

## 血液浄化技術はどこまで進歩するか

天野 泉

社会保険中京病院透析療法科

key words : 人工尿細管, 補充療法, 末梢動脈疾患, ブラッドアクセス

### 要 旨

5年後の血液浄化技術を予想するのは難しい。持続的、装着型人工腎の開発が目標ではあるが、今のところは人工尿細管の米国での臨床治験結果に注目したい。そして、また5年後の進歩といっても現実的には、透析アミロイドーシス、末梢動脈疾患等、各種透析合併症の予防・治療がどこまで進むのかということになる。また今後は、各種ビタミンやカルニチンなどの補充療法の進展にも期待したい。

### はじめに

血液浄化装置は、人工臓器としてまさに技術の結集した一種のデバイスである。このデバイスを中心として、薬剤投与、食事療法、それに安定したブラッドアクセス確保などが加わり、全体的な血液浄化システムが構築されている。一方、血液浄化技術のめざす進歩(表1)とはなにを意味するのか考えてみると、最も理想的な進歩とは、より生体腎機能に近い人工腎が完

成されることである。しかし、まずは5年後の状況を想定するならば、現在の血液浄化装置のこのシステムで、いかに、中・長期的合併を押さえることができるか、そしてなによりQOLへの向上をいかにすすめることができるか、ということが現実的な提案といえる(表2)。

表1 血液浄化技術はどこまで進歩するか？

5年後の方向性
●間欠的血液浄化法と連続的血液浄化法
●透析濾過法と吸着法
●選択的除去法と非選択的除去法
●多機能型と単一機能型
●急性血液浄化法と慢性血液浄化法
●在宅型と病院型
●自動装置と手動装置
●A-V アクセス V-V アクセス
●経過的処置と外科的処置
●代替治療と血液浄化法
●再生医療と血液浄化法

表2 5年後の透析はどうなっているか？

I. HD, HDF, CAPD, CHDF, HA などの中で、どの血液浄化法が主流になっているか？ あ るいは、別の血液浄化法が登場しているのか？
II. 透析時間は、平均何時間となっているか？
III. CAPD はどういう形で存続しているのか？
IV. 在宅型血液浄化法の普及度は？
V. 透析アミロイド症や二次性副甲状腺機能亢進症の予防・治療はどこまで進歩しているのか？
VI. ブラッドアクセスの形態はどうなっているのか？

## 1 血液浄化デバイスの進歩は？

### 1) 小型化, 装着型人工腎

1970年から1980年の頃, 小型人工腎あるいは携帯型人工腎の研究が盛んに行われていた. 0.1~0.5 m<sup>2</sup> の限外濾過機能の高い小フィルターを中心として基本的には持続的血液濾過法に分類されるようなものが多くみられた (図 1). 何故なら, 大量透析液の供給は, 小型化, 携帯型システムでは, 困難であったからである. したがって活性炭やアルミニウム製剤のような吸着薬が頻用されてきたが, 実用化には到っていない. やはり尿素窒素, クレアチニン除去能のみならず電解質, pH 補正能力が不十分であったようだ. 一方, ブラッドアクセスについても, 外シャントや内シャントではなく, 中心静脈カテーテル留置に基づく V-



図 1 携帯型人工腎の試作品

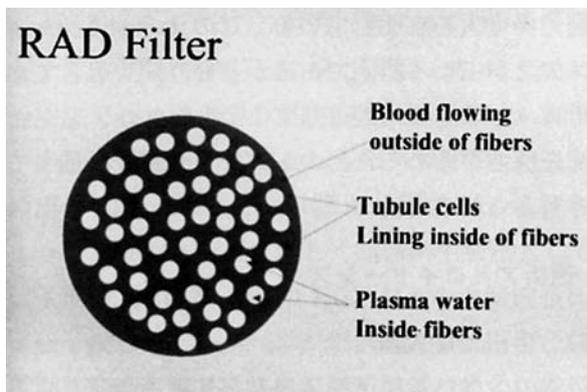


図 2 The renal tubular assist device (RAD)

V 方式のアクセスが注目されたが, ポンプ駆動のための動力源の小型化がネックとなっていた. 今後の5年間でも, 装着型人工腎に関してはこれらの物理的, 機械的人工腎方式での進歩はすぐには期待できず, ただ bioartificial kidney の研究のみ残るであろうと思われる.

### 2) 人工尿細管

bioartificial kidney の一種であり, すでに米国で臨床治験が行われている方式を紹介する.

方法は, ホローファイバーの内側を cell-supporting matrix でコーティングして, この matrix progenitor cell を増殖させたものである. この細胞は lumen の内部からホローファイバーの外側へと成長してゆくとなっている. この人工尿細管フィルターでは, 血液はホローファイバーの外側を流れ, 血漿水はフィルターの内側に濾過されることになる (図 2). 今後の臨床的効果に期待したい.

## 2 補充療法への期待

透析医療はこれまで, 腎不全において蓄積する有害物質の除去を中心に発展したと考えられる. ハイパフォーマンスの試みは事実多大な効果をもたらし, 透析量の指標である Kt/V が生命予後に関係するとした報告もでている. しかし, 透析により, 同時に必須栄養素の小分子が除去されていることも考慮する必要があった (表 3). カルニチンはその一つであり (図 3), この欠乏により少なからぬ透析患者がエネルギー代謝の障害をうけ, 筋肉症状や胸部症状などを呈することが明

表 3 予想される補充療法

supplementation の種類	欠乏症に伴い予想される合併症
水溶性ビタミンなど ・ L-カルニチン ・ ビタミン B complex B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , 葉酸 ・ ビタミン C	透析ミオパチー 透析心 貧血 ポリミオパチー 高ホモシスチン血症 酸化亢進 など
ホルモン ・ 成長ホルモン ・ IGF-1	栄養不良 成長障害 など
その他 ・ ビタミン E ・ 亜鉛 ・ γ-リノレン酸	心血管障害 など

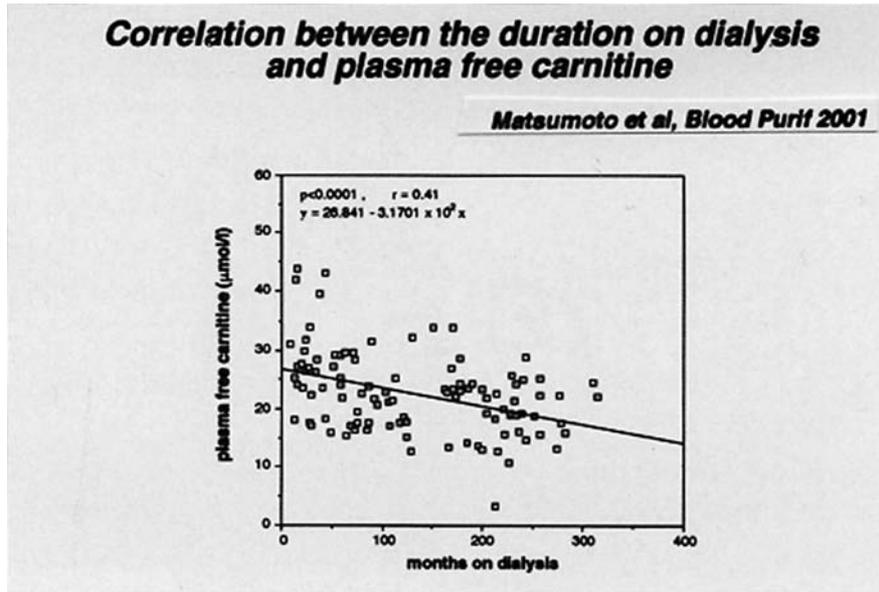


図3 長期透析に伴うカルニチン欠乏状態

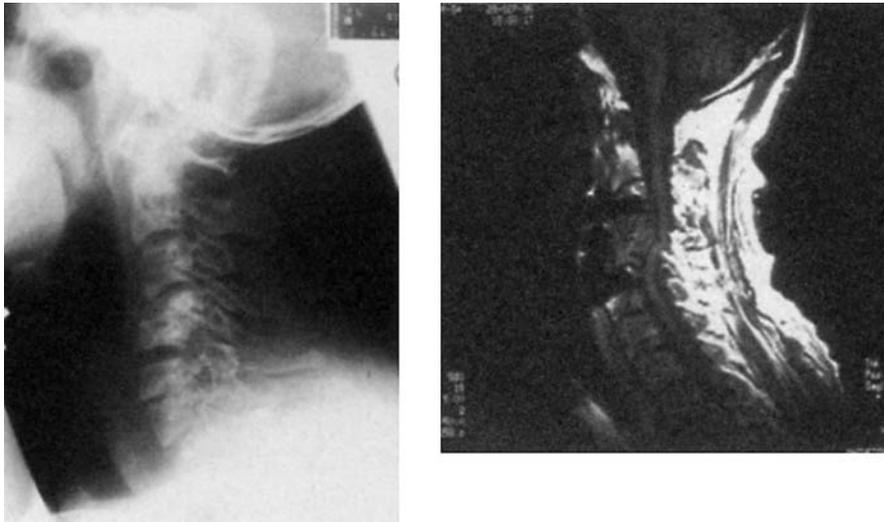


図4 頸椎症のX線, MRI像

らかにされてきた<sup>1)</sup>。これからの透析医学は、こうした除去物質（補給すべき物質）にも着目し、腎不全病態との関わりを検討する必要がある。

いくつかのグループが筋肉症状に対してL-カルニチンの高用量投与（2 g/日）が有効であることを報告しているが、高用量では逆に脂肪酸のβ酸化を抑制し、また、カルニチン分量が非生理的に上昇することから、われわれのグループは少量L-カルニチン投与の透析ミオパチーへの効果を検証している。筋肉痛、筋痙攣、筋肉疲労、筋肉低下といった症状を呈する患者30名を対象にL-カルニチンの少量投与（0.5 g/日）を開始した。回復は早期から認められ、3カ月後には約2/3の患者において筋肉症状が緩和された。そのほか、

形態学的に調べた報告では、L-カルニチンの長期静脈内投与により骨格筋線維の肥大を認めており、また、筋電図解析を用いた報告は、L-カルニチン投与による筋力の増大を証明している。このようにL-カルニチン欠乏が主たる原因であるかという問いはさておき、透析ミオパチーの治療としてL-カルニチンを主とした補充療法を薦めるためのエビデンスは十分揃っていると考えられる。

### 3 透析アミロイドーシス

#### 1) 手根管症候群

侵襲の少ない鏡視下横手根靭帯切離術が普及するにつれ、この内視鏡治療は肩関節の烏口靭帯切離術にま

で応用されるに到っている。長期透析患者にみられる肩インピンジメント症候群は今後増大することが予想されるが、血液透析濾過法や吸着法など、血液浄化法の工夫による透析アミロイドーシス予防とともに、これらの内視鏡的治療が治療の中心となるのはまちがいのないところである。

## 2) 頸椎症, 腰椎症

透析合併症の一つである破壊性脊椎関節症 (図 4) は、骨棘形成を伴わない椎間板腔の狭小化、および椎体終板の不整化である。透析期間が 10 年を越えた頃より増加し、20 年以上の症例では 40% 以上に認められるとされている。そして、さらに透析の長期化とともに脊椎配列が乱れ、不安定性が増大するため QOL に与える影響がきわめて大きい。

われわれが経験した透析患者における頸椎破壊性脊椎関節症の 9 例について述べると、頸椎の破壊性脊椎関節症は、C3-4, C4-5 もしくは C4-5, C5-6 レベルで多く認められた。前方すべりは C3-4 レベル、後方すべりは C5-6 レベル、椎体の楔状変形は C4, C5 レベルで最も多く、同部位を中心とした後彎変形に大きく関与していた。治療は、変形した椎体やすべりを生じている椎間板をすべて除去した上で健常椎間で骨移植を行い、前方プレートもしくは pedicle screw system による固定を追加する方法が良いものと思われた<sup>2)</sup>。

今後も透析患者の QOL の向上のためには、破壊性脊椎関節症への積極的な外科的治療が望まれよう。

## 4 末梢動脈疾患

長期・高齢・糖尿病透析患者が増加するにつれ、全身性心血管系合併症、特に末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease: PAD) が透析患者の QOL や予後を左右する重要な合併症となっている (表 4)。これらの治療法として従来型の薬物療法、運動療法、理学療法、血行再建術が、またこれら以外に PTA・ステント設置や LDL アフェレシス<sup>3)</sup>が最近さかんに行われるようになり、さらには新しく血管新生療法として、遺伝子治療 (VEGF, PGF, HGF などの血管成長因子の遺伝子投与)、自己骨髄単核球細胞移植、自己末梢血幹細胞移植 (図 5) などが行われはじめている。

特に簡易性からみて自己末梢血幹細胞移植への期待

が大きいと思われる。

## 5 ブラッドアクセス

従来型の外科的治療に加え、インターベンション治療の参入 (図 6) により、透析ブラッドアクセス領域はかつてみられなかったほどの盛り上がりを見せている<sup>4)</sup>。しかし一方では、保険的制約の影響も絶大であり、患者のニーズが最優先であるにもかかわらず、手技料や、デバイスのコストなどを念頭に入れた治療選

表 4 血液透析患者における PAD 症状分類 (案)

Fontaine	F-HD	症 状
	1A	無症状
I	1B	冷感・しびれ
II	2	間欠性跛行
	3A	透析時疼痛
III	3B	安静時疼痛
IV	4A	潰瘍・壊死: 限局的
	4B	多発的・広範囲
		A: 感染 (-), B: 感染 (+)

(佐藤元美による)



図 5 自己末梢血幹細胞移植の実施

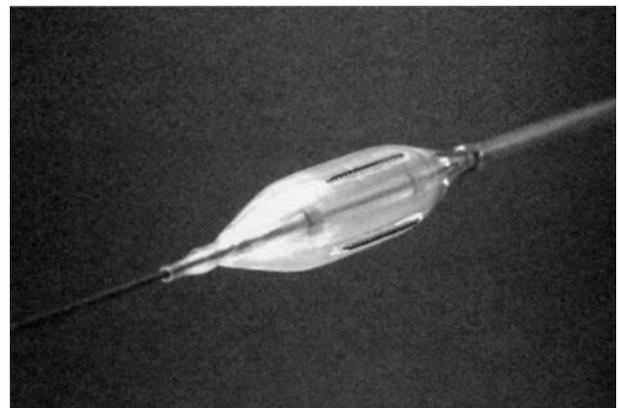


図 6 カットングバルーンカテーテル

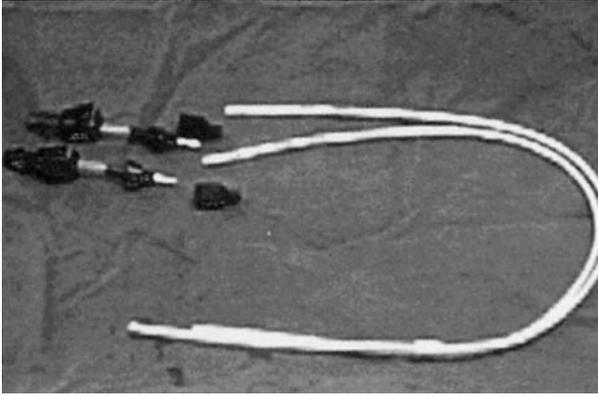


図7 長期留置用カテーテル (Schon cath)



図8 長期留置用カテーテルのためのポート  
(Life-Site valve)

択が余儀なくされている。今後の透析ブラッドアクセスの話題は、人工血管においては、新しいタイプのPTFEグラフトと非PTFEであるポリウレタングラフトの短期的および長期的評価の比較である。短期的評価とは、まさに早期穿刺の優位性が最も重要な要素

となっている。一方、V-V方式である静脈留置カテーテルもわが国においては、ようやくパーマネントアクセスの仲間入りをはたしそうな状況になっており、すでに Schon cath (図7) や Tesio cath が登場してきている。その背景としては、A-V方式を基本とする従来型のブラッドアクセスでは、心臓弁膜症、心筋障害に伴う心不全の助長、あるいは末梢動脈疾患に伴うスティーラー症候群合併などが徐々に問題化しつつあるからである。今後、中心静脈への長期留置用カテーテルの進歩 (図8)、普及が大いに期待されよう。

#### 文 献

- 1) Humes HD, Mackay SM, Funke AJ. et al.: Tissue engineering of a bioartificial renal tubule assist device: In vitro transport and metabolic characteristics. *Kidney Int* 55; 2502-2514, 1999.
- 2) 松本芳博, 天野 泉: 透析患者のカルニチン欠乏症. *現代医学*, 35; 431, 1998.
- 3) 雄山博文, 池田 公, 天野 泉: 透析患者における頸椎破壊性脊椎関節症 9例の経験. *Spinal Surgery* 16, 3; 247, 2002.
- 4) 佐藤元美, 松本芳博, 森田弘之: 末梢動脈疾患を有する透析患者における LDL アフェレシスの長期成績. *日本アフェレシス学会雑誌* 22, 1:51, 2003.
- 5) 天野 泉: ブラッドアクセスの種類と特徴. *日獨医報*, 47, 4; 490, 2002.