

最適な治療法としての腹膜透析とは？

九州大学大学院包括的腎不全治療学

鶴屋和彦

はじめに

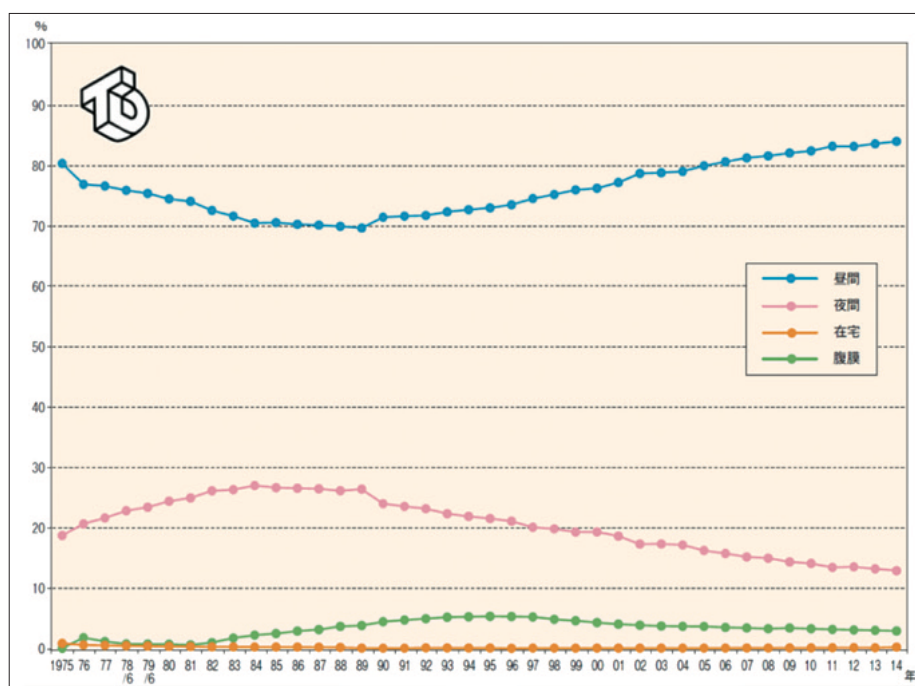
われわれの施設では2006年に腹膜透析（PD）療法を開始し、今日までの10年間に約130例の患者を新規導入し、診療してきた。また同時に、心血管合併症（CVD）の予防においてPDが有益か否かを検討する観察研究（VCOHP研究）をおこなってきた。この10年間の経験と臨床研究の結果からわかったことは、「PD療法は完成された治療法ではなく、改善すべき点が多い」ということである。すなわち、体液量過剰や腹膜炎・カテーテル出口部およびトンネル感染などの問題が未解決で、CVD予防の面においても、血液透析（HD）よりも優れているとは言えないことが判明した。PD firstによる生存率向上についても、海外の報告で示されているもので、HDの成績が良好なわが国では証明されていない。

本稿では、PD療法を最適な治療法にするために改善すべき点について、カテーテル関連感染症、脳萎縮、残存腎機能の観点から概説する。

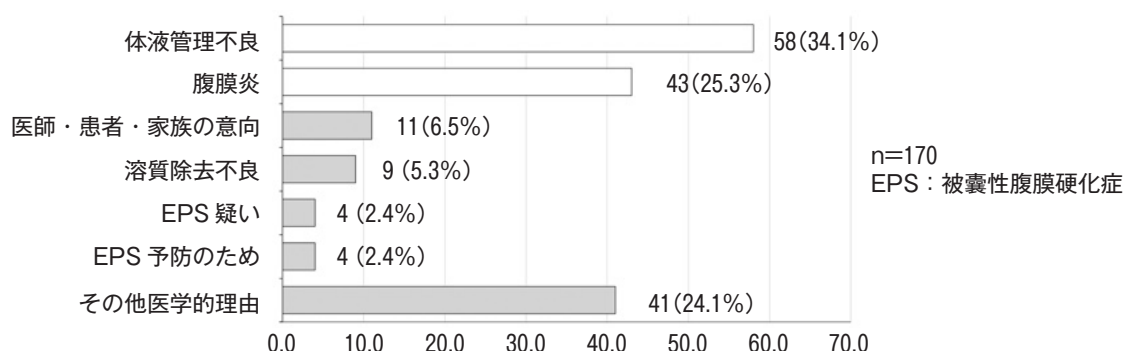
I 腹膜透析の問題点と患者数の伸び悩み

PDは、穿刺の必要性がなく循環動態に影響が少ないこと、カリウム制限が不要で週3回の通院が必要ないことなど多くのメリットがあるが、一方で、体液量過剰、腹膜炎、カテーテル出口部およびトンネル感染、血糖上昇、肥満などのデメリットも多く、さらには8年以上の継続により被嚢性腹膜硬化症のリスクが急激に上昇することから、長期継続は困難とされている¹⁾。そのため、1990年代前半まで右肩上がりであったPD患者数は、1990年代後半には頭打ちとなり、以後、漸減傾向となっている（図1）²⁾。

2000年頃より、PDが残存腎機能保持に有利であることが注目され始め、透析導入期にPDをおこない、残存腎機能が廃絶した後にHDに移行した患者の生命予後が良好であったことが報告され、PD firstと称され、推奨されるようになった³⁾。さらに、PD、HD、腎移植のそれぞれの治療法を比較・対立させるのではなく、すべてをタイムリーに提供し、患者のQOLや生命予後を改善していこうという「包括的腎代替療法」の概念が提



■図1 透析治療法の年次推移（文献1より引用）



■図2 PD 離脱の理由（文献4より引用）

唱され、わが国でもPD療法が見直されるようになり、PD患者数も漸増し、2009年には9858人にまで増加した。しかしながら、この概念は十分に普及することなく、再び患者数は漸減傾向となり、2014年末には9255人（末期腎不全患者のわずか2.9%）にまで減少している（図1）²⁾。

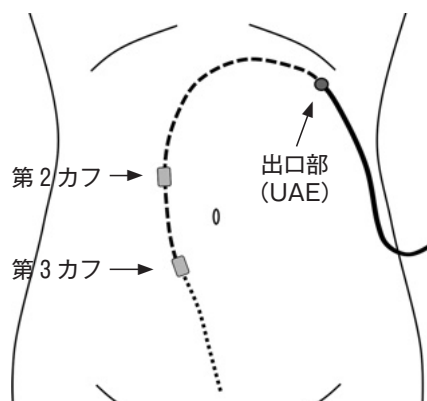
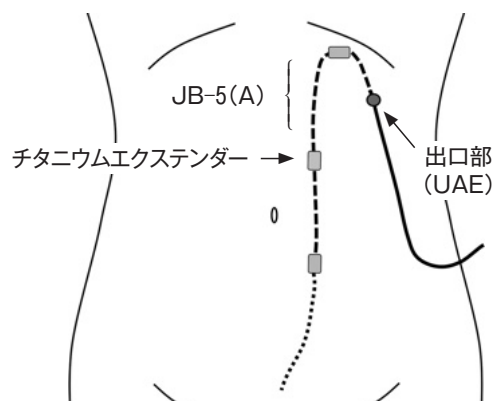
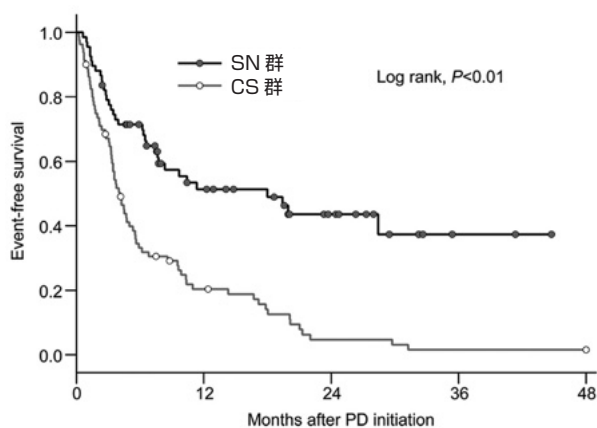
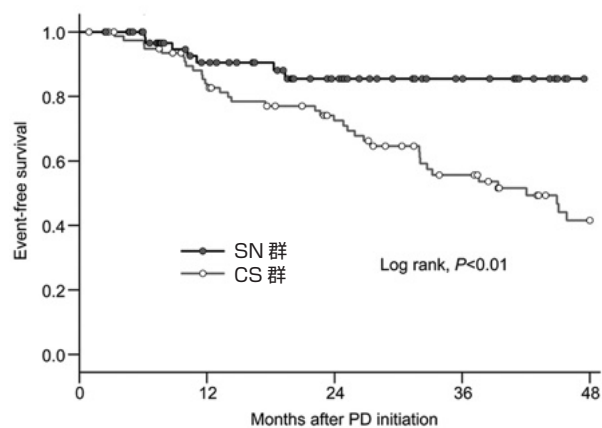
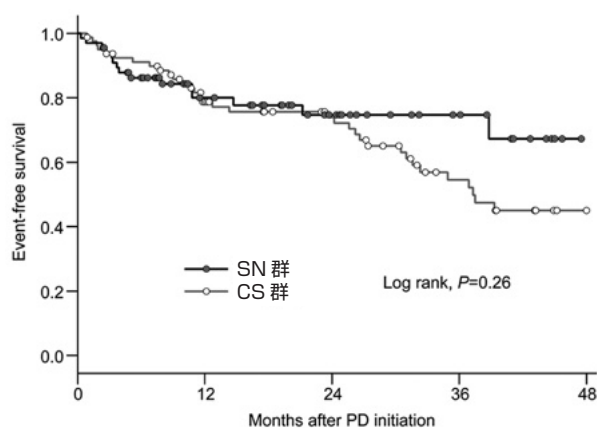
調査では、体液管理不良34.1%、腹膜炎25.3%であった（図2）。Mizunoら⁵⁾の報告では、離脱理由の主因が3年以内は腹膜炎で、5年以降は除水不良であることが示されている。したがって、早期離脱の予防で最も重要なのは感染予防であり、タッチ・コンタミネーションに加えてカテーテル関連感染症の予防も重要と考えられる。

II カテーテル関連感染症の予防

PD患者では、導入後2年以内の早期離脱が極めて多い。PD離脱の原因で最も多いのが体液管理不良と腹膜炎で、2000年のKawaguchiら⁴⁾の

1. 従来型のカテーテルにおけるトンネル感染頻発

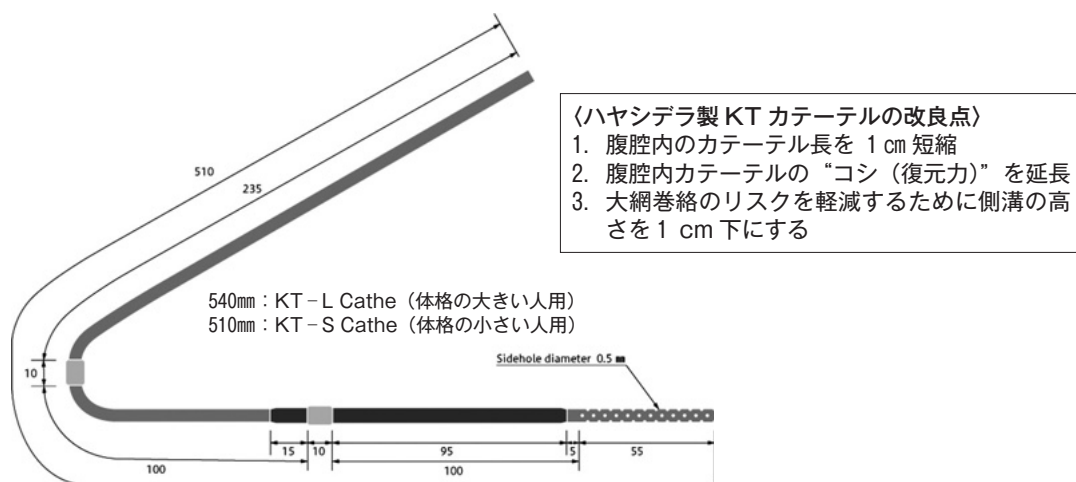
従来われわれは、ウルトラロングカテーテルを用いて上腹部に出口を形成していたが、出口部と第2カフの距離が長く、皮下でのカテーテルの固定が悪かったため、トンネル感染を発症する例

(A) Conventional straight 型カテーテル
(ウルトラロングカテーテル：ULLC)(B) Swan-neck 型カテーテル (JB-5) を
チタニウムエクステンダーで延長■ 図 3 従来型カテーテルとスワンネック型カテーテル (A) とウルトラロングカテーテルを
連結した連結カテーテル (B)■ 図 4 A 従来型カテーテル (CS) 群と連結スワン
ネック型カテーテル (SN) 群の出口部および
トンネル感染非発症率 (文献 5 より引用)■ 図 4 B 従来型カテーテル (CS) 群と連結スワン
ネック型カテーテル (SN) 群の外科的処置回
避率 (文献 5 より引用)■ 図 4 C 従来型カテーテル群 (CS) と連結スワン
ネック型カテーテル (CN) 群の腹膜炎症
非発症率 (文献 5 より引用)

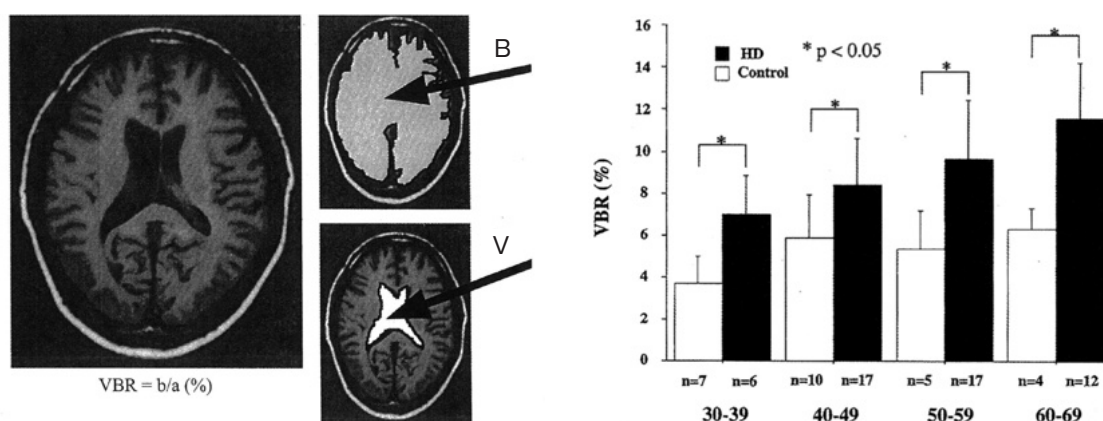
が多かった (図 3 A)。

2. スワンネック型カテーテルとウルトラロング カテーテルの連結カテーテル使用によるカテ ーテル関連感染症の減少

そこで、上腹部出口で、かつ、トンネル部の皮
下の固定が良好になるように、チタニウムアダプ
ターを用いてスワンネック型カテーテル (JB-
5) とウルトラロングカテーテルを連結させた連
結カテーテルを用いた方法に変更した (図 3 B)。
従来型 (Conventional straight; CS) を用いた 80
例と連結スワンネック型 (Swan-neck; SN) を用
いた 67 例を対象に、出口部およびトンネル感染、
腹膜炎、外科的処置のアウトカムについて両群間



■図5 ハヤシデラ製KTカテーテル



■ 図6 透析患者と健常人の年代別脳萎縮度の比較（文献8より引用）

a) VBR (% , ventricular-brain ratio) は頭部 MRI 水平断の脳実質 (B) に対する側脳室 (V) の面積比 ($V/B \times 100$) で VBR を算出される

b) 30～60歳代全ての年代で、透析患者（HD）は健常対照者（Control）よりも有意に VBR が高値である

の比較をおこなったところ、出口部およびトンネル感染非発症率（図 4 A）、外科的処置回避率（図 4 B）において SN 群が有意に良好で、腹膜炎非発症率も、有意差はなかったが軽減傾向であった（図 4 C）⁶⁾。

3. 新力テータルの商品化

最近、連結カテーテルをモデルとして新カテーテルを作成し、KTカテーテル(KT510-100(A) S2, KT540-130(A) S2)として商品化した(図5)。現在、20例以上に使用し、修正PWAT(peritoneal wall anchor technique)法⁷⁾を併用することで、早期の閉塞やトンネル感染なく順調に経過している。

Ⅲ 脳萎縮・認知機能障害の予防

1. 透析患者における脳萎縮の頻度と進行速度

透析患者では、若年齢においても脳萎縮の合併頻度が高く、加齢のみでは説明できない機序が考えられている。われわれは、55例のHD患者と35例の健常人においてMRI画像から定量化した脳室と脳実質の面積比（ventricular-brain ratio：VBR）で脳萎縮を評価し、30～60歳代の10歳ごとのどの年代においても、有意に透析患者のVBRが大きかった、すなわち、脳萎縮度が高度であったことを報告した（図6）⁸⁾。

2. 透析患者における脳萎縮の病因機序

透析患者の脳萎縮の病因としてはさまざまな機序が考えられており、脳血流量の変化や脳血液関門の選択透過性破綻などの機序が提唱されている⁹⁾。特に、HD 患者では、透析に関連した認知機能障害の要因として、透析中の血圧低下の関与が考えられている。われわれの MRI による検討では、3 年間の透析低血圧の総回数やラクナ梗塞の増加数と、前頭葉の萎縮進行度との間に有意な相関関係が認められた (図 7)¹⁰⁾。

3. 腹膜透析患者における脳萎縮

透析中の血圧低下による脳血流量低下が脳萎縮の主因であるとするれば、腹膜透析ではそのような血圧低下は起こらないことから、脳萎縮を来しにくいのではないかと考え、MRI で経時的に検討した。しかしながら、保存期 CKD 患者 61 例と PD 患者 34 例を対象に、脳容積の 2 年間の変化を比較したところ、PD 患者では脳容積の減少速度が有意に急速であった (図 8)¹¹⁾。この結果より、透析患者の脳萎縮の主因は透析中の血圧低下ではなく、貧血や尿毒症性毒素、高血圧など、腎不全そのものの病態の影響が考えられる。

IV 残存腎機能の保持

近年、慢性透析患者の生命予後における残存腎機能の重要性が明らかにされている¹²⁾⁻¹⁴⁾。2015 年に発表された Cardiovascular and Metabolic Clinical Practice Guidelines for PD patients¹⁵⁾ でも心血管疾患や死亡における重要性が強調され、少なくとも 6 カ月に 1 回は残存腎機能を測定することが推奨されている。

1. 残存腎機能低下の貧血に及ぼす影響

貧血管理における残存腎機能の重要性も指摘されている¹²⁾。Lopez-Mencheró ら¹⁶⁾ は、ヘモグロビン (Hb) 値と相関する因子として ESA 使用や

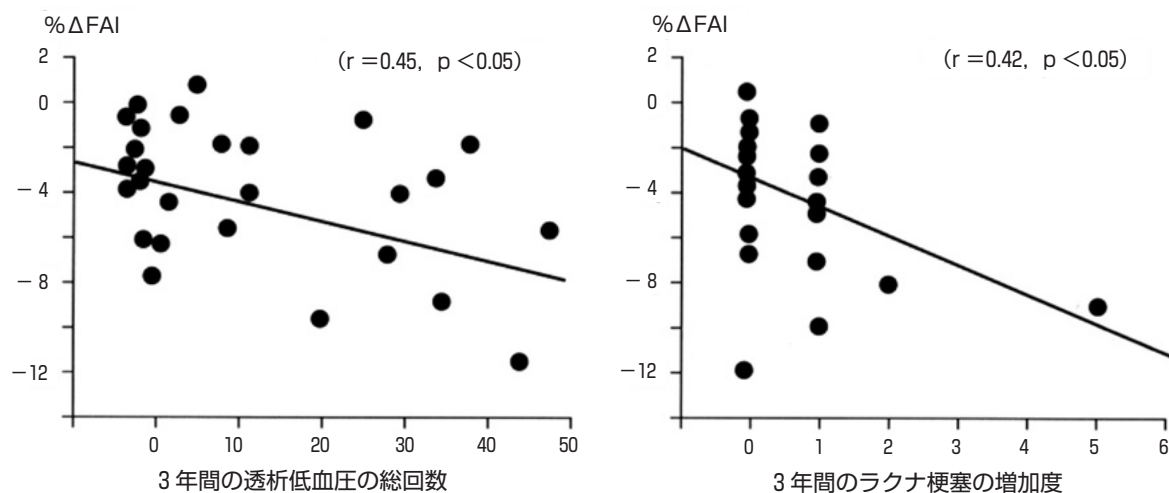
鉄のレベルに加えて、残存腎機能が有意に相関することを報告した。

当科の PD 導入患者 20 例について、残存腎機能と Hb 値、ESA 投与量の半年ごとの推移をみると、経時的に残存腎 Kt/V は低下し、Hb 値は徐々に上昇したが、ESA 投与量は著明に増加していた。この関係より、残存腎機能低下に伴って、Hb 値の維持における ESA 必要量が増加すると思われる。この理由として、残存腎機能に伴って内因性エリスロポエチン濃度 (eEPO) が低下しているために ESA 投与量が増加している可能性と、残存腎機能低下に伴う尿毒症性毒素の増加により ESA に対する造血反応が低下し、ESA 必要量が増加している可能性が考えられる。

そこで、PD 患者における Hb 値と残存腎機能の関係について検討した。方法は、2006 年 5 月～2011 年 3 月に当院で腹膜透析を導入した 63 例中、6 カ月以上経過し、骨髄疾患、肝硬変のない 51 例を対象に、臨床パラメータおよび臨床検査値と Hb 値の関係を回帰分析で検討した。Hb 値は最終観察時直前の 6 カ月間の平均値で評価し、ESA 投与量については、6 カ月間の総投与量から週当たりの投与量を算出した。eEPO は、ESA 投与後 2 週間以上経過した状態で測定し、Hb 値と各因子の相関関係を、Pearson または Spearman の解析で検討した。

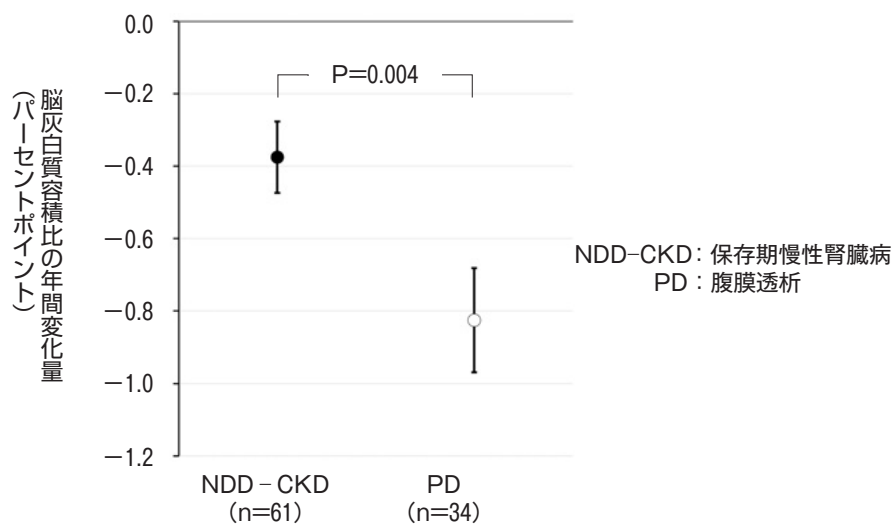
Hb 値と臨床パラメータとの関係を回帰分析で検討したところ、透析期間、総 Kt/V、残存腎 Kt/V、尿量と有意な正の相関、フェリチン、BNP、hANP と負の相関が認められた。これらの因子から、残存腎 Kt/V と強い相関を示した尿量、および hANP と強い相関を示した BNP を除外し、eEPO を加えて重回帰分析をおこなったところ、Hb 値に対して透析期間、残存腎 Kt/V が有意な正の相関、ESA 投与量が有意な負の相関を示し、eEPO と Hb 値の間には有意な相関が認められなかった。

この結果より、残存腎機能は PD 患者の Hb 値と相関する重要な因子であることが明らかとなっ



■図7 前頭葉における脳萎縮率の変化率（文献10より引用）

3年間の前向き検討で、MRI画像における前頭葉の萎縮進行度（%ΔFAI）と、透析低血圧の総回数やラクナ梗塞数の増加度との間に、有意な相関関係が認められている



■図8 脳灰白質容積比の年間変化量（最小二乗平均値）の比較（文献11より引用）

た。その関係はeEPOとは独立した関係が示唆された。すなわち、PD患者の貧血の主因として造血を阻害する尿毒症性毒素が存在し、主に残存腎からは排泄されるがPDからは除去されにくいという機序が想定される。

2. 貧血の残存腎機能低下に及ぼす影響

残存腎機能に影響する因子として、透析液pHやglucose degradation product（GDP）濃度の影響が報告されており、中性で低GDP濃度の透析液使用により残存腎機能が保たれることが報告され

ている。また、レニン・アンジオテンシン系阻害薬や利尿薬の使用も残存腎機能低下を抑制することが報告されている。一方、保存期CKD患者では、腎機能の保持に貧血管理の重要性が報告されている。しかし、われわれが調べた限りにおいて、これまでに、PD患者における貧血の残存腎機能低下への影響に関する検討はおこなわれていない。

そこでわれわれは、当院でPD導入した104例を対象に、Hb値の残存腎機能消失に及ぼす影響について検討した。アウトカムは残存腎機能消失とし、残存腎機能消失は尿量100 mL未満と定

義した。Hb 値を <9, 9.0–9.9, 10–10.9, ≥11 g/dL の 4 群に分け、Hb 値と残存腎機能消失への影響について、time-dependent Cox hazard model を用いて検討した。導入時の残存腎 Kt/V で調整した Model 1, 性・年齢を加えた Model 2, さらに糖尿病、収縮期血圧、イコデキストリン液の使用、2.5% ブドウ糖液の使用、automated PD 施行、logarithmic BNP, ESA 投与量などの変数を加えた Model 3 においていずれも、Hb ≥ 11 g/dL の群を reference にした場合に、Hb < 9 g/dL の群では残存腎機能消失のリスクが有意に高かった。

この結果より、Hb < 9 g/dL の高度貧血は残存腎機能消失の有意な危険因子であることが示唆され、貧血管理の重要性が示された。われわれの

調べた限り、これまでに貧血が残存腎機能に影響することを示した報告はなく、極めて興味深い結果であると考えられる。

終わりに

今後、PD がより多くの透析患者の最適な治療法として推奨されるためには、透析効率や除水効率が増加し、被嚢性腹膜硬化症や腹膜炎の予防対策が確立することが必要であり、新たな透析液の開発や感染予防システムの改良など、さらなる技術革新が望まれる。

参考文献

- 1) Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al., for the Long-Term Peritoneal Dialysis Study Group: Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 44: 729–737, 2004
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2014年12月31日現在).
- 3) Van Biesen W, Vanholder RC, Veys N, et al. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 116–125, 2000
- 4) Kawaguchi Y, Ishizaki T, Imada A, et al.; Study Group for Withdrawal from PD in Japan. Author information. Searching for the reasons for drop-out from peritoneal dialysis: a nationwide survey in Japan. *Perit Dial Int Suppl* 2 : S175–177, 2003
- 5) Mizuno M, Ito Y, Tanaka A, et al. Peritonitis is still an important factor for withdrawal from peritoneal dialysis therapy in the Tokai area of Japan. *Clin Exp Nephrol* 15: 727–737, 2011
- 6) Eriguchi M, Tsuruya K, Yoshida H, et al. Extended swan-neck catheter with upper abdominal exit-site reduces peritoneal dialysis-related infections. *Ther Apher Dial* 20: 158–164, 2016
- 7) Oka H, Yamada S, Kamimura T, et al. Modified simple peritoneal wall anchor technique (PWAT) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, in press
- 8) Yoshimitsu T, Hirakata H, Fujii K, et al.: Cerebral ischemia as a causative mechanism for rapid progression of brain atrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 53: 445–451, 2000
- 9) Savazzi GM: Pathogenesis of cerebral atrophy in uraemia. State of the art. *Nephron* 49: 94–103, 1988
- 10) Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, et al.: Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 97: c23–c30, 2004
- 11) Tsuruya K, Yoshida H, Kuroki Y, et al. Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD stages 3–5 : a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 65: 312–321, 2015
- 12) Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 69: 1726–1732,

2006

- 13) Marron B, Remon C, Perez-Fontan M, Quiros P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl*: S42 – 51, 2008
- 14) Perl J, Bargman JM. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review. *Am J Kidney Dis* 53: 1068 – 1681, 2009
- 15) Wang AY, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, et al. ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part I — Assessment and Management of Various Cardiovascular Risk Factors. *Perit Dial Int* 35: 379 – 387, 2015
- 16) Lopez-Menchero R, Miguel A, Garcia-Ramon R, Perez-Contreras J, Girbes V. Importance of residual renal function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: its influence on different parameters of renal replacement treatment. *Nephron* 83: 219 – 225, 1999