
本邦の腹膜透析の現状と課題

～予後改善に向けて～

中山昌明

東北大学病院 慢性腎臓病透析治療共同研究部門

東北大学先進統合腎臓科学コアセンター

Present status and unsolved issues of Peritoneal Dialysis in Japan

Masaaki Nakayama

Research Division of Chronic Kidney Disease

and Dialysis Treatment, Tohoku University Hospital

Core Center of Advanced Integrated Renal Science, Tohoku University

抄録

多くの利点を持つ腹膜透析（PD）は、本邦でも80～90年代にかけて急速に普及がすすんだが、90年台半ば以降、総患者数は減少傾向となり現在の普及率は3%程度である。普及阻害要因は複合的だが、最大の問題はPD特有の合併症である被嚢性腹膜硬化症が根本的に未解決である点、そして、PDによる体液管理が満足できる状況にない点が挙げられる。本稿ではPDのアキレス腱としてこれら二つの課題を取りあげ、その対策として展開してきた併用療法についてまとめた。

Key words：腹膜透析、被嚢性腹膜硬化症、体液過剰、併用療法

はじめに—Peritoneal Dialysis (PD) の成果と課題

PD療法は、それまで経験的に実施されてきた腹膜灌流を基に、北米のPopovichとMoncriefが生体の尿素平衡状態を維持するための治療処方方を1976年に報告したのが始まりとされる¹⁾。その後カナダのOreopoulosらによりソフトバッグ透析液が開発されたことで持続的携帯型腹膜透析（Continuous Ambulatory PD：CAPD）の基本治療スタイルが固まり、これにより在宅型の維持透析治療が実現化した。本邦では早くも1980年初頭には本治療法が導入され、1981年には国内の使用経験が報告されている。以降、PDは患者の社会家庭復帰に大きく貢献し、患者満足度やQoL維持の面でも高く評価された。また、医学的には循環動態面で身体に対する負担が少ないことから、高齢者や重篤な心血管合併症を有する例にも推奨されてきた。さらに、短中期的な予後成績は血液

透析とほぼ同等であることが示されている。

このように多くの利点を持つPDは、本邦でも80～90年代にかけて急速に普及がすすみ、長期実施例の症例数では世界でも先端を行く状況を達成した。しかし、90年台半ば以降、総患者数は頭打ちから減少傾向となり、現在の普及率は3%程度にしかすぎない（図1）²⁾。いくつかのPD阻害要因が指摘されているが、最大の問題はPD特有の合併症である被嚢性腹膜硬化症（Encapsulating Peritoneal Sclerosis: EPS）と認識されてきた³⁾。未だにEPSの根本的病因が解明されておらず治療も対症療法の域を出ない。このような状況で、EPSを忌避してPD導入そのものが消極的になったと考えられる。一方、今世紀初頭から現在に至るまで、PDの早期離脱は一貫して大きな問題であり続けている。最多の原因は腹膜炎と体液管理不良であるが、後者への対策は満足できる状況にない⁴⁾。一度体液過剰状態となった場合、PD例では速やかに補正することは容易ではない。課題を抱えるPD療法ではあるが、超高齢化社会に突入している本邦において、在宅医療であるPDを再建することの社会的意義は大きい。以下、PDのアキレス腱としてEPS、体液過剰を取りあげ、その対策として展開してきた併用療法についてオーバービューする。

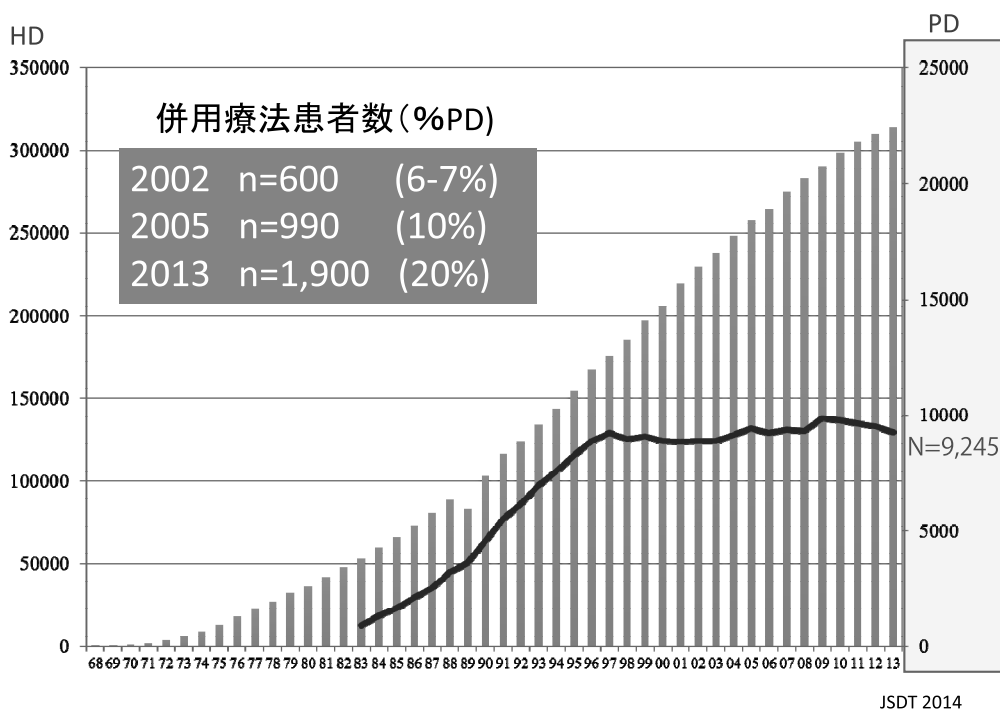


図1 本邦の血液透析 (HD)、腹膜透析 (PD)、併用療法患者数の推移

I. 被嚢性腹膜硬化症 (EPS)

a. EPSと透析液

EPSは被膜形成による腹膜癒着とそれによる腸管運動制限を特徴とし、高度な例では慢性のイレウス症状を呈する病態である。組織学的には腹膜中皮細胞の喪失、腹膜組織の炎症、未成熟な血管新生、表層の被膜形成が認められる。90年代末の本邦ではEPS発症率は2.5%と報告されている。EPS

の根本原因は未だ解明されていないが、発症リスク因子として難治性腹膜炎に加えて透析液の持つ生体非適合性が指摘されてきた³⁾。本邦で90年代まで標準液として使用されてきた酸性透析液には、刺激性の高いブドウ糖分解物（GDPs）が多く含有されていた。これらを含めて生体適合性を改良したのが低GDPs中性化透析液である。上市後15年余を経て、最近の検討で、中性液使用例では腹膜障害の程度が軽度であり、組織学的には中皮細胞の脱落喪失や腹膜微小血管障害が抑制されている事が示されている（図2）⁵⁾。本邦の観察検討ではEPSの発症頻度の低下（1%）、臨床像の軽症化が報告された⁴⁾。

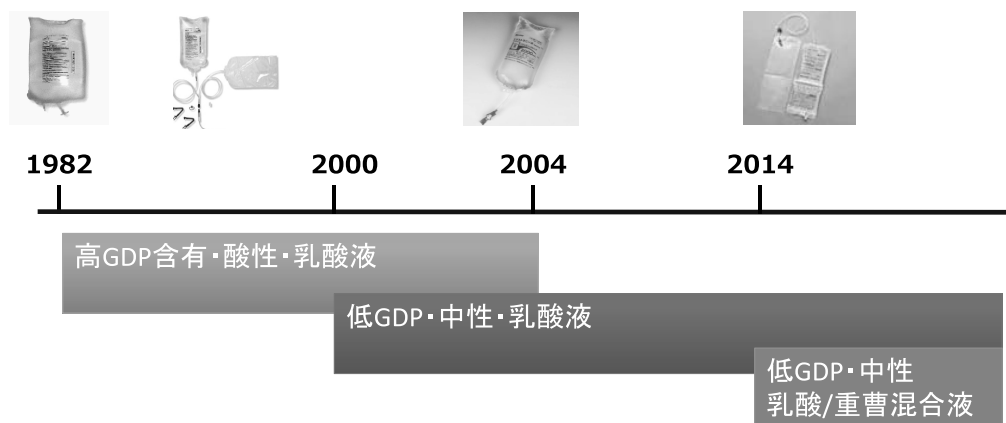


図2 本邦の腹膜透析液の変遷

b. EPS早期診断の検査法

日本透析医学会は、「腹膜透析ガイドライン2009年版」の中で、世界では初めてとなるEPS回避のためのPD離脱の指針を提示している⁶⁾。この中で、腹膜劣化がEPSの危険因子であるとし、腹膜劣化の有無を定期的にモニターし、状況に応じてPDを計画的に中止することを推奨している。この定期検査としては、腹膜平衡試験（PET）を施行し、腹膜機能がhigh transport stateで持続するようになれば、腹膜劣化が進行している可能性が強いとしている。一方、今世紀になり透析液が改良され、上述したように、最近では、以前のような重篤な腹膜劣化例は減少している。このような変化の中で、軽度な症例をより早期に同定することが求められるようになった。しかし、これに対してPET検査は不十分である。他の検査として、透析液中の脱落中皮細胞診、排液サロゲートマーカー（炎症・線維化関連分子）、腹膜組織検査などが行われてきたが、いずれも臨床的に十分とは言えない。このため、現在、治療現場では一定の治療期間をもってPDを終了しHDに移行するやり方も普通に行われるようになってきている⁷⁾。腹膜劣化の診断法の確立は、重要な課題となっている。

c. PD中止を巡る諸課題

この状況を反映して、国内のPD50%継続期間は3年未満と短くなり、長期継続例が減少している。最近の調査では、EPS発症率は約1%であり、今世紀初頭の2.4%から減少しているが、これには長期例の減少が関与している可能性は否定できない⁴⁾。問題は、安定してPD治療を行いえて

おり、かつ治療継続期間が施設独自の基準を超える場合の事例である。少なくとも一部の患者では、腹膜障害が軽微で、治療継続に医学的に問題がないにもかかわらず、PD離脱となってしまう可能性がある。在宅医療としてのPDの役割そのものが疑問視されている。腹膜劣化をどのように評価するか、安全で信頼性の高い評価法を確立することは喫緊の課題となっている。

II. 体液過剰

a. PD患者と体液過剰

PD患者の体液評価に関する検討は日本においては中山らの報告が最初である⁸⁾。安定期患者を対象に身体所見、胸部写真、血液パラメーター（HANP）等の指標を組み合わせた包括的評価を行っている。その結果、体液過剰と評価されたのは約40%であった。最近では、バイオインピーダンス法を用いたより正確で定量的な体液量評価が行われるようになった。BMC[®]での評価法では、ICW、ECWに加え、過剰な細胞外液量（OH）を定量的に評価することができる。PD患者はHD患者より体液過剰状態にあることが報告されており、おおよそ1 kg超の細胞外液過剰状態となっている⁹⁾。

b. 体液過剰のPD離脱への影響

体液過剰は早期例も含めてPD離脱の主因となっていることが日本から報告されている。2000年に実施された川口らの調査では¹⁰⁾、PD離脱原因のうち限外濾過不全あるいは体液管理不良だったのが34.1%で最多だった。本邦では2004年から除水量増加を目的としたイコデキストリン液が使用され、現在では患者全体の40%が使用している。このような状況で行われたNEXT-PD研究でも一番の離脱原因は体液過剰19.0%であり⁴⁾、体液過剰の問題は一貫して大きな課題であり続けている。

細胞外液の過剰は、容量依存性高血圧、夜間高血圧、左室肥大の原因となり心血管病の大きな危険因子となる。体液増加は血管に対する圧負荷により血管内皮細胞の拡張機能低下、ICAM-1、血小板の活性化等を介して炎症反応を惹起する。これら直接的、間接的な影響により、体液過剰はPD離脱の最大の原因となっていると考えられる。

c. 体液過剰の原因と今後の課題

一般的に、PD患者は残存腎機能保持に優れることから、水・ナトリウムバランスにおいて有利と認識されている。しかしながら残存腎機能の程度と体液管理とは必ずしも関連していない。残存腎機能が保持されている例と無尿の患者の比較で、前者で体液がより適正であったという報告がある一方で、体液状態と残存腎機能との間には関連性が無かったという報告もある。体液状態には主に水・ナトリウムの生体におけるネットバランスが病態の中心であることを考えれば、残存腎機能とPDによる除去量を上回る量を摂取すれば体液は過剰状態に傾くことから、残存腎機能との関連が無いのは当然とも言える。しかし、この点を勘案しても、PD患者がHDよりも体液管理に優れるとは言えない原因は現時点では明確な答えは示されていない。表1にPD患者が体液過剰となる原因・要因を示す。

表1 PD患者における体液過剰の原因

- ・ 残存腎機能の生理的応答
- ・ 膠質浸透圧の低下
- ・ 血管透過性の亢進
- ・ 浸透圧物質の負荷
- ・ ナトリウム出納のアンバランス
- ・ 透析液Na濃度設定

本稿では、この中で一点、透析液Na濃度に内在する問題点について述べたい¹¹⁾。腹膜を介した水・Na除去は血清に比して低張-hyponatricである（腹膜のNa篩効果：中皮細胞に存在するアクアポリンによる）。しかも、透析液の浸透圧（ブドウ糖）濃度が高いほど篩効果は増強する。現行の透析液（Na濃度：130mEq/L）では除水液のNa/水の濃度は100～110mEq/Lであり、これを血液透析による限外濾過液のような等張-isonatricな除水とするためには、透析液Na濃度を120mEq/L程度に設定する必要がある¹²⁾。では、現行の130mEq/L濃度設定は臨床的にどのような影響を及ぼしているのか？Na篩効果は、低Na血症の発症や脱水の進行に対しては予防的に作用するが、体内Na量が増加している体液過剰の是正においては効率的とは言えず、体液過剰傾向となる可能性がある。上述したバイオインピーダンスの報告を大まかにまとめると、PD患者の体液状態は、平均としては血液透析患者の透析前の状態に相当し、約1L超程度の細胞外液過剰となっている。筆者は現行のPD液Na濃度の設定は、結果的にはPD患者全体の平均で見れば、体液過剰傾向に対して促進的に作用している可能性があると思定している。この点については今後、詳細に検証する必要があるだろう。

III. 併用療法

a. 併用療法の開発

併用療法は90年代に本邦で開発され普及してきたユニークな治療法である¹³⁾。残腎期低下例では標準的なCAPD療法で適正な溶質除去、体液バランスを維持することが困難となる例は珍しくない。このような例では透析液処方量を増やすCCPD療法も推奨されていたが、酸性透析液暴露量の増大はEPSリスクを増大させる可能性があったため積極的な選択肢にはなりえなかった。一方、HDへの治療法変更は社会復帰を目的としてPDを選択した患者にとっては大きな負担となる。このようなジレンマの中で、PDの利点を保持しつつ尿毒症管理を担保するやり方として考案されたのが併用療法である。併用療法の基本治療スタイルは、CAPDを週に5～6日、HDを週に1回実施し、一日は治療休止日とするものである。

b. 臨床効果と今後の課題

CAPDは理論的根拠を基に開発されたが、本治療法は、多分に経験的に行ってきたものであるように思える。しかし、その臨床効果には確かな手ごたえがあり、ゆえに着実に普及してきたと言える。併用療法で期待される臨床効果として、貧血改善、血清アルブミン増加、血圧改善、腹膜機能の改善が示されている¹⁴⁾。これらの効果が得られる機序として、小～中分子尿毒素クリアランスの増加、過剰体液の是正、ブドウ糖液暴露量の低減などが関わる可能性が想定される。この中で、筆者が注目しているのは細胞外液量是正による多面的な臨床効果である。本邦の併用療法患者の報告されている併用導入前後での体重変化は平均で約1 kgである。併用療法では、過剰体液の確実な是正により、希釈性の低アルブミン血症、貧血を改善する可能性も想定できる。

併用療法を導入後、臨床的に極めて安定する例は珍しくない。この場合、いつまで併用を継続できるのか、また、併用を行うことが生命予後にどのような影響を与えているのかについては不明であり大きな課題となっている。本治療はすでに保険収載され、PD治療の一部を確実に担っている。併用療法の適応、離脱について、定量的評価の整備を含めた診療ガイドラインの構築が必要と思われる。

さいごに

本邦においてPDはオリジナルのCAPDスタイルから大きく変貌し一定の治療成績を挙げてきたが、歴史的に振り返って、併用療法はEPSと体液過剰への医学的対応策として展開したmodalityと位置づけることができるかもしれない。いずれの場合も透析液使用量と高濃度ブドウ糖を使用しないで適正な尿毒症管理を行うことを目的としている。その発想は、PD治療を基本として患者の生活を支えるという「患者中心医療」と言える。わが国でPDが独特の展開をしてきた根本はこれに他ならないと筆者は考えている。一方、将来的にPDを基盤とした理想の在宅医療を達成するためには、古典的CAPD療法の変法のみでは不十分であることは明らかである。革新的発想やイノベーションに基づく研究開発が求められている。

参考文献

1. Popovich RP, Moncrief JW, Decherd JF, Bomar JB, Pyle WK: The definition of a novel portable/wearable wquilibrium dialysis technique. (Abstract) Trans Am Soc Artifi Intern Organs 1976; 5: 64.
2. 図説わが国の慢性透析療法の現況、2015年12月31日現在. 日本透析医学会.
3. Alston H, Fan S, Nakayama M: Encapsulating Peritoneal Sclerosis. Semin Nephrol. 2017 Jan; 37(1): 93-102.
4. Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, Kasai K, Tomo T, Nakamoto H, Kawanishi H: Encapsulating peritoneal sclerosis in the era of a multi-disciplinary approach based on biocompatible solutions: the NEXT-PD study. Perit Dial Int. 2014 Nov-Dec; 34(7): 766-74.

-
5. Hamada C, Honda K, Kawanishi K, Nakamoto H, Ito Y, Sakurada T, Tanno Y, Mizumasa T, Miyazaki M, Moriishi M, Nakayama M: Morphological characteristics in peritoneum in patients with neutral peritoneal dialysis solution. *J Artif Organs*. 2015 Sep; 18(3): 243-50.
 6. 日本透析医学会、2009年版 腹膜透析ガイドライン、透析会誌42(4) : 285-315, 2009.
 7. 日本透析学会腹膜透析ガイドライン改訂準備ワーキンググループ、腹膜透析ガイドライン改訂準備委員会報告、透析会誌 44(12) : 1199-1204, 2011.
 8. Nakayama M, Kawaguchi Y: Water and Electrolyte Balance (WEB) Study Group in CAPD. Multicenter survey on hydration status and control of blood pressure in Japanese CAPD patients. *Perit Dial Int*. 2002 May-Jun; 22(3): 411-4.
 9. van Biesen W, Claes K, Covic A, Fan S, Lichodziejewska-Niemierko M, Schoder V, Verger C, Wabel P.A multicentric, international matched pair analysis of body composition in peritoneal dialysis versus haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Oct; 28(10): 2620-8. doi: 10.1093/ndt/gft296.
 10. 川口良人、石崎 充、今田聡雄、大平整爾、栗山 哲、中元秀友、中本雅彦、平松 信、前田憲志、太田和夫：腹膜透析離脱理由に関する調査報告。腎と透析（腹膜透析2002）：53（別冊）：9-19, 2002.
 11. 中山昌明、朱万君、渡邊公雄：腹膜透析のエビデンス：ナトリウム(Na)濃度。腎と透析：82(1) : 75-9, 2017.
 12. Nakayama M, Kasai K, Imai H: TRM-280 Study Group. Novel low Na peritoneal dialysis solutions designed to optimize Na gap of effluent: kinetics of Na and water removal. *Perit Dial Int*. 2009 Sep-Oct; 29(5): 528-35.
 13. 渡辺修一、木村靖夫：長期CAPD症例に対するCAPD+HD併用療法についての研究、日本透析療法学会雑誌 1993 ; 26 suppl.1 : 911.
 14. Maruyama Y and Yokoyama K: Clinical efficacy of combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis (review). *Renal Replacement Therapy* (2016) 2: 11 DOI 10.1186/s41100-016-0023-5.