

末期腎不全の生命予後の変遷 —信楽園病院における血液透析症例の検討—

櫻林 耐 菊池 博 中山 均 大澤 豊
島田久基 宮崎 滋 湯浅保子 酒井信治
鈴木正司 高橋幸雄 平澤由平

Changes in the prognosis for survival of patients with
end-stage renal disease (ESRD) treated by hemodialysis

Tai SAKURABAYASHI, Hiroshi KIKUCHI, Hitoshi NAKAYAMA, Yutaka OSAWA,
Hisaki SHIMADA, Shigeru MIYAZAKI, Yasuko YUASA, Shinji SAKAI,
Masashi SUZUKI, Sachio TAKAHASHI, and Yoshihei HIRASAWA

Kidney Center of Shinraku-en Hospital, Niigata, Japan

要 旨

背 景：われわれは 1966 年から末期腎不全に対する治療を開始し、透析液清浄化、生体適合性の良好な透析膜・エリスロポエチン・活性型ビタミン D3 を導入し、血液透析治療を改善してきた。この 40 年間の末期腎不全症例の生命予後の変遷を検証した。

方 法：対象は、1966 年 1 月から 2005 年 12 月までに当院で透析治療を開始した 1,690 例(男性 1,047 例, 女性 643 例, 年齢 58.6 ± 17.4 歳)。研究期間を 4 つの年代に分割し(A 期: 1966~1975 年, B 期: 1976~1985 年, C 期: 1986~1995 年, D 期: 1996~2005 年), 生存分析を行った。

結 果：追跡期間は 8.48 ± 8.53 年であった。1,588 例が血液透析, 78 例が腹膜透析, 24 例が腹膜透析または血液透析で治療を受けた。透析導入時年齢は徐々に高齢化し(A: 40.1 ± 14.2 歳, B: 53.2 ± 15.8 歳, C: 60.0 ± 16.0 歳, D: 66.4 ± 13.8 歳), 糖尿病性腎症例が増加した(A: 6.4%, B: 19.5%, C: 25.6%, D: 33.4%)。1,180 例が死亡し, 原因は 48.5%が心血管疾患, 21.3%が感染症, 6.4%が悪性疾患であった。13 例が腎移植を受けた。血液透析症例を対象にした Cox の比例ハザードモデルでは, 透析導入時年齢, 性別, 腎不全原疾患と導入年代が有意な死亡規定因子であった。A 期に比べて, 死亡相対危険率は B 期で 0.796(95%信頼区間: 0.659~0.961, $p=0.0178$), C 期で 0.505(95%信頼区間: 0.409~0.623, $p<0.0001$), D 期で 0.286(95%信頼区間: 0.223~0.366, $p<0.0001$) に, 進行性に低下した。

結 論：この 40 年間で末期腎不全症例の高齢化, 糖尿病性腎症例の増加に関わらず, 末期腎不全症例の生命予後は改善してきた。

We started dialysis treatment in our institution in 1966, and have improved hemodialysis (HD) treatment through the induction of a biocompatible dialysis membrane, recombinant human erythropoietin, activated vitamin D and purification of the dialysate. We verified improvement of the prognosis for survival of patients with ESRD during this forty-year period, retrospectively.

A total of 1,690 patients who began dialysis therapy in our hospital between January 1966 and December 2005 was studied (men: 1,047, women: 643, age: 58.6 ± 17.4 years). They were divided into four groups (A: patients who started dialysis in the period from 1966 to 1975; n=280, B: 1976~1985; n=455, C: 1986~

1995 ; n=499, D : 1996~2005 ; n=456).

The mean follow-up period was 8.48 ± 8.53 years. Of the patients 1,588 were treated with HD, 78 with peritoneal dialysis (PD), and 24 with PD or HD. Age at the initiation of dialysis increased gradually (A : 40.1 ± 14.2 y-o, B : 53.2 ± 15.8 y-o, C : 60.0 ± 16.0 y-o, D : 66.4 ± 13.8 y-o), and diabetics increased (A : 6.4 %, B : 19.5 %, C : 25.6 %, D : 33.4 %). A total of 1,180 patients died ; 48.5 % of these patients died of cardiovascular disease, 21.3 % of infectious disease, and 6.4 % of malignancy. Only 13 patients had kidney-transplants. With the Cox proportional hazard model for HD cases, age at the initiation of dialysis, gender, cause of renal disease, and the periods were significant predictors of mortality. The relative risk of mortality compared with that in A was reduced progressively : 0.796 in period B (95 % confidence interval [CI] : 0.659~0.961, $p=0.0178$), 0.505 in period C (95 %CI : 0.409~0.623, $p<0.0001$), and 0.286 in period D (95 %CI : 0.223~0.366, $p<0.0001$).

Conclusions : Although the number of high-aged patients or diabetics with ESRD increased in these 40 years, the survival of the patients with ESRD improved.

Jpn J Nephrol 2008 ; 127-134.

Key words : chronic kidney disease, dialysis treatment, hemodialysis, life prognosis

緒 言

慢性腎臓病は腎原発性または全身性疾患の一分症として、進行性に腎機能を障害する。生命維持に必要である腎機能の廃絶、すなわち末期腎不全は致命的病態でその生命予後は望めなかったが、これに対し医療は慢性腎臓病の病態解明とその進行抑制、末期腎不全の腎代替治療を進歩させてきた。

わが国の透析療法の統計によれば、透析導入時年齢すなわち末期腎不全への到達年齢は 1983 年から毎年 0.6~0.7 歳のペースで高齢化し、末期腎不全への移行が遅延してきている¹⁾。経皮的腎生検法の確立による糸球体病理の解明²⁾、腎疾患進行の病態解明、すなわち尿毒症物質の発見、trade off 仮説³⁾や hyperfiltration 仮説など生体機構の影響の究明⁴⁾、さらに学校検尿など腎疾患の早期発見と介入、evidence に基づく食事、生活指導、薬物治療の確立、すなわち低蛋白食、アンジオテンシン変換酵素阻害薬⁵⁾やアンジオテンシン受容体拮抗薬⁶⁾、経口吸着薬⁷⁾があり、日本腎臓学会によるガイドライン⁸⁾が策定され、腎機能障害進行が抑制されてきた。

一方、末期腎不全に至った場合は腎代替治療が行われた。しかし、その黎明期には尿毒症病態の一部の是正にとどまり、余命は短かった。多くの先駆者により改良が加えられ、徐々に長期生存が望めるようになってきた。

日本の腎代替治療は腹膜透析・腎移植が少なく、血液透析が主体であるが、その生命予後は良好で世界に冠たる治療成績である。透析症例の年間粗死亡率が米国では 23 %、欧州が 10 数 %であるのに対し、透析患者全体の高齢化、長期透析患者の増加に関わらず、総死亡率は 1983 年以降 9 %台で推移し、10 %を超えていない^{1,9)}。

信楽園病院では慢性腎臓病の医療を、その保存期から末期腎不全・死亡に至るまで行ってきた。その成果を数々の改良と工夫の記録とともに追っていくことは、医療技術、システム、経済など今後の医療の方向性を探るうえで重要である。

今回われわれは、末期腎不全症例の生存分析を年代ごとに行い、慢性腎臓病に対する医療の成果を検証した。

対象と方法

1. 対 象

対象は 1966 年 1 月 13 日の第 1 例目から 2005 年 12 月 31 日までに信楽園病院で末期腎不全に対し血液透析か腹膜透析に導入され、転帰(生死、腎移植への移行)が確認できた症例とした。

末期腎不全原疾患は腎生検所見または診療録の記載から、死因は剖検または診療録の記載から判断した。死因の心血管疾患には、心不全・虚血性心疾患・脳血管障害を含めた。

2005 年までに透析を離脱した患者、事故・外傷・自殺などの外因的理由により死亡した患者は censored case として解析の対象から外した。

2. 解析方法

研究期間を 10 年ずつ 4 分割し、腎代替治療導入年代により対象を群分けした (1966~1975 年→A 期 : 280 例, 1976~1985 年→B 期 : 455 例, 1986~1995 年→C 期 : 499 例, 1996~2005 年→D 期 : 456 例)。

Cox の比例ハザードモデルを用い、事象を死亡、共変量を導入時年齢、性別、腎不全原疾患(慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症、多発性嚢胞腎、その他)と導入年代と

Table 1. Characteristics of patients with chronic kidney disease who were induced to dialysis treatment in Shinraku-en hospital

Group	A		B		C		D		Total	
Period	1966~1975		1976~1985		1986~1995		1996~2005			
Number of patients	280		455		499		456		1,690	
Age at the initiation of dialysis (y-o)	40.13±14.21		53.15±15.76		59.97±15.96		66.41±13.80		58.57±17.43	
Gender (Men/Women)	174/106		275/180		306/193		292/164		1,047/643	
Cause of renal failure										
Chronic glomerulonephritis	164	58.9 %	233	51.2 %	231	46.3 %	159	34.9 %	787	46.6 %
Diabetic nephropathy	18	6.4 %	87	19.5 %	125	25.6 %	153	33.4 %	383	22.7 %
Nephrosclerosis	44	15.0 %	75	24.6 %	67	12.1 %	86	18.8 %	272	16.1 %
Polycystic kidney	12	4.6 %	14	3.1 %	19	3.8 %	20	4.4 %	65	3.8 %
Tubulo-interstitial nephritis	24	8.6 %	10	2.0 %	4	0.6 %	1	0.2 %	39	2.3 %
Chronic pyelonephritis	3	1.1 %	4	0.9 %	8	1.6 %	0	0 %	15	0.9 %
Others	14	5.0 %	30	6.7 %	41	7.8 %	33	7.2 %	118	7.0 %
Unknown	1	0.4 %	2	0.4 %	4	0.2 %	4	0.9 %	11	0.7 %
Treatment										
Hemodialysis	260		420		459		449		1,588	94.0 %
Hemodialysis or peritoneal dialysis	3		4		14		3		24	1.4 %
Peritoneal dialysis	17		31		26		4		78	4.6 %
Shift to kidney transplantation	0		6		5		2		13	0.8 %

They were divided into four groups (A : patients who started dialysis in the period from 1966 to 1975, B : 1976~1985, C : 1986~1995, D : 1996~2005).

Table 2. Mortality statistics of the patients

Group	A		B		C		D		Total	
Period	1966~1975		1976~1985		1986~1995		1996~2005			
Observation period (years)	13.88±12.9		9.45±9.08		8.02±6.26		4.69±3.06		8.48±8.53	
Death number	242		387		360		191		1,180	
Mortality rate	86.4 %		85.1 %		72.1 %		41.9 %		69.8 %	
Annual mortality rate	6.2 %		9.0 %		9.0 %		8.9 %		8.2 %	
Age of death (y-o)	52.9±14.0		63.6±12.7		70.2±12.1		75.0±10.4		65.24±14.53	
Time from induction to death (years)	10.65±10.73		7.00±7.05		5.12±4.47		3.08±2.57		6.55±7.29	
Gender (Men/Women)	150/92		232/155		216/144		130/61		728/452	
Cause of death										
Cardiovascular	108	44.6 %	199	51.4 %	187	51.9 %	78	40.8 %	572	48.5 %
Infection	65	26.9 %	68	17.6 %	75	20.8 %	43	22.5 %	251	21.3 %
Malignancy	12	5.0 %	22	5.7 %	17	4.7 %	25	13.1 %	76	6.4 %
Others	49	20.2 %	62	16.0 %	40	11.1 %	33	17.3 %	184	15.6 %
Unknown	8	3.3 %	36	9.3 %	41	11.4 %	12	6.3 %	97	8.2 %

して多変量解析を行い、相対危険率を求めた。Kaplan-Meier 法で生存分析を行い、Log-rank 試験で有意差を検定した。解析には StatView Ver 5.0 を用いた。結果は平均±標準偏差で表わした。危険率<0.05 を有意と判定した。

結 果

1. 導入統計 (Table 1)

総導入人数は 1,690 例で、A 期の 280 例/10 年で始まり、

以後は 450~500 例/10 年で推移した。導入患者の年齢は 58.57±17.43 歳で、51~80 歳が多く 57.7 % を占めた。中央値は 58.04 歳であった。A 期では 40.13 歳で始まり、B 期からは概ね 6~7 歳/10 年のペースで有意に高齢化した。末期腎不全原疾患は、慢性糸球体腎炎が最も多く、糖尿病性腎症、腎硬化症の順であった。慢性糸球体腎炎は B~C 期で最多となり D 期で減少に転じた。以後は糖尿病性腎症の割合が増加し続けていた。治療法は血液透析が主体で 94.0 % を占め、腹膜透析への導入は全体でも 6.0 % にとどま

Table 3. Hazard ratio for mortality

Variable	Hazard ratio	95 % confidence interval	p value
Age at the initiation of dialysis	(compared with 51~60)		
11~20	0.143	0.078~0.261	<0.0001
21~30	0.215	0.156~0.295	<0.0001
31~40	0.435	0.339~0.560	<0.0001
41~50	0.705	0.569~0.872	=0.0013
61~70	1.814	1.499~2.195	<0.0001
71~80	2.939	2.395~3.607	<0.0001
81~	4.749	3.509~6.427	<0.0001
Gender	(compared with Men)		
Women	0.822	0.725~0.932	=0.0022
Cause of renal failure	(compared with chronic glomerulonephritis)		
Diabetic nephropathy	2.056	1.741~2.428	<0.0001
Nephrosclerosis	1.411	1.180~1.688	=0.0002
Polycystic kidney	1.124	0.812~1.556	=0.4811
Others	1.489	1.218~1.821	<0.0001
Periods	(compared with period A)		
Period B	0.796	0.659~0.961	=0.0178
Period C	0.505	0.409~0.623	<0.0001
Period D	0.286	0.223~0.366	<0.0001

Age at the initiation of dialysis, gender, cause of renal failure, and the period were independent predictors of mortality.

り、D期で著しく減少した。40年間で13例が腎移植を受けた。現在5例が生着、3例が死亡、5例が移植腎不全により血液透析に再導入された。

2. 死亡統計 (Table 2)

40年間で1,180例が死亡した。年間粗死亡率は、A期の症例では6.2%であるが、以後はB~D期で8.9~9.0%で一定していた。死亡時年齢は65.24±14.53歳で、A期の52.9歳から以後高齢の生存が可能になってきているが、末期腎不全-腎代替治療に移行してから死亡までの期間は徐々に短縮していた。死因は心血管死亡が40~50%で、感染症と悪性疾患がそれに次いだ。この三者で全体の約80%を占めていた。最近10年間では心血管死亡が減少し、悪性疾患が増えてきた。

3. 予後

治療法別の症例数の偏りから、血液透析症例のみを対象として死亡規定因子を検討した。Coxの比例ハザードモデルでは、事象を死亡としたところ共変量とした導入時年齢、性別、腎不全原疾患と導入年代がすべて規定因子として有意であった (Table 3)。

導入時年齢では最も症例数の多かった50代を対照として図示した (Fig. 1)。死亡危険率は加齢とともに指数関数的に増加した。1歳増加するごとのhazard ratio (HR)は1.054 (95% confidence interval [CI]: 1.049~1.060, $p < 0.0001$)で

あった。性別では男性を対照とした場合、女性がHR: 0.822 (95% CI: 0.725~0.932, $p = 0.0022$)で有意に死亡危険率が低かった。腎不全原疾患では、慢性糸球体腎炎を対照とした場合、糖尿病性腎症 (HR: 2.056, 95% CI: 1.741~2.428, $p < 0.0001$)、腎硬化症 (HR: 1.411, 95% CI: 1.180~1.688, $p = 0.0002$)で有意に死亡危険率が高かった。

これらの基礎的要因を調節したうえでの導入年代別の死亡危険率は、A期を対照とすると、B期でHR: 0.796 (95% CI: 0.659~0.961, $p = 0.0178$)、C期でHR: 0.505 (95% CI: 0.409~0.623, $p < 0.0001$)、D期でHR: 0.286 (95% CI: 0.223~0.366, $p < 0.0001$)と直線状に低下した (Fig. 2)。

生命予後に対する導入時年齢、性別、腎不全原疾患の影響が強く、導入年代で導入時年齢と腎不全原疾患の構成が異なるため、年齢中央値で低年齢と高齢に、また糖尿病・非糖尿病とで分割して、導入年代別の生命予後の変遷をKaplan-Meier法で検討した (Fig. 3)。低年齢の非糖尿病群 (3-a)では、A期で導入5年までの死亡が多く、10年過ぎから安定した生存曲線となり、B期と同等になっていた。C期では有意に生命予後が改善した。D期ではC期と同等であった。高齢の非糖尿病群 (3-b)では50%生存期間が低年齢の1/3~1/5であるが、C期からD期で有意に生命予後が改善していた。一方、糖尿病群 (3-c, 3-d)はA期に

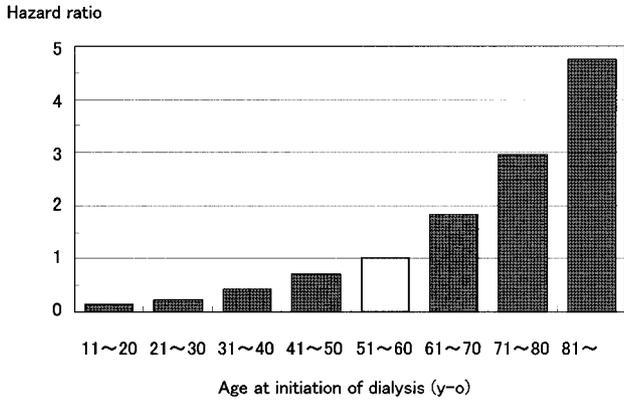


Fig. 1. Hazard ratio of age at the initiation of dialysis for mortality

Hazard ratio of mortality is presented as compared with that of 51~60 y-o patients.

Hazard ratio increased exponentially with aging, and the increment approximated the following formula.

$$\text{Hazard ratio} = e^{[0.054 \times (\text{age at the initiation of dialysis}) - 2.72]}$$

Hazard ratio increase in every one year of age was 1.054 (95 %CI : 1.049~1.060, p<0.0001).

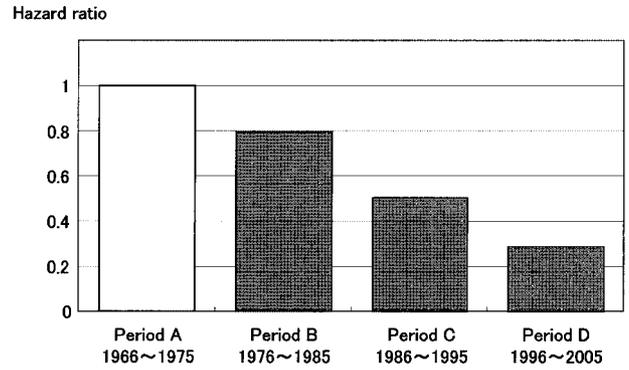


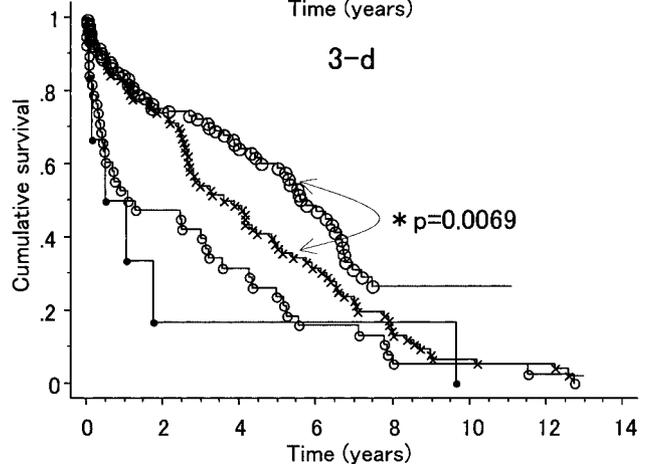
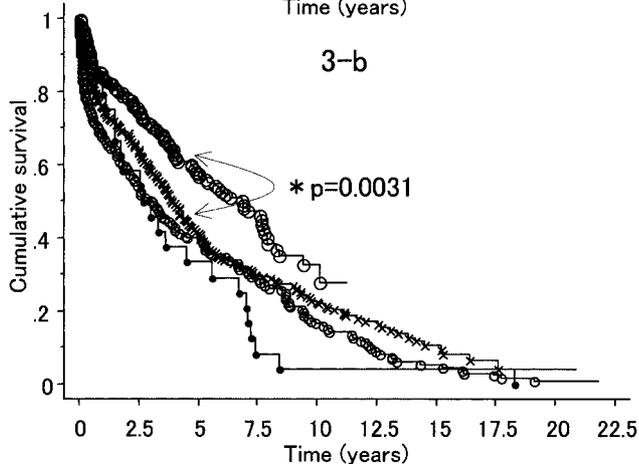
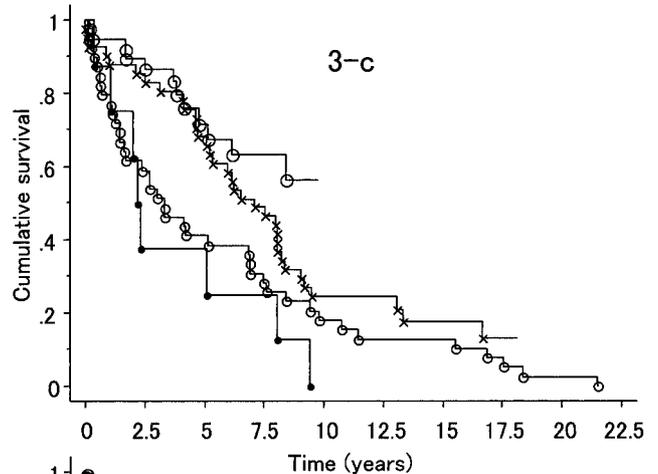
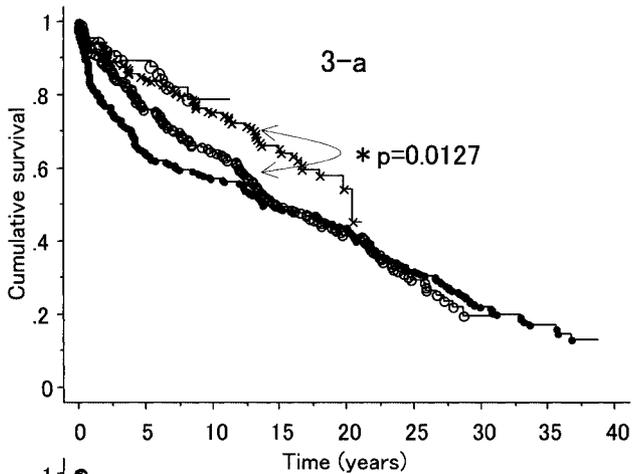
Fig. 2. Hazard ratio of the period for mortality

Hazard ratio of mortality is presented as compared with that in period A. Hazard ratio decreased with time.

▼Fig. 3. The survival of the patients treated with hemodialysis

3-a : low-age non-diabetic cases (number 662, age 41.3= 11.5 y-o), 3-b : advanced-age non-diabetic cases (number 554, age 71.6±8.1 y-o), 3-c : low-age diabetic cases (number 126, age 49.0±7.8 y-o), 3-d : advanced-age diabetic cases (number 234, age 70.4±6.7 y-o)

* : significantly different by Log-rank test



● period A ○ period B × period C ⊖ period D

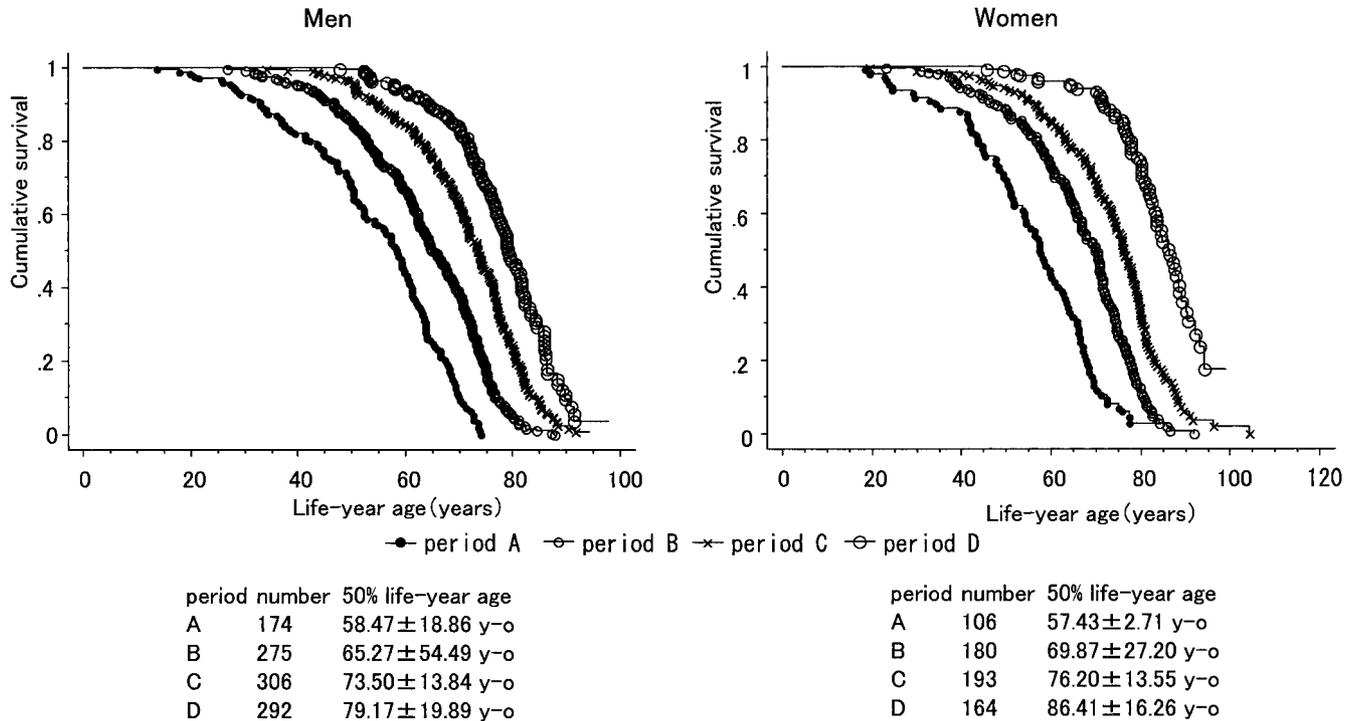


Fig. 4. Life-year age of the patients with chronic kidney disease treated by dialysis

A : patients in period A, B : patients in period B, C : patients in period C, D : patients in period D

は症例数が少なく、B期以降生命予後は徐々に改善した。低年齢では非糖尿病群の1/3~1/6程度の50%生存期間であったが、高齢群ではC期からD期で有意に改善し、非糖尿病群と同等になってきた。全体的にはB期からC期には低年齢症例の生命予後が改善し、最近では高年齢症例の予後の改善がみられた。

次に、全症例を対象に死亡時または打ち切り時年齢を観察期間として、年代ごとに比較した(Fig. 4)。導入年齢が高齢化しているものの末期腎不全の生命予後は保たれ、50%生存年齢は男性(A期:174例, 58.47±18.86歳, B期:275例, 65.27±54.49歳, C期:306例, 73.50±13.84歳, D期:292例, 79.17±19.89歳)、女性(A期:106例, 57.43±2.71歳, B期:180例, 69.87±27.20歳, C期:193例, 76.20±13.55歳, D期:164例, 86.41±16.26歳)とも時代とともに延長していた。

考 察

信楽園病院は慢性腎臓病の医療を保存期から末期腎不全・死亡に至るまで、腎代替治療の黎明期である1960年代後半から行ってきたが、年代別にその実績を検討した。1970年代後半からは信楽園病院での年間透析導入人数は

約50例/年でほぼ一定で、透析導入時年齢は毎年0.6~0.7歳のペースで高齢化していた。慢性腎臓病の腎死はその進行抑制の医療により遅延してきていると考えられる。腎不全原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く、糖尿病性腎症、腎硬化症の順であったが、糖尿病性腎症の割合が経年的に増えてきている。導入時年齢、腎不全原疾患の推移は、日本全体の統計¹⁾とほぼ同等であった。

B~D期の年間粗死亡率は日本全体の統計¹⁾とほぼ同等であった。A期には若年で導入され、観察期間が長い症例があり年間粗死亡率を低くしている。死因は心血管疾患が約半数を占めたが、最近10年間ではやや減少し悪性疾患が増加した。透析医療の改善が心血管系保護に効果をあげ、その死亡を逃れた症例が高齢化や長期透析に伴い悪性疾患に陥ることが増えたと考えられた。

治療法の主体である血液透析症例を対象にしたCox比例ハザードモデルでは、透析症例の死亡は導入時年齢、性別、腎不全原疾患に規定され、時代とともに生命予後は改善した。

導入時年齢は強力な予後規定因子であり、加齢とともに死亡危険が指数関数的に増加した。1歳増加するごとの相対危険率は1.054であった。これは日本全体の統計に示された値¹⁰⁾(相対危険率1.063, 95%信頼区間1.060~1.066)よ

り低い値であり、当院の高齢者の死亡危険が低いと考えられた。糖尿病性腎症による末期腎不全症例の死亡危険率は慢性糸球体腎炎の 2.06 倍、腎硬化症では 1.41 倍であった。両疾患とも腎機能障害は全身性疾患の一分症であり、尿毒症病態の改善のみでは全身性臓器障害の進展を抑制しえないと考えられる。

導入時年齢は年代が進むにつれ高齢化し、また糖尿病腎症・腎硬化症による末期腎不全、透析導入症例の割合が増加してきた。この両者が死亡危険率を高めることは既述の通りであるが、これらの因子を除くと、時代とともに末期腎不全・腎代替治療症例の死亡危険率が直線的に減少してきており、たゆみのない透析医療技術の向上の賜と考えられる。

信楽園病院では 1960 年代後半に、ミルトンロイ・シングルパス透析装置、標準キール型ダイアライザ、外シャントによる血液透析と間欠的腹膜透析で出発した。最初の 10 年間は人工腎臓の絶対数の不足と不完全さ(組立作業、ホルマリン消毒、低効率透析、頻発する膜破れ、透析液汚染による菌血症)、重篤な貧血と輸血による障害、外シャントの頻回閉塞との戦いであった。透析器はディスポーザブルシングルコイルダイアライザが登場し、積層型透析器¹¹⁾、ホローファイバー型透析器¹²⁾が開発された。バスキュラーアクセスは 1972 年に Brescia-Cimino の動静脈吻合による内シャント¹³⁾が導入された。透析機や透析液の開発は国内企業が乗り出し、酢酸透析液の登場と透析液の中央供給システムにより集団透析が軌道に乗った。さらに 1967 年 11 月透析療法が健康保険適用、1972 年 10 月に更生医療の対象となり、透析医療費はほぼ行政でまかなわれるようになり、患者側の医療経済面の負担が著明に改善された。

1970 年代後半からは、10 年を超える透析症例が現われ、長期合併症(アミロイドーシス、腎性貧血、腎性骨症など)の病態解明と対策が工夫された。

透析液に関しては、エンドトキシンによる炎症反応の排除のためのエンドトキシンフィルターによる清浄化とアルミニウム脳症骨症、塩素による溶血を防御する逆浸透膜と活性炭が導入され、1983 年に逆浸透装置の公的費用付加水処理加算された。1981 年からアルカリ化剤が酢酸 Na から重曹に変更された。

透析膜に関しては、透析膜の生体非適合性¹⁴⁾の確認から遊離 OH 基をマスクしたセルロース膜や合成高分子膜が開発された。透析アミロイドーシスの原因物質として β_2 ミクログロブリンが同定¹⁵⁾され、低分子蛋白領域の除去方法の開発、すなわちハイパフォーマンス膜が導入され、そ

の臨床的有用性が確立した¹⁶⁾。

腎性貧血の治療は 1977 年のエリスロポエチンの純化¹⁷⁾から、1980 年代後半に recombinant human erythropoietin の臨床研究が開始され^{18,19)}、1992 年にエリスロポエチン製剤が保険適用になり飛躍的に向上した。心不全・肝障害の進行予防に果たした意義は大きく、1990 年から 2000 年頃の生命予後の改善に貢献した。

末期腎不全症例の生命予後は、年代の進行に伴い高齢化・糖尿病性腎症例の増加に関わらず、死亡率は同等に推移し、死亡リスクは軽減し続けている。黎明期の改善は人工腎臓システムの改善により、その後の改善は主に腎性貧血の対策や透析膜・透析液などの生体適合性の改善によるものではないかと考えられた。わが国での末期腎不全医療の成績の流れを概観するためには、透析療法研究会～日本透析医学会から出されている多数例を対象とした報告が参考になる。そのうえで今回のデータは、治療内容が比較的均質な単一の施設での長期の観察研究である点に特徴があると言える。しかし、本研究は末期腎不全医療 40 年を大局的に retrospective に振り返った限界のあるものであり、それぞれどの技術がどのように影響したかを明らかにするためには、対象を選んで、別の新しい解析を行う必要がある。

おわりに

慢性腎臓病患者の寿命も確実に延長してきている。しかし、慢性腎臓病自体が心血管疾患の危険因子であり²⁰⁾、また一般人口と異なり、末期腎不全症例では死因は心血管疾患が主体で平均余命は約半分である¹⁾。慢性炎症を主体とする、腎不全病態が現在の腎代替治療では十分に改善できておらず、MIA (malnutrition inflammation atherosclerosis) 症候群が提唱されている。また、今後さらに増加が予想される糖尿病は代謝異常に基づく全身の血管病であり、腎不全・尿毒症状態の改善のみでは十分な余命改善は望めない。糖尿病本体の治療が必要である。

高齢化、糖尿病性腎症例の増加に伴い、黎明期のような心血管障害の軽度な若い症例は少なくなり、免疫力・心血管予備能など体力の低下している症例に対しては、一定の生命予後改善が得られているものの、現在の modality(間欠的血液体外循環法と濾過を中心とした除去法)では長期維持に限界がきている。連日血液透析を可能にするためのバスキュラーアクセスと経済的問題の少ないシステムの開発が必要である。

文 献

1. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在). 透析会誌 2007; 40: 1-30.
2. 木下康民. 腎生検法. 東京: 医学書院, 1970.
3. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". N Engl J Med 1972; 286: 1093-1099.
4. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol 1981; 241: F85-93.
5. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H, Sasaki Y. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. N Engl J Med 1985; 313: 1617-1620.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-869.
7. Sanaka T, Sugino N, Teraoka S, Ota K. Therapeutic effects of oral sorbent in undialyzed uremia. Am J Kidney Dis 1988; 12: 97-103.
8. 日本腎臓学会合同委員会編. 腎疾患患者の生活指導・食事指導に関するガイドライン. 日腎会誌 1997; 39: 1-37.
9. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). J Am Soc Nephrol 2003; 14: 3270-3277.
10. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2001年12月31日現在). 透析会誌 2003; 36: 1-31.
11. Kiil F. Development of a parallel-flow artificial kidney in plastics. Acta Chir Scand 1960; 253(Suppl): 142-150.
12. Stewart RD, Lipps BJ, Baretta ED, Piering WR, Roth DA, Sargent JA. Short-term hemodialysis with the capillary kidney. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1968; 14: 121-125.
13. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 1966; 275: 1089-1092.
14. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brighan KL, Jacob HS. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. J Clin Invest 1977; 59: 879-888.
15. Gejyo F, Odani S, Yamada T, Honma N, Saito H, Suzuki Y, Nakagawa Y, Kobayashi H, Maruyama Y, Hirasawa Y, Suzuki M, Arakawa M. β_2 -microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. Kidney Int 1986; 30: 385-390.
16. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y, Nishi T. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. Kidney Int 1997; 52: 1096-1101.
17. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. J Biol Chem 1977; 252: 5558-5564.
18. 川口良人, 高久史磨, 前田貞亮, 三村信英, 清水直容, 山本 實, 太田和夫, 溝口秀昭, 久保和雄, 浦部晶夫, 秋山暢夫, 大坪 修, 鈴木好夫, 越川昭三, 秋沢忠男, 丸茂文昭, 森井浩世, 藤見 惺, 大澤 炯. 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin の長期投与による臨床的有用性の検討. 臨床医薬 1988; 4: 2076-2100.
19. Suzuki M, Hirasawa Y, Hirashima K, Arakawa M, Odaka M, Ogura Y, Yoshikawa Y, Sanaka T, Shinoda A, Morii H. Dose-finding, double-blind, clinical trial of recombinant human erythropoietin (Chugai) in Japanese patients with end-stage renal disease. Research Group for Clinical Assessment of rhEPO. Contrib Nephrol 1989; 76: 179-192; discussion 212-218.
20. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296-1305.