

慢性腎臓病に対する透析療法の進歩と課題

山 本 卓

新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部

Blood Purification Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease

Suguru YAMAMOTO

Division of Blood Purification Therapy, Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

透析療法は本邦で実用されて 50 年以上が経過し、いまや一般的な治療となった。しかし、生命予後の改善、腎臓病関連疾患の予防は未だ十分ではなく、さらなる治療法の進歩が必要となる。尿毒症物質の蓄積は透析患者の生命予後や心血管病をはじめとする合併症に関連すると考えられ、特に蛋白結合尿毒症物質は現行の透析療法では十分除去できず、細胞・組織への影響も強い。そのため蛋白結合尿毒症物質の除去を向上するなど新たな取り組みが必要であり、吸着を原理とした血液浄化療法の提案を行っている。血液浄化療法の進歩により、透析患者の生命予後だけでなく ADL/QOL を改善できると信じて診療・研究を続けていきたい。

キーワード：hemodialysis, adsorption, uremic toxins, chronic kidney disease

緒 言

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) が進行し、尿毒症症状の出現、日常生活動作 (activity of daily living: ADL) の障害、栄養状態の悪化により腎代替療法が必要となる。腎代替療法、特に血液透析は治療法の進歩・普及により日常的な治療となり、生命維持が可能となったが、腎臓病関連疾患への対策は十分ではなく、透析患者の生命予後の悪化だけでなく生活の質 (quality of life: QOL) や ADL を損なうことが問題となっている。本稿では現行の血液透析の問題点とそれに対する取り組みについて自験例を含めて概説する。

透析療法の進歩と問題点

腎代替療法は血液透析、腹膜透析、腎移植に大別され、本邦では血液透析患者の割合が圧倒的に多い。その理由は明らかではないが、本来腎代替療法は末期腎臓病患者の体調や QOL を考慮してその都度適切な治療を提供すべきだと考える。今後、腎臓病患者が医療従事者と相談のうえ偏りなく適切な腎代替療法を選択できる医療を提供することが求められる。

血液透析は内シャントをはじめとしたバスキュラーアクセスを使用して、2つのルートを確保し、一方から脱血し、ダイアライザーを通過する際に尿毒症物質の除去、電解質・酸塩基平衡の補正、

Reprint requests to: Suguru YAMAMOTO
Division of Blood Purification Therapy,
Niigata University Medical and Dental Hospital,
1-754 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8520, Japan.

別刷請求先：〒 951-8520 新潟市中央区旭町通 1-754
新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部

山 本 卓

除水を行い、もう一方のルートへ返血することを繰り返す。一般的には週3回、一回3-5時間行うことで最低限の腎機能を代替すると考えられる。本邦で血液透析が導入され50年以上が経過するが、その間、コルフ型、キール型を経て現在の中空糸型、さらにその機能も進歩してlow-flux膜からhigh-flux膜に進歩することで、尿素窒素などの小分子量物質、 β_2 -ミクログロブリン(β_2 -m)などの中分子量物質の除去や生体適合性は著明に改善した。黎明期では新潟大学や信楽園病院他、新潟県の寄与は大きかったと考える(図1)。

また他の血液浄化の進歩も認める。 β_2 -m 吸着カラムは通常のダイアライザーと直列に接続する直接血液灌流であり、中に含まれるヘキサデシル基固定セルロースビーズが β_2 -m を選択的に吸着することにより透析アミロイドーシスの治療に使用される¹⁾。また近年オンライン血液透析濾過という血液透析に濾過の機能が追加された血液浄化療法はより中分子量物質の除去が可能となり、透析中低血圧を予防することから年々普及している。様々な治療法の進歩の結果、小分子量物質の除去の指標となるKt/V ureaは本邦の8

割以上の患者で生命予後がよいとされる1.2以上を保っている²⁾。また日本透析医学会による全国調査で、中分子尿毒症物質である β_2 -mのクリアランスも10年間で向上していることが明らかになった³⁾。

以上のように50年以上にわたる血液透析療法の進歩により小中分子量物質の除去が向上したが、未だに透析患者の生命予後、心血管病、感染症、悪性腫瘍をはじめとする全身疾患による死亡頻度は一般人口と比較して著しく高い⁴⁾。そのため小中分子量物質以外の何らかの腎臓病固有の因子が影響していると考えられる。

蛋白結合尿毒症物質

尿毒症物質は以下のように定義される。1. 腎機能障害の進行に伴い血中濃度が増加する。2. 血中濃度の定量が可能である。3. 血中濃度の増加と尿毒症症状の関連を認める。4. 腎臓病患者レベルの濃度増加は尿毒症に関連した症状を来す。尿毒症物質は分子量と蛋白結合性から水溶性低分子、中分子、蛋白結合分子に分類される。蛋

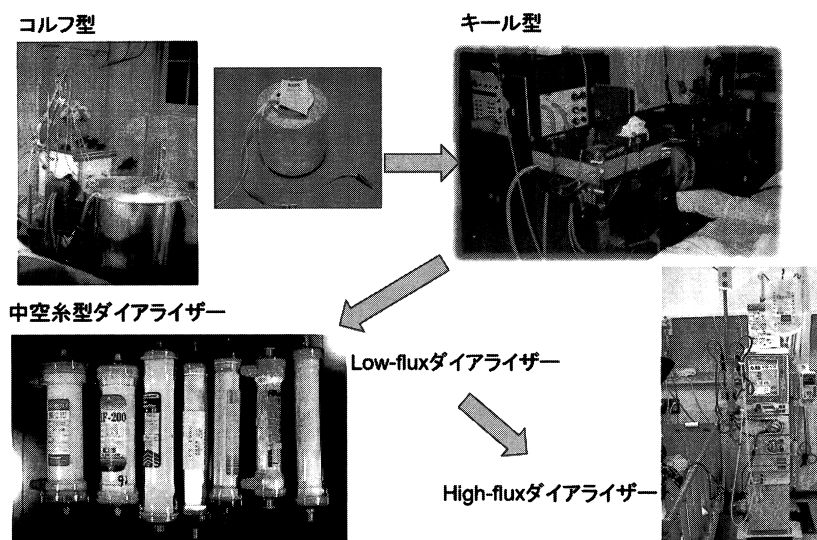


図1 血液透析の進歩

血液浄化で重要な透析器はコルフ型、キール型を経て現在の中空糸型、さらにその機能も進歩してlow-flux膜からhigh-flux膜に進歩することで、尿素窒素などの小分子量物質、 β_2 -ミクログロブリンなどの中分子量物質の除去や生体適合性は著明に改善した。

白結合尿毒症物質はアルブミンなどの高分子量蛋白質と血中で高率に結合することにより、現行の血液透析では除去されにくい。実際に蛋白結合尿毒症物質の一つであるインドキシル硫酸の蛋白結合率は98%であり、通常の血液透析では32%しか除去されない⁵⁾。

CKDは動脈硬化、血管石灰化に起因する心血管病のリスクファクターである。蛋白結合性の高いインドキシル硫酸、p-クレシル硫酸、インドール酢酸はCKDの進行に伴い血中濃度が増加し、生命予後、心血管病に関連すると報告されている^{6)~8)}。基礎研究では動脈硬化マウスモデルであるアポリポ蛋白質Eノックアウトマウスに腎垂全摘を行うと動脈硬化が著しく進展する⁹⁾。動脈硬化病変内マクロファージは腎障害により炎症性M1フェノタイプが増加し、抗炎症のM2マクロファージが減少することでマクロファージの泡沫細胞化、プラークの増加を変化させることが示された。そのメカニズムとして我々はレニン-アンギオテンシン系¹⁰⁾、peroxisome proliferator-activated receptor γ ¹¹⁾の他、インドキシル硫酸⁹⁾が影響していることを同実験モデルで明らかにした。インドキシル硫酸はマクロファージと直接反応することでインターロイキン 1β 、腫瘍壊死因子 α などの炎症性サイトカインや活性酸素の産生を増加させた¹²⁾。

またインドキシル硫酸と反応したマクロファージはhigh density lipoprotein (HDL) コレステロールと反応した際に細胞内から脂質の放出(コレステロールイーフラックス)が低下することが明らかとなった¹²⁾。CKDはHDLの機能異常も来し、マクロファージ泡沫細胞化に影響している。血液透析患者血漿から精製したHDLは非腎臓病由来HDLと比較してマクロファージコレステロールイーフラックスが低下した¹³⁾。またこれまで抗炎症作用があるとされていたHDLであるが、透析患者由来HDLはむしろマクロファージの炎症反応や単球の走化性を増強した¹³⁾。

以上から、腎臓病で増加するインドキシル硫酸をはじめとする蛋白結合尿毒症物質はマクロファージやHDLに作用することでそれぞれの機能異常を引き起こし、泡沫細胞化を促進するのではないかと考えた¹⁴⁾(図2)。

蛋白結合尿毒症物質の除去効率を向上する 取り組み

これまでの基礎・臨床研究からCKD関連疾患に影響する因子の一つにインドキシル硫酸をはじめとする蛋白結合尿毒症物質の蓄積と組織への作用が考えられる。透析患者の蛋白結合尿毒症物質

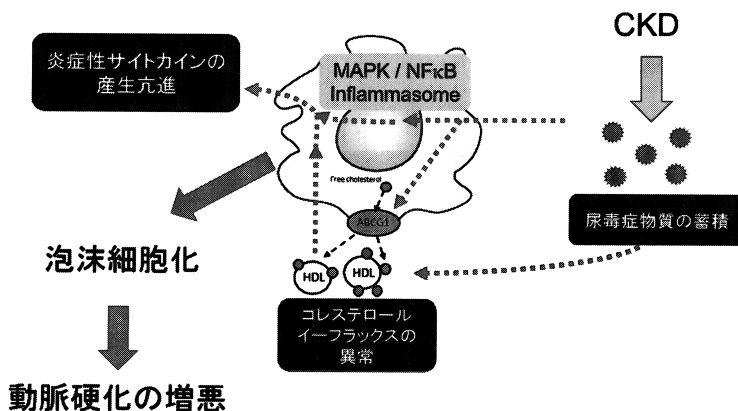


図2 腎臓病で増悪するマクロファージ泡沫細胞化に関与する尿毒症物質

CKDで増加するインドキシル硫酸をはじめとする尿毒症物質はマクロファージに直接作用することで炎症反応や脂質排泄障害を来す。また腎臓病患者HDLはマクロファージに炎症を促進させ、細胞からの脂質引き抜き能が低下する。慢性腎臓病はマクロファージとHDLそれぞれに直接的に作用することでそれぞれの機能異常を引き起こす結果、泡沫細胞化を促進する。

を減少させた結果、臨床的ハードアウトカムが減少したという報告は現時点ではないが、それらの分子を減少させる取り組みは次世代血液浄化療法として必要であると考え、これまで血液透析濾過などいくつかの血液浄化療法による除去効率の改善が報告されたが、その効果は大きくなく、臨床的に心血管病をはじめとするCKD関連疾患を解決するのに十分だとは考えにくい。その点で、経口吸着炭薬AST-120は保存期CKD患者に腎機能保持目的に使用され、血中インドキシル硫酸濃度を低下させる¹⁵⁾。透析患者ではインドキシル硫酸をはじめとする蛋白結合尿毒物質の蓄積がより高度であり、AST-120の効果が保存期CKDより大きく現れ、CKD関連疾患を改善する可能性を考えた。実際に腎垂全摘マウスにAST-120を使用すると動脈硬化病変のインドキシル硫酸の沈着が改善するとともに動脈硬化も改善した⁹⁾。臨床的に我々は維持血液透析患者にAST-120を使用すると血中インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸、フェニル硫酸を有意に減少させるとともに酸化ストレスマーカーである8イソプロスタン、酸化アルブミンを有意に低下させた。¹⁶⁾ また、ヘキサデシル基固定セルロースビーズによる直接血液灌流は β_2 -mを高度に吸着する一方で蛋白に結合していないインドキシル硫酸、p-クレシル

硫酸、インドール酢酸、フェニル硫酸も部分的に吸着することを示した¹⁷⁾。

以上から吸着療法を現行の血液透析に加えることで蛋白結合性の高い尿毒物質を効率的に除去し、CKD関連疾患を予防する可能性が考えられたが、現時点でその効果はCKD関連疾患を予防するには十分とは言えず、より除去効率の高い治療法の開発が望まれる。CKD関連疾患の予防・治療として吸着などによる除去効率を向上する方法のほか、腸内フローラや食事介入した産生の低下、臓器障害を来す細胞・組織それぞれとの反応抑制がターゲットとして挙げられ(図3)、これらを組み合わせることで尿毒物質をトータルに減少させ、CKD患者の予後、ADL/QOLが改善する可能性を期待している。

おわりに

透析療法は本邦で実用されて50年以上が経過し、いまや一般的な治療となったが、生命予後、CKD関連疾患の改善は未だ十分ではない。今回取り上げた蛋白結合尿毒物質の除去を向上するなど新たな取り組みが、CKD患者の生命予後だけでなくADL/QOLを改善できると信じて診療・研究を続けていきたい。

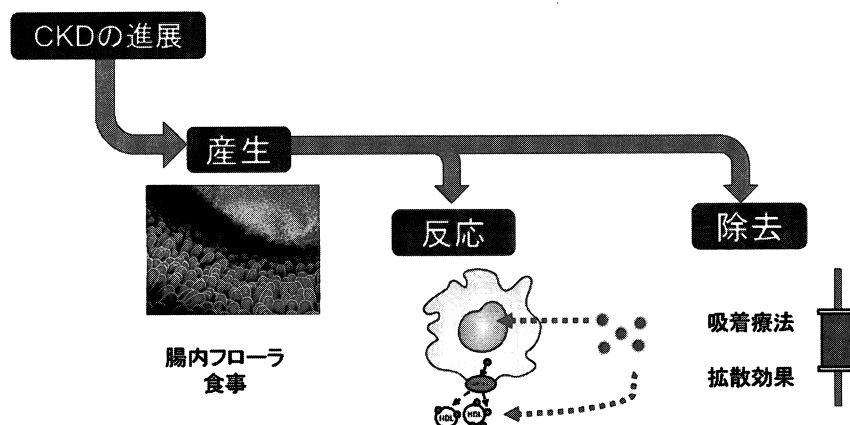


図3 蛋白結合尿毒物質が関連する全身疾患の予防・治療戦略

CKD関連疾患の予防・治療として腎機能の保持はもちろんのこと、食事・腸内フローラに介入した産生の低下、臓器障害を来す細胞・組織それぞれとの反応抑制、そして増加・蓄積した尿毒物質の除去の向上が尿毒物質減少のターゲットとして挙げられる。

引用文献

- 1) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, Koda Y, Suzuki M, Kaneda H, Kishimoto H, Oda M, Ei K, Miyazaki R, Maruyama H, Arakawa M and Hara M: Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs*, 28: 371-380, 2004.
- 2) Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R and Pisoni RL: Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet*, 388: 294-306, 2016.
- 3) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K and Tsubakihara Y: Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant*, 31: 595-602, 2016.
- 4) Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K and Narita I: Cause-specific excess mortality among dialysis patients: comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial*, 17: 298-304, 2013.
- 5) Itoh Y, Ezawa A, Kikuchi K, Tsuruta Y and Niwa T: Protein-bound uremic toxins in hemodialysis patients measured by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and their effects on endothelial ROS production. *Anal Bioanal Chem*, 403: 1841-1850, 2012.
- 6) Dou L, Sallee M, Cerini C, Poitevin S, Gondouin B, Jourde-Chiche N, Fallague K, Brunet P, Calaf R, Dussol B, Mallet B, Dignat-George F and Burtey S: The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol*, 26: 876-887, 2015.
- 7) Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K and Vanrenterghem Y: Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*, 69: 1081-1087, 2006.
- 8) Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R and Massy ZA: Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4: 1551-1558, 2009.
- 9) Yamamoto S, Zuo Y, Ma J, Yancey PG, Hunley TE, Motojima M, Fogo AB, Linton MF, Fazio S, Ichikawa I and Kon V: Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates extent and instability of atherosclerosis accelerated by kidney disease in apolipoprotein E-deficient mice. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 26: 2491-2497, 2011.
- 10) Yamamoto S, Yancey PG, Zuo Y, Ma LJ, Kaseda R, Fogo AB, Ichikawa I, Linton MF, Fazio S and Kon V: Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31: 2856-2864, 2011.
- 11) Yamamoto S, Zhong J, Yancey PG, Zuo Y, Linton MF, Fazio S, Yang H, Narita I and Kon V: Atherosclerosis following renal injury is ameliorated by pioglitazone and losartan via macrophage phenotype. *Atherosclerosis*, 242: 56-64, 2015.
- 12) Matsuo K, Yamamoto S, Wakamatsu T, Takahashi Y, Kawamura K, Kaneko Y, Goto S, Kazama JJ and Narita I: Increased Proinflammatory Cytokine Production and Decreased Cholesterol Efflux Due to Downregulation of ABCG1 in Macrophages Exposed to Indoxyl Sulfate. *Toxins (Basel)*, 7: 3155-3166, 2015.
- 13) Yamamoto S, Yancey PG, Ikizler TA, Jerome WG, Kaseda R, Cox B, Bian A, Shintani A, Fogo AB, Linton MF, Fazio S and Kon V: Dysfunctional high-density lipoprotein in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*, 60: 2372-2379, 2012.
- 14) Yamamoto S, Narita I and Kotani K: The

- macrophage and its related cholesterol efflux as a HDL function index in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, 457: 117-122, 2016.
- 15) Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S and Kopyt N: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 47: 565-577, 2006.
- 16) Yamamoto S, Kazama JJ, Omori K, Matsuo K, Takahashi Y, Kawamura K, Matsuto T, Watanabe H, Maruyama T and Narita I: Continuous Reduction of Protein-Bound Uraemic Toxins with Improved Oxidative Stress by Using the Oral Charcoal Adsorbent AST-120 in Haemodialysis Patients. *Sci Rep*, 5: 14381, 2015.
- 17) Yamamoto S, Sato M, Sato Y, Wakamatsu T, Takahashi Y, Iguchi A, Omori K, Suzuki Y, Ei I, Kaneko Y, Goto S, Kazama JJ, Gejyo F and Narita I: Adsorption of Protein-Bound Uremic Toxins Through Direct Hemoperfusion With Hexadecyl-Immobilized Cellulose Beads in Patients Undergoing Hemodialysis. *Artif Organs*, 2017.
-