持続的血液濾過法 (CAVH) の評価と問題点

峰 島 三千男 山 形 桂 仁 江 良 和 雄

佐 中 孜 阿 岸 鉄 三 太 田 和 夫

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター

(昭和 61 年 8 月 13 日受付)

key words : CAVH, 濾過膜の透水性, ゲル分極モデル, 剪断速度, active CAVH

〈要旨〉

全身性浮腫や急性腎不全患者に対して, 持続的血液濾過法 (CAVH) が臨床応用されている。本研究では入手された 4 社 8 種の CAVH 用濾過器の性能を比較検討することを目的とした。そのために *in vitro* において定圧濾過実験を行った。被験液としては血漿交換療法で得られたヒト廃棄血漿を用い, 37°C 恒温下にて実験に供した。

その結果, 膜間圧力差 (TMP) を変化させたところ, いずれの膜においても $TMP > 400$ mmHg 以上で濾過流束はプラトーに達し, 蛋白によるゲル層の形成が予想された。そこで次に限外濾過膜に対するゲル分極モデルの解から導出されたパラメータを用いデータを整理したところ, いずれも強い直線相関がみられ, モデル適用の妥当性が確認された。これらの直線の傾きが大きいほど透水性の高い膜と言えるが, cellulose triacetate, polyacrylonitril, polyamide, polysulfone の 4 種の膜で大きな差異は認められなかった。

一方, *in vivo* では 47 例の患者に対して CAVH を適用し, 状況に応じて血流量を確保するためポンプを使用したり, 溶質除去を助長するために積極的に置換を施行した。置換を余儀なくされたのは全体の 2/3 に及び, 純粋な non-machine の CAVH は全体のわずか 6.5% にすぎなかった。そこで平均的な CAVH 患者に補液を用いた置換が必要であるか否かをコンパートメントモデルを用いて試算した。平均的な慢性腎不全患者の 1 週間平均濃度レベルと同じレベルを維持するには尿素で 8.5 ml/min のクリアランス, すなわち 12.2 l/day の置換を要することが明らかとなった。CAVH のような連続的な治療では代謝生成速度は緩徐になることが予想されるが, 平均的には 1 日 10 l 程度の置換が必要と思われた。

Evaluation of continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH)

Michio Mineshima, Katsuhito Yamagata, Kazuo Era, Tsutomu Sanaka, M. D., Tetsuzo Agishi, M. D., Kazuo Ota, M. D.

Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

Spontaneous continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) has been applied for the removal of excessive body fluid in patients with congestive heart failure or generalized edema. In this paper, transfer parameters of CAVH filters were evaluated during *in vitro* experiments using human plasma collected by plasma exchange, and the advantages and disadvantages of CAVH were examined during an *in vivo* study.

Constant-pressure filtration experiment was carried out. Transmembrane pressure (TMP) was adjusted to the predetermined value by a pressure regulator. The feed plasma was maintained at 37°C by a thermostat and mixed well with a stirrer.

In the relationship between TMP and filtration flux (J_F), J_F increased with TMP of lower than 400 mmHg, but reached a plateau level at higher than that. It seems that a gel-polarization layer of plasma proteins might be formed on the membrane. Good linear correlations were obtained in the relationships between J_F and two parameters derived from a gel-polarization model. Although a higher value of the slopes in the above lines means

high permeability to the membrane, there was little difference of slopes between cellulose triacetate, polyacrylonitril polyamide and polysulfone. Further, a good agreement of J_F between experimental data and theoretical predictions using the gel-polarization model was obtained.

Forty-seven patients were treated by CAVH during in vivo study. Active CAVH, defined as CAVH with replacement fluid, was needed in two thirds of patients because of higher removal of low-molecular solutes. Non-machinery CAVH was applied in only 6.5% of all patients.

A two-compartment model was used out to examine whether active CAVH is needed or not. It was hypothesized that the concentration level in CAVH equals the time-averaged value in HD. In CAVH treatment, 8.3 ml/min of urea clearance, namely, 12.2 l/day of replacement volume would be needed to maintain the same level in HD for a patient who weighs 40 kg.

緒言

うっ血性心不全や全身性浮腫などの水分除去を必要とする患者や急性腎不全患者に対して、近年血液濾過を緩徐に連続的に施行する持続的血液濾過法（continuous arteriovenous hemofiltration, 以下 CAVH）が臨床応用されるに至っている¹⁾。しかし長時間使用する濾過器の至適形状や膜の経時劣化についてはいまだ明らかにされていない部分が多い。そこで本研究では入手された4社8種のCAVH用濾過器の性能評価を目的として、定圧濾過実験を *in vitro* にて行った。

一方、当施設において47例の患者に対してCAVHを適用したところ、臨床面、操作面におけるいくつかの有用性、問題点が得られたので報告する。

方法・対象

本研究で使用したCAVH用濾過器はアミコン社製D-20 (polysulfone, PS), 旭メディカル社製PAN 20, 40, 50P, 60 (polyacrylonitril, PAN), ガンブロ社製FH 55, FH 101 (polyamide, PA), ニプロ社製UF-50 (cellulose triacetate, CTA) の8種である。表1にこれら濾過器の仕様を示した。膜面積は0.25~0.65 m²であり、中空糸内径、有効長さ、本数はメーカーごとにまちまちに設計されている。

in vitro 実験としてはこれら血液濾過器の透水性能を調べるために、定圧濾過実験を施行した。図1に実験回

路図を示した。被験液であるヒト血漿をポンプにて濾過器にシングルパスで供給し、濾液および非濾過血漿とも供給タンクへ戻す閉鎖回路系で行った。この際、血液入口、出口、濾液側圧を測定するとともに、濾過器静脈側で pressure regulator により膜間圧力差 (transmembrane pressure, TMP) を調節した。被験液として使用したヒト血漿はいずれも遠心分離型血漿交換療法で得られたもので、所定の総蛋白濃度に調整し、37℃恒温下で実験に供した。

一方、*in vivo* では47例の患者に対しCAVHを適用

図 1 *in vitro* 定圧濾過実験回路図

濾 過 器	膜	膜面積 (m ²)	中空糸本数 (本)	中空糸内径 (μm)	中空糸長さ (mm)
アミコン D-20	polysulfone	0.25	3,200	200	125
アサヒ PAN 20	polyacrylonitril	0.20	900	500	150
アサヒ PAN 40	polyacrylonitril	0.40	1,200	500	220
アサヒ PAN 50 P	polyacrylonitril	0.50	5,300	200	150
アサヒ PAN 60	polyacrylonitril	0.60	4,300	200	220
ガンブロ FH 55	polyamide	0.60	6,200	215	140
ガンブロ FH 101	polyamide	0.65	5,200	215	180
ニプロ UF-50	cellulose triacetate	0.50	4,500	220	160

表 1 各種 CAVH 用濾過器の仕様

図 2 濾過流束 J_F に及ぼす膜間圧力差 TMP の影響

図 4 濾過流束に及ぼす供給血漿中総蛋白濃度の影響

図 3 濾過流束 J_F に及ぼす $(\gamma_W/L)^{1/3}$ の影響

k : 物質移動係数

となる。

この k に層流境界層における解析解³⁾を円管に適用する⁴⁾と、(1)式は次式に書き直することができる。

$$J_F(x) = a \left(\frac{\gamma_W(x)}{X} \right)^{1/3} \cdot \ln \left(\frac{C_{PG}}{C_{PB}(x)} \right) \quad (2)$$

γ_W : 剪断速度

$$\gamma_W(x) = \frac{4 \cdot Q_B(x)}{N \cdot \pi \cdot R^3} \quad (3)$$

N : 中空糸本数

R : 中空糸内半径

Q_B : 血流量

いま濾過器長さ方向の平均血流量 $\overline{Q_B}$ を入口、出口血流量の相加平均値とすると、モジュール平均剪断速度 $\overline{\gamma_W}$ を用いて J_F は次式となる。

$$J_F = (a \frac{\overline{\gamma_W}}{L})^{1/3} \cdot \ln \left(\frac{b}{C_{PB}} \right) \quad (4)$$

$b = C_{PG}$

したがって、 J_F に対して $(\overline{\gamma_W}/L)^{1/3}$ および $\ln(C_{PB})$ をプロットし、直線相関が得られるか否かを確認する必要がある。

図 3、図 4 は J_F vs. $(\overline{\gamma_W}/L)^{1/3}$ 、 J_F vs. $\ln(C_{PB})$ を 4 種の膜について示したもので、いずれも強い直線相関が得られている。したがって CAVH 用濾過器に対してもゲル分極モデルが十分適用できることがわかる。両図の直線の傾きから(4)式中の係数 a 、 b も求めることができる。表 2 はその結果を示したもので、値が大きいくほど透水性の高い膜と言えるが、4 種の膜で大きな差異はみられていない。したがって、中空糸の本数、内径、長さなどのパラメータを同一にして設計した場合には、それほど性能に差異は表れないものと思われる。

し、患者の状態に応じて血液ポンプの使用および補液を用いた積極的な置換を施行した。

結果・考察

1. *in vitro* 実験

図 2 は濾過流束 J_F に及ぼす TMP の影響を示している。いずれの膜においても TMP を増加させると、 J_F も増加するが、やがて頭打ちとなり、 $\text{TMP} > 400 \text{ mmHg}$ ではプラトーに達している。膜と蛋白の濃度分極層の間にゲル層が形成されているものと思われる。

そこで限外濾過膜に適用されているゲル分極モデルを用いて、さらに CAVH 用濾過器の性能評価を試みた²⁾。定常状態における物質収支を取り、その解を求めると、モジュール任意位置 X あたりの $J_F(x)$ は、

$$J_F(x) = k(x) \cdot \ln(C_{PG}/C_{PB}(x)) \quad (1)$$

C_{PG} : 蛋白のゲル濃度

C_{PB} : 蛋白のバルク (血液側) 濃度

図 5 濾過流束 J_F の実測値と推算値の比較

membrane	a × 10 ⁻³	b [g/dl]
cellulose triacetate	2.02	33.9
polyacrylonitril	1.75	37.0
polyamide	1.74	30.2
polysulfon	1.49	42.2

where $J_F = a \cdot \left(\frac{Y_w}{L}\right)^{1/3} \cdot \ln \left(\frac{b}{C_{PB}}\right)$

表 2 ゲル分極モデルより導出された理論式の係数

solute	BUN	creatinine	uric acid
C (mg/dl)	38.4	8.39	7.61
G (mg/min)	6.98	0.529	0.282
CL (ml/min)	8.5	6.3	3.7
CL (l/day)	12.2	9.1	5.3

表 3 CAVH に必要なクリアランス

図 6 CAVH 適用症例の分類

図 7 1 週間平均濃度および 2-コンパートメントモデル

図 5 は J_F の実測値と表 2, (4) 式から求めた推算値を比較したもので、良好な一致がみられており、モデルの妥当性が示唆されている。

2. *in vivo*

当施設において今日までに CAVH を適用した 47 症例を手法別に分類したのが図 6 である。ここで便宜上溶質除去不足から、積極的な補液置換を余儀なくされた CAVH を active CAVH、濾過だけを施行した CAVH を passive CAVH と名付けた。併用 CAVH は active と passive を併用した症例である。なんらかの形で補液置換を必要とした症例は全体の 2/3 に及び、純粋な意味での器械を用いない CAVH はわずか 6.5% であった⁵⁾。

そこで次に平均的な CAVH 患者にとって器械を用いない CAVH は溶質除去不足であるか否かを検討した。ここで血液透析を受けている慢性腎不全患者の 1 週間平均溶質濃度レベルと同じ濃度レベルを維持するに必要な CAVH のクリアランスを求めた (図 7 上)。

推算には図 7 下に示した細胞内外 2 つのプールからなるとした 2-Compartment model を用いた。このモデル

に必要な細胞膜クリアランス (Kc) や溶質生成速度 (G) はすでに報告した値を用いた⁶⁾。体重 40 kg の患者を想定したところ、G および 1 週間平均濃度 C は表 3 のように得られた。

一方 CAVH のような連続的な治療においては C, G およびクリアランス CL には次式のような簡単な関係が成立する。

$$C = G / CL \quad (5)$$

この式を用いて CL を逆算した結果を表 3 に示した。単位換算すると尿素で 1 日あたり、12.2 l、クレアチニンで 9.1 l、尿酸で 5.3 l という結果が得られ、CAVH は中分子量物質以上の溶質の除去には十分なものの、尿素などの低分子量物質の除去には劣ることが理解される。連続した治療ゆえ、代謝・生成速度も透析患者に比べて、低下していることも想定されるが、うっ血性心不全などの水分除去を目的とした患者を除けば、1 日 10 l 程度の積極的な置換が必要なものと思われた。

結論

1) CAVH 用濾過器の透水性はゲル分極モデルを用いて十分説明できた。

2) 患者によって異なるが、平均的には 1 日あたり 10 l 程度の置換が必要と思われた。

文献

- 1) Kramer, P., Wigger, J., Matthaei, D., Scheler, F. : Arteriovenous hemofiltration : A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics, Klin. Wschr. 55 (22) : 1121-1122, 1977.
- 2) Colton, C. K., Henderson, L. W., Ford, C. A., Lysaght, M. J. : Kinetics of hemodiafiltration. I. In vitro transport characteristics of a hollow-fiber blood ultrafilter, J. Lab. Clin. Med., 86(3) : 355-371, 1975.
- 3) Leveque, M. A. : Ann mines. 13, 201, 1928.
- 4) Kimura, S., Sourirajan, S. : Mass transfer coefficients for use in reverse osmosis process design, I&EC. Proc. Design Dev., 7 : 539-547, 1968.
- 5) 江良和雄, 阿岸鉄三, 山形桂仁, 星野敏久, 金子岩和, 峰島三千男, 久保和雄, 鈴木利昭, 杉野信博, 太田和夫 : Passive および active CAVH 用システムの開発. 透析会誌, 19 : 175-181, 1986.
- 6) 峰島三千男, 鈴木利昭, 須藤尚美, 竹本三重子, 阿岸鉄三, 太田和夫, 酒井清孝 : CAPD における溶質除去特性. 透析会誌, 16 : 321-324, 1983.

●訂正

会誌 19 巻 7 号 711~714 頁, 都立豊島病院・柄沢英一先生ほかの「慢性腎不全患者の免疫能経年変化の検討」論文中, 誤りがありましたので訂正させていただきます。

712 頁, 右段上より 2 行目

(正)

図 3 に示す **B 細胞** の経年変化は **T 細胞** ほどの変化はないが, T 細胞数の減少とリンパ球数の減少があり, 3 年から 5 年にかけて上昇の傾向があり T 細胞と相対の関係にある。

(誤)

図 3 に示す T 細胞 の経年変化は B 細胞 ほどの変化はないが, ……