新しい数理モデルによる腹膜透析の解析

山下 明 泰

湘南工科大学工学部 材料工学科 ☎251-8511 藤沢市辻堂西海岸 1-1-25

1. はじめに

腹膜は内臓および腹壁の全面を覆う、薄くて強靱な生体膜であり、その主な役割は各内臓の形態をたもつことにある。腹腔内には数十 ml の腹水があり、内臓間の摩擦を小さくするための潤滑油として働いている。この腹腔内におよそ 2l の電解質水溶液 (透析液) を貯留し、腹膜の断面を走る無数の毛細血管との間で物質の交換を行うのが、腎不全患者の治療法の1つである腹膜透析である。本報告では腹膜における物質移動モデルを紹介し、人工膜研究と生体膜研究の手法の違いについて考える。

2. 腹膜の構造と古典的物質移動モデル

Fig. 1 には腹膜の断面を示した¹⁾。毛細血管内の血流中に存在する溶質は、図中の $R_1 \sim R_6$ の物質移動抵抗を直列に受け、透析液本体へと移動する。したがって、 $R_1 \sim R_6$ の全抵抗の逆数を総括物質移動係数 K_o [m/s] と定義すれば、

$$K_o = 1 / (R_o + R_1 + R_2 + R_3 + R_4 + R_5 + R_6) \quad (1)$$

となり、これを用いることにより、拡散速度 $\dot{m}$ [kg/s] は、

$$\dot{m} = K_o A (C_B - C_D) \quad (2)$$

となる。ここに A は有効腹膜面積 [m²]、 C_B 、 C_D はそれぞれ血液中および透析液中溶質濃度 [kg/m³] である。これは膜を介した通常の拡散移動モデルに一致する。腎不全患者では尿が出ないので、体内に蓄積した余剰水分を除去する目的で、透析液は高張に調整されている。したがって水分

Fig. 1 Cross section of the visceral peritoneal membrane¹⁾

移動に伴う物質移動を考慮する必要があり、この場合 (2) 式は

$$\dot{m} = K_o A (C_B - C_D) + (1 - \sigma) Q_u \bar{C} \quad (3)$$

となる。ここに σ は Staverman の反撥係数 [-]、 Q_u は正味の浸透流量 (≡ 限外濾過流量) [m³/s]、 $\bar{C}$ は膜内平均濃度 [kg/m³] である。(2) 式は Henderson のモデル²⁾ と呼ばれ、未知パラメータ $K_o A$ のみからなる 1 パラメータモデル、(3) 式は Pyle-Popovich のモデル³⁾ と呼ばれ、未知パラメータ $K_o A$ および σ とからなる 2 パラメータモデルである。(2) 式や (3) 式による解析は、基本的には人工膜の場合と同じである。

3. 新しい腹膜透過モデル

(2) 式や (3) 式では、膜全体を均一なブラックボックスと考えている。著者らはこれを細孔理論と組み合わせることで、細孔半径 $r_p = 63 \text{ \AA}$ を得て

Fig. 2 Analysis of peritoneal transfer with the two pore theory²⁾
Peritoneal transfer for solutes smaller than albumin may be well explained assuming $r_p = 63 \text{ Å}$; however, that for larger solutes such as IgG or IgM cannot be expected with the pores of the same r_p .
Then the pores of $r_p = 221 \text{ Å}$ needed to be introduced for explaining larger solutes behavior.

いる²⁾。この値を用いると、分子量 (MW) 67000 のアルブミンよりも小さな分子の腹膜透過性を容易に説明することができる。しかし腹膜透析では、MW=160,000 のIgGやMW=900,000 のIgMなどの巨大分子もまた、腹膜を透過することが知られているが、これらの分子は $r_p = 63 \text{ Å}$ の細孔を透過できない。そこで腹膜に第2の細孔として、 $r_p = 221 \text{ Å}$ の細孔の存在を仮定して物質の透過性を説明したのがtwo pore theoryである(Fig. 2)³⁾。さらに水分の透過性を精密に表現するために、水分子だけを選択的に透過させる第3の細孔を仮定したのがthree pore theoryである⁴⁾。Three pore theoryでは細孔半径も若干修正され、大きな細孔から順にlarge poreが $r_p = 250 \text{ Å}$, small poreが $r_p = 47 \text{ Å}$, ultrasmall poreが $r_p = 5 \text{ Å}$ とされている (Fig. 3)⁵⁾。このultrasmall poreについては、水分子だけを選択的に透過させるタンパク質 (アクアポリン) を、数学的に巧妙に取り扱ったものといわれている。Three pore theoryではモデルの運用に際し、area, absorption, plasma lossと称する3つのパラメータを決定す

Fig. 3 Three Pore Theory^{4, 5)}

In the three pore theory, mass transfer resistances are assumed to locate only in the walls of capillary blood vessel, where pores with three different sizes are to exist. Those pores should play different roles in the peritoneal mass transfer.

る必要がある、モデルの本態は3パラメータモデルである。

4. おわりに

腹膜は生体膜であり、しかも溶質の分離を本来の役割とはしていない。しかし複雑な形態を持つ生体膜であっても、古典的な物質移動モデル (Kedem-Katchalsky の式) で近似することができる。腹膜における通常の物質移動を解析するためには、(2)式や (3)式が有効であり、人工膜と生体膜との違いを意識する必要はない。しかし腹膜が生体膜であることをモデルに反映させるためには、膜工学的知識だけでは材料が不足しており、アクアポリンの存在などのように生理学的な知識が要求される。5年以上腹膜透析を続けている患者では、物質の透過性が亢進し、水分の除去効率が低下する事実が知られている。この現象に対し (2)式や (3)式を用いると、単に「 K_oA の増加」ということしかわからないが、three pore theoryを用いると、「透過性の亢進」か「吸収速度の亢進」かというメカニズムを推定することもできる。

人工膜の研究は解析手法を道具として、より優れた特性を持つ膜を創製することに最終的な目的

がある。しかし生体膜の研究は、まず生物の持つ巧妙な特性を抽出すること、そしてそれをそのままではなく、いかにして合理的に近似するかを目的としている点が大きく異なる。タンパク質分子の機能をたった一つの細孔の存在で代替することは、その巧妙な近似といえる。生体膜の特性を模倣するような人工膜の創製には、生体膜の情報を近似する数学力とモデルを構築するセンスが要求されるであろう。

文 献

- 1) Pyle KW: Mass transfer in peritoneal dialysis, *Doc Dissert, Univ Texas at Austin*, 1981.
- 2) Yamashita A: The selective measurement of peritoneum permeabilities, *Doc Dissert, Univ Texas at Austin*, 1991.
- 3) Rippe B, Stelin G: Simulation of peritoneal solute transport during CAPD - Application of two-pore formalism, *Kidney Int* **35**: 1234-1244, 1989.
- 4) Rippe B: A three-pore model of peritoneal transport, *Perit Dial Int* **13** (Suppl 2): S35-S38, 1993.
- 5) 山下明泰: よくわかる腹膜透析の基礎, 東京医学社, 1998.