

原 著

平衡血漿β2ミクログロブリン濃度及びに非治療時 血漿β2ミクログロブリン濃度に関する数学的解析

石田 俊太郎^{*1)} 齋藤 登^{*1)} 斉藤 隆生^{*2)}

血漿β2ミクログロブリン(β2M)濃度に関しその平衡濃度及びに非治療時変化を下記の式を基にした数学的プールモデルで解析した。

$$TAC - \beta 2M = G / (RCL + ER + DCL).$$

$$d \frac{\{V(t) \cdot C(t)\}}{dt} = G - \{(ER + RCL) \times C(t)\}.$$

[ここで、TAC - β2M = 平衡血漿β2M濃度、G = β2M生成速度、RCL = 腎臓β2Mクリアランス、ER = 腎臓外性β2Mクリアランス、DCL = 治療時β2Mクリアランス、V = β2M分布範囲(血漿+細胞外液)、C = 血漿β2M濃度。] その結果、個々の血漿濃度は生成速度・残腎機能・治療効率(治療時間×DCL)で決定され、特に残腎機能は持続的作用があるので僅かでも血漿濃度に大きく影響を与える。また現在の間欠の治療においてそれが如何に優れた方法であっても治療前濃度のある一定値以下にする事は困難である事が示唆された。

キーワード：数学的プールモデル解析，平衡及びに非治療時血漿β2ミクログロブリン濃度，間欠的及びに持続的除去。

目 的

透析アミロイド症の発症メカニズムは未だ不明な点が多々あるが、その原因物質と同定された¹⁾β2-Microglobulin (以下β2Mと略す)の血漿濃度をできる限り低値に維持する事が基本的発症予防法であるとの考えで様々な方法が模索されている。

私たちは平衡β2M (Time-Averaged Concentration of β2-Microglobulin 以下TACβ2Mと略す)、及びに非治療時の血漿β2M上昇濃度(以下Δβ2M濃度と略す)に関して以下の数学的プールモデル解析を行った。

方 法

I - TACβ2Mの解析。

血漿β2M濃度は生成された分が上昇し除去された分が低下する。その上下する濃度の平均値がTACβ2Mである。数学的には変化時間Δtに対する濃度Cの積分平均値であり、式で表すとTACβ2M = ∫ C /

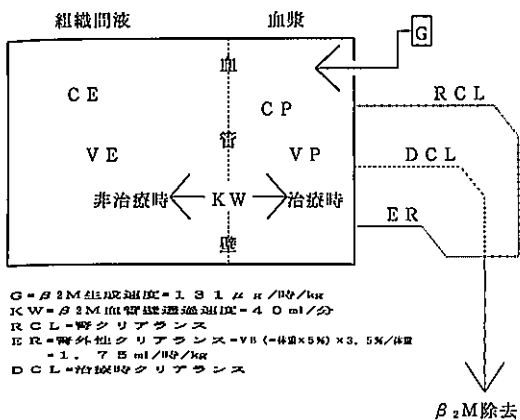
Δtである。

図1にTACβ2Mの概念を示す。β2Mは赤血球を除く種々の有核細胞、特にリンパ球でHLA class 1の軽鎖として生成され、一部は細胞膜表面から剝がれ落ち遊離の形で血漿内と組織間液に存在する。その生成速度(以下Gと略)は131 μg/hr/Kg²⁾を、また血管内と組織間液を隔てる血管壁のβ2M透過速度(以下KWと略)は40ml/min³⁾とした。更に唾液・網内系での異化・消化管への排泄等の腎外性クリアランス(以下ERと略)は下条ら⁴⁾の最大値である単位時間当たり血管内プール(血漿量)の3.5%、すなわち体重×5%×3.5%/体重=1.75ml/hr/Kgを用いた。また腎臓β2MクリアランスをRCL、血液浄化治療時β2MクリアランスをDCLで表す。ここで諸研究^{5) 6)}に習い、KWを根拠に血管壁の存在を無視して血漿(VP)と組織間液(VE)の和をVとする1プールで考え、更に血漿内濃度(CP) = 組織間液濃度(CE) = プール内濃度(Cβ2M)と仮定した。そして単位時間当たりのβ2M除去量をRCL、DCL、ERの総和とCβ2Mの積と考え、その除去量と単位時間当たりのGが等しく釣り合った状態でのCβ2MをTACβ2Mと定義した。式で表すと図1のI式となる。

*1) 〒941-8502 新潟県糸魚川市大字竹々花457番地 1
糸魚川総合病院透析室臨床工学技士

*2) 同 内科

図1 TACβ₂Mの概念



$KW=40 \text{ ml/hr/Kg} \quad ER=1.75 \text{ ml/hr/Kg}$ なので
 $VP+VE=V, \quad CP=CE=TAC-\beta_2 M$ の1プール

$\beta_2 M \text{ 除去量} = \beta_2 M \text{ 生成量} \quad \text{で濃度は平衡}$

$\int^{\Delta t} [TAC-\beta_2 M \times (RCL+ER+DCL)] = \int^{\Delta t} G$
 $TAC-\beta_2 M = G / (RCL+ER+DCL) \dots \text{I式}$

これに上述のG及びERを一定値として用い以下の各TACβ₂M濃度の変化を算出した。

- RCLとTACβ₂M濃度の関係。
血液浄化療法を受けていない(DCL=0)状態でのRCL低下に伴うTACβ₂M濃度。
- 週間治療条件とTACβ₂M濃度の関係。
RCL=0として、週間治療条件=DCL×治療時間を変化させた際のTACβ₂M濃度。
II-各RCL値に対する非治療時Δβ₂M濃度及びにG、ER、非治療時体液量増加速度(以下ΔVと略す)が与える影響の解析。

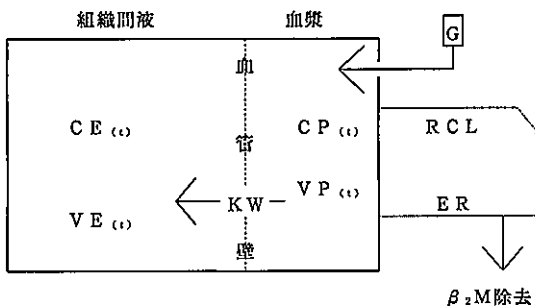
③ 非治療時Δβ₂M濃度の概念を図2に示す。
方法Iと同様の理由で血管壁を無視し全体を1プールとした。その物質集束を取ると蓄積量は生成量と除去量の差であり、式で表すと

$d \frac{V(t) \cdot C(t)}{dt} = G - \{(RCL+ER) \times C(t)\}$ となる。

非治療時で解くと図のII式を導く。ここに、

- C(0)=治療終了時血漿β₂M濃度mg/L
- C(t)=治療t時間後血漿β₂M濃度mg/L
- G=131μg/hr/Kg=7.86mg/hr
- ER=1.75ml/hr/Kg=105ml/hr
- 治療終了時体重=60.0Kg
- 治療終了時VE+VP=V(0)=12.0L

図2 非治療時におけるΔβ₂M濃度



$KW=40 \text{ ml/min} \quad ER=1.75 \text{ ml/min}$ なので
 $VP(t)+VE(t)=V(t), \quad CP(t)=CE(t)=C(t)$ の1プール

物質収束式

$$d \frac{V(t) \cdot C(t)}{dt} = G - \{(ER+RCL) \times C(t)\}$$

を解くと

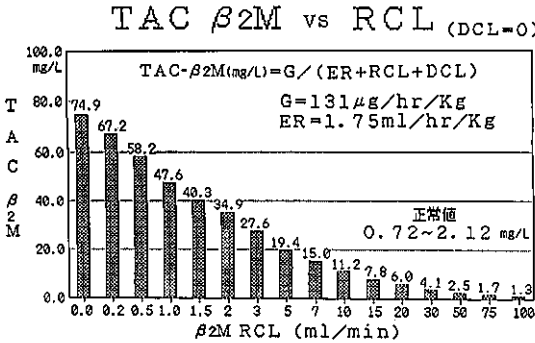
$$C(t)_{\text{非}} = \{C(0) - \frac{G}{(RCL+ER+\Delta V)}\} \left[1 + \frac{\Delta V \times t}{V(0)}\right] + \frac{G}{RCL+ER+\Delta V} \dots \text{II式}$$

- ΔV=1ml/min の各条件を代入してRCL=0, 1, 3, 5, 7, 10ml/minでの非治療時Δβ₂M濃度を時間を区切り67時間まで計算した。なお67時間とは例えば、「週間治療計画が月・水・金の方で金曜日14時に治療が終わり次週の月曜日9時に開始した」という意味で非治療時間が最長でその時点での濃度が最高β₂M濃度である。
- ④ II式を基にRCL=0, 5ml/minでのG、ER、ΔVがΔC(t)に与える影響を調べた。

結果

I-①の結果を図3に示す。当然の事ながらRCL

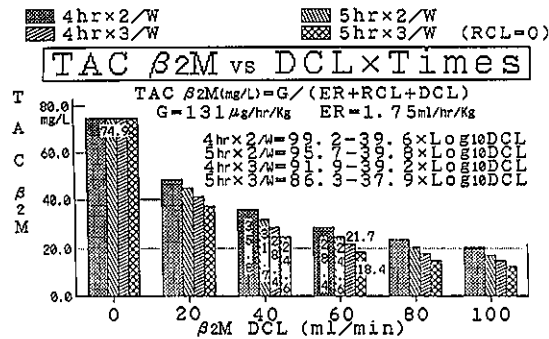
図3



の低下に伴ってTACβ2Mは指数関数的に上昇する。ここでRCL低下には無関係にERが1.75ml/minあるので、これによる除去量=ER×Cβ2Mが常にある。故にRCL=0でもERによる除去量とGが釣り合う事となり、このRCL=0におけるTACβ2Mが最高値で約74.9mg/Lである。当施設ラテックス法の正常値を図に記載した。

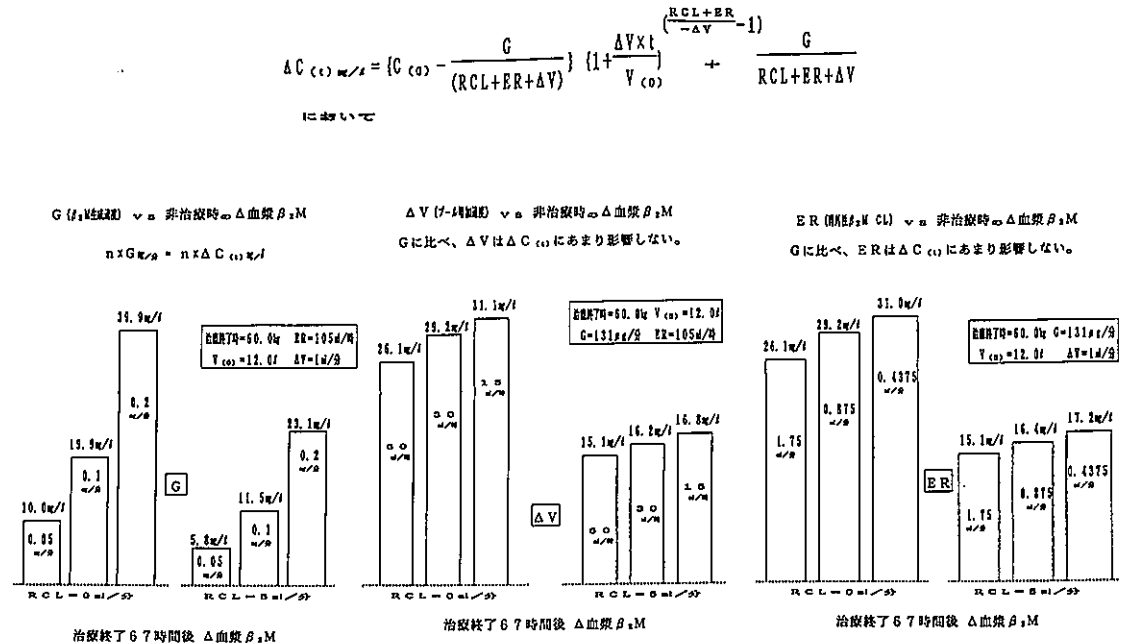
I-②) に関しての変化及びその相関式を図4に示す。

図4



DCLが高値で且つ週間治療時間が長いほどTACβ2M濃度は指数関数的に低値となる。いわゆる高性能膜透析器の平均的なβ2MDC L=40ml/minで治療した場合でのTACβ2M濃度は図に示す通りである。

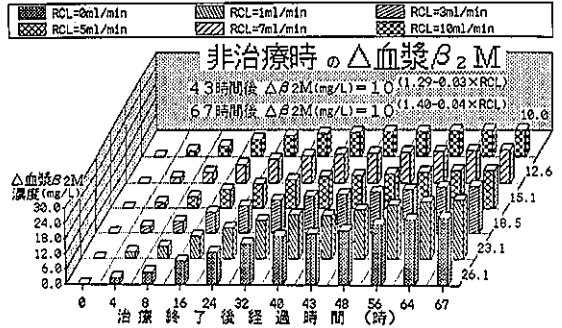
図6 治療終了67時間後 Δ血漿β2M



またDCL=60ml/minの血液透析濾過を施行したならば図の如くのTACβ2M濃度となる。

II-③)の結果及びに相関式を図5に示す。

図5



RCLが低値となるに従い非治療時Δβ2M濃度は高値となる。RCL=0ならば例え金曜日治療後に濃度が0まで下がったとしても月曜日治療開始時には約26mg/Lに上昇する事になる。これに対してRCL=5ml/minしかなくても約15mg/Lで抑えられる。

II-④) に関する計算結果を図6に示す。なお各値算出における諸条件は図の如くである。RCL値とは無関係にGと非治療時Δβ2M濃度は比例関係にある。これに対しER、ΔVは非治療時Δβ2M濃度にほと

んど影響しない。

考 察

承知の通りβ2Mは腎臓近位尿管上皮細胞で分解されるので腎臓機能低下により血漿濃度は上昇する。それを想定した状態が図3の如くである。以前から糸球体濾過値の予測指標として血漿β2M値は血清クレアチニン値よりも鋭敏である事が知られている⁹⁾が、当施設の正常上限値=2.12mg/LをI式に代入するとRCL=60ml/minとなり、これよりもRCLが低下すると血漿β2Mは異常高値となる事が示唆される。

日本透析医学会が行った1994年調査⁹⁾の治療前血漿β2M濃度を治療方法と治療時間別で比較検討した結果によると、1回平均治療時間が4.62±0.06時間の家庭透析が26.3±3.5mg/Lと最も低値で、次いで血液濾過、血液透析濾過、CAPD、そして4.11±0.02時間の施設透析が33.7±0.3mg/Lの順である。残腎機能や治療効率等が同一ではないので単純な比較はできないであろうが、同じ血液透析であるにも関わらず治療時間の異なる家庭透析と施設透析に有意な差がある事実は興味深い。図4に示した通り、治療時に単位時間当たり同じ効率でβ2Mを除去しても週間治療時間が長いほどTACβ2M濃度は低値となる。また更に対象物質の分子量が大きくなるに従いその除去には拡散よりも濾過による量(濾過量×血漿内物質濃度×篩係数)が大きく影響する事が確認されている^{10) 11)}。これらからβ2M除去を中心にするのならば、高いβ2M篩係数を有する膜を用いて膜の効果を最大限に発揮可能な方法、つまり単に血液透析を行うよりもできる限り長い治療時間でより大量の体液・補充液交換を行う血液透析濾過が断然有利であろう。

前談を含めβ2M除去の必要性が明らかにされた当初からこれをいかに高い効率で除去するかを課題に除去法の検討・各種の膜及び吸着素材の開発と臨床への実用化がなされてきたが、それらは1回毎の治療条件についての検討が主であったように思う。しかし図5に示す通り例えば治療施行後血漿β2M濃度をほぼ0まで低下する事ができるほどの優れた治療を施行しても、それが間欠的除去方法であるのならば次回治療前β2M濃度をある一定値よりも低値にするのは困難である事を示唆する。すなわち治療前β2M濃度から考えると現在の一般的な間欠的除去治療法の限界を意味しており諸研究報告^{7) 12) 13) 14)}と一致する。

非治療時のΔβ2M濃度を抑えるにはまず何より残腎機能の保持が大切であろう。前述の物質濃度の定義から考え、僅かな残腎機能であっても持続的に除去作

用がある事は非常に重要である。残腎機能に関わらず持続的除去を行う方法としてはCAPDがあるが、腹膜β2Mクリアランスは約1ml/minと報告されており^{15) 16)}この1ml/minのTACβ2M濃度はI式から約48mg/Lであり、このβ2Mクリアランス値だけでは効率は全く不十分と考える。ただしCAPDは透析に比べて残腎機能の保持に優れるとされているので¹⁷⁾、その意味ではCAPDは有効であるのかもしれない。

CAPD以外の持続的除去治療方法として持続的濾過療法(Continuous Arterio-Venous Hemofiltration CAVHF)が考えられる。水口ら¹⁸⁾は、0.3m²、0.5m²のPAN膜フィルター及び0.6m²のポリアミド膜フィルターを使用し濾過量が10L/dayのCAVHFを施行した結果、治療開始前血漿β2M濃度が44.0mg/Lから治療開始後1週間には20mg/L以下になり3・4週間後には約17mg/Lを維持する事が可能であったと報告している。この症例の残腎機能や治療時除水量等は不明だが、10L/dayの濾過量は約7ml/minなので、図3での7ml/minでのTACβ2M濃度=15mg/Lとほとんど一致する。将来、β2Mを高い効率で持続的に除去できる装着型人工腎¹⁹⁾が臨床応用されたならばTACβ2M濃度をかなり低値に維持できるのではないかと期待する。

非治療時のΔβ2M濃度に関して残腎機能の他にGも重要である事が図6から考えられた。新里ら⁶⁾はGに影響を与えると考えられる因子を持たない長期透析患者11人にHDFを施行して得た結果を基にkinetic model解析を行い、G=137±14μg/hr/Kgであり更にGは各患者の血清濃度とは無関係でほぼ一定であると報告している。彼らのG値を方法IIと同条件としてII式に代入してRCL=0での治療終了67時間後のΔβ2M濃度を計算すると、平均値137μg/hr/Kgで27.3mg/L、上限値151μg/hr/Kgで30.1mg/L、下限値123μg/hr/Kgでは24.5mg/Lとなる。この結果から、151/137=30.1/27.3=1.1、また123/137=24.5/27.3=0.9であり各G比とその際の各Δβ2M濃度比の変動幅は約±10%で完全に一致する。つまり式を基にするとGとΔβ2M濃度とは単純な比例関係にある。これは図3・4算出に用いたI式においても同様である。今回私たちは131μg/hr/Kgを用いたが宮崎のまとも²⁰⁾によると透析患者のGは健常人と同じかまたはやや亢進で少なくとも著明な亢進はないという。

またERは単位時間当たり血漿量の3.5%=1.75ml/hr/Kgを用いた。前田ら¹⁹⁾によるとERは1.054±0.232ml/hr/Kgでこの変動幅は±22%である。しかし図6からER値の変化はΔβ2M濃度にはほとんど影響を

与えない。以上から非治療時の $\Delta\beta 2M$ 濃度を抑えるには残腎機能を可能な限り保持する事が何よりも重要であると考えられる。

まとめ

平衡血漿 $\beta 2$ ミクログロブリン濃度及びに非治療時血漿 $\beta 2$ ミクログロブリン濃度に関する数学的プールモデル解析を行った。

1. 個々の血漿 $\beta 2$ ミクログロブリン値は主に
 - ・生成速度
 - ・残腎機能
 - ・治療時除去効率(治療時間 \times クリアランス)で決定される。
2. $\beta 2$ ミクログロブリン除去に対して優れた治療を施行してもそれが「間欠的方法」であるならば次回治療前血漿 $\beta 2$ ミクログロブリンを一定値以下にする事は困難である。
3. 僅かな残腎機能でもそれは「持続的」に除去作用している為、非治療時の濃度上昇及びに平衡濃度に大きな影響を持つ。
本論文の要旨は第41回日本透析医学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Gejyo, F., Yamada, T., Odani, S., et al.: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as $\beta 2$ -microglobulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 129(3):701-706, 1985.
- 2) Karlsson, F. A., Groth, T., Segal, K., Wibell, L., Peterson, P.: Turnover in humans of $\beta 2$ -microglobulin: the constant chain of HLA-antigens. *Eur. J. Clin. Invest.*, 10:293-300, 1980.
- 3) Takesawa, S., Hidai, H., Ogawa, H., Takagi, T., et al.: Kinetic analysis of Beta2microglobulin behavior for hemodialysis patients. *Jpn. J. Artif. Organs* 17:42-45, 1988.
- 4) 下条文武, 本間則行, 丸山弘樹, 他: 透析アミロイド症. 腎と透析23:614-620, 1987.
- 5) 澤村祐一, 千葉栄市, 沢岡憲一, 他: 慢性血液透析症例における $\beta 2MG$ の血管内移行速度の検討. 腎と透析1989年別冊ハイパフォーマンスメンブレン'89:70-73, 1989.
- 6) 新里高弘, 森田博之, 小早川祐之, 他: 長期透析患者における $\beta 2$ microglobulinのgeneration rate, その生体内クリアランスおよび血清濃度. 透析会誌22:375-379, 1989.
- 7) 森田博之, 新里高弘, 高井一郎, 他: 血清 $\beta 2$ -microglobulin濃度の低下に関する維持透析療法の限界. 透析会誌22:1175-1181, 1989.
- 8) 富田一穂, 武曾恵理, 田村忠雄, 川合忠一: 腎疾患における血清および尿中 $\beta 2$ -microglobulin測定値の意義. 日腎誌XIX巻 6:599-606, 1982.
- 9) 前田憲志: わが国の慢性透析療法の現況(1994年12月31日現在). 日本透析医学会統計調査委員会, 1995.
- 10) 岩本均: 血液濾過透析の特性と血液透析との比較. 血液浄化療法(上巻), 日本臨床, p 433-437, 1991.
- 11) 藤森明, 内藤秀宗, 宮崎哲夫, 他: 血液透析および血液透析濾過での $\beta 2$ -ミクログロブリン除去性能比較: 各種透析膜での比較. 日本透析医学会雑誌28:1533-1538, 1995.
- 12) 大平整爾, 阿部憲司, 長山誠, 他: HPMによって血清 $\beta 2$ -microglobulinレベルを低下させうるか. 腎と透析 1990年別冊ハイパフォーマンスメンブレン'90:81-84, 1990.
- 13) 前田憲志, 森田博之, 藤田芳郎, 他: $\beta 2$ ミクログロブリン($\beta 2$ -MG)の除去よりみた持続治療の有用性. 腎と透析1990年別冊ハイパフォーマンスメンブレン'90:27-31, 1990.
- 14) 金森敏幸, 酒井清孝: 治療条件からみたハイパフォーマンス透析器の可能性と限界. 腎と透析1992年別冊ハイパフォーマンスメンブレン'92:141-144, 1992.
- 15) CAROL, R. D., Patricia, M., William, J. S.: Beta-2 microglobulin in Peritoneal Dialysis Patients: Serum Levels and Peritoneal Clearances. *Peritoneal Dialysis International* 8: 43-47, 1988.
- 16) Sethi, D., Murphy, C. M. B., et al.: Clearance of Beta-2-Microglobulin Using Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephron* 52:352-355, 1989.
- 17) 野本保夫: CAPDは骨・関節合併症の予防に有利か. 腎と透析38:667-670, 1995.
- 18) 水口潤: 持続濾過療法による $\beta 2$ -microglobulinの除去. 臨床透析 10:117-122, 1994.
- 19) 堀内孝, 土肥健純: 装着型・可搬型・埋め込み型人工腎臓. 血液浄化療法(上巻), 日本臨床, p 348-353, 1991.
- 20) 宮崎滋, 鈴木正司: 透析アミロイドーシス. 腎と透析34:859-864, 1993.

Mathematical Analysis of Equilibrium Plasma $\beta 2$ Microglobulin Concentrations and Plasma $\beta 2$ Microglobulin Concentrations During the Untreated Period

Shuntaro Ishida^{*1)}, Noboru Saito^{*1)}, and Takao Saito^{*2)}

We analyzed the equilibrium concentration and non-treatment period changes in plasma $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2M$) by a mathematical pool model based on the formula below.

$$TAC - \beta 2M = G / (RCL + ER + DCL).$$

$$d \frac{\{V(t) \cdot C(t)\}}{dt} = G - \{(ER + RCL) \times C(t)\}.$$

[Where, $TAC - \beta 2M$ = equilibrium plasma $\beta 2M$ concentration, G = $\beta 2M$ synthesis rate, RCL = kidney $\beta 2M$ clearance, ER = extrarenal $\beta 2M$ clearance, DCL = treatment-period $\beta 2M$ clearance, V = $\beta 2M$ distribution range (plasma + extracellular fluid), C = plasma $\beta 2M$ concentration], and the results showed that individual plasma concentrations were determined by the rate of synthesis, residual renal function, and treatment efficacy rate (treatment time \times DCL), and that particularly since residual renal function, even though only slight, acted continuously, it had a considerable influence on plasma concentrations. In addition, the results suggested that no matter how excellent the current method of intermittent therapy is, it would be difficult to set the pretreatment value below a certain level.

key word: Mathematical Analysis, Time-Averaged and between treatments plasma $\beta 2$ -Microglobulin Concentration, Intermittent and Continuous treatments.

^{*1)} Hemodialysis Center, Itoigawa General Hospital
Takegahana 457-1, Itoigawa, Niigata 941-8502

^{*2)} Department of Medicine, Itoigawa General Hospital