

4. 電解アルカリ水（水素水）を用いた透析液（基礎・臨床）

—第 59 回日本透析医学会ワークショップより—

中山 昌明

福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座

キーワード：電解機能水，電解アルカリ水（水素水），電解水透析，水素水，分子状水素

はじめに

水の持つ潜在的な生物学的作用を意識したのが「機能水」という考え方である。水の電気分解にて得られる水の化学的特性は陽極側と陰極側では違っている。前者では pH が酸性を呈し、酸素ガス濃度が増加しているのに対し、後者では pH がアルカリに傾き、さらに通常の水には存在しない H_2 が含有されるのが特徴である（図 1）。陰極側で得られる水は、いわゆるアルカリイオン水（電解アルカリ水：電解水）とよばれるものであり、本水は無作為化盲検試験の臨床試験で胃腸症状改善の効能を有することが確認され、整水機器は厚生労働省より家庭用医療機器としての認可を受けている。

さて、本水は国内では家庭用飲用水として広く普及

してきたが、90 年代末から今世紀にかけての基礎研究で、本水には生物学的に抗炎症・抗酸化ストレス作用があることが明らかにされてきた。われわれは、これを踏まえて、本水の透析医療への応用を検討してきた。本稿では、現在までの基礎・臨床検討結果を紹介し、今後、本水の臨床応用を進めていく上での課題について述べる。

I. 電解水の化学特性と水素ガス

上述したように水の電気分解で陰極側にはバブル状の H_2 が発生する。このバブル径は数マイクロレベル以下であり、このため大気中に放置してもすぐに消失することはなく半減期は 12 時間程度である。発生する H_2 量は通電する電圧に依存する。現在市販されている家庭用機器では、0.3~0.5 mg/L の H_2 含有水が得られ

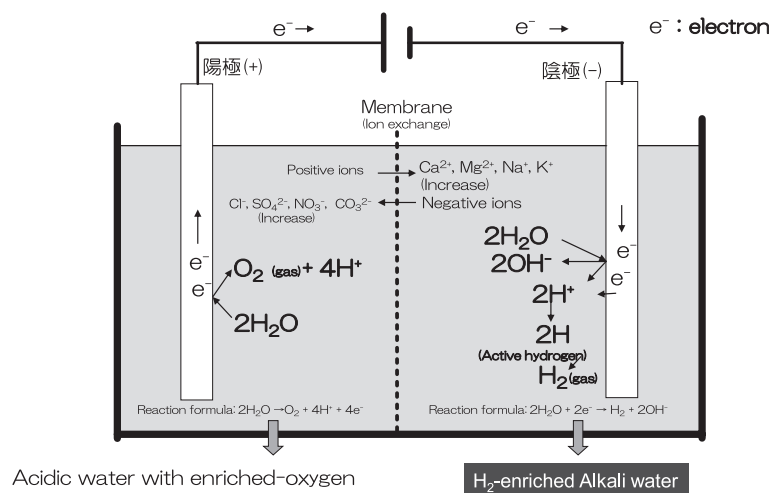


図 1 水の電気分解

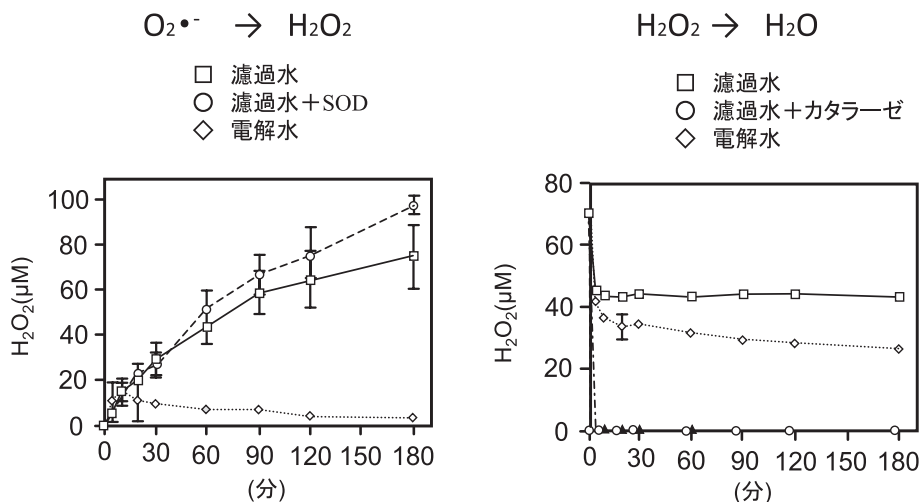


図 2 電解水の SOD, カタラーゼ様作用 (文献 1 から作図)

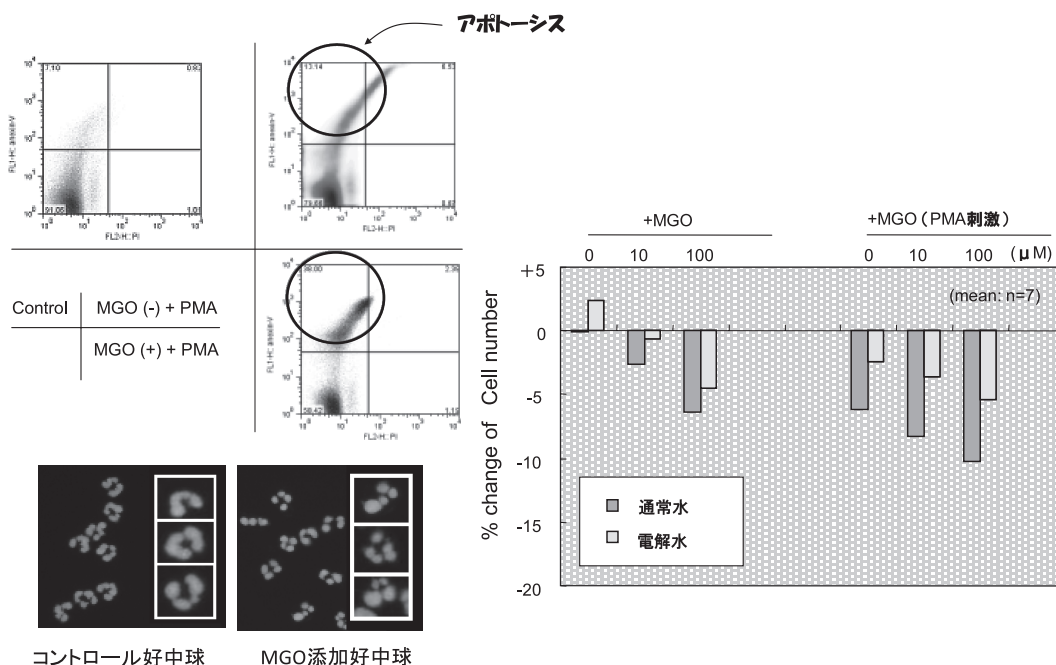


図 3 電解水による好中球障害抑制 (左図：文献 4 から引用作成，右図：文献 3 から作図)
MGO：メチルグリオキサル

る。

90 年代末，九州大学の Shirahata ら¹⁾は電解水に抗酸化ストレス作用が存在することを報告した。彼らはヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ系での無細胞系での検討で，電解水を用いた場合，スーパーオキシドアニオンの産生量が減少すること，さらに過酸化水素の減少が促進されることより，電解水には化学的作用として Superoxide dismutase やカタラーゼ様作用があることを示唆した。さらに，糖尿病マウスで電解水飲用群では膵β細胞のアポトーシスが抑制されることを報告している²⁾。われわれも，電解水処理によ

り，酸化性尿毒素メチルグリオキサル (MGO) による細胞障害が抑制されること^{3,4)} (図 3)，透析患者の好中球機能が保全されること⁵⁾，虚血再灌流に伴う遠隔臓器障害が抑制されることを確認した⁶⁾。しかしながら，これらの詳細な機序に関しては明確ではなかった。

電解水が健康面での機能水として関心がもたれるようになった中で，2007 年に Ohsawa ら⁷⁾は，分子状水素 (水素ガス： H_2) の投与により脳虚血障害が抑制されることを報告した。以来，さまざまな炎症・虚血疾病モデルにおいて， H_2 投与により臓器障害が抑制・減弱されることが多数報告され， H_2 には抗酸化・抗炎症

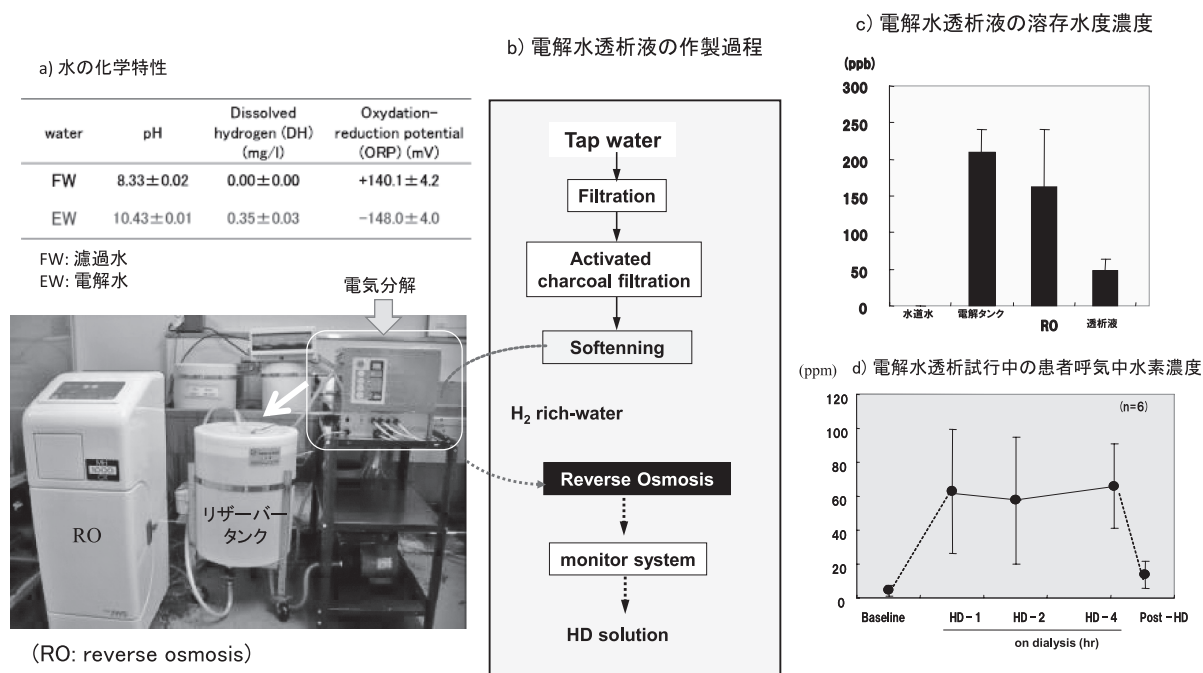


図 4 電解水透析システムの概要（文献 13 から引用作成）

作用があることはほぼ確定したといえる⁸⁾。機序として、当初はヒドロキシラジカルと水素分子の化学的反応が想定されたが、抗酸化・炎症系経路へ影響していることが明らかにされてきた。H₂の吸入、H₂含有水の飲水や腹腔内投与などで MAPK, MEK-1, NFκB, caspase-3, 12 が抑制されていることから、H₂の作用は、単に標的ラジカルとの化学反応により酸化ストレスを軽減することに留まらず、抗酸化系システムの増強など多面的な作用で酸化ストレスを制御している可能性も想定され、それが炎症性サイトカインの発現抑制、抗酸化系の低減抑制と繋がっている可能性がある。われわれは、H₂濃度 0.3 mg/L の電解水の長期飲用させたダールラットの心臓において、抗酸化ストレス系の生体防御系の関連遺伝子の promotor 領域に結合する核内伝達因子である Nrf-2 蛋白量が有意に高いこと、NADPH オキシダーゼ活性低下、サブユニット発現が抑制されること、そしてこれらの変化は、H₂脱気させた水を飲水した群では消失することを確認しており⁹⁾、したがって、少なくとも電解水の生物活性の機序の一部には H₂の存在を介した経路に関わることは間違いないと考えている。

II. 電解水の臨床応用—血液透析

現在、H₂の基礎的知見が蓄積される中で、宇宙医学も含め広範な分野での H₂の本格的な臨床応用への期待が高まっている。しかし、揮発性で爆発の危険があ

る H₂を臨床現場で安全かつ効率的に使用することは容易ではない。一方、水を電気分解することで得られる電解水では、H₂濃度 0.3 mmol/L 程度を含有する水を連続的に安定かつ大量に作成できる。

電解水の血液透析への応用は 2004 年に台湾から報告されている。6 か月間の治療期間の間、血中 Interleukin-6 や CRP の低下、赤血球膜の酸化障害が軽減、さらにリンパ球の炎症性アポトーシスが抑制されたことを報告している¹⁰⁻¹²⁾。これらの検討では電解水の有用性が示唆されたものの、H₂データは欠落していたため、治療指標がないため新規治療法として展開するには至らなかった。一方、われわれは電解水の中心的機能として H₂に注目してきた。図 4 に示す作成過程での電解透析液の水素ガス濃度を検討し、治療水の特性を明らかにした。透析液中の水素ガスは速やかに血液中へ移動、このため透析中の患者の呼気中の水素ガスレベルは透析開始とともに上昇し、透析の終了とともに速やかに低下する。したがって、電解透析による水素濃度の上昇は、透析の間にほぼ限定される。これにより、透析液 H₂濃度を指標にした治療システムを構築することができた¹³⁾。

現在までのわれわれの検討では、血液 myeloperoxidase や MCP-1 の減少、還元型アルブミンの比率の上昇が観察された^{13,14)}。臨床症候面においては、高血圧、透析低血圧、末梢循環不全の改善などが観察されている¹³⁾。

現在、電解水透析と通常透析患者の予後を比較した

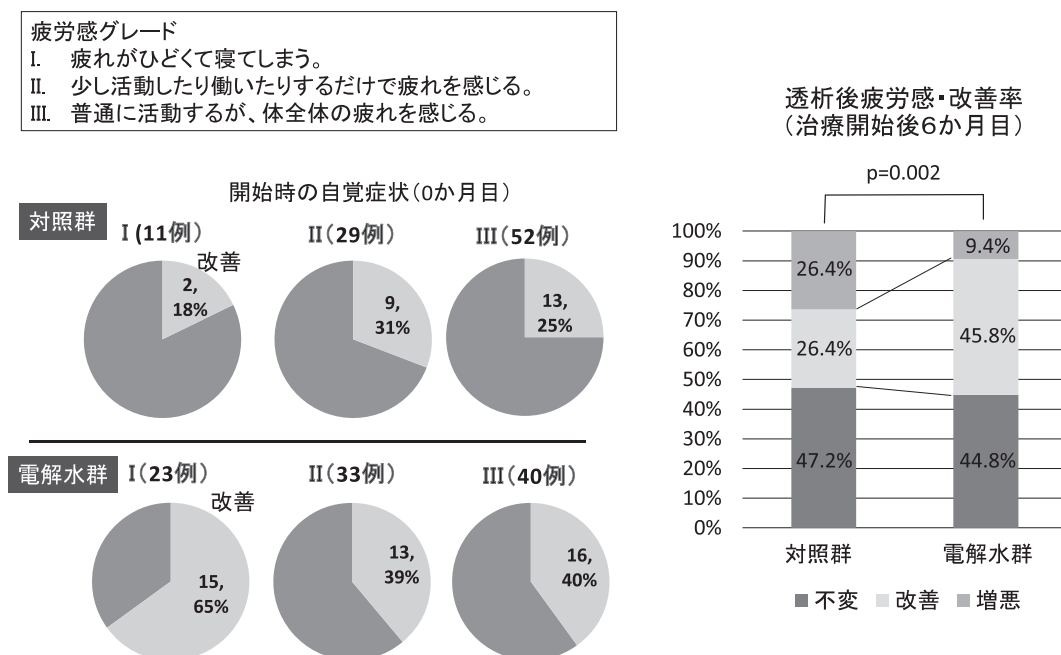


図 5 電解水透析の臨床効果—透析関連疲労感

多施設前向き観察研究が実施されている（福島県立医科大学倫理委員会承認）。開始後6か月目の時点での興味深い結果としてあげられるのが、高度の透析後疲労感を呈する例が、電解水透析にて著明に改善していた点である。透析治療に伴い発生する疲労感は、生命予後に対する独立危険因子であることが報告されている。本治療で、特に重篤な疲労感を自覚している群において症状の軽減効果があることは興味深い。

Ⅲ. 電解水透析の課題

現在までの検討では、電解レベルを一定の条件で行っても、年間を通して透析液 H_2 濃度は必ずしも一定ではなく、一部の施設ではRO膜や季節性の影響で濃度の低下が確認されている。われわれの臨床経験では、患者の疲労感や血圧の安定度などの面では、 H_2 濃度は少なくとも 30 ppb 以上は必要である。20 ppb 以下では臨床効果を期待することはできない。一方、100 ppb を維持できれば患者の自覚症状も極めて安定する感触を持っている。このレベルを維持するためには末端の透析液の H_2 レベルを連続的にモニターし、その濃度の変化に応じて電解強度を調整できるようなフィードバックシステムの開発が必要である。一方、 H_2 レベルの上限をどこに設定すべきなのかについてのデータはなく、100 ppb 以上のレベルでさらなる臨床効果を期待できるのか不明である。また、 H_2 自体は生理的に無害なガスであるとされており、 H_2 の生体障害性それ

自体を検討した研究はない。このため、 H_2 濃度の上限の安全性をどのように評価すべきなのかについては今後の課題となる。

以上、電解透析に関する最近データを紹介した。電解水透析に関して、一般社団法人電解水透析研究会が窓口となって研究啓発活動を行っている (<http://www.ew-hd.org/>)。

文献

- 1) 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: 269-74.
- 2) Li Y, Nishimura T, Teruya K, et al. Protective mechanism of reduced water against alloxan-induced pancreatic beta-cell damage: Scavenging effect against reactive oxygen species. *Cytotechnology* 2002; 40: 139-49.
- 3) Nakayama M, Kabayama S, Nakano H, et al. Biological effects of electrolyzed water in hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2009; 112: c9-15.
- 4) Nakayama M, Nakayama K, Zhu WJ, et al. Polymorphonuclear leukocyte injury by methylglyoxal and hydrogen peroxide: a possible pathological role for enhanced oxidative stress in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3096-102.
- 5) Zhu WJ, Nakayama M, Mori T, et al. Intake of water with high levels of dissolved hydrogen (H_2) sup-

- presses ischemia-induced cardio-renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2112-8.
- 6) Nakayama M, Kabayama S, Terawaki H, et al. Less-oxidative hemodialysis solution rendered by cathode-side application of electrolyzed water. *Hemodial Int* 2007; 11: 322-7.
- 7) Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13: 688-94.
- 8) Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 2241-52.
- 9) Zhu WJ, Nakayama M, Mori T, et al. Amelioration of cardio-renal injury with aging in dahl salt-sensitive rats by H₂-enriched electrolyzed water. *Med Gas Res* 2013; 3: 26.
- 10) Huang KC, Yang CC, Lee KT, Chien CT. Reduced hemodialysis-induced oxidative stress in end-stage renal disease patients by electrolyzed reduced water. *Kidney Int* 2003; 64: 704-14.
- 11) Huang KC, Yang CC, Hsu SP, et al. Electrolyzed-reduced water reduced hemodialysis-induced erythrocyte impairment in end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2006; 70: 391-8. Epub 2006 Jun 7.
- 12) Huang KC, Hsu SP, Yang CC, et al. Electrolysed-reduced water dialysate improves T-cell damage in end-stage renal disease patients with chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2730-7.
- 13) Nakayama M, Nakano H, Hamada H, et al. A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: a clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3026-33.
- 14) 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: 459-66.