

原 著

「臓器毎の水分量と血液流速比の違い」は、血液透析終了後のBUNリバウンドの成因になり得るか

石田 俊太郎*1) 齋藤 登*1) 齋藤 隆生*2)

目的：血液透析終了後に急速な血中尿素窒素濃度の上昇（BUNリバウンド）が生じる。この現象は治療時により血液流速を多くする等の高除去効率治療を行うとより激しく惹起される。その成因として従来からの細胞膜抵抗説に代わり新たにSchineditzらが唱えた、『臓器毎の水分量（V）と血液流量（Q）比の違い説』をin Vitroのシミュレーション及びに数学的モデル解析で検証した。ここに報告する。

方法：尿素は極小さいので総体液内に均一に分布しているとの仮定を基に、尿素=0.214W/V%と透析液A原液=1,160mlを含む総液量30Lのプール溶液を作製し透析開始時の模擬総体液とした。そこに、V/Q比が各20, 40, 60minの臓器を模擬した回路を挿入して4時間透析を施行した。そして、プール溶液と各模擬臓器出口の尿素窒素濃度を透析終了時、終了15分、30分、45分、60分経過時に測定して各箇所濃度変化を観察した。更に数学的モデル解析による検証を加えた。

結果：透析終了時はプール内濃度が30.3mg/dlと最低値で、V/Q比が大きい模擬臓器内ほど高濃度であった。終了後の時間経過と共に各模擬臓器内濃度は低下し、プール内濃度は上昇して全体が均一濃度に向かった。このプール内濃度の上昇が臨床でのBUNリバウンドではないだろうか。また数学的モデル解析でSchineditzらの仮説及び今シミュレーション結果の正当性を証明した。

まとめ：Schineditzらが唱えた『臓器毎の水分量と血液流速比の違い説』は透析終了後のBUNリバウンド現象の成因になり得る。

キーワード：BUNリバウンド現象、臓器毎の水分量と血液流速比、シミュレーション及び数学的モデル解析。

目 的

血液透析終了直後から約30分間において「BUNのリバウンド現象」と言われる急速なBUN濃度の上昇がみられる。この現象は治療中において単位時間当たりの血液流速をより多くする等のいわゆる高効率治療を施行した際に一層激しく生じる事から、その成因に関して従来から「細胞膜抵抗説」^{1,2)}が言われている。しかしこの説は正しくないかもしれない。近年、この細胞膜抵抗説に代わりSchineditzらは新たに「臓器毎の水分量と血液流速比の違い」を原因とする説を唱えた³⁾。私たちはSchineditzらの説に対してin Vitroのモデルを用いたシミュレーション検証と数学的解析を試みた。ここに報告する。

方 法

①in Vitroのシミュレーション回路と方法を図1に示す。尿素は分子径が3Åと極小さく総体液内に均一に分布しているとの仮定を基に体液全体を単純な1プールとする事が可能とされている^{4,5)}。この仮定に従って、水道水に尿素=0.214W/V%=64.2gとキンダリーAF2号A原液=1,160mlを加える事によって総液量30Lの基準液を作製し透析開始時の模擬体液とした。そこに血液濾過用補充液バッグと透析用血液ポンプを応用して作製した、水分量と流速比（以下、V/Q比とする）が

- 2 L / 100ml/min = 20min,
- 2 L / 50ml/min = 40min,
- 3 L / 50ml/min = 60min

の各模擬臓器を挿入して4時間透析を行った。透析条件は、血液入口側流速（QB）=200ml/min、透析液入口側流速（QDi）=500ml/min、除水速度（QF）

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

*2) 同 内科

=10ml/min, 透析液温度=38±0.5℃である。なお透析中・透析終了後共に臓器内V/Q比は変化しないと仮定した。透析開始時と4時間透析終了直後, 及びに終了後15・30・45・60分経過時にプール内尿素窒素濃度(CP)と各模擬臓器内の尿素窒素濃度(V/Q比が20min内=C1,40min内=C2,60min内=C3)をウレアーゼ グルタミン酸脱水素酵素法にて測定し各箇所尿素窒素濃度の経時変化を観察した。

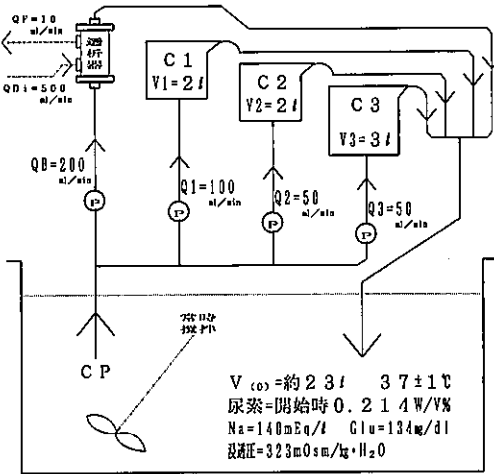
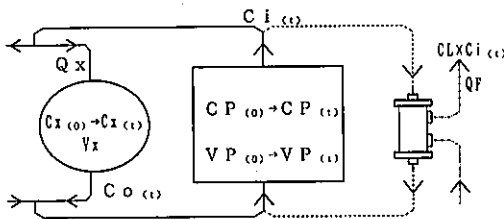


図1 シミュレーションの回路・方法

②透析中及び透析終了後におけるプール内と模擬臓器内の尿素窒素濃度の挙動に関して、図2を基に質量保

I 透析開始 t 分後の濃度変化



II 透析終了後 θ 分経過時の濃度変化

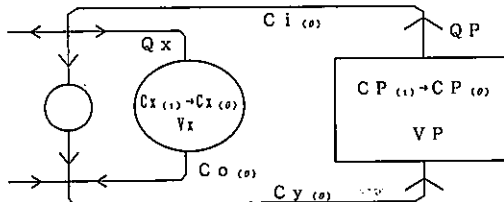


図2 尿素窒素の挙動に関する数学的分析

存則に基づく数学的解析を行った。

結 果

①プール内及び各模擬臓器内の尿素窒素濃度の経時的変化。

シミュレーションにおける結果を図3に示す。開始時尿素窒素濃度=96.0mg/dl (100%)が4時間透析施行により、CP=30.3mg/dl (31.6%), C1=32.0mg/dl (33.3%), C2=33.8mg/dl (35.2%), C3=36.0mg/dl (37.5%)に低下した。すなわち、プール内濃度CPが最低値でありV/Q比が大きい模擬臓器内ほど高値であった。また透析終了後は指数関数的にCPは上昇し、各模擬臓器内は低下する事で全体が均一濃度(計算上は31.3mg/dl)に向かった。なおCPと各模擬臓器内濃度との有意差判定は対応のあるT検定で行い、図に示した通り各系の濃度に有意な差がある事を確認した。

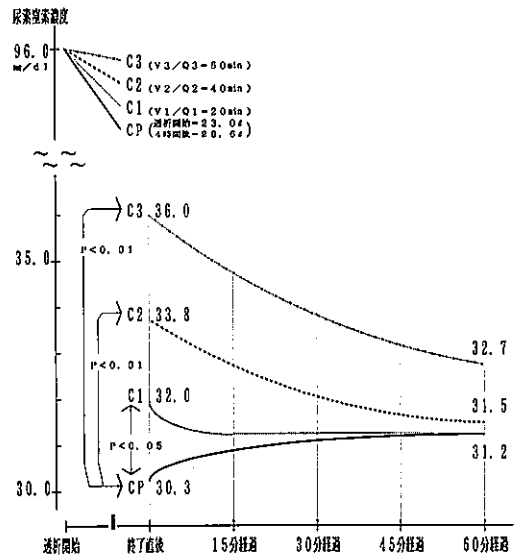


図3 各箇所尿素窒素濃度変化

②プール内及び模擬臓器内の尿素窒素濃度の挙動に関する数学的解析。

I 透析開始 t 分後の濃度変化に関して。

プール内濃度CP(t)は、除水速度QF=10ml/minによるプール量VP(t)の減少が生じるので下式となる。

$$d \frac{\{CP(t) \times VP(t)\}}{dt} = -CL \times Ci(t)$$

これを、Ci(t)=CP(t),

$$VP(t) = VP(0) - QF \times t$$

「臓器毎の水分量と血液流速比の違い」は、血液透析終了後のBUNリバウンドの成因になり得るか

の条件で解く事で

$$CP(t) = CP(0) \times \left\{ 1 - \frac{QF \times t^{(CL/QF-1)}}{VP(0)} \right\}$$

を導く。すなわちプール内濃度は指数関数的に低下する。

次に模擬臓器内濃度 $C_X(t)$ は、除水による変化が無いので模擬臓器内プール量 V_X を一定とする。

$$V_X \frac{dC_X(t)}{dt} = (1 - C_o(t)/C_i(t)) \times Q_X \times C_X(t)$$

を解くと

$$C_X(t) = C_X(0) \times e^{(1 - C_o(t)/C_i(t)) Q_X t / V_X}$$

となる。ここで治療中は $C_o(t) > C_i(t)$ 、また $C_i(t) = CP(t)$ なので、右辺指数部分は - となって模擬臓器内濃度も指数関数的に低下するが、 V_X / Q_X 比が大きい臓器ほど低下速度は遅いのでプール内及びに各模擬臓器内の濃度に差が生じる。

II 透析終了後 θ 分経過時の濃度変化に関して。

プール内濃度 $CP(\theta)$ は、

$$VP \frac{dCP(\theta)}{dt} = (1 - C_i(\theta)/C_y(\theta)) \times Q_P \times CP(\theta)$$

を解いて

$$CP(\theta) = CP(t) \times e^{(1 - C_i(\theta)/C_y(\theta)) Q_P t / VP}$$

を得る。治療終了直後は $C_i(\theta) < C_y(\theta)$ なので、右辺指数部分は + であり $CP(\theta)$ は指数関数的に上昇する。これが臨床において「リバウンド現象」となるのではなかろうか。更に上式を変形して

$$\frac{C_i(\theta)}{C_y(\theta)} = 1 - \ln \frac{CP(\theta)}{CP(t)} \times \frac{VP}{t \times Q_P}$$

にする。右辺は経過時間 t が増大すると 1、すなわち $C_i(\theta) = C_y(\theta)$ となって全体が均一濃度になる事が分かる。

次に模擬臓器内濃度 $C_X(\theta)$ は、

$$V_X \frac{dC_X(\theta)}{dt} = (1 - C_o(\theta)/C_i(\theta)) \times Q_X \times C_X(\theta)$$

であり、

$$C_X(\theta) = C_X(t) \times e^{(1 - C_o(\theta)/C_i(\theta)) Q_X t / V_X}$$

となる。治療終了時は $C_o(\theta) > C_i(\theta)$ 。故に右辺指数部分は - なので $C_X(\theta)$ は指数関数的に低下するが、各模擬臓器においての V_X / Q_X 比が異なるので同じ t 分経過でも低下率は違う。

上記の数学的解析はSchineditzらの仮説、及びそれを基に今回行ったin Vitroによるシミュレーション検証結果の正当性を証明するものである。

考 察

今回のin Vitroのシミュレーション検証及びに数学的な解析は各臓器の V/Q 比を極単純にモデル化したものである。そもそも生体内における物質の移動は極めて複雑であろうし、それに対しどんなに優れたモデルを用いてシミュレーションを行っても所詮は幾つかの大胆な仮定の上での検証であり、それ故に得られた結果はある傾向を確認するものであって厳密な挙動を追求する事が目的ではない事を予め確認したい。

体液は大ざっぱに血管壁及びに細胞膜に区切られており、血漿・組織間液・細胞内液に分かれて分布しているが、尿素は分子量60、分子径3 Åと極小さいので血管壁・細胞膜は透過抵抗には成り得ず、尿素は体液内に均一に分布しているとの仮定を基に体液全体を単純な1プールとする事が可能とされている^{1),4),5)}。実際にこの条件を用いての数学的モデルでの予測値と実測値はほぼ近い値を示す。

しかし透析終了後にはBUN濃度が急速に上昇するBUNリバウンド現象がみられる。宮野ら²⁾は安定維持透析者10名を対象に4時間透析を行いBUNを測定した結果、透析終了直後=27.0±5.0mg/dl、終了30分後=32.1±5.3mg/dl、終了60分後=32.5±5.3mg/dlであり、終了直後に比較して終了30分後及び60分後には有意差を認め、終了30分後と60分後では有意差を認めなかったと報告しており、終了直後値を用いての標準化透析量 (Kt/V)、蛋白異化率 (PCR) の算出は過大評価してしまう危険性があると指摘している。

臨床において高血液流量等のより高除去効率治療を施行した場合により激しくリバウンド現象が惹起されるが、そもそも透析終了直後にBUNリバウンド現象が起こるという事は治療中に尿素が除去され易い区域とされ難い区域がある事を示唆している。そしてこの尿素的な体内不均一状態が治療終了後に全体が均一濃度に是正する過程を血液側から観察した状態がBUNリバウンド現象であると考えられている⁶⁾。

このBUNリバウンド現象の原因としては従来から細胞膜抵抗説が言われており^{1),2)}、この説を支持する意見が現在でも主流である。これはダイアライザーの尿素クリアランスが尿素的な細胞膜透過速度よりも速い為に透析中の尿素濃度は細胞内液 > 細胞外液の細胞内外不均衡状態が生じていたものが、透析終了後に均一

是正する過程を血液・細胞外液側からみたものであるとする考えである(図4①)。確かに対象物質の分子量が大きくなるに連れてその物質移動に細胞膜が抵抗となる事は考えられる。Takesawaら⁷⁾は分子量が150を越えると細胞内外からなる2プールモデルでなければ説明できないと述べている。

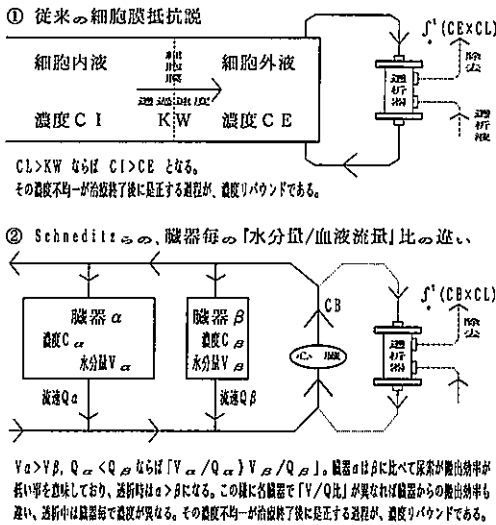


図4 BUNリバウンドの原因に関する仮説

だが尿素の体液各区画移動に関してこの細胞膜抵抗説は誤りかもしれない。何故ならば、透析膜の厚さを15~30 μ mとするとそれは細胞膜の厚さ=100Å(1mm/10万)の1,500~3,000倍であり、分子径が3Åの尿素の細胞膜透過速度が透析膜透過速度よりも遅いとは考え難い。また新里⁸⁾は透析中の血液流量等操作条件が同じならば赤血球数・ヘマトクリット値の相違はダイアライザー尿素クリアランスに影響しないと述べている。

Schineditzらは新たに「臓器毎のV/Q比の違い」を原因とする説を唱えた³⁾。この「臓器毎のV/Q比」の単位は時間の次元を持つ。その値は、ある臓器内血液量Vが血液流速Qの連続的流入によって全て入れ代わるのに要する時間を意味する。当然、透析開始t分後においては比が大きい臓器ほど臓器内濃度の変化が少ない。すなわち各臓器によってV/Q比が異なれば臓器毎に尿素が運び出される効率も異なる為、これが原因で透析中は臓器毎で尿素濃度に違いが生じる。その臓器毎の濃度不均一状態が透析終了後に全体が均一是正する過程をBUNリバウンドとする説である(図4②)。SchineditzらはV/Q比が大きい臓器とは具

体的に筋肉や皮膚等であるとしている。

私たちはin Vitroのシミュレーション検証及びに数学的解析でSchineditzらの説を指示する結果を得たが、この説を用いる事で過去に報告された現象を若干の示唆を加え推測する。山本ら⁹⁾は透析液温度を34℃程度に下げたいわゆる低温度透析と通常温度透析を比較すると血中ノルエピネフリンは両透析施行時ともに上昇するものの有意差は認めないが、総末梢血管抵抗は通常温度透析で減少、低温度透析では上昇(透析開始20分後を0%とすると最高26%)したと報告している。低温度透析が透析中の血圧維持に何故有効であるのかに付いての詳細な機序は私たちが探した限りでは未だに不明だが、この山本らの報告と今回のSchineditzらのV/Q比の違い説を根拠にすると、総末梢血管抵抗の上昇によって皮膚血流量が下がるとともにその分の循環血流量が上がった結果、心循環系の安定がはかられ透析中の血圧の維持ができると考える事はできないであろうか。

また光学式非観血的連続的ヘマトクリット値モニター(CRIT-LINETM)を用いて透析中の循環血液量の推移・変化を観察すると、血液流量Q_{Bi}、除水速度Q_Fが一定であるにも関わらず食事摂取時にはヘマトクリット値の上昇が認められる(図5)。この現象は循環血液量の減少に他ならないが、食事を摂取する事によって除水速度よりも血管外・間質スペースから血管内への体液移行割合(Plasma Refilling Rate)が下回ったとは考えられず、食事摂取によって胃に血液が滞留する事で胃のV/Q比が上昇し、その分の循環血液量が減少したと推測される。

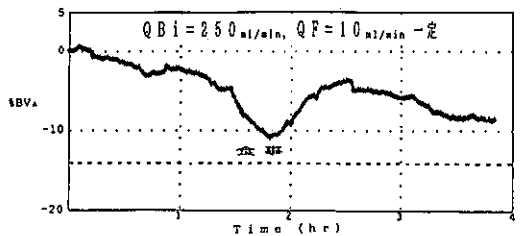


図5 クリットラインTMによる透析中の循環血液量の推移

川端ら⁹⁾は同様の光学式非観血的連続的ヘマトクリット値モニターを用いた観察を行い、透析と血液透析濾過法(Hemodiafiltration以下HDFと略)では治療中の循環血液量が異なるパターンで減少する事を報告した。それによると、9例の同一患者に平均除水量及びに治療後目標体重に対する除水率が同じでかつ除水

速度が一定の条件で両治療を施行した結果、治療中の循環血液量の減少は透析では治療前半は少なく後半に大きな割合で生じるが、HDFにおいては治療前半に比較的強くみられた事から、両治療法では除水に伴う体液移動様式と循環血液量の減少パターンが異なった可能性があるとして述べている。周知の通りHDFの特徴は、透析を行いながら同時に透析時と比べてより大量の体液を急速に濾過し除水量を差し引いた量と等量の補充液を注入し置換を行う事、またそれに伴い透析時よりも大きな分子量物質が除去できる点である。その補充液の注入が前・後希釈法のどちらであれ、体外循環で浄化を受けてブラッドアクセスから体内に返還される血液量そのものは透析時とで相違無いはずである。更にHDFと透析ではBUNをはじめとする小分子量物質除去効率に明らかな差はない^{9),10)}。それならば何故HDFと透析とでは循環血液量の減少パターンが異なるのであろうか。川端らが述べている膠質浸透圧の上昇の他に、急速で大量の体液濾過と補充液との置換によって臓器毎の V/Q 比が何等かの循環動態が安定する方向に変化するのかもしれない。いずれにせよHDFで何故安定した循環動態が得られるのかに関して明確な機序は現在不明だが、臓器毎の V/Q 比も含めた多方面からの検討が成される事を期待するものである。

まとめ

Schneditzらが提唱した「臓器毎の水分量と血液流量比の違い」は、血液透析終了後におけるBUNリバウンド現象の成因になり得る事をシミュレーション検証及びに数学的解析により確認した。この説はBUNリバウンド現象の他、透析中の循環動態に大変重要な因子として影響し関与している可能性を示唆した。

本論文の要旨は第40回新潟県透析懇話会にて発表した。

文 献

- 1) 木村玄次郎：小分子量物質の除去からみた短時間透析。臨床透析8：299-304, 1992.
- 2) 宮野竜一, 中島義文, 岡本峰夫, 他：Kt/V, PCRに対するureareboundの影響。腎と透析1993年別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'92：141-144, 1993.
- 3) Schneditz D, Van Stone JC, Daugirdas JT：A regional blood circulation alternate to in-series two compartment urea kinetic modeling. Trans Am Soc Artif Intern Organs 39：M573-477, 1993.
- 4) 竹澤真吾：コンパートメントモデル。透析スタッフのための血液浄化の基礎。アイピーシー, p 40-56, 1989.
- 5) 雨宮時夫, 稲田俊雄, 勝野渉, 他：計画透析の試み。血液浄化療法(上巻)。日本臨床, p 382-388, 1991.
- 6) 新里高弘, 中井滋, 前田憲志：Kt/V, 蛋白質異化率(PCR)および%クレアチニン生成速度の考え方。透析会誌29：1511-1516, 1996.
- 7) Takesawa S, Hidai H, Ogawa H, et al：Kinetic analysis of Beta2microglobulin behavior for hemodialysis patients. Jpn. J. Artif. Organs 17：42-45, 1988.
- 8) 山本忠司, 清水元一, 堀内延昭, 他：低温度透析液による無症候透析の試み：透析液温度の心循環系への影響。人工透析研究会会誌16：392-394, 1993.
- 9) 川端雅彦, 春日修二, 小川哲也, 他：血液透析と血液濾過透析治療における循環血液量の経時的推移。透析会誌 31：57-62, 1998.
- 10) 石田俊太郎, 斎藤登, 斎藤隆生, 他：HDFの尿素窒素除去はHD+HFか。腎と透析1994年別冊ハイパフォーマンス・メンブレン'93：181-185, 1994.

The Ratio of Organ Volume to Blood Flow: Is it the Source of the BUN Rebound Immediately After Hemodialysis?

Shuntaro Ishida*¹⁾, Noboru Saito*¹⁾, and Takao Saito*²⁾

Objectives: The blood urea nitrogen (BUN) concentration may suddenly increase after completion of hemodialysis (BUN rebound). This phenomenon is induced more intensely after treatment with high elimination efficiency, such as treatment with increased blood flow velocity. Instead of the conventional hypothesis of cell membrane resistance, Schineditz and coworkers proposed a new hypothesis of idifferences in the ratio of water volume (V) to blood flow (Q) in various organs. We tested this hypothesis by in vitro simulation and mathematical model analysis, and the results are reported.

Methods: Based on the assumption that urea is extremely small and is evenly distributed in fluid throughout the body, we produced a pool solution containing 0.214 w/v% urea and 1,160 ml of dialysate A stock solution having a total volume of 30 l, and used it to simulate total body fluid at the beginning of dialysis. We then inserted circuits simulating organs with the V/Q ratios of 20, 40, and 60 minutes, and performed dialysis for 4 hours. We determined the concentrations of urea nitrogen in the pool solution and at the outlet of each simulated organ at the end of dialysis and 15, 30, 45, and 60 minutes after the completion of dialysis in order to monitor changes in the concentrations at each site.

Results: The concentration was lowest in the pool solution (30.3 mg/dl) at the end of dialysis, and was higher in simulated organs with larger V/Q ratios. The concentration in each simulated organ decreased with time after the completion of dialysis, but the concentration in the pool solution increased so that the concentration in the entire system tended to become uniform. The elevation of the concentration in the pool solution can be regarded as representing the BUN rebound in clinical settings. Our mathematical model analysis and the results of our simulation proved the validity of the hypothesis of Schineditz and coworkers.

Conclusion: The hypothesis of idifferences in the ratio of water volume to blood flow velocity in each organ proposed by Schineditz and coworkers appears to be a cause of the BUN rebound phenomenon after completion of dialysis.

Key words: BUN rebound, ratio of organ volume to blood flow, simulation and mathematical analysis

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

*²⁾ Department of Medicine, Itoigawa General Hospital