

人工臓器：最近の進歩～血液浄化技術(血液透析)

東京女子医科大学血液浄化療法科

花房 規男

Norio HANAFUSA

1. はじめに

血液透析をはじめとする、血液浄化技術は長い歴史を持ち、その技術自体は完成したものとなっている。しかし、さらに血液透析技術を有効なものとするべく、新たな技術が開発されている。本稿では、血液透析の技術とともに、モニタリング、バスキュラーアクセス、情報技術など、血液透析治療をとりまく技術についても解説したい。

2. 血液透析技術：medium cut-off dialyzer

現在、我が国では血液透析患者の約半数がオンライン血液透析濾過(HDF)を受けている¹⁾。オンラインHDFでは、より分子量の大きい蛋白の除去を目的としており、その指標についても、従来の β 2-microglobulin (β 2-MG) から、 α 1-microglobulin (α 1-MG) に移りつつある²⁾。

そのような中、海外でmedium cut-off (MCO) 膜、high retention onset (HRO) 膜という概念が形作られ、実際に血液浄化器の市販が開始された。図1に、MCO、HROの概念を示すが、篩係数の値として0.9、0.1を設定し、それぞれretention onset, cut-off分子量と名付けた。それぞれの値をより大きくすることにより、より大分子の物質を、高い分画性能で除去可能とするものである³⁾。Baxter社からTheranova、ニプロ社からELISIO™-HXが市販されている⁴⁾。これらによりLeptin, κ/λ -free light chain (FLC), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), hepcidin, pentraxin-3など、炎症、低栄養、貧血、鉄代謝など、透析患者において臨床上悪影響をもたらす蛋白やサイトカ

インの除去効率が増加することが期待されている³⁾。

21人の患者を対象とした検討〔血流量(QB) 434 ± 36 ml/min, 透析液流量(QD) 400 ml/min, 時間 291 ± 17 分〕において、他のダイアライザと比較して、 β 2-MG (11.8 kDa) だけではなく、prolactin (23 kDa), α 1-MG (33 kDa), α 1-acid glycoprotein (41 kDa) など、より大きな分子量を持つ蛋白の除去量も増加したことが示された⁵⁾。なお、この検討では、アルブミンの喪失量も検討されており、1回の治療で2.2 gと報告されている。 α 1-MGの除去率は $22.4 \pm 14\%$ であり、この値は従来Sakuraiにより報告されている値と同等であった²⁾。High-fluxダイアライザとの比較で、 β 2-MGや α 1-MGをはじめとする様々な蛋白の除去率が高かった⁶⁾としており、オンライン後希釈HDF(目標置換液23 l以上)との比較で、 β 2-MG, FLC, fibroblast growth factor 23 (FGF-23), YKL-40の除去率は同等であったことが報告されている⁷⁾。MCOを使用したhemodialysis (HD)であるexpanded HD (HDx)と、high-fluxダイアライザを使用したHDとを比較した9つのスタディを含めたメタ解析の結果、 β 2-MG, FLCの除去率はHDxでより大きく、血清アルブミンは低かったものの、TNF- α の値もHDx群で低かったとしている⁸⁾。さらに、HDFとの比較を含めた18スタディのメタ解析において、HDxの β 2-MG除去率はHDよりも大きく、HDFよりは小さい値を示した。一方、 κ/λ FLCの除去率については、HDだけではなくHDFとの比較においても高い結果を示した。アルブミン除去についてはHDよりも高く、HDFと同等であった。血清アルブミン濃度はHDよりも低く、HDFとの比較でも低い傾向にあることが示された⁹⁾。

臨床指標との比較では、いずれもhigh-fluxダイアライザとの比較において、TNF- α の低下とともにerythropoiesis stimulating agent (ESA) 低反応性が改善したとする報

■ 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)
E-mail. hanafusa.norio@twmu.ac.jp

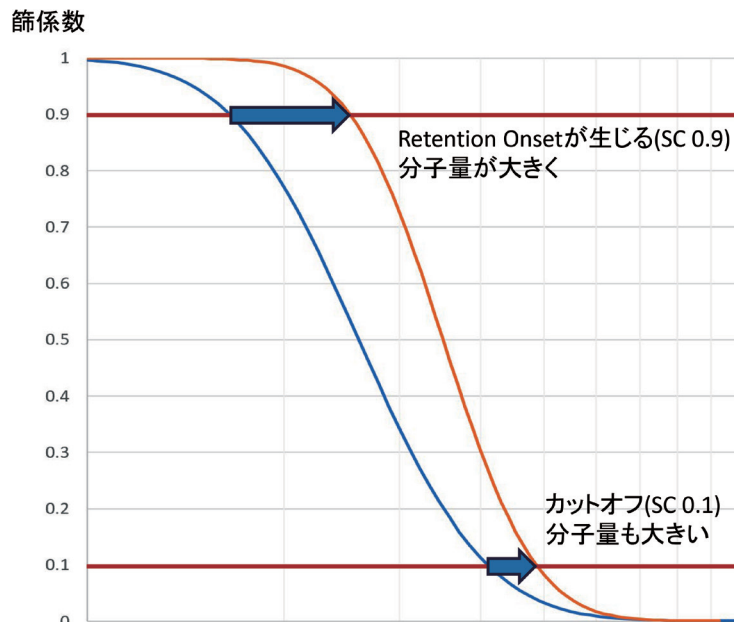


図1 Medium cut-off (MCO) /high retention onset (HRO) 模式図 (著者作成)

告¹⁰⁾, かゆみ, quality of life (QOL) のスコアのいくつかが改善したとする報告がある¹¹⁾。また, シングルアームの前向き観察研究で, MCO膜によるHDで12か月間の観察期間中に, レストレスレッグス症候群の改善とともに, 症状, 疾患負荷スコアを中心としたQOLの指標が改善したとする報告¹²⁾がなされている。

さらに, 入院率の低下, ESA・鉄の使用が減少したとする, 3施設81人の患者を対象としたシングルアームの12か月間にわたる観察研究¹³⁾, MCO膜を使用した86人の患者と, high-fluxダイアライザを使用した85人との比較で, 入院リスクが有意に低く [incidence rate ratios (IRR) 0.55, $P=0.05$], 入院費, 患者あたりの医療費とも低かったとする報告もある¹⁴⁾。

2020年から医療に大きな影響を与えている新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) においても, HDxの有用性を示唆する報告がある。18人 [acute kidney injury (AKI) 患者5人, 末期腎不全患者13人] を対象とした検討で, AKIの5人と, もともとHDを施行中の6人とにHDxが適用され, オンラインHDFを施行中の7人と比較した。結果はTNF- α , β 2-MGの除去率が高く, 死亡率も低かった (18.2% vs. 57.1%) と報告されている¹⁵⁾。74人のCOVID-19血液透析患者において, ダイアライザの膜材質とIL-6の低下との関連が検討された。ポリメチルメタクリレート (PMMA) 膜 (26人) に比較して, 非対称セルローストリアセテート (ATA) 膜 (48人) では, IL-6の低下率が大きく, IL-6の25%を超える低下との関連は, ATA群で有意に高かった (OR

1.891, 95%CI 1.273~2.840) とする報告もある¹⁶⁾。

以上の研究結果から, MCO膜は, 物質除去のみならず, 臨床的指標においても有利である可能性があり, その有効性・安全性についてのさらなる検証が求められる。

3. アクセス

バスキュラーアクセスは, 血液透析を行う上で必須である。アクセスの技術自体は古く, 1966年に自己静脈を使用した動静脈瘻 (AVF) が報告¹⁷⁾されて以来, AVFが生命予後の観点からも最もすぐれたバスキュラーアクセスとして使用されてきている。一方, AVFでは自己血管を使用するため, 吻合箇所が限られ, 狭窄・閉塞を起こした場合に, 経皮的血管形成術 (PTA) を行うことで, バスキュラーアクセスを維持することが, AVFをアクセスとして使用し続けるために重要な役割を持っている。

近年, AVFに対するPTAにおいて, 薬剤コーティングバルーン (DCB) が臨床応用され, わが国でも使用可能となっている。このDCBの有効性について, 数多くの報告が近年なされてきている^{18)~20)}。29か国が参加し, 330人がリクルートされたランダム化比較試験において, DCB ($n=170$) と通常バルーンとの比較 ($n=160$) が行われた。標的病変の一次開存はDCB群で63.8%, 対照群で43.6%と有意に良好な開存を認めた。さらに, 再PTAについても, 35.4%減少したとしている¹⁹⁾。

しかし, DCBの有効性が示されなかったとする報告もある^{21)~23)}。薬剤の濃度, 賦形剤, 拡張時間などのバルーン

側の相違のほか、患者背景因子(人口学的、生物学的)、病変の状況などの因子の影響も考慮され、今後DCBが有効性を示す集団・病変の特定が必要とされている²⁴⁾。

その他、AVFに関する生活指導についても、興味深い報告がある。AVFを圧迫する動作(AVFの静脈がある腕に荷物を掛けるなど)は、AVFの開存に影響する可能性があり、避けるように指導される。それが一段進み、AVF側の腕では重いものを持たないように指導される場合もある。それについて、AVFをアクセスとする86人の患者を、ハンドグリップによる運動と、6ポンド(約2.7 kg)の重りを使った運動(重い荷物を持つことに相当)とに割付け、6か月間観察する検討が行われた。その結果、AVFの開存性に差はみられず(97.4% vs. 95.0%)、過剰血流についても差はみられなかったとしている²⁵⁾。なお、AVF側の運動についてはメタ解析が行われており、4つの試験が組み入れられ、静脈径、上腕動脈流量には差はみられなかったが、AVFの静脈側の血流と握力は運動介入群で有意に良好であったとしている²⁶⁾。このことから、従来行われてきた「シャント運動」の有効性が臨床試験としても示された。

なお、我が国独自のアクセスである上腕動脈表在化と中心静脈カテーテルについて、後ろ向き観察研究で生命予後との関連が検討された。上腕動脈表在化の群では有意に良好な生命予後と関連した(HR 0.30, 95%CI 0.14~0.65)としており、表在化動脈が心不全患者におけるアクセスとして活用可能であることが臨床試験上示唆される結果であった²⁷⁾。

4. 体液量・血管内容量モニタリング

体液量・血管内容量の適切なコントロールは、血液透析において重要な治療ターゲットである。しかし、体液量・血管内容量の唯一絶対の指標はなく、その点が、ドライウェイトコントロールを困難にしている大きな理由である。最近是这样の中、いくつかの指標について、臨床試験の結果が報告されている。

肺を超音波で観察することにより、肺水腫ではBライン(胸膜から伸びる高輝度線状アーチファクト)がみとめられ、この数とうっ血との間に関連がみられることが示されてきている。このため、肺エコー検査で、うっ血の有無を評価し、体液管理に役立てようという研究が行われてきている。

88人の血液透析患者において、バイオインピーダンス法をスタンダードとして、心エコー検査、臨床所見とともに、肺エコー検査が評価された。その結果、体液過剰と肺エコーで認められるBラインの数との間には関連が認められ、肺

うっ血群で不良な生命予後と関連したと報告されている²⁸⁾。

また、臨床的には血管内容量が正常な、高血圧を認める71人の血液透析患者を対象とした報告では、通常治療と、肺エコーを用いたドライウェイトの減少を行った群とに分け、12か月後の48時間のambulatory blood pressure monitoring (ABPM)、肺エコーでみられるBラインの数、ドライウェイトの変化について検討が行われた。その結果、介入群でドライウェイトの減少、血圧の低下とともに、Bラインの数の減少がみられた²⁹⁾。同じ研究では、先に8週間の観察期間で下大静脈径、左房容積の減少を認めていた³⁰⁾が、その後のフォローアップスタディで12か月後に、心エコーによる左房・左室の変化として、左房容積、左房表面面積、左室拡張末期容積が介入群で減少していた。さらに、左室重量係数、拡張能(E/e')は介入群では変化がなかったが、対照群でそれぞれ増加、低下したとしている²⁹⁾。

その後、国際的な前向き介入試験として行われたランダム化比較試験において、心血管リスクの高い血液透析患者363人を対象として、肺エコーによる除水量の決定群と、対照群とに分け、全死亡、非致死性心筋梗塞、非代償性心不全の複合エンドポイントと、患者報告指標とが調査された。平均1.49年の観察期間中、非代償性心不全の再発リスク(HR 0.37, 95%CI 0.15~0.93)、心血管イベントの発症(HR 0.63, 95%CI 0.41~0.97)は有意に改善したものの、いずれのアウトカムも差はみられなかったとしている³¹⁾。サンプルサイズや脱落、介入におけるいくつかの懸念は残存しており、今後同様の検討が考慮される³²⁾。

従来、体液量の臨床的なスタンダードとして利用されてきているバイオインピーダンス法の全死亡、左室肥大、N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP)、脈波伝播速度に対する効果に関して、メタ解析が報告されている。維持透析患者において、通常治療を対照として、bioelectrical impedance analysis (BIA)による介入群との間で、上記のアウトカムを比較した。全体で14の臨床試験が組み入れられ、全死亡(RR 0.71, 95% CI 0.51~0.99)、NT-proBNP(MD - 1495, 95%CI - 2455~-537)、pulse wave velocity (PWV) (MD - 1.55, 95%CI - 2.79~-0.32)に関していずれも有意な改善がみられた。さらに、left ventricular mass index (LVMI)についても改善傾向(MD - 6.45, 95%CI - 13.71, 0.80)となった。このことは、適切な体液量の管理が、透析患者(血液透析、腹膜透析)の良好な予後と関連する可能性を示している³³⁾。

また、非侵襲的に手関節部で静脈圧波形を測定することで、透析中の低血圧予測に用いるという検討が行われた。

手関節部に10 mmのピエゾ素子を装着し、圧をモニタリングした。波形を高速フーリエ解析で解析を行い、心拍の1倍、2倍、3倍の周波数成分からパワーを計算し、その値をもとにしてnon-invasive venous waveform analysis (NIVA) valueを計算した。十分なシグナルを得ることは困難であった対象(50人中、16人)が、シグナルが得られた患者では透析低血圧を予測できたとする³⁴⁾。今後の検討に期待がもたれる。

5. 情報機器の活用

情報機器の進歩により、様々なアプリケーションや、short message service (SMS)による患者アドヒアランスの向上に関する検討がなされている。75名の血液透析患者を対象として、スマートフォンのアプリによる8週間の食事自己管理プログラムと、通常治療との比較が行われ、血清リン、カリウム、アルブミン濃度、自己効力感、QOLが評価された。その結果、アプリを使用した介入により、血清リン、カリウム、自己効力感、QOLがいずれも改善したとしている³⁵⁾。また、オーストラリアのシドニーで血液透析を受けている130人を対象とした検討で、標準的な食事療法に加えて、週に3回のテキストメッセージを受診する介入を行い、通常治療を受けている患者との間で、患者の受け入れ状態、食事療法の遵守、栄養摂取量などが比較された。テキストメッセージは可能な介入手段であることが明らかにされ、単一の栄養摂取量(カリウム、リン、食塩)、体重増加量、リン吸着薬については良好な結果が得られたが、栄養ガイドラインの遵守については、差がみられなかったとしている³⁶⁾。さらに、70名の血液透析患者を対象として、1か月間、モバイル端末のアプリと、対面の教育を行った群との間で、治療に対するアドヒアランスをESRD-AQ (end-stage renal disease adherence questionnaire)で評価を行った。その結果、介入終了8週間後において、介入群でアドヒアランスが有意に高値であることが示された³⁷⁾。今後、こうしたモバイル端末を用いることで、医療者の行う患者教育が補完されることが期待されている。

腹膜透析では、実臨床においても遠隔モニタリングが応用されてきている。57名の腹膜透析患者において、通常の腹膜透析管理と、遠隔モニタリングを併用した腹膜透析管理との間で、QOL、患者・医療者の満足度、アドヒアランス、合併症について検討がなされた。その結果、QOL、アドヒアランス、合併症については群間に差がみられなかったが、患者の治療に対する満足度は、遠隔モニタリング群で良好であったとしている³⁸⁾。また、遠隔モニタリングの臨床的な結果を調査した22の試験のメタ分析では、腹膜

透析の継続、入院率、死亡率についていずれも良好な結果が得られたとしている。これらの結果から、腹膜透析における遠隔モニタリングの有効性が示されている³⁹⁾。

現在、情報技術の進歩は目覚ましく、様々な新たな技術が開発されている。2022年11月に公開されたChatGPT (OpenAI)に代表される生成AIは、AIの活用の幅をより広げている。今後、こうした生成AIの医療への応用について検討を深めていく必要がある⁴⁰⁾。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 花房規男, 阿部雅紀, 常喜信彦, 他: わが国の慢性透析療法の実況(2021年12月31日現在). 日透析医学 誌 **55**: 665-723, 2022
- 2) Sakurai K. Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration. *Blood Purif* **35** (Suppl 1): 64-8, 2013
- 3) Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, et al: Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant* **33** (Suppl 1): iii41-7, 2018
- 4) Krieter DH, R uth M, Lemke HD, et al: Clinical performance comparison of two medium cut-off dialyzers. *Ther Apher Dial* **27**: 284-92, 2023
- 5) Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, et al: High-permeability alternatives to current dialyzers performing both high-flux hemodialysis and postdilution online hemodiafiltration. *Artif Organs* **43**: 1014-21, 2019
- 6) Belmouaz M, Bauwens M, Hauet T, et al: Comparison of the removal of uraemic toxins with medium cut-off and high-flux dialysers: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* **35**: 328-35, 2020
- 7) Hadad-Arrascue F, Nilsson LG, Rivera AS, et al: Expanded hemodialysis as effective alternative to on-line hemodiafiltration: A randomized mid-term clinical trial. *Ther Apher Dial* **26**: 37-44, 2022
- 8) Yang J, Ke G, Liao Y, et al: Efficacy of medium cut-off dialyzers and comparison with high-flux dialyzers in patients on maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Ther Apher Dial* **26**: 756-68, 2022
- 9) Zhao Y, Gan L, Niu Q, et al: Efficacy and safety of expanded hemodialysis in hemodialysis patients: a meta-analysis and systematic review. *Ren Fail* **44**: 541-50, 2022
- 10) Lim JH, Jeon Y, Yook JM, et al: Medium cut-off dialyzer improves erythropoiesis stimulating agent resistance in a hepcidin-independent manner in maintenance hemodialysis patients: results from a randomized controlled trial. *Sci Rep* **10**: 16062, 2020
- 11) Lim JH, Park Y, Yook JM, et al: Randomized controlled trial of medium cut-off versus high-flux dialyzers on quality of life outcomes in maintenance hemodialysis patients. *Sci Rep* **10**: 7780, 2020
- 12) Alarcon JC, Bunch A, Ardila F, et al; Colombian Registry of Expanded Hemodialysis Investigators: Impact of Medium Cut-Off Dialyzers on Patient-Reported Outcomes: COREXH Registry. *Blood Purif* **50**: 110-8, 2021
- 13) Sanabria RM, Hutchison CA, Vesga JI, et al: Expanded

- Hemodialysis and Its Effects on Hospitalizations and Medication Usage: A Cohort Study. *Nephron* **145**: 179-87, 2021
- 14) Blackowicz MJ, Falzon L, Beck W, et al: Economic evaluation of expanded hemodialysis with the Theranova 400 dialyzer: A post hoc evaluation of a randomized clinical trial in the United States. *Hemodial Int* **26**: 449-55, 2022
 - 15) Serrano Salazar ML, Portolés J, de Valdenebro Recio M, et al: Effect of Expanded Hemodialysis with Theranova® in Patients with COVID-19. *Blood Purif* **51**: 857-65, 2022
 - 16) Donati G, Gasperoni L, Napoli M, et al: Anti-Inflammatory Approach in Chronic Dialysis Patients with SARS-CoV-2: ATA or PMMA Dialyzers?. *Blood Purif* **52**: 210-8, 2023
 - 17) Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, et al: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* **275**: 1089-92, 1966
 - 18) Yin Y, Shi Y, Cui T, et al: Efficacy and Safety of Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for Dysfunctional Arteriovenous Fistulas: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* **78**: 19-27.e1, 2021
 - 19) Holden A, Haruguchi H, Suemitsu K, et al; IN.PACT AV Access Investigators: IN.PACT AV Access Randomized Trial: 12-Month Clinical Results Demonstrating the Sustained Treatment Effect of Drug-Coated Balloons. *J Vasc Interv Radiol* **33**: 884-94.e7, 2022
 - 20) Therasse E, Caty V, Gilbert P, et al: Safety and Efficacy of Paclitaxel-Eluting Balloon Angioplasty for Dysfunctional Hemodialysis Access: A randomized trial Comparing with Angioplasty Alone. *J Vasc Interv Radiol* **32**: 350-9.e2, 2021
 - 21) Karunanithy N, Robinson EJ, Ahmad F, et al: A multicenter randomized controlled trial indicates that paclitaxel-coated balloons provide no benefit for arteriovenous fistulas. *Kidney Int* **100**: 447-56, 2021
 - 22) Abdul Salim S, Tran H, Thongprayoon C, et al: Comparison of drug-coated balloon angioplasty versus conventional angioplasty for arteriovenous fistula stenosis: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access* **21**: 357-65, 2020
 - 23) Liao MT, Chen MK, Hsieh MY, et al: Drug-coated balloon versus conventional balloon angioplasty of hemodialysis arteriovenous fistula or graft: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* **15**: e0231463, 2020
 - 24) Roy-Chaudhury P, Saad TF, Trerotola S: Drug-coated balloons and dialysis vascular access: is there light at the end of the tunnel . . . *Kidney Int* **100**: 278-80, 2021
 - 25) Mo YW, Song L, Huang JY, et al: Can the fistula arm be used to lift heavy items? Six-pound dumbbells versus handgrip exercise in a 6-month follow-up secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Vasc Access* **21**: 602-8, 2020
 - 26) Andrade FP, Benvenuti H, da Silva KC, et al: Effects of upper limb exercise programs on the arteriovenous fistula in patients on hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access* **23**: 770-7, 2022
 - 27) Nakagawa K, Yamada S, Matsukuma Y, et al: Survival comparison between superficialization of the brachial artery and tunneled central venous catheter placement in hemodialysis patients with heart failure: A retrospective study. *Ther Apher Dial* **24**: 408-15, 2020
 - 28) Cui L, Chen J, Ye C: The role of lung ultrasonography in the assessment of overhydration in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail* **44**: 1985-92, 2022
 - 29) Loutradis C, Papadopoulos CE, Sachpekidis V, et al: Lung ultrasound-guided dry-weight reduction and echocardiographic changes in clinically euvoletic hypertensive hemodialysis patients: 12-month results of a randomized controlled trial. *Hellenic J Cardiol* **64**: 1-6, 2022
 - 30) Loutradis C, Papadopoulos CE, Sachpekidis V, et al: Lung Ultrasound-Guided Dry Weight Assessment and Echocardiographic Measures in Hypertensive Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Study. *Am J Kidney Dis* **75**: 11-20, 2020
 - 31) Zoccali C, Torino C, Mallamaci F, et al: A randomized multicenter trial on a lung ultrasound-guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. *Kidney Int* **100**: 1325-33, 2021
 - 32) Lopez T, Banerjee D: Management of fluid overload in hemodialysis patients. *Kidney Int* **100**: 1170-3, 2021
 - 33) Yang K, Pan S, Yang N, et al: Effect of bioelectrical impedance technology on the prognosis of dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail* **45**: 2203247, 2023
 - 34) Alvis BD, Polcz M, Miles M, et al: Non-invasive venous waveform analysis (NIVA) for volume assessment in patients undergoing hemodialysis: an observational study. *BMC Nephrol* **21**: 194, 2020
 - 35) Pack S, Lee J: Randomised controlled trial of a smartphone application-based dietary self-management program on haemodialysis patients. *J Clin Nurs* **30**: 840-8, 2021
 - 36) Dawson J, Campbell KL, Craig JC, et al: A Text Messaging Intervention for Dietary Behaviors for People Receiving Maintenance Hemodialysis: A Feasibility Study of KIDNEYTEXT. *Am J Kidney Dis* **78**: 85-95.e1, 2021
 - 37) Torabi Khah M, Farsi Z, Sajadi SA: Comparing the effects of mHealth application based on micro-learning method and face-to-face training on treatment adherence and perception in haemodialysis patients: a randomized clinical trial. *BMJ Open* **13**: e071982, 2023
 - 38) Jung HY, Jeon Y, Kim YS, et al: Outcomes of Remote Patient Monitoring for Automated Peritoneal Dialysis: A Randomized Controlled Trial. *Nephron* **145**: 702-10, 2021
 - 39) Ali H, Mohamed MM, Fülöp T, et al: Outcomes of Remote Patient Monitoring in Peritoneal Dialysis: A Meta-Analysis and Review of Practical Implications for COVID-19 Epidemics. *ASAIO J* **69**: e142-8, 2023
 - 40) Jin Q, Leaman R, Lu Z: Retrieve, Summarize, and Verify: How Will ChatGPT Affect Information Seeking from the Medical Literature?. *J Am Soc Nephrol* **34**: 1302-4, 2023