慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	シミュレーションによる酸塩基平衡障害患者の輸液投与後のBase Excess予測
Sub Title	
Author	中塚, 聖子(Nakatsuka, Seiko)
Publisher	慶應義塾大学湘南藤沢学会
Publication year	2012
Jtitle	生命と情報 No.19 (2012.) ,p.115- 124
JaLC DOI	
Abstract	生体内の内部環境では, pHやイオンの電気的中性値は赤血球, 血漿, 組織液の区画ごとに一定の値に保たれている。しかし, 腎機能や肺機能が低下すると, これらの値は一定に保たれず, 酸塩基平衡障害が引き起こされる。障害の重症度を計測するために, Base Excess(BE)をはじめとする様々な評価方法が提唱されており, これに基づいて治療が行われる。しかしながら, 治療方法として通常, 酸塩基平衡障害患者に生理食塩水等の輸液を投与するが, 患者の持病や症状によって治療方法が異なるため, 個々人に合致した治療を行うことが難しい。従って, 患者の症状に合った輸液を予測することは非常に重要な課題である。そこで, 2011年にWolfとDeLandによって構築された新しい評価値であるBEの総和(BEnet)を用いた酸塩基平衡障害の診断モデルを参考として, 私たちは輸液投与中のBEnetの経時的な変化を予測できる酸塩基平衡モデルをE-Cell System上に構築した。酸塩基平衡患者のデータを用いて各BEの値と総和を算出したところ, 各BEの値とBEnetの値は定常状態において先行研究の値とほぼ同じ値をとった。更に, このモデルで2人の酸塩基平衡障害患者のデータを用いて使用頻度の高い輸液をそれぞれ6種類投与し, 4時間のシミュレーションを行った。その結果, 6種類の輸液は症状を改善するために有効であることが示された。本研究の成果により, シミュレーションを用いた複数種類の輸液を投与した際の患者BE値の変化の予測が酸塩基平衡障害患者の治療に有用であることを提示した。
Notes	慶應義塾大学湘南藤沢キャンパス先端生命科学研究会 2012年度学生論文集 卒業論文ダイジェスト
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO92001004-00000019-0115

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

シミュレーションによる酸塩基平衡障害患者の輸液投与後のBase Excess予測

慶應義塾大学 環境情報学部４年
中塚 聖子

要旨

生体内の内部環境では，pHやイオンの電気的中性値は赤血球，血漿，組織液の区画ごとに一定の値に保たれている．しかし，腎機能や肺機能が低下すると，これらの値は一定に保たれず，酸塩基平衡障害が引き起こされる．障害の重症度を計測するために，Base Excess(BE)をはじめとする様々な評価方法が提唱されており，これに基づいて治療が行われる．しかしながら，治療方法として通常，酸塩基平衡障害患者に生理食塩水等の輸液を投与するが，患者の持病や症状によって治療方法が異なるため，個々人に合致した治療を行うことが難しい．従って，患者の症状に合った輸液を予測することは非常に重要な課題である．そこで，2011年にWolfとDeLandによって構築された新しい評価値であるBEの総和(BE_{net})を用いた酸塩基平衡障害の診断モデルを参考として，私たちは輸液投与中のBE_{net}の経時的な変化を予測できる酸塩基平衡モデルをE-CELL System上に構築した．酸塩基平衡患者のデータを用いて各BEの値と総和を算出したところ，各BEの値とBE_{net}の値は定常状態において先行研究の値とほぼ同じ値をとった．更に，このモデルで2人の酸塩基平衡障害患者のデータを用いて使用頻度の高い輸液をそれぞれ6種類投与し，4時間のシミュレーションを行った．その結果，6種類の輸液は症状を改善するために有効であることが示された．本研究の成果により，シミュレーションを用いた複数種類の輸液を投与した際の患者BE値の変化の予測が酸塩基平衡障害患者の治療に有用であることを提示した．

[Keywords] 輸液，酸塩基平衡，酸塩基平衡障害，イオン濃度，Base Excess

第1章　序論

ヒトが正常な生命活動を行うためには体内のpHを一定に保つ必要がある．しかし，ヒトは食事より水分，電解質，栄養素などを摂取し，代謝によって二酸化炭素で代表される酸を生成するため，常に体内の酸と塩基の量は変動している(大地, 2007; 北岡, 2007)．そこで，血液ではヘモグロビン緩衝系，血漿タンパク質緩衝系，炭酸・重炭酸塩緩衝系，リン酸塩緩衝系といった緩衝機構や，肺や腎臓を介した調節機構によってpHを正常の範囲に調節している(大地, 2007; 北岡, 2007)．赤血球ではpHが7.2，血漿と組織液ではpHが7.4で維持されており(飯野，2001)，このような酸と塩基の平衡状態を酸塩基平衡と呼ぶ．

しかし，肺や腎臓の機能が低下すると，身体にとって不必要な酸と塩基を排出・再吸収できず，酸塩基濃度の平衡が崩れて血液のpHは正常な範囲に保たれなくなる(北岡，2007)．この結果，細胞内の代謝が正常に行われなくなり，最終的には生命を維持できなくなる場合もある(北岡，2007)．1つの例として，持続的な嘔吐に陥ると塩，塩化カリウム，塩酸を喪失することがある．このことが生じると，細胞外液量の減少，低カリウム血症，水素イオン(H^+)喪失によりpHが上昇し(北岡，2007)，ヘモグロビンから酸素が解離しにくくなり全身に十分な酸素が行き渡らず，心臓の機能が低下して全身の血圧低下や痙攣発作等の症状が現れる(Oh,Y.K., 2010)．この様な症状を酸塩基平衡障害と呼び，呼吸，循環，代謝その他の重篤な急性機能不全の患者を集中的に治療する集中治療室 (ICU) の患者にしばしば出る症状である(Oh,Y.K., 2010; Fencl,V., R.T., 1989; Kellum,J.A., Moviat,M., van der Hoeven,J.G., 2009).

治療方法として，点滴を通して血漿内に輸液成分を投与する輸液療法が一般的に使用されている．この治療方法は異常をきたした生体内の酸塩基平衡を正常な範囲へ近づける役割を担っており，Na^+やCl^-などを含んだ電解質輸液製剤が使われる．

患者の治療には電解質物質を補正するため，主に血漿成分に近い生理食塩水 (0.9%NaCl) などの輸液が使用される．輸液を投与する際，通常1日の安全限界投与量は2000～2500mL，1時間に500mLが限度とされている．しかし，患者の持病や症状により治療の可否が分かれ，特に乳酸血症の患者や重篤な肝障害のある患者の場合，乳酸ナトリウムの含まれた輸液を投与すると病状を悪化させる．また，酸塩基平衡障害患者は複数の合併症を引き起こしていることが多く，個人の症状に合致した治療は複雑で適切な治療を施すことが難しい(伊東，2004)．そこで，個人の症状に合った輸液を予測することは重要な課題である．

2011年にWolfとDeLandらは今までより単純に酸塩基平衡障害の評価計算をすることができ，二酸化炭素分圧に影響されずに物質ごとの評価を行える新しい評価値であるBE_{net}の提案とその診断モデルを構築した(Wolf,M.B. and Deland,E.C., 2011)．この手法は赤血球，血漿，組織液を含めた血液全体の酸塩基平衡障害を定量的に診断することができ，赤血球と血漿及び組織液の体積，Na^+やCl^-等の9種類の要素ごとにBEの計算をし，その総和を求める(Wolf,M.B. and Deland,E.C., 2011)．しかし，彼らのモデルはデータを入力しBE_{net}を算出する静的なモデルであるため，輸液を投与した後の患者のBE_{net}変化を観察するためには適切ではない．

1－2．研究の目的

本研究はE-CELL System上に構築したヒト血液酸塩基平衡モデルを用いて，患者ごとに輸液を投与した後の酸塩基平衡障害の評価を行うBEを予測することを目的とする．手法として，ヒト生体内をより厳密に再現したWolfとDeLandらの酸塩基平衡障害の診断モデルを参考にして，E-CELL System上にヒト血液酸塩基平衡モデルを構築し，新たにLewとBookchinらが発表したイオン交換条件を含んだヒト赤血球モデルを参考に，区画ごとのイオン移動速度を導入した．このモデルに患者データと輸液物質濃度を入力することで，輸液投与後からの患者のイオン濃度の変化とBEの変化を予測可能にした．E-CELL System上にこのヒト血液酸塩基平衡モデルを構築する意義は，先行研究ではできなかった輸液の持続的な投与ができ，投与中の区画ごとのイオン物質濃度の情報，

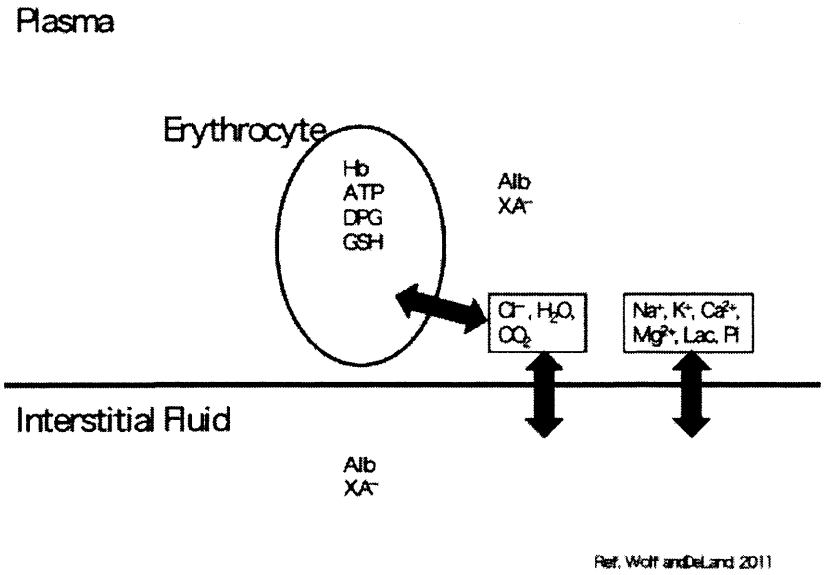
経時的なBEの変化を知ることができる点である．

第2章　対象と手法

2－1．酸塩基平衡定常状態モデルの構築

WolfとDeLandらの酸塩基平衡診断モデルでは，体液を赤血球，血漿，組織液の3つの区画に分けて表現している(Figure 1; Wolf,M.B. and Deland,E.C., 2011)．組織液は赤血球よりも緩衝作用が大きいため(Gilfix,B.M., Bique,M., *et al.*, 1993)，血漿のpH変化を緩和することが知られている．

Figure 1. E-CELLモデルの概略図(Wolf,M.B. and Deland,E.C., 2011) E-CELLモデルは赤血球(Erythrocyte)，血漿(Plasma)，組織液(Interstitial Fluid)の3つの区画によって構成されており，それぞれの区画間をCl^-, Na^+等の特定の物質が浸透する．ヘモグロビン(Hb)，アデノシン三リン酸(ATP)，ジホスホグリセリン(DPG)，グルタチオン(GSH)，アルブミン(Alb)，測定不可能な陰イオン(XA^-)は区画を移動せず，その他の物質は矢印の区画へ平衡移動する．



最初に，健常者における酸塩基平衡モデルをE-CELL System上に構築するに当たり，モデルの詳細が載っているWolf とDeLandらにより発表された論文(Wolf,M.B. and Deland,E.C., 2011)に記載されている式から一部を抜粋して酸塩基平衡モデルに組み込んだ．抜粋した式は酸塩基平衡患者へ輸液を投与した後の評価をするために必要な，生体内の原則である各区画の電気的中性値を表す式，区画間のイオン物質割合を表す式とBEを算出する式である．組み込まなかった式は赤血球血漿組織液全ての区画の浸透圧平衡の総和を示す式と区画ごとの体積を求める式である．前者は生体内の特徴を示したものでモデルを構築する上で必要がなく，後者は式の構成要素に不明確な数値が含まれておりE-CELL Systemでは表すことができなかったため，組み込まなかった．私たちが構築した酸塩基平衡モデル(E-CELLモデル)に組み込んだ患者のデータ(Table 1)と式を以下に示す．

1．赤血球区画の総電荷と血漿，組織液区画の総電荷を示す式，Cは濃度，Zはイオン電荷を表す

Electroneutrality in erythrocyte= CNa+ CK − CCl − CHCO3 −2 × CCO3+ ZHb × CHb+ ZDPG × CDPG + ZATP × CATP + ZGSH × CGSH+ Zim × Cim (Eq.1)

Electroneutrality in plasma and interstitial fluid= CNa+ CK+ 2 × CMg − CCl − CHCO3 −2 × CCO3+ ZPi × CPi+ ZAlb × CAlb + Zim × Cim (Eq.2)

2．血液の緩衝作用に重要であるHCO_3^-とCO_3^{2-}の赤血球(E)，血漿(P)，組織液(I)，pHや二酸化炭素分圧によって濃度変化を表す式

$CHCO3E,P,I = 0.026E,\ 0.0306P,\ 0.0326I \times PaCO2 \times 10pH-6.11$

(Eq.3)

$CCO3E,P,I = CHCO3E,P,I \times 10pH-10.2$

(Eq.4)

3. ヒト血液では赤血球膜と毛細血管膜を介してイオン物質が区画ごとに濃度比で存在することを示す式，rは比率，α,βは定数を表す

$riIP = \alpha \times CiP - \beta \times CiI$

(Eq.5)

4. BEnetを求める式

BEnet = BEdilution+ BECl+ BEAlbumin+ BEXA+ BEPhosphate+ BECaMg+ BELac+ BEK+ BENa

(Eq.6)

Table 1. E-CELLモデルに入力した患者(No.18 and No.59)データと健常者のデータ(Wolf,M.B. and Deland,E.C., 2011)

Plasma concentration	Patient(No.18)	Patient(No.59)	Normal
Na^+	140 [mEq/L]	117 [mEq/L]	140 [mEq/L]
K^+	4.8 [mEq/L]	3.9 [mEq/L]	4.1 [mEq/L]
Ca	1.7 [mM]	1.5 [mM]	2.3 [mM]
Mg	0.8 [mM]	0.7 [mM]	0.8 [mM]
Cl^-	103 [mEq/L]	92 [mEq/L]	105 [mEq/L]
Pi	0.9 [mM]	0.6 [mM]	1.2 [mM]
Alb	15 [g/L]	6 [g/L]	43 [g/L]
pH	7.45	7.33	7.4
P_{CO2}	48 [torr]	30 [torr]	40 [torr]
XA^-	-0.6 [mM]	6.2 [mM]	0 [mM]

2－2．移動速度の導入

WolfとDeLandらの論文では酸塩基平衡障害の新しい診断評価構築を目的としており，輸液を投与した際の経時的な物質の変動を予測する事はできない．そこで，赤血球，血漿と組織液区画を介するイオン物質の移動速度をE-CELL上に構築した酸塩基平衡モデル(E-CELLモデル)へ導入することで輸液投与後のBEの変化を予測できるようにした．

2－2－1．赤血球と血漿区画

E-CELLモデルに新たに区画を介したイオン物質の移動速度を含めるにあたり，1986年にLewとBookchinにより発表されたイオン交換条件を組み込んだヒト赤血球モデルを参考とした(Lew,V.L. and Bookchin,R.M., 1986)．彼らのモデルのイオン物質の濃度や赤血球と血漿の体積はWolfとDeLandらのイオン物質の濃度や赤血球と血漿の体積とほぼ等しかったため，同じ式のパラメータを使用した．

LewとBookchinのヒト赤血球モデルでは，赤血球膜の輸送体を介してイオン分子が通過する受動輸送である低飽和促進拡散経路(L)，3分子のナトリウムイオン(Na^+)を血漿へ2分子のカリウムイオン(K^+)を赤血球へ移動させる能動輸送であるナトリウムポンプ(-pump)，水素イオンと共に陰イオン(A)を移動させ赤血球内のpHを調節する能動輸送であるJacobs-Stewart cycle(H:A共輸送)(John,D.B., James,A.D., Promod,R.P., Terri,S.N., and Jefferey,C.F., 1993; Raftos,J.E., Bulliman,B. T., *et al.*, 1990)，ナトリウム:カリウム:2陰イオン共輸送(Na:K:2A共輸送)，膜電位によって物質の移動の変化が生じる受動輸送であるGoldman-type電気拡散経路(G)が輸送体として定義されている(Lew,V.L. and Bookchin,R.M., 1986)．低飽和促進拡散経路は，受動輸送の1つで膜輸送タンパク質のチャネルや

キャリアを用いる輸送をいう．また共輸送は，ある物質の細胞内外の濃度差を利用して，同時に細胞内に分子を取り込む輸送を表す．

彼らの示した各イオン輸送体からWolfとDeLandらの論文で示されたイオン物質に関係する経路をE-CELLモデルへ実装した．区画の電気的中性の原則は酸塩基平衡に重要であるため(Wolf,M.B. and Deland,E.C., 2011)，電解質物質の電荷総和に関係するGoldman-type電気拡散経路(G)，Goldman-type電気拡散経路に関係する膜電位(E)を示す式，イオン物質に関係する低飽和促進拡散経路(L)，ナトリウムポンプ(-pump)を実装した．以下に用いた式を示す(Eq.7-11).

1．-ポンプNa^+の膜を介した移動速度を表す式

∅NaP=−∅NamaxCNaC/CNaC+0.21+CKC/8.33CKm/CKC+0.11+CNam/182

(Eq.7)

2．-ポンプK^+の膜を介した移動速度を表す式

∅KP=−∅NaP/1.5

(Eq.8)

3．低飽和促進拡散経路(L)のイオン物質の移動速度を表す式

∅iL=−PiLCiC−Cim

(Eq.9)

4．Goldman-type電気拡散経路(G)の膜電位による移動速度を表す式

∅iG=−PiGziFE/RTCiC−Cim*exp−ziFE/RT/1−expziFE/RT

(Eq.10)

5．膜電位を表す式

E= −RTFlogCAmCAC

(Eq.11)

2－2－2．血漿と組織液区画

血漿と組織液区間のイオン物質速度に関しては，詳細な移動速度のデータが文献から得られなかったため，区画ごとのイオン物質は不均一に分布することを示すドナン平衡とLewとBookchinらの赤血球モデルを参考にして推定した式をE-CELLモデルへ導入した．速度定数についてはE-CELLモデルに不具合が生じなかった一番早い速度定数を調査し，用いた．

1．血漿と組織液間を移動するイオン物質の速度を示す式，iはイオン物質，αとβは速度定数を示す

Vi=100.0× α × CiP+ β × CiI

(Eq.12)

これらの式を酸塩基平衡モデルへ組み込み，イオン物質の時間的な変化を示すモデルとした．

2－3．酸塩基平衡障害患者の輸液投与後のBE予測

E-CELLモデルを用いて，酸塩基平衡障害患者のデータを使用し，輸液投与後の患者の病状予測を行った．シミュレーションにはWolfとDeLandらの論文に記載されていた患者データを使用した(Table 4; Wolf,M.B. and Deland,E.C., 2011).

酸塩基平衡障害患者に投与する輸液の種類を以下に示した(Table 2). WolfとDeLandらの論文では患者No.18と患者No.59の評価に乳酸の記載がなかったため，これらの輸液中の乳酸は含めないこととした．また，輸液投与は1時間に500mLが限度，1日4~5時間以内までといった実際の治療方法に従い，輸液投与前500秒，輸液投与後14400秒の計14900秒でE-CELLモデルを走らせた．加えて，E-CELLモデルで算出した各血漿イオン濃度を用いてシミュレーションソフトであるVisSimに構築した彼らの診断モデルへ1秒ごとのイオン濃度を入力することでE-CELLモデルでのBE_{net}の値とVisSim(ver. 2.07)でのBE_{net}の値をそれぞれ算出し，比較した．一般的に，生理食塩水は細胞外液の補給・補充に使用され，点滴開始液(1号液)は病態不明で腎機能の状態がわからない場合の電解質の初期補給に使用され，脱水補給液(2号液)はカリウムを喪失しアシドーシスの場合に使用され，4号液はNa^+濃度が低く腎機能低下時に使用される．

Table 2. 治療に用いる輸液の種類

	Na^+[mEq/L]	K^+[mEq/L]	Ca^{2+}[mEq/L]	Cl^-[mEq/L]	P[mEq/L]	乳酸[mEq/L]
生理食塩水	154	0	0	154	0	0
点滴開始液(1号液)	90	0	0	70	0	20
点滴開始液(1号液)	77	0	0	77	0	0
脱水補給液(2号液)	84	20	0	66	18	20
脱水補給液(2号液)	77.5	30	0	59	0	48.5
術後回復液(4号液)	30	0	0	20	0	10

第3章　結果

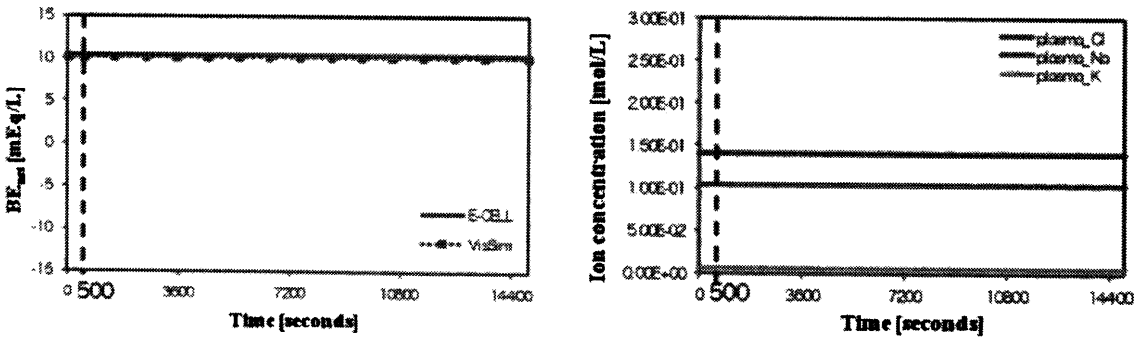
治療に用いる6種類の輸液(Table 2)をそれぞれ患者ごとに14400秒投与し，その時のE-CELLモデルとVisSim上でのWolfとDeLandらの診断モデルのBE_{net}の変化とE-CELLモデルの血漿のイオン濃度の変化の結果を得た．

このときNa^+濃度90mEq/Lの1号液を1-1，Na^+濃度77mEq/Lの1号液を1-2，Na^+濃度84mEq/Lの2号液を2-1，Na^+濃度77.5mEq/Lの2号液を2-2と区別して示す．

3－4－1．患者No.18に輸液を投与した結果

患者No.18に生理食塩水及び1号液から4号液すべての輸液をそれぞれ14400秒投与した時のE-CELLモデルと彼らの診断モデルのBE_{net}の変化と，E-CELLモデルの血漿のイオン濃度の変化の結果を示す(Figure 2)．以下は生理食塩水を投与した結果であるが，6種類すべての輸液を投与したところ，他の輸液の結果はほぼ変わらなかった．

Figure 2. 患者No.18へ生理食塩水を投与した時のBE_{net}の変化(左)と血漿イオン濃度の変化(右)
左の青の実線はE-CELLモデルでのBE_{net}の変化を表し，赤の点線はWolfとDeLadnの診断モデルのBE_{net}の変化を示す．プロットした点はその時点のE-CELLモデルで算出されたイオン濃度を用いてVisSimで計算されたBE_{net}の値を指す．左右の図の黒の点線は生理食塩水を投入した時点を指す．



患者No.18に6種類の輸液(Table 2)をそれぞれ4時間投与したところ，全ての輸液において若干のBE_{net}の値の変化が観察され，E-CELLモデルと彼らの診断モデルのBE_{net}の値はほぼ一致した(Figure 2)．E-CELLモデルの輸液投与後から4時間後のBE_{net}の値は10.4mEq/Lから10.3mEq/Lと0.1mEq/Lの減少，彼らの診断モデルでは10.2mEq/Lから10.1mEq/Lと0.1mEq/Lの減少であった．

また，E-CELLモデルの血漿Cl^-，Na^+，K^+濃度は輸液投与分の濃度は上昇していたが，それ以上の変化は見られなかった(Figure 2)．

3－4－2．患者No.59に輸液を投与した結果

患者No.59に患者No.18と同様に，すべての輸液をそれぞれ4時間投与し，その時のBE_{net}の値の変化と血漿Cl^-，Na^+，K^+濃度の変化の結果を以下に示す(Figure 3)．患者No.18の結果と同様に，6種

類すべての輸液を投与したところ，他の輸液の結果はほぼ変わらなかった．

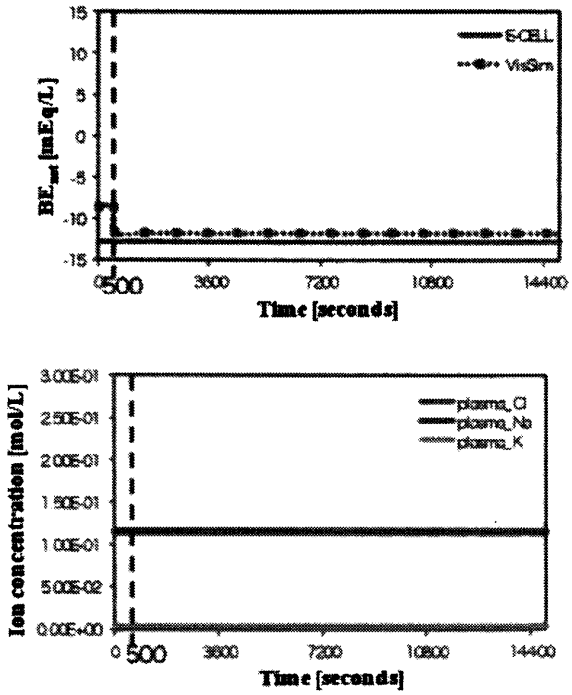


Figure 3. 患者No.59へ生理食塩水を投与した時のBE_{net}の変化(左)と血漿イオン濃度の変化(右)
左の青の実線はE-CELLモデルのBE_{net}の変化であり，赤の点線はWolfとDeLandの診断モデルのBE_{net}の変化を示す．プロットした点はその時点のE-CELLモデルで算出されたイオン濃度を用いて計算されたBE_{net}の値を指す．左右の図の黒の点線は生理食塩水を投与した時点を指す．

患者No.59に6種類の輸液(Table 2)をそれぞれ4時間投与したところ，E-CELLモデルと彼らの診断モデルのBEnetの値の変化は異なる結果であった(Figure 3)．E-CELLモデルのBE_{net}の値はすべての輸液において値は投与前と変化せず，-12.8mEq/Lであった．一方，彼らの診断モデルのBE_{net}の値は生理食塩水，1-1，1-2，2-2，4号液の輸液において投与前の-8.5mEq/Lから-11.6mEq/Lの3.1mEq/Lの減少，2-2の輸液では-8.5mEq/Lから-10.8mEq/Lの2.3mEq/Lの減少であった．イオン濃度に関してはE-CELLモデルの血漿Na^+，K^+濃度は輸液投与分の濃度の上昇で変化はなかったが，血漿Cl^-濃度は輸液投与前の初期値から先行研究の論文と異なる値をとった(Figure 3).

第4章　議論

BEの算出方法が改良された酸塩基平衡の定常状態モデルに赤血球血漿間と血漿組織液間のイオン物質移動速度を導入したモデル(E-CELLモデル)を用いて，酸塩基平衡患者に使用頻度の高い6種類の輸液を投与した際のBE_{net}の変化を予測し，WolfとDeLandらのVisSimに構築した診断モデル(VisSimモデル)のシミュレーション結果と比較した．

2人の酸塩基平衡患者データを入力し500秒走らせた後，Table 2で記したすべての輸液を4時間投与した時のE-CELLモデルとVisSimモデルのBE_{net}の結果を比較した結果，患者No.18においてBE_{net}の値はほぼ一致，かつ，輸液投与前後のBE_{net}の変化が一致したことから，私たちのモデルから正確な予測が得られたと考えられる．

また，輸液投与後の患者No.18のBE_{net}は減少したが，一般的に生理食塩水の大量投与をヒトに行うと希釈性アシドーシスが生じ(Gilfix,B.M., Bique,M., *et al.*, 1993)，BEの値は-5mEq/L以下と大幅に減少することが知られている．今回の投与は正常な範囲で行われたため，大幅な減少ではなかったがBE_{net}の減少が示され，かつ，BE_{net}も正常な範囲である-2.0mEq/L~+2.0mEq/Lへ僅かながら近づいていたため，シミュレーションからも投与した6種類の輸液は酸塩基平衡の症状を緩和すること

のできる輸液であることが示された．

しかしながら，6種類の輸液は治療の目的によって使用方法が異なるにも関わらず，同じ患者に各輸液を投与した後のBE_{net}の差があまり見られなかった．そこで，差の見られる範囲までBE_{net}の値を調査したところ，6種類の輸液の中ではBE_{net}の値が一番正常な範囲に近い，生理食塩水または2-1を患者No.18へ投与することが患者の症状を改善すると考えられる．

また，生理食塩水と2-1，1号液と2-2の8種類のBEをそれぞれ比較したところ，前者はBE_{Na^+}，BE_{Cl^-}，BE_{Pi}，BE_{XA^-}，後者はBE_{Na^+}，BE_{Cl^-}，BE_{XA^-}が異なっており，特に両方に共通しているBE_{XA^-}の差が顕著であった．XA^-の濃度を求める計算式(Fencl.,V., Jabor,A., Kazda,A., Figge,J., 2000)は

であり，患者No.18にとってBE_{XA^-}がBE_{net}を左右することからNa^+とCl^-濃度が酸塩基平衡にあたって重要であることが推測された．このことは，酸塩基平衡状態は特に電解質であるNa^+とCl^-に依存していると言われており(Siggaard-Andersen.O., Fogh-Andersen,N., 1995; Story,D.A., Morimatsu,H., *et al.*, 2006)，妥当な結果であると考える．

また，血漿イオン濃度は輸液を投与した後に濃度が上昇し，時間が経過するにつれてある一定の濃度まで減少する予測をたてていたが，予測と異なりシミュレーションでは輸液投与後の変化を示さなかった．赤血球，血漿，組織液の各区画において一定の割合をもってイオン濃度は存在していることから(Wolf,M.B. and Deland,E.C., 2011)，投与したすべての輸液では区画におけるイオン濃度変化に影響を及ぼす程の輸液濃度が投与されなかったことが考えられる．しかしながら，実際の臨床現場では人体に投与するイオン物質は限界があり，E-CELLモデルの血漿と組織液間のイオン物質の移動速度は実際の挙動と異なっていることが考えられる．

患者No.59については，BE_{net}の数値だけでなく変化の挙動においても一致しなかったこと，更に生理食塩水を投与した際においてもE-CELLモデルではBE_{net}が減少しなかったことから，患者No.59のE-CELLモデルの輸液投与後のBE予測に必要な要素が欠如または投与する輸液の物質濃度が低かったことが推測される．

患者No.59は健常者と比べて血漿のNa^+，Cl^-の濃度の低さ，血漿のアルブミン濃度が以上に下がることを示す低アルブミン血漿，血漿pHの値と二酸化炭素分圧の低さが顕著であり，酸塩基平衡障害の症状の中でも重症なため，酸塩基平衡障害を複数抱えている可能性があり診断においても非常に複雑であると考えられる(Table 1; 伊東, 2004)．従って，同等の輸液量を投与しBE_{net}の変化した軽症な酸塩基平衡障害である患者No.18の結果との比較からも，症状が複雑な患者の治療を施す場合は軽症な患者と比べて輸液の濃度や成分，BE_{net}を算出する方法を考慮しなければならないと考える．

また，E-CELLモデルの血漿Na^+，K^+濃度は輸液投与分の濃度の上昇以外に変化はなかったが，これは患者No.18と同様にイオン濃度に影響を及ぼす程の輸液濃度が投与されなかったことが考えられる．一方，血漿Cl^-濃度は輸液投与前の初期値から先行研究の論文と異なる値をとっており，原因として区画ごとの電気的中性の原則を示す式(Eq.2)からCl^-を算出する方法が挙げられる．先行研究においても同様の方法でイオン濃度の算出が行われているが(Watson,P.D., 1999)，健常者と比べてイオン濃度が極端に差のある患者No.59の様に，酸塩基平衡障害が重症である場合ではCl^-等のイオン濃度を算出するまでにEq.2の後にいくつかの段階を踏んでいると推定される．

以上の結果から，酸塩基平衡障害の治療は患者ごとに違い複雑である(伊東, 2004)と言われている通り，モデルを用いた投与後の予測を行う際は患者の状態に合わせてシミュレーションの方法を変えなければいけないことが示唆された．

第5章　結論

本研究ではコンピュータシミュレーションを用いて，酸塩基平衡患者の重症度の評価を測るBase Excess(BE)が輸液投与後どの様に変化するのか予測することを目指した．

先行研究であるWolfとDeLandらの酸塩基平衡診断モデルに基づいてE-CELL System上に定常状態

を示す酸塩基平衡モデル(E-CELLモデル)を構築することに成功した．さらに，LewとBookchinらによるヒト赤血球の膜を介したイオン物質の交換モデルに基づいて，E-CELLモデルへ各区画のイオン物質の移動速度を加えて，患者のデータを用いて輸液の投与前から投与後までのシミュレーションを行った．そして，先行研究で構築された診断モデルにE-CELLモデルで計算されたイオン濃度を入力して算出されたBEとE-CELLモデルのBEを比較することで，症状の軽度な患者においてBEの予測結果が妥当であることを示した．

しかしながら，健常者と比べて患者の特定のイオン物質の濃度が極端に高い，低いとなった場合ではBEの予測結果は精密に再現することができなかった．1つ目の問題点として，シミュレーションをする上で患者のイオン濃度の初期値が文献と異なっていたことから，重症な患者の評価を行うためには初期のイオン物質濃度を求める上で，E-CELLモデルで用いている手法にイオン物質の濃度補正に関する計算式等を加えて算出することが必要だと考えられた．また，2つ目の問題点としてイオン物質の移動速度を導入する際に，血漿-組織液間のデータが文献から得ることができなかったため，推定した移動速度としている．そのため，正確に生体内のイオン物質の移動の再現されていない部分が存在する可能性がある．今後，血漿-組織液間の移動速度が明らかになった際には，それらの発展したモデルを用いることで輸液を投与した後のBEを予測することができると考えている．

謝辞

本研究を進めるにあたって，アドバイザーである下英恵氏には学部2年の秋から現在に至るまでの約2年間大変お世話になりました．毎週欠かさずに研究の方向性や内容についてミーティングをして頂き，多くの助言を頂くことで研究を進めることができました．私がなかなか研究を進められていない時，下さんは一緒になって考えて下さり，解決策を示して下さいました．それだけでなく，研究の知識や英語能力など多々至らない私に，研究の進め方から論文解釈，シミュレーションの知識，ワークショップでのポスターの作り方に至るまで，私が成長できるよう常に熱心に指導して下さりました．下さんのご指導がなければ，ここまでやってこられなかったと思います．最後まで手のかかるアドバイジーだったと思いますが，いつも親身になって面倒を見て下さり本当にありがとうございました．そして，E-CELL Projectグループとして，内藤泰宏准教授，特別研究助教の佐野ひとみ氏には冨田研究室に所属した時からのミーティング，行き詰った研究の解決方法や研究以外の事務的なことでお世話になりました．加えて，HackthonやE-CELL Workshopといったイベントを企画して参加させて頂きありがとうございました．とても貴重な経験を得ることができました．また，既にご卒業された最初のアドバイザーである藤本誠也氏には研究の1からご指導頂き，タームペーパー提出1週間前から毎回夜遅くまで添削してもらいました．西野泰子氏には，私が赤血球グループに入るきっかけを与えて下さったこと，E-CELLの導入方法やミーティングで研究の助言を頂くことができ，ご卒業された佐伯憲和氏にも研究内容の助言や添削，そして研究の姿勢を学びました．後輩である山久保純君や真流玄武君は2人とも非常に熱心に研究に取り組んでおり，その姿勢を拝見する度に自分もしっかりしなくては、と思えました．そして，E-CELL Projectグループの唯一の同期である大久保周子氏のお陰で同じ環境で刺激を受けたり励みになったりと，楽しく過ごすことが出来ました．赤血球グループ，並びにE-CELL Projectグループに所属することができ，有難く思うと同時にこの様な環境を築いて下さった皆様に感謝申し上げます．

また，3年の春からの半年間を鶴岡で過ごしたバイオキャンパーのメンバーは個性豊かなメンバーが多く，楽しく過ごすことができました．その後も仲好くしてもらい非常に嬉しく思います．また，鶴岡では自転車を何度もパンクをさせてしまい，事務の方にはご迷惑をおかけ致しましたが，鶴岡で過ごした日々はとても良い思い出です．

この2年の間に，研究やバイオ系の授業などで研究会の教授陣の方，秘書さん，先輩方，同期，後輩たちに大変お世話になりました．本当にありがとうございました．

最後に，この様な素晴らしい研究環境と研究の機会を与えて下さった環境情報学部教授冨田勝氏に深く感謝を申し上げます.

参考文献

大地陸男著. (2007) 生理学テキスト第５版. 文光堂., 485-492.

北岡建樹著. (2007) よくわかる酸塩基平衡. 永井書店., 3-129.

飯野靖彦. (2001) 酸塩基平衡. 日腎会誌., 43, 8, 621-630.

Oh,Y.K. (2010) Acid-base disorders in ICU patients. *Electrolyte Blood Press.*, 8, 66-71.

Fencl,V., R.T. (1989) Acid-base disorders in critical care medicine. *Ann Rev Med.*, 40, 17-29.

Kellum,J.A., Moviat,M., van der Hoeven,J.G. (2009) Using the Stewart model at the bedside. *Stewart's textbook of acid-base.*, 339-350.

Siggaard-Andersen.O., Fogh-Andersen,N. (1995) Base excess or buffer base(strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 39(Suppl 107), 123-128.

Wolf,M.B. and Deland,E.C. (2011) A comprehensive, computer-model-based approach for diagnosis and treatment of complex acid-base disorders in critically-ill patients. *J.Clin.Monit.Comput.*, 25, 353-364.

伊東明彦. (2004) 専門性の高い薬剤師活動とは-輸液・栄養領域を例として-.

Watson,P.D. (1999) Modeling the effects of proteins on pH in plasma. *J Appl Physiol.*, 86, 4, 1421-1427.

Wolf,M.B. and Deland,E.C. (2011) A mathematical model of blood-interstitial acid-base balance: application to dilution acidosis and acid-base status. *J.Appl.Physiol.*, 110, 988-1002.

Gilfix,B.M., Bique,M., *et al.* (1993) A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J. Crit. Care.*, 8, 187-197.

Fencl.,V., Jabor,A., Kazda,A., Figge,J. (2000) Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med.*, 162, 2246-2251.

Lew,V.L. and Bookchin,R.M. (1986) Volume, pH, and Ion-Content Regulation in Human Red Cells: Analysis of Transient Behavior with an Integrated Model. *J Membr Biol.,* 92, 1, 57-74.

John,D.B., James,A.D., Promod,R.P., Terri,S.N., and Jefferey,C.F. (1993) Proton (or Hydroxide) Fluxes and the Biphasic Osmotic Response of Human Red Blood Cells. *J. Gen. Physiol.*, 102, 99-123.

Raftos,J.E., Bulliman,B. T., *et al.* (1990) Evaluation of an electrochemical model of erythrocyte pH buffering using ^{31}P nuclear magnetic resonance data. *J. Gen. Physiol.*., 95, 1183-1204.

Story,D.A., Morimatsu,H., *et al.* (2006) Hyperchloremic Acidosis in the Critically ill: One of the Strong-Ion Acidoses? *Critical Care and Trauma.*, 103, 1, 144-8.