



CAPD 特集

# CAPDの歴史と今日的意義

齋藤 明

## I. はじめに

慢性腎不全患者の治療法として、腹膜灌流法は以前から用いられていたが、主に病院内における短期的治療手段として位置づけられていた。近年開発され、普及してきているCAPD法は、社会復帰のための治療手段と考えられ、今後血液透析、腎移植とともに末期腎不全の治療の3本柱の1つとして大きな役割を担うべきであろう。血液透析患者の透析歴が20年から30年になろうとする時代に至り、一人一人の患者のどのような時期をどのような治療手段で乗り切るかを十分検討することが重要になってきている。そういう中で、CAPDの持つ特性、そして有効に利用する方法を熟知しておくことは新しい意味を持ち得るであろう。

今回、CAPDの開発の歴史と今日における意義について述べてみたい。

## II. CAPDの歴史

### (1) CAPD開発の歴史

CAPDが腎不全の一般的治療法として確立されるまでには、乗り越えなければならない多くの技術上の課題があった。表 I には、主な技術的な節目となった項目を挙げてみた。まず、腹膜を用いて体内に蓄積する老廃物を除去する試みは、1923年にGanter<sup>1)</sup>らによってはじめられた。これは、尿管結紮したモルモットの腹腔に食塩水を入れ、1時間後に排液すると排液中の尿素窒素が血中濃度に近い値になっていること

を認め、これを繰り返すことにより動物の状態が改善したというものである。1927年には、HeusserとWerder<sup>2)</sup>が3名の患者にPDを施行したが臨床上の改善は得られなかった。彼らは、使用した透析液の量が少な過ぎたことによるとしている。1932年頃より、透析液を繰り返し交換することが試みられるようになった。1949年には、Dérôt<sup>3)</sup>らにより急性腎不全患者10名中9名を救命したという報告がなされている。以後、急性

表 I CAPD開発の歴史

1923年	Ganterら (ドイツ) 生体膜から血液中老廃物が透析されることを見出す。
1932年	透析液を交換する方法が試みられる。
1958年	Tenckhoffら (USA) テンコフカテーテル開発
1968年	慢性カテーテル留置が試みられる。
1976年	Popovich, Moncrief(USA) 透析液の長時間滞留を試みる。
1977年	Nolphら(USA) カテーテルキャップを用いて長時間、腹腔滞留透析で腎不全治療の見通しを得る。
1978年	Oreopoulosら (カナダ) ボトルの代わりにプラスチックバッグで腹膜透析を試みる。
1979年	チタニウム使用のアダプターと改良された接続チューブが開発される。
1982年	CAPD患者が全世界で10,000人を越す。

腎不全の治療法として間歇的腹膜灌流法(IPD)は広く用いられるようになった。1960年代に入ると、IPDは慢性腎不全の治療にも良く用いられるようになった。しかし、カテーテルはシリコン・ラバーチューブを毎回挿入するという方法であり、長期的治療の継続は困難であった。1968年、テンコフ・カテーテルの開発により<sup>4)</sup>慢性カテーテル留置が試みられるようになり、長期治療や家庭治療が可能となった。しかし、その数は血液透析に比し極めて少なかった。煩雑さ、安全性、効率などの面で血液透析に比べ見劣りしたからであろう。

1970年代に入り、中分子量仮説が登場し、中分子量物質の除去療法として血液濾過法が脚光を浴びるようになった。しかし、病態と明らかな因果関係のある中分子量物質がはっきりしないこと、また中分子量物質の除去量が増加したことと臨床症状の改善との間に明らかな関連が認められなかったことなどにより、1970年後末には血液濾過治療は衰退しはじめている。そんな時期の1975年に、PopovichとMoncriefは腹腔への透析液の長期間停滞を試み、その有効性について1976年のASAIOにabstractを提出している<sup>5)</sup>。しかし、その時点でこのabstractの斬新性は理解されず、不採択となっている。だが、この発想がCAPDへと発展したものであり、CAPDの原点である。1977年には<sup>6)</sup>Nolphらにより長時間滞留腹膜透析の取り組みがなされ、良好な成績が得られており、腎不全治療法の1つとしての見通しが立てられた。さらに、1978年にはOreopoulosらによりボトル入り透析液に変わりプラスチックバッグ入り透析液による治療がおこなわれ、腹膜炎の発生率の低下が認められている<sup>7)</sup>。1979年には、トラベノール社によりチタニウム・アダプターと接続チューブが開発され、腹膜炎の発生率の一層の低下が認められた。これらによって、CAPDがアメリカのFDAに採用され、以後本格的に普及するこ

とになった。

## 〔2〕中分子量仮説とCAPD

1971年にBabbら<sup>8)</sup>により提証された中分子量仮説とCAPDの間には関連があるのではないかと誰もが感ずることであろう。たしかに、中分子量仮説とCAPDの間には切ることのできない関係がある。その要の位置にいるのがDr. Popovichである。Popovichは1975年以来テキサス大学のChemical and Biomedical Engineerであり、臨床医であるAustin Diagnostic ClinicのDr. MoncriefとともにCAPD法の考案をした。しかし、それ以前の1965年より、彼はシアトルのワシントン大学のBabb教授のもとでドクター論文をまとめており、Babbとともに中分子量仮説を手掛けた一人であった。中分子量仮説は、BabbをはじめとするengineerとScribnerをはじめとするNephrologistの共同研究として出来あがった仕事である。中分子量仮説の着想の原点は、血液透析と腹膜透析との治療効果の相違点の解析にあった。すなわち、小分子量物質の除去効率の悪い腹膜灌流で治療を受ける腎不全患者の末梢神経障害が進行しないのは、小分子量物質よりも大きな分子量を有する物質の除去効率において腹膜透析が勝っているからであろうと考えられたのだ。その後、中分子量物質の分子量領域が300から3,000、あるいは500から5,000と規定され、その領域の物質の除去量を上げるためにはhigh-flux膜を用いた血液濾過が良いとされ、積極的な臨床評価が開された。しかし、その後10年の取り組みにもかかわらず、中分子量毒性物質の本体とそれによる明らかな臨床症状、そして除去治療による症状改善などはいずれも不明確なままであった。これは、腹膜透析によりもたらされる臨床効果に関連した物質の分子量領域を300から3,000、または500から5,000と規定したことと、その除去のために用いた膜が血液に触れるとともに劣

化し、意外にこの領域の物質の除去量が多くないことなどが原因していると考えられた。現在、われわれは糸球体濾過やCAPDによる物質除去に類似した除去分子量領域を示すハイパフォーマンス・メンブレンを開発し、臨床評価をおこなっている。

腹膜透析による中分子量物質の除去について良く研究してきたPopovichは、職を得てテキサス大学へ移ったが、その後も彼の脳裏には腹膜透析の物質除去特性と新しい治療法の可能性についての思いが循っていた。そんな1975年の夏、シャント作成の不可能な透析患者に対しMoncriefとともに腹膜透析をおこなった。そして、最少の液量を用いてBUNを70mg/dl以下に抑える工夫をし、2ℓの液を尿素窒素が血中濃度と平衡に達するまで(約5時間)腹腔内に留置し、1日5回の液交換をおこなって5ヶ月維持し、良好な結果を得たことを報告した。この治療法による中分子量物質の除去量は著しく大であった。

CAPDが一般的な治療法となるまでには多くの人の努力があったが、中でも工学博士であるPopovichの役割は極めて大きかった。

### III. CAPDの今日的意義

#### 〔1〕末期腎不全治療の3本柱の一つ

本邦で血液透析が開始されてから既に20年が過ぎた。アメリカでは最長期血液透析患者の透析歴は26年になろうとしている。今や血液透析は透析歴30年を目指す時代になってきている。この30年をいかに有意義に過ごせるかが問題であり、今後の透析医療の課題がここにあると言えるだろう。しかし、現実には透析歴10年を越すと急に深刻な合併症が現われるようになり、30年どころではない。腎性骨異常栄養症や手根管症候群をはじめとする全身性アミロイドーシスなどがそれにあたる。これらの問題の解決なくし

て快適な透析ライフは有り得ないであろう。そこで、従来の透析の不十分さを補い、できるだけ腎糸球体濾過の物質除去領域に近い物質除去を可能とするハイパフォーマンス・フィルターの開発とその臨床応用が活発におこなわれるようになってきた。このような取り組みは今後じっくりと時間をかけて前進させなければならないが、糸球体と同様な働きを人工腎で実現させるには克服すべき多くの問題がある。そこで、これらの取り組みと同時に腎移植、CAPDとの提携の必要性が生じてくる。従来末期腎不全治療は血液透析と腎移植の二つの選択のみによっていたが、近年CAPDの登場により3つの方法が選択できるようになった。しかも、透析治療を10年の単位で考える時代には、あちらの方法を選ぶか、それともこちらの方法にするかの二者択一的思考法で良かったが、今日のように30年単位で考えねばならない時代になると、これらの3治療は全て利用するという考え方が必要になってくる。すなわち、どのような患者のどのような時期に腎移植を行うことが30年を快適に過ごす上で有効であろうか、または、どのような原疾患を有する患者には3者の中でCAPDを中心として考えた方が良いのかなどの相対的位置づけや時期の選択などが重要になってくる。血液透析、CAPD、腎移植は、それぞれ特有の長所と欠陥を持っており、ある治療法で生じた問題は時を隔てて他の治療法で克服することも可能である。相互に補い合うには、それぞれの特性を良く知り、個々の患者の特徴との間で3者の利用法を検討していくべきである。このような位置づけをするのも今日のCAPDの意義と考えられる。

#### 〔2〕社会復帰のための治療法か

CAPDは、その基本スタイルが家庭透析であることより社会復帰のための治療法と考えられている。CAPD治療を受けている患者の圧倒的

多数が家庭での治療をおこなっており、通院に長時間を取られないことは社会復帰のために有利な条件である。しかし、社会復帰をするためには永続的に安定していなければならないというもう1つの条件がある。この2条件を満足しなければ、たとえ家庭透析がおこなっていたとしても社会復帰率は上がらない。最後の1つの条件として、どのような患者が選択されているかという点も付け加えておきたい。すなわち、社

会復帰するにふさわしい患者が選ばれ、治療に多大の時間を費すことはなく、長期に安定していることが社会復帰のための条件であろう。

ここで、アメリカの多施設で行われた家庭血液透析患者、病院血液透析患者、CAPD患者、そして腎移植患者、合計859名の生活の充足率や社会復帰率を調査したEvansらの報告を紹介する<sup>9)</sup>。対象となった859名のうち、287名が家庭血液透析患者、347名が病院血液透析患者、81名が

表 II 対象患者の原疾患と治療にともなう医学的特徴

	Home Hemodialysis	In-Center Hemodialysis	CAPD	Transplantation	All Treatments
Primary diagnosis(% of patients)					
Interstitial disease	11.8	7.1	15.0	14.3	10.6
Polycystic disease	15.0	8.0	10.0	5.0	10.0
Primary renal disease involving glomerular arteriolar structures	45.0	35.9	30.0	52.1	41.4
Primary hypertensive renal disease	5.0	18.7	8.8	6.4	11.1
Nephrosclerosis	2.9	9.5	6.3	4.3	6.1
Systemic lupus erythematosus	1.8	1.2	2.5	1.4	1.6
Diabetes	8.2	10.1	16.2	7.9	9.7
Myeloma	0.0	0.9	0.0	0.0	0.4
Other	10.4	8.6	11.2	8.6	9.4
Comorbidity(% of patients)†					
Angina, myocardial infarction	12.7	21.4	18.5	3.6	15.3
Other cardiovascular problems	23.6	31.7	18.5	4.3	23.2
Respiratory disease	4.6	14.4	8.6	2.2	8.5
Gastrointestinal problems	10.9	22.0	13.6	3.6	14.4
Neurologic problems, cerebrovascular accident, including stroke	9.5	12.6	8.6	0.7	9.2
Musculoskeletal disorders, including bone disease	22.5	29.6	24.7	10.8	23.7
Infection other than access problems or peritonitis	2.8	4.7	2.5	2.2	3.4
Hepatitis	3.2	4.7	0.0	3.6	3.6
Hematologic problems other than anemia	2.5	4.1	1.2	0.7	2.7
Spinal abnormality, lower-back problems, arthritis	5.3	10.3	3.7	0.7	6.4
No. of comorbid conditions(mean)	0.98	1.55	1.00	0.32	1.10
Months on current modality(mean)	46.6	38.9	11.4	51.3	41.0
Failed transplantation(% of patients)‡	18.1	12.7	13.6	0.0	12.5
No. of patients	287	347	81	144	859

\* Actual numbers of patients on which percentages are based may vary slightly for each variable because of missing data. CAPD denotes continuous ambulatory peritoneal dialysis.

† Totals may be higher than 100 per cent because patients may have had more than one condition.

‡ Percentage of patients whose last transplantation failed.

CAPD患者、そして144名が腎移植患者である。859名の原因疾患別内訳を表IIに示した。調査は医学的診断と病歴、そして一人一人へのインタビューにより行われ、生活の質の客観的指標としてKarnofsky indexを用いた機能障害インデックスと就労率、また生活の質の主観的指標としてインタビューにより分析した体調、精神的影響、生活満足感などをそれぞれにスコアで出した。4種類の治療法におけるそれぞれの主観的、客観的平均スコアを表IIIに示した。主観的にも客観的にも生活の質において高いスコアを出したのは腎移植患者グループであった。透析患者3グループ中で腎移植に近いスコアを出しているのが家庭血液透析であり、CAPD患者と病院血液透析患者は同程度で、生活の質としては高くない。しかし、生活満足感ではCAPDは他の2透析法に比してや、高く、一方労働能力では4者の中でも極端に低いスコアになっている。この結果だけを単純に見れば、CAPDは社会復帰のための治療法と言うにはほど遠い治療ということになる。しかし、表IIに示した4つのグループの原因疾患をみると、糖尿病性腎疾患者がCAPDでは他の3治療法の約2倍を示

している。糖尿病性腎症を原因疾患とする患者は腎不全患者の中でも最も社会復帰困難な患者グループである。CAPDは血糖コントロールが容易であることから糖尿病性腎不全の治療に適していると考えられており、その点と社会復帰面との間には矛盾がある。また、長期透析でブラッド・アクセス作成困難例や小児の成長によりことからくる小児例の増加など社会復帰率を低下させる患者選択になっている。一方、家庭血液透析、腎移植では厳格な患者選択をおこなっており、病院血液透析とCAPDは合併症の多い患者の吹き溜りになっている感がある。したがって、社会復帰可能症例と合併症治療症例を分けて検討を加えれば、CAPDの社会復帰率は家庭血液透析や腎移植と比べても遜色はないものと思われる。

しかし、就労率の低値を示す理由はCAPDそれ自体の中にも内包されてもいる。すなわち、CAPD患者の入院率は必ずしも低くなく、腹膜炎の発生頻度やカテーテルに関連するトラブルが少くないことを示している。これらの問題の改善により、社会復帰率は明らかに向上するはずである。さらに、1日4回交換システムも社

表III 治療による生活の質の客観的・主観的指標の平均スコア<sup>3)</sup>

腎臓移植	家庭血液透析	病院血液透析	CAPD	腎臓移植	P VALUE
生活の質の客観的指標 機能障害 (平均スコア)	2.63	2.85	3.00	2.37	0.001
就労率(全患者中の%)	54.80	44.80	27.80	62.30	0.001
生活の質の主観的指標 体調(平均スコア)	11.23	10.56	11.08	12.18	0.001
精神的影響 (平均スコア)	5.47	5.09	5.26	5.72	0.001
生活満足感 (平均スコア)	5.25	4.99	5.30	5.90	0.001

会復帰を難しくしていると言える。特に職場でのバッグ交換は全ての職場で可能であるとはかぎらず、大きな制限因子となっている。近年アメリカのCAPD患者の約8%がウィクラーという自動PD装置により夜間のPD効率を上げ、日中は全くバッグ交換しないCCPD法をおこなっている。この方法では、日中存分に働けるため完全社会復帰率の向上が可能であるばかりでなく、バッグ交換回数の減少にともなう腹膜炎の発生率の低下をもたらしている。治療コストを上げるという問題点が生ずるが、このシステムにより社会復帰率は極めて高くなり、CAPDの存在価値はまちがいなく上がるものと考えられる。

### 〔3〕治療上の優位性はどこにあるか

アメリカ合衆国をはじめとして諸外国では本邦に比してCAPDが明らかに普及している。これは、医療費の縮小というメリットによる部分が大いかもしれないが、治療上のメリットがあることが前提となっていることは明らかである。ここに、その主なものを挙げてみたい。

まず、第一点としては、中・大分子量物質の除去効率が大いことによるメリットが挙げられる。この点については中分子量仮説との関連で既に触れたが、末梢神経障害、貧血、かゆみ、色素沈着などの従来の血液透析で十分な除去のできなかった物質の関与すると思われる幾つかの症状の改善に優れている。さらに、CAPDでは中分子量物質のみならず、アルブミンとそれ以下の分子量のタンパクの除去をもおこなう。アルブミン以下の分子量のタンパクは正常の腎糸球体で濾過され、尿細管で分解再吸収されるが、腎不全になると血中に蓄積するようになる。近年、長期透析患者に合併する全身性アミロイドーシスの原因物質として注目されている $\beta_2$ -ミクログロブリンもこのような分子量11,800の小分子量タンパクであり<sup>10)</sup>、正常者の約10倍の濃度まで蓄積する。従来から小分子量タンパク

の幾つかのものが腎不全血中に蓄積していることは解っていたが、その蓄積がどのような病態上の意味をもつのか不明であったため、積極的に除去しようとはされなかった。今日、透析アミロイド症の発症の主因になっていることが判明し、その除去方法が注目されはじめた。CAPDでは1週間に約250mg程度の $\beta_2$ ミクログロブリンを除去し<sup>11)</sup>、その血中濃度は血液透析患者に比して明らかに低い。CAPD症例では血液透析症例に比して手根管症候群の発症率が低いとの報告もあり、今後この面からの治療上の期待が持たれるであろう。

小児の成長に対しCAPDが好結果をもたらすことも大きなメリットである。その点を腎臓移植と比べた場合、腎臓移植の方がより良好であるかもしれないが、腎臓移植の数的限界や小児の将来の長い人生を考えると、腎臓移植のみで乗り切ることが不可能である。従って、治療のある期間をCAPDでおこない、腎移植につなぐという連携が必要となる。いずれにしろ、相対的に好ましい両治療法をいかに有効に利用するかという視点が大切であろう。

糖尿病性腎症由来の腎不全患者の治療は、末期腎不全の透析管理上最も困難なことの1つである。特に若年型糖尿病の血糖コントロールや長期例の血液透析中の血圧コントロールは医療従事者に大きなストレスを与えている。CAPDは、これらの症例の血糖の安定化や無症状透析の実現に有効な手段である。血糖の安定化は、単にインスリンを腹腔内より持続的に補うこと以外に、血液透析による循環動態変化にともなうホルモン変動が抑えられることによるとも考えられる。良好な血糖コントロールにより網膜症の進行に対しても良い影響があらわれてもいる。ただし、高度の視力障害のある場合、介助者を要することが大きな制限因子になっている。ブドウ糖負荷の加わる治療法であり、将来的には浸透圧物質としてポリペプチドなど安全な他

の物質の使用が望まれる。

#### IV. まとめ

以上, CAPDの歴史と今日におけるその役割について, まとまりのないことを述べたが, 透析が20年から30年の治療を実現させようとする今日, CAPDが他の治療法とともにその30年のどこでどのような役割を担うのかを明らかにしていく必要性に迫られている。今後の技術上の改良も含めて, この3本柱の1つを有効に利用したいものである。

#### 参考文献

1. Ganter G: Über die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse. Muench Med Wochenschr 70: 1478-1480, 1923.
2. Heusser H., Werder H: Untersuchungen über Peritonealdialyse. Bruns Beitr Klin Chir 141: 38-49, 1927.
3. Dérot M., Tanzet P., Roussillon J, Bernier JJ: La dialyse peritonéale dans le traitement de l'urémie aiguë. J Urol 55: 113-121, 1949.
4. Tenckhoff H. Schechter H: A bacteriologically safe peritoneal access device. Tran Am Soc Artif Int Organs 14: 181-186, 1968.
5. Popovich RP, Moncrief JW, Decherd JF, Bomar JB, Pyle WK: The definition of a novel portable-wearable equilibrium peritoneal technique. Abs Am Soc Artif Int Organs 64, 1976.
6. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle WK: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 88: 449, 1978.
7. Oreopoulos DG, Robson M, Izatt G, Claytons, De Veber GA: A simple and safe technique for continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD). Trans Am Soc Artif Intern Organs 24: 484-489, 1978.
8. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, Scribner BH: The genesis of the square meter-hour hypothesis, Trans Am Soc Artif Intern Organs 17: 81-86, 1971.
9. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, Hull AR, Lowrie EG: The quality of life of patients with end-stage renal disease. New Eng J Med, 312: 553-559, 1985.
10. Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS, Schmid K: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$  microglobulin. Biochem. Biophys Res Lommun. 129: 701-706, 1985.