透析液希釈水処理による血液透析患者の貧血改善

出井 秀勇 矢野 栄二* 大坪 公子**

栃南クリニック 帝京大学公衆衛生* 三軒茶屋病院**

(昭和 60 年 5 月 13 日受付)

key words : 血液透析, 貧血, アスコルビン酸, 軟水化・活性炭濾過処理, 残留塩素

〈要旨〉

血液透析において透析液原液の希釈に使用する水道水には、次亜塩素酸が含まれており、透析患者の合併症の 1 つの貧血の原因となっていると考えられている。そこで、透析液処理により貧血が改善するか否かを検討した。

透析液処理は、1) 透析液原液 10 l にアスコルビン酸を 5 g の割合で添加し水道水を希釈水として作成、2) 透析液原液を軟水・活性炭濾過処理した水道水で希釈して作成、の 2 種の方法によった。貧血改善の指標としては、ヘマトクリット (Ht) 値の変化を観察した。変化を追うにあたっては、季節変動を考慮してなるべく年間の同時期を選んで比較し、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、総蛋白 (TP) 値についても検討を行った。また、残留塩素量を測定し透析液処理による変化を比較した。

対象は、昭和 56 年 11 月より昭和 59 年 9 月まで継続して透析療法を受けている男性 12 名、女性 8 名の計 20 名。年齢は、昭和 56 年 11 月の時点で男性 28~62 歳 (平均 42.6 歳)、女性 29~54 歳 (平均 41.1 歳)。透析導入後の経験期間は、男性 0~88 カ月 (平均 30.7 カ月)、女性 4~119 カ月 (平均 53.9 カ月) である。未処理の透析液を使用する透析に比べて、1)、2) の処理を行う透析において Ht 値は有意 ($P < 0.05$) に上昇し、おのおのの処理を比較した場合、2) の透析で透析経験年数 3 年未満そして女性の患者に Ht 値の顕著な上昇を認めた。BUN、クレアチニン、TP 値は Ht 値の変化とは関係せず、尿毒素や栄養状態改善による Ht 値の変化ではないことを示した。残留塩素量を測定すると、水道水では 0.5 ± 0.1 ppm、未処理の透析液では 0.3 ± 0.1 ppm であったが、1)、2) の処理透析液では検出限界以下であった。以上のことから、1)、2) の処理透析液を使用することにより貧血が改善され、そのうちでも、2) の軟水・活性炭濾過処理透析液の使用が特に貧血改善に有効であると考えられた。またこれらの処理で、溶血の原因と考えられている残留塩素が除去されることも確認された。

The effect of water treatment on anemia in hemodialysis patients

Hideo Idei, Eiji, Yano, M.D*., and Kimiko Otsubo, M.D.**

Tochinan Clinic ; Department of Public Health, Teikyo University School of Medicine* ; Sangenjaya Hospital**

In hemodialysis therapy, hypochlorous acid contained in dialysate has been reported to be a cause of anemia, a frequent complication in uremic patients. Hypochlorous acid in dialysate can be removed by treating tap water used for diluting the dialysate condensate. In this study, the effect of water pretreatment on the anemia of 20 patients was investigated. The following methods of water treatment were introduced at separate periods :

1) 5 g of ascorbate was added to every 10 l of tap water or 2) tap water was treated with ion exchange resins followed by charcoal filtration. Residual chloride in the water before and after the water treatments was also assayed. As a result, the three month average hematocrit improved in 18 out of 20 patients after treatment 1), and all the patient showed improvement after treatment 2). This improvement in hematocrit was in accord with the decrease of hypochlorous acid. Women and those having less than three years' experience of dialysis therapy showed more prominent changes in hematocrit. Other factors such as seasonal variation, nutritional condition of the patients, and general status of the dialysis therapy were not likely to explain the improvement, as they were

already controlled in the study or not associated with the improvement. Thus, the two types of water treatment were shown to be effective to improve the anemia in hemodialysis patients, and hypochlorous acid was removed by these treatments.

緒言・目的

慢性腎不全による透析患者において貧血は、かなり高頻度に認められる合併症である。その原因としては、造血障害、溶血亢進、出血、透析による失血、その他の要因が挙げられている¹⁾。そのうち溶血については、Kjelstrand らが透析液希釈水道水の殺菌に用いられるクロラミンの影響を指摘し²⁾、川口はわが国においては次亜塩素酸による溶血が考えられることを明らかにしている³⁾。近年クロラミン対策として、アスコルビン酸添加が行われることがある¹⁾。一方、電解質改善の目的で軟水化や活性炭濾過などの水の前処理が行われている。われわれはこれらの方法が、水道水中に含まれる次亜塩素酸によると思われる溶血亢進を抑制し透析患者の貧血改善に効果があるのではないかと考え、1) 透析液原液へのアスコルビン酸の添加、2) 水道水を軟水化および活性炭濾過処理し透析液原液の希釈水として使用、という2種類の透析液処理を行い、それらに伴うヘマトクリット値の変化を観察した。また、水道水中の次亜塩素酸の指標として残留塩素量を測定し、比較検討した。

対象・方法

対象は、当施設において昭和56年11月より継続して、週2回ないし3回の透析療法を受けている糸球体腎炎を原疾患とする腎不全患者のうち、後述するII・IV期に輸血を行わなかった者で男性12名、女性8名の計20名である。なお、I・III期に輸血を行った者は、図2のグラフ中に記号で示す。年齢は昭和56年11月の時点で、男

図1 月別平均ヘマトクリット値

性は28～62歳(平均42.6歳)、女性は29～54歳(平均41.1歳)。透析導入後の経験期間は、男性0～88カ月(平均30.7カ月)、女性4～119カ月(平均53.9カ月)であった。

透析液の処理方法は、時期を追って以下のように区別される。I期：(昭和56年11月より57年6月6日まで)未処理の水道水を希釈水として使用。II期：(昭和57年6月7日より58年1月24日まで)透析液原液10 lにアスコルビン酸5 gを添加し(理論末端濃度14.3 mg/l)、水道水を希釈液として使用。III期：(昭和58年1月25日より58年5月29日まで)I期と同様未処理水道水を使用。IV期：(昭和58年5月30日より現在まで)水道水を軟水化処理および活性炭濾過処理して希釈水として使用。なお本研究では59年9月まで観察した結果を用いている。軟水化処理は、丸山製作所の全自動軟水器MK-18を使用し、再生は食塩により毎日行った。活性炭濾過処理は、全自動活性炭濾過器TST-40Cを使用し、水道水により再生を毎日行った。透析液は軟水化処理を行うIV期開始に当って、低Ca透析液(Ca値2.5 mg/dl)から高Ca透析液(3.5 mg/dl)に変更した。

図2 各期個人別平均ヘマトクリット値(○印はIまたはIIIに輸血を受けた者)

ヘマトクリットの測定は週1回、透析間隔の最もあいた日の透析前に測定し、1カ月間の4ないし5回の測定値を平均した。月別平均値はこれを全員について平均し

たものである。また前述各期のうち、昭和56年11月から57年1月、昭和57年11月から58年1月、昭和58年3月から5月、昭和58年11月から59年1月の各3カ月間の全ヘマトクリット値の平均を各期別の個人値とし、さらに全対象者の平均値も期別に求め検定を行った。同様の方法によって尿素窒素(BUN)、クレアチニン、総蛋白(TP)の値も検討し、ヘマトクリットの変化と比較した。さらに他の貧血の指標としてヘモグロビン、および赤血球数の期別平均値を求めたが、検査頻度が期により異なるため参考値に留めた。有意差の検定は各個人についての対応のある場合のt検定を主に行ったが、参考までに、群全体の平均値の差の検定も一部示した。

残留塩素量の測定は、日本フィーダー工業のウォーターテスターを使用し、後述する各場所での試験水にオルトリジン試薬を加え発色した測定水を濃度標準液と比色した。測定した試験水は、1) 水道水、2) 活性炭濾過処理水、3) 水道水を希釈水として作成した透析液、4) アスコルビン酸添加透析液原液を水道水で希釈して作成した透析液、5) 軟水化活性炭吸着処理水を希釈水として作成した透析液の5種であり、それぞれ24回の測定を行い平均値と標準偏差を求めた。検出限界は、0.1 ppmである。

結果

昭和56年11月より59年10月までのヘマトクリット値の全員の月別平均を図1に示し、各期個人別の平均値を図2に示す。アスコルビン酸の添加処理によってヘマトクリット値は20人中18人において上昇し、アスコルビン酸を中止すると再びヘマトクリット値は下降した。また、軟水化・活性炭濾過処理によってヘマトクリット値は全員上昇した。これを期別の平均値でみると図3に示すように各期のヘマトクリット値の90%信頼区間はIV期までそれぞれ、 $22.3 \pm 1.6\%$ 、 $25.5 \pm 1.7\%$ 、 $22.0 \pm 2.1\%$ 、 $27.2 \pm 1.4\%$ である。ヘマトクリットの各期別の平均値の差の検定を各期における個人別および全対象者にわけて行った結果は図4に示す。以上の図と表から明らかのようにヘマトクリット値は、I期からII期にかけて有意($p < 0.05$)に上昇し、II期からIII期にかけて有意($p < 0.05$)に下降、III期からIV期にかけて有意($p < 0.05$)に上昇した。また、I期とIII期では変わらず、II期とIV期では、個人別に比べると有意($p < 0.05$)に上昇した。

BUN、クレアチニン、TPおよびヘモグロビン、赤血球数のそれぞれの期別平均値の90%信頼区間を表1に示す。BUNおよびTPの各期における平均値は、ヘマトクリットの各期における変化とは関係なく変化し、クレアチニンは、各期を通して変化しなかった。またヘモグロビン、赤血球数期別の変動はヘマトクリット値とほ

図3 各期別平均ヘマトクリット値の90%信頼区間

Individ	I	II	III	IV
Total				
I		↑	NS	↑
II	↑		↓	↑
III	NS	↑		↑
IV	↑	↑	↑	

図4 個人別と全対象者の各期別平均ヘマトクリット値の有意差検定(↑または↓ $p < 0.05$, NS:統計的有意差なし)

	BUN (mg/dl)	creatinine (mg/dl)	TP (g/dl)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4 \text{ mm}^3$)
I	76.2-87.2	12.8-14.9	6.8-7.1	6.9-8.0	220-264
II	69.1-77.5	12.6-14.5	7.2-7.6	7.9-9.0	263-307
III	72.4-80.4	12.6-14.5	7.2-7.5	6.5-7.7	193-241
IV	79.2-90.4	13.2-15.2	6.6-6.9	8.2-9.2	276-331

表1 その他の検査値の各期別平均値の90%信頼区間

	3y.>	I	II	III	IV
3y.≤					
I			↑	NS	↑
II		↑		↓	NS
III		NS	↓		↑
IV		↑	↑	↑	

図5 透析経験年数別（3年未満と3年以上）の各期別平均ヘマトクリット値の有意差検定（↑または↓ $p < 0.05$, NS：統計的有意差なし）

	Male	I	II	III	IV
Female					
I			↑	NS	↑
II		↑		↓	↑
III		NS	↓		↑
IV		↑	NS	↑	

図6 男女別の各期別平均ヘマトクリット値の有意差検定（↑または↓ $p < 0.05$, NS：統計的有意差なし）

Point of water collection	residual chloride (ppm)
Tap water	0.5 ± 0.1
Water after charcoal filtration	ND
Dialysate diluted with tap water	0.3 ± 0.1
Ascorbate added dialysate diluted with tap water (Phase II)	ND
Dialysate diluted with softening & charcoal filtration water (Phase IV)	ND

表2 各種処理による残留塩素量（ND：検出限界以下）

は同様の傾向を示した。

全対象者を透析経験年数3年未満と3年以上、また男性と女性に分類してヘマトクリットの各期別平均値の差の検定を行った結果を図5、図6に示す。希釈水処理により、透析経験年数3年未満の患者そして女性の患者において貧血の改善が顕著であった。

残留塩素量の測定結果を表2に示す。透析液作成に当り行った前処理により、残留塩素量は検出限界の0.1 ppm 未満に減少した。ここで未処理の水道水を希釈水として作成した透析液3)の残留塩素量が減少しているのは、試験水の採取が末端コンソール寄りであるため、恒温層によるヒーティングや循環ポンプによる陰圧により気泡化したためと思われる⁴⁾。

考察

慢性腎不全による透析患者の合併症の1つである貧血は、高頻度に認められ、種々の原因が挙げられている。その対策として、ビタミン剤、鉄剤、男性ホルモン剤等の薬物投与、消化器潰瘍、痔核等よりの出血の対策、透析による残血や血液検査のための採血量を減らす工夫等さまざまな処置が行われている。しかし、われわれの施

設ではこれらの方法では貧血改善効果の得られた例は少なくむしろ輸血量が増加していた。

今回のわれわれの研究は、貧血の原因の1つに水道水中に含まれる次亜塩素酸が溶血を亢進するとの報告³⁾に着目し、また、次亜塩素酸は、脱イオン、蒸留、煮沸、活性炭濾過、紫外線照射、アスコルビン酸の還元作用によって除去することが可能であるとの報告²⁾に基づくものである。ヘマトクリット値を貧血の指標として経過観察の結果、水道水を直接希釈水として使用する透析I期に比べて、アスコルビン酸添加のII期、軟水・活性炭濾過処理のIV期で有意にヘマトクリット値は上昇し、I期と同条件透析のIII期では、I期と同様低値を示した。そして残留塩素量は、アスコルビン酸添加においても軟水化処理を行うことによっても、検出限界以下に減少することが確認された。すなわちアスコルビン酸添加透析液原液使用や軟水化・活性炭濾過処理希釈水使用透析は透析患者の貧血を改善し次亜塩素酸を除去することが示唆された。

長期透析患者の貧血状態はここで検討している透析液中の次亜塩素酸によると思われる溶血の他に季節変動、患者の栄養状態や、透析による血液浄化の程度の影響を受ける。季節変動については、I、II期とIV期は年間の同季節であり、その影響は無視することができる。また患者の栄養状態や、透析による血液浄化の程度の指標としてはTPとBUN・クレアチニンをとりあげ各期で比較した。BUN値およびTP値は各時期によって若干の変化があるもののヘマトクリット値の変化と一致せず、クレアチニン値は各時期を通じてほとんど一定で、本集団におけるヘマトクリット値の変化は栄養状態や尿毒素によるものでもないといえよう。

また、薬剤の投与においては、I期開始の時点で、鉄

剤投与者は、20名中8名であったが、IV期終了時点では、5名に減少。男性ホルモン剤も同じく、6名から5名に減少し、鉄剤や男性ホルモン剤によって貧血が改善されたとは考えられない。

2種の異なった処理を行ったII期とIV期を比較してみると、個人別平均値は有意にIV期が高く、図5、図6に示す分類別に分けて行った検定結果では、透析経験年数3年未満および女性の患者において有意にIV期が高い。このことの原因は不明であるが、II期がアスコルビン酸の還元作用による次亜塩素酸やクロラミンの中和のみであるのに対し、IV期の活性炭濾過処理は、次亜塩素酸以外にも有機物を除去できることが関与していると考えられる。一般に、微量有機物の中には溶血作用等、赤血球寿命に影響を与えるものが存在し、その作用は特に、透析経験年数が短い患者や赤血球膜抵抗の弱い傾向のある女性⁵⁾の患者において強く現れる可能性がある。その結果、II期とIV期に有意差が表われたと思われる。

以上のことにより透析液へのアスコルビン酸の添加や

水道水の軟水化および活性炭濾過処理は、残留塩素や有害有機物等を除去し、貧血の改善に有効であると考えられた。

文献

- 1) 太田和夫：透析療法とその周辺知識。p. 201-205, 1980, 南江堂, 東京。
- 2) Kjelstrand, C. M., Eaton, J. W., Yawata, Y., Swoford, H., Kolipn, C. F., Buselmeier, J., Hartizsch, B., Jacob, H. S.: Hemolysis in Dialized Patients caused by Chloramines. Nephron, 13: 427-433, 1974.
- 3) 川口俊介：慢性透析患者の溶血性貧血に関する研究。日腎誌, XX I, 6: 567-583, 1979.
- 4) 化学実験ハンドブック編集委員会：化学実験ハンドブック, p. 216, 1974, 技報堂。
- 5) 川越裕也：CPC (Coil planet Centrifuge) 法, 日本臨床, 37 (夏季増刊号): 2250-2253, 1979.