特集：腹膜透析(PD)の未来

新しいPD液と基礎研究

田村 雅仁 久間 昭寛 宮本 哲

産業医科大学病院腎センター

キーワード：腹膜透析液，重炭酸，乳酸，生体適合性，イコデキストリン

〈要旨〉

腹膜透析では透析期間が長期になると腹膜劣化が生じる懸念がある。この原因として、透析液中に含まれている高濃度のブドウ糖やブドウ糖分解産物（glucose degradation products: GDPs）、乳酸などの非生理的成分の影響が考えられている。近年、透析液の生体適合性を改善させた新しい透析液が開発・臨床使用されるようになった。その一つがブドウ糖の代わりにイコデキストリン（icodextrin）を浸透圧物質として使用した透析液である。GDPs濃度を減少させた乳酸中性透析液も発売され、本邦における被嚢性腹膜硬化症（encapsulating peritoneal sclerosis: EPS）の発症が減少した。さらに生理的濃度の重炭酸と低濃度の乳酸を緩衝剤として使用した新しい中性透析液も発売された。同じ中性透析液であっても重炭酸透析液では乳酸透析液よりも腹膜中皮細胞への障害性が低減化されていることが基礎研究で明らかにされてきている。今後、重炭酸中性透析液の有用性を臨床で確認していく必要がある。

はじめに

腹膜透析（peritoneal dialysis: PD）は腎代替療法において血液透析と並び主要な治療法の一つである。血液透析と比べPDではquality of lifeが優れており、また、開始後の数年間は生命予後が良好であることも知られている。一方で、PDの長期継続に伴い腹膜劣化が生じ、PDを中止せざるをえなくなることがある。実際に、わが国におけるPDからの離脱原因を調査した報告において、PD導入後3年までは腹膜炎が最大の理由であるが、治療継続期間が長くなるにつれて透析不足や除水不良、被嚢性腹膜硬化症（encapsulating peritoneal sclerosis: EPS）（予防も含む）といった腹膜劣化が原因と思われる理由によりPD離脱に至る頻度が増加することが明らかにされている¹⁾。

この原因として透析液に含まれている高濃度のブドウ糖やそれに伴う高浸透圧、ブドウ糖の分解産物であるglucose degradation products（GDPs）、低pH、乳酸、可塑剤などの非生理的成分が関与していることが知られている。これらにより腹膜中皮細胞の脱落や、中皮下組織への細胞外基質の沈着、線維化、血管新生といった腹膜組織の病理学的変化が生じ、腹膜劣化につながると考えられている²⁾。特にかつて使用されて

いた乳酸酸性透析液にはこれらの非生理的成分が高濃度に含まれており、EPSの発症との関連が疑われていた。そのため、透析液の組成を変え生体適合性を改善させた新しい透析液が次々と開発されてきた。本邦では2000年に乳酸中性透析液が、そして2003年にイコデキストリン透析液が発売され、腹膜透析液の主流となった。これらの透析液の普及に伴い、実際にEPSの発症が減少したことがわが国の調査でも確認されている³⁾。しかし、これらの新しい透析液には生体適合性に問題のある高濃度の乳酸が依然として使用されており、生体適合性の問題がすべて解決したわけではなかった。そこで、2014年に生理的濃度の重炭酸と低濃度の乳酸を緩衝剤として使用した新しい透析液（重炭酸中性透析液）が本邦で発売された。同じ中性透析液であっても重炭酸透析液では乳酸透析液よりも腹膜中皮細胞への障害性が低減化されていることが基礎研究で明らかにされ、重炭酸透析液の優位性が示唆されている。本稿ではかつての乳酸酸性透析液に取って代わった新しい透析液についての特徴を、生体適合性の点を中心に述べる。

I. イコデキストリン透析液

透析液中のブドウ糖は浸透圧物質であり除水には必

須であるが、生理的濃度の10倍以上の高濃度であることや、代謝産物のGDPsには細胞障害性があることから、浸透圧物質としてブドウ糖を排除した透析液が開発された。それがイコデキストリン透析液である。本邦ではイコデキストリンを使用した透析液、エクストラニール[®]がバクスター株式会社から2003年に発売され、さらに中性されたイコデキストリン透析液ニコペリック[®]がテルモ株式会社から2014年に発売された。

イコデキストリン透析液は臨床的に体液管理の点でブドウ糖透析液よりも優れていることが特徴であり⁴⁾、PDの長期継続の際に問題となる限外濾過不全に対して非常に有効な手段となる。また、糖代謝や脂質代謝にも好影響を及ぼすことが知られており⁵⁾、透析導入の最大の原因疾患である糖尿病性腎症の患者においても使用しやすい。イコデキストリン透析液による体液管理の改善は、死亡率の低下につながることも明らかにされてきている。特に、透析患者における最大の死因である心血管疾患による死亡が減少することが知られている⁶⁾。われわれもイコデキストリン透析液の使用前後で心負荷マーカーを測定したところ、著明な改善を認めた⁷⁾。さらに、腹膜透析の治療継続率を向上させることも報告されており⁴⁾、腹膜透析を行う際の標準的治療法として重要な透析液である。

1. イコデキストリン透析液の生体適合性

イコデキストリン透析液は腹膜組織に対してもブドウ糖透析液と比較し悪影響が少ないことが、動物実験や培養細胞を利用した基礎的研究により多数報告されている。これは生体適合性に問題のあるブドウ糖を排除したことに加えて、GDPs濃度が減少した効果もあるものと考えられている。

イコデキストリン透析液では腹膜中皮細胞のviabilityを反映していると考えられている透析排液中のcancer antigen 125 (CA125)濃度が良好であることが報告されている⁸⁾。基礎研究において、イコデキストリン透析液ではブドウ糖透析液のようにamadori化合物やadvanced glycated end-products (AGEs)が生成されずepithelial to mesenchymal transition (EMT)が生じにくいこと^{9,10)}、ブドウ糖透析液の際にみられるextracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2)を介したplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)やtissue-type plasminogen activator (t-PA)の発現亢進が生じないこと¹¹⁾、vascular endothelial growth factor (VEGF), procollagen III N-terminal peptideの発現に与える影響も少ないこと¹²⁾、などが報告されており、腹膜組織の炎症や線維化、血管新生などに対してブドウ糖透析液と比べ悪影響が少ないこ

とが推測されている。

われわれも培養ヒト腹膜中皮細胞を使用し、細胞培養液中へのイコデキストリン原末添加を行いブドウ糖添加との比較検討を行った。その結果、イコデキストリンは腹膜中皮細胞の細胞接着能やfocal adhesion kinase (FAK)などのシグナル伝達分子の活性化に対してブドウ糖のような阻害作用がなく、腹膜中皮細胞の再生・創傷治癒に悪影響を与えないことを報告した¹³⁾。これらのことはイコデキストリン分子そのものにブドウ糖のような細胞障害性がないことを示している。

2. イコデキストリン透析液の問題点

一方で、イコデキストリン透析液にはいくつかの問題点もこれまでに報告されている。イコデキストリンはアミラーゼにより分解され、マルトースなどglucose-polymerの分解代謝産物が血中に蓄積する¹⁴⁾。また、イコデキストリンはAGEsであるcarboxymethyl-lysineの血中と透析排液中の濃度が上昇するという報告もある¹⁵⁾。また、イコデキストリンを使用している患者では透析排液中のinterleukin 6 (IL-6)¹⁶⁾、tumor necrosis factor- α (TNF- α)¹⁶⁾、fibrinogen degradation product (FDP)¹⁷⁾、ヒアルロン酸¹⁸⁾などが増加したとの報告があり、イコデキストリン透析液の使用により炎症反応が惹起される可能性や、場合によってはpre-EPSが発症したとの報告がなされている¹⁹⁾。しかし、イコデキストリン透析液が使用されている症例は透析歴が長く、残腎機能が低下し腹膜透過性が亢進している症例も多数含まれている。そのためこれらの変化がイコデキストリン透析液によるものなのか、あるいはこのような患者背景に影響されているものなのかを区別しなければならない。イコデキストリン透析液とブドウ糖透析液の前向き比較臨床試験(European automated peritoneal dialysis outcomes study: EAPOS)による解析では、イコデキストリン透析液の使用により腹膜の溶質透過性や限外濾過能を長期間にわたって維持することができたとされ²⁰⁾、イコデキストリン透析液はブドウ糖透析液と比べ腹膜への悪影響が少ないと報告されている。さらに、イコデキストリンの腹腔内投与により腹部手術術後の腸管癒着を減少させる効果もあり、米国では4%イコデキストリン液(Adept[®])が臨床使用されている。これらのことは、イコデキストリン透析液には炎症惹起作用が少ないことを示唆している。しかし、イコデキストリン透析液は緩衝剤として高濃度の乳酸を含有しており、その影響は無視できない。また、エクストラニール[®]は酸性液でありpHによる生体適合性への影響も

懸念されていた。新しく開発されたニコペリック® は中性化されており、実際に臨床的優位性があるかどうかの検討が待たれる。

II. 中性透析液

癌細胞は正常細胞と比較し低 pH 環境下にも適応し生存することができるが、正常細胞では低 pH によりさまざまな機能異常が生じる。例えば低 pH はさまざまな細胞においてアポトーシスを引き起こすことが知られている²¹⁾。一方で、腹膜透析において酸性の透析液は腹腔内注入後速やかに中性化されるため、酸性度の影響は比較的少ないものと考えられている²²⁾。われわれも低 pH 単独では腹膜の創傷治癒にはほとんど影響なく、低 pH と高糖濃度との共存下で細胞の viability や創傷治癒能を強く阻害することを報告した²³⁾。つまり、透析液の中性化に伴う生体適合性の改善は、後述のように酸性度の改善よりも GDPs 濃度の低下による影響が大きいものと思われる。

1. 中性透析液（乳酸中性透析液，第 1 世代の中性液）

酸性の環境でブドウ糖を保存すると GDPs の産生が抑制されるため、かつては透析液全体を酸性にして製造されていた。しかし、これでは透析液を強い酸性とすることはできず、結果的に GDPs の産生が生じていた。そこで透析液を 2 室構造にし、ブドウ糖を含む側を強い酸性に、含まない側をアルカリ性にして使用直前に混合し中性化することにより、GDPs の産生を抑制できるようになった。これがいわゆる「中性透析液」である。中性透析液はこれまでのものと同濃度のブドウ糖を含有し、混合後の電解質や乳酸などの組成も従来のものとほぼ同一であるが、GDPs 濃度が少なく生理的な pH であることが特徴である。

中性透析液による生体適合性の向上が多数報告されているが、透析液が中性化されたことよりも主に GDPs の減少による効果であると考えられている。基礎研究では GDPs による腹膜障害の惹起が報告されており²⁴⁾、実際に臨床研究でも酸性透析液と比べ中性透析液を使用した患者で透析排液中の CA125 が高値を維持することから腹膜に対する生体適合性がよいことが推測される。さらに、残存腎機能が保持されること²⁵⁾、さらに生存率も向上すること²⁶⁾、EPS 発症率が低下することも報告されている³⁾。しかし、乳酸などの生体適合性に問題があるとされる物質は依然として透析液中に存在しており、これらによる腹膜障害の惹起に関しては改善されていないという課題も残されていた。

2. 中性透析液（重炭酸中性透析液，第 2 世代の中性液）

第 1 世代の中性透析液では、pH を調整するための緩衝剤として、非生理的な高濃度の乳酸（40 mM）が使用されていた。乳酸は細胞が低酸素状態の際に解糖により産生される物質であり、アシドーシス時における細胞障害の主要な原因物質でもある。そのため、乳酸濃度を低減させ（10 mM）、主に生理的濃度（25 mM）の重炭酸で緩衝する第 2 世代の中性透析液（重炭酸中性透析液）が開発され、本邦では 2014 年から市販された。海外では 1990 年代から使用されており、これを使った動物モデルでの研究では、腹膜における血管新生や milky spot、線維化などに与える組織学的影響の改善や²⁷⁾、腹膜組織のマクロファージの機能保持による宿主抵抗力の改善なども報告されている²⁸⁾。この透析液の臨床使用において、生存率の向上²⁹⁾、残腎機能の保持³⁰⁾、排液中の CA125 の上昇やヒアルロン酸、IL-6, tumor growth factor(TGF)- β , VEGF の低下³¹⁾、適切な酸塩基平衡の管理³²⁾など、さまざまな利点が報告されている。腹膜炎発症頻度や治療継続率に対しては効果がなかったとする報告と³⁰⁾、腹膜炎発症率を約 50% 低下させたとする報告がある³³⁾。ただし、海外では乳酸酸性透析液と重炭酸乳酸中性透析液とで比較検討されていることが多く、純粋に乳酸濃度が低減したことによる影響だけではなく、GDPs や pH の影響なども含まれることに注意が必要である。海外では乳酸を全く含まない重炭酸のみの腹膜透析液も発売されているが、34~39 mM の非生理的な高濃度の重炭酸のため高二酸化炭素（CO₂）血症が生じることや、注入時痛や奇異性のアシドーシスが生じることなどが問題となっている³⁴⁾。

このように、重炭酸中性透析液は生体適合性が優れていることが海外からこれまで多数報告されている。しかし、上述のようにほとんどが乳酸酸性透析液と重炭酸中性透析液との比較であったため、純粋に重炭酸や乳酸による影響かどうかは明らかでなかった。そこで、われわれは重炭酸と乳酸の濃度のみが違う 2 種類の中性透析液を使用し、重炭酸と乳酸の濃度の違いが培養ヒト腹膜中皮細胞に与える影響を検討した。その結果、乳酸中性透析液により腹膜中皮細胞の cell viability が著明に低下し細胞増殖が抑制され、アポトーシスが誘導されるが、重炭酸中性透析液は cell viability への影響が少なく、アポトーシスもほとんど誘導しないことを報告した（図 1）³⁵⁾。この機序として細胞膜に存在し乳酸を細胞内に取り込むトランスポーターである monocarboxylate transporter-1 (MCT-1) の

図 1 Effects of neutral-pH bicarbonate- or lactate-buffered peritoneal dialysis (PD) fluids on mesothelial cell apoptosis. Imaging of apoptotic cells was examined by the TUNEL assay. Human peritoneal mesothelial cells were seeded in 96-well plates (2×10^3 cells per well), incubated with each mediums (M199: culture medium, L1 and 2: lactate-buffered PD fluids, B1 and 2: bicarbonate-buffered PD fluids) for 48 h, and apoptotic cells were detected by the TUNEL assay. Apoptotic cells were labelled with TMR-red (upper row), and total cells were labelled with 4'-diamidino-2-penylindole (DAPI) (middle row). The bottom row represents the merged images. Cited from reference 35.

関与を検討した。細胞外に高濃度の乳酸が存在すると MCT-1 を介して乳酸とともに H^+ が細胞内に流入し、Caspase 12 活性を上昇させアポトーシスを引き起こすことが知られている³⁶⁾。MCT-1 に対する siRNA を腹膜中皮細胞に遺伝子導入し MCT-1 の発現を低下させると、乳酸中性透析液によるアポトーシスが抑制された³⁵⁾。一方で、乳酸を細胞外に汲み出すトランスポーターである MCT-4 に対する siRNA を遺伝子導入しても、乳酸中性透析液によるアポトーシスは抑制されなかった。以上より、高濃度の乳酸は MCT-1 を介して細胞内に流入しアポトーシスを引き起こすことにより、腹膜中皮細胞に対して細胞障害性に働いていることが示唆された。これらのことから、重炭酸中性透析液では乳酸による細胞障害が減少しており、腹膜への生体適合性が改善していることが推測される。

しかしながら、重炭酸中性透析液では低いながらも 10 mM の乳酸を含有している。この濃度が適切であるかどうか、今後検証しなければならない。ただ、低濃度の乳酸 (10~15 mM) は創傷治癒や再生の過程において重要な役割を担うことが知られており³³⁾、われわれの研究でも 10 mM の乳酸は cell viability に与える影響が少なかったことを考慮すると、重炭酸中性透析液の乳酸濃度は適切である可能性がある。海外では乳酸を全く含まない重炭酸のみの腹膜透析液も発売されているが、34~39 mM の非生理的な重炭酸濃度のため

高 CO_2 血症が生じ問題となっている。なお、通常の透析液バッグでは CO_2 透過性があり pH 管理が不安定となるため、本邦で発売されている重炭酸中性透析液のバッグは CO_2 不透過性の素材が採用されている。

おわりに

イコデキストリン透析液はブドウ糖を含有しないため腹膜への生体適合性が優れている。また、重炭酸中性透析液は乳酸中性透析液と比べ腹膜中皮細胞の cell viability の低下やアポトーシスの誘導が生じにくいことから、これまでの乳酸中性透析液よりも生体適合性が改善されている可能性がある。今後、イコデキストリン透析液や重炭酸中性透析液の臨床使用により腹膜劣化の進行が実際に抑制されるかどうかや、MCT-1 の抑制が腹膜劣化の予防に対する新たな治療法となるかどうかを検討する必要がある。重炭酸中性透析液の臨床効果の検討も必要である。海外とは異なり、乳酸酸性透析液から乳酸中性透析液、そして重炭酸中性透析液へと変遷してきたわが国でしか重炭酸による影響を純粋に検討することはできないため、わが国からのエビデンスの発信が求められている。新しい透析液の使用により、腹膜透析をより長期間にわたって安全に継続できるようになることが望まれる。

利益相反: 田村雅仁: 講演料, 研究費・助成金, 奨学寄付金 (バクスター株式会社, 中外製薬株式会社)。他の著者は申告すべきものなし。

文献

- Mizuno M, Ito Y, Tanaka A, et al. Peritonitis is still an important factor for withdrawal from peritoneal dialysis therapy in the Tokai area of Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 727-37.
- García-López E, Lindholm B, Davies S. An update on peritoneal dialysis solutions. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 224-33.
- Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in the era of a multi-disciplinary approach based on biocompatible solutions: the NEXT-PD study. *Perit Dial Int* 2014; 34: 766-74.
- Finkelstein F, Healy H, Abu-Alfa A, et al. Superiority of icodextrin compared with 4.25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 546-54.
- Babazono T, Nakamoto H, Kasai K, et al; Japanese Extraneal Collaborated Study Group. Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2007; 27: 409-15.
- Han SH, Ahn SV, Yun JY. Effects of icodextrin on patient survival and technique success in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2044-50.
- 田村雅仁, 宮本哲, 芹野良太. イコデキストリン透析液の生体適合性～透析液の進歩～. 全人力・科学力・透析力・for the people 透析医学. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2014: 165-9.
- Martikainen T, Ekstrand A, Honkanen E, Teppo AM, Grönhagen-Riska C. Do interleukin-6, hyaluronan, soluble intercellular adhesion molecule-1 and cancer antigen 125 in dialysate predict changes in peritoneal function? A 1-year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 410-6.
- Posthuma N, ter Wee PM, Niessen H, Donker AJ, Verbrugh HA, Schalkwijk CG. Amadori albumin and advanced glycation end-product formation in peritoneal dialysis using icodextrin. *Perit Dial Int* 2001; 21: 43-51.
- Conti G, Amore A, Cirina P, Peruzzi L, Balegno S, Coppo R. Glycated adducts induce mesothelial cell transdifferentiation: role of glucose and icodextrin dialysis solutions. *J Nephrol* 2008; 21: 426-37.
- Katsutani M, Ito T, Masaki T, Kohno N, Yorioka N. Glucose-based PD solution, but not icodextrin-based PD solution, induces plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in human peritoneal mesothelial cells via ERK1/2. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 94-100.
- Ha H, Cha MK, Choi HN, Lee HB. Effects of peritoneal dialysis solutions on the secretion of growth factors and extracellular matrix proteins by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2002; 22: 171-7.
- Matsumoto M, Tamura M, Miyamoto T, et al. Impacts of icodextrin on integrin-mediated wound healing of peritoneal mesothelial cells. *Life Sci* 2012; 90: 917-23.
- Ota K, Akiba T, Nakao T, et al. Peritoneal ultrafiltration and serum icodextrin concentration during dialysis with 7.5% icodextrin solution in Japanese patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 356-61.
- Konings CJ, Schalkwijk CG, van der Sande FM, Leunissen KM, Kooman JP. Influence of icodextrin on plasma and dialysate levels of N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine and N(epsilon)-(carboxyethyl)lysine. *Perit Dial Int* 2005; 25: 591-5.
- Martikainen TA, Teppo AM, Grönhagen-Riska C, Ekstrand AV. Glucose-free dialysis solutions: inducers of inflammation or preservers of peritoneal membrane? *Perit Dial Int* 2005; 25: 453-60.
- Moriishi M, Kawanishi H, Watanabe H, Tsuchiya S. Effect of icodextrin-based peritoneal dialysis solution on peritoneal membrane. *Adv Perit Dial* 2005; 21: 21-4.
- Parikova A, Zweers MM, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal effluent markers of inflammation in patients treated with icodextrin-based and glucose-based dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 186-90.
- Moriishi M, Kawanishi H, Tsuchiya S. Impact on peritoneal membrane of use of icodextrin-based dialysis solution in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 24-8.
- Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, et al; EAPOS Group. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int* 2005; 67: 1609-15.
- Gottlieb RA, Giesing HA, Zhu JY, Engler RL, Babior BM. Cell acidification in apoptosis: granulocyte colony-stimulating factor delays programmed cell death in neutrophils by up-regulating the vacuolar H(+) -ATPase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5965-8.
- Musi B, Carlsson O, Rippe A, Wieslander A, Rippe B. Effects of acidity, glucose degradation products, and dialysis fluid buffer choice on peritoneal solute and fluid transport in rats. *Perit Dial Int* 1998; 18: 303-10.
- Tamura M, Osajima A, Nakayamada S, et al. High

- glucose levels inhibit focal adhesion kinase-mediated wound healing of rat peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 2003; 63: 722-31.
- 24) Schwenger V, Morath C, Salava A, et al. Damage to the peritoneal membrane by glucose degradation products is mediated by the receptor for advanced glycation end-products. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 199-207.
 - 25) Perl J, Nessim SJ, Bargman JM. The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both? *Kidney Int* 2011; 79: 814-24.
 - 26) Lee HY, Park HC, Seo BJ, et al. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int* 2005; 25: 248-55.
 - 27) Zareie M, Keuning ED, ter Wee PM, Schalkwijk CG, Beelen RH, van den Born J. Improved biocompatibility of bicarbonate/lactate-buffered PDF is not related to pH. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 208-16.
 - 28) MacKenzie RK, Holmes CJ, Moseley A, et al. Bicarbonate/lactate- and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids improve ex vivo peritoneal macrophage TNFalpha secretion. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1499-506.
 - 29) Han SH, Ahn SV, Yun JY, Tranaeus A, Han DS. Mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients using advanced peritoneal dialysis solutions. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 711-20.
 - 30) Cho Y, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF, Badve SV, Wiggins KJ. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 27: CD007554.
 - 31) Pajek J, Kveder R, Bren A, et al. Short-term effects of a new bicarbonate/lactate-buffered and conventional peritoneal dialysis fluid on peritoneal and systemic inflammation in CAPD patients: a randomized controlled study. *Perit Dial Int* 2008; 28: 44-52.
 - 32) Dratwa M, Wilkie M, Ryckelynck JP, et al; Physio-neal APD Research Group. Clinical experience with two physiologic bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions in automated peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003; 88: S105-13.
 - 33) Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004; 558: 5-30.
 - 34) Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, et al. Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int* 1998; 53: 1061-7.
 - 35) Kuma A, Tamura M, Ishimatsu N, et al. Monocarboxylate Transporter-1 Mediates the Protective Effects of Neutral-pH Bicarbonate/Lactate-Buffered Peritoneal Dialysis Fluid on Cell Viability and Apoptosis. *Ther Apher Dial* 2017; 21: 62-70.
 - 36) Kumar S, Kasseckert S, Kostin S, et al. Ischemic acidosis causes apoptosis in coronary endothelial cells through activation of caspase-12. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 172-80.