

# 内部濾過促進型血液透析

峰島三千男

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化部門

## 要旨

ダイアライザにおいて血液と透析液の流れは、高い拡散除去効率を得るため平行かつ反対方向に流す向流で操作される。このとき、血液や透析液はダイアライザ内において、流れ方向に圧力が損失するため、血液-透析液間の圧力差はダイアライザ長さ方向で大きく変化して内部濾過（正濾過または逆濾過）が生じる。近年透析膜の透水性が高まるにつれ、ダイアライザの性能に及ぼす内部濾過の影響が増してきている。さらに、透析液の清浄化を前提に内部濾過を意識的に促進させ、血液透析濾過（hemodiafiltration, HDF）に近い溶質除去性能を発揮する、内部濾過促進型血液透析（internal filtration enhanced hemodialysis, IFEHD）の概念が提唱され、次世代腎不全治療として注目を集めている。中空糸ダイアライザにおける内部濾過は内径、有効長、充填率に強く依存し、溶質クリアランス（CL）も大分子溶質ほど増加傾向を示す。IFEHDは、ポンプなどの付加機器を追加することなく通常の血液透析（Hemodialysis, HD）モードで施行できる点できわめて有用と考えられるが、大量の逆濾過現象も伴うことから安全面での配慮が不可欠で、透析液の清浄度を厳格に維持できる施設でなければ施行すべきでない。

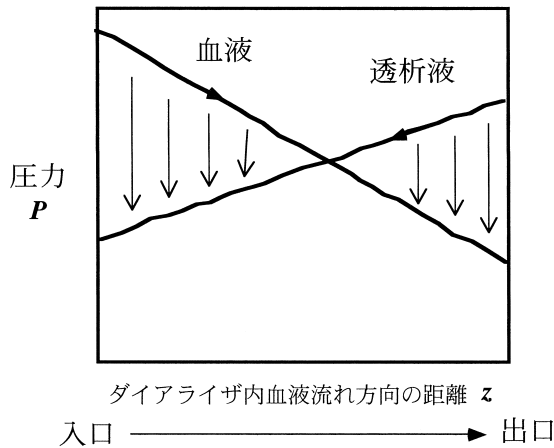
## はじめに

拡散（diffusion）と濾過（convection）の2つの原

理を利用する HDF は、以前からその有用性が指摘されてきたが、滅菌された高価な置換液を大量に使用することから広く普及するには至っていない。HDF の変法として、未滅菌の透析液を清浄化して置換液として使用する、On-line HDF, Push & pull HDF などの大量液置換型血液浄化法が注目を集め、すでにいくつかの施設で臨床応用されている<sup>1-3</sup>。しかし、これらの治療では専用装置もしくはポンプなどの付加機器が不可欠であり、汎用性に問題が残る。これに対し、現用の高性能膜ダイアライザで生じる内部濾過を意識的に促進させ、HDF に近い溶質除去能を発揮させる IFEHD の概念が提唱され、いくつかの治療法がすでに報告されている<sup>4-8</sup>。ここでは、近未来型腎不全治療の1つとして注目を集めている IFEHD の特徴と将来性について概説する。

## 1 ダイアライザにおける内部濾過現象とは？

通常の HD において、血液および透析液のダイアライザ内圧力分布を模式的に表したのが図 1 である。ダイアライザにおいて血液と透析液の流れは、平行かつ同じ方向で流す「並流操作」よりも平行かつ反対方向に流す「向流操作」のほうが高い拡散除去効率をもたらすことから、向流で流すことが常識となっている。一方ダイアライザ内において、血液透析液とも流れ方向に圧力が損失するため、向流で流すと血液-透析液間の圧力差（膜間圧力差, transmembrane pressure, TMP）はダイアライザ長さ方向で大きく変化



ダイアライザ内血液流れ方向の距離  $z$

入口  $\longrightarrow$  出口

図1 ダイアライザ内圧力分布  
(文献9より引用)

し内部濾過が生じる。すなわち、正味の濾過がゼロもしくははきわめて小さい場合、血液上流側で血液側→透析液側の正濾過、下流側で透析液側→血液側への逆濾過が生じる。厳密に言えば、ダイアライザ内任意位置におけるTMPは血液、透析液による静圧差から両流体の浸透圧差を引いたものに依存する。この場合の浸透圧較差は血漿の膠質浸透圧に等しい。透析膜の透水性が高まるにつれ、ダイアライザの性能に及ぼす、これら内部濾過の影響が増大してきている。さらに、透析液の清浄化を前提に内部濾過を意識的に促進させ、HDFに近い溶質除去性能を発揮する、IFEHDの概念が提唱されるに至っている。すなわち内部濾過（濾過、逆濾過現象）を意識的に促進し、diffusionとconvectionによってHDFに近い溶質除去を図る治療がIFEHDである。

これに対し、近年未滅菌の透析液を清浄化し置換液として使用する、On-line HDF, Push & pull HDFなどの大量液置換型血液浄化法が注目を集め、すでに一部臨床応用されている<sup>1-3)</sup>。しかし、これらの治療では専用装置もしくは付加機器が不可欠であり、汎用性に問題が残る。これに対し、現用の高性能膜ダイアライザで生じる内部濾過を意識的に促進させ、血液透析濾過HDFに近い溶質除去能を発揮するIFEHDが提唱されるようになってきた。

## 2 内部濾過を促進する因子

図1から容易に理解できるように、血液や透析液の圧力損失を大きくすれば、ダイアライザ内任意位置におけるTMPを大きくできるため内部濾過が促進され

る。中空糸のように円管内を流体が流れるときの圧力損失は有名なHagen-Poiseuilleの式で表される。たとえば中空糸型ダイアライザの血液側圧力損失( $\Delta P$ )は次式となる。

$$\Delta P = \frac{128\mu L_{\text{eff}} Q_B}{n\pi D^4} \quad (1)$$

ここで、 $Q_B$ ：血流量、 $L_{\text{eff}}$ ：中空糸有効長、 $n$ ：中空糸本数、 $D$ ：中空糸内径、 $\mu$ ：血液粘度である。透析液側についても同様な式が成立するが、流路が複雑なので「相当直径」の概念を用いて近似させる。上式から、内部濾過促進因子、すなわち血液および透析液の圧力損失に影響を及ぼす因子を列举すると以下の通りになる。

- ① 患者因子：ヘマトクリット (HCT)、総蛋白濃度 ( $C_p$ )
- ② 流量因子：血流量 ( $Q_B$ )、透析液流量 ( $Q_D$ )
- ③ 形状因子：中空糸内径 ( $D$ )、中空糸有効長 ( $L_{\text{eff}}$ )、中空糸充填率 (FDR)

## 3 ダイアライザの設計理論

IFEHD用ダイアライザを設計するには、内部濾過を考慮に入れた理論解析が不可欠である<sup>9)</sup>。以下に示す2つの仮定の下、ダイアライザ内圧力、流量、物質に関する収支を立てると(2)~(9)式が得られる。

- ・管内半径方向の濃度および速度分布を無視
- ・溶質の軸方向拡散を無視

<圧力>

$$\frac{dP_B}{dz} = -\frac{128\mu}{\pi D^4 n} Q_B \quad (2)$$

$$\frac{dP_D}{dz} = \frac{32\mu}{de^2 S_D} Q_D \quad (3)$$

<流量>

$$\frac{d(Q_B C_B)}{dz} = \frac{d(Q_D C_D)}{dz} = -N_S A' \quad (4)$$

<物質>

$$\frac{dQ_B}{dz} = \frac{dQ_D}{dz} = -J_V A' = -L_P A' (P_B - P_D) \quad (5)$$

$$N_S = J_V S_\infty \{C_B \exp(\alpha) - C_D\} / \beta \quad (6)$$

$$\alpha = P_{\text{em}} + \frac{J_V}{k_B} + \frac{J_V}{k_D} \quad (7)$$

$$\beta = (1 - S_\infty) \exp\left(\frac{J_V}{k_D}\right) \{\exp(P_{\text{em}}) - 1\} \quad (8)$$

$$P_{em} = \frac{S_{\infty} J_V}{P_m} \quad (9)$$

ここで、 $P$ は圧力、 $Q$ は流量、 $C$ は溶質濃度、 $J_V$ は濾過流束、 $S$ は流路断面積、 $L_p$ は純水濾過係数、 $A'$ は単位長さあたりの膜面積、 $D$ は中空糸内径、 $d_e$ は透析液側流路相当直径、 $n$ は中空糸本数、 $N_s$ は血液側から透析液側への溶質流束、 $S_{\infty}$ は極限ふるい係数(=1- $\sigma$ ,  $\sigma$ : Staverman の反射係数)、 $P_m$ は膜透過係数、 $k$ は境膜物質移動係数、 $z$ はダイアライザ長さ方向の距離をそれぞれ意味しており、添字の B は血液側、D は透析液側を表している。

以下に、PAN17DX (polyacrylonitril 膜, 1.7m<sup>2</sup>) を用いた HD で、HCT=25%,  $C_p=7.0$  g/dl,  $Q_B=200$  ml/min,  $Q_D=500$  ml/min,  $D=250$   $\mu$ m,  $L_{eff}=25.5$  cm, FDR=49.3% を基本条件として、それぞれの因子を単独に変化させた時の理論計算の結果を示す<sup>9)</sup>。

図 2 に内部濾過に及ぼす  $D$  の影響を示す。  $D$  を小さくすればするほど、最大内部濾過流量  $Q_{I-max}$  は急激に増大し、 $D < 200$   $\mu$ m では溶質クリアランス (CL) も増加していることがわかる。この CL の増加傾向は濾過依存性の強い大分子溶質ほど顕著であり、たとえば  $D=150$   $\mu$ m では  $Q_{I-max}=41.3$  ml/min (4 hr で 9.9 liter 置換に相当) となり、myoglobin の CL 値は 69.9 ml/min に増加することがわかる。現実的には  $D$

を小さくすると  $Q_{I-max}$  は血液側圧力損失 ( $\Delta P_B$ ) に連動して増大するため、安全性の観点から適当な  $D$  に設定しなければならない。

図 3 に内部濾過に及ぼす  $L_{eff}$  の影響を示す。  $L_{eff}$  を増加させるにつれて  $Q_{I-max}$  は増大し、溶質の CL も増加傾向を示し、この傾向も濾過依存性の強い大分子溶質ほど顕著である。  $L_{eff}$  の増加に伴い  $Q_{I-max}$  は  $\Delta P_B$  に連動して増大するため、やはり安全性とのかねあいで適当な  $L_{eff}$  に設定しなければならない。

図 4 に内部濾過に及ぼす FDR の影響を示す。 FDR を大きくしても内部濾過は促進される。すなわち、ダイアライザに中空糸をぎっしり詰めると、中空糸と中空糸の間隙を流れる透析液の流路が狭まり、透析液側の圧力損失が増大して内部濾過が促進される。理論上、FDR > 70% から顕著となる。たとえば FDR = 75% で  $Q_{I-max}=45.3$  ml/min (4 hr で 10.9 liter 置換に相当) となり、myoglobin の CL 値は 70.3 ml/min に増加する。しかし FDR > 70% とすることは、製造面から考えると容易とは言えない。

このほか、内部濾過に及ぼす HCT,  $C_p$ ,  $Q_B$ ,  $Q_D$  による影響は  $D$ ,  $L_{eff}$ , FDR に比べ相対的に小さいことが理論解析より明らかになっているが、実験的には  $Q_B$ ,  $Q_D$  も二次的に影響を及ぼすことが知られている<sup>9)</sup>。

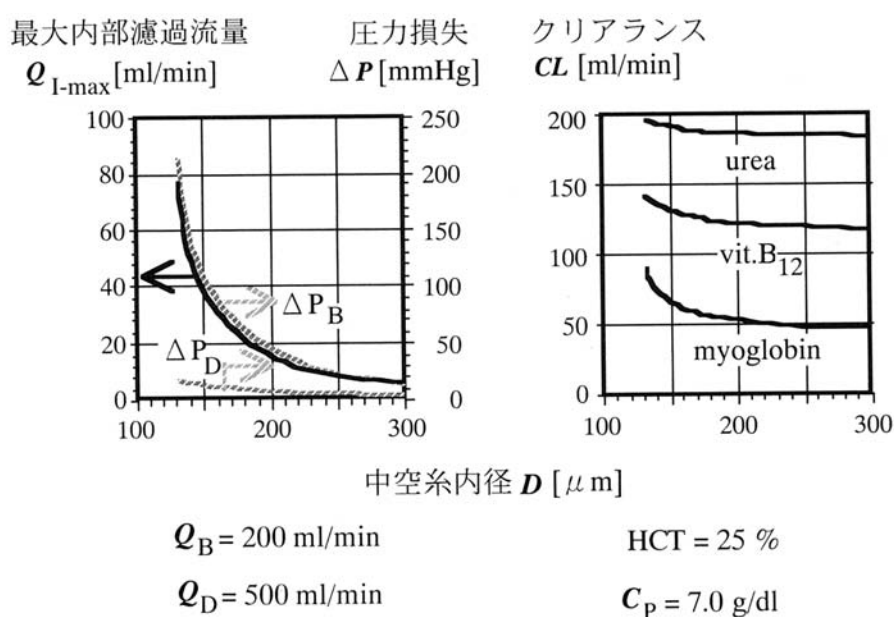


図 2 最大内部濾過流量、圧力損失、クリアランスに及ぼす中空糸内径の影響 (理論計算, PAN17DX) (文献 9 より引用)

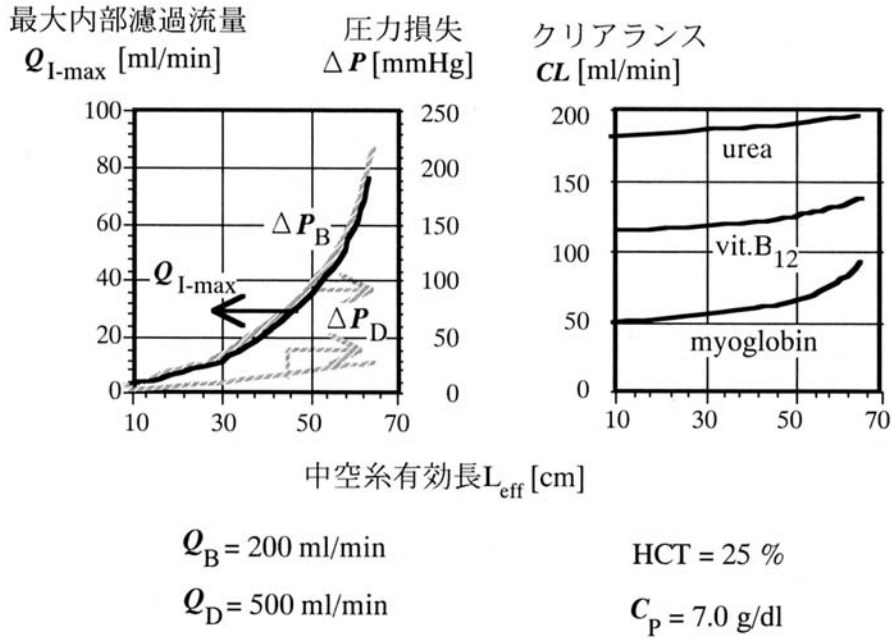


図3 最大内部濾過流量，圧力損失，クリアランスに及ぼす中空糸有効長の影響 (理論計算，PAN17DX) (文献9より引用)

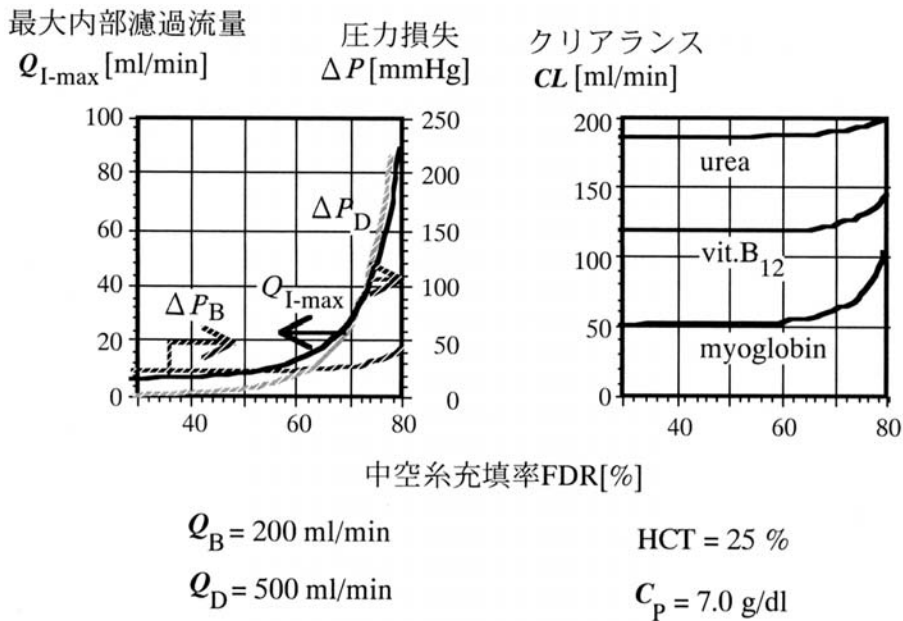


図4 最大内部濾過流量，圧力損失，クリアランスに及ぼす中空糸充填率の影響 (理論計算，PAN17DX) (文献9より引用)

#### 4 内部濾過促進型ダイアライザの設計

IFEHD用ダイアライザの至適設計について考察してみる。内部濾過に及ぼす影響因子として、 $D$  (図2)、 $L_{eff}$  (図3)、 $FDR$  (図4)が重要であることはすでに述べた。このうち  $L_{eff}$  を2倍以上にすることは、製造コスト、操作性等を考えると現実的とはいえず、また、 $FDR$  を70%以上にして束ねることは中空糸

同士の接触の可能性が高まり、 $FDR$  をむやみに大きくすることはできない。したがって、可能な範囲で  $FDR$  を高め、圧力損失増加に伴う溶血や膜リークを回避するよう安全面にも配慮しつつ、 $L_{eff}$  をできるだけ長く、 $D$  をできるだけ小さく設計することが最も現実的な設計と考える。さらに、血液、透析液流れの偏在化(チャネリング)や蛋白漏出等を勘案してダイアライザを設計、開発しなければならない。このような

観点から、透析液流路にバッフルなどを挿入し透析液に乱流を発生させ、内部濾過ならびに境膜抵抗減少を促進するような工夫<sup>7)</sup>も有効と思われる。

### おわりに

IFEHD は、ポンプなどの付加機器を追加することなく通常の HD モードで HDF に近い治療効果を発揮する治療としてきわめて有望と考えられる。また超音波等により内部濾過流量の実測が可能となっており<sup>10)</sup>、本法汎用化に有用と思われる。しかし、逆濾過を伴うことから安全面での配慮が不可欠で、透析液の清浄度を厳格に維持できる施設でなければ施行すべきでない。健康保険上、通常ダイアライザを用いた HD とは区別して用いられるべきであろう。

### 文 献

1) Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, et al: Simultaneous hemofiltration/hemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Clin Nephrol*, 9 (3); 115, 1978.

2) Rindi P, Pilone N, Ricco V, et al: Clinical experience with a new hemodiafiltration (HDF) system. *ASAIO Transactions*, 34 (3); 765, 1988.

3) 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, 1982.

4) Dellanna F, Wuepper A, Baldamus CA: Internal filtration-advantage in haemodialysis?, *Nephrol Dial Transplant*, 11 (Suppl 2); 83, 1996.

5) 柴田 猛, 原 茂子, 山田 明, 他: Semi-nephron HDF の有用性. 第 1 回 HDF 研究会抄録集, 1; 18, 1995.

6) 柴田 猛, 原 茂子, 山田 明, 他: Reverse Flux Dialyzer の開発. 第 3 回 HDF 研究会抄録集, 3; 16, 1997.

7) 細矢範行, 佐々木正富, 竹沢真吾: 大量液置換可能な透析器の性能評価—Plug 透析器—, *人工臓器*, 25 (1); 107, 1996.

8) 中村 豊, 加藤佐郎, 堀江正宣, 他: LiXeLLe™ と 2 連ダイアライザの性能比較, *透析会誌*, 30 (Supple 1); 740, 1997.

9) 峰島三千男, 金子岩和, 佐中 孜, 他: 内部濾過促進型血液透析の有用性. *人工臓器*, 28 (1); 127, 1999.

10) 石森 勇, 峰島三千男, 佐藤雄一, 他: 超音波ドップラーによるダイアライザ内部濾過現象の検証. *医工学治療*, 13 (4); 187, 2001.