

透析液組成は今後どうあるべきか

久野 勉

池袋久野クリニック

key words : 血液透析, 透析液組成, 電解質濃度, 酸塩基平衡

要 旨

わが国で今後求められる透析液組成について考察した。透析液 Na 濃度はこれからも当面 140 mEq/L が基準になると思われる。一方、透析液 K 濃度は現在の市販透析剤はすべて 2.0 mEq/L であるが、過剰な K 除去による不整脈の誘発などを考慮し、2.0 mEq/L よりやや高めに設定された透析剤の登場が期待される。透析液 Ca 濃度は、酢酸含有重炭酸透析剤とクエン酸含有無酢酸透析剤で異なり、それぞれ 2.75 mEq/L 前後および 3.0 mEq/L が現在主流となっているが、今後これらの中から個々の患者の病態による使い分けが望まれる。ただしクエン酸含有無酢酸透析剤については、その特性を理解して使用する必要がある。透析液 Mg 濃度については、生命予後の観点から現在の 1.0 mEq/L よりやや高めに設定された透析剤の登場が期待される。透析液重炭酸濃度は、現在 25~35 mEq/L の透析液が市販されているが、酢酸の有無により適正濃度が異なるため、今後さらなる検討が望まれる。酢酸含有重炭酸透析剤については、酢酸濃度を必要最小限にする試みが期待される。透析液ブドウ糖濃度については、明確なエビデンスがなく今後の課題である。

はじめに

わが国と他の多くの国々では、透析液の組成について論じるさいにその背景に大きく異なる点が二つある。第一は透析液を作製し供給するシステムの相違点、第二は透析液の取り扱いに関する法的な違いである。

わが国は独自の多人数用透析液供給装置 (central dialysis fluid delivery system; CDDS) が主流であるのに対し、諸外国では個人用透析装置が一般的である。また、わが国では透析剤は医薬品として取り扱われるが、日本とカナダを除く他の国々ではメディカルデバイスとして扱われている。この両者がわが国の透析液組成の歴史的変遷にも関与してきた。この二つの相違点は今後大きく変化する可能性は低く、わが国の透析液組成が今後どうあるべきかを議論するさい、わが国独自の透析文化を考慮して、最大公約数的な汎用性の高い組成を前提に検討する必要がある。また近年オンライン HDF (OL-HDF) が急速に普及し、透析液は補充液としての役割を兼ね備える必要があること、装置の自動化に伴いプライミングや返血操作、緊急時の補液にも使用される点も考慮しなければならない。

本稿ではこれらの背景を踏まえ、今後求められる透析液組成について考察する。

1 ナトリウム (Na) 濃度

透析液 Na 濃度は生理的な 140 mEq/L が現在主流である。透析中の血圧低下など循環動態が不安定な患者では、血漿浸透圧維持のため高 Na 透析が一時期行われたが、安易に Na 濃度を高く設定すると、透析後の口渇から飲水量増大、高血圧、心不全などをきたす可能性があるため注意が必要で、最近では高 Na 透析は積極的に行われない傾向にある。

一方、生理的濃度である Na 濃度 140 mEq/L の透析液であっても、OL-HDF に使用した場合、Donnan 効

果により Na 負荷が増大するとの懸念がある。半透膜を介して血液と透析液での平衡状態が維持される HD と異なり、OL-HDF では透析液 Na と同濃度の補充液が直接血液中に注入されるため、Donnan の膜平衡の影響をうけて正味の Na 除去が減少し、結果的に Na 負荷となる可能性が指摘されている¹⁾。しかしながら治療中の血清 Na 濃度にはほとんど影響がないことが確認されており、これは間質や細胞内から血漿分画への自由水の移動が生じているためと推察される。このメカニズムが OL-HDF における血漿再充填機構の改善をもたらし、その結果として HDF における血行動態の安定化が得られるとする仮説の根拠ともなっている。

なお、前希釈 OL-HDF では HDF フィルタ内の血液が補充液で希釈を受けているため、血漿蛋白濃度も低下しており、Donnan 効果の影響は軽減されると推測されるが、実臨床での十分なデータはなく詳細は不明である。OL-HDF が普及した今日、現在の透析液 Na 濃度のままでよいか否かについては今後の検討課題ではあるが、当面多くの患者で生理的な 140 mEq/L 程度が基準となるであろう。

2 カリウム (K) 濃度

わが国の市販透析液 K 濃度は現在すべて 2.0 mEq/L であり、透析導入期から維持透析期まで幅広く使用さ

れている (表 1)。これは透析患者が一般に高 K 血症を呈するとの前提から、透析後に血清 K 濃度を十分に低下させることで、次回の透析までの間の危険な高 K 血症を回避することを目的に設定されたものと思われる。しかし経口摂取が十分できない患者、腸炎症性疾患、慢性下痢、検査や処置前の禁食時などには、必ずしも高 K 血症を呈するとは限らず、一律に K 濃度の低い透析液を使用した場合は、過剰な K 除去により透析後の低 K 血症をきたす恐れがあり、不整脈を誘発する要因ともなる。

個人用透析装置が一般的である海外では、数種類の K 濃度の透析液が用意されている。DOPPS 研究のデータによれば、透析液 K 濃度は世界的に 2.0~2.5 mEq/L が選択されることが多いようだが、ドイツでは 75% の患者に K 濃度が 3.0 mEq/L 以上の透析液が使用されているが、逆にスペインでは 62% に K 濃度が 1.0~1.5 mEq/L の透析液が使用されている (図 1)²⁾。

米国での case-control study で、43,200 人の外来血液透析患者の心臓突然死を検討した報告で、3 年間に 100,000 透析あたり 45 件の心臓突然死が観察され、透析液 K 濃度が 2.0 mEq/L 未満の透析液を使用した患者では、2.0 mEq/L 以上の透析液を使用した患者と比較して、心臓突然死のリスクが高いと報告されている³⁾。

わが国でも今後透析液 K 濃度は、病態に応じた使

表 1 市販透析剤の組成

	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mEq/L)	Mg (mEq/L)	Cl (mEq/L)	HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	酢酸 (mEq/L)	ブドウ糖 (mg/dL)	クエン酸 (mEq/L)
キングダリー [®] 透析剤									
AF1/1P 号	135	2.5	3.5	1.5	106.5	30	8	—	—
AF2/2P 号/2D/2E (キドライム T30)	140	2.0	3.0	1.0	110	30	8	100	—
AF3/3P 号/3D/3E	140	2.0	2.5	1.0	114.5	25	8	150	—
AF4P 号/4D/4E	140	2.0	2.75	1.0	112.5	27.5	8	125	—
カーボスター [®] 透析剤									
L/M/P	140	2.0	3.0	1.0	111	35	0	150	2
AK-ソリタ [®] 透析剤									
DL/DP	140	2.0	3.0	1.0	111	25	10	100	—
FL/FP	140	2.0	2.5	1.0	112	27.5	9	100	—
D ドライ [®] 透析剤	2.5S	140	2.0	2.5	112.5	25	10	100	—
	2.75S	140	2.0	2.75	112.75	25	10	100	—
	3.0S	140	2.0	3.0	113	25	10	100	—
リンパック [®] 透析剤									
1 号//TA1	138	2.0	2.5	1.0	110	28	8	100	—
TA3	140	2.0	3.0	1.0	113	25	10.2	100	—
バイフィル [®] 透析剤 (専用補充液と同時使用)	139 (166)	2.0	3.3	1.0	145.3	— (166)	—	100	—

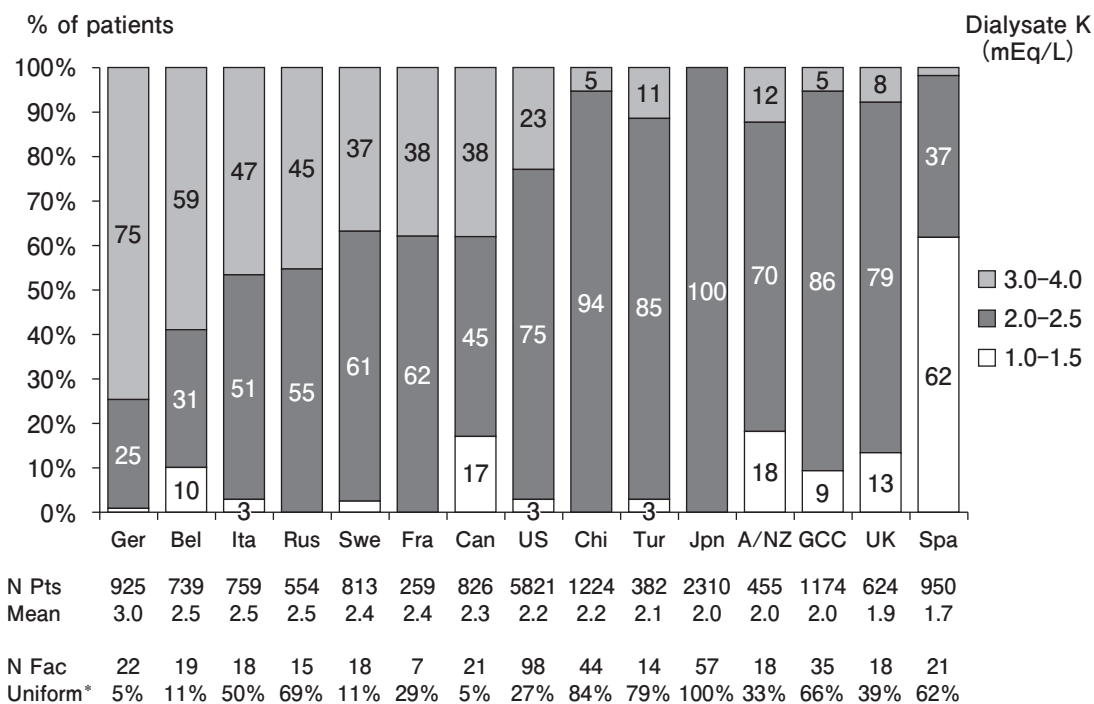


図1 各国の透析液K濃度の分布
(文献2より引用)

い分けや長時間透析などの各種治療モードに対応して選択可能な環境が望まれる。日本透析医学会の「学術委員会血液浄化の機能・効率に関する小委員会」で施行したアンケート調査の結果でも、透析液K濃度の見直しが必要との意見が多数あった⁴⁾。現在の2.0 mEq/Lに加えて、今後2.2~2.5 mEq/L程度の透析剤の登場が期待される場所である。

3 カルシウム (Ca) 濃度

透析液Ca濃度は、2.5 mEq/L, 2.75 mEq/L, 3.0 mEq/Lの3種類が市販されている(表1)。過去には透析液Ca濃度が3.5 mEq/Lの透析剤も存在したが、現在では使用されていない。

古くは2003年NKF KDOQIのガイドラインで、透析液Ca濃度は2.5 mEq/Lが推奨(OPINIONレベル)されていたが、2009年のKDIGOガイドラインでは2.5~3.0 mEq/Lが望ましいとされ、エビデンスレベルは2Dであった⁵⁾。その後2017年改定版で2Cにアップデートされている⁶⁾。現在のわが国の市販透析剤はいずれもこの範囲内にあり、日本透析医学会の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン(2012)」では、血清Ca濃度をコントロールする方法の一つとして、高Ca血症もしくは低Ca血症が遷延する場合、透析液Ca濃度の変更を考慮する

ことが望ましいとしている⁷⁾。Ca濃度2.5 mEq/Lの透析液の特徴は、血清Ca濃度を比較的強く保つことができ、活性型ビタミンD(VtD)製剤や炭酸Caの投与が比較的容易になる反面、PTHの上昇をきたしやすく、透析中の血圧が不安定になるなどの欠点が考えられている。一方、Ca濃度が3.0 mEq/Lの透析液では、Ca負荷が生じてPTHのコントロールが容易になると同時に、炭酸Caや活性型VtD製剤の併用により高Ca血症をきたしやすいことが欠点である。

透析中のCaバランスは透析前血清Ca濃度に左右されるため(低Ca血症の患者では2.5 mEq/LでもCaバランスが正になる)、体内Ca総量が過剰になるか不足になるかは、個々の症例によって異なると考えられている。また透析中のCaバランスは除水量による影響も受けるが、一般的には透析液Ca濃度が2.75 mEq/L前後でほぼ0バランスになると考えられている。Carlo Basileらは、22例の患者にCa濃度が2.5, 2.75, 3.0 mEq/Lの3種の濃度の透析液をクロスオーバー方式で使用し、治療中の血清Ca濃度とPTH濃度の経時変化を1時間毎に検討し、2.75 mEq/Lの透析液が血清Ca濃度およびPTHレベルともに最も影響が少なかったと報告している⁸⁾。

多人数用透析液中央供給装置(CDDS)のみの施設では患者毎に個別に選択する事が困難なため、中間的

表2 酢酸含有重炭酸透析液 (KINDALY®4号) とクエン酸含有無酢酸透析液 (CARBOSTER®) における実測電解質濃度の比較 (当院自験データ)

	KINDALY®-4 (n=46)	CARBOSTER® (n=46)
pH	7.328±0.043*	7.592±0.038
pCO ₂ (mmHg)	52.4±3.3*	35.5±2.8
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	26.7±0.4* 《27.5》	33.4±0.4 《35.0》
Na ⁺ (mmol/L)	140±1.0 《140》	140±2.8 《140》
K ⁺ (mmol/L)	2.01±0.03 《2.0》	2.01±0.02 《2.0》
Ca ⁺⁺ (mmol/L)	1.22±0.02* 《1.375》	1.05±0.01 《1.5》
浸透圧 (mOsm/L)	275±2.0	274±1.0
伝導度 (mS/cm)	13.9±0.1	13.9±0.1

HCO₃⁻, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺の《 》内は理論値を示す。*p<0.01

なCa濃度の2.75 mEq/Lが選択される傾向にある。一方、クエン酸含有無酢酸重炭酸透析剤では、透析液Ca濃度は3.0 mEq/Lで、2.75 mEq/Lより高いにもかかわらずクエン酸によるキレート作用で、実測イオン化Ca濃度はCa濃度2.75 mEq/Lの酢酸含有重炭酸透析液より低く(表2)、実効Ca濃度は2.3~2.4 mEq/L程度で、高Ca透析液としての性質と低Ca透析液としての性質を併せ持つ特徴があり、この点を理解して使用する必要がある。現時点でクエン酸とイオン化カルシウムの結合により形成される錯体の体内動態は必ずしも明らかになっておらず、長期使用による安全性については今後さらなる検証が望まれる。

透析液Ca濃度と生命予後との関連についての検討では、Pun PHらが43,200例の透析患者を3年間観察し、透析液Ca濃度と心臓突然死との関連を検討しているが、透析液Ca濃度が2.5 mEq/L未満では、心臓突然死のリスクを増加させると述べている⁹⁾。一方、日本透析医学会の統計調査データより56,560人の患者で使用された透析液Ca濃度と心血管イベントとの関連を検討した観察研究では、透析液Ca濃度が3.0 mEq/L以上の32,729例と2.5 mEq/Lの20,831例の患者における2008年から1年間の心血管イベント発生の比較でのサブ解析で、糖尿病を有し血清Ca濃度およびi-PTHが低値の群では、透析液Ca濃度が3.0 mEq/L以上の患者は2.5 mEq/Lの患者と比較して心筋梗塞の発生リスクがおおよそ2倍であったと報告されている¹⁰⁾。これは透析液Ca濃度3.0 mEq/Lの無酢酸クエン酸含有透析剤の発売前のデータであるため、無酢酸クエン酸含有重炭酸透析液を含めた適切な透析液Ca濃度については、今後さらなる検討が必要となる。

現時点では、いずれの透析液でも患者の血清Ca濃度、リン吸着薬(Ca含有、Ca非含有)の種類、活性

型ビタミンD製剤の投与量や投与方法、Ca受容体作動薬の処方による影響などを総合的に考慮し、2.5~3.0 mEq/Lの範囲で、個々の患者の病態に合わせて使い分けることが望ましく、今後新たに登場する透析液についてもこの範囲内での濃度設定が継続されると思われる。

4 マグネシウム (Mg) 濃度

透析液Mg濃度は、無糖重炭酸透析剤であった1989年頃までは1.5 mEq/Lであったが、ブドウ糖含有重炭酸透析剤が登場した1990年以降は1.0 mEq/Lとなった。その後十分な議論がないまま見直されることなく、約20年間の長きにわたり1.0 mEq/Lのままに今日に至っている(表1)。この濃度が設定された根拠は、生命に危険をおよぼす高Mg血症を回避するため、K同様に透析によるMgの除去を目的としたことであると思われる。

日本透析医学会の2009年の統計調査によれば、約164,000例の血液透析患者の平均で透析前血清Mg濃度は、2.6±0.55 mg/dL (mean±SD)であり、透析前血清Mg濃度が3.5 mg/dLを越える患者は全体の3.8%にすぎず、57.7%の患者はほぼ正常範囲の1.8~2.6 mg/dLであったとされる¹¹⁾。この調査が行われた2009年当時に主に使用されていた透析液は、Mg濃度が1.0 mEq/Lと考えられ、この濃度であれば高Mg血症を呈する患者は多くないことから初期の目的は達成されていることになる。

一方で、Lin Liらは、約9,400例の血液透析患者の血清Mg濃度と生命予後を検討し、血清Mg濃度が2.0 mg/dL未満では有意に死亡リスクが高いと報告した¹²⁾。わが国の約14万例の透析患者の透析前血清Mg濃度と1年後の全死亡、および心血管死のリスクを檢

討した Sakaguchi らは、血清 Mg 濃度が低い患者で死亡リスクが有意に高く、透析前血清 Mg 濃度が 2.7~3.0 mg/dL で生命予後が最も良好であったと報告した¹³⁾。また透析液 Mg 濃度は透析中の循環動態に影響をおよぼすことが古くから知られており、Kyriazis らは、透析液 Mg 濃度が 0.5 mEq/L の透析液では血圧低下が有意に発生し、透析液 Mg 濃度を 1.5 mEq/L に変更すると透析中の血圧低下が抑制されたと報告している¹⁴⁾。

一般に、透析液 Mg 濃度が 1.5 mEq/L では、血清 Mg 濃度は透析前後でほぼ不変か軽度上昇、透析液 Mg 濃度が 0.5 mEq/L では低下するとされている。透析後の血清 Mg 濃度が評価されることは少ないが、Leenders らによれば、透析前血清 Mg 濃度が平均 2.1 mg/dL の患者に、透析液 Mg 濃度が 1.0 mEq/L の透析液で平均 3.8 時間の血液透析を行うと、透析後で血清 Mg 濃度は平均 0.24 mg/dL 低下したと報告し、現在の透析液 Mg 濃度 1.0 mEq/L は低すぎるのではないかと述べている¹⁵⁾。

今後、透析液 Mg 濃度は見直しが必要であると考えられ、1.0 mEq/L より若干高めめの 1.2 mEq/L 程度の設定が望ましいと推測されるが、その適正な濃度について今後さらなる検討が必要である。

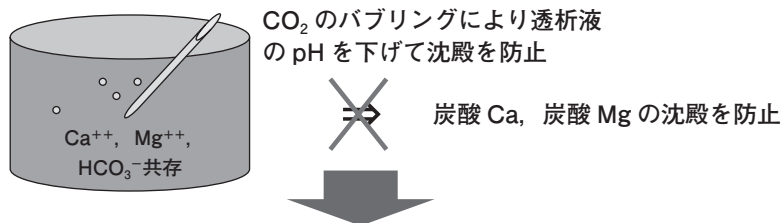
5 緩衝剤と HCO₃⁻濃度

1964 年にわが国で最初に商品化された人工腎臓灌流原液「フソー」は、無酢酸重炭酸透析剤であったが、

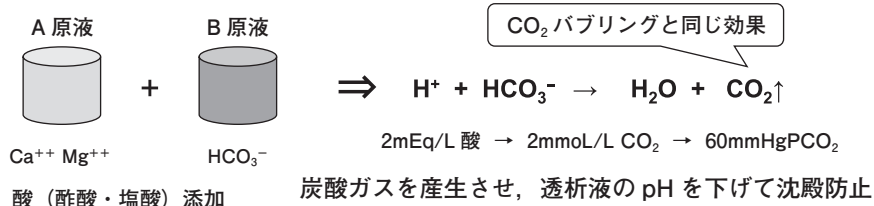
CO₂ をバブリングすることで pH を低下させ炭酸塩の沈殿を防止する煩雑な操作が必要であった。そこで 1970 代には酢酸透析剤が主流となったが、酢酸不耐症の問題から重炭酸透析液が再び注目された。その実用化を可能にした技術革新は、重炭酸透析剤に少量の酢酸を含有させることで、A 剤と B 剤の二剤化をし、A 剤に含まれる酢酸と B 剤の重炭酸イオンとが希釈混合時に化学反応 (H⁺ + HCO₃⁻ → CO₂ + H₂O) を生じ、CO₂ をバブリングすることなく炭酸ガスを発生させる手法であった (図 2)。これが酢酸含有重炭酸透析剤 (AC-BCD) として今日に至っており、AC-BCD に含有する少量の酢酸は pH 安定化のため必須の成分であった。その後 1980 年代に酢酸の生体へのさまざまな影響が懸念されるようになり、ヨーロッパでアセテートフリー・バイオフィльтраション (AFBF) が考案された¹⁶⁾。しかし AFBF は個人用 HDF 装置が必要で、適応症は代謝性アシドーシス改善不良例または透析困難症例に限定されており、一部の患者に選択される特殊な治療法として位置づけられてきた。

米国では、クエン酸 2.4 mEq/L と酢酸 0.3 mEq/L を含有したクエン酸含有重炭酸透析剤「CITRASATE[®]」が市販された¹⁷⁾。これにヒントを得てクエン酸含有無酢酸透析剤 (AF-BCD) として考案されたのが、カーボスター[®]であり、酢酸に代わってクエン酸を pH 調整用に用いることで酢酸を含まない重炭酸透析剤として市販された。わが国は現在 AC-BCD と AF-BCD、さらに AFBF の選択が可能な世界でも数少ない国と言える。

①黎明期の重炭酸透析液の pH 安定化



②AC-BCD における pH 安定化



A 原液、B 原液の直接の混合では沈殿を生じるためどちらか一方又は両液を希釈して混合する。

図 2 重炭酸透析液の pH 安定化の工夫

ここで透析液の HCO_3^- 濃度を議論する場合、AC-BCD と AF-BCD とを分けて考える必要がある。初期の AC-BCD では、重炭酸イオン濃度 30 mEq/L に酢酸 8 mEq/L を含有しており、重炭酸イオン濃度と酢酸濃度を合計した実効総アルカリ化剤濃度は、2 mEq/L の酢酸が固定酸として作用するため $(30-2) + (8-2) = 34$ mEq/L となるが、このうち 6 mEq/L の酢酸は、肝臓や筋肉内に取り込まれて重炭酸イオンに代謝される。この代謝には多少のタイムラグがあり、急激なアルカリ化を回避するうえで役立っていた。

一方、AC-BCD では酢酸を含有する分、重炭酸イオン濃度を低めに設定することが可能となる。しかし、AF-BCD では酢酸を含有しない分だけ重炭酸イオン濃度を高めに設定する必要があり、AF-BCD は重炭酸イオン濃度が 35 mEq/L とわが国の市販透析剤の中でもっとも高く (表 1)、国際的に推奨される適正な透析液組成としての重炭酸イオン濃度の上限である¹⁸⁾。

AC-BCD と AF-BCD は単純に比較できないが、いずれも透析治療中に血中重炭酸イオン濃度が透析液重炭酸イオン濃度を上回った場合、血液側から透析液側に重炭酸イオンが除去されるため、透析液重炭酸イオン濃度は、一次的な血中重炭酸イオン濃度の上限を規定する因子となる。したがって AF-BCD は過度のアルカリ化が懸念され、特に高齢者、食事たんぱく摂取量の少ない患者などでは注意が必要となる。

血液透析患者のアシドースと蛋白代謝について検討した Movill らは、炭酸水素ナトリウムの経口投与で、透析前血中 HCO_3^- 濃度を平均 19.1 mmol/L から 24.6 mmol/L に是正したところ、高感度 CRP が 10 mg/L 未満の慢性炎症のない患者群で、血清アルブミン濃度の上昇が観察されたという¹⁹⁾。107 例の血液透析患者で冠動脈石灰化指数 (CACs) を検討した Oka らは、透析前血中 HCO_3^- 濃度と CACs とは逆相関し、透析前血中 HCO_3^- 濃度が低値の患者ほど CACs が高値となることを報告している²⁰⁾。

骨折のリスクと透析前血中 HCO_3^- との関係を検討した Kato らは、二次性副甲状腺機能亢進症を伴う 890 例の血液透析患者を 3 年間観察し、透析前血中 HCO_3^- が 20.0~21.9 mmol/L の患者に対して 20.0 mmol/L 未満の患者では、骨折のリスクは 1.93 倍高く、同様に 22.0 mmol/L 以上でも骨折のリスクが増大すると報告している²¹⁾。

一方、日本透析医学会の統計調査で 2008 年から 2009 年までの 1 年間の生存率を検討した Yamamoto らは、透析前 pH が 7.4 を超える患者群は生命予後が不良であると報告している²²⁾。Gennari FJ らは、透析前血中濃度が 18~23 mmol/L 程度で死亡リスクが低く、18 mmol/L 未満および 27 mmol/L 超では死亡リスクが増大すると述べている²³⁾。現在の市販透析剤の透析液 HCO_3^- 濃度は、25.0, 27.5, 30.0, 35.0 mEq/L の 4 種類から選択可能であるが、血液透析患者の酸塩基平衡は生命予後を左右する重要な因子であり、透析液の HCO_3^- 濃度の適切な選択とその濃度管理、患者の定期的な血液ガス分析による評価が重要となる。

今後、市販される透析液は現在の濃度の範囲内で最大公約数的な濃度が求められると思われるが、AC-BCD では酢酸濃度を現在より低濃度として酢酸の生体への影響を最小限にする試みが期待される。一方、AF-BCD においては、現在 HCO_3^- 濃度が 35 mEq/L の 1 種類のみであるが、今後はやや低濃度に設定した製剤の登場により選択肢の幅が広がることが期待される。

6 ブドウ糖濃度

過去には無糖透析液が存在したが、今日ではブドウ糖濃度 100~150 mg/dL の透析液が用いられている。透析液ブドウ糖濃度と生命予後を検討した大規模臨床研究は皆無であり、この濃度が最良か否か、また現存するブドウ糖濃度 150 mg/dL を超える高濃度の透析液が必要か否かについては今後の臨床研究が待たれる。現実的には、当面現在のブドウ糖濃度の透析液が今後とも使用されるであろう。

おわりに

わが国は透析剤が医薬品であるがゆえに品質と安全性が担保されるメリットと、わずかな組成の変更であっても治験を必要とし、多大な労力と費用および時間を要するデメリットを有している。また CDDS は同時に多数の患者を効率よくかつ安全に治療可能とするが、一方で透析液組成のバリエーションは自ずと限定される。世界全体から見ればきわめて特殊な環境であるが、その治療成績は諸外国と比較して決して劣るものではなく、むしろ優れていることを勘案すれば、今後検証すべき課題が多々あるものの、われわれが今後進むべき方向性は自ずと見えてくると思われる。

本論文に関連して、申告すべき COI はありません。

文 献

- 1) 篠田俊雄：HDF での置換液補充によるナトリウムバランスに関する一考察。日透医誌 2017; 32 : 128-133.
- 2) Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al. : Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis : Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2017; 69(2) : 266-277.
- 3) Pun PH, Leirich RW, Honeycutt EF, et al. : Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinic. *Kidney Int* 2011; 79(2) : 218-227.
- 4) 久野 勉, 菊池 勘, 峰島三千男, 他 : 透析液処方の実態に関するアンケート調査報告。透析会誌 2016; 49(5) : 315-321.
- 5) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl. 113) : S1-130.
- 6) KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; Suppl 7 : 1-59.
- 7) 日本透析医学会 : 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン。透析会誌 2012; 45(4) : 301-356.
- 8) Carlo B : Effect of Dialysate Calcium Concentrations on Parathyroid Hormone and Calcium Balance During a Single Dialysis Session Using Bicarbonate Hemodialysis : A Cross-over Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(1) : 92-101.
- 9) Pun PH, Horton JR, Middleton JP : Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(5) : 797-803.
- 10) Tagawa M, Hamano T, Sueta S, et al. : Higher Dialysate Calcium Concentration Is Associated With Incident Myocardial Infarction Among Diabetic Patients With Low Bone Turnover : A Longitudinal Study. *Sci Rep* 2018; 8 : 10060.
- 11) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説 我が国の慢性透析療法の現況 (2009年12月31日現在)。日本透析医学会, 2010; 39.
- 12) Lin Li, Steria E, Rhee CM, et al. : Hypomagnesemia and Mortality in Incident hemodialysis patients. *AJKD* 2015; 66 : 1047-1055.
- 13) Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. : Hypomagnesemia is a signyfy predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2014; 85(1) : 174-181.
- 14) Kyriazis J, Kalogeropoulou K, Billirakis L, et al. : Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int* 2004; 66 : 1221-1231.
- 15) Leenders NHJ, van Ittersum FJ, Hoekstra T, et al. : Routine hemodialysis induces a decline in plasma magnesium concentration in most patients : a prospective observational cohort study. *Sci Rep* 2018; 8 : 10256.
- 16) Zucchelli P, Santoro A, Ferrari G, et al. : Acetate-Free Biofiltration : Hemodiafiltration with Base-Free Dialysate. *Blood Purif* 1990; 8 : 14-22.
- 17) Ahmad S, Callan R, Cole JJ, et al. : Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases dialysis dose. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 : 493-499.
- 18) Locatelli F, La Milia V, Violo L, et al. : Optimizing haemodialysate composition. *Clin Kidney J* 2015; 580-589.
- 19) Movilli E, Fabio Viola BF, Camerini C, et al. : Correction of Metabolic Acidosis on Serum Albumin and Protein Catabolism in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 2009; 19 : 172-177.
- 20) Oka M, Ohtake T, Mochida Y, et al. : Correlation of Coronary Artery Calcification With Pre-Hemodialysis Bicarbonate Levels in Patients on Hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012; 16 : 267-271.
- 21) Kato A, Kido R, Onishi Y, et al. : Association of Serum Bicarbonate with Bone Fractures in Hemodialysis Patients : The Mineral and Bone Disorder Outcomes study for Japanese CKD stage 5D patients (MBD-5D). *Nephron Clin Pract* 2014; 128 : 79-87.
- 22) Yamamoto T, Shoji S, Yamakawa T, et al. : Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 : 469-478.
- 23) Gennari FJ : Very low and high predialysis serum bicarbonate levels are risk factors for mortality : what are the Appropriate Interventions? *Semin Dial* 2010; 23(3) : 253-257.