

原 著

## 急性血液浄化を想定した浄化形態の差違と 血中尿素窒素濃度・浄化効率に関する数学的考察

糸魚川総合病院、ME室；臨床工学技士<sup>1)</sup>、内科；内科医<sup>2)</sup>

石田俊太郎<sup>1)</sup>、磯野 拓郎<sup>1)</sup>、新保 美幸<sup>1)</sup>、  
齊藤 登<sup>1)</sup>、加澤 敏弘<sup>2)</sup>、秋山 史大<sup>2)</sup>

目的：急性血液浄化の施行に際して持続的血液浄化法か間欠的血液浄化法か、浄化モードの選択や必要浄化量等に議論が多々ある。急性血液浄化中の血中濃度と浄化効率等に関して尿素を指標物質にした数理モデルで考察した。

方法：下記の式を用いて浄化時と非浄化時の体液内尿素濃度の推移を解析した：

体液内溶質蓄積量： $VdC(t)/dt = \text{生成量 } G - \text{除去量 } CL \times C(t)$ 、

浄化中濃度変化： $C(t) = C(0) \times e^{-CL \times t/V} + (1 - e^{-CL \times t/V}) \times G/CL$ 、非浄化時濃度変化： $C(\text{next-0}) = C(t) + G \times \theta/V$ 、

[ここで、 $V$ ＝体液容積、 $CL$ ＝浄化時クリアランス、 $G$ ＝尿素生成速度、 $t$ ＝浄化時間、 $\theta$ ＝非浄化時間、 $C(0)$ ＝浄化開始時尿素濃度、 $C(t)$ ＝ $t$ 時間浄化終了時尿素濃度、 $C(\text{next-0})$ ＝次回浄化開始時尿素濃度]

成績：浄化形態が異なっても浄化1回当たりのクリアランス（以下  $CL$  と略） $\times$  浄化時間（以下  $t$  と略）＝総  $CL$  が同じである限り標準化透析量は等しく、それだけを関数に持つ終了時濃度、除去率・除去量、clear space の各浄化効率も同じで浄化形態による差違は濃度の経時変化だけである。更に連日間欠的血液浄化法と持続血液浄化法における濃度推移をシミュレーションした。翌日開始時濃度は生成速度に比例した1回短時間ほど上昇、除去量は初日同量だが2日目から1回短時間ほど多く持続血液浄化法が最少、時間平均濃度は1回長時間でより低下した。

結論：以上をエビデンスの1つとして持続浄化装置を用いても設定可能な最大の透析液流量、補充液流量、すなわち最大  $CL$  で1日最長12時間の連日間欠的血液浄化法を第1に選択している。

キーワード：急性血液浄化、浄化時間、浄化時クリアランス、血中尿素窒素濃度浄化効率、数理モデル解析

的血液浄化法か、更に適応疾患と浄化モードの選択・設定・必要浄化量等に議論が多々ある。我々は急性血液浄化を想定した浄化形態の差違と血中濃度・浄化効率等を、尿素を指標物質にした数理モデルを用いて検討した。

### 方 法

浄化形態とは浄化時間（以下  $t$  と略）と浄化時クリアランス（以下  $CL$  と略）を指す。

また持続的血液浄化法は24時間以上連続、連日間欠的血液浄化法は1日  $t$  時間で連日施行と定義する。今数理モデルにおける指標物質は低分子で電荷が無く、総体液（以下  $V$  と略）内で均一濃度と考え得るとされる尿素を想定し、浄化時の除去と非浄化時の輸液等による増加等は無視して  $V$  容積は不変とした。図1における尿素に対して  $V$  を1コンパートメントとした物質収支を「 $V$ 内蓄積量  $VdC/dt = \text{尿素生成量（以下 } G \text{ と略）} - \text{除去量（} CL \times \text{尿素濃度 } C \text{）」とした微分方程式を次のとおり展開して浄化時と非浄化時の  $V$  内尿素濃度の経時変化式を導いた。$

①  $t$  時間浄化中の濃度変化と標準化透析量

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

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

両辺を浄化開始時  $t = 0$  から浄化  $t$  時間経過時に置いて積分する。

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

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

ここで  $C(0)$ ＝浄化開始時の  $V$  内尿素濃度、 $C(t)$ ＝ $t$  時間浄化時の  $V$  内尿素濃度である。

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

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

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

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

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

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

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

更に浄化中は  $G \ll CL \times C$  を根拠に  $G$  を無視すると、 $C(t) = C(0) \times e^{-CL \times t/V}$  となり変形して標準透析量  $= CL \times t/V = \ln (C(0)/C(t))$  を得る。

### 緒 言

急性血液浄化の施行に際し持続的血液浄化法か間欠

②非浄化時間（以下  $\theta$  と略）における濃度変化

①と同様に物質収支は、 $VdC/d\theta = G - CL \times C$ 。腎機能を無しとすると非浄化時の除去量は0となり式は  $VdC/d\theta = G$  となる。 $VdC/d\theta = G$ 、 $dC = G \times d\theta / V$ 。両辺を今回浄化終了時から次回浄化開始間の  $\theta$  で積分すると、 $\int dC = G \times \int d\theta / V$ 、 $\Delta C = G \times \theta / V$ 。よって次回浄化開始時濃度は  $C(t) + \Delta C = C(t) + G \times \theta / V$  となる。

求めた解を応用し異なる浄化形態における標準化透析量と各浄化効率、非浄化時の濃度上昇、時間積分平均濃度 (Time-Averaged Concentration) を算出した。時間積分平均濃度は①及び②で求めた浄化開始時と  $t$  時間浄化終了時、次回浄化開始時の BUN 値を直線で近似して浄化中と非浄化時の台形を得て、各々の面積を合計して横軸の時間で割って求めた。計算は関数をプログラムした EXCEL で行い値は臨床と同様に BUN 及び Urea-N で表記した。

結 果

CL と  $t$  を連日間欠的血液浄化法は200ml/min で4時間、100ml/min で8時間、66.7ml/min で12時間、そして持続的血液浄化法は33.3ml/min で24時間の異なる4つの浄化形態を想定した。図2のとおり何れも標準化透析量の分子部  $CL \times t =$  総 CL は同じ48Lなので、V が30Lでの標準化透析量は全て同じ1.6でBUNは開始時の20%に低下する。浄化形態が異なっても総CLが等しい限りその差違は浄化中の濃度推移を示すグラフの傾きである  $-CL/V$  の違いによって生じる濃度の経時変化だけであり(図3)、各血液浄化法における総CLは48L回、33.3ml/min と同じ浄化効率になる。

次に今終了から次回開始間の非浄化時におけるBUN濃度変化を算出した結果を図4に示す。②の解からも明らかな様に、Gと非浄化時間に比例してBUNは上昇した。また浄化時間が短いほど相対的に非浄化時間は長くなり次回開始時にはより上昇する。

以上をまとめ、図5に  $G=10mg/分$ 、 $V=30L$  として開始時BUNと総CLが同値で浄化形態が異なる連日間欠的血液浄化法と持続的血液浄化法の推移を3連日シミュレートした結果を示す。どの浄化形態も浄化1回の標準化透析量は同じ1.6、BUNは20%に低下するが、連日間欠的血液浄化法は非浄化時の生成によって1回短時間ほど次回開始時には上昇する。図6の除去量は開始日が同じでも2日目以降は間欠的血液浄化法が持続的血液浄化法よりも多く3日間総量では図の差が生じる。これは除去量がCLと血中濃度の積なので連日間欠的血液浄化法は非浄化時の生成で上昇した血中濃度から浄化を開始するためである。

時間積分平均濃度は時間経過で変動する濃度の平均値で、濃度×分布容積=総量なので着目物質が体内に蓄積する平均量を表し除去量と共に異なるModalityの比較に有効な指標とされる。図7に間欠的血液浄化法の各浄化形態で算出した結果を示す。非浄化時間の濃度上昇幅が少ない1回長時間ほど低下した。持続的血液浄化法は開始以降浄化し続けているので標準化透析量は24時間で1.6、48時間で倍の3.2、72時間で3倍の4.8になりBUNは著しく低下するがその結果、除去量自体はほとんど少なくなる事は図7の通りである。

考 察

数理モデルは実際の挙動や濃度値等の忠実な再現ではなく、大胆ではあるが適切な仮定(今検討でVは1コンパートメントで総量不変、その中に溶解している尿素は均一濃度、浄化中CLは一定値で除去速度は  $CL \times C$  が成り立つ、Gは浄化中無視して非浄化時には一定速度)の下で現象を可能な限り単純化した式を立て導いた解を用いて濃度の推移や浄化効果を予測する手段である(1-4)。数理モデルに関する既発の多くの研究と同様に今検討における指標物質は、低分子で電荷が無く細胞膜や血管壁の透過が極めて速く体液全体で均一濃度と考え得るとされる尿素を想定した。透析によって末期腎不全患者の助命・延命ができるようになった初期からハイパフォーマンス膜が臨床使用される間、透析で除去可能な物質分子量は500以下の低分子領域だった事実は、その領域に生命予後へ直接影響する物質が含まれている事を示唆する。低分子領域の尿毒症物質は未だに不明だが、その動態は同じ領域にある蛋白代謝産物の尿素に類似していると考えその推移を指標にした。我々は臨床における急性血液浄化施行時もBUNと電解質の推移を最も着目する。

急性血液浄化が必要な患者は循環動態が非常に不安定である事が多く、通常の慢性維持透析よりも血液充填量の少ない浄化器を用いて低血液流量・低透析液流量で施行する事で除去効率と体流量は正が緩徐な持続的血液浄化法が望ましい旨の指摘が多い。また持続的血液浄化は体液除去を持続的に行うので薬剤や十分な栄養を処方する為の輸液量の増加が可能、更に生体恒常性維持に有用とされる[5-8]。我々も嚴重な体流量管理とその恒常維持が必要で、循環動態が不安定な重症患者では主に持続的血液浄化を施行している。

持続的血液浄化法と間欠的血液浄化法において、救命率等のアウトカムの優位性に関しては現時点で一定の見解がない(5、9-11)。多様な基礎疾患や病態・重症度の相違、浄化開始基準、更に指標とする除去物質が明確でない事が大きな理由であり、各施設の考えや様々な状況等によって施行されているのが現状と思われる。

持続的血液浄化法は広く施行されているが問題点もある。まず抗凝固薬の継続注入下での出血の危険性で、これは作用時間が短いnafamostat mesilateの使用下でも抗凝固作用を発揮している間は何ら変わらない。また血液浄化膜には除去物質の選択性が一切無くリンやカリウム、アミノ酸等の有用物質や抗菌薬等の薬剤も持続除去されその有効濃度の維持は困難であろうし、生体には異物との長時間の接触は非生理的で新たな感染のリスクが増加する。加えて長時間持続浄化を担当するスタッフの心身の負担は医療事故の観点から決して軽視できないと考える。

浄化量と生命予後に関して浄化量が多いほど予後は改善するものと期待されていたが、近年の大規模ラムダム化比較試験等では有意差はなかった(12-14)。その一方でrenal・non-renal indication共に浄化モードを持続的血液濾過(補充液流量はrenal indication=1.0±0.4L/hr, non-renal indication=0.5L/hr)から持続的血液透析(透析液流量はrenal indication=2.2±0.8L/hr, non-renal indication=1.0L/hr)に変更し小分子領域の浄化量を増加させてところ、renal indicationでは

生存率の改善、non-renal indication では著明な昇圧効果が得られた報告がある(15)。急性血液浄化が必要な疾患は慢性腎不全症例よりも BUN / Creatinine 比が高値で異化亢進状態にある事をよく経験する。今検討においても図4のとおり G に比例して次回開始時 BUN は上昇した。急性腎不全ではより低分子領域の除去量を積極的に増加する事の重要性が示唆される。また次回開始時 BUN 濃度上昇は非浄化時間にも比例するので非浄化時間は短い方が平均濃度は低下する。

我々が使用している持続的血液浄専用装置の設定域は最大透析液流量 $\leq$ 最大血液流量量である。低分子物質の血液・透析液側の各 CL は各流速に依存するが血中除去量は透析液内出現量なので両 CL は常に等しく、透析液流速が Xml/min では血液流速に拘わらず血液側 CL も Xml/min が最大となる。すなわち最大透析液流量 $\leq$ 最大血液流量においては、透析液流量によって浄化効率が決定するので我々は持続用浄化装置を用いた HD での透析液流量は、HDF モードにして透析液と補充液回路を合流する事で当有装置の最大透析液流量を確保する工夫をしている。そして最大透析液流量で例えば CL が 100ml/min を得るならば 1 日 12 時間の間欠浄化の施行によって総 CL は 72L になり  $72L \div (24h \times 60min) = 50ml/min$  の 24 時間持続施行と同じとなる。図 3 に示すとおり浄化形態が異なっても総 CL が等しい限り標準化透析量は同じであり、標準化透析量だけを決定関数に持つ t 時間浄化時血中濃度・除去率・量・浄化容積の浄化効率は何れも同じで、異なる浄化形態における差違は浄化中の濃度の経時変化だけである。

持続的血液浄化法も間欠的血液浄化法も体外導出血量は同量で違いは体外循環血流速度と除水速度である。体外循環血流速度は維持透析のシャント血流速度と同様に、カテーテルを介して体外導出血流速度はアクセスしている自己血管本来の血流速度以上にはなり得ない。私達は動脈内バルーンポンピング、経皮的補助循環装置、ペースメーカー等の循環器系の生命維持装置にも携わる関係で、急性血液浄化施行の際も常用の Crit Line に加え循環器系モニタの装着があれば努めて観察して除水速度・総量設定等の参考にしている。個々の基礎疾患・病態・重症度が複雑に異なる症例で前向きな比較は不可能だが、間欠浄化中の血圧・心電図・酸素飽和度をはじめ、心臓内圧力や駆出率・酸素消費等の心肺循環動態に間欠浄化が原因と推測され得る増悪を我々は経験していない。

以上の検討結果・各報告から我々は持続的血液浄化用装置の透析液流量・補充液流量を最大に設定する事で CL を最大にして 1 日最長 12 時間の連日間欠浄化を基本としている。この持続的血液浄化法と間欠的血液浄化法の間中に位置する方法は slow daily extended HD (HDF)、sustained low-efficiency dialysis 等と呼称されており、生存率は持続と差がないとの報告がある(16-18)。今方法の適応拡大と多くの報告を期待する。

## 結 語

尿素を指標物質に急性血液浄化を想定して浄化形態の差違と血中濃度・浄化効率を数理モデルで考察した。浄化形態が異なっても総 CL が同値である限り標準化透析量・各浄化効率は等しく、違いは濃度の経時

変化だけである。非浄化時の濃度上昇は、生成速度と非浄化時間に比例する。除去量は 1 回浄化時間の間欠的血液浄化法ほど多く、持続的血液浄化法が最少である。時間積分平均濃度は、1 回長時間の間欠的血液浄化法がより低下する。これを evidence の 1 つに持続的浄化用装置を用いても設定可能な最大透析液・補充液流量で 1 回最長 12 時間程度の連日間欠的血液浄化法を第 1 選択に施行している。

## 文 献

1. Sakai K. Usefulness of kinetic modeling. *Jpn J Clin Dialysis* 2001 ; 4 : 405-10.
2. Kanamori T. The concept and application of compartment model. *Jpn J Clin Dialysis* 2001 ; 4 : 419-25.
3. Mineshima W. Basis and limits of kinetic modeling for clinical application. *Jpn J Clin Dialysis* 2003 ; 9 : 1303-10.
4. Miwa M. Compartment models. *Jpn J Clin Dialysis* 2010 ; 4 : 447-54.
5. 平澤博之, 織田成人, 貞広智仁他. 急性血液浄化療法とその適応. *Clinical Engineering* 2006 ; 9 : 917-26.
6. Matsuda K, Hirasawa H. Continuous blood purification (CBP). *Jpn J Clin Dialysis* 2005 ; 2 : 211-16.
7. 岩坂日出男. 多臓器不全における急性腎不全. 腎と透析 2006 ; 1 : 69-75.
8. 松田兼一, 田草川正弘, 森口武史. 急性浄化療法の適応と限界. 腎と透析 2006 ; 1 : 76-82.
9. Shinozaki K, Oda S, Im: lementations and indications of continuous renal replacement therapy (CRRT). *Jpn J Clin Dialysis* 2010 ; 9 : 1317-25.
10. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury : a meta-analysis. *Crit care Med* 2008 ; 36 : 610-17.
11. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure : a systematic review. *JAMA* 2008 ; 299 : 793-805.
12. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy. A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002 ; 28 : 229-37.
13. Palevsky PM, Zhang JH et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 7-20.
14. Bellomo R, Cass A et al. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1627-38.
15. 小野淳一, 佐々木慎理, 堀家英之他. 持続的血液浄化法における治療モードの選択. *Clinical Engineering* 2006 ; 9 : 944-50.
16. 半羽慶行, 根木茂雄, 秋澤忠男. 適応の病態. 腎と透析 2005 ; 58 : 655-59.
17. Mori M, Tsugawa Y, Komatsu Y. Sustained low efficiency dialysis (SLED). *Jpn J Clin Dialysis* 2010 ; 9 : 1327-1332.

18. Kumar VA, Yeun JY, Depner TA et al. Extended Daily vs continuous hemodialysis for ICU patients acute renal failure : Atwo-year single center report. Int J Artif Organs 2004 ; 27 : 371-79.

略語一覧

CL	浄化時クリアランス	ml/min
V	体液量	ml
G	尿素生成速度	mg/min
C	体液内尿素濃度	mg/ml
C(0)	浄化開始時の体液内尿素濃度	mg/ml
C(t)	t時間浄化時の体液内尿素濃度	mg/ml
t	浄化時間	min
θ	非浄化時間	min

英文抄録

Original article

Mathematical analysis of the blood urea level and the purification efficacy for comparisons among acute blood purification modalities

Itoigawa General Hospital, Department of Medical electronics : Clinical Engineer<sup>1)</sup>, Department of Internal Medicine : Physician<sup>2)</sup>

Syuntaro Ishida<sup>1)</sup>, Takuro Isono<sup>1)</sup>, Miyuki Shinbo<sup>1)</sup>, Noboru Saito<sup>1)</sup>, Toshihiro Kasawa<sup>2)</sup>, Fumihiko Akiyama<sup>2)</sup>

Objective and Study design : We mathematically examined the density and the efficiency of acute blood purification modalities using urea as the reference substance, employing the following formula :

(1) urea accumulated in the body fluid (VdC/dt) = amount generated (G) - amount removed (CL × C)

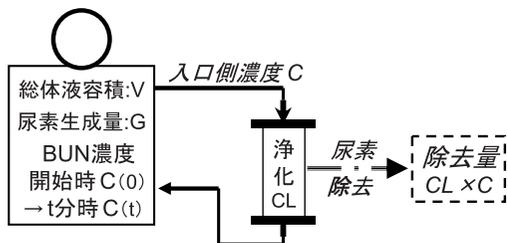


図1. 浄化中における尿素の物質収支  
 体液内蓄積量=生成量-除去量  
 $VdC/dt = G - CL \times C$   
 (略語は略語表を参照)

C), (2) urea purification cumulative amount  $C(t) = C(0) \times e^{-CL \times t/V} + (1 - e^{-CL \times t/V}) \times G/CL$ , (3) urea non purification cumulative amount  $C(next-0) = C(t) + G \times \theta/V$ , where V=urea distribution volume = total body fluid (ml), CL=purification urea clearance (ml/min), G=urea generation speed (mg/min), t=purification time (min),  $\theta$  = non-purification time (min), C(0)=urea concentration at the beginning of purification (mg/ml), C(t) = urea concentration at the end of purification (mg/ml), C(next-0)=urea concentration at the beginning of next purification (mg/ml).

Results : Purification efficiencies were equal among modalities, as long as the total CL (CL ml/min × times of blood purifications) was equivalent. The only difference among modalities was the change in concentration over time. Furthermore, we simulated urea concentration between the continuous and the intermittent modalities, with the total CL and initial urea maintained at the same values. The urea concentration on the following day was proportional to the generation speed of urea, suggested that the urea concentration was high after short blood purification session. The removed fluid volume was same on the starting day, but from the second day onward larger volume was removed with short purification time, and continuous purification resulted in maximal removal.

Conclusion : Based on the above results, we consider it possible to control the acute blood purification by selecting the intermittent purification for 12 hours a day.

Key words : acute blood purification, purification time, purification clearance, purification, efficacy of the urea concentration, urea mathematical principle model

	CL ml/min	浄化時間
間欠浄化	200	4hr(240min)
持続	100	8hr(480min)
	66.7	12hr(720min)
	33.3	24hr(1440min)

$CL \times t =$   
**総CLは**  
**全て480**

図2. 異なる浄化形態と標準化透析量  
 何れも標準化透析量=48/30=1.6。  
 $C(t) = C(0) \times e^{-1.6} = C(0) \times 0.2$ に低下。  
 (略語は略語表を参照)

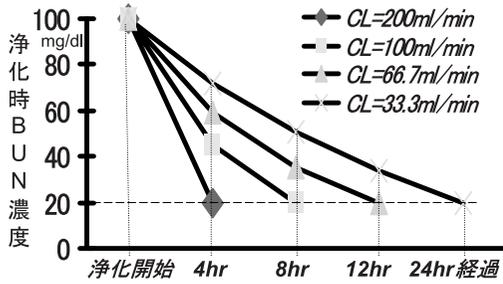


図3. 異なる浄化形態と濃度の推移  
(略語は略語表を参照)

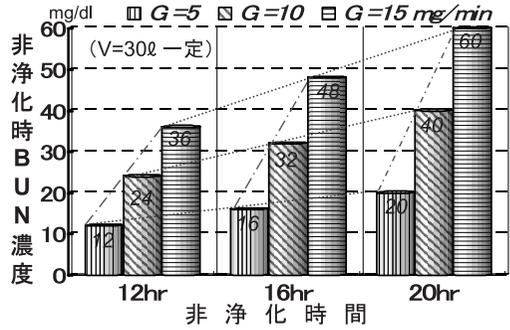


図4. 非浄化時の時間経過別のBUN濃度変化  
(略語は略語表を参照)

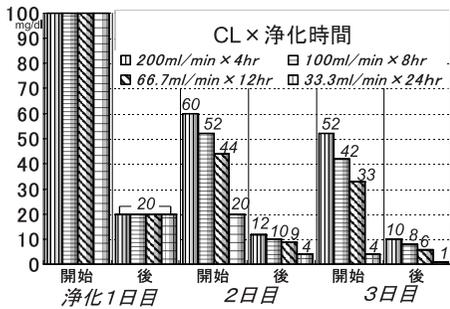


図5. BUN濃度推移  
(略語は略語表を参照)

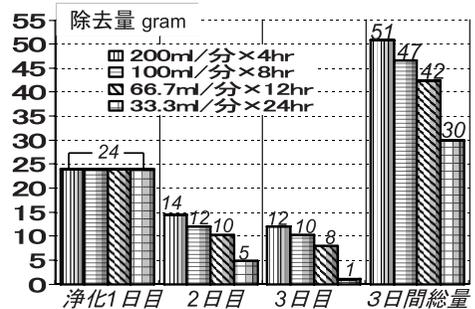


図6. Urea-N除去量  
(略語は略語表を参照)

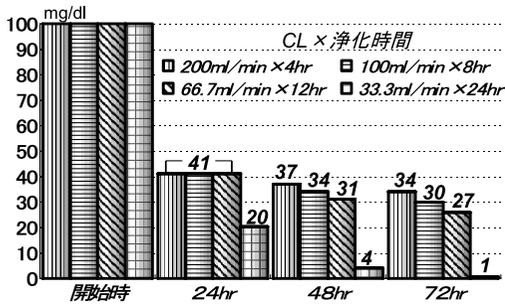


図7. G=10mg/分、V=30ℓ一定での時間平均BUN濃度  
(略語は略語表を参照)

(2011/12/02受付)