

クエン酸含有無酢酸透析液を用いた O-HDF, I-HDF, 長時間透析



司会	川西秀樹	あかね会土谷総合病院副院長
出席者	友 雅司	大分大学医学部附属臨床医工学センター診療准教授
	菅沼信也	菅沼会腎内科クリニック世田谷院長
	小林弘明	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター腎臓内科部長兼透析センター長

(敬称略・発言順)

クエン酸含有無酢酸透析液を用いた オンライン HDF 療法

1. 微細炎症パラメータの推移

川西 無酢酸透析液が臨床で使えるようになってから10年が経過し、多くの医療施設で使われるようになってきました。これまでにさまざまなエビデンスが報告されていますが、10年という節目を機に、改めて無酢酸透析液の作用や問題点について再検証してみたいと思います。

まずは友先生から、クエン酸含有無酢酸透析液を用いたオンライン HDF 療法(O-HDF)について、大分大学のデータをご紹介します。

友 血液透析における生体不適合は、尿毒素の蓄積、フィルター、透析液などさまざまな要素があります。このうち透析液に関しては、発熱物質が大きな課題となっていました。現在は透析施設の70%で超純粋透析液が使われています。そしてもう1つの大きな課題が、

緩衝液に使われる酢酸の生体不適合でした。

J-DOPPS (Japan-Dialysis Outcomes & Practice Patterns Study) のデータから、透析患者の総死亡率と CRP 値の関係をみてみると、CRP 値が 0.1mg/dL 未満から 0.1mg/dL 台に上がるだけで、死亡リスクがおよそ 30% 上昇しています¹⁾。このことから、生体不適合による微細炎症の重要性が示唆されます。また RISCAVID 研究(30カ月の前向き観察研究)の結果から、オフライン HDF より O-HDF のほうがサイトカインの産生が少なく、生体適合性が高いことがわかっています²⁾。さらに、O-HDF においては置換液量と CRP 値が関連し、置換液量を増やせば CRP 値が下がることが Canaud らによって示されています³⁾。濾過量を増やすことで生体適合性が改善するのであれば、濾過という過程にポイントがある可能性が示唆されます。

また、日本大学の樋口先生のグループは、酢酸含有透析液を用いた HD・HDF、AFB (acetate free bio-



filtration)の比較で、AFBが最も IL-1Ra (interleukin-1 receptor antagonist)の産生が低かったと報告しています⁴⁾。

これらの知見を踏まえ、われわれは O-HDF における生体適合性に及ぼす無酢酸透析液の影響について検証しました⁵⁾。

当院の24人の透析患者に対し、3か月間は酢酸含有透析液を用い、その後の3か月間は無酢酸の透析液で O-HDF を行いました。その結果、無酢酸透析液を用いたほうが、フリーラジカルの産生が低いことが明らかになりました(図1)⁶⁾。このことから、無酢酸透析液

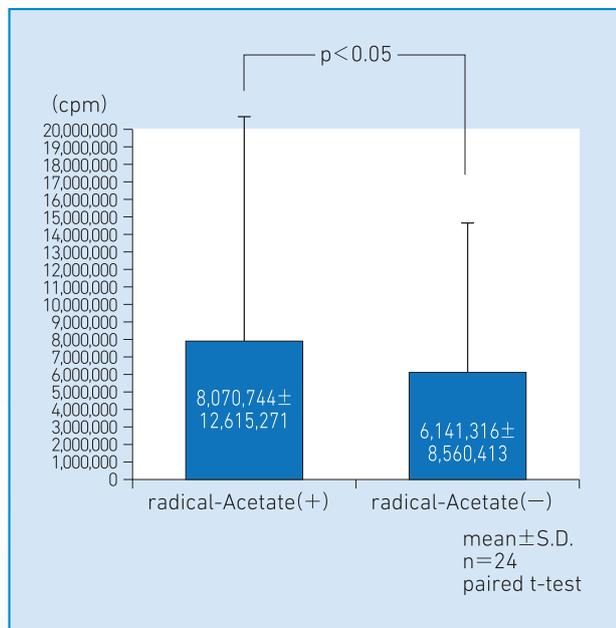


図1 無酢酸透析液を用いた O-HDF におけるフリーラジカルの変化

(文献6より引用。Copyright © 2012 Karger Publishers, Basel, Switzerland.)

は好中球の刺激性が有意に低く、生体適合性が高いとわれわれは結論しました。

鉄とラクトフェリンを使った実験から、フリーラジカルによってメイラード反応が引き起こされ、老化の原因物質のAGEs (advanced glycation end products)であるペントシジンや CML (carboxymethyl lysine)が生じることが確認されています。そこで本研究でもペントシジンを計測したところ、無酢酸透析液のほうで低くなっていました(図2)⁷⁾。血管内皮細胞を AGEs とアルブミンに曝露させると、腫瘍壊死因子 TNF- α (tumor necrosis factor- α)が産生されることが、実験によって明らかにされています⁸⁾。すなわち AGEs は、血管障害を引き起こす可能性があるわけです。

さらに微細炎症をみるため CRP, IL-6 の値も測定したところ、いずれも無酢酸透析液のほうが有意に低下していました(図3, 4)⁷⁾。

また本研究では、血管石灰化の予防因子である Fetuin-A の有意な上昇も認められました(図5)⁷⁾。Fetuin-A はリン酸カルシウム結晶と結合してコロイド粒子 CPPs (Calciprotein particles)を形成する血清蛋白

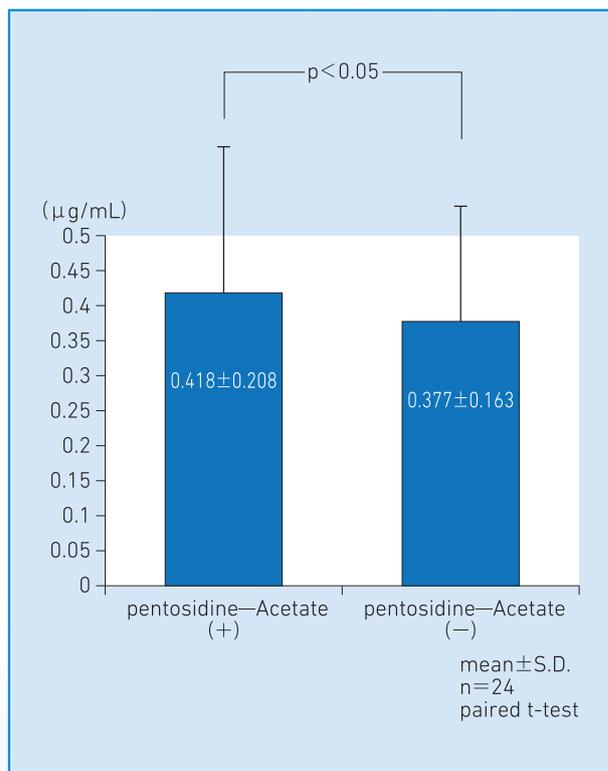


図2 無酢酸透析液を用いた O-HDF におけるペントシジンの変化

(文献7より引用)

白であり、最終的にはリンを体外に排泄させて石灰化を抑える役割を果たします。Fetuin-A をノックアウトした動物実験では、さまざまな部位の血管に石灰化が起こることが報告されています。また肝細胞に IL-6 を添加すると Fetuin-A を産生し始めることから、Fetuin-A は、IL-6 によって制御されていることがわかっています。したがって、微細炎症を抑制することで Fetuin-A の産生は亢進し、それにより血管の石灰化が予防できる可能性が考えられ、われわれのデータでもその傾向を確認することができました。

2. 栄養パラメータの推移

友 栄養の観点からも評価するため、レプチンの値も測定しました。レプチンは、食欲を低下させエネルギー消費率を亢進させる作用を有します。尿中に排泄されるため、明確なデータはないものの、腎機能の低下で血中濃度が上昇するのではないかと考えられています。炎症性サイトカインによって産生が促進され、透析患者においては、CRP とレプチンの値が相関関係にあったとも報告されています⁹⁾。

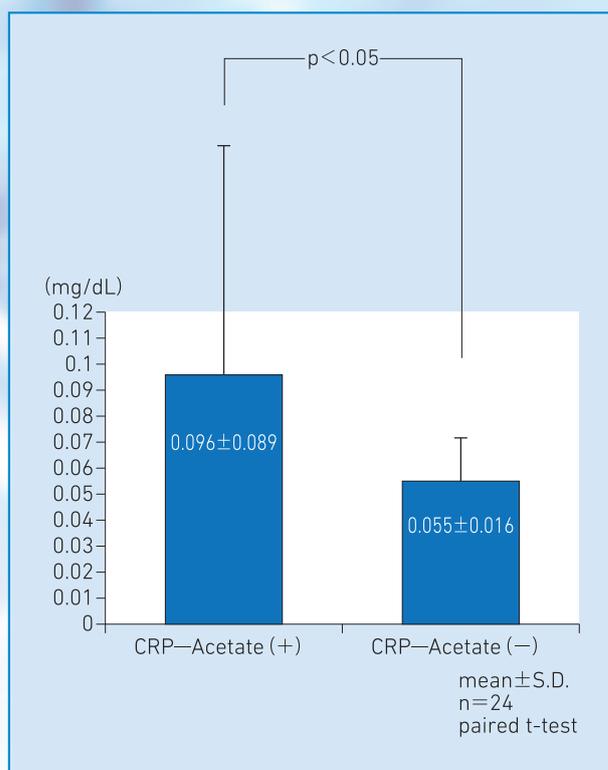


図3 無酢酸透析液を用いた O-HDF における CRP の変化

(文献7より引用)

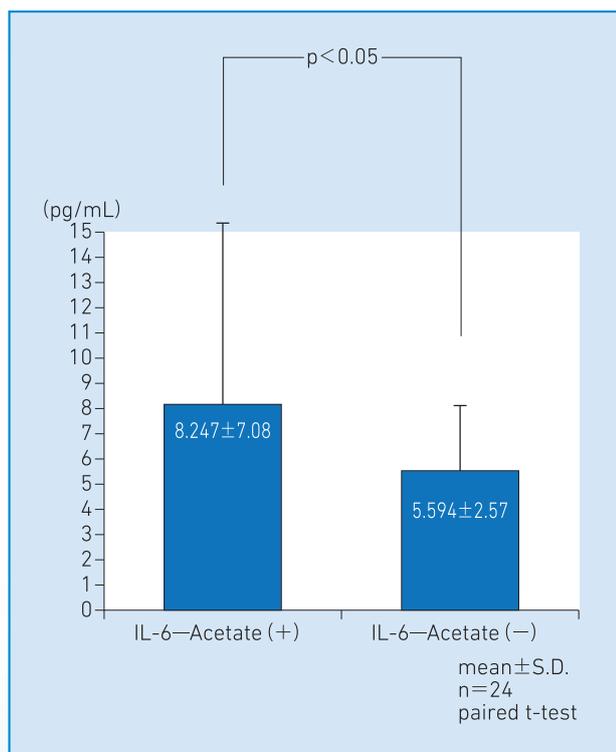


図4 無酢酸透析液を用いた O-HDF における IL-6 の変化
(文献7より引用)

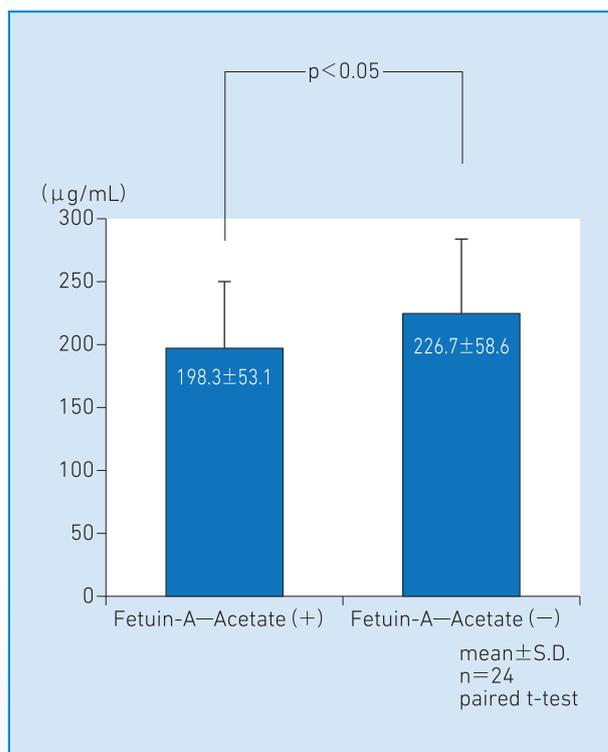


図5 無酢酸透析液を用いた O-HDF における Fetuin-A の変化

(文献7より引用)

本研究においても、無酢酸透析液を用いた O-HDF によって、レプチンの値が有意に低下していました(図 6)¹⁰⁾。

レプチンは NPY (Neuropeptide Y) の分泌を促進させますが、その NPY には、小腸の運動や消化酵素の分泌を調節し、食欲を増進させる作用があります。われわれの研究では、無酢酸透析液のほうが、NPY が有意に高値となっていました(図 7)¹⁰⁾。

そこで、摂食を制御する因子の変化により、栄養状態がどう変わっているのかを調べたところ、無酢酸透析液のほうが PCR (protein catabolic rate) がやや上昇していたものの、有意差は認められませんでした。また筋肉量をみるためクレアチニンインデックスを測ったところ、こちらは有意差をもって無酢酸透析液で増加していることがわかりました(図 8)¹⁰⁾。透析患者では、特に炎症性サイトカインの IL-6 が筋肉量を減少させることが報告されており¹¹⁾、微細炎症の抑制が筋肉量の差となったのだと考察しました。

以上、24 名の透析患者を対象とした研究から、O-HDF に用いる透析液を無酢酸にすることで、炎症性

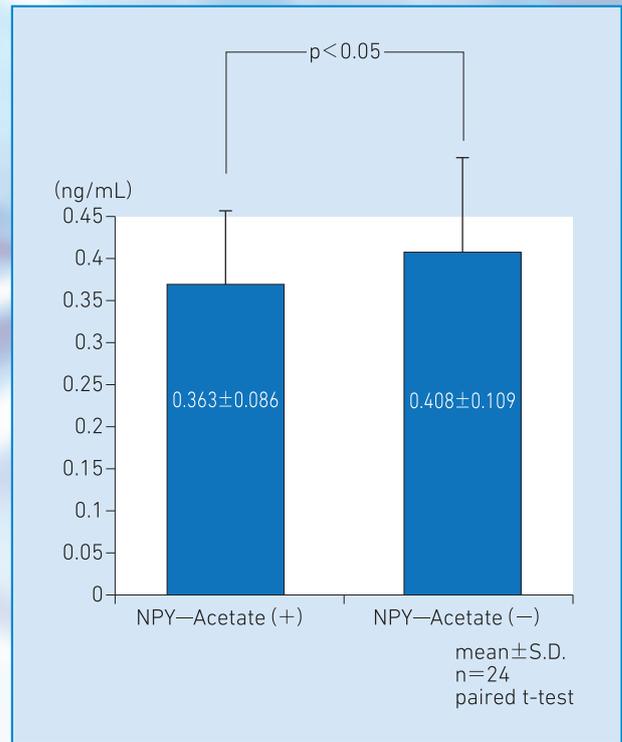


図 7 無酢酸透析液を用いた O-HDF における NPY の変化

(文献 10 より作成)

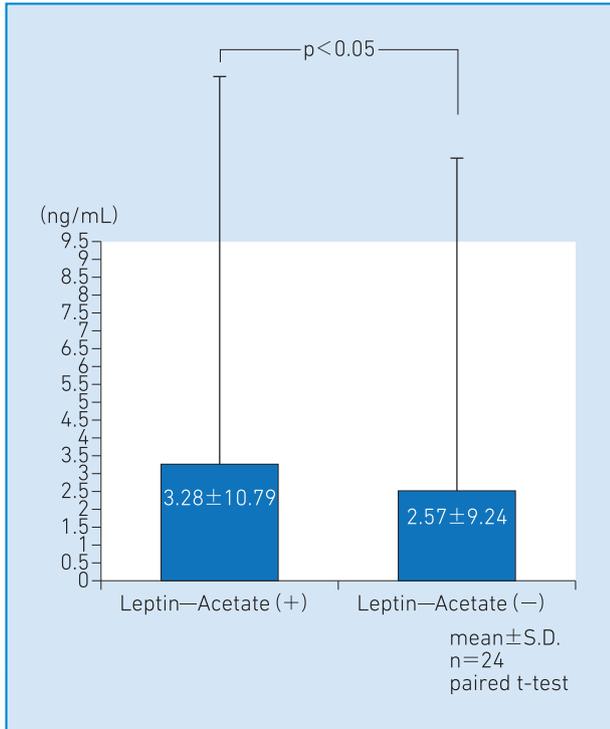


図 6 無酢酸透析液を用いた O-HDF におけるレプチンの変化

(文献 10 より作成)

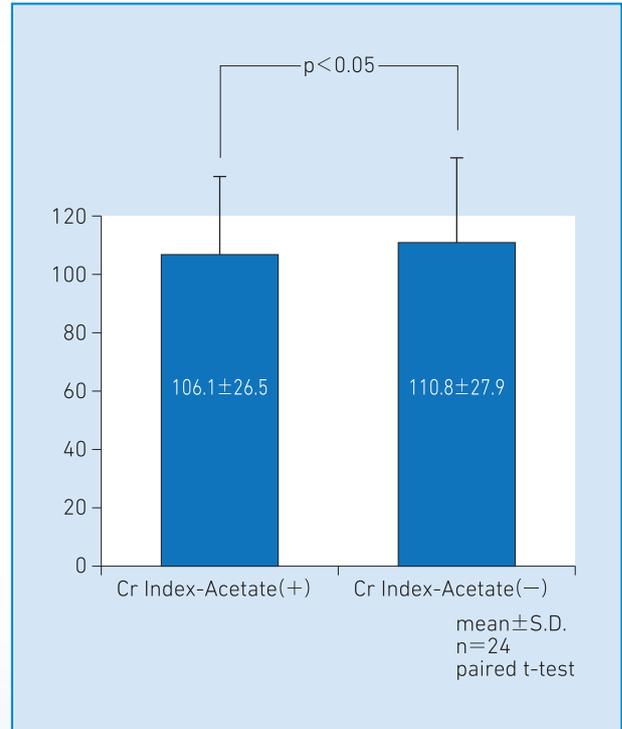


図 8 無酢酸透析液を用いた O-HDF におけるクレアチニンインデックスの変化

(文献 10 より作成)

サイトカインのIL-6、AGEsのペントシジン、CRPが低下しました。CRPの低下はレプチン産生の抑制につながり、またCRPとIL-6の低下でFetuin-A産生の亢進にもつながりました。それらの作用によって、血管の石灰化、動脈硬化が抑えられ、栄養状態の良好な推移も認められたと考えています。

川西 ありがとうございます。酢酸濃度に関して、先生は無酢酸と、8mEq、4mEqとを比較するとどのような結果になるとお考えですか。欧州では4～5mEqが使われていますし、先生の研究でも最初の酢酸+群には4～5mEqの透析液が使われた例が含まれていますね。

友 難しいご質問ですが、NDT (Nephrology Dialysis Transplantation)に掲載された論文¹²⁾では、3mEqでも無酢酸よりCRPが高くなることが示されています。

川西 やはり、無酢酸であることが重要だということですね。

小林 無酢酸の透析液を使い続けると、患者さんの症状も改善していくのでしょうか。

友 クレアチニンインデックスも有意に上昇し、最初の1カ月くらいは、患者さんにも「何となく良い」と言ってもらえました。ただ今回は、続けているうちに「きつい」と言われる患者さんも出てきました。その理由として、栄養状態が良好になり、筋肉量が増加しているにもかかわらず、3カ月間ドライウェイトの設定を変えなかったことが考えられます。無酢酸透析液を用いることで栄養状態が良好に推移することを念頭に置き、ドライウェイトの設定を常時確認して、その都度適切に変更していくことが大事です。

クエン酸含有無酢酸透析液によるI-HDF療法

1. 栄養パラメータの推移

川西 それでは次に菅沼先生から、無酢酸透析液による間歇補充型HDF (I-HDF)療法についてのお話をお願いします。

菅沼 無酢酸透析液を用いたI-HDFに関し、栄養、血圧低下予防、高効率透析の観点から評価する研究を行いました¹³⁾。当院の透析は補液の速度がやや速く、回数が若干多いぶん、1回量を少なめにしているのが特徴です。トータルの透析量は、他施設より多めです。

小林
弘明 氏



26名の透析患者に対し、無酢酸透析液を用いたHDからI-HDFに変更して、3カ月後にアルブミンとGNRIを調べたところ、いずれも有意な上昇がみられました。一方、HDからO-HDFに変更した例では、HDでは増加していた体重が、変更後は増加しなくなっています。

その後例数を増やし、6カ月以上観察し得たI-HDF40例、O-HDF28例を後ろ向きに観察して、データを解析しました。

アルブミンとGNRIは生命予後を改善させる因子として知られていますが、HDからO-HDFに変更した群では残念ながらGNRIもアルブミンも有意に低下していました。一方、I-HDFに変更した群では、3カ月後にはアルブミンが有意に増えていました。ただし、ダイアライザーから高性能なヘモダイアフィルターに変更したため、途中からは上がらなくなり、全体では有意差がなくなってしまいます。

I-HDFは、もともと通常のダイアライザーのまま間歇補充を行うIHDが元になっています。そこで透析器変更の影響を除外するため、古い症例の中から同じ血液浄化器のままI-HDFに変更した11例を抽出して検証したところ、やはり開始から3カ月後にはGNRIが有意に上昇し、アルブミン値も体重も増加していました(図9)。

無酢酸透析液によるI-HDFの良好な栄養状態の機序としては、レプチンの低下を考えました。そこでレプチンとCRPについて14例で比較を行いました。3カ月間のI-HDFの施行で有意な差は認められませんでした。一方、重炭酸(HCO₃)については、有意な上昇が認められました(図10)¹⁴⁾。CRPについては、より多

数の 40 例にて低下傾向を確認しました。

当院の透析患者は高齢者が多いのですが、無酢酸透析液を使用し、血流量を多くして平均透析時間を 4.5 時間程度として「しっかり食べて動いて、しっかり透析」を目指すことで、平均体重は日本透析医学会 (JSDT) の発表より 5kg 多くなっています¹³⁾。

JSDT 維持血液透析ガイドラインにて栄養評価指標の中には nPCR は含まれておらず、% CGR (creatinine

generation rate) があげられています。% CGR は生命予後に重要な筋肉量と関連する指標ですが、当院の I-HDF の施行例では JSDT のデータよりも高くなっており、全年齢でも 125% の好成績が得られています (表 1)¹⁵⁾。

当院の開業翌年からの平均粗死亡率は、年間 5% 程度ときわめて良好です。40 年以上の長期にわたって透析を受けている例も、3 例あります。

なお栄養の問題に関して、BMI も調べてみたところ、30 を超える中等度以上の肥満が全体の 10% を占めていました。これは国民健康栄養調査を超える割合であり、むしろ栄養過多となってしまう例については、今後の課題だと考えています。

また、血圧についても評価しました。当院の透析患者 40 例で透析中の血圧と血圧低下時の処置回数を調べたところ、I-HDF のほうが血圧低下予防効果が遅れて認めることや、O-HDF では処置回数が一度下がってまた戻ってしまったことから、アルブミンの有意な低下が影響している可能性も考えられました。

2. 高効率透析

菅沼 狭義の高効率透析は、HDF 研究会においては、アルブミンロスの多い高性能なヘモダイアフィルターを用いた大量液置換の O-HDF を指します。しかし広義には、Kt/V の高さや透析の回数、時間などの効率がよい透析のことを言います。当院では Kt/V がおおよそ 2 であり、全国平均の 3 割増しの透析量であることから、高効率透析として紹介します。

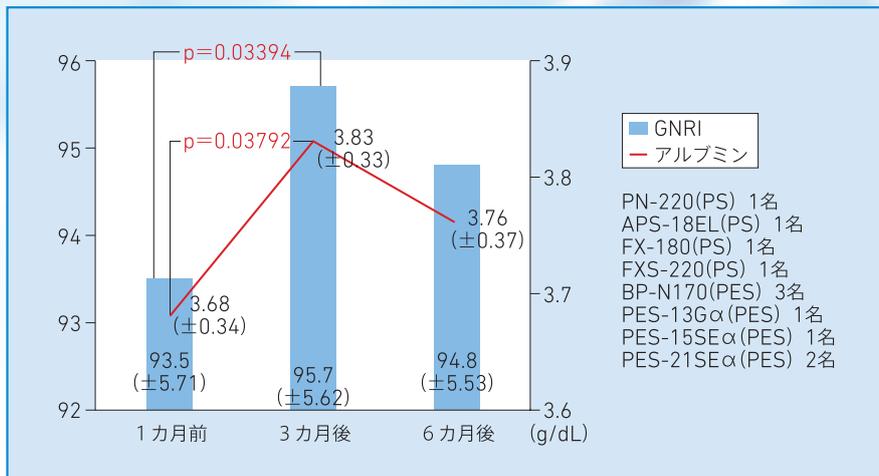


図 9 無酢酸透析液を用いた I-HDF において、血液浄化器を変更しなかった例の GNRI とアルブミンの変化
血液浄化器に変更がなかった群：n=11.

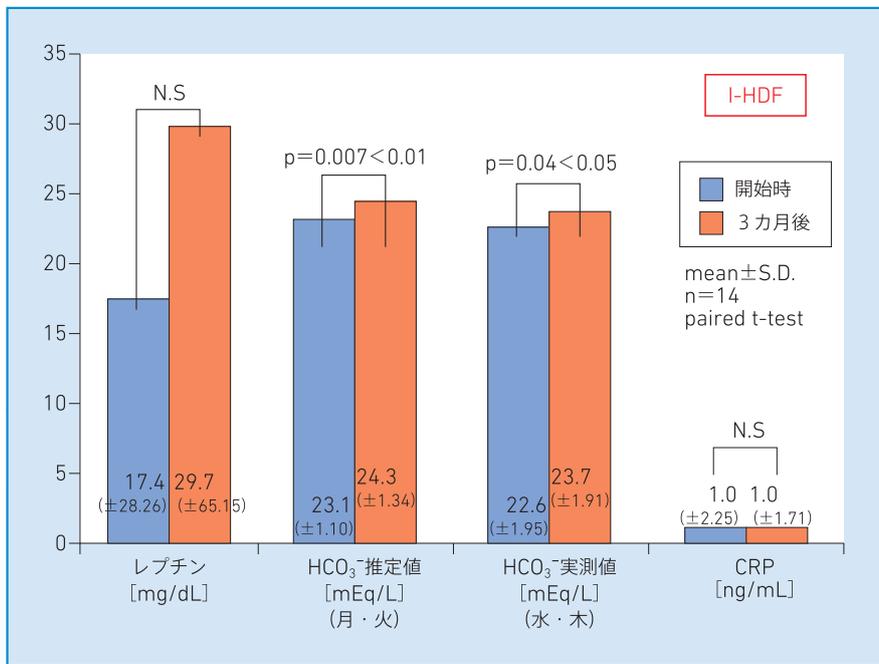


図 10 無酢酸透析液を用いた I-HDF におけるレプチン、HCO₃⁻、CRP の変化
(文献 14 の式にて HCO₃⁻ 推定値を計算)

無酢酸透析液を用い、透析量を増やすと、オーバーアルカローシスになるリスクがあるとの意見があります。しかし当院の無酢酸透析液を用いた O-HDF 例においては、オーバーアルカローシスの症例は出ていません。I-HDF では pH, HCO₃ 濃度ともやや高い傾向がありますが、当院の I-HDF 群は、特に高齢かつ栄養状態が悪い例を対象としているためだと考えています。HCO₃ の濃度も、高めとはいえ全国平均と大差ありません。ごく一部の明らかなオーバーアルカローシスの症例は、蛋白質を含む食事がとれていないことが主要な原因だと考えられます。

またオーバーアルカローシスは血管の石灰化につながるとの意見がありますが、むしろ HCO₃ 濃度が低いほうが冠動脈の石灰化が強かったとの報告もあり¹⁶⁾、当院でも HCO₃ 濃度と Ca・P 積の同様の相関関係を認めました。HCO₃ 濃度の上昇が石灰化を引き起こすことは臨床的に証明されておらず、当院データからも否



菅沼
信也 氏

定されると考えています。

さらに当院の Kt/V や透析時間と、HCO₃ 濃度や pH との相関について検討したところ、いずれも相関は認められませんでした。無酢酸透析液を用いて、高血流透析のような高効率透析を行っても、長時間の透析で

表 1 無酢酸透析液を用いた I-HDF における透析指標の変化

項目	JSDT (2011 末*)	腎内科クリニック世田谷 2015 末				P Value	
		全体 (n=137)	HD (n=58)	AF I-HDF (n=31)	AF On-LineHDF (n=46)		
平均年齢(歳)	65.1	69.0	67.2	75.5	67.8	p = 0.00490	p < 0.05
透析歴(年)	7.12*	7.63	5.59	6.54	10.2	p = 0.03746	p < 0.05
Dry Weight (kg)	53.6	59.9	60.0	53.7	65.0	p = 0.00016	p < 0.05
透析時間(hr)	3.94*	4.50	4.45	4.42	4.52	p = 0.31131	N.S.
血流量(mL/min)	200	298	274	330	307	p = 0.08788	p < 0.1
spKt/V	1.36	1.95	1.89	2.17	1.85	p = 0.00053	p < 0.05
%CGR (%)	99.8	116.6	112.5	125.1	115.8	p = 0.08165	p < 0.1
β ₂ MG (mg/L)	31.7	26.8	27.2	27.5	25.9	p = 0.23617	N.S.

75～90 歳

項目	JSDT (2008 末*)	腎内科クリニック世田谷 2015 末				P Value	
		全体 (n=58)	HD (n=22)	AF I-HDF (n=21)	AF On-LineHDF (n=15)		
平均年齢(歳)	80.3	80.6	80.7	81.4	79.2	p = 0.06039	p < 0.1
透析歴(年)	-	6.64	5.15	6.75	8.67	p = 0.48768	N.S.
Dry Weight (kg)	48.3	54.4	54.1	53.0	56.8	p = 0.22459	N.S.
透析時間(hr)	3.74*	4.45	4.52	4.45	4.37	p = 0.45323	N.S.
血流量(mL/min)	180	293	270	323	283	p = 0.04508	p < 0.05
spKt/V	1.34	2.05	2.03	2.20	1.87	p = 0.02874	p < 0.05
%CGR (%)	95.4	121.5	118.7	126.8	118.2	p = 0.24044	N.S.
β ₂ MG (mg/L)	30.9	27.9	27.7	27.8	28.2	p = 0.86405	N.S.

(文献 15 より改変引用)



友雅司氏

も、代謝性アルカローシスやオーバーアルカローシスにはならないと言ってよいと思います(図 11)。

当院の透析患者のうち、在宅血液透析を行っている 6 例も、施設での透析と同じ流量としています。適正さを示す HDP (hemodialysis product) も 72 以上を推奨しており、6 例の平均は 113 で、週に 5~6 回実施してもらっています。したがってこれも高効率透析と

言えると思いますが、 HCO_3^- 濃度は平均 24.2mmol/L、 tCO_2 も 25.2mmol/L と、それほど高くありません。体重は平均 81.8kg と、体格がよいことも影響している可能性が考えられます。

また、リン吸着薬には代謝性アシドーシスを助長するものと、これを是正するものがありますが、当院では代謝性アシドーシスを助長するリン吸着薬を多く用いており、無酢酸透析液との相性がよいのだと思われます。

高効率透析の問題点としては、カリウムの低下があります。JACC (Journal of the American College of Cardiology) で有効だと報告された¹⁷⁾カリウム保持性利尿薬を、当院でも低カリウム血症の患者に処方しています。また β ブロッカーで生命予後が改善するとの報告もいくつかあり、当院でも QT の短縮と心拍数低下の効果を認めました(図 12)。無酢酸透析液のためにクエン酸が多くなることによって、QT が延長する傾向は、O-HDF でも認められませんでした。

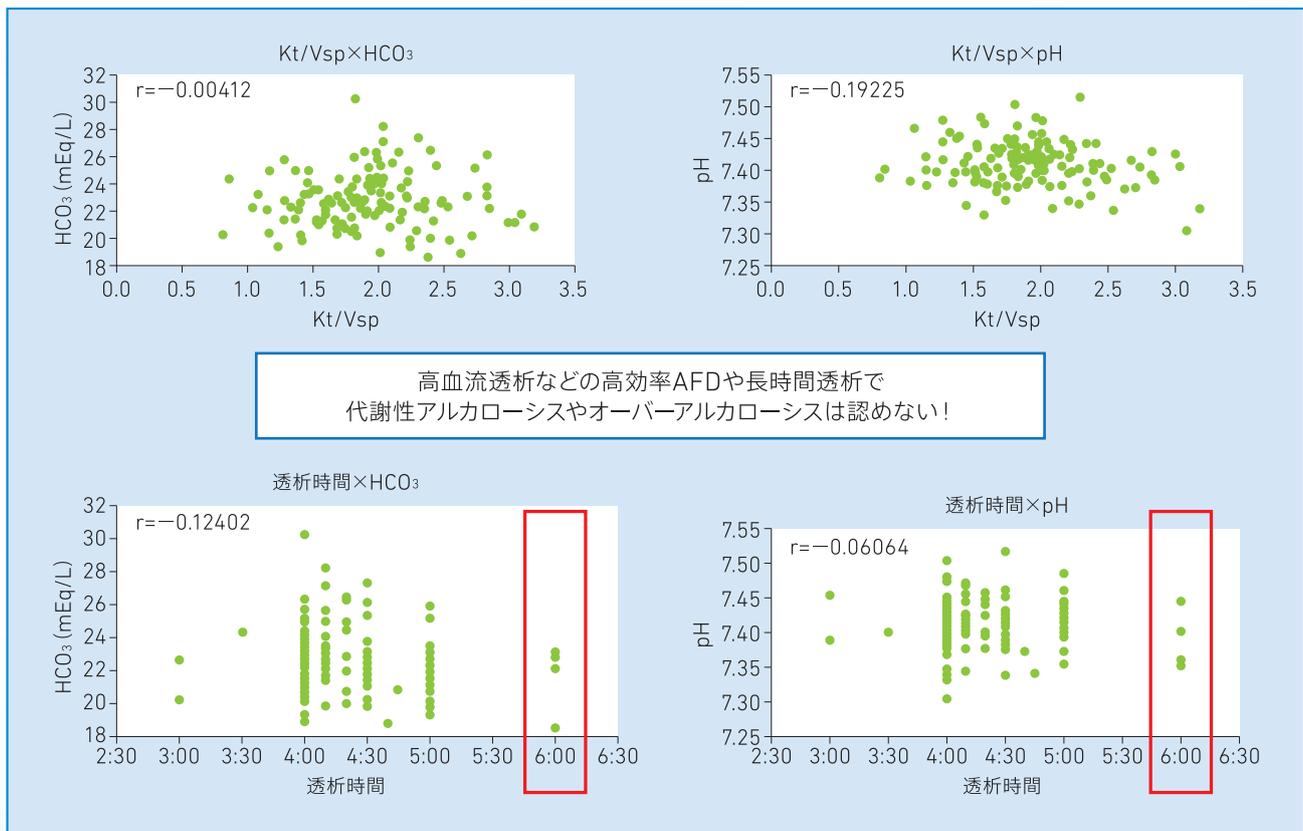


図 11 無酢酸透析液を用いた高効率透析における Kt/V・透析時間と、 HCO_3^- ・pH の相関

クエン酸含有無酢酸透析液による 長時間透析

川西 ありがとうございます。それでは最後に小林先生から、無酢酸透析液による長時間透析について、ご説明をお願いします。

小林 当院では先生方ほど細かく指標をとって調べたわけではないのですが、6時間や8時間の長時間透析の間、ずっと酢酸を入れ続けるわけにはいかないだろうと考えています。無酢酸透析液は長時間透析との相性がよく、よく食べられるので体重も増えてきます。また長時間透析では、透析中の血圧低下予防と、糖質・脂質・アミノ酸を分解する細胞呼吸の増加によって栄養改善を補助する可能性があることから、当院では無酢酸透析液を選択しています。8時間の透析中は血圧は測定しておらず、条件をきちんと設定して、夜間の透析の前後で測っています。

長時間透析は、食事や飲水の自由度が高くなるため、BMIの改善に役立ちます。当院ではBMIが30を超える患者が30%もおられ、100kgを超えている例も少なくありません。さらに、長時間透析では、リンの除去量も増えます。私は6mg/dL以下ならよいとの考えには納得しておらず、なるべく正常値に近付けることで、メンケベルグ型の血管石灰化(血管中膜の石灰化)を抑制したいと考えています。

当院のデータですが、長時間透析への移行により、アルブミンは徐々に上昇し、リンは低下します(図13)。リンは移行後すぐに低下し、8週目くらいから食欲の増進につれていったん上がるのですが、再び下がっていきます。

日本人の死亡原因の1位は悪性腫瘍ですが、透析患者では心不全、感染症に次ぐ3位です。心不全と感染症が増えるのは低栄養が原因であり、改善しなければならない課題だと考えています。当院はがんセンターの機能も有しているため、がんの病歴がある透析患者も多くおられます。胃がん、大腸がんの患者と透析の患者の生存率を比較すると、透析患者のほうが低く、がんの第3期のステージとはほぼ同等です(図14)。透析患者の生命予後がこれほど不良なのは、きわめて不自然な状況だと感じています。

当院のオーバーナイトの8時間透析を受けている患者は、全員昼間仕事をされているので、平均年齢は53.1歳と若い特徴があります。その8時間透析20例と6時間透析25例の10年生存率を、それぞれ2014年のJSTDのデータと比較すると、当院の長時間透析のほうが予後がよいことがわかります(図15)。しっかりとリンを除去し、しっかりと食べることで、9年間の死亡は6時間透析で2例、8時間透析では0例とすることができています。

当院に紹介されてきた下肢切断の患者のうち、透析

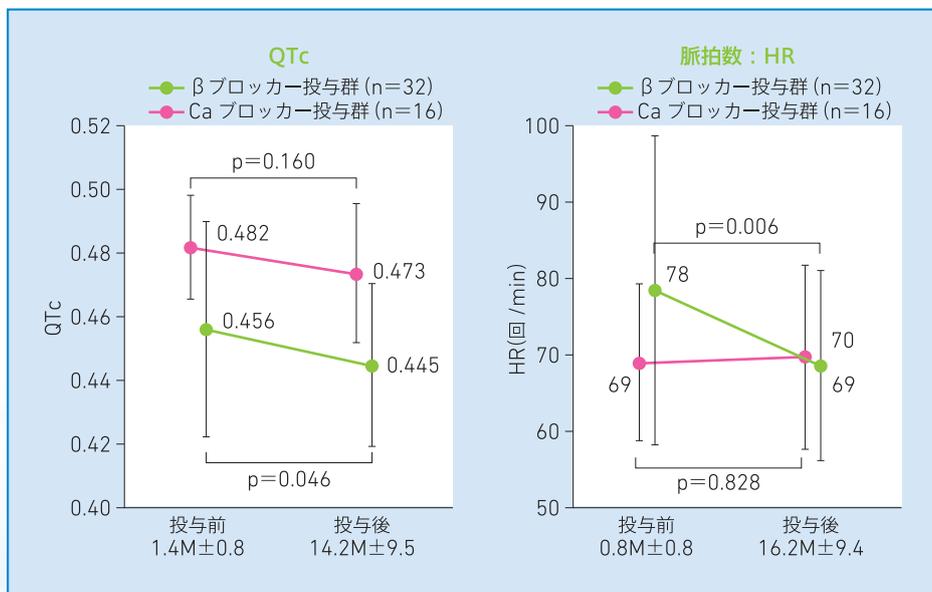


図12 当院 AFD におけるβブロッカーによるQT短縮およびHR低下効果

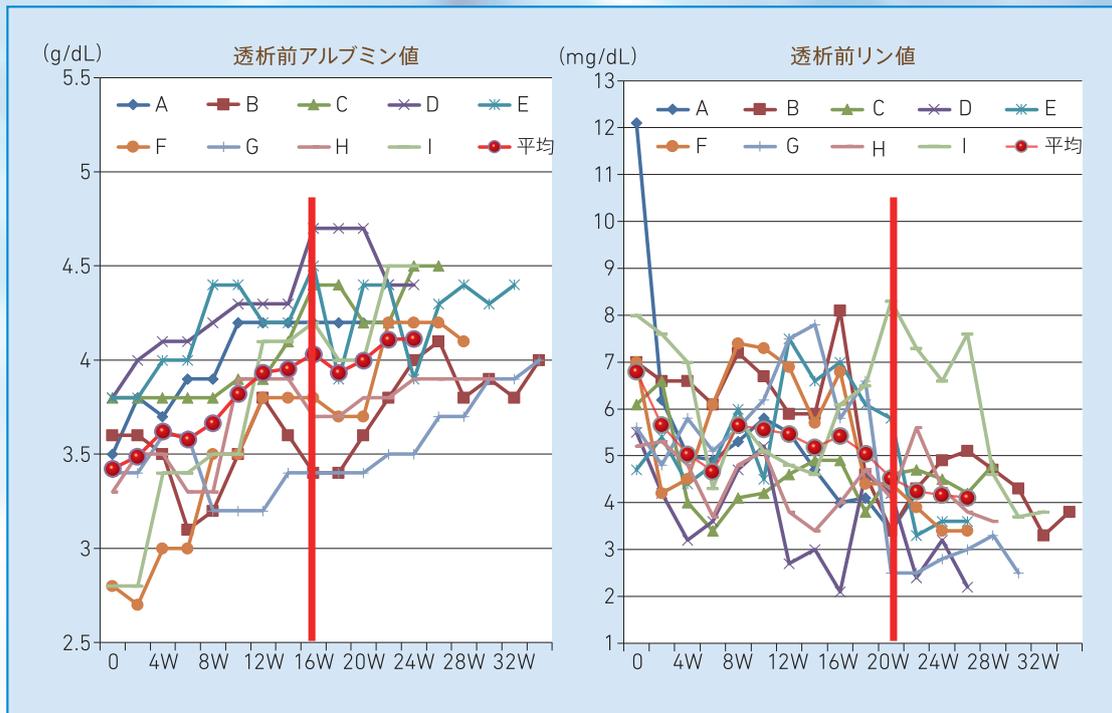


図 13 長時間透析移行後のアルブミンおよびリンの変化

(2012年 茨城県立中央病院・透析センターデータ)

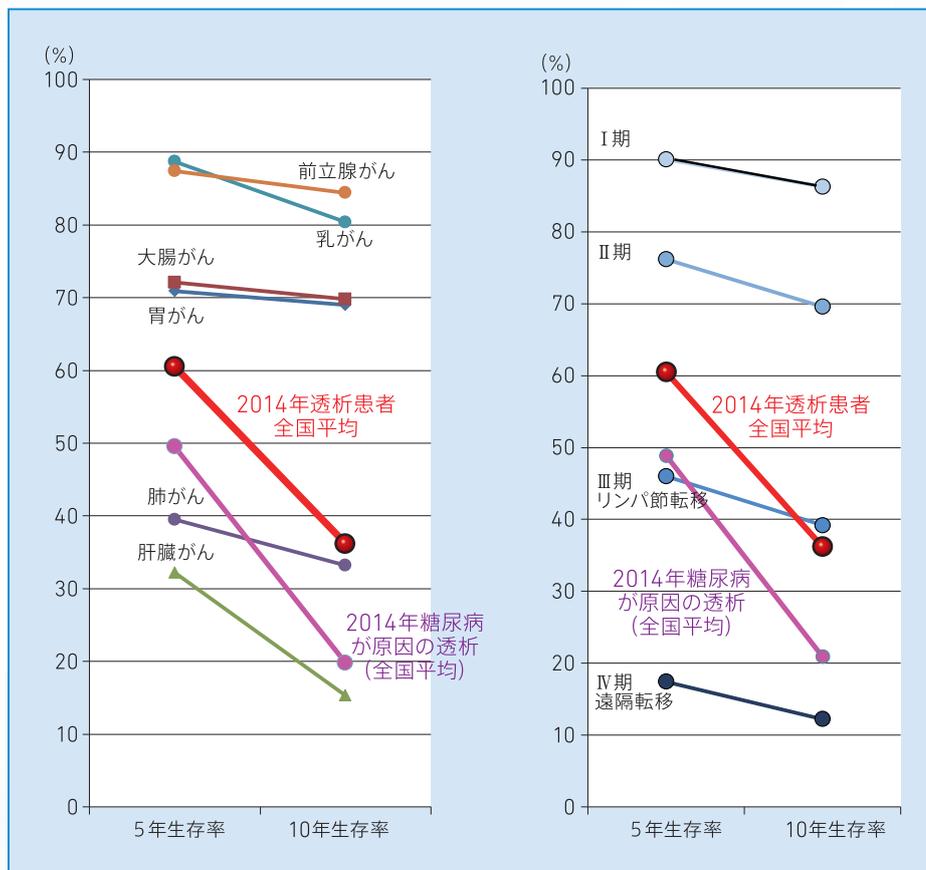


図 14 透析患者とがん患者の生存率の比較

患者の占める割合は35%に上ります。切断肢の左右差をみると右側のほうが多く、両脚の切断に至った例でも、4:1で右側が先でした。腹部大動脈を下肢の分岐のところから10mmごとに10スライスのCT画像を撮り、それぞれ血管の円周に沿って12分割して、各区

分の中に石灰化が認められれば1点としてスコア化しました。仮にすべてが石灰化していれば、10スライス12区分で120点になります。

当院の長時間透析患者と、他院で標準時間透析を受けてCT画像を得られた患者について、上記の方法で

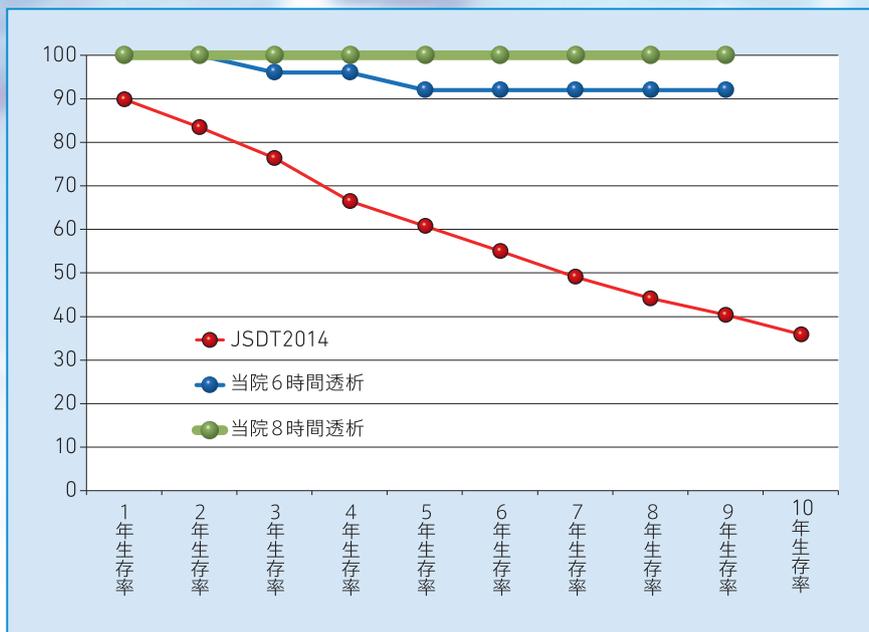


図 15 茨城県立中央病院透析センターにおける長時間透析の予後

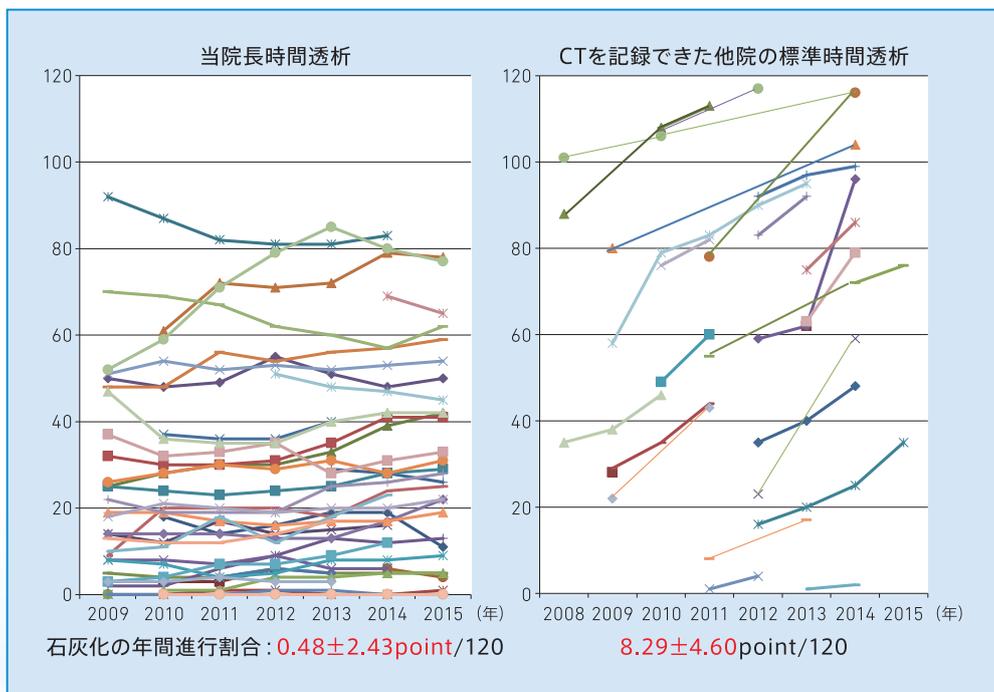


図 16 長時間透析と標準時間透析の下部大動脈石灰化の比較

(2015年 茨城県立中央病院・透析センターデータ)

スコア化して比較すると、長時間透析では開始から1～2年でむしろスコアが下がる例が多くありました(図16)。ただしそのまま改善が続くわけではなく、3年目くらいでスコアの下降は止まり、その後は徐々に石灰化が進行していきます。スコアの変動を年間でみると、長時間透析では1年に0.48ポイントと進行が遅いのに対比、標準時間透析では8.29ポイントであり、リンの除去量が影響している可能性が示唆されました。

結論として、無酢酸透析液と長時間透析はきわめて相性がよく、食事量が増えてアルブミン値が上昇します。また長時間透析では透析量が増えることで、リン値を正常範囲内でコントロールすることが可能になります。その結果、血管中膜の石灰化の進行速度を標準時間透析の1/15まで抑えられ、下肢切断の延長につながることができます。当院の長時間透析患者のうち、下肢切断に至った例はまだ1例もありません。

川西 ありがとうございます。無酢酸透析液を使った長時間透析の前後で、 HCO_3^- はどのように変化しますか。

小林 8時間ではあまり変化がありません。夏季の食欲が落ちたときに、少し上がることはありますが。

川西 カルシウムは下がっているようですね。

小林 はい。これは私も不思議に思っているところで、なかなか理論どおりにはいかないなと感じています。

川西 恐らく、除水量が多いためなのでしょうね。リンはどうでしょうか。

小林 リンは非常によく除去でき、患者さんによっては1mg/dL台まで下がります。

川西 それは下がりがすぎるくらいですね。

本日は、無酢酸透析液を用いた透析について、3人の先生方に素晴らしいデータをご紹介いただきました。すでに10年の使用実績がある無酢酸透析液ですが、生体適合性が高く、良好な栄養パラメータ推移が認められることを、改めて確認できたと思います。より多くの透析患者さんのために、今後、無酢酸透析液がさらに広く用いられるようになることを期待しています。

References

- 1) Kawaguchi T, Tong L, Robinson BM, et al. C-reactive protein and mortality in hemodialysis patients : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephron Clin Pract.* 2011 ; 117 : c167-78.
- 2) Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis : effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 ; 23 : 2337-43.
- 3) Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2015 ; 88 : 1108-16.
- 4) Higuchi T, Yamamoto C, Kuno T, et al. A comparison of bicarbonate hemodialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration on cytokine production. *Ther Apher Dial.* 2004 ; 8 : 460-7.
- 5) Matsuyama K, Tomo T, Kadota J. Acetate-free blood purification can impact improved nutritional status in hemodialysis patients. *J Artif Organs.* 2011 ; 14 : 112-9.
- 6) Tomo T, Shinoda T. Hemodiafiltration - A New Era. (Kawanishi H, Yamashita AC. eds) *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2011, vol168, pp89-98.
- 7) Tomo T, Matsuyama K, Kadota J, et al. Biocompatibility of Acetate-free On-line HDF—Effects on prognostic factors for cardiovascular complications in hemodialysis patients. *腎と透析.* 2010 ; 69 (別冊) : 29-33.
- 8) Rashid G, Benchetrit S, Fishman D, Bernheim J. Effect of advanced glycation end-products on gene expression and synthesis of TNF-alpha and endothelial nitric oxide synthase by endothelial cells. *Kidney Int.* 2004 ; 66 : 1099-106.
- 9) Lee CT, Lee CH, Su Y, et al. The relationship between inflammatory markers, leptin and adiponectin in chronic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs.* 2004 ; 27 : 835-41.
- 10) Matsuyama K, Tomo T, Kadota J. Acetate-free blood purification can impact improved nutritional status in hemodialysis patients. *J Artif Organs.* 2011 ; 14 : 112-9.
- 11) Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol.* 2005 ; 98 : 911-7.
- 12) Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 ; 21 : 1648-51.
- 13) 菅沼信也. 逆濾過無酢酸透析液を利用したJMS社製全自動透析装置による間歇補充型血液透析濾過(I-HDF)の有効性. 全人力・科学力・透析力・for the people 透析医学. 東京, 医薬ジャーナル社, 2014, pp212-6.
- 14) 廣瀬幸恵, 中西昌平, 金鐘一, 深川雅史. 維持透析患者の重炭酸イオン濃度の推定式. 透析会誌. 2010 ; 43 : 919-23.
- 15) 政金生人. 予後向上からみた治療戦略 血液透析(解説/特集). *腎と透析.* 2011 ; 70 (増刊号) : 383-6.
- 16) Oka M, Ohtake T, Mochida Y, et al. Correlation of coronary artery calcification with pre-hemodialysis bicarbonate levels in patients on hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012 ; 16 : 267-71.
- 17) Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014 ; 63 : 528-36.