

図2 COPDの全身性炎症に対するアプローチ

減少とともに1秒量の改善が認められている¹³⁾。気腫型COPDの有効性に乏しく、下痢や体重減少などの副作用があることから、本邦では承認されていない。

2. 全身からのアプローチ

全身性炎症の抑制に対し現時点では確立された方法はないが、新たな治療戦略も含めて様々な可能性が模索されている(図3)。

1) スタチン

スタチンはNF-κBの抑制やperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-γやPPAR-αのagonistとして炎症の抑制に働く。スタチンの内服によってFEV₁の減少が抑制されることや、死亡率の低下や心筋梗塞の発症率の低下などにも有効であることが報告されている。

2) PPARs アゴニスト

COPD患者の骨格筋ではPPAR-αのm-RNAの発現が低下しており、その低下は血中のTNF-αと相関することが報告されている。骨格筋における炎症や酸化ストレスの亢進は、骨格筋の機能障害を介して運動耐容能の低下をきたすことから、PPARs agonistの投与はこれらの病態を改善する可能性がある。

3) Sirtuin (SIRT1) 蛋白

SIRT1蛋白はヒストン蛋白の脱アセチル化に関わる。Histone deacetylase (HDAC) 活性の低下は炎症性サイトカイン産生に深く関与している。COPD患者の肺組織ではSIRT1蛋白量が健常者と比較して低下が認められている。レスベラトロールなどのSIRT1活性化因子の投与は、抗炎症治療として有用と考えられる。

4) テオフィリン

PDEを阻害することで気管支拡張

をもたらし以外に抗炎症作用を有することが知られている。気管支拡張作用を有さない低濃度でもHDAC活性を亢進させることから低用量での抗炎症作用が期待されている。

5) 抗TNF-α阻害薬

抗TNF-α抗体であるインフリキシマブの投与による、運動能やHRQoLの改善効果についても検討されている。患者群全体では明確な有効性は証明されなかったが、65歳未満や栄養障害患者では6分間歩行距離の改善が認められており、今後さらなる検討が望まれる。

6) グレリン

グレリンは、成長ホルモン分泌促進因子受容体の内因性リガンドとして胃組織より発見された成長ホルモン分泌因子である。蛋白同化作用や摂食促進作用とともに抗炎症作用を有する。われわれは栄養障害を呈するCOPD患者に対して呼吸リハビリテーションに加えてグレリン投与(2μg/kg)とプラセボ(生理食塩水)投与を用いた多施設二重盲検比較試験を行った。その結果、グレリン投与は、投与後第3週で得られた6分間歩行距離の延長効果を第7週まで持続させ、第7週でQOLおよび呼吸筋力を改善させた。これよりグレリンの運動能やHRQoLに対する有効性が示唆された¹²⁾。

7) ホイペプチド含有補助食

抗炎症作用を有する経腸栄養剤で肺気腫動物モデルにおける気腫病変の抑制¹³⁾だけでなく、COPD患者の全身性炎症に対する改善効果も報告されている¹⁴⁾。

7 今後の展望

COPDは多くの併存症を伴う全身性疾患であり、予後やQOLを改善するた

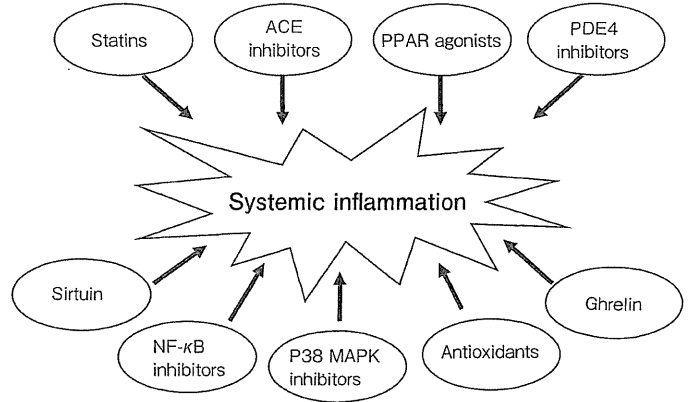


図3 全身性炎症に対する治療戦略

めには肺だけでなく併存症の管理も重要である。併存症の管理のみならず基盤病態として重視されている全身性炎症の制御が、さらなる予後の改善に寄与すると考えられる。しかしながら現時点ではこの全身性炎症に対する治療戦略は確立されておらず、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Update 2013). GOLD website (www.goldcopd.com), 2013
- 2) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第4版. メディカルレビュー社, 東京, 2013
- 3) Barnes PJ and Celli BR: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 33: 1165-1185, 2009
- 4) Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, et al: Elevated plasma ghrelin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 170: 879-882, 2004
- 5) Creutzberg EC, Schols AM, Welings-Scheepers CA, et al: Characterization of Nonresponse to High Caloric Oral Nutritional Therapy in Depleted Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 161: 745-752, 2000
- 6) Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al: Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur

Respir J 34: 209-218, 2009

- 7) Agustí A, Morla M, Sauleda J, et al: NF-kappaB activation and iNOS up-regulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. Thorax 59: 483-487, 2004
- 8) Fabbri LM, Rabe KF: From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet 370: 797-799, 2007
- 9) Mannino DR, Doherty DE, Buist AS: Global initiative on obstructive lung disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: finding from Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Respir Med 100: 115-122, 2006
- 10) Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al: Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 132: 135-140, 2007
- 11) Grootendorst DC, Gauw SA, Verhooel RM, et al: Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. Thorax 62: 1081-1087, 2007
- 12) Miki K, Maekura R, Nagaya N, et al: Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS One 7: e35708, 2012
- 13) Tomoda K, Kubo K, Nishii Y, et al: Whey peptide-based enteral diet suppress elastase induced emphysema in mice. American Thoracic Society International Conference, 2011
- 14) Sugawara K, Takahashi H, Kashiwagura T, et al: Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. Respir Med 106: 1526-1534, 2012

●高齢者のための温泉療法を一般読者にも分かりやすく解説

高齢者のための温泉療法

編集: 白倉 卓夫 (群馬大学名誉教授)

●B6判 288頁/2007年5月刊/定価1,995円 (本体1,900円+税5%)

(株)ライフ・サイエンス 〒150-0001 東京都渋谷区神宮前5-53-67 コスモス青山 TEL.03-3407-8963 <http://www.lifesci.co.jp/>

1. 診断・疫学関連

6) IIPs における肺高血圧症

熊本牧子* 木村 弘*

Keywords • 肺高血圧症, 特発性肺線維症, 低酸素性肺血管攣縮, 換気/血流バランス, out of proportion, 平均肺動脈圧/pulmonary hypertension, idiopathic pulmonary fibrosis, hypoxic pulmonary vasoconstriction, V/Q balance, out of proportion, mean pulmonary artery pressure

要旨 • 肺高血圧症 (PH) は特発性肺線維症 (IPF) にしばしば合併する。PH 形成のメカニズムとして、低酸素性肺血管攣縮, 肺血管床の破壊, またさまざまなサイトカインや増殖因子による肺血管のリモデリングが挙げられる。診断には心エコーなどの非侵襲的な検査は感度・特異度共に低く, ゴールドスタンダードは右心カテーターである。IPF に PH が合併すると運動能力や生命予後が悪化するが, 現時点では有効性が証明された治療法はない。

1 はじめに

肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) は特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 患者にしばしば認める重篤な合併症である。PH が進行すると, 運動能力や quality of life (QOL) の低下を来し, 生命予後は悪化することが報告されている^{1)~3)}。IPF に合併する PH に対する肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) 治療薬の有効性も期待されている。この章では, 特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) の代表疾患である IPF に焦点を絞り PH 合併 IPF の定義と疫学, 病態生理, 診断, 予後, 治療について述べる。

2 定義と疫学

PH とはさまざまな原因により平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure: mPAP) が 25 mmHg 以上となる病態の総称である。2008 年に米国ダナポイントで決定された最新の臨床分類では, IPF に伴う PH は第 3 群の肺疾患/低酸素血症による PH のサブクラスに分類された⁴⁾。また呼吸器疾患に合併する PH は大抵 mPAP が 25~35 mmHg と軽症~中等症であるが, 肺の機能的障害が軽度~中等度であるにも関わらず顕著な呼吸困難と肺動脈圧の上昇を示す “out of proportion” な予後不良である一群の存在が認識されつつある⁵⁾。Hoper らは, 呼吸器疾患に伴う “out of proportion” PH を (a) mPAP > 35 mmHg, (b) mPAP ≥ 25 mmHg かつ心係数 < 2.0 l/min/m², (c) 肺血

Pulmonary Hypertension Associated with IIPs

Makiko KUMAMOTO*, Hiroshi KIMURA*

* Second Department of Internal Medicine and Respiratory Medicine, Nara Medical University, Kashihara

* 奈良県立医科大学内科学第二講座 (〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840)

管抵抗 (PVR) $>480 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ のうち2項目以上をみたし、かつ第2群、第4群等のPHが除外できる症例と定義している⁶⁾。“out of proportion” PHはもともと慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) 患者で提唱されたものであるが、間質性肺炎を含むその他の呼吸器疾患においても適応可能と考えられており、呼吸器疾患のうちこの定義を満たすのは5%未満である⁶⁾。

IPF患者におけるPHは重要な病態であるにもかかわらず、詳細な疫学的研究の報告はあまりなく、IPFに合併するPHの頻度は各報告で32~84%とかなりばらつきが多い。その原因として、まず対象集団の違いがある。IPFの診断から長期間経過した集団の場合、当然PH合併の頻度は高くなる。2つ目は診断方法の違いにある。PHの診断のゴールドスタンダードである右心カテーテル (right heart catheterization: RHC) は正確であるが侵襲的である。一方心エコーはPH非侵襲的であるが、IPFに合併するPHの診断においては必ずしも正確ではない⁷⁾。3つ目として、多くの報告で、肺移植が検討されているRHCが必要な重症IPF患者を対象としていることが挙げられる。Nathanらの報告では、肺移植の候補となっている重症IPF患者に対して経時的にRHCを施行したところ、最初はPHの頻度は38.6%であったが移植前には86.4%となっていたという⁸⁾。

3 病理と病態生理

IPFにPHが合併する機序としてさまざまな報告がある⁹⁾¹⁰⁾。重要な機序の一つに低酸素性肺血管攣縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) がある。HPVとは肺胞気の酸素分圧が低下すると、その領域を走行する血管が限局的に収縮するという現象である。HPVは本来、低換気の肺胞領域の血流を下げて、換気血流比の不均等分布による低酸素血症を予防するという生理的な反応であるが、重症の呼吸器疾患では肺胞気酸素分圧が低い領域が著しく拡大し、広範な領域で肺血管収縮が起こり肺動脈圧の上昇を来す。また、線維

性変化に伴う肺血管の破壊・閉塞による肺血管床の減少もPHを悪化させる。さらに肺胞低酸素や慢性炎症が継続するとサイトカインや成長因子が過剰発現し、線維芽細胞や筋線維芽細胞、細胞外基質増加による外膜肥厚や、平滑筋細胞の肥大・増殖や結合織基質や弾性組織の増加に伴う中膜肥厚、また遠位細動脈の筋性化といった肺血管のリモデリングが起こり、肺動脈血流抵抗の上昇を来す。このような変化はIPF以外の低酸素を来す肺疾患でも認められる。IPFではさらに筋性動脈の内膜肥厚や線維化を来す。これは低酸素のみでは形成し得ない変化であり、高度線維化部位でも、また比較的線維化の認めない部位でも認められる (図1)。ただしこの内膜の線維化がSSc-PAHで見られるような特徴を有しているかは今後の議題である。このような肺血管の変化が、肺の線維化とは別に、IPFにおけるPHの進行に関わっていると考えられており、拘束性障害の程度とPHの重症度の間に相関がないことの説明もつく。

IPFにおける異常血管新生もPHの進行に影響している可能性がある。IPFにおいて血管新生が起こっていることは1963年に初めてTurner-Warwickによって報告された¹¹⁾。しかし線維化部位に形成された新生血管は弾性層が欠如した異常血管であり、これがPHの形成に加担していると考えられている¹²⁾。

またIPFでは血管内皮細胞の機能不全が報告されており、PH進行に関わっている可能性がある。GagermeierらはIPF患者に肺血管異常を有し、中等~重症のPHを呈する一群が存在することを見出した¹³⁾。内皮細胞の遺伝子解析で血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) や血小板内皮細胞接着分子 (platelet endothelial cell adhesion molecule: PECAM) といった血管新生因子の減少と、phospholipase A2遺伝子といった炎症やリモデリングに関わる遺伝子の増加が認められた。

IPFとPHの形成に関わるサイトカインは共通のしているものが多く、これらの研究が、IPFにおけるPHの形成過程の解明や、新たな治療ターゲットの発見につながる可能性がある。これまで

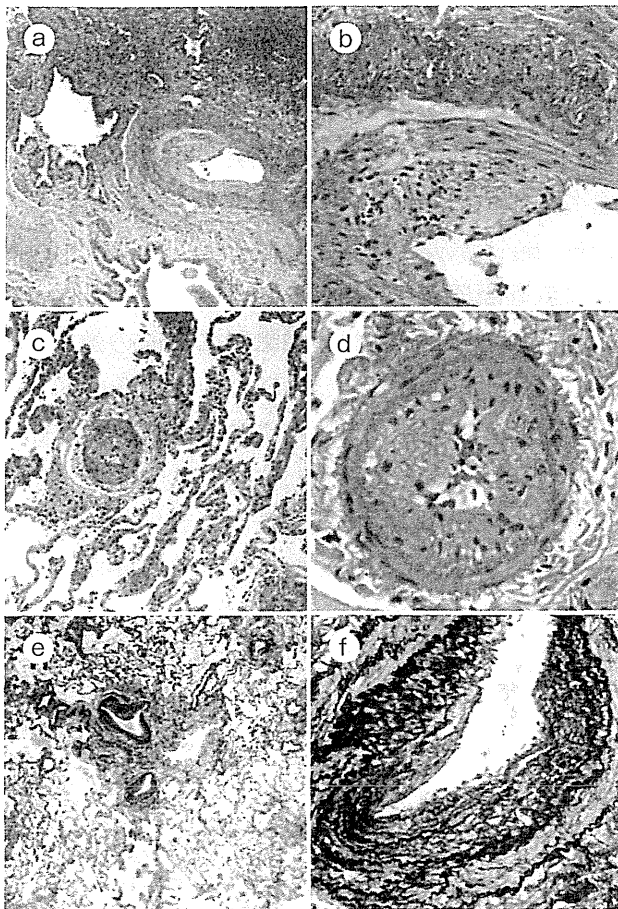


図1 PH合併IPF患者の肺動脈

a (HE染色, $\times 25$), b ($\times 100$): 高度線維化部位の肺動脈。中膜肥厚と高度の内膜増殖。

c (HE染色, $\times 25$), d ($\times 100$): 比較的線維化が少ない部位の遠位部肺動脈/細動脈。高度の中膜肥厚。

e (EVG染色, $\times 10$), f ($\times 100$): 比較的線維化の少ない部位の気管支血管束。中膜肥厚, 内膜肥厚。

(Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 998-1006 より引用)

の報告では血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor: PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), 線維芽細胞成長因子 (fibroblast growth factor: FGF), セロトニンの関与が示唆されている。また endothelin-1 (ET-1) は、強力な血管収縮作用と血管平滑筋細胞の増殖促進作用で PH の病態に関与していると考えられているが¹⁴⁾, 一方で肺の線維化も誘導することが報告されており¹⁵⁾, PH 合併 IPF の治療ターゲットとして注目されている。また, tumor necrosis factor α (TNF- α) や PDGF, FGF などの IPAH に関わるメディエータが “out of proportion” な PH 合併 IPF

の病態形成の原因となっているとの報告も興味深い¹⁶⁾。

4 診断

PH の症状は労作時呼吸困難, 倦怠感, 動悸, 胸部不快感, 失神などであり, IPF と共通することが多く, IPF に合併した PH は見逃されやすい。そのため臨床医は肺病変の程度と見合わない症状を呈する場合は PH を疑い精査しなければならない。臨床所見としては, II 音亢進, 三尖弁の逆流性雑音, II 音分裂を認め, 右心不全が進行すると頸静脈拡張, 肝腫大, 末梢浮腫が出現する。

IPF 患者には PH を来す他疾患 (閉塞型睡眠時無呼吸症候群, 冠動脈疾患に伴う左心不全, 肺塞栓など) が合併することも多く, これらの除外診断のためにも精査が必要である。

画像検査では, CT で肺動脈主幹 >29 mm, 右室拡張, 大動脈径 $<$ 肺動脈径は PH を示唆する所見であるが, PH の重症度は画像所見と一致しない。肺塞栓や肺静脈閉塞性疾患の除外に有用な検査である。心電図での右心負荷所見は PH 診断の補助としては有用であるが, 感度 55%, 特異度 70% と, スクリーニングとしては不十分であり, 心電図変化がなくても PH を否定することはできない。呼吸機能検査は IPF の重症度評価としては重要であるが, 興味深いことに PH の重症度と呼吸機能の間には相関はない。Lettieri らは, PH 合併 IPF 患者と PH 非合併 IPF 患者において呼吸機能検査の項目で有意差があったのは, DLCO のみであり, 拘束性障害の指標である %FVC などには有意差を認めなかったと報告している¹⁷⁾。運動耐容能は PH 診断に重要な指標の一つである。Nathan らは 6 分間歩行試験での血中酸素飽和度低下が IPF 患者における PH の予測因子として最も有用であり, $SpO_2 < 85\%$ の酸素飽和度低下は特異度 100%, 感度 61.9%であったと報告している⁷⁾。心エコーは非侵襲的であり PH のスクリーニングとしては有用な方法であるが, 正確さにおいては RHC に劣る。心エコーでの肺動脈推定圧と右心カテーテル検査の値が 10 mmHg 以上となるのは

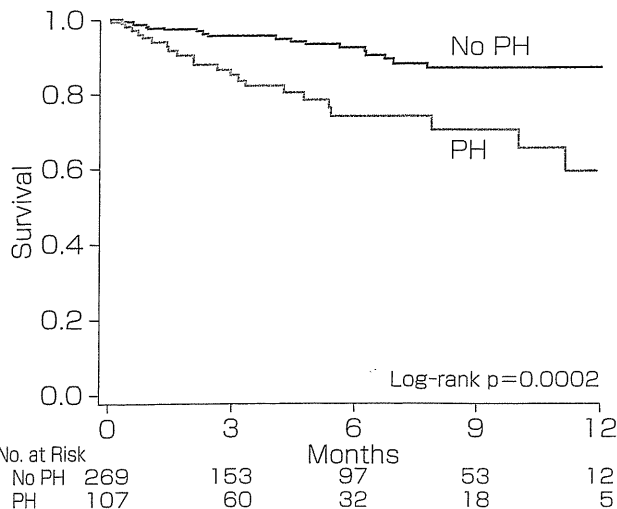


図 2 PH 合併の有無による IPF の予後の比較
(Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007 ; 132 : 998-1006 より引用)

52%であった¹⁸⁾。RHC は PH 診断のゴールドスタンダードである。しかし慢性肺疾患患者の PH に対する治療法が確立していない現状で、侵襲的な RHC 検査を施行するかどうかの判断は難しく、現在、進行した肺疾患における RHC の適応としては、PH の疑いが強く、①外科的治療（移植、肺容積縮小術）を考慮する症例、②PAH 特異的薬物療法の無作為化対照試験に組み入れられる可能性がある「不釣り合い (out of proportion)」な PH が疑われる症例、③頻繁な右心不全のエピソードがある症例、④心エコー法では結論が出なかった症例とされている⁴⁾。BNP は PH の予後予測とスクリーニングに有用である。PH に対する BNP の感度は 85%で特異度は 88%であるが、軽度または潜在的な PH の早期診断には有効ではない。

5 予後

IPF 患者に PH が合併すると生存期間は短縮する¹⁾(図 2)。Hamada らは 78 例の IPF 患者の RHC を行い、mPAP のカットオフ値を PH の定義を満たしていない 17 mmHg に設定しても、5 年生存率に有意差が出たと報告している (normal 62.2%, mPAP 高値 16.7%)²⁾。

6 治療

現在、IPF に合併した PH に対する有効性や安全性が確立された治療はない。長期酸素療法 (long-term oxygen therapy : LTOT) は、HPV 解除により呼吸器疾患に伴う PH を改善させると考えられているが、IPF 患者において PH の進行を抑制したり QOL や予後を改善したりするかについては、COPD ほどははっきりしていない。従来の治療の補助として、利尿薬は右心不全による容量負荷を軽減させる目的で必要とされている。右心不全や低心拍出量に対してはジギタリスが有用な場合がある。

PAH の治療薬である肺血管拡張薬には、プロスタサイクリン、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬の 3 種類がある。しかし IPF に合併する PH に対して肺血管拡張薬を投与すると、換気/血流の不均等分布により低酸素血症をさらに増悪させる危険がある^{19)~21)}。プロスタサイクリンは血管平滑筋弛緩、平滑筋細胞の増殖抑制、血小板凝集の阻害といった作用を有し、PAH 患者に有効である。しかし PH 合併 IPF 患者においては、エポプロステノールの静注は mPAP を低下させたが、換気/血流の不均等分布を増悪させ低酸素血症を増悪させた。一方 NO の吸入やプロスタサイクリン誘導体であるイロプロストの吸入は換気/血流比は維持したまま mPAP を低下させ、有効性が期待されている¹⁹⁾²¹⁾。シルデナフィルは強力かつ特異的に PDE-5 を阻害することで平滑筋細胞内の cGMP 濃度を上昇させ、肺動脈を拡張させる薬剤である。シルデナフィルは経口投与にもかかわらず、換気血流ミスマッチを改善させつつ血管拡張作用を発揮し、呼吸困難や QOL の改善にも寄与することが報告されている²¹⁾。シルデナフィルの持つ肺の換気の良い部位で効果を特に発揮するという特徴が、換気/血流バランスの悪化を最小限にとどめ肺血管抵抗低下やガス交換の改善に寄与すると考えられており、今後有効性が期待される薬剤である。ボセンタンは経口のエンドセリン A, B 受容体拮抗薬である。ボセン

タンは抗線維化作用を有しており PH の有無に関係なく IPF に対する治療が行われており、BUILD-1 研究では病状進行抑制や QOL の改善傾向が見られた²²⁾。しかしその後、3 年以内に外科的肺生検で IPF/UIP と診断され高分解能 CT で蜂巣肺が目立たない、つまり早期 IPF 患者を対象とした BUILD-3 研究が実施されたが、ボセンタンの病状進行抑制効果や QOL 改善効果は証明されなかった²³⁾。

薬物療法を施行しても重症で進行性の病態を呈する PH 合併 IPF 患者には肺移植が考慮される。

7 おわりに

PH は IPF 患者における重篤な合併症であり、予後悪化因子である。PH の症状は IPF と重複しているため、IPF 患者における PH は見逃されやすい。IPF 患者において肺機能の重症度と関連しない症状や労作時低酸素、運動能力低下を認めたときは、PH の合併を疑い積極的に検索すべきである。RHC は PH の診断のゴールドスタンダードである。現在、IPF に伴う PH に対する特異的な治療は存在しない。IPF における PH の発病にはまだはっきりと解明されていないさまざまな機序が関与しており、病態をさらに解明することで適切な治療法が確立されることが期待される。

◆文献

- 1) Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 ; 132 : 998-1006.
- 2) Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 ; 131 : 650-6.
- 3) Glaser S, Noga O, Koch B, et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009 ; 103 : 317-24.
- 4) Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 1219-63.
- 5) Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 189-94.
- 6) Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A, et al. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease : updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011 ; 154 : S45-53.
- 7) Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008 ; 102 : 1305-10.
- 8) Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008 ; 76 : 288-94.
- 9) Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension : connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 875-80.
- 10) Ryu JH, Krowka MJ, Pellikka PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 : 342-50.
- 11) Turner-Warwick M. Precapillary systemic-pulmonary anastomoses. *Thorax* 1963 ; 18 : 225-37.
- 12) Renzoni EA, Walsh DA, Salmon M, et al. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 438-43.
- 13) Gagermeier J, Dauber J, Yousem S, et al. Abnormal vascular phenotypes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 2005 ; 128 : 601S.
- 14) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988 ; 332 : 411-5.
- 15) Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, et al. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993 ; 341 : 1550-4.
- 16) Charbeneau RP, Peters-Golden M. Eicosanoids : mediators and therapeutic targets in fibrotic lung disease. *Clin Sci (Lond)* 2005 ; 108 : 479-91.
- 17) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hyper-

- tension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006 ; 129 : 746-52.
- 18) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 735-40.
- 19) Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 600-7.
- 20) Strange C, Bolster M, Mazur J, et al. Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000 ; 118 : 1077-82.
- 21) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 895-900.
- 22) King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1 : a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 75-81.
- 23) King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3 : a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 184 : 92-9.

『間歇的血液透析と持続的血液濾過を組合せた治療における尿素窒素濃度変化のシミュレーション解析』

村上佳弥*¹ 小久保謙一*¹ 栗原佳孝*^{1,3} 上羽正洋*¹
 塚尾 浩*^{1,2} 丸山直子*¹ 松田兼一*³ 小林弘祐*¹
 北里大学大学院医療系研究科*¹、東京工科大学医療保健学部*²
 山梨大学医学部救急集中治療医学講座*³

(Key Words) : 間歇的血液透析、持続的血液濾過、携帯型人工腎臓、キネティックモデル

＜要旨＞

持続治療と間歇治療との組合せでは、腹膜透析と血液透析の組合せだけでなく、持続的血液濾過（持続 HF）と間歇的血液透析（間歇 HD）の組合せも考えられる。具体的には、携帯型の血液濾過器を用いて持続 HF を行い、過剰な水分と尿毒素を連続的に除去し、かつ週 1 回か 2 回程度、施設で間歇 HD を行う（その際、携帯型血液濾過器を交換する）という方法である。このような間歇 HD と持続 HF を組み合わせた治療が、現実に実現可能なものになり得るかどうか検討するために、1-コンパートメントモデルを用いて、間歇 HD と持続 HF を組み合わせた治療における血中尿素窒素濃度の変化をシミュレーションにより求め、持続 HF のフィルタに求められる性能を明らかにした。その結果、持続 HF のクリアランスが 4 mL/min であれば、週 2 回の血液透析との組合せで、現在の週 3 回の 4 時間透析と同程度、持続 HF のクリアランスが 8.5 mL/min あれば、週 1 回の HD との組合せで週 3 回の 4 時間透析と同程度の時間平均濃度が達成可能であった。現在のフィルタで十分に達成可能な除去性能と考えられる。

緒言

現在、血液透析 (HD)、血液濾過透析 (HDF)、長時間透析、頻回透析、腹膜透析 (PD) および PD と HD の併用などの血液浄化療法が選択可能になっている。高透水性の透析膜を用いた HD や HDF では、高効率の除去が可能である。長時間透析や頻回透析では、透析スケジュールを変えることで、体内の溶質濃度の変化がゆるやかになり、その一方で十分な除去も可能になる¹⁾。また心機能の改善が見られることも報告されている²⁾。溶質除去の観点からみると、いずれも、細胞内や間質など血液以外の部分に貯留している尿毒素の除去効率が高くなる³⁾。腹膜透析では、腹膜という生体膜を利用して、連続的な除去を行っているが、体内溶質濃度はバックの交換ごとに変化を繰り返すため、腎臓による除去のような連続除去にはなっていない。また除去性能は比較的低く、残存腎機能がほとんどなくなると、腎臓の除去能を完全には補完できない⁴⁻⁶⁾。そのため、

PD と HD の併用療法も行われるようになってきている⁷⁾。

持続治療と間歇治療との組合せとしては、持続的血液濾過（持続 HF）と間歇的 HD（間歇 HD）の組合せも考えられる。具体的には、携帯型の血液濾過器を用いて持続 HF を行い、過剰な水分と尿毒素を連続的に除去し、かつ週 1 回か 2 回程度、施設で HD もしくは HDF を行う（その際、携帯型血液濾過器を交換する）という方法が考えられる。この場合、水分管理を HF で連続的にやり、それに加えてある程度の溶質除去を行えば、施設における間歇的な HD や HDF を週 1 回か 2 回に減らすことができる可能性がある。この組合せにより、透析間の水分貯留がなくなり、飲水の制限も緩和され、通院回数が減少するなどのメリットが考えられる。現在、このような治療は実際には行われていないが、この方法は、現在の治療技術を活かしつつ、連続的な治療を実現するための有力な手段になり得ると考えた。そこで、本研究では、間歇 HD と持続 HF を組み合

小久保謙一 北里大学医療衛生学部 〒252-0373 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

Kenichi Kokubo TEL 042-778-9643 FAX 042-778-9711 E-mail kokoubo@kitasato-u.ac.jp

(受付日 : 2013 年 8 月 7 日, 受理日 : 2013 年 8 月 17 日)

わせた治療における血中尿素窒素濃度の変化をシミュレーションにより求め、携帯型の持続濾過用 HF フィルタに求められる性能を明らかにし、間歇 HD と持続 HF を組み合わせた治療が、実際に実現可能なものかどうかを検討することを目的とした。

方法

1- コンパートメントモデルを用いて、尿素を代表する小分子量物質の血中濃度についてシミュレーション解析をおこなった。溶質濃度を求めるための基本式には、患者体液中の溶質に関する物質収支から導かれる次の微分方程式^{8, 9)}を用いた。

$$\frac{d\{V(t)C_B(t)\}}{dt} = -KC_B(t) + G \quad (1)$$

ここで、 V ：体液量 [mL]

K ：クリアランス [mL/min]

$C_B(t)$ ：血中濃度 [mg/dl]

t ：時間 [min]

G ：尿素生成速度 [mg/min]

である。体液量は一定と仮定し、(1) 式を解くと、

$$C_B(t) = \frac{G}{K} - \frac{\{G - KC_B(0)\}}{K} \exp\left(-\frac{Kt}{V}\right) \quad (2)$$

となる。このとき、間歇 HD 中のクリアランス K_{int} は、 $K_{int}=180\text{mL/min}$ とし、持続 HF 中のクリアランス K_{cont} は、 $K_{cont}=2\sim 15\text{mL/min}$ の間で変化させた。また、

尿素の産生速度¹⁰⁾ $G=6.2\text{mg/min}$

体液量： $V=36000\text{mL}$

とし、以下の (3) および (4) (もしくは (5) 式) を用いて、1 週間の濃度変化を逐次的に求めた。ただし、(3) ~ (5) 式では、治療が切り替わるごとに $t=0\text{min}$ としたときの濃度変化となっている。

間歇 HD 中の溶質濃度変化：

$$C_B(t) = \frac{G}{K_{int}} - \frac{\{G - K_{int}C_B(0)\}}{K_{int}} \exp\left(-\frac{K_{int}t}{V}\right) \quad (3)$$

持続 HF 中の溶質濃度変化：

$$C_B(t) = \frac{G}{K_{cont}} - \frac{\{G - K_{cont}C_B(0)\}}{K_{cont}} \exp\left(-\frac{K_{cont}t}{V}\right) \quad (4)$$

ただし、比較対象として、 $K_{cont}=0\text{mL/min}$ とし

たときには、

$$C_B(t) = C_B(0) + Gt \quad (5)$$

このとき、1 週間の週はじめの C_B の初期値を仮定し、1 週間の濃度変化を計算して最終的に得られた 1 週間後の値が初期値と一致するように初期値を決定した。これを定常状態における 1 週間の濃度変化とし、得られた濃度変化を平均して、時間平均濃度 (TAC) とした。

結果

週 3 回の間歇 HD ($K_{int}=180\text{mL/min}$) のみ ($K_{cont}=0\text{mL/min}$)、週 2 回の間歇 HD ($K_{int}=180\text{mL/min}$) + 持続 HF ($K_{cont}=4\text{mL/min}$)、週 1 回の間歇 HD ($K_{int}=180\text{mL/min}$) + 持続 HF ($K_{cont}=8.5\text{mL/min}$) を比較すると (図 1)、週 3 回の間歇 HD では、濃度は、3 回上下を繰り返し、TAC は 54mg/dL であった。週 2 回の間歇 HD + 持続 HF もしくは、週 1 回の間歇 HD + 持続 HF では、TAC はほぼ同じ値であったが、最大濃度はいずれも低下した。

週 2 回の間歇 HD + 持続 HF と週 1 回の間歇 HD + 持続 HF を比較すると (図 2)、持続 HF のクリアランスが等しい場合には、週 2 回の間歇 HD + 持続 HF の方が TAC は低い値になっており、このとき持続 HF のクリアランスが 4mL/min であれば、週 2 回の血液透析との組合せで、現在の週 3 回の 4 時間透析と同程度の TAC (54mg/dL) となった。一方、持続 HF のクリアランスが 8.5mL/min であれば、週 1 回の血液透析との組合せで週 3 回の 4 時間透析と同程度の TAC であった。

考察

連続的な除去を実現するための技術は、次世代の血液浄化療法の開発に向けて達成すべき技術と考える。限られた医療資源を有効に利用し、医療スタッフの負荷を増やすことなく、連続的な除去を実現するためには、現在の施設透析をベースに新しい方法を追加する、という方向が良いと考える。具体的には、携帯型の血液濾過器を用いて持続血液濾過を行い、過剰な水分と尿毒素を連続的に除去し、かつ週 1 回か 2 回程度、施設で HD もしくは HDF を行う (その際、携帯型血液濾過器を交換する) という方法が考えられる。

本研究では、このときの持続血液濾過を行う HF フィルタに求められる性能を明らかにすることを目

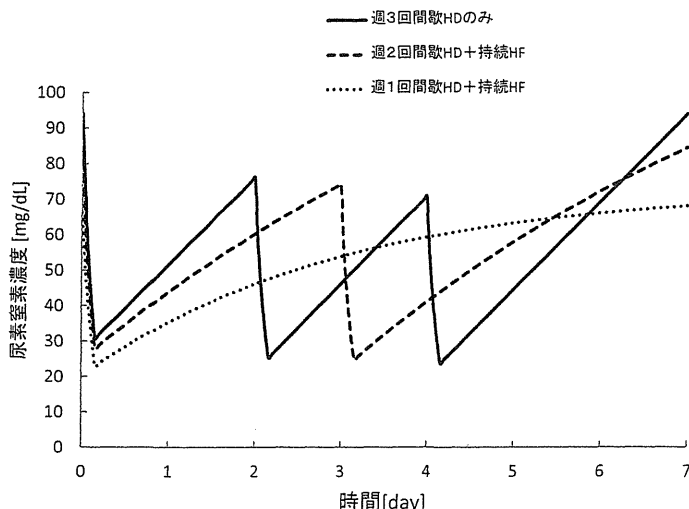


図1 1-コンパートメントモデルを用いて求めた尿素窒素濃度変化。

週3回間歇HDのみでは、 $K_{int}=180\text{mL}/\text{min}$ 、週2回間歇HD+持続HFでは、 $K_{int}=180\text{mL}/\text{min}$ $K_{cont}=4\text{ mL}/\text{min}$ 、週1回間歇HD+持続HFでは、 $K_{int}=180\text{mL}/\text{min}$ $K_{cont}=8.5\text{mL}/\text{min}$ とした。このとき、TACは、それぞれ54、55、53 mg/dLであった。

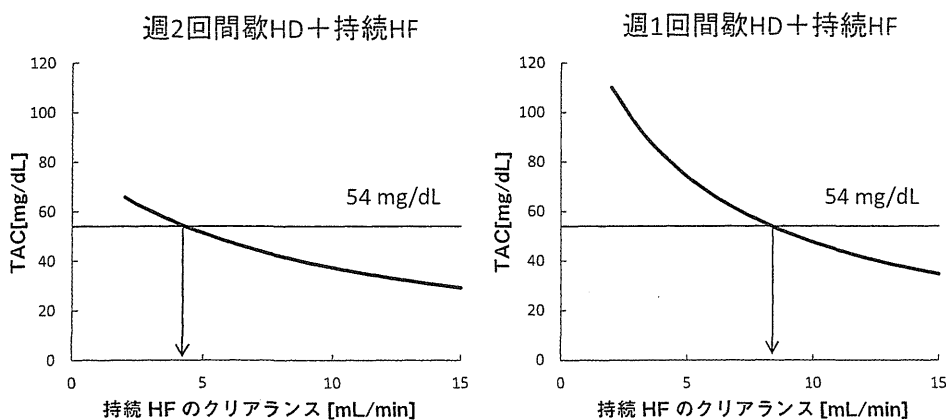


図2 持続HFのクリアランスが尿素窒素濃度の時間平均濃度（TAC）に及ぼす影響

週2回の間歇HD+持続HFの方がTACは低い値になった。週2回の血液透析との組合せでは、持続HFのクリアランスが4 mL/minであれば、現在の週3回の4時間透析と同程度のTAC（54 mg/dL）となった。一方、週1回の血液透析との組合せでは、持続HFのクリアランスが8.5 mL/minであれば、週3回の4時間透析と同程度のTACとなった。

的とし、1-コンパートメントモデルを用いて、間歇HDと持続HFを組み合わせた治療における尿素窒素濃度の変化をシミュレーションにより求めた。その結果、持続HFのクリアランスが4mL/minであれば、週2回の血液透析との組合せで、現在の週3回の4時間透析と同程度のTACを達成でき、また持続HFのクリアランスが8.5mL/minあれば、週1回の血液透析との組合せで週3回の4時間透析と同程度のTACが達成できることがわかった。1週間の連続使用が可能で、かつ小型の携帯型血液濾過器を用いて、クリアランスが4～10mL/min、除水速度が1mL/min程度となる血液浄化を実現すればよいと考えられた。性能的には、現在の膜性能で十分に達成可能な値と考えられる。

システムとして考えた場合、クリアランスが4mL/min、除水速度が1mL/minのとき、持続HFとしては、補液が1日当たり4.3L必要になる。また、クリアランスが8.5mL/min、除水速度が1mL/minのとき、持続HFとしては、補液が1日当たり11L必要になる。週2回の間歇HDとの組合せでは、PDで使用される透析液量よりも少ない補液量となっており、十分に実現可能な方法と考えられる。さらに、今後、補液をせずに、濾液を再生（尿素などの除去すべき成分を分離）して、補液量に相当する量の再生された濾液を血液に戻すという方法が開発できれば、補液が必要ない連続治療が可能になり、埋め込み型への移行も視野に入れた開発が進むと期待できる。

長期に使用することを考えた場合、性能の経時低下が少ないこと、血栓ができにくい材料で治療ができることが望まれる。今後は、ワルファリンのような経口の抗凝固薬だけで、対外循環が可能な材料、また操作条件を明らかにしていく必要がある。なお、血液ポンプには、溶血が少なく、中空糸が詰まったときの安全性を確保するという点からも遠心ポンプが好ましいと考えられる。実際には、血液流量 50mL/min 程度で必要な性能が実現できれば、持続 HF は内シャントではなく、別の血管を用いた静脈-静脈のバスキュラーアクセスでも可能になる。そのためには低流量で安定した操作が可能な遠心ポンプの開発が必要である。今後、さまざまな技術開発が必要であるが、間歇 HD と携帯型の持続 HF の併用療法は、開発を目指す価値のある次世代の人工腎臓治療システムと考えられる。

文献

- 1) 秋葉隆, 小川洋史, 水口潤, 山田敏生, 石原旬: 血液透析患者の QOL 向上を目指した在宅血液透析の課題. 人工臓器: 27 (5): 821-826, 1998
- 2) Susantitaphong P, Koulouridis I, Balk EM, Madias NE, Jaber BL: Effect of Frequent or Extended Hemodialysis on Cardiovascular Parameters: A Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 59 (5): 689-699, 2012
- 3) 金森敏幸, 酒井清孝. 短時間頻回透析の有用性に関する工学的検討. 人工臓器: 20 (5): 1411-1419, 1991
- 4) 友雅司 PD 患者における残存腎機能の重要性. Current Topics on Peritoneal Dialysis 21 (1): 10-11, 2003
- 5) Aslám N, Bernardini J, Fried L, Piraino B: Peritoneal dialysis clearance can replace residual renal function. 21 (3): 263-268, 2001
- 6) Michael V. Rocco et al, Risk factors for early mortality in U.S. peritoneal dialysis patients: Impact of residual renal function. 22 (3): 371-379, 2002
- 7) 坂口美佳, 田中久夫, 長谷川廣文: 血液透析との併用による腹膜透析の新展開. 透析会誌 44 (11): 1065-1067, 2011
- 8) 酒井清孝: 透析スタッフのための血液浄化の基礎: 40-56, アイピーシー, 東京, 1989.
- 9) 吉田文武, 酒井清孝: 化学工学と人工臓器 第 2 版: 218-229, 共立出版, 東京, 1997.
- 10) 後藤雅宏, 武田稔男, 内野順司, 河野孝史, 吉田豊彦: 小分子量物質からみた透析量. 臨牀透析 19: 1311-1316, 2003.

原 著

急性血液浄化療法において濾過流量や膜の
細孔半径がクリアランスに与える影響

—細孔モデルおよび物質移動モデルを用いたシミュレーション評価—

北里大学大学院医療系研究科¹⁾, 同医療衛生学部医療工学科²⁾,
東京工科大学医療保健学部³⁾海老根智代¹⁾, 小久保謙一^{1, 2)}, 栗原佳孝²⁾, 丸山直子¹⁾, 塚尾 浩^{1, 3)}, 小林弘祐^{1, 2)}

要旨：急性血液浄化療法は救急・集中治療領域において広く行われる治療となったが、治療の操作条件やヘモフィルタの仕様がクリアランスに及ぼす影響についての検討は少ない。そこで本研究では透析液流量と濾過流量の総量 ($Q_D + Q_F$)、透析液流量と濾過流量の比 (Q_D/Q_F 比)、中空糸膜の細孔半径がクリアランスに及ぼす影響を検討するため、拡散と濾過による物質移動を考慮したモデルによるシミュレーションを行った。その結果、 $Q_D + Q_F$ や細孔半径を大きくするとクリアランスは増加した。 Q_D/Q_F 比を変化させると小分子物質は CHDF 領域で最小クリアランス、中・大分子物質は CHDF 領域で最大クリアランスを持ち、その際、クリアランスが最小もしくは最大になる Q_D/Q_F 比は物質ごとに異なった。

キーワード 急性血液浄化, クリアランス, 透析液流量, 濾過流量, シミュレーション

緒 言

急性血液浄化療法は救急・集中治療領域において広く行われる治療となった^{1, 2)}。しかし現在、治療の操作条件や血液浄化器（ヘモフィルタ）の仕様がクリアランスに及ぼす影響についての検討は少ない。安全で効果的な治療を選択し実施するためには、それらを正しく評価することが不可欠である。

急性血液浄化における物質除去の基本原理は拡散、濾過、吸着の3つである。現在までに、拡散と濾過による物質移動については確立したモデルが構築されており³⁾、さらに拡散と濾過を考慮したクリアランスの算出式も提案されている⁴⁾。これらのモデルを用いて、クリアランスに影響を与えると考えられる因子を考慮することで、操作条件やヘモフィルタの膜構造がクリアランスに与える影響を明らかにすることが可能であると考えられる。

クリアランスに影響を与える具体的な因子として、操作条件では血液流量 (Q_B)、透析液流量 (Q_D)、

濾過流量 (Q_F)、置換液流量 (Q_S) などの流量設定があげられるが、とくに持続的血液濾過透析 (CHDF) における Q_D や Q_F については、その流量や割合をどのように設定すればよいか、理論的な検討が必要であると考えられる。またヘモフィルタの構造因子として膜面積、膜厚、中空糸膜の細孔半径などがあげられるが、実測による比較検討が難しい細孔半径の影響を、シミュレーションであれば容易に検討することができる。

そこで本研究では持続的血液透析 (CHD)、持続的血液濾過透析 (CHDF)、持続的血液濾過 (CHF) を行う際の拡散と濾過による物質除去特性を明らかにするため、透析液流量と濾過流量の総量 ($Q_D + Q_F$)、透析液流量と濾過流量の比 (Q_D/Q_F 比)、中空糸膜の細孔半径がクリアランスに及ぼす影響をシミュレーションにて検討した。

連絡先

小久保謙一

〒252-0307 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

論文受付 平成 24 年 12 月 17 日

同 受理 平成 25 年 1 月 7 日

表1 物性値³⁾

	尿素	クレアチニン	チトクロームC	ミオグロビン	β ラクトグロブリン	アルブミン
分子量 MW	60	113	12,400	17,000	33,000	68,000
溶質のストークス半径 r_s [nm]	0.18	0.255	1.6	1.95	2.5	3.55
水中拡散係数 D_w [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	1,815	1,190	198	171	120	90

表2 膜構造パラメータ

曲路率 τ	膜面開孔率 A_k	膜厚 ΔX [μm]	流路の長さ L [mm]	膜面積 A [m^2]
1.6	0.39	5	195	1.0

I. 方法

1. シミュレーション条件

治療モードはCHD, CHDF (後希釈), CHF (後希釈) を想定してシミュレーションを行った。 $Q_B = 100\text{mL}/\text{min}$, $Q_D + Q_F = 10\text{mL}/\text{min}$ または $30\text{mL}/\text{min}$ に設定し, それぞれ Q_D/Q_F 比を $1\text{mL}/\text{min}$ 刻みで変化させた。さらに細孔半径がクリアランスに与える影響についても細孔半径を 3.4nm , 3.5nm , 3.6nm , 3.7nm , 3.8nm と変化させて検討した。なお対象物質は尿素 (分子量 60), クレアチニン (分子量 113), チトクロームC (分子量 12,400), ミオグロビン (分子量 17,000), β ラクトグロブリン (分子量 33,000), アルブミン (68,000) とした。

2. 総括物質移動面積係数 (K_oA) と見かけのふるい係数 (Sc_{obs}) の算出³⁾

各対象物質について, 総括物質移動面積係数を以下の計算式から算出した。溶質のストークス半径 (r_s), 水中拡散係数 (D_w) は文献³⁾ より得られた物性値 (表1) を使用し, 曲路率 (τ), 膜面開孔率 (A_k), 膜厚 (Δx), 膜面積 (A) は膜構造パラメータとして値を仮定した (表2)。

溶質のストークス半径 r_s と細孔半径 r_p の比 q

$$q = \frac{r_s}{r_p} \quad (1)$$

拡散による立体障害因子 S_D

$$S_D = (1 - q)^2 \quad (2)$$

拡散による細孔内壁と溶質との摩擦係数 $f(q)$

$$f(q) = \frac{1 - 2.1050q + 2.0865q^3 - 1.7068q^5 + 0.72603q^6}{1 - 0.75857q^5} \quad (3)$$

迷宮細孔モデルにおける溶質透過係数 k_M

$$k_M = \frac{D_w \cdot f(q) \cdot S_D \cdot A_k}{\tau \cdot \Delta X} \quad (4)$$

二重境膜モデルより総括物質移動係数 (K_o) は, 血液側境膜物質移動係数 (k_B), 膜拡散係数 (k_M), 透析液側境膜物質移動係数 (k_D) を用いて,

$$\frac{1}{K_o} = \frac{1}{k_B} + \frac{1}{k_M} + \frac{1}{k_D} \quad (5)$$

として求められるが, 今回小分子量物質である尿素とクレアチニンでは,

$$K_o = \frac{1}{3} k_M \quad (6)$$

とした。それ以外の中・大分子量物質では

$$K_o = k_M \quad (7)$$

として, K_o と A の積より K_oA を算出した。

次に, Sc_{obs} を以下の計算式から算出した。壁ずり速度 (γ_w) は 250 s^{-1} とし, 流路の長さ (L) などの膜構造パラメータは値を仮定した (表2)。

濾過による立体障害因子 S_F

$$S_F = 2(1 - q)^2 - (1 - q)^4 \quad (8)$$

濾過による細孔内壁と溶質との摩擦係数 $g(q)$

$$g(q) = \frac{1 - (2/3)q^2 - 0.20217q^5}{1 - 0.75857q^5} \quad (9)$$

Staverman の反発係数 σ

$$\sigma = 1 - g(q) \cdot S_F \quad (10)$$

濾過流速 J_v

$$J_v = \frac{Q_F}{A} \quad (11)$$

Peclet 数 β

$$\beta = \frac{J_v (1 - \sigma)}{k_M} \quad (12)$$

血液側境膜物質移動係数 k_B ^{5, 6)}

$$k_B = 0.816 \left(D_w \frac{r_w}{L} \right)^{0.33} \quad (13)$$

真の阻止率 R_{real} ⁷⁾

$$R_{real} = \frac{\sigma (e^\beta - 1)}{e^\beta - \sigma} \quad (14)$$

見かけの阻止率 R_{obs}

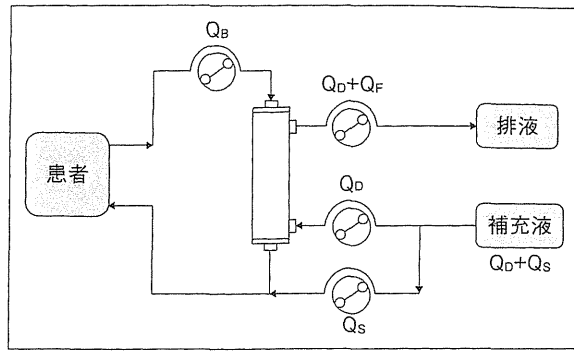


図1 CHDFの回路構成

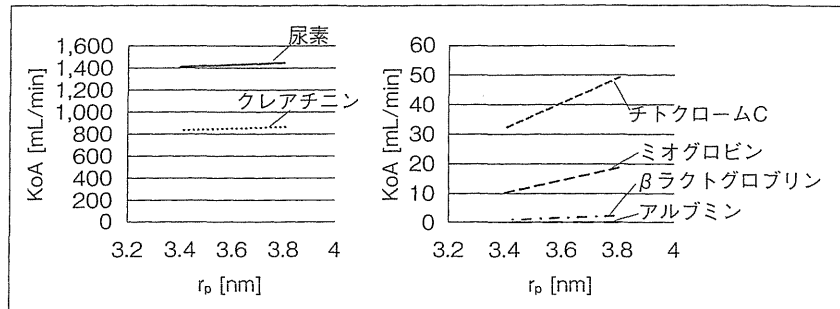


図2 各物質の総括物質移動面積係数 (KoA)

$$1n \left(\frac{1-R_{obs}}{R_{obs}} \right) = 1n \left(\frac{1-R_{real}}{R_{real}} \right) + \frac{J_V}{k}$$

$$R_{obs} = \left(1 - \frac{1}{R_{real}} \right) \frac{1}{\exp \left(\frac{k}{J_V} \right)} \quad (15)$$

見かけのふるい係数 Sc_{obs}

$$Sc_{obs} = 1 - R_{obs} \quad (16)$$

3. クリアランスの算出

CHD, CHDF, CHFにおけるクリアランスを以下の(17)式から算出した⁴⁾。本シミュレーションでは除水無し ($Q_F = Q_S$)とし、CHFでは濾過による物質移動のみ生じると考え、 $CL_0 = 0 \text{ mL/min}$ として算出した。KoAと Sc_{obs} は前項で算出した値を用いた。

$$CL = CL_0 + T_r Q_F \quad (17)$$

ただし、

$$CL_0 = \frac{1 - e^a}{\frac{1}{Q_D} - \frac{1}{Q_B}} \quad (18)$$

$$e^a = \exp \left\{ KoA \left(\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D} \right) \right\} \quad (19)$$

$$T_r = Sc_{obs} \left(1 - \frac{CL_0}{Q_B} \right) \quad (20)$$

Ahernholzらの式⁴⁾では慢性維持透析におけるonline HDFの操作条件での検討であるため、使用

記号 Q_D として総透析液量を使用していた。本研究は、急性血液浄化療法で一般的な記号を使用し、補充液を補液用(Q_S)と透析液用(Q_D)に分けていたため(図1)、(18)、(19)式では、Ahernholzらの式⁴⁾の $Q_D - Q_S$ を Q_D と置き換えて使用した。

II. 結果

1. 総括物質移動面積係数 (KoA) と見かけのふるい係数 (Sc_{obs}) について

細孔半径を3.4~3.8nmで変化させたときの尿素、クレアチニン、チトクロームC、ミオグロビン、βラクトグロブリン、アルブミンについてKoAと Sc_{obs} を算出した。

KoAは尿素において最大となり、分子量の増加とともに減少した。また細孔半径を大きくするほどKoAは高値となった(図2)。 Sc_{obs} は、尿素、クレアチニンでは Q_F や細孔半径による違いはほとんど無かったが、チトクロームC、ミオグロビン、βラクトグロブリンでは Q_F が大きいほど Sc_{obs} は低値となり、細孔半径を大きくするほど Sc_{obs} は高値となった。なお、アルブミンについてはKoA、 Sc_{obs} ともに数値はゼロであった(図3)。

2. クリアランスについて

尿素、クレアチニン、チトクロームC、ミオグロビン、βラクトグロブリン、アルブミンについて、

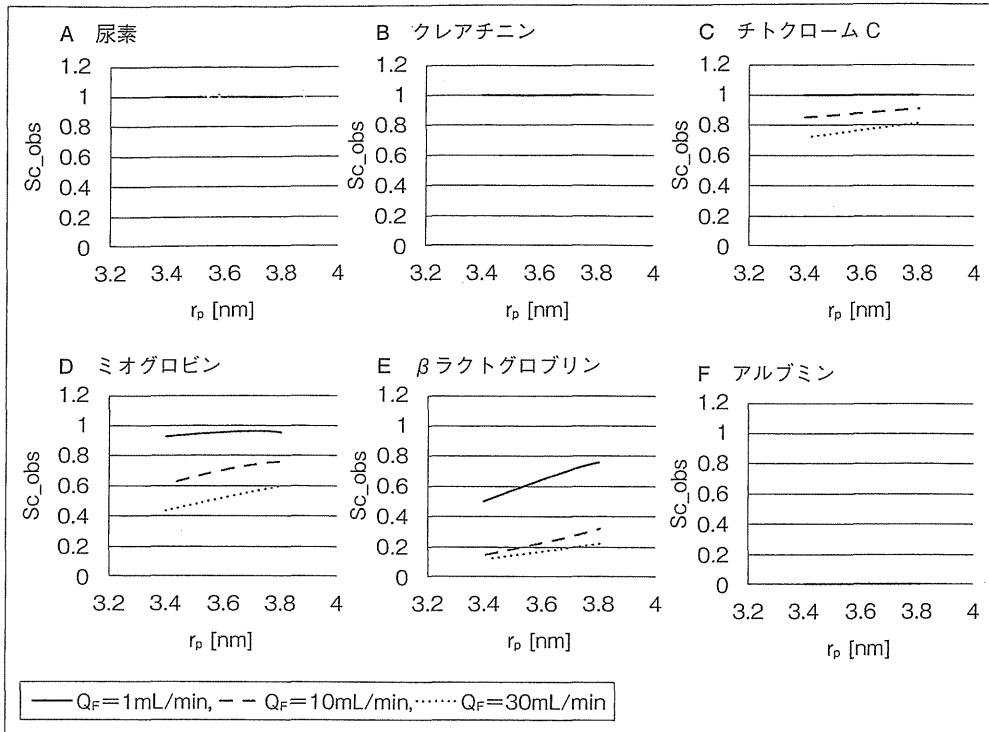


図3 各物質の見かけのふるい係数 (Sc_{obs})

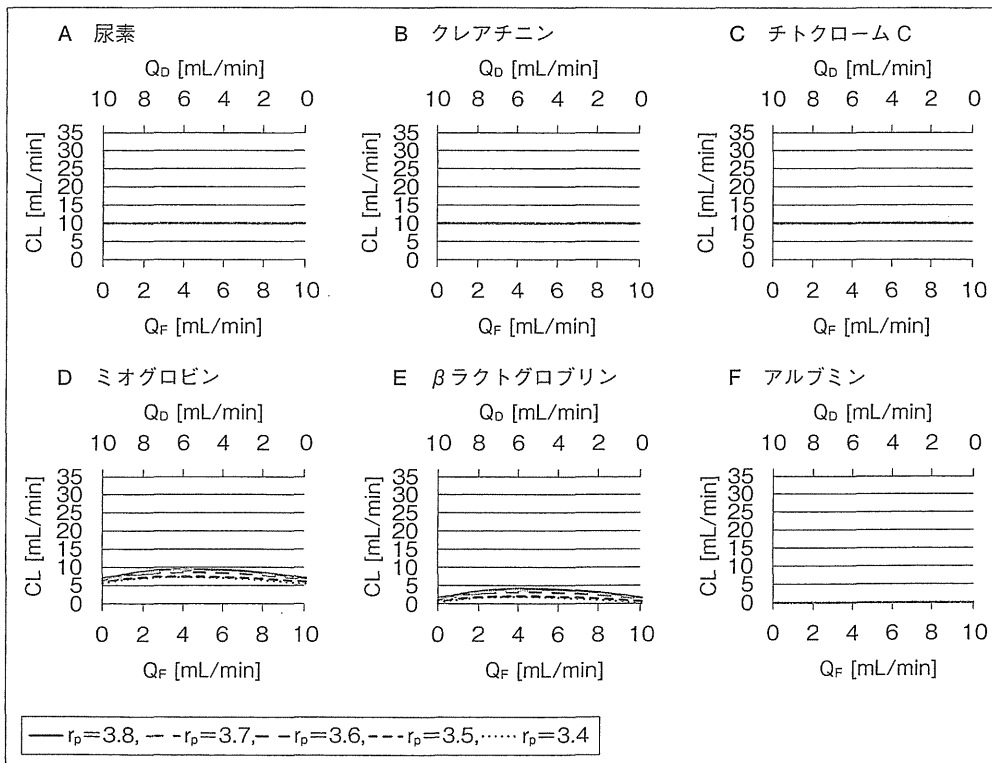


図4 細孔半径および Q_F がクリアランスに及ぼす影響 ($Q_D + Q_F = 10\text{mL/min}$)

$Q_D + Q_F$, Q_D/Q_F 比, 細孔半径を変化させたときのクリアランスを算出した (図4, 5)。

$Q_D + Q_F$ を変化させたときのクリアランスを比較すると, どの物質においても $Q_D + Q_F = 30\text{mL/min}$ で $Q_D + Q_F = 10\text{mL/min}$ よりクリアランスは高値を

示した。細孔半径を変化させたときのクリアランスを比較すると, 尿素とクレアチニンではクリアランスは細孔半径によって変化しなかったが, チトクローム C, ミオグロビン, β ラクトグロブリンでは細孔半径が大きいほどクリアランスは高値となった。

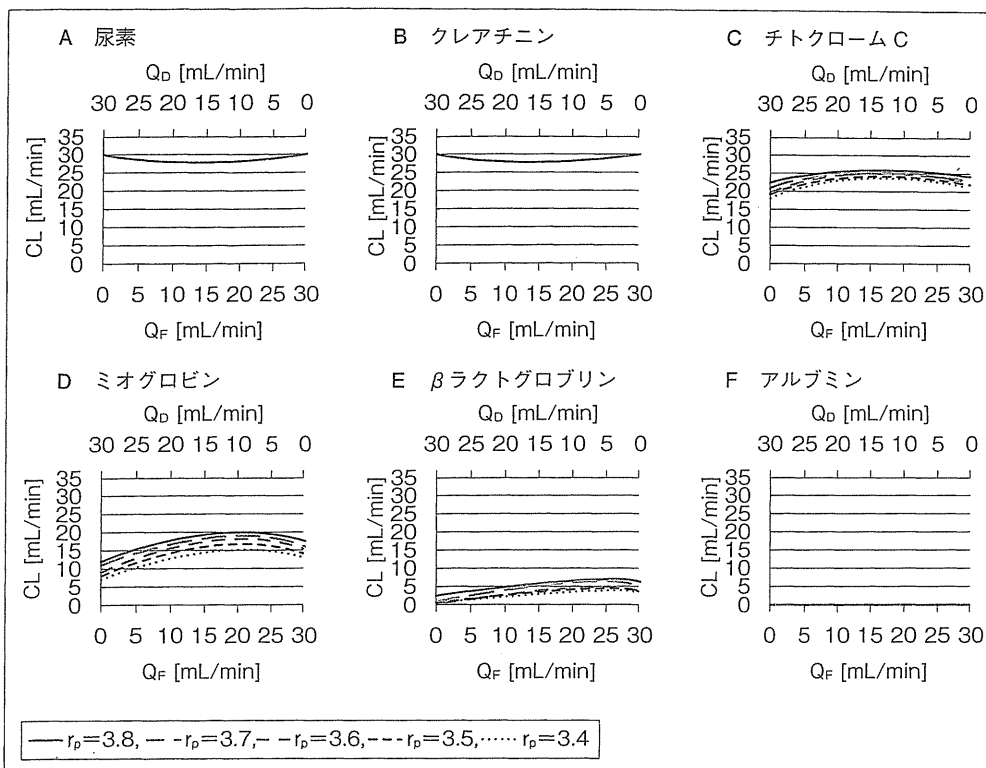


図5 細孔半径および Q_F がクリアランスに及ぼす影響 ($Q_D + Q_F = 30\text{mL/min}$)

Q_D/Q_F 比を変化させたときのクリアランスを比較すると、尿素とクレアチニンのクリアランスはCHDF領域で最小値を持ち、チトクロームC、ミオグロビン、 β ラクトグロブリンのクリアランスはCHDF領域で最大値を持った。とくに、チトクロームC、ミオグロビン、 β ラクトグロブリンでは、クリアランスが最大となるときの Q_D/Q_F 比は物質ごとに異なる結果となり、さらに $Q_D + Q_F$ によってクリアランスが最大となる Q_D/Q_F 比は変化した。

尿素とクレアチニンでは、 $Q_D + Q_F = 10\text{mL/min}$ とした場合のクリアランスはCHDF ($Q_D = 5\text{mL/min}$, $Q_F = 5\text{mL/min}$) で最小値約 9.7mL/min となり (図4A, B), $Q_D + Q_F = 30\text{mL/min}$ とした場合のクリアランスはCHDF ($Q_D = 15\text{mL/min}$, $Q_F = 15\text{mL/min}$) で最小値約 28mL/min となった (図5A, B)。チトクロームCでは、 $Q_D + Q_F = 10\text{mL/min}$ とした場合のクリアランスはCHDまたはCHDF ($Q_D = 8 \sim 10\text{mL/min}$, $Q_F = 0 \sim 2\text{mL/min}$) で最大値約 $9.6 \sim 9.9\text{mL/min}$ (細孔半径による) となり (図4C), $Q_D + Q_F = 30\text{mL/min}$ とした場合のクリアランスはCHDF ($Q_D = 12 \sim 15\text{mL/min}$, $Q_F = 15 \sim 18\text{mL/min}$) で最大値約 $24 \sim 26\text{mL/min}$ (細孔半径による) となった (図5C)。ミオグロビンでは、 $Q_D + Q_F = 10\text{mL/min}$ とした場合のクリアランスはCHDF ($Q_D = 5 \sim$

6mL/min , $Q_F = 4 \sim 5\text{mL/min}$) で最大値約 $7.9 \sim 9.0\text{mL/min}$ (細孔半径による) となり (図4D), $Q_D + Q_F = 30\text{mL/min}$ とした場合のクリアランスはCHDF ($Q_D = 8 \sim 10\text{mL/min}$, $Q_F = 20 \sim 22\text{mL/min}$) で最大値約 $16 \sim 20\text{mL/min}$ (細孔半径による) となった (図5D)。 β ラクトグロブリンでは、 $Q_D + Q_F = 10\text{mL/min}$ とした場合のクリアランスはCHDF ($Q_D = 2 \sim 3\text{mL/min}$, $Q_F = 7 \sim 8\text{mL/min}$) で最大値約 $2.0 \sim 4.3\text{mL/min}$ (細孔半径による) となり (図4E), $Q_D + Q_F = 30\text{mL/min}$ とした場合のクリアランスはCHDF ($Q_D = 1 \sim 3\text{mL/min}$, $Q_F = 27 \sim 29\text{mL/min}$) で最大値約 $3.9 \sim 7.7\text{mL/min}$ (細孔半径による) となった (図5E)。なおアルブミンについては、 $Q_D + Q_F$, Q_D/Q_F 比, 細孔半径に関わらずクリアランスはほぼ 0mL/min を示した (図4F, 図5F)。

III. 考察

$Q_D + Q_F$ を変化させたときのクリアランスを比較すると、アルブミン以外のすべての物質において、 $Q_D + Q_F = 10\text{mL/min}$ より $Q_D + Q_F = 30\text{mL/min}$ の方がクリアランスは高値であった。急性血液浄化療法においては、保険診療による補充液量の使用量制限や、後希釈法における濾過流量の限界などの理由により、 $Q_D + Q_F$ を大幅に増加させることは困難であ

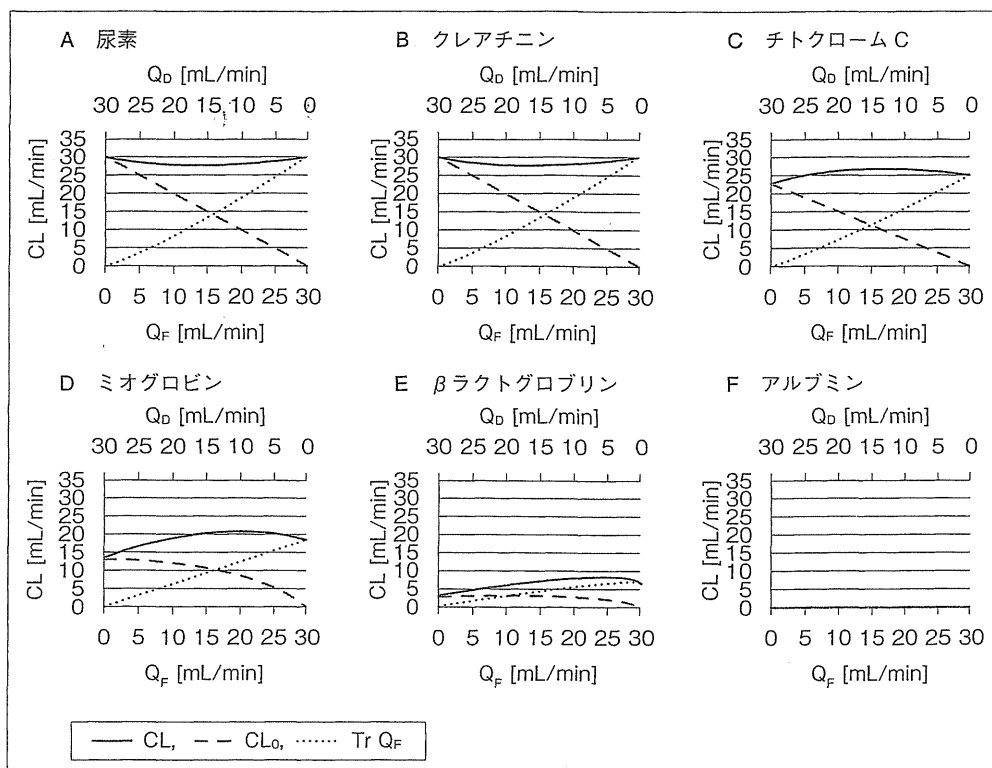


図6 Q_F を変化させたときの拡散と濾過によるクリアランス ($Q_D + Q_F = 30\text{mL/min}$, 細孔半径 3.8nm)

ると考えられる。しかし、 $Q_D + Q_F$ を大きくすると、クリアランスは確実に大きくなると考えられる。

細孔半径を変化させたときのクリアランスを比較すると、尿素、クレアチニンでは細孔半径によるクリアランスの変化は無く、チトクローム C、ミオグロビン、 β ラクトグロブリンでは細孔半径が大きいほどクリアランスは高値であった。尿素やクレアチニンなどの小分子量物質では、分子の半径が細孔半径に対して十分に小さいため、細孔半径による影響が小さかったと考えられる。チトクローム C、ミオグロビン、 β ラクトグロブリンなどの中・大分子量物質では、分子の半径に対して細孔半径が大きくなるほど物質移動しやすくなるため、クリアランスは増加したと考えられる。したがって、これらの物質では細孔半径を大きくすればクリアランスを増加させることができると考えられる。アルブミンについては、今回のシミュレーションでは細孔径分布の無い均一細孔で計算したため、アルブミンは全く通過しないという結果であったが、実際には細孔半径を大きくすると過剰に漏出してしまうので、それほど大きくはできないと考えられる。

次に $Q_D + Q_F$ を 10 もしくは 30mL/min に固定し、 Q_D/Q_F 比を変化させたときのクリアランスを比較した。尿素やクレアチニンなどの小分子量物質では、物質除去能を最大限に引き出すためには CHD

や CHF の治療が効果的であるが、CHDF では Q_D/Q_F 比 = 1 でクリアランスは最小となった。チトクローム C、ミオグロビン、 β ラクトグロブリンなどの中・大分子量物質では、 Q_D/Q_F 比がクリアランスに大きく影響し、さらに $Q_D + Q_F$ によってクリアランスが最大となる Q_D/Q_F 比は異なっていた。除去対象物質、 $Q_D + Q_F$ 、 Q_D/Q_F 比によってクリアランスの最大値は変化するため、これらを十分考慮することでより効率の良い治療を行うことが可能であると考えられる。

ここで Q_D/Q_F 比を変化させるとクリアランスが物質ごとに CHDF において最小または最大値をとった理由を考える。今回シミュレーションで算出したクリアランスは (17) 式より、拡散による除去量である CL_0 と濾過による除去である $Tr Q_F$ の和として計算されている。

Q_D/Q_F 比を変化させた際、 Q_F の占める割合を増やしていくと、尿素やクレアチニンなどの小分子量物質では最小値をとった (図 6A, B)。このとき、低 Q_F 領域では、 Q_F の増加 (Q_D の減少) に対し、 CL_0 はほぼ Q_D と同じ割合で低下しているが、 $Tr Q_F$ が 1 より小さいため $Tr Q_F$ の増加は Q_F の増加割合より小さくなっており、 Q_F の増加によりクリアランスは低下していた。これは、拡散による移動分については、小分子量物質では Q_D 律速なのでこの領

域では CL_0 がほぼ Q_D とともに低下していたからであり、また濾過による移動分については、(17) 式で拡散による除去がある場合にフィルタ下流側では血液側の濃度が低くなりその分濾過による除去量が減ることの影響を考慮しているため、 Tr が 1 より小さくなっていったからであると考えられる。高 Q_F 領域では、 Q_F の増加に対し、 CL_0 の低下割合よりも Tr Q_F の増加割合が大きかったためクリアランスが増加した。 Q_F の占める割合が増加するほど Tr が大きくなっていった (1 に近づいていった) ためである。一方、チトクローム C, ミオグロビン, β ラクトグロブリンなどの中・大分子量物質ではクリアランスは最大値をとった (図 6C, D, E)。このとき、低 Q_F 領域では、 Q_F の増加に対し、 CL_0 の低下割合以上に Tr Q_F の増加割合が大きかったためクリアランスは増大した。拡散による移動分については、大分子溶質では膜律速なのでこの領域での Q_D の低下の影響は受けにくいからであると考えられる。また濾過による移動分については、 Q_F の増加に伴って Sc_{obs} が小さくなるため、 Tr Q_F の増加は Q_F の増加割合より大きくなっていった (上に凸の曲線となった) と考えられる。一方、高 Q_F 領域では、 Q_F の増加に対し、 Tr Q_F の増加割合以上に CL_0 の低下割合が大きいためクリアランスは低下した。拡散による移動分について、この領域になると Q_D は KoA 近くまたはそれ以下に低下しており Q_D 律速となったためであると考えられる。

今回はシミュレーションにて濾過と拡散による物質除去特性の検討を行った。クリアランスに影響を与える因子として、治療の操作条件やヘモフィルタの膜構造を考え、クリアランスの $Q_D + Q_F$, Q_D/Q_F 比, 細孔半径の依存性を考慮して計算を行った。なお今回のシミュレーション結果については、拡散と濾過については相互に影響しないと仮定しており、さらにある一つの膜構造の条件下 (細孔半径以外) での結果である。シミュレーション結果より、 $Q_D + Q_F$, Q_D/Q_F 比, 細孔半径は全体を支配している有効な因子であると考えられるが、実際には、用いた物性値や仮定した膜構造パラメータの違いなどにより、物質除去特性への影響が若干異なる可能性も考えられる。また (17) 式は、慢性維持透析の操作条件では経験的に成り立つことが以前から知られており、その前提となっている仮定は、急性血液浄化療法のような低流量域においても成り立つと考えられるが、実験的にはまだ検証されていない。それら

については水系実験による検証が必要ではある。また実際に臨床で使用する場合には、血液との接触による膜性能の経時劣化 (ファウリング) の影響もあるため、シミュレーション結果と同様な性能差が現れるかどうかは分からない。また臨床での操作条件の選定においては、フィルタのライフタイムなども重要な因子になる。本研究で得られた結果は、拡散と濾過による物質移動をモデル化し、特定の条件下で導かれたものであるが、操作条件を決定する際や、またヘモフィルタを設計する上で有用な情報になると考えられる。また、今後、本研究で得られた結果を、血液系での実験結果や臨床での結果と比較検討する際には、有用な情報を導き出すための基礎データとして使用できると考えられる。

結 語

拡散と濾過による物質移動を考慮したモデルによるシミュレーションを行い、透析液流量と濾過流量の比を変化させたときのクリアランスについて検討した。透析液流量と濾過流量の総量や細孔半径を大きくするとクリアランスは増加し、透析液流量と濾過流量の比を変化させると小分子量物質は CHDF 領域で最小クリアランス、中・大分子量物質は CHDF 領域で最大クリアランスを持ち、その最大あるいは最小値となる比は物質ごとに異なった。

文 献

- 1) 海津嘉蔵, 稲田良郁, 阿部雅紀, 他: Current status of Blood Purification in Critical Care in Japan. 日本急性血液浄化学会雑誌 2011; 2: 152-8.
- 2) 松田兼一, 森口武史, 針井則一: 急性腎不全に対する血液浄化療法—世界の潮流—. 日集中医誌 2010; 17: 479-89.
- 3) 吉田文武, 酒井清孝: 化学工学と人工臓器. 共立出版, 東京, 1993, p183-91.
- 4) Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, et al: Online hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. Int J Artif Organs 1997; 20: 81-90.
- 5) McAdams WH: Heat Transmission. McGraw-Hill, New York, 1933.
- 6) Colburn AP: A Method of Correlating Forced Convection Heat Transfer Data and a Comparison with Fluid Friction. Trans Am Inst Chem Eng 1933; 29: 174-210.
- 7) Spiegler KS, Kedem O: Thermodynamics of Hyperfiltration (Reverse Osmosis): Criteria for efficient Membranes. Desalination 1966; 1: 311-26.

Dependence of filtration flow rate and pore size on clearance in blood purification for critical care calculated by the pore model and mass transfer models for hemodiafiltration

Tomoyo Ebine¹⁾, Kenichi Kokubo^{1, 2)}, Yoshitaka Kurihara²⁾, Naoko Maruyama¹⁾,
Hiroshi Tsukao^{1, 3)}, Hirosuke Kobayashi^{1, 2)}

Kitasato University Graduate School of Medical Sciences¹⁾

Kitasato University School of Allied Health Sciences²⁾

Department of Clinical Engineering, School of Health Sciences, Tokyo University of Technology³⁾

Blood purification therapy has become a widely used modality in critical care and intensive care. However, few studies have been carried out to investigate the influence of operating conditions and/or structure of the hemofiltration membrane on the solute removal efficiency. We examined the effect of the total flow rate of dialysate flow and filtration flow ($Q_D + Q_F$), the ratio of dialysate flow rate to filtration flow rate (Q_D/Q_F) and the hemofilter pore size on clearance, using the pore model and mass transfer model for hemodiafiltration. Clearance was increased with increasing $Q_D + Q_F$ and pore size. Clearance of small molecular weight solutes showed a minimum value by changing Q_D/Q_F , whereas for middle or large molecular weight solutes a maximum value was shown. Furthermore, clearance showed a minimum or maximum value at different Q_D/Q_F depending on the solutes.

key words blood purification in critical care, clearance, dialysate flow rate, filtration flow rate, simulation

『アクセス血管内血流モニタリング装置の開発』

小林こず恵 谷 幸枝 稲岡秀検 小久保謙一

根武谷吾 小林弘祐 熊谷 寛

北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学専攻

はじめに

血液透析療法において、バスキュラーアクセス (VA) は不可欠であり、安定した透析療法を実施するためには、長期的に良好な血流量を維持できる VA が必須となる。透析療法を効率よく行うためには、透析中に VA から 150~300 mL/min の血流量 (Q_B) で脱血することが必要とされ、自己血管による内シャントの場合、血流は 600~1000 mL/min が適当とされている¹⁾。しかし、長期にわたり内シャントを使用していると、狭窄が生じることがある。内シャントに狭窄が生じた状態で透析を行えば、内シャントの血流が低下し、脱血不足や再循環により透析効率が低下するだけでなく、さらに狭窄の状態を悪化させる原因ともなる。このような問題を回避し、安定した透析治療を継続するためには、内シャントの血流を管理し、狭窄や閉塞の危険性を常にモニタリングすることが重要である²⁾。

現在、希釈法、超音波ドプラ法を用いた機器により、シャント血流量や再循環率、実脱血流量の測定が可能となり、非侵襲的な VA 機能把握に用いられている³⁾。しかし、これらの測定法は、VA の機能評価を行うための特定の検査であり、VA 機能モニタリングは聴診、触診、静脈圧などの理学的所見による評価が主である⁴⁾。理学的所見を利用して、VA の機能・形態を客観的に評価するためにシャントトラブルスコアリングを用いると、良好に内シャントの血流管理ができるとの報告がある⁵⁾など、シャントの定期的な管理の重要性も認識されるようになってきている。

内シャント血流は透析中に変化していると考えられるが、穿刺位置や内シャントの状態が適切であるかどうかによっても変化していると考えられる。しかし、前述の理学的所見による VA 機能モニタリングでは、その変化を十分に監視・把握できない。透析中にリアルタイムで内シャントの血流速度がモニタリングできれば、透析中の血流変化を監視すること

ができ、内シャントが狭窄しやすくなっているかどうかなど情報を得ることができる可能性もある。そこで、我々はリアルタイムで測定可能な内シャント簡易血流速度計測装置の開発に取り組んでいるので報告する。

方法

2-1 開発装置の原理

リアルタイムで測定可能な内シャント簡易血流速度計測装置として、1. 測定者の技量に依存しない、2. 安価、3. 小型 (シャント上に装着可能) 4. 多人数同時計測装置を目標に、血流計測には、発光部と受光部のセンサを用い、光の反射を利用し血流情報を取得する方法を考えた (図 1)。血流速度の測定方法として、相互相関法⁶⁾と空間フィルタ法^{7,8)}が考えられる。相互相関法は、流れに対して外乱を与え、その外乱信号を血管の近接する 2 点で計測し、2 点間の移動時間から流速を求める方法で、外乱として、生理食塩液の注入やシャントに外圧を与える方法が

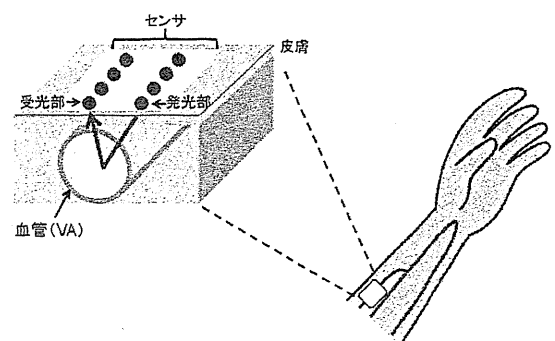


図 1 開発装置の概略図