

第5回 *5th 2015 Society for dialysis related heart failure*

血液浄化心不全治療研究会

プログラム・抄録集

京都で透析と心不全を考える

日時 平成27年7月12日(日)

場所 京都府医師会館

大会長 瀬田 公一 国立病院機構京都医療センター 腎臓内科



第5回 血液浄化心不全治療研究会

5th 2015 Society for dialysis related heart failure

プログラム・抄録集

京都で透析と心不全を考える

日時 平成27年 7月12日(日)

場所 京都府医師会館
〒604-8585 京都市中京区西ノ京東梅尾町6

大会長 瀬田 公一
国立病院機構京都医療センター 腎臓内科

共催：国立病院機構京都医療センター

第5回血液浄化心不全治療研究会 開催にあたって

第5回血液浄化心不全治療研究会

大会長 瀬田 公一

国立病院機構京都医療センター
腎臓内科



血液浄化心不全治療研究会は、血液浄化にとまなう心不全療法の向上を目的として2010年9月に発足しました。本研究会は、急性期および慢性期血液浄化療法に関連した心不全についての研究ならびに治療を考える会として、全国の血液浄化医療に携わる医療関係者を対象に、第1回と第3回を岡山、第2回を小倉、第4回を東京で開催してきました。

このたび、第5回血液浄化心不全治療研究会を、平成27年7月12日(日)、京都府医師会館において開催することとなりました。京都で開催するにあたって、『京都で透析と心不全を考える』というキャッチコピーをかかげました。心不全領域において京都から世界に向けて情報発信されたナトリウムペプチドファミリー、なかでもBNPは、今や透析領域においても極めて大きな臨床的意義をもっています。「透析と心不全」といえばBNP、BNPといえば京都です。そこで、現在の心不全の臨床におけるBNPの位置付けの基礎となった金字塔的論文“Increased Human Brain Natriuretic Peptide in Congestive Heart Failure. N Engl J Med. 1990; 323: 757-758”の著者である向山政志先生に、古巣である京都での特別講演をお願いしました。さらに、ディベートとしてBNP vs NT-proBNPを設けました。他にも京都で生まれた貴重な臨床データとして、西村真人先生による透析患者における心筋シンチの意義(J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 139-145など)、京都医療センター循環器内科と伏見医師会による伏見心房細動患者登録研究(J. Cardiol. 2013; 61: 260-266など)を紹介していただきます。このように正に京都からの発信!という意味を込めました。是非一緒に『京都で透析と心不全を考え』ましょう。

また、透析患者にスピロラク톤を投与した臨床研究(J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 528-36)などを松本芳博先生に、最近CKDの分野でもトピックスとなっている尿酸についての話題を仲川孝彦先生に、お話いただきます。さらに、シンポジウムとして、「20年後の透析を科学する」というテーマで、数理工学者の先生方から最新の知見を御披露いただきます。

このように盛り沢山の内容です。祇園祭の最中という、京都がもっともジメジメと蒸し暑い時期とは思いますが、どうか京都にお越しになり楽しみながら勉強していただければと思います。

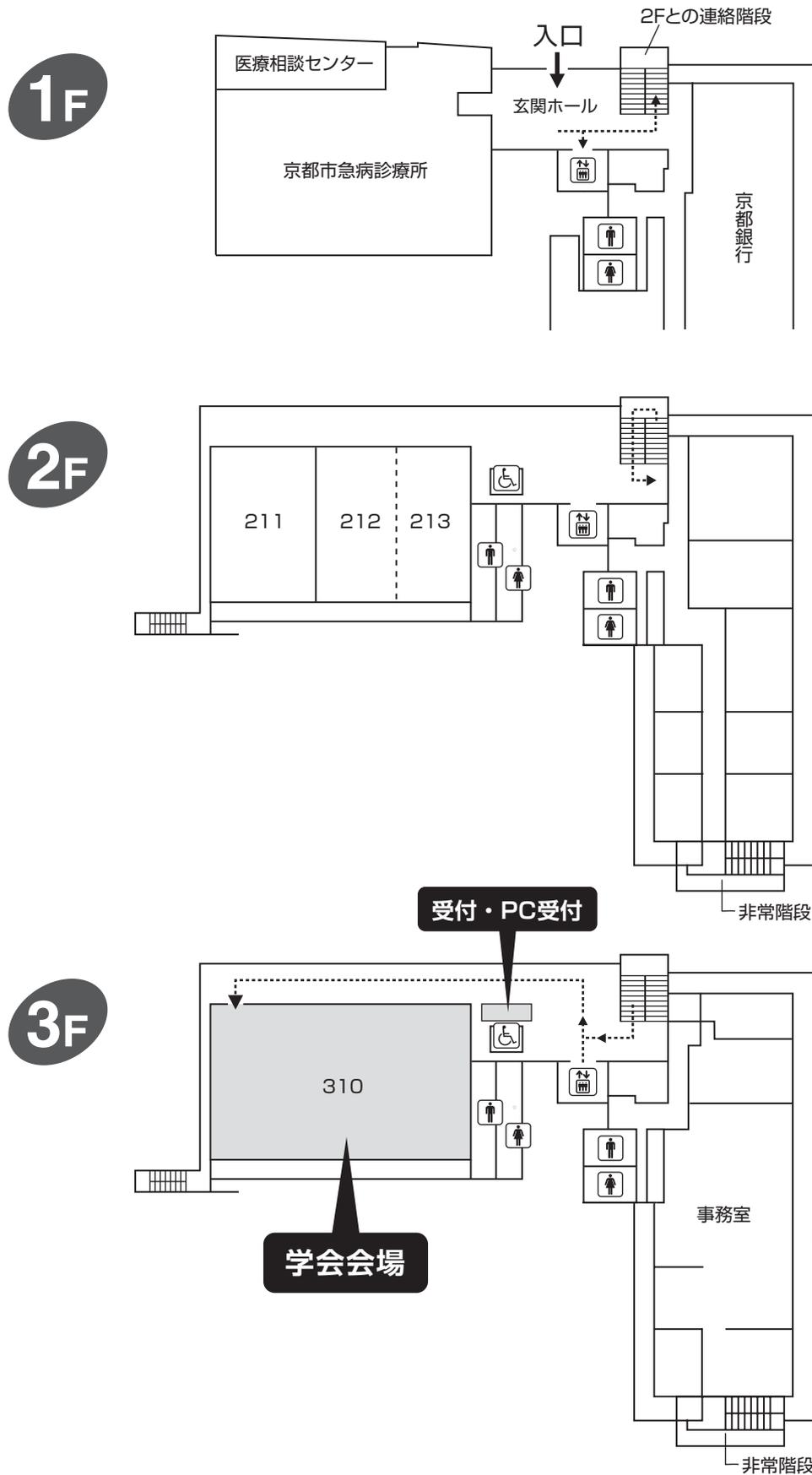
平成27年6月吉日

交通のご案内



- JR「二条」駅より……………東側出口より南へすぐ
- 阪急「大宮」駅より……………北西へ徒歩12分
- 地下鉄東西線「二条」駅より……JR連絡通路出口より「二条」駅東側出口經由南へすぐ
- 京福嵐山線「四条大宮」駅より…北西へ徒歩12分

会場案内図



第5回血液浄化心不全治療研究会 プログラム

10:00～10:05 **開会の辞**

大会長 国立病院機構京都医療センター 腎臓内科 瀬田 公一

10:05～10:30 **基調講演**

座長：梶島 成利(産業医科大学医学部 循環器腎臓内科学講座)

『透析の特殊性から心不全の薬物治療を考える』

静岡市立静岡病院 腎臓内科 松本 芳博 先生

10:30～11:00 **教育講演1**

共催：株式会社富士薬品

座長：笠原 正登(奈良県立医科大学 臨床研究センター)

『尿酸の役割：CKD から ESRD まで』

京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター TMK プロジェクト 仲川 孝彦 先生

11:00～11:30 **教育講演2**

座長：八幡 兼成(国立病院機構京都医療センター 腎臓内科)

『透析患者における心不全、その病態と対策』

特定医療法人 桃仁会病院 循環器内科 西村 真人 先生

11:30～12:00 **教育講演3**

座長：瀬田 公一(国立病院機構京都医療センター 腎臓内科)

『透析患者の心房細動の特徴とアウトカム ～伏見心房細動患者登録研究(伏見 AF レジストリ)より～』

京都大学大学院医学研究科 循環器内科 山下 侑吾 先生

12:10～13:00 **ランチョンセミナー**

共催：大塚製薬株式会社

座長：家原 典之(京都市立病院 腎臓内科)

『これからの多発性嚢胞腎診療』

国立病院機構京都医療センター 腎臓内科 瀬田 公一

13:10～14:10 **特別講演**

共催：第一三共株式会社

座長：笠原 正登(奈良県立医科大学 臨床研究センター)

『CKD と心腎代謝連関 ～循環調節ホルモンの意義～』

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学 向山 政志 先生

14:15～15:00 **ディベート**

座長：笠原 正登(奈良県立医科大学 臨床研究センター)

『透析患者のモニタリングに適しているのは BNP か NT-proBNP か?』

BNP 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 救急外傷治療学講座 鶴川豊世武 先生

NT-proBNP 東邦大学医療センター大橋病院 腎臓内科 常喜 信彦 先生

総合討論

15:00～16:30 **シンポジウム**

共催：CSL ベーリング株式会社

座長：瀬田 公一(国立病院機構京都医療センター 腎臓内科)

『20年後の透析を科学する ～数理工学者の考え方～』

S-1 次世代血液透析の実現に向けての理論的アプローチ

岡山大学 工学部 機械システム系学科 佐野 吉彦 先生

S-2 医・理・工をつなぐ赤血球シミュレーション技術

横浜国立大学大学院 工学研究院 システム創生部門 百武 徹 先生

**S-3 低侵襲性人工血管 Flow Control Graft (FCG) の開発
～ FCG の最適設計・最適配置～**

東北大学大学院 情報科学研究科 中澤 崇 先生

**S-4 透透析心不全の診断と治療
～シャント血流過剰心負荷の病態定義と
BAJBG (上腕動脈ジャンピングバイパス術)～**

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 救急外傷治療学講座 鶴川豊世武 先生

16:30～16:35 **次回大会長・運営委員長ご挨拶**

大会長 島根大学医学部 第四内科 田邊 一明
運営委員長 島根大学医学部附属病院 腎臓内科 伊藤 孝史

16:35～16:40 **閉会の辞**

国立病院機構京都医療センター 腎臓内科 瀬田 公一

抄 録

透析の特殊性から心不全の薬物治療を考える

○松本 芳博¹⁾、天野 泉²⁾

1) 静岡市立静岡病院 腎臓内科

2) 名古屋バスキュラーアクセス天野記念診療所

透析患者の心血管病は深刻である。バイパスやインターベンション技術は進歩し、陽圧呼吸器、除細動器などのデバイスも貢献したが、薬物的進歩は小さい。非透析患者にみられたスタチンのエビデンスは透析患者では得られず、 β 拮抗薬や ACE・ARB の優位性も満足できるものではなかった。

1999年 RALES スタディーでは重い心不全患者にスピロノラクトン (SPL) を投与し 2年後30%の死亡減少を示した。しかし透析患者への同薬剤投与はタブーだった。K 除去を透析治療に頼る無尿の患者でも高 K リスクがあるのか、透析患者に投与を試みた。透析前 K 値は0.2-0.3mEq/L 上昇がみられても時間とともに上昇することはなかった。この結果を受け300余名に無作為化比較試験を行った。SPL25mg投与3年後、心血管脳血管イベントや死亡を60%以上抑制できることがわかった。

一方で、栄養代謝に関わる薬剤も注目される。透析患者特有のカルニチン欠乏が心筋エネルギー代謝を障害していることから、不整脈や心不全においてカルニチン補給の有効性が期待できる。透析患者はサルコペニア状態であることが多くさらに透析下であるという特殊性を考慮し、標準治療の補助として位置づけたい。

尿酸の役割：CKD から ESRD まで

仲川 孝彦

京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター TMK プロジェクト

高尿酸血症は腎機能障害の単なるマーカーとされていたが、近年の検討において慢性腎臓病だけでなくメタボリック症候群の発症進展に深くかかわることが明らかとなりつつある。また、尿酸と心血管病死が相関するとの疫学的結果も数多く報告され、尿酸の心不全などの循環器疾患への影響にも興味もたれてきた。また近年、ESRD 患者における尿酸の役割についての検討も散見される。過去10年間、われわれのグループは、高血圧や慢性腎臓病における尿酸の役割について動物実験を用いて検討してきた。その検討結果をもとに、腎臓病や代謝異常における尿酸の原因因子としての機序について議論したい。さらには人類の進化と尿酸の関係を考えてみたい。

透析患者における心不全、その病態と対策

西村 真人

特定医療法人 桃仁会病院 循環器内科

透析患者の心不全の主な原因として、冠動脈疾患をはじめとする虚血性心臓病、心臓弁膜症、ならびに尿毒症性心筋症があげられる。いずれにおいても、早期発見・診断、早期治療が、透析患者の心事故・心臓死の抑制、予後の改善につながると考える。

1. 虚血性心臓病

第一に、透析患者は冠動脈疾患の高リスク群と捉える事が重要である。透析導入時より有意の冠動脈病変を有している率が高いが、透析10年以上の長期透析例で高度石灰化を有する重症冠動脈病変を検出する例も増えている。また、病理学的に心筋微小循環障害を有している場合があり、高度冠動脈病変でなくても心筋虚血を生じる可能性がある。無症状もしくはあっても症状が非特定のな場合が多く、心筋虚血についての定期的なスクリーニングが望ましい。労作時の息切れ・動悸、下肢のだるさ、咳などの心不全症状、透析時血圧低下、定期心電図・胸部レントゲンの変化に注意する。非侵襲的診断法として冠動脈CTは石灰化の強い透析患者では冠動脈病変検出に適していない。虚血性心臓病の有無、心事故リスク評価に負荷心筋血流シンチや心筋脂肪酸代謝シンチは有用である。透析患者が急性心不全を呈した場合、単なる溢水のみとせず、急性冠症候群を除外する必要がある。治療としては、PCIやCABGなどによる冠血管再建が第一であるが、積極的な心血管薬物療法は予後改善に有用である可能性がある。

2. 心臓弁膜症

透析患者では大動脈弁、僧帽弁を中心とした弁膜症の進行が速く、心エコーによるフォローが重要である。特に大動脈弁狭窄は放置すると突然死の可能性があり、弁口面積 $1.0\text{ cm}^2/\text{m}^2$ で定期的な経過観察を開始し、 $0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ 以下となれば手術適応を考え循環器科への紹介を要する。

3. 尿毒症性心筋症

透析患者では有意の冠動脈病変を認めずにびまん性、もしくは局所的な左室壁運動の低下を呈することがある。原発性もしくは二次性心筋症を除外できた場合は尿毒症性心筋症の可能性があり、一般に透析心と言われている。ある日突然に心機能低下に気づくことが多い。血圧低値のため除水、透析困難となり、心不全が進行することが多い。病因、治療法が確立しておらず、長時間透析、透析方法の変更、 β 遮断薬を中心とした心血管系薬剤の使用が効果のある場合もあるが、全く反応せずに心不全死に至る例も多い。早急な対策の望まれる病態である。

透析患者の心房細動の特徴とアウトカム ～伏見心房細動患者登録研究(伏見AFレジストリ)より～

○山下 侑吾¹⁾、赤尾 昌治²⁾

1) 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学

2) 国立病院機構 京都医療センター 循環器内科

心房細動は、脳梗塞の主要なリスク因子と知られている。その予防には、抗凝固薬が使用されている。透析患者は非透析患者と比べて心房細動を合併すると脳梗塞のリスクが増加すると考えられている。しかしながら、透析患者は抗凝固薬使用による出血のリスクが高く、透析患者の心房細動に、抗凝固薬を使用すべきかどうかに関して一定の見解は得られていない。これまで透析患者の心房細動の特徴やアウトカムに関して報告した研究は世界的にも少なく、特に我が国より透析患者の心房細動に関する疫学を報告した研究は稀有であった。事実、地域医療の現場で、透析患者の心房細動診療の正確な管理実態は把握されていないのが現状であった。我々は、リアルワールドの臨床現場における心房細動診療の現状を把握することを目的として、伏見心房細動患者登録研究(伏見 AF レジストリ)を2011年3月より開始し、患者背景や治療の実態調査、予後追跡調査を行っている。伏見 AF レジストリのデータを用いて、今回リアルワールドにおける透析患者の心房細動の特徴やアウトカムを調査した。2014年7月末までに3,304人のフォローアップデータが得られ、透析患者は80人(全体の2.4%)であった。それら透析患者群を、非透析群(CKD患者群・非透析患者群)と比較し、透析患者群の特徴を調査した。結果、透析患者群は、多くの併存疾患を認め、平均CHADS2スコアは2.6であり、ワーファリンの処方率は40%であった。アウトカムに関しては、透析患者群の脳卒中/全身塞栓症および大出血の年間発症率はそれぞれ4.4%および4.6%であり、CKD患者群と比較すると脳卒中/全身塞栓症のハザード比は1.32(95%信頼区間0.51-2.80)であり、大出血のハザード比は2.10(95%信頼区間0.80-4.56)であり、いずれも統計学的有意差は認めなかった。全死亡の年間発症率は23.4%であり、CKD群と比較してハザード比2.17(95%信頼区間1.48-3.08)であり、有意差をもって高かった。心房細動を有する透析患者は非常に高い死亡率を示し、これらリアルワールドでの疫学データは透析患者の抗凝固薬使用を考える際に有用であると考えられた。近年、循環器領域に於いて心房細動診療および抗凝固薬による予防に大きな注目が集まっているが、未知な部分が多い透析患者の心房細動診療に関して、伏見 AF レジストリのデータ収集を通じて今後注目していきたい。

これからの多発性嚢胞腎診療

瀬田 公一

国立病院機構京都医療センター 腎臓内科

多発性嚢胞腎 (ADPKD) は 3,000～7,000 人に 1 人と決して稀ではない常染色体優性遺伝の疾患です。

これまで有効な治療はなく、60 歳代後半で腎不全にいたり腎代替療法が余儀なくされていた疾患ですが、2014 年 4 月にトルバプタンが世界初の進行抑制の薬として承認されました。ADPKD に対するトルバプタンの効果は京都医療センターも参加した第Ⅲ相国際共同試験“TEMPO 試験”で示され、この試験の結果を踏まえて、多発性嚢胞腎診療ガイドライン 2014 では、「現時点でほかに有効な治療法がないことから、肝障害などの重篤な有害事象を厳重に監視したうえで、トルバプタンは、腎機能が良好で腎容積が 750 mL 以上の ADPKD において、その使用を推奨する (グレード B；科学的根拠があり、行うよう勧められる)」とされています。

京都医療センター腎臓内科では、治験に携わってきたきた経験を活かして、ADPKD の専門外来を開設しました。2015 年 5 月 1 日現在で 16 例の ADPKD 患者にトルバプタンを導入しています。どのような対象に、どの時期にトルバプタンを投与したらよいか、その効果判定はどのようにしたらよいか、など明確な答えのない問題点が多くあるのが現状です。

これからの ADPKD 診療をどう考えればよいか、その課題を共有できればと思います。

CKD と心腎代謝連関 ～循環調節ホルモンの意義～

向山 政志

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の概念が提唱されてから早くも 10 年以上が過ぎ、今や CKD はわが国および欧米、アジア諸国で「国民病」としての地位を確立した。とくに、CKD が独立した重要な心血管病のリスクであることが認識されるに至り (心腎連関)、それへの啓蒙活動と対策が方々でなされている。にもかかわらず、CKD 患者数は一向に減少に転ずる気配がない。CKD 発症・進展の基盤にメタボリックシンドローム (metabolic syndrome : MetS) の病態が厳として存在していることが、その抑制を困難にしている理由のひとつと考えられる。

心腎連関 (心腎症候群とも呼ばれる) には種々の要因が関与するが、とくに腎臓・心臓局所でのレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAA 系) 活性化の意義が指摘され、RAA 系 (アルドステロンを含まない場合は RA 系と称する) 阻害の理論的根拠とされてきた。さらに、心腎症候群では糖・脂質を代表とする代謝異常が高頻度に合併し、「心腎代謝連関」ともいうべき円環の存在が想定される。昨年 4 月に日本高血圧学会から発刊された「高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014)」では、MetS あるいは糖尿病合併の CKD 高血圧治療においては RA 系阻害薬を優先し、さらに第二選択薬として Ca 拮抗薬、利尿薬の併用を勧めている。

我々はこれまで、内分泌代謝的な立場から腎疾患の病態をとらえ、そのひとつの例として、内因性の RAA 系阻害薬としての Na 利尿ペプチドの役割を明らかにするため、臨床・基礎両面からアプローチしてきた。そして、心不全の診断や治療効果判定における BNP 測定の意義を提唱し、その後、透析患者を含め数多くの知見が示されてきた。また、Na 利尿ペプチドの腎保護作用について提唱した。さらに、脂肪組織の役割、脂質異常の臓器連関における意義についても検討してきた。最近、RAA 系および Na 利尿ペプチド系とエネルギー代謝との関連や、糖脂質代謝異常における組織慢性炎症 (自然炎症) の意義が注目され、それら病態の分子基盤が明らかにされつつある。

今後の腎疾患診療においては、エビデンスに基づいた適切な治療を行うとともに、個々の病態に応じて心腎代謝連関を意識した治療介入とフォローアップ、および新たな治療戦略の開発がより重要となると考えられる。

[透析患者のモニタリングに適しているのは BNP か NT-proBNP か？]

シャント動脈血流速と BNP の関係 ～ BNP283pg/ml以下の患者に VAIVT 施行した 前後における BNP 変化の検討～

鵜川 豊世武

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 救急外傷治療学講座

【はじめに】維持透析患者はおおむね動静脈シャントを有している。血液浄化にはこのシャント血管が必要で、これを維持管理することが重要であるといわれ、その管理方法がいろいろと模索されている。シャント管理の一つとして再循環率クリアランスギャップがある。クリアランスギャップ (CL-Gap) とは、標準化透析量 (Kt/V) は維持透析患者の生命予後に関与し、Kt/V を良好に保つことで生命予後が改善されるとされている^{1,2)}。また、CL-Gap は小野らが考案した概念³⁾で、理論上の透析クリアランス (CL) と実際に生体で得られたクリアランスの差違 (Gap) を計測したものである。CL-Gap 上昇はシャント血管 (バスキュラーアクセス: VA) 不全 (血液再循環率と脱血の不良) を示唆し、VA 不全を含む透析効率を低下させる要因により、良好な透析が実施されていないことを意味する^{3,4)}。VAIVT (Vascular Access Intervention Therapy) の適応を透析効率・再循環率 CL-Gap の悪化とした。

【症例】心不全のない透析患者 (透析前 BNP 値 283pg/ml 以下、NYHA 分類に匹敵しない) で CL-Gap の悪化した (10% 以上の悪化もしくは相対的 10% 以上の上昇) 66 症例に対して VAIVT を施行した。AVF45 例、AVG21 例の VAIVT 前後で流入動脈血流速度と CL-Gap・BNP を計測した。BNP は PTA 前と拡張 20 分後に採血した。

【結果】VAIVT 前後での [流入動脈血流速度・CL-Gap・BNP] の各々の平均値は AVF [52.9 から 103.4 cm/sec・14.0 から -0.7・113.5 から 123.5 pg/ml]、AVG [95.9 から 138.3 cm/sec、0.5 から -5.4、117.7 から 135.1 pg/ml] であった。

【結語】BNP が 283pg/ml 以下の心不全のない患者への VAIVT は流速の改善とともに再循環率 CL-Gap は改善した。VA の透析能力は流入動脈血流速度に大きく関与していると示唆された。一方、BNP 値は AVF では 35/45 (77.7%)、AVG (80.9%) の症例において上昇をきたすことより、VAIVT 適応に関して心不全評価が重要であると考えられる。

【参考文献】

- 1) 鵜川豊世武: バスキュラーアクセスインターベンション治療とクリアランスギャップ, クリニカルエンジニアリング 23 (8): 772-780, 2012
- 2) 堅村信介, 十倉健介ほか: 透析量、臨床透析 6 (7): 967-973, 2000
- 3) 小野淳一, 福島達夫, 佐々木環ほか: シャント評価 Urea kinetics を応用したシャント部再循環評価法 (CL-Gap 法) の有用性 — CRIT-LINE 法により検出し得なかったシャント部再循環症例の 1 例 —, 腎と透析 50 (別冊アクセス 2001): 84-86, 2001
- 4) Ugawa T, Sakurama K, Yorifuji T, et al: Evaluating the Need for and Effect of Angioplasty on Arteriovenous Fistulas by Using Total Recirculation Rate per Dialysis Session ("Clearance Gap"), Acta Med Okayama 66 (6): 443-447, 2012

[透析患者のモニタリングに適しているのは BNP か NT-proBNP か？]

NT-proBNP

常喜 信彦

東邦大学医療センター大橋病院 腎臓内科

いうまでもなく、末期腎臓病と循環不全は切っても切れない関連がある。医療の進歩にもかかわらず、透析患者の循環不全合併症は依然として高率である。その背景には腎臓内科医あるいは透析医が専門外の循環器疾患と対峙していかなければならないことも一つの要因かもしれない。ましてや、透析患者の心血管疾患は進行も早く手遅れで発見されることも少なくない。より早期に的確な診断がなされることが求められている。心臓バイオマーカーは、専門領域を越えて、誰でも簡便に計測できる鋭敏な指標として確立しつつある。

【心臓バイオマーカー (BNP/NT-proBNP) は透析患者にも使用できる？】

BNP、NT-proBNP ともに透析患者においても、その心収縮能や心筋重量の重症度に応じて高値を示すことが多くの臨床研究で報告されている。すなわち低下した腎機能の影響を受けることを加味しても、心臓の病態を的確にとらえている可能性が高い。

【カットオフ値は…】

BNP/NT-proBNP ともに、腎機能正常者ではその値に個体間差がなく、統一したカットオフ値を診療に用いることが可能であることに対して、末期腎臓病患者では個体間差が大きいことが分かっている。患者ごとに相対評価を行うことで臨床応用することが推奨されている。

以上のことから、この2つのバイオマーカーは透析患者においておもほぼ同等の有用性を持ちうるものと判断できる。

【BNP と NT-proBNP の違いがもたらすもの】

一方で、BNP と NT-proBNP には異なる点も多く存在する。生理学的活性のある BNP と活性のない NT-proBNP、分子量もそれぞれ約 3,500 と約 8,500、血中半減期は 20 分と 120 分と 6 倍の違いがある。血清検体での測定が可能か否かも大きな違いかもしれない。透析前と後の 2 回の採血機会があること。透析診療は小診療施設でかつ日中から夜間まで幅広い複雑な診療体系の上に成り立っている。かつ、患者は入退院を繰り返す、透析施設を変更することが日常的な状況である。こういった背景を考えたとき、BNP と NT-proBNP の特徴の違いは、何か診療する側にとっての優劣につながるのであろうか。

[20年後の透析を科学する ～数理工学者の考え方～]

次世代血液透析の実現に向けての 理論的アプローチ

佐野 吉彦

岡山大学 工学部 機械システム系学科

現在、透析治療では週3回、1回につき4～5時間の治療時間を要し、患者の社会復帰を考える上でこの治療時間が大きな弊害となっていると言わざるを得ない。しかし、単純に治療時間を短くするために、ダイアライザーに送る患者の血液量を増やせば、患者にかかる侵襲性は増大し、循環器系に大きなダメージを与えてしまう可能性がある。そこで、本研究における次世代人工透析とは侵襲性が低く、患者の社会復帰が十分に望める携帯型の透析を指すこととする。本研究では携帯型透析の実現に向けたダイアライザーの小型化に関する理論アプローチを紹介し、ダイアライザーの形状がクリアランスに及ぼす影響を示していく。

通常、ダイアライザーの中には中空糸膜と呼ばれるマカロニ状の膜が数千～1万本充填されており、中空糸内を血液、中空糸外を透析液が対向流を形成し流れることで、中空糸膜を介した物質移動現象により血液浄化が行われる。ダイアライザーの小型化・高効率化を検討するにあたり、ダイアライザーの物質移動現象を正確に把握する必要がある。しかし、ダイアライザー内はその構造の複雑さ故に、物質移動はおろか流動場すら正確に把握されているとは言い難い。そこで、これまで著者らは局所体積平均理論に基づき、無数の中空糸膜で構成されるダイアライザー内の物質移動現象に対して工学的なモデリングを試みてきた。本発表では、著者らの提案する人工透析の数値モデルに基づき、3次元数値シミュレーションを行うことで、ダイアライザー内の速度分布、濃度分布を示した上でダイアライザーの形状効果について言及していく。ダイアライザーの形状としてハウジングの長さ、直径、アスペクト比、さらには中空糸数を変化させた数値シミュレーションを行い、次世代透析を念頭に入れたダイアライザー形状や設計指針について考察していく。

また、携帯型透析を実現する上で、必須事項でもある透析液のあり方についても検討していく。ここでは、透析液を無駄なく使用するための血液流量、透析液流量の関係を毒素除去効率に基づき議論していく。さらに、現在構想している透析液の再利用化についても、現状を含めて報告する。

[20年後の透析を科学する ～数理工学者の考え方～]

医・理・工をつなぐ赤血球シミュレーション技術

百武 徹

横浜国立大学大学院 工学研究院 システム創生部門

急速な少子高齢化の到来に伴う輸血用血液製剤不足の解消、また現行の血液製剤に対する様々なリスクの軽減を目指し、現在、赤血球製剤の代替物として、様々なタイプの人工酸素運搬体が開発中である。このうち、ヘモグロビンをリポソームに封入したカプセル型人工赤血球は、主に日本で開発が先行しており、すでに赤血球代替物としての有用性が確認されつつある。カプセル型人工赤血球は、その直径が約200-250nmとヒトの赤血球の1/30程度のナノスケールの粒子であり、血管抵抗が大きく赤血球が到達できない微小循環部位にも容易に酸素を運搬することができると考えられる。したがって、びまん性虚血を来すような不均一性の高い微小循環においては、赤血球の人工赤血球への置換が血流不均一性の改善へつながると考えられており、微小循環障害治療薬としての用途も期待されている。一方、このような人工赤血球の循環器疾患に対する効果に関する研究は、主に医学的観点からいくつかの研究が行われているものの、血管内における各血球挙動の流体力学的な考察はあまりされていない。微小血管内の流れの特徴として、赤血球と血管径が同じスケールの大きさとなるため、流れに対して赤血球のレオロジー的性質が無視できなくなることが挙げられる。したがって、微小血管内における赤血球の変形挙動に着目した研究が必要不可欠となる。このような背景のもと、流体シミュレーション技術の貢献は大きく、各々の数値解析手法は赤血球の流体中での変形挙動をよく説明している。一方で、人工酸素運搬体を含めた微小血管内流動についてはまだシミュレーション手法が確立されていないのが現状である。微小循環系における人工赤血球輸送プロセスを工学的観点から詳細に記述し、また、その作用機序について理学的観点からエッセンスを抽出して解明するためには、赤血球シミュレーション技術をベースに医・理・工をつなぐ学際的視点に立った研究が重要であると考えられる。本講演では、人工酸素運搬体に関連する最前線の赤血球シミュレーション技術についての紹介を行うとともに、各分野がどのような役割のもとで協力していく必要があるのかについて説明を行う予定である。

[20年後の透析を科学する ～数理工学者の考え方～]

低侵襲性人工血管 Flow Control Graft (FCG) の開発 ～ FCG の最適設計・最適配置～

中澤 嵩

東北大学大学院 情報科学研究科

従来の血液透析用人工血管を用いた動静脈シャントグラフト手術では、人工血管と静脈との吻合部付近の静脈側に狭窄が発生し、この狭窄に対して経皮的血管拡張術を行うことが知られている。人工血管静脈側狭窄の発生原因を理解するために、血流及び血管の相互作用を考慮した流体・構造連成解析を行った。その結果、人工血管から高速な血流が吻合部に流れ込むことで、その付近で渦が発生し、この渦内部で圧力が低下していることが分かった。この低圧が弾性体の血管壁を内部に引き込むことで、結果的に狭窄が発生していると予想された。そこで、人工血管内を通過する血流速を低下させることは、吻合部付近で発生する渦を抑制し、狭窄の発生を抑制すると考えられた。我々は人工血管内部に管径が小さい領域を設けることで、管内血流速を低下させることが可能なFCG (Flow Controlled Graft) の開発を行っている。これまでの動物実験を通じて、血流速の低下と狭窄発生の抑制が確認されたが、狭小化部位に血栓の発生が確認された。将来的な人体への使用にあたって、FCG の血流量と非血栓化についての最適設計が求められている。本講演では、FCG の最適化に関する最新の研究について述べる。

[20年後の透析を科学する ～数理工学者の考え方～]

透析心不全の診断と治療 ～シャント血流過剰心負荷の病態定義と BAJBG (上腕動脈ジャンピングバイパス術)～

鶴川 豊世武

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 救急外傷治療学講座

現在、血液透析患者の5年生存率は2008年透析医学会統計では60%である。このことは、血液浄化療法の技術ならびに医療機器の進歩に担うところは大きく、今後さらなる進化が期待できる。その一方で、本邦死因のトップを占める癌の多くが5年生存率60%を超えるようになってきていることと比較すると、血液透析患者の生命予後の改善は技術的な進歩のわりには必ずしも向上しているとは言えない状況にある。

慢性期血液透析患者の死因は統計開始以来、常時心不全がトップであるが、糖尿病性腎症の頻度が増加をたどる昨今、生命予後向上に心不全治療は必須課題であると考えられる。特に糖尿病性腎症による重症心不全患者の治療指針については十分な戦略が必要であることは言うまでもない。

AVシャントによる過剰心負荷は20%以上の心拍出量の増加とされ、心臓予備能力や心事故発生頻度を反映した指標とはなっていない。また、AVシャントを有する慢性期血液浄化患者の心不全は通常の慢性心不全と同様に扱われて、EF < 40%を目安として心不全と考えられている。しかしEF > 40%であっても透析心不全病態は存在していることから、予後を反映した透析心不全や過剰心負荷の評価方法を再考するべき時が来ている。

2006年に久野・石井らは、395名の透析患者の5年間における心事故発生調査を行なった結果、BNP > 283pg/ml・Troponin T > 0.08ng/mlにおいて、全死亡率41.1%、心事故発生率52.7%の高リスクであることを示した。また、新規透析導入患者の40%に有意狭窄病変があることはすでに知られている。これらの事からBNP値をメルクマールにした心機能評価をおこなってゆくことが透析心不全の評価になるものと考えられる。また、我々の臨床研究結果からは、過剰心負荷の概念もシャント血流によって心拍出量が増大する病態“high-output cardiac failure”よりもむしろ、シャント血流によっても心拍出量が増大できない病態“non high-output cardiac failure”がより厳しい心不全病態であることが示唆されている。透析心不全の診断方法について、明確な指針を示すことが問われている。

第5回血液浄化心不全治療研究会
プログラム・抄録集

大会長：瀬田 公一

国立病院機構 京都医療センター 地域連携室

〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1

TEL：075-641-9161（代表）

E-mail：drhf2015@gmail.com

血液浄化心不全治療研究会 事務局：

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 救急外傷治療学講座

事務局長 鷗川 豊世武

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

TEL：086-235-7427

E-mail：ugawat@md.okayama-u.ac.jp

URL：http://www.okayama-u.ac.jp/user/teicm/

出版： 株式会社セカンド
http://www.secand.jp/

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F

TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025