

セロファンチューブを利用した静脈内血液透析の実験的研究

—体内人工腎臓の試みとして—

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

寺 杣 一 徳

EXPERIMENTAL STUDY OF INTRAVENOUS HEMODIALYSIS
UTILIZING CELLOPHANE TUBE: AS A TRIAL OF
INTRACORPOREAL ARTIFICIAL KIDNEY

Kazunori TERASOMA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University**(Director: Prof. J. Ishigami, M.D.)*

An experimental study of "intravenous hemodialysis" was performed for the trial of intracorporeal artificial kidney, and the following results were obtained.

1. The name "intravenous hemodialysis" was given to the experimental dialysis method utilizing a cellophane tube retained in the caval vein.

2. Very little interfering effect to the circulatory system was observed during the intravenous hemodialysis. And its dialyzing efficiency was estimated to be somewhat lower than peritoneal dialysis.

3. Dogs were able to tolerate for a long time dialysis of 12 hours, and the dialyzing tube could be retained in the caval vein of dogs for a long period of times, up to 3 or 4 months.

4. The results of *in vitro* experiments indicated that sufficient amount of urea nitrogen was removed by intravenous hemodialysis as well as *in vivo* experiments, but removal of creatinine was not sufficient.

5. Although there are many problems to be solved concerning the development of intracorporeal implantable artificial kidney, it was considered that intravenous hemodialysis was one of the method of them.

緒 言

内科的薬物療法の限界を越えた腎不全に対して、腹膜灌流あるいは体外血液透析法（人工腎臓）などによる積極的療法がなされ、その適応ならびに治療効果については数多くの報告があり、その臨床的価値はじゅうぶん認められている。さらに近年、腎移植という画期的な治療法も臨床に応用されるようになり、腎不全の根本的治療として期待されている。

しかし、腎移植が最終的な治療法であるとしても、腎提供者、移植後の拒絶反応の抑制法などをはじめ、そのほか人道的・社会的にも解決されるべき多くの事

柄が残されている。

腎不全の進行程度、患者のおかれた立場などを考慮して種々の治療がおこなわれているが、症例によっては腹膜灌流および体外血液透析法はたしかに効果的で、かつ一般に普及せる治療法であるといえる。

これらの治療法にもおのおの一長一短があり、腹膜灌流法は、比較的操作は簡単で比較的费用もかからず長期にわたる間歇的透析例のすぐれた報告もあるが、血液蛋白の喪失・メテオリズム・感染による腹膜炎などの短所が考えられ、社会生活への復帰にもやや難がある。

一方、体外血液透析法では blood access の設置・管理に多少の問題があり、shunt そのものによる全身血行動態におよぼす影響も論じられている。人工腎臓の装置や操作には費用と手間がかかり、透析施行による心循環系に対する負担も比較的大きい。ことに、最近人工腎臓装置の小型化の研究が開発されているにもかかわらず、一人の患者の維持に多大の費用と特別に訓練された医師・看護婦を要することは大きな問題点である。また体外血液透析が腎不全患者の臨床症状を改善する効果は疑いが無いが、1962年 Kennedy らは透析の終り近くに、頭痛・意識障害や筋痙攣を認め、ときには重篤な症状をひきおこす症例を報告し、こんにちこれらの血液透析に伴う脳症状は dialysis disequilibrium syndrome として知られている。

これらのことから、装着可能な人工腎臓はある意味では理想的なもので、最近その開発にかんする研究がはじめられているが、これらは現行の血液透析や腹膜灌流法の長所を備え、かつそれらの短所を除きうる可能性がなければならない。装着可能でしかも人工腎臓のはたらきをする一方法として、人工的透析装置を体内に植えこみ、できるだけ生理的条件下で治療する方法が考えられ、このような研究も阿岸らによりすすめられている。

著者は dialyzer としての Neflex 10 透析用セロファンチューブ (Spectrum Medical Industries Inc., 60916 Terminal Annex, Los Angeles, Calif., 90054) を上下大静脈に通し、透析液をそのセロファンチューブ内で灌流させる方法にかんする実験的研究をおこない、体内血液透析の可能性を追求し若干の知見を得たので報告する。著者はこの透析法を静脈内血液透析 (intravenous hemodialysis) と称し、上下大静脈内で透析をおこなった理論的根拠は、透析膜面積は小さいが透析に関与する血流量が大であることによっている。

研究項目

I. *In vivo* における静脈内血液透析の研究

- a) 静脈内血液透析の技術的可能性
- b) 静脈内血液透析の全身血行動態におよぼす影響
- c) 静脈内血液透析の透析能率
- d) 透析膜の大静脈内長期間留置のさいの変化 (透析膜および実験動物の変化)

cf: 全身血行動態におよぼす影響および透析能率にかんする腹膜灌流との比較検討

II. *In vitro* における静脈内血液透析の研究

- a) mock 循環装置の作成

b) 透析能率の検討

1. 尿毒症血類似液中の urea-N, creatinine, lactose 各濃度の透析による変化
2. 透析液中への urea-N, creatinine, lactose の移行

実験方法

腎不全に対する静脈内血液透析の能率およびその安全性を明らかにする目的で、*in vivo* における実験および *in vitro* における実験的研究をおこなった。

I. *In vivo* における静脈内血液透析の研究

a) 静脈内血液透析の技術的可能性

実験材料として、体重 13~20 kg の雌雄雑種成犬を用い、3時間前より絶食絶水させたうえ前投薬なしに Thiopental 25~30 mg/kg を静脈注射して麻酔し、気管内挿管による自然呼吸で維持し、経腹腔的に両腎摘出をおこない、実験的腎不全犬を作った。両腎摘出犬は腎摘後24時間目より透析に供したが、その時の麻酔は Thiopental 10~15 mg/kg を初回量として静脈麻酔をおこない、気管内挿管自発呼吸にて維持し、そのご時間の経過とともに適宜 Thiopental を追加使用した。

透析用セロファンチューブの留置

透析膜は Neflex 10 透析用セロファンチューブを使用した。その挿入は以下のごとくである。セロファンチューブの直接の留置はチューブを傷つける危険性もあり技術的にも困難なため、まず右頸部および両側鼠径部に小切開を加え、それぞれより右頸静脈および左右股静脈を露出し、右頸静脈より血管造影撮影用の心臓カテーテルを上下大静脈を経て右または左どちらかの股静脈へと引き出した。引き出された心臓カテーテルの先端に透析用セロファンチューブ (直径 0.64 cm, 長さ約 50~60 cm) をとりつけて心臓カテーテルを右頸静脈側より引き出し、セロファンチューブを右頸静脈から左右どちらかの股静脈間に留置した。留置されたセロファンチューブの両端には点滴セットに合うコネクターをつけ、透析液の回路とした (Fig. 1, 2)。以上の操作はすべて心電図、血圧をモニターとして手さぐりでおこなった。

b) 静脈内血液透析の全身血行動態におよぼす影響 透析方法

留置された透析用セロファンチューブの両端のコネクターに透析液回路として点滴セットをとりつけ、約 1 m の落差であたかも点滴するようにして透析液を流し、上下大静脈中で透析をおこなった。透析液は市販のペリソリタ「シミズ」を用いた。透析流量は点滴の

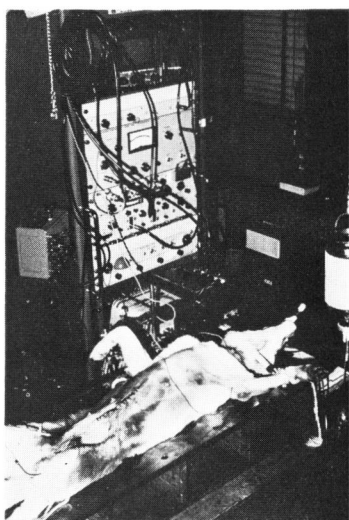


Fig. 1. 透析施行中の実験犬
透析液はあたかも点滴をするように頸動脈から股静脈
に入れたセロファンチューブ内を灌流する。

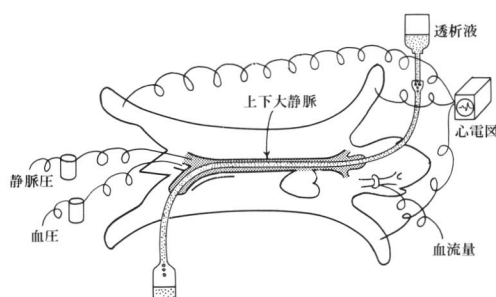


Fig. 2. 静脈内血液透析のシェーマ

ごとく調節が自由におこなえた。

透析液流量

上下大静脈内で、セロファンチューブを透析液で長時間膨満させると末梢血管床からのスムーズな静脈還流を障害することになり、この障害の度合いはセロファンチューブ内を流れる透析液の圧力および透析液量により左右されるものと考えられる。そこで透析による全身血行動態におよぼす影響をみるために次の三法により流量をかえて透析を施行した。

- i) 流量を無制限にして5時間透析(8頭)
- ii) 流量を 1,000 ml/h に制限して5時間透析(7頭)

iii) 流量を 2,000 ml/h に制限した透析(12時間の長時間透析を含む)(5時間透析9頭, 12時間透析3頭)

観察事項

これら3つの透析液流量において、1) 頸動脈血流量、2) 動脈圧、3) 心拍数(心電図)、4) 中心静脈圧を指標として4 channel 多用途記録計を用いて測定

した。頸動脈血流量については電磁流量計を用いた。

装置した動静脈圧の指標はそれぞれカニューレーションされており、それらが凝血によりつまると電氣的に影響されると考えられるので生食 500 ml: ヘパリン 5 cc のヘパリン生食水を適時使用し、凝血による因子の除去につとめた。

c) 静脈内血液透析の透析能率

透析能率の検討は、前述のごとく透析液流量を i) 無制限にしたとき、ii) 1,000 ml/h に制限したとき、iii) 2,000 ml/h に制限したときの3法に分け、透析による透析液中への urea-N の移行量および実験動物の BUN の変化を追求した。

Sampling の方法

透析液中に抽出された urea-N 量は、透析を終えた透析液を貯留し、各1時間ごとにその1部 100 cc を sample とし、(それに含まれる urea-N 量) × (1時間の透析液量) / 100(mg/h) にて求めた。

実験動物の BUN は各1時間ごとに静脈血 3 cc を採取し、その血清を用いて BUN (mg/dl) を求めた。

Urea-N の測定法

採取された透析終了後の透析液と実験動物の血清は diacetyl-monoximine 法により光電比色計で比色して urea-N を求めた。血清の分離法は 2,000~3,000 回転/min で5分間遠沈による。透析終了後の透析液中の urea-N は比色対象の基準液を10倍にうすめたものを用いて比色により求めた。

d) 透析膜の大静脈内長期間留置のさいの変化(透析膜および実験動物の変化)

静脈内血液透析が長期にわたり可能であるかどうかの問題は、いいかえれば、透析用セロファンチューブを上下大静脈中に長期間留置し、セロファン膜表面が血液成分により目づまりしないかどうか。またセロファンチューブが留置された大静脈に凝血などの異常をきたさないかどうかの問題である。これらの問題は抗凝固剤使用により解決の道があると考えられ、次の3群の実験犬をつくり、そのセロファン膜留置による影響を調べた。

第1群: I-a) でのべたと同じ方法でセロファンチューブを上下大静脈内に留置し、セロファンチューブ内に初日1回ヘパリン生食水(生食 500 ml 中にヘパリン 5 cc 混入)を充満させ、経時的に検索し、セロファン膜の血液付着による変化を追った。術後5日間は抗生剤 cephaloridine 1.0 g/day を使用した。

第2群: 同様にしてセロファンチューブを留置し、その両端にシリコンチューブ(直径 1/8 インチ)を挿入連結して静脈血の漏出のないように留意した。セロ

ファンチューブに接続したシリコンチューブは皮下トンネルを通し、背部で透析用 permanent shunt と同様にプラスチックのコネクターで接続した。背部の接続部は自由にはずすことができ、毎日1回シリコンチューブよりヘパリン2,000単位を注入した。抗生剤の使用は第1群と同様である。

第3群：第1群と同じ方法でセロファン膜を留置しヘパリンの投与法は5,000単位を毎日または隔日に筋肉内注射によりおこなった。

以上3群に関し、セロファン膜留置による影響をおの autopsy により検索した。

cf：透析能率および全身血行動態におよぼす影響にかんする腹膜灌流との比較検討

静脈内血液透析による透析能率および全身血行動態におよぼす影響を腹膜灌流のそれらと比較するため、腹膜灌流実験をおこなった。

実験材料は15~20 kg の雌雄雑犬4頭を用い、静脈内血液透析法と同方法による麻酔管理下で前日両側腎摘出した腎不全犬を24時間後より実験に供した。実験は腎不全犬の下腹部より腹膜灌流用チューブを挿入し、1,000 ml のペリソリタ「シミズ」の注入・留置・排出の cycle を1時間とした腹膜灌流をおこなった。この全身血行動態におよぼす影響の検討は静脈内血液透析における指標と同じ指標でなされた。

注入・留置・排出の cycle を1時間とした腹膜灌流法では、透析液中の urea-N は各 cycle ごとに排出された灌流液の1部100 ml を sample としてそれに含まれる urea-N × 排液量/100(mg/h) として求め、BUN は静脈内血液透析法と同じ方法で求めた。

II. *In vitro* における静脈内血液透析の研究

In vivo における実験では、実験動物の状態の変化により透析能率にかなりの影響があると考えられる。このため、*in vitro* の実験をおこない、さらに確実な透析能率にかんする情報を収集した。

a) mock 循環装置の作成

静脈内血液透析が可能のように、静脈系と似せた mock 循環装置をプラスチックチューブで特別に創作した (Fig. 3, 4)。最も留意した点は静脈系に似せることで、その詳細は Fig. 4 に示した。

血液回路

この mock 循環装置の主体は長さ 60 cm、幅 1.2 cm の透析腔で、その内腔は体重 20 kg の成犬の右頸静脈から股静脈の静脈系と類似の構造をもつものと考えている。この中を流れる血液量はロータリーポンプで 2,200 ml/min に調節した。この流量は体重 20 kg の成犬の ascending aorta の血流と同じと考え

られる。血液は透析腔から血液貯蔵槽へと流れていき、ポンプは心臓の役割を、また血液貯蔵槽は末梢循環血液と相似の役割を果している。

血液貯蔵槽には空気孔が開き、その高さの調節ができる。これは透析腔に自由な圧力を加えられるようにとの配慮からなされたものである。透析腔は上部と下部にわかれ、上部は上大静脈、下部は下大静脈に一致し、それぞれ上下より血液が流入するようにした。この回路中に熱交換器を装置し、回路中を流れる血液を 36.5~37°C に保てるようにした。

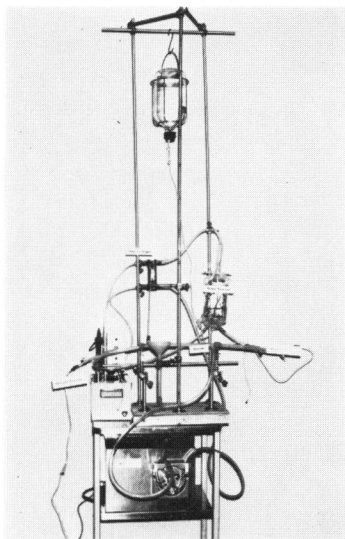


Fig. 3. 静脈内血液透析の mock 循環装置

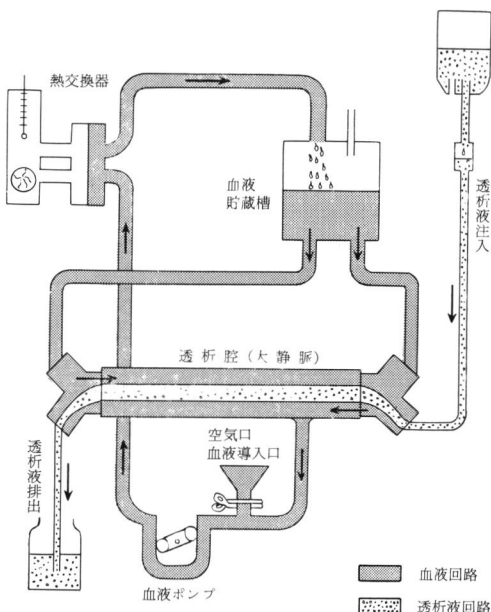


Fig. 4. Mock 循環装置のシエーマ

透析液回路

透析膜は透析腔内に留置し、透析液は *in vivo* の実験と同様にあたかも点滴するがごとくに灌流させた。透析膜は Neflex 10 セロファンチューブを用い、その長さは 60 cm、その直径は 0.64 cm である。透析液流量は 2,000 ml/h に制限して透析をおこなった。

b) 透析能率の検討

1. 尿毒症血類似液

mock 循環装置の血液回路中を流れる尿毒症血液の代りに尿毒症血類似液を用いた。これは 100 mg% の urea-N, 10 mg% の creatinine と 200 mg% の lactose を含んだ水である。この尿毒症血類似液中の成分が透析により変化していくのを調べた。

2. 透析液

透析液は水を用い、透析により尿毒症血類似液より引き出した urea-N, creatinine, lactose の動向を検討した。

実験結果

I. *In vivo* の実験

a) 透析膜留置の技術的可能性

実験的腎不全犬は両側腎摘出術後24時間で透析にふしたが、透析施行前の BUN は平均 78.5~112.4 mg/dl を示し、多くは嘔吐などの腎不全症状がみられたが、透析施行に支障はなかった。

透析膜の挿入は、まず頸静脈よりアンギオカテーテルを押し進めることにより始めたが、カテーテルの先端がよく右心内に入ることがある。このような場合には、カテーテルを持つ術者の手に心収縮が触知され、モニターとした心電図および血圧に即時的に異常が生じる。しかしながら、巧く操作すれば簡単にカテーテルは下大静脈へはいつて行き、心電図および血圧の異常は一過性で消失する。心電図や血圧に異常をみたときはカテーテルをもとに抜去すると実験犬はもとに復し、カテーテルを手さぐりでおしすすめても、2, 3 度のうちに、大静脈を経てその先端は多くの場合左右どちらかの股静脈に触知されるようになる。例外的には、内腸骨静脈や尾骨静脈に触れるときもあるが、この場合はカテーテルをなんとか下大静脈へひきもどし、左右どちらかの股静脈の方向へ押し進めると股静脈からカテーテルを引き出すことが可能である。このようにして右頸静脈から股静脈間に留置したカテーテルの先端に Neflex 10 セロファンチューブをしっかりとくりつけてカテーテルを右頸静脈へ引きもどし、セロファンチューブを上下大静脈中に留置することは技術的に可能であった。しかしながら、実験の

初期には、セロファンチューブ挿入時に実験動物が突然 cardiac arrest をおこし死亡した例がある。これは術者の技術的不慣れが最も大きく関与していたと考えられ、この原因は挿入したカテーテルまたはセロファンチューブが余裕なく張られていたため、心臓の自由な運動を阻害したものと思われる。

b) 全身血行動態におよぼす影響

i) 透析液流量を無制限にした5時間透析 (Fig. 5)

本実験の初期においては、どれほどの流量の透析液が流れうるかの判断がつかず、無制限に透析液を流したが、1,000 ml/h 以下の流量しか流れてないこともあった。透析膜を余裕をもって留置するという技術的改善を得ると徐々に流量が増大し、平均 2,100~2,400 ml/h を得た。最大流量は 3,250 ml/h である。

このときの血行動態は8頭の実験犬の平均で、結果は Fig. 5 にしめすごとくである。頸動脈流量については透析中著しい変化はみられなかったが透析開始後2時間目頃より動脈圧の低下・心拍数の減少がみられた。しかしこれも透析の終了する5時間目にはまたほぼもとに復した。中心静脈圧はやや上昇する傾向をしめた。

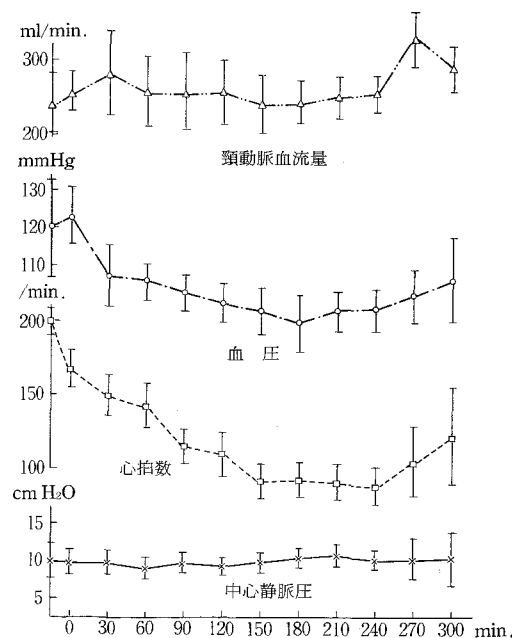


Fig. 5. 静脈内血液透析の全身血行動態におよぼす影響 (無制限流量)

ii) 透析液流量を 1,000 ml/h に制限した5時間の透析 (Fig. 6)

7 頭の実験犬の透析液流量 1,000 ml/h に制限した透析による血行動態の変化は Fig. 6 に示した。頸動

脈流量は透析開始の1時間には減少の傾向があるがその時期をすぎると安定した血流量を示した。5時間の透析においても心拍数がやや減少する以外には動脈圧・中心静脈圧にはほとんど変化をみなかった。

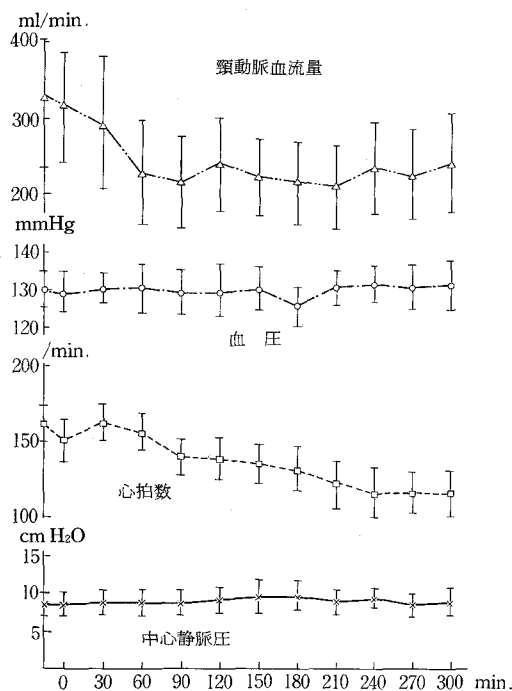


Fig. 6. 静脈内血液透析の全身血行動態におよぼす影響 (1,000 ml/h)

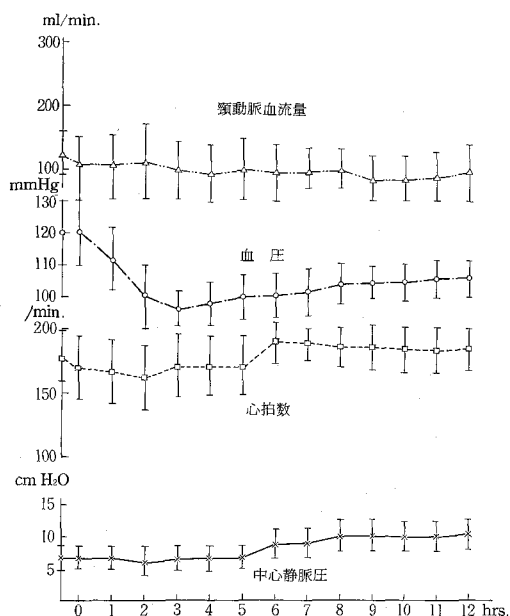


Fig. 7. 静脈内血液透析の全身血行動態におよぼす影響 (2,000 ml/h)

iii) 透析液流量を 2,000 ml/h に制限した透析 (12時間の長時間透析を含む) (Fig. 7)

12頭の実験犬の透析液流量を 2,000 ml/h に制限した透析による全身血行動態の変化は Fig. 7 に示した。このうち9頭は5時間の透析とし、この成績を検討したうえ、さらに3頭の12時間の長時間透析を追加し、検討を加えた。これによると頸動脈血流量は5時間でも12時間でもその変化をみとめなかった。血圧は3時間目までは低下する傾向にあったが、その後は12時間に至るまで安定していた。心拍数は5時間目までやや減少の傾向を示したが、6時間目よりほぼもとに復し、12時間目まで安定していた。中心静脈圧も心拍数と同様に5時間目まで上昇する傾向にあったが、6時間目より12時間目に至るまでほとんど変化をみなかった。

c) 透析能率 (Fig. 8)

透析液流量をかえておのおの透析能率を検討した。結果はまとめて Fig. 8 にかかげた。

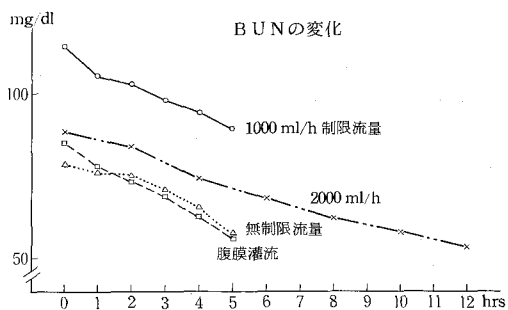
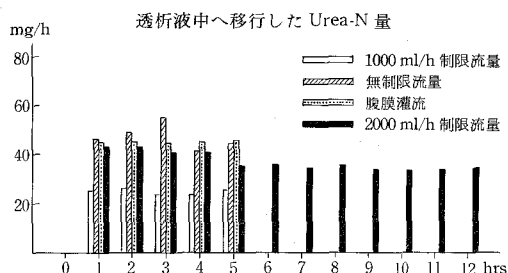


Fig. 8. 静脈内血液透析の効果

i) 透析液流量を無制限にした5時間透析

実験初期における無制限流量の透析では、透析液中へ移行した urea-N 量は透析開始より各1時間ごとに 47.3, 49.5, 56.1, 41.2, 43.9 mg をしめた。8頭の実験犬の全平均は 48.3 mg/h である。実験動物の透析による BUN の変化は、透析開始時の 78.5 mg/dl から透析5時間後には 58.3 mg/dl へと下降した。

ii) 透析液流量を 1,000 ml/h に制限した5時間透析

透析液中へ移行した urea-N 量は透析開始より各 1 時間ごとに 26.4, 27.3, 24.3, 24.5, 26.3 mg で、7 頭の実験犬の全平均は 25.8 mg/h であった。実験動物の BUN は透析開始時の平均 112.4 mg/dl から透析 5 時間後には 89.2 mg/dl に下降した。

iii) 透析液流量を 2,000 ml/h に制限した透析 (12 時間の長時間透析を含む)

透析液中へ移行した urea-N 量は透析開始より 5 時間目までは、各 1 時間ごとに 43.2, 43.5, 40.7, 40.5, 36.0 mg で、その実験犬 12 頭の平均は 40.8 mg/h であった。その 12 時間目まで検索した 3 頭の実験犬でも各 1 時間ごとにほぼ同量の urea-N 量が透析液中に移行され、2,000 ml/h の制限流量の透析の各 1 時間ごとの 12 頭の全平均は 37.4 mg/h をしめた。BUN の変化は透析開始時の 88.4 mg/dl から 5 時間目には 71.5 mg/dl へと下がり、12 時間の透析後には 52.0 mg/dl へと下降した。

d) 透析膜の大静脈内長期間留置のさいの変化

第 1 群

3 頭の実験犬の上下大静脈内に留置したセロファンチューブ内に初日 1 回ヘパリン水を充满させ、3 日目・5 日目および 14 日目に autopsy をおこない、そのセロファン膜をとり出し、セロファン膜の血液成分の付着状態を単染色にて検鏡した (Fig. 9, 10)。

この結果では、3 日目および 5 日目ではセロファン膜に付着した血液成分はごく少なく、14 日目ではかなり多量の血液成分の付着を認めた。白血球が比較的多くみられるのは、chemotaxis によるものと考えられる。1 回のみのヘパリン注入で、2 週間後も実験犬の全身状態にはとくに異常をみなかったが autopsy の結果では大静脈内に多量の凝血を認めた。

第 2 群

3 頭の実験犬にて、上下大静脈内に留置したセロファンチューブ内に、それに接続したシリコンチューブよりヘパリン 2,000 単位を毎日 1 回注入し経過を観察した。

Case 1. 実験犬は透析膜留置後 10 日目に鼠径部の創が開放し、その部位より多量の出血をきたし死亡した。autopsy の結果では股静脈側の透析膜とシリコンチューブの接続部がかみ切れ離断されていた。腎静脈直下の下大静脈にわずかの凝血がみられた。死因は出血死と考えられる。

Case 2. 背部皮下に埋めたシリコンチューブは術後第 4 日目と第 7 日目に経皮的にかみ切られたが、そのつど修復した。しかしながら実験犬は第 8 日目に死亡した。autopsy では左股静脈、下大静脈および右心

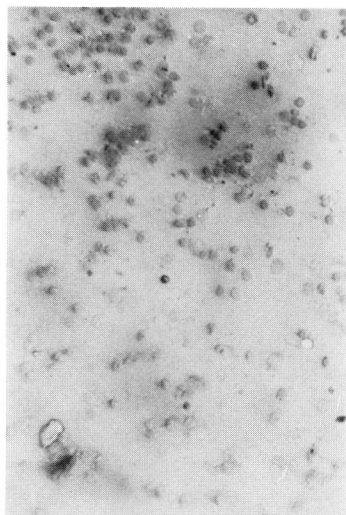


Fig. 9. セロファン膜の血液成分の付着状態 (5 日目)

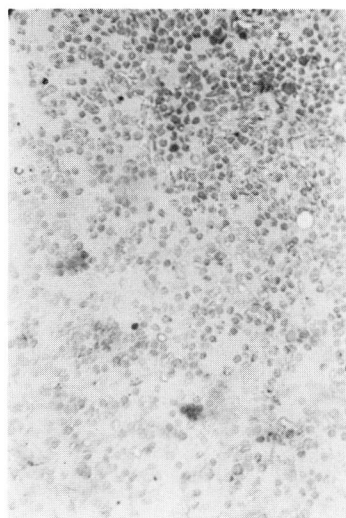


Fig. 10. セロファン膜の血液成分の付着状態 (14 日目)

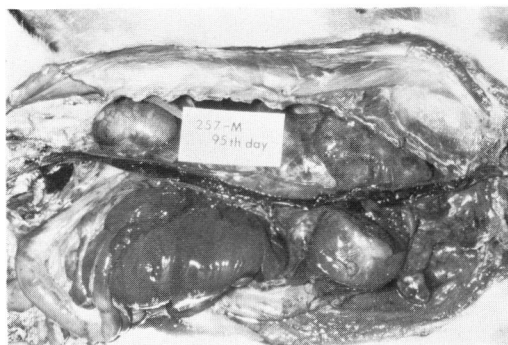


Fig. 11. Case 4 autopsy 所見 (95 日目)

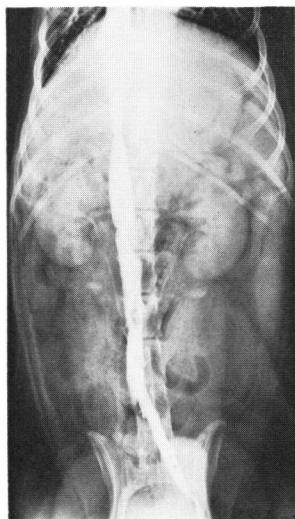


Fig. 12. Case 5 Venacavograph (第103日目)

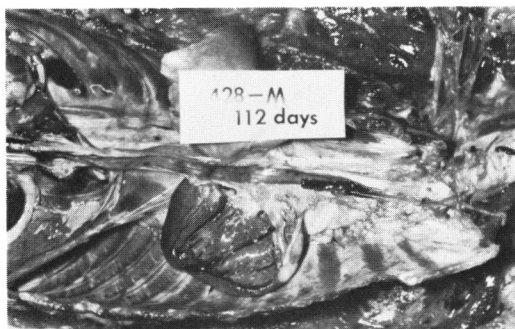


Fig. 13. Case 5 autopsy 所見 (第112日目)

に多量の凝血がみられ、左股静脈部のコネクターからセロファンチューブははずれて引き込まれ、その先端は左肺動脈にみられた。左肺はスポンジ様になっており、死因は右心および左肺動脈の異物による栓塞と考えられた。

Case 3. 術後第4日目と第7日目に実験犬は case 2 と同様にシリコンチューブを破損し、そのたびに修復したが第11日に死亡した。autopsy では陳旧性の凝血が腸骨静脈のレベルから腎静脈のレベルまで存在し、比較的新鮮な凝血が上大静脈にみられた。セロファンチューブの尾側半分が右心にみられ、その先端は肺動脈にひきずりこまれていた。死因は case 2 と同じである。

第3群

2頭の実験犬ではヘパリン投与を筋肉内注射によりおこない、その経過を観察した。

Case 4. 1日1回ヘパリン 5,000 単位を投与した実験犬では、術後経過良好であったが術後90日目には食

欲不振となり、下腹壁に著明な静脈怒張がみられ、下大静脈閉塞を示唆していた。実験犬は95日目に死亡したが、その autopsy では、右頸静脈および左腸骨静脈に陳旧性の血栓をみとめた。セロファンチューブは適正なる位置にあり、死因については確定されえない (Fig. 11)。

Case 5. ヘパリン 5,000 単位隔日投与の実験犬は術後経過は全く良好で、術後 103 日目には venacavography を施行した。これによれば腎静脈直下の下大

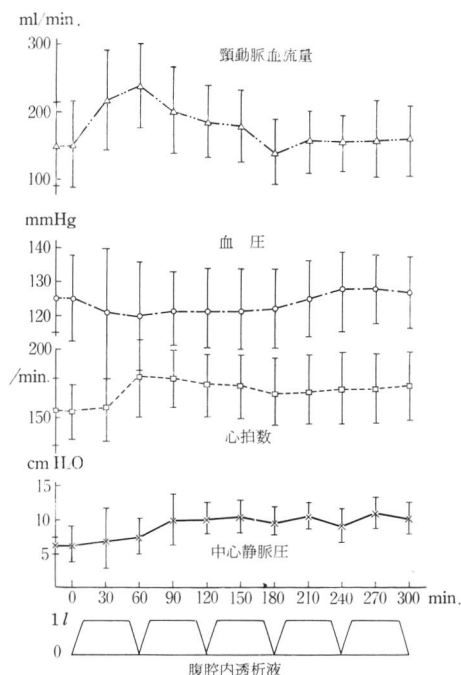


Fig. 14. 腹膜灌流の全身血行動態におよぼす影響

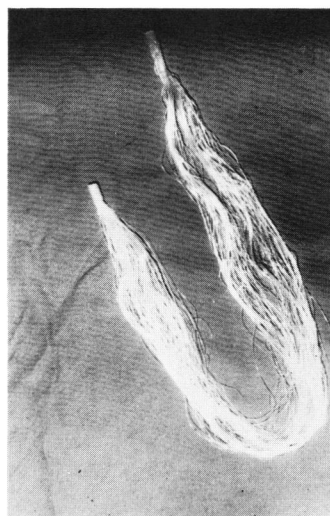


Fig. 15. Cellulose hollow fiber

Table 1. 尿毒症血類似液中の溶質の変化

Mean $\pm$ S.D.

透析期間	0	1	2	3	4	5	6	7	8 hrs
Urea-N mg%	98 $\pm$ 9	85 $\pm$ 9	75 $\pm$ 10	64 $\pm$ 10	55 $\pm$ 9	47 $\pm$ 9	44 $\pm$ 7	38 $\pm$ 7	33 $\pm$ 7
Creatinine mg%	10.0 $\pm$ 1.0	9.3 $\pm$ 1.1	8.5 $\pm$ 1.1	7.8 $\pm$ 1.2	7.2 $\pm$ 1.0	6.7 $\pm$ 1.1	6.3 $\pm$ 0.9	6.0 $\pm$ 0.9	5.4 $\pm$ 0.9
Lactose mg%	210 $\pm$ 32	197 $\pm$ 35	183 $\pm$ 31	175 $\pm$ 27	165 $\pm$ 32	158 $\pm$ 30	154 $\pm$ 31	151 $\pm$ 29	143 $\pm$ 27

静脈に小さな clot の存在がみられただけである (Fig. 12). この実験犬は第112日目に autopsy に供したが腎静脈分枝部直下の下大静脈に陳旧性の血栓をみたのみであった (Fig. 13).

cf: 腹膜灌流との比較検討

透析液 1,000 ml の注入・留置・排液の cycle を 1 時間とした腹膜灌流法を 4 頭の実験犬でおこなった.

全身血行動態におよぼす影響 (Fig. 14) では、頸動脈血流量および心拍数は 1 時間目まで増加傾向を示し、1 時間目をピークとして徐々に減少し、2 時間目以降はほぼ開始時と同じ状態をしめた。血圧は全経過を通じて変動をみなかったが、中心静脈圧は徐々に増大する傾向をみた。これはとくに透析液の腹腔内留置時に高値をしめし、排液時にはやや低値をしめた。

本腹膜灌流法の透析効果は Fig. 8 に示した。透析液中へ移行した urea-N 量は平均 45.5 mg/h であり 5 時間の透析で BUN は開始時の 84.3 mg/dl から 56.2 mg/dl へと下降した。

II. *In vitro* の実験

a) mock 循環装置の作成

血液回路と透析液回路よりなる mock 循環装置にかんしては実験方法の項で述べたが、これを用い、血流量 2,200 ml/min, 透析液流量 2,000 ml/h にて *in vitro* における透析を施行した。

b) 透析能率の検討

i) 尿毒症血類似液中の成分の変化 (Table 1)

血液回路中を流れる尿毒症血類似液は 100 mg% urea-N, 10 mg% creatinine および 200 mg% lac-

tose 含んだ液であり、それぞれの溶質が透析されて変化するのを検討した。

(i) Urea-N の変化

9 回の実験成績の平均値は Table 1 に示したごとく urea-N は透析前の 98 $\pm$ 9 mg% から透析により徐々に下降し、8 時間後には 33 $\pm$ 7 mg% に減少した。1 時間当りの urea-N の減少量は時間の経過とともに値が小さくなっている。

(ii) Creatinine の変化

同様に Table 1 に示したごとく、透析前値 10.0 $\pm$ 1.0 mg% から、8 時間透析後には 5.4 $\pm$ 0.9 mg% になった。減少カーブは urea-N よりも緩徐である。

(iii) Lactose の変化

Table 1 に示したごとく、透析前値 210 $\pm$ 32 mg% から、ゆっくり下降して 8 時間透析後には 143 $\pm$ 27 mg% となった。この lactose の減少カーブは以上 3 つの溶質のうち最もゆるやかである。

ii) 透析液中へ移行した溶質の変化

透析液は水を用い、透析により尿毒症血類似液より引き出した溶質の動向は以下のごとくである (Table 2)。

(i) Urea-N の変化

単位時間に透析により引き出される溶質の量は、それぞれ透析直前の溶質のレベルに左右されるところが大きい。

Urea-N にかんしては、血液類似液から引きだされた量は 100 mg% 以上のときは 144 $\pm$ 10 mg/h であるが、時間の経過をへて 30 mg% 台の時は 52 $\pm$ 10 mg/h をしめた。

Table 2. 透析液中へ移行した溶質の変化

Amount \ Level	>100 mg%	90~99	80~89	70~79	60~69	50~59	40~49	30~39
Urea-N	144±10	120±23	121±33	99±33	88±13	77±25	58±24	52±10

Amount \ Level	>10.0 mg%	9.0~9.9	8.0~8.9	7.0~7.9	6.0~6.9	5.0~5.9	4.0~4.9	3.0~3.9
Creatinine	8.3±1.8	8.3±4.1	7.3±3.5	6.8±1.6	6.4±1.3	6.2±1.1	3.8±0.4	3.5±0.7

Amount \ Level	>200 mg%	190~199	180~189	170~179	160~169	150~159	140~149	130~139	120~129
Lactose	101±73	94±96	53±35	78±48	93±39	82±43	67±24	70±71	20±0

(a) Creatinine の変化

同様に creatinine も starting level が 10.0 mg % 以上のときは 8.3 ± 1.8 mg/h とりのぞかれたが、starting level が 3.0~3.9 mg % のときは 3.5 ± 0.7 mg/h 引き出した。

(b) Lactose の変化

Lactose の変化も全く同様の結果を示し、200 mg % 以上の starting level では 101 ± 7.3 mg/h がとりのぞかれたが、starting level が 120 mg % 台のときには 20 ± 0 mg/h しかとりのぞかれなかった。

考 察

現在、腎不全に有効な処置法はいろいろあるが、体外血液透析法（人工腎臓）および腹膜灌流法は厳密な科学的基礎を有し、確立した治療法といえることができる。

こんにち一般に人工腎臓と呼ばれているのは、体外循環の操作中に血液を透析する操作または方法を指している。したがってこれは、凝血をつくらずに体外で血液と非生体膜とを接触させるためのヘパリンが分離され（1918年 Howell）、効果的で信頼しうる透析膜としてセロファン膜が開発された（1937年 Thalhimer）ことによってはじめて可能となったものである。この方法は、Kolff and Watschinger（1956年）の disposable artificial kidney の発表以来しだいに臨床的に適用されるようになり、またその臨床効果が明らかになるにつれ“人工腎臓”という呼称が一般的となってきた。

その後、いろいろの血液透析装置が開発されているが、血液を体外循環中に透析する点で発想は同じである。

これらの人工腎臓が腎不全に対して有効な手段であるともめられてくるにつれて、爆発的とも見えるほどに適用の症例がふえてきたが、また一面、paramedical な種々の原因からその適応が制限される場合も少なくない。もともと体外血液透析装置は、健常腎にかわりうる高透析能率を意図して開発がすすめられたものであるが、一般に大型であり、しかも高価で、その使用にさいして種々の条件の完備が要求される。大型であることは腎不全患者の日常生活の活動範囲を制限し、使用に経費がかさみ、臨床適応の範囲を社会的に制限する結果となっている。

より広い適応のためには簡単で、多くの設備を必要とせず、その他種々の paramedical な制限を排除することが望ましい。

この観点から、著者は、大静脈という比較的広い体

内血液貯留部（実際には循環しているが）に適当な透析装置をうめこみ、かつ体外にはあまり大きな特殊装置を必要としない方法を意図とし、実験的研究をすすめた。

著者は、この方法を静脈内血液透析法として、本法の可能性について検討するため、まず、単純にセロファンチューブを上下大静脈内に挿入して透析する方法を試みた。この場合、透析面積は小さいが、透析に関与する血液流量が大きいことがある程度の透析能率を有するものと期待された。またかりに比較的透析能率が低くても、経費がかからず操作が簡単であれば、頻回の透析が可能となり、所期の目的を達成すると考えた。

まず、透析膜チューブを上下大静脈内に挿入する手技であるが、著者は手さぐり盲目的に頸静脈より股静脈への catheterization をおこない、次いでセロファンチューブを誘導留置することに成功した。実験の頭初は技術的不慣れから誘導に失敗し、とくに心臓に対し不慮の偶発事故を惹起したこともあったが、技術的に習熟すると比較的簡単にセロファンチューブの留置を施行しえた。透視下であれば、さらに容易であると思われる。

静脈内血液透析の生体、とくに循環系におよぼす影響であるが大静脈内にセロファンチューブを inflate すると、末梢の血流のうづまりが起こり、ついで全身的な血行不全をひきおこすことが考えられた。そこで透析液流量をいろいろ変えて全身状態を観察した。その結果、1,000 ml/h の流量では5時間の灌流でも全身状態にはほとんど変化は起こらず、2,000 ml/h の流量ではごく軽度の循環系の過剰負担の徴候がみられ、無制限流量ではもっと明らかな変化が認められた。そこでいちおう 2,000 ml/h の流量を最大許容量と考え、時間的には12時間という長時間の灌流をおこなってみたが状態が悪化していくことはなかった。腹膜灌流法と比較してみると、2,000 ml/h の透析液流量の静脈内透析法は、われわれのおこなった条件下での腹膜灌流法よりも循環系に与える影響は少ないものと考えられた。

透析能率は、尿素窒素除去量からいえば透析液流量とはほぼ平行関係にあることがわかった。2,000 ml/h の透析液流量では、尿素窒素除去量は 40 mg/h 以下であり（BUN レベルが低ければ低い値を示す）、正常腎のその 1/4~1/5 程度と算定された。尿素窒素除去の点では静脈内透析は、著者のおこなった腹膜灌流法よりやや低い透析能率といえることができる。透析中の BUN 値の変動は、各実験の series の透析前値の

差が大きく（無制限透析液流量の実験は比較的涼しい季節におこなわれ、1,000 ml/hの実験は暑い夏におこなわれた。腎摘出術後の新陳代謝が外界の温度に大いに影響されたと考えられた）、たがいに比較できなかったが、それぞれ期待しうる下降線を示している。

概括的にいえば、静脈内血液透析法は生体の全身状態に与える負担という点では腹膜灌流法より少ないが、透析効果の点では腹膜灌流法にやや劣り、胸管ドレナージや腸管透析よりはよいといえると考えられる。

透析能率を向上させる一手段として透析膜の面積をより広くすることが考えられる。Cellulose Hollow Fiber (The Dow Chemical Co., U.S.A.) (Fig. 15) の束による透析も考慮され、著者も本実験に追加して施行してみたが、透析膜腔が狭いため 50 cm の長さでは内部抵抗が大きく、大きな透析液流量がえられず、また、莫大な量のヘパリンを使用しても透析膜周辺にフィブリンが析出して透析不可能と考えられた。

静脈内血液透析の最大の問題点は、透析膜チューブをどれぐらいの期間静脈内に留置しうるかということであろう。セロファンが生体に対する毒性は、こんにちのように広くひんぱんに血液透析がおこなわれているとくに問題を生じないことから、ごく少ないものであるといえる。

そこで、著者は透析膜セロファンチューブを上下大静脈中に長期間留置し、セロファン膜の表面が血液成分により目づまりしないかどうか、また、セロファンチューブが留置された大静脈に凝血などの異常をきたさないかどうかを検討した。セロファンチューブ内に初日 1 回ヘパリン水を充満させておくと、3～5 日目まではセロファン膜に付着した血液成分はごく少なく、このことは 3～5 日目までごとに透析をおこなってセロファンチューブ内に灌流液を流しておれば、セロファン膜の血液成分による目づまりは防ぎうるものといえる。

さらに留置したセロファンチューブによる実験犬に対する影響を観察するため、上下大静脈に留置したセロファンチューブにシリコンチューブを接続し、皮下トンネルを通し背部でその両端を接続し、そこから毎日ヘパリン 2,000 単位をセロファンチューブ内に注入した。しかしながらこれら 3 頭の実験犬 (case 1～3) はいずれも皮下に埋めたシリコンチューブをかみ切ってしまった。かみ切られた透析膜の先端は右心内にひきこまれ、栓塞を形成し、これが死因となった。そこで、この方法によるヘパリンの投与はとりやめ、1 頭の実験犬では 1 日 1 回 5,000 単位のヘパリンを、また他の 1 頭には隔日ごとに 5,000 単位のヘパリンを筋肉

内注射により投与した (case 4, 5)。毎日筋注の 1 頭は 95 日目に死亡し剖検にふしたが、多数の血栓をみとめ下大静脈閉塞をみたが腹壁の collateral vein がよく発達し、静脈血還流は生命維持にじゅうぶんと考えられた。隔日筋注の 1 頭は第 112 日目まで生存し、剖検では腎静脈分岐部直下に小さな血栓をみとめたのみで、静脈循環に障害のないものと判断された。

体内血液透析の長期透析の可能性は、既述したごとく、12 時間の長時間透析にも耐えうるし、セロファンチューブは 3～4 カ月にわたっても留置可能で静脈循環に支障をきたさないと考えられる。

透析能率の面からみて *in vivo* の実験では生体の状態により得られるデータにかなりの変動があるものと考え、一定条件下で正確な透析能率の情報を得る目的で *in vitro* の実験を追加施行した。このため、著者は静脈内血液透析施行中に適合させた特製の mock 循環装置を考案し、その中での透析効果を検討した。透析腔は体重 20 kg の実験犬の大静脈と類似させ、透析腔の中の血流量は大動脈の血流量 (= 心拍出量 -

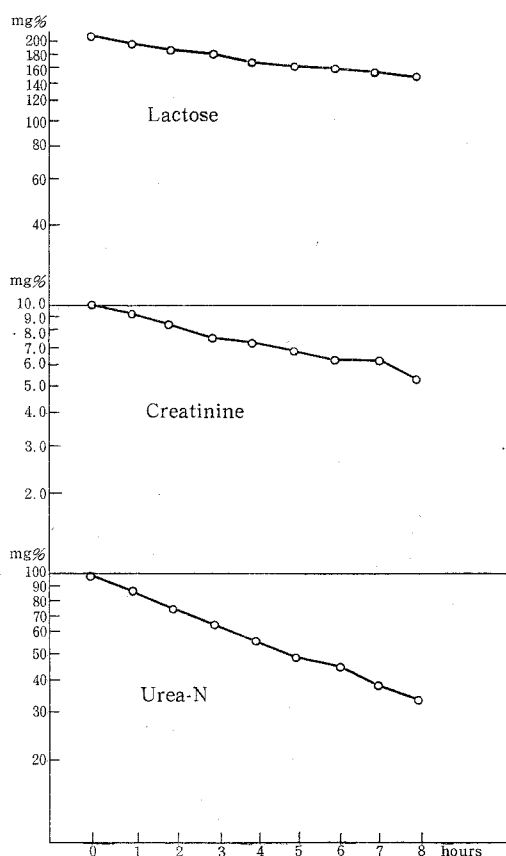


Fig. 16. 透析液中へ移行した溶質の変化 (semilogarithmic scale)

冠流量)と同じく 110 ml/min/kg に調節した。この腔の中で尿毒症血液と考えられる 100 mg% urea-N, 10 mg% creatinine を含んだ液を透析にふしたが、やや大きな分子量物質の透析も考慮して 200 mg% の lactose もこの中に混入しこれら urea-N, creatinine と lactose の透析による変化を追求した。このうち透析液中へ移行した溶質の変化は透析直前の溶質の濃度によるところが大きいので、それぞれの時間経過とともに semilogarithmic scale で示した (Fig. 16)。これによると本実験の成績は典型的な減少傾向を示し、単位時間に尿毒症血類似液より抽出された溶質の量はそれぞれの starting level によることがわかった。いいかえれば、溶質の濃度が高ければ高いほど透析される量も多いということである。

Blondeel らによれば、azotemic patients における urea-N および creatinine の産生量はそれぞれ 46 mg/h/20 kg, 13 mg/h/20 kg である。このことを考慮すると静脈内血液透析法では urea-N 除去量についてみると、30 mg% 以上の starting level のもとではじゅうぶんその機能を果しうるものといえる。他方 creatinine 除去量は本実験では不じゅうぶんのように見えるが、これは血液類似液と透析液との濃度差が少ないためと考えられる。しかしながら lactose にかんしては、濃度差がじゅうぶんであるにもかかわらず、透析膜を通過して除去される量が最も少なかった。これは lactose が大きな分子であるため透析膜自体をうまく通りえなかったことによると考えられる。静脈内血液透析法では、透析膜面積は小さいが、多量の物質が透析されうる。これは静脈内血流量が大であるので、それだけ透析抵抗を減じて効果的なためと考えられる。

以上、*in vivo* の実験を評価するためにおこなった *in vitro* の実験においては、urea-N 除去量の面からみてじゅうぶんその効果が期待しうるものと考え、さらにその透析能率の向上に今後の研究の余地が残されているように思う。

著者のおこなった静脈内透析法は、腎不全に対する従来の治療法の長短を考慮し、一方では腹膜、胸管、腸などの生体臓器のかわりに直接血液の循環する大静脈を選び、他方透析装置としては体内に留置可能なセロファンチューブという人工材料を利用した方法である。本法による透析効率にかんしては、*in vivo*, *in vitro* の実験で上述したようにかなりよい結果を得、本法の利用価値を確認したが、セロファンチューブの生体内長期留置、異物としての reverse effect など臨床的応用には、さらに改良すべき問題が残されてい

る。将来さらに、安全かつ優れた人工透析膜が考案されると、静脈内血液透析は体内人工腎臓の 1 つの手段として期待されると考える。

結 語

著者は体内人工腎臓への試みとして、実験的に静脈内血液透析にかんする研究をおこない、次のような結果を得た。

1. 大静脈内にセロファンチューブを留置し、チューブ内で透析液を灌流させる方法を静脈内血液透析と称し、犬を用い実験的に検討した。
2. 生体の循環系におよぼす影響はあまりなく、透析能率は腹膜灌流法よりやや低いと認められた。
3. 実験犬は12時間の長時間透析にも耐えうるし、セロファンチューブは3～4カ月間の長期間留置も可能であった。
4. *In vivo* の実験を評価するためにおこなった *in vitro* の実験では、静脈内血液透析で urea-N のじゅうぶんの除去量が得られた。しかしながら creatinine の除去量はじゅうぶんとはいえなかった。
5. 大きな未解決の問題はあるが、静脈内血液透析法は体内植え込み型人工腎臓への 1 つのアプローチとして可能性のあるものと考えられた。

稿を終るにあたり、ご懸念なるご指導ご校閲をいただいた恩師石神襄次教授に深謝するとともに、直接ご指導ご協力を受けた本学泌尿器科前講師阿岸鉄三博士に感謝いたします。

なお本講演の演旨は第7回および第8回人工臓器学会総会で発表した。

文 献

- 1) Howell, W. H. and Holt, E.: Two new factors in blood coagulation: Heparin and proantithrombin. *Am. J. Physiol.*, **47**: 328, 1918.
- 2) Thalheimer, W.: Experimental exchange transfusions for reducing azotemia. Use of artificial kidney for this purpose. *Proc. Exp. Biol. Med.*, **37**: 641, 1937.
- 3) Kolff, W. J. and Watschinger, B.: Further development of a coil kidney: Disposable artificial kidney. *J. Lab. Clin. Med.*, **47**: 969, 1956.
- 4) Blancy, T. L., Lindan, O. and Sparks, R. E.: Adsorption: A step toward a wearable artificial kidney. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **12**: 7-12, 1966.
- 5) Dharnidharka, S. G., Kirkham, R. and Kolff,

- W. J. : Toward a wearable artificial kidney using ultrafiltrate as dialysate. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **19** : 92-97, 1973.
- 6) Nose, Y., Tajima, K. and Nakazono, M. : The intracorporeal artificial kidney. *Proc. Fifth Ann. Contractors' Conf., Artificial Kidney Program, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases. U. S. Dept. Health, Educ. and Welfare, Public Health Serv., NIH, Bethesda*, pp. 45-46, 1972 (abstract).
- 7) Terasoma, K., Agishi, T., Suemitsu, H. and Ishigami, J. : General concept of intravenous hemodialysis. *Jap. J. Art. Org. Tissue*, **7** : 107, 1970 (abstract).
- 8) Terasoma, K., Agishi, T., Suemitsu, H. and Ishigami, J. : Hemodynamic effects of experimental intravenous hemodialysis. *Jap. J. Art. Org. Tissues*, **3** : 38, 1971 (abstract).
- 9) Agishi, T., Ishigami, J., Terasoma, K. and Suemitsu, H. : Intravenous hemodialysis. *Invest. Urol.*, **10**(3) : 189-193, 1972.
- 10) Dedechen, H. and Schenk, Jr., W.G. : Cardiac output and its regional distribution in the dog : Measurement with the electromagnetic flowmeter. *J. Thorac. Cardio. Surg.*, **61**(1) : 110-120, 1971.
- 11) Blondecl, N. J., Goodman, S., Simon, N. M. and Del Greco, F. : Production of urea nitrogen and creatinine in chronic azotemia and effect of hemodialysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **122** : 156-160, 1966.

(1975年1月13日受付)