

# 透析医のひとりごと

## 「近頃、思うこと」 川口良人

臨床の現場を離れた今、外野から透析医療における気になるいくつかの課題について述べる。

### 1 高齢者 CKD 患者の行く末

新規導入患者は年々高齢となり、維持透析患者も高齢化していることは、これまでのわが国における腎疾患対策および腎障害治療および透析医療の成果の証である。しかし、今後の状況について考えてみると大きな不安がつる。自宅、または入院されている施設から透析を受けている施設までの送迎が経済的にも、また、人員確保の面でいつまでもちこたえることができるかという不安がまずわいてくる。もし自力で通院できなければ入院透析ということになるが収容人員は当然限界に達してしまう。このような状況は各地域の医療インフラの充足度によって異なると思うが、近い将来、日本の透析医療に降りかかる難題であろう。

身体的状況からの評価では透析療法開始の適応があると判断されていても自立した生活を送ることができていない、将来にわたり自立した生活が期待できないと思われる場合に患者の自身の人生観、期待される QOL の到達度、併発している病態なども慎重に、かつ繰り返し熟慮したうえで治療選択肢として患者自身および家族の理解と了解のもとに、透析を導入しないで可能な限りの CKD 治療を最大限に行い終焉を迎える comprehensive conservative care (CCC)<sup>1)</sup>、Conservative Kidney Management (CKM) の選択が移植、血液透析、腹膜透析の選択肢と同列におく“積極的な治療選択肢”として認容する医療文化が形成されることが望ましいと考える。少なくとも患者、家族が透析治療を望んでいても医療環境の整備不足という理由から透析を開始できずに CCC、CKM を選択せざるを得ない状況に陥らないように望むばかりある。

### 2 腎性貧血の治療薬として hypoxia-inducible factor, prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHD 阻害薬と略) は rHuEPO にとってかわるか？

HIF-PHD 阻害薬、新たな腎性貧血治療薬として数種類の製剤が最終治験を終了し、市販開始されたもの、ないしはその準備状態にあるいくつかの薬剤が注目を集めている。保存期慢性腎不全患者<sup>2)</sup>、血液透析患者<sup>3)</sup>、腹膜透析患者<sup>4)</sup>を対象とした治験において適切な腎性貧血改善効果が証明され、臨床現場に登場したが rHuEPO にとってかわるかという点について考えてみたい。わが国における 30 年にわたる rHuEPO 使用経験は適正使用の“Know How”を十分に確立させ、また好ましからぬ作用についても知り、十分に使いこなしている腎性貧血治療薬である。一方、HIF-PHD 阻害薬は固体内で生理学的に調節された機構を巧みに応用

する造血促進薬であり、その薬効に対する期待は大きい。しかし、きわめて多彩な生物作用を有する HIF<sup>5)</sup> を過剰に生体内に人為的に繰り返し、しかも継続的に高めることには一抹の不安を禁じ得ない。発表されている治験報告からはかねてから危惧されていた新たながんの発生、腫瘍増大、血管腫の発現の報告もなく、重大な心血管障害などの副作用の報告もなく、網膜症については血管新生の作用があるために禁忌とされている程度で保存期腎不全患者においても、週3回の標準的血液透析患者においても、腹膜透析患者においても rHuEPO に劣らない造血効果が認められていることは事実である。しかし、なんとといっても保存期腎不全では数年、透析患者の3年という治験期間で重大な好ましからざる病態の出現は認めていないと報告されていても、腎機能障害の長い経過から考慮して、あまりにも観察期間は短く不安は期待より大きい。また、経口投与であるがゆえに polypharmacy を助長し、アドヒアランスの面からも不安である。様々な原因による rHuEPO refractory の腎性貧血改善効果、rHuEPO 抗体出現患者に対する貧血改善効果、両腎摘除患者についてはどの程度まで貧血改善効果が認められるのかが個人的には本剤に対する興味と期待である。

本剤の医療経済に及ぼす影響については、当面 rHuEPO と同様に透析技術料に包括され、院内処方に限定されるということから少ないと安堵している。

腎性貧血治療とは関係ないが、rHuEPO の臨床使用が開始された当時、某国のサイクル競技の集団がドーピングに使用し、致命的な血栓症の発現をみた思まわしい記憶が思い起こされる。高所トレーニングが日常行われるアスリートのドーピングに使用されないかという心配もつきまとう。

### 3 透析治療は認知障害を促進しているのか？

腎臓が悪くなると脳機能が障害される、今どきのはやりの言葉を使えば Kidney-Brain Axis (腎臓—脳関連) である。わが国において透析治療が普及される以前から腎臓病学に携わってきた筆者にとって Kidney-Brain Axis は今も究極の課題である。透析が普及する以前には慢性腎不全を担当した医師にとって、その末期をうっ血性心不全、高カリウム血症、出血死ではなくクスマール呼吸を経て尿毒症性昏睡で終局を迎えることまで生命維持ができれば最高の治療ができたと認められていた。今日、透析を継続している限り尿毒症性昏睡で死亡することはない。Kidney-Brain axis は“尿毒症性昏睡”の解明から“透析療法そのものが認知障害を促進してしまっているのか”という課題に焦点が変貌している。実際に2019 ASN (Washington DC) における Kidney-Brain Axis のセッションでは a) Prevalence of screening, and diagnosing cognitive dysfunction in ESRD patients, b) To describe the influence of uremia, fluid removal, and ischemic injury in cognitive decline in ESRD, c) Peritoneal dialysis versus hemodialysis in cognitive decline, d) To describe possible mitigators and treatment for cognitive decline among patient on dialysis. というように透析治療が認知障害を促進するとすればその機序をどのように考えるのかが大きな課題となっている。しかし筆者が見聞する限り

すべての臨床研究では認知障害の判定が被検者の日常生活活動，遂行能力，記憶などについての performance scale に依存しており治療，薬剤，日々変化する日常生活活動の変動，周囲の環境，過去の体験，教育の程度，対人関係など，あまりにも影響する要素は多く，また振幅の激しい scale を基準とした，しかも断片的な観測結果にもとづいて議論されていることに歯がゆさが感じられるし，正直に言って各報告に述べられている認知症の評価には定量的な信ぴょう性に欠けるのではないかと思える．共通した安定した恒常性のある biomarker が規定されない限り議論の解決は遠いと言わざるを得ない．例えば最近の HD 開始 1 時間後からの PET を用いた脳内多数箇所血流測定結果は明らかに脳全体的に血流量は低下しているが<sup>6)</sup>，この事実と認知障害の進行については推測域を出ていない．腎臓と同様に autoregulation の発達した臓器である脳において，脳循環血流量が HD 中に低下した状態が惹起されていることは事実としても，生理的な autoregulation の破綻は高齢者である故なのか，uremic toxin(s) に長期間暴露されている結果であるのかなど HD と認知症の問題については新しい展開が期待される．また，その成果は現在の透析治療において未解決な課題，即ち“透析療法は認知障害を促進する”のか？ という大きな clinical question についての回答の糸口が見つけられることにつながるであろう．

RRT のなかで腹膜透析患者の方が，HD 患者に比較して認知障害に陥るリスクは少ないという報告は古く<sup>7)</sup>，きわめて最近の systematic review<sup>8)</sup> で肯定的意見もあるが，いずれもしても対象患者における治療選択には大きなバイアスが潜在していることは否めない．また，現在の透析療法選択の根拠に“HD では認知症が促進”されるかもしれない，“PD ではその risk を軽減できるかもしれない”ということを療法選択理由の確固たる根拠として PD を選択するという域までに到達してはいない．透析導入患者の高齢化が進む中で透析治療が生命維持という究極の目的を得る代償として人間の尊厳を維持するうえで大事な要素の一つである認知機能の障害促進という代償を払い続けているのかもしれないという事にジレンマを禁じ得ない．“透析治療と認知障害”という課題は，どのような治療介入がその発症と進行を遅らせることができるかは腎臓病学のみならず集学的な手段による解明が切実に要求される課題である．

筆者の述べたいいくつかの懸念について次世代を担う若い腎臓医，透析医の意見を聞きたいものである．

COI：本稿の作成に関して申告すべき事項はありません．

#### 文 献

- 1) Harris DCH, Davies SJ, Finkelstein FO. et al. : Increasing access to integrated ESKD care as part of universal health coverage. *Kidney Int* 2019; 96 : S1-S51.
- 2) Nan C, Chuanming H, Xiaomel P. et al. : Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis

- N Engl J Med. 2019; 381(11) : 1001-1010.
- 3) Nan C, Chuanming H, Liu B-C, et al. : Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. N Engl J Med. 2019; 381(11) : 1011-1022.
  - 4) Akizawa T, Otsuka T, Reeush M, et al. : Intermittent oral dosing of Roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia : A randomized, Phase 3, Multicenter, Open-label study. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2019; 12888 : Doi 10.1111/1744-9987.
  - 5) Coyne DW, Goldsmith D, Mcdougall C : New options for the anemia of chronic kidney disease. Kidney International supplements 2017; 7 : 157-163.
  - 6) Polinder-Bos HA, Garcia DV, Kulpers J, et al. : Hemodialysis induces an acute decline in cerebral blood flow in elderly patients. J Am Soc Nephrol 2019; 29(4) : 1317-1325.
  - 7) Wolfgram DF, Szabo A, Murry AM, et al. : Risk of dementia in peritoneal dialysis patients compared with hemodialysis patients. Pert Dial Int : 2015; 36(2) : 189-198.
  - 8) Tian X, Guo X, Xia X, et al. : The comparison of cognitive function and risk of demential in CKD patients under peritoneal dialysis and hemodialysis; A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine 2019; 98 : 6 (e14390) .

東京慈恵会医科大学客員教授（東京都）