特集:血液浄化法

今後スタンダードになる腹膜透析の治療モードと 透析液

中元秀友

はじめに

現在、末期腎不全に対する腎代替療法として腹膜透析 (peritoneal dialysis: PD) と血液透析 (hemodialysis: HD), そ して腎臓移植(transplantation)が3本の柱として知られて いる。さらに PD には持続的に行う持続的携行腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD) と, 入院 患者が間欠的に行う間欠的腹膜透析(intermittent peritoneal dialysis: IPD)があるが、現在維持透析として広く行われて いるのは CAPD である。透析への導入が決定した場合,次 に、その患者が HD を行うかあるいは PD を行うかを決定 する必要がある。2009年4月に日本透析医学会から「腹膜 透析ガイドライン」が発表されたが、その第1章の「腹膜透 析導入に関するガイドライン」では、導入にあたって3つ の治療方法の十分な説明を行うことが記載されている¹⁾。 透析療法の最終決定を行うのはあくまで患者本人である が、それに対して助言をし最終決定に導くうえで、われわ れ医療サイドは重要な役割を担っている。そのためには HD と CAPD の違いを十分に理解したうえできちんと患者 に説明し、その患者に最も適した透析方法を選択すること が重要である。ガイドラインにおいても、「透析導入にあ たっては、患者ならびに家族への HD、PD、さらに移植に 関する十分な情報の提供を行うこと」を明記している。その ためにもわれわれ医療者サイドは、患者の生活状態、家族 状況、仕事、交通の便などについても十分に把握しておく 必要がある。

近年の透析療法における大きな変化として、これまでは HD を選択した患者は一生 HD を、CAPD を選択した患者 はできる限り CAPD を行うとの考え方であったが、近年、CAPD と HD は腎代替療法として互いに支え合い、腎不全患者の生活状況をできる限り良好に保とうとする考え方が一般的になっている。したがって CAPD から HD へ移行し、ときには CAPD と HD を同時に行う併用療法も可能となった。逆に、HD 患者で水分管理が不良な場合に CAPDを併用するといった、臨機応変に個々の療法の長所を生かしていこうとの考え方へ変化している(包括的腎代替療法)(図 1)。したがって、われわれ医療者サイドはどのような透析療法の選択が患者にとって最善なのかを、その時々の患者の状況に合わせて考えていく必要がある。

本邦ではなぜ PD が増えないのか

PD はその残存腎機能 (residual renal function: RRF)維持の良好な点,心血管系へ負担が少ないこと,生活の質 (quality of life: QOL)への良好な影響などから,きわめて満足度の高い透析療法である²¹。われわれが行った HD ならびにCAPD 患者へのアンケート調査において,PD 患者の満足度は HD 患者よりもはるかに良好であった(図 2)。また,生命予後への影響も,透析導入後数年間は HD と同等,あるいは PD 導入のほうが良好であるとする論文が多数みられる³¹。それにもかかわらず,本邦の導入比率はなぜ圧倒的に HD のほうが高率なのであろうか。それには以下のような理由が推測される。

- 1) 本邦では HD の成績が良好であり世界で最も良好な 生存率を示している。
- 2) 本邦には HD 施設が多く、PD でいわれている地理的 なメリットが少ない。
- 3) 本邦では透析医療への患者負担は少なく、PD の金銭 的なメリットも少ない。

Standard methods of peritoneal dialysis (PD) and standard peritoneal dialysis solutions in the future in Japan 埼玉医科大学総合診療内科

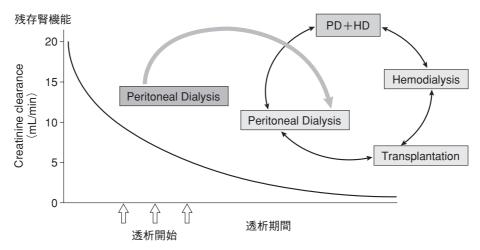


図 1 包括的腎代替療法

CAPD と HD は腎代替療法として互いに支え合い、腎不全患者の生活状況をできる限り良好に保とうとする考え方が一般的になっている。したがって、CAPD から HD へ移行し、ときには CAPD と HD を同時に行う併用療法も可能となった。逆に HD 患者で水管理が不良な場合に CAPD を併用するといった、臨機応変に個々の療法の長所を生かしていこうとの考え方へと変化している。

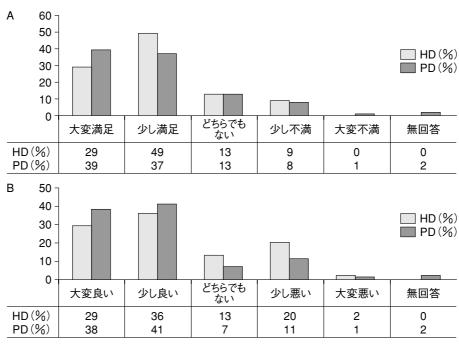


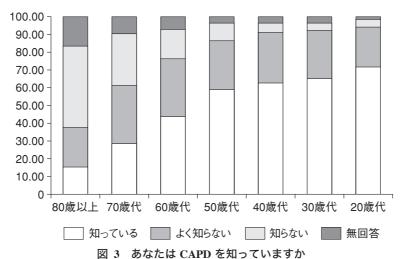
図 2 血液透析(HD)と腹膜透析(PD)に対する透析患者の満足度調査

埼玉医科大学の透析患者に対してアンケート調査で満足度を確認した (HD 50 例, CAPD 90 例)。"5 点;良好"から"1 点;不良"まで点数で回答。

A:あなたは現在の透析療法に満足していますか。

B:あなたの現在の体調はどうですか。

- 4) 医療保険上,入院 PD の費用の一部が認められないため, CAPD 患者の入院が困難
- 5) 腹膜が劣化するために長期の PD 継続が困難
- 6)被囊性腹膜硬化症 (encapsulating peritoneal sclerosis: EPS) の危険性
- 7) 医療スタッフの不足(医師, 看護師など PD の専門家が 少ない)。
- 8) HD と比較して病院の収益性が悪い。
- 9) 社会的に PD の認識が不十分であり, PD に関する情報 も少ない。



HD を施行している患者への全国調査(2001 年の全国腎臓病協議会の透析患者へのアンケート調査より)

10) 患者側の自己管理への不安

欧米での報告では、保存期からの透析導入教育がきちん となされている施設では圧倒的に CAPD への導入比率が 高いことが報告されている4)。近年欧米でも CAPD の選択 率が低下傾向にあることが問題となっているが、その原因 として、きちんとした患者への情報提供と教育が行われて いない可能性が議論されている。また、「CAPD を知ってい ますか」という本邦の全国腎臓病協議会での調査では、現 在 HD を行っている患者で CAPD を知っていると答えた 患者は、70歳代で20%台、80歳代では10%台にすぎない ことが報告されている(図3)5)。したがって、本邦では透析 導入前の患者への十分なインフォームド・コンセントがな されていない可能性もある。これは、本邦には PD の専門 家が少なく、CAPDを行うことができる施設が少ないこと、 さらに PD に対応できる医療スタッフが少ないことが問題 であり、CAPD 普及のためには医療スタッフの育成も重要 な課題である。

しかしながら、CAPD が選択されない大きな理由として、 腹膜劣化が生じるために CAPD の長期継続が困難なこと、 さらに長期の CAPD 患者に発生してくる重篤な合併症で ある被嚢性腹膜硬化症(EPS)が問題となっていることは明 らかであろう。その根拠となるのは Kawanishi らの報告で あるが、これは EPS と PD 期間との関連を検討した結果、 PD 施行期間が 3、5、8、10、15、15 年以上の群で、EPS の発症頻度は、それぞれ 0、0.7、2.1、5.9、5.8、17.2%で あった6。PD 療法の長期化と EPS 発症との関連は明らか である。しかしながら重要な点として、この結果は 2000 年以前に使用されていた酸性透析液の結果であり、2000年 以後本邦で広く使用されている中性透析液を使用した結果 ではないことがあげられる。2000年以後使用されている中 性透析液では、透析液が中性となりその細胞毒性が大きく 軽減したばかりでなく、ブドウ糖分解の結果生じてくるブ ドウ糖分解産物(glucose degradation product:GDP)ならび に advanced glycation end-product (AGE)の産生が大幅に減 少した。その結果 RRF がより維持できるようになり、患者 の生存率が大きく改善することが報告されている^{7,8)}。さら に、中性透析液を使用した結果腹膜への影響は大きく改善 していることが期待されており、腹膜劣化も大きく改善す ることが報告されている9,100。現在のところ、腹膜劣化の抑 制を臨床上明確に示すような大規模臨床試験の結果は報告 されてはいないが、本邦において中性透析液使用後の EPS の発症状況を調査する前向き研究である NEXT-PD 研究も 開始されている。

PD の歴史と最近の進歩

現在の PD の原型は、1978 年に Moncrief JW と Popovich RP が完全な閉鎖回路を用いた PD を発表したことにあるといわれている¹¹⁾。本邦では 1983 年に保険適用となり、それ以後すでに 25 年以上が経過している(表 1)。 PD の原理は濃度勾配に基づく小分子物質の拡散と、浸透圧勾配に基づく限外濾過であるが、浸透圧勾配を形成する浸透圧物質として、この 20 年間はブドウ糖が用いられてきた。しかしながら、近年ブドウ糖そのものの弊害が見直されるよ

表 1 PDの歴史

1923 年 Ganter らが生理食塩水を用いた PD の動物実験を報告

1927 年 Heusser と Werder らがブドウ糖液を用いた PD の動物実験を報告

1968 年 Tenckhoff H らが腹膜カテーテルを発表

1976 年 Moncrief JW と Popovich RP により PD の原型である equilibrium peritoneal dialysis がアメリカ人工臓器学会(ASAIO)に提出されるも不採用

1978 年 Moncrief JW と Popovich RP により CAPD の臨床応用が報告される。

1980 年 日本において PD が開始される。

1980 年 Gandhi H により被嚢性硬化性腹膜炎が報告される。

1983 年 日本において PD の保険適用が認可される。

1983 年 Buoncristiani U や Maiorca R によって Y セットが報告される。

2000年 日本において中性透析液が認可される。

2003 年 日本において Icodextrin が認可される。

新しい CAPD の時代に

うになり、多くの透析液の改良がなされるようになった。その最も大きな変化が本邦において 2000 年以後使用できるようになった中性透析液であり、2003 年から広く使われるようになった Icodextrin の登場である。また、透析液そのものの進歩に先だって、Y セットや自動腹膜透析装置(automated peritoneal dialysis: APD)などのデバイスの開発が進んだ。その結果、以前から重篤な PD の合併症とされている細菌性の腹膜炎は著明に減少している。そのために、これまでに出された多くのエビデンスはそのまま現在のPD には適応できない可能性がある。特に中性透析液の腹膜への侵襲性の少なさは誰もが認める点であり、今後、中性透析液による PD のエビデンスの蓄積は大きく期待される。

理解しておくべき重要なポイントは、PD は本邦導入後25年を経て、大きく進歩しており、今後更なる進歩が期待できる点である。したがって、PD そのものがきわめて容易に行えるようになり、腹膜炎の罹患率なども確実に低下しており、その予後も以前と比べて改善しており^{12~14}、その点を理解したうえで、透析方法の選択を考えていく必要がある。

CAPD でなぜ腹膜劣化が生じるのか

ではなぜ PD に伴い腹膜の劣化が生じるのであろうか。 PD では腹腔内に非生理的な高濃度のブドウ糖液を入れる がゆえに、腹膜を中心に炎症反応が起こり、生体防御反応 として腹膜の線維化や腹膜中皮細胞の脱落が生じる。そこ に急性の炎症(高濃度ブドウ糖液の使用、腹膜炎など)が起 こると急激な腹膜劣化、さらに腹膜癒着が生じる。先に述 べたように、PD が臨床応用されすでに四半世紀が経過し たが、相変わらず浸透圧物質としてはブドウ糖が使用されている。初期のPD液では、過熱滅菌時のブドウ糖の分解を避けるために透析液を酸性としており、しかも高GDPでAGEの産生量も多かった¹⁵⁾。さらに高浸透圧、乳糖添加などの問題があり、非生理的な透析液であった。

PD が臨床応用されて以後 1980 年代は CAPD が広く世 界に伝わり拡まった時代であった。また 1990 年代になり その数は急激に増加し、患者数も世界で10万人を超え、 本邦でも 1997 年には 9,062 人まで増加した。しかし 1990 年代後半になり、本邦では CAPD の重篤な合併症である EPS が相次いで報告され16)、その原因ならびに治療方法が 不明なことから、CAPD への導入に躊躇する傾向がみられ た。それに伴い PD 液の生体適合性の問題, さらに腹膜劣 化の問題が注目され多くの研究が報告された。1990 年代ま で CAPD 液の進歩はほとんどみられなかったが、EPS が大 きな問題となり腹膜劣化が真剣に議論されるようになっ た。そのため、21世紀以後中性透析液や Icodextrin などの 新しい透析液が次々と開発・臨床応用され、この状況は大 きく変化してきた(表 1)。特に中性透析液の使用が可能と なり、酸性液、高 GDP、高 AGE などの問題点は解決された。 近年,この中性透析液の使用によって RRF が維持されるこ e^{7} , さらに PD 導入後の生存率が改善することなどが次々 報告された8)。多くの動物実験や細胞レベルのデータも報 告され、中性透析液がこれまでの酸性透析液よりも生体適 合性に優れており、腹膜の劣化を防ぎ、PD 患者の予後を 改善することは間違いのないことと考えられている^{9,10)}。

PD の未来と望まれる透析液

中性透析液など透析液の進歩によって腹膜硬化や EPS

表 2 新しい PD 液に望まれる条件

安全性

- 1. 生体適合性に優れていること。
- 2. 安全性に問題がないこと。
- 3. 生体内の蓄積性がないこと。
- 4. 長期使用が可能であること。
- 5. 廃棄についても問題がないこと。

有効性

- 1. 除水効率が優れていること。
- 2. 溶質除去効率が良好なこと。

経済性

- 1. 安価であること。
- 2. 長期間の供給が可能なこと。

などの問題は解決するのであろうか。少なくともこれまでと比較し、腹膜劣化の進展は抑制されると思われる。では、EPS はなくなるのであろうか。答えは否であろう。中性透析液が広く使われるようになった現在でも PD を選択する患者は増加していないし、腹膜劣化は相変わらず PD 患者の最大の問題である。また EPS 発症の報告は相変わらず散見される。それは腹膜劣化が多因子によってもたらされるために、中性透析液を使用する現在でも、高濃度ブドウ糖の問題、高浸透圧の問題など多くの問題が解決していないこと、そして異物を腹腔内に入れる限り腹膜での炎症反応は生じているからである。また Icodextrin についても、酸性液であり、GDP は現在使用されている中性透析液よりも高い。また高マルトース血症などの新たな問題が生じている。では、理想の PD 液はどのような液なのであろうか。 さらに今後どのような透析液が望まれるのであろうか。 表 2 に理想的な PD 液が満たすべき条件を示した。重要なこと

では、理想のPD液はどのような液なのであろうか。さらに今後どのような透析液が望まれるのであろうか。表2に理想的なPD液が満たすべき条件を示した。重要なことは、生体適合性が高く、腹膜での炎症が生じない液、それでいて高い除水能と溶質除去能を有する透析液である。また医療経済性の面から、現行の透析液よりも高価な透析液では広く普及することは無理であろう。

今後期待される透析液

現在本邦で用いられている PD 液は,ブドウ糖透析液と Icodextrin の透析液である。さらに現在開発され,臨床現場で治験が行われている透析液には,1) 低ナトリウム透析液,2) アミノ酸含有透析液,さらに3) 重曹透析液がある。それぞれ,①水電解質の改善(低ナトリウム透析液),②栄養状態と生体適合性の改善(アミノ酸含有透析液),さらに③生体適合性の改善(重曹透析液)を目標として開発された透析液である。しかしながらいずれの透析液にもいくつかの問題点があり,なかなかその臨床治験が進んでいない。以下にその特徴と見通しを示す。

1. 低ナトリウム透析液

現在の PD 液の Na 濃度は 132~135 mEq/L に設定され

ており、その結果、腹膜透析液への Na 移動が十分に行えないことが示されている¹⁷⁾。そのために塩分摂取の過剰な患者では、RRFの低下に伴い容易に水分過剰な状態になること、特に CAPD 患者の 30 %以上は水分過剰な状態であることが報告されている。これは、腹膜には Na sieving effect があり、水分に比べて Na の腹膜移動が悪いためと理解されている。このような現状から、PD 液の Na 濃度を下げることで Na の除去効率を上げる低ナトリウム透析液の開発が行われている。しかしながら、Na の急激な移動に伴う血圧の低下、低ナトリウム血症などの懸念もあり、現在臨床での使用には至っていない。しかし、1日 1~2 回の使用に限定すれば、Na の除去に伴う体液量調節、さらに血圧管理が容易となる可能性も残されており、今後検討されるべき透析液の一つである^{18,19)}。

2. アミノ酸含有透析液

4~6時間の腹腔内への貯留により大半のアミノ酸が生 体内へ吸収されることから、アミノ酸含有透析液は、栄養 の補給源として現在欧米で使用されている。この透析液は、 栄養不良の患者に使用して栄養状態を改善する²⁰⁾。しかし ながら、この透析液の使用により、血清尿素窒素(BUN)が 上昇しアシドーシスになることから,1日1~2回の使用に 制限される。この透析液は浸透圧物質にアミノ酸を用いて おり、ブドウ糖を使用していないことから、ブドウ糖の細 胞障害性を回避することができる。特に GDP や AGE は含 まれていないことから、細胞レベルでの検討では、培養中 皮細胞の増殖や細胞活性、ミトコンドリアの傷害性は、従 来のブドウ糖透析液よりも軽いことが報告されている。し かしながら、透析液には乳酸が含まれていること、生体へ の影響(アシドーシス, BUN の上昇)などの問題点もあり, 臨床治験も行われたが、現時点ではなお本邦では使用され ていない。

3. 重曹透析液

現在の透析液は、緩衝剤として乳酸を用いている。しか し乳酸には細胞傷害性があることから、緩衝剤として重曹 を用いる重曹透析液が欧米ではすでに使用されている²¹⁾。

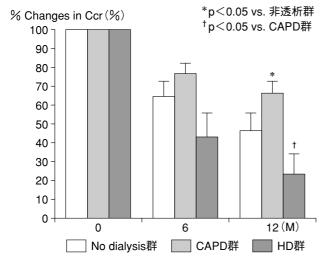


図 4 末期腎不全(ESRD)患者の1年間の腎機能の変化 非透析導入群(No dialysis, n=8)は腹膜透析患者群(CAPD 群, n=16)と比較して有意な腎機能の悪化を認めた。一方, 非透析導入群(No dialysis, n=8)は血液透析患者群(HD 群, n=12)と比較して有意に腎機能は良好であった。(各値は平 均値±標準偏差で示す。)

この透析液には重曹のみのタイプと,重曹に乳酸を混合して使用するタイプがある。現在本邦でも治験が進んでおり,近い将来臨床で使用できるものと期待されている。臨床面でもアシドーシスの改善,腹腔内注液時の疼痛の軽減などの良好なデータが示されている。腹膜や腹腔内白血球を指標とした生体適合性の面でも,排液中のIL-6の低下,CA125 濃度の増加,腹膜炎発症率の低下,マクロファージの貪食能の改善などのデータが報告されている。また動物モデルを用いた実験や細胞レベルの実験からも,腹膜組織障害の改善や細胞機能の改善などが報告されており,その生体適合性の良さが注目されている²²⁾。

新しい PD 療法

透析液の進歩に一致して、透析方法に関しても 1990 年 以後いくつかの変化があった。その大きな変化は、1) PD First の提唱、2) Incremental PD、さらに 3) PD+HD 併用 療法であろう。そのほかに導入方法として、4) SMAP 法 の拡がりがあげられる。いずれの療法も、今後広く拡まっ ていくと思われる。以下に各治療方法の要点を簡潔に示す。

1. PD First

PD First は van Biesen 6^{23} が 2000 年に提唱した考えであり、末期腎不全患者に対してまず PD への導入を行うというものであった。本邦において 2009 年 3 月に発表され

た「腹膜透析ガイドライン」では、PD First が明確に定義されている $^{1)}$ 。そこでは、PD First を「腹膜透析の利点を最大限に引き出すために、RRF を有する患者において PD を優先的に導入する考え方」として定義している。

現在の透析導入に関して広く認められている考え方とし て、PD 導入後の RRF 維持がある。その根拠として RRF が良好であるほどその予後は良いことがある24)。われわれ の検討でも、PD は HD ならびに透析非導入患者群と比較 して、有意に RRF の維持効果があることが確認された(図 4)。そのために RRF 維持の考え方からまず CAPD に導入 をし、RRFの低下した時期に HD に移行する PD First の考 えが広く知られるようになった²⁵⁾。RRF の維持は, 1)透 析量に大きく寄与する,2)水バランスに寄与する,3)食 事や飲水制限を緩和する、4) 中分子物質の除去を良好に し、透析アミロイドーシスなどの合併症を予防する、5) エ リスロポエチンの産生やビタミン D の活性化などのメ リットがあり、さらに 6) QOL の維持にも大きく影響す る。また、HD では透析による血圧の低下や除水に伴う冠 血流の低下によって心血管合併症を引き起こす場合も多 く,心血管合併症のある患者では CAPD の積極的な適応と なる。また最近、高齢者では少ない透析量でも良好な状態 が維持できることから、高齢者の透析導入は CAPD で行 い、できる限り在宅での生活を維持させようとする考え方 もある²⁶⁾。その場合の導入方法も, 間欠的に CAPD を行い, できる限り良好な QOL を維持しようとする Incremental PD による導入を推奨している²⁷⁾。そのほか HD 患者での 水分管理や食事管理のできない患者では、CAPD への移行 あるいは併用を考慮する28,29)。

2. Incremental PD

もともとは 1997 年に Mehtotra ら³⁰⁾が報告した低頻度交換による PD 療法のことであったが、本邦では「RRF のある患者に対して 1 日 1~2 回程度の低頻度の透析液交換から、その RRF の低下に応じて透析液交換回数や貯留液量を変更していく透析方法」として理解されるようになった。その意味するところは、RRF のある導入直後の患者、特に高齢者透析患者の QOL と満足度改善の意味から非常に重要な導入方法である。以前の PD への導入は導入直後から 1 日 4 回交換の 1.5 L 透析液貯留が標準的な導入方法であった。その根拠は以前の CANUSA STUDY³¹⁾などでも示された、生存率は総透析量に比例する、との考え方であった。しかしながらこの考え方を大きく変えたのは、2002 年にPaniagua らによって報告された ADEMEX 研究³²⁾、さらに2003 年に Lo らによって報告された Hong Kong 研究³³⁾で

あった。ADEMEX 研究では、PD による透析量を増加させても患者の生存率には影響がなく、患者の生存率を規定するものは RRF であることが示された。さらに Hong Kong 研究でも同様な結果が報告されたが、Kt/V weekly を 1.7 以下にした場合、入院率の上昇や貧血の進行がみられることも報告された。以上の結果から、CANUSA STUDY で示された Kt/V weekly 2.0 以上、Week Ccr 60 L 以上の透析目標値から、RRF を併せて Kt/V weekly 1.7 に改正された。これらの結果は、初期からの「Full dose PD」は必ずしも行わなくてもよいことを表わしており、Incremental PD の正当性を指示する根拠となっている。しかしながら、「Full dose PD」の必要性を否定するものではなく、今後の大規模臨床試験や PD レジストリーの結果を待って、最適な導入方法が明らかになってくるものと思われる。

「Incremental PD」の利点は、その導入のしやすさと QOL への影響の少なさにある。したがって、高齢者には最も適した透析導入方法と考えられる。

3. PD+HD 併用療法

CAPD の重要なメリットとして RRF 維持があるが, RRF が低下してくると CAPD だけでは十分な透析量の維 持が困難となる。先に示す Kt/V weekly 1.7 以上が維持で きなくなり、Cr の上昇が認められ、溢水状態(体液過剰状 態)となり、体重の増加や浮腫がみられるようになる。特に 体格の大きな男性患者では透析不足となりやすく、溢水状 態が出現し,透析不足に伴う貧血が進行してくる。これは, 特に RRF の低下する CAPD 導入後 3~5 年目頃に出現す る。このような場合, RRFの低下に対してまず 1) 腹腔内 貯留液量の増加、2)透析液濃度を増加させ除水量を増や す, 3) 透析液交換回数の増加, さらに 4) APD を用いて 連続(持続)性周期的腹膜透析(continuous cyclic peritoneal dialysis: CCPD)へ変更する、などの方法で対処する。しか しながらそれでも透析不足と考えられる場合には、本邦で は週に 1 回ないし 2 回の HD を併用する PD+HD 併用療 法が広く行われている^{28,29)}。PD+HD 併用療法は本邦独自 の透析療法であり、透析不足に対して積極的に行われてい る。また、併用療法は OOL の維持の面からも積極的に行 う価値のある療法である。図5に併用療法によって改善さ れる臨床症状を示した。併用療法によって貧血、栄養状態、 さらに浮腫などの臨床症状が著明に改善することが報告さ れている28,29)。併用療法を開始する基準として確立したも のはないが, 先に示した ADEMEX 研究³²⁾や Hong Kong 研 究³³⁾の結果から、現在の透析量の目安として Kt/V weekly が 1.7 以上と定義されていることから、Kt/V weekly が 1.7

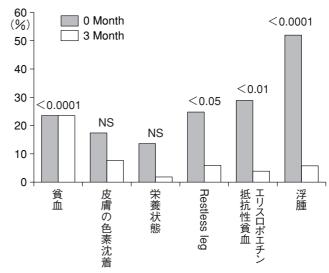


図 5 PD+HD 併用療法による臨床症状の変化 PD+HD 併用療法は貧血、皮膚の色素沈着、栄養状態、Restless leg 症候群の出現、エリスロポエチン(EPO)抵抗性貧血、さらに浮腫を有意に改善した。 (文献 28 より引用)

を維持できない症例,あるいは 1.7 を維持しているにもかかわらず①溢水状態(体液過剰状態)がみられる患者,②治療抵抗性の貧血がみられる患者,③尿毒症症状がみられる患者,④栄養状態が悪化している患者,などに対しては併用療法を積極的に考慮する必要がある^{28,29)}。

一方、併用療法を避けるべき患者として、先に示したような腹膜劣化が疑われる症例があげられる。腹膜劣化が疑われる症例では速やかに HD への変更を考慮すべきであり、そのような症例でのむやみな CAPD の継続は EPS などの重篤な合併症を引き起こす可能性がある。

4. 段階的腹膜透析導入法(SMAP法)

カテーテル感染症の原因が細菌の皮下への侵入とバイオフィルムの形成にあるとの報告に対して、Moncrief とPopovich ら³⁴⁾によって考案されたカテーテル留置方法である。本邦では1999年に窪田ら³⁵⁾によって紹介され段階的腹膜透析導入法(stepwise initiation of peritoneal dialysis using Moncrief and Popovich technique:SMAP法)と命名され、近年ではPD導入患者の25%に用いられている³⁶⁾。方法として、腹腔に挿入したカテーテルの出口を設けずに皮下に埋没させ、数週間後にカテーテルを引き出して出口部を作製する方法である。埋没カテーテルを引き出して出口部を作製する方法である。埋没カテーテルと皮下組織との線維性癒着期間は4週間と考えられるために、埋没後4週間目以後にカテーテルを引き出し出口部の作製を行う。この皮下へのカテーテル埋没期間中に皮下トンネルが無菌的に完成するために、カテーテル感染の重要な原因の一つであ

るバイオフィルムの形成を予防することができる³⁷⁾。この 方法によって出口部感染症や腹膜炎、トンネル感染症の発 症を軽減することが期待されたが³⁸⁾、これまでの報告では、 腹膜炎の発症率やトンネル感染症の発症率に有意な差があ るとの明確なエビデンスは得られていない。

SMAP 法には出口部を腹部にもつ SMAP-A 法と,前胸部に有する SMAP-B 法(バスタブカテーテルを使用),さらに上腹部に出口部を作製する SMAP-U 法(Upper Abdominal Exit)がある³⁹⁾。SMAP 法による CAPD 導入の有利な点は,計画的な導入が可能なことにある。これにより, HD への導入時に内シャントを計画的に作製するのと同様に, PD 導入において計画的に腹腔内へのカテーテル挿入を行い,カテーテルの埋没期間に合わせて集中的に導入指導を行うことが可能となる。カテーテルを導入した後には患者本人のモチベーションも向上するため,短期間に治療への意欲も高まり,効果的な教育が可能となる。またカテーテルを埋め込むことで,患者自身の病識も高まり,食事などの自己管理も良好となるために,実際の CAPD への導入時期も遅くなる⁴⁰⁾。

これからの透析療法 一残存腎機能(RRF)維持を目的とした CAPDー

RRF の維持が CAPD 患者にとって生命予後や合併症を規定し、さらに QOL に影響する大きな因子であることは多数報告されている。とすれば、CAPD 患者にとって RRF を維持することは最も重要なことである。これまでの報告では、GFR $5\,\mathrm{mL/week/1.73\,m^2}$ の増加は死亡率を $12\,\%$ 低下させる 41 。

RRFの低下に影響を与える因子として、Moist らは糖尿病、鬱血性心不全、導入時の腎機能、強制除水、血圧のコントロール、女性、さらに白人でないこと、などが影響することを報告している⁴²⁾。また、状態の悪化が RRF の低下に影響することが知られている。臨床上、RRF の維持を目指すためにこれらの因子を避けることが重要である。特に臨床の現場では腎毒性物質、すなわち薬剤の影響が問題となる。RRF 維持のためには腎毒性のある解熱鎮痛薬(NSAID)、抗生物質(アミノグリコシド、バンコマイシンなど)、抗癌剤などの使用はできる限り控えるべきである。その使用にあたっては、最小限に努めるべきである。さらに、脱水や過度な血圧の低下はいずれも腎血流を低下させるために注意が必要である。腹膜炎などは多数の抗生物質を使用するため、脱水や腹膜炎そのものによる影響で急激

に腎機能を悪化させることがある。同様に、感染や過労なども RRF 低下の原因となる。HD の併用も腎血流を落とすために RRF の低下の原因となる。最近の報告では、酸性透析液の使用は RRF を低下させ、中性透析液は RRF により生命予後を改善させる^{7,8,43)}。また、食事についても蛋白制限食のほうが RRF 維持の効果があるとの報告が散見されるが、明らかなエビデンスはない。APD は CAPD と比較してRRF の低下が速いとの報告が散見されるが、それらを明確に指示するようなエビデンスは現在のところは認められない⁴⁴⁾。

薬剤や透析液の改良による RRF 維持の試みは多数行われているが、いずれも実験レベルのものである。最近われわれも、降圧薬のアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)には RRF 維持の効果があることを報告している⁴⁵⁾。しかしARB やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)は、腎機能の低下した状態での使用は一過性の腎機能低下を引き起こす可能性がある。したがってその使用にあたっては、小用量から注意深く開始する必要がある。一方、GDP や AGEが RRF の低下の原因となることから、中性透析液の使用は RRF を維持する効果があることは先に示した^{7,8)}。また、Icodextrin によって RRF が維持されるとの報告もあるものの限られた報告であり、今後更なる検討が必要と思われる⁴⁶⁾。

今後スタンダードになる PD の治療モード と透析液(図 6)

これまでの PD は、腎機能の低下に伴い 1 日 4 回交換の PD を導入するのが一般的であった。そして 5~8 年を目安 に、RRF の低下や腹膜劣化に伴い HD へ移行していた。

近年のPDの考え方は、RRF維持の考えからRRFのある導入初期にはPDを行う(PD First)。導入は十分な教育の後に、計画的な外来通院導入方法であるSMAP 法を用いた導入を行う。そして導入初期には1日1~2回程度の低頻度透析から開始し、RRFの低下に伴い交換回数や注液量を増加させるIncremental PDを行う。さらに交換回数が増加した場合には自動PD装置を用いたNIPDやCCPDを行い総透析量を増加させる。それでも不十分な場合にはHDの併用を行うHD+PD併用療法を行い、あくまで患者の満足度とQOLの維持を考える。透析液の使用に関しては、RRF維持と腹膜劣化を最優先とし中性液、さらにできる限り生体適合性の良好な透析液を選択する。そして腹膜劣化が疑われる場合には速やかにHDへ移行する。PDはきわ

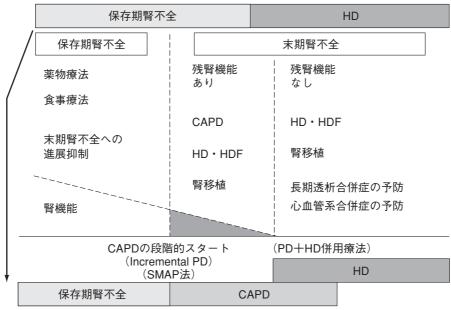


図 6 末期腎不全患者(ESRD)の透析導入方法の変化

以前は ESRD 患者の腎機能の悪化に伴い血液透析 (HD) への導入を行っていた。これからは残存腎機能 (RRF) のある時期には腹膜透析 (PD) への導入を優先的に行い (PD First), RRF の低下に伴い PD+HD 併用療法へ移行する。そして腹膜劣化がみられた時期には HD へ移行する。このような段階的な透析導入方法が一般的になる。

めて自由度の高い透析方法であり、患者の希望によってその方法を選択することが重要である。この自由度の高いPDこそが、今後スタンダードとなるPD療法と言えよう。

透析液の基本は生体適合性の観点から中性透析液であるが、もう一つ重要なことは電解質管理であろう。その意味では、MBD が重要視される流れから低 Ca 透析液が中心となると思われる。PD 患者の電解質管理はもう一つ重要な問題であるが、今回は誌面の関係上詳細に述べることは無理なので、次の機会にしたい。

おわりに

PD は本邦導入後すでに 25 年以上経過しており、そのデバイスや透析液は着実に進歩している。また PD では患者教育とスタッフ教育が重要であるが、本邦の教育システムはきわめて優れている。そのために、本邦の PD の成績は諸外国に比べて明らかに優れている¹²⁾。 2009 年には「腹膜透析ガイドライン」もスタートし、さらに PD レジストリーも開始されようとしている。いくつかのコホート研究もスタートしており、今後、本邦独自のエビデンスも着実に出てくるものと期待されている。

文 献

- 1. 2009 年版 日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」2009 JSDT "Guideline for Peritoneal Dialysis". 透析会誌 2009; 42:285-315.
- Rubin HR, Fink NE, Plantinqa LC, Sadler JH, Kliqer AS, Powe NR. Patient ratings of dialysis care with peritoneal dialysis vs hemodialysis. JAMA 2004; 291: 697-703.
- Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, Jeffery JR, Kjellstrand CM. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. Am J Kidney Dis 1997; 30: 334-342.
- Gomez CG, Valido P, Celadilla O, Benaldo de Quiros AG, Mojon M. Validity of standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. Perit Dial Int 1999; 19: 471-477.
- 5. 全国腎臓病協議会. 2001 年度血液透析患者実態調査. ぜんじんきょう 2001;194:2-8.
- Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Hara S, Imada A, Kubo H, Kin M, Nakamoto M, Ohira S, Shoji T. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. Am J Kidney Dis 2004; 44: 729-737.
- 7. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J; on behalf of the Euro Balance Trial Group. The Euro-balance Trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. Kidney Int 2004; 66: 408-418.
- 8. Lee HY, Choi HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song

- HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Kim MJ, Shin SK. Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2893–2899.
- Nakamoto H, Imai H, Ishida Y, Yamanouchi Y, Inoue T, Okada H, Suzuki H. New animal models for encapsulating peritoneal sclerosis – role of acidic solution. Perit Dial Int 2001; 21: \$349-353.
- Nakamoto H, Imai H, Fukushima R, Ishida Y, Yamanouchi Y, Suzuki H. Role of the rennin-angiotensin system in the pathogenesis of peritoneal fibrosis. Perit Dial Int 2008; 28: S83-S87.
- Moncrief JW, Nolph KD, Rubin J, Popovich RP. Additional experience with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Trans Am Soc Artif Intern Organs 1978; 24: 476– 483.
- 12. Nakamoto H, Suzuki H, Kawaguchi Y. Why technique survival rate is so good in Japan? Perit Dial Int 2006; 26: 136-143.
- Nakamoto H, Hashikita Y, Itabashi A, Kobayashi T, Suzuki H. Changes in the organisms of resistant peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Adv Perit Dial 2004; 20: 52-57.
- 14. 中元秀友. 腎代替療法(2)腹膜透析-腹膜炎, 出口部感染症. 臨床透析 2008; 25:111-120,
- 15. Rippe B, Simonsen O, Heimburger O, Christensson A, Haraldsson B, Stelin G, Weiss L, Nielsen FD, Bro S, Friedberg M, Wieslander A. Long-term clinical effect of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. Kidney Int 2001; 59: 345-357.
- 16. 松本純子,川島ちひろ,小田典子,若林敦子,穴原裕美, 小松本悟,中元秀友,鈴木洋通. 硬化性腹膜炎 2 症例の看 護経験. 太田和夫(監)腹膜透析. 東京:東京医学社,2006: 106-109.
- 17. 中山昌明. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) 用腹膜透析液の Na 濃度に関する研究. 日腎会誌 1992; 34:913-920.
- Leypoldt JK, Charney DI, Cheung AK, Naprestek CL, Akin BH, Shockley TR. Ultrafiltration and solute kinetics using low sodium peritoneal dialysis. Kidney Int 1995; 48: 1959–1966.
- 19. Nakayama M, Hasegawa T, Kubo H, Yamamoto H, Shigematsu T, Kawaguchi Y, Sakai O. Low Na concentration solution for CAPD. Clin Nephrol 1996; 45: 66-68.
- 20. Jones M, et al. Treatment of malnutrition with 1.1 % amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. Am J kidney Dis 1998; 32:761-767.
- 21. Feriani M, et al. Individual bicarbonate concentrations in the peritoneal dialysis fluid to optimize acid-base status in CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 195-202.
- Pawlaczyk K, Holmes CJ, Czekalski S, Breborowicz A, Lindholm B. Effects of bicarbonate/lactate dialysis solution on the inflammatory response of spontaneous peritonitis in rats undergoing chronic peritoneal dialysis. Blood Purif 2009; 28: 200–208.

23. Van Biesen W, 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: 116-125.

- 24. Lo WK, Bargman JM, Burkart J, Krediet RT, Pollock C, Kawanishi H, Blake PG, ISPD Adequecy of Peritoneal Dialysis Working Group. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2006; 26: 520-522.
- 25. 鈴木洋通. CAPD の適応—PD first or last—. 腎と透析 2002;52:725-728.
- 26. 平松 信. 高齢者における腹膜透析. 腹膜透析 up to date (Pharma Medica 増刊号) 2005; 23 (Suppl): 89-94.
- 27. Misra M, Nolph M. Adequacy in dialysis: intermittent versus continuous therapies. Nefrologia 2000; 20(Suppl 3): 25-32.
- 28. Kawanishi H, Hashimoto Y, Nakamoto H, Nakayama M, Tranaeus A. Combination therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis. Perit Dial Int 2006; 26: 150-154.
- 29. Fukui H, Hara S, Hashimoto Y, Horiuchi T, Ikezoe T, Itami N, Kawabe M, Kawanishi H, Kimura Y, Nakamoto H, Nakayama M, Ono M, Ota K, Shinoda K, Suga T, Ueda T, Fujishima M, Maeba T, Yamashita A, Yoshida Y, Watanabe S, Watanabe T, PD+HD Combination Therapy Study Group. Review of combination of peritoneal dialysis and hemodialysis as a modality of treatment for end-stage renal disease. Ther Apher Dial 2004; 8:56-61.
- 30. Mehtotra R, Nolph KD, Gotch F, early initiation of chronic dialysis: role of incremental dialysis. Perit Dial Int 1997; 17: 426-430.
- Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group.
 Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcome. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 198-207.
- 32. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, control trial. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1307-1320.
- 33. Lo WK, Ho YW, Li CS, et al. Effects of Kt/V on survival and clinical outcomes in CAPD patients in a randomized prospective study. Kidney Int 2003; 64: 649-656.
- Moncrief JW, Popovich RP, Broadrich LJ, et al. The Moncrief-Popovich catheter. A new peritoneal access technique for patients on peritoneal dialysis. ASAIO J 1993; 39:62-65.
- 35. 窪田 実, 小柳伊知朗, 井尾浩章, 他. 腹膜透析の新しい 導入法; "Moncrief and Popovich のカテーテル挿入法"を用 いた段階的導入. 透析会誌 2002; 35: 1279-1285.
- 36. 山下元幸, 窪田 実. 腹膜アクセスの進歩. 腎と透析 2006; 60:868-872.
- 37. Moncrief JW, Popovich RP, Simmons E, Moncrief BA, Dasqupta MK, Costerton JW. Peritoneal access technology. Perit Dial Int 1993; 13 (Suppl 2): S121-S123.
- 38. 岡本日出数,中山昌明. ペリトネアルアクセスの選択. 槙

- 野博史, 飯野靖彦:腎疾患・透析最新の治療 2005-2007, 東京:南山堂, 2006:289-292.
- 39. 窪田 実,石黒 望,濱田千江子,他.バスタブカテーテル (presternal catheter) の成績. 腎と透析 2000;49 別冊アクセス 2000:59-63.
- 40. 窪田 実, 濱口晃一, 山下元幸, 矢野由紀, 高橋康弘. SMAP のカテーテル埋没期間に腎不全の進行は緩徐になる。腎と透析 2005;58 別冊腹膜透析の進歩 2005:137-139.
- 41. Bergman MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B, Nolph KD, Pollock CA, Prowant B, Farrell PC. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. ASAIO Trans 1991; 37:598-604.
- 42. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, Hulbert-Shearon T, Jones CA, Bloembergen WE. Predictions of loss of residual renal function among new dialysis patients. JASN 2000; 11:556-564.
- 43. Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Ahn C, Kim MJ, Shin SK. Superior

- patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). Perit Dial Int 2005; 25: 248-255.
- 44. 廣重欣也,喜多村麻子,中下尚登,大谷 晃. 残存腎機能保持のためには CAPD と APD のどちらが有利か? 第 51 回日本透析医学会ワークショップより-. 透析会誌 2007;40:467-469.
- 45. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. Am J Kidney Dis 2004; 43: 1056–1064.
- 46. Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, Bosselmann HP, Heinburger O, Simonsen P, Davenport A, Tranaeus A, Divino Filho JC. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2338-2344.