

腹膜透析の進む道

—PD 過去・今・未来—

伊丹儀友

日鋼記念病院腎センター (現・伊丹腎クリニック)

key words : CAPD, Yセット, HD 併用療法, 水分過剰

要 旨

腹膜透析 (PD) が日本に導入されて約 30 年が経つ。しかし、透析患者数は全患者数の 3% にも満たない。PD は未成熟な器具のまま本邦に持ち込まれ、医師・看護師の努力により他国に比べ多くの PD 患者を長期に継続させた。その結果、世界でも早期に被嚢性腹膜硬化症を経験することとなった。このことが PD 普及に悪影響を与え、今も PD の技術的進歩にもかかわらず払拭できていない。今回 PD の歴史を振り返り、今後の展望について述べた。

はじめに

2015 年度末の日本透析医学会の統計調査によると、腹膜透析 (PD) 患者数は 9,255 人 (2.9%) であり前年度より 137 人減少していた¹⁾。1995 年に Bloembergen らが、1987 から 89 年に PD を導入した患者では、血液透析を導入した患者に比べ 1 年死亡率が 19% 高く、55 歳以上では有意であったと報告し、それまで PD は HD と同じ生存率であるという報告を覆した。翌 96 年に硬化性被嚢性腹膜炎 (sclerosing encapsulating peritonitis; SEP) の診断治療指針 (案)¹⁾が報告されて以来、PD 患者数が約 1 万未満に伸び悩んでいる

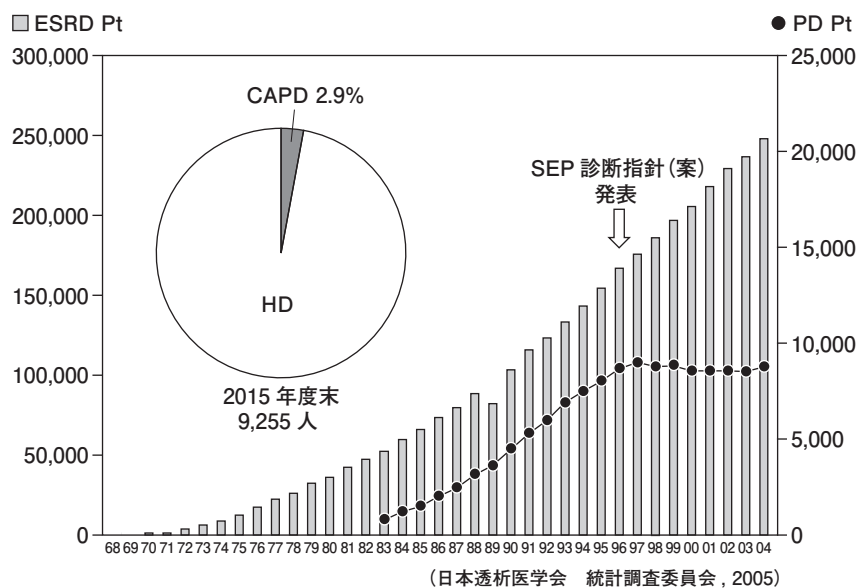


図1 SEPショックとPD患者数の推移

(図1). これは、同時期に発表されたNomotoら²⁾のSEP死亡率は43.5%、オーストラリアの死亡率は56%³⁾と高く、診断法も治療法もなくPD患者にSEPを発症させたら大変だという認識が広がったためと想像され、現在SEP (EPS) ショックと言われている。

それから約20年を経たが、それを脱し切れていないのが現状といえる。私がCAPDと出会ったのは82年で、まだCAPDが連続的携帯式腹膜透析として治療が行われていた時代であった。それからのPD療法の趨勢について、日本および世界でみてきたことなどを述べる。

1 CAPDは技術的に未成熟のまま 日本に導入されたのか

CAPDは1976年、アメリカの医師Moncriefと科学者Popovichが間欠的腹膜灌流法の長所を取り入れ、腹腔内に注入した灌流液を長期間貯留し、1日4回、短時間で液交換するだけでよいというCAPDの前身であるequilibrium腹膜灌流法に始まる⁴⁾。この方法が患者のQOLを飛躍的に向上させることを見抜いた米国ミズリー州のNolphはこの方法を推奨し、当時彼の下にいたOreopoulosは、1977年に、灌流液をガラスビンからプラスチックバッグに変え携帯可能 (ambulatory) なCAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) に発展させた⁴⁾。

1979年にOreopoulosは、1日4回、1回2Lバッグ交換を行う方法をスタンダード法⁴⁾と呼んだ。この方法は簡単で注目を集めたが、年間ドロップアウト率が20~30%と高かった。当時はバッグ交換毎にPDセットと灌流バッグをスパイクで刺して接続するというスパイク法であったために、バッグ交換時に誤って無意識に不潔動作となり、細菌の混入を腹腔に許すtouch contaminationが多く、それによる腹膜炎頻度も高く、頻度は1/10 (患者月) であった。これを見て先年に亡くなったEDTAの創設者の1人であるShaldonは当時「CAPDは二流の医師による二流の治療法である」と揶揄した。1980年、イタリアのベルージャのBuon-cristianiらは、灌流液と接続後すぐに灌流液 (PD液) を腹腔内に注入するのではなく、交換後、接続部位をPD液で洗浄しその後注入する (flush before filling or fill after flushing) 方法、後にY setと言われる方法を開発して、腹膜炎頻度が1/3以下となったと発表し

た⁵⁾。しかし、多くの医師はこの報告に懐疑的であった。

1984年、イタリアのMaiorcaらは、二つの施設で新規CAPD患者62名をスパイク法とY setと次亜塩酸ナトリウムによる消毒方法を組み合わせた無作為比較試験を施行し、スパイク法の腹膜炎発症頻度は1/11.3 (患者月) に比べ、Y setでは1/33 (患者月) であったとY setの優位性をランセット誌⁶⁾に報告し、Buon-cristianiらの報告結果を確認した。しかし北米の医師の関心は引かず、イタリアのみでY setは広まった。その後接続部位の改良はなされたが、腹膜炎発症頻度はなかなか減少しなかった。

1989年、カナダからY set法とスパイク法との多施設による156名の無作為比較試験が行われ、Y setがスパイク法に比べ61%も腹膜炎発症頻度を減少させ、CAPDの基本的な方法となると報告した⁷⁾。そして1990年代初頭から日本にもY setおよび発展型であるツインバッグが導入された。日本でCAPDが保険適応となったのは1984年である。1984年のMaiorcaらの報告後より早期にY setが導入されていたら、PD腹膜炎の発症頻度が低く、より多くの医師に受け入れられたのではないかと考えている。これはトラベノール社 (バクスター社) が米国企業であり、北米の医師の理解および指導がなければ製品開発などが行えなかった事情も影響していると推定される。

2 透析量と予後および栄養障害

1981年に米国で、平均BUNの高い患者群において、低い群に比べ透析脱落率と入院率が高いと報告され⁸⁾、その研究を基に、透析量としてGotchら⁹⁾はKt/Vという概念を提出した。1987年、Twardoskiらは、腹膜平衡試験 (peritoneal equilibration test; PET) を行い簡便な腹膜の機能を調べる検査を考え出した¹⁰⁾。この再現性のあるPETにより、PD患者各個人に合った透析方法の検討や透析量を評価することが可能となった。

1990年代初頭から、低アルブミン血症 (当時は栄養のマーカーとして考えられていた) が血液透析患者の予後と密接に関係していること¹¹⁾が明らかとなり、腎不全患者における栄養障害の改善にも関心が向いた。主観的包括的アセスメント (subjective global assessment; SGA) を用いた欧州と北米の調査報告では、PD患者においても8%が重症、約1/3が中等度までの栄養障害になっていることが明らかになった¹²⁾。そ

表 1 DOQI PD の目標透析量

	Kt/V total	CrCl total (L/wk/1.73 m ²)
CAPD	2.0	60
CCPD	2.1	63
NPD	2.2	65

の原因として透析不足による食慾不振が考えられ、適正透析量が重要視され、そのマーカーとして Kt/V が注目されるようになった。

1997 年、透析患者の予後改善および QOL の改善目的に、創設された米国腎臓財団から、PD の適正透析についてのガイドライン (DOQI) が発表された¹³⁾。これは、先年発表された米国とカナダの 14 施設による共同研究 (CANUSA 研究) が基になっており、CAPD では週当たり Kt/V urea が 2.0 以上、週当たりクレアチンクリアランス 60 L/1.73 m² 以上が目標とされた (表 1)。この目標値は PD 透析量と残腎機能の合算とされた。腹膜透析量と残腎機能の透析量を同等に考えてよいのかという議論はあったが未解決のまま公表された。

3 なぜ日本で硬化性被嚢性腹膜炎が注目されたのか

SEP (のちに encapsulating peritoneal sclerosis; EPS) が日本で注目されたのは、腎移植数が少なく、長期間 PD を続ける患者が多かったためと推測される。日本で SEP に診断治療基準が発表された 96 年に、米国シアトルで開催された annual dialysis conference において、世界の長期 PD 患者の実情が報告された。それによると、オーストラリア、カナダ、イタリア、英国、米国において、8 年以上 PD を継続している患者の割合は 1~4% であり、その変更原因としては腹膜炎が多かった¹⁴⁾。一方、日本の川口らの慈恵医大では、8 年以上 PD 継続患者は 15% と他国に比べ 3 倍から 30 倍多く、その治療変更原因の 50% は除水不全であり、他国の結果とは異なっていた¹⁴⁾。

EPS の発症の原因としては腹膜劣化があげられ、PD 液中の高グルコース、乳酸酸性、ブドウ糖分解産物 (glucose degradation products; GDP) などが原因と推定された。非生理的な腹膜透析液 (PD 液) に長期間暴露されることの影響が大きいと考えられ、より生理的な PD 液の開発が試みられた。特に酸性と GDP は大きな影響があるとされ、ツインバッグを用いた中

性、低 GDP の PD 液が開発され、2001 年に発売された。

当初、日本の EPS の頻度が高く、日本人特有 (?) という見方もあったが、その後欧米でも PD 期間が長くなった患者や腎移植患者に EPS 症例が見られようになり、広く認知されてきた。川口を初め日本人の多くが各章を担当し、2005 年『Peritoneal Dialysis International』に EPS についての supplement が発刊された¹⁵⁾。これは、最近の他国および ISPD などの EPS ガイドラインの基礎となった。

4 残腎機能

1997 年の DOQI のガイドラインの目標値である Kt/V 2.0 以上を試みるも達成できない症例も多くなり、米国では PD 患者の減少となった。2001 年、CANUSA 研究の再解析から、Bargman らは週残腎の GFR が 5 L/1.73 m² 上昇するごとに 12% 死亡率が低下し、腹膜クレアチンクリアランスは死亡率に影響を与えなかったとし、残腎機能は腹膜機能より重要であると報告した¹⁶⁾。これは、DOQI では腹膜機能と残腎機能を同等に考えていたがそうでなかったことを示していた。この頃より残腎機能の重要性が注目されるようになった。同時期にオランダから、HD と PD 導入後 1 年の経過で、PD のほうがより良く残腎機能を保持するという報告がなされた。2002 年にメキシコにおいて、965 名を 1:1 で分け、1 日 4 回、2 L バッグ交換を続けた群と、週当たりクレアチンクリアランスが 60 L/1.73 m² 以上になるよう処方変更した群との前向き無作為比較試験が行われた。2 年間の経過で両群間に死亡率に差を認めなかった¹⁷⁾。このことから、腹膜による小分子クリアランスは予後に与える影響が少ないとされた。

これらより、図 2 に示すような、PD は残腎機能を

PD ↔ 残腎機能

PD と残腎機能は
相互扶助関係にある。

図 2 PD と残腎機能の関係
(Nephrology 2010; 15: S24-31 より)

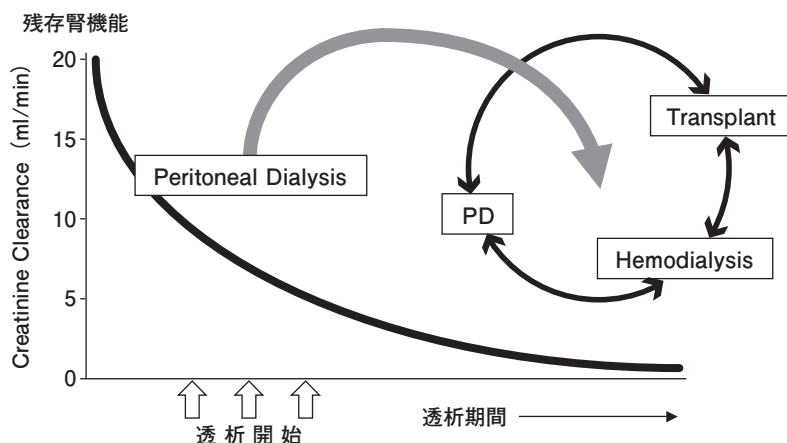


図3 包括的腎代替療法

HDより保持し、残腎機能はPD患者の予後改善に寄与するという相互関係が明らかとなった。いかにPD患者の残腎機能を維持するかが重要な課題となり、また、腎移植が比較的短期間で可能な国では、内シャントなどの作製を必要としないPDをまず行う（PD first）という考えもでてきた（図3）。

5 水分管理

2003年、Nakayamaら¹⁸⁾は、日本の主な施設から203名のPD患者を無作為に抽出して水分状態を検索し、約30%が水分過剰状態にあり、正常群に比べ心胸比が大きく血圧も高いと報告し、PD患者の水分管理について注意を促した。PDは持続的な緩徐な除水などにより、間歇的に除水されるHDより心負荷が少ないという初期の報告がある。残腎機能があるうちはPD患者の水分管理は容易であるが、無尿になるとPD患者の水分管理は塩分制限の遵守などの工夫が生じる。PD開始後、血圧の低下や心胸比の低下などを認めたと報告したLameireは、のちに開始2～3年以降、再び血圧や心胸比が悪化したことを報告している¹⁹⁾。米国からは、心不全の既往のある患者の予後は、PD患者ではHD患者に比べ劣ることが報告²⁰⁾されており、PD患者の死因の約半数は脳・心血管障害でありHDと変わらない。

このようなことから、水分管理はPD治療においても重要である。

6 HD併用療法

本邦では1990年中ごろからPD療法の補完としてHD併用が試みられた²¹⁾。HDを診ている医師がPD

を診ることが多かったことと、いつ腹膜炎で脱落するかわからないなら待機的に内シャントを作製しておいたほうがよいと考えた医師が本邦では多かったのではと推測される。一方、欧米では、1993年に発表された、PD導入期に作製された内シャントは必要な時に使えないか閉塞していたという報告²²⁾に影響され、PD施行中の内シャント作製については消極的である。カナダのPD適正透析のガイドライン²³⁾でも、体液量増多（hypervolemia）項でもHDの使用についても触れられていない。

また、PDを開始してしばらく経つと、腹膜のブドウ糖透過性の亢進により、PD液の浸透圧を維持できなくなり、除水不全となる患者の存在が認識された。そのような患者に、2週間から6カ月の一時的PDの中止・HDの移行を行いその後PDを再開する（peritoneal rest）と、一部の患者の腹膜機能が回復し除水不全が改善するとの報告²⁴⁾があった。患者の「燃え尽き」を防ぐ目的で、PD holidayの意味を含めた腹膜休息という概念が広まった。欧米のperitoneal restは、創傷治癒機転を考えての日数を取って2週間以上HDを行っているが、本邦での腹膜休息は2週から1週にPDを施行しない日を組み込むことが多く、まさにHD併用となっている。HD併用は、PD療法での透析不足および除水不全を補完するばかりではなく、除水不全になりより高度の糖負荷を避ける治療でもある。悪循環を断ち切り、より腹膜機能の維持および体液過多を防ぎ、心・脳血管障害を少なくする可能性が高い治療法である。日本特有の治療と思われるHD併用の効果について、多施設の前向きの研究を行い、今後世界に発信していく必要がある。

7 2009年PDガイドライン発刊²⁵⁾

このガイドラインを策定するさいに、腹膜炎治療をガイドラインに含めるか否かの議論もあった記憶がある。ただし、その時に2006年のアンケート調査で、腹膜炎発症頻度は73.5カ月/回/患者・月と報告されており、すでに国際腹膜透析学会（ISPD）から詳細な良質なガイドライン²⁶⁾がでていた。わが国は、腹膜炎よりも一番のPD離脱原因となっている除水不全とPD治療に関する不安があげられ、PD選択を妨げている(?)EPSをいかに防ぐかに中心がおかれたガイドラインとなった。このガイドラインでは、適正透析の中にKt/V for urea 1.7以上ばかりではなく、適正な水分状態に保つことが強調され、腹膜劣化を判断するためにPETを定期的に、適時行うことが勧められた。そして、長期腹膜透析例あるいは腹膜炎罹患後の例で腹膜劣化の進行が疑われる場合、EPS発症の危険性を考慮して腹膜透析の中止を検討することを勧めた世界初のガイドラインとなった。

8 現状

現在の日本の透析の特徴は、2014年の導入患者の

表2 高齢者にとってPDの利点

1. 通院しなくてもよい
2. 血管アクセスが必要ない
3. どの場所でもできる
4. HDのように回復時間を必要としない
(1回のHDにて平均6時間の回復時間がかかる)
5. 介助者があればどの患者にも可能

平均年齢は69歳、慢性透析患者の平均年齢は67.5歳と高齢化しており、糖尿病は鈍化傾向にあるが2014年の導入患者の43.5%と慢性透析患者の38.1%を占めている²¹⁾。このような状況のため、PDは表2に示すような利点があるにもかかわらず、PD患者が増えない要因となっている。つまり、高齢者は「PDの手技が覚えられない」とか、「核家族化して老々介護となって家庭ではPDが難しい」、また「糖尿病患者では導入時にすでに視力障害がある」などの理由で選択されないことが欧米と同様に多くなる²⁷⁾。また、PD患者数が少ないためにPD治療に係る医療者の経験が少なく、図4に示すような、人は自分に自信がない治療方法は他人に勧めない傾向があり、PD患者は増えず、問題が生じた場合その治療をやめる方向で解決を図る傾向があるため、PD施行期間が短くなっている可能性がある。

9 今後

全国に腹膜透析医学会によって認定されたCAPD研修教育機関が10病院あるが、まだその数は十分ではない。今後、少なくとも透析室のある卒後研修病院ではPD患者の治療も必ず含めることを勧めたい。そして、若い医師にも必ず外来PD患者を診せるようにする。その理由は、HD室に行くと元気なHD患者をみかけることができるが、病棟担当となる若い医師は腹膜炎やPD患者の合併症を診ることが多くなってしまい、入院しない元気なPD患者を診ることが少なく、PDは大変な治療だとの印象を与えないためである。また、それとは別に各地方にPD患者の入院治療がで

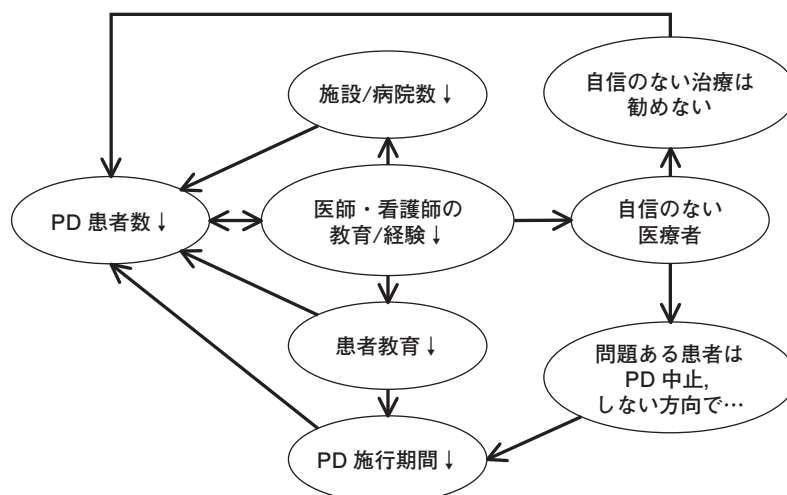


図4 PD患者数が少ないことによる悪循環

きるセンター病院も認定して、24時間すべてのメーカーの患者の不測な事態に対応できるよう国に働きかける。これにより、PD患者も安心して治療を受けることができるようになる。

欧州では assisted PD といい、国が基金を出し、看護師が患者宅へ行きバッグを交換するシステムがある²⁸⁾。その結果、高齢者の PD 治療率が高い。日本でも看護師や一定の PD 治療の教育を受けた人に PD バッグ交換や PD 操作ができる許可を与えて、時間給などでその報酬を支払い、老健施設や介護施設でも PD 治療ができるようなシステム構築することができれば、透析通院に難儀していることが多い高齢者にとって朗報であろう。

腹膜炎もまだ PD 脱落の大きな要因となっている。日本の実情に合った PD 腹膜炎、および出口部感染症の治療と予防に関してのマニュアルかガイドラインを、日本腹膜透析医学会主導のもとで作成することも必要かもしれない。

先年公表された DOPPS 報告では、HD 患者はほとんどの項目で日本は米国や欧州の患者に比べ同等か優れた成績を示していたが、透析間体重増加 5.7% 以上という項目が米国、欧州の 2~3 倍高かった²⁹⁾。これは日本食が味噌と醤油が主体の食事のために塩分過剰摂取になっているのでは考えられている。これと前述の Nakayama らの、日本の PD 患者の 30% は体液過剰との報告を合わせると、Na をよりよく除去できる低 Na PD 液の開発も必要である。HD 併用で基準体重にもっていくことは以前より難しくなくなったが、日々基準体重であることが PD 患者の心血管系への負担が少ないと想像されるからである。

おわりに

日本における CAPD の歴史を簡単にのべ、また一部将来への方向性も示した。近年、欧米では、PD 治療が十分に使われていないことが議論されてきている。他国よりも良質なデバイスが使用可能な日本では、PD 治療が相応しい患者が現行の患者数以上にいるように思われる。本論が PD 治療について考え直す機会になれば幸いである。

文 献

- 1) 野本保夫, 川口良人, 酒井信治, 他: 硬化性被嚢性腹膜炎

(sclerosing encapsulating peritonitis, SEP) 診断・治療指針(案). 透析会誌 1996; 28: 155-163.

- 2) Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, et al.: Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: A report of the Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 20: 420-427.
- 3) Rigby RJ, Hawley CM: Sclerosing peritonitis: The experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 154-159.
- 4) Oreopoulos DG: Peritoneal dialysis in the past 20 years: an exiting journey. *Perit Dial Int* 1998; 19(suppl3): s6-s8.
- 5) Buonocristiani U, Bianchi P, Crozzari M, et al.: A new simple connection system for CAPD. *Int J Nephrol Urol Androl* 1980; 1: 50-53.
- 6) Maiorca R, Cantaluppi A, Cancarini GC, et al.: Prospective controlled trial of a Y-connector and disinfectant to prevent peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1983; ii: G42-44.
- 7) Churchill DN, Taylor DW, Vas SI, et al.: Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): a multicenter randomized clinical trial comparing the Y-connector disinfectant system to standard systems. *Perit Dial Int* 1989; 9: 159-163.
- 8) Lowrie E, Laird N, Parker T, et al.: Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity. *N Engl J Med* 1981; 305: 1176-1181.
- 9) Gotch F, Sargent J: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-534.
- 10) Twardowski ZJ, Nolph K, Khanna R, et al.: Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 138-147.
- 11) Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-482.
- 12) Young GA, Kopple JD, Lindi-Iolm B, et al.: Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: An international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 462-471.
- 13) NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S67-S136.
- 14) Gokal R, Oreopoulos DG: Is long-term technique survival on continuous ambulatory peritoneal dialysis possible? *Perit Dial Int* 1996; 16(6): 553-555.
- 15) Kawaguchi Y, Saito A, Kawanishi H, et al.: Recommendations on the management of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, 2005: diagnosis, predictive markers, treatment, and preventive measures. *Perit Dial Int* 2005; 25: S83-S95.
- 16) Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN: Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc*

- Nephrol 2001; 11 : 2158-2162.
- 17) Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. : Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis : ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 : 1307-1320.
- 18) Nakayama M, Kawaguchi Y : for The Water and Electrolyte Balance Study Group in CAPD. Multicenter survey on hydration status and control of blood pressure in Japanese CAPD patients. *Perit Dial Int* 2002; 22 : 411-414.
- 19) Lameire NH : The Impact of Residual Renal Function on the Adequacy of Peritoneal Dialysis. *Nephron* 1997; 77 : 13-28.
- 20) Stack AG, Molony DA, Rahman NS, et al. : Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int* 2003; 64 : 1071-1079.
- 21) 伊丹儀友 : 腹膜透析 + 血液透析併用療法. 槇野博史, 秋澤忠男, 山縣邦弘編. 腎疾患・透析最新の治療 2014-2016. 東京 : 南江堂, 2014 : 324-326.
- 22) Beckingham IJ, Rouke JS, Bishop MC, et al. : Are back up arteriovenous fistula necessary for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis? *Lancet* 1993; 341 : 12384-1386.
- 23) Blake PG, Bargman JM, Brimble KS, et al. : CLINICAL PRACTICE GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS ON PERITONEAL DIALYSIS ADEQUACY 2011. *Perit Dial Int* 2011; 31 : 218-239.
- 24) De Alvaro F, Castro MJ, Dapena F, et al. : Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hyperpermeability and ultrafiltration failure. Khanna R, Nolph KD, Prowant BF, et al. (eds). *Advances in Peritoneal Dialysis*. Toronto : Peritoneal Dialysis Publications, 1993; 9 : 56-61.
- 25) 2009年版 腹膜透析ガイドライン. 透析会誌 2009; 42 (4) : 285-315.
- 26) Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. : ISPD Ad Hoc Advisory Committee. Peritoneal dialysis-related infections recommendations : 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25 : 107-31.
- 27) Jager KJ, Korevaar JC, Dekker FW, et al. : The effect of contraindications and patient preference on dialysis modality selection in ESRD patients in The Netherlands. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 : 891-899.
- 28) Lobbedez T, Moldovan R, Lecame M, et al. : Assisted peritoneal dialysis. Experience in a French renal department. *Perit Dial Int* 2006; 26 : 671-676.
- 29) 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* 2011; 15 : 727-737.
- 30) Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, et al. : Nonadherence in hemodialysis. associations with mortality, hospitalization, practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 64 : 254-262.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会「2014年度末 わが国の慢性透析療法の現況」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>