

# 血液透析患者における残腎機能の意義とその保護

小尾佳嗣

カリフォルニア大学アーバイン校腎臓・高血圧内科/テネシー大学ヘルスサイエンスセンター腎臓内科

key words : 末期腎不全, 血液透析, 残腎機能, CKD-MBD, 生命予後

## 要 旨

血液透析患者では、残腎機能は急速に低下すると想定されていることが多く、その臨床的な意味は軽視されてきたが、最近の研究によって重要性が再認識されつつある。本総説では、まず現在利用できる血液透析患者における残腎機能の推定方法を紹介し、残腎機能のモニターおよび保護が臨床的に及ぼしうる様々な影響について論じる。さらに、血液透析患者の残腎機能を保護しうる手段についてのエビデンスを確認する。

## 緒 言

たとえ透析を必要とするようなレベルの残腎機能であっても、体液バランスや溶質除去に寄与する割合はきわめて大きい。腎臓は24時間途切れなく機能することから、維持血液透析と比べて体液量の変化が緩徐であり、中分子尿毒素や蛋白質に結合した尿毒素の除去に優れている。また残腎機能はエリスロポエチンの産生やビタミンDの活性化にも寄与しており、残腎機能が高い血液透析患者では栄養状態や生命予後が良好である。その他にも、十分な残腎機能がある患者では特に社会的機能、精神的健康状態、認知機能といった点でQOLが高いことも示されている。

しかし、腹膜透析患者では残腎機能の臨床的重要性が広く認識され、ルーティンで評価されている一方で、血液透析患者では十分な透析量を確保することが重要視され、多くの場合に残腎機能は無視されてしまっているのではないだろうか。残腎機能は血液透析導入後

に急激に低下すると考えられているからかもしれないが、透析量を上げることで予後を改善する試みが失敗に終わる一方、日本で普及しつつある超純粋透析液を用いた血液透析ろ過（以下HDF）で、残腎機能が腹膜透析患者と同程度に保護されることがランダム化比較試験で示されている。

よって本総説では、血液透析患者における残腎機能の推定方法と臨床的意義<sup>1)</sup>、およびその保護<sup>2)</sup>について、現在のエビデンスを概説する。2014年から2017年の間に私が研究留学をしていたカリフォルニア大学アーバイン校腎臓高血圧内科では、Kamyar Kalantar-Zadeh先生の主導の下、世界でも類を見ない蓄尿によって得られた残腎機能のデータを備えた血液透析導入患者の大規模コホート研究（Comparative Effectiveness of Dialysis Modalities study; CEFDIM）が行われており、これに携わることで得られた数多くの知見を含めて紹介したい。

## 1 どのように残腎機能を推定するか？

### 1-1 蓄尿による推定方法

一部では残腎機能の評価として「1日にコップ1杯程度の排尿があるか？」という問診が行われているが、排尿量は飲水量、利尿剤や尿濃縮力など種々の腎機能以外の影響を受けているために信頼できる指標とはなりえない。日本透析医学会のガイドライン<sup>3)</sup>では、血液透析患者の残腎機能についてはまったく何も触れられていないが、K/DOQIのガイドライン<sup>4)</sup>では、透析量（=Kt/V）と比較・統合するために、尿素クリア

ランスを蓄尿で計算することが推奨されている。

正確な残腎尿素クリアランス (renal urea clearance or KRU) の計算には、尿素動態モデルを用いて蓄尿実施期間中の平均血清尿素濃度を求めることのできる特別なソフトウェア (Solute-Solver<sup>®</sup>)<sup>5)</sup> を利用することが必要であり、これを実臨床で利用するには少々困難を伴うため、複数の簡易式が提案されている。しかし従来の推定法では誤差も大きく、一定の透析スケジュールや蓄尿時間を想定したものが多かったため、Solute-Solver<sup>®</sup> を開発した尿素動態モデルの権威であり、『Handbook of dialysis』の著者としても知られる John T. Daugirdas 先生と CEFDIM のデータを用いた共同研究を行い、以下のように様々な状況に対応し、かつほとんどの場合に誤差を 5% 以内に抑えることのできる新しい推算式を報告した<sup>6)</sup>。

$$\text{KRU}(\text{mL}/\text{分}) = \{\text{尿中尿素濃度}(\text{mg}/\text{dL}) \times \text{蓄尿量}(\text{mL})\} / \{R \times \text{透析前血清尿素濃度}(\text{mg}/\text{dL}) \times \text{蓄尿時間}(\text{分})\}$$

$$R = 1.075 - \{(0.0038 \times \text{URR} + 0.059) \times \text{蓄尿時間}(\text{分}) / \text{前回透析からの時間}(\text{分})\}$$

$$\text{URR} = \text{透析後血清尿素}(\text{mg}/\text{dL}) / \text{透析前血清尿素}(\text{mg}/\text{dL})$$

※注：蓄尿は URR を評価する透析セッションの直前に行うことを想定しており、研究の対象者のほとんどは 24 時間の蓄尿であった。

とはいえ、蓄尿はかなりの労力を伴うものであり、定められたとおりに蓄尿することは難しい場合も多く、その解釈には注意が必要となる。

### 1-2 蓄尿をしない推定方法

シスタチン C や  $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta$ -trace protein などの血清マーカーを単独もしくは組み合わせて残腎機能を推定方法する式も複数報告されている<sup>7,8)</sup>。ただし、シスタチン C は末期腎不全では残腎機能以外でクリアランスされる割合が高いことから良い指標とはならず、 $\beta_2$ -microglobulin はハイフラックス膜を用いた透析で除去され、炎症や悪性腫瘍によって高値を示す。一方で  $\beta$ -trace protein はハイフラックス膜でも除去されず、透析間でも安定した値を示すことから有用な指標と考えられているが、測定に必要なアッセイが普及しておらず、また HDF では除去率が高くなることに注意が必要である。いずれの場合も誤差が比較

的大きく、その臨床的有用性は依然として限定的と考えられるが、大まかな残腎機能の把握は可能である。

## 2 残腎機能の臨床的意義

### 2-1 生命予後との関連

残腎機能がある血液透析患者ほど生命予後が良好であることは複数の研究から報告されていたが、いずれも残腎機能が少しでもあるかどうか、もしくはコップ 1 杯程度の排尿があるかどうかといった二区分変数として検討されており<sup>9-11)</sup>、両者の詳細な関係性は不明なままであった。また、そういった関連が観察研究で認められる背景に、早期に血液透析を導入されたことによる lead-time bias の存在が指摘されていた。

そこで、CEFDIM のデータを用いて詳細に検討したところ、導入時の腎機能が生命予後と正の相関があること、また残腎機能の低下速度が導入時腎機能とは独立した死亡のリスク因子であることが確認され、さらにこれらの関連が強い線形性を持つことが明らかとなった<sup>12)</sup>。

### 2-2 溶質除去に及ぼす影響

—いかに透析量へ反映させるか

現在、最低限確保すべき透析量として各種ガイドラインで記載されている spKt/V の 1.2 という数字は、1981 年に報告された the National Cooperative Dialysis Study の結果に基づいているが、このランダム化比較試験の対象はほぼ無尿の患者に限られていた。しかし残腎機能も溶質除去に寄与することから、K/DOQI ガイドラインでは残腎尿素クリアランスを透析量に加える方法を提示している<sup>4)</sup>。残腎機能が 24 時間クリアランスを提供するのに対して血液透析は間欠的に行われるため、まずは透析量を以下の式で週当たりの値 (Standard Kt/V, stdKt/V) に換算する必要がある。

$$\text{eKt}/V = \text{spKt}/V \times \left( \frac{t}{t+30} \right)$$

$$\text{stdKt}/V = \frac{10080 \times \frac{1 - e^{-\text{eKt}/V}}{t}}{\frac{1 - e^{-\text{eKt}/V}}{\text{eKt}/V} + \frac{10080}{F \times t} - 1}$$

ここで eKt/V は equilibrated Kt/V の略で、 $t$  は透析時間 (分)、 $F$  は週当たりの透析頻度である。これに除水 (ultrafiltration; UF) (L) によって除去される尿素を加味すると、正味の透析による尿素クリアランスは

以下のように計算される。

$$\text{UF-corrected dialysis stdKt/V} = \frac{\text{stdKt/V}}{1 - \left(\frac{0.74}{F}\right) \times \left(\frac{\text{weekly UF}}{V}\right)}$$

ここでVは尿素分布容積(L)であり、一般的にWatsonの式が用いられている。簡単な例をあげると、ガイドラインで推奨されているspKt/Vが1.4の4時間透析を週3回行った場合、stdKt/Vは2.2となる。HEMO studyの平均的な体格(V=35L)の患者で週当たり合計6Lの除水を行ったとすると補正stdKt/Vは2.3となり、これが現在K/DOQIで推奨されている値に相当する。

週当たり残腎尿素クリアランスは、以下の式で求められる。

$$\text{Renal stdKt/V} = \frac{\text{KRU} \times 10080}{V \times 1000}$$

KRU 3.0 ml/minの残腎尿素クリアランスがある症例ではrenal stdKt/Vは0.86となり、週換算で上記の標準的な血液透析1回分を十分上回る値となる。つまり、そのような症例では週2回透析でK/DOQIガイドラインで推奨されている尿素クリアランスをクリアすることが理論上可能であり、これはCEFDIMにおける実臨床のデータでも確認できている<sup>13)</sup>。

興味深いことに、高い透析量と低い死亡率との関係は残腎機能が低下した患者のみにおいて認められ、残腎機能が一定以上ある患者では認められないことがCEFDIMを含めた複数の観察研究から報告されている<sup>10, 14, 15)</sup>。さらにCEFDIMでは、透析頻度と死亡リスクに関する検討も行った。導入時にKRU 3.0 ml/min未満で週2回透析を行っていた群では、週3回透析群に比べて死亡率が高かったが、週2回透析のリスクは残腎尿素クリアランスが高いほど低く、KRU 3.0 ml/min以上あれば両者の生存率に差は認められなかった<sup>13)</sup>。

### 2-3 血圧および体液管理に及ぼす影響

血液透析の管理の中でも、透析間の体液増加をいかに抑えるかは、医療提供者側と患者側の両者が最も大きな努力をはらっている項目の一つである。しかし、塩分・水分の制限やドライウェイトの厳密な管理にどれほど尽力しようとも、慢性的な体液過剰が生じる場

合も少なからず存在し、それが血圧の上昇や心血管疾患の発症へと進展していく。そして当然ながら、残腎機能が乏しいほど体液過剰に陥りやすい。

さらに残腎機能の低下は、透析患者の死亡リスク因子でもある透析中低血圧と悪循環を形成している可能性がある<sup>16, 17)</sup>。透析中低血圧は、心機能の低下や自律神経障害、過度な除水など多くの要因が複合して生じるが、その透析中低血圧自体も腎血量の低下を招き、腎虚血から残腎機能の低下につながるが示されている。そして低下した残腎機能によって体液貯留や高血圧が悪化し、動脈硬化や左心肥大が進行し、さらに透析中低血圧が生じやすくなる。

### 2-4 CKD-MBDの評価に及ぼす影響

血液透析患者の残腎機能はリンの排泄に寄与しているだけではなく、CKD-MBDとアウトカムとの関係にも影響を与えていることが複数の研究で報告されている。

台湾の横断研究では、残腎機能が年齢や透析歴、糖尿病、CRPやカルシウム・リン積と独立した血管石灰化のリスク因子であった<sup>18)</sup>。CEFDIMにおいても、残腎機能によって血清リンおよびPTHと死亡の関係が変化することが確認された。具体的には、残腎機能が高いほど高リン血症による死亡リスクは高くなり、また高PTH血症は残腎機能が高い群のみで死亡リスク因子となっており、残腎機能が低い群ではPTHと死亡率との関連は認められなかった<sup>19)</sup>。

### 2-5 栄養関連指標の評価に及ぼす影響

血清アルブミンはprotein-energy wasting (PEW)の重要な指標であり、栄養状態や炎症と強い関連があることが知られているが<sup>20)</sup>、CEFDIMからは残腎機能が高い血液透析患者ほど導入時の血清アルブミンが高く、その差が長期にわたり維持されることが報告されている<sup>21)</sup>。

もう一つのPEWの指標である標準化蛋白異化率(nPCR)は蛋白質摂取量の推定量として利用されているが、一般的に利用されているnPCRの計算式は残腎機能によって尿中に排泄される尿素量を考慮してないため、実際の蛋白質摂取量を過小評価していることに注意が必要である。実際CEFDIMにおけるベースラインのnPCRを調査したところ、従来の方法による中

中央値は0.78 g/kg/dayであったのに対して、残腎機能を考慮した場合には0.94 g/kg/dayと大きな乖離を認めた<sup>22)</sup>。さらに、残腎機能を考慮したnPCRのほうが生命予後とより強い正の相関を示すことが明らかとなった。

### 3 どのように残腎機能を保護するか？

現在、腎機能を保護する可能性が示されている介入を表1にまとめた。保存期と同様、腎毒性のある薬物（造影剤、NSAIDs、アミノグリコシド系抗生薬）を可能な限り避けることは残腎機能保護にとって重要であり、使用の前に適応や代替薬物について検討することが望ましい。

血液透析導入後に残腎機能が低下する一因として、透析中に腎血流量が低下することによる腎虚血が考えられている。透析中低血圧の合併は、これをさらに加速させる。適切な栄養指導による透析間体重増加の抑制に加えて、長時間透析、除水速度の調節、低温透析液などによる予防が必要である<sup>17,23)</sup>。また、透析導入後もループ利尿薬の投与を継続することで残腎機能が保護される可能性を示した研究もあり<sup>24)</sup>、これも透析間体重増加を抑制することによって透析中低血圧が抑制されたことが一因となっていると考えられる。

生体適合性の高いハイフラックス透析膜の使用が残腎機能の保持と関連していたとする報告も多く、特に超純粋透析液を併用することで残腎機能の低下が抑制される<sup>25)</sup>。さらに超純粋透析液を使用するオンラインHDFは、通常の血液透析より残腎機能の低下を抑制することも示されている<sup>26)</sup>。これらの機序としては、透析によって惹起される炎症反応の低下や透析中低血圧の減少が考えられており、これらによって、以前は血液透析導入後、急速に廃絶すると考えられていた残

腎機能は、腹膜透析患者と同程度となっている<sup>27)</sup>。

透析処方による残腎機能保護の方策として、週1～2回の頻度から開始する段階的血液透析導入による有用性を指摘する報告も多い。その理論的背景にあるのはhyperfiltration theoryであり、ネフロン数の減少に伴って肥大していた残存ネフロンが、高効率な腎代替療法によって元に戻るという仮説“intact nephron hypothesis in reverse”が提唱されている<sup>28)</sup>。実際、CEFDIMのデータでは、週3回で血液透析を始めるよりも週2回で始めたほうが1年後の残腎機能が保たれており、特に導入直後の低下が週2回透析で軽減されていた<sup>13)</sup>。

最後に、あくまで透析導入を保存期の延長と考え、低たんぱく質食と週1回の血液透析を組み合わせるプログラムも提唱され、栄養状態を損なうことなく残腎機能の低下を抑制するほか、貧血やCKD-MBDが改善し、入院率が減少したという報告もある<sup>29,30)</sup>。従来の「透析患者は異化が亢進しているためにたんぱく食を多く摂取しなければならない」という定説に反するものであり、今後質の高い臨床研究による死亡率などハードアウトカムを含めた検証が必要であろう。

### 今後の展望

以上に述べてきたように、血液透析患者の残腎機能は従来考えられていたよりも保持されている可能性があり、予後と密接に関連しているだけではなく、検査データの解釈にも大きな影響がある。またK/DOQIガイドラインでは、定期的に蓄尿を行うことを条件に、残腎機能に応じて透析頻度や透析量を減じることを許容している。しかし、残腎機能の情報が臨床の場で幅広く応用されていくためには、いくつかの問題点を克服する必要があると考えられる。

まず、すべての患者で残腎機能の測定を行うのは非効率的であり、提供する治療の判断に影響しうる残腎機能の存在を高い感度で検出できる簡便なスクリーニング法の開発が必須となる。また畜尿による残腎機能の測定は患者と医療提供者の双方にとって大きな労力を伴うため、畜尿を必要としない簡易で正確な推定法の開発も必要である。

最後に、残腎機能に基づいて透析処方を個別化しようとする試みは、適切な評価に基づいて保険点数に反映されるべきであろう。診療報酬が4時間未満の透析

表1 血液透析患者の残腎機能を保護する可能性のある介入方法

不必要な腎毒性薬剤の回避
適切な血圧管理
透析中低血圧の予防
利尿薬の継続
低温透析液
生体適合性の高い透析膜と超純粋透析液の併用
オンラインHDF
段階的透析導入
低たんぱく質食

時間で減少する一方で、1カ月あたり14回分まで請求できる現行のシステムでは、残腎機能を測定して透析量や頻度を減じることは、透析施設にとっては単に労力が増えるばかりでなく収益が減少することになってしまう。これらの点に対して十分な解決方法が提示されれば、血液透析における Precision Medicine が大きく進歩するのではないかと期待している。

利益相反については特に無し。

#### 文 献

- 1) Hur I, Lee YK, Kalantar-Zadeh K, et al. : Individualized Hemodialysis Treatment : A Perspective on Residual Kidney Function and Precision Medicine in Nephrology. *Cardiorenal Med* 2019; 9 : 69-82.
- 2) Mathew AT, Fishbane S, Obi Y, et al. : Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients : reviving an old concept. *Kidney Int* 2016; 90 : 262-271.
- 3) 一般社団法人日本透析医学会 : 維持血液透析ガイドライン 血液透析処方. *透析会誌* 2013; 46 : 587-632.
- 4) National Kidney F : KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy : 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 : 884-930.
- 5) Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, et al. : Solute-solver : a web-based tool for modeling urea kinetics for a broad range of hemodialysis schedules in multiple patients. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 : 798-809.
- 6) Obi Y, Kalantar-Zadeh K, Streja E, et al. : Prediction equation for calculating residual kidney urea clearance using urine collections for different hemodialysis treatment frequencies and interdialytic intervals. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33 : 530-539.
- 7) Shafi T, Michels WM, Levey AS, et al. : Estimating residual kidney function in dialysis patients without urine collection. *Kidney Int* 2016; 89 : 1099-1110.
- 8) Wong J, Sridharan S, Berdeprado J, et al. : Predicting residual kidney function in hemodialysis patients using serum beta-trace protein and beta2-microglobulin. *Kidney Int* 2016; 89 : 1090-1098.
- 9) Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, et al. : Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 : 85-90.
- 10) Vilar E, Wellsted D, Chandna SM, et al. : Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 : 2502-2510.
- 11) 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* 2010; 56 : 348-358.
- 12) Obi Y, Rhee CM, Mathew AT, et al. : Residual Kidney Function Decline and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 : 3758-3768.
- 13) Obi Y, Streja E, Rhee CM, et al. : Incremental Hemodialysis, Residual Kidney Function, and Mortality Risk in Incident Dialysis Patients : A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2016; 68 : 256-265.
- 14) Wang M, Obi Y, Streja E, et al. : Impact of residual kidney function on hemodialysis adequacy and patient survival. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33 : 1823-1831.
- 15) Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, et al. : Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 1061-1070.
- 16) Chou JA, Streja E, Nguyen DV, et al. : Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33 : 149-159.
- 17) Marants R, Qirjazi E, Grant CJ, et al. : Renal Perfusion during Hemodialysis : Intradialytic Blood Flow Decline and Effects of Dialysate Cooling. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30 : 1086-1095.
- 18) Chen HC, Chou CY, Jheng JS, et al. : Loss of Residual Renal Function is Associated With Vascular Calcification in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2016; 20 : 27-30.
- 19) Wang M, Obi Y, Streja E, et al. : Association of Parameters of Mineral Bone Disorder with Mortality in Patients on Hemodialysis according to Level of Residual Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(7) : 1118-1127.
- 20) Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, et al. : Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2015; 18 : 254-262.
- 21) Eriguchi R, Obi Y, Rhee CM, et al. : Changes in urine volume and serum albumin in incident hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2017; 21 : 507-518.
- 22) Eriguchi R, Obi Y, Streja E, et al. : Longitudinal Associations among Renal Urea Clearance-Corrected Normalized Protein Catabolic Rate, Serum Albumin, and Mortality in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12 : 1109-1117.
- 23) 一般社団法人日本透析医学会 : 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 2011; 44 : 337-425.
- 24) Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, et al. : Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study

- (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007; 49 : 426-431.
- 25) Schiff H, Lang SM, Fischer R : Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 : 1814-1818.
- 26) Ward RA, Schmidt B, Hullin J, et al. : A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis : a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 : 2344-2350.
- 27) de Jager DJ, Halbesma N, Krediet RT, et al. : Is the decline of renal function different before and after the start of dialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 : 698-705.
- 28) Golper TA, Mehrotra R : The intact nephron hypothesis in reverse : an argument to support incremental dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 1602-1604.
- 29) Caria S, Cupisti A, Sau G, et al. : The incremental treatment of ESRD : a low-protein diet combined with weekly hemodialysis may be beneficial for selected patients. *BMC Nephrol* 2014; 15 : 172.
- 30) Nakao T, Kanazawa Y, Takahashi T : Once-weekly hemodialysis combined with low-protein and low-salt dietary treatment as a favorable therapeutic modality for selected patients with end-stage renal failure : a prospective observational study in Japanese patients. *BMC Nephrol* 2018; 19 : 151.