クエン酸抗凝固法での透析液至適 Ca 濃度の検討

久間 知子* 堀井 康弘* 石田 正史* 平尾 健谷*
 本宮 善恢* 貴宝院 邦彦** 金子 佳照** 吉田 克法**
 丸山 良夫** 平尾 佳彦** 岡島 英五郎**
 本宮医院* 奈良医科大学泌尿器科**

(昭和 61 年 8 月 11 日受付)

key words : クエン酸, 透析液 Ca^{++} , 至適濃度

〈要旨〉

クエン酸透析において、クエン酸中毒の risk を除き、かつ十分な抗凝固効果を得るためには、回路内至適クエン酸濃度は 1.0~1.5 mM 必要であり、この場合回路内 Ca^{++} 濃度は 0.6~0.8 mM であることを、すでに確認し報告したが、今回、回路内至適クエン酸濃度 1.0~1.5 mM での透析液至適 Ca^{++} 濃度を検討した。

ホロファイバー型ダイアライザーを用い、回路流量 200 ml/min, 透析液流量 500 ml/min, 回路内 Ca^{++} 濃度を一定に保つために 2% CaCl_2 液を注入し、回路リザーバー容量を 10 l に設定した再循環型閉鎖型回路を作製した。動脈側よりチトラール 30 ml/hr を注入し、回路作動後 15 分, 30 分, 60 分, 90 分に、リザーバー出口、動脈側、静脈側の 3 点で試料採取を行った。 Ca^{++} 濃度 0 mM, 0.5 mM, 1.0 mM, 1.5 mM の透析液を採取し、比較検討した。

透析液 Ca^{++} 濃度 0 mM, 0.5 mM の場合、動脈側、静脈側ともに、50%前後の回路内 Ca^{++} 濃度の抑制が見られた。一方、透析液 Ca^{++} 濃度 1.0 mM, 1.5 mM では動脈側で約 50%の回路内 Ca^{++} 濃度の抑制を得るが、静脈側では殆ど抑制効果は認めなかった。したがって、クエン酸透析における至適透析液 Ca^{++} 濃度は 0.5 mM と考える。

The optimum concentration of dialysate Ca^{++} using citrate

Tomoko Kyuma, M. D.*, Yasuhiro Horii, M. D.*, Masashi Ishida*, Kenya Hirao*, Yoshinori Motomiya, M. D.*, Kunihiro Kihoin, M. D.*, Yoshiteru Kaneko, M. D.*, Katsunori Yoshida, M. D.*, Yoshio Maruyama, M. D.*, Yoshihiko Hirao, M. D.* and Eigoro Okajima, M. D.**

Motomiya Clinic*; Department of Urology, Nara Prefectural College Medical School**

We have confirmed that satisfactory anticoagulation can be accomplished by the application of citrate at concentrations of from 1.0 to 1.5 mM in the hemodialysis circuit. In addition, we have reported that the estimated dialysance of citrate was around 100 ml/min.

Based upon these previous data, the optimum Ca^{++} concentration in dialysate was investigated in four modalities of dialysate with different Ca^{++} concentrations, varying from 0 to 1.5 mM, in hemodialysis with anticoagulation by citrate.

In the cases of dialysate Ca^{++} concentrations of 0 and 0.5 mM, the Ca^{++} concentration in the circuit was suppressed to as low as less than 0.6 mM, which has previously been proved to be enough to conduct hemodialysis without clotting problems. In contrast, in dialysate with Ca^{++} concentrations of 1.0 or 1.5 mM, the Ca^{++} concentration in the venous site failed to be lowered.

Therefore, the superiority of the dialysate Ca^{++} concentrations of 1 and 0.5 mM was discussed. From a practical point of view, we concluded that in the hemodialysis by anticoagulation with citrate the optimum Ca^{++} concentration in the dialysate should be 0.5 mM rather than Ca^{++} free.

はじめに

Ca^{++} キレート剤として従来より臨床的に用いられてきたクエン酸を抗凝固剤として用いた血液透析の有用性

図1 実験回路

が、Pinnick ら¹⁾により報告され、我々も high bleeding risk の症例に極めて有効であることを確認した²⁾。

クエン酸血液透析での要点は、1) 回路内クエン酸濃度（注入速度）、2) 透析液 Ca^{++} 濃度、3) 生体内へのクエン酸還流速度（量）の3点であるが、第1の回路内クエン酸濃度について、我々は Pinnick らの報告したクエン酸濃度 5 mM より、はるかに少ない 1.0~1.5 mM 濃度で透析可能であることを報告した。

すなわち、動脈側回路よりチトラール 30 ml/hr. 注入により回路内クエン酸濃度を 1.0~1.5 mM に維持することができ、その結果回路内 Ca^{++} 濃度を約 0.6~0.8 mM にコントロールすることによって必要最低限の抗凝固効果が得られることを確認した。

そこで、今回は第2の問題点である透析液 Ca^{++} を確認するため、基礎的実験を行い、まずクエン酸のダイアリザンスを確認したうえで、前回得た回路内至適クエン酸濃度 1.0~1.5 mM での透析液至適 Ca^{++} 濃度を検討した。

方法

1. 実験回路

ホローファイバー型ダイアライザー（ニプロ F-90）を用い、回路流量 200 ml/min., 透析液流量 500 ml/min. とし、図1のごとく再循環式閉鎖型回路を作製し、異路動脈側よりチトラール 30 ml/hr. を注入し、90 分間作動させた。

2. Sampling

リザーバー出口 (Ao), チトラール注入後動脈側 (A), 静脈側 (V) の3点で試料を採取し、AおよびV点では回路作動後 15 分目、30 分目、60 分目、90 分目の4回採

取した。

3. 回路リザーバー

実験回路が再循環式であるため、実験中の回路リザーバーのクエン酸濃度の上昇を最小限度に押さえるため、すでに報告³⁾した本実験系でのクエン酸ダイアリザンス（約 100 ml/min.）をもとに回路リザーバーの容量を 10 l と設定し、また Ca^{++} 濃度 1.0 mM とするため、10 l 生理食塩水に CaCl_2 1,110 mg を溶解した。実測値は図2 a~d の Ao 値に示されるごとく 1.18~1.32 mM であった。

4. 透析液

Ca^{++} 濃度 0 の透析液は前回同様に作製、 Ca^{++} 濃度 0.5, 1.0 mM の透析液は市販酢酸透析液キンダリー液 (Ca^{++} = 1.5 mM) を生理食塩水で比例希釈して作製した。

5. CaCl_2 注入

回路リザーバーでの Ca^{++} 濃度を一定（計算上は 1.0 mM）に保つため、静脈側より 2% CaCl_2 液透析液 Ca 濃度 0 mM の場合は 72 ml/hr., 透析液 Ca 濃度 0.5 mM の場合は 16 ml/hr., 透析液 Ca 濃度 1.0 mM の場合は 8 ml/hr. 注入した。

6. Ca 濃度

I one tecs (ISC-II 型) Ca^{++} アナライザーを用い電極法にて測定した。本症では生理食塩水を溶媒とした Ca^{++} 濃度は理論値より約 20% 程高値を示した。

結果

1. 透析液 Ca^{++} = 0 mM の場合

回路リザーバーでの Ca^{++} 濃度実測値 1.20 mM に対し、クエン酸添加動脈側では Ca^{++} 濃度は 0.49~0.60 mM (0.55 ± 0.04 mM) と 60~50% に抑制されており、さらに静脈側では 0.45~0.52 mM (0.49 ± 0.03 mM) と 62~58% の抑制がみられた（図2-a）。

2. 透析液 Ca^{++} = 0.5 mM の場合

回路リザーバーでの Ca^{++} 濃度実測値 1.18 mM に対し、クエン酸添加動脈側では Ca^{++} 濃度は 0.51~0.61 mM ($0.57 \sim 0.04$ mM) と 57~48% に抑制され、静脈側でも Ca^{++} 濃度 0.54~0.61 mM (0.57 ± 0.03 mM) と 54~48% の抑制が得られた（図2-b）。

3. 透析液 Ca^{++} = 1.0 mM の場合

回路リザーバーでの Ca^{++} 濃度実測値 1.22 mM に対し、クエン酸添加動脈側では Ca^{++} 濃度は 0.54~0.74 mM (0.63 ± 0.07 mM) と 56~39% の抑制は得られたが、静脈側では 0.89~1.07 mM (1.00 ± 0.07 mM) と抑制率は 27~12% にすぎなかった（図2-c）。

4. 透析液 Ca^{++} = 1.5 mM の場合

回路リザーバーでの Ca^{++} 濃度実測値 1.32 mM に対し、クエン酸添加動脈側での Ca^{++} 濃度は 0.66~0.73 mM

図 2 透析液 Ca^{++} 濃度と回路内 Ca^{++} 濃度の変化

Ca^{++} 濃度 (mM)	クエン酸濃度 (mM)						
	0	0.5	1.0	5.0	10	20	30
生理食塩水	1.11	0.78	0.60	0.14	0.08	0.06	0.04
血 液	1.01	0.59	0.40	0.10	0.04	0.01	0

表 1 Ca^{++} 濃度とクエン酸濃度

(0.70 ± 0.03 mM) と 50～45%の抑制が得られたが、静脈側では $1.24 \sim 1.31$ mM (1.27 ± 0.03 mM) と抑制率 6～1%に落ち、ほとんど抑制がみられなかった(図 2-d)。

考察

これまでクエン酸抗凝固法による血液透析では、Ca-free (0 mM) 透析液が用いられてきたが^{1,4)}、今回の実験結果は Ca^{++} 濃度 0.5 mM の低 Ca 透析液で十分満足な回路内 Ca^{++} 濃度の抑制が得られることを示した。

クエン酸は凝固第IV因子である Ca^{++} と錯塩を形成することにより抗凝固作用を発揮する。血漿を含めて水溶液中で Ca^{++} 、クエン酸、Ca-クエン酸 complex の三者は動的平衡状態をとるが、その平衡定数は Peterson ら⁵⁾ は 0.6 と報告しており、また Hasting ら⁶⁾ の実測値もほぼ近似の値を示している。

我々も生理食塩水および人血液中で測定し、0.8～1.2

図 3 Ca^{++} 濃度と Cit^{3-} 濃度

$$\left[\begin{array}{l} \text{Ca}^{++} + \text{Cit}^{3-} \xrightleftharpoons{K} \text{Ca} - \text{Cit}^- \\ K = \frac{(\text{Ca}^{++})(\text{Cit}^{3-})}{(\text{Ca} - \text{Cit}^-)} \approx (0.6) \end{array} \right]$$

Peterson ら (1961)

のほぼ近似の平衡定数が得られた(表 1, 図 3)。また図 3 の実測結果からも明らかなごとく、 Ca^{++} 濃度を 0.1 mM 以下にするには、計算上 5 mM 以上のクエン酸濃度が必要であり、つまり溶液中の Ca に対する添加クエン酸量はモル比で計算上 1 : 5 以上の高濃度が必要とな

る。

したがって、通常の血中 Ca^{++} 濃度は $1.0\sim 1.2\text{ mM}$ であるので、 Ca^{++} 濃度を 0.1 mM 以下に維持するために必要となる回路内血中クエン酸濃度は $5\sim 6\text{ mM}$ となり、文献的に報告されているクエン酸安全血中濃度を超えることになり、臨床上クエン酸中毒を招く可能性がある^{7~12)}。

一方、我々は透析に必要な凝固抑制は血中 Ca^{++} 濃度を 50% 抑制し、血中 Ca^{++} 濃度 0.5 mM にすることによって可能であることを報告したが、図 3 の *in vitro* での測定結果でもそのために必要なクエン酸濃度は $1.5\sim 1.0\text{ mM}$ であり、これまで報告してきた数値と一致している。

つまり、抗凝固効果が得られる Ca^{++} 濃度 0.5 mM を維持するに必要な血中クエン酸濃度—つまりは Ca^{++} 0.5 mM と平衡状態をとれるクエン酸濃度は実験的にも臨床的にも約 $1.0\sim 1.5\text{ mM}$ であり、この回路内血中クエン酸濃度は文献的に報告されている臨床的安全域内の濃度である。したがって回路内血中 Ca^{++} 濃度 0.5 mM で安全かつ十分な抗凝固効果が得られる以上、透析液 Ca^{++} 濃度も理論的には 0.5 mM 前後でよいと考えられる。

また、無 Ca 透析液を使用した場合と異なり、低 Ca 透析液によるクエン酸透析では、静脈側からの Ca^{++} 補充もほとんどの場合不要になると考えられ、この点も臨床的に優れている点である。

逆に無 Ca 透析液に比し、不利と思われる問題点は、回路内に形成されるクエン酸—Ca—complex の除去率が落ちることがあるが、本法では血中総クエン酸濃度は回路内で $1.0\sim 1.5\text{ mM}$ であり、ダイアライザー通過後生体への還流時には、遊離クエン酸濃度と Ca と complex したクエン酸濃度の総和は当然この濃度以下となっており、これまで報告されているクエン酸中毒量の 2.5 mM よりも十分低い値であるので、臨床上問題になることはないと考えられるが、今後この点について検討する必要があると考えられる。

結語

1) クエン酸透析での至適透析液 Ca 濃度を確認するため、回路リザーバー内の Ca^{++} 濃度を一定 (理論上 1.0 mM) に維持した上で、透析液 Ca 濃度を $0, 0.5, 1.0, 1.5\text{ mM}$ の 4 種作製し、チトラール 30 m/hr (クエン酸 10.1 mM/hr) 注入時の回路内 Ca^{++} 濃度の抑制を測定した。

2) 透析液 Ca 濃度 $0, 0.5\text{ mM}$ では動脈側、静脈側とも 50% 前後の回路内 Ca^{++} 濃度の抑制がみられた。

3) 透析液 Ca 濃度 $1.0, 1.5\text{ mM}$ では動脈側で約 50% の抑制が得られるが、静脈側ではその抑制効果はほとんどみられなかった。

4) 以上の結果および前回の報告をふまえてクエン酸透析での至適透析液 Ca 濃度は 0.5 mM と考えられる。

文献

- 1) Pinnick, R. V., Wiegmann, T. B., Diedrich, D. A. : Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *New Engl. J. Med.*, 285 : 451-454, 1983.
- 2) 田中正己, 松尾好祥, 貴宝院邦彦, 丸山良夫, 岡島英五郎, 久間知子, 石田正史, 笠原佳子, 平尾健谷, 古川佳要子, 本宮善恢 : クエン酸抗凝固法による血液透析. 腎と透析, 18 : 789-794, 1985.
- 3) 平尾健谷, 久間知子, 石田正史, 古川佳要子, 本宮善恢 : クエン酸透析での透析液 Ca^{++} 濃度および透析液クエン酸濃度について. 透析会誌 (投稿中)
- 4) Morita, Y., Johnson, R. W., Dorn, R. E., Hall, D. S. : Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am. J. Sci.*, 72 : 242-263, 1961.
- 5) Peterson, N. A., Crison, J. M. : Effect of citrate on ultrafiltrable and ionic calcium concentrations in serum. *J. Appl. Physiol.*, 16(6) : 1103-1108, 1961.
- 6) Hastings, A. B., Mclean, F. C., Elchelberge, L., Hall, J. L. : The ionization of calcium, magnesium, and strontium citrates. *J. Biol. Chem.*, 107 : 351-370, 1934.
- 7) Ludarook, J., Wynn, V. : Citrate intoxication. A clinical and experimental study. *Brit. Med. J.*, II : 523-528, 1958.
- 8) Misher, J. M., Janes, A. W., Lowes, B., Farfam, C., Emerson, P. M. : The utilization of a new straight citrate anticoagulant during centrifugal plateletpheresis. *Brit. J. Haemat.*, 34 : 387-394, 1976.
- 9) Bunker, J. P., Stetson, J. B., Coe, R. C., Grillo, H. C., Murphy, A. J. : Citric acid intoxication. *J. A. M. A.*, 157(16) : 1361-1367, 1955.
- 10) Watson, D. K., Penny, A. F., Marshall, R. W., Robinson, E. A. E. : Citrate induced hypocalcaemia during cell separation. *Brit. J. Haemat.*, 44 : 503-507, 1980.
- 11) Bunker, J. P. : Metabolic effects of blood transfusion. *Anesthesiology*, 27(4) : 446-455, 1966.
- 12) Olson, P. R., Cox, C., McCullough, J. : Laboratory and clinical effects of infusion of ACD solution during plateletpheresis. *Vox Sang.*, 33 : 79-87, 1977.