

Acetate Free Biofiltration

青池郁夫

信楽園病院

key words : AFBF, アセテート, 透析液, 補充液

要 旨

現在、重曹型透析液においても7.5~10 mEq/Lの酢酸が含まれており、一般的な血液浄化療法においてAcetate Free Biofiltrationが唯一酢酸の生体への負荷をもたらさない方法である。酢酸負荷の無い本法は透析に伴う種々の不快な症状に有効であり、透析患者のQOL上昇が期待される。本稿がAcetate Free Biofiltrationの理解と実施の一助となれば幸である。

1 透析液の発展

1) 重曹型から酢酸型へ

1945年にKolffらが透析により急性腎不全例の救命に成功し¹⁾、腎不全の治療として血液透析が普及する契機となった。当時、Kolff²⁾やSkeggs³⁾らが用いていた透析液の組成はアルカリ剤として重炭酸が用いられていた。重炭酸は直接的なアルカリ剤の補給となり生理的であったが、その当時においては重炭酸ナトリウムを含む透析液の作成や調製は困難であり、また、装置操作の煩雑性などの問題があった。日本においては1965年に重炭酸型透析液「人工腎臓灌流原液“フソー”」が初めて発売されたが、当時、透析液はタンクの再循環方式で使用されており、その調整や使用方法などに煩雑な操作を必要とする状況であった。

このような状況の中、1964年にMion⁴⁾らによりアルカリ化剤を重曹から酢酸ナトリウムに置き換えられることが報告され安定した品質の透析液が供給可能と

なり、その簡便性や利便性により専用装置の開発などが一気に進み1970年代は酢酸型透析液による治療が広く普及するに至った。

2) 酢酸不耐症

酢酸は生体内でアセチルCoAとなるが、buffer産生に関与するのはTCAサイクルに取り込まれる60~70%で、残りは脂肪酸代謝経路などへ向かう。透析患者のアセテート代謝能力の上限は3.5 mmol/hr/kgと報告されている⁵⁾。

臨床的には酢酸型透析液が広く用いられるようになり酢酸不耐症の問題がクローズアップされるようになった⁶⁾。Aizawaらはアセテート透析での末梢血管抵抗の減弱、心収縮力の低下を報告した⁷⁾。また、アセテート刺激によりinterleukin-1が産生されることが報告されて⁸⁾、酢酸型透析液がもたらす様々なデメリットが明らかとなった。

3) 再度、重曹型透析液へ

1970年代の後半になり酢酸不耐症の解決方法として、Sargent⁹⁾らなどにより報告された新たな安定した重曹型透析液の必要性が再認識された。本邦では1980年以降、組成の安定性や煩雑な操作などを大幅に改善した第二世代の重曹型透析液AK-ソリタCを初めとした製剤が相次いで市販された¹⁰⁾。しかし、製剤安定化などの目的のため、現在においても本邦の重曹型透析液は7.5~10 mEq/L程度の酢酸が含まれて

いる。

4) biofiltration (BF) の登場

重曹型透析液の安定供給が困難であった1980年、Van Stoneらは従来の装置を使用しつつ無酢酸で透析し、bufferとして血流1Lあたり5%重炭酸ナトリウム20 mEqをダイアライザー出口部より持続注入する方法 (Acetate Free Biofiltrationの原法) を報告した。この方法は酢酸型透析液による透析に比べて良好なアシドーシスの補正、PaCO₂の正常化、PaO₂低下防止、血圧低下の改善が認められた¹¹⁾。

その後、ZucchelliらはPAN膜ダイアライザーを用い酢酸透析と同時に重曹液を後希釈で補液するHDFを報告し¹²⁾、さらにBeneらはbuffer-free透析液による透析と重曹液の後希釈法によるHDFを報告し、現在、行われているAFBFの基礎を確立した¹³⁾。Beneらの方法はbuffer-free BFと呼ばれていたが、1987年、ZucchelliらによりAcetate Free Biofiltrationの名称が用いられ¹⁴⁾、その後、Acetate Free Biofiltration (AFBF/AFB) と呼ばれている。

本邦においては、酢酸透析での重炭酸ナトリウム液注入法が1985年¹⁵⁾、BFが1986年に報告されている¹⁶⁾。また、AFBFが保険医療の適用となったのは2000年で、清水製薬 (現味の素ファルマ) がAFBF専用透析液「バイフィルS」および補充液「バイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液」を発売した。

2 AFBF の実際

AFBFの実施に必要な主な機器、薬液などを表1に示した。ダイアライザーはII型であればいずれの膜素材でも使用可能である。透析液は35倍希釈で用いるため、重曹透析での希釈倍率とは異なる。したがって中央配管方式でのAFBFは難しく、個人用透析装置が必要となる。

AFBFでは透析と補充液注入の操作は同時に行うことが必須で、なんらかの原因で治療時の体外循環に支障が生じた場合、血液ポンプの作動、透析液の供給、

補充液の注入が連動して運転・休止されなければならない。DBG-02 (日機装)、SD 200-F (JMS)、TR-7000 S (東レ)、NDF-21 (ニプロ)、インテグラ (ホスパル) などの個人用HDF装置ではAFBFモードに対応した運転が可能となっている。ほかの装置でも輸液ポンプとの組合せで実施可能であるが、先に述べたように各動作を連動させることが必須である。希釈用水はAFBFに限らずとも高純度、高純度であることが求められている。AFBFは基本的にHDF治療であり、一般的注意事項はHDF治療に準ずる。

1) 補充液量の調節

大段らによれば、バイフィルSおよびバイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液 (表2) を用いたときの至適補充液量はQ_Bの12.5~13.5%と報告されている¹⁷⁾。

至適HCO₃⁻範囲を20 mEq/L以上、30 mEq/L未満とした場合、治療前後の血中HCO₃⁻濃度より補充液の投与量の増減の方法を表3に示した。

2) AFBFの臨床効果

① アシドーシス是正効果

AFBFでは組成として乳酸、酢酸などを含まず重炭酸の直接的補充によりアシドーシスの是正を行うことができる。Suzukiらの酢酸透析、重曹透析、AFBFでの血中の酢酸濃度と血液HCO₃⁻の変化効果について

表1 AFBFに必要な機器、薬剤など

●ヘモフィルター (HPM)
●個人用透析装置
UFコントローラー付
各種警報装置 (連動運転)
補充液注入ポンプ (連動運転)
●透析液 (buffer free)
バイフィルS (35倍希釈)*
●補充液 (重曹)
バイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液*
●高純度希釈用水

*バイフィルSとバイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液は同時に使用する。

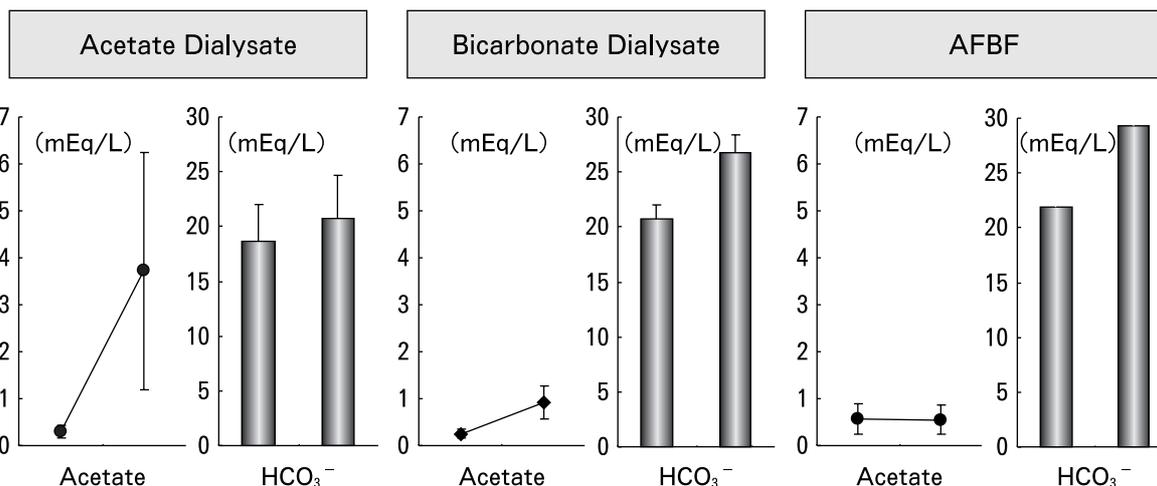
表2 バイフィルS、バイフィル専用補充液の組成

	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mEq/L)	Mg (mEq/L)	Cl (mEq/L)	HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	Glucose (g/L)
バイフィルS	139	2	3.3	1	145.3	—	1
バイフィル専用補充液	166	—	—	—	—	166	—

表3 補充液量の決め方

補充液量の増減		治療終了後の血中 HCO_3^- 濃度	
		30 mEq/L 未満	30 mEq/L 以上
治療開始前 血中 HCO_3^- 濃度	20 mEq/L 以上	維持 (目標値)	次回から 0.1 L/hr 減量
	20 mEq/L 未満	翌週から 0.1 L/hr 増量	次回から 0.1 L/hr 減量

- 通常, 成人 1 時間あたり 1.2~2.0 L の速度で投与し, 1 回の治療では 4~10 L を 4~5 時間で投与する.
- 投与開始時の投与量 Q_B (200 mL/分) 1.5 L/時間
 Q_B (170 mL/分未満) 1.3 L/時間
- 投与中は, 血液ガス分析により定期的に酸塩基平衡を測定する.
(投与初期には週 1 回, 維持投与期には 2~4 週に 1 回程度)

図1 血中酢酸濃度の変化と血液 HCO_3^- の変化

での検討では, AFBF での血中酢酸濃度の上昇はまったく無く, アシドーシス補正効果も良好であった¹⁸⁾ (図1).

2005年2月にまとめられたバイフィルの使用成績調査/特別調査の結果においても, 治療開始2カ月後で治療前 HCO_3^- 値の改善が認められた.

② ADLの改善

AFBF 治療例では従来の HDF と比較して“透析終了後の疲労感軽減”など ADL の改善効果が認められている¹⁹⁾. これらの改善効果は治療中に酢酸が負荷されず透析治療中の血圧低下等が少なくないなど循環動態への負荷が少ないことによると推測される.

③ 物質の除去能について

AFBF は 4~10 L の置換を行う HDF であり, HD に比べ低分子量蛋白の除去に優れている. 中村らは AFBF と HF ソリタを用いた通常 HDF との比較において同等な置換液量の場合, AFBF で β_2 -MG などの除去率が上回る現象を報告しているが, 現在のところその機序については不明である²⁰⁾.

3) AFBF 実施時の注意点

安全かつ効率的な AFBF 治療を行うためには, 透析液, 補充液の特徴を把握し, 血液ガス分析の結果に基づいた治療条件の設定を行い, また, 急激な治療条件の変更は避けることが肝要である. 至適補充液量は Q_B に依存するので, 低 Q_B では過アルカリ化に注意が必要である.

4) AFBF 治療の現況

2003年12月末日時点での AFBF 治療症例数は約 450 例で全透析症例の約 0.2% であった (味の素ファルマ調べ). 2005年3月においては 205 施設において AFBF 治療が行われており, 年間 20~30 施設の割合で増加している.

5) AFBF の適応と展望

AFBF の適応病態としては, 循環動態の維持・改善やアシドーシスの是正などが困難な場合, 不均衡症候群を生じる場合など透析困難症を呈する場合であり, 治療時の息苦しさや頭痛などの症状改善もみられる.

また、経験的には食欲の改善、皮膚そう痒の軽減などの症状に対しても効果がみられる場合がある。さらに筋肉量の少ない高齢者や肝機能低下症例などアセテート代謝が遅延している症例でも適応が考慮される。

このような種々の臨床症状の改善は主にアセテート負荷が無いことによりもたらされると考えられるが、buffer フリー透析液での平均重炭酸イオン除去率は35 mEq/15分²¹⁾、補充液が注入される前のダイヤライザー内の血液のHCO₃⁻は1~3 mEq/Lまで低下し、大きなpH変化などが尿毒素-アルブミン結合状態に変化をもたらす、より効率的に尿毒症物質が除去されている可能性も考えられる。

このように治療毎においてはその効果を発揮しているAFBFであるが、今後は透析合併症に対する効果や生命予後改善など長期的な臨床効果についても研究をすすめていくことが重要である。

文 献

- 1) Kolff WJ: First clinical experience with the artificial kidney. *Ann Int med*, 62; 608-619, 1965.
- 2) Kolff WJ: New ways of treating uremia; J & A Churchill, London, 1947.
- 3) Skeggs LT, Leonards JR: Studies on an artificial kidney: I. Preliminary results with a new type of continuous dialyzer. *Science*, 108; 212, 1948.
- 4) Mion CN, Hegstrom RM, Boen ST, et al.: Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans ASAIO*, 10; 110, 1964.
- 5) Kishimoto T, Yamakawa M, Yamamoto T: Morbidity, Instability, and Serum Acetate Levels during Hemodialysis. *Artif Organs Proceedings of the 2nd Meeting of ISAO*; 101, 1979.
- 6) Novello A, Kelsch RC, Easterling RR: Acetate intolerance during hemodialysis. *Clin Nephrol*, 3; 29, 1976.
- 7) Aizawa Y, Ohmori T, Imai Y, et al.: Depressant action of acetate upon the human cardiovascular system. *Clin Nephrol*, 8; 477-480, 1977.
- 8) Bingel M, Lonnemann G, Koch KM, et al.: Enhancement of in vitro human interleukin-1 production by sodium acetate. *Lancet*, 1; 14-16, 1987.
- 9) Sargent JA, Gotch FA, Lam M, et al.: Technical aspects of on-line proportioning of bicarbonate dialysate. *Proc Clin Dialysis Transplant Forum* 7; 109, 1977.
- 10) 石原則幸: 透析液の変遷, p. 19, コルフの透析液治療から60年 透析療法の世界-血液透析を中心に.
- 11) Van Stone JC, Mitchell A: Hemodialysis with base free dialysate. *Proc Dialysis Transplant Forum*; 268-271, 1980.
- 12) Zucchelli P, Santoro A, Raggiotto G, et al.: Biofiltration in uremia: Preliminary Observations. *Blood Purification*, 2; 187-195, 1984.
- 13) Bene B, Beruard M, Perrone B, et al.: Simultaneous dialysis and filtration (SDF) with buffer-free dialysate. *Abstracts of the 3rd Annual International Workshop on Hemofiltration. Blood Purification*, 2; 217, 1984.
- 14) Zucchelli P, Spongano M, Santoro A, et al.: Continuous computerized monitoring of hemodynamic parameters (HP) and Acetate-Free biofiltration (AFBF). *5th Annual Meeting of the International Society of Blood Purification. Blood Purification*, 4; 318, 1987.
- 15) 大友正浩, 西山謙一, 前田憲秀, 他: 新しい重炭酸透析法とその臨床効果. *腎と透析*, 19; 71-81, 1985.
- 16) 後藤 健, 中川成之輔: 短時間透析. *腎と透析*, 21; 71-77, 1986.
- 17) 大段 剛, 廣瀬裕美, 雨宮 均, 他: Acetate free biofiltrationにおけるバイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液の至適投与量に関する検討. *透析会誌*, 36(11); 1605-1610, 2003.
- 18) Suzuki M, Hirasawa Y: Correction of Metabolic Acidosis and Changes in Plasma Acetate Levels in Acetate and Bicarbonate Dialyses and Acetate-Free Biofiltration. *Contrib Nephrol*, 108; 114-120, 1994.
- 19) 平澤由平, 高橋 進, 鈴木正司, 他: 代謝性アシドーシス改善不良または/および透析困難症を有する慢性腎不全に対するAFB用薬剤BHKの臨床評価. *新薬と臨床*, 46; 1689, 1997.
- 20) 中村藤夫, 阿部町子, 中川一郎, 他: HDF, AFBFにおける溶質除去能の比較. *臨床透析 (別冊HDF療法'96)*, 130-133, 1996.
- 21) Man NK, Ciancioni C, Perrone B, et al.: Renal biofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 35; 8-13, 1989.