

重炭酸透析液再考

山本忠司 山川智之

白鷺病院

key words : 重炭酸透析液, 酢酸, クエン酸, 血中重炭酸濃度

要旨

重炭酸透析液が登場して30年が経過し、血中重炭酸濃度適正値の検討や、重炭酸透析液の8 mEq/Lの酢酸の見直しが行われるようになった。一方、酢酸フリー透析液としてクエン酸が使用されているが、クエン酸と酢酸を比較した場合、その代謝面、生体適合性での酢酸の優秀性は否定できない。透析液重炭酸濃度は30 mEq/Lが理想であり、そのためには酢酸を5 mEq/L程度の濃度にする 것도今後必要である。

はじめに

酢酸透析液に代わる重炭酸透析液が1980年に上市され約30年が経過した。この間に透析技術は進歩し、ハイパフォーマンス膜、透析液水質安全性、生体適合性、栄養障害-慢性炎症複合症候群などの概念が登場し、また、患者背景も糖尿病の増加、高齢化など変化してきた。この中で、2000年ごろより透析患者の酸塩基平衡について大規模研究が行われ、血中重炭酸濃度の適正値について検討されるようになった。

一方で、わが国では2007年に酢酸の代わりにクエン酸を含有した酢酸フリー重炭酸透析液が発売された。基本的な組成は重炭酸を35 mEq/L、クエン酸を2 mEq/L含有し、その酸塩基平衡の是正効果と栄養状態の改善、酢酸不耐症症例での循環動態の安定性などが注目されている。この酢酸フリー重炭酸透析液が

契機となり、当初に設定された重炭酸透析液に含まれる8 mEq/L程度の酢酸も再検討されるようになってきた。

今回、酢酸不耐症を目的とした重炭酸透析液になぜ敢えて酢酸が使用されるようになったか、その酢酸濃度や重炭酸濃度がいかに決定されたかについて述べるとともに、酢酸とクエン酸の比較、今後の重炭酸透析液の組成についても考察してみたい。

1 重炭酸濃度について

1-1 血中重炭酸濃度の適正値

透析液重炭酸濃度を検討するには、血中重炭酸濃度適正値を把握しておく必要がある。2008年の日本透析医学会統計調査では、透析前血中重炭酸濃度は平均20.7 mEq/L、透析後が平均25.2 mEq/Lとなっている¹⁾。これは適正値なのであろうか。

表1に、わが国でもしばしば引用される透析前血中重炭酸濃度についての報告を示す。まず、2000年のK/DOQIガイドライン²⁾で、これは栄養学的評価からの値で、透析前値は22 mEq/L以上とされた。2003年のK/DOQI³⁾では骨代謝面から評価され、同じく22 mEq/L以上とされた。2004年のDOPPS⁴⁾では、これは日本のデータも含まれているが、死亡や入院リスクが患者因子、共存症、栄養評価、透析量で因子調整された。ここで初めて22 mEq/L未満(19~22 mEq/L)が適正値であることが示され、17 mEq/L以下、

表 1 透析前血中重炭酸濃度に関する報告

報 告	概 要
2000年 K/DOQI ガイドライン	栄養学的評価からの指針。血漿 HCO_3^- 濃度は 22 mmol/L 以上に維持。
2003年 K/DOQI ガイドライン	骨障害からの指針。CKD ステージ 3, 4, 5 では血漿 HCO_3^- 濃度は 22 mEq/L 以上に維持。
2004年 DOPPS ガイドライン	日本も参加した 7 国での調査。死亡リスクが患者因子、共存症、栄養評価、透析量で調整された。血漿 HCO_3^- 濃度は 19.0~22.0 mEq/L で、最も死亡率、入院率が低い。≤17 mEq/L および >27 mEq/L でリスク増加。
2005年 Wu らの報告	2 年間のコホート研究。死亡リスク（心血管障害）が患者因子、栄養・炎症関連因子で調整された。 HCO_3^- 濃度が <17 mEq/L および ≥27 mEq/L でリスクが高い。
2009年 日本透析医学会の報告	1 年間の追跡調査。死亡リスクが患者因子、透析量、栄養因子で調整された。死亡リスクは、患者因子・透析量調整では HCO_3^- 濃度が 22 mEq/L 以上で増加、栄養因子調整では 16 mEq/L 未満で増加。

27 mEq/L 超ではリスクが増加することも示された。2005 年に年 Wu ら⁵⁾が約 56,000 人の大規模調査を行い、死亡リスク、特に心血管障害による死亡リスクが栄養障害炎症複合 (MICS) 関連因子で調整され、17 mEq/L 未満、27 mEq/L 以上でリスクが高くなるということが示された。日本では透析医学会統計調査委員会の 2009 年末の報告³⁾があり、死亡リスクは、患者因子・透析量調整では 22 mEq/L 以上で増加、栄養因子調整では 16 mEq/L 未満で増加するというものであった。

これら報告の解釈は複雑である。各報告にはそれぞれに因子調整の問題、観察期間、cross sectional なデータであることなど、調査の方法として限界 (limitations) がある。これらの問題を加味しても、17 mEq/L 以下、27 mEq/L 以上で死亡リスクが増加することは間違いないようである。適正值は 18~26 mEq/L と幅広い値となるが、日本のデータも含まれる DOPPS のガイドラインでは 19~22 mEq/L と狭い範囲が指定されており、この値が最も低リスクであるように考えられる。しかし、注意すべきことは測定日で、日本の報告を除く諸外国の報告はすべて週中日（水または木）の値である。DOPPS のガイドラインでは週初め測定の場合、1.2 mEq/L 低く修正すべきとしている。次に測定法で、これらは血漿 TCO_2 濃度で示されている。もし、血液ガス分析装置による全血重炭酸測定の場合は、これも 1.2 mEq/L 低く修正される。とすると、日本で週初めに血液ガス分析装置で測定したならば、2.4 mEq/L を引いた値が採用されることになる。DOPPS ガイドラインでは 16.6 mEq/L から 19.6 mEq/L が低リスクとなり、高リスクは 14.6 mEq/L 以下、24.6 mEq/L 以上となる。2008 年の透析医学会統計調

査の値は因子調整していない値であり詳細な検討が必要であるが、平均値の 20.7 mEq/L は 1 mEq/L 程度高値であるといえる。

1-2 透析液重炭酸濃度の適正值

酢酸型重炭酸透析液と酢酸フリー重炭酸透析液を重炭酸濃度で比較すると、酢酸型では 25~30 mEq/L、酢酸フリー型では 35 mEq/L となっている。この濃度は高いほうがアシドーシスの是正ということでは優れた効果を示す。しかし、重炭酸濃度の 30 mEq/L は、透析後の血中重炭酸濃度が 30 mEq/L を超えないようにという self-regulate な意味をもっている。

図 1 に、2008 年末の透析医学会統計調査報告での、透析液重炭酸濃度 30 mEq/L と 35 mEq/L で比較した透析前血中重炭酸濃度の分布を示す（両液の総アルカリ濃度はほぼ同じである）。上で述べた血中重炭酸濃度適正值に近い 16~19 mEq/L の症例の割合で比較してみると、30 mEq/L 透析液では 34.8%、35 mEq/L 透析液では 21.2% となる。30 mEq/L 透析液のほうが適正值に入る症例の割合は高いが、それでも 35% 程度しかないことになる。高リスクである透析前血中重炭酸濃度約 15 mEq/L 未満の症例は、30 mEq/L 透析液で 4.4%、35 mEq/L 透析液では 2.2%、血中濃度 26 mEq/L 以上の症例は 30 mEq/L 透析液で 4.3%、35 mEq/L 透析液では 9.4% となり、35 mEq/L の液で過アルカリの症例が 1 割程度存在する。

外国の実状では、例えば米国で使用されている透析液の約 75% は重炭酸濃度 35 mEq/L であり、酢酸は 2~4 mEq/L となっている（表 2）。アルカリ剤総量としては日本と大きな差はないが、米国の透析患者の平均体重は 73 kg、BMI は 26、Kt/V は 1.5 であるので、

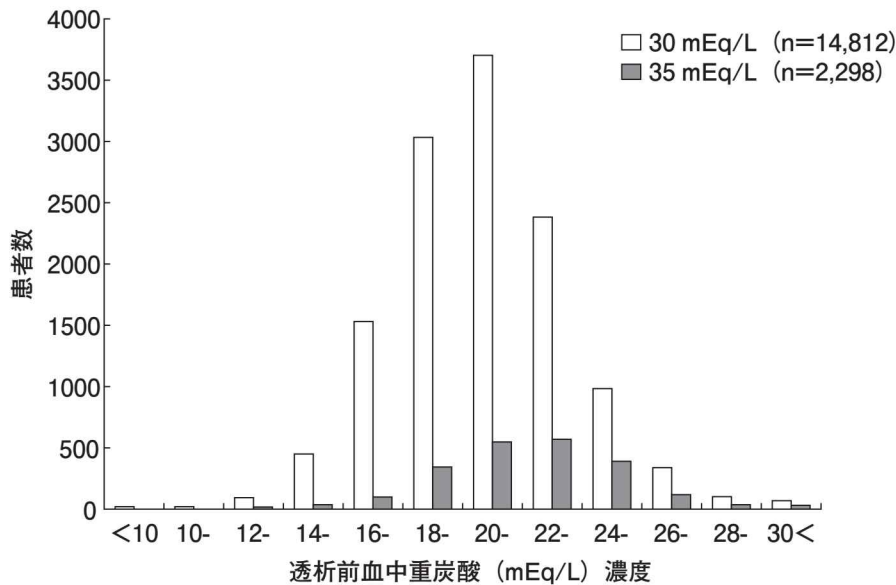


図1 透析液重炭酸濃度 30 mEq/L と 35 mEq/L での透析前血中重炭酸濃度の分布
30 mEq/L 透析液での血中重炭酸濃度ピークは 20 mEq/L, 35 mEq/L 透析液では 22 mEq/L. (文献1より作成)

表2 米国の透析液の組成比較

	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	Bic	Ace	Cit	Lac	Glu
Naturalyte [®] (フレゼニウス)	137~142	0~3	0~3.5	0.75~1.5	102~110	38	4	—	—	200
Granuflo [®] (フレゼニウス)	137~140	1~3	2~3.5	0.75~1.5	81~106	35~39	6~8	—	—	100~200
B.Braun [®] (メッドテック)	135~142	0~4	2~3.5	0.75~2.0	105~115	32	2~4	—	—	0~200
Citrasate [®] (A.R.T)	137	0~3	2.5~3	1	103~10	37	0.3	2.3	—	200
Prismasate [®] (ガンプロ)	140	0~4	0~3.5	1~1.5	108~120	22~32	—	—	3	0~110
Dri-Sate [®] (ロックウエル)	135~146	0~4	0~3.5	0.5~1.5	102~108	35~38	3~4	—	—	0~200

Bic: 重炭酸イオン, Ace: 酢酸イオン, Cit: クエン酸イオン, Lac: 乳酸イオン, Glu: グルコース
単位: mEq/L (グルコース: mg/dL)

重炭酸 35 mEq/L が好んで使用されている。しかし、欧米の透析事情は、個人装置によるオーダーメイド透析が基本であり、個々の症例に応じた重炭酸濃度が設定されている点には注意しなければならない。

以上の事実、およびわが国の患者背景（平均透析後体重: 52 kg, 4時間 Kt/V: 1.43）を考慮すると、わが国のセントラルサプライ方式での理想的な重炭酸透析液の重炭酸濃度は 28~32 mEq/L, 総アルカリ剤濃度は 33~35 mEq/L あたりと考えられる。

2 重炭酸透析液の有機酸

2-1 有機酸の選択

重炭酸透析液の適正重炭酸濃度が 30 mEq/L で総アルカリ剤濃度が 35 mEq/L とすると、5 mEq/L 程度の添加アルカリ剤が必要である。この添加アルカリ剤としては、pH 調整剤（緩衝作用）としての作用や製剤上の問題を考慮して弱酸、特に有機酸が用いられる。我々は過去に、この有機酸を決定するにあたって、トリカルボン酸 (TCA) サイクルの中間代謝物 (クエン酸, α ケトグルタル酸, コハク酸, フマル酸, リンゴ酸,) と、これに関与する有機酸 (乳酸, ピルビン酸,

酢酸) を検討し基礎実験を繰り返した。

pH 調整としては製剤上の問題がある。原液剤の pH 低下を防ぐために、その解離定数 (pKa) が 4 以上のものが望ましく、溶解度が良いことが条件となる。次にアルカリ剤としては代謝と生体適合性が問題となる。検討されたすべての有機酸は生体内には存在するものであり低濃度であれば問題はない。しかし、高濃度であれば蓄積の可能性がある、また細胞毒性などの非生体適合性をもつ。どの程度の濃度であれば使用可能かがポイントとなるが、これらの有機酸の血中濃度は 1 mmol/L 未満であり、代謝されてこの濃度を超えなければ問題ないと考えられる。これらの有機酸はミトコンドリア膜を透過できることが易代謝性の条件であるが、ミトコンドリア外膜は穴構造を持っており透過可能である。ミトコンドリア内膜では α ケトグルタル酸、ピルビン酸、リンゴ酸、クエン酸、酢酸は透過可能であるが、オキサロ酢酸、コハク酸、フマル酸、乳酸は透過できない。

以上の条件を満足できる有機酸は乳酸、クエン酸、酢酸であり、実際に透析液にも使用されている (表 2)。乳酸については乳酸リンゲル液に使用されているように最も古典的なアルカリ剤であり、代謝は主に肝、遅筋・心筋の細胞質でピルビン酸となる。その代謝は NADH/NAD 比により律速を受け、L 乳酸の半減期は 4.6 分⁶⁾ である。血液透析のように比較的大量に負荷される場合には蓄積する可能性があり、乳酸 Na を補

充液とした HDF で血中乳酸が上昇することが報告されている⁷⁾。わが国では、クエン酸、酢酸が透析液に使用されており、クエン酸と酢酸が添加された場合の代謝、問題点について以下に詳細に述べる。

2-2 酢酸の代謝と問題点

酢酸の代謝については、一般的にアセチル CoA 合成酵素によりアセチル CoA となり、それが TCA サイクルで代謝され炭酸ガスと水に分解されるか、または脂肪酸に合成され、そして TCA サイクルで生成された炭酸ガスが重炭酸となって酸塩基平衡を是正するとされている。トータルの反応としてはこれで間違いはないが、重炭酸の生成という意味では、透析液の酢酸 Na の酢酸がアセチル CoA に合成されるときに H イオンを一つ必要とし、この時に有効重炭酸 (重炭酸 Na) は生成されている (図 2)。このことが、酢酸が他の有機酸と最も相違する点である。

この重要な役割をもつアセチル CoA 合成酵素は広く体内に分布し、肝臓よりも心筋・骨格筋でその活性は高いとされる。問題なのは細胞内分布で、アセチル CoA 合成酵素は 1 型と 2 型に分類され、1 型は細胞質に分布し脂肪酸合成に関与、2 型はミトコンドリア内に分布し TCA サイクルでエネルギー源となる。このことは、酢酸は濃度依存的に脂肪酸合成と TCA サイクルでの酸化の両方で代謝されることになり、高濃度でなければ律速は受けないことを表している。健康人

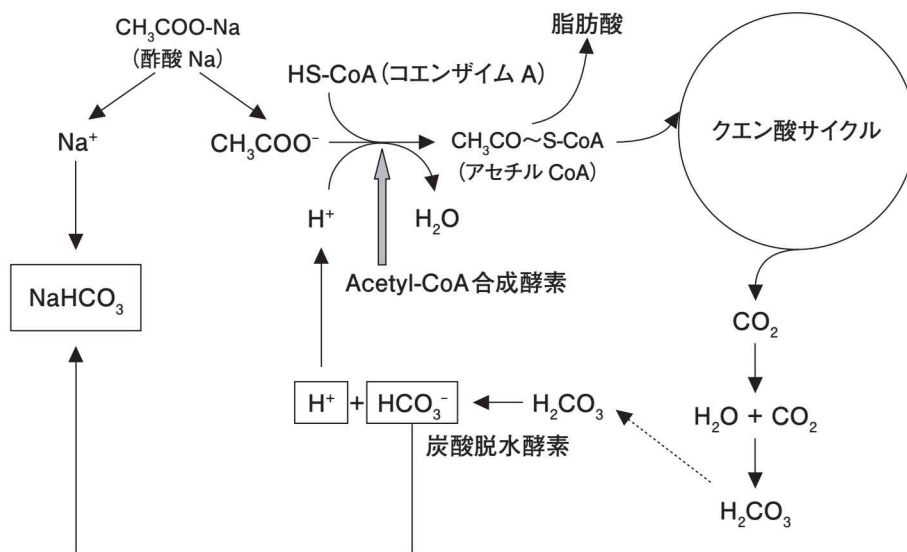


図 2 酢酸の代謝

酢酸は細胞質とミトコンドリアでアセチル CoA に合成され、そのときに重炭酸が生成される。細胞質では主に脂肪酸合成、ミトコンドリアではエネルギーとして代謝される。

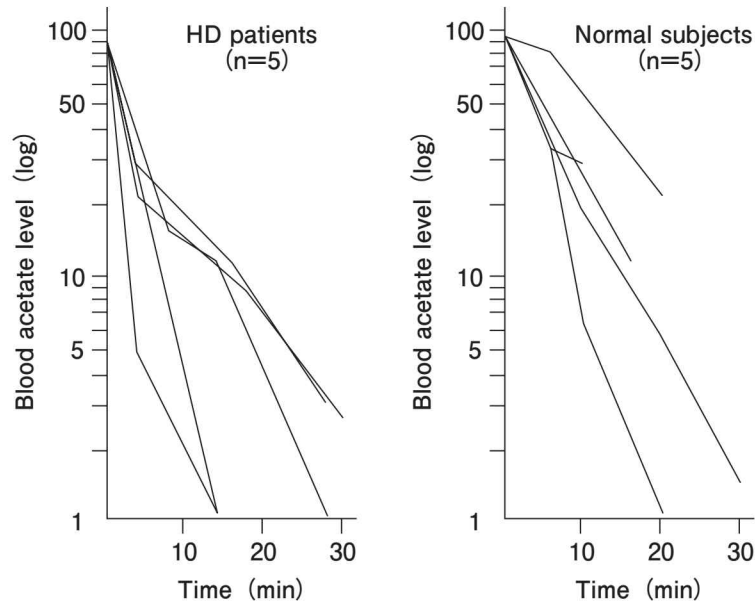


図3 健常人と透析患者での酢酸Naの代謝
健常人と透析患者での減衰曲線は同程度である。

における酢酸の総クリアランスは $2,310 \text{ mL/min}^8$ 、半減期は2.2分⁶とされ、これは腎機能とは関係なく、腎不全症例での酢酸の代謝能力と大きな差はない(図3)。

我々が過去に研究した透析患者での酢酸の代謝能力は 2.75 mmol/hr/kg 未満であり⁹、Kveimらは $2.8 \sim 4.4 \text{ mEq/hr/kg}^{10}$ 、Tolchinらは $2.9 \text{ mmol/hr/kg}^{11}$ とした。この代謝能力以下の酢酸負荷量であれば、透析中の酢酸濃度が 2 mmol/L を超えることはなく、また酢酸に起因する症状はない⁹。 2.75 mmol/hr/kg の負荷量というのは血流量 200 mL/min 、体重 50 kg の患者の場合、酢酸がすべて膜透過するとすれば、透析液酢酸濃度は約 12 mmol/L に相当する。現在の重炭酸透析液には安全性を考慮して $6 \sim 10 \text{ mmol/L}$ の酢酸が使用され、通常の使用範囲では問題がないよう設計されている。先にも述べたが、添加アルカリ剤の濃度は 5 mEq/L 程度が理想であり、酢酸においてもこの濃度であればほぼ酢酸不耐症に関わる問題は生じないものと考えられる。

酢酸のもう一つの重要な問題点として、酢酸による炎症性サイトカインやNOの産生刺激が報告されている。酢酸の末梢血管拡張作用とそれによる血圧低下はNOによるものとされている。サイトカインやNOの産生については尿毒症で認められることと、ミトコンドリア膜を透過する有機酸において濃度依存的に認められる。

この一つの原因として、有機酸のミトコンドリア内流入が $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ シフト、または $\text{H}^+ - \text{Ca}^{2+}$ シフトを介して、細胞質Caイオンを増加させるためと考えられている。有機酸を含んだ透析液ではこの問題は回避しえないことになるが、問題はその程度である。酢酸フリーバイオフィルトレーション(AFB)、酢酸透析液(酢酸: 38 mEq/L)、重炭酸透析液(酢酸: 4 mEq/L)の比較研究では、AFBと重炭酸透析液では、酢酸透析液に比してサイトカイン、NO産生は低下しているが、AFBと重炭酸透析液の間の比較では意見が分かっている¹²⁻¹⁵。 4 mEq/L 程度の酢酸ではサイトカインおよびNO産生を刺激するが、問題ない程度と推測される。

さらに、酢酸について低濃度で強い炎症性があるとするといくつかの矛盾が存在する。酢酸を主たるエネルギー源としている反すう動物では、血中酢酸濃度が数 mmol/L に上昇することがあり、この状態で反すう動物は絶えず炎症刺激にさらされているのか疑問である。また人でいえば、アルコールは周知のごとく、エタノール \rightarrow アセトアルデヒド \rightarrow 酢酸という代謝過程をとり、最終的に酢酸の代謝能力と深い関係がある。健常人の平均的なアルコールの代謝能力($2.2 \sim 3.3 \text{ mmol/hr/kg}$)は酢酸の代謝能力にほぼ等しい。例えば、上でも述べたが 10 mmol/L の酢酸を含む重炭酸透析液で血流 200 mL/min 、4時間透析を行った場合、酢酸が完全に膜透過すると、1回の透析で 480 mmol 、

週3回で1,440 mmol/週の酢酸が生体に負荷されることになる。健常人がアルコール度数5%、350 mLの缶ビールを1日1本のペースで摂取すると、1週間で換算して2,660 mmol/週の酢酸が負荷されることになる。この時、血中アルコール濃度は約3 mg/dLで、血中酢酸濃度は空腹時の約12倍上昇する¹⁶⁾。もし、エチルアルコールやアセトアルデヒド以外の毒性で酢酸による炎症性サイトカイン産生が問題となるならば、透析医療だけでない大きな健康問題となる可能性がある。食物摂取される酢酸や透析液に含まれる程度の酢酸は短時間にCoA結合型となり、大きな影響はないと考えるべきである。さらに、酢酸は低血糖刺激などのケトジェニックな状態でも生成され、エネルギー源として必須なものであることが明らかにされている¹⁷⁾。

2-3 クエン酸の代謝と問題点

実際に臨床使用されている酢酸フリー重炭酸透析液には2 mEq/Lのクエン酸が含まれる。クエン酸の代謝は複雑である。外因性のクエン酸はTCAサイクルに取り込まれるが、同時にリンゴ酸がミトコンドリアから流出し、それがオキサロ酢酸、フォスホエノールピルビン酸や脂肪に転換されることにより消費される。外因性のクエン酸はこれらの代謝酵素が豊富に存在する肝で主に代謝され、またこの反応は非常に遅いためその半減期は延長している。

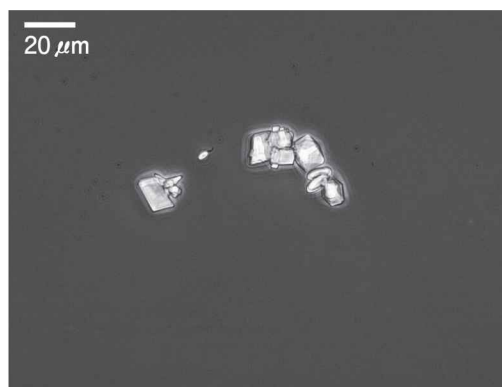
その総クリアランスは 710 ± 397 mL/min、半減期

は36分と、クリアランスは酢酸の30%、半減期は16倍となっている¹⁸⁾。200 mL/minの血流量で4時間透析した場合、2 mEq/Lのクエン酸がすべて体内に流入すると96 mEq/Lのクエン酸が負荷される。健常人に2時間で150 mEq/Lのクエン酸が投与された場合、急速な血中イオン化Caの低下とiPTHの上昇がみられ、口唇や手指の異常感覚症状が報告されている¹⁹⁾。また、このイオン化Caの低下は心機能にも影響し、低血圧、心収縮能の低下、QTc間隔の延長なども報告されている^{20, 21) 2)}。

実際に酢酸フリー重炭酸透析液で透析後のクエン酸濃度の上昇、イオン化Caの低下が認められており^{22, 23) 2)}、低体重症例や高効率透析では注意が必要である。このことは、総Ca濃度が2.5 mEq/Lの酢酸型重炭酸透析液で無または減ヘパリン透析は不可能であるが、総Ca濃度が3 mEq/Lの酢酸フリー重炭酸透析液では可能であり^{24, 25)}、この矛盾的事実からも明らかである。また、Caとキレート錯体を形成したクエン酸Caは体内での分解は非常に緩徐であるため、その排泄は主に腎とされており²⁶⁾、腎不全での排泄・代謝は不明である。透析後のクエン酸濃度の上昇もクエン酸Caとして蓄積している可能性があり、これは遅発的に代謝され、Caを遊離し、生体に補給すると推測されるが、その場合、骨代謝への影響も複雑であり、長期の臨床使用においてはクエン酸の蓄積や、代謝については注意が必要である。現在のクエン酸濃度2



X 400 (original magnification)
酢酸フリー重炭酸透析液



X 400 (original magnification)
酢酸型重炭酸透析液

図4 炭酸塩結晶の析出

Ca濃度が共に3 mEq/Lの酢酸フリー重炭酸透析液（カーボスター®L）と、酢酸型重炭酸透析液（キングラー®AF2）を4時間放置したさいの、炭酸塩析出を位相差顕微鏡で観察。結晶形はキングラー®では炭酸Caに特徴的なカルサイトタイプであったが、カーボスター®では異型で大型であった。これにはクエン酸が影響していることが示唆される。（文献27より引用）

mEq/L 透析液でも、クエン酸による種々の影響が考慮される。必要な量のアルカリ剤としてクエン酸が5 mEq/L 添加された場合、これらの影響がさらに増強されることが考えられ、臨床使用できる可能性は低い。

さらに、クエン酸の pH 調整剤としての問題では、その高 pH と原液剤の低 pH が指摘されている。我々の研究では、酢酸フリー重炭酸透析液の pH は 7.695 である²⁷⁾。高 pH であれば、炭酸塩の析出速度は大きくなり、イオン化 Ca の低下や機器・配管等への影響は免れない。ミクロの炭酸塩結晶の観察でも、酢酸フリー重炭酸透析液では、酢酸型重炭酸透析液より炭酸 Ca の大型結晶の存在が認められている (図 4)。一方、原液剤の pH は 2~2.5 であり、機器部材の腐食やブドウ糖の分解も懸念されている^{27)±2)}。これらの問題を解決するには高濃度のクエン酸が必要となり、代謝面からさらに不都合なことになる。

おわりに

透析液組成の原則は“取る”であるが、唯一“補う”ものとして重炭酸がある。透析液組成濃度の適正値を決定する場合に、補うことは取ることに比べて困難な場合が多い (Ca 濃度も往々にしてそうである)。背景が異なる患者の透析前血中重炭酸濃度を適正値に保つには、セントラルサプライによる多人数方式では困難であり、最終的には個人装置によるオーダーメイド透析に頼る以外ない。

欧米ではこのことを前提にバラエティに富んだ透析液が用意されている。血中重炭酸濃度の適正値で述べたが、セントラルサプライでの酸塩基平衡の是正で問題となることは透析前後の過アルカリ状態である。この防止には、透析液重炭酸濃度を self-regulation をもつ濃度にしておくことが重要である。この場合、BMI の大きい患者では、酸塩基平衡の是正不足が生じることが懸念されるが、BMI の大きい患者の透析の基本は、血流量、膜面積、透析時間の増加である。このことはそのまま酸塩基平衡の是正にも当てはまる。

重炭酸透析液が登場して 30 年が経過し、酢酸不耐症という問題を越える本来の重炭酸透析液のもつ意味が明らかにされてきたように感じる。このことを踏まえた重炭酸透析液の大規模な再研究が必要である。

文 献

- 1) 中井 滋, 鈴木一之, 政金生人, 他: わが国の慢性透析療法の実況 (2008 年 12 月 31 日現在). 透析会誌, 43: 1-35, 2010.
- 2) Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis, 35(Suppl 2); S1-S140, 2000.
- 3) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis, 42 (Suppl 3); S1-S201, 2003.
- 4) 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.
- 5) Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, et al.: Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? Clin J Am Soc Nephrol, 1; 70-78, 2005.
- 6) 濱田富美男, 山本昌子, 中丸勝人, 他: 輸液剤に含まれる D-乳酸, L-乳酸および酢酸の血中動態に関する臨床研究. 麻酔, 46: 229-236, 1997.
- 7) 水谷洋子, 山本忠司, 山路 猛, 他: Hemofiltration 置換液中の乳酸の代謝について. 術後代謝研究会誌, 13: 13-16, 1978.
- 8) Richards RH, Vreman HJ, Zager P, et al.: Acetate metabolism in normal human subjects. Am J Kidney Dis, 2; 47-57, 1982.
- 9) Kishimoto T, Yamakawa M, Mizutani Y, et al.: Morbidity, instability, and serum acetate levels during hemodialysis. Artif Organs, 3(suppl); 101-109, 1979.
- 10) Kveim M, Nesbakken R: Utilization of exogenous acetate during hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 21; 138-143, 1975.
- 11) Tolchin N, Roberts JL, Hayashi J, et al.: Metabolic consequences of high mass-transfer hemodialysis. Kidney Int, 11; 366-378, 1977.
- 12) Carozzi S, Nasini MG, Caviglia PM, et al.: Acetate free biofiltration. Effects on peripheral blood monocyte activation and cytokine release. ASAIO J, 38; 52-54, 1992.
- 13) Amore A, Cirina P, Mitola S, et al.: Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. J Am Soc Nephrol, 8; 1431-1436, 1997.
- 14) Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, et al.: Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. Am J Kidney Dis, 32; 115-124, 1998.
- 15) Todeschini M, Macconi D, Fernández NG, et al.: Effect of acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. Am J Kidney Dis, 40; 783-793, 2002.
- 16) Lundquist F: Production and utilization of free acetate in

- man. Nature, 193; 579-580, 1962.
- 17) Sakakibara I, Fujino T, Ishii M, et al. : Fasting-induced hypothermia and reduced energy production in mice lacking acetyl-CoA synthetase 2. Cell Metab, 9; 191-202, 2009.
- 18) Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al. : Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. Crit Care Med, 31; 2450-2455, 2003.
- 19) Toffaletti J, Nissenson R, Endres D, et al. : Influence of continuous infusion of citrate on responses of immunoreactive parathyroid hormone, calcium and magnesium components, and other electrolytes in normal adults during plateletapheresis. J Clin Endocrinol Metab, 60; 874-879, 1985.
- 20) Miller RN, Engelhardt R, Collins JA, et al. : Observations on the biochemical effects of transfusion of citrate-phosphate-dextrose stored blood in man. Laryngoscope, 86; 1272-1279, 1976.
- 21) Dzik WH, Kirkley SA : Citrate toxicity during massive blood transfusion. Transfus Med Rev, 2; 76-94, 1988.
- 22) 斎藤 明, 秋澤忠男, 佐藤 隆, 他 : 酢酸フリー透析剤 SZ-D21 多施設共同比較臨床試験 (第Ⅲ相試験). 診療と新薬, 44; 260-278, 2007.
- 23) 金 成泰 : 酢酸フリー透析剤カーボスター®のセントラル方式における使用経験. Pharma Medica, 26; 1-8, 2008.
- 24) Tu A, Ahmad S : Heparin-free hemodialysis with citrate-containing dialysate in intensive care patients. Dial Transplant, 29; 620-626, 2000.
- 25) 山中健司, 大木美幸, 甲斐敦子, 他 : 酢酸フリー透析液 (カーボスター® : 味の素ファルマ) は抗凝固作用が亢進するか否か. 腎と透析 (65 別冊ハイパフォーマンスメンブレン 08); 234-237, 2008.
- 26) 小泉友範, 田北 学, 松田砂織, 他 : ラットにおけるクエン酸の血管 Ca 量への影響. 透析会誌, 42 (Suppl 1); 213, 2009.
- 27) 黒田昌弘, 西村結樹, 清水雅夫, 他 : クエン酸含有重炭酸透析液の基礎的研究. 透析会誌, 43; 899-908, 2010.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会統計調査委員会「図説 わが国の慢性透析療法の現況 2009 年 12 月 31 日末現在」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2010/2009all.pdf> (2010/12/27)
- ‡2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構「カーボスター透析剤審査報告書」http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200600056/10011900_21900AMX00204_A100_1.pdf (2010/12/27)