

# 透析液の変遷と今後の展開

— 電解水透析液も含めて —

中山昌明

福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座/同附属病院人工透析センター

key words : 透析液, 電解質組成, アルカリ化剤, 生体適合性, 電解水

## 要 旨

透析液組成は末期腎不全患者の治療の最も根幹をなすものである。電解質, アルカリ化剤, ブドウ糖などの濃度設定は患者の生体環境・恒常性と密接に関連しているため, それらの組成内容は合併症の発症, さらに患者生命予後に深く大きな影響を与える。本稿では血液透析ならびに腹膜透析液の組成内容の変遷についてその医学的背景を基に概説し, さらに, 透析水に生物活性を付加するという新しい発想に基づいた電解水透析について紹介する。

## はじめに

透析治療とは, 治療薬として定義される透析液を用いて, 水・電解質異常, 酸塩基平衡異常, 尿毒症環境を是正するものである。この透析液の組成内容は患者の生体環境に直接的な影響を及ぼすことから, 現在に至るまで多くの検討が行われ, その組成も時代とともに変遷してきた (図 1)。

透析液組成の変遷には, 大きく二つのベクトルがある。一つは透析膜素材や薬物療法の進歩に伴う組成の濃度設定の変遷であり, もう一つは透析液が内包する生体非適合性の影響を軽減するための組成開発である。前者の例としてあげられるのが, 高効率血液透析の普及と正常ナトリウム濃度液, 沈降炭酸カルシウムや活性型ビタミン D 製剤の使用と低カルシウム濃度液,

後者では, 血液透析液のアルカリ化剤である酢酸の低減化, 腹膜透析液の中性化, 非ブドウ糖浸透圧液の開発などである。このように, 透析液の組成設計と開発の歴史は, 透析治療の効率性と生体適合性を高めることを基本として展開してきた。このような中で, 最近, 透析液自体に治療活性を付加した電解水透析も開発され, 透析液の役割も受動的な立場からより能動的へと展開する可能性が出てきた。本稿では, HD 液と PD 液それぞれにつき透析液組成の変遷と今後の可能性について概説し, さらに, 国内産学連携で開発が進められた電解水透析液の概要を紹介する。

## 1 透析液組成を巡る変遷

### 1-1 ナトリウム (Na) 濃度

#### (1) HD 液

Na イオンは細胞外液を調節する浸透圧物質である。したがって, 透析中の Na 出納は体液・血圧調節に対して重要な影響を持つ。60~70 年代の透析液 Na 濃度は 127~132 mEq/L と血清濃度に比して低濃度に設定されていた。これはダイアライザーの除去能が低い low flux 膜だった点大きい。80 年代になり high flux 膜が広く使用されるようになり, 短時間で大量の除水を行うことも可能となった。この流れの中で透析中の血行動態を安定させるために, 透析液 Na 濃度は血清 Na 濃度と同じ 140 mEq/L が一般化し現在に至っている<sup>1)</sup>。

Brief historical review regarding compositions of dialysis solution and future perspective, including H<sub>2</sub> enriched dialysate rendered by water electrolysis

Department of Nephrology, Hypertension, Diabetology, Endocrinology, and Metabolism, Fukushima Medical University School of Medicine/  
Division of Dialysis Center, Fukushima Medical University Hospital  
Masaaki Nakayama

	60年代	70年代	80年代	90年代	2000年代	2010年以降
<b>ナトリウム</b>						
HD	127 mEq/L	132 mEq/L	135 mEq/L	140-143 mEq/L	biofeedback system	
PD			132-135 mEq/L	98-120 mEq/L		
<b>カルシウム</b>						
HD	2.5-2.7 mEq/L	3.5-3.75 mEq/L	3.0 mEq/L	2.5 mEq/L	2.75 mEq/L	
PD			3.5-4.0 mEq/L	2.0-2.6 mEq/L		
<b>アルカリ化剤</b>						
HD	酢酸 33-37 mEq/L		酢酸 7.5-10 mEq/L 重炭酸 27.5-30 mEq/L	酢酸 8-9 mEq/L 重炭酸 25-27.5 mEq/L	クエン酸 2 mEq/L 重炭酸 35 mEq/L	
PD			乳酸 35-40 mEq/L	乳酸 15 mEq/L+重曹 25 mEq/L	乳酸 10 mEq/L+重曹 25 mEq/L	重曹 34 mEq/L
				high GDPs	low GDPs	
<b>ブドウ糖</b>						
HD	200 mg/dl	0 mg/dl	100 mg/dl	100-150 mg/dl		
<b>浸透圧物質</b>						
PD			ブドウ糖 1.35-4.0%	イコデキストリン 7.5 g/dl	アミノ酸 1.1%	

図1 本邦における透析液組成の変遷

本文中で解説した透析液（本邦で使用されたもの）を主体に記載。枠で括ったものは本邦では未承認または治験実施のみのもの。GDPs : glucose degradation products

しかし、この濃度設定が適切なものであるかは問題がある。血液の中で、血漿水 Na 濃度は約 150 mEq/L であるが、透析膜による Na 篩効果のために透析膜表面での活性 Na イオン濃度は 140 mEq/L である。したがって、血清 Na 濃度がこれと同じであれば Na イオンの濃度勾配による移動はないものの、患者の Na 濃度が 140 mEq/L 未満であれば透析液から生体側に Na 負荷される可能性がある。事実、これによる影響（透析後の飲水量増加、体重増加、血圧上昇）は臨床的に無視できないことが指摘されている。現行の 140 mEq/L 濃度設定では、除去される Na は基本的に限外濾過量に依存している。生体に負荷された Na は、イオンとして細胞外液にのみ分布するわけではなく、組織間質に存在するプロテオグリカン等に非イオン体

として蓄積される。これを除去するためには、等 Na 濃度透析液では対応できない。

このような背景のもと、最近、biofeedback system を用いた患者個別のテーラーメイド Na 濃度処方も試みられている。これによれば、Na 濃度は 140 から 135 mEq/L 程度まで段階的に低下させることが可能であり、これにより透析間の体重増加の抑制、高血圧の改善が報告されている<sup>2)</sup>。

(2) PD 液

PD 液の Na 濃度は 132~135 mEq/L と血清 Na 濃度に比して低値に設定されている。これは、腹膜における Na 篩効果（中皮細胞に存在するアクアポリンによる）のために Na 移動効率が水に比較して低いことを

勘案したものである。ただし、この濃度設定でも除去される水と Na 比率（濃度）は 100~120 mEq/L である。このように、PD の除水特性は血清と等濃度の除水が行われる HD とは違っている<sup>3)</sup>。

これに対して、低 Na 濃度透析液が発案され（98 mEq/L, 120 mEq/L）、Na 負荷による体液管理不良患者に対して Na 除去目的のための臨床応用が行われている。本液は日本で初めて開発したが<sup>4)</sup>、今世紀になり日本、欧州でも治験が行われ、血圧や体液面での利点が確認されている<sup>5,6)</sup>。処方透析液としての役割が期待される。

## 1-2 カルシウム (Ca) 濃度

### (1) HD 液

60 年代に透析治療が開発された当初の Ca 濃度は 2.7 mEq/L であったが、これは重曹液による炭酸 Ca 沈着を軽減するためのものであった。しかしながら、70 年代には血液の低 Ca 濃度に伴う二次性副甲状腺機能亢進症が大きな問題となり、透析液 Ca 濃度は 3.0~3.75 mEq/L に引き上げられた。この背景には、すでにアルカリ化剤として酢酸が用いられており、安定した濃度設定が可能となった点も関与している。

80 年代になり活性型ビタミン D 製剤が導入され、さらにリン吸着薬として沈降炭酸 Ca が広く使用されるに及び、低 Ca 血症の問題は解決され、透析液の Ca 濃度を上げる必要性は薄れた。むしろ、高 Ca 血症をきたすことなく沈降炭酸 Ca や活性型ビタミン D 製剤を十分に使用するために、透析液 Ca 濃度を積極的に下げようとする意見が強くなった。90 年代には Ca 濃度は 2.5 mEq/L が使用されるようになった。今世紀になり、副甲状腺機能抑制効果の高いビタミン D アナログの開発（オキサカルシトリオール）、さらに calcimimetics が臨床現場に投入され、二次性副甲状腺機能亢進症の薬物療法は飛躍的に進歩した<sup>7)</sup>。

このような背景の中で、Ca・リン代謝異常の臨床上の課題は、二次性副甲状腺機能亢進症の領域を超えて、CKD-MBD——血管石灰化を中心とする心血管合併症の生命予後の問題——へと大きく展開し、リン管理の重要性が強調されるようになった。さらに、血管石灰化の観点から、Ca 製剤による生体への Ca の過剰負荷の問題も大きな課題となり、この観点から透析液による Ca バランスへの影響も改めて見直されるよ

うになった。

透析中の Ca 出納は、2.5 mEq/L では生体にとってマイナス、一方で 3.0 mEq/L ではプラスとなっている<sup>8)</sup>。前者では副甲状腺ホルモンの分泌は刺激され（二次性副甲状腺機能亢進症の促進）、後者では逆に抑制性に働くことから（異所性 Ca 沈着の促進）、この出納をゼロとする 2.75 mEq/L が 2011 年に上市された<sup>9)</sup>。これが Ca・リン管理状況へ与える影響は興味ある点である。

### (2) PD 液

PD が本邦で導入されたのは 80 年代初頭であるが、当時の PD 液の Ca 濃度に関する基本的なコンセプトは HD 液と同様、透析液から Ca 負荷を行い低 Ca 血症を是正することを目的としていた。このために濃度は 3.5~4.0 mEq/L と高濃度であった。その後 90 年代になり、2.5 mEq/L の低 Ca 濃度液が上市された。この液では透析液による Ca 出納は生体にとってゼロからマイナスとなる。

CAPD では HD と違い血清 Ca 濃度の変動は少ないため、これらの透析液濃度の変遷による影響は明確だった。高濃度 Ca 液、Ca 吸着剤、ビタミン D 製剤使用例では血清 Ca 濃度は正常高値を示す例が多く、これは副甲状腺ホルモンの過剰抑制、adynamic bone の増加に繋がった。また、Ca 負荷は calciphylaxis の発生を惹起する可能性も指摘された<sup>7)</sup>。一方で、低 Ca 濃度液を使用し Ca 濃度が正常低値を持続していたような例では、二次性副甲状腺機能亢進症の増悪例も発生するようになった<sup>10)</sup>。

このような背景を踏まえて、現在、高 Ca 濃度と低 Ca 濃度液を組み合わせた処方も積極的に行われている。非 Ca リン吸着薬の使用が広がる中で、今後、PD 液の Ca 濃度設定に関しては再考が必要だろう。

## 1-3 透析液 pH とアルカリ化剤

### (1) HD 液

透析黎明期のアルカリ化剤は重曹であったが、Ca 沈着の問題を回避するために、60 年代末からは酢酸が用いられるようになった（33~37 mEq/L）。本組成は化学的に安定しており、酸性であることから抗細菌作用がある。酢酸は肝臓にて代謝され重炭酸となる。問題点は、透析開始早期に一過性のアシドーシスが進行

する可能性、糖尿病例などでは酢酸代謝が遅延する点であった。80年代には透析効率の向上に伴い、透析液から短時間に大量の酢酸が生体に負荷されるようになった結果、酢酸不耐症が大きな問題になった。酢酸による心筋抑制、血管拡張作用、interleukin-6放出作用などにより、頭痛・嘔気・血圧低下などが惹起されるものであり、発症例は10%に及んだ。80~90年代に重曹透析液が開発され（重曹濃度：25~30 mEq/L）、酢酸濃度は7.5~10.0 mEq/Lまで低減化された<sup>11)</sup>。

2007年に酢酸をクエン酸に置換した無酢酸透析液が開発され（重曹濃度：35 mEq/L）、透析低血圧、低栄養、アシドーシスは正などの効果が報告されている<sup>12)</sup>。

さて、無酢酸透析液に代表される生体適合性の高い液組成は達成されたものの、至適重曹濃度に関しては医学的根拠に基づいた結論はでていない。理想はテーラーメイドであるのは間違いないが、最適値に関する検討、それを達成するシステムの開発が望まれる。

## (2) PD液

70年代、欧州ではアルカリ化剤として酢酸も用いられていたが、腹膜傷害の原因になる可能性が指摘され、その後は35~40 mEq/L乳酸が基本となった。90年代に欧州で重曹透析液、重曹+乳酸透析液が開発された。本邦では今世紀に重曹+乳酸型の治験が行われた。そのさいに明らかとなったのは、乳酸40 mEq/L濃度使用例の平均重炭酸濃度が若干のアルカローシスに傾いている点であり、過剰補正が問題となった。この背景には、沈降炭酸Ca剤の使用などの影響も考えられた。その後、重炭酸濃度を最適化するアルカリ剤・乳酸10 mEq/L+重曹25 mEq/Lの治験が改めて実施され、上市の段階となっている。この重曹中性透析液と非重曹中性透析液との間での生体適合性、アシドーシス是正効果の違いがあるのかは興味ある点である<sup>13)</sup>。

## (3) PD液のpH

PD液のpHは従来4.5~6.3と酸性であったが、これは透析液バッグを加熱滅菌処理するさいに発生するブドウ糖分解物（glucose degradation products; DPs）を抑制するためであった。酸性環境下ではブドウ糖の熱分解は抑制されるからである。

腹膜中皮細胞の障害因子であるGDPsと低pH環境

は、90年代になり腹膜傷害対策が重要な臨床的課題となる中で、重大な課題と認識されるようになり、two-compartment バッグシステムが考案された<sup>14)</sup>。これは、酸性のブドウ糖液とアルカリ化されたその他の組成物質液の二つのコンパートメントに分離することで、ブドウ糖液の加熱処理の過程で発生するGDPsをさらに低減化し、かつ両コンパートメントを混合した時にpHを6.3~7.8と中性領域になるようにしたものである。これによって透析液の生体適合性は飛躍的に向上した。90年代には、欧州で中性化・低GDPs透析液が投入され、本邦では今世紀になり、ブドウ糖透析液の国内製品はすべて中性化された。

## 1-4 ブドウ糖

### (1) HD液

60年代の透析液ブドウ糖濃度は200 mg/dlであった。70年代に無糖透析液が開発され、その後90年代以降は100~150 mg/dlに設定されている<sup>15)</sup>。

ブドウ糖濃度の適正濃度に関して結論は出ていない。ただし、1回の透析で約30gのブドウ糖が除去される無糖液と200 mg/dl有糖液の比較では、前者では飢餓状態と似た血糖・乳酸・酢酸濃度低下、ケトン体増加が惹起される。一方、後者では糖負荷に伴い血糖・インスリンが増加する。これら一過性の代謝変化（蛋白異化・カリウム除去への影響）が臨床的に問題となることはないようである。無糖液では透析中の低血糖頻度が増すが、90 mg/dlではその程度は抑制される。一方、200 mg/dl濃度では透析後疲労感の増強、ブドウ糖過剰負荷による代謝異常惹起の可能性が指摘されている<sup>16)</sup>。このような背景から、現在100~150 mg/dl濃度が一般的となっている。

### (2) PD液

CAPDでは晶質浸透圧物質としてブドウ糖が用いられてきた。このためHD液との役割はまったく違っている。当初はD/Lデキストロースの混合体も使用されていたが、現在はすべてDデキストロースである。80年代から、大きく3種類のブドウ糖液が使用されてきた。1.35~1.60 g/dL, 2.27~2.5 g/dL, 3.44~4.0 g/dLである。90年代に高濃度ブドウ糖ならびにGDPsによる腹膜傷害機序が明らかにされ<sup>17)</sup>、高濃度ブドウ糖液の影響が懸念されるようになった。今世紀

になり、透析液が中性化され生体適合性の改善がすすむ中で、本邦においては3.44~4.0 g/dLの高濃度ブドウ糖液の使用頻度は激減している。また、欧州では90年代に非ブドウ糖液であるアミノ酸、澱粉（イコデキストリン）を用いた透析液が使用されるようになった。国内では今世紀になりイコデキストリン液が上市され<sup>18)</sup>、現在では国内患者の60%位が使用している。

## 2 血液透析用の電解水透析液

最後に、トピックとして我々が取り組んでいる電解水透析液について紹介する。

2007年に発表されたOhsawaらの研究を皮切りに<sup>19)</sup>、その後の多くの基礎研究にて分子状水素(H<sub>2</sub>)がガスメディエーターとして抗酸化・抗炎症の生物活性を有することが明らかにされ、その臨床応用に関心もたれている。現在までの知見では、H<sub>2</sub>はヒドロキシラジカルに対して直接的な消去作用を示すことに加え、炎症・酸化ストレス亢進モデル動物においては、H<sub>2</sub>を付加することにより抗酸化システムであるグルタチオンやSODの増加、interleukin-6やTNF- $\alpha$ の抑制、アポトーシス抑制を示し、主要な抗酸化システムであるNuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)の発現を促進させることが示されている<sup>20)</sup>。

このH<sub>2</sub>の臨床応用として、我々は、透析液にH<sub>2</sub>を添加することで、血液透析操作に伴う生体非適合性と関連する病態に対する効果について検討している。このための方法として用いているのが水電気分解技術である。水を通電、電気分解すると陰極側に径2~3マイクロレベルのバブル状H<sub>2</sub>を含む水が生成される。これを透析水として使用することで、最終的に40~100 ppbのH<sub>2</sub>含有透析液を作製することができる<sup>21, 22)</sup>。本透析液の単回使用にて血液中のアルブミン酸化還元比は還元型有意となること、長期使用にて血中の炎症・酸化ストレスマーカーであるMCP-1やMPO値が低下することが示されている<sup>22)</sup>。臨床的には、透析中の血圧安定、貧血改善、末梢循環不全の改善効果が報告されている。

透析困難症例での血圧安定化効果、下肢血流障害例での透析中の血流低下抑制と皮膚温の上昇効果、透析後の倦怠感の改善効果などが観察されている。また、難治性の下肢皮膚潰瘍の改善例や、高度のエポ抵抗性の貧血改善例も経験しているが、後者の機序には炎症

抑制と鉄利用能の改善が関与しているようである。これらの経験を踏まえて、現在、電解水透析に関する臨床効果と患者予後に関する多施設共同の前向き観察研究が行われている（福島県立医科大学倫理委員会承認、電解水透析の臨床効果に関する前向き観察調査：UMIN000004857）。今後、本透析液が日常透析治療で標準液となりえるのか、また急性血液浄化療法にも有用性があるのか、今後の検討結果が待たれる。

現在、透析液組成は一定の到達点に達したようにも見えるが、これは多人数を対象とした最大公約数的値であり、個々の患者の病態を踏まえた場合、改良の余地は少なくない。薬物療法や処方透析技術の進歩と共に今後も見直しを迫られるものと思われる。さらに、H<sub>2</sub>の生理活性を付加した透析液の登場により、透析液組成に関しても新しい視点も必要になるかもしれない。

以上、透析液の組成の変遷に関して概説し、さらにH<sub>2</sub>含有の新しい透析液の可能性について紹介した。

## 文 献

- 1) 中山昌明, 櫻井 薫, 旭 浩一: 透析液ナトリウム濃度と糖濃度の変遷と到達点. 日透医誌, 26: 4-9, 2011.
- 2) Manlucu J, Gallo K, Heidenheim PA, et al.: Lowering postdialysis plasma sodium (conductivity) to increase sodium removal in volume-expanded hemodialysis patients: a pilot study using a biofeedback software system. Am J Kidney Dis, 56: 69-76, 2010.
- 3) 中山昌明, 林 義満, 寺脇博之: 腹膜透析の水・ナトリウム(Na) [水・電解質の不思議—血液浄化スタッフのためのトピックス]. 臨牀透析, 28: 1725-4, 2012.
- 4) Nakayama M, Kawaguchi Y, Yokoyama K, et al.: Anti-hypertensive effect of low Na connection (120 mEq/l) solution for CAPD patients. Clin Nephrol, 41(6): 357-363, 1994.
- 5) Davies S, Carlsson O, Simonsen O, et al.: The effects of low-sodium peritoneal dialysis fluids on blood pressure, thirst and volume status. Nephrol Dial Transplant, 24(5): 1609-1617, 2009.
- 6) Nakayama M, Kasai K, Imai H; TRM-280 Study Group: Novel low Na peritoneal dialysis solutions designed to optimize Na gap of effluent: kinetics of Na and water removal. Perit Dial Int, 29(5): 528-535, 2009.
- 7) 中元秀友: 透析液のCa濃度の変遷と到達点. 日透医誌, 26: 16-28, 2011.
- 8) Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, et al.: Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. Nephrol Dial Transplant, 25(4): 1244-1251, 2010.

- 9) 中山昌明：CKD-MBD 治療に透析液の新たなカード—大震災からの復興とともに—。透析フロンティア, 22(増刊号): 4-22, 2012.
- 10) Yamamoto H, Kasai K, Hamada C, et al. ; Japan Peritoneal Dialysis-Mineral Bone Disorders (PD-MBD) Research Group : Differences in corrective mode for divalent ions and parathyroid hormone between standard- and low-calcium dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis—result of a nationwide survey in Japan. *Perit Dial Int*, 28 (Suppl 3); S128-130, 2008.
- 11) 伊丹儀友：透析液アルカリ化剤の変遷と到達点。日透医誌, 26: 10-15, 2011.
- 12) Kuragano T, Kida A, Furuta M, et al. : Effects of acetate-free citrate-containing dialysate on metabolic acidosis, anemia, and malnutrition in hemodialysis patients. *Artif Organs*, 36; 282-290, 2012.
- 13) Perl J, Nessim SJ, Bargman JM : The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions : benefit at bench, bedside, or both? *Kidney Int*, 79(8); 814-824, 2011.
- 14) 中山昌明：腹膜透析治療における水の問題—CAPD 透析液の水質管理—。透析フロンティア, 39: 17-19, 1999.
- 15) Sharma R, Rosner MH : Glucose in the dialysate : historical perspective and possible implications? *Hemodial Int*, 12; 221-226, 2008.
- 16) 林 義満, 中山昌明：透析液のブドウ糖濃度 [糖尿病性腎症と血糖コントロール]。臨牀透析, 28; 205-212, 2012.
- 17) Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, et al. : Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int*, 51(1); 182-186, 1997.
- 18) Ota K, Akiba T, Nakao T, et al. ; Icodextrin Study Group : Peritoneal ultrafiltration and serum icodextrin concentration during dialysis with 7.5% icodextrin solution in Japanese patients. *Perit Dial Int*, 23(4); 356-361, 2003.
- 19) Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. : Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*, 13(6); 688-694, 2007.
- 20) Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, et al. : Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free Radic Res*, 44(9); 971-982, 2010.
- 21) Nakayama M, Kabayama S, Nakano H, et al. : Biological effects of electrolyzed water in hemodialysis. *Nephron Clin Pract*, 112; c9-15, 2009.
- 22) Nakayama M, Nakano H, Hamada H, et al. : A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H<sub>2</sub>) produced by water electrolysis : a clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*, 25; 3026-3033, 2010.