

原 著

濾過型血液浄化器の溶質除去特性に関する研究

東京女子医科大学 第三外科学教室 (主任：太田和夫教授)

ミネ シマ ミ チ オ
峰 島 三 千 男

(受付 平成8年1月10日)

**Studies on the Solute Removal
Characteristics of Hemofilters****Michio MINESHIMA**Department of Surgery III (Director: Prof. Kazuo OTA)
Tokyo Women's Medical College

On-line hemofiltration (HF) and hemodiafiltration (HDF) using purified dialysate as a substitution fluid have recently become a focus of major interest. The purpose of this study is to clarify the characteristics of solute removal, particularly the effects of blood flow rate (Q_B), filtration flow rate (Q_F) and dilution modality on solute clearance (CL) and apparent sieving coefficient (SC_1) under HF and HDF therapies with high ultrafiltration. In order to clarify the characteristics of solute removal, we carried out an experimental study using an aqueous solution and a clinical study. Six significant conclusions were determined from the results.

Myoglobin SC_1 value decreased with increasing Q_B under a constant Q_F value. This was due to a higher shear rate of blood flow that reduced the thickness of the concentration polarization layer. SC_1 is one of the apparent sieving coefficients and is defined as the filtrate concentration divided by the inlet concentration. The SC_1 value also decreased with increasing Q_F in the low filtration fraction (FF) due to the development of concentration polarization. However, the SC_1 value increased with Q_F in higher FF filtration because of stronger solute condensation along the blood stream. Post-dilution HF had a larger CL value than pre-dilution HF under the same Q_F value. The setting of the V_s value in post-dilution HF, however, strongly depends on a patient's Q_B value but it can be theoretically increased infinitely for predilution HF. From an estimation using a material balance equation, pre-dilution HF with an approximate replacement of 34 L has the same CL value as post-dilution HF with a 20 L replacement. In post-dilution HDF, the CL value increased with Q_F particularly in larger molecular weight substances. However, in pre-dilution HDF, the CL value increased with Q_F in larger molecular solutes, was almost unchanged in middle molecular solutes and decreased slightly in smaller molecular solutes. An interaction between diffusive and convective transport is an important factor in HDF. Specifically convection is more effective in lower diffusive solutes, and less effective in higher diffusive solutes in HDF.

緒 言

血液透析 (hemodialysis, HD) などの人工腎治療を受けている腎不全患者は1994年12月31日現在143,709人に及んでいる¹⁾。このうち10年以上継続

して治療を受けている患者数は31,774人に達しており、既に確立された治療とみなすことができる。しかし、患者の状態は健常人とは異なり、種々の合併症に悩まされながら延命を続けているのが現

状である。これは時間平均で生体腎の10%程度以下という低い溶質除去効率による²⁾。

HDでは拡散を主たる物理的原理とするため、拡散係数の大きい小分子溶質の除去は比較的良好なもの、拡散速度の遅い大分子溶質の除去効率が低い特徴をもつ。一方膜濾過を利用し、大分子溶質の積極的な除去を目的として考案された血液濾過 (hemofiltration, HF), 血液透析濾過 (hemodiafiltration, HDF) は早くから注目されてきたが、滅菌された高価な補充液を使用するため、適応に制限があり広く臨床に普及していないのが現状である³⁾⁴⁾。これに対し、近年膜分離、吸着などを利用した浄水化技術の進歩に伴い、滅菌されていない安価な透析液を補充液として使用する濾過型血液浄化法の可能性が高まり、on-line HDF, push/pull HDF などの大量濾過を伴う HF, HDF が考案され、一部臨床応用されるに至っている^{5)~7)}。しかし前希釈法による30~100 liter 置換を可能とするような大量液置換専用の濾過器はいまだ製造承認されたものはなく、既存の高性能ダイアライザを流用し、低置換治療を余儀なくされているのが現状である。

このような背景から、本研究では専用濾過器の至適設計に必要な大量濾過時の溶質分離特性に及ぼす流量条件の影響、すなわち血流量、濾液流量依存性ならびに補充液による希釈方式の影響を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

1. 実験

大量濾過を伴う HF, HDF における溶質分離特性を把握するために、水系実験を施行した。使用した試験血液濾過器はニプロ社製 FB150U と旭メディカル社製 PAN-15SF の2種である。それらの仕様を表に示す。被験液としては、血液側としては逆浸透 (RO) 水にマーカー溶質を溶解した

表 試験血液濾過器の仕様

仕様	血液濾過器	
	FB-150U	PAN-15SF
膜	Cellulose triacetate (CTA)	Polyacrylonitril (PAN)
公称膜面積	1.5 m ²	1.5 m ²
中空糸内径	200 μm	250 μm
中空糸膜厚	15 μm	35 μm
血液側充填量	90 ml	100 ml

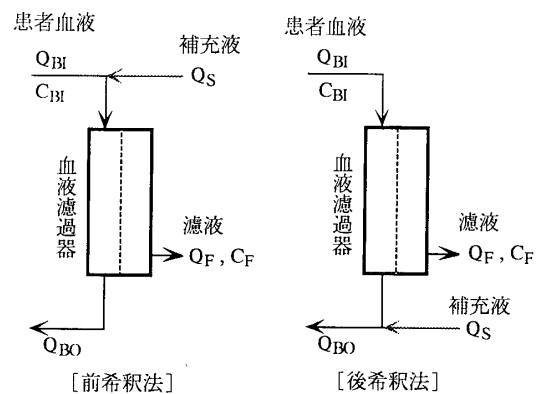


図1 血液濾過 (HF) における希釈方式

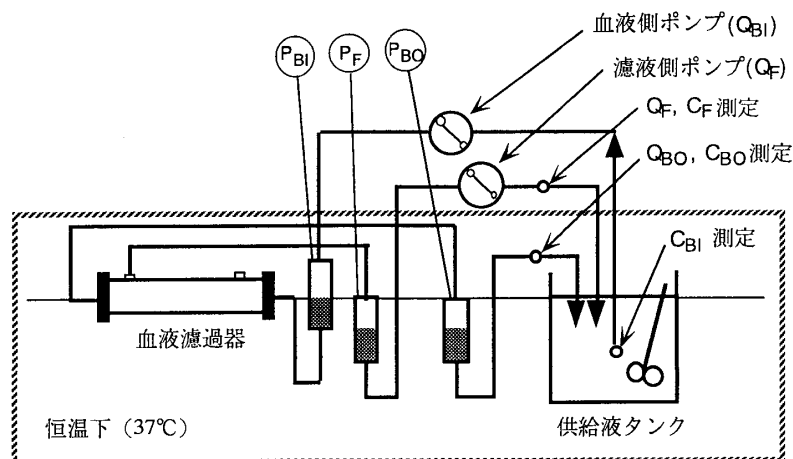


図2 実験回路図

ものを、また HDF の場合の透析液側としては RO 水を用いた。マーカー溶質としては urea (分子量60), creatinine (同113), vitamin B₁₂ (同1,355), inulin (同5,200), myoglobin (同17,000) の5種を用い、いずれも比色分析により定量した。

HF, HDF では、補充液の流入位置が血液濾過器の前か後ろかによって前希釈法と後希釈法に分類される。1例として HF の回路構成を図1に示す。HDF は、HF における濾液側に透析液を血液と向流にて供給する治療法で、やはり補充液の流入位置により前希釈法と後希釈法の2種に分かれる。実験は HF, HDF それぞれについて前希釈法ならびに後希釈法と、のべ4種の系を対象とした。後希釈法 HF の実験回路構成を1例として図2に示す。後希釈法では、血液濾過器そのものの溶質分離特性に補充液注入は直接影響しないため、図のように濾液、濾過されなかった血液側被験液とも供給タンクに戻す全循環濾過実験にて施行した。実験はいずれも37°C恒温下にて行い、血流量 (Q_{BI}) = 100~600ml/min, 濾液流量 (Q_F) = 7.5~360ml/min と広範囲に変化させ、HF では血液入口側 (C_{BI}), 血液出口側 (C_{BO}), 濾液側 (C_F) より、HDF では C_{BI} , C_{BO} , 透析液出口側 (C_{DO}) よりサンプリングを行い溶質濃度を測定した。なお HDF における透析液側流量 (Q_{DI}) は455ml/min 一定とした。

溶質分離特性としては、以下に示すクリアランス (clearance, CL) およびみかけのふるい係数 (sieving coefficient, SC) により評価した。

CL は濾液流量 Q_F が無視でないときの定義式である次式を用いた。

$$\begin{aligned} CL &= \frac{Q_{BI}C_{BI} - Q_{BO}C_{BO}}{C_{BI}} \\ &= \frac{C_{BI} - C_{BO}}{C_{BI}}(Q_{BI} - Q_F) + Q_F \end{aligned} \quad (1)$$

ここで、 Q_{BO} は濾過器出口側血流量で $Q_{BI} - Q_F$ に等しい。後希釈法 HF のような単純濾過で、膜への fouling が無視できる場合、(1)式は物質収支ならびに後述する SC_1 を用いて次式に変形することが可能である。

$$CL = \frac{Q_F C_F}{C_{BI}} = Q_F SC_1 \quad (2)$$

みかけのふるい係数 SC についてはいままでにいくつかの式が提唱され、既にその特徴や係数間の差異については理論的かつ実験的に明らかにされているが⁸⁾、本研究では血液側代表濃度を入口濃度 C_{BI} とした SC_1 および入口・出口の相加平均値 $(C_{BI} + C_{BO})/2$ とした SC_2 を用いた。

$$SC_1 = \frac{C_F}{C_{BI}} \quad (3)$$

$$SC_2 = \frac{2C_F}{C_{BI} + C_{BO}} \quad (4)$$

2. 臨床

透析歴21年の慢性腎不全患者1名 (体重42.5 kg) に対し、FB-150U を用いた後希釈法 HDF を施行し、 Q_F を 0, 45, 63ml/min に変化させたときの urea, creatinine, β_2 -microglobulin (分子量11,800), myoglobin の4種の CL を求めた。この際(1)式の Q_B に、前2者の溶質については全血流量を、後2者については血漿流量を代入して算出した。なお、 β_2 -microglobulin は RIA 法にて定量した。

理 論

濾過によって溶質の一部が膜を透過し、残りが膜で阻止される場合の分離特性は図3に示す濃度分極モデルによって説明される⁹⁾。膜で阻止された溶質は膜面近傍ほど濃縮され、濃度分極層と呼ばれる濃度分布を形成する。定常状態における溶

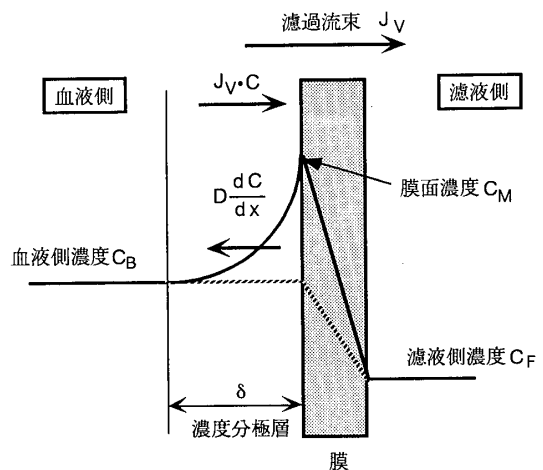


図3 濃度分極モデル

質移動流束(単位膜面積あたりの溶質の移動速度, J_s)は、血液側からの濾過流束(単位膜面積あたりの濾過速度, J_v)によって運ばれる溶質の移動流束 $J_v C$ から、濃度分極層で生じた溶質の逆拡散流束 $D (dC/dx)$ を引いたものに等しく、さらに膜への fouling が無視できる場合、濾液側へ透過した溶質の流束 $J_v C_F$ に等しいため以下に示す物質収支が成り立つ。

$$J_s = J_v C - D \frac{dC}{dx} = J_v C_F \quad (5)$$

ここで、 D は濃度分極層における溶質の拡散係数、 x は濃度分極層厚み(δ)方向の血液バルク(本流)からの距離を示している。また、膜の両端濃度比 (C_F/C_M) で定義される真のふるい係数は、 $C_B < C_M$ の関係が成り立つことからみかけのふるい係数 (C_F/C_B) よりつねに小さな値をもつことがわかる。膜面溶質濃度 C_M は実測不可能なため(5)式の解析解に対し流速変化法を用いて真のふるい係数を求めることにより算出できるが、通常の臨床では Q_{BI}, Q_F を変化させることはできないため、真のふるい係数による評価は実験系でしかできない⁹⁾。

結 果

1. 実験

1) 血流量依存性

図4にFB-150U使用時の myoglobin の SC_1 に及ぼす濾過器入口側血流量 Q_{BI} の影響を示す。濾

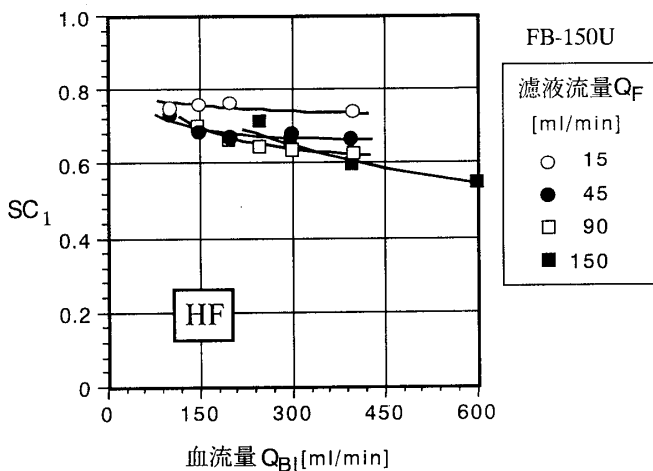


図4 Myoglobin のみかけのふるい係数 SC_1 に及ぼす血流量 Q_{BI} の影響

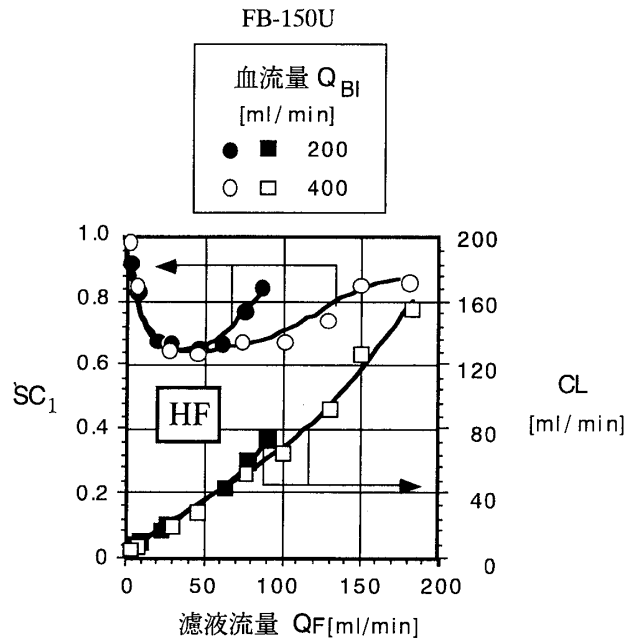


図5 Myoglobin のみかけのふるい係数 SC_1 およびクリアランス CL に及ぼす濾液流量 Q_F の影響

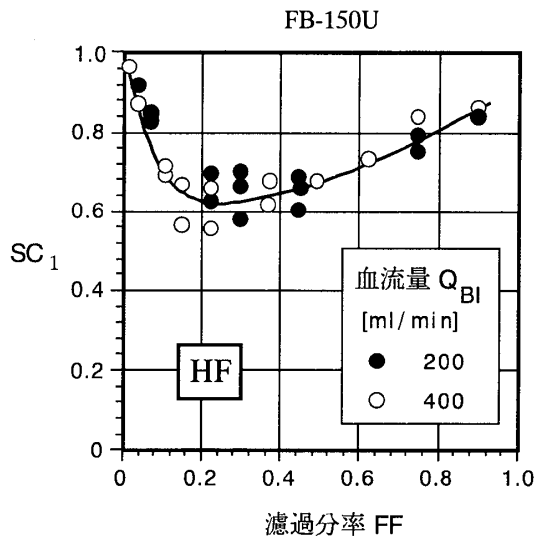


図6 Myoglobin のみかけのふるい係数 SC_1 に及ぼす濾過分率 FF の影響

液流量 Q_F を一定とし、 Q_{BI} を広範囲に変化させると、いずれの Q_F においても SC_1 の値は Q_{BI} の増加とともに減少した。その傾向は Q_F が大きいほど顕著であった。

2) 濾液流量依存性

図5にFB-150U使用時の myoglobin の SC_1 ならびに CL に及ぼす濾液流量 Q_F の影響を示す。血流量 Q_{BI} を200, 400ml/min と固定し Q_F を増加さ

せると、ある Q_F 領域まで SC_1 の値は減少し、その後極小値を経て上昇に転じる結果が得られた。一方 CL の値は、 Q_F の増加とともに緩やかに上昇し、高 Q_F 領域ではやや下に凸状に増加した。前述のごとく HF における CL は $Q_F SC_1$ に等しいため、高 Q_F ほど SC_1 の変化の影響が強く反映されたものと考えられた。

図 6 に FB-150U 使用時の myoglobin の SC_1 に及ぼす濾過分率 (filtration fraction, FF) の影響

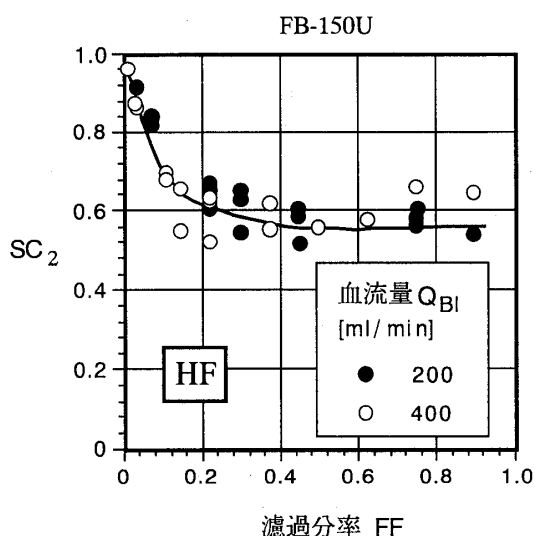


図 7 Myoglobin のみかけのふるい係数 SC_2 に及ぼす濾過分率 FF の影響

を示す。図 5 の横軸を濾液流量 Q_F から濾過分率 FF に変更することにより、 SC_1 の変化は血流量 Q_{BI} に無関係に一定のパターンを示すことが明らかとなった。このことから、濾過に伴う血流方向における溶質の濃縮の影響を強く受けていることが明らかとなった。

そこで、図 7 に FB-150U 使用時の myoglobin の SC_2 に及ぼす濾過分率 FF の影響を調べた。縦軸に C_{B0} 、すなわち濾過に伴う血流方向の溶質の濃縮を加味した SC_2 を用いると、FF の増加とともに SC_2 の値は減少し、高 FF 領域ではほぼ一定の値に収束する結果が得られ、図 6 の SC_1 と異なるパターンを示した。

3) 希釈方式の影響

図 8 に PAN-15SF 使用時の後希釈法 HF における CL に及ぼす Q_F の影響を示す。横軸の補充液量 (V_S) は 4 時間治療を想定したときの値で Q_F 値から正味の除水量を無視して算出したものである。いずれの溶質とも SC_1 は 1 近い値を有するため、 CL は Q_F に比例して増加した。

図 9 に PAN-15SF 使用時の前希釈法 HF における CL に及ぼす Q_F の影響を示す。 Q_F の上昇に伴い上に凸状に増加する傾向を示した。図 8 と比較して明らかなように、同じ Q_F (V_S) における CL

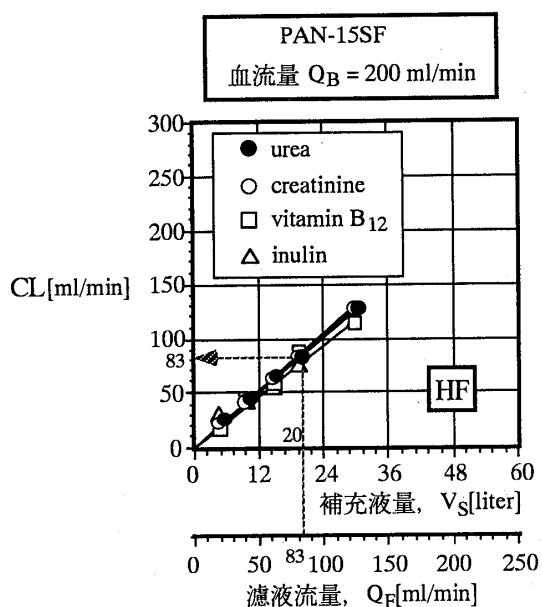


図 8 後希釈法 HF におけるクリアランス CL に及ぼす濾液流量 Q_F の影響

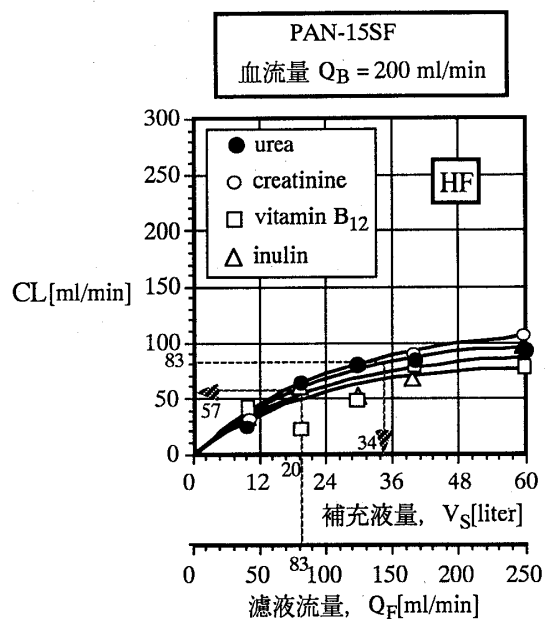


図 9 前希釈法 HF におけるクリアランス CL に及ぼす濾液流量 Q_F の影響

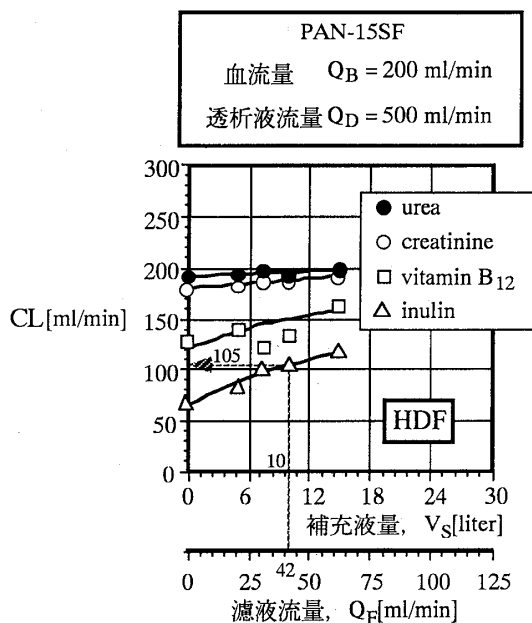


図10 後希釈法 HDF におけるクリアランス CL に及ぼす濾液流量 Q_F の影響

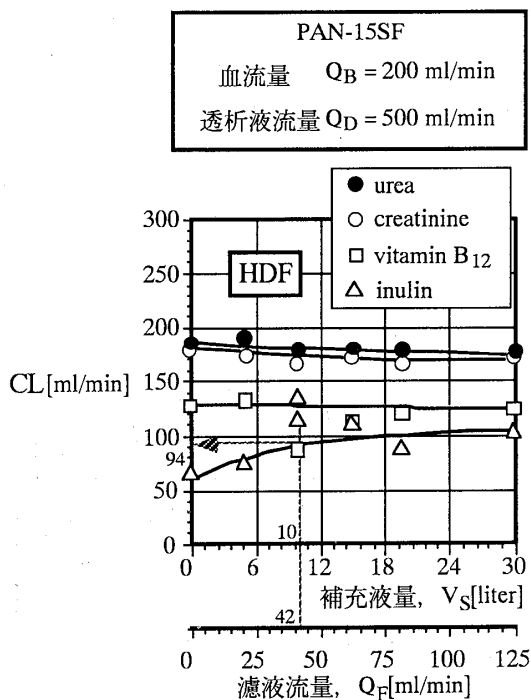


図11 前希釈法 HDF におけるクリアランス CL に及ぼす濾液流量 Q_F の影響

は後希釈法の方が前希釈法よりも高値を有することが確認された。

図10に PAN-15SF 使用時の後希釈法 HDF における CL に及ぼす Q_F の影響を示す。いずれの溶質とも CL は Q_F とともに増大しており、その傾向

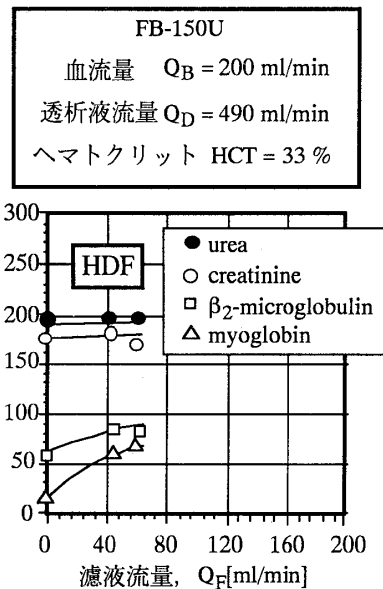


図12 後希釈法 HDF におけるクリアランス CL に及ぼす濾液流量 Q_F の影響 (臨床データ)

は vitamin B₁₂, inulin では顕著であるのに対し、urea, creatinine などの小分子溶質ではわずかであった。

図11に PAN-15SF 使用時の前希釈法 HDF における CL に及ぼす Q_F の影響を示す。図10とは異なり、CL 値は Q_F とともに inulin で増加、vitamin B₁₂ でほぼ不変、urea, creatinine で若干減少する結果が得られた。

2. 臨床

図12に同一患者に対する後希釈法 HDF における、CL に及ぼす Q_F の影響を示す。図10と同様、 β_2 -microglobulin, myoglobin の大分子溶質で、CL の値は Q_F の増加とともに増大した。なお患者は治療中および治療後において、本操作に関係した愁訴、合併症もなく順調に経過した。

考 察

1. 血流量依存性

図 4 において Q_{BI} の増加により SC_1 が若干減少傾向を示したのは、血液側線流速、すなわち剪断速度の上昇により濃度分極層厚み (δ) が減少し、濃度分極層における物質移動係数に相当する (D/δ) の値が増大して溶質の逆拡散が促進され、その結果透過溶質流束 $J_v Q_F$ が減少したものと考えられる。

2. 濾液流量依存性

図5において Q_F の増加に伴い SC_1 が Q_{BI} ごとに極小値をもつ変動が得られた。低 Q_F 領域における SC_1 の減少は、濃度分極(dC/dx)の発達による逆拡散流束の増大によるものと考えられたが、高 Q_F 領域における SC_1 の増加傾向は濃度分極モデルではうまく説明ができない。横軸の Q_F を濾過分率FFに改めた図6の結果が Q_{BI} に依存しなくなったことより、 SC_1 の変動パターンはFFに強く依存しており、濾過に伴う血流方向における溶質の濃縮の影響、すなわち濾過により膜で阻止された血液側の溶質が下流に進むほど濃縮する現象を考慮に入れる必要性が明らかとなった。そこで、図7で血液濃縮の影響を加味した SC_2 を用い図6を改めた結果、 Q_F の増加とともに高FF領域で SC_2 の値はほぼ一定の値に収束したことから、高FF領域では血流方向における溶質の濃縮の影響が強く反映されたものと考えられる。

以上のことからみかけのふり係数の濾液流量依存性は以下のようにまとめられる。すなわち、低 Q_F 領域では濾過に伴う濃度分極の発達が支配的であり、この領域では逆拡散流束の増加(C_F の減少)により SC_1 ならびに SC_2 とも減少したものと考えられる。一方、高 Q_F 領域では血流方向における溶質の濃縮の影響が濃度分極以上に顕著となり、濾過器下流での高濃度溶質の膜透過の影響によって SC_1 (C_F)が増加したものと思われる。

濃度分極/血液側濃縮の程度は膜と溶質の組合せによって異なり、膜透過率の低い大分子溶質ほど血液側の濃縮による影響が顕著となることは容易に予想される。その結果、大分子溶質ほど SC_1 - Q_F 曲線の極小値は低FF領域で生じやすくなり、その減少率も小さく比較的低いFF領域から SC_1 の値は上昇に転じやすくなると考えられる。従ってalbuminのような極めてSCの絶対値が小さい溶質では、濃度分極に比べ血液側濃縮が支配的となり Q_F の増加とともに SC_1 の値は実質的に単調増加するものと思われる。臨床使用時のalbuminの漏出を考え、血流方向における溶質の濃縮を考慮に入れた濾過器の設計は不可欠である。さらに、膜への溶質のfoulingが無視できない場合

や、表面荷電を有する溶質の場合はさらに分離メカニズムは複雑になるとされる。

3. 希釈方式の影響

図8, 9の結果より明らかなように、同じ Q_F (V_S)におけるCLは後希釈法の方が前希釈法よりも高値を示した。これは後希釈法の方が体外循環された患者血液が補充液によって希釈されないため、比較的濃い濾液が得られることによる。しかし、現実には後希釈法は体外循環できる患者血流量に強く規定され、むやみに増大できないのに対し、前希釈法では理論的には無限大に Q_F を増加させ得ることから、補充液量(V_S)を増大させるとやがて後希釈法に肩を並べ、さらにそれを凌駕するCLが得られることは容易に予想される。図中の点線は同実験から得られた SC_1 と Q_F の値をもとに物質収支式により推算した結果を示したもので、この曲線より後希釈法HF 20 liter ($Q_F=83$ ml/min)と同じCLを前希釈法から求めた場合、約34 literの補充液を要することが明らかとなった。すなわち、およそ35 liter以上の大量液置換の前希釈HFをon-line操作により施行すれば、少なくとも従来の滅菌補充液を用いたHFより高い溶質除去が期待できることが明らかとなった。

図10, 11で縦軸の切片値は $Q_F=0$ 、すなわち拡散のみのクリアランスを意味している。この値は拡散係数の大きい小分子溶質ほど高い値を有することから、これらの溶質ほど濾過の影響は反映されにくくなる。すなわち、濾過と拡散には相互作用があり、濾過によって透析液側濃度が上昇しやすくなるため拡散の推進力である血液-透析液間の濃度差は減少してしまい、濾過による除去量は増えても拡散による除去量は減少してしまう。実際の性能は両者のかねあいで決まることがわかる。図11の前希釈法では希釈による影響も加わり、小分子溶質ではさらに不利になる。すなわち、前希釈によって血液側濃度が濾過器に入る時点で既に下がっており、さらに濾過によって透析液側濃度が上昇しやすくなるため、拡散の推進力である血液-透析液間の濃度差は減少しやすい。その結果、ureaなどの小分子溶質では拡散による除去量減少が濾過による除去量増加より若干上回るため両

者を総合した CL はわずかながら減少し, vitamin B₁₂ では両者は相殺されてほとんど変化せず, inulin では後者の影響が上回って CL は増加したものと考えられる。

臨床例については医学的にまったく問題なく操作が行われた。また図12の臨床データが図10の実験結果と同様の傾向を示したことから, 他の実験結果 (図 8, 9, 11) から示唆された知見の信頼性も高いものと思われる。

以上の結果から希釈方式による影響をまとめると, 後希釈法における補充液量の設定は患者血流量に強く規定されるのに対し, 前希釈法では理論的に補充液量を無限に増大させ得る。従って on-line 操作が可能であれば前希釈法の方が有利と考えられる。前希釈法の HF と HDF を比較した場合, 現用の透析装置に補充液ポンプ 1 台加えるだけで施行可能な on-line HDF が経済的には有利と考えられるが, 理論的には前述のごとく大量液置換の on-line HF がさらに有効である。試算によると, $Q_{BI}=250\text{ml}/\text{min}$ の患者に 4 時間治療を施行することを想定した場合, およそ 90 liter の前希釈 HF により, 小分子から中分子溶質までの CL を $150\text{ml}/\text{min}$ まで確保することが可能であり, β_2 -microglobulin の CL も容易に $100\text{ml}/\text{min}$ を凌駕する。従って本法を用いることにより, 糸球体濾過により近い除去効果を得ることができる。これらの理由から慢性腎不全患者に対する近未来的な人工腎治療として, 大量液置換を伴う on-line HF が最も有効な手段と考えられる。本法を施行するためには専用の装置が不可欠となるが, 現状の装置開発技術を考えると, 汎用されればそれほど大きな問題はないものと考えられる。

結 論

1. myoglobin のみかけのふるい係数 (SC_1) は, 血流量の増加に従い, 濃度分極層厚みの減少に伴う逆拡散流束の増大により減少した。

2. 低濾過分率 (FF) 領域では, 濾液流量 (Q_F) の増加に伴い濃度分極における逆拡散流束の増大により, myoglobin の SC_1 は減少した。

3. 高 FF 領域では, Q_F の増加に伴い血流方向の濃縮により, myoglobin の SC_1 は増加した。

4. 後希釈法 HDF では Q_F とともに CL は増加し, その傾向は大分子溶質ほど顕著であった。

5. 前希釈法 HDF では Q_F とともに CL は, 大分子溶質で増加, 中分子溶質ではほぼ不変, 小分子溶質で若干減少する傾向が得られた。この傾向は濾過による除去量増加と濾過/希釈による拡散除去量減少のかねあいで決まることが明らかとなった。

6. 大量液置換を伴う on-line 治療としては, 前希釈法 HF が最も有効と考えられた。

稿を終えるにあたり, ご高閲を賜りました太田和夫教授に深謝申し上げます。また, 実験に協力いただいた星野敏久, 石森勇両氏に感謝いたします。

なお本研究の一部は平成 6 年度文部省科学研究費補助金・一般研究 (C) に基づき実施し, その結果の一部は第32回 (1994年), 第33回 (1995年) 日本人工臓器学会, Xth Congress of the International Society for Artificial Organs (ISAO) (1995年) において発表し, ISAO では AKZO Nobel Award を受賞した。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況[1994年12月31日現在]。日本透析医学会, 名古屋 (1995)
- 2) 峰島三千男, 渡貫幹彦, 山形桂仁ほか：装着型人工腎を用いた連続的再循環腹膜透析。人工臓器 21 : 883-888, 1992
- 3) Henderson LW, Besarab A, Michaels A et al : Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (Diafiltration). Trans Am Soc Artif Intern Organs 13 : 216-221, 1967
- 4) Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G et al : Simultaneous hemofiltration/hemodiafiltration : an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. Clin Nephrol 9 : 115-121, 1978
- 5) Zucchelli P, Santoro A, Capelli V : Biofiltration in uremia ; preliminary observations. Blood Purif 2 : 187-195, 1984
- 6) Rindi P, Pilone N, Ricco V et al : Clinical experience with a new hemodiafiltration (HDF) system. Trans Am Soc Artif Intern Organs 34 : 765-768, 1988
- 7) Usuda M, Shinzato T, Sezaki R et al : New simultaneous HF and HD with no infusion fluid. Trans Am Soc Artif Intern Organs 28 : 24

- 27, 1982
- 8) **Mineshima M, Hasuo Y, Kaneko I et al:** Relationship between Staverman's reflection and sieving coefficients in a plasma fractionator. Trans Am Soc Artif Intern
Organs 32 : 418-421, 1986
- 9) **Kimura S, Sourirajan S:** Analysis of data in reverse osmosis with porous cellulose acetate membranes used. AIChE J 13 : 497-503, 1967
-