

シンポジウム 抄録集

新たなダイライザの
性能評価法を考える

ダイアライザ性能評価の基礎

湘南工科大学 工学部 人間環境学科

○山下 明泰 (やました あきひろ)

【はじめに】 ダイアライザの性能は適切な評価法に従って、分類されなければならない。評価の方法には水系、牛血液系、臨床の3つがあり、それぞれに明らかにしようとする内容が異なる。この報告では、3つの評価法の意義について考える。

【水系評価法】 ダイアライザの潜在的性能を、高い再現性のもとで、比較的安価に評価できる。この段階でよい性能が出ない場合、血液系の評価でよい結果を期待することはできない。また、血液系では測定が困難な膜の荷電や吸着特性についても、高い精度で議論できる。そのために厳密な実験系の設定が要求されている。

【牛血液系評価法】 ダイアライザを開発する段階および製品を管理する段階で行われている。血球成分を血漿と同様に扱うか、剛体球として扱うかで、正味の血流量の取り扱いがヘマトクリット分だけ異なる。また、多成分となるため、着目溶質が他の溶質（多くはタンパク質）と結合・解離したり、結合したタンパク質がプラスチック部にトラップされたりすることで、溶質濃度の定量分析が難しくなる。この段階で行われる β_2 ミクログロブリンのクリアランス測定は、健康保険上の5分類に直結する大事なステップである。

【臨床的評価】 牛血液とヒト血液との種差が問題になるほか、腎不全の病態がもたらす特殊性が考慮されなければならない。さらに、ヘマトクリットをはじめとする血液成分の濃度を無調製で検討を行うため、患者ごとに異なる結果が出ることは稀ではなく、これを標準化することはできない。

【結論】 ダイアライザには設計方程式があり、これを利用すれば膜の透過性能が与えられたとき、水系で溶質除去能が最大となるモジュールを設計することができる。しかし、これを血液系で使用した場合に生じる性能の経時的な低下、および経済メリットを考慮した上で、総合的な性能を最大化するには、段階を追った性能の評価が重要である。

ダイアライザを流れる実流量の問題

釧路泌尿器科クリニック

○大澤 貞利 (おおさわ さだとし) 山本 英博

久島 貞一

血液透析は血液を体外に導き、ダイアライザで浄化し体内に戻す療法である。血液を浄化する際にはダイアライザに透析液を灌流する。そのため、血液処理量と透析液流量は、透析効率へ大きな影響を与えると容易に推測できる。血液透析での血流量は、一般的に血液回路の内径と血液ポンプの回転数で計算し、脱血がどのような状態であっても、設定された血流量が装置に表示される。極端な例では、血液回路がクランプされ血液の流れが全くない状態でも、血液ポンプが回転しているときは設定された血流量が表示される。このように、透析装置に表示されている血流量は、実際の血流動態が全く反映されない。透析施行中の実血流量が、設定血流量より減少しているのであれば、どの程度減少しているのか確認する必要がある。脱血状態を確認する方法として、血液回路のピローの膨らみ状態で確認するのが一般的である。しかし、ピローの膨らみ状態から実血流量を数値化することは不可能である。ピローの特性として、極端な陰圧状態にならないと完全に潰れることはなく、十分に膨らんではいないが、拍動が確認できる程度でもすでに脱血圧は陰圧である。したがって、脱血圧が良好と判断しても、ほとんどの場合において設定血流量より実血流量が減少していると推定できる。透析効率を考慮して血流量を設定するが、設定血流量が200 mL/minであっても、透析施行中に実血流量はその半分の100 mL/min、あるいは195 mL/minに変動する可能性は十分ある。また、透析液流量は密閉回路を形成して透析装置が制御しており、除水を行っても流量に影響はないと考えられる。しかし、透析装置の機種によってはダイアライザ内を透析液が流れるときの抵抗の違いにより透析液流量が変化するものもある。この設定血流量と実際の血流量の違い、変化する透析液流量について検討する。

クリアランス評価時の諸問題と新たな提案

東京女子医科大学 臨床工学部¹⁾

血液浄化療法科²⁾

東京女子医科大学 臨床工学科³⁾

○村上 淳 (むらかみ じゅん)¹⁾ 石森 勇¹⁾

金子 岩和¹⁾ 木全 直樹²⁾ 峰島 三千男³⁾

秋葉 隆²⁾

【研究背景と目的】 血液浄化器の性能評価法としては、JSDT が策定した「各種の血液浄化法の機能と適応-血液浄化器の性能評価法と機能分類」および、これを改訂したガイドラインが汎用されている。しかし、ここで示された性能評価法には、臨床でダイアライザのクリアランス（以下 CL）を厳密に評価するためには、必ずしも適切と言えない幾つかの問題点が指摘できる。今回の検討ではこれらの問題点について精査し、現時点で考えられる適正評価法について提案する。

【評価した項目】 ダイアライザの CL 評価に大きな影響を及ぼす因子として、以下の項目を検討した。1. 血液側、透析液側のサンプリング操作によるダイアライザ内の血液、透析液の流動状態の変化と適切なサンプリング方法の検討。2. 透析液側流動抵抗（中空糸充填率）の違いによる実透析液流量の変動。3. 血液回路メーカーごとに異なる実血液流量の経時変動。4. 小分子物質（尿素、クレアチニン（以下 Cr）、無機リン（以下 IP））CL 評価における影響因子と算出式の問題点。5. 低分子量蛋白（ β_2 -MG、 α_1 -MG 等）の CL 評価における問題点。

【結果と考察】 評価項目 1. については、通常のサンプリング操作では血液側、透析液側の圧力変化が顕著であり、これによる血液、透析液の流動状態の変化が懸念され、試作したサンプリング回路を用いることが有効であると考えられた。評価項目 2. と 3. については、条件によって実透析液流量、実血液流量の変動が認められたため、これらに配慮した評価が必要であると考えられた。評価項目 4. については、尿素において血液中の非水分成分、Cr、IP では細胞膜透過抵抗の影響が認められたため、これら小分子物質の CL 評価は透析液基準の CL 算出式を用いるべきと考えられた。評価項目 5. については、適正評価法と言えるまでの提案をすることは非常に難しいが、除去率等の評価指標を上手に組み合わせて評価することが必要である。

ダイアライザ性能の経時変化：
ファウリング機構の解明

早稲田大学大学院先進理工学研究科¹⁾

東京女子医科大学 臨床工学科²⁾

早稲田大学理工学術院応用化学専攻³⁾

○琴谷 淳 (ことたにあつし)¹⁾ 山本 健一郎²⁾

崎山 亮一²⁾ 峰島 三千男²⁾ 酒井 清孝³⁾

【緒言】 近年の High-Flux ダイアライザでは、透析治療時に相当量の内部濾過量が発生している。この内部濾過によって中分子以上の溶質除去能向上が期待できる反面、ファウリングによる性能の経時減少が懸念される。そこで本研究では、高性能ダイアライザの至適設計・至適操作条件確立を最終目的として、ここでは内部濾過流量ならびに溶質除去能の経時変化を評価し、膜のファウリング機構解明を試みる。

【方法】 APS-15SA、APS-15EA、APS-15E および APS-15EX（内部濾過促進型設計）の 4 種類のダイアライザを評価対象とした。血液側に牛全血（2 L、37°C）、透析液側にリン酸緩衝液（PBS）を用い、4 時間の透析実験を施行した。この際、血流量（ Q_B ）200 mL/min、透析液側流量（ Q_D ）500 mL/min、みかけの濾過流量（ Q_F ）は 0 mL/min に設定した。実験中、超音波診断装置（ALOKA 社）を用いた内部濾過流量（ Q_{IF} ）の測定およびクレアチニン、 β_2 -MG、および α_1 -MG のクリアランス（CL）を測定した。

【結果および考察】 各ダイアライザの Q_{IF} は、実験開始直後に主たる低下が見られその後は定常または微弱な減少に留まった。 α_1 -MG CL の経時変化も Q_{IF} の変化に追従する傾向がみられ、初期の Q_{IF} の変化が α_1 -MG CL に大きく影響を与えた。理論モデルによるシミュレーション解析の結果、初期のファウリングは中間閉塞様の閉塞方式であり、時間経過とともに膜面細孔径の平均値が低下すると考えられた。

【結言】 High-Flux ダイアライザにおける Q_{IF} はハウジング形状ならびに操作条件によるが、ファウリングに伴う透析膜の構造や透過性の経時変化にも強く依存する。特に透析初期の Q_{IF} 変化は大分子溶質除去能に大きく寄与するため、 Q_{IF} の定量は重要である。

ダイアライザ性能評価法に関する 企業側からの要望

日本医療器材工業会

○板垣 一郎 (いたがき いちろう)

2006年春の薬価改訂時において、血液透析器に対して5段階の機能分類が導入されて以降、日本透析医学会（血液浄化療法機能・効率に関する学術小委員会）と日本医療器材工業会（医器工：人工腎臓部会 透析技術分科会）は、1996年に定められた血液浄化器の性能評価法を見直すことについて協議を重ねてきた。その結果、2008年に「血液浄化器の機能分類と性能評価法」として透析会誌に改定内容が掲載された。主な改訂内は、① 評価系には原則として牛血漿を使用すること、② β_2 -ミクログロブリンのクリアランス測定時の濃度範囲、③ UFR 測定には推算した膠質浸透圧を用いることなどを規定したことである。

本改定内容について、学術委員会と更なる検討を継続した結果、① 限外濾過率測定時の膠質浸透圧推算法、② 血液水分率補正を考慮したクリアランスの測定について新たな課題が指摘された。

2008年改訂での膠質浸透圧の推算法は、50 mmHg 以下の低濾過圧領域で、濾過流量と濾過圧の関係を1次式で近似するものであるが、透析膜の透水性能が非常に高いため、濾過圧力をさらに下げるか、2次式で近似することが必要であると確認された。

牛血液系での尿素クリアランスの測定では、血液側の濃度から求めたクリアランス値は、透析液側から求めた値より、10%程度高くなることが示された。血液に含まれる実質の水分量を補正すると、両者のクリアランス値はほぼ一致した。 β_2 -ミクログロブリンのクリアランス測定においても同様な傾向が認められた。すなわち、臨床においても、実質上の溶質クリアランスは高めに推算されており、血液側の濃度が推算される溶質除去量は、実質的な除去量よりも高めに得られることが危惧される。

新たなダイアライザの性能評価法を考える

東京女子医科大学 臨床工学科

○峰島 三千男 (みねしま みちお)

ダイアライザの性能評価法については今日に至るまで本研究を含め種々の学術団体から提案されたが、現在、日本透析医学会が1996年に提示した性能評価法（佐藤威ら：透析会誌 29：1231-1245、1996）がスタンダードとして利用されている。

本性能評価法では水系、牛血系、臨床の3つの評価系に分けられ、拡散透過性、透水性といった基本的な性能は水系で評価するものとし、臨床評価は標準的な治療条件に限定したものと考え、その擬似的な評価法として同条件における牛血系評価法を位置づけている。個々の患者の影響を排除しきれない臨床評価に対し、臨床に則し再現性のある評価が牛血系評価法で可能と位置づけている。牛血の調整法、被験液、対象溶質、測定回路、測定条件、評価項目について詳しく規定している。

一方、日本医療器材工業会は本評価法に沿って血液浄化器の機能分類審査を行っている立場から、回路構成の見直し、膠質浸透圧の推定法、牛血漿の使用、MBE 適用除外条件の設定等、実際的な提言を行っており、そのつど評価法は小改定された。最近でも、以下列挙した指摘・提言がされており、血液浄化器の性能評価法の大改訂を行う時期にさしかかっている。

限外濾過率 UFRP の推定法：透水性の高いダイアライザは低 TMP で操作されるため、膠質浸透圧のより厳密な補正が必要である。

透析液流量、血流量：実流量を考慮した評価が望まれる。

サンプリング：サンプリング操作による血液、透析液の流れへの影響を極力排除するため、バイパス回路を付設したサンプリング回路の使用が望まれる。

小分子物質（尿素、クレアチニンなど）の除去：厳密性を追求するならば、透析液基準のクリアランス CL を用いた評価が望まれる。

中分子物質（ β_2 -MG）の除去：従来の CL を用いた評価法でおおむね妥当と考えられるが、20%以上変動する場合には時間平均値で評価すべきである。

大分子物質（ α_1 -MG、albumin）の除去：CL による評価は困難であり、臨床評価では除水による影響を加味した除去率で評価すべきである。