

臨床トピックス

腎疾患診療の現況と展望

伊藤 恭彦*

内容紹介

慢性腎臓病 (CKD) 対策は新たな時代を迎えている。2002年に米国腎臓財団提唱の腎臓病予後改善対策のガイドライン (K/DOQI ガイドライン) によって示された慢性腎臓病の概念は、わが国でも広く浸透しその対策が進んだ。本邦では次のステップとして、2017年日本腎臓病協会が日本腎臓学会との強い連携のもと設立された。その活動の柱の1つにCKD対策・普及・啓発を取り上げ、2025年までに透析導入数10%減少の目標を掲げている。連携体制と新たに設立された腎臓病指導療養士制度によってより広くCKD対策を展開する計画である。CKD stage 5の腎代替療法も患者層・現病の変遷に合わせた対応が進んでいる。透析導入の第1位は糖尿病性腎臓病であるが、動脈硬化性疾患の腎硬化症の割合が年々上昇している。血液透析は、家庭透析、オーバーナイト透析を含めた長時間透析、頻回透析が注目され、腹膜透析では、訪問看護師とともに在宅で行う腹膜透析 (assisted PD) が進められている。腎移植は、免疫抑制剤の進歩によって適応が拡大し、夫婦間移植は生体腎移植の40%を超えている。また、透析療法を経験しない先行的腎移植が伸びている。高齢社会の中、腎臓病対策も時代にマッチした対応が重要となっている。

はじめに

本邦における慢性維持透析患者数は現在33万人を超え世界有数の透析大国となり、使われている医療費は1兆7千億円ともいわれている。一方、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) の概念が提唱されてから約15年が過ぎようとしている。この間、様々な対策がなされてきたが依然透析導入患者の増加が続いている。しかしながら、その基礎疾患、年齢層の変化は著しい。それに伴い、CKD対策も対応が求められている。本稿では、我が国における慢性腎臓病対策と腎代替療法の現況と展望について概説する。

本邦における慢性腎臓病対策と腎代替療法の現況と課題について概説する。

I. 慢性腎臓病の考え方と医療連携

2002年に K/DOQI ガイドライン (米国腎臓財団提唱の腎臓病予後改善対策のガイドライン) によって示された慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) の概念は、早期腎臓病をとらえる観点から、また末期腎不全および心血管系のリスク因子を把握するとして広く受け入れられるようになった。改定が重ねられ2018年には、『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018』が新たに出版された¹⁾。慢性腎臓病は、簡単にいえば0.15g/gCr以上のタンパク尿か糸球体濾過量 (GFR) が60ml/min/1.73m²以下が3か月以上持続する病態である。その原疾患は多彩でタンパク尿が多く出る慢性腎炎、糖尿病性腎症からほとんどでない腎硬化症、間質性腎炎までである。色分けで視覚的にもリスクを認識しやすくなっているヒートマップ(図1)

—Key words—

慢性腎臓病, eGFR, 腎代替療法, 腹膜透析, 腎移植

* Yasuhiko Ito : 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

CKDの重症度分類(CKD診療ガイド2012) ^a				②蛋白尿		
原疾患	蛋白尿区分			A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日)			正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)			30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日)			正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白/Cr比 (g/gCr)			0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
①eGFR	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全(ESKD)	<15			

国際的にはアルブミン尿

図1 慢性腎臓病重症度の評価¹⁾

腎臓の4つのコンポーネント(血管, 糸球体, 尿細管, 間質)それぞれの障害でGFRは低下するので, それを縦軸で評価する。糸球体障害をみるのがA1~A3の蛋白尿である。

は, どの腎疾患にも当てはまるように作成されている点で優れている。

腎臓は, 複雑な構造を呈するといわれるが, その基本構築は4コンポーネント, すなわち, 血管, 糸球体, 尿細管, 間質の4つである(図2)。糸球体性疾患では, 糸球体障害に伴い尿を濾し出す糸球体毛細血管が減少, 即ち濾過面積の低下から腎機能は低下する。正常糸球体(図3A, B)と比べ進行したIgA腎症(図3C), 糖尿病性腎症(図3D)では濾過面積が明らかに減少しGFRは低下する。糸球体障害では, 毛細血管壁(係蹄壁と呼ぶ)の障害からタンパク尿, 血尿がみられる。糸球体障害の程度を見るのがヒートマップ上段のA1~A3のタンパク尿にあたり, タンパク尿が多いほど糸球体障害・腎障害が高度であることを示している。一方, 血管, 尿細管, 間質の病気はタンパク尿が出ないことが特徴である。血流が低下すれば還流圧が下がりGFRは低下する。尿細管・間質障害で尿細管が破壊・障害されれば, 当然尿は流れずGFRは低下することになる。このような蛋白尿がでない疾患を含めて, 腎機能低下の程度を縦軸のeGFRで把握することができる(図1)。GFRは200万個の糸球体から1分間にどれだけ尿(原尿)が濾過されてくるかをみたものであるが, このヒートマップでは90ml/min/1.73m²以上(G1)を正常とし, 60~89ml/

min/1.73m²(G2)と定義している。30歳くらいからのGFRの生理的低下が0.4~0.5ml/min/年でおこるとされており, G3(60ml/min/1.73m²以下)から慢性腎臓病となる。その後の調査で, より腎機能の低下が激しいものがeGFR45ml/min/1.73m²以下ということが明らかになり, G3a, G3bと分類し, G3bからは専門医との連携が強く勧められている。腎機能の低下とともに, 形態学的にも異常をきたすようになる。50歳から腎容積, 特に皮質容積の低下がみられ, 30歳以下では1個程度の嚢胞が60歳代になると10個程度まで見られることがあり, 年間のネフロン消失は, 6800/year per kidneyといわれている²⁾。今日, タンパク尿はほとんどないがeGFRが低下している中高年の方が増えている。この方々の多くは, 腎硬化症で糸球体に入る前の血管障害がその本体であると考えられている。簡単に言ってしまうと, 糸球体への血流が落ちることによる濾過障害がみられ, 蛋白尿がでないがGFRが低下する病態となっている。進行すると残存糸球体への負荷, 即ち過剰濾過からタンパク尿を呈してくることもある。このような方は, タンパク尿がなくてもeGFRをみて腎機能の障害が進んでいることを考え, リスク因子を軽減させることが重要と考える。

さて, 日本腎臓病協会が日本腎臓学会との強い連携のもと2017年に設立された³⁾。その活動の柱の1つに

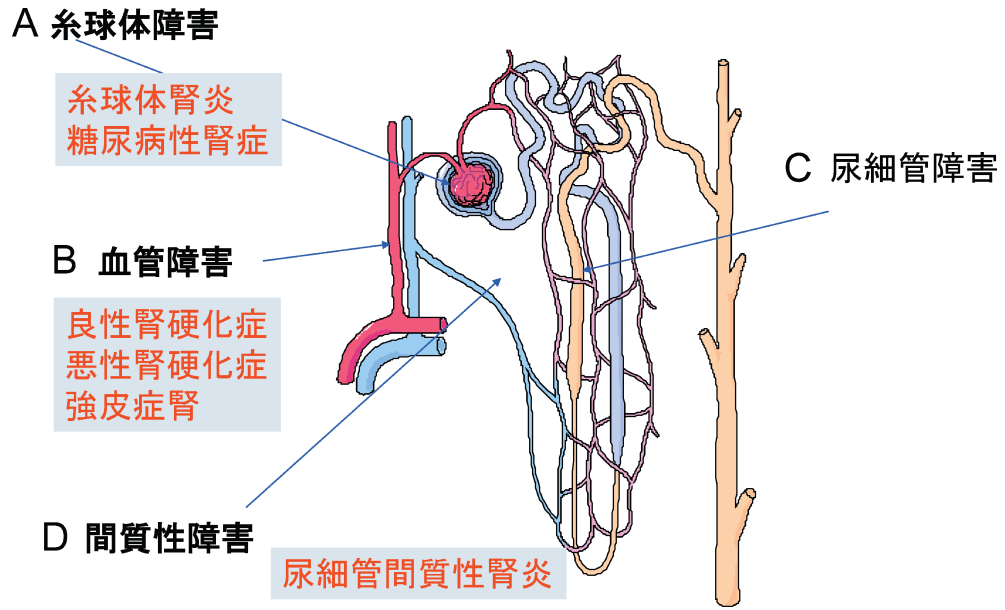


図2 腎臓の構造と慢性腎臓病の種類
 腎臓は血管，糸球体，尿細管，間質の4つのコンポーネントで成り立ち，それぞれの障害でGFRは低下する。

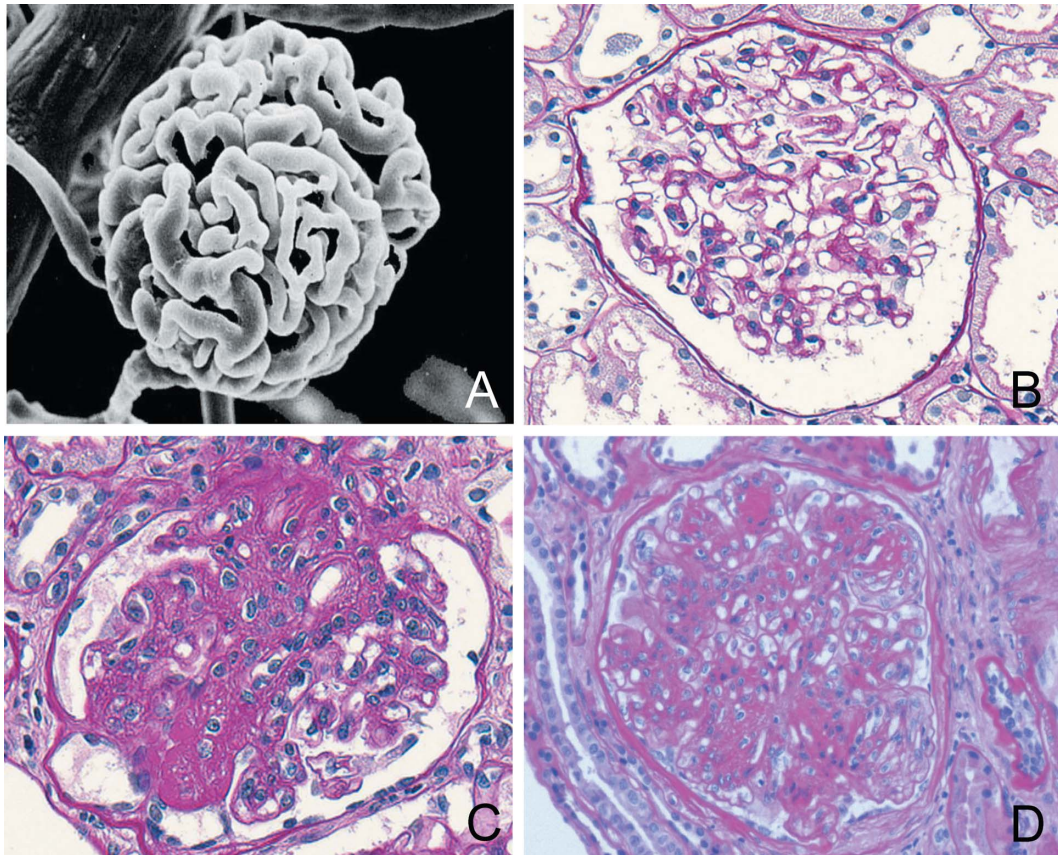


図3 糸球体疾患のGFR低下は濾過面積の低下による。
 A, B: 正常糸球体, C: IgA腎症, D: 糖尿病性腎症

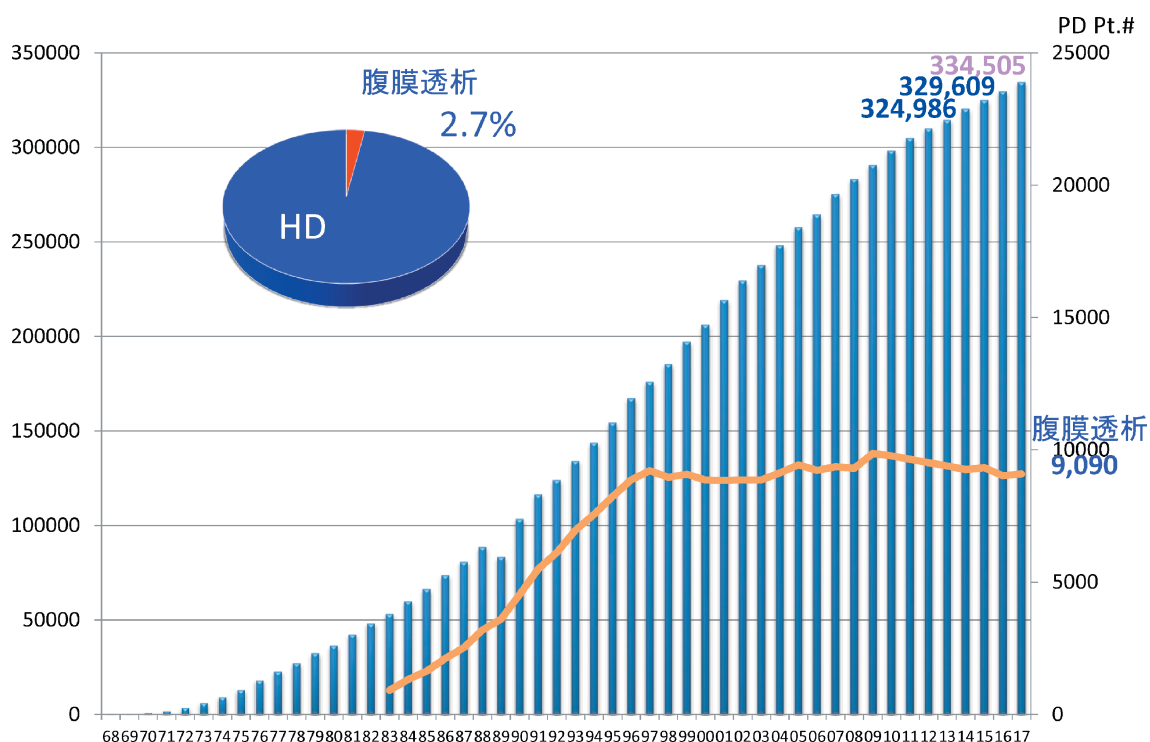


図4 慢性透析患者数の推移⁴⁾

CKD 対策・普及・啓発を取り上げ、2025年に透析導入患者10%減少を目標としている。診療体制の拡充を、かかりつけ医、腎臓専門医、協力医、行政との連携体制をとることで構築することが提案されている。今後よりかかりつけ医と専門医との連携が積極的に行われる体制を地域ごとにつくる必要がある。腎臓病指導療養士制度が設立され、看護師、管理栄養士、薬剤師の3分野の方々に参画していただき指導体制の充実を図る戦略も進んでいる。愛知県下で腎臓病指導療養士を取得した方、今後取得しようとしている方に集まっただき講習会行っていく予定としている。

2005年を境に始まったCKD対策がまさに第2ステージに入ってきているといっても過言ではない。今後、実地医家の諸先生にも広く参画していただき、当地区でも透析導入患者減へと進めたいと考えている。

II. 腎代替療法の現況と課題

本邦における慢性維持透析患者数は現在33万人を超え、世界有数の透析大国となっている。日本透析医学会『わが国の慢性透析療法の現状』によると、2017年12月31日現在の慢性維持透析患者総数は334,505人であり、その内訳は血液透析(HD)が97.2%、腹膜透析(PD)が2.8%である⁴⁾。1年間の透析導入患者総数

は40,959人であり、慢性維持透析患者総数は4,896人増加しており、緩やかとなってきているが依然年々増加の一途を辿っている(図4)。近年における透析導入患者の特徴は高齢者(導入平均年齢:69.7歳)、糖尿病(導入割合:42.5%)の増加とそれに伴う合併症の増加が特徴的であり、今後もこの傾向が続くことが予想される(図5,6)。健康寿命は、平成28年の報告では男性72.14歳、女性74.79歳となっており、導入時点ですでに半数の人は腎移植の適応から外れ、多くの人が健康寿命を終えていることがわかる。導入患者の原疾患は、1998年に慢性糸球体腎炎に代わって、糖尿病性腎症が第1位になって以来一貫して増加していたが、近年ほぼ横ばいで推移している。慢性糸球体腎炎の割合は直線的に低下している。一方で、高血圧をはじめとする動脈硬化性の腎硬化症の割合は年々上昇している(図6)。これらを見てわかるように、国民の高齢化とともに急速に腎不全患者の高齢化が進み、疾患の様相も変化していることが理解できる。

A. 腎臓移植

腎移植は、移植腎臓提供者(ドナー)により生体腎移植と献腎移植があり、献腎移植には提供時のドナーの状態により心停止下腎移植と脳死下腎移植にわかれる。わが国では献腎移植が少ないために生体腎移植の

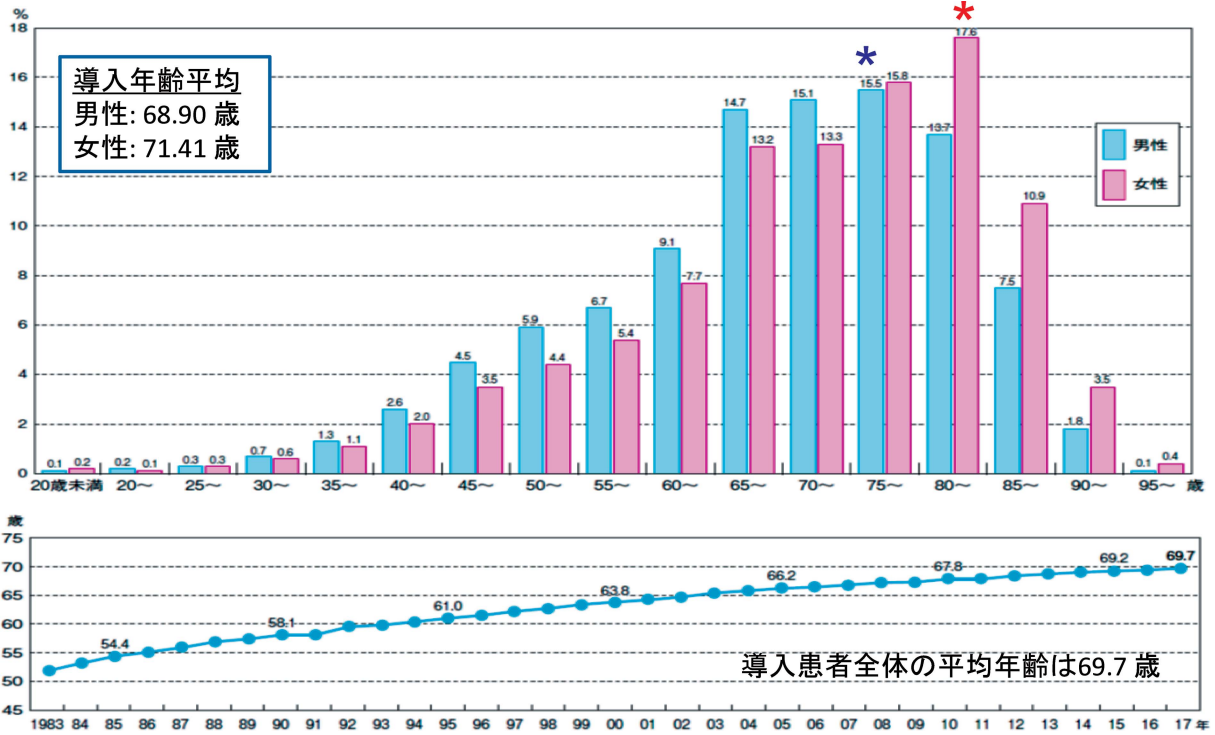


図5 透析患者の導入年齢⁴⁾

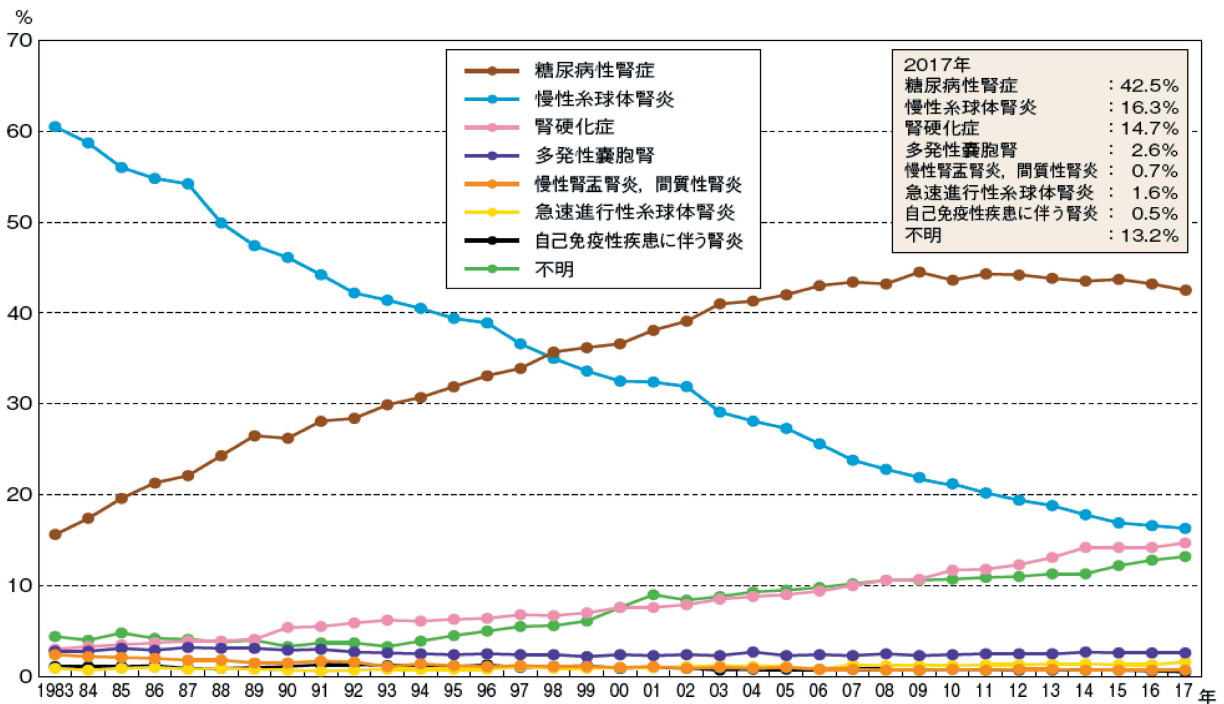


図6 導入患者の主要原疾患の割合推移⁴⁾

1998年以降、糖尿病性腎症が現疾患第1位になって以来、一貫して増加していたが、近年は横ばいで推移。腎硬化症と慢性腎炎に近い将来逆転と思われる。

占める割合が多い。本邦での生体腎移植は1964年に第1例が施行されている。1983年にシクロスポリン導入後急速に増加し、その後リツキシマブ等の免疫抑制剤の進歩に伴い着実に移植件数は増加してきた。2017年の国内での腎移植件数は、生体腎移植1,544例、献腎移植198例(心停止下65例、脳死下133例)、合計1,742例となっている⁵⁾。1997年10月に臓器移植法が施行されて脳死移植が増えることが期待されたが、なかなかその様にはならなかった。2010年の臓器移植法の改正により、意思表示カードのない脳死患者からも家族の同意で臓器提供が可能となり脳死下提供が増加した。生体腎移植の増加は、夫婦間など非血縁間の移植、血液型不適合移植の増加によるところが大きい。現在、夫婦間移植は生体腎移植の40%を超えている。近年では、透析療法を経験しないで最初の腎代替え療法が腎移植である先行的腎移植 (preemptive kidney transplantation: PEKT/PKT) が、透析導入後に開始される腎移植より成績が良いとの海外からの報告によって伸びている。また、この先行的腎移植の登録も2012年より開始となった。5年生着率も90%を超えており、免疫抑制剤の進歩によって良好な成績となっている。しかしながら、現在の腎移植待機者12,449人となっており、ピークは50~59歳の4,335人と報告されておりドナー不足は依然深刻な問題である⁵⁾。

B. 血液透析 (hemodialysis: HD)

HDは、1967年に保険収載されてからその技術進歩も著しく、治療成績は国際的に見ても最高のレベルにあり、2017年末の最長透析歴は49年4か月となっている⁴⁾。1980年代、勤労者のために増えた夜間透析は、30%近くまで増えていた。1990年を境として透析人口全体に占める夜間透析の割合は次第に減少し、2017年末には9.8%まで低下した。このことは、透析患者の高齢化に伴い夜間透析のニーズが著しく減少し、透析患者層が大きく変化していることを示している。新しい血液透析の治療形態として在宅血液透析が導入され、2017年末で、684名(0.2%)と多くはないが増加している。在宅血液透析によって短時間連日透析が実施可能になった。海外からは、従来の週3回のHDに比較して、血圧変動・低下が少ない、リンを含めたミネラル代謝のコントロールが良好、心肥大抑制が可能になると報告されている^{6~10)}。しかしながら、普及に関してはいくつかの問題・条件が存在する。対象者に合併症がないこと、自己管理ができること、装置の設置場所の確保、材料保管が可能など等の条件が必要であり、また初期投資費用がかかる点、教育の時間が

必要である点、介助者が必要となる等があげられる。現時点では、自己管理が可能な腎不全患者で長期合併症予防が目的となり、即ち腎移植が実施できない若い透析患者がよい適応になると考える。また、一部重複するが長時間透析(420分以上)も近年注目され、報告では921人(0.3%)となっており、QOL、生存率、心血管合併症の改善が期待されている。この中には、オーバーナイト透析が含まれ、夜間の睡眠時間を利用した長時間のゆるやかな血液透析として注目されている。より多くの尿毒素や過剰水分を除去できるという点が最大のメリットであり、在宅透析同様に長期透析にみられる合併症の軽減が期待されている。

C. 腹膜透析 (peritoneal dialysis: PD)

腹膜透析には治療形態による違いから分類されるが、通常“連続携行式腹膜透析 (CAPD)”と“自動腹膜灌流装置”を用いたAPDとに分けられている。CAPDは基本的に透析液の交換は毎日1日3~4回程度行われる。夜間就寝中に自動的に透析液の交換が実施できるAPD療法の普及が進み、現在、全PD患者の約40%となっている。PDは基本的に透析液の貯留は常時されており、ほぼ1日かけた緩徐な透析が行われ、循環器系への影響が少ない穏やかな透析である点が最大の特徴である。しかしながら、食事の塩分管理をおろそかにすると体液過剰状態に陥ることがみられるので、その教育が重要といえる。

患者のQOL、医療経済の観点から、在宅透析療法としての腹膜透析は今後活用する価値があると考えられる。しかしながら腹膜透析における問題点も体液過剰以外にもいくつかあげられる。我々が実施した名古屋大学関連施設レジストリー¹¹⁾、最近のPeritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS)¹²⁾でも腹膜炎が離脱の大きな理由になっている点、また施設間でその発生率が大きく異なりレベルの施設間差がある点が明らかになっている。幸いなことに愛知県下の施設ではスタッフ教育が進みこのような問題点は克服されようとしている。

D. 高齢社会における腎不全治療の問題点とその課題

上述のように、2017年透析導入患者の平均年齢は、69.7歳で、最も割合が高い年齢層は男性では75~80歳、女性は80~85歳でありその高齢化は顕著である(図4)。ここで重要な点は、先に述べた移植の適応となる70歳以下の患者群と適応にならない高齢者の2群があり、それぞれ異なる腎代替療法を考える必要があることである。1980年代の勤労者透析シフトである夜間HD患者数は増加していた。それから約40年たちHD

患者の平均年齢は20歳増となった。現在の人口ピラミッド図をみると、この傾向が元に戻ることはないと考えられる。この40年間、腎代替療法として通院HDが行われてきたが、今日多くのHDセンターで通院HDが困難になってくる患者さんが増え、透析のため長期入院を余儀なくされる場合も少なくない¹³⁾。

高齢者にとってのPD療法のメリットは何かというと、身体的には、循環器系への負担が少なく体に優しい透析という点である。また、残腎機能が保持され、少ない透析量で可能、尿が長い間であるので水分制限が少なく、カリウム制限が緩やかで果物、野菜を食べることができる等があげられる。精神的には、生きることの尊厳が保たれ、自立能力を活かせる。在宅医療であり、治療を受容しやすい点もある。独居の高齢者も多く、PDの在宅治療としての継続については訪問看護ステーションやヘルパーなどによる患者支援連携が必須と考える。名古屋大学・藤田医科大学・愛知医科大学および関連施設ではPD対応可能な訪問看護ステーションを育成するための教育の実施しPDサポートが可能な訪問看護ステーションの体制作り、在宅療養支援所との連携、介護施設（デイケア）における新たなPD通院実施施設等の新たな環境づくりを推進してきた。海外においても、イギリス、フランス、デンマーク等ヨーロッパ諸国では、訪問看護師を入れたassisted PDが発展し、高齢者腎不全患者を在宅で治療しようとする方向で進められている^{14~17)}。

腎代替療法を説明する資料として、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本移植学会、日本臨床腎移植学会の合同事業として腎不全の治療選択の冊子やDVDが配布されている¹⁸⁾。2017年からは、より適切な腎代替療法といった観点からもShared Decision Making (SDM)といった取り組みが進み、平成30年度の診療報酬では、腹膜透析、腎移植の推進に関わる実績評価として導入期加算、腎代替療法実績加算が設けられた¹⁹⁾。このように進む中、やはり若い腎不全患者には腎移植の可能性を追求し、不可能な際には家庭透析、オーバーナイト透析を含めた長時間頻回透析の検討をする。高齢者、特に後期高齢者には、在宅で治療を受ける可能性を模索することがこの超高齢社会においての1つの方向性ではないかと考える。

おわりに

慢性腎臓病対策の現況と腎代替療法の現況、課題について概説した。高齢社会の中、腎臓病対策も時代にマッチした対応が重要となっている点を強調したい。

文 献

- 1) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2018 東京医学社, 2018
- 2) Hommos MS, et al : Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol.* 2017 ; 28 : 2838 - 2844.
- 3) NPO 法人日本腎臓病協会 : かけがえない日々を生きるために.
<https://j-ka.or.jp/>
- 4) 日本透析医学会 : 図説 わが国の慢性透析医療の現況. 2017年末の慢性透析患者に関する基礎集計,
<https://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 5) 日本臨床腎移植学会・腎移植臨床登録集計報告 (2017) 移植 2018 ; 52 : 113 - 132.
- 6) FHN Trial Group, et al : In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2287 - 2300.
- 7) Nesrallah GE, et al : Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 696 - 705.
- 8) Culeton BF, et al : Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life : a randomized controlled trial. *JAMA* 2017 ; 298 : 1291 - 1299.
- 9) Kjellstrand CM, et al : Short daily haemodialysis : survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3283 - 3289.
- 10) Pauly RP, et al : Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2915 - 2919.
- 11) Mizuno M, et al : Peritonitis is still an important factor for withdrawal from peritoneal dialysis therapy in the Tokai area of Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 727 - 737.
- 12) Boudville N, et al : Regional variation in the treatment and prevention of peritoneal dialysis-related infections in the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Jul 23. doi : 10.1093/ndt/gfy204
- 13) 太田圭洋, 他 : 通院困難な透析患者への対応, および長期入院透析患者の実態調査, *日本透析医会雑誌* 2007 ; 22 : 342 - 357.
- 14) Lobbedez T, et al : Is assisted peritoneal dialysis associated with technique survival when competing events are considered? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 ; 7 : 612 - 618.
- 15) Castrale C, et al : Peritoneal dialysis in elderly patients : report from the French Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF). *Nephrol Dial Transplant.* 2010 ; 25 : 255 - 262.
- 16) Nina Brown, et al : Developing an assisted automated

- peritoneal dialysis (aAPD) service—a single-centre experience NDT 2011 ; **Plus4 (suppl3)** : iii16 – iii18.
- 17) Brown EA, Dratwa M, Povlsen JV Assisted peritoneal dialysis—an evolving dialysis modality. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ; **22** : 3091 – 3092.
- 18) 日本腎臓学会：腎不全治療選択とその実際, 日本腎臓学会, 2014.
<http://www.jsn.or.jp/academicinfo/sbook.php>
- 19) 腎臓病SDM推進協会：
<http://www.ckdsdm.jp/>