

学位論文

「squared frequency Kt/V ：慢性透析療法における新たな指標
—コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値での検討—」

DM13037 村上 佳弥

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
医療工学群 臨床工学
指導教授 小林 弘祐

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

論文要旨

squared frequency Kt/V：慢性透析療法における新たな指標 —コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値での検討—

DM13037 村上 佳弥

【背景】本邦の慢性透析療法患者の多くが週 3 回×4 時間 =12 時間の透析治療を受けている。健常腎が週 7 回×24 時間=168 時間でおこなっている処理量を施設血液透析の治療時間 12 時間で代替するには非常に短く、患者によっては透析不足となる。透析不足は透析合併症の一因とされ、透析量の増加が透析合併症の軽減に有効であると報告されている。透析量を増加させるため、短時間頻回透析（週 6 - 7 回×2 - 3 時間 =14~21 時間）、長時間透析（週 3 - 7 回×6 - 8 時間 =18~56 時間）などの透析スケジュールによる治療もおこなわれている。慢性透析療法の治療評価として、異なる透析スケジュールでの治療評価には Hemodialysis Product（ $HDP=n \times t$, n : 週あたりの透析日数; t : 1 回の透析時間）を用いることがある。HDP は患者の臨床症状とよく一致しており、70 以上が目標値であると報告されている。しかし、その理論的な背景は明らかになっておらず、患者情報（患者の体格、クリアランス）が考慮されていないという問題点がある。これらのことから、患者情報を考慮した新たな指標を作成する必要があると考えた。

【目的】本研究では、患者情報を反映する各溶質の週最大濃度および時間平均濃度が HDP とどのように関連するかを明らかにし、その結果をもとに作成した新たな指標の有用性を検討した。

【方法】週あたりの透析回数および 1 回の透析時間の異なる任意の 34 通りの透析スケジュールで、小分子物質、中分子物質における 1 週間の各溶質濃度の経時変化を算出した。小分子物質は 1 コンパートメントモデル、中分子物質は 3 コンパートメントモデルでシミュレーションをおこなった。シミュレーション結果から各溶質の週最大濃度および時間平均濃度を求めた。週あたりの合計透析時間および HDP との相関を比較し、モデル適合性の評価として決定係数 R^2 値と赤池情報量基準（AIC）を算出して比較した。

HDP と各溶質濃度値の関連性の結果をもとに、患者情報を考慮した新たな指標 squared frequency Kt/V ($sf-Kt/V$) を作成した。 $sf-Kt/V$ はクリアランスを含んだ式であるため、異なるクリアランスでの各溶質濃度値を用いて評価した。HDP および $sf-Kt/V$ と各溶質濃度値のモデル適合性の評価を R^2 値および AIC を算出して比較した。

【結果】小分子物質、中分子物質の週最大濃度の R^2 値は、HDP のほうが週あたりの合計透析時間と比べて高かった。小分子物質、中分子物質における週最大濃度の AIC は、HDP のほうが週あたりの合計透析時間と比べて小さかった。また、HDP と週最大濃度の相関は週あたりの合計透析時間と週最大濃度の相関と比べて、小分子物質、中分子物質のすべてで有意に相関が高かった[小分子物質 ($n=34$, $p=0.0034$)、中分子物質 ($n=34$, $p=0.0171$)]。小分子物質の時間平均濃度の R^2 値は、週あたりの合計透析時間のほうが HDP と比べて高かった。小分子物質の時間平均濃度の AIC は、週あたりの合計透析時間のほうが HDP と比べて小さかった。また、週あたりの合

計透析時間と時間平均濃度の相関は HDP と時間平均濃度の相関に比べて、小分子物質について有意に相関が高かった[小分子物質 ($n=34$, $p=0.0004$)]。中分子物質の時間平均濃度の R^2 値は、HDP のほうが週あたりの合計透析時間と比べ、1 に近かった。中分子物質の時間平均濃度の AIC は、HDP のほうが週あたりの合計透析時間と比べて小さかった。また、HDP と時間平均濃度の相関は週あたりの合計透析時間と時間平均濃度の相関に比べて、中分子物質について有意な差はなかった[中分子物質 ($n=34$, $p=0.6261$)]。

HDP は小分子物質、中分子物質における週最大濃度と関連性が高かったことから、週最大濃度に影響を与える因子を考慮し、新たな指標として squared frequency Kt/V (sf-Kt/V) $=n^2 \text{Kt/V}$ を作成した。 sf-Kt/V は患者情報を考慮できるという理由から、HDP よりも有用な指標と考えられる。

小分子物質の週最大濃度の R^2 値は sf-Kt/V ($R^2=0.8900$) のほうが HDP ($R^2=0.8176$) と比べ 1 に近く、AIC は sf-Kt/V (AIC=971.1) のほうが HDP (AIC=1065.5) と比べて小さかった。中分子物質の時間平均濃度の R^2 値は sf-Kt/V ($R^2=0.9118$) のほうが HDP ($R^2=0.8052$) と比べ 1 に近く、AIC は sf-Kt/V (AIC=463.9) のほうが HDP (AIC=519.5) と比べて小さかった。 sf-Kt/V は HDP に比べ、異なるクリアランスにおいても、小分子物質の週最大濃度 ($n=136$, $p<0.001$) および中分子物質の時間平均濃度 ($n=102$, $p<0.001$) で有意にモデルの適合性が高かった。

【考察】 HDP が特に反映している患者情報は週最大濃度であることがわかった。HDP が患者の臨床症状とよく一致していることから、小分子物質、中分子物質の週最大濃度は患者の臨床症状と関係している可能性が考えられる。しかし、HDP は透析スケジュールが同じであれば、クリアランスに関わらず同じ値となってしまう。それに対し、 sf-Kt/V は、クリアランスを反映できる指標となっているため、異なる透析条件や透析スケジュールにおいても違いを数値化できるという点で有用であると考えられる。また、 sf-Kt/V が HDP よりも患者の治療条件の評価する上で有用であることを確かめることができた。

sf-Kt/V を用いることで、患者の体格に見合った透析スケジュールを提案したり、透析スケジュールをもとに透析器の選定、血流量の設定をしたり、除去したい溶質量から必要とされるクリアランスや透析時間などを設定したりすることが可能となる。これらは、本邦の標準的な透析治療である施設血液透析に限らず、現在普及しつつある在宅血液透析においても有用な指標となり得る。

現在の sf-Kt/V の課題として、細胞内外または血管内外における溶質移動速度に個人差があることが挙げられる。また、 sf-Kt/V は溶質 (クリアランス) ごとに基準値が異なるため、どの溶質に着目していく必要があるかまたは指標としての基準値の設定について検討する必要がある。そのため、この 2 点の課題を解決するためには、今後臨床データでの検討が必要である。

【結論】 sf-Kt/V は患者情報を反映でき、異なる治療条件を評価できる点で有用な指標である。

目次

	頁
第1章 序論.....	1
1-1. 背景.....	1
1-1-1. 本邦の慢性透析療法の現状	1
1-1-2. 慢性透析療法の治療評価	4
(1) Kt/V	4
(2) Hemodialysis Product (HDP)	5
1-2. 目的.....	6
第2章 方法.....	7
2-1. コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値と HDP の相関	7
2-1-1. シミュレーションに用いた条件	7
(1) 対象とした溶質.....	7
(2) 透析スケジュール	8
(3) 尿素（小分子物質）におけるシミュレーション条件	9
(4) β_2 MG（中分子物質）におけるシミュレーション条件.....	11
2-1-2. 各溶質の週最大濃度における HDP の相関.....	13
2-1-3. 各溶質の時間平均濃度における HDP の相関.....	13
2-2. コンピュータシミュレーションに用いた条件の妥当性	14
2-2-1. 非透析中の体重増加および透析中の除水が各溶質濃度値に与える影響.....	14
(1) 尿素（小分子物質）におけるシミュレーション条件	14
(2) β_2 MG（中分子物質）におけるシミュレーション条件.....	15
2-2-2. β_2 MG（中分子物質）における各パラメータ値が溶質濃度値に与える影響.....	16
2-3. 新たな指標の作成.....	17
2-4. 新たな指標 sf-Kt/V と HDP の比較.....	17
2-5. モデル適合性の評価および統計学的解析	18
第3章 結果.....	19
3-1. コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値と HDP の相関	19
3-1-1. 各透析スケジュールによる各溶質濃度値の算出	19
3-1-2. 各溶質の週最大濃度における HDP の相関.....	22
3-1-3. 各溶質の時間平均濃度における HDP の相関.....	24
3-2. コンピュータシミュレーションに用いた条件の妥当性	26
3-2-1. 非透析中の体重増加および透析中の除水が各溶質濃度値に与える影響.....	26
(1) 各溶質の週最大濃度における HDP の相関.....	26
(2) 各溶質の時間平均濃度における HDP の相関.....	39

3-2-2. β_2 MG（中分子物質）における各パラメータ値が溶質濃度値に与える影響.....	53
3-3. 新たな指標の作成.....	54
3-4. 新たな指標 sf-Kt/V と HDP の比較.....	56
第 4 章 考察.....	62
4-1. 各溶質濃度値から推察される HDP の背景因子.....	62
4-2. sf-Kt/V の有用性.....	66
4-3. sf-Kt/V の使用方法.....	68
第 5 章 総括.....	70
第 6 章 今後の課題.....	71
第 7 章 謝辞.....	72
第 8 章 引用文献.....	73
第 9 章 業績目録.....	77
第 10 章 Appendix.....	80
10-1. Appendix A 小分子物質の方程式とその解.....	80
10-2. Appendix B 尿素の血中濃度のシミュレーション結果.....	84
10-3. Appendix C β_2 MG の血中濃度のシミュレーション結果.....	89

第1章 序論

1-1. 背景

1-1-1. 本邦の慢性透析療法の現状

末期腎不全患者に対する治療方法は、慢性透析療法（血液透析、腹膜透析）と腎移植に大別される。

2016 年末現在、本邦の慢性透析療法の患者数は 329,609 人であり、一方で理想的な腎代替療法である腎移植症例数は 1,648 例である¹⁾。近年、夫婦間など非血縁間の移植、血液型不適合移植、高齢者の移植によって生体腎移植件数が増加しているものの、腎移植が一般的な治療である海外に比べ、まだ症例数は少ない。本邦の腎移植症例数が少ない原因としては、腎移植に対する情報不足や献腎移植登録者数に対して提供者が少ないことなどが挙げられる。

現在、本邦の主流な末期腎不全治療である慢性透析療法の治療形態は、施設血液透析、腹膜透析、在宅血液透析がある。その内訳は、施設血液透析が 97.1%、腹膜透析が 2.7%、在宅血液透析が 0.2%である。また、多くを占めている施設血液透析の 68.0%は、週 3 回×4 時間 =12 時間の透析治療を受けている（図 1.1）²⁾。

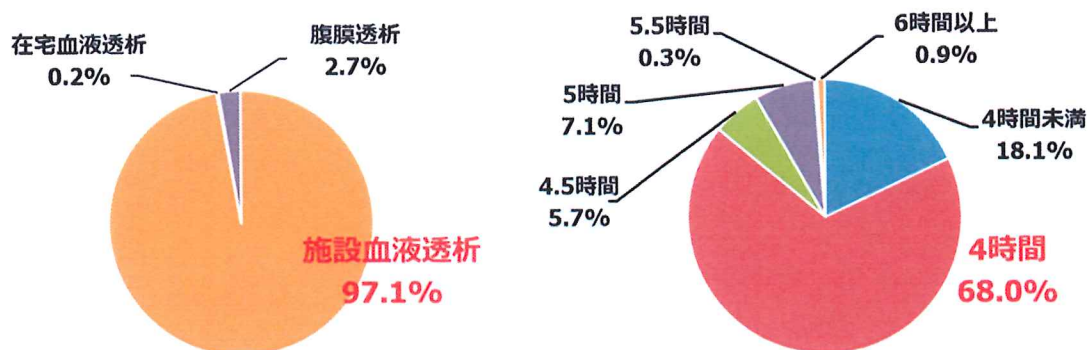


図 1.1 本邦の慢性透析療法の治療形態および治療時間（2016 年末現在）²⁾

健常腎が週 7 回×24 時間＝168 時間でおこなっている処理量を施設血液透析の治療時間 12 時間で代替するには非常に短く、患者によっては透析不足となる。透析導入は、腎不全患者の腎臓の濾過機能が正常の 10%程度を目安となる。透析導入直後は、残存腎機能に透析による溶質除去が加わることで、導入前の患者の体調が軽快または維持することが可能となる。しかし、数年経過すると透析合併症が出現することがある。透析合併症には、掻痒感、イライラ感、疲労感、色素沈着などがあり、これらの原因の一つは透析不足である³⁾。このような経緯から、近年では透析治療による体液中の尿毒症性溶質の浄化量を表す透析量（透析効率と透析時間の積）の増加が透析合併症の軽減に有効であると報告されるようになった。

実際の慢性透析療法では、透析量を増加させる方法として、血流量または透析液流量の増加や透析時間の増加（週あたりの透析回数の増加または 1 回あたりの透析時間の延長）がおこなわれている。まず、血流量の増加は小分子物質の除去において有効であるが、分子量が大きくなるにつれて、その溶質のクリアランスは血流量を増加させてもほとんど上昇しない⁴⁾。また、透析液流量の増加については、溶質の分子量に関わらず、ある程度の範囲を超えた透析液流量ではクリアランスは頭打ちとなる（図 1.2）^{5),6)}。これらのことから、小分子物質のクリアランスの上昇に対しては、ある限られた範囲内で血流量および透析液流量の増加が有用であることがわかる。

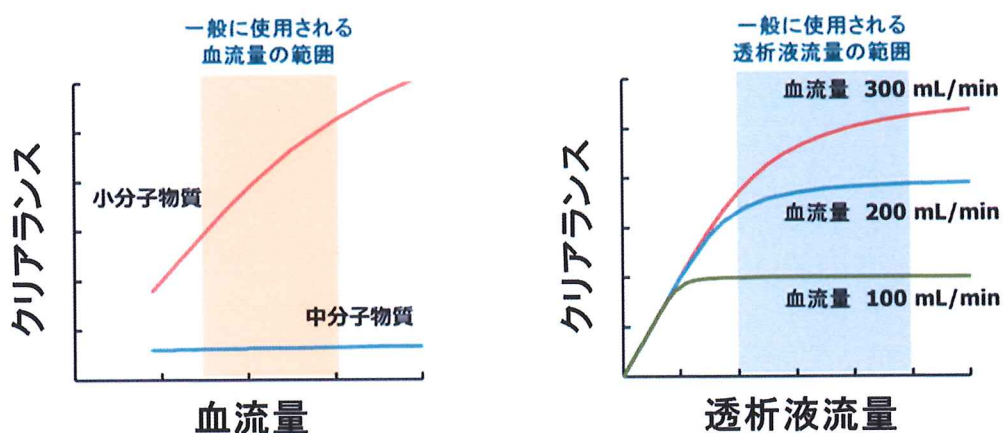


図 1.2 血流量とクリアランスの関係(左図)および透析液流量とクリアランスの関係(右図)

次に、透析頻度の増加としては短時間頻回透析（週 6 - 7 回×2 - 3 時間 =14～21 時間）や連日夜間透析（週 6 - 7 回×6 - 10 時間 =36～70 時間）が挙げられる。透析頻度の増加は透析患者の時間平均濃度を低くすることができる。これは、週最大濃度の低下にもつながり、患者の臨床症状の改善に有効であったと報告されている⁷⁻¹⁰⁾。

最後に、透析時間の延長として長時間透析（週 3 - 7 回×6 - 8 時間 =18～56 時間）など、非標準的なスケジュールによる透析治療がおこなわれている。施設でおこなう治療には、患者側の通院の負担や施設側の医療従事者の不足などにより透析時間に制約が生じるが、近年の診療報酬改定では在宅医療を推進する傾向が見られ、本邦においても在宅血液透析が普及しつつあり、多様なスケジュールによる透析治療が可能となっている。

在宅血液透析の最大の利点は、透析スケジュール（透析頻度と透析時間）を患者ごとに変更できることである。在宅血液透析に適した透析スケジュールとして、連日短時間透析⁹⁾、夜間透析^{11)・14)}、連日夜間透析⁸⁾が提案されている。在宅血液透析の有用性は、生存率の上昇^{9), 15), 16)}、低血圧コントロール¹¹⁾、左室心筋重量の減少¹³⁾、ミネラル代謝の改善¹³⁾、QOL の向上^{15), 16)}、低コスト^{11), 12), 14)}などが報告されている。

1-1-2. 慢性透析療法の治療評価

慢性透析療法の治療評価は、Kt/V (K: クリアランス, t: 1 回の透析時間, V: 総体液量) が汎用されている。Kt/V は週 3 回の治療であることを前提とした指標であり、透析頻度の異なる治療での評価は難しい。そのため、異なる透析スケジュールでの治療評価には、Hemodialysis Product ($HDP = n^2 \cdot t$, n: 週あたりの透析日数, t: 1 回の透析時間[hr]) が用いられることがある。HDP は患者の臨床症状とよく一致しており、 $HDP \geq 70$ が目標値であると報告されている⁷⁾。しかし、その理論的背景は明らかになっておらず、患者情報 (患者の体格, クリアランス) が考慮されていないという問題点がある。

これらのことから、患者情報を考慮した新たな指標を作成する必要があると考えた。

(1) Kt/V

Kt/V_{urea} (Kt/V) は尿素の除去状態を示す指標の一つである。Kt/V は尿素に関して、透析中や透析間の尿素の体内動態を数学的に表したモデルを用いて算出される¹⁷⁾。

透析量を明確に測定し、異なる透析様式を比較するために使用できる指標として、standard Kt/V が提案された¹⁸⁾⁻²⁰⁾。最新の 2015 年 National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ガイドラインでは、頻回透析の最適な透析量や透析スケジュールの評価に standard Kt/V を使用することを推奨している。しかし、standard Kt/V はあまり広く使用されていない。その理由としては、1) 計算方法が非常に複雑であること、2) 計算に single-pool model Kt/V (spKt/V) や equilibrated Kt/V、濃度によって補正された単位体積あたりの溶質産生量の値が必要であること、3) すでに週 3 回の透析治療で世界的に用いられている Daugirdas の式²¹⁾の spKt/V の代わりに standard Kt/V を使用する利点がほとんどないことが挙げられる。

現在、本邦のガイドラインでは「透析量に尿素の single-pool model Kt/V (spKt/V) を用いること」を推奨している²²⁾。本邦で汎用される Kt/V は Shinzato らの方法²³⁾で求める spKt/V が一般的である。この方法は、Daugirdas の式の spKt/V とよく相関する。

Shinzato らの方法で求める spKt/V では、透析中の除水および尿素の産生を無視したモデルから導出されているが、これらの仮定は通常の透析患者では成立しないため、臨床とは基本的に異なる仮定から定義された指標となっている。したがって、除水量が多い透析などからの評価はおこなわないなどの適切な対応が必要となる。一方、Daugirdas の式の spKt/V ではこれらの影響を考慮した補正式を提案しているが、式中の係数が患者の治療条件によって変動するため、この式を用いた推算にも限界がある。

(2) Hemodialysis Product (HDP)

HDP は適正透析の指標の一つとして用いられており、(1.1)式であらわされる。

$$HDP = n^2 \cdot t \quad \dots(1.1)$$

ここで、 n は週あたりの透析日数、 t は 1 回の透析時間[hr]である。

HDP は 2002 年に Scribner らが提案した血液透析の妥当性を評価する指標であり、 $HDP \geq 70$ が適正な透析であると示されている⁷⁾。また、レトロスペクティブな観察研究では、 $HDP \geq 70$ の透析治療において、患者の臨床症状はより少なかったと報告されている^{24)・33)}。

Scribner らの報告では、HDP が前述の Kt/V よりも連日短時間透析や夜間透析をおこなっている患者の臨床症状や転帰をよく反映していると述べている⁷⁾。HDP の特徴は、透析頻度を重要な変数とし、指標として簡便であること。そして、患者が容易に自身の値を算出することが可能で、患者自身の透析が適正であるかをすぐに判断することができることである。HDP と透析頻度については、De Palma ら³⁴⁾、Buoncristiani ら³⁵⁾、Bonomini ら³⁶⁾、Pierratos ら^{11), 12)}および Lockridge ら³⁷⁾により、頻回透析をおこなっている患者はより体調が良好であると報告されたことから、HDP の指標としての有用性が示されている。

しかし、HDP は血液透析の妥当性を評価する指標として、生理学的または理論的背景がない。また、透析器におけるクリアランスや患者の体格の影響を考慮していないという問題点がある。現在、多数の透析器が販売されているが、HDP による適した透析器や透析条件の選択は困難である。

1-2. 目的

本研究では、透析スケジュール（透析頻度および透析時間）、透析器クリアランスおよび患者の体格を反映できる、血液透析の妥当性を評価するための新しい指標を溶質除去の観点から検討することとした。

第2章 方法

2-1. コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値と HDP の相関

2-1-1. シミュレーションに用いた条件

(1) 対象とした溶質

慢性透析療法の最大の目的は溶質除去である。除去される主な溶質として、尿素・カリウム・リン、クレアチニン・尿酸、 β_2 -microglobulin (β_2 MG)、 α_1 -microglobulin などがある。

1-1-2 で述べた通り、慢性透析療法の治療評価として小分子物質である尿素（分子量：60）を用いることが一般的である。しかし、分子量が大きくなるほど、細胞膜または毛細血管壁の移動抵抗が高くなるため、小分子と中分子以上の物質では溶質濃度の経時変化が異なる。中分子物質以上の尿毒症物質も多数存在し、小分子物質以外の血液透析量をもとに透析器を選定する機会が多くなった。

そこで、本邦のガイドラインでは、小分子物質以外の血液透析量を検討するための対象とする溶質として β_2 MG（分子量：11,800）が提唱されている³⁸⁾。 β_2 MG は長期透析患者の合併症である透析アミロイドーシスの主要構成タンパクとして知られており、測定が簡便である。近年では、 β_2 MG は透析患者の予後規定因子であるという報告も多くみられる。

本研究では、小分子物質として尿素、中分子物質として β_2 MG を対象とし、1 週間の各溶質濃度の経時変化を解析した。

(2) 透析スケジュール

週あたりの透析回数を 2～7[sessions/week]および 1 回の透析時間を 2～8[hr/session]の条件で設定した任意の 34 通りの透析スケジュール（表 2.1）で、尿素および β_2 MG における 1 週間の各溶質濃度の経時変化を算出した。ここに示した透析スケジュールでは、実際の透析治療でおこなわれているスケジュールに近似した値を用いることで、より臨床を模擬したモデルとした。透析スケジュール（週あたりの透析回数 2～7[sessions/week]および 1 回の透析時間 2～8[hr/session]）以外の条件を揃えてシミュレーションをおこなうことで、透析スケジュールだけで規定されている HDP の理論的背景となる因子を探索した。

表 2.1 シミュレーションに用いた透析スケジュール

Group	A4	A5	A6	A7	A8	B4	B5	B6	B7	B8	C4	C5	C6	C7	C8	D3	D4
週あたりの透析日数	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	5	5
1回の透析時間[hr]	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	3	4
Group	D5	D6	D7	D8	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	F1	F2	F3	F4	F5	F6
週あたりの透析日数	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7
1回の透析時間[hr]	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6

(3) 尿素（小分子物質）におけるシミュレーション条件

透析中の尿素的体内溶質濃度の変化は、患者体液中の溶質に関する物質収支から導かれ、次式のような微分方程式が成り立つ^{39)・41)}。

$$\frac{d\{V(t)C_B(t)\}}{dt} = -K_u \cdot C_B(t) + G_u \quad \dots(2.1)$$

$$V(t) = V(0) - Q_F \cdot t \quad \dots(2.2)$$

ここで、 $V(t)$ は透析時間 t における総体液量、 $C_B(t)$ は時間 t における血中溶質濃度、 $V(0)$ は透析前総体液量、 K_u は透析器クリアランス、 t は透析時間、 G_u は尿素産生速度、 G_w は飲水速度、 Q_F は透析中の限外濾過流量とした。

これを非透析中および透析中の血中溶質濃度について解くと、非透析中は(2.3)式、透析中は(2.4)式となる。10-1 Appendix A で途中式を示す。

非透析中の場合：

$$C_B(t) = \frac{G_u}{G_w} - \frac{V_{DW} \cdot (G_u - G_w \cdot C_B(0))}{(V_{DW} + G_w \cdot t) \cdot G_w} \quad \dots(2.3)$$

透析中の場合：

$$C_B(t) = \frac{G_u}{K_u - Q_F} - \frac{\{G_u - (K_u - Q_F) \cdot C_B(0)\}}{K_u - Q_F} \left\{ \frac{V(t)}{V(0)} \right\}^{\frac{K_u - Q_F}{Q_F}} \quad \dots(2.4)$$

また、非透析中の体重増加 (G_w)と透析中の限外濾過による除水 (Q_F)が無視できる場合、非透析中は(2.5)式、透析中は(2.6)式となる。10-1 Appendix A で途中式を示す。

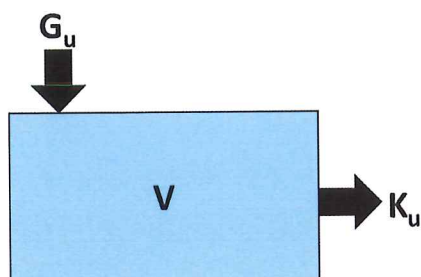
非透析中（体重増加なし）：

$$C_B(t) = \frac{G_u}{V} t + C_B(0) \quad \dots(2.5)$$

透析中（限外濾過なし）：

$$C_B(t) = \frac{K_u \cdot C_B(0) - G_u}{K_u} e^{-\frac{K_u t}{V}} + \frac{G_u}{K_u} \quad \dots(2.6)$$

(2.5)式および(2.6)式より、1-コンパートメントモデルを用いて、尿素の血中濃度についてコンピュータシミュレーション解析をおこなった（図 2.1, 表 2.2）³⁹⁾。これらのシミュレーションには、一般的に使用されているシミュレーションモデルを用いた。



K_u : 透析器クリアランス (尿素), G_u : 溶質産生速度 (尿素), V : 総体液量

図 2.1 1 コンパートメントモデル

表 2.2 小分子物質のシミュレーションに用いたパラメータ (限外濾過なし)

透析器クリアランス : K_u	180	[mL/min]
溶質産生速度 : G_u	6.2	[mg/min]
総体液量 : V	36000	[mL]

(4) β_2 MG（中分子物質）におけるシミュレーション条件

β_2 MG の血中濃度の理論式については、次式のような微分方程式が成り立つ^{40)・44)}。

$$\frac{d(V_1C_1)}{dt} = -\left(K_{01} + K_{12} + K_{13} + \frac{dV_1}{dt}\right)C_1 + K_{12}C_2 + K_{13}C_3 + G_\beta \quad \dots(2.7)$$

$$\frac{d(V_2C_2)}{dt} = K_{12}C_1 - \left(K_{12} + \frac{dV_2}{dt}\right)C_2 \quad \dots(2.8)$$

$$\frac{d(V_3C_3)}{dt} = K_{13}C_1 - \left(K_{13} + \frac{dV_3}{dt}\right)C_3 \quad \dots(2.9)$$

ここで、 $V_{1\sim3}$ は各コンパートメントの体積、 $C_{1\sim3}$ は各コンパートメントの血中溶質濃度、 K_{01} は適正体重あたりのコンパートメント 1 からの溶質移動速度、 K_{12} は適正体重あたりのコンパートメント 2 からの溶質移動速度、 K_{13} は適正体重あたりのコンパートメント 3 からの溶質移動速度、 K_{nr} は腎外クリアランス、 K_r は腎クリアランス、 K_d は透析器クリアランス、 G_β は β_2 MG 産生速度とした。

ただし、(2.7)式～(2.9)式では以下の方程式が成り立つものとした。

$$\phi_i = \frac{V_i}{V_d} = \frac{V_i}{\Sigma V_i} = \frac{V_i}{V_{total}} \quad \dots(2.10)$$

$$\frac{dV_1}{dt} = \phi_1 \frac{dV_{total}}{dt} \quad \dots(2.11)$$

$$\frac{dV_2}{dt} = \phi_2 \frac{dV_{total}}{dt} \quad \dots(2.12)$$

$$\frac{dV_3}{dt} = \phi_3 \frac{dV_{total}}{dt} \quad \dots(2.13)$$

このときの単位時間あたりの総体液量の変化は、非透析中の体重増加では飲水速度 (G_w) で既定されるため $dV_{total}/dt = G_w$ 、透析中の限外濾過による除水では透析中の限外濾過流量 (Q_F) で既定されるため $dV_{total}/dt = -Q_F$ と示すことができる。

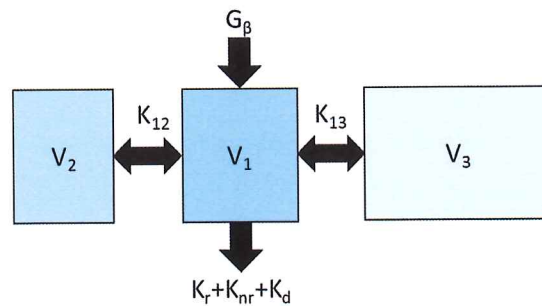
また、非透析中の体重増加 (G_w) と透析中の限外濾過による除水 (Q_F) が無視できる場合、(2.10)式～(2.13)式はすべて無視できると考えられるため、(2.14)式～(2.16)式となる。

$$\frac{V_1 dC_1}{dt} = -(K_{01} + K_{12} + K_{13})C_1 + K_{12}C_2 + K_{13}C_3 + G_\beta \quad \dots(2.14)$$

$$\frac{V_2 dC_2}{dt} = K_{12}C_1 - K_{12}C_2 \quad \dots(2.15)$$

$$\frac{V_3 dC_3}{dt} = K_{13}C_1 - K_{13}C_3 \quad \dots(2.16)$$

(2.14)式～(2.16)式より、3-コンパートメントモデルを用いて、 β_2 MG の血中濃度についてコンピュータシミュレーション解析をおこなった (図 2.2, 表 2.3) ^{42)・44)}。このとき、 $K_{01} = K_{nr} + K_r + K_d$ である。また、ルンゲ・クッタ法 ⁴⁵⁾を用いて微分方程式の数値解析をおこない、連立方程式の数値解を求めた。



K_d : 透析器クリアランス, K_{nr} : 腎外クリアランス, K_r : 腎クリアランス,
 K_{12}, K_{13} : コンパートメント間の溶質移動速度, G_β : β_2 MG の溶質産生速度,
 $V_{1\sim 3}$: 各コンパートメントの体積

図 2.2 3 コンパートメントモデル

表 2.3 β_2 MG のシミュレーションに用いたパラメータ (限外濾過なし)

透析器クリアランス : K_d	80	[mL/min]
腎外クリアランス : K_{nr}	0.047	[mL/min/kg]
腎クリアランス : K_r	0	[mL/min/kg]
コンパートメント間の移動係数 : K_{12}	1.25	[mL/min/kg]
コンパートメント間の移動係数 : K_{13}	0.48	[mL/min/kg]
溶質産生速度 : G_β	0.159	[mg/h/kg]
コンパートメント1の体積 (体重あたり)	53	[mL/kg]
コンパートメント2の体積 (体重あたり)	39	[mL/kg]
コンパートメント3の体積 (体重あたり)	109	[mL/kg]

2-1-2. 各溶質の週最大濃度における HDP の相関

2-1-1 で算出されたシミュレーション結果から、各溶質のすべての群で週最大濃度を求めた。ここで、週最大濃度とは 1 週間の各溶質濃度の経時変化のうち最大の溶質濃度とした。各溶質の週最大濃度と週あたりの合計透析時間および HDP との相関関係をそれぞれ求め、両者のモデル適合性を比較した。より HDP との相関関係が高い溶質濃度値が理論的背景となる因子になると考え、それらについて検討した。モデル適合性の評価および統計学的解析は 2-5 で述べる。

2-1-3. 各溶質の時間平均濃度における HDP の相関

2-1-1 で算出されたシミュレーション結果から、各溶質のすべての群で時間平均濃度を求めた。ここで、時間平均濃度は週間平均溶質濃度であり、全体的な濃度レベルに関連する指標として用いられている値である。各溶質の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間および HDP との相関関係を求め、両者のモデル適合性を比較した。2-1-2 と同様に、より HDP との相関関係が高い溶質濃度値が理論的背景となる因子になると考え、それらについて検討した。モデル適合性の評価および統計学的解析は 2-5 で述べる。

2-2. コンピュータシミュレーションに用いた条件の妥当性

2-2-1. 非透析中の体重増加および透析中の除水が各溶質濃度値に与える影響

2-1-1 で示したシミュレーション条件では体液量の増減を考慮していない。しかし、実際の透析患者では、非透析中の体重増加や透析中の除水など体液量の増減が繰り返されており、それらはシミュレーションの対象とした尿素および β_2 MG の血中溶質濃度値に影響を与えていると考えられる。そこで、患者の体液量の増減が尿素および β_2 MG の溶質濃度値に与える影響について検討することを目的とした。

(1) 尿素（小分子物質）におけるシミュレーション条件

前述の通り、非透析中の体重増加と透析中の限外濾過による除水を考慮した場合、尿素的体内溶質濃度の変化は(2.3)式および(2.4)式で求められる。

$$\text{非透析中の場合：} C_B(t) = \frac{G_u}{G_w} - \frac{V_{DW} \cdot (G_u - G_w \cdot C_B(0))}{(V_{DW} + G_w \cdot t) \cdot G_w} \quad \dots(2.3)$$

$$\text{透析中の場合：} C_B(t) = \frac{G_u}{K_u - Q_F} - \frac{\{G_u - (K_u - Q_F) \cdot C_B(0)\}}{K_u - Q_F} \left\{ \frac{V(t)}{V(0)} \right\}^{\frac{K_u - Q_F}{Q_F}} \quad \dots(2.4)$$

(2.3)式および(2.4)式より、1-コンパートメントモデルを用いて、尿素的血中濃度についてコンピュータシミュレーション解析をおこなった（図 2.1, 表 2.4）³⁹⁾。

表 2.4 尿素的シミュレーションに用いたパラメータ（限外濾過あり）

透析器クリアランス： K_u	90, 120, 150, 180	[mL/min]
溶質産生速度： G_u	6.2	[mg/min]
飲水速度： G_w	0.758	[mL/min]
限外濾過流量： Q_F	非透析時間 [min] × G_w [mL/min] / 1回の透析時間 [min]	[mL/min]
総体液量： V	36000	[mL]

本邦のガイドラインでは、最大透析間隔日の体重増加を 6%未満にすることが望ましいとされている³⁸⁾。また、日本透析医学会の統計調査では、透析中の体重減少率が 3.0～4.5%と報告されている²⁾。そこで、本シミュレーションでは透析終了時から次回の透析開始時まで体重増加 (G_w) が 0.758[mL/min]と仮定した。これは、一般的な透析スケジュールである週 3 回 4 時間の非透析時間 2640[min]に増加する体液量を 60[kg]の透析患者の約 3.3%に値する 2000[mL]と仮定した際の飲水速度とした(0.758[mL/min] \div 2000[mL]/2640[min])。

また、(2.17)式より、毎回の透析終了時の総体液量は、適正体重に対する総体液量 V_{DW} となるように Q_F を求めた。

$$Q_F[\text{mL/min}] = \text{非透析時間}[\text{min}] \times G_w[\text{mL/min}] / 1 \text{ 回の透析時間}[\text{min}] \quad \dots(2.17)$$

(2) β_2 MG（中分子物質）におけるシミュレーション条件

前述の通り、非透析中の体重増加と透析中の限外濾過による除水を考慮した場合、 β_2 MGの血中濃度の理論式は(2.7)式～(2.9)式で求められる。(2.7)式～(2.9)式より、3-コンパートメントモデルを用いて、中分子物質である β_2 MG の血中濃度についてコンピュータシミュレーション解析をおこなった（図 2.2, 表 2.5）^{42)・44)}。また、ルンゲ・クッタ法⁴⁵⁾を用いて微分方程式の数値解析をおこない、連立方程式の数値解を求めた。

$$\frac{d(V_1 C_1)}{dt} = - \left(K_{01} + K_{12} + K_{13} + \frac{dV_1}{dt} \right) C_1 + K_{12} C_2 + K_{13} C_3 + G_\beta \quad \dots(2.7)$$

$$\frac{d(V_2 C_2)}{dt} = K_{12} C_1 - \left(K_{12} + \frac{dV_2}{dt} \right) C_2 \quad \dots(2.8)$$

$$\frac{d(V_3 C_3)}{dt} = K_{13} C_1 - \left(K_{13} + \frac{dV_3}{dt} \right) C_3 \quad \dots(2.9)$$

ただし、(2.7)式～(2.9)式における単位時間あたりの総体液量の変化は、非透析中の体重増加で $dV_{total}/dt = G_w$ 、透析中の限外濾過による除水で $dV_{total}/dt = -Q_F$ とした。

表 2.5 β_2 MG のシミュレーションに用いたパラメータ（限外濾過あり）

透析器クリアランス： K_d	40, 60, 80	[mL/min]
腎外クリアランス： K_{nr}	0.047	[mL/min/kg]
腎クリアランス： K_r	0	[mL/min/kg]
コンパートメント間の移動係数： K_{12}	1.25	[mL/min/kg]
コンパートメント間の移動係数： K_{13}	0.48	[mL/min/kg]
溶質産生速度： G_β	0.159	[mg/h/kg]
飲水速度： G_w	0.758	[mL/min]
限外濾過流量： Q_F	非透析時間 [min] $\times G_w$ [mL/min] / 1回の透析時間 [min]	
コンパートメント1の体積（体重あたり）	53	[mL/kg]
コンパートメント2の体積（体重あたり）	39	[mL/kg]
コンパートメント3の体積（体重あたり）	109	[mL/kg]

ここで、本シミュレーションに用いた飲水速度 G_w および Q_F の設定値は、2・2・1(1)を参照とする。

2-2-2. β_2 MG（中分子物質）における各パラメータ値が溶質濃度値に与える影響

2-1 で示したコンパートメントモデルでは、溶質濃度値の算出にあたり、モデル条件の各パラメータの設定値が重要である。尿素（小分子物質）では 1 コンパートメントモデルを用いたため、パラメータの設定値による誤差は少ないと考えられる。しかし、 β_2 MG（中分子物質）では 3 コンパートメントモデルを用いたため、各コンパートメントの体積やコンパートメント間の移動係数が溶質濃度値に影響を与えていると考えられる。そこで、モデル条件に用いたパラメータの設定値が β_2 MG の溶質濃度値に与える影響について検討することを目的とした。

Odell RA らの報告⁴²⁾では、 β_2 MG（中分子物質）における 3 コンパートメントモデルの各パラメータ値の個人差が表 2.6 のように示されている。

表 2.6 β_2 MG におけるモデルの各パラメータ値の個人差の報告

	V_1 [mL/kg]	K_{12} [mL/min/kg]	V_2 [mL/kg]	K_{12} [mL/min/kg]	V_3 [mL/kg]	K_{13} [mL/min/kg]	G_{β} [mg/hr/kg]
Mean±S.D.	53±9	0.047±0.010	39±11	1.25±0.25	109±27	0.48±0.09	0.159±0.041
平均値からの変化率	±17%	±21%	±28%	±20%	±25%	±19%	±26%

表 2.6 より、3 コンパートメントモデルの各パラメータの設定値をそれぞれ (Mean+S.D.) または (Mean-S.D.) とした際の β_2 MG の溶質濃度値を算出し、週最大濃度および時間平均濃度について、2-1-1(3)で算出した β_2 MG の溶質濃度値と比較し、それらの最大誤差を求めた。ここで算出した透析スケジュールは以下の 4 通りとした。

表 2.7 方法 2-2-2 で用いた透析スケジュール

Group	A7	B4	D7	F4
週あたりの透析日数	2	3	5	7
1回の透析時間[h]	7	4	7	4

2-3. 新たな指標の作成

シミュレーション結果より、各溶質濃度の週最大濃度および時間平均濃度について、HDP および週合計透析時間との関連性を比較した。このうち、最も HDP と関連性が高い因子が、HDP とよく一致している患者の臨床症状と関連している可能性が高い。

2-1, 2-2 でおこなった各溶質濃度値と HDP との相関関係の結果をもとに、患者情報（患者体重、クリアランス）を考慮した新たな指標 squared frequency Kt/V (sf-Kt/V) を作成した。

2-4. 新たな指標 sf-Kt/V と HDP の比較

sf-Kt/V はクリアランスを含んだ式であるため、異なるクリアランスでの各溶質濃度値を用いて評価した。比較対象は各溶質の週最大濃度および時間平均濃度とした。尿素では 4 種類のクリアランス (90, 120, 150, 180 mL/min)、 β_2 MG では 3 種類のクリアランス (40, 60, 80 mL/min) における 1 週間の各溶質濃度の経時変化を算出した (表 2.8, 表 2.9)。この際の各シミュレーション条件は、2-1 (非透析中の体重増加と透析中の限外濾過による除水が無視できる場合) と同様の条件で算出した。シミュレーション結果から、各溶質のすべての透析条件における週最大濃度および時間平均濃度を求めた。

各溶質の週最大濃度または時間平均濃度と HDP および sf-Kt/V との相関関係をそれぞれ求め、両者のモデル適合性を比較した。sf-Kt/V とのモデル適合性の方が高ければ、HDP よりも患者情報（患者体重、クリアランス）を反映した指標であると考え、それらについて検討した。モデル適合性の評価および統計学的解析は 2-5 で述べる。

表 2.8 尿素的シミュレーションに用いたパラメータ (限外濾過なし)

透析器クリアランス : K_d	90, 120, 150, 180	[mL/min]
溶質産生速度 : G_u	6.2	[mg/min]
総体液量 : V	36000	[mL]

表 2.9 β_2 MG のシミュレーションに用いたパラメータ (限外濾過なし)

透析器クリアランス : K_d	40, 60, 80	[mL/min]
腎外クリアランス : K_{nr}	0.047	[mL/min/kg]
腎クリアランス : K_r	0	[mL/min/kg]
コンパートメント間の移動係数 : K_{12}	1.25	[mL/min/kg]
コンパートメント間の移動係数 : K_{13}	0.48	[mL/min/kg]
溶質産生速度 : G_β	0.159	[mg/h/kg]
コンパートメント1の体積 (体重あたり)	53	[mL/kg]
コンパートメント2の体積 (体重あたり)	39	[mL/kg]
コンパートメント3の体積 (体重あたり)	109	[mL/kg]

2-5. モデル適合性の評価および統計学的解析

モデル適合性の評価として、決定係数 R^2 値と赤池情報量基準(AIC)⁴⁶⁾を用いた。 R^2 値とは相関係数 R の二乗値で示され、標本値から求めた回帰方程式のあてはまりの良さの尺度である。 R^2 値が 1 に近づくほど、あてはまりの良いモデルとされる。AIC とは統計モデルをデータに基づいて比較するための相対的な評価量である。AIC 値が小さいほど、グラフ上で一本の線で近似できることを意味する。ただし、AIC 値は相対的な評価値であり、溶質によってサンプルのスケールが異なるため、異なる溶質間での大小関係は比較できない。

また、2-2, 2-3 の統計学的解析には、最小自乗法によって計算された近似曲線とシミュレーションによって計算された値との間の差の絶対値について、Wilcoxon 符号付順位和検定をおこない、 p 値が 0.05 未満である場合を統計学的に有意とみなした。

2-4 の統計学的解析には、likelihood ratio test をおこない、各溶質の週最大濃度または時間平均濃度と HDP（自由度 2）および sf-Kt/V（自由度 4）のモデル適合性について比較した。このとき p 値が 0.05 未満である場合を統計学的に有意とみなした。

likelihood ratio test

likelihood ratio test は、同じ標本について仮定される二つのモデルの尤度を比較する検定である。「あてはまりの良さ」である最大対数尤度を変形した統計量である逸脱度 (Deviance : D) について述べる。逸脱度 D は「あてはまりの悪さ」を表現した指標である。

多項分布に基づく標本 $[X_1, \dots, X_i]$ の対数尤度関数は(2.18)式と導くことができる。

$$\log L(p_1, \dots, p_I) = \log \frac{N!}{\prod x_i!} \prod p_i^{x_i} \quad \dots(2.18)$$

最小自乗法によって計算された近似曲線とシミュレーションによって計算された値との間の残差二乗和 (σ^2 : 最尤推定量) から、最大対数尤度を(2.19)式より算出した。ここで、 L は最大対数尤度、 N はサンプルサイズ、 σ^2 は最尤推定量とした。

$$\log L = -\frac{N}{2}(\log(2\pi) + \log \sigma^2 + 1) \quad \dots(2.19)$$

さらに、HDP および sf-Kt/V の逸脱度 D を $-2 \log L$ として求めた後、(2.20)式のように両者の差を算出した。 ΔD について自由度の差でカイ二乗検定をおこない、HDP（自由度 2）および sf-Kt/V（自由度 4）とを比較した。

$$\Delta D = -2 \log L_{HDP} - (-2 \log L_{sf-Kt/V}) \quad \dots(2.20)$$

第3章 結果

3-1. コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値と HDP の相関

3-1-1. 各透析スケジュールによる各溶質濃度値の算出

(2.5) 式および (2.6) 式を用いて、表 2.1 に示した 34 通りの透析スケジュールにおける 1 週間の尿素（小分子物質）のシミュレーション解析をおこなった。B4 群（週 3 回 4 時間）における 1 週間の尿素的シミュレーション結果を図 3.1 に示す。図 3.1 より、B4 群における尿素的週最大濃度および時間平均濃度を求めた。他の透析スケジュールにおいても同様に、Appendix B（図 B-1～図 B-34）に示したシミュレーション結果から、尿素的週最大濃度（表 3.1）および時間平均濃度（表 3.2）をそれぞれ求めた。

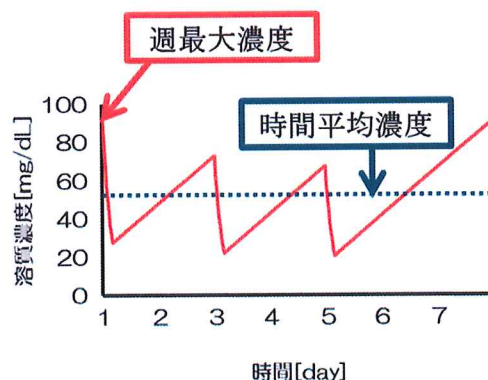


図 3.1 B4 群における 1 週間の尿素的シミュレーション

表 3.1 尿素的週最大濃度（限外濾過なし, $K_u=180$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/dL]	群	週最大濃度[mg/dL]
A4	127.86	D5	51.36
A5	115.25	D6	47.80
A6	107.24	D7	45.23
A7	101.75	D8	43.22
A8	97.77	E2	75.92
B4	90.59	E3	61.51
B5	82.31	E4	54.43
B6	76.94	E5	50.11
B7	73.16	E6	47.12
B8	70.31	E7	44.85
C4	64.41	E8	43.02
C5	56.95	F1	91.73
C6	51.92	F2	50.42
C7	48.27	F3	36.60
C8	45.47	F4	29.61
D3	65.83	F5	25.31
D4	56.73	F6	22.32

表 3.2 尿素の時間平均濃度（限外濾過なし, $K_u=180$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/dL]	群	時間平均濃度[mg/dL]
A4	77.25	D5	24.39
A5	64.43	D6	20.98
A6	56.27	D7	18.55
A7	50.69	D8	16.71
A8	46.66	E2	47.00
B4	50.58	E3	31.63
B5	41.96	E4	24.10
B6	36.40	E5	19.64
B7	32.53	E6	16.66
B8	29.68	E7	14.52
C4	37.27	E8	12.86
C5	30.73	F1	79.87
C6	26.47	F2	39.00
C7	23.46	F3	25.59
C8	21.19	F4	18.98
D3	38.48	F5	15.03
D4	29.58	F6	12.39

また、(2.14)式～(2.16)式を用いて、表 2.1 に示した 34 通りの透析スケジュールにおける 1 週間の β_2 MG（中分子物質）のシミュレーション解析をおこなった。B4 群（週 3 回 4 時間）における 1 週間の β_2 MG のシミュレーション結果を図 3.2 に示す。図 3.2 より、B4 群における β_2 MG の週最大濃度および時間平均濃度を求めた。

他の透析スケジュールにおいても同様に、Appendix C（図 C-1～図 C-34）に示したシミュレーション結果から、 β_2 MG の週最大濃度（表 3.3）および時間平均濃度（表 3.4）をそれぞれ求めた。

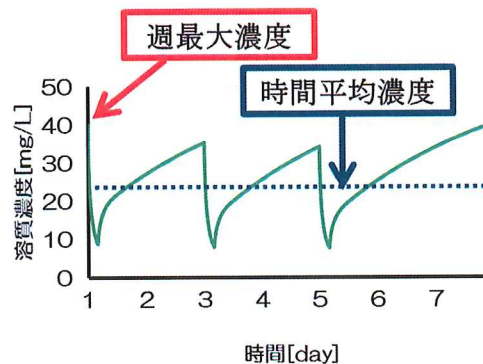


図 3.2 B4 群における 1 週間の尿素的のシミュレーション

表 3.3 β_2 MG の週最大濃度 (限外濾過なし, $K_\beta=80$ mL/min)

群	週最大濃度[mg/L]	群	週最大濃度[mg/L]
A4	45.63	D5	30.30
A5	44.57	D6	29.09
A6	43.71	D7	28.07
A7	43.02	D8	27.21
A8	42.35	E2	35.73
B4	40.22	E3	33.01
B5	38.92	E4	31.17
B6	37.87	E5	29.81
B7	36.98	E6	28.72
B8	36.22	E7	27.83
C4	33.81	E8	27.06
C5	32.07	F1	34.49
C6	30.65	F2	27.71
C7	29.45	F3	23.94
C8	28.41	F4	21.42
D3	33.87	F5	19.55
D4	31.86	F6	18.06

表 3.4 β_2 MG の時間平均濃度 (限外濾過なし, $K_\beta=80$ mL/min)

群	時間平均濃度[mg/L]	群	時間平均濃度[mg/L]
A4	33.01	D5	17.38
A5	30.80	D6	15.71
A6	29.00	D7	14.35
A7	27.49	D8	13.22
A8	26.20	E2	24.22
B4	26.88	E3	19.88
B5	24.55	E4	17.03
B6	22.69	E5	14.96
B7	21.15	E6	13.35
B8	19.85	E7	12.06
C4	22.62	E8	10.98
C5	20.34	F1	29.82
C6	18.54	F2	21.75
C7	17.07	F3	17.44
C8	15.84	F4	14.65
D3	22.48	F5	12.63
D4	19.54	F6	11.07

3-1-2. 各溶質の週最大濃度における HDP の相関

尿素の週最大濃度における HDP の相関

3-1-1 の表 3.1 より、尿素の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた（図 3.3）。縦軸は尿素の週最大濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

同じく、3-1-1 の表 3.1 より、尿素の週最大濃度と HDP の関係をまとめた（図 3.4）。縦軸は尿素の週最大濃度、横軸は HDP を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

これらの尿素の週最大濃度における R^2 値および AIC 値をまとめた（表 3.5）。

モデルの適合性の評価としての R^2 値は、尿素の週最大濃度と HDP の方が、尿素の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係と比べて高かった（週あたりの合計透析時間の R^2 値 = 0.6709, HDP の R^2 値 = 0.8617）。AIC 値は、尿素の週最大濃度と HDP の関係の方が、尿素の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係と比べて低かった（週あたりの合計透析時間の AIC 値 = 280.1, HDP の AIC 値 = 229.4）。また、尿素の週最大濃度と HDP の相関は、尿素の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の相関と比べて、有意に相関が高かった（ $n=34$, $p=0.0034$, Wilcoxon 符号付順位和検定）。

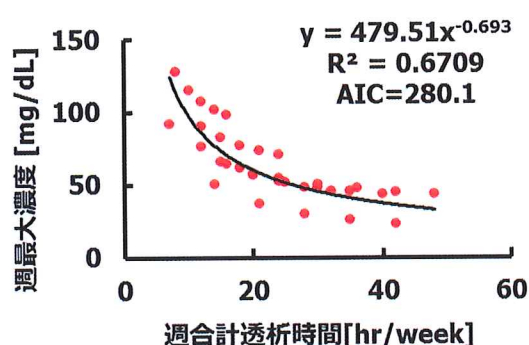


図 3.3 尿素の週最大濃度と
週あたりの合計透析時間の関係

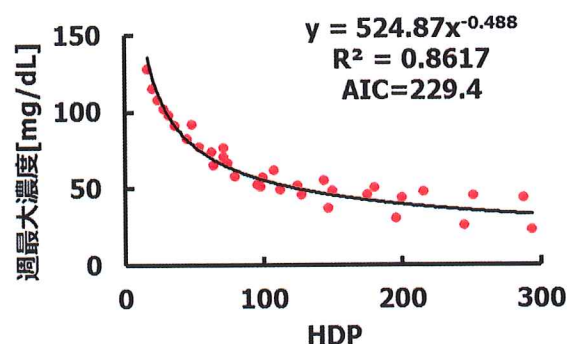


図 3.4 尿素の週最大濃度と HDP の関係

表 3.5 尿素の週最大濃度における R^2 値および AIC 値 ($K_u=180$ mL/min)

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.6709	0.8617	280.1	229.4

β₂MG の週最大濃度における HDP の相関

3-1-1 の表 3.3 より、β₂MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた (図 3.5)。縦軸は β₂MG の週最大濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

同じく、3-1-1 の表 3.3 より、β₂MG の週最大濃度と HDP の関係をまとめた (図 3.6)。縦軸は β₂MG の週最大濃度、横軸は HDP を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

これらの β₂MG の週最大濃度における R² 値および AIC 値をまとめた (表 3.6)。

モデルの適合性の評価としての R² 値は、β₂MG の週最大濃度と HDPの方が、β₂MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係と比べて高かった (週あたりの合計透析時間の R² 値=0.5426, HDP の R² 値=0.8067)。AIC 値は、β₂MG の週最大濃度と HDP の関係の方が、β₂MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係と比べて低かった (週あたりの合計透析時間の AIC 値=203.9, HDP の AIC 値=164.1)。また、β₂MG の週最大濃度と HDP の相関は、β₂MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の相関と比べて、有意に相関が高かった (n=34, p=0.0171, Wilcoxon 符号付順位和検定)。

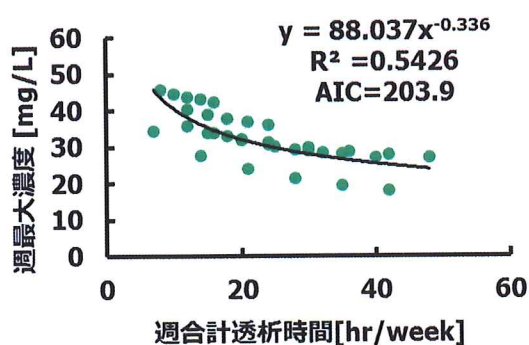


図 3.5 β₂MG の週最大濃度と
週あたりの合計透析時間の関係

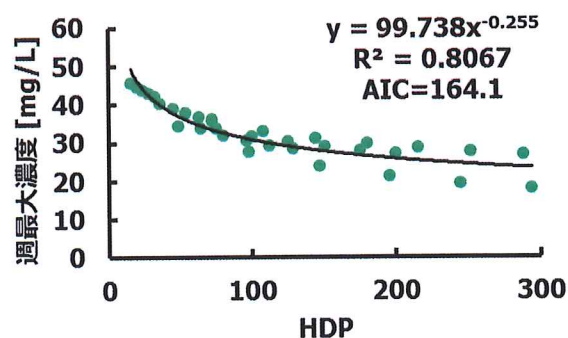


図 3.6 β₂MG の週最大濃度と HDP の関係

表 3.6 β₂MG の週最大濃度における R² 値および AIC 値 (K_p=80 mL/min)

	R ² 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.5426	0.8067	203.9	164.1

3-1-3. 各溶質の時間平均濃度における HDP の相関

尿素の時間平均濃度における HDP の相関

3-1-1 の表 3.2 より、尿素の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた (図 3.7)。縦軸は尿素の時間平均濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

同じく、3-1-1 の表 3.2 より、尿素の時間平均濃度と HDP の関係をまとめた (図 3.8)。縦軸は尿素の時間平均濃度、横軸は HDP を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

これらの尿素の時間平均濃度における R^2 値および AIC 値をまとめた (表 3.7)。

モデルの適合性の評価としての R^2 値は、尿素の時間平均濃度と HDP の方が、尿素の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係と比べて高かった (週あたりの合計透析時間の R^2 値=0.9674, HDP の R^2 値=0.8866)。AIC 値は、尿素の時間平均濃度と HDP の関係の方が、尿素の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係と比べて低かった (週あたりの合計透析時間の AIC 値=180.6, HDP の AIC 値=242.0)。また、尿素の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の相関は、尿素の時間平均濃度と HDP の相関と比べて、有意に相関が高かった ($n=34$, $p=0.0004$, Wilcoxon 符号付順位和検定)。

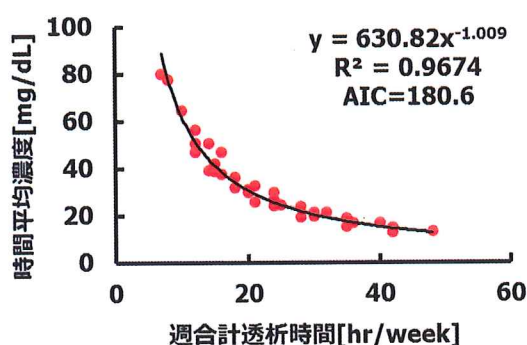


図 3.7 尿素の時間平均濃度と
週あたりの合計透析時間の関係

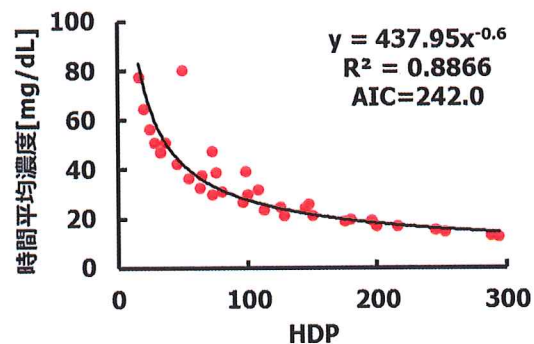


図 3.8 尿素の時間平均濃度と HDP の関係

表 3.7 尿素の時間平均濃度における R^2 値および AIC 値 ($K_d=180$ mL/min)

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.9674	0.8866	180.6	242.0

β₂MG の時間平均濃度における HDP の相関

3-1-1 の表 3.4 より、β₂MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた (図 3.9)。縦軸は β₂MG の時間平均濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

同じく、3-1-1 の表 3.4 より、β₂MG の週最大濃度と HDP の関係をまとめた (図 3.10)。縦軸は β₂MG の時間平均濃度、横軸は HDP を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

これらの β₂MG の時間平均濃度における R² 値および AIC 値をまとめた (表 3.8)。

モデルの適合性の評価としての R² 値は、β₂MG の時間平均濃度と HDP の方が、β₂MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係と比べて 1 に近かった (週あたりの合計透析時間の R² 値=0.9287, HDP の R² 値=0.9292)。AIC 値は、β₂MG の時間平均濃度と HDP の関係の方が、β₂MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係と比べて低かった (週あたりの合計透析時間の AIC 値=144.2, HDP の AIC 値=140.6)。また、β₂MG の時間平均濃度と HDP の相関は、β₂MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の相関と比べて、有意な差はなかった (n=34, p=0.6261, Wilcoxon 符号付順位和検定)。

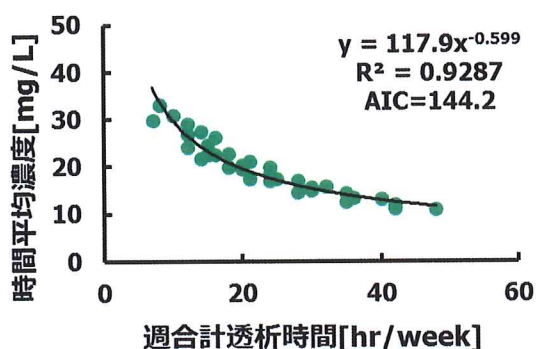


図 3.9 β₂MG の時間平均濃度と
週あたりの合計透析時間の関係

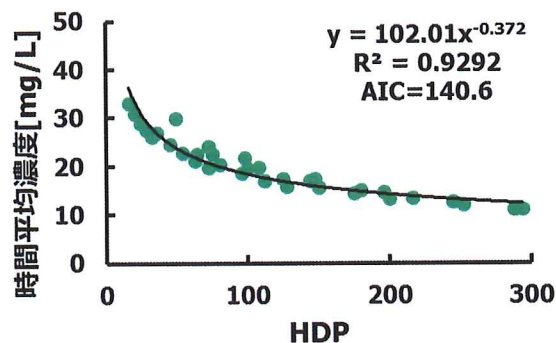


図 3.10 β₂MG の時間平均濃度と
HDP の関係

表 3.8 β₂MG の時間平均濃度における R² 値および AIC 値 (K_β=80 mL/min)

	R ² 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.9287	0.9292	144.2	140.6

3-2. コンピュータシミュレーションに用いた条件の妥当性

3-2-1. 非透析中の体重増加および透析中の除水が各溶質濃度値に与える影響

(1) 各溶質の週最大濃度における HDP の相関

尿素の週最大濃度における HDP の相関

2-2-1(1)より、表 2.1 に示した 34 通りの透析スケジュールにおける 1 週間の尿素のシミュレーション解析をおこなった。シミュレーション結果から、尿素クリアランス K_u が 180 mL/min の際の尿素の週最大濃度（限外濾過あり）を求めた（表 3.9）。

尿素クリアランス K_u が 180 mL/min の際の 2-1-1(2)（限外濾過なし）および 2-2-1(1)（限外濾過あり）における尿素の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた（図 3.3, 図 3.11）。縦軸は尿素の週最大濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

同じく、尿素クリアランス K_u が 180 mL/min の際の 2-1-1(2)（限外濾過なし）および 2-2-1(1)（限外濾過あり）における尿素の週最大濃度と HDP の関係をまとめた（図 3.4, 図 3.12）。縦軸は尿素の週最大濃度、横軸は HDP を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

これらの限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値をまとめた（表 3.10）。

限外濾過なし（図 3.3 および図 3.4）では、すでに 3-1-2 で、尿素の週最大濃度と HDP の R^2 値が、尿素の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の R^2 値と比べて高いこと、また、尿素の週最大濃度と HDP の AIC 値が、尿素の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の AIC 値と比べて低いことを示した。限外濾過あり（図 3.11 および図 3.12）の場合も、よく似た結果を示したので、限外濾過の有無によって、 R^2 値および AIC 値の関係性は変わらなかった。

表 3.9 尿素の週最大濃度（限外濾過あり, $K_u=180$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/dL]	群	週最大濃度[mg/dL]
A4	119.03	D5	52.50
A5	109.10	D6	49.02
A6	101.35	D7	46.52
A7	96.04	D8	44.59
A8	92.21	E2	76.54
B4	88.50	E3	62.40
B5	80.41	E4	55.44
B6	75.18	E5	51.22
B7	71.52	E6	48.31
B8	68.78	E7	46.12
C4	58.65	E8	44.37
C5	52.85	F1	92.99
C6	49.16	F2	52.87
C7	46.57	F3	39.31
C8	44.61	F4	32.43
D3	66.70	F5	28.19
D4	57.77	F6	25.26

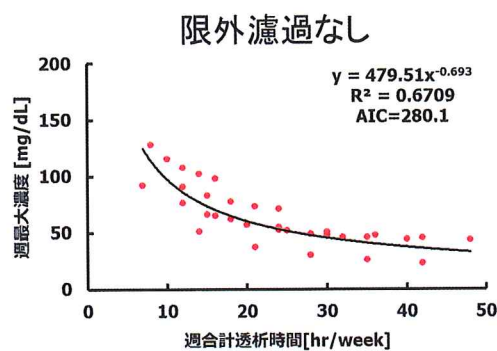


図 3.3 尿素の週最大濃度(限外濾過なし)と
週あたりの合計透析時間の関係

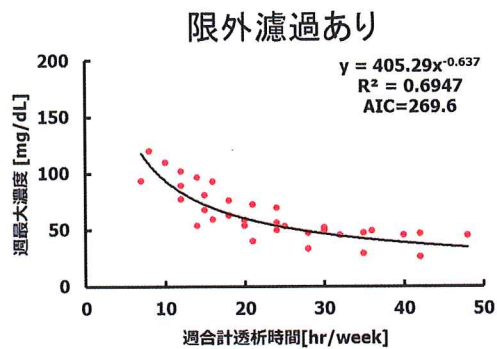


図 3.11 尿素の週最大濃度(限外濾過あり)と
週あたりの合計透析時間の関係

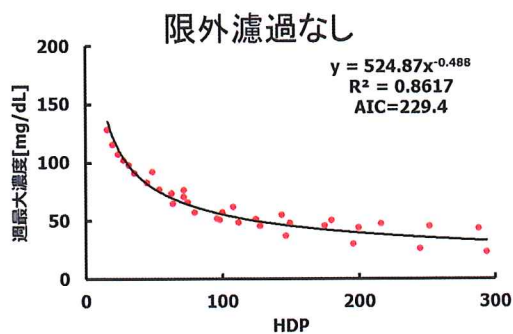


図 3.4 尿素の週最大濃度(限外濾過なし)
と HDP の関係

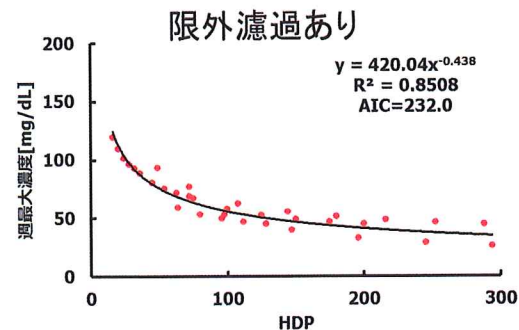


図 3.12 尿素の週最大濃度(限外濾過あり)
と HDP の関係

表 3.10 限外濾過の有無による R² 値および AIC 値

	R ² 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.6709	0.8617	280.1	229.4
限外濾過あり	0.6947	0.8508	269.6	232.0

さらに、尿素では4種類のクリアランスにおける1週間の溶質濃度の経時変化を算出した。すべての透析スケジュールにおける尿素的週最大濃度（限外濾過なし）（180 mL/min：表 3.1, 150 mL/min：表 3.11, 120 mL/min：表 3.12, 90 mL/min：表 3.13）および尿素的週最大濃度（限外濾過あり）（180 mL/min：表 3.9, 150 mL/min：表 3.14, 120 mL/min：表 3.15, 90 mL/min：表 3.16）をそれぞれ求めた。

尿素クリアランス K_u を 90, 120, 150, 180 mL/min と変化させた際の 2-1-1(2)（限外濾過なし）および 2-2-1(1)（限外濾過あり）における尿素的週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた（図 3.13, 図 3.14）。縦軸は尿素的週最大濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、4種類の K_u における34通りの透析スケジュール（ $4 \times 34 = 136$ 通り）の値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

同じく、尿素クリアランス K_u を 90, 120, 150, 180 mL/min と変化させた際の 2-1-1(2)（限外濾過なし）および 2-2-1(1)（限外濾過あり）における尿素的週最大濃度と HDP の関係をまとめた（図 3.15, 図 3.16）。縦軸は尿素的週最大濃度、横軸は HDP を表し、4種類の K_u における34通りの透析スケジュール（ $4 \times 34 = 136$ 通り）の値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。これらの限外濾過の有無による R² 値および AIC 値をまとめた（表 3.17）。

週あたりの合計透析時間および HDP ではクリアランスを含んだ式でないため、同じ透析スケジュールであれば、同じ値となる。一方、週最大濃度はクリアランスによって変化するため、縦軸に週最大濃度、横軸に週あたりの合計透析時間または HDP をとり、クリアランスを変化させると、グラフ上の値は見かけ上、上下に移動していた。

限外濾過なし（図 3.13 および図 3.15）では、尿素クリアランス K_u を変化させた場合でも、すでに 3-1-2 で示した結果とよく似た結果を示した（尿素的週最大濃度と HDP の R² 値が、尿素的週最大濃度と週あたりの合計透析時間の R² 値と比べて高いこと、また、尿素的週最大濃度と HDP の AIC 値が、尿素的週最大濃度と週あたりの合計透析時間の AIC 値と比べて低いこと）。限外濾過あり（図 3.14 および図 3.16）の場合も、よく似た結果を示したので、限外濾過の有無によって、R² 値および AIC 値の関係性は変わらなかった。

表 3.11 尿素の週最大濃度（限外濾過なし, $K_u=150$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/dL]	群	週最大濃度[mg/dL]
A4	139.88	D5	54.45
A5	124.09	D6	50.03
A6	113.93	D7	46.86
A7	106.91	D8	44.42
A8	101.79	E2	83.92
B4	98.07	E3	66.25
B5	87.71	E4	57.60
B6	80.99	E5	52.37
B7	76.25	E6	48.79
B8	72.71	E7	46.10
C4	70.71	E8	43.96
C5	61.73	F1	107.49
C6	55.63	F2	57.82
C7	51.19	F3	41.17
C8	47.78	F4	32.74
D3	72.23	F5	27.56
D4	61.08	F6	23.98

表 3.12 尿素の週最大濃度（限外濾過なし, $K_u=120$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/dL]	群	週最大濃度[mg/dL]
A4	158.73	D5	59.46
A5	138.26	D6	53.79
A6	124.92	D7	49.70
A7	115.61	D8	46.59
A8	108.77	E2	96.28
B4	109.89	E3	73.64
B5	96.44	E4	62.59
B6	87.65	E5	55.97
B7	81.46	E6	51.49
B8	76.85	E7	48.17
C4	80.27	E8	45.57
C5	69.09	F1	131.16
C6	61.47	F2	69.01
C7	55.91	F3	48.15
C8	51.64	F4	37.58
D3	82.11	F5	31.11
D4	67.94	F6	26.67

表 3.13 尿素の週最大濃度（限外濾過なし, $K_a=90$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/dL]	群	週最大濃度[mg/dL]
A4	191.29	D5	68.34
A5	163.21	D6	60.64
A6	144.71	D7	55.08
A7	131.65	D8	50.85
A8	121.98	E2	117.49
B4	130.55	E3	86.54
B5	112.00	E4	71.37
B6	99.79	E5	62.36
B7	91.15	E6	56.32
B8	84.71	E7	51.94
C4	96.33	E8	48.55
C5	81.53	F1	170.69
C6	71.49	F2	87.78
C7	64.16	F3	59.95
C8	58.53	F4	45.87
D3	98.94	F5	37.28
D4	79.83	F6	31.41

表 3.14 尿素の週最大濃度（限外濾過あり, $K_a=150$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/dL]	群	週最大濃度[mg/dL]
A4	128.40	D5	56.24
A5	118.36	D6	51.92
A6	108.58	D7	48.82
A7	101.81	D8	46.46
A8	96.88	E2	85.05
B4	96.49	E3	67.75
B5	86.41	E4	59.26
B6	79.86	E5	54.14
B7	75.27	E6	50.64
B8	71.84	E7	48.04
C4	64.39	E8	45.98
C5	57.00	F1	108.81
C6	52.27	F2	60.80
C7	48.99	F3	44.49
C8	46.54	F4	36.20
D3	73.66	F5	31.10
D4	62.75	F6	27.59

表 3.15 尿素の週最大濃度（限外濾過あり, $K_u=120$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/dL]	群	週最大濃度[mg/dL]
A4	140.91	D5	62.21
A5	128.01	D6	56.66
A6	120.26	D7	52.67
A7	111.32	D8	49.64
A8	104.75	E2	98.11
B4	109.03	E3	76.04
B5	95.98	E4	65.20
B6	87.44	E5	58.71
B7	81.43	E6	54.33
B8	76.96	E7	51.11
C4	73.60	E8	48.59
C5	63.84	F1	132.45
C6	57.53	F2	72.75
C7	53.14	F3	52.38
C8	49.89	F4	42.00
D3	84.33	F5	35.64
D4	70.51	F6	31.27

表 3.16 尿素の週最大濃度（限外濾過あり, $K_u=90$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/dL]	群	週最大濃度[mg/dL]
A4	157.74	D5	72.64
A5	144.36	D6	65.11
A6	133.49	D7	59.67
A7	124.60	D8	55.55
A8	119.27	E2	120.34
B4	125.20	E3	90.38
B5	112.84	E4	75.55
B6	101.01	E5	66.71
B7	92.63	E6	60.80
B8	86.39	E7	56.52
C4	89.87	E8	53.22
C5	76.28	F1	171.50
C6	67.35	F2	92.72
C7	61.07	F3	65.67
C8	56.42	F4	51.88
D3	102.45	F5	43.44
D4	83.86	F6	37.67

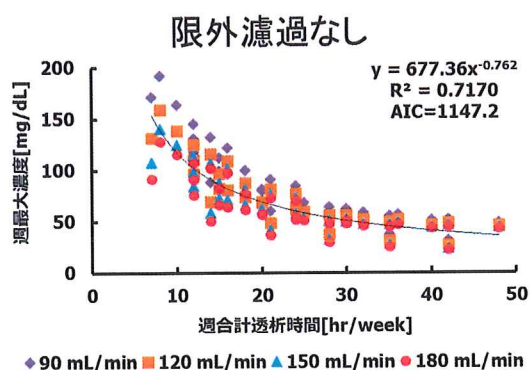


図 3.13 尿素の週最大濃度(限外濾過なし)
と週あたりの合計透析時間の関係

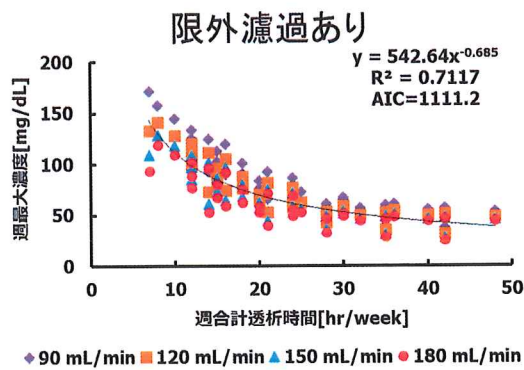


図 3.14 尿素の週最大濃度(限外濾過あり)
と週あたりの合計透析時間の関係

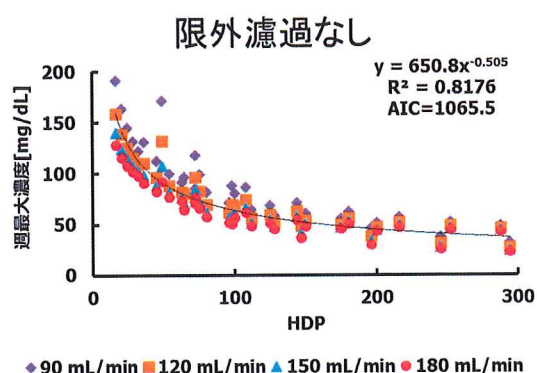


図 3.15 尿素の週最大濃度(限外濾過なし)
と HDP の関係

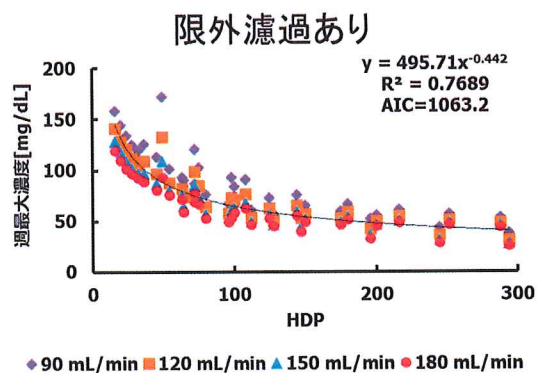


図 3.16 尿素の週最大濃度(限外濾過あり)
と HDP の関係

表 3.17 限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値 (尿素の週最大濃度)

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.7170	0.8176	1147.2	1065.5
限外濾過あり	0.7117	0.7689	1111.2	1063.2

β₂MG の週最大濃度における HDP の相関

2-2-1(2)より、表 2.1 に示した 34 通りの透析スケジュールにおける 1 週間の β₂MG のシミュレーション解析をおこなった。シミュレーション結果から、β₂MG クリアランス K_{β} が 80 mL/min の際の β₂MG の週最大濃度（限外濾過あり）を求めた（表 3.18）。

β₂MG クリアランス K_{β} が 80 mL/min の際の 2-1-1(3)（限外濾過なし）および 2-2-1(2)（限外濾過あり）における β₂MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた（図 3.5, 図 3.17）。縦軸は β₂MG の週最大濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

同じく、β₂MG クリアランス K_u が 80 mL/min の際の 2-1-1(3)（限外濾過なし）および 2-2-1(2)（限外濾過あり）における β₂MG の週最大濃度と HDP の関係をまとめた（図 3.6, 図 3.18）。縦軸は β₂MG の週最大濃度、横軸は HDP を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

これらの限外濾過の有無による R² 値および AIC 値をまとめた（表 3.19）。

限外濾過なし（図 3.5 および図 3.6）では、すでに 3-1-2 で、β₂MG の週最大濃度と HDP の R² 値が、β₂MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の R² 値と比べて高いこと、また、β₂MG の週最大濃度と HDP の AIC 値が、β₂MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の AIC 値と比べて低いことを示した。限外濾過あり（図 3.17 および図 3.18）の場合も、よく似た結果を示したので、限外濾過の有無によって、R² 値および AIC 値の関係性は変わらなかった。

表 3.18 β₂MG の週最大濃度（限外濾過あり, K_{β} =80 mL/min）

群	週最大濃度[mg/L]	群	週最大濃度[mg/L]
A4	39.90	D5	28.15
A5	39.05	D6	27.08
A6	38.34	D7	26.20
A7	37.79	D8	25.44
A8	37.23	E2	32.70
B4	36.07	E3	30.37
B5	34.96	E4	28.82
B6	34.10	E5	27.63
B7	33.43	E6	26.72
B8	32.78	E7	25.94
C4	29.69	E8	25.27
C5	28.29	F1	32.76
C6	27.16	F2	26.46
C7	26.26	F3	23.04
C8	25.44	F4	20.73
D3	31.29	F5	18.91
D4	29.47	F6	17.56

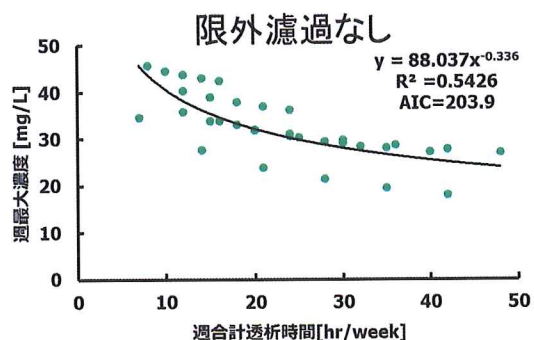


図 3.5 β_2 MG の週最大濃度(限外濾過なし)と週あたりの合計透析時間の関係

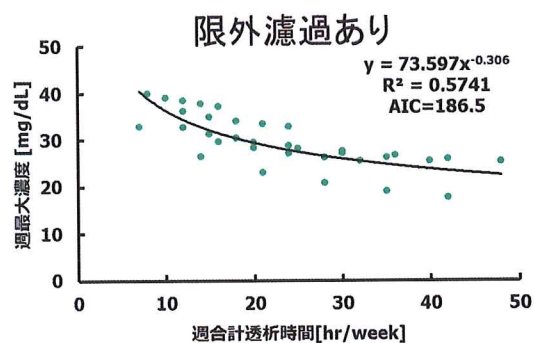


図 3.17 β_2 MG の週最大濃度(限外濾過あり)と週あたりの合計透析時間の関係

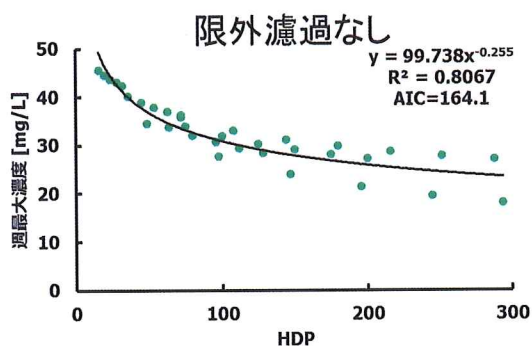


図 3.6 β_2 MG の週最大濃度(限外濾過なし)と HDP の関係

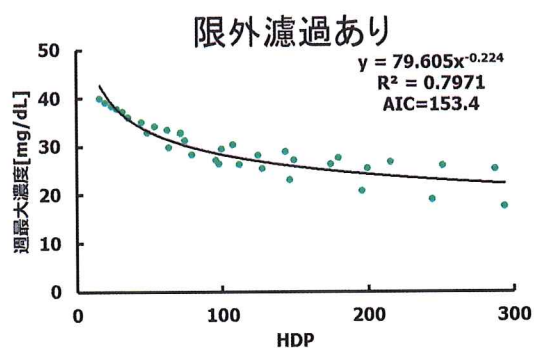


図 3.18 β_2 MG の週最大濃度(限外濾過あり)と HDP の関係

表 3.19 限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値 (β_2 MG の週最大濃度)

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.5426	0.8067	203.9	164.1
限外濾過あり	0.5741	0.7971	186.5	153.4

さらに、 β_2 MG では 3 種類のクリアランスにおける 1 週間の溶質濃度の経時変化を算出した。すべての透析スケジュールにおける β_2 MG の週最大濃度（限外濾過なし）（80 mL/min : 表 3.3, 60 mL/min : 表 3.20, 40 mL/min : 表 3.21）および β_2 MG の週最大濃度（限外濾過あり）（80 mL/min : 表 3.18, 60 mL/min : 表 3.22, 40 mL/min : 表 3.23）をそれぞれ求めた。

β_2 MG クリアランス K_β を 40, 60, 80 mL/min と変化させた際の 2-1-1(3)（限外濾過なし）および 2-2-1(2)（限外濾過あり）における β_2 MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた（図 3.19, 図 3.20）。縦軸は β_2 MG の週最大濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、3 種類の K_β における 34 通りの透析スケジュール（ $3 \times 34 = 102$ 通り）の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

同じく、 β_2 MG クリアランス K_β を 40, 60, 80 mL/min と変化させた際の 2-1-1(3)（限外濾過なし）および 2-2-1(2)（限外濾過あり）における β_2 MG の週最大濃度と HDP の関係をまとめた（図 3.21, 図 3.22）。縦軸は β_2 MG の週最大濃度、横軸は HDP を表し、3 種類の K_β における 34 通りの透析スケジュール（ $3 \times 34 = 102$ 通り）の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

これらの限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値をまとめた（表 3.24）。

尿素のクリアランス K_u を変化させたときの結果と同様に、週あたりの合計透析時間および HDP ではクリアランスを含んだ式でないため、同じ透析スケジュールであれば、同じ値となる。一方、週最大濃度はクリアランスによって変化するため、縦軸に週最大濃度、横軸に週あたりの合計透析時間または HDP をとり、クリアランスを変化させると、グラフ上の値は見かけ上、上下に移動していた。

限外濾過なし（図 3.19 および図 3.21）では、 β_2 MG クリアランス K_β を変化させた場合でも、すでに 3-1-2 で示した結果とよく似た結果を示した（ β_2 MG の週最大濃度と HDP の R^2 値が、 β_2 MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の R^2 値と比べて高いこと、また、 β_2 MG の週最大濃度と HDP の AIC 値が、 β_2 MG の週最大濃度と週あたりの合計透析時間の AIC 値と比べて低いこと）。限外濾過あり（図 3.20 および図 3.22）の場合も、よく似た結果を示したので、限外濾過の有無によって、 R^2 値および AIC 値の関係性は変わらなかった。

表 3.20 β_2 MG の週最大濃度（限外濾過なし, $K_\beta=60$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/L]	群	週最大濃度[mg/L]
A4	46.55	D5	31.45
A5	45.38	D6	30.07
A6	44.46	D7	28.95
A7	43.69	D8	28.00
A8	43.00	E2	37.28
B4	41.30	E3	34.30
B5	39.90	E4	32.31
B6	38.76	E5	30.81
B7	37.80	E6	29.58
B8	36.97	E7	28.58
C4	35.25	E8	27.72
C5	33.38	F1	37.03
C6	31.85	F2	29.85
C7	30.56	F3	25.78
C8	29.43	F4	23.00
D3	35.34	F5	20.89
D4	33.11	F6	19.23

表 3.21 β_2 MG の週最大濃度（限外濾過なし, $K_\beta=40$ mL/min）

群	週最大濃度[mg/L]	群	週最大濃度[mg/L]
A4	47.90	D5	33.54
A5	46.80	D6	31.99
A6	45.81	D7	30.69
A7	44.97	D8	29.60
A8	44.22	E2	39.89
B4	43.16	E3	36.62
B5	41.66	E4	34.34
B6	40.43	E5	32.64
B7	39.35	E6	31.25
B8	38.42	E7	30.09
C4	37.74	E8	29.12
C5	35.73	F1	40.65
C6	34.06	F2	33.40
C7	32.63	F3	28.91
C8	31.38	F4	25.84
D3	37.88	F5	23.41
D4	35.45	F6	21.52

表 3.22 β_2 MG の週最大濃度 (限外濾過あり, $K_\beta=60$ mL/min)

群	週最大濃度[mg/L]	群	週最大濃度[mg/L]
A4	40.62	D5	29.18
A5	39.75	D6	28.04
A6	39.03	D7	26.99
A7	38.34	D8	26.17
A8	37.85	E2	34.13
B4	37.00	E3	31.48
B5	35.80	E4	29.86
B6	34.90	E5	28.48
B7	34.07	E6	27.55
B8	33.40	E7	26.65
C4	30.90	E8	25.87
C5	29.34	F1	35.01
C6	28.12	F2	28.49
C7	27.09	F3	24.81
C8	26.24	F4	22.14
D3	32.58	F5	20.27
D4	30.67	F6	18.72

表 3.23 β_2 MG の週最大濃度 (限外濾過あり, $K_\beta=40$ mL/min)

群	週最大濃度[mg/L]	群	週最大濃度[mg/L]
A4	41.84	D5	31.06
A5	40.86	D6	29.77
A6	40.09	D7	28.61
A7	39.44	D8	27.65
A8	38.88	E2	36.28
B4	38.53	E3	33.58
B5	37.31	E4	31.64
B6	36.37	E5	30.16
B7	35.51	E6	28.94
B8	34.66	E7	27.96
C4	33.15	E8	27.12
C5	31.34	F1	38.42
C6	29.87	F2	31.91
C7	28.81	F3	27.82
C8	27.72	F4	24.89
D3	34.80	F5	22.68
D4	32.66	F6	20.93

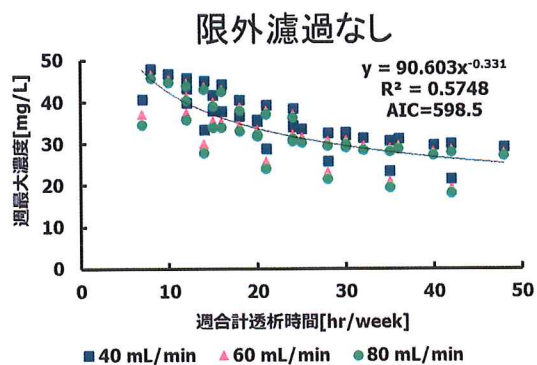


図 3.19 β_2 MG の週最大濃度(限外濾過なし)と週あたりの合計透析時間の関係

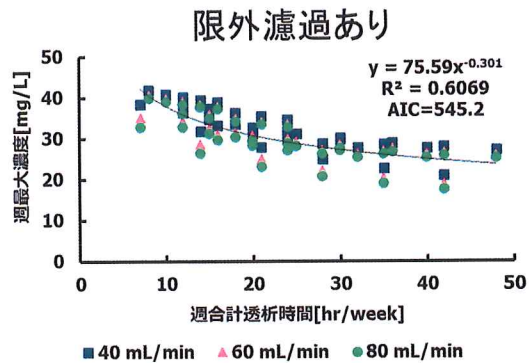


図 3.20 β_2 MG の週最大濃度(限外濾過あり)と週あたりの合計透析時間の関係

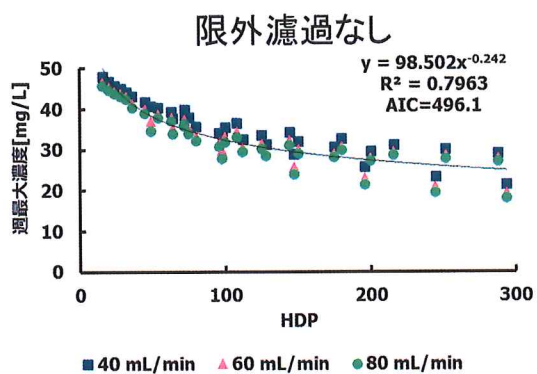


図 3.21 β_2 MG の週最大濃度(限外濾過なし)と HDP の関係

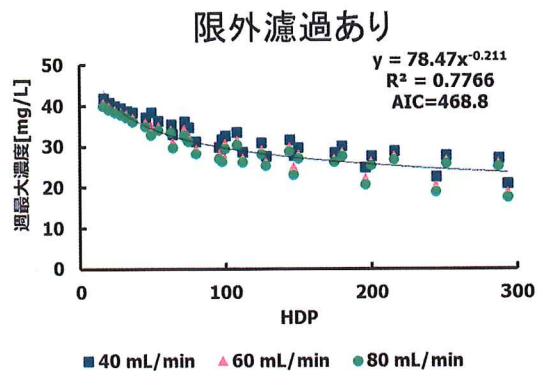


図 3.22 β_2 MG の週最大濃度(限外濾過あり)と HDP の関係

表 3.24 限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値 (β_2 MG の週最大濃度)

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.5748	0.7963	598.5	496.1
限外濾過あり	0.6069	0.7766	545.2	468.8

(2) 各溶質の時間平均濃度における HDP の相関

尿素の時間平均濃度における HDP の相関

2-2-1(1)より、表 2.1 に示した 34 通りの透析スケジュールにおける 1 週間の尿素のシミュレーション解析をおこなった。シミュレーション結果から、尿素クリアランス K_u が 180 mL/min の際の尿素の時間平均濃度（限外濾過あり）を求めた（表 3.25）。

尿素クリアランス K_u が 180 mL/min の際の 2-1-1(2)（限外濾過なし）および 2-2-1(1)（限外濾過あり）における尿素の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた（図 3.7, 図 3.23）。縦軸は尿素の時間平均濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

同じく、尿素クリアランス K_u が 180 mL/min の際の 2-1-1(2)（限外濾過なし）および 2-2-1(1)（限外濾過あり）における尿素の時間平均濃度と HDP の関係をまとめた（図 3.8, 図 3.24）。縦軸は尿素の時間平均濃度、横軸は HDP を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

これらの限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値をまとめた（表 3.26）。

限外濾過なし（図 3.7 および図 3.8）では、すでに 3-1-3 で、尿素の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の R^2 値が、尿素の時間平均濃度と HDP の R^2 値と比べて高いこと、また、尿素の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の AIC 値が、尿素の時間平均濃度と HDP の AIC 値と比べて低いことを示した。限外濾過あり（図 3.23 および図 3.24）の場合も、よく似た結果を示したので、限外濾過の有無によって、 R^2 値および AIC 値の関係性は変わらなかった。

表 3.25 尿素の時間平均濃度（限外濾過あり, $K_u=180$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/dL]	群	時間平均濃度[mg/dL]
A4	75.25	D5	27.68
A5	66.80	D6	24.20
A6	58.38	D7	21.73
A7	52.62	D8	19.86
A8	48.46	E2	51.08
B4	53.25	E3	35.40
B5	45.10	E4	27.68
B6	39.38	E5	23.10
B7	35.40	E6	20.05
B8	32.47	E7	17.86
C4	40.42	E8	16.18
C5	33.81	F1	82.57
C6	29.50	F2	42.29
C7	26.46	F3	28.92
C8	24.18	F4	22.30
D3	42.05	F5	18.35
D4	32.98	F6	15.71

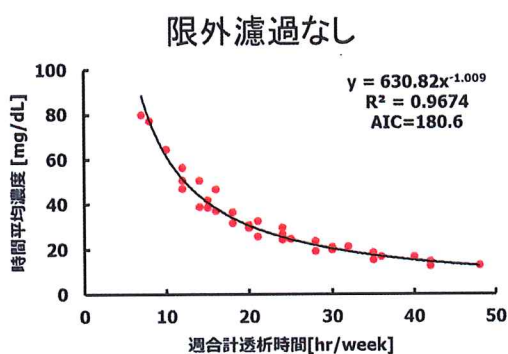


図 3.7 尿素の週最大濃度(限外濾過なし)と週あたりの合計透析時間の関係

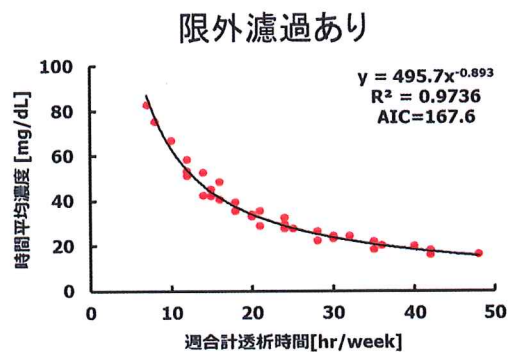


図 3.23 尿素の週最大濃度(限外濾過あり)と週あたりの合計透析時間の関係

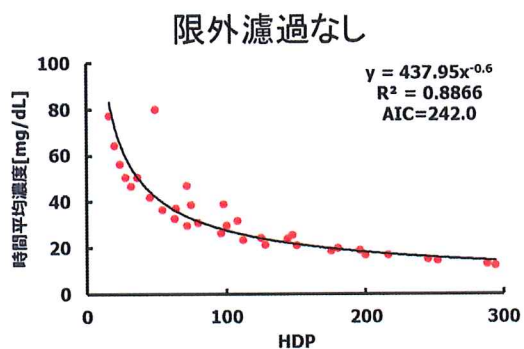


図 3.8 尿素の週最大濃度(限外濾過なし)と HDP の関係

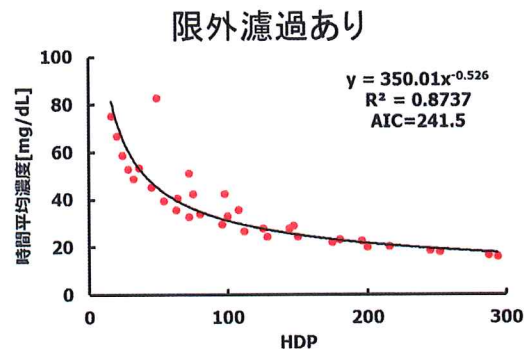


図 3.24 尿素の週最大濃度(限外濾過あり)と HDP の関係

表 3.26 限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値（尿素の時間平均濃度）

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.9674	0.8866	180.6	242.0
限外濾過あり	0.9736	0.8737	167.6	241.5

さらに、尿素では4種類のクリアランスにおける1週間の溶質濃度の経時変化を算出した。すべての透析スケジュールにおける尿素的時間平均濃度（限外濾過なし）（180 mL/min：表 3.2, 150 mL/min：表 3.27, 120 mL/min：表 3.28, 90 mL/min：表 3.29）および尿素的時間平均濃度（限外濾過あり）（180 mL/min：表 3.25, 150 mL/min：表 3.30, 120 mL/min：表 3.31, 90 mL/min：表 3.32）をそれぞれ求めた。

尿素クリアランス K_u を 90, 120, 150, 180 mL/min と変化させた際の 2-1-1(2) (限外濾過なし) および 2-2-1(1) (限外濾過あり) における尿素的時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた（図 3.25, 図 3.26）。縦軸は尿素的時間平均濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、4種類の K_u における34通りの透析スケジュール（ $4 \times 34 = 136$ 通り）の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

同じく、尿素クリアランス K_u を 90, 120, 150, 180 mL/min と変化させた際の 2-1-1(2) (限外濾過なし) および 2-2-1(1) (限外濾過あり) における尿素的時間平均濃度と HDP の関係をまとめた（図 3.27, 図 3.28）。縦軸は尿素的時間平均濃度、横軸は HDP を表し、4種類の K_u における34通りの透析スケジュール（ $4 \times 34 = 136$ 通り）の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

これらの限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値をまとめた（表 3.33）。

週最大濃度の場合と同様に、週あたりの合計透析時間および HDP ではクリアランスを含んだ式でないため、同じ透析スケジュールであれば、同じ値となる。一方、時間平均濃度はクリアランスによって変化するため、縦軸に時間平均濃度、横軸に週あたりの合計透析時間または HDP をとり、クリアランスを変化させると、グラフ上の値は見かけ上、上下に移動していた。

限外濾過なし（図 3.25 および図 3.27）では、尿素クリアランス K_u を変化させた場合でも、すでに 3-1-3 で示した結果とよく似た結果を示した（尿素的時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の R^2 値が、尿素的時間平均濃度と HDP の R^2 値と比べて高いこと、また、尿素的時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の AIC 値が、尿素的時間平均濃度と HDP の AIC 値と比べて低いこと）。限外濾過あり（図 3.26 および図 3.28）の場合も、よく似た結果を示したので、限外濾過の有無によって、 R^2 値および AIC 値の関係性は変わらなかった。

表 3.27 尿素の時間平均濃度（限外濾過なし, $K_u=150$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/dL]	群	時間平均濃度[mg/dL]
A4	89.73	D5	27.70
A5	73.79	D6	23.49
A6	63.51	D7	20.51
A7	56.42	D8	18.26
A8	51.26	E2	55.65
B4	58.67	E3	36.99
B5	47.99	E4	27.82
B6	41.05	E5	22.37
B7	36.20	E6	18.75
B8	32.62	E7	16.15
C4	43.16	E8	14.16
C5	35.11	F1	95.62
C6	29.83	F2	46.41
C7	26.11	F3	30.19
C8	23.32	F4	22.16
D3	45.02	F5	17.36
D4	34.11	F6	14.16

表 3.28 尿素の時間平均濃度（限外濾過なし, $K_u=120$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/dL]	群	時間平均濃度[mg/dL]
A4	109.07	D5	32.93
A5	88.54	D6	27.53
A6	75.16	D7	23.70
A7	65.82	D8	20.83
A8	58.97	E2	68.76
B4	71.20	E3	45.20
B5	57.49	E4	33.57
B6	48.51	E5	26.65
B7	42.19	E6	22.06
B8	37.52	E7	18.77
C4	52.29	E8	16.27
C5	41.99	F1	119.30
C6	35.20	F2	57.62
C7	30.41	F3	37.20
C8	26.82	F4	27.06
D3	55.06	F5	20.99
D4	41.15	F6	16.95

表 3.29 尿素の時間平均濃度（限外濾過なし, $K_u=90$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/dL]	群	時間平均濃度[mg/dL]
A4	142.17	D5	42.06
A5	114.13	D6	34.67
A6	95.69	D7	29.42
A7	82.69	D8	25.50
A8	73.08	E2	90.82
B4	92.67	E3	59.12
B5	73.96	E4	43.40
B6	61.63	E5	34.04
B7	52.92	E6	27.83
B8	46.44	E7	23.39
C4	67.94	E8	20.04
C5	53.91	F1	158.84
C6	44.64	F2	76.40
C7	38.07	F3	49.04
C8	33.16	F4	35.40
D3	72.10	F5	27.24
D4	53.26	F6	21.80

表 3.30 尿素の時間平均濃度（限外濾過あり, $K_u=150$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/dL]	群	時間平均濃度[mg/dL]
A4	84.00	D5	31.75
A5	77.11	D6	27.47
A6	66.57	D7	24.43
A7	59.26	D8	22.14
A8	53.95	E2	60.55
B4	62.93	E3	41.57
B5	52.00	E4	32.19
B6	44.88	E5	26.60
B7	39.89	E6	22.89
B8	36.22	E7	20.23
C4	47.06	E8	18.20
C5	38.92	F1	98.63
C6	33.59	F2	50.34
C7	29.83	F3	34.20
C8	27.02	F4	26.17
D3	49.39	F5	21.37
D4	38.29	F6	18.16

表 3.31 尿素の時間平均濃度（限外濾過あり, $K_u=120$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/dL]	群	時間平均濃度[mg/dL]
A4	95.25	D5	38.13
A5	83.92	D6	32.62
A6	79.56	D7	28.72
A7	70.00	D8	25.80
A8	62.97	E2	74.84
B4	76.77	E3	50.98
B5	62.77	E4	39.11
B6	53.58	E5	32.03
B7	47.11	E6	27.32
B8	42.32	E7	23.95
C4	57.30	E8	21.41
C5	46.91	F1	122.60
C6	40.06	F2	62.46
C7	35.21	F3	42.22
C8	31.60	F4	32.10
D3	60.59	F5	26.03
D4	46.49	F6	21.99

表 3.32 尿素の時間平均濃度（限外濾過あり, $K_u=90$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/dL]	群	時間平均濃度[mg/dL]
A4	109.83	D5	49.15
A5	98.51	D6	41.63
A6	89.15	D7	36.29
A7	81.34	D8	32.30
A8	79.20	E2	98.75
B4	89.38	E3	66.85
B5	81.33	E4	50.89
B6	68.76	E5	41.33
B7	59.84	E6	34.97
B8	53.22	E7	30.42
C4	74.77	E8	27.00
C5	60.66	F1	162.21
C6	51.32	F2	82.72
C7	44.68	F3	55.72
C8	39.73	F4	42.16
D3	79.53	F5	34.01
D4	60.51	F6	28.56

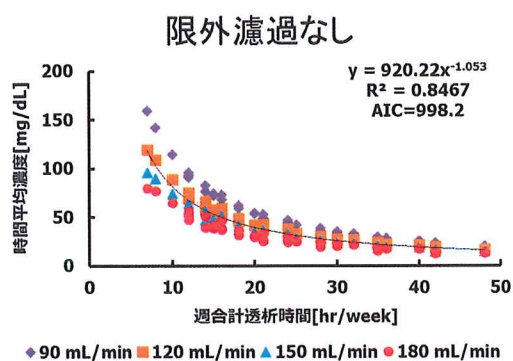


図 3.25 尿素の時間平均濃度(限外濾過なし)と週あたりの合計透析時間の関係

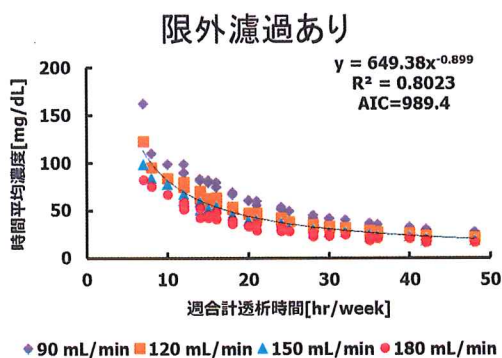


図 3.26 尿素の時間平均濃度(限外濾過あり)と週あたりの合計透析時間の関係

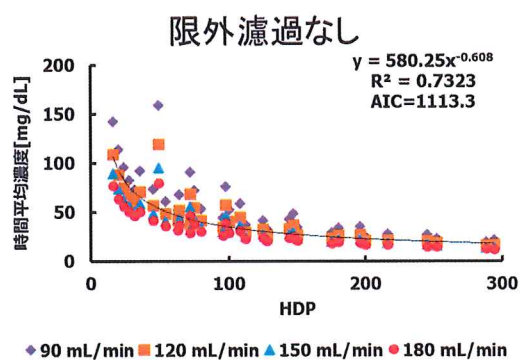


図 3.27 尿素の時間平均濃度(限外濾過なし)と HDP の関係

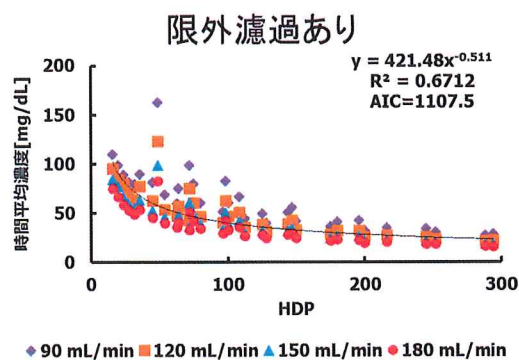


図 3.28 尿素の時間平均濃度(限外濾過あり)と HDP の関係

表 3.33 限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値 (尿素の時間平均濃度)

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.8467	0.7323	998.2	1113.3
限外濾過あり	0.8023	0.6712	989.4	1107.5

β₂MG の時間平均濃度における HDP の相関

2-2-1(2)より、表 2.1 に示した 34 通りの透析スケジュールにおける 1 週間の β₂MG のシミュレーション解析をおこなった。シミュレーション結果から、β₂MG クリアランス K_β が 80 mL/min の際の β₂MG の時間平均濃度（限外濾過あり）を求めた（表 3.34）。

β₂MG クリアランス K_β が 80 mL/min の際の 2-1-1(3)（限外濾過なし）および 2-2-1(2)（限外濾過あり）における β₂MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた（図 3.9, 図 3.29）。縦軸は β₂MG の時間平均濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

同じく、β₂MG クリアランス K_β が 80 mL/min の際の 2-1-1(3)（限外濾過なし）および 2-2-1(2)（限外濾過あり）における β₂MG の時間平均濃度と HDP の関係をまとめた（図 3.10, 図 3.30）。縦軸は β₂MG の時間平均濃度、横軸は HDP を表し、34 通りの透析スケジュールの値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

これらの限外濾過の有無による R² 値および AIC 値をまとめた（表 3.35）。

限外濾過なし（図 3.9 および図 3.10）では、すでに 3-1-3 で、β₂MG の時間平均濃度と HDP の R² 値が、β₂MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の R² 値と比べて 1 に近い値であったこと、また、β₂MG の時間平均濃度と HDP の AIC 値が、β₂MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の AIC 値と比べて低いことを示した。限外濾過あり（図 3.29 および図 3.30）の場合も、よく似た結果を示したので、限外濾過の有無によって、R² 値および AIC 値の関係性は変わらなかった。

表 3.34 β₂MG の時間平均濃度（限外濾過あり, K_β=80 mL/min）

群	時間平均濃度[mg/L]	群	時間平均濃度[mg/L]
A4	31.93	D5	17.05
A5	29.66	D6	15.39
A6	27.82	D7	14.06
A7	26.29	D8	12.95
A8	24.99	E2	23.79
B4	26.21	E3	19.56
B5	23.88	E4	16.77
B6	22.03	E5	14.73
B7	20.51	E6	13.15
B8	19.23	E7	11.88
C4	22.17	E8	10.81
C5	19.91	F1	29.20
C6	18.14	F2	21.41
C7	16.69	F3	17.22
C8	15.48	F4	14.49
D3	22.06	F5	12.51
D4	19.17	F6	10.98

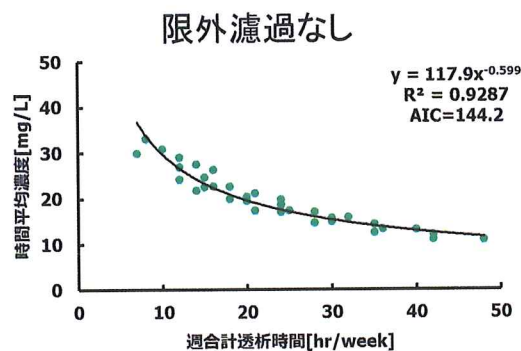


図 3.9 β_2 MG の時間平均濃度(限外濾過なし)と週あたりの合計透析時間の関係

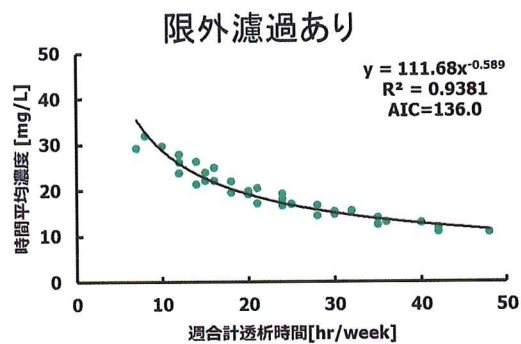


図 3.29 β_2 MG の時間平均濃度(限外濾過あり)と週あたりの合計透析時間の関係

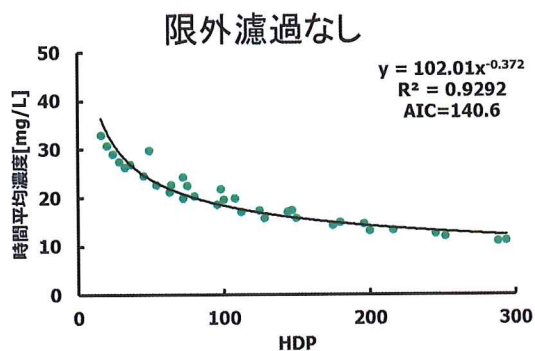


図 3.10 β_2 MG の時間平均濃度(限外濾過なし)と HDP の関係

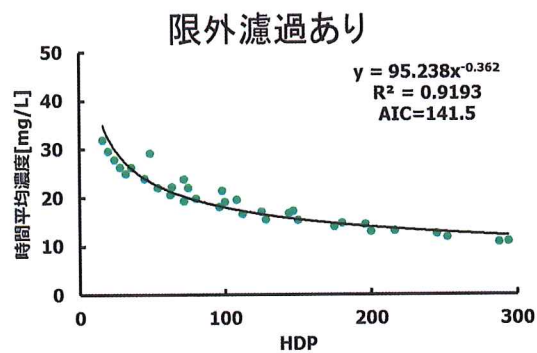


図 3.30 β_2 MG の時間平均濃度(限外濾過あり)と HDP の関係

表 3.35 限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値 (β_2 MG の時間平均濃度)

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.9287	0.9292	144.2	140.6
限外濾過あり	0.9381	0.9193	136.0	141.5

さらに、 β_2 MG では 3 種類のクリアランスにおける 1 週間の溶質濃度の経時変化を算出した。すべての透析スケジュールにおける β_2 MG の時間平均濃度（限外濾過なし）（80 mL/min : 表 3.4, 60 mL/min : 表 3.36, 40 mL/min : 表 3.37）および β_2 MG の時間平均濃度（限外濾過あり）（80 mL/min : 表 3.34, 60 mL/min : 表 3.38, 40 mL/min : 表 3.39）をそれぞれ求めた。

β_2 MG クリアランス K_β を 40, 60, 80 mL/min と変化させた際の 2-1-1(3)（限外濾過なし）および 2-2-1(2)（限外濾過あり）における β_2 MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の関係をまとめた（図 3.31, 図 3.32）。縦軸は β_2 MG の時間平均濃度、横軸は週あたりの合計透析時間を表し、3 種類の K_β における 34 通りの透析スケジュール（ $3 \times 34 = 102$ 通り）の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

同じく、 β_2 MG クリアランス K_β を 40, 60, 80 mL/min と変化させた際の 2-1-1(3)（限外濾過なし）および 2-2-1(2)（限外濾過あり）における β_2 MG の時間平均濃度と HDP の関係をまとめた（図 3.33, 図 3.34）。縦軸は β_2 MG の時間平均濃度、横軸は HDP を表し、3 種類の K_β における 34 通りの透析スケジュール（ $3 \times 34 = 102$ 通り）の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

これらの限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値をまとめた（表 3.40）。

週最大濃度の場合と同様に、週あたりの合計透析時間および HDP ではクリアランスを含んだ式でないため、同じ透析スケジュールであれば、同じ値となる。一方、時間平均濃度はクリアランスによって変化するため、縦軸に時間平均濃度、横軸に週あたりの合計透析時間または HDP をとり、クリアランスを変化させると、グラフ上の値は見かけ上、上下に移動していた。

限外濾過なし（図 3.31 および図 3.33）では、 β_2 MG クリアランス K_β を変化させた場合でも、すでに 3-1-3 で示した結果とよく似た結果を示した（ β_2 MG の時間平均濃度と HDP の R^2 値が、 β_2 MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の R^2 値と比べて 1 に近い値であったこと、また、 β_2 MG の時間平均濃度と HDP の AIC 値が、 β_2 MG の時間平均濃度と週あたりの合計透析時間の AIC 値と比べて低いこと）。限外濾過あり（図 3.32 および図 3.34）の場合も、よく似た結果を示したので、限外濾過の有無によって、 R^2 値および AIC 値の関係性は変わらなかった。

表 3.36 β_2 MG の時間平均濃度（限外濾過なし, $K_{\beta}=60$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/L]	群	時間平均濃度[mg/L]
A4	34.94	D5	19.15
A5	32.63	D6	17.29
A6	30.72	D7	15.79
A7	29.11	D8	14.54
A8	27.73	E2	26.82
B4	28.97	E3	22.10
B5	26.47	E4	18.95
B6	24.46	E5	16.65
B7	22.80	E6	14.87
B8	21.38	E7	13.43
C4	24.70	E8	12.24
C5	22.21	F1	32.86
C6	20.25	F2	24.35
C7	18.64	F3	19.63
C8	17.29	F4	16.52
D3	24.75	F5	14.27
D4	21.53	F6	12.54

表 3.37 β_2 MG の時間平均濃度（限外濾過なし, $K_{\beta}=40$ mL/min）

群	時間平均濃度[mg/L]	群	時間平均濃度[mg/L]
A4	38.12	D5	22.38
A5	35.75	D6	20.26
A6	33.75	D7	18.53
A7	32.03	D8	17.08
A8	30.52	E2	31.03
B4	32.51	E3	25.93
B5	29.85	E4	22.40
B6	27.66	E5	19.78
B7	25.82	E6	17.71
B8	24.24	E7	16.05
C4	28.32	E8	14.66
C5	25.58	F1	37.28
C6	23.38	F2	28.65
C7	21.56	F3	23.47
C8	20.03	F4	19.94
D3	28.62	F5	17.33
D4	25.07	F6	15.31

表 3.38 β_2 MG の時間平均濃度 (限外濾過あり, $K_p=60$ mL/min)

群	時間平均濃度[mg/L]	群	時間平均濃度[mg/L]
A4	33.98	D5	18.83
A5	31.60	D6	17.00
A6	29.65	D7	15.52
A7	28.01	D8	14.29
A8	26.60	E2	26.36
B4	28.35	E3	21.78
B5	25.87	E4	18.70
B6	23.86	E5	16.44
B7	22.20	E6	14.68
B8	20.80	E7	13.27
C4	24.27	E8	12.09
C5	21.82	F1	32.13
C6	19.87	F2	23.98
C7	18.28	F3	19.41
C8	16.96	F4	16.38
D3	24.34	F5	14.17
D4	21.18	F6	12.46

表 3.39 β_2 MG の時間平均濃度 (限外濾過あり, $K_p=40$ mL/min)

群	時間平均濃度[mg/L]	群	時間平均濃度[mg/L]
A4	37.35	D5	22.11
A5	34.92	D6	20.02
A6	32.87	D7	18.32
A7	31.11	D8	16.89
A8	29.58	E2	30.53
B4	31.99	E3	25.62
B5	29.34	E4	22.18
B6	27.17	E5	19.60
B7	25.34	E6	17.58
B8	23.77	E7	15.94
C4	27.94	E8	14.57
C5	25.25	F1	36.39
C6	23.07	F2	28.21
C7	21.29	F3	23.23
C8	19.76	F4	19.80
D3	28.22	F5	17.26
D4	24.76	F6	15.27

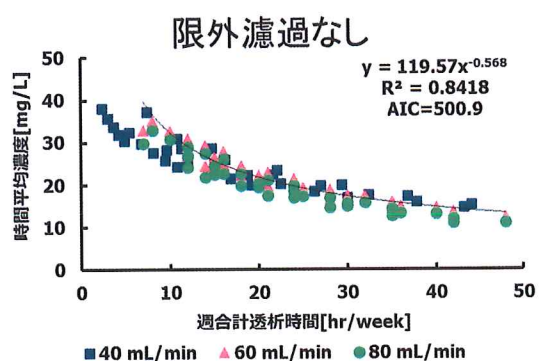


図 3.31 β_2 MG の時間平均濃度(限外濾過なし)と週あたりの合計透析時間の関係

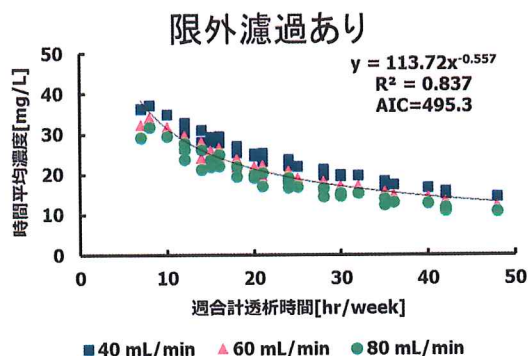


図 3.32 β_2 MG の時間平均濃度(限外濾過あり)と週あたりの合計透析時間の関係

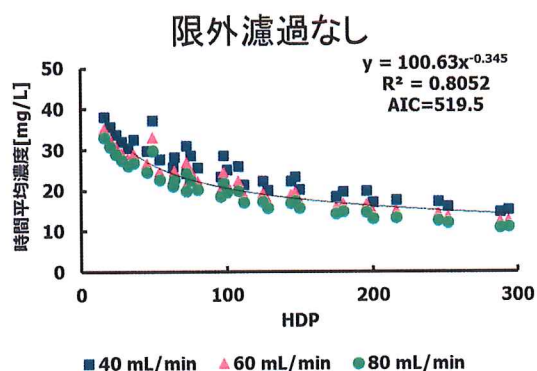


図 3.33 β_2 MG の時間平均濃度(限外濾過なし)と HDP の関係

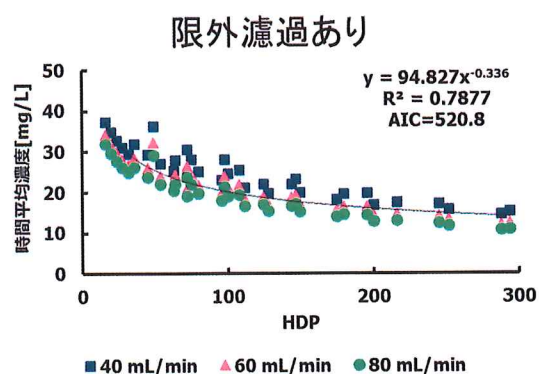


図 3.34 β_2 MG の時間平均濃度(限外濾過あり)と HDP の関係

表 3.40 限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値 (β_2 MG の時間平均濃度)

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.8418	0.8052	500.9	519.5
限外濾過あり	0.8370	0.7877	495.3	520.8

3-2-2. β_2 MG（中分子物質）における各パラメータ値が溶質濃度値に与える影響

2-2-2 で述べた通り、3.1 で得られた結果はモデル条件の各パラメータ値に依存する可能性があるため、 β_2 MG で用いた 3 コンパートメントモデルにおける各パラメータの設定値が β_2 MG の溶質濃度値に与える影響について検討した。

各パラメータが患者の測定データの標準偏差である約 20% 変化した場合（表 2.6）の β_2 MG の週最大濃度（表 3.41）および時間平均濃度（表 3.42）の最大誤差を示す。

コンパートメント間の移動係数および各コンパートメントの体積の変化による週最大濃度および時間平均濃度の最大誤差は数%であった。 β_2 MG の溶質産生速度による週最大濃度および時間平均濃度の最大誤差は 25%であったが、透析スケジュール間の差はわずかであった。

表 2.6 β_2 MG におけるモデル条件の各パラメータ値の個人差の報告

	V_1 [mL/kg]	K_{tr} [mL/min/kg]	V_2 [mL/kg]	K_{12} [mL/min/kg]	V_3 [mL/kg]	K_{13} [mL/min/kg]	G_p [mg/hr/kg]
Mean \pm S.D.	53 \pm 9	0.047 \pm 0.010	39 \pm 11	1.25 \pm 0.25	109 \pm 27	0.48 \pm 0.09	0.159 \pm 0.041
平均値からの変化率	$\pm 17\%$	$\pm 21\%$	$\pm 28\%$	$\pm 20\%$	$\pm 25\%$	$\pm 19\%$	$\pm 26\%$

表 3.41 モデル条件の各パラメータ値の変化による週最大濃度の最大誤差

		透析スケジュール								
	群	n	t	V_1 [%]	K_{tr} [%]	V_2 [%]	K_{12} [%]	V_3 [%]	K_{13} [%]	G_p [%]
Mean+S.D.	A7	2	7	-1.76	-11.30	-2.07	-0.02	-3.28	-0.56	25.79
	B4	3	4	-1.69	-10.61	-2.09	-0.06	-2.80	-0.69	25.77
	D7	5	7	-2.45	-6.76	-3.18	-0.04	-4.58	-1.02	25.89
	F4	7	4	-3.02	-5.63	-2.99	-0.19	-1.34	-1.97	25.78
Mean-S.D.	A7	2	7	1.81	13.93	2.18	0.03	4.12	0.74	-25.79
	B4	3	4	2.04	13.08	2.32	0.09	3.72	0.83	-25.65
	D7	5	7	2.98	7.67	3.66	0.06	6.27	1.45	-25.77
	F4	7	4	3.49	6.35	3.63	0.29	2.47	2.49	-25.79

表 3.42 モデル条件の各パラメータ値の変化による時間平均濃度の最大誤差

		透析スケジュール								
	群	n	t	V_1 [%]	K_{tr} [%]	V_2 [%]	K_{12} [%]	V_3 [%]	K_{13} [%]	G_p [%]
Mean+S.D.	A7	2	7	-2.10	-8.94	-2.27	-0.07	-0.40	-1.88	25.79
	B4	3	4	-1.88	-8.92	-1.89	-0.18	0.65	-1.75	25.75
	D7	5	7	-2.40	-4.98	-2.79	-0.12	-0.33	-2.30	25.82
	F4	7	4	-2.74	-5.08	-2.30	-0.33	-1.29	-2.23	25.74
Mean-S.D.	A7	2	7	2.25	10.75	2.57	0.11	1.15	2.45	-25.79
	B4	3	4	2.36	10.85	2.40	0.30	-0.56	1.96	-25.76
	D7	5	7	2.99	5.56	3.33	0.19	1.13	3.05	-25.77
	F4	7	4	3.09	5.66	3.00	0.46	-1.48	2.52	-25.82

3-3. 新たな指標の作成

3-1, 3-2 より、HDP は尿素、 β_2 MG における週最大濃度と関連性が高いことがわかった。そこで、週最大濃度に影響を与える因子について考察した。

尿素の非透析中および透析中の濃度は次式であらわされる。

$$\text{透析中} \quad C_{post} = C_{pre} \exp\left(-\frac{Kt}{V}\right) \quad \dots(3.1)$$

$$\text{非透析中} \quad C_{next\ pre} = C_{post} + \frac{G}{V} \cdot t_n \quad \dots(3.2)$$

(3.1) 式および (3.2) 式より、週 3 日透析をおこなった場合の週最大濃度 C_{peak} の理論式は、(3.3) 式であらわされる。同様に、週 4 日透析をおこなった場合は (3.4) 式、週 5 日透析をおこなった場合は (3.5) 式、週 6 日透析をおこなった場合は (3.6) 式、週 7 日透析をおこなった場合は (3.7) 式となる。

$$C_{peak} = \frac{\frac{G}{V} [t_3 + t_2 \exp\left(-\frac{Kt}{V}\right) + t_1 \exp\left(-\frac{2Kt}{V}\right)]}{1 - \exp\left(-\frac{3Kt}{V}\right)} \quad \dots(3.3)$$

$$C_{peak} = \frac{\frac{G}{V} [t_4 + t_3 \exp\left(-\frac{Kt}{V}\right) + t_2 \exp\left(-\frac{2Kt}{V}\right) + t_1 \exp\left(-\frac{3Kt}{V}\right)]}{1 - \exp\left(-\frac{4Kt}{V}\right)} \quad \dots(3.4)$$

$$C_{peak} = \frac{\frac{G}{V} [t_5 + t_4 \exp\left(-\frac{Kt}{V}\right) + t_3 \exp\left(-\frac{2Kt}{V}\right) + t_2 \exp\left(-\frac{3Kt}{V}\right) + t_1 \exp\left(-\frac{4Kt}{V}\right)]}{1 - \exp\left(-\frac{5Kt}{V}\right)} \quad \dots(3.5)$$

$$C_{peak} = \frac{\frac{G}{V} [t_6 + t_5 \exp\left(-\frac{Kt}{V}\right) + t_4 \exp\left(-\frac{2Kt}{V}\right) + t_3 \exp\left(-\frac{3Kt}{V}\right) + t_2 \exp\left(-\frac{4Kt}{V}\right) + t_1 \exp\left(-\frac{5Kt}{V}\right)]}{1 - \exp\left(-\frac{6Kt}{V}\right)} \quad \dots(3.6)$$

$$C_{peak} = \frac{\frac{G}{V} [t_7 + t_6 \exp\left(-\frac{Kt}{V}\right) + t_5 \exp\left(-\frac{2Kt}{V}\right) + t_4 \exp\left(-\frac{3Kt}{V}\right) + t_3 \exp\left(-\frac{4Kt}{V}\right) + t_2 \exp\left(-\frac{5Kt}{V}\right) + t_1 \exp\left(-\frac{6Kt}{V}\right)]}{1 - \exp\left(-\frac{7Kt}{V}\right)} \quad \dots(3.7)$$

これらの式より、週最大濃度に影響を与える因子の特徴は以下の通りである。

- ①最大の透析間隔 (t_{\max}) が大きいほど、週最大濃度は高くなる。
- ② Kt/V が高いほど、週最大濃度は低くなる。
- ③透析頻度 (n) が高いほど、週最大濃度は低くなる。

以上より、新たな指標を作成するにあたり、以下の a～e の条件には①～③を考慮した条件となっている。

- a. $HDP = n^2 \cdot t$ と関連性が高い因子であること。
- b. 最大の透析間隔が大きくなるほど、週最大濃度は大きくなること。
- c. Kt/V が大きいほど、週最大濃度は小さくなること。
- d. 週あたりの透析日数 n が大きいほど、週最大濃度は小さくなること。
- e. クリアランスの影響を反映させること。

新たな指標として、

$$n \left(\frac{Kt}{V} \right) \left(\frac{1}{t_{\max}} \right)$$

が考えられた。ここで n は週あたりの透析回数、 K はクリアランス、 t は 1 回の透析時間、 V は患者の体液量、 t_{\max} は最大の透析間隔を示す。

この式を無次元化し、指標として使いやすくすると、

$$n \left(\frac{Kt}{V} \right) \left(\frac{T}{t_{\max}} \right) \quad \dots(3.8)$$

となった。ここで、 T は 1 週間の総時間 ($=10080[\text{min}]$) を示す。

最大の透析間隔 t_{\max} が T/n とほぼ等しくなることから、 $t_{\max} \cong T/n$ を(3.8)式に代入すると、

$$n \left(\frac{Kt}{V} \right) \left(\frac{T}{t_{\max}} \right) = n^2 \left(\frac{Kt}{V} \right)$$

とあらわされ、無次元化できた。これを squared frequency Kt/V (sf- Kt/V) とした。

$$\text{squared frequency } Kt/V = n^2 \left(\frac{Kt}{V} \right) \quad \dots(3.9)$$

3-4. 新たな指標 sf-Kt/V と HDP の比較

(3.9)式より、 sf-Kt/V はクリアランスを含んだ式であるため、異なるクリアランスでの各溶質濃度値を用いて評価した。同じ透析スケジュールであっても、異なるクリアランスであれば sf-Kt/V 値は変化する。一方、HDP ではクリアランスを含んだ式でないため、同じ透析スケジュールであれば、クリアランスによらず同じ HDP 値となる。

尿素における新たな指標 sf-Kt/V と HDP の比較

すべての透析スケジュールにおける尿素的週最大濃度 (180 mL/min: 表 3.1, 150 mL/min: 表 3.11, 120 mL/min: 表 3.12, 90 mL/min: 表 3.13) と HDP の関係をまとめた (図 3.15)。縦軸は尿素的週最大濃度、横軸は HDP を表し、4 種類の K_u における 34 通りの透析スケジュール ($4 \times 34 = 136$ 通り) の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

同じく、すべての透析スケジュールにおける尿素的週最大濃度 (180 mL/min: 表 3.1, 150 mL/min: 表 3.11, 120 mL/min: 表 3.12, 90 mL/min: 表 3.13) と sf-Kt/V の関係をまとめた (図 3.35)。縦軸は尿素的週最大濃度、横軸は sf-Kt/V を表し、4 種類の K_u における 34 通りの透析スケジュール ($4 \times 34 = 136$ 通り) の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。これらの尿素的週最大濃度における R^2 値および AIC 値をまとめた (表 3.43)。

HDP ではクリアランスを含んだ式でないため、同じ透析スケジュールであれば、同じ値となる。一方、週最大濃度はクリアランスによって変化するため、縦軸に週最大濃度、横軸に HDP をとり、クリアランスを変化させると、グラフ上の値は見かけ上、上下に移動していた。それに対し、 sf-Kt/V ではクリアランスが式に含まれているため、同じ透析スケジュールであっても、クリアランスによって異なる値となる。縦軸に週最大濃度、横軸に sf-Kt/V をとり、クリアランスを変化させると、HDP よりも週最大濃度を反映したグラフとなっていた。

モデルの適合性の評価としての R^2 値は、尿素的週最大濃度と sf-Kt/V の方が、尿素的週最大濃度と HDP の関係と比べて高かった (HDP の R^2 値 = 0.8176, sf-Kt/V の R^2 値 = 0.8900)。AIC 値は、尿素的週最大濃度と sf-Kt/V の方が、尿素的週最大濃度と HDP の関係と比べて低かった (HDP の AIC 値 = 1065.5, sf-Kt/V の AIC 値 = 971.1)。また、尿素的週最大濃度と sf-Kt/V の関係は、尿素的週最大濃度と HDP の関係と比べて、異なるクリアランスにおいても、有意にモデルの適合性が高かった ($n=136$, $p<0.001$, likelihood ratio test)。

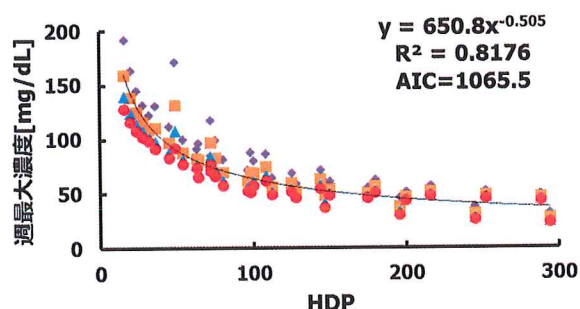


図 3.15 尿素の週最大濃度と HDP の関係

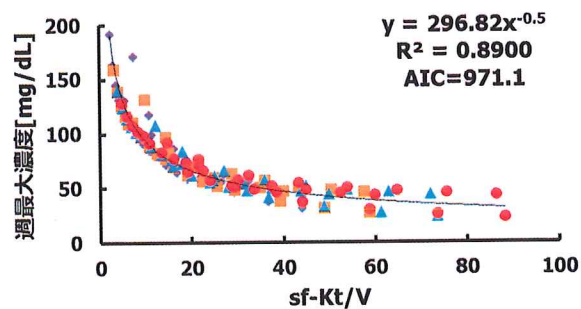


図 3.35 尿素の週最大濃度と sf-Kt/V の関係

表 3.43 尿素の週最大濃度における R² 値および AIC 値 (sf-Kt/V と HDP の比較)

	R ² 値		AIC値	
	HDP	sf-Kt/V	HDP	sf-Kt/V
限外濾過なし	0.8176	0.8900	1065.5	971.1

また、すべての透析スケジュールにおける尿素の時間平均濃度（180 mL/min: 表 3.2, 150 mL/min: 表 3.27, 120 mL/min: 表 3.28, 90 mL/min: 表 3.29）と HDP の関係をまとめた（図 3.27）。縦軸は尿素の時間平均濃度、横軸は HDP を表し、4 種類の K_u における 34 通りの透析スケジュール（ $4 \times 34 = 136$ 通り）の値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

同じく、すべての透析スケジュールにおける尿素の時間平均濃度（180 mL/min: 表 3.2, 150 mL/min: 表 3.27, 120 mL/min: 表 3.28, 90 mL/min: 表 3.29）と sf-Kt/V の関係をまとめた（図 3.36）。縦軸は尿素の時間平均濃度、横軸は sf-Kt/V を表し、4 種類の K_u における 34 通りの透析スケジュール（ $4 \times 34 = 136$ 通り）の値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。これらの尿素の時間平均濃度における R² 値および AIC 値をまとめた（表 3.44）。

HDP ではクリアランスを含んだ式でないため、同じ透析スケジュールであれば、同じ値となる。一方、時間平均濃度はクリアランスによって変化するため、縦軸に時間平均濃度、横軸に HDP をとり、クリアランスを変化させると、グラフ上の値は見かけ上、上下に移動していた。それに対し、sf-Kt/V ではクリアランスが式に含まれているため、同じ透析スケジュールであっても、クリアランスによって異なる値となる。縦軸に時間平均濃度、横軸に sf-Kt/V をとり、クリアランスを変化させると、HDP よりも時間平均濃度を反映したグラフとなっていた。

モデルの適合性の評価としての R^2 値は、尿素の時間平均濃度と sf-Kt/V の方が、尿素の時間平均濃度と HDP の関係と比べて高かった (HDP の R^2 値=0.7323, sf-Kt/V の R^2 値=0.8641)。AIC 値は、尿素の時間平均濃度と sf-Kt/V の方が、尿素の時間平均濃度と HDP の関係と比べて低かった (HDP の AIC 値=1113.3, sf-Kt/V の AIC 値=1064.1)。また、尿素の時間平均濃度と sf-Kt/V の関係は、尿素の時間平均濃度と HDP の関係と比べて、異なるクリアランスにおいても、有意にモデルの適合性が高かった ($n=136$, $p<0.001$, likelihood ratio test)。

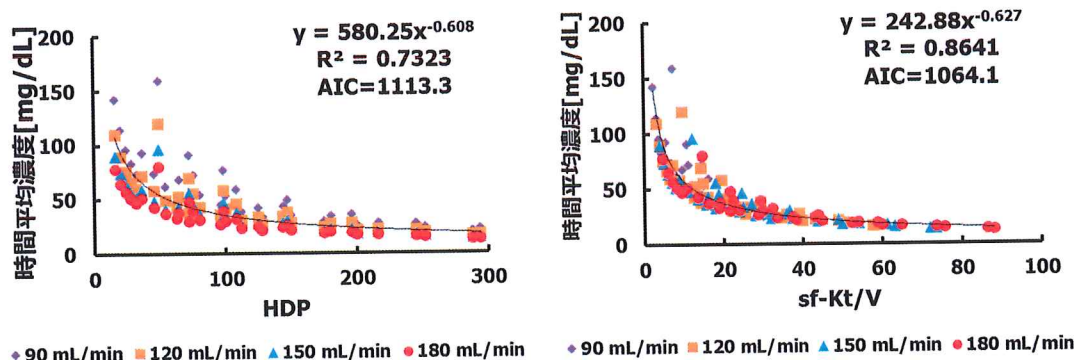


図 3.27 尿素の時間平均濃度と HDP の関係 図 3.36 尿素の時間平均濃度と sf-Kt/V の関係

表 3.44 尿素の時間平均濃度における R^2 値および AIC 値 (sf-Kt/V と HDP の比較)

	R^2 値		AIC値	
	HDP	sf-Kt/V	HDP	sf-Kt/V
限外濾過なし	0.7323	0.8641	1113.3	1064.1

β₂MG における新たな指標 sf-Kt/V と HDP の比較

すべての透析スケジュールにおける β₂MG の週最大濃度 (80 mL/min: 表 3.3, 60mL/min: 表 3.20, 40 mL/min: 表 3.21) と HDP の関係をまとめた (図 3.21)。縦軸は β₂MG の週最大濃度、横軸は HDP を表し、3 種類の K_β における 34 通りの透析スケジュール (3×34=102 通り) の値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

同じく、すべての透析スケジュールにおける β₂MG の週最大濃度 (80 mL/min: 表 3.3, 60mL/min: 表 3.20, 40 mL/min: 表 3.21) と sf-Kt/V の関係をまとめた (図 3.37)。縦軸は β₂MG の週最大濃度、横軸は sf-Kt/V を表し、3 種類の K_β における 34 通りの透析スケジュール (3×34=102 通り) の値をプロットし R² 値と AIC 値を求めた。

これらの β₂MG の週最大濃度における R² 値および AIC 値をまとめた (表 3.45)。

HDP ではクリアランスを含んだ式でないため、同じ透析スケジュールであれば、同じ値となる。一方、週最大濃度はクリアランスによって変化するため、縦軸に週最大濃度、横軸に HDP をとり、クリアランスを変化させると、グラフ上の値は見かけ上、上下に移動していた。それに対し、sf-Kt/V ではクリアランスが式に含まれているため、同じ透析スケジュールであっても、クリアランスによって異なる値となる。縦軸に週最大濃度、横軸に sf-Kt/V をとり、クリアランスを変化させると、HDP よりも週最大濃度を反映したグラフとなっていた。

モデルの適合性の評価としての R² 値は、β₂MG の週最大濃度と sf-Kt/V の方が、β₂MG の週最大濃度と HDP の関係と比べて高かった (HDP の R² 値=0.7963, sf-Kt/V の R² 値=0.8192)。AIC 値は、β₂MG の週最大濃度と sf-Kt/V の方が、β₂MG の週最大濃度と HDP の関係と比べて低かった (HDP の AIC 値=496.1, sf-Kt/V の AIC 値=487.5)。また、β₂MG の週最大濃度と sf-Kt/V の関係は、β₂MG の週最大濃度と HDP の関係と比べて、異なるクリアランスにおいても、有意にモデルの適合性が高かった (n=102, p=0.0019, likelihood ratio test)。

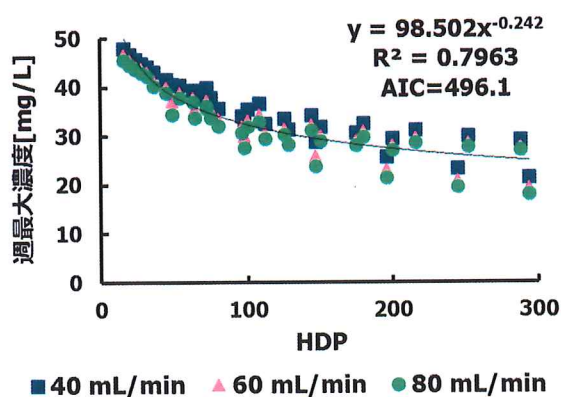


図 3.21 β₂MG の週最大濃度と HDP の関係

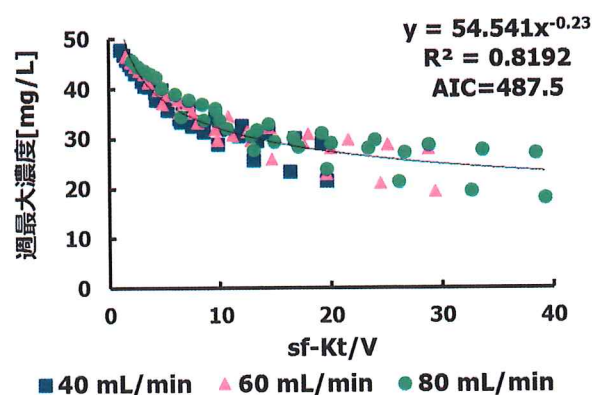


図 3.37 β₂MG の週最大濃度と sf-Kt/V の関係

表 3.45 β_2 MG の週最大濃度における R^2 値および AIC 値 (sf-Kt/V と HDP の比較)

	R^2 値		AIC値	
	HDP	sf-Kt/V	HDP	sf-Kt/V
限外濾過なし	0.7963	0.8192	496.1	487.5

すべての透析スケジュールにおける β_2 MG の時間平均濃度 (80 mL/min: 表 3.4, 60mL/min: 表 3.36, 40 mL/min: 表 3.37) と HDP の関係をまとめた (図 3.33)。縦軸は β_2 MG の時間平均濃度、横軸は HDP を表し、3 種類の K_{β} における 34 通りの透析スケジュール ($3 \times 34 = 102$ 通り) の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

同じく、すべての透析スケジュールにおける β_2 MG の時間平均濃度 (80 mL/min: 表 3.4, 60mL/min: 表 3.36, 40 mL/min: 表 3.37) と sf-Kt/V の関係をまとめた (図 3.38)。縦軸は β_2 MG の時間平均濃度、横軸は sf-Kt/V を表し、3 種類の K_{β} における 34 通りの透析スケジュール ($3 \times 34 = 102$ 通り) の値をプロットし R^2 値と AIC 値を求めた。

これらの β_2 MG の時間平均濃度における R^2 値および AIC 値をまとめた (表 3.46)。

HDP ではクリアランスを含んだ式でないため、同じ透析スケジュールであれば、同じ値となる。一方、時間平均濃度はクリアランスによって変化するため、縦軸に時間平均濃度、横軸に HDP をとり、クリアランスを変化させると、グラフ上の値は見かけ上、上下に移動していた。それに対し、sf-Kt/V ではクリアランスが式に含まれているため、同じ透析スケジュールであっても、クリアランスによって異なる値となる。縦軸に時間平均濃度、横軸に sf-Kt/V をとり、クリアランスを変化させると、HDP よりも時間平均濃度を反映したグラフとなっていた。

モデルの適合性の評価としての R^2 値は、 β_2 MG の時間平均濃度と sf-Kt/V の方が、 β_2 MG の時間平均濃度と HDP の関係と比べて高かった (HDP の R^2 値 = 0.8052, sf-Kt/V の R^2 値 = 0.9118)。AIC 値は、 β_2 MG の時間平均濃度と sf-Kt/V の方が、 β_2 MG の時間平均濃度と HDP の関係と比べて低かった (HDP の AIC 値 = 519.5, sf-Kt/V の AIC 値 = 463.9)。また、 β_2 MG の時間平均濃度と sf-Kt/V の関係は、 β_2 MG の時間平均濃度と HDP の関係と比べて、異なるクリアランスにおいても、有意にモデルの適合性が高かった ($n=102$, $p<0.001$, likelihood ratio test)。

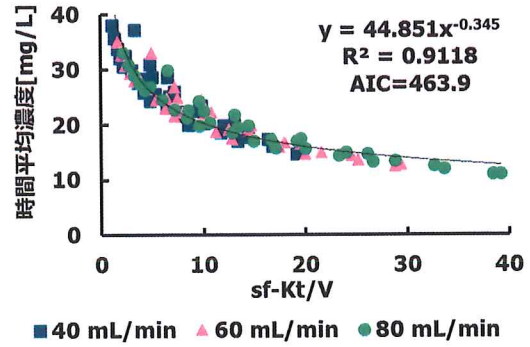
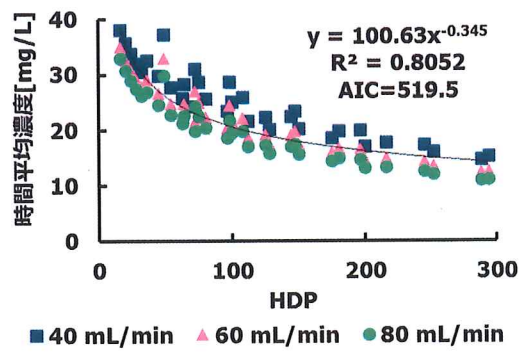


図 3.33 β_2 MG の時間平均濃度と HDP の関係 図 3.38 β_2 MG の時間平均濃度と sf-Kt/V の関係

表 3.46 β_2 MG の時間平均濃度における R^2 値および AIC 値 (sf-Kt/V と HDP の比較)

	R^2 値		AIC値	
	HDP	sf-Kt/V	HDP	sf-Kt/V
限外濾過なし	0.8052	0.9118	519.5	463.9

第4章 考察

4-1. 各溶質濃度値から推察される HDP の背景因子

コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値と HDP の相関

Scribner らの報告⁷⁾により、HDP が患者の体調や臨床症状をよく反映しているということが経験的にわかっていたが、その理論的背景となる因子は明らかになっていなかった。本研究では HDP の背景因子として、溶質除去の観点から透析患者体内の尿毒症物質（尿素および β_2 MG）の週最大濃度と時間平均濃度を考えた。コンピュータシミュレーションにより、尿素および β_2 MG の週最大濃度と時間平均濃度を算出し、週あたりの合計透析時間および HDP で相関関係を比較した。HDP は週あたりの合計透析時間と週あたりの透析回数の積で示され、「透析頻度（週あたりの透析回数）を重要な変数とした指標である」という HDP の特徴について検討した。

3-1-2 に示した R^2 値および AIC 値の算出結果より、HDP が特に反映している患者情報は尿素および β_2 MG の週最大濃度であることがわかった。一方で、3-1-3 に示した R^2 値および AIC 値の算出結果より、週あたりの合計透析時間は尿素的時間平均濃度と相関が高かった。

これらの結果および HDP が患者の体調や臨床症状と関連している⁷⁾という事実を考慮すると、溶質除去の観点から、HDP 値が高いほど週最大濃度が低くなることを意味し、これは臨床症状の軽減と関連している可能性がある。また薬物動態学の分野では、物質の毒性は時間依存性および濃度依存性であることが知られており⁴⁷⁾、HDP 値が高いほど患者の症状が軽くなるという報告⁷⁾および本研究のシミュレーション結果で尿素と β_2 MG の週最大濃度が週あたりの合計透析時間よりも HDP とよりよく相関していたことを説明できる。

3-1-3 で、特に週あたりの合計透析時間が尿素の時間平均濃度と相関が高かった理由は、以下のように考えられる。週平均クリアランス (EKR) は、時間平均濃度 (TAC) と溶質産生速度 (G) から次のように計算される^{48), 49)}。

$$EKR = G/TAC \quad \dots(4.1)$$

この式は、(4.2)式に示す関係に基づいており、1週間の総産生量は、EKR、TAC、および1週間の総時間 ($T_w = 10800[\text{min}]$) の積である1週間の総除去量に等しい。

$$G T_w = EKR \times TAC \times T_w \quad \dots(4.2)$$

透析が同じクリアランス (K)、同じ透析時間 (t)、同じ透析間隔で週に n 回おこなわれた場合、n 回の透析中の濃度変化は等しくなり、各透析中の平均濃度は同じになる。そのため、1週間の総除去量は(4.3)式からも求めることができる。

$$G T_w = nKt \times TAC \quad \dots(4.3)$$

$$EKR \times T_w = nKt \quad \dots(4.4)$$

実際の臨床では、透析治療の間隔は同じではなく、時間平均濃度は限られたサンプリングデータから推定されるため、(4.3)式で算出される値は実際の値と異なる場合がある。この違いは透析治療間隔が異なるため、各透析開始時の濃度が同じではないこと、および溶質産生速度 (G)、クリアランス (K)、総体液量 (V) が一定でないということに起因すると考えられる⁵⁰⁾。

$$EKR \times T_w \cong nKt \quad \dots(4.5)$$

しかし(4.4)式は週3回の透析治療において優れた近似式であることが示されている⁵⁰⁾。これらのことから、(4.6)式が成り立つ。

$$TAC = \frac{G T_w}{nKt} = \frac{1}{nt} \frac{G T_w}{K} \quad \dots(4.6)$$

(4.6)式より、時間平均濃度 (TAC) が1週間あたりの合計透析時間 (nt) に反比例することがわかる。時間平均濃度が1週間あたりの合計透析時間とよく相関していることは理論的観点から明らかである。また、尿素の時間平均濃度 (TAC) は1週間あたりの合計透析時間 (nt) と反比例の関係にあるため、本研究のシミュレーションでも、尿素の時間平均濃度と週合計透析時間はよく関連したと考えられる (図 3.7)。

コンピュータシミュレーションに用いた条件の妥当性

3-1 で得られた結果は、限外濾過およびコンパートメント間の流体移動の影響を受ける可能性がある。もし、限外濾過やコンパートメント間の流体移動、 β_2 MG の溶質産生速度の影響を大きく受ける場合、それらを考慮する指標を作成する必要がある、または、比較する際の補正が必要となる。しかし、限外濾過およびコンパートメント間の流体移動、 β_2 MG の溶質産生速度により、コンピュータシミュレーションで算出される溶質濃度値に変化がみられたが、その影響はいずれも無視できるほどわずかな影響であった。

3-2-1 で、限外濾過の有無について検討した結果、尿素および β_2 MG のいずれの溶質濃度値においても、限外濾過を考慮しなかった結果とよく似た結果を示した。

表 3.10 限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値（尿素の週最大濃度）

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.6709	0.8917	280.1	229.4
限外濾過あり	0.6947	0.8508	269.6	232.0

表 3.19 限外濾過の有無による R^2 値および AIC 値（ β_2 MG の週最大濃度）

	R^2 値		AIC値	
	週合計透析時間 [hr/week]	HDP	週合計透析時間 [hr/week]	HDP
限外濾過なし	0.5426	0.8067	203.9	164.1
限外濾過あり	0.5741	0.7971	186.5	153.4

また、コンパートメント間の流体移動に関しては、3-2-2 でコンパートメントの体積の変化とコンパートメント間の移動係数の変化の影響を検討した。表 2.6 に示したシミュレーションモデル上のこれらのパラメータ値を約 20% 変化させることによって得られた、同透析スケジュールにおける週最大濃度および時間平均濃度の差は数%であり、これは HDP と週最大濃度または時間平均濃度との相関関係に大きな影響を及ぼさなかったと考えられる。 β_2 MG の溶質産生速度を 26% 変化させた際には、同透析スケジュールにおける週最大濃度および時間平均濃度の差は約 25% となった。いずれの透析スケジュールにおいても約 25% の差が認められ、グラフ上の値は見かけ上、上下に移動することとなるため、これは HDP と週最大濃度または時間平均濃度との相関関係に大きな影響を及ぼさなかったと考えられる (図 4.1, 図 4.2)。

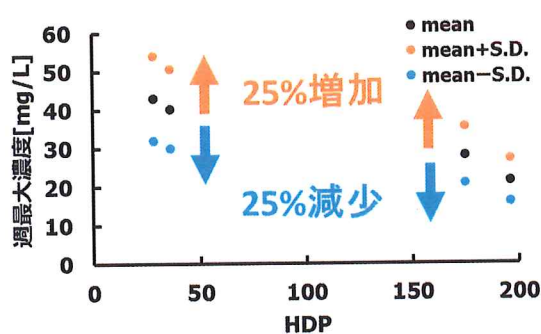


図 4.1 β_2 MG の溶質産生速度の変化に対する週最大濃度と HDP の関係への影響

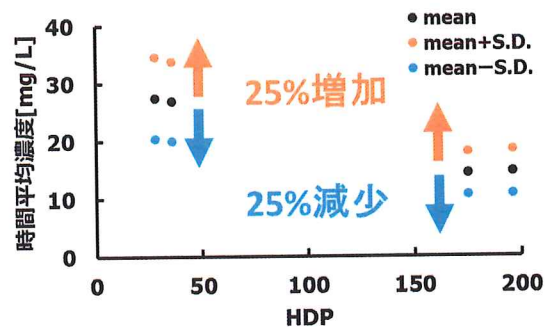


図 4.2 β_2 MG の溶質産生速度の変化に対する時間平均濃度と HDP の関係への影響

4-2. sf-Kt/V の有用性

新たな指標作成の意義

3-1 および 3-2 より、想定されたいずれの患者条件においても、HDP と尿素および β_2 MG の週最大濃度はよく相関していた。しかし、(1.1)式に示した通り、HDP はクリアランスの影響が全く反映されていない指標である。さらに、HDP が等しい場合でも、1 回の透析時間と週あたりの透析日数の組み合わせやクリアランスの違いによって、患者の体調や臨床症状と関連性の高い因子である溶質濃度値は異なることがわかった。このことから、HDP のみでの適正透析の評価は不十分であると考えられる。

そこで、HDP の「指標として簡便である」という利点を残しつつ、より臨床症状と一致することおよび患者情報（クリアランス、患者体重）を考慮することで、臨床の場でより使いやすい指標を目指す必要があると考えた。3-3 の指標作成にあたって、HDP がよく反映している因子である「尿素および β_2 MG の週最大濃度」に焦点をあてることで、より臨床症状と一致させることが可能であると考えられる。また、これらの因子とクリアランスの関係を考慮することで、透析スケジュールのみならず、患者のスケジュールに合わせた透析器や血流量等の治療条件の決定も可能となると考えられる。

また、HDP は透析スケジュールが同じであれば、クリアランスに関わらず同じ値となってしまう。それに対し、sf-Kt/V はクリアランスを反映できる指標となっているため、異なる透析条件や透析スケジュールにおいても違いを数値化できるという点で有用であると考えられる。さらに、sf-Kt/V では、(4.7)式に示した通り、 $n^2 t$ が患者の体調や臨床症状と関連性の高い指標である HDP をあらわしており、K が透析器や血流量によるクリアランス、V が患者の体格を示す体液量を考慮している。

$$HDP = n^2 t \quad \dots(1.1)$$

$$squared\ frequency\ Kt/V = n^2 \left(\frac{Kt}{V} \right) = n^2 t \frac{K}{V} = HDP \times \frac{K}{V} \quad \dots(4.7)$$

ここで、n は週あたりの透析日数、t は 1 回の透析時間[min]、K はクリアランス[mL/min]、V は体液量[mL]である。

これまでの透析量の評価法は、いずれも「時間平均濃度」を反映した指標であった。しかし、本研究で HDP は「時間平均濃度」ではなく、「週最大濃度」をよく反映した指標であることが確認された。本研究で作成した新たな指標である sf-Kt/V は、「週最大濃度」を反映した指標であることを最大の特徴とし、患者情報も考慮できることで HDP よりも有用性の高い指標であると考えられる。

コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値と sf-Kt/V の相関

本研究では、週最大濃度に影響を与える因子を考慮して、新しい指標として sf-Kt/V を考案した。3-4 より、sf-Kt/V が HDP よりも患者の治療条件の評価する上で有用であることを確かめた。sf-Kt/V と尿素および β_2 MG の週最大濃度の関係は HDP と尿素および β_2 MG の週最大濃度の関係よりも有意にモデルの適合性が高かった（表 4.1、表 4.2）。

透析スケジュールも考慮した sf-Kt/V では、患者の体調・臨床症状と関連性の高い因子である週最大濃度と高い相関関係が認められ、クリアランスと患者の体格を考慮した溶質除去に基づく指標なので、個々の患者に適した透析スケジュールを提案し、適切な溶質クリアランス、透析時間を決定するために使用できる。HDP では反映できない患者情報を反映できるため、個人によるスケジュールや透析条件が異なるような在宅血液透析の指標としても有用であると考えられる。

表 4.1 指標による R² 値および AIC 値（尿素的週最大濃度）

	R ² 値			AIC値		
	週合計 透析時間 [hr/week]	HDP	sf-Kt/V	週合計 透析時間 [hr/week]	HDP	sf-Kt/V
限外濾過なし	0.7170	0.8176	0.8900	1147.2	1065.5	971.1

表 4.2 指標による R² 値および AIC 値（ β_2 MG の週最大濃度）

	R ² 値			AIC値		
	週合計 透析時間 [hr/week]	HDP	sf-Kt/V	週合計 透析時間 [hr/week]	HDP	sf-Kt/V
限外濾過なし	0.5748	0.7963	0.8192	598.5	496.1	487.5

4-3. sf-Kt/V の使用方法

sf-Kt/V の Kt/V を計算する際、透析頻度、透析時間および透析器クリアランスを決定するため、より簡単に計算をおこなうためには、K として血液および透析液の流速によって補正された透析器クリアランス（カタログデータの透析器クリアランス）を、t として1回の透析時間を、V として推定体液量を用いることができる。ただし、この簡単な方法で計算された sf-Kt/V は、実際と推定の体液量の差、および実際の血流量の減少またはシャント再循環によって生じる実際のクリアランスと計算されたクリアランスの差によって影響を受ける。

そのため、以上の問題点は尿素に spKt/V を使用し、β₂MG に equilibrated Kt/V を使用することで補正でき、また、sf-Kt/V の閾値を決定するためにコホート研究または無作為化対照試験を実施する場合、sf-Kt/V の計算に尿素には spKt/V を、β₂MG には equilibrated Kt/V を使用することがより良いと考えられる。

Scribner らが Tassin における透析治療の研究結果^{24)・28)}に基づいて推奨した HDP ≥ 70 は、臨床的証拠に基づいた正確な HDP の閾値の決定には至っていないが、HDP ≥ 70 は十分な透析を示す指標として広く受け入れられている。使用された透析器が 160 mL/min の尿素クリアランスを有し、患者体重が 60 kg（体液量 = 36,000 mL）であると仮定した場合、HDP ≥ 70 は(4.8)式に示したように sf-Kt/V ≥ 18.7 に相当する。したがって、HDP ≥ 70 が適正な透析の閾値であると仮定すると、尿素についての sf-Kt/V 値は約 20 がおよそその適正な透析の閾値であり得ると考えることができる。

$$\begin{aligned}\text{sf-Kt/V} &= n^2 \left(\frac{\text{Kt}}{\text{V}} \right) = \text{HDP} \times \frac{\text{K}}{\text{V}} \\ &= 70[\text{hr}] \times \frac{160 \cdot 60[\text{mL/hr}]}{36000[\text{mL}]} = 18.7 \approx 20\end{aligned}\quad \dots(4.8)$$

HDP ≥ 70 が適正な透析の閾値であると仮定した場合、考案した sf-Kt/V を用いて、透析器クリアランスおよび患者体重で治療スケジュールを決定することが可能と考えられる。

(4.8)式に示したように、尿素についての sf-Kt/V 値の閾値が約 20 であると仮定した場合、各透析器の尿素クリアランスによる sf-Kt/V の適正域は図 4.3 のようになる。例えば、週 4 回の透析治療をおこなう場合、HDP では透析器の尿素クリアランスに関係なく、1 回あたり 4.4 時間の透析時間でおおよそ 70 を超える HDP 値が得られる ($n^2 \cdot t = 4^2 \cdot 4.4 = 70.4; > 70$)。sf-Kt/V を使用すると、体重が 60 kg の患者が週 4 回の透析治療をおこなう場合、透析器の尿素クリアランスが 180 mL/min では 3.9 時間、150 mL/min では 4.7 時間、120 mL/min では 5.8 時間、90 mL/min では 7.8 時間で同等の溶質除去が得られると推測できる(図 4.4)。HDP の基準値(週 4 日 4.4 時間)では、透析器の尿素クリアランスが 180 mL/min で十分な溶質除去が得られるが、150 mL/min 以下では十分な溶質除去が得られないことがわかる。この低い透析器クリアランスは主に血流量または透析液流量を低く設定している場合に生じる。

また HDP ≥ 70 が適正な透析の閾値であると仮定した場合、透析器の尿素クリアランスが 160 mL/min であれば、患者体重による sf-Kt/V の閾値は図 4.5 のようになる。

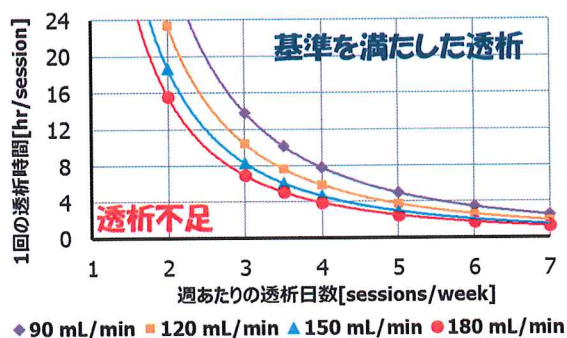


図 4.3 尿素クリアランスによる sf-Kt/V の適正域の違い

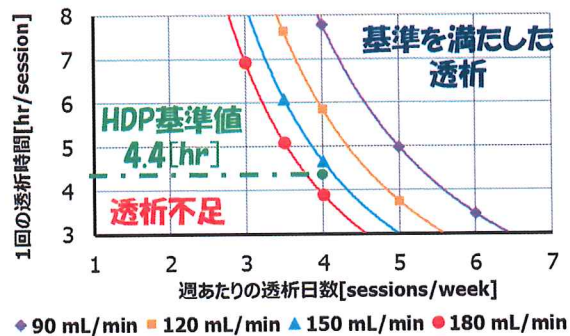


図 4.4 週 4 回の透析治療をおこなう際の HDP と sf-Kt/V の基準値の違い

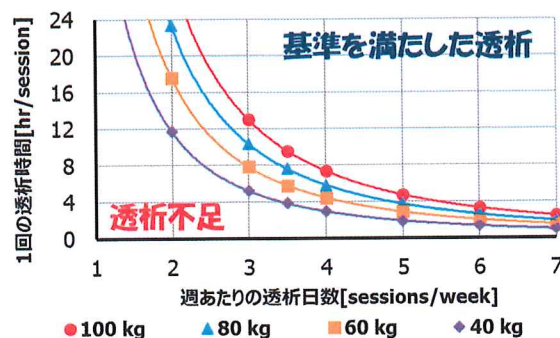


図 4.5 患者体重による sf-Kt/V の適正域の違い

第 5 章 総括

HDP が臨床症状とよく一致している理由および理論的な背景因子は、「尿素および β_2 MG の週最大濃度」であることがわかった。この結果から、患者情報を反映し、かつ HDP のような簡便性を考慮した指標を作成した。

sf-Kt/V は、透析頻度、透析時間、クリアランス、患者体重を考慮しており、HDP よりも週最大濃度とより相関する指標であった。これは個々の患者に対する適切な透析スケジュールおよび透析条件を決定するための有用な指標である。

$$\text{squared frequency Kt/V} = n^2 \left(\frac{Kt}{V} \right)$$

第6章 今後の課題

本研究はコンピュータシミュレーション上の溶質濃度値の解析であり、理論的検討であった。この研究に対する臨床試験はなく、考案した新たな指標である sf-Kt/V が実際に適切な指標であるかどうかは、コホート研究または無作為化対照試験によって確認する必要がある。さらに、 $\text{HDP} \geq 70$ が透析スケジュールの妥当性を決定するための閾値であることを前提とし、 $\text{sf-Kt/V} \geq 20$ は設定した。しかし、 $\text{HDP} \geq 70$ という閾値が適切であるかどうかについてもまだ臨床試験で確認されていない。週3回、 $\text{K}=180 \text{ mL/min}$, $\text{V}=36,000 \text{ mL}$ の条件で透析治療をおこなう場合、 $\text{sf-Kt/V} \geq 20$ を満たす透析時間は約7.5時間と計算され、これは $\text{Kt/V} = 2.25$ を意味する。本邦のガイドライン³⁸⁾は、週3回の透析治療の目標値として $\text{Kt/V} \geq 1.4$ を推奨しており、この値に基づくと $\text{sf-Kt/V} \geq 12.6$ となるが、 sf-Kt/V を使用する際には、現在のガイドラインとの一貫性をどのように確保するかが問題となる。より現実的な指標としての閾値を提案するため、現行で用いられている指標と sf-Kt/V の相関関係や HDP と高い相関を示した週最大濃度と生命予後の関係について調査する必要がある。

standard Kt/V や EKR と同様に sf-Kt/V も正確な指標ではなく、残腎クリアランスを反映していない。しかし、慢性透析療法における透析量の指標は、透析器あるいは血流量等のクリアランス、透析時間を決定するための目安とされ、日常的な使用においては高精度の数値の算出よりも簡便でわかりやすい指標が望ましい。

本研究では週最大濃度が透析合併症である臨床症状において重要な因子である可能性が高いことがわかった。 standard Kt/V や EKR は時間平均濃度に着目した指標であったが、 sf-Kt/V は透析患者における体内に蓄積された溶質の週最大濃度を反映した指標である点が特徴である。さらなる臨床試験で、 sf-Kt/V は個々の患者における透析の妥当性を決定するためのよりよい指標となり、週最大濃度を反映できる指標となる可能性がある。

将来的には、臨床データを分析して十分な sf-Kt/V の閾値を確立することができると考えられる。 sf-Kt/V の閾値は溶質ごとに決定できるため、尿素だけでなく $\beta_2\text{MG}$ についても閾値を明確にする必要がある。複数の閾値が考えられるため、その優先度や推奨値の決定には多くの臨床データの解析が求められる。

第7章 謝辞

本研究につきまして、長年、多くのご指導やご助言を頂いた臨床工学研究室の小林弘祐教授、小久保謙一准教授、小林こず恵助教に深く感謝申し上げます。私が本研究室へ配属となってから9年間、本研究をはじめ、これまでに関わったすべての研究課題におきまして、学会や審査の予聴会などで様々なご助言をいただきました。本研究につきましては、シミュレーション方法、プレゼン資料や投稿論文の添削、発表方法、学会発表の参加など、私の研究生生活の多岐にわたり、丁寧なご指導をいただきました。9年前、「どうしても在宅血液透析の研究がしたいです」と言った私を小久保准教授が快く受け入れて下さり、4年生の春に勉強のため、在宅血液透析研究会へ連れて行って下さったことを今でも感謝しております。

医療安全工学研究室の廣瀬稔教授には、在宅血液透析についての情報提供や研究内容につきまして助言をいただき、感謝しております。

また、本研究に用いましたシミュレーションの検討につきまして、医療情報学研究室の稲岡秀樹教授にも多くのご指導およびご協力をいただきましたことを深く感謝申し上げます。お忙しい中、多くのお時間をいただき、本シミュレーションに関する手法につきましてご相談させていただきました。

9年間かけて、一報の論文として修めることができましたことを深く感謝申し上げます。

社会人博士課程在籍中におきましては、(医)清永会矢吹病院(山形県山形市)にて臨床工学技士として勤務させていただき、大学院に在籍することに対して職員の皆様にご理解とご支援をいただきました。深く感謝申し上げます。

これまでの私の研究生生活では、本学他研究室の先生方にも、多くのご指導と激励の言葉をいただいたことで、苦難を乗り越えられた経験が何度もありました。本当にありがとうございました。長い間、在籍致しました臨床工学研究室におきまして、ご助言をいただいた先輩方、同期生、後輩の皆さんと共に励ましあいながら過ごせた時間を大切にしたいと思います。

ここで得た経験を活かして、医療者として研究者として、これからも邁進したいです。

最後に、博士課程まで進学することを認めてくれた両親に感謝致します。

2019年2月13日

村上佳弥

第8章 引用文献

- 1) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会：腎移植臨床登録集計報告（2017）2016 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植 2017; 52: 113-33.
- 2) Masakane I, Taniguchi M, Nakai S, Tsuchida K, Wada A, Ogata S, et al. Annual Dialysis Data Report 2016, JSDT Renal Data Registry. Renal Replacement Therapy 2018; 4: 45.
- 3) 政金生人：患者視点の新しい透析治療, p.7-9, 新興医学出版社, 東京, 2011.
- 4) 酒井清孝, 松田兼一, 日比政昭, 峰島三千男, 山上征二, 岸本武利, 他：濾過型人工腎臓の性能評価. 人工臓器 1979; 8: 702-5.
- 5) 酒井清孝, 峰島三千男(編)：わかりやすい透析工学—血液浄化療法の科学的基礎—. p.195-6, 南江堂, 東京, 2012.
- 6) 秦弘樹, 福田誠, 西手芳明：新しい透析器の高血液流量での物質移動効率の検討. Clinical Engineering 2015; 26: 718-9.
- 7) Scribner BH, Oreopoulos DG. The Hemodialysis Product (HDP): A Better Index of Dialysis Adequacy than Kt/V. Dialysis & Transplantation 2002; 31: 13-5.
- 8) Pierratos A. Daily nocturnal home hemodialysis. Kidney Int. 2004; 65: 1975-86.
- 9) Kjellstrand CM, Buoncristiani U, Ting G, Traeger J, Piccoli GB, Sibai-Galland R, et al. Short daily haemodialysis: survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3283-9.
- 10) Pierratos A. Effect of therapy time and frequency on effective solute removal. Semin Dial 2001; 14:284-8.
- 11) Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, et al. Nocturnal hemodialysis: Three-year experience. J Am Soc Nephrol. 1998; 9: 859-68.
- 12) Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis: An update on a 5-year experience. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 2835-40.
- 13) Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life. JAMA. 2007; 298: 1291-9.
- 14) Agar JW, Knight RJ, Simmonds RE, Boddington JM, Waldron CM, Somerville CA. Nocturnal haemodialysis: an Australian cost comparison with conventional satellite haemodialysis. Nephrology (Carlton). 2005; 10: 557-70.
- 15) Mowatt G, Vale L, MacLeod A. Systematic review of the effectiveness of home versus hospital or satellite unit hemodialysis for people with end-stage renal failure. Int J Technol Assess Health Care. 2004; 20: 258-68.

- 16) Oberley ET, Schatell DR. Home hemodialysis: survival, quality of life, and rehabilitation. *Adv Ren Replace Ther.* 1996; 3: 147-53.
- 17) Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985; 28: 526-34.
- 18) Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(Suppl 6): S10-S14.
- 19) Leyboldt JK, Jaber BL, Zimmerman DL. Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V. *Semin Dial.* 2004; 17: 142-5.
- 20) Diaz-Buxo JA, Loredó JP. Standard Kt/V: Comparison of calculation methods. *Artif Organs.* 2006; 30: 178-85.
- 21) Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.
- 22) Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, Nakai S, Tsuchida K, Tabei K, et al. Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for "Maintenance Hemodialysis: Hemodialysis Prescriptions". *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2015; 19(Suppl 1): 67-92.
- 23) Shinzato T, Nakai S, Fujita Y, Takai I, Morita H, Nakane K, et al. Determination of Kt/V and protein catabolic rate using pre- and postdialysis blood urea nitrogen concentrations. *Nephron* 1994; 67: 280-90.
- 24) Charra B, Calémard E, Cuche M, Laurent G. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1983; 33: 96-9.
- 25) Charra B, Calémard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int.* 1992; 41: 1286-91.
- 26) Charra B, Chazot C, Jean G, Laurent G. Long, slow dialysis. *Miner Electrolyte Metab.* 1999; 25: 391-6.
- 27) Charra B, Laurent G. Long hemodialysis: The key to survival? In: Brown EA, Parfrey PS, eds. *Complications of Long-Term Dialysis.* Oxford University Press, Oxford: 1999; 228-56.
- 28) Laurent G, Calémard E, Charra B. Long dialysis: a review of fifteen years experience in one centre 1968-1983. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983; 20: 122-35.
- 29) The FHN Trial Group. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2287-300.
- 30) Woods JD, Port FK, Orzol S, Buoncristiani U, Young E, Wolfe RA, et al. Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. *Kidney Int.* 1999; 55: 2467-76.

- 31) Ok E, Duman S, Asci G, Tumuklu M, Onen Serto O, Kayikcioglu M, et al. Comparison of 4-and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1287-96.
- 32) Lacson E Jr, Xu J, Suri RS, Nesrallah G, Lindsay R, Garg AX, et al. Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 687-95.
- 33) Culleton BF, Asola MR. The impact of short daily and nocturnal hemodialysis on quality of life, cardiovascular risk and survival. *J Nephrol*. 2011; 24: 405-15.
- 34) DePalma JR, Pecker EA, Maxwell MH. A new automatic coil dialyser system for "daily" dialysis. *Hemodial Int*. 2004; 8: 19-23.
- 35) Buoncristiani U, Quintaliani G, Cozzari M, Giombini L, Ragaiolo M. Daily dialysis: long-term clinical metabolic results. *Kidney Int*. 1988; 33(Suppl 24): S137-40.
- 36) Bonomini V, Mioli V, Albertazzi A, Scolari P. Daily-dialysis programme: indications and results. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 2774-7.
- 37) Lockridge RS, Albert J, Anderson H, Barger T, Coffey L, Craft V, et al. Nightly home hemodialysis: Fifteen months of experience in Lynchburg, Virginia. *Home Hemodialysis Int*. 1999; 3: 23-8.
- 38) (一社)日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン：血液透析処方. 日本透析医学会雑誌 2013; 46: 587-632.
- 39) 後藤雅宏, 武田稔男, 内野順司, 河野孝史, 吉田豊彦：小分子量物質からみた透析量. 臨牀透析 2003; 19: 1311-6.
- 40) 吉田文武, 酒井清孝：化学工学と人工臓器 第 2 版, p.218-29, 共立出版株式会社, 東京, 1997.
- 41) 酒井清孝：透析スタッフのための血液浄化の基礎, p.40-56, 株式会社アイピーシー, 東京, 1989.
- 42) Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE. Beta2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1991; 39: 909-19.
- 43) 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 2003; 17: 453-8.
- 44) 金森敏幸：透析時間・スケジュールと透析量. 臨牀透析 2003; 19: 1325-32.
- 45) 平田光穂, 須田精二郎, 竹本宜弘：パソコンによる数値計算, p.83-8, 朝倉書店, 東京, 1991.
- 46) 赤池弘次：情報量規準 AIC とは何か；その意味と将来への展望. 数理科学 1976; 153: 5-11.
- 47) Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CJ. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47: 23-30.

- 48) Popovich, RP, Moncrief JW. Transport kinetics. Peritoneal Dialysis, ed. by Nolph KD, p.115, Martinus Nijhoff Publication., Boston, 1985.
- 49) 峰島三千男, 鈴木利昭, 須藤尚美, 竹本三重子, 阿岸鉄三, 太田和夫, 他 : CAPD における溶質除去特性. 人工透析研究会会誌 1983; 16: 321-4.
- 50) 峰島三千男, 星野敏久, 江良和雄, 仲里聰, 久保和雄, 佐中孜, 他 : 1-compartment model による尿素を指標とした至適透析の有用性. 人工臓器 1993; 22: 320-4.

第9章 業績目録

[主学術論文]

1. Kaya Murakami, Kenichi Kokubo, Minoru Hirose, Kozue Kobayashi, Hirosuke Kobayashi: Squared frequency-Kt/V, a new index of hemodialysis adequacy. Correlation with solute concentrations by computer simulation. Renal Replacement Therapy, 19 Dec 2018.Accepted.

[副学術論文]

1. 村上佳弥、小久保謙一、栗原佳孝、上羽正洋、塚尾浩、丸山直子、松田兼一、小林弘祐：間歇的血液透析と持続的血液濾過を組合せた治療における尿素窒素濃度変化のシミュレーション解析。
日本血液浄化技術学会会誌, 21(2): 162～165,2013.
2. Yoshitaka Kurihara, Shunichi Ueki, Kenichi Kokubo, Yuta Kobayashi, Tomoyo Ebine, Kaya Murakami, Yosuke Ushiroda, Naoko Maruyama, Hiroshi Tsukao, Kozue Kobayashi, Hirosuke Kobayashi: Continuous hemofiltration model using porcine blood for comparing filter life.
Journal of Artificial Organs, 21: 332–339, 2018

[著書]

なし

[総説・講座]

なし

[症例・臨床治験]

なし

[国際学会]

1. Murakami K, Kokubo K, Tsukao H, Shimbo T, Hirose M, Kobayashi H : A New index as a criterion for hemodialysis adequacy to determine THE dialysis schedule and treatment conditions for home hemodialysis.
(48th ERA-EDTA Congress, 2011.6.23-26, Prague, Czech Republic)
[発表形式：一般講演（ポスター発表）]

【国内学会】

1. 村上佳弥, 小久保謙一, 塚尾浩, 新保年弘, 廣瀬稔, 小林弘祐: 在宅血液透析における透析スケジュール及び適正透析条件決定のための新たな指標.
(第 15 回在宅血液透析研究会, 2012.4.7-8, 山形)
[一般演題 1: 透析条件・VA] [発表形式: 一般講演 (口頭発表)]
2. 村上佳弥, 小久保謙一, 塚尾浩, 新保年弘, 廣瀬稔, 小林弘祐: 在宅透析における適正透析条件決定のための新たな指標作成.
(第 57 回日本透析医学会学術集会・総会, 2012.6.22-24, 北海道)
(一般演題ポスター P-1-092.血液浄化療法/在宅透析)
[発表形式: 一般講演 (ポスター発表)]
3. 小久保謙一, 村上佳弥, 栗原佳孝, 塚尾浩, 松田兼一, 小林弘祐: 【シンポジウム: 血液浄化技術の未来・・・各種血液浄化療法はどのようなになるのか?】携帯型血液浄化器による治療は実現するか.
(第 40 回日本血液浄化技術学会学術大会・総会, 2013.4.27-28, 埼玉)
[発表形式: シンポジウム (口頭発表)]
4. 栗原佳孝, 細谷裕一, 海老根智代, 村上佳弥, 塚尾浩, 小久保謙一, 小林弘祐: 急性血液浄化用の血液浄化器の水系性能評価法に関する検討.
(第 24 回日本急性血液浄化学会学術集会, 2013.9.13-14, 北海道)
[発表形式: 一般講演 (口頭発表)]
5. 植木駿一, 栗原佳孝, 小久保謙一, 後田洋輔, 小林裕太, 海老根智代, 村上佳弥, 塚尾浩, 小林こず恵, 小林弘祐: フィルタライフタイム比較のためのブタ血液を用いた長時間血液濾過実験モデルの作成.
(第 25 回日本急性血液浄化学会学術集会, 2014.10.10-11, 千葉)
[発表形式: 一般講演 (口頭発表)]
6. 村上佳弥, 菅原聖子, 江刺志穂, 黒田康彦, 谷田秀樹, 政金生人: 診療報酬改定に伴うヘモダイアフィルタ変更後の愁訴の変化.
(第 45 回山形腎不全研究会, 2014.10.26, 山形)
[発表形式: 一般講演 (口頭発表)]
7. 栗原佳孝, 植木駿一, 海老根智代, 村上佳弥, 塚尾浩, 小林こず恵, 小久保謙一, 小林弘祐: 血流量が PMMA 膜血液濾過器のフィルタライフタイムに与える影響.
(第 26 回日本急性血液浄化学会学術集会, 2015.10.9-10, 東京)
[発表形式: 一般講演 (口頭発表)]
8. 植木駿一, 栗原佳孝, 海老根智代, 村上佳弥, 塚尾浩, 小林こず恵, 小久保謙一, 小林弘祐: 血流量が急性血液浄化用 PMMA 膜血液濾過器のフィルタライフタイムに与える影響.
(第 32 回医工学治療学会学術大会, 2016.3.18-20, 山梨) [発表形式: 一般講演(口頭発表)]

9. 村上佳弥, 小久保謙一, 廣瀬稔, 小林こず恵, 小林弘祐 : 非標準透析における透析スケジュール及び適正透析条件決定のための新たな指標.
(第 55 回日本人工臓器学会大会, 2017.9.1-3, 東京)
(一般口演 20 : 人工腎臓 2) [発表形式 : 一般講演 (口頭発表)]
10. 村上佳弥, 臼見拓真, 浦辺俊一郎, 小久保謙一, 小林こず恵, 小林弘祐 : 血液透析施行時の透析排液モニタリングによる除去効率の評価.
(第 23 回日本 HDF 研究会学会, 2017.9.30-10.1, 岩手)
(一般演題 12 : 装置の設計・開発 評価) [発表形式 : 一般講演 (口頭発表)]
11. 村上佳弥, 臼見拓真, 栗原洸太, 浦辺俊一郎, 小林こず恵, 小久保謙一, 兵藤透, 小林弘祐 : 透析排液の吸光度測定により尿酸の Kt/V を精度よく推算するための条件の検討.
(第 45 回日本血液浄化技術学術大会, 2018.4.20-22, 愛知)
(Best Presentation Award) [発表形式 : 一般講演 (口頭発表)]

第 10 章 Appendix

10-1. Appendix A 小分子物質の方程式とその解

$V(t)$ は時間 t における総体液量, $C_B(t)$ は時間 t における血中溶質濃度, V_{DW} は透析後総体液量, t は非透析経過時間, G_u は尿素産生速度, G_w は飲水速度とする。

非透析中の患者の体内溶質濃度 (限外濾過あり)

$$\frac{d\{V(t)C_B(t)\}}{dt} = G_u \quad \dots(10.1)$$

非透析中の患者の体液 (限外濾過あり)

$$V(t) = V_{DW} + G_w \cdot t \quad \dots(10.2)$$

(10.1) 式に(10.2)式を代入

$$\begin{aligned} \frac{d\{(V_{DW} + G_w \cdot t) C_B(t)\}}{dt} &= G_u \\ \Leftrightarrow V_{DW} \frac{dC_B(t)}{dt} + G_w \frac{d(t \cdot C_B(t))}{dt} &= G_u \\ \Leftrightarrow V_{DW} \frac{dC_B(t)}{dt} + G_w \cdot t \frac{dC_B(t)}{dt} + G_w \cdot C_B(t) &= G_u \\ \Leftrightarrow (V_{DW} + G_w \cdot t) \frac{dC_B(t)}{dt} &= G_u - G_w \cdot C_B(t) \\ \Leftrightarrow \int \frac{1}{G_u - G_w \cdot C_B(t)} dC_B(t) &= \int \frac{1}{V_{DW} + G_w \cdot t} dt \\ \Leftrightarrow -\frac{1}{G_w} \ln \frac{G_u - G_w \cdot C_B(t)}{G_u - G_w \cdot C_B(0)} &= \frac{1}{G_w} \ln \frac{V_{DW} + G_w \cdot t}{V_{DW}} \\ \Leftrightarrow \frac{G_u - G_w \cdot C_B(t)}{G_u - G_w \cdot C_B(0)} &= \frac{V_{DW}}{V_{DW} + G_w \cdot t} \\ \Leftrightarrow G_u - G_w \cdot C_B(t) &= (G_u - G_w \cdot C_B(0)) \left(\frac{V_{DW}}{V_{DW} + G_w \cdot t} \right) \\ \Leftrightarrow C_B(t) &= \frac{G_u}{G_w} - \frac{V_{DW} \cdot (G_u - G_w \cdot C_B(0))}{(V_{DW} + G_w \cdot t) \cdot G_w} \end{aligned} \quad \dots(2.3)$$

$V(t)$ は時間 t における総体液量, $C_B(t)$ は時間 t における血中溶質濃度, $V(0)$ は透析前総体液量, K_u は透析器クリアランス, t は透析経過時間, G_u は尿素産生速度, Q_F は透析中の限外濾過流量とする。

透析中の患者の体内溶質濃度 (限外濾過あり)

$$\frac{d\{V(t)C_B(t)\}}{dt} = -K_u \cdot C_B(t) + G_u \quad \dots(10.3)$$

透析中の患者の体液 (限外濾過あり)

$$V(t) = V(0) - Q_F \cdot t \quad \dots(10.4)$$

(10.3) 式に(10.4)式を代入

$$\begin{aligned} \frac{d\{(V(0) - Q_F \cdot t) C_B(t)\}}{dt} &= -K_u \cdot C_B(t) + G_u \\ \Leftrightarrow V(0) \frac{dC_B(t)}{dt} - Q_F \frac{d(t \cdot C_B(t))}{dt} &= -K_u \cdot C_B(t) + G_u \\ \Leftrightarrow V(0) \frac{dC_B(t)}{dt} - Q_F \cdot t \frac{dC_B(t)}{dt} - Q_F \cdot C_B(t) &= -K_u \cdot C_B(t) + G_u \\ \Leftrightarrow (V(0) - Q_F \cdot t) \frac{dC_B(t)}{dt} &= G_u - (K_u - Q_F) C_B(t) \\ \Leftrightarrow \int \frac{1}{G_u - (K_u - Q_F) C_B(t)} dC_B(t) &= \int \frac{1}{V(0) - Q_F \cdot t} dt \\ \Leftrightarrow -\frac{1}{K_u - Q_F} \ln \frac{G_u - (K_u - Q_F) C_B(t)}{G_u - (K_u - Q_F) C_B(0)} &= -\frac{1}{Q_F} \ln \frac{V(0) - Q_F \cdot t}{V(0)} \\ \Leftrightarrow -\frac{1}{K_u - Q_F} \ln \frac{G_u - (K_u - Q_F) C_B(t)}{G_u - (K_u - Q_F) C_B(0)} &= -\frac{1}{Q_F} \ln \frac{V(t)}{V(0)} \\ \Leftrightarrow \ln \frac{G_u - (K_u - Q_F) C_B(t)}{G_u - (K_u - Q_F) C_B(0)} &= \frac{K_u - Q_F}{Q_F} \ln \frac{V(t)}{V(0)} \\ \Leftrightarrow \frac{G_u - (K_u - Q_F) C_B(t)}{G_u - (K_u - Q_F) C_B(0)} &= \left\{ \frac{V(t)}{V(0)} \right\}^{\frac{K_u - Q_F}{Q_F}} \\ \Leftrightarrow C_B(t) &= \frac{G_u}{K_u - Q_F} - \frac{\{G_u - (K_u - Q_F) \cdot C_B(0)\}}{K_u - Q_F} \left\{ \frac{V(t)}{V(0)} \right\}^{\frac{K_u - Q_F}{Q_F}} \end{aligned} \quad \dots(2.4)$$

$V(t)$ は時間 t における総体液量, $C_B(t)$ は時間 t における血中溶質濃度, V_{DW} は透析後総体液量, t は非透析経過時間, G_u は尿素産生速度, G_w は飲水速度とする。

非透析中の患者の体内溶質濃度 (限外濾過なし)

$$V \frac{dC_B(t)}{dt} = G_u \quad \dots(10.5)$$

非透析中の患者の体液 (限外濾過なし)

$$V = \text{一定} \quad \dots(10.6)$$

$$V \frac{dC_B(t)}{dt} = G_u$$

$$\Leftrightarrow \int dC_B(t) = \frac{G_u}{V} \int dt$$

$$\Leftrightarrow C_B(t) - C_B(0) = \frac{G_u}{V} t$$

$$\Leftrightarrow C_B(t) = \frac{G_u}{V} t + C_B(0) \quad \dots(2.5)$$

透析中の患者の体内溶質濃度（限外濾過なし）

$$\frac{dC_B(t)}{dt} = -K_u \cdot C_B(t) + G_u \quad \dots(10.7)$$

透析中の患者の体液（限外濾過なし）

$$V = \text{一定} \quad \dots(10.8)$$

$$\frac{dC_B(t)}{dt} = -K_u \cdot C_B(t) + G_u$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{G_u - K_u \cdot C_B(t)} dC_B(t) = dt$$

$$\Leftrightarrow \int \frac{1}{G_u - K_u \cdot C_B(t)} dC_B(t) = \int dt$$

$$\Leftrightarrow -\frac{1}{K_u} \ln \frac{G_u - K_u \cdot C_B(t)}{G_u - K_u \cdot C_B(0)} = t$$

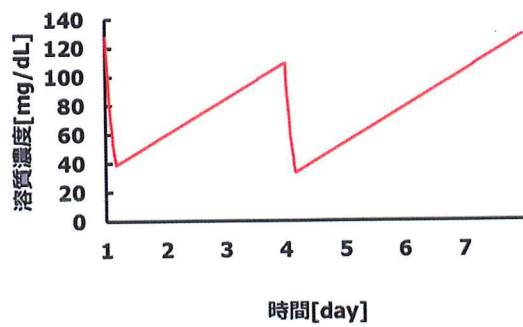
$$\Leftrightarrow \frac{G_u - K_u \cdot C_B(t)}{G_u - K_u \cdot C_B(0)} = e^{-\frac{K_u t}{V}}$$

$$\Leftrightarrow G_u - K_u \cdot C_B(t) = (G_u - K_u \cdot C_B(0)) e^{-\frac{K_u t}{V}}$$

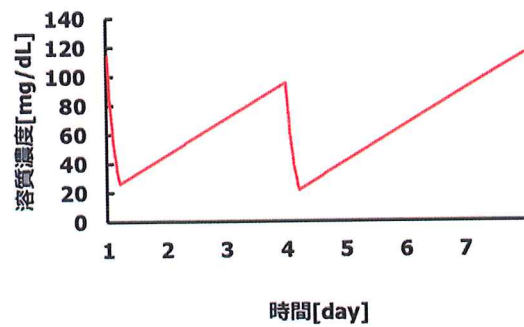
$$\Leftrightarrow C_B(t) = \frac{K_u \cdot C_B(0) - G_u}{K_u} e^{-\frac{K_u t}{V}} + \frac{G_u}{K_u}$$

$\dots(2.6)$

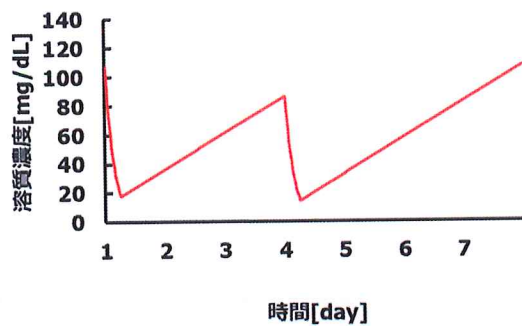
10-2. Appendix B 尿素の血中濃度のシミュレーション結果



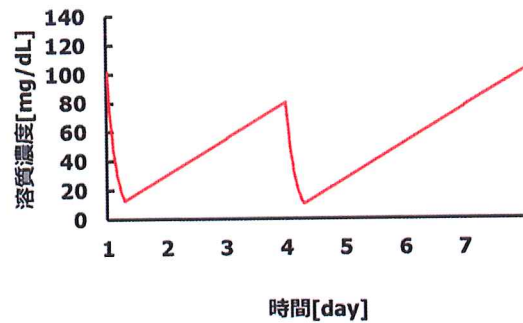
図B-1 A4群 (週2日4時間)



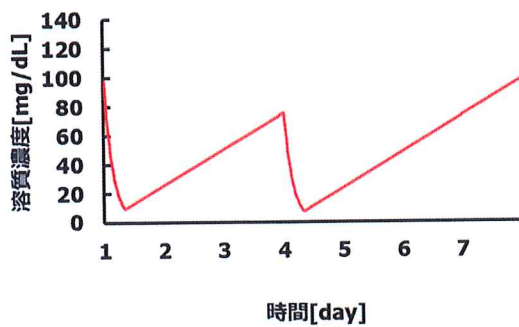
図B-2 A5群 (週2日5時間)



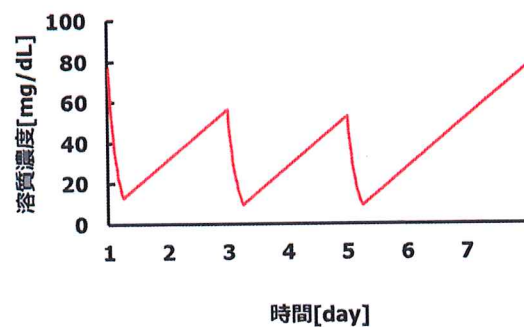
図B-3 A6群 (週2日6時間)



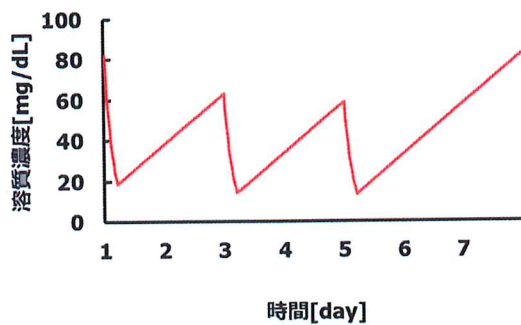
図B-4 A7群 (週2日7時間)



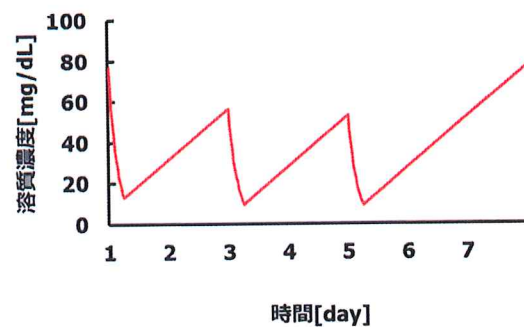
図B-5 A8群 (週2日8時間)



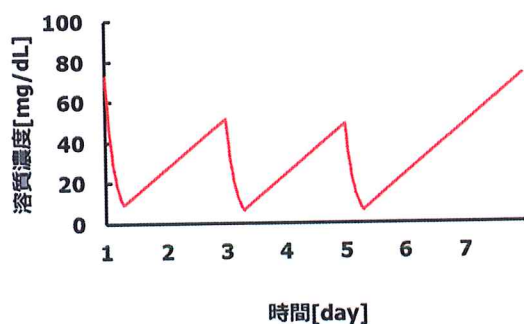
図B-6 B4群 (週3日4時間)



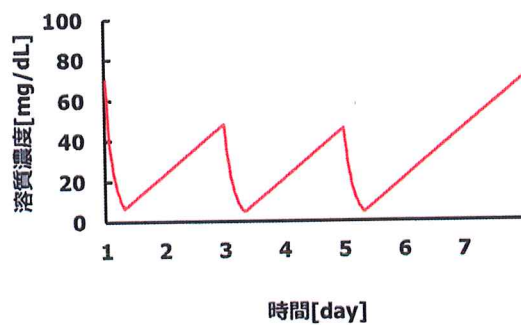
図B-7 B5群 (週3日5時間)



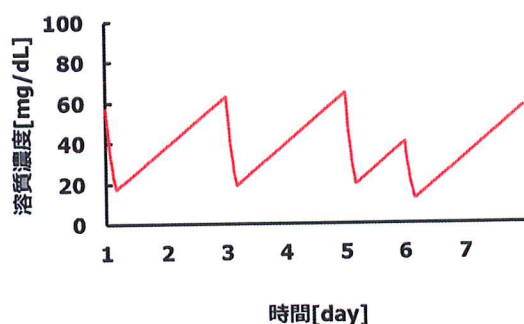
図B-8 B6群 (週3日6時間)



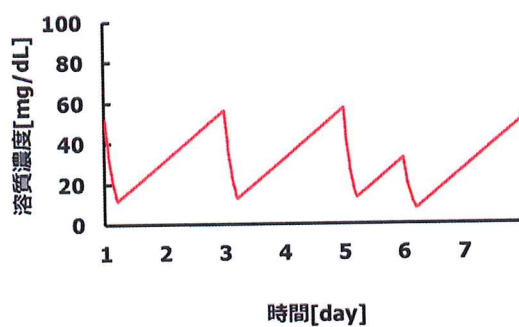
図B-9 B7群 (週3日7時間)



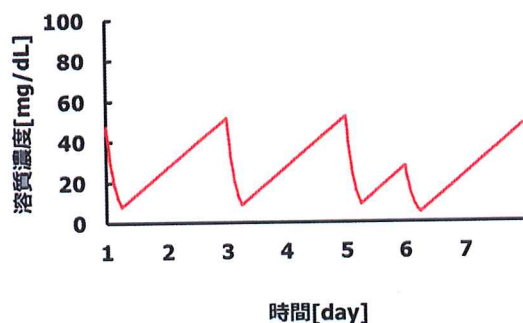
図B-10 B8群 (週3日8時間)



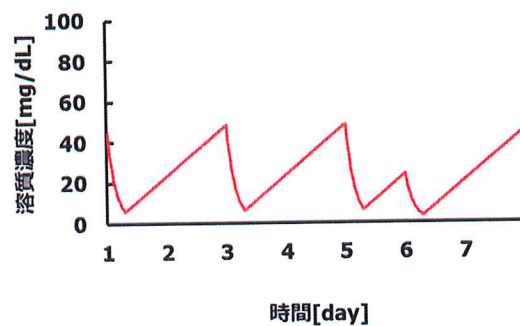
図B-11 C4群 (週4日4時間)



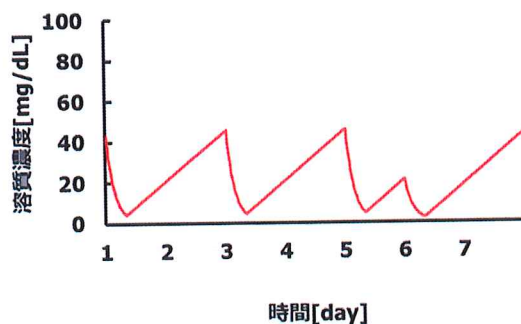
図B-12 C5群 (週4日5時間)



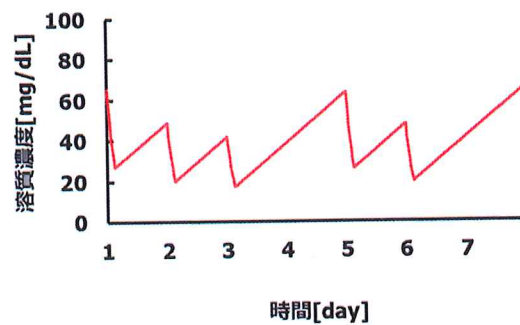
図B-13 C6群 (週4日6時間)



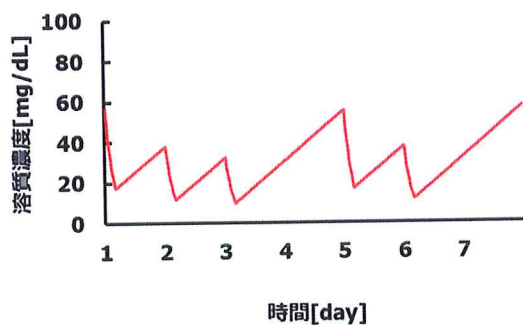
図B-14 C7群 (週4日7時間)



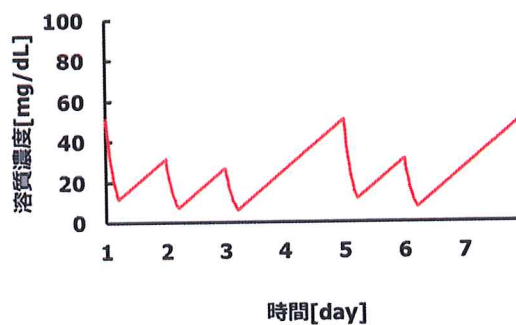
図B-15 C8群 (週4日8時間)



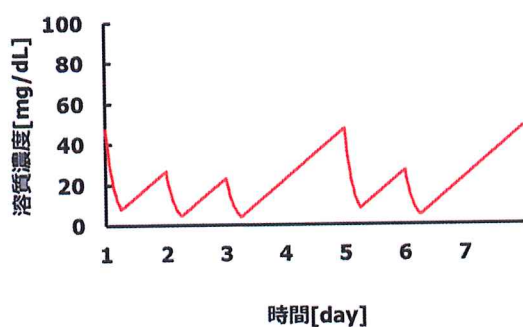
図B-16 D3群 (週5日3時間)



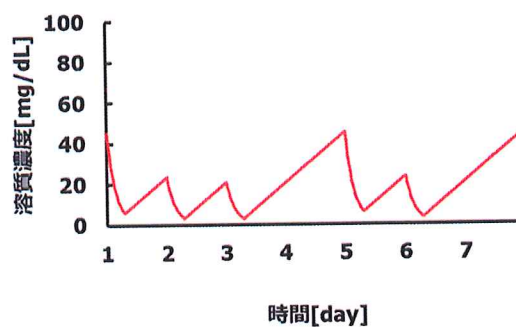
図B-17 D4群 (週5日4時間)



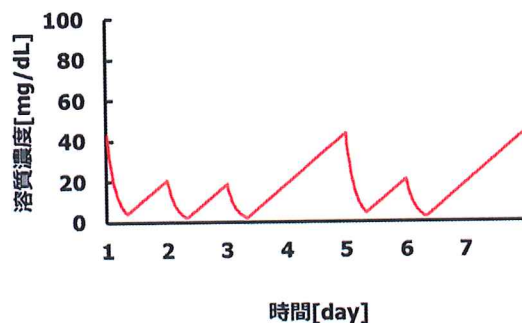
図B-18 D5群 (週5日5時間)



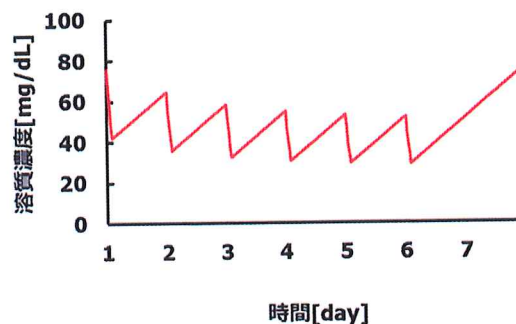
図B-19 D6群 (週5日6時間)



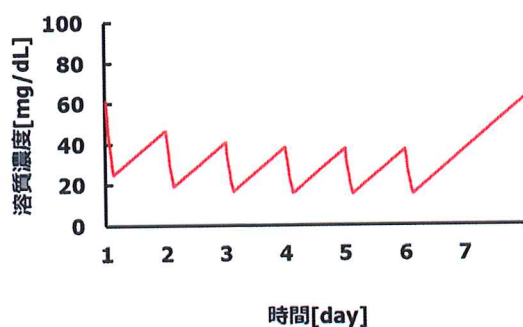
図B-20 D7群 (週5日7時間)



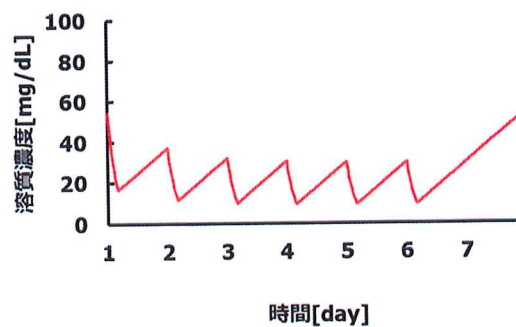
図B-21 D8群 (週5日8時間)



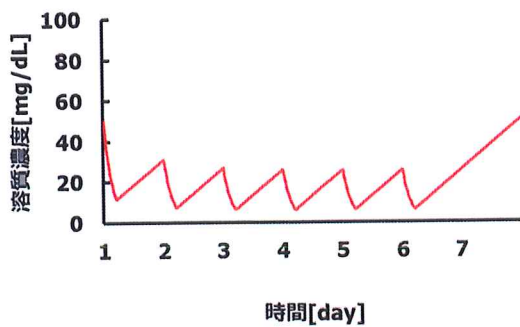
図B-22 E2群 (週6日2時間)



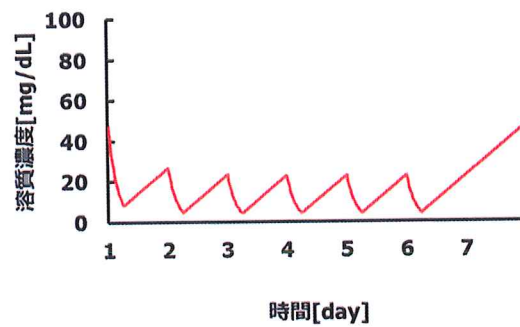
図B-23 E3群 (週6日3時間)



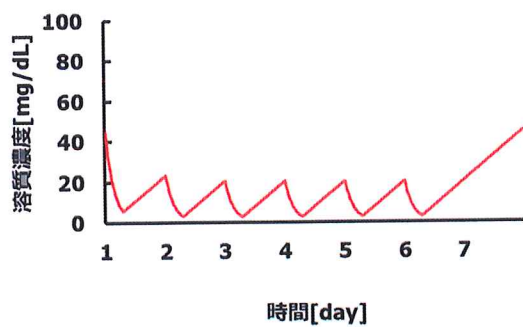
図B-24 E4群 (週6日4時間)



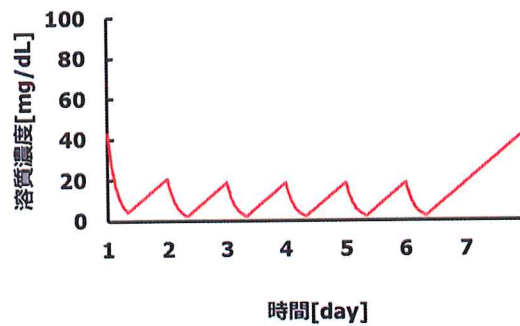
図B-25 E5群 (週5日5時間)



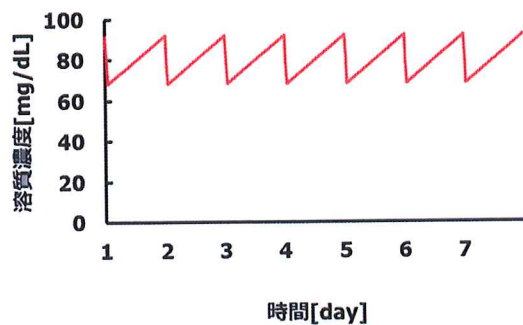
図B-26 E6群 (週6日6時間)



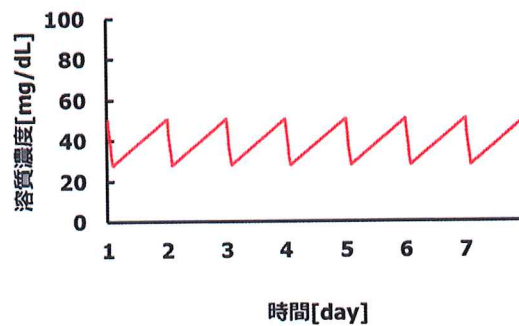
図B-27 E7群 (週6日7時間)



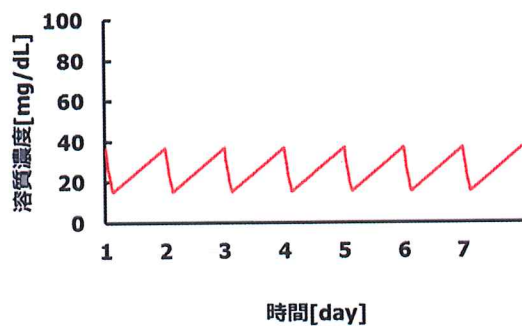
図B-28 E8群 (週6日8時間)



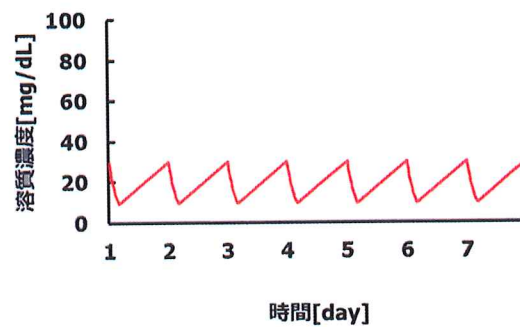
図B-29 F1群 (週7日1時間)



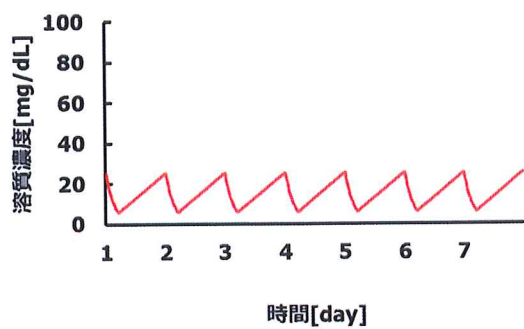
図B-30 F2群 (週7日2時間)



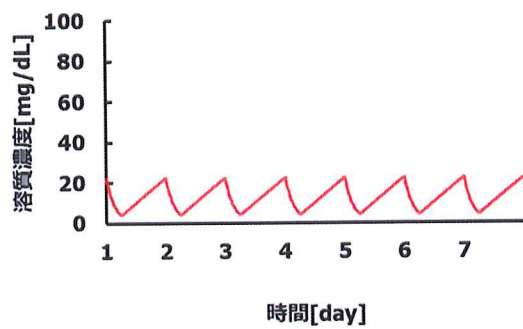
図B-31 F3群 (週7日3時間)



図B-32 F4群 (週7日4時間)



図B-33 F5群 (週7日5時間)



図B-34 F6群 (週7日6時間)

10-3. Appendix C β_2 MG の血中濃度のシミュレーション結果

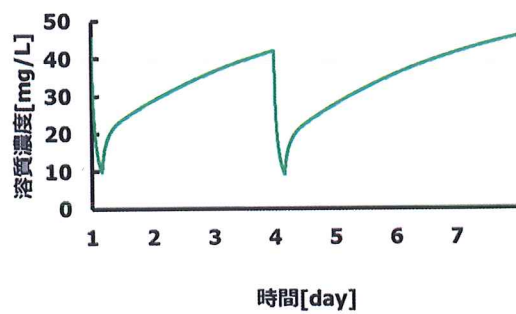


図 C-1 A4群 (週2日4時間)

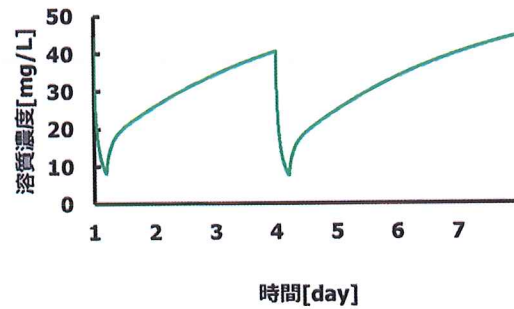


図 C-2 A5群 (週2日5時間)

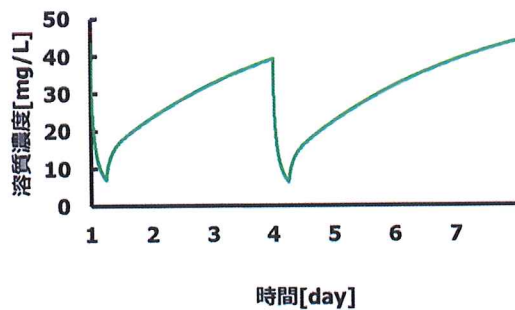


図 C-3 A6群 (週2日6時間)

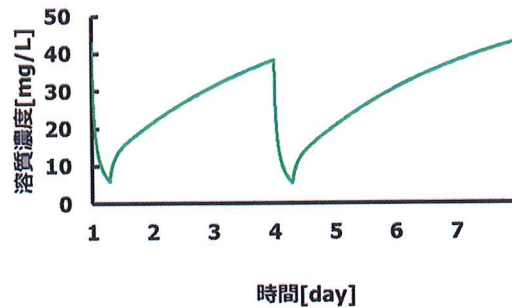


図 C-4 A7群 (週2日7時間)

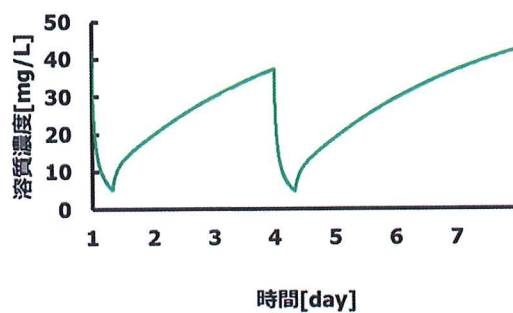


図 C-5 A8群 (週2日8時間)

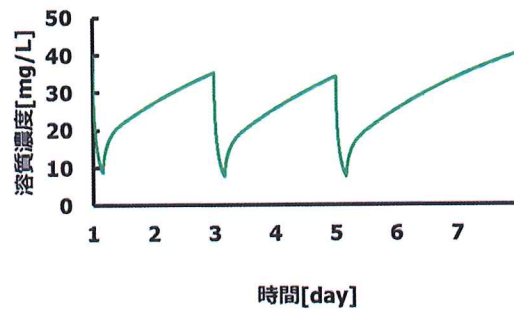


図 C-6 B4群 (週3日4時間)

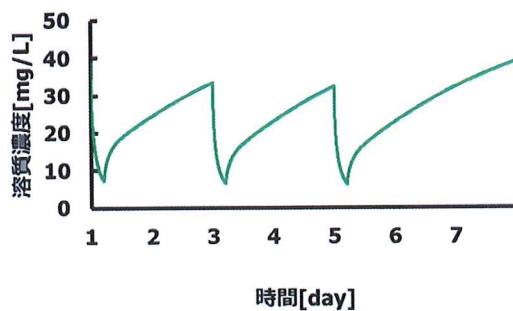


図 C-7 B5群 (週3日5時間)

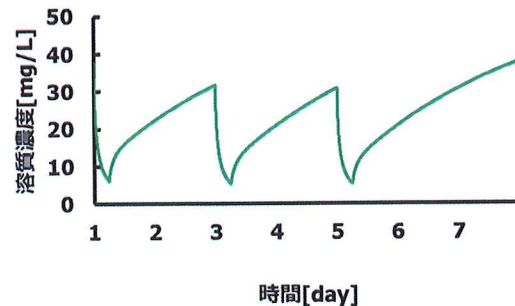
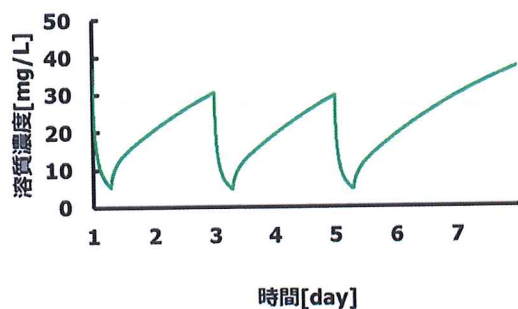
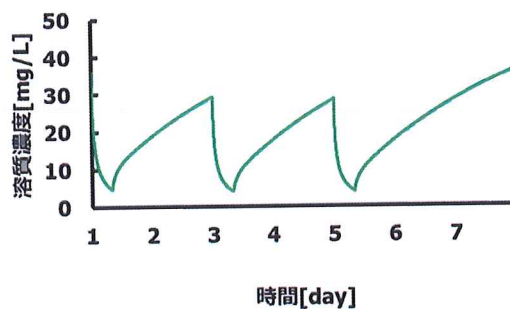


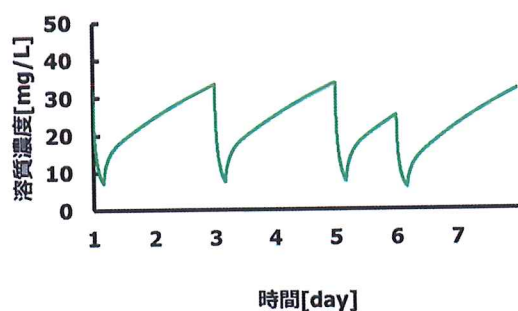
図 C-8 B6群 (週3日6時間)



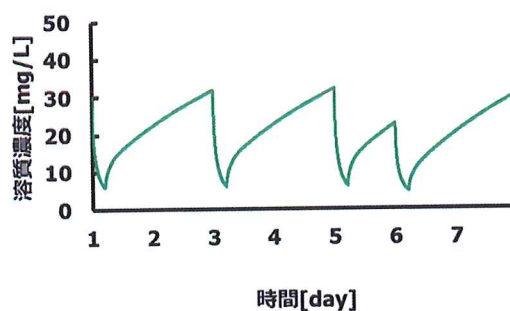
図C-9 B7群 (週3日7時間)



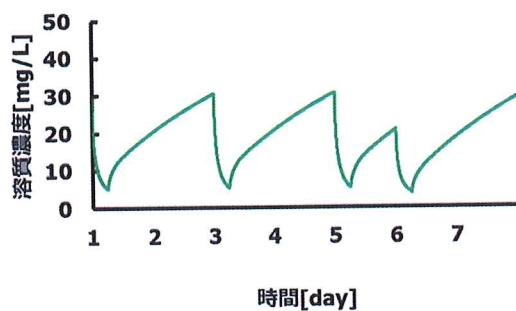
図C-10 B8群 (週3日8時間)



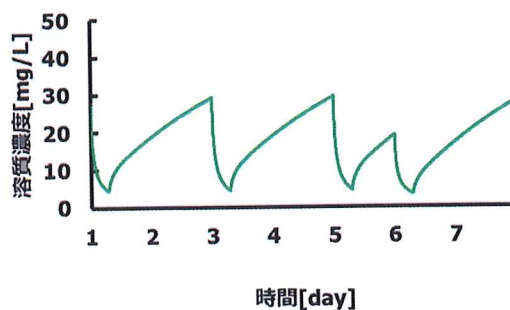
図C-11 C4群 (週4日4時間)



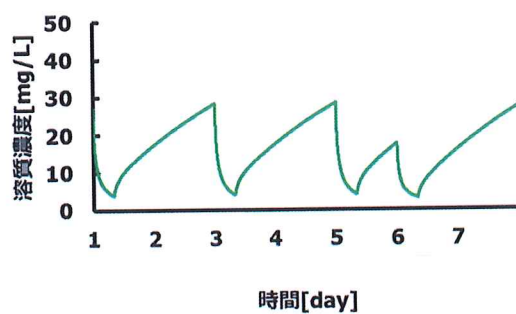
図C-12 C5群 (週4日5時間)



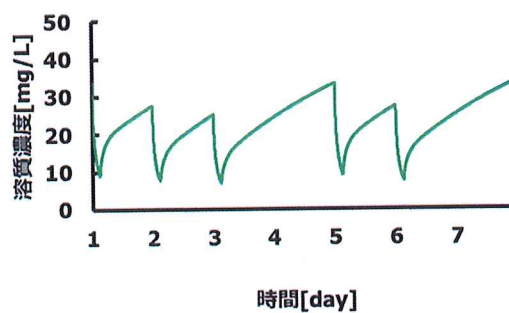
図C-13 C6群 (週4日6時間)



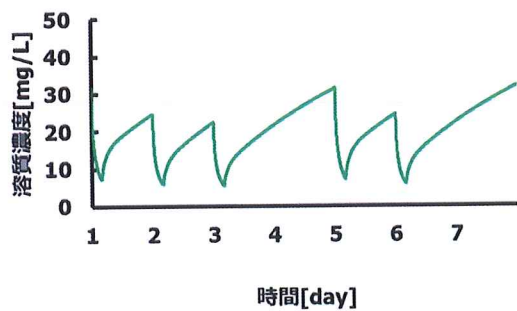
図C-14 C7群 (週4日7時間)



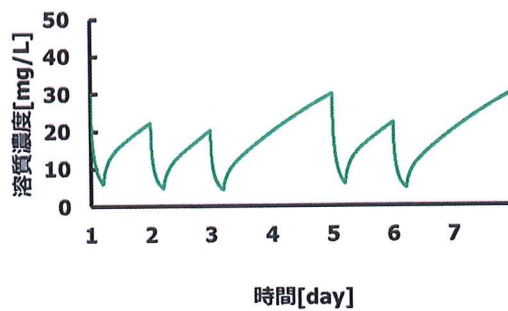
図C-15 C8群 (週4日8時間)



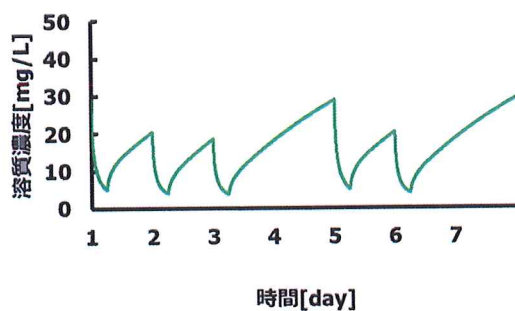
図C-16 D3群 (週5日3時間)



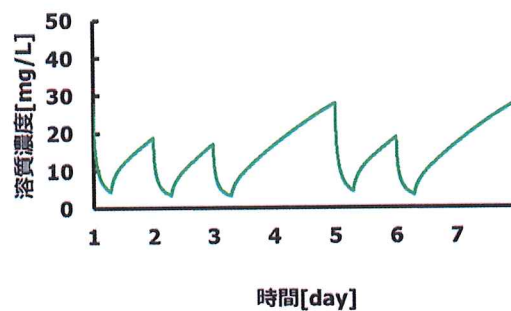
図C-17 D4群 (週5日4時間)



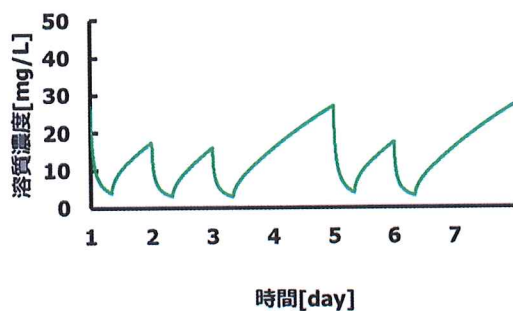
図C-18 D5群 (週5日5時間)



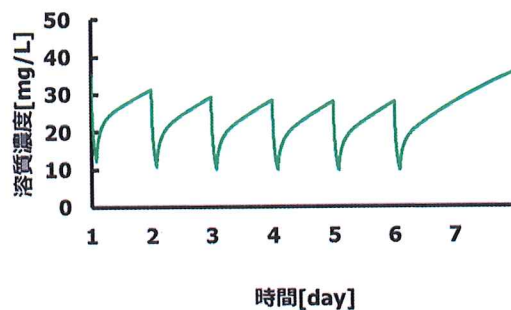
図C-19 D6群 (週5日6時間)



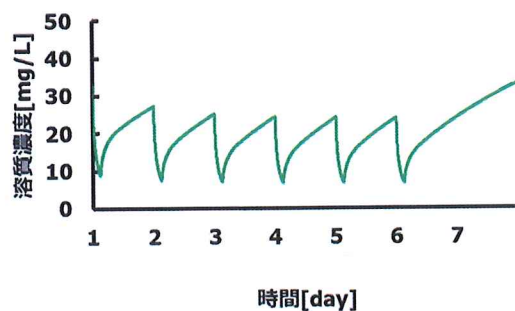
図C-20 D7群 (週5日7時間)



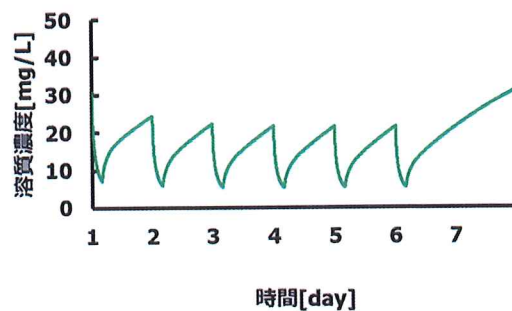
図C-21 D8群 (週5日8時間)



図C-22 E2群 (週6日2時間)



図C-23 E3群 (週6日3時間)



図C-24 E4群 (週6日4時間)

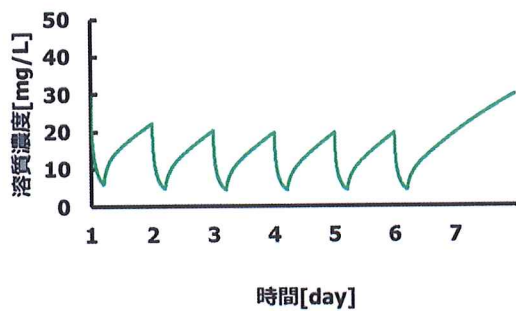


図 C-25 E5群 (週5日5時間)

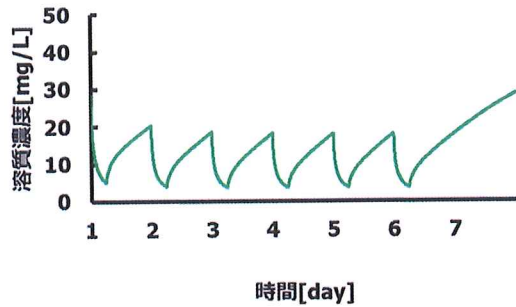


図 C-26 E6群 (週6日6時間)

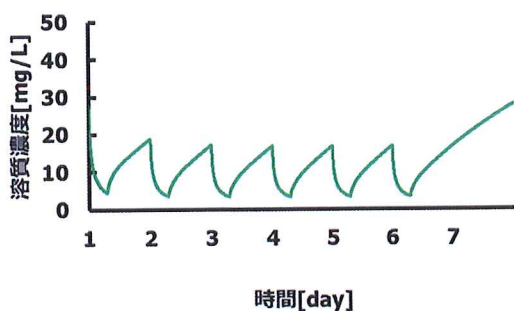


図 C-27 E7群 (週6日7時間)

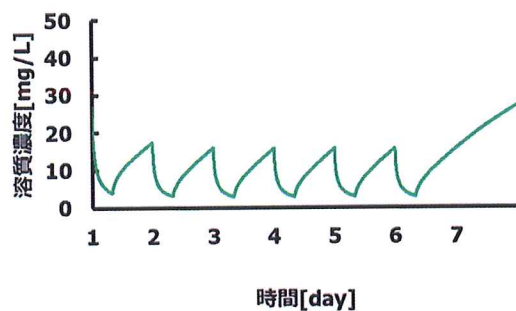


図 C-28 E8群 (週6日8時間)



図 C-29 F1群 (週7日1時間)

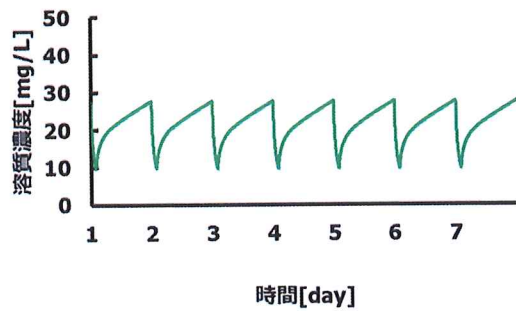


図 C-30 F2群 (週7日2時間)

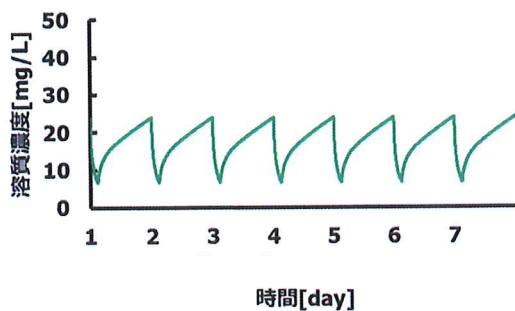


図 C-31 F3群 (週7日3時間)

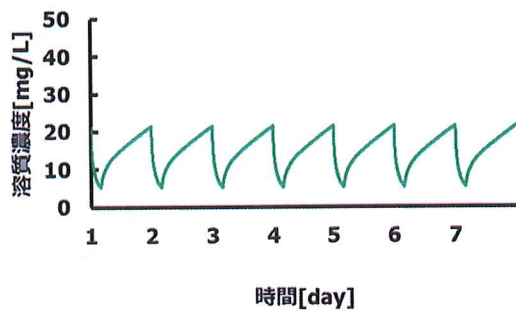


図 C-32 F4群 (週7日4時間)

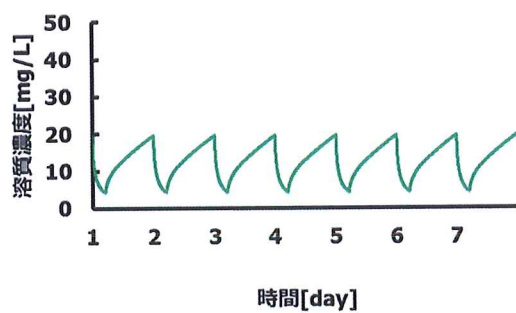


図 C-33 F5群 (週7日5時間)

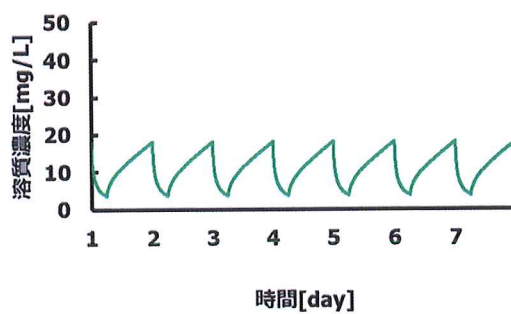


図 C-34 F6群 (週7日6時間)