

人工腎臓と周辺領域の進歩

東京女子医科大学血液浄化療法科

土谷 健

Ken TSUCHIYA



1. はじめに

腎障害が進展し末期腎不全 (end-stage kidney disease, ESKD) に陥ると、何らかの腎臓機能の代償が必要となる。従来より、わが国では、血液透析がその主体を担ってきたため、人工腎臓とは狭義には体外循環を用いた、この血液透析を指すものと考えられる。最近では、ESKDへの対応として、腎代替療法 (renal replacement therapy, RRT) という言葉が用いられ、これには血液透析、腹膜透析、腎移植が含まれており、人工腎臓は前二者の血液、腹膜透析を意味してもよい。

2. 血液透析の最近の話題

血液透析は、半透膜を介した溶質の拡散と限外濾過による除水とが基本である。この両者をいかに効率よく、また安定した体外循環のもとで行うかが、長い歴史の上での命題であった。溶質の分子量は重要な因子で、これが小さいほど拡散効率は高く、半透膜すなわちダイアライザの膜面積を大きくすると、 β_2 ミクログロブリン (β_2 -macroglobulin, β_2 -MG) などの中分子の除去効率がよくなる。また、同じ膜面積でも膜の素材や膜厚、孔の大きさなどの特質によっても透析効率は変化する。

1) 透析膜

溶質の除去において透析膜は重要な役割を果たし、当初のセルロース膜から合成高分子膜、と素材が変化し、小分子溶質から次第に中分子、蛋白結合分子とその対象を広げ

ていった。こうして多種多様な透析膜が使用可能となっており、2013年に日本透析医学会より血液浄化器の機能分類が策定された¹⁾。この分類では β_2 MGクリアランス70 ml/minでI型とII型に分類され、さらに蛋白の透過性でa型とb型に細分されているが、約10年の歳月が流れ、現在改訂が検討されている。

一方、透析膜は、体外循環において血液にさらされる無機物なため、その生体適合性も問題になる。具体的には、その素材の親水性や血中の有形成分に対する接触、ならびに炎症の機転となる補体成分への影響などである。透析膜には、ポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone, PVP) やポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate, PMMA) などの素材が用いられている。

さらに、透析のmodalityの変化を反映して、2012年の診療報酬改定によりon line 血液透析濾過 (hemodiafiltration, HDF) 療法が保険収載され、ダイアライザから、ヘモダイアフィルタの保険区分がなされ、先の2013年の血液浄化器の機能分類にも記載された。

2) 透析液

透析液は、透析膜を介した拡散と浸透作用により、血中老廃物の除去、電解質や酸塩基平衡のバランス、水分や血糖の調節を行う。酸塩基調節には酢酸を用いた透析液による重炭酸が中心となっており、現在の透析液は基本、Na 140 mEq/l, K 2.0 mEq/l, Ca 2.5~3.0 mEq/l, Mg 1.0 mEq/l, Cl 110~112 mEq/l, 酢酸4.2 mEq/l, 炭酸水素25~30 mEq/l, グルコース150 mg/d lがその組成である。従来より、Ca濃度は、透析液を比較的高めに設定することにより患者の血清Ca値を陽バランスにする傾向であったが、活性型のビタミンD製剤やCa含有リン吸着剤の臨床応用により、Caの負荷がもたらされる可能性があり、また二次性の副甲状腺機能亢進症についてもカルシウム受容体作動

■ 著者連絡先

東京女子医科大学血液浄化療法科
(〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 教育研究棟409)
E-mail. tsuchiya@twmu.ac.jp

薬 (calcimimetics) の登場によりコントロールがなされるようになり、必ずしも透析液のCa濃度を高くする必要がないため、2.5~3.0 mEq/l で用いられるようになった。

最近注目されているのは、K濃度には2.0 mEq/l が長く用いられてきたが、透析による血清K濃度の急速な補正が不整脈を惹起する可能性が指摘されたり、また、透析後の低K血症のリスクも指摘された^{2),3)} ことである。一方、血清Mg値の低値は不整脈惹起の可能性が認められていたが、さらに血管石灰化リスクや心血管関連死が生じるとされ、軽度の血清Mg値高値が生命予後にも好ましい影響があることが報告された⁴⁾。こうした背景から、2020年に発売された透析液はK 2.3 mEq/l、Mg 1.2 mEq/l と高めに設定されている。

3) 治療モードの多様性

血液透析の基本は、前述したように、拡散による溶質除去(電解質、酸塩基平衡などの調節を含む)と限外濾過による除水である。そのため、透析膜の改良が進められ、その性能向上が続けられてきた。限外濾過は、やはり膜性能の改良とともに透水性が増大し、除水ポンプによる機器的管理により除水の正確な制御が可能となった。

一方、尿毒症性物質として中分子量物質が注目され、この領域の物質除去に有効な血液濾過が注目された。透析膜にかかる膜間差圧(transmembrane pressure, TMP)により濾液を抽出して溶質を除去し、等量の補液を行う方法である。補液により循環量の変化が少なく、循環動態が安定しやすいなどの特徴があるが、濾液による溶質の除去が十分とはいえ、大量の液置換が必要となることが問題である。このため、溶質の除去性能を上昇させる目的で透析を併用する、いわゆる HDF が開発された。

その後、HDFの効率を向上させるため、大量の液置換が必要とされ、バッグからの補充では不十分であるため、持続的に透析液を供給できる on line HDF が開発された。これには、on lineでの供給のため、水質の著しい清浄化が必要となり、膜分離技術がそれを可能にしている。現在の on line HDF では、前希釈で24~72 l、後希釈で15~26 lの置換が行われている。欧州などで行われる後希釈では、置換液量によって小分子物質から大分子量物質まで増加するが、大分子量物質を除去するためには蛋白漏出の多いヘモダイアフィルタを用いることになり、アルブミン漏出量が増加することになる。わが国で汎用される前希釈法では、アルブミンと他の大分子量物質との分離が可能なヘモダイアフィルタを用いることにより、アルブミン漏出を抑制することができる。

最近では、この on line HDF の長期予後などへの評価がな

れ、大量置換後希釈法では、生命予後の改善がみられたとの報告がある^{5),6)}。わが国では、蛋白漏出型ダイアライザを用いた前希釈法で、 α_1 -マイクログロブリン(α_1 -microglobulin, α_1 -MG)を溶質除去の指標として用いることが汎用されている。最近の報告では、生命予後に至適なのは前希釈50.5 lの液置換で、生命予後と置換量とがU字カーブを描くことを報告している⁷⁾。

やや形式は異なるが、HDFの分法として開発された間欠補充型血液透析濾過(intermittent infusion hemodiafiltration, I-HDF)では、超純粋透析液を間欠的に逆濾過、補充することにより、除水による循環血流量を補正しつつ透析を継続し、また、これにより末梢循環の改善、組織からの溶質移動の促進、膜の洗浄効果をもたらす。現在、診療報酬上も on line HDFの一部とみなされ、汎用されており、約15.6万人の on line HDFの内訳で、4.5万人を超える患者に採用されている(図1)⁸⁾。

3. 透析排水

2017年に、東京都内の医療モールで排水の詰まりがあるとの通報が東京都下水道局にあり、下水道管下部の損傷が確認された。原因として同モール内の透析クリニックの排水調査でpH 2~5の酸性排水が確認され、透析終了時の酸性洗浄による排水が下水道管の損傷を引き起こしていると推定された。この事例により、東京都水道局が都内23区的全透析施設の実態調査を施行したところ、約30%の施設で下水道管の損傷が確認された。このため日本透析医学会、日本透析医会、日本臨床工学技士会の3団体連名により、東京都内透析施設に対して排水に関するアンケート調査が実施され、60%を超える施設で排水が未処理であることが判明した⁹⁾。3団体は、ワーキンググループを設置して透析関連排水に関する勧告を発出し、透析排水基準、適正な消毒薬や洗浄剤の使用、排水処理などを記した2019年透析排水基準を発表した¹⁰⁾。

今後の課題として、下水排除基準を満たすための中和処理能力を持つ器材が大きく、既存の施設ではしばしば設置が困難かつ高価であることが挙げられる。これは現在、より安価で簡易な機器の開発が進められている。また、中和処理能力を超える強力な酸性化剤の使用がみられる点で、具体的な洗浄剤、消毒薬の選択について何らかの方針が示される予定である。

4. コロナ禍

2019年12月に中国湖北省武漢市で確認された原因不明の肺炎は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)と命名

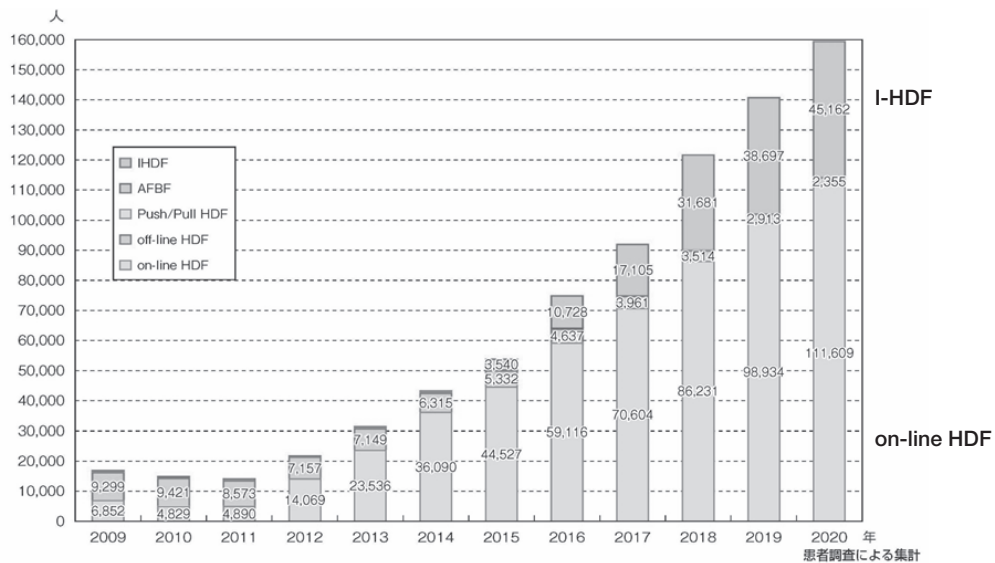


図1 HDF患者数の推移
文献8より引用、一部改変。

され、その後、世界保健機関(WHO)はその発生状況がパンデミックに該当すると発表した。わが国では、2020年1月15日に、武漢市に渡航歴のある肺炎患者からCOVID-19が検出され、透析患者では、2020年3月1日に国内で最初のCOVID-19陽性患者が発生した。慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)自体がコロナ肺炎の最大の重症化リスクとされ、当初透析患者の致死率は約20%で(一般1.3%)、年代が高齢であるほど上昇することが報告された¹¹⁾。このため行政において行った、透析患者の入院加療、ワクチンの優先的接種、抗体の外來投与などの積極的な対応が功を奏して、ワクチン接種も4回目が進められ、致死率にも改善がみられている。各透析施設での感染対策とともに、ワクチンによる抗体産生も特に2回目以降では健常者との間で差がみられないことがわかってきているが、今後も予断を許さない状況である。

5. 透析の見合わせと保存的腎臓療法(CKM)

CKD患者の増加、高齢化に伴い、透析を導入するかの議論とともに、透析(RRT)を導入しない、もしくは中止する事例がみられることは全国レベルで知られていた。2020年、透析の見合わせが特にクローズアップされた背景には、維持透析患者が透析中止により死に至った事例が報道されたことがあり、医療行為の中断の妥当性、そのプロセスが問題となった。当該症例は比較的若年であり、また、担癌状態などの重篤な身体状況でないことなどから、事前にRRTの説明がなされていたか、また、いわゆる終末期でない状態での意図的な透析の見合わせであるかの是非が問わ

れることとなった。

以上の経緯を踏まえて、2020年に日本透析医学会が発表した「透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」では、ESKD患者のRRT選択の他に、「透析の見合わせ」に関する情報提供や意思決定プロセスについて述べられている¹²⁾。何らかのRRTが必要とされる患者において、共同意思決定(shared decision making, SDM)に基づく決定と、患者が家族などや医療・ケアチームと事前に繰り返し話し合うプロセスであるACP(advance care planning)を十分に実施し、医療チームが患者の意思を尊重し、このプロセスが行われることを目的としている。

この際に、保存的腎臓療法(conservative kidney management, CKM)という言葉が定義された。CKMは、透析の見合わせを希望した際の治療とケアを指すが、特にRRTが行われない状況での緩和ケアについては、ガイドラインがないため、その策定が行われ、高齢腎不全患者のためのCKMが上梓された¹³⁾。

6. 日本腎代替療法医療専門職推進協会¹⁴⁾

RRTの多様化とRRT選択外來の設置に対して多職種によるアプローチが必要となり、それに呼応するかのように診療報酬改定では、腹膜透析や腎移植の推進に資する導入期加算や腎代替療法指導管理料の新設などが行われた。これにより実臨床ならびに保険診療のながれに対応するための、専門職の必要性が高まった。このため、日本腎代替療法医療専門職推進協会が設立され、多職種によるチーム医療で適切なRRTの選択を推進すること、さらに、透析患者

および腎移植患者の日常生活動作 (ADL), 生活の質 (QOL) の向上を目指すことを目的として, 特に在宅医療および腎移植医療の推進を重要課題とした。このため, 透析療法に携わる医師のみならず, 看護師, 臨床工学技士, 薬剤師, 管理栄養士などの医療専門職からの支援と指導を受けつつ, 透析療法に携わる医療専門職として腎代替療法専門指導士を認定し, 育成, 教育することとなった。

7. Green nephrology¹⁵⁾

環境変化, 特に気候変動は, 腎臓病の発生率と分布にすでに影響を及ぼしているとされ, また, 気候変動による異常気象の増加は, 腎臓病患者へのケア提供に不安定な影響を与える可能性も指摘されている。さらに医療環境は問題の要因の1つであり, 資源の枯渇と温室効果ガスの排出にも大きく関わっているとされている。特に, 透析の環境への影響は大きく, 腎臓ケア施設による資源利用と廃棄物発生へのモニタリングを強化する必要性が問われている。こうした腎疾患, 特に透析医療と環境因子, 資源などとの相互関連を検討し, 医療体制の構築をはかっていくことの重要性が注目されている。この数年, 特に欧州において強調される“Green Nephrology”において様々な報告がなされている。血液透析の環境への影響を軽減する機会には, 逆浸透除去水の捕捉と再利用, 再生可能エネルギーの利用, 消耗品, 廃棄物管理の改善などが挙げられている。腹膜透析では, 包装材料の改善やポイントオブケア透析液の生成に配慮する必要がある。今後, 環境と腎臓病患者との関係を鑑み, 産業界, 病院, 医療関係者, 患者において, それぞれがそれぞれの立場に立って, この問題を検討していく必要性が問われている。

8. おわりに

血液透析を主体とした人工腎臓は, 内臓器官の代替を行う医療として十分に成功した領域であると考えられる。腎臓の再生医学は, 技術, 費用などの点から, その実臨床への応用には, まだ時間がかかるものと推察される。しかしながら, CKD患者の世界的な増加やその高齢化は, 腎臓を代用する医療の質にも影響を及ぼしてきている。人工腎臓の性能, コストのさらなる改善のみならず, CKMやGreen Nephrologyなど, 新たな視点と多様性が求められている。今後, 血液透析を主軸とする透析医療は, “腎代替療法”と

いう言葉に包括され, 人工腎臓もその中で中心的役割を果たしつつ進化を遂げるものと考えられる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 川西秀樹, 峰島三千男, 友 雅司, 他: 血液浄化器 (中空糸型) の機能分類2013. 透析会誌 **46**: 501-6, 2013
- 2) Ohnishi T, Kimachi M, Fukuma S, et al: Postdialysis Hypokalemia and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol **14**: 873-81, 2019
- 3) Brunelli SM, Spiegel DM, Du Mond C, et al: Serum-to-dialysate potassium gradient and its association with short-term outcomes in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant **33**: 1207-14, 2018
- 4) Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al: Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. Kidney Int **85**: 174-81, 2014
- 5) Canaud B, Davenport A, Golper TA: On-line hemodiafiltration therapy for end-stage kidney disease patients: Promises for the future? What's next?. Semin Dial **35**: 459-60, 2022
- 6) Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al: HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant **31**: 978-84, 2016
- 7) Kikuchi K, Hamano T, Wada A, et al: Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. Kidney Int **95**: 929-38, 2019
- 8) 日本透析医学会: わが国の慢性透析療法の現況 (2020年12月31日現在)
- 9) 内野順司, 峰島三千男, 友 雅司, 他: 透析システムからの排水に関する調査報告. 透析会誌 **52**: 387-95, 2019
- 10) 峰島三千男, 友 雅司, 中元秀友, 他: 2019年版 透析排水基準. 透析会誌 **52**: 565-7, 2019
- 11) 菊地 勘: 透析患者におけるCOVID-19の現況と対策. 医工学治療 **34**: 26-30, 2022
- 12) 透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言作成委員会: 透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言. 透析会誌 **53**: 173-217, 2020
- 13) 日本医療研究開発機構 (AMED) 長寿科学研究開発事業 高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始/見合わせの意思決定プロセスと最適な緩和医療・ケアの構築研究班 (編): 高齢腎不全患者のための保存的腎臓療法. 東京医学社, 東京, 2022
- 14) 日本腎代替療法医療専門職推進協会 (JRRTA). <https://jrta.org> Accessed 3 Oct 2022
- 15) Barraclough KA, Agar JWM: Green nephrology. Nat Rev Nephrol **16**: 257-68, 2020