

透析中の低血糖の機序

高橋 朗*¹ 柴原伸久*¹ 井上 徹*² 寺前純吾*³ 北岡治子*³ 上田陽彦*¹ 窪田隆裕*⁴
花房俊昭*³ 勝岡洋治*¹

大阪医科大学 *1 泌尿器科 *2 血液浄化センター *3 第一内科 *4 第二生理学

要 旨

血液透析の合併症としての低血糖については多くの報告と考察があるが、いまだ明確な機序の解明がなされていない。今回その機序について考察をまじえて報告する。In vivo study として、慢性維持透析中の非糖尿病患者 6 例を対象に通常の透析液 (glucose 100 mg/dl, K 2.0 mEq/l) を用いて透析開始時、2 時間後、4 時間後に、それぞれダイアライザーの前後で血液および透析液の、glucose, Na, K, Cl, 血液ガス、を測定した。結果はダイアライザー通過後、血糖値は透析液の glucose 濃度以下の 68.1 ± 10.2 mg/dl まで低下し、血液の K は透析液の K 濃度 1.89 ± 0.02 mEq/l 以下の 1.64 ± 0.23 mEq/l まで低下した。反対に血液の Na 濃度は、透析液の Na 濃度以上に増加した。また血液の PCO_2 は増加し透析液の PCO_2 は減少した。 HCO_3^- は有意の変化を示さなかった。In vivo study の結果ダイアライザー通過時に起こる有意の変化は K, pH, PO_2 , PCO_2 に見られたが、In vitro study として、ダイアライザーの前後で生じる程度の血液の pH, K^+ 濃度の変化が原因となり、赤血球内に glucose が取り込まれるかどうかを調べた。結果は pH, K^+ 濃度の変化で glucose 糖濃度に変化は生じなかった。したがって、現在の重曹透析液では、

CO_2 付加などの要因で赤血球内の pH が上昇し、 $Na^+ - K^+$ pump と嫌気性解糖系が同時に促進され、glucose が継続的に赤血球内に促進拡散していると考えられる。そしてこれらが原因となり透析中に血糖値が低下すると考えられる。

はじめに

腎不全患者における低血糖の原因として、突発性低血糖、インシュリンや薬剤による医原性低血糖、そのほかの合併症による低血糖、などのほかに、透析そのものによる低血糖が知られている (表 1)¹⁾。今回わ

表 1 腎不全における低血糖の原因

- | |
|-------------------------------------------|
| I. 突発性低血糖 |
| II. 医原性低血糖 |
| A. インシュリン治療 |
| B. 経口的要因 |
| 加齢, 低アルブミン血症, アルコール摂取, 栄養失調, 肝機能障害, 内分泌欠損 |
| C. 薬剤 |
| プロポキシフェン, β -ブロッカー, サルファ剤 |
| サリチル酸, ジソピラミド |
| III. その他の合併症 |
| 肝疾患, うつ血性心不全, 内分泌異常 (脳下垂体, 副腎) |
| 敗血症, マラリア |
| IV. 透析による低血糖 |

(Arem R: Hypoglycemia associated with renal failure. Endocrinol Metab Clin North Am, 18; 103, 1989, より)

The mechanism of hemodialysis induced hypoglycemia
Department of Urology, Osaka Medical College
Akira Takahashi
First Department of Internal Medicine, Osaka Medical College
Jungo Terasaki
Department of Urology, Osaka Medical College
Nobuhisa Shibahara

れわれはこの透析中の低血糖について検討した。1967年にはじめて、血液透析の合併症としての低血糖が報告されて以来²⁾、多くの症例報告とその機序についての考察がなされてきた^{3~11)}。

1996年に古谷らが、その機序としてダイアライザー内で赤血球内に glucose が取り込まれる可能性を示唆しているが¹²⁾、その後の諸家の文献に明確な機序の考察はなされていない。これらをまとめると、透析中の低血糖発現の機序は、拡散や吸着により glucose が消失するのではなく、赤血球内での嫌気性解糖系亢進による glucose の消費により起こるものと推測されている。赤血球内への glucose の取り込みに影響を与える因子を In vivo study および In vitro study で検討し、透析中の低血糖の機序について考察した。

1 対象・方法

1) In vivo study

① 検査 1

血液がダイアライザーを通過するとき、実際ダイアライザーの中でなにが起こっているかを調べるため、ダイアライザーの前後で採血および透析液採取を行った。

方法：検査対象は、慢性維持透析 (HD) を行っている非糖尿病患者 4 例で、原疾患は慢性糸球体腎炎 3 例、多発性嚢胞腎 1 例。男性 3 名、女性 1 名。平均年齢 60.5±16.9 歳。平均透析歴 123.3±106.9 ヶ月。また低血糖を起こす薬剤として知られている β -ブロッカー、ベラパミル、ジソピラミド、サリチル酸、サルファ剤等はいずれも服用していない。透析液はリンパック (glucose 100 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 2.0 mEq/l, Cl 110 mEq/l, Ca 2.5 mEq/l, HCO_3^- 28 mEq/l) を使用。ダイアライザーは FB-90G, 150G (I 型), FB-170U (II 型) を使用、血液流量 QB 180~200 ml/min, 透析液流量 QD 500 ml/min で行った。

検査方法は、透析開始時、2 時間後、4 時間後に、それぞれダイアライザーの前後で採血および透析液採取を行った。検体の採取は除水を止めて行った。検査項目は、Glutest Ace (Sanwa Kagaku Laboratory, Tokyo, Japan) による glucose の測定、電解質計 ion selective electrode AVL9130 electrolyte analysis equipment (AVL scientific corporation, Georgia,

USA) による Na, K, Cl の測定、血液ガス分析器 SenDx 100 (SenDx medical INC., California, USA) による pH, PO_2 , PCO_2 の測定を行った。 HCO_3^- は計算値である。

② 検査 2

一般に、水の酸化還元電位 (Oxidation-Reduction Potential, ORP) に影響を与えるのは酸素分圧と pH である。ダイアライザー通過後血液の PO_2 の上昇と pH の低下を認めたため、血液透析患者についてダイアライザーの前後で ORP を測定、アフレスシス患者についても同様に ORP を測定した。

方法：検査対象は、インフォームド・コンセントを得た慢性維持透析 HD 患者 3 例 (糖尿病性腎症 1 例、慢性糸球体腎炎 2 例)、DFPP 患者 2 例 (クリオグロブリン血症、天疱瘡)、LDL-アフレスシス (以下 LDL-A) 患者 1 例 (家族性高コレステロール血症)。動脈側と静脈側で採血を行い、ORP を高澤研究所製 HTC-200V 型 ORP meter を用いて測定した。

2) In vitro study

ダイアライザーの前後で生じる程度の血液の pH, K^+ 濃度の変化が原因となり、赤血球内に glucose が取り込まれるかどうかを調べた。

① 検査 3

pH 7.0 と pH 7.4 の赤血球浮遊液中で glucose 濃度の変化を測定した。

方法：インフォームド・コンセントを得た 35 歳男性からヘパリン加採血 50 cc を行い、cold KCl medium (150 mM KCl, 10 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl_2 , 4 mM EGTA (pH 7.4)) にて 6~7 回赤血球を洗浄した。glucose を加えずに 37°C で 1 時間放置し glucose depletion を行った。室温にて 2,000 rpm で遠沈し、上清を捨て、 α -MEM (glucose 濃度 5 mM) を加えて、最終ヘマトクリット Ht を 50% とし、pH 7.0 と pH 7.4 に調整した。37°C で培養した後、時間に従って血糖値を Glutest Ace を用いて測定した。

② 検査 4

K^+ 濃度を 5 mM と 1 mM に設定した赤血球浮遊液中の glucose 濃度の変化を測定した。

方法：同様にヘパリン加採血 50 cc を行い 2 本に分け、それぞれを 1 mM と 5 mM の K^+ を含む KRP

buffer にて数回赤血球洗浄を行った。

KRP buffer は pH 7.4 で 128 mM NaCl, 1.25 mM CaCl₂, 1.25 mM MgSO₄, 101 mM NaHPO₄ と 1 mM KCl または 5 mM KCl を含む。37°C で 1 時間 glucose depletion を行った。インシュリンを 100 nM になるように加え、最終 glucose 濃度が約 100 m

g/dl となるように 10 分後 10 g/dl の glucose を加えた。その後、時間に従って血糖測定を同様にを行った。

2 結果

1) In vivo study

① 検査 1 の結果 (表 2, 表 3)

表 2 ダイアライザー通過時の血液の glucose, Na, K, Cl, 血液ガスの変動

	透析開始時		2 時間後		4 時間後	
	A 側	V 側	A 側	V 側	A 側	V 側
glucose (mg/dl)	125.3±45.0	70.8±14.4	91.5±9.6	70.0±6.7	83.5±7.8	63.5±2.3
	p<0.05		p<0.05		p<0.05	
Na ⁺ (mEq/l)	137.0±0.9	140.7±0.5	138.3±1.1	140.8±0.5	139.3±0.6	140.9±0.3
	p<0.01		p<0.05		p<0.01	
K ⁺ (mEq/l)	3.56±0.84	1.58±0.08	2.72±0.21	1.57±0.30	2.68±0.27	1.77±0.16
	p<0.01		p<0.01		p<0.005	
Cl ⁻ (mEq/l)	106.3±2.3	107.3±1.3	105.3±0.8	108.0±2.9	107.5±2.6	107.5±2.7
	NS p=0.211		NS p=0.076		NS p=0.500	
pH	7.38±0.01	7.32±0.01	7.46±0.04	7.38±0.02	7.44±0.02	7.37±0.03
	p<0.01		p<0.005		p<0.05	
PCO ₂ (mmHg)	35.4±5.6	44.6±2.5	34.0±3.7	42.9±1.0	35.4±4.3	40.9±1.5
	p<0.05		p<0.01		NS p=0.061	
PO ₂ (mmHg)	97.3±7.3	123.3±9.5	103.4±16.1	117.4±18.7	99.9±7.9	119.5±8.0
	p<0.01		p<0.05		p<0.01	
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	21.1±3.1	23.2±1.3	24.3±2.0	25.6±0.7	24.4±2.1	24.0±1.9
	NS p=0.080		NS p=0.150		NS p=0.353	

HCO₃⁻ は計算値

表 3 ダイアライザー通過時の透析液の glucose, Na, K, Cl, 血液ガスの変動

	透析開始時		2 時間後		4 時間後	
	入	出	入	出	入	出
glucose (mg/dl)	111.3±5.4	117.3±16.0	108.0±5.4	105.0±11.9	108.3±6.1	109.8±7.5
	NS p=0.265		NS p=0.300		NS p=0.364	
Na ⁺ (mEq/l)	139.8±0.5	138.5±0.3	139.6±0.3	139.0±0.3	139.8±0.3	139.0±0.1
	p<0.05		p<0.01		p<0.05	
K ⁺ (mEq/l)	1.89±0.02	2.47±0.20	1.90±0.00	2.24±0.15	1.88±0.02	2.11±0.08
	p<0.01		p<0.05		p<0.01	
Cl ⁻ (mEq/l)	108.1±0.6	108.0±0.5	108.5±0.5	108.6±0.4	108.4±0.4	108.6±0.4
	NS p=0.335		NS p=0.325		NS p=0.101	
pH	7.34±0.00	7.41±0.01	7.34±0.02	7.43±0.02	7.33±0.01	7.45±0.02
	p<0.005		p<0.01		p<0.005	
PCO ₂ (mmHg)	50.8±0.6	43.2±1.0	51.1±2.4	43.5±2.5	52.0±1.3	41.1±1.4
	p<0.005		p<0.05		p<0.005	
PO ₂ (mmHg)	142.2±6.2	127.4±2.1	140.6±2.8	120.7±10.4	144.6±3.6	129.2±8.7
	p<0.05		p<0.05		p<0.05	
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	27.4±0.5	27.4±0.5	27.5±0.3	28.9±0.4	28.0±0.5	29.0±0.2
	NS p=0.472		p<0.005		p<0.05	

HCO₃⁻ は計算値

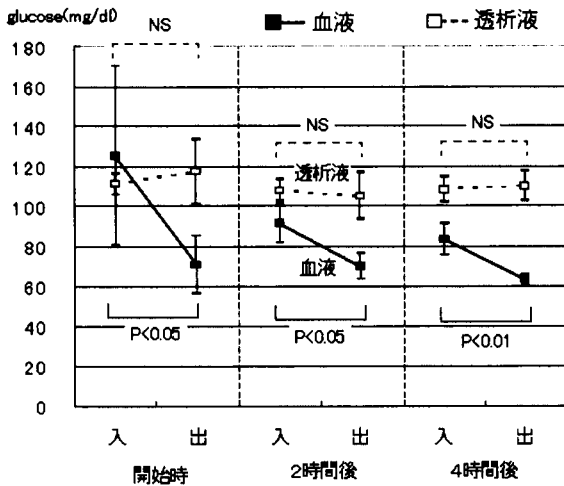


図1 ダイアライザー内での glucose の変動

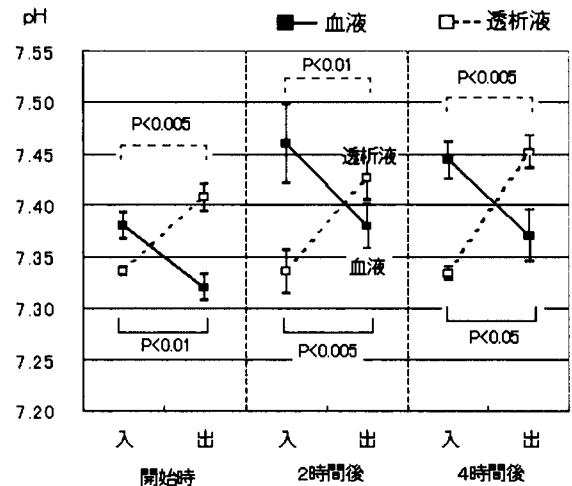


図4 ダイアライザー内での pH の変動

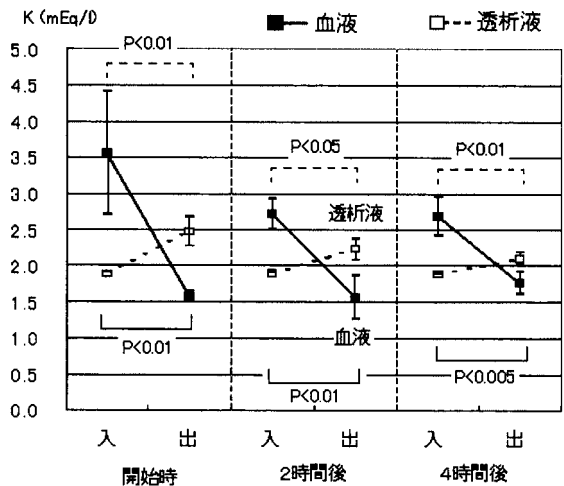


図2 ダイアライザー内での K の変動

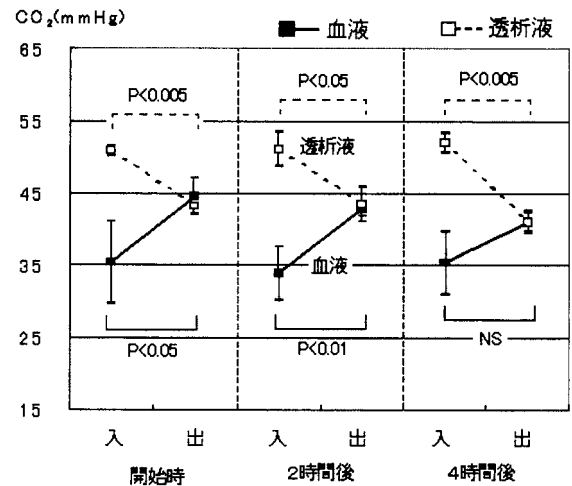


図5 ダイアライザー内での PCO₂ の変動

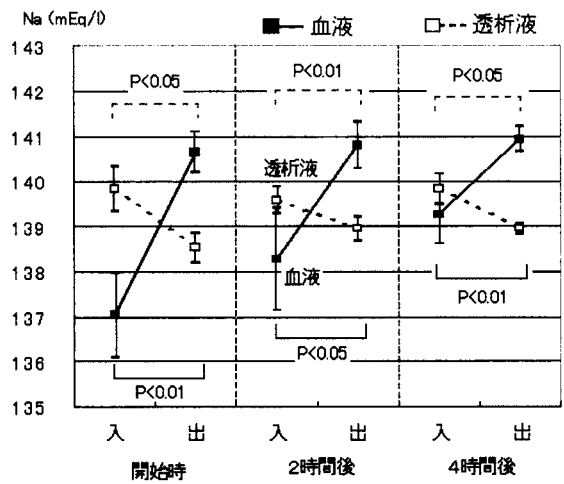


図3 ダイアライザー内での Na の変動

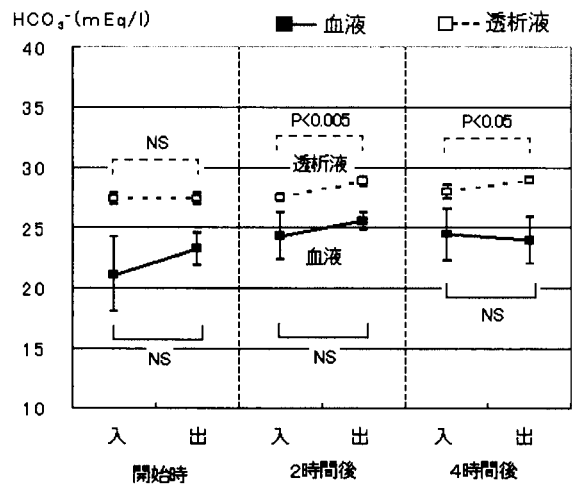


図6 ダイアライザー内での HCO₃⁻ の変動

Glucose の変動について、ダイアライザー通過後、すべての検体で血糖値は透析液の glucose 濃度 100 mg/dl 以下に下がり、透析開始時平均 43.5%、2 時

間後平均 23.5%、4 時間後平均 24.0% の低下を示した (図 1)。次にダイアライザー内の K の変動をみると、それぞれの時間においてダイアライザーの出口で

表4 酸化還元電位 (ORP) と血糖値の変化

	施行法	品名	ORP		血糖値 (mg/dl)	
			A側	V側	A側	V側
70歳 男	DFPP	Evaflex4A	-32	-29	88	84
69歳 女	DFPP	Evaflex2A	-6	-2	117	107
68歳 女	LDL-A	LA-15G	-14	-17	124	123
62歳 女	HD	AM-BC-200F	-49	-6	114	88
62歳 女	HD	AM-BC-200F	-54	-8	151	107
57歳 女	HD	APS-150	-37	7	150	101

表5 赤血球の glucose 取り込みにおける pH の影響
(In vitro study 結果)

	pH 7.4	pH 7.0
前値 (α -MEM)	108	110
5 min	52	51
15 min	51	49
30 min	49	49
〔再び pH を調節 赤血球 溶液の pH を直接調節〕		
直後	49	48
1 hr	39	42
(add insulin)		
3 min	37	40
15 min	38	40

(mg/dl)

表6 赤血球の glucose 取り込みにおける K⁺ 濃度の影響
(In vitro study 結果)

	KCl 1mM	KCl 5mM
0 min	119	113
2 min	118	115
5 min	119	118
10 min	118	118
15 min	120	116
2 hr	103	101

(mg/dl)

の血液の K 濃度は、透析液の入口の K 濃度以下に低下し (図 2)、逆に血液の Na 濃度は、透析液の Na 濃度以上に増加した (図 3)。透析により血液のアシドーシスは改善されるので、透析開始時 7.38 であった pH は透析終了時には 7.44 と上昇し改善した。しかし各時間において、ダイアライザーの前後で pH の変化をみると、ダイアライザーを通過することにより血液の pH は下がり、よりアシドーシスとなった (図 4)。ダイアライザーを通過後、血液の PCO₂ は増加し、透析液の PCO₂ は減少した (図 5)。ダイアライザー通過中に血液中の HCO₃⁻ は有意の変化を示さず、しかも逆に透析液の HCO₃⁻ は増加した (図 6)。

② 検査 2 の結果 (表 4)

HD 患者ではダイアライザー前後で ORP の変化と glucose 濃度の変化は負の有意の相関を示した。一方 DFPP, LDL-A 患者では ORP, glucose 濃度ともに有意の変化を示さなかった。

2) In vitro study

① 検査 3 の結果 (表 5)

pH の変化で glucose 濃度は有意の変化を示さなかった。5 分後の低下は希釈性の低下である。

② 検査 4 の結果 (表 6)

K⁺ 濃度の変化で glucose 濃度は有意の変化を示さなかった。

3 考 察

ダイアライザーを通過する際に血液に起こる変化は、単に透析液と血液との間の拡散、濾過、あるいは吸着だけでなく、赤血球の働きも関与している。透析によってアシドーシスの改善がなされるが、ダイアライザー通過時には血液中に CO₂ が増加するため、Henderson-Hasselbalch の式から pH は下がり、血液は一時的にさらにアシドーシスに傾く。すなわち代謝性アシドーシスから呼吸性アシドーシスへ変化する¹³⁾。血液よりも透析液の PCO₂ のほうが高いため、この圧勾配によって CO₂ は血液に拡散し、大部分は赤血球内に移行する。赤血球内には carbonic anhydrase が豊富に存在するので、HCO₃⁻ の産生へと進む。この結果、赤血球内の HCO₃⁻ 濃度が上昇し、血漿中へ拡散し Cl⁻ が血漿から赤血球内に移動する。血液透析においては、アルカリ化剤として重曹が用いられているが、透析液から HCO₃⁻ が直接供給されているのではなく、赤血球の働きにより HCO₃⁻ を産生していると考えられる。ダイアライザー通過時に血液の PCO₂ が増加し pH が下がるが、赤血球内では一時

的に HCO_3^- が増加し、反対に pH は上昇する。

pH が上昇すると、ATP の自由エネルギー変化が鋭く上昇し¹⁴⁾、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pump の回転がさらに促進される。そのためにダイアライザー内で赤血球の $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pump が亢進し、ダイアライザー通過時に K^+ が赤血球内に入り込み血液の K 濃度は透析液の K 濃度以下に低下し、逆に血液の Na 濃度は透析液の Na 濃度以上に増加したと考える。透析後に低 K 血症となり不整脈の原因となったり、逆に K のリバウンドを招いたりするのもこのためと考えられる。また、ダイアライザー通過後 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pump のエネルギー源である ATP 産生のため glucose が嫌気性解糖されるので、glucose は継続的に赤血球に取り込まれる。嫌気性解糖系 Embden - Meyerhof 経路の律速酵素は hexokinase (HK) と phosphofructokinase (PFK) であるが、HK-PFK system は赤血球内の pH が上昇すると促進され、pH が下がると抑制される¹⁵⁾。ダイアライザー通過時に赤血球内では一時的に HCO_3^- が増加し、pH が上昇するので、解糖系が促進され glucose が消費されたと考える。

ダイアライザー通過時に、血液の PO_2 と PCO_2 が同時に上昇したが、通常の生体内では血液の PO_2 と PCO_2 は逆相関する。ダイアライザー通過後 ORP は増加し、より酸化的雰囲気が高まった。一般に、水の酸化還元電位に影響を与えるのは酸素分圧と pH であるので、ダイアライザー通過後の ORP の上昇は、 PO_2 の上昇と pH の低下のためと考えられた。この現象が透析の酸化ストレスに関わっていないかどうか、今後の課題としたい。

結 語

現在の重曹透析液では、 CO_2 付加などの要因で赤血球内の $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pump が促進回転するために、ダイアライザー内で K が赤血球内に取り込まれて血液の K 濃度が低下し、同時に CO_2 付加により赤血球内の pH が上昇し、解糖系が亢進し、glucose が赤血球内に取り込まれて消費される。これが透析中に起こる低血糖の一因であると考えられる。

なお、本研究は、日本透析医会研修員会の研究助成

金を利用して行われたものである。

文 献

- 1) Arem R: Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 18 (1); 103, 1989.
- 2) Rigg GA, Bercu BA: Hypoglycemia—a complication of hemodialysis. *N Engl J Med*, 277 (21); 1139, 1967.
- 3) Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, et al: Occult hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol*, 51 (4); 242, 1999.
- 4) Kes P, Cunovic OD: Spontaneous hypoglycemia associated with chronic renal failure—a preventable life threatening complication—. *Acta Med Croatica*, 48 (4-5); 207, 1994.
- 5) Brivet F, Bernardin M, Coffin B, et al: Haemodialysis hypoglycaemia [letter]. *Nephrol Dial Transplant*, 3 (4); 482, 1988.
- 6) Ramirez G, Bercaw BL, Butcher DE, et al: The role of glucose in hemodialysis: the effects of glucose-free dialysate. *Am J Kidney Dis*, 7 (5); 413, 1986.
- 7) Avram MM, Wolf RE, Gan A, et al: Uremic hypoglycemia. A preventable life-threatening complication. *N Y State J Med*, 84 (12); 593, 1984.
- 8) 金田 浩, 村田豊明, 三村信英: 慢性透析患者の糖代謝異常, *日本臨牀*, 38 (6); 51, 1980.
- 9) Bagdade JD: Disorders of glucose metabolism in uremia. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 8; 87, 1979.
- 10) Wathen RL, Keshaviah P, Hommeyer P, et al: The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr*, 31 (10); 1870, 1978.
- 11) Rutsky EA, McDaniel HG, Tharpe DL, et al: Spontaneous hypoglycemia in chronic renal failure. *Arch Intern Med*, 138 (9); 1364, 1978.
- 12) 古谷裕章, 桜井俊宏, 田部井薫, 他: 透析液ブドウ糖濃度の臨床的研究. *透析会誌*, 29 (8); 1201, 1996.
- 13) Symreng T, Flanihg MJ, Lim VS: Ventilatory and metabolic changes during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int*, 41 (4); 1064, 1992.
- 14) Albery RA: Effect of pH and Metal Ion Concentration on the Equilibrium Hydrolysis of Adenocine Triphosphate to Adenosine Diphosphate. *J Biol Chem*, 243; 1337, 1968.
- 15) Rapoport I, Rapoport TA, Rapoport SM: Analysis of pH-induced changes of the glycolysis of human erythrocytes. *Acta Biol Med Ger*, 37 (3); 393, 1978.