酢酸透析と重炭酸透析におけるヘモグロビンの酸素親和性に関する研究

安藤 亮一 桑原 道雄 芝本 隆
斉藤 博 武内 重五郎 椎貝 達夫*

東京医科歯科大学腎臓センター 同第2内科*

(昭和59年9月7日受付)

key words : ヘモグロビンの酸素親和性, 赤血球 2, 3-diphosphoglycerate, 酢酸透析, 重炭酸透析

〈要旨〉

ヘモグロビンの酸素親和性は組織への酸素供給の重要な因子である。慢性腎不全患者では、貧血に対する適応現象としてヘモグロビンの酸素親和性が減少し、血液の酸素運搬能が上昇していることが知られている。酢酸透析はアシドーシスを改善させ、Bohr効果により酸素親和性を増大させるとされているが、重炭酸透析が酸素親和性にいかなる影響を及ぼすかは十分に検討されていない。そこで、著者らはヘモグロビンの酸素親和性に及ぼす影響について、酢酸透析と重炭酸透析との間で比較検討した。対象は明らかな心・肺疾患を有しない血液透析患者8例である。同一症例に対して、酢酸透析と重炭酸透析を施行し各透析前後で、動脈血ガス分析、ヘモグロビン濃度(Hb)、血清無機リン(S-iP)、赤血球 2, 3-diphosphoglycerate (2, 3-DPG)、酸素解離曲線について検討した。

その結果、動脈血ガスでは両透析でpHの上昇、 P_{O_2} の低下がみられたが、透析後の P_{CO_2} が重炭酸透析で有意に高値である以外、両透析間には差が認められなかった。Hbは両透析で不変、S-iPは両透析で減少、2, 3-DPGは両透析で不変であり、いずれも両透析間に差が認められなかった。 P_{50} (*in vivo*)は酢酸透析において透析前 28.5 ± 0.6 (平均値 $\pm$ SE) mmHgより透析後 25.7 ± 0.6 mmHgへと有意に減少し、重炭酸透析においても前 28.6 ± 1.0 mmHgから後 26.7 ± 0.8 mmHgへと有意ではないが、減少傾向を示した。なお、前値、後値、変化量には両透析間で差が認められなかった。

以上より、ヘモグロビンの酸素親和性に及ぼす影響には、酢酸透析と重炭酸透析との間で差がないと考えられた。

Comparison of the oxygen affinity of hemoglobin between acetate and bicarbonate hemodialysis

Ryoichi Ando, M. D., Michio Kuwahara, M. D., Takashi Shibamoto, Hiroshi Saito, M. D., Jugoro Takeuchi, M. D., Tatsuo Shiigai, M.D.*

Kidney Center and second Department of Internal Medicine*, Tokyo Medical and Dental University

The oxygen affinity of hemoglobin is important in determining tissue oxygenation, and was shown to be decreased in chronic renal failure to compensate nephrogenic anemia. Acetate hemodialysis (AD) has been reported to increase the oxygen affinity of hemoglobin. What effect bicarbonate hemodialysis (BD) might have, however, was not known. The present study was performed to compare the oxygen affinity of hemoglobin in AD and BD in 8 patients on maintenance hemodialysis.

Serum inorganic phosphorus was decreased, and red blood cell 2, 3-diphosphoglycerate showed no change during hemodialysis by either method. There was a significant decrease in P_{50} (*in vivo*), an inverse value of the oxygen affinity of hemoglobin, during AD, and a tendency to decrease during BD. The changes in P_{50} (*in vivo*) during AD and BD were not significantly different. P_{50} (*in vitro*) showed no change during either type of hemodialysis.

These results show that there is no significant difference in the oxygen affinity of hemoglobin between AD and BD. Thus, it is suggested that the oxygen-carrying capacity is not responsible for the better intradialytic tolerance to BD in comparison with AD.

安藤 亮一 東京医科歯科大学腎臓センター

〒113 文京区湯島 1-5-45 (03-813-6111)

緒言

慢性腎不全患者にみられる貧血は、組織への酸素供給の面で不利になるはずであるが、実際には症状のないことが多い。これは、心拍出量の増加やヘモグロビンの酸素親和性の減少による血液の酸素運搬能の増大によって代償されるためである¹⁾。

酢酸透析はアシドーシスを改善させることによりヘモグロビンの酸素親和性を増大させるといわれている^{2,5)}。一方、重炭酸透析は一般に愁訴が少ないといわれているが、この原因として循環系の安定性や低酸素血症がおこりにくいことのほかに^{6,7)}、血液の酸素運搬機能の面でより有利であることを示唆する報告がみられるが、いまだ十分に検討されていない^{8,9)}。今回、著者は、ヘモグロビンの酸素親和性およびこれに影響を及ぼす因子について、酢酸透析と重炭酸透析との間で比較検討したので報告する。

対象・方法

対象は当センターで、週3回、1回4時間の血液透析をうけている慢性腎不全患者8名（男3名、女5名）である。年齢は34歳より84歳、平均61.9歳で、全例明らかな心・肺疾患を有していない。同一症例に対して、酢酸透析と重炭酸透析を施行した。全例、通常は酢酸透析を施行されており、重炭酸透析における検討は重炭酸透析を開始して3回目に行った。アルカリ化剤として、酢酸透析では酢酸 30 mEq/l、重炭酸透析では重炭酸 30.0 mEq/l と酢酸 8.0 mEq/l を含む透析液を使用した。血液流量は100 ml/分で、透析膜はクプロファン膜で、両透析で同一とした。除水率は酢酸透析で平均2.2%、重炭酸透析で2.1%であり、両透析間で差がなかった。

各透析前後で動脈血を動脈側回路より、静脈血を反対側前腕より嫌氣的にヘパリン採血した。測定項目は動脈血ガス分析、ヘモグロビン濃度 (Hb)、血清無機リン (S

-iP)、赤血球 2, 3-diphosphoglycerate (2, 3-DPG)、酸素解離曲線 (ODC : Oxygen dissociation curve) である。動脈血ガス分析は IL-1303 血液ガス分析装置、Hb は IL-282 CO-oxymeter、S-iP は血液自動分析装置により測定した。2, 3-DPG は酵素法にて測定した¹⁰⁾。ODC は星川ら¹¹⁾による静脈血を用いた一点実測法にて求めた。ヘモグロビンの酸素親和性は、Fig. 1 に示すような酸素解離曲線の位置であらわれ、ヘモグロビンの酸素飽和度が50%のときの PO_2 (P_{50}) で示される。そこで、ODC の左方向への移動は P_{50} の減少で示されることになり、酸素親和性の増大を意味する。

結果は mean $\pm$ SE で示し、検定は paired t 検定で行った。なお、危険率5%以下を有意な変化とした。

結果

動脈血ガス分析 (Table 1)

pH は酢酸透析で透析前 7.347 ± 0.015 、透析後 7.398 ± 0.016 、重炭酸透析で前 7.338 ± 0.016 、後 7.399 ± 0.012 といずれの透析においても有意な上昇が認められたが、両透析間には差がなかった。 P_{CO_2} は両透析で変化

Fig. 1 Oxygen dissociation curve.
 P_{50} , PO_2 at which hemoglobin is half saturated

		pH		P_{CO_2} mmHg		PO_2 mmHg		HCO_3^- mEq/l		Hb g/dl		S-iP mg/dl		2, 3-DPG μ mol/gHb	
		pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
Acetate hemodialysis (n=8)	mean	7.347	7.398	35.2	33.5	95.5	83.3	19.4	20.8	7.5	8.6	4.4	2.5	17.3	12.5
	SE	0.015	0.016	1.6	1.5	4.2	5.1	0.4	0.8	0.9	0.8	0.1	0.2	4.1	1.9
	P	<0.05		NS		<0.05		NS		NS		<0.01		NS	
Bicarbonate hemodialysis (n=8)	mean	7.338	7.399	36.7	37.5**	96.4	84.8	19.9	23.2*	7.3	8.1	3.6	2.2	12.6	11.5
	SE	0.016	0.012	2.1	1.3	4.0	4.1	1.2	0.9	0.6	0.4	0.3	0.2	2.1	1.8
	P	<0.02		NS		<0.01		<0.02		NS		<0.01		NS	

HCO_3^- , serum bicarbonate ; Hb, hemoglobin ; S-iP, serum inorganic phosphorus ; 2, 3-DPG, 2, 3-diphosphoglycerate.

*Significantly ($p < 0.05$) different from acetate hemodialysis by paired t test.

**Significantly ($p < 0.01$) different from acetate hemodialysis by paired t test.

Table 1 Results of blood gas analysis, hemoglobin, serum inorganic phosphorus, and 2, 3-diphosphoglycerate in acetate and bicarbonate hemodialysis

Fig. 2 P_{50} (*in vivo*) during acetate and bicarbonate hemodialysis

Fig. 3 P_{50} (*in vitro*) during acetate and bicarbonate hemodialysis

Fig. 4 Comparison of changes in P_{50} (*in vivo*), P_{50} (*in vitro*), and 2,3-diphosphoglycerate during acetate and bicarbonate hemodialysis. ΔP_{50} (*in vivo*), change in P_{50} (*in vivo*) ΔP_{50} (*in vitro*), change in P_{50} (*in vitro*) $\Delta 2,3$ -DPG, change in 2,3-diphosphoglycerate. AD: acetate hemodialysis, BD: bicarbonate hemodialysis

しなかったが、後値において酢酸透析で 33.5 ± 1.5 mmHg, 重炭酸透析で 37.5 ± 1.3 mmHg と重炭酸透析で有意に高値を示した ($P < 0.05$)。 P_{O_2} は両透析で低下し、両透析間に差が認められなかった。重炭酸濃度は酢酸透析で不変、重炭酸透析で上昇し、後値において重炭酸透析の方がより高値を示した ($P < 0.02$)。

2) Hb, S-iP, 2, 3-DPG (Table 1)

Hb は両透析で上昇傾向を示したが、統計学的には有意な変化はなく、S-iP は両透析で低下し、いずれも両透析間に差がなかった。2, 3-DPG は酢酸透析で前 17.3 ± 4.1 $\mu\text{mol/gHb}$, 後 12.5 ± 1.9 $\mu\text{mol/gHb}$, 重炭酸透析で前 12.6 ± 2.1 $\mu\text{mol/gHb}$, 後 11.5 ± 1.8 $\mu\text{mol/gHb}$ といずれの透析においても有意な変化は認められず、両透析間にも差がなかった。

3) ODC (Fig. 2, 3)

P_{50} (*in vivo*) は酢酸透析で 28.5 ± 0.6 mmHg, 後 25.7 ± 0.6 mmHg と有意に減少した ($P < 0.01$)。重炭酸透析では前 28.6 ± 1.0 mmHg, 後 26.7 ± 0.8 mmHg と有意ではないが減少傾向を示した (Fig. 2)。一方、 P_{50} (*in vitro*; pH 7.4, P_{CO_2} 40 mmHg における P_{50}) は酢酸透析で前 25.2 ± 0.3 mmHg, 後 25.0 ± 0.4 mmHg, 重炭酸透析で前 25.2 ± 0.9 mmHg, 後 25.4 ± 0.9 mmHg といずれの透析においても変化しなかった (Fig. 3)。

Fig. 4 は酢酸透析と重炭酸透析が P_{50} (*in vivo*), P_{50} (*in vitro*), および 2, 3-DPG に及ぼす影響を比較したものであるが、いずれについても両透析間に差が認められなかった。

考察

ヘモグロビンの酸素親和性は組織での酸素放出のしやすさを決定し、血流量、ヘモグロビン濃度、血中酸素分圧とともに組織への酸素供給の重要な因子である。慢性腎不全患者では、一般に貧血に対応してヘモグロビンの酸素親和性が減少し、組織への酸素供給の低下を補うように変化している¹⁾。さて、ヘモグロビンの酸素親和性に影響を及ぼす因子としては、赤血球 2, 3-DPG, pH, P_{CO_2} が重要である。そして、慢性腎不全では、貧血により赤血球 2, 3-DPG の産生が亢進していることが、ヘモグロビンの酸素親和性減少の主因と考えられている¹²⁾。赤血球 2, 3-DPG は貧血のほかに、赤血球内無機リン濃度や、赤血球内 pH によっても産生が調節される。慢性腎不全で一般にみられる高リン血症は赤血球 2, 3-DPG の産生を亢進させるが、逆にアシドーシスにおいては産生が低下する^{13,14)}。

血液透析がヘモグロビンの酸素親和性およびこれに関連する因子について、いかなる影響を及ぼすかは、酢酸透析について以前より検討されている。すなわち、アシ

ドーシスの改善に伴い赤血球内 pH が上昇し、Bohr 効果により、*in vivo* のヘモグロビンの酸素親和性が増大するとされている²⁻⁵⁾。しかし、*in vitro* の酸素親和性については不変^{2,3)}、増加^{4,5)}いずれの報告もあり一定しない。

今回、酢酸透析における著者らの成績では、 P_{50} (*in vivo*) は低下したが、 P_{50} (*in vitro*) は不変であった。 P_{50} (*in vitro*) は Bohr 効果を除外したもので、酢酸透析で認められた P_{50} (*in vivo*) の低下は Bohr 効果によると考えられる。この P_{50} (*in vivo*) の低下はヘモグロビンの酸素親和性の増加を意味し、これは血液の酸素運搬能を低下させるので、透析中および透析後の各種の愁訴発生の要因として作用する可能性がある⁴⁾。

酢酸透析によって、赤血球 2, 3-DPG の減少が一部報告されているが^{5,15)}、他の多くの報告では不変であることが示されている^{2-4,16)}。今回、著者らの成績でも有意な変化は認められなかった。透析では、赤血球 2, 3-DPG の産生に重要な因子である pH や血清無機リンに急激な変化がみられる。しかし、pH 上昇に伴う赤血球 2, 3-DPG の産生亢進には数時間以上を要し¹⁷⁾、赤血球内無機リンは血清無機リンが低下するにもかかわらず透析中には不変であるともいわれており^{2,9)}、いずれも透析中の赤血球 2, 3-DPG の産生の調節には関与しないと考えられる。

重炭酸透析による愁訴の発生がより少ないことの原因として、循環系の安定性が良好で、また低酸素血症がおこりにくいことがあげられているが^{6,7)}、そのほかに血液の酸素運搬能の面でより有利となっていることを示唆する報告がみられる^{8,9)}。今回、著者らの成績では、 P_{50} (*in vivo*) は減少傾向を示し、 P_{50} (*in vitro*) は不変で、ヘモグロビンの酸素親和性に及ぼす影響には酢酸透析との間で差がないという結果であった。重炭酸透析についてヘモグロビンの酸素親和性を検討した過去の報告は、調査しえた範囲では Cannella⁹⁾ の論文しかない。この報告では、 P_{50} (*in vitro*) が酢酸透析で不変であるのに対し、重炭酸透析で増加し有意に高値を示すとしており、今回の著者らの成績と若干異なっている。この相違の一因として、 P_{50} (*in vitro*) の補正の方法の違いを指摘することができる。すなわち、Cannella の報告では、pH のみについて補正されているのに対し、著者らは pH、 P_{CO_2} 両者について補正した。重炭酸透析では、 P_{CO_2} が高値となるため、これを補正しなければ、 P_{50} (*in vitro*) は高くなるはずである。Cannella の報告では、生理的に重要な *in vivo* のヘモグロビンの酸素親和性については検討されておらず、著者らの報告が最初である。

山本ら⁹⁾は、赤血球 2, 3-DPG は酢酸透析で不変であるのに対し、重炭酸透析では上昇すると報告している。しかし、今回の検討では重炭酸透析においても、酢酸透

析と同様に変化が認められなかった。この相違は、山本らの報告では血中 pH、赤血球内 pH とともに透析後において重炭酸透析で有意に高値を示したのに比し、著者らの成績では、血中 pH に両透析間で差がなかったことに起因している可能性も考えられる。しかし、前述したように、急性の酸塩基平衡の変化は赤血球 2, 3-DPG の産生にはただちに影響しないので、この相違の機序は不明である。

酢酸透析における検討では、ヘモグロビンの酸素親和性が増加するにもかかわらず、実際の組織への酸素供給には変化がみられなかったことにより、酸素親和性の生理的意義について疑問を投げかける報告もみられるが、一部の組織が影響を受ける可能性は否定できない¹⁸⁾。

今回の著者らの成績より、重炭酸透析の安定性の原因が少なくともヘモグロビンの酸素親和性では説明できないことが示された。今後、心拍出量や、動静脈血酸素含量較差の検討など、実際の組織への酸素供給に関する検討も必要である。さらに、酢酸不耐症や透析終了後数時間における検討も生理的に重要であると思われる。

結語

酢酸透析と重炭酸透析において、ヘモグロビンの酸素親和性および赤血球 2, 3-DPG について比較検討した。その結果、ヘモグロビンの酸素親和性は、いずれにおいても増加ないし増加傾向を示し、赤血球 2, 3-DPG はいずれにおいても不変で、両透析間に差は認められなかった。

稿を終わるにあたり、御校閲いただきました東京医科歯科大学腎臓センター・蓮村靖助教授に深謝します。

本論文の要旨は第 29 回人工透析研究会総会において発表した。

文献

- 1) Mitchel, T. R., Pegrum, G. O. : The oxygen affinity for hemoglobin in chronic renal failure. Brit. J. Haematology 21 : 463-472, 1971.
- 2) Litchman, M. A., Murphy, M. S., Byer, B. J., Freeman, R. B. : Hemoglobin affinity for oxygen in chronic renal disease ; The effect of hemodialysis. Blood 43 : 417-424, 1974.
- 3) Szwed, J. J., Luft, F. C., Boykin, J. R., Farber, M. O., Kleit, S. A. : Effect of hemodialysis on oxygen-hemoglobin affinity in chronic uremics. Chest 66 : 278-281, 1974.
- 4) Torrance, J. D., Milne, F. J., Hurwitz, S., Zwi, S., Rabkin, R. : Changes in oxygen delivery during

- hemodialysis. Clin. Nephrol. 3 : 54-59, 1975.
- 5) Hirszel, P., Maher, J. F., Tempel, G. E., Mengel, C. E. : Effect of hemodialysis on factors influencing oxygen transport. J. Lab. Clin. Med., 85 : 978-986, 1975.
 - 6) Graefe, U., Milutinovich, J., Follette, W. C., Vizzo, J. E., Babb, A. L., Scribner, B. H. : Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. Ann. Int. Med., 88 : 332-336, 1978.
 - 7) Nissenson, A. R. : Prevention of dialysis-induced hypoxemia by bicarbonate dialysis. : Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 26 : 339-341, 1980.
 - 8) Cannella, G. : The oxyhemoglobin dissociation curve during acetate and bicarbonate dialysis. Nephron, 32 : 378, 1982.
 - 9) 山本忠司, 城内延昭, 平田純生, 西谷 博, 八星元彦, 水谷洋子, 山川 真, 岸本武利, 前川正信 : 酢酸透析と重炭酸透析における血中 2, 3-diphosphoglycerate の変化について. 透析会誌, 16 : 245-250, 1983.
 - 10) Keitt, A. S. : Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-linked analysis of 2, 3-diphosphoglyceric acid : Spectrophotometric and fluorometric procedures. J. Lab. Clin. Med., 77 : 470-475, 1971.
 - 11) 星川靖幸, 網木 昭 : 酸素平衡曲線 P_{50} 算出を中心とした Hb/ 内呼吸自動分析システムの開発. 呼吸, 2 : 90-97, 1983.
 - 12) Blumberg, A., Marti, H. R. : Adaptation to anemia by decreased oxygen affinity of hemoglobin in patients on dialysis. Kid. Int., 1 : 263-270, 1972.
 - 13) Litchman, M. A., Miller, D. R. : Erythrocyte glycolysis, 2, 3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration in uremic subjects : Relationship to extracellular phosphate concentration. L. Lab. Clin. Med., 76 : 267-279, 1970.
 - 14) Astrup, P., Rorth, M., Thorshaugue, C. : Dependency on acid-base status of oxyhemoglobin dissociation and 2, 3-diphosphoglycerate level in human erythrocytes. In vivo studies. Scand. J. Lab. Invest. 26 : 47-52, 1970.
 - 15) Raich, P. C., Rodriguez, J. M., Desai, J. N., Shahidi, N. T. : Effect of hemodialysis on erythrocyte 2, 3-diphosphoglycerate in patients with uremia. Am. J. Med. Sci., 265 : 147-151, 1973.
 - 16) Goodman, J., Bessman, A. N. : Effect of hemodialysis on red cell organic and inorganic phosphate. Am. J. Med. Sci., 270 : 447-451, 1975.
 - 17) Bellingham, A. J., Detter, J. C., Lenfant, C. : Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. J. Clin. Invest., 50 : 700-706, 1971.
 - 18) Blumberg, A. J., Keller, G. : Oxygen consumption during maintenance hemodialysis. Nephron, 23 : 276-281, 1979.