

# 透析液の生体適合性

～精製地下水からの透析液清浄化と無酢酸透析液による効果～

医療法人誠医会  
松山医院大分腎臓内科  
理事長

松山 和弘



### 略歴

1995年福岡大学医学部医学科卒業、大分医科大学内科学第二講座（現大分大学医学部総合内科学第二講座）入局。2007年5月「旧松山医院」を新築移転し「（医）誠医会 松山医院大分腎臓内科」（大分県大分市）に改称と同時に院長就任。2009年に理事長就任。

日本腎臓学会認定研修施設 日本腎臓学会認定腎臓専門医・同認定指導医  
日本透析医学会認定（大分大学医学部附属病院）教育関連施設 日本透析医学会認定透析専門医  
認定特定非営利法人腎臓病早期発見推進機構（International Kidney Evaluation Association Japan：IKEAJ）実施認定施設

Kazuhiro Matsuyama

## Introduction

透析患者における栄養障害、炎症と動脈硬化の間の強い関連が最近注目されており、StenvinkelらがMalnutrition（貧栄養状態）、Inflammation（炎症）、Atherosclerosis（動脈硬化）についての関連性を報告したのがMIA症候群である<sup>1)</sup>。貧栄養状態も動脈硬化もInflammationに起因すると考えられる。従って、サイトカインの産生と炎症を抑えることは重要である<sup>2)</sup>（図1）。また透析患者において慢性の微細炎症が存在することについても、複数報告されている<sup>3)</sup>。血液透析患者における微細炎症の原因としては、透析療法の間、尿毒症性物質の蓄積<sup>4)</sup>、低分子量物質の蓄積による高浸透圧性ストレス<sup>5)</sup>、フリーラジカル活性増加や接着因子活性化等の報告がされており、透析療法自体も炎症の原因になると考えられる<sup>6)</sup>。透析療法の過程においての刺激としては、透析膜、透析液が挙げられる<sup>7)</sup>。合成高分子透析膜の使用や高度に清浄化された透析液によって炎症反応が減少したとの報告もある<sup>8)</sup>。

透析患者は、図2に示すような生体不適合な状態に囲まれて

いる。ウレミクトキシンが蓄積していく過程で、これら蓄積物質が単球や好中球を刺激し、透析膜自身も刺激を起こすことが知られている。更に透析液については、これまでエンドトキシン対策を中心に論じられてきたが、汚染のことだけではなく、「8～10meq/Lの酢酸」も関与しているのではないかと考えられている。酢酸自身が単球・好中球を刺激してフリーラジカルの増加、サイトカインの産生を促し、これらの炎症によって動脈硬化や、栄養障害を引き起こすのではないかと考えられており、透析液の組成自体が生体適合性に影響を及ぼす可能性がある。

現在、本邦で使用されている透析液は重炭酸ナトリウムをpH調節剤としている。以前は酢酸ナトリウムが用いられていた。重炭酸ナトリウム剤では透析液よりカルシウムが析出してしまうこともあり、酢酸をpH調節剤として使用することが適していたからである<sup>9)</sup>。しかし、酢酸の有害反応として透析低血圧や循環器疾患等との関連報告もあり<sup>10)</sup>、透析液は主に重炭酸で構成されるようになってきた。それでも、重炭酸透析液中にはカルシウムとマグネシウムの析出化を防ぐ添加剤として

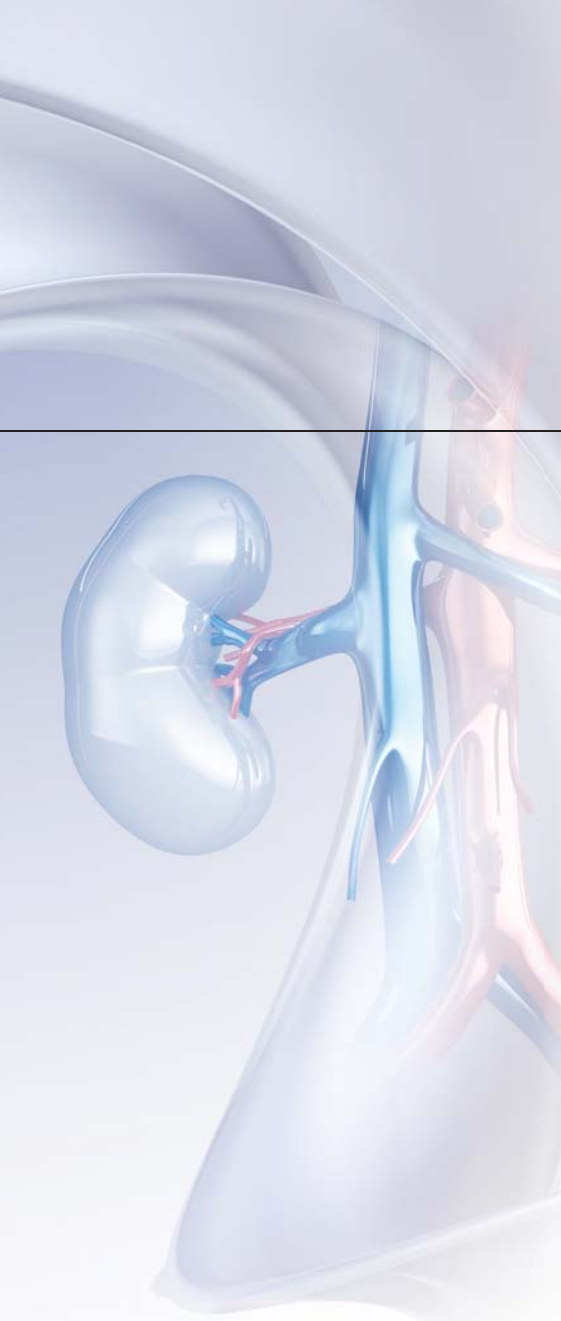


図1 貧栄養状態、炎症反応と粥状動脈硬化性心血管障害の悪循環

文献 1)、2) より

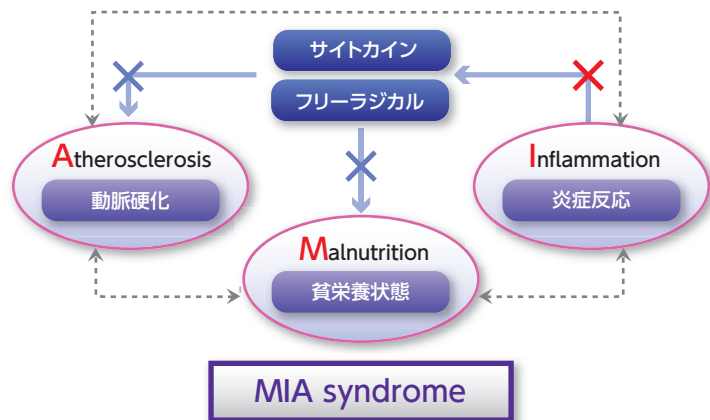
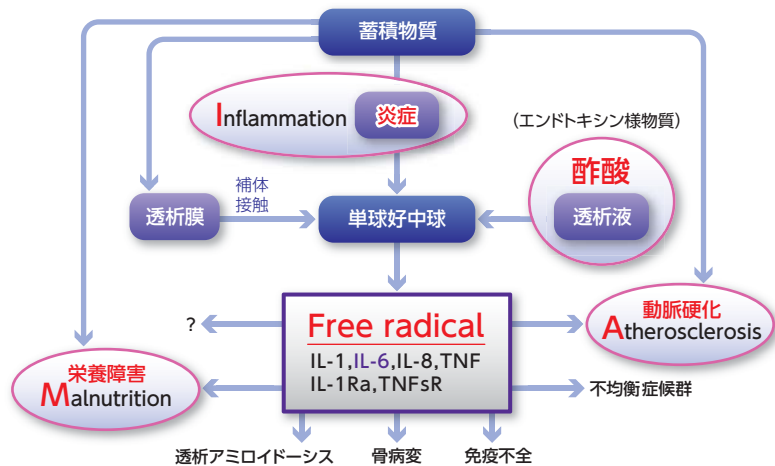


図2 生体不適合性(炎症)と透析関連合併症



8meq/L程度の少量の酢酸が含まれている。この微量の酢酸が生体適合性に影響を及ぼす可能性がある。

透析液に少量含まれている酢酸に関する報告では、Grandiらが、acetate-free biofiltration liquidに低濃度4mmolの少量の酢酸を追加すると、従来の透析を受けている不安定な患者が心臓障害を引き起こす可能性を報告している<sup>11)</sup>。Amoreらは、低濃度4mmol/Lの酢酸で内皮細胞のNO合成酵素活性を増強することを報告している<sup>12)</sup>。Higuchiらは無酢酸の血液浄化療法であるacetate free biofiltration (以下AFB)において最もサイトカインの産生が少なく、酢酸を微量に含む重炭酸透析においてサイトカイン産生が最も多かったと報告している<sup>13)</sup>。

Todeschiniらの「AFBと重炭酸透析液におけるスーパーオキシド産生の比較評価」では、好中球からのスーパーオキシドの産生は、酢酸を少量に含んでいる重炭酸透析に比べて、AFBの方が少なかったと報告している<sup>14)</sup>。これらの報告は、透析液中に含まれる微量な酢酸でも、血液浄化療法の過程における微細炎症を誘発することを示唆している。

2007年より日本でも無酢酸透析液が臨床使用できるようになった。この透析液には酢酸は含まれておらず、重炭酸濃度

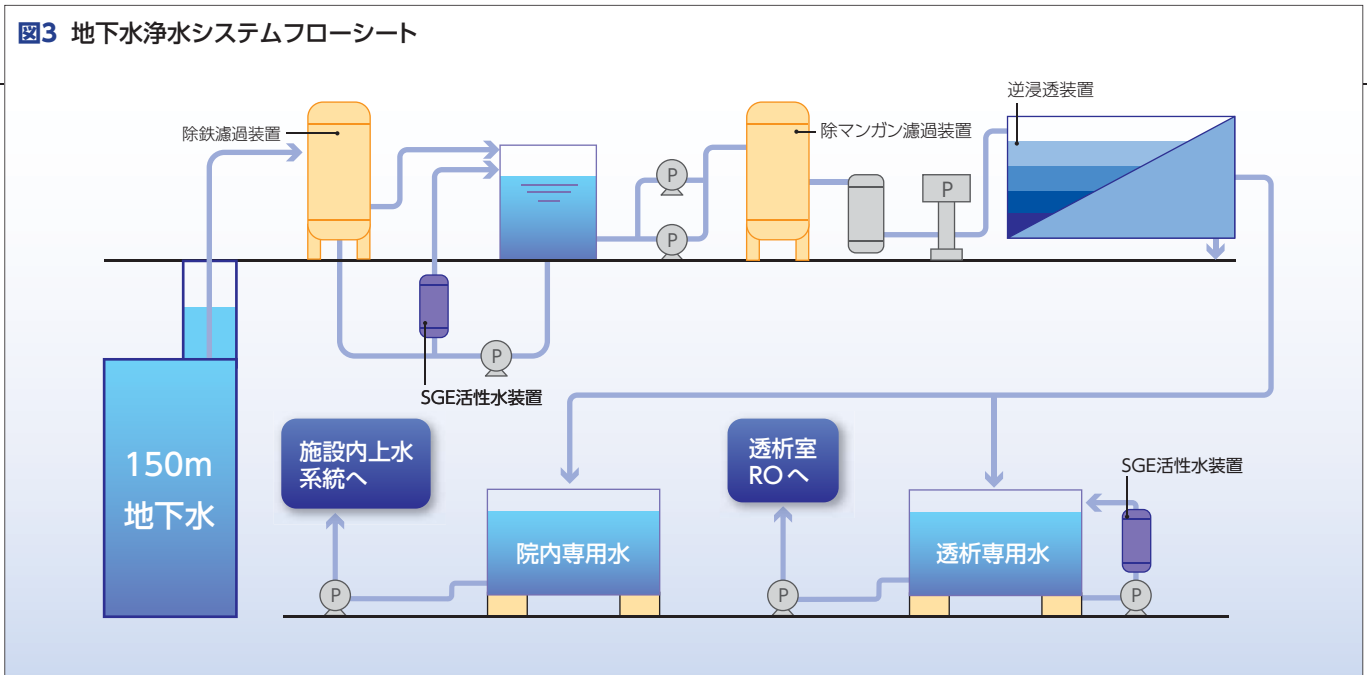
が35meq/Lと高く、クエン酸がCaの結晶化を予防するために添加されている。従来の透析液から8meq/Lの酢酸を取り除くことによって血液浄化過程における微細炎症の改善は見られるのか、微細炎症の改善は栄養状態にどのような影響を及ぼすのかについて評価した。2007年より使用可能となった無酢酸透析液と重炭酸透析液との比較報告は少なく、また、現在までオンライン血液透析濾過法での比較報告はない。

今回、安定期維持透析患者において従来の酢酸含有重炭酸透析液と無酢酸重炭酸透析液を超浄化された精製地下水より作成し、おのおのをオンライン血液透析濾過法にて実施し、比較検討を行った。

## Materials and methods / Patients

対象患者より説明に同意を得たうえで、倫理的原則にもとづき施行した。研究対象患者は、男性13名、女性11名、平均年齢58歳、平均透析歴10年。原疾患は、慢性糸球体腎炎20名、糖尿病性腎症2名、多発性嚢胞腎1名、腎硬化症1名、計24名で、検討解析を実施した。

図3 地下水浄水システムフローシート



## Purification system for dialysis fluid

本研究に使用した透析液について地下水浄水システムフローシートを図3に示す。地下150mから自噴する地下水は除鉄・除マンガン濾過装置を通過後、逆浸透装置(RO)を経て院内専用タンクと透析専用タンクの2系統に備蓄される。精製地下水と水道水(市水)の生物学的汚染度の比較を表1に示すように、精製地下水から透析液を作成する過程の原水レベルで桁外れの高い清浄度を示している。透析液作成には、専用タンクから専用配管で透析機械室内逆浸透装置(RO)へ直結する。

透析室内の透析液浄化システムを図4に示す。精製地下水は透析室の逆浸透装置で更に精製された透析用水として、500Lのタンクより機械室の小循環ラインと、ETRF(endotoxin捕捉フィルター)を介して各透析監視装置全体を循環するラインに流れる。供給装置と透析液溶解装置のラインにもETRFを設置し、第1超純粋透析液エリアとした。また、供給装置からの透析液循環ラインと各コンソールにETRFを設置し、第2、第3超純粋透析液エリアを形成した。RO装置およびRO水供給ラインは熱水消毒対応で、供給装置以降のラインは熱水消毒と薬液消毒対応とした。透析液溶解装置は薬液消毒対応とした。このシステムによる透析液清浄度は、透析装置末端において細菌レベル $10^{-6}$ CFU/mL未満で、かつendotoxin(ET)は検出測定感度以下の補充用透析液となる。透析液清浄度は実測値かつ工程管理値となり、最終ETRF直前の透析液は、オンライン血液透析濾過法を行う場合に必要とされるISO国際標準化機構が定めた補充用透析液の水質基準を満たしている。

表1 精製地下水と水道水(市水)の生物学的汚染の比較

	ET活性値	生菌数 (従属栄養細菌)
水道水 (市水)	15EU/mL	管理目標値 2,000CFU/mL以下
精製地下水	0.08±0.1EU/mL	2.8±1.2CFU/mL

※水道水は施設内の市水末端蛇口より採取  
ET: endotoxin

【補足：細菌数の $10^{-6}$ CFU/mL未満の適合性を実測で示すことは不可能であり、バリデーション※によって担保される】

※バリデーション：製品製造システムの適格性と製品の品質保証という概念。「製造所の構造設備並びに手順、工程、その他の製造管理および品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文章化すること」とされている。[\[参考URL\]](#)

## Conditions and procedure for online HDF

本研究の血液浄化方法はオンライン血液透析濾過法で実施した。希釈方法は前希釈法とし、オンライン血液透析濾過法の条件は置換液流量：1時間当たり12～21L、血液流量：200～350mL/分、透析液流量：500～700mL/分、治療時間：4～5時間を実施した。

本研究で使用した2つの透析液の組成を表2に示す。酢酸

図4 透析液供給システムフロー

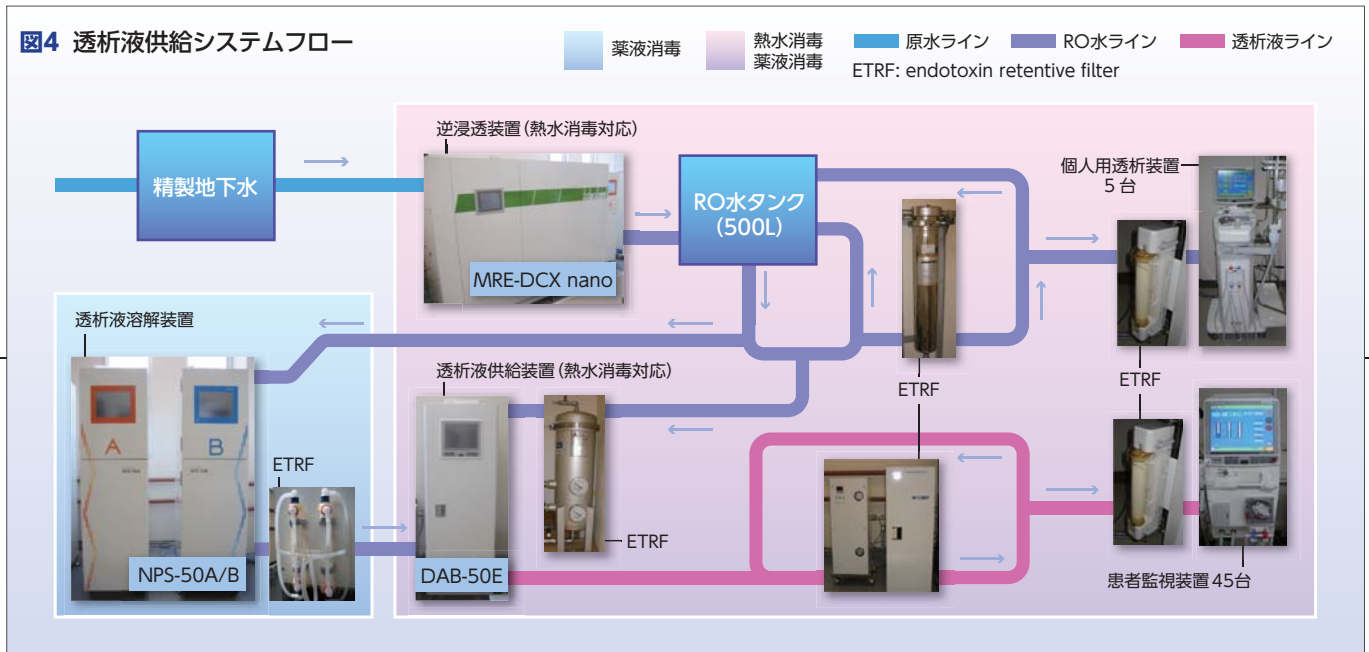


表2 本研究で使用した2つの透析液の組成

The compositions of ACD and AFD fluids approved and authorized in Japan were tested in this study and are presented in Table 2.

Table 2 Composition of dialysis fluids tested in the present study

	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mEq/L)	Mg (mEq/L)	Cl (mEq/L)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	Acetate (mEq/L)	Glucose (g/L)
Acetate(-) dialysate*	140	2.0	3.0	1.0	111	35	—	1.5
Acetate(+) dialysate	140	2.0	2.5	1.0	114.5	25	8	1.5

\* Citrate 2 mEq/L is added

AFD — acetate-free bicarbonate buffered dialysis

ACD — conventional acetate-containing bicarbonate buffered dialysis

8meq/Lを含む酢酸含有重炭酸透析液をACDとする。酢酸を除いた無酢酸重炭酸透析液をAFDとする。冒頭でも述べたように、2007年より血液透析用に使用可能となったこの酢酸を含まない透析液は重炭酸濃度が35meq/Lと高く、クエン酸がCaの結晶化を予防するための調整液として2meq/Lが添加されている。

2007年5月1日の施設移転に伴い、原水から透析液作成過程までを前項で述べたシステムとし、治療を開始して1ヵ月間を事前調査期間として酢酸含有ACDでのオンライン血液透析濾過を施行。続く3ヵ月間（2007年6月1日～8月31日）のオンライン血液透析濾過は継続ACDを用いて治療を行い、その後の3ヵ月間（2007年9月1日～11月30日）のオンライン血液透析濾過は、無酢酸AFDで治療を行った。なお、本研究の期間の透析条件として(1)フィルター（膜面積・素材）、(2)血流量、透析液流量、基礎体重、(3)内服薬（種類、投薬量）、ESA製剤（種類・量）を変更しないことを条件とした。変更条件は透析液のみであり、ACDからAFDへの変更のみとした。

## Measurements and analysis

本研究のプロトコル評価マーカーのサンプリング項目について、図5に示す。最初の1ヵ月間は、事前調査登録期間を設けて

従来のACDで治療を実施。開始時のサンプリングとして、CRP・Alb・PCR・%Cr indexの4項目評価を実施。引続き行われるACDでの治療終了3ヵ月目とAFDでの治療3ヵ月目となる各セッションの終了時において、最初の4項目に加えて炎症指標マーカーとしてのIL6、栄養指標マーカーとしてLeptinとNPYを測定した。なお、pHとHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>については、透析開始前にサンプリングを実施した。関連する2群間の検定はスチューデントTテスト・ペアT検定を行い、p値5%未満を有意とした。

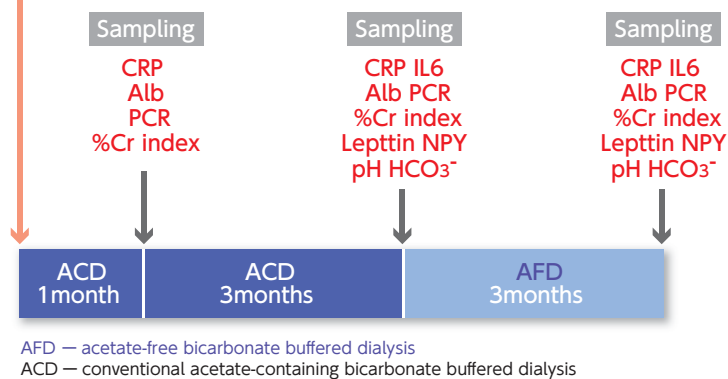
## Results

解析結果を表3、表4に示す。血液浄化前pHはACD群に比較して、AFD群では有意に血液浄化前pHが高い結果となった。血液浄化前HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>はACD群に比較して、AFD群では有意に血液浄化前HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>が高い結果となった。LeptinはACD群に比較して、AFD群では有意にLeptinが低い結果となった。NPYはACD群に比較して、AFD群では有意にNPYが高い結果となった。IL-6はACD群に比較して、AFD群では有意にIL-6が低い結果となった。CRPはACD群に比較して、AFD群では有意にCRPが低い結果となった。AlbとPCRはACD群に比較してAFD群でAlbとPCRが高い傾向は見られたが、有意差はみられなかった。%Cr indexはACD群に比較して、AFD群では有意に%Cr indexが高い結果となった。



図5 本研究のプロトコル評価マーカーのサンプリング項目

New purification system founded



・炎症指標

C-reactive protein : CRP (FALCO biosystems Ltd.) and interleukin-6 : IL-6 (R&D Systems, USA) as markers related to inflammation.

・栄養指標

Leptin (IBL, Japan), neuropeptide Y : NPY (BACHEM, USA) and Albumin : Alb (FALCO Biosystems Ltd.) as markers related to nutrition. PCR and %creatinine (Cr) index were calculated using the equations.

・血液ガス

pH and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : ACD & AFD session 終了3ヵ月血液浄化開始前 (GASTAT602i, Techno Mrdica Co. Ltd)

・2群間検定

スチューデントTテスト(ペアT検定)を用いて行い、P<0.05を有意とした。

表3 解析結果①

Table 3 Comparison between conventional acetate-containing bicarbonate buffered dialysis and acetate-free bicarbonate buffered dialysis

	ACD (n=24)	AFD (n=24)	p value
pH	7.368±0.033	7.381±0.036	p<0.05
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	19.6±2.3	21.3±1.6	p<0.01
IL-6 (pg/mL)	8.247±7.08	5.594±2.57	p<0.05
Leptin (ng/mL)	3.28±10.79	2.57±9.24	p<0.05
NPY (ng/mL)	0.363±0.086	0.408±0.109	p<0.05

Data are expressed as mean ± SD of 24 patients  
 P values are shown at a statistically significant level for comparison between ACD and AFD by paired t test  
 Predialysis blood was sampled at the end of AFD and ACD phases during their respective 3-months periods  
 ACD conventional acetate-containing bicarbonate-buffered dialysis,  
 AFD acetate-free bicarbonate-buffered dialysis

表4 解析結果②

Table 4 Comparison between the start and end of conventional acetate-containing bicarbonate buffered dialysis, and the end of acetate-free bicarbonate buffered dialysis

	Pre-ACD (n=24)	Post-ACD (n=24)	Post-AFD (n=24)
CRP (mg/dL)	0.093±0.081	0.096±0.089	0.055±0.016*#
Alb (g/dL)	3.68±0.21	3.67±0.23	3.71±0.28
PCR (g/kg/day)	0.92±0.154	0.921±0.148	0.926±0.149
%Cr index (%)	106.3±26.2	106.1±26.5	110.8±27.9*#

Data are expressed as mean ± SD of 24 patients  
 For other comparisons, no significant differences were observed (paired t test)  
 Predialysis blood was sampled at the start (the first point) of ACD and at the end of ACD and AFD phases during their respective 3-months periods  
 Pre-ACD at the start (the first point) of conventional acetate-containing bicarbonate-buffered dialysis, Post-ACD at the end of conventional acetate-containing bicarbonate-buffered dialysis, Post-AFD at the end of acetate-free bicarbonate-buffered dialysis  
 \* P<0.05 significantly different from pre-ACD (paired t test)  
 # P<0.05 significantly different from post-ACD (paired t test)

## Discussion

### <pHとHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>

酢酸透析液の問題点としては、酢酸不耐等により循環動態に悪影響を及ぼすことが報告され、重炭酸透析液が普及してきた<sup>10)</sup>。本邦で使用されている透析液の多くは重炭酸透析液であり、この重炭酸透析液には塩析出予防のために酢酸が 8meq/L程度含まれている。

pHとHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>は、血液浄化前値にてAFD群にて有意に上昇した。この原因としてはAFDではHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>が35meq/Lとより高いことが、影響している。重炭酸が低いことは透析患者においてリスクであり、K/DOQIガイドラインでは、血液浄化前のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>は22meq/L以上が望ましいとしている<sup>15)</sup>。今回の検討は、AFD群で血液浄化前HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>は21.3±1.6meq/Lであった。この値は血液浄化終了後2日間開いた月曜日または火曜日のものである。K-DOQIガイドラインの基準は1日空いた後の血液浄化前のものであり、1日空いた時点ではこの基準を満たしていることが推測される。

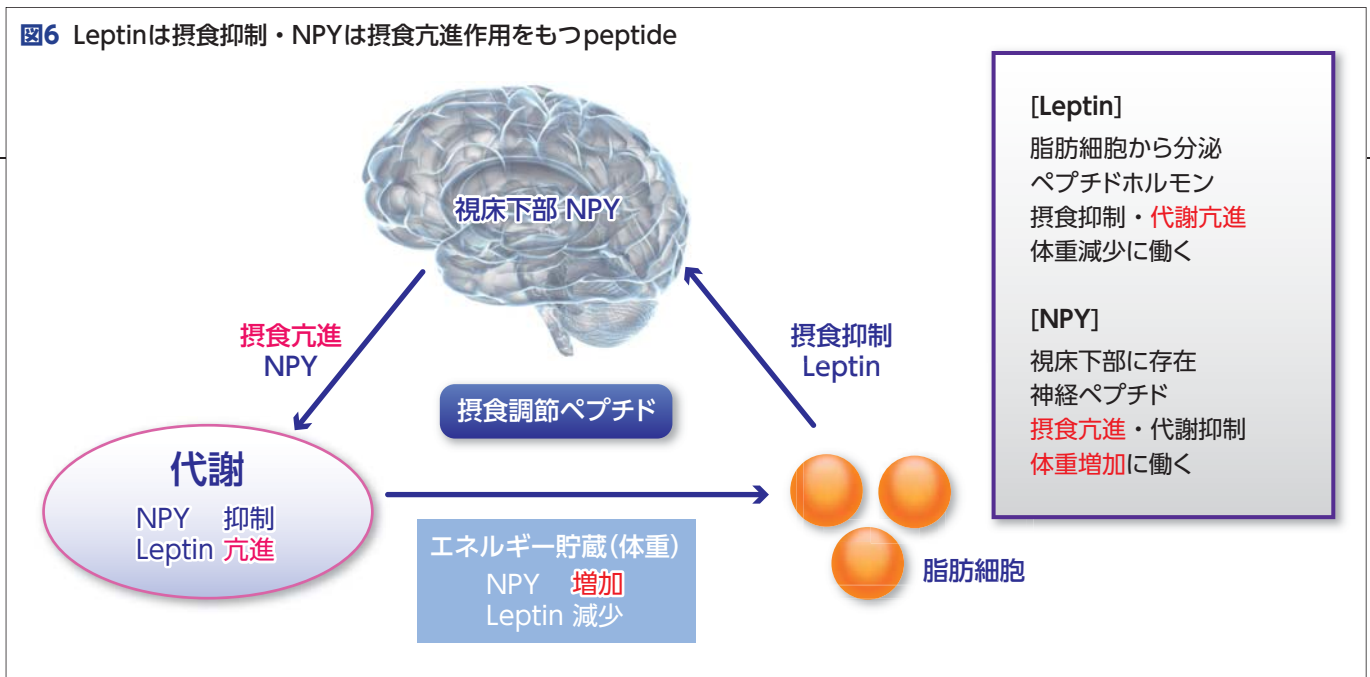
### <LeptinとNPY>

栄養状態に関連するbiomarkersとしてのLeptinとNPYについては、AFD群においてLeptinは有意に減少し、NPYは有意に上昇した。Leptinは、食欲中枢を抑制するpeptideとして知られている。Leptinは維持透析患者において炎症と正相関するとの報告があり<sup>16)</sup>、炎症の改善により低下したと考えられる。NPYはLeptinと相対する作用をもつpeptideであり、視床下部で調整され、Leptinが減少したことにより上昇したとも考えられる(図6)。また、酢酸透析においてはNPYの上昇が認められず、重炭酸透析においてNPYの上昇が認められたとの報告もあり<sup>17)</sup>、無酢酸であることが影響しているのかもしれない。

### <CRPとIL6>

炎症指標としてのCRPとIL-6は、AFDを用いたオンライン血液透析濾過療法においてACD群と比較し、いずれも有意に減少した。今回の検討では、透析液の清浄度は透析装置末端において細菌レベル10<sup>-6</sup>CFU/mL未満、endotoxin 検出感度以下を、研究期間中終始維持しており、内服薬およびESA製剤(内容・量)、血液浄化フィルター(膜素材・面積)、血液浄化

図6 Leptinは摂食抑制・NPYは摂食亢進作用をもつpeptide



の条件は変更しておらず、これらの影響は考えにくい。Higuchiらは酢酸含有重炭酸透析に比較し、AFBにおいてサイトカインの産性が有意に少ないことを報告しており<sup>13)</sup>、無酢酸による影響ではないかと推測される。IL-6の誘導でCRPは産生されるが<sup>18)</sup>、そのIL-6産性が減少したことがCRPの減少にもつながったと考えられる。また、CRPもIL-6も維持透析患者の生命予後の予測因子であるとの報告<sup>19)</sup>もあり、これらの改善は生命予後の改善にもつながることが期待される。

#### <AlbとPCR>

AlbとPCRはともに、ACDでの治療およびAFDでの治療比較に有意差を認めなかった。Leptinが低下してNPYが上昇したという結果を受けて、摂食が亢進したならば栄養指標であるAlbおよびPCRは上昇することを予測したが、解析上は有意差を認めなかった。しかし、いずれの指標もACD群と比較し、AFD群では若干の上昇傾向は確認できた。

#### <%Cr index>

平均的患者の筋肉量は、患者の性別、年齢によって異なる。患者の栄養状態を評価する際には、Creatinine indexそのものを使用するよりも、評価しようとしている患者と同性、同年齢のCreatinine index<sup>20)</sup>に対する患者のCreatinine indexの百分率である%Creatinine indexを用いるのが妥当であると考えられる。Creatinine産生速度は、透析の予後を左右する極めて重要な指標であることが分かっており、日本においては日本透析医学会統計調査委員会の調査対象となる重要なパラメータである。日本での算出方法は、新里の式が一般化されている<sup>21)</sup>。%Cr indexは、AFD群において有意に上昇した。%Cr indexは、筋肉量を反映すると解釈されている。%Cr indexの上昇は、筋肉量の増加、すなわち栄養状態の改善を

示唆すると考えられる。%Cr indexの増加が得られた原因も炎症反応改善が影響していると推測され、Kaizuらは透析患者において、IL-6は栄養状態(Alb、Cre、体重、腕の筋面積)に影響することを報告している<sup>22)</sup>。HaddadらはIL-6により筋萎縮が起きるとの報告している<sup>23)</sup>。

今回の検討においてIL-6の低下が認められており、この改善が筋肉量の増加につながったのかもしれない。%Cr indexの改善変化は、Leptinの低下とNPYの上昇によって食欲亢進の影響によるのかもしれない。pHとHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の血液浄化前値は、AFD群で有意に上昇した点から、代謝性アシドーシスの改善が、タンパク異化亢進と栄養状態改善に関係しているのかもしれない<sup>24) 25)</sup>。

#### <Limitations>

本研究では症例数が24と少ないこと、(ACD → AFD → ACD)の完全なるcross-over studyができなかったこと、研究参加の一部の患者に同意が得られなかったこと、また血液浄化法としてオンライン血液透析濾過症例においてのみの結果であって、一般的な血液透析症例での検討も必要であり、今後の課題が残る。日本の多くの施設では本研究のシステムと同様、一度に透析液を多人数の透析患者へ供給することが可能なセントラル透析液供給システム(Central Dialysis fluid Delivery System: CDDS)を採用しているため、cross-over studyを施行する場合、本研究の対象患者以外も透析液の変更を余儀なくされることから、完全なcross-over studyが施行しにくいことが挙げられる。

#### <Conclusion>

透析患者の微細炎症の原因は透析療法、腎不全病態にともなう生体不適合因子である(図2)。血液浄化において、透析液

に含まれる微量な酢酸でも生体には不適合と考えられる。原水は精製地下水とし、透析液清浄化は極限を目指し、バリデーションによる透析液供給システム(図3、4)から作成した無酢酸重炭酸透析液でのオンライン血液透析濾過療法は、酢酸含有重炭酸透析液によるオンライン血液透析濾過療法と比較し、有意差をもって微細炎症反応を軽減し、かつ栄養指標の改善を伴うことを示した。透析液に含まれる少量の酢酸は、血液浄化

においては生体的には不適合である可能性を示した。無酢酸にすることによる生体適合性の向上は、抗炎症効果につながると考えられる。無酢酸血液浄化法は従来の酢酸含有重炭酸血液浄化よりも生体適合性を改善させ、生体適合性の改善はMIA症候群の発症と進展予防に影響を及ぼし、透析患者の合併症を抑制することができるのではないかと期待できる。

### 参考文献

- 1) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1899-911.
- 2) Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 15:953-960, 2000
- 3) Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:648-58.
- 4) Rashid G, Bencherit 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.
- 5) Kültz D. Hyperosmolality triggers oxidative damage in kidney cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:9177-8.
- 6) Kawabata K, Nakai S, Miwa M, Sugiura T, Otsuka Y, Shinzato T, Hiki N, Tomimatsu I, Ushida Y, Hosono F, Maeda K. CD31 expression on leukocytes is downregulated in vivo during hemodialysis. *Nephron.* 2001;89:153-60.
- 7) Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8:369-82.
- 8) Bossola M, Sanguinetti M, Scribano D, Zuppi C, Giungi S, Luciani G, Torelli R, Posteraro B, Fadda G, Tazza L. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:379-85.
- 9) Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, Scribner BH. Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1964;10:110-5
- 10) Graefe U, Follette WC, Vizzo JE, Goodisman LD, Scribner BH. Reduction in dialysis-induced morbidity and vascular instability with the use of bicarbonate in dialysate. *Proc Clin Dial Transplant Forum.* 1976;6:203-9.
- 11) Grandi E, Govoni M, Furini S, Severi S, Giordano E, Santoro A, Cavalcanti S. Induction of NO synthase 2 in ventricular cardiomyocytes incubated with a conventional bicarbonate dialysis bath. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2192-7.
- 12) Amore A, Cirina P, Mitola S, Peruzzi L, Bonaudo R, Gianoglio B, Coppo R. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1431-6.
- 13) Higuchi T, Yamamoto C, Kuno T, Okada K, Soma M, Fukuda N, Nagura Y, Takahashi S, Matsumoto K. A comparison of bicarbonate hemodialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration on cytokine production. *Ther Apher Dial.* 2004;8:460-7.
- 14) Todeschini M, Macconi D, Fernández NG, Ghilardi M, Anabaya A, Binda E, Morigi M, Cattaneo D, Perticucci E, Remuzzi G, Noris M. Effect of acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:783-93.
- 15) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:S1-140.
- 16) Lam MF, Leung JC, Lo WK, Tam S, Chong MC, Lui SL, Tse KC, Chan TM, Lai KN. Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1445-50.
- 17) Hegbrant J, Mårtensson L, Thysell H, Ekman R, Boberg U. Changes in plasma levels of vasoactive substances during routine acetate and bicarbonate hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1994;41: 06-12.
- 18) Weinhold B, Bader A, Poli V, Rüter U. Interleukin-6 is necessary, but not sufficient, for induction of the human C-reactive protein gene in vivo. *Biochem J.* 1997;325:617-21.
- 19) Stenvinkel P, Lindholm B. C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it? *Blood Purif.* 2005;23:72-8.
- 20) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 21) Shinzato T, et al: Method to calculate creatinine generation rate using pre- and postdialysis creatinine concentrations. *Artif Organs* 864-872, 1997.
- 22) Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:93-100.
- 23) Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol.* 2005;98:911-7.
- 24) Lofberg E, Gutierrez A, Anderstam B, Wernerman J, Bergstrom J, Price SR, Mitch WE, Alvestrand A. Effect of bicarbonate on muscle protein in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:419-29.
- 25) de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2075-84.

[参考 URL] General Principles of Software Validation : Final Guidance for Industry and FDA Staff. Document issued on January 11, 2002  
<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm085281.htm> (2011年12月現在)