

人工腎臓

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学，千葉大学医学部附属病院人工腎臓部

服部 憲幸

Noriyuki HATTORI



表1 腎臓の機能

- | |
|------------------------|
| 1. 水分量の調節 |
| 2. 老廃物の排泄 |
| 3. 電解質バランスの維持 |
| 4. 酸塩基平衡の維持 |
| 5. 血圧の調節 |
| 6. ビタミンDの活性化(骨・ミネラル代謝) |
| 7. 造血(エリスロポエチンの産生) |
| 8. 薬剤の代謝, 排泄 |
| 9. インスリンなどの不活化 |

1. はじめに

腎臓の機能は多岐にわたる(表1)。人工臓器である血液透析で代替可能な腎臓の機能は，水分調節，老廃物の排泄，酸塩基平衡の維持が主たるものであり，エリスロポエチン(EPO)産生による造血，レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系を介した血圧の調節，ビタミンDの活性化などは薬物治療や食事療法を含めた総合的な管理に依存している。この点は，人工心臓としてのVAD(ventricular assist device)やVA-ECMO(veno arterial extracorporeal membrane oxygenation)，肺の機能を補助する人工呼吸器やVV-ECMO(veno venous ECMO)とは大きく異なる。したがって人工腎臓の進歩を考えるとときには，透析装置や血液浄化器の進歩にとどまらず，薬剤や管理方法などにも視野を広げる必要がある。

本稿では，急性期〔急性腎障害(acute kidney injury, AKI)〕，慢性期〔慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)〕それぞれで話題となっているトピックスについて解説する。

2. 敗血症の治療に関する血液浄化法の動向

敗血症性AKIや敗血症性ショックに対する大量濾過の有効性が多くの大規模ランダム化比較試験(RCT)で否定された結果，これらの病態を血液浄化法で治療する方法として，吸着の原理に注目が集まっている。本邦では以前からポリメチルメタクリレート(PMMA)膜が吸着膜として使用されていたが，2014年に新たにAN69ST膜hemofilter

〔sepXiris®(Baxter)〕が上市され，敗血症や臓器不全に伴うAKIに対する保険適応が認められた。さらに，全身性炎症反応症候群の重症度評価を目的としたインターロイキン-6(IL-6)の測定が2021年1月に保険適応となり，これらの吸着膜を選択する判断の一助となることが期待されている。

一方海外では，AN69STよりも多くのポリエチレンイミン(PEI)で表面をコーティングし，さらにヘパリンを固着させたoXiris®(Baxter)が敗血症や臓器不全に伴う腎障害用の血液浄化器として使用されている。oXiris®は，サイトカイン除去能だけでなくエンドトキシン吸着能も有する点がsepXiris®と異なる。海外では現在，oXiris®に関するいくつかのRCTが行われている。2013年に開始されたエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)とoXiris®を比較するENDoX-study¹⁾は2019年7月に試験終了しているが，残念ながら2021年9月時点では結果が公表されていない。また人工腎臓とは異なるが，海外ではサイトカイン吸着カラムとしてCytosorb®(CytoSorbents Europe GmbH)やHA380®/330®(LINC Medical)などが臨床使用されている。サイトカイン吸着hemofilterを用いた血液浄化法の研

■ 著者連絡先

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学
(〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1)
E-mail. hat@chiba-u.jp

究において、今後比較対象となるデバイスであることは間違いない。

3. 腎代替療法 (renal replacement therapy, RRT) の適切な開始時期の解明

AKIに対するRRTの開始時期については、AKIKI, ELAIN, IDEAL-ICU, STARRT-AKIという4つのRCTを経て、早期のRRTが予後を改善する可能性は乏しいという一応の決着をみた。さらに、2021年4月にLancetに掲載されたAKIKI 2 study²⁾では、KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) の診断基準でstage 3 AKIと診断され、72時間以上の乏尿または尿素窒素が112 mg/dlを超えた患者が、即座にRRTを開始するdelayed群と、絶対適応(高カリウム血症、代謝性アシドーシス、肺水腫)または尿素窒素140 mg/dl以上でRRTを開始するmore-delayed群に割り付けられた。その結果、more-delayed群にはdelayed群を上回るメリットはなく、さらに60日死亡に関するmore-delayed群のハザード比は1.65 ($P=0.018$)であった。これにより、AKIに対するRRTの一般的な開始時期は、stage 3のAKIと診断されてから72時間以内がおおまかな目安となると考えられる。

4. バスキュラーアクセス修復に関する進歩

慢性維持透析の領域では、透析に不可欠な内シャントの修復に関する2つの新しいデバイスが使用可能となった。

1) 薬剤溶出性バルーン (drug-elution balloon, DEB)

循環器内科領域では、以前から冠動脈インターベンションに際して薬剤溶出性ステントやDEBが使用され、治療成績の向上につながっている。透析用の内シャントに対する経皮的血管拡張術 (percutaneous transluminal angioplasty, PTA) に使用可能なDEBが2020年9月23日に薬事承認され、2021年2月1日に保険適用となった。DEBにはバクリタキセルと放出基盤としてのイオプロミドが塗布されており、拡張時にバルーンが血管内壁に接触することでバクリタキセルが血管内壁に放出、吸収される。抗がん剤であるバクリタキセルは細胞増殖抑制効果をもち、血管の新生内膜増殖による血管狭窄を抑制し、再狭窄を予防することが期待されている³⁾。

2) ステントグラフト [VIABARN® (Gore)]

VIABARN®は、外傷性や医原性の血管損傷や浅大腿動脈の症候性末梢動脈疾患に対して使用されてきたステントグラフトである。人工血管内シャントの静脈吻合部の狭窄/閉塞に対しての使用が2019年10月7日に薬事承認され、2020年6月1日より保険適用が認められた。Carmonaらの

報告では、治療1年後に使用可能なグラフトの割合はPTA単独群で36.4%だったのに対し、VIABARN®群では87.8%と非常に良好であった⁴⁾。Cephalic archの病変に対する治療⁵⁾や、PTA中の血管損傷に対する有効性⁶⁾も報告されており、今後の更なる発展が期待される。

5. 低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PH) 阻害薬

1990年にエポジン® (中外製薬) が発売されて以降、腎性貧血の治療薬としては長期間、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent, ESA) が用いられてきた。しかし近年、低酸素状態における生体の応答で重要な役割を果たしている低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor, HIF) を分解するHIF-PHを阻害することでEPOの産生を増加させる、新たな機序の薬剤 (HIF-PH阻害薬) が開発された。本邦では、2019年11月13日に腎性貧血の治療薬としてロキサデュスタットが薬価収載されたのを皮切りに、現在まで5種類のHIF-PH阻害薬が上市されている。

HIFは低酸素状態においてEPO遺伝子を活性化する転写因子として働き、HIF-PHにより分解される。HIF-PH阻害薬はHIF- α の分解を抑制し、核内に移行したHIF- α がHIF- β と二量体を形成してEPO遺伝子の転写を促進する。EPOの産生に加え、ヘプシジンの抑制や鉄吸収に関与する遺伝子発現増加を介した鉄利用の亢進も貧血改善に寄与している。HIF-PH阻害薬は内服薬であり、従来のESA製剤とは作用機序も剤型も異なる。今後、臨床での使用成績が明らかとなるにつれ、適切な使用方法が確立されると思われる。

6. 人工知能 (artificial intelligence, AI) 研究

AIの技術革新は目覚ましく、近年は医療分野においてもAIの技術を用いたさまざまな技術が研究されている。透析患者は本邦だけでも34万人以上に達し、週3回の透析治療を受け、定期的な検査を施行されている。また、透析中の血圧や心拍数などの生体情報のみならず、回路内圧やBV (blood volume) 計、透析量モニタなどにより、透析装置からもさまざまな情報を収集可能である。AIのdeep learningに必要なビッグデータが得やすい透析医療は、AIを用いた各種の技術との親和性が非常に高いと考えられる。日々の胸部X線写真の読影、適切なドライウエイトの設定、透析中の血圧変動の予測や予防などは、AIを用いた技術による革新が特に期待される分野であり、患者数に対して医師が少ないクリニックにおける日常診療や透析専門

医の少ない地域における透析医療の質の向上、特定の医師への負担軽減などの効果が期待されている。

本稿において解説してきた「RRTの適切な開始時期」「貧血管理」についても、すでにCKDに対するRRT導入時期を機械学習で予測する研究⁷⁾や、貧血管理を支援するシステム開発^{8),9)}の報告が相次いでなされている。そのほかにも、AIの技術を用いた診療支援システムは各分野で臨床使用が始まっている。さらに、人工腎臓の領域におけるAI研究の高まりを受けて、日本腎・血液浄化AI学会〔JAINBP (<https://www.jainbp.or.jp/>)〕が2021年03月29日に設立され、2021年10月10日には第1回の学術集会が予定されている。

7. おわりに

新しい薬剤や管理方法が導入される一方で、これらの有効性や適切な使用方法を証明するためのRCTには莫大な費用と時間を要する。AI研究はこれらの問題点を補うことができる可能性を秘めており、今後ますます注目すべき分野と考えられる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) ClinicalTrials.gov: The Effects of a Polyethyleneimine-coated Membrane (oXiris™) for Hemofiltration Versus Polymyxin B- Immobilized Fibre Column (Toraymyxin™) for Hemoperfusion on Endotoxin Activity and Inflammatory

Conditions in Septic Shock- A Randomized Controlled Pilot Study (ENDoX-study). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01948778?term=oXiris&draw=3&rank=15>
Accessed 21 Sep 2021

- 2) Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, et al: Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* **397**: 1293-300, 2021
- 3) Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, et al: Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Dialysis Arteriovenous Fistulas. *N Engl J Med* **383**: 733-42, 2020
- 4) Carmona J, Rits Y, Jones B, et al: Patency of the Viabahn stent graft for the treatment of outflow stenosis in hemodialysis grafts. *Am J Surg* **211**: 551-4, 2016
- 5) Rajan DK, Falk A: A Randomized Prospective Study Comparing Outcomes of Angioplasty versus VIABAHN Stent-Graft Placement for Cephalic Arch Stenosis in Dysfunctional Hemodialysis Accesses. *J Vasc Interv Radiol* **9**: 1355-61, 2015
- 6) Lee CK, Hsieh MC, Luo CM, et al: Use of the Viabahn covered stent for the treatment of venous rupture during interventions of dysfunctional or thrombosed hemodialysis vascular access. *J Vasc Access* **5**: 759-66, 2021
- 7) Dovgan E, Gradišek A, Luštrek M, et al: Using machine learning models to predict the initiation of renal replacement therapy among chronic kidney disease patients. *PLoS One* **15**: e0233976, 2020
- 8) Barbieri C, Molina M, Ponce P, et al: An international observational study suggests that artificial intelligence for clinical decision support optimizes anemia management in hemodialysis patients. *Kidney Int* **90**: 422-9, 2016
- 9) Ohara T, Ikeda H, Sugitani Y, et al: Artificial intelligence supported anemia control system (AISACS) to prevent anemia in maintenance hemodialysis patients. *Int J Med Sci* **18**: 1831-9, 2021