

原 著

「在宅血液濾過法への移行」を想定した尿素濃度の理論解析

糸魚川総合病院（現 上越総合病院）透析室；臨床工学技士¹⁾

糸魚川総合病院透析室；臨床工学技士²⁾、糸魚川総合病院透析室；内科医³⁾

石田俊太郎¹⁾、 斎藤 登²⁾、 川端 耕栄²⁾、 大滝 恭弘³⁾
 丹呉 益夫³⁾、 斎藤 隆生³⁾

目的：血液濾過法（HF）は水処理装置が不要で、在宅血液浄化療法への応用が試みられている。私達は間欠血液透析（IHD）からHFへ移行後の尿素濃度の推移を理論解析した。

方法：残腎機能無し・V=30ℓ・尿素G=5.2mg/分一定の下、血中尿素=100mg/dlでCL=200ml/分・1回4時間・週3回のIHDに導入して濃度が定常の患者が、1回3時間・各HF CL ml/分（総量ℓ）=50(9)、66.7(12)、83.3(15)、100(18)で月～金の週5回HFへの移行を想定。新たな定常状態での、KT/V・週クリアスペース・最高濃度・週TAC、及びにHFでIHDと同じ週TACの維持に必要なHF CL、治療時間を検討した。

結果：HF CL=100ml/分でもKT/V=0.6（IHDは1.6）、週クリアスペース=67.5ℓ（IHDの94%）、最高濃度=101mg/dl（同122%）、週TAC=58.2mg/dl（同160%）でIHDよりも低効率で濃度上昇。1回3時間HFでIHDと同じ週TACを維持するHF CLは週5回で160ml/分、7回で114ml/分。また1回治療時間は、CL=100ml/分の週5回で288分、7回で206分である。

結論：定常状態の血中尿素を基準に理論解析した。HFでIHDと同じ週TAC等の維持は困難で、補充液の一部を透析液に用いる血液透析濾過法（HDF）が必要と考える。

キーワード：在宅血液浄化（Home Blood Purification）、間欠的血液透析（Intermittent Hemodialysis）血液濾過（Hemofiltration）、数学的理論解析（Mathematical Analysis）、週間時間平均濃度（Weekly Time-averaged Concentration）

緒 言

血液濾過（HF）は水処理が不要で在宅血液浄化法への応用が試みられている^{(1),(2)}。私達は体液全体を1プールに仮定できる⁽³⁾とされる尿素を指標に、間欠的血液透析（IHD）に導入後、血中濃度が定常期にある患者が通常の補充液後希釈法の在宅HFに移行したと想定し、HF移行後の尿素濃度の推移等を数学的理論解析を用い検討した。

対象と方法

IHD・HF共に治療開始時濃度C(0)、終了時濃度C(t)、次回開始時濃度C(next-0)として、残腎機能無し・体液量V一定で体内尿素の物質収束を取ると、体内内蓄積量Vdc/dtは生成速度Gと除去量M=クリアランスCL×Cの差であり、治療t時間ではVdC/dt=G-CL×Cとなり、C(t)=C(0)×exp[-CL×t/V]+{1-exp[-CL×t/V]}G/CLで治療時の濃度変化式とした。また非治療θ時間の濃度変化は残腎機能が無いのでCL=0とした形のVdC/dθ=Gを解きC(next-0)=C(t)+G×θ/Vとした。

ここに図1の各値を代入した。まず、Vは体重50kg×60%の30ℓ、尿素生成速度Gは蛋白摂取量を60g/日としStange-ntらの式⁽⁴⁾を用いて(50kg×1.2-11.22)/9.35=5.2mg/分とした。導入からのIHDはCL=200ml/分で4時間/回、月・水・金の3回/週とした。その後に移行するHFは3時間/回、一週間連続5回を共通の下、治療1回の濾液補充液交換総量をV=30ℓに対する40,50,60%及びに当院既存のCHDF装置の最大量=9ℓとし、各交換総量を180分で割って濾過流量QF ml/分とした。ここで補充液後希釈法HFのCLは、QF×篩い係数(SC=濾液内濃度/血液内濃度)なので、SC=1である尿素ではHF CL ml/分=QF ml/分となる。

さて実際の臨床において安定した慢性維持透析者の血中濃度は同曜日・同時間ではほぼ同濃度で推移する。この状態を定常と呼ぶ⁽⁵⁾。図1の各値で計算を繰り返すと他の報告⁽⁵⁾と同様にIHD導入後4週で定常に達し、その後治療条件変更となるHFへ移行すると始めは濃度が変化するがやはり4週で新たな定常となった。IHDと各HFともにこの定常にある4週目の結果を基に、図2の5項目を下記の各式で算出してその結果を比較検討した。

- CL×t/V=ln(C(0)/C(t))=QF×t/V
- 週間体液浄化容積（週間クリアスペース）
治療1回のクリアスペース×週治療回数
=Σ|M/C(0)=V×(1-C(t)/C(0))
- 最高濃度=月曜日の治療前値
- 週間時間平均尿素濃度（Weekly Time-Averaged Concentration of Urea、週TAC）週TAC=週間G mg/週/週間CL ml/週。ここで、週間G mg/週=5.2mg/分×60分×24時間×7日=52,416mg/週。

また、週間CL ml/週=CL ml/分×(IHDは4時間、HFは3時間)×週治療回数とした。

●「今例のIHD」と同じ週TACをHF移行後も維持する為に必要なHF CL及びHF時間。

先の「TAC=週間G/週間CL」を応用して、「IHD時の週CL=200 ml/分×4時間/回×3回/週=144 ml/週=移行後の各HF週CL ml/週=各HF CL ml/分×治療時間×週治療回数」となる様に、1回治療時間を3時間一定でのHF CL ml/分、及び各HF CL ml/分一定における治療1回必要時間を週治療回数=連続5・6・7回/週の各々で算出した。尚、計算はExcelで行い濃度は少数点第2位を、その他は第1位を四捨五入した。

結 果

CL×t/VはIHD=1.6に比べ、HFでは今検討例の最大CL=100 ml/分でも0.6でIHDの40%にも満たない。しかしクリアスペースは治療1回当たりで少なくとも、週間HF治療回数の5回を掛けた週間クリアスペースではHF CL=100 ml/分で週3回のIHDに近い値を得た(図3)。

IHD導入後、定常に達した最高濃度は導入時の80%程度だが、HFに移行後は上昇し新たな定常となった。HF CL=100 ml/分で丁度、IHDへの導入時と同濃度に戻った。週TAC値は治療1回のCL×t/Vが少なくC(t)が高い事が影響して、著しく上昇した。(図4)

図5は、治療条件が異なる各HFでもIHDの時と同じ週TAC値の維持に必要なCL ml/分及び治療時間の算出結果である。図左の様に、HF1回の治療時間を3時間一定下でIHD時の週間CL=144 ml/週を得るには、週5回HFで160 ml/分、週6回で133 ml/分、週7回連日でも114 ml/分が必要である。

右側は各CL ml/分一定下では治療1回にどれだけ時間が必要かを検討した結果である。当然、CLと週治療回数の積が多いほど必要な時間は短くなり、HF CL=100 ml/分が得られれば週5回HFで288分/回、週6回HFで240分/回、週7日ならば206分/回である。

考 察

日本透析医学会統計調査によると2003年12月31日現在、在宅で血液透析治療を実施している慢性腎不全患者は110人しかいない⁶⁾。理由は多岐にわたるであろうが、血液透析には水処理が必須である事もその一因であろう。この点でHFは、補充液のみで水処理は不要なので在宅治療に適している。

しかし、HFへの移行によって体液内からの老廃物除去など重要な腎不全治療効率と、その結果として血中濃度はどの様に変化するであろうか。週TACは、定常期での異なる治療条件の比較に適した指標の一つとされている⁵⁾。これに依って治療条件が異なる各HF移行後もIHDの時と同じ週TACの維持に必要なHF CL及び治療時間を算出した。

前述のとおり基となるIHDでの週間CLは、144 ml/

週である。図5の左に示す様に、HF1回治療時間を3時間一定下でこの144 ml/週を得るには、週5回で160 ml/分、週6回で133 ml/分、週7回連日でも114 ml/分のHF CLが必要となる。通常、HF施行時は濾過膜劣化を防止するべくHF CLのQFは血液流量の1/3分を最大量にしている。よって図の「3時間/回×7回/週」を想定した場合の最小HF CLの114 ml/分を得るにも血液流量が350 ml/分必要で、これを実際の臨床で得る事は困難である。故に1回3時間HFでは連日施行してもIHD時と同じ週TAC維持は不可能である。

では各HF CL一定下で週間CL 144 ml/週を得るには治療1回にどれだけ時間が必要かを検討した結果が右側である。今検討例の最大HF CL 100 ml/分を確保できれば週6回で1回に240分、週7日連日行えば206分の施行でIHDの時と同じ週TACを維持できる。しかし例えば在宅で1回治療時間が短くても、週6回や連日治療が現実的に可能であろうか。

結 語

IHDから在宅HFへの移行を想定し、治療条件が尿素濃度へ与える影響を理論解析した。定常期の血中尿素濃度を指標にすると、HFで今検討例にしたIHDと同じ週TAC等を維持する事は困難である。補充液の一部を透析液に用いる等したHDFが必要と考える。

文 献

1. 西川秀樹. Daily HF・HDF・HDの展望. 日本透析医学会雑誌 2004; 37 (第49回(社)日本透析医学会学術集会・総会特別号: 667).
2. 山下明泰. 至適血液浄化療法のスケジュールとモデルリテイ. 日本透析医学会雑誌 2004; 37 (第49回(社)日本透析医学会学術集会・総会特別号: 667).
3. 金森敏幸, 酒井清孝. 血液浄化の数量的アプローチ. 臨床透析 1991; 7: 375-82.
4. Stargent JP, Gotch FA. The analysis of concentration dependence of uremic lesion in clinical studies. *Kidney Int* 1975; 7: S 35.
5. 金森敏幸. 透析時間・スケジュールと透析量. 臨床透析 2003; 9: 1325-32
6. 日本透析医学会統計調査委員会編: 図説 わが国の慢性透析療法の現状 (2003年12月31日現在). 日本透析医学会 2004.

英 文 抄 録

Original article

Calculatory investigation of induction of hemofiltration as home blood purification based on serum urea concentration

Itoigawa General Hospital (Johetsu General Hosp. as present facility), Dialysis Division, Clinical engineering technologist¹⁾, Itoigawa General Hospital, Dialysis Division, Clinical engineering technologist²⁾, Itoigawa General

Hospital, Dialysis Division, Physician ³⁾,

Shuntaro Ishida ¹⁾, Noboru Saito ²⁾, Kouei Kawabata ²⁾,
Yasuhiro Ootaki ³⁾, Masuo Tango ³⁾, Takao Saito ³⁾

Objective : Hemofiltration was tried to apply in a clinical setting because no water disposal was necessary. We

calculated a change of serum urea concentration at the exchange of dialysis method from intermittent hemodialysis (IHD) to hemofiltration (HF) on the highly limited standard values.

Conclusion : Based on the same conditions HF could not keep an adequate serum urea concentration as that in IHD. Hemodiafiltration (HDF) was preferred to HF.

● $V = 50\text{kg} \times 0.6 = 30\%$ 、 $G = 5.2\text{mg}/\text{分}$ 一定

治療時	IHD:月・水・金 9時~13時の4時間/回	CL=200 ml/分	
	HF: 月~金 9時~12時の3時間/回		
	Total QF = 30L × n %	HF CL = Total QF % / 180分	
	n = 40% → 12%	66.7 ml/分	
	n = 50% → 15%	83.3 ml/分	
	n = 60% → 18%	100 ml/分	
	CH(D)F装置 → 9%	50 ml/分	
非治療時	治療後 → 次回前	θ分	$\Delta C = \theta \times G / V$
	月 → 水 . 水 → 金	2640分	45.8 mg/dl
	金 → 月	4080分	70.7 mg/dl
	月 → 金	1216分	21.8 mg/dl
	金 → 月	4140分	71.8 mg/dl

図 1 算出条件

定常状態(第4週目)における

- $CL \times t / V = \ln(C(0) / C(t)) = QF \times t / V$
- 週間クリアスペース
- 最高濃度 = 月曜 治療前値
- 週間時間平均濃度(週 TAC)
- 「今例のIHD」と同じ週 TACを移行後の各HFで維持する為に必要な HF CL 及びに HF時間

図 2 検討項目

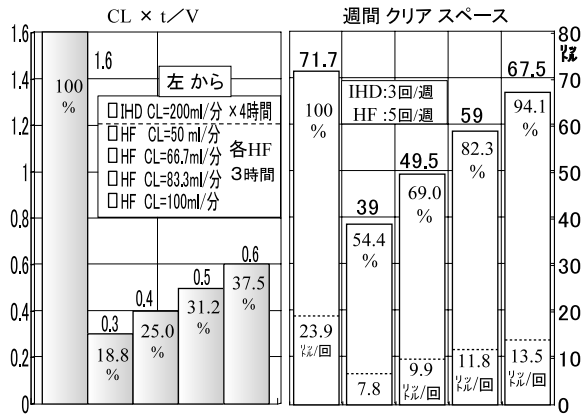


図 3 各治療条件と CL×t / V 及び 週間クリア スペース

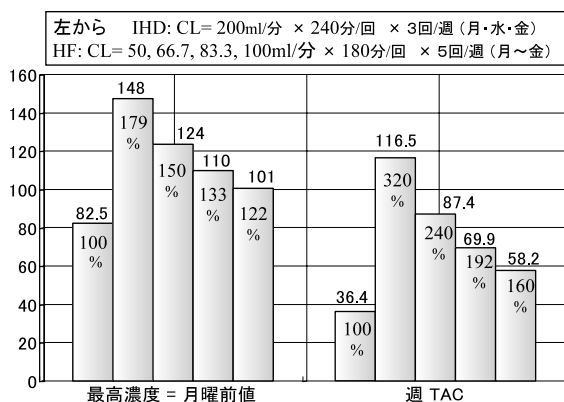


図4 定常状態における最高濃度と週 TAC

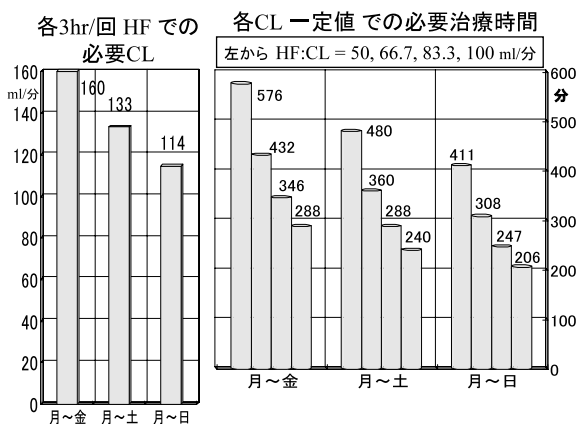


図5 IHD時と同じ週 TACの維持に必要な HF CL 及びに治療時間

数式解説:

各式の算出法: 尿素は体液内を自由に移動できるので、全体液内で均一濃度(体液全体が1プール)、体液量一定、尿素生成速度一定、残腎機能無しと仮定した。また以下は、体液量=V, 尿素生成速度=G, 除去量=M, クリアランス=CL, 治療時間=t, 非治療時間=θ, 治療開始時尿素濃度=C(0), 治療終了時尿素濃度=C(t), 次回治療開始時尿素濃度=C(next-0)で表す。

治療時及びに非治療時における体液内尿素濃度変化の概念は、下図のとおりである。

I -t 時間治療時

V一定
C(0) → C(t)
G一定

非治療
→
θ時間

II 次回治療開始時

V一定
C(t) → C(next-0)
G一定

→ M = CL × C

① I の治療中における濃度変化式。

物質収束は、V 内蓄積量 = 生成量 - 除去量

$$VdC/dt = G - CL \times C$$

$$VdC/dt = -CL \times (C - G/CL)$$

$$dC/(C - G/CL) = -CL \times dt/V$$

ここで両辺を積分する。

$$\int dC/(C - G/CL) = -CL \times \int dt/V$$

Log e = ln より、

$$\ln(C(t) - G/CL) / (C(0) - G/CL) = -CL \times t/V$$

Log a X = b → X = a^b より、

$$(C(t) - G/CL) / (C(0) - G/CL) = e^{-CL \times t/V}$$

(e = 自然対数 = 2.7182818...)

$$C(t) - G/CL = (C(0) - G/CL) \times e^{-CL \times t/V}$$

$$C(t) = (C(0) - G/CL) \times e^{-CL \times t/V} + G/CL$$

$$C(t) = C(0) \times e^{-CL \times t/V} - G/CL \times e^{-CL \times t/V} + G/CL$$

$$= C(0) \times e^{-CL \times t/V} - (G/CL \times e^{-CL \times t/V} - G/CL)$$

$$\therefore C(t) = C(0) \times e^{-CL \times t/V} + (1 - e^{-CL \times t/V}) \times G/CL$$

② II の非治療時 θ 時間における濃度変化式

①と同様に、 V 内蓄積量 = 生成量 - 除去量 $VdC/d\theta = G - CL \times C$ 。ここで、残腎機能を無しとしたので非治療時の除去量は 0 となり物質収束は、 V 内蓄積量 = 生成量となる。

$$VdC/d\theta = G, dC = G \times d\theta/V.$$

両辺を積分すると、

$$\int dC = G \times \int d\theta/V, \Delta C = G \times \theta/V.$$

$$\therefore C(\text{next} - 0) = C(t) + \Delta C = C(t) + G \times \theta/V$$

③ 週間体液浄化容積 (週間クリアスペース)。

まず、体液浄化容積 (クリアスペース) は、除去率 $RR = 1 - C(t)/C(0)$ を $C(t) = C(0) \times (1 - RR)$

に変形して、除去量 $M = V(C(0) - C(t))$ へ代入。

$M/C(0) = V \times RR$ となる。 RR を元に戻して

$M/C(0) = V \times (1 - C(t)/C(0))$ 。これで治療 1 回当たりの体液浄化容積が求まるので、週間体液浄化容積 (週間クリアスペース) = 治療 1 回のクリアスペースと週治療回数の積 = $\Sigma \{M/C(0) = V \times (1 - C(t)/C(0))\}$ 。

④ 週間時間平均尿素濃度 (Weekly Time-Averaged Concentration of Urea, 週 TAC)

時間に対して血中濃度がほぼ一定のとき、「除去量 = 生成量」が成り立つ。週間ならば「週間除去量 = 週間生成量」となる。ここで、

週間除去量 = 週 TAC \times 週 CL であり週間生成量を週間 G とすると週 TAC \times 週間 CL = 週間 G。

\therefore 週 TAC = 週間 G / 週間 CL。

なお、残腎機能を無しとしたので、週間 CL = Σ 治療時 CL ml / 分である。