

原 著

K-LA5の実薬対照無作為化クロスオーバー比較試験

——K-LA5-002試験（第Ⅲ相）——

山 川 智 之^{1,*}・前 田 兼 徳^{2,*}・熊 川 健二郎³
 梶 本 俊 一⁴・小 林 克 己⁵・大 井 克 征⁶
 今 井 利 一⁷・鈴 木 信 之⁸・押 川 仁⁹
 川 合 徹¹⁰・若 井 陽 希¹¹・岡 村 幹 夫^{12,**}
 秋 澤 忠 男^{13,**}

要 旨

K-LA5は、わが国で主流の透析剤に比べてK濃度が0.3mEq/L高い2.3mEq/Lであること、Mg濃度が0.2mEq/L高い1.2mEq/Lであること、および酢酸濃度が4.2mEq/Lと低値であること、また、Ca濃度が2.6mEq/Lであることを主な特徴とする透析剤である。血液透析施行中の慢性腎不全患者を対象に、K-4（販売名：キンダリー[®]透析剤AF4号）を対照薬としてK-LA5の有効性、安全性を非盲検、無作為化、クロスオーバー試験で検討した。登録症例数は合計55例で、主要評価項目は高窒素血症物質（尿素窒素、クレアチニン、尿酸）の除去効果、副次評価項目は血清電解質、血液酸塩基平衡の是正効果である。測定はベースライン、4週目に行われた。主要評価項目について、K-LA5のK-4に対する類似性が示された。有害事象の発現割合は薬剤間で差がなく、K-LA5に副

- 1：特定医療法人仁真会 白鷺病院 2：医療法人社団兼愛会 前田医院
 3：公益財団法人湯浅報恩会 寿泉堂クリニック 4：医療法人社団汀会 津田沼医院
 5：保谷厚生病院（現名称・医療法人社団花みずき会 保谷厚生病院）
 6：国家公務員共済組合連合会 東京共済病院 7：医療法人社団健栄会 二子玉川駅前クリニック
 8：医療法人社団一成会 たちばな台病院 9：国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院
 10：医療法人 中央内科クリニック 11：医療法人社団麗星会 品川ガーデンクリニック
 12：社会医療法人弘道会 萱島生野病院（現所属・社会医療法人弘道会 なにわ生野病院）
 13：昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門
 *：治験調整医師 **：医学専門家

責任著者連絡先：特定医療法人仁真会 白鷺病院 山川智之

〒546-0002 大阪市東住吉区杭全7丁目11-23

Tel：06-6714-1661 Fax：06-6719-6169 E-mail：yamakawa@shirasagi-hp.or.jp

作用は認められなかったことから、K-LA5はK-4と同様の安全性を有すると考えられた。血清電解質および血液ガスについては、組成の違いに沿った効果が認められ、K-LA5は血液透析治療における透析液の新たな選択肢となる可能性が示唆された。

緒 言

わが国での慢性腎不全における透析治療は約半世紀に及び、この間に透析液の組成は改良が重ねられ、特に、アルカリ剤の変遷は透析療法に大きな影響を与えた。1960年当初はバッチ式の個人型重炭酸透析であったが、その後1964年にアルカリ剤が酢酸（酢酸透析液）になって¹⁾、CDDS（Central Dialysis fluid Delivery System；中央透析液供給システム）が可能となり、透析人口も急速に増加した。1978年にわが国で最初にCDDSに対応した重炭酸透析液とその装置が開発され²⁾³⁾、透析液の新しい歴史が始まったといえる。

透析液の他の電解質組成の概念にも変遷があり、1960年代から現在までの変化をみると、欧米ではNa（ナトリウム）濃度は浸透圧の問題から135～140mEq/L付近に増加傾向に、K（カリウム）濃度は国で差があるが、米国では2.0～2.5mEq/Lで大きな変化はなく、欧州では2.0mEq/Lから3.0～4.0mEq/Lに増加している⁴⁾。Ca（カルシウム）濃度は変化が大きく、1960年代は2.5mEq/L、1970年代は3.5mEq/L、1980年代では活性型ビタミンDの登場で2.5～3.0mEq/Lと低下傾向である⁵⁾。Mg（マグネシウム）濃度は1980年代までは1.5mEq/Lが一般的であったが、その後は0.75～1.0mEq/Lが多く使用されている⁶⁾。アルカリ剤の濃度については、酢酸透析液、重炭酸透析液、さらに2000年に考案されたクエン酸含有重炭酸透析液も含め⁷⁾、総量としてのアルカリ剤濃度は35～40mEq/Lと大きな変化はない。

わが国での透析液組成においても、Kは1980年代には2.5mEq/Lが使用されていたが、1990

年代からは2.0mEq/Lと変化はなく、Caについては欧米諸国と同様で現在は2.5～3.0mEq/Lが多く使用されている。Mgについては1.0mEq/Lと一定であり、アルカリ剤濃度についても、総アルカリ剤濃度は35mEq/L付近で変化はない。すなわち、わが国では約30年にわたってCa以外の透析液組成のコンセプトに大きな変化はない。

透析液組成における患者高齢化の問題は重要である。わが国の2018年末のJSDT（日本透析医学会）統計調査⁸⁾では、透析人口は約34万人、その平均年齢は68.8歳、そのうち60歳以上は78%、70歳以上は52%を占めている。高齢者の一般的な特徴は食事摂取量の低下による低栄養傾向であるが、これは透析患者でも同様であり、わが国での年齢層別による栄養評価因子と血清電解質の関連をみた検討（表1）では、70歳以上ではBMI（Body Mass Index；体格指数）、血清アルブミン（Alb）、%CGR（%クレアチニン産生速度）やGNRI（Geriatric Nutritional Risk Index；栄養関連指標）の低下があり、これによる血清K、Ca、補正Ca、Pi（リン）やMg濃度の低下が示されている⁹⁾¹⁰⁾。これらは高齢透析患者のサルコペニア¹¹⁾や死亡リスク¹²⁾と関連することも報告されている。30年前の透析患者の平均年齢は50歳代であり、その食事摂取量と活動度およびCDDSという観点から、透析液組成も大多数を占める非高齢患者に最大の利益があるように設定されてきた。しかし、60歳以上が7割を占める現状では、血清電解質濃度の変化は適正な透析という観点からは問題があり、透析液組成も再検討する必要性がでてきている。

このようなわが国の現状に対応して、新しい

表1 年齢層別による栄養評価と血清電解質

	BMI (kg/m ²)	Alb (g/dL)	K (mmol/L)	Ca (mg/dL)	補正Ca (mg/dL)	Pi (mg/dL)	% CGR	GNRI*
70歳以上 (N=5,784)	20.7 (3.1)	3.57 (0.39)	4.86 (0.83)	8.9 (0.8)	9.31 (0.79)	4.91 (1.29)	95 (26)	91.0 (7.5)
60-69歳 (N=4,636)	21.3 (3.3)	3.72 (0.37)	5.04 (0.80)	9.1 (0.8)	9.39 (0.82)	5.32 (1.35)	100 (24)	93.9 (7.0)
60歳未満 (N=4,712)	21.9 (4.0)	3.86 (0.36)	5.10 (0.77)	9.2 (0.8)	9.37 (0.80)	5.72 (1.44)	100 (23)	96.3 (6.6)

平均 (S.D.)

* : Geriatric Nutritional Risk Index : 栄養関連指標

文献9) のデータを改変して年齢層別に栄養評価と血清電解質を示した。

コンセプトのK-LA5透析剤が扶桑薬品工業(株)で開発された。K-LA5は透析液組成の中でもK, Ca, Mg, および酢酸濃度について、Kをわが国で主流の透析剤に比べて0.3mEq/L高い2.3mEq/L, Mgを0.2mEq/L高い1.2mEq/L, 酢酸を約半分の4.2mEq/L, Ca濃度を2.6mEq/Lとしたものである。今回、この透析剤の安全性や有効性における第Ⅲ相試験を実施したので報告する。

K-LA5については、類似処方医療用配合剤の申請区分で医薬品製造販売承認申請をすることを目的に、K-4 (販売名：キンダリー®透析剤AF4号) を対照薬とした非劣性を検証する第Ⅲ相試験 (K-LA5-001試験)¹³⁾ が先に実施された。しかし、有効性の主要評価項目について、K-LA5のK-4に対する非劣性は検証できず、その原因は評価方法を含む治験デザインに起因すると考えられた。そこで、われわれは有効性評価方法を見直し、新たにK-4を対照薬とした類似性を検証する第Ⅲ相試験を実施した。

I 対象および方法

本治験はヘルシンキ宣言の精神、医薬品医療機器等法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成9年3月27日厚生省令第28

号) および当該省令の一部を改正する省令および関連通知を遵守し、2018年5～9月に実施した。治験の実施に先立ち、各治験実施医療機関の治験審査委員会の承認を得た。また、本治験の介入が始まる前にすべての患者から治験への参加の同意を文書にて取得した。なお、治験概要は日本医薬情報センターの臨床試験情報へ登録した (JapicCTI-183935)。

1. 対象

血液透析療法を実施している慢性腎不全患者で、週3回、1回3時間以上6時間未満の血液透析療法を施行している患者のうち、同意取得時に20歳以上かつ80歳以下で、あらかじめ十分に治験内容を説明し、自由意思による文書同意を得た患者を対象とした。ただし、以下の基準に1つでも抵触する患者は除外した。

- (1)同意取得時に透析導入後12週以内の患者
- (2)高度の肝機能障害 (登録日前4週以内のASTまたはALTが100IU/L以上) の患者
- (3)高度心疾患 [心不全の重症度分類 (NYHA) ClassⅢ以上] を合併する患者
- (4)高度の呼吸器障害 (登録日前4週以内のPO₂が60mmHg未満) の患者
- (5)登録・割付時に妊娠している、授乳中である、または血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 定量検査で妊娠の可能性が否定できなかった女性患者および同意取

表2 治験薬の希釈調製後の電解質・糖濃度（理論値）

	電解質濃度 (mEq/L)							ブドウ糖 (mg/dL)
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻	HCO ₃ ⁻	C ₆ H ₁₂ O ₆
K-LA5	140	2.3	2.6	1.2	113.9	4.2 ^{a)}	30	150
K-4	140	2.0	2.75	1.0	112.25	8 ^{a)}	27.5	125

a) : pH調節剤氷酢酸のCH₃COO⁻ 2mEq/Lを含む。

被験薬K-LA5と対照薬K-4の希釈調製後の電解質・糖濃度（理論値）を示した。

表3 投与群と試験期間

群	前観察期 (2週間)	治験薬投与期		後観察期 (1日間)
		第Ⅰ期 (4週間)	第Ⅱ期 (4週間)	
A群 (被験薬先行群)	既存治療	K-LA5	K-4	既存治療
B群 (対照薬先行群)		K-4	K-LA5	

本治験は、実薬対照、2剤2期クロスオーバー試験とし、K-LA5から開始し（第Ⅰ期）、K-4に移行する（第Ⅱ期）A群（被験薬先行群）と、K-4から開始し、K-LA5に移行するB群（対照薬先行群）に分けた。また、治験薬投与期間は各期とも4週間とし、前観察期として2週間、後観察期として1日間をそれぞれ設定した。

得後から後観察期を通じて避妊を行えない女性患者

(6)同意取得前12週以内に他の治験に参加した患者

(7)その他、治験責任医師等が不適当と判断した患者

2. 治験薬と治療方法

1) 治験薬

治験薬（被験薬：K-LA5、対照薬：K-4）の希釈調製後の電解質・糖濃度（理論値）を表2に示した。なお両薬剤とも、炭酸水素ナトリウムのみからなるB液と、それ以外の成分からなるA液を別々のポリエチレン製容器に充填したものを1セットとした製剤である。

2) 治験計画

治験デザインは非盲検クロスオーバー試験とし、K-LA5から開始しK-4に移行するA群

と、K-4から開始しK-LA5に移行するB群に、治験実施医療機関をブロックとした置換ブロック法を用いて、各群の比率が1:1となるように無作為に割り付けた。治験薬投与期間は各期とも4週間とし、前観察期として2週間、後観察期として1日間をそれぞれ設定した（表3）。また、観察・検査スケジュールを表4に示した。

3) 用法・用量

K-LA5およびK-4ともに、通常、A液：B液：透析用希釈用水＝1：1.26：32.74の希釈・調製比率の重炭酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う場合の灌流液として使用した。用量は透析時間により異なるが、通常、灌流液として150～300Lを用いた。

4) 併用禁止治療等

前観察期から治験薬投与期間を通じて禁止した併用治療は、炭酸水素ナトリウム注射液、

表4 観察・検査スケジュール

項目	同意 取得	登録	前観察期		治験薬投与期								後観 察期
					第Ⅰ期				第Ⅱ期				
時期（週）			1	2	1	2	3	4	1	2	3	4	1日
患者背景	←→												
透析条件 ^{a)}			←→										→
バイタルサイン ^{b)}			←→										→
血液学的検査 ^{c)}			●		●				●				●
血液生化学的検査1 ^{c)}			●		●				●				●
血液生化学的検査2 ^{d)}			●		●			●	●			●	●
iPTH ^{d), ※}			●					●				●	●
血液ガス ^{d)}			●		●			●	●			●	●
標準 12誘導心電図 ^{c)}			●		●				●				●
併用治療			←→										→
有害事象	←												→

a)：毎透析時

b)：毎透析前後

c)：週1回目の透析前

d)：週1回目の透析前後

*：intact Parathyroid Hormone：インタクト副甲状腺ホルモン

【患者背景】性別，生年月日，透析導入年月，入院外来の別，AST，ALT，PO₂，妊娠検査（女性のみ），
ドライウエイト，身長，原疾患，病歴

【透析条件】透析剤，ダイアライザ，透析時間，血液流量，透析液流量，除水量

【バイタルサイン】血圧（収縮期，拡張期），脈拍，体重

【血液学的検査】白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，血小板数

【血液生化学的検査1】AST，ALT，γ-GT，ALP，LD，総コレステロール

【血液生化学的検査2】総蛋白，アルブミン，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，Na，K，Cl，Mg，総Ca，
補正Ca^{*}，イオン化Ca，Pi，血糖

【血液ガス】pH，PO₂，PCO₂，重炭酸

*：補正Ca濃度＝総Ca濃度＋（4－Alb値）[Alb値が4g/dL未満の場合]

補正用電解質液（生理食塩液，高張塩化ナトリウム液を除く），ブドウ糖液（注射用医薬品の溶解・希釈剤として用いる場合は除く），ろ過型人工腎臓用補充液，腹膜透析液，他の治験薬の投与，および他の治験機器の使用とした。また，ダイアライザ，透析回数の変更は，前観察期から治験薬投与期を通して行わないこととした。なお，治験薬投与期の透析時間，透析液流量，および血液流量は，前観察期に行われた範囲内の変更は可能とした。

3. 統計解析

1) 有効性

主要評価項目，副次評価項目，およびその他の副次的評価項目の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。主要評価項目は，高窒素血症物質（尿素窒素，クレアチニン，尿酸）除去効果とし，投与4週の週1回目の透析前後値から算出した除去率〔（1－透析後/透析前）×100〕について，K-LA5の除去率がK-4の許容区間（最小値，最大値）に

表5 副次評価項目の基準範囲

評価項目		基準範囲 ^{a)}
是正効果*	Na (透析後値)	135<値<145mmol/L
	K (透析後値)	3.0<値<4.5mmol/L
	補正Ca (透析後値)	8.4<値<10.0mg/dL
	Mg (透析後値)	1.8<値<3.0mg/dL
	重炭酸 (透析後値)	22.0<値<32.0mmol/L

* : 是正割合 (透析後値が基準範囲を満たしている症例数の割合)

a) : Mgの基準範囲はわが国の医療現場の管理実態を考慮して、K-LA5-001試験¹³⁾から変更した。

血清電解質は是正効果および血液酸塩基平衡は是正効果は投与4週1回目の是正割合を算出し、薬剤間の異同を評価した。

含まれる割合が90%以上のときに、K-LA5のK-4に対する類似性が示されたと判断した。

副次評価項目は、血清電解質 (Na, K, 補正Ca, Mg) は是正効果、血液酸塩基平衡 (重炭酸) は是正効果について、投与4週の週1回目の透析後値から基準範囲 (表5) に従って是正割合を算出し、薬剤間の異同を評価した。その他の副次的評価項目は、血清電解質 (Na, K, Cl, 総Ca, 補正Ca, イオン化Ca, Mg, Pi), 血液酸塩基平衡 (重炭酸, pH), 血圧 (収縮期, 拡張期, 平均), 脈拍, iPTH (intact Parathyroid Hormone; インタクト副甲状腺ホルモン), 血液透析量 (Kt/V), n-PCR (normalized Protein Catabolic Rate; 標準化蛋白異化率), および血糖について、時点別に要約統計量を算出し、推移図を作成した。また、薬剤間差の信頼区間 (CI) はNewcombe-Wilsonの方法より算出した。なお、副次評価項目およびその他の副次的評価項目は探索的な位置付けであり、算出したCIおよび検定は多重性を考慮していない。

2) 安全性

試験治療が行われた全症例の集団を安全性評価項目の解析対象集団とした。安全性評価項目の有害事象は、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意

図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、当該治験薬の投与との因果関係の有無に関係はないと定義し、治験薬との因果関係が「はい」、「不明」の有害事象を副作用とした。有害事象および副作用は、症例報告書に記載された症状・項目名をMedDRA/J (Ver.21.1) に基づきコーディングを行い、器官別大分類 (SOC), 基本語 (PT) で集計し、発現件数, 発現例数, 発現割合を求めた。

3) 症例設計

K-LA5投与群がK-4投与群と同様の高窒素血症物質除去効果を有することを評価するために、許容限界¹⁴⁾を用いることとした。必要な症例数はK-4投与群の最小値, 最大値を許容限界として定義する許容区間に信頼係数95%で、K-LA5投与群の測定値の90%を含むよう計算し、薬剤群あたり46例となった。数例の脱落およびクロスオーバーデザインを考慮してA群25例, B群25例の合計50例を目標症例数として設定した。

Ⅱ 結 果

1. 被験者の内訳

被験者の内訳を図1に示した。57例の患者

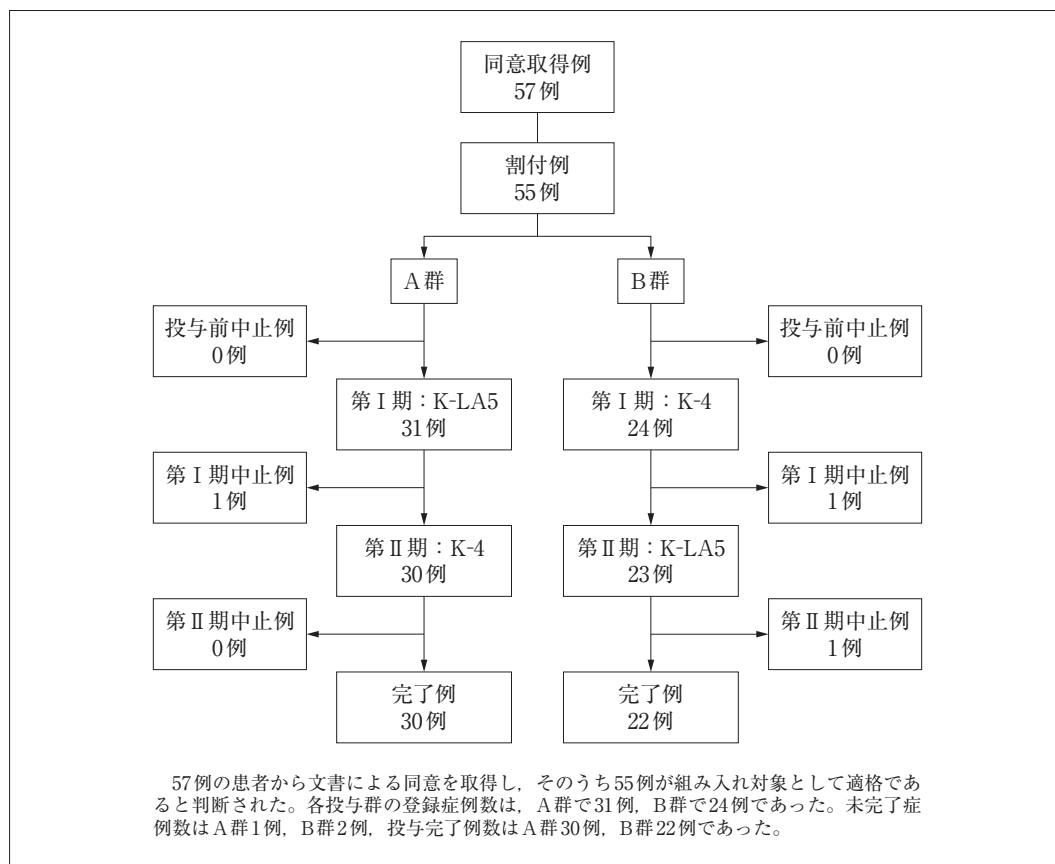


図1 被験者の内訳

から文書による同意を取得し、そのうち55例が組み入れ対象として適格であると判断された。各投与群の登録症例数は、A群で31例、B群で24例であった。組み入れ後に中止となった症例を未完了症例と定義した。未完了症例数はA群1例、B群2例、投与完了例数はA群30例、B群22例であった。安全性解析対象集団とFASは同一でA群31例、B群24例、計55例であった。治験実施計画書に適合した解析対象集団(PPS)は、PPS第Ⅰ期はA群26例、B群21例、計47例、第Ⅱ期はA群29例、B群22例、計51例であった。

2. 被験者背景

被験者背景を表6に示した。被験者の性別は、男性が69.1% (38/55例)、女性が30.9%

(17/55例)で、男性の割合が大きかった。原疾患は、糖尿病性腎症が30.9% (17/55例)で最も多く、次いで慢性糸球体腎炎が23.6% (13/55例)、腎硬化症が7.3% (4/55例)、多発性嚢胞腎が5.5% (3/55例)であった。年齢、透析歴の平均値(S.D.)は、それぞれ61.8 (12.9)歳、118.0 (92.1)カ月であった。

被験者の透析条件として、前観察期1回目の透析時間、血液流量、透析液流量の平均値(S.D.)は、それぞれ4.130 (0.442)時間、219.34 (35.57) mL/min、476.4 (48.0) mL/minであった。

3. 有効性

主要評価項目である高窒素血症物質の除去効果について、すべての項目でK-LA5の除

表6 被験者背景

		A群 (N=31)	B群 (N=24)	計 (N=55)
年齢, 歳, 平均 (S.D.)		60.5 (13.8)	63.6 (11.7)	61.8 (12.9)
年齢, 例数 (%)	65歳未満	17 (54.8)	10 (41.7)	27 (49.1)
	65歳以上75歳未満	9 (29.0)	10 (41.7)	19 (34.5)
	75歳以上	5 (16.1)	4 (16.7)	9 (16.4)
性別, 例数 (%)	男	19 (61.3)	19 (79.2)	38 (69.1)
	女	12 (38.7)	5 (20.8)	17 (30.9)
入院・外来, 例数 (%)	外来	31 (100.0)	24 (100.0)	55 (100.0)
	入院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患, 例数 (%)	糖尿病性腎症	10 (32.3)	7 (29.2)	17 (30.9)
	慢性糸球体腎炎	9 (29.0)	4 (16.7)	13 (23.6)
	腎硬化症	2 (6.5)	2 (8.3)	4 (7.3)
	多発性嚢胞腎	2 (6.5)	1 (4.2)	3 (5.5)
	慢性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急速進行性糸球体腎炎	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.8)
	SLE腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	6 (19.4)	3 (12.5)	9 (16.4)
	その他	2 (6.5)	6 (25.0)	8 (14.5)
既往歴, 例数 (%)	あり	10 (32.3)	8 (33.3)	18 (32.7)
	なし	21 (67.7)	16 (66.7)	37 (67.3)
合併症, 例数 (%)	あり	31 (100.0)	24 (100.0)	55 (100.0)
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライウエイト, kg, 平均 (S.D.)		62.36 (18.66)	58.16 (14.23)	60.53 (16.85)
ドライウエイト, 例数 (%)	50kg未満	5 (16.1)	8 (33.3)	13 (23.6)
	50kg以上60kg未満	14 (45.2)	10 (41.7)	24 (43.6)
	60kg以上70kg未満	6 (19.4)	0 (0.0)	6 (10.9)
	70kg以上	6 (19.4)	6 (25.0)	12 (21.8)
身長, cm, 平均 (S.D.)		159.99 (7.98)	162.14 (9.70)	160.93 (8.75)
透析歴, カ月, 平均 (S.D.)		110.4 (85.1)	127.8 (101.4)	118.0 (92.1)

解析対象集団：FAS

FASの被験者背景を示した。

表7 高窒素血症物質の除去率と類似性評価

	投与薬剤	例数	除去率, %		許容区間 逸脱例数 下限/上限	許容区間に 収まった 例数 (%)
			平均 (S.D.)	[最小, 最大]		
尿素窒素	K-LA5	50	70.61 (6.51)	[55.3, 86.5]	0/1	49 (98.0)
	K-4	53	69.77 (6.93)	[53.8, 84.0]		
クレアチニン	K-LA5	50	63.85 (6.41)	[46.1, 77.8]	1/2	47 (94.0)
	K-4	53	63.30 (6.81)	[47.6, 76.2]		
尿酸	K-LA5	50	75.21 (5.79)	[57.0, 87.3]	1/1	48 (96.0)
	K-4	53	74.89 (5.93)	[58.5, 86.7]		

解析対象集団：FAS

除去率： $[(1 - \text{透析後値}/\text{透析前値}) \times 100]$ (%)

許容区間：K-4投与時の最小値から最大値

投与4週1回目の透析による高窒素血症物質（尿素窒素，クレアチニン，尿酸）の除去率を示した。すべての項目でK-LA5の除去率が許容区間に含まれる割合が90%以上であった。

表8 血清電解質および重炭酸の是正割合

項目	投与薬剤	例数	是正割合, % (95% CI)	是正割合の差 (95% CI)
Na	K-LA5	50	96.0 (86.5, 98.9)	-2.11 (-11.70, 6.45)
	K-4	53	98.1 (90.1, 99.7)	
K	K-LA5	50	92.0 (81.2, 96.8)	18.42 (3.68, 32.44)
	K-4	53	73.6 (60.4, 83.6)	
補正Ca	K-LA5	50	86.0 (73.8, 93.0)	-0.79 (-14.68, 12.81)
	K-4	53	86.8 (75.2, 93.5)	
Mg	K-LA5	50	100.0 (92.9, 100.0)	3.77 (-3.87, 12.75)
	K-4	53	96.2 (87.2, 99.0)	
重炭酸	K-LA5	50	88.0 (76.2, 94.4)	-12.00 (-23.80, -2.70)
	K-4	53	100.0 (93.2, 100.0)	

解析対象集団：FAS

投与4週1回目の透析による血清電解質（Na, K, 補正Ca, Mg）および重炭酸の是正割合を示した。K, 重炭酸で投与薬剤間の差が認められ、Kの是正割合はK-LA5がK-4よりも高く、重炭酸の是正割合はK-4がK-LA5よりも高かった。

去率が許容区間に含まれる割合が90%以上であったことから、K-LA5のK-4に対する類似性が示された（表7）。

副次評価項目である血清電解質是正効果、血液酸塩基平衡是正効果のうち、K、重炭酸

で投与薬剤間の差が認められた（表8）。Kの是正割合はK-LA5がK-4よりも高く、是正割合の差（95% CI）は18.42（3.68, 32.44）%であった。重炭酸の是正割合はK-4がK-LA5よりも高く、是正割合の差（95% CI）は-12.00

(-23.80, -2.70) %であった。その他の副次的評価項目である血清電解質、血液酸塩基平衡、血圧、脈拍、血液透析量、血糖は治験薬投与期間中の推移を図2~6に、iPTHは試験期間中の推移を図7に示した。血清電解質は各薬剤中の電解質濃度の差を反映していた。血液酸塩基平衡の評価に用いた重炭酸およびpHはともにK-LA5がK-4より低く、4週1回目の透析前および透析後の重炭酸の平均値の差(95% CI)は、それぞれ-1.7515 (-2.3871, -1.1160) mmol/L, -1.3589 (-1.9187, -0.7992) mmol/Lであり、4週1回目の透析前のpHの平均値の差(95% CI)は、-0.0246 (-0.0334, -0.0159)であった。4週時点の血圧の変化に薬剤間差は認められなかったが、脈拍は4週3回目の透析後に薬剤間差が認められ、K-LA5透析後の方がK-4投与後よりも脈拍数が少なかった。Kt/V、n-PCRは、4週1回目のKt/Vのほかに、投与薬剤間に差は認められなかった。4週1回目の透析後の血糖値はK-LA5がK-4よりも高く、平均値の差(95% CI)は10.0802 (4.8939, 15.2665) mg/dLであった。iPTHは透析前後ともに投与薬剤間に差は認められなかった。

また、血清K濃度と血清Mg濃度は4週1回目の濃度分布を図8、9に示した。

4. 安全性

有害事象の発現割合は、K-LA5に35.2% (19/54例)、K-4に46.3% (25/54例)であり、発現割合の差(95% CI)は-11.11 (-29.53, 7.30) %であった。また、副作用はいずれの薬剤も発現しなかった。有害事象の発現割合は、薬剤間で差がなかった。また、参考までにSOC、PTごとの有害事象について、投与薬剤別に発現件数、発現例数、発現割合を表9に示した。

本治験で死亡例はK-4に1例認められた。発現内容は「肺炎」であり、治験薬との因果関係はなかった。転帰が死亡以外のその他の重篤な有害事象は、K-LA5、K-4に各1例認め

られた。発現内容は、K-LA5に「硬膜下血腫」、K-4に「脊椎圧迫骨折」であった。いずれも治験薬との因果関係はなかった。

III 考 察

K-LA5を被験薬、K-4を対照薬として、血液透析施行中の慢性腎不全患者を対象にK-LA5の有効性、安全性に対する非盲検クロスオーバー試験を実施した。高窒素血症物質除去効果について、K-LA5のK-4に対する類似性が示された。血清電解質および血液ガスについては、組成の違いに沿った効果が認められ、K-LA5は透析治療の新たな選択肢となると考えられた。また、K-LA5はK-4と同様の安全性を有すると考えられた。

K-LA5はわが国の高齢化という現状に対応した新しいコンセプトの透析剤であり、透析液濃度として、Kを2.3mEq/L、Caを2.6mEq/L、Mgを1.2mEq/L、重炭酸を30mEq/L、酢酸を4.2mEq/Lとしたものである。この組成濃度の透析剤は海外ではすでに使われて検証されており、K-LA5の濃度設定についてはこれらの研究を参考とした。しかし、海外では個人型透析装置による処方透析が一般的である一方、わが国ではCDDSによる多人数同時透析が主流である。これは透析液組成を考える上で重要である。さらに、血液生化学検査も海外では週中日、わが国では週初めと違いがある。これは透析療法が間歇的治療であることから、その病態生理は定常状態にあることはなく、週平均とされる週中日の値を参考とするか、週での最大に変化した時点を参考とするかの差であり、検査所見の解釈にも配慮する必要がある。また、欧米人との体格差や食生活の違いも考慮しなければならない。

K-LA5の組成については、これらわが国と海外の違いを最大限考慮したが、高齢透析患者での透析液組成に関する研究は少なく、不確定な要素があることは否めない。本治験は、

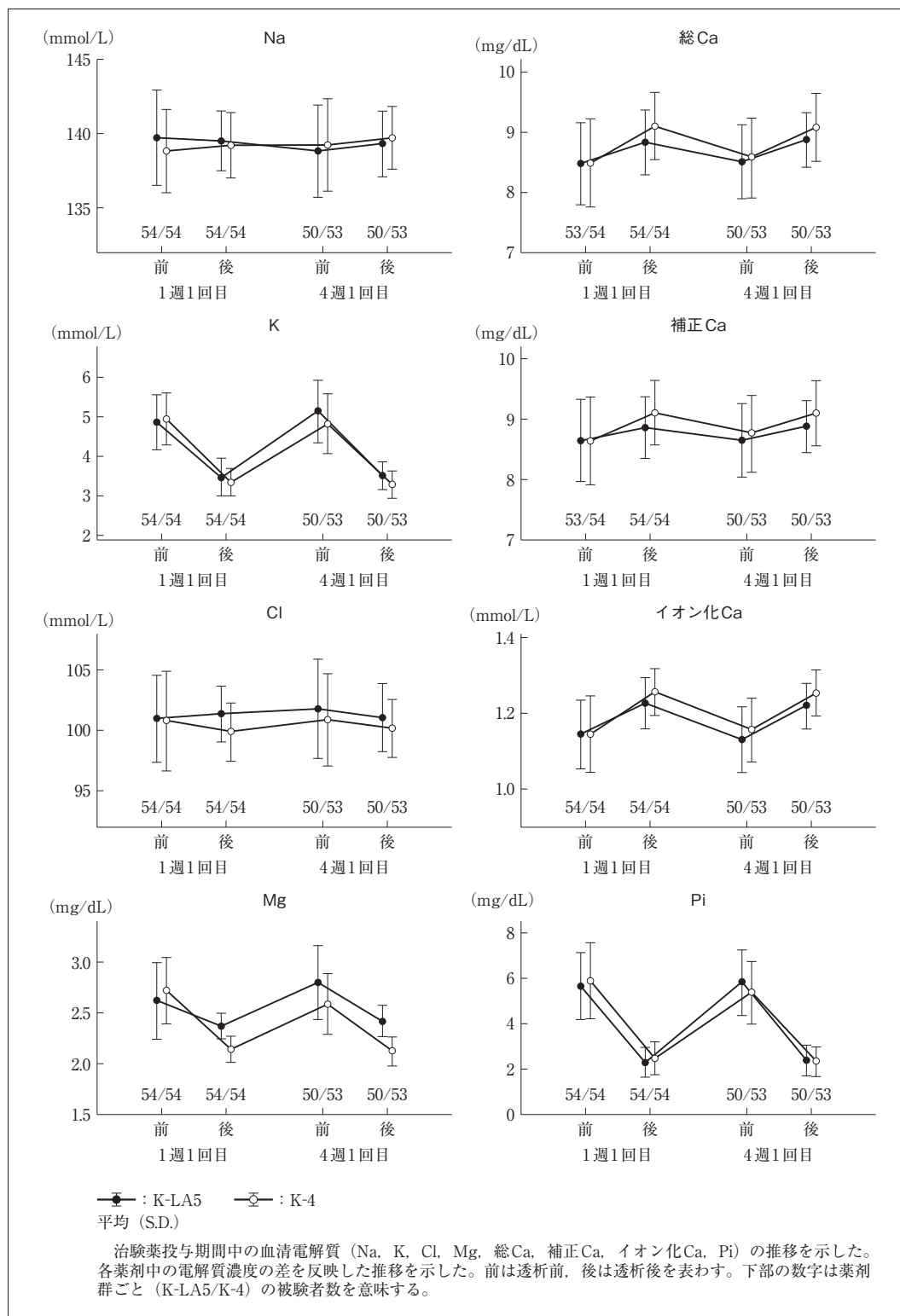


図2 血清電解質の推移図

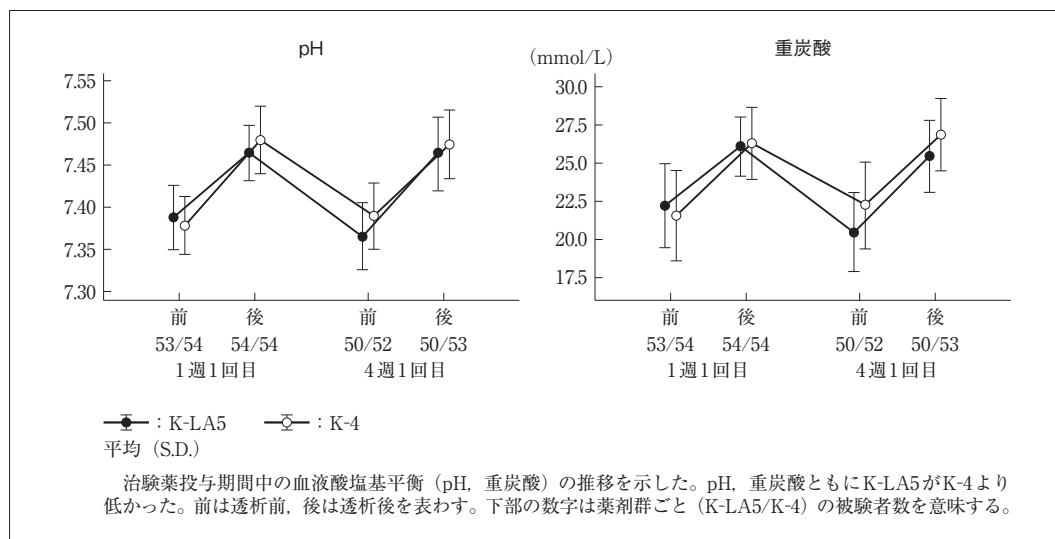


図3 血液酸塩基平衡の推移図

既成の製品との類似性を検証する試験として、有効性、安全性の評価を中心に行われたが、新しい組成としての概念や評価について組成別に考察する。

Ca, Mgに関しては、透析液濃度と血漿濃度の濃度較差の比較検討を行った。電解質の膜平衡を考える場合、透析液濃度と血漿濃度をそのまま比較することはできず、血漿濃度は血漿水濃度 (総蛋白7.0g/dLで7%高く) からDonnan効果 (総蛋白7.0g/dLで1価陽イオンの場合、4%低く、2価陽イオンの場合、8%低い) を考慮する必要がある。例えば、血漿イオン化Ca濃度が1.2mmol/Lのとき、血漿水イオン化Ca濃度は1.28mmol/Lであり、これにDonnan平衡が作用し、最終的に1.18mmol/Lとなる。この濃度が透析液イオン化Ca濃度1.18mmol/Lと等張となり、1.2mmol/Lと等張ではない。最近の電解質の膜移動の研究は血漿水濃度で判断することが前提とされている^{15)~18)}。

なお、本稿ではK, Ca, Mg, 重炭酸および酢酸濃度については、引用文献によっては当量単位とモル単位が混在しており紛らわしいことと、臨床検査における血清 (血漿) 電解質濃

度はモル単位を用いるのが正しい表記であることから、透析液濃度としては当量単位 (mEq)、血清、血漿、血中濃度はモル単位 (mmol) とした。表示単位は特に指定のない限り、平均 [標準偏差 (S.D.)] とした。換算係数はNa, K, 重炭酸および酢酸については、mEq/L = mmol/Lである。CaとMgについてはmEq/L = mmol/L × 2であるが、引用文献中にはmgとmmol (mEq) が混在しており、比較するために必要な箇所はmgまたはmmolに統一した。換算係数は、Caはmg/dL × 0.2495 = mmol/L, Mgはmg/dL × 0.4114 = mmol/Lである。また、引用文献中の濃度には、血清または血漿が使われており、表記はその文献のとおりとしたが、血清濃度 = 血漿濃度である。

K濃度2.3mEq/Lについて

高K血症によるK中毒の予防から、透析液K濃度は低めに設定される。しかし、高K血症による死亡率は、米国の2015年のUSRDS (United States Renal Data System) 報告¹⁹⁾で0.3%、わが国の2018年末のJSDT統計調査⁸⁾では、K中毒/頓死は1.9%であり、死亡原因としては少ない。高K血症の頻度は、2003年のDOPPS (Dialysis Outcomes and Practice

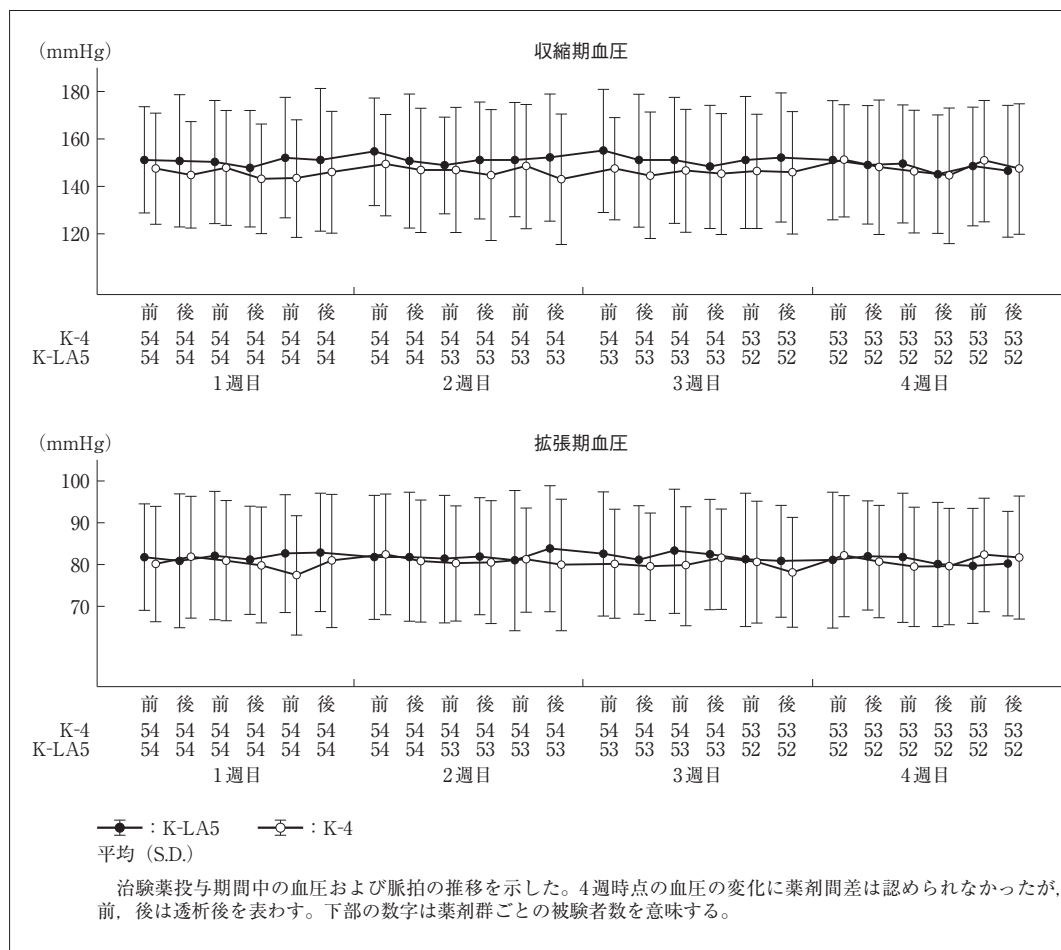
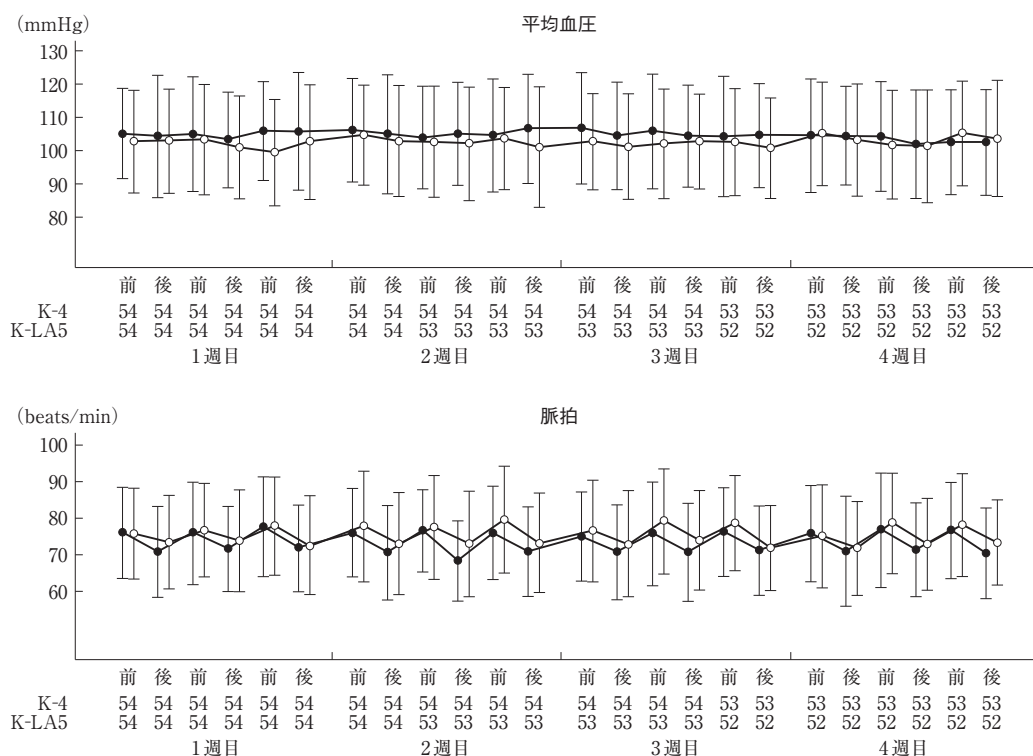


図4 血圧および

Patterns Study)²⁰⁾では、高K血症を6mEq/L以上とした場合、その割合は欧州諸国で20.0%、米国で6.3%、わが国の2008年末JSDT統計調査²¹⁾では10.7%である。最近のフランスの研究²²⁾では、高K血症の割合は4.9%であるが、常に高K血症である患者は34.5%存在し、低K透析液や血清K抑制剤（ポリスチレンスルホン酸Ca）による治療でも3カ月以内に正常化する割合はわずか6.3%であるとされている。わが国の透析液K濃度は長年にわたって2.0mEq/Lと一定であったが、欧州諸国では高K血症の頻度が多いにもかかわらず、3.0～4.0mEq/Lの使用が増加しており、これは高K血症よ

りも、透析後の低K血症やK濃度勾配（透析液-血清K濃度較差）の増大によるリスクが注目されているからである⁴⁾。これについては、米国での830,741名の調査²³⁾では、K濃度勾配と入院率および救急受診率のリスクとの間に有意な関係があり、濃度勾配4.0mEq/L以上でその調整後オッズ比が有意に増加している。高濃度勾配によるKの急速な除去は、不整脈²⁴⁾²⁵⁾、透析終了後のリバウンド高K血症²⁶⁾、リバウンド高血圧²⁷⁾と関連するとされ、透析液K濃度は2.0mEq/L以上が推奨されている。他の研究でも、透析液K濃度2.5mEq/L以下は3mEq/L以上より死亡リスクが高く²⁸⁾、また、高K血



脈拍は4週3回目の透析後に薬剤間差が認められ、K-LA5透析後の方がK-4投与後よりも脈拍数が少なかった。前は透析

脈拍の推移図

症であっても1.0mEq/Lの低K透析液は2.0および3.0mEq/Lに比べて高リスク²⁹⁾であることが報告されている。

血清K濃度と死亡リスクの関係では、英国の191,964名の調査³⁰⁾で、死亡リスクは血清K濃度とU字型の関連を示し、血清K濃度4.0mmol/L未満と5.0mmol/L以上で有意に上昇している。米国の74,219名における研究³¹⁾でも、血清K濃度と死亡リスクにはU字型の関連がみられ、4.6~5.6mmol/Lの間で最も死亡リスクが低い、4.0mmol/L未満での高リスクは栄養因子補正で低減することから、低K血症での高リスクは低栄養が原因であることが示

されている。別の研究¹²⁾でも、低K血症の患者は高齢でかつ血清アルブミン、尿素窒素、Pi濃度が低値であり、低K血症の高死亡リスクは栄養不良との関連が示されており、わが国のJSDT調査³²⁾でも、低K血症の高リスクと栄養不良との関連が示唆されている。透析後の低K血症の問題では、2019年のJ-DOPPS (Japan-DOPPS) 研究³³⁾で、透析後の血清K濃度3.0~3.5mmol/Lと比較して、3.0mmol/L未満のハザード比 (HR) および95% CIは調整モデルで1.44 (95% CI; 1.14-1.82)、透析前の血清K濃度で調整したモデルでは1.10 (95% CI; 0.84-1.44) であり、透析前と透析後で低

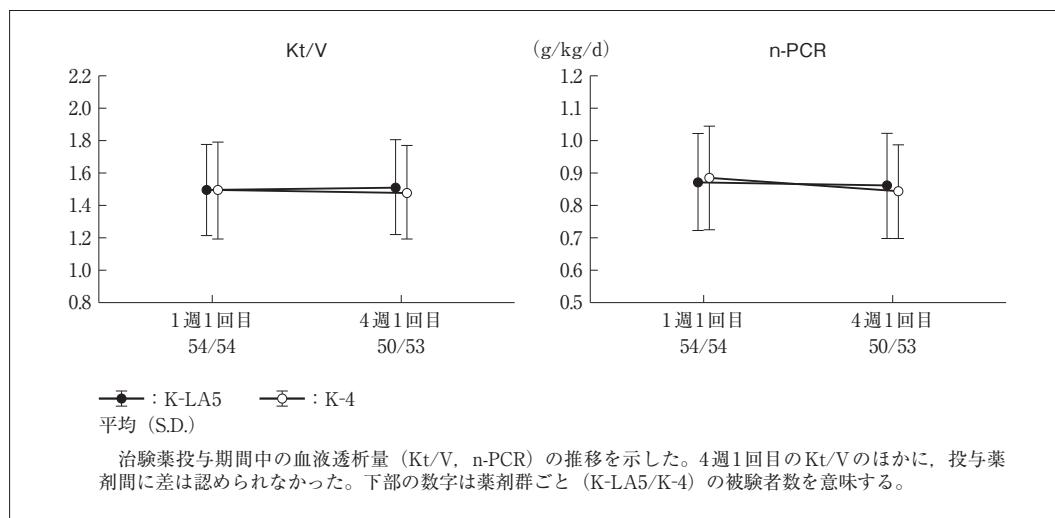


図5 血液透析量の推移図

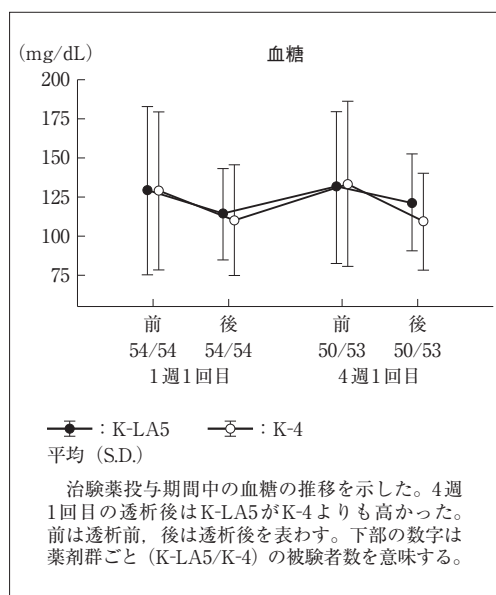


図6 血糖の推移図

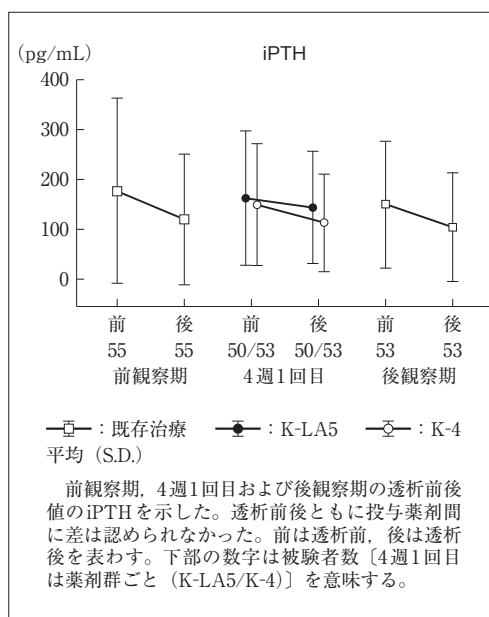


図7 iPTHの推移図

K血症を呈するモデルではHRは1.72 (95% CI: 1.35-2.19) と最も高リスクであった。透析後の低K血症は死亡リスクと関連しており、透析前の低K血症を合併した場合にそのリスクは高いと結論している。

低K血症における高リスクは栄養不良が

原因であることが示唆されているが、不整脈との関係も指摘されている。低K血症または高K血症に関連した死亡には、致死性不整脈によるSCD (Sudden Cardiac Death; 心臓突然死) が重要とされる¹⁹⁾。1996~2008年のDOPPS²⁸⁾では、SCDの割合は全体で26%、多

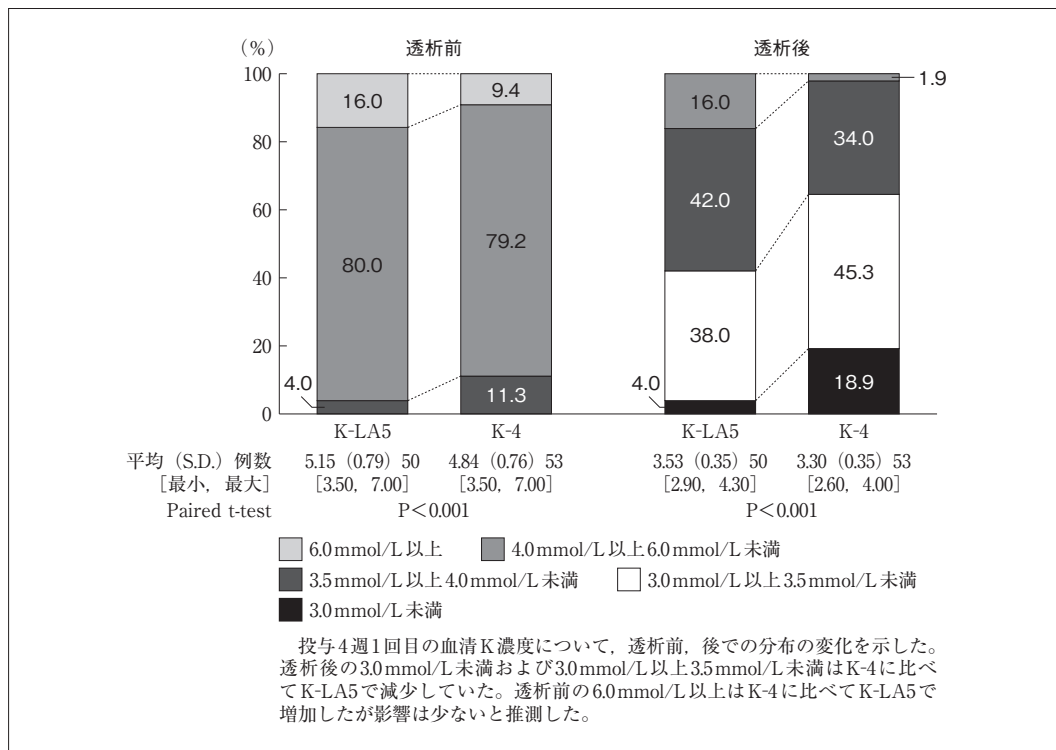


図8 血清K濃度分布 (4週1回目)

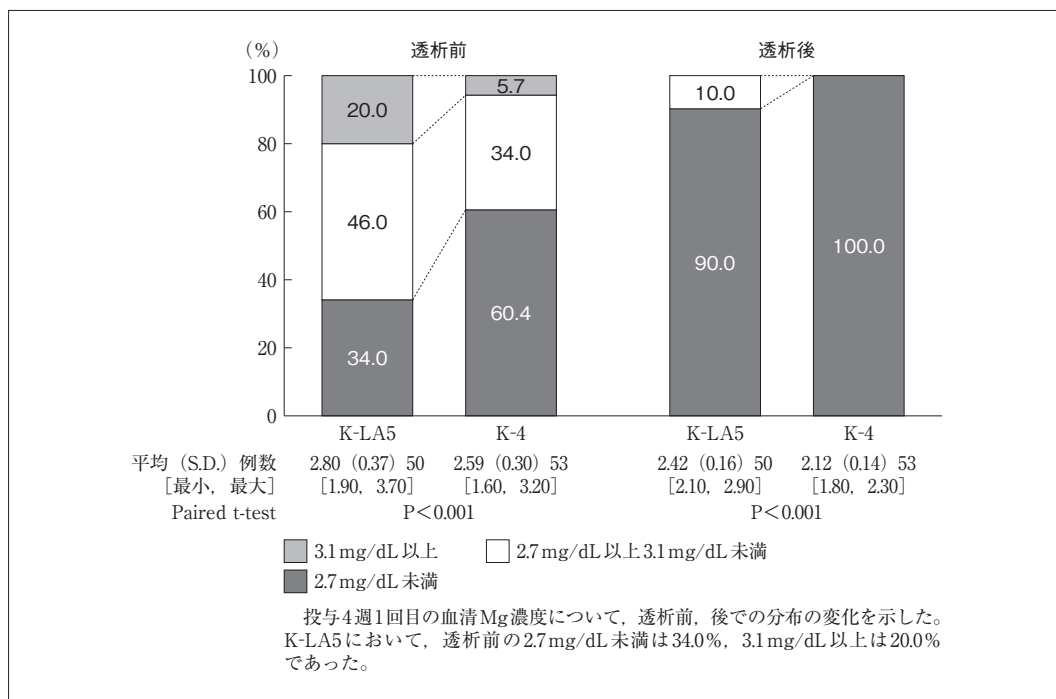


図9 血清Mg濃度分布 (4週1回目)

表9 有害事象

	K-LA5 (N=54)			K-4 (N=54)		
	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)
全事象	33	19	35.2	38	25	46.3
内分泌障害	1	1	1.9	1	1	1.9
続発性副甲状腺機能亢進症	1	1	1.9	1	1	1.9
眼障害	2	1	1.9	1	1	1.9
核性白内障	1	1	1.9	1	1	1.9
角膜炎	1	1	1.9	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	3	3	5.6
腹痛	0	0	0.0	1	1	1.9
下痢	0	0	0.0	1	1	1.9
軟便	0	0	0.0	1	1	1.9
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1	1.9	1	1	1.9
胸痛	0	0	0.0	1	1	1.9
穿刺部位腫脹	2	1	1.9	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	8	7	13.0	7	7	13.0
慢性副鼻腔炎	1	1	1.9	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	1	1	1.9
憩室炎	1	1	1.9	0	0	0.0
歯肉炎	1	1	1.9	0	0	0.0
上咽頭炎	3	3	5.6	3	3	5.6
骨髓炎	1	1	1.9	1	1	1.9
肺炎	0	0	0.0	1	1	1.9
感染性皮膚囊腫	1	1	1.9	1	1	1.9
傷害、中毒および処置合併症	8	7	13.0	11	8	14.8
節足動物刺傷	1	1	1.9	0	0	0.0
転倒	0	0	0.0	1	1	1.9
損傷	1	1	1.9	1	1	1.9
靱帯捻挫	0	0	0.0	1	1	1.9
脊椎圧迫骨折	0	0	0.0	1	1	1.9
硬膜下血腫	1	1	1.9	0	0	0.0
サンバーン	0	0	0.0	1	1	1.9
挫傷	1	1	1.9	1	1	1.9
熱傷	1	1	1.9	0	0	0.0
シャント狭窄	2	2	3.7	1	1	1.9
四肢損傷	0	0	0.0	1	1	1.9
処置による低血圧	1	1	1.9	1	1	1.9
皮膚擦過傷	0	0	0.0	2	2	3.7

(表つづく)

(表のつづき)

	K-LA5 (N=54)			K-4 (N=54)		
	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)
全事象	33	19	35.2	38	25	46.3
代謝および栄養障害	5	5	9.3	4	4	7.4
高カリウム血症	1	1	1.9	1	1	1.9
低血糖	0	0	0.0	1	1	1.9
食欲減退	4	4	7.4	2	2	3.7
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1.9	2	2	3.7
筋痙縮	0	0	0.0	1	1	1.9
弾発指	1	1	1.9	0	0	0.0
椎間板突出	0	0	0.0	1	1	1.9
神経系障害	2	2	3.7	2	2	3.7
浮動性めまい	1	1	1.9	2	2	3.7
頭痛	1	1	1.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.9	1	1	1.9
上気道の炎症	1	1	1.9	1	1	1.9
皮膚および皮下組織障害	3	2	3.7	5	5	9.3
汗疹	0	0	0.0	1	1	1.9
そう痒症	2	1	1.9	1	1	1.9
発疹	0	0	0.0	1	1	1.9
皮膚びらん	1	1	1.9	0	0	0.0
皮膚剥脱	0	0	0.0	1	1	1.9
中毒性皮疹	0	0	0.0	1	1	1.9

MedDRA Ver.21.1

投与期（第Ⅰ期、第Ⅱ期）をまたいで発現した有害事象は投与薬剤ごとに分割してカウントする。前観察期と同一の有害事象を除外している。

器官別大分類（SOC）、基本語（PT）ごとの有害事象について、投与薬剤別に発現件数、発現例数、発現割合を示した。

い順に米国で33%，イタリアで25%，日本で23%，フランスで22%となっている。2009～2015年のJ-DOPPSでの調査³³⁾でもSCDは、全死亡の16%を占めるとされ、わが国においても注意すべきとされている。SCDと血清K濃度との関係では、43,200名のケースコントロール研究³⁴⁾で、SCDの症例502名と年齢、透析期間をマッチさせた1,632名での比較において、血清K濃度とSCDの間にはV字関係があり、血清K濃度が5.1mmol/L未満の患者で1mmol/L

Lの低下でリスクは49%上昇し、5.1mmol/L以上の患者で1mmol/Lの上昇でリスクは38%上昇するとしている。SCDと透析液K濃度との関連性では、低K透析液（0または1.0mEq/L）での頻度が2倍とされるが³⁵⁾、透析液K濃度との間には関連性は認めないという報告³⁴⁾もある。また、致死性心室性不整脈は透析前後のQTc延長やQT dispersionの変化と関連し、これらをモニターすることが重要である³⁶⁾。QTc間隔については、低K透析液で延長する

が²⁵⁾³⁷⁾、透析液のCaおよびMg濃度も関係することから、透析液Caの項で述べる。

今回のK-LA5のK濃度は、以上の血清K濃度と透析液K濃度についての研究を考慮し2.3mEq/Lに設定された。理由は、まず、透析液K濃度2.0mEq/Lは低K透析液に分類され、死亡リスクが高いことである。次に、透析後の低K血症の問題であり、K濃度勾配の増大がリスクに関係することである。わが国の2009年のJSDT調査では、血清K濃度の透析前は4.9 (0.8) mmol/L、透析後は3.5 (0.4) mmol/Lであり、透析前血清K濃度は4.0～6.0mmol/L、透析後血清K濃度は3.5～4.0mmol/Lで調整後死亡リスクが低い。この値を基準とすると、透析前血清K濃度4.0mmol/L未満は10.4%、透析後血清K濃度3.5mmol/L未満は44.7%存在する。特に、透析後血清K濃度3.5mmol/L未満のうち、3.0～3.5mmol/Lの間の患者が最も多く存在する (37.0%)³²⁾。この傾向は表1のデータのサブ解析では、70歳以上の高齢者で顕著で、透析前血清K濃度4.0mmol/L未満は12.9%、透析後血清K濃度3.5mmol/L未満は51.6%、3.0～3.5mmol/Lは41.4%と増加する⁹⁾。透析液K濃度を単純に0.5mEq/L上昇させると (2.5mEq/L)、この透析後血清K濃度3.0～3.5mmol/Lの患者の透析後値を基準値内 (3.5mmol/L以上) にすることが可能と考える。しかし、今回、われわれが参考とした海外の研究はほとんどが週中日のデータであり、わが国の週初めを原則とする測定日の違いによる高K血症への影響は、海外のデータを考慮するときには注意する必要がある³⁸⁾。血清電解質濃度の測定日による差では、2価イオンである血清CaやMg濃度は蛋白に干渉されることから週初めと週中日では差はあまりないとされ、血清K濃度は週初めと週中日では0.1～0.2mmol/Lの差があることが推測される³⁹⁾。これらのこととDonnan効果から週初めのデータを基準とするわが国での安全性を考慮して、2.5mEq/Lから0.2mEq/L

低い2.3mEq/Lとしたものである。結果として、今回のK-LA5とK-4の4週目の透析前の血清K濃度は、K-LA5が5.15 (0.79) mmol/L、K-4が4.84 (0.76) mmol/L ($P<0.001$)、透析後はK-LA5が3.53 (0.35) mmol/L、K-4で3.30 (0.35) mmol/L ($P<0.001$) であり、K-LA5により透析前で0.31 mmol/L、透析後で0.23mmol/Lの上昇を認めている (図8)。透析後血清K濃度3.5mmol/L未満はK-4で64.2%、K-LA5で42.0%、3.0mmol/L以上3.5mmol/L未満はK-4で45.3%、K-LA5で38.0%と減少しており、透析後低K血症とK濃度勾配の増大が改善されている。透析前血清K濃度の上昇が予測され注意が必要であるが、6.0mmol/L以上はK-LA5で16.0%、K-4で9.4%の増加に留まり、影響は少ないと推測される。透析液K濃度の2.3mEq/Lは適切な濃度であると考えられる。

Ca濃度2.6mEq/Lについて

維持透析におけるCKD-MBD (CKD-Mineral and Bone Disorder ; 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常) 診療の中心は、適正な血清Ca濃度、血清Pi濃度およびPTH (Parathyroid Hormone ; 副甲状腺ホルモン) の管理であり、このためには活性型ビタミンD製剤、カルシミメティクスやリン吸着薬が用いられ、透析方法や透析液も考慮される。この中で、透析液Ca濃度は血清Ca濃度とCaバランスをコントロールできる手段として重要である。活性型ビタミンD製剤が登場する以前には、低Ca血症の治療のために透析液Ca濃度は3.5mEq/Lが使用されたが、現在では1.5～3.5mEq/Lと幅広い濃度が使われるようになった。わが国では、透析液Ca濃度は主に2.5、2.75および3.0mEq/Lが使用され、日本透析医学会の2012年の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」⁴⁰⁾ではその特徴として、2.5mEq/Lでは血清Ca濃度を比較的低く保つことができるため、活性型ビタミンD製剤や炭酸Caなどの投与が比較

的容易になるが、PTHの上昇を来しやすく、透析中の血圧が不安定になる。3.0mEq/LではCa負荷になるため、PTHをコントロールしやすくなるが、炭酸Caや活性型ビタミンD製剤との併用によって高Ca血症を来しやすいことが明記されている。この2.5mEq/Lと3.0mEq/Lの長所と短所を補う形で、Caバランスがニュートラルに近くなるような概念の基に透析液2.75mEq/Lの透析液が使用されている。

血清Ca濃度と透析液Ca濃度については、わが国のガイドライン⁴⁰⁾では、補正Ca濃度で8.4~10.0mg/dLとされており、高Ca血症もしくは低Ca血症が遷延する場合、透析液Ca濃度の変更を推奨している。また、このガイドラインを基にした128,125名の調査⁴¹⁾では、補正Ca濃度9.5mg/dL以上で死亡リスクは高く、血清PiとCaを基準値に管理することが重要とされている。2003年のK/DOQI (Kidney Diseases Outcome Quality Initiative: 腎臓病予後改善イニシアチブ)⁴²⁾での補正Ca濃度の基準値は、最小値で8.4~9.5mg/dL、最大値は10.2mg/dLである。透析液Ca濃度については、通常治療では2.5mEq/Lが望ましいが、最大値を超えた場合は1.5~2.0mEq/Lの使用を推奨している。2017年のKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)⁴³⁾では、透析液のCa濃度は2.5mEq/Lと3.0mEq/Lの間を提案している。透析液Ca濃度と死亡リスクの関連では、DOPPSの17,236名での調査⁴⁴⁾で、透析液Ca濃度は全死亡と関連し、1mEq/Lの上昇でRR (相対リスク)は1.13倍増加、別の1,182名の16カ月の前向きコホート研究⁴⁵⁾では、2.5、3.0と3.5mEq/Lの比較で、3.5mEq/Lで全死亡および心血管または感染関連入院のリスク増加があり、2.5mEq/Lと3.0mEq/Lの間には差を認めていない。一方、フランスの1,294名での研究⁴⁶⁾では、透析液Ca濃度を2.5、3.0と3.5mEq/Lに分けた42カ月の分析で、透析液Ca濃度と生存率は関係ないとし

ている。透析液Ca濃度と異所性石灰化の関係では、透析液Ca濃度3.0mEq/Lは大動脈石灰化の危険因子であり⁴⁷⁾、2.5mEq/Lは3.5mEq/Lに比べて骨代謝回転を改善し⁴⁸⁾、3.0mEq/Lと比べて冠動脈石灰化の進行を抑制するとしている⁴⁹⁾。頸動脈内膜中膜厚と頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の研究⁵⁰⁾では2.5mEq/Lで2年後に有意に低下している。

Caには多くの生理学的作用があり、心筋収縮能や血管平滑筋緊張にも関係し、透析中の心循環系への影響が指摘されている。心機能、血圧への影響では、高Ca透析液 (3.0~3.5mEq/L) で平均動脈圧の安定⁵¹⁾と、心筋収縮能の増加⁵²⁾⁵³⁾が認められている。しかし、2.5mEq/Lと3.0mEq/Lを比較したRCT (無作為化比較試験) 研究では意見が分かれており、3.0mEq/Lで透析中の血圧、末梢血管抵抗を安定させるが⁵⁴⁾、一方、心拡張機能は2.5mEq/Lで改善し⁴⁹⁾、低血圧と筋痙攣の発症頻度については2.5mEq/Lと3.0mEq/Lで差は認めないという報告⁵⁵⁾がある。わが国での透析液Ca濃度2.5mEq/LでのCa濃度3.5mEq/Lを対照とした第Ⅲ相試験⁵⁶⁾で、透析前後の収縮期血圧の低下は3.5mEq/Lで平均14 (1) mmHg、2.5mEq/Lで20 (1) mmHgと差を認めている。また、透析液Ca濃度2.75mEq/LのCa濃度3.0mEq/Lを対照とした第Ⅲ相試験⁵⁷⁾では、透析前後の収縮期血圧は2.75mEq/Lで143 (17) mmHgから137 (20) mmHgに有意に低下、3.0mEq/Lでは変化を認めていない。今回のK-LA5では、透析液2.75mEq/Lとの間には、血圧に臨床上有意味のある違いは認めていない (図4)。透析中の心循環系・血圧への影響については、Ca濃度以外に多くの因子があり、高Ca透析液での血圧の安定性については明らかではない。

透析液Ca濃度は、透析液K濃度同様にQTcに影響するとされ、QTc延長は心室性不整脈やSCDの原因であり大きな問題となる⁵⁸⁾。透析液Ca濃度2.5、3.0と3.5mEq/Lでの比較研

表10 透析液Ca濃度別の1透析当たりのCaバランス

透析液Ca (mEq/L)	1.5	2.0	2.5	2.75	3.0	3.5
Hou ⁶⁴⁾	- 232 (40)		216 (136)			876 (92)
Karohl ⁶⁵⁾		- 578 (389)	- 468 (563)		46 (400)	405 (413)
Basile ¹⁶⁾			75 (122)	182 (125)	293 (228)	

単位, 平均 (S.D.) (mg)

文献64), 65), 16) のデータから透析液Ca濃度別に1透析当たりのCaバランスを示した。

究では, 3.0mEq/Lでは透析中のQTcは安定, 3.5mEq/Lでは短縮, QTc dispersionに変化はないが, 2.5mEq/LではQTcの延長, QTc dispersionの増加が認められている。また, QTcの変化は, 血漿iCa (イオン化Ca) の変化と逆相関するとされる⁵⁹⁾。510名のSCD患者とこれにマッチさせた1,560名の患者での研究⁶⁰⁾では, SCD頻度は低Ca透析液 (2.5mEq/L未満) で2倍の上昇, 血清補正Ca 1mg/dLの増加で1.1倍の上昇, 血清-透析液Ca濃度勾配の1mEq/Lの増加で1.4倍上昇し, 血清補正Ca濃度の高い患者での低Ca濃度透析液の使用の危険性が示唆されている。QTc間隔については, 透析液K, Caと重炭酸濃度が互いに影響するとされ, 低K (2mEq/L), 低Ca (2.5mEq/L) および高重炭酸 (34mEq/L) 透析液では, 高K (3mEq/L), 高Ca (3.5mEq/L) および低重炭酸 (30mEq/L) 透析液と比較してQTc間隔は延長する⁶¹⁾。別の研究²⁵⁾では, 最長のQTcは, 低K (2mEq/L) および低Ca (2.5mEq/L) 透析液で観察され, 最短のQTcは, 高K (3mEq/L) および高Ca (3.5mEq/L) 透析液であったとしている。透析液ではKとCa濃度の組み合わせが重要であるとされる。

透析液Ca濃度の選択にはCaバランスが最も重要である。Caバランスを調整する主たる因子は透析液Ca濃度であるが, PTHやCKD-MBD関連薬剤にも影響を受け複雑である。Caバランスには2つの考え方があり, 1つは1透析当たりのバランスであり, もう1つは週当

たりの総バランスである。週当たりのバランスはPiのバランスと同じで, 透析によるCa移動量〔除去 (負) か負荷 (正)〕と透析間のCa吸収量の総バランスとして捉えられる⁶²⁾⁶³⁾。透析液Ca濃度別の1透析当たりのCaバランスにはいくつかの研究がある (表10)¹⁶⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾。これらのCaバランス研究は, 透析前血清総Ca濃度, iCa濃度, 除水量が一定でないために差があるが, 平均すると透析液Ca濃度2.5mEq/L未満では負, 2.5mEq/L以上では正となっている。このことから一般的な見解は, 透析液Ca濃度2.5mEq/Lが平均して1透析当たりのCaバランスをニュートラル近くにすることができるとされている。透析中の血清iCaとiPTH濃度の変化では, Karohlら⁶⁵⁾の研究で2.0mEq/Lで血清iCaの低下とiPTHの上昇, 2.5mEq/Lでは血清iCaは低下するがiPTHには変化なく, 3.0mEq/Lと3.5mEq/Lでは血清iCaの上昇とiPTHの低下を認めている。Basileら¹⁶⁾の研究では, iPTHは2.5mEq/Lで上昇, 2.75mEq/Lと3.0mEq/Lで低下を認めている。

週当たりのCaバランスでは, Gotchら⁶³⁾⁶⁶⁾のモデル研究でCaバランスをCa摂取量と活性型ビタミンD用量, iCaダイアリザンス, 血漿iCa濃度と透析液iCa濃度較差, 限外ろ過率および透析時間の関数モデルとし, 320名での研究で透析間のCa摂取量は160 (67) mg/dayであり, Caバランスがニュートラルとなるための透析液Ca濃度は2.5mEq/Lより低く,

平均で2.0~2.2mEq/L付近であるとしている。実測での研究¹⁷⁾では、透析液Ca濃度2.7mEq/Lでの週当たりのCaバランスは-227 (541) mgであったが、その内訳は17名で-513 (349) mgの負、8名では379 (323) mgの正であった。Caバランスのもう1つの問題として、日本人での低体格、低Ca摂取量がある。日本人は欧米人に比べてCa摂取量は低く、特に、透析患者では6~8mg/kg/dayとされる⁶⁷⁾⁶⁸⁾。わが国の透析患者でのCaバランスの研究は2つあり、Sakohら⁶⁹⁾の24名での非ランダム化介入研究では、1透析当たりのCaバランス(中央値[四分位])は、透析液Ca濃度2.5mEq/Lで-60 [-195, 45] mgであり、2.75mEq/Lでは15 [-225, 340] mgでほぼニュートラル、3.0mEq/Lで210 [0, 375] mgであった。伊達⁶²⁾の33名での報告では、1日のCa摂取量を400mg、吸収率を20%として、週当たりのCa吸収量は560mgであり、これをニュートラルにする1透析当たりのCa除去量は190mgであるとした。この条件で、透析液Ca濃度2.0, 2.5, 3.0mEq/Lでの除水量を一定(平均2.4kg)、透析前iCa濃度を正常値付近(2.5~2.6mEq/L)とした場合のCaバランスはすべての濃度で負であり、それぞれ、-522.5 (188.3), -306.4 (190.6), -162.7 (29.8) mgであるとした。このわが国での研究は非常に重要であり、血清iCaが2.5mEq/L付近で平均的な除水量の場合、透析液Ca濃度3.0mEq/Lでも週当たりのCaバランスはニュートラル近くにすることができることを示唆している。Caバランスを負にするか正にするか、1透析当たりか週当たりで考えるかは一定した見解がないが、慢性的なCaの過負荷や高Ca血症は異所性石灰化の原因となり、これを予防するためには1透析当たりのCaバランスを負に、また、週当たりの大きな負のCaバランスは高回転骨や骨粗しょう症の原因となるため、そのバランスはニュートラル近くとしCKD-MBD関連薬剤で調整す

ることが重要と考える。

Caバランスの測定値は幅が大きく一定していない。これはバランス測定法による差やCa含有リン吸着薬、活性型ビタミンD製剤の使用に少なからず影響を受けるからであるが、最大の理由は、Caバランスは透析性CaとしてのiCaとcCa(complexed Ca; 陰イオン結合型)の限外ろ過または拡散による移動量として捉えられ、よって、バランスは血清iCaとcCa濃度、除水量によって決まり¹⁸⁾、同じ透析液Ca濃度であっても患者で大きく異なるためと考えられる。透析患者における透析性Ca分画はiCaが54%、cCaが12%と腎機能正常者の55%、4%に比べてcCa濃度割合が約3倍と多く、CaバランスにおいてはcCaの影響が大きい⁷⁰⁾。実際に、透析液Ca濃度2.7mEq/Lの使用で1透析当たりのCaバランスが-75.6 (252.8) mgの場合、そのうちcCaが-256.0 (262.8) mg、iCaは180.4 (190.4) mgとなり、バランスの負はcCaによるところが大きい。また、このうち、限外ろ過は-128.8 (47.2) mg、拡散は53.2 (254.8) mgとなっており、限外ろ過でのCa除去も大きな部分を占める¹⁷⁾。

今回のK-LA5のCa濃度のコンセプトは、わが国のCDDSでの週3回4時間透析と高齢透析患者の増加という状況下で、1透析当たりのCaバランスの大きな正は回避し、週当たりのバランスをニュートラル近くにすること、その上で薬剤等により患者個々に対応するという原則に則っている。透析液Ca濃度2.6mEq/Lは、①高齢透析患者は低栄養傾向から血清Ca、補正Ca濃度の低下があり(表1)、これに伴うiCa濃度の低下が想定されること、②Caバランスは、透析液Ca濃度2.5mEq/Lでは負傾向であり、2.75mEq/Lでは正傾向であることから、患者で差はあるが平均値として、このほぼ中間である2.6mEq/Lとしたものである。②については、K-LA5とK-4での透析液との濃度差を表11に示す。透析液2.6mEq/LのiCaは2.39mEq/L(92%)、cCa

表11 K-LA5とK-4における透析液Caと血清Ca（4週目）の濃度差

		総Ca	iCa	cCa
K-LA5	透析液（等張の血漿濃度）		1.18	0.11
	血清（透析前）	2.12	1.13	0.26
	血清（透析後）	2.21	1.22	0.11
K-4	透析液（等張の血漿濃度）		1.25	0.12
	血清（透析前）	2.14	1.16	0.26
	血清（透析後）	2.27	1.26	0.12

単位, mmol/L

投与4週1回目の総Caを投与薬剤別に示し、透析液Ca濃度との濃度差を検討した。

は0.21mEq/L（8%）と推測され⁷⁰⁾、先にも述べたが、この2.39mEq/Lと等張の血漿iCa濃度は1.18mmol/Lであり（血漿水濃度で7%高く、2価陽イオンのDonnan効果で8%低い）、等張の血漿cCa濃度は0.11mmol/L（血漿水濃度で7%高く、Donnan効果は作用しない）である。また、透析前後の血清cCa濃度は前で総Caの12%、後で5%とされている⁷⁰⁾。K-LA5とK-4の透析前後の総Ca、iCa、cCa濃度は表11に示すとおりで、cCaについては、K-LA5、K-4ともに透析後は透析液濃度（等張血漿濃度）に収束し、バランスは負である。透析中のCaバランスは、cCaと限外ろ過では負であるが、血清iCa濃度と透析液（等張濃度）の差により、正か負かに決まることになる。K-4では、透析液（等張濃度）が1.25mmol/Lで、透析前血清iCa濃度が1.16mmol/L、透析後が1.26mmol/Lであるので正であると推測される。K-LA5では、透析液（等張濃度）の1.13mmol/Lは透析前後血清iCa濃度の中間値であるので、バランスはニュートラルに近いと考えられるが、血清濃度のわずかの増減で大きく変わることが推測される。このCaバランスについては本治療では測定されていないが、透析中のCaバランスは透析前後の総Ca濃度の変化で、ある程度推測が可能であることが示されており⁶⁴⁾、K-LA5では血

清総Ca濃度は透析前後で上昇、また、iPTH濃度も透析前後で低下していることから、Caバランスはやや正になっていると考えられる。K-4の等張の血漿iCa濃度は1.25mmol/Lであり、低Ca血症傾向である高齢透析患者におけるバランス管理は、透析液Ca濃度2.6mEq/Lがより適切な濃度と考えられる。K-LA5における1透析当たりのCaバランスは若干の正または負であると推測されるが、週当たりのCaバランスの測定が必要である。

Mg濃度1.2mEq/Lについて

Mgは体で4番目に多い陽イオンであり、細胞内では2番目に多く、細胞内での酵素活性などに重要な役割をもっている。60%程度が骨に、40%程度が細胞内に存在するが、細胞外液では1%未満である。透析患者ではMgは腸管からの吸収と透析による除去でバランスが保たれており、透析液のMg濃度が血中濃度に大きく関与する。吸収については調整するホルモンは限られており、活性型ビタミンDは空腸や回腸でのMg吸収を増加させるが、Ca吸収を促進する輸送プロセスとは異なるものであるとされる⁷¹⁾⁷²⁾。また、セベラマー塩酸塩の使用は血漿Mg濃度を増加させ⁷³⁾、プロトンポンプ阻害薬は、腸Mg吸収を阻害し低Mg血症の原因となることが報告⁷⁴⁾されている。透析治療におけるMg障害につ

いては、腎での排泄障害から高Mg血症が問題とされたが、透析液Mg濃度は1980年代までは主に1.5mEq/L (1.82mg/dL) が使用され、この濃度は正常血清Mg濃度の下限値 (1.8mg/dL) であることから、積極的に除去するよりも血清Mg濃度をやや高値に維持することが目的とされた。これは、高MgがPTHの分泌を抑制することが1つの理由でもあったが、その後、活性型ビタミンDが使用可能になり、高Mg血症の是正のために透析液Mg濃度は0.75~1.0mEq/Lの低濃度が使用されるようになった。しかし、血清Mg濃度の正常値を1.8~2.6mg/dLとすると、わが国の2009年のデータ³²⁾では、1.8mg/dL未満は1.8%、2.7mg/dL以上は40.5%であり、高Mg傾向となっている。

MgはCa同様の血漿分画をもつことが知られており、生理活性をもつイオン化型の濃度が重要である。腎機能正常者では血漿Mgの60~70%はイオン化型 (iMg)、25%が蛋白結合型である。残りの5~10%は非蛋白陰イオンとの複合型 (cMg) である。透析患者ではcMgは16%程度と増加しているが、iMgの割合は腎機能正常者と同程度とされる⁶⁾⁷⁵⁾。また、Ca同様にMgは血中pHの上昇によってアルブミンとの結合割合が増加しiMg分画は低下する。しかし、このpH増加によるiMg濃度低下の程度は、pH単位当たり0.12mmol/L (0.29mg/dL) であり、これはiCaよりも大幅に小さく [pH単位当たり0.36mmol/L (1.44mg/dL)]、生理学的なpHの変動範囲ではiMgの変動は臨床的に問題ないとされる⁷⁶⁾。実際には、透析患者と年齢および性別を一致させた腎機能正常者との比較で、血清総Mg濃度がそれぞれ、2.43 (0.46) mg/dLと1.99 (0.19) mg/dLのとき、血清iMg濃度は1.65 (0.27) mg/dLと1.36 (0.15) mg/dLであり、iMg割合としては68.6 (2.9) %と68.7 (5.3) %で差を認めていない。さらに、透析患者では透析前後でのiMgと総Mgの相関は高く (前、

$r=0.976$; 後、 $r=0.925$)、iCaと総Caの相関 (前、 $r=0.724$; 後、 $r=0.423$) とは相違している⁷⁵⁾⁷⁷⁾。これらのことは、iMgの分画割合はpHに関係しないこと、および血清iMg濃度は、透析液のMg濃度に依存するがその血清割合は一定しており、総Mg濃度からある程度正確に推測できることを示唆している。

透析液Mg濃度と血清Mg濃度の関係については、Mg濃度1.5mEq/Lの透析液では2.71 (0.55) mg/dL⁷⁸⁾、および2.94 (0.29) mg/dL⁷⁹⁾、わが国の40名での報告では3.15 (0.64) mg/dL⁸⁰⁾、透析液Mg濃度1.0mEq/Lでは、2.21 (0.18) mg/dL⁷⁴⁾、わが国の142,555名の報告では、2.61 (0.52) mg/dL¹⁰⁾となっている。透析液Mg濃度0.75mEq/Lでは2.31 (0.36) mg/dL⁷⁴⁾、Mg濃度0.5mEq/Lでは2.43 (0.40) mg/dL⁸⁰⁾、および2.10 (0.30) mg/dL⁷⁹⁾である。これらの研究ではすべて活性型ビタミンDが投与されているが、投与されていない110名での研究⁸¹⁾で透析液Mg濃度1.0mEq/Lでは2.8 (0.4) mg/dLとなっている。また、低Mg血症患者は、高齢、糖尿病、低栄養の傾向があり⁸²⁾、低アルブミン血症 (<3.5g/dL) とも関連するとされている⁸³⁾。血清Mg濃度はMg摂取量や活性型ビタミンD投与量に大きな影響を受けるために、透析液Mg濃度との関係は一定していないが、わが国のデータからは、透析液Mg濃度1.5mEq/Lでは高Mg血症となっている。

血清Mg濃度と死亡リスクの関係では、Ishimuraら⁸⁴⁾の515名の平均51カ月の追跡研究で、血清Mg濃度が2.77mg/dL以上で未満に比べて死亡率は低く、血清Mg濃度の1mg/dLの上昇で死亡率は0.485倍低く、特に、非心血管死亡は0.318倍低値であるとしている。Sakaguchiら¹⁰⁾は、わが国のJSDT調査142,555人での観察研究で、血清Mg濃度と心血管死亡率および全死亡の間にJ字型の関係があり、血清Mg濃度が2.7mg/dL未満および3.1mg/dL以上で死亡率が高値である

とし、高Mg血症よりも低Mg血症でその影響は大きいとした。さらに、追加研究⁸⁵⁾として、血清Pi濃度の増加により、血清Mg濃度が3.1mg/dL未満で心血管死亡のリスクが上昇したが、3.1mg/dL以上ではリスクの増加はないとし、血清Pi濃度が6.0mg/dL以上の患者では、血清Mg濃度の増加とともに心血管系死亡リスクの低下を認めている。別の27,544名での1年間の追跡調査⁸⁶⁾では、血清Mg濃度の増加とともに死亡リスクは直線的に低下し、血清Mg濃度が2.55mg/dL以上で、血清Mg濃度が1.58mg/dL未満より生存率が高いとし、9,359名の5年間の追跡調査⁸³⁾では、血清Mg濃度2.2~2.4mg/dLを基準として、1.8mg/dL未満では死亡リスク(HR)は1.39(95%CI:1.23-1.58)、1.8~2.0mg/dLではHR1.20(95%CI:1.06-1.36)であり、2.0mg/dL未満で高リスクであるとしている。これらの報告からは、血清Mg濃度は正常値(2.6mg/dL)以上での管理が重要であることが示唆される。

Mgには石灰化の抑制作用があるとされ、その機序は*in vitro*での研究で、安定なアパタイト形成の阻害⁸⁷⁾、および血管平滑筋細胞の骨芽細胞への分化の減少、細胞内へのCa流入の抑制⁸⁸⁾であるとされている。透析患者における研究では、リン吸着薬としてMg製剤を投与された患者での18カ月の報告⁸⁹⁾で、血清Mg濃度の増加に伴う冠動脈石灰化スコア進行の遅延、別の2カ月の報告⁹⁰⁾では、頸動脈内膜中膜厚の改善を認めている。一方、54名の透析患者での研究⁹¹⁾では、4カ月の血清Mg濃度は2.16(0.27)から2.4(0.27)mg/dLに上昇したが、この程度の上昇では頸動脈内膜中膜厚に影響はないとしている。石灰化に対するMgの抑制効果は血管に限らず骨にもみられ、Mgは骨石灰化を抑制する可能性がある。10名での透析患者の研究⁹²⁾では、透析液Mg濃度の1.0mEq/Lから0.5mEq/Lへの変更により、1年間で骨軟化症の改善が報告

されている。また、MgはCa受容体も活性化するため、PTHや骨代謝マーカーにも影響し、血清Mg濃度とiPTH⁹³⁾およびFGF-23(Fibroblast Growth Factor 23;線維芽細胞増殖因子23)レベル⁹⁴⁾の間には逆相関があることが報告されている。石灰化の観点からは、血管石灰化と骨石灰化の両方を考慮する必要がある。

本治験で透析液Mg濃度を決めるにあたって、死亡リスクなどの観点から高い血清Mgに優位性があり、そのため透析液Mg濃度は1.0mEq/Lでは低値であり、わが国での報告⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾である血清Mg濃度2.7~3.0mg/dLを目標値として、1.0~1.5mEq/Lの間が適切であるとした。透析液Mg濃度の決定には透析中におけるMgバランスが必要であるが、この研究は皆無である。しかし、上述した血漿Mg分画や血漿iMg濃度が一定であるという条件からある程度推定可能であり、実際にMgバランスについては透析液Mg濃度、血清濃度などから推測されている⁶⁾。K-LA5におけるMgバランスのシミュレーションを表12に示す。わが国のデータでは、透析液Mg濃度1.0mEq/L(1.22mg/dL)の場合の透析前の血清Mg濃度は平均値で2.60mg/dLであり¹⁰⁾、透析液Mg濃度1.5mEq/L(1.82mg/dL)の場合、透析前の平均血清Mg濃度は3.20mg/dLである⁸⁰⁾。透析におけるMg除去は除水量を一定とした場合、透析液濃度と血漿濃度の較差により決まるが、先にも述べたとおり、透析液濃度は等張の血漿濃度に換算しなければならない。透析液のiMgを92%およびcMgを8%として各濃度は表12のようになり、この透析液濃度に等張の血漿iMg濃度は、透析液1.0mEq/Lで1.10mg/dL、血漿cMg濃度は0.11mg/dL、透析液1.5mEq/Lでは、それぞれ1.64mg/dL、0.16mg/dLとなる。一方、血漿Mg濃度2.60mg/dLのときのiMg濃度は1.77mg/dL(68%)、cMgは0.42mg/dL(16%)であり、血漿濃度3.20mg/dLの場合、iMgは2.18mg/dL、cMgは0.51mg/dLとなる。透析液と血漿

表12 透析液Mg濃度1.0および1.5mEq/Lのバランスと血漿Mg濃度2.8mg/dLにおけるシミュレーション

透析液 (mEq/L)	透析液		等張の血漿濃度		血漿濃度			等張の血漿濃度－血漿濃度		
	iMg	cMg	iMg	cMg	総Mg	iMg	cMg	iMg	cMg	濃度差計
1.00	1.12	0.10	1.10	0.11	2.60	1.77	0.42	-0.67	-0.31	-0.98
1.50	1.67	0.15	1.64	0.16	3.20	2.18	0.51	-0.54	-0.35	-0.89
1.17	1.31	0.11	1.29	0.12	2.80	1.90	0.45	-0.61	-0.33	-0.94

単位, mg/dL

わが国のデータを用いて、透析液Mg濃度1.0および1.5mEq/Lのバランスを示し、血漿Mg濃度2.8mg/dLにおける透析液Mg濃度をシミュレーションした。

の間の濃度差は表12のように計算され、濃度差合計で透析液1.0mEq/Lのとき-0.98mg/dL、1.5mEq/Lのとき-0.89mg/dLとなる。いずれも負バランスであるが、透析液1.5mEq/Lで少ない。いま、血漿Mg濃度目標値を2.6～3.0mg/dLの間である2.80mg/dL、濃度差を単純に透析液1.0と1.5mEq/Lの間である-0.94mg/dLとした場合、透析液Mg濃度は1.17mEq/Lと計算される。今回のK-LA5では透析液Mg濃度は1.2mEq/Lとしたが、4週目の透析前値は2.80 (0.37) mg/dLであり(図9)、バランスシミュレーションの値とほぼ一致している。K-LA5ではMg濃度1.0mEq/Lでの負バランスは軽減され、また、目標値である血清Mg濃度2.7mg/dL以上を達成している。しかし、K-LA5の4週目の透析前血清Mg濃度の分布では、2.7mg/dL未満は34.0%、3.1mg/dL以上は20.0%存在し、最低値は1.9mg/dL、最高値は3.7mg/dLであり、今後、Mgバランス測定による検討が必要であると考え。

重炭酸濃度30mEq/L、酢酸濃度4.2mEq/Lについて

透析治療における酸塩基平衡、特に代謝性アシドーシスの是正は患者の適正な管理の重要な課題の1つである。腎機能が廃絶した患者でのその酸塩基異常の病態と透析による是正には不確定な部分が多く、また、基本である酸塩基生理学も透析治療が普及した半世紀

の間にその理論や概念も大きく変化している。特に、代謝性アシドーシスは正については、古典的な視点は過剰な水素イオン (H^+) の除去を前提とし、そのための血中重炭酸濃度が重要とされた。しかし、最近の概念は蛋白への H^+ 結合に重点がおかれ、そのコントロールとしての H^+ 濃度が重要とされている⁹⁵⁾。これは酵素や収縮蛋白など体の重要蛋白の機能が H^+ 濃度により大きな影響を受けるからである。この概念は透析治療でも同様であり、従来はアシドーシスを是正するための血中重炭酸濃度が中心であったが、最近では蛋白への H^+ 結合の是正、すなわち、アシドーシスだけでなくアルカローシスを含めた H^+ 濃度管理が重要となっている。この重炭酸濃度中心の考え方の矛盾が端的に現れているのは、透析液アルカリ剤を述べる上での重要課題である至適血中重炭酸濃度の問題である。

現在の2剤混合型の重炭酸透析が普及して、代謝性アシドーシスの適正な是正についての血中重炭酸濃度の大規模研究が多く行われるようになった。最初の研究は1990年の米国でのNMC (National Medical Care) の12,099名の研究であり、透析条件や検査データと死亡リスクの関連性を解析したものである。ロジスティック回帰で、透析時間、血清アルブミンおよび血清重炭酸濃度が独立した危険因子であり、特に、重炭酸濃度と死亡リスクはU字関係があり17.5～25mmol/Lの間で最も

死亡リスクが低いことが示された⁹⁶⁾。2000年と2003年のK/DOQIガイドライン⁴²⁾⁹⁷⁾では、アシドーシスによる蛋白や骨代謝異常の観点から血漿重炭酸濃度は22mmol/L以上が推奨され、2004年DOPPSの7カ国の7,140名の解析⁹⁸⁾では、血漿重炭酸濃度と調整後死亡リスクはU字関係があり17~21mmol/Lが最も死亡リスクが低いことが示された。2006年には米国のDaVita施設の56,385名の患者で、血漿重炭酸濃度と2年間の生存率が検討され、死亡リスクと重炭酸濃度にはU字関係があり17~27mEq/Lで死亡リスクの低下が報告⁹⁹⁾され、これと同じ傾向は2013年の同施設での110,951名での再調査¹⁰⁰⁾でも確認されている。これらの研究の注意点は酵素法による総CO₂(TCO₂)濃度による週中日の測定であり、血液ガス分析による週初めの測定が原則であるわが国のデータと比較する場合は2.4mmol/L程度低くする必要があるとされる⁹⁸⁾。これは、重炭酸緩衝系でのH₂CO₃濃度がpH7.4で1.2mmol/L程度であること、週初めと週中日での差は1.2mmol/L程度であることに由来するが、最近の研究¹⁰¹⁾¹⁰²⁾では、酵素法による血漿TCO₂測定には±1mmol/L程度の誤差があることから、TCO₂と血漿重炭酸濃度に大きな差がないことが示されており、われわれは海外との差は測定日による1mmol/Lのみであると考えている¹⁰³⁾。また、わが国の血液ガス分析による血漿重炭酸濃度と死亡リスクでは、栄養因子調整後はJ字関係であり22mmol/L以上でリスクが低下するとされ、海外と同様の結果が示されている³²⁾。以上の大規模観察研究からは、適正な透析前重炭酸濃度の一定した見解はなく、特に、22mmol/L未満か以上かで矛盾した結果となっている。これには2つの理由が考えられる。1つは交絡因子の問題である。DOPPS、DaVitaおよびJSDT調査での多変量解析に共通する調整因子は、年齢、性別、透析期間、Kt/V、糖尿病の有無、BMI、血清アルブミン、n-PCRの8項目である

が、各研究ではこれら以外の独自の因子が追加されており、多重共線性や調整しきれていない残余交絡の問題がある可能性がある。もう1つは上述したが、重炭酸中心の酸塩基の考え方には限界があることである。例えば、欧米の研究ではすべてTCO₂が酸塩基は正のマーカーとされるが、これには血中のH⁺濃度の変化は全く反映されず、TCO₂が正常であっても呼吸性のアシドーシスまたはアルカローシスにより正常化している可能性があり、これらによるリスクは調整することができない。このことについては、筆者ら⁹⁾は2008~2009年のJSDTの15,132名のデータを用いて、透析前血漿重炭酸濃度とpHを4階層に分けて、心血管死、全死亡のリスクとの関連性を解析した。透析前後の重炭酸濃度と死亡リスクには関連性はなく、透析前pHが7.4以上でHRは1.36 (95% CI: 1.13-1.65)、透析後pHが7.4未満でHRは1.36 (95% CI: 1.00-1.49)と有意であった。この結果は、血漿重炭酸濃度よりも血漿pHが重要なマーカーであることを示しており、H⁺濃度中心の考え方が重要であることを示唆している。以上のように、至適血漿重炭酸濃度は意見が分かれているが、米国での実際の血漿重炭酸濃度の推移をみると、1990年の平均で19.2mmol/L⁹⁶⁾、10年後の2000年で21.4mmol/L⁹⁸⁾と2mmol/L程度上昇している。2000年のK/DOQIガイドライン後は、2003年で21.9mmol/L⁹⁹⁾と0.5mmol/L程度上昇したが、推奨値の22mmol/L未満となっている。血漿重炭酸濃度を22mmol/L以上に維持するには、透析液重炭酸濃度は35mEq/L以上が必要であるが¹⁰⁴⁾、2006年のDaVitaと2013年DOPPS報告¹⁰⁰⁾¹⁰⁵⁾では、半数以上で透析液重炭酸濃度は35mEq/L未満が使用されており、また、2013年DOPPSの透析液重炭酸濃度と死亡リスクの関連では、重炭酸濃度の4mEq/Lの上昇で調整後HRが1.08倍高くなることが報告¹⁰⁵⁾され、米国では血漿重炭酸濃度22mmol/L以上での積極的な管理は行

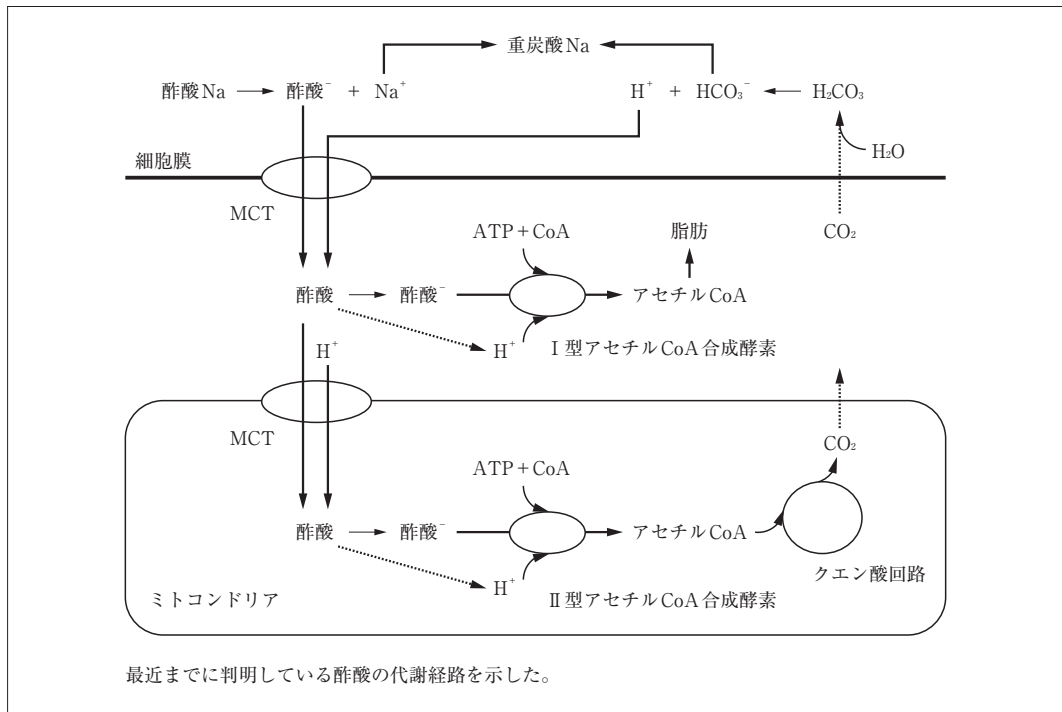


図10 酢酸の代謝経路

われておらず、20～22mmol/Lのマイルドなアシドーシスが認められているようである¹⁰⁶⁾。また、各国のガイドラインも、欧州では20～22mmol/L¹⁰⁷⁾、英国では18～24mmol/L¹⁰⁸⁾とDOPPSでの推奨値が参考にされている。先にも述べたが、週初めの血液ガス分析での値に換算すると、20～22mmol/Lは19～21mEq/Lとなり、われわれはこの値を基準値と考えており、わが国の血漿重碳酸濃度は20.6 (3.0) mmol/Lであり、この範囲に入っている²¹⁾。本治療では、対照薬K-4の4週目の透析前血漿濃度は22.27 (2.84) mmol/Lで21mmol/Lを超えているが、K-LA5では20.50 (2.63) mmol/Lであり目標値を達成している (図3)。

酢酸は最も単純なモノカルボン酸であり、その塩は等価の重碳酸塩に代謝される。その代謝と酸塩基平衡の関係については不明な部分と誤解があったが、最近までに判明している代謝経路を図10に示す。酢酸Naは細胞外

液中で酢酸イオンとNa⁺に解離し、酢酸イオンはMCT (Monocarboxylate Transporter ; モノカルボン酸トランスポーター) により細胞内に輸送される¹⁰⁹⁾。このときにH⁺も同時に細胞内に輸送されるが、このH⁺は主に重碳酸緩衝系から供給され、このとき細胞外液ではすでに重碳酸Naが生じていることになる。重碳酸緩衝系から供給されるH⁺は1mmol/L程度であり枯渇するが、細胞内からのCO₂ (酢酸が代謝されたCO₂も含む) により細胞外液に補充される。細胞内の酢酸イオンはアセチルCoA合成酵素によりアセチルCoAとなり、このときにMCTにより酢酸イオンと同時に細胞内に輸送されたH⁺が消費され、全体として酢酸がCO₂とH₂Oに代謝される前に酸塩基正が成立する。細胞内の酢酸の代謝には2つの経路が存在する。アセチルCoA合成酵素にはI型 (AceCS1) とII型 (AceCS2) が存在し、I型は細胞質に分布して脂肪合成に、

Ⅱ型はミトコンドリア内に分布してクエン酸サイクルでのCO₂とH₂Oの代謝に係る^{109)~111)}。ミトコンドリア内への酢酸イオンの輸送にもMCTが関与する。もし、高濃度の酢酸が体に負荷されて、クエン酸サイクルでの代謝に負荷がかかった場合、酢酸は細胞質で脂肪酸合成に回ることになるが¹¹²⁾、Ⅰ型であってもⅡ型であっても、アセチルCoAが合成される時にはH⁺を消費するので、いわゆる“アルカリ能力”には差がないことになる。これは他の有機酸（乳酸やクエン酸）にはない酢酸特有の代謝経路であり、透析における過剰投与での安全性を担保している。腎不全におけるMCTやアセチルCoA合成酵素活性は障害されていないが、酢酸の代謝速度は腎機能正常者で300mmol/hrであり¹¹³⁾、透析患者での13名の平均値（最小値-最大値）で3.5（2.8-4.4）mmol/hr/kg¹¹⁴⁾、20名での最大代謝速度は2.88mmol/hr/kg¹¹⁵⁾と腎機能正常者と比べて尿中排泄の分だけ低下していることが推測される。

過去の酢酸透析液には酢酸が35~40mEq/L含まれ、これは酢酸の代謝能力を超えることがあり、酢酸不耐症が大きな問題であった。酢酸不耐症を発症する血中酢酸濃度についてはいくつかの研究があり、Kishimotoら¹¹⁶⁾の施設での研究では2mmol/L以上、わが国の他の研究¹¹⁷⁾では5mmol/L以上、海外での研究¹¹⁸⁾では8mmol/L以上となっている。現在の重炭酸透析においてもこの基準値が適用されるが、筆者ら¹¹⁹⁾の最近の391名の研究では、透析液酢酸濃度8mEq/Lでの4時間後の血漿酢酸濃度は0.92（0.26）mmol/L、10mEq/Lでは1.22（0.36）mmol/Lと低値であり、症候性低血圧があり血漿酢酸濃度が2mmol/L以上を酢酸不耐症とした場合の発症は1名（0.3%）のみであり、透析液酢酸濃度10mEq/L未満であれば、酢酸不耐症の基準での最低値の2mmol/Lを超えることはない。先に実施したK-LA5第Ⅲ相試験（K-LA5-001試験）¹³⁾での

透析後の平均血漿酢酸濃度（S.D.）〔最小値-最大値〕は、K-LA5で0.45（0.14）〔0.16-1.08〕mmol/L、対照薬K-4では0.85（0.26）〔0.34-1.63〕mmol/Lであり、他の研究での値とも一致している¹¹⁹⁾¹²⁰⁾。

酢酸不耐症の機序としては有機酸がもつ特有の薬理作用が原因であるとされ、心循環系への影響や炎症作用が、酢酸含有重炭酸透析と無酢酸透析（Acetate-Free Biofiltration；AFB）やクエン酸含有透析液との比較で報告されている。心循環系への作用については、酢酸による末梢血管拡張作用¹²¹⁾¹²²⁾、AFBでの血圧安定性¹²³⁾¹²⁴⁾や心筋収縮能の安定性¹²⁵⁾¹²⁶⁾が認められている。しかし、クエン酸含有透析液との比較では、血圧低下には差がないという報告¹²⁷⁾¹²⁸⁾もある。炎症作用についても、重炭酸透析とAFBでの比較研究があるが、NO（一酸化窒素）合成能や血漿IL-1β（インターロイキン-1β）濃度には差を認めていない¹²⁹⁾¹³⁰⁾。これらの炎症作用の機序は不明であるが、乳酸、クエン酸や酢酸などの有機酸には抗菌性があり、それが炎症作用と関連していることが示唆されている。しかし、有機酸でもそのイオン型には炎症作用は少なく、非解離型となって強い作用をもち、生体のpH（7.0~7.5）では非解離型濃度は低下し、その抗菌性は減弱する。酢酸は生体pHでもその非解離型濃度が高いことから、他の有機酸と比較して抗菌作用が強いとされる¹³¹⁾。図10の代謝経路に示したように、酢酸Naは細胞内に取り込まれるときにH⁺を伴い、一部が非解離型となり、これはアセチルCoAに代謝されて抗菌活性が失われるが、もし、細胞内に補酵素CoAが不足している場合には、非解離型酢酸は代謝されず薬理作用が増強されることが考えられる¹³²⁾。この酢酸の炎症作用に関連した問題として、過敏症（hypersensitivity）がある。これは酢酸透析液の時代から症例報告があり、発症時期や透析中の時間帯は一定でなく、主たる症状は、掻痒症、呼吸困難、発熱、低血圧などの

表13 年齢層別での酸塩基と透析条件、栄養評価因子の比較

	透析液 重炭酸 (mEq/L)	透析液 総アルカリ (mEq/L)	透析後 体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	Alb (g/dL)	Kt/V	n-PCR (g/kg/day)	血漿 pH	血漿重炭酸 (mmol/L)
70歳以上 (N=5,784)	27.9 (3.4)	34.1 (2.1)	50.1 (9.5)	20.7 (3.1)	3.6 (0.4)	1.43 (0.29)	0.85 (0.16)	7.357 (0.047)	21.0 (2.8)
60-69歳 (N=4,636)	27.9 (3.3)	34.1 (2.1)	54.3 (10.3)	21.3 (3.3)	3.7 (0.4)	1.45 (0.28)	0.89 (0.17)	7.351 (0.048)	20.4 (2.9)
60歳未満 (N=4,712)	27.8 (3.3)	34.1 (2.1)	58.4 (13.3)	21.9 (4.0)	3.9 (0.4)	1.44 (0.31)	0.92 (0.17)	7.350 (0.048)	20.1 (2.9)

平均 (S.D.)

文献⁹⁾のデータを改変して年齢層別に酸塩基と透析条件、栄養評価因子を示した。

アレルギー反応であるとされる^{133)~136)}。最近の3~8mEq/Lの酢酸を含む重炭酸透析液でもいくつかの症例報告があるが、好酸球数、血清IgE、サイトカイン濃度、CRPや薬物誘発性リンパ球刺激試験 (Drug-induced Lymphocyte Stimulation Test : DLST) など、その原因が調べられているが一定した見解はない^{137)~141)}。この過敏症はAFBで改善することから、広義に酢酸不耐症とされることもあるが、われわれが知る限り、わが国を含む世界での報告は数例のみであり、非常にまれであると考え。また、血漿酢酸濃度が低値であっても濃度依存的であるかどうか不明であり、K-LA5の4.2mEq/Lでも発症する可能性は否定できず、今後の研究課題である。

われわれは本治験で透析前血漿重炭酸濃度として、マイルドアシドーシスである19~21mEq/Lを適正值とした。筆者らの研究⁹⁾では、透析前重炭酸濃度は20.5 (2.9) mmol/Lであり、平均値としては適正值であるが21mmol/L以上の患者は43.2%存在し、70歳以上ではこの割合は48.4%に増加する。表13は年齢層別の血漿pHおよび重炭酸濃度と透析条件、栄養評価因子の比較である。70歳以上では60歳未満と比較して、透析条件 (透析液アルカリ剤濃度とKt/V) は同じであっても、血漿重炭酸は21.0 (2.8) mmol/Lと60歳未満より

1mmol/L程度高値となっている。これは、70歳以上での低体重、低アルブミンや低n-PCRに示される低栄養状態が関係していることが推測される。現在、わが国で使用されている重炭酸濃度25~30mEq/L、酢酸濃度8~10mEq/Lの透析液では、高齢者では約半数が酸塩基平衡は過是正であることになる。酸塩基の過是正を避けるには、透析液総アルカリ剤濃度を下げる必要があるが、これまでは重炭酸と酢酸は同能力をもち、重炭酸と酢酸どちらで調整されても同じと考えられてきた。2012年には米国FDA (Food and Drug Administration) から、酸塩基は正として酢酸 (クエン酸) も重炭酸濃度に合計するように警告が出されている¹⁴²⁾。しかし、最近の研究¹⁴³⁾では、酢酸は重炭酸に等価に代謝されるが、重炭酸と酢酸でその酸塩基是正効果には差があり、酢酸が大きな役割をもつことが指摘されている。透析中に負荷された重炭酸は、主に細胞内からのH⁺により中和 (titration) され、このH⁺の由来は、非重炭酸緩衝系からと透析中に産生される有機酸からに分けられる¹⁴⁴⁾。有機酸産生は透析による急激なアルカレミアを防止しようとする生体の重要な負のフィードバックであり、中和に働くすべてのH⁺の2/3を占めるとされる¹⁴⁵⁾。重炭酸Naと反応した産生有機酸は有機酸Naとなるが、もし、

表14 透析中の細胞外液の重炭酸バランス

透析液 (mEq/L)			重炭酸 (mEq)		合計 (mEq)	H ⁺ 移動 (mEq)	細胞外液収支 (mEq)
	重炭酸	酢酸	透析液から流入	酢酸から代謝			
D1	28	4	-4	105	101	81	20
D2	28	8	-25	210	185	161	24
D3	35	4	235	105	340	318	22

文献145) のデータを改変して細胞外液の重炭酸バランスを示した。

これが保持されるなら有機酸Naはアルカリとなるので酸塩基是正には影響ないが、実際には透析により除去されるために重炭酸は消費されて酸塩基是正能は低下する¹⁴⁶⁾。この有機酸産生量は透析中の血漿H⁺濃度に依存しており高いほど大きく¹⁴⁷⁾、よって、透析液のアルカリ濃度が高いほど大きい。これは、血漿重炭酸濃度を上げる目的で透析液重炭酸濃度を上げて、血漿重炭酸濃度はそれほど上昇しないことを意味している⁹⁾。

この透析中の血漿重炭酸の変化についてはSargentとGennariらが詳細に検討しており¹⁴⁵⁾¹⁴⁸⁾、透析中の細胞外液の重炭酸含量をH⁺の動態から説明し、透析液からの重炭酸と酢酸による細胞外液のH⁺除去(中和)、有機酸産生と非重炭酸緩衝系からのH⁺負荷によってシミュレーションしている(表14)。透析液アルカリ濃度に違いのある3液、D1:重炭酸28mEq/L、酢酸4mEq/L、D2:重炭酸28mEq/L、酢酸8mEq/L、D3:重炭酸35mEq/L、酢酸4mEq/Lの比較で、D1とD2では重炭酸濃度は等しく、酢酸は倍の濃度となっている。D3はD1と酢酸濃度は同じであるが、重炭酸濃度は7mEq/L高値である。Donnan効果を加味した透析液からの重炭酸の流入量は4時間で、D1で-4mEq、D2で-25mEqと負であり、D3では235mEqと大きな正となっている。これは、血漿と透析液の重炭酸濃度較差が大きいほど流入量が大きく、濃度較差が小さいD1、D2では透析中に血漿と透析液の濃

度が逆転するためである。酢酸からの重炭酸は、酢酸濃度の低いD1とD3では105mEq、酢酸濃度の高いD2では210mEqとなり、合計の重炭酸の負荷量は、D1で101mEq、D2で185mEq、D3では340mEqとなる。しかし、重炭酸の負荷量が大きいD3では、有機酸産生量も大きく、細胞内からの総H⁺移動は318mEq、重炭酸の負荷量が少ないD1では81mEqとなる。最終的な細胞外液の重炭酸増加量はD1では20mEq、D2では24mEq、D3では22mEqとなり、D2で最も酸塩基是正が大きいことになる。これは、酸塩基是正には重炭酸濃度を上げるよりも、酢酸濃度を上げる方が効果的であることを示しており、逆にいうと、酢酸濃度を下げることでは過是正を防ぐ効果があることを意味している。筆者らのデータ⁹⁾では、重炭酸25mEq/L、酢酸8mEq/Lの透析剤と重炭酸30mEq/L、酢酸8mEq/Lの透析剤の比較では、重炭酸濃度が5mEq/L高値である後者で酸塩基是正能は高いはずであるが、酢酸濃度が同じであるためにその効果は同じ程度となり、実際には前者で透析前重炭酸濃度は20.0(2.8)mmol/L(n=7,941)、後者で20.5(2.7)mmol/L(n=4,465)と0.5mEq/Lでの差でしかなく、H⁺動態によるシミュレーションの正しさを証明している。これらの結果から、透析前重炭酸濃度を基準値(19~21mEq/L)に維持するには、わが国のCDDSを考慮して、透析液総アルカリ剤濃度を34.2mEq/Lと従来の透析液と同程度とし

たものであるが、透析前重炭酸濃度の低い症例には重炭酸による酸塩基は正が効果的に作用するように、透析前重炭酸濃度が高い症例には酢酸による酸塩基は正効果を低減させるようにしたものである。実際に、70歳未満と以上での透析前重炭酸濃度の比較では、K-4では70歳未満（32例）で22.5（3.1）mmol/L、70歳以上（20例）で21.9（2.4）mmol/L、K-LA5では70歳未満（30例）で20.6（2.5）mmol/L、70歳以上（20例）で20.3（2.8）mmol/Lであり、K-LA5で70歳未満と以上の患者での差はなく、基準値を満たしている。K-LA5のアルカリ剤濃度はわが国の現状が考慮された透析液であるといえる。

以上、K-LA5の透析液電解質組成についてそのコンセプトを述べてきた。この組成は高齢患者において有用であると考えられるが、オンラインHDFや長時間透析などの高効率透析における過是正にもある程度、対応可能と考えている。これは今後の課題である。

結 論

K-LA5は、わが国で主流の透析剤に比べてK濃度が0.3mEq/L高い2.3mEq/Lであること、Mg濃度が0.2mEq/L高い1.2mEq/Lであること、および酢酸濃度が4.2mEq/Lと低値であること、また、Ca濃度が2.6mEq/Lであることを主な特徴とする透析剤である。血液透析施行中の慢性腎不全患者を対象にK-LA5のK-4に対する有効性、安全性を非盲検クロスオーバー試験により確認したところ、高窒素血症物質除去効果について、K-LA5のK-4に対する類似性が示された。血清電解質および血液ガスについては、組成の違いに沿った効果が認められ、K-LA5は透析治療の新たな選択肢となると考えられた。また、K-LA5はK-4と同様の安全性を有すると考えられた。

以上、K-LA5の透析剤としての有用性が示された。

<謝辞>

本治験にご協力いただいた患者各位へ御礼申し上げます。また、各治験実施医療機関の治験担当医師の先生方ならびにスタッフの皆様に御礼申し上げます。

利益相反

本治験は扶桑薬品工業株式会社が治験依頼者として実施した。山川智之、前田兼徳は本治験の治験調整医師であり、熊川健二郎、梶本俊一、小林克己、大井克征、今井利一、鈴木信之、押川 仁、川合 徹、若井陽希は本治験の治験責任医師であり、岡村幹夫、秋澤忠男は本治験の医学専門家である。本稿の投稿料は扶桑薬品工業株式会社が負担した。

引 用 文 献

- 1) Mion CM, 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) 山川 真ほか. 透析液中のacetateの透析患者への影響. 人工透析研究会会誌 1978; **11**: 291-4.
- 3) 山本忠司ほか. Bicarbonate dialysateによる多人数用供給装置について. 人工臓器 1978; **7**: 298-300.
- 4) Karaboyas A, et al. Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2017; **69**: 266-77.
- 5) Van der Sande FM, et al. Dialysate Calcium Levels: Do They Matter?. *Blood Purif*. 2019; **47**: 230-5.
- 6) Alhosaini M, et al. Magnesium and Dialysis: The Neglected Cation. *Am J Kidney Dis*. 2015; **66**: 523-31.
- 7) Ahmad S, et al. Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases dialysis

- dose. *Am J Kidney Dis.* 2000 ; **35** : 493-9.
- 8) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況2018年12月31日現在. 透析会誌 2019 ; **52** : 679-754.
- 9) Yamamoto T, et al. Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2015 ; **66** : 469-78.
- 10) Sakaguchi Y, et al. Hypomagnesemia Is a Significant Predictor of Cardiovascular and Non-Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *Kidney Int.* 2014 ; **85** : 174-81.
- 11) Bataille S, et al. The Diagnosis of Sarcopenia Is Mainly Driven by Muscle Mass in Hemodialysis Patients. *Clin Nutr.* 2017 ; **36** : 1654-60.
- 12) Hwang JC, et al. Hypokalemia Is Associated With Increased Mortality Rate in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2011 ; **32** : 254-61.
- 13) 前田兼徳ほか. 慢性腎不全患者を対象としたK-LA5の実薬対照無作為化比較試験—K-LA5-001試験(第Ⅲ相)—. 新薬と臨牀 2020 ; **69** : 1398-439.
- 14) 佐久間 昭. 医薬統計Q&A. 東京, 金原出版 : 2007. p.157-63.
- 15) Bosticardo GM. The Diffusion Gradient Between Ionized Calcium in Dialysate and Plasma Water—Corrected for Gibbs-Donnan Factor—Is the Main Driving Force of Net Calcium Balance During Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 ; **25** : 3458-9.
- 16) Basile C, et al. Effect of Dialysate Calcium Concentrations on Parathyroid Hormone and Calcium Balance During a Single Dialysis Session Using Bicarbonate Hemodialysis : A Crossover Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2012 ; **59** : 92-101.
- 17) Wniewski J, et al. Quantification of Dialytic Removal and Extracellular Calcium Mass Balance During a Weekly Cycle of Hemodialysis. *PLoS One.* 2016 ; **11**(4) : e0153285.
- 18) Di Filippo S, et al. Assessment of Intradialysis Calcium Mass Balance by a Single Pool Variable-Volume Calcium Kinetic Model. *Hemodial Int.* 2018 ; **22** : 126-35.
- 19) Melissa S, et al. Sudden Cardiac Death Among Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2017 ; **69** : 684-95.
- 20) Saran R, et al. Nonadherence in Hemodialysis : Associations With Mortality, Hospitalization, and Practice Patterns in the DOPPS. *Kidney Int.* 2003 ; **64** : 254-62.
- 21) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況2008年12月31日現在. 透析会誌 2010 ; **43** : 1-35.
- 22) Rossignol P, et al. Hyperkalaemia Prevalence, Recurrence and Management in Chronic Haemodialysis : A Prospective Multicentre French Regional Registry 2-year Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 ; **32** : 2112-8.
- 23) Brunelli SM, et al. Serum-to-dialysate Potassium Gradient and Its Association With Short-Term Outcomes in Hemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 ; **33** : 1207-14.
- 24) Redaelli B, et al. Effect of a New Model of Hemodialysis Potassium Removal on the Control of Ventricular Arrhythmias. *Kidney Int.* 1996 ; **50** : 609-17.
- 25) Genovesi S, et al. Electrolyte Concentration During Haemodialysis and QT Interval Prolongation in Uraemic Patients. *Europace.* 2008 ; **10** : 771-7.
- 26) Feig PU, et al. Effect of Potassium Removal During Hemodialysis on the Plasma Potassium Concentration. *Nephron.* 1981 ; **27** : 25-30.

- 27) Dolson GM, et al. Acute Decreases in Serum Potassium Augment Blood Pressure. *Am J Kidney Dis.* 1995 ; **26** : 321-6.
- 28) Jadoul M, et al. Modifiable Practices Associated With Sudden Death Among Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 ; **7** : 765-74.
- 29) Ferrey A, et al. Dialysate Potassium and Mortality in a Prospective Hemodialysis Cohort. *Am J Nephrol.* 2018 ; **47** : 415-23.
- 30) Furuland H, et al. Serum Potassium as a Predictor of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease : New Risk Equations Using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Nephrol.* 2018 ; **19** : 211.
- 31) Kovesdy CP, et al. Serum and Dialysate Potassium Concentrations and Survival in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 ; **2** : 999-1007.
- 32) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況2009年12月31日現在. 透析会誌 2011 ; **44** : 1-36.
- 33) Ohnishi T, et al. Postdialysis Hypokalemia and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 ; **14** : 873-81.
- 34) Pun PH, et al. Modifiable Risk Factors Associated With Sudden Cardiac Arrest Within Hemodialysis Clinics. *Kidney Int.* 2011 ; **79** : 218-27.
- 35) Karnik JA, et al. Cardiac Arrest and Sudden Death in Dialysis Units. *Kidney Int.* 2001 ; **60** : 350-7.
- 36) Morris STW, et al. QT Dispersion Before and After Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1999 ; **10** : 160-3.
- 37) Alabd MA, et al. QT Interval and QT Dispersion in Patients Undergoing Hemodialysis : Revisiting the Old Theory. *Nephron Extra.* 2011 ; **1** : 1-8.
- 38) 斎藤 明ほか. 血液透析の修正可能な治療指標に起因する日本の透析患者の推定生存年数—DOPPSより—. 透析会誌 2008 ; **41**(8) : 473-82.
- 39) Brunelli SM, et al. Serum Potassium and Short-term Clinical Outcomes Among Hemodialysis Patients : Impact of the Long Interdialytic Interval. *Am J Kidney Dis.* 2017 ; **70**(1) : 21-9.
- 40) 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌 2012 ; **45** : 301-56.
- 41) Taniguchi M, et al. Serum Phosphate and Calcium Should Be Primarily and Consistently Controlled in Prevalent Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2013 ; **17** : 221-8.
- 42) National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 ; **42**(4 Suppl. 3) : S1-201.
- 43) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl (2011).* 2017 ; **7** : 1-59.
- 44) Young EW, et al. Predictors and Consequences of Altered Mineral Metabolism : The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005 ; **67** : 1179-87.
- 45) Kim HW, et al. Impact of Dialysate Calcium Concentration on Clinical Outcomes in Incident Hemodialysis Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 ; **94**(40) : e1694.
- 46) Jean G, et al. Higher Dialysate Calcium Is Not Associated With Mortality in Hemodialysis Patients : Results From the French ARNOS

- Study. *Nephrol Ther.* 2013 ; **9** : 103-7.
- 47) Yamada K, et al. Risk Factors of the Progression of Abdominal Aortic Calcification in Patients on Chronic Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ; **22** : 2032-7.
 - 48) Ok E, et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016 ; **27** : 2475-86.
 - 49) Wen Y, et al. Safety of Low-calcium Dialysate and Its Effects on Coronary Artery Calcification in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Sci Rep.* 2018 ; **8** : 5941.
 - 50) He Z, et al. Effects of Lowering Dialysate Calcium Concentration on Carotid Intima-Media Thickness and Aortic Stiffness in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis : A Prospective Study. *Blood Purif.* 2016 ; **42** : 337-46.
 - 51) Kyriazis J, et al. Intradialytic and Interdialytic Effects of Treatment With 1.25 and 1.75 Mmol/L of Calcium Dialysate on Arterial Compliance in Patients on Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2000 ; **35** : 1096-103.
 - 52) Henrich WL, et al. Increased Ionized Calcium and Left Ventricular Contractility During Hemodialysis. *N Engl J Med.* 1984 ; **310** : 19-23.
 - 53) Van der Sande FM, et al. Effect of Dialysate Calcium Concentrations on Intradialytic Blood Pressure Course in Cardiac-Compromised Patients. *Am J Kidney Dis.* 1998 ; **32** : 125-31.
 - 54) Gabutti L, et al. Haemodynamic Consequences of Changing Bicarbonate and Calcium Concentrations in Haemodialysis Fluids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 ; **24** : 973-81.
 - 55) Spasovski G, et al. Improvement of Bone and Mineral Parameters Related to Adynamic Bone Disease by Diminishing Dialysate Calcium. *Bone.* 2007 ; **41** : 698-703.
 - 56) 越川昭三ほか. 糖添加低Ca重炭酸透析液K-AF3の臨床的検討. 薬理と治療 1991 ; **19** : 1637-76.
 - 57) 重松 隆ほか. Ca濃度2.75mEq/L透析剤KFT1の臨床的検討. 新薬と臨牀 2012 ; **61** : 368-87.
 - 58) Genovesi S, et al. A Case Series of Chronic Haemodialysis Patients : Mortality, Sudden Death, and QT Interval. *Europace.* 2013 ; **15** : 1025-33.
 - 59) Näppi SE, et al. QTc Dispersion Increases During Hemodialysis With Low-Calcium Dialysate. *Kidney Int.* 2000 ; **57** : 2117-22.
 - 60) Pun PH, et al. Dialysate Calcium Concentration and the Risk of Sudden Cardiac Arrest in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 ; **8** : 797-803.
 - 61) Di Iorio B, et al. Dialysate Bath and QTc Interval in Patients on Chronic Maintenance Hemodialysis : Pilot Study of Single Dialysis Effects. *J Nephrol.* 2012 ; **25** : 653-60.
 - 62) 伊達敏行. 透析液の種類と選択—私の選択—
①医師に訊く. 透析フロンティア 2005 ; **15**(2) : 5-7.
 - 63) Gotch FA. Pro/Con Debate : The Calculation on Calcium Balance in Dialysis Lowers the Dialysate Calcium Concentrations (Pro Part). *Nephrol Dial Transplant.* 2009 ; **24** : 2994-6.
 - 64) Hou SH, et al. Calcium and Phosphorus Fluxes During Hemodialysis With Low Calcium Dialysate. *Am J Kidney Dis.* 1991 ; **18** : 217-24.
 - 65) Karohl C, et al. Effects of Bone Remodelling on Calcium Mass Transfer During Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 ; **25** : 1244-51.
 - 66) Gotch F, et al. Calcium Balance in Dialysis Is Best Managed by Adjusting Dialysate Calcium Guided by Kinetic Modeling of the Interrelationship Between Calcium Intake, Dose

- of Vitamin D Analogues and the Dialysate Calcium Concentration. *Blood Purif.* 2010 ; **29** : 163-76.
- 67) 白石順子ほか. 慢性透析患者のリン, カルシウムの摂取量について. 透析会誌 1987 ; **20** : 787-91.
- 68) 安武健一郎ほか. 慢性腎臓病の食事療法基準からみた維持血液透析患者の栄養素摂取量の実態:たんぱく質・エネルギー消費状態 (PEW) の視点から. 透析会誌 2011 ; **44** : 1077-84.
- 69) Sakoh T, et al. Short- and Long-term Effects of Dialysate Calcium Concentrations on Mineral and Bone Metabolism in Hemodialysis Patients : The K4 Study. *Kidney Med.* 2019 ; **1** : 296-306.
- 70) 伊達敏行ほか. 慢性血液透析症例における血中Ca分画の検討. *Nephrology Frontier.* 2007 ; 増刊号 : 27-30.
- 71) Schmulen AC, et al. Effect of 1,25-(OH)₂D₃ on Jejunal Absorption of Magnesium in Patients With Chronic Renal Disease. *Am J Physiol.* 1980 ; **238** : G349-52.
- 72) Brannan PG, et al. Magnesium Absorption in the Human Small Intestine. Results in Normal Subjects, Patients With Chronic Renal Disease, and Patients With Absorptive Hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1976 ; **57** : 1412-8.
- 73) Mitsopoulos E, et al. Increase in Serum Magnesium Level in Haemodialysis Patients Receiving Sevelamer Hydrochloride. *Int Urol Nephrol.* 2005 ; **37** : 321-8.
- 74) Alhosaini M, et al. Hypomagnesemia in Hemodialysis Patients : Role of Proton Pump Inhibitors. *Am J Nephrol.* 2014 ; **39** : 204-9.
- 75) Saha H, et al. Measurement of Serum Ionized Versus Total Levels of Magnesium and Calcium in Hemodialysis Patients. *Clin Nephrol.* 1996 ; **46** : 326-31.
- 76) Wang S, et al. pH Effects on Measurements of Ionized Calcium and Ionized Magnesium in Blood. *Arch Pathol Lab Med.* 2002 ; **126** : 947-50.
- 77) Del Giorno R, et al. Ionized and Total Serum Magnesium in Hemodialysis : Predictors and Variability. A Longitudinal Cross-Sectional Study. *Clin Exp Nephrol.* 2018 ; **22** : 620-8.
- 78) Nilsson P, et al. Magnesium Studies in Hemodialysis Patients Before and After Treatment With Low Dialysate Magnesium. *Nephron.* 1984 ; **37** : 25-9.
- 79) Kyriazis J, et al. Dialysate Magnesium Level and Blood Pressure. *Kidney Int.* 2004 ; **66** : 1221-31.
- 80) 橋本寛文ほか. 透析液マグネシウム濃度の再検討. 透析会誌 1985 ; **18** : 315-8.
- 81) Navarro JF, et al. Relationship Between Serum Magnesium and Parathyroid Hormone Levels in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 1999 ; **34** : 43-8.
- 82) Courivaud C, et al. Magnesium and the Risk of All-Cause and Cardiac Mortality in Hemodialysis Patients : Agent Provocateur or Innocent Bystander?. *Kidney Int.* 2014 ; **85** : 17-20.
- 83) Li L, et al. Hypomagnesemia and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2015 ; **66** : 1047-55.
- 84) Ishimura E, et al. Serum Magnesium Concentration Is a Significant Predictor of Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Magnes Res.* 2007 ; **20** : 237-44.
- 85) Sakaguchi Y, et al. Magnesium Modifies the Cardiovascular Mortality Risk Associated With Hyperphosphatemia in Patients Undergoing Hemodialysis : A Cohort Study. *PLoS One.* 2014 ; **9**(12) : e116273.
- 86) Lacson Jr E, et al. Serum Magnesium and Mortality in Hemodialysis Patients in the United States : A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2015 ; **66** : 1056-66.

- 87) Cheng PT, et al. Effects of Magnesium on Calcium Phosphate Formation. *Magnesium*. 1988 ; **7** : 123-32.
- 88) Kircelli F, et al. Magnesium Reduces Calcification in Bovine Vascular Smooth Muscle Cells in a Dose-Dependent Manner. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 ; **27** : 514-21.
- 89) Spiegel DM, et al. Long-term Effects of Magnesium Carbonate on Coronary Artery Calcification and Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients : A Pilot Study. *Hemodial Int*. 2009 ; **13** : 453-9.
- 90) Turgut F, et al. Magnesium Supplementation Helps to Improve Carotid Intima Media Thickness in Patients on Hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2008 ; **40** : 1075-82.
- 91) Mortazavi M, et al. Effect of Magnesium Supplementation on Carotid Intima-Media Thickness and Flow-Mediated Dilatation Among Hemodialysis Patients : A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Eur Neurol*. 2013 ; **69** : 309-16.
- 92) Gonella M, et al. Improved Bone Morphology by Normalizing Serum Magnesium in Chronically Hemodialyzed Patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1988 ; **14** : 240-5.
- 93) Ohya M, et al. Significance of Serum Magnesium as an Independent Correlative Factor on the Parathyroid Hormone Level in Uremic Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 ; **99** : 3873-8.
- 94) Iguchi A, et al. Serum Magnesium Concentration Is Inversely Associated With Fibroblast Growth Factor 23 in Haemodialysis Patients. *Nephrology (Carlton)*. 2014 ; **19** : 667-71.
- 95) Kamel KS, Halperin ML. *Fluid, Electrolyte, and Acid-base Physiology : a problem-based approach*. Philadelphia, PA : Elsevier ; 2017. p.3-32.
- 96) Lowrie EG, et al. Death Risk in Hemodialysis Patients : The Predictive Value of Commonly Measured Variables and an Evaluation of Death Rate Differences Between Facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990 ; **15** : 458-82.
- 97) National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2000 ; **35**(6 Suppl. 2) : S1-140.
- 98) Bommer J, et al. Association of Predialysis Serum Bicarbonate Levels With Risk of Mortality and Hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004 ; **44** : 661-71.
- 99) Wu DY, et al. Association Between Serum Bicarbonate and Death in Hemodialysis Patients : Is It Better to Be Acidotic or Alkalotic?. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 ; **1** : 70-8.
- 100) Vashistha T, et al. Dialysis Modality and Correction of Uremic Metabolic Acidosis : Relationship With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 ; **8** : 254-64.
- 101) Nasir NM, et al. Comparing Measured Total Carbon Dioxide and Calculated Bicarbonate. *Malays J Pathol*. 2010 ; **32** : 21-6.
- 102) 楠木啓史ほか. 生化学分析装置における血清重炭酸塩 (総CO₂) の測定. 医学検査 2018 ; **67** : 23-8.
- 103) Marano M, et al. Beyond Bicarbonate : Complete Acid-Base Assessment in Patients Receiving Intermittent Hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 ; **32** : 528-33.
- 104) Noh US, et al. Varying Dialysate Bicarbonate Concentrations in Maintenance Hemodialysis Patients Affect Post-dialysis Alkalosis but Not Pre-dialysis Acidosis. *Electrolyte Blood Press*. 2007 ; **5** : 95-101.
- 105) Tentori F, et al. Association of Dialysate Bi-

- carbonate Concentration With Mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2013 ; **62** : 738-46.
- 106) Gennari JF. Very Low and High Predialysis Serum Bicarbonate Levels Are Risk Factors for Mortality : What Are the Appropriate Interventions?. *Semin Dial.* 2010 ; **23** : 253-7.
- 107) Fouque D, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ; **22**(Suppl. 2) : ii45-87.
- 108) Mactier R, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2011 ; **118**(Suppl. 1) : c241-86.
- 109) Iwanaga T, et al. Cellular Distributions of Monocarboxylate Transporters : A Review. *Biomed Res.* 2015 ; **36** : 279-301.
- 110) Fujino T, et al. Acetyl-CoA Synthetase 2, a Mitochondrial Matrix Enzyme Involved in the Oxidation of Acetate. *J Biol Chem.* 2001 ; **276** : 11420-6.
- 111) Sakakibara I, et al. Fasting-induced Hypothermia and Reduced Energy Production in Mice Lacking acetyl-CoA Synthetase 2. *Cell Metab.* 2009 ; **9** : 191-202.
- 112) Yamamoto T, et al. Effect of Acetate Administration on Rats With Chronic Uremia. *Artif Organs.* 1987 ; **11** : 208-13.
- 113) Lundquist F. Production and Utilization of Free Acetate in Man. *Nature.* 1962 ; **193** : 579-80.
- 114) Kveim M, et al. Utilization of Exogenous Acetate During Hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1975 ; **21** : 138-43.
- 115) Tolchin N, et al. Metabolic Consequences of High Mass-Transfer Hemodialysis. *Kidney Int.* 1977 ; **11** : 366-78.
- 116) Kishimoto T, et al. Morbidity, instability, and serum acetate levels during hemodialysis. Artificial Organs Proceedings of the 2nd meeting of ISAO. 1979 ; 101-8.
- 117) 窪田篤子ほか. 血液透析および血液濾過治療におけるアルカリ化剤の比較. 腎と透析 1983 ; **15** : 97-104.
- 118) Vinay P, et al. The Acid-Base Status Does Not Influence the Rate of Acetate Metabolism in Hemodialyzed Patients. *Clin Invest Med.* 1986 ; **9** : 160-6.
- 119) 小北克也ほか. 重炭酸透析における症候性低血圧症と酢酸不耐症について. 透析会誌 2016 ; **49** : 483-91.
- 120) Smith WB, et al. The Dynamics of the Metabolism of Acetate and Bicarbonate Associated With Use of Hemodialysates in the AB-ChD Trial : A Phase IV, Prospective, Single Center, Single Blind, Randomized, Cross-Over, Two Week Investigation. *BMC Nephrol.* 2017 ; **18** : 273.
- 121) Aizawa Y, et al. Depressant action of acetate upon the human cardiovascular system. *Clin Nephrol.* 1977 ; **8** : 477-80.
- 122) Kishimoto T, et al. Acetate Intolerance in Hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983 ; **29** : 402-7.
- 123) Zucchelli P, et al. Acetate-free Biofiltration : Hemodiafiltration With Base-Free Dialysate. *Blood Purif.* 1990 ; **8** : 14-22.
- 124) Movilli E, et al. A Prospective Comparison of Bicarbonate Dialysis, Hemodiafiltration, and Acetate-Free Biofiltration in the Elderly. *Am J Kidney Dis.* 1996 ; **27** : 541-7.
- 125) Kirkendol PL, et al. A Comparison of the Cardiovascular Effects of Sodium Acetate, Sodium Bicarbonate and Other Potential Sources of Fixed Base in Hemodialysate Solutions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1977 ; **23** : 399-405.
- 126) Grandi E, et al. Induction of NO Synthase 2 in Ventricular Cardiomyocytes Incubated With

- a Conventional Bicarbonate Dialysis Bath. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 ; **23** : 2192-7.
- 127) 斎藤 明ほか. 酢酸フリー透析剤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.
- 128) Daimon S, et al. Comparison of Acetate-Free Citrate Hemodialysis and Bicarbonate Hemodialysis Regarding the Effect of Intra-Dialysis Hypotension and Post-Dialysis Malaise. *Ther Apher Dial*. 2011 ; **15** : 460-5.
- 129) Noris M, et al. Effect of Acetate, Bicarbonate Dialysis, and Acetate-Free Biofiltration on Nitric Oxide Synthesis : Implications for Dialysis Hypotension. *Am J Kidney Dis*. 1998 ; **32** : 115-24.
- 130) Todeschini M, et al. Effect of Acetate-Free Biofiltration and Bicarbonate Hemodialysis on Neutrophil Activation. *Am J Kidney Dis*. 2002 ; **40** : 783-93.
- 131) 山本 泰ほか. 有機酸類の抗菌性. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*. 1984 ; **31** : 525-30.
- 132) Guarnieri GF, et al. Acetate Intolerance in Chronic Uremic Patients. *Nephron*. 1979 ; **24** : 212-6.
- 133) Ei K, et al. Hemodialysis-associated Asthma in a Renal Failure Patient. *Nephron*. 1980 ; **25** : 247-8.
- 134) Caravaca F, et al. Hypersensitivity Reactions Related to Acetate Dialysate and Cellulose Acetate Membrane. *Nephron*. 1987 ; **45** : 158-9.
- 135) Papadakis JT, et al. Hypersensitivity Reactions During Hemodialysis Related to the Use of Acetate Dialysate. A Case Report. *Clin Nephrol*. 1991 ; **35** : 224-6.
- 136) Yang CS, et al. Hypersensitivity to Acetate Dialysate : Report of a Case. *J Formos Med Assoc*. 1991 ; **90** : 800-2.
- 137) 高木通乃ほか. 酢酸不耐症によると思われる透析後の発熱を認めた2型糖尿病腎不全の1例. 透析会誌 2014 ; **47** : 697-701.
- 138) Saito T, et al. Metabolic and Hemodynamic Advantages of an Acetate-Free Citrate Dialysate in a Uremic Case of Congenital Methylmalonic Acidemia. *Am J Kidney Dis*. 2009 ; **54** : 764-9.
- 139) Kato A, et al. Hypersensitivity Reactions to Acetate in the Bicarbonate Dialysate in a Patient Undergoing Pre-Dilution Online Hemodiafiltration. *CEN Case Rep*. 2016 ; **5** : 31-3.
- 140) 肥沼佳奈ほか. 酢酸含有重炭酸透析液によるアレルギーが疑われた1例. 透析会誌 2018 ; **51** : 545-50.
- 141) Nishiuchi Y, et al. Hypersensitivity reactions to bicarbonate dialysate containing acetate : a case report with literature review. *CEN Case Rep*. [Epub ahead of print]. 2020 Mar 27.
- 142) Food and Drug Administration. Dialysate Concentrates and Alkali Dosing Errors with Hemodialysis : FDA Safety Communication. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm305477.htm>. 2012 ; May 25.
- 143) Gennari FJ, et al. Acetate Metabolism, Organic Acid Production, and the Independent Effects of Bicarbonate and Acetate as Alkalinizing Agents in Dialysis Bath Solutions. *Semin Dial*. 2019 ; **32** : 274-5.
- 144) Gennari FJ. Acid-base homeostasis in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 1996 ; **9** : 404-11.
- 145) Sargent JA, et al. Changing dialysate composition to optimize acid-base therapy. *Semin Dial*. 2019 ; **32** : 248-54.
- 146) Ward RA, et al. Hemodialysate Composition and Intradialytic Metabolic, Acid-Base and Potassium Changes. *Kidney Int*. 1987 ; **32** : 129-35.

- 147) Hood VL, et al. Protection of Acid-Base Balance by pH Regulation of Acid Production. *N Engl J Med.* 1998 ; **339** : 819-26.
- 148) Sargent JA, et al. Acid-base homeostasis during hemodialysis : New insights into the mystery of bicarbonate disappearance during treatment. *Semin Dial.* 2018 ; **31** : 468-78.

An Active-controlled, Randomized, Cross-over Study of K-LA5

— K-LA5-002 study (phase III) —

Tomoyuki Yamakawa¹, Kanenori Maeda², Kenjiro Kumakawa³, Shunichi Kajimoto⁴,
Katsumi Kobayashi⁵, Katsuyuki Oi⁶, Toshikazu Imai⁷, Nobuyuki Suzuki⁸,
Jin Oshikawa⁹, Toru Kawai¹⁰, Haruki Wakai¹¹,
Mikio Okamura¹² and Tadao Akizawa¹³

1 : *Kidney Center, Shirasagi Hospital*

2 : *Department of Urology, Nephrology and Dermatology, Maeda Clinic*

3 : *Jusendo Clinic*

4 : *Tsudanuma Urology and dialysis Clinic*

5 : *HOYA KOSEI HOSPITAL*

6 : *Tokyo Kyosai Hospital*

7 : *Futakotamagawa Ekimae Clinic*

8 : *Tachibanadai Hospital*

9 : *Yokohama Sakae Kyosai Hospital*

10 : *CHUOU NAIKA CLINIC*

11 : *Shinagawa garden clinic*

12 : *Department of Internal Medicine, Kayashima Ikuno Hospital*

(*Current affiliation · Department of Internal Medicine, Naniwa Ikuno Hospital*)

13 : *Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine*

Corresponding author : Tomoyuki Yamakawa

Kidney Center, Shirasagi Hospital

7-11-23 Kumata, Higashisumiyoshi-ku, Osaka 546-0002, Japan

Tel : +81-6-6714-1661 Fax : +81-6-6719-6169 E-mail : yamakawa@shirasagi-hp.or.jp

Abstract

We have developed a new dialysate for Japanese hemodialysis patients (K-LA5 ; Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd. Japan). K-LA5 has a potassium concentration of 2.3mEq/L and a magnesium concentration of 1.2mEq/L, which are respectively 0.3mEq/L and 0.2mEq/L higher than the mainstream dialysates in Japan. It also has a lower acetate concentration of 4.2mEq/L and a calcium concentration of 2.6mEq/L. An open-label, randomized, crossover study was conducted to demonstrate similarity of the efficacy and safety using K-4 dialysate (Kindaly® AF-4 ; Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.) as a control. A total of 55 patients were enrolled. The primary endpoints were serum urea nitrogen, creatinine, and uric acid as the correction of azotemia.

The secondary outcomes were the correction of serum electrolytes including blood acid-base balance. We measured mean changes of biochemical parameters at baseline and weeks 4. K-LA5 was similar to K-4 on the primary endpoints. The incidence of adverse events did not differ between two dialysates. K-LA5 was considered to have similar safety as K-4. Serum electrolytes and blood gas analysis showed effects in line with differences in composition. The results suggest that K-LA5 may represent a new option as a dialysate for hemodialysis.

(受理日：2020年10月27日)