血液透析中の酢酸の影響と重炭酸透析について

水谷 洋子 山本 忠司 野崎 寛爾 山川 真 岸本 武利*
前川 正信*

仁真会白鷺病院 大阪市立大学泌尿器科*

(昭和 55 年 7 月 29 日受付)

Key words : Acetate dialysate, Bicarbonate dialysate, Acetate, Acetate transfer rate, Asymptomatic dialysis
<要旨>

酢酸の添加された重炭酸透析液について、安定性と酢酸の生体への移行量測定を行ない、また重炭酸透析と酢酸透析を比較することにより、重炭酸透析の臨床的効果と酢酸透析の生体の影響を検索した。

対象は 74 名の慢性透析患者で、研究は 9 mmol/l の酢酸を含む重炭酸透析液の多人数用供給装置での安定性、重炭酸透析と酢酸透析の生化学検査および愁訴発現頻度による長期臨床比較、2 重盲検交差試験による短期臨床比較、酢酸の生体移行量測定に分けて施行された。

その結果、重炭酸透析液の pH, P_{CO_2} は安定しており、Ca 濃度に関しても特に問題となることはなかった。長期臨床比較では重炭酸透析に生化学検査の改善を認め、酢酸透析に愁訴発現を高率で認めた。2 重盲検交差試験では重炭酸透析を酢酸透析に転換したことにより、61 % の患者に何らかの愁訴発現を観察し、21 % の患者はその症状が激しく透析時間を短縮せざるを得なかった。酢酸の生体移行量測定は、重炭酸透析液では HFAK—2.1 m² で 0.41 mmol/hr/kg であった。

以上のことより、重炭酸透析に添加された少量の酢酸は、透析液、生体側共に良好な緩衝剤となり、生体で充分代謝できる量であることが示された。また酢酸透析は透析中の不快な愁訴発現に関連があり、無症候透析という点で重炭酸透析よりすぐれていることが示された。重炭酸透析は生化学検査でも酢酸透析と同等もしくはそれ以上の成績が得られ、32 か月間の使用にも副作用と思われることは認めなかった。

Studies of bicarbonate dialysate and effects of acetate in hemodialysis

Yoko Mizutani, Tadashi Yamamoto, Kanji Nozaki, Makoto Yamakawa, Taketoshi Kishimoto*,
Masanobu Maekawa*

The Kidney Center, Shirasagi Hospital, Osaka. The Department of Urology, Osaka Cit. Univ. Med. Sch.*.

Bicarbonate ion is not stable in the neutral dialysate and forms complex salt in presence of calcium and magnesium ions. We have prescribed bicarbonate containing dialysate (bicarbonata dialysate) and developed the bicarbonate dialysate central supply system. This bicarbonate dialysate contains about 3 mmol/l acetic acid and 6 mmol/l sodium acetate to stabilize pH and P_{CO_2} . Estimation of the stability of bicarbonate dialysate on the central supply system was examined and comparative studies between hemodialysis with acetate containing dialysate (Ac-D) and with bicarbonate dialysate (Bc-D) were performed in 74 patients. Thirty one patients were studied to compare the clinical data and the incidence of morbidity between Ac-D and Bc-D. In 56 patients, the double blind-cross over tests were carried out between Ac-D and Bc-D. The rate of acetate transferred from dialysate to blood was estimated in 21 patients.

Results were followed as : 1) pH and P_{CO_2} of the bicarbonate dialysate were adjusted and kept optimal values. Accordingly, concentration of soluble calcium in the bicarbonate dialysate were stabilized. 2) The improvements of clinical data and abating of morbidity during hemodialysis were obtained when Ac-D was changed to Bc-D. 3) In the double blind-cross over tests, additional symptoms were developed in 34 patients (61 %) and 12 patients (21 %) were not able to continue the hemodialysis owing to their severe symptoms when Bc-D was substituted

by Ac-D. 4) The rate of transferred acetate was calculated at 0.41 mmol/hr/kg (mean) on Bc-D and 3.47 mmol/hr/kg (mean) on Ac-D when HFAK-1.1m² was used. A small amount of acetate contained in the bicarbonate dialysate (9 mmol/l) was utilized completely with no increase of serum acetate level or symptoms. 5) There were no side effects found during 32 months's maintenance Bc-D.

It is possible from these data that the high rate of transferred acetate is one of causes inducing morbidity during Ac-D, and that less morbidity of Bc-D leads to more efficient hemodialysis resulted in improvements of clinical data. According to our statistics, about 20 % of whole hemodialysis patients are intolerance to Ac-D and about 60 % of them are necessary of Bc-D to maintain with no symptoms during hemodialysis.

Bc-D should be a choice when short time dialysis are tried with high performance dialyzer.

緒言

透析液の緩衝剤としては重炭酸 soda の使用が最も望ましいが、重炭酸 soda が透析液中で不安定であることから、緩衝剤には酢酸 soda が使用され、酢酸 soda を含んだ透析液（以下酢酸透析液）が広く用いられてきた。しかし血液浄化法が進歩する中でまた、透析困難な症例が増加し、その一因として酢酸 soda の影響が報告されるようになった¹⁾²⁾。こうしたことから我々は、緩衝剤として主に重炭酸 soda を含む透析液（以下重炭酸透析液）の多人数用供給装置を試作し、これを用いて重炭酸透析液の安定性を検索し、長期にわたって臨床的に使用したので報告する。

方法

1 対象

白鷺病院において腎不全のため血液透析を受けている 74 例の患者について検討した。その内わけは男子 41 例、女子 33 例、年齢 19～69 歳（平均 42.4 歳）、透析期間 3～110 か月（平均 44.4 か月）で、重篤な合併症のある患者は含まれていない（Table 1）。これらの 74 例を 3 群に分けた。A 群は Table 1 の * 印を付した 31 例で男子 16 例、女子 15 例、年齢 27～57 歳（平均 40.2 歳）、透析期間 32～110 か月（平均 61.1 か月）で酢酸透析液による透析（以下酢酸透析）を 15～81 か月（平均 33.8 か月）受けた後、重炭酸透析液による透析（以下重炭酸透析）に移行し 15～30 か月（平均 27.3 か月）経過したものである。この酢酸透析および重炭酸透析の実施期において臨床検査成績と愁訴発現頻度の比較をした。B 群は Table 1 の患者番号 1～56 の 56 例、男子 29 例、女子 27 例、年齢 19～64 歳（平均 42.6 歳）、透析期間 6～110 か月（平均 43.0 か月）で重炭酸透析を 6～30 か月（平均 22.3 か月）間継続して受けており、この重炭酸透析の実施期に 1 回に限り 2 重盲検下で酢酸透析を施行されたものである。C 群は Table 1 * 印を付した 21 例、男子 15 例、女子 6 例、年齢 26～69 歳（平均 45.4 歳）、透析期間 3～68 か月（平均 40.0 か月）で酢酸透析と重炭酸透析において、透析液から生体への酢酸移行量を測定したものである。

Patient	Age	Sex	P.D	Ac-D	Bc-D	Patient	Age	Sex	P.D	Ac-D	Bc-D
1	64	M	N.S	0	17	38	T.K	42	M	CGN	10 19
2	40	M	CGN	37	29	39	M.K	35	M	CGN	37 26
3	31	M	CGN	40	29	40	S.S	37	M	CGN	34 29
4	27	F	CGN	36	22	41	S.T	39	M	CGN	81 29
5	41	M	H	47	29	42	K.T	49	M	CGN	43 23
6	41	M	M.H	40	29	43	O.D	47	M	CGN	0 19
7	34	M	CGN	3	29	44	S.H	27	M	CGN	17 15
8	49	F	P.N	15	30	45	T.F	38	M	T.B	48 29
9	65	F	P.N	22	20	46	T.F	56	M	CGN	0 19
10	31	F	CGN	26	25	47	T.M	31	F	CGN	22 29
11	28	M	CGN	0	26	48	K.Y	31	M	CGN	37 29
12	48	M	G.K	7	26	49	K.M	45	M	CGN	19 29
13	40	F	CGN	0	18	50	S.N	45	M	G.K	0 14
14	44	F	CGN	14	26	51	T.K	36	M	CGN	10 15
15	57	F	P.N	18	27	52	J.N	47	M	CGN	0 8
16	39	F	CGN	37	28	53	S.H	47	F	P.N	0 7
17	45	F	CGN	18	29	54	K.S	59	M	CGN	0 7
18	40	M	CGN	16	21	55	M.Y	40	M	CGN	0 24
19	53	F	P.N	0	8	56	K.O	45	F	P.N	0 21
20	19	F	C.D	40	8	57	M.R	42	M	CGN	0 3
21	52	M	CGN	0	21	58	E.T	37	F	M.H	36 30
22	35	F	D.M	0	6	59	H.N	44	F	CGN	34 26
23	42	F	CGN	27	31	60	T.N	46	M	CGN	24 29
24	60	F	P.N	0	27	61	M.N	42	M	CGN	24 29
25	32	F	CGN	10	23	62	K.F	31	F	CGN	32 29
26	32	F	CGN	0	21	63	H.M	51	M	CGN	25 29
27	59	F	P.N	0	16	64	T.Y	36	F	CGN	16 29
28	55	F	P.N	15	23	65	H.Y	49	M	CGN	16 29
29	46	F	CGN	39	19	66	M.S	41	M	CGN	20 0
30	38	F	T.B	30	29	67	T.S	29	M	CGN	66 0
31	27	F	CGN	53	15	68	E.T	40	F	CGN	60 0
32	53	F	P.N	41	28	69	K.M	26	M	CGN	48 0
33	53	M	CGN	0	26	70	H.O	40	M	CGN	60 0
34	49	F	CGN	0	19	71	K.M	40	M	CGN	36 6
35	40	M	CGN	44	29	72	K.T	69	M	CGN	58 10
36	34	M	G.K	67	29	73	T.T	52	F	C.D	37 0
37	47	F	CGN	40	19	74	Y.S	37	M	CGN	29 6

P.D : Primary disease, CGN : Chronic glomerulonephritis, G.K : Gouty kidney
P.N : Pyelonephritis, D.M : Diabetes mellitus, C.D : Collagen disease
M.H : Malignant hypertension, N.S : Nephrosclerosis, T.B : Tuberculosis
Ac-D : Duration of acetate dialysis (months)
Bc-D : Duration of bicarbonate dialysis (months)

Table. 1 Characteristics of the Study Patients

2 透析方法

透析液供給装置は、重炭酸透析では我々が試作した 20 人用重炭酸透析液供給装置³⁾ (Figure 1), 酢酸透析液では 20 人用透析液供給装置 (Draik Willock M-4009) を使用した。重炭酸透析液はキンダリー AF 号 (扶桑薬品工業株式会社), 酢酸透析液はキンダリー GF 号 (同上) を使用した。その 35 倍希釈後の組成を Table 2 に示す。透析は中空線維型人工腎臓 (以下 HFAK) 1.1 m² を用い、透析時間は週 3 回 5 時間、透析液流量は 400 ml/min、血液流量は 200 ml/min とし、一部の患者には HFAK2.1 m² を使用した。

Fig. 1 Schematic diagram of bicarbonate dialysate-central supply system and site of measurement (*)

	Kindaly Solution-GF	Kindaly Solution-AF
Na ⁺ (meq/l)	135.0	135.0
K ⁺ (")	2.0	2.5
Ca ⁺⁺ (")	3.75	3.5
Mg ⁺⁺ (")	1.5	1.5
Cl ⁻ (")	105.25	106.5
HCO ₃ ⁻ (")	-	30
CH ₃ COO ⁻ (")	37	9

Table. 2 Composition of Dialysate

3 測定項目

1) 重炭酸透析液の安定性

Figure 1 に示す供給装置中の reservoir と mixing tank および bed side の透析液管路各部分において重炭酸透析液 pH, Pco₂, Ca 濃度を 11 日間, 毎日計 18 回測定した。pH, Pco₂測定には Corning blood gas analyzer (M-165) を用い, Ca 濃度測定には自動分析装置 (日立 706) を使用した。

2) 臨床検査成績

A 群の 31 例について, 重炭酸透析実施前 3～12 か月 (平均 6.1 か月) の酢酸透析, および実施後 4～19 か月 (平均 10.0 か月) の重炭酸透析の臨床検査成績を比較した。また酢酸透析の実施期に 1 回, 重炭酸透析の実施期に 1 回, おおのこの透析中 (透析前, 開始後 2 時間, 4 時間, 5 時間) に酸・塩基平衡を測定した。検査項目はすべて透析前値で, 毎回透析時に体重 (BW), 除水量 (ΔBW), 血圧 (BP), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cr), 尿酸 (UA), 血清電解質 Na, K, Ca, Cl, 無機リン (iP), 総タンパク (TP) を, また毎週 1 回, 赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC), 血色素量 (Hb), ヘマトクリット (Ht) を, そして毎月 1 回, 血糖 (GLU), トリグリセライド (TG), 総コレステロール (TC), 酵素活性 LDH, DOT, GPT, Alp, および心胸比 (CTR) を測定した。測定方法は BUN, Cr, Ca, ip, GOT, GPT に

関しては自動分析装置 (日立 706) Na, K は Corning flame photometer 430, Cl は Chloride meter C-50 (Jooko), TP は SPR-T2 (Atago), RBC, WBC, Hb, Ht は Microcell counter CC-120 (Sysmex), LDH はリニアネオ 3A (シノテスト), Alp は Alp キット N (日商), 血糖は Glucomesser direct (シノテスト), TG はトリグラゼ D (ニッスイ), TC は TC キット (日商), 酸・塩基平衡に関しては Corning blood gas analyzer (M-165) をそれぞれ用いた。

3) 愁訴発現頻度

A 群の 31 例について 2) と同様に重炭酸透析実施前の 2251 回の酢酸透析, およびその後実施した 4752 回の重炭酸透析について, 愁訴発現頻度を愁訴別に透析記録より集計し比較検討した。

4) 2 重盲検交差試験

B 群の 56 例について, これら患者はもとより, 医療スタッフにも全く知らしめることなく 1 回の透析に限り, 重炭酸透析液を酢酸透析液に変更することにより施行された。またこの試験において両透析液の Na 濃度および浸透圧には差のないようにした。交差試験終了後, 酢酸透析施行時の補液量 (生食液), 愁訴の頻度を透析記録より集計した。また重炭酸透析施行時の補液量を交差試験の前後 1 週間から平均し比較とした。透析終了後の患者の状態は次回透析時に直接面接し, 調査した。

5) 酢酸移行量測定

C 群の 21 例中 14 例について酢酸透析液を用い, HFAK1.1 m², 5 時間透析を 14 回施行, HFAK2.1 m², 4 時間透析を 6 回施行, また 7 例には重炭酸透析液を用い, HFAK1.1 m² 5 時間透析を 5 回, HFAK2.1 m² 透析を 4 回それぞれ施行した。これらの透析において, 透析膜を介して透析液から生体に移行した酢酸の量を測定した。また測定は, 透析排液をすべて回収し, 次式より算出した。

$$\text{総酢酸移行量} = (\text{総排液量} - \text{除水量}) \times$$

透析液酢酸濃度 - 総排液量 × 排液酢酸濃度
透析液および排液中の酢酸は isotachopheresis⁴⁾により測定した。

以上, 成績はすべて平均 ± 標準偏差 (s.d) で示し, その推計学的検討には t-検定および x²-検定を用い, 危険率 5% 以下を有意とした。

成績

1 重炭酸透析液の安定性

透析液 pH は mixing tank で 7.20 ± 0.06, reservoir で 7.29 ± 0.08 と有意の上昇を示し, 以後 bed side まで安定した。Pco₂ は mixing tank で 67.0 ± 12.3 mmHg, reservoir で 53.8 ± 11.1 mmHg と有意に減少し, 以後は

	Mixing tank	Reservoir	Bed side
Concentration of calcium (meq/l)	3.50 (0.24)	3.57 (0.22)	3.57 (0.14)
pH	7.20 (0.06)	7.29 (0.08)*	7.26 (0.07)
PCO ₂ (mmHg)	67.0 (12.3)	53.8 (11.1)*	54.9 (12.2)

mean (s.d) n=18
*: p<0.005 (versus Mixing tank)

Table 3 Stability of Bicarbonate Dialysate on the Central Supply System

安定した。Ca 濃度は全流路における有意の濃度変化は認められなかった (Table 3)。

2 臨床検査成績

酢酸透析と重炭酸透析の比較では BW, ΔBW, Na, K, Cl, iP, TP, WDC, Alp, TG, TC, GLU に差は認められなかった。しかし BUN は 93.8 から 87.3 mg/dl に, Cr は 13.8 から 13.2 mg/dl に, UA は 10.4 から 8.0 mg/dl と有意に減少し, GOT は 28.7 から 22.6 unit に, GPT は 30.6 から 22.8 unit に, LDH は 319.7 から 273.6 unit に有意の低下を示した。一方, RBC は $234 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $253 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb が 8.0 から 8.4 g/dl, Ht が 22.9 から 24.8 % とわずかながら有意の改善がみられた。CTR は 48.4 から 47.1 % に, BP は収縮期圧で 133.5 から 125.2 mmHg に, 拡張期圧で 79.4 から 74.5 mmHg に低下した (Table 4)。酸・塩基平衡では酢酸透析と重炭酸透析の間には有意差は認められなかった (Figure 2)。

3 愁訴発現頻度

酢酸透析, 重炭酸透析の両群共に愁訴としては血圧低下が最も多くみられた。すなわち酢酸透析では 2251 回の透析中 1075 回, 47.8 %, また重炭酸透析では, 4751 回の透析中 1479 回, 31.1 % にこれを認めたが両者を比較すると酢酸透析に有意に高率に認められた。そして透析中の不快感では酢酸透析で 866 回, 36.5 %, 重炭酸透析で 1188 回, 25 %, 筋ケイレンは酢酸透析で 318 回, 14.1 %, 重炭酸透析では 488 回, 10.3 %, 腹痛は酢酸透析で 72 回, 3.2 %, 重炭酸透析で 84 回, 1.8 %, 嘔吐は酢

	Acetate dialysis	Bicarbonate dialysis	
PW (kg)	51.3 (6.8)	51.3 (6.9)	N.S
BP syst.(mmHg)	133.5 (25.3)	125.2 (24.2)	p<0.001
diast. (")	79.4 (19.2)	74.5 (14.6)	"
ΔBW (kg)	2.5 (0.3)	2.6 (0.4)	N.S
CTR (%)	48.4 (6.1)	47.1 (5.4)	p<0.01
BUN (mg/dl)	93.8 (13.4)	87.3 (10.8)	p<0.005
Cr (")	13.8 (2.6)	13.2 (2.6)	"
UA (")	10.4 (1.4)	8.0 (1.2)	p<0.001
Na (meq/l)	137.7 (1.6)	137.4 (1.6)	N.S
K (")	5.0 (0.3)	5.1 (0.4)	"
Ca (")	4.1 (0.3)	4.3 (0.4)	p<0.01
Cl (")	103.7 (2.0)	104.2 (2.1)	N.S
iP (mg/dl)	6.3 (0.9)	6.5 (0.8)	"
TP (g/dl)	7.3 (0.4)	7.4 (0.4)	"
RBC($10^4/\text{mm}^3$)	234.4 (43.9)	253.1 (62.7)	p<0.005
WBC($10^3/\text{mm}^3$)	4.5 (1.3)	5.8 (1.6)	N.S
Hb (g/dl)	8.0 (1.4)	8.4 (1.8)	p<0.01
Ht (%)	22.9 (4.5)	24.8 (5.8)	p<0.001
LDH (unit)	319.7 (47.9)	273.6 (48.4)	"
GOT (")	28.7 (14.2)	22.6 (9.5)	"
GPT (")	30.6 (21.2)	22.8 (15.6)	"
Alp (")	17.2 (11.7)	16.8 (12.3)	N.S
TG (mg/dl)	149.8 (58.1)	130.0 (73.6)	"
TC (")	168.8 (32.4)	170.5 (34.1)	"
GLU (")	105.9 (8.6)	104.4 (11.6)	"

mean (s.d) n= 31

Table 4 Comparison of Laboratory Data between Acetate Dialysis and Bicarbonate Dialysis

	Acetate dialysis	Bicarbonate dialysis	
Hypotension	1075 (47.8 %)	1479 (31.1 %)	p<0.005
Discomfort	866 (36.5 %)	1188 (25.0 %)	"
Muscle spasms	318 (14.1 %)	488 (10.3 %)	"
Abdominal pain	72 (3.2 %)	84 (1.8 %)	"
Vomiting	53 (2.4 %)	17 (0.4 %)	"
Headache	11 (0.8 %)	35 (0.7 %)	N.S
Tiredness	13 (0.6 %)	18 (0.4 %)	"
Chest oppression	5 (0.2 %)	18 (0.4 %)	"
Nausea	5 (0.2 %)	21 (0.4 %)	"

in 2251 dialyses in 4752 dialyses

Table 5 Incidence of Morbidity during Dialysis with Acetate versus Bicarbonate Dialysata

酸透析で 53 回, 2.4 %, 重炭酸透析 17 回, 0.4 % といずれも酢酸透析で有意に多く認められた。透析中の疲労感, 胸内苦悶, 頭痛, 嘔気に関しては有意差を認めなかった。これら症状の程度は酢酸透析と重炭酸透析の間では差はなかった。また 31 例の透析前体重は酢酸透析施行時で $51.3 \pm 6.8 \text{ kg}$, 重炭酸透析施行時で $51.3 \pm 6.9 \text{ kg}$ であり, 除水量は酢酸透析施行時で $2.5 \pm 0.3 \text{ kg}$, 重炭酸透析施行時で $2.6 \pm 0.4 \text{ kg}$ で有意差は認められなかった (Table 5)。

Fig. 2 Changes in blood pH and HCO₃⁻

4 2重盲検交差試験

透析液を重炭酸透析液から酢酸透析液に転換することにより56例中34例、61% (Table 1 患者1~34) に何らかの愁訴が新たに発現した。そして12例、21% (患者23~34) ではその症状が激しく、透析時間を短縮せざるを得なかった。残る22例 (患者35~56) には変化を認めなかった。患者の内わけは愁訴発現例では女子の占める

割合が多く、23例、68%であり、透析時間短縮例では11例、92%であった。一方、愁訴の発現をみなかった例では女子の割合は4例、18%であった。またこれら患者群間の年齢、透析期間には有意差はなく、透析前体重、除水量では愁訴発現群で有意に低かった (Table 6)。発現した愁訴の比較では嘔気が21%で最も多く、次に血圧降下、疲労感が18%であった。愁訴の発現した例には原則的に生食液の注入を行ない、その注入量の比較では総量、時間的推移共に酢酸透析に多かった (Figure 3, 4)。

5 酢酸移行量測定

酢酸透析でHFAK 1.1 m² を使用すると酢酸の体内移行量は 3.47 ± 0.50 mmol/hr/kg である。そしてHFAK 2.1 m² では 4.48 ± 0.82 mmol/hr/kg である。一方、重炭酸透析における酢酸の移行量はHFAK 1.1 m² で 0.41 ± 0.08 mmol/hr/kg, HFAK 2.1 m² で 0.72 ± 0.09 mmol/hr/kg であり、生体内に入る酢酸の量は重炭酸透析で極めて少量であった (Table 7)。

	Age (yrs)	Duration of dialysis (mos)	B.W (kg)	ΔB.W (kg)
Symptomatic cases				
No. 1~No. 34	43.2 ± 11.5	42.7 ± 19.7	46.9 ± 7.9*	2.1 ± 0.6*
Symptomatic cases				
No. 23~No. 34	45.5 ± 11.2	41.0 ± 20.0	48.6 ± 4.3	2.0 ± 0.6*
Asymptomatic cases				
No. 35~No. 56	41.7 ± 8.0	44.4 ± 29.9	51.4 ± 7.8	2.7 ± 0.9

* : p<0.05 (versus asymptomatic cases)

B.W : Body weight before dialysis

ΔB.W : Body weight loss during dialysis

Table 6 Characteristics of the Symptomatic and Asymptomatic Cases

Fig. 3 Incidence of morbidity due to converting of bicarbonate dialysate to acetate dialysate on double blind test

Fig. 4 Comparison of amount of infused saline between bicarbonate and acetate dialysis on double blind test

	Acetate dialysis		Bicarbonate dialysis	
	HFAK-1.1m ²	HFAK-2.1m ²	HFAK-1.1m ²	HFAK-2.1m ²
Loaded acetate mmol/hr	162 (27)	238 (19)	19.3 (2.4)	39.0 (5.1)
mmol/hr/kg	3.47 (0.50)	4.48 (0.82)	0.41 (0.08)	0.72 (0.09)
Dialysis hours	5 n=14	4 n=6	5 n=5	4 n=3

mean (s.d)

Table 7 Net Load of Acetate during Dialysis

考察

重炭酸透析液の構成はH₂CO₃とNaHCO₃の濃度比により決定し、またH₂CO₃は液のPco₂と共に変化する。重炭酸透析液の安定性はすなわち、液のCO₂含量であり、いかにPco₂を調整するか、そしてCa、Mg等の沈殿をいかに処理するかが問題となる。液のPco₂の調整には一般的にCO₂ガスのbubbling、酸の添加等が行なわれるが、酸添加の場合、HClを使用すると35倍希釈後のHCl濃度は理論上3 mmol/l程度必要であり、原液にHClを加える場合には105 mmol/l、すなわちpH 1~2の原液を使用しなければならない。これは透析器機の耐久性の問題等で好ましくない。今回、我々の使用した重炭酸透析液は酸としてCH₃COOHを含み、また同時にCH₃COONaを添加して、その緩衝作用により原液pHを4~5に調整でき、製剤化を可能にしたものである。CH₃COOHとCH₃COONaの濃度比は約1:2であり、酢酸の総含量としては、約9 mmol/lとなる。Table 3に示したように、Pco₂はmixing tankからreservoir間で約13 mmHgの低下を示すが、これはmixing tankでの急激な攪拌によるCO₂の大気中への放散のためと

考えられる。reservoir から bed side までは約 15 m の配管であるが、この間は安定している。また Ca 濃度に関しては特に問題はなかった。透析液の pH は低いほど、この沈殿の問題は減少するが、極端に低くない限り、透析液として充分使用できる。例えば NaHCO_3 濃度 30 mmol/l の透析液に酸を添加して pH 7.4 の液と pH 7.0 の液を調整した場合、pH 7.4 の液の H_2CO_3 濃度は約 1.5 mmol/l、pH 7.0 の液は約 3.0 mmol/l であり、いま血液中の H_2CO_3 濃度を 0、そして H_2CO_3 が透析膜をすべて拡散するとして、5 時間透析 (血液流量 200 ml/min) では、前者は 90 mmol、後者は 180 mmol の H_2CO_3 が生体内に移行することになる。いまこの酸の中和のために単純に 90 mmol の余分の緩衝物質を必要としても生体にとっては大した量ではないし、また実際にはこれ程の量が負荷されることはない。このような考えから我々は重炭酸透析液の pH は 7.2 付近で調整している。pH 7.0 付近でも酸・塩基平衡に関しては大差はないが、調整幅、変動幅等の問題、また heparin の活性低下等の報告⁹⁾もあり、pH 7.2 付近が好ましいと考えている。またいかに pH が低くても Ca、Mg 塩等の沈殿は必ず生じるものであり、装置の洗滌等には工夫が必要である。器械の腐蝕等による重金属汚染にも注意が必要である³⁾。以上のように重炭酸透析液には理論上 9 mmol/l の酢酸を含んでいるが、Table 7 に示したように、酢酸移行量は HFAK 2.1 m² でも 0.72 ± 0.09 mmol/hr/kg であり、この程度の移行量であれば、生体は十分に代謝でき^{9)~9)}、透析中の酢酸濃度は上昇することはない⁹⁾。また酢酸移行量は必ずしも酢酸濃度に比例することなく、9 mmol/l の濃度では実際の濃度勾配よりも低くなる。これは、酢酸 ion と重炭酸 ion における拡散係数の差による効果と考えられる¹⁰⁾。このように移行した少量の酢酸 ion は体内では臨床症状に全く影響を与えることなく完全に代謝され、有効な緩衝剤となる。従って少量の酢酸 ion の存在はむしろ重炭酸透析の安定性を増し、生体に大きな負荷とならず、その使用は好ましいと考えられる。

重炭酸透析液を実際に使用して、酢酸透析液と比較し、最も大きな違いは透析中の愁訴の少ないことである。特に血液透析導入期の患者、重症の患者には穏やかな透析が施行できることをしばしば経験している。我々の今回行った 2 重盲検交差試験は 60% 以上の患者に何らかの愁訴発現をみており、そして 20% の患者は酢酸透析に対して不適応であった。酢酸が透析中の愁訴にどのように影響しているか明らかではないが、末梢血管抵抗の減少、心筋抑制作用¹¹⁾¹²⁾、脳脊髄液や脳血液関門の問題¹³⁾¹⁴⁾等が報告されている。我々は透析中に血中酢酸濃度の上昇した例でも、急激な血圧降下なしに強い愁訴の発現した

場合のあることから¹⁵⁾、酢酸の過剰投与より生じる一時的な代謝異常による全身的な症状と考えている。この酢酸の代謝異常に関しては Egan は血清中と細胞表面に阻害物質が存在すると報告¹⁶⁾しているが、我々はすでに報告¹⁷⁾したように、酢酸の代謝の TCA-cycle での律速過程に存在すると考えている。

臨床検査成績の長期比較では重炭酸透析において、BUN、Cr、UA が有意に低下し、貧血の改善がみられたが、これは重炭酸透析により、副作用のより少ない透析を施行でき、透析の効率が上昇したためと思われる。GOT、GPT、LDH に関しても低下傾向を示した。酢酸はその代謝の場を主として筋組織の mitochondria 内にもっているの、肝での役割は少ないが¹⁸⁾、過剰に投与された場合には肝は重要な役割をもっている。従って、この点から酢酸の過剰負荷のない重炭酸透析は肝機能の維持に有利と考えられる。長期比較による血中脂質の変化は今回の研究でも認められなかったが、今後これらも合わせ検討されなければならないことと考えている。

以上のごとく、透析液に使用されている酢酸が何らかのかたちで透析中の不快な症状をひきおこしていることは、我々の成績から充分示唆される。また現在、市販されている酢酸透析液を用いて、一層透析効率のすぐれた透析器を使用するならば、流入する酢酸による愁訴の発現は増加し、重炭酸透析の適応が更に増大すると考えられる。このような観点から、短時間透析を実施する上でも、重炭酸透析は重要な手段になると思われる。そして透析患者の増加および長期化に伴う合併症の改善、またその管理の容易さから、無症状透析の必要性が強く要望されている。

結論

1. 重炭酸透析液 (キンダリー AF 号) について、多人数用重炭酸透析液供給装置での安定性を調べた結果、pH、 Pco_2 共に至適値に調整されており、Ca 濃度にも変化なかった。
2. 酢酸透析と重炭酸透析における臨床検査成績の比較を行ない、重炭酸透析導入により BUN、Cr、UA、RBC、Hb、Ht、GOT、GPT、LDH に有意の改善がみられた。
3. 重炭酸透析と酢酸透析の 2 重盲検交差試験を行ない、また重炭酸透析と酢酸透析での愁訴発現頻度の検討を行なったところ、重炭酸透析は症状の少ない透析という点で酢酸透析に比し、より有効であることが示された。
4. キンダリー AF 号の酢酸濃度は透析患者の体内で充分代謝できる程度の酢酸量であることが示された。
5. 重炭酸透析の 32 か月間の使用中、特に副作用と思われることは認めなかった。

本論文の要旨は第22回日本腎臓学会において発表した。なお、本研究において透析液の供給に協力頂いた扶桑薬品工業株式会社に感謝する。

文献

- 1) Novello, A., Kelsch, R.C., Easterling, R.E. : Acetate intolerance during hemodialysis, Clin. Nephrol. 5 : 29-32, 1976.
- 2) Tolchin, N., Roberts, J.L., Hayashi, J., Lewis, E. J. : Metabolic consequences of high mass-transfer hemodialysis, Kidney Int. 11 : 366-378, 1977.
- 3) 山本忠司, 山川真, 水谷洋子, 岡田上茂, 前川正信, 岸本武利, 西島高明 : Bicarbonate dialysate による多人数用供給装置について, 人工臓器 7 : 298-300, 1978.
- 4) Boček, P., Lekova, K., Deml, M., Janák, J. : Separation of some typical Krebs cycle acids by high-speed isotachopheresis, J. Chromatogr. 117 : 97-104, 1976.
- 5) Schwarzbeck, A., Wagner, L., Squarr, H.U., Strauch, M. : pH-dependent heparin inactivation during hemodialysis, Dial. Transplant. 7 : 740-742, 1978.
- 6) 山川真, 山本忠司, 水谷洋子, 堀内延昭, 平田純生, 足利和子, 中山富子, 前川正信, 岸本武利, 中西純造, 松村俊宏, 西島高明, 佐谷誠 : 透析液中の acetate の透析患者への影響, 人工透析研究会会誌 11 : 291-294, 1978.
- 7) Lundquist, F. : Production and utilization of free acetate in man, Nature 193 : 579-580, 1962.
- 8) Kveim, M., Nesbakken, R. : Utilization of exogenous acetate during hemodialysis. Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 21 : 138-143, 1975.
- 9) Kishimoto, T., Yamakawa, M., Mizutani, Y., Yamamoto, T., Hirata, S., Horiuchi, N., Tanaka, H., Maekawa, M. : Morbidity, instability and serum acetate level during hemodialysis. Artificial Organs, in press.
- 10) Wingert, K.J., Weiner, M.W. : Acetate transfer across membranes of artificial kidneys in vitro. Kidney Int., 15 : 593-600, 1979.
- 11) 相沢義房, 柴田昭, 大森伯, 平沢由平 : 透析液中のアセテートの心血管系への作用, 日腎誌 20 : 1167-1172, 1978.
- 12) Kirkendol, P.L., Devia, C.J., Bower, J.D., Holbert, R.D. : A comparison of the cardiovascular effects of sodium acetate, sodium bicarbonate and other potential sources of fixed base in hemodialysate solutions, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 23 : 399-405, 1977.
- 13) 天野泉, 稲垣豊, 加納薫, 大野秀作, 杉山敏, 太田裕祥, 小川秋広, 広瀬正美, 高橋源作 : 不均衡症候群に対する acetate free 透析液の効果について, 人工透析研究会会誌 11 : 287-290, 1978.
- 14) 永井賢一 : 透析液 acetate 及び bicarbonate の症状への影響, 人工透析研究会会誌 12 : 1057-1058, 1979.
- 15) 水谷洋子, 山本忠司, 平田純生, 堀内延昭, 野崎寛爾, 山川真, 田中寛, 岸本武利, 前川正信 : 透析液中の Na-acetate の影響 (第4報) —透析中の不快愁訴と血中 acetate 濃度との関連性について—, 人工透析研究会会誌 12 : 1055-1056, 1979.
- 16) Egan, J.D., Wells, I.C. : Acetate intolerance and an inhibitor of acetate utilization in hemodialysis patients, Clin. Chem. 25 : 379-383, 1979.
- 17) 山本忠司, 堀内延昭, 平田純生, 野崎寛爾, 水谷洋子, 山川真, 田中寛, 岸本武利, 前川正信 : 血液透析中の Na-acetate の影響, TCA-cycle 中間代謝物の血中濃度について, 術後代謝研究会誌 14 : 32-35, 1980.
- 18) Ballard, F.J. : Supply and utilization of acetate in mammals. Am. J. Clin. Nutr. 25 : 773-779, 1972.