

透析液組成の進歩

—新しい透析液 K-5—

山本忠司*1 前田兼徳*2 山川智之*1

*1 白鷺病院 *2 前田医院

key words : キンダリー®AF5, K 濃度, Ca 濃度, Mg 濃度, アルカリ剤濃度

要 旨

新しい透析液 K-5 (キンダリー®AF5) の第 III 相試験が、透析液 K-4 (キンダリー®AF4) を対照に 2 期に分けて実施された。この 2 回の試験を統合した患者 183 名を対象として、4 週間のクロスオーバーデータを基にその有効性を検証した。透析液組成 (mEq/L) の主たる違いは K-5 と K-4 でそれぞれ、K は 2.3 と 2.0, Ca は 2.6 と 2.75, Mg は 1.2 と 1.0, 重炭酸は 30 と 27.5, および酢酸は 8.0 と 4.2 である。エンドポイントは K-5 と K-4 における血清 K, Ca, Mg 濃度と血漿 pH, 重炭酸濃度の透析前後の変化, および各濃度の目標値とこれ未満と以上の 3 層の分布割合の比較とした。また、サブグループ解析で血漿酢酸濃度, 血漿インタクト PTH (iPTH) 濃度も比較した。K-5 は K-4 に比べて、透析前後の K 濃度は上昇, 透析前 $K \geq 4.0$ mmol/L と透析後 $K \geq 3.5$ mmol/L の割合が増加した。高 K 血症 (≥ 6.0 mmol/L) の割合に有意な増加はなかった。透析前の総, 補正, イオン化 Ca 濃度と分布割合は変化はなかった。透析前後で iPTH は K-4, K-5 ともに有意に低下した。透析前 Mg 濃度は上昇し, 2.7 mg/dL 以上の割合が増加した。透析前重炭酸濃度は低下し, 21 mmol/L 以上の割合が低下し, 17 mmol/L 未満の割合は増加した。血漿酢酸濃度 (mmol/L) は 4 時間値で, K-4 で 0.87 ± 0.29 , K-5 では 0.44 ± 0.14 であった。K-5 は高齢化という日本の状況下における透析液として有効であることが示された。

はじめに

わが国では、1960 年代に慢性腎不全での透析治療が開始され、当初はバッチ式個人型重炭酸透析であったが、その後 1970 年代に酢酸透析液に代わり、中央透析液供給システム (CDDS) を中心とした透析療法が発展した。

透析液組成も CDDS に対応して改善され、1960 年代から現在までの変化では、ナトリウム (Na) 濃度は浸透圧の問題から 135 から 140 mEq/L に増加, カリウム (K) 濃度は、高 K 血症の問題から 2.5 mEq/L から 2.0 mEq/L に低下している。カルシウム (Ca) 濃度は変化が大きく、1960 年代は 2.5 mEq/L, 1970 年代は 3.5 mEq/L, 1980 年代では活性型 VD の登場で 2.5~3.0 mEq/L と低下傾向である。マグネシウム (Mg) 濃度は 1.5 mEq/L から 1.0 mEq/L に低下している。アルカリ剤の濃度については、総量としてのアルカリ剤濃度は 35 mEq/L 程度で一定であり、酢酸濃度も酢酸添加重炭酸透析液が用いられるようになってからは 8~10 mEq/L と大きな変化はない。とくに、K, Mg, 酢酸濃度は長期にわたって変化なく、選択肢が限られていた。

このような現状の中で、新しいコンセプトの透析液 K-5 (キンダリー®AF5, 扶桑工業株式会社, 大阪) が 2020 年に承認された。今回、この K-5 についてその概要を述べる。

1 研究デザイン

透析液組成の問題は患者高齢化と大きな関連がある。わが国の2019年における調査では、平均年齢は69.1歳、その内60歳以上は78.4%、70歳以上は54.1%を占めている。高齢透析患者の特徴は食事摂取量の低下による低栄養傾向にあることである。表1はわが国の年齢層別の血清電解質、酸塩基バランスと栄養評価因子の比較であるが、70歳以上ではBMI、血清アルブミンやnPCRの低下があり、これによる血清K、Ca、補正Ca、および血清リンの低下が認められる。また、血清Mgにおいても高齢患者での低下が報告されている¹⁾。透析液組成は適応となる患者の割合ができるだけ最大となるように設計されてきた。しかし、高齢透析患者での血清電解質濃度の変化により、適正な透析という観点から透析液組成も再検討する必要性がでてきた。

K-5は透析液組成の中でも、Kをわが国で主流の透析剤に比べて0.3 mEq/L高い2.3 mEq/L、Mgを0.2 mEq/L高い1.2 mEq/L、Caを従来にない濃度の2.6 mEq/L、酢酸を約半分の4.2 mEq/Lとした透析液である。組成の有効性の評価には血清濃度の推奨値（目標値）を決めなければならない。これについては国内外の大規模研究やガイドラインが検討されたが、その多くが海外での諸条件（高体重、個人型透析、週中日の検査データ、多様な人種など）による解析であることから参考程度とし、主に2009年の日本透析医学会（JSDT）統計調査¹⁾、およびわが国のガイドラインを考慮して設定された。しかし、JSDTの調査は約10年前のデータであり、また、多くは観察研究であることから、目標値も暫定的なものとなったことは否めない。最終的に透析前の目標値は、 $4.0 \leq$ 血清K濃度 < 6.0 mmol/L、 $8.4 \leq$ 血清総Ca（補正Ca濃度） < 10.0

mg/dL、 $1.13 \leq$ 血清イオン化Ca濃度 < 1.25 mmol/L、 $2.7 \leq$ 血清Mg濃度 < 3.0 mg/dL、 $17 \leq$ 血漿重炭酸濃度 < 21 mmol/L、 $7.32 \leq$ 血漿pH < 7.40 とした。透析後の目標値については、血清K濃度のみを設定し、 $3.5 \leq$ 血清K濃度 < 4.0 mmol/Lとした。

K-5の第Ⅲ相試験はK-4（キンダリー[®]AF4、扶桑工業株式会社）を対照に、2016年1月から2016年10月までの試験Iと2018年5月から2018年9月までの試験IIに分けて行われ、試験Iは128名、試験IIは55名の、K-4とK-5の4週間によるランダム化非盲検クロスオーバー試験である。K-5の安全性、有効性については試験Iまたは試験IIですでに報告されているが^{2,3)}、本稿は、この二つの試験を統合した183名について、有効性を再検討したものである。

エンドポイントは、

- ① K-5とK-4における血清K、Ca、Mg濃度と血漿pH、重炭酸濃度の透析前後の変化
- ② 各血清濃度の目標値とこの値未満と以上（異常値）の3層の分布割合の比較と、K-5における異常値の尤度（オッズ比）の比較

とした。また、サブグループ解析で血漿酢酸濃度、血漿インタクトPTH（iPTH）濃度を比較した。透析液組成（mEq/L）は、K-5が、Na：140、K：2.3、Ca：2.6、Mg：1.2、Cl：113.9、重炭酸：30、酢酸：4.2、glucose：150（mg/dL）である。また、K-4が、Na：140、K：2.0、Ca：2.75、Mg：1.0、Cl：112.25、重炭酸：27.5、酢酸：8、glucose：125（mg/dL）である。

以下に、K濃度、Ca濃度、Mg濃度、重炭酸と酢酸濃度を中心に述べる。

2 K濃度について

透析前血清K濃度（mmol/L）は、K-4で 4.8 ± 0.7 、K-5で 5.1 ± 0.7 と有意に上昇した。K-4、K-5ともに目

表1 年齢層別による血清電解質、酸塩基バランス、栄養評価因子の比較

年齢	BMI (kg/m ²)	血清Alb (g/dL)	血清K (mmol/L)	血清総Ca (mg/dL)	血清補正Ca (mg/dL)	血清P (mg/dL)	nPCR (g/kg/day)	Kt/V	血漿重炭酸 (mmol/L)	血漿pH
≥70歳 (n=5,784)	20.7 (3.1)	3.57 (0.39)	4.86 (0.83)	8.9 (0.8)	9.31 (0.79)	4.91 (1.29)	0.85 (0.16)	1.43 (0.29)	21.0 (2.8)	7.357 (0.047)
60~69歳 (n=4,636)	21.3 (3.3)	3.72 (0.37)	5.04 (0.80)	9.1 (0.8)	9.39 (0.82)	5.32 (1.35)	0.89 (0.17)	1.45 (0.28)	20.4 (2.9)	7.351 (0.048)
<60歳 (n=4,712)	21.9 (4.0)	3.86 (0.36)	5.10 (0.77)	9.2 (0.8)	9.37 (0.80)	5.72 (1.44)	0.92 (0.17)	1.44 (0.31)	20.1 (2.9)	7.350 (0.048)

単位：平均（SD）。BMI：体格指数，Alb：アルブミン，nPCR：標準化蛋白異化率，P：無機リン
文献24より引用改変。

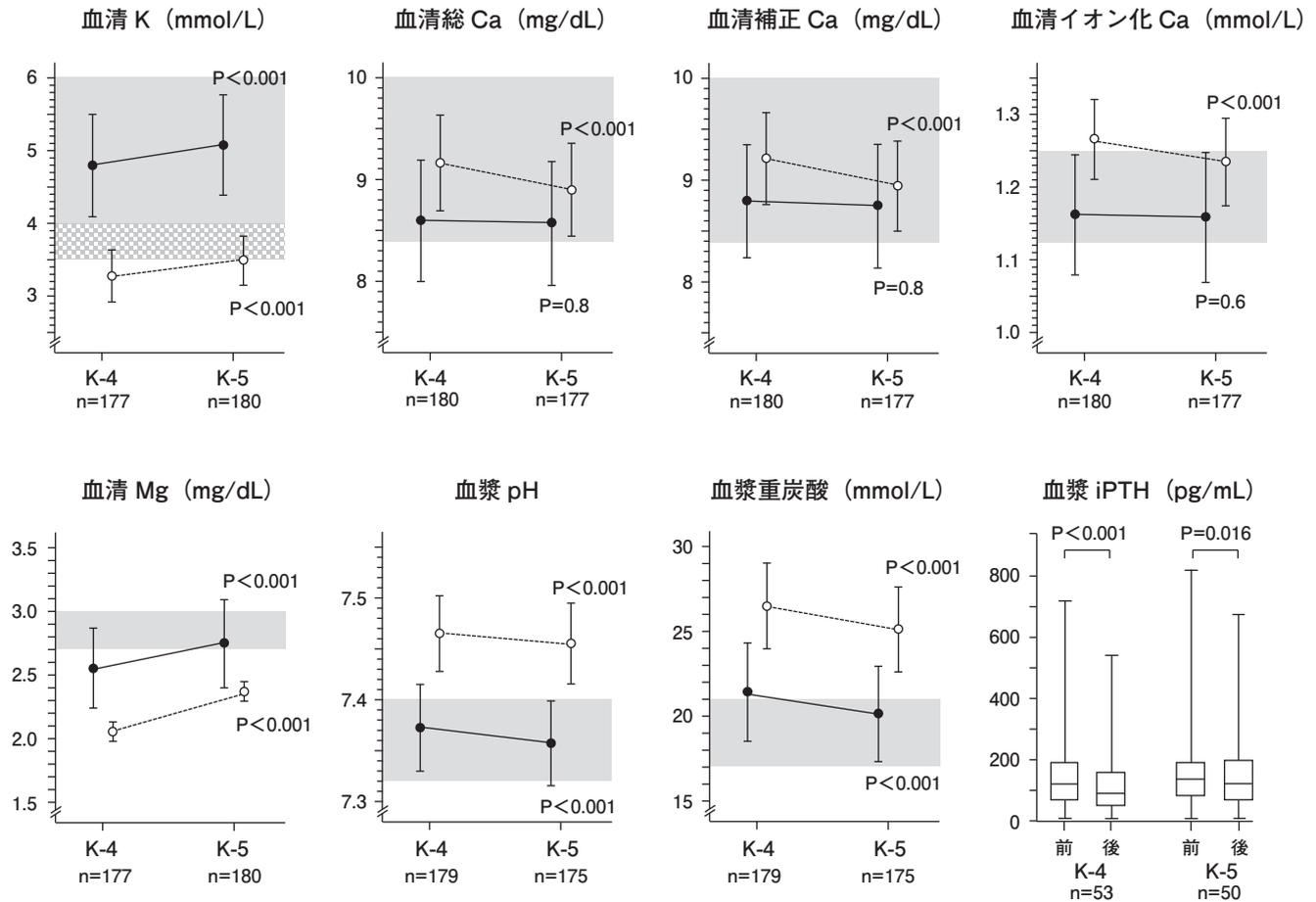


図1 K-4とK-5における透析前後の変化

値は平均±SDまたは中央値(四分位)．●は透析前，○は透析後を示す．グレー部分は透析前の目標値範囲，網掛け部分は透析後の目標値範囲を示す．P値は血清電解質，酸塩基パラメータはt-test (vs K-4)，iPTHはWilcoxon signed rank testを用いた．

標値内であった(図1)．透析前の濃度層別割合分布ではK-4とK-5の間で差が認められたが，6.0 mmol/L以上と目標値4.0~5.9 mmol/Lの割合には差がなく(P=0.1およびP=0.5， χ^2 -test)，4.0 mmol/L未満の割合はK-5で有意に低値であった(P=0.024， χ^2 -test)(図2)．K-5による異常値オッズ比は，6.0 mmol/L以上で1.73であったが有意ではなく，4.0 mmol/L未満で0.39と有意に低下した(表2)．

透析後血清K濃度(mmol/L)はK-4で 3.3 ± 0.4 ，K-5で 3.5 ± 0.3 と有意に上昇した．K-4では平均値は目標値未満となったが，K-5での平均値は目標値範囲内におさまった(図1)．濃度層別分布割合ではK-4とK-5で差が認められ，K-5で4.0 mmol/L以上と3.5~3.9 mmol/Lで増加(P=0.012およびP<0.001， χ^2 -test)，3.5 mmol/L未満で低下した(P<0.001， χ^2 -test)(図2)．K-5による異常値オッズ比は，4.0 mmol/L以上で3.46と有意に増加，4.0 mmol/L未満で0.36

と有意に低下した(表2)．

透析液K濃度を上昇させることによるリスクは高K血症である．今回の結果は，K-5での分布割合と異常値オッズ比は有意ではなく，大きな問題はないと考えられた．欧州では高K血症の頻度が多いにもかかわらず，透析液K濃度は3.0~4.0 mEq/Lの使用が増加している⁴⁾．これは高K血症よりも，低K血症によるSCD(sudden cardiac death)やK濃度勾配(透析液-血清K濃度較差)の増大による不整脈などのリスクが注目されているからである⁵⁾．とくに，透析後低K血症は重要であるとされ，J-DOPPS(Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)で，透析後K濃度3.0~3.5 mmol/Lと比較して，3.0 mmol/L未満の死亡リスクハザード比(HR)は調整モデルで1.44[1.14~1.82]であり，透析前の低K血症も合併した場合にそのリスクは高いとされている⁶⁾．

今回の研究では，透析後K濃度3.5 mmol/L未満の

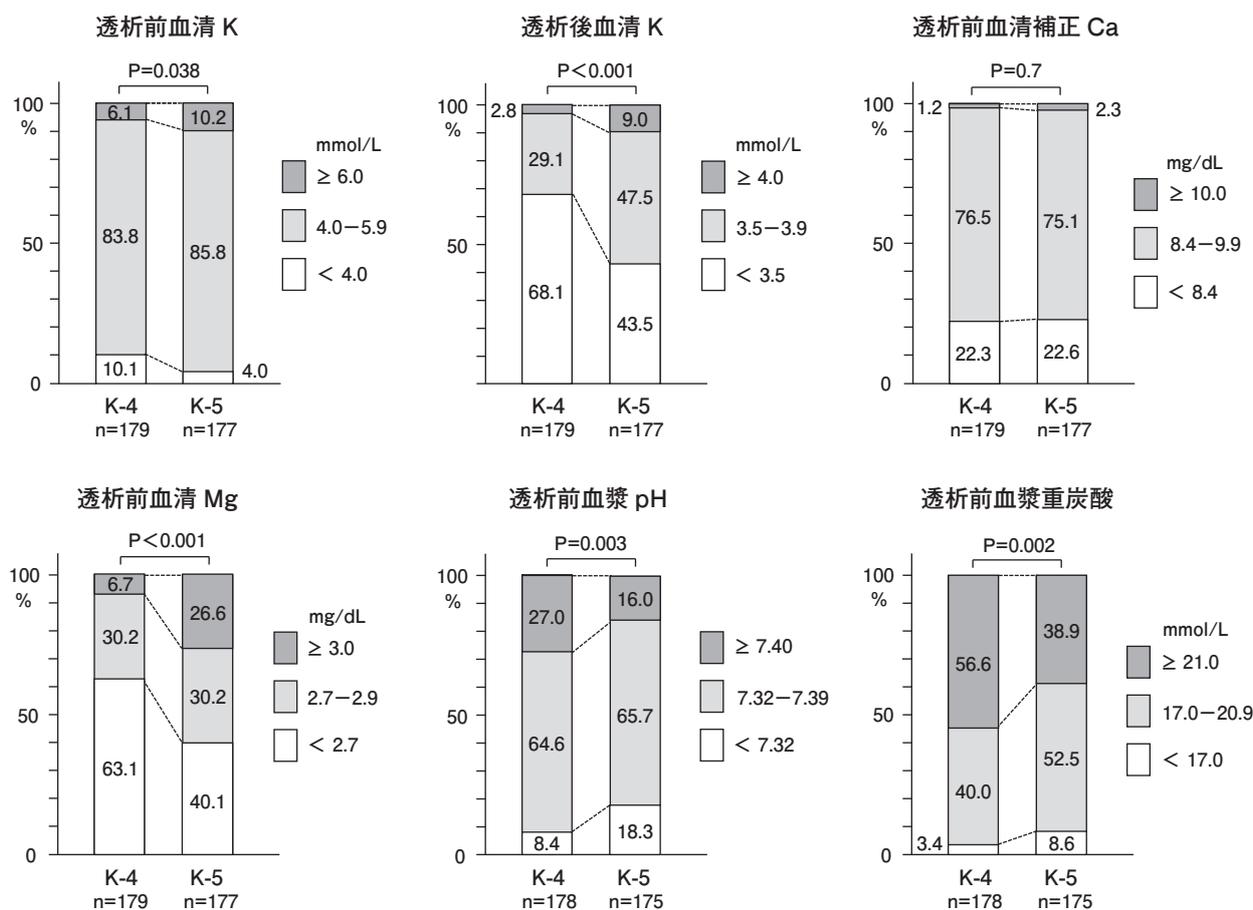


図2 K-4とK-5における血清値層別割合の比較
P値はすべて χ^2 -test.

表2 K-5における異常値の割合とオッズ比

異常値	患者数 (%)		オッズ比 (95% CI)	
	K-4	K-5		
血清 K (透析前) (mmol/L)	≥ 6.0	11 (6.1)	18 (10.1)	1.73 (0.79-3.77)
	< 4.0	18 (10.1)	7 (4.0)	0.39 (0.21-0.74)
血清 K (透析後) (mmol/L)	≥ 4.0	5 (2.8)	16 (9.0)	3.46 (1.24-9.66)
	< 3.5	122 (68.1)	77 (43.5)	0.36 (0.23-0.55)
血清 Mg (mg/dL)	≥ 3.0	12 (6.7)	47 (26.6)	5.03 (2.56-9.87)
	< 2.7	113 (63.1)	71 (40.1)	0.39 (0.26-0.60)
血漿 pH	≥ 7.4	48 (27.0)	28 (16.0)	0.52 (0.31-0.87)
	< 7.32	15 (8.4)	32 (18.3)	2.43 (1.27-4.67)
血漿重炭酸 (mmol/L)	≥ 21.0	101 (56.6)	68 (38.9)	0.63 (0.42-0.94)
	< 17.0	6 (3.4)	15 (8.6)	2.69 (1.02-7.10)

CI: 信頼区間

割合は、K-4からK-5で68.1%から43.5%に有意に低下したが、それでも高頻度である。この割合は2008年JSDT統計調査報告での44.7%と大差ない。この当時の患者平均年齢は約65歳、70歳以上の割合は約40%であり、今回のK-4での68.1%が示すように高齢化に伴い、その割合は増加している。透析液K濃度2.3 mEq/Lでの高K血症の頻度は少なく、透析後3.5

mEq/L未満の頻度が多いことも考慮すると、透析液K濃度2.5 mEq/Lも今後、検討されるべきかもしれない。

3 Ca濃度について

透析前総Ca, 補正Ca濃度およびイオン化Ca濃度は、K-4とK-5で有意差を認めなかった。K-4, K-5と

表3 透析液 Ca 濃度による Ca マスバランスの比較

	透析液 Ca (mEq/L)					
	1.5	2.0	2.5	2.75	3.0	3.5
Hou ¹⁰⁾	-232 ± 40	—	216 ± 136	—	—	876 ± 92
Karohl ¹¹⁾	—	-578 ± 389	-468 ± 563	—	46 ± 400	405 ± 413
Basile ¹²⁾	—	—	75 ± 122	182 ± 125	293 ± 228	—

単位, 平均 ± SD (mg)

もに各平均値は目標値内であった (図1). 濃度層別割合分布でも K-4 と K-5 で総 Ca, 補正 Ca とイオン化 Ca には差を認めなかった (それぞれ, $P=0.5$, $P=0.7$ および $P=0.8$, χ^2 -test). 補正 Ca の割合分布を図2に示す.

透析後総 Ca 濃度 (mg/dL) は K-4 から K-5 への変更により, 9.17 ± 0.48 から 8.90 ± 0.47 , 補正 Ca (mg/dL) は 9.21 ± 0.45 から 8.94 ± 0.45 , イオン化 Ca (mmol/L) は 1.27 ± 0.06 から 1.24 ± 0.06 にそれぞれ有意に低下した (図1). iPTH の K-4 と K-5 での4週間の変化では (中央値 [四分位], pg/mL), K-4 は, 129.5 [$81.3 \sim 225.3$] から 150.0 [$76.5 \sim 216.8$] と変化なく ($P=0.9$, $n=62$, Wilcoxon signed rank test), K-5 でも, 134.5 [$80.0 \sim 279.5$] から 139.5 [$85.0 \sim 250.3$] と変化なかった ($P=0.9$, $n=64$, Wilcoxon signed rank test). 透析前後の変化では, K-4 ($n=53$) で 123.0 [$68.0 \sim 199.0$] から 88.0 [$48.0 \sim 154.5$] に有意に低下, K-5 ($n=50$) も 137.0 [$85.3 \sim 192.3$] から 119.0 [$66.0 \sim 196.5$] に有意に低下した (図1).

透析液 Ca 濃度と死亡リスクの関連では, DOPPS の報告では, 透析液 Ca 濃度 1 mEq/L の上昇で全死亡相対リスクは 1.13 倍増加するとしている⁷⁾. 一方, 低透析液 Ca 濃度もリスクであり, その一因としては心室性不整脈や SCD が考えられており, QTc (corrected QT interval) 延長や QTc dispersion の増加は SCD を増加させる⁸⁾. SCD 頻度は透析液 Ca 濃度 2.5 mEq/L 未満で 2 倍の上昇, 血清補正 Ca 1 mg/dL の増加で 1.1 倍の上昇, 血清-透析液 Ca 濃度勾配の 1 mEq/L の増加で 1.4 倍上昇するとされ, 血清補正 Ca 濃度の高い患者での低 Ca 濃度透析液の使用の危険性が示唆されている⁹⁾.

透析液 Ca 濃度の選択には Ca マスバランスが最も重要である. 慢性的な正の Ca バランスは異所性石灰化や低回転骨の原因となり, 大きな負の Ca バランスは骨粗しょう症や骨折増加の原因となるため, そのバ

ランスはニュートラル近くとすることが必要である. Ca バランスを調整する主たる因子は透析液 Ca 濃度であるが, PTH, CKD-MBD 関連薬や除水量にも影響を受け複雑である. Ca バランスには二つの考え方があり, 一つは1透析当たりのバランスであり, もう一つは週当たりの総バランスである. 透析液 Ca 濃度別の1透析当たりの Ca バランスの比較を表3に示す. 透析前の総 Ca 濃度とイオン化 Ca 濃度, および除水量が統一されていないので差はあるが, 平均すると透析液 Ca 濃度 2.5 mEq/L 未満では負, 以上では正となっている. 週当たりの Ca バランスでは, Gotch らはニュートラルになるための透析液 Ca 濃度は 2.5 mEq/L より低く, 平均で $2.0 \sim 2.2$ mEq/L 付近であるとしている¹³⁾.

Ca バランスのもう一つの問題として, 日本人での低体格, 低 Ca 摂取量がある. 日本人は欧米人に比べて Ca 摂取量は低く, とくに透析患者では $6 \sim 8$ mg/kg/day とされる. 伊達らの 33 名での報告では, わが国の透析患者の1日の Ca 摂取量を 400 mg, 吸収率を 20% とし, 週当たりの Ca 吸収量は 560 mg, Ca バランスをニュートラルにする1透析当たりの Ca 除去量は 190 mg であり, このための透析液 Ca 濃度は 2.5 mEq/L であるとした¹⁴⁾. Ca バランスを負にするか正にするか, 1透析当たりか週当たりで考えるかは一定した見解がないが, 1透析当たりの Ca バランスの大きな正は回避し, 週当たりのバランスをニュートラル近くにする, その上で薬剤等により患者個々で対応することが重要である.

K-5 の Ca 濃度は, 2.5 と 2.75 mEq/L の中間の 2.6 mEq/L としたものであるが, 透析後の変化で総 Ca, 補正 Ca, イオン化 Ca 濃度は K-5 で低下しており, 同一患者で透析前イオン化 Ca 濃度と除水量に変化がないという条件で低下していること, および iPTH が4週間で変化なく, 透析前後で低下していることから, Ca バランスは若干の正で 2.75 mEq/L より負であることが推測される. 表1にも示したが, 高齢患者の

血清 Ca 濃度は低下傾向にあり、2.6 mEq/L は至適濃度と考えられるが、K-5 における Ca バランス研究と長期間における iPTH の観察が必要である。

4 Mg 濃度について

透析前 Mg 濃度 (mg/dL) は、K-4 で 2.55 ± 0.32 、K-5 で 2.74 ± 0.35 と有意に上昇した。K-5 で平均値は目標値内であった (図 1)。透析前の濃度層別割合分布では K-4 と K-5 の間で差が認められたが、目標値 2.7~2.9 mg/dL の割合には差がなく ($P=0.5$, χ^2 -test), 3.0 mg/dL 以上は K-5 で有意に高値であり ($P<0.001$, χ^2 -test), 2.7 mg/dL 未満で有意に低値であった ($P<0.001$, χ^2 -test) (図 2)。K-5 による異常値オッズ比は、3.0 mg/dL 以上で 5.03, 2.7 mg/dL 未満で 0.39 と有意であった (表 2)。透析後 Mg 濃度は、K-4 で 2.08 ± 0.15 、K-5 で 2.37 ± 0.16 と有意に上昇した (図 1)。

血清 Mg 濃度と死亡リスクの関係で、Ishimura らは、血清 Mg 濃度が 2.77 mg/dL 以上で死亡率は低く、血清 Mg 濃度の 1 mg/dL の上昇で死亡率は 0.485 倍低下するとした¹⁵⁾。Sakaguchi らは、JSDT レジストリー約 14 万人での観察研究で、血清 Mg 濃度と心血管死亡率および全死亡の間に U 字型の関係があり、血清 Mg 濃度が 2.7 mg/dL 未満および 3.1 mg/dL 以上で死亡率が高値であるとし、高 Mg 血症よりも低 Mg 血症でその影響は大きいとした¹⁶⁾。

高血清 Mg の低リスクには石灰化抑制作用が関係するとされ、Mg 製剤を投与された患者で、血清 Mg 濃度の増加に伴う冠動脈石灰化スコア進行の遅延や頸動脈内膜中膜厚の改善が報告されている¹⁷⁾。また、Mg は Ca 受容体も活性化するため、PTH や骨代謝マーカーにも影響し、血清 Mg 濃度と iPTH の間には逆相関があることが報告されている¹⁸⁾。

今回の研究では、死亡リスクなどの観点から高い血清 Mg に優位性があること、また高齢患者での低 Mg 血症傾向を考慮して、透析液 Mg 濃度は 1.0 mEq/L では 2.61 ± 0.52 mg/dL と低値であり¹⁶⁾、1.5 mEq/L では 3.15 ± 0.64 mg/dL と高値が報告されていることから¹⁹⁾、中間値である 1.2 mEq/L とした。透析液 Mg 濃度の決定には透析中における Mg バランスが必要であるが、この研究は皆無である。しかし、血清 Mg 分画、とくに透析前後のイオン化 Mg と総 Mg 濃度には相関があるということからある程度推測可能であり、実際に、

極端な低アルブミン血症やクエン酸含有重炭酸透析液使用下でない限り、Mg バランスについては透析液と血清の Mg 濃度などから推測されている。

バランスシミュレーションは透析液と血清の透析性 Mg (イオン化 Mg, 複合型 Mg) の濃度較差により決まるが、血清濃度は必ず血漿水濃度に換算後、Donnan 補正しなければならない。この補正関係は複雑であるので簡単に述べると、血清のイオン化 Mg を 68%、複合型 Mg を 16%、透析液のイオン化 Mg を 92%、および複合型 Mg を 8% とすると、透析液 Mg 濃度 1.0 mEq/L のイオン化 Mg 濃度は 0.86 mEq/L であり、透析患者の透析前のイオン化 Mg 濃度の平均値 1.08 mEq/L からすると必ずイオン化 Mg は大きな負バランスとなる。

同様に複合型 Mg 濃度も血清のほうが高く大きな負バランスとなる。いま、血清 Mg 濃度を 2.60 mg/dL とすると、血清と透析液の濃度較差は透析液 1.0 mEq/L のとき 0.98 mg/dL の負、1.5 mEq/L のとき 0.89 mg/dL の負と計算される。いま、血清 Mg 濃度目標値を 2.6 から 3.0 mg/dL の中間である 2.80 mg/dL、濃度較差を単純に透析液 1.0 と 1.5 mEq/L の中間である 0.94 mg/dL とした場合、透析液 Mg 濃度は 1.17 mEq/L と計算される³⁾。今回の K-5 では透析液 Mg 濃度は 1.2 mEq/L としたが、透析前値は 2.75 ± 0.36 mg/dL であり、シミュレーションよりは若干低値となった。

K-5 では Mg 濃度 1.0 mEq/L での負バランスは軽減され、また、目標値である血清 Mg 濃度 2.7 mg/dL 以上を達成している。しかし、K-5 の血清 Mg 濃度の分布では、2.7 mg/dL 未満は 40.1%、3.0 mg/dL 以上は 26.6% 存在し、最低値は 1.9 mg/dL、最高値は 3.7 mg/dL である。また、年齢層別でみると、70 歳以上では K-4 で 2.50 ± 0.31 mg/dL、K-5 で 2.69 ± 0.33 mg/dL、70 歳未満では K-4 で 2.56 ± 0.32 mg/dL、K-5 で 2.76 ± 0.36 mg/dL であり、高齢患者での低 Mg 血症の是正が十分でないことが示唆される。今後、Mg バランス測定による検討が必要であると考えらる。

5 重炭酸濃度と pH について

透析前重炭酸濃度 (mmol/L) は、K-4 で 21.9 ± 2.9 、K-5 で 20.4 ± 2.7 と有意に低下した。K-5 で平均値は目標値内であった (図 1)。透析前の濃度層別割合分布では K-4 と K-5 の間で差が認められ、21 mmol/L 以上

ではK-5で有意に低値 ($P=0.001$, χ^2 -test), 目標値 17.0~20.9 mmol/LはK-5で有意に増加 ($P=0.017$, χ^2 -test), 17 mmol/L未滿ではK-5で有意に増加した ($P=0.039$, χ^2 -test) (図2). K-5による異常値オッズ比は, 21 mmol/L以上で0.63と有意に低下, 17 mmol/L未滿で2.69と有意に上昇した (表2). 透析前 pHはK-4で 7.373 ± 0.044 , K-5で 7.356 ± 0.042 と有意に低下した. K-4, K-5ともに平均値は目標値内であった (図1). 濃度層別分布割合ではK-4とK-5で差が認められ, 7.4以上ではK-5で低下 ($P=0.012$, χ^2 -test), 目標値 7.32~7.39はK-4とK-5に差はなく ($P=0.8$, χ^2 -test), 7.32未滿ではK-5で有意に増加した ($P=0.006$, χ^2 -test) (図2). K-5による異常値オッズ比は, 7.4以上で0.52と有意に低下, 7.32未滿で2.43と有意に上昇した (表2). 透析後重炭酸濃度 (mmol/L)は, K-4で 26.5 ± 2.5 , K-5で 25.4 ± 2.5 と有意に低下し, 透析後 pHはK-4で 7.465 ± 0.038 , K-5で 7.455 ± 0.040 と有意に低下した (図1).

重炭酸濃度の目標値については多くの観察研究がある. 1990年の米国NMC (National Medical Care)の研究では, 血清重炭酸濃度と死亡リスクはU字関係があり, 17.5~25 mmol/Lの間で最も死亡リスクが低いことが示された²⁰. 2003年のK/DOQI (Kidney Diseases Outcome Quality Initiative) ガイドラインでは, アシドーシスによる蛋白や骨代謝異常の観点から血清重炭酸濃度は22 mmol/L以上が推奨され²¹, 2004年DOPPSでは, 血清重炭酸濃度と調整後死亡リスクは17~21 mmol/Lが最も死亡リスクが低いことが示された²². 2013年のDaVita施設の研究では17~27 mmol/Lで死亡リスクの低下が報告された²³.

これらの研究からは, 至適重炭酸濃度の一定した見解はなく, とくに, 上限値として22 mmol/L未滿か以上かで矛盾した結果となっている. これは交絡因子の問題や調整しきれていない残余交絡の問題がある可能性があるが, もう一つは重炭酸中心の酸塩基の考え方には限界があることである. 重炭酸による酸塩基是正の評価では, 血中の H^+ 濃度の変化はまったく反映されず, 重炭酸濃度が正常であっても呼吸性のアシドーシスまたはアルカローシスにより, みかけ上のみ正常化している可能性があり, これらによるリスクは調整することができない. このことについては, 筆者らはJSDTレジストリーのデータによる解析で, pHが

重炭酸濃度よりも死亡リスクと関連し, 交絡因子の影響を受けにくいことを示している²⁴.

今回の研究では, 重炭酸濃度の目標値はDOPPSの研究が多くで採用されていることから上限値を22 mmol/Lとし, 下限値については, 筆者らの過去の研究では18 mmol/L, 第III相試験では20 mmol/Lとしたが, 今回の研究では最近のデータを参考として再度18 mmol/Lに戻している.

pHの目標値については筆者らの研究から7.32~7.40とした²⁴. また, 重炭酸濃度については, わが国での測定は総 CO_2 濃度による週中日の測定ではなく, 血液ガス分析による週初めの測定であることから, 目標濃度18~22 mmol/Lはわが国では17~21 mmol/Lとなる. わが国の2008年JSDT調査での透析前血漿重炭酸濃度 20.6 ± 3.0 mmol/Lはこの範囲に入っている. 今回の研究では, K-5の平均値は 20.4 ± 2.7 mmol/Lであり, 重炭酸21 mmol/L以上の割合は減少, 目標値の割合は増加していることから目標を達成していると考ええる. 重炭酸17 mmol/L未滿の患者は8.6%存在するが今後の課題である.

わが国で主に使用されている透析液は海外に比べて低重炭酸濃度 (25~30 mEq/L), 高酢酸濃度 (8~10 mEq/L)が主流である. 年齢層別の血漿pHおよび重炭酸濃度と透析条件, 栄養評価因子の比較では, 70歳以上では60歳未滿と比較して, 透析条件 (透析液アルカリ剤濃度とKt/V)は同じであっても, 血漿重炭酸は 21.0 ± 2.8 mmol/Lと60歳未滿より1 mmol/L程度高値となっている. これは, 70歳以上での低体重, 低アルブミンや低nPCRに示される低栄養状態が関係していることが推測される (表1).

現在, 使用されている透析液アルカリ剤濃度では, 高齢者の多くが今回の研究の目標値からは酸塩基は過是正となる可能性がある. 過是正を避けるには, 透析液総アルカリ剤濃度を下げる必要があるが, これまでは重炭酸と酢酸は同等の能力をもち, 重炭酸と酢酸どちらで調整されても同じと考えられてきた. しかし, われわれも参加した最近の国際的研究では, 酢酸は重炭酸に等価に代謝されるが, 重炭酸と酢酸でその酸塩基是正効果には差があり, 酢酸が大きな役割をもつことが指摘されている^{25~27}. これらの研究から, わが国のCDDSを考慮して, 透析液重炭酸濃度は30 mEq/Lと従来の透析液と同程度としたものであるが, 透析液

表4 K-4とK-5における血漿酢酸濃度に関連する因子の単変量および多変量解析

	K-4 (n=65)				K-5 (n=65)			
	r	P	β	P	r	P	β	P
性 (男)	0.363	0.003	0.130	0.2	0.380	0.002	0.171	0.1
年齢 (歳)	0.288	0.020	0.218	0.052	0.259	0.037	0.167	0.1
透析期間 (年)	0.297	0.016	0.240	0.029	0.160	0.2	0.089	0.4
体重 (kg)	-0.507	<0.001	-0.338	0.011	-0.496	<0.001	-0.345	0.013

r: 相関係数, β : 標準化偏回帰係数

酢酸濃度は4.2 mEq/Lと半減させ、透析前重炭酸濃度の低い症例には重炭酸による酸塩基は正が効果的に作用するように、透析前重炭酸濃度が高い症例には酢酸による酸塩基は正効果を低減させるように、重炭酸濃度を高めに酢酸濃度を低めにしたものである。

今回の研究では、K-4で重炭酸濃度21 mmol/L以上の患者の平均は 23.9 ± 1.9 mmol/Lであったが、K-5により 20.7 ± 3.0 mmol/Lと有意に低下し ($P < 0.001$, t-test, $n = 99$), K-4で17 mmol/L未満の患者の 15.6 ± 1.1 mmol/LはK-5で 18.6 ± 2.3 mmol/Lと有意に上昇し ($P = 0.013$, t-test, $n = 7$), 透析液重炭酸濃度の調整だけでは得られない効果がでている。

透析中の血漿酢酸濃度については、2時間値と4時間値でK-4とK-5の間に有意な差を認め、4時間のK-4の平均酢酸濃度(最小値-最大値)は 0.87 ± 0.29 (0.34-1.63) mmol/L, K-5では 0.44 ± 0.14 (0.16-0.84) mmol/Lであり、米国での酢酸4 mEq/Lと8 mEq/Lでの研究と比較して高値であった²⁸⁾。これは酢酸の代謝が体格(筋量)に影響されることが原因と考えられる。表4にK-4とK-5での透析後の酢酸濃度に影響する因子の単変量および多変量解析の結果を示す。単変量解析では性(男)、年齢、透析期間に正の相関、体重に負の相関が認められたが、多変量解析ではK-4とK-5に体重が共通の負の因子であった。今回の研究でも、血漿酢酸濃度と体重は逆相関があり、K-4とK-5で体重が低い患者で血清濃度が高い傾向が示された(図3)。

透析患者における酢酸の代謝速度は3 mmol/hr/kg程度であり²⁹⁾、通常の場合、従来の透析液8 mEq/Lでも酢酸不耐症などの問題はないが³⁰⁾、循環不全や加齢による代謝能力の低下には注意が必要である。血漿酢酸濃度はK-4で1.6 mmol/Lを超えることがあったが、K-5ではすべての症例で1 mmol/L未満であり、酢酸による影響は低減することが示唆された。

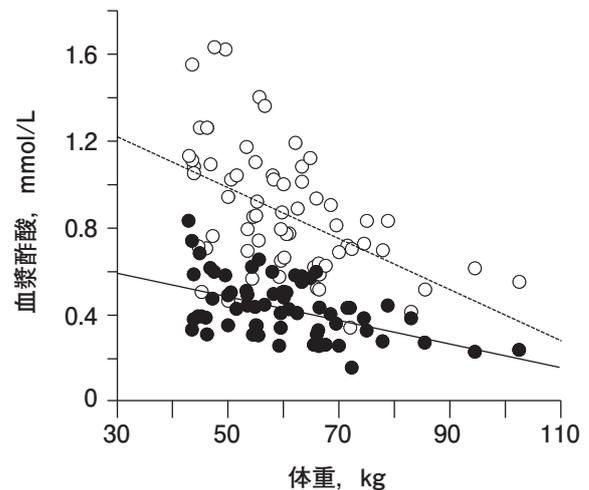


図3 K-4とK-5における体重と血漿酢酸濃度の相関

○はK-4, ●はK-5を示す。回帰式は $y = 1.568 - 0.0117x$ (K-4, $r = -0.507$, $p < 0.001$, $n = 65$); $y = 0.758 - 0.0054x$ (K-5, $r = -0.496$, $P < 0.001$, $n = 65$).

酢酸の影響については、過敏症(hypersensitivity)のあることが報告されている。これは酢酸透析液の時代から症例報告があり、発症時期や透析中の時間帯は一定でなく、主たる症状は、痒痒症、呼吸困難、発熱、低血圧などのアレルギー反応であるとされる。最近の3~8 mEq/Lの酢酸を含む重炭酸透析液でもいくつかの症例報告があり、好酸球数、血清IgE、サイトカイン濃度、CRPや薬物誘発性リンパ球刺激試験など、その原因が調べられているが一定した見解はない。広義に酢酸不耐症とされることもあるが、われわれが知る限り、わが国を含む世界での報告は十数例のみであり非常にまれであると考えられる。また、血漿酢酸濃度が低値であっても過敏症の発症が濃度依存的であるかどうか不明であり、K-5の4.2 mEq/Lでも発症する可能性は否定できず、今後の研究課題である。

おわりに

K-5についてその概要を述べてきた。新しい透析液の構想は約10年前より開始され、筆者らはアドバイ

ザリーボードのメンバーとしてその設計・開発にかかわってきた。中心的課題としては、先に述べたようにK, Ca, Mgと酢酸濃度の見直しであり、この方面のエキスパートの人々にも意見を求めた。酢酸については、当時、低濃度であっても透析中の愁訴が問題となっており、クエン酸含有重炭酸透析液や acetate free biofiltration で改善されていることから、海外で主に使用されている3~4 mEq/Lの濃度が検討された。しかし、開発の途中で酢酸による酸塩基是正効果が見直され、酢酸の問題としては、愁訴の低減と同時に酸塩基の問題として取り組むこととなった。

K-5の組成は患者高齢化を見据えたものであったが、CDDSという条件を満たすには限界があり、また、わが国では必須であるドライケミカル化も製剤上の問題から組成に少なからず影響した。K-5の組成は長時間透析やオンラインHDFなどの高効率透析にも適応になる可能性があり、これは今後の課題と考えている。

利益相反：前田兼徳は扶桑薬品工業株式会社より講演料を受領している。他の著者に申告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 中井 滋, 井関邦敏, 伊丹儀友, 他：わが国の慢性透析療法の実況 (2009年12月31日現在)。透析会誌 2010; 44: 1-36.
- 2) 前田兼徳, 山川智之, 熊川健二郎, 他：慢性腎不全患者を対象としたK-LA5の実薬対照無作為比較試験—K-LA5-001試験 (第III相)一。新薬と臨牀 2020; 69: 1398-1439.
- 3) 山川智之, 前田兼徳, 熊川健二郎, 他：K-LA5の実薬対照無作為化クロスオーバー比較試験—K-LA5-002試験 (第III相)一。新薬と臨牀 2021; 70: 2-42.
- 4) 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: 266-277.
- 5) Brunelli SM, Spiegel DM, Du Mond C, et al. : Serum-to-dialysate potassium gradient and its association with short-term outcomes in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 1207-1214.
- 6) Ohnishi T, Kimachi M, Fukuma S, et al. : Postdialysis Hypokalemia and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14: 873-881.
- 7) Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. : Predictors and consequences of altered mineral metabolism : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 2005; 67: 1179-1187.
- 8) Genovesi S, Rossi E, Nava M, et al. : A case series of chronic haemodialysis patients : mortality, sudden death, and QT interval. Europace 2013; 15: 1025-1033.
- 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: 797-803.
- 10) Hou SH, Zhao J, Ellman CF, et al. : Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. Am J Kidney Dis 1991; 18: 217-224.
- 11) Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, et al. : Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1244-1251.
- 12) Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. : Effect of dialysate calcium concentrations on parathyroid hormone and calcium balance during a single dialysis session using bicarbonate hemodialysis : a crossover clinical trial. Am J Kidney Dis 2012; 59: 92-101.
- 13) Gotch FA : Pro/Con debate: the calculation on calcium balance in dialysis lowers the dialysate calcium concentrations (pro part). Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2994-2996.
- 14) 伊達敏行：透析液の種類と選択—私の選択—。透析フロンティア 2005; 15: 5-7.
- 15) Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, et al. : Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. Magnes Res 2007; 20: 237-244.
- 16) Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. : Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. Kidney Int 2014; 85: 174-181.
- 17) Turgut F, Kanbay M, Metin MR, et al. : Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. Int Urol Nephrol 2008; 40: 1075-1082.
- 18) Ohya M, Negi S, Sakaguchi T, et al. : Significance of serum magnesium as an independent correlative factor on the parathyroid hormone level in uremic patients. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3873-3878.
- 19) 橋本寛文, 筒井信博, 今川章夫：透析液マグネシウム濃度の再検討。透析会誌 1985; 18: 315-318.
- 20) Lowrie EG, Lew NL : Death risk in hemodialysis patients : the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990; 15: 458-482.
- 21) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney

- disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 : S1-201.
- 22) 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* 2004; 44 : 661-671.
- 23) Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. : Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis : relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 : 254-264.
- 24) 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.
- 25) Sargent JA, Marano M, Marano S, et al. : Changing dialysate composition to optimize acid-base therapy. *Semin Dial* 2019; 32 : 248-254.
- 26) Gennari FJ, Sargent JA : Acetate metabolism, organic acid production, and the independent effects of bicarbonate and acetate as alkalinizing agents in dialysis bath solutions. *Semin Dial* 2019; 32 : 274-275.
- 27) Sargent JA, Yamamoto T, Yamakawa T, et al. : Hemodialysis using a low bicarbonate dialysis bath: Implications for acid-base homeostasis. *Semin Dial* 2020; 33 : 402-409.
- 28) Smith WB, Gibson S, Newman GE, et al. : The dynamics of the metabolism of acetate and bicarbonate associated with use of hemodialysates in the ABChD trial : a phase IV, prospective, single center, single blind, randomized, cross-over, two week investigation. *BMC Nephrol* 2017; 18 : 273.
- 29) Tolchin N, Roberts JL, Hayashi J, et al. : Metabolic consequences of high mass-transfer hemodialysis. *Kidney Int* 1977; 11 : 366-378.
- 30) 小北克也, 山本忠司, 山川智之 : 重炭酸透析における症候性低血圧症と酢酸不耐症について. *透析会誌* 2016; 49 : 483-491.