

特集：腎臓学この一年の進歩

# 血液浄化療法 Renal Replacement Therapy(RRT)の 現況と新たなる展開

川口良人

## はじめに

現在、世界の末期腎不全患者数は122カ国からの集計によると178万3,000人であり、毎年誕生する小児数よりも腎不全患者の増加が上回っている状況にある。renal replacement therapy(RRT)の内訳は、23%が腎移植、血液透析(HD)68.5%、腹膜透析(PD)8.4%である<sup>1)</sup>。これは、集計された国々の医療レベル、医療に費やされる費用のレベル、社会構造など多くの相違点が存在することを無視した分類であり、この治療形態の分布を真の global standard と捉えることには無理があろう。しかしながら、医療先進国に居住する患者が大部分を占めるこの集計結果からすると、世界で米国(32万人)に次いで多数の透析患者(25万7,765人)が存在するわが国の腎不全医療は、HD(96.2%)が大部分を占め、PD(3.7%)が少なく<sup>2)</sup>、移植がさらに少ないという現況はきわめて偏向した治療形態にあると言えよう。3~4時間のHDを週に3回医療施設において実施する治療が最も日常的な透析形態であるとしてすでに4半世紀以上が過ぎた。この間、わが国のどこに居住していても、公的医療費により生命の続く限り、合併症を含めて治療を受けることができ、かつ生命の長期維持が実現できたという点において、世界のどの国においてもみることができない多大な成果を上げることができたと言える。しかし透析医療の現状をみると高らかに勝利のラッパを吹ける状況にあるとは誰も考えてはいないであろう。実際、治療が困難な合併症より著しく損なわれたQOLのまま、決められた治療を継続せざるをえない症例も少なくない。従来の慣習的とも言えるHD治療形態をもう一度、体液異常の是正、尿毒素の除去、合併症の発症防止、栄養学的回復、

運動・精神神経機能の回復、活力の回復のためにどのように展開していかなければならないかを考えるときに来てい  
るのではなかろうか。まさに、透析医療においてシステム、機材、操作、医療経済などについてのイノベーションの時期を迎えようとしている。

本稿では、具体的に4つの分野、手段に集約して私見を述べたい。

## 治療形態・制度の改革

無尿の患者において“1回3~4時間のHDを週に3回実施するという治療法は、本来の腎臓がもつ機能を適正に代行している”とは誰も考えていないにもかかわらず、医師も、患者も、行政も、確立された治療形態として容認して30年間も改革がなされていない(一部の篤志家がこの殻を破り長時間透析を実施しているが)。すなわち、生命維持のための minimal requirement に満足し、更なる、より大きな効果の獲得 maximum effect を指向せずに過ぎてきてしまったと言える。その結果として治療困難な透析関連合併症を作り出してしまったと言える。

今日の透析医療の実態は、商業に譬えるならば、古手の専門店が30年も変わらぬ店で、変わらぬ良い品質の製品を決められた方法で作られ、商いをし、従業員も、お客さんも年をとり、店も老朽化し、そのうえ、倒産はしないまでも、店を新しくしたり、扱う商品の品数を増やしたり、新しいモデルの商品の開発を行うだけの利益は上がり、材料を提供する業者も、創作に携わる店員も意欲を失いつつあり、店主は近頃儲けが少ないと小言を言っている姿に似ている。

現在の機器と技術を用いるという条件下に、この不完全な治療形態を改善するために考えられる方法は、明らかに良好な成績が示されている連日透析である<sup>3-5)</sup>。この治療

形態を実現するためには家庭 HD が最も望ましい。しかし、この家庭 HD の発展を阻害している大きな要因には 2 つあり、その第一は家庭透析を管理する医療施設は有床施設に限るという医療規制であり、緊急時に収容するセンター施設が決定されていても認可されない医療制度の欠陥である。実際にわが国の透析医療の 90% を担っているのは、無床の、いわゆるサテライトと称されている施設であり、医療制度自らが病診連携を否定しているのが現実である。実際にサテライトにおいて日常透析を受けている患者から家庭 HD の希望は少なくなく、トレーニングの希望者はあるにもかかわらず、実現できないジレンマは計り知れない。病診連携ネットワークを活用し、サテライト施設の管理の下に家庭における連日透析の実現が望まれる。

第二の要因として、わが国の狭い住宅事情があげられる。この要因を打破するためには、現在のサテライトの一部を施設の機器を借りて患者自身が行う透析に開放するいわゆる limited care 方式がある。実際にフランスではこの方式を実現させ、良好な成績をあげている。多数の患者が自らが機器をセットし、自己穿刺(一部ではナースが支援を行う)による透析を実施し、機器の後片付けも行って帰宅する、この方式により、連日透析が可能となり長期透析の合併症が防止されている。また、サテライトにおける少ない専門職をより重篤な患者のケアに効率よく向けることもできよう。

### テクノロジーの活用

従来、HD の分野においては透析液の作製の自動化、透析中のモニタリングと緊急停止機構、および透析実施状況の記録にのみテクノロジーの応用はとどまっており、治療操作への積極的な応用はなかった。わが国で世界に先駆けて開発された全自動透析装置<sup>6)</sup>の臨床応用は、透析医療の省力化につながり、不足している医療要員をより必要とする患者に向けることができるという大きなメリットを生み出すであろう。さらに前述の家庭 HD、limited care 方式に活用できる点からも画期的と言える。全自動透析装置は先端医療ではなく日常の医療に活用されるべきであり、具体的にはこの装置を効率よく使用し、そのメリットを患者に還元できるように努めることが透析医療スタッフに課せられた課題である。この装置の開発の成果が省力化による人件費の軽減という点にとどまるならば、将来の透析医療の発展に寄与することはできないであろう。

透析液の純化による透析治療そのものの質的向上は、長

期透析に関連して発症する可能性の高い合併症の予防、進展阻止、および新たな透析治療法(例: on-line HDF など)の実用化に寄与するであろう。日本透析医学会、透析医会から世界で最も厳しい基準が示され<sup>7)</sup>、さらに、透析機器システムにおけるエンドトキシンなどのサンプル最終部位、測定の時間的間隔、対応などに関する勧告が明確に示されたことは誇るべきことである。このように質の良い透析治療を支える作業に対しては、当然、経済的裏づけが必要で、それがなければこの進歩はとどまってしまうであろう。行政の認識が待たれるところである。

### 細胞工学と人工臓器の融合

いかに優れた濾過機能を有する血液浄化装置であっても、ヒトの腎臓の持つ体液調節機能、内分泌物質産生・不活化機能、代謝物の解毒機能は望めるべくもない。この事実は、原理的には Kolff の時代の “Artificial” kidney からいまだ進化していないと言える。最近の生物工学の技術的進歩はヒトの多彩な尿細管細胞機能を人工透析機器に融合させることを可能にし、実際に急性腎不全治療において治験が行われている<sup>8)</sup>。この進化は腎機能不全により起こっている waste products の除去という透析療法から、生体内環境の恒常性維持<sup>10)</sup>という腎臓本来の機能を付加させようとする試みであり、将来の腎不全医療における新しい展開を示すものである。わが国の優れた細胞工学技術と繊細な医療機器工学のジョイントが期待される。

### PD の有効活用と更なる展開

透析導入後の残腎機能の維持が、在宅医療、自己管理医療の面のみではなく、いかなる RRT においても、生命予後を左右し、合併症の発症時期の遅延をもたらす重要な要因であることが明らかにされつつある<sup>11)</sup>。透析治療導入期はその利点を活かした PD で開始するという、いわゆる “PD first policy” は注目すべきものである。その根拠として、PD で導入し、数年を経過後、腹膜機能の低下に伴って HD に移行するという治療法の選択が、透析導入時より HD のみを RRT の手段として選択した患者群よりも生命予後は良好であることが示されている<sup>12)</sup>。さらに、腎移植へのブリッジとして積極的に PD を活用することが、移植腎の機能予後のみならず患者の生命予後にとっても有用であることが報告されている<sup>13)</sup>。移植例数が少なく、かつ生体腎による移植が多数を占めるわが国の成績において

も、PD を最初の RRT として腎移植を受けた患者の予後は HD に比して遜色のないことが報告されている<sup>14)</sup>。したがって、近い将来腎移植が予定されている患者では、残腎機能を維持しつつ PD により透析を開始することは妥当な選択肢である。

長期 PD における合併症として腹膜炎、被嚢性腹膜硬化症(encapsulating peritoneal sclerosis : EPS)が知られているが、前者についてはわが国の発症頻度は世界で最も低く、最新の集計によると 73.5 症例につき 1 回の発症であることが示されている<sup>15)</sup>。PD における腹膜炎の診断と治療は容易であり、RRT として腹膜炎の恐れが存在するからといって、本法を選択しない理由とはならない。特に腹膜炎、カテーテル出口感染などの PD 関連感染症については明確な治療指針が国際腹膜透析学会から提示されていることも、早期診断と早期的確な治療を担保できる状況を発展させてきた一因であろう<sup>16)</sup>。このような成果が末期腎不全における本治療法の積極的活用を推進する要素となっている。

EPS に関しては、研究、臨床、治療、予防についてわが国から発信することができた分野である。EPS は PD 期間の延長とともにその頻度が高くなることが示され<sup>17)</sup>、その具体的対策は定期的な腹膜機能の観察と、5~8 年の PD 期間を経過した症例においては、本法継続条件として、腹膜機能が温存されていること、腹膜炎の発症がないこと、高糖濃度 PD 液を使用しなくても良好な体液量が維持できていること、などの指針が明らかにされ、EPS に陥る頻度と重症化の傾向は軽減されている<sup>18)</sup>。しかしながら、EPS のリスク下に長期 PD 透析を継続する患者、家族、担当医の心理的負担は少なくとも早急に解決すべきであり、EPS 発症の危険からの離脱は、とりもなおさず生体適合性の優れた PD 液 biocompatible solution の開発にかかっている。現時点における具体的な開発目標は low glucose degradation products(GDPs) solution の開発である<sup>19)</sup>。もし、きわめて低い濃度の GDPs、ないしは混在しない透析液が市販されるならば、腹膜損傷の程度と発症時期を遅らせ、腹膜機能の長期間維持は大いに期待され、本治療に対する信頼性は大きくなるであろう。糖含有の透析液の製造過程における熱処理操作を回避する工程を採用するならば可能であるゆえに、この点において各メーカーの努力が待たれる。PD 液を製造する各メーカーは PD 継続を阻害する要因の解決“solution”は biocompatible “solution”の開発に依存していることを再認識すべきである。もし、PD 液製造会社がこのような透析液を市販す

ることができれば、世界中のすべての患者はこの透析液を使用するであろう。

近年わが国で開発された PD と HD を併用する RRT<sup>20)</sup>は両者の欠点を補完する治療法であり、世界においてもその有用性が認識されつつある<sup>21)</sup>。本法を透析導入初期から実施する場合と、腹膜機能、特に除水機能の低下した時点、また、残腎機能が失われ中分子量物質をはじめとする尿毒症物質の蓄積が想定される場合に実施されているか、どちらが長期生命予後にとって有利であるのか、施行頻度、腹膜機能の維持可能な期間、EPS の発症頻度など、今後の臨床成績の蓄積が必要である。

高齢者、要介護患者における末期腎不全対策として、PD は急激な身体内部環境の変化をきたさないゆえに望ましい RRT である。本治療を在宅医療の一環として活用しようとする動きは注目に値する。訪問看護ステーション、往診医と基幹医療施設との間に在宅 PD 支援ネットワークを構築し成果を上げている<sup>22)</sup>。このようなネットワークが各地域に増えるならば、高齢者腎不全医療においても新しい展開が期待される。また、施設において生活している高齢者に対する医療支援行為、すなわち HOT, IVH, PEG 管理についても同様なことが言えるが、老人介護施設において行われる PD についても通常の介護とは別の経済的付与を行うべきである。施設での医療行為はできないとの理由ゆえに長期入院を余儀なくされている透析患者が多いという現状を打破することになり、入院施設の有効利用につながる。少なくとも、PD の介助は医療行為であるゆえに長期滞在施設では行えないとする解釈は明らかに生命維持行為を軽視するものであり、医療行政として誤っている。この制度の改革こそが、人生の終末を穏やかな透析である PD で迎えることを実現できる施策である。

## おわりに

現在の RRT に関しては多くの未解決の課題がある。例えば透析導入の時期は、より良い社会復帰への期待、残腎機能のより長期の維持を指向して早期導入の傾向にあるのか。また、末期腎機能を温存するための補足的透析 incremental dialysis の妥当性、および透析に導入しないという選択についての法的解釈の確立、長期間の非生理的な治療により発症する多彩な透析関連合併症の発症機序、治療、対策など記述しなければならない話題は数多くあるが、本稿ではわが国における RRT の望ましい姿を展望す



ることを主眼に述べた。

## 文 献

1. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004 ; Global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2587-2593.
2. (社)日本透析医学会統計調査委員会 秋葉 隆. 図説 : わが国の慢性透析療法の現況, 2005年12月31現在.
3. Ting GO, Kjellstrand C, Freitas T, Carrie BJ, Zarghamee S. Long-term study of high-comorbidity ESRD patients converted from conventional to short daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1020-1035.
4. Carlos M, Castro M, Luders C, Elias RM, Abensur H, Romeo J. High-efficacy short daily haemodialysis-morbidity and mortality rate in a long-term study. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2232-2238.
5. Jassal SV, Devins GM, Chan CT, Bozanovic R, Rourke S. Improvements in cognition in patients converting from thrice weekly hemodialysis to nocturnal hemodialysis ; A longitudinal pilot study. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 956-962.
6. Tsuchiya S, Moriishi M, Takahashi N, Watanabe H, Kawabishi H, Kim ST, Kasaoka K. Experience with the JMS fully automated dialysis machine. *ASAIO J* 2003 ; 49 : 547-553.
7. 川西秀樹, 峯島三千男, 竹澤真吾, 政金生人, 水口 潤, 秋澤忠男, 斉藤 明. 新たな透析液水質基準と血液浄化器の機能分類. *透析会誌* 2005 ; 38 : 149-154.
8. Himmerlfarb J. Dialysis at a crossroads : Reverse engineering renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 896-902.
9. Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH, Swaniker FC, Paganini EP, Luderer JR Sobota J. Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1578-1583.
10. Saito A, Kazama JJ, Iino N, Cho K, Sato N, Yamazaki H, Oyama Y, Takeda T, Orlando RA, Shimizu F, Tabata Y, Gejyo F. Bioengineered implantation of megalin-expressing cells. A potential intracorporeal therapeutic model for uremic toxin protein clearance in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2025-2032.
11. Wang AYM, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1726-1732.
12. Biesen WV, Vanholder RC, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 166-125.
13. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Mstat MS, Cheung AK. The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 537-749.
14. 三留 淳, 山本裕康, 加藤尚彦, 早川 洋, 池田雅人, 横山啓太郎, 中山昌明, 川口良人, 細谷龍男. 腎移植につながる透析療法としての血液透析(HD)と腹膜透析(PD)の比較検討. *日腎会誌* 2005 ; 47 : 813-820.
15. 今田聡雄. 第11回日本PD研究会, 岡山市, 2005
16. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeshoten E, Gupta A, Holmes C, Kuijper EJ, Li PKT, Lye WC, Mujais S, Paterson DL, Fontan MP, Ramos A, Schaefer F, Uttley L. Peritoneal dialysis-related infections recommendations : 2005 update. *Perit Dial Int* 2005 ; 25 : 107-131.
17. Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Kara S, Imada A, Kubo H, Kin M, Nakamoto M, Ohira S, Shoji T, For the long-term peritoneal dialysis study group. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan ; A prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 729-737.
18. Kawaguchi Y, Saito A, Kawanishi H, Nakayama M, Miyazaki M, Nakamoto H, Traneaus A. Recommendations on the management of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, 2005 : Diagnosis, predictive markers atreatment, and preventative measures. *Perit Dial Int* 2005 ; 25(s4) : s83-s95.
19. Park MS, Lee HA, Chu WS, Yang DH, Hwang SD. Peritoneal accumulation of AGE and peritoneal membrane permeability. *Perit Dial Int* 2000 ; 20 : 452-460.
20. Kawanishi H, Moriishi M, Tsuchiya S. Five years' experience of combination therapy : Peritoneal dialysis with hemodialysis. *Adv Pert Dial* 2002 ; 18 : 62-67.
21. McIntyre C. Bimodal dialysis ; An integrated approach to renal replacement therapy. *Perit Dial Int* 2004 ; 24 : 547-553.
22. 藤田せつ子, 花岡一成, 小坂直之, 川口良人. 高齢透析患者のための地域との連携. *透析会誌* 2005 ; 38 : 256-258.