

農学研究院若手教員支援事業成果報告書

平成23年2月18日

支援対象研究分野： 生物系 医歯薬学分野 内科系臨床医学分科 腎臓内科学

研究課題名： 小児連続腹膜透析療法の診療支援システムの開発

支援期間： 平成21年11月～平成22年10月

所属部門・研究分野： 生命機能科学部門・生物機能制御学分野

研究代表者氏名： 濱田 浩幸

1. 研究の成果, 達成度

連続腹膜透析療法は、血液透析療法では技術的に困難な小児腎不全患者の長期加療を実現する可能性を有する。しかしながら、成長途上にある小児の連続腹膜透析療法の治療効率の解析は成人に比して難しく、施設間の治療成績に格差が生じている。診療のアウトカムを均質にするには、診療指針の構築が急務であるが、小児の治療効率の解析手法は未だ整備されていない。そこで、本研究では、小児腎不全患者の Quality of Life の向上と診療指針の策定を支援するため、小児連続腹膜透析療法の腹膜透過能と治療効率の解析、および、栄養状態の評価を可能とする診療支援システム（コンピュータ・ソフトウェア）を開発した。研究の成果および達成度を以下に示す。

(1) 薬物動力学モデルの設計

腹膜を介する体液と透析液間の物質の移動機序は、拡散（透析）と対流（濾過）により説明される。また、水分の移動は、浸透とリンパ吸収に依存する。腹膜の毛細血管壁に径の異なる3種の Pore (Cell pore, Small pore, Large pore) を想定し、電解質 (Na、Cl)、晶質 (尿素、クレアチニン、グルコース) および膠質 (アルブミン) の透過経路を規定した。構築した不均質膜モデルを以下に示す。

$$\frac{dV_B C_B}{dt} = G - \dot{m} - C_{LR} C_B \quad (1)$$

$$\frac{dV_D C_D}{dt} = \dot{m} = KA(C_B - C_D) + Qu_p (1 - \sigma) \bar{C} \quad (2)$$

$$Qu_p = LpS_p (HP + \sum \sigma \pi) \quad p = C, S, L \quad (3)$$

$$Qu = Qu_C + Qu_S + Qu_L \quad (4)$$

$$V_D = V_D(0) + \int Qu dt - \int Lymph dt \quad (5)$$

ここで、 V_B , V_D は体液量および腹腔内透析液量、 C_B , C_D は着目物質の体液中濃度および腹腔内透析液中濃度、 \bar{C} は着目物質の腹膜における濃度、 G は着目物質の生成速度、 C_{LR} は腎クリアランス、 KA は着目物質の総括物質移動・膜面積係数、 σ は着目物質の

反撥係数である。浸透流量 (Q_u) は3種の pore の流量 (Q_{up}) の総和とし (式(4))、腹膜の透水係数 (LpS_p)、静水圧勾配 (HP) および着目物質の総浸透圧 ($\Sigma \sigma \pi$) より求めた (式(3))。電解質および品質の対流輸送には Small pore の浸透流量 (Q_{us}) を、膠質には Large pore の浸透流量 (Q_{ul}) を適用した (式(2))。また、 V_D の経時変化は注液量 ($V_D(0)$)、 Q_u およびリンパ吸収流量 ($Lymph$) の時間積分値より求めた (式(5))。個人差を伴うキネティック・パラメータ (腹膜機能パラメータ) は、 KA 、 σ 、 $Lymph$ および LpS_p であり、臨床データを基に数値最適化により推定された。なお、 V_D の推定には、Mellits-Check の式[1]を適用した。

(2) 検査プロトコルの構築

小児連続腹膜透析患者の透析液の交換回数の平均は4回/日、1回の注液量の平均は体表面積 $1m^2$ あたり $1100mL$ と報告されている[2]。日常処方を反映した検査プロトコルは、患者のコンプライアンスと解析精度の向上を保障する。また、腹膜機能パラメータの数値最適化において、貯留時間の異なる着目物質の透析液中濃度と腹腔内透析液量が必要である。これらを考慮し、図1に示す検査スケジュールを構築した。

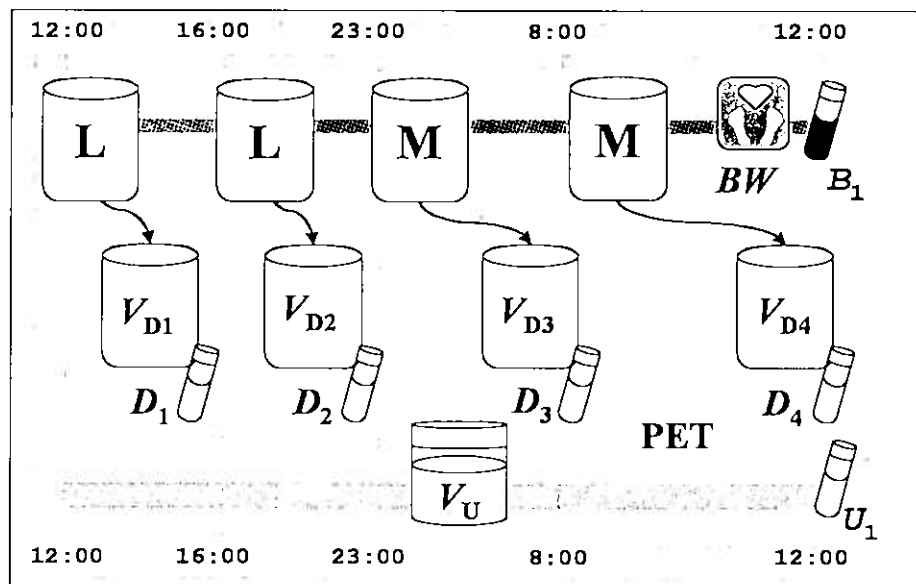


図1 検査スケジュール

透析液を4回交換し、24時間の物質収支を測定する。LおよびMは透析液の浸透圧(L:低・M:中)、 BW は体重測定、 B_1 は採血、 $D_1 \sim D_4$ は透析液排液サンプル、 U_1 は尿サンプル、 $V_{D1} \sim V_{D4}$ は透析液排液量、 V_U は尿量である。PETのみ施設にて実施する。

(3) 腹膜機能パラメータの推定

腹膜機能パラメータは、式(1)~(5)を用いた数値シミュレーションが検査データを再現するように推定される。しかしながら、腹腔内透析液量の経時変化が、腹膜の物質移動速度 (KA)、透水係数 (LpS_p) およびリンパ吸収流量 ($Lymph$) に依存するため、腹膜機能パラメータは一意に決まらない。したがって、パラメータの推定において初期値依存性を回避する必要がある。そこで、広域探索 (遺伝的アルゴリズム) と局所探索 (修

代謝					代謝産物生成速度	
UN[ng/min/1.73m ²]	Crea[ng/min/1.73m ²]	VB[L]	BSA[m ²]	UM	Crea	
2.400	0.750	28434	1.529	: 尿素窒素生成速度	: クレアチニン生成速度	
				VB	BSA	
				: 体流量	: 体表面積	

栄養				
タンパク				
P+U Loss[g/day]	nPNA[g/kg/day]	LBM[kg]	LBM/W[%]	Requirements[g/day]
12.95	0.891	35.06	68.2	42.23
P+U Loss : 経腸透析+尿排泄によるタンパク損失量 LBM : 脂肪なし体重 Requirements : 1日の必要量+タンパク透析量				
カロリー		電解質除去量		
Glu Abs[kcal/day]	Requirements[kcal/day]	Na[g]		
652.30	1267.76	1.11		
Glu Abs : 経腸透析により吸収したグルコースのカロリー量 Requirements : 1日の必須カロリー量-Glu Abs				

図3 栄養状態の評価

尿素窒素とクレアチニンの生成速度、タンパク質損失量、体重で補正された PNA (図中 nPNA)、体重で補正された LBM (図中 LBM/W)、食餌によるタンパク質摂取量、グルコース負荷カロリー、食餌によるカロリー摂取量、ナトリウムの除去量を示した。多施設多症例の臨床データを統計解析し、これらの指標の基準値を設定すれば、個々の患者の栄養状態を判断できる。

(6) 妥当性評価試験

腎不全モデル動物 (日本白色家兎 n=12) に図1の検査スケジュールを適用し、連続腹膜透析療法を施行した。収集した検査データを用いて数値解析を実践し、構築したシステムにより予測されたデータと検査データの相関を評価した (表1)。代謝副産物の尿素とクレアチニン、そして、浸透流量を支配するグルコースの透析液排液中濃度の予測値は観測値と良好に一致した。したがって、構築したシステムの治療効率の解析能は極めて高いことが示された。一方、アルブミンの透析液排液中濃度の予測値も観測値と良好に一致したが、電解質の濃度の予測値は観測値と乖離する傾向を示した。栄養状態の評価指標である電解質の除去量の推算精度の向上が今後の課題となった。

表1 透析液排液中物質濃度の推算性能の評価 (n=12)

物質	予測値(y)vs 観測値(x)	相関係数
尿素[mg/dL]	$y = 1.04x - 1.20$	0.93
クレアチニン[mg/dL]	$y = 0.94x + 0.89$	0.93
グルコース[mg/dL]	$y = 0.95x - 4.91$	0.90
アルブミン[mg/dL]	$y = 0.93x + 2.71$	0.94
Na[mEq/L]	$y = 0.43x + 76.8$	0.71
Cl[mEq/L]	$y = 0.38x + 73.0$	0.55

(7) 達成度

本申請の目的である小児連続腹膜透析療法の診療支援システムのプラットフォームの開発はほぼ完了したが、栄養状態の評価指標の1つである電解質の出納の推算精度が低いことが明らかとなった。電解質の物質移動係数の推定において、腹膜が陰性荷電膜であることを考慮すれば、電解質の出納の推算精度を向上できる可能性がある。

参考文献

- 1 Cheek DB, *et al.* : *Am J Dis Child*, 112, 312-317, 1966.
- 2 小児 PD 研究会 : <http://www.linkclub.or.jp/~pedpdjpn/>
- 3 Hamada H, *et al.* : *Comp in Biol Med*, 35, 845-861, 2005.
- 4 Hamada H, *et al.* : *Int Fed Med Biol Eng*, 14, 3074-3077, 2006.

2. 論文等の研究発表状況

論文

- 1 濱田浩幸, 他 : 腎と透析 腹膜透析 : 69, 464-467, 2010.
- 2 Hamada H, *et al.* : *Clinical Engineering* : 21, 340-344, 2010.
- 3 Hamada H, *et al.* : *Int Fed Med Bio Eng* : 25, 1818-1821, 2009.

学会発表

- 1 濱田浩幸, 他 : 第15回日本腹膜透析医学会, 静岡.
- 2 Hamada H, *et al.* : *CBI-KSBSB Joint Conference*, Busan.

3. 研究の波及効果

開発したシステムは、小児の連続腹膜透析療法の腹膜透過能、残存腎機能、栄養状態を解析する機能を有する。このシステムに本邦の多施設多症例（目標100例超）の臨床データを適用し、解析結果を統計処理すれば、邦人を対象にした長期加療を実現するための腹膜透過能、治療効率、栄養状態の推奨値（レコメンデーション）を設定することができる。つまり、小児連続腹膜透析療法の診療指針の策定を支援することが可能となる。将来的には、成人の連続腹膜透析療法の研究成果と本研究の成果を統合することにより、透析量、栄養状態、および至適処方を網羅した連続腹膜透析療法の診療支援データベースの構築に貢献できると考える。

4. 外部資金獲得に向けての取組状況

科学研究費補助金基盤研究（B） 申請中

科学研究費補助金挑戦的萌芽研究 申請中

財団法人医科学応用研究財団「QOLの向上を目指した医療技術の開発」 不採択

株式会社ジェイ・エム・エス 奨学寄附金（2009年, 2010年）

以上