

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

(2) 透析指標 (Kt/V , TAC など) の使い分け

新里 高弘*

要旨 現在の Kt/V は、体液量が変化する 1-コンパートメントモデルを解析して得られたものであり、現在の尿素除去率は体液量が変わらない 1-コンパートメントモデルに対応するものである。至適 Kt/V は 1.2 以上、至適尿素除去率は 65 % 以上とされている。

TAC_{BUN} は、平均尿素産生速度を平均尿素クリアランスで割ることによって算出される。すなわち、 TAC_{BUN} は $nPCR$ と Kt/V の二つの因子によって決定される。したがって、 $nPCR$ と Kt/V の組み合わせ次第で、 TAC_{BUN} が死亡のリスクに与えるインパクトは異なるかもしれない。もしそうなら、死亡のリスクを最小にする独立した指標としての TAC_{BUN} 値というものとは存在しないのかもしれない。

〈key point〉

はじめに

透析量の指標には、 Kt/V をはじめとして尿素除去率や TAC_{BUN} (time-averaged concentration of BUN) など、さまざまなものがあり、それぞれの指標に対応する尿素カイネティックモデルにもさまざまな種類がある。そのため、それぞれ透析量の指標を比較する際は、時に混乱を覚えることがある。

そこで、この稿ではそれぞれの透析量の指標をカイネティックモデルと対応させながら解説する。

Key words Kt/V , 尿素除去率, 至適透析量, TAC , 尿素

* 大幸医工学研究所

I. 透析量とカイネティックモデル

ここでの重要なポイント

- もっともよく用いられる Kt/V は、体液量が変化する 1-コンパートメントモデルに対応する。
- 一般的に用いられている尿素除去率は、体液量が変化しない 1-コンパートメントモデルに対応する。

Kt/V や尿素除去率 (urea reduction rate ; URR) を算出する数式は、カイネティックモデルを解析することにより得られる。そして、カイネティックモデルは、これらの透析量の指標をより正確に求めるために、これまで体液量が変化しない 1-コンパートメントモデル、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、2-コンパートメントモデル、そして局所血流モデル (regional blood flow model) へと変わっていった。

表には、各カイネティックモデルとそれぞれに対応する Kt/V や尿素除去率の算出式をまとめる。なお、現在、もっともよく用いられる Kt/V は「透析中に体液量が変化する 1-コンパートメントモデル」に対応するものである。なお、この Kt/V を算出する Shinzato の式¹⁾ は、 Kt/V だけでなく標準化蛋白異化率 (normalized protein catabolic rate ; $nPCR$) も算出するために作成されたので、必然的に Kt/V のみを算出するほかの式に比べて複雑である。そこで、表に Shinzato の式を記載することはできなかった。また、現在、一般的に用いられている尿素除去率は、もっと

Shinzato
の式
 $nPCR$

表 コンパートメントモデルの種類と算出される Kt/V および尿素除去率 (URR)

	Kt/V	尿素除去率 (URR)
定体液量 1-C モデル	$Kt/V = -\ln(C_e/C_s)$	$URR = (C_s - C_e)/C_s \times 100$
変体液量 1-C モデル	$sKt/V = -\ln(C_e/C_s - 0.008 \cdot t_d) + (4 - 3.5 \cdot C_e/C_s) \cdot \Delta BW/BW$	$URR = \frac{580 \times BW(C_s - C_e) + 1000 \times \Delta BW \times C_s}{(580 \times BW + 1000 \times \Delta BW) C_s} \times 100$
局所血流 モデル	$eKt/V = sKt/V - 0.6(sKt/V)/t_d + 0.03$	$URR = \left[1 - \frac{(C_e/C_s - 0.008 t_d)^{(1-0.6/t_d)} + 0.008 t_d}{1 + 1.81(\Delta BW/BW)} \right] \times 100$

定体液量 1-C モデル：体液量が変化しない 1-コンパートメントモデル

変体液量 1-C モデル：体液量が減少していく 1-コンパートメントモデル

sKt/V : single-pool Kt/V , eKt/V : equilibrated Kt/V , C_s : 透析前血清尿素窒素濃度 (mg/ml), C_e : 透析後血清尿素窒素濃度 (mg/ml), BW : 透析後体重 (kg), ΔBW : 透析による体重減少量 (kg), t_d : hr 単位の透析時間

も初期に Gotch らが Kt/V を求めるのに用いたモデルと同じ「体液量に変化しない 1-コンパートメントモデル」に対応するものである²⁾。最近になって、「クリアスペース率」の名で局所血流モデルに対応する尿素除去率が報告されたが³⁾、それら以外のモデルに対応する尿素除去率はまだ報告されていない。そこで、表には、筆者らが考案した、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に対応する尿素除去率(未発表)を記載した。なお、ここでは、尿素除去率を「透析開始前に体内に蓄積していた尿素的総量に対する透析で除去された尿素的量の比率」と定義した。

II. Kt/V と尿素除去率

ここでの重要なポイント●

- 尿素除去率が増加するとともに Kt/V も増加するが、 Kt/V の増加率は尿素除去率が増加するに従って急速となる。

数学的な関係

Kt/V も尿素除去率も、ともにカインティックモデルを解析することにより求められる。したがって、両者間には数学的な関係があり、相互に変換することが可能である。

図 1 には両者の関係を示す。図に示すように、尿素除去率が増加するとともに Kt/V も増加するが、 Kt/V の増加率は尿素除去率が増加するに従って急速となる。尿素除去率は透析前に体内に蓄積していた尿素的総量に対する透析で除去された尿素的量の比率なので、その数値を定量的に理解することは容易である。しかし、尿素除去率と比例関係にはない Kt/V 値を定量的に把握することは難しいかもしれない。とくに Kt/V が高くなるに従って、定量的な把握が困難になる。

K/DOQI Guidelines 2000⁴⁾ では、至適 Kt/V を 1.2 以上、至適尿素除去率を 65 % 以上としている。

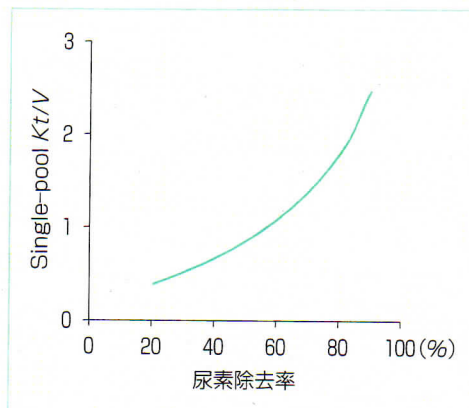


図 1 Kt/V と尿素除去率の関係

尿素除去率が増加するとともに Kt/V も増加するが、 Kt/V の増加率は尿素除去率が増加するに従って急速となる。

III. *nPCR*

ここでの重要なポイント

- *nPCR* は標準化蛋白異化率の省略形であり、1日当たり体重1kg当たりのたんぱく摂取量を反映する。

たんぱく摂取量の指標

尿素産生速度

nPCR とは、標準化蛋白異化率の省略形であり、1日当たり体重1kg当りの異化される蛋白質量を示す。患者の体蛋白質総量に変化しないなら、蛋白異化率は蛋白同化率に等しい。一方、蛋白同化率はたんぱく摂取量に等しい。したがって、*nPCR* はたんぱく摂取量の指標として用いることができる。

さて、異化された蛋白質は尿素に変わる。したがって、尿素産生速度と *nPCR* との間には一定の関係があり、尿素産生速度 [g/v ($mg/min/l$)] から *nPCR* ($g/kg/day$) を求める以下の実験式が報告されている^{1),5)}。

$$nPCR = (9.35 g/v + 0.29) \times 0.55 \dots\dots\dots (1)$$

血清尿素濃度

式 (1) を用いて *nPCR* を求める際には、尿素産生速度が必要である。尿素産生速度を求める式がいくつか報告されているが、そのなかでもっとも初期に報告されたのは、透析終了時の血清尿素濃度とその次の透析開始時の血清尿素濃度の両者を用いて透析と透析の間の尿素産生速度を算定する式である⁵⁾。しかし通常、透析患者の定期採血は透析の前後で行われる。そこで、尿素産生速度を同一の透析の前後の血清尿素濃度から Kt/V とともに算出し、算出された尿素産生速度から *nPCR* を求める式が報告されている¹⁾。2001年度の日本透析医学会統計調査委員会の調査によると、非糖尿病患者では上記の式により算出した *nPCR* が1.1～1.3 $g/kg/day$ で死亡のリスクがもっとも低く、一方、糖尿病患者では

ワンポイントアドバイス

**残存腎機能があるときの Kt/V や TAC の解釈はどう変わるでしょうか？
また、血液量による影響はどのように考慮すべきでしょうか？**

透析前後の尿素濃度比は、残存腎機能の有無にほとんど影響されないと考えてよい。これは、通常、ダイアライザにおける尿素クリアランスに比べて残存腎の尿素クリアランスは無視できるほどに小さいからである。すなわち、透析前後の尿素濃度比から算出される Kt/V 値は残存腎機能の有無に影響されないと考えてよい。

しかし、残存腎機能がある患者では非透析時に尿素が体外に排泄されるので、そうでない患者におけるよりも透析前血清尿素濃度は低くなる。したがって、残存腎機能がある患者はより低い TAC_{BUN} を示す。

経口的たんばく摂取量

$nPCR$ が $0.9 \sim 1.1 \text{ g/kg/day}$ で死亡率がもっとも低かった⁶⁾。

なお、K/DOQI Guidelines 2000 は、経口的たんばく摂取量が 0.75 g/kg/day 以下では、ほとんどの患者でたんばく質栄養状態は不良であり、経口的たんばく摂取量が 1.1 g/kg/day なら一部の患者でたんばく質栄養状態を良好に維持することができるが、すべての患者でそれが可能であるわけではないと述べている。そして最終的に、K/DOQI Guidelines 2000 は、至適な経口的たんばく摂取量は 1.2 g/kg/day であるとしている。

IV. TAC_{BUN} (time-averaged concentration of BUN)

ここでの重要なポイント

- TAC_{BUN} は、平均尿素産生速度を平均尿素クリアランスで割ることによっても算出できる。
- TAC_{BUN} は $nPCR$ と Kt/V の二つによって決定されるので、これらの組み合わせ次第で、死亡のリスクに与えるインパクトは異なるかもしれない。

透析時における尿素除去と非透析時における尿素産生のために、血清尿素濃度は1週間を通して下降と上昇を繰り返す。この下降と上昇を繰り返す血清尿素濃度を1週間を通して時間的に平均したものが TAC_{BUN} である。 TAC_{BUN} を正確に求めるためには、週3回のそれぞれの透析前後の血清尿素濃度をすべて測定し、これら六つの血清尿素濃度を1週間を通して時間平均する必要がある。

しかし、これは臨床的に非現実的であるため、実際には週初めの透析後血清尿素濃度と週の2度目の透析前血清尿素濃度から式(2)を用いて近似値を算出する。

$$TAC_{BUN} (\text{mg/dl}) = (\text{週初め透析後 BUN} + \text{週2度目透析前 BUN}) / 2 \dots\dots\dots (2)$$

一方、平均尿素産生速度と平均尿素クリアランスとの比からでも TAC_{BUN} を算出することができる。これは以下の原理に基づく。すなわち、平衡状態では式(3)に示すように、尿素産生速度 (G) と体内からの尿素除去速度 (E) は等しい。

$$G = E \dots\dots\dots (3)$$

一方、 E は体内の尿素クリアランス (K) と尿素濃度 (C) との積に等しい。

$$E = KC \dots\dots\dots (4)$$

式 (4) を式 (3) に代入すると明らかなように、平衡状態では G は K と C の積に等しい。

$$G=KC \dots\dots\dots (5)$$

式 (5) を書き換えると、平衡状態では、 C は G を K で割った値であることを示す以下の式が得られる。

$$C=\frac{G}{K} \dots\dots\dots (6)$$

式 (6) を TAC_{BUN} に当てはめると、式 (7) が得られる。

$$TAC_{BUN}=\frac{1 \text{ 週間の平均尿素産生速度}}{1 \text{ 週間の平均尿素クリアランス}} \dots\dots\dots (7)$$

そして、式 (7) に示す概念に基づいて TAC_{BUN} (mg/dl) を求める以下の式 (8) が作成されている⁷⁾。

$$TAC_{BUN} \doteq \frac{(G/V) \times (T/n)}{(Kt/V)} \dots\dots\dots (8)$$

ただし、

$$Kt/V=-\ln\left(\frac{C_e}{C_s}\right) \dots\dots\dots (9)$$

$$G/V=\frac{C_{ns}-C_e}{T_{int}} \dots\dots\dots (10)$$

ここで、 V (dl) は体液量、 T は 1 週間の総時間 (168 hr)、 n は 1 週間の透析回数 (3 回)、 T_{int} (hr) は透析終了時から次の透析の開始時までの時間、 C_s (mg/dl) は透析開始時の尿素窒素濃度、 C_e (mg/dl) は透析終了時の尿素窒素濃度、 C_{ns} (mg/dl) は次の透析の開始時の尿素窒素濃度を示す。

さらに、式 (7) に示す概念に基づいて、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得られる Kt/V と $nPCR$ から TAC_{BUN} を求めることもできる。

$$TAC_{BUN} \text{ (mg/dl)} = \frac{0.2722 \text{ } nPCR - 0.0434}{Kt/V} T_D \dots\dots\dots (11)$$

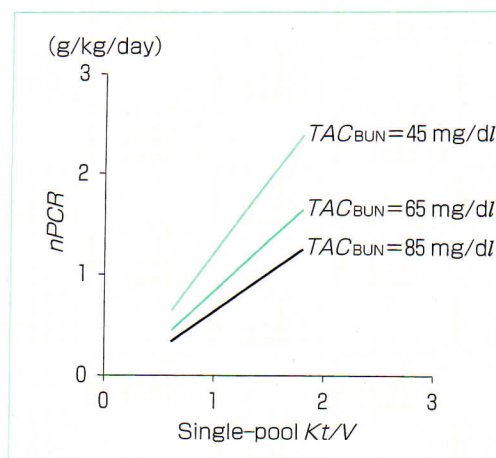
上記の式の Kt/V (単位なし) と $nPCR$ (g/kg/day) は透析医学会の計算シートにより算出されるパラメータであり¹⁾、 T_D は分単位の透析時間である。式 (11) の右辺の分子に含まれる二つの係数は、Borah らの方法により尿素産生速度を $nPCR$ に変換する際に用いられた係数に由来する。

筆者の知るかぎりにおいて、多数の患者データの変量解析により

Borah らの方法

図2 TAC_{BUN} がそれぞれ 85 mg/dl, 65 mg/dl, 45 mg/dl の場合における $nPCR$ と Kt/V との関係

TAC_{BUN} が一定なら $nPCR$ と Kt/V は比例する。すなわち、ある値の TAC_{BUN} は、低い $nPCR$ と低い Kt/V によっても形成され、あるいは高い $nPCR$ と高い Kt/V によっても形成される。



TAC_{BUN} の至適な値を決定した報告は存在しない。

式 (11) が示すように、 TAC_{BUN} はたんぱく摂取量の指標である $nPCR$ と透析量の指標である Kt/V の二つによって決定される。そこで、たとえ TAC_{BUN} が同じ値であっても、高い $nPCR$ に高い Kt/V の組み合わせである場合と低い $nPCR$ に低い Kt/V の組み合わせである場合とがありうる (図 2)。

したがって、たとえ同じ値の TAC_{BUN} であっても、 $nPCR$ と Kt/V の組み合わせ次第で、死亡のリスクに与えるインパクトは異なるかもしれない。もしそうであれば、死亡のリスクを最小にする独立した指標としての TAC_{BUN} 値というものは存在しないことになる。

おわりに

本稿では、まず Kt/V や尿素除去率とそれぞれに対応するカイネティックモデルについて述べ、次にこれらの指標の至適値について述べた。さらに、本稿の後半では TAC_{BUN} の成り立ちについても述べた。これらの記述が透析量を理解する際にいくらかでも参考になることを期待する。

文 献

- 1) 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
- 2) Gotch, F. A. and Sargent, J. A.: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985; 28; 526-534
- 3) 新里高弘, 井関邦敏, 中井 滋: 適正透析に関連する新しい指標—クリアスペース率. *透析会誌* 2006; 39(第 51 回日本透析医学会学術集会・総会特別号): 600
- 4) Eknoyan, G. and Levin, N.: NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines: up-date

2000. Am. J. Kidney Dis. 2001 ; 37 (Suppl. 1) : S5-S6
- 5) Borah, M. F., Schoenfeld, P. Y., Gotch, F. A., et al. : Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. Kidney Int. 1978 ; 14 ; 491-500
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況（2001年12月31日現在）. 2002
- 7) 峰島三千男：血液浄化療法の治療指標. 透析療法合同専門委員会編集委員会編：血液浄化療法ハンドブック（改定第5版）. 2008, 8-45, 協同医書出版, 東京

Summary

Characteristics of indices for hemodialysis adequacy

Takahiro Shinzato *

The most common Kt/V formula corresponds to the variable volume/one-compartment model, and the urea reduction rates used widely today to formulate constant volume/one-compartment models. Adequate doses employing Kt/V may be over 1.2, and an adequate level for urea reduction rates may be over 65 %.

TAC_{BUN} is obtained by dividing time-averaged urea generation rates by time-averaged urea clearance rates. In other words, TAC_{BUN} is determined by two factors (i.e., $nPCR$ and Kt/V). Hence, the impact of TAC_{BUN} on risk of death may vary depending on the combination of these two factors. If so, it may not be possible to determine an adequate TAC_{BUN} level.

Key words : Kt/V , urea reduction rate, adequate dialysis dose, TAC_{BUN}

* Daiko Medical Engineering Research Institute