

わが国の腹膜透析のあゆみと未来への提言

東京慈恵会医科大学 川口良人

key words

Peritoneal dialysis in Japan, low calcium solution, EPS

I. 日本における51年間におよぶ腹膜透析のながれ

—— PD 療法の黎明期、CAPD の導入 ——

上田（東京慈恵会医科大学）、三村（虎の門病院）らにより慢性腎不全治療を目的に腹膜透析（PD）が開始されたのは1966年である。当時、血液透析（HD）はすでに行われていたがコンソールの数は極めて少なく、しかも装置、フィルター全てが輸入に頼っており、ほとんどの末期腎不全患者は透析を受けることなく死亡していた。第2回国際腎臓学会（Prague, Jan Brod 会長、当時の ISN President はフランスにおける腎移植、腎免疫学の総帥である Jean Hamburger）に出席した上田らは腹膜灌流 peritoneal lavage（当時は peritoneal Dialysis 腹膜透析とは言われていない）により生命が維持されている慢性腎不全患者の報告を見聞した。この情報以前には腹膜灌流は急性腎不全（現在の AKI）の救命手段として実験的に試みられていたにすぎなかった。我が国にとって、この情報は慢性腎不全患者に腹膜を用いた維持透析を行うことができ、高価な設備も不要であり、しかも安価であるという腎臓病治療に大きな期待を抱かせた。しかし当時、腹膜透析液は米国

から輸入した Maxwell 液を用いており、2 リットル瓶 2 回使用する治療を週 2 回実施するのが限度であったために全く透析効率は上がらず、本治療の成果は殆んど認められなかった。この時、清水製薬がわが国ではじめて腹膜透析液の製造を開始し、国産の腹膜透析液が自由に使用できるようになった。このことはわが国の PD 治療の大きな原動力となった。当時の標準的 PD の手技は手術室ではなく入院ベッドにおいて腹壁正中線上に局所麻酔にて数センチの皮切を行い、トラカールを用いて毎回穿刺（週 2 回）を行い、カッターラボラトリー製の硬性の腹膜カテーテルをダグラス窩に向けて挿入していた。この時期、画期的なことは透析終了後、次の腹壁穿刺の手技を省くために考案された腹膜ボタンの開発（プラスチック製の disposable 器具）と、国産の塩化ビニール製の回路が製品化されたことである。1960 年代後半に Tenckhoff catheter として知られる軟性の silastic catheter が登場し、一度留置すれば穿刺の危険を伴うことなく週に 3 クールの PD を施行できるようになり慢性腎不全を対象とした血液浄化法としての PD を容易に行える状況となった¹⁾。この慢性的に留置可能な軟性の腹膜 catheter が開発されていなければ慢性腎不全を対

象とした現在のPD治療という血液浄化療法は存在しなかったと断言できる。まさにHDにおける外シャントからAV fistulaが考案されたことに匹敵するインパクトがあった。その後、武蔵エンジニアリング製の自動腹膜還流装置が開発され自動的に設定されたサイクルで透析液の注排液を実施することが可能となり、その結果、透析効率の改善が認められ、急速な普及をみた。当時は血液透析時間の4倍の透析時間を設定すること（週に3-4日実施すること）、1日に使用する透析液は20リットル（2リットル×10サイクル）とすること、透析液の注入（10分）、停滞（30分）、排液（20分）として1サイクルを1時間で終了する設定が基本であった。従って1回のPD治療は約10時間を要する治療形態が間歇的腹膜透析法 intermittent peritoneal dialysis: iPDとして標準化された。しかしこのiPDを実施するには患者は10時間ベッドに仰臥位で寝ていることを強いられた。この透析法に対応する言葉として後の持続性可動性という言葉がcontinuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)が誕生することになる。この頃、尿毒症惹起物質 uremic toxinsとして、PD患者はHD患者に比較して、末梢神経障害が起こり難いこと、貧血の改善が良いこと、体表の色素沈着が少ないこと、味覚の改善が顕著なことが明らかにされ、腹膜からは、よく除去されるが、キュプロファン膜を透析膜として用いるHDでは除去され難い物質として中分子量物質 middle molecular substance 注目された。この臨床的事実から300から数千ダルトンの分子量を有する物質を中心に uremic toxinの研究が精力的におこなわれた²⁾。血液透析器の数が少なく、また、血液透析機器がすべて輸入品であるため高価であり、フィルターの性能も悪く漏血は日常起こる異常事態であったために尿毒症に陥った末期腎不全患者はすべて“PD first”とせざるを得なかった。この状況が、後のわが国におけるCAPDの急速な普及の大きな要因となった。

1979年にわが国においても、米国、ヨーロッパと殆んど同時期に可動状態で長時間にわたり腹膜透析液を腹腔内に停留し、PDを持続的に実施す

る continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)が導入された。全国で48名の患者を1年間実施した我が国の成績を国際腹膜透析学会で報告した³⁾。しかし、腹膜炎罹患率は10患者月に1回と今日の成績からは考えられない程ひどい状況だったが社会復帰率は極めて高く、将来の末期腎不全治療の主流となると期待された。

家庭血液透析は当時制度として認可されていなかったかためにCAPDは在宅血液浄化法として急速に普及した。この目的から当初の本治療法の適応は自己管理が十分にできるコンプライアンスの良い患者、いわゆる“positive selection”に殆んど限られていた。一方、本来ならば血液透析が適切であるという患者がバスキュラーアクセス不良、体外循環中の血圧低下などにより実施できず、やむなく次善策としてCAPDが適応される“negative selection”という2つの言葉が多く使われた。我が国におけるCAPDの普及にはミズリー大学腎臓部門のKarl Nolph教授と主任看護婦であったBarbara Prowantの度重なる来日と実技指導、講演が大きな力になった。特に、CAPD治療の指導、維持管理に腹膜透析に精通したナース (PD Nr)の力が大きく、本治療成功の鍵としてPD Nrの育成が促進された。

1982年の健康保険適応から1990年までのCAPDの普及は著しく、継続率は5年、60%であり世界の中でも顕著な成績であった。この急成長率を反映してわが国で国際腹膜透析学会（太田和夫会長、京都市）が行われた。

その後、接続部の改良、透析液の改良、滅菌透析液バック交換装置、自動腹膜透析装置などシステム上の改良は多岐にわたりなされてきた。この流れの中でわが国から発信した次の3つの事項について触れたい。

——低Ca透析液の開発——

CAPD患者の骨生検標本から明らかに化骨不全が存在し、その原因としてVit. D不足、またはPHTが低すぎるのが想定され、その原因として当時はリン吸着薬として炭酸Ca塩（以前は水酸化アルミニウムがすべての腎不全患者にリン吸

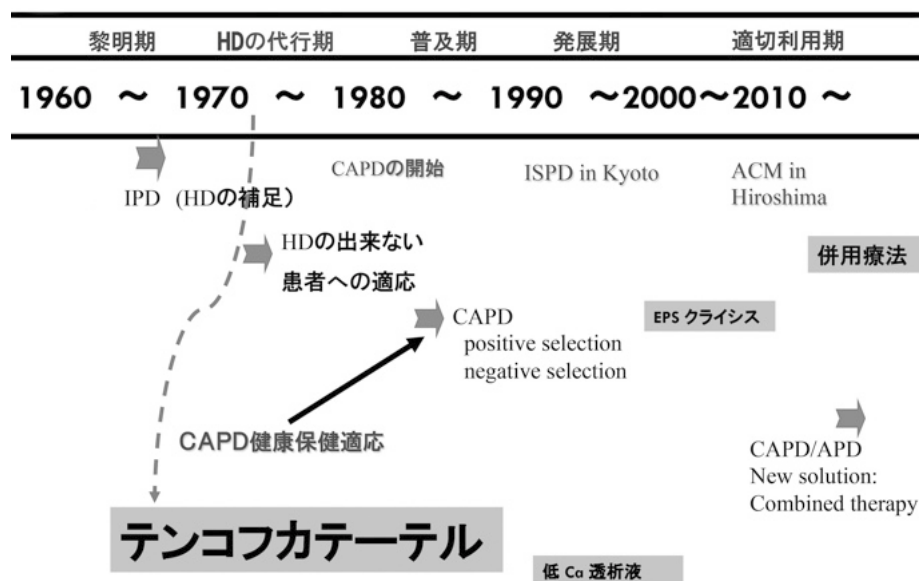


図1 わが国におけるPDの変遷

着薬として使用されていたが、その、神経毒性、造血障害、骨障害が明らかにされ、我が国では世界で最も最初に腎障害患者には禁忌とされた）のみであり、高Ca血症に傾く可能性があるために十分な活性型Vit. Dを使用できなかったことが明らかにされた。十分な活性型Vit. Dと十分な炭酸Ca塩（3 g/day）を使用できる余地を作るために腹膜透析液Ca濃度を3.5 mEq/Lから2.5 mEq/Lに下げた透析液が1993年～1994年にかけて低Ca透析液として日本で最初に作成された。今日ではリン吸着薬は非Ca含有薬が主流となり、長期に低Ca透析液を使用し続けるとhyperparathyroidismの誘発の危険があることが明らかにされた。このことは逆にPD患者に多く見られるhypoparathyroidismを積極的に改善させることができるというメリットもある。医師の細やかな考察と透析液Ca濃度の適切な選択という機会が得られたということにもつながっている。

—— EPS クライシス ——

1996年に長期間腹膜透析（PD）実施した後catheterを抜去すると後に腹水が貯留し、時にイレウス症状を呈する患者が散見されることが明らかになり厚生科学研究班としてその頻度、原因、対策を策定する目的で研究班が結成された。類似

した病態はPDを行っていない患者でも存在しSclerosing Encapsulating Peritonitis（SEP）として知られていた。PD患者では看過できない合併症として起こることが明らかにされ、この研究班で症例をまとめ、頻度、症状、診断、治療について内外に報告した^{4,5)}。この研究の業績が後のEncapsulating Peritoneal Sclerosis（EPS）についてわが国からの発信につながった。このような病態に対して文献上、peritoneal fibrosis, peritoneal sclerosis, sclerotic thickening of the peritoneal membrane, sclerotic obstructive peritonitis, calcific peritonitis abdominal cocoon sclerosing peritonitis, adhesive peritonitis, sclerosing encapsulated peritonitis（SEP）と呼ばれていたが、1999年にChicagoで開催された国際腹膜透析学会International Society of Peritoneal Dialysis（ISPD）の“Ultrafiltration management in peritoneal dialysis”限外ろ過不全に関するAd Hoc committeeの席上、日本における症例数が多く、必ずしも活動性所見を伴う腹膜炎が存在しない病態もあることからEncapsulated Peritoneal Sclerosis（EPS）という言葉が適切であることを日本から出席していた川西秀樹、川口良人が強く主張し委員の納得を得て正式にEPSという名称が採択された。この論争の中で日本は結核が多い



写真 1

ので結核性腹膜炎の終末像ではないかと揶揄する委員もいた。日本になぜ EPS 症例が多いのかということについて自己管理が良好であっても、腎移植の機会がなく、長期間 PD を継続せざるを得ない症例が多いこと、technical failure が少なく結果的に長期継続してしまうこと、また長期になればなるほど高濃度糖含有透析液を使用する頻度が増すことが我が国での EPS 症例が多くみられる要因として考察された。また、最初に認められた PD とは無関係の SEP 患者はアジア人であったことから人種の特異性があり遺伝的要素もあると推察された〈後に欧米でも EPS 症例が認められたために現在、この視点は消滅した〉。諸外国の PD expert と称する医師たちは長期の PD 症例は少なく EPS を経験した者は少数であったために日本からの主張に賛同した国は Australia, Spain のみであった。この時期からわが国の EPS 研究は基礎的研究から、治療までフロントランナーとして走り続けることになり、特に川西秀樹を中心とした腸管遊離術は EPS 外科的治療の世界的標準となった。

2005 年 EPS management recommendations として Peritoneal Dialysis International 特別号としてわが国から発行することができたことは 7 年間にわたる研究の成果といえる（写真 1）。

EPS Management Recommendations

Perit Dial Int 25, Supplement 4, 2005.

——併用療法の開発——

PD 離脱後、完全に維持血液透析 maintenance hemodialysis (MHD) に移行するのではなく CAPD を継続しつつ週 1～2 回の血液透析を実施する併用療法が我が国から発信された⁶⁾。この方法は単に MHD を完全に受け入れるまでの心理的葛藤の解決策のみではなく、週に 2 日間 PD を行わないことが炎症のマーカの改善、腹膜小分子量物質透過性の改善 (creatinine D/P 比の低下)、体内水分過剰状態の改善、ESA 作用の改善などが認められることが報告されている⁷⁾。実際に患者の“sense of well-being”の改善をもたらした、また、この方法が健康保険で認められていることも普及の大きな要因である。諸外国においてもこの血液浄化療法が認識されつつあるが、わが国に比較してその普及、実施例は少なく、関心の程度も薄い。

Ⅱ. PD にかんする日本の現況

生活水準、衛生観念、各家庭の衛生施設の完備、基礎学力など世界で稀に見る均一な国民である。また、いかなる腎代替療法 renal replacement therapy (RRT) を選択しても個人的な経済負担

(在宅血液透析では電気代、水道料についての負担が生じる)はなく、しかも治療を受けている間に合併症が発症しても公費で負担される。また、透析、腎移植後の治療を継続する限り経済的支援が中断されることはなく、腎不全治療における経済的インフラストラクチャーについては世界中で最も恵まれている国民である。このような環境にありながらなぜPDを行っている患者数は一定であるが、総透析患者数に比較して極めて少ないのか(2.9%)について考察してみよう。

PDで透析治療を開始する患者の割合(incident)は6~8%と考えられ、年末の調査(prevalence)では3%前後となってしまうことは、PD開始後、短期間でHD移行する患者が多いことを意味している。このことは本当に好ましくないことなのであろうか? 多様化した腎代替療法 Renal Replacement Therapy (RRT) のなかで常に毎年9,000~10,000の患者がPDを行っているという統計は、残存腎機能の喪失を重視し、難治性感染症を深追いせず早期のcatheter抜去を行ったり、自己管理不良患者の自己管理透析からの積極的離脱など、自己管理PDの不適格患者を慎重に見極めている結果を示しているのかもしれない。“良いところ取り”を実践し、それぞれの時点で個々の患者に最も適切な透析医療を行っている我が国の姿かもしれない。

一方、PD患者数が増加しないという現実について考えてみると、患者側、医療者側の2つの要因に分けられよう。患者側に存在する要因として病気の治療は病院に任せるという国民性、治療を自分で行うことについての漠然とした恐れ、HD施設が全国どこにでもあるので、あえて在宅治療を選択する特別な理由はない、多くの併発する病態を有する糖尿病性腎不全の増加、日常生活において自立が困難な要介護患者が増えていることなど多数の要因を挙げることができよう。医療側の要因として、医科大学における臨床教育の現場においてPDについて説明を受け、実際を見学できる大学が極めて少ないこと、研修終了後に腎臓学を専攻し、腎臓専門医、透析専門医の資格を持ちながらRRTの確立された治療であるPDを

学ぼうともしない、また、教育しようとしらない“情熱の欠如”が蔓延していることが大きな原因であることは否定できない。CKD 5に陥った患者に何の説明もなく血液透析用のアクセスを作成し、週3回のHD導入後、短期間にサテライトに機械的に転送させている腎臓医は少なくない。日本透析学会の施設名簿にPD可能と登録しておきながら現実にはPDを知っている医師がいない、ナースもいないのでできないという状況を改善しようとする“PDも治療選択肢に取り込むという積極的な意欲の欠如”が最大の原因である。このことは腎不全医療が多様化しているにもかかわらず、社会的入院患者が増加している現況を改善できないでいる医療行政も含めた医療側の最も大きな負の要因である。

Ⅲ. 将来への提言

——研究について——

腹膜劣化の病理学的研究は従来、腹膜表面の側から、すなわち非生体適合性である透析液への暴露、腹膜炎、異物である腹膜catheterの存在など腹腔側からのアプローチが主流を占めていた。しかし、透析を開始する以前からsubmesothelial zoneの肥厚が存在する事実⁸⁾、長期腹膜透析により血管内皮細胞の保護にとって重要なglycocalyx⁹⁾の破綻、未熟な新生血管の増生、アルブミン、フィブリンの漏出など血管内側からのアプローチをもっと採用すべきである。そして、今日、適正透析とされている患者でも、血管内皮細胞機能から見たときに透析不足という現実が突きつけられるかも知れない。

腹膜の限外ろ過機能において重要な役を果たしているAQP 1についての最近の魅力的な研究はfurosemideの誘導体がチャネルの機能を促進するという研究¹⁰⁾である。生体内物質を薬理学的にenhanceという点に興味は尽きない。このような腹膜に対する薬理学的アプローチも求めたいものである。我が国の腹膜透析に関する動物を用いた基礎的研究は毎年国際学会等においても数多

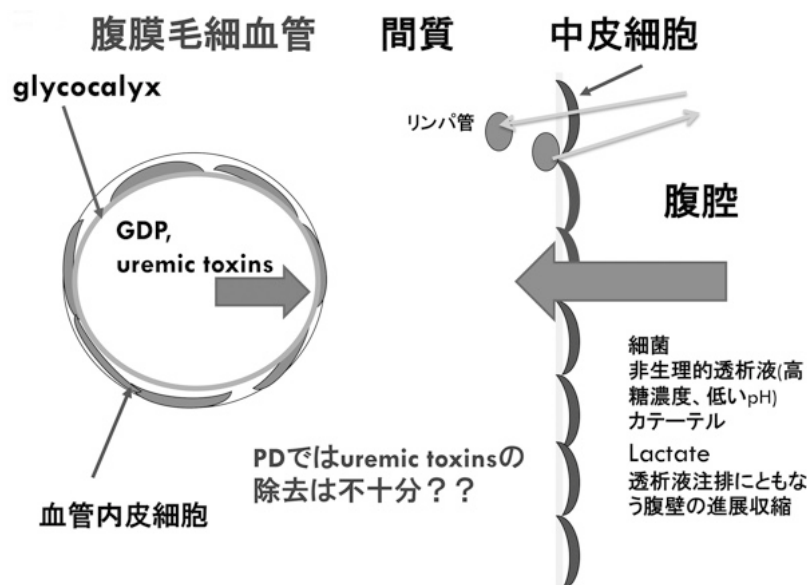


図 2

く発表されている。しかし、動物を用いた基礎的研究は病態解明のモデルとして興味あるところであるが、過去のいかなる動物実験も臨床には活用されていない。世界中のCKD患者治療に役立つ基礎的研究を目指してほしい。

臨床研究についてはlactate toxicityの解明ができる唯一の国である。近年、使用が可能となったbicarbonate solutionは少量の乳酸塩が添加されているものの、わが国で従来使用されている中性液に含有される乳酸塩は40 mEq/Lであり、今回上梓されているbicarbonate solutionは8 mEq/Lと極度に減少されている。pHを変えることなく乳酸塩含有濃度のみの変更が腹膜の形態的变化、機能的劣化に良い影響を与えているのか、なんら変化ももたらさないものか興味深い点であり、高濃度の乳酸が本当に細胞毒であるか否かを明らかにできる絶好の研究のテーマである。

——臨床研究について——

PD療法には残存腎機能が重要であり、治療プログラムも如何に残存腎機能を保持し続けるが治療の目標となり、残存腎機能の喪失(100 ml/day以下)となった時、もし、体液過剰をPD治療では改善できなければ、PDからHD、又は極めてまれに腎移植への移行を考慮する転機となること

は大方のコンセンサスが得られている¹¹⁾。しかし、残存腎機能をたとえ月1回の頻度であっても継続的に、正確に蓄尿を行うことは、採尿の不正確さ、膀胱内残尿の存在などにより日常臨床では極めて難しい。したがって血清材料から推測せざるを得ない。少なくとも、尿素、creatinine濃度からは推測できない。経験的に中分子量マーカである β 2-Microglobulinが汎用されているが実際の残存腎機能と血中濃度には個々の患者により差が認められる。近年、血中微量中分子蛋白である β -Trace Protein濃度がGFRと良く相関することが報告されている^{12)–14)}。我々も本蛋白をCKD、完全無尿のHD患者、尿量のあるPD患者について測定したが、血清 β -Trace Proteinには明らかな差が認められた。しかし、横断的測定であり、継時的に追跡測定が行うことができなかったので無尿に陥った時の血清限界値を特定できていない。今後、PD治療の重要なカギである残存腎機能の測定法を開発することは急務である。

患者ケアについて図に見る如く、従来、自己管理ができていた患者がCAPD、APDの対象とされてきたが、しかし今日透析導入患者は高齢化している環境においてPD療法は最も適しているRRTである。しかし、自立できない、自己管理が完全にできない患者にPD療法を行うためには

Blood β 2-Microglobulin Levels Stratified by CKD Stage (自験結果)

Mean $\pm$ SD. *P* values were determined by Jonckheere-Terpstra trend test.

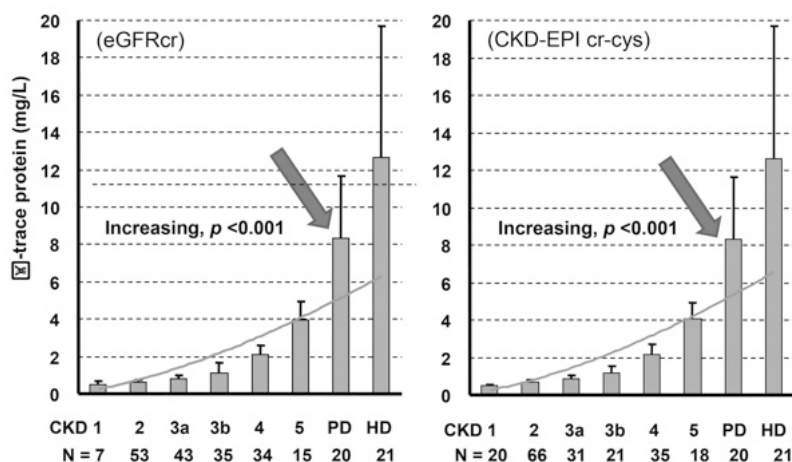


図 3

assisted PD (assisted CAPD または assisted APD) が必要であり、この治療の普及のためには地域ごとのネットワークの設立と運営が必要である。高齢者を対象とした assisted PD (aPD) は英国では 2006 年から国策として RRT に取り込まれており、施設における HD と比較して生命予後には差が認められないものの様々な指標を用いた QOL に評価では aPD が優っていることが明らかにされている¹⁵⁾。

このような優れた治療プログラムを国策として普及するためには、訪問看護の実施について、患者宅訪問回数制限の撤廃、看護師のみならず、看護助手も APD のセットアップ、取り外しができるように法改正が必要であり、また、これらの技能を有する訪問看護ステーションには経済的インセンティブを付与するなど経済的助成も行う必要がある。腎不全ケアに特定することではないが、国

の医療政策として在宅医療を促進するのであれば、担当する医療施設のみならず、精神的、時間的に大きな負担を余儀なくされる家族にも何らかの経済的インセンティブを付与すべきである（例えば所得税の減免処置）。このよう実質的に治療の一部を担当する家族に対しての具体的支援が在宅医療という医療文化を根付かせるためには必須の事項である。

以上、わが国の腹膜透析療法の半世紀に及ぶ推移を振り返りつつ、世界の PD Community に果たしてきた貢献、わが国が直面している PD 現況、将来の研究方向、PD 医療のあるべき姿について述べた。

COI：著者は本論文について開示すべきものはない。

参考文献

- 1) Tenckhoff H, Scteter H, A bacteriological safe peritoneal access device. Trans Am Soc Art Int Organs. 1973;10:363-370
- 2) Furst P, Zimmerman I, Bergatrom J Determination of endogenous middle molecules in normal and uremic body fluids. Clin Nephrol. 1976;3:178-188

- 3) Kawaguchi Y, Ota K, Nakagawa S, Fuzinaga T, Fuzimi S. Continuous ambulatory peritoneal dialysis; One year's experience of cooperative study in Japan. In Norph KD, Gokl GM(ed.) Advance in peritoneal dialysis. Amsterdam-Oxford-Princeton; Excerpta Medica. 1981;233-235
- 4) Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, Hirano H, Sakai S, Kurokawa K. Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis; A report of Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. Am J Kidney Dis. 1996;28:420-427
- 5) 野本保男, 川口良人, 酒井信治, 平野宏, 久保仁, 他. 硬化性被嚢性腹膜炎(Sclerosing Encapsulating Peritonitis)診断・治療指針(案) - 1977における改訂. 透析会誌1998;31:303-311
- 6) Kawanishi H, Hashimoto Y, Nakamoto H, Nakayama M, Tranaeus A. Combination therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis. Peri Dial Int. 2006;26:150-154
- 7) Matuo N, Yokoyama K, Maruyama Y, Ueda Y, Yoshida H, et al. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. Clin Nephrol. 2010;74:209-216
- 8) Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruland C, Fallon M, et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13:470-479
- 9) Dane MJC, van den Berg BM, Lee DH, Boets MGS, Tiemeir GL, et al. A microscopic view on the renal endothelial glycocalyx. Am J Physiol. 2015;308:F986-F966
- 10) Devuyst, Rippe B. Water transport across the peritoneal membrane. Kidney Int. 2014;85:750-758
- 11) Wilkie A. A patients on peritoneal dialysis with refractory volume overload. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:155-160
- 12) Priem F, Althaus H, Brinbaum M, Subha P, Conradt HS, et al. β -Trace protein in serum: A new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range. Clin Chem. 1999;45:567-568
- 13) Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary β -trace-protein. Am J physiol 2010;299:F1407-1423
- 14) Wizel AH, Huang SH, Braum B, Filler C. Estimation of GFR using β -trace-protein in children. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:401-409
- 15) Lyasere OU, Brown EA, Johansson L, Huson L, Smeej, et al. Quality of life and physical function in order patients on dialysis; A comparison of assisted peritoneal dialysis with hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 11:426-430, 2016