

シリーズ/座談会：日本の腎臓研究を振り返る



4. 臨床編－腎不全の研究

高光 義博 兵庫医科大学総合内科腎・透析科教授(司会)

前田 貞亮 前田記念腎研究所理事長

稲生 綱政 東和病院院長

柴田 昌雄 前愛知学院大学教授

高光(司会) 日本における腎臓研究を回顧するというテーマで生理学を皮切りにスタートしました座談会も病理学、腎炎と続き、いよいよ最終の腎不全を迎えることになりました。今日は前田先生、稲生先生、柴田先生にお越しいただき、日本の腎不全の研究を振り返っていろいろとお話をお伺いしたいと思います。

腎不全についての研究は、いつの時代も他のテーマと比べ、より臨床に密着して行われてきたと思います。とくに先生方が臨床や研究を始められた頃はそうではなかったかと思えます。これは少しでも腎不全患者の生命を延ばすということが、急性、慢性を問わず腎不全に取り組む研究者や臨床家の急務であり、大きな目標であったためと思われれます。

現在、透析患者は昨年(2002年)末で約22万人となり、10年以上生存している方も約5万人おられ、わが国の透析医療は世界に冠たる実績をあげています。しかし、このような時代を迎えるまでには多くの諸先輩の基礎的・臨床的な研究の積み重ねがあったことは言うまでもありません。そのような研究を振り返り現在の研究への流れを理解することは、若い腎臓専門医のモチベーションをきっと高めてくれると思えます。

それではまず、先生方が腎不全の臨床や研究を始

められた当時の状況についてお伺いしたいと思います。前田先生、歴史的な話も含めお願いします。

●日本における腎不全の臨床・研究の夜明け

○1950～1970年：慢性腎炎終末期としての慢性腎不全

前田 われわれ内科医が腎不全を診るのは、その頃、つまり1950～1970年にかけては慢性腎炎の終末期としての慢性腎不全が最も多かったのです。治療の対象になるのも、現在と原病が少し違っていました。

稲生先生の外科のグループでは、急性腎不全をどうしようかということが問題だったのですが、私どもの立場からすれば、多くは内科的な慢性糸球体腎炎の末期ということになります。腎機能が次第に低下してきて末期になると、目が見えない、つまり眼科の症状、あるいは食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状や、めまい、息切れ、動悸など、貧血や心不全などの症状、さらには不眠、頭痛、血圧上昇というような臨床的な症状を示したものが、尿毒症ということになるわけです。その背景として腎硬化症、萎縮腎という病理学的な名称、さらに腎



高光義博 先生

不全という病態生理学的な名称，中毒症状としての臨床的病名，いずれも病名として病型に記載されており，その症状は細かくありますが，初診の医者であればいろいろな症状をみんな診て，その原因は何であるかというところを総合して確かめました。

末期腎不全の最初は低～等張尿で多尿ですが，さらに進むといちばん目につくところは，尿が出ない，息切れ，浮腫という人が多かったし，胃腸症状が強いということがありますが，水分貯留の問題，とにかく溜まっている水を出して，循環状態をよくすれば，少しは良くなるだろうという考え方が強かったのです。治療法の順序はいろいろあったにしても，戦争前はいまから考えると全く逆方向，というか，ときには誤った治療をしていたこともあったと思います。

○酢酸カリを利尿薬として使った時代

前田 戦前の治療は，醋剥，すなわち酢酸カリが利尿薬としてはよく用いられました。また，その他の利尿薬としては尿素もありましたが，尿毒症という症状からすると，尿素が溜まっているということで，尿素を使うことはなく，やはり醋剥を使いました。しかしネフローゼの浮腫，乏尿に対しては尿素を用いました。利尿がつけば，カリウムはそんなに怖くはなかったのですが，利尿がそれではつかなければ，意識はしませんでした，カリウム中毒で亡くなるというケースが多かったと思います。しかし利

尿薬を使うということは，その頃の主力の治療法でありました。もちろん高血圧その他の治療法としてまだ十分良い薬はありませんでした。

○90年前の先輩に学ぶ

前田 昔の偉い先生の本を見ますと，なかなか面白いことがわかります。いまから90年前の日本内科学会雑誌の第1巻第1号に京都大学の教授になられた佐々木隆興先生が，腎臓炎についての報告をしています。

大変興味のあるところは，腎臓の病気を腎実質性と腎血管性の腎炎の二つに分けていることです。1913年にそういう報告をしているのです。その1年後にドイツのVolhardとFahrの有名な腎臓病(Bright病)の三大分類が出てきたわけですが，その1年前にすでに日本の腎臓学というのは世界の標準に近づいていた，あるいは同じだったと考えてもいいと思うのです。

その佐々木先生は報告の中で，血管性腎炎の浮腫は往々にして心臓性の浮腫が強いこと，しかも極端な食塩の制限は悪いということ，すでに述べておられるのです。これは大変大事なことだと思います。われわれが現在行っている治療法は，腎不全になって来られた方への極端な食塩や水の制限はかえって悪いため，水を少し飲んでもらって多尿にすることによって，なるべく窒素化合物，その他の尿毒症の毒素を排泄しようというふうにご治療するわけです。

佐々木先生はもう一つ，すでにクレアチニンの代謝とともにメチルグアニジンも尿毒症の毒素として挙げておられる。留学中に勉強されたことかもしれませんが，すごいですね。90年も前からすでにそういうことをきちんと見ておられたということで，私どもは偉い先輩方のことを学ばなければいけないと思っています。

○人工腎臓が日本に紹介される

前田 戦後になりまして，腎不全を治すための人工腎臓が日本に紹介されました。それは昭和22年です。「医学のあゆみ」に「人工腎臓について」という論文が載っているのです。その1年前の1946年にKolffが書いたものが「Lancet」に2回に分けて連載されていて，それを翻訳してまとめられたものなのです。それがたぶん日本語で記された人工腎臓のいちばん最初の文献だと思います。

そんな時代であったのですが、昭和28年の終わりに、九州大学でO'Meraというアメリカ人がKolff型人工腎臓の講演をしています。九州大学の医師たちはその講演に非常に刺激されて、腎不全の治療に取り組むという意欲が大変高まってきたように思います。

その少し前、昭和28年の2月号の「呼吸と循環」に大島研三先生と加藤健三先生が人工腎臓の紹介を詳しくなされています。当時大島先生は東京大学の佐々内科におられたのですが、その中で「日本にはまだないが、近い将来これが盛んになるだろう」ということは言っておられたのです。

しかし、その当時すでに、これからお話になると思いますが、稲生先生のグループが東京大学の木本外科で、澁沢先生などとともに人工腎臓の実験的な取り組みを始めておられた。その報告が昭和28年の日本循環器学会でなされています。

○日本初の腹膜灌流法

前田 澁沢先生は人工腎臓と腹膜灌流の実験の話がされているのですが、その追加として九州大学沢田内科の岡 和夫先生が2症例だけですが、腹膜洗浄法という題で発言されています。これは腎不全の積極的な治療として臨床的にいちばん初めに取り組んだものだと思います。ただ、末期であって成功はしませんでした。間欠的腹膜灌流法にあたるわけですが、少なくとも3時間は洗浄液を入れておくと、尿素が3~5gくらい抜けるという結果を出しています。

そのときの洗浄液というのは、ブドウ糖が20%入っているのですが、390mOsm/lぐらいの浸透圧の液を使っておられた。その組成も循環器学会雑誌に載っていました。

それが日本での最初の治療ではなかったかと思えます。

●朝鮮戦争での貴重な経験が人工臓器による急性腎不全の治療へ繋がった

高光 お話に出てきましたO'Meraが九州大学で講演されたというのは、朝鮮戦争での人工腎臓による急性腎不全の治療についてでしょうか。

前田 朝鮮戦争の経験と臨床だと思いますね。彼



前田貞亮 先生

は米国のボストンのMerill教授の下で勉強された方です。日本医師会雑誌にその翻訳が載っています。後に心療内科の教授になった池見酉次郎先生が翻訳されています。

高光 今のお話を伺っていると、戦後すぐに人工腎臓という治療法について紹介されており、その必要性も認められていたと考えていいのでしょうか。そして昭和20年代後半になって澁沢先生、稲生先生らにより人工腎臓の実験的な研究が開始され、稲生先生は昭和29年にわが国で初めてヒトにおける人工腎臓に成功されておられます。そこで稲生先生にその当時のことをお話しただこうと思います。先生は外科ですが、外科の先生がなぜ人工腎臓を、という気もするのですが。

稲生 いま高光先生も言われましたように、当時私は東京大学の第2外科にいたので、急性腎不全が対象だったわけです。ことに第2外科は教室のテーマの一つとして心臓外科をやっておりました。当時は心臓外科というのは、相当大きな侵襲が加わるわけです。そうすると、せっかく心臓の手術はうまくいったのに、手術後無尿で患者が死んでしまう、そこでこれを何とかしろ、というのが教室の命題になったわけです。

そのときに澁沢先生が、あれは「N Engl J Med」だったと思いますが、Kolffの報告を読みまして、手術後の急性腎不全も人工腎臓で助かると思ったわけです。ご存じと思いますが、1950年頃ですか、朝鮮



稲生綱政 先生

戦争がありまして、そのときにKolffがドラム缶型の人工腎臓を第一線に持って行って、急性腎不全の症例(これは戦傷によるものですが)を治療し、それまでの死亡率90%を50%に下げた、そういう報告が出たわけです。そこでわれわれの教室では、何とかして手術後の急性腎不全を助けようという趣旨から始まったわけです。

ですから、対象は急性腎不全に絞ってやっておりました。イヌの実験その他から始まって、第1例目が1953年(昭和28年)に澁沢先生が治療された症例です。そのときは急性の域は脱したのですが、結局亡くなりました。その後あちらこちらから急性腎不全や薬物中毒などに対しての要望があつて、それで始まったというのが人工腎臓療法の最初のきっかけです。

●初期の人工腎臓療法の救命率は？

高光 救命率はいかがだったのでしょうか。浮腫を取るというような対症療法として使われていたのでしょうか。

稲生 急性腎不全はある程度急性期を抜ければ、完全にリカバリーしますので、救命率というのは相当高かった(約50%)わけです。その後1958年頃から、シャントができるまで、慢性腎不全にも上肢や下肢の血管を使って数回の透析を行い軽快した症例もわれわれは経験しました。

高光 そうですね、Quintonの外シャントが開発されたのが1960年ですから、まだ外シャントもないときですね。当時はblood accessはどういうルートで行われていたのですか。

●blood accessのルートは？

稲生 1回ごとに血管にカニューレを入れていたのです。

高光 その血管は結紮してしまうわけですか。

稲生 ええ。大きな血管の枝を使いながらやっていました。大きな血管は血流を維持し、カニューレを入れた血管もその中枢部を再利用しました。そして、その後その枝は結紮しました。

●慢性腎不全には使用できない人工腎臓、内科側の評価は？

高光 そうすると、慢性腎不全には使用できないですね。当時の内科側の人工腎臓に対する評価はどのようなものだったのでしょうか。

稲生 私がこんなことを申し上げていいかどうか知りませんが、当時腎臓病で有名な杏雲堂病院の佐々廉平先生がおられました。尿毒症の患者で、佐々先生と私がお診させられたことがあったのです。私が一応透析(人工腎臓治療)をやってみたらどうでしょうかと申し上げたら、あんなのやったってどうせそのうちに死ぬんだからと、あっさり言われまして、引っ込んで来ました。そんな思い出もあります。

前田 しかし、佐々先生は大変すばらしい先生なのです。私が医学部に入った頃、腎臓病学の教科書は佐々廉平先生のものぐらいしかなかったのです。あとは教科書では呉内科書が広く読まれていました。少し話が違いますが、呉内科書には尿毒症のところに腎性貧血という言葉が全く出て来ないのです。佐々先生の書物には詳しく記されています。

柴田 佐々先生のはいい本でしたね。

前田 佐々先生の本は「腎臓疾患の病理及び療法」というタイトルでしたね。これは有名な本なのです。初版は私の生まれた年、1922年(大正11年)です。それを時代の進歩に従って何回も改版されているので



柴田昌雄 先生

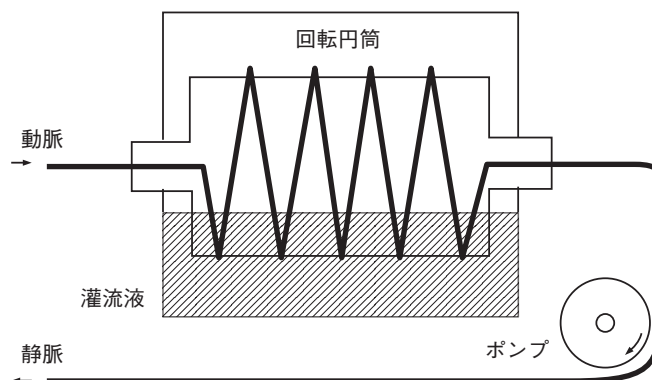


図1 Kolff原型人工腎臓模式図

すが、初版でもすでに腎性貧血について詳しく書いているのです。

そして日本腎臓学会誌第1巻第1号に先生の回顧談があります。いま稲生先生の言われたことで思い出すのですが、「慢性腎炎は絶えず進行して、毫も治癒にいたらざるもの」と、定義をしているのです。つまり絶対治らないものだ。その考えが非常にお強いので、「あんなのやっただって無駄だ」と、たぶん先生は言われたと思うのです。

ただ、佐々先生は臨床的にすごくいいことを何べんもおっしゃっているのです。腎臓病ではないのですが、「心筋梗塞や脳出血は頭と襟を冷やすな、帽子と襟巻きを」と言っておられました。

それから、佐々先生にもう一つ間違いだと思ふことがあります。それは、先生にしてもまた京都大学の佐々木隆興先生にしても、浸透圧の理念というのをあまり取り上げられなかったのです。尿の浸透圧を測ることによって腎機能がわかるということは、1907年、東京大学の泌尿器科の先生がやっていたし、そのほかでもやっていたのですが、佐々先生は比重のほうが大事だと言って、尿の浸透圧の役割をあまり強調されませんでした。あれはあまり役に立たないというような考えを持っておられたのです。佐々木先生もだいたいそれに近かったです。

それが電解質の理論の発展をも少し遅らせたのではないかと、いまから思えば、偉い先生でもそういうことがあるのかなというふうに思っているのです。

でも佐々先生は本当に偉くて、稲生先生がいま佐々先生にお説教をされたと言いますが、先生は日本の腎臓学で絶対忘れることのできない先生だと思います。

高光 二瓶先生が「日本内科学会100年のあゆみ」に佐々先生が亡くなられる前に希望があり透析の現場にお連れしたということを書いておられます。透析に対する認識を改めておられたのでしょうか。

人工腎臓に話を戻したいと思います。稲生先生は独自に人工腎臓を作られたと伺っていますが、どのようなものだったのですか。Kolffのtwin coil型ダイアライザーが開発され出した頃ですね。

●わが国独自の人工腎臓開発のあゆみ

稲生 当時は私どもの教室はなかなか研究費の余裕がなくて、外国からは輸入できませんでした。先ほど申しました九州大学にはドラム缶のKolff型(図1)がありましたし、東京大学でも沖中内科にドラム缶の同型のものがありました。臨床に使ったということはあまり聞きませんでした。そこで、輸入するよりも、形が同じなら作ってみようかということで作りましたのがわれわれの装置なのです。最初はセロファンを巻いたのを使いました。あるとき、製紙会社の幹部の方にいろいろご相談したら、それよりもゲル状セロファンといって、乾く前の状態のセロファンですね、それを使えば透析能率は5倍高い

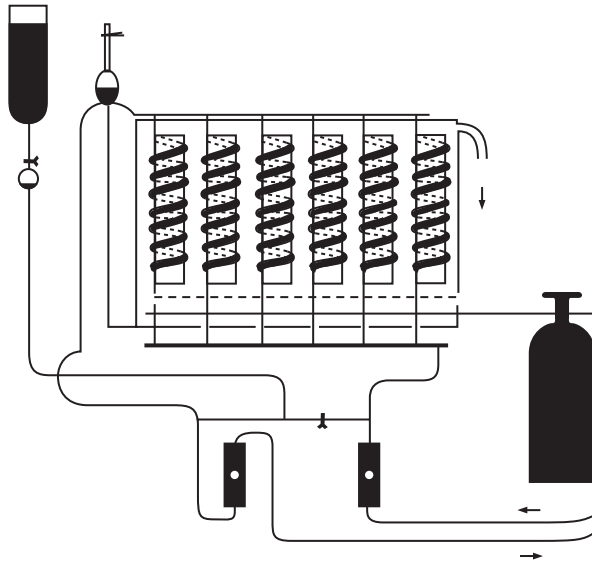


図2 木本外科型人工腎臓模式図

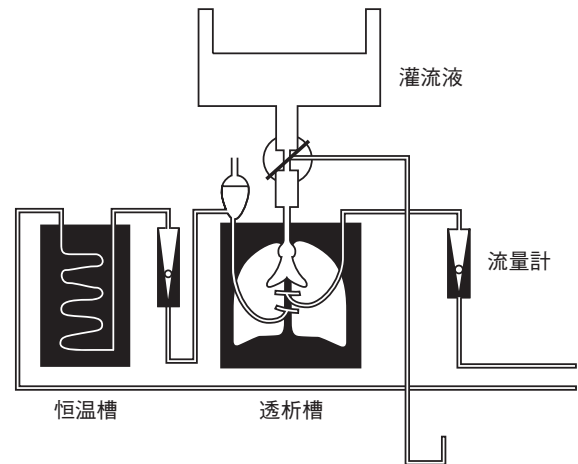


図3 DL型人工腎臓模式図

とおっしゃるのです。だから8時間かかるところは1時間半で済むという話になって、その製紙会社の方のご指導でとうとうセロファン・チューブまで作るようになりました。そういうことで、1956年にいわゆる木本外科型(図2)と呼ばれるような透析装置を作ったわけです。

いずれにしても、その当時いちばん問題になっていたのは、プライミングボリューム(充填量)なのです。透析をやる度に何百mlかの輸血をしなければならない。これをやらないで済めば、非常に良いのではないかということで始めたのが、DL型というイヌの肺です。あれは面積透析は非常に大きく10万 cm^2 ぐらいあります。プライミングボリュームはせいぜい100mlで十分です。

以前に、人間に人工肺として使ったCampbellらの文献があったものですから、それを真似して、今度は肺でもって透析しようということで始めたわけです。それがDL型という人工腎臓(図3)です。これを臨床的に50例ぐらい使用し、非常に有効でした。

高光 患者さんに行われたのですか。

稲生 ええ。あちこちに頼まれて行きました。その場合、イヌをトランクに入れて行くわけです。たしか静岡に行ったときでしたが、トランクを開けた途端にイヌが逃げちゃいまして、大変なことになりました(笑い)。人工腎臓捕物帳をやり、捕まえまし

たけれどね。そのような臨床経験もあります。

ご存じのようにあれは異種の動物ですから、1週間以内に何回やってもまず大丈夫ですが、それ以降になると抗体ができて、非常に危険なことになります。そこで何とかならないかということで、いろいろやりましたが、10倍のホルマリン液を先に1回通すのです。その後生理食塩水で十分洗ってやれば、免疫反応は全く起こらない。これで繰り返してできるところまでやってみました。

そのうちにいわゆるホロファイバーができて、イヌを殺すよりはこちらのほうが良いということで、そちらに移りました。

前田 イヌというのは大変いいのですか。長続きしないのでワンチャンスですかね。あれはそのまま固定されたらすごく面白いと思うのです。

あの頃東京大学ではイヌを実験に使ったり殺したりしていましたが、イギリスの動物愛護協会の方が来てうるさいのです。だいぶやられたのですか。

稲生 当時はイヌは1頭500円ですから安いのです。材料費が非常に助かるものですからイヌをもっぱら使いました。動物愛護協会に問題視されましたが、人命救助ということで納得されました。

前田 それでイヌがうるさく鳴かないように、イヌの声帯を切ったのです。外に鳴き声が洩れないようにね。いろいろ苦労があったようです。

柴田 あの時分ですね。慈恵式の人工腎臓が出ましたのは？

前田 昭和33年でしょう。

柴田 南先生のところでしたね。

前田 ブラッド・クリーナーという名前で出しましたね。

北海道大学でもその頃、三上外科で電気洗濯機の中に4筒コイルを自分達で作って入れたりして、いろいろな施設で始められましたね。

●イヌの肺を使った人工腎臓はどのタイプの透析法か

高光 イヌの肺が使われた人工腎臓はすごいアイデアですね。それについてもう少し詳しくお聞きしたいのですが。どのようなタイプの透析法になるのですか。

稲生 普通の透析です。プライミングボリュームを減らそうということでやったわけです。まず普通の透析はできます。というのは、イヌの肺動静脈に人間の動脈、静脈から外シャントで血液を通します。そして気管のほうから灌流液を出し入れし、呼吸の空気の代わりに灌流液を使うわけですね。その後、今度は患者の動脈側に希釈液を注入し、静脈側に圧をかけて、イヌの肺で濾過して老廃物を排除する、濾過型の人工腎臓も使ってみました。

高光 いまの前希釈の血液濾過と同じような血液浄化ですね。

稲生 この濾過型のものをDL II型(図4)と称して

1958年から約10例に臨床的な使用を行い、その有効性を確認しております。この場合は灌流液はいたらないのですが、滅菌した希釈液がいるわけです。成分などにも苦労しました。ご存じでしょうが、セロファン時代は灌流液というのは、消毒しない水道水で必要物質を溶解すればすぐに作れるのです。ところが希釈液になると、きちんと滅菌しておかないと大変なことになる。

いまのホロファイバーになっているいろいろプラスチック製品が出ましたから、灌流液もほとんど無菌化というか、パイロジェン・フリーにしていますが、当時は電解質その他を水道水に溶かしてそのまま使うことができました。

●滅菌した希釈液作製に苦労！

前田 ブドウ糖が入っている電解質液を作るというのは、大変な苦労だったのです。煮沸滅菌するときにはカラメルになってしまいますからね。それは苦労しました。滅菌がいちばん大変でしたね。

腹膜透析の話をしてもいいですか。初めは間欠的腹膜透析IPDでしたが、腹膜透析液も、最初に始めたときは、生理食塩水でやりました。ところが浸透圧が同じですから、入れたつきり出てこないのです。それでしばらく困っていたときにMaxwellの液が出ました。先ほど申しましたように、九州大学の岡先生がなさったのですが、その液の浸透圧は390mOsm/lでした。その後は実験的には稲生先生のところもありました。

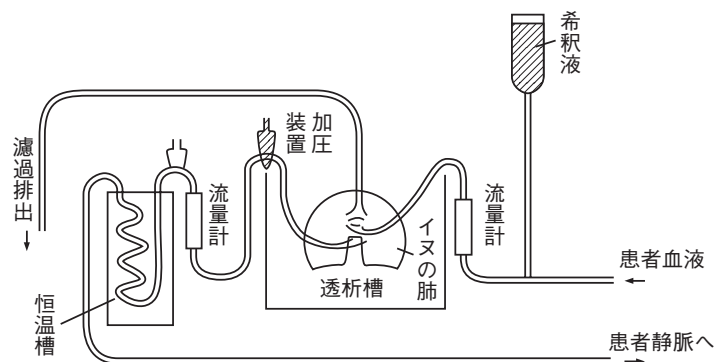


図4 DLII型(濾過型)人工腎臓模式図

昭和30年に沖中重雄先生がアメリカから帰ってこられて、三村信英先生に人工腎臓をやれと言われて、三村先生が黒畔武雄先生と柴田整一先生らと一緒にAlwall型の人工腎臓を試作し、実験的に腹膜透析液を作ろうとしました。三村先生が虎の門病院に行ってから、そういう症例にぶつかって、虎の門方式の液を作って試みたのです。その少し前に、1954年ですかね、腹膜透析のためのMaxwellの液ができ、かなりあちこちで同じような液が使われるようになりました。

われわれもMaxwellの処方液を自分で作ろうと思っていましたら、たまたま立川の陸軍病院のDr. Yamauchiという二世が、黒川清先生(後の東京大学第1内科教授、現東海大学教授)をよく知っていたのですかね、昭和37年(1962年)頃に、ABOTTかMcGAUか何かの瓶のを持って来てくれて、それで腹膜透析をやりました。

日本では500mlのボトルしかありませんでしたが、1lか2lのもあったようなのです。それで、それを1本か2本ぶら下げてやったという記憶がありますが、そんなふう外国の人に頼ってしまったものですから、われわれはあまり自分で作らなかったのです。

1963年くらいでしたか、第2回の国際腎臓学会がプラハでありました。東京慈恵会医科大学の上田泰先生と日本大学の犬島研三先生、東京大学の吉和先生も行かれたのですが、そのほか何人か行かれて、腹膜透析のシンポジウムを聞き、人工腎臓がなかなか手に入りにくいということもあって、日本でも腹膜透析をやらなければならないということになったのです。私どもは小児科の高津教授と一緒に輸液のソリタ-Tを一生懸命作っていたので、清水製薬にその話をしたのですが、われわれチンピラが言ってもあまり製薬メーカーは動かないのです。たまたま上田先生が帰ってこられたので上田先生とともに高須照夫先生、三村信英先生、杉野信博先生と私などでプッシュしたら、清水製薬も動き出して、昭和39年に腹膜灌流懇話会というのをつくりました。それでいろいろな腹膜透析の液を清水製薬が供給するということになって、それが4年くらい続きました。そのほか森下製薬やミドリ十字も液を作りました。その間、黒川清先生と森下製薬の援助で腹膜灌流の映画を作ったこともありました。

このようなことが日本で腹膜透析が盛んになった一つのきっかけなのです。それで、三村先生が腎臓学会に報告した翌年、昭和39年(1964年)には腹膜灌流の演題が18題ぐらい出ました。そのなかの一つに、これは結局駄目だったのですが、腸管灌流(洗浄)がありました。intestinal lavageですね。三村先生の例は、ヘマトクリット値が11~12ぐらいで、貧血があるから手術できないと外科の先生に言われ、そのうちに死んでしまったのです。また京都大学の澤西謙次先生のグループが4例ぐらいやっているのですが、これも日本腎臓学会誌や泌尿器科紀要に載っています。それは腸管を2カ所切り、残ったほうはそのままつなぎ、遊離した腸管は腸間膜をつけたまま腹腔に残し、両端を人工肛門のように腹壁へ出し、それで灌流をしたのです。1~2mぐらいの腸管に灌流液を入れて流したりしたのですが、結局は亡くなっています。

それが報告されたくらいで、ほとんど腸管灌流は日本ではできませんでしたね。あとは腹膜灌流、腹膜透析だけで進んでいたようです。これも腹膜炎が多くて、また時間も10~12時間、ときには半日以上を要し大変な苦勞だったと思うのです。

高光 間欠的な灌流ですね。

前田 ええ、間欠的な腹膜灌流です。アメリカでも腹膜灌流が一時盛んだったのですが、人工腎臓のほうが効率も良く、盛んになってきており、日本でも人工腎臓液を早く作って欲しいと、清水製薬に言っていたのですが、なかなか駄目なのです。なぜかと言うと、清水製薬は親会社が武田薬品なので、武田薬品の顔色を伺いながらやるものですから、非常に対応も遅く、小回りがきかないのです。その間に扶桑薬品のほうが早く対応した。おそらく稲生先生の要請もあったのですね。

稲生 いろいろな濃厚な溶液を作ってもらいました。例えば10倍の濃厚灌流液を作ってもらい、透析時にこれを減圧蒸留水で10倍に希釈すればすぐ灌流液として使えました。

●人工臓器学会の発足に向けて

前田 扶桑薬品の肝入りで人工透析研究会というのができましたね。

その前に人工内臓研究会というのがありました。

稲生 人工内臓研究会は昭和32年(1957年)の秋からです。

前田 それが人工臓器学会になったのですね。昭和32年に人工内臓研究会ができて、昭和38年(1963年)に人工臓器学会になりました。それは木本誠二先生、稲生先生の努力の賜だったのです。それとは別に昭和39年(1964年)には腹膜灌流懇談会ができました。これは昭和42年(1967年)まで続きました。なお昭和40年(1965年)に移植学会ができ、そして、昭和42年に人工腎臓が健康保険診療の適用になって、翌年に人工透析研究会ができたという経緯です。

腎不全の治療は、その発展に社会的なバックとか、制度やシステムというものがかなり影響していますね。育成医療、更生医療というのは昭和47年にできたわけですが、それが腎不全治療、とくに透析医療にかなり大きい力があつたと思います。

これも裏話になりますが、千葉大学の小高通夫先生や佐藤博先生が中心になって、扶桑薬品の肝入りもあつて、透析研究会を作ろうということになったのですが、神戸大学の辻教授が少しつむじを曲げられました。

あの頃関東東地区は、大島先生、上田先生、吉利先生がOKすればだいたい腎臓の研究に関しては社会的バックが取れたのですが、関西ではたぶんいちばんの重鎮だった辻先生のところへ小高通夫先生が行ったのです。そうしたら、腎臓の研究会を外科がやるのはけしからんと言っておられてスナリとはいかなかった。あれはどういうわけかわからないのです。

それで、最初の人工透析研究会の発起人には、辻先生だけ入ってくださらなかった。その名簿が透析研究会雑誌の第1巻に載っているのです。あれはちょっと寂しかったと思うのです。辻先生は東京大学から京都大学に行かれて馬杉腎炎をずいぶん研究されて、腎臓については自分がという意識と、こういう治療や研究は内科が中心になるべきで、外科がインシアチブをとるのはけしからんという意識がどうしてあつたのか、よくわからないのですが、そんなことがありました。最初は、ですから関西方面はなかなか大変だったと言うのです。でもそれから間もなく先生も参加してくださいましたが。

● ECUM 開発の経緯

高光 先生方のお話をお聞きし、透析液一つとっても大変なご苦労があつたということが実感されました。柴田先生、小林先生らのグループはECUM(extracorporeal ultrafiltration method)を開発されていますね。この方法は体液貯留の治療に強力な武器となり、今では心不全など他疾患にも広く使われていますが、どのような経緯で開発されたのでしょうか。

柴田 ECUMの開発の発端ですが、当時透析でなぜ死ぬかという、50%は心不全で亡くなつていたのです。つまり溢水です。その場合、尿素のような毒素が血中に溜まることで死を早めるのではないかという話もあつたのです。しかし、どうもそうではない、心不全が透析患者の死因としてはいちばん大きいのではないかということで、水を取ればもう少し予後が良くなるのではないかという考え方がECUMの開発の端緒となりました。

つまり、いまでもはっきりとは解明されていないのですが、尿毒症性物質というものは複合的なものであつて、尿素そのものが悪者であるという話は、だんだん薄くなってきたのです。

初めはシンプルな方法、すなわちバキュームで吸引してやっていたわけです(図5)。これでも結構いけるのです。透析患者の心不全による死因に対しては尿素窒素みたいな、物質の蓄積によるよりも、むしろ水が問題で、溢水を取ればかなり効果があるという結論を得ました。ECUMは心性心不全の患者に行つても効果があつたということが臨床結果として出ました。

前田 電解質の動きで、例えば透析液のナトリウム濃度をどうするかという最初のところで、ナトリウムを除くために作った透析液は、ナトリウム濃度が低い液はかえって逆に悪く、正常のナトリウム濃度でいい。なぜかという、透析療法では、透析よりも限外濾過の役割が量的には大きいというところから出たと思います。ただ最初は浸透圧を高めるために用いたブドウ糖で、透析後高浸透圧症状を示したこともあつたECUMというのは、膜の進歩によって限外濾過という人工腎臓の良さを強調したところから生まれているのではないのでしょうか。

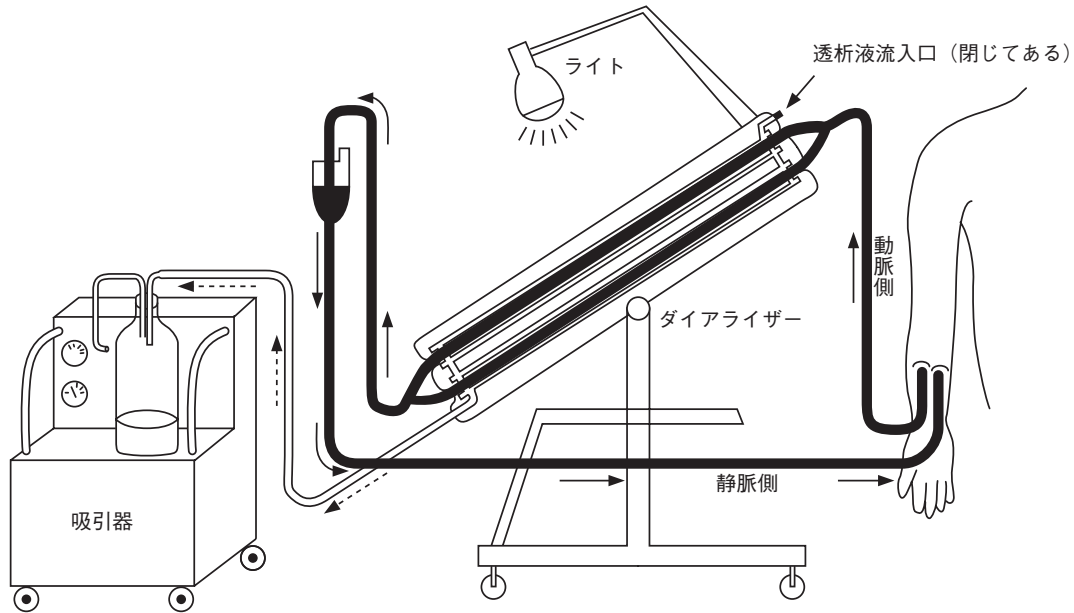


図5 Kill型ダイアライザーを用いたECUMの実際（小林快三，他．日腎会誌1972；14：539．より引用）

高光 人工腎臓を中心に大変興味ある話を伺うことができました。

腎不全は多彩な病態を呈しますが、**uremic toxin**などの代謝異常からくるのか、それをどのように改善すればよいのかは大きなテーマであったと思います。次に腎不全の代謝的な研究に移りたいと思います。

柴田先生は腎疾患や腎不全の代謝面からの研究や糖尿病性腎症のお仕事を多くされていますが、それについてお話いただけますか。

●尿毒症性物質の研究から糖尿病性腎症研究へ

柴田 私は昭和26年(1951年)に名古屋大学の第3内科に入局したのです。当時第3内科は初代教授の宇佐美鍵一先生でして、教室を挙げて腎臓の研究をしていました。その当時すでに腎性貧血の問題とか、**uremic toxin**についても少し手がけていましたが、いま思えばフェノール化合物なのですね。それを検出して、これは一つの尿毒症性物質ではないかというような研究をしていました。そのほかでは、馬杉腎炎がだいぶ普及しており、その抗原を一生懸命追求していました。

その後、私は3年ほど関連病院に赴任しまして、帰ったときが昭和30年(1955年)なのですが、そのと

きに教授が交代し、2代目の山田弘三先生になりました。山田先生は勝沼精蔵先生の弟子です。その時から糖尿病の研究を始められました。私は帰局してすぐに糖尿病の研究班に入ることになりました。当時はまだ**immuno assay**がありませんので、**bio assay**で末梢血液中のインスリンの定量法を確立するように言われて、ずいぶん苦労しました。それを数年やりました。

当時山田先生の下で助教授だったのが小林快三先生で、小林先生が昭和36年(1961年)に分院に転出されたものですから、その1年後に教授の命令で、小林先生のお手伝いをせよということで私は分院に出たわけです。そのときに山田教授から、「お前は糖尿病も多少勉強しただろうし、今度は小林君のところでは腎臓を勉強するのだから、腎臓のお手伝いをしながら、丁度いいから糖尿病性腎症を勉強をなさい」と言われたのです。それが私のライフワークになったわけです。

昭和41年(1966年)に小林先生がヨーロッパとアメリカに学会出席を兼ねて外遊され、透析についてもいろいろ研鑽されて、お帰りになりすぐに、日本でも人工腎臓をやらなければ立ち遅れると言われて、直ちにずいぶん高かったのですが、**Kolff**型の人工腎臓を買って研究を始めました。これが私にとっての腎不全治療の最初なのです。それから教室を挙げて

腎不全に取り組んできたという感じです。

前田 昭和38年の日本腎臓学会誌に柴田昌雄先生の名前で、もちろん小林先生がファースト・オーサーで、「腎機能と燐代謝の研究」(日腎会誌1963年)という発表があるのを見つけたのですが、先生はあの頃ATPを中心に代謝の研究をしておられたわけで、リンのことで尿毒症性毒素まではあまり考えていなかったのですか。

柴田 考えていませんでした。小林先生はもともと病理を研究されてきたのですが、名古屋大学分院に出られて、教室員が少し多くなったので、これからは腎の代謝をやろうということにされました。そのとき最初に取り組んだのは、皮質と髄質は機能が違うので、エネルギー代謝やリン代謝とかを皮質と髄質とに分けて、代謝面での違いについての研究をしていました。

前田 それか、その後で名古屋大学分院の大幸医療センターのいろいろな代謝や尿毒症関連物質の研究につながってくるのではないかということで、実はこの文献には非常に興味を持っています。

柴田 前田先生の言われた通りですが、この論文がいちばん最初のものです。

高光 最近では東海大学の宮田先生が、腎不全では炭水化物や脂質由来のreactive carbonyl compoundsの蓄積により蛋白質の非酵素的修飾が起こるという現象を、carbonyl stressとして提唱されていますが、このような研究とも接点があるのでしょうかね。

柴田 多少そういう流れはあると思います。

高光 uremic toxinが腎不全の病態に関係しているとなれば、それを除いてやればということに当然なってきましたね。保存期では活性炭に吸着させるというアイデアがあり、実際の臨床で使用されています。丹羽先生や佐中先生がその機序や効果について精力的に研究されていますね。いま日本腎臓学会でプロスペクティブなスタディが行われているそうですから、どういう結果が出るのか楽しみなところですよ。

前田 以前にも、活性炭そのものは尿素を吸着しないが、ほかの毒素は吸着するというので、直接血液灌流法という治療法があったのですが、あれはそのままASTにすぐつながったのですか。考え方としては、尿素を取らないから最初は危惧していたのですが、尿素以外の物は取るでしょうから。

柴田 それは尿毒症性物質の問題になるのですが、尿素よりもっとほかのほうに犯人だという考え方が強くなってきたのですね。

前田 動物に尿素を大量に投与したが、尿毒症症状は起こさなかったというMerrilの仕事もあったでしょう。だから尿素そのものは尿毒症症状の元凶ではないのだという意見が、だんだん出てきたのではないですか。

高光 丹羽先生はインドール化合物の吸着に焦点を絞って研究されています。小出先生が見つけたuremic toxin, peak2aも吸着すると報告されていますね。

前田 ASTでも、東京女子医科大学の佐中教授がまとめていましたが、クレアチニン分の1(1/s-Crを時間でプロットし傾きを見る)という、腎機能低下の速度が遅くなっているということも出てきていますし、確かに面白いものの一つではないですかね。

●保存期腎不全にはどのような治療が行われたか

高光 保存期に対してはどのような治療が行われていたのでしょうか。

前田 何とか人工腎臓治療に入らないで済ませよう、保存期の治療のなかで利尿をつけようということと、もう一つは人工腎臓の器械が足りなかつたので、大学によっては移植をしない患者には慢性透析療法をしないという時期もありました。それはなかなか大変だったと思います。

われわれも一時、何とか透析療法に入ることを先延ばししようと大量の利尿薬を使いました。たまたま昭和40年前後にフロセミド1錠(500mg)、ラシックスフォルテ(Lasix forte)というのがありました。これを北欧などでも使っていたようなのですが、それで末期腎不全患者に大量の利尿、2,000~4,000mlぐらいの尿を出させ、その中に尿素などを排泄させて、透析までの期間を延ばそうという試みがあったのです。ただ、腎不全患者の浮腫や体液貯留にうまく利尿がつけばいいのですが、さもないと電解質異常や耳の障害を起こしたりする副作用が強かつたので、フロセミドの大量療法というのは長い期間は続かなかつたようですね。

その頃ほかにブメタナイド(bumetanide)とか、エタクリン酸(ethacrinic acid)があったのですが、それぞれ副作用がありましたし、次第に人工腎臓用の器械ができたり、腹膜透析が普及するようになって、強制利尿による保存期の治療というものはあまり長くは続かなかったようです。

●保存期腎不全の食事療法

高光 食事療法はいかがですか。蛋白制限食はすでに行われていたのでしょうか。

柴田 前田先生のほうがよくご存じだと思うのですが、1940年代でもすでに、急性糸球体腎炎には無塩で低蛋白というのは行われ、実際にそれでずいぶん良くなっていたのです。

一方、慢性糸球体腎炎の場合の食事療法に関してはいろいろな変遷があったのですが、最初は慶應義塾大学の森先生(大森先生)の腎庇護食という考え(表1)の食事療法の分類が出まして、私どもはそれをかなり長く使っていました。しかしそれは病態に合った食事療法ではないということで、日本腎臓学会では何とか学会として統一した食事療法の基準を作成しようという話になったのです。

それで昭和48年の第16回日本腎臓学会総会で栄養委員会をつくろうということが決まったわけです。それが第1次栄養委員会です。東京女子医科大学の杉野信博教授が委員長になられて、私も参加させていただいたのです。この委員会は全員が精力的に討議を何回も持ちました。そのときにいちばん核になって腎不全の食事療法の考え方を推進されたのが、大阪大学第1内科の故浦壁重治講師でした。浦壁先生が骨子を作られ、それをみんなでディスカッションしながらやりました。この委員会のまとめの報告が名古屋で行われました第20回日本腎臓学会でなされ、第1次栄養委員会報告が出たわけです(表2)。腎臓の食事療法の統一した見解が、ここで初めて出たわけです。その後いろいろ変遷はあったのですが、この委員会報告で腎不全の場合には低蛋白食が必要だという話がほぼ定着してきたと思っています。

前田 先程出ました佐々木先生の内科学会雑誌で、日本の成績ではありませんが、慢性腎炎というか腎機能障害のある例で、1日105gの蛋白を摂っていると、血中の尿素が1.2プロミレ(120 mg/dlぐらいなのですが)、蛋白を28gに減らすと0.36プロミレ、つまり36 mg/dlに落ちる。すなわちほとんど正常近くになる。また、アミノ酸をはじめ尿毒症毒素は、腸内

表1 腎臓病患者食箋とその適應

食箋名	適應症
第一度A厳庇護食 (またカレル變法)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 重症急性腎炎極期 2. 慢性腎炎の急性増悪期 3. 慢性腎炎の潜伏性腎機能不全期 4. 萎縮腎(腎機能不全)並に尿毒症 5. 腎臓病患者にして浮腫高度なとき 6. 高血圧病の心性喘息, 狭心症
第一度B厳庇護食	{ ネフローゼ極期(初期)
第二度A中庇護食 (またカレル變法)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 軽症腎炎 2. 重症腎炎の固定期
第二度B中庇護食 (また拡張カレル)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ネフローゼ慢性浮腫期 2. ネフローゼ加味腎炎 3. 高血圧病(また肥胖病)
第三度A緩庇護食	<ol style="list-style-type: none"> 1. 急性腎炎の減退期 2. 慢性腎炎の代償期 3. 慢性ネフローゼの浮腫消失期 4. 高血圧病及び動脈硬化症
第三度B緩庇護食	{ ネフローゼ浮腫消失期, 恢復期

(大森憲太, 日本内科学会 14巻第3冊 食事療法: 93より引用)

表2 病態生理よりみた食事区分

添加食塩量 g/日	蛋白質	A	B	C	D
		0	0.5g/kg (25~30g/日)	1g/kg (50~60g/日)	1.5g/kg (75~90g/日)
0	0	A ₀ 急性腎不全・急性腎炎の乏尿期			
1	0~3		B ₁ 急性腎不全・急性腎炎の利尿期 慢性腎不全の乏尿期	C ₁ 「ネ」症候群の乏尿・浮腫期	D ₁ 「ネ」症候群の利尿開始期
2	3~5		B ₂ 慢性腎不全の移行期	C ₂ 急性腎不全・急性腎炎の回復期 人工腎の導入期	D ₂ 「ネ」症候群の浮腫改善期 人工腎の維持期
3	5~8		B ₃ 慢性腎不全の多尿期	C ₃ 慢性腎炎の腎炎型 高血圧型 固定期	D ₃ 「ネ」症候群の浮腫(一)期

(浦壁重治. 腎臓病食の分類について. 第1次栄養委員会報告, 日本腎臓学会, 1977年)

のできるのだと述べています。いまでも問題になっているメチルグアニジンなども、その頃すでに取り上げていて、クレアチニンの代謝産物で腸管に出てくるのだ、だから食事制限しなければならぬということ、すでに90年も前に話されているのです。

ただ、柴田先生の言われたような概念はまだ確立されていませんでしたが、やはり蛋白摂取が尿毒症物質というか残余窒素、その頃は非蛋白窒素ですね、残余窒素の中心原因だということは、もうすでにわかっていたのです。

そういう古い時代のことを、先輩のことを、われわれはもう少し勉強しなければならぬと、いま改めて思うのです。

高光 メチルグアニジンはGiovanettiがuremic toxinと報告したのだと思っていましたが、はるか以前から考えられていたのですね。

前田 90年前に出ています。

●保存期腎不全にアンジオテンシン変換酵素阻害薬、受容体拮抗薬が有効であるわけは

高光 食事療法で先ほど名前が出ました浦壁重治先生がまだご存命のときに、浦壁先生を先頭に大阪大学グループでは必須アミノ酸療法（低蛋白食に必須アミノ酸を付加するとメチルグアニジンなどグア

ニジノ化合物の減少や尿素を利用した蛋白合成が起こる)を開発していました。アミノ酸組成の問題やいろいろな補助食品が開発されたこともあり、現在はあまり行われませんが、その頃は蛋白制限食に必須アミノ酸を併用することにより透析までの期間を延ばすことができる有用な方法であったと思います。Brennerがhyperfiltration theoryを出し、蛋白制限は糸球体内圧の前負荷軽減により腎保護的に働くということが明らかになりましたが、最近では保存期腎不全の治療として、食事療法と糸球体内圧低下ということでアンジオテンシン変換酵素阻害薬や受容体拮抗薬がよく使われていますね。これには、東北大学の田熊先生のカプトリルが糖尿病性腎症による腎不全の高度蛋白尿に効果があるという報告が大きく貢献していると思いますが。

柴田 あの文献はかなり世界的なインパクトを与えましたね。

前田 降圧薬の使い方というのは、腎臓関係と高血圧の専門家でちょっと意見が違っていたのです。高血圧の専門の方は血圧を下げってしまうと、脳血流や心臓の血流などに悪影響を及ぼすから、あまり下げるべきではないという意見なのです。腎臓のほうでは、私や酒井 紀先生などは、120mmHg ぐらいまで下げたらいい、140mmHg では高すぎて、下げたほうが負担が少ないからいいのではないかと、という話をよくしていたのです。

少数例でありエビデンスになってはいないので、われわれの回りの長生きの人達を見ていると、みんな血圧は低いのです。だいたい100～110mmHgぐらいの人が長生きしている。だから血圧は低いほうがむしろいいのではないかということで、私自身も低いせいもあったので、120mmHg前後に持つていくべきだろうということで、末期腎不全に近い人達も血圧を低くしていたのです。

そうすると、クレアチニンの上昇速度も遅いものですから、そういう意見を話すと、腎臓関係の人は「低いほうがいいように思うよ」と言われていたのです。高血圧の専門家は、例えば大島先生のお弟子さんで横浜市立大学の高血圧専門家だった同級生の金子好宏君が「低くするなんて危ない、けしからん」なんて話をするのです。高血圧の専門家の方はほかの臓器循環を考えられていたと思うのですが、最初はかなり高いところに設定していたのではないかと思います。

しかし、最近は黒川先生を中心とした研究班の報告もあり、いろいろなエビデンスが出てきて、ACE阻害薬が出てきたときに初めて、「血圧は低いほうが寿命を延ばし、蛋白尿も減る」ということが言われるようになったのですね。

血圧の高い人は蛋白尿が多いが、血圧が下がると蛋白尿が減る、ということはかなり昔からわかっていたのです。一部には心不全の影響もあるのでしょうか。そういうことから、腎臓医はかなり先を読んでいたのですが、高血圧の専門家のほうが降圧薬については発言力が強いし、血圧は低いほうがよいということはなかなか表には出なかったような気がしています。ですから、田熊先生のエビデンスは非常にインパクトがあったと思います。

●1970年以降、腎不全患者の生存率向上に何が最も貢献したか

高光 いろいろお話を伺ってきましたが、1970年代になるとhollow fiber dialyserが使えるようになり、人工腎臓の改良も行われ、また、腹膜灌流のほうでは1978年にCAPDが開発され、長期透析が可能になりました。腎不全患者の生存率も向上しましたが、この面で貢献した画期的な出来事といえば何をあげ

られますか。

前田 腹膜透析の場合を除いて、人工腎臓の場合ですと、生体適合性が良く効率の良い膜ができること、膜そのものは非常に進歩してきたわけですが。医学の発展は、工学そのほかのサイエンスあるいはテクノロジーに助けられて、その進歩に伴って進歩してきたことは確かなのです。もう一つは薬剤の進歩と、病態解明のためのサイトカインの同定などでしょうか。

VD製剤の開発をはじめ、骨代謝研究、アミロイドの沈着、 β_2 ミクログロブリン(β_2 -M)とその代謝変化、それから貧血は遺伝子組替えヒトエリスロポエチン(rHuEPO)の登場、末期腎不全の病態のなかで代謝領域はかなり解明はされているわけですが、いちばん大きいのはエリスロポエチンだと思います。

また、腹膜透析では社会復帰そのほかにとって非常にいいということで携行型の人工透析CAPDが登場しました。しかし依然として解決されない問題としては、CAPDの腹膜硬化症や感染症の問題があります。また毎日透析、家庭透析が関心を集めていますが、これは予後や成績は大変よいと思いますが、経済面では問題でしょう。

人工腎臓の膜の生体適合性についてみると、膜それ自身が100%の完成品ではないということ、酸化ストレスあるいは炎症を含めて β_2 -Mなり、それがアミロイドになっていく過程で、どうしてもまだ解決されない問題があります。また膜にビタミンEをつけて酸化ストレスや脂質代謝に良い効果も出ていますね。

そのなかで最も大きいトピックスは繰り返すようですが、エリスロポエチンでしょう。

●エリスロポエチンの登場

高光 エリスロポエチンは宮家先生による純化が大きな役割を果たしていますね。これがクローニングにつながり、ヒトのrecombinant EPOが産生できるようになったと言えるのではないのでしょうか。

前田 エリスロポエチンという名前そのものを誰が付けたか、一般的には1948年にフィンランドのBonsdortが付けたことになっています。しかし、その12年前に熊本医科大学(のちの熊本大学)の小宮悦

造教授がすでに付けています、ドイツ語ではありませんが、造血因子の全部の名前を付けています。Carnot血清は、フランスのCarnotが1906年に、瀉血家兎の血清中に造血物質が存在することを見つけたのですが、そのときの実験でのものは量が少ないため、本当にそのものかどうかわからないのですが、その考え方は正しかったし、確かなことで、その後Carnot血清という名前で、いろいろなところで研究されていました。

小宮先生のほかにもう一人、朝鮮の丁佑鎮という人が、1938年の朝鮮医学雑誌に載せているのですが、これも瀉血家兎で造血物質を調べて、貧血の程度とその回復によって造血物質が減少するという、エリスロポエチンそのものの生理学的性質を明確に出しているのです。

小宮先生は、赤血球造血物質をエリトロポエチン、それから白血球のうち好中球をノイトロポエチン、好酸球はエオジノポエチン、単球にはモノポエチン、リンパ球にリンフォポエチン、そして血小板因子にトロンポエチンまで全部、一連の造血因子の名前を付けています。ただ、その発表が日本語で書かれた熊本医学雑誌(1936年)だったため、世界に知られなかったのは残念です。

宮家先生は熊本出身ですが、熊本は貧血治療の研究のメッカだったと言えるでしょうね。

宮家先生の仕事もその下地があったからなのではないかと、いまひそかに思っています。

高光 腎性貧血の問題はエリスロポエチンが開発されて、だいたい解決されたと思っていいですか。

前田 エリスロポエチンが効かない例があるでしょう。

稲生 問題はそれだけです。効く症例だったら完全に回復しますからいいのですが。

前田 エリスロポエチンの効きにくい症例の70～80%は鉄代謝ですが、鉄がたくさんありながら効かないという症例がありますね。透析不足をはじめ、栄養障害、副甲状腺(上皮小体)機能亢進症や薬剤、妊娠、炎症もあるでしょうが、どうして効かないのかですね。高齢者の場合は腎臓が悪くなくても、貧血を診ていくと、骨髄の機能低下や線維化があつて、反応がなかったりしますから、その若返りを図るようなことができればいいのでしょうか。

いまARBとかACEIとか、そういう薬剤の臓器保護についていわれますが、エリスロポエチンそのものにも臓器保護作用があると思います。防衛医科大学の伊藤和郎先生でしたか、上部消化管にエリスロポエチンを投与して血流を増やしたときに、なかの組織がまるつきり違うというのです。エリスロポエチンがなかった時代の透析患者では、肝や膈のほか、上部消化管には鉄がたくさん沈着していました。しかしエリスロポエチン製剤が出現してからは、そういうのはなくなって、臓器の細胞の再生能力が出ている。そういうことになる、鉄はかえって造血以外では悪さをしていたし、鉄の消去のほかエリスロポエチンそのものは臓器保護という立場から粘膜炎細胞の活性をしているのではないのでしょうか。

つまり、造血細胞にエリスロポエチンを投与したらアポトーシスが防げる、なければアポトーシスを起こす。ずーっと歴代培養していても起こってくるというところから、エリスロポエチンは、単に造血因子というだけにとどまらず、ほかの血液なり細胞の若返りの一つのファクターと関係しているのではないかという気がするのです。そっちのほうの面にも、腎不全患者の透析療法を通して、基礎の学問が発展する可能性もあると思います。

慢性肝炎の治療で瀉血をして鉄やフェリチンを減らしておくインターフェロンが効くようになります。したがって、慢性肝炎の瀉血療法は一つの方法としてある程度確立されているのですが、鉄、フェリチンそのものの毒性というのは、もう少し解明されればいいと思いますね。

先程の九州大学の話に戻りますが、九州大学の第3内科を中心として、腎不全のときの鉄代謝を、いまから30年以上前に研究しているのです。腎性貧血の程度と鉄のかかわりもよく見ているのです。ところが、その後発展がなかったので、ちょっと寂しいのですが、その頃のデータをよく分析してみると、すでにいろいろ試みられているのです。ただ系統的に見てないだけで。面白いと思っています。

エリスロポエチンを使ってから、確かに鉄の回転はよくなったのですが、鉄の指標について、欧米とくに米国に比べ、日本はどちらかというと、血清フェリチンを少し低いところに設定したいと思っています。鉄の過剰はフリーラジカルの一因子になりま

す。フェリチンそのものの毒性をもっと調べてみたほうが良いと思います。私はどちらかというと、不足気味のほうがかえって良いのではないかと考えています。その理由は、鉄の過剰や組織への沈着が、臓器障害のみならず造血にも障害になり、多少の不足は常に注意していると補充が簡単であるからです。

● β_2 ミクログロブリン(β_2 -M)のアミロイド化が手根管症候群の原因

高光 私どもでも検討を進めていますが、鉄のラジカル産生促進作用にどのように対処すればよいのかは難しい問題ですね。腎性貧血以外の重要な腎不全の合併症として透析アミロイドーシス、腎性骨症がありますが、 β_2 -Mのアミロイド化が手根管症候群の原因であることを突き止めた下条先生の事は特筆すべきでしょうね。

柴田 あれで初めて透析アミロイドーシスの本体がわかったわけです。ただあのときに血液中の β_2 -Mの濃度と組織のアミロイドの沈着の程度との相関がはっきりしなかったことが一つの問題としてありました。そこで宮田先生たちのAGEs(advanced glycation endproducts)の研究が出てきたわけです。

結局、現在の考え方というのは、 β_2 -Mがまず組織に沈着することは間違いない。そしてそれは必ずしも血中濃度と併行しなくても、ある程度長期にわたってじわじわ付くのではないか。一度付いたものは、これは不溶性のものですから、ほとんど動かない。それがAGEs化する、AGEs化した β_2 -Mは活性因子になり、そこに単球マクロファージなどが浸潤してきて、そこから今度はサイトカインが出たり、他の活性因子が放出されて、それがいろいろな影響を及ぼしてくるのだ、というように現在は考えられていると思います。

前田 何か取る方法というのはないのですか。

柴田 吸着カラム(リクセル)がありますね。

前田 β_2 -Mが少なければ溜まらないだろうという想定ですよ。それは正しいと思います。ただ、費用の問題で、そんなに良いからといって全部の透析患者にそれを使ったときに、果たしてアミロイドーシスが起らないかですね。

柴田 それでも駄目でしょうね。

前田 そこに問題がある。

柴田 なかなか解決しないと思います。

前田 しかし一度溜まったものは、動脈硬化と同じで、もう永久に駄目なのかですね。動脈硬化を診ていると、病理の先生はかつては駄目だと言われたのですが、動脈硬化の病変が軽くなっているという症例を、腎臓の組織なんかで時々言っておられますね。だから同じようなことで、全身の動脈硬化が少し改善されるのならば、アミロイドが一度は沈着したけれど、それをもう一度抜くことができるかということでしょう。

柴田 それは将来的に可能ではないですか。

前田 可能だと思うのです。そういう研究もあつてしかるべきでしょう。

高光 透析アミロイドーシスの流れを振り返ってみますと、腎不全の研究の特徴と思われたのですが、原因物質が β_2 -Mだということがわかると、すぐそれをどうすれば除けるかという臨床に結びついたテーマに、透析をやっている人達の研究が進みましたね。ハイパフォーマンス膜を使うとか、on-line HDFやpush and pull HDFとか。それから先ほどの吸着カラムの開発とか。それによりどれ位取れるのか、またどのような病態がどのように改善するのかがわかる。このような結果が基礎的な研究にテーマを提供することにもなるし、臨床的にも違う治療法が開発が進められる刺激になるのでしょうか。

前田 先程、柴田先生はECUMのことをおっしゃいましたけれど、ECUMをやればその後当然進むと思います。結局、血液濾過法との関連になるのですが、浸透圧そのものの変化をどれだけ少なくするかということで、最初に起こっていた透析不均衡症候群は減ってきたわけでしょう。浸透圧小分子物質以外のものを除去することができるので血液濾過法、あるいは透析濾過法が良いということ、またバイカーボネートの利用もできた。全体としてburning feet syndromeやrestless leg syndromeなどの末梢神経症状もなくなったわけです。

透析のアミロイドーシスにしてもまた、新しい治療法ができるともっと良くなるだろうということは、当然考えていいと思うのです。

on-line HDFにしても、ただ単に研究という興味だけではなくて、実際に患者にとって非常にいいし、

かゆみも少ないとか、臨床的にも良いわけですから。それもつながってくるのでしょうか。

柴田 医療工学でとことんやってみて、あるところまでは良くなるが、どうしても治らない部分が出てくるわけです。そこをまた追求していけば、解決の方法があるということでしょうね。したがって、従来の方向と比べて、透析という工学的な手段をわれわれが持っているということが、原因究明の大きな道具になっていることは事実だと思います。

前田 初めは、皆、透析が目に見えて患者の全身状態をよくすることで興味を持ったのですが、ある程度経過すると安定してしまい、変化がなく、研究テーマとして面白くなって、みんなサテライトの施設にアルバイトに行くというだけの治療になってしまいましたが、サイトカインの追求、その他いろいろな研究テーマを持っている領域になってきたのですよね。これは世の中の治療に役立っているだけではなくて、極限の生体における実験に似た状態でもありますので、学問としても、初め考えたよりももっと面白い領域ではないでしょうか。

●透析骨症をめぐる話題

高光 もう一つの重要な合併症である透析骨症はいかがでしょうか。

日本で活性型ビタミンDのプロドラッグである1- α ビタミンD₃が開発されましたが、あの開発には須田先生が貢献しておられますが、柴田整一先生のnephritogenic glycopeptideの1回投与によって腎不全に至る進行性の腎障害が起きる、いわゆる柴田腎炎が実験的な証明時に活用されていますね。1- α ビタミンD₃などの活性型ビタミンDが発売されて、これで透析の骨の問題は解決するかと思われたのですが、残念ながら解決には至りませんでしたね。

前田 いちばん問題になるのはリンでしょうね。

これは腎不全と副甲状腺、上皮小体との関係になります。アメリカでは副甲状腺ホルモンの代謝とリンの代謝という面から、トレード・オフ・セオリーも出たし、いろいろな意味で腎臓の生理、腎不全の病態生理がよくわかってきただけでなく、理論的にも面白いところですね。

リンの排泄障害、貯留がいちばん大事なところな

のです。リンとカルシウムのバランスさえ良ければ副甲状腺自身が刺激されることはないようですが、腎不全はリンの排泄障害からくる副甲状腺の機能亢進、副甲状腺ホルモンの分泌が増し、骨の代謝に変化が出てくるわけです。

リンとカルシウムと副甲状腺機能の3つのバランスが正しく取られていれば解決される問題だろうと思います。患者自身が食事に十分注意し、リンの吸収を抑制する薬剤が有効に用いられれば、かなり解決されるでしょう。ECUMが出てきたときの心不全にしても、患者は水と塩をどうしても多く摂ってしまう。透析患者での心不全のかなりの部分は溢水が主な原因なのです。したがって、食事療法とのつながりはしばらくは大きな問題の一つではないでしょうか。

柴田 低リン食というのは難しいですね。以前杉野先生が中心になられて、大豆からリンを取って、低リン食品を作って試したことがありますが、なかなか長続きしませんでした。

前田 新しいリン吸着剤ができて、そのなかでは別の作用としてコレステロールが下がるということも認められていますから、これからは食事でも少し楽になるでしょう。

高光 これは外国での研究になりますが、田中先生がDelucaのところで1973年に、高リン血症がビタミンDの活性化を抑制するというのを報告しておられますね。いまから振り返ってみますと、非常に重要な研究という気がいたします。最近では黒川先生、清野先生、富永先生らが、摘出した副甲状腺を用いて、結節性過形成ではびまん性過形成よりビタミンD受容体が減少しており、活性型ビタミンD治療に抵抗性であることを明らかにしておられますが、この研究も、選択的エタノール注入法や活性型ビタミンD局注療法の開発や理論的裏付けになった重要な研究ですね。

現在透析療法に関しては、日本は非常に良い成績を上げていますが、透析導入基準とか、データの集積ということもこれに大きく貢献していると思うのですが、最初の頃の導入はどういう基準でされていたのでしょうか。

●初期の頃の透析導入基準

稲生 尿素やクレアチニン・クリアランスを念頭に置いてですが、最もわかりやすい指標としてクレアチニンだけが選ばれたようですね。8mg/dl以上というのが主だったようです。もちろん糖尿病腎症ではそれでは遅すぎるわけです。そのため後になってさまざまな臨床症状から基準が検討され、いまではあまりそれも守られず、遅くなると予後が悪い場合があるのでなるべく早く透析に導入してしまおう、ということが主だったのではないのでしょうか。

前田 最初の頃はさまざまでした。外国では早い導入もあり、イタリアでは血清クレアチニンが4mg/dlで入ってしまったところもありました。日本では人工腎臓の少なかったこともあって、われわれのところでは血清クレアチニンがいちばん高かったのは30mg/dlというのがあり、尿素窒素が300 mg/dlぐらいの患者もときどきいました。

人工腎臓のないときは、そこまで頑張ったのですが、導入したときに、血清クレアチニン濃度の高い人と低い人とを比べて導入後どちらの予後やQOLが良いかという、高い人のほうが予後が良いのです。なぜ良いかという、数字の低いところで導入された人は、合併症の症状が強いから入ったのです。例えば貧血が強かったとか、脳神経症状が出てきたとか、あるいは消化器症状が強かったとか、心不全が強かったから、止むを得ず導入されたのです。ところが、合併症のない人は、かなり頑張っていて、血清の尿素窒素やクレアチニン濃度が高くても平気だったという人がいるわけです。

そうすると、導入する基準をどうしようかということで、稲生先生、柴田先生もおられたでしょうか、私と三村先生、平沢先生、小高先生、杉野先生とが1972年に厚生省に集まって導入基準を作ったのです。それがクレアチニン8mg/dl以上、クレアチニン・クリアランス10ml/min以下となったのです。そしてもっと大事なことは、臨床症状が強くて日常生活が大変など、臨床症状を主にして導入するという基準にしました。ところが、クレアチニンだけが独り歩きして、血清クレアチニンが8mg/dlなければ導入できないのだという概念も出たりしまして、それが大変に問題になったわけです。

もう一つは、ある先生の発言が社会的に大変問題になりました。それは、低いところで血液透析に導入した例があるという言葉だけが新聞に報道され、透析の必要のない人までやっているのだと、本来その先生の意図と逆に社会に受け取られてしまった面があったのです。そこでもう一度きちんと基準を見直さないといけないということになりました。

なお、最初の頃は糖尿病性腎症での腎不全はあまり念頭にありませんでした。慢性糸球体腎炎が主でした。20世紀も終わり頃になると糖尿病性腎症が増えてきて、80歳以上、90歳以上という高齢者の導入も多くなりいろいろな基準が必要になりました。改定を中心になったのは川口先生ですね、点数制度を取り入れたわけです。

1972年に作ったものを基にして、それを少し発展させて、比較的使いやすくしたと考えてよいのではないのでしょうか。これは進歩でしょう。

稲生 臨床症状を主体にしたわけですね。むくみがかくるとか、貧血とか、そういうものを混ぜ合わせて、クレアチニンとかクレアチニン・クリアランスとかを参考資料として、透析導入するというふうな形になったわけですね。

●ネフローゼ症候群の定義

前田 過去に人工透析研究会、日本透析療法学会の時代に導入したときの病名を見ますと、1985年まではネフローゼ症候群という病名が入っていたのです。ところがネフローゼというのは腎炎の一つのタイプに過ぎないし、症状名ですから、糖尿病の人も慢性腎不全の人もネフローゼ症候群みたいになっています。そこで、ネフローゼ症候群という病名は省いたほうがいだろう、糖尿病は糖尿病、腎炎は腎炎としなければならないということで、1986年からはいまのような形になっているのです。

上田泰先生が日本腎臓学会で、ネフローゼ症候群に対するステロイドの効果はどの程度かと言われて、千葉大学の東條先生と、日本大学の波多野先生と東京慈恵会医科大学の高宮先生(後に石本先生、南先生に引き継がれた)、大阪大学の古川先生と東京大学の私とでネフローゼの委員会をつくって、全国で538症例を集めたのです。そのときにネフローゼ症候群の

定義をしっかりと決めて、どのようにしたら効くかということを検討したのです。それがそのまま厚生省に引き継がれて、日本のネフローゼ症候群の定義になっているのです。

したがって、日本腎臓学会で上田泰先生がイニシアチブを取られて実施されたことは、日本の腎臓学のなかで非常に大きいウエイトを占めていると思います。私も世界の世界の主な教科書を読んで、ネフローゼ症候群の定義を決めて、この定義に合う症例を集め、完全緩解、不完全緩解Ⅰ型、Ⅱ型のタイプに分類した。

決められたネフローゼ症候群の定義は、「最新医学28巻4号」に掲載されています。「わが国における成人ネフローゼ症候群に対する副腎皮質ステロイド療法の治療成績」というタイトルです。日本腎臓学会誌には、詳細はおそらく載せられていないと思うのです。これは昔のことですが、もう一度、日本腎臓学会で取り上げて、載せていただきたいですね。立派なEBMであると思います。いまの人は厚生省が勝手に決めたと思っていますが、実はこれは日本腎臓学会で決めたのです。

●世界に冠たる日本透析療法学会の統計

高光 透析療法については毎年集計が行われています。これも透析の質の向上に役立っていますね。

前田 日本透析医学会の集計は、本当に世界に冠たるものですよ。スタートからもう30年ぐらいいなっています。

柴田 いちばん初めは1972年ですね。

前田 1972年の12月からずっと現在までです。ですから30年間の統計です。最初の頃から比べると、いまはいろいろな統計が重なって厚くて大変になってきたので、来年からはフロッピーに入れて、あの厚い本はなくなるのだそうです。世界中が注目している本ですね。

この場で述べておきたいことは、この統計が千葉大学の小高通夫先生の熱意と努力が基礎になったこと、もう1つは先程の新聞報道の後、各施設が協力できないという雰囲気になったことで図にギャップがみられたこと、それを救ったのは、自費で大学の部屋に電話をつけ、電話代も自分持ちで各施設に連絡

して統計を補った京都大学の澤西謙次先生のごことは記録に残しておきたいと思います。

柴田 この統計にはかなりパラメディカルの方が努力していますね。

少し話は飛ぶのですが、透析医療というのは、確かに医学の学問的なレベルを上げたことは事実ですが、もう一つはそういう透析医療に従事するパラメディカルの人達の学問的なレベルが上がったと思うのです。これは大きな功績だと思います。

●臨床工学技士法の成立

前田 特に臨床工学技士ですね。臨床工学技士法ができたのは、これは稲生先生が最初に努力されて、日本腎臓学会と日本透析医学会(初めは人工透析研究会)、日本移植学会、日本人工臓器学会、日本泌尿器科学会、この5つの学会が集まって透析療法合同専門委員会というのをつくりました。そして透析認定士という資格をつくらうとされた。これは稲生先生が代表として厚生省と交渉されたのですが、厚生省は国の資格をつくるのになかなかyesと言われませんでした。

稲生 8年前から透析療法従事職員研修は日本腎臓財団が厚生省から引き受けて、いま毎年7月末にやっています。

前田 そして昭和55年(1980年)に透析技術認定士、これは日本腎臓学会認定の資格ですが、それができたのですね。

あれは斎藤十朗厚生大臣が、自分の在任中に法律を作ろうということで、「内閣が変わるかもしれないから私の在任中にやります」と言って、厚生省の役人に強硬に今年中に法案を作れと命令したのです。それで昭和63年(1988年)に臨床工学技士法が誕生しました。たった半年ですよ。政治というのは面白いものだと思います。それまではわれわれがお百度を踏んでもできなかったのが、たった一人の政治家によって法律ができてしまうのです。あの人は栃木県出身ですが、地元で透析技師についての問題が起きたということもあったのだと思います。

透析医療はパラメディカルの人々の勉強になりましたね。ほかの学会のパラメディカルの人々よりもとにかくよく勉強をしています。医者よりもむしろ

彼らのほうが透析の技術についてよく知っているのではないですかね。日本の腎不全対策のなかでも特筆すべきものの一つです。

●腎移植の歴史と今日の問題点

高光 次に腎移植の話をお伺いしたいと思います。世界で最初に Merrill らが腎移植に成功したのが1954年ですね。稲生先生は1960年代早々に日本で行われた最初の腎移植にも加わっておられますね。

稲生 実験的には100年前というか、1905年ぐらいから行われているのです。臨床的にも1935～1936年から何人か、生体あるいは死体の腎移植をやっているのですが、全部うまくいっていない。これはいわゆる拒絶反応ですね。それで、途中で全部あきらめたというわけではなく、そのうちに移植免疫拒絶反応を体系的に始末しなければいけないということになりました。Medawar らが、移植免疫という問題で1954年にノーベル賞をもらった人ですが、これを解決しなければ少なくとも同種移植は、同系の1卵性双生児でない限り駄目だということを書いて、1950年代の初めには腎同種移植の臨床応用はあきらめざるを得なかったようです。

それでみんなあわてて、人工腎臓とか人工臓器を大いに頑張ろうという話になってきたわけです。ところがその後、拒絶反応を防ぐ薬は何かないかということで、盛んに皆が研究し始めて、1959年に Ferrebee らが、全身にX線をかければいいではないかということで、全身X線照射を行って、一応は生着はしたのですが、全身照射でもって白血球がなくなり、感染で死亡してしまったということが、歴史には残っているわけです。

そのうちに Hitching が、1963年頃になっていわゆるアザチオプリン(イムラン)ですか、これを飲ませれば、同種の拒絶反応を防げるということから、初めて Calne が1963年に臨床例にステロイドと一緒に併用し、同種の腎移植に成功したという文献が出ました。それで、これは何とかしなければいけないということで、日本でも始めたわけです。

私どもは前から透析はやっていたのですが、教室の先輩で結構口の悪いのがいて、君達は透析で患者は生かすようにはしたけれど、当時は研究費で透析

器械などを買っていたので、金にかかるし、半端で退院もできないような患者を生かして、どうするかと言われました。

それではわれわれも移植をやろうかということで、昭和34～35年(1959～1960年)ぐらいからまず動物実験でイヌの腎移植を始めました。そして、たまたまイムランができたことを知ったものですから、私どもが最初にやったのが昭和39年(1964年)です。これは若い夫婦なのでお金がない、透析を何年もやっていたらいけないというので、最初は研究費で多少やったのですが、いつまでも研究費でやってられないですから。あの当時、人工腎臓用のコイル(図6)は1個5万円ぐらいしたのです。だから大変な金額でした。それで奥さんが提供するから移植をやってくれという話になったのです。この第1例は十分な利尿が得られず透析に移行しましたが肺炎で移植後9日で亡くなりました。

その後はB型の、これは腎不全ではないのですけれども遊走腎で摘出した腎臓があり、適応するチャンスがあって、その腎臓の移植への利用を承諾して頂いたので、B型からA型の患者への移植を行いました。しかし、なかなかうまくいかないで苦労しました。

これは勝手な苦労話ですが、私どもは1964年(昭和39年)に、たまたま1例目をやったのですが、それを国際的に登録しなさいというレポートがきました。そこでそれを登録しにワシントンに行き、ついでにあちこち移植の施設を見学してきました。コロラドのデンバーで Starzle 教授(彼は最も有名な移植外科医)のところへ行って実際の臨床を見せていただきました。

そのときびっくりしたのは、最初行くのは土曜日になってしまうから月曜日にアポイントメントを取ろうとしたら、土曜日に来たらすぐ来いと言うのです。アメリカ人にこんなドクターがいるのかと思いました。そして昼頃着いたら、すぐオフィスに来いと言われたので、オフィスへ行きましたが、その夕方患者の回診をするのです。それから日曜の午前中も回診をしたり仕事をしたりして、午後だけは休みでした。そして月曜は朝6時に出て来なさいと言われました。それにはびっくりしましたが、お蔭さまで腎移植の手術も見学させて貰いました。

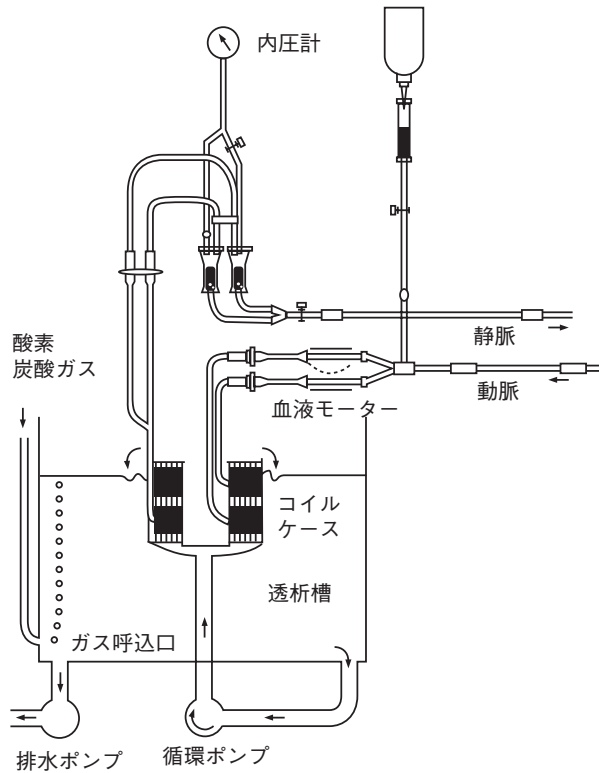


図6 Kolff型(2重コイル式)人工腎臓模式図

そこで言われたことは、移植の患者を扱うならば、12時間おきに回診して患者を診ろということです。彼らは朝6時に出て来て患者を診て、何か異常があれば指示を出す。それからいろいろな仕事をして、夕方6時に帰るときにまた診る。異常があればまた指示を出す。こういう診方をしなければ順調にいかないのだということを教えられました。

そんなことで、帰国してからは言われた通り朝晩、私どもは朝6時というわけにいかないの、午前10時頃1回回診し、一度家に帰って、夜中の10時頃また出て来て回診しました。それを続けてやっと患者が80日生きるようになりました。

その挙げ句の果て、こちらがB型劇症肝炎になって、入院しちゃったりしましたね。

後はだんだんと順調に、80日後は200日以上生きるようになりました。

当初、抗炎症剤はイムランとステロイドだけでしたが、その後ALSという抗リンパ球血清とか、次々と出てきてアクチノマイシンとかエンドキサンとか、いろいろ使ってみました、やはりいちばん安定し

ているのはイムランとステロイド、それとALSだったようです。ALSという最近あまり聞かないかもしれませんが、抗リンパ球血清といって、ウマに人間のリンパ球を注射して、その抗体を取る。そうするとリンパ球が減りますから、当然免疫反応は起こらない。

あるいはDSTといって、ドナーズペシフィックの輸血ですね。移植前にドナーから多量の輸血をしておく。相当量(1,000ml以上)を入れると、今度はアレルギーといって免疫状態が消され、抗免疫療法になり、拒絶反応を抑えられるようになるのです。

高光 昔は輸血をするなという時代がありましたね。

稲生 最初の頃は輸血をすると抗体ができるから悪いといわれていました。ところがある程度の量を輸血すれば免疫反応が抑制されるのです。要するにアレルギーです。そういうようなこともいろいろやりまして、何とか一応の良い成績が出るようになりました。

高光 最初は何年頃ですか。

稲生 最初は昭和39年(1964年)です。最初のうち腎移植例数は年に2例ぐらいでしたが、だんだん増えていきました。

ただし、日本で腎移植を最初にしたのは、これは長期の生着目的ではなくて、1956年に新潟大学で楠木先生と井上先生という方が、急性腎不全の治療に、たまたまそのときにいた人の腎臓を大腿部に移植した報告があります。そして一時的に急性症の治療をしました。これは抗免疫剤も使っておりませんから、2日後には拒絶反応を起こし摘除しているのです。そういう例の報告があります。

ですから移植となると、日本で1964年にわれわれがやったのは2例目なのですが、いわゆる抗免疫剤を使った臨床的な腎移植は昭和39年、1964年が最初だということになっております。ちなみに1978年以降における日本の透析患者数や腎移植例数の推移は図7のごとくで、臓器移植法案ができる1991年頃からむしろ伸び悩んでおります。

前田 日本人の感覚から離れているのか、腎移植がどうも伸びませんね。特に臓器移植法ができた後余計伸びなくなりました。何か腎移植は脳死でない駄目という印象をもたれたようで、提供者が減りま

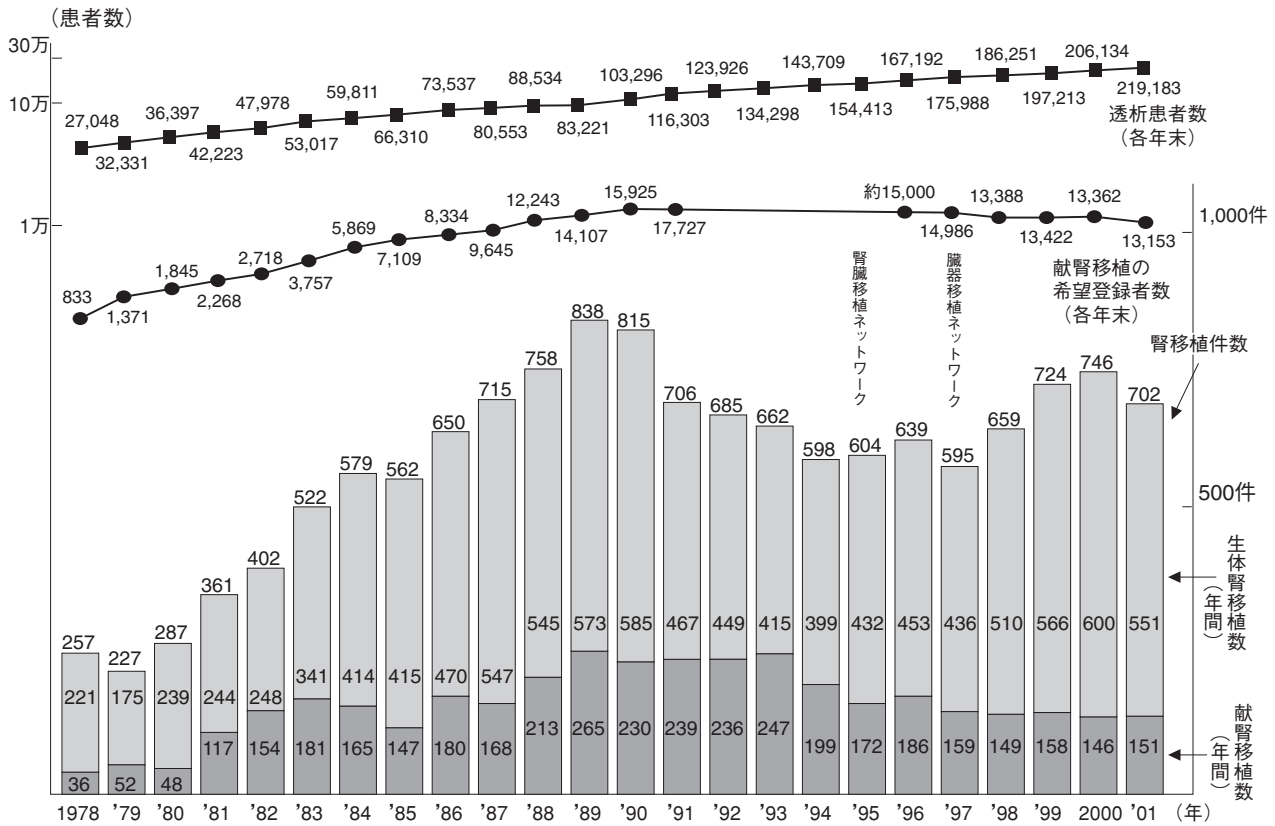


図7 透析患者、移植患者、移植件数の推移 (太田医学研究所)

したものね。

いろいろな理由があるのですが、腎移植というものは死体腎でもいいのですよということを一般の方々に知らせないといけないと思いますね。

人間が次の世代に命をつないでいくということの意味を理解してくれて、腎を提供するのは次の世代にバトンタッチしたいとか、そういう感覚をみんなが持ってくればいいと思うのです。脳死という概念があまりに先に行ってしまうと、まだ息をしているときに、「脳死であるからご愁傷さまでございます。香典をお供えください。」と言ったら、これは怒られてしまう。やはり死の概念と、臓器移植というものを、命をバトンタッチするという、そのずれをなくして生命をつなげたいという気がしますね。

稲生 欧米諸国ではその点、比較的割り切っているようです。日本人はある意味では亡くなる方に対する同情というのでしょうか、多少認識が違うようですね。

ただ、非常に不思議に思うのは、日本で移植でき

ないからといって、海外に行って移植する人があり、しかもお金まで集めて行きます。あれだけはちょっと不可解ですし、外国では非常に不人気です。日本人というのはどうしてこんなに利己主義なのだろうといわれています。そのうちにだんだんと改良されていくのだろうとは思いますが。

●結論は腎炎にならないこと—それには何をすべきか

前田 われわれが腎不全にならないようにするのが、いちばんの結論でしょうね。

稲生 腎炎になったら遺伝子治療ですか、これもそろそろ解明されつつあるようです。

前田 これは新しいことなのか、古いことであるのかわからないのですが、いまちょっと調べているのは(これは今年の日本透析学会に演題として申し込みをして受け付けていただいたのですが)、ハンタウイルスと腎不全患者、透析患者との関係です。透析患

者はハンタウイルスに対する抗体が高い。ハンタウイルスはネズミの尿とか糞から飛んで、たぶん呼吸器から入ってくると思うのですが、外国では呼吸感染でかなり重症な例があるのですが、日本でそういう報告は1例か2例ぐらいしかないようです。

ただ、抗体があるのです。スタッフと患者の抗体を調べてみると、スタッフは3~4%ですが、透析患者は10数%なのです。これは、透析患者は体力が弱いから感染しやすく抗体が上がっているのか、または免疫異常で不顕性感染が多いのか、それともハンタウイルスにかかったということが、腎不全を進行させる要素の一つなのか、これから調べてみたら面白いかなと思っています。

ただ結果であればそれは問題はないのですが、それが慢性腎炎の人、あるいは腎炎の程度によって変わってくるのであれば、進行要因の一つとして面白いと調べつつあるのです。

なぜそんなことを言い出したかという、馬杉腎炎そのものが肺などに合併症を併発する、つまり血管の多いところにある肺と腎臓とは関連があるのではないか。Goodpasture症候群もそうですね。ハンタウイルスによるものは出血性の疾患ですから、韓国熱もそうですね。したがって血管、毛細管に親和性の何かがあるのか。そういうところを日本腎臓学会の専門の先生に、これから先もうちょっと調べて欲しいのです。せっかく馬杉腎炎があるのですから、将来の何かの問題としてですね。

柴田 最後に将来の話ですが、腎不全にさせないのがいちばんいいのですが、次は、いかにすれば腎炎が進行しないかという話になると思うのです。そこでもう一度炎症、感染というものを考え直さなければいけないと思います。

典型的なものは急性腎炎はもちろん細菌性ですが、当初から慢性だった症例でも、ベースに感染があるのではないかということを考えなければいけないと思います。そのことが間質病変というものにかなり影響を与えて、結果的に腎不全になる例があるのではないか。もう一度原点に戻って考えたらどうかということです。

Foredらが論文を發表しました(N Engl J Med; 345: 1801, 2001)が、薬剤による、特に消炎鎮痛薬とか解熱剤とか、日本人は薬をよく飲むものですから、薬

剤が発症原因である腎障害が存在し、ある程度時期を経て、老年期に腎不全を発症する例もあると思います。

これからは少し、これらのことについても腎不全の予防という面では考えるべきであると思います。

前田 腎臓が悪くなって、もう腎臓は機能していない人に対して、この薬は腎障害を起こすから駄目だというのはおかしい、また腎臓からの排泄が腎臓から他の臓器に代行されたのであれば、濃度をきちんとやってみれば重篤な腎障害を考えずに使えるということも考えられるのです。

いま柴田先生が言われたように、われわれが知らないうちに、腎臓に障害を与えているものを平気で摂ったり、投与させたりしている可能性はあると思います。感染を含めて。

先ほど申しましたハンタウイルスも、糖尿病性腎症の血清でも同じように抗体の比率は高い。ただ単にそれは結果であれば、感染しやすいということか、何か引き金になるファクターであるから、それをどうやって抑えるようにするか、あるいはそういうウイルスがあった人はどう気を付けるとかということにもなるだろうと思うのです。

柴田 最近は動脈硬化も *Chlamydia pneumoniae* 感染と関係があるといわれていますし、あるいはアルツハイマー病変と炎症との関係も考えられていますので、もう一度腎炎についても、感染を見直す必要があるのではないかと思います。

高光 今後の腎不全の研究や臨床についてのお考えは、ただいまいろいろとお聞かせいただきましたが、そんなところでよろしいですか。

●再生医療について

柴田 再生医療についてはどうでしょうかね。

前田 再生医療というのはどういう意味で再生と言うのですか。臓器も含めてですか。

柴田 臓器再生ですね。

前田 人間の体は自分の細胞自身だって再生しているわけです。ですから、それを一度、体外に取り出して、また植えるか植えないかの差でしょう。ある意味ではエリスロポエチンもそうでしょう。

再生医療というのは、本来は自分の臓器に、そし

て生命倫理に関係ない形で、うまく適合していけば非常に良いのだと思います、どういう格好でも。例えば、幹細胞をどう使うか。さらに腎臓で最も再生医療としての範疇に入るのは尿細管細胞でしょう。外からいろいろな上皮細胞増殖因子を加えれば成功しますから。東海大学の斎藤先生が試みているのも、ファイバーの中に腎臓の細胞を植えるとしたときに、原理的に腎臓の細胞のどっち側に血液が流れて、どっち側に透析液が流れるかということを考えれば、反対も考えなければならぬと思います。

また、腎臓細胞ではなくて、腸管の細胞も、腎臓と同じように酵素を持っているし、吸収、排泄があるわけです。ですから、それを使うことだっていいだろう。ただ、その場合に原理的にどちら側に行ったときに、生命にとって安全なのかということです。

再生医療でも完全に臓器ができればいいのですけれど、途中の臓器をうまく利用するという場合、原理的にどこに何を応用したらいいかということは、きちんと分けないといけない。ただ単にその臓器を使えば、それで全部代用になるのだとは思えない。

人間の臓器というのは神がうまく作ったのですね。血液側と漿液側とか、luminol側とか、そういうことをもう一度考えてどこに何をを入れるかということですね。ただ再生すればいいというわけではなくて、どういう臓器配列か、発生学をもう一度考えてみると、危険ではないかという気はするのです。

柴田 いま先生がおっしゃったように、尿細管と腸管の絨毛は構造上非常に似ている。機能上でも。これは将来研究によって使い道があると思うのです。

稲生 そういう意味からしますと、生体腎に近いbio-artificialでimplantable(生物学的機構を取り入れた移植可能)な人工腎臓というのができれば、それをとにかく植えてしまうということが、まず第1期の再生医療です。そのうちにES細胞から本物の腎臓を作って、それをいつでも使えるようにするというのが、第2期ではないでしょうか。

高光 その前に異種間移植というのはいかがですか。

稲生 異種間移植は、すでにStarzleやReemusmaらが1970年代に一応やっています。Reemusmaはチンパンジーから腎移植をして10カ月生着させています。もう少しこれをうまく検討して、抗免疫療法は

当時と比べればいまはずっと進んでいますから、チンパンジーという異種でも人間に近いものならば、相当に生着する可能性があるというのが、現在の見方です。それよりもいまは、同種でもって、死体なり何なりから採る、あるいはクローン人間を作りたいというのが、欧米の考えのようです。

前田 異種の臓器移植というのは部分的にはあったのです。例えばブタの血管を代用血管として使ったこともあります。ウシもそうでしょう。そういうように部分的にはあるのですが、それを臓器と言えるかどうかです。でも血管なら臓器ですよ。しかし一度取り出して加工したものは物、医療材料でしょう。定義はいろいろでしょうが、それはやはり異種でしょうね。

これから先は、人類はすべて同じだと考えればいいのでしょうか。拒絶反応というのは本来自分と他人を区別するもので、私は私だと個が確立しているわけです。私と高光先生が同じでないのと、同じものとしていいのか。人類がみんな同じだからすべて共通なのか。それをどう考えるかです。そういう分かれ方もありますね。

稲生 人間の骨髄細胞に各種の幹細胞が分離されてきました。そのうちに培養の方法によっては腎臓を作る幹細胞も見つかるのではないかという見方もあります。それができればそれぞれの臓器は自分のものからできる。そうなれば拒絶反応なしで再生できるのではないか。これは22世紀かもしれませんが。

●おわりに

高光 興味の尽きないお話を伺ってきましたがそろそろ時間もなくなってきましたので、最後に、これから腎不全の臨床や研究に携わる若い人達に、これまでの先生方のお仕事を踏まえて、何かアドバイスをお願いいたします。

前田 われわれは臓器を診ているのではなくて、患者を診ているのだということを、忘れないで欲しいと思いますね。

それから医療の近代化ということで一ついいですか。もう少しの知恵ともう少しの費用を出し合っていけば移植ネットワークも進むと思います。移植コーディネーターの方がコンピュータのボタン一つで

すぐ飛んで行けるようにすること、臓器提供の患者が出た場合の対応ですが、脳死判定を含め病院やスタッフの負担、徒労に終わる場合を含めてですが、移植チームの負担をカバーすることが大切だと思いますね。

今日の座談会は「回顧」というテーマですが、透析医療で回顧から未来を考えると、私どもの施設ではコンピュータで患者それぞれのバーコードから、薬を含めた医療材料の出納管理と注文、スタッフの個々の識別(医療行為の識別)、レセプトまで、一貫したシステムを作るように進んでいます。そうすることでこれからのスタッフが患者に「何を」「安全に」提供できるかが実感できると思います。患者を生き延びて診る時間、見る時間をなるべく多くすることを心がけていくべきですね。検査の精度も大切ですが、「命をもった肉体」を扱うことを心がけてほしいと思います。

稲生 再生医療とか、そういう場合には非常に長期にわたって経過の詳細な観察と適切な指示が必要です。したがって、その患者をケアするだけでなく、家族と一緒にあって、いわゆる家族の一員としてケアをしてあげるといったことによって、ずいぶん予後が違ってくるように思うのです。

これはつくづく移植をやってみてわかるのですが、例えばその患者と一緒におられる方と、常に連絡が取れるようにしておき、移植を受けた人が変わったことをした場合すぐ通報してくれると、こちらは直ちに対応できるのです。なかには抗免疫剤をあえて

飲まなかったことを黙っている人がいるのです。後になって、しまったということになる。そういうようなケアの仕方これから考えていただきたいと思っております。

柴田 前田先生が言われたことですが、腎不全の専門家になる前に、やはり内科の専門医と言いますか、内科全般に精通するということがいちばん基本で、それがないと本当の腎不全治療ができないと思うのです。

もう一つは、これは私事ですが、年に2、3回インドに行って、北インドの農村で診療をしています。あちらで患者を診ておられますと、日本のいまの医学の進歩を、アジアに対し、大きくは世界に対して分けてあげるといふこと、言い方を変えれば国際的なレベルでものを考えるということが、これからの若い人には必要だと思うのです。そうでないと、日本はリーダーシップを、これからは取れないのではないかと、私は思っています。

高光 本日は日本の腎不全の研究を回顧するというテーマで前田、稲生、柴田先生から貴重なお話をお伺いすることができましたが、それとともに先生方の腎不全にかけてこられた情熱、心意気が強く感じられました。今日の先生方のお話や将来の展望、アドバイスが少しでも若い腎臓専門医の刺激になることを期待して、本日の座談会を閉じたいと思いません。ありがとうございました。

(おわり)