

CAPD 療法の変遷と PD+HD 併用療法

Evolution of CAPD and PD+HD combination therapy

中山昌明*¹ 寺脇博之*²

Masaaki NAKAYAMA and Hiroyuki TERAWAKI

はじめに

持続的携帯型腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis : CAPD) は末期腎不全に対する腎代替療法の一つであり、本邦においてもすでに 30 年以上の歴史がある。CAPD は在宅医療として多くの患者の社会復帰を支えてきたが、この間、末期腎不全治療における CAPD 療法の位置づけは大きく変化してきた。すなわち、当初は CAPD 単独治療による長期治療継続の達成が大きな目標であったが、CAPD に対する科学的評価を経て、現在では、末期腎不全例に対する初期治療としての役割が重視されるようになっている (図 1)。日本透析医学会の調査では、2011 年末時点で国内 9,094 例の PD 患者の平均治療期間は 3.36 年、治療期間が 5 年未満例は全体の 74.0 %であった。このようななかで、PD 治療スタイル自体もオリジナルの CAPD から大きく変貌してきた。インクリメンタル PD、自動腹膜灌流装置を用いる APD 療法、そして本邦独自のモダリティである併用療法である。

本稿では、CAPD 療法の変遷とその医学的背景について概説する。

CAPD の開発と PD ファーストポリシー

CAPD 療法のアイデアは 1976 年に、米国の Moncrief と Popovich らにより初めて提唱された¹⁾。尿毒症治療としては一時的な対症療法にすぎなかった間歇的な腹膜灌流法に対して、尿素 kinetics を基に、これが維持療法として成立する条件を理論立て (必要透析液量 10L)、新しい治療法と

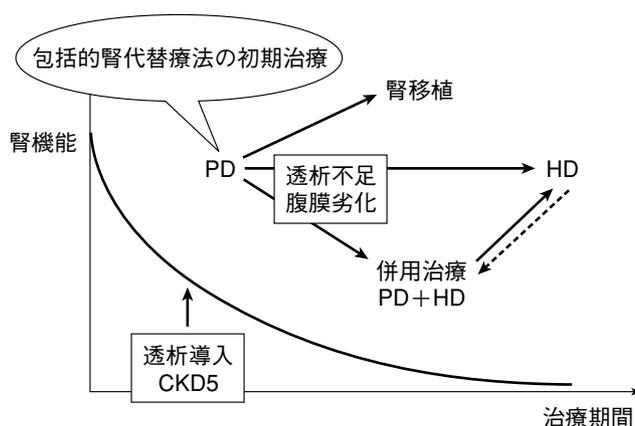


図 1 包括的腎不全治療体系のなかでの PD 療法の位置づけ (日本透析医学会：腹膜透析ガイドライン 2009 年から作図)

しての可能性を示したという点で画期的なものであった。しかし当時のシステムは、透析液容器がガラス瓶であること、カテーテルの接続に伴う接触感染の多発など課題が山積していた。在宅医療として普及するようになったのは、塩化ビニールのソフトバッグ透析液と Y 字スパイクコネクタの開発が大きい。システムの基本が完成した後、PD は、2L 透析液の 4 回バッグ連続交換による CAPD が標準的な治療スタイルとして定着していった²⁾。

1980~90 年代に急速に PD 普及が進んだ要因一いわず PD ファーストポリシーを表 1 にまとめる^{3,4)}。そのポイントの一つが、PD は HD より末期腎不全初期治療として患者予後において優れているという臨床成績である⁵⁾ (図 2)。患者予後に関しては年齢・合併症の有無により影響を受けるが⁶⁾ (図 3)、最近のいくつかの報告でも、PD の初期治療としての優位性が確認されている。一方、本邦においても、PD は初期治療として位置づけられてはいるものの、本邦 PD 患者の生存率、治療継続率、QOL、医療費などに

*1 福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学

*2 福島県立医科大学人工透析センター

表 1 末期腎不全初期治療としての PD の優位性(欧米)

- 残存腎機能の保持
- 心血管病に対する利点
- 低い感染症(敗血症)発症率と入院頻度
- 高い生活の質, 患者満足度
- 貧血管理
- C 型肝炎予防
- 患者生命予後
- 医療費
- 移植腎の生着率

(文献 3, 4 より引用, 改変)

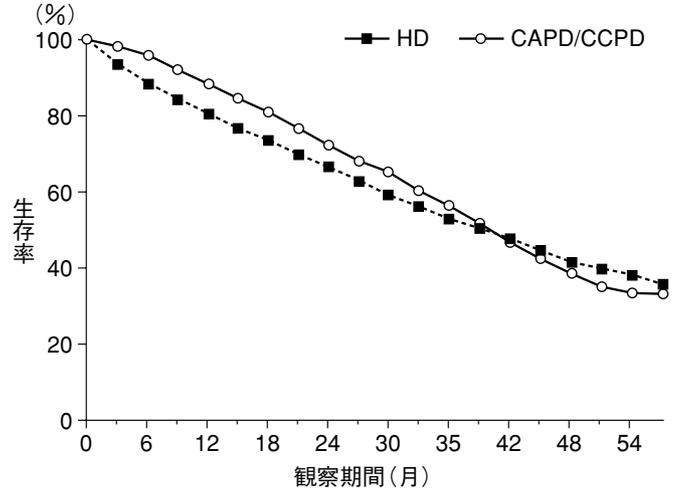
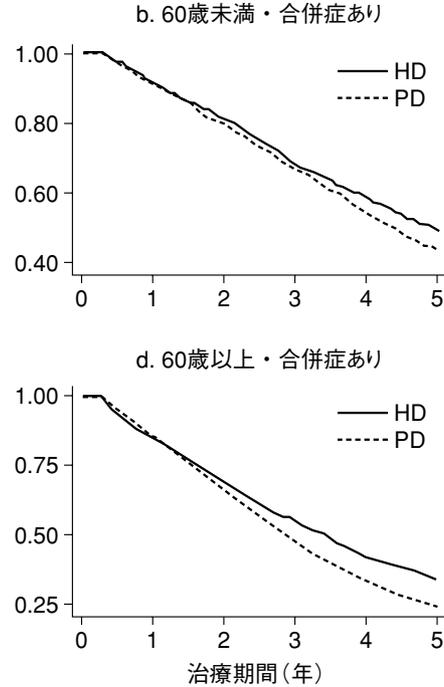
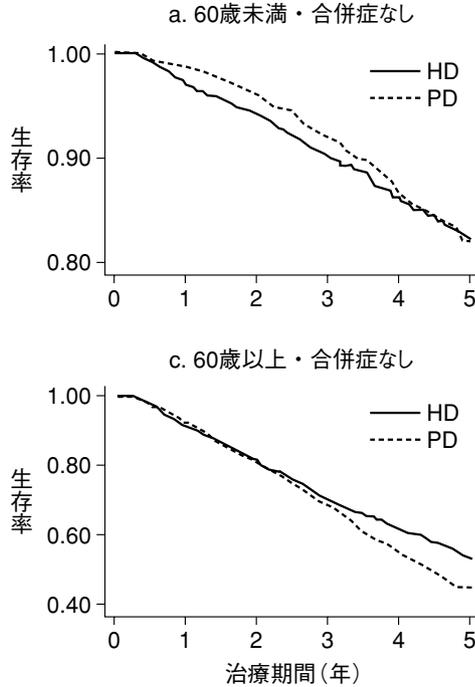


図 2 カナダでの HD と CAPD 患者の予後調査 (文献 5 より引用, 作図)

▼図 3 オーストラリア・ニュージーランドにおける PD と HD 患者の生存率の比較: 年齢および合併症による層別解析 (文献 6 より引用, 作図)



関する十分なデータはなく, 今後の検証が求められている。

PD の適正透析量を巡る議論

透析量と患者予後との密接な関連は多くの横断研究で指摘されてきた。そのなかで 1996 年に発表された CANUSA 研究は⁷⁾, 北米の PD 患者 680 例を 2 年間にわたり観察した最初の大規模前向き観察研究である。この結果, 週間当たりの総尿素 Kt/V (wKt/V) と総クレアチニンクリアランス (wCCr) が患者生命予後と関連する事実が明らかとなり,

目標透析量として, wKt/V で 2.0 以上, wCCr で 60 L 以上が推奨されるようになった(総透析量=PD による溶質除去+残存腎機能による溶質除去)。ところが, 2002 年に発表された ADEMEX 研究はメキシコの 965 例の患者を対象とした 2 年間の介入研究であるが⁸⁾, 従来の標準治療群と CANUSA の推奨値を目標とする介入群との間で生命予後には違いは認められず, CANUSA 研究による目標透析量の妥当性を示すことはできなかった。これに対して, 翌 2003 年に発表された香港研究は⁹⁾, 320 例の新規患者を透析量で 3 群に割り振り臨床経過を観察したものである。2 年間

で 3 群間の生存率に違いはなかったものの、wKt/V が 1.7 未満の群では尿毒症に関連した PD 中止例が有意に多く、さらにエリスロポエチン使用量が多かった。このデータを基に、PD 患者の必要透析量として wKt/V 最低量 1.7 が支持されるようになった。一方で、CANUSA 研究の後解析で、残存腎機能クリアランス量が PD 患者の生命予後に重大な影響を与えていることが確認され、残存腎機能の重要性が強調されるようになった。このように、残存腎機能を踏まえた透析量目標値が明確になったことは、その後、標準的な CAPD に限定されないフレキシブルな処方スタイルが拡がる要因の一つになったと考えられる。

インクリメンタル PD

上述の適正透析量の具体的な目標値が示されたこと、生体非適合性の高濃度ブドウ糖液を使用することに慎重になったこと、療法の簡便性・利便性が求められたこと、長時間停滞型のコデキストリン液が普及したことなどを背景に、インクリメンタル PD の処方スタイルも普及している。これは、残存腎機能の程度に応じて処方する透析液バッグを段階的に増やしていくというものである(図 4)。例えば、目標とする透析量を wKt/V 1.7(wCCr で 50~60 L に相当)以上とした場合、残存腎機能 CCr で 6.0 mL/min/1.73 m²程度であるなら、古典的な CAPD 処方(2L バッグ, 1 日 4~5 回交換, 24 時間連続停滞)を行う必要はなく、2L バッグを 1~2 回使用すれば透析目標値は容易に達成できる。このような処方概念は、1997 年に Nolph らにより提唱され¹⁰⁾、feasibility に関する検討もいくつか報告されている^{11~13)}。このインクリメンタル PD スタイルは、本邦においては一般的となっているようである。最近の疫学研究—PD 離脱原因と被嚢性腹膜硬化症の発生状況を検討した NEXT-PD 研究は、国内 55 施設 1,336 例の PD 患者を対象としたが、参加患者の 1 日当たりの治療時間は 34% が 18 時間未満、使用透析液量は 35% が 6L 未満であった¹⁴⁾。このように、本邦でインクリメンタル PD スタイルが普及しているのは、低頻度、低用量の処方は物理的、身体的に患者負担が少なくすむことが大きな理由の一つと考えられる。

今後、本処方スタイルで治療を受けている患者を医学的・医療経済的な観点から検証し、その妥当性を示すことが必要だろう。

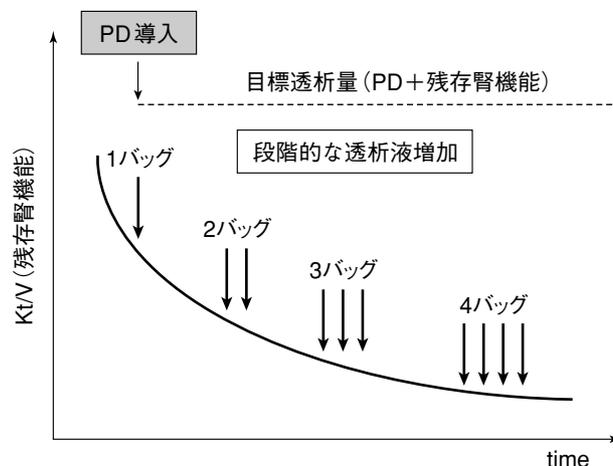


図 4 インクリメンタル PD の処方概念
(文献 10 より引用, 作図)

APD

現在、欧米を中心に自動腹膜灌流装置を用いた APD (automated peritoneal dialysis) の普及は著しい。米国、ベルギー、デンマーク、フィンランドなどの各国では普及率は約 60% であり、PD 患者の半数以上は APD を用いている。本邦では、2011 年末の日本透析医学会の調査では PD 患者の 41.4% が APD 例であった。APD 普及の背景としては、何よりも患者 QOL 面での利点が評価されたためと考えられるが、さらに CAPD との比較検討で、APD 治療に対する医学的評価が蓄積し信頼性が高まった点も大きい。CAPD と APD の無作為化割り付け試験のシステマティックレビューが報告されているが¹⁵⁾、患者死亡リスク、腹膜炎回数、入院回数、他の治療法への変更、さらに、残存腎機能の保持において CAPD と APD に違いはなく、その一方で、腹膜炎発症率、QOL 面では APD が優れていた。

APD 治療は、社会復帰を望む青壮年期の患者、小児腎不全患者で多く行われており、加えて、最近では要介護高齢患者にも行われている¹⁶⁾。バッグ交換は APD 開始時の接続と終了時の切り離しの 2 回のみでの操作ですむことから、介護面での潜在的な利便性は高い。デンマークやフランスでは訪問看護チームが APD を用いて在宅 PD 治療を支援する assisted APD が行われており、APD を用いた社会資源の活用法が注目されている¹⁷⁾。APD の適応・患者教育法について CAPD とは違ったやり方を含めて検討すべき点は多く、高齢腎不全患者が増加する本邦で、今後、APD がどのように展開していくか注目したい。

併用療法

1. 開発された医学的背景

併用療法(PD+HD combination therapy, combined therapy, bimodal therapy, complementary therapy)とは、週 5~6 日の PD に通常週 1 回の HD を併用する治療モダリティを指す。1996 年に渡辺らが報告したのを最初に¹⁸⁾、現在では本邦独自の治療法として PD 例の 18.4%が本治療を受けている(2011 年末時点での日本透析医学会調査)。

そもそも、このような治療法が普及したのは、患者の社会復帰を支援するという意味が大きかったと考えられる。PD によって確保されている社会・家庭生活を安定して維持できるかどうかはきわめて重大な問題である。PD を社会復帰のために開始したにもかかわらず、短期間で HD への変更を余儀なくされることは、患者にとっては死活問題となる。これに対し、HD により PD の不備を補いつつ、PD によって確保されている社会的利点を担保するための手段として併用療法が展開されてきたという側面がある。

腹膜炎以外の主たる PD 離脱原因としてあげられるのは、体液過剰と尿毒症に対する透析不足である。体液過剰は、除水不全あるいは減塩遵守不良のために惹起されるものであり、必ずしも残存腎機能の程度とは関連しない。適正透析量(wKt/V 1.7 以上)は、残存腎機能が低下した例、無尿の例では標準的な CAPD 処方では確保することは難しく、このため貧血など尿毒症症候が顕性化する例もある。一方、安定して維持されている例であっても、PD の長期化に伴い腹膜劣化が問題となる。透析液処方量を増やすことは適正透析を維持する面で有用ではあるものの、ブドウ糖の曝露量の増加は腹膜劣化を助長させる。これら PD の不備を補うための総合的な方策として HD 併用が支持されるようになったと考えられる。

2. 治療指針の提示とその後の展開

国内では併用療法研究会が組織され、それまでの経験と知見が 2004 年に治療指針として報告された¹⁹⁾(表 2)。併用療法の導入により、それまで治療に難渋していた PD 患者の体液管理、透析不足が効率よく管理されるようになった。具体的には、高血圧、貧血、栄養状態や患者 QOL の改善、さらに腹膜機能においても透過性亢進の改善、排液中炎症性サイトカイン interleukin-6 の減少が報告されている^{19~23)}。日本透析医学会の腹膜透析ガイドラインでは²⁴⁾、併用療法を独立した 1 つの治療モダリティと捉え、包括的腎代替療法の治療体系のなかに組み込んでいる(図 1)。今では、HD で用いる材料費も保険医療制度内で整備され、

表 2 PD+HD 併用療法研究会が推奨した併用療法の開始基準、治療モード、中止基準

1. 適応	・残存腎機能の低下に伴う不十分な溶質クリアランス状態 ・残存腎機能の低下に伴う不十分な除水状態
2. 総溶質クリアランスからみた開始基準	・週間 CCr<50 L/1.73 m ² ・週間 Kt/V<2.0
3. 治療モード	・PD 5~6 日/週間 + HD または HDF 1 回/週間 ・血液(濾過)透析の 1 回の治療時間 4~5 時間 ・併用療法で使用するダイアライザはハイフラックス膜を使用
4. 中止基準・禁忌	・腹膜劣化のために被嚢性腹膜硬化症の発症が予想される例 ・週当たり 2 回以上の血液透析を要する例 ・腹膜平衡試験で常に high を呈する例

(文献 19 より引用)

併用療法が確実に実行できる社会的な環境が整っている。

現在、併用療法は導入初期から開始するなど多様化している^{25,26)}。HD を 2 回以上実施している例は併用治療患者の 21.8%となっている(2011 年度末の日本透析医学会調査)。今後の課題としてあげられるのは、透析液として生体適合性の高い中性液が 2004 年以降に国内標準液となった状況下で、改めて併用療法の中止基準を見直す必要があること、併用療法での簡便な適正透析の評価法を開発すること、また、トータルな患者生命予後への影響を明らかにすることである。また、国内においては定着しつつある治療モードではあるものの、海外での評価や認知度は満足できるものではない²⁷⁾。この意味でも、上述の課題の解決は、海外に向けての大きな発信になるものと思われる。

以上、PD 療法のモダリティに関する最近の展開についてまとめた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Popovich RP, Moncrief JW, Decherd JB. The definition of a novel portable/wearable equilibrium peritoneal dialysis techniques (Abstract). ASAIO Trans 1976; 5: 64.
2. Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis in the past 20 years: an exciting journey. Perit Dial Int 1999; 19(Suppl 3): S6-8. No abstract available.
3. Blake PG. Integrated end-stage renal disease care: the role of peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(Suppl

- 5) : 61-66. Review.
4. Dalal P, Sangha H, Chaudhary K. In peritoneal dialysis, is there sufficient evidence to make "PD First" therapy? *Int J Nephrol* 2011 ; 2011 : 239515. doi : 10.4061/2011/239515. Epub 2011 Jun 16.
5. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, Jeffery JR, Kjellstrand CM. Hemodialysis versus peritoneal dialysis : a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30(3) : 334-342.
6. McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW, Polkinghorne KR. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 (1) : 155-163. doi : 10.1681/ASN.2007111188. Epub 2008 Dec 17.
7. Churchill DN, Thorpe KE, Vonesh EF, Keshaviah PR. Lower probability of patient survival with continuous peritoneal dialysis in the United States compared with Canada. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8(6) : 965-971.
8. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S ; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis : ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13(5) : 1307-1320.
9. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, Ng FS, Cheng IK. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003 ; 64(2) : 649-656.
10. Mehrotra R, Nolph KD, Gotch F. Early initiation of chronic dialysis : role of incremental dialysis. *Perit Dial Int* 1997 ; 17 (5) : 426-430. No abstract available.
11. De Vecchi AF, Scalapogna A, Finazzi S, Colucci P, Ponticelli C. Preliminary evaluation of incremental peritoneal dialysis in 25 patients. *Perit Dial Int* 2000 ; 20(4) : 412-417.
12. Burkart JM, Satko SG. Incremental initiation of dialysis : one center's experience over a two-year period. *Perit Dial Int* 2000 ; 20(4) : 418-422.
13. Foggensteiner L, Baylis J, Moss H, Williams P. Timely initiation of dialysis--single-exchange experience in 39 patients starting peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002 ; 22(4) : 471-476.
14. Kawanishi H, Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, Tomo T, Kasai K, Nakamoto H ; NEXT-PD Study Group. Prospective multicenter observational study of encapsulating peritoneal sclerosis with neutral dialysis solution--the NEXT-PD study. *Adv Perit Dial* 2010 ; 26 : 71-74.
15. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly C, Vale L, Macleod AM. Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis : a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22(10) : 2991-2998.
16. Nakamoto H. How automated peritoneal dialysis is applied and maintained in Japan. *Contrib Nephrol* 2012 ; 177 : 13-23.
17. Verger C, Duman M, Durand PY, Veniez G, Fabre E, Rycckelynck JP. Influence of autonomy and type of home assistance on the prevention of peritonitis in assisted automated peritoneal dialysis patients. An analysis of data from the French Language Peritoneal Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22(4) : 1218-1223. Epub 2007 Jan 31.
18. 渡辺修一, 石井健夫, 長谷川俊男, 木村靖夫, 渡辺禮次郎. 長期 CAPD 症例に対する CAPD+HD 併用療法についての研究. *日透析医学会誌* 1993 ; 26(Suppl 1) : 911.
19. Fukui H, Hara S, Hashimoto Y, Horiuchi T, Ikezoe M, Itami N, Kawabe M, Kawanishi H, Kimura H, Nakamoto Y, Nakayama M, Ono M, Ota K, Shinoda T, Suga T, Ueda T, Fujishima M, Maeba T, Yamashita A, Yoshino Y, Watanabe S ; PD+HD Combination Therapy Study Group. Review of combination of peritoneal dialysis and hemodialysis as a modality of treatment for end-stage renal disease. *Ther Apher Dial* 2004 ; 8(1) : 56-61.
20. Kawanishi H, Hashimoto Y, Nakamoto H, Nakayama M, Tran-aenus A. Combination therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis. *Perit Dial Int* 2006 ; 26 (2) : 150-154. No abstract available.
21. Matsuo N, Yokoyama K, Maruyama Y, Ueda Y, Yoshida H, Tanno Y, Yamamoto R, Terawaki H, Ikeda M, Hanaoka K, Yamamoto H, Ogura M, Watanabe S, Kimura Y, Hosoya T. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 2010 ; 74(3) : 209-216.
22. Tanaka M, Mise N, Nakajima H, Uchida L, Ishimoto Y, Kotera N, Tanaka S, Kurita N, Sugimoto T. Effects of combination therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis on left ventricular hypertrophy. *Perit Dial Int* 2011 ; 31 : 598-600.
23. Yokoyama K, Matsuo N, Kimura Y, Maruyama Y, Ohkido I, Hanaoka K, Yamamoto H, Hosoya T. Anxiety for the influenza of the patient with dialysis : choice of the HD/PD combination therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 (4) : 1360-1362 ; author reply 1362. doi :
24. 日本透析医学会. 2009 年版腹膜透析ガイドライン. *透析会誌* 2009 ; 42 : 285-315.
25. Suzuki H, Hoshi H, Inoue T, Kikuta T, Tsuda M, Takenaka T. Early start of combination therapy with hemodialysis and peritoneal dialysis prolongs survival and reduces cardiovascular events in male patients. *Adv Perit Dial* 2012 ; 28 : 68-73.
26. 中山昌明, 伊丹儀友, 金澤良枝, 中元秀友, 政金生人, 川西秀樹, 友 雅司. 腹膜透析ガイドライン改定準備委員会報告. *透析会誌* 2011 ; 44 : 1199-1204.
27. Burkart J. Combination therapy : five days PD and one day HD--what are the benefits? *Contrib Nephrol* 2012 ; 178 : 216-220.