

原 著

高効率腹膜透析システム (再循環腹膜透析: recirculating
peritoneal dialysis) の基礎的・臨床的研究

東京女子医科大学 第三外科学教室 (主任: 太田和夫教授)

サトウ ユウイチ ミネシマ ミチオ オオタ カズオ
佐藤 雄一・峰島三千男・太田 和夫

(受付 平成8年2月5日)

Development and Clinical Application of Recirculating
Peritoneal Dialysis

Yuichi SATO, Michio MINESHIMA and Kazuo OTA

Department of Surgery III (Director: Prof. Kazuo OTA)

Tokyo Women's Medical College

To improve the efficacy of conventional peritoneal dialysis, the authors have successfully developed recirculating peritoneal dialysis (RPD). The system consists of a newly-designed dual lumen catheter through which peritoneal dialysate is extracorporeally recirculated, and a hollow fiber dialyzer which purifies the peritoneal dialysate. The system continuously purifies the peritoneal dialysate and achieves high-efficiency solute removal.

In canine models as well as in clinical trials, PRD showed a higher efficiency than intermittent peritoneal dialysis (IPD). With canine models, the urea reduction rate was $14.6 \pm 6.1\%$ in RPD ($n=6$), and $3.3 \pm 2.6\%$ in IPD ($n=6$), showing that RPD increased the reduction rate significantly ($p<0.01$). RPD has been applied to two renal failure patients with promising results. The patients tolerated the treatment well, and the system improved solute removal efficiency remarkably, giving an adequate flow of recirculating peritoneal dialysate with no anticoagulant. It is estimated that 8 h of RPD increases urea clearance by 47%, compared to 8 h of conventional peritoneal dialysis with 4 exchanges.

緒 言

腹膜透析 (peritoneal dialysis; PD) は腎不全の治療として確立されたものとなった。この治療法は血液透析 (hemodialysis; HD) に比較して、溶質の移動が緩徐で、生体にとってより生理的であり、抗凝固剤を必要としないなどの特徴をもっている。このため PD は、慢性腎不全患者の維持管理のためだけでなく、循環動態の不安定な症例や出血性病変を有する症例の腎不全治療としても施行されている。

しかし、PD の単位時間当たりの溶質除去能は HD よりも低く、HD と同等の効果を得るために

は、長時間にわたり治療を行う必要がある。さらに PD においては、異化亢進が高度で血中尿素窒素値がきわめて高い症例では、長時間の治療にもかかわらず PD のみでは管理できず、重大な合併症を招く可能性がある。

高効率な治療法の確立を目的に、本研究では新たに開発されたダブルルーメンカテーテル¹⁾を用い再循環腹膜透析 (recirculating peritoneal dialysis; RPD) システムを作製した。RPD は老廃物を含んだ PD 液を体外へ循環させ、この PD 液を外部に設置した透析装置で浄化するもので、PD と HD の両者の利点を兼ね備えた効率の良い

治療法であることが期待される。

本研究では RPD をイヌ実験モデルにおいて実施し、従来の間欠的腹膜透析 (intermittent peritoneal dialysis ; IPD) と溶質除去効率を比較し、その有用性を確認した。そのうえで2例の腎不全患者に本治療を適用し、臨床的にも有用であるとの成績を得た。

対象および方法

1. RPD システム

RPD システムでは、専用開発されたダブルルーメンカテーテルを腹腔内に留置し、一定量の PD 液を貯留後、1つのルーメンよりその一部を腹腔外に誘導する。誘導された PD 液は、体外に設置したダイアライザー (以下単にダイアライザーという) を通過し、他のルーメンから腹腔内に環流される。ダイアライザーへは PD 液と対向流で外部より透析液が供給され、PD 液の浄化が行われる。用いたカテーテルは外径5mmのシリコン製で、中央の隔壁により2つのルーメンに分けられ、PD 液の腹腔内における短絡を避けるために、流出側 (腹腔→ダイアライザー) は先端部開放で

側孔は小さく、流入側 (ダイアライザー→腹腔) は先端部閉塞で側孔は大きく作製されている (図1)。

2. 基礎実験

1) RPD 実験

体重12~20kg、平均14kgの成犬(n=6)を用い、腎不全犬を作製し実験を行った。すなわち経腹的に両側尿管を結紮後、0.6g/kgの尿素および0.06g/kgのクレアチニン (Cr) を静脈内投与し、ダブルルーメンカテーテルを腹腔内に留置した。その後80ml/kgのDianeal 1.5 (Baxter 社) を貯留し RPD を行った。RPD は、尿素およびCr投与後120分経過し、血中値が一定となってから開始し、PD 液の再循環流量100ml/min、外部透析液の流量100ml/minで施行した。外部透析液はAK ソリタ DP (扶桑薬品社) を用いて150lの透析液槽から供給し、ダイアライザー通過後の透析液は廃棄した (図2)。RPD は240分間行い、血中、PD 液中、外部透析液中の尿素窒素 (UN) およびCrを経時的に測定した。

2) IPD 実験

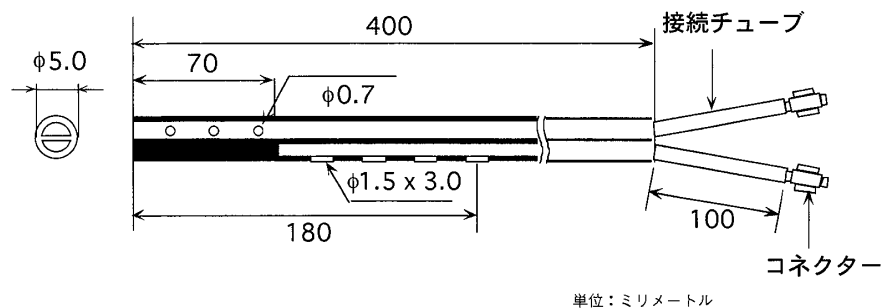


図1 RPD カテーテル

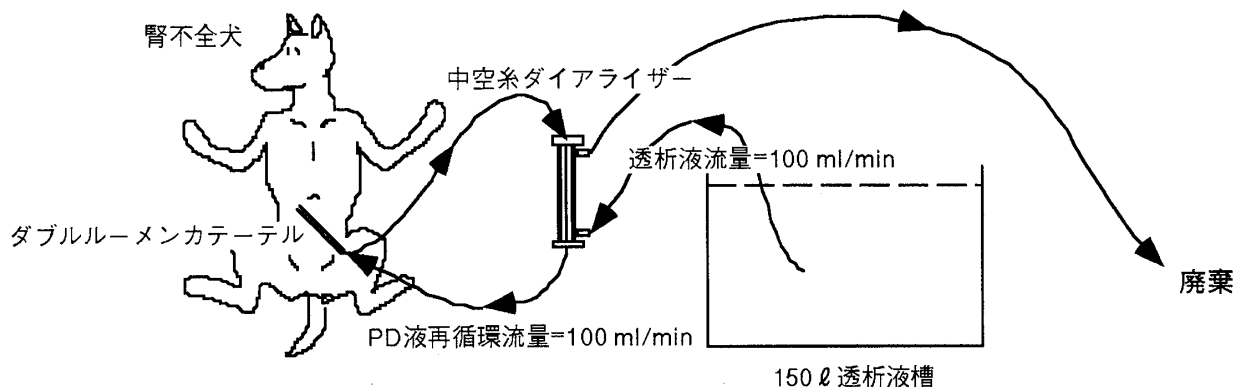


図2 RPD 回路図

1)と同様の方法で腎不全犬を作製し、以下の2群に分けてIPDを行った。

第1群：体重12～18kg、平均14kgの成犬 (n=3)を用い、80ml/kgのDianeal 1.5を240分間貯留し、貯留中の血中、PD液中のUNおよびCrを経時的に測定した。

第2群：体重10～14kg、平均12kgの成犬 (n=3)を用い、80ml/kgのDianeal 1.5を120分間貯留後排液し、新たに80ml/kgのDianeal 1.5を120分間貯留した。貯留中の血中、PD液中のUNおよびCrを経時的に測定した。

本動物実験は、東京女子医科大学動物実験倫理委員会の承諾（整理番号95-150）を得て施行された。ダイアライザーはニプロ社製FB-50E(中空糸型、cellulose diacetate膜、膜面積0.5m²)を使用した。また、実験犬はthiopental Na 5mg/kgで麻酔導入された後、気管内挿管され、Fluothaneおよび笑気により維持された。溶質除去率は $(1 - \text{治療後値}/\text{治療前値}) \times 100 (\%)$ で算出し、数値はmean \pm SDで示した。なお、統計学的解析はt検定により行った。

結 果

1. RPD 実験

血中UN、PD液中UNおよび外部透析液中UNの経時的变化を図3に示す。血中UNは $58.6 \pm 6.6 \text{ mg/dl}$ から $52.4 \pm 5.0 \text{ mg/dl}$ へ経時的

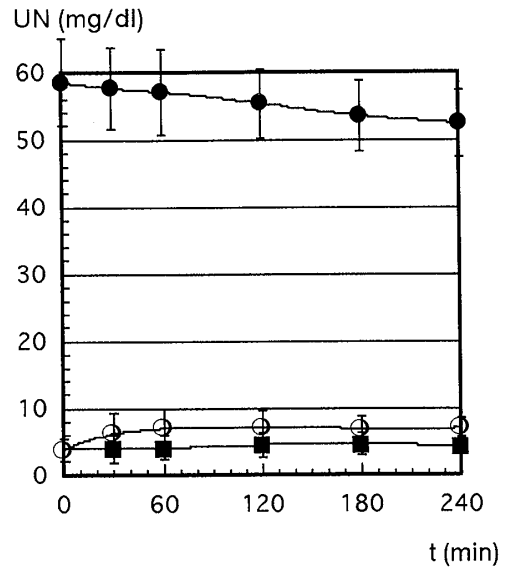


図3 RPD 実験 (n=6)

●：血中 UN，○：PD 液中 UN，■：外部透析液中 UN。

に減少したのに対して、PD液中UNおよび外部透析液中UNは持続的に低値を示した。すなわち、PD液中UNはダイアライザーにより持続的に除去されるため常に低値を示し、血中UNとの濃度差は常に大きく保たれることが示された。

2. IPD 実験

第1群および第2群における血中UN、PD液中UNの経時的变化を図4に示す。各群において血中UNの減少はわずかであった。一方、PD液中

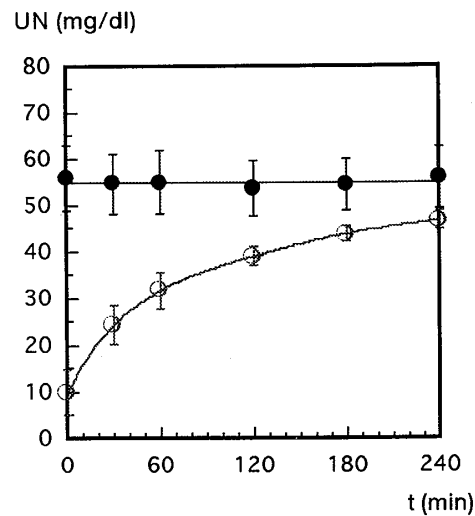
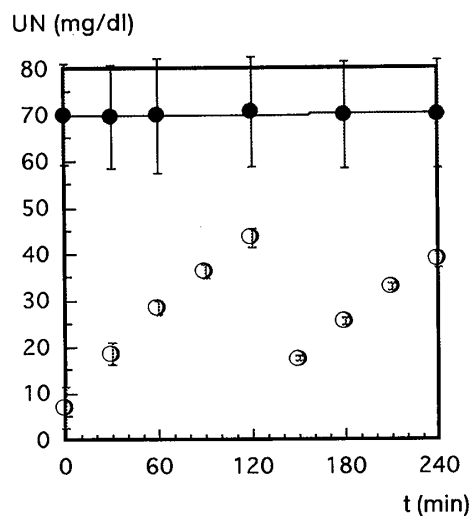


図4 IPD 実験

左：第1群 (n=3)，右：第2群 (n=3)，●：血中 UN，○：PD 液中 UN。

UN は次第に上昇し、血中 UN との濃度差が次第に減少することが示された。

3. RPD と IPD の効率比較

RPD (n=6) および IPD (n=6) における尿素と Cr の除去率を比較した (表 1)。RPD において、前者の除去率は有意に上昇することが示された ($p<0.01$)。しかし後者の除去率では有意差は

なかった。

臨床応用

基礎実験により RPD の安全性と高効率を確認した後、2 例の腎不全症例に RPD を施行した。両症例において RPD は、十分なインフォームド・コンセントを得た後に施行した。

症例 1：74 歳女性。急性心筋梗塞のため入院。

表 1 RPD と IPD の効率比較

	RPD (n=6)	IPD 第 1, 2 群合計 (n=6)	IPD 第 1 群 (n=3)	IPD 第 2 群 (n=3)
尿素除去率 (%)	14.6±6.1*	3.3±2.6	4.3±1.2	2.4±3.5
クレアチニン除去率 (%)	8.7±8.6	5.7±9.6	-0.6±0.6	11.9±10.6

*; $p<0.01$

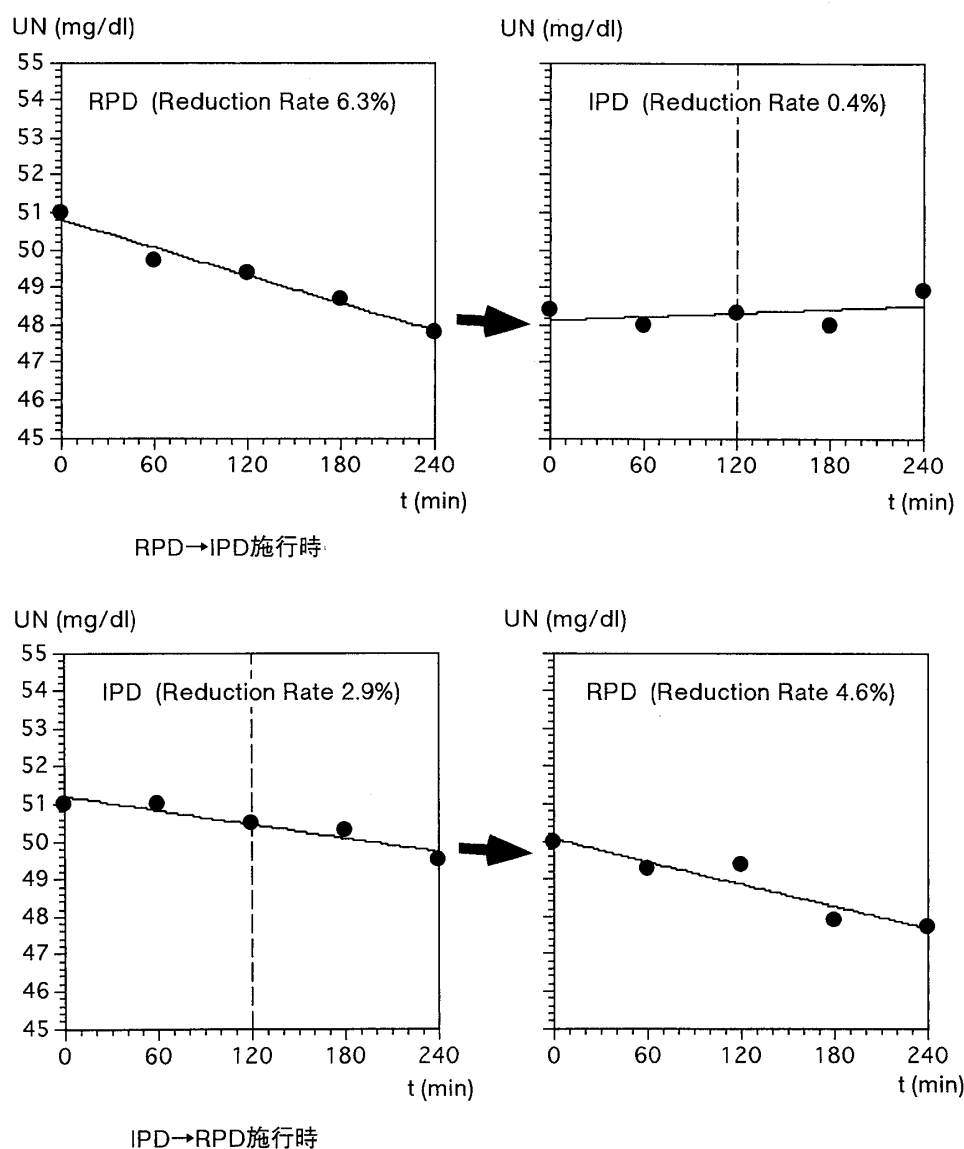


図5 RPD → IPD 施行時 (上) と IPD → RPD 施行時 (下) の血中 UN の変動 (症例 1)

入院直後から心原性ショックによる腎機能低下を認め、次第に増悪した。著明な心機能低下のため体外循環治療は困難と考えられ、第4病日よりPDが開始された。下腹部正中切開による卵巣嚢腫摘出の既往があり、開始時は通常のカテーテルが上腹部にむけて挿入された。しかし注排液不良とカテーテル挿入部からのPD液のリークを認めたため、新たにダブルルーメンカテーテルを挿入し、RPDを開始した。

第1回目のRPDは240分間施行され、それに引き続く240分間のIPD(120分間貯留×2回)と効率を比較した。RPDは開始時にDianeal 4.25を1,000ml注液し、終了時の排液量は740mlであった。IPDはDianeal 4.25を1,000ml注液し、120分後に排液、さらに新たにDianeal 4.25を1,000ml注液し、120分後に排液した。排液量は1,020ml, 1,350mlであった。

第2回目のRPDは360分間施行し、それに先立つ240分間のIPD(120分間貯留×2回)と前半240分間のRPDの効率を比較した。RPDは開始時にDianeal 2.5を1,500ml注液し、終了時の排液量は1,280mlであった。一方IPDはDianeal 2.5を1,000ml注液し、120分後に排液、さらに新たにDianeal 2.5を1,000ml注液し、120分後に排液した。排液量は1,100ml, 950mlであった。

第1回、第2回ともに外部透析液はglucose濃

度1.5%, カリウムは3.5mEq/lに処方され、400ml/minで供給された。またPD液は100ml/minで再循環された。

第1回および第2回の血中UNの変動を図5に示す。RPDの血中UN除去率は6.3%, 4.6%, IPDの血中UN除去率は0.4%, 2.9%とRPDの高効率を示された。またCr除去率はRPDで1.3%, 5.2%, IPDで-1.3%, 1.3%であった。

症例2：36歳男性。透析歴17年の慢性腎不全患者。左半身麻痺が出現し、頭部CTで右被殻出血と診断された。発症直前までHDを受けていたが、出血の増悪を懸念しPDに変更された。通常のPDに加えて、360分間のRPDを2回施行した。

第1回および第2回のRPDはいずれもDianeal 2.5を1,000ml注液し、360分間施行し、終了時の排液はそれぞれ1,150ml, 1,100mlであった。外部透析液はカリウム3.5mEq/lに処方され、400ml/minで供給された。そのglucose濃度は患者の状態、すなわち除水の必要性に応じて、第1回は1.5%, 第2回は2.5%とした。PD液は100ml/minで再循環された。

第1回および第2回の血中UNの変動を図6に示す。RPDの血中UN除去率はそれぞれ22.1%, 10.5%であった。またCr除去率はそれぞれ12.9%, 10.7%であった。

両症例において、RPDは安全に施行可能であっ

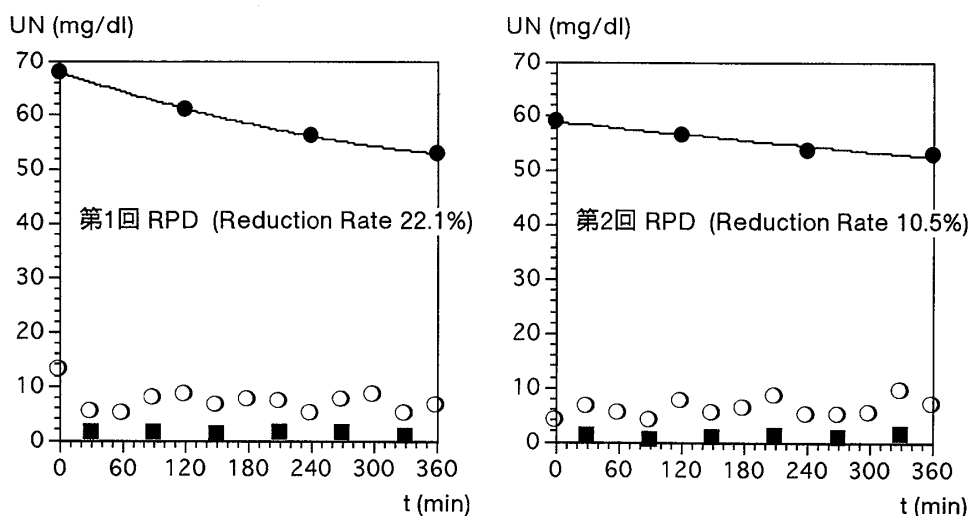


図6 RPD施行時の血中、PD液中、外部透析液中UNの変動(症例2)

●：血中UN，○：PD液中UN，■：外部透析液中UN。

た。施行中の患者の循環動態に変化はなかった。抗凝固剤は使用しなくとも回路にフィブリン塊は認めず、PD 液の体外への循環は円滑であった。ダブルルーメンカテーテル周囲からの PD 液のリークはなく、全治療期間を通じて、腹膜炎は認めなかった。その他、治療前後の血液生化学検査においても、血中 UN, Cr 以外に大きな変化を示すものはなかった。

考 察

PD は腎不全治療の一手段として広く普及している。溶質の除去が緩徐で循環動態に与える影響が少ないことや抗凝固剤を必要としないことなどから、本治療は重症の心不全を合併した症例や出血性病変をもつ症例の腎不全治療としても施行可能である。しかしその溶質除去効率は低く、尿素クリアランスでは正常腎が700l/week²⁾、HD(720分間/week)が100l/week³⁾程度であるのに対し、PD(4回交換/day)は70l/week⁴⁾程度である。PDやHDの溶質除去能が正常腎より著しく低いことに由来する腎不全合併症は多数存在し、患者の状態や予後に悪影響を与えることが示唆されている^{5)~9)}。したがって治療の高効率化は腎不全治療における最も重要な課題の一つであると考えられる。

HDにおいては、高性能膜の開発などの溶質除去効率を向上させる新しい研究が行われているが、PDにおいては、その効率を向上させる研究はなお十分とはいえない。この溶質除去効率を向上させるために、PD液の適正量や至適な貯留時間に関する研究^{10)~12)}、あるいは薬物投与による腹膜血流増加に関する研究^{13)~15)}がなされてきた。また

PD液の再循環で得られる水力学的効果を利用して、治療効率の向上を目指した研究もこれまでにいくつか報告されている。すなわち Shinaberger¹⁶⁾は、2本のカテーテルを用いて再循環を行い、また Stephen¹⁷⁾は、流入側と流出側をもつカテーテルを皮下に植え込み、それを穿刺することで再循環を行っている。しかし、いずれもシステムの複雑さや操作の煩雑さから感染やPD液のリークが頻発し、広く普及するには至らなかった。本研究では RPD システム専用開発されたダブルルーメンカテーテルを用いて PD 液を持続再循環させることにより、安全かつ簡便な高効率腹膜透析システムが実用可能であることが示された。効率比較の対象としては、現在最も一般的に行われている120~240分間貯留の IPD とした。

使用したダブルルーメンカテーテルは腹膜との固定用にダクロンカフを持ち、臨床使用において感染やリークは経験しなかった。このカテーテルを用いた RPD により溶質除去率は大幅に向上した。すなわちイヌ実験モデルおよび臨床応用の両者において、UN 除去率の著明な向上を認めた。それに対し Cr 除去率は、後者では向上を認めたが前者では明らかではなかった(表1)。これには、実験動物の状態の変化、すなわち除水による血液濃縮や浅麻酔時の筋肉収縮が影響を与えたものと推測された。

一方 RPD の溶質除去量は、外部透析液は single pass 方式で供給し、ダイアライザー通過後の透析液は廃棄したため、外部透析液中の溶質濃度より積分値として算出した。また単位時間当たりの尿素除去量を治療前後の血中尿素的の平均値で除

表2 RPD および IPD における尿素除去量と尿素クリアランス(臨床例)

	症例 1			症例 2	
	4 h RPD (n=1)	6h RPD (n=1)	2h IPD (n=4)	6h RPD (n=1)	6h RPD (n=1)
外部透析液中尿素量(mg)	1,800	3,137	0	5,091	3,960
排液中尿素量(mg)	315	296	759±66	549	626
排液量(ml)	740	1,280	1,105±87	1,150	1,100
排液中濃度(mg/dl)	42.6	23.1	66±1.9	47.8	57.0
総除去量(mg)	2,115	3,433	759±66	5,640	4,586
単位時間除去量(mg/h)	529	572	379±34	940	764
クリアランス(ml/min)	8.3	9.2	6.0±0.5	12.2	10.5

して、尿素クリアランスを算出した(表2)。これらの結果から、RPDは除去量・クリアランスにおいてもIPDを超えることが明らかになった。

図3および図6から明らかのように、RPDにおいてPD液中UNは持続的に低値をとり、血中UNとの較差は常に大きく保たれている。この濃度較差により有効な拡散が生じ、さらに持続再循環による攪拌効果が加わり、システムの高効率化を可能にしたと考えられる。

RPDの適応としては、①通常のPDのみでは管理できない、高度な異化亢進を伴った急性腎不全症例、②導入期あるいはリークのため多量のPD液を貯留できない症例、③溶質除去効率が低いことに由来する長期的・短期的合併症を伴った症例などであり、その実施方法としては、医療施設で行う場合は通常のHDと同様に、透析装置のある特定の部署で、日中に行うことになる。一方、在宅医療として行う場合には、夜間のみのRPD、あるいは日中持続性腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD)と夜間RPDの併用が可能となる。現在夜間治療として自動腹膜透析装置を用いたautomated PD (APD)が普及しつつあるが、表2 症例1の数値から、120分間貯留を4回繰り返す480分間のAPDと480分間のRPDの効率を比較すれば、RPDのUNクリアランスはIPDのそれより47%向上すると算定される。

透析効率の向上以外の点に関するRPDの長所としては、①ブラッドアクセスや抗凝固剤を必要としない非観血的治療であるため、家庭透析としての安全度が高いこと、②外部透析液の処方を変えることで、容易に腹膜透析液の組成を変えることができ、個人に対応した治療が可能であることなどが挙げられる。

一方、欠点としては、①感染の機会が増えること、②除水の管理がやや困難であることなどが挙げられよう。

結 語

ダブルルーメンカテーテルおよび体外透析装置からなる再循環腹膜透析(recirculating peritoneal dialysis; RPD)をイヌ実験モデルにおい

て施行し、従来の間欠的腹膜透析(intermittent peritoneal dialysis; IPD)を有意に凌ぐ尿素窒素除去効率を得られることが明らかになった。また本治療を2例の腎不全患者に実施し、その高効率および安全性を確認し、臨床的にも有用であることが明らかになった。

稿を終えるにあたり、ご協力いただいた腎臓病総合医療センター医局員各位に感謝の意を表します。

なお本論文の要旨の一部は第10回国際人工臓器学会(1995年11月、台北)において発表した。

文 献

- 1) Mineshima M, Watanuki M, Yamagata K et al: Development of continuous recirculating peritoneal dialysis using a double lumen catheter. *ASAIO Trans* 38: M377, 1992
- 2) Guyton AC ed: Textbook of Medical Physiology 8th ed. WB Saunders, Philadelphia (1991)
- 3) 峰島三千男: Kinetics(速度論)の面からみた至適透析の条件. 腎と透析 31: 870-873, 1991
- 4) Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD et al: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 88: 449-456, 1978
- 5) Teehan BP, Schleifer CR, Brown J: Urea kinetic modeling is an appropriate assessment of adequacy. *Semin Dial* 5(3): 189-192, 1992
- 6) Lameire NH, Vanholder R, Veyt D et al: A longitudinal, five year survey of urea kinetic parameters in CAPD patients. *Kidney Int* 42: 426-432, 1992
- 7) Blake PG, Balaskas EV, Izatt S et al: Is total creatinine clearance a good predictor of clinical outcomes in continuous ambulatory peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 12: 353-358, 1992
- 8) Brandes JC: A method to assess efficacy of CAPD: Preliminary results. *Adv Perit Dial* 6: 192-196, 1990
- 9) Charra B, Calemard E, Ruffet M et al: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-1291, 1992
- 10) Robson M, Oreopoulos DG, Izatt S et al: Influence of exchange volume and dialysate flow rate on solute clearance in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 14: 486-490, 1978
- 11) Tenckhoff H, Ward G, Boen ST: The influence of dialysate volume and flow rate on peritoneal clearance. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 2: 113-117, 1965

- 12) **Giordano C**: Studies on peritoneal dialysis. Dial Transplant 7 : 828, 1978
 - 13) **Nolph KD, Ghods AJ, Van Stone J et al**: The effects of intraperitoneal vasodilators on peritoneal clearances. Trans Am Soc Artif Intern Organs 22 : 586-594, 1976
 - 14) **Maher JF, Hirszel P, Lasrich M**: Modulation of peritoneal transport rates by prostaglandins. Adv Prostaglandin Thromboxane Res 7 : 695-700, 1980
 - 15) **Hirszel P, Lasrich M, Maher JF**: Augmentation of peritoneal mass transport by dopamine. Comparison with norepinephrine and evaluation of pharmacologic mechanisms. J Lab Clin Med 94 : 747-754, 1979
 - 16) **Shinaberger JH, Shear L, Barry KG**: Increasing efficiency of peritoneal dialysis: Experience with peritoneal-extracorporeal recirculation dialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 11 : 76-82, 1965
 - 17) **Stephen RL, Atkin-Thor E, Kolff WJ**: Recirculation peritoneal dialysis with subcutaneous catheter. Trans Am Soc Artif Intern Organs 22 : 575-585, 1976
-