

これからの透析治療改良の方向

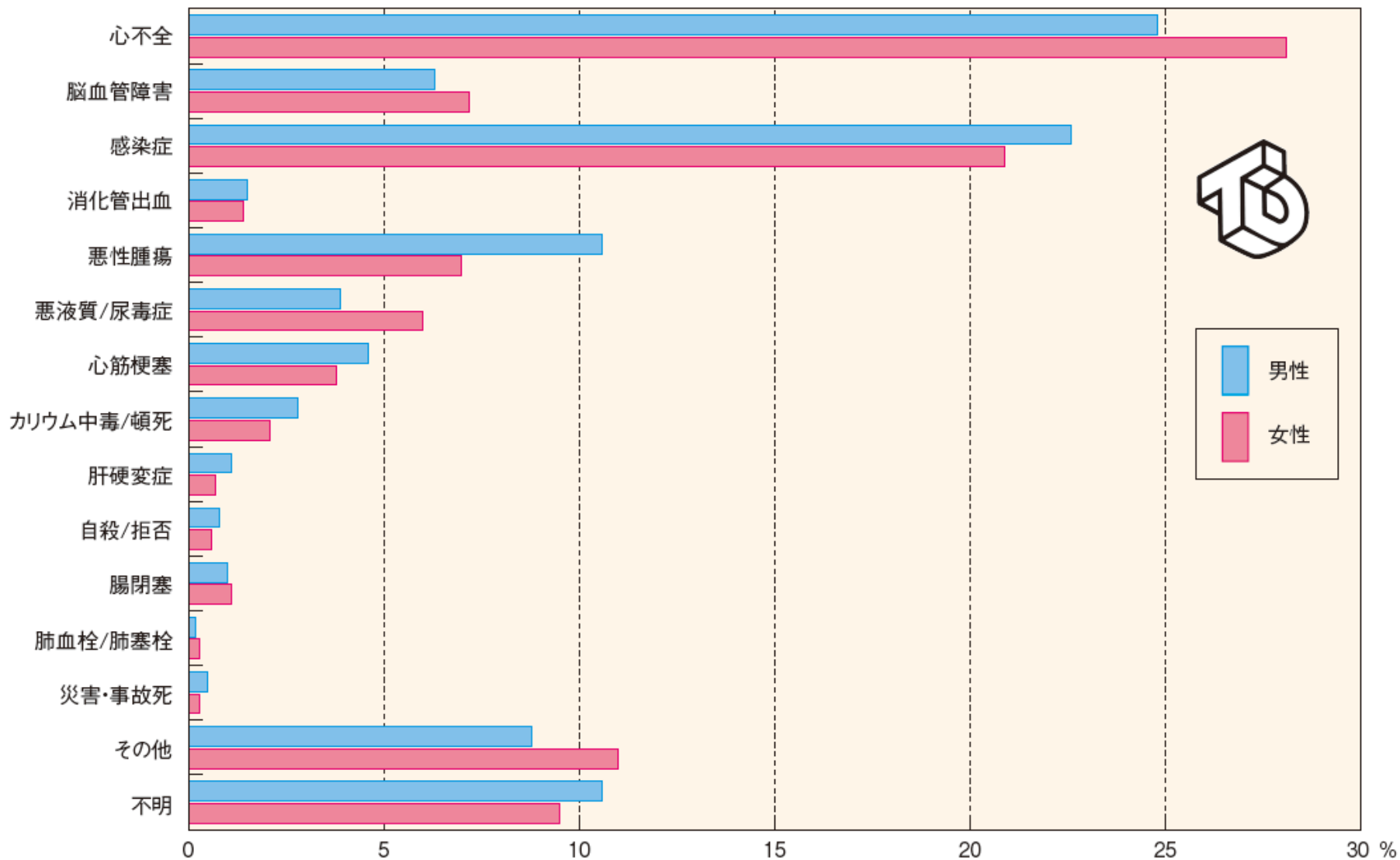
幸友会

2017年5月21日(日)

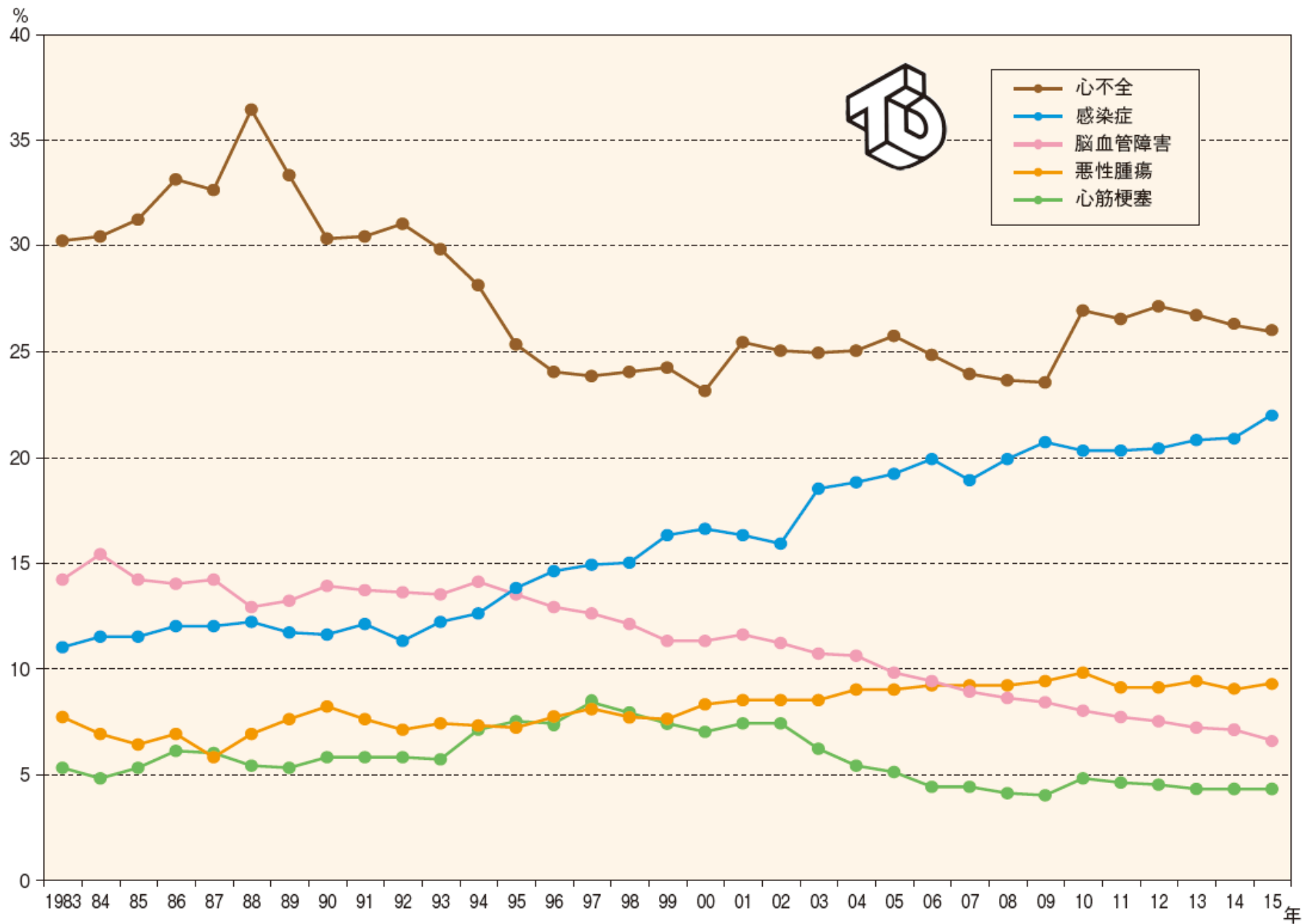
大幸砂田橋クリニック

前田 憲志

(4) 2015年死亡患者の死亡原因分類 (図表22)



(6) 年別死亡原因の推移 (図表24)



長期透析症候群

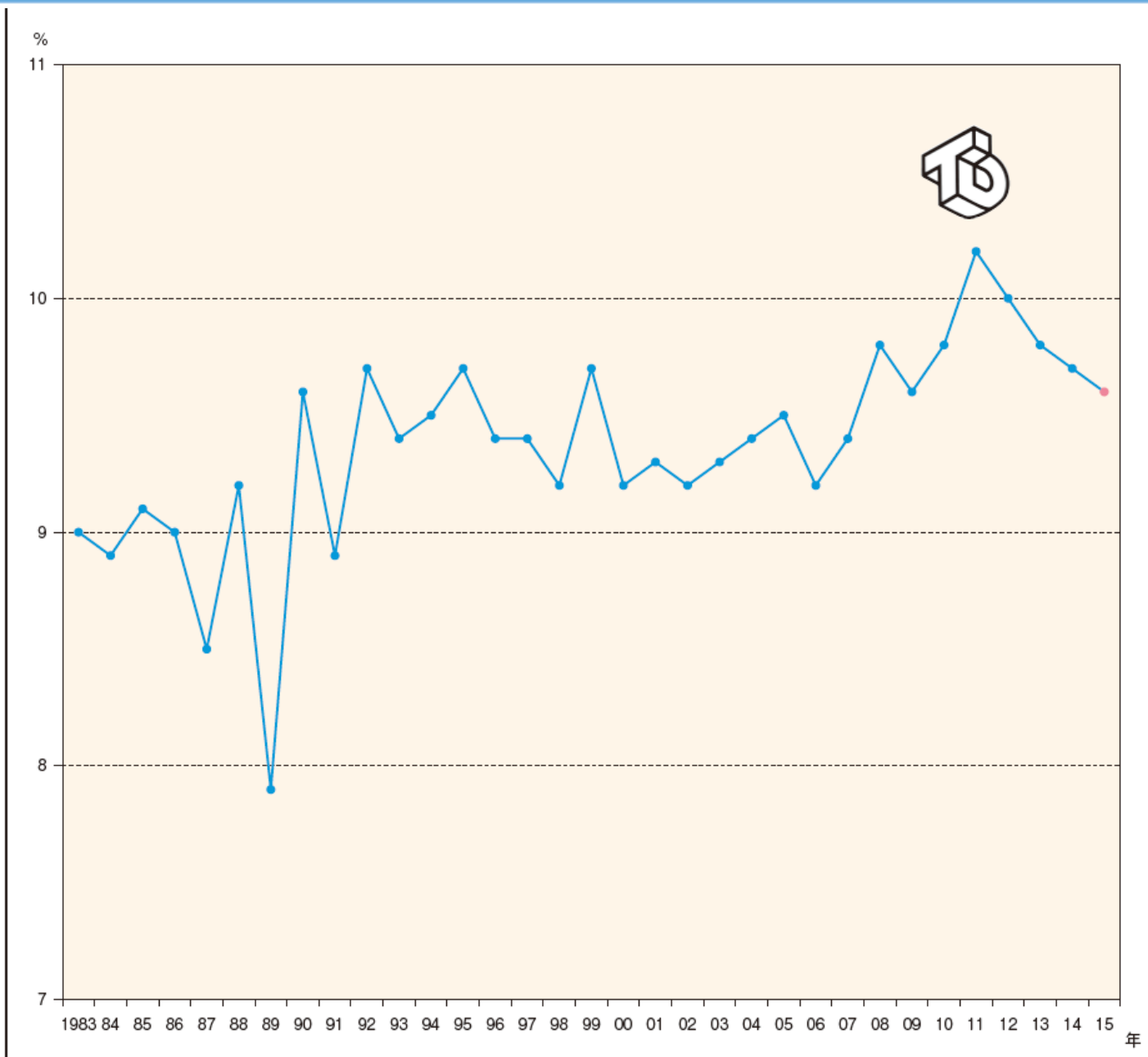
「不十分な透析治療に起因する10年以上の透析療法を実施中の症例に顕在化する症状・徴候・検査異常で、特に生命予後やQOL（生活の質）を阻害するもの」と定義し、撲滅を目指す。

長期透析症候群

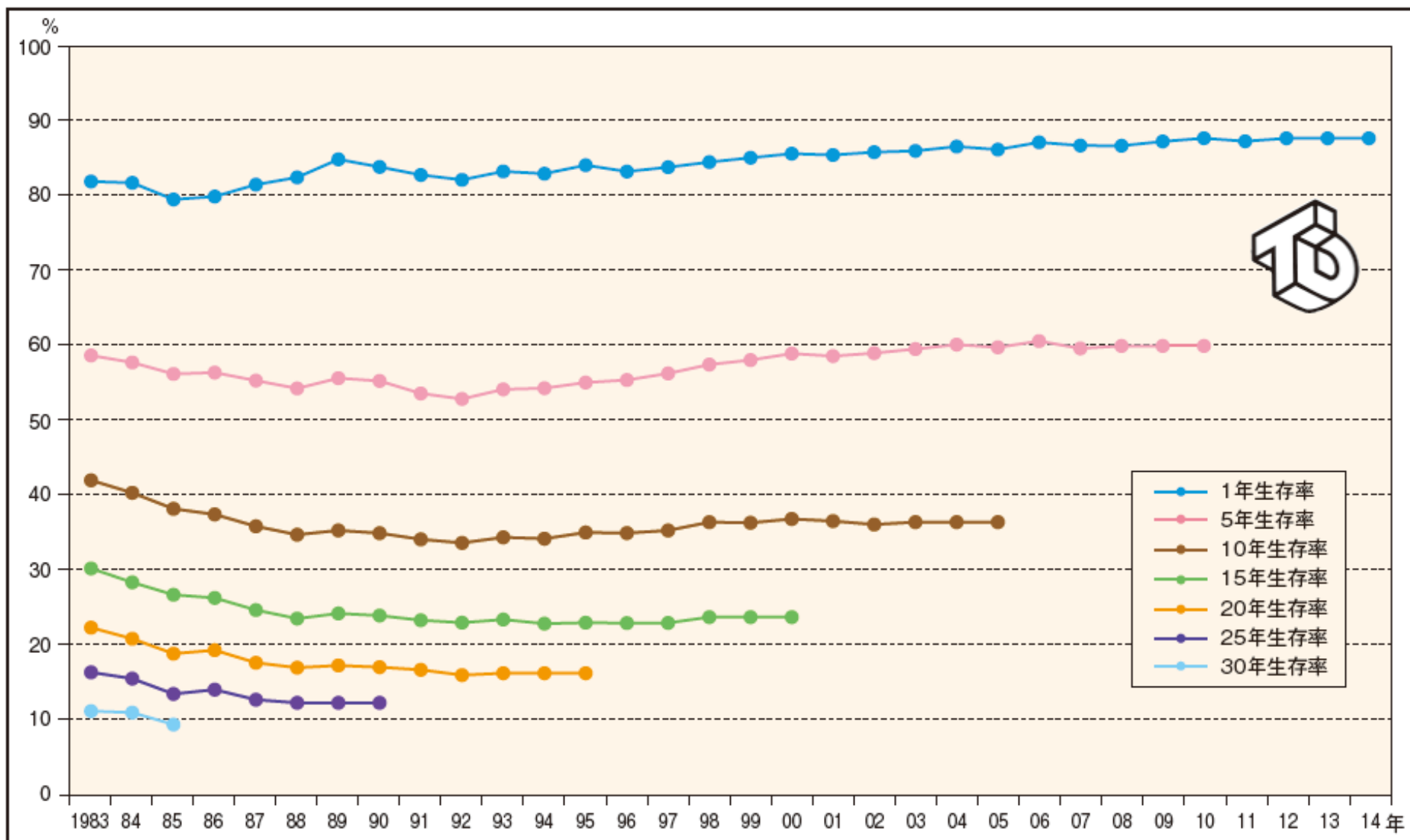
1. 心不全、
2. 動脈硬化、
3. 虚血性心疾患
4. 脳血管障害、
5. 末梢血管障害(PAD)、
6. 透析困難症、
7. 腎性骨異常栄養症、
8. 透析アミロイドーシス、
9. 発がん(後天性腎のう胞発がん)、
10. 易感染性、
11. 免疫不全、
12. 栄養障害、
13. 動脈瘤、など

従来の透析療法で除去不十分が原因で生じるものが多い。「抜本的な取り組みが必要」

(1) 年別粗死亡率の推移 (図表25)



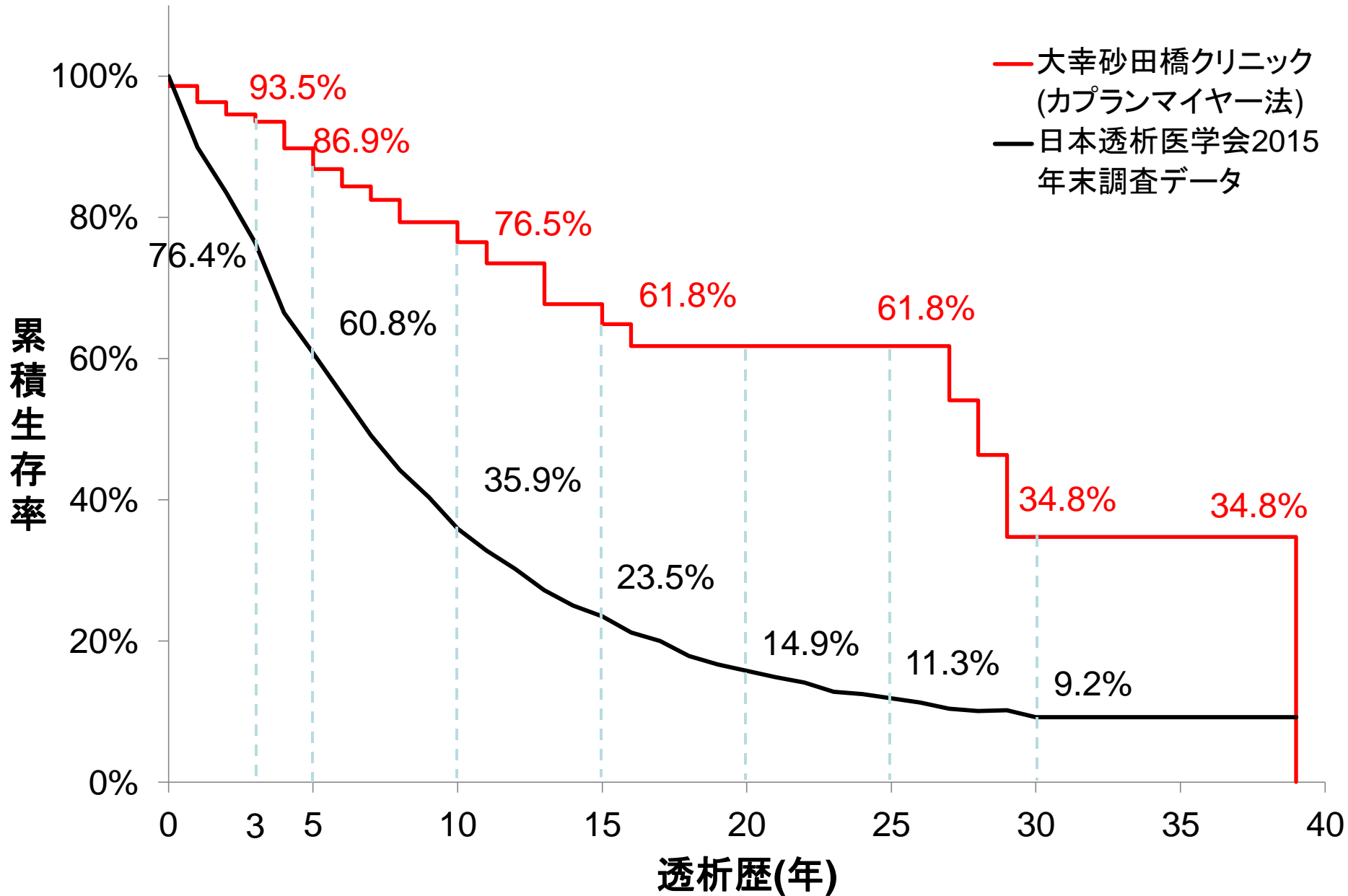
(2) 導入後1年・5年・10年・15年・20年・25年・30年生存率の推移 (図表26)



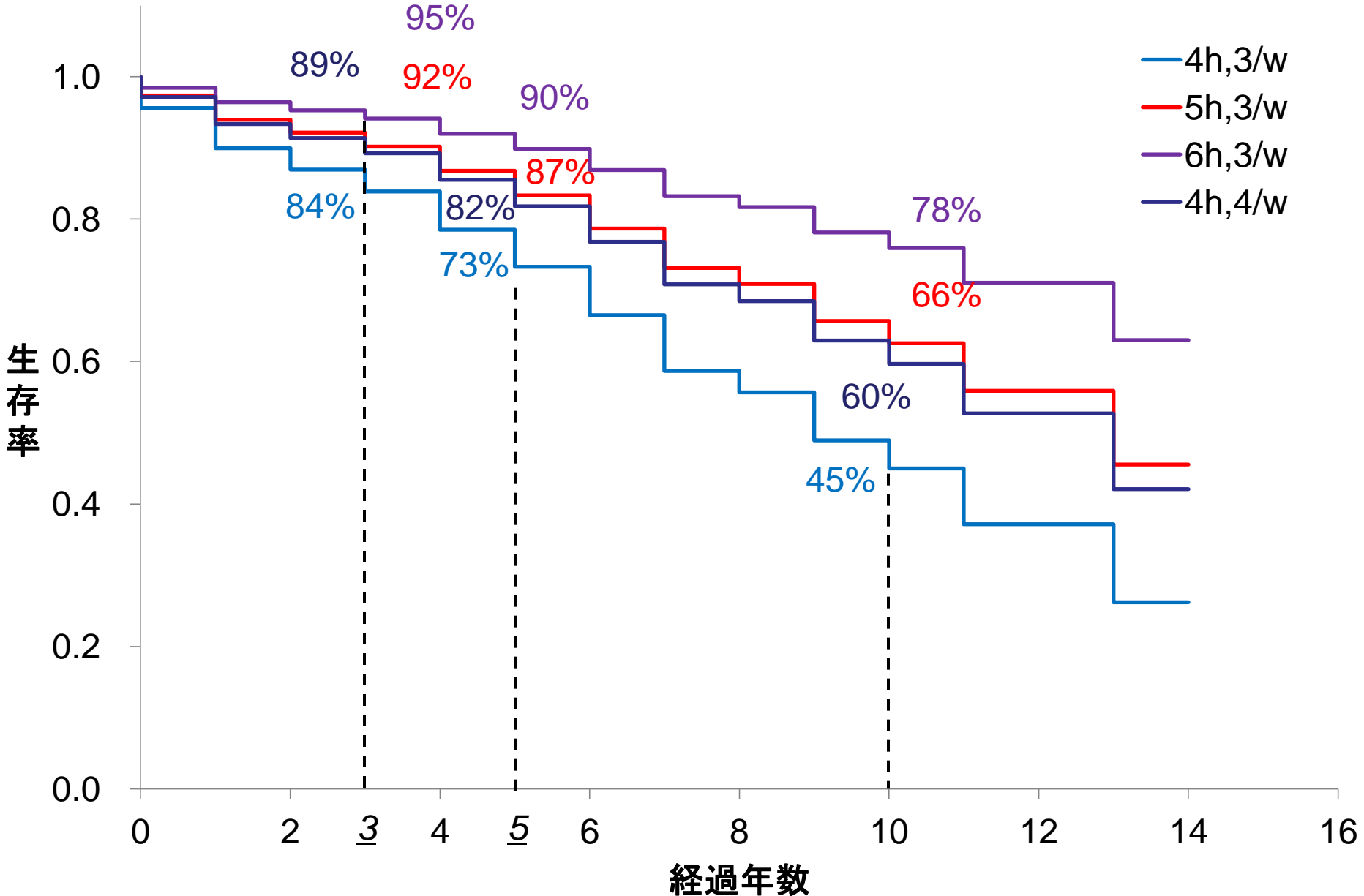
長期透析症候群を減らすために

1. 5年生存率は毎年改善され向上しています
2. 10年生存率は下げ止まっています。
3. 15年生存率も下げ止まっています。
4. 20年生存率も下げ止まってきています。
5. 25年生存率は減少の割合が小さくなっていますが30年生存率は低下が続いています
6. 患者様と医療側が協力して強力に透析法の改善を推進する必要があります。

生存率について

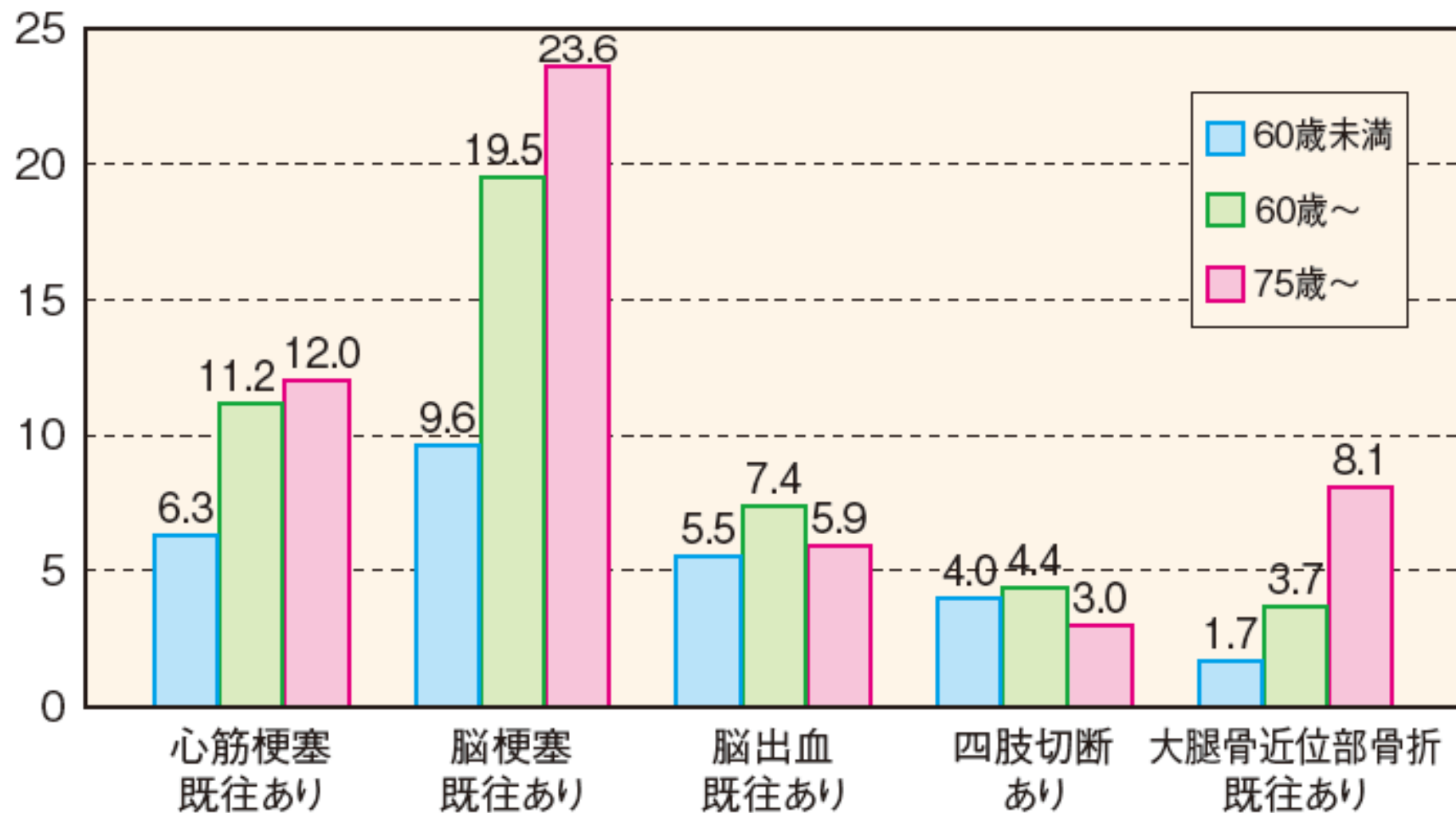


COX比例ハザードによる生存率シミュレーション



主な既往症

(%)



透析治療での死亡をへらす

1. 心不全をへらす。
 - 1) 余剰の水分・塩分を放置せず、透析時間を延ばしてでも除去する(長生きの秘訣)。
 - 2) 心胸比が拡大して縮小が困難な場合、臨時透析をおこなっても、速やかに心胸比を縮小させる。
 - 3) 運動して汗をかく、サウナで汗をかく。
 - 4) 貧血がある場合は速やかに是正する。

透析治療での死亡をへらす

2. 感染症をへらす。

- 1) イソジンうがい薬を用いて、毎日朝夕「うがい」を続ける。出来れば鼻うがいも行う。
- 2) 自宅での体温測定：異常があれば、医療スタッフに告げて、CRP,白血球数検査などの検査を受けてください。
- 3) 明らかに異常のある場合は透析室に上がる前に、診察を受けてください。

転倒、骨折の防止

1. 骨折防止：骨塩量を増やす：破骨細胞の機能を抑制して、造骨機能を高める。
2. 破骨細胞機能抑制には抗RANKL抗体注射（6か月に1回）：DEXA（骨塩量）測定。
3. 造骨に必要なCa,P,VD：デノタスチュアブルを毎日正確に服用する。
4. 血中Ca,P,副甲状腺ホルモンを測定する。
5. 計画的に実施しているが造骨効果は高い。

脆弱性改善の課題(1)

1. 筋肉減少症対策(筋肉増強)

1) 魚、脂肪の少ない肉、卵などをとり、カロリーも必要量とり、運動する。

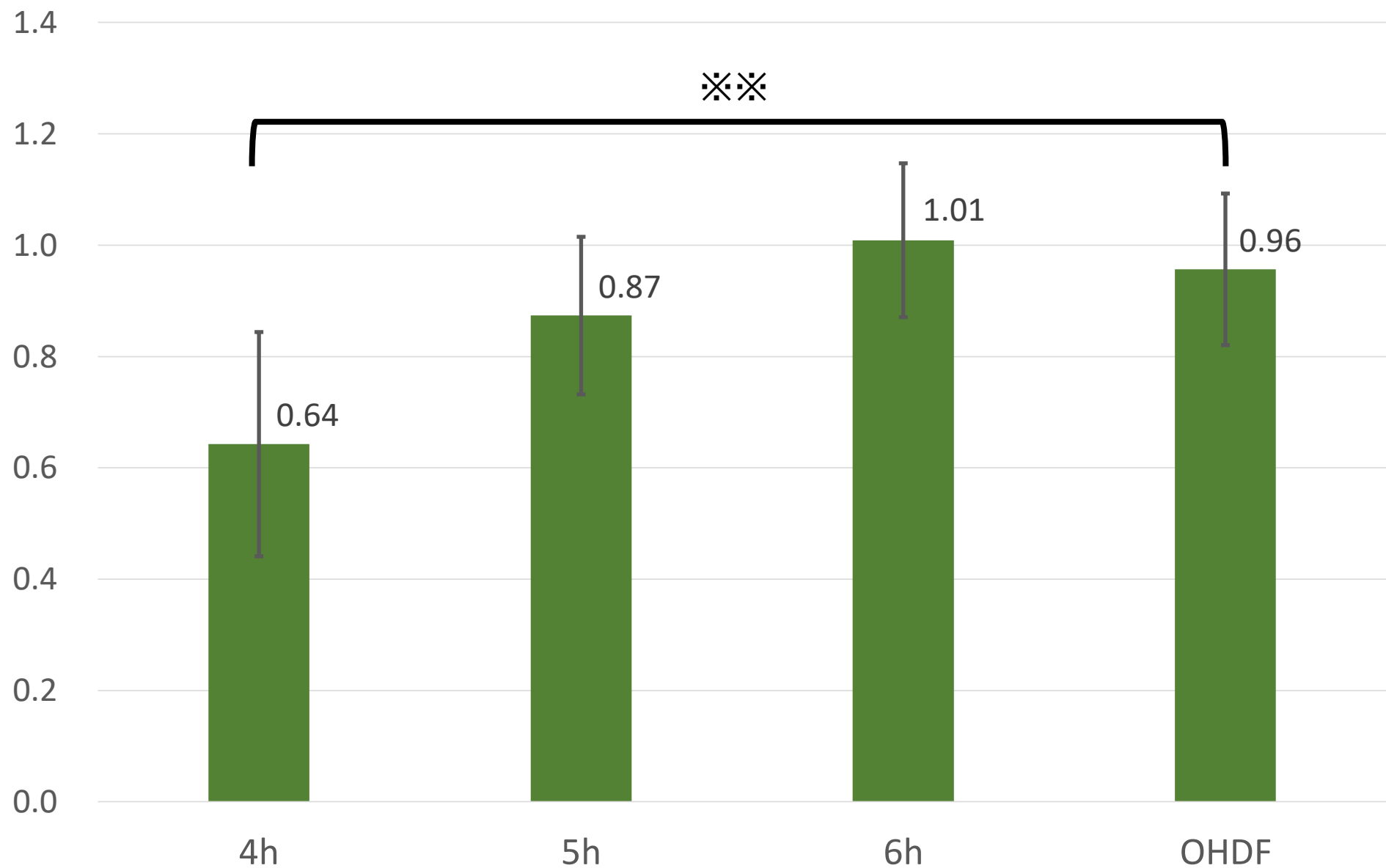
2) 筋肉合成スイッチとなるロイシンを含む必須アミノ酸を摂ると共に運動する。

肝臓から分泌され筋肉合成を抑制するセレノプロテインPが発見され、この抑制により、筋肉増強がより容易になると期待される。

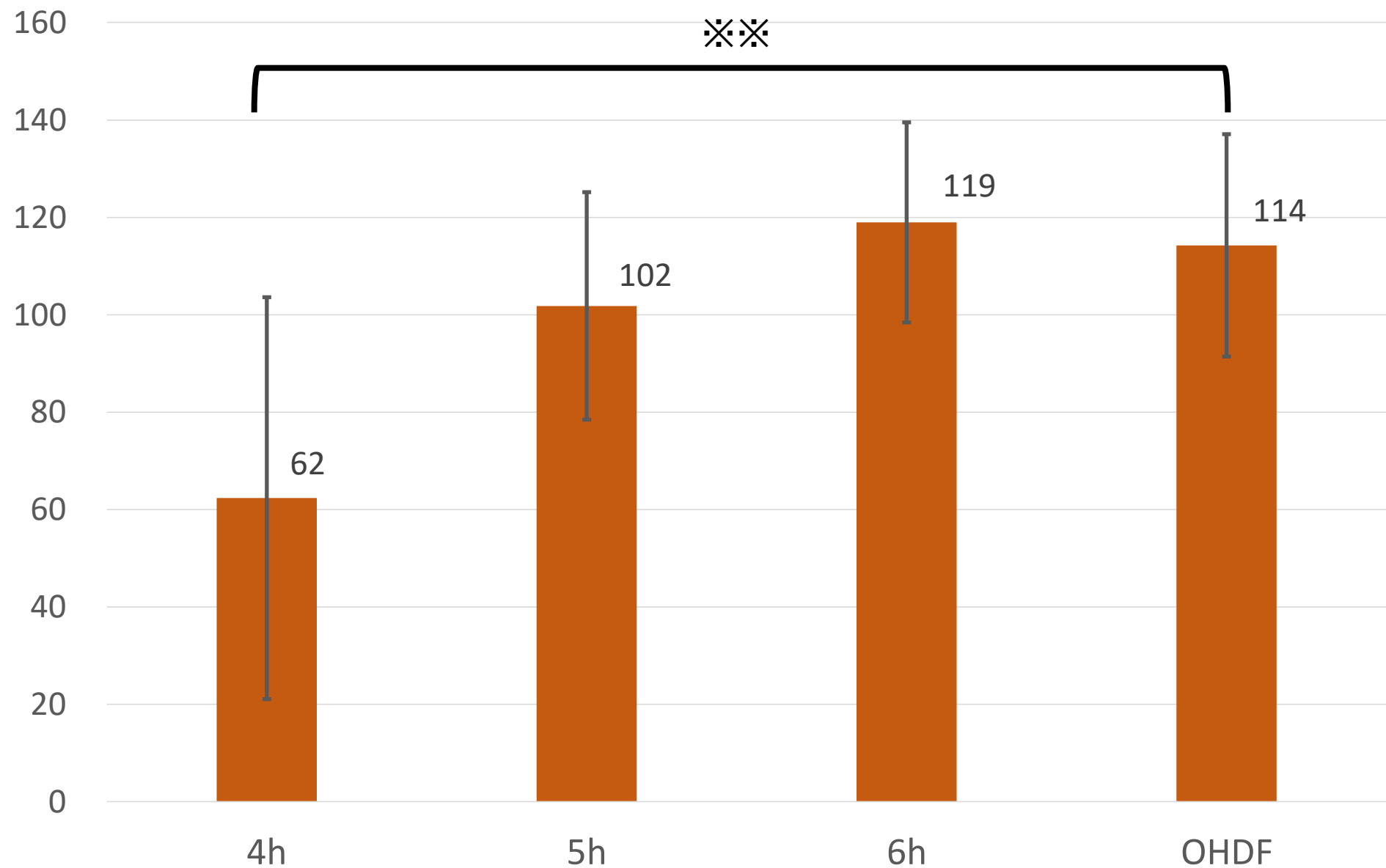
脆弱性改善の課題(2)

1. 水分摂取に注意して原則自由食で、体を動かして、良い透析を続けることは可能ですが過剰に体に蓄積してはいけない物質は十分な透析で除去しておかなくてはなりません。
2. 過剰な水分、食塩、K, 燐、タンパク質代謝等で生じる多種類の老廃物などがあります。
3. 1回5時間、6時間、over night透析、週4回透析などが、優れた長期成績を示している

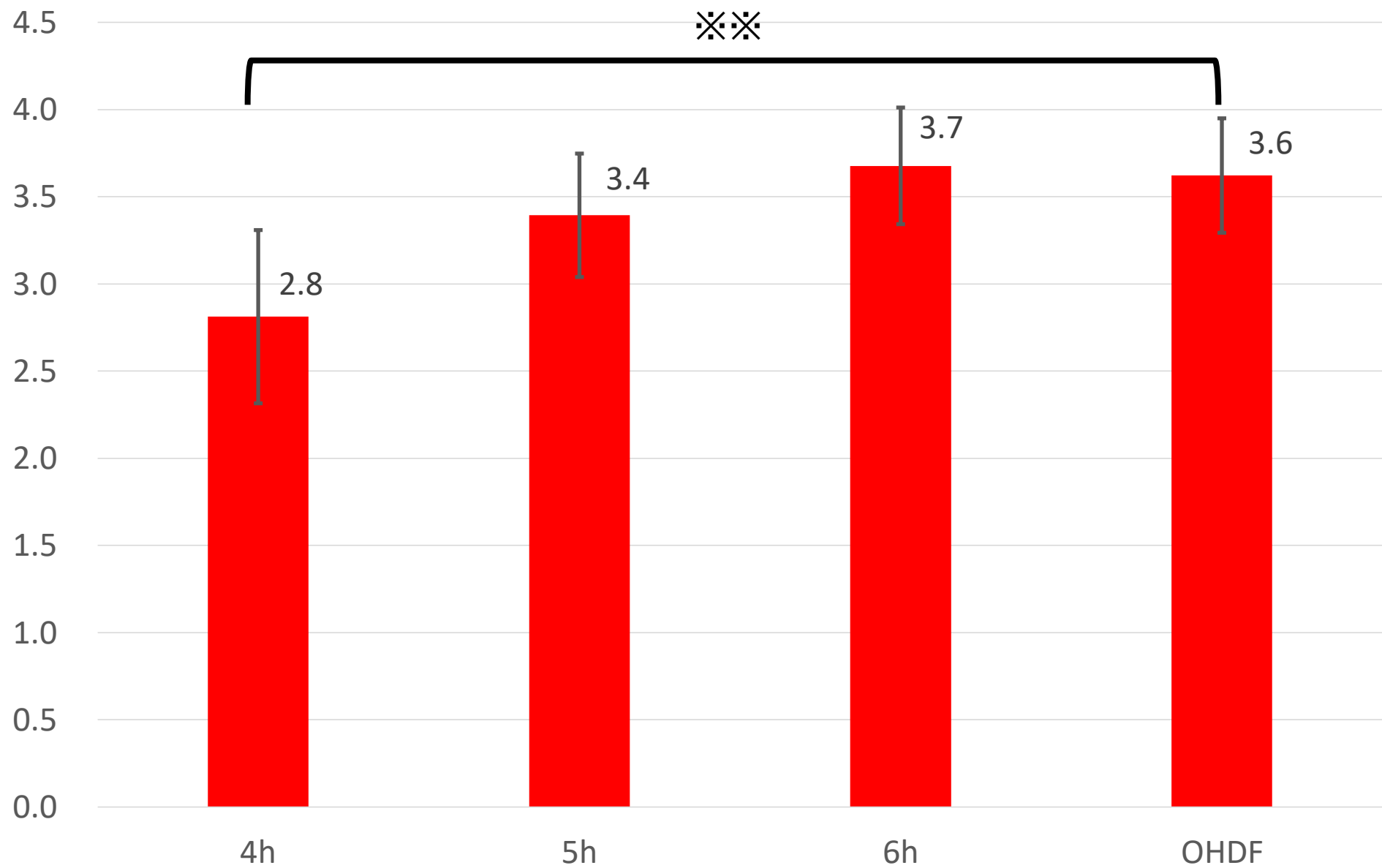
透析歴10年以上の症例におけるnPCRの平均値 の比較



透析歴10年以上の症例における%GCRの平均値 の比較



透析歴10年以上の症例における血清Albの平均値の比較



定期検査の重要性

1. CT検査:「後天性腎嚢胞」からの腎がん(透析開始10年以降生じ易い)、大動脈瘤、肺やその他の臓器の腫瘍:CT検査を行った際には腫瘍マーカー検査(胃腸癌:CEA,肝癌:AFP,膵臓癌:CA19-9、PSA前立腺がん)等が保険診療として検査できます。
- 2.尿細胞診では膀胱腫瘍や腎がんなどの尿路系腫瘍などが発見されます。
3. 便鮮血反応、胃内視鏡、大腸内視鏡検査も胃腸腫瘍の早期 発見に重要です。

血圧の正常化は薬でなく、十分な透析で

透析での血圧上昇の原因は1)水分、食塩の貯留による体液量の増加がありますがその他に、2)アンギオテンシンなど血管を収縮させる物質の蓄積、3)交感神経の緊張に伴うアドレナリンの分泌過剰があります。降圧薬服用で血圧は低下しますが、根本的な治療ではありません。降圧薬を減らして、一度、血圧が正常化するまで透析量を増やし、血圧が下がる事を確認する事が重要です。

十分な透析を行って現在の透析で「除去出来ていない物質」を除去

1. 過剰な燐はCaと結合して、血管壁に沈着し体中の血管を障害します。

心臓障害：冠状動脈狭窄 狭心症、心筋梗塞
弁膜障害など を生じます。

胸部・腹部大血管：大動脈瘤を生じる。

足血管等：閉塞性血管障害：足指・足の切断
燐の透析前の値は6.0mg/dl以下推奨されていますが理想は4.5mg/dl以下です。

不十分な透析はなぜ死亡が増えるか

1. 尿に排出すべき物質が十分に除去出来ない。
2. 余分な水分の除去が不十分(心不全)
3. 血圧を上昇させる物質の除去も不十分(高血圧)
4. 免疫力傷害性物質の除去も不十分(感染症)
5. 発癌性物質の除去も不十分(発がん)
6. リンの除去が不十分だと、Ca,Pが血管に沈着し、動脈硬化や動脈瘤などを引き起こす。
7. 抗酸化力が低下し、全身の動脈硬化を起こす。
(電解水透析:水素透析も始まっています。)

骨折防止

1. 脊椎の圧迫骨折、大腿骨頸部骨折の防止が重要。DEXAによる骨塩量測定し、骨粗しょう症であれば、抗RANKL抗体注射(半年に1回)にて骨折を予防しています。
2. Caが骨に移行するため、Caを補充し、骨塩量増加を図ります(低Caに注意)。
3. 骨塩量の増加に応じて、運動を加えれば骨塩量が増加し、体がしっかりしてきます。
4. 磷も骨に移行する割合が増加します。

安定し体に負荷のかからない透析 によって、限定自由食をめざす

1.透析治療では、体に必要なアミノ酸やビタミン、カルニチンなども透析液中に除去されるため、タンパク質、カロリーを増やして、運動して体作りを行うことが重要となります。各人の生活状況や体力増強度に合わせて、食事摂取量を増やして行く事が、可能となり、その方々の状況に適した透析条件が作られる事となります。筋肉や骨量が増えると降圧薬も減らす事が可能となります。

服用する薬を減らす事が大切

1. タンパク質を多くとると、磷が体に貯留しやすくなり、血清磷濃度が上昇します。
2. リン濃度を上昇させないために、蛋白摂取を減らすのではなく、透析での除去を増やしてリン濃度上昇を防ぐ事が最適な方法です。
3. 血流量を多くする、今までより、少し膜面積の大きな透析器を使う。透析時間を延ばすなどによって、リンの除去を増やしましょう。

透析による栄養素の喪失(1)

1. 透析治療は腎不全で蓄積された老廃物を除去すると同時に「重要な栄養素であるアミノ酸などを捨てています」(再吸収機能の欠如)この点が正常腎臓と全く違うところです。
2. アミノ酸喪失量は1回の透析で6-13gです。
3. 特に体内で合成が出来ない「必須アミノ酸」の喪失は生体にとって大きな障害の原因で必ず補給しなければ蛋白合成が出来ません

透析による栄養素の喪失(2)

4. 身体の蛋白質は常に入れ替わっており、必須アミノ酸が欠乏すると、新しく蛋白合成が出来なくなるため、筋肉の蛋白質を分解しアミノ酸を供給し、身体全体の蛋白質の入れ替えのための新蛋白の合成に使用される
5. 結果として、筋肉量減少し、「サルコペニア」(筋肉減少症)が生じます。特に分岐鎖アミノ酸BCAAの不足は筋肉減少を加速します。
6. 毎透析後に必須アミノ酸を補う必要がある。

透析による栄養素の喪失(3)

7. 透析後は一般的に「疲れが出易く、その原因がBCAAの低下に伴い、血液脳関門を通過するBCAAが少なくなり、同じ関門を通過するトリプトファンが通過し易くなり、多く脳内に入り、セロトニンを脳内で多く生成し、透析後の疲労感が生じるとの研究結果も報告され、透析後にはBCAAの補給が必須であると考えられる様になって来ました。

食欲の増進について

1. 筋肉の増強を図り、体力を増すには食欲の増進が重要。
2. 食欲は、胃から分泌される「ghrelin グレリン」によって生じる事が発見されました。
3. 「グレリン」分泌は、「セロトニン」の低下によっても生じることも発見されました。
4. 「抗セロトニン作用」を有する薬剤を用いて「食欲増進」を図る事が出来ます。
5. 食欲のない方は早期に対策をとりましょう。

抗セロトニン作用を有する薬剤 のdrug repositioning

1. 六君子湯が第一選択ですが、ペリアクチン：
皮膚搔痒症を有する症例。4mg、1－2錠、夕食後、又は就寝前、(緑内障を有する方は禁忌、前立腺肥大症、前立腺癌を有する方は禁忌)。グレリン分泌上昇、食欲増進成長ホルモン分泌促進。良好な睡眠の誘導
2. テトラミド 10mg 1錠 就寝前服用。

サルコペニアのコントロール

1. 食事摂取、運動と内分泌、神経系も重要。
2. 成長ホルモン: グレリン分泌、IGF-1、
インスリン
3. 蛋白同化(プリモボラン)
4. 特定のアミノ酸: ロイシン、その他のBCAA
5. ビタミンDの服用: 筋成長、収縮力の増強
6. 運動: 筋肉増強、炎症性サイトカインを減少させる。

良好な睡眠とは

1. 睡眠時無呼吸症候群が生じると、良好な睡眠は得られないので、簡易検査でチェック。
2. 良い睡眠とは睡眠中に成長ホルモンが分泌されることが重要です。
3. グレリンが分泌されると成長ホルモンも分泌されるため、抗セロトニン作用を有する薬剤の応用も有効です。
4. 食欲増進と良好な睡眠は体力回復の必須項目です。

透析のみでは腎臓の機能 の完全補完は出来ません

1. アミノ酸は透析で除去され喪失します。
2. 水溶性ビタミンも透析で喪失します。
3. 脂肪酸燃焼に必須のカルニチンも喪失。
4. 身体の障害を修復するには、これらの物質を補充し、十分な透析が必要です。

通常食事と運動のみでは、元の状態に修復され難く、筋肉減少症が生じ易い状態が続きます。

老化防止対策(1)

1. ホルモンの分泌低下により、高齢者特有の老化現象が生じます。透析症例に対しても抗老化対策が始まっています。
2. ホルモンの前駆体(DHEA)を服用することで、副作用がなく、ホルモン濃度をある程度上昇させることが可能で、米国では広く服用されており、スーパーで販売されています。我が国では個人輸入で服用可能です。

老化防止対策(2)

1. 女性の場合、更年期障害治療薬を用いた治療が始まっています。
2. 男性の場合は、男性ホルモン補充療法が始まっています。前立腺がんの危険がないことを確かめて、異常のない方には使用可能です。

血管病変を減らそう

1. 透析を受けられている方では、組織の酸化を防ぐ機能が低下しており、「活性酸素」の害によって、血管が酸化され、心筋梗塞、動脈瘤、脳血管障害、足動脈の閉塞などが生じます。酸化を抑えるために、活性酸素を中和する方法として、水素分子を透析液に溶かして治療する方法が行われています

水素分子による新たな疾患予防 治療法

1. 生体は食品を体内で燃焼させ、エネルギーを作り出し、それを利用して生体を動かしています。
2. この過程で、多くの活性酸素種(フリーラジカル)が産生され、身体成分を傷つけます。
3. この結果、血管障害を生じ、心筋梗塞や脳血管障害、大動脈疾患や下肢血管障害を生じます。

活性酸素種とフリーラジカルの生理機能

NO^\bullet : 神経伝達物質、血管拡張作用

$\text{O}_2^{\bullet-}$: 血管形成、精子形成、免疫システム、細胞内シグナル、抗がん作用

H_2O_2 : 免疫システム、細胞性免疫、細胞内シグナル、抗がん作用

生理的機能を有する活性酸素種まで
全て消去してはいけない！



$\bullet\text{OH}$: 猛毒 (除去システム無し)

水素分子の生体防御効果を世界に発信

May 2007

ARTICLES

nature
medicine

Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals

Ikuroh Ohsawa¹, Masahiro Ishikawa¹, Kumiko Takahashi¹, Megumi Watanabe^{1,2}, Kiyomi Nishimaki¹, Kumi Yamagata¹, Ken-ichiro Katsura², Yasuo Katayama², Sadamitsu Asoh¹ & Shigeo Ohta¹

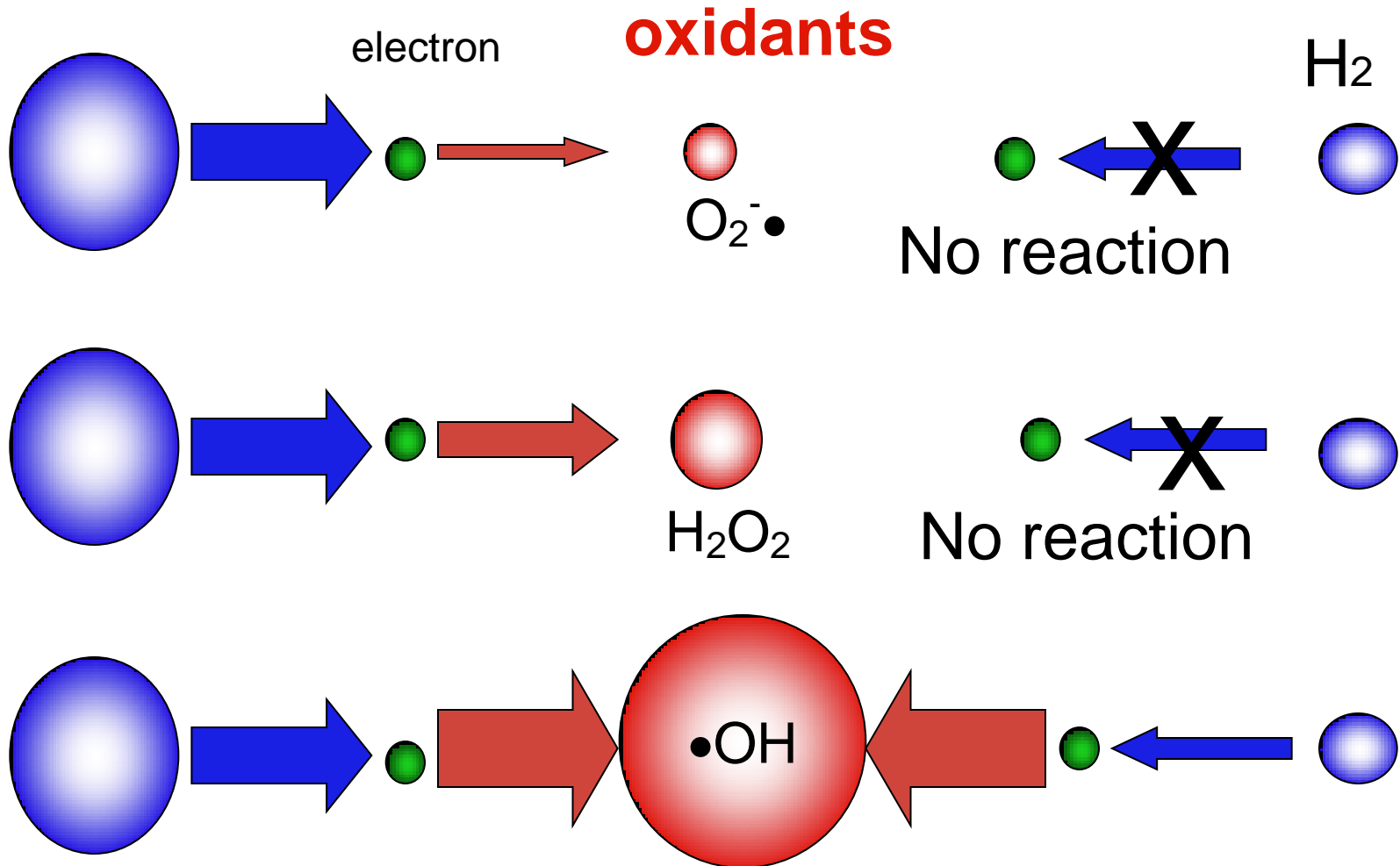
Acute oxidative stress induced by ischemia-reperfusion or inflammation causes serious damage to tissues, and persistent oxidative stress is accepted as one of the causes of many common diseases including cancer. We show here that hydrogen (H₂) has potential as an antioxidant in preventive and therapeutic applications. We induced acute oxidative stress in cultured cells by three independent methods. H₂ selectively reduced the hydroxyl radical, the most cytotoxic of reactive oxygen species (ROS), and effectively protected cells; however, H₂ did not react with other ROS, which possess physiological roles. We used an acute rat model in which oxidative stress damage was induced in the brain by focal ischemia and reperfusion. The inhalation of H₂ gas markedly suppressed brain injury by buffering the effects of oxidative stress. Thus H₂ can be used as an effective antioxidant therapy; owing to its ability to rapidly diffuse across membranes, it can reach and react with cytotoxic ROS and thus protect against oxidative damage.

Received 25 September 2006; accepted 15 March 2007; published online 7 May 2007; doi:10.1038/nm1577

なぜ水素分子は毒性の高いラジカルのみを還元するののか？

A strong reductant

A mild reductant



還元予備能低下に対する検討

1. 透析症例では還元型アルブミンが低下し、酸化型アルブミンが増加している。
2. 両者はHPLCで測定出来る。透析後には還元型アルブミンは増加し、酸化型は減少するが、正常人の比率には改善しない。
3. 透析前の血清をin vitro で透析しても、還元型アルブミンは増加しない。
4. 生体の機能の改善が関与している。



Human mercaptalbumin

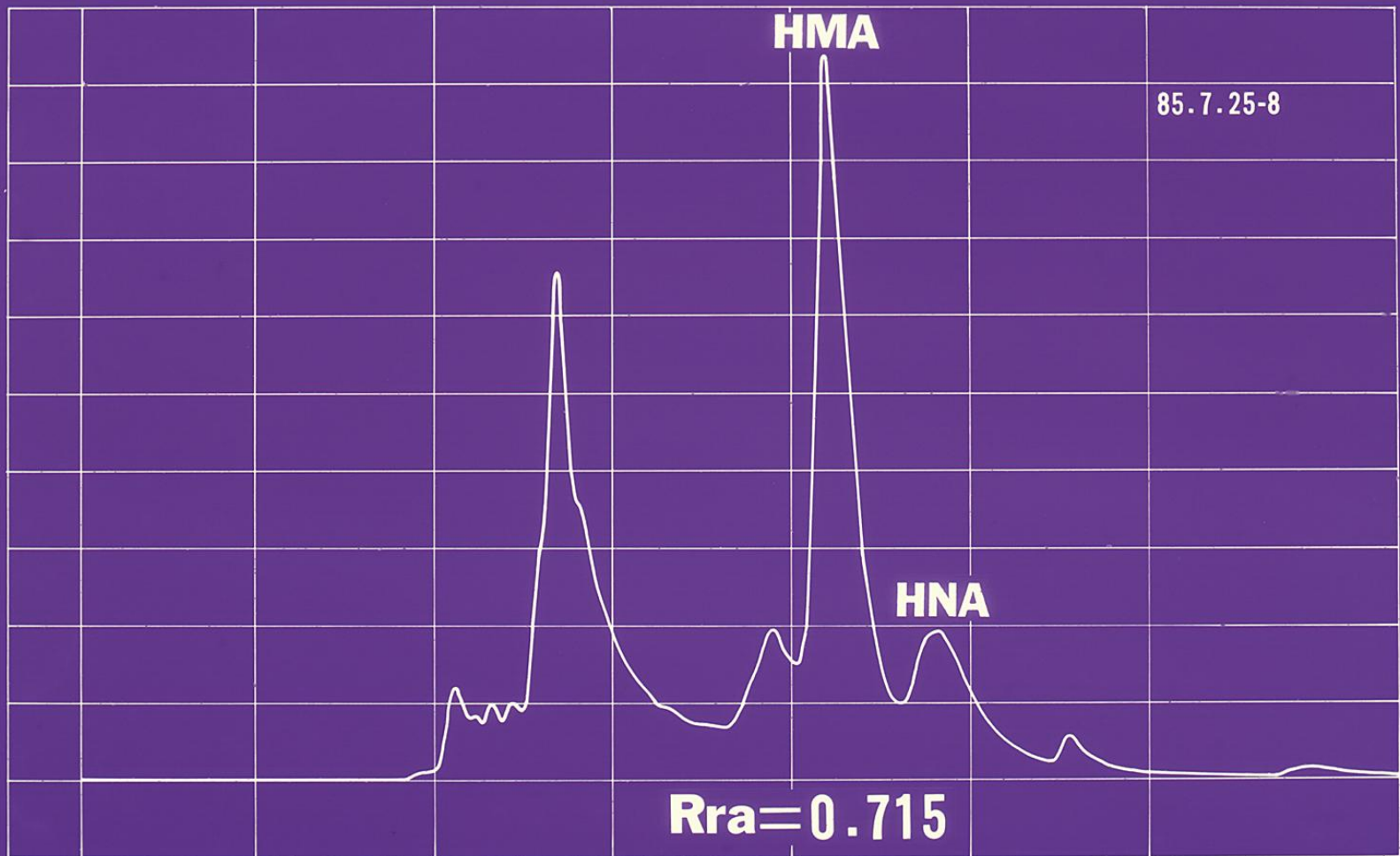
HMA

(Reduced type)

Human nonmercaptalbumin

HNA

(Oxidized type)



Normal Subject

$$R_{ra} = \frac{S_{HMA}}{S_{HMA} + S_{HNA}}$$

$\left(\begin{array}{l} S_{HMA} : \text{area of HMA peak} \\ S_{HNA} : \text{area of HNA peak} \end{array} \right)$

慢性血液透析症例の 還元型アルブミンの比率

Rra	慢性血液透析症例		健常人 (n=12)
	透析前	透析後	
	0.516±0.048	0.582±0.036	0.723±0.038

P < 0.02* (透析前 vs 透析後)

P < 0.001** (透析前 vs 健常人)

P < 0.001** (透析後 vs 健常人)

P < 0.001** (透析前 vs 透析後 vs 健常人)

【水素透析】

- 水素分子を溶け込ませた透析液で行う血液透析のこと。
- 血液透析療法では、酸素の反応が高まり、体がさびる-酸化ストレスといわれる現象が起こっています。
- 水素は、体の中で発生する酸化力が一番強い悪玉酸素を無毒にする-酸化ストレスを和らげるといわれています。
- そのため、水素透析を、2014年1月から大幸砂田橋ブランチクリニックで、2015年4月から砂田橋クリニックで行っています。

【アルブミン】

- アルブミンは、患者さんの長生きの指標となっています。
- アルブミンの値は、3.5 g/dL以上あるのが望ましいです。
- アルブミンは、還元型と酸化型があり、還元型が体内のさび防止-抗酸化の役割をしています。
- アルブミンの値が高いたけでなく、還元型が多いほうが心臓血管病が起こりにくいとの研究結果があります。
- 還元型の割合は、加齢に伴って低下します。

【水素透析とアルブミン】

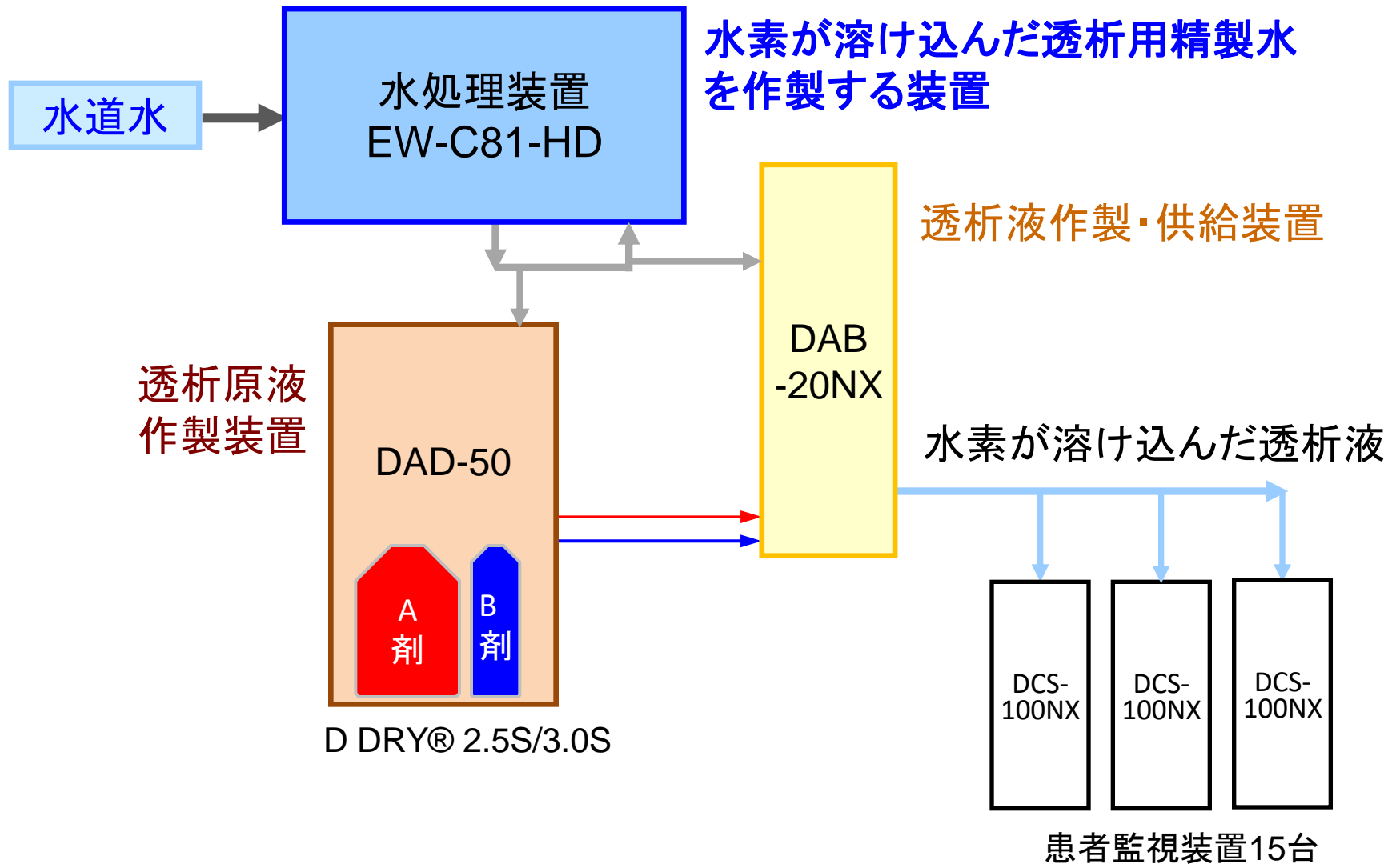
- 水素透析の効果を調べるために、アルブミンの還元型の割合を調べてきました。
- 大幸砂田橋ランチクリニックで、半年以上の水素透析を実施して、還元型アルブミン率が高くなる結果が得られました。
- それが非常に有用な結果と評価され、日本透析医学会の欧文誌-Renal Replacement Therapy誌に、昨年9月5日掲載されました。

Improvement of the fraction of human mercaptalbumin on hemodialysis treatment using hydrogen-dissolved hemodialysis fluid : a prospective observational study.

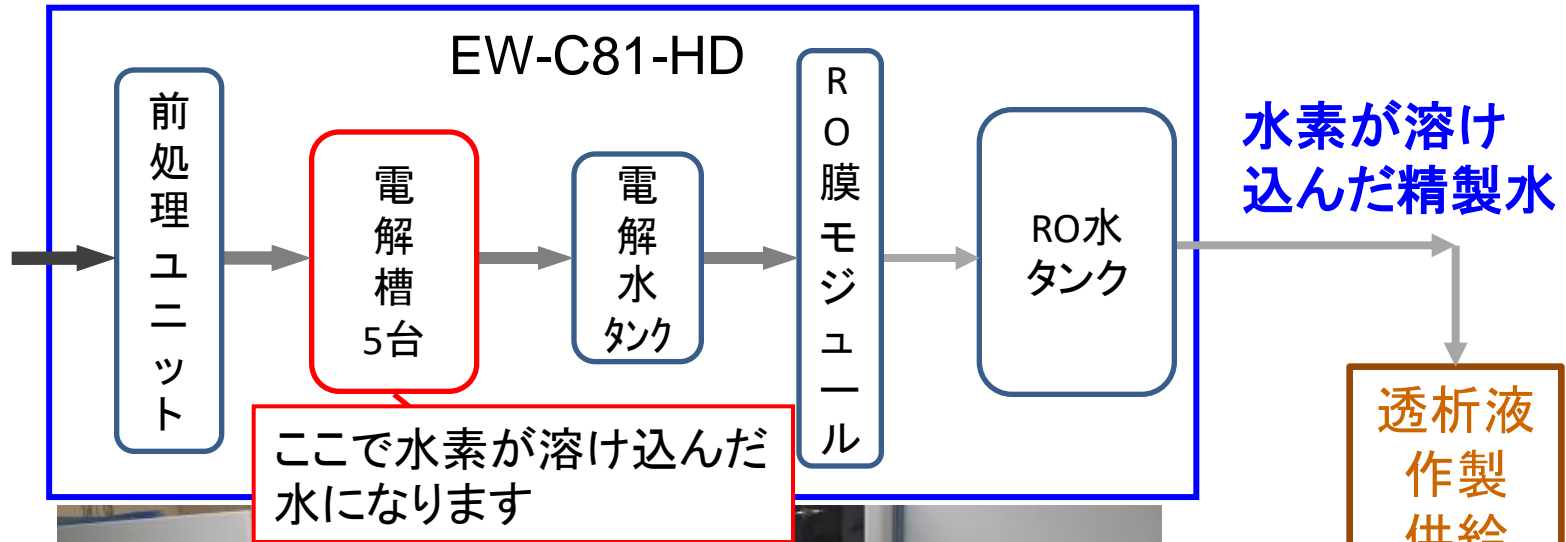
Renal Replacement Therapy 2016 2: 42 published on: 5 September 2016

- そのあと半年後にアルブミンをもう一度測定したら、さらに良い結果が得られました。

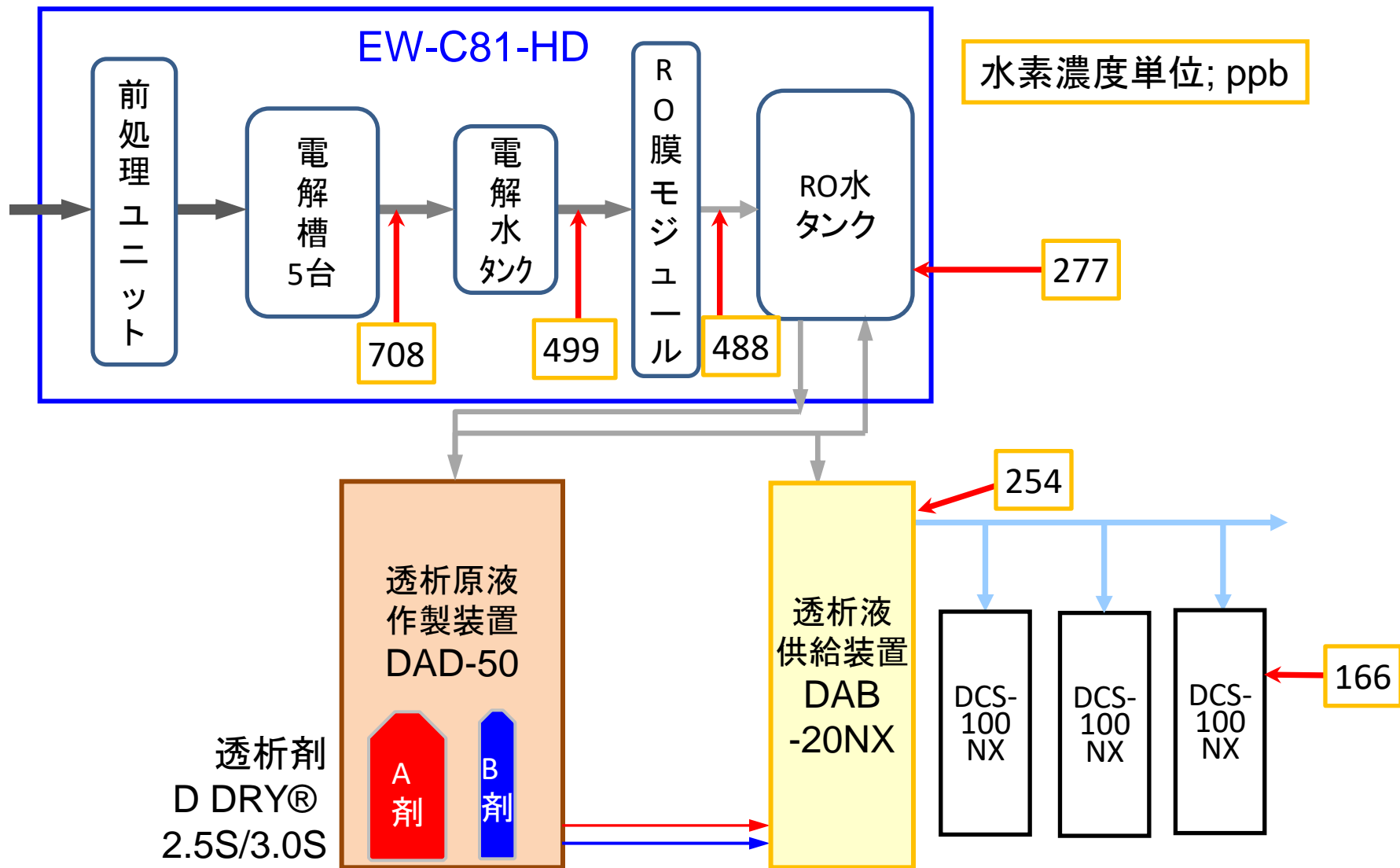
水素透析の概略図



大幸砂田橋ブランチクリニック水素透析のシステム

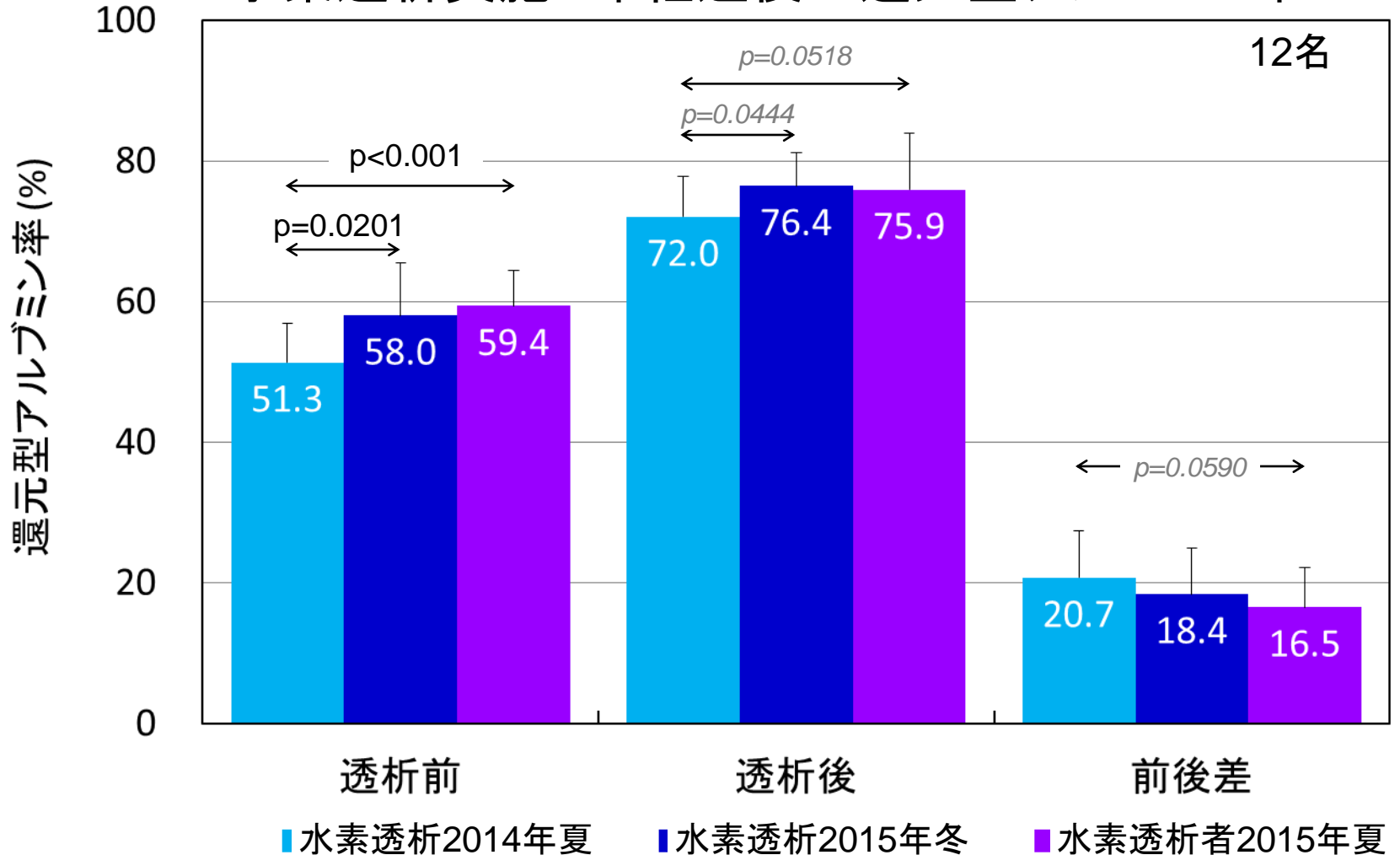


溶けている水素分子濃度の測定の一例



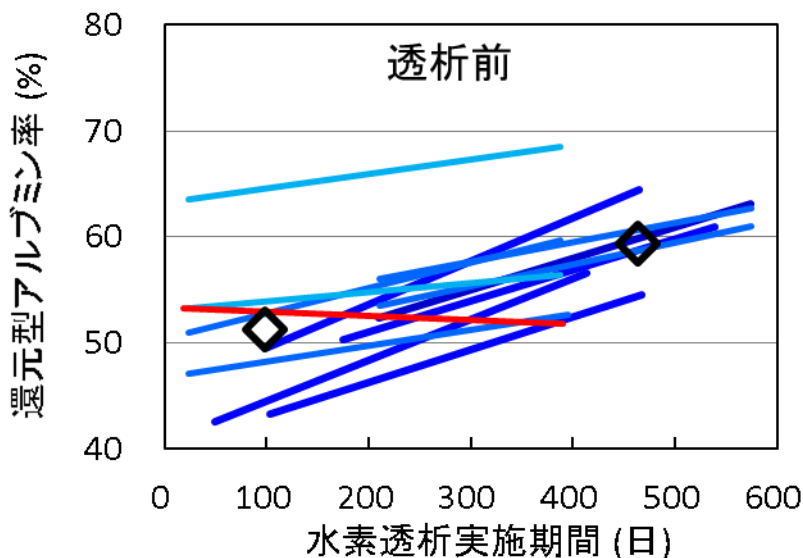
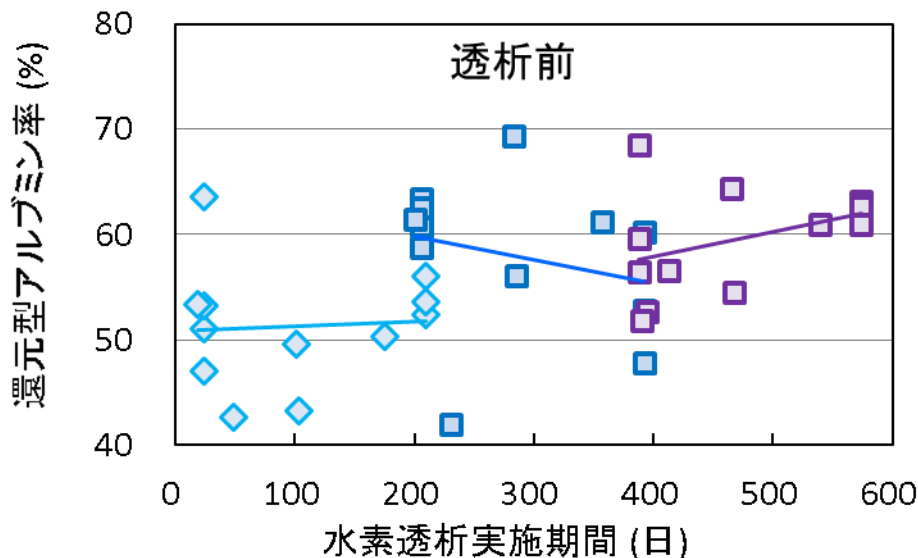
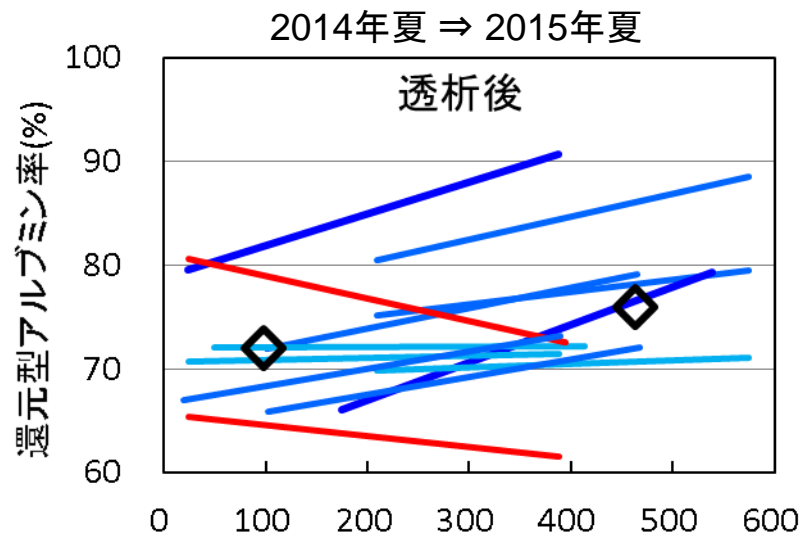
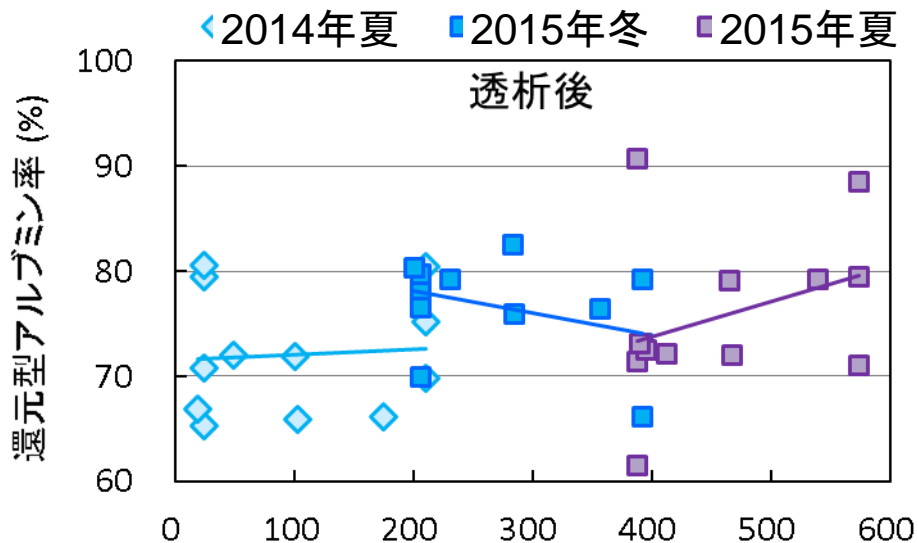
水素透析による還元型アルブミンの増加

水素透析実施1年経過後の還元型アルブミン率



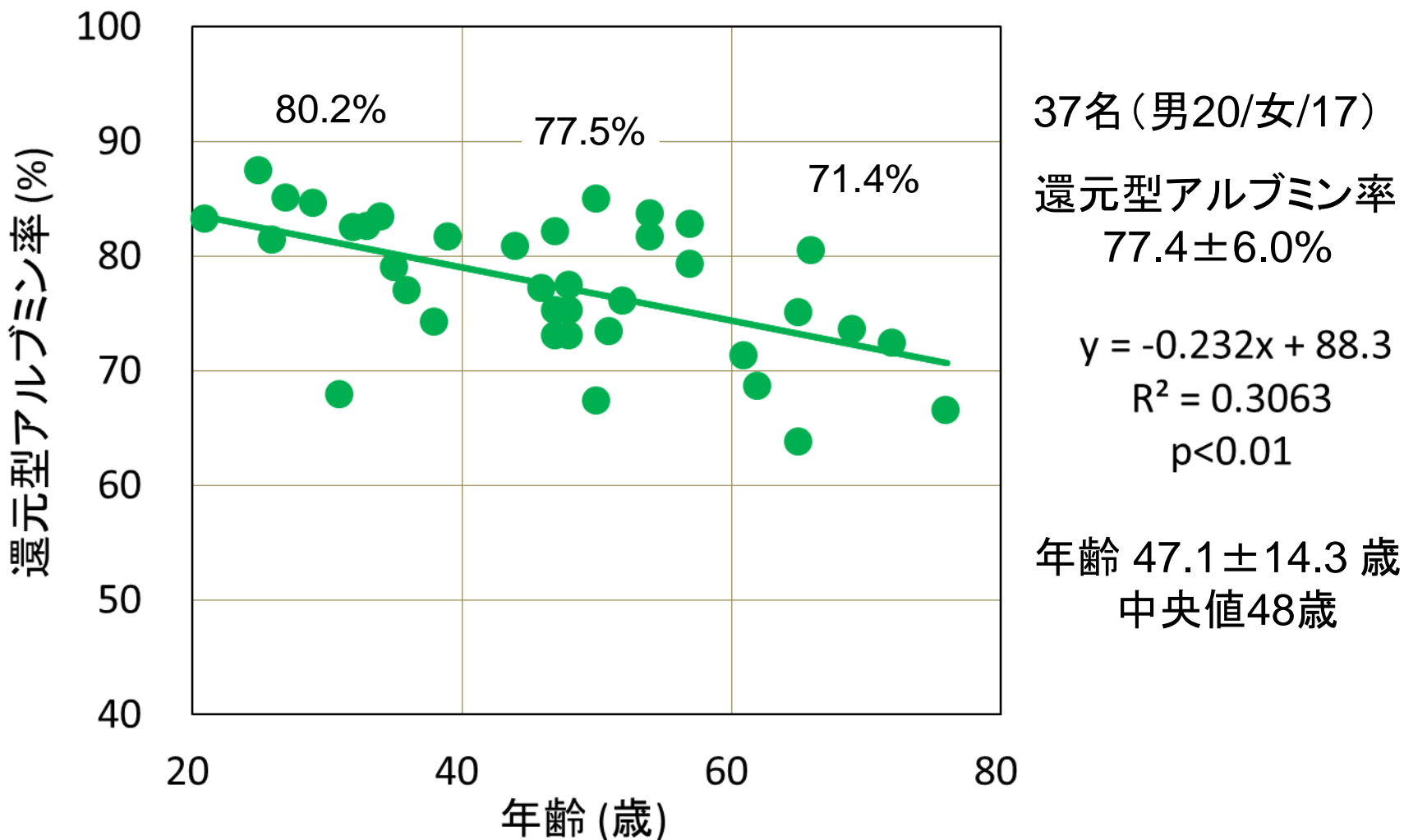
p-value: 対応ありのt-test Bonferroni法による多重比較の調整済、p-value: 調整なし

水素透析実施による還元型アルブミン率の変化

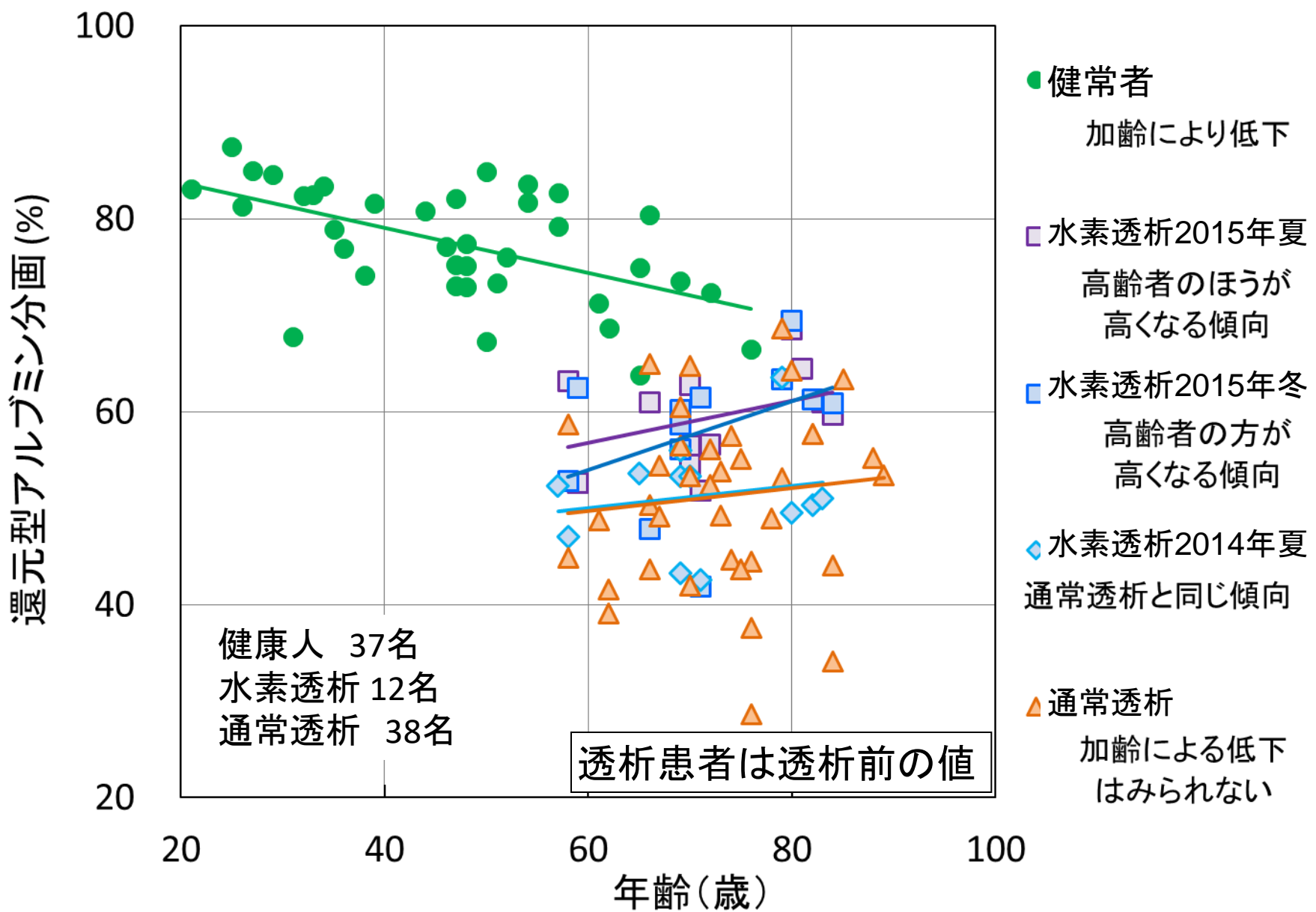


健康な人のアルブミン

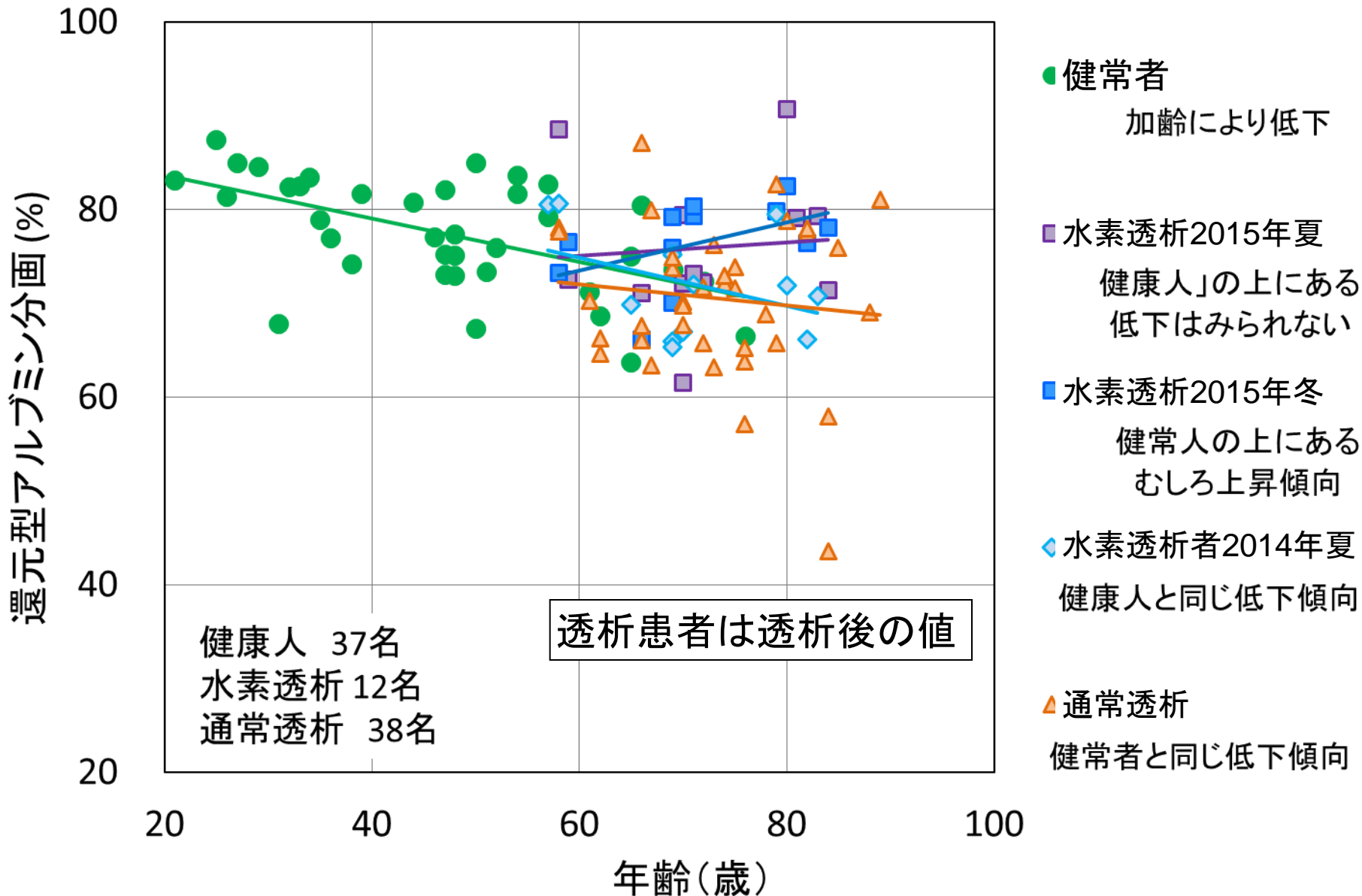
還元型アルブミン率と年齢との関係



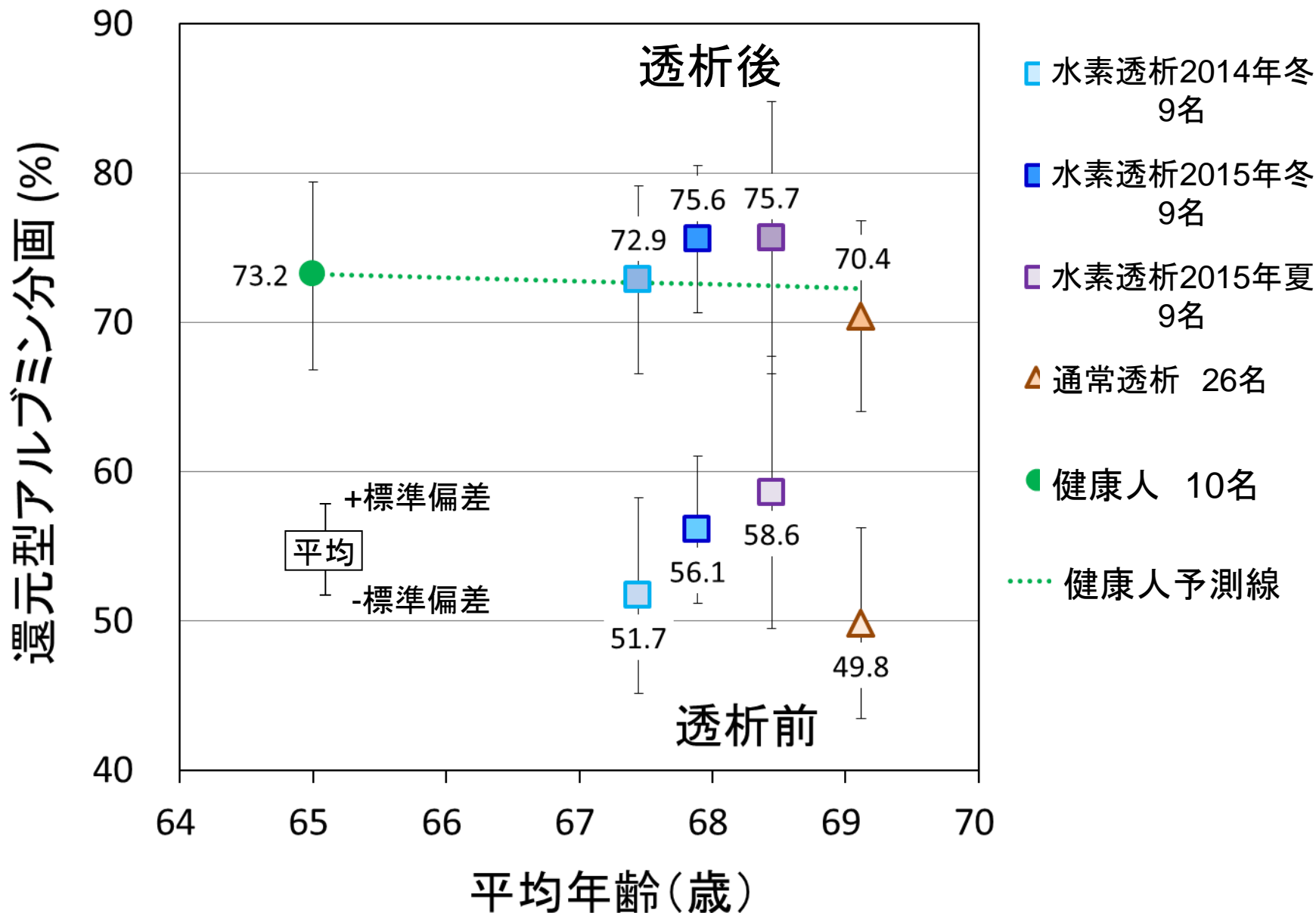
年齢と還元型アルブミン率の関係：透析前データ追加



年齢と還元型アルブミン分画との関係：透析後データ追加



還元型アルブミン率: 同年代での比較



まとめ

1. 十分な透析で、余分な水分、燐等を透析後に残さない。長時間透析が長生の秘訣。
2. 原則自由食で、老廃物・水分を残さない透析が理想。食べ過ぎ時は透析量を増やす。
3. 骨折防止、運動を行い、筋肉を増やす。
4. CT検査等で癌の早期発見、早期治療。
5. 水素透析で、還元型アルブミンを上昇させ、生体酸化の抑制が可能になってきている。