仲間で活動する 楽しさを知る ～Team PD から三島モデル～

順天堂大学保健看護学部 専門基礎　濱田千江子

I. はじめに

末期腎不全，透析療法の魅力にとりつかれ，維持透析患者さんの日常診療に溺れる私に，それから 30 年に及ぶ研究への扉の鍵を渡してくれたのは，師事する教授の「サイエンスを背景とした診療を!」の一言でした．私を含め 4 名のメンバーから出発した “Team PD” の研究は，腹膜透析の基礎研究に始まり，腹膜病理検討会をはじめとする腹膜病理，維持血液透析患者の CKD-MBD，さらに慢性腎臓病を含めた慢性疾患やフレイル・サルコペニアの発症・進展予防の健康管理自立支援へと多くの仲間の協力によって広がっていきました．研究を継続する中で，多くの医療機関・大学や学部を超えたチーム研究を行う機会を得ました．また，最近の研究では企業・行政の情報や協力を仰ぐ場面もあり，科学的根拠を持った日常診療の提供から現在・近未来の身近な社会の医療・介護システムに貢献できる支援の提案を行う研究となっています．この，わらしべ長者のような 30 年間の研究の流れを紹介することで，若手の皆さんが研究に興味を持ってくださることを期待します．

II. サイエンスを土台とした透析療法の提供を目指す：Team PD のメンバーとともに

所属する医局で腎不全・透析に関連する研究グループを立ち上げるチャンスを講座の主任教授である富野康日己先生からいただきました．教室で積極的に行っていた腹膜透析療法の患者さんから，当時の病名で「硬化性腹膜炎」の患者が数名発生したことに端を発します．教授より，「サイエンスを背景とした診療提供を本教室では行うべきだ．腹膜硬化の病態解明に尽力せよ.」とのミッションを受け，私を含め 4 名のメンバーで Team PD を立ち上げました．

設立当初 Team PD は，腹膜障害の特に硬化に代表される形態学的変化に関して動物を用いて積極的に研究を行いました．メンバーは，実験中は休日返上で毎日ラットあるいはマウスの腹腔にクロールヘキシジンを注入してくれました．論文化に際しては “腹膜硬化を惹起する刺激物が透析液ではなく，クロールヘキシジンであること” を厳しく問われましたが，透析液では腹膜の障害程度が軽微すぎて硬化を発症させるには至らなかったためでした．

多くのラットを使った研究から，腹膜障害は外的刺激への腹膜固有細胞（中飛細胞，血管内皮細胞・壁細胞，線維芽細胞）と腹膜間質に浸潤した炎症細胞の相互作用によって生じ，特に中皮細胞への化学的刺激や低酸素による酸化ストレスは，中皮細胞のミトコンドリア障害を誘導したり，炎症性サイトカインや線維化関連因子の合成・分泌を誘導，線維芽細胞に形質転換して間質の構成マトリックスの再編を惹起しているとの考えに至りました[1)-3)]．持続する刺激下で腹膜障害が進展する腹膜組織内の相互関係は図 1 のようであろうと考えました．腹膜の線維性肥厚の抑制に対しての MMP- 抑制薬を使った

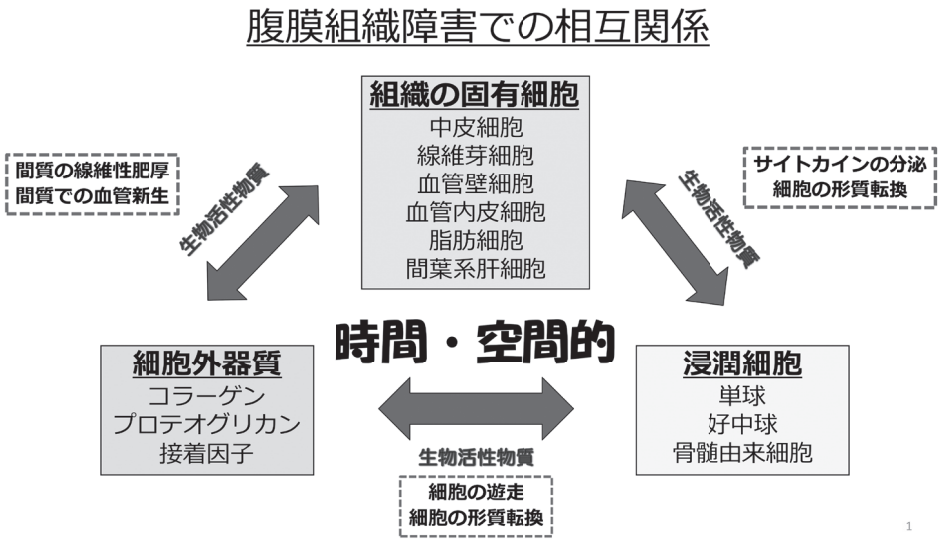

図 1

検討[4]や，脂肪幹細胞移植による血管新生抑制の検討[5]を行い，線維化と血管新生もまた cross-talk することを示しました．その後，傷害を受けた腹膜を再生する研究を始め，初期には骨髄から抽出した骨髄幹細胞を使って，その後は脂肪幹細胞を腹腔内に注入することで組織の再生が誘導されることを確認し，その機序として炎症細胞浸潤と線維芽細胞の形質転換，新生血管の形成が抑制認められ移植した間葉系幹細胞は，既存の組織の構成細胞にはならないことも確認しました．

自己細胞移植であり，カテーテル挿入時に大網の一部を取ってその組織から幹細胞を抽出してストックできることから実証可能な研究と考えていました．

Ⅲ. 被のう性腹膜硬化症を治したい，患者を救いたい：腹膜病理検討会

Team PD での活動開始時期と前後して PD 患者さんの腹膜組織や腹腔鏡での腹腔内の観察録画の保存を始めました．この腹膜組織を使ってチームのメンバーが PD 患者さんの間質が量的変化として肥厚するだけでなく，構成するプロテオグリカンやコラーゲンの組成が変化していることを発表しました．日本腹膜透析医学会で，患者さんの腹膜を評価して「被嚢性腹膜硬化症を治したい，患者を救いたい」と声をあげたメンバーがおられました．中山昌明先生，宮崎正信先生，本田一穂先生です．「多くの EPS を経験した本邦から世界に情報を発信して，本病態の発症を抑制する指針を策定しよう．」と発表され，3 人の先生方に直ちに参加したい旨を伝えました．翌年から「腹膜病理検討会」を総会において開催しました．同時に，平野宏先生が全国から集めた 1,500 を超える腹膜標本を病理検討会に移管し，さらに本邦から腹膜病理評価を世界に発表するため，一足早く病理分類を発表した Williams を英国から招いて腹膜病理評価の方法に関して討議を行いました．病理検討会としては，病理医のみならず臨床医が腹膜間質の変化と血管病変を評価できる方法を目指し，病理検討会が所有する収集されたサンプルのすべてのクオリティーをまず評価し，さらにそれぞれの間質ならびに血管病変の評価を行いました（図 2）[6]．総会で開催される腹膜病理検討会では，サンプルの採取方法，評価方法などの基礎的講義をはじめ，臨床背景と腹膜病理を合体させた症例検討がテーマごとに実施されました．毎年行われる検討会において，本邦の PD 透析液が酸性から中性に変化したことで，腹膜病理所見に変化が認められることが明らかとなり，さらに中山先生が本邦の疫学調査 NEXT-PD で，中性透析液中心の PD 療法世代となって EPS そのものの発症頻度が低下していることが明らかとなりました．腹腔鏡での観察も腹膜組織のサンプリングとほぼ同時期から始めました．腹腔鏡の録画は，硬化性腹膜炎（被のう性腹膜硬化症：EPS）で手術が必要となった腹腔内所見とカテーテル挿入時の腹腔内所見と形態的連続性の解明が重要と考えたこと，腹腔内の障害が部位によって異なり一様でないことから生検病理評価との関連性の検討[7),8)]が必要と考え，腹膜の形態的評価の座標軸には肉眼的評価も重

本田分類の概要

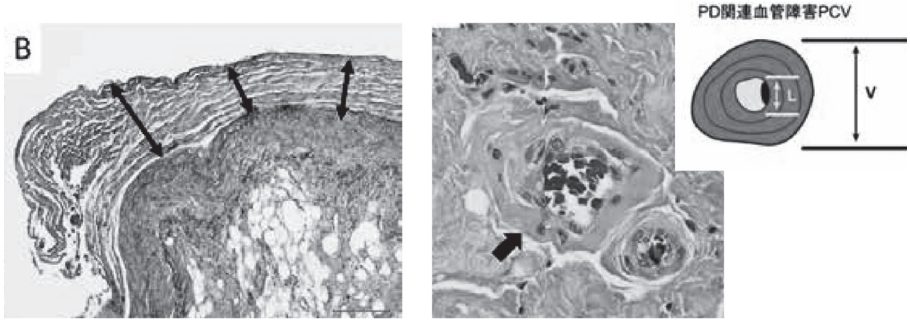

図 2

「極細内視鏡」の検討

- 開発の報告 (2018 年)
- 開発機器紹介 (2019 年)
- 動物での腹腔鏡所見と極細内視鏡所見
- 観察の実際 (手技)
- 観察ポイント・評価シート（案）の提案

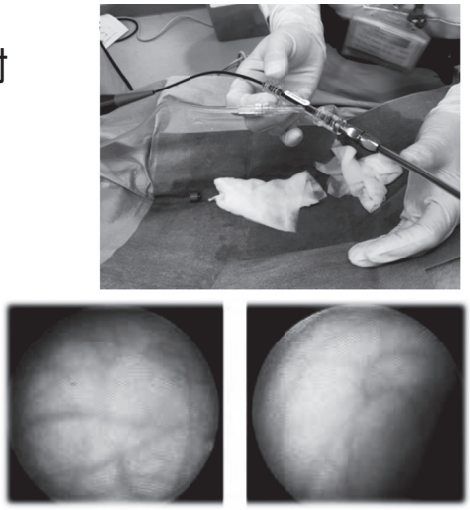

図 3

要と思われたことからでした．長年ストックしていた腹腔鏡の所見について検討する機会を得て，維持 PD を行った患者の腹腔を病理検討会で発表しました．腹腔表面の黄染化や皮革化は酸性透析液時代に特徴的な所見ですが，EPS の被膜に関しての症例を検討する中，中性液時代になっても PD 患者さんの腹腔内で被膜が確認されること，さらにその被膜下で腸管が蠕動していること，被膜のある患者さんが EPS に特徴的なイレウス症状を必ずしも呈しないことなどが明らかとなり，「酸性液時代の被膜と中性液の被膜は質的に同一ではないのでは ?」との考えが主流となってきました．2015 年に東北大学の宮田先生から，「PD カテーテルの中に挿入可能な極細内視鏡で同一症例の腹腔内を経時的に観察して病理学的障害進展を確認することが，EPS 発症予防に役立つのでは ?」と新規診断機器開発の声がけをもらいました．直径数ミリの内視鏡で PD カテーテルから腹腔内の景色は“腸管が動き，透析液中のフィブリンが泳ぐ”手術時と異なったこれまでにない景色でした（図 3）．豚での内視鏡の有用性と手技安全性の検討を経て，PD 患者での臨床検討が実施されました．問題なく PD 療法を施行中の患者の腹腔でも，腹腔内ではフィブリン浮遊し，腸管の一部にフィブリンが付着したり，腸管が腹壁に癒着している所見が観察されました．その後肉眼的腹膜組織評価の指針を提案[9] し，現在中山先生が中心となって多施設共同研究が進行しています．開発に関係した者として，本極細内視鏡を使った腹腔内評価が一日も早く保険収載されて，多くの PD 患者の腹腔内評価に利用され，EPS への懸念なしでより長く PD 生活を享受する時代が来ることを望んでいます．

体調管理通信システム（eケア）

順天堂大学医学部・スポーツ健康科学部、愛知県東陽町、日立製作所、大丸松坂屋百貨店、高砂熱学工業

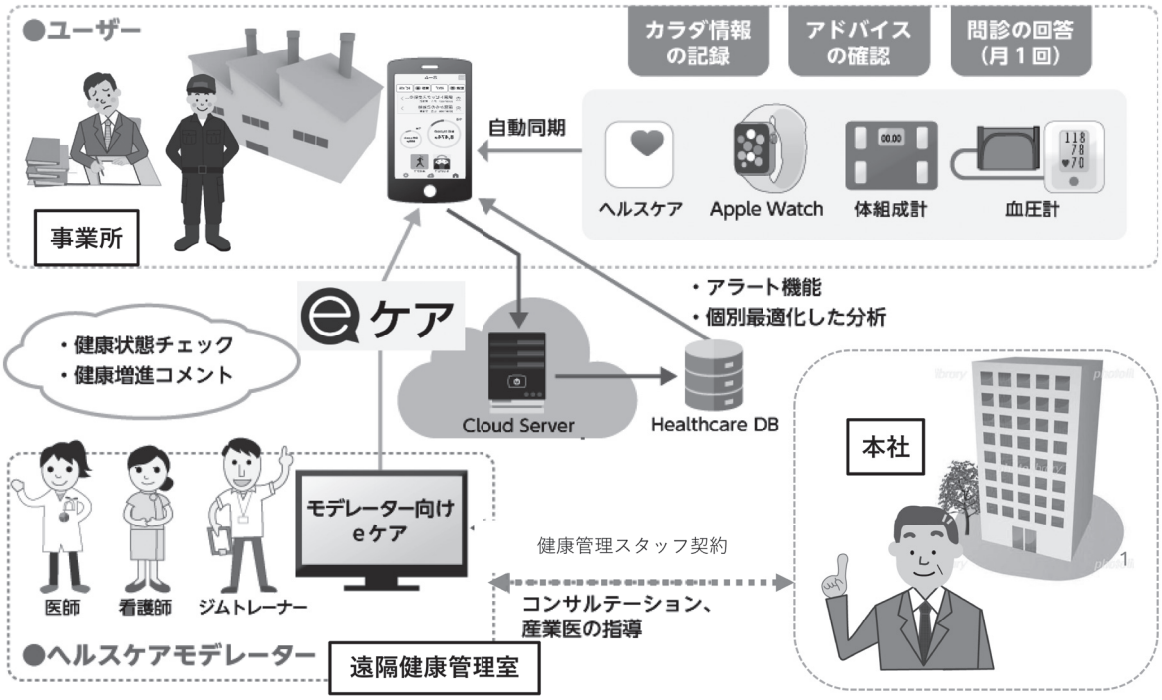

図 4

Ⅳ. 多施設共同研究でリアルワールドを示す：血液透析施設での臨床報告

維持透析患者さんを診療する中で，虚血性心疾患は生命予後の重大因子であることは誰もが認めるところですが，健腎者のリスク因子の 1 つである脂質異常症は血液透析患者では少なく，むしろ LDL-コレステロールは低い傾向である中，透析患者ではより厳格な脂質管理が望まれ，またスタチンの pleiotropic effect として動脈硬化関連死亡や疾患発症・再発に有効ではないかと考え，維持血液透析を行う 75 施設とランダム化比較試験を行いました．対象症例は 905 例で，ピタバスタチン群とコントロール群での予後比較では，ピタバスタチン群が全死亡・新規心筋梗塞の発症ならびに複合イベントで有意に低い頻度であったことから，スタチンを使った厳格な LDL-コレステロール管理が重要であることが確認されました[10]．多くの施設を訪問し，平均5年の観察期間の研究の協力をいただくことの大変さ臨床現場の現状をまとめることの意義を学びました．

Ⅴ. 10 年先の日本を良くするプロジェクト :Center of Innovation（COI）

医療機関以外で患者が主役となって療法の実施する腹膜透析に長年関わっていく中で，医療知識や検査を持たない患者やその家族に寄り添えるシステムを求めていました．2013 年に 10 年先の日本を良くするプロジェクト：Center of Innovation（COI）に「幸福寿命をのばす医療イノベーション」をテーマに健康寿命を延ばす産学連携活動を始めました．順天堂大学では病気や歳をとっても自立した生活を継続するためのロコモーティブ症候群・フレイル・メタボ症候群の発症・進展予防で研究・活動を行いました．その中で，IoT を使った在宅での健康管理支援としてスマーフォンアプリ（e ケア）開発を担当しました．初期は，腹膜透析患者の腹膜透析管理支援として，その後は企業の従業員の健康管理支援アプリ開発にシフトし，いくつかの企業で実証研究を行いました（図 4）．システム開発や実証研究での企業連携を通じて，私自身の視点は医療機関内での診療から慢性疾患予防までと一気に視界が広くなりました．これは，長年企業の産業医を務めていたことが土台になっているのかもしれません．

総　説

Ⅵ. 在宅高齢者の健康・自立を支援する：三島モデルプロジェクト

2019 年から，同じ大学の保健学部に異動となりました．その学部は「地域の well-being の向上に貢献できる人材」を育成することが特徴で，在宅看護学の教員が積極的に在宅シニアの自立支援の研究を行っていました．これまで開発していた健康管理支援アプリでは，医師よりは看護師・保健師が主体となって生活指導を行っており，さっそくこの学部内の活動と連携して共同研究（三島プロジェクト）を立ち上げました．現在このプロジェクトを看護学部の領域を超えて若手の先生も参加して進めています．

Ⅶ. 終わりに

透析療法，特に腹膜透析療法からスタートした私の研究生活は，顕微鏡とマウスから透析患者，慢性腎臓病，予防医学，在宅シニア支援へと進んできました．そのキーワードは，慢性疾患の発症・進展を予防したいとの考えです．先輩からのアドバイスを５つ，①声がかかったら，断らない，②興味があることには，勇気をもって積極的に参加する，③オープンマインドで，情報を受けとめる，④苦労は，よい経験と受けとめる，⑤メンバーを大切にする．日々の診療のクリニカルクエッションをぜひ研究につなげていただきたいと思います．

【参考文献】

1）Io H, Hamada C, Ro Y, Ito Y, Hirahara I, Tomino Y. Morphologic changes of peritoneum and expression of VEGF in encapsulated peritoneal sclerosis rat models. Kidney Int.;65(5):1927–36. 2004

2）Wakabayashi K, Hamada C, Kanda R, Nakano T, Io H, Horikoshi S, Tomino Y. ORAL ASTAXANTHIN SUPPLEMENTATION PREVENTS PERITONEAL FIBROSIS IN RATS. Perit Dial Int. 35(5):506–16. 2014

3）Hara K, Hamada C, Wakabayashi K, Kanda R, Kaneko K, Horikoshi S, Tomino Y, Suzuki Y. Scavenging of reactive oxygen species by astaxanthin inhibits epithelial-mesenchymal transition in high glucose-stimulated mesothelial cells. PLoS One. 2017 Sep 19;12(9): e0184332

4）Ro Y, Hamada C, Inaba M, Io H, Kaneko K, Tomino Y. Inhibitory effects of matrix metalloproteinase inhibitor ONO-4817 on morphological alterations in chlorhexidine gluconate-induced peritoneal sclerosis rats. Nephrol Dial Transplant.;22(10):2838–48. 2007

5）Wakabayashi K, Hamada C, Kanda R, Nakano T, Io H, Horikoshi S, Tomino Y. Adipose-derived mesenchymal stem cells transplantation facilitates experimental peritoneal fibrosis repair by suppressing epithelial-mesenchymal transition. J Nephrol.;27(5):507–14.2014

6）Honda K, Hamada C, Nakayama M, Miyazaki M, Sherif AM, Harada T, Hirano H; on behalf of the Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Impact of Uremia, Diabetes, and Peritoneal Dialysis Itself on the Pathogenesis of Peritoneal Sclerosis: A Quantitative Study of Peritoneal Membrane Morphology. Clin J Am Soc Nephrol.;3(3):720–8. 2008

7）Hamada C. Relationship between laparoscopic and microscopic findings of peritoneum in peritoneal dialysis patients. J Artif Organs.;26(2):134–143. 2023

8）Hamada C, Okuda M, Tomino Y. Pitavastatin Compared with Differential Intervention Trial by Standard Therapy on Cardiovascular Events in Patients with Dyslipidemia on Chronic Hemodialysis (DIALYSIS): A Randomized Controlled Trial. Blood Purif. 2023;52(5):483–492. 2023.

9）腹膜組織・内視鏡所見判定ガイド　2024，中山 昌明，宮崎 正信，青木 茂久，本田 一穂，濱田 千江子，丹野 有道，水政 透，中田 純一郎，松尾 七重，浜崎 敬文，奈良 環，井尾 浩章，宮田 敏男，有薗 健二，伊丹 儀友，岡田 一義，佐々木 環，田村 雅仁，友雅司，竜崎 崇和，日本腹膜透析医学会学術委員会内視鏡プロジェクト委員会．臨床透析 41 巻 2 別冊付録 Page6–78，2025

10）Hamada C, Okuda M, Tomino Y. Pitavastatin Compared with Differential Intervention Trial by Standard Therapy on Cardiovascular Events in Patients with Dyslipidemia on Chronic Hemodialysis (DIALYSIS): A Randomized Controlled Trial. Blood Purif. 2023;52(5):483–492. 2023