

「腹膜透析の未来を考える」

笠井健司

富士市立中央病院 副院長兼腎臓内科部長

＜腹膜透析の歴史と現況＞

透析療法の歴史をひもとくと、興味深いことに腹膜透析 (PD) と血液透析 (HD) はほぼ同様の歩みを示している (表)。1923 年には PD が、続いて 1926 年には HD が相前後して人の急性腎不全に対して施行された。また、アクセスに関しても 1960 年にはスクリプナーシャントが、続いて 1968 年にはテンコフカテーテルが開発され、HD、PD ともに維持透析療法として安定して施行できるようになった。当時の技術では間欠的治療に限定され、十分な血液浄化を行うことができなかった PD は一時停滞期を迎えたが、1975 年に初めて持続的携帯型腹膜透析 CAPD が発表されると、在宅治療に適した新しいスタイルの透析療法として脚光を浴びた。本法は 1980 年にわが国に導入されている。

ところが、その後の両治療法の歩みは異なった様相を呈する。すなわち、わが国に紹介されて以降 PD(CAPD) は HD と同様に普及しはじめたが、やがて患者数の増加は停滞し、2009 年 12 月 31 日時点で PD 患者数は 9856 人 (全慢性透析患者の 3.4%) にとどまっている (図 1) ¹⁾。世界的に見ても我が国の PD 施行率の低さは際立っているが、米国をはじめ、従来高い PD 施行率を誇っていたメキシコ、ニュージーランド、オーストラリアなどでも減少傾向を示しているのが現状である ²⁾。このことは、PD の血液浄化療法としての限界感を反映しているが、本ランチョンセミナーが PD 療法の今後について改めて考える機会となれば幸いである。

表. 透析療法の進歩

血液透析	腹膜透析
1854 透析 (dialysis) という言葉の誕生	1962 腹膜の解剖
	1877 腹膜の水・溶質の移動に関する研究
1913 世界初の人工腎臓 (動物実験)	
1916 ヘパリンの分離	1923 世界初の腹膜透析 (ヒトの急性腎不全)
1926 世界初の人工腎臓 (ヒトの急性腎不全)	
1945 世界初の人工腎臓による救命	1948 自動腹膜透析装置による IPD
1960 スクリプナーシャントの開発	1968 テンコフカテーテルの開発
1964 世界初の在宅血液透析	
1969 合成ハイフラックス膜の開発	1975 世界で初の CAPD
1971 長期生存例 (5 年)	1978 プラスチックバッグの開発
	1981 世界で初の CCPD
1983 ポリスルホン膜の開発	2000 代 中性透析液の開発

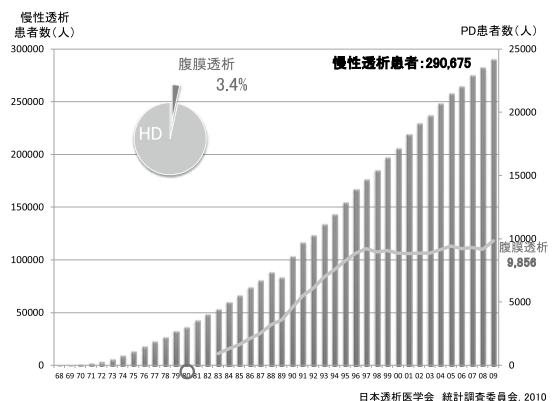


図 1. 慢性透析患者数の推移

< PD の長所 >

まず、PD の未来を考えるにあたって、その長所に目を向けてみたい。2010 年、以前より注目されていた臨床研究 The Initiation of Dialysis Early and Late (IDEAL) study の結果が報告された³⁾。本研究では早期透析導入群 (eGFR10-14ml/min での透析導入を目指す) と晚期透析導入群 (eGFR 5-7ml/min での透析導入を目指す) の生命予後が比較された。実際の導入時 eGFR は前者が 9.0ml/min、後者が 7.2ml/min と期待したほどの違いはなかったのだが、驚いたことに両群の生命予後に有意差を認めず、早期導入の意義が問われる結果となった。

一方、同じく 2010 年報告された CHOICE study⁴⁾ で残存腎機能は HD 患者においても生命予後、QOL、炎症反応の抑制、ESA 製剤投与量の低減に好影響を示した。この結果から残存腎機能の推移は HD 患者においても注意が払われるべきであると結論づけられている。これまでのいずれの報告においても、PD、HD に関わらず残存腎機能が保持されていることが生命予後の改善につながるということが明らかにされている⁵⁾。このことから単に透析導入時期が早いか遅いかではなく、残存腎機能保持が図られたか否かが透析患者の予後に影響を与えていると考えることができる。すなわち、早期導入は残存腎機能保持に生かされてこそ意義があるといえる。

療法選択が残存腎機能に及ぼす影響について、High-flux biocompatible HD が PD と同程度の残存腎機能保持効果を示したとの報告がなされている⁶⁾ が、それ以外の多くの臨床研究では PD が残存腎機能の維持に優れていると結論づけている⁷⁾。前述のように残存腎機能が PD、HD を問わず患者の生命予後改善に重要な役割を果たしているとするれば、残存腎機能の保持に優れていることこそが PD の最大の長所であることは明らかである。

残存腎機能が保持されることの臨床的な意義は①生存率が高い。②血圧を低く維持しやすい。③左室肥大 (LVH) が抑制される。④塩分除去量が増加する。⑤体液バランスが維持される。⑥ β 2-MG が除去され、血中濃度が下がる。⑦ヘモグロビン濃度が維持される。⑧栄養状態が良好である。⑨血液中の炎症マーカーが低値を示す。⑩適正透析の目標値を満足しやすい。⑪血清 P 濃度がコントロールしやすい。⑫血清重炭酸濃度を維持しやすい。⑬脂質異常症が起きにくい。⑭腹膜炎が起きにくい。とされている⁷⁾。また、上記臨床効果が複合的にはたらいで心血管イベントの発症が少なくなり、生命予後が改善するものと想定されている。

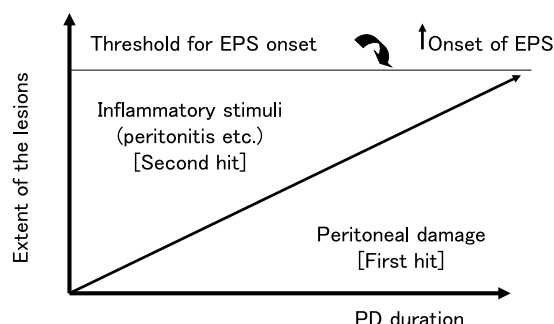
続いて、透析効率が低いという PD の弱点からみた残存腎機能の意義を考えてみたい。PD では透析量を増やすために注液量を増やす、バッグ交換回数を増加させるなどの対処が必要で、患者に負担を与えてしまうという問題がある。日本透析医学会腹膜透析ガイドラインでは「腹膜透析量は週当たりの尿素 Kt/V で評価し、適正透析量として残存腎機能と併せて最低値 1.7 を維持する。(エビデンスレベル II)」と明記しており⁸⁾、私たちはまず残存腎機能を利用して患者負担を軽減することを考慮すべきである。これまで APD は CAPD と比較して残存腎機能を早期に喪失させる原因になることが懸念されていたが、最近の報告では有意な差がないとする報告が多くなっている⁷⁾。我が国においてもすでに 4 割を超える PD 患者が APD を使用しているともいわれ、APD 導入後も残存腎機能が数年にわたって維持され、元気に過ごされている患者が少な

くない。また、平松⁹⁾によれば、高齢者に残存腎機能が保持されやすいことが報告されている。

< PD の限界 >

PD の抱える最大の問題として長期継続に伴う腹膜の機能的・組織学的変化とそれを背景にした被嚢性腹膜硬化症 (EPS) の発症について取り上げてみたい。PD では継続期間の延長とともに腹膜には機能的変化すなわち腹膜透過性亢進と組織学的変化すなわち中皮細胞の脱落・消失、間質の浮腫、コラーゲン線維組織の増加、毛細血管の肥厚と内腔の狭小化、などが進行する¹⁰⁾。このような腹膜の変化 (first hit) を背景に細菌性腹膜炎あるいは PD の中断などの刺激を契機 (second hit) に EPS が発症すると想定されている (two hit theory)¹¹⁾。PD 継続に伴う腹膜の変化 (first hit) は時間の経過とともに進行し、EPS 発症の閾値に近づいてゆく。First hit による変化が大きければわずかな second hit で EPS を発症するし、first hit による腹膜の変化が軽度であれば容易に EPS を発症することはない (図 2)¹²⁾。現在広く使用されている低 GDP 濃度透析液 (中性化透析液、イコデキストリン透析液) など生体適合性に優れた透析液の使用は first hit による腹膜障害を少なくする働きがあり、EPS 発症リスクを低減することが期待される。現在、導入時から低 GDP 濃度透析液を使用している PD 患者 1200 例余りを対象とした前向き研究 (the NEXT-PD study) が開始されており、その結果が期待される¹³⁾。

PD 中止後 EPS が完成し、腸管の癒着により腸閉塞を発症するまでには、腹膜の炎症性変化とともに腹水が貯留する pre-EPS といってよい病期が存在する¹⁴⁾。これまでに、pre-EPS の推移を腹水貯留量あるいはその性状を以って評価することや、副腎皮質ステロイド薬などの投与により腸管の癒着を軽減することが試みられ、その経験が積み重ねられている。さらには完成された EPS に対しても癒着剥離術で腸閉塞を解除させ得ることが知られ、それぞれの段階での対応に道筋がつけられつつある。また、Kawaguchi ら¹⁵⁾により PD 継続・中止の指針など EPS 予防に向けた指針が提案され、日本透析医学会腹膜透析ガイドライン⁸⁾でも被嚢性腹膜硬化症回避のための中止条件が提示されるなどその予防策も標準化されつつある。



Honda K, et al Perit Dial Intern 25 Suppl.4 2005

図 2. EPS 発症のメカニズム

<腹膜透析の未来>

これまでの話を以下のようにまとめることができる。

- ① 1990 年代後半より我が国の PD 患者数の増加が止まっている。
- ② 残存腎機能の意義について改めて注目する必要がある。
- ③ EPS への対処法などについて知見が積み重ねられつつある。

このような状況を踏まえて、これからの PD が目指すべき方向を考えてみたい。最近報告された PD、HD の予後を比較した観察研究の結果などから、導入早期の生命予後は PD が優れるが、時間の経過とともに HD に逆転されることが明らかである^{16),17)}。このことは溶質除去効率が劣る PD を HD と同等の血液浄化法と位置付けることに無理があることをあらわしている。これまで PD を慢性腎不全保存期と血液透析あるいは腎移植とを繋ぐ治療法と位置付けるという考え方が提唱されてきている。PD を如何に長期間継続するかという視点ではなく、如何に HD ないしは腎移植までの期間を快適に過ごすかという視点で PD の可能性を追求してゆくことが大切である。

このような観点から低容量透析とインクリメンタル PD の取り組みは興味深い。Foggensteiner¹⁸⁾ は一日 1 バッグ交換のみで導入後平均 297 日維持され、最も長期には 1000 日以上継続が可能であったことを報告している。上田ら¹⁹⁾ は 1-2 バッグ交換のみで導入された PD 患者の 61% が 1 年後も 1-2 バッグ交換のまま維持可能であり、1 年以上 1-2 バッグで維持透析が可能な患者の臨床的特徴は高齢者であったと報告している。一方、腎移植移行率が HD と比較して PD で高いとの報告があり、腎移植前治療としての PD の意義も注目されている。

さて、当院で PD ファーストのコンセプトで導入された末期腎不全患者 132 例の臨床経過は、PD 継続 32 例 (24.2%)、HD 移行 62 例 (47%)、腎移植 4 例 (3%)、透析離脱 1 例 (0.8%)、死亡 30 例 (22.7%) であった。最長 25 年にわたる長期予後を検討した結果では 3 年生存率 90.8%、7 年生存率 73.1% であり、50% 生存期間は 16.7 年であった (図 3)²⁰⁾。年齢別に検討した結果では PD で導入した患者と HD で導入した患者の間で有意差を認めず、PD ファーストによる透析導入は HD での導入と同等の生命予後が期待できると考えられる。したがって、PD の選択は現時点では患者のライフスタイルを含めた QOL の如何によって決定されることになる。

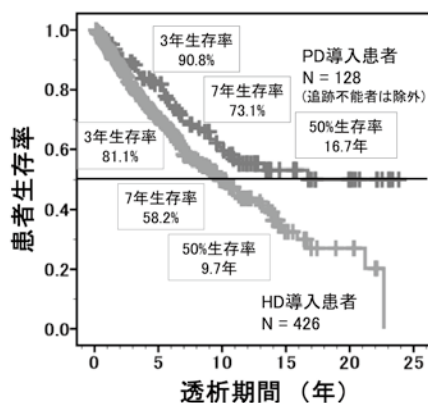


図 3. 富士市立中央病院における HD 導入患者と PD 導入患者の生存率変化

平成 21 年 11 月に第 15 回日本腹膜透析研究会（現、日本腹膜透析医学会）を静岡で開催することができ、新型インフルエンザまん延が報道されるなか 1400 人を超える医療関係者にご参加いただいた。振り返ると本研究会は 1995 年以降の PD 患者数の増加が止まった時期に開催され続けたことになる。その間一般演題数は増加傾向を示しており（図 4）、透析療法に関わる医療関係者の関心はむしろ高まっているように感じられる²¹⁾。在宅治療であるうえ、基本的に体液バランスや電解質の維持、あるいは高窒素血症の改善は患者自身の調節能にゆだねられている PD には、HD とは違った魅力や可能性が秘められているように感じられる。

透析療法の今後の動向を考えるうえで医療制度、医療経済など社会のあり方（原則やシステム）による影響も無視できない。現在 PD は臨床的にはほぼ成熟した治療法になっているが、大きく変化しつつある社会の様々な要請に応えることができるように、これからも PD のスキル維持・向上に努めてゆきたい。

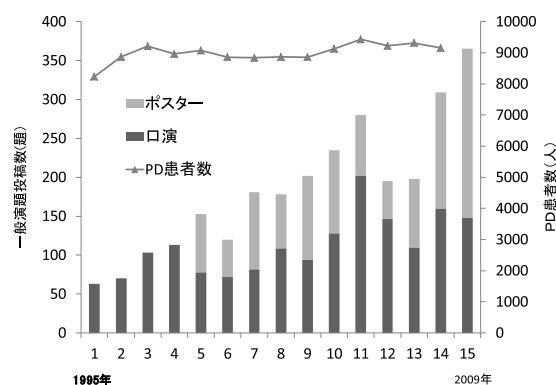


図 4. わが国の PD 患者数と
日本腹膜透析研究会の演題数の推移

参 考 文 献

- 1) 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2009 年 12 月 31 日現在、(社) 日本透析医学会統計調査委員会
- 2) Khawar O, Kalantar-Zadeh K, Lo WK, et al: Is the declining use of long-term peritoneal dialysis justified by outcome? Clin J Am Soc Nephrol 2: 1317-1328, 2007.
- 3) Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al: A Randomized Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. N Engl J Med 363: 609-619, 2010
- 4) Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, et al: Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: The choices for healthy outcomes in caring for end-stage renal disease (CHOICE) study. Am J Kidney Dis 56: 348-358. 2010.

-
- 5) Peri J and Bargman JM: The importance of residual renal function for patients on dialysis: A critical review. *Am J Kidney Dis* 53: 1068-1081, 2009.
 - 6) McKane W, Shahid M, Chandna M, et al: Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 61: 256-265, 2002.
 - 7) Marron B, Perez-Fontan, Quiros P, et al: Benefit of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 73: S42-S51, 2008.
 - 8) 腹膜透析療法ガイドライン作成ワーキンググループ委員会：2009 年版日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」. 透析会誌 42：285～315：2009
 - 9) 平松 信：高齢者の CAPD. 腎と透析 52: 739-745, 2002
 - 10) 中川成之輔：第 2 章 腹膜灌流と CAPD の原理. CAPD の臨床 改訂第 2 版 増補、太田和夫、中川成之輔、川口良人編、pp5-20、南江堂、東京、1998.
 - 11) Kawanishi H, Watanabe H, Moriishi M, et al: Successful surgical management of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 25: S39-S47, 2005.
 - 12) Honda K and Oda H: Pathology of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 29: S19-S29
 - 13) Hideki Kawanishi, Masaaki Nakayama, Masanobu Miyazaki, et al: Prospective multicenter observational study of encapsulating peritoneal sclerosis with neutral dialysis solution—the NEXT-PD Study. *Adv Perit Dial* 26: 71-74, 2010
 - 14) 笠井健司、寺脇博之、大塚泰史、他：CAPD 中止後腹水貯留症例の臨床的検討—前硬化性被嚢性腹膜炎状態 (pre-EPS state) の概念確立に向けて— 日腎会誌 42：346-352, 2000.
 - 15) Kawaguchi Y, Saito A, Kawanishi H, et al: Recommendation on the management of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, 2005: Diagnosis, predictive markers, treatment, and preventative measures. *Perit Dial Int* 25: S83-S95, 2005.
 - 16) McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW, et al: Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 20: 155-63, 2009.
 - 17) Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, et al: Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 21: 499-506, 2010.
 - 18) Foggensteiner L, Baylis J, Moss H, Williams P. Timely initiation of dialysis—single-exchange experience in 39 patients starting peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2002 Jul-Aug; 22(4): 471-6.
 - 19) 上田仁美、横山啓太郎、香川千絵、他：2 バッグ交換から腹膜透析を行う妥当性の評価. 透析会誌 43 Suppl. 1: 530, 2010
 - 20) 宇田川崇、西尾信一郎、田中舞、他：腹膜透析経験症例の臨床経過—腹膜透析導入患者 132 名の追跡調査より—腹膜透析 2010、腎と透析 69 別冊 634-635、2010.
 - 21) 笠井健司：腹膜透析の未来を開く. 腹膜透析 2010、腎と透析 69 別冊 13-18、2010.