

電解水透析の臨床効果

中山昌明

東北大学病院慢性腎臓病透析治療共同研究部門/同大学医学系研究科先進統合腎臓科学コアセンター

key words : 透析合併症, 生体適合性, 分子状水素, 酸化ストレス, 微小炎症

要旨

本邦では年間約3万人強の透析患者が死亡しているが、この内、死因の1位は心血管病関連であり全体の3割強を占める。さらに、透析患者全体の32万人の中で、非致死性の心血管病合併例は3割を超えていると想定される。また、透析に伴う疲労感や全身の痒痒感は患者の生活の質を著しく低下させている。産学共同研究で開発された電解水透析は、水電気分解により得られる水素ガス含有水を透析水として用いる透析治療である。最近の前向き観察研究で、本治療法にて疲労感や痒痒感が抑制・軽減し、さらに新規の心脳血管病発症が抑制される事が確認されたことから、電解水透析が新規の透析法として患者の合併症抑制と生活の質向上に寄与する可能性が期待される。今後、本法の臨床効果を追求していく意義は大きいと考えている。

はじめに

酸化ストレス、微小炎症は、血液透析 (hemodialysis; HD) 患者の心脳血管病や総死亡の発症に重要な役割を担っている。この病態には様々な要因が関与しているが、その主因の一つに、HD操作に伴う“生体非適合性”が深く関わっていると考えられている。HD治療に伴う生体への刺激で末梢白血球の賦活化や障害が惹起され、これが体内の酸化ストレス、炎症を発症・増幅させる^{1,2)}。したがって、HD施行中の白血球へのストレスを緩和抑制することで、中長期的には患

者の予後改善に寄与する可能性がある。電解水透析 (electrolyzed water applied-HD; E-HD) はこのような仮説の下に臨床開発されたものである (図1)。

水電気分解にて陰極側に生成される水には分子状水素が含有され、化学的に抗酸化能を有することが知られていた³⁾。我々はこの電気分解技術により大量かつ安全に生成することができる本水に注目し、その臨床応用のための検討を開始したが、ほぼ同じ頃に、水素ガス (H₂) 研究が勃興し、多くの検討でH₂が生物学的に抗酸化、抗炎症効果を発揮し、細胞、臓器の保護効果がある事実が確認されてきた⁴⁾。その経過の中で、

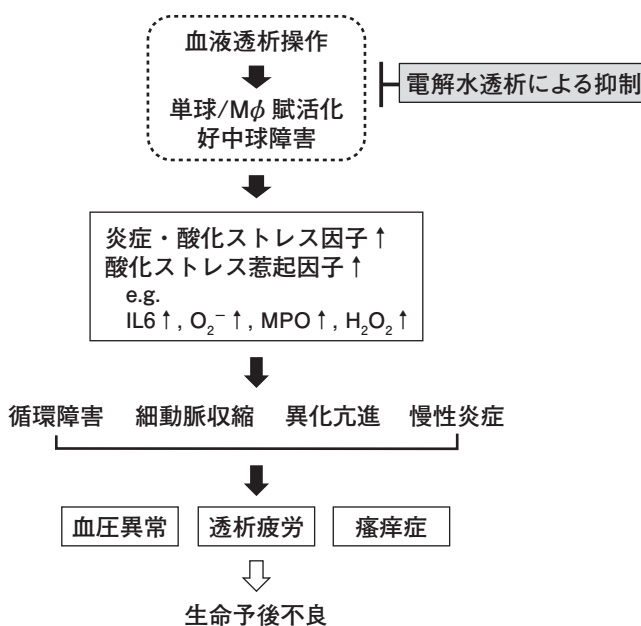


図1 透析合併症の発症とその機序 (仮説)

Clinical effect of H₂-enriched hemodialysis solution rendered by water electrolysis

Research Division of Chronic Kidney Disease and Dialysis Treatment, Tohoku University Hospital

Masaaki Nakayama

我々も電解水中の H₂ 濃度を重視し、これに基づく評価と治療システムの構築を目指してきた。


本研究は、2006 年から東北大学医学系研究科と株式会社日本トリムとの共同研究として開始され現在まで継続しているものであるが、この間、JST（科学技術振興機構）復興促進プログラム（平成 24 年～同 27 年）、ふくしま医療機器開発事業補助金（平成 26 年～同 27 年）を受け研究開発がすすんだ。


本稿では、以下、電解水透析システムの概要、電解水および電解水透析液の基礎的検討、そして最近の臨床検討につき紹介したい。

1 電解水透析のシステム

1-1 基本概要と透析液 H₂ 濃度

本システム（オリジナルプロトタイプ）の概要を  示す。

 に示す⁵⁾。通常の水処理を行った後に水電気分解を行い（HD-24K：日本トリム）、陰極側に生成された水を回収し逆浸透（RO）装置にて処理、これを透析水として用いる。本システムでは陰極水 pH を 10.0 までのレベルに維持できる範囲で電気分解強度を調節する。本透析水を用いて作製した透析液は pH レベルも含めて通常の透析液と組成面での違いはないが、唯一、本透析液には溶存 H₂ が存在する点が違っている。透析水中の H₂ は数マイクロ以下のクラスター状の微小バブルとして存在していると想定される。

本システムによる透析液作製過程での H₂ 濃度の変化を  に示す。末端の透析液中の H₂ 濃度は電気分解直後の濃度に比較しておおよそ五分の一程度まで低下している。オリジナルのシステムでは透析液中の H₂ 濃度は平均 50 ppb 程度であり、透析試行中の濃度は

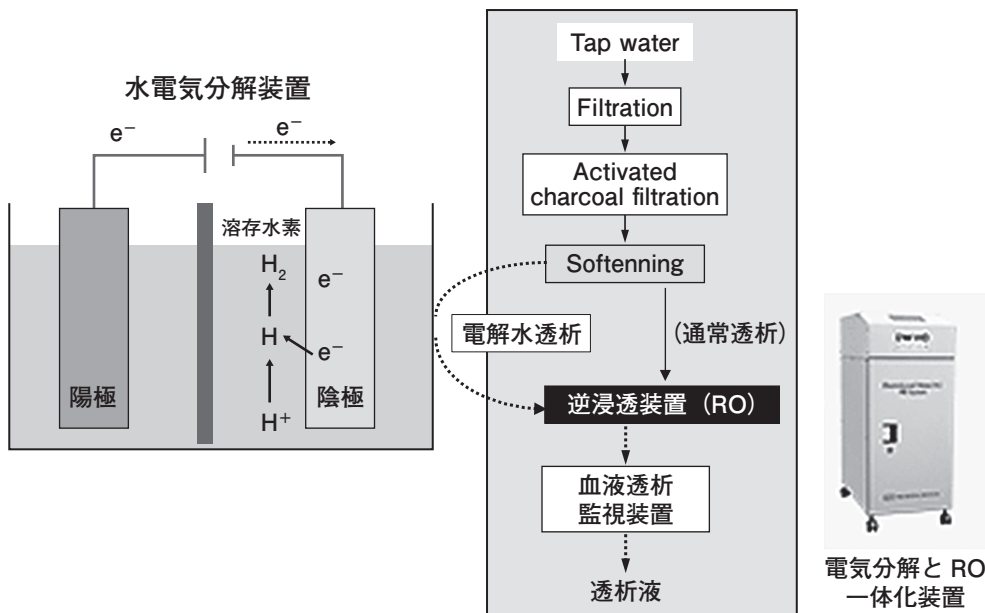
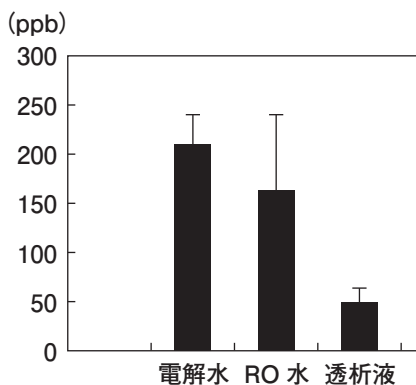


図 2 透析水の作製工程



(* 電解水中の水素粒子径 1~2 μm)

図 3 透析液作成過程水素濃度

ほぼ安定しているが、この濃度は施設、あるいは季節により変動が認められる例もある。同じ電解強度で処理しても基本的な水質（硬水の程度）やRO装置内の水素消費菌（土壌常在菌）の出現が透析水中の H_2 濃度に影響する。後述するように、経験上、患者自覚症状の改善効果を期待するためには透析液 H_2 濃度は30 ppb以上を担保することが望ましい。これに対して、高分子膜ナフィオンを用いた電気分解システムや、電解強度調節のための非侵襲的 H_2 濃度センサーが開発され、また、機器メンテナンスでROおよび電解槽の消毒、熱水処理法が導入されたことで、第二世代の電解透析システムでは安定した透析液 H_2 濃度を担保できるようになっている。

1-2 H_2 の動態

分子量が小さい透析液中の H_2 は透析膜を介してダイアライザー内（血液）に拡散する。透析液流量500 ml/min、血液流量200 ml/minの条件下の検討では、ダイアライザーでの透析液流入ポイント濃度と血液のダイアライザー流出ポイント濃度はほぼ同等であることから、少なくとも200 ml/minの血液流量速度ではダイアライザー内で H_2 濃度はほぼ平衡状態に達すると考えられる。その負荷量は、透析液 H_2 濃度依存性と想定され、血液流量200 ml/min、透析液 H_2 濃度が50 ppbの場合、透析液から生体への H_2 負荷量は1回の透析あたり1.2 mmol程度と推定される。

先行試験での検討では、電解水透析を実施開始後より、患者の呼気中 H_2 濃度が上昇、透析実施中はほぼ一定の値を維持し、透析終了に伴い速やかに基礎値に復する（図4）⁵⁾。また、血液中 H_2 濃度は、ダイアライザーの流入ポイントに比較して流出ポイントの濃度

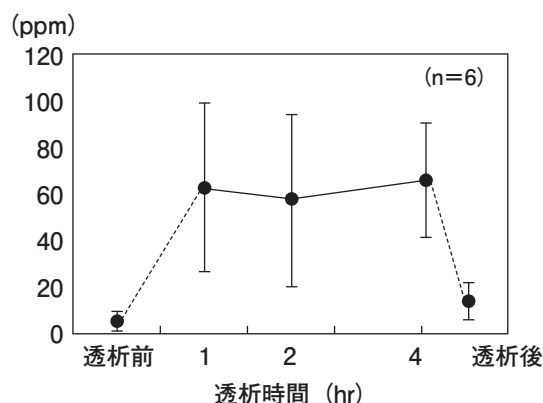


図4 透析中の患者呼気中水素濃度

は上昇しているが、透析終了時の同ポイントの H_2 濃度は開始直後と比べて違いがない⁷⁾。

以上より、透析治療中に H_2 は負荷されるものの、それによって末梢血液中の H_2 濃度が上昇することはない。その理由として、透析液からシャント血液中に負荷された H_2 は、その多くが肺循環で呼気中に排泄されることが関与していると考えられる。因みに、健常例においては、生体内では大腸常在菌を起源として H_2 が産生されていると報告されている。体内での H_2 産生量は平均24 ml/min、概算として1日当たり約15 mmolであり、その多くは体内に吸収され、一部は呼気中に排泄されている⁸⁾。したがって、本治療による H_2 負荷レベルは生理的範疇を超えていないと考えられる。

2 電解透析水・電解透析液の基礎的データ

電解水自体が化学的に抗酸化能を有し、スーパーオキシドラジカル産生抑制や過酸化水素の消去といったsuperoxide dismutaseやカタラーゼ作用があることが報告されていた³⁾。この機序には、電気分解のさいに水中に混入するナノレベルの白金コロイド、あるいは H_2 が関与すると想定されている⁹⁾。電解透析水の場合は、白金などの微量金属は除去されているものの、以下に示すように抗酸化能が確認されている。これには H_2 による影響が想定されるが、これに加えて未知の可能性として電気分解による水の構造・化学的な特性変化を想定する研究者もいる。この点は今後の課題である。以下、電解水透析水の化学・生物学的特性に関する我々の検討をまとめる。

① ルミノール・過酸化水素系の発光現象に対する影響

本発光現象には酸化ストレスが関与するとされる。この系を用いて、通常RO処理水、通常透析液、電解透析液の三者を比較した。通常RO処理水に比較して透析液は有意に高かったが、電解透析液は通常透析より有意に低く、電解水透析液は酸化能が通常透析液に比べ低いことが示唆された（図5）。その他、市販の10種類のリキッドタイプの原液透析液を対象に、通常RO水と電解RO水で透析液を作成し本系での発光強度比較したところ、6ブランドにおいて後者で発光強度は有意に低かった¹⁰⁾。

② ヒト好中球の機能保全に対する効果

PMA 刺激によるスーパーオキシドアニオン産生能に関して、通常 RO 水、あるいは電解 RO 水処理による影響について検討した。その結果、PMA 非刺激、

PMA 刺激いずれの場合においても好中球のラジカル産生能は電解 RO 水処理群で高値であった¹⁰⁾。

③ ヒト由来単球培養細胞での細胞保護効果

PMA ならびに尿毒素であるメチルグリオキサールによる細胞障害性（細胞死）が、電解 RO 水処理細胞群では抑制されていた（図 6）。

以上の結果より、電解透析水・透析液は化学的に酸化性が低く、さらに細胞の機能保全や細胞障害に対して保護的な効果を有すると想定された¹¹⁾。

3 電解水透析の臨床効果

本水の血液透析への応用は 2004 年に台湾から報告されたのが始まりである。治療により、血中の hsCRP やインターロイキン 6 (IL-6) のレベル低下、さらに透析によるリンパ球のアポトーシスが抑制されることが報告されている^{12,13)}。しかしながら具体的な臨床効果を明らかにするまでの検討には至らず、また、H₂濃度との関連性などの定量的な検討はされていない。これらの課題について検討してきたのが、我々の共同研究である。現在までの検討内容を以下にまとめる。

3-1 E-HD による血液酸化ストレス、炎症パラメーターへの影響

現在までの検討で、一般の血液生化学的パラメーターにおいて、E-HD と通常透析による違いはないが、酸化ストレス、炎症への影響は確認されている。ダイアライザー入口部と入出部の血液の比較で、シングル

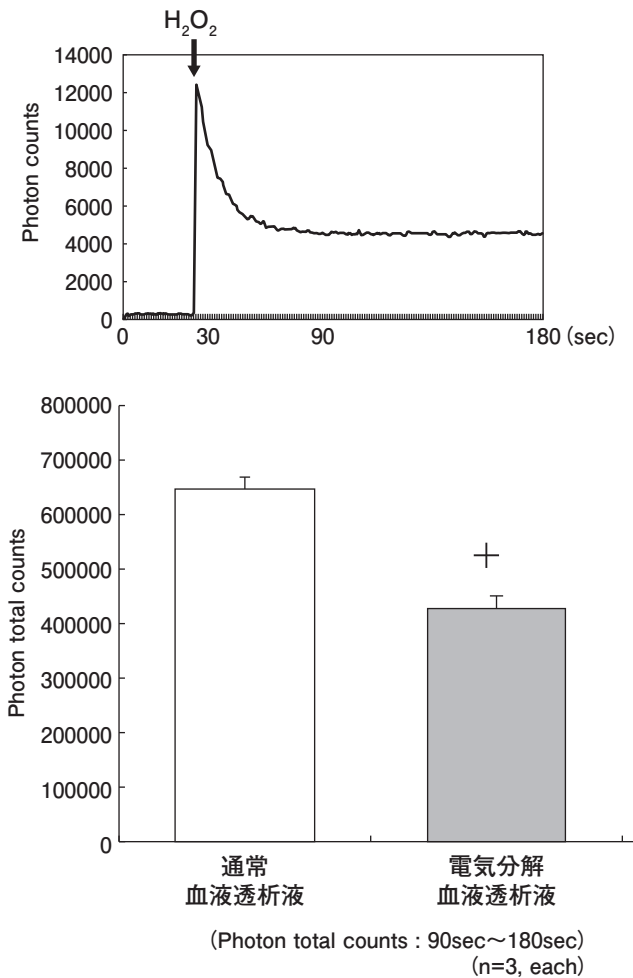


図 5 電気分解透析液の低酸化性 (文献 10 より作成)

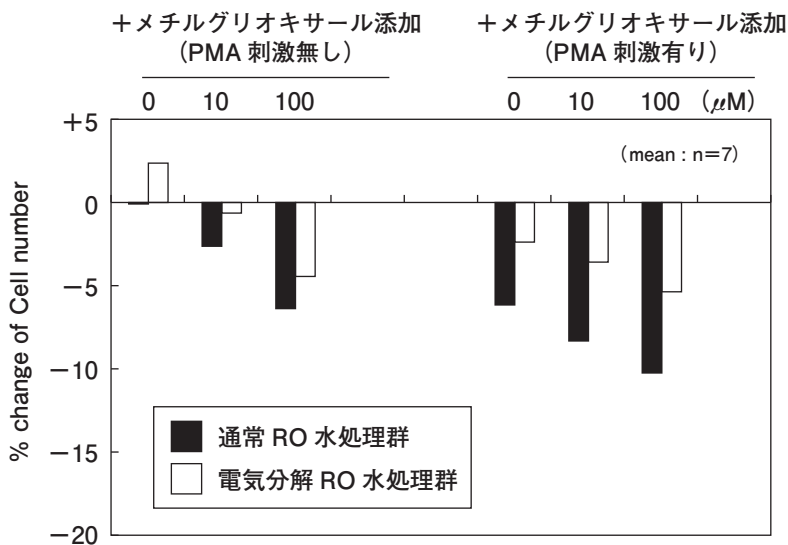


図 6 電気分解 RO 液の細胞障害抑制効果 (文献 11 より作成)

パスによっても血清アルブミンの還元型比率が上昇することを観察している⁷⁾。

Maeda らによる長期の検討では、還元型アルブミン比率の基礎値の上昇が報告されており¹⁴⁾、継続治療にて生体の redox 環境が改善すると期待される。また、我々の検討では既報（上述）の hsCRP や IL-6 の変化は確認されなかったものの、6 カ月間の観察で、血中の myeloperoxidase (MPO) や MCP-1 基礎値が高い群において有意な低下が観察された⁵⁾。MPO は好中球破碎にて細胞から遊出し、活性酸素種産生の原因となり、MCP-1 は炎症惹起因子である。したがって、これらの低下は生体内酸化ストレス刺激が軽減している可能性を示唆している。

3-2 臨床効果についての検討

国内での E-HD の臨床検討は 2007 年から開始された。少数例を対象に試験的に始まったものの、現在では、国内 13 施設が電解透析システムを導入し、その結果、現時点で 600 例近くの患者が同システムにて治療を受けている。この間、個々の症例観察から、E-HD の導入に伴い、臨床的に高血圧改善、透析低血圧の抑制、透析疲労感や瘙痒症の軽減、末梢循環不全の改善を得た例が観察されている⁶⁾。特筆すべきは、臨床現場で特に問題となる副作用は認められていないという

事実である。

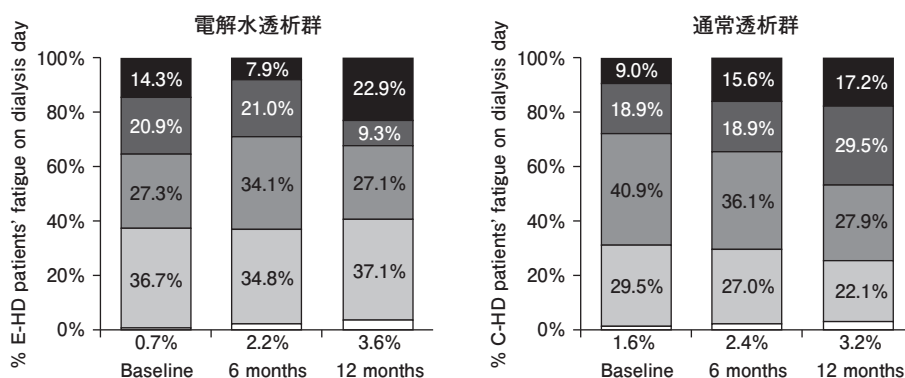
以下、我々が 2011 年から 16 年末にかけて実施した電解水血液透析と通常血液透析との前向き観察比較研究の結果を紹介する。

3-3 初期 1 年間の患者自覚症状への影響

本研究は、慢性透析患者の予後に対する E-HD の影響を明らかにすることを目的とし、5 年間の多施設共同臨床研究 (UMIN000004857) の中間データを報告したものである (図 7, 8)¹⁵⁾。

国内 7 透析施設で行われた本試験に参加した透析患者 327 例のうち、研究開始後から 12 カ月間で特にイベント（死亡、重篤な心脳血管病）を発症することなく安定して治療を継続した 262 名を評価の対象とした (140 名：E-HD, 122 名：通常透析)。これらの患者において、身体所見および各種臨床検査、服薬歴、患者の自覚症状（疲労感、瘙痒感）に関するアンケートなどのデータを比較解析した。

その結果、透析自体の臨床的効果・安全性に違いは見られなかったが、1 日当たり降圧薬の投与量 (DDD)、透析後の重度な疲労、かゆみ症状について違いがみられ、E-HD 患者で副作用が改善されていた。統計学的な解析においても、E-HD が DDD、および強い疲労感や瘙痒感に対する抑制因子となることが示された。こ



自覚症状の評価 (透析日)

- 疲れがひどくて寝てしまう。
- 少し活動したり働いたりするだけで疲れを感じる。
- 普通に活動するが、体全体の疲れを感じる。
- 特に疲れを感じることはなく、普通に活動している。
- 体調は良く、積極的に活動している。

図 7 透析疲労感自覚症状 (透析日) の推移
(文献 15 より作成)

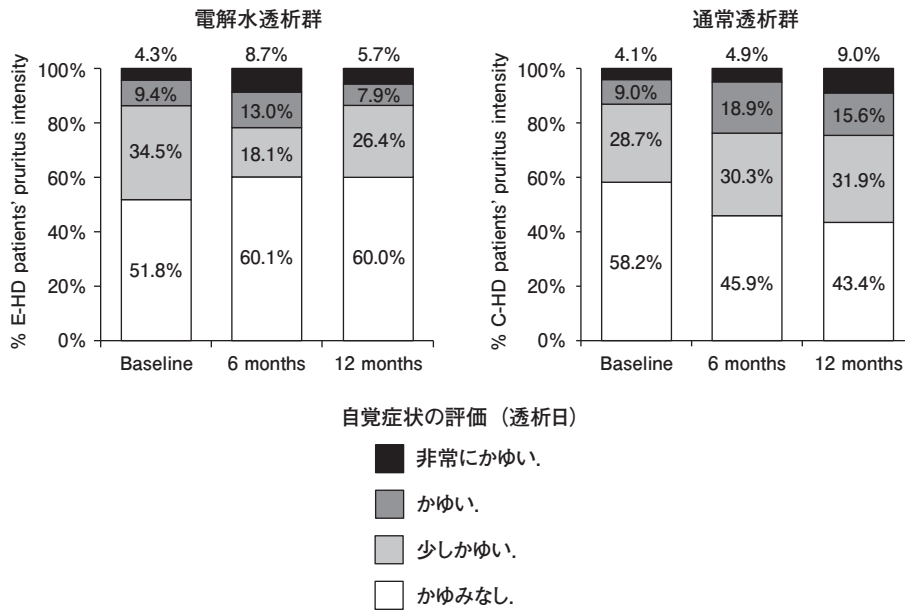


図8 掻痒感自覚症状の推移 (文献 15 より作成)

これらのデータは、E-HD が透析患者の QOL 向上に寄与することを示唆しており、従来の血液透析療法が抱える未解決の課題に対して E-HD が新たな治療手段となるものと考えられた。

3-4 中長期予後に対する影響

上述の検討は 2016 年末まで行われた。本試験は、プライマリーエンドポイントとして総死亡、および心脳血管病発症の複合エンドポイントとして検討したものである。詳細は論文未発表であるため概要のみを記載する¹⁶⁾。

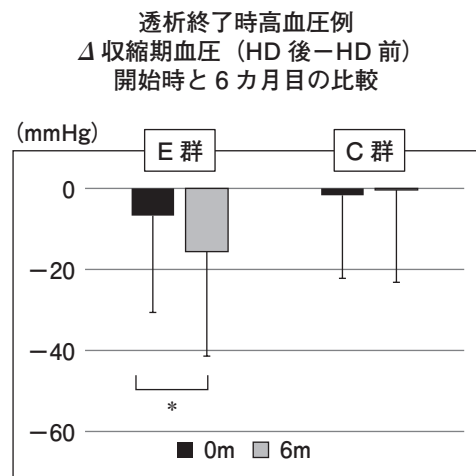
平均 3.3 年の観察期間中、E-HD と通常透析群の間で透析パラメーターにおける違いは観察されなかったものの、Cox 比例ハザードモデル解析では E-HD は、CRP、アルブミン、心血管病既往歴と並んで有意な予後影響因子として同定された。治療によってもたらされる生体 redox 環境の是正が心脳血管病を抑制し予後改善に結びついた可能性がある。

3-5 血圧への影響

E-HD の臨床的有用性で我々が注目している点に血圧への影響がある。HD 患者の高血圧の主体は容量依存性高血圧と認識されているが、適切な体液量調節を行っても高血圧が持続する例が 30% 程度存在する。さらに、透析患者の血圧異常の中で、透析中・終了時に透析開始前より血圧 (収縮期) が上昇する現象は一

般に intra-dialytic hypertension (IDH) と分類され、この群の生命予後は不良なことが明らかにされている¹⁷⁾。

HD 抵抗性の高血圧の発症機序として、交感神経系の亢進、内皮機能異常、体液過剰状態が関与していると考えられているが、詳細な機序については不明である。治療は、厳格な体液管理、降圧薬治療であるが、透析の除水に伴う自覚症状 (透析後の高度の疲労感、筋肉攣縮等) のために、治療不耐性の例も少なくない。降圧薬の増量は、透析中の急激な血圧低下を招く危険性があり敬遠されがちである。このため、実地臨床で



E: 電解水群 (n=61)
C: 対照群 (n=72)
*: p<0.05

図9 透析後も高血圧を呈する例における血圧の推移

は、IDH 治療は難渋することは少なくない。

現在までの E-HD の検討で、開始後 1~3 カ月位で透析後、さらには一部の例では透析前の高血圧が是正される事が観察されている^{5, 11, 15)}。上述の前向き観察研究では、透析後高血圧例において 6 カ月目の血圧状況は E-HD 群では透析後高血圧が有意に改善し、通常透析群との透析後収縮期血圧の差は約 10 mmHg であった (図 9)。E-HD が透析患者の血圧治療対策となるか今後さらに検討を重ねる予定である。

さいごに

E-HD により透析患者の新規の合併症発症が抑制されるのならそのインパクトはきわめて大きく、透析患者の健康寿命の延伸、要介護例の抑制、医療費高騰の抑制に加え、患者の社会復帰を促進することができるだろう。本機器の課題として、H₂ レベルと臨床効果との関連性の解明、オンライン HDF との効果比較、機器の安定性と耐用性、治療法普及にさいしての経済性など取り組む問題は少なくないが、E-HD は新規の治療法として次世代の透析医療を担う可能性を秘めていると筆者は期待している。

文 献

- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. : Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55 : 648-658.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al. : The elephant in uremia : oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62 : 1524-1538.
- Shirahata S, Kabayama S, Nakano M, et al. : Electrolyzed-reduced water scavenges active oxygen species and protects DNA from oxidative damage. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234(1) : 269-274.
- Ichihara M, Sobue S, Ito M, et al. : Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen - comprehensive review of 321 original articles. *Med Gas Res* 2015; 5 : 12.
- Nakayama M, Nakano H, Hamada H, et al. : A novel bioactive hemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis : a clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 : 3026-3033.
- Nakayama M, Kabayama S, Ito S : The hydrogen molecule as antioxidant therapy : clinical application in hemodialysis and perspectives *Renal Replacement Therapy* 2016; 2 : 23.
- Terawaki H, Zhu WJ, Matsuyama Y, et al. : Effect of a hydrogen (H₂)-enriched solution on the albumin redox of hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2014; 18 : 459-466.
- Levitt MD : Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technic. *N Engl J Med* 1971; 284(25) : 1394-1398.
- Hamasaki T, Harada G, Nakamichi N, et al. : Electrochemically reduced water exerts superior reactive oxygen species scavenging activity in HT1080 cells than the equivalent level of hydrogen-dissolved water. *PLoS One* 2017; 12(2) : e0171192.
- Nakayama M, Kabayama S, Terawaki H, et al. : Less-oxidative hemodialysis solution rendered by cathode-side application of electrolyzed water. *Hemodial Int* 2007; 11 : 322-327.
- Nakayama M, Kabayama S, Nakano H, et al. : Biological effects of electrolyzed water in hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2009; 112 : c9-15.
- Huang KC, Yang CC, Lee KT, et al. : Reduced hemodialysis-induced oxidative stress in end-stage renal disease patients by electrolyzed reduced water. *Kidney Int* 2003; 64 : 704-714.
- Huang KC, Hsu SP, Yang CC, et al. : Electrolysed-reduced water dialysate improves T-cell damage in end-stage renal disease patients with chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 : 2730-2737.
- Maeda K, Yoshizaki S, Iida T, et al. : Improvement of the fraction of human mercaptalbumin on hemodialysis treatment using hydrogen-dissolved hemodialysis fluid : a prospective observational study. *Renal Replacement Therapy* 2016; 2 : 42.
- Nakayama M, Itami N, Suzuki H, et al. : Possible clinical effects of molecular hydrogen (H₂) delivery during hemodialysis in chronic dialysis patients : Interim analysis in a 12 month observation. *PLoS One* 2017; 12(9) : e0184535.
- 中山昌明, 他 : 電解水透析の患者予後 : 5 年間前向き観察研究. 日本透析医学会学術総会・集会 (横浜) 口演, 2017.
- Park J, Rhee CM, Sim JJ, et al. : A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int* 2013; 84 : 795-802.