

血液浄化器の性能評価法 2012

川西 秀樹¹ 峰島 三千男² 平方 秀樹³ 秋澤 忠男⁴
 (社)日本透析医学会学術委員会血液浄化療法の機能・効率に関する小委員会委員長¹
 同小委員会副委員長² 同学術委員会委員長³ 同理事長⁴

はじめに

血液浄化器の機能分類には、正確な性能評価が不可欠である。日本透析医学会は、1996年¹⁾にはじめて血液浄化器の性能評価法を策定し、1999年²⁾、2008年³⁾にその一部を改訂した。1996年以降、内部濾過促進型に代表されるようなハイフラックスダイアライザの台頭、HDF (hemodiafiltration) フィルタの新規開発など、血液浄化器の性能も大きく変わってきた。また性能評価法においても、測定技術や分析法の進歩に伴い若干の修正を余儀なくされてきている。

このような背景から、日本透析医学会としては今回血液浄化器の性能評価法を全面改訂することになった。

I. 性能評価法の基本的な考え方

血液浄化器が医療用具である以上、その性能は臨床使用される状況下で評価されるべきである。しかし臨床評価では、患者の個体差のため、一定条件下での評価は困難である。一方水系ではより厳密な評価が可能であるが、その性能は臨床使用時のものとかけ離れる。そこで本学会では、臨床に準じた性能を一定条件下で評価することを目的として牛血系性能評価法を導入した¹⁾。すなわち血液浄化器の性能評価法は、水系、牛血系、臨床の3種からなり、それぞれ以下の目的をもつものと位置づけた。

水系評価：血液浄化器の基本的な性能を把握する。

牛血系評価：血液浄化器を標準的な治療条件で使用した時に発揮される性能を牛血系にて擬似的に把握する。

臨床評価：血液浄化器を標準的な治療に使用した時

の性能を把握する。

本改訂においても、この基本的な考え方に変更はない。

II. 性能評価法の概要

データの正確性、再現性等を勘案し、水系性能評価、牛血系性能評価においては最低3回以上同一試験を繰り返し、その平均値をもって評価することが望まれる。

A. 水系性能評価

[目的] 血液浄化器の基本的な性能を把握する。

[流量条件と評価項目]

膜面積 $A = 1.5 \text{ m}^2$ 付近のものを対象とし、膜面積がこれと大きく異なる場合、それに見合った流量条件 (Q_{Bi} , Q_{F}) を適用するものとする。

a) 血液透析 (hemodialysis : HD) の CL

$$Q_{\text{Bi}} = 200 \pm 4 \text{ mL/min}$$

$$Q_{\text{Di}} = 500 \pm 15 \text{ mL/min}$$

$$Q_{\text{F}} = 0 \text{ mL/min} \quad (Q_{\text{F}}' = 0 \text{ mL/min/m}^2)$$

b) 血液透析濾過 (HDF) の CL

・前希釈法 (オンライン大量置換型)

$$Q_{\text{Bi}} = 250 \pm 5 \text{ mL/min}$$

$$(\text{希釈後 } Q_{\text{Bi}} = 430 \pm 9 \text{ mL/min})$$

$$Q_{\text{Di}} = 600 \pm 18 \text{ mL/min}$$

$$(\text{流入 } Q_{\text{Di}} = 420 \pm 13 \text{ mL/min})$$

$$Q_{\text{F}} = Q_{\text{S}} = 180 \pm 3 \text{ mL/min}$$

$$(Q_{\text{F}}' = 120 \pm 2 \text{ mL/min/m}^2)$$

・後希釈法 (少量置換型)

$$Q_{\text{Bi}} = 250 \pm 5 \text{ mL/min}$$

$$Q_{\text{Di}} = 500 \pm 15 \text{ mL/min}$$

$$Q_{\text{F}} = Q_{\text{S}} = 60 \pm 2 \text{ mL/min}$$

$$(Q_{\text{F}}' = 40 \pm 1 \text{ mL/min/m}^2)$$

c) 血液濾過 (hemofiltration: HF) の CL

$$Q_{Bi} = 250 \pm 5 \text{ mL/min}$$

$$Q_F = 60 \pm 2 \text{ mL/min}$$

$$(Q_F' = 40 \pm 1 \text{ mL/min/m}^2)$$

d) みかけのふるい係数 SC

$$Q_{Bi} = 200 \pm 4 \text{ mL/min}$$

$$Q_F = 15 \pm 1 \text{ mL/min}$$

$$(Q_F' = 10 \pm 1 \text{ mL/min/m}^2)$$

e) 限外濾過率 UFR (ultrafiltration rate)

$$Q_{Bi} = 200 \pm 4 \text{ mL/min}$$

Q_F : 膜間圧力差 TMP = 50 mmHg 時の Q_F とする。

ただし $Q_F = 100 \text{ mL/min}$ で TMP < 50 mmHg の場合は $Q_F = 100 \text{ mL/min}$ 時の TMP から UFR を求める。

B. 牛血系性能評価

[目的] 血液浄化器を標準的な治療条件で使用した時に発揮される性能を、牛血系にて擬似的に把握する。

[牛血漿]

原則として抗凝固牛全血液を血漿分離した牛血漿 (総タンパク濃度 TP = $6.5 \pm 0.5 \text{ g/dL}$) を使用する。

[流量条件と評価項目]

標準的な治療に準じた、以下の流量条件とする。いずれも、膜面積 $A = 1.5 \text{ m}^2$ 付近のものを対象とし、膜面積がこれと大きく異なる場合、それに見合った流量条件 (Q_{Bi} , Q_F') を適用するものとする。

a) 血液透析 (HD) の CL

$$Q_{Bi} = 200 \pm 4 \text{ mL/min}$$

$$Q_{Di} = 500 \pm 15 \text{ mL/min}$$

$$Q_F = 15 \pm 1 \text{ mL/min}$$

$$(Q_F' = 10 \pm 1 \text{ mL/min/m}^2)$$

b) 血液透析濾過 (HDF) の CL

・前希釈法 (オンライン大量置換型)

$$Q_{Bi} = 250 \pm 5 \text{ mL/min}$$

$$(\text{希釈後 } Q_{Bi} = 430 \pm 9 \text{ mL/min})$$

$$Q_{Di} = 600 \pm 18 \text{ mL/min}$$

$$(\text{流入 } Q_{Di} = 420 \pm 13 \text{ mL/min})$$

$$Q_F = Q_S = 180 \pm 3 \text{ mL/min}$$

$$(Q_F' = 120 \pm 2 \text{ mL/min/m}^2)$$

・後希釈法 (少量置換型)

$$Q_{Bi} = 250 \pm 5 \text{ mL/min}$$

$$Q_{Di} = 500 \pm 15 \text{ mL/min}$$

$$Q_F = Q_S = 60 \pm 2 \text{ mL/min}$$

$$(Q_F' = 40 \pm 1 \text{ mL/min/m}^2)$$

c) 血液濾過 (HF) の CL

$$Q_{Bi} = 250 \pm 5 \text{ mL/min}$$

$$Q_F = 60 \pm 2 \text{ mL/min}$$

$$(Q_F' = 40 \pm 1 \text{ mL/min/m}^2)$$

d) みかけのふるい係数 SC

$$Q_{Bi} = 200 \pm 4 \text{ mL/min}$$

$$Q_F = 15 \pm 1 \text{ mL/min}$$

$$(Q_F' = 10 \pm 1 \text{ mL/min/m}^2)$$

e) 限外濾過率 UFR

$$Q_{Bi} = 200 \pm 4 \text{ mL/min}$$

Q_F : 膜間圧力差 TMP = 50 mmHg になるよう設定した時の Q_F とする。ただし $Q_F = 100 \text{ mL/min}$ で TMP < 50 mmHg の場合は $Q_F = 100 \text{ mL/min}$ 時の TMP から UFR を求める。

[測定時間] 測定は実験開始後 60 min 後ならびに 240 min 後に行う。

C. 臨床評価

[目的] 血液浄化器を標準的な治療に使用した時の性能を把握する。

[対象] 体重 BW = $50 \pm 5 \text{ kg}$, HCT = $30 \pm 3\%$, TP = $6.5 \pm 0.5 \text{ g/dL}$, β_2 -ミクログロブリン (以下, β_2 -MG) の治療前値が $25 \pm 10 \text{ mg/L}$ の患者 5 症例以上とする。

[治療条件] B. の流量条件を標準的な治療条件とする。

[項目] 上記標準的な治療条件における CL, SC ならびに除去率 RR をそれぞれ求める。ただし, RR についてはあくまでも参考値とする。

[測定時間] CL, SC の評価は治療開始後 60 min 後とする。治療開始 240 min 後についても, 60 min 値に比べ 20% 以上変化することが予想される場合には, 同様に評価することが推奨される。RR については治療開始時と治療開始 240 min 後の測定値から算出する。

III. 性能評価の実施方法

CL, SC, UFR を評価するための具体的な実施方法を以下に示す。

A. 水系性能評価

(1) 使用する溶液の調整

血液側に使用する溶液として, pH が 7.4 付近となるリン酸緩衝液, トリスアミノメタン緩衝液, 市販透析液などに対象溶質を溶解したものを使用する。透析液側には対象溶質を除いた血液側と同一の溶液を用いる。また, UFR 測定時の血液側に使用する溶液としては, イオン交換水や RO 水を用いてもよい。

(2) 評価試験方法

図 1~4 のシングルパス回路を用いる。図 1 は HD の CL, 図 2 は HDF (前希釈法) の CL, 図 3 は HDF (後希釈法) の CL, 図 4 は HF の CL, SC, UFR 評価

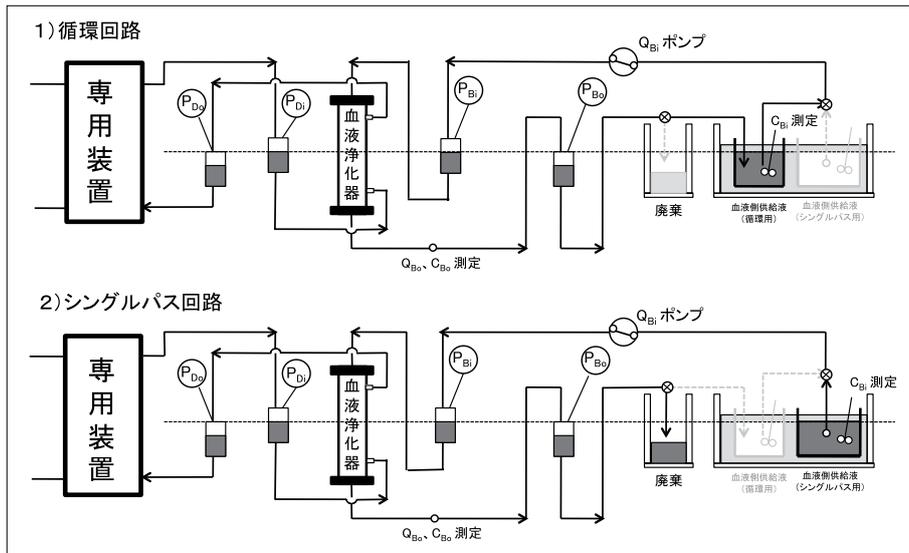


図 1 HD の CL 評価時回路

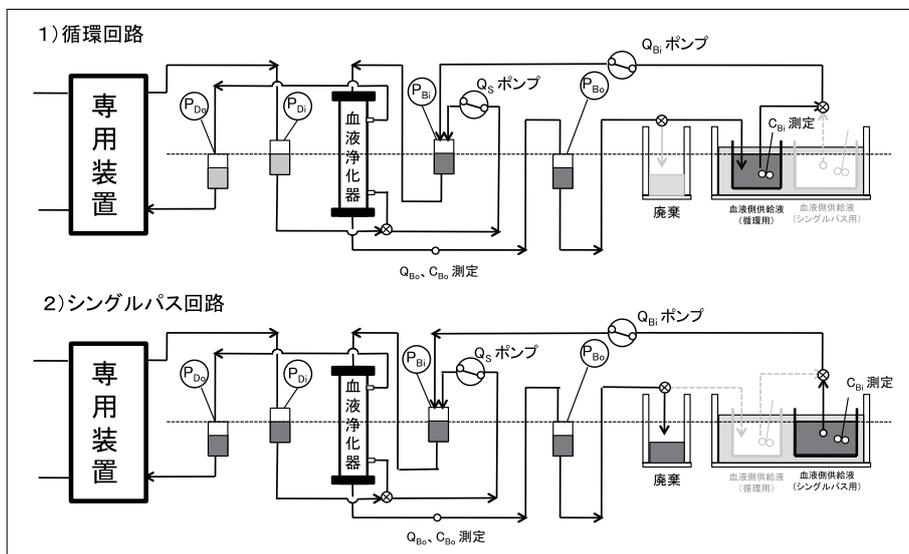


図 2 HDF (前希釈法) の CL 評価時回路

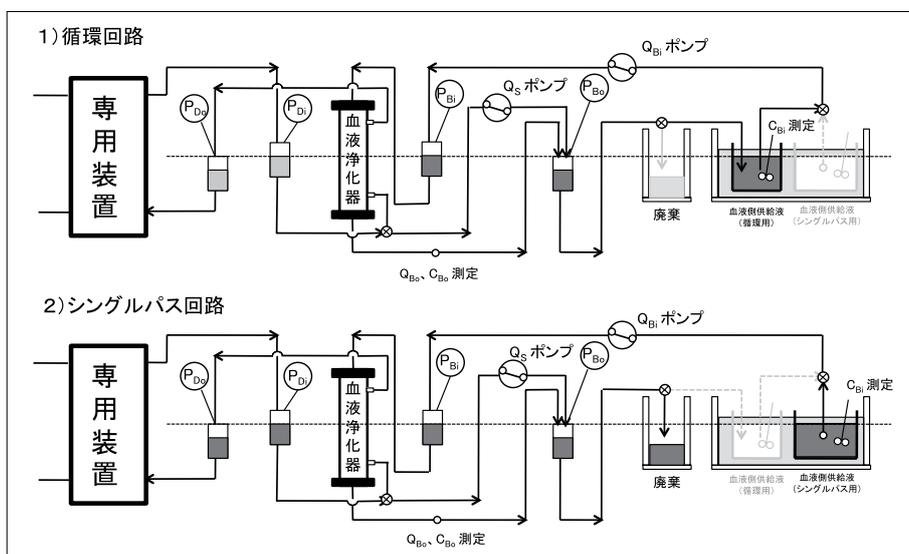


図 3 HDF (後希釈法) の CL 評価時回路

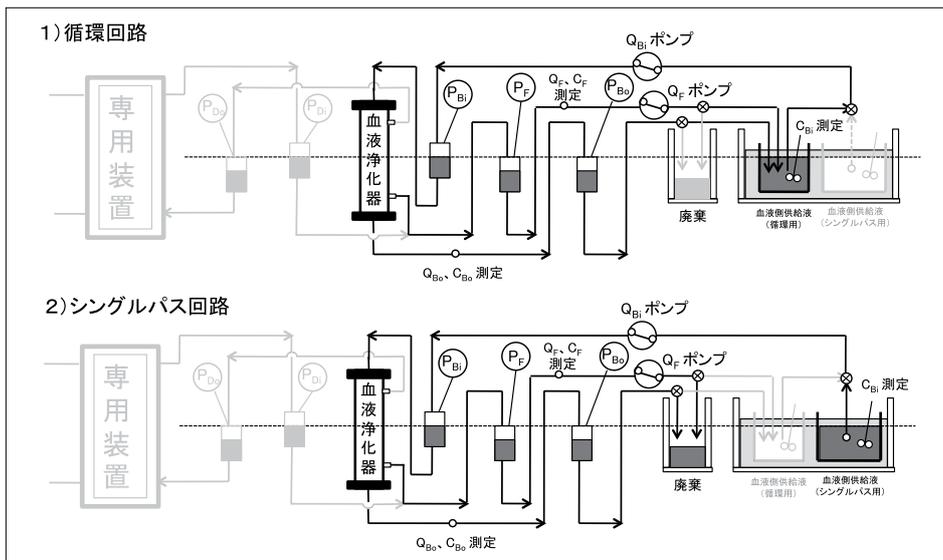


図 4 HF の CL, SC, UFR 評価時回路

表 1 水系性能評価時の流量条件

血液浄化法	血液透析 (HD) CL	血液透析濾過 (HDF) CL 前希釈法 (オンライン大量置換型)	血液透析濾過 (HDF) CL 後希釈法 (少量置換型)	血液濾過 (HF) CL	みかけのふるい係数 SC	限外濾過率 UFR
血液側流量 (Q _{Bi})	200 ± 4 mL/min	250 ± 5 mL/min (希釈後 Q _{Bi} = 430 ± 9 mL/min)	250 ± 5 mL/min	250 ± 5 mL/min	200 ± 4 mL/min	200 ± 4 mL/min
透析液側流量 (Q _{Di})	500 ± 15 mL/min	600 ± 18 mL/min (流入 Q _{Di} = 420 ± 13 mL/min)	500 ± 15 mL/min	—		
濾液流量 (Q _F)	0 mL/min (Q _F ' = 0 mL/min/m ²)	180 ± 3 mL/min (Q _F ' = 120 ± 2 mL/min/m ²)	60 ± 2 mL/min (Q _F ' = 40 ± 1 mL/min/m ²)	60 ± 2 mL/min (Q _F ' = 40 ± 1 mL/min/m ²)	15 ± 1 mL/min (Q _F ' = 10 ± 1 mL/min/m ²)	表下に記載 ²⁾
補充液流量 (Q _S)		180 ± 3 mL/min (Q _F ' = 120 ± 2 mL/min/m ²)	60 ± 2 mL/min (Q _F ' = 40 ± 1 mL/min/m ²)			

¹⁾SC, UFR 測定時には透析液側溶液を流さない。

²⁾膜間圧力差 TMP = 50 mmHg 時の Q_F とする。ただし Q_F = 100 mL/min で TMP < 50 mmHg の場合は Q_F = 100 mL/min の時の TMP を求めて UFR を算出する。

³⁾上記の流量条件は有効膜面積 A = 1.5 m² 付近のものを対象とする。これを大きく逸脱する場合、それに見合った流量条件 (Q_{Bi}, Q_F') を適用するものとする。

時の回路を示す。この時、血液側出口溶質濃度 C_{Bo} もしくは圧力 P_{Bo} が安定するまで定常待ち (5 分以内) を行う。使用する溶質量に限りがあるため、定常状態に到達後速やかに評価する。

(3) 測定条件

貯槽内の血液側溶液ならびに透析液側溶液の温度は 37 ± 1℃ とする。測定は定常状態に達した時点とする。流量条件は表 1 に示す「水系性能評価時の流量条件」の通りとする。なお各流量については、あらかじめ検量しておく必要がある。

(4) 測定対象溶質

測定対象溶質は表 2 に示す「水系性能評価時の測定対象溶質およびその適正濃度」の通りとする。

(5) 測定項目

次式より算出する。

a) クリアランス (CL)

$$CL = \frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi}} Q_{Bi} \dots \dots \dots (1)$$

CL: クリアランス [mL/min] (小数点以下第 1 位四捨五入)

Q_{Bi}: 血液側入口流量 [mL/min] (あらかじめ検量)

C_{Bi}: 血液側入口溶質濃度

C_{Bo}: 血液側出口溶質濃度

マスバランスエラー (%MBE) は次式より算出する。

表 2 水系性能評価時の測定対象溶質およびその適正濃度¹⁾

溶質	濃度
尿素	100-150 mg/dL
クレアチニン	10-15 mg/dL
無機リン	Na ₂ HPO ₄ 31.4 mg/dL KH ₂ PO ₄ 13.8 mg/dL
ビタミン B ₁₂	2-5 mg/dL
イヌリン	10-25 mg/dL
チトクローム C	10-25 mg/dL
β ₂ -ミクログロブリン	0.1-5 mg/L
リゾチウム	10-25 mg/dL
α-ラクトアルブミン	10-25 mg/dL
ミオグロビン	10-25 mg/dL
β-ラクトグロブリン	10-25 mg/dL
α-キモトリプシノーゲン	20-50 mg/dL
プロラクチン	20-50 mg/dL
β-ラクトグロブリン (二量体)	20-50 mg/dL
卵白アルブミン	0.1-0.2 g/dL
牛アルブミン	0.1-0.2 g/dL

$$\%MBE = \frac{M_B - M_D}{M_B} \times 100 \dots\dots\dots (2)$$

$$M_B = Q_{Bi} (C_{Bi} - C_{Bo}) \dots\dots\dots (3)$$

$$M_D = Q_{Di} C_{Do} \dots\dots\dots (4)$$

Q_{Di}: 透析液側入口流量 [mL/min] (あらかじめ検量)

C_{Do}: 透析液側出口溶質濃度

%MBE が尿素, クレアチニンについては±5%, ビタミン B₁₂については±10%, 他の溶質については±30%を超える場合はデータとして採用しない。ただし, 膜吸着で溶質を除去する浄化器や M_Bや M_D値のどちらかが Q_{Bi}C_{Bi}の5%以下の場合はこの限りではない。なお, サンプルングは C_{Do}→C_{Bo}→C_{Bi}順とし, その行為によって流れに影響を及ぼさぬよう十分配慮する。

b) みかけのふるい係数 (SC)

$$SC = \frac{2C_F}{C_{Bi} + C_{Bo}} \dots\dots\dots (5)$$

SC: みかけのふるい係数 (小数点以下第3位四捨五入)

C_F: 濾液側溶質濃度

マスバランスエラー (%MBE) を算出する。

$$\%MBE = \frac{M_B - M_F}{M_B} \times 100 \dots\dots\dots (6)$$

$$M_B = Q_{Bi}C_{Bi} - Q_{Bo}C_{Bo} \dots\dots\dots (7)$$

$$M_F = Q_F C_F \dots\dots\dots (8)$$

Q_{Bo}: 血液側出口流量 (メスシリンダにて実測)

Q_F: 濾液流量 (メスシリンダにて実測)

%MBE が±30%を超える場合はデータとして採用しない。ただし, 膜吸着で溶質を除去する浄化器や

M_Bや M_F値のどちらかが Q_{Bi}C_{Bi}の5%以下の場合はこの限りではない。なお, サンプルングは C_F→C_{Bo}→C_{Bi}順とし, その行為によって流れに影響を及ぼさぬよう十分配慮する。

c) 限外濾過率

$$UFR = \frac{60Q_F}{TMP} \dots\dots\dots (9)$$

$$TMP = \frac{P_{Bi} + P_{Bo}}{2} - P_F \dots\dots\dots (10)$$

UFR: 限外濾過率 [mL/hr/mmHg] (小数点以下第1位四捨五入)

TMP: 膜間圧力差 [mmHg]

P_{Bi}: 血液側入口圧 [mmHg]

P_{Bo}: 血液側出口圧 [mmHg]

P_F: 濾液側圧 [mmHg]

B. 牛血系性能評価

(1) 使用する溶液の調整

1) 牛血漿の調整

血液側に使用する溶液として, 抗凝固化牛全血液を血漿分離した牛血漿を使用する。牛血漿の TP は 6.5 ± 0.5 g/dL とする。

a) 抗凝固化

抗凝固薬にはクエン酸系, ヘパリンなどを使用する。採取血液量に応じて採血タンクにあらかじめ所定量の抗凝固薬を入れておき, 採血後は十分攪拌する。

b) 前処理

採取した牛全血液は, 使用前に血液フィルタ, ネットなどを用いて微細浮遊物を除去する。

c) その他

溶血した牛全血液やフィブリンが過剰に析出した牛血漿は使用しない。

2) 透析液側溶液の調整

透析液側溶液としては, pH が 7.4 付近となる緩衝液, 市販透析液などを使用する。対象溶質としてイヌリンを使用する場合はグルコースを含まないものを使用する。

(2) 評価試験方法

図1~4の回路を用いる。図1はHDのCL, 図2はHDF(前希釈法)のCL, 図3はHDF(後希釈法)のCL, 図4はHFのCL, SC, UFR 評価時の回路を示す。

牛血系では, 性能の経時変化の可能性があるため臨床と同じ 240 min 間にわたる評価が不可欠である。一方, 使用する溶質量に限りがあり, 長時間使用により試験中溶質の大半が喪失して測定できなくなる恐れがある。これを避けるため, 入手した牛血漿を循環回路用とシングルパス回路(評価)用との2種に分け, 通

表 3 血液系性能評価時の流量条件

血液浄化法	血液透析 (HD) CL	血液透析濾過 (HDF) CL 前希釈法 (オンライン大量置換型)	血液透析濾過 (HDF) CL 後希釈法 (少量置換型)	血液濾過 (HF) CL	みかけのふるい係数 SC	限外濾過率 UFR
血液側流量 (Q _{Bi})	200 ± 4 mL/min	250 ± 5 mL/min (希釈後 Q _{Bi} = 430 ± 9 mL/min)	250 ± 5 mL/min	250 ± 5 mL/min	200 ± 4 mL/min	200 ± 4 mL/min
透析液側流量 (Q _{Di})	500 ± 15 mL/min	600 ± 18 mL/min (流入 Q _{Di} = 420 ± 13 mL/min)	500 ± 15 mL/min	—		
濾液流量 (Q _F)	15 ± 1 mL/min (Q _F ' = 10 ± 1 mL/min/m ²)	180 ± 3 mL/min (Q _F ' = 120 ± 2 mL/min/m ²)	60 ± 2 mL/min (Q _F ' = 40 ± 1 mL/min/m ²)	60 ± 2 mL/min (Q _F ' = 40 ± 1 mL/min/m ²)	15 ± 1 mL/min (Q _F ' = 10 ± 1 mL/min/m ²)	表下に記載 ²⁾
補充液流量 (Q _S)		180 ± 3 mL/min (Q _F ' = 120 ± 2 mL/min/m ²)	60 ± 2 mL/min (Q _F ' = 40 ± 1 mL/min/m ²)			

¹⁾SC, UFR 測定時には透析液側溶液を流さない。

²⁾膜間圧力差 TMP = 50 mmHg になるよう設定した時の Q_F とする。ただし Q_F = 100 mL/min で TMP < 50 mmHg の場合は Q_F = 100 mL/min の時の TMP を求めて UFR を算出する。

³⁾上記の流量条件は有効膜面積 A = 1.5 m² 付近のものを対象とする。これを大きく逸脱する場合、それに見合った流量条件 (Q_{Bi}, Q_F) を適用するものとする。

常は循環回路にて操作し、測定項目評価時にシングルパス回路に切り替えて評価するものとする。評価時には、血液側出口溶質濃度 C_{Bo} もしくは圧力 P_{Bo} が安定するまで定常待ち (5 分以内) を行い、定常状態に到達後速やかに評価する。

(3) 測定条件

貯槽内の牛血漿ならびに透析液溶液の温度は 37 ± 1°C とする。測定は実験開始 60 min 後ならびに 240 min 後に行う。流量条件は表 3 に示す「血液系性能評価時の流量条件」の通りとする。なお各流量については、あらかじめ検量しておく必要がある。

(4) 測定対象溶質

測定対象溶質は表 4 に示す「牛血系性能評価時の測定対象溶質およびその適正濃度」の通りとする。β₂-MG など試薬として高価な溶質については、HD, CAPD 廃棄透析液を濃縮し牛血漿に添加したものを使用してもよい。

(5) 測定項目

a) クリアランス

$$CL = \frac{Q_{Bi}C_{Bi} - Q_{Bo}C_{Bo}}{C_{Bi}} \dots\dots\dots (11)$$

CL: クリアランス [mL/min] (小数点以下第 1 位四捨五入)

Q_{Bi}: 血液側入口流量 [mL/min] (あらかじめ検量)

Q_{Bo}: 血液側出口流量 [mL/min] (メスシリンダで実測)

C_{Bi}: 血液側入口溶質濃度

C_{Bo}: 血液側出口溶質濃度

マスバランスエラー (%MBE) は次式より算出する。

表 4 牛血系性能評価時の測定対象溶質およびその適正濃度¹⁾

溶質	濃度
尿素	100-150 mg/dL
クレアチニン	10-15 mg/dL
無機リン	10-15 mg/dL
イヌリン	10-15 mg/dL
β ₂ -ミクログロブリン	0.1-5 mg/L
リゾチウム	50-100 mg/dL
ミオグロビン	50-100 mg/dL
アルブミン	調整不要

$$\%MBE = \frac{M_B - M_D}{M_B} \times 100 \dots\dots\dots (2)$$

$$M_B = Q_{Bi}C_{Bi} - Q_{Bo}C_{Bo} \dots\dots\dots (7)$$

$$M_D = Q_{Do}C_{Do} \dots\dots\dots (12)$$

Q_{Do}: 透析液側出口流量 [mL/min] (メスシリンダで実測)

C_{Do}: 透析液側出口溶質濃度

%MBE が ±50% を超える場合はデータとして採用しない。ただし、膜吸着で溶質を除去する浄化器や M_B や M_D 値のどちらかが Q_{Bi}C_{Bi} の 5% 以下の場合はこの限りではない。なお、サンプリングは C_{Do} → C_{Bo} → C_{Bi} 順とし、その行為によって流れに影響を及ぼさぬよう十分配慮する。

b) みかけのふるい係数

$$SC = \frac{2C_F}{C_{Bi} + C_{Bo}} \dots\dots\dots (5)$$

SC: みかけのふるい係数 (小数点以下第 3 位四捨五入)

C_F: 濾液側溶質濃度

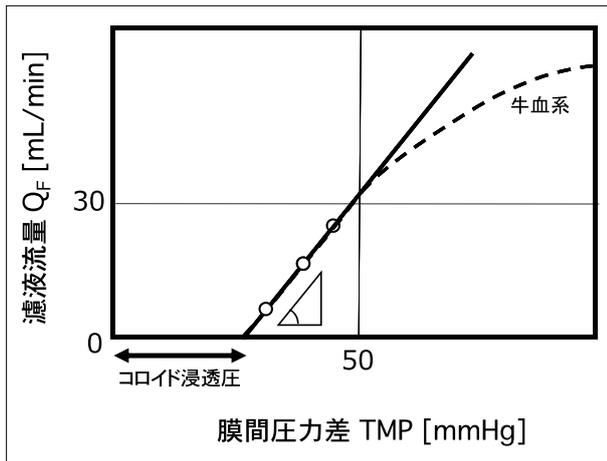


図5 コロイド浸透圧ならびに限外濾過率 UFRP の推定法³⁾

マスバランスエラー (%MBE) を算出する。

$$\%MBE = \frac{M_B - M_F}{M_B} \times 100 \dots \dots \dots (6)$$

$$M_B = Q_{Bi}C_{Bi} - Q_{Bo}C_{Bo} \dots \dots \dots (7)$$

$$M_F = Q_F C_F \dots \dots \dots (8)$$

Q_{Bo} : 血液側出口流量 (メスシリンダにて実測)

Q_F : 濾液流量 (メスシリンダにて実測)

%MBE が $\pm 50\%$ を超える場合はデータとして採用しない。ただし、膜吸着で溶質を除去する浄化器や M_B や M_F 値のどちらかが $Q_{Bi}C_{Bi}$ の 5% 以下の場合はこの限りではない。なお、サンプリングは $C_F \rightarrow C_{Bo} \rightarrow C_{Bi}$ 順とし、その行為によって流れに影響を及ぼさぬよう十分配慮する。

c) 限外濾過率

$$UFR = \frac{60Q_F}{TMP} \dots \dots \dots (9)$$

$$TMP = \frac{P_{Bi} + P_{Bo}}{2} - P_F - \pi_P \dots \dots \dots (13)$$

UFR: 限外濾過率 [mL/hr/mmHg] (小数点以下第1位四捨五入)

TMP: 膜間圧力差 [mmHg]

P_{Bi} : 血液側入口圧 [mmHg]

P_{Bo} : 血液側出口圧 [mmHg]

P_F : 濾液側圧 [mmHg]

π_P : コロイド浸透圧 [mmHg]

π_P については、低 TMP 濾過領域 ($Q_F < 30$ mL/min あるいは $TMP < 50$ mmHg) において最低3点以上 TMP を変化させて Q_F を求め、図5のごとく得られた Q_F と TMP に対する1次近似直線の $Q_F = 0$ 外挿 TMP 値を π_P とする。

C. 臨床評価

(1) 対象

体重 50 ± 5 kg, HCT = $30 \pm 3\%$, TP = 6.5 ± 0.5 g/dL, β_2 -MG の治療前値が 25 ± 10 mg/L の患者5症例以上を対象とする。

(2) 評価試験方法

透析液温度は $37 \pm 1^\circ\text{C}$ とする。CL, SC の評価は治療開始後 60 min 後とする。治療開始 240 min 後についても、60 min 値に比べ 20% 以上変化することが予想される場合には、同様に評価することが推奨される。RR については治療開始時と治療開始 240 min 後の測定値から算出する。流量条件は表3に示す「血液系性能評価時の流量条件」になるべく準ずるようにする。なお各流量については、あらかじめ検量しておく必要がある。また治療中の Q_{Bi} については、実血流量の評価 (解説参照) が推奨される。

(3) 測定項目

CL, SC とも B. 牛血系性能評価と同様もしくはこれに準ずるものとする。

CL について、尿素、クレアチニンといった小分子溶質では、(11) 式中の Q_{Bi} に全血液流量を、 β_2 -MG のような中分子溶質では血漿流量を、溶質濃度 C_{Bi} , C_{Bo} については臨床検査から得られる血漿濃度をそれぞれ代入するものとする。 α_1 -ミクログロブリン (以下、 α_1 -MG), アルブミンなどの大分子溶質については、経時変化が大きいため CL による評価は推奨されない。

除去率 (RR) [%] は以下のごとく定義される。

$$RR = \left(1 - \frac{C_{post}}{C_{pre}}\right) \times 100 \dots \dots \dots (14)$$

C_{pre} : 治療開始時血液側溶質濃度

C_{post} : 治療終了時血液側溶質濃度

β_2 -MG, α_1 -MG, アルブミンなどの蛋白の除去率を算出する場合、以下のヘマトクリット補正が必要である。

$$RR = \left[1 - \frac{H_{pre}(1 - H_{post}/100)C_{post}}{H_{post}(1 - H_{pre}/100)C_{pre}}\right] \times 100 \dots \dots (15)$$

H_{pre} : 治療開始時ヘマトクリット [%]

H_{post} : 治療終了時ヘマトクリット [%]

マスバランスエラー (%MBE) の算出方法およびその許容範囲は牛血系性能評価と同様とする。

IV. 解 説

(1) 使用する血液回路について

使用する血液回路によっては、透析中に弾力性が変化し Q_{Bi} が経時減少するとの報告がある⁴⁾。性能評価

の際、このような血液回路の使用は避けるべきである。

(2) 流量の検量について

Q_{Bi} , Q_{Di} , Q_F などの流量については、評価中経時劣化しない回路を用い、血液浄化器を専用装置に装着した状態であらかじめ検量しておく必要がある。すなわち、 Q_{Bi} , Q_F などのポンプ流量については、緩衝液、イオン交換水、RO水等を流し、出口部でメスシリンダ等を用いて単位時間当たりの量を実測する。所定の流量が得られるようあらかじめ設定（表示）を調節する。中空糸充填率の高い血液浄化器の性能を評価する場合、実際の専用装置に装着した際の Q_{Di} が設定値よりも低くなるとの報告もあり⁴⁾、このことに十分留意すべきである。

(3) 実血流量について（臨床評価）

実際に浄化器に流れ込む血流量（実血流量）は表示血流量と異なることがある⁵⁾。実血流量を、1) 超音波希釈法から求める方法⁴⁾、2) ヘマトクリットモニター2台を用いて求める方法⁶⁾、3) 動脈圧振幅から求める方法⁷⁾などが報告されており、臨床評価においては、これらによる評価が推奨される。

(4) 流量条件について

水系性能評価時については表1、血液系性能評価時においては表3を流量条件とする。いずれも、実際の臨床で設定される流量条件の中央値に近いものとした。血液浄化器については、膜面積 $A=1.5\text{ m}^2$ 付近のものを対象としている。膜面積がこれと大きく異なる場合、それに見合った流量条件（ Q_{Bi} , Q_F ）を設定すべきである。

(5) 低濃度 β_2 -MG試験液使用の妥当性（水系評価、牛血系評価）

対象溶質の1つである β_2 -MGはヒト由来の高価な試薬を使用するか、もしくはHD、CAPD（continuous ambulatory peritoneal dialysis）廃棄透析液を濃縮・調整して血液側溶液に添加する必要がある。その確保はきわめて煩雑である。患者の維持レベルとは異なるが、低濃度 β_2 -MGを用いた評価で代行できないかという要望が性能評価法策定時（1996年）から寄せられた。 β_2 -MGの定量分析はImmunoassayを原理とするため、その吸光度と濃度の直線性は低濃度領域において高い直線性が得られている。そこで、種々の β_2 -MG濃度（0.1-11.2 mg/L）試験液を用いたCL評価試験を同一浄化器に対し同一条件下で施行したところ、 β_2 -MG濃度によるCLの大きな差は認められず、低濃度 β_2 -MG濃度試験液でも十分評価できることが明らかとなった¹⁾。しかし、 β_2 -MGの膜吸着が顕著な浄化器では濃度依存性が予想されるため、

%MBEが50%を超える場合には十分留意する必要がある。

以上の検討から、従来の性能評価法では使用 β_2 -MG濃度については0.1-50 mg/Lとしたが、その後 β_2 -MG濃度の高濃度側においてバラツキが大きくなるという技術分科会からの指摘を受け、2008年よりその適正濃度範囲を0.1-5 mg/Lとしている³⁾。

(6) 使用する溶液について（水系評価）

血液側に使用する溶液として、pHが7.4付近となるリン酸緩衝液、トリスアミノメタン緩衝液、市販透析液などに対象溶質を溶解したものを使用する。これは、各種タンパクに対するpHの影響を排除するためである。一方、UFR測定時には浸透圧の影響を排除するため、濾液側は濾液で満たすものとする。UFRの場合、イオン交換水やRO水を使用してもよい。

(7) 牛血漿の使用について（牛血系評価）

BSE（牛海綿状脳症）問題が浮き彫りになって以来、牛血液入手はそれ以前より1日以上遅くなった。これにより性能評価に使用する牛全血液は溶血しやすく不安定な結果を招きやすくなっている。このような背景もあり、凍結により長期保存可能な牛血漿の有用性が高まった。血液浄化器の機能区分のための審査を行う、日本医療器材工業会人工腎臓部会透析技術分科会（以下、技術分科会）からの要望もあり、現在牛血系性能評価では牛血漿に統一することになった。

何らかの理由で血漿分離を用いることができない場合は牛全血液を用いた評価となるが、その場合HCT=30±3%、TP=6.5±0.5 g/dLに調整する必要がある。

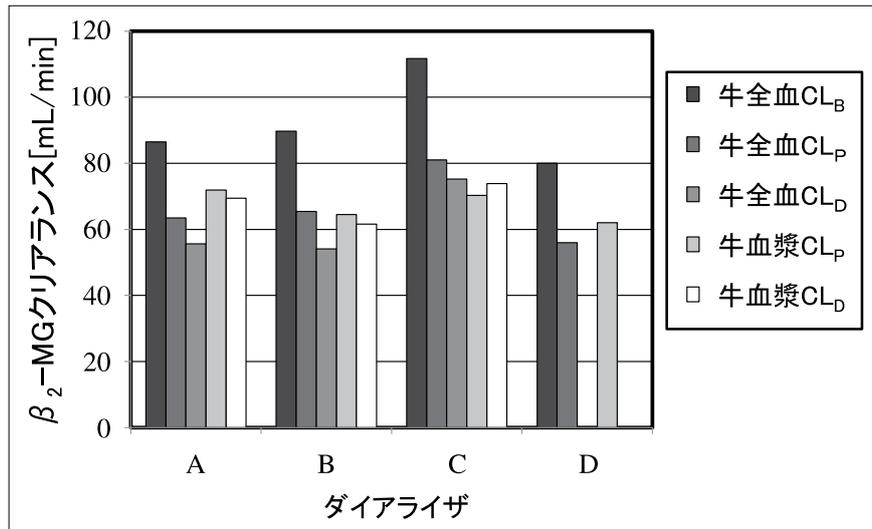
(8) コロイド浸透圧 π_p の推定について（牛血系評価）

従来 π_p については、TP=6.5 g/dLにおける経験値22 mmHgを採用してきたが、最近の高UFR浄化器においては π_p の影響を相対的に受けやすくなってきており、より厳密な推定法の確立が望まれていた。

これに対し、前述の技術分科会から提案された低TMP濾過3点法による π_p 推定法を図5に示す。血液系の濾過ではタンパク成分によるゲル分極の影響により高TMP領域で濾液流量 Q_F はTMPに比例しない。一方、低TMP濾過領域である $Q_F < 30\text{ mL/min}$ あるいはTMP<50 mmHgでは Q_F とTMPの関係は1次関数近似が可能で、これを $Q_F=0$ に外挿したTMP値を π_p の推定値とする方法である³⁾。本改訂においても、本法を採用する。

(9) サンプリング順序について

溶質濃度測定のためのサンプリング行為は、それ自体が血液、濾液、透析液の流れに影響を及ぼす恐れが

図 6 β_2 -MG CL の定義による差違

ある。流れに沿ったサンプリング速度に心がけるべきである。本改訂ではこの影響について詳細に検討した報告⁴⁾をもとに、CL 評価時のサンプリングは $C_{D_0} \rightarrow C_{B_0} \rightarrow C_{B_i}$ の順、SC 評価時のサンプリングは $C_F \rightarrow C_{B_0} \rightarrow C_{B_i}$ の順とした。

臨床評価など全血液を血液浄化器へ流した時の C_{B_0} については、サンプリング後速やかに血漿分離する必要がある。これはサンプリング後の時間経過によって血球内 \rightarrow 外の溶質移動が生じ、血漿濃度が変化する恐れがある⁸⁾ためである。

(10) 牛血漿を用いた性能評価について

牛血漿のみを用いた性能評価試験が牛全血液を用いた試験と乖離がないか検証する必要がある。最初に性能評価法が策定された 1996 年、牛全血液 (HCT = 30 ± 3%, TP = 6.5 ± 0.5 g/dL) で $Q_{B_i} = 200$ mL/min で血液浄化器へ供給した時の性能と牛血漿 (TP = 6.5 ± 0.5 g/dL) で $Q_{B_i} = 200$ mL/min で供給した時の性能を比較する予備実験が施行された¹⁾。その結果、UFR、 β_2 -MG の SC、尿素ならびに β_2 -MG の CL について調べたところ、尿素的 CL を除くすべてのデータで両者に良好な相関がみられ、牛血漿系での評価が十分可能なことが明らかとなった。UFR については、主たる濾過抵抗がタンパク成分に依存すること、 β_2 -MG の SC に関しては血液側の剪断速度 (同一浄化器では Q_{B_i}) に依存するため、両者間で大きな差違は認められなかったものと考えられる。

一方尿素的 CL については、牛血漿 (入口側血漿流量 $Q_{P_i} = 200$ mL/min) を使用した時の値が牛全血液 (HCT = 30%, $Q_{B_i} = 200$ mL/min) 時の値より若干高値を示した。これは、有形成分内に存在した尿素的血球

外への移動遅れ、尿素的の拡散速度に及ぼす有形成分の遮蔽効果などが原因として考えられるが、両者の相対誤差は平均で 2.4% であり、大きな差違ではなかった。なお、牛全血液時の血漿流量 ($Q_{P_i} = 140$ mL/min) と同じ流量で血漿のみを供給した別の実験では、流速の大幅な減少から尿素的の CL は大きく低下する結果が得られている。これは血液浄化器内滞留時間が長く、拡散除去効率は増大するものの Q_{B_i} そのものが小さくなることによる。したがって、牛血漿系で CL 評価する場合、血漿流量 $Q_{P_i} = 200$ mL/min で評価しなければならない。

β_2 -MG CL について、技術分科会の協力を得、CL 定義による差違を最近のダイアライザについて比較したのが図 6 である。各 CL の算出法は以下の通りである。

牛全血 CL_B : 牛全血液を用い、(11) 式の Q_{B_i} に全

血漿流量 (約 200 mL/min) を代入して求めた CL

牛全血 CL_P : 牛全血液を用い、(11) 式の Q_{B_i} に血

漿流量 (約 140 mL/min) を代入して求めた CL

牛全血 CL_D : 牛全血液を用い、後述の (16) 式から

求めた CL

牛血漿 CL_P : 牛血漿を用い、(11) 式の Q_{B_i} に血漿

流量 (約 200 mL/min) を代入して求めた CL

牛血漿 CL_D : 牛血漿を用い、後述の (16) 式から求

めた CL

ここで、 CL_D は透析液側基準の CL で、次式で定義される。

$$CL_D = \frac{Q_{D_0} C_{D_0}}{C_{B_i}} \dots \dots \dots (16)$$

CL_D は確実に透析液側へ移動 (除去) したものを測

定しているため、より厳密な評価と考えられるが、 Q_{D_0} の厳密な実測と C_{D_0} のサンプリングが不可欠となる。また、膜吸着で β_2 -MGを除去する血液浄化器には適用できない。

図6より牛全血 CL_B を除く、他の4者に大きな差違は認められず、牛血漿 CL_P を用いた β_2 -MG CL評価の妥当性が確認された。

(11) クリアランスについて（臨床評価）

(1)式、(11)式の定義式をみて明らかなように、血液側基準のCL値を算出するためには浄化器前後の溶質濃度 C_{Bi} 、 C_{Bo} と血液側入口流量 Q_{Bi} の値が必要となる。患者血液が血液浄化器を通過する際の平均滞留時間は20-60s程度であり、CLの厳密な評価を行う際、この時間内で血球内外の溶質がどのような動的平衡を保つかは重要な問題である。

a) 小分子溶質（尿素、クレアチニンなど）

溶質の血球膜移動抵抗が小さく、透析膜による除去速度に比べて血球内から血球外への移動速度がきわめて速い場合、 Q_{Bi} に全血流量を代入することができる。ただし、赤血球などの有形成分には非水部分があり、それが占める体積分率は約14%にも及ぶとの報告⁹⁾もある。さらに血漿中でもタンパク成分が占める体積分率（約7%）が存在することは古くから報告¹⁰⁾されており、CL算出にあたってはこれらの影響を考慮に入れるべきとの指摘がある⁹⁾。しかし、この体積分率も患者の個体差や除水速度、内部濾過などにより変動することが容易に想定される。また、溶質濃度については通常の臨床検査では血漿濃度として報告されており、タンパク成分が占める体積分率を排除した血漿水濃度での実測値を血漿濃度基準になるようにすでに補正されているものと思われる。

また、透析膜を介した溶質移動（除去）速度に比べ血球内→外への移動に遅れがある場合、血液の隅々から溶質が除去されているとは言い難く、また、血液側出口部溶質濃度 C_{Bo} に関してもサンプリング時から血球分離するまでの時間経過によって値が変化する恐れがある。

以上のことから、CLの厳密な評価には動的平衡試験を含めた詳細な検討ならびに分析法の確認が必要であり、現実的には限界がある。

以上の影響を排除することを目的に、小分子溶質のCLとして CL_D を適用すべきとの提案⁸⁾も出されている。確実に透析液側へ移動（除去）したものを測定した、より厳密な評価と思われるが、医療機関では一般的とは言えない C_{D_0} サンプリングが不可欠となる。これに対しバイパス回路を用いた C_{D_0} サンプリング法も

提案⁹⁾されている。

今回の改訂における尿素、クレアチニンのCL算出にあたっては、従来からの全血液流量(=200 mL/min)と血漿濃度を血液側基準 CL_B である(1)式、(11)式に代入する方法を採用した。これは性能評価法の汎用性に配慮したものだが、上述のごとく厳密性に欠けることに十分留意すべきである。同じ操作条件での比較など、限定した性能評価に留めた議論に用いるべきである。

b) 中分子溶質（ β_2 -MGなど）

図6の牛血系実験の結果より、臨床評価における β_2 -MG CLは(1)式、(11)式の血液側基準CLの Q_{Bi} に血漿流量を代入する CL_P 評価法の妥当性が示唆された。

c) 大分子溶質（ α_1 -MG、アルブミンなど）

後述するように、大分子溶質の膜透過性はファウリングの影響を強く受け、CLは経時的に著しく減少する。その時間平均値を求めることはきわめて困難を伴うことから、大分子溶質に対するCL評価は推奨されない。

この場合、除去率RRやクリアスペース率CSRを用いた評価が妥当と思われるが、厳密な意味で血液浄化器の性能を表す指標とは言い難い。参考値扱いとすべきである。またRRについては除水による濃縮を補正した(15)式より求める必要がある。CSRには膜付着による除去分は含まれない。

(12) 性能の経時変化について（牛血系評価、臨床評価）

血液浄化器の透水性、溶質透過性向上に伴い、それら性能の経時減少する割合が相対的に大きくなってきている。またハイフラックスダイアライザにおける内部濾過流量についても同様に経時減少する^{11,12)}。このような背景から、1996年の性能評価法¹⁾では、経時変化に関して「測定値は治療（実験）開始後60 min後の値とする。ただし、経時変化が著しい場合は240 min後も評価することが望まれる。」としてきたが、2008年では「測定値は実験（治療）開始後60 min後の値とする。240 min値についても60 min値に比べ20%以上変化した場合にはこれを明記しなければならない。」とより厳格な要件としている³⁾。

一方、最近の高性能血液浄化器では、相対的に性能の経時減少する傾向がより強くなってきている。今回の改訂ではこのことに配慮し、牛血系評価では実験開始60 min後と240 min後の評価を義務づけるものとし、臨床評価においても20%以上性能の変化が予想される場合、240 min後の評価も推奨されるものとした。なお高UFRの血液浄化器を臨床評価した場合、治療

開始直後から濾過をかけるとアルブミン漏出量が増大するとともに、膜性能の経時減少が増悪することがある。

(13) マスバランスエラー (%MBE) について

測定誤差を定量評価するため導入された%MBEは(2)式もしくは(6)式で定義される。しかし、ローフックス血液透析器における β_2 -MG CL 評価時のように M_B , M_D がきわめて低値をとる場合、%MBEの計算結果が著しく高値を示すことがある。これでは%MBE本来の考え方に反する結果となるため、「 M_B もしくは M_D 値のどちらかが Q_{Bi} C_{Bi} の5%以下の場合はこの限りではない。」との注釈を入れ、すでに2008年に改訂³⁾している。

おわりに

血液浄化器の性能評価法の改訂を行った。その基本的な考え方や評価法については、従来からの方法とほとんど変わらない。しかし、測定ならびに分析技術的な進歩に伴い、血液回路の経時劣化、実流量評価の重要性、コロイド浸透圧の推定法、サンプリング順序、クリアランス評価に関連する諸問題、性能の経時変化、マスバランスエラーの適用条件などについての改定案を提示するに至った。血液浄化器の適正な性能評価が行われることによって、メーカーからのより正確な性能データの提示ならびに個々の患者への血液浄化器の適正な選択が行われることを切に望む。

文献

- 1) 佐藤 威, 斎藤 明, 内藤秀宗, 鈴木正司, 秋澤忠男, 篠田俊雄, 峰島三千男, 金 成泰, 秋葉 隆: 報告 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. 透析会誌 29: 1231-1245, 1996
- 2) 川口良人, 斎藤 明, 内藤秀宗, 金 成泰, 峰島三千男: 血液浄化器の新たな機能分類—血液浄化法, 適応との対応. 透析会誌 32: 1465-1469, 1999
- 3) 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男, 政金生人, 友 雅司, 川崎忠行, 西沢良記: 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008. 透析会誌 41: 159-167, 2008
- 4) 尾原英利, 村上 淳, 坂上貴光, 石森 勇, 金子岩和, 峰島三千男, 秋葉 隆: ダイアライザ性能評価時の影響因子と問題点. 腎と透析 (別冊 2008, ハイパフォーマンスメンブレン '08) 65(別冊): 96-100, 2008
- 5) 大澤貞利: 血液浄化器の性能に及ぼす影響因子—実血流量. Clinical Engineering 20: 782-785, 2009
- 6) 江口 圭, 小田順一, 角田飛鳥, 金野好恵, 山田裕史, 金子岩和, 峰島三千男: 新しい実血流量測定法 (CRIT-2点法) の考案. 透析会誌 41: 127-131, 2008
- 7) 大澤貞利, 久島貞一: 動脈圧振幅を利用した実血流量の推定. 医工学治療 20: 70-72, 2008
- 8) 村上 淳, 尾原英利, 坂上貴光, 石森 勇, 金子岩和, 木全直樹, 峰島三千男, 秋葉 隆: ダイアライザ性能評価に及ぼす実流量, サンプリング方法, 有形成分の影響. 医工学治療 21: 179-187, 2009
- 9) Ouseph R, Hutchison CA, Ward RA: Differences in solute removal by two high-flux membranes of nominally similar synthetic polymers. Nephrol Dial Transplant 23: 1704-1712, 2008
- 10) Colton C, Smith K, Merrill E, Reece J: Diffusion of organic solutes in stagnant plasma and erythrocyte suspensions. Chem Eng Prog Symp Ser 66: 85-100, 1970
- 11) 崎山亮一, 石森 勇, 峰島三千男: APS-15E における内部濾過流量の経時変化. 腎と透析別冊 2006, HDF 療法 '07, 63(別冊): 192-194, 2007
- 12) 石森 勇, 村上 淳, 金子岩和, 峰島三千男, 秋葉 隆: 内部濾過流量の経時変化, 圧力連続モニタリングによる臨床評価. 腎と透析 別冊 2006, HDF 療法 '07, 63(別冊): 195-197, 2007