

Figure 1 Continued.

Supplementary Figure 4, in the advanced fibrotic area of the diaphragm entrances (red arrows) of newly developed lymphatic vessels were revealed in the fibrotic diaphragm. CD31-positive vessels, indicating neoangiogenesis ($P < 0.05$; Figure 1b), expression of type III collagen, indicating fibrosis ($P < 0.01$; Figure 1c), and CD68-positive macrophages, indicating inflammation ($P < 0.05$; Figure 1d), were significantly increased in the diaphragm of the MGO models, but were not significantly increased in parietal peritoneal membranes. To confirm these immunohistochemical findings, we performed qPCR. Compared with normal mice, LYVE-1 ($P < 0.01$), VEGFR-3 ($P < 0.001$), and podoplanin mRNA ($P < 0.001$), which are typical markers of lymphatic endothelial cells, were significantly increased in the diaphragm of the MGO model mice (Figure 2, Supplementary Figure 3). Although VEGF-D mRNA and protein expression were upregulated in the diaphragm of MGO model mice, VEGF-C mRNA and protein were not significantly increased compared with normal mice (Figure 2, Supplementary Figure

5). Neither VEGF-C nor -D were significantly elevated in parietal peritoneum, (Figure 2, Supplementary Figure 5). VEGF-C and -D proteins were undetectable in the serum and peritoneal dialysis fluid. Interestingly, expression of lymphatic vessels markers is higher in the diaphragm than in parietal peritoneum (Figure 2, Supplementary Figure 5). We also developed rat MGO models and found that lymphangiogenesis developed in the diaphragm, and that VEGF-D expression in the diaphragm predominated over VEGF-C expression (Supplementary Figure 6). Double immunohistochemical staining indicated that the expression of LYVE-1-positive lymphatic vessels was similar to that of VEGFR-3-positive vessels (Figure 3a), and that VEGF-D was mainly expressed by CD68-positive macrophages in the MGO mouse model (Figure 3b and c), but not by mesothelial cells (data not shown). RT-PCR and ELISA using three different sources of cultured human mesothelial cells further suggested that neither VEGF-D mRNA (Figure 3d) nor protein (Figure 3e) is expressed by mesothelial cells.

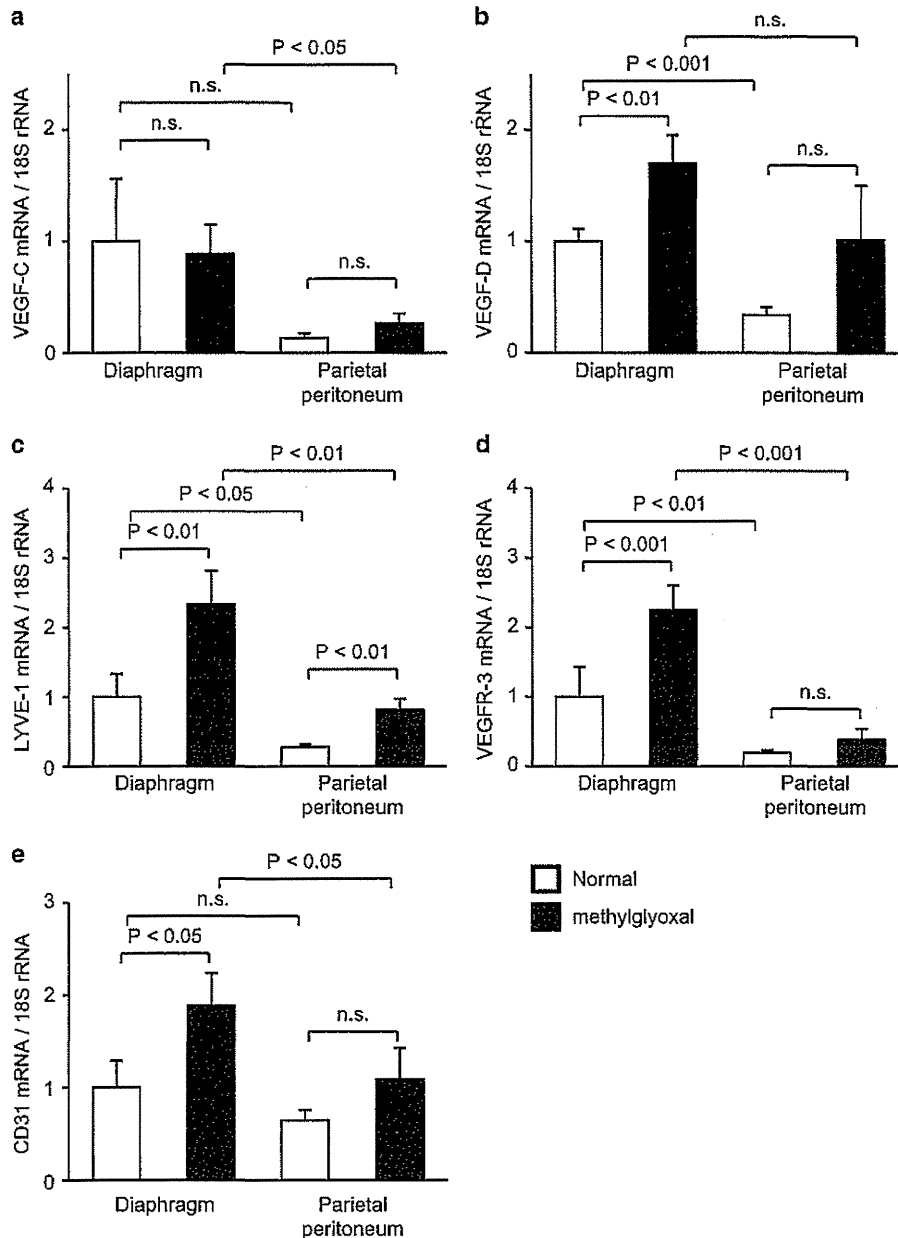


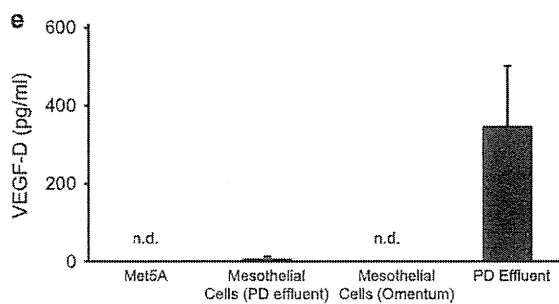
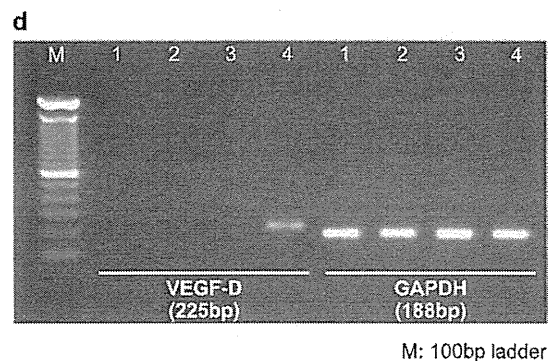
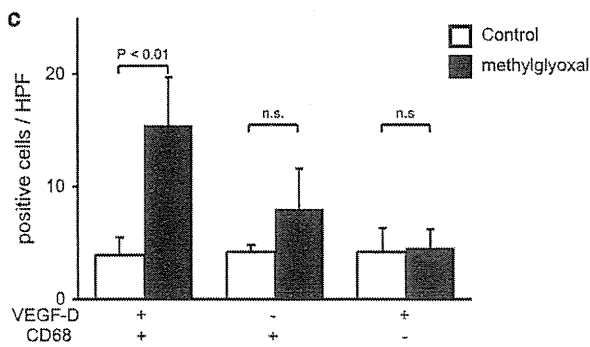
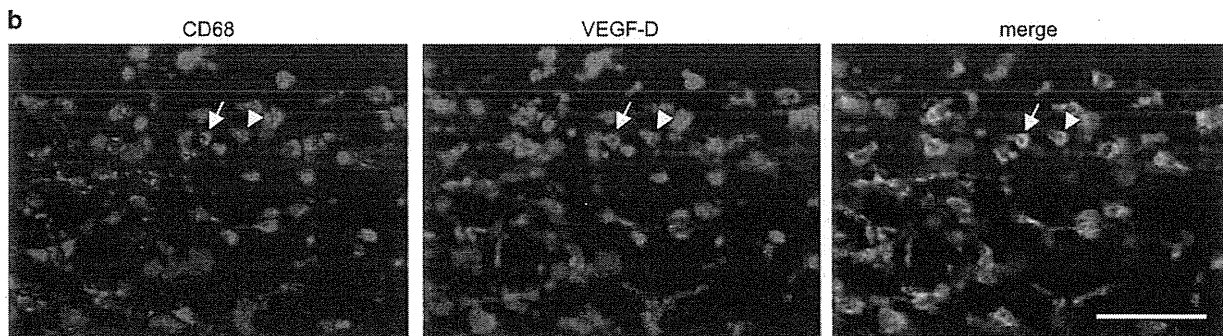
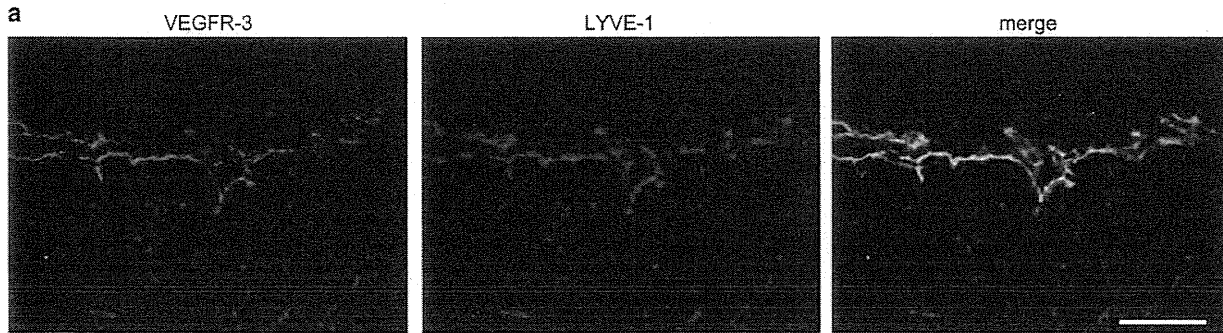
Figure 2 Quantitative PCR analyses of specific mRNA expression in the diaphragm and parietal peritoneum of methylglyoxal model mice. VEGF-C mRNA expression was not significantly increased in the diaphragm (a). VEGF-D (b), LYVE-1 (c), VEGFR-3 (d), and CD31 (e) mRNA expression were increased in the diaphragm in the methylglyoxal model mice compared with normal controls. (each group, $n=6$). NS, not significant; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Figure 3 Analysis of VEGF-D expression. (a–c) Representative double immunofluorescent staining for VEGFR-3 and LYVE-1 (a), and for CD68 and VEGF-D (b) in the diaphragm of a methylglyoxal mouse is shown. Arrows and arrowheads of the same color indicate the same cells. Scale bars, 50 μ m. Quantification of CD68- and VEGF-D-stained cells (number of labeled cells per high power field (HPF)) in control and methylglyoxal mouse models is shown in c. VEGF-D was mainly expressed by CD68-positive macrophages in the methylglyoxal mouse model (c). $n=6$ in both control and methylglyoxal models. (d and e) VEGF-D mRNA (d) and protein (e) expression analyzed using RT-PCR and ELISA, respectively, were not detected in the human mesothelial cell line Met5A (d, lane 1) (e), in mesothelial cells derived from the peritoneal dialysis effluent of the patients on peritoneal dialysis (d, lane 2) (e), or in mesothelial cells from the omentum (d, lane 3) (e). In contrast, VEGF-D mRNA was detected in peritoneal tissues (d, lane 4) and VEGF-D protein was detected in peritoneal dialysis effluent (e) from patients with ultrafiltration failure (Table 1). (d) GAPDH was used as a loading control. PD, peritoneal dialysis, ND, not detected.

sVEGFR-3 was Detected in Serum on Days 22 and 50 after Administration of the Adenovirus-Expressing sVEGFR-3

To investigate whether these occurrences of lymphangiogenesis were enhanced via VEGFR-3 activation, we performed inhibition studies using Adeno-sVEGFR-3, which traps

both its VEGF-C and VEGF-D ligands. Serum sVEGFR-3 was detected on days 22 and 50 after its administration via tail vein injections, and its concentration was significantly higher on both days in mice injected with Adeno-sVEGFR-3 than in mice treated with Adeno-LacZ (Supplementary Figure 7). These results are consistent with previous reports.^{19,20,32}



Adenovirus-sVEGFR3 Suppressed Lymphangiogenesis in the Diaphragm and Parietal Peritoneal Membrane of MGO Model Mice on Day 22

Expression of LYVE-1-positive lymphatic vessels in the diaphragm was significantly suppressed by Adeno-sVEGFR-3, but not by Adeno-LacZ (Figure 4a). However, there were no differences between mice treated with Adeno-sVEGFR-3 or Adeno-LacZ with respect to expression of CD31-positive vessels, type III collagen, or immune cells including CD68-positive macrophages, Ly6B-positive granulocytes, CD4 or CD8 T cells, or CD11c dendritic cells (Figure 4b–d, Supplementary Figure 8). In addition, the percentage of VEGF-D-positive macrophages was similar between the two groups (Supplementary Figure 9a). qPCR analysis indicated that, on day 22, LYVE-1 and VEGFR-3 mRNA were significantly suppressed by Adeno-sVEGFR-3 compared with Adeno-LacZ; however, neither VEGF-C nor VEGF-D mRNA or protein expression was significantly changed between the two groups

(Figure 5, Supplementary Figure 9b and c). VEGF-C and -D proteins were undetectable in the serum of both groups. The extent of neoangiogenesis and fibrosis as assessed by analysis of CD31 and TGF- β 1 mRNA levels was similar between the two groups (Figure 5e and f). These findings suggest that Adeno-sVEGFR-3 treatment specifically blocked the VEGFR-3 signaling pathway.

Analysis of Lymphatic Absorption on Day 22

To assess suppression of lymphangiogenesis by Adeno-sVEGFR-3, we performed a peritoneal equilibration test on day 22 using a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution (Extraneal, Baxter), which is mainly absorbed via the lymphatic system.³³ In this peritoneal equilibration test (7.5% icodextrin peritoneal equilibration test), effluent volume was recovered in mice in which lymphangiogenesis was suppressed by administration of Adeno-sVEGFR-3 (Figure 6a), although angiogenesis as assessed by CD31

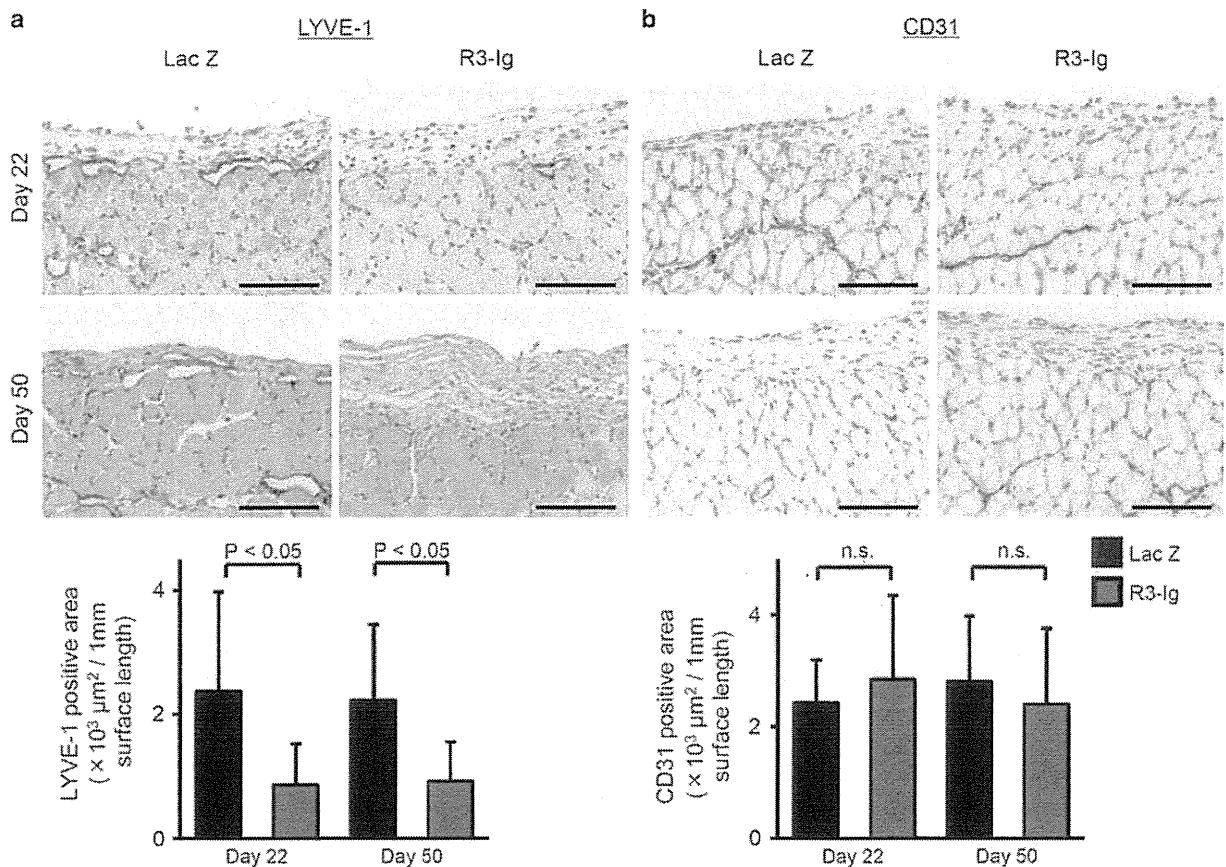


Figure 4 In immunohistochemical analyses of the diaphragm, adenovirus-expressing sVEGFR-3 suppressed LYVE-1-positive lymphatic vessels but not expression of CD31-positive vessels, type III collagen or CD68-positive cells. The diaphragm of mice treated with Adeno-Lac Z (Lac Z) or with Adeno-sVEGFR-3-Ig (R3-Ig) was immunohistochemically analyzed for: (a) LYVE-1-positive lymphatic vessels, (b) CD31-positive vessels, (c) deposition of type III collagen, and (d) CD68-positive macrophages. (each group, n = 6). Scale bars, 100 μm. Lac Z: treatment with Adeno-LacZ, R3-Ig: treatment with Adeno-sVEGFR-3-Ig. LYVE-1, lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1; ND, not detected; NS, not significant; PD, peritoneal dialysis; RT-PCR, reverse transcription-PCR; sVEGFR-3, soluble vascular endothelial growth factor receptor-3.

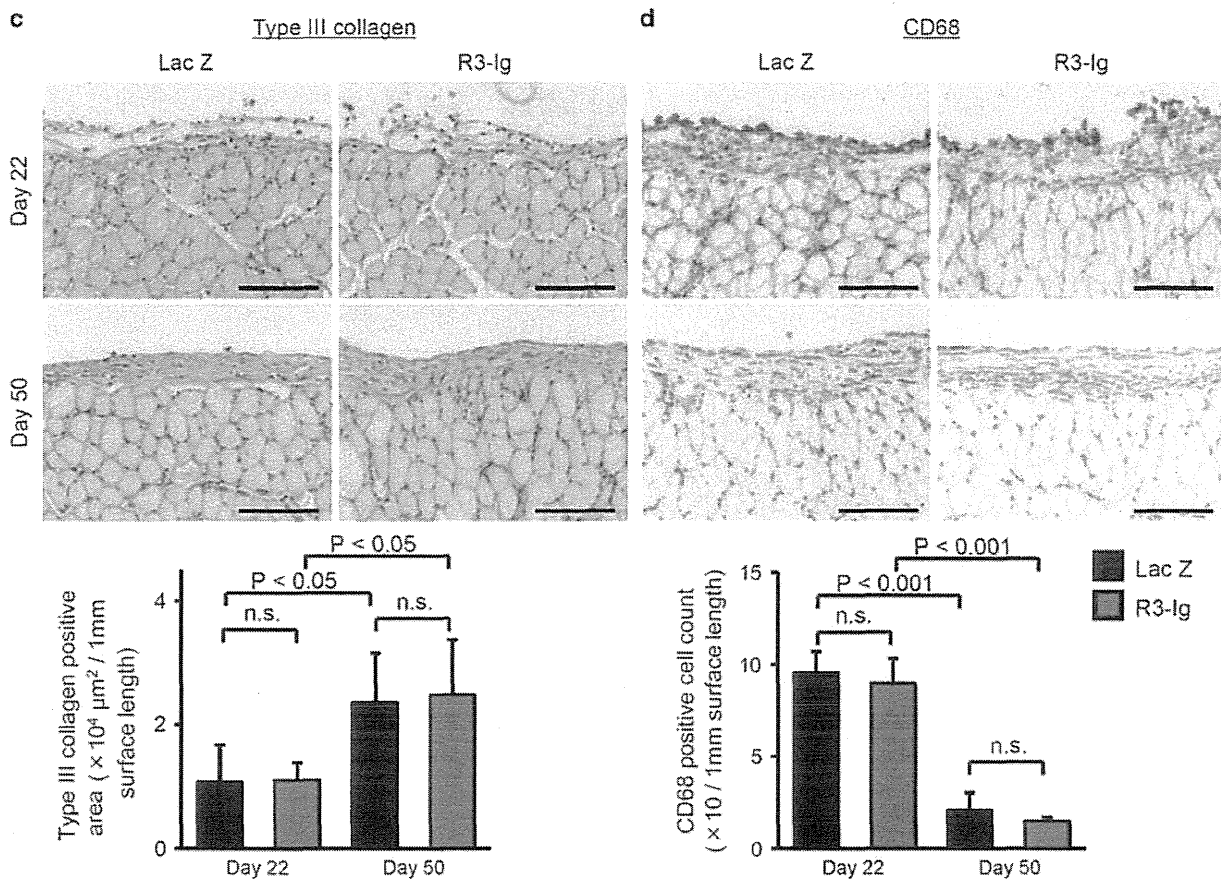


Figure 4 Continued.

analyses was similar between the Adeno-LacZ and Adeno-sVEGFR-3 groups (Figures 4b and 5e). Subsequently, we performed a conventional peritoneal equilibration test using a 4.25% glucose-based peritoneal dialysis fluid (4.25%G-peritoneal equilibration test, Dianeal) to assess peritoneal membrane transport. There was no difference in transport rates between the Adeno-LacZ and Adeno-sVEGFR-3 groups (Supplementary Figure 10a and b). On day 22, peritoneal inflammation associated with strong CD68-positive macrophage infiltration was shown (Figure 4d). It was thus considered that assessment of the peritoneal membrane function in mice was unsuitable under these conditions, as it is in human peritoneal dialysis patients with peritonitis.³⁴ We therefore re-assessed the peritoneal equilibration test after resolution of inflammatory changes in the peritoneal membranes. For this purpose, after development of lymphangiogenesis in MGO models on day 22, the mice were observed for 4 weeks to watch for reduction in peritoneal inflammation (Experiment 3, Supplementary Figure 2c). However, we had difficulty in performing the peritoneal equilibration test on day 50 because there were several adhesions in the peritoneal cavity due to inflammation in the peritoneum (Supplementary Figure 11a).

Therefore, to prevent adhesions and to reduce the peritoneal inflammation, we administered a low concentration (1.5%) of a glucose-based peritoneal dialysis fluid into the peritoneal cavity 5 days per week from day 22 to day 50 (Experiment 4, Supplementary Figure 2d).

Analysis of Pathology and Function in the Peritoneal Membrane on Day 50 After Administration of a 1.5% Glucose-Based Solution for 4 Weeks

We found that peritoneal inflammation was successfully reduced by administration of the 1.5% glucose-based peritoneal dialysis fluid into the peritoneal cavity for 4 weeks, which enabled performance of a peritoneal equilibration test on day 50 (Supplementary Figure 11b). Leakage of PGE2 into the effluent, COX-2 mRNA expression, CD68-positive macrophages, and mast cell infiltration in the diaphragm were reduced on day 50 compared with day 22 in the Adeno-LacZ and Adeno-sVEGFR-3 groups (Figures 4d and 7). On day 50, the lymphatic vessels that were suppressed on day 22 continued to be suppressed in the Adeno-sVEGFR-3 group, and both the lymphangiogenesis and neovascularization conditions were preserved from day 22 to day 50 (Figure 4a and b).

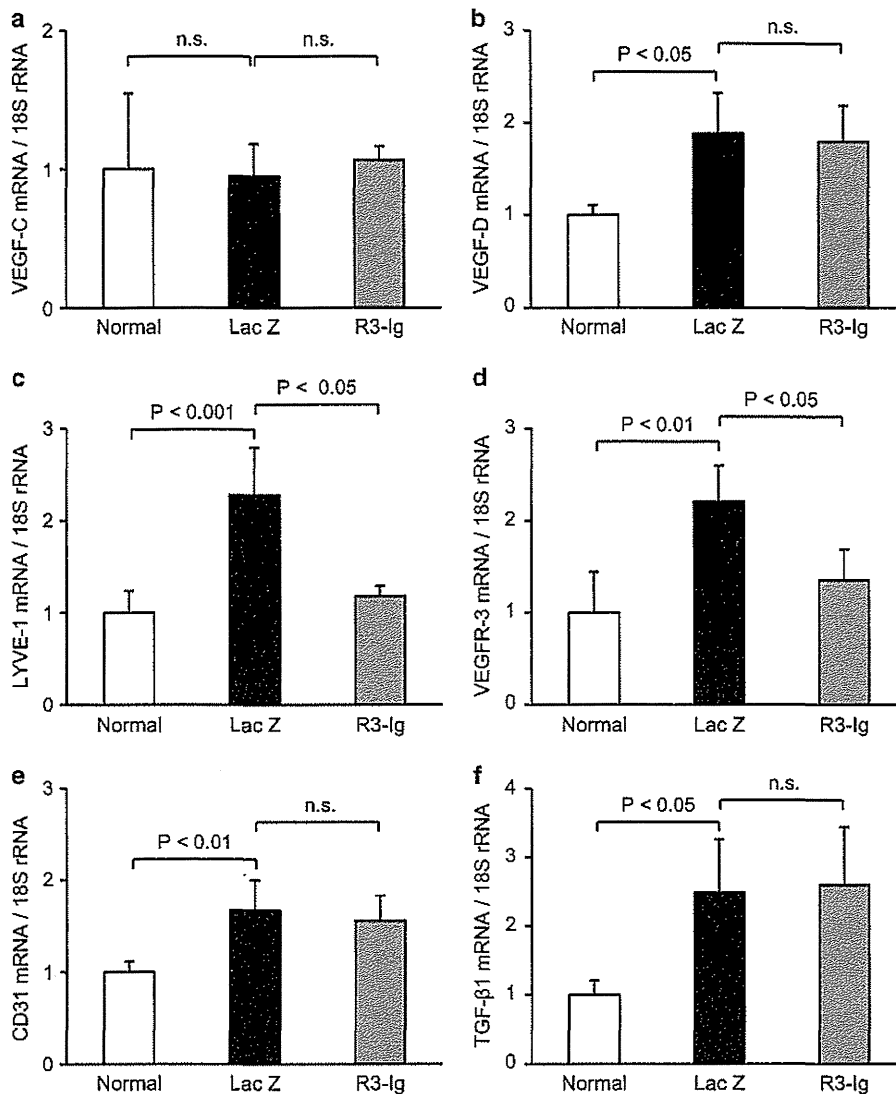


Figure 5 Quantitative PCR analysis of specific mRNA expression in the diaphragm of methylglyoxal mouse models indicated that adenovirus-sVEGFR-3 treatment suppressed lymphangiogenesis as assessed by LYVE-1 and VEGFR-3 mRNA expression; however, there was no difference between the Adeno-sVEGFR-3 and Adeno-LacZ groups in the expression of VEGF-C, -D, CD31, and TGF-β1 mRNA (Day 22). (a) VEGF-C, (b) VEGF-D, (c) LYVE-1, (d) VEGFR-3, (e) CD31, and (f) TGF-β1 mRNA expression in the diaphragms of the indicated mice. (each group, n=6). Lac Z, treatment with Adeno-LacZ; LYVE-1, lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1; NS, not significant; R3-Ig, treatment with Adeno-sVEGFR-3-Ig; sVEGFR-3, soluble vascular endothelial growth factor receptor-3; TGF-β, transforming growth factor-beta; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

Apparently, the progression of fibrosis as assessed by type III collagen expression was more advanced on day 50 compared with that on day 22; however, the extent of fibrosis was not different between the Adeno-sVEGFR-3 and Adeno-LacZ groups (Figure 4c). On day 50, we found a significant difference in fluid removal between the two groups in the 7.5% icodextrin peritoneal equilibration test (Figure 6a). This result indicates that the 7.5% icodextrin peritoneal equilibration test can assess fluid absorption via lymphatic vessels. In the 4.25%G-peritoneal equilibration test, we found a significant difference on day 22 between the control mice and

the MGO model mice in the ratio of dialysate glucose at 2 h dwell time to dialysate glucose at 0 h dwell time; however, there was no difference on day 50, suggesting that the low levels on day 22 may be due to vascular permeability with strong inflammation (Figure 7 and Supplementary Figure 10a). In addition, there was no difference in the ratio of dialysate glucose at 2 h dwell time to dialysate glucose at 0 h or in the dialysate to plasma ratio of creatinine between the groups (Supplementary Figure 10a and b), indicating that lymphatic vessels are not involved in the function of solute transport. Similar tendencies in pathological findings were

observed in the parietal peritoneal membrane by treatment with Adeno-sVEGFR-3 and Adeno-LacZ (Supplementary Figure 12). Amylase concentration in the effluent was not different between the two groups on day 22 or day 50 (Figure 6b).

VEGF-D Concentration in Human Peritoneal Effluent Correlated with the Peritoneal Membrane Transport Rate. VEGF-D and VEGFR-3 mRNA Expression was Increased in Human Peritoneal Biopsy Samples of Ultrafiltration Failure

In human peritoneal dialysis patients, VEGF-D concentration was correlated with the dialysate to plasma ratio of creatinine in the peritoneal dialysis effluent of samples dwelled for 4 h ($R=0.622$, $P<0.001$, Figure 8a). We further measured VEGF-D concentration in the overnight-dwelled peritoneal dialysis effluent of 83 patients; we found a positive correlation between the dialysate VEGF-D concentration and the dialysate to plasma ratio of creatinine ($R=0.516$, $P<0.001$, Figure 8b). We assessed the VEGF-D mRNA expression in the peritoneal membrane of human biopsy samples (Table 1). VEGF-D mRNA was significantly higher in the peritoneum of ultrafiltration failure patients than in the peritoneal membrane from patients on peritoneal dialysis without ultrafiltration failure or from patients with pre-dialysis uremia (Figure 8c). In ultrafiltration failure, VEGFR-3 and LYVE-1 mRNA expression was elevated compared with the other patients (Figure 8d and Supplementary Figure 13). VEGF-D was mainly detected in CD68-positive macrophages of peritoneal biopsy samples of ultrafiltration failure patients (Figure 8e), which was similar to observations in the animal models (Figure 3b and c).

DISCUSSION

In the majority of organs, one of the main functions of lymphatic vessels is to return fluid and macromolecules to the vascular system.^{35,36} In peritoneal dialysis, the net ultrafiltration volume at the end of an exchange equals the cumulative net transcapillary water transport minus the lymphatic absorption during the exchange;³⁷ therefore, control of lymphatic absorption is important to obtain higher drained volume. In a previous study using human materials and rat chlorhexidine gluconate models, we showed that lymphangiogenesis developed in the peritoneal cavity.⁵ In the present study, we demonstrated that lymphangiogenesis developed in rodent MGO models and found that lymphatic vessels grow in association with inflammatory changes, especially in the diaphragm. These findings and our previous studies⁵ indicate that lymphangiogenesis is a common feature in the peritoneal cavity, together with inflammation and fibrosis, and that lymphangiogenesis is more predominant in the diaphragm compared with that in the parietal peritoneal membrane. Interestingly, in the MGO model animals on day 22, VEGF-D was significantly increased in the diaphragms of mice ($P<0.01$, Figure 2, $P<0.05$, Supplementary Figure 5) and rats ($P<0.05$, Supplementary Figure 6); however, VEGF-C

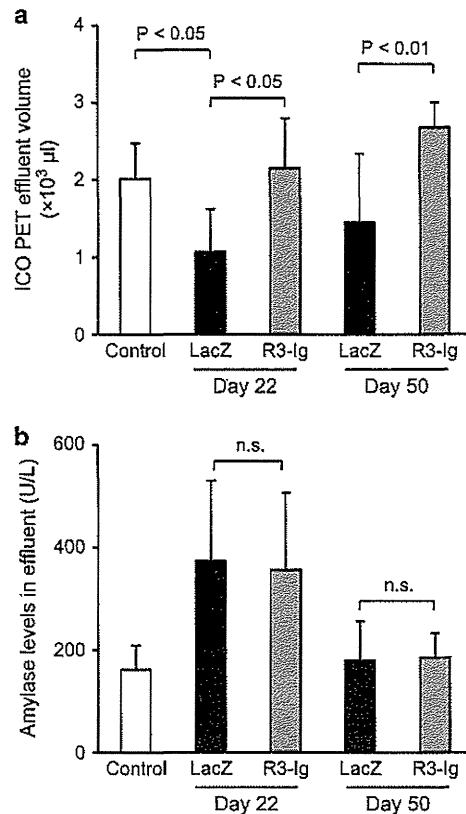


Figure 6 Analyses of peritoneal functions. Peritoneal equilibration test with a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis fluid can identify the upregulation and suppression of lymphangiogenesis. Peritoneal dialysis fluid containing 7.5% icodextrin (2000 μl) was intraperitoneally injected into control, Adeno-Lac Z, or Adeno-sVEGFR-3-Ig mice. Drained dialysate was collected 4 h after administration. (a) There was a difference in effluent volume between groups as detected by the 7.5% icodextrin peritoneal equilibration test, indicating that the 7.5% icodextrin peritoneal equilibration test can identify the suppression of lymphangiogenesis. (b) Amylase levels in the effluent were significantly increased on day 22; however, there was no difference between the groups on days 22 and 50. (each group, $n=6$). ICO PET, icodextrin peritoneal equilibration test; Lac Z, treatment with Adeno-LacZ; NS, not significant; R3-Ig, treatment with Adeno-sVEGFR-3-Ig; sVEGFR-3, soluble vascular endothelial growth factor receptor-3.

was not significantly upregulated (Figure 2, Supplementary Figures 5 and 6). This situation was different from that of the chlorhexidine gluconate models.⁵ In the chlorhexidine gluconate models of our previous studies, lymphangiogenesis was suppressed by COX-2 inhibitors; however, these drugs are not suitable for peritoneal dialysis patients in terms of preservation of residual renal function and are not suitable as specific inhibitors of lymphangiogenesis.⁵ VEGFR-3, a receptor for both VEGF-C and -D, is expressed by lymphatic endothelial cells and is upregulated in both MGO (Figure 2, Supplementary Figure 6) and chlorhexidine gluconate models;⁵ we therefore considered that VEGFR-3 is suitable as a target molecule to suppress lymphangiogenesis in the

peritoneal cavity. The effect of sVEGFR-3 on inhibition of VEGFR-3 activation was similar to that of the VEGFR-3 kinase inhibitor in cultured human lymphatic endothelial cells stimulated with recombinant VEGF-D (Supplementary Figures 1 and 14).

In our previous studies,⁵ we used immunofluorescence microscopy to detect the passage of fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran (molecular weight 2 000 000), which can only be absorbed through the lymphatic vessels in the diaphragm, and detected high FITC-dextran levels in the serum of the chlorhexidine gluconate models.⁵ However, these methods are not appropriate for peritoneal dialysis patients. Therefore, we tried to develop practical methods using a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution, which reflects lymphatic functions. Icodextrin is a glucose polymer osmotic agent that is used to promote sustained ultrafiltration during long peritoneal dialysis dwells.^{33,38} The disappearance of icodextrin from the peritoneal cavity was reported to be consistent with a constant rate of fluid transport from the peritoneal cavity, mainly via the lymphatics.³³ In our experiments, the drained volume of the 7.5% icodextrin peritoneal equilibration test identified the upregulation and suppression of lymphangiogenesis, even in the presence of inflammation on day 22 (Figure 6a). It has been reported that protein and solutions pass into the lymphatic capillaries without sieving¹⁴ because

they have anatomically discontinuous basal lamina and have gaps between the lymphatic endothelial cells.^{6,35} This finding is in agreement with there being no difference in glucose and creatinine transport rates between the conditions of suppression and lack of suppression of lymphangiogenesis (Supplementary Figure 10). In the 4.25% G-peritoneal equilibration test, the drained volume tended to be increased in the Adeno-sVEGFR-3 groups, but the difference *versus* the volume in the Adeno-LacZ group was not statistically significant (Supplementary Figure 10c). This result suggests that the 4.25% G-peritoneal equilibration test may be unsuitable for identifying the different states of lymphatic absorption. In the use of icodextrin solution in rodents, the reduction in recovery volume was shown to result from degradation of icodextrin by 10- to 25-fold higher levels of amylase compared with humans.^{39,40} The low drained volume in the 7.5% icodextrin peritoneal equilibration test on day 22 was probably therefore due to high amylase concentrations (Figure 6). We did not find any differences in amylase concentrations in peritoneal dialysis effluent between the Adeno-sVEGFR-3 and Adeno-LacZ groups (Figure 6b). We performed the 7.5% icodextrin peritoneal equilibration test for a short duration of 4 h, under which condition the removal of fluid from the circulation by the oncotic pressure of icodextrin solution may not be strongly affected. However,

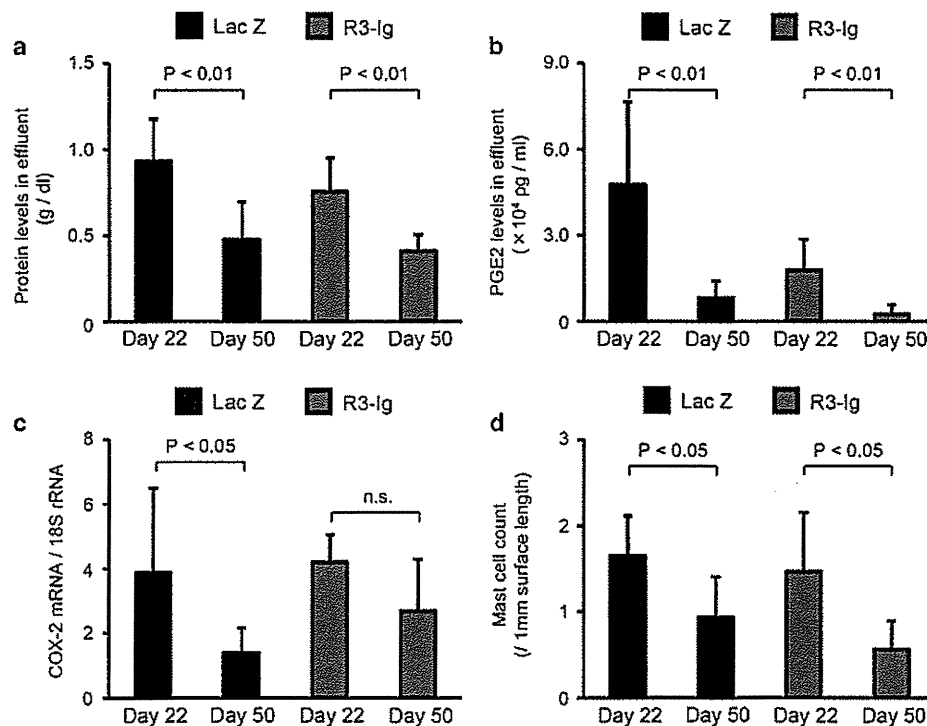


Figure 7 Peritoneal inflammation associated with protein and PGE2 leakage into peritoneal fluid. Increased expression of COX-2 mRNA and mast cells in diaphragms on day 22 was decreased on day 50 after peritoneal lavage. (a) Protein leakage into and (b) prostaglandin E2 (PGE2) in the peritoneal dialysis fluid. (c) COX-2 mRNA expression, and (d) the number of mast cells in the diaphragm. (each group, n=6). Lac Z, treatment with Adeno-LacZ; NS, not significant; R3-Ig, treatment with Adeno-sVEGFR-3-Ig.

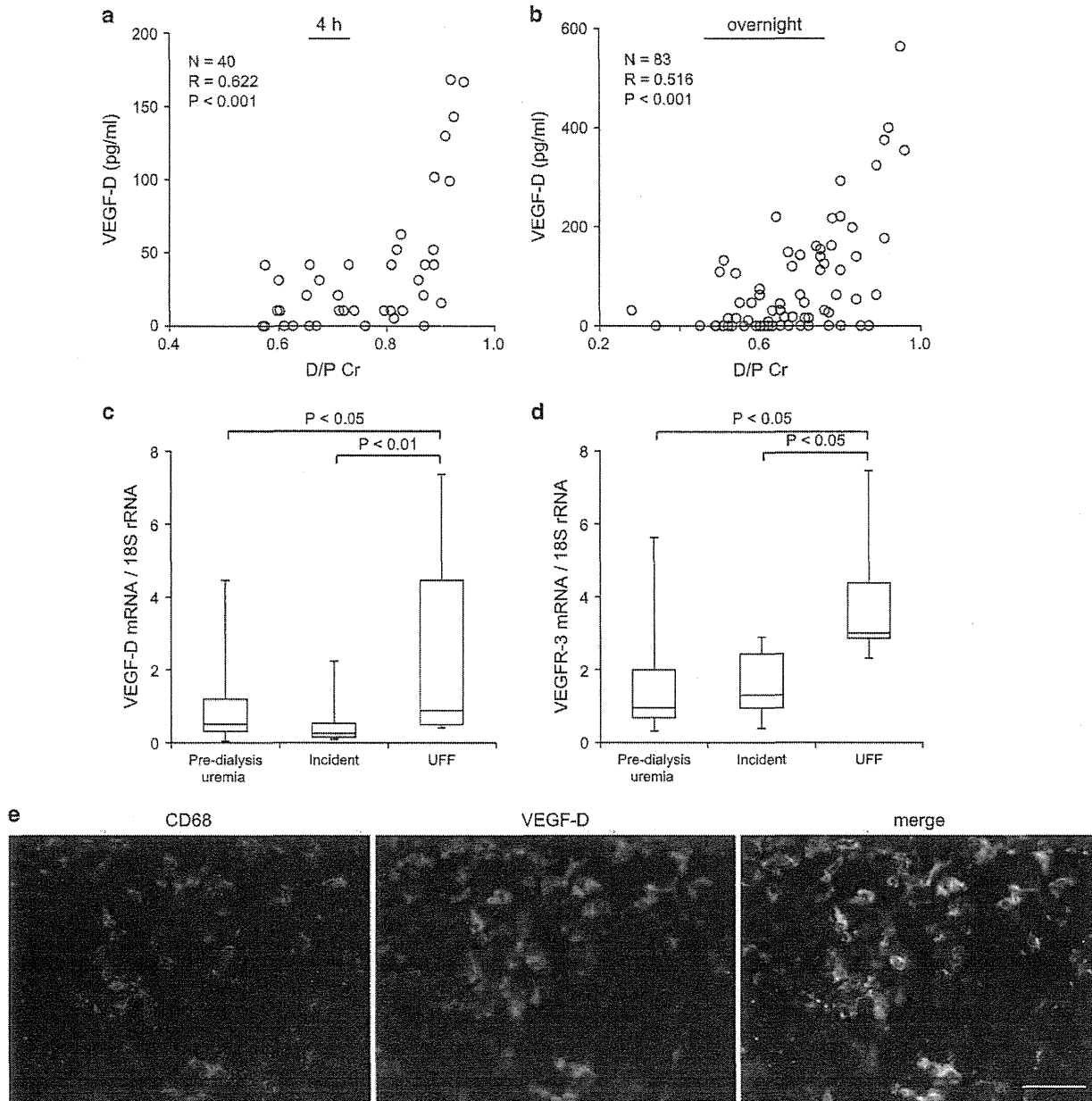


Figure 8 VEGF-D concentration in human peritoneal dialysis effluent correlated with the peritoneal transport rate (dialysate to plasma ratio of creatinine, D/P Cr). VEGF-D and VEGFR-3 mRNA levels were increased in ultrafiltration failure in human peritoneal biopsy samples. (a) Positive correlation between the VEGF-D concentration in the peritoneal dialysis effluent of samples dwelled for 4 h and the dialysate to plasma ratio of creatinine (D/P Cr). (b) Positive correlation between VEGF-D concentration in overnight-dwelled peritoneal dialysis effluent samples and the dialysate to plasma ratio of creatinine. VEGF-D (c) and VEGFR-3 (d) mRNA levels, as assessed using qRT-PCR, were significantly higher in patients with ultrafiltration failure than in patients with pre-dialysis uremia, or in patients in the incident group. (e) Double immunofluorescent analysis showed that VEGF-D is mainly expressed by macrophages in human peritoneal biopsy specimens of bacterial peritonitis. Scale bar, 50 μ m. qRT-PCR, quantitative reverse transcription-PCR; UFF, ultrafiltration failure; VEGF, vascular endothelial growth factor.

to determine whether these methods might be available for peritoneal dialysis patients, future detailed studies, including studies of optimal conditions, are necessary.

We successfully evaluated peritoneal membrane function after peritoneal rest with lavage for reduction of

inflammation. These results suggest that peritoneal lavage before removal of the peritoneal dialysis catheter after prolonged peritoneal dialysis treatment⁴¹ may be useful to prevent adhesions that could lead to encapsulating peritoneal sclerosis.

In MGO model animals, VEGF-D that is expressed mainly by macrophages is a key growth factor for lymphangiogenesis in the peritoneal cavity, especially in the diaphragm (Figures 2b and 3b, c and Supplementary Figure 6). In cultured macrophages and fibroblasts, VEGF-D has been reported to be increased by PGE₂,⁴² which was elevated in the effluent of MGO model mice (Figure 7), and by inflammatory cytokines.⁴³ In contrast to VEGF-C, VEGF-D was down-regulated by TGF- β .⁴⁴ We have reported that mesothelial cells strongly express VEGF-C,⁵ however, VEGF-D was not expressed by mesothelial cells in the MGO model mice or in cultured human mesothelial cells (Figure 3d and e). These instances of expression and regulation of VEGF-D are different from those of VEGF-C. We are the first to report that VEGF-D is increased in the human peritoneal membrane and in the peritoneal dialysis effluent with ultrafiltration failure (Figure 8). These data indicate that VEGF-D is involved in lymphangiogenesis in human peritoneal dialysis patients.

In summary, lymphatic absorption is a common feature associated with peritoneal inflammation and fibrosis, and VEGF-D is involved in the development of lymphangiogenesis. VEGFR-3 is a new target to increase net ultrafiltration by suppressing lymphatic absorption.

Supplementary Information accompanies the paper on the Laboratory Investigation website (<http://www.laboratoryinvestigation.org>)

ACKNOWLEDGMENTS

We express our gratitude to Mr Norihiko Suzuki, Ms Naoko Asano, Ms Keiko Higashide, and Ms Yuriko Sawa (Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Nagoya University, Nagoya, Japan) for their technical assistance. We also thank Dr Makoto Mizutani (Handa Municipal Hospital, Handa, Japan), Dr Isao Ito (Yokkaichi Municipal Hospital, Yokkaichi, Japan), Dr Hirotake Kasuga (Nagoya Kyoritsu Hospital, Nagoya, Japan), Dr Takeyuki Hiramatsu (Kounan-Kousei Hospital, Kounan, Japan), and Dr Masanobu Horie (Daiyukai-Daiichi Hospital, Ichinomiya, Japan) for collecting peritoneum samples from the peritoneal dialysis patients. We also express our gratitude to Professor Kari Alitalo (University of Helsinki, Helsinki, Finland) and Dr Hajime Kubo (Kyoto University, Kyoto, Japan, currently working at Tanabe Mitsubishi Pharma Corporation, Osaka, Japan), and Vegenics Pty Limited (a subsidiary of Circadian Technologies Limited, Australia) for providing Adeno-VEGFR-3, and also Professor Alitalo and Dr Kubo for discussing the Adeno-sVEGFR-3 treatment and this manuscript. This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture, Japan (YI # 20590972), the 2013 research grant from the Aichi Kidney Foundation (T Terabayashi and YI), and the Japanese Association of Dialysis Physicians, Grant 2013-15 (YI). This study was also supported in part by a Grant-in-Aid for Progressive Renal Diseases Research, Research on Rare and Intractable Disease, from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

DISCLOSURE/CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

- Mizuno M, Ito Y, Tanaka A *et al*. Peritonitis is still an important factor with withdrawal from peritoneal dialysis therapy in the Tokai area of Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:727-737.
- Kawaguchi Y, Ishizaki T, Imada A *et al*. Searching for the reasons for drop-out from peritoneal dialysis: a nationwide survey in Japan. *Perit Dial Int* 2003;23 Suppl 2:S175-S177.

- Williams JD, Craig KJ, Topley N *et al*. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:470-479.
- Mateijsen MA, van der Wal AC, Hendriks PM *et al*. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999;19:517-525.
- Kinashi H, Ito Y, Mizuno M *et al*. TGF- β 1 promotes lymphangiogenesis during peritoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1627-1642.
- Sakamoto I, Ito Y, Mizuno M *et al*. Lymphatic vessels develop during tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 2009;75:828-838.
- Suzuki Y, Ito Y, Mizuno M *et al*. Transforming growth factor- β induces vascular endothelial growth factor-C expression leading to lymphangiogenesis in rat unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2012;81:865-879.
- Lee AS, Lee JE, Jung YJ *et al*. Vascular endothelial growth factor-C and -D are involved in lymphangiogenesis in mouse unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2013;83:50-62.
- Smit W, Schouten N, van den Berg N *et al*. Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Perit Dial Int* 2004;24:562-570.
- Sampimon DE, Coester AM, Struijk DG *et al*. The time course of peritoneal transport parameters in peritoneal dialysis patients who develop encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:291-298.
- Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A *et al*. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 1990;38:495-506.
- Fusslinger A, zur Nieden S, Grabensee B *et al*. Peritoneal fluid and solute transport: influence of treatment time, peritoneal dialysis modality, and peritonitis incidence. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1055-1060.
- Krediet RT. The effective lymphatic absorption rate is an accurate and useful concept in the physiology of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004;24:309-313 discussion 316-307.
- Flessner M. Effective lymphatic absorption rate is not a useful or accurate term to use in the physiology of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004;24:313-316.
- Hirahara I, Kusano E, Yanagiba S *et al*. Peritoneal injury by methylglyoxal in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:380-392.
- Hirahara I, Ishibashi Y, Kaname S *et al*. Methylglyoxal induces peritoneal thickening by mesenchymal-like mesothelial cells in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:437-447.
- Kitamura M, Nishino T, Obata Y *et al*. Epigallocatechin gallate suppresses peritoneal fibrosis in mice. *Chem Biol Interact* 2012;195:95-104.
- Nakayama K, Nakayama M, Iwabuchi M *et al*. Plasma alpha-oxoaldehyde levels in diabetic and nondiabetic chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2008;28:871-878.
- He Y, Kozaki K, Karpanen T *et al*. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:819-825.
- He Y, Rajantie I, Pajusola K *et al*. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. *Cancer Res* 2005;65:4739-4746.
- Yang H, Kim C, Kim MJ *et al*. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-3 suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in bladder cancer. *Mol Cancer* 2011;10:36.
- Kim YL, Kim SH, Kim JH *et al*. Effects of peritoneal rest on peritoneal transport and peritoneal membrane thickening in continuous ambulatory peritoneal dialysis rats. *Perit Dial Int* 1999;19(Suppl 2):S384-S387.
- Mizutani M, Ito Y, Mizuno M *et al*. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) is increased in peritoneal dialysis patients with high peritoneal solute transport rate. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F721-F733.
- Nishimura H, Ito Y, Mizuno M *et al*. Mineralocorticoid receptor blockade ameliorates peritoneal fibrosis in new rat peritonitis model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1084-F1093.
- Makinen T, Jussila L, Veikkola T *et al*. Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3. *Nat Med* 2001;7:199-205.

26. Twardowski ZJ. The fast peritoneal equilibration test. *Semin Dial* 1990;3:141–142.
27. Honda K, Hamada C, Nakayama M *et al*. Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:720–728.
28. Takei Y, Kadomatsu K, Yuzawa Y *et al*. A small interfering RNA targeting vascular endothelial growth factor as cancer therapeutics. *Cancer Res* 2004;64:3365–3370.
29. Yung S, Li FK, TM C. Peritoneal mesothelial cell culture and biology. *Perit Dial Int* 2006;26:162–173.
30. Stylianou E, Jenner LA, Davies M *et al*. Isolation, culture and characterization of human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 1990;37:1563–1570.
31. Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S *et al*. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci* 2004;95:32–39.
32. Nykanen AI, Sandelin H, Krebs R *et al*. Targeting lymphatic vessel activation and CCL21 production by vascular endothelial growth factor receptor-3 inhibition has novel immunomodulatory and antiarteriosclerotic effects in cardiac allografts. *Circulation* 2010;121:1413–1422.
33. Moberly JB, Mujais S, Gehr T *et al*. Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:S23–S33.
34. Peritoneal Dialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48:S91–S175.
35. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell* 2010;140:460–476.
36. Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 2005;438:946–953.
37. Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z *et al*. Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Invest* 1987;80:1311–1316.
38. Johnson DW, Agar J, Collins J *et al*. Recommendations for the use of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2003;8:1–7.
39. Garcia-Lopez E, Pawlaczyk K, Anderstam B *et al*. Icodextrin metabolism and alpha-amylase activity in nonuremic rats undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007;27:415–423.
40. Pawlaczyk K, Garcia-Lopez E, Kuzlan-Pawlaczyk M *et al*. The effect of icodextrin-based solutions on peritoneal transport in rats undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001;21(Suppl 3):S359–S361.
41. Yamamoto T, Nagasue K, Okuno S *et al*. The role of peritoneal lavage and the prognostic significance of mesothelial cell area in preventing encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2010;30:343–352.
42. Hosono K, Suzuki T, Tamaki H *et al*. Roles of prostaglandin E2-EP3/EP4 receptor signaling in the enhancement of lymphangiogenesis during fibroblast growth factor-2-induced granulation formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1049–1058.
43. Watari K, Nakao S, Fotovati A *et al*. Role of macrophages in inflammatory lymphangiogenesis: Enhanced production of vascular endothelial growth factor C and D through NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;377:826–831.
44. Cui Y, Osorio JC, Riquez C *et al*. Transforming growth factor- β 1 downregulates vascular endothelial growth factor-D expression in human lung fibroblasts via JNK signaling pathway. *Mol Med* 2014;20:120–134.

腎代替療法 (透析・移植) の適応と療法選択

伊藤恭彦* 鈴木聡**

キーワード● 包括的腎代替療法, 血液透析, 腹膜透析, 腎移植

■ はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) が進行し, 末期腎不全 (end-stage renal disease ; ESRD) に至ると, 生命維持のために腎代替療法 (renal replacement therapy ; RRT) が必要となる。RRT には, 透析療法 [血液透析 (hemodialysis ; HD), 腹膜透析 (peritoneal dialysis ; PD)] と腎移植 (生体腎移植, 献腎移植) がある。

わが国で慢性透析療法を受けている患者総数は 2013 年末現在の統計調査で, 31 万 4,180 人 (HD 97.1%, PD 2.9%) であり (図 1), これは国民 405 人に対し 1 人に相当する¹⁾。1 年間の新規透析導入者数は 3 万 8,024 人で, 慢性透析患者数は前年より 4,173 人増加しており, 緩やかとなってきているが依然増加の一途を辿っている。

一方, 腎移植は 2012 年の 1 年間で, 1,610 例 [生体腎移植 1,417 例 (88.0%), 献腎移植 193 例 (12.0%)] が施行されており, 前年より生体腎は増加, 献腎は減少している²⁾。

本稿では, これら各 RRT の特徴と適応ならびに RRT の治療選択について述べる。

■ RRT の特徴と適応

1. 腎移植

腎移植は, 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がある。わが国では献腎移植が少ないために生体腎移植の占める割合が高い。日本での生体腎移植は 1964 年に第 1 例が施行された。その後, 免疫抑制薬としてシクロスポリン (1983 年), タクロリムス (1993 年), ミコフェノール酸モフェチル (1999 年), バシリキシマブ (2002 年) 等が使用できるようになり, 夫婦間など非血縁間の移植や ABO 血液型不適合移植の件数が増加した。移植成績もきわめて良好となり, 2000 年以降の生体腎 5 年生着率は 91.0% となっている²⁾。

献腎移植希望者は臓器移植ネットワークに登録が必要であるが, 平均待機期間は 15 年である。生体腎移植の適応基準は, 日本移植学会の生体腎移植ガイドライン (表 1)³⁾ に示されており, 生体腎ドナーは親族 (6 親等以内の血族, 配偶者と 3 親等以内の姻族) に限定することが倫理指針で定められている。

近年では, 最初の RRT が透析療法を経ない腎移植である先行的腎移植 (preemptive kidney

Indication and shared decision making of renal replacement therapy

*Yasuhiko Ito : Department of Renal Replacement Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine, **Satoshi Suzuki : Department of Nephrology, Kainan Hospital/Blood Purification Center, Kainan Hospital

*名古屋大学大学院医学系研究科教授 (腎不全総合治療学), **JA 愛知厚生連海南病院腎臓内科代表部長兼血液浄化センター長

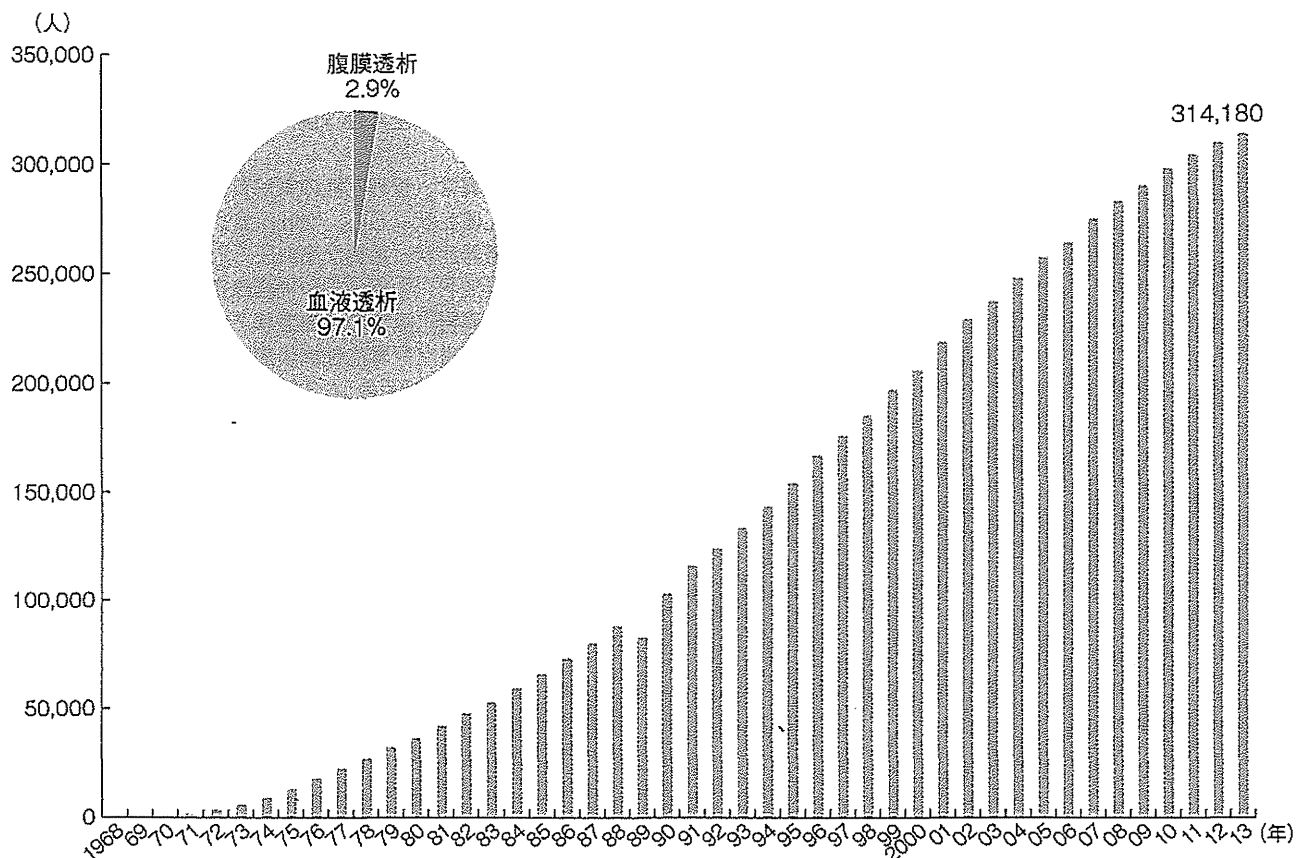


図1 慢性透析患者数の推移

(日本透析医学会統計調査委員会：図説 わが国の慢性透析療法の現況、2013年12月31日現在より引用)

transplantation ; PEKT)の予後が良く、症例数が増加している(本誌2326ページ「先行的腎移植」参照)。

2. HD

HDは、最も多く実施されているRRTであり、1967年に保険収載されてから40年余りでの技術進歩は著しく、その治療成績は国際的に見ても最高のレベルにあり、2013年末現在の最長透析歴は45年7か月である¹⁾。HDを行うにあたりバスキュラーアクセス(シャント)手術が必要である。週に3回4~5時間かけて血液を体外循環し透析を行うため、透析間の水分や食事制限は重要である。長期透析の合併症として透析アミロイドーシスがあるが、この対策に血液透析濾過(hemodiafiltration ; HDF)も行われる。

HDは体外循環を必要とするため循環動態の

不安定な低心機能患者では不適となることがある。わが国の透析導入基準は、厚生科学研究腎不全医療研究事業研究により作成されたもの(表2)⁴⁾が長らく使用され、優れた導入基準として評価されてきたが、各RRTにおける最良の開始時期設定の必要性やCKDの概念が普及し、2013年に日本透析医学会から「維持血液透析ガイドライン：血液透析導入」が作成された(図2)⁵⁾。

新しいHDの治療形態として、1998年に保険収載された在宅血液透析(home hemodialysis ; HHD)があり、これは自宅に透析装置を設置し、家人など介助者の助けを借りて透析を行う方法である。頻回HDや長時間HDが行えるため、従来の週3回の施設透析に比し生存率が改善する、献腎移植とほぼ同等の予後になる等の報告がされている^{6,7)}。しかしながら、対象者

表1 生体腎移植ガイドライン

- I. 腎移植希望者（レシピエント）適応基準
 1. 末期腎不全患者であること
透析を続けなければ生命維持が困難であるか、または近い将来に透析に導入するの必要に迫られている保存期慢性腎不全である
 2. 全身感染症がないこと
 3. 活動性肝炎がないこと
 4. 悪性腫瘍がないこと
- II. 腎臓提供者（ドナー）適応基準
 1. 以下の疾患または状態を伴わないこととする
 - a. 全身性の活動性感染症
 - b. HIV 抗体陽性
 - c. クロイツフェルト・ヤコブ病
 - d. 悪性腫瘍（原発性脳腫瘍および治癒したと考えられるものを除く）
 2. 以下の疾患または状態が存在する場合は、慎重に適応を決定する
 - a. 器質的腎疾患の存在（疾患の治療上の必要から摘出されたものは移植の対象から除く）
 - b. 70歳以上
 3. 腎機能が良好であること

（日本移植学会：生体腎移植ガイドライン、平成20年5月18日より引用）

に合併症がないことや自己管理ができることが必要条件であり、初期費用や教育時間が必要である点から、2013年末全国で461名(0.1%)にとどまっている¹⁾。長期合併症予防を目的とした自己管理が可能な透析者、すなわち腎移植が実施できない若い透析者が良い適応になると考える。

3. PD

PDは、腹腔内に透析液を一定時間貯留する治療法で、1984年に保険収載された。治療形態による違いから、1日3~4回透析液のバッグ交換を行うCAPD（continuous ambulatory peritoneal dialysis）と夜間就寝中に自動腹膜灌流装置を用いるAPD（automated peritoneal dialysis）に分類されるが、APD療法の普及が進み、全PD患者の約40%となっている。PDを行うにあたりPDカテーテル留置手術が必要である。PDは連日行う緩徐な透析であり、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。

表2 慢性腎不全透析導入基準

- I. 臨床症状
 1. 体液貯留（全身性浮腫、高度の低タンパク血症、肺水腫）
 2. 体液異常（管理不能の電解質・酸塩基平衡異常）
 3. 消化器症状（悪心、嘔吐、食思不振、下痢など）
 4. 循環器症状（重篤な高血圧、心不全、心包炎）
 5. 神経症状（中枢・末梢神経障害、精神障害）
 6. 血液異常（高度の貧血症状、出血傾向）
 7. 視力障害（尿毒症性網膜症、糖尿病性網膜症）
 これら1~7小項目のうち3個以上のものを高度（30点）、2個を中等度（20点）、1個を軽度（10点）とする。
- II. 腎機能

血清クレアチニン (mg/dL) [クレアチニンクリアランス (mL/分)]	点数
8以上 [10未満]	30
5~8未満 [10~20未満]	20
3~5未満 [20~30未満]	10

- III. 日常生活障害度

尿毒症症状のため起床できないものを高度（30点）、日常生活が著しく制限されるものを中等度（20点）、通勤、通学あるいは家庭内労働が困難となった場合を軽度（10点）

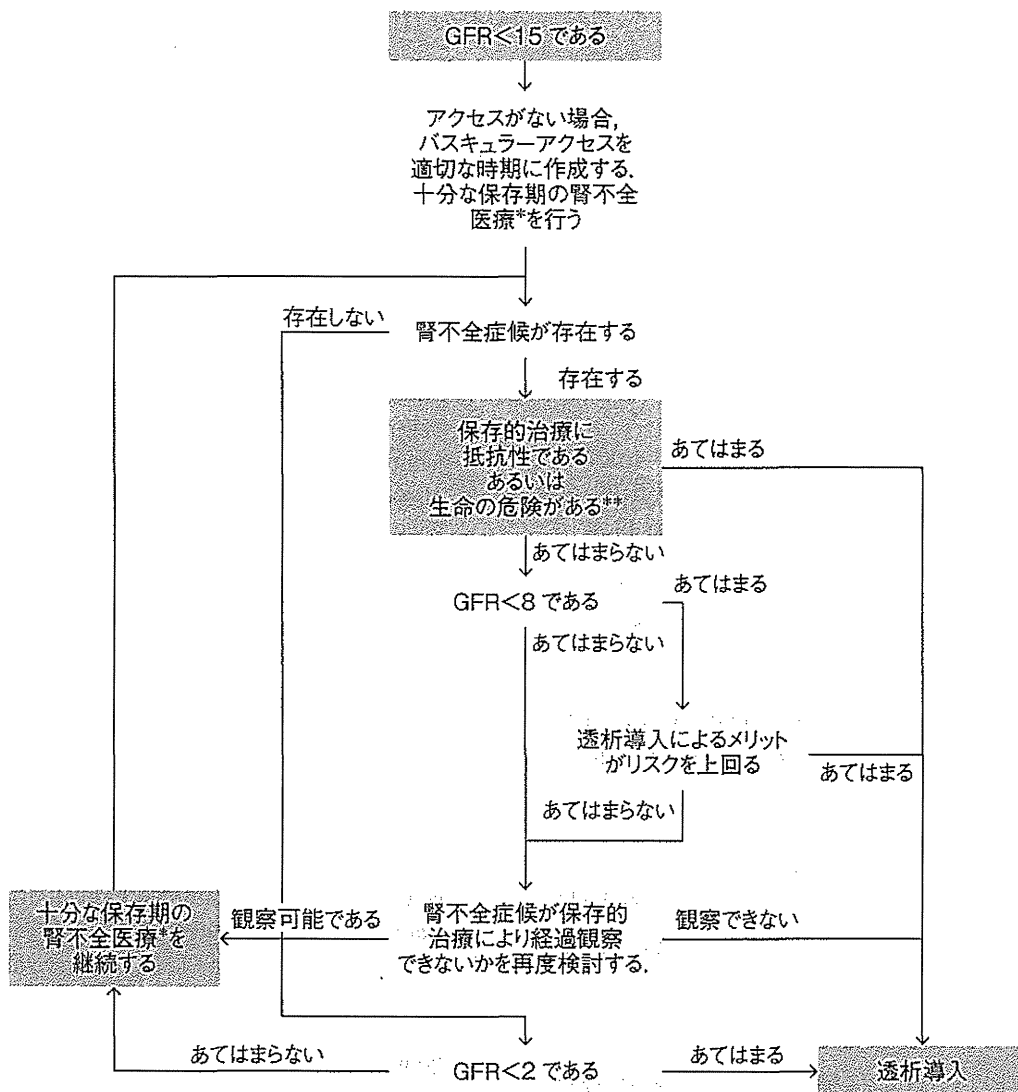
上記のI.臨床症状、II.腎機能、III.日常生活障害度の点数が合計して60点以上を透析導入とする。

注：年少者（10歳以下）、高齢者（65歳以上）、全身性血管合併症のあるものについては10点を加算

（平成3年度厚生科学研究費補助金腎不全医療研究事業研究報告書、平成4年3月；125-132より引用）

腹腔や腹壁に治療すべき疾患が存在している場合はPDが不適となることがある。在宅治療という点で、就学者や就労者、交通弱者や高齢者はPDの良い適応となりうる。PDの導入基準としては、先述の透析導入基準（表2）⁴⁾が使用されていたが、2009年に日本透析医学会から「腹膜透析ガイドライン」が作成され⁵⁾、CKDステージ5（糸球体濾過量；GFR 15.0mL/分/1.73m²未満）の患者で治療に抵抗性の腎不全症候が出現した場合、透析導入を考慮し、GFR 6.0mL/分/1.73m²未満の場合は透析導入を推奨するとされている。

長期にPDを行うと腹膜が劣化し、重篤な癒着性イレウスに至る被嚢性腹膜硬化症を起こすため、治療期間は5~7年にされることが多い。



*多職種による包括的な医療を指す

**高カリウム血症、うつ血性心不全の存在、高度アシドーシス、尿毒症による脳症、心膜炎など

図2 血液透析導入の判断

(日本透析医学会：日透析医学会誌 2013；46：1138 より引用)

われわれは名古屋大学関連施設レジストリーを行いPDの問題点を検証し、感染性腹膜炎が治療年数にかかわらず離脱の大きな理由になっている点を確認した。医師・スタッフ教育を展開することで当名古屋地区における感染性腹膜炎の発生率は減少し、発症した際の治療も適切に実施されるようになり、この問題点は克服されようとしている⁹⁾。

☐ RRT の治療選択

RRTには多様な選択肢があり、長期予後を良

好に確保するためにはおのおのの療法を組み合わせることが重要であり、包括的腎代替療法として受け入れられている(図3)¹⁰⁾。残腎機能を保持するために最初の透析としてHDでなくPDから始める「PD first」という概念も提唱されている。またPDの治療効率が低下した際に、週に一度程度HDを加えて透析効率を確保する「PD-HD併用療法」が2010年に保険収載された。

2013年末現在、わが国の透析施設数は4,264施設あるが¹⁾、全施設においてPDが行われて

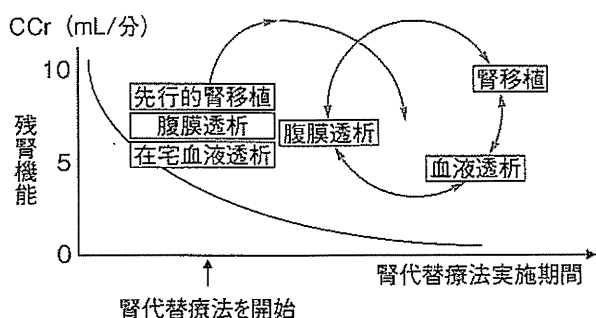


図3 包括的腎代替療法

(Nesrallah G, et al: *Hemodial Int* 2006; 10: 143-151 より引用)

いるわけではない。腎移植に関しても年間20件以上の腎移植を行っている施設は20以下である。以前実施された透析医療機関を対象としたRRTの情報提供に関するアンケート調査で、インフォームドコンセントの質と量を「満たす」とした回答率は、HD 80.8%, PD 49.8%, 腎移植 32.5% であり、自施設で行っている治療情報に関しては十分に提供するものの経験がない治療法に関しては不十分であるという傾向が明らかにされた¹¹⁾。RRTについて偏りのない情報が提示されなければ、患者は自身に合った適切な治療選択をすることはできない。

RRT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に関する冊子やDVDが配布されている¹²⁾。RRTに関して患者に情報を提供するタイミングは、進行性に腎機能の障害が見られGFR 15~30mL/分/1.73m²に至った時点が推奨されており⁹⁾、CKDとRRTについての患者教育は、医療チームとして実施し、患者から十分な情報を収集したうえで、患者が意思決定する過程を共有して尊重することが重要である¹³⁾。

■ おわりに

3つのRRT(HD, PD, 腎移植)についての特徴と適応ならびに治療選択について述べた。日

本のHD療法の質が高い点は、だれもが認めるところであるが、進化する3つのRRTをよりバランス良く使用することが求められる時代となっている。CKD患者が自身にとって最適なRRTを選択できるように支援することは医療者の使命であると考え。

..... 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：図説 わが国の慢性透析療法の現況. 2013年12月31日現在. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 2) 日本移植学会：臓器移植ファクトブック 2013. <http://www.asas.or.jp/jst/pro/pro8.html>
- 3) 日本移植学会：生体腎移植ガイドライン. 平成20年5月18日. <http://www.asas.or.jp/jst/pro/pro3.html>
- 4) 川口良人：透析導入ガイドラインの作成に関する研究. 平成3年度厚生科学研究費補助金腎不全医療研究事業(総合班長：三村信英)研究報告書. 平成4年3月; 125-132.
- 5) 日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン：血液透析導入. 日透析医学会誌 2013; 46: 1107-1155.
- 6) Nesrallah GE, Lindsay RM, Cuerden MS, et al: Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 696-705.
- 7) Pauly RP, Gill JS, Rose CL, et al: Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2915-2919.
- 8) 日本透析医学会：2009年版日本透析医学会腹膜透析ガイドライン. 日透析医学会誌 2009; 42: 285-315.
- 9) Mizuno M, Ito Y, Tanaka A, 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.
- 10) Nesrallah G, Mendelssohn DC: Modality options for renal replacement therapy: The integrated care concept revisited. *Hemodial Int* 2006; 10: 143-151.
- 11) 中野広文, 古賀祥嗣, 中元秀友他：末期慢性腎不全に対する腎代替療法の情報提供に関するアンケート調査. 日腎会誌 2006; 48: 658-663.
- 12) 日本腎臓学会, 日本透析医学会, 日本移植学会他：腎不全治療選択とその実際. 2014年9月. <http://www.jsn.or.jp/academicinfo/sbook.php>
- 13) 日本透析医学会：維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言. 日透析医学会誌 2014; 47: 269-285.

特集 最新の腎疾患診療とその展望

8. わが国における腎代替療法の現状と課題

伊藤 恭彦*¹⁾・鈴木 康弘*²⁾
水野 正司*³⁾・松尾 清一*⁴⁾

腎代替療法は、新たな時代を迎えている。血液透析 (HD) 療法では、短時間頻回透析、在宅透析といった新しい治療体系が導入され、腎移植では免疫抑制療法の進歩から血液型の異なる夫婦間移植が可能となり、その数は増加している。今日、導入透析患者の平均年齢は 69 歳になり、導入のピークの年齢層は 75 ~ 80 歳と、高齢者の占める割合が顕著になった。それに伴い通院困難な HD 患者は増え、透析のために長期入院を余儀なくされる場合も少なくない。高齢透析患者の QOL (quality of life) の改善、医療経済への負担の軽減を考えると、在宅治療の腹膜透析はその一策と考える。穏やかな透析療法である腹膜透析は、高齢者には適する点が多い。このためには、地域における高齢者サポート体制の確立が重要と考える。

1. はじめに
～わが国における
腎代替療法の現況～

本邦における慢性維持透析患者数は現在 31 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、2013 年 12 月 31 日現在の慢性維持透析患者総数は 314,180 人であり、その内訳は血液透析 (HD) が 304,935 人 (97.1%)、腹膜透析 (PD) が 9,245 人 (2.9%) である¹⁾。1 年間の透析導入患者総数は 38,024 人であり、慢性維持透析患者総数は 7,316 人増加しており、緩やかとなってきているが、依然として年々増加の一途を辿っている。(図 1)。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 : 67.2 歳)、糖尿病 (導入割合 : 43.8%) 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 2)。

2. 腎臓移植

日本の腎移植は、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。2013 年の国内での腎移植件数は、生体腎移植 1,431 例、献腎移植 155 例、合計 1,586 例が施行されており²⁾、2013 年の合計 1,610 例とほぼ同数となっている。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。夫婦間移植は、2011 年には生体腎移植の約 40% を占めることとなった。近年では、透析療法を経験しないで最初の腎代替療法が腎移植である先行的腎移植 (preemptive kidney transplantation : PEKT/PKT) が、

*名古屋大学大学院医学系研究科腎不全システム治療学寄附講座・腎臓内科

¹⁾ 教授 (いとう・やすひこ) ²⁾ (すずき・やすひろ) ³⁾ 准教授 (みずの・まさし) ⁴⁾ 教授 (まつお・せいいち)

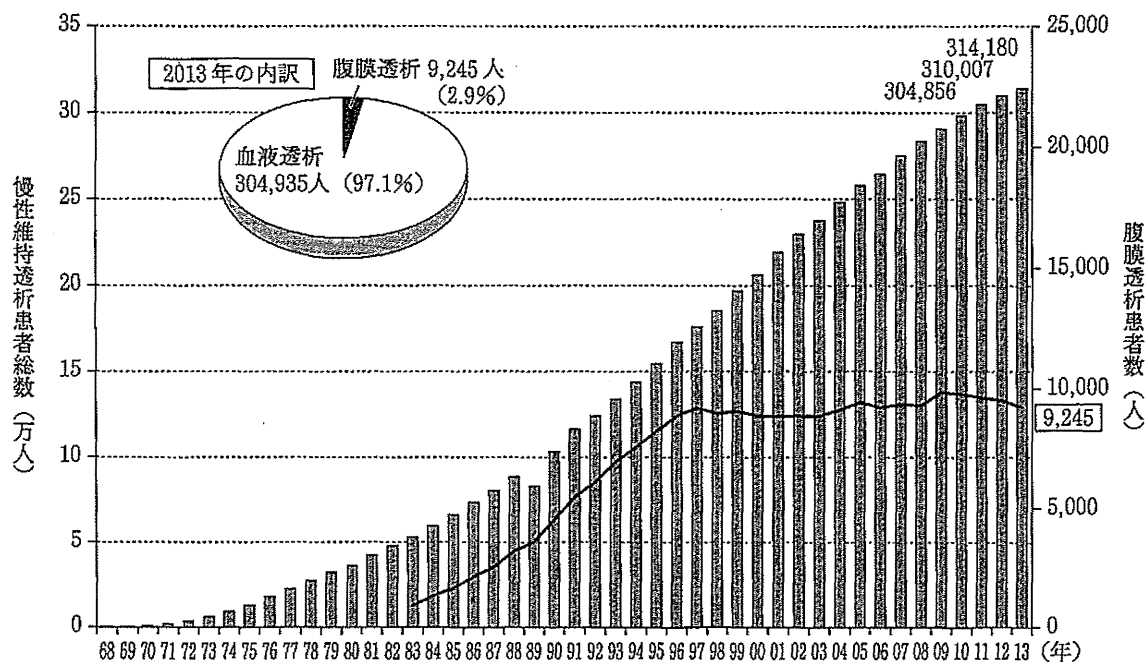


図1 慢性透析患者数の推移

わが国の慢性維持透析患者総数は依然増加し、血液透析に依存しているのが特徴である。

(文献1より)

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、急速に伸び、2013年では生体腎移植の約40%となった。また、このPEKT/PKTの登録も2012年7月より開始となっている。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、2013年は待機者12,757人に対して155人の腎移植が施行されたのみであり、また待機日数の長い高齢者の割合が多くなってきていることが問題となっている²⁾。

3. 血液透析 (hemodialysis : HD)

HDは、最も信頼される腎代替え用法として本邦に定着し、その質は世界で最も高いとされている。1980年代、勤労者のために増えた夜間透析は、1990年を境として透析人口全体に占める割合が減少し、2013年末には13.2%となった。(図3)。このことは、透析患者の高齢化に従い、夜間透析のニーズが減少傾向にあることを示している³⁾。新しいHDの治療形態として、在宅HDが

導入された。2013年末では全国で461人(0.1%)に留まっているが、増加傾向にある。在宅HDでは短時間連日透析が実施可能なため、海外からは、従来の週3回のHDと比較して、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、左室肥大抑制が可能になる、QOL (quality of life) が改善する、生存率が改善する、献腎移植とほぼ同等の予後になる等の報告が見られる^{3)~7)}。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。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、すなわち腎移植が実施できない若い透析患者が良い適応になると考える。

4. 腹膜透析 (peritoneal dialysis : PD)

PDには治療形態による違いから分類される

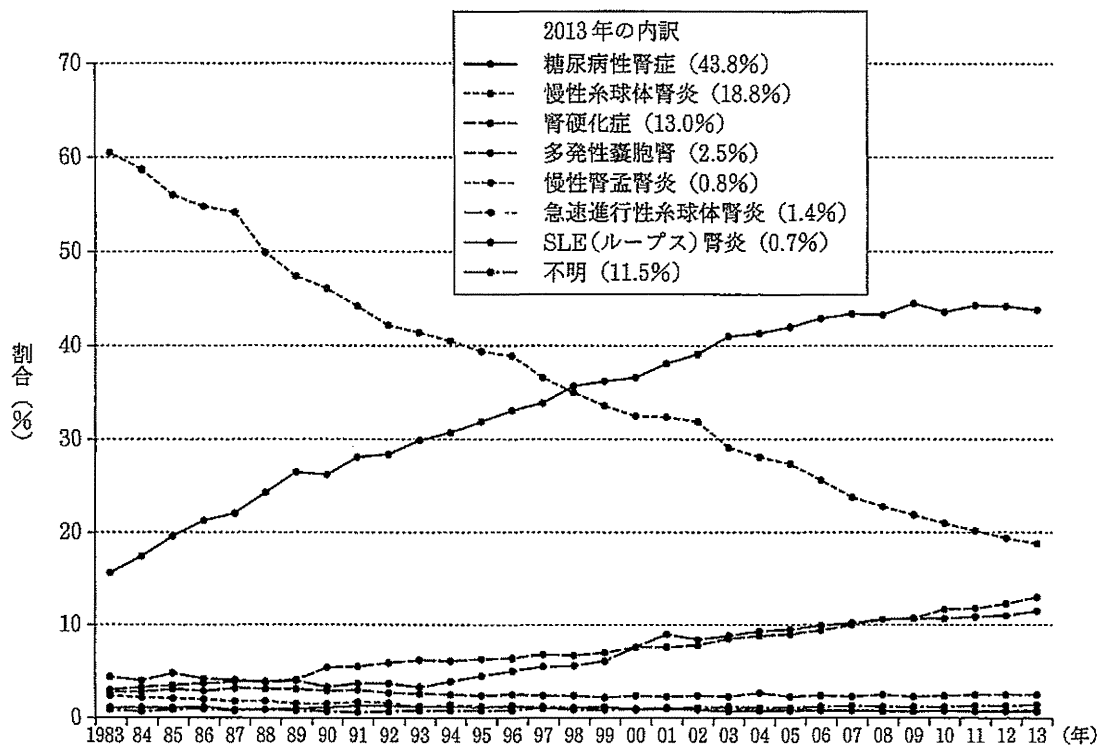


図2 導入患者の主要原疾患の割合推移

透析導入患者の43.8%は糖尿病であり、慢性糸球体腎炎は減少している。

SLE：全身性エリテマトーデス

(文献1より)

が、通常“連続携行式腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis : CAPD)”と“自動腹膜灌流装置”を用いた自動腹膜透析 (automated peritoneal dialysis : 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、現在その数は、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が常時されており、ほぼ1日かけて行われる、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あるので、患者への教育が重要と言える。

患者のQOL、医療経済の観点から、在宅透析療法としてのPDは今後活用する価値があると考えられる。しかしながら、PDにおける問題点は体

液過剰以外にもいくつかあげられる。我々は、名古屋大学関連施設レジストリーを行いPDの問題点を検証した。川口らの2003年の報告⁸⁾と同様、腹膜炎は治療年数に関わらず、離脱の大きな理由になっている点が確認された⁹⁾。幸い、当地区においては、医師、スタッフ教育を展開することで、発生率が減少、また発症した際の治療も適切に実施されるようになり、この問題点は克服されようとしている。

5. 高齢社会における腎不全治療の問題点とその課題

統計調査で記載された2013年の透析導入患者で最も割合が高い年齢層は、男性・女性とも75～80歳未満であった。(図4)。導入平均年齢は、男性67.9歳、女性70.4歳と、高齢化が進んでいる¹⁾。厚生労働白書によれば、2010年の健

CAPD : continuous ambulatory peritoneal dialysis (連続携行式腹膜透析)

APD : automated peritoneal dialysis (自動腹膜透析)

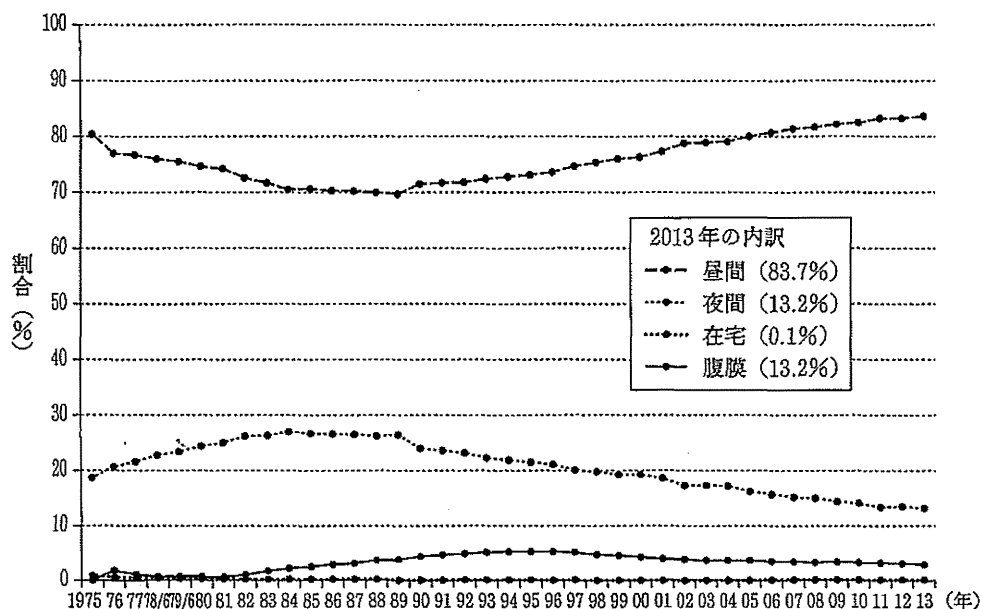


図3 慢性透析治療の形態の割合推移

夜間透析は、1990年を境として透析人口全体に占める割合は減少している。

(文献1より)

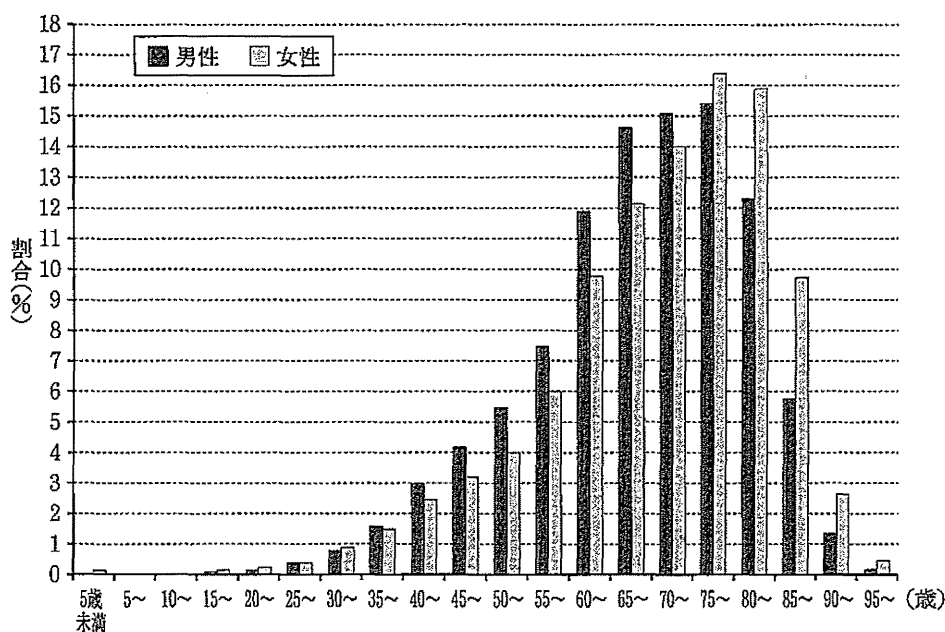


図4 透析患者の導入年齢

透析導入患者で最も割合が高い年齢層は、男性・女性とも75～80歳未満であった。

(文献1より)

康寿命は男性70.4歳、女性73.6歳となり、平均寿命に対し約10～13年間は健康ではない状態で生きていることを示し¹⁰⁾、透析導入期に既に約半数近い人は健康寿命を終えようとしていることになる。

ここで重要な点は、先に述べた移植の適応となる65歳以下の患者群と、適応とならない高齢者の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。先述のように、1980年代の勤労者透析シフトである夜間HD患者数は、