—臨床医のために—

慢性透析療法の現況といくつかの合併症について

原 一男*

日本医科大学内科学第2教室

Recent aspect in chronic dialysis and its several complications

Kazuo Hara*

The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical school

はじめに

わが国の人工透析患者はすでに10万名をこえ、20年以上の透析患者も多数存在する様になった。わが国では、昭和42年に血液透析療法が健康保険で実施可能になってから、年々飛躍的に増加の一途をたどっている。長期にわたる患者が多くなると、未知の合併症の出現もあり、これらの対策も必要である。

この機会に透析療法の現況と、透析導入の指標、重要な合併症と対策について述べることにする。

1. わが国の慢性透析療法の現況

1991年12月末日現在にて、全国の施設より集計し(回収率99.33%)、日本透析療学会より発表された資料¹⁾、および日本医科大学第一病院の資料によって慢性透析療法の現況について述べることにする。

(1) 全国の施設数および患者数(表1)

(2) 都道府県別慢性透析患者数(表2)

上位10都道府県を表2に示したが、これらで全体の52.9%を占め、東京都には約10%の患者が存在する。

(3) 透析導入患者の性別、年齢とその推移

1) 透析導入患者の性別、年齢

全国	{ 男子 13,737人 }	0~99歳
1991年	{ 女子 9,227人 }	平均年齢 58.15歳
日医大	{ 男子 13人 }	26~74歳
1991年	{ 女子 5人 }	平均年齢 53.28歳

2) 透析導入患者の年齢の推移

	1975年	1980年	1985年	1991年
全国集計	—	48.3歳	54.4歳	58.2歳
日医大	41.2歳	42.6歳	57.4歳	53.3歳

表1 全国の施設数および患者数

施設数	2,385施設
慢性透析患者数	116,303人
年間導入患者数	20,877人
年間死亡患者数	9,722人
10年未満透析患者数	91,293人(80.0%)
10年以上15年未満透析患者数	15,418人(13.5%)
15年以上20年未満透析患者数	6,974人(6.1%)
20年以上透析患者数	568人(0.5%)
最長透析歴	25年2ヵ月 65歳 男性(新潟)

表2 都道府県別慢性透析患者数

東京	12,177人(10.40%)	福岡	5,344人(4.56%)
大阪	8,494(7.26%)	兵庫	5,292(4.52%)
愛知	6,661(5.69%)	埼玉	4,683(4.00%)
神奈川	6,501(5.55%)	千葉	3,999(3.42%)
北海道	5,363(4.58%)	静岡	3,426(2.93%)

表3 慢性透析患者の基礎疾患

	1977年末 全国患者	1991年導入 全国患者	1991年導入 日医大患者
慢性糸球体腎炎	75.8%	44.1%	33.3%
糖尿病性腎症	3.2	27.8	27.8
腎硬化症	1.2	5.6	5.6
多発性嚢胞腎	2.1	3.0	5.6
慢性腎盂腎炎	3.6	1.8	5.6

全国集計、当院の集計をみても、男子は女子の1.5~2.5倍であり、年々透析導入患者の平均年齢が上昇し、高齢者の導入が多いことが特徴である。

(4) 慢性透析患者の基礎疾患(表3)

慢性透析患者の基礎疾患は慢性糸球体腎炎が、最も多いが、年々その割合が減少し、それに比して糖尿病

*診療教授

表 4 慢性透析患者の死亡原因

	1991 年 全国集計	1982～1991 年 日医大集計
心 不 全	30.7%	25.0%
脳 血 管 障 害	13.7	8.3
感 染 症	12.1	12.5
悪 性 腫 瘍	7.6	12.5
心 筋 梗 塞	5.8	—
突 然 死	4.1	10.4

表 5 長期透析療法の透析導入ガイドライン
(厚生科学・腎不全医療研究班, 透析療法合同委員会: 1989)

- 慢性腎不全末期患者が保存療法では腎不全症状の改善が望めない状況に至った場合に、透析療法に導入される。
- [I] 末期腎不全にもとづく臨床症状 (A—G のうち 2 項目以上が存在する)
- A. 体液異常 (管理不能の電解質・酸塩基平衡異常)
 - B. 神経症状 (中枢・末梢神経障害, 精神障害)
 - C. 消化器症状 (悪心, 嘔吐, 食欲不振, 下痢など)
 - D. 血液異常 (高度の貧血症状, 出血傾向)
 - E. 循環器症状 (重篤な高血圧, 心不全, 心膜炎)
 - F. 体液貯留 (全身性浮腫, 高度の低蛋白血症, 肺水腫)
 - G. 視力障害 (尿毒症性網膜症, 糖尿病性網膜症)
- [II] 腎機能障害
持続的に血清クレアチニン値 8 mg/dl 以上 (或いはクレアチニン・クリアランス 10 ml/min 以下)
- [III] 日常生活能の障害
透析導入により活動力の回復が期待できる。

[註] 小児, 高齢者, 糖尿病性腎症, 悪性高血圧, 血管炎による腎不全においては上記の腎機能基準に拘らない

性腎症の割合が増加している。その他の疾患については、あまり年代による変化はみられない。

(5) 慢性透析患者の死亡原因 (表 4)

全国、当院とも第 1 位は心不全であり、一般国民の三大死因の癌、心疾患、脳血管障害と比較して異なるところである。

2. 慢性透析療法の導入基準

慢性腎不全の保存期に蛋白質、カリウム、リン、食塩制限などの食餌療法、活性炭による窒素成分の吸着、陽イオン交換樹脂によるカリウム吸着、利尿薬、降圧薬、補充療法としての活性型ビタミン D₃、エリスロポエチンなど使用の薬物療法、日常生活の規制などを行っても腎機能が著しく低下し、尿毒症症状が出現したり、異常所見が改善されない場合は透析療法に導入する。長期透析療法の透析導入ガイドラインを表 5 に示す。

以前は腎機能障害が高度に進行し、検査値も高値となり、尿毒症症状が出現してから透析療法に導入することが多かったが、近年は長期に患者を診察している場合には、患者に充分説明、理解、納得させて、一定の段階に達したら、症状の出現する以前に導入することが多い。この方法により透析療法による副作用も少なく、入院期間も短く、早期に社会復帰しうる。場合によっては入院することなく、外来通院透析によつての導入も可能である。

糖尿病性腎症、高齢者、小児などは、腎機能障害の指標となる血清クレアチニン値が低値で導入されることが多い。前二者ではうっ血性心不全、肺水腫その他循環器系統の合併症を呈することが多く、早期の導入が予後良好であり、小児では発育の点を考慮して早期に導入する。

3. 透析療法の種類と選択

透析療法には、以下の如く各種のものがある。

血液透析 hemodialysis (HD)

腹膜透析 peritoneal dialysis (PD)

間歇的腹膜透析 intermittent PD (IPD)

連続携帯式腹膜透析 continuous ambulatory PD (CAPD)

血液濾過 hemofiltration (HF)

血液濾過透析 hemodiafiltration (HDF)

維持透析療法としては HD または CAPD が行われるが、現在 HD 95%, CAPD 5%位の割合である。HD は週 3 回 4～5 時間の施設での拘束があり、CAPD は自己または一部家族の介助により自分で実施するので、時間的拘束は少ないが、腹膜炎合併の可能性はある。

その他 IPD, HF, HDF などは症例によって一過性に行われる場合が多い。これらの選択は、基礎疾患、合併症、年齢、家族構成、職業、患者の管理能力、衛生知識などを勘案して決定される。

4. 長期透析患者の合併症

10 年以上の長期透析症例の合併症についての調査によれば、重複しているものもあるが、骨、関節痛 55.0%, 循環器系 45.0%, Ca 代謝系 35.2%, 貧血 15.7%, 感染症 15.2%, 視力障害 8.0% などである。ここでは、これらと関係の深い腎性貧血、透析アミロイドーシス、腎性骨異常栄養症について述べる。

(1) 腎性貧血

腎性貧血は血清クレアチニンが 3 mg/dl 以上になると徐々に出現し、腎機能障害の進行とともに貧血の程度は増悪する。その成因としては、①赤血球産成能の低下、②赤血球寿命の短縮、③赤血球の体外喪失などがあげられるが、最も重要な原因は、エリスロポエチン・erythropoietin (EPO) の産生低下による赤血球産生の低下である。

EPO の腎における産生部位については、なお結論は出ていないが、EPO の遺伝子をプローブに mRNA の局在を調べる方法によって、近位尿細管であるとする説³⁾、尿細管周囲の毛細血管内皮細胞とする説⁴⁾などがある。

EPO は後期赤芽球系前駆細胞に作用して、前赤芽球への造血作用を促進すると考えられている。近年遺伝子組み換え法により、リコンビナント、ヒト、エリスロポエチン recombinant human erythropoietin (γ -HuEPO) が製品化され臨床使用されている。

なお、現在健康保険での適応は、透析療法中の腎性貧血のみであるが、①保存期すなわち透析導入前の腎不全患者、②難治性血液疾患の貧血、③膠原病、関節リウマチなどの二次性貧血、④外科手術時の自己血輸血の赤血球の急速増生などへの使用が期待されている。

(2) 透析アミロイドーシス

長期透析患者の増加とともに、アミロイドーシスの一分症と考えられる手根管症候群 carpal tunnel syndrome (CTS) の合併が多くみられる様になった。

CTS は手根骨と横手根靱帯からなるトンネル様構造部で、何等かの原因によりトンネル内の圧が上昇すると、正中神経が横手根靱帯に押しつけられて、捻扼を受けることによりおこる症状である。自覚症状は、①知覚異常、知覚純麻を伴う手の痛みで、夜間、透析時に増強することが多い。②手の脱力感、③手指屈曲制限が主なものである。

CTS の治療は、疼痛の軽減に消炎鎮痛薬の使用、ステロイド薬の局所注射などが行われるが、症状によっては手根管開放術が行われる。

アミロイドの沈着による骨嚢腫、破壊性脊椎関節症、関節周囲嚢腫、骨折、皮膚や内臓への沈着による種々の症状を合併することもある。

Gejyo ら⁵⁾は、免疫化学的、生化学的方法により、この沈着するアミロイド蛋白は、 β_2 -microglobulin (BMG) との結論を出した。

体内で産生される BMG は、腎の尿細管上皮細胞で分解代謝されるが、腎機能の低下とともに体内に増加する。普通の透析では除去されないのが、近年 high performance filter が使用されるが、理論上は除去可能であるが、临床上必ずしも有意な改善は認められていない。

(3) 腎性骨異常栄養症

腎性骨異常栄養症とは腎機能の低下を一次的な原因として、複雑な機序によりおこってくる骨病変をいう。腎性骨症、透析骨症といわれることもある。

発症機序として、つぎの如き説がある。

1) Trade off 説

腎機能の低下とともに、リン (P) の排泄障害のため高 P 血症となると、血清カルシウム (Ca) が低下し、これが副甲状腺を刺激してパラサイロイドホルモン (PTH) の分泌をきたす。これで Ca, P は一時的に回復するが、腎機能の低下とともに、同じ過程がくり返され、遂には PTH は持続的な高値を示す様になる。

2) Vit D₃ 活性化障害説

体内に吸収された vit D₃ は肝で 25 位が水酸化され、ついで 1 位が近位尿細管細胞のミトコンドリアに存在する水酸化酵素により、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ となり活性化 D₃ となる。ネフロンの減少とともに vit D₃ の生成が減少する。

vit D₃ の減少は腸管よりの Ca の吸収障害をきたし、ついで血清 Ca の低下を招き、二次性副甲状腺機能亢進症をきたす。

PTH の分泌亢進は骨よりの脱灰をきたして線維性骨炎を、vit D₃ の低下は骨形成不全をきたし、骨軟化症をきたす。

3) 微量金属代謝障害説

腎機能の低下は腎より排泄される微量金属の貯留をきたす。とくにアルミニウム (Al) は透析原液を希釈する水道水、P バインダーとして使用する水酸化アルミニウム製剤などが吸収され、骨の石灰化前線に沈着して、Ca の沈着を抑制して骨軟化症をきたす。

4) アミロイドーシス説

前述の如く、BMG を構成成分とするアミロイドの沈着により、骨嚢胞形成、骨折、破壊性脊椎関節症などをきたす。

腎性骨異常栄養症の成立にかかわる主たる原因は 1)、2) である。長期透析患者では、血清 Ca 濃度が正常でも PTH 過剰が持続しているものがある。これは血中 Ca に対する PTH 分泌のセットポイントがシフトしてい

るためと考えられている。

(i) 治療：i) 高 P 血症の治療は食餌中の P の制限，すなわち蛋白質の制限，低 P 乳の使用，P バインダーとして炭酸カルシウム (CaCO_3) 1.5~3.0 g/日 が使用される。水酸化 Al 製剤は Al 蓄積をきたすので近年使用しない。

ii) ビタミン D_3 療法：1.25(OH) $_2\text{D}_3$ 製剤 0.25~1.25 μg /日を補充療法として使用する。高度の PTH 分泌をきたしている二次性副甲状腺機能亢進症に対し，PTH 分泌抑制を目的として，1.25(OH) $_2\text{D}_3$ 製剤 4~6 μg を週 2 回投与する vit D_3 パルス療法⁶⁾が行われる。

最近，村山ら⁷⁾により合成された 22-Oxa-1 α , 25(OH) $_2\text{D}_3$ は，Brown ら⁸⁾により高 Ca 血症を起さず，PTH 分泌を選択的に抑制することが認められており，有望な vit D_3 誘導体として注目されている。

iii) 副甲状腺摘除術：1960 年 Stanburg らが腎性骨異栄養症に副甲状腺全摘を行い，著明な改善をきたすことを初めて報告したが，現在は 1976 年 Wells ら⁹⁾ が報告した副甲状腺全摘一部前腕自家移植術が一般に行われている。

おわりに

わが国の慢性透析療法の現況について概説し，透析療法の種類，導入基準，長期透析患者の合併症として重要な腎性貧血，透析アミロイドーシス，腎性骨異栄養症について述べたが，未知の分野も多く，益々の研究，解明が期待されている。

文 献

- 1) 前田憲志 (日本透析療法学会統計調査委員会委員代表)：わが国の慢性透析療法の現状 (1991 年末現在)。透析会誌，in press.
- 2) 三村信英：腎不全について。日内会誌，81，412，1992.
- 3) Shuster, S.J., Wilson, J.H., Elslev, A.J. and Caro, J.: Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA. Blood, 70, 316, 1987.
- 4) Lacombe, C., Da Silva, J.L., Brunneval, P., Fournier, J.G., Wendling, F., Casadevall, N., Camilleri, J.P., Bariety, J., Varet, B. and Jambourin, P.: Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. J. Clin. Invest., 81, 620, 1988.
- 5) Gejyo, F., Yamada, T., Odani, S., Nakagawa, Y., Arakawa, M., Kunitomo, T., Kataoka, H., Suzuki, M., Hirasawa, Y., Shirahama, T., Cohen, A.S. and Schmid, K.: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. Biochem. Biophys. Res. Commun., 129, 701, 1985.
- 6) Tsukamoto, Y., Nomura, M. and Marumo, F.: Pharmacological parathyroidectomy by oral 1.25(OH) $_2\text{D}_3$ pulse therapy. Nephron, 51, 130, 1989.
- 7) Murayama, E., Miyamoto, K., Kubodera, N., Mori, T. and Matsunaga, I.: Synthetic studies of vitamin D_3 analogues. VIII. Synthesis of 22-oxavitamin D_3 analogues. Chem. Pharm. Bull., 34, 4410, 1986.
- 8) Brow, A.J., Ritter, C.R., Finch, J.L., Morrissey, J., Martin, K.J. and Murayama, E.: The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol, suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. J. Clin. Invest., 84, 728, 1989.
- 9) Wells, S.A., Ellis, G.J., Gunnells, J.C., Schneider, A.B. and Sherwood, L.M.: Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia. New Engl. J. Med., 295, 57, 1976.

(受付：1992 年 7 月 9 日)