

透析液アルカリ化剤の変遷とその到達点

伊丹儀友

日鋼記念病院腎センター

key words : 酢酸透析, 重曹透析, 無酢酸透析, アシドーシス, アルカローシス

要 旨

60年代に考案された酢酸をアルカリ化剤とした透析液は簡単に作製でき、血液透析が広まることに寄与した。70年代後半から酢酸不耐症が問題となり、A液、B液を混和する重曹透析が開発された。近年、クエン酸を含む重曹透析液が登場した。2008年末の報告では、本邦の透析患者の70%が透析前 HCO_3^- 濃度 22 mEq/L 未満である。透析患者の適正な HCO_3^- 濃度や透析液アルカリ化剤濃度などは不明確であり、今後の検討・研究が必要である。

はじめに

透析療法の目的は腎機能障害によって生じた細胞内・細胞外環境の異常を補正することである。体内の酸塩基平衡の維持のために、肺とともに腎臓は重要な働きをしている。腎機能障害は当然、酸塩基平衡にも破綻を来し、代謝性アシドーシスを生じる。

腎代替療法としての透析治療が考案された当初から、透析液中の酸補正剤のことは考慮され、体内にある重炭酸ナトリウムの使用が試みられた。しかし、技術的な問題などがあり、簡単に現行の重曹透析とはならなかった。今回、透析液のアルカリ化剤の変遷と現況について述べてみたい。

1 腎臓と酸塩基平衡¹⁾

pHの正常値からの逸脱は細胞代謝に大きく影響す

るため、体内の酸塩基平衡の維持は重要で、主に肺と腎臓によりpH 7.4前後に微細に調節されている。

一般に水素イオン(H^+)が産生する物質を酸と定義している。腎臓は体内で産生された不揮発性の酸をアンモニアイオン(NH_4^+)に産生し尿中に排出させ、重炭酸を再産生する働きをしている。それゆえ、腎機能が障害され、30~40%になると酸が蓄積してくる。

H^+ が上昇するとpHは低下する関係にあり、 H^+ 濃度 40 nmol はpH 7.4に相当する。成人では通常の食事で1日 $1\sim 2\text{ mEq/kg}$ の H^+ が産生される。腎機能が廃絶すると H^+ が蓄積し、pHは低下する。

体内に酸や塩基が入った時に、大きくpHが変化しないような働きをするのが緩衝剤(buffer)と考えられている。透析液のアルカリ化剤は代謝性アシドーシスを改善するとともに、透析間の緩衝剤としての働きを有している。

2 アシドーシスと腎不全²⁾

透析患者のアシドーシスは蛋白異化亢進、同化作用の抑制、心機能抑制、低血圧、破骨細胞の刺激、骨芽細胞の抑制、インスリン抵抗性、サイロキシンレベルの低下、小児における成長障害、 β_2 ミクログロブリン蓄積、高トリグリセライド血症、高カリウム血症、カテコラミン抵抗性、血清レプチン濃度の低下および疲労感の原因となることが知られている。

図1に透析患者によく認められる栄養障害の機序を示す。栄養障害は透析患者の死亡率に大きく関与す

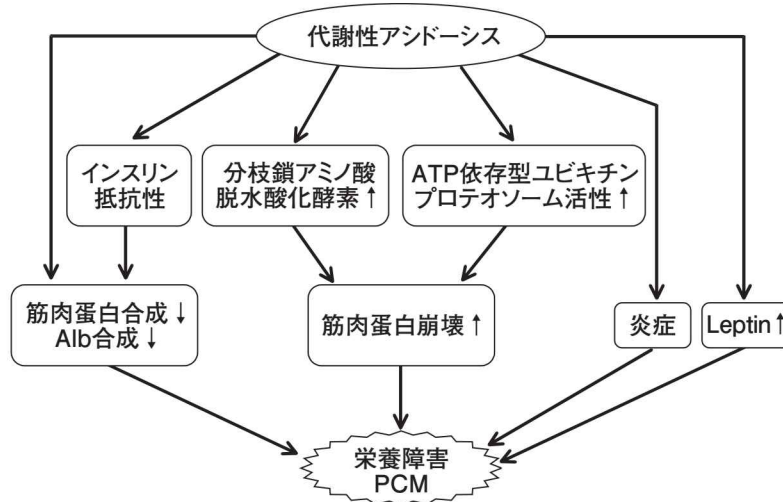


図1 代謝性アシドーシスと栄養障害
(文献1より)

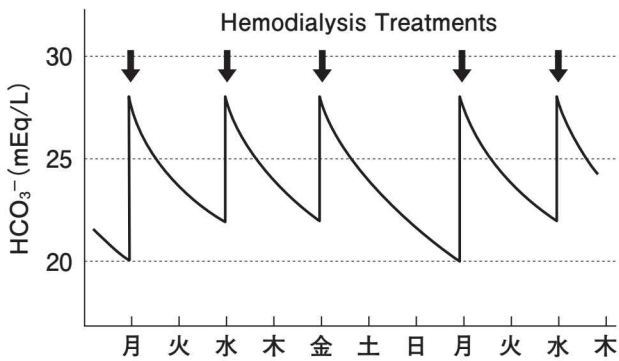


図2 血液透析患者の血清 HCO₃⁻ の変動

ることが知られている。それゆえ、正常範囲内での血清 HCO₃⁻ 濃度の変動を保つことが望ましいと考えられている。しかし、間歇的な療法では血清 HCO₃⁻ 濃度は鋸歯状に変動 (図2) し、正常範囲を維持することは簡単ではない。

3 透析液のアルカリ化剤の変遷

表1に本邦における透析液のアルカリ化剤の変遷を示す。Kolffらの時代からアルカリ化剤は体内にあり、生理的と考えられた炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) が使用された³⁾。しかし、透析液中にCaが含有されていたため、当時の技術では炭酸カルシウム沈殿が生じていた。それを防ぐ目的でpHを下げるために持続的にCO₂でバブリングしなければならず、濃度が不安定になるといった問題があった。透析黎明期にはNaを除去するためにNa濃度を低く設定してあった (表1)。

1964年、米国シアトルのMionとSchribnerら⁴⁾は、

アルカリ化剤を酢酸とした酢酸透析液を開発した。酢酸濃度35 mEq/Lを含む酢酸透析液は生化学的に安定しており、酸性であるために細菌汚染も問題にならなかった。酢酸透析液は原液を希釈して簡単に透析液を作製できるので、血液透析治療の普及に寄与した。

体内に入った酢酸は酸素下にTCAサイクルを利用し、肝臓や筋肉で代謝され重炭酸となる。酢酸と筋肉量が少ない糖尿病患者や高齢者では酢酸を効率良く代謝できない。また、透析液中に重炭酸が含まれていないため、透析治療開始早期には血中重炭酸が透析液中に移行しアシドーシスが進行する。また、血中含有のCO₂が透析液に移行し、肺喚起の低下で低酸素状態にあり、酢酸代謝が酸素をより必要としたため、低酸素状態がさらに悪化することも認められた⁵⁾。

1980年代に効率の良い透析膜や膜面積の大きい透析膜が使用され、短時間透析が施行されるようになった。それにより透析患者は多量の酢酸に曝されるようになった。その結果、酢酸不耐症患者が多く発生した⁶⁾。当時、透析患者の約10%に高酢酸血症を認め、その頻度は女性に多かった。酢酸不耐症を生じやすい病態を表2に示すが、女性では筋肉量が少なく酢酸代謝が遅いためと考えられた⁶⁾。

酢酸不耐症は、酢酸による透析中の嘔気・嘔吐、頭痛、透析後の疲労感や、Aizawaら⁷⁾が指摘する心筋抑制作用や直接の末梢血管拡張作用、および血管拡張作用のあるインターロイキンなどの放出作用が原因で、透析中の血行動態の不安定や血圧低下が生じる病態である。

表 1 アルカリ化剤の変遷

名称	Na 濃度	HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	酢酸	クエン酸	年代
Kolf	133	30	0	—	1956
フソー	127	23.8	0	—	1965
キングリー 2 号	132	—	33	—	1969
AK ソリタ	132	—	33	—	1970
キングリー 3 号	132	—	35	—	1977
AK ソリタ B	135	—	37	—	1978
キングリー AF-1	135	30	8	—	1981
キングリー AF-2	135	30	8	—	1989
AK ソリタ C	135	27.5	7.5	—	1980
AK ソリタ DP・DL	140	25	10	—	1989
キングリー AF-3	140	25	8	—	1993
AK ソリタ FP・FL	143	27.5	9	—	1994
カーボスター	140	35	0	2	2007

(武本佳昭, 土田健司, 吉村力勇, 透析フロンティア, series 5 p.2-4, 2007 を改変)

表 2 酢酸代謝に影響する因子

1. 酢酸負荷量
2. 女性
3. 年齢
4. 筋肉量
5. 糖尿病, ケトーシス
6. 低酸素状態
7. 組織への酸素供給状態

80 年代, Ca など電解質を含む透析液 (A 液) を希釈し, 透析器注入直前に炭酸水素ナトリウムを含む液 (B 液) と合わせた重曹透析が開発された。しかし, その混合された透析液の pH を調節するために, さらに 6~8 mEq/L 濃度の酢酸を混合した。それにより, 低濃度の酢酸による血圧低下などの関与が懸念されていた。

2007 年, 酢酸をクエン酸に変えた無酢酸透析液が開発され, 以降, 血圧低下頻度の減少とアシドーシスの改善⁸⁾や透析効率の向上⁹⁾などが報告されている。

4 適正 HCO₃⁻濃度とは

重曹透析では透析液中 HCO₃⁻の拡散により, アシドーシス補正が行われる。腎機能が廃絶した場合, 血液透析患者の血清 HCO₃⁻濃度は図 2 に示すように透析後に最高となり, その後徐々に低下し, 次回透析前には最低となる。最低値 (透析開始直前) が正常下限であれば, それ以外の時間帯は血清 HCO₃⁻濃度は正常範囲となるはずである。しかし, 適正な血清 HCO₃⁻濃度については専門家間でも意見の一致を見ておらず, 各ガイドラインでも値が異なる (表 3)。

Evidence Based Medicine で有名な 2007 年の Cochrane Library では, 慢性腎臓病の代謝性アシドーシスの補正については, 無作為抽出比較試験がなく, 透析患者で規模が小さい研究は, 補正は蛋白や骨代謝に良い影響を与えるようであるが明確なエビデンスではないとしている¹⁾。

Gennari¹⁰⁾の報告によると, 透析前 HCO₃⁻濃度は以下となる。

- ① 前回透析後 HCO₃⁻濃度が高く蛋白摂取量が同じであれば, より高い透析前 HCO₃⁻濃度となる。
- ② 透析間に摂取した蛋白量 (酸産生量) が多ければ, それだけ酸が産生され, 緩衝剤としての HCO₃⁻は消費され低くなる。
- ③ 透析間隔が長くなれば, 透析患者の場合, 重曹などの緩衝剤を服用していなければ濃度はより低くなる。
- ④ 透析間の体重増加量については, 体液増加に伴い, いわゆる dilution acidosis となり, HCO₃⁻濃度はより低くなる (表 4)。
- ⑤ HCO₃⁻分布量では, 透析液の緩衝剤の濃度が一定であれば, 細胞外液量の多い体格の大きい人の透析終了時の HCO₃⁻濃度は低くなる (図 3)。
- ⑥ 残腎機能の影響を受ける。

表 3 の各国のガイドラインの透析前 HCO₃⁻値は midweek (水・木曜日) 採血であり, 本邦でよく行われている月・火曜日採血とは異なる。

図 4 は最近の DOPPS 研究¹¹⁾によるデータである。7,140 名の透析前 HCO₃⁻濃度の平均は 21.9 mEq/L で

表3 各ガイドラインの血清 HCO_3^-

ガイドライン	Publication year	Monitor by	Predialysis CKD (mmol/L)	Maintenance HD (mmol/L)	Continuous PD (mmol/L)
KDOQI 米国	2000~2003	Total CO_2	≥ 22	≥ 22	≥ 22
UKRAG 英国	2009	Serum HCO_3^-	N/A	18~24	Within the normal range
EBPG 欧州	2005~2007	Serum HCO_3^-	N/A	20~22	≥ 25
CARI 豪州	2000	Serum HCO_3^-	N/A	23~24	26~27

CKD : chronic kidney disease HD : hemodialysis PD : peritoneal dialysis

表4 透析間体重増加と血清 HCO_3^-

Fluid gain (L/day)	Pre-dialysis [HCO_3^-] (mEq/L) †
0	26.5
0.5	24.6
1.0	22.8
1.5	21.3
2.0	19.8

Assumpoints

- 70 kg patient
- dialysis 4 hrs 3× week
- BFR 400 mL/min
- organic anion loss 200 mEq/treatment
- Daily acid production 55 mEq

† after long interval (2 days)
(Gennari FJ. Acid-base homeostasis in end-stage renal disease. Semin Dial, 9; 404-410, 1996 より)

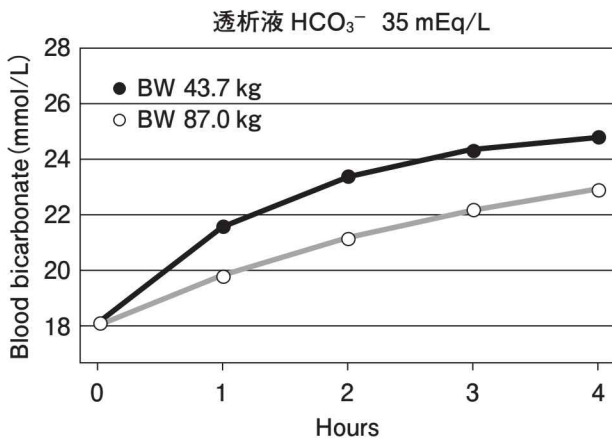


図3 透析中の血清 HCO_3^- の変化

あった。本邦の平均は 21.4 mEq/L (週始めのデータに 1.2 mEq/L 加え補正) と米国と同じで最下位であった。

2008 年末におけるわが国の慢性透析療法の現況¹²⁾によると、透析前 HCO_3^- 濃度は 20 mEq/L 以上 22 mEq/L 未満の患者が 27.1%、18 mEq/L 以上 20 mEq/L 未満の患者が 23.4% にみられ、透析前には約 70%

が 22 mEq/L 未満であった。

先の DOPPS 研究¹¹⁾では、透析前血清 HCO_3^- 濃度は nPCR や血清アルブミン値と逆相関している。死亡率は血清 HCO_3^- 濃度 19~21 mEq/L を基準とすると、血清 HCO_3^- 濃度 19 mEq/L 以下と 24 mEq/L 以上で高くなっていた (図 5)。中でも血清 HCO_3^- 濃度 17 mEq/L 以下と血清 HCO_3^- 濃度 27 mEq/L 以上で有意に死亡率が上昇していた。入院率も同様に U 字型をとっていた。アシドーシスが強度で、アルカローシスであっても予後不良であり、軽度のアシドーシスがあったほうが生命予後は良好な結果となり、透析患者でも血清 HCO_3^- 濃度は正常範囲内に維持するとの考えと異なっていた。これは軽度のアシドーシスのある患者は蛋白質を良く摂取し、体調が良好な患者であることを示していると推測されている¹⁰⁾。その後、米国からも透析前血清 HCO_3^- 濃度と死亡率が U 字型をとるとの同様な結果が報告された¹³⁾。英国腎臓協会の (UK Renal Association) ガイドライン¹²⁾の透析前血清

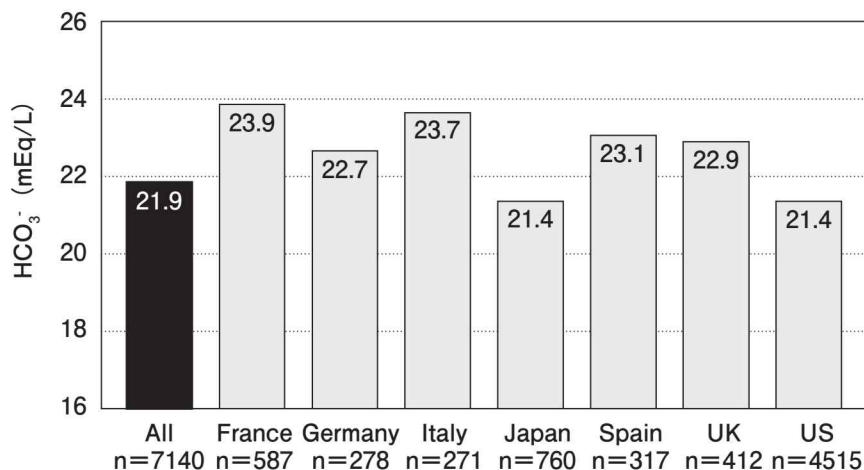


図4 各国の血清 HCO₃⁻ の平均値
(文献 11 より)

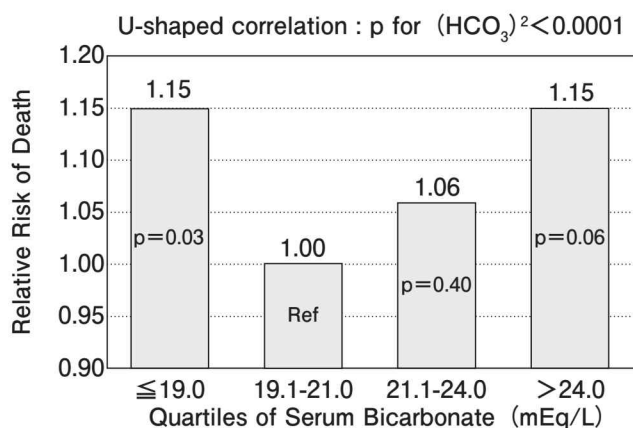


図5 血清 HCO₃⁻ と死亡率
(文献 11 より)

HCO₃⁻ 濃度 18~24 mEq/L の値は、DOPPS 研究の結果に基づいている。

最近、代謝性アシドーシスの原因として、蛋白摂取過剰とリン吸着薬の塩酸セベラマーの関与を示唆する報告がある¹³⁾。塩酸セベラマーは酸として、炭酸カルシウムは緩衝剤として働く。低 HCO₃⁻ 濃度の患者を診た場合、多量の塩酸セベラマーが関与していないかを検討しなければならない¹⁴⁾。

5 透析液アルカリ化剤濃度について

患者のアシドーシスを改善する方法¹⁰⁾として、①透析中のアルカリ化剤濃度を高くする、②重曹などのアルカリ化剤を服用する、がある。

透析後の HCO₃⁻ 濃度は透析液中のアルカリ化剤の影響を受けるので、その濃度は重要である。本邦におけるアルカリ化剤濃度は表 1 に示すように、33~38 mEq/L であるが、米国では経験的に透析後のアル

カリミアを防ぐ目的で 35 mEq/L が多い。できれば患者の HCO₃⁻ 濃度に合わせて透析液のアルカリ化剤濃度を調節できれば一番良い。しかし、多人数用の透析装置を用いている施設が多い本邦では難しい。

Gennari¹⁰⁾ は、この 20 年間で透析液アルカリ濃度が変更されていないのに、透析前 HCO₃⁻ 濃度が 21.4~24.5 mEq/L に上昇したと報告した。これは透析患者の高齢化による蛋白摂取量の低下であろうと推測した。わが国でも 2009 年末の慢性透析療法の現況¹⁵⁾をみると、透析患者の平均年齢は 65.76 歳と高齢化している。

英国腎臓協会 (UK Renal Association) のガイドライン (表 3)¹²⁾では、週半ばの透析前 HCO₃⁻ 濃度 18~24 mEq/L を目標としている。週始めの濃度は週半ばより 1 mEq/L 低くなる。それで、本邦の多くの施設で施行されている週始めの採血結果に合わせると、透析前 HCO₃⁻ 濃度 17~23 mEq/L となる。この補正した透析前 HCO₃⁻ の患者の割合を 2008 年末の慢性透析療法の現況から抽出してみると、目標値に 69.2% が達していた。死亡の危険率が高いといわれる透析前 HCO₃⁻ 濃度 26 mEq/L 以上の患者の比率は 4.4%、透析前 HCO₃⁻ 濃度 15 mEq/L 以下は 5.0% であった。

2008 年末の慢性透析療法の現況¹²⁾では、透析後 HCO₃⁻ 濃度の正常範囲が 22~30 mEq/L であり、80% の患者がこの範囲に入っていた。欧米では、透析後 HCO₃⁻ 濃度 27 mEq/L 近傍の値が適切であろうとされている¹⁶⁾。

透析中の過剰な HCO₃⁻ の供給は代謝性アルカローシスを生じ、低カルシウム血症や低酸素血症、筋肉のつり、低血圧症を起こすことが知られ、異所性石灰化

を促進するのではと危惧される¹⁷⁾。また、高 HCO_3^- 濃度の透析液で異所性石灰化が進行しないとの報告もある¹⁸⁾。しかし、この報告は対象患者が9人と少なく、方法も間接的であるとの批判がある。最近の総説では一過性のアルカローシスでさえ血管石灰化を起こす可能性を認めている¹⁹⁾。

また、 HCO_3^- 濃度が 25, 30, 35 mEq/L と異なる透析液を使用したところ、透析前 HCO_3^- 濃度はそれぞれ 21.6 ± 2.6 , 20.96 ± 2.8 , 22.9 ± 3.4 mEq/L と差がなかったが、透析液 HCO_3^- 濃度 35 mEq/L の透析後 HCO_3^- 濃度は 31.2 ± 1.4 mEq/L とアルカローシスを認めた。透析液中の HCO_3^- 濃度は透析前 HCO_3^- 濃度に影響しないのではないかと観察もある²⁰⁾。

透析液中の HCO_3^- 濃度を 40 mEq/L で透析した場合、17人中14人(80%)は TCO_2 30 mmol/L 以上と代謝性アルカローシスを呈したとの報告もある²¹⁾。透析液のアルカリ化剤変更にあたっては、透析前ばかりでなく透析後の pH や HCO_3^- 濃度を比較検討する必要がある。

おわりに

透析患者における適正なアルカリ化剤の量や目標 HCO_3^- については、Cochrane Library^{‡1)}の報告にあるように、いまだ明確な答えがでていないと思われる。今後、一層の検討・研究が期待される。

文 献

- 1) Oh MS, Uribarri J : What unique acid-base considerations exist in dialysis patients? *Semin Dial*, 17; 351-354, 2004.
- 2) Mehotra R, Kopple JD, Wolfson M : Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: clinical considerations. *Kidney Int*, 64(S88); S13-23, 2003.
- 3) 太田和夫 : 透析液の流れを追って、透析医療の歴史; メディカ出版, 大阪, pp. 62-66, 2008.
- 4) Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, et al. : Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 10; 110-115, 1964.
- 5) Palmer BF : Individualizing the dialysate in the hemodialysis patient. *Semin Dial*, 1; 41-49, 2004.
- 6) Locatelli F, Covic A, Chazot C, et al. : Optimal composition the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 785-796, 2004.
- 7) Aizawa Y, Ohmori T, Imai K, et al. : Depressant action of acetate upon the human cardiovascular system. *Clin Nephrol*, 8 :

- 477-480, 1977.
- 8) Gabutti L, Lucchini B, Marone C, et al. : Citrate vs acetate-based dialysate in bicarbonate hemodialysis : consequences on hemodynamics, coagulation acid-base status, and electrolytes. *BMC nephrology*, 10; 7, 2009 doi; 10.1186/147-2369-10-7.
- 9) Kossmann R, Gonzales A, Callan R, et al. : Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate : a prospective controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4; 1459-1464, 2009.
- 10) Gennari FJ : Very Low and High Predialysis Serum Bicarbonate Levels are Risk Factors for Mortality; What are the Appropriate Interventions? *Semin Dial*, 23; 253-257, 2010.
- 11) Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. : Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 44; 661-671, 2004.
- 12) 2008 年末のわが国の慢性透析療法の実況, 日本透析医学会, 2009.
- 13) Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, et al. : Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients. Is it better to be acidotic or alkali? *Clin J Am Soc Nephrol*, 1; 70-78, 2006.
- 14) Soudan K, Dittmer ID, Leon JB, et al. : Determinants of metabolic acidosis among hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 10; 209-214, 2006.
- 15) 2009 年末のわが国の慢性透析療法の実況, 日本透析医学会, 2010.
- 16) Daugirdas JT : Physiologic principles and urea kinetic modeling. *Handbook of dialysis* 4th ed.; Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds.), LWW, Philadelphia, pp. 56-57, 2007.
- 17) Leuissen KLL, Kooman JP, Van Kujik WHM, et al. : Bicarbonate dialysis : a review and future perspectives. *Semin Dial*, 7; 186-191, 1994.
- 18) Harris DC, Yuill E, Chesher DW : Correcting acidosis in hemodialysis : effect on phosphate clearance and calcification risk. *J Am Soc Nephrol*, 6; 1607-1612, 1995.
- 19) O'Neill WC, Lomashvili KA : Recent progress in the treatment of vascular calcification, *Kidney Int*, 78; 1232-1239, 2010.
- 20) Noh US, Yi JH, Han SW, et al. : Varying dialysate bicarbonate concentrations in maintenance hemodialysis patients affect post-dialysis alkalosis but pre-dialysis acidosis. *Electrolytes and Blood Pressure*, 5; 95-101, 2007.
- 21) Kirschbaum B : The effect of hemodialysis on electrolytes and acid-base parameters. *Clin Chem Acta*, 336; 109-113, 2003.

参考 URL

- ‡1) Roderick PJ, Willis NS, Blakeley S, et al. 「Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients」 www2.cochrane.org/reviews/en/ab001890.html
- ‡2) Mactier R, Hoenich N, Breen C 「Hemodialysis」 <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/Haemodialysis.aspx>