

人工腎臓

*¹日機装株式会社メディカル事業本部事業推進部, *²法政大学大学院理工学研究科応用化学専攻

富沢 成美*^{1,2}, 山下 明泰*²

Narumi TOMISAWA, Akihiro C. YAMASHITA



富沢 成美



山下 明泰

1. はじめに

人工臓器は、生体臓器の代用となるように作られた装置であり、人工腎臓はその1つである。人工腎臓治療では、末期腎不全患者の血液を体外に導いて老廃物を取り除き、必要な電解質などを補給して体内に戻す。代表的な人工腎臓治療が血液透析(HD)であり、薬物中毒や高度な浮腫などにも応用されている。生体の腎臓は多様な機能を有するが、人工腎臓では老廃物の除去、水・電解質バランスおよびpHの調節のみを行い、その他の機能のうち、ビタミンDの活性化、造血作用については薬物で補う。

2021年末時点の日本における慢性透析患者数は349,700人であり、人口の2.78%に相当する¹⁾。その大半が、HDを含む人工腎臓により加療中であるが、その他には腹膜透析を受けている患者(約10,000人)もいる。また、最近では透析導入年齢の高齢化が進み、2021年末の統計では、平均導入年齢は71.09歳である。透析療法が浸透した1980年代から比べると、この40年間で平均導入年齢が20歳高くなり、透析導入、維持透析に対する考え方も大きく変わった。

2. 人工腎臓治療における治療モードの変化と中分子溶質

1) 治療モードの変化

従来、日本の人工臓器治療ではHDが主流であったが、2012年の診療報酬改定で、水道水由来の透析液の一部を血

液への補充液として用いるオンライン血液透析濾過(OHDF)が認められ、専用装置も普及した。OHDFは欧州で先に広まり、人工腎臓デバイス(ダイアフィルタ)の後に補充液を加える後希釈OHDFが主に普及した。日本では、欧州と比べてダイアフィルタのバリエーションが多いことや、血流量が低いことから、前希釈OHDFが普及した。前述のように日本では、OHDFに対して付加的な診療報酬が付いたため、現在では、HDよりもOHDFの方が患者数は多い(図1)。

2) 新しいHDFダイアフィルタの登場

最近、日本では数年ぶりにHDF用の新しいダイアフィルタが上市された。低分子量タンパク質に対する強力な吸着能を有するポリメチルメタクリレート(PMMA)膜を用いたフィルトライザーHDF(PMF-A, 東レ株式会社)²⁾と、ラジカルの補足が期待できるビタミンE固定化ポリスルホン膜を用いたヘモダイアフィルターのヴィエラ(V-RA, 旭化成メディカル株式会社)である。透析膜では実績のあるこれらの膜を、ダイアフィルタとしてラインナップすることで、臨床的には選択肢の幅が広がった(図2)。

3) 中分子溶質

従来の末期腎不全治療では、いわゆる小分子溶質から、分子量11,800の β_2 ミクログロブリン(β_2 -MG)までが除去対象物質とされてきた。最近、日本では分子量33,000の α_1 ミクログロブリン(α_1 -MG)を除去対象物質として治療が行われている。Sakuraiは、HDFの除去性能は α_1 -MGをバイオマーカーとして評価する必要があるとあり、適切なダイアフィルタを選択し、 α_1 -MGの除去率35%を目標に設定することで、HDFの特徴と利点を最大限に活用できるとしている²⁾。この分子量領域の尿毒素は、不眠症、皮膚掻痒症、神経過敏、レストレスレッグ症候群、貧血、骨関節痛など

■ 著者連絡先

日機装株式会社メディカル事業本部事業推進部
(〒150-6022 東京都渋谷区恵比寿4-20-3 恵比寿ガーデンプレイスタワー 22F)
E-mail. N.Tomisawa@nikkiso.co.jp

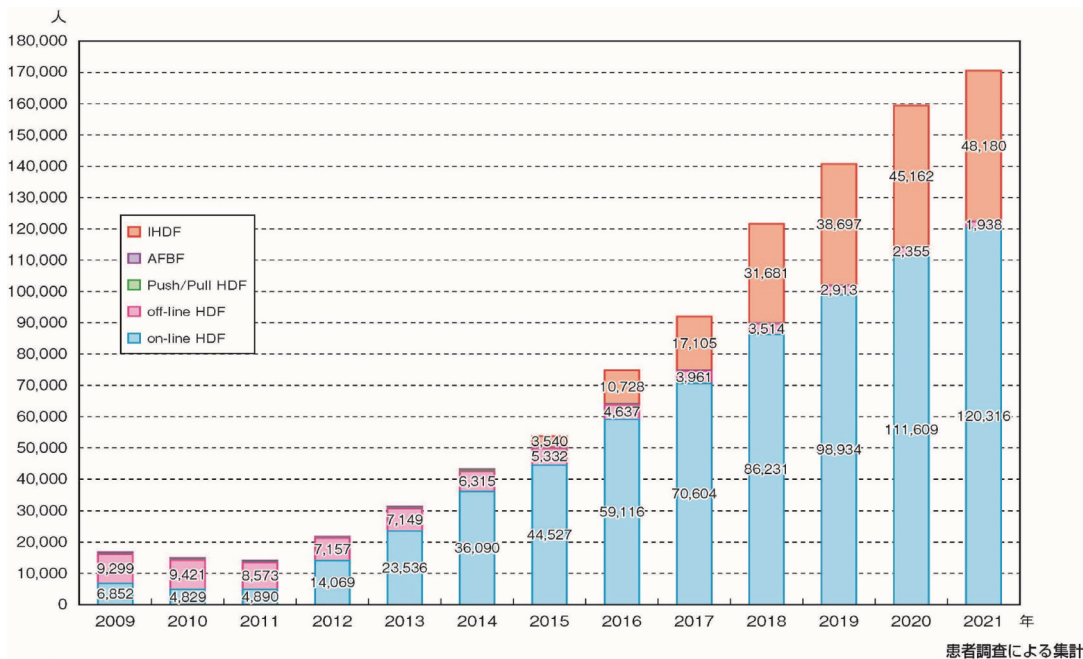


図1 HDF患者数の推移

(文献1より転載)

2021年12月31日現在の集計では、血液透析(HD)160,520人/血液透析濾過(HDF)176,601人とHDよりもHDFの方が患者数が多い。HDFの内訳では、OHDFが約8割に行われている

AFBF, acetate-free biofiltration; HDF, hemodiafiltration; IHDF, intermittent infusion hemodiafiltration



図2 2つの新しいHDFフィルタ

a) フィルトライザー-HDF: 血液透析濾過器 高度管理医療機器(クラスⅢ) 30300BZX0023000, 製造販売元: 東レ株式会社, 販売元: 東レ・メディカル株式会社 [資料提供: 東レ・メディカル(株)], b) ヴィエラ V-RA: 血液透析濾過器 高度管理医療機器(クラスⅢ) 30300BZX0024500, 製造販売業者: 旭化成メディカル株式会社 [資料提供: 旭化成メディカル(株)]

の臨床症状の発症に関与する可能性があるため、これらの症状を改善するには、 α_1 -MG、さらにはアルブミンなどと結合した毒素を除去する必要がある。

また、最近では、 α_1 -MGのラジカル消去効果が注目されるようになった。すなわち、 α_1 -MG自体は尿毒素というよりも、むしろ、治療中に発生するラジカルの消去剤として機能する。健常者の血中 α_1 -MGは、遊離型とIgA

(immunoglobulin A) 二量体結合型とがほぼ1:1で存在する。ところが、酸化ストレスの高い透析患者では還元型の α_1 -MG比が低いため、 α_1 -MGの本来の機能が発揮されていない。*In vitro*の試験では、強力な還元効果で知られる還元型アルブミンよりも、 α_1 -MGは数倍高い還元能が示されている。すなわち、血液浄化治療で α_1 -MGを除去することは、古くなった α_1 -MGに替えて、肝臓での新しい α_1 -MGの合成を促進することが重要と考えられる。これまで分子サイズのバイオマーカーだった α_1 -MGが、機能性分子として着目されている³⁾。

最近欧州を中心に、これまで「低分子量タンパク質」として一括りにしてきた、かつての「中分子溶質」を3つに分類するように提案されている⁴⁾。これに伴い「中分子溶質」は、名称が再定義され、small-middle, medium-middle, large-middleに細分化された(表1)。

3. 施設での人工腎臓治療と在宅透析

欧州や日本では病院におけるOHDF治療が盛んであり、前項で述べたように、HDでは除去しにくい中分子溶質を除去対象とした治療が行われるようになった。

一方、米国では、2013年から始まったbundle payment(治療法によらず疾患ごとに金額を定めた包括支払制度)のため、経済的により有利な治療法が選択されるように

表1 尿毒症性物質の新しい分類

小分子溶質 (Small molecules)	< 0.5 kDa
中分子溶質 (Middle molecules)	
小分画中分子溶質 (Small-middle molecules)	0.5～ 15 kDa
中分画中分子溶質 (Medium-middle molecules)	> 15～ 25 kDa
大分画中分子溶質 (Large-middle molecules)	> 25～ 58 kDa
大分子溶質 (Large molecules)	> 58～ 170 kDa

なった。したがって、OHDFは行われておらず、今後も導入は見込めない。そのため、現在も尿素の除去を精密に行うという概念から発展した、「尿素KT/V(標準化透析量)」という無次元の指標で治療を評価する。さらに、2019年のトランプ政権時に発出された大統領令⁵⁾により、施設での透析患者数を減らし、2025年までに末期腎不全患者の80%を腎臓移植または在宅でのHDに転換させる取り組みが行われている。しかし、2010年から2020年の間に在宅透析は6.8% から 13.3% に増加したものの、これは主に腹膜透析の増加によるものであり、在宅透析は全体の0.3%にとどまっている⁶⁾。

現在、米国では、2005年に導入されたNxStage System One (Fresenius Medical Care, 最新バージョンはVersi™HD) および、Tablo® Hemodialysis System (Outset Medical) の2種類が在宅透析用装置として使用されている。2023年9月19日には、Quanta Dialies Technologiesより、米国食品医薬局 (FDA) に510(k)を提出したと発表された⁷⁾。承認されれば、米国において3台目の専用の在宅透析装置となる。日本においても、ロケーションフリーで使用できる新しい透析装置の開発が進んでいる⁸⁾。

4. 日本の人工腎臓治療と臨床研究法

日本透析医学会では、毎年、12月末現在の統計調査が行われており、このデータを用いた予後解析も行われている。しかし、2017年の通常国会で成立し、2018年4月から施行された臨床研究法により⁹⁾、臨床データ採取に関わるルールが厳格化された。すなわち、欧米諸国と同様に、臨床研究を行う場合には、倫理委員会の審査を受け、その結果を保持する必要があるため、透析クリニックにおいては、事実上、実施は困難となった。これに伴い、学術集会での臨床研究報告の数ははじめ、新製品を用いた治療結果の報告、英語論文、日本語論文の数も激減した。

5. おわりに

人工腎臓は、ヒトの腎臓の機能を代行するように作られた装置である。人工腎臓の1つであるHDは患者の命を救う一方で、大量の水 (120 L/回) と7 kW以上のエネルギーを必要とし、1 kg以上の廃棄物を出し、地球の温暖化を加速させているともいわれている¹⁰⁾。これに対して、「Green Nephrology」¹¹⁾ という概念が提唱されており、透析関連の欧米企業は、環境問題を考慮した治療に取り組んでいる。

除去対象物質の効率の良い除去と、限られた資源の中で環境に配慮した治療を行うという Green Nephrology とを両立させるには、これまでとは異なるコンセプトで開発された人工腎臓が必要になる。新たな治療法だけでなく、環境や時代に合わせた、新しいパフォーマンスを有する人工腎臓の開発が待たれる。

利益相反の開示

富沢成美：日機装株式会社の社員である。
山下明泰：【役員・顧問職】日機装株式会社、ジャパン・ヘモテック株式会社、旭化成メディカル株式会社

文 献

- 1) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 (2021年12月31日現在)
- 2) Sakurai K: Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration. *Blood Purif* **35**(Suppl 1): 64-8, 2013
- 3) Berggård T, Thelin N, Falkenberg C, et al: Prothrombin, albumin and immunoglobulin A form covalent complexes with alpha1-microglobulin in human plasma. *Eur J Biochem* **245**: 676-83, 1997
- 4) Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, et al: Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* **16**: 1918-28, 2021
- 5) Executive Order 13879—Advancing American Kidney Health. 2019. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/DCPD-201900464/pdf/DCPD-201900464.pdf> Accessed 10

- Aug 2023
- 6) Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al: US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 77: A7-8, 2021 <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease> Accessed 10 Aug 2023
 - 7) Quanta Announces FDA 510(k) Submission for Home Use of Quanta Dialysis System. <https://quantadt.com/us/quanta-announces-fda-510k-submission-for-home-use-of-quanta-dialysis-system/> Accessed 13 Nov 2023
 - 8) 日機装：Bright 次世代透析装置の開発～ロケーションフリーの治療を目指して～. <https://bright.nikkiso.co.jp/article/medical/location-free> Accessed 10 Aug 2023
 - 9) 厚生労働省：臨床研究法について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html> Accessed 10 Aug 2023
 - 10) Wieliczko M, Zawierucha J, Covic A, et al: *Int Urol Nephrol* **52**: 519-23, 2020
 - 11) Vanholder R, Agar J, Braks M, et al: The European Green Deal and nephrology: a call for action by the European Kidney Health Alliance. *Nephrol Dial Transplant* **38**: 1080-8, 2023