

カーボスター透析剤 L.M.P.

斎 藤 明*

はじめに

我が国で最初に開発された透析液は 1965 年の重曹透析液であったが、Ca イオンと重炭酸が結合して沈殿を起こすことによる Ca 値の不安定さが問題であった。その後、フランスの Mion らにより開発された酢酸透析液が、その安定性からくる使い易さにより 1970 年代に国際的に普及した¹⁾。しかし、酢酸のもつ末梢血管抵抗減弱作用などによる治療中の血圧低下、全身倦怠感、頭痛、足の痙攣などのデメリットが患者の生活の質を落とすという問題を残した。1980 年代に入り、透析液と重曹を分けて保存し、透析液供給装置内で混合することにより Ca 濃度低下を抑えた重曹透析液が普及し、瞬く間に酢酸透析液に入れ替わった。その後約 30 年に亘り重曹透析液が主な透析液としての役割を果たしてきた。

近年、透析患者の高齢化と糖尿病透析患者の増加に伴い、我が国における重曹透析液中に 8~10mM の濃度で含まれる酢酸が治療中の透析患者の症状の発現に関与するのではないかという疑問が生じてきた。また、1983 年に Henderson らにより提唱されたサイトカイン仮説から、低濃度とはいえ一定濃度の酢酸ナトリウムを含む透析液を使用することはサイトカイン産生を促進し、慢性炎症に伴う透析合併症を進展させる可能性が指摘された。2007 年 7 月に酢酸フリー透析液が保険収載され、透析治療中・後の血圧低下や全身倦怠感などの臨床症状の改善効果が注目されるに至った。今回ここでは、酢酸の内皮細胞や単球のサイトカイン、一酸化窒素の産生系への影響に関する基礎研究の結果や、酢酸フリー透析液の臨床効果など

について述べてみたい。

微量の酢酸は末梢血単核球や内皮細胞に影響をあたえるか？

筆者らは、酢酸含有透析液により治療を受ける患者の管内皮細胞や単核球が、微量の酢酸暴露に反応することを想定して、2 つの培養実験を行った。1 つは、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた低濃度の酢酸刺激によるサイトカインと一酸化窒素合成酵素 (NOS) の mRNA 発現実験、他の 1 つは血液透析患者から採取した単核球の同じく低濃度酢酸刺激によるサイトカインの mRNA 発現実験である。

A. 低濃度酢酸による HUVEC の NOS mRNA 発現

HUVEC を 6 well plate に 3×10^5 cells/well の密度で播種し、ウシ胎児血清 (FBS) 10% を含有する RPMI 1640 培地中で培養した。翌日、pH 7.2 に酢酸ナトリウム 1, 3, 10, 30mM を添加し、酢酸ナトリウム溶液は pH 7.2 に調整した。浸透圧コントロール用に同濃度の塩化ナトリウム溶液 (pH 7.2) を使用した。酢酸添加培養 24 時間または 48 時間後の細胞 viability、炎症性サイトカインおよび NOS 遺伝子の mRNA 量を Real time PCR 法により測定した (図 1)。その結果、炎症性サイトカインの発現上昇は添加酢酸濃度では見られなかった。また、eNOS の発現誘導は見られなかったが、iNOS 遺伝子は酢酸濃度依存的に誘導が確認された。3mM と低濃度の酢酸添加培養でも 3.8 倍と iNOS 発現上昇が確認され、酢酸が直接 HUVEC に作用して iNOS 遺伝子の発現を誘導することが確認された。

さらに、iNOS の蛋白量を Western Blotting を用いて測定したところ、30mM の酢酸添加で有意に iNOS の蛋白発現が増加していることが確認された。

*東海大学医学部内科学系腎・代謝内科

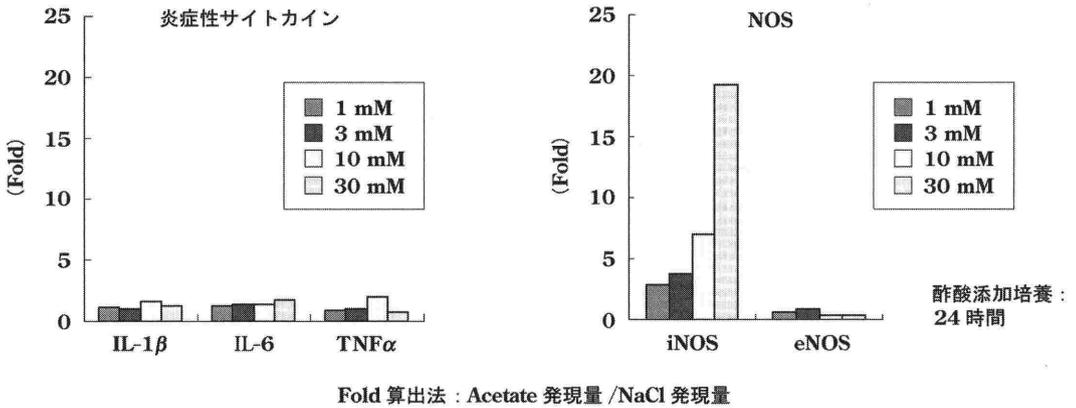


図1

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)の培養液中に1, 3, 10, 30mMの濃度になるように酢酸を添加培養し, 同濃度のNaCl添加群と比較した. IL-1 β , IL-6, TNF α mRNAの発現における両者の差はなく, iNOS mRNAの発現において用量依存的に酢酸添加群において亢進していた. eNOS発現には両者の差は認められなかった.

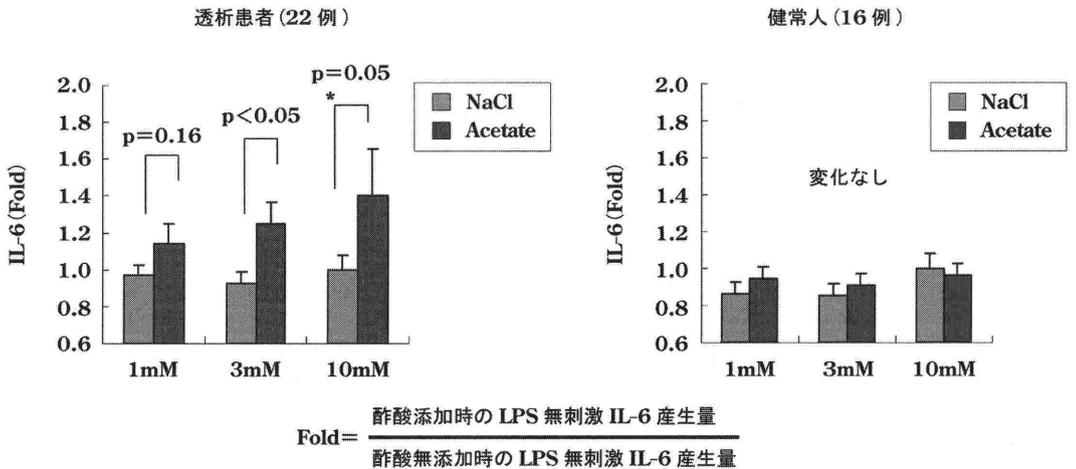


図2 透析患者と健康人単核球の低濃度酢酸添加培養におけるIL-6 mRNAの発現

健康人の単核球におけるIL-6の発現はNaCl添加時に比して差がなく, 22例の透析患者では3mMの酢酸添加により有意にIL-6mRNAの発現が亢進した.

B. 低濃度酢酸による透析患者単核球のサイトカイン mRNA 発現

同一透析膜(ニプロ FB-P), 同一エンドトキシン濃度(30~40 EU/L)の透析液を用いた安定した維持血液透析患者 22 例から透析前に採取した各血液 15ml から Lymphoprep tube を用いて末梢血単核球を分取, 96 穴プレートに 1×10^5 cells/well を播種し一晩培養後, 酢酸ナトリウム添加培養を開始した. 酢酸濃度は透析液に含まれる酢酸が 10mM 以下なので, 1, 3, 10mM の 3 点で検討, 培養時間は 48 時間で, 培養上清中の LPS 無刺激 IL-6 産生量を測定した. その結果, 酢酸添加時の LPS 無刺激時,

即ち酢酸添加のみの IL-6 産生は, 透析患者では 3mM で有意な差が見られ, 10mM では有意差は見られなかったが増加傾向を示した(図2). 濃度依存性は見られていないが, 透析患者では酢酸添加のみで IL-6 産生が増加する傾向を示した. 一方健康人では酢酸添加による差は見られなかった.

酢酸フリー透析剤カーボスターの臨床効果

酢酸フリー透析液は, 既に米国において 10 年余の臨床試験から市販による一般治療の経験を持っている²⁾. 米国では 2.3% のクエン酸が含まれることからクエン酸透析液として用いられている. 米

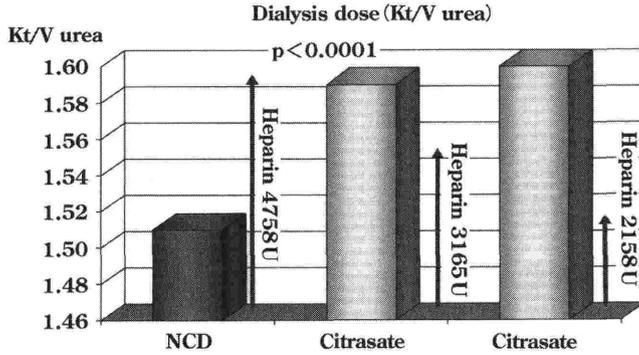


図3 非クエン酸・クエン酸透析液による Kt/V の比較⁴⁾

従来の非クエン酸透析液(NCD)からクエン酸透析液(Citrasate)に変更することにより3ヵ月後投与ヘパリン量は4,758 Uから3,165 Uに減少し、さらにCitrasateを3ヵ月継続使用することにより2,158 Uにまで減少できた。一方、Kt/Vでは従来のNCDでは1.51であったが、Citrasate使用により1.59、さらに1.60に上昇した。

国の重曹透析液に含まれる酢酸濃度は僅か1%であるので、米国における透析液酢酸濃度は患者の血圧低下、その他の副作用を發揮することはなく、クエン酸透析液はそれを解決する術とはなっていない。その点、国の実情によりその治療目的は異なる。ここでは、米国と我が国における酢酸フリー透析液の臨床効果を別々に述べる。

A. 米国におけるクエン酸透析液の臨床効果

米国の重曹透析液は酢酸を僅か1~2%含むに過ぎず、先述したように臨床的に酢酸がもたらす副作用は現われていない²⁾。したがって、酢酸フリー透析液というよりも、クエン酸加透析液としてのメリットを引き出す臨床研究が行われている。透析液における2.3mMのクエン酸濃度は、それ自体患者体内における血液凝固延長効果を發揮しないが、体外循環中の血液透析中空糸膜における膜孔の中や血液側膜孔周辺におけるクエン酸とCaイオンとの結合により血小板凝集や、それと蛋白との複合体形成を防止する効果があることを臨床成績は推測させている。すなわち、通常透析液で長期透析治療を受けている患者にクエン酸透析液を用いた血液透析を約3ヵ月行い、その後さらに3ヵ月治療継続した。その結果、通常透析時に用いられていたヘパリンはクエン酸透析液を用いた治療3ヵ月に平均33%減少し、さらに3ヵ月治療を継続することによりさらに33%のヘパリンが減少できた³⁾。一方、Kt/Vはそれぞれの3ヵ月間に有意に上昇した(図3)⁴⁾。また、米国では、重症急性腎不全など重症急性疾患患者に対する無血

液凝固剤治療としてこのクエン酸透析液が用いられ、有効性が報告されている。さらに、透析器としてフレゼニウス社のPolysulfone F-60またはF-80を用いた繰り返しの(再使用の)血液透析により有意に血清 β_2 -microglobulin値が低下していた⁴⁾。これらの米国における結果は、透析器が30回前後再使用される国での臨床結果であることを申し添えたい。我が国のように透析器の再使用をしない国でヘパリン減量効果やKt/Vの上昇などの同様の結果が得られるかどうかは不明であり、今後の検討を待ちたい。米国においては既にクエン酸含有4%の透析液も市販されており、今後の臨床評価の進展を見守りたい。

B. 我が国における酢酸フリー透析剤カーボスタ一の臨床効果

我が国の重曹透析液の酢酸含有濃度8~10mEq/Lは、恐らく透析液の保存安定性のために設定されていると思われるが、欧米に比して明らかに高い。しかし、酢酸代謝部位の1つである筋肉量の少なくなる高齢透析患者や長期透析患者が増加するにつれて酢酸のもつ副作用が一層大きな問題になっている。また、既に報告したが、酢酸ナトリウムが血液中の単核球を刺激してサイトカインの産生を増加させることが指摘されている。酢酸フリー透析液のもたらす臨床効果はその国の重曹透析液の酢酸濃度により異なるが、我が国で期待できる効果について既に臨床評価がなされているし、またこれからも評価が進展すると考えられる。ここでは、現在までの臨床試験や市販後調査の結果を

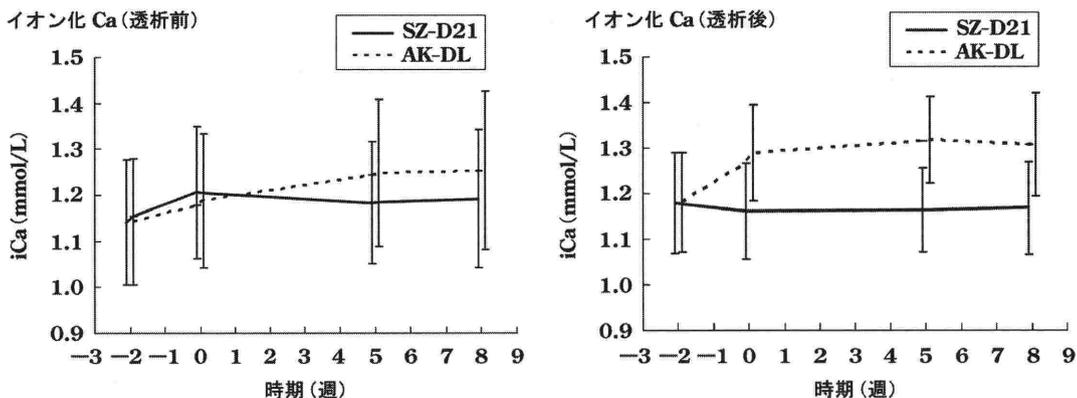


図4 カーボスター透析と AK-DL 透析における透析前と透析後のイオン化 Ca の推移

透析前においても透析後においてもカーボスターと AK-DL におけるイオン化 Ca 濃度ではカーボスター使用時において低下傾向にあったが、何れも正常域であり、両者の間に差を認めなかった。

表1 酢酸フリー透析液 (SZ-D21) と通常重曹透析液 (AK-DL) の希釈調製後の電解質濃度 (理論値)

	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mEq/L)	Mg (mEq/L)	Cl (mEq/L)	HCO ₃ (mEq/L)	Acetate (mEq/L)	ブドウ糖 (g/L)
SZ-D21 ¹⁾	140	2.0	3.0	1.0	111	35	0	1.5
AK-DL	140	2.0	3.0	1.0	111 ²⁾	25	10	1.0

1) : pH 調節剤としてクエン酸を約 2mEq/L 含有する。
 2) : 別に pH 調節剤として塩酸を 2mEq/L 含有する。

述べてみたい。

1. 臨床治験による臨床評価

表1 に示す 2 剤, すなわち, 酢酸フリー透析液 SZ-D21 (現カーボスター) を用いた多施設共同比較臨床試験 (第 III 相試験) において, 多施設 112 例の透析患者を 56 例ずつ SZ-D21 と従来重曹透析液 (AK-DL) に分け, 両者の臨床データを比較した⁵⁾。

血液酸塩基平衡の是正効果の指標として試験期間 8 週 1 回目の透析前の血中重炭酸濃度を指標として検討した結果, SZ-D21 では 22.27±2.68mEq/L であったのに対し, AK-ソリタ・DL 群では 19.30±2.12mEq/L で, 有意に SZ-D21 群のほうが高値を示した (p<0.0001)。

すなわち, 血液酸塩基平衡の是正効果における SZ-D21 の AK-ソリタ・DL に対する優越性が検証された。さらに, 透析前のイオン化カルシウムにおいて, カーボスター群は前観察期間に比べ試験期間で高値を示したが, AK-ソリタ・DL 群に比べて低値であった (図4)。また, 透析後のイオン化カルシウムでは, SZ-D21 群は前観察期間と同じくらいの値で推移したのに対し, AK-ソリタ・DL 群では前観察期間と比べ試験期間で高値を示した。残

念ながらカーボスター群と AK-ソリタ・DL 群とで有意差は認められなかったが, カーボスターに含まれるクエン酸が Ca 濃度に影響を及ぼしている可能性が考えられた。クエン酸カルシウムは透析膜を通過するので, 透析液中でキレートを形成していても体の中に入るカルシウムの総量は AK-ソリタ・DL と同じである。したがってイオン化 Ca 濃度は AK-ソリタ・DL とカーボスターで同じになると予想される。しかし実際はカーボスターのほうが低くなっており, このことはカーボスターにおいてイオン化カルシウム濃度を下げる何らかの作用があることを示している。その候補として一番考えられるのがクエン酸である。

クエン酸については図5 に示すごとく, SZ-D21 群で透析後において, 前観察期間よりも試験期間で高値を示したが, 一定の値を推移し, 経時的な上昇は認められなかった。また, 透析前の値は AK-ソリタ・DL 群と同等の値であった。

SZ-D21 は透析後に一過性のクエン酸上昇を呈したが, 透析前には AK-ソリタ・DL と同適度になっていること, および経時的な上昇が認められないことから, クエン酸およびクエン酸ナトリウムの

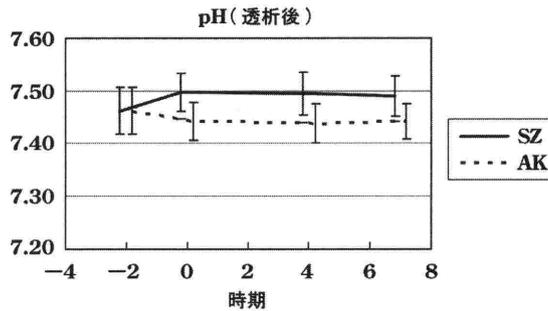


図5

透析後 pH では、AK-DL に比してカーボスター (SZ) 群において上昇傾向であったが、透析前値には差を認めなかった。

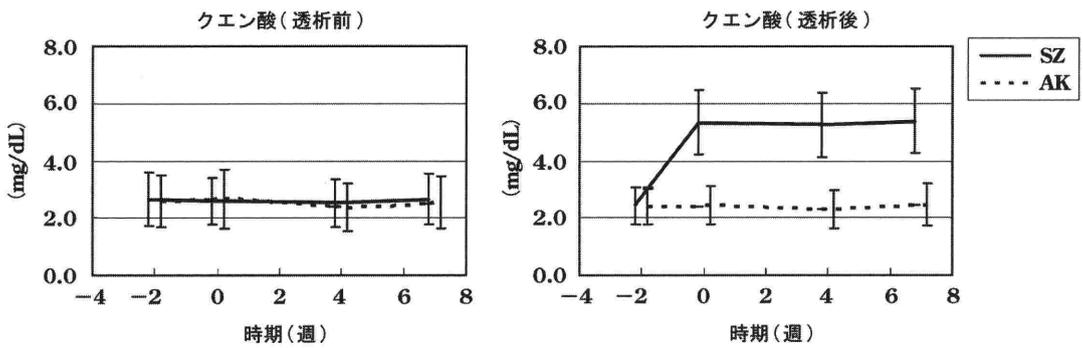


図6

透析前・後のクエン酸値では、SZ-D21 群で透析後において、前観察期間より試験期間で高値を示したが、一定の値を推移し、経時的な上昇は認められなかった。また、透析前の値は AK-ソリタ・DL 群と同等の値であった。

血中クエン酸濃度への影響は少なく、安全性に問題は無いものと考えられた (図6)。

2. 市販後調査による評価

酢酸フリー透析液カーボスターが本邦で認可された 2007 年 7 月から約 10 ヶ月間経過した 2008 年 5 月 12 日に味の素ファルマ社により市販後調査が行われた⁶⁾。この調査は、合併症や全身状態の変化について施設の主治医に口答で聴取した結果を解析したものであり、科学的な調査でないことから、参考資料に過ぎない。その結果、全症例 1,356 例中 154 例 (10.9%) に血圧低下に関する改善、33 例 (2.5%) に嘔気・嘔吐、42 例 (3.1%) に頭痛、131 例 (11.4%) に疲労感や活動意欲に関する改善が認められ、合計 226 例 (16.9%) に何らかの臨床症状の改善が得られた。一方、数は少ないものの逆に症状が新たに発現した例もあり、頭痛 3 例、止血不良 3 例、透析後 $\text{HCO}_3^- > 30\text{mM}$ 4 例など合計 15 例 (1.2%) に何らかの症状の発現が見られた。症状の

変化と酢酸フリー・クエン酸添加との関連性などについて、今後慎重な検討が必要である。とくに、体重 50Kg 以下の比較的体重の軽い患者における治療直後の HCO_3^- の値と臨床データや症状との関連性については慎重な評価が望まれる。

おわりに

無酢酸透析液カーボスターは、約 11% の患者の血圧低下を改善し、頭痛、嘔気・嘔吐、全身倦怠感など多くの症状の改善に好結果をもたらした。ごく微量の酢酸が内皮細胞の iNOS の発現を有意に亢進させ、また、透析患者末梢血の単核球の IL-6 の mRNA の発現を有意に亢進させることが、培養による基礎研究から示唆された。米国では重症急性疾患における無ヘパリン血液透析において、クエン酸透析液が有効な結果をもたらしていることが報告されており、我が国におけるその面での評価が待たれている。

文 献

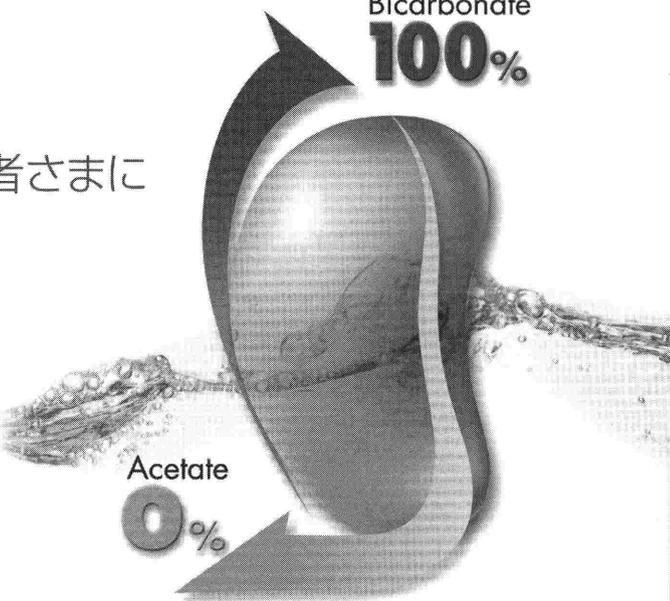
- 1) Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, et al: Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964; 10: 110-5.
- 2) Ahmad S, Callan R, Cole JJ, et al: Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases dialysis dose. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 493-9.
- 3) Kossmann RJ, Callan R, Ahmad S: Fifty-five percent heparin reduction is safe with citrate dialysate in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (Abstract Issue): 109A.
- 4) Kossmann RJ, Callan R, Ahmad S: Increased dialysis dose and decreased concentration of β_2 -microglobulin with citrate dialysate. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (Abstract Issue): 410A.
- 5) 斎藤 明, 秋澤忠男, 佐藤 隆, 他: 酢酸フリー透析液 SZ-D21 多施設共同比較臨床試験 (第 III 相試験). *診療と新薬* 2007; 44: 260-78.
- 6) 味の素ファルマ株式会社市販後調査, 2008年1月末現在.



Bicarbonate
100%



酢酸ゼロを
すべての患者さまに



Acetate
0%

処方せん医薬品^注 薬価基準収載

人工腎臓用透析液

カーボスター[®] 透析剤・L

カーボスター[®] 透析剤・M

人工腎臓透析用粉末製剤

カーボスター[®] 透析剤・P

CARBOSTAR. (注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

発売

味の素ファルマ株式会社

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

製造販売

味の素株式会社

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

★「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕 味の素ファルマ株式会社
味の素株式会社

TNC・学術サポート部
くすり相談

TEL 03-6280-9400
☎ 0120-917-719

2008年6月作成
CAB・JB52・0608・MCP