

短 報

間欠浄化法における血中濃度の考察

糸魚川総合病院、ME 室；臨床工学技士¹⁾、内科；内科医²⁾

石田俊太郎¹⁾、磯野 拓郎¹⁾、佐藤 巧¹⁾、
土田 良紀¹⁾、伊藤 徹²⁾、田邊 繁世²⁾

目的：β2-Microglobulin を想定物質に、間欠血液浄化法における浄化時のクリアランス・浄化時間等の浄化条件や生成速度・腎外クリアランス等の患者因子の各値変化と定常時血中濃度の推移を数学的に Simulate 解析し考察した。

方法：諸氏による代謝経路と各値を参考にβ2-Microglobulin の数値モデルを考案し、前提の物質収束を『蓄積量＝生成量－除去量、週間生成量＝週間平均濃度×週間クリアランス』とした解を基に、定常時血中β2-Microglobulin 濃度を様々に Simulate した。

結果：通常の血液透析では除去し難い物質の蓄積が惹起するとされる合併症の予防・遅延・症状改善を期待して、多施設で on-line HDF 等を施行していると考ええる。浄化方法の前提が間欠浄化なので

- 週浄化量が同じなら浄化形態の違いは濃度の経時推移だけで、週平均濃度は同値である。
- 週の最高濃度と最低濃度・平均濃度は完全相關する。最高濃度は浄化時クリアランス ≥ 70 ml/分であり差が無くなる。
- 如何なる高除去効率で浄化しても間欠浄化である限り、浄化開始時濃度は一定値以下にはなり得ない。
- 僅かな残腎クリアランスであっても非浄化時に持続除去作用をしているので、非浄化時の濃度上昇幅を抑える。
- 同一の浄化条件で施行しても、各々の患者固有因子の違いで血中濃度が大きく異なる。

キーワード：数値モデル、Simulate 解析、間欠血液浄化法、β2-Microglobulin、定常時血中濃度

緒 言

通常の血液透析では除去し難い物質の蓄積が惹起すると示唆される合併症の発症予防・遅延・症状改善を期待して多くの施設で on-Line HDF 等を施行していると考ええる。

β2-Microglobulin (以下、β2-MG と略) を想定物質に、浄化条件や患者因子の各値変化と間欠浄化法における定常時血中濃度の推移を数値モデルで Simulate した。

方 法

数値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(1,2)。

図1に下条ら(3)が報告したβ2-MGの代謝経路を参考にしたβ2-MGに対する数値モデルの概念と収束式を示す。

β2-M は赤血球以外の有核細胞、特にリンパ球で HLA class1 の軽鎖として生成され、遊離の形で血漿と組織間液から成る細胞外液 (以下、V と略) 内に分布していて、濃度 (以下、C と略) は生成速度 (以下、G と略) × 時間で上昇し、浄化時のダイアライザークリアランス (以下、浄化時 CL と略) + 生体腎クリアランス (以下、腎 CL と略) + 腎外クリアランス (以下、腎外 CL と略) の総クリアランス (以下、CL と略) により低下する。腎外 CL とは腎 CL とは無関係で、網内系での異化や消化管への排泄等である。

V 内の β2-M に対して質量保存の法則に基づく収束式を「V 内蓄積量 = G - CL × C」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

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

両辺を浄化開始時 t = 0 から浄化 t 時間経過時間において積分する。

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

ここで C (pre) = 浄化開始時の V 内 C、C (post) = t 時間浄化終了時の V 内 C である。

以下のとおり、この微分方程式を数学的に展開して t 時間浄化中の V 内の C を算出する解を導く。

$$(C(\text{post}) - G/CL) / (C(\text{pre}) - G/CL) = e^{-CL \times t/V} \\ C(\text{post}) - G/CL = (C(\text{pre}) - G/CL) \times e^{-CL \times t/V} \\ C(\text{post}) = (C(\text{pre}) - G/CL) \times e^{-CL \times t/V} + G/CL \\ = C(\text{pre}) \times e^{-CL \times t/V} - G/CL \times e^{-CL \times t/V} + G/CL \\ = C(\text{pre}) \times e^{-CL \times t/V} - (G/CL \times e^{-CL \times t/V} - G/CL) \\ = C(\text{pre}) \times e^{-CL \times t/V} - (e^{-CL \times t/V} - 1) \times G/CL$$

故に C (post) = C (pre) × e^{-CL×t/V} + (1 - e^{-CL×t/V}) × G/CL となる。

ここでの CL は浄化 CL と腎 CL と残腎 CL の和である。

② 非浄化時の濃度変化

$$VdC/d\theta = G - CL \times C, \quad VdC/d\theta = -CL \times (C - G/CL), \\ dC/(C - G/CL) = -CL \times d\theta/V.$$

両辺を浄化終了時から次回浄化開始時までの θ 時間経過時間において積分する。

$$\int dC/(C - G/CL) = -CL \times \int d\theta/V.$$

$$\ln \{ (C(\text{next}) - G/CL) / (C(\text{post}) - G/CL) \} = -CL \times \theta/V.$$

ここで $C(\text{post})$ は今回浄化終了時の V 内 C 、 $C(\text{next})$ は次回浄化開始時の V 内 C である。

①と同様に、この微分方程式を数学的に展開して非浄化 θ 時間における V 内の C を算出する解を導くと

$$C(\text{next}) = C(\text{post}) \times e^{-CL \times \theta/V} - (e^{-CL \times \theta/V} - 1) \times G/CL \text{ となる。}$$

ここでの CL は腎 CL と残腎 CL の和である。

③ 週間平均 $\beta 2$ -MG 濃度 (Weekly Time Averaged Concentration of $\beta 2$ -MG. 以下 TAC $\beta 2$ -MG と略す)

TAC とは浄化時に除去により低下し、非浄化時には生成されて上昇する C の平均値 $= C$ の時間積分平均値である。 C と V を掛け合わせた量は体内に存在する当該物質の総量になるので、TAC はその物質が体内に蓄積している平均的な量を意味する。

「週間生成量 = 週間除去量」として、週間 $G = TAC \times CL$ 。 $\therefore$ TAC = 週間 G/CL とした。ここでの CL は浄化 CL と腎 CL と残腎 CL の和である。

体重は 50.0Kg、 V はその 20% = 10.0L、 G は Karlson (4)らの $131\mu\text{g/hr/Kg}$ 、腎外 CL は下条ら(3)の最大値である毎時血管内プール (体重 $\times 5\%$) の $3.5\% = 1.75\text{ml/hr/Kg}$ とした。

計算は自身で関数をプログラムした EXCEL で算出し、小数点以下は四捨五入した。

検討項目 (図 2)

$\beta 2$ -MG は近位尿細管上皮細胞で分解されるので、腎 CL の低下に伴い血中濃度は上昇するが、末期腎不全で例え腎 $CL = 0$ であっても腎外 CL による除去 (腎 $CL \times C$) がある。この腎外 $CL \times C$ による除去と G が釣り合う C が最大濃度であり、数理モデルの計算では $1.75\text{ml/hr/Kg} \times C = 131\mu\text{g/hr/Kg}$ として $C \div 75\text{mg/L}$ と求まる。非生理的濃度ではあるが、この血中 $\beta 2$ -MG が 75mg/L で浄化療法に導入したと仮定する。

安定した維持透析者の血中濃度は一定周期で同じ経時変化を繰り返す。工学的にこの状態を定常血中濃度と呼ぶ。先の血中 $\beta 2$ -MG = 75mg/L で開始し、1 回 4.0 時間 $\times$ 週隔日 3 回で維持透析を施行したとして計算を繰り返すと 3 週間後で定常血中濃度に達する。

この定常時の血中濃度における最高濃度 (例えば週浄化形態が月・水・金なら月曜開始時濃度)、最低濃度 (金曜の終了時濃度)、最低から最高濃度の濃度上昇幅 (金曜終了と月曜開始間の濃度差)、TAC $\beta 2$ -MG を検討した。

結 果

I. 異なる週浄化形態における浄化 CL と血中濃度 (図 3)

週浄化量 = 1 回浄化時間 $\times$ 週浄化回数 = 12 時間 共

通の下で、浄化 1 回時間 $\times$ 週浄化回数を各々 12 時間 $\times$ 1 回、6 時間 $\times$ 隔日 (例えば月・金曜) 2 回、4 時間 $\times$ 隔日 (月・水・金曜) 3 回、3 時間 $\times$ 隔日 (月・水・金・土曜) 4 回の週浄化形態を想定し、浄化時 CL を変えた時の週最高濃度、週最低濃度、TAC $\beta 2$ -MG の変化を算出した。尚、腎 CL は 0 とした。

何れの浄化形態も、 CL 上昇に従って各濃度は低下する。短時間・頻回である程、最高濃度は低く最低濃度は高くなる。

TAC $\beta 2$ -MG は何れの浄化形態でも同値である。すなわち週浄化量が同じなら、浄化形態の違いは濃度の経時変化であり TAC $\beta 2$ -MG は同値である。

II. 隔日週 3 回における浄化 CL ・浄化時間と週最高濃度・TAC $\beta 2$ -MG (図 4)

浄化 CL の増加で最高濃度は低下するが、70ml/分以上では差が少なくなる。浄化 CL の向上による $\beta 2$ -MG の血中濃度維持レベルの低下はあまり期待できない。この $CL = 70\text{ml/分}$ は、日本透析医学会学術委員会血液浄化療法の機能・効率に関する小委員会による「ダイアライザーの機能分類⁵⁾」における I 型と II 型を分ける CL である。

1 回浄化時間の増加でも最高濃度は低下するが、浄化 CL が増加する程にあまり差がなくなる。

TAC $\beta 2$ -MG は CL が高く、浄化時間が多いほど低下する。

III. 週最高濃度と週最低濃度・TAC $\beta 2$ -MG (図 5)

週最高濃度と週最低濃度・TAC $\beta 2$ -MG は完全相関する。週最高濃度が変化すれば週最低濃度と TAC $\beta 2$ -MG も変化する。多くの施設で定期採血を行う曜日は非浄化時間が最も長い曜日の浄化前であろう。すなわち週最高濃度を測定している事になる。各濃度と合併症発症・改善の関係は不明だが、週最高濃度の推移がそのまま週最低濃度と TAC $\beta 2$ -MG の推移も示している。

IV. 残腎 CL と非浄化時濃度上昇幅 (図 6)

V は 1ml/分で増加すると仮定し、非浄化時間を 8 時間刻みで算出し検討した。

病因物質をいかに高い効率で除去するかを課題に、浄化 CL の向上・除去方法の検討・浄化膜及び吸着素材の開発や実使用がなされているが、それらは 1 回毎の浄化治療条件に關しての検討である。浄化 CL がどんなに高い効率で浄化時に除去しても、浄化方法の根本が間欠浄化である限り物質生成によって非浄化時に濃度が上るので、次回の浄化前濃度は一定値以下になり得ない。これは間欠浄化法の限界を示す。

また、僅かな腎 CL でも持続除去作用を働いているので、非浄化時濃度上昇幅を少なくしている。残腎機能の保持はとても重要である。

V. G 及び腎外 CL と非浄化時濃度上昇幅 (図 7)

非浄化時濃度上昇幅は G が増加すると上昇する。この濃度上昇幅と G は単純な比例関係である。また腎外 CL が増加すると低下する。

臨床において $\beta 2$ -MG に対する高除去効率で浄化しても、 $C(\text{next})$ 値が低下しない等の有効性が明確に現れない例を散見するが、浄化条件が同一であっても各患者で固有の因子である G ・腎 CL ・腎外 CL の違いで血中濃度が大きく異なる事が原因の一つである事を示唆する。

ま と め

$\beta 2$ -Microglobulin を想定物質に、間欠浄化法における定常時血中濃度の推移を数理モデルで Simulate した。

- 週浄化量が同じであれば週浄化形態の違いは濃度の経時変化であり、週平均濃度は同値である。
- 週最高濃度と週最低濃度・週平均濃度は完全相関する。
- 浄化方法の前提が間欠浄化なので如何に高い効率で物質を除去しても、非浄化時の生成によって次回浄化前濃度は一定値以下になり得ない。
- 僅かな残腎クリアランスであっても持続除去をしているので、非浄化時の上昇濃度幅を少なくしている。
- 同じ浄化条件で浄化を施行しても、各患者固有の・生成速度・腎クリアランス・腎外クリアランスの違いで血中濃度が大きく異なる。

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. 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 1987 ; 23 : 614-620.

4. Karlson F, Groth T, Segal K et al. Turnover in humans of $\beta 2$ -microglobulin. Eur J Clin. Invest 1980 ; 10 ; 293-300.
5. 川西秀樹、峰島三千男、友雅司、他. 血液浄化器(中空糸型)の機能分類2013. 透析会誌 2013 ; 46 : 5 : 501-506.

英 文 抄 録

Short report

The discussion of the blood level in the intermittent clarification

Itoigawa General Hospital, ME room ; Clinical engineer¹⁾, Section of Internal Medicine ; Physician²⁾ Syuntarou Ishida¹⁾, Takuro Isono¹⁾, Takumi Sato¹⁾, Yoshiki Tsuchida¹⁾, Toru Ito²⁾, Shigeyo Tanabe²⁾

Simulating mathematical analysis was performed in the change of the blood level of $\beta 2$ -Microglobulin according to the conditions of hemodialysis.

Key words : mathematical model, simulating analysis, intermittent hemodialysis, $\beta 2$ -microglobulin, blood level

略語一覧

浄化 CL	浄化時のダイアライザークリアランス	ml/min
腎 CL	生体腎クリアランス	ml/min
腎外 CL	腎外クリアランス	ml/min
CL	総クリアランス	ml/min
V	細胞外液量	L
G	$\beta 2$ -Microglobulin 生成速度	μ g/hr/Kg
C	$\beta 2$ -Microglobulin 濃度	mg/L
C(pre)	浄化開始時 $\beta 2$ -Microglobulin 濃度	mg/L
C(post)	浄化終了時 $\beta 2$ -Microglobulin 濃度	mg/L
C(next)	次回浄化開始時 $\beta 2$ -Microglobulin 濃度	mg/L
TAC $\beta 2$ -MG	週間平均 $\beta 2$ -Microglobulin 濃度	mg/L
t	浄化時間	min
θ	非浄化時間	min

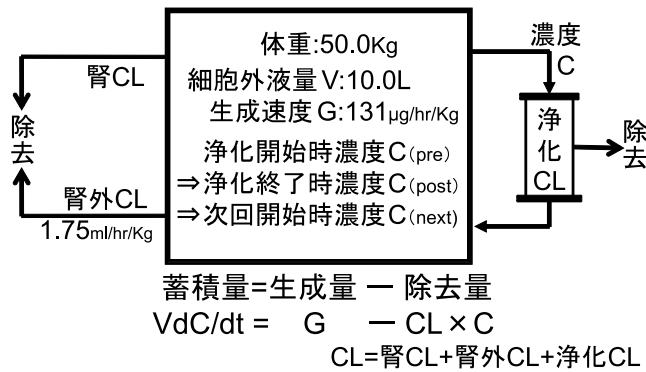


図1. β 2-M の数理 model における概念と収束式
(略語は略語表を参照)

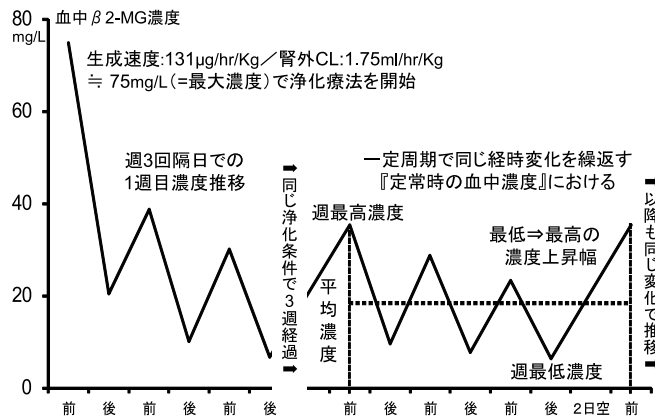


図2. 検討項目
(略語は略語表を参照)

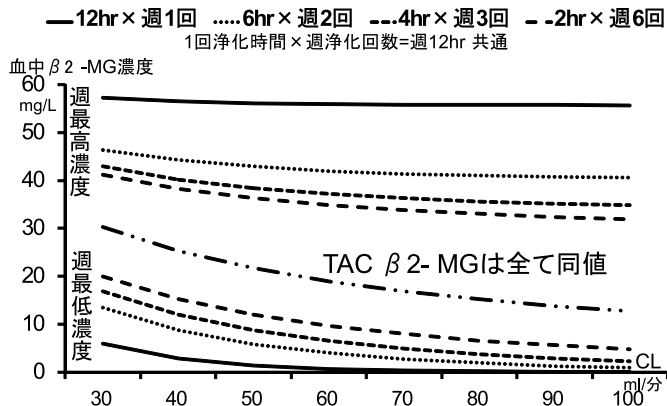


図3. 異なる週浄化形態における浄化 CL と血中濃度
(略語は略語表を参照)

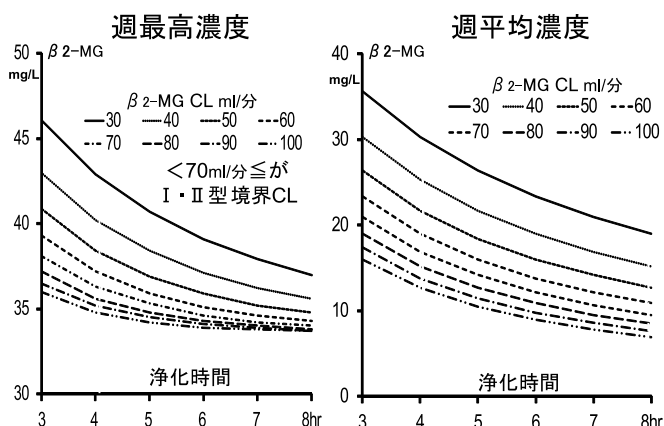


図4. 隔日週3回における浄化CL・1回浄化時間と週最高・最低濃度
(略語は略語表を参照)

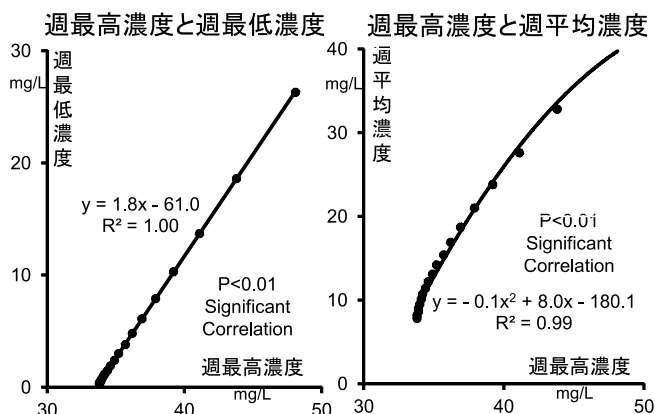


図5. 週最高濃度と週最低濃度・TAC $\beta 2\text{-MG}$
(略語は略語表を参照)

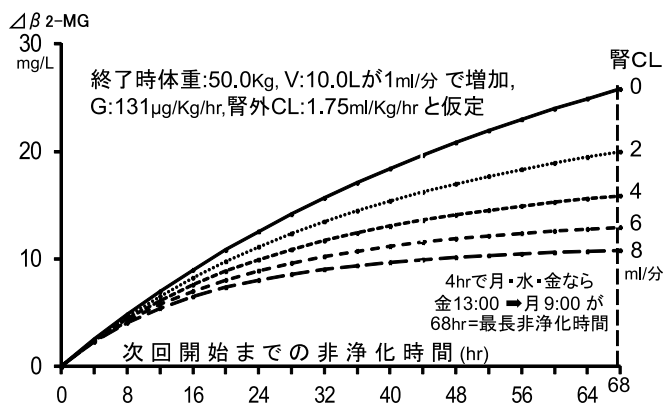


図6. 腎CLと非浄化時の濃度上昇幅
(略語は略語表を参照)

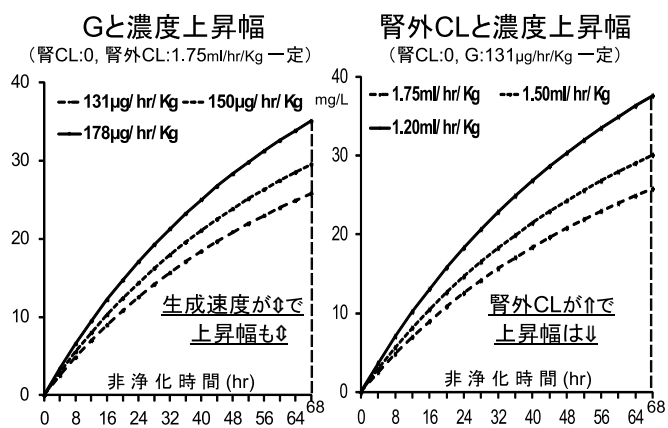


図7. G 及び腎外 CL と非浄化時濃度上昇幅
(略語は略語表を参照)

(2016/11/28受付)