

特集：血液浄化法

HD モダリティの多様性と透析効率のシミュレーション

Computer simulation of dialysis efficacy for various modalities of hemodialysis

山下明泰

Akihiro C. YAMASHITA

要 旨

クリアランスの増加を伴わなくても、治療スケジュールの変更で治療の効率化を達成することができる。この現象を種々の治療モードについて、kinetic modelで解析した。長時間透析では、治療前後の血中濃度を低下させることができる。週6回の短時間頻回透析では、前値は低下するが後値はやや上昇する。しかし、週7回の短時間頻回透析では後値も不変となる。PD+HD併用療法やon-line HDFでは、使用するダイアライザ(ダイアフィルタ)の性能で溶質除去の効率は大きく異なる。すなわち、これらの治療でも、ダイアライザ(ダイアフィルタ)の選択がキーとなる。治療スケジュールと透析量の関係として、臨床的にはhemodialysis productが用いられているが、この値は血中濃度の推移とよく相関することがわかった。

はじめに

人工腎臓の溶質除去の指標であるクリアランスは、生体腎の定義を転用したものであり、1分間あたりに浄化された血液量を表わす。血液透析濾過(hemodiafiltration: HDF)は、このクリアランスを最大限増加させることを目的とした治療であり、瞬間の物質除去能に関する限り最強と言える。しかしクリアランスを増加させなくても、治療スケジュールを変更することで溶質除去を効率的に行うことは可能である。

本稿では、長時間透析および短時間頻回透析を含む種々の治療法(モダリティ)について、主として数理モデル(kinetic model)からわかる濃度の変化について検討した。

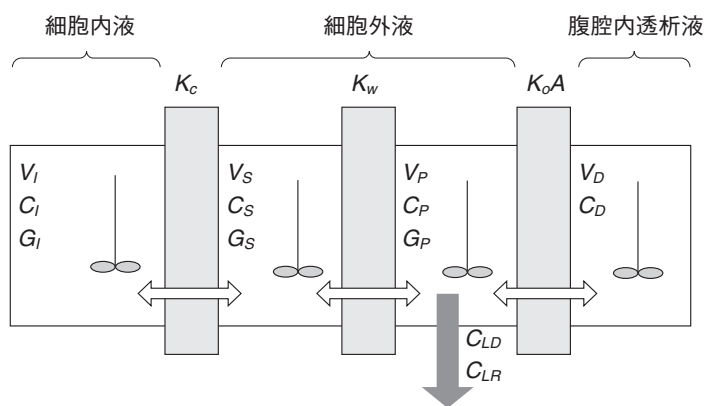


図1 古典的コンパートメントモデル

毛細血管壁クリアランス $K_W = \infty$ とすることで、組織間液と血漿とが1つのコンパートメント(細胞外液)を形成する。

また、臨床的に簡便で有益な指標として用いられるようになった hemodialysis product (HDP) を用いた検証も併せて行った。

各種治療モードの検討

週3回、1回4時間の通常透析(HD)をベースに、4つの治療モード・スケジュールの溶質除去能について検討した。古典的な3-コンパートメントモデル¹⁾または4-コンパートメントモデル(図1)²⁾を使用し、必要なパラメータは文献³⁾などによった。想定した患者は体重 $BW = 60.0$ kg、体液量 $V = 36,000$ mL (36 L)、ヘマトクリット 30.0%の男性とした。ダイアライザは β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG)のクリアランスによって、健康保険上I型からV型に分類されており、このうちIV型が72.9%、V型が20.7%を占めている⁴⁾。そこで、シミュレーションでは最も広く使用されているIV型ダイアライザを想定して、血流量(Q_B) 200 mL/min、透析液流量(Q_D) 500 mL/minの下、クリアランスをク

表 計算に使用したパラメータ

溶質	細胞膜・血管壁の透過性[mL/min]		残存腎クリアランス[mL/min]	溶質の生成速度[mg/min]			ダイアライザ・腹膜透過性[mL/min]	
	K_C	K_W	CL_R	G_I	G_S	G_P	CL_D	$K_{\alpha A}$
尿素	500	∞	0	5.9	0	0	180	16.0
クレアチニン	200	∞	0	0.73	0	0	170	9.0
β_2 -MG	0	40	0	—	—	0.06	60	0.8

$Q_B=200$ mL/min, $Q_D=500$ mL/min のもと、膜面積 1.5 m² のIV型ダイアライザを使用するものとした。

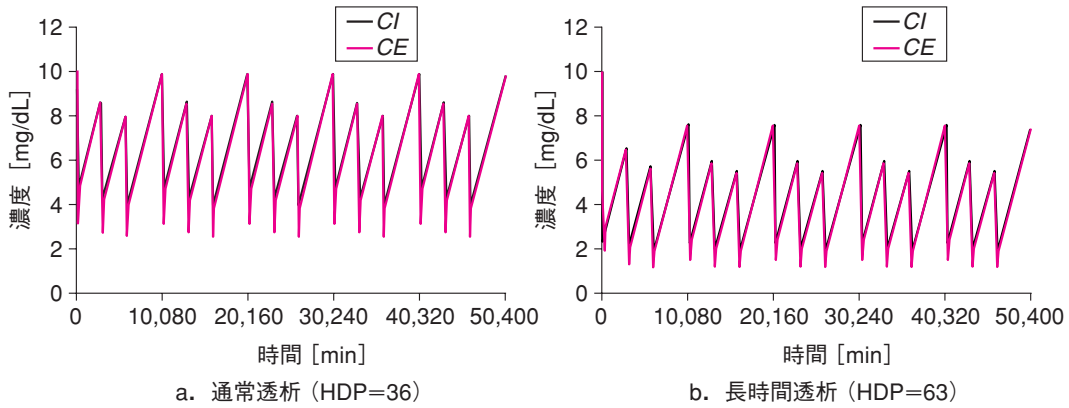
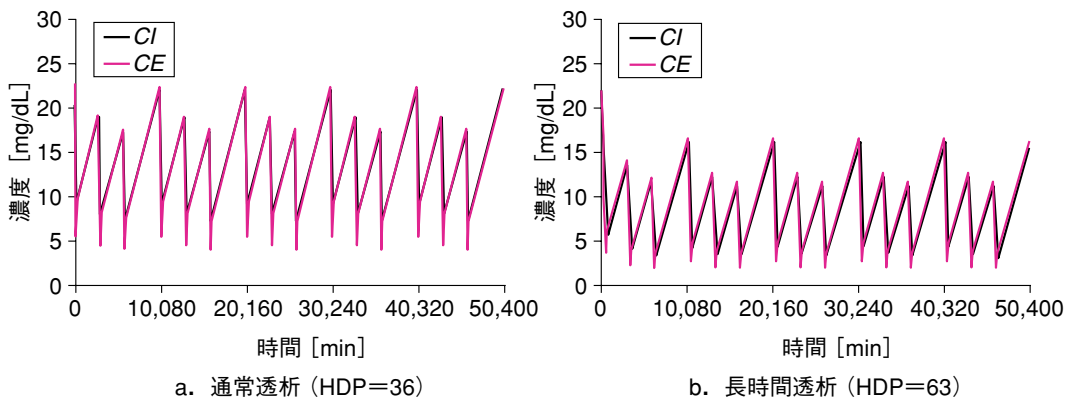


図 2 クレアチニンに対する長時間透析の効果

図 3 β_2 -MG に対する長時間透析の効果

クレアチニンで 170 mL/min, β_2 -MG で 60 mL/min とした(表)。

計算に必要な方程式群は、場合に分けて本稿の「摘要」に示した。また、治療スケジュールを評価する場合、臨床的には Scribner らが提唱する hemodialysis product (HDP)⁵⁾ が利用されることが多いので、解析にはこの値を併記した。

HDP は次式で定義される。

$$HDP = t_e \times n^2$$

ただし、 t_e は単回の治療時間(hr), n は 1 週間当たりの治療回数である。

結果および考察

1. 長時間透析

週 3 回、1 回 4 時間の通常 HD をベースに、7 時間の HD を長時間透析として検討した。図 2 にはクレアチニンについて、通常透析(a)と長時間透析(b)を示した。週初めの透析前値が 10 mg/dL の場合、変更後 1 週間で 8 mg/dL まで低下すると同時に、治療後値も 2 mg/dL 程度低下することが予測される。同様な結果は対象を β_2 -MG にして行った検討でも確認されている(図 3)。すなわち、毎回 3 時間の

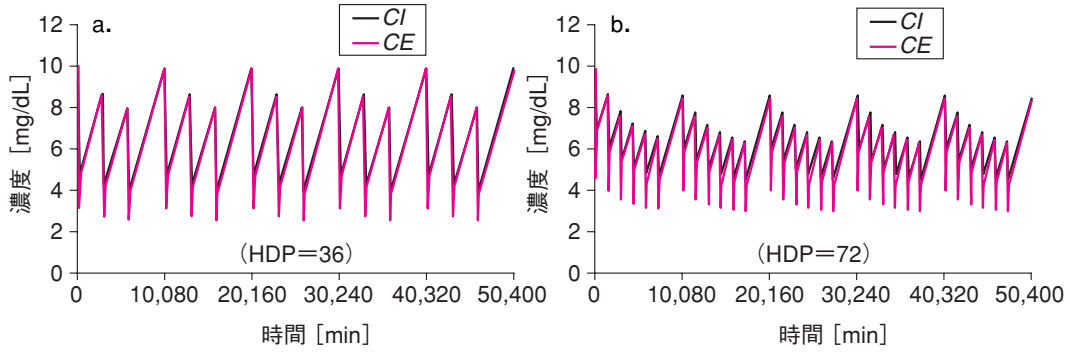
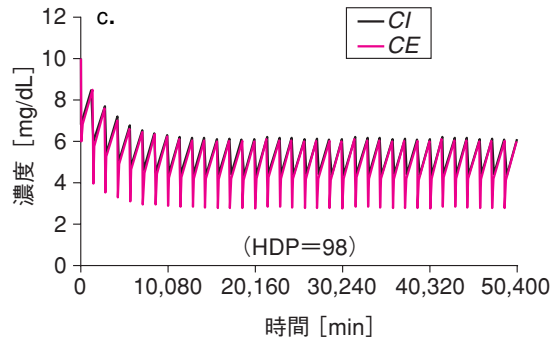
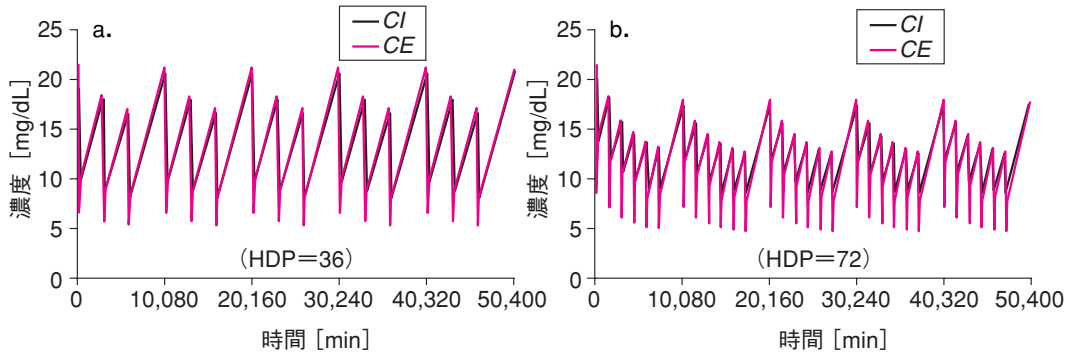


図 4 クレアチニンに対する短時間頻回透析の効果

図 5.6 a. 通常透析
 b. 短時間頻回透析：週 6 回，
 1 回 2 時間
 c. 短時間頻回透析：週 7 回，
 1 回 2 時間



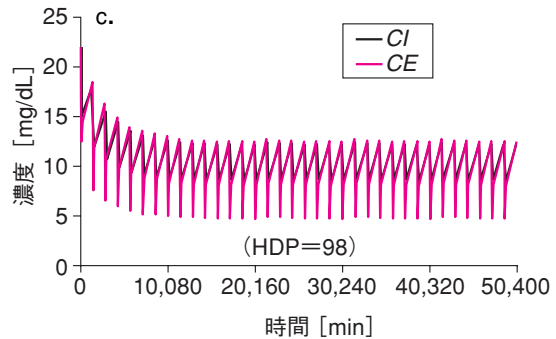
▼図 5 β_2 -MG に対する短時間頻回透析の効果



延長を図ることで、小分子はもちろん中・大分子溶質も除去効果の改善が期待できる。通常 HD の HDP が 36 であるのに対し、7 時間 HD の HDP は 63 となる。Scribner らは $HDP > 70$ を至適透析の一つの目安としているので、これを達成するには 8 時間透析 (HDP=72)、すなわち通常 HD の 2 倍の治療を行う必要がある。

2. 短時間頻回透析

図 4 にはクレアチニンについて、通常 HD (a) と週 6 回、1 回 2 時間の短時間頻回 HD (b) の検討結果を示した。週初めから日を追うごとに治療前値は低下するが、治療後値はやや高めに推移する。また、6 日目 (土曜日) の治療前値は初日 (月曜日) の前値に比べて、30% 以上も低下するものの、7 日目 (日曜日) に治療を行わないために、翌週の初めには、前の週の 2 日目 (火曜日) まで透析前値が上昇してし



まう。これを回避するには、週 7 日 (1 回 2 時間) の治療を行う必要がある (図 4c)。これにより治療前値は 40% 程度低下することが見込まれる。同様な結果は β_2 -MG の計算でも確認できている (図 5)。すなわち、血中濃度を低下させることを考える場合、週 6 日の治療でも十分な効果が期

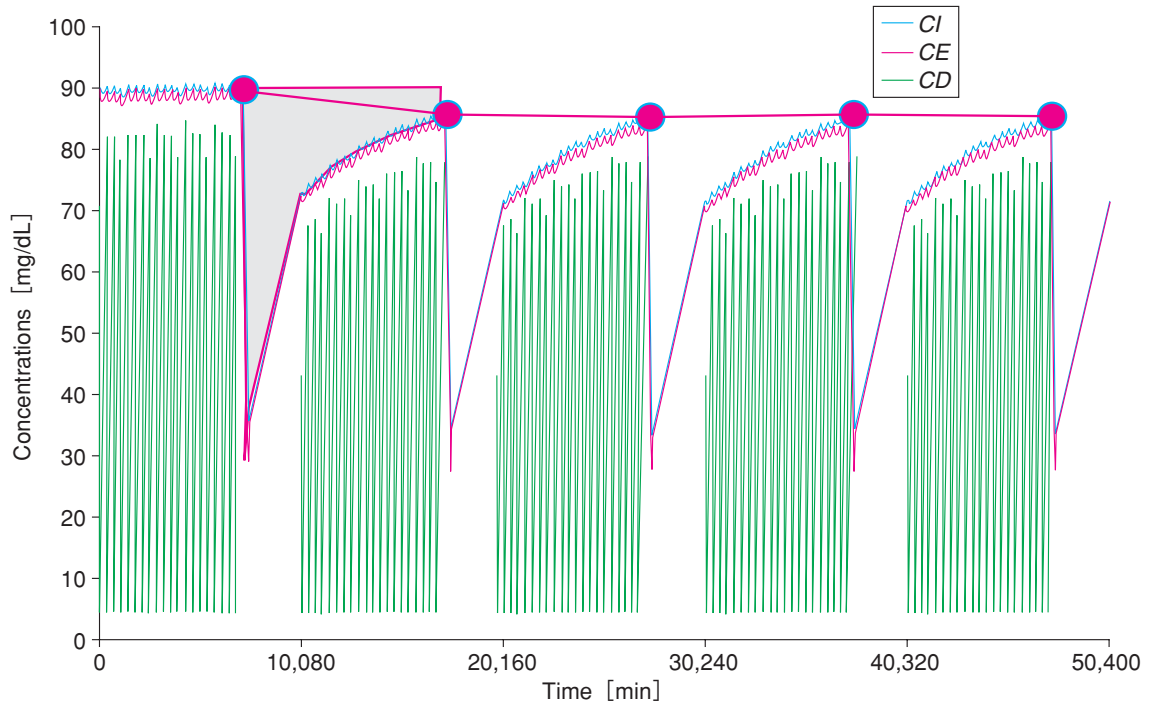


図 6 PD+HD 併用療法における尿素窒素濃度の経時変化

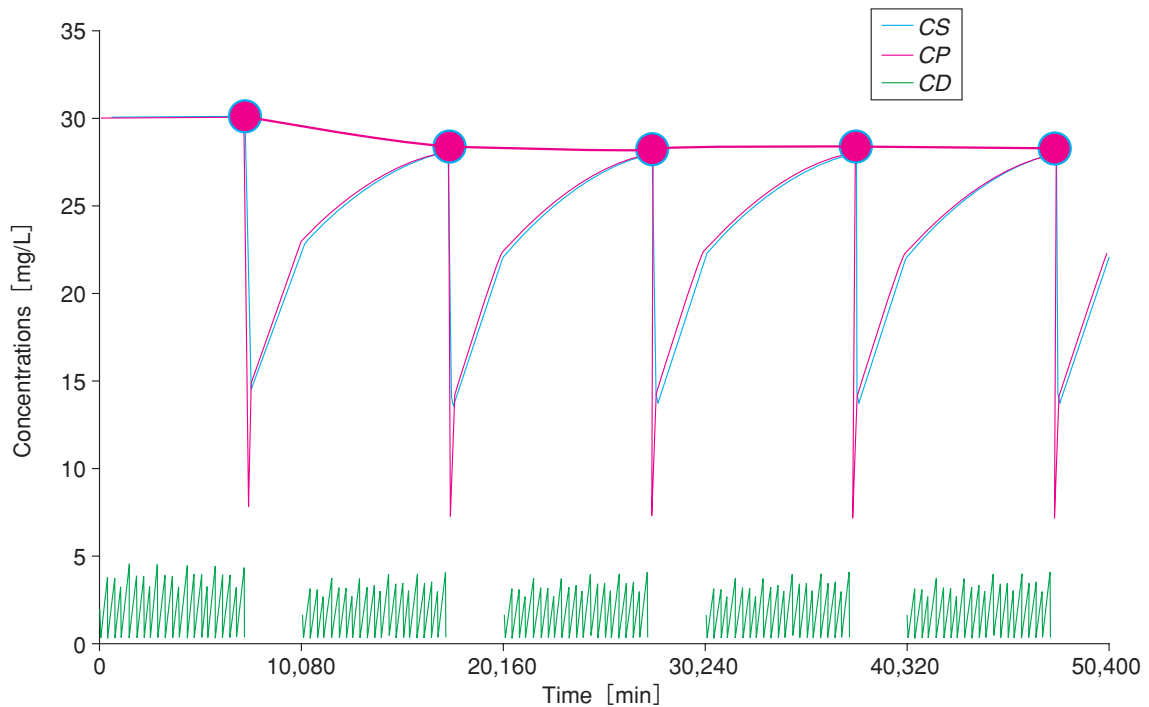


図 7 PD+HD 併用療法における β_2 -MG 濃度の経時変化

待できるものの、週 7 日の場合と比較すると、その結果は大きく異なることが予想される。

週 6 回 HD および週 7 回 HD における HDP は、それぞれ 72 および 98 である。前者が週 3 回の 8 時間透析と同等であるのに対して、HDP=98 を達成できる週 7 回 HD の優

位性が理解できる。

3. PD+HD 併用療法

日本発の治療法として拡がりを見せている PD+HD 併用療法では、PD 部分に処方調節を見込める部分は少ないが、HD 部分については使用するダイアライザで大きく

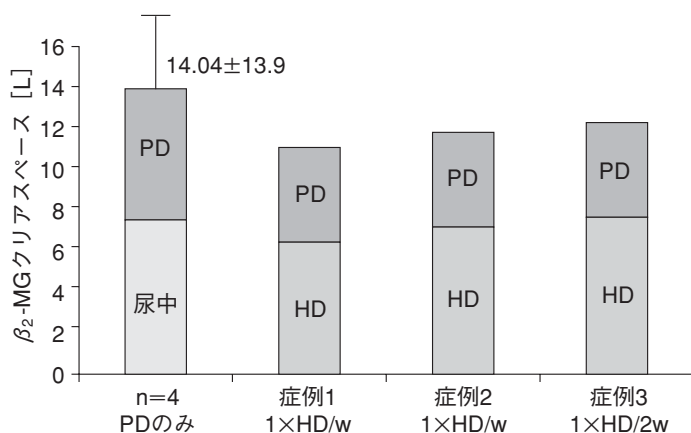


図 8 PD 患者と HD 併用患者の β_2 -MG クリアスペースの比較 (さくら記念病院)

結果を異にする。図 6 には、IV型ダイアライザを通常の場合(血流量=200 mL/min, 透析液流量=500 mL/min)で使用した場合を想定し、週 5 日の PD と 1 回の HD を組み合わせた併用療法について、血中尿素窒素濃度の推移を示した。施設で HD を行う直前を「治療前値」(図中の●プロット)と定義すれば、10%未満の低下しか期待できないことがわかる。しかしこの治療では、低濃度である期間をどれだけ担保できるかが重要であるため、臨床的な意義は少ない。 β_2 -MG についても同様な結果を確認している(図 7)。また、無尿の併用療法患者に対して、クリアスペースによる評価法を試みると、IV型ダイアライザによる 1 回の HD は、 β_2 -MG の除去に関する限り、PD 患者における 1 週間の残存腎機能(平均尿量 600 mL/日)に匹敵することがわかった(図 8)。諸外国で広く使用されている II 型程度のダイアライザで併用療法を行うと、腹膜休息の 48 時間のうちに β_2 -MG 濃度が休息前の値を超えてしまうことが予想されている⁶⁾。したがって、併用療法には高性能ダイアライザの使用が必須である。

4. On-line HDF

Euro-DOPPS⁷⁾の結果、HDF の臨床的効果(生命予後)は置換液量で決定できるとする考え方があり。図 9 にはマイルドな性能のダイアライザ(FX180)を後希釈 15 L 置換の HDF で使用した場合と、高性能ダイアライザ(FDY-180GW)を HD で使用した場合のアルブミン漏出量と α_1 -MG の除去率を示した⁸⁾。この例に示すように、ダイアライザの選択により、HD でも HDF を凌駕する除去性能が得られることは少なくない。すなわち、HDF 治療の良否は HD 以上にダイアフィルタの選択が鍵となり、置換液量の

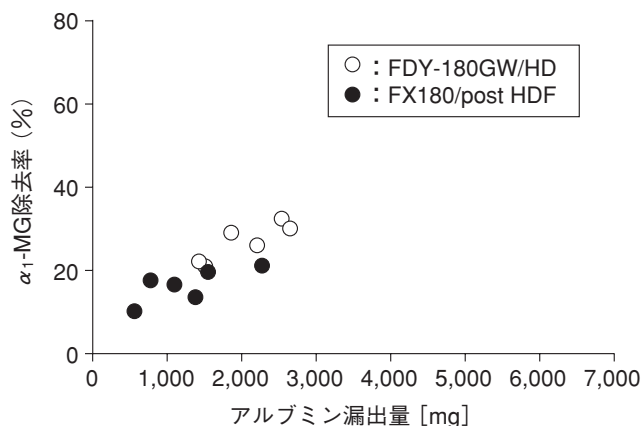


図 9 α_1 -MG 除去率とアルブミン漏出量との関係
高性能モデルによる HD が、マイルドな IV 型モデルによる後希釈 HDF を凌駕することがある。ダイアフィルタの選択が重要である。(橋本クリニック：櫻井健治先生)

多少で決まるわけではない。逆に V 型 HD を行えば on-line HDF は不要かとの議論も適当ではない。ターゲットとなる物質を定めた場合、それを除去する方法論はできるだけ多く確保されるべきであり、痒みや痛みを主訴とする合併症、restless leg 症候群、ESA 抵抗性貧血、透析困難症などは、HDF の積極的な適用と考えられる。また、前希釈 on-line HDF では正味の Q_D がおおよそ半減するため、アミノ酸などの重要な小分子溶質の損失をある程度抑制しながら、中・大分子溶質を積極的に除去することができるので、幅広い病態に対応した処方が可能となる。

結 論

長時間 HD では、治療前に対する治療後の濃度を低下させることができる。短時間頻回透析では、週 6 回治療と週 7 回治療で、溶質除去効率が大きく異なる。臨床的には週 7 回 HD を受けている患者は、状態が非常に良いといわれているが、これは HDP の計算値とよく一致しており、簡便な指標が有益であることを確認できた。

通常の HD 以外の治療モード(on-line HDF, PD+HD 併用療法など)においても、ダイアライザ(ダイアフィルタ)の選択が治療の良否の鍵となる。同時に、長時間頻回 HD と短時間頻回 HD とは互いに対立するものではなく、Scribner らも週 6 回、1 回 8 時間の HD が最も優れている(HDP=288)ことを指摘しており⁵⁾、これについてはすでにわが国でも検討されている⁹⁾。良いものを組み合わせ、さらに良いものを構築できる時代になりつつある。

摘 要

計算に必要な方程式群を示す。以下でいう HD は HF, HDF を含む人工腎臓治療を指すものとする。簡単のために濃度以外のすべてのパラメータを定数とした。

A. HD で小分子(尿素, クレアチニン)溶質を除去する場合

古典的な 2-コンパートメントモデルを使用した。図 1 において $K_w = \infty$ とすると, 組織間液コンパートメントと血漿コンパートメントは 1 つとなるので, これを細胞外液コンパートメントとする。このとき,

$$\frac{dC_I(t)}{dt} = \frac{G_I - K_c \{C_I(t) - C_E(t)\}}{V_I} \dots\dots\dots (1)$$

$$\frac{dC_E(t)}{dt} = \frac{G_E + K_c \{C_I(t) - C_E(t)\} - (C_{LR} + C_{LD})C_E(t)}{V_E} \dots\dots (2)$$

ただし, 記号は以下の通りである。

$C_I(t), C_E(t)$:	細胞内液中および細胞外液中溶質濃度	[mg/mL]
C_{LR} :	残存腎クリアランス	[mL/min]
C_{LD} :	人工腎クリアランス(非治療時間はゼロ)	[mL/min]
G_I, G_E :	細胞内液中, 細胞外液中溶質生成速度	[mg/min]
K_c :	細胞膜クリアランス	[mL/min]
t :	時間	[min]
V_I :	細胞内液量(=0.7×V)	[mL]
V_E :	細胞外液量(=0.3×V)	[mL]
V :	総体液量(=36,000)	[mL]

B. HD で β_2 -MG を除去する場合

図 1 において $K_c = 0$ とし, 細胞外液についての 2-コンパートメントモデルを使用した。

$$\frac{dC_S(t)}{d_t} = \frac{G_S - K_w \{C_S(t) - C_P(t)\}}{V_S} \dots\dots\dots (3)$$

$$\frac{dC_P(t)}{d_t} = \frac{G_P + K_w \{C_S(t) - C_P(t)\} - (C_{LR} + C_{LD})C_P(t)}{V_P} \dots\dots (4)$$

ただし, 記号は以下の通りである。

$C_S(t), C_P(t)$:	組織間液中および血漿中溶質濃度	[mg/mL]
G_S, G_P :	組織間液中および血漿中溶質生成速度	[mg/min]
K_w :	毛細血管壁クリアランス	[mL/min]
V_S :	組織間液量(= $V_E - V_P$)	[mL]
V_P :	血漿量(= $1,000 \times BW \times (1 - Ht/100)/13$)	[mL]
BW :	体重(=60.0)	[kg]
Ht :	ヘマトクリット(=30.0)	(%)

C. PD+HD 併用療法で小分子(尿素, クレアチニン)溶質を除去する場合

古典的な 2-コンパートメントモデルを使用した。(1)式はそのまま使用する。細胞外液コンパートメントについては以下の(5), (6)式を使用した。

$$\frac{dC_E(t)}{dt} = \frac{G_E + K_c \{C_I(t) - C_E(t)\} - (C_{LR} + C_{LD})C_E(t) - \dot{m}_P}{V_E} \dots (5)$$

$$\dot{m}_P = \bar{V}_D \frac{dC_D(t)}{dt} = K_oA \{C_P(t) - C_D(t)\} \dots\dots\dots (6)$$

ただし, 記号は以下の通りである。

$C_D(t)$:	腹膜透析液中溶質濃度	[mg/mL]
K_oA :	腹膜の総括物質移動膜面積係数(MTAC)	[mL/min]
\dot{m}_P :	腹膜での溶質移動速度	[mg/min]
\bar{V}_D :	平均腹膜透析液量	[mL]

D. PD+HD 併用療法で β_2 -MG を除去する場合

図 1 において $K_c = 0$ とし, 細胞外液についての 2-コンパートメントモデルを使用した。(3)および(6)式はそのまま使用したが, 血漿コンパートメントについては次式を使用した。

$$\frac{dC_P(t)}{dt} = \frac{G_P + K_w \{C_S(t) - C_P(t)\} - (C_{LR} + C_{LD})C_P(t) - \dot{m}_P}{V_P} \dots (7)$$

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Bell RL, Curtis FK, Babb AL. Analog simulation of the patient-artificial kidney system. Trans Amer Soc Artif Int Organs 1965 ; 11 : 183-189.
- 山下明泰, 南雲裕子, 日台英雄, 熊野和雄, 飯高喜久雄, 酒井 糾. CAPD における分子拡散項と対流項の溶質輸送効果. 人工臓器 1985 ; 14 : 111-114.
- 山下明泰, 吉本達雄, 安藤和弘, 善本勝男, 日台英雄, 酒井 糾, 酒井清孝. 細胞膜クリアランス及び細胞内外体積比の患者間分布. 人工臓器 1983 ; 12 : 425-428.
- 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況, 2010 年 12 月 31 日現在, 表 1914, 日本透析医学会, 2011.
- Scribner BH, Oreopoulos DG. The hemodialysis product (HDP) : A better index of dialysis adequacy than Kt/V . Dialysis & Transplant 2002 ; 31 : 13-5.
- 山下明泰. 腹膜透析に血液透析を併用する血液浄化法(II). 臨牀透析 2000 ; 16 : 1925-1929.
- Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS. Kidney Int 2006 ; 69 : 2087-2093.
- 櫻井健治(橋本クリニック). 私信
- 喜田智幸, 岡本久美, 三上満妃, 田中 寛, 坂井瑠実. 在宅血液透析(長時間頻回透析) vs オンライン HDF—オンライン HDF から在宅血液透析に変更した患者での検討. 腎と透析 2012 ; 73(別冊 HDF'12) : 36-38.