

おわりに

もともと白血病が「白い血」として発見されたように、白血病やリンパ腫の細胞は末梢血、リンパ節、骨髄から比較的容易に採取できることから、基礎研究を行いやすく、分子学的発症機構の解明からいちはやい分子標的療法の開発へと至り、さらには白血病幹細胞の同定と、その成果はまさに臨床腫瘍学をリードし続けている。また、正常の細胞も入手が簡単であり、幹細胞学、血液免疫学の進展の源となり、造血幹細胞移植の臨床応用に繋がった。細胞療法においても、間葉系幹細胞、制御性T細胞、キメラ受容体T細胞などの新規細胞療法の多くは血液内科の分野で“first-in-man”の臨床応用がなされている。

白血病・リンパ腫治療は、抗体療法、分子標的療法と伝統的な多剤併用化学療法の併用と、造血幹細胞移植をプラットフォームとした細胞・免疫療法の開発を支柱として今後ますます発展していくものと考えられる。すなわち、その治療は今後ますます複雑で多様化することになり、その方向性を誤らないためにも過去の歴史を振り返りながら、基礎研究と連携しながら科学的な臨床研究を進めていくことが肝要であろうと考えられる。

文 献

- 1) Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature*. 2014;506(7488):328-333.
- 2) Doyle C. Notes on a case of leucocythaemia. *Lancet*. 1882;119:490.
- 3) Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2008;111(5):2505-2515.
- 4) Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112(13):4808-4817.
- 5) Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339-348.

透析療法の発展と今日

札幌北楡病院

副院長・人工臓器治療センター長 久木田和丘



久木田副院長

生体の営みに体液が重要であると説いていたのは、紀元前4世紀のヒポクラテスである。現在、体液治療として血液浄化法が広く行われており透析療法はその中でも最も実用化されたものの一つといえる。透析の創生期では1913年、米国のAbelが抗凝固剤としてヒルジンを使ったウサギの人工腎臓装置の展示を行っていた¹⁾。今から約100年前のことである。1854年にスコットランドのGrahamは牛の膀胱膜で浸透圧と半透膜の発見をしており、透析の原理として応用されている。

Kolffが急性腎不全に対して回転ドラム式人工腎臓を用いて治療に成功したのは、1945年であった²⁾。当時バスキュラーアクセス (VA) としては長期に使用するものがなく、手術により四肢の適当な動・静脈を露出しカテーテルを留置して施行するものであり、長期の治療は不可能であった。その後1960年、QuintonとScribnerにより長期にVAとして使用可能な外シャントが発表された³⁾(図1)。末梢の橈骨



図1 右下腿の外シャント

動脈と橈側皮静脈を露出し、それぞれ末梢を結紮したのちベッセルティップを挿入固定する。それにそれぞれポディチューブをつなぎ、最後にコネクタで連結すると完成する。血液透析中にはコネクタを外し動静脈回路にそれぞれつなぎ、透析を行うものである。長所は穿刺が不要で痛みがないことである。一方、短所は血栓性閉塞がおりやすく、このVAを維持するには頻回の血栓除去が必要なこと、感染の機会が多いこと、抜去により大出血をする危険があることなどが挙げられる。内シャントが主流となった現在ではほとんど使用されていないが、これにより慢性腎不全に対する長期透析が可能となった。

しかしまだ当時の透析患者は悲惨な状況で腎性貧血、腎性骨症（現在ではCKD-MBD：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常と言われる）透析量の不足、栄養失調などで全身の機能は低下して今日のこのような社会復帰は望みようもなく、何とか生き延びるのが精一杯であった。その後、画期的な薬剤といえる遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤（rHuEPO）が開発され腎性貧血が治療可能となった。さらに長時間にわたり血中濃度が高い数種の製剤が開発され現在実用化されているが、これにともなってヒトエリスロポエチン製剤（EPO）という名称に代わって赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の名称が用いられるようになった。

また腎性骨症は保存期慢性腎不全（CKD）でもすでに発症しているが透析導入期にはさらに進行しており、病的骨折がみられることも少なくなかった。これに対して腎での活性化を必要としない活性型ビタミンも近年、開発され保存期腎不全から使用されるようになり骨代謝は改善してきた。

VAの進歩に関しては1961年にShaldonは硬性ではあるがカテーテルを大腿静脈に留置し血液透析を行った⁴⁾。これは近年のポリウレタンやシリコン製の軟性ダブルカテーテルの開発につながった。一方、外シャントは血栓を形成しやすいのが欠点であったが、1966年にその欠点を克服したBresciaとCiminoの内シャントが発表され現在の血液透析療法の隆盛を招いた⁵⁾（図2）。

最近ではVA確保のために手術的治療のみならず



図2 右前腕内シャント

インターベンション治療も普及しており、VA寿命はさらに延長されてきた。またダブルルーメンカテーテルも一時的のみならず長期使用が可能となり、自己血管の荒廃した症例に対するVAの選択肢は広がった。VAにおける最新の全国統計は、日本透析医学会で2008年に実態調査が行われているが、自己血管による内シャントは89.7%で次いで人工血管使用の内シャント（AVG）が7.1%、さらに動脈表在化1.8%、そのほか動脈直接穿刺0.1%、長期植え込み型静脈カテーテル0.5%、一時的静脈カテーテル0.5%、単針透析0.2%、その他0.1%であった。さらに透析歴が延びるほど自己血管の動静脈瘻（AVF）は減少し人工血管での動静脈瘻（AVG）が増加する⁶⁾（図3）。このように多くのVAが本邦でも応用されているが、これまでには多くの手技や試作品が考案されそして淘汰されてきた。

安定したVA確保が安定した維持透析には不可欠であるが、VAの進歩のほかにダイアライザーの発展も目覚ましかった。当初はセロファン膜での手作り作業からはじまりディスポーザブル型の作成が可能となり、しばらくはキュプロファン型が主流をなしていた。しかしこれには生体反応が強かったためこの改善のために表面改質セルロースや酢酸セルロース系膜が使われるようになり、さらに合成高分子系膜が使用されるようになって生体適合性が改善された。また、周辺機器も改善され安全に多数の症例の同時透析も可能となっている。そして透析用水の清浄化もなされて、より合併症は低下する傾向となった。

一方、長期透析が可能となった分、経過中に腎性貧血、CKD-MBDのほか多岐にわたる合併症を経験することとなりその対策も現在重要となっている。現在透析患者の平均余命は非透析患者の半分程度とされているが、寿命に対して血清リンの高値が悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。血清リンを低下させるには通常の透析療法のみでは対応できないため多くのリン吸着薬が発売されている。金属系リン吸着薬は1954年にアルミニウム製剤が発売され、透析患者に使用されてきたが体内での蓄積が判明し1992年に透析患者への使用が禁止となった。1999年にはカルシウム製剤、2009年にはランタン製剤が使用可能となり、2014年新たな金属製リン吸着薬として、クエン酸第二鉄が世界に先駆け日本で承認された。ポリマー系リン吸着薬は2000年代から登場し、現在2種類の製剤が使用されている（図4）。血清リンの低下が大事な課題の一つではあるが、CKDにおける合併症は全身多岐にわたり今後も改善される余地が残っている。最近の本邦の透析患者数は314,180人に達したが、まだ数年は増加すると予測されている⁷⁾（図5）。今後さらに寿命の延長のみならずクオリティー・オブ・ライフの向上にも取り組む必要がある。

文 献

- 1) Abel, J.J., Rowntree, L.G., Turner, B.B.: On the removal diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. J. Pharm. Exp. Ther., 5 : 257, 1914.
- 2) Kolff, W.J.: First clinical experience with artificial kidney. Ann.Int. Med., 62:608, 1965
- 3) Quinton, W.E., Dillard, D. and Scribner, B. H.: Canulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 6:104, 1960
- 4) Shaldon, S., Chinandussi, L., Higgs, B.: Hemodialysis by percutaneous catheterization of the femoral artery and vein with regional heparinization. Lancet 2 : 857, 1961
- 5) Brescia, M.J., Cimino, J.E. and Hurwich, B.J.: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N.Engl. J. Med. 275 : 1089-1092, 1966
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会編：わが国の慢性透析療法の現況（2008年12月31日現在）。2009, 日本透析医学会
- 7) 日本透析医学会統計調査委員会編：わが国の慢性透析療法の現況（2013年12月31日現在）。2014, 日本透析医学会

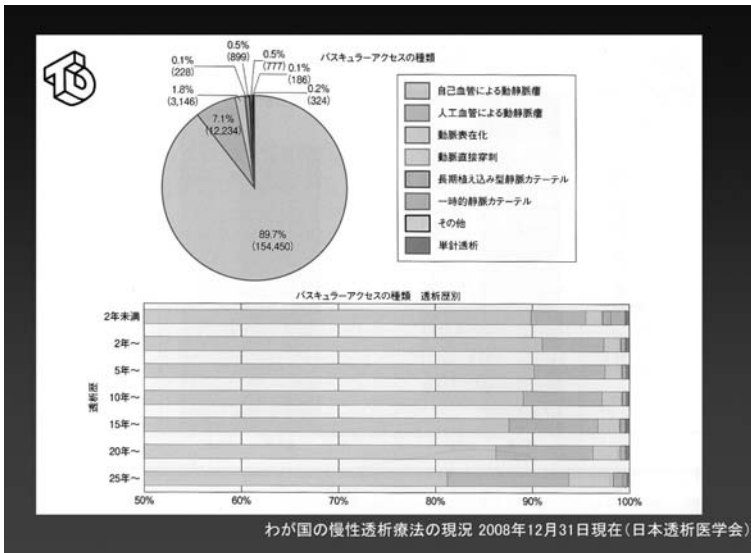


図3 バスキュラーアクセスの種類と透析歴

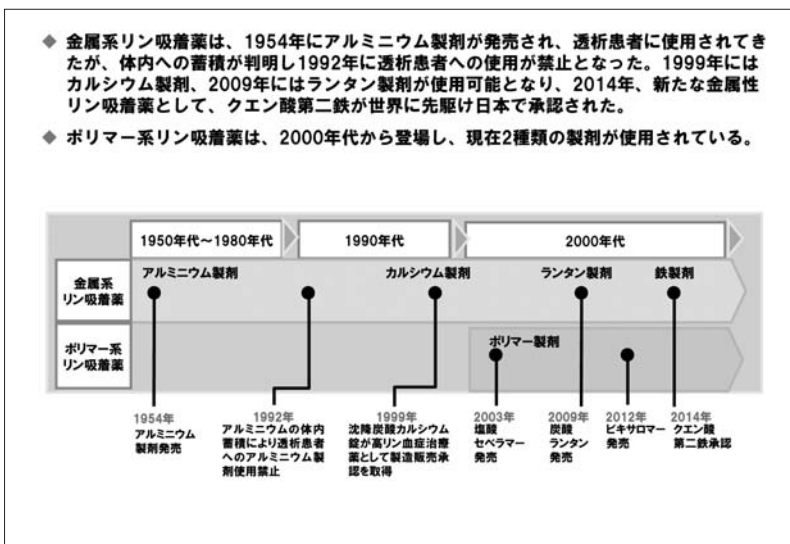
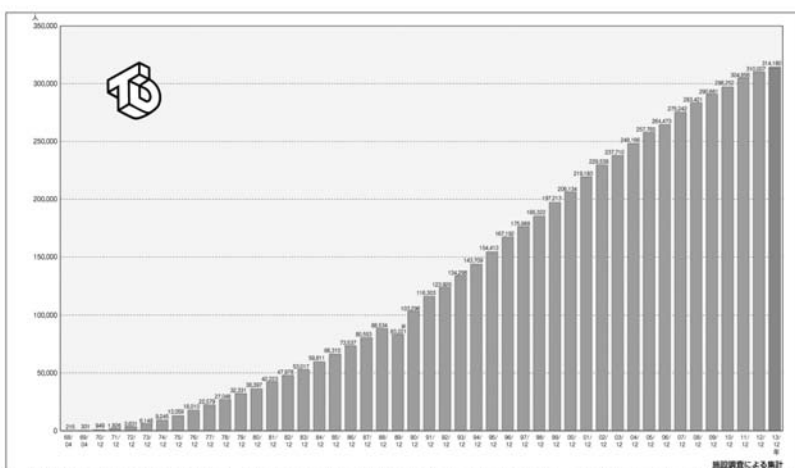


図4 リン吸着薬



「一般社団法人 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)」

図5 慢性透析患者数の推移