

血液透析濾過における間歇的な逆濾過が溶質除去に及ぼす影響

渡辺, 誠也 / WATANABE, Masaya

(出版者 / Publisher)

法政大学大学院理工学研究科

(雑誌名 / Journal or Publication Title)

法政大学大学院紀要. 理工学研究科編

(巻 / Volume)

63

(開始ページ / Start Page)

1

(終了ページ / End Page)

4

(発行年 / Year)

2022-03-24

(URL)

<https://doi.org/10.15002/00025310>

血液透析濾過における間歇的な逆濾過が 溶質除去に及ぼす影響

EFFECT OF INTERMITTENT BACK FILTRATION ON SOLUTE REMOVAL IN HEMODIAFILTRATION

渡辺誠也

Masaya WATANABE

指導教員 山下明泰

法政大学大学院理工学研究科応用化学専攻修士課程

An intermittent infusion of perfectly purified dialysate into the blood compartment across the membrane using back filtration in blood purification therapy induces a membrane flushing during treatment. We devised a method to flush the membrane effectively and tried to find the ideal back filtration patterns for the purpose of solute removal based on the results of computing the pressure distribution in an artificial kidney. It was found that the solute removal performance of inulin remained at the highest level when the back filtration was performed under parallel flow.

Key Words: Back filtration, Membrane flushing, Fouling, Blood purification, Pressure distribution

1. 緒言

透析患者は、治療中、さまざまな要因によって血圧の低下を招来することがある。この時、下肢の挙上や緊急補液といった処置が必要となり、さらに深刻な場合は治療の継続が困難になる。このような患者に適用される血液浄化治療の一つに間歇補充型血液透析濾過 (intermittent infusion hemodiafiltration; I-HDF) がある。江口らによって提案された典型的な I-HDF 治療では、30 分に一度、80 秒かけて 200 mL の透析液を、血液側へ補充する^[1]。これによって患者の末梢循環や血圧の安定化効果が得られる。また、透析膜を介して、逆濾過方式で透析液を血液側へ補充する場合、膜の洗浄効果 (溶質除去性能の回復) も期待できる。しかし、通常は主に血圧の安定化を目的に I-HDF の治療条件が設定されており、膜の洗浄を目的とした条件は検討されていない。本研究では、逆濾過方式の I-HDF 治療における最適な補充条件を、溶質除去の観点から検討した。

2. 実験方法

2.1 透析実験

10 L の牛全血を総タンパク質濃度 3.7 ± 0.1 g/dL、血球分率 (ヘマトクリット) 34.5 ± 1.0 % で用意し 37 °C に加温した。透析液と牛全血の希釈には pH7.4 に調製した 0.01 mol/L リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を用いた。血液は透析装置 (DBB-100 NX, 日機装社) により、流量 $Q_B = 250$ mL/min で血液浄化器 (MFV-15S eco, Polyether sulfone 膜, ニプロ社) 内へ送液し、タンクへ還流した (Fig.1)。透析液流量は $Q_D = 500$ mL/min で、血液に対して向流に流し、濾液流量は $Q_F = 0$ mL/min に設定した。逆濾過を行う際には、別のポンプ

を用いて 10 分に一度、20 秒間透析液回路の出口部に PBS を注入した。逆濾過は流量 $Q_{BF} = 0$ mL/min (逆濾過なし) および $Q_{BF} = -200$ mL/min とした (血液側から透析液側への水分の移動が正、その逆方向が負の値となるように定義)。逆濾過を生じさせる際、透析液の流れの向きを向流で維持する、または一時的に並流に変更した^[2]。前者を向流逆濾過、後者を並流逆濾過と呼ぶ。サンプルは実験中、予め決めた時間に、血液入口側、出口側、および透析液の出口側で採取し、クレアチニン (MW:113) は Jaffe 法 (495 nm)、イヌリン (MW:5,000) はインドール塩酸法 (520 nm)、総タンパク質は BCA 法 (562 nm) で濃度を求めた。

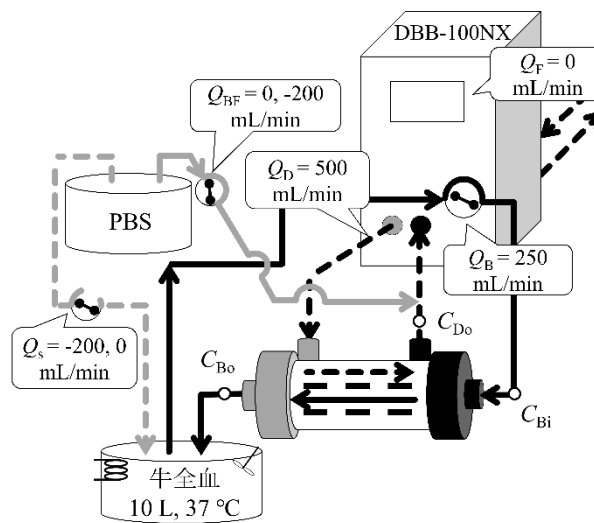


Fig. 1 実験回路

2.2 中空糸内側表面の観察

未使用および透析実験後の血液浄化器を純水で洗浄した後、中空糸を取り出して乾燥させ、電解放出型走査電子顕微鏡 (FE-SEM) で内側表面を観察した。得られた FE-SEM 画像は画像解析ソフト (Image J) を用いて、孔の部分が白色、それ以外の部分が黒色となるように二値化処理を行うことで、ファウリングの程度を半定量的に評価した^[3]。

3. 理論

3.1 装置内圧力分布式

血液浄化器内の圧力分布を解析するために、以下の基礎方程式を用いた^[4]：

$$\frac{dP_B(z)}{dz} = -\frac{128 \mu_B(z)}{\pi n d^4} Q_B(z) \quad (1)$$

$$\frac{dP_D(z)}{dz} = \frac{32 \mu_w}{S_D d_e^2} Q_D(z) - \frac{Q_F(z)}{L_P A L} \quad (2)$$

ここで、 $P_B(z)$, $P_D(z)$ は血液浄化器内の任意の位置 z における血液側および透析液側の圧力[Pa]、 $Q_B(z)$, $Q_D(z)$ は位置 z における血液側および透析液側の流量[mL/min]、 $\mu_B(z)$, μ_w は位置 z における血液粘度[Pa・min]、および透析液粘度(一定)[Pa・min]、 n は中空糸本数[-]、 L_P は濾過係数[mL/(min・Pa・cm²)]である。ハウジングの相当直径 d_e および、中空糸の流路断面積 S_D は次の式で表すことができる^[4]：

$$d_e = \frac{dd^2 - (d + 2 \times \delta)^2 \times n}{dd + (d + 2 \times \delta) \times n} \quad (3)$$

$$S_D = \frac{\pi}{4} \{ dd^2 - (d + 2 \times \delta)^2 \times n \} \quad (4)$$

ここで、 d は中空糸内径[cm]、 dd はハウジング内径[cm]、 δ は中空糸膜厚み[cm]である。これら(1), (2)式の連立常微分方程式を4次のルンゲクッタ法で解き、圧力分布を得た。

3.2 溶質除去性能

血液実験における溶質除去性能 C_L [mL/min]は以下の式で定義される^[4]：

$$C_L = \frac{Q_{Pi} \times C_{Pi} - Q_{Po} \times C_{Po}}{C_{Pi}} \quad (5)$$

ここで Q_{Pi} , Q_{Po} は血液浄化器入口と出口の血漿流量 [mL/min]、 C_{Pi} , C_{Po} は血液浄化器入口と出口の血漿中溶質濃度 [mg/mL] である。本研究ではファウリングに伴い、 C_L は経時的に低下する ($C_L(t)$)。そこで、実験全体の溶質除去性能を評価するために、時間平均クリアランス (Time-Averaged C_L ; TAC_L) [mL/min] を以下の式で定義した：

$$TAC_L = \frac{\int_0^t C_L(t) dt}{\int_0^t dt} = \frac{1}{t} \int_0^t C_L(t) dt \quad (6)$$

ここで t は実験時間 [min] を表す。

3.3 マクロ孔開存率 (The rate of macropore patency ; RMPP)

逆濾過による膜の洗浄効果は、未使用膜のマクロ孔面積に対する実験後のマクロ孔面積の比で定義した「マクロ孔開存率」 (%) を用いて半定量的に評価できる^[2,3]：

$$RMPP = \frac{\text{実験後マクロ孔面積}}{\text{未使用膜マクロ孔面積}} \times 100 \quad (7)$$

未使用および実験後膜のマクロ孔面積は、FE-SEM 観察で得られた画像に対して画像解析ソフトを用いて算出した。

3.4 総タンパク質の累積透過量

本研究では、アルブミン以上の大分子物質の透過性を評価するために、総タンパク質の累積透過量 M_P [mg] を以下の式で定義した。

$$M_P = \int_0^t Q_{Do} C_{Do}(t) dt = Q_{Do} \int_0^t C_{Do}(t) dt \quad (8)$$

ここで Q_{Do} は透析液出口流量 [mL/min]、 $C_{Do}(t)$ は時間 t における透析液出口濃度 [mg/mL] である。

4. 結果および考察

4.1 装置内圧力分布

Fig. 2 に、逆濾過のない状態における血液浄化器内の圧力分布の理論計算結果を示す。ここで、 z は血液浄化器の血液入口からの距離である。血液浄化器内では、血液側および透析液側のいずれにおいても流れ方向に圧力損失が生じるため、正味の濾液流量が 0 の場合 ($Q_F = 0$ mL/min) 装置内部で生じる濾過が最大となる。Fig. 2 に注目すると、血液入口側 ($z = 0 \sim 12.63$ cm) では血液側から透析液側への正濾過、血液出口側 ($z = 0 \sim 25.5$ cm) では透析液側から血液側への逆濾過が生じる。したがって、治療中に生じる溶質除去性能の低下 (C_L の低下) は、主に血液入口付近に生じるファウリングによるものと考えられる。したがって、血液入口側を積極的に洗浄することで、物質除去能の回復が期待できる。

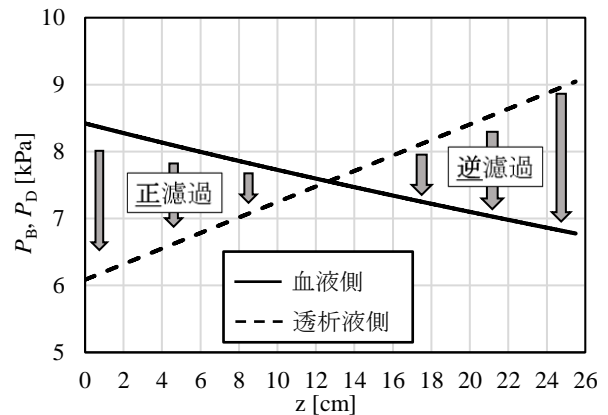


Fig. 2 血液浄化器内の圧力分布 ($Q_{BF} = 0$ mL/min)

Fig.3 に、向流または並流で逆濾過を生じさせた場合について、同様の計算を行った結果を示す。向流逆濾過では、血液浄化器内の全体にわたって逆濾過が生じており、特に血液出口側で血液側と透析液側の圧力差が大きく、多くの逆濾過が生じるが、並流逆濾過では、血液入口側で多くの逆濾過が生じることがわかった。ファウリングが顕著に発生すると考えられる血液入口から 1 cm の区間 ($z = 0 \sim 1$ cm) で、向流逆濾過と並流逆濾過の逆濾過流量を算出すると、向流逆濾過で-3.16 mL/min、並流逆濾過で-10.84 mL/min となり、並流では向流に比し、3.43 (=10.84/3.16) 倍の逆濾過流量で膜を洗浄できる。これらの計算結果から、逆濾過時に透析液の流れを並流に切り替えることで効率的に膜を洗浄し、 C_L の低下を抑制できる可能性がある。

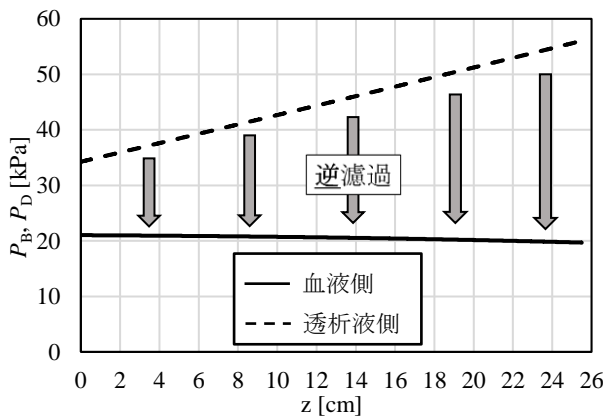


Fig.3 血液浄化器内の圧力分布 ($Q_{BF} = -200$ mL/min)

上段：向流逆濾過
下段：並流逆濾過

4.2 透析実験

Fig.4 にはクレアチニン C_L の経時変化を示す。いずれの条件でも、 C_L の明確な低下は確認されず、ほぼ一定の値で推移した。したがって、クレアチニンのような小分子の場合には、今回の条件で生じるファウリングが除去性能に及ぼす影響は大きくないことがわかる。

Fig.5 にはイヌリン C_L の経時変化を示す。中分子物質であるイヌリンはクレアチニンとは異なり、いずれの条件でも C_L は経時的に低下した。条件ごとに C_L を比較すると、

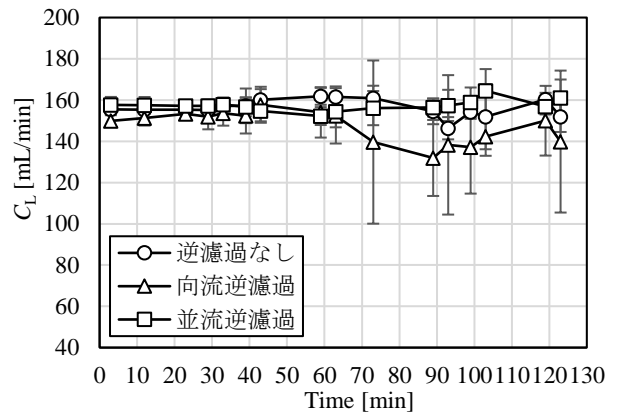


Fig.4 クレアチニン C_L の経時変化

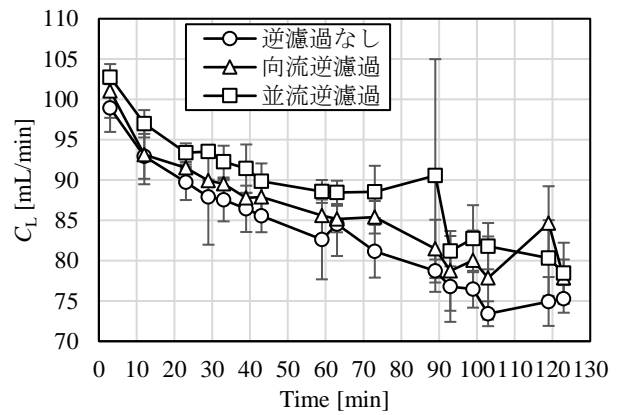


Fig.5 イヌリンクリアランスの経時変化

逆濾過を行った向流逆濾過と並流逆濾過では、逆濾過なしに比べて高値で推移したことから、逆濾過による C_L の回復が認められた。また、その効果は並流逆濾過において顕著であった。一方で、10 分ごとに行った逆濾過の前後の C_L に着目すると、逆濾過直後における明確な C_L 回復効果は認められなかった。この実験結果の有意性を検証するため、各条件の TAC_L を算出したところ、逆濾過なし：83.41 ± 2.04 mL/min、向流逆濾過：84.93 ± 1.52 mL/min、並流逆濾過：89.25 ± 2.71 mL/min であり、逆濾過なしに対して並流逆濾過が有意に高値を示した ($p < 0.05$)。この実験結果から、著しいファウリングが生じる血液入口側を並流逆濾過で強力に洗浄することで、 C_L の維持が期待できる。

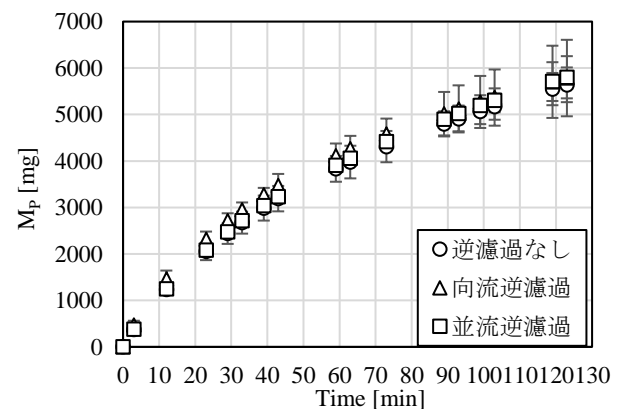
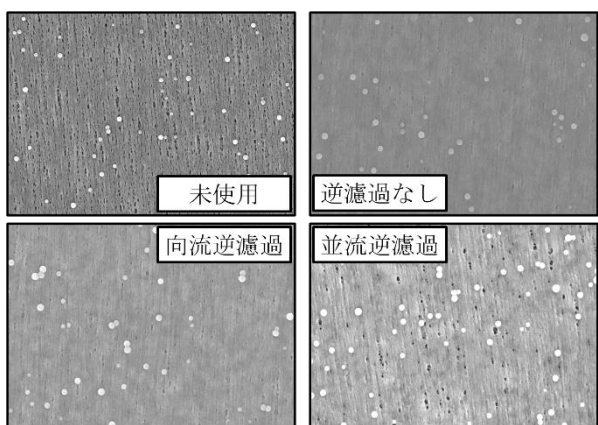


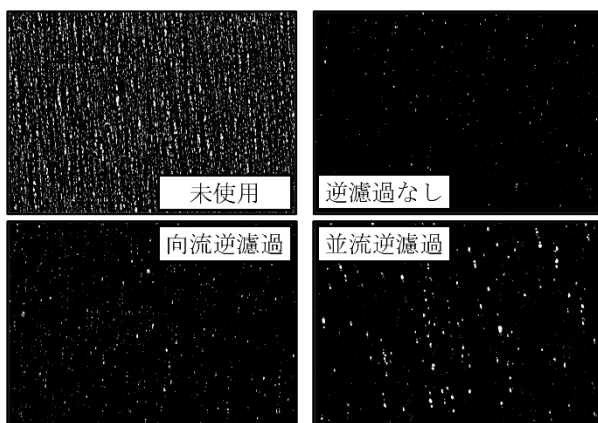
Fig.6 総タンパク質の累積透過量

Fig.6 に総タンパク質の累積透過量 M_p [mg]を示す。逆濾過なし、向流逆濾過および並流逆濾過の3条件で、 M_p に大きな違いは認められなかった。また、逆濾過直後における透過量の増加は確認されなかった。このことから、今回の実験条件の逆濾過は、アルブミン以上の大分子物質の透過性に大きな影響を与えるものではないと思われた。

Fig.7 に、未使用および各条件で実験を行った後の中空糸内側表面のFE-SEM観察結果を示す。Fig.7(a)の未使用膜では無数のマクロ孔を観察することができる。また、実験後の中空糸についても同様に観察すると、逆濾過なしではファウリングによりほとんどのマクロ孔が塞がっているように見える。逆濾過を行った向流逆濾過と並流逆濾過では、逆濾過なしほどはマクロ孔が塞がっていないように見える。これらの観察結果は、Fig.7(a)のFE-SEM像を二値化したFig.7(b)でより明確に確認できる。



(a) 血液入口近傍における中空糸内側表面のFE-SEM像



(b) Image Jによる解析後

Fig.7 FE-SEM像 ($Q_F = 0$ mL/min, $\times 30,000$)

Fig.8 に各実験条件、各観察位置（血液入口側、中央、血液出口側）におけるマクロ孔開存率（RMPP）を示す。逆濾過なしのRMPPは、出口側>入口側>中央の順に高値を示した。これは実験中、常に正濾過が生じている血液入口側ではファウリングの程度が大きく、常に逆濾過が生じて

いる血液出口側ではファウリングの程度が軽微であることを表している。向流逆濾過でも、逆濾過なしと同様の傾向を示したが、10分ごとの逆濾過によって部分的にファウリングが解消されたため、いずれの観察位置でもRMPPは高値を示したと考えられる。並流逆濾過では、RMPPは入口側>出口側>中央の順に高値となり、入口側におけるRMPPは逆濾過なしに比べ、有意に高値であった ($p < 0.05$)。これは、理論計算からも明らかなように、逆濾過時に並流に切り替えることで向流のまま行うよりも、膜の洗浄効果が大きくなったためと考えられる。

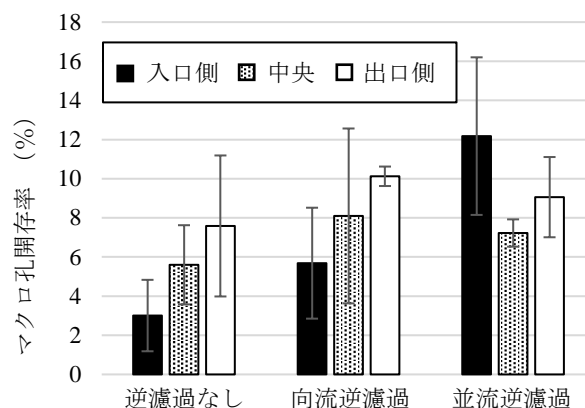


Fig.8 観察位置ごとのマクロ孔開存率

5. 結言

逆濾過時に透析液の流れを、向流から並流に切り替えることで、血液浄化器の溶質除去性能をより大きく回復できる可能性がある。また、逆濾過による膜の洗浄効果は、実験前後の中空糸膜内側表面を電子顕微鏡で観察することで半定量的に評価できた。

参考文献

- 1) 江口圭, 池辺宗三人, 金野好恵, 山田祐史, 金子岩和, 峰島三千男, 秋葉隆: 新しい HDF 療法 (間歇補液 HDF: intermittent infusion HDF) の考案とその臨床効果, 透析会誌, 40 巻 9 号, pp.769-774, 2007.
- 2) Masaya Watanabe, Takayoshi Kiguchi, Akihiro C. Yamashita; Novel substitution technique in intermittent infusion hemodiafiltration (I-HDF) therapy using back filtration as substitution, Journal of Artificial Organs (submitted).
- 3) 渡辺誠也, 山下明泰: I-HDF における逆濾過補充が溶質除去性能に及ぼす影響, Clinical Engineering, 32 巻 12 号, pp.934-942, 2021.
- 4) Akihiro C. Yamashita, Ryoichiro Fujita, Narumi Tomisawa, Yoichi Jinbo, Masaru Yamamura: Effect of packing density of hollow fibers on solute removal performances of dialyzers, Hemodial Int, 13, pp. S2-S7, 2009.