カーボスター P 透析による 骨のカルシウム調節能の変化について

正井 基之 坂井 健彦 内野 順司 石丸 昌志
猪又 扶美 吉田 豊彦
みはま病院

キーワード：無酢酸透析，カルシウムプール，カルシウム出納，アシドーシス
〈要旨〉

3 mEq/L のカルシウム (Ca) を含有する重炭酸透析液よりカーボスター P (CP) 透析への変更によりアシドーシスの改善や血中 Ca 値の低下が報告されている。今回われわれは CP にて慢性維持透析中の 18 名の患者の透析中の血液ガスおよび Ca 値の変動につき検討した。重炭酸イオンは開始時 23.1 ± 2.3 より 2 時間 28.7 ± 1.3 までは急速に上昇したが、以降ほぼ横ばいとなり、終了時には 30.0 ± 1.1 mEq/L であった。透析液の重炭酸イオン濃度 (35 mEq/L) より考えて、透析中に細胞外液以外の部位に緩衝物質として取り込まれている可能性が考えられた。イオン化 Ca 値は開始時高値であったものは下降し、逆に低値であったものは上昇し、1.15 mmol/L あたりに収束してくる傾向であった。CP 透析中の Ca 出納を透析液連続抽出法で検討した。Ca の除去は除水によるものがほとんどで、血液と透析液との濃度勾配による出納ではほとんどの例で負荷されていた。透析中に血中のイオン化 Ca が減少しているのに、濃度勾配による出納では Ca が負荷されており、この負荷は Ca 塩の形で行われている可能性が考えられた。CP 透析導入前 1 年間の PTH 値より i-PTH が 60 pg/mL 未満の 29 例 (PTH 低値群)、CP 導入前 1 年以上 i-PTH が 60 pg/mL ~ 180 pg/mL の 36 例 (PTH 正常群) および CP 導入前 1 年以上 i-PTH が 180 pg/mL 以上の 19 例 (PTH 高値群) を対象とし、3 群の透析前後の補正 Ca 値および i-PTH の経時的変化を検討した。キンダリー 2E 号 (KE)、AF2P 号 (KP) 透析より CP 透析へ移行した結果、透析後のカルシウム値は 3 群とも低下した。透析前の Ca 値は PTH 高値群および PTH 正常群は変化しなかった。PTH 低値群は PTH 正常群より透析前の Ca 値が高値であったが、CP 移行後には PTH 低値群の透析前 Ca は有意に低下した。PTH 正常群と PTH 低値群の PTH は CP 移行後に上昇した。PTH 低値群の PTH 上昇は、透析中に血中イオン化 Ca 値が低く推移し、透析前の Ca 値も低くなったためと考えられた。透析前の Ca 値が低下の理由としてアシドーシスの改善により Ca 調節能が改善したためと推察された。

Hemodialysis using Carbostar improves calcium homeostasis by correction of metabolic acidosis

Motoyuki Masai, Takehiko Sakai, Junji Uchino, Atsushi Ishimaru,
Fumi Inomata and Toyohiko Yoshida
Mihama Hospital

Key words : acetate-free dialysis, calcium pool, calcium balance, acidosis
〈Abstract〉

It has been reported that hemodialysis using acetate-free bicarbonate dialysate (Carbostar containing 3 mEq/L of calcium, 2 mEq/L of citric acid, and 35 mEq/L of bicarbonate), corrects metabolic acidosis and decreases the plasma calcium concentration when changing from bicarbonate dialysate (containing 3 mEq/L of calcium, 8 mEq/L of acetate, and 30 mEq/L of bicarbonate). We examined the change in blood gas analysis and serum calcium in 18 patients undergoing maintenance hemodialysis (HD) using CP. Plasma bicarbonate increased rapidly from

23.1±2.3 mEq/L at the start of HD to 28.7±1.3 mEq/L 2 hours later, and thereafter increased slowly to 30.0±1.1 mEq/L at the end of HD (about 4 hours later). This suggests that the accumulation of the buffer base occurs during HD. Post-dialysis ionized calcium decreased in patients with a high ionized calcium concentration at predialysis, increased in patients with a low calcium concentration, and had a tendency to converge with 1.15 mmol/L at the end of HD. It has been considered that an increase in total calcium during HD is mainly due to an increase in the complex calcium. Calcium mass balance during dialysis was studied in the same patients using the continuous syringe extraction method in dialysate. Mean calcium mass transfer was -37.5 ± 162.9 . The mean calcium mass transfer related to diffusion was 160.6 ± 144.7 . The mean calcium mass transfer related to diffusion was inversely correlated with the predialysis plasma total calcium ($r = -0.61$, $p < 0.01$). The mean calcium mass transfer related to ultrafiltration was -327 to -83.753 (-198.0 ± 67.3). The negative calcium balance mainly depended on ultrafiltration. The patients were classified into low (i-PTH < 60 pg/mL), normal (i-PTH 60-180 pg/mL), and high (i-PTH > 180 pg/mL) PTH groups based on measurement of the intact PTH during the previous year of treatment with bicarbonate dialysate (containing 3 mEq/L of calcium, 8 mEq/L of acetate, and 30 mEq/L of bicarbonate). Then, changes of i-PTH and plasma Ca levels were compared between before and after changing the dialysate to CP. In all three groups, the plasma calcium concentration at the end of dialysis decreased after changing the dialysate to CP. Plasma calcium concentrations before dialysis in normal and high PTH groups did not change. The plasma calcium concentration before dialysis in the low PTH group was higher than that in the normal PTH group before changing the dialysate, but it decreased significantly after changing the dialysate to CP. The plasma i-PTH level increased in the normal and low PTH groups. It was considered that the cause of the increase in PTH of the low PTH group depends on the relatively low concentration of plasma calcium during HD and decreased plasma calcium before HD, due to the improvement of calcium regulation which occurred by the correction of metabolic acidosis.

緒 言

カーボスター P (CP) は透析液中に酢酸を含まない多人数用透析液として臨床使用可能になって以来数年が経過した。CP の特徴は酢酸を含まないのみでなく、従来の重炭酸透析液に比べ重炭酸イオン (HCO_3^-) 濃度も高く、また pH も高値であり、アシドーシスの改善に有効である¹⁾。また CP 透析液には 3 mEq/L のカルシウム (Ca) が含有されるが、透析液中に 2 mEq/L のクエン酸を含有し、透析液中のクエン酸が Ca と錯塩を形成するため、透析液中のイオン化 Ca 濃度は 3 mEq/L の Ca を含有するほかの重炭酸透析液より低下している。透析液を CP へ変更した結果、透析前後のイオン化 Ca の低下や透析後の総 Ca 値の低下などの変化が観察されている¹⁾。

このような変化がおこった原因を解明するため、CP 透析中の Ca 値および血液ガスの変動および Ca の出納につき検討した。また、CP 透析移行前の intact PTH (i-PTH) により層別した患者群について、CP 透析移行前後の補正 Ca 値および i-PTH 値の変化について検討した。

I. 対象および方法

1. 透析中の血液ガス、血中 Ca 値の変化の検討

当院にて CP を用いた多人数透析を行っている慢性腎不全患者 18 名を対象とした。対象患者の年齢は 48~86 (70.9 ± 6.4 ; 平均±SD) 歳、男性 12 名、女性 6 名である。透析歴は 2.7~29.7 (10.3 ± 5.3) 年、透析液が KE, KP から CP へ変更されてからの期間は 12~19 (15 ± 0.7) か月である。透析後の体重は 44.5~78.7 (59.0 ± 10.2) kg、透析時間は 240~255 (244 ± 2.8) 分、当月の KT/V は 1.49~2.05 (1.74 ± 0.18) であった。18 例の i-PTH 値は 31~384 (189 ± 110) であり、経口のビタミン D 製剤を 7 例、静注用のビタミン D 製剤を 9 例、シナカルセトを 7 例 (全例静注用のビタミン D 製剤と併用) に投与されていた。週 3 回透析例の 2 日あきの透析日にシャント血の採取を行った。採血時間は透析開始時、1 時間、2 時間、3 時間、終了時に行った。pH, Pco_2 , 重炭酸イオン, BE, イオン化 Ca 値は血液ガス分析装置ラピッドラボ 348 にて測定、総 Ca はアルセゾナⅢ法にて測定した。

2. Ca 出納の検討

透析中の血液ガス、血中 Ca 値の変化の検討と同日に Ca の出納を透析液側より検討するため、全透析液の貯留をシミュレーションする透析液連続抽出法にて

表 1 Blood gas analysis and plasma calcium concentration during hemodialysis

	predialysis	1 hour	2 hour	3 hour	end of dialysis
pH	7.42±0.03	7.47±0.02**	7.48±0.03**	7.49±0.04**	7.51±0.02**
Bicarbonate (mEq/L)	23.1±2.3	27.3±1.8**	28.7±1.3**	29.1±1.7**	30.0±1.1**
Pco ₂ (mmHg)	36.8±2.6	38.8±2.9**	39.9±3.2**	39.1±3.0**	37.6±2.0
BE	-0.96±2.33	3.53±1.57**	4.89±1.21**	5.46±1.9**	6.76±0.92**
Total calcium (mg/dL)	9.18±0.71	9.29±0.50	9.43±0.43*	9.63±0.49**	9.81±0.56**
Ionized calcium (mmol/L)	1.14±0.09	1.13±0.06	1.15±0.04	1.16±0.04	1.14±0.03
Non ionized calcium (mg/dL)	4.62±0.37	4.76±0.32*	4.85±0.33**	4.99±0.40**	5.23±0.48**

mean ± SD *p<0.05 vs. predialysis **p<0.01 vs. predialysis

検討を行った²⁻⁴⁾。

透析中の透析回路より透析開始～終了時までシリンジポンプに接続した 20 mL シリンジを用いて一定のスピード (4.2 mL/時) にて透析液の給液側および排液側より透析液の持続採取を行い透析液のサンプルを得た。サンプル中の総 Ca 濃度を測定し、以下の式より Ca の出納を検討した。

Ca の出納量 [mg] = (透析液給液中 Ca 濃度 - 透析液排液中 Ca 濃度) × 総透析液給液量 - 透析液排液中 Ca 濃度 × 除水量

この式の前半は主に濃度勾配による拡散による Ca 出納であり、後半は主に除水による Ca 出納である。Ca 出納がプラスであることは、体内に Ca が負荷されていることを示し、マイナスであることは体内より Ca が除去されていることを示す。

この検討を行った時期に当院で供給されていた CP を用いた透析液の実測値は pH で 7.5～7.65, HCO₃⁻ で 33～35 mEq/L, イオン化 Ca は 1.06～1.08 mmol/L であった。

3. CP 透析移行前後の補正 Ca 値および PTH 値の変化に関する検討

当院にて慢性維持透析を受けている患者 298 名中 CP 透析導入前 1 年以上継続して i-PTH が 60pg/mL 未満の 29 例 (PTH 低値群), CP 導入前 1 年以上 i-PTH が 60 pg/mL～180 pg/mL の 36 例 (PTH 正常群) および CP 導入前 1 年以上継続して i-PTH が 180 pg/mL 以上の 19 例 (PTH 高値群) を対象とした。

これらの 3 群の透析前後の補正 Ca 値および i-PTH の経時的変化を検討した。

補正 Ca は血清アルブミン濃度が 4.0 g/dL 以下では Payne の式により、
補正 Ca = 血清 Ca (mg/dL) + {4 - 血清アルブミン (g/dL)} とした。

今回の検討においてデータは平均値 ± 標準偏差で表した。統計学的検討は透析中の血液ガス、血中 Ca 値の変化の検討では対応した標本における t 検定を、カ

ルシウム出納における相関関係はピアソンの偏差積率相関係数を、CP 透析移行前後の補正 Ca 値および PTH 値の変化に関する検討ではウィルコックソンの符号付き順位和検定を行い、危険率 5% 未満を有意差ありとした。解析にはエクセル統計 2010 を用いた。

本研究にあたり研究内容に関しては当施設における倫理委員会の承認を得ており、また対象とした患者より文書による同意が得られている。

II. 結 果

1. Ca 値および血液ガスの変化 (表 1)

pH は開始時 7.42±0.03 から 1 時間で 7.47±0.02 と急速に上昇したが、その後 3 時間までは 1 時間あたり平均 0.01 の上昇にとどまった。終了時には 7.51±0.02 となった。

HCO₃⁻ は開始時 23.1±2.3 より 2 時間までは 28.7±1.30 mEq/L まで急速に上昇したが、以降ほぼ横ばいとなり終了時には 30.0±1.1 mEq/L となった。

血清総 Ca は開始時 9.2±0.7 mg/dL より経時的に上昇し、終了時には 9.8±0.6 mg/dL となった。透析中の上昇は平均 0.63 mg/dL であった。

イオン化 Ca 値は開始時 1.14±0.09 mmol/L、終了時は 1.14±0.03 mmol/L となった。平均値ではほとんど変化せず、開始時高値であったものは下降し、逆に低値であったものは上昇しており、透析液のイオン化 Ca 値 1.06～1.08 mmol/L より高い値の 1.15 mmol/L あたりに収束してくる傾向であった (図 1)。

総 Ca とイオン化 Ca の差を非イオン化 Ca としてその経時的変化を検討した。非イオン化 Ca は平均で開始時 4.62 mg/dL より終了時 5.23 mg/dL まで経時的に上昇した。

2. Ca 出納の検討

18 例の CP 透析中の Ca 出納は -296.4～294.2 (-37.5±162.9) mg と個々の症例により大きなばらつきをみた。終了時 18 例中 8 例で体内より Ca が除

図 1 Change of plasma ionized calcium during hemodialysis.

Post dialysis ionized calcium decreased in patients with high ionized calcium concentration at predialysis, increased in patient with low calcium concentration, and had tendency to converge on 1.15 mmol/L at the end of HD.

図 2 Scatter plot of predialysis plasma total calcium (X axis) versus calcium mass transfer during a single 4 hour dialysis treatment.

Calcium mass transfer inversely correlated to predialysis plasma total calcium ($r = -0.57$, $p < 0.05$)

図 3 Scatter plot of predialysis plasma total calcium (X axis) versus calcium mass transfer related to ultrafiltration during a single 4 hour dialysis treatment.

Calcium mass transfer related to ultrafiltration did not correlated to predialysis plasma total calcium ($r = -0.05$)

去、4例で透析液より体内に負荷されていた。6例はCa出納は0であった(図2)。

除水によるCa出納(−透析液排液中Ca濃度×除水量)は−327〜−83.753(平均−198.0±67.3)mgであり(図3)、主に濃度勾配による拡散によるカルシウム出納{(透析液給液中Ca濃度−透析液排液中Ca濃度)×総透析液給液量}は−64.4〜477(平均160.6±144.7)mgであった(図4)。体内よりのCaの除去は除水によるCa除去によるところが大きく、濃度勾配による拡散によるCa出納では、透析液より体内に負荷されているものがほとんどであった。1透析あたりの透析排液内に漏出したアルブミン量は1.2〜6.9(3.5±2.2)gであった。

透析前の血中総Ca値とCa出納の関連をみると、透析前の総Caが高値なものは除去されるものが多

く、低値なものは負荷されている傾向であった($r = -0.57$, $p < 0.05$)(図2)。

透析前の血中総Ca値と除水のみによるCa出納との関連をみると、除水によるCa出納は透析前Ca値とは関連を認めなかった(図3)。

透析前の血中総Ca値と濃度勾配による拡散によるCa出納との関連をみると、透析前の総Caと拡散のみによるCa出納には負の相関がみられ、透析前血中総Ca値が低いものは拡散により体内に負荷されている量が多かった($r = -0.61$, $p < 0.01$)(図4)。

透析前後の総Caの変化とCa出納との関係をみると、血中の総Caは18例中16例で透析終了時に増加していた。18例中8例が透析中にCaが除去されているにもかかわらず、総Caが増加していた(図5)。

図 4 Scatter plot of predialysis plasma total calcium (X axis) versus calcium mass transfer related to diffusion during a single 4 hour dialysis treatment. Calcium mass transfer related to diffusion inversely correlated to predialysis plasma total calcium ($r = -0.61$, $p < 0.01$)

図 5 Scatter plot of change of plasma total calcium (postdialysis calcium-predialysis calcium : X axis) versus calcium mass transfer during a single 4 hour dialysis treatment. Eight of 18 patients showed increase in the plasma total calcium regardless of negative calcium balance.

図 6 Change of plasma total calcium at predialysis and postdialysis before and after changing dialysate in normal PTH group. Postdialysis plasma calcium concentration decreased after changing dialysate to CP. Predialysis plasma calcium concentration in normal PTH group did not change.

図 7 Change of plasma total calcium at predialysis and postdialysis before and after changing dialysate in high PTH group. Postdialysis plasma calcium concentration decreased after changing dialysate to CP. Predialysis plasma calcium concentration in high PTH group did not change.

図 8 Change of plasma total calcium at predialysis and postdialysis before and after changing dialysate in low PTH group. Both postdialysis and predialysis plasma calcium concentration decreased after changing dialysate to CP. Predialysis plasma calcium concentration in low PTH group was higher than that in normal PTH group (Fig.6) before changing the dialysate, but it decreased significantly after changing dialysate to CP.

3. CP 透析移行前後の補正 Ca 値および i-PTH 値の変化に関する検討

PTH 正常群では CP 透析移行後に透析終了時の補正 Ca 値は CP 変更 1 月後より有意に低下したが、透析前の補正 Ca 値は変化しなかった (図 6)。

PTH 高値群では CP 透析移行後に透析終了時の補正 Ca 値は CP 変更 1 月後より有意に低下したが、透析前の補正 Ca 値は変化しなかった (図 7)。

i-PTH 低値群では CP 透析移行後に透析終了時の補正 Ca 値は CP 変更 1 月後より有意に低下した。透析前の補正 Ca 値も他の 2 群と異なり CP 変更 1 月後に有意に低下した。その後も変更前より低い値で経過し

ている (図 8)。

3 群の i-PTH の変化を図 9 に示す。i-PTH 低値群および i-PTH 正常群では CP 透析移行後に有意に上昇した (図 9)。

III. 考 察

正常人では 1 日に体重 1 kg あたり 1 mEq の不揮発性酸 (肺より排出できない酸) として水素イオン (H^+) を産生し、これを腎より排泄することにより酸塩基平衡が維持されている。腎不全の患者では腎による酸塩基平衡の調節機序 (H^+ の排泄) は欠如または著明に低

図 9 Change of i-PTH before and after changing dialysate. Plasma i-PTH in low PTH and normal PTH group significantly increased after changing dialysate to CP.

下しているため、透析患者では透析終了後に徐々に進む H^+ の蓄積に対して化学的緩衝が主役を演じて pH の低下を抑制しているものと考えられる。中 2 日間の透析では 3 日間の不揮発酸の蓄積がすべて HCO_3^-/CO_2 系で緩衝され、血中に HCO_3^- が供給されなければ HCO_3^- は透析直後より 14 mEq/L 程度減少するはずである。透析前の HCO_3^- の値の低下から考えて、透析終了後には他の組織より血中に HCO_3^- が供給されている。

今回の検討において HCO_3^- が透析初期には急速に上昇するが 2 時間以降は上昇が緩慢となることより、CP 透析時には透析前半で血中の重炭酸イオンが十分に上昇し、透析後半には緩衝物質として蓄積が行われている可能性が示唆された。従来型の重炭酸透析液より CP への変更により透析前重炭酸イオン濃度の上昇が報告されている¹⁾。KP、KE における透析中の血液 pH や重炭酸イオンの変化については検討していないが、CP 透析では高い重炭酸イオン濃度で透析を行うため、KP、KE 透析より血中重炭酸イオン濃度が速やかに上昇するものと思われる。CP 透析による透析前の重炭酸イオン濃度の上昇は、CP 透析では従来型の重炭酸透析液にくらべ、透析中により多くの pH 緩衝物質が蓄積されることによると考えられる。

骨は細胞外 HCO_3^- 消費後に重要な緩衝物質となる。骨は、まず炭酸水素ナトリウム ($NaHCO_3$) および炭酸水素カリウム ($KHCO_3$) を H^+ と交換に放出し、酸負荷が遷延すると炭酸カルシウム ($CaCO_3$) およびリン酸カルシウム ($CaPO_4$) を放出するとされ⁵⁾、透析中の緩衝物質の蓄積場所として骨が関与していると考えられる。

総血中 Ca の約 40% はアルブミンを主とする血漿蛋白と結合している。残りの 60% はイオン化 Ca やリン酸 (PO_4) およびクエン酸と複合体を形成した Ca である。

今回の検討例では CP 透析前後で pH は平均 0.1 上昇し、イオン化 Ca は平均 1.14 mmol/L (4.6 mg/dL) で変化せず、総 Ca は 0.63 mg/dL 上昇していた。Wang ら⁶⁾ は採血サンプルを検討し、pH1 の変化でイオン化 Ca 値は 0.36 mmol/L 変化すると報告している。今回の検討では透析中に pH が平均で 0.1 上昇しているため、イオン化 Ca 値は 0.036 mmol/L (0.144 mg/dL) 減少し、蛋白結合カルシウムが 0.14 mg/dL 増加していると考えられる。総 Ca 増加 0.63 mg/dL と蛋白結合 Ca の増加量 0.14 mg/dL の差が塩を形成した Ca 0.49 mg/dL (0.12 mmol/L) 増加となる。つまりカーボスター P 透析中の Ca の増加は、塩を形成した Ca が主に増加していると考えられる。

CP 透析中に透析前のイオン化 Ca が 1.15 mmol/L より高値なものは低下し、1.15 mmol/L より低値なものは上昇していた。透析終了時にはイオン化 Ca が 1.09~1.21 (平均 1.14) mmol/L と透析液のイオン化 Ca より高い値になり、1.15 mmol/L に近づいていた。CP 透析中に透析液より塩の形で負荷された Ca の一部がイオン化 Ca となり、透析中の血中のイオン化 Ca 値が 1.15 mmol/L 前後に維持されるものと推測された。

透析液中へのアルブミン漏出の Ca 出納への影響に関しては、漏出するアルブミン 1 g あたり 1 mg 程度の Ca 除去と考えられる。今回の検討では 1 透析あたりのアルブミンの漏出は 1.2~6.9 g であり、アルブ

ミン漏出のカルシウム出納に与える影響は少ないと思われる。

透析中の Ca 出納は透析液と血液中の Ca 濃度差による拡散と除水による Ca 除去により行われる。透析液との濃度勾配で体内に負荷される Ca は透析前の血清総 Ca 値と負の相関を認めた。今回の CP 透析開始後平均 15 か月の例における検討では透析前の血清総 Ca 値が低い例は透析液より負荷される Ca が多かったが、除水による Ca 除去により多くの例で透析中のカルシウム出納はゼロからマイナスとなっていた。

今回の検討では示していないが、以前当院にてキンダリー 2E 号による透析時に施行した 15 名の透析液連続抽出法による検討（給液側の Ca 値を理論値である 6 mg/dL として検討）では透析中の Ca 出納は -67.2 ± 156.7 （拡散による出納： 162.7 ± 178.5 、除水による出納： -230.3 ± 69.0 ）mg であった。今回の CP 透析開始 15 か月後における 18 例における Ca 出納は -37.5 ± 162.9 （拡散による出納 160.6 ± 144.7 、除水による出納： -198.0 ± 67.3 ）mg であり、CP 透析により Ca 出納は同じ 3 mEq/L の Ca を含有する重炭酸透析液による透析と差を認めていない。拡散による出納では KE 透析では Ca が主にイオン化 Ca の形で負荷されるのに対して、CP 透析では主に塩を形成した Ca として負荷されるためであろう。

CP 透析への移行により PTH 高値群、正常群、低値群の 3 群とも透析終了時の Ca 値は有意に低下した。しかし透析前の Ca は PTH 高値群、正常群では CP 透析移行により変化しなかった。PTH 低値群の透析前 Ca は KE 透析時には PTH 正常群より高値であったが、移行 1 か月目より有意に低下し、i-PTH 正常群とほぼ等しい値となった。i-PTH 低値群における透析前の Ca 値の低下は CP 変更 1 か月目に特に著明であった。それ以後は低 Ca 血症に対して JSDT のガイドラインに基づいて Ca 剤やビタミン D の投与がなされ透析前カルシウム値は上昇していた。

われわれの施設でラピッドラボ 348 にて計測した透析液のイオン化 Ca は CP では 1.06~1.08 mmol/L であり、Ca を 3 mEq/L 含有する KP、KE 透析液では 1.33 mmol/L であった。Ca を 3 mEq/L 含有する重炭酸透析液では透析終了時のイオン化 Ca の上昇が報告されている^{1,7)}。今回の検討では KP、KE における血中イオン化 Ca 値の検討は行っていないが、透析液の Ca イオン濃度より考えると、拡散により透析中に 1.33 mmol/L に近づくことが予想される。今回の検討では同じく Ca を 3 mEq/L 含有する CP 透析ではイオン化 Ca の上昇ではなく、塩を形成した Ca が主

に増加していた。また塩を形成した Ca の増加も軽度であるため透析終了時のカルシウム上昇が少ないのであろう。

i-PTH は CP 透析への移行により PTH 低値群と PTH 正常群では有意な上昇をみたが、PTH 高値群では有意な変化がなかった。

Yokoyama ら⁸⁾は透析液 Ca 濃度を 3.0 から 2.5 mEq/L に変更した結果、透析前イオン化 Ca が変化しないにもかかわらず PTH が上昇すること、2.5 mEq/L の Ca 濃度で透析したとき透析前後のイオン化 Ca が変化しないにもかかわらず透析終了時 PTH が上昇することより、負の Ca バランスが PTH の分泌を促すと推測している。

今回の検討では KE より CP への変更により Ca バランスには大きな変化がなく、CP への移行による PTH 正常群と低値群における PTH の上昇は血清 Ca 濃度の低下による刺激が主因と考えられる。

Hamano ら⁹⁾は透析液 Ca 濃度を 3.0 から 2.5 mEq/L に変更し i-PTH 100 pg/mL 以下の 22 名の i-PTH を 4 か月間観察し、i-PTH の有意な上昇を報告している。衣笠ら¹⁰⁾は 13 名の i-PTH 50 pg/mL 以下の血液透析患者で、透析液 Ca 濃度を 3.0 から 2.5 mEq/L に変更し 9 か月追跡した結果、一時的な PTH の上昇作用は得られたものの、この効果を持続していることはできなかったと報告している。本邦で使用されている Ca 濃度 2.5 mEq/L の重炭酸透析液への変更により i-PTH 低値例で長期間にわたり PTH 上昇作用をみた報告は見うけられない。CP 透析による PTH 低値群の PTH 上昇効果は持続的であることより、透析液のイオン化 Ca 値低下による効果のみではない可能性がある。

低回転系骨では Ca 調節能の低下が指摘されている¹¹⁾。KP、KE 透析時の PTH 低値群の透析前の Ca が正常群より高かった理由としては、PTH 正常群では KP 透析時におきたイオン化 Ca の上昇が透析終了後に十分に調節され、Ca は低下していた。しかし PTH 低値群では透析終了後に十分に調節されずに、次の透析時までイオン化 Ca の高い状態が継続していた可能性が考えられる。

従来型の重炭酸透析液より CP への変更により、透析後のイオン化 Ca のみではなく、透析前のイオン化 Ca 値が低下することが報告されている¹⁾。今回の検討において、PTH 低値群にみられた特徴は、CP 透析移行 1 月目における透析前補正カルシウム値の低下である。透析前 Ca 値の低下は、透析中に上昇した血清 Ca や食事により負荷される Ca が透析終了時より次の

透析までの間に、十分に調節されるようになったためと考えられる。その一つの理由として骨の Ca 調節能が改善した可能性が考えられる。

骨における酸塩基平衡の調節や骨小腔における Ca の調節機序に関しては未だ不明な点が多い。Gotch ら¹²⁾は透析中に生体内に細胞外液に素早く Ca を供給したり、取り込んだりすることが可能な大きな Ca プールの存在が必要であると指摘し、この Ca プールは骨内の細胞外液中の Ca と骨表面の細胞外液と交換可能な Ca よりなる、いわゆる Miscible pool である可能性を指摘している。

血中の水素イオンや Ca イオンの変化を調節する器官として骨は重要な役目を果たすとされている。骨による pH 緩衝および Ca 調節は急速な変化に対してはまず骨細胞ネットワークによる調節が働くと考えられている。この調節には骨細胞性骨融解の関与や骨細胞が関与する骨表面の Ca 平衡が考えられている^{13,14)}。慢性的な変化には骨芽細胞・破骨細胞系による調節機構により骨のリモデリングを通じてハイドロキシアパタイトの吸収・形成により水素イオンや Ca イオンが調節されていると考えられる¹⁵⁾。

Talmege ら¹⁶⁾は以下のような仮説で骨表面の Ca 平衡を説明している。(1) 骨塩の主成分はハイドロキシアパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ でありその溶解度は $7 \times 10^{-5} \text{M}$ である。細胞外液のリン酸は生理的 pH では HPO_4^{2-} が主であり、 CaHPO_4 の溶解後は $2 \times 10^{-3} \text{M}$ であり、細胞外液中の Ca 濃度よりハイドロキシアパタイトが直接溶解してイオン化 Ca を遊離することは考えにくい。(2) 骨小腔内において骨基質表面に骨細胞より分泌されたオステオカルシンを代表する Ca の結合能力の高い非コラーゲン性の蛋白が存在し、骨基質の表面よりこれらの蛋白へ Ca の輸送が行われ、タンパク質と Ca と複合体を形成する。(3) これらの Ca の一部が骨の細胞外液のイオン化 Ca と平衡状態を形成することにより、骨基質と細胞外液との間の Ca の移動がおこる。この二つのステップで骨塩より Ca が遊離されると推定している。

アシドーシス時の骨の H^+ の取り込みの機序に関しても現在解明されていない⁵⁾。骨のカルシウム調節機構と pH の緩衝機構を一緒に考えるのは無理があるかも知れないが、骨小腔内の細胞外の非コラーゲン蛋白(オステオカルシン、オステオネクチンなど)やヘパラン硫酸プロテオグリカンが pH の緩衝機構の一役を演じている可能性もある。アシドーシス時には骨表面のオステオカルシンの γ -カルボキシグルタミン酸基、オステオネクチンのリン酸基および骨小腔内のヘパ

ン硫酸プロテオグリカンの硫酸基に結合したナトリウム、カリウムが放出され、それと交換に水素イオンを蓄積することなどが考えられる。

血液中のアルブミンが pH 低下により Ca を遊離するのと同様に、慢性のアシドーシスにより非コラーゲン蛋白に水素イオンが蓄積すると、オステオカルシンの γ -カルボキシグルタミン酸基やオステオネクチンのリン酸基へのカルシウム結合が阻害され、Ca の調節能が低下する可能性もある。

CP 透析への移行によるアシドーシスの改善により非コラーゲン蛋白に蓄積された水素イオンと交換にカルシウム、ナトリウム、カリウムなどの陽イオンが蓄積され、骨の Ca 調節能が改善した可能性がある。その結果、PTH 低値群において透析中に上昇した血清 Ca や食事により負荷される Ca が透析終了時より次の透析までの間に、十分に調節されるようになったと推測される。

代謝性アシドーシス時には骨はまず増加した水素イオンを緩衝するためナトリウム、カリウム、炭酸およびリン酸を放出する。その後に骨芽細胞由来の骨基質を形成する蛋白の合成低下、アルカリフォスファターゼ活性の低下、骨芽細胞由来のプロスタグランディン E2 合成の亢進がおこる。プロスタグランディン E2 は RANKL の生成を促進し、破骨細胞の活性化がおこると推測されている⁵⁾。

Lefebvre ら¹⁷⁾は透析液に重炭酸ナトリウムを付加する方法で透析前の血漿重炭酸イオン濃度が 24 mmol/L になるように補正した結果、骨生検で骨の高回転を呈する二次性副甲状腺機能亢進症例では PTH の上昇は抑制され、骨生検で骨の低形成を呈した患者の血清オステオカルシン値は上昇したと報告し、アシドーシス改善により骨の回転が変化すると推測している。

CP 透析によるアシドーシスの改善は、骨細胞系や骨芽細胞・破骨細胞系が関与するカルシウム調節機構に影響をあたえている可能性を考慮する必要がある。今後さらなる検討が必要と思われる。

結 語

CP 透析中の Ca 出納を透析液連続抽出法で検討した。Ca の除去は除水によるものがほとんどで、血液の濃度勾配による出納ではほとんどの例は Ca は負荷されていた。CP 透析中の血中イオン化 Ca は、透析開始時に血中イオン化 Ca が高値なものは低下、低値なものは増加して透析液のイオン化カルシウムより高い

値に収束した。この理由として塩の形で負荷されたCaより、イオン化Caが遊離することなどが推測された。

KP, KE透析よりCP透析への移行した結果、PTH低値群の透析前CaはPTH正常群より高値であったが、CP移行後にはPTH低値群の透析前Caは低下し正常群と差がなくなり、PTH低値群のPTHは上昇した。

PTH低値群のPTH上昇は、透析中に血中イオン化Ca値が低く推移し、透析前のCa値も低くなったためと考えられた。透析前のCa値が低下した理由としてアシドーシスの改善により、Ca調節能が改善したためと推察された。

文献

- 1) 斎藤 明, 秋澤忠男, 佐藤 隆, 山木万里郎, 笠原寛, 神應 裕, 岡田洋一, 鈴木都美雄, 鈴木正司, 衣笠えり子, 菊池 史, 越川昭三: 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
- 2) 正木一郎, 土屋真佐雄, 藤野勝明, 大森貴子, 宮崎一歩, 野入英世: 透析液排液からのモニタリング. シリンジ連続抽出 (CSEM) 法の原理と応用. 臨牀透析 15 : 601-608, 1999
- 3) 内野順司, 黒川俊輔, 土屋正二, 武田稔男, 村上康一, 坂井健彦, 河野孝史, 重松 隆, 吉田豊彦: 透析量測定時の指標に関する検討. 臨床工学技士会誌 21 : 92-94, 2004
- 4) 石丸昌志, 鈴木一哉, 内野順司, 正井基之, 吉田豊彦: Continuous syringe extraction method II の考案. 腎と透析 71 別冊ハイパフォーマンスマネジメント '11 : 20-23, 2011
- 5) Krieger NS, Kevin K, Fric KK, Bushinsky DA : Mechanism of acid induced bone resorption. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 13 : 423-436, 2004
- 6) Wang S, McDonnell E, Sedor FA, Toffaletti JG : pH effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood. Arch Pathol Lab Med 126 : 947-950, 2002
- 7) Karohl C, Paschoal JP, Castro MCM, Elias RM, Abensur H, Romao Jr JE, Passic-Deetjen J, Jorgetti V, Moyses RMA : Effect of bone remodeling on calcium mass transfer during haemodialysis. Nephrol Dial Trasplant 25 : 1244-1251, 2010
- 8) Yokoyama K, Kagami S, Ohkido I, Kato N, Yamamoto H, Shigematu T, Nakayama M, Fukagawa M, Kawaguchi Y, Hosoya T : The negative Ca^{2+} balance is involved in the stimulation of PTH secretion. Nephron 92 : 86-90, 2002
- 9) Hamano T, Oseto S, Fujii N, Ito T, Katayama M, Horio M, Imai E, Hori M : Impact of lowering dialysate calcium concentration on serum bone turnover markers in hemodialysis patients. Bone 36 : 909-916, 2005
- 10) 衣笠えり子, 新倉一彦: 無形成骨の病態と治療. 腎と透析 38 : 643-647, 1995
- 11) Kurz P, Monier-Faugere M-C, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachojannis J, Malluche H : Evidence for abnormal calcium homeostasis in patient with adynamic bone disease. Kidney Int 46 : 855-861, 1994
- 12) Gotch F, Kotanko K, Handelman G, Levin N : A kinetic model of calcium mass balance during dialysis therapy. Blood Purif 25 : 139-149, 2007
- 13) Tazawa K, Hoshi K, Kawamoto S, Tanaka M, Ejiri S, Ozawa H : Osteocytic osteolysis observed in rats to which parathyroid hormone was continuously administered. J Bone Miner Metab 22 : 524-529, 2004
- 14) Parfitt A : Misconception (3) : calcium leaves bone only by resorption and enters only by formation. Bone 33 : 259-263, 2003
- 15) Heaney RP : How does bone support calcium homeostasis? Bone 33 : 264-268, 2003
- 16) Talmage RV, Matthews JL, Mobley HT, Lester GE : Calcium homeostasis and bone surface proteins, a postulated vital process for plasma calcium control. J Musculoskel Neuron Interact 3 : 194-200, 2003
- 17) Lefebvre A, De Vernejoul MC, Gueris J, Goldfarb B, Graulet AM, Morieux C : Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. Kidney Int 36 : 1112-1118, 1989