

透析の30年の歴史とわれわれに残された今後の問題

前田憲志* 渡邊有三**

はじめに

愛知県透析医会20周年記念事業の一環として研修会を開催し、名大前田教授に特別講演をお願いした。その内容は透析治療を担うわれわれにとって重要な示唆を含むものであり、この機会に内容の一部を日本透析医会会員の皆様にご紹介する目的で、講演内容を文章にまとめたので寄稿する。

1) 透析の黎明期とECUM

中京病院院長であった故太田裕祥先生のご尽力でクリーブランドに研修に行き、透析技術の基本について学んだわれわれはコルフ型の透析器を使用して名古屋大学分院で透析治療を開始したが、患者の救命は難しかった。キール型の透析器を入手した

1966～7年から少しずつ順調な透析医療を始めることができるようになった。当時のダイアライザーは4台で、機械1台にキールのダイアライザー2台を直列につないで、2名の患者を治療した。患者は20名いたが、1日2名しかできない状況であった。除水したらどうなるのか？ 患者が死亡するのは尿毒症毒素が十分除去されなかったからか？ 試行錯誤の状態であった。ダイアライザーにランプを付けて暖めたり、真空ポンプを使用して除水を試みるなどをしている内に、大量の除水を行うことが可能となった。この理論については extracorporeal ultrafiltration method (ECUM) として報告し、現在でも臨床の場で使用されている(図1)。この後、心不全で死亡する患者は激減した。血清クレアチニン値が20近くあっても生命が保たれることも

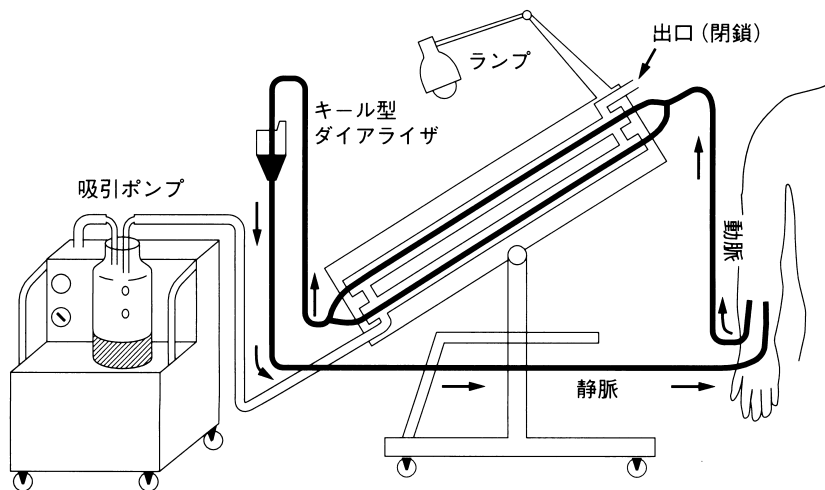


図1 体外濾過による除水 (ECUM) 1968

* 名古屋大学在宅医療部教授

** 春日井市民病院医務局長

判明し、当初は除水効率をあげることが最大の課題であった。

2) cell wash

当時の透析はNaを除去するというかNa負荷を避ける目的で低Na濃度の透析液が使用されていたが、そのNa濃度を上下させると血圧低下を避けながら除水しやすいことが判明した。今ではplasma refillingという言葉で説明されるが、われわれはcell washという概念を提唱していた。この考えに則り糖尿病性腎症の患者にも透析治療を試み、階段除水により順調な透析が可能となり、重篤な低血圧発作が減少することを報告した(図2)。cell washという概念は今後の透析治療の発展を考える際にも重要である。例えば、糖尿病で血行障害がある患者では、透析を施行しても虚血部では体液交換が円滑に行われず、毒素が十分透析されない。新しい透析技術で組織と血行との循環を改善させることは有用であり、今後も検討を続けていきたい。

3) 家庭透析

名古屋大学分院では患者収容能力に限りもあった。また患者の通院の利便性のこともあり、家庭透

析という治療を試みることになった。家庭透析が生命予後などで優れたものであることは当初より漠然とわかっていたが、科学的な証明ができたのは最近のことである。現在25年を超える透析歴の患者も出てきているが、家庭透析が優れた延命効果を示すのは、透析効率の面からの影響もあると思われる。アメリカでKt/Vという概念が提唱され、1.0という値が一つの基準として示された。日本では1.6という数字が考えられているが、家庭透析の患者の中には、もっとよいKt/Vを示す者もいる。患者アンケートでは、①社会復帰率が高い、②透析時間を自由に選択できる利便性、③身体にとって良い、④家族との共有時間が増える、などの意見が出されている。私は介助者と患者の初期教育の過程で、知識と技術を習得する際に、自己管理能力が向上する点も大きな影響を与えていると考えている。

在宅血液透析が正式に認可されたが、透析全体の流れの中でどのように位置づけられるかが重要な問題である。透析計画が自由にできる点を考慮すると、長時間透析、頻回透析などが可能で、透析効率を理想に近づけることも可能である。施設透析ではシフトの制限もあり、週3回の制約を外せない。海外では夜間透析や週5~7回の透析などの治療効

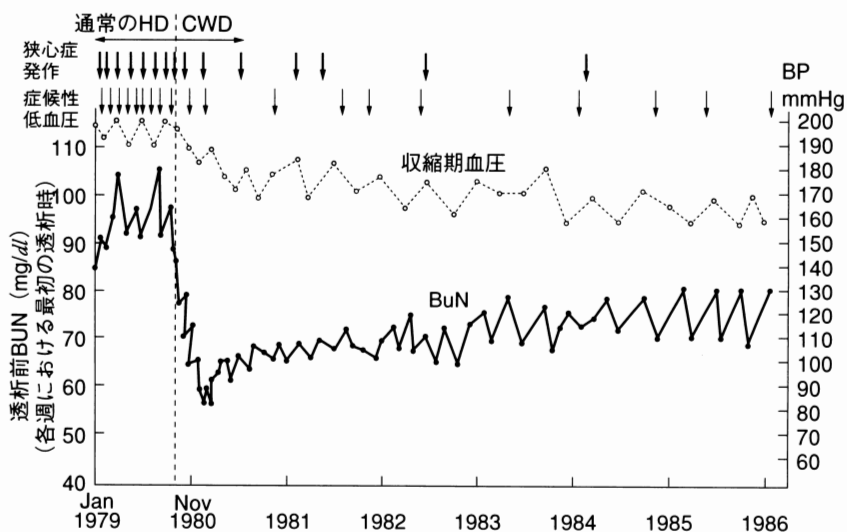


図2 S.O. 68歳女性(糖尿病性腎症)におけるcell wash dialysis (CWD)

果が報告され、合併症の出現率の低いことが明らかになっている。また、頻回透析は血圧低下を皆無にする可能性も秘めている。

4) 愛知県方式

透析治療に対する理解と協力を行う財団の存在が重要なことも、クリーブランドを見学した際に教わった。太田和宏先生の尽力もあり、愛知県に腎臓対策協会が設置され、透析医療の普及に貢献した。機械の貸し出しから始まり、研究費補助システム、腎移植のための東海腎バンクの設立、透析導入を一定の基準にそって行うべく自助努力をしようという目的で透析審査会も設置され、今も活動している。これらの試みは愛知県方式と呼ばれる独自のものです、日本で誇れるシステムと考えている。

5) 透析効率と中分子除去 : push & pull

β_2 -MG の重要性が判明した頃から、中分子除去についての研究を開始した。結果として、週3回の治療において、細胞外液に分布する β_2 -MG を 10mg/l 以下に除去しても次の透析までには戻ってしまう。細胞内液も含めての大きな体液スペースを考慮しながら条件設定しなければいけないわけで、cell wash という概念がここでも問題になる。結局、数式上では透析前値で 20 mg/l を切るのは難しいという理論的な裏付けが出た。透析頻度も含め、目標値をいくつにするべきかは今後の研究課題である。

β_2 -MG 以外にもいくつかの物質が体内に溜まっている。レチノルビンディングプロテイン (21,000 の物質) は正常値が 5 mg/dl, 平均 20 mg/dl くらいなので4倍近く溜まっている。分子量 40,000 程度の物質もかなり溜まっており、今後検討する必要がある。

中分子除去という観点から血液濾過、血液透析濾過法を試みたり、ダイアライザーの内部抵抗に変化をもたせて除去効率を上げる試みなどを行った。ダ

表 1 Push/pull HDF による改善症状

1) いらいら感	7) 全身搔痒感
2) 不眠	8) 肩関節痛
3) 食欲不振	9) 色素沈着
4) 手足のしびれ感	10) 皮膚角質化
5) 発汗障害	11) 意欲の向上
6) 全身倦怠感	12) 貧血

イアライザーの改良は今実用化に向けて検討中である。次に行ったのは push & pull という透析方式の開発である。体液の置換に優れた効果が認められ、臨床的にもイライラ感・不眠・全身倦怠感の改善、関節痛の軽減などが認められている (表 1)。

6) 透析低血圧とアデノシン

自律神経系の失調により、臓器における血漿量プールに変化がおこるために血圧低下が起こるといった概念が提出されている。各臓器の毛細血管床に血液貯留が起こると、心拍出量低下から血圧が下がってしまう。この際に、昇圧型の交感神経緊張性が低下している糖尿病・高齢者では補正できなくなり、急激な血液低下が起こる。われわれはこの血圧低下のメディエーターとしてアデノシンの関与を推測した。エネルギー産生の重要な物質である ATP は虚血により ADP, アデノシンに変化する (図 3)。このアデノシンが血管抵抗を弱める作用がある。虚血部の臓器血流を増やす合目性もあるが、血液プールの増大から血圧低下が起こるのである (図 4)。ただ、アデノシンは半減期が短く直接測定が困難である。代謝産物のヒポキサンチン測定で検討を加えてきたが、最近フランスの研究者からアデノシンを直接測定する方法を開発したとの情報提供があり、アデノシンを直接モニターすることも検討中である。

7) 統計調査

コンピューターを駆使して至適透析に対する指標の解析を進めている。体重増加率は 4~6% がよい。少なすぎるのは食事をきちんと摂取していない

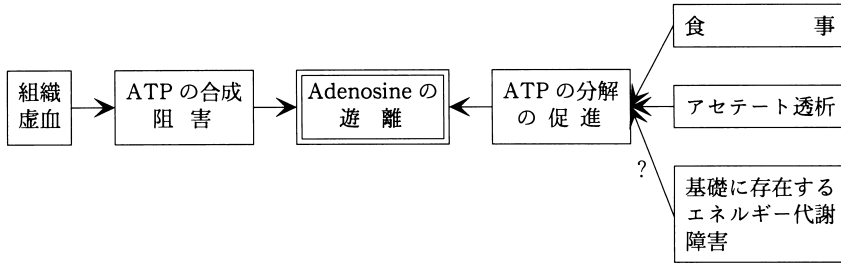


図3 透析低血圧の誘因と Adenosine の遊離の増大

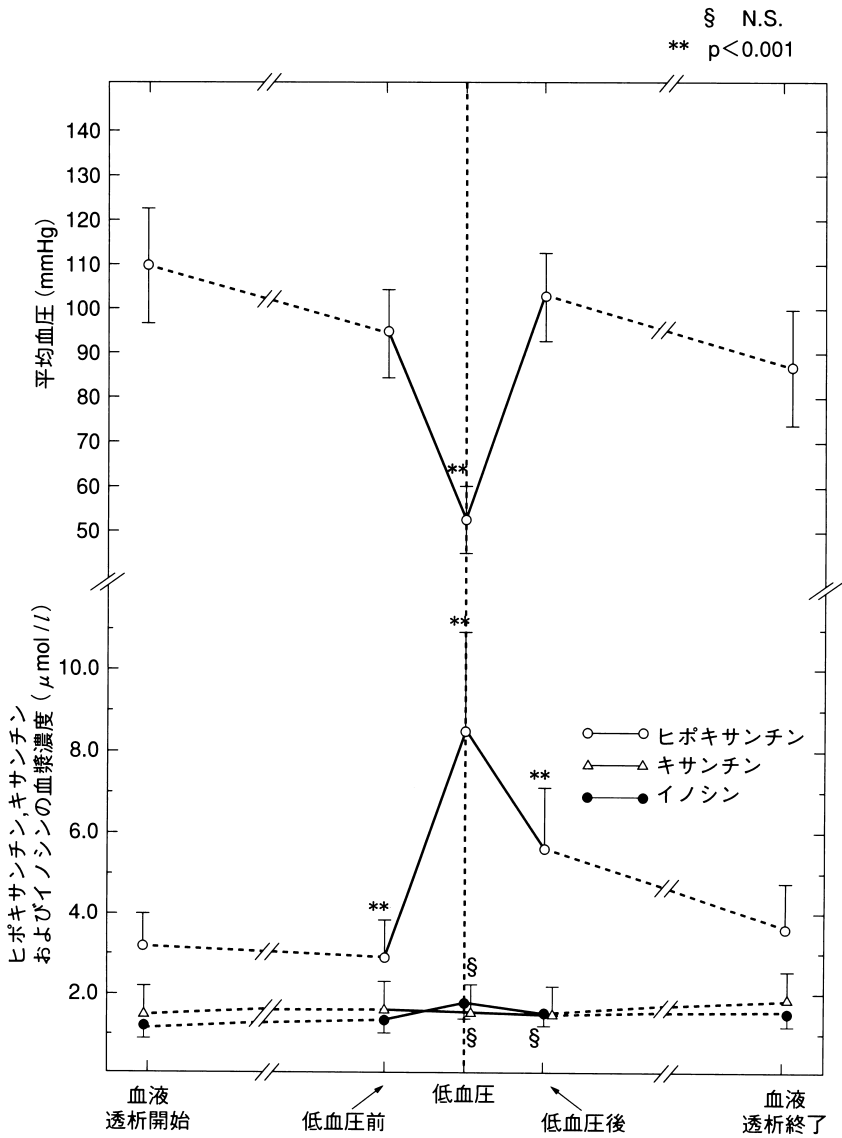


図4 透析低血圧とヒポキサンチン

ことを反映し、死亡率が高い。一回の透析時間は長いほうがよいと思われるが、様々な理由で短くなり、5時間以上やっている患者は全国で1.32%しかいない。Kt/Vについても1.6以上は16.3%の患者しかできていない。小分子量物質の除去も大切に生存率に影響する。体力の指標としてはクレアチニン産生率が良い指標になる。筋肉がつくような運動をすることによって、脂肪率を減らすことができる可能性があるからで、理想をいえば120%以上が良い。100%以上というと、57%位の患者が達成している。目標値は血清アルブミンでは4.5 g/dlで48%の達成率。透析前の血清リンでは4~6 mg/dlで60.8%の達成率。ヘマトクリットではエリスロポエチンができたことで、30~35%が良い。達成率は約50%。透析前の心胸比50%未満として達成率は約50%。血圧コントロールについても、半分位が良い状態である。

透析前の β_2 -MG濃度は1年生存率に与える重要なrisk factorである。透析条件を反映すると思われるが、分子量の大きいものがぬける率が高いと死亡率は減る。20 mg/l以下と20~30 mg/lではそれほど有意差がないことから、30 mg/l未満とす

るのが至適な条件である。ただ、もっと低くすることで、体の条件を正常に近づける可能性があり、20 mg/lを目標にする必要がある。 β_2 -MG濃度の目標値を30 mg/l未満としても28.9%しか達成していない。

8) 透析アミロイドとAGEs

電気泳動所見などから β_2 -MGの変性も疑われた。17番目のアスパラギン酸などの修飾が確認され、マスマスペクトラム解析からさまざまな変化を解明して報告してきた。図5に酸性型の β_2 -MGのパターンを示すが、最近注目しているのはMaillard反応によるadvanced glycation endproducts: AGEs)である。ペントシジン、カルボキシルメチルリジン(CML)などいくつかのamadori化合物に注目し、実際に組織アミロイドや β_2 -MGが沈着している部分に、ペントシジンやCMLが染まることを確認した。

このような化合物は単球の移動やIL-6, TNF- α 産生にも影響を与えることを確認した。また滑膜細胞培養系ではcollagenase産生亢進が確認され、骨基質への影響も推測される。象牙を薄切した切片上

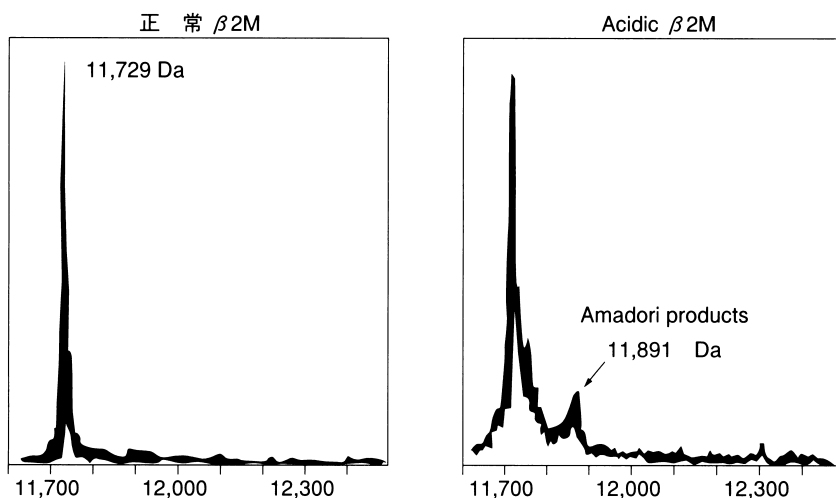


図5 acidic β_2 Mにおけるamadori productsの存在
(イオン化質量分析)

に骨髄細胞を培養させ、破骨細胞が骨吸収を起こす実験系を考案した。この実験から破骨細胞の活性を観ることができる。この系で acidic β_2 -MG では多数の骨吸収窩が観察され、破骨細胞の活性化促進が確認された。このような作用は AGEs でも確認されている。

AGEs 研究の過程で、最終産物である AGEs よりも中間代謝物であるグリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコソソが重要ではないかとの推測も出てきた。実際、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコソソに関しては、血管平滑筋増殖という生物活性があることが判明した。

中間代謝物ができる過程には酸素と2価の金属が必要である。触媒作用により中間代謝産物は作られる。しかもこれは酵素反応ではなく非酵素的な反応で作られる。糖尿病患者は血糖管理が不十分な間に体内のコラーゲンが変性し、グリオキサールなどを血中にどんどん放出する可能性がある。この時点から血糖管理を改善してもコントロールは不可能と

いう概念である。正常人では AGEs は消化管からも吸収され、尿中に排泄される。もし腎機能が低下すると体内に蓄積される可能性がある。

9) 酸化還元機構

このような代謝の問題を考えると、体内の還元予備能というものが重要であると思われるが、臨床では全く検討されていない。実はアルブミンでも酸化型や還元型がある。正常では還元型アルブミンは70%程度あるのに、透析患者では透析前で44%、後でも60%をきる状態であり、決して正常化されていない。このような還元予備能の低下が体内の酸化過程の亢進、ひいては AGEs の中間代謝産物の産生に影響を与えると推測している。

10) 保存期腎不全患者の管理

保存期腎不全患者をどのように管理していくかも重要な問題である。24時間の蓄尿によりクレアチニンクリアランス、UNA (Urea Nitrogen Appear-

表2 保存期腎不全症例の管理の実際

1. 24時間蓄尿を少くとも月に1回行い客観的指標に基づいて自己管理ならびに指導を行う
2. 測定項目
1) 24時間内因性クレアチニンクリアランス、 $1/Cr$
2) protein catabolic rate (PCR)
3) % urinary creatinine excretion 摂取エネルギー量 (E) の算出
4) 食塩排泄量
5) カリウム排泄量
6) 磷排泄量
7) カルシウム排泄量
8) 1日尿蛋白量
9) 血液生化学 (含脂質)
10) 血液 pH, HCO_3^- , BE
11) 血球計算検査
3. 体重測定 (週1回: 曜日を定める) 起床時, 夕食前
4. 血圧測定 (出来れば毎日) 起床時, 夕食前
5. 栄養評価・指導

表3 透析療法の改良点

1. 至適透析の推進
1) 間欠治療の欠点の是正——透析頻度 (1日おき～連日), 透析時間
2) 透析量—— Kt/V , β_2 -MG, HDF, 吸着
3) 筋肉量の保持——%クレアチニン産生量, 運動, L-カルニチン
4) 蛋白合成能の改善——血清アルブミン, トランスフェリン, 蛋白摂取量, 蛋白異化機序
5) Ca, P代謝——磷濃度の管理, 酢酸カルシウム
6) データベースによる標準化の推進と intervention の評価
2. 在宅透析の推進
3. 修飾 (糖化) 蛋白 (ペプチド) の処理
4. 還元予備能の是正
5. 脂溶性物質の除去
6. 免疫能低下, 低血圧, 掻痒症, 不眠, いろいろな感などの未解決病態の解明
7. 装着型人工腎の開発

anceの結果から蛋白質摂取量を推測すること、食塩摂取量を計算することなどの管理が最低限必要である。日本腎臓学会で出された食事療法の指標が患者自身にどのように実行されているのかを科学的に評価しなければならない。現実としては、蓄尿を行い蛋白質摂取量を管理している施設は少ない。表2にわれわれが考えている保存期腎不全患者のプログラムを示す。

現在われわれは降圧薬と腎機能維持の関係について調査を始めている。その結果、アンジオテンシン変換酵素阻害薬には腎保護作用があるという結果を得ている。Ca拮抗薬については明確には現われてこない。Ca拮抗薬の世代差も考慮して検討したが、明確な差は認められなかった。 α β 遮断薬にも腎保

護作用が認められた。 β 遮断薬については効果は認められず、腎疾患に良いといわれる α 遮断薬も効果が確認できなかった。

11) 今後の展望

今後の透析療法の改良点について表3にわれわれの考えを示すが、重要なのは老化の問題である。最近老化マウスの研究から老化遺伝子がクローニングされている。この遺伝子は腎臓にも大きな関係を持つことが明らかとなっている。「透析は老化を促進しているのでは？」という疑問を常々考えている私には興味深い発見であり、今後この遺伝子に関する研究も行っていきたいと考えている。