

愛知県の透析医療30年を振り返って

名古屋大学大幸医療センター 前田 憲志

<はじめに>

愛知県透析医会設立20年を迎えられ、おめでとうございます。この機会に、愛知県での透析療法の生い立ちから今日まで、透析を通して私が学んだことを、個人的な視野で振り返って見たいと思います。まだまだ改善を続けなければならない透析医療の、今後の発展に少しでもお役に立てば幸いです。

1. 臨床医、コメディカルスタッフの観察力が出発点

昭和40年、小林快三先生によってkolff型人工腎臓が名古屋大学分院に導入されたのが、この地方での血液透析療法導入の最初であったと思う。充填血液量が多かったこと、透析能率が充分引き出せなかったこと、健康保険の適応がなかったこと、などのために、この装置で慢性透析を長期に実施するまでには至らなかった。その後昭和43年には、加藤克己先生らのご努力によって、患者さんからkiil型人工腎臓のご寄付を受け、慢性治療が開始された。この当時、全てが手探りで、少しでも長い延命を計るため、治療の実際は、臨床医やコメディカルスタッフの観察による直感に頼るしかなかった。体重増加も週初めで3kg以内の症例が、心不全の頻度が少なく良好であることや、無尿例で1kg未満の体重増加の症例は、かえって予後不良であることが見いだされていた。近年、多数例での日本透析医学会の統計調査の解析で、ほぼ同じ範囲が至適範囲であることが科学的に証明された。この頃は、除水率も溶質除去効率も低く、死亡の原因が、溶質除去不足が主因なのか除水不良が問題なのかを知る目的もあって、除水のための治療—ECUM—を行った。

1) Extra-Corporeal Ultrafiltration Method(ECUM)

Kiil型透析器のみを用い、透析液を用いず、除水のみを行った。その特徴は次の通りであった。①Kiil型透析器で、1時間あたり500-600mlの限外濾過が、急速な目づまりを起こすことなく可能であり、心不全の治療に有効であった。②溶質の濃度に変化を与えないため、循環状態が安定しており、急激な血圧低下を招かない。(後に、循環状態の安定には、透析液からの酢酸の供給、温度の付加、ドの混入がないことも要因に加えられた。)③基礎体重の設定に利用され得る。

2) 家庭透析の開始

透析ベッドは当初2床であり、対象患者数が多いため、十分な治療が行えなかった。週3回の治療を長期に行うため、1969年の4月に、国産の透析液供給装置を用いて家庭透析が開始され、その結果が、1971年の日本腎臓学会誌に纏められている。当時、家庭透析について次のような特徴が認められていた。①出来るだけ長く、または頻回(隔日)での十分な透析治療は、予後が良い。②自分で自分の身体を管理する自覚が、予後の改善に繋がる。③透析計画が自由で、社会復帰に適している。④自己穿刺することにより、シャントが長持ちする。⑤介助者に対する負担が大きい、家庭の絆はより強固になる。また、短所として次のような項目が考えられた。①介助者に負担が掛かる。②光熱水道料などの負担が施設透析より増える。③緊急時の対応が心配である。④家庭透析用の専用装置(自動開始準備、自動洗浄・消毒などの機能を有するもの)が作られていない。本年4月、やっと健康保険へ収載されたが、普及のためにはまだ多くの改善がなされねばならない。

3) Cell Wash Dialysis

細胞内からの物質移動を促進出来ないかと考え、透析液Na濃度を交互に増減させて高浸透圧によって細胞を収縮させる目的でCell Wash Dialysisが検討された。尿素の様な小分子物質については、また細胞内にもどってしまうため、物質移動促進効果はあまり認められなかったが、糖尿病腎症の様な病変部分への血流が低下し、その部に浮腫を生じ、組織クリアランスの低下した部位を有する症例には、病変部の浮腫を軽減し、組織クリアランスを増加させ、狭心症発作の減少、末梢での血流の改善など、病変部位の血流途絶を抑制する効果が観察された。

糖尿病症例や高齢者への応用が期待される。以下に、今後も検討すべき課題について、列挙する。①糖尿病症例などでの、冠不全による狭心症発作及び心筋梗塞の頻度の検討。②糖尿病症例などでの、末梢血管閉塞による壊疽の発現頻度の比較。③インシュリンクランプ法による、インシュリン抵抗性の比較。④長期の生命予後の比較

このように臨床研究の第一歩は、臨床に従事する医療従事者が患者さんの立場に立って観察し、感覚的に方向を定めることが重要であり、これこそが正しい認識である事が多い。しかしそれだけに留まらず、この段階で提起された課題が、第2段階としてより高度な研究に移行し、第3段階として病態が解明され、これに基づき、治療法や治療機器の開発に繋げる第4段階へとステップアップする思考と、システムの開発が必要である。

2. 第3・4段階の研究成果

1) Push/Pull Hemodiafiltration

高分子物質の蓄積によって透析アミロイド症などの合併症が生ずる。そこで、2-ミクログロブリンなどの高分子物質を、効率よく自動的に除去する方法として、新里高弘先生によって理論的に考えられ、装置が作られ、実用化された。当初は1回30liter程度の濾過が行われたが、現在では、少量頻回の濾過と、膜間圧力差を一定にする濾過法の開発によって、1回100literの濾過が可能となっている。この方法で治療を続けた場合、透析アミロイド症に伴う諸症状が改善されることが、幾つかの施設から報告されている。最近、ON-line HDF用装置もわが国で認可され、今後、Push/Pull HDFとともにアミロイド症の進展防止効果や長期予後について多数例で評価されるようになっていくと考えられる。

2) 透析アミロイド症の病因について

透析アミロイド症の発症が合併症として重要な問題となり始めたころ新生会第一病院の小川洋史先生によって手根管症候群の手術例では血清の2次元電気泳動によって正常より等電点が酸性側に変位した β 2-ミクログロブリン(修飾 β MG)が全例に存在することが見いだされた。この変位が何かについては、宮田敏男先生によって明らかにされた。①修飾 β MGの生物活性の評価 修飾 β MGは、正常 β MGでは見られない単球に対する走化性を発揮する。また、マクロファージに作用して、 $1L-1\beta$ ・ $TNF\alpha$ の産生亢進を生じさせることが明らかにされた。②修飾 β MGの分子構造上の解明 修飾 β MGは糖化を受けており、N末端のイソロイシンと多くのリジン残基が、アマドリ転移生成物による修飾を受けていることが明らかにされ、糖化最終産物(AGE)ないしその過程で生成される物質が、透析アミロイド症の発症・進展に関与する可能性が示された。③骨病変の発症機序 骨嚢胞の生成には、滑膜が骨を融解させてその中に陥入するのではないかと考えられた。実際、修飾 β MGを骨薄切切片に作用させ破骨細胞の機能をみると、正常 β MGに比べて骨融解性が大きいことが認められた。また、滑膜線維芽細胞からのコラゲナーゼ産生も亢進することが明らかにされ、基質の分解も促進され易い状態にあることが明らかにされた。④Oxidative Stressによる病変への発展 透析アミロイドーシスが糖化による修飾を受けた β MGが原因とすれば、糖尿病症例でより多く発現するはずであるが必ずしもそうではなく、当初から糖化のみの変化でない可能性が考えられていた。ところで、AGEの生成過程が明らかにされるなかで、主として糖化反応によって生成されるものにはピラリン、クロスリンがあり、もう一つの経路として、二価金属イオン共存下での酸化反応によって生成される中間代謝物グリオキサール、メチルグリオキサールなどを介して、ペントシジン、グリオキサールリジンダイマー(GOLD)、メチルグリオキサールリジンダイマー(MOLD)などが生成されている。また、アスコルビン酸-デヒドロアスコルビン酸系や脂質系では、4-ヒドロキシ-2-ノネナール(HNE)も生成される。これらの代謝産物は、生体のoxidative stressの結果、産生される。さらに、腎不全や糖尿病では生体の還元予備能が低下しており、生成される活性酸素種を十分に消去できず、上記のカルボニル化合物産生の増加を招いている。また障害を受けた変性蛋白の処理機能も低下しているこれらのoxidative stressが相乗効果を発揮し、透析アミロイドーシス発症に関与していることが推測される。

3. 多数例データ解析の重要性

1990年以降、日本透析医学会の統計調査を私共のところで行うこととなり、山崎親雄先生の強力な支援によって開始された。最初はこれらのデータから、それほど多くの予後要因が検出されるとは予想しなかったが、中井滋先生の努力によって次々と新しい知見が得られている。

1) 慢性透析の予後要因

生命予後に関係する予後要因と、各々の死亡危険の最も低い至適範囲は次の通りである。①1回透析時間:5時間以上(週3回透析)②体重減少率:4%以上6%未満(週第1透析日)③標準化透析量(Kt/v):1.6以上④%クレアチニン産生速度:100%以上⑤血清アルブミン濃度:4.0g/dl以上(透析前)⑥血清磷濃度:4.0以上6.0mg/dl未満(透析前)⑦β2-ミクログロブリン濃度:30mg/l以下(透析前)⑧ヘマトクリット値:30-35%(透析前)⑨心胸比:50%未満(透析前)⑩平均血圧:100-120mmHg(透析前)

2) データベース作成とEBM

統計調査を通じて集積された多数例のデータベースの解析によって治療法の評価とさらにより良い方向を探ることの重要性を認識することが出来た。最近、Evidence Based Medicine(EBM)の重要性が叫ばれているが、我が国の透析症例のデータベースを用いて、最適治療条件を求め、個々の症例に適応させることは、治療の無駄を省き、過去の経験を次の症例に反映する方法として、きわめて合理的でかつ重要である。

4. 愛知腎臓財団の活動

腎臓病の地域腎不全対策の推進を目的として太田裕祥先生、太田和宏先生らのご努力下、財団法人愛知県腎不全対策協会が昭和46年6月に発足した。また、移植腎提供の円滑化を計る目的で三重県、岐阜県、愛知県、名古屋市の行政機関の賛同のもとに、昭和53年4月、任意団体として「東海腎臓バンク」が設立された。その後、愛知県腎不全対策協会は、昭和62年4月に定款の一部を変更して、「財団法人愛知腎臓財団」となった。主たる活動としては、腎臓病の予防・腎移植の推進・透析療法の普及と標準化・患者登録・研究助成などが行われ、「愛知県方式」として、この地方における腎臓病治療の発展に大きな力となってきている。

1) 腎移植の推進

愛知県および名古屋市の援助のもと、腎提供数についても移植数についても、日本一の献腎移植県に成長した。現在では、全国腎移植ネットワークが設立され、これと協調して腎移植の推進に貢献している。

2) 透析療法の普及・推進

腎移植の推進と併せて、適正な透析医療の普及も、腎臓財団の重要な課題であった。研究と臨床のバランスがとれた発展は、財団と共に歩んだ愛知県透析医学会の誇りでもある。

3) 透析療法導入期の審査

透析療法導入の公正を期す目的で、昭和58年4月より、愛知県・名古屋市の共同事業として更生医療審査委員会が発足し、透析導入の適正化に大きな役割を果たしてきている。委員は愛知県医師会の推薦を受け、現在の委員長は天野泉先生である。またこの事業は、(社)日本透析医学会の事業の一部となっている。

4) 研究助成

財団発足当時から、腎疾患に対する研究助成が続けられてきている。腎臓病・腎不全・透析療法・腎移植の各分野にわたって重要な研究が助成されてきており、この地方の研究水準を高めるのに大きく貢献している。毎年6月頃、前年度の研究助成課題の研究発表会が行われているが、年々研究発表の水準が高くなってきており、助成課題の中から幾つかの重要な研究成果が臨床に応用されている。

5. これからの腎不全対策

1) 保存期腎不全症例の治療

我が国の透析症例数は、依然として増加をし続けている。透析導入を出来るだけ少なくするためにも、保存期の積極的治療が重要視される必要がある。保存期腎不全症例については詳細な把握が行われておらず、標準的管理方式も確立していない。全国の保存期腎不全症例に関する受療者数の推計では、血清クレアチニン濃度2.0mg/dl以上の症例は約15万人とされ、このうち慢性腎炎の症例が4.5万人、糖尿病4.5万人と計算されている。保存期腎不全症例は腎機能保持を目的として次のように治療されている。①低蛋白食の推進 腎機能の程度によるが、0.6g/kg/dayの蛋白食を目標として開始する。腎機能がさらに低下した段階では、0.5g/kg/day以下を目標とする。②客観的指標による管理 24時間蓄尿を行い、蛋白摂取量・筋肉量・Na排泄量を算出し、目標値に徐々に近づける。③Na尿中排泄量を6g/day以下に保つ。④血清燐濃度を正常範囲に保つ。⑤ヘマトリット値を35%以上に保つよう、鉄剤・エリスロポエチン製剤を投与する。⑥血圧を125/75mmHg程度に保つ。これらの目標値についても、今後大規模なデータベースによって確認し、個々の症例の特徴に応じた至適条件が求められねばならない。

2) 保存期腎不全のデータベースの作成

保存期腎不全症例について全国の施設に調査を御願いし、3年間で12,000人のデータが集められ、解析された。この方法では、個々の症例について詳細なデータを記入頂くことは難しく、本格的なデータベース作成を推進する事が重要である。

3) 保存期腎不全の降圧療法

前述の保存期腎不全調査の解析結果から、性別、年齢、原疾患、調査時の血圧の影響を数学的に除外して検討した結果、降圧薬の種類によって腎機能の保持効果に差が認められた。ACE阻害薬については、従来からの報告のように、透析導入の危険を他の薬剤服用群に比べて0.56倍に低下させることが明らかとなっている。しかし、その他の薬剤については、従来の常識とかなり異なった成績が得られている。今後詳細な前向き調査が必要であるが、降圧効果・副作用・腎機能保持効果の三点について、長期使用に耐える最も適切な組み合わせが検討されるべきである。

4) 透析療法での未解決の問題

①還元予備能低下に対する対策 長期透析療法での慢性合併症の発症の根源に、生体の還元予備能の低下が存在していることは先にも述べた。これとともに、腎が還元予備能保持に重要な機能を有していることも明らかとなってきた。透析アミロイド症の他、動脈硬化・関節症・骨粗鬆症などの発症・進展にも還元予備能の低下が重要な役割を有している可能性が考えられる。簡便な臨床検査として、還元予備能を測定する方法の実用化が望まれる。高齢者の病変への関連もあり、重要な課題である。②脂溶性物質の除去 フラン脂肪酸、レチノールなどの除去も現在の水溶性物質の透析法では除去不能であり、今後の重要な課題である。③透析頻度の問題 透析頻度を増やすことによって生命予後を延長し、合併症を減少させることが出来ると考えられる。daily hemodialysisの検討も始められており、医療経済上の問題も含めて重要な検討問題となると考えられる。

<おわりに>

愛知県では、腎疾患関連の医師や医療機関および行政の相互の協力によって多くの成果が得られて、これは「愛知県方式」として世の中に知られるところになった。今回は、こうした中で、大学人であるという立場から主として研究を中心に、自分自身の透析に関与した30年を振り返ってみた。しかしながらまだ多くの解決せねばならない課題が残されている。たとえば、IgA腎症の原因究明やその治療、糖尿病性腎症の発症や進展防止などがそれである。今後、さらに多くの人たちが、確固たる協力体制の基に、これらの難題の解決に向けて邁進されることを願うものである。

目次にもどる