

透析液ナトリウム濃度と糖濃度の変遷と到達点

中山昌明 櫻井 薫 旭 浩一

福島県立医科大学腎臓高血圧内科

key words : 血液透析, 透析液, ナトリウム, ブドウ糖

要 旨

患者血漿ナトリウム (Na) 濃度との較差により、透析液は生体に対して Na 負荷あるいは除去のいずれにも作用する。したがって一部の患者においては、透析液からの Na 負荷が透析中の血圧安定に寄与している一方、逆に Na 負荷により体液増加や血圧上昇が惹起される例も存在する。透析液へのブドウ糖負荷は、透析中の血糖低下を抑制する一方、炎症・倦怠感を惹起する可能性が指摘されている。本稿では血液透析液における Na と糖濃度の最近の知見、課題をまとめる。

1 透析液ナトリウム (Na) 濃度

1-1 ナトリウム (Na) と水の生理学

Na イオン (Na^+) は血漿浸透圧を決定する主な物質である。したがって、生体への Na 負荷は浸透圧上昇とそれによる飲水を介して細胞外液量を増加させる

が、これに対応して体液の恒常性を維持する主要臓器が腎臓である。この古典的な Na・水生理学に対し、生体には Na 負荷を迅速に緩衝するシステムが備わっていることが最近の研究で明らかにされている。すなわち、間質組織に存在するプロテオグリカンが化学平衡的に Na^+ と結合することで、Na の浸透圧活性を抑制するというものである (図 1)¹⁾。この機構により、ある一定の範囲での Na^+ 負荷あるいは喪失に対し、生体は体液量と Na^+ 濃度の恒常性を維持することができる。

減塩や食塩負荷による体液量の変動にはタイムラグがあり、また、高血圧にも食塩感受性と非感受性の二つのパターンが指摘されているが、これらはこの皮下組織における Na^+ 緩衝作用が関与している可能性がある。無尿の透析患者では、Na 負荷は鋭敏に体重増加や血圧上昇に反映されるが、その反応には患者により違いがある。このことも、この機序を踏まえれば

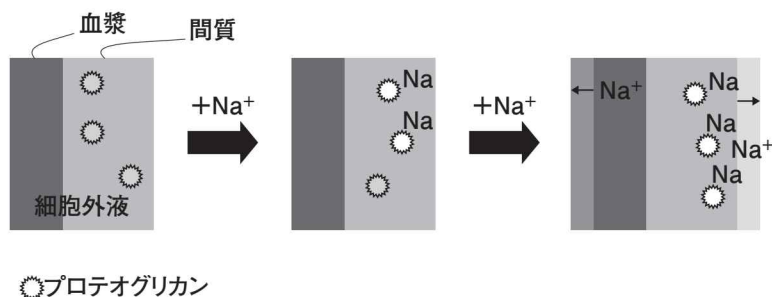


図 1 Na^+ 緩衝系としての皮下細胞外器質 (プロテオグリカン) の役割

理解しやすいと考えられる。なお、プロテオグリカンと Na^+ 結合は、浸透圧刺激によりマクロファージから VEGF の産生を刺激してリンパ管新生が促されるが³²⁾、これと慢性の Na 負荷の病態との関連についてはこれからの課題である。

1-2 透析患者と高血圧・Na

血圧と透析患者の生命予後には J カーブの関連が指摘されている (reverse epidemiology) が、降圧薬による前向き介入研究のメタアナリシスでは、血圧コントロールが心血管合併症罹患や患者予後に有効であることが確認されている³⁾。

現在、透析患者の高血圧はごく当たり前に観察される状況にあるが (図 2)、この病態には Na 過剰負荷が主因の一つとなっているのは明らかである。その中で、透析液からの Na 負荷がどの程度関わっているかは潜在的な問題点かもしれない。この点について、フランスの Shaldon らは⁴⁾、自験例を踏まえて次のような興味深いコメントをしているので引用する。

「1960 年代は、低効率の透析膜が中心であったため、厳格な塩分制限 (1 日 5 g 未満) と低い Na 濃度 (130 mmol/L) 液での長時間透析を実施する必要があったが、臨床的にはきわめて良好な血圧管理が達成されていた。1970 年代以降は、高効率の透析膜が標準になるとともに、臨床現場での塩分制限の重要度は相対的に低下し、Na 濃度 140 mmol 液でのより短時間の透析が主流となった。その結果、高血圧罹患例は珍しくなくなり、

降圧薬を処方される例もごく当たり前の状況になった。」

また、最近、透析中の血圧上昇が患者予後に対しての独立した危険因子であることが話題となっているが³⁵⁾、この病態も Na 負荷との関連の中で検討すべき新しい課題と考えられる。

現在、透析液の Na 濃度は 140 mmol/L が中心であるが、以下、この濃度での Na 動態と生体への影響についてまとめる。

1-3 透析液 Na 濃度と生体の Na 出納

高 Na、等 Na、低 Na 濃度液の定義について考察する。

血漿 Na 濃度が 140 mmol/L である場合、血漿中には 6% の容量でコロイド蛋白・脂質が存在しているため、この濃度に対応する血漿水 Na 濃度は 150 mmol/L となる。したがって、理論的には血液の活性 Na イオン濃度は 150 mmol/L となるが、実際の活性 Na^+ 濃度は約 140 mmol/L である。これには透析膜自体の篩効果 (陰性蛋白による陽イオントラップによる Na 透過性の低下) 等が関与している⁶⁾。この Gibbs-Donnan 効果による透析膜でのドナン係数は約 0.95 であり、これによる活性濃度は $\Delta 5 \sim 10$ mmol/L 低下、結果的に、活性 Na^+ 濃度は約 140 mmol/L となる^{6,7)}。したがって、透析液 Na 濃度 140 mmol/L は、透析液と生体との間で濃度勾配による Na 移動が無い iso-natric なレベルと捉える事ができる。これによれば、140 mmol/L 以上であれば生体への Na 負荷となるた

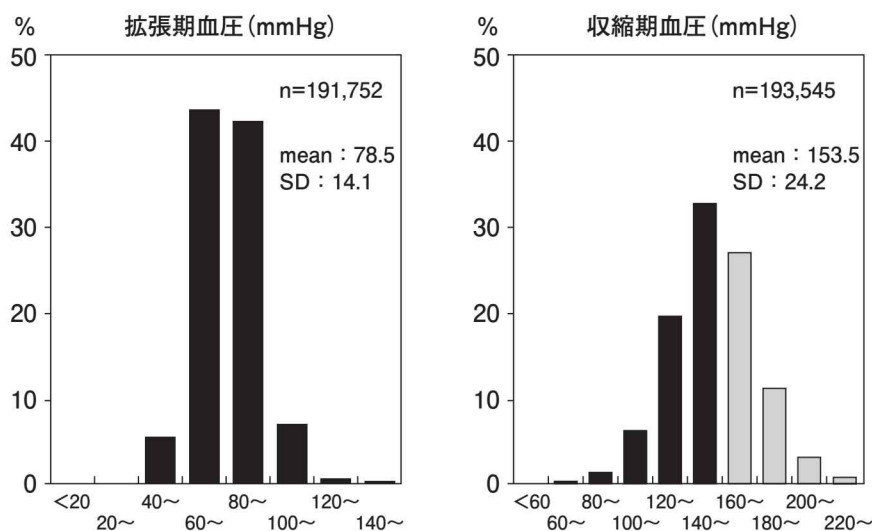


図 2 本邦の透析患者の血圧

(日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性血液透析患者の現況 2006 年から作図)

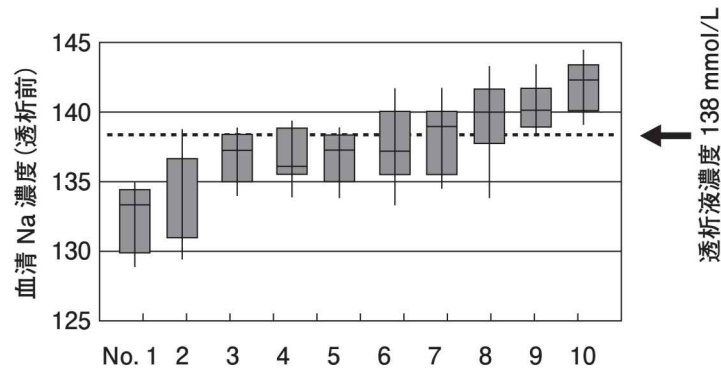


図3 透析前の血漿 Na 濃度の変動範囲 (12 カ月間の検討)
(文献6より抜粋作図)

め高 Na 濃度、未満であれば生体から除去されるため低 Na 濃度と分類されるが、透析前の血漿 Na 濃度は患者によって違いがあり、上述の値で括ることはできない (図3)。

興味深いことに、透析前 Na 濃度は患者により違いがあり、その変動は約 2% 以内であることが報告されている⁶⁾。これは、口渴刺激の閾値となる浸透圧レベルは個々の例で違っていることを示している。例えば、ある患者の口渴閾値に相当する血漿 Na 濃度が 136 mmol/L、透析終了後の血漿濃度が 140 mmol/L である場合、患者の Na 濃度が 136 mmol/L に希釈されるまで飲水行動が促進される。したがって、透析前血漿 Na 濃度が透析液 Na 濃度より低い例では (口渴閾値が透析液濃度より低い)、透析液からの Na 負荷量が増加し、このために透析液濃度との較差が大きいほど、透析間の体重増加は大きくなる⁸⁾。一方、血漿 Na 濃度が透析液濃度より高ければ、濃度勾配により生体から透析液側に Na が除去され、また透析後の血漿 Na 濃度が口渴刺激閾値より低いために飲水量も少ない傾向となる。ただし、透析中の血圧低下が問題となる。

1-4 体液・血圧管理不良例に対する治療戦略

(1) 低 Na 濃度透析液の検討

上述したように、理論的には、口渴刺激や血圧低下を軽減する臨床的に適切な透析液 Na 濃度とは、浸透圧刺激閾値を反映する透析前 Na 濃度である。このため、現在の標準的な透析液 Na 濃度 140 mmol/L は、比較的短時間で行われる透析中の血圧低下の発症予防には効果的であるが、一方で、中長期的には慢性の Na 負荷、高血圧の維持に作用する可能性がある。これに対して、体液管理・血圧管理が不良な例でのいわ

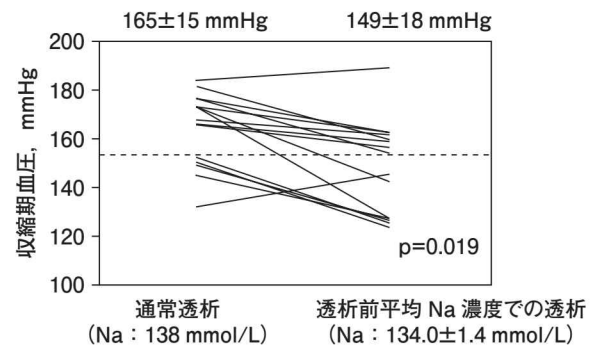


図4 透析前 Na 濃度 (浸透圧閾値) での Na 濃度透析の効果
(文献8より)

ゆる低 Na 濃度透析液の検討が報告されている。140 mmol/L から段階的に 135 mmol/L まで低下させ、降圧薬を減量・中止できたという報告や⁴⁾、透析前の Na 濃度 (浸透圧閾値) に透析液濃度を調整することで有意な降圧を得た (図4) という報告⁸⁾がされている。

(2) テーラーメイド Na 濃度透析液の検討

上述したように、個々の患者にとっての等 Na 液で透析を行うことができるのなら、透析による生体への Na 負荷は生じないため、透析間の体重増加の主因は食事性 Na に限定される。この作業仮説に基づいたシステムの構築、検討が進んでいる。これは biofeed-back system と呼ばれるものであり、生体の変動を連続的に観察し、それを透析液などの効果器に反映するものである (図5)。

Na 濃度設定においては、血漿 Na 濃度により透析液 Na 濃度を決定するというプロセスを透析施行中に連続的に実施するやり方がある。しかしながら、この血漿濃度の連続測定は困難であることから、それにより簡便かつ汎用性が高い血漿水電気伝導率に置き換えたシステムが開発されている。最近、体液管理不良

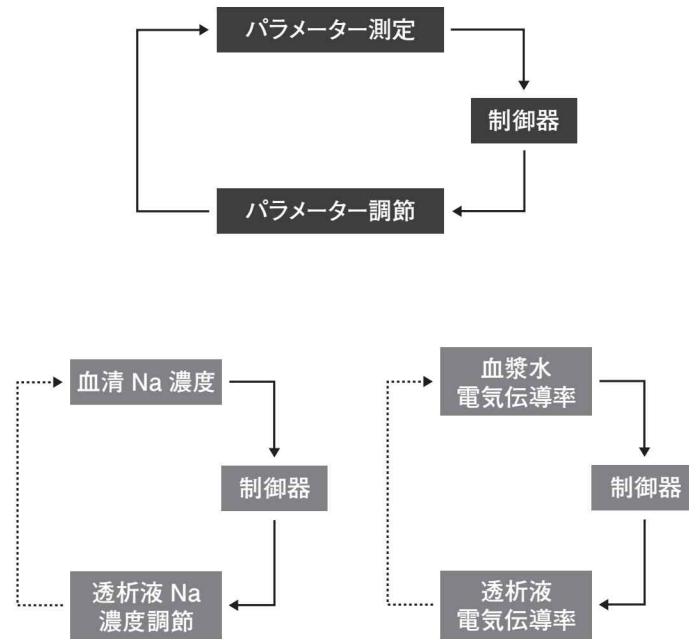


図5 biofeedback system
(Nefrologia, 17; 50-55, 1997 から作成)

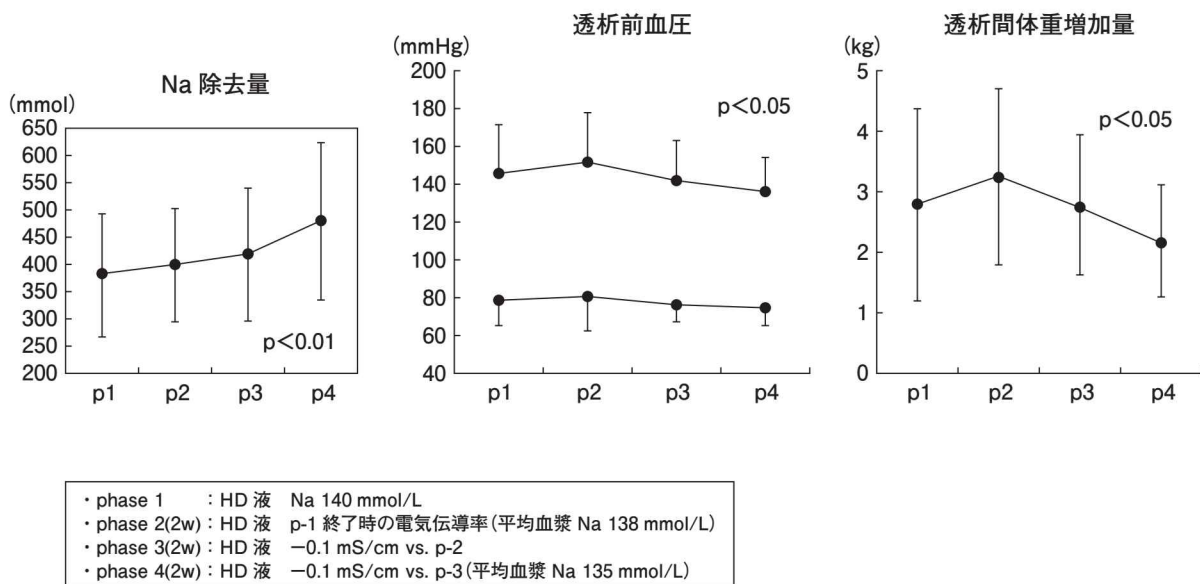


図6 biofeedback software system (Diacontrol, Hospal) による探索的検討・体液過剰例
(文献9から作図)

の例を対象にした探索的検討結果が報告された⁹⁾。段階的に透析液濃度を下げ、最終的には平均濃度 135 mmol/L となっているが、この間、体重増加率の抑制と降圧効果が認められている (図6)。

以上、体液増加や血圧管理が不良な例では、セントラルタイプの画一的な Na 濃度液だけで対応していくことは容易ではない。透析前の血漿 Na 濃度を基準とする処方透析が有用であることは明らかだが、システム

の構築などが今後の大きな課題だろう。

2 透析液ブドウ糖濃度

2-1 透析による糖負荷と糖除去による代謝変化

本邦で用いられている血液透析液糖濃度は、100～150 mg/dl が中心であるが、その妥当性を支持するデータは必ずしも十分とは言えない。しかしながら、有糖液は、主に無糖液と 200 mg/dl 液とで確認されてきた代謝への影響から考えて、少なくとも無糖液よりは

生理的に見て使いやすいことは確かである。

無糖液と 200 mg/dl 液との比較では¹⁰⁾、前者では、血中ブドウ糖濃度が低下するのみならず、乳酸や酢酸の低下、一方でケトン体が増加する。グリコーゲン分解、糖新生が惹起され、いわば飢餓状態の代謝環境となる。一方、後者ではブドウ糖濃度とインスリンの上昇が認められ、症例によっては必要以上の糖負荷が行われる可能性もある。無糖液では、体蛋白の異化作用を促進して栄養状態を増悪させる可能性、200 mg/dl 液ではカリウムの細胞内へのシフトによる除去効率を減じる可能性が危惧されていたが、臨床的に問題となる程度ではないようである。

2-2 有糖液の臨床的妥当性と適正濃度

現在の限外濾過方式の除水システムが標準化される以前には、透析液に高濃度のブドウ糖を添加した浸透圧勾配による方法も行われていた¹¹⁾。その後、無糖液を経て現在は生理的レベルの有糖液が標準となっている。以下、有糖液の臨床的妥当性と適正糖濃度についてまとめる。

無～低糖濃度透析液では、1 回の透析により 30 g 程度までのブドウ糖が除去される¹²⁾。久野の報告によれば¹³⁾、糖濃度 100 mg/dl、150 mg/dl いずれの透析でも、食事摂取を行わなければ透析後の血糖濃度は有意に低下する。このような背景のもと、透析患者では、透析中の無症候性の低血糖状態を呈することは少くない^{14, 15)}。この無症候性低血糖の機序については不明な点が多いが、インスリン、グルカゴンの透析中の変動に血糖低下群と非低下群とに違いはないことから¹⁴⁾、透析中のカロリー消費量が増すことによる低下の可能性、あるいは、透析でのインスリン感受性の是正により細胞内への糖取り込みが促進する可能性など、複合的な要因が考えられる。

現在までの検討で、少なくとも無糖液に比較して有糖液では低血糖頻度が低いこと、糖尿病患者での低血糖出現頻度は非糖尿病例より高いことが明らかにされている。これに対して、糖濃度 90 mg/dl 液の有用性が示されている¹⁵⁾。また、インスリン等で血糖管理を行っている例で、透析前の血糖値が 100 mg/dl 以下の場合、糖尿病で糖の補充あるいは食事摂取が勧められている¹⁵⁾。有糖液では無糖液に較べて血圧が低下するが¹²⁾、これは低血糖に伴う交感神経刺激が抑制され

るためではないかと推察されている。

一方、透析液糖濃度は高ければ生体に糖が負荷される方向に作用するため、低血糖リスクは低減するものの、糖の生体への過剰な負荷は、二次的な代謝異常、炎症を惹起し、さらには心血管病の罹患リスクを増幅する可能性も考えられる¹⁰⁾。最近、糖濃度の違いが透析後の全身疲労感に違いを与えることが報告されている¹⁶⁾。糖濃度 100 mg/dl と 200 mg/dl とのクロスオーバー検討で、透析後の疲労感は糖尿病例でより顕著であり、特に 200 mg/dl 使用で症状は増悪していた。その一方で、100 mg/dl 使用での症状は減じていたことから、少なくとも糖尿病例では 200 mg/dl より 100 mg/dl が推奨されるとしている。糖負荷による自律神経機能抑制、疲労感と患者予後との関連が指摘されていることから¹⁷⁾、血糖維持のための糖負荷には慎重であるべきかもしれない。

以上まとめると、有糖液が望ましいことは明らかだが、その妥当な設定値については、コンセンサスは固まっておらず、さらなる検討が必要だろう。

文 献

- 1) Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, et al. : Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(1); H 203-208, 2004.
- 2) Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. : Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*, 15(5); 545-552, 2009.
- 3) Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. : Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis : a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373(9668); 1009-1015, 2009.
- 4) Krautzig S, Janssen U, Shaldon S, et al. : Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 13(3); 552-553, 1998.
- 5) Locatelli F, Cavalli A, Tucci B : The growing problem of intradialytic hypertension. *Nat Rev Nephrol*, 6(1); 41-48, 2010.
- 6) Flanigan MJ : Role of sodium in hemodialysis. *Kidney Int*, 76 (Suppl.); S 72-78, 2000.
- 7) Santos SF, Peixoto AJ : Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(2); 522-530, Epub 2008 Jan 16.

- 8) de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, et al. : Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 66(3); 1232-1238, 2004.
- 9) Manlucu J, Gallo K, Heidenheim PA, et al. : Lowering postdialysis plasma sodium (conductivity) to increase sodium removal in volume-expanded hemodialysis patients : a pilot study using a biofeedback software system. *Am J Kidney Dis*, 56(1); 69-76, Epub 2010 Mar 19.
- 10) Sharma R, Rosner MH : Glucose in the dialysate : historical perspective and possible implications? *Hemodial Int*, 12(2); 221-226, 2008.
- 11) Twardowski ZJ : Glucose in the dialysate. *Hemodial Int*, 13(1); 86-88, 2009.
- 12) Sangill M, Pedersen EB : The effect of glucose added to the dialysis fluid on blood pressure, blood glucose, and quality of life in hemodialysis patients : a placebo-controlled crossover study. *Am J Kidney Dis*, 47(4); 636-643, 2006.
- 13) 久野 勉 : 透析液の選択・設定 : 特集 血液透析処方を選ぶように選択するか. *臨床透析*, 25(5); 591-598, 2009.
- 14) Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, et al. : Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients. *Clin Nephrol*, 54(1); 30-34, 2000.
- 15) Burmeister JE, Scapini A, da Rosa, et al. : Glucose-added dialysis fluid prevents asymptomatic hypoglycaemia in regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 22(4); 1184-1189, 2007.
- 16) Raimann JG, Kruse A, Thijssen S, et al. : Fatigue in hemodialysis patients with and without diabetes : Results from a randomized controlled trial of two glucose-containing dialysates. *Diabetes Care*, 33(9); e 121, 2010.
- 17) Ferrario M, Raimann J, Signorini MG, et al. : Heart rate variability and autonomic responses in diabetic and non-diabetic subjects during dialysis with different dialysate dextrose concentrations. *Blood Purif*, 29; 231, 2010.