

透析患者の残腎機能と病態に与える影響について

稲熊大城

藤田医科大学ばんだね病院内科学講座

key words : 残腎機能, 透析導入, 血液透析, 腹膜透析, インクリメンタル透析

要 旨

透析患者は未だに増加の一途をたどっている。わが国においても年間約4万人の新規透析導入患者が発生する。高齢化, 糖尿病をベースとした慢性腎臓病患者の増加, ならびに心血管病を併存する患者の増加が, 最近の特徴である。透析導入を決定づける絶対的な指標はなく, 尿毒症症状, 各種検査所見, 日常活動度, 認知機能, 合併症ならびに社会背景などを鑑みて, 総合的に導入のタイミングを図る。そのため, 透析導入時のGFRは幅広い分布を示す。

多様化する病態のなかで, 残腎機能に注目が集まっている。透析患者, とくに血液透析患者における残腎機能の測定ならびに評価については, 一定の見解は得られていないが, 1日尿量100 mL未満, あるいはクレアチンクリアランスで $1.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満を残腎なしと定義することが多い。慢性透析患者とはいえ, 残腎機能を有する場合も少なくなく, 残腎機能が廃絶した場合と比較して, さまざまなメリットがある。残腎機能が存在すると, 適切な体液量や電解質バランスの維持, 動脈硬化進行抑制ならびに栄養状態の維持などに関連し, 心血管病発症の予防, ひいては生命予後にも大きく関わってくる。したがって, 残腎機能を維持する工夫がなされている。腹膜透析の実施, 血圧の管理, 貧血管理やRA系抑制薬の使用が有効とする報告がある。また残腎機能の程度に合わせて透析量を増加させるインクリメンタル透析があり, 残腎機能の維持, QOLの向上ならびに予後の改善につなが

るとの報告がある。

はじめに

わが国の透析患者数は約35万人にのぼり, まだ増加しつつある。年間の新規透析導入患者は, 日本透析医学会によると約4万人と報告されている¹⁾。透析導入患者を含めて残腎機能を有する患者数は少ないと考えられる。残腎機能に関する関心が集まり, それを維持することが患者へのベネフィットであることが示されるにつれ, 透析患者における残腎機能の測定, 評価に加え, 残腎機能の維持方法などに関しても, さまざまな知見が得られてきた。以上について概説する。

1 透析導入時の腎機能

一般的に透析導入は, 尿毒症症状の有無, 腎機能低下速度ならびに心血管合併症の有無や程度などを参考に, 患者同意を得たうえで行うが, 腎機能についてはある程度の幅がある。日本透析医学会による「維持血液透析ガイドライン: 血液透析導入」によると, 「 $\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ になった時点で必要性が生じてくる。②ただし実際の血液透析の導入は, 腎不全症候, 日常生活の活動性, 栄養状態を総合的に判断し, それらが透析療法以外に回避できないときに決定する」とされている²⁾。

愛知県透析導入コホートは, 透析導入時をベースラインとして予後を調査した研究である。2011年10月～2013年9月の2年間に, 愛知県下17施設における新規透析導入患者1,520例を登録している³⁾。本コホー

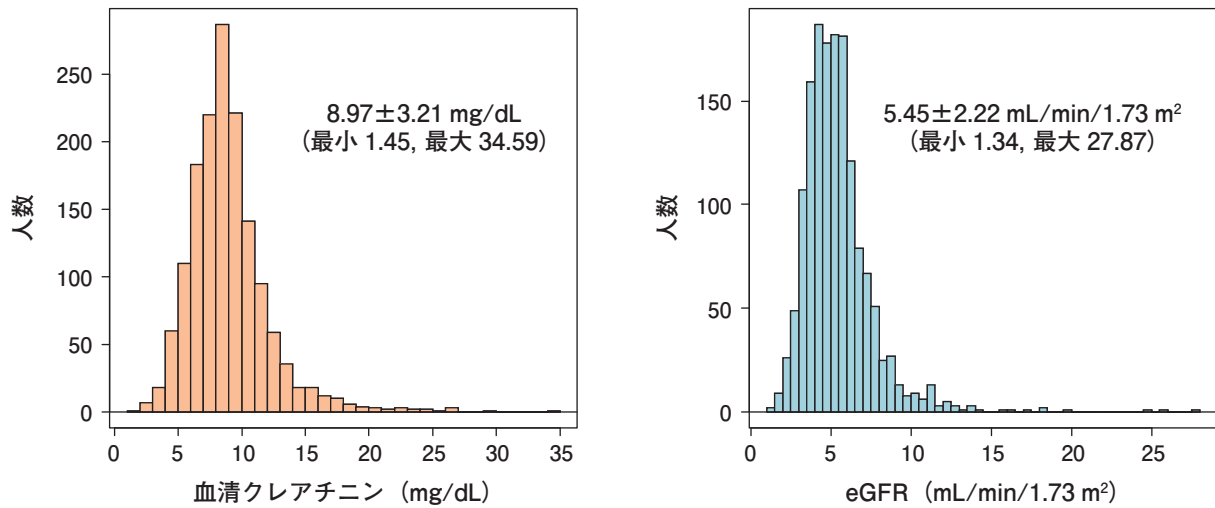


図1 透析導入期の腎機能～AICOPP～
(文献3を改変)

因子	HR	95%CI	P value
eGFR (/10 mL/min/1.73 m ²)	1.637	1.031-2.599	0.037
年齢 (/10 歳)	1.572	1.310-1.887	<0.001
女性	0.619	0.415-0.924	0.019
カールソンスコア	1.158	1.070-1.254	<0.001
収縮期血圧 (/10 mmHg)	0.897	0.836-0.961	0.002
ループ利尿薬	1.625	1.047-2.522	0.031
血清補正カルシウム	1.276	1.06-1.537	0.010

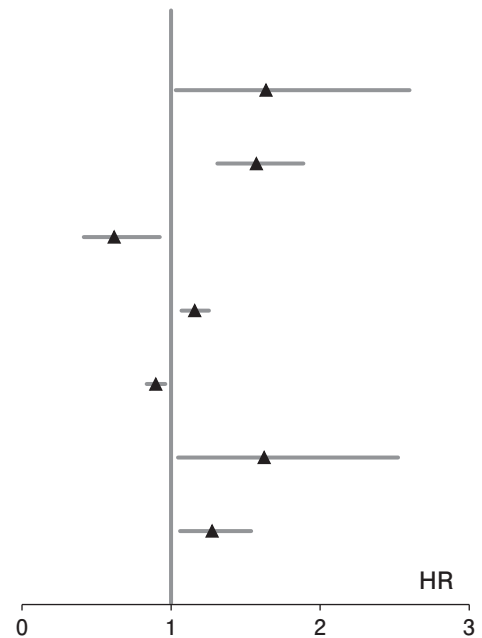
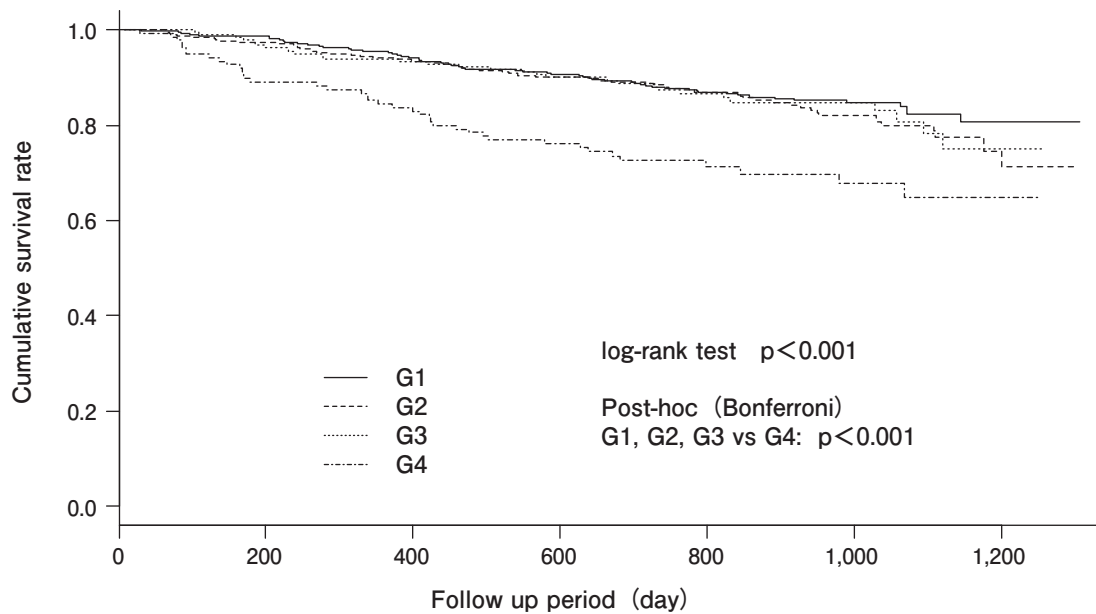


図2 総死亡に対するリスク因子（透析導入期の各種臨床パラメータ）とリスク比（HR; hazard ratio）
(文献4を改変)

トにおける透析導入時の腎機能は、血清クレアチニン 8.97 ± 3.21 mg/dL、eGFR 5.45 ± 2.2 mL/min/1.73 m²、血中尿素窒素 91.8 ± 30.5 mg/dLであった。血清クレアチニン濃度ならびにeGFRの分布を図1に示すが、かなりばらつきがある。透析導入時のeGFRと導入後の生命予後をみた場合、eGFRが低い方が良好であった(図2)。これは、腎機能が高度に低下するまで、全身状態が保たれ、また心血管合併症が出現しないような、尿毒症に耐えうる患者が含まれているためと考えられる。また本コホートにおいて、透析導入直近の

eGFR低下速度と導入後の予後が関連していることを報告している(図3)⁴⁾。おそらくこのeGFR低下は、導入後の残腎機能にも関連していると予想される。したがって、導入後早期の患者において、導入前の状況を把握することは、とくに心血管病発症に関して、より注意が向けられる可能性がある点で重要である。そのためには、透析導入施設と維持透析施設の良好なコミュニケーションが必須となる。

理想的には、尿毒症症状が出現する直前に、患者の十分な理解のうえに透析導入を行うことがスムーズな



G1	555	543	515	463	294	154	30
G2	417	402	377	339	220	131	23
G3	183	174	167	154	99	56	10
G4	137	120	111	92	55	34	5

図3 透析導入3カ月前と透析導入期 eGFR との変化量別の総死亡の比較

(G1: 2 mL/min/1.73 m² 未満, G2: 2~4 mL/min/1.73 m², G3: 4~6 mL/min/1.73 m², G4: 6 mL/min/1.73 m² より大)
(文献4を改変)

移行につながると考えられる。また低下した腎機能を補完する形で透析を開始し、残腎機能に合わせて段階的に透析量（透析回数ならびに時間など）を増やしていくインクリメンタル透析療法がある⁵⁾。本療法の目的の一つに、残腎機能の維持があげられる。また残腎機能のある透析導入前に腎移植（先行的腎移植）を行うことで、急性拒絶ならびにグラフトロスに至るリスクが低減される⁶⁾。

2 残腎機能の意味合い

透析患者において残腎を維持することには、さまざまな目的がある⁷⁾。腎は主たる排泄機能の他、エリスロポイエチンの産生分泌、ビタミンD活性化などの内分泌機能を備え、また適正な血圧維持に大きな役割を果たす。残腎機能の低下によって、さまざまな病態が引き起こされる（図4）⁷⁾。先述のように残腎機能は0に至る前に透析を導入されるが、残腎機能の維持は透析期において、尿量確保による適切な体液量維持、蛋白結合した溶質の除去、中分子量物質の除去、血清リンならびにカリウム管理、血圧管理ならびに貧血管管理などに有利である⁷⁾。さらに、生命予後に関わって

くるとの報告がある。

残腎機能の有無は、透析患者の体液バランスを維持するうえで非常に重要である。とくに腹膜透析患者において残腎機能の果たす役割が大きいことは、CANUSA研究の結果にも示されている⁸⁾。慢性的な体液量過剰は左室肥大をもたらす、心血管合併症の発症、さらには生命予後を脅かすに至る。左室肥大に関しては、腎性貧血の関与も大きい。残腎機能があるほど内因性エリスロポイエチンの産生能が保たれ、薬剤としてESAの補充で貧血管管理が可能となる。しかしながら、残腎の低下に伴いESA用量が増加することで、貧血管管理が簡単ではない症例も出てくる。ただし、最近ではHIF-PH阻害薬の使用頻度が増えたため、貧血管管理がより簡便となる可能性もあり、今後の左室肥大への影響に注目したい。

蛋白結合した uremic toxin ならびに中分子量物質の除去に残腎機能の存在は極めて大きい。これらは炎症や低栄養に結びつくさまざまな悪影響を生体にもたらす。炎症ならびに低栄養もまた、心血管病発症や生命予後にも大きく影響することがわかっている。

リンは透析されにくいミネラルの一つであり、残腎

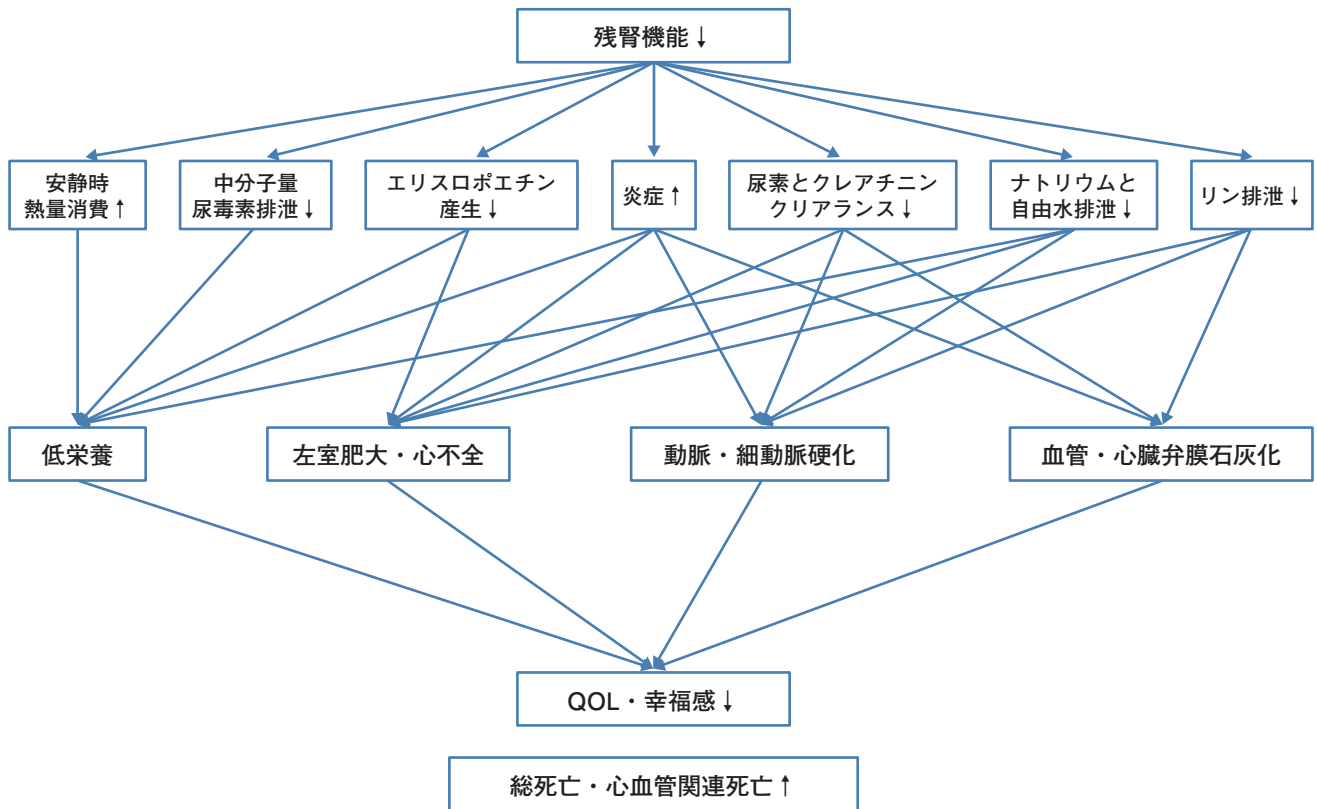


図4 残腎機能の低下が引き起こす各種病態 (文献7を改変)

の有無が血清レベルを含めて大きく影響する。透析で除去できるリンは、通常4時間の血液透析では約1gとされるので、残腎機能の程度によってリン吸着薬の使用が必要とされる。しかしながら、リン吸着薬には消化器系の副作用やピルバーデンの問題から、使用が制限される患者も少なくなく、目的とする血清レベルを達成できないこともある。不良なリン管理は、血管や心臓弁膜の石灰化をもたらし、心血管病発症や生命予後に関連する⁹⁾。以上のことから、仮に透析療法を導入しても、残腎を可能な限り維持していくという考え方が必要である。

3 透析患者の残腎測定

まず始めに、残腎機能に関する統一された定義はない。ADEMEX研究ではGFR 1 mL/min/1.73 m²未満を残腎機能がないと定義された¹⁰⁾。しかしながら、1日尿量 100 mL 未満あるいはクレアチニンクリアランスで 1.0 mL/min/1.73 m² 未満を残腎なしと定義する場合もある。一般的には腹膜透析患者の方が、透析導入後の残腎機能が維持される。また腹膜透析前と比較し、腹膜透析開始後の腎機能低下は緩やかとの報告もあり、

eGFRについて、開始前の -0.59 ± 0.55 mL/min/1.73 m²/月に対し、開始後は -0.21 ± 0.30 vs -0.59 ± 0.55 mL/min/1.73 m²/月であった¹¹⁾。

透析患者の残腎機能には、クレアチニンクリアランス、尿素クリアランスあるいはクレアチニンクリアランスと尿素クリアランスの平均などが測定されてきたが、透析などのさまざまな影響を受ける。したがって、理論上はイヌリンクリアランスを測定することが、正確な残腎機能を反映するが、実臨床においては汎用性に欠ける。腹膜透析は持続的な治療であるため、残腎機能の測定タイミングはさほど問題にならない。一方、血液透析では、どの時点で採尿採血をするのが正確か、十分なコンセンサスは得られていない。透析セッション間での採尿にすると、その中間点での採血は、外来通院中の患者ではその時点での来院が必要となる。したがって、透析治療中に採尿を行い、透析前後の血清クレアチニンならびに尿素窒素の平均を用いる方法は現実的である。

内因性の溶質のうち、糸球体で濾過されるが尿細管で分泌されず、GFRと相関性の比較的高いバイオマーカーとして、 β_2 ミクログロブリン、シスタチンC

もある。さらに残腎保護には有用であることは十分認識されている¹⁷⁾。しかしながら、患者への十分な情報提供ならびに患者からの理解が不可欠であり、全症例に適応できない。また先述したように、腹膜透析では残腎機能の評価が比較的容易であるが、間欠的治療である血液透析の場合、正確な残腎機能の評価が少々難しい。

終わりに

透析患者における残腎機能に関しては、その評価を含めてスタンダードに乏しい。しかしながら、インクリメンタル透析などの考え方を含めて、残腎機能を保持することの有用性は認識されてきた。今後はさらに質の良い研究が行われ、エビデンスの構築につながり、最終的には患者の予後ならびにQOLの改善をもたらすことに期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) わが国の慢性透析療法の現況 (2020年12月31日現在) 透析会誌 2021; 54(12): 611-657.
- 2) Watanabe Y, Yamagata K, Nishi S, et al. : Japanese society for dialysis therapy clinical guideline for "hemodialysis initiation for maintenance hemodialysis". Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2015; 19 Suppl 1 : 93-107.
- 3) Hishida M, Tamai H, Morinaga T, et al. : Aichi cohort study of the prognosis in patients newly initiated into dialysis (AICOPP) : baseline characteristics and trends observed in diabetic nephropathy. Clinical and experimental nephrology. 2016; 20(5) : 795-807.
- 4) Inaguma D, Murata M, Tanaka A, et al. : Relationship between mortality and speed of eGFR decline in the 3 months prior to dialysis initiation. Clinical and experimental nephrology 2017; 21(1) : 159-168.
- 5) Golper TA : Incremental dialysis : review of recent literature. Current opinion in nephrology and hypertension 2017; 26(6) : 543-547.
- 6) Rana Magar R, Knight S, Stojanovic J, et al. : Is Preemptive Kidney Transplantation Associated With Improved Outcomes when Compared to Non-preemptive Kidney Transplantation in

Children? A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 2022; 35 : 10315.

- 7) Wang AY, Lai KN : The importance of residual renal function in dialysis patients. Kidney international 2006; 69(10) : 1726-1732.
- 8) Fung L, Pollock CA, Caterson RJ, et al. : Dialysis adequacy and nutrition determine prognosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 1996; 7(5) : 737-744.
- 9) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2004; 15(8) : 2208-2218.
- 10) 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. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2002; 13(5) : 1307-1320.
- 11) He L, Liu X, Li Z, et al. : Rate of Decline of Residual Kidney Function Before and After the Start of Peritoneal Dialysis. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2016; 36(3) : 334-339.
- 12) Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. : Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. Kidney international 2009; 75(6) : 652-660.
- 13) White CA, Ghazan-Shahi S, Adams MA : b-Trace protein : a marker of GFR and other biological pathways. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2015; 65(1) : 131-146.
- 14) Li T, Wilcox CS, Lipkowitz MS, et al. : Rationale and Strategies for Preserving Residual Kidney Function in Dialysis Patients. American journal of nephrology. 2019; 50(6) : 411-421.
- 15) Liao CT, Shiao CC, Huang JW, et al. : Predictors of faster decline of residual renal function in Taiwanese peritoneal dialysis patients. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2008; 28 Suppl 3 : S191-195.
- 16) Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, et al. : Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2007; 49(3) : 426-431.
- 17) Mathew AT, Obi Y, Rhee CM, et al. : Incremental dialysis for preserving residual kidney function-Does one size fit all when initiating dialysis? Seminars in dialysis 2018; 31(4) : 343-352.