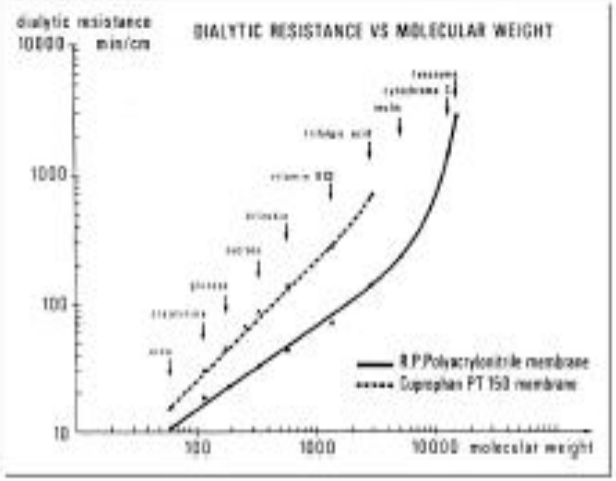
Stewart RD, Lipps BJ, Baretta ED, Piering WR, Roth DA, Sargent JA: Short-term hemodialysis with the capillary kidney. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1968;14:121-5

Stewart RD, Cerny JC, Lipps BJ, Holmes GW: Hemodialysis with the capillary kidney. Univ Mich Med Cent J 1968 Mar-Apr;34(2):80-3

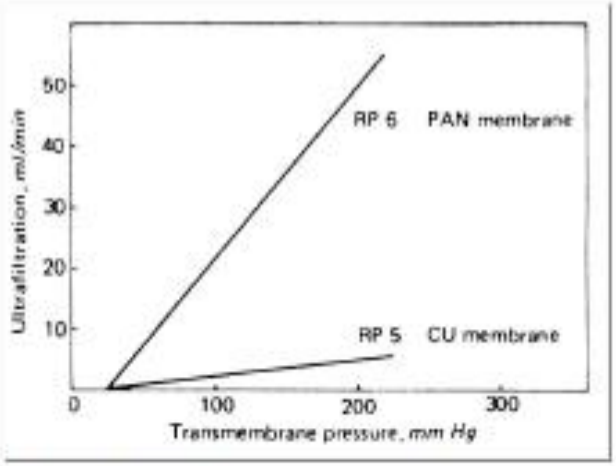
キール・フラットベッド型に対して、’60年代後期になるとエ業生産でのダイアライザーが生産されるようになった。

小分子除去性能が向上し、また透析の準備・完了作業が飛躍的に改善した。 当時の素材は全てセルロース系。

1969年　世界で初の合成系ハイフラックス膜の登場



Capable but ...



... also highly permeable for water.

Rhone-Poulenc RP 6

Funck-Brentano JL, Sausse A, Vantelon J, Granger A, Zingraff J, Man NK: A new disposable plate-kidney. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1969;15:127-30

1969年にローヌ･プーラン（旧ホスパル社の前身）による世界で初の合成系ハイフラックス膜が発表された。 セルロース系ローフラックス膜に対して、PAN（ポリアクリロニトリル）膜で拡散抵抗を低下させ（溶質除去能を高め）、除水性能を飛躍的に高めることに成功した。
但し、当時は市場に流通している装置がTMP（膜間圧差）による除水コントロール式のため除水管理という点では課題を残した。

1983年　ポリスルフォン膜によるダイアライザーの登場

1136

POLYSULPHONE MEMBRANE MIMICKING HUMAN GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE

SUMMARY—A membrane dialyser that does not exclude molecules in the higher molecular weight range has long been sought, and the development of haemofiltration was a direct result of the search for such a membrane. However, haemofiltration requires the administration of copious fluids: a membrane that could also function with a high-molecular-weight cut-off in the dialysis mode (diffusive mass transfer) would have advantages for routine haemodialysis. We have evaluated such a dialyser (Fresenius Co, Bad Homburg, West Germany) in vivo, looking at ultrafiltration capacity, clearance data, and sieving coefficients (see table) and biocompatibility.

PLASMA CLEARANCE DATA (ml/min) AND SIEVING COEFFICIENTS (S_c) IN TWELVE HAEMODIALYSES

Mode*	Urea	Cr	P	Inulin	βM
HD	188	168	152	85	56
HDF	191	173	165	93	81
HF	138	138	137	139	95
S_c	0·985	0·967	1·002	1·056	0·791

Cr = creatinine; P = phosphate; βM = β2-microglobulin.
*Conditions were as follows: Diffusive procedure (HD): Q_B 200, Q_D 500, Q_F 8 (ml/min). Mixed procedure (HDF): Q_B 200, Q_D 500, Q_F 14 (ml/min). Convective procedure (HF): Q_B 200, Q_D 0, Q_F 120 (ml/min). Sieving coefficients were determined during the HF mode.

Clearance of important uraemic solutes in the diffusive (HD), convective-diffusive (HDF), and pure convective (HF) transport modes were similar except for substantial increases in inulin and β_2-microglobulin clearance rates during the purely convective mode, with significant retention of β_2-microglobulin (as shown by the low sieving coefficient). We know of no other artificial membrane with such a high diffusive mass transport capacity. Dialysis was not associated with a fall in leucocyte or platelet count, and there was no activation of the complement components C_3 and C_4.

Department of Nephrology and Hypertension, Krankenhaus, 7000 Stuttgart 1, West Germany

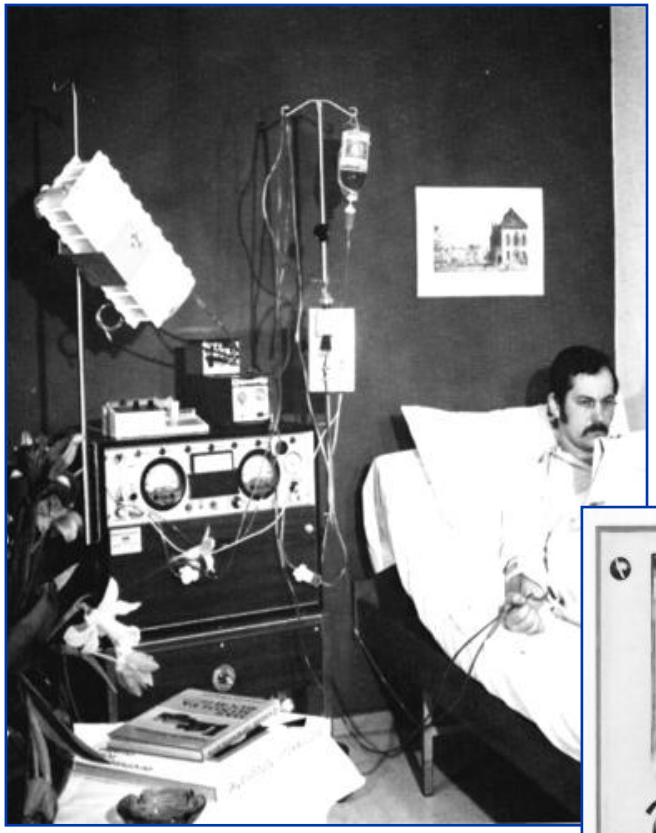
E. STRICKER
H. SCHNEIDER

The Lancet, November 12, 1983

1983年、LANCETに世界で初のポリスルフォン膜（フレゼニウス メディカル ケア社）を使用したダイアライザーの性能に関する報告がなされた。 今日の合成膜の中でメジャーな比率を占めるポリスルフォン膜は、その後セルロース系膜の生産、販売数量を凌ぐに至った。

当時HDモード（Qb:200mL/min, Qd:500mL/min）でβ 2-ミクログロブリンのクリアランスが既に54ml/minであったことは注目に値する。

慢性維持透析　ー　次第に一般化

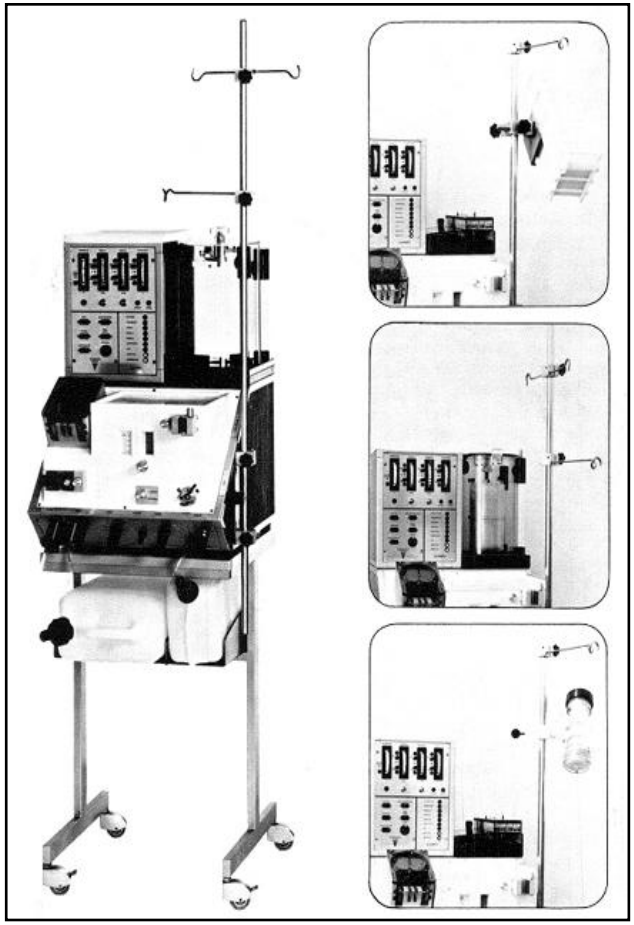


Drake Willock製　個人用血液透析装置

1966年　フレゼニウス社血液透析事業に参入

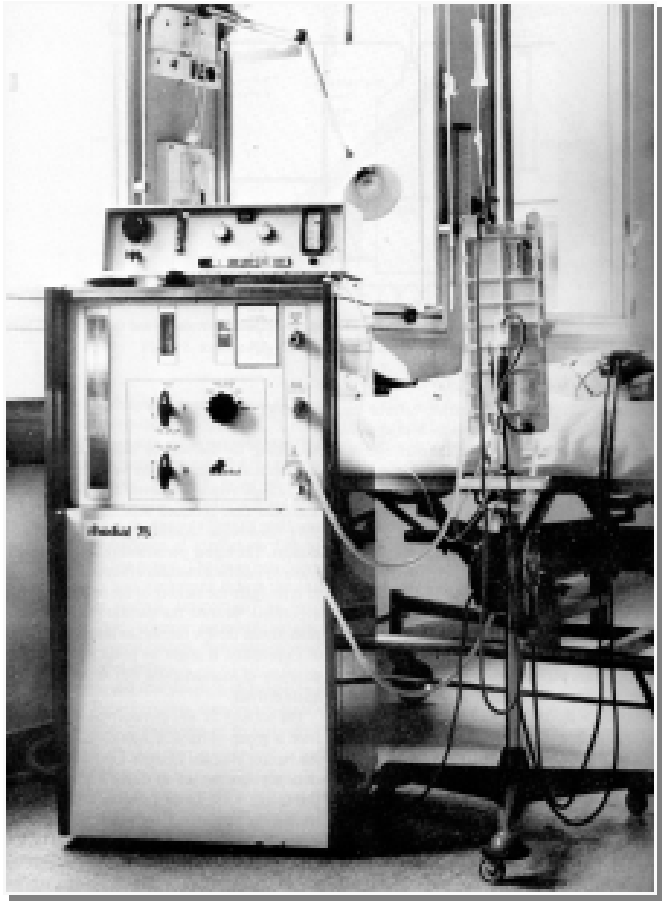
（最初は、複数の透析メーカーの代理店として、ヨーロッパを中心に事業展開。）

Distributor for misc. manufacturers



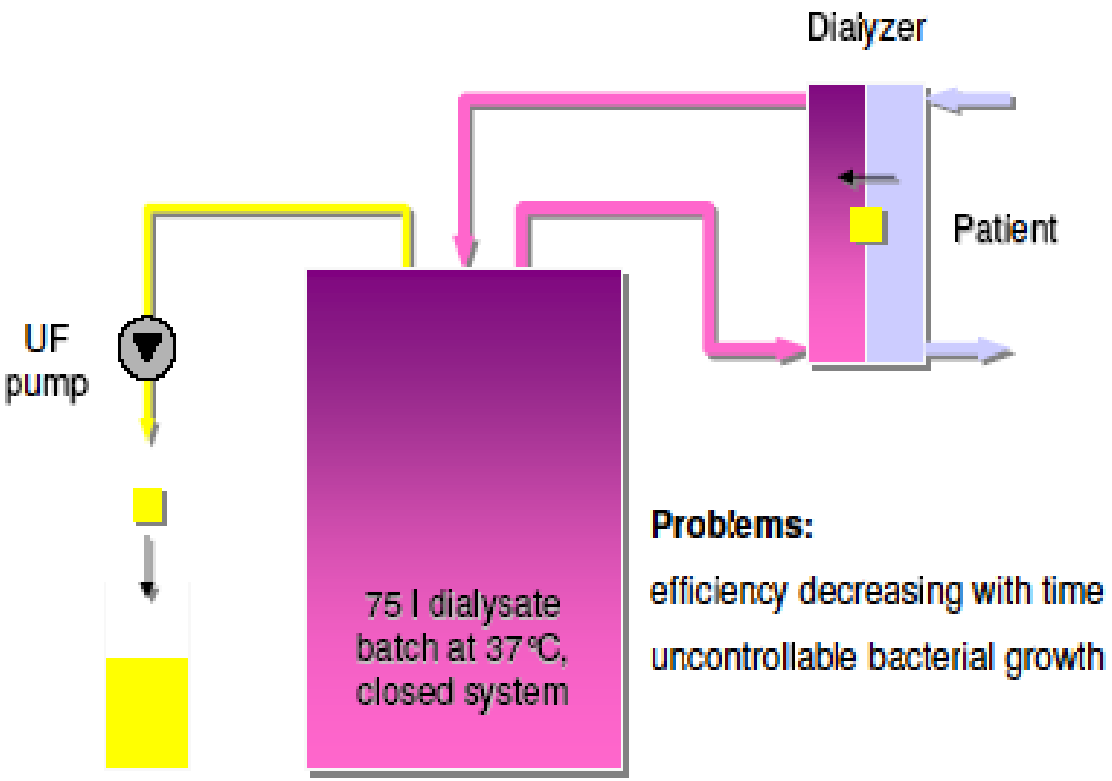
Manufacturer of HD equipment (L IIID)

1972年　初の容量コントロール式透析装置



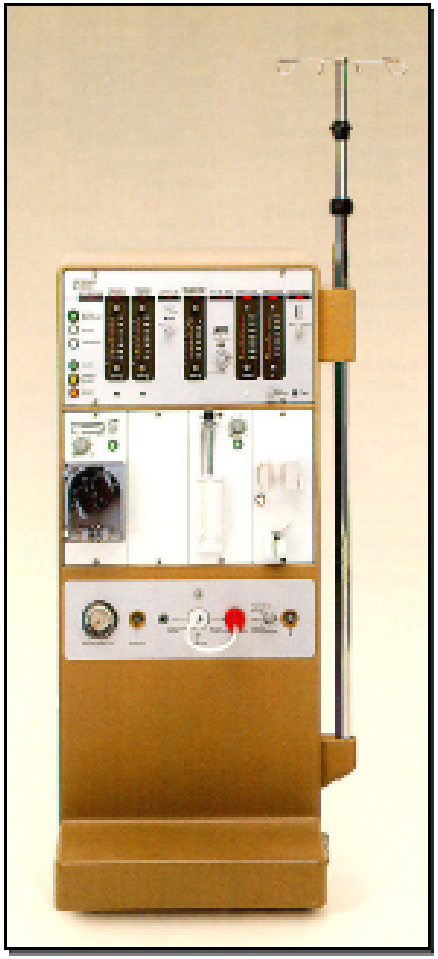
Rhodial 75 with RP 6 dialyzer

Granger A, Sausse A: Artificial kidney and a method of ultrafiltering a liquid. US Patent 3,939,069, February 17, 1976, filed December 6, 1972

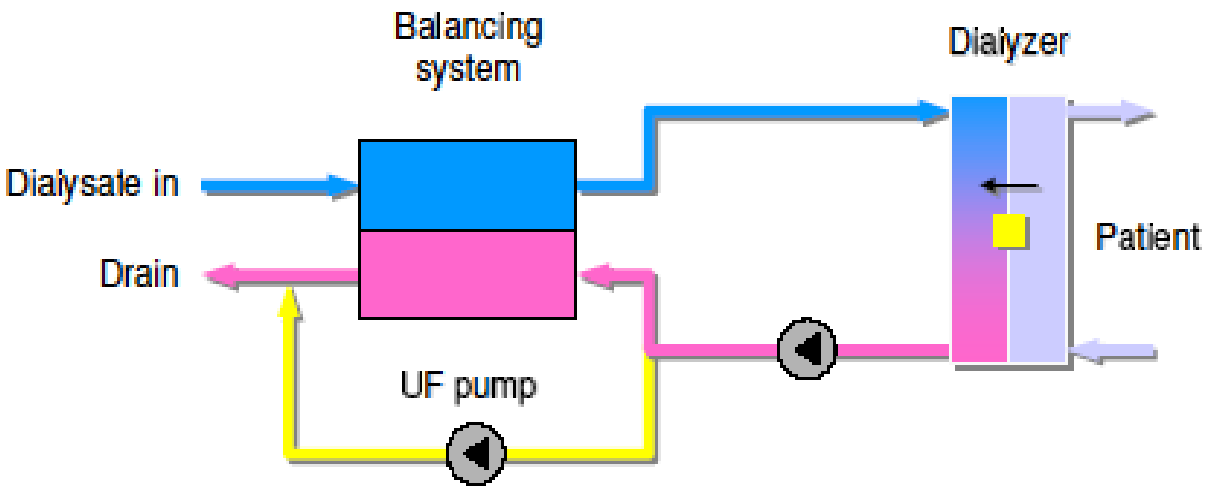


‘69年に発売されたハイフラックス（PAN）膜によりTMP制御式では除水管理が課題だったが、ローヌ・プーラン社は容量コントロール式の装置を開発した。 密閉系のタンクから除水ポンプで陰圧をかけ、ダイアライザーの透析液側から除水を行い、またその容量管理を可能にした。 但し、シングルパス方式ではなく、使用済み透析液が同じタンクに戻るバッチ方式のため、時間の経過と共に溶質濃度は高まり透析効率は低下した。また透析液汚染のリスクも存在した。

1978年　シングルパス方式での容量コントロール透析装置



Fresenius A2008 C (1978)



容量コントロール式で且つシングルパス方式透析装置の開発により、正確で信頼性の高い除水量の管理が可能になり、TMP管理方式と異なり、ダイアライザーの製品・性能のばらつきに頼らない正確な除水が可能になった。

また、透析液の溶質濃度が変化しないため、効率の良い透析が継続的に行えるようになり、バ
ッチ式の課題であった透析液汚染・感染のリスクも回避可能になった。

1967年以降：コンベクション（対流）での溶質移送による療法の開発

‘67年以降、コンベクションを活用したHF（血液ろ過）やHDF（血液透析ろ過）療法が開発され、溶質除去効果の改善が試みられた。 左下は、Hendersonらが開発したHF装置で（’70年頃）、右下は商業化されたHF装置。（’79年頃　Sartorius社製）

MILESTONES IN NEPHROLOGY

Kinetics of Hemodiafiltration. II. Clinical Characterization of a New Blood Cleansing Modality

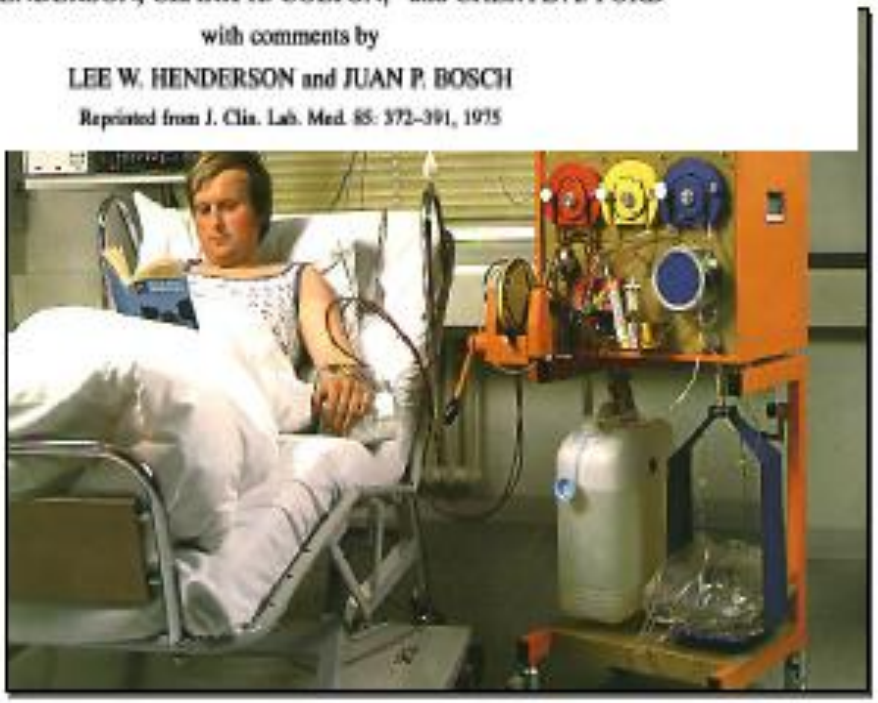
LEE W. HENDERSON, CLARK K. COLTON,* and CHERYL A. FORD**

with comments by

LEE W. HENDERSON and JUAN P. BOSCH

Reprinted from J. Clin. Lab. Med. 85: 372–391, 1975

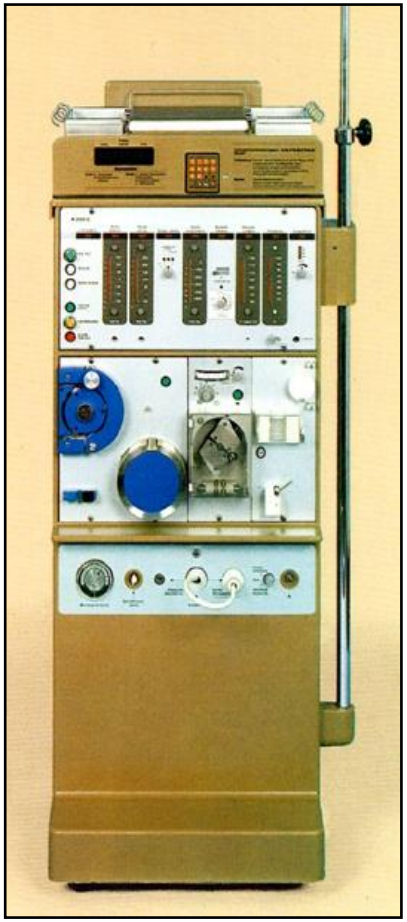
Early hemofiltration set up by Henderson et al. (approx. 1970)

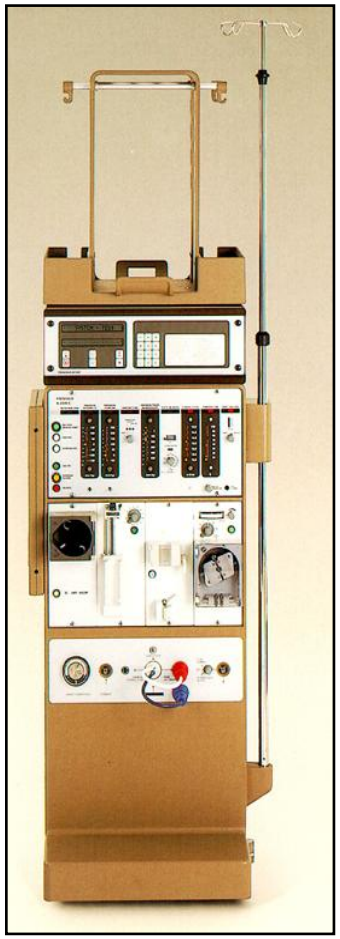


Commercial hemofiltration device (Sartorius, approx. 1979)

Henderson LW, Besarab A, Michaels A, Bluemie LW: Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement(diafiltration). Trans Am Scc Intern Organs 1967; 13:216-225

初期のHDF装置（血液透析ろ　Hemodiafiltration)





HDF療法が施行可能な初期の装置は、置換液を薬剤で装置の上部に吊り下げ、重量バランスで置換液と除水量を管理する方式である。

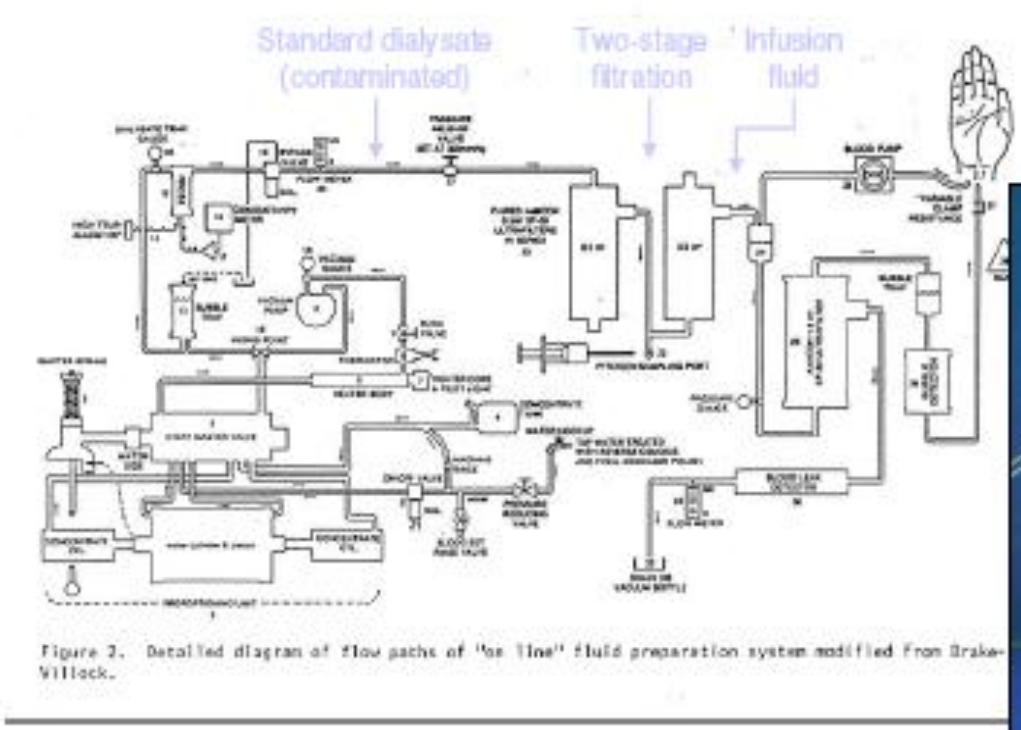
これによりコンベクション（対流）を利用したHDFやHF（血液ろ過）療法が可能になったが、置換液バッグを吊り下げるスペースの制限で10L強の置換量が限界であった。

2006年、Canaudらは高効率HDF療法で通常HD　（血液透析）療法と比較して死亡率が35%低減したと発表したが、それは15-24.9Lの大量置換量のHDFによるもので、それには次ページの置換液オンライン作製システム（オンラインHDF)に頼るしかない。

ABG I and ABG II

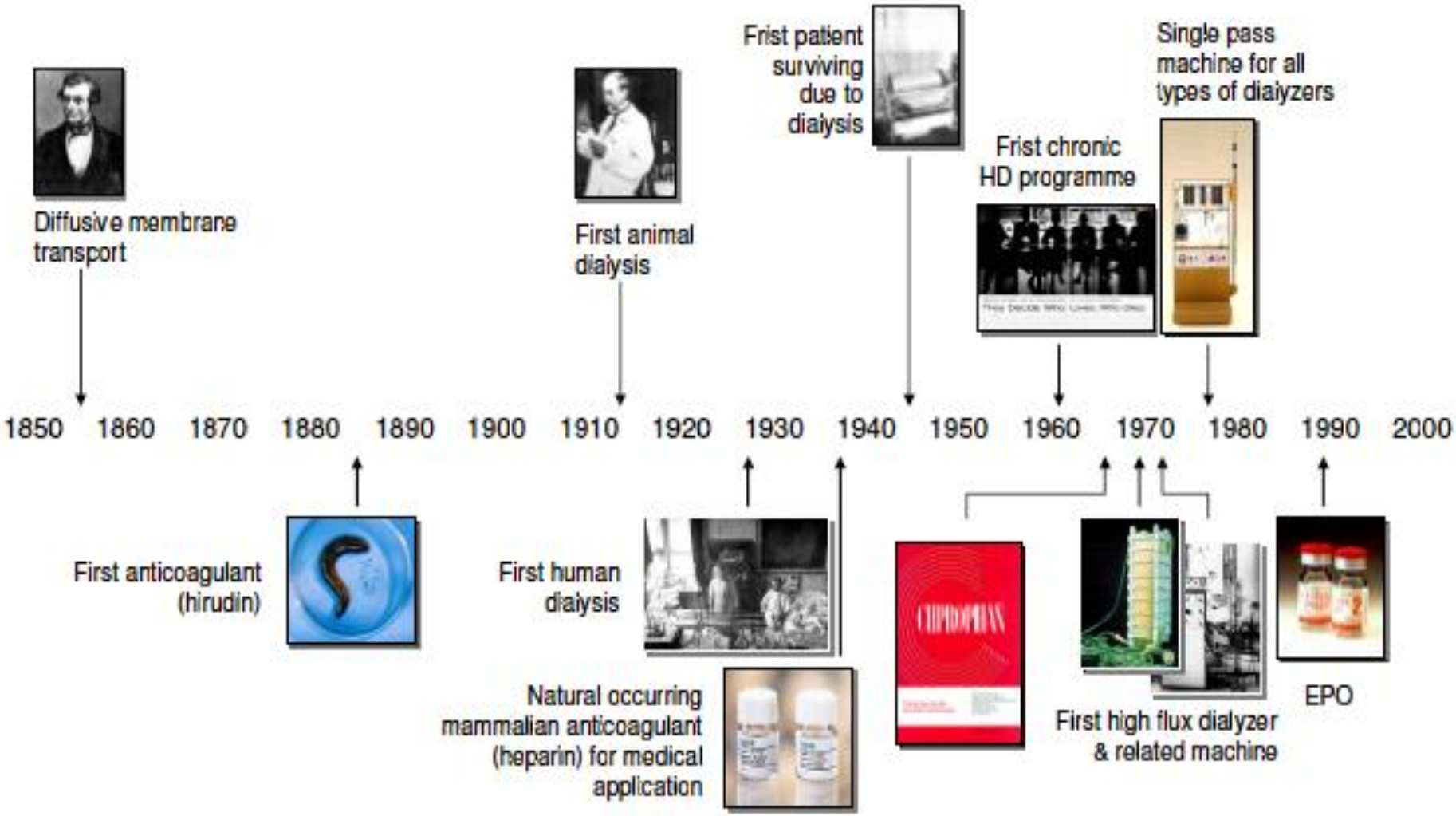
(フレゼニウス メディカル ケア社製)

1978年以降：HDF/HF用置換液のオンライン作製（オンラインHDF/HF)



1978年、Hendersonらが発表した最初の置換液オンライン作製システム。 Drake-Willock社システムから修正したフロー図。

Henderson LW, Sanfelippo ML, Beans E: "On line" preparation of sterile pyrogen free electrolyte solution. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1978; 24:465-7

置換液のオンライン（フィルターろ過）滅菌・作製により、大量置換によるコンベクション療法が可能になった。 1984年以降ヨーロッパではオンラインHDF用装置が発売された。（左：ガンブロ社　右：フレゼニウス メディカル ケア社）

血液透析史のハイライト（まとめ）