

症 例

血液部分再循環血液濾過法の施行経験

石田 俊太郎¹⁾ 斎藤 登¹⁾ 鈴木 克治¹⁾
斎藤 隆生²⁾

血液濾過法は小分子量蛋白除去に優れた治療方法であるが、血液濾過膜表面へのプロテインケーキ形成の為に濾過能力の経時的劣化が生じ、20ℓ程度の濾過に6時間以上も要し広く普及するに至っていない。特にヘマトクリット、血中蛋白が高濃度な程、また体外導出血液量が不十分な程、より長時間を必要とする。私たちは血液部分再循環血液濾過法を施行したところ、従来の血液濾過法に比較して濾過能力の経時的劣化を抑えUF Rを上昇させることで、治療時間を50~80分短縮できた。また更に大量の血液濾過が可能であった。

keyword : 部分再循環血液濾過法、プロテイン・ケーキ形成、濾過速度、CL×T/V、濾過膜の飽和状態

目 的

腎不全患者の血中低分子蛋白、特にβ₂ミクログロブリンの蓄積が原因とされる合併症が明らかにされて以来、その効率良い除去方法の確立が急務となっている。^{1,2)}数々の検討の結果、これら血中低分子蛋白の除去は透析原理すなわち拡散よりも濾過に依存する事から血液濾過 (Hemo Filtration 以下HFと略) の有効性が指摘されているが、広く施行されていない。その理由としては、専用装置が必要なこと、大量の体液・補充液の交換など操作が繁雑であることなどが上げられるが、最大の問題はゲル化蛋白が濾過膜表面に蓄積してプロテインケーキ (Protein Cake) が形成される結果、いわゆる濾過膜細孔の目づまりが生じ、限外濾過率 (Ultra Filtration Rate 以下UF Rと略) が経時的に低下し目標体液交換量の施行に長時間を要することである。このプロテインケーキ形成の予防に対して表1に示す方法などが考えられるが問題点が多く、且つ期待した効果は得られない。

私たちは血液部分再循環血液濾過法 (Blood Partial Recirculating Hemo Filtration 以下BPR-HFと略) を施行し、満足できる成績を得たので若干の考察を加え報告する。

表1 従来のプロテインケーキ形成防止策

HFは透析に比べ高UF Rの膜を高TMP状態で使用するので、濾過膜血液側表面における蛋白濃度が増加しゲル状態 (プロテインケーキ形成) となり、溶媒の通過を妨害する。この為に血液濾過膜能力は経時に劣化し、目標量までの濾過施行に長時間を必要とする。

従来の処置	問題点
血液流速度を300ml/分以上とする。	血圧下降などHF施行中の合併症が起り易い。
血液濾過器を2本使用する。	体外循環血液量の増加。コスト高。
濾過膜をアニオノ化する。	一般施設での実用化は行われていない。不可能か。
一定時間毎に生理的食塩水を流す。	入れた生理的食塩水量も濾過しなくてはならない。
濾過膜外側から血液側に加圧する。	操作が繁雑。

従来の方法では問題点が多く、また期待した改善は得られない。

症 例

表2に示す2例に施行した。症例IIはNIDDMでインスリンを使用しており、補充液1ℓ当たり50W/V%ぶどう糖溶液=2ml、12W/V%塩化ナトリウム溶液=3.5mlを注入し、補充液内Na=138→145mEq/l、ぶどう糖=0→100mg/dl、実測浸透圧=267→280mOsm/kg・H₂Oに組成変更した。

1) 厚生連糸魚川総合病院 透析室 臨床工学技師部

2) 厚生連糸魚川総合病院 内科

表2 HF 施行症例

	性別、原疾患	HF 施行理由	HF 施行前 ヘマトクリット値	HF 施行前 血中総蛋白濃度
症例I	女性: 慢性糸球体腎炎	ヘモジデローツス	39.9%	6.8g/dl
症例II	男性: 糖尿病性腎症	緑内障	21.2%	7.7g/dl

HF 施行条件

HF 装置 NY-3 血液濾過器 PNF-1700
(polyacrylonitrile 膜 1.7m²)

補充液 HFソリタ

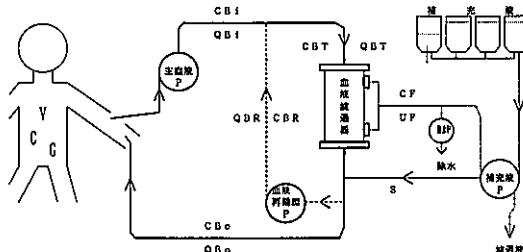
症例IIはNa=138→145mEq/ Glucose=0→100mg/dl
浸透圧=288→305mOsmo/kg・H₂O

BPR-HF の方法

図1にBPR-HFのフローチャートを示す。基本HFは血液濾過器で体液を除去した後に補充液を入れる「後希釈法」である。そこに血液回路静脈側のエアートラップとブラッドアクセス接続部の間に全長=239cm、ポンプ装着部内径=6.6mm・長さ39cm、総血液充填量37mlの血液部分再循環用血液回路を取り付け、ブラッドアクセスに戻る血液の一部を動脈側エアートラップ手前に返す。これにより血液フィルター内を流れる血液流速は、主回路の血液ポンプ流速と部分再循環血液ポンプ流速との和となる。

通常のHFと同様に開始し刺針後約15分に異常の無い事を確認し、血液部分再循環用血液ポンプの回転を開始する。その後は通常の方法によりBPR-HFを

図1 部分再循環血液濾過法の概要と各略語の説明



$$\text{クリアランス } CL \text{ ml/min} = (1 - CBo/CBi) \times QB = SC \times UF$$

$$SC = \text{筋係数} = CF/CBi$$

$$QBT = QBi + QBR$$

$$CBT = (CBi \times QBi + CBR \times QBR) / (QBi + QBR)$$

V=液体容量(ml)	CBi=流出濃度(mg/dl)	CBR=再循環血液内濃度(mg/dl)
C=体液内尿素濃度(mg/dl)	QBi=流出速度(ml/min)	QBR=再循環血液速度(ml/min)
G=体内生成速度(mg/min)	CBo=流入濃度(mg/dl)	CBT=血液濾過器流入濃度(mg/dl)
P=ポンプ	QBo=流入速度(ml/min)	QBT=血液濾過器流入速度(ml/min)
	CF=濾過液内濃度(mg/dl)	UF=濾過液速度(ml/min)
	S=補充液注入速度(ml/min)	

施行する。

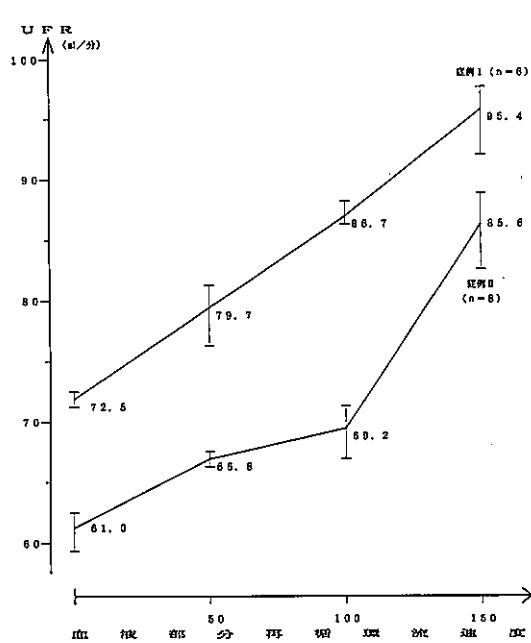
終了時は再循環用血液ポンプを止め、再循環回路内の血液を生理的食塩水50mlと空気にて主血液回路動脈側のエアートラップ側に送り込み鉗子で止める。その後、通常の方法にて主血液回路内の血液を回収する。

検 討

BPR-HFについて以下の検討を行った。HF装置はNY-3、血液濾過器はPNF-1700を使用し観測時の主血液ポンプ流量は200ml/分、限外濾過圧力(TransMembrane Pressure 以下TMPと略す)は400mmHgでの成績である。

1) 再循環血液流量とUF Rの関係。(図2)

補充液6000ml交換時の成績を示す。2症例とも再循環血液流量の増加に伴ってUF Rは上昇した。

図2 補充液6000ml交換時のUF Rと血液部分再循環流速の関係
(血液濾過器=PNF-1700 TMP=400mmHg)

2) 再循環血液流量とUF Rの経時的变化。(図3・4)

2症例での20l交換に要した時間とUF Rの経時的变化を示す。症例1で再循環血液流量=0、つまり通常HF施行時は約6時間5分であったが、再循環血液流量=50ml/分で5時間10分、100ml/分で4時間30分、150ml/分では4時間10分であった。症例2も再

図3 症例Iにおける補充液20ℓ交換までの部分再循環血液流速とUF-Rの経時的変化

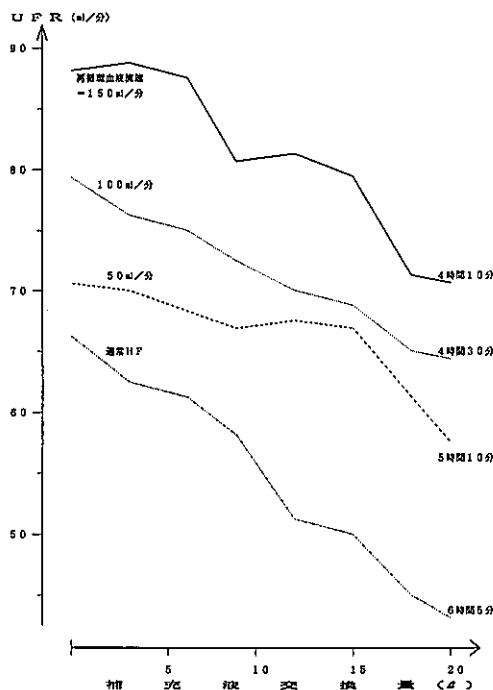
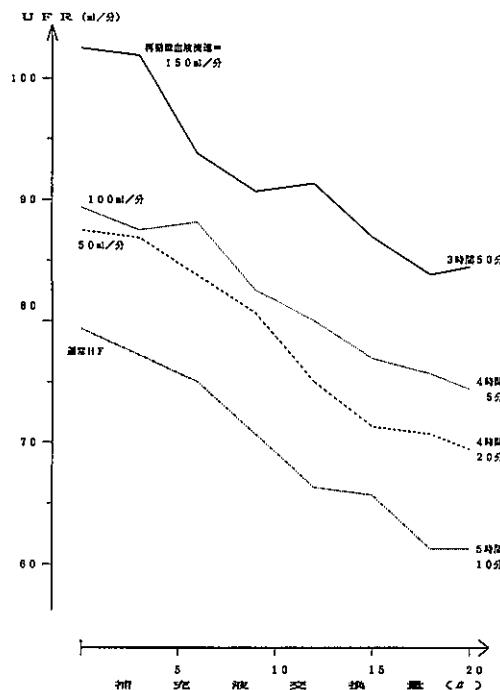


図4 症例IIにおける補充液20ℓ交換までの部分再循環血液流速とUF-Rの経時的変化



循環血液流量=0で5時間10分であったが再循環血液流量=50ml/分で4時間20分、100ml/分で4時間5分、150ml/分では3時間30分であった。

以上の様に再循環血液流量の上昇に伴い、プロテインケイ形成の防止に由来すると思われるUF-R上昇と濾過膜劣化が小さくなっている事がわかる。

3) BPR-HFにおける除去態体

図1における物質収束を質量保存則の『体内流出量-流入量=除去量』に当てはめる。まず血液部分再循環が無い、つまり通常の後希釈法HFでは、 $CBT = CBi$ とおいて $CBi \times QBi - CBo \times QBo = UF \times CF = CL \times CBi$ 。

ここで除水が無く $UF = S$ で $QBi = QBo = QB$ とすると

$$(CBi - CBo) QB = UF \times CF = CL \times CBi.$$

$CL = \{(1 - CBo) / CBi\} QB = UF \times CF / CBi$ 。
ここで右辺に篩係数 $SC = CF / CBi$ を代入して、 $CL = \{(1 - CBo) / CBi\} QB = SC \times UF$ 。つまりHFの効率は体液・補充液交換量に依存する。更にBUN、クレアチニン等の小分子量物質は $CF = C Bi$ ので $SC = 1$ で、小分子量物質の $CL = UF$ と簡単な式と

なる。

次にBPR-HFでも除水が無いとすると、 $CL = UF \times CF / CBT$ である。ここでCBTは体内からの流出量と再循環血液内に含まれる量との平均値となるから、

$CBT = \{(CBi \times QBi) + (CBo \times QBo)\} / QBi + QBo$ であるので $CL = UF \times CF / (CBi \times QBi + CBo \times QBo) / (QBi + QBo)$ となり、 $CL = (UF \times CF) (QBi + QBo) / (CBi \times QBi + CBo \times QBo)$ を導く。このBPR-HFのCLに $QBo = 0$ の条件を与えると $Lim_{QBo \rightarrow 0} CL = UF \times CF / CBi$ と解けて通常HFのCLと同式となる。

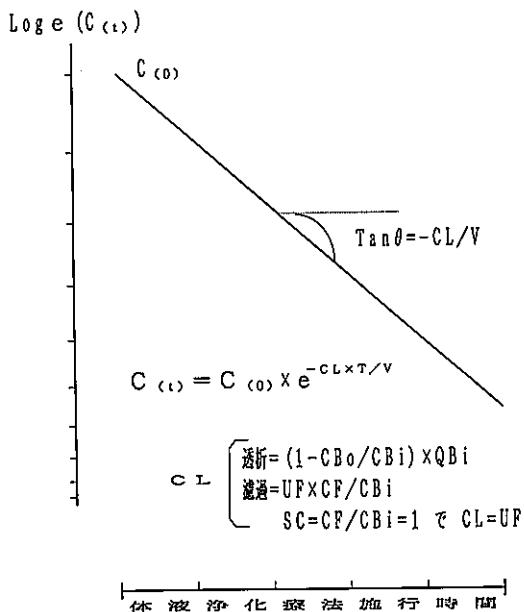
考 察

体液はごく大まかに分けて細胞膜・血管壁に仕切られており、細胞内液・細胞外液・血漿のプールがある。しかし、尿素は分子量60・大きさ3オングストローム (3×10^{-7} mm) と著しく小さく拡散速度が速いので、細胞膜・血管壁が抵抗とはならず各プールに均一に溶けていると考えられる事ができる、尿素に関しては体液全体

を1プールモデルに置き換える事が可能である。この体液全体を1プールモデル化した中での血液浄化療法施行時の体液内尿素の収束は、体液内蓄積量=流入量-流出量+生成量である。これに図1を当てはめると、 $d(V \cdot C) / dT = (CB_{(0)} \times QBo) - (CB_i \times QBi) + G$ ①式となる。ここで除水量を無視して体液V=一定と仮定、また血液浄化施行中の尿素生成速度は除去速度に比べて少ないのでG=0、更にクリアランスCL=(1-CBo/CBi)×QBを代入すると①式は、 $VdC/dT = -CL \times CB_i$ となる。ここでCB_i=体液内尿素濃度(通常BUNで考える)、T=治療開始後経過時間を意味する。この微分方程式を代数的に解き開始時CB_i濃度CB₍₀₎、治療開始後CB_(t)とすると、 $CB_{(t)} = CB_{(0)} \times e^{-CL \times T/V}$ ②式を導く。(e=自然対数=lim (1+1/X)^X=2.71828...)。解導入における式展開は〔付録〕を御参照いただきたい。)

又、②式をCL×T/Vに変形すると
 $CL \times T/V = -\log(C_{(t)} / C_{(0)}) = \log(C_{(0)} / C_{(t)})$ を得る。すなわち施行中の体液内尿素濃度を片対数で縦軸に、施行時間を横軸にとると尿素濃度は傾き-CL/Vの直線的低下となる(図5)。また施行1回の尿素除去量Mmgは②式に{CB₍₀₎-CB_(t)}Vを代入すると $M = CB_{(0)} (1 - e^{-CL \times T/V}) V$ 、除去

図5 体液浄化療法中の体液内尿素濃度の変化



率% = (1 - CB₍₀₎ / CB_(t)) = (1 - e^{-CL \times T/V}) となる。CL × T/Vとは、「T分間の体液浄化療法施行によって、1分間当たりCL_{ml/min}の尿素濃度0の体液と総体液量V_{ml}とを何回交換したか」を表す無次元数(単位がない)である。前述の様にHFのCLはUF × CF / CB_iで表せられ、また1回の施行における総除去量はJ(CL × CB_i)である。更に小分子の尿素ではCF=CB_iで漏過係数SC=CF/CB_i=1なので、HFの尿素CLは単にUFとなり、HFでのCL × T/Vは濾過量(=補充液量)でありCL × T/Vとは補充液総量と総体液量の交換比率である。言い換えれば、総量V一定の濃度CB_iの溶液があり、そこから濾過速度UFで濃度CFを流出させるのと同時にそこへ何も含まない液を流入させたらCB_iがどう変化するかを表している事に他ならない。ただし交換は連続的に行うので、体液内尿素濃度は指数関数的に低下を示すが0にはならない。②③式からCL × T/V = 1.0とはC_(t) = C₍₀₎ × 37%、1.4では25%、またC_(t)がC₍₀₎の30%ではCL × T/V=1.2、20%ではCL × T/V=1.6となる事が分かる。私たちが②③式を用いて計算で予測した開始T分後BUN濃度C_(t)と臨床成績の誤差は±6mg/dl以下であった(n=36, P>0.05)。なお私たちは透析とHFを同時に進行する血液透析濾過法での尿素除去特性はほとんど拡散に依存しており透析単独時と変わりない事を確認している。以上により尿素に対し総体液は1プールと考え事が可能で、施行中のBUN及び単位時間当たりの尿素除去量は指数関数的に低下し、CL × T/Vのみが除去効率を決定する関数である。1992年に日本透析療法学会が、透析歴3回/週で2年以上の452,341人を対象に行った調査によると、1時間当たりCL × T/V=0.3~0.45とし、できる限り長時間施行すると生命予後が良好である。

いわゆる健康青年男子での体重当たりの体液分布は、総体液量V=60%、細胞内液量ICF=40%、細胞外液量ECF=20%(間質液ISF=15%、血漿=5%)であるとされるが、血液浄化を必要とする末期腎不全患者ではICFは不变ながらも循環血漿量の緩衝であるISFは著増、血漿量は軽度増加しておりその為にVは65~70%と報告されている。これをもとに50kgの症例にHFを施行する場合、先程の調査での平均のCL × T/V=1.3とするには42~45lもの体液を濾過し補充液と交換する必要があり、5時間で施行するには140ml/分以上の平均濾過速度を維持しなければならない。

この様にHF施行において効果的な体液浄化を行ふ為には十分な量の体液を濾過し補充液と交換する事が

必須であるが、通常の方法では濾過膜にプロテインケーキが形成され目標の総濾過量=補充液との体液交換量+除水量まで濾過するには透析に比べ長時間が必要であり、特にヘマトクリット値・血中総蛋白濃度が高値であるほどより長時間を要する。

プロテインケーキとは血液側濾過膜表面に形成するいわゆる蛋白ゲル層であり溶質・水の移動に対し著しい抵抗となる。このゲル層形成のメカニズムは、まず、蛋白溶液を膜で濾過すると膜小孔よりも大きい蛋白は膜を透過する事ができない為に膜表面に蓄積し膜表面の蛋白濃度が上昇し、(この蛋白濃度の異常分布を蛋白濃度分極 Protein Concentration Polarization とよぶ。) さらに蓄積した蛋白は圧力により遂にはゲル化し膜表面上にいわゆるゲル層=プロテインケーキを形成するためと考えられている。このプロテインケーキは血中蛋白濃度が高値なほど形成され易い事はいうまでもないが、更にUF R及びTMPが高いほど形成される。このプロテインケーキが濾過膜小孔を覆い、溶質・水移動に対し著しい抵抗となる。^{8,9,10)} 濾過速度・抵抗・TMPの関係を式化すると、濾過速度=TMP/(Rm+Rg)である。(Rm=濾過膜抵抗、Rg=ゲル層抵抗) すなわち濾過速度を大きくするには濾過膜に大きい圧を付加するか各抵抗を小さくすれば良い。しかし血液の様に蛋白を含む溶液では前記のプロテインケーキが形成されTMPを上げていってもある圧力以上ではUF Rは増加せず横ばい状態になる。この状態を膜の飽和状態と言う。

私たちはBPR-HFの施行により満足できる結果を得た。この理由は血液濾過器内を走行する血液流量を速くする事により流れの乱れがより大きくなりプロテインケーキによる抵抗(Rg)を減少できた為と考えている。この流速を上げて乱流を作る方法は化学工業では一般に用いられている方法である。流体状態を表すパラメータの一つにレイノルズ数(Re)があり、 $Re = \rho \times l \times v / \eta$ にて定義される。ここで ρ =密度、l=管の長さ、v=流速、 η =流体粘度を示し、Re数そのものは単位がない。ただしこれは水・気体に代表されるニュートン流体(すり速度がすり応力に比例する流体)の状態で成り立つが、血液の様な非ニュートン流体では必ずしも完全には成り立たない。しかし腎不全患者は著しい貧血状態にあるので、その血液はニュートン流体にかなり近いとされている。図4に示すBPR-HF施行中のUF R経時的低下は通常HFに比較して軽度であるので、濾過膜の劣化が少ない、すなわちプロテインケーキが形成され難い事が示唆される。これはBPR-HFでは血液濾過器内を流れる

血液流速は通常HFよりも部分再循環する量が増す事でせん断速度(Shear Rate)も大きくなり血中蛋白成分が血液濾過膜に付着し難くなった為と思われる。せん断速度とは、粒子(血球)を壁(血液側濾過膜内面)の表面から流れの中心へと浮上させる力で次式で表す。

$$\text{せん断速度} (\text{sec}^{-1}) = \text{粘性係数} \times \text{流速度} / \text{壁からの距離}$$

$$\text{濾過器内を流れる血液せん断速度} (\text{sec}^{-1}) = 4 \times \text{線速度} (\text{cm/sec}) / \text{管の半径} (\text{cm}) \quad \text{ここで線速度} (\text{cm/sec}) = \text{流量} (\text{ml/sec}) / \text{管断面積} (\text{d}l) (\text{ml} = \text{cm}^3)$$

従って血液濾過膜の断面積が同じなら内部を流れる血液流速度を増加させる事で、より高いせん断速度が得られ濾過膜への蛋白付着をある程度抑制しプロテインケーキの形成を抑制できると考えられる。

ま と め

血液部分再循環血液濾過法はヘマトクリット値、血中蛋白濃度にかかわらず再循環血液流量とUF Rは比例し、従来の方法に比べ大幅な時間短縮ができ、より大量の血液濾過の実施すなわち体液・補充液交換が可能である。

付 錄

$$d(V \cdot C) / dT = (CBo \times QBo) - (CBi \times QBi) + G$$

①式

除水が無いので QBo=QBi=QB、V=一定、また治療中のG=0とすると①式は、 $VdC/dT = (CBo - CBi) QB$ 。ここに $CL = (1 - CBo/CBi) \times QB$ を $QB = CL \times CBi / -(CBo + CBi)$ に置き代入すると、

$$VdC/dT = -CL \times CBi \quad dC/CBi = -CL \times dT/V \\ \int dC/CBi = \int -CL \times dT/V \quad ln(CBi) = -CL \times T/V + \text{定数}$$

故に $CBi = e^{-CL \times T/V}$ が一般解。

治療開始時CBi濃度をCB₍₀₎、開始T分後濃度をCB_(t)とすると、この特殊解は $CB_{(t)} = CB_{(0)} \times e^{-CL \times T/V}$ 。
(e=自然対数= $\lim_{x \rightarrow \infty} (1 + 1/x)^x = 2.71828\cdots$ である。)

また、 $\log_a X = B$ は $X = aB$ だから、 $CL \times T/V = -\log_e (CB_{(t)} / CB_{(0)})$ $CL \times T/V = \log_e (CB_{(0)} / CB_{(t)})$ となり、治療中の体液内尿素濃度(BUNで考える)の経時的变化を表す式が得られる。

なお治療中の生成量G及び開始時体液量V₍₀₎が除水

Q_F により変化する事を考慮するなら、 $d(V \cdot C)/dT = -CL \times CB_i + G$ を解いて
 $CB_{(t)} = (CB_{(0)} - G/(CL-QF)) \times (1 - T \times QF/V_{(0)})^{((CL-QF)/QF)} + G/(CL-QF)$ 。

また生成量Gは無視、開始時体液量 $V_{(0)}$ の除水 Q_F による変化のみ考慮するなら、 $CB_{(t)} = CB_{(0)} (1 - T \times QF/V_{(0)})^{((CL-QF)/QF)}$

以上の様に両式ともに $CL \times T/V$ の型にはならない。ここでの CL は単位時間当たりの除水 UF を含めたものであり、

$CL = \{(1 - CBo/CBi) \times (QBi - UF)\} + UF \times CF/CBi$ である。

(この G と V の変化を考慮する際の解導入における式の展開は非常に複雑であり省略させていただく。なおこの様な数学的モデル等に関する滑書を参照される事を御薦めする。)

文 献

- 1) Gejyo, F. et al. : A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. Biochem. Biophys. Res. Commun. 129 : 701, 1985
- 2) 下条文武, 本間則行, 荒川正昭: β_2 -microglobulin. 臨床透析3: 51, 1987
- 3) 小高通夫, 田畠陽一郎, 室谷典義: 血液濾過法概論(特徴・適応・最近の進歩など). 血液浄化療法(上巻), 日本臨床, p396, 1991
- 4) 峰島三千男: 血液濾過は小分子蛋白の除去に有効か?. Clinical Engineering 1: 17, 1990
- 5) 酒井清孝, 他: 膜を用いた血液浄化法. 化学工学 45: 158, 1981
- 6) 佐々木優里, 他: タンパク リーク型ダイアライザーを用いた β_2 -microglobulin 除去. ハイパフォーマンス メンブレン 86: 39, 1986
- 7) 新里高弘, 前田憲志: 低分子蛋白 (β_2 -microglobulin). 血液浄化療法(上巻), 日本臨床, p162, 1991
- 8) 前川正信, 田中寛: 血液濾過のコンピューター応用. 血液浄化療法(上巻), 日本臨床, p428, 1991
- 9) 太田和夫: 人工腎臓の実際 3: 59, 1980
- 10) 山上征二, 岸本武利: 濾過型人工腎の原理. 新しい血液浄化法, p13, 1981
- 11) 秋山隆: 濾過膜. 新しい血液浄化法, p35, 1981
- 12) 金森敏幸, 酒井清孝: 血液浄化数量的アプローチ. 臨床透析 7: 375, 1991
- 13) 木村玄次郎: 標準化透析量 Kt/V からみた至適透析. 腎と透析 31: 874, 1991
- 14) 吉川直樹, 丸茂文昭: 透析-血液浄化- 血液浄化療法(上巻), 日本臨床, p11, 1991
- 15) 雨宮時夫, 他: 計画透析の試み. 血液浄化療法(上巻), 日本臨床, p382, 1991
- 16) 石田俊太郎, 斎藤登, 鈴木克治, 斎藤隆生: HD F の尿素窒素除去効率は、HD+HF か. ハイパフォーマンス メンブレン 94: 181, 1994
- 17) 前田憲志: わが国の慢性透析療法の現状1992年(透析量に関する調査項目). 日本透析療法学会統計調査委員会 p116, 1993
- 18) 後藤健, 他: 水分含量と理想体重. 臨床透析 9: 405, 1993
- 19) 酒井清孝ほか: 透析スタッフのための血液浄化の基礎, p40, アイピーシー, 1989.

Clinical Trial of the Blood Partial Recirculating Hemofiltration.

Shuntaro Ishida Noboru Saito Katsuji Suzuki
*
Takao Saito

Clinical Medical Engineer, Department of Medicine, Itoigawa Hospital
Internal Medicine

Hemofiltration is a greatly beneficial treatment for the reducing small molecular weight proteins in chronic renal failure patients. But protein cake made on the blood filtration membrane would worsen the filtering ability in the course of time, so this treatment is commonly thought to be difficult. Especially, the higher the concentration of hematocrit and blood protein, the longer it takes to give this treatment. Therefore we tried "Blood Partial Recirculating Hemofiltration." This method could not worsen the filtering ability could increase the urine filtration and could shorten the time of treatment 6.50 minutes or more in comparison with the hemo filtration method used so far.

Key words: Blood Partial Recirculating Hemofiltration, Protein Cake, Filtration Speed, CL×T/V, Menbrane Saturation