

HD および前希釈 on-line HDF における 透析液流量の臨床的影響

弓田 滋

医療法人宏人会 腎内分泌研究部

key words : 透析液流量, ダイアライザークリアランス, トリアセテート膜, on-line HDF,
ポリエーテルスルホン膜

要 旨

透析液流量 (Q_D) の増加は透析液側の物質移動抵抗を低下させ、小分子量物質除去効果を増大させる。FB-250 U で HD を行っている症例を対象に、血流量 (Q_B) = 200 mL/min, 濾液流量 (Q_F) = 15 mL/min の条件下で Q_D を 400 から 700 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させると、尿素クリアランス (K_{UN}) はそれぞれ 194.2 ± 1.59 , 196.3 ± 1.61 , 197.6 ± 1.62 および 198.3 ± 1.63 mL/min と上昇傾向を示した。FB-170 U で HD を行っている症例を対象に同様の検討を行ったところ、 K_{UN} はそれぞれ $194.2 \pm 1.59^{+1}$, 196.3 ± 1.61 , 197.6 ± 1.62 , および $198.3 \pm 1.63^{+1}$ mL/min と上昇し ($\dagger 1$ $Q_D = 500$ mL/min における K_{UN} に対し $P < 0.05$), Q_D の増加による K_{UN} の増分は FB-250 U に比べ多かった。

また、 β_2 -microglobulin クリアランス (K_{β_2-M}) に関しては両者とも有意な変動を認めなかった。PES-150 DS で前希釈 on-line HDF を行っている症例を対象に $Q_B = 200$ mL/min, $Q_F = 15$ mL/min, $Q_D = 500$ mL/min の条件下で、補充液量 (Q_S) を 0 mL/min から 150 mL/min まで 50 mL/min 毎に変化させ (Q_D は 500 mL/min から 350 mL/min まで 50 mL/min 毎に減少), K_{UN} および K_{β_2-M} の経過を観察すると、 K_{UN} は 176.7 ± 2.47 , 175.6 ± 2.46 , 173.8 ± 2.43 および $170.7 \pm 2.39^{+2}$ mL/min と減少したが、 K_{β_2-M} は 74.1 ± 3.63 , $85.5 \pm 4.19^{+2}$, $89.0 \pm 4.36^{+2}$ および $91.3 \pm 4.47^{+2}$

mL/min と Q_S に依存して増加した ($\dagger 2$ $p < 0.05$).

同じ条件下で Q_S を 100 mL/min に固定し、 Q_D を 500 から 700 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させたところ、 K_{UN} はそれぞれ 180.7 ± 1.06 , 183.2 ± 1.08 および 185.2 ± 1.09 mL/min と増加したが、 K_{β_2-M} はそれぞれ 122.4 ± 5.09 , 121.4 ± 5.04 および 122.8 ± 5.11 mL/min と、有意な変動は認められなかった。

以上の結果より小分子量物質の除去に関しては Q_D に依存するが、大分子量物質の除去に関しては Q_S に依存することが確認された。しかしながら、 Q_D を 500 から 600 mL/min に増加させた場合の小分子量物質クリアランスの増分は多くとも 2.0% 程度と少なく、臨床的および経済的意義は少ないと考えられた。

緒 言

透析液流量 (Q_D) の増加は透析液側の物質移動抵抗を低下させることにより小分子量物質除去効果を増大させ、高分子物質の除去は補充液量 (Q_S) に依存することが知られている¹⁾。血流量 (Q_B) を一定とした場合、ダイアライザークリアランス (K_d) は Q_D の関数となり、 K_d は Q_D の増加に伴い上昇するが、その度合いは Q_D が Q_B より大きくなると緩和となる²⁾。

本来、 Q_D は与えられた条件内で最大の透析効率を引き出すことができるように設定する必要があるが、現在、 Q_D は 500 mL/min が一般的である。その根拠は Babb らが Kiil 型ダイアライザーでの検討で、 Q_B の約 3 倍の Q_D が理論上の最大溶質除去効率を達成で

きることを示し、臨床成績とも一致したことからのよるとされる³⁾。また、 $Q_B=200$ mL/min の場合、 Q_D が 400 mL/min と 500 mL/min における Kd の増分が小さいことから、経済的側面から見ると Q_D は 400 mL/min で十分であろうとの意見もある⁴⁾。

実際に 2004 年 1 月から 12 月末日までに宏人会中央クリニックで臨時血液透析を行った 59 症例を、透析条件に記載されていた Q_D 別に集計すると、 $Q_D=500$ mL/min の症例は 53 例、 $Q_D=400$ mL/min の症例は 6 例であり、おおよそ 1 割の施設で Q_D を 400 mL/min としていることが推察された (表 1)。

今回、HD および on-line HDF において、 Q_D および Q_S が物質除去に及ぼす影響に関し検討を加えた。

表 1 宏人会中央クリニックにおける臨時血液透析患者の概要 (2004 年)

Q_D (mL/min)	症例数	比率(%)
400	6	10.2
500	53	89.8
600	0	0
計	59	100.0

1 対象および方法

医療法人宏人会の外来血液透析患者 4 例を対象とした。

FB-250 U あるいは FB-170 U を使用して HD を行っている症例①、② (表 2) を対象に Q_B を 200 mL/min、濾液流量 (Q_F) を 15 mL/min とし Q_D を 400 から 700 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させ、尿素 (UN)、クレアチニン (Cr)、尿酸 (UA)、リン (P) および β_2 -microglobulin (β_2 -M) のクリアランスを観察した。クリアランスは透析開始後 15 分値で検討し、それぞれ 3 回の測定値の平均で評価した。また、症例①では FB-250 U から FB-210 U に、症例②では FB-170 U から FB-210 U に変更して同様の検討を行った。さらに症例①、②を対象に $Q_D=500$ mL/min の設定で週初めの透析前後の検査所見から、Kt/V for urea, nPCR, クリアスペース率を計算し^{5,6)}、中日より $Q_D=600$ mL/min とし次回の週初めに同様の検討を行い、さらに $Q_D=700$ mL/min とし同様の検討を行った。

PES-150 DS を使用し、前希釈による on-line HDF

表 2 対象症例のプロフィール

症例	性別	年齢(歳)	原疾患	透析歴(年)	透析方法
①	男性	52.7	不詳	12.0	HD
②	女性	46.4	妊娠腎	3.4	HD
③	男性	53.8	慢性糸球体腎炎	24.3	on-line HDF
④	男性	65.2	慢性糸球体腎炎	10.6	on-line HDF

表 3 FB-170 U, 210 U, 250 U および PES-150 DS の性能表

モデル No.	FB-170 U	FB-210 U	FB-250 U	PES-150 DS
有効膜面積 (m ²)	1.7	2.1	2.5	1.5
有効長 (mm)	236	254	280	245
血液容量 (mL)	236	125	145	93
クリアランス				
尿素 (mL/min)	198	199	200	190
クレアチニン (mL/min)	192	195	197	181
リン (mL/min)	186	192	195	172
ビタミン B ₁₂ (mL/min)	141	153	163	136
ミオグロビン (mL/min)	41	47	54	57
UFR (mL/(100 mmHg-hr))	3,370	4,170	4,970	3,468
中空糸				
材質	トリアセテート	トリアセテート	トリアセテート	ポリエーテルスルホン
内径 (μm)	200	200	200	200
膜厚 (μm)	15	15	15	30
滅菌方法	ガンマ線滅菌	ガンマ線滅菌	ガンマ線滅菌	ガンマ線滅菌

が行われている症例③④ (表 2) を対象に, Q_D および Q_S がクリアランスに及ぼす影響を検討した. 症例③では Q_B を 200 mL/min, Q_F を 15 mL/min として, Q_S を 0 から 150 mL/min まで 50 mL/min 毎に増加させ (Q_D は 500 から 350 mL/min まで 50 mL/min 毎に減少), さらに症例④では Q_B を 200 mL/min, Q_F を 15 mL/min, Q_S を 100 mL/min (前希釈) として Q_D を 500 から 700 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させ, 症例①, ②と同様の検討を行った.

今回の検討に使用した FB-170 U, 210 U, 250 U および PES-150 DS の特徴を表 3 に示した^{7,8)}. 各物質のクリアランスの測定は原則としてそれぞれ 3 回行い, その平均値で評価した. 平均値の差の検定には分散分析, *Student's t-test* を用い, 有意水準を 5% とした.

2 結果

1) HD における検討

症例① (FB-250 U) および症例② (FB-170 U) を対象に, $Q_B=200$ mL/min, $Q_F=15$ mL/min として, Q_D を 400 から 700 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させ, UN のクリアランス (K_{UN}) を検討した. $Q_D=400, 500, 600$ および 700 mL/min に対する K_{UN} は, 症例①ではそれぞれ $194.2 \pm 1.59, 196.3 \pm 1.61, 197.6 \pm 1.62$ および 198.3 ± 1.63 mL/min, 症例②ではそれ

ぞれ $189.4 \pm 1.55, 193.2 \pm 1.58, 195.6 \pm 1.60$ および 196.9 ± 1.61 mL/min であった (図 1). 症例②において, $Q_D=400$ mL/min における K_{UN} は $Q_D=500$ mL/min における K_{UN} に比較して有意に低く, $Q_D=700$ mL/min における K_{UN} は有意に高かった. β_2 -M のクリアランス (K_{β_2-M}) に関しては両者ともに有意な変動は認められなかった. 症例①で FB-250 U から FB-210 U に変更して検討したところ, それぞれの Q_D に対する K_{UN} の値に変動は認められなかった (図 2-(a)). 症例②で FB-170 U から FB-210 U に変更した

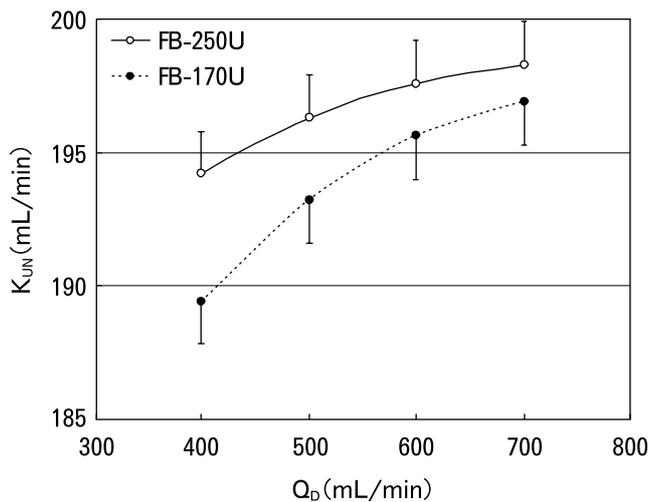
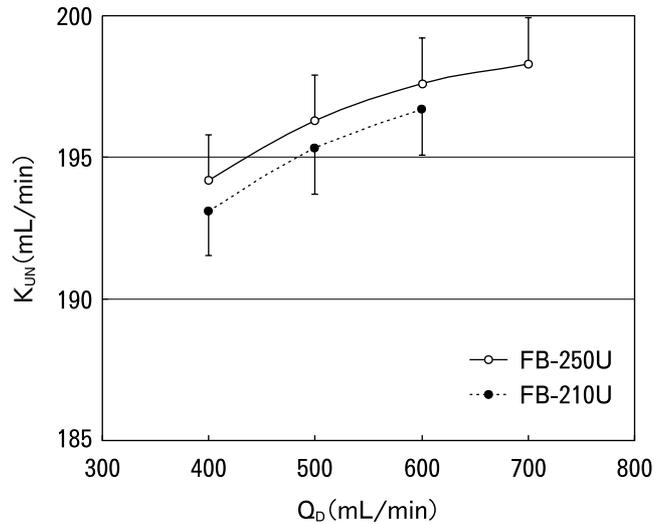
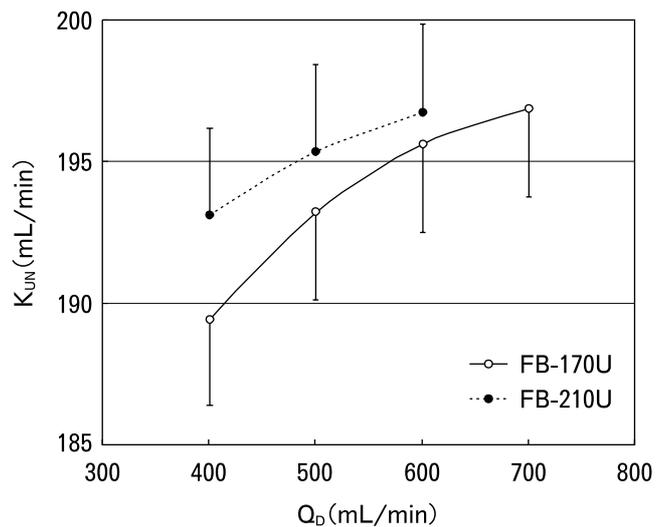


図 1 ダイアライザー膜面積と透析液流量 (Q_D) の関係

症例① (FB-250 U) および症例② (FB-170 U) を対象に $Q_B=200$ mL/min, $Q_F=15$ mL/min として, Q_D を 400 から 700 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させ, UN のクリアランス (K_{UN}) を検討した. 症例①の K_{UN} はそれぞれ $194.2 \pm 1.59, 196.3 \pm 1.61, 197.6 \pm 1.62$ および 198.3 ± 1.63 mL/min, 症例②ではそれぞれ 189.4 ± 1.55 ($p < 0.05$), $193.2 \pm 1.58, 195.6 \pm 1.60$ および 196.9 ± 1.61 ($p < 0.05$) mL/min であった.



(a)



(b)

図 2 ダイアライザー膜面積の変更と Q_D の関係

症例①では FB-250 U から FB-210 U に (a), 症例②では FB-170 U から FB-210 U に変更し (b), $Q_B=200$ mL/min, $Q_F=15$ mL/min の条件下で Q_D を 400 から 700 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させ, K_{UN} を観察した. 症例①では変更前後に有意の変動は認められなかったが, 症例②では FB-210 U に変更後, K_{UN} は有意に上昇した.

ところ、それぞれの Q_D に対する K_{UN} の値は FB-210 U で上昇し、膜面積を 24% 大きくした効果と、 Q_D を 20% 増加させた効果とは同等だった (図 2-(b)).

症例①, ②を対象に、FB-170 U, FB-210 U および FB-250 U でそれぞれ Q_D を 400 から 500 mL/min, 500 から 600 mL/min, FB-170 U および FB-250 U ではさらに 600 から 700 mL/min に変更した場合における K_{UN} の増分 (ΔK_{UN}) を検討した (図 3). FB-170 U の場合、 ΔK_{UN} はそれぞれ $2.01^{+3} \pm 0.03\%$, $1.24^{+3} \pm 0.02\%$ および $0.66 \pm 0.01\%$, FB-210 U の場合にはそれぞれ $1.14 \pm 0.02\%$ および $0.72 \pm 0.01\%$, また、FB-250 U ではそれぞれ $1.08 \pm 0.02\%$, $0.66 \pm 0.01\%$ および $0.35 \pm 0.01\%$ であった ($\dagger 3$ $p < 0.05$). いずれにおいても Q_D の増加とともに ΔK_{UN} は増加した. FB-170 U では Q_D の増加による ΔK_{UN} の増加は FB-210 U あるいは FB-250 U に比べて多かったが (Q_D を 400 から 500 mL/min で $p < 0.05$), FB-210 U と FB-250 U の間に差は認められなかった.

症例①, ②を対象に Q_D を 500, 600, 次いで 700 mL/min としてそれぞれ 1 週間血液透析を行った後の、週初めの検査所見から計算した Kt/V for urea, nPCR, クリアスペース率の経過を図 4 に示す. Kt/V for urea および nPCR に関しては、症例①, ②ともに Q_D に依存して上昇したが、その増分は症例①では症例②よりも小さく、先に示した K_{UN} の経過と同様であった. クリアスペース率に関しては Q_D に依存した変動は認められなかった.

2) on-line HDF における検討

症例③ (PES-150 DS) を対象に $Q_B = 200$ mL/min, $Q_F = 15$ mL/min, $Q_D = 500$ mL/min の条件下で、 Q_S を前希釈で 0 から 150 mL/min まで 50 mL/min 毎に増加させると (Q_D は 500 から 350 mL/min まで 50 mL/min 毎に減少), K_{UN} は 176.7 ± 2.47 , 175.6 ± 2.46 , 173.8 ± 2.43 および $170.7 \pm 2.39^{+4}$ mL/min と減少し、 K_{β_2-M} は 74.1 ± 3.63 , $85.5 \pm 4.19^{+4}$, $89.0 \pm 4.36^{+4}$ および $91.3 \pm 4.47^{+4}$ mL/min と Q_S に依存して増加した ($\dagger 4$ $p < 0.05$) (図 5).

また、症例④ (PES-150 DS) を対象に Q_S を 100 mL/min (前希釈) として Q_D を 400 から 600 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させ、各物質のクリアランスを観察した. $Q_D = 500$ mL/min, $Q_S = 0$ mL/

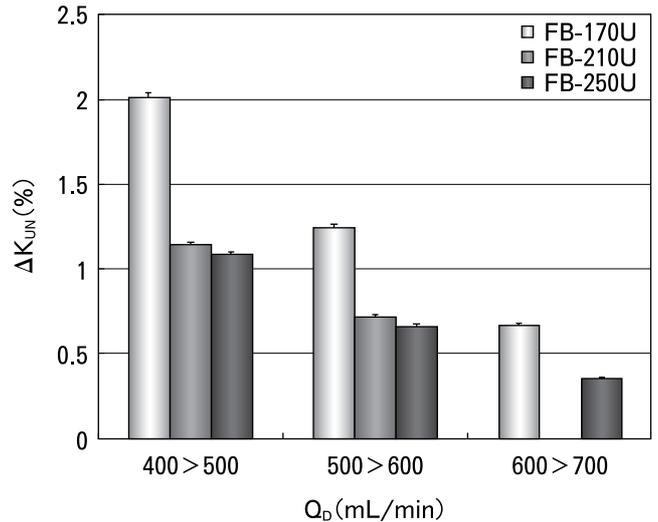


図 3 Q_D を 100 mL/min 毎に増加させた場合の K_{UN} の増分 (膜面積別)

症例①, ②を対象に、 $Q_B = 200$ mL/min, $Q_F = 15$ mL/min の条件下で Q_D を 400 から 700 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させた場合の K_{UN} の増分 (ΔK_{UN}) を FB-170 U, FB-210 U および FB-250 U でそれぞれ観察した. いずれにおいても Q_D の増加とともに ΔK_{UN} は増加した. FB-170 U では Q_D の増加による ΔK_{UN} の増加は FB-210 U あるいは FB-250 U に比べて多かったが、FB-210 U と FB-250 U の間に差は認められなかった.

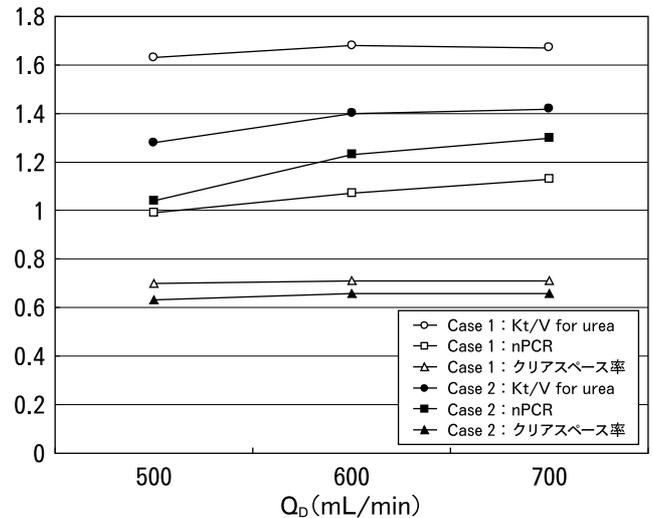


図 4 Q_D と Kt/V for urea, nPCR およびクリアスペース率の関係

症例①, ②を対象に $Q_D = 500, 600$, および 700 mL/min でそれぞれ 1 週間血液透析を行い、週初めの血液透析前後の検査所見から Kt/V for urea, nPCR およびクリアスペース率を計算し、その経過を観察した. Kt/V for urea および nPCR に関しては、症例①, ②ともに Q_D に依存して上昇したが、その増分は症例①では症例②よりも小さかった. クリアスペース率に関しては Q_D に依存した変動は認められなかった.

min における K_{UN} および K_{β_2-M} はそれぞれ 186.2 ± 1.09 および 99.0 ± 4.12 mL/min であった. Q_D を 400 から 600 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させると K_{UN} はそれぞれ 180.7 ± 1.06 , 183.2 ± 1.08 および $185.2 \pm$

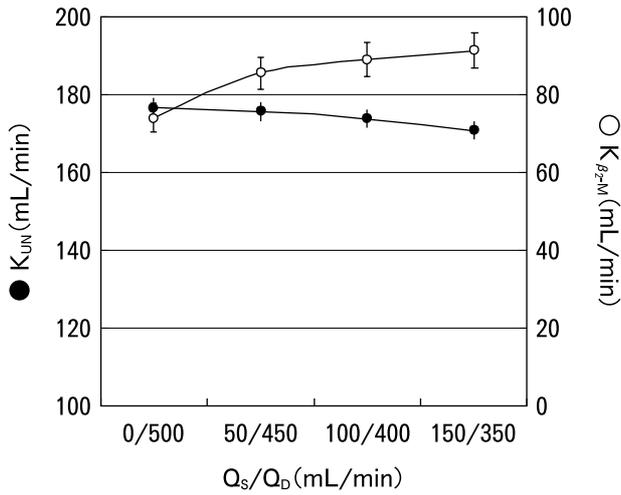


図5 on-line HDFにおける補充流量 (Q_s) と K_{UN} および K_{β₂-M} の関係

症例③を対象に Q_B = 200 mL/min, Q_F = 15 mL/min, Q_D = 500 mL/min の条件下で, Q_s を 0 から 150 mL/min まで 50 mL/min 毎に変化させ (Q_D は 500 から 350 mL/min まで 50 mL/min 毎に減少), K_{UN} および K_{β₂-M} の経過を観察した. K_{UN} は 176.7 ± 2.47, 175.6 ± 2.46, 173.8 ± 2.43 および 170.7 ± 2.39 (p < 0.05) mL/min と減少し, K_{β₂-M} は 74.1 ± 3.63, 85.5 ± 4.19 (p < 0.05), 89.0 ± 4.36 (p < 0.05) および 91.3 ± 4.47 (p < 0.05) mL/min と Q_s に依存して増加した.

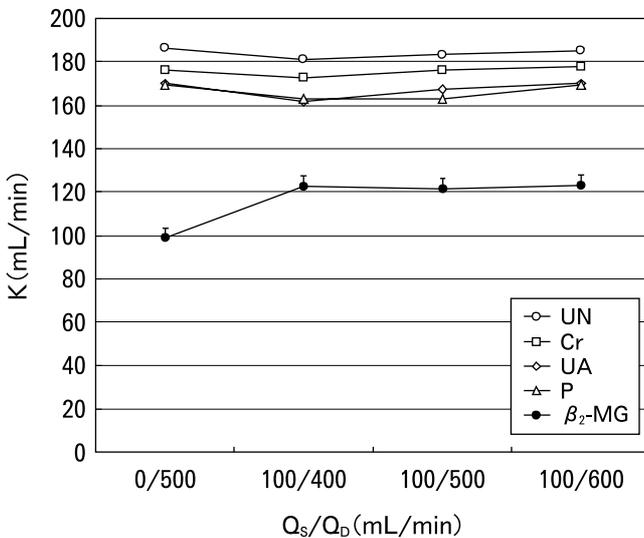


図6 Q_s = 100 mL/min として, Q_D を 400, 500 および 600 mL/min とした場合の各物質のクリアランス (K) の変化

症例④を対象に Q_B = 200 mL/min, Q_F = 15 mL/min, Q_s = 100 mL/min の条件下で, Q_D を 400 から 600 mL/min まで 100 mL/min 毎に変化させ, UN, Cr, UA, P および β₂-M のクリアランスを観察した. Q_D = 500 mL/min, Q_s = 0 mL/min における K_{UN} および K_{β₂-M} はそれぞれ 186.2 ± 1.09 および 99.0 ± 4.12 mL/min であった. Q_s = 100 mL/min として, Q_D を 400 から 600 mL/min まで 100 mL/min 毎に増加させると K_{UN} はそれぞれ 180.7 ± 1.06, 183.2 ± 1.08 および 185.2 ± 1.09 mL/min と増加し, Cr, UA, P の経過も同様であったが, K_{β₂-M} はそれぞれ 122.4 ± 5.09, 121.4 ± 5.04 および 122.8 ± 5.11 mL/min であり, 有意な変動は認められなかった.

1.09 mL/min と増加し, Cr, UA, P の経過も同様であったが, K_{β₂-M} はそれぞれ 122.4 ± 5.09, 121.4 ± 5.04 および 122.8 ± 5.11 mL/min であり, 有意な変動は認められなかった (図6).

3 考察

Q_D が小分子量物質の除去に, また, Q_s が大分子量物質の除去に関係することは良く知られている. ほかに透析の「量」に影響を与える因子は多いが, 特に, 透析時間と Q_B はそれぞれ単独で透析量の決定因子となりうる重要な因子である. 今回の検討では, Q_D と Q_s の物質除去に関する影響を明確にする目的で, Q_B と透析時間を一定としてすべての検討を行った.

佐藤らは PES-150 D で on-line HDF が行われている 6 例を対象に, HD, 前希釈 30 L および 48 L, 後希釈 10 L により, 溶質除去率, 除去量などの検討を行い, UN, Cr および P に関しては HD と on-line HDF の間に有意差を認めず, β₂-M に関しては HD と on-line HDF の間に有意差を認めたが, 希釈方法の違いによる差は認められなかったとしている⁹⁾. しかしながら栗原らは 1 人の症例を対象に PS-1.9 UW を用いて Q_B = 200 mL/min, 週 3 回, 1 回 4 時間の治療を行い, 後希釈 65 mL/min, 前希釈 130 mL/min および 170 mL/min とした場合の溶質除去率をクロスオーバーで検討し, 希釈方法および液量により溶質の除去率に有意差が認められたことを報告している¹⁰⁾.

今回の検討においても pilot study として PES-150 DS を用い, Q_B = 100 mL/min として 4 時間の HD および on-line HDF を行って溶質除去の検討を行ったが, 個々の症例間における溶質除去率の variation が大きく, 有意差はまったく認められなかったため, 1 人の症例ごとに検討項目を設定して, おおの 3 回の測定値の平均により検討を行う方法をとった.

HD 症例における検討では, Q_D の増加に伴い, 小分子量物質のクリアランスの増加が認められた. その増加は FB-170 U に比べ, FB-210 U および FB-250 U では少なかった. この結果は, FB-210 U および FB-250 U では Q_B = 200 mL/min における小分子量物質, 特に UN のクリアランスが 199 mL/min および 200 mL/min とすでに極限に達しており, Q_D 上昇の効果が認められなかったものと思われる.

FB-170 U で Q_D の増加による K_{UN} の増分, ΔK_{UN} を

検討すると、 Q_D を 400 から 500 mL/min とした場合は 2.0%、500 から 600 mL/min で 1.2%、600 から 700 mL/min とした場合には 0.7% であった。現在の標準的 Q_D である 500 mL/min を 600 あるいは 700 mL/min としたとしても ΔK_{UN} は多くても 2.0% 以下であり、臨床的に意味のあるものとは言いがたい。さらに、膜面積が大きく、膜の利用率がほぼ 100% であるダイアライザーを用いた場合には Q_D を増加させる利点はほとんどないものと考えられた。 Q_B の増加により小分子量物質の除去量は当然増加するが、症例① (FB-250 U) で $Q_B=250$ mL/min, $Q_S=15$ mL/min の条件下で Q_D を 500 から 600 mL/min にしたとしても ΔK_{UN} は 1.3% と少なく、臨床的意義は少ないと考えられた。これらの傾向は Kt/V for urea および nPCR の検討においても同様であった。

on-line HDF 症例における検討では、 Q_D を固定した場合、 K_{β_2-M} は Q_S に比例して増加したが、 K_{UN} は減少していた。これは Q_S の増加に従い、 Q_D が減少していくことの反映であると考えられた。逆に、 Q_S を固定して、 Q_D を変化させた場合には K_{β_2-M} に変化は見られず、UN 等の小分子量物質のクリアランスは Q_D に比例して増加した。 $Q_S=100$ mL/min とした場合に、 $Q_D=500$ mL/min, $Q_S=0$ mL/min と同等の小分子量物質クリアランスを得るためには Q_D を 700 mL/min とする必要があったが、その増分は 2.5% 未満であり、やはり臨床的に意味のあるものとは考えがたかった。

結 語

今回の検討から、小分子量物質の除去に関しては Q_D に依存するが、高分子物質の除去に関しては Q_S に依存することが確認された。しかしながら、HD において、 Q_D を 500 mL/min から 600 mL/min に増加させた場合の K_{UN} の増分は 2.0% 未満であり、また、on-

line HDF において $Q_B=200$ mL/min, $Q_S=100$ mL/min (前希釈) とした場合、 $Q_S=0$ mL/min, $Q_D=500$ mL/min と同等の K_{UN} を得るためには Q_D を 700 mL/min とする必要があったが、その増分も 2.5% 未満と小さく、経済効果を考えた場合にはほとんど意味はないものと考えられた。

文 献

- 1) 吉山直樹, 丸茂文昭: 膜物質輸送理論. 日本臨床, 49(増刊号); 11-22, 1991.
- 2) 峰島三千男: 血液浄化効率に影響を与える因子 (2) 血液流量, 透析液流量. 血液浄化療法の指針—新しい方向性; 斎藤 明, 内藤秀宗編, 日本メディカルセンター, 東京, pp. 103-112, 1997.
- 3) 衣笠えり子, 横田直子: 透析液流量の決め方. 透析療法 専門医にきく最新の治療; 佐中 孜, 秋葉 隆編, 中外医薬社, 東京, pp. 8-9, 1997.
- 4) Sigdell JE and Tersteegen B: Clearance of a Dialyzer Under Varying Operating Conditions. *Artif Organs* 10; 219-225, 1986.
- 5) Shinzato T, Nakai S, Fujita Y, et al.: Determination of Kt/V and Protein Catabolic Rate Using Pre-and Post-dialysis Blood Urea Nitrogen Concentrations. *Nephron*, 67; 280-290, 1994.
- 6) 山下明泰: 血液浄化の基礎 除去量と除去率 (II). 臨床透析, 15; 1737-1742, 1999.
- 7) 穴戸寛治, 雨宮 均, 大友正浩, 他: セルローストリアセテート透析器の低分子量タンパク除去効果. *人工臓器*, 17 (1); 103-106, 1988.
- 8) 五十嵐洋行, 金田英之, 黒田泰彦, 他: ニプロ社製 PES-DS の使用経験. 腎と透析, 57(別冊ハイパフォーマンスメンブレン'04); 95-98, 2004.
- 9) 佐藤 健, 穴戸寛治, 鮫島幸恵, 他: On-line HDF の希釈法の違いによる PES-150 D の性能評価. 腎と透析, 55(別冊ハイパフォーマンスメンブレン'03); 75-78, 2003.
- 10) 栗原正巳, 新井京音, 鈴木安信, 他: On-line HDF の希釈法の違いによる置換液量の検討. 腎と透析, 57(別冊 HDF 療法'04); 86-87, 2004.