

特集 血液透析効率の評価法について再考する

IV カイネティックモデルの基礎と考え方

(1) コンパートメントモデル

三輪 真幹*

要旨

Gotchらが初めて Kt/V を提案した際に用いたカイネティックモデルは、体液量が変化しない 1-コンパートメントモデルであった。その後、まもなくして、体液量の変化を考慮する 1-コンパートメントモデルを解析することにより、single-pool Kt/V を算出する Shizato の式と Daugirdas の式が作成された。透析前後の血清クレアチニン濃度から % クレアチニン産生速度を求める式も同じモデルによる。

Daugirdas らは、局所血流モデルを解析することにより得られた透析後でリバウンド後の血清尿素濃度を、体液量の変化を考慮する 1-コンパートメントモデルに適用して equilibrated Kt/V を算出した。equilibrated Kt/V は、透析時間や透析効率が異なる国や地域間で透析量を比較するのに優れている。

〈key point〉

I. コンパートメントモデルとは

ここでの重要なポイント●

- カイネティックモデルで、とくにモデル内での物質移動に対するバリア（障壁）の存在に注目するときに、これをコンパートメントモデルと呼ぶ。
- コンパートメントモデルには、バリアが存在しない 1-コンパートメントモデルや、一種類のバリアが存在する 2-コンパートメントモデルがある。

体液が貯留する容器

生体を体液が貯留する容器であるとみなし、この容器の中で物質が産生され、移動し、またこの容器から除去され、それに伴って容器の中の

Key words コンパートメントモデル, Kt/V , 局所血流モデル

* 熱田クリニック

物質移動に
対するバリ
アの存在

当該物質の濃度が変化するモデルを「カイネティックモデル」と呼ぶ。

カイネティックモデルで、とくにモデル内での物質移動に対するバリア（障壁）の存在に注目するときに、これを「コンパートメントモデル」と呼ぶ。すなわち、容器の中を物質が一瞬にして自由に移動できるとするモデルを「1-コンパートメントモデル (constant volume/1-compartment model)」と呼び、容器の中で物質移動の抵抗となるバリアが存在し、このバリアで容器が二つに分けられているモデルを「2-コンパートメントモデル」と呼ぶ。

II. 透析量と尿素のカイネティックモデル

ここでの重要なポイント●

- Kt/V は、透析前後の血清尿素濃度からカイネティックモデルを解析することにより算出される。

尿毒症物質
の体外除去

一般医療において薬剤の投与の結果としてなんらかの治療効果を期待するように、腎不全医療では血液透析を施行した結果として尿毒症物質の体外除去を期待する。この場合、一般医療での薬剤にあたるもののが腎不全医療における血液透析である。したがって、腎不全医療にも一般医療の薬剤投与量に相当するなんらかの指標があるはずである。この腎不全医療の指標の一つが尿素に関する透析量、すなわち Kt/V である。そして、 Kt/V は、透析前後の血清尿素濃度からカイネティックモデルを解析することにより算出される。

薬剤投与量
に相当する
指標

Kt/V

したがって、血液透析分野におけるカイネティックモデルの理解を深めるには、 Kt/V とカイネティックモデルの関係を考察するのが現実的であろう。

III. カイネティックモデルの変遷

1. 体液量が変化しない1-コンパートメントモデル

ここでの重要なポイント●

- Gotch らが初めて Kt/V を算出するのに用いたカイネティックモデルは、体液量が変化しない1-コンパートメントモデルである。この初期の Kt/V は、現在ではほとんど使用されることがない。

透析量の指標として初めて Kt/V を提案したのは、米国の Gotch らである¹⁾。彼らは、身体を体液の入っている単純な1個の容器であるとみなし、血液透析とはこの1個の容器から体液をダイアライザに送り込み、ここで体液から尿素を除去したうえで元の容器、すなわち身体に戻すことに近似できるという前提のもとに、数学的に Kt/V を求めた（図

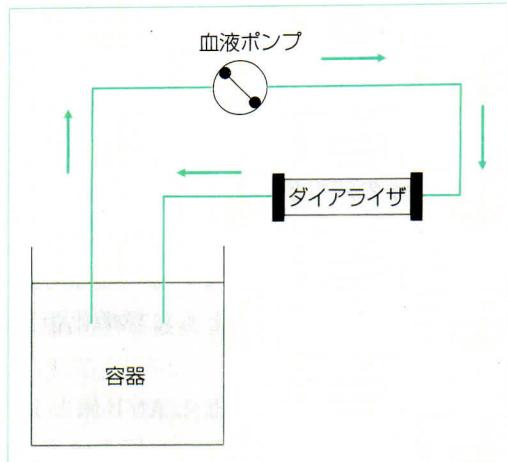


図1 1-コンパートメントモデル

1). この際、モデルの解析を簡単にするために、彼らは透析中における尿素の産生を無視し、透析前にすでに体内に蓄積していた尿素のみが体外に除去されるものとした。さらに、彼らは、透析中に体液量は変化しないものとした。

透析中の除水に伴う体液量の減少を無視して、数学的に図1に示すモデルを解いた結果、得られるのが以下に示す式である。

$$Kt/V = -\ln(Ce/Cs) \quad \dots \dots \dots \quad (1)$$

ただし、 C_s は透析前血清尿素濃度、 C_e は透析後血清尿素濃度を示す。

体液量が変化しない

Gotch らが初めて Kt/V を算出するために用いた上記のカイネティックモデルが、体液量が変化しない 1-コンパートメントモデルである¹⁾。この初期の Kt/V は、現在ではほとんど利用されることがない。

2. 除水に伴って体液量が減少していく1-コンパートメントモデル

ここでの重要なポイント●

- 現在、もっともよく用いられる single-pool Kt/V は、透析中の体液量の変化を考慮した 1-コンパートメントモデルを解析することにより得られる。
 - 透析中の体液量の減少を考慮した single-pool Kt/V を算出する式には、Shinzato の式と Daugirdas の式がある。

体液量の減少を考慮

Gotch らが Kt/V を提唱した後、まもなく除水に伴う体液量の減少が考慮されている 1-コンパートメントモデルを解くことにより求めた

Kt/V が広く用いられるようになった。除水量がドライウエイトの6%程度の場合、除水に伴う体液量の減少が考慮された Kt/V は、これが無視された Kt/V よりも0.2程度高い値を示す。

single-pool
 Kt/V

透析中の体液量の減少を考慮した single-pool Kt/V を算出する式には、Shinzato の式²⁾ と Daugirdas の式³⁾ がある。Daugirdas の式は、尿素の産生を無視しているのでより簡便である。これに対し、Shinzato の式は、尿素の産生を考慮しているのでより複雑になっている。しかし、Shinzato の式には Kt/V とともに標準化蛋白異化率 ($nPCR$) も算出されるという利点がある。

Shinzato の式により算出した Kt/V 値と Daugirdas の式により算出した Kt/V 値は一致する。これは、尿素の産生を無視しても、 Kt/V を求めるためにカイネティックモデルを解析するかぎりにおいて問題は生じないことを示している。すなわち、前回の透析終了時から今回の透析終了時までの間（3 日間；72 時間）に産生された尿素のすべてが透析中（4 時間）に除去されると仮定すると、透析中に産生される尿素の量は透析中に除去される尿素の量の 5.6 % にすぎず、ほとんど血清尿素濃度の低下率に影響を与えない。

Daugirdas の式

参考までに、以下に Daugirdas の式³⁾ を示す。

ただし、 C_s は透析前血清尿素濃度、 C_e は透析後血清尿素濃度、 t_d は透析時間 (hr)、 ΔBW は透析中の体重減少量、 BW はドライウエイトあるいは透析後の体重を示す。

Shinzato の式

なお、日本透析医学会統計調査委員会が用いている式は Shinzato の式である。

3. 2-コンパートメントモデル

ここでの重要なポイント●

- 細胞内コンパートメントと細胞外コンパートメントからなる2-コンパートメントモデルでは、透析後にみられる血清尿素濃度のリバウンド現象を定量的に説明できない。

尿素濃度は
均一

1-コンパートメントモデルは、透析中、生体内のあらゆる区域で尿素濃度は均一であることを前提としたモデルである。しかし実際には、透析終了後しばらくの間は血清尿素濃度が上昇していくことから、生体内には尿素の除去されやすい区域（血管内を含む）と除去されにくい区域があると推測される。すなわち、透析後にみられる血清尿素濃度のリ

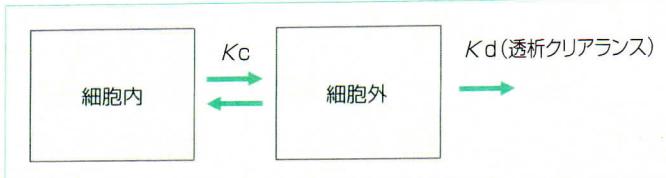


図 2 2-コンパートメントモデル

リバウンド現象

2-コンパートメントモデル

バウンド現象は、透析終了後に生体内の尿素濃度が均一になっていく過程であると考えられる。

そこで、体内の尿素の動態を細胞内コンパートメントと細胞外コンパートメントの二つのコンパートメントからなる2-コンパートメントモデルで説明しようという試みがなされた(図2)。しかし、透析後にみられる血清尿素濃度のリバウンド現象を定量的に説明しようとすると細胞膜の物質移動面積係数(K_c)が患者ごとに大きくばらつくなど、体内での透析中の尿素動態を細胞内コンパートメントと細胞外コンパートメントからなる2-コンパートメントモデルで説明することについては不都合が生じた。また、脳など一部の臓器を除いて、尿素は細胞膜をほぼ自由に通過するという観察結果からも、体内の尿素の動態を細胞内コンパートメントと細胞外コンパートメントからなる2-コンパートメントモデルを用いて説明することは無理があるように思えた。

4. 局所血流モデル (regional blood flow model)

ここでの重要なポイント●

- 局所血流モデルは、生体は水分含有量が多いにもかかわらず血流が少ない臓器と、水分含有量は少ないが血流が多い臓器からなるという観察結果に基づくカイネティックモデルである。
- equilibrated Kt/V は、透析終了時の血清尿素濃度の代わりにリバウンド後の血清尿素濃度を使用し、透析中の体液量の変化が考慮された1-コンパートメントモデルを解析することにより得られる Kt/V である。

低血流臓器
高血流臓器

透析後にみられる血清尿素濃度のリバウンド現象を説明する別のモデルとして、Schuneditzらは局所血流モデルを報告した(図3)⁴⁾。局所血流モデルは、生体は水分含有量が多いにもかかわらず血流は少ない臓器(低血流臓器;筋肉、骨、皮膚、脂肪組織など)と、水分含有量は少ないが血流が多い臓器(高血流臓器;心臓、脳、消化器系臓器、肺など)からなるという観察結果に基づく尿素動態モデルである。すなわち、Schuneditzらが報告した局所血流モデルでは、心拍出量の15%が低血

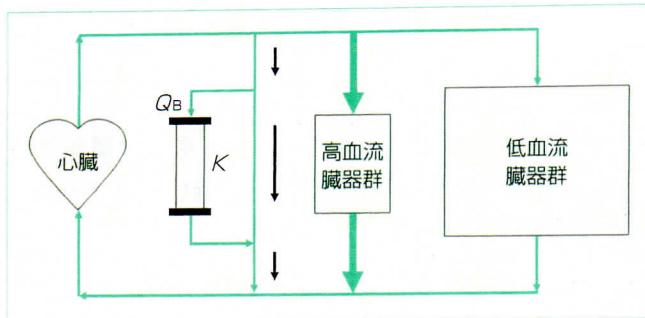


図3 局所血流モデル

局所血流モデルは、生体は水分含有量が多いにもかかわらず血流は少ない臓器（低血流臓器；筋肉、骨、皮膚、脂肪組織など）と、水分含有量は少ないが血流が多い臓器（高血流臓器；心臓、脳、消化器系臓器、肺など）からなるという観察結果に基づく尿素動態モデルである。（ QB ：血液流量、 K ：クリアランス）

[Schuneditz, D., et al.: Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 1993; 39: M573-M577⁴⁾ より引用]

流臓器を還流し、残りの 85 %が高血流臓器を還流する一方、体液量の 80 %が低血流臓器に分布し、残りの 20 %が高血流臓器に分布するとしている。

そこで、高血流臓器では少量の体液に分布する尿素を大量の血流が洗い流していくので、尿素濃度は透析の進行に伴って大きく低下する。一方、低血流臓器では大量の体液に分布する尿素を少量の血流が洗い流すので、透析の進行に伴う尿素濃度の低下はさほど大きなものとはならない。その結果、透析終了時には高血流臓器と低血流臓器との間に著明な尿素濃度の差が生じる。そして、透析が終了して尿素の除去が停止すると、高血流臓器と低血流臓器の尿素濃度は均一になっていき、この過程が透析終了後の血清尿素濃度のリバウンドとして観察される。

著明な尿素濃度の差

高効率・短時間透析において著しい

透析終了時における高血流臓器と低血流臓器との間の尿素濃度差は、尿素を急速に除去するほど大きくなる。すなわち、透析終了後の血清尿素濃度のリバウンドは、高効率・短時間透析において低効率・長時間透析よりも著しい。さて、透析終了後、高血流臓器と低血流臓器の尿素濃度が均一になるのにはおよそ 40 分が必要である。それにもかかわらず、透析後の採血は透析終了時に行わざるをえない。そこで、高効率・短時間の透析を施行している国や地域の Kt/V はより高く評価され、低効率・長時間透析の透析を施行している国や地域の Kt/V はより低く評価されることになる。

この問題を解決するために、Daugirdas らは、透析終了時の血清尿素

濃度の代わりに透析後でリバウンド後の血清尿素濃度を使用し、除水に伴って体液量が減少していく 1-コンパートメントモデルを解析することにより Kt/V を算出した。このようにして求めた Kt/V は、体内における「尿素の除去されやすい区域」と「除去されにくい区域」の境界に存在するはずの尿素の移動抵抗となるバリアの影響を消去したうえで求めた equilibrated Kt/V となる。リバウンド後の血清尿素濃度については、彼らは局所血流モデルを解析することにより求めている。以下に、Daugirdas らが報告した、除水に伴って体液量が減少していく 1-コンパートメントモデルを解析することにより求めた、 Kt/V を身体全体からの Kt/V に変換する式を示す⁵⁾。

$$eKt/V = sKt/V - 0.6 \frac{sKt}{V} t_d + 0.03 \quad \dots \dots \dots \quad (3)$$

ただし、 t_d は透析時間 (hr), eKt/V は equilibrated Kt/V , sKt/V は除水に伴って体液量が減少していく 1-コンパートメントモデルを解析して透析前後の血清尿素濃度から算出した Kt/V を示す。

eKt/V は、透析時間や透析効率が異なる国や地域間で透析量を比較するのに優れている⁶⁾。

IV. コンパートメントモデルのそのほかの利用法

ここでの重要なポイント●

- Kt/V 以外にも、目標 Kt/V 値を達成するための透析条件、nPCR、%クレアチニン産生速度、 β_2 -microglobulin に関する Kt/V など、カインティックモデルを解析して決定されるものが多数ある。

カイネティックモデルの利用法としては、 Kt/V の算出がよく知られている。しかし、それ以外にも、「目標 Kt/V 値を達成するための透析条件」を決定するための局所血流モデルの利用⁷⁾、 $nPCR$ を算出するための 1-コンパートメントモデルの利用²⁾、%クレアチニン産生速度を算出するための 1-コンパートメントモデルの利用⁸⁾、あるいは β_2 -microglobulin に関する Kt/V を算出するための 3-コンパートメントモデルの利用⁹⁾などがある。

文 献

- 1) Gotch, F. A. and Sargent, J. A.: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985; 28: 526-534

2) Shinzato, T., Nakai, S., Fujita, Y., et al.: Determination of Kt/V and protein catabolic rate using pre- and postdialysis blood urea nitrogen concentrations. *Nephron* 1994; 67: 280-290

3) Daugirdas, J. T.: Second generation loga-

- rithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V : An analysis of error. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 14: 1205-1213
- 4) Schuneditz, D., Van Stone, J. C. and Daugirdas, J. T.: A regional blood circulation alternative to in-series two compartment urea kinetic modeling. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1993; 39: M573-M577
- 5) Daugirdas, J. T. and Schuneditz, D.: Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetic analysis. *ASAIO Journal* 1995; 41: M719-M724
- 6) Miwa, T., Nakai, S., Miwa, M., et al.: Which Kt/V is the most valid for assessment of both long mild and short intensive hemodialyses? *Nephron* 2002; 92: 827-831
- 7) 新里高弘, 林 功, 加藤竜典, 他:目標 Kt/V 値が得られる透析液流量の算出法. 透析会誌 2009; 42: 921-929
- 8) Shinzato, T., Nakai, S., Miwa, M., et al.: New method to calculate creatinine generation rate using pre- and postdialysis creatinine concentrations. *Artif. Organs* 1997; 21: 864-872
- 9) 三輪真幹, 新里高弘: 血液透析における β_2 -microglobulin kinetic modeling. 臨牀透析 2001; 17: 453-458

Summary

Compartment models

Masamiki Miwa *

When Gotch devised the first Kt/V , he used constant volume/1-compartment models. Thereafter, by analyzing variable volume/1-compartment model, the Shinzato and Daugirdas research groups devised equations by which a single-pool Kt/V may be calculated. The equation to calculate the percentage of creatinine generation rates was also obtained by analyzing this model.

Daugirdas determined post-rebound serum urea concentrations by analyzing regional blood flow models and applied these serum urea concentrations to the variable volume/1-compartment model. They determined the equation for equilibrated Kt/V . This Kt/V value is well suited for comparison of dialysis dosage worldwide.

Key words : compartment model, Kt/V , regional blood flow model

* Atsuta Clinic