THE JOURNAL OF JAPANESE ASSOCIATION OF DIALYSIS PHYSICIANS
# 日本透析医会雑誌 Vol. 36 No. 2 2021


## 巻　頭　言

新型コロナ騒動記 ——— 日本透析医会副会長　太田　圭洋　181

## 追　　悼

杉崎弘章先生　心よりのご冥福をお祈り申し上げます

——— 日本透析医会名誉会長/増子クリニック昴　山﨑　親雄　183

追悼　廣田紀昭先生 ——— 猪野毛　健男　184

## 医療安全対策

透析患者における新型コロナウイルスワクチン接種の重要性と留意点

——— 東京都済生会中央病院腎臓内科　吉藤　歩　竜崎　崇和　185

新型コロナウイルスに対するワクチン開発 —国産 DNA ワクチンの開発—

——— 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄付講座　森下　竜一　192

新型コロナウイルス感染症透析患者の退院基準と退院の問題点について

——— 帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科　日ノ下　文彦　200

透析医療施設における災害対策上の工夫 —先進事例の分析—

——— 東京慈恵会医科大学　清水　由美子
国際医療福祉大学　熊谷　たまき
桜美林大学　杉澤　秀博
日本透析医会　篠田　俊雄　宍戸　寛治
全国腎臓病協議会　馬上　和久　208

透析患者の新型コロナウイルス感染症対策
—都道府県透析医会（支部）におけるこれまでの状況と今後の課題及び対策（提言）—

——— 日本透析医会医療安全対策委員会委員長　安藤　亮一
日本透析医会支部（都道府県透析医会）　中川　洋一　雨宮　守正
安藤　亮一　宍戸　寛治　稲熊　大城
山川　智之　石井　洋治　金井　英俊　213

## 臨床と研究

生命進化の過程から考える鉄と FGF23

——— 長岡赤十字病院腎臓内科　井口　昭
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科　成田　一衛　242

血液透析患者におけるマグネシウム

——— 一陽会原田病院　水入　苑生　西澤　欣子　247

超高齢社会の新たな課題 —真の健康長寿実現のためのオーラルフレイル予防—

——— 東京大学高齢社会総合研究機構　永谷　美幸
東京大学高齢社会総合研究機構・未来ビジョン研究センター　飯島　勝矢　254

緩和透析 —尿毒症患者の人生の最終段階における選択肢として—

——— 甲田内科クリニック　甲田　豊　264

透析液組成の進歩 ―新しい透析液 K-5―
白鷺病院 山本 忠司 山川 智之
前田医院 前田 兼徳 270
エボカルセト投与プロトコール作成ならびにシナカルセト塩酸塩からの臨床的切替え換算比の検討
岩手医科大学泌尿器科学講座/岩手県立大船渡病院泌尿器科 伊藤 明人
岩手医科大学泌尿器科学講座 阿部 貴弥 石川 健太 松浦 朋彦
杉村 淳 小原 航
岩手県立釜石病院泌尿器科 石井 修平
秋田県厚生農業協同組合連合会能代厚生医療センター泌尿器科 久野 瑞貴
岩手県立大船渡病院泌尿器科 氏家 隆 280
静注鉄ガラスアンプル製剤の調製および投与時の工夫 ―ガラス片混入を防ぐために―
日高病院腎臓病治療センター/同 学術研究センター 永野 伸郎
同 腎臓病治療センター 高橋 愛里 高橋 伴彰 溜井 紀子
安藤 哲郎 筒井 貴朗 伊藤 恭子
同 薬剤部 峰岸 亜矢子
日高リハビリテーション病院 林 秀輝 287

## 公募研究助成

**29 年度

〈論文〉

大規模データベースを活用した肺癌手術での腎不全症例と入院医療費・術後在院日数との関連の評価
慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室
/東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座 山本 博之
宮田 裕章
東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座 隈丸 拓
筑波大学医学医療系呼吸器外科学 佐藤 幸夫
自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器外科 遠藤 俊輔 293

**30 年度

〈報告書〉

腹膜透析に伴う腹膜リンパ管新生における CTGF の意義の解明
愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 鬼無 洋 299
新規腎線維化制御因子を標的としたアンチセンス核酸医薬の創製
大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野 尾花 理徳 301
FGF23 の HFpEF への関与についての検討
昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門 溝渕 正英 307
横紋筋融解症による急性腎障害における DNA を介した炎症の制御
自治医科大学分子病態治療研究センター炎症・免疫研究部 駒田 敬則
Chintogtokh Baatarjav 高橋 将文 312
肝臓内局所酸素飽和度と臨床的因子の関連について
自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科 大河原 晋 319

マウスにおける肝細胞増殖因子遺伝子をコードするプラスミド DNA の
ソノポレーションによる腹膜線維症の抑制
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医薬品情報学分野　西村　光洋
小川　昂輝　川口　真帆　向井　英史　川上　茂
同 薬剤学分野　麓　伸太郎　324

透析患者におけるインスリン抵抗性が骨・ミネラル代謝，予後へ
与える影響についての検討
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科　中島　章雄　330

***元年度

〈報告書〉

腹膜透析時の細胞外基質リモデリングにおける CTGF と MMP-10 のクロストーク
京都大学大学院医学研究科腎臓内科学　横井　秀基　333

**透析医のひとりごと**

東日本大震災から 10 年・高齢者透析現場の激変
盟陽会泉ヶ丘クリニック　山陰　敬　337

不確かな記憶　透析 1970 年代　自由が丘南口クリニック　稲本　元　340

私と透析と太田和夫先生　須田クリニック/東京医大臨床教授　須田　昭夫　344

**神田秘帖**

14. 日本透析医会の黎明期を彩った人々―1
日本透析医会名誉会長/増子クリニック昴　山﨑　親雄　348

**たより**

新潟県透析医会だより　新潟県透析医会会長/向陽メディカルクリニック　青池　郁夫　350

宮崎県透析医会だより　宮崎県透析医会会長　藤元　昭一　353

常任理事会だより　日本透析医会副会長　山川　智之　356

**報告事項**

令和 3 年度通常総会における決定事項　361

投稿規程　396

編集後記　会誌編集委員長　久保　和雄　400

**お知らせ**

秋期研修セミナー（WEB 開催）について　*i*

研修セミナーの開催予定について　*ii*

透析医療の自主機能評価指標の公開について（お願い）　*ii*

メールアドレスの登録について（お願い）　*iii*

会員情報の変更について（お願い）　*iii*

巻　頭　言

# 新型コロナ騒動記

（公社）日本透析医会
副会長　太田圭洋

昨年２月から新型コロナと付き合うこととなりもう１年５カ月となる．この１年はコロナ対応に明け暮れた１年であった．行政の依頼をうけ，関係する名古屋記念病院が帰国者接触者外来を開設したのが2020年２月．３月１日からは入院患者の受け入れを始めた．ゴールデンウィークには宿泊療養施設に１週間缶詰となりPCR検体を取りまくることとなった．PCR検体採取を早期に恐れなくなったのは，その後を考えてありがたいことであった．

また，ひょんなことから昨年７月から尾身先生が座長を務める政府の新型コロナウイルス感染症対策分科会や厚生労働省の新型コロナ感染症対策アドバイザリーボードの構成員を仰せつかり，専門家の先生方との議論に参加することとなった．その中で地域の透析患者の状況をお伝えすることができたことは幸いであった．直近は専門家有志の一員としてオリパラ開催に伴う提言書に名を連ねることにもなった．

臨床医としては，当初は透析患者がコロナ感染した場合，専門の先生に治療をお願いし回復後を受け持つだけであった．しかし，昨年12月からの第３波で地域の透析患者の入院病床が逼迫したため，関連する新生会第一病院に透析患者対応のコロナ入院病床を５床確保し，必死に仲間とともに勉強し，アビガン，レムデシビル，デカドロン，アクテムラなどなどを駆使しコロナ透析患者の治療にもあたることとなった．コロナ前の状態，コロナ治療，その後の回復期とさまざまな透析コロナ患者を診させていただく貴重な機会となった．全国でも自分の担当する透析患者のコロナ治療を一貫して経験できた先生はそんなに多くないだろう．しかし，その間，多くの患者さんも亡くなった．重症病床の逼迫から，十分な治療を行えず亡くなった患者も発生し，つらい思いをすることとなった．

病院団体での活動としては，コロナの病院経営への影響を調べる緊急経営調査も担当者として実施し，記者会見まで行いテレビに映ることとなった．また，それをもとに各所へ医療機関支援の要望に奔走し，包括支援交付金の確保にも携わることとなった．

気がついてみるとコロナ対応の政策，コロナ治療，コロナ禍における医療機関経営と，透析患者のコロナ医療のすべてに関わることとなっていた．自分以上に一連のコロナ騒動が総合的にわかる人はいないのではないかと思うほど，多方面でコロナに関わらせていただいた．

この一連の騒動の中で強く感じたのは，透析医療の特殊性である．多くの診療所・病院の経営悪化の一番の原因は入院患者，外来患者の減少であった．不要不急の手術・処置の延期や受診が控えられたことが主因であるが，透析医療機関の経営は大きな影響を受けなかった．当たり前のことであるが不要不急の透析患者の受診などあるはずがない．我々は本当に患者の生命に直結する医療を提供しているということを改めて実感することとなった．

また，災害でも特殊な状況に置かれる透析であるが，コロナ感染症でも一般の医療とは一線を画していることも明らかとなった．透析患者のコロナ入院は多くの中核病院が受入れたが，隔離透析を行い入院治療ができる病床はICU，HCUなどの限られたユニットしかない医療機関が多く，透析患者の入院先確保には多くの地域で困難が生じることとなった．あらためて新興感染症対応でも特別な対応が必要な医療であることが判明した．

さらに，コロナに感染した透析患者の生命予後が他の基礎疾患をもつ患者と比較して突出して悪いことも3団体合同調査で判明した．腎不全で全身の血管が傷んでいる透析患者の予後は悪いことが予想されたが，ここまで悪いとは正直思っていなかった．日ごろ接している患者がいかに厳しい状況にあるのか，またその生命を支えている透析医療のすごさを感じることとなった．

もうすぐ東京オリンピックが開催される．第5波の襲来はワクチン接種の懸命な努力にもかかわらず専門家の中ではすでに確定している未来である．なんとかこの大きな波を全国の透析医療関係者は全力で乗り切り患者を守っていただくとともに，今回の一連の経験から学んだ知見をもとに，よりよい透析医療体制を目指していただきたいと思う．

# 杉崎弘章先生　心よりのご冥福をお祈り申し上げます

あまりに突然の訃報に接し，語る言葉もありません．

先生は，平成 11 年に日本透析医会理事となられ，平成 13 年，私が日本透析医会会長を拝命した際に，常務理事就任をお願いしました．平成 15 年にはその鈴木専務理事が退任するにあたり，後任として専務理事を引き受けていただきました．

専務理事業務は，事業の進捗，金銭管理のほか，対外対応や会員からの相談や問題提起など，事務方とともに対応する業務で，全ての医会業務は常務理事を経由して展開されます．

先生は多くの委員会に関与されましたが，最も思い入れが強く，かつ多くの業績を残されましたのは，平成 17 年度に就任された医療安全対策委員会委員長，特に災害時透析医療対策部会委員長の時代でした．

振り返ってみますと，平成 7 年阪神・淡路大震災のあと，透析医療施設と患者に大きな影響を与えた地震が多発し，先生が医療安全対策委員会委員長に就任された以降も，平成 17 年福岡県西方沖地震，平成 19 年能登半島地震，平成 20 年岩手・宮城内陸地震があり，最後は平成 23 年の東日本大震災へと続きました．

この中で先生は，それまで北海道浦河沖地震から，地震と透析についての経験を報告していた赤塚東司雄先生を理事長を務める医療法人心施会の理事としてお招きし，お二人で震災直後の現地へ入られ，被災施設および患者の支援体制などについて検討されたと聞き及んでいます．

さらに，平成 17 年から始まった日本腎臓財団研究助成事業「災害時医療支援船事業」こそが，先生の委員長としての最大の成果と考えております．

もともとは神戸大学大学院海事科学研究科井上欣三教授の呼びかけで始まったこの事業は，日本透析医会との共同研究という形で展開され，初年度には神戸大学所属の練習船「深江丸」により，透析患者とスタッフを，神戸から大阪まで搬送するというシミュレーション航海が実施されました．平成 19 年の最終年には，東京海洋大学海洋工学部庄司邦昭教授の参加も得て，首都圏での災害被災者の海路による搬送が検討されました．大学所属の練習船による検証航海が実施されたのみならず，隅田川のシーバスや観光船，屋形船など民間の小型船にも災害時の水上搬送を呼びかけるという規模の大きい事業となりました．

このエネルギッシュな研究事業展開こそが，先生の腎不全医療にかけた情熱の延長線上にあると思われ，真骨頂と理解しております．

また，ここ数年は学会や医会研修会にご子息を伴われ，先生の後継者として嬉しそうにご紹介されておられましたのを覚えています．

さて，杉崎弘章先生．名残は尽きませんが，長きにわたる医会活動，本当にご苦労様でした．あまりに突然なお別れですが，ここに，心からのお礼とともに，哀悼の意を表します．

どうぞ安らかにお眠りください．

（日本透析医会名誉会長/増子クリニック昴　山﨑親雄）

**【略歴】**

杉崎　弘章（すぎさき　ひろあき）
昭和 16 年 6 月 26 日生

昭和 43 年 3 月
東京医科大学卒業
昭和 43 年 9 月
東京医科大学外科学教室入局
昭和 50 年 4 月
調布病院外科入局
昭和 63 年 9 月
医療法人桐光会調布病院設立に伴い管理者（院長）に就任
平成 3 年 10 月
府中腎クリニック開設
平成 4 年 7 月
医療法人社団心施会　理事長
平成 27 年 5 月
医療法人社団心施会　会長

平成 11 年 5 月～平成 13 年 5 月
日本透析医会理事
平成 13 年 5 月～平成 15 年 5 月
日本透析医会常務理事
平成 15 年 5 月～平成 27 年 5 月
日本透析医会専務理事
平成 27 年 5 月～令和 3 年 5 月
日本透析医会監事

# 追悼　　廣田紀昭先生

廣田紀昭先生は2021年５月18日にお亡くなりになった．総胆管の周りの腫瘍と伺っている．とにもかくにも全く痛くなかったのがうれしい．81歳であった．僕たちはあらかじめ決めていた．生き残ったほうが葬儀委員長をやろうと．五つ上の僕が先生の委員長をやろうとは思わなかった．しかし運命とはわからぬものだ．

廣田先生のお母様は奈良高等女子師範での才媛だった．その授業を見たお父様がほれられて，結婚を申し込まれたそうである．だから彼は伸び伸びと育てられ，人を疑うということはなかった．これは生涯続いた．彼の美徳の一つだった．

彼は昭和40年北海道大学医学部泌尿器科に入局してきた．ちょうどそのときは，文部省が日本の腎移植はアメリカよりたいへん遅れていると認識し，かなりの予算を付けて，日本の泌尿器科において一斉に腎移植を始める時期に当たっていた．廣田先生は一見丈夫そうだったので，早速腎移植班に入ってもらった．11時７分の終電車に間に合うか間に合わないような実験を週４回も行った．僕がまずＢ型肝炎になり，すぐ後に廣田先生がＢ型肝炎になった．その時初めて君の母上と僕の母が女学校のクラスメートであることがわかった．そのとき１年間禁酒していた後のウイスキーは本当にうまかったねえ！　その後，人間の腎移植成功第１例目は他の大学にさらわれたねえ！　残念だった．

それで北大の腎移植は大転換した．それまでは移植前の腎不全は腹膜かん流を行っていたが，当時の腹膜かん流はかん流液を流しっぱなしで，腎不全はよくなるが移植をするとき患者は強い低たんぱくになっていた．それを救うのは人工腎臓にかえるしかなかった．しかし金がなかった．我々はコルフ型人工腎臓を作った．100Ｌのごみ箱のプラスチックの桶，プラスチックバケツ，ホース，針金，日立家庭用ポンプ等，ただし血液ポンプは教室の実験用のものを使った．その他で全部で２万円と少しでできた．これで血液透析を我々は始めた．そのときの中心人物が廣田先生だった．その後，北大泌尿器科は日本で２例目の腎移植例を成功させ，その例は何十年の生存例とした．その後，廣田先生は血液透析の専門家になられた．

開業されてからの廣田先生は長と名の付くものをすべていやがった．その代わり人の嫌がる仕事を黙々としてやった．札幌市医師会の医事紛争処理委員となられた．医師と患者さんの紛争を取り持つ委員会である．こじれた時には裁判沙汰にもなる．ある時，医師がインフルエンザのテストが（－）に出た患者に抗生物質を処方した．その日は金曜日で医師はそのまま遠出した．その後インフルエンザの症状が出た．それがこじれにこじれた．彼はそのようなことを一つ一つほどいていった．

透析医間の調整にも彼は直ぐ引っ張り出された．大体それで片が付いた．彼は北海道医師会会長と親しかった．そのことは我々にも良いことだった．

日本透析医会理事も北海道の透析医にとっては厄介な仕事の一つだった．これも彼に理事をお願いした．透析医にとっても自然災害は大変であった．幸いにして廣田先生の時は災害は少なかった．しかし東北大津波の時は，廣田先生の次の理事の戸澤先生が中心となって，北海道で透析患者を引き受け透析を続けたのはみなが知っている．廣田先生と戸澤先生は親友である．

廣田先生，長い間ご苦労様でした．少し楽してください．衷心より哀悼の意を表します．

（猪野毛健男）

**【略歴】**

廣田　紀昭（ひろた　のりあき）
昭和15年３月７日生

昭和39年３月
北海道大学医学部医学科卒業
昭和40年４月
北海道大学医学部泌尿器科教室において研究に従事
昭和42年６月
北海道大学医学部　助手
昭和47年３月
市立小樽病院泌尿器科勤務
昭和48年12月
北海道大学医学部泌尿器科　講師
昭和52年10月
広田医院開設　院長

平成６年５月～平成13年５月
日本透析医会理事
平成13年５月～平成17年５月
日本透析医会常務理事
平成17年５月～令和２年５月
日本透析医会顧問
令和２年５月～令和３年５月
日本透析医会名誉会員

医療安全対策

# 透析患者における新型コロナウイルスワクチン接種の重要性と留意点

吉藤　歩　竜崎崇和
東京都済生会中央病院腎臓内科

key words：新型コロナウイルス感染症，透析患者，ワクチン

## 要　旨

2020年以降，日本でも，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は猛威を振るい，死者数は1万人を超えている．透析患者は低免疫ゆえにCOVID-19に罹患すると重症化しやすく，転帰が確定している真の致死率は29.2%ときわめて高い．血液透析患者は，透析室という密閉した空間で長時間の治療を共有するため，ウイルスが持ち込まれると，感染が伝播しやすい環境にある．COVID-19の発症予防・重症化予防のためワクチン接種はきわめて有効である．5月23日現在，ファイザー・ビオンテック社ワクチン（BNT162b2），武田/モデルナ社ワクチン（mRNA-1273）の接種が開始となっている．いずれも発症予防効果は約95%，入院・重症化・死亡抑制効果は約90%，無症候性感染の抑制効果もあると報告されている．注射部位の疼痛・全身倦怠感・発熱などの副反応は一定数存在し，アナフィラキシーも100万人当たり10人程度であるが，安全性は高い．ただし，ワクチンに含有されるポリエチレングリコール（PEG）やポリソルベートにアレルギーがある患者は接種不適応者に該当する．エポエチンベータペゴル（ミルセラ®）はPEGを含有するため注意が必要である．また，透析患者は一般患者と比べて，1回目の接種で抗体価が上昇しにくく，抗体価も低下しやすいことが指摘されている．今後，追加の接種も検討される可能性がある．昨今は，変異株による免疫逃避と呼ばれる現象によりワクチンの効果に乏しい株の出現が指摘されており，ワクチン接種を施行しても感染対策の継続が重要である．

## はじめに

2020年来，日本でも，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に多くの人が罹患し，12,000人以上の死者が出ている[‡1)]．COVID-19に罹患した透析患者の致死率は一般人口に比してきわめて高い[‡2)]．透析患者は基礎疾患そのものによるリスクだけでなく，透析室において，空間的・時間的な共有をしながら，治療を行わなければいけないことから，クラスターが発生しやすい環境にある．我が国では2月17日より医療従事者（480万人）への接種が開始され，4月12日より65歳以上の高齢者（3,600万人）の接種も開始となったが，ワクチンの供給，接種体制の整備の遅れが指摘されている．5月22日現在，ワクチン接種が完了した割合はイスラエル59.5%，チリ39.9%，アラブ首長国連邦38.8%，アメリカ37.9%，イギリス31.3%であるのに対し，日本はわずか1.95%にすぎない[‡3)]．いかに迅速に多くの患者に接種するかが現在の課題となっている．

本稿では，COVID-19ワクチンについて，透析患者の視点から概説する．

## 1　透析患者における新型コロナウイルス感染症の現状

日本でCOVID-19に罹患した患者数は2021年5月29日現在，73万8,045人で，死亡者数は12,819人，死亡率は約1.7%である[‡1)]．透析患者の感染者数は，2021年5月27日現在，日本透析医会・日本透析医学

Importance and considerations of COVID-19 vaccination in dialysis patients
Ayumi Yoshifuji, Munekazu Ryuzaki

会・日本腎臓学会合同の新型コロナウイルス感染対策合同委員会に届けられたもので1,757名，そのうち転帰が判明している死亡者数は250名であり，致死率は14.2%であった．さらに，転帰が不明な患者を除くと致死率は29.2%にも及ぶ‡2)．欧米での透析患者の致死率は20.0%と報告されており1)，日本と同様の傾向を示していた．

このように，COVID-19に罹患した透析患者は，重症化しやすく死亡率も高いため，無症状であったとしても原則，全例入院の対象となる．4月以降，伝播性・病原性が増加したと考えられる変異株の蔓延から全国的に患者数が激増し，一部の地域で医療逼迫の状態に陥った．ワクチンの普及を待ちながら，COVID-19と共存しなければいけない時代はしばらく続くと考えられる．

## 2 透析患者のワクチン接種の必要性

COVID-19に罹患すると重症化しやすい患者として，65歳以上の高齢者，ステロイドや生物学的製剤の使用，悪性腫瘍，HIV感染症（特にCD4＜200/μL），慢性閉塞性肺疾患，妊婦，慢性腎臓病，2型糖尿病，高血圧，脂質異常症，肥満（BMI 30以上），喫煙，固形臓器移植後の免疫不全が挙げられる‡4)．透析患者はそれ自体がリスクであるだけでなく，65歳以上の割合が高く，2型糖尿病，高血圧，脂質異常症の合併も多いことから重症化のリスクがきわめて高い．

血液透析患者においては環境の問題も考慮する必要がある．血液透析室は密閉された空間であり，患者は週3回，3〜5時間程度の透析時間を共有する．また，ベッドを午前・午後・夜間のクール，月水金のクールと火木土のクールで共有する．さらに，送迎車，更衣室，待合室など患者同士が共有するスペースが多く存在する．そのため，透析室はウイルスが持ち込まれると，感染が伝播しやすい環境にある．実際，送迎車や透析室でのクラスターは多数報告されている．以上のことから，透析患者は優先接種の対象とされている‡5)．

## 3 新型コロナウイルスワクチン

### 3-1 概 要

日本で承認されたワクチンはmRNAワクチンであるファイザー・ビオンテック社ワクチン（BNT162b2），武田/モデルナ社ワクチン（mRNA-1273），およびウイルスベクターワクチンであるアストラゼネカ社ワクチン（ChAdOx1 nCoV-19 vaccine）である．

mRNAワクチンとは，新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のスパイク蛋白の遺伝情報をもったmRNAを投与することで，免疫細胞でその蛋白が作られ，免疫細胞に提示されることで免疫応答がおこる．mRNAは核内に取り込まれないため，ヒトの遺伝情報に変化は与えず，細胞内でリボソームに読み込まれた後は，速やかに細胞内酵素により分解される‡6)．ウイルスベクターワクチンはチンパンジー由来のアデノウイルスを用いて，スパイク蛋白の遺伝情報を体内に取り込ませ，蛋白を作らせ，免疫細胞に提示されることで免疫応答がおこる‡6)．

COVID-19ワクチンの接種対象は，BNT162b2は接種する日に12歳以上，mRNA-1273は接種する日に18歳以上となっている人である．接種の優先順位として，医療従事者等，65歳以上の高齢者，高齢者以外で基礎疾患を有する人や高齢者施設等で従事している人，それ以外の人の順で接種が進められている‡6)．

### 3-2 各ワクチンの有効性

BNT162b2とmRNA-1273，いずれにおいても高い発症予防効果，重症化予防効果を有する．まず，症候性の発症予防については2回目のワクチン接種1週間後には，前者で95%，後者で94.1%の有効性が，重症化予防効果についても，前者で89%，後者で100%の有効性があることが報告されている2,3)．

イスラエルの健康保険団体のデータを使用した観察研究の報告では，BNT162b2の1回目接種14〜20日後までのワクチンの効果は，感染46%減少，症候性感染57%減少，入院74%減少，重症62%減少，死亡72%減少であったと報告されている．また，2回目接種から7日目以降の効果は，感染92%減少，症候性感染94%減少，入院87%の減少，重症92%の減少であったと報告されている4)．また，無症候性感染についても86%低下させ5)，ワクチン接種者の感染者は，家庭内感染や施設内感染のリスクを軽減させることも報告されている‡7),6)．

一方，ChAdOx1 nCoV-19 vaccineの症候性COVID-19発症予防効果は70.4%であり，BNT162b2とmRNA-1273と比べて低い．しかし，ワクチン接種群では2回目接種14日目以降の入院は認めなかった7)．

ワクチンの効果持続については，まだ不明のことが多いが，BNT162b2 と mRNA-1273 いずれも 6 カ月は十分な中和抗体が維持されると報告されている[2,3]．しかし，E484K を有する変異株については免疫逃避という現象をきたし，その効果が低下することが報告されている．

カタールからの報告では，2 回目接種後 14 日以上のワクチンの推定有効率は，英国株（B.1.1.7）で 89.5%，南アフリカ株（B.1.351（E484K を有する））で 75.0% であり，南アフリカ株への有効率は米国やイスラエルからのこれまでの報告[2,4]と比べ約 20% 低かった．しかし，英国株および南アフリカ株への重症化予防効果は 97.4% であり依然高値であった[8]．一方，ChAdOx1 nCoV-19 vaccine の変異株に対する有効性については，南アフリカ株が主流であった南アフリカで検討されている．2 回目接種後 14 日後以降の発症を比較すると，暫定的な有効性は 21.9%，変異株に限定した有効性は 10.4% と有効性がきわめて低いことが報告されている[9]．

### 3-3 ワクチンの安全性

世界全体の累計ワクチン接種回数は 5 月 20 日までに 15 億回を超え，安全性が非常に高いと報告されている．これまで BNT162b2 で報告されている重篤な有害事象としては，リンパ節症，ワクチン投与関連肩損傷，心室性不整脈，背部痛および神経根の錯感覚を伴う両下肢の疼痛などが挙げられているが，その因果関係については明らかではない[2]．日本で BNT162b2 接種後の死亡として報告された事例は，令和 3 年 2 月 17 日から令和 3 年 5 月 16 日までで計 55 件あり，脳出血，脳梗塞，大動脈解離，心肺停止，誤嚥性肺炎などであるが，いずれもワクチンとの因果関係が評価できないものとされている‡[8]．

#### (1) BNT162b2 と mRNA-1273 の副反応

BNT162b2 は 3 週間の間隔を空けて，mRNA-1273 は 4 週間の間隔を空けて，2 回筋肉内注射をする．これらのワクチンの副反応として代表的なものとして，接種部位の痛み，瘙痒感，全身倦怠感，頭痛，寒気，筋肉痛，関節痛，発熱などが知られている．副反応としては女性，55 歳以下，2 回目の接種で症状が強く出現すると報告されている．これらの症状は，2 日以内に症状は改善することが多い[2]．2 日以上症状が続く咽頭痛や咳などの症状が出現した場合には，他の疾患の可能性を考慮し，医療機関を受診する必要がある．

BNT162b2 と mRNA-1273 の副反応を比較すると，接種部位の痛み・発赤・腫脹の局所症状に加え全身倦怠感・頭痛・筋肉痛・寒気・発熱・関節痛といった全身症状は mRNA-1273 のほうが BNT162b2 よりも強い傾向にある[10]．また，mRNA-1273 では遅発性皮疹の副反応が知られている．これは 1 回目接種後 4〜11 日目（中央値 8 日目）に遅発性のかゆみ，発赤，熱感，硬結を伴う皮疹をきたすことがあり，2〜11 日（中央値 6 日）改善するのに要する．頻度としては 1 回目接種後は 0.8%，2 回目接種後は 0.2% であった[3,11]．

#### (2) ChAdOx1 nCoV-19 vaccine

ChAdOx1 nCoV-19 vaccine は，4〜12 週間の間隔を空け，2 回筋肉内注射をするウイルスベクター型ワクチンである．接種した部位の痛み，全身倦怠感，頭痛，筋肉痛，発熱などは前者と変わらない[7]．通常，数日以内に症状が軽快する．本ワクチンの特記すべき副反応として，vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia（VITT），または，thrombosis with thrombocytopenia syndrome（TTS）と呼ばれる血小板減少を伴う血栓症が知られている．頻度としては 100 万人に 10.5 件程度であり，50〜60 歳未満の女性に多く発症する．1 回目の接種の 5〜24 日目で発症し，脳静脈洞血栓症，門脈・肝静脈血栓症，肺塞栓，急性動脈塞栓症などをきたし，死亡率は約 40% である[12]．この重大な副反応のため，欧米では，ワクチン使用が中止となった国もある．

#### (3) アレルギー・アナフィラキシー

注射部位以外の皮膚・粘膜症状といったアレルギー症状が生じた割合は BNT162b2 で 1.95%，mRNA-1273 で 2.20% であった．また，アナフィラキシー（皮膚・粘膜症状，気道・呼吸器症状，強い消化器症状，循環器症状のうち二つ以上の症状が出現した場合）をおこした患者は BNT162b2 で 100 万人あたり 4.7 人，mRNA-1273 で 2.5 人であった．アナフィラキシーをきたした人はほとんどが女性（BNT162b2 94%，mRNA-1273 100%）であり，両ワクチンとも平均 10 分以内に症状をおこしていた．これらの患者ではアレルギーの既往

が 77～84% で認められ，アナフィラキシーの既往も 26～34% で認められた．約 8 割が 1 回目の接種後におこっていた[13]．

日本では 2021 年 2 月 17 日～4 月 4 日までの間で 100 万人あたり 72 件のアナフィラキシーの報告がある‡[9]．この数字はアメリカのデータと比較すると顕著に多い結果となっているが，アメリカで医療従事者に対して行われた接種においては 100 万人あたり 247 人という報告もあり，医療従事者がアナフィラキシーをきたしやすい可能性が指摘されている[14]．なお，ChAdOx1 nCoV-19 vaccine では第三相臨床試験において，アナフィラキシーの報告はなかったが，英国で実施された約 500 万回の接種で 41 件のアナフィラキシーを疑う症状があったとされている‡[10]．

## 4　透析患者に実際に接種する際の注意点

### 4-1　接種スケジュール調節

現在，ワクチン接種の予約が困難である地域が多いことから，透析施設において，予約の調節をすることは難しい．今後，透析クリニックでの接種が可能となった場合には，隔離透析や発熱時の対応を考慮し，同一クール内の接種を分散させることが望ましい．

### 4-2　対象者の接種が可能であるかの確認

BNT162b2 の接種は 1 回目の接種から 3 週間の間隔で 2 回目の接種を行う．他の疾患用のワクチンとの同時接種は行わず，2 週間以上の間隔を空けることを推奨している．

BNT162b2 の接種不適応者としては表 1，接種要注意者としては表 2 が挙げられている‡[11]．表 1 の 3 に記載されている成分は，ポリエチレングリコール（PEG）および PEG と交差反応性があるポリソルベートを含む薬剤を指す．BNT162b2，mRNA-1273 には PEG が，ChAdOx1 nCoV-19 vaccine はポリソルベート 80 が含まれている．また，持続型赤血球造血刺激因子製剤であるエポエチンベータペゴル（ミルセラ®）には PEG が含有されており，本剤にアレルギーがある患者では注意を要する[15]．

また，英国公衆衛生庁（Public Health England）は PEG やポリソルベートにてアレルギーのある可能性がある人以外にも，

① 不特定多数の医薬品でアナフィラキシーをきたした者

② 原因不明のアナフィラキシー（特発性アナフィラキシー）患者

でも注意が必要としている．

日本アレルギー学会のステイトメントでは，喘息，アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎，ワクチンや医薬品以外の特定の物質（食品，ペット，ハチ毒，ハウスダスト，ダニ，カビ，花粉，ラテックスなど）に対するアレルギーがある場合でもアナフィラキシーの発症リスクは変わらず，十分な観察のもと，接種することは可能であるとしている[16]．

### 4-3　接種の際の注意点

透析中の患者や抗凝固薬を内服している患者は 2 分以上接種部位を抑えることが望ましい．また，接種部位は，接種部位の腫脹や疼痛を考慮し，シャント肢を

**表 1　BNT162b2 接種不適応者**

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者
4. 上記に掲げる者のほか，予防接種を行うことが不適当な状態にある者

**表 2　BNT162b2 接種要注意者**

1. 抗凝固療法を受けている者，血小板減少症又は凝固障害を有する者
2. 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
3. 心臓血管系疾患，腎臓疾患，肝臓疾患，血液疾患，発育障害等の基礎疾患を有する者
4. 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
5. 過去に痙攣の既往のある者
6. 本剤の成分に対して，アレルギーを呈するおそれのある者

避けて反対側に接種するようにする．

#### 4-4 ワクチン接種後の観察期間

日本アレルギー学会からのステイトメントによれば，通常，接種後の観察期間は15分でよいが，過去にワクチンあるいは他の医薬品による即時型アレルギー反応/アナフィラキシー歴がある場合や，コントロール不良と思われる気管支喘息患者は少なくとも30分程度の観察が望ましいとされている．また，過去にワクチンあるいは他の医薬品による即時型アレルギー反応またはアナフィラキシー歴があり，かつ$\beta$遮断薬を投与中の場合には，医療機関での接種を推奨するとしている[16]．

観察時間内に，皮膚・粘膜症状が出現した場合は，ヒスタミンH1受容体拮抗薬を内服させ経過観察とする．また，アナフィラキシーをきたした場合には，第一選択治療はアドレナリン（ボスミン®），またはエピペン® 注射液0.3 mgの筋肉注射を可能な限り素早く大腿部中央の前外側に実施する．同時に酸素吸入と生理食塩液の急速点滴投与，呼吸困難が強い場合は短時間作用性$\beta_2$刺激薬の吸入も考慮する．症状が改善しても二相性反応に備え医療機関に搬送させる[16]．

#### 4-5 接種後の注意事項

ワクチン接種後には副反応がおこる可能性があることを十分に説明することが重要である．特に2回目の接種の際に症状が強くなることを患者と共有する．基本的に副反応は接種後2日以内におこり，2日以内に改善することがほとんどである．ワクチン接種後の発熱であったとしても，必ず透析施設に連絡してもらい，その他の随伴症状について確認することが必要である．咳や咽頭痛，呼吸苦，味覚，嗅覚障害といった症状はワクチンの副反応としては稀であり，このような症状がある場合には，隔離透析や空間的，時間的隔離，抗原検査，PCR検査を行うことが必要である．

### 5 透析患者の抗体価は十分か

透析患者では免疫反応が低下しており，ワクチン接種後に十分な抗体価が得られなかったり，抗体の低下するスピードが速いことが懸念されている．実際，B型肝炎ウイルスワクチンを接種した場合，健常人では，ワクチン接種者の90～95% に抗体産生がみられるが，透析患者ではワクチン接種後に抗体産生がみられるのは50～60% にすぎず，抗体も急速に低下するといわれている[17]．

COVID-19ワクチンにおいても様々な報告が発表されている．まず，透析患者でワクチン接種後に中和抗体が陽性となる割合は，一般人口では1回目の接種3～4週後には，93～95% で抗体が産生されると報告されているが[18～20]，透析患者ではその割合は18～43% と低いと報告されている[20～22]．しかし，2回目の接種後約1カ月後の段階では，82～96% と上昇するとされている[20,21,23,24]．このように，透析患者では1回の接種では抗体価が上昇しにくいことから，適切に抗体価を上昇させるためには，2回目の接種を遅延なく行うことが重要である[19]．

また，透析患者では，一般人口と比べて，抗体価が低値であることが報告されている．Jahnらは，2回目の接種2週間後の抗体価（CLIA法にて測定）を透析患者と対照群（医療従事者）と比較したところ，対照群の抗体価は800.0 AU/mLであったのに対して，60歳以下透析患者では597.0 AU/mLと低値であるものの有意な差は認められなかったが，60歳を超える透析患者では280.0 AU/mLと有意に低値であったと報告している[25]．また，Gruppertらによれば，透析群の抗体価は対照群の約40% と有意に低値であったと報告している[23]．

血液透析患者の抗体価の値に影響を与える因子の解析に関する報告もある．Agurらは，血液透析患者の抗体価の上昇と関連する因子として，若年，アルブミン高値，鉄の静脈内投与量が少ない，BMI 30未満を挙げている[24]．また，Lacsonらは，透析患者の抗体価が低値となる要因として，女性，透析年数が短いこと，疾患・投薬による免疫抑制状態，慢性心不全，ワクチン接種前後の他のワクチン接種歴や入院を挙げている[26]．なお，血液透析患者，腹膜透析患者では，2回目の接種後1カ月後の抗体陽性率についての差異はなく，血液透析患者で93.4%，腹膜透析患者で95.6% であった[24]．

さらに透析患者では免疫応答が遅延することも報告されている．Goupilらによれば，SARS-CoV-2感染歴のある患者の中で，血液透析患者のワクチン接種後8週目の抗体価は対照群のワクチン接種後3週目の抗体価と同程度であると述べている[19]．

また，透析患者の免疫保護期間についても注意が必要である．透析患者のワクチンの免疫保護期間についての報告はなく，これまでCOVID-19に罹患した透析患者の抗体価の推移を参考にしたい．Labriolaらは，ベルギーの大学病院で発生したクラスターにおいて陽性となった維持透析患者8名の抗体価を解析したところ，平均20日で抗体が陽性化したが，抗体価IgG値は患者毎に大きく変動し，症状出現後90〜128日経過後も依然検出されたが，すべての患者で直線的に減少し，平均65.6%低下したと報告している[27]．また，イギリスの透析施設で行われた抗NP抗体（SARS-CoV-2 nucleocapsid protein抗体）が陽性であった129例を対象に，スパイク蛋白質受容体結合ドメイン（RBD）IgG抗体（抗RBD抗体）の経時的な変化について検討した報告がある．検査開始時には抗RBD抗体は98.4%が陽性であったが，6カ月後には抗NP抗体および抗RBD抗体それぞれの陽性率は64.0%および85.3%と低下していた[28]．このように低下の程度はそれぞれの報告で異なるが，透析患者では抗体の低下のスピードは速いことが予想される．

このように，透析患者では1回の接種では十分な抗体価が得られにくいこと，抗体価が低い傾向にあること，低下スピードが速いことが報告されており，今後，接種回数についての議論もなされることが予想される．

## おわりに

透析患者はCOVID-19が重症化し，死亡率が高い．COVID-19ワクチンはきわめて高い発症予防効果を有しており，非常に有効であると考えられる．医療スタッフ・患者が共に正しい知識のもと接種を行い，普及率が上昇することを期待する．変異株がワクチンに対して効果が低下するという報告も出ており，ワクチン接種をしたとしても引き続き十分な感染対策が望まれる．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文　献


1） Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. : Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. Kidney Int 2020; 98(6) : 1540–1548.

2） Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. : Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383(27) : 2603–2615.

3） Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. : Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med 2021; 384(5) : 403–416.

4） Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. : BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med 2021; 384(15) : 1412–1423.

5） Angel Y, Spitzer A, Henig O, et al. : Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. JAMA 2021; doi: 10.1001/jama.2021.7152.

6） Teran RA, Walblay KA, Shane EL, et al. : Postvaccination SARS-CoV-2 Infections Among Skilled Nursing Facility Residents and Staff Members - Chicago, Illinois, December 2020–March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70(17) : 632–638.

7） Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. : Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine（AZD1222）against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet 2021; 397(10269) : 99–111.

8） Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination : Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. N Engl J Med 2021; NEJMc2104974. doi: 10.1056/NEJMc2104974.

9） Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. : Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med 2021; 384(20) : 1885–1898.

10） Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T : Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. JAMA 2021; doi: 10.1001/jama.2021.5374.

11） Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al. : Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. N Engl J Med 2021; 384(13) : 1273–1277.

12） Cines DB, Bussel JB : SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med 2021; NEJMe2106315.

13） Shimabukuro TT, Cole M, Su JR : Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020–January 18, 2021. JAMA 2021; 325(11) : 1101–1102.

14） Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA Jr, et al. : Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. JAMA 2021; 325(15) : 1562–1565.

15） Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. : mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions : Current Evidence and Suggested Approach. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9(4) : 1423–1437.

16） 日本アレルギー学会：新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症（アナフィラキシー等）の管理・診断・治療.
17） Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR Recomm Rep 2001; 50(RR-5) : 1-43.
18） Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al. : Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. Lancet Oncol 2021; S1470-2045(21)00213-8.
19） Goupil R, Benlarbi M, Beaubien-Souligny W, et al. : Short-term antibody response afer 1 dose of BNT162b2 vaccine in patients receiving hemodialysis. CMAJ 2021; cmaj.210673.
20） Speer C, Göth D, Benning L, et al. : Early Humoral Responses of Hemodialysis Patients after COVID-19 Vaccination with BNT162b2 Clin J Am Soc Nephrol 2021; CJN.03700321.
21） Attias P, Sakhi H, Rieu P, et al. : Antibody response to the BNT162b2 vaccine in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2021; 99(6) : 1490-1492.
22） Goupil R, Benlarbi M, Beaubien-Souligny W, et al. : Short-term antibody response afer 1 dose of BNT162b2 vaccine in patients receiving hemodialysis. CMAJ 2021; cmaj.210673.
23） Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. : Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2021; CJN.03500321.
24） Agur T, Ben-Dor N, Goldman S, et al. : Antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine among dialysis patients—a prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2021; gfab155.
25） Jahn M, Korth J, Dorsch O, et al. : Humoral Response to SARS-CoV-2-Vaccination with BNT162b2（Pfizer-BioNTech）in Patients on Hemodialysis. Vaccines（Basel）2021; 9(4) : 360.
26） Lacson E, Argyropoulos CP, Manley HJ, et al. : Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccine in Dialysis. medRxiv［Preprint］. 2021 Apr 13:2021.04.08.21254779. doi: 10.1101/2021.04.08.21254779.
27） Labriola L, Scohy A, Seghers F, et al. : A Longitudinal, 3-Month Serologic Assessment of SARS-CoV-2 Infections in a Belgian Hemodialysis Facility. Clin J Am Soc Nephrol 2021; 16(4) : 613-614.
28） Clarke CL, Prendecki M, Dhutia A, et al. : Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. Kidney Int 2021; 99(6) : 1470-1477.

**参考 URL**

‡1） 厚生労働省「国内の発生状況」https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html（2021/5/28）
‡2） 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会「透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021年5月28日）」https://www.jsdt.or.jp/info/3225.html（2021/05/28）
‡3）「Our World in Data. “Coronavirus（COVID-19）Vaccinations”」https://ourworldindata.org/covid-vaccinations（2021/5/28）
‡4）「新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第5版」https://www.mhlw.go.jp/content/000785119.pdf（2021/5/28）
‡5） 厚生労働省「接種の考え方」https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000756894.pdf（2021/5/28）
‡6） CDC「Vaccine types」https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types（2021/5/28）
‡7） Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, et al.「Impact of vaccination on household transmission of SARS-COV-2 in England（press release）」https://khub.net/documents/135939561/390853656/Impact+of+vaccination+on+household+transmission+of+SARS-COV-2+in+England.pdf/35bf4bb1-6ade-d3eb-a39e-9c9b25a8122a?t=1619601878136（2021/5/28）
‡8） 厚生労働省「新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要」https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000784439.pdf（2021/5/28）
‡9） 厚生労働省「国内でのアナフィラキシーの発生状況について」https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000772693.pdf（2021/5/28）
‡10）「EudraVigilance-European database of suspected adverse drug reaction reports」https://www.adrreports.eu/en/index.html（2021/5/28）
‡11）「コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン コミナティ添付文書」https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_631341DA1025_1_02（2021/5/28）

医療安全対策

# 新型コロナウイルスに対するワクチン開発
## ――国産 DNA ワクチンの開発――

**森下竜一**
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄付講座

key words：ワクチン，COVID-19，DNA ワクチン，スパイクタンパク，細胞性免疫

**要　旨**

新型コロナウイルスの世界的流行は収まらず，本稿を記載している時点でも，緊急事態宣言が出され，大阪では医療崩壊の危惧が高まっている．一方で，わずか 1 年でファイザー社やモデルナ社の RNA ワクチンが実用化され，すでに国内でも医療関係者・高齢者を中心に接種が進んでいる．ゲームチェンジャーとしてワクチンの迅速な普及が期待されている．日本政府が購入を決めているワクチンとして他にアストラゼネカ社のアデノウイルスベクターワクチンがあるが，これらのワクチンはすべて新技術，遺伝子治療技術に基づくワクチンであり，従来型のワクチンではない．このワクチン成功は，過去 30 年以上続いてきた遺伝子治療の技術基盤の上に成り立っている．遺伝子治療は長く実用化に疑問が呈されてきたが，2015 年以降，遺伝病やがんに対して多くの遺伝子治療薬が医薬品として上市に至った．このような状況が欧米での迅速なワクチン開発につながっている．一方，国内では我々が開発を進めてきた肝細胞増殖因子（HGF）遺伝子治療が，2019 年 3 月に我が国初の遺伝子治療製品コラテジェン® として，大阪大学発ベンチャーのアンジェス社が重症虚血肢の潰瘍改善を対象とし，条件および期限付製造販売承認を取得し，2019 年 9 月 10 日より田辺三菱製薬より発売されている．しかし，欧米と比べると遺伝子治療技術の基盤が弱いことが国産ワクチンの登場の遅れにつながっている．本稿では，これまでの遺伝子治療の技術開発をベースに，新型コロナウイルスに対するワクチンとして，DNA ワクチン，RNA ワクチン，ウイルスベクターワクチンなど遺伝子治療の技術が幅広く応用されているので，遺伝子治療技術の応用によるワクチン開発と HGF 遺伝子治療薬コラテジェンの実用化とそれに伴う DNA ワクチンに関して解説する．

### 1　ワクチンの種類

ワクチンの種類は，大きく分類すると 4 種類ある．今回，新型コロナウイルスに対しては，4 種類すべてのワクチン開発が進行している．これらのワクチンの違いは端的にいうと「スパイクタンパクの体内での作らせ方の違い」であり，ワクチンごとに有効性や副反応にも違いがある（表 1, 2，図 1）．

#### 1-1　ウイルスワクチン

ウイルスワクチンには生ワクチンと不活化ワクチンがある．生ワクチンの効果は高いものの病原体の弱毒化が不十分な場合にはリスクもあるため，ウイルスワクチンはおもに不活化ワクチンが用いられている．

新型コロナウイルス感染症に対して，インドや中国で生産されているワクチンがこのウイルスワクチンで，日本では KM バイオロジクス社が開発中である．KM バイオロジクス社のワクチンは，アフリカミドリザル腎細胞由来細胞（Vero 細胞）でウイルスが培養されており，鶏卵（有精卵）を用いた孵化鶏卵培養で作られるインフルエンザワクチンとは製造方法が異なる．そのため，同じ不活化ワクチンであっても，新型コロ

Development of vaccines for COVID-19; development of DNA vaccine
Ryuichi Morishita

**表 1　新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの主な種類**

| | 特　徴 |
|---|---|
| ウイルスワクチン | 病原体や病原体の成分を含む<br>生ワクチンと不活化ワクチンがある（生ワクチンでは弱毒化した病原体を用いる）<br>開発の中心は不活化ワクチン |
| 組み換えタンパク質ワクチン | 特定のウイルスタンパク質（スパイクタンパク質など）を抗原とする<br>一般的に，免疫増強物質（アジュバント）を混ぜる<br>製造に時間を要する |
| 核酸ワクチン | RNA ワクチンや DNA ワクチンがある<br>スパイクタンパク質をコードする遺伝子情報から体内でスパイクタンパク質を生成し，それに対する中和抗体をつくらせる<br>RNA ワクチンでは脂質ナノ粒子（LNP）で mRNA を包んで投与する<br>（LNP 表面のポリエチレングリコールがアナフィラキシーの原因物質と考えられている） |
| ウイルスベクターワクチン | アデノウイルスにスパイクタンパク質の遺伝子情報を組み込んで投与する<br>アデノウイルスへの感染歴がある場合，有効性が低下することがある<br>アデノウイルスに対する抗体ができるので，再投与は効果がない<br>アデノウイルスは，血管内皮細胞にも感染するため，血栓症を副反応として引き起こす可能性がある |

ファーマスタイルより改変.

**表 2　新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの開発状況**

| | 開発状況 |
|---|---|
| 不活化ワクチン（従来型） | |
| KM バイオロジクス | 2021 年 3 月に国内第 I/II 相臨床試験を開始 |
| 組み換えタンパク質ワクチン | |
| サノフィ（フランス） | 2021 年 3 月に新たな第 II 相試験を開始 |
| ノババックス（アメリカ） | 第 III 相臨床試験（イギリス，アメリカ，メキシコ） |
| 塩野義製薬 | 2020 年 12 月に国内第 I/II 相臨床試験開始 |
| mRNA ワクチン | |
| ファイザー（アメリカ） | 2021 年 2 月 14 日に「コミナティ筋注®」として薬事承認（特例承認） |
| ビオンテック（ドイツ） | 2021 年 2 月 14 日に「コミナティ筋注®」として薬事承認（特例承認） |
| モデルナ（アメリカ） | 2021 年 1 月に国内第 I/II 相臨床試験を開始（武田薬品工業） |
| 第一三共 | 2021 年 3 月に国内第 I/II 相臨床試験を開始 |
| DNA ワクチン | |
| アンジェス | 国内第 II/III 相臨床試験を実施中（2021 年 3 月に 500 例に接種完了） |
| ウイルスベクターワクチン | |
| アストラゼネカ（イギリス） | 2021 年 2 月 5 日に製造販売承認申請 |
| ジョンソン・エンド・ジョンソン（アメリカ） | 2020 年 11 月に国内第 I 相臨床試験を再開（ヤンセンファーマ） |

各社プレスリリースなどをもとに作成（ファーマスタイルより改変）.

ナウイルス用のワクチンの副反応がインフルエンザワクチンと必ずしも同様とはいえない.

### 1-2　タンパク質ベースのワクチン

ウイルスそのものでなく，ウイルスの一部を組み換え型タンパクで作成し，抗原とする方法である．新型コロナウイルスに対するワクチンとしては，コロナウイルスのスパイクタンパクだけを組み換え技術により増やし，投与する方法である．さらに，ウイルス粒子そのものを作成し，抗原として用いる VLP という手法もある．いわばウイルスそっくりだが，遺伝子情報のないものを作るということになり，効果は期待できるが製造には時間がかかるとされている．日本では塩野義製薬が開発中である.

### 1-3　核酸ワクチン

DNA ワクチンと RNA（mRNA）ワクチンの 2 種類がある．体内では，DNA から RNA がつくられ，RNA

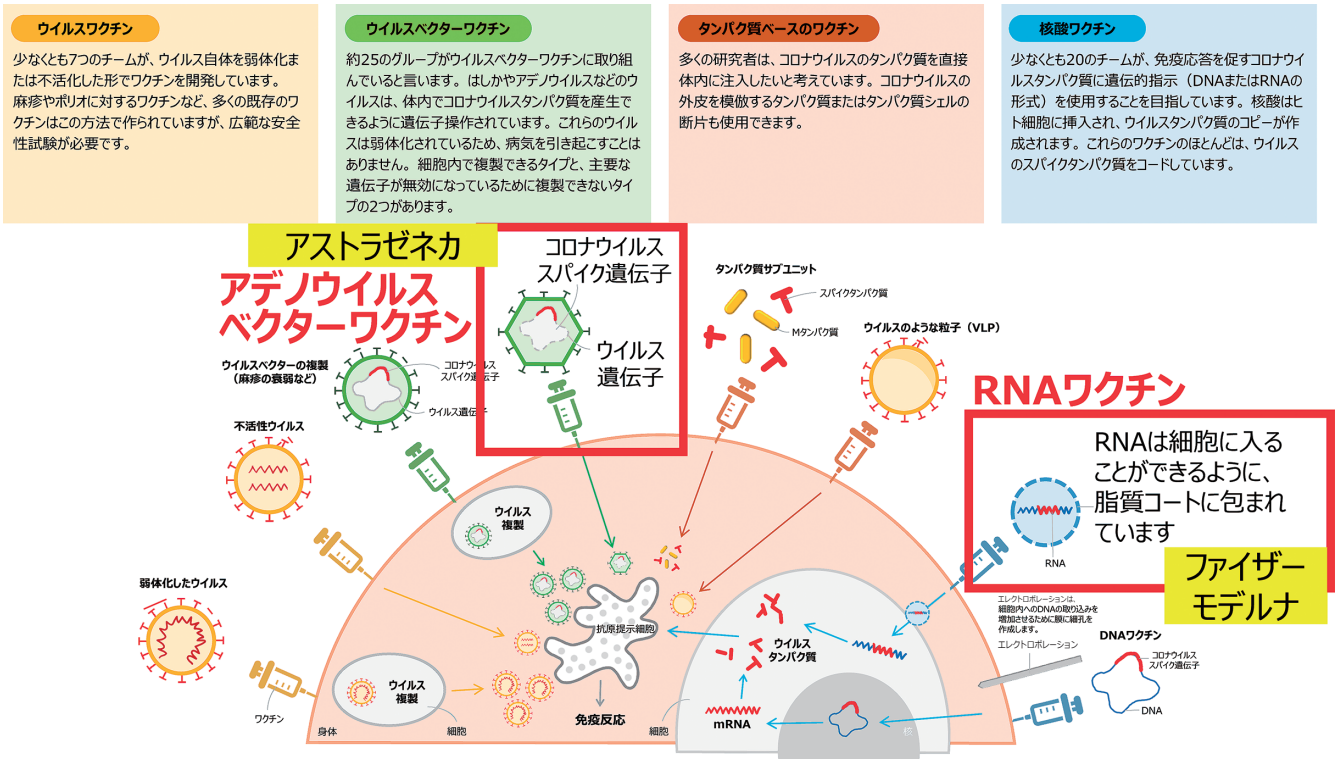



図 1　新型コロナウイルスに対するワクチン

からタンパク質がつくられる．RNA ワクチンは，新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の遺伝子をコードした mRNA を投与することによって体内でスパイクタンパク質を生成させ，それに対する中和抗体をつくらせる．一方，DNA ワクチンでは RNA の元になっている DNA を投与する．現在，国内で接種が行われているファイザー社とモデルナ社のワクチンが RNA ワクチン，我々がアンジェス社と協力して開発しているのが DNA ワクチンである．DNA ワクチンの開発は，前述した日本初の遺伝子治療製品コラテジェンがもとになっている（後述）．第一三共製薬は，RNA ワクチンの開発を進めている．

mRNA ワクチンでは抗体産生は速いが，mRNA を脂質ナノ粒子（LNP）で包んで投与するため，副反応の頻度は増えると考えられている．一方，DNA ワクチンでは DNA から RNA をつくるために抗体産生の速度や有効性がやや低下する可能性があるが，脂質を使用しないために安全性は高い．

### 1-4　ウイルスベクターワクチン

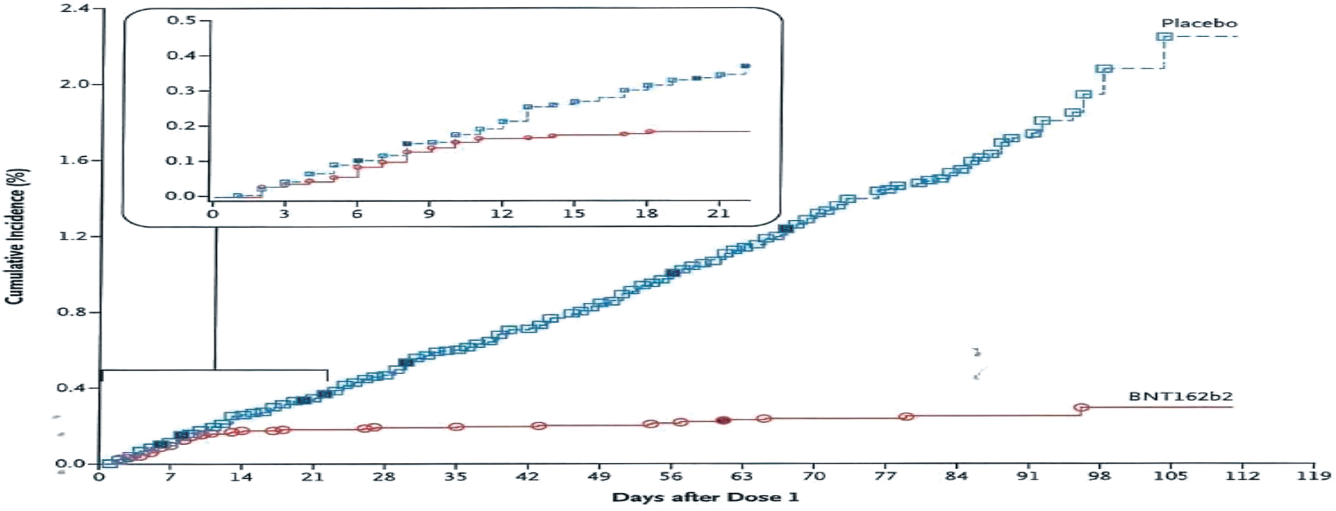
アデノウイルスという風邪のウイルスにスパイクタンパク質の遺伝子情報を組み入れたものを投与するという方法で，アストラゼネカ社のワクチンではチンパンジーのアデノウイルスを用いている．JJ のワクチン，ロシアのスプトーニク V，中国のシノバックのワクチンは，人のアデノウイルスを用いている．国内では，アデノウイルスの副作用が懸念されていたこともあり，開発は行われていない．

## 2　発症リスクを比較した有効率

有効率については，RNA ワクチンでは 90% 以上である．

インフルエンザに対する不活化ワクチンの有効率はおよそ 40～50% 程度だが，新型コロナウイルスのワクチンはこれより大幅に有効率が高く，臨床試験の中間報告としてファイザー社の mRNA ワクチンでは 95%，モデルナ社の mRNA ワクチンでは 94.1% の有効率が得られている（図 2，表 3）[1]．アデノウイルスを用いたウイルスベクターワクチン（アストラゼネカ社）の有効率は 62.1% とされている．それに対し，中国の不活化ワクチンでは 50% 程度の有効性が報告されているが，詳細なデータは公表されておらず，明確でない．

ただし，ワクチンの有効率は，ワクチン接種群とワクチン非接種群（プラセボ群）で新型コロナウイルス感染症の発症率を指標として「発症リスク」を比較し




| Efficacy End-Point Subgroup | BNT162b2, 30 μg (N=21,669) No. of participants | Surveillance time person-yr (no. at risk) | Placebo (N=21,686) No. of participants | Surveillance time person-yr (no. at risk) | VE (95% CI) percent |
|---|---|---|---|---|---|
| Covid-19 occurrence | | | | | |
| After dose 1 | 50 | 4.015 (21,314) | 275 | 3.982 (21,258) | 82.0 (75.6–86.9) |
| After dose 1 to before dose 2 | 39 | | 82 | | 52.4 (29.5–68.4) |
| Dose 2 to 7 days after dose 2 | 2 | | 21 | | 90.5 (61.0–98.9) |
| ≥7 Days after dose 2 | 9 | | 172 | | 94.8 (89.8–97.6) |

**図 2　ファイザーの RNA ワクチンの効果**

プラセボ群に対し，実ワクチン群では新型コロナウイルス感染症を約 95% 抑制した．ただし，これは感染予防を調べたものではないことに留意が必要である．
（文献 1 より）

**表 3　新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの臨床試験と有効率（中間解析）**

| | ワクチン | 種　類 | 年齢（歳） | 接種用量 | 発症者数/接種者数（%） | | 有効率（%）（95% CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 接種群 | 非接種群 | |
| ファイザー | BNT162b2 | mRNA | ≧16 | 30 μg（0.3 mL）2 回（21 日間隔） | 8/18,198（0.04%） | 162/18,325（0.87%） | 95.0（90.3–97.6） |
| モデルナ | mRNA-1273 | mRNA | ≧18 | 100 μg（0.5 mL）2 回（28 日間隔） | 11/14,134（0.08%） | 185/14,073（1.31%） | 94.1（89.3–96.8） |
| | | | | LD/SD | 3/1,367（0.2%） | 30/1,374（2.2%） | 90.0（67.4–97.0） |
| アストラゼネカ | ChAdOx1 | ウイルスベクター | ≧18 | 2 回（28 日間隔）SD/SD | 27/4,440（0.6%） | 71/4,455（1.6%） | 62.1（41.0–75.7） |
| | | | | 2 回（28 日間隔） | | | |

日本感染症学会：COVID-19 ワクチンに関する提言（第 2 版）2021 年 2 月 26 日を元に作成．

たものであるという点は認識すべきである．感染率自体も一定程度は防いでいるはずではあるが，感染抑制そのものを見たデータではないことは認識すべきである．なお，ファイザー社の RNA ワクチンに関しては，治験データではないが，接種後感染予防や重症化予防効果が報告されている．ワクチンによる効果の持続期間についてはまだ不明な点も多いが，現在のところ，毎年接種が必要なのではないかとされている．

## 3　ワクチンの副反応

発熱，疲労感，頭痛が主だが，アデノウイルスベクターワクチンでは血栓にも注意が必要である．

日本人は白人より体格が小さいため，海外で開発された医薬品は多くの場合，日本の臨床試験で投与量を半分程度とすることが多いが，新型コロナウイルスに対するワクチンに関しては海外と同じ用量が国内でも投与されている．そのためか，日本人での副反応の発現頻度は若干高くなっている．

ファイザー社の RNA ワクチン（コミナティ筋注®）の国内第 I/II 相試験では，37.5 度以上の発熱が 1 回目投与時に 14.3%，2 回目投与時に 32.8% で認められているほか，疲労（1 回目：40.3%，2 回目：60.3%），頭痛（1 回目：32.8%，2 回目：44.0%），悪寒（1 回目：25.2%，2 回目：45.7%）も発現している（表 4）．

表 4　治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）（ファイザー RNA ワクチン）

| | 1 回目 | | 2 回目 | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群（N＝119）<br>n（%） | フラセボ群（N＝41）<br>n（%） | 本剤群（N＝116）<br>n（%） | フラセボ群（N＝41）<br>n（%） |
| 局所反応 | | | | |
| 注射部位疼痛 | 103（86.6） | 1（ 2.4） | 92（79.3） | 0 |
| 発　赤 | 16（13.4） | 0 | 12（10.3） | 0 |
| 腫　脹 | 15（12.6） | 0 | 10（ 8.6） | 0 |
| 全身反応 | | | | |
| 発　熱 | 17（14.3） | 0 | 38（32.8） | 0 |
| 疲　労 | 48（40.3） | 4（ 9.8） | 70（60.3） | 1（ 2.4） |
| 頭　痛 | 39（32.8） | 6（14.6） | 51（44.0） | 5（12.2） |
| 悪　寒 | 30（25.2） | 2（ 4.9） | 53（45.7） | 1（ 2.4） |
| 嘔　吐 | 0 | 0 | 1（ 0.9） | 0 |
| 下　痢 | 6（ 5.0） | 0 | 6（ 5.2） | 1（ 2.4） |
| 筋肉痛 | 17（14.3） | 1（ 2.4） | 19（16.4） | 0 |
| 関節痛 | 17（14.3） | 2（ 4.9） | 29（25.0） | 0 |

N＝解析対象例数，n＝発現例数
PMDA「コミナティ筋注　ファイザー株式会社　特例承認に係る報告書」より．

ただし，これらは一過性であり，重篤ではない．国内で先行接種された医療関係者でのデータも公表され，これらの副反応は，若年者・女性で，高齢者・男性より頻度が高いことが示された．

アナフィラキシーに関しては，インフルエンザのワクチンでは 100 万人に 1 人といわれているが，ファイザー社の RNA ワクチンでは 10 万人に 1 人と報告されている．RNA ワクチンでは，不安定な mRNA を安定化させるために使用されている LNP の表面に存在するポリエチレングリコール（PEG）が原因ではないかと推測されている．

アデノウイルスベースのワクチン（アストラゼネカ社）でも，発熱，倦怠感など風邪のような症状が高頻度に報告されているが，日本人での副反応のデータはまだ公表されていない．特に懸念されているのは，若年女性での血栓による死亡例で，他のアデノウイルスベクターワクチンであるジョンソン＆ジョンソン社のアデノウイルスベクターワクチンでも認められているので，アデノウイルスによる血栓の可能性が高い．アデノウイルスはもともと遺伝子治療のベクターとして使われたもので，血管内皮細胞にも感染するし，肝臓に集積しやすいという特徴があり，過去先天性の遺伝子欠損症にアデノウイルスを投与したケースで死亡事故が報告されている．血栓に加え，肝機能障害の人でも副反応について注意する必要がある．また，風邪のウイルスであるアデノウイルスに感染するとアデノウイルスに対する抗体ができるため，アデノウイルスへの感染歴がある場合には有効性が低下する．そのためか，アストラゼネカ社のワクチンは高齢者で有効性が低いとされ，ドイツ・フランスでは高齢者では推奨されていない．また，後述するように，南アフリカ型の変異株では 10% と有効性が低く，ワクチンとして推奨される年齢や対象が制限されるかもしれない．なお，臨床試験での副反応のデータは健常者対象であり，今後，高齢者や基礎疾患を有する人に接種する際，副反応の発現状況が健常者と同様かは，注意深く観察する必要がある．

### 4　理想のワクチンメカニズム（液性免疫と細胞性免疫の誘導）

理想のワクチンメカニズムは，液性免疫と細胞性免疫の両方が誘導されることである．液性免疫では，B 細胞由来の中和抗体をつくってウイルスの感染を防ぎ，細胞性免疫では，ヘルパー T 細胞がインターフェロンγなどのサイトカインを産生してキラー T 細胞や NK 細胞を活性化させ，ウイルスの増殖をきたしている細胞を攻撃して死滅させる．液性免疫は発症予防，細胞性免疫は重症化予防に貢献している．RNA ワクチンと DNA ワクチン，ウイルスベクターワクチンは，液性免疫と細胞性免疫の双方を誘導する作用を持っており，不活化ワクチンとたんぱく質ベースのワクチンは，液性免疫だけで細胞性免疫が誘導されないといわれている．

## 5　DNA ワクチン

DNA ワクチンは，WHO ガイドラインでも，表 5 のように液性免疫と細胞性免疫を誘導し，ゲノムへの挿入はなく，安全性も高いことから期待されている．プラスミド DNA を筋肉内に導入し，一過性に抗原であるスパイク蛋白を発現させ，同時に核酸による自然免疫活性化作用を促すことで免疫応答を惹起する．生体内のゲノムに取り込まれるリスクはなく，安全性は高い．ワクチンとしての承認薬はないが，2019 年プラスミド DNA 遺伝子治療薬は前述したアンジェス株式会社の開発したコラテジェン® が世界で初めて承認をとり，医薬品として使われている実績がある．

コラテジェン® の phaseIII 臨床試験（多施設でのプラセボ比較無作為二重盲検試験）は，重症虚血肢をもつ閉塞性動脈硬化症患者を対象に施行された．Fontaine 4 度の虚血性潰瘍をもつ症例では，プラセボ群の改善率 4/13（30.8%）に対して HGF 遺伝子投与群で改善率 19/27（70.8%）と有意に改善し，HGF 群は 11/11（100%）の潰瘍改善率，プラセボ群は 2/5（40%）の改善率を示した（図 3）．コラテジェン® は，2019 年 3 月 26 日，厚生労働省より期限条件付き承認制度を利用して再生医療等製品として販売承認を受け，現在市販後調査が行われている．透析患者への投与も可能で，バイパスや血管内治療困難例が使用対象にな

表 5　プラスミド DNA ワクチンの特徴（WHO のワクチンガイドラインより）

1. 抗原特異的な B 細胞刺激による抗体産生及び T リンパ球活性（CD4+/CD8+ 細胞）による細胞性免疫の惹起
2. 様々な抗原に対し，容易に対応できる
3. 良好な安全性を確認済：ゲノムへの挿入はない
4. ベクターに対する抗体産生がなく，繰り返し投与が可能
5. 製造関連：製造が容易，製剤の安定性に優れる
   - 製造期間が短い（6-8 週間）
   - 病原ウイルスを扱う必要がない
   - 生産には一般的な培養，精製施設で製造可
   - 長期備蓄が可能
   - 特別な設備・施設が必要ない

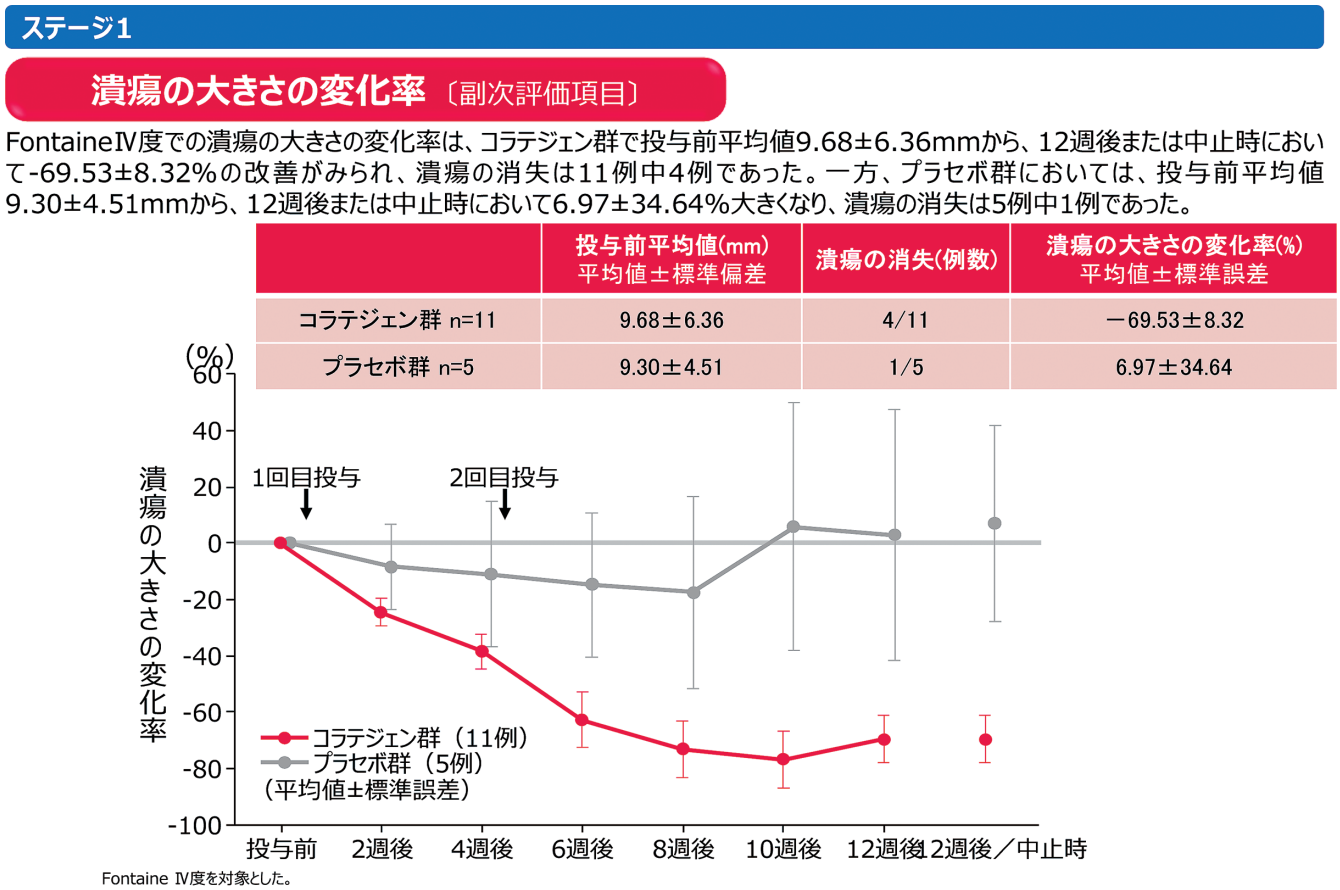



図 3　潰瘍の大きさの変化率（コラテジェン―閉塞性動脈硬化症（ASO）患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験）

（アンジェス株式会社，社内資料（閉塞性動脈硬化症に対する国内臨床試験成績）承認時評価資料より）

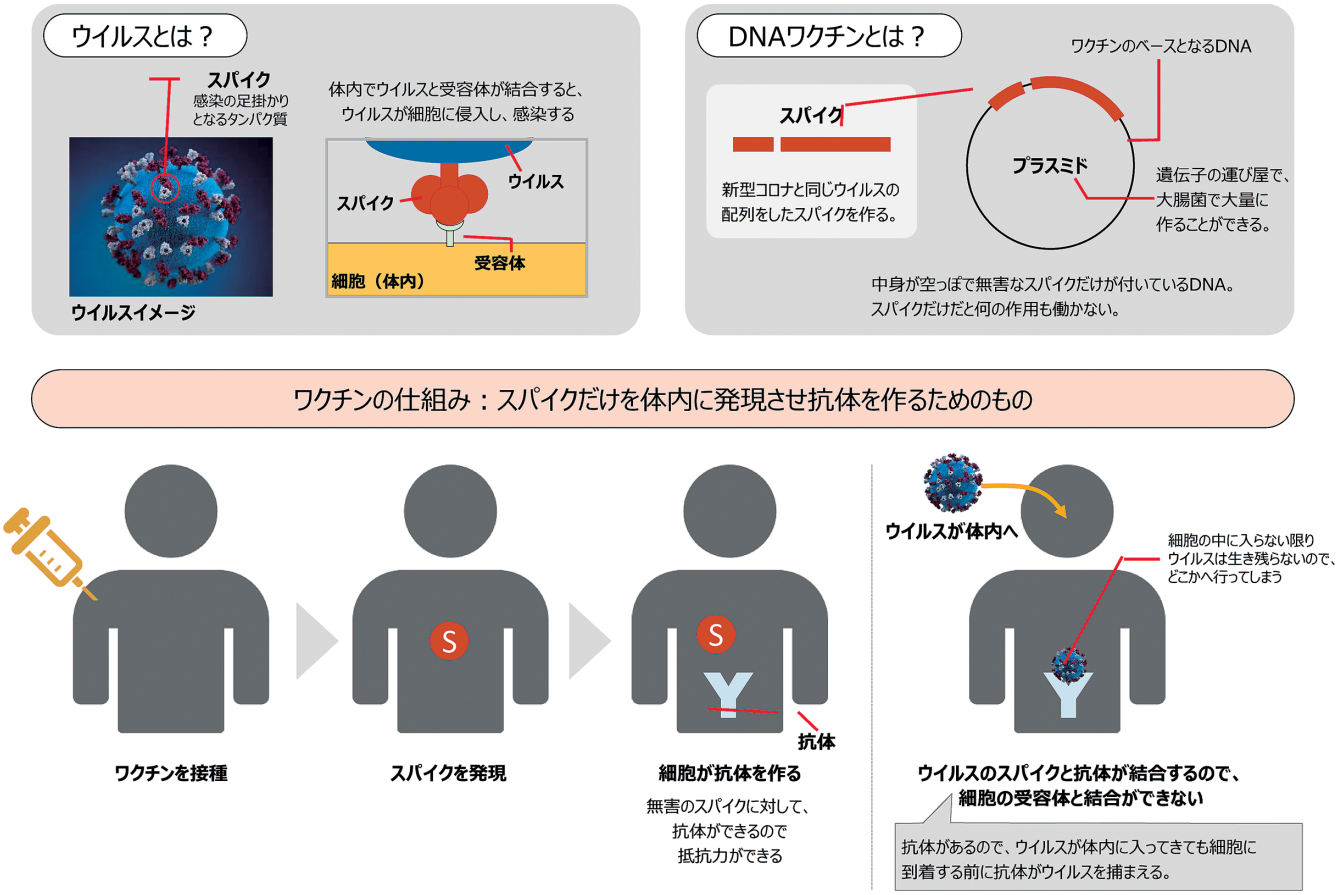



図 4　“新型コロナウイルス” ワクチン開発について

る．

コラテジェン® は，期限条件付き承認制度による承認のため，承認条件が定められている．承認条件は以下となっている．

① 重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで，創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で本品を使用すること．

② 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は，本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと．

最終的に承認条件評価を行い，5 年以内に再度正式な承認を得る必要がある．効能効果は，標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）における潰瘍の改善とされている．コラテジェン® は，日本で初めての遺伝子治療製品であり，DNA を用いた遺伝子治療薬としては世界初である．

我々は，コラテジェン® の医薬品としての開発成功をもとに，DNA ワクチンの開発を行っている．図 4 に DNA ワクチンの原理を紹介する．この技術は動物用ワクチンとして用いられている実績もある．DDS（drug delivery system）や投与デバイス（electroporation や無針注射器など）を併用して遺伝子導入効率を高める工夫をされることが多い．すでに，30 例の小

■P1/2試験
実施施設：大阪市立大学医学部附属病院
症例数　：30症例

実施施設：大阪大学医学部附属病院
症例数　：30症例

■P2/3試験
実施施設：関西と関東の8施設
症例数　：500症例
用量2.0mg：①250例による2週間間隔での2回接種
用量2.0mg：②250例による4週間間隔での2回接種
①②はそれぞれプラセボを50例含む

図 5　DNA ワクチンの臨床試験

規模な二つのフェーズ 1/2 で安全性と国産ワクチン初の免疫原性が明らかにされた．現在 500 人規模のフェーズ 2/3 のプラセボ比較二重盲検試験が行われており，すでに投与は終了しており，良好な忍容性が明らかになっている（図 5）．早期の実用化を目指して，より大規模な臨床治験を行う予定である．

## 6　ワクチン効果はウイルス変異で落ちる可能性

細胞性免疫が誘導できるワクチン開発が重要となっている．

新型コロナウイルスの感染が収束しない理由のひとつに，ウイルス変異株の出現が挙げられる．日本での新型コロナウイルス感染症の原因は，第一波では武漢型ウイルス，第二波ではヨーロッパ型ウイルスと変化している．ヨーロッパ型ではスパイクタンパク質にたった 1 カ所の変異があるために感染力が高まったと考えられている．メディアで報道されているイギリス株は，スパイクタンパクに 9 カ所の変異があり，ヨーロッパ型より感染力が 1.7 倍程度高く，死亡率も上昇していると報告されている．しかし，イギリス型に対してはファイザー社の RNA ワクチンの有効性はそれほど低下しないとされる．ただし，南アフリカ型と日本で増加しているブラジル型はイギリス型よりさらに変異が増えており，ファイザー社の RNA ワクチンでも，中和活性（ウイルスの感染を防ぐ能力）の効果が低下していることが明らかになっている．今後ウイルスの変異がさらに進行すると，ワクチンの再開発が必要になる．

液性免疫では変異型に対して抗体による中和活性が低下するが，インターフェロン γ などを産生する細胞性免疫による効果は，変異株に対しても得られる可能性がある．今後さらにウイルスの変異が進むようであれば，細胞性免疫の誘導が可能なワクチンのほうが有利であろう．我々大阪大学とアンジェス社の研究グループでは，南アフリカ型，ブラジル型に対応した DNA ワクチンのデザインも開始し，変異に対応したワクチンの臨床試験の実施も視野に入れている．

## 7　コロナを収束させるカギ

コロナ収束のためにはワクチン接種の意義や副反応の理解が重要である．

新型コロナウイルスに対する RNA ワクチンは，高齢者より若年者でワクチンの副反応が多く，場合によっては，若年者がコロナウイルスに感染したときの症状よりもむしろ激しいということもありうる．今後，若年者でワクチンへの懸念が強まり，ワクチン接種が思うペースで普及しないということも考えられ，どのようにワクチン接種を理解してもらうかも重要になってくる．ワクチンの接種は集団免疫をつくるために重要であるので，できるだけ早く幅広くワクチンを接種することが，経済疲弊などを緩和する鍵になるので，副反応があるということを理解したうえでワクチン接種を受けてもらう必要がある．新型コロナウイルス感染症について，ワクチンや副反応に対して正確な情報を伝達し，リテラシーを向上させることが切に望まれる．

利益相反自己申告：

1. 役員，顧問職：アンジェス（株）メディカルアドバイザー，（株）ファンペップ顧問
2. 株式の保有：（株）ファンペップ
3. 特許権使用料：なし
4. 講演料：なし
5. 原稿料：なし
6. 研究費：アンジェス（株）
7. 寄附講座：アンジェス（株），（株）ベーリンガーインゲルハイム，（株）ロート製薬，（株）ファンケル

### 文　献

1）　Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. : Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383(27) : 2603-2615.

医療安全対策

# 新型コロナウイルス感染症透析患者の退院基準と退院の問題点について

日ノ下文彦
帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科

key words：新型コロナウイルス感染症，COVID-19，退院基準，厚生労働省，病院の役割分担の推進

## 要　旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，いっこうに終息の気配がなく，都市部を中心に透析施設を含む医療現場は常にCOVID-19と向き合い神経をすり減らす状況が続いている．過去1年半の入院状況を振り返ると，第1波から第4波まで入院患者数の増減を経験したことになるが，重症や中等症の入院患者が増えたときには，特にCOVID-19患者の効率的な回転を図るため，退院基準を明確化し退院管理を適正化するなど出口戦略が重要な課題となってくる．厚生労働省はそのときどきの蔓延状況や医療資源の逼迫具合，COVID-19に関する新しい知見などを総合して「退院基準」をその都度通達している．透析患者を受け入れる病院とサテライトは，退院基準を理解し適切に遵守していくとともに，今後，事情に合わせリニューアルされる退院基準の情報をいち早く入手し適応していく必要がある．また，退院の合理的な出口戦略を徹底するため，基幹病院だけではなく中小の民間病院やサテライトも病院の役割分担を意識して，COVID-19透析患者の入院サイクルが滞らないよう協力し合っていかなければならない．

## はじめに

昨年の初めからわが国を襲っている新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，衰えるどころか地域によってはいまだに猛威を振っている．実際，2021年5月現在，我々はCOVID-19の第4波の渦中におかれたままであり，政府は東京都や大阪府，京都府，兵庫県に対して発出した第3回の緊急事態宣言を延長し，愛知県や福岡県にも新たに緊急事態宣言を発出した．さらに，医療現場の窮状を鑑みて，北海道，広島県，岡山県にも緊急事態宣言が発出されることになった．まさに国全体がコロナ危機に瀕しており，昨年の予定から1年開催を遅らせた東京オリンピックが，はたして無事に開催できるかどうかさえ危ぶまれる状況となっている．おまけに，先進国の中で最も立ち遅れた新型コロナウイルスに対するワクチン接種は思うように進んでいないだけでなく，現場は日々さまざまな課題に直面し，各自治体はもちろんのこと，接種対象となっている高齢者も混乱の渦に巻き込まれている．

確かに，台湾やニュージーランドのように，当初COVID-19に直面したものの無事にこの困難をうまく克服し，現在，コロナ禍から脱却できている国がいくつか存在する．2019年末，武漢に端を発しまさにパンデミックの震源地となった中国ですら，ある程度，COVID-19を制圧し安心して経済活動や人の交流に専念できるようになっている．「鉄は熱いうちに打て」という格言があるが，いずれもCOVID-19に対する初動で厳格かつ適正な対策（政策）を打ち出せた国々である．しかしながら，米国をはじめG8など多くの先進国では，疾病や保健行政，健康管理だけに目を向けるわけにもいかず，経済やこれまでの人の営みにも配慮し，なかなか思い切った決断を下せなかったというのが正直なところであろう．ただ，台湾や中国はCOVID-19への対応で右往左往している我が国や他の

Discharge criteria and problems on discharge in hemodialysis patients with COVID-19
Fumihiko Hinoshita

多くの先進国，発展途上国をしり目に景気が上向いていることも忘れてはなるまい．他の医学雑誌に記したが，医療に携わる筆者としては，やはり目先の経済ではなく，まずは医療すなわち徹底した感染対策に重点を置いてほしいし，長期的にみると結局はそのほうが経済も早く好転すると考えている[1]．

さて，本稿ではCOVID-19患者の退院の問題について述べるが，上述したように，我が国はコロナ禍の大混乱の中にあり，行政や専門筋から打ち出される指示や基準も「右往左往」してきた面がある．実際，遠くから見聞きしている限りにおいては，大阪府などは「医療逼迫」というよりも「医療崩壊」とも言える状況となっており，想定以上の現実に中央行政がなかなか追いついていけないので，こうした政策上の混乱は致し方ないのかもしれない．したがって，本稿では行政府から発出された退院基準や情報をもとに，多少の私見を織り交ぜ述べていくことにするが，数ヵ月もするとまたルールが変更されている可能性があることをご承知おきいただきたい．

## 1　以前の退院基準とわかってきた退院の問題点

わが国の医療機関がCOVID-19患者の入院を受けるようになり，2020年2月3日，厚生労働省（厚労省）から地方の公衆衛生管轄部署に退院の基準（健感発0203第3号）が通達された（表1）‡1)．これは，まさにCOVID-19入院患者の退院に関する初発の考え方であった．実は，そのすぐ3日後，当時の状況を踏まえ退院基準は少し改正された（健感発0206第1号）の

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号。以下「法」という。）における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて、具体的な基準を次のとおり定めたので、十分御承知の上、その取扱いに遺憾のないようされたい。

第１　退院に関する基準

新型コロナウイルス感染症の患者について、法第26条において準用される法第22条の「症状が消失したこと」とは、37.5度以上の発熱が24時間なく、呼吸器症状が改善傾向であることに加え、48時間後に核酸増幅法の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した12時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認された場合とする。

上記の核酸増幅法の検査の際に陽性が確認された場合は、48時間後に核酸増幅法の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した12時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認されるまで、核酸増幅法の検査を繰り返すものとする。

また、無症状病原体保有者については、10日間の入院の後、核酸増幅法の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した12時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認された場合とする。

上記の核酸増幅法の検査の際に陽性が確認された場合は、48時間後に核酸増幅法の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した12時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認されるまで、核酸増幅法の検査を繰り返すものとする。

なお、患者が再度症状を呈した場合や無症状病原体保有者が新たに症状を呈した場合は、37.5度以上の発熱が24時間なく、呼吸器症状が改善傾向となるまで退院の基準を満たさないものとする。

**表1　2020年2月3日に通達された厚生労働省による初期の退院基準**
（参考URL ‡1より一部引用）

（傍線部分は改正部分）

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて（一部改正）」（令和２年２月６日健感発 0206 第１号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）

| 新 | 旧 |
|---|---|
| 第１　退院に関する基準<br>新型コロナウイルス感染症の患者について、新型コロナウイルス感染症を指定感染症として定める等の政令（令和２年政令第 11 号）第３条において準用する法第 22 条の「病原体を保有していないこと」とは、原則として次の①に該当する場合とする。ただし、次の②に該当する場合も差し支えないこととする。<br>①　発症日から 10 日間経過し、かつ、症状軽快後 72 時間経過した場合<br>②　発症日から 10 日間経過以前に症状軽快した場合に、症状軽快後 24 時間経過した後に核酸増幅法又は抗原定量検査（以下「核酸増幅法等」という。）の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認された場合<br>また、新型コロナウイルス感染症の無症状病原体保有者については、原則として次の③に該当する場合に、退院の基準を満たすものとする。だだし、次の④に該当する場合も退院の基準を満たすものとして差し支えないこととする。<br>③　発症日から 10 日間経過した場合<br>④　発症日から６日間経過した後に核酸増幅法等の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認された場合<br>発症日とは、患者が症状を呈し始めた日とし、無症状病原体保有者又は発症日が明らかでない場合については、陽性確定に係る検体採取日とする。症状軽快とは、解熱剤を使用せずに解熱し、かつ、呼吸器症状が改善傾向にあることとする。<br>上記の核酸増幅法等の検査の際に陽性が確認された場合は、24 時間後に核酸増幅法等の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認されるまで、核酸増幅法等の検査を繰り返すものとする。（①又は③に該当した場合を除く）<br>なお、患者が再度症状を呈した場合や無症状病原体保有者が新たに症状を呈した場合は、症状軽快後に上記の場合に該当するまで退院の基準を満たさないものとする。<br><br>第２　就業制限に関する基準<br>（略） | 第１　退院に関する基準<br>新型コロナウイルス感染症の患者について、新型コロナウイルス感染症を指定感染症として定める等の政令（令和２年政令第 11 号）第３条において準用する法第 22 条の「病原体を保有していないこと」とは、原則として次の①に該当する場合とする。ただし、次の②に該当する場合も差し支えないこととする。<br>①　発症日から 10 日間経過し、かつ、症状軽快後 72 時間経過した場合<br>②　発症日から 10 日間経過以前に症状軽快した場合に、症状軽快後 24 時間経過した後に核酸増幅法の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認された場合<br>また、新型コロナウイルス感染症の無症状病原体保有者については、原則として次の③に該当する場合に、退院の基準を満たすものとする。だだし、次の④に該当する場合も退院の基準を満たすものとして差し支えないこととする。<br>③　発症日から 10 日間経過した場合<br>④　発症日から６日間経過した後に核酸増幅法の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認された場合<br>発症日とは、患者が症状を呈し始めた日とし、無症状病原体保有者又は発症日が明らかでない場合については、陽性確定に係る検体採取日とする。症状軽快とは、解熱剤を使用せずに解熱し、かつ、呼吸器症状が改善傾向にあることとする。<br>上記の核酸増幅法の検査の際に陽性が確認された場合は、24 時間後に核酸増幅法の検査を行い、陰性が確認され、その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い、陰性が確認されるまで、核酸増幅法の検査を繰り返すものとする。（①又は③に該当した場合を除く）<br>なお、患者が再度症状を呈した場合や無症状病原体保有者が新たに症状を呈した場合は、症状軽快後に上記の場合に該当するまで退院の基準を満たさないものとする。<br><br>第２　就業制限に関する基準<br>（略） |

**表２　2020 年６月 25 日に通達された厚生労働省による退院基準―新旧対照表**
（参考 URL ‡2 より一部引用）

だが，その後も COVID-19 の蔓延状況や医療体制，専門家の意見や指摘，COVID-19 に対する知見の変遷に応じて，何度か退院に対する考え方や基準が微妙に変更された．つまり，COVID-19 入院患者の退院のあり方は，おそらく今後もその時々の事情に合わせ，変わっていくであろうことが容易に想像される．しかし，第４波の渦中にある 2021 年５月時点の退院のあり方を考えるにあたり，まずは 2020 年後半，我々が従ってきた原点とも言うべき退院基準を見返してみよう．

昨年度後半に従っていた退院基準は，厚労省が健感発 0625 第５号として 2020 年６月 25 日に発出した通達がもとになったものである（表２）[‡2)]．大学病院や

感染症指定病院，COVID-19 の入院患者を取り扱うことになった病院はすべてこのルールに則って退院を決めていた．そのポイントを列挙すると以下のようになる．

【有症状患者】

① 原則として，発症日から 10 日間経過し，かつ，症状軽快後 72 時間経過した場合には，退院可能とする．

② 発症日から 10 日間経過以前に症状軽快した場合，症状軽快後 24 時間経過した後に核酸増幅法又は抗原定量検査の検査を行って陰性が確認され，その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い，陰性が確認された場合には，退院可能とする．

【無症状患者】

③ 原則として，発症日から 10 日間経過した場合，退院可能とする．

④ 発症日から 6 日間経過した後に核酸増幅法等の検査を行い，陰性が確認され，その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い，陰性が確認された場合には，退院可能とする．

※ここでいう発症日とは，患者が症状を呈し始めた日としており，無症状病原体保有者または発症日が明らかでない場合については，陽性確定に係る検体採取日としている．また，発症日を 0 日として計算することになっている．

この退院基準に合わせ，退院の可否を検討するための抗原定量検査についても診療報酬が算定できるようになっており，2020 年 2 月当初と比べると混乱がおさまり，かなりすっきりとした退院のルールができあがってきたと言える．また，こうした退院基準の明確化により，COVID-19 患者を入院させる高度医療機関は安心して受け入れることができ，治療で回復し退院が決まった患者の後方支援（後方病院への転院，自宅や宿泊施設への移動）が形のうえではやりやすくなった．そして，第 2 波，第 3 波以降に備え，重症 COVID-19 患者や比較的重い中等症患者を受ける大学病院や基幹病院の負担を減らして新入患者を受入れる余力を残し，仮に COVID-19 患者が爆発的に増えても「入院→退院（転院）→自宅療養（観察）」または「入院→自宅療養（観察）」のサイクルがうまく回転する仕組みが整備されたわけである．

しかし，退院基準の明確化・簡素化により，形の上では入院を要する COVID-19 患者は適切な医療を受けスムーズに上記サイクルに乗っていくはずであったが，現実には必ずしも想定通りにはいかないケースも散見された．

まず，超重症者に対する医師や医療従事者の人手不足の問題はさておくとしても，数多くの重症者を診ている病院では，一部の COVID-19 患者の治療に相当な日数を要し，ICU や重症患者用のベッドがうまく回らなかったことである．例えば，どの医療施設も ICU のベッド数は限られており，そのすべてを超重症者に充てたとしても，満床で塞がってしまい新規の COVID-19 重症患者を受けられないような事態が続発した．

また，透析患者だけに限っていうと，厚生労働省が示した退院基準に合致する COVID-19 中等症の患者（症状が軽快し生命予後に問題がないと判断されたケース）であっても，本来維持透析を行っていたサテライトがすぐに受入れないことがあった．特に，高齢者の感染比率が高かった第 3 波の時など，退院可能と判断してもサテライトですぐに受けなければ，透析ができる後方病院を探さねばならず，患者サイクルの破綻につながった．そのため，入院していた基幹病院のコロナ用ベッドをすぐに空けられないだけでなく，COVID-19 の透析患者を受けている後方病院の負担にもなった．大学病院や基幹病院に比べ，設備が乏しくインフラやマンパワーが十分とは言えない中小の病院では，オーバーヒートした結果，院内感染につながってしまうところもあった．厚生労働省や地方行政の指導を受け，快く COVID-19 透析患者を受けてくれていた一部の中小病院にはとても気の毒な話であった．

一般に，わが国の医師や医療従事者，医療施設は，善意の精神からとても献身的な発想でこうした新規感染症に対峙してくれる場合が多いが，稀に「対岸の火事」あるいは「他人事」といった発想で，「自らに火の粉がかからないように」と考える医療従事者もいなくはない．重症であれ中等症であれ，率先して COVID-19 の最前線に立っている医療従事者は遥かに大変なわけだから，少しでもリスクをシェアするという考え方が大事なのではなかろうか．まして，厚生労働省が示す退院基準を満たし呼吸器症状も発熱もなくなった COVID-19 の透析患者を受入れることなど，最前線にいるスタッフとは仕事の負担や精神的負担に関し月と

スッポンほどの違いがあり（医学的リスクはほぼ「0」），どうってことはないと思うので，今後は是非そうした利己的な発想は改めてもらいたいものである．

あえてこの退院基準に関してコメントを付け加えるとすれば，「無症状病原体保有者」について規定する必要がどこまであるのかという疑問である．新規のコロナ感染者がまだ少ない地方では，拡大の抑え込みのため無症状病原体保有者を入院させて療養することがあってもいいかもしれないが，第4波あるいは今後の波の渦中にあっては，COVID-19入院患者の受入れと治療，退院・転院調整で忙しい都市部の病院では，とても無症状で酸素需要のない（診断時点で）患者まで入院させる余裕はないしその必要性もなかろう．そうした無症状患者に対しては，家族内感染など他者への伝播を封じるよう指導をし，病状が悪化し始めた時の連絡，治療体制さえ整えておけば十分だと思われる．

また，退院基準や出口戦略を考える際，どうしても入口（入院）の問題も考えざるをえない．COVID-19の入院患者が増えて現場の医療体制が逼迫してくると，各知事や行政のスタッフはよく「さらにコロナを受入れる病床数を200増やします」「500増やします」と公言するが，医療従事者であればそれほど簡単でないことは容易に想像できる．というのは，COVID-19の重症者はもちろん，中等症であっても通常の非感染症の患者よりは多くのマンパワーが必要だからである．つまり，一般人やマスコミなどの突き上げで「病床を増やします」とハード面の充実を声高に叫んでも，看護師や医師が不足すればとてもCOVID-19に太刀打ちできないわけで，医療従事者の数つまりマンパワーが不足しているとコロナ対策のための増床など絵に描いた餅と同じである．

そこで，ベッド確保の問題でいつも考えるのは，次の2点である．まず一番大事なことから書くと，現在の大阪府のように医療が崩壊するほど入院が必要なCOVID-19患者が増えるのは，3密回避も含め市民の感染対策が緩んだからにほかならない．すなわち，当たり前のことだが，COVID-19患者の入院・退院をスムーズにするには，感染者数そのものを劇的に抑えないといけない．もちろん，変異株が増えて感染しやすくなったという問題はあるものの，例えば大阪府の場合，第2回目の緊急事態宣言の際には府民がとても頑張って密を避け，人流を抑制したため，東京よりもはるかに速く新規感染者数の減少を達成し，いち早く緊急事態宣言を解除することができた．実際，当時のテレビ映像で見る限り，難波や心斎橋など繁華街はひっそりと静まっていて，東京と比べると「頑張っているな」という印象があった．というわけで，医療体制の崩壊，そしてCOVID-19の退院問題を回避するために一番大事なことは，市民一人ひとりの徹底した感染予防だろうと考えている．

あと1点は，知事などが「病床を増やすよう努力します」と切実に訴える話の中に，さきほど触れた「他人事」の問題が少しは含まれているように感じる点である．すなわち，COVID-19が蔓延している大都市圏では，大学病院や基幹病院，公的病院が中心になってコロナ対策に当たっているが，COVID-19患者が増えるとそうした病院におけるベッドやその他のハード，マンパワーが限界に達するので，もう少し民間病院，中小の病院でCOVID-19を受けてくれる施設を増やしたい，あるいは受けてもらえないだろうか，という知事や行政側の切実な願望である．確かに，小規模病院は大病院に比べ設備に乏しく医療環境も同等とはいかないのだが，たいしてリスクを伴わない患者であれば，もう少し受けてもいいかもしれない．あるいは，COVID-19が完治した患者の過渡的な後方受入れを引き受けてもいいのかもしれない．そうすれば，COVID-19の入口だけではなく，出口戦略ももう少し改善されるように思われる．

## 2　最近の退院基準と合理的な退院のあり方について

最後に，最近の厚生労働省の退院基準を簡単に記して本稿を終えることにする．厚生労働省は，2021年2月25日，健感発0225第1号により新たな退院の基準を示した．今回の改定で一番大きな変更は，COVID-19の入院患者を，人工呼吸器もしくは体外式心肺補助（ECMO）を装着した患者とそうでない患者を区別して退院の基準を示したことである．

このような方針を示した理由は，COVID-19の重症患者は軽症者に比べて感染リスクを有する期間が長いとする知見が積み重なってきたからであろう．また，人工呼吸器もしくはECMOを装着した患者が退院後に自宅療養する場合，生活上必要な外出を除き，不要不急の外出を控えるよう推奨している．さらに，他の医療機関に転院したり高齢者向けの施設に入所する場

＜参考＞上記通知抜粋
第１　退院に関する基準
新型コロナウイルス感染症の患者について，感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号．以下「法」という．）第 26 条第２項において準用する法第 22 条の「病原体を保有していないこと」とは，原則として次の①又は③に該当する場合とする．ただし，次の②又は④に該当する場合も差し支えないこととする．
(1)　人工呼吸器等による治療を行わなかった場合
①　発症日から 10 日間経過し，かつ，症状軽快後 72 時間経過した場合
②　発症日から 10 日間経過以前に症状軽快した場合に，症状軽快後 24 時間経過した後に核酸増幅法又は抗原定量検査（以下「核酸増幅法等」という．）の検査を行い，陰性が確認され，その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い，陰性が確認された場合
(2)　人工呼吸器等による治療を行った場合
③　発症日から 15 日間経過し，かつ，症状軽快後 72 時間経過した場合
④　発症日から 20 日間経過以前に症状軽快した場合に，症状軽快後 24 時間経過した後に核酸増幅法等の検査を行い，陰性が確認され，その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い，陰性が確認された場合
※ただし，③の場合は，発症日から 20 日間経過するまでは退院後も適切な感染予防策を講じるものとする．
また，新型コロナウイルス感染症の無症状病原体保有者については，原則として次の⑤に該当する場合に，退院の基準を満たすものとする．ただし，次の⑥に該当する場合も退院の基準を満たすものとして差し支えないこととする．
⑤　発症日から 10 日間経過した場合
⑥　発症日から６日間経過した後に核酸増幅法等の検査を行い，陰性が確認され，その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い，陰性が確認された場合
発症日とは，患者が症状を呈し始めた日とし，無症状病原体保有者又は発症日が明らかでない場合については，陽性確定に係る検体採取日とする．症状軽快とは，解熱剤を使用せずに解熱し，かつ，呼吸器症状が改善傾向にあることとする．また，人工呼吸器等による治療とは，人工呼吸器管理又は体外式心肺補助（ECMO）管理による治療とする．
上記の核酸増幅法等の検査の際に陽性が確認された場合は，24 時間後に核酸増幅法等の検査を行い，陰性が確認され，その検査の検体を採取した 24 時間以後に再度検体採取を行い，陰性が確認されるまで，核酸増幅法等の検査を繰り返すものとする．（①，③又は⑤に該当した場合を除く）
なお，患者が再度症状を呈した場合や無症状病原体保有者が新たに症状を呈した場合は，症状軽快後に上記の場合に該当するまで退院の基準を満たさないものとする．

表３　2021 年４月に再周知された退院に関する基準

合，個室使用を原則としている．

それ以外では，最近，新型コロナウイルスの変異株が流行しているため，その退院対応をどうするか躊躇した時期もあったようであるが，厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部は，2021 年４月 30 日，２月 25 日発出の基準を再周知する形で「事務連絡」を各地方行政に明示した[‡3)]．すなわち，

「新型コロナウイルス感染症患者（変異株）の退院基準については，従来の『感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて（一部改正）』（令和３年２月 25 日付け健感発 0225 第１号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）に基づく対応をすることとして差し支えない旨，別紙（「新型コロナウイルス変異株流行国・地域に滞在歴がある入国者の方々の健康フォローアップ及び SARS-CoV-2 陽性と判定された方の情報及び検体送付の徹底について」（令和２年 12 月 23 日付け事務連絡．最終改訂令和３年４月８日））にてお示ししたところです．」

とあり，当分，2021 年２月 25 日の退院基準を踏襲するものと考えて差し支えない．また，この記述に続いて上記通達を抜粋する形で退院基準が簡便にまとめられていたので，それを表３に示す[‡3)]．

厚生労働省は，現場の混乱を防ぐため，こうした基準を改定した後には「Q＆A」を作成し発表している．今回も事務連絡として，「令和３年２月 25 日版」が発表されているので参照していただきたい（表４）[‡4)]．この問１から問 20 の中で，透析医療において気になるのは問３と問 20 ではなかろうか．問３に対する回

**問３　通知に示されている退院基準は、透析患者やがん患者、妊産婦などの配慮が必要なハイリスク者についても、同様に適用されるのですか。**

（答）
お見込みのとおりです。ただし、発症日からの日数等による基準（通知における①、③、⑤）を満たした以降も感染性を維持している可能性がある患者（例：重度免疫不全者）の場合には、地域の感染症科医との相談も考慮してください。

**問 20　退院基準を満たした後の患者の診療を、過去に新型コロナウイルス感染症に感染していたことなどを根拠に断ることは可能でしょうか。**

（答）
退院基準を満たした後の患者については、PCR で検出される場合でも、感染性は極めて低いと考えられるため、これらの患者から診療を求められた場合に、過去に新型コロナウイルス感染症に感染していたことのみを理由に診療を拒否することは、医療機関が患者の診療を拒否する正当な事由があるものとは言えません。
ただし、人工呼吸器等による治療を行った患者が退院した後発症日から 20 日間経過するまでの間については、原則として入院していた医療機関又は新型コロナウイルス感染症の診療・検査医療機関を受診するものとします。

**表４　退院基準に関するＱ＆Ａ（令和３年２月 25 日版）の一部抜粋**
下線部は改正もしくは変更されたところ（参考 URL ‡4 より一部引用）

答として，透析患者も特別扱いせず退院は他のハイリスクでない患者と同じ基準で考えるよう示唆している．また，問 20 に対しては，「退院の基準を満たす患者は感染性が無いと考えられるので，新型コロナウイルス感染症に感染していたことだけで，診療を拒否する理由にはならない」と述べており，各透析施設は厚生労働省のこの考え方を遵守していく必要がある．

したがって，中等症や重症の COVID-19 患者を受け入れる基幹病院の立場からすると，人工呼吸器を装着しなかった比較的軽症の（重症でない）透析患者については，表３の①の条件を満たした時点で隔離透析は不要となるので，速やかに退院させサテライトに戻すのが好ましい．また，人工呼吸器による治療を行った COVID-19 患者では，③の条件を満足した段階で人工呼吸器が外れていれば，少なくとも隔離環境での透析を止め，病院内の一般患者を扱う透析室で試験的に透析を行うべきである．そして，転院もしくは自宅療養に向け体力の回復やリハビリテーションに努め，早期退院を目指すことになる．

これまでの経験からすると，人工呼吸器を装着しなかった比較的軽症の場合，入院が長引いてしまう一番の要因は心理的な問題である．患者は「コロナに感染したのだから，こんなに早く退院しても大丈夫なのだろうか．本当にもう家族や周囲の人達に感染させてしまう可能性はないのか」と戸惑い，退院を躊躇しがちである．また，患者家族も「生死にかかわりかねない重篤な感染症にかかったのに，早期に退院させても大丈夫なのか．すぐに再燃しないのだろうか」という心理が働く．おまけに，入院前まで面倒をみていたサテライトは，新型コロナウイルスを持ち込まれたくないという心理や，我々だけで本当に面倒をみきれるのだろうかという不安から，患者の退院とその後の受け入れを先延ばしにしがちである．しかし，大都市圏では COVID-19 患者の増加でこれだけ医療が逼迫している時に，不必要な入院延長はまったく不合理な問題で，前述した患者回転の効率的なサイクルにとっては最も忌々しい障壁である．

いっぽう，人工呼吸器を装着せざるをえなかった COVID-19 患者が回復した場合，ADL の回復や普段の生活に向け調整しなければならないことが多く，③の

条件を満たせばすぐに隔離解除，転院（退院）へというわけにはなかなかいかない．確かに，重症者の場合，人工呼吸器が外れていても体力がかなり低下していて手厚いケアが必要であったり，リハビリテーションに相当時間がかかったりするので，まず院内の医療従事者がアップテンポの退院プロセスに抵抗する傾向があり，医学的には（あるいは厚生労働省の退院基準上は）感染伝播の可能性がなくなり，隔離環境での透析が不要になっているはずなのに，なかなか退院に向けたプロセスをスピードアップできないことが多い．

こうした重症患者の早期退院は技術的にも難しく焦りすぎると失敗するので，必要以上に時間がかかってしまうのは致し方ないとも言える．しかし，COVID-19の入院患者が激増している場合，そんな悠長なことも言っておれないので，リハビリテーション段階に入ったら迅速に透析ができる後方病院に転院させるのが最も合理的である．つまり，病院の役割分担の推進が必要であり，このサイクルをスムーズに回していくには，こうした患者を躊躇なく受け入れる後方病院の確保がとても重要である．

## おわりに

COVID-19はまだまだ流行が続きそうであり，わが国における感染状況は今後どうなっていくか予断を許さない．したがって，将来，COVID-19患者の退院に対する考え方や退院基準が何度も変更になる可能性があり，その都度，透析医も透析医療従事者も刷新されたルールを熟知し，ルールのねらいをよく理解して適切な対応をしていくことが望まれる．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文　献

1）日ノ下文彦：編集余滴 医療と経済の挟間で．医療　2020；74：455．

### 参考 URL

‡1）厚生労働省健康局結核感染症課長「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて」https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000592808.pdf（2021/5/12）

‡2）厚生労働省健康局結核感染症課長「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて（一部改正）」https://www.mhlw.go.jp/content/000644312.pdf（2021/5/12）

‡3）厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部「新型コロナウイルス感染症患者（変異株）の退院基準等について（再 周 知）」https://www.mhlw.go.jp/content/000776018.pdf（2021/5/12）

‡4）厚生労働省健康局結核感染症課長「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者及び無症状病原体保有者の退院の取扱いに関する質疑応答集（Q & A）の一部改正について」https://www.mhlw.go.jp/content/000745526.pdf（2021/5/12）

医療安全対策

# 透析医療施設における災害対策上の工夫
## ――先進事例の分析――

清水由美子*1　熊谷たまき*2　杉澤秀博*3　篠田俊雄*4　宍戸寛治*4　馬上和久*5
*1 東京慈恵会医科大学　*2 国際医療福祉大学　*3 桜美林大学　*4 日本透析医会　*5 全国腎臓病協議会

key words：災害責任者，質的記述的分析

**要　旨**

本調査の目的は，災害対策が進んでいる透析医療施設を対象とした質的調査に基づき，災害対策における工夫と災害対策の推進要因を明らかにすることである．分析の結果，災害対策を先進的に行っている施設では，対策を前進させるため以下のような工夫を行っていたことが示された．「患者対策」については，現実に役立つ連絡体制の構築，患者のニーズに合わせた事前の情報周知，実践重視の避難訓練，「職員対策」に関しては，職員目線の対策，日常業務の活用，主体性を引き出すスタッフ教育，「地域の災害支援ネットワーク」については，実践的な組織的連携，手段・目的を明確にした連携，顔の見える関係を築く，であった．災害対策の推進要因には，災害対策ニーズの自覚，災害対策意識を持ち続ける，震災対策の機運の高まりがあることが明らかにされた．

## 1　緒　言

透析患者は大規模な災害に直面した際，災害による直接的な健康被害がなくても生命の危機に曝されることがある．すなわち，透析施設への水や電気の供給がストップする，通院手段が損なわれたりするなど社会的基盤が喪失した場合，透析施設で透析を受けることができなくなり，生命の危険に直面する．このような災害による健康被害を回避したり，最小限にとどめるためには，国，地方自治体，透析施設，透析患者がそれぞれの立場から災害発生を想定した事前準備を行う必要がある．

透析患者と透析施設に対する事前準備に関する調査は，災害対策の取り組みを強化するための方法を具体的に提示するために必要なものである．透析患者については，事前準備の実態だけでなくその関連要因も明らかにされてきている[1]．しかし，透析施設については，いくつかの対策の実行度が日本透析医学会による調査で明らかにされてきているものの[2]，実行度に関連する要因，さらに対策を具体化させていくための工夫や過程についてはほとんど解明がすすんでいない．

このような現状の中で，日本透析医会血液透析患者実態調査検討ワーキンググループでは，以下二つの課題を設定し，調査を実施した．第一の調査課題は，透析医会の会員施設を対象とした量的調査（以下『量的調査』）によって透析施設における災害対策の実行度を多角的に評価するとともに，その実行度に影響する要因を明らかにする．第二の調査課題は『量的調査』で明らかにされた災害対策を先進的に行っている施設を対象とした質的調査（以下『質的調査』）によって，災害対策上の工夫と対策の推進要因を明らかにする．『量的調査』の結果は，日本透析医会雑誌にすでに報告している[3]．

本稿では，第二の調査課題，すなわち，『質的調査』に基づき，災害対策における工夫と災害対策の推進要因を明らかにしたので，その概要を報告する．

Ingenuity in disaster preparedness among dialysis facility; Qualitative analyses of advance cases
Yumiko Shimizu, Tamaki Kumagai, Hidehiro Sugisawa, Toshio Shinoda, Kanji Shishido, Kazuhisa Magami

## 2　方　法

### 2-1　対　象

『量的調査』の結果，「患者に対する対策」「職員に対する対策」「建物・設備に対する対策」「災害対策のネットワークの構築」「一般的な対策」の中で，「患者対策」と「ネットワーク対策」については実行度が低い区分であった．『質的調査』では，この2区分のいずれも実行度が上位（20% 以内）に位置した計25施設のうち，調査への協力の得られた20施設の災害対策責任者を調査対象とした．

### 2-2　調査方法

対面もしくはオンラインによるインタビューを実施した．インタビュー内容は，「患者対策」「職員対策」「ネットワーク対策」「透析の設備・備品対策」「一般的な対策」について，それぞれ

① 災害対策の現状
② 災害対策の創意・工夫
③ 災害対策の課題
④ 災害対策の推進・阻害要因

を聴取した．

1施設あたりのインタビュー時間は25〜60分であった．インタビュー内容は対象者の承諾を得て録音した．調査期間は2020年3〜10月であった．

### 2-3　分析方法

質的記述的分析を用いた．録音した音声データから逐語録を作成し，「患者対策」「職員対策」「ネットワーク対策」「透析の設備・備品対策」「一般的な対策」のそれぞれに対する創意・工夫，推進・阻害要因を分析の焦点とし，意味のまとまりごとにコードを生成させた．さらにサブカテゴリー，カテゴリーへと抽象度の高い概念の生成を行った．分析結果については，質的分析の経験が豊富な研究者によるスーパーバイズを受けた．

## 3　結　果

### 3-1　患者を対象とした災害対策の工夫

表1には，災害対策の中心となる「患者対策」「職員対策」「ネットワーク対策」それぞれにおける工夫，加えて災害対策の推進要因に関する質的分析の結果を示した．本文中の《　》はカテゴリー，【　】はサブカテゴリ―を示している．以下，「職員対策」「ネットワーク対策」「推進要因」についても，カッコは同じ意味で用いている．

患者を対象とした災害対策の工夫については，《現実に役立つ連絡体制の構築》《患者ニーズに合わせた事前周知》《実践重視の避難訓練》の3カテゴリーが生成された．

《現実に役立つ連絡体制の構築》としては，【複数の通信・連絡手段の確保】がなされており，これまで指摘されてきた，たとえば災害用伝言ダイヤルやメール，ソーシャルネットワークサービス（SNS）などに加え新しい手段としてラジオのFM放送を利用している施設があった．さらに，定期的に患者に災害用伝言ダイヤルにかけてもらうなど【平常時から情報伝達訓練の実施】がなされていた．

《患者ニーズに合わせた事前周知》としては，患者に対して【災害時に透析を受けられる施設のリストアップを指導】【個別指導による災害教育を実施】【透析管理情報の携帯奨励と情報の定期更新】が行われていた．《実践重視の避難訓練》としては，実際に歩いて【透析施設から一次避難場所への経路の確認】や【避難訓練への患者・家族の参加】が行われていた．

### 3-2　職員を対象とした災害対策の工夫

《職員目線の対策》《日常業務の活用》《主体性を引き出すスタッフ教育》の3カテゴリーが生成された．

《職員目線の対策》では，【簡便なアクションカードの作成】【インセンティブによる人員確保】がなされていた．【簡便なアクションカードの作成】にあたっては，役割と人数のみを示すなど簡便化し，動きやすさを重視していた．【インセンティブによる人員確保】については，近距離通勤手当の支給等により近隣に居住するスタッフを確保していた．

《日常業務の活用》には，回路を外して避難し避難場所で抜針する練習，返血後に回路を切断する訓練を定期的に実施，緊急離脱の方法を変え透析中のトイレ中断と同様にするなど【離脱訓練への活用】，業務開始前に【アクションカードによる訓練を組み込む】活動を実施するなどの工夫がみられた．加えて，リーダー業務に災害用伝言ダイヤルへの録音を組み込んだりする【連絡体制整備に生かす】工夫がなされていた．

表 1　災害対策上の工夫と災害対策の推進要因

| | 《カテゴリー》 | 【サブカテゴリー】 |
|---|---|---|
| 患者を対象とした災害対策の工夫 | 現実に役立つ連絡体制の構築 | 複数の通信・連絡手段の確保<br>平常時から情報伝達訓練の実施 |
| | 患者ニーズに合わせた事前周知 | 災害時に透析を受けられる施設のリストアップを指導<br>個別指導による災害教育を実施<br>透析管理情報の携帯奨励と情報の定期更新 |
| | 実践重視の避難訓練 | 透析施設から一次避難場所への経路の確認<br>避難訓練への患者・家族の参加 |
| 職員を対象とした災害対策の工夫 | 職員目線の対策 | 簡便なアクションカードの作成<br>インセンティブによる人員確保 |
| | 日常業務の活用 | アクションカードによる訓練を組み込む<br>離脱訓練への活用<br>連絡体制整備に生かす |
| | 主体性を引き出すスタッフ教育 | 全スタッフが災害担当を経験する<br>スタッフ同士の意見交換を重視<br>患者を巻き込む活動 |
| 地域の災害支援ネットワークの工夫 | 実践的な組織的連携 | 定期的な情報伝達訓練の実施<br>多施設の協働による災害対策訓練<br>透析施設間の相互理解・相互協力に向けた取り組み<br>各種ツールを活用したネットワーク内での情報伝達手段の構築 |
| | 手段，目的を明確にした連携 | 水や電力供給に関する調整<br>患者搬送や要支援者名簿作成に関する連携<br>医療品メーカーとの連携<br>マスメディアの活用 |
| | 顔の見える関係を築く | 行政担当者の理解を促す<br>近隣の透析施設との日頃からの連携・交流<br>日ごろからの個人的なネットワークづくり<br>エリア内の小グループでの協力体制 |
| 災害対策の推進要因 | 災害対策ニーズの自覚 | 被災経験に基づく課題の洗い出し<br>患者の高齢化に直面 |
| | 災害対策意識を持ち続ける | スタッフを対象とした災害経験の話し合いや学習機会の定期開催<br>患者に対する繰り返しの教育<br>キーパーソンの存在 |
| | 震災対策の機運の高まり | 震災体験に基づく危機感<br>行政の主導的な役割 |

《主体性を引き出すスタッフ教育》としては，定期的にメンバーを入れ替えて【全スタッフが災害担当を経験する】，全スタッフが集まる研修会を定期開催し，【スタッフ同士の意見交換を重視】した活動が行われていた．患者を巻き込んでマニュアル等を作成することでスタッフも行動せざるをえないなど【患者を巻き込む活動】といった工夫もみられた．

### 3-3　地域の災害支援ネットワークの工夫

《実践的な組織的連携》《手段，目的を明確にした連携》《顔の見える関係を築く》の 3 カテゴリーが生成された．

《実践的な組織的連携》には，【定期的な情報伝達訓練の実施】【多施設の協働による災害対策訓練】の他，災害派遣時に戸惑わないよう相互に施設訪問を行い，他施設の機械の使い方を知っておくなど【透析施設の相互理解・相互協力に向けた取り組み】が行われていた．

《手段，目的を明確にした連携》は，連携を通じてのみ対策が可能であることを明確にし，そのために事前準備を行うことであった．具体的には，自治体や公共機関については【水や電力供給に関する調整】【患者搬送や要支援者名簿作成に関する連携】，メーカーについては【医療品メーカーとの連携】が行われてい

た．目新しいこととしては，災害時に透析関連情報の広報手段としてテレビやFMラジオ，有線放送などを活用できるよう【マスメディアの活用】があげられた．

《顔の見える関係を築く》は，組織的な連携を有効に機能させるための必要な条件として位置づけられ，そのためにいくつかの工夫がみられた．【行政担当者の理解を促す】ため，ネットワーク会議に行政関係者に参加してもらい，透析医療について丁寧に説明していた．普段から近隣施設との関係を重視し，定期的な講演会や情報共有・ディスカッションの機会を通じ顔見知りになるなど【近隣の透析施設との日頃からの連携・交流】を行っていた．加えて【日ごろからの個人的なネットワークづくり】の重要性が示された．すなわち，個人的なネットワークが広域避難のための協力施設を複数確保したり，近隣の食料品店に災害時の食料供給について相談し協力をとりつけたなどの災害準備に役立っていた．さらに，エリア内を数ブロックに分け，取りまとめ役としてブロック長を置くなど【エリア内の小グループでの協力体制】により，参加者の関係性が密になるような組織運営上の工夫がなされていた．

### 3-4　災害対策の推進要因

災害対策，災害支援ネットワークの推進要因として生成されたのは，《災害対策ニーズの自覚》《災害対策意識を持ち続ける》《災害対策の機運の高まり》の3カテゴリーであった．

《災害対策ニーズの自覚》とは，連絡方法の混乱を経験する，実施した離脱方法が統一されていないなど【被災経験に基づく課題の洗い出し】だけでなく，透析患者と家族の高齢化・独居の高齢透析者の増加など【患者の高齢化に直面】することによるニーズの自覚があり，このことが震災対策推進への動機づけにつながっていた．

《災害対策意識を持ち続ける》とは，普段意識していないことは災害時にもできないという理念のもと，【スタッフを対象とした災害経験の話し合いや学習機会の定期開催】や【患者に対する繰り返しの教育】など意識喚起を定期的に行うことであった．加えて，施設のトップが災害対策を重視する姿勢を示すとともに組織内でリーダーシップをとる人間がいるなど災害【対策のキーパーソンの存在】も大きな役割を果たしていた．

《震災対策の機運の高まり》とは，災害時の支援ネットワークを立ち上げたのは，【震災体験に基づく危機感】が大きいということであった．同時に【行政の主導的な役割】では，行政が推進役となり，地域災害医療コーディネーターの設置などで災害対策のネットワーク構築に大きく貢献していた．

## 4　考察・まとめ

透析施設の災害対策の実行度については，『量的調査』によって「ネットワーク対策」と「患者対策」が低いレベルにあることが明らかにされた．しかし，実行度が低い分野の底上げをいかに図っていくかについては，その方法が明確ではない．『質的調査』はこの課題を明らかにするために取り組んだ．

地域の災害支援ネットワークについては，『質的調査』の分析の結果，《実践的な組織的連携》《手段・目的を明確にした連携》《顔の見える関係を築く》といった工夫がなされていることが判明した．Ramsbottom等は[4]，災害に強い地域づくりに必要な条件を「背景」「基盤」「過程」という3側面から明らかにしている．具体的には，文献レビューをもとに，それぞれの側面に求められることとして，「背景」については既存の組織の信頼関係，「基盤」については地域の災害対策の能力やニーズの現状評価，「過程」については，組織同士のニーズの相互理解を促し，一方通行の情報伝達にならないこと，を指摘している．

本研究では，Ramsbottomらが指摘したことが施設において実践され，ネットワーク形成に貢献していることが示唆されている．すなわち，「背景」で重要とされた信頼関係の構築については《顔の見える関係を築く》，「基盤」として重要とされた個々の施設の能力やニーズを評価することについては《手段・目的を明確にした連携》が行われていた．「過程」に該当する相互理解については，《実践的な組織的連携》が関係しており，施設間の相互訪問などで連携先の透析方法を具体的・体験的に理解できるような活動が行われていた．

「患者対策」については，透析患者を対象とした調査において災害に対する準備が十分でないことが明らかにされている[1]．さらに『量的調査』においても透

析施設での取り組みが遅れている分野であることから，その改善が特に必要な分野である．

では「患者対策」を先進的に行っている施設においては，どのような工夫を行っているのであろうか．『質的調査』の分析では，《現実に役立つ連絡体制の構築》と《実践重視の避難訓練》が行われていた．この結果から，患者が実践的に役立つことを体験できる取り組みが重要であることが示唆されている．加えて，《患者のニーズに合わせた事前周知》にみられるように，一方的に患者に情報を提供するのではなく，患者が主体的に災害対策に参加している意識がもてるよう患者ニーズを反映させた取り組みも重要であることが示唆されている．

「職員対策」についても，《職員目線の対策》《主体性を引き出すスタッフ教育》というように，「患者対策」と共通して職員が災害対策に主体的に取り組んでいるという意識が醸成されるような活動が重要であることが示唆されている．加えて，「職員対策」では《日常業務の活用》という視点も重要である．繁忙な日常業務の中では，別途時間をとって災害対策を実施することが困難なことも多い．そのため，日常の業務の支障にならないよう日常業務を最大限活用して緊急時に必要な処置を習得することも必要な工夫といえよう．

『質的調査』の分析では，災害対策の推進要因として，《災害対策意識を持ち続ける》と《震災対策の機運の高まり》が生成された．この２要因は，水島らの研究[5]で指摘されている，施設における災害対策の課題に対応している．すなわち，水島らは，課題として「職員の災害意識が乏しいこと」，さらにその背景として大きな災害を経験した人が少ない点を指摘している．では，職員の災害意識を喚起し，継続させるにはどのようにしたらよいのであろうか．

『量的調査』の分析結果では，災害対策の責任者の災害対策に対する「自己効力感」が施設の災害対策の推進に貢献していることが明らかにされている[3]．すなわち，職員の災害意識を喚起，継続させる方法として，施設内での災害対策のキーパーソンの意欲がいかに重要であるかが示唆されている．加えて，『質的調査』では《災害対策ニーズの自覚》も推進要因として重要であることが判明した．この結果は，災害対策の必要性をただ強調するだけでは災害意識を継続させることが困難であることを示している．すなわち，施設内の設備や運営方法，患者の特性の変化をレビューし，災害が発生した際にどのようなことが課題となるのかを組織的に具体的に検討していくことが重要である．このような方法を採用することで，職員に対して災害対策の必要性の自覚を促し，災害対策への意識も喚起・継続させることができることを示唆している．

本調査は日本透析医会血液透析患者実態調査検討ワーキンググループの調査の一環として行われた．本調査の結果については原著論文として投稿予定のため，概要を報告書の形式で執筆した．本調査に関しては，調査を担当した者全員に利益相反はない．

## 文　献

1） Sugisawa H, Shimizu Y, Kumagai T, et al. : Earthquake Preparedness Among Japanese Hemodialysis Patients in Prefectures Heavily Damaged by the 2011 Great East Japan Earthquake. Ther Apher Dial 2017; 21 : 334–344.
2） 一般社団法人日本透析医学会：東日本大震災学術調査ワーキンググループ：東日本大震災学術調査報告書：災害時透析医療展開への提言．2013.
3） 杉澤秀博，清水由美子，熊谷たまき，他：透析医療施設における災害対策の実行度．日透医誌 2020；35(2)：342–350.
4） Ramsbottom A, O'Brien E, Ciotti L, et al. : Enablers and barriers to community engagement in public health emergency preparedness : a literature review. J Community Health 2018; 43 : 412–420.
5） 水島ゆかり，林 一美：県内の医療施設における災害対策の課題―医療施設に所属する災害看護管理者への調査から．石川看護雑誌 2007；4：19–24.

医療安全対策

# 透析患者の新型コロナウイルス感染症対策

## ――都道府県透析医会（支部）におけるこれまでの状況と今後の課題及び対策（提言）――

日本透析医会医療安全対策委員会委員長　安藤亮一

栃木県　中川洋一　　埼玉県　雨宮守正　　東京都　安藤亮一　　神奈川県　宍戸寛治
愛知県　稲熊大城　　大阪府　山川智之　　兵庫県　石井洋治　　福岡県　金井英俊

透析患者の新型コロナウイルス感染症対策については，35巻3号に令和2年9月上旬頃の各都道府県における取組状況等について都道府県透析医会から報告いただき掲載したところである．その後，令和2年12月から第3波による感染拡大が増加しつつある状況下において，2回目の緊急事態宣言が本年1月に東京都，埼玉県，神奈川県および千葉県に，その後栃木県，岐阜県，愛知県，京都府，大阪府，兵庫県および福岡県に追加発令され，本年4月からの第4波において，3回目の緊急事態宣言が東京都，大阪府，京都府，兵庫県に発令され，その後愛知県，福岡県，北海道，広島県，岡山県に追加発令された．今回，以下の都府県透析医会から透析患者の受け入れ実態およびそこから見えてきた課題並びにそれらを踏まえた今後の対応等について極めて貴重な報告をいただいたので掲載する．

（なお，この内容は，本年5月上旬頃の状況についてであることにご留意いただきたい）

日本透析医会医療安全対策委員会委員長　安藤亮一

栃木県

## 栃木県における透析患者の新型コロナウイルス感染症対策

### ―令和3年1月（第3波）の緊急事態宣言に見る栃木県の状況と今後の課題―

栃木県支部支部長　中 川 洋 一

### 1　現在の新型コロナウイルス感染症の現状

令和3年5月1日の時点では，4都府県に緊急事態宣言が出されていますが，新規感染者数のピークは未だ見えず，増加の一途をたどっています．緊張感が持続しなくなってきたためか，人出の減少もなく，以前の緊急事態宣言時より概ね人出が増加している，というデータがほとんどのようです．

表 1　緊急事態宣言前後の栃木県の状況

| | 令和 3 年 1 月 13 日（宣言前） | 2 月 27 日（宣言後） | ステージ 4（参考：栃木県の基準） | ステージ 3（参考：栃木県の基準） |
|---|---|---|---|---|
| 人口 10 万人あたり直近 1 週間の新規感染者数 | **44.1 人** | 2.9 人 | 25 人以上 | 15 人以上 |
| 直近 1 週間の新規感染者数の前週比 | **1.4 倍** | 0.7 倍 | 1 倍超 | — |
| 感染経路不明者の割合（直近 1 週間） | 47.1% | 42.9% | 50% | — |
| 検査陽性率（直近 1 週間） | **10.7%** | 2.4% | 10% | — |
| 病床の稼働率 | **56.5%** | 15.4% | 50% 以上 | 25% 以上 |
| 重症病床の稼働率 | 43.5% | 8.7% | 50% 以上 | 25% 以上 |
| 人口 10 万人あたりの全療養者数 | **56.6 人** | 7.5 人 | 25 人以上 | 15 人以上 |

下野新聞　2021 年 3 月 1 日付より．著者改変

ワクチン接種が遅々として進まない現状では，standard precaution が最も原始的でありますが，基本的かつ有効な手段と言うことができるでしょう．

## 2　栃木県の非常事態宣言（第 3 波）

いささか旧聞になりますが，令和 3 年 1 月 13 日～2 月 7 日の 1 カ月弱の間，栃木県では緊急事態宣言が出されました．これは本県にとっては重要な出来事で，同時に宣言が出たのは「首都圏 4 都県＋関西圏 3 府県＋中京地区 2 県＋福岡県の人口密度の高い都市部の 10 県」であり，栃木県がその中に入るのは「地方の県がなぜ唐突に入るの？」という意外感があり，県民自身が少し恥ずかしく，場違い感があったことを思い出します．

しかし実はこの時，表 1 に示すように人口 10 万人あたりの新規感染者数は 44.1 人/週で全国 4 位（東京・千葉・神奈川に次ぐ），新規感染者数の前週比 1.4 倍，病床稼働率 56.5%，検査陽性率 10.7% などいわゆるステージ 4 の基準を 5/7 項目で満たしており，十分非常事態宣言に相当する事態であり，宣言は当然であったのです．

しかしこの宣言は，感染者の急速な減少により他都府県に 1 週間先んじて解除されました．その後現在まで新規患者数発生は人口 10 万人あたり直近 1 週間の新規感染者数 10～15 人で増加傾向はありますが，非常事態宣言のステージ 4（25 人以上）には達していません．他の指標も現在のところステージ 4 には達していない状態です．

## 3　非常事態宣言の早期発出と早期解除

前節で述べたとおり，栃木県は首都圏のはずれにある県でありながら，早くから非常事態宣言を出すほどの感染者数増加があり，また 1 カ月足らずで早期解除されて，その後も増加傾向にはあるもののステージ 4 には至っていないというめずらしい経過をたどっています（図 1）．このような経過をとった理由は私たち自身ではなかなかわからないので，その後地元紙などに掲載されたいろいろな方々の分析を元に考察してみたいと思います．

まず令和 2 年末から正月を過ぎて急に感染者が増えた理由についてですが，位置情報を元にした分析では，12 月中旬～24 日までの人出と 10 日後の新規感染者数発生が一致するとの報告があります．これは都会からの帰省者と地元の方々の久々の会食が多かったため，と分析されています．12 月 31 日には緊急事態宣言前に栃木県独自に「特定警戒」，「外出自粛」が呼びかけられたために人出が減少し，その 10 日後から新規感染者数が減少に転じました．誠に単純な話ですが，人出＝感染者数であることは明らかであり，かつ永遠の真理のようです．

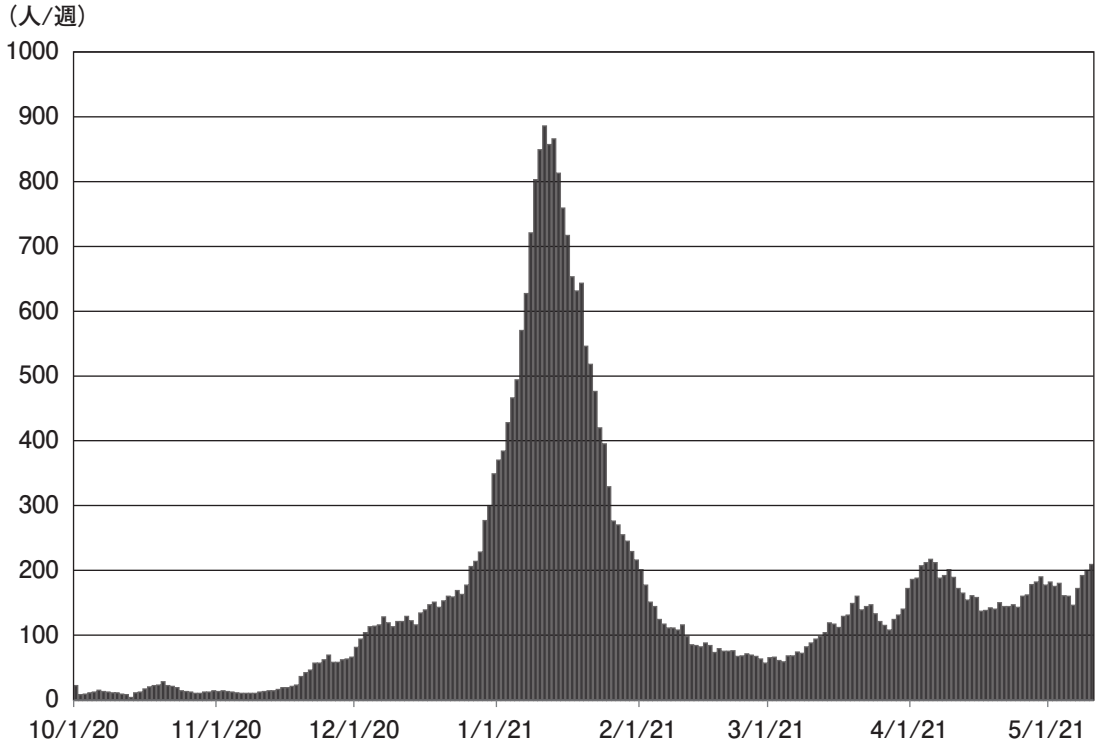



**図 1　栃木県新規感染者数の推移（直近 1 週間 ）**
（情報提供：NHK，著者作図）

もう一点指摘されている点は，飲食店の営業時間短縮要請に 95% の店が応じ，さらに時期が遅れて営業短縮しても協力金を支給する，と発表されてからは実に 99% の店が時間短縮に応じた，ということが報道されています．これに対して，「真面目な県民性」と論じている識者もいます．

医療関係で言うと，非常事態宣言を受けて，ある大学病院では重症病床 8 床を 22 床に増床する動き，国立病院機構栃木医療センターをはじめとする公的病院と大学病院のスムーズな患者移動が可能になる，など大きな変化が感じ取れました．透析患者の感染者についても，重症者＝基幹 3 病院，中軽症者＝それ以外の大病院，という流れがある程度機能していました．特に基幹 3 病院には多くの負担をおかけして誠に申し訳なく思っており，この場を借りてお礼申し上げたいと思います．

維持透析施設については，当院も含めて多くの施設で補助金を活用して隔離ベッドを拡充，発熱した透析者はすぐ院内で隔離したうえで検査を行い，陽性であれば基幹病院に依頼する必要がありますが，陰性であれば十分維持透析施設で対応できる体制が構築されています．実際，入院まで維持透析施設で外来対応した例もありました．

## 4　今後の課題

全国的に変異ウイルスが猛威を振るっていますが，栃木県ではこれまでに発生した透析者の感染のうち，4 月以降のわずか 1 カ月半で変異ウイルスを含めた感染者が 40% 程度を占め，急速に増加しています．前回の透析医会雑誌拙文に書いたとおり，栃木県透析医会ではスカイプ会議を定期的に開催し，情報交換に努めています．その中で，中等・軽症の患者を受け入れる後方施設への医会からの人的支援が提案されています．

また維持透析施設での感染者発生情報は透析者・医療者の緊張感を高めることには絶大な効果があります．個人情報であるために情報を公にできない部分も多いですが，スカイプ会議・メーリングリストでの情報伝達は医療者の啓発には絶大な効果があります．今後も透析者・医療者の基本的感染対策（3 密を避ける，standard precaution の徹底）は最も重要な基本的対策であると考えています．

埼玉県

# 埼玉県における透析患者の新型コロナウイルス感染症対策
## ―これまでの状況と今後の課題及び対策―

埼玉県透析災害対策協議会/新型コロナウイルス感染症埼玉県調整本部透析担当コーディネーター　雨宮守正

### はじめに

2021年3月31日現在の埼玉県における透析患者の新型コロナウイルス感染者は，合計で171人，11月までで26人，12月に45人，1月に45人，2月に39人，3月に16人である．12月以降感染拡大はまさにあっという間であった．我々は危機感を持つゆとりも実感もなく，気がつけばコロナの渦に巻き込まれていた．

そこで本稿では，埼玉県における年末から年始における感染状況を報告し，今後の課題および対策について，私見を述べることとする．

### 1　埼玉県の受け入れ調整

埼玉県の受け入れ調整の仕組みであるが，透析患者のコロナ感染が確認されると，地域の保健所を経由して県の調整本部に情報が集約される．調整本部は透析担当コーディネーターと相談をして，受け入れ病院を決定し交渉に当たる．依頼はあくまでも県調整本部からトップダウンということになっている．

県内は七つのブロックに分割されており（図1），ブロック長がブロック内の調整に協力する．もちろん，ブロックごとに受け入れ病院の数やその能力は異なっている（表1）．

### 2　11月までの調整

感染者は少しずつ増加していた．ブロック内で感染が確認された場合，まず同じブロック内で調

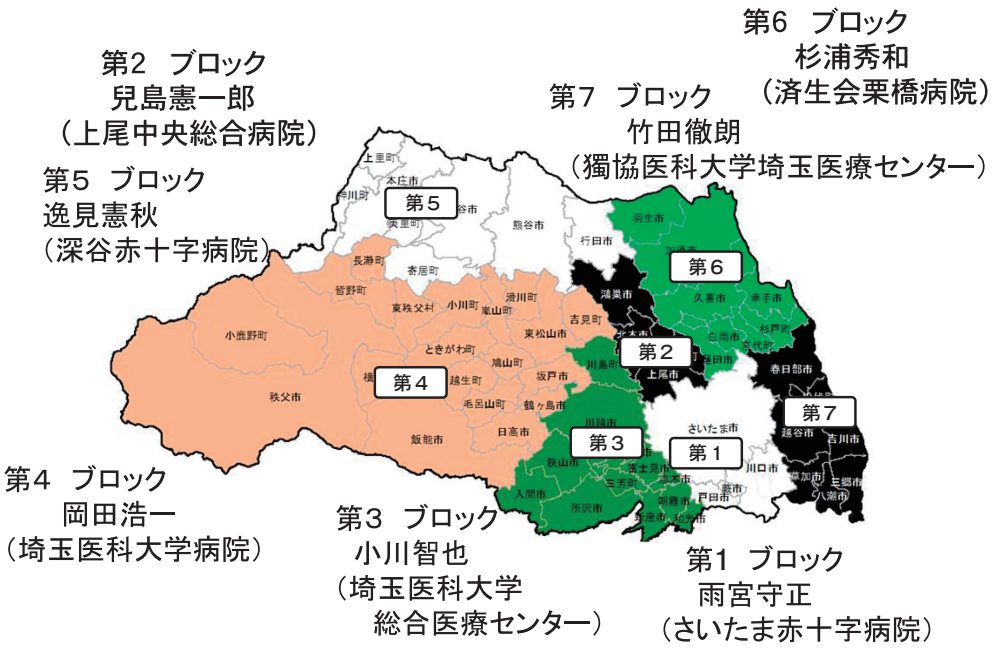



図1　埼玉県のネットワーク

表1　各ブロックの受け入れ能力

| ブロック | 受け入れ病院数 | 受け入れ患者 |
|---|---|---|
| 第1ブロック | 8 | 重症患者・軽症透析患者 |
| 第2ブロック | 1 | 軽症透析患者のみ |
| 第3ブロック | 3 | 重症患者・軽症透析患者 |
| 第4ブロック | 2 | 重症患者・軽症透析患者 |
| 第5ブロック | 3 | 重症患者・軽症透析患者 |
| 第6ブロック | 2 | 軽症透析患者のみ |
| 第7ブロック | 2 | 重症患者・軽症透析患者 |

重症：人工呼吸器管理必要
軽症：人工呼吸器管理不要

整を行い，どうしても受け入れ不可能な場合は他のブロックに割り振りを行った．

課題としては，受け入れ病院の開拓が挙げられた．受け入れ病院が基幹病院に限られており，また病状が改善しても転院できる病院が不足していた．そのため病床が十分に回転していなかったが，幸い感染者が少なかったため受け入れはギリギリなんとかできていた．受け入れ病院開拓のためには，行政から依頼文書を発行していただき，地道にお願いを続けた．

### 3　12月の調整

感染者は急激に増加し，県内の空き病床は透析に限らず減少の一途を辿った．そして12月下旬には国内最大級と言われる，職員・患者合わせて300人を超えるクラスターが発生し，20人以上の透析患者が巻き込まれた．これを契機に県内のあらゆる病床は飽和し，入院調整は困難となった．

この時感じた課題は積極的な感染者対応であった．何故なら，感染拡大はコロナ対応に消極的な施設に多い印象であったからである．感染者対応と感染対策は裏表であると感じられ，積極的な対応（患者受け入れ）のお願いを続けた．

### 4　1月以降の調整

透析患者の感染は連日複数報告されたが，即日入院は不可能なことが多く，通院中の医療機関で透析を行いながらの待機患者が続出した．ブロック単位での調整も困難であり，県全体に及ぶ空きベッド探しを余儀なくされた．そのような中で，透析患者を巻き込む新たな大型クラスターも複数勃発したが，病院側の理解と協力により，立て篭もりによる感染封じこめを行うことができた．また，基幹病院同士による患者トレードなどを行いながら，なんとか状況をしのいだ．

受け入れ病院開拓以外の課題は理解と協力であった．入院できない患者の自院透析に対する説得には長時間を要し，病状回復者の受け入れのハードルも高かった．

### 5　緊急事態宣言後の調整

感染者は徐々に減少傾向を示し始めた．コロナの蔓延と度重なるお願いのせいか，多くの透析クリニックが対応に理解を示し，これまで拒み続けていた感染患者の透析にも協力が得られるようになってきた．また，コロナ感染透析患者の入院や退院基準到達患者の転院を受け入れる病院も少しずつ増加し始めた．

新型コロナウイルス感染対策はもはや他人事ではないと，多くの医療者が感じるようになったものと思われた．

### 6　今後の課題と対策

埼玉県は行政との協力は比較的うまくいっているが，まだ骨組みが完成しているにすぎない．また感染対策も行っているが，隅々まで理解されているとは限らない．中枢から末端まで行き渡るネットワークが完成されていない．

そこで今後の課題は，ネットワークの構築である．新型コロナウイルスに対抗するためには，オール埼玉体制でことに当たる必要がある．しかし，お互いに立場が違うため，温度差が生じている．立場や温度差を理解して，協力体制を構築するには，顔の見える連携が重要である．今後は県内隅々まで行き渡るネットワークを完成して，顔の見える連携網を構築したいと考えている．

### おわりに

関東１都６県と新潟県を含めた，災害時の情報交換会議を定期的に行っている．お互いに窓口となるコーディネーターの顔と名前を覚え，感染者が多い首都圏同士での情報共有，感染者が比較的少ない首都圏以外への情報提供に大変役立っている．稀ではあるが，県境を越えた患者調整にも活用することができた．また，この会には行政も参加しており，今後の感染拡大や自然災害対策を考え，活動継続を予定している．

東京都

# 東京都における透析患者の新型コロナウイルス感染症対策
## ―これまでの状況と今後の課題―

東京都透析医会会長/清湘会東砂病院　安藤亮一
東京都透析医会災害対策委員会担当幹事/下落合クリニック　菊地　勘

### 1　東京都における新型コロナウイルス感染透析患者の動向（2021 年 5 月 13 日現在）

わが国においては，2020 年 3 月 1 日にはじめての新型コロナウイルス感染（以下，COVID-19）透析患者が判明し，東京都内では 2020 年 3 月 25 日にはじめて COVID-19 の透析患者が発症した．2020 年 4 月から日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会新型コロナウイルス感染対策合同委員会が，各地区の COVID-19 の維持透析患者数を発表している（図 1）．それによると，東京都内の COVID-19 透析患者数は，常に全国でもっとも多く，ほぼ全国の 3 割強を占めていたが，徐々にその比率は低下傾向で，2021 年 5 月の時点で 27% 程度である[‡1)]．

また，2021 年 1 月 8 日に発出された 2 回目の緊急事態宣言の結果，第 3 波が収まり，一般人口の COVID-19 新規感染が減少傾向となり，透析患者における市中感染を原因とする孤発例は減少したが，長期入院透析を要する病院や高齢者入居施設などでの，COVID-19 透析患者のクラスターの発生が続いた．

しかし，2021 年 4 月以降の第 4 波で，2021 年 4 月 25 日からの 3 回目の緊急事態宣言にもかかわらず，第 3 波を超える一般患者数の増加とともに COVID-19 透析患者は増加しており，変異ウイルスの影響もあり，透析患者においても，若年化，重症化の傾向がみられ，透析患者の入院病床は再びひっ迫してきている．

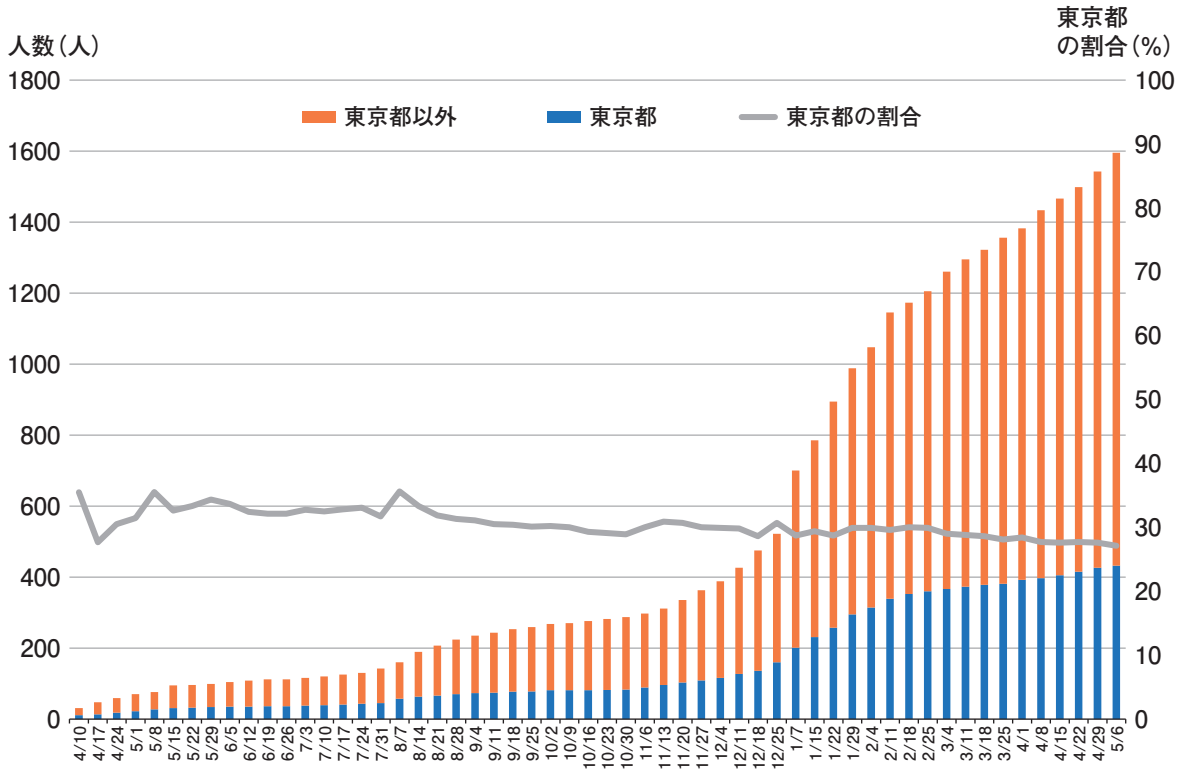



**図 1　全国および東京都における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）罹患透析患者数と全国に対する東京都の割合の推移（累計）**

## 2　東京都における COVID-19 対策体制

東京都内の災害時透析医療ネットワークは，区部と多摩地区で各々，東京都区部災害時透析ネットワーク（酒井謙代表，菊地勘代表）と三多摩腎疾患治療医会（要伸也理事長，尾田高志災害対策委員長）が以前より機能している．東京都透析医会は，両ネットワークおよび東京都臨床工学技士会（酒井基会長，2021 年 6 月より，岡本裕美会長）との連携，東京都福祉保健局をはじめとした外部組織との窓口機能を目的として，2018 年 1 月に設立された[‡2)]．両ネットワークともに，COVID-19 は災害の一種と認識し，災害ネットワークを通じて情報共有，COVID-19 透析患者の対応に全面的に協力がえられた．

東京都透析医会では，安藤亮一会長（筆者），菊地勘災害対策委員会担当幹事（共著者），大坪茂事務局長が中心となって情報収集を行い，東京都透析医会ホームページ，会員メール，都区部災害時透析ネットワーク，三多摩腎疾患治療医会を通じて，東京都内の透析施設に情報を伝えてきた．

また，東京都福祉保健局が発行する，災害時における透析医療活動マニュアルに，新型コロナウイルス感染症を含む新興感染症等発生時においても，透析医療機関の情報収集など災害時透析医療ネットワークを活用することが明記されることになった．

東京都透析医会 COVID-19 透析医療コーディネータは菊地幹事が担当した．当初は 1 人で都内全域を担当したが，第 3 波のピーク時に入院調整コーディネータにはかなりの負担がかかったこともあり，2021 年 1 月 20 日頃より，菊地幹事は 23 区を主に担当し，多摩地区にある大学病院 2 施設で多摩地区を担当してもらうことになった．

## 3　透析施設における COVID-19 診療受け入れに関するアンケートの実施

2020 年 4 月から 5 月にかけて，区部では東京都区部災害時透析ネットワークが，多摩地区は三

多摩腎疾患治療医会が，それぞれ災害ネットワークを利用して，おもに COVID-19 透析患者の受け入れ状況に関するアンケートを施行した．

その当時の集計時点での COVID-19 入院受け入れ可能施設は，都内 92 施設中 36 施設（40.4%）で，受け入れ可能病床はのべ 48 床であった．また，東京都からの要請があれば，当初受け入れ不可とした 52 施設のうち 15 施設が入院受け入れ可能と表明し，受け入れ可能病床はのべ 23 床増となった．したがって，この時点での東京都内の潜在的な COVID-19 透析患者入院可能病床数は合計して 71 床と考えられた．

都内で第 3 波がきた 2021 年 1 月に東京都福祉保健局から，都内の透析施設に COVID-19 患者受け入れ状況に関するアンケート調査がおこなわれた．2021 年 2 月時点で回答が得られた 119 病院のうち，42 病院（35.3%）から入院受け入れ可能と回答があり，入院可能人数は重症度を問わないと最大で 150 名を超えた．また，COVID-19 回復後に入院継続が必要な症例の入院についても調査され，重症患者の病床確保に有用な情報となった．これらの入院受け入れ担当者連絡先を含めての情報は，入院調整に用いられた．

さらに，第 4 波に合わせて，2021 年 4 月に東京都福祉保健局から 2 回目の調査が行われ，1 回目を上回る入院可能人数の回答を得て，さらに入院受け入れ担当者連絡先がアップデートされ，これらの情報を入院調整に資することができた．

## 4　東京都における COVID-19 透析例の入院調整

COVID-19 透析症例が PCR 検査等で確定すると，基本的には入院治療となる．まずは，透析患者の居住地の保健所が主に管内での入院施設の調整を行うのが原則である．しかし，担当保健所で調整困難な場合，東京都新型コロナウイルス調整本部での調整となるが，透析患者の場合は，調整本部の依頼を受けて，東京都透析医会 COVID-19 透析医療コーディネータが保健所からの患者の情報などを確認して，重症度に応じた入院先の調整を行った（図 2）．

2020 年 12 月には，新型コロナウイルス感染の拡大を受けて，病状のピークを過ぎた患者や一般の患者と同様に，発症日から 10 日間経過し，かつ，症状軽快後 72 時間経過した場合の退院基準を当てはめて，もとの施設での透析をお願いする依頼を都内の施設に行った．

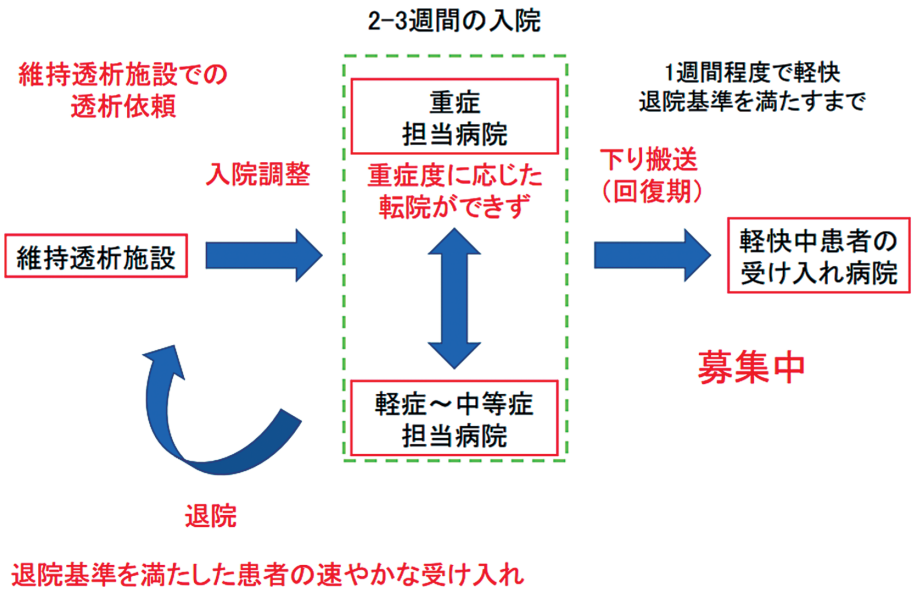



**図 2　東京都における入院調整の現況（2020 年 12 月以降）**
（菊地勘先生より提供：2021 年 1 月 16 日東京都透析医会講演会「COVID-19 透析患者の現在の状況と問題点，注意点」）

2020年12月から2021年1月にかけて，透析患者においても新型コロナウイルス感染が拡大し，一般の入院患者や重症患者の増加もあり，透析患者の受け入れは困難となることがしばしばみられた．透析患者はリスクが高いので，本来はすべて入院で対応すべきところであったが，実際には入院調整困難な状況がみられ，数日間発生施設での隔離透析をお願いして，入院待機をお願いする状況があった．

厳しい状況のなかで，特に多くのCOVID-19透析患者を受け入れてくれた4施設とコーディネータ業務を一手に引き受けてくれた1個人に東京都透析医会から特別感謝状を，多くの患者を受け入れた8施設に感謝状を贈呈し，2021年1月16日にWebで開催された東京都透析医会講演会でも報告し，各施設の受け入れに当たっての工夫などを報告してもらうとともに，労苦をねぎらう機会が持たれた．

2021年4月の第4波は前述したように，一般の患者の重症例の増加とともに，透析患者の入院病床はひっ迫しており，長時間の入院調整を要することも少なくない状態である．

## 5　今後の課題

東京都におけるCOVID-19透析患者への対応および調整は，個々の症例では問題点もあろうが，関係する諸先生方の献身的な働きのおかげで，患者数からすれば対応がうまくいった地域といえるのではないかと思われる．

東京都でのCOVID-19透析患者への医療提供体制の問題としては，都内の二次医療圏でのブロック間での受け入れ態勢のアンバランスが生じたことがあげられる．すなわち，あるブロックでは，ブロック内で生じた新型コロナウイルス感染透析患者の受け入れが十分できず，他ブロックに受け入れをしてもらった一方で，発生患者数を上回る患者を受け入れたブロックがみられた．中核病院などの分布の差を考慮しても，ブロックによっての受け入れへの姿勢の差と考えられる面もあった．

本来は，各保健所の管轄に受け入れ施設の確保がある程度できており，特別に患者が増加した際には，他地区の保健所の管轄の受け入れ施設に依頼をするのが筋であるが，保健所によっては，最初から管轄の受け入れ施設への受け入れを依頼できずに，都の調整本部に依頼することがみられた．また，保健所が透析患者の状態を十分把握できていないこともあった．

これらの課題について，東京都福祉保健局とも共有し，東京都から各保健所に伝えてもらうように依頼した．

## おわりに

COVID-19透析患者は，一般人口に比して予後が不良で，透析施設で定期的に集団で治療を長時間行うという，感染対策上はきわめてリスクの高い集団である．東京都はほぼ全国の透析患者の10分の1の数の患者が透析を受けているが，COVID-19透析例の発生は，全国の4分の1以上を占めたきわめて厳しい状況といえる．

このようななかで，発症初期の対応をしていただいた透析施設，入院を受け入れて治療にあたっていただいた入院透析施設，治療後にもご対応いただいた透析施設の各医療スタッフの方々，東京都透析医会，東京都区部災害時透析ネットワーク，三多摩腎疾患治療医会の関係の先生方に敬意と感謝を表明する．また，診断や調整などの対応に尽力いただいた保健所や東京都をはじめとした行政の方々にも深く感謝申し上げて稿を終えたい．

### 参考URL

‡1）日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会「透析患者における累積の

新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 5 月 6 日時点）」http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/corona_virus_infected_number_20210507.pdf（2021/5/14）

‡2）「東京都透析医会ホームページ」https://tokyo-touseki-ikai.com/（2021/5/14）

神奈川県

# 神奈川県における透析患者の新型コロナ感染症対策

## ―これまでの状況と今後の課題および対策―

神奈川県透析医会会長　宍戸寛治
神奈川県透析医会理事　矢尾　淳

### 1　神奈川モデル構築とその後の経過

2020 年 6 月に神奈川モデル（透析版）を構築した．県内 26 病院，60 床を確保し，入院調整は病床利用状況把握システム（kintone）を用いて透析医療機関間で行う．受入調整が困難な場合は，県内 4 ブロックの調整機関のコーディネーターが入院調整を行うシステムである．

神奈川県では 2020 年 4 月に第 1 例が発生し，以後 9 月初旬までに 17 例，11 月初旬で 25 例の発生報告があったが，いずれも散発例でクラスターの発生はなかった．11 月初旬まではこのシステムで特に大きな問題はなく，入院調整もスムーズであった．ところが 11 月中旬より県内新型コロナ陽性者数の増加に伴い，週に 3～6 人の透析患者の発生が続いた（図 1）．これにより，12 月中旬より入院調整がつかずにコーディネーター介入例が増加し，年末年始には 2 カ所で透析患者のクラスター発生もあり，入院調整ができずに発生施設での隔離透析を余儀なくされる事態となった．その後も週に 4～7 人の発生が 2 月中旬までであり，その間県内の透析新型コロナ病床は満床状態で

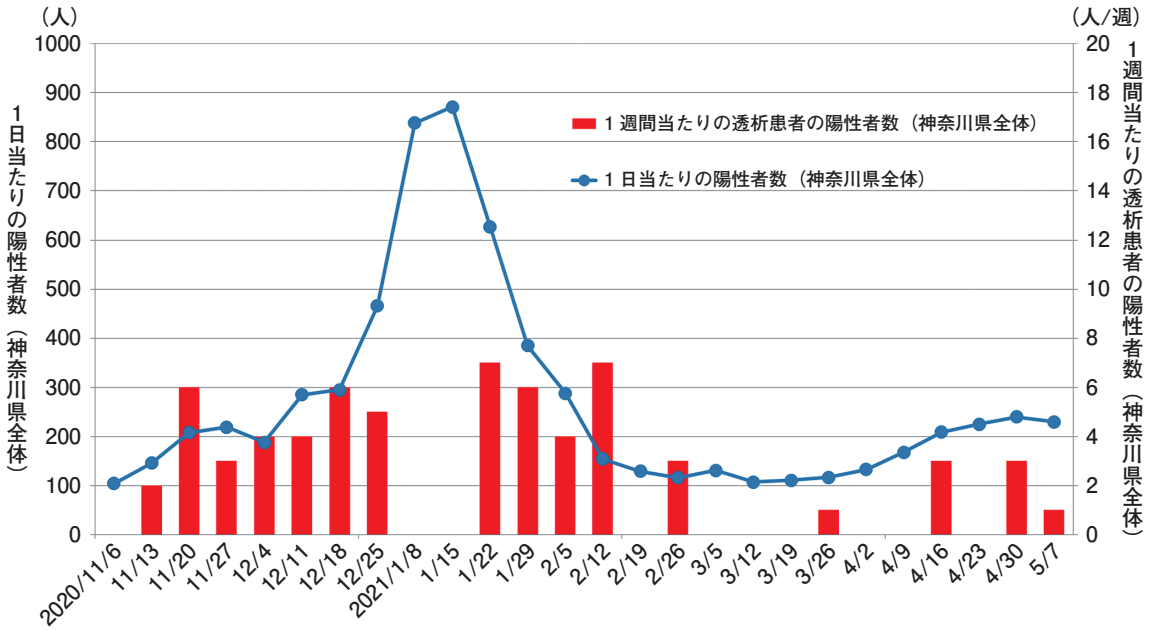



図 1　神奈川県全体の 1 週間当たりの透析患者陽性者数及び 1 日当たりの陽性者数

あり，入院調整が非常に困難な状況であった．

一方，県は 11 月 14 日に「医療アラート」を発動し，即応病床の増床を要請し，12 月 7 日には「入院優先度判断スコア」の運用を開始したが，2021 年 1 月上旬には 1 日 800 人を超える陽性者が発生し，即応病床利用率は 90% 以上，自宅療養者は 5,000 人を超え，自宅で亡くなる患者も出た．1 月 13 日には，自院で発生した新型コロナ陽性者は受入れ医療機関でなくとも自院で治療するようにとの通達（「神奈川モデル」の事実上の崩壊宣言とも受け取れる）を発出するに至った．

新型コロナ病床自体が逼迫してくると，透析患者用に用意していた病床も一般患者で埋められ，透析患者の入院が困難となる．2 月中旬には県内の陽性者数も減少し，2 月末以降は透析患者の発生数も散発となり，5 月 7 日時点での県内透析患者の発生は 112 例（10〜20% の報告漏れがあると思われる）である．5 月になり県内陽性者数は 300 人台と増加しているが，透析患者の発生は散発にとどまっている．

## 2　今回の対応と今後の対策についての考案

今回の第 3 波で透析患者の入院調整が困難となった経緯を述べた．今回の対応と今後の対策について以下のように考える．

① 2020 年 6 月の神奈川モデル（透析版）構築時に県内 26 病院 60 床を確保し，現在 30 病院 70 床に増やしたが，一般のコロナ病床利用率が逼迫すると実際には利用できなかった．現在は一般のコロナ病床は入院患者の増加状況（減少状況）等を総合的に判断した「病床確保フェーズ」が設定され，逼迫状況に応じて事前に病床が拡大されることから，従来よりは状況は改善されると思われる．また，神奈川県では一般のコロナ病床逼迫から先行して透析コロナ病床に余裕ができたが，それは退院基準を満たした患者の下り搬送施設の充実が寄与したものと思われる．

退院基準を満たした患者の受け入れによりクラスターが発生した事例を 1 件（非公表）承知しているが，ADL の低下した患者の下り搬送および軽快退院後の患者受け入れを促進しない限り透析コロナ病床の逼迫は改善しないと思われる．

② クラスター発生時には入院調整が困難となり，外来透析室での隔離透析をせざるをえない事例が数件発生する事態となった．新型コロナ発生状況および無症候者の存在を考慮すると散発例は避けられないと考えるが，クラスターの発生はなんとしても阻止しなければならない．クラスター発生事例を検証してみると，疑似症患者および濃厚接触者（厚生労働省の定義より広く網をかけるべきである）の早期隔離，PCR 検査をすすめるべきであったと思われる事例が少なくない．川崎市の透析コロナ感染症対策を担う川崎市透析災害対策協議会（会長：宍戸，事務局長：矢尾）では，2020 年 5 月から毎月北部，南部に分かれて新型コロナ対策 Web 会議を開始し，隔離透析，自院での PCR 検査，ワクチン接種などの情報交換，啓発活動を行っている．クラスターを発生させない事が最大の目標である．

③ 県内 4 ブロックいずれも重症例受け入れ施設はあるが，軽症〜中等症受け入れ施設の偏在（横浜，川崎は比較的充実しているが，相模原，県央，県西で不足）がある．そのため軽症〜中等症患者が重症受入施設に入院せざるをえなくなり，重症受け入れ施設を圧迫する．従来，横浜，川崎でカバーしてきたが，オーバーシュート時はカバーしきれない．受け入れ施設の拡大については我々透析医に権限がなく，コロナ担当部署の判断による要素が非常に強いため悩ましい状況である．これは昨年の新型コロナ発生当初からの問題であり，医療資源の問題もありなかなか困難な問題ではあるが，今後も県と交渉し，対応を考えねばならないと考えている．

愛知県

# 愛知県における透析患者の新型コロナウイルス感染症対策―第２報―

愛知県透析医会会長/藤田医科大学ばんたね病院内科　稲 熊 大 城

## はじめに

令和３年５月現在，日本は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）第４波のまっただ中であり，東京をはじめとする１都１府２県に緊急事態宣言がなされているが，今後，愛知県にも発令される予定となっている．ワクチン接種が思うように進まないなかで感染拡大が続けば，さらなる医療危機がおとずれ，ますます透析医療にも大きな影響が出てくることが予想される．愛知県透析医会としては，情報共有の徹底と各施設の地域での役割の認識を促すなどに尽力してきた．これまで様々な議論を重ねてきた結果，発展した部分がある一方で，見えてきた課題があるので，それを整理して述べたい．

## 1　愛知県透析医会の具体的な取り組み

昨年の日本透析医会雑誌で，愛知県透析医会の COVID-19 対策を記載した以降，愛知県透析医会は月１回のペースで総務委員会ならびに全体委員会を Web 開催し，その時点毎における問題点につき意見交換を行った．会議の参加者の所属は，大学病院，基幹病院，透析病院ならびに透析クリニックと様々な立場の医療機関から構成されているため，それぞれの立場，地域医療の中での役割からの意見が出ることで，多方面からの情報収集が可能である．

第３波がピークを迎えた 2020 年末には，それまで課題の一つであった回復期を迎えた患者の受け入れを積極的にしていく方向性を確認した．また，当初はまだ PCR 陰性が退院あるいは転院の絶対条件であり，重症患者が入院治療を受ける施設に回復期の患者が退院できないままとどまり，新規の重症患者を受け入れられない事態が発生していた．しかしながら，愛知県透析医会が日々刷新される情報を会員施設に繰り返しアナウンスすることで，新たな基準への移行も比較的速やかに行われたものと考えている．その後，現在に至るまでに，名古屋市内を中心に回復期患者ならびに軽症・中等症Ⅰ患者の受け入れ可能な法人透析施設が増加した．受け入れあるいは受け入れ病床拡大のために改修工事に踏み切った施設もあり，地域への貢献度が高い．現在そのような施設では，行政から直接の依頼を受け，患者の受け入れも行っている．

災害時における自助・共助・公助という考え方は，まさにこのパンデミック下でも通用する．定例の委員会でも繰り返し，自施設での取り組みや工夫を示すことで，自助の意識を高め，各施設の地域における役割を確認し何が求められているかを具体的に考え，それでも対応できない場合にどうするかということを議論してきた．もちろん，なかなか結論の出ない議論ではあるが，適度な緊張感を持って，パンデミックに対応する意識が持てたものと推察する．

またこれまで計４回，会員施設にアンケート調査を行い，愛知県内の COVID-19 発生状況を把握することとしてきた．また継続的に行政との連携を図り，病床の状況などの情報共有を実施してきた．

## 2　アンケート結果とそれに対するアクション

これまで実施してきた会員施設に向けたアンケートは計４回であり，2021 年３月に実施したものが最新である．本アンケート調査の目的は，愛知県下での COVID-19 発生状況を把握し，課題を

浮き彫りにすることが主であるが，2021年3月に実施したアンケートのもう一つの目的は，愛知県下の実発生患者数と日本透析医会への症例登録数に乖離があるとの指摘を受け，できるだけ登録を促すことにあった．

2021年3月時点で，愛知県で発生したCOVID-19は累計109例であった．うち男性患者は77例（70.6%），年代は70歳代が29例（26.6%）と最多であった．重症度に関しては，軽症が72例（66.1%）と最多である一方，重症例も20例（18.3%）にのぼり，死亡例も19例（17.4%）と高率であった．同時点における日本透析医会に登録されていた症例数は74例であり70%弱にとどまっていた．

登録数が伸びない理由の一つとしては，以下のことが一因と考えられる．COVID-19が発生した施設では，特に入院病床を持たない場合には，無症状・軽症を除けば，直ちに入院病床を持つ施設への転院を準備するために登録する情報が少ないこともあり，その機会を逸する．転院先の施設サイドは，紹介元で登録されているかを必ずしも確認するわけではないため，結果として未登録となる．

今回のアンケート結果を会員施設に提示し，紹介元と紹介先の医療機関で登録の有無を確認するように通達した．ただし，5月6日時点の日本透析医会への症例登録数は85例にとどまっているため，方策を考える必要がある．

### 3　名古屋地区を中心としたCOVID-19透析患者への医療連携

第3波が猛威を振るった2020年末には，患者を受け入れる病床が著しく不足する状態に陥った．連日，患者が発生するうえ，重症者も増加した．やはりその場合，重症患者を中心に受け入れる大学病院が司令塔となって，行政との連携を含めて采配を振るう体制が機能した．

名古屋大学（腎臓内科・丸山彰一教授）が中心となり，県下3大学（名古屋市立大学，愛知医科大学，藤田医科大学）はじめ，集中治療が充実した地域の基幹施設に加え，入院病床を持つ透析関連の医療法人グループからなる「透析COVID-19ネットワーク」が組織された．本ネットワークは当初，各施設ならびにその近隣の透析施設でのCOVID-19透析患者の発生に関する情報をほぼ連日メールで共有していた．現在ではさらに発展し，各施設の受け入れ可能か否かの情報の発信に至っている．それによって，これまで課題の一つであった重症化した際の受け入れ先があるのか，という不安がある程度解消されたと考えられる．

しかしながら，大学病院を始めとする感染症指定施設においては，透析患者が最優先ではなく，重症度によって，受け入れを含めてトリアージされるため，透析担当医の一存では方針が決定できないことが多い．透析施設間のみでなく，施設内の各診療科ならびに診療部門との情報共有ならびに連携が大きな鍵を握る．

### 4　これからのCOVID-19対策

2021年5月時点で，全国的に患者数が増加し，緊急事態宣言，まん延防止等重点措置などが適用される都道府県が多いなか，今後の展望を見いだすことは難しい．変異型ウイルスの急増やワクチンの遅れが大きな要因となっている．また，変異型ウイルスの強い感染力のため，感染経路不明のケースが増加している．既知の感染症とは異なるため，情報が錯綜することもあるため，数多くの情報のなかから，可能なかぎり正確でかつ医療現場に適応する情報の抽出と共有とが，感染を最大限に制御するための強力な力となる．愛知県透析医会には，それをコーディネートする役割があると考える．まだ現時点では，手つかずの状況ではあるが，隣県とのネットワーク構築も必要となってくると考えられる．

大阪府

# 大阪府における透析患者の COVID-19 対応（その 2）

大阪透析医会会長　山川智之

## 1　はじめに

筆者は大阪透析医会会長という立場で，以前より災害対策に関し大阪府庁の透析医療の担当部署である大阪府健康医療部保健医療室地域保健課と連携をとり，大阪府下における透析医療の災害対策に関わっていた．その流れもあり，大阪府において広域的に入院調整を行う 2020 年 3 月 13 日に設置された府入院フォローアップセンターが，新型コロナに関する都道府県調整本部という位置づけになった 2020 年 4 月 1 日に，同センターに対する専門的な見地から助言を行うアドバイザーに任命された．その後，第 2 波がほぼ落ち着いた 9 月までの対応については，日本透析医会 35 巻 3 号に掲載された「透析患者の新型コロナウイルス感染症対策―都道府県透析医会（支部）におけるこれまでの状況と今後の課題―」の大阪府の項をご参照いただきたい．本稿ではその後の対応について記す．

## 2　第 3 波の状況と対応

大阪は，おそらく大阪市廃止・特別区設置（いわゆる大阪都構想）住民投票（10 月 12 日告示，11 月 1 日投票）が行われた影響で，第 3 波が全国に先駆けて始まった（図 1）．大阪府下の感染者数は 10 月下旬から増加，11 月に入ってからは重症患者も急増し指定医療機関の病床を逼迫した．

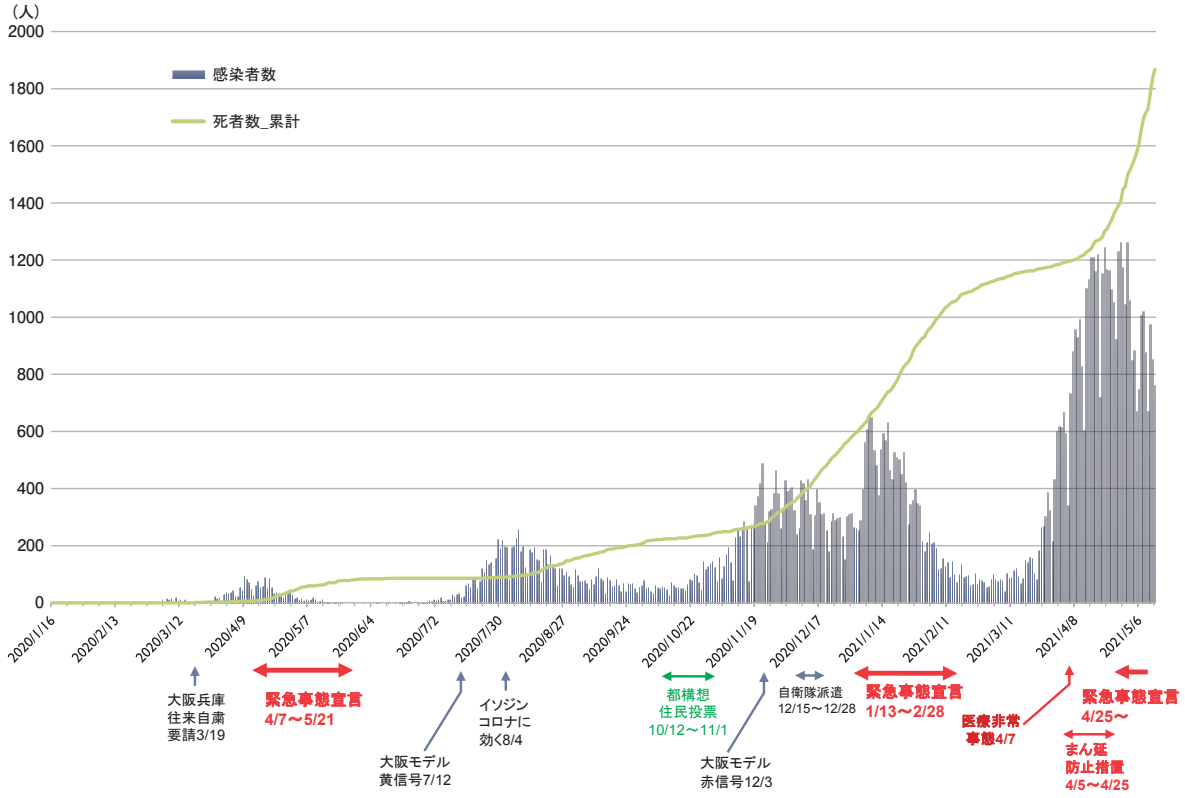



図 1　大阪府における感染者数と累計死亡者数の推移

## ●新型コロナウイルス感染症患者受入医療機関・病床の現況（患者特性別）

○患者特性別病床では、令和２年11月以降、受入困難な事例が生じていた透析患者対応可能病床は、府の支援制度の開始後、一定確保が進み、確保数は82床（うち軽症中等症58床）となった。

**＜受入医療機関数（令和2年12月18日現在）＞**

| | 妊産婦 | 新生児 | 小児 | 精神疾患 | 透析 | がん |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 重症 | 4 | 1 | 7 | 5 | 11 | 11 |
| 軽症中等症 | 10 | 4 | 14 | 4 | 11 | 21 |
| **総数** | **14** | **5** | **19** | **9** | **20** | **29** |

**＜受入医療機関数（令和３年2月28日現在）＞**

| | 妊産婦 | 新生児 | 小児 | 精神疾患 | 透析 | がん |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 重症 | 4 | 1 | 8 | 5 | 13 | 11 |
| 軽症中等症 | 10 | 4 | 15 | 8 | 18 | 23 |
| **総数** | **14** | **5** | **23** | **13** | **31** | **34** |

**＜確保病床数（令和2年12月18日現在）＞**

| | 妊産婦 | 新生児 | 小児 | 精神疾患 | 透析 | がん |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 重症 | 7 | 1 | 13 | 28 | 24 | 39 |
| 軽症中等症 | 45 | 4 | 63 | 31 | 22 | 192 |
| **総数** | **52** | **5** | **76** | **59** | **40** | **231** |

**＜確保病床数（令和３年2月28日現在）＞**

| | 妊産婦 | 新生児 | 小児 | 精神疾患 | 透析 | がん |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 重症 | 7 | 1 | 16 | 34 | 24 | 34 |
| 軽症中等症 | 46 | 5 | 60 | 53 | 58 | 214 |
| **総数** | **53** | **6** | **76** | **87** | **82** | **248** |

**＜第３波（令和２年12月中旬まで）におけるコロナ軽症中等症の透析患者の入院状況＞**

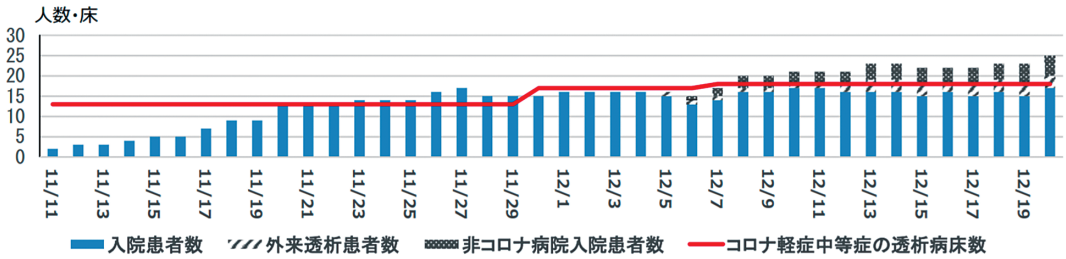



図２　新型コロナウイルス感染症にかかる入院医療体制等の概況
（第９回大阪府新型コロナウイルス感染症対策協議会資料（2021.3.10）より）

また透析患者の入院病床も厳しい状況になった．11 月も後半になると COVID-19 症例が発生しても，感染症指定医療機関への転院が困難になった．11 月 20 日に開催された第 20 回大阪府新型コロナウイルス対策本部会議では，それまで原則 65 歳以上，$SpO_2$ 96% 未満，あるいは中等度以上の基礎疾患等または合併症がある場合を入院対応としていたが，これらの条件であっても無症状または軽症者については医師等が認めた場合宿泊療養としてよい，という方針となった．透析患者については，国の方針もあり，引き続き症状にかかわらず入院対応となり，11 月下旬には確保された透析患者受入病床を超える感染者が出るようになった（図 2）．

第 3 波もかなり厳しい状況となった 11 月 25 日に，武本佳昭大阪透析研究会会長と和田晃大阪透析医会感染対策委員会委員長と山川の 3 人で，今後の大阪府下の透析患者の COVID-19 対応を協議するために大阪府庁を訪問し，浅田留美子大阪府入院フォローアップセンター長と協議した．この時に，大阪府下において透析可能な COVID-19 受入病床がきわめて逼迫していることから，透析患者に関する入院調整と透析患者に対応できる入院病床の確保を要請された．

この要請を受け，筆者は大阪府入院フォローアップセンターのアドバイザーとして 11 月下旬から 12 月にかけて，指定医療機関が受入できない症例について，各医療機関に当該施設での隔離透析を直接依頼するなど，入院調整業務に携わった．また 11 月 30 日付けで武本佳昭大阪透析研究会会長と大阪透析医会会長の私との連名で，①感染拡大防止のための透析室における感染対策の徹底のお願い，②無床診療所を含む全ての透析施設における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を疑う透析患者に対する隔離対応等の徹底のお願い，③指定医療機関退院後の患者の自施設における速やかな受入れのお願い，④感染者発生時の透析施設における COVID-19 感染症例報告のお願い，の 4 点を内容とする大阪府下の会員宛にお願い文を送った．

透析可能な軽症中等症 COVID-19 受入病床の確保については，大阪府より大阪府新型コロナウイ

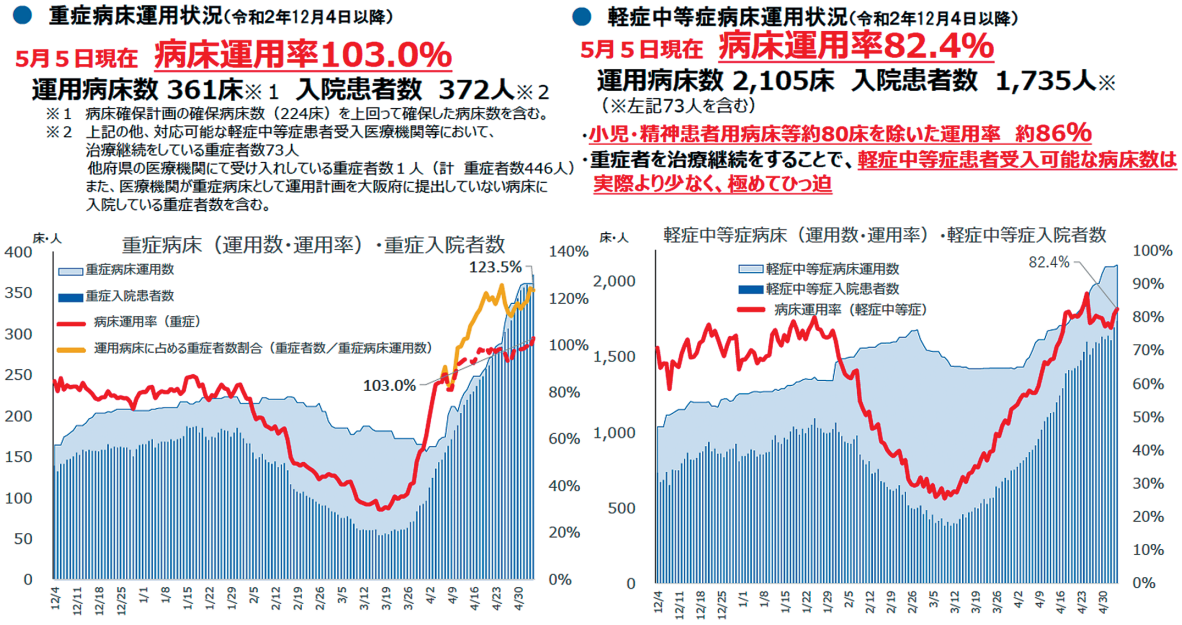



**図３　新型コロナウイルス感染症患者受入病床の確保・運用状況**
（第 48 回大阪府新型コロナウイルス対策本部会議（2021.5.6）資料より）

ルス感染症患者透析治療受入支援補助事業として，①患者受入１人あたり 20 万円，②医療機器の整備や関連工事に係る経費の補助金交付をしてもらえることになった．この効果もあり，2020 年 12 月時点では，22 床だった透析患者対応可能軽症中等症病床は 2021 年２月末時点で 58 床まで増加した（図 2）．

第３波は，大阪府においては 12 月中一旦感染者数の減少傾向が見られたものの，2021 年１月に入り激増，１月 13 日より２度目の緊急事態宣言が発令された．重症者数は１月中旬に最大で 187 人まで増加，当時の確保病床数 236 床の８割を占めるに至ったが，２月に入りようやく重症者数が減少し２月 28 日に緊急事態宣言は解除された．

## 3　第４波の状況

変異株の影響で大阪府における第４波はきわめてはやい規模で拡大し，４月 10 日頃に運用病床のすべてが埋まるという事態になった．大学病院などが通常診療を縮小し ICU をコロナ対応に転用し重症病床を確保したが，重症患者の増加は留まらず，５月４日には 449 人にまで増加，一時は大阪大学の 30 床の ICU がすべてコロナ対応となり，軽症中等症病床で 80 人以上の重症患者を治療するという異常な事態にまで至った（図 3）．４月 25 日に発令された３回目の緊急事態宣言で感染者数はようやく落ち着き，重症者も５月４日の 449 人をピークにようやく減少傾向を示すようになった．

透析患者については他の疾患同様，重症化しても重症病床に転院できない状況が続き，厳しい状況が続いた．府フォローアップセンターの配慮により，透析患者だから重症病床ではみてもらえないというような事態はなく，なんとか第４波のピークは越えたというのが５月中旬の状況である．ただ感染者数は減少しているもののまだ重症者は 375 人（5 月 14 日現在）ととんでもない数であり，出口はまだ見えないというのが正直なところである．

兵庫県

# 兵庫県における透析患者の新型コロナウイルス感染症対策
## ―これまでの状況と今後の課題及び対策―

兵庫県透析医会会長/野里門クリニック　石 井 洋 治

## 1　はじめに

2020年年末より始まった新型コロナウイルス感染症（COVID-19）第3波の津波は，今年2021年初に続き首都圏，関西を中心に各地で緊急事態宣言が発出された．2カ月余りかかりようやく3月になりいったん減少し，関西2府1県は，首都圏に先駆けて緊急事態宣言を解除された．しかしながらご存じの通り，変異型ウイルスの急速な拡大があり，第4波の大津波となり関西圏を飲み込んでしまっている（図1, 2）．4月25日，三度目の緊急事態宣言が発出され，5月中まで引き続くことが決まり，まさに災害レベルの「医療崩壊」を呈している．

## 2　これまでの状況

前回の支部報告でも示したが，昨年2020年3月2日の検査で，北九州市に続いて国内2例目の透析感染患者が神戸市で確認され，我々兵庫県透析医会は大変な不安と危機感に見舞われた．

すぐに総務委員会と危機管理委員会とで合同委員会を設定し，早速，3月5日，兵庫県健康福祉部の担当者と，3月10日には神戸市保健福祉局担当局長（神戸保健所長）と会談し，今後の対策として，透析患者やそのスタッフへの迅速なPCR検査の実施，透析患者の入院施設の確保，患者

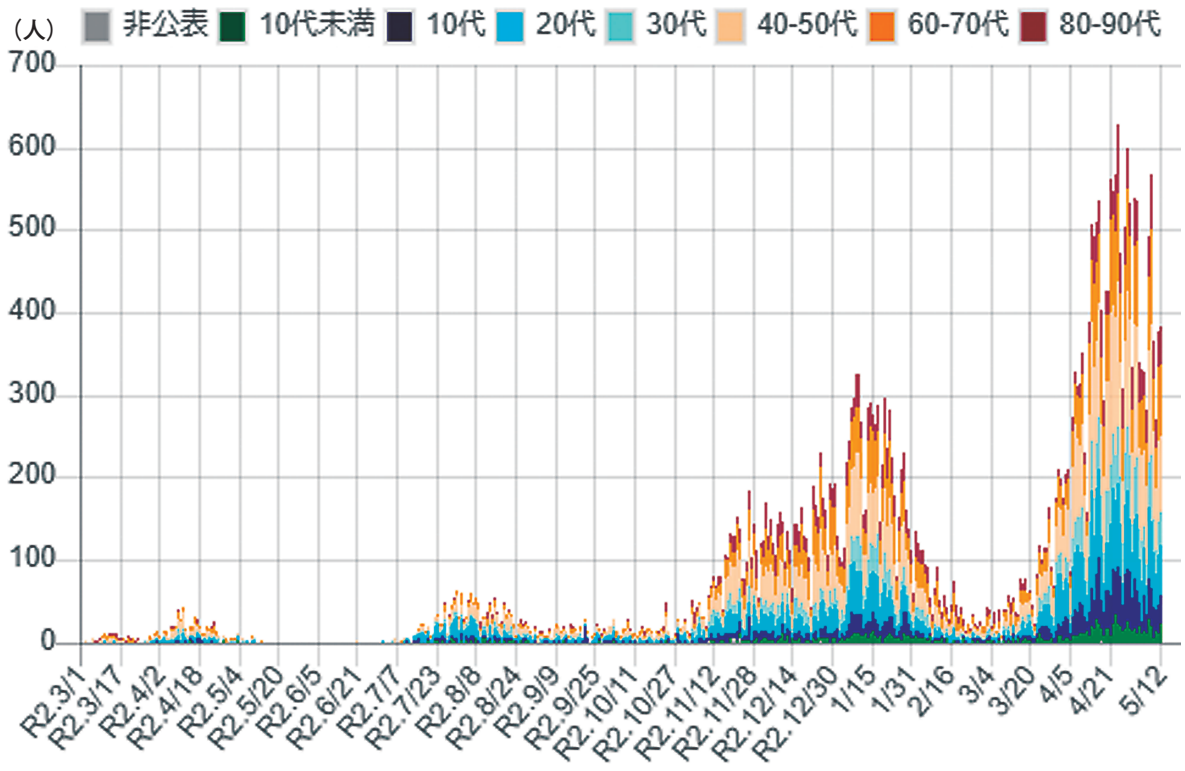



図1　兵庫県の新型コロナ検査陽性者数の推移（2020/3/1～2021/5/11）
（兵庫県ホームページ（https://web.pref.hyogo.lg.jp/kf16/coronavirus_data.html）より）

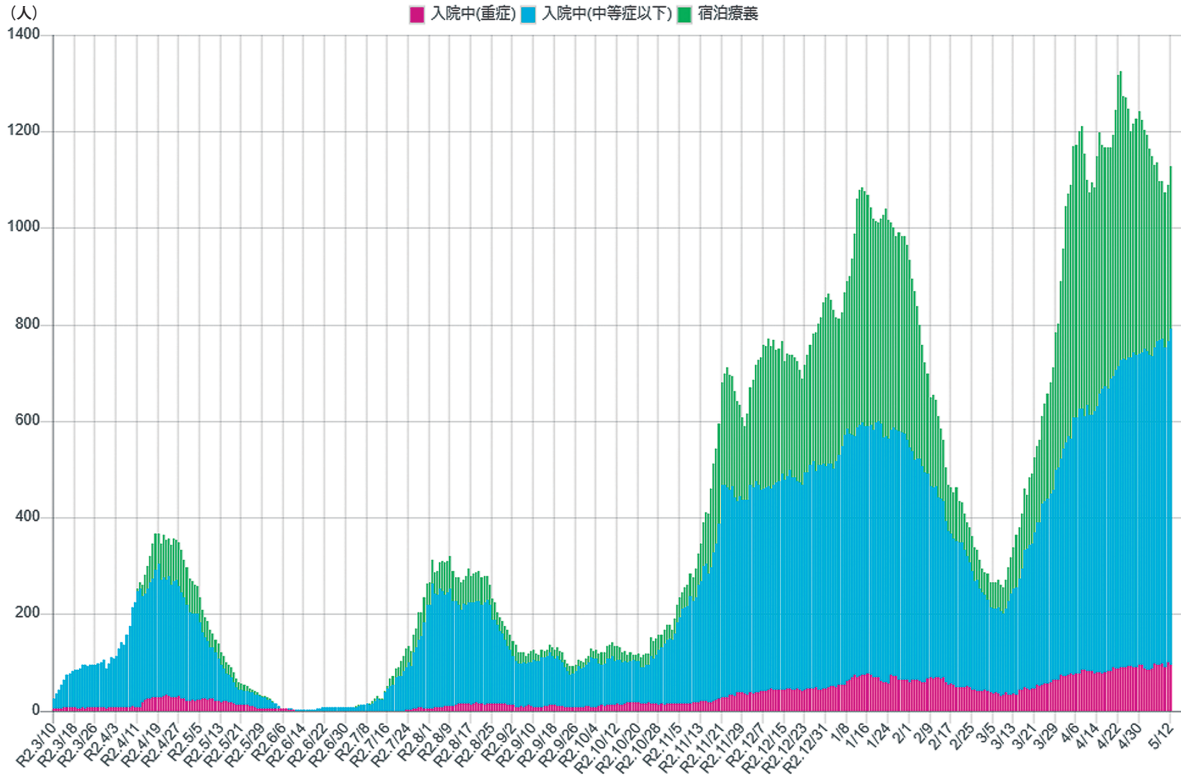



**図 2　兵庫県の入院中・宿泊療養者数の推移（2020/3/10〜2021/5/11）**
（兵庫県ホームページ（https://web.pref.hyogo.lg.jp/kf16/coronavirus_data.html）より）

が増えた時に 1 カ所に集める「コホート病院」の設定を要望した．

1 年以上も前から，兵庫県，神戸市に透析医療体制の強化を医会会員の署名まで募り，腎友会や難病連とも一緒に要望してきたが，担当者は自分の権限の範囲の中で精一杯頑張ってくれてはいたが，先を見据えた空振りを恐れない大きな施策ができていなかったと感じている．遅ればせながら，兵庫県よりこの 4 月 15 日に県立加古川医療センターの駐車場に重症専用臨時病棟（12 床）が完成し，第 4 波になんとか間に合ったのが，せめてもの救いと考えている．

この 7 月に 5 期 20 年続いた井戸兵庫県知事が退任し知事選が行われることがあり，また予算の関係などで，思い切った施策が行いづらかったのかもしれない．しかしながら，隣の大阪府の吉村知事が重症者病棟建設の早期決断，十三市民病院のコロナ専用病院に変換など，大変な批判の中，大胆な施策を相次いで出しているの見ていると，「隣の芝生は青く見える」のかもしれないが，羨ましく感じていた．その大阪府でさえ，この第 4 波では，「医療崩壊」を起こしているようで，まさに「想定外」の大津波だと思う．

## 3　現況と医会の対応

兵庫県内では第 3 波の時にも，県内の透析感染患者病床がすべて満床となったが，この第 4 波でも 4 月 3 日段階で病床がすべて満床となり，すぐには入院できず，しばらく自院で透析感染患者を隔離して透析を行わざるをえなくなった．県と何度か交渉して，その際には原則として送迎については保健所が受け持つことを申し合わせた．

感染者報告を日本透析医会と当医会へ報告するよう毎回会員全員に伝えてきたがなかなか集まりにくく，患者数や状態の把握ができにくい状況である．現在でもクラスターが発生したと言われている透析施設からの報告はなく，公表されていないので，医会から報告を要請することができないでいる．日本透析医会へも同様に十分報告されていないと考えている．

| | 3月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |
| | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | 日 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | 日 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | 日 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | 日 | 月 | 火 | 水 |
| A医療機関 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| B医療機関 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C医療機関 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| D医療機関 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | 4月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| | 木 | 金 | 土 | 日 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | 日 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | 日 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | 日 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 |
| A医療機関 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| B医療機関 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C医療機関 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| D医療機関 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**図3　兵庫県4透析基幹病院別新型コロナウイルス陽性入院透析患者数の推移（2021年3・4月）**
（兵庫県臨床工学技士会の集計による）

その中，透析基幹病院での透析感染入院状態を兵庫県臨床工学技士会が調べ，満床付近の入院患者数の推移がわかり大変参考になった（図3，4基幹病院のみ表示）．データを集めた技士会のメンバーに感謝する．

基幹病院のICUは重症者を診ており透析ができる病床は限られ，ほとんどの施設で1〜2床くらいまでであり，しかも先にそのベッドが埋まってしまうと透析患者が入れなくなる．入院数0だからといって入院できる余裕があるわけではなく，図2の現状をみると，透析でない重症者で満床になっていると考えられる．

重症病床が逼迫している中，透析患者のために入院をできるだけ引き受けてくれた透析基幹病院の先生方には大変，感謝している．

兵庫県透析医会に2021年5月12日までに報告された感染透析患者の経過を表1に示す．他にも自施設で透析感染患者を診ていると聞くが，そこからの報告がなく，まだ報告されていない症例が多数あると考えられ，実態がつかめていないのが実情である．最初の報告のみでその後の経過についての再報告はない．

幹事会や総務委員会などはWeb会議で行い，総会も昨年12月は選挙総会なので行ったが，昨年6月と今年6月の総会は中止にした．12月の総会の際，Webで菊地勘先生に「コロナ対策」について御講演を行っていただき，全国的な現状やコロナに対する対応法がわかり，大変に有益な講演であった．

Webだと直接会えず細かな話ができにくいが，普段出席がかなわない先生達にも出席してもらえるメリットがあり，今年1月の幹事会には県感染症等対策室の山下室長や県ワクチン対策課の田所先生にも参加してもらい，会員からの率直な意見を聞いてもらった．そこから透析感染患者の送迎の問題や，ワクチン接種の優先についても要望し，個別の案件も含めて，お互いにしっかりした意見交換や要請をすることで，コミュニケーションが取れていると感じている．

透析ができる入院施設に，できるだけ感染患者の受け入れをお願いしたが，マンパワーの不足，施設的な受入体制の不備，病院経営の問題などあり，なかなか引き受けてもらえず，少なくとも回復した患者の受け入れを要望した．

**表 1　兵庫県透析医会に 2021/5/12 までに報告された新型コロナ陽性透析患者の経過**

| 年齢 | 性別 | 透析歴 | 合併症 | 感染発症日 | 検査陽性日（PCR，抗原検査） | 臨床経過 | その後の対応 | 陽性判定から入院までの日数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 43 | M | 14 年 8 カ月 | 狭心症 | 2020/2/27 | 2020/3/2 | 2/27，37.5℃ の発熱，2/27　透析後 38℃，インフルエンザ抗原陰性．3/2，PCR 検査陽性． | 3/2 入院 | 0 日 |
| 76 | M | 12 年 | S 状結腸癌，肝転移術，早期胃癌 ESD 後，　心房細動 | 2020/4/10 | 2020/4/18 | 4/10 から咳嗽．4/13 夕 BT 37.1℃，その後発熱が続く．4/15 の透析を 4/16 に延期し隔離透析．4/16 PCR 検査施行，4/18 陽性． | 4/18 入院，4/21 死亡 | 0 日 |
| 74 | M | 3 年 | 高血圧，腹部大動脈瘤術後 | 2020/4/20 | 2020/4/20 | 4/20 発熱で近医受診，PCR で陽性． | 通院隔離透析中 | 自宅待機 |
| 67 | M | 5 カ月 | B 型肝炎 | 2020/11/16 | 2020/11/17 | 11/16 来院時 37.5℃，自覚症状特になし，HD1 時間後 37.9℃．11/17 PCR 検査陽性にて保健所へ連絡 | 11/18 入院 | 1 日 |
| 72 | M | 7 年 10 カ月 | 糖尿病，ICD 植え込み | 2020/11/30 | 2020/12/4 | 11/30 38℃ の発熱，12/2 PCR 検査，他院にて時間隔離透析．12/4 PCR 陽性にて入院 | 12/7 入院 | 3 日 |
| 67 | M | 4 年 7 カ月 | 糖尿病 | 2020/12/12 | 2020/12/15 | 12/12 37-38℃ の発熱，12/15 当院入院後 PCR 検査，12/17 PCR 陽性 | 入院時検査 | 0 日 |
| 64 | M | 7 年 10 カ月 | 糖尿病，重症下肢虚血 | 2020/12/15 | 2020/12/16 | 12/15 重症下肢虚血治療の為当院入院．12/16 入院時より発熱があり PCR 検査行い，12/18 PCR 陽性 | 入院時検査 | 0 日 |
| 63 | M | 9 年 6 カ月 |  | 2020/12/16 | 2020/12/18 | 12/16 or 12/17 に発熱，12/18 PCR 検査，12/21 陽性 | 12/24 入院 | 3 日 |
| 81 | M | 8 カ月 |  | 2020/12/22 | 2020/12/22 | 12/22 陽性者の濃厚接触者のため PCR 検査，12/24 陽性 | 入院時検査 | 2 日 |
| 75 | F | 16 年 |  |  | 2020/12/24 | 隔離透析中 |  |  |
| 75 | F | 16 年 | 糖尿病 | 2020/12/28 | 2020/12/29 | 12/22 鼻汁等の感冒症状，12/28 37.1℃，倦怠感，12/29 意識混濁，体動困難 | 12/30 入院 | 1 日 |
| 56 | F | 7 カ月 | 統合失調症，多発性嚢胞腎 | 発症はなし | 2021/1/1 | 近隣精神病院に長期入院中，送迎にて当院に通院していた．12 月中旬同精神病院で大規模クラスター発生．12/23 来院時，系列施設にて PCR 施行陰性，念のため個室隔離して透析実施．12/25 再度，系列施設にて PCR 施行陰性，個室隔離して透析実施．1/1 系列施設にて PCR 施行陽性，同日は透析せず，上記精神病院に直接移送 | 1/4 入院，1/19 他院に転院．1/26 死亡． | 3 日 |
| 61 | M | 1 年 1 カ月 | 糖尿病，心筋梗塞 | 2021/1/4 | 2021/1/4 | 1/4 朝発熱あり，1/4 抗原検査にて陽性． | 入院時検査 | 0 日 |
| 66 | M | 不明 | 心筋梗塞，胃癌術後食道静脈瘤 | 2021/1/3 | 2021/1/5 | 1/3 38℃ の発熱，1/4 PCR 検査，1/5 陽性 | 1/6 入院 | 1 日 |
| 78 | M | 15 年 7 カ月 |  | 2021/1/6 | 2021/1/6 | 1/6 家族が PCR 陽性．濃厚接触となる．1/6 PCR 検査陽性 | 1/7 入院 | 1 日 |
| 不明 |  |  |  | 2021/1/3 | 2021/1/7 | 1/3 体調不良を自覚，1/5 透析終了時 38℃，1/7 透析終了時 38℃，同日 PCR 検査陽性． | 1/8 入院 | 1 日 |
| 50代 | F |  |  | 2021/1/6 | 2021/1/8 | 1/6 夜間微熱，1/5 透析終了時 38℃，Flu 陰性．1/7 38℃，咳嗽，PCR 施行．1/8 陽性． | 1/8 入院 | 0 日 |

| 年齢 | 性別 | 透析歴 | 合併症 | 感染発症日 | 検査陽性日(PCR，抗原検査) | 臨床経過 | その後の対応 | 陽性判定から入院までの日数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 39 | M | 2カ月 | 糖尿病 | 2021/1/7 | 2021/1/8 | 1/7 37.2℃ の微熱・喉の違和感・関節痛あり，1/8 来院時 37.4℃，抗原検査陽性，PCR 検査施行 | 1/9 入院 | 1日 |
| 66 | F | 3カ月 | COPD | 2021/1/4 | 2021/1/12 | 1/4～食欲なく嘔吐，1/8，37.4℃ の微熱あり，1/12，透析来院時 SpO2 92%，抗原検査陽性，PCR 検査施行. | 1/13 入院 | 1日 |
| 58 | M | 10年3カ月 | | 2021/1/10 | 2021/1/12 | 1/10 38℃ の発熱，他の症状なし．Sa 98%．1/11 抗原検査陽性，1/12 PCR 検査陽性．保健所の依頼で施設透析．1/14 平熱，Sa 97%．1/16，38℃，Sa 89%．透析中急変，入院となる. | 1/16 入院 | 4日 |
| 59 | F | 15年7カ月 | 統合失調症，2型糖尿病 | 発症はなし | 2021/1/17 | 近隣精神病院に長期入院中，送迎にて当院に通院していた．12月中旬同精神病院で大規模クラスター発生．12/22 来院時，系列施設にて PCR 施行陰性．念のため 12/24 から 1/16 まで個室隔離して透析実施．1/17 上記精神病院内で施行した PCR にて陽性 | 1/19 入院 | 2日 |
| 52 | M | | 潰瘍性大腸炎 | 2021/1/18 | 2021/1/21 | 1/18 透析後発熱，1/21 CT：両側肺炎 | 1/24 転院 | 3日 |
| 77 | M | 5年1カ月 | 心筋梗塞後，胸腹部大動脈瘤術後 | 2021/1/18 | 2021/1/21 | 1/18 37℃ 台の発熱出現，1/19 PCR 施行，1/21 PCR 陽性にて保健所報告. | 1/22 入院 | 1日 |
| 46 | M | 1年9カ月 | 脳幹出血，高血圧 | 2021/1/22 | 2021/1/23 | 1/22 入室時 38℃ で透析せず帰宅，1/23 抗原検査陽性，保健所報告. | 1/25 入院 | 2日 |
| 76 | M | 8年11カ月 | 糖尿病，高血圧 | 2021/1/22 | 2021/1/23 | 1/22 透析後に悪寒，体温 37.1℃，午後 7 時に 38.3℃．1/23 陽性. | 1/28 入院 | 5日 |
| 46 | M | 1年7カ月 | 脳幹出血 | 2021/1/22 | 2021/1/23 | 1/22 38.3℃ の発熱，1/23 抗原検査にて陽性. | 1/25 入院 | 2日 |
| 50代 | M | 3年 | 多発性嚢胞腎 | 2021/1/22 | 2021/1/25 | 1/22 夜 38℃，下痢，1/25 受診後入院，入院後呼吸状態悪化. | 1/26 転院 | 1日 |
| 74 | F | 28年 | 腎性貧血 | 2021/2/1 | 2021/1/27 | 1/25 息子陽性，1/25 より隔離透析，1/29（−）．2/1 咳・痰症状，発熱なし．2/3 陽性. | 2/3 入院 | 0日 |
| 81 | M | 6カ月 | DM，HT，HF，Af | 2021/1/24 | 2021/1/28 | 1/24 食欲不振，1/26 37.7℃ 発熱．1/27 当院受診．1/28 PCR 検査陽性判明入院. | 1/28 入院 | 0日 |
| 92 | M | 10年2カ月 | 高血圧症 | 2021/1/26 | 2021/1/29 | 1/26 37℃ 台の発熱出現，抗原検査陽性にて 1/29 PCR 施行陽性，保健所報告 | 2/4 入院 | 6日 |
| 92 | M | 9カ月 | 糖尿病，高血圧症，前立腺肥大症 | 2021/2/1 | 2021/2/1 | 2/1 朝 37.9℃ の発熱，2/1 透析来院時 37.5℃，SpO2 90%，酸素投与，隔離透析実施．2/1 PCR 陽性にて保健所報告 | 2/1 入院 | 0日 |
| 93 | M | 8カ月 | 糖尿病，前立腺肥大 | 2021/2/1 | 2021/2/1 | 2/1 37.5℃ の発熱，2/1 PCR 検査にて同日陽性. | 2/1 入院 | 0日 |
| 95 | M | 9年1カ月 | 脳梗塞 | 2021/2/1 | 2021/2/2 | 2/1 陽性者と濃厚接触，同日 PCR 検査，2/2 陽性 | 2/4 入院 | 2日 |
| 73 | M | 11カ月 | 糖尿病 | 2021/2/7 | 2021/2/13 | 2/7 より 37℃ 前後の微熱持続，2/12 抗原検査陽性にて 2/13 PCR 施行陽性，保健所報告. | 2/15 入院 | 2日 |

| 年齢 | 性別 | 透析歴 | 合併症 | 感染発症日 | 検査陽性日(PCR，抗原検査) | 臨床経過 | その後の対応 | 陽性判定から入院までの日数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 86 | M | 6年5カ月 | 糖尿病，脳梗塞，COPD | 2021/2/15 | 2021/2/17 | 2/15に37℃台の発熱，SpO2低下．2/16抗原検査陽性にて2/17 PCR施行陽性，保健所報告 | 2/17入院 | 0日 |
| 78 | F | 19年 | CABG後，脳梗塞後 | 2021/3/25 | 2021/3/25 | 咳嗽のみ．家族内発生． | 3/30入院 | 5日 |
| 91 | M | 3年3カ月 | 糖尿病，高血圧，大腸癌術後 | 2021/3/30 | 2021/4/2 | 3/30透析後の夜から38℃，3/31も38℃の発熱，4/1当院来院時も38-39℃，4/2抗原検査陽性． | 4/2入院 | 0日 |
| 54 | M | 13年8カ月 | 献腎移植後 | 2021/3/31 | 2021/4/2 | 3/31 PM18：00来院，38℃でHD中止．4/1 HD施行（隔離ベッド）HD3Hsで発熱（38.7℃）．4/2 PCR陽性の連絡有り，N市民病院より北区保健所へ届け出 | 4/4入院 | 2日 |
| 77 | M | 10年10カ月 | 腎硬化症 | 2021/4/2 | 2021/4/3 | 4/2に発熱37.4℃，前日から妻が発熱．同日の透析後39℃に上昇，咳等ないが味覚異常あり．PCR検査のため唾液採取，翌4/3提出，陽性と判定． | 4/4入院 | 1日 |
| 85 | M | 2年2カ月 | 高血圧，気管支喘息，AR | 2021/4/2 | 2021/4/6 | 2021/4/1同居家族にPCR陽性者が出たと連絡あり．4/2透析来院（隔離透析実施），KT＝38.3℃，4/3 COVID-19抗体検査陰性．4/5透析来院（隔離透析実施），KT＝37.8℃．食欲不良，味覚鈍い症状あり，PCR検査施行．帰宅時KT＝38.7℃．4/6 PCR陽性にて保健所報告． | 4/7午前隔離透析後，入院 | 1日 |
| 46 | M | 6年0カ月 | 多発性嚢胞腎 | 2021/4/8 | 2021/4/9 | 4/8 38.5℃の発熱，頭痛，全身倦怠感．4/9 PCR陽性．4/10保健所に入院要請するも病床ひっ迫のため入院できず，同日夕方から時間的隔離透析実施．その後隔離透析継続．4/17，24日のPCRは陽性，27日のPCR陰性となったため29日より通常の透析再開 | 透析通院中 | |
| 71 | M | 11年 | 腎硬化症，脳出血 | 2021/4/15 | 2021/4/16 | 4/15～発熱．前医から情報なく詳細不明．本人から聴取困難．時間的隔離にて透析中． | 透析通院中 | |
| 78 | F | 21年 | 膀胱がん，脳梗塞歴 | 2021/4/16 | 2021/4/20 | 4/16咳嗽，4/19発熱37.2℃，PCR検査施行陽性．現在も通院中． | 透析通院中 | |
| 67 | M | 14年6カ月 | 前立腺癌，肺癌，胃癌術後，DM | 2021/4/26 | 2021/4/26 | 4/26肺癌の化学療法目的でK市民病院入院時PCRで陽性，自宅待機指示．本人から報告あり，保健所に報告．隔離透析． | 入院時検査 | |
| 41 | M | 3年2カ月 | 慢性腎炎 | 2021/4/25 | 2021/4/26 | 4/25に39℃発熱，4/26 AM8時に，解熱剤内服するも38℃続くと当院へ連絡あり．耳鼻科受診し，午前中に抗原検査で陽性と判明．その後自宅で待機を指示されたらしく，自身で保健所へ連絡． | 4/27入院 | 1日 |
| 87 | M | 5カ月 | 認知症 | 2021/4/29 | 2021/4/29 | 4/10デイサービス看護師陽性．濃厚接触で2週間個室隔離，当初抗原検査は陰性．4/27当院最終HDで他院へ転院予定．施設変わり際に抗原検査で陽性． | 4/30入院 | 1日 |

| 年齢 | 性別 | 透析歴 | 合併症 | 感染発症日 | 検査陽性日（PCR，抗原検査） | 臨床経過 | その後の対応 | 陽性判定から入院までの日数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 51 | M | 2年 | 糖尿病 | 2021/5/3 | 2021/5/3 | 2021/5/1，大阪へ買い物，食事．5/3発熱ありの連絡．PCR検査陽性．連絡未 | | |
| 54 | M | 10年 | 喘息 | 2021/5/2 | 2021/5/3 | 5/2嗅覚障害，5/3発熱38℃．PCR検査陽性．時間的隔離を実施． | 透析通院中 | |
| 76 | M | 8カ月 | ALアミロイドーシス，多発性骨髄腫，透析困難症，甲状腺機能低下症 | 2021/5/2 | 2021/5/4 | 4月末に転倒し以後全身倦怠感自覚．5/2夜より37.5℃の発熱．5/4 HD時37.2-37.5℃の発熱（隔離透析実施），両側胸水貯留とSpO2低下あり，他院発熱外来受診．5/4発熱外来受診時室内気にてSpO2 80％と低値であったためフィルムアレイを行ったところ陽性と判明．5/4併存症などから延命を希望されずDNARとなったため，透析も見合わせる形で入院． | 5/4入院 | 0日 |
| 73 | M | 23年11カ月 | アミロイド心 | 2021/5/3 | 2021/5/6 | 5/3発熱なし．咽頭痛のみ，帰宅後37.5℃の発熱．5/4家族が抗原検査陽性．5/5，時間場所隔離透析．5/6抗原検査，PCR検査陽性後入院 | 5/6入院 | 0日 |

我々ができることは限られており，当初より現況を医会の会員に伝えるため，メーリングリストを使って，適時「新型コロナ対策　第○報」として報告し，現在も継続している．その際には，日本透析医会からの「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について」「関連論文紹介」や「感染者数登録」を添付して，各会員の皆には感染対策の一つの指標としてもらっている．適時な報告は大変役立っており，作成に携わっている先生方，スタッフの方にこの場をお借りして深謝申し上げる．図4に第20報を掲載する．

## 4　今後の対応

ワクチン接種が実質3月より医療従事者から少しずつ始まり，兵庫県でも基幹病院から，地域病院，個人診療所へと広がってきたが，私ども個人診療所ではまだ2回目の接種を終わっておらず，これからさらに高齢者，基礎疾患を持った人への接種を考えると，どれだけ時間がかかるか不安である．

運営主体が市町村単位なため，それぞれの地域で対応が異なり混乱が生じてきており，県全体としては対応できにくくなっている．その中でも，当初より兵庫県ワクチン対策課に高齢者の中でも透析患者の優先接種をお願いし，腎友会からも同様の要望があり，多くの市町村で優先的に対応してくれているようである．今後も引き続き腎友会と協力して接種について考慮してもらう予定である．

このような「大津波」に対して，人々の行動抑制のみでは限界があり，あとはやはり早くワクチン接種を広げることしかないと思われる．各種の変異型が広がり，それに対するワクチン効果が取りざたされる中，次の秋以降の増加に備えて，変異に対しても有効なワクチン接種を，必要なら3回目も視野に入れて，推進していただきたいと希望する．

## 5　これからの課題

最後に，今までの日本の医療体制は平時や「災害」を中心に考えられており，「有事」について考慮されていなかったと思う．重症急性呼吸器症候群（SARS）や中東呼吸器症候群（MERS）を

2021 年 4 月 19 日

新型コロナウイルス感染症対策について（第 20 報）

新型コロナウイルスの感染収束が未だ見通せない中，感染対策にご尽力いただきありがとうございます．

いよいよ来月から高齢者へのワクチン接種が始まります．透析医会といたしましては当初より兵庫県ワクチン対策課に高齢透析患者の優先接種をお願いして参りましたが，腎友会からも同様の要望があり，多くの市町で優先的に対応していただいているようです．

医療従事者のワクチン接種につきましても，ようやくワクチン配送が開始されてきましたのでスタッフを含め遅滞なく接種されますようお願いいたします．

この時点でまだ医療従事者への接種の準備が十分に行き渡っていないところがありましたら，実施主体である各市町村へ早急な対応を要望して下さい．

入院病床につきましては重症者用病床がすでに満床状態で，宿泊療養施設も確保が困難になっています．ご承知の通り透析患者病床も入院が難しい状況が続いています．変異ウイルスの感染力や若年患者の重症化率を考えますと，これまで以上の感染予防が必要と思われます．スタッフ，透析患者には一層の注意喚起をお願い申し上げます．

日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会の災害対策合同委員会からコロナウイルスワクチンに関する動画，資料が公開されています．Q & A を含め大変有用で，添付させていただきますので，是非とも参考にしていただきたいと思います．

最後に，以前からお伝えしておりますが，ご施設での感染発生に際しましては日本透析医会ならびに当医会事務局へのご連絡をお願い申し上げます．当医会ではエクセルでの報告書を準備しております．後日の報告でも結構ですので医会としての対応検討や行政への支援要請には実態把握が欠かせませんのでどうぞよろしくお願い申し上げます．

**図 4　兵庫県透析医会のメーリングリストから発信した感染症対策メール（第 20 報）**

経験した中国，韓国，台湾はその体験で準備していた．それらの国々は常に「有事」を念頭に置いている．しかし幸いにも重症者が出なかった日本では，準備ができていなかった．この COVID-19 は日本の今まで足りなかった面，後回しにしてきた部分，弱い面をあぶり出しており，次の感染症，「有事」に対して今後どのように対応していくか，この COVID-19 が収まったときには，すぐにしっかりとした論議をしないといけないと切実に思う．次の感染症が，この新型コロナウイルスのように感染力が強く，さらに重症化しやすく，致死率が MERS のように 36% だったらどうなるであろう．まずはこの COVID-19 が少しでも早く収まることを切望する．

福岡県

# 透析患者の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する福岡県透析医会の対応

福岡県透析医会　金井英俊

## はじめに

令和 2 年 3 月 1 日に本邦第 1 例目となる維持血液透析（HD）患者の COVID-19 感染が北九州市で発生して以来[1]，令和 3 年 5 月 28 日までに 141 名（PD 1 名）が感染した（図 1）．死亡者はこれまで 28 名で，いわゆる第 3 波以降のクラスター事案に集中している．本稿では透析患者第 1 例目から令和 3 年 5 月までの軌跡を記す．

## 1　第 1 波（感染 6 例，死亡 0）

令和 2 年 2 月 18 日に福岡県透析医会として感染対策委員会らと COVID-19 対策会議を開いた．協議の結果，感染症指定医療機関に透析設備がない/隔離透析機器・設備が不充足/地域差があることが判明した．福岡市が策定したフローチャート試案を基軸に，3 月 13 日までに福岡市，北九州市を始め筑豊・筑後の保健所，透析可能な基幹病院と連携し，感染症指定医療機関のみならず COVID-19 対策協力医療機関と広域的な透析連携を構築した．

3 月 1 日に判明した 1 人目は透析患者国内初となったが[1]，福岡県腎臓病協議会と福岡県透析医会による陳情に保健所が迅速に対応し，同施設の HD 患者と全スタッフの PCR 陰性が 5 日目までに判明し維持透析業務は継続された．福岡県内の第 1 波では 3 月 1 日から 5 月 22 日までに 6 人が感染し，全例が軽症で軽快退院し院内感染はなかった．別事案では透析スタッフが感染し医師を含む職員が 1 人を除いて自宅待機となり，所属医師会・近隣透析施設・関連大学病院が迅速かつ献身的に人的支援を行いほぼ従来の維持透析を継続した．

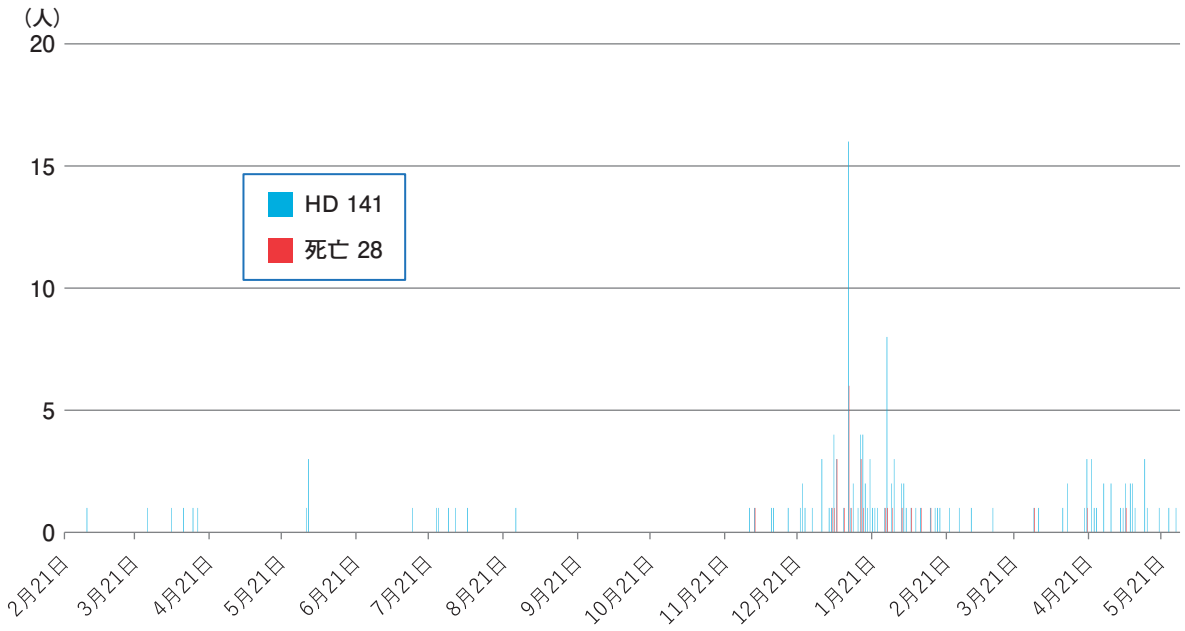



図 1　福岡県内透析患者の COVID-19（～28 May 2021）

### 2 第2波（感染11例，死亡0）

5月30日，北九州市内でクラスターが発生した介護施設に入居中HD患者3名，送迎車に同乗した1名の計4名の無症候COVID-19が発生した．透析施設長の再三の要請によりPCRが施行され陽性と判定した．保健所は近隣の協力病院でHD受け入れ施設に収容を依頼するも市内のCOVID-19病棟が満床状態で，HD設備のある基幹・協力病院は受け入れ不可であった．4名は福岡市3施設と田川市の指定医療機関に1名ずつ分散して広域搬送された．また，患者の回収に当たっていた看護師2名（AVGで止血に20分以上を要していた）にも無症候感染が確認され，AVG抜針後の長時間止血処置が誘因と考えられた．

それ以降9月9日まで合計12名の維持HD例が報告され，重症例はなく全員軽快退院した．福岡県内の感染症指定医療機関における透析患者の受け入れ体制が相対的に脆弱化し，福岡市・北九州市・筑豊・筑後エリアの4ブロックでの“縦割り”保健行政・透析基幹病院・かかりつけ透析施設との連携・情報共有が必要であった．

### 3 第3波（感染90例，死亡26）

9〜11月は新規報告がなく，12月1日より感染経路不詳の市中感染様式で散発，続いて福岡市内クリニックで小規模クラスター事例が発生した．12月22〜24日の3日間で5名の維持HD患者感染が発生し，HD可能な収容医療機関の決定から入院までに時間を要した．

1月6日，福岡市内の病棟クラスターが発生し，入院維持HD患者4名のCOVID-19が判明し，感染症指定・協力医療機関収容不可で，発生源の施設で入院・HD継続となった．その後，同一病棟内の濃厚接触者の感染判明が続き総計で35名に達した．透析可能な指定医療機関の受け入れ調整ができず，重症例も含め全例が発生施設で治療した結果，14名が死亡した．

2月には入所施設クラスターが発生し16名が感染，HDベッドに関しては福岡市・北九州市・筑豊地区では余裕あるものの感染対応病床自体が逼迫し，無症状・軽症患者の維持HD・入院は指定医療機関へ収容せず自施設の火木土夜間に通院，HDを継続した．福岡県調整本部へ確定患者の通院維持透析の送迎を依頼したが受け入れられず自施設の送迎車を使用した．

第3波では，入所施設でのクラスター発生となったが，透析施設内での拡散は報告されず，軽症以下は施設待機し，透析施設への施設車での搬送，時間的空間的隔離で隔離解除まで維持HDを継続した．透析時間の短縮・透析日変更を余儀なくされた症例では，透析間体重の増加およびBUN上昇が認められたが，隔離解除後には平常化し臨床的意義は乏しいと判断した．

### 4 第4波以降（令和3年5月24日まで，感染33例，死亡2）

福岡県新型コロナ対策本部が感染症重点・一般受入医療機関と入院調整を行った．特に，福岡市と北九州市では救急対応を輪番制としたが，調整本部が集計していた透析ベッドの空き情報と実運用には徐々に乖離をきたした．患者居留地の保健所と福岡県4区域（北九州市，筑豊，福岡市，筑後）の福岡県透析医会の感染対策委員ならびに理事が調整を請け負い，収容施設が確定するまでの透析は維持透析施設で施行し，居住地から透析室までの搬送は施設で対応できない場合は保健所公用車もしくは救急車など管轄保健所が手配することとなった．

第4波以降では透析ベッドは確保したが，4月中旬より区域を超えた広域搬送（筑後地区大牟田市→福岡市，糸島市→北九州市）が続いた．令和2年5月の北九州市事案では4名のHD患者を1名ずつ4施設に搬送したが，第4波では市中感染・家庭内感染による散発事案が発生し，個々に県調整本部からの要請に応じて北九州市・福岡市および筑後地区の感染対策委員が受け入れ施設を調

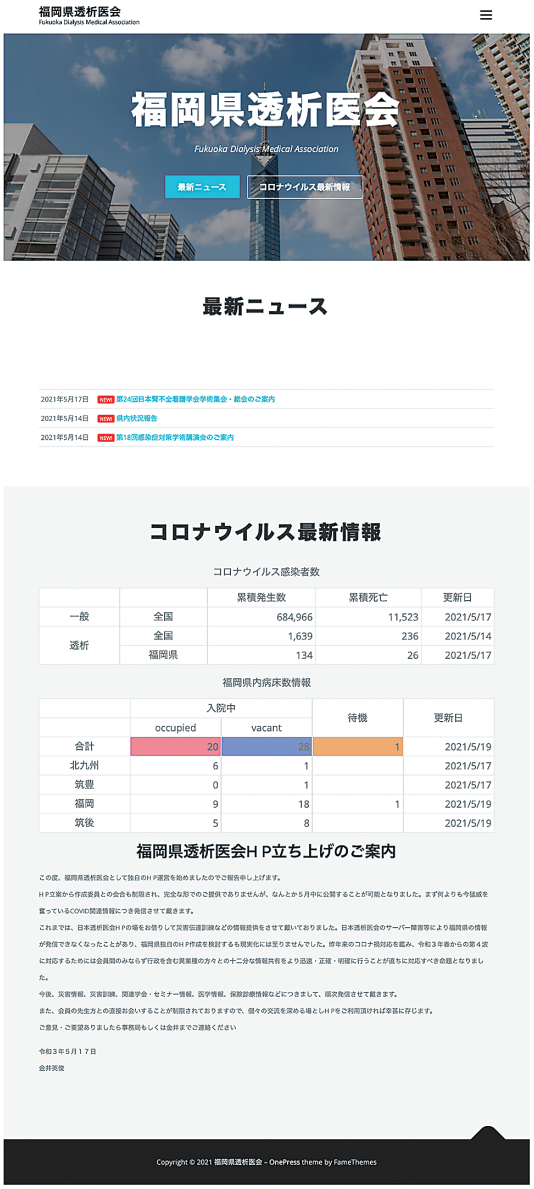



図 2　福岡県透析医会 HP

整した.

5 月 12 日より感染病床の逼迫，陽性透析患者の広域搬送の急増に呼応し，県内 4 地域での情報確認（HD ベッド，重症度別病床の確認）と調整を，県内各 4 ブロックの特別感染対策委員（福岡市 3 名，北九州市・筑豊・筑後各 1 名）に依頼した．福岡県調整本部ないしは管轄の自治体からの照会への対応，重症度，最終 HD，合併症，禁忌などを情報共有し，搬入までの維持 HD の調整，時間的空間的隔離 HD・搬送の調整を要請した.

県調整本部の集計と実際の受け入れベッド数との乖離が常態化し難航傾向のため，透析医会として定時集計し，5 月 17 日より会員に Web で公開した．この集計と報告作業が，新規に立ち上げた福岡県透析医会 HP からの最初の発信実務となった（図 2）．以後，週 3 回，新規の区域別感染状況を全会員に，より詳細な個別施設状況は理事・医師会・県対策本部へ提示している.

## 5　これまでの総括

下記の留意点に関し，適時に会員に情報共有と啓発を行った.

① 防疫

感染/二次感染予防・早期診断と連絡（保健所・日本透析医会 HP よりダウンロード），汗以外の湿性分泌物に対して，手指衛生・個人防護具・咳対応・リネンなど標準予防策の徹底と擬似症例に対しては COVID-19 対応へ迅速に切り替える．

② 体液電解質異常の管理

予定された透析条件の変更特に，透析間隔が延長する事態に備える．必要十分の透析，食事制限の遵守（特に生死を左右する体重・カリウム管理）する．

③ 擬似症例の対応

透析日に擬似症例発生時には，可能な限り貴施設で時間的・空間的隔離に配慮して通常透析を施行する．PCR 陰性確認後の帰宅がより安全である．帰宅後 PCR が陽性と判明した場合，48 時間以内に感染症指定・協力医療機関が収容できない可能性が高い．

④ 確定患者の対応

管轄区の状況によるが，入院可能施設では無症状・軽症例は隔離解除まで自施設待機となる可能性がある．透析が自施設で可能であれば，自宅から自家用車・送迎車・院長車などの利用を検討する．自家用車利用は確定患者の療養宿泊施設への送迎も行わざるを得ない旨を患者・家族に通達し，自家用車利用不可の事例の対応は自施設でシミュレーションする．「体外循環アレンジ（ECUM・HF・CHDF）＋補助薬物療法（K 吸着薬配布など）」に関して事前に関係者と協議する．

## 6　クラスター事案

透析患者のクラスター発生は，これまでに福岡県内で 9 事例を確認している（表 1）．最大規模は第 3 波の病棟内感染事案 C で，入院 HD 患者総数 90 名の 4 割近くに及ぶ 35 名が感染し 14 名が死亡した．続いて入所施設内クラスター事案 D では，15 名感染し 6 名が死亡した．現時点でのクラスター死亡報告は事案 G の 1 例を除き入所・入院施設の 2 事案に集中している．同居者・医療従事者など非 HD 感染者は 61 名感染し死亡は 5 名（8%）であることから，長期入院・入所中の維持 HD 患者は COVID-19 感染予後不良である可能性がある．これらの他にクリニックでの通院 HD が 3 事案（B, E, G），送迎車内と止血処置での感染（A, G），施設からスタッフを媒介して透析室への持ち込みと考える事案 F，家庭内感染のみの事案 H，家族・医療従事者主体の事案（H, I）が報

**表 1　福岡県透析施設クラスター事例（～28 May 2021）**

| | | 発生場所 | 発生時期 | 陽性者数 | | 死　亡 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | HD 患者 | 非 HD# | HD 患者 | 非 HD# |
| クラスター | A | 施設・送迎・透析室 | 第 2 波 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| | B | クリニック | 第 3 波 | 5 | 2 | 0 | 0 |
| | C | 病棟 | 第 3 波 | 35 | 16 | 14 | 4 |
| | D | 施設 | 第 3 波 | 15 | 23 | 6 | 0 |
| | E | クリニック | 第 3 波 | 5 | 2 | 0 | 1 |
| | F | 施設→透析室 | 第 3 波 | 2 | 4 | 0 | 0 |
| | G | クリニック・送迎 | 第 4 波 | 4 | 2 | 1 | 0 |
| | H | 自宅 | 第 4 波 | 1 | 6 | 0 | 0 |
| | I | クリニック | 第 4 波 | 3 | 6 | 0 | 0 |
| 合　計 | | | | 74 | 63 | 21（28%） | 5（8%） |
| 福岡県全透析 | | | | 141 | — | 28（20%） | — |
| 日本人 | | | | 1,757 | 734,974 | 250（14%） | 12,746（1.7%） |

#：同居者，医療従事者など
福岡県透析医会，日本透析医会，JX 通信社より作成．

告された.

2 事案（E, F）では透析責任医師が感染したため，前述したスタッフ感染施設の事例と同様に，関連大学病院（福岡大学，久留米大学）からの医師支援と HD シフト調整により維持透析業務を継続した.

県内の累積 HD 感染者の 5 割強（74/141＝52%），および死亡 HD 患者の 3/4（21/28 名）はクラスター関連であった．日本人の COVID-19 致死率 1.7% に比して，国内透析患者では 14%（日本透析医会データ）であった．福岡県では HD 患者 20% と高率で，クラスター事案では 28% とさらに高い傾向を呈する．特に入院・入所施設で感染したクラスター事案での致死率は 4 割（20/50 名）に及ぶ．透析患者が入所する施設でクラスターが発生した場合，濃厚接触透析患者の状況把握・適切で実施可能な時間的空間的隔離透析・重症度の管理に尽力するとともに，可及的速やかなクラスター環境からの隔離・離脱を検討すべきである.

最後に福岡県内 COVID-19 陽性患者数の動向を鑑みるに，COVID-19 対応全空床数と収容可能な HD ベッド数には乖離を呈していた．急峻な非 HD 感染者の増加により県内広域搬送を余儀なくされたものの，これまでに自宅・ホテル療養となった HD 感染患者はいない．これは透析施設と感染症指定・協力・重点・一般受入医療機関が連携して HD 治療継続への協力を集約したことに加え，日々の防疫に努めて腎不全患者の感染を想定以下に抑制した結果であると考える.

## 7　ワクチンの接種

県内では重点・一般受入医療機関スタッフの接種が終了し，5 月下旬現在では一般高齢者 75 歳以上と透析クリニックスタッフを含む医療従事者への集団接種と並行して，接種年齢層の拡大と個別摂取が進行しているが，透析患者への優先接種は行われていない．接種協力医療機関を兼ねる透析施設内の一部では，医療従事者に投与後の余剰ワクチンをハイリスク HD 患者に接種している．一方，透析医療の最前線で基礎疾患があるにもかかわらずワクチン接種を固辞した透析医がいる.

## おわりに

COVID-19 感染でお亡くなりになられた方々に深く哀悼の意を表します．これまで，そして今後も COVID-19 感染に対峙する全職種の方々に心中より感謝申し上げます.

## 文　献

1)　海津嘉毅：透析患者における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の 1 例と当院での対応．日透医誌　2020; 35(2)：308-311.

臨床と研究

# 生命進化の過程から考える鉄と FGF23

井口　昭*1　成田一衛*2
*1 長岡赤十字病院腎臓内科　*2 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科

key words：鉄，FGF23，HIF1α，低酸素応答，生命進化

## 要　旨

慢性腎臓病において鉄代謝とリン代謝は，今まで腎性貧血と CKD-MBD といった別々の分野で議論されてきた．しかしリン利尿ホルモンである FGF23 における知見が深まってくるにつれ，別々のものと考えられていた鉄代謝とリン代謝の interaction が見えてきた．鉄欠乏で低酸素誘導因子 HIF1α は安定化し hypoxia responsible element に結合するが，その下流に FGF（fibroblast growth factor）23 遺伝子が存在するために，鉄欠乏では FGF23 合成は亢進する．FGF23 のミネラル代謝機能を考えると，低酸素で誘導される理由は乏しいように思うが，進化の過程をたどりながらその必然性について考えてみる．一方で，静注鉄投与で血清 FGF23 濃度は上昇し，低リン血症を引き起こす．いわゆる静注鉄パラドックスである．これは明確な機序は不明だが FGF23 の分解の抑制と考えられている．鉄と FGF23 の関連についての知見が深まれば，慢性腎臓病管理における新たな切り口が見えてくるかもしれない．

## 1　鉄

鉄（Fe）は原子番号 26 の遷移金属であり，地球全体で最も多く，大陸地殻に限っても酸素，ケイ素，アルミニウムにつぐ質量を占めており，地球の 6 大元素の中で唯一の遷移金属である．地球は鉄の星なのだ．

インフレーションからビッグバンが起こり，宇宙に原子が誕生した瞬間は水素とわずかなヘリウムのみの時間が長く続いた．そしてそれらの原子が集まって，太古の宇宙にファーストスターが誕生した．その恒星の内部では核融合反応が起こり，それまで存在しなかった様々な元素が誕生していった．徐々に陽子，中性子の集まりは大きくなり，それに伴い原始の総重量は増す．そして結合による熱エネルギーが放出され，陽子中性子ひとつひとつの重さが徐々に軽くなる．そして最終的に，最も陽子中性子の重さが軽い陽子 26，中性子 30 の鉄が生まれた．この核融合反応は最も安定した原子である鉄が終着点でありこれ以上は進まない．これ以降の原子は超新星爆発の膨大なエネルギーを元に生まれたと考えられている．

このように最も安定しており，原始宇宙の根源をなす鉄が地球の大部分を構成しているのは必然と考えられる．この鉄の星で誕生した生命が鉄を有効に利用したのも必然といえるだろう．かといって有機物である生命は鉄を主要な構成成分としているわけではない．様々な酵素反応の触媒として重要な役割を担っており，電子伝達系のシトクロムや酸素運搬のためのヘモグロビンにおける鉄の重要性は言うまでもない．

ここでひとつの疑問として，なぜ鉄が触媒として優れているかということが問われる．たくさんあるからといって，生命がそれを利用する理由にはならない．鉄は遷移金属の特性として，$Fe^{2+}$，$Fe^{3+}$ と複数の荷電を有し，電子の受け渡しがきわめて得意である．反応性の高い $Fe^{2+}$ は還元剤として作用し，$Fe^{3+}$ は反応性が低下し不溶性となる．細胞内では $Fe^{2+}$ で様々な代謝に関与し，細胞外では不活性型の $Fe^{3+}$ となり，安

The interaction between iron and FGF23 from a perspective of biological evolution
Akira Iguchi, Ichiei Narita

全に運搬貯蔵されているという特性を持ち合わせている[1]．しかし，それは他の遷移金属元素でも同様である．

マンガンやニッケル，銅などの他の遷移金属ではなく鉄が生体内でこれほどまでに重要な役割を担っている理由はなんなのか？　よくいわれるのは反応性に富む $Fe^{2+}$ の錯体は配位が変わっても，立体的な形態が変わりにくいということだ．それは 26 という魔法の数字にヒントが隠されている．電子殻の五つの 3d 軌道のエネルギーの違いである．鉄は 3d 軌道に 6 個の電子を湛えており，$Fe^{2+}$ では 4s 軌道の 2 個が外れる．この 3d 軌道に 6 個の電子というのが鉄の鉄たる所以である．五つの 3d 軌道には高エネルギー電位の二つの $e_g$ 軌道と低エネルギー電位である三つの $t_{2g}$ 軌道に分かれる．フントの規律とパウリの排他律に従い，通常はひとつの $t_{2g}$ 軌道のみ二つの電子が入っている高スピン状態であるが，錯体の配位が変わると，電子間反発を減らすために，$e_g$ 軌道の電子がすべて $t_{2g}$ 軌道に入る低スピン状態になることで立体構造を大きく変えることなく，配位数の異なる錯体を形成することができる[2]．これは鉄特有の性質である．

生命が誕生した冥王代の海や淡水湖はきわめて還元的な環境であったと考えられており，生命が生まれた環境には $Fe^{2+}$ が豊富に存在し，先に述べた特性により様々な細胞内代謝に利用されていった．しかしシアノバクテリアの光合成による大酸化事変を契機に環境は一変する[3]．酸素の存在により酸化された鉄は $Fe^{3+}$ となり，溶解度の低い酸化鉄（II）が形成され，海水中の $Fe^{2+}$ が欠乏した．しかし生命はこの有益な元素を生命代謝の核と位置付けていたため，体内にしっかり保持しつつ排泄を極限まで減らした閉鎖系のシステムを作り上げたのではないかと考える．

## 2　FGF23

一方，リン代謝も劇的な進化を遂げてきた．なかでも fibroblast growth factor-23（FGF23）は陸棲哺乳類では bone-renal axis を形成し，きわめて重要な役割を担っている．FGF23 は骨から分泌される FGF ファミリーに属する endocrine FGFs のひとつであり，リン利尿ホルモンとして発見された[4,5]．FGF ファミリーはきわめて原始的な因子であり，生命誕生直後から機能していたのではないかと考えられている．

5 億年前の最古の全ゲノム重複の後，2 回目の全ゲノム重複が有顎脊椎動物に起こった．現在の硬骨魚類以降の脊椎動物に FGF23 が発現していることから，おそらく 2 回目の全ゲノム重複後に誕生したとされている[6]．（FGF23 の分解を制御している PHEX（phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome）や FGF 受容体の共受容体として重要な Klotho はさらにそれ以前から存在はしていたとされている[7]．）ただし硬骨魚類であったころは，現在のようなリン利尿ホルモンとしての役割はなかったようだ．zebrafish で FGF23 をノックアウトすると，血管石灰化が亢進することが示され，さらに FGF23 は Ca の吸収を阻害する作用があることが示された[8,9]．

このことからわかるように，Ca が豊富な環境に生息する海生魚類において，FGF23 は生体内の Ca を調整する作用として働いていたと考えられる．この名残はヒトにおいても高 Ca 血症が FGF23 の分泌刺激になっていること，FGF23 がビタミン D 活性化を阻害することからも納得がいく[10]．そして 3 億年前に脊椎動物が陸上に上陸する際に，small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins（SLBLINGs）を獲得し，dentin matrix protein 1（DMP1）や PHEX と の interaction が構築され，bone-renal axis によるリン利尿機構が確立されたとされている[7]．ここからは推測ではあるが，恒温動物となった陸棲脊椎動物は活発な代謝を営む必要性があり，多量のリン摂取とその排泄調整機構が必要になったのではないか．

## 3　鉄と FGF23

さて，ようやく本題である．鉄とリン代謝は慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）診療においてきわめて重要な柱であるが，今までは，それぞれ腎性貧血，CKD-MBD として別々の切り口で議論されてきた．しかし 1983 年にすでに静注鉄投与で血清リンが低下するという事象が報告されている[11]．長らくそのメカニズム（図 1）は不明であったが，2000 年代初頭に FGF23 が同定され，その作用が解明されるにつれ[12,13]，2009 年，静注鉄によるリン低下は FGF23 濃度の上昇によるものだということが明らかになった[14]．その一方で，2011 年，鉄欠乏は FGF23 合成を亢進させると報告された[15]．静注鉄補充で FGF23 濃度上昇，鉄欠

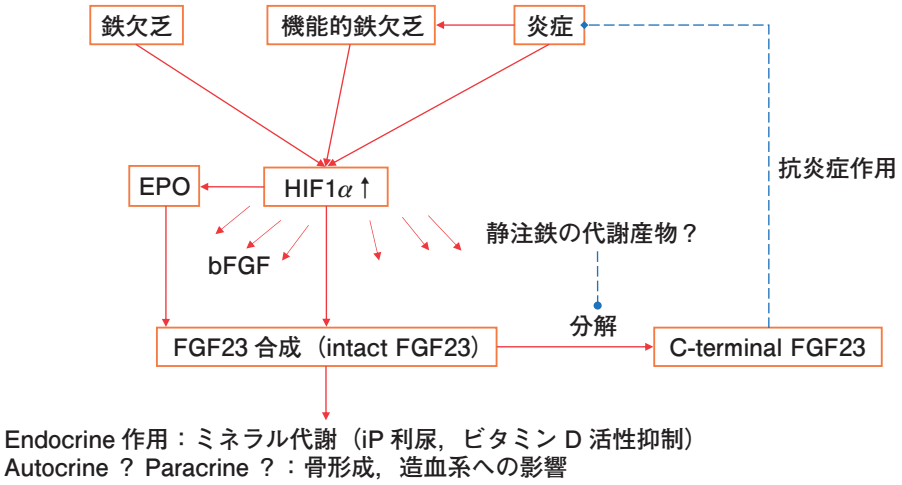



**図 1　HIF1α による FGF23 合成**

炎症および機能的，絶対的鉄欠乏は HIF1α を安定化させる．HIF1α は直接および EPO を介して間接的に FGF23 合成を促進させる．分泌された intact FGF23 は endocrine 作用としてミネラル代謝作用をきたすが，未知の作用として autocrine paracrine に骨形成や造血系への影響を及ぼす可能性がある．intact FGF23 は分解されて C-terminal FGF23 となるが，抗炎症作用をきたす．静注鉄による分解抑制の可能性がある．

乏で FGF23 合成亢進と，一見すると矛盾するこの事象は，実は別の事象を見ていると考えられている．時系列とは逆に，鉄欠乏で FGF23 合成亢進について先に考える．

鉄欠乏の動物モデルでは FGF23 の骨での合成は亢進しており，鉄欠乏患者では不活性型も含めた血清 C-terminal FGF23 濃度が上昇している[16,17]．しかし活性型である intact FGF23 は上昇していない．すなわち合成は亢進しているが，cleaving（分解）されているのである．ゆえに鉄欠乏単独では，低リン血症は起こらない．一方，FGF23 遺伝子変異による cleaving の機能障害を起こしている ADHR（autosomal dominant hypophosphatemic rickets）患者では，鉄欠乏で intact FGF23 が上昇し，低リン血症が起こる[16]．鉄欠乏性貧血患者への（静注）鉄補充は C-terminal FGF23 を著明に低下させることも報告されている[18]．さらに CKD 患者では機序は不明だが，FGF23 の cleaving が低下している[19]ので，CKD 患者への経口鉄補充はリンとは無関係に intact FGF23 を低下させる[20,21]．なるほど鉄欠乏は FGF23 の合成を亢進させるのだ．しかしなぜそのようなメカニズムが存在するのだろうか．鉄と FGF23 の interaction を生命進化の過程から，その必然性を考えてみたい．

FGF23 遺伝子の上流には hypoxia responsible element（HRE）が存在し，hypoxia-inducible factor（HIF）-1α が介在している[19]．HIF1α は低酸素誘導因子であり，鉄の酸素運搬や電子伝達系，ミトコンドリア機能維持の役割を考えれば，鉄欠乏で HIF1α が活性化されるのは理にかなっている．だが，なぜ FGF23 の合成に低酸素誘導因子である HIF1α が関与しているのだろうか？　低酸素環境下でリン利尿を促す必然性はないように思われる．

ここからは若干科学的ではないが，哲学的に FGF23 と HIF1α について考えてみる．陸棲脊椎動物ではリン利尿をはじめとしたミネラル代謝ホルモンとして作用しているが，硬骨魚類では Ca 代謝に強く関与していることは上記で述べた．さらにさかのぼると，FGF23 と HIF が関連する未知の作用があったのではないかと考えたくなる．そもそも FGF family の中で最も原始的と考えられている，basic FGFs と呼ばれる FGF1 と FGF2 は細胞分裂や血管新生の役割を担っており，その活性には HIF1α が関連している[22,23]．これは役割的にも HIF によって制御されているのは頷ける．endocrine FGF へと進化した FGF23 もその名残を残しているのかもしれない．だがそう考えるのにはあまりにも根拠に乏しい．FGF23 そのものに，ミネラル代謝以外の低酸素応答に関連する役割があるのではないか．FGF23 は骨細胞で産生される．骨が伸長するときには，局所的に低酸素環境が生じ，その刺激で FGF23 が分泌される[24]．FGF23 ノックアウトマウスでは耳小骨や蝸牛の形成不全を引き起こし[25]，また FGF23 は骨の石灰化に直接関与しているとも報

告されており[26]，リン代謝を介さない骨形成への役割があるのかもしれない．FGF23 が獲得されたのは硬骨魚類が誕生したころであり，骨形成への関与がむしろ FGF23 の太古の作用だったのではないかと思いを馳せたくなる．そう考えると FGF23 の上流に HIF があることも納得いくし，endocrine ではなく autocrine, paracrine の形で作用していたのであれば，速やかに cleaving されて intact FGF23 が増えずに C-terminal FGF23 のみが低酸素誘導で増えるのも納得がいく．

もう一つの可能性として，FGF23 は骨髄でも産生される．詳細なメカニズムは不明だが EPO との関連[27～29]や血球前駆細胞誘導への関わり[30]を考えると，HIF との関連も理解できる気がする．もうひとつは，FGF23 の fragment が炎症に対して保護的に働く[31]ことから，FGF23 が HIF に制御されている理由を考えることもできるが，fragment ありきに進化してきたと考えるのは少し抵抗がある．硬骨魚類の頃は，詳細は未解明だが autocrine, paracrine cytokine で骨形成因子や造血因子として作用していたものが，endocrine hormone として Ca 代謝の役割を獲得し，陸棲に際してリン利尿の作用を主とする進化の過程をたどったと考えると鉄との関連も合目的的なもののように思えてくる．

FGF23 合成の遺伝的なメカニズムは 3 億年前の祖先の低酸素応答を保存している．こう考えると，鉄欠乏で FGF23 の合成は亢進するが，cleaving が正常であるために血清 intact FGF23 が上昇せず，低リン血症を起こさないのも頷ける．autocrine, paracrine で作用するため cleaving の影響は受けないと思われるから．

一方でなぜ静注鉄が FGF23 を上げるのだろうか．いわゆる静注鉄パラドックスである．静注鉄で上昇する FGF23 は，低リン血症を引き起こすことからもわかるとおり，活性型の intact FGF23 である．鉄欠乏が改善されるために，合成は低下し C-terminal FGF23 は下がるが intact FGF23 は上昇する．これはすべての静注鉄に言えるわけではなく，iron dextran では報告されておらず，ferric carboxymaltose（FCM）や含糖酸化鉄で報告されている[18, 32～34]．詳しいメカニズムは不明だが，FGF23 の cleaving が抑制されるためと考えられている．FGF23 は翻訳後修飾として，GALNT3 による O-glycosylation により cleaving 抵抗性を獲得するが，静注鉄となんらかの添加物がこの cleaving 抵抗性を促進する可能性が示唆されている[35]．

CKD においても機序は不明だが，cleaving が低下し intact FGF23 が上昇している．これはネフロン当たりのリン利尿を促進する必要性から理にかなっている．しかし CKD では鉄欠乏を合併することが多く，鉄欠乏による FGF23 合成亢進の要素も被っている．FGF23 と生命予後との相関は古くから言われているが，心肥大や骨代謝，造血系，炎症といった様々な病態との関連が知られている．cleaving が阻害されている CKD において，鉄欠乏による FGF23 上昇がどこまで予後と関連しているかは不明だが，3 億年前の太古の海に思いを馳せながら鉄代謝と FGF23 の関連を考えていくのも一興と思う．

利益相反自己申告：申告すべき利益相反はない

## 文　献


1） Kosman DJ : Redox cycling in iron uptake, efflux, and trafficking. J Biol Chem 2010; 285(35) : 26729-26735.
2） 齋藤勝裕：化学が明かす分子の性質―錯体を例に．実験医学　2009；27(16)．
3） Knoll AH, Nowak MA : The timetable of evolution. Sci Adv 2017; 3(5).
4） ADHR Consortium : Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet 2000; 26(3) : 345-348.
5） Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. : Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. J Clin Invest 2004; 113(4) : 561-568.
6） Itoh N, Ohta H, Konishi M : Endocrine FGFs : Evolution, Physiology, Pathophysiology, and Pharmacotherapy. Front Endocrinol（Lausanne）2015; 6 : 154.
7） Rowe PSN : The chicken or the egg : PHEX, FGF23 and SIBLINGs unscrambled Cell. Biochem Funct 2012; 30(5) : 355-375.
8） Singh AP : αKlotho Regulates Age-Associated Vascular Calcification and Lifespan in Zebrafish. Cell Rep 2019; 28(11) : 2767-2776.e5.
9） Lin C-H, Hu H-J, Hwang P-P : Molecular Physiology of the Hypocalcemic Action of Fibroblast Growth Factor 23 in Zebrafish（Danio rerio）. Endocrinology 2017; 158(5) : 1347-1358.
10） David V, Dai B, Martin A, et al. : Calcium regulates FGF-23 expression in bone. Endocrinology 2013; 154(12) : 4469-4482.
11） Okada M, Imamura K, Iida M, et al. : Hypophosphatemia induced by intravenous administration of Saccharated iron oxide. Klin Wochenschr 1983; 61(2) : 99-102.

12) Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N : Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. Biochem Biophys Res Commun 2000; 277(2) : 494-498.
13) Liu S, Tang W, Zhou J, et al. : Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. J Am Soc Nephrol 2006; 17(5) : 1305-1315.
14) Schouten BJ, Doogue MP, Soule SG, et al. : Iron polymaltose-induced FGF23 elevation complicated by hypophosphataemic osteomalacia. Ann Clin Biochem 2009; 46(Pt 2) : 167-169.
15) Farrow EG, Yu X, Summers LJ, et al. : Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(46) : E1146-1155.
16) Imel EA, Peacock M, Gray AK, et al. : Iron modifies plasma FGF23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(11) : 3541-3549.
17) Farrow EG : Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(46) : E1146-1155.
18) Wolf J : Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. Bone Miner Res 2013; 28(8) : 1793-1803.
19) Ho BB, Bergwitz C : FGF23 signalling and physiology. J Mol Endocrinol 2021; 66(2) : R23-R32.
20) Iguchi A, Kazama JJ, Yamamoto S, et al. : Administration of Ferric Citrate Hydrate Decreases Circulating FGF23 Levels Independently of Serum Phosphate Levels in Hemodialysis Patients with Iron Deficiency. Nephron 2015; 131(3) : 161-166.
21) Iguchi A, Yamamoto S, Yamazaki M, et al. : Effect of ferric citrate hydrate on FGF23 and PTH levels in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease with normophosphatemia and iron deficiency. Clin Exp Nephrol 2018; 22(4) : 789-796.
22) Rao Z, Shen D, Chen J, et al. : Basic Fibroblast Growth Factor Attenuates Injury in Myocardial Infarction by Enhancing Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha Accumulation. Front Pharmacol 2020; 11 : 1193.
23) Rey S, Gregg L : Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. Semenza Cardiovasc Res 2010; 86(2) : 236-242.
24) Stegen S, Carmeliet G : Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factors and oxygen-sensing prolyl hydroxylases in bone development and homeostasis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2019; 28(4) : 328-335.
25) Lysaght AC, Yuan Q, Fan Y, et al. : FGF23 deficiency leads to mixed hearing loss and middle ear malformation in mice. PLoS One 2014; 9(9) : e107681.
26) Murali SK, Roschger P, Zeitz U, et al. : FGF23 Regulates Bone Mineralization in a $1,25(OH)_2$ D3 and Klotho-Independent Manner. J Bone Miner Res 2016; 31(1) : 129-142.
27) Agoro R, Montagna A, Goetz R, et al. : Inhibition of fibroblast growth factor 23 (FGF23) signaling rescues renal anemia. FASEB J 2018; 32(7) : 3752-3764.
28) Daryadel A, Bettoni C, Haider T, et al. : Erythropoietin stimulates fibroblast growth factor 23 (FGF23) in mice and men. Pflugers Arch 2018; 470(10) : 1569-1582.
29) Flamme I, Ellinghaus P, Urrego D, et al. : FGF23 expression in rodents is directly induced via erythropoietin after inhibition of hypoxia inducible factor proline hydroxylase. PLoS One 2017; 12(10) : e0186979.
30) Ishii S, Suzuki T, Wakahashi K, et al. : FGF23 from erythroblasts promotes hematopoietic progenitor mobilization. Blood 2020; blood.2020007172.
31) David V, Martin A, Isakova T, et al. : Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. Kidney Int 2016; 89(1) : 135-146.
32) Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, et al. : Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. JCI Insight 2018; 3(23) : e124486.
33) Takeda Y, Komaba H, Goto S, et al. : Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients. Am J Nephrol 2011; 33(5) : 421-426.
34) Fukao W, Hasuike Y, Yamakawa T, et al. : Oral Versus Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients on Maintenance Hemodialysis-Effect on Fibroblast Growth Factor-23. Metabolism J Ren Nutr 2018; 28(4) : 270-277.
35) Edmonston D, Wolf M : FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. Nat Rev Nephrol 2020; 16(1) : 7-19.

臨床と研究

# 血液透析患者におけるマグネシウム

水入苑生　西澤欣子
一陽会 原田病院

key words：血液透析患者，マグネシウム，血管石灰化，one-half maximal transition time（$T_{50}$），死亡率

## 要　旨

血液透析患者の血清総マグネシウム（Mg）は上昇している事が多いが，イオン化 Mg の上昇している頻度は少ない．慢性腎臓病・透析患者において，Mg は血管石灰化を抑制する．その機序として Mg はカルシプロテイン粒子（calciprotein particle; CPP）の CPP1 が CPP2 になるのを抑制し，Mg の輸送体の細胞膜での発現を容易にし，$Ca^{2+}$-sensing receptor 活性化を介し血管石灰化抑制因子 matrix-Gla protein を増加するとされている．リン（P）が引き起こす血管平滑筋の石灰化は結晶性の CPP2 が仲介している．CPP2 形成傾向を血管石灰化傾向という言葉で表わし，one-half maximal transition time（$T_{50}$）というテストが使用されている．$T_{50}$ の延長は血管石灰化傾向の減少を示し，Mg により $T_{50}$ は延長する．血液透析患者における低 Mg 血症は骨折，心血管死亡，全死亡のリスクを増す．

## はじめに

透析患者では腎機能低下あるいは透析療法自体により Mg のバランスが障害されている事が多いにもかかわらず，目標値の設定はなく，最近まではあまり注目されてこなかった．しかし，2014 年頃から，低 Mg 血症が骨，ミネラル疾患の悪化，心血管疾患，死亡のリスクであるという臨床研究が続々と報告されてきた．本稿では過去の報告にもとづき，血液透析患者の Mg の恒常性，Mg と血管石灰化，透析患者の血清 Mg 異常値の臨床的影響について述べる．

## 1　健常者，透析患者における血清 Mg 値

Mg の原子量は 24 で Mg は 2 荷のイオンであるので，血清 Mg 2.4 mg/dL＝2 mEq/L＝1 mmol/L である[1]．血中 Mg はイオン化 Mg（60～65%），重炭酸，リン酸，クエン酸などとの配位体（5～15%），（アルブミン，グロブリンなどとの）蛋白結合体（20～30%）として存在する．これらの 3 分画の Mg の和が総 Mg である．健常者における基準値は総 Mg 1.7～2.4 mg/dL であり[2]，イオン化 Mg 0.44～0.59 mM である[3]．透析患者では総 Mg に占めるイオン化 Mg の割合は 51% と健常者の 60% より低く，透析患者で高総 Mg（＞2.3 mg/dL）血症は 69% 存在したが，高イオン化 Mg（＞0.60 mM）血症は 13% にしか存在しなかったと報告されている[4]．血液透析患者では血液中のリン酸などの陰イオンが増加しており，血清リン濃度やアニオンギャプが高値であるほどイオン化 Mg 率が低いとされており[4]，高 P 血症のある患者ではイオン化 Mg を正常に保つには総 Mg 値をやや高く保つ必要がある．血液中で生理活性を有するのはイオン化 Mg であり，透析患者を含め，血清 Mg の評価にはイオン化 Mg の測定が理想的である[3]．しかし，イオン化 Mg と総 Mg は R＝0.88，P＜0.001 の相関があると報告されており[5]，臨床現場では総 Mg 値による評価も許容されるとも考えられる．

Mg は体内では Ca，Na，K についで 4 番目に多い陽イオンであるが，透析患者における目標値は定められていない．健常者における血清総 Mg 濃度の基準値

Magnesium in Hemodialysis Patients
Sonoo Mizuiri, Yoshiko Nishizawa

が透析患者に当てはまるとは限らない．近年，透析患者の低 Mg 血症のリスクが注目されているが，高 Mg 血症にも留意すべきことは言うまでもない．慢性腎不全（CKD）における総 Mg 値について Mg＜4.8 mg/dL では無症状の事が多いが，Mg 4.8～7.1 mg/dL で眠気，無気力，反射低下，Mg 7.2～12 mg/dL で無反射，低 Ca 血症，低血圧，徐脈，QT 延長，QRS 幅拡大，Mg＞12 mg/dL では筋麻痺，四肢麻痺，無呼吸，完全心ブロック，心停止を合併すると報告されている[1]．透析患者でも血清総 Mg ≥4.8 mg/dL は危険と考えられ，定期的な血清 Mg のモニターが必要である．

## 2　Mg の恒常性

人体は約 24 g の Mg を含むが，その 50～60% が骨，25～30% が筋肉，残りの 20～25% が軟部組織に分布し，細胞外液に 1% , 血清には全体の 0.3% しか存在しない[2,6]（図 1）．健常人における食事からの Mg 摂取量は 370 mg/日，腸管（小腸，大腸）から 120 mg/日吸収，20 mg/日分泌され，トータル 100 mg/日が吸収され，便中に 270 mg/日排泄される．小腸での Mg 吸収経路は細胞間を通る傍細胞経路での吸収であり，管腔の Mg 濃度勾配に依存する[6]．したがって Mg 含有緩下剤は高 Mg 血症をきたしうる．また，Mg は回盲部，大腸では transient receptor potential melastatine（TRPM）6/7 を介する細胞内を通る経細胞経路で吸収される[2,6]（図 1）．プロトンポンプ阻害剤（PPI）による腸管内 pH の上昇が TRPM6 を介した Mg 吸収を低下させ，低 Mg 血症をきたす事が示唆されている[7]．

健常者では約 2,400 mg/日の Mg が糸球体で濾過され，2,300 mg/日が再吸収され，100 mg/日が尿中に排泄される．他のイオンと異なり，近位尿細管からは少量の Mg（10～25%）のみが再吸収され，claudin 16, claudin 19 を介している傍細胞経路を通じてヘンレループで 50～70% が再吸収され，約 10% の Mg は TRPM 6 を介し遠位尿細管から再吸収される[6]．透析患者では腎臓での調整機構の喪失のため，Mg バランスが崩れ，高 Mg 血症をきたすと考えられてきた．総 Mg の約 50～60% が骨に貯蔵されているが，血清 Mg は密接に骨代謝と関連し，骨表面の Mg は血清 Mg と常に交換している[6]．Mg は骨芽細胞の増殖を促し，破骨活性を促す炎症性サイトカイン放出を阻止し，軟骨細胞柱形成を刺激する[6]．

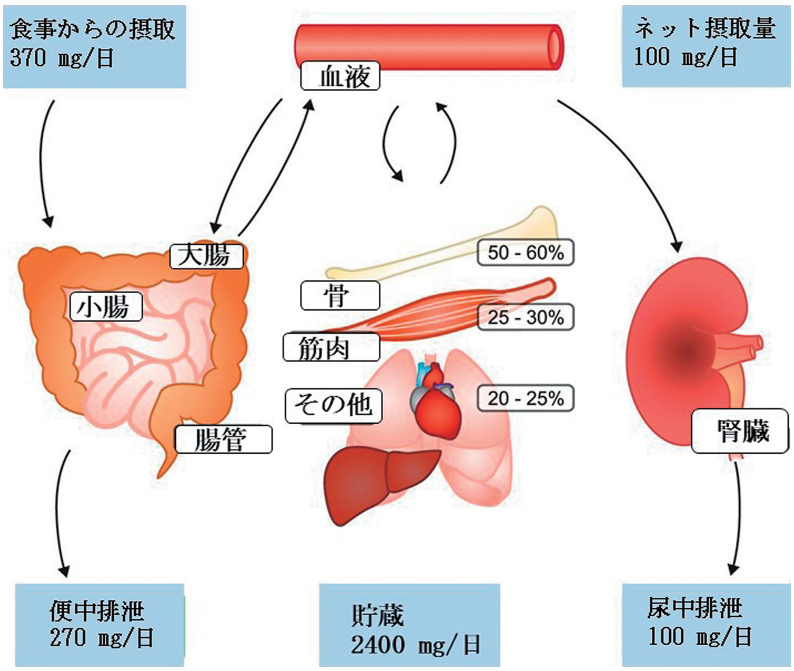



**図 1　Mg の恒常性**

図は 1 日の Mg の摂取量と排泄量を示している．健常人において Mg は腸管（小腸，大腸）から 120 mg/日で吸収，20 mg/日で分泌され，トータル 100 mg/日が吸収される．健常者では約 2,400 mg/日の Mg が糸球体で濾過され，2,300 mg/日が尿細管から再吸収され，100 mg/日が尿中に排泄されており，これは腸管からの吸収に一致する．骨と筋肉は最も重要な Mg の貯蔵庫である．
（許諾を得て文献 6 より引用，改変）

## 3　血液透析患者における Mg による血管石灰化防止メカニズム

カルシプロテイン粒子（calciprotein particle; CPP）には primary calciprotein particles（CPP1）と secondary calciprotein particles（CPP2）がある．CPP1（＜100 nm）は細胞外液中のリン酸，Ca と fetuin A などの可溶化蛋白質の複合体であり，可溶化蛋白質の作用によりその粒子は小さいが，高 P，高 Ca 血症下では大きい粒子の CPP2（＞100 nm）へと変化する[8]．

図 2[9]に示すように（以下①②③④は図 2 内の数字に対応），①CKD 患者では高 P 濃度と血中の fetuin A などの血管石灰化抑制因子の低下により CPP1 の形成を刺激し，循環結晶化抑制因子が不足しているため CPP1 は CPP2 へと変化する．②CPP2 と P は血管平滑筋細胞（vascular smooth muscle cell; VSMC）で石灰化を生じ，runt-related transcription factor 2（RUNX2），ALPL，osterix（SP7）などの血管石灰化促進遺伝子の発現を刺激し，transgelin（SM22$\alpha$）のような収縮性遺伝子を消失する．③このカスケードが VSMC の骨芽細胞様形質転換，石灰化を増幅する．④石灰化した VSMC はエキソゾームを脱落させることによって近隣の VSMC に石灰化を伝播していく．

Mg による血管石灰化防止メカニズムとしては下記の 3 点が挙げられている[9]．

1. CPP1 が CPP2 になるのを抑制し血管石灰化を抑制する．
2. Mg の主たる輸送体 transient receptor potential melastin 7（TRPM7）の細胞膜での発現を容易にし，VSMC への Mg 流入を増加し，［そして多分 angiotensin type 2（AT2）も直接的に］P を介する VSMC の骨芽細胞様形質転換を阻害する．
3. VSMC の細胞膜に発現している $Ca^{2+}$-sensing receptor（CaSR）を活性化し，石灰化抑制因子として知られている matrix-Gla protein（MGP）を介して血管石灰化を抑制する．

## 4　Mg と one-half maximal transition time（$T_{50}$）

P が引き起こす VSMC の石灰化は結晶性の CPP2 が仲介している．2012 年，Pasch らは，CPP2 形成傾

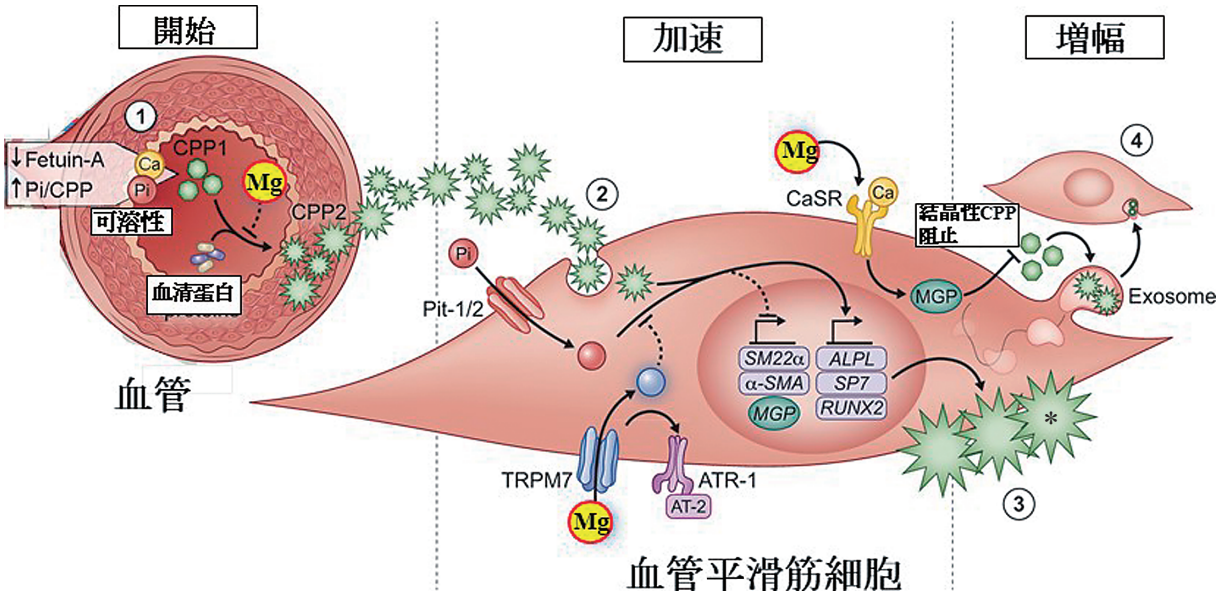
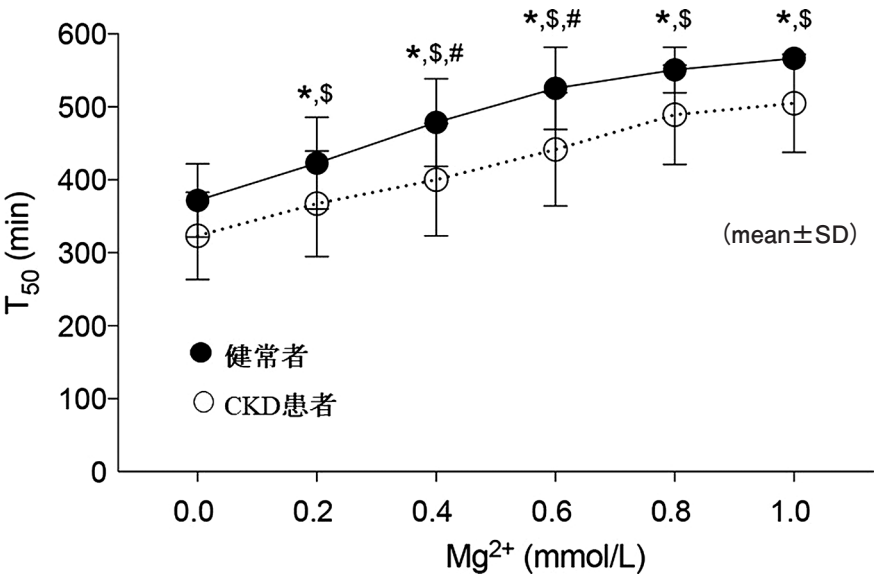



**図 2　Mg による CKD 患者の血管石灰化抑制**

Mg による CKD 患者の血管石灰化抑制は以下の 3 点による．1. CPP1 が CPP2 になるのを抑制し血管石灰化を抑制する．2. Mg 輸送体 TRPM7 の発現増加をする．3. CaSR を活性化し，血管石灰化抑制因子 MGP を増加する．＊VSMC の骨芽細胞様形質転換と石灰化
CPP : carciprotein particles, Pit : sodium dependent inorganic phosphate transporter, AT2 : angiotensin type 2, ATR-1 : angiotensin II type 1 receptor, TRPM7 : transient receptor potential melastatin 7, MGP : matrix Gla protein, $\alpha$-SMA : $\alpha$-smooth muscle actin, SM22$\alpha$ : transgelin, CasR : calcium sensing receptor, RUNX2 : runt-related transcription factor 2, SP7 : osterix, VSMC : vascular smooth muscle cells
（許諾を得て文献 9 より引用，改変）




＊　（健常者で）ベースライン値に比し P＜0.05
$　（CKD 患者で）ベースライン値に比し P＜0.05
＃　（その添加 Mg 濃度において）CKD 患者と健常者の間で P＜0.05

**図 3　健常者・CKD 患者の血清における添加 Mg 容量依存性の $T_{50}$ の増加**
健常者・CKD 患者とも，Mg 添加量の増加とともに $T_{50}$ の増加が見られる．
$T_{50}$：one-half maximal transition time，CKD：chronic kidney disease，Mg：magnesium
（許諾を得て文献 10 より引用，改変）

向を血管石灰化傾向（serum calcification propensity）という言葉で表わし，血管石灰化傾向を調べるのに $T_{50}$（CPP1 が CPP2 に移行する 1/2 の時間）というテストを提唱した[8]．テストの原理は血清への過量の Ca およびリン酸塩の添加は，石灰化に対する血清固有の防御機構を反映して，CPP1（＜100 nm）の形成を引き起こし，CPP1 は CPP2（＞100 nm）に自発的に変換されるが，個々の血清に固有である変換時間：$T_{50}$ を測定するものであり，P，Ca，血管石灰化阻害因子欠乏，低 pH は $T_{50}$ 短縮（血管石灰化傾向増強），Mg，fetuin A，albumin，高 pH は $T_{50}$ 延長（血管石灰化傾向減弱）を生じる[8]．

Mg の効果を調べるために，CKD 患者と健常対照の血清に生体外で Mg を 0.2～1.0 mmol/L 添加し $T_{50}$ を測定したところ，（CKD 患者のベースライン $T_{50}$ が短縮傾向であったものの）$T_{50}$ は Mg 濃度依存性に健常者で 51±16 分，CKD 患者で 44±13 分いずれも大幅に延長した（P＜0.05）と報告されている（図 3）[10]．また維持血液透析患者を対象とした試験で，$T_{50}$ が短いほど，全死亡，心筋梗塞，末梢動脈イベントのリスクが高いことが示された[11]．

## 5　透析患者の低 Mg 血症と死亡リスク
――血液透析患者の血清総 Mg 濃度は 2.7～3.0 mg/dL を目標か？

坂口らは，日本透析医学会統計調査データ（透析患者 142,555 例）をもとに透析前血清 Mg 濃度と 1 年予後の関係を検討し，血清 Mg 濃度と死亡率の関係は J-shape で血清 Mg 濃度 2.7～3.0 mg/dL で死亡リスクは最も減少すると報告した[12]．一方，米国からの血液透析患者の 1 年予後の関係は J-shape ではなく血清 Mg 濃度≥3.05 mg/dL（2.5 mEq/L）で生存率が高く，高 Mg 群で明らかなリスクはなかったと報告された[13]．13 観察研究，42,967 例のメタアナリシスでも低 Mg 血症は HD 患者の死亡のリスク因子であると報告されている[14]．また，22 研究，23,1407 例の CKD（未透析 CKD，PD，HD）患者のメタアナリシスでも，高 Mg 血症は全死亡（HR 0.90（0.87～0.94）/Mg 0.1 mmol/L），心血管死亡（HR 0.85（0.77～0.94）/Mg 0.1 mmol/L）のリスクを有意に低下していたと報告されている[15]．私たちの 353 例の維持血液透析患者の検討でも，血清総 Mg≥2.4 mg/dL に比し，Mg＜2.4 mg/dL の群で 3 年生存率は有意に低かったが（82.3% 対 59.0%，P＜0.0001），血清アルブミンを因子に加えると，低 Mg 血症（Mg＜2.4 mg/dL）は 3 年全死亡・心血管死亡の

表 1　Cox hazard model による血液透析患者の 3 年全死亡のリスク因子（n＝353）

| 独立因子 | 単回帰分析 | | | 重回帰分析 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | モデル 1 | | | モデル 2 | | |
| | HR | 95% CI | P | HR | 95% CI | P | HR | 95% CI | P |
| 血清 Mg＜2.4 mg/dL | 2.77 | 1.82–4.19 | ＜0.0001 | 2.82 | 1.31–6.29 | ＜0.01 | 2.17 | 0.96–5.02 | 0.06 |
| 年齢（歳） | 1.08 | 1.06–1.11 | ＜0.0001 | 1.07 | 1.03–1.12 | ＜0.001 | 1.06 | 1.01–1.10 | ＜0.01 |
| 透析暦（月） | 1.00 | 0.99–1.00 | ＜0.01 | 1.00 | 0.99–1.01 | 0.50 | 1.00 | 0.99–1.00 | 0.88 |
| 除水量（mL/kg/h） | 0.93 | 0.86–0.99 | ＜0.05 | 0.99 | 0.87–1.13 | 0.87 | 0.98 | 0.87–1.12 | 0.81 |
| Log（CACS＋1） | 2.07 | 1.24–3.84 | ＜0.01 | 1.74 | 1.01–3.26 | ＜0.05 | 1.99 | 1.03–3.84 | ＜0.05 |
| ワーファリン使用 | 2.51 | 1.47–4.08 | ＜0.01 | 3.88 | 1.75–8.17 | ＜0.01 | 4.52 | 2.03–9.54 | ＜0.001 |
| 血清カリウム | 0.60 | 0.45–0.79 | ＜0.001 | 1.28 | 0.70–2.31 | 0.42 | 1.53 | 0.81–2.87 | 0.19 |
| 血清 hsCRP（mg/dL） | 1.57 | 1.39–1.77 | ＜0.0001 | 1.20 | 0.88–1.57 | 0.23 | 1.12 | 0.84–1.49 | 0.46 |
| 血清リン（mg/dL） | 0.73 | 0.63–0.84 | ＜0.0001 | 1.07 | 0.78–1.46 | 0.68 | 1.17 | 0.86–1.60 | 0.32 |
| 血清尿酸（mg/dL） | 0.63 | 0.53–0.75 | ＜0.0001 | 0.79 | 0.55–1.10 | 0.17 | 0.87 | 0.62–1.22 | 0.42 |
| Intact PTH（pg/mL） | 1.00 | 0.99–1.00 | ＜0.05 | 0.99 | 0.99–1.00 | 0.97 | 1.00 | 0.99–1.00 | 0.85 |
| 血清アルブミン（g/dL） | 0.13 | 0.10–0.19 | ＜0.0001 | — | — | — | 0.21 | 0.09–0.46 | ＜0.001 |
| 性（男） | 0.87 | 0.57–1.35 | 0.53 | — | — | — | — | — | — |
| 糖尿病 | 1.34 | 0.88–2.03 | 0.17 | — | — | — | — | — | — |
| 尿量≥100 mL/日 | 0.67 | 0.39–1.10 | 0.11 | — | — | — | — | — | — |
| Log FGF23（pg/mL） | 1.00 | 0.99–1.00 | 0.11 | — | — | — | — | — | — |

血清アルブミンを因子に加えると Mg＜2.4 mg/dL は全死亡の有意な危険因子ではなかった．
Mg : magnesium，CACS : coronary artery calcium score，PTH : parathyroid hormone，FGF23 : intact fibroblast growth factor
文献 16 より引用，改変．

独立した危険因子ではなかった（表 1）[16]．

HD 患者における低 Mg 血症は，全死亡，心血管死亡の直接的な要因か無実の共存物かは不明であるという報告は他にもあり[17]，低 Mg 血症と併存する低栄養・他疾患が死亡リスクを高めている可能性も完全否定はできない．しかし，現時点では日本透析医学会統計調査データの結果[12]に基づき，日本人血液透析患者の血清総 Mg 濃度は 2.7～3.0 mg/dL を目標とするのが妥当であろうかと思う．

## 6　血清 Mg 値と骨病変

2014 年の DOPPS（The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study）の 34,579 例の施設 HD 患者の検討で，入院を要する骨折の年間発生率は日本で 12/1,000 人，ベルギーで 45/1,000 人と国により異なったが，いずれの国でも一般人口と比し高く，DOPPS の一般 HD 患者と比して骨折後の HD 患者の 1 年間の死亡率は 3.7 倍，死亡/再入院率は 4 倍高かったと報告されている[18]．透析患者における血清 Mg と腰椎圧迫骨折を検討し，腰椎圧迫骨折を認める群（n＝45）では，腰椎圧迫骨折を認めない群（n＝436）より血清 Mg 濃度が有意に低かったと我が国から報告されている[19]．透析患者への長期 PPI 使用が骨折のリスクを増すと報告されており，その一因として，PPI による腸管からの Mg の吸収障害による低 Mg 血症が考えられるとされている[20]．

Mg 欠乏は，ハイドロキシアパタイト結晶形成や骨細胞への直接的作用，また副甲状腺ホルモン分泌低下と軽度炎症反応の促進による間接的作用とにより骨粗鬆症に関与する[21]．本邦の血液透析患者 113,683 例の 2 年間の追跡検討によると，血清 Mg 濃度が 1 mg/dL 上昇するごとに新規大腿骨近位部骨折リスクは 14.3% 減少し，血清 Mg 濃度が 4.0 mg/dL までその傾向が認められた[22]．

しかし高 Mg 血症に問題がないわけではなく，骨軟化症の原因となることもある[1]．

## 7　血液透析患者での血清 Mg の是正

血液透析患者では腎臓からの排泄はほとんど無視できるので，①Mg 含有食品の摂取，②薬物投与，③透析液 Mg 濃度，が規定因子となる．HD 患者においては，透析液 Mg 濃度と血中イオン化 Mg は急速に平衡となるので，血液透析患者の血清 Mg の是正にはコンプライアンスの面からも透析液 Mg 濃度の変更が最も有効であろう．

### 7-1　食事からの補給

食事への Mg 投与が尿毒症ラットの血管石灰化を予

防するだけでなく，すでに存在する血管石灰化，軟部組織の石灰化の治療にも有用であったという特筆すべき報告がある[27]．

Mg に富む食品としては，緑野菜，種子，エンドウ豆，その他の豆とナッツなどがあげられるが[1]，K 制限下の透析患者では欠乏しやすい．CKD 患者では通常，腸管からの Mg 吸収は健常者に比し著しく低下しているが，これは活性型ビタミンD欠乏の関与もあるのではないかと報告されている[24]．Mg 摂取量は健常者では 350～750 mg/日，透析患者では 200～300 mg/日が推奨されている[25]．腎機能低下のため Mg 排泄能力が低下しているにもかかわらず，透析患者の高 Mg 血症はそれほど多くなく，日本人血液透析患者の平均 Mg 値は 2.61 mg/dL で，3.1 mg/dL を超える患者は 13.4% であったと報告されている[12]．

### 7-2 薬物としての Mg 投与

海外では HD 患者を対象に P 吸着薬により，酢酸 Ca/炭酸 Mg（Mg 投与群），酢酸 Ca（Ca 投与群）に群別し，1 年後，Mg 投与群では 15.6% に，Ca 投与群では 0% に単純 X 線写真での動脈石灰化抑制があったとの報告[26]がある．さらに，冠動脈石灰化スコア（CACS）＞30 の HD 患者に炭酸 Mg を 18 カ月間投与したところ，冠動脈石灰化の進行がみられなかったとの報告[27]がなされているが，現時点ではわが国では Mg 含有 P 吸着薬は使用されていない．

### 7-3 透析液の Mg 濃度

Alhosaini らによると，透析液の Mg 濃度は通常 1.0 mEq/L とすべきで，少数の患者では Mg 濃度 1.25～1.5 mEq/L が必要であろうとしている[2]．1990 年以後，わが国で使用されているほとんどの透析液の Mg 濃度は 1.0 mEq/L である．しかし，近年まで，この妥当性の十分な検討はなされてこなかった．

2018 年，透析患者を対象とし，28 日間透析液の Mg 濃度を 1.0 から 2.0 mEq/L にした変更群（n＝28）と，透析液の Mg 濃度を 1.0 から 1.0 mEq/L の不変群（n＝29）とを比較した臨床試験において，透析液の Mg 高濃度群において $T_{50}$ が延長し（P＝0.001），石灰化の傾向を減少したと報告された[28]．事後解析により，透析液 Mg 濃度の増加は CPP 負荷・炎症の減少，骨形成マーカーの増加，骨吸収のマーカーの減少をきたしたと報告されている[29]．ミュンヘンからは，高 Mg 透析液（0.75 mmol/L；1.5 mEq/L）を使用する透析施設の HD 患者（n＝25）と，低 Mg 透析液（0.5 mmol/L; 1.0 mEq/L）を使用する透析施設の HD 患者（n＝50）の予後を比較した検討で，高 Mg 透析液使用群で 3 年全死亡のリスクが 65% 減少しており，3 年心血管死亡も 0% 対 14.5% と有意に減少していたと報告されている[30]．

現在，日本において高 Mg 濃度透析液としてキンダリー社の $Mg^{2+}$：1.2 mEq/L の透析液があるが，我が国のほとんどの施設では標準 Mg 濃度（1.0 mEq/L）の透析液が使用されている．我が国では個人用透析装置の使用は少なく，多人数用透析液供給装置（central dialysis fluid delivery system；CDDS）が大多数であることから，透析液 Mg 濃度の変更は一気にはできないかもしれないが，透析液の至適 Mg 濃度は今後の重要な検討課題である．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文　献

1） Navarro-González JF, Mora-Fernández C, García-Pérez J : Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. Semin Dial 2009; 22 : 37–44.
2） Alhosaini M, Leehey DJ, Alhosaini M : Magnesium and dialysis : The neglected cation. Am J Kidney Dis 2015; 66 : 523–531.
3） Greenway DC, Hindmarsh JT, Wang J, et al. : Reference interval for whole blood ionized magnesium in a healthy population and the stability of ionized magnesium under varied laboratory conditions. Clin Biochem 1996; 29 : 515–520.
4） Sakaguchi Y, Hamano T, Kubota K, et al. : Anion gap as a determinant of ionized fraction of divalent cations in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13 : 274–281.
5） Del Giorno R, Riva H, Donato G, et al. : Ionized and total serum magnesium in hemodialysis : predictors and variability. A longitudinal cross-sectional study. Clin Exp Nephrol 2018; 22 : 620–628.
6） de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ : Magnesium in man : implications for health and disease. Physiol Rev 2015; 95 : 1–46.
7） William JH, Danziger J : Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesaemia : Current research and proposed mechanisms. World J Nephrol 2016; 5 : 152–157.
8） Pasch A, Farese S, Gräber S, et al. : Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. J Am Soc Nephrol 2012; 23 : 1744–1752.

9） Ter Braake AD, Vervloet MG, de Baaij JHF, et al. : Magnesium to prevent kidney disease associated vascular calcification : crystal clear? Nephrol Dial Transplant 2020; gfaa222. Online ahead of print.
10） Ter Braake AD, Eelderink C, Zeper LW, et al. : Calciprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification. Nephrol Dial Transplant 2020; 35 : 765–773.
11） Pasch A, Block GA, Bachtler M, et al. : Blood calcification propensity, cardiovascular events, and survival in patients receiving hemodialysis in the EVOLVE trial. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12 : 315–322.
12） Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. : Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. Kidney Int 2014; 85 : 174–181.
13） Lacson E Jr, Wang W, Ma L, et al. : Serum magnesium and mortality in hemodialysis patients in the United States : A cohort study. Am J Kidney Dis 2015; 66 : 1056–1066.
14） Wu H, Li Q, Fan L, et al. : Prognostic value of serum magnesium in mortality risk among patients on hemodialysis : A Meta-analysis of observational studies. Kidney Dis（Basel）2021; 7 : 24–33.
15） Leenders NHJ, Vermeulen EA, van Ballegooijen AJ, et al. : The association between circulating magnesium and clinically relevant outcomes in patients with chronic kidney disease : A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2021; 40 : 3133–3147.
16） Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, et al. : Hypomagnesemia is not an independent risk factor for mortality in Japanese maintenance hemodialysis patients. Int Urol Nephrol 2019; 51 : 1043–1052.
17） Courivaud C, Davenport A : Magnesium and the risk of all-cause and cardiac mortality in hemodialysis patients : agent provocateur or innocent bystander? Kidney Int 2014; 85 : 17–20.
18） Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD : High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. Kidney Int 2014; 85 : 166–173.
19） 岡本圭司，奥野仙二，庭坪直樹，他：透析患者における血清 Mg と腰椎圧迫骨折の検討．JJSMgR 2010；29：69–70.
20） Fusaro M, D'Arrigo G, Pitino A, et al. : Increased risk of bone fractures in hemodialysis patients treated with proton pump inhibitors in real world : Results from the dialysis outcomes and practice patterns study（DOPPS）. J Bone Miner Res 2019; 34 : 2238–2245.
21） Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, et al. : Magnesium and osteoporosis : current state of knowledge and future research directions. Nutrients 2013; 5 : 3022–3033.
22） Sakaguchi Y, Hamano T, et al. : Magnesium and risk of hip fracture among patients undergoing hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2018; 29 : 991–999.
23） Diaz-Tocados JM, Peralta-Ramirez A, Rodriguez-Ortiz ME, et al. : Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. Kidney Int 2017; 92 : 1084–1099.
24） Brannan PG, Vergne-Marini P, Pak CY, et al. : Magnesium absorption in the human small intestine. Results in normal subjects, patients with chronic renal disease, and patients with absorptive hypercalciuria. J Clin Invest 1976; 57 : 1412–1418.
25） Apetrii M, Covic A, Massy ZA : Magnesium supplementation : A consideration in dialysis patients. Semi Dial 2018; 31 : 11–14.
26） Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN, et al. : Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients : a pilot study. Int Urol Nephro 2014; 46 : 2199–2205.
27） Spiegel DM, Farmer B : Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients : a pilot study. Hemodial Int 2009; 13 : 453–459.
28） Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. : The Effect of increasing dialysate magnesium on serum calcification propensity in subjects with end stage kidney disease : A randomized, controlled clinical trial. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13 : 1373–1380.
29） Bressendorff I, Hansen D, Pasch A, et al. : The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers : post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. Nephrol Dial Transplant 2021; 36 : 713–721.
30） Schmaderer C, Braunisch MC, Suttmann Y, et al. : Reduced mortality in maintenance haemodialysis patients on high versus low dialysate magnesium : A pilot study. Nutrients 2017; 9 : 926.

臨床と研究

# 超高齢社会の新たな課題
## ――真の健康長寿実現のためのオーラルフレイル予防――

永谷美幸*1　飯島勝矢*2
*1 東京大学高齢社会総合研究機構　*2 東京大学高齢社会総合研究機構・未来ビジョン研究センター

key words：オーラルフレイル，フレイル，口腔機能低下，超高齢社会，低栄養

**要　旨**

超高齢社会に伴い，健康寿命を延伸するためには，要介護に陥る手前での対応が重要となる．「フレイル」とは，加齢により虚弱化し，健常な状態と要介護状態の中間にある状態を指す概念であり，その特徴から医療だけではなく地域を巻き込んだ包括的な対応が求められている．フレイルの構成要素のうち，特に“食”という切り口と関連する「オーラルフレイル」は，フレイルの中でもより早期に顕在化する口腔機能の些細な衰えを包括する概念であり，それ単独でも将来の要介護や死亡のリスクを2倍以上も高めることが判明しているため，注目を集めている．実際に，オーラルフレイルに陥ることで，低栄養や，栄養摂取の偏りが生じるなど，透析患者の予後に影響を与えるようなアウトカムが生じており，見過ごせない概念ともいえる．

オーラルフレイルへの対応については，質問票を用いたアセスメントや，地域の通いの場などを活用したオーラルフレイル予防の指導で効果が得られつつある．自分の口で食べ続けることができる口腔機能の維持は，この高齢社会のなかで真の健康長寿を実現するための中心的位置づけであると言っても過言ではない．

### 1 「人生100年時代」の到来

人間の寿命は20世紀に入り飛躍的に伸長し，戦前には「人生50年時代」であった日本においても，経済の急速な発展と医療の進歩，栄養状態の改善などに伴い平均寿命は延び続け，2019年の日本人の平均寿命は女性が87.45歳，男性が81.41歳[‡1)]と，「人生100年時代」が現実のものとなりつつある．一方で，自立して健康に生きている期間である「健康寿命」は平均寿命より約10年短く，支える家族にとっても，支えられる本人にとっても，健康長寿は切実な願いとなっている．さらに，2035年には人口分布のピークを成す団塊の世代が85歳以上となる時代に突入する．85歳とは，おおよそ半数が要介護認定を受ける年齢であり，心身の機能が低下した高齢者が日本の人口の多くを占める，世界にも類をみない未曽有の超高齢社会は確実に到来するのである．

寿命と健康寿命の差をいかに少なくし，社会保障費の急増，医療・介護体制の不足を食い止めるためにも，そもそも高齢になっても自立した生活を送り，幸せな100歳を迎えるためにも，より早い段階で老いに気づき，少しでも老いの速度を遅らせるための取り組みが必要となる．本稿では，健康な高齢期を迎えるためのキーワードとなる，「フレイル」と「オーラルフレイル」について概説する．

### 2 高齢社会の課題（フレイルとは）

#### 2-1 フレイルの定義と特徴

健康長寿社会を実現する流れの中で，「フレイル」という概念が注目を集めている．フレイルとは，日本老年医学会が2014年に提唱した，「Frailty（虚弱）」が語源の，“加齢に伴う生理的予備能の減少により，ストレスに対する抵抗力・回復力が低下し脆弱性が亢

Oral frailty prevention to achieve healthy longevity in aging society
Miyuki Nagatani, Katsuya Iijima

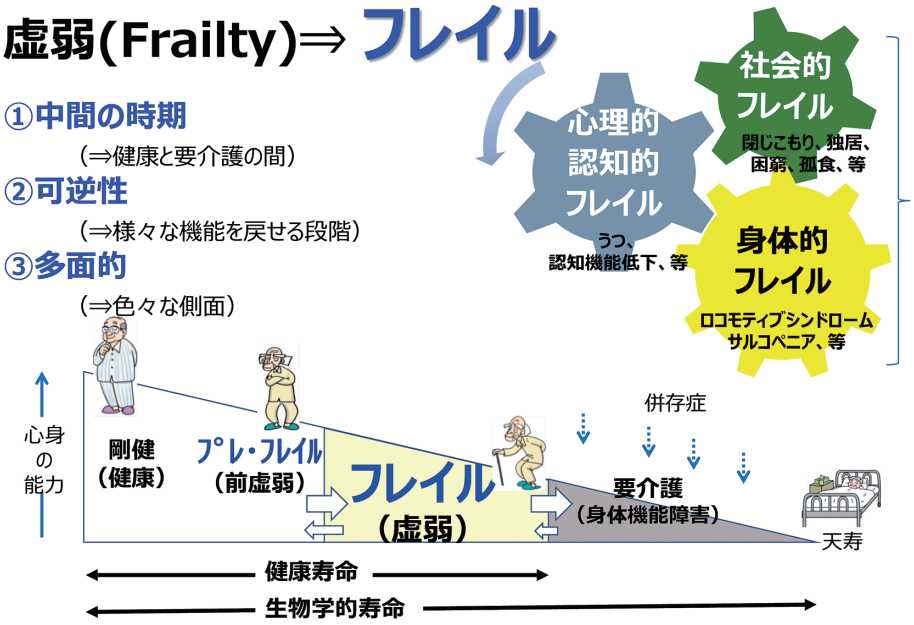



図1　フレイルの概念図

(東京大学高齢社会総合研究機構・飯島勝矢 作成．葛谷雅文：日老医誌　2009；46：279–285 より引用改変)

進した状態”を表す概念であり，健常な状態と要介護状態の中間にある虚弱化状態を指す[1]．また，フレイルは下記三つの要素を有している（図 1）．

①　中間の時期

健康な状態と要介護状態の中間地点である．

②　可逆性

しかるべき適切な介入により，機能（予備能力・残存機能）を戻すことができる時期である．

③　多面性

骨格筋を中心とした身体的な虚弱（フィジカル・フレイル）だけではなく，精神心理/認知の虚弱（メンタル/コグニティブ・フレイル），および社会的な虚弱（ソーシャル・フレイル）が存在し，複数の要因が絡み合い，負の連鎖を起こしながら自立度が低下していく．

フレイルは，生活機能障害や死亡につながる健康障害を招きやすいハイリスクの状態であるため，その特性を理解し，自立機能があり可逆性が残されている段階で気づき，負の連鎖を断ち切り，いかに早期で回復するかが重要となる．

さらに，フレイルが多面的な側面を持つことにより，医療専門職だけで対応することが困難であることも事実である．したがって，フレイル対策の担い手は医療機関のみならず，むしろ医療機関の手前である「地域」で取り組む課題でもあり，地域包括的な対応が求められている．

### 2-2　フレイルの評価方法

フレイルの評価方法としてもっともよく用いられるのは Fried らにより提唱された「表現型モデル」である[2]．以下の 5 項目のうち 3 項目以上該当する者はフレイル，1〜2 項目該当する者はプレフレイル，まったく該当しない者はロバストと判断している．

①　体重減少：意図しない年間 4.5 kg または 5% 以上の体重減少

②　疲れやすい：何をするのも面倒だと週に 3〜4 日以上感じる

③　歩行速度の低下

④　握力の低下

⑤　身体活動量の低下

後期高齢者医療制度における健康診断の問診項目においても，従来の現役世代のメタボリックシンドローム対策ではなく，高齢者の特性を正確に把握するために新たな質問票として「後期高齢者の質問票」が 2020 年度より導入された[‡2)]．本質問票は，「以前に比べて歩く速度が遅くなってきたと思いますか」「ふだんから家族や友人と付き合いがありますか」といったフレイルに気づくための質問項目が多く盛り込まれており，保健指導もフレイル予防の視点から実施されるため，今後高齢者を中心に，さらにフレイルへの関心が高ま

| | 質問文 | 回答 |
|---|---|---|
| 1 | あなたの現在の健康状態はいかがですか | ①よい ②まあよい ③ふつう<br>④あまりよくない ⑤よくない |
| 2 | 毎日の生活に満足していますか | ①満足 ②やや満足<br>③やや不満 ④不満 |
| 3 | 1日3食きちんと食べていますか | ①はい ②いいえ |
| 4 | 半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか<br>＊さきいか，たくあんなど | ①はい ②いいえ |
| 5 | お茶や汁物等でむせることがありますか | ①はい ②いいえ |
| 6 | 6カ月間で2〜3 kg以上の体重減少がありましたか | ①はい ②いいえ |
| 7 | 以前に比べて歩く速度が遅くなってきたと思いますか | ①はい ②いいえ |
| 8 | この1年間に転んだことがありますか | ①はい ②いいえ |
| 9 | ウォーキング等の運動を週に1回以上していますか | ①はい ②いいえ |
| 10 | 周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあると言われていますか | ①はい ②いいえ |
| 11 | 今日が何月何日かわからない時がありますか | ①はい ②いいえ |
| 12 | あなたはたばこを吸いますか | ①吸っている ②吸っていない<br>③やめた |
| 13 | 週に1回以上は外出していますか | ①はい ②いいえ |
| 14 | ふだんから家族や友人と付き合いがありますか | ①はい ②いいえ |
| 15 | 体調が悪いときに，身近に相談できる人がいますか | ①はい ②いいえ |

図2　後期高齢者の質問票
（参考URL ‡2より引用）

ることが予想される（図2）．

### 2-3　フレイルを防ぐ三つの柱（栄養・運動・社会参加の三位一体）

フレイルは，複数の要素が絡み合い負の連鎖を引き起こす状態であるため，予防するためには単一の取り組みでは不十分であり，栄養（食・口腔）と運動・身体活動，社会参加が，どれか一つでも欠けてはならない三つの重要な柱となっている（図3）．

栄養摂取や，運動・身体活動が高齢期の健康増進に資するということは推測に難くないが，口腔や社会参加（人とのつながりや支え合いなど）は，いわゆる健康志向とは異なる視点の要素であり，健康的な食事や運動の習慣化ができていない層の関心を集めることにつながるキーワードとなっている．

三位一体の要素の中で，中心となる視点は栄養（食・口腔）である．栄養バランスよく，十分なエネルギーを摂取するためには，食習慣のチェックに加えて，自分の口でしっかりと食べることが重要であるが，

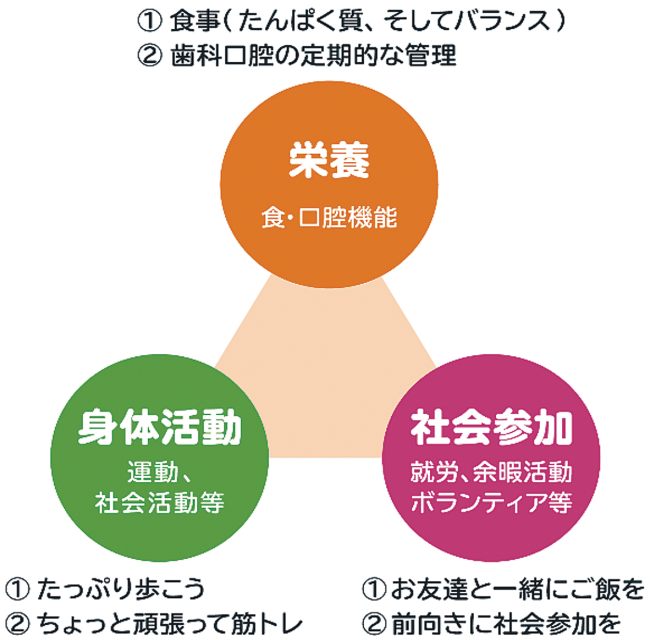



図3　フレイル予防における「三位一体」
（東京大学高齢社会総合研究機構・飯島勝矢：作図）

自分の口で食べ続けるためには，歯周病やう蝕（むし歯）の治療・管理といった従来の歯科治療に加えて，自身の歯を保ち，かむ力や飲み込む力といった，「口腔機能」をしっかりと維持することが重要となる．

## 3　高齢期の口腔機能に着目した概念（オーラルフレイル）

### 3-1　口腔の健康にかかる国民運動

国民に向けた口腔の健康維持の啓発活動として，1989 年より「80 歳になっても自分の歯を 20 本以上残そう」という「8020 運動」が厚生省（当時）と日本歯科医師会によって推進されている．残すべき歯を“20 本以上”としたのには，20 本以上の歯があれば，ほぼなんでも咀嚼可能であるという疫学研究が多数存在し，食の楽しさを味わえることが理由となっている．

「8020 運動」による国民への啓発に加えて，歯科医院での治療の進歩，歯磨剤へのフッ素の配合などにより，国民のオーラルケアに対する意識・行動の劇的な改善が見られ，運動開始当初は 1 割に満たなかった 8020 達成率が，わずか 30 年で 5 割以上が達成することとなった[‡3)]．「8020 運動」は，口腔の健康維持に多大な貢献をもたらした活動であるが，平均寿命が 80 歳を優に超える令和の時代を迎え，一生自分の口で食べ続けるためにも，歯の本数だけではなく，口腔の機能に注目した取り組みへのさらなる進化が求められている．

### 3-2　オーラルフレイルの定義

そこで，全身におけるフレイルの概念と同様，口腔の機能についても，加齢に伴う衰えに気づきを与えるため，口腔に関するささいな衰えから，口腔の機能低下，食べる機能の障がい，さらには心身の機能低下にまで繋がる負の連鎖に警鐘を鳴らした概念として，「オーラルフレイル」（オーラル（＝口腔）＋フレイル（＝虚弱））が誕生した．

オーラルフレイルの概念は，平成 25 年度厚生労働省老人保健健康増進等事業「食（栄養）および口腔機能に着目した加齢症候群の概念の確立と介護予防（虚弱化予防）から要介護状態に至る口腔ケアの包括的対策の構築に関する研究」で設置されたワーキンググループで提唱された．概念作成においては，高齢期における「口腔機能のフレイル」を焦点化することを目指し，医科または多職種が容易に認識できるよう配慮さ

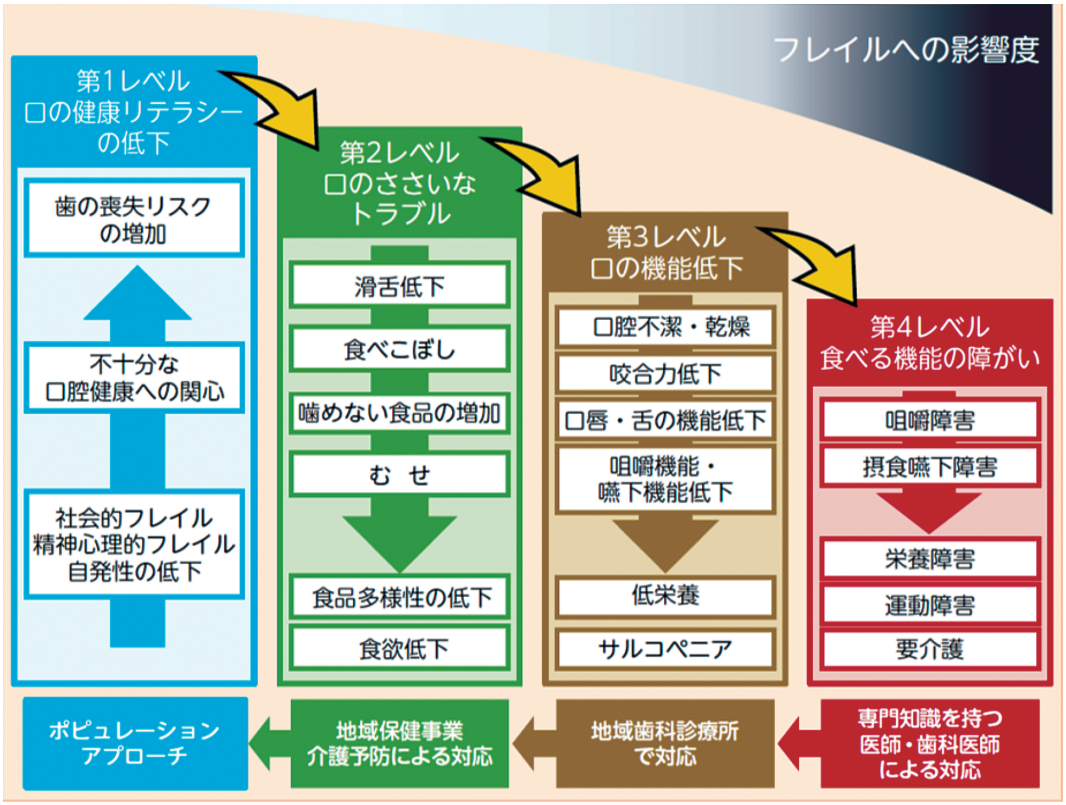



図 4　オーラルフレイル概念図（2019 年版）
（参考 URL ‡6 より引用）

れた．

また，オーラルフレイル予防がフレイル予防と協調することにより，状態悪化が顕在化する前の，より早期の段階での徴候（ささいな徴候）をスクリーニングし，「しっかり歩き，しっかり噛んでしっかり食べる」という国民目線に立った強い運動論に引き上げることを最終目標とした．

日本歯科医師会により概念整理された，オーラルフレイルの各フェーズは以下の通りとなる（図 4）．

①　第 1 レベル：口の健康リテラシーの低下

生活範囲の狭まりなどに伴い，口腔の健康に関する関心度が低下し，口腔衛生が不十分となり，歯の喪失リスクが高まっている状態．対象者が，オーラルフレイルについて知り，口腔の健康に対する意識の向上につながるような，ポピュレーションアプローチが求められている．

②　第 2 レベル：口のささいなトラブル

日常生活における些細な口腔の機能低下が顕在化し，噛めない食品が増加したり，食事の多様性が失われ，食欲の低下が見られたりしている状態．地域包括ケアにおける介護予防の通いの場などでの活動や歯科健診を通じて，早期発見し改善のための取り組みを実施することが重要である．

③　第 3 レベル：口の機能低下

複数の口腔機能の低下により，栄養摂取への影響が生じ，サルコペニアやロコモティブシンドロームへ至る危険性もある状態．歯科医院での専門的な検査と治療が必要となる．

④　第 4 レベル：食べる機能の障がい

摂食嚥下機能低下や咀嚼機能不全により，要介護状態・運動栄養障害に至る段階．摂食嚥下障害の専門医等と連携し，リハビリテーションを実施することで，さらなる機能低下を食い止めることが求められる．

この四つのレベルのうち，平成 30 年度診療報酬改定において，高齢者の口腔機能管理の推進のため，新たに「口腔機能低下症の診断評価」が導入され，「第 3 レベル：口の機能低下」に相当する「口腔機能低下症」が保険の病名として認められ，検査や管理料の算定が可能となっている．

### 3-3　オーラルフレイルの実態と全身への影響

実際にオーラルフレイルが全身の健康に与えている影響について，当研究チームが実施している，千葉県柏市在住高齢者に対する前向きコホート研究（柏スタディ）の結果を紹介したい（図 5）．

柏スタディとは，2012 年時点で千葉県柏市在住の 65 歳以上かつ要介護認定を受けていない約 80,000 名の市民のうち，住民基本台帳より無作為抽出された 12,000 名を対象に案内を送付し，同年実施のベースライン調査に参加した 2,044 名（男女比 1：1）を対象とした研究であり，調査は柏市内近隣センターや保健センターにて実施している．

柏スタディでは，高齢者のフレイル状態を数百にもわたる多角的かつ包括的な指標で評価している．具体的には，看護師による問診や採血，栄養士による身体計測，歯科医療従事者による口腔機能検査，そして千葉県柏市の地域住民である測定補助員と各専門家による認知機能検査や運動機能評価を実施，さらには精神・心理状態，生活習慣，社会性・社会環境などである．この大規模な調査を 2012 年度から 5 回に渡り，経時的に実施している．

歯科口腔機能として，口腔衛生状態なども包含した全 16 指標を評価しており，最大 4 年間にわたり，フレイルやサルコペニアを新たに発症したかどうか，要介護認定を新たに受けたかどうか，そして生存状態についての追跡調査を実施した．その結果，6 指標（客観的指標 4 項目，主観的指標 2 項目）に軽微な衰えが認められた者は，フレイルやサルコペニア，要介護状態になりやすい傾向があることが明らかとなった．具体的には，調査開始時において，客観的指標として，①残存歯数 20 本未満，②咀嚼能力低値，③滑舌低値，④舌圧低値，主観的指標として，⑤半年前と比べて固いものが食べにくくなった，⑥お茶や汁ものでむせることがある，の項目が該当した．

上記 6 指標において，基準値を下回った指標が 3 項目を超えた者を「オーラルフレイル」とした場合に，どのような特徴や潜在的なリスクがあるのかを検討したところ，オーラルフレイルの高齢者（16%）は，年齢などの多くの要因の影響を加味しても，すべて基準値を上回った健常者（34%）と比較して，フレイル発症ハザード比が 2.4 倍，サルコペニア発症ハザード比が 2.13 倍となった．その結果として，要介護認定を 2.35 倍新たに受けやすく，総死亡リスクも 2.09 倍高いことが明らかとなった（図 6）[3]．

図 5 「柏スタディ」の調査風景

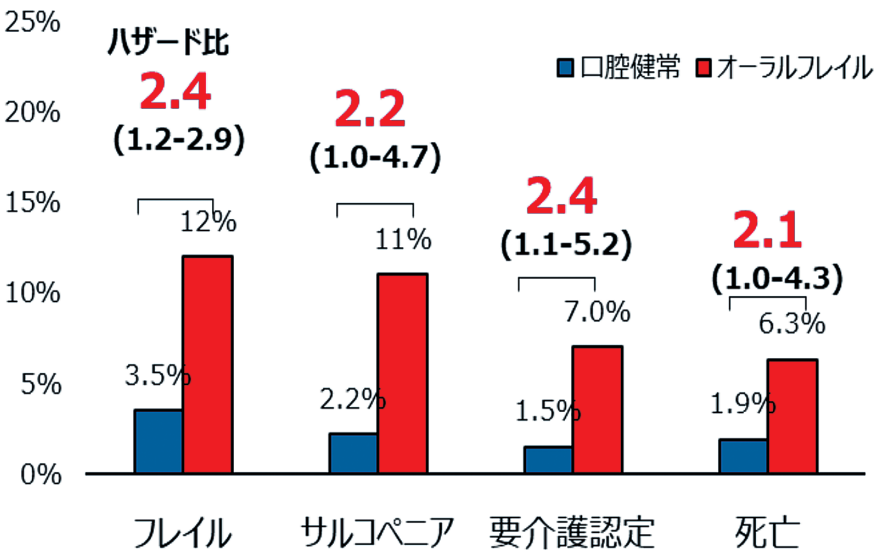



図 6　オーラルフレイルの高齢者の新規発症率とリスク
（Tanaka T, Iijima K, et al. : J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2017）

### 3-4　口腔機能の測定方法

オーラルフレイルの要因となった口腔機能のうち，代表的な指標について，測定意義と測定方法を紹介する（図 7）．

① 咀嚼能力

咀嚼能力が低下すると，噛めない食品が増加し，栄養摂取の偏り，さらには低栄養を引き起こすことが危惧される状態となる．

［測定方法］

(株)JMS「舌圧測定器」

竹井機器工業(株)
「健口くんハンディ」
(滑舌測定)

(株)ロッテ
「キシリトール咀嚼チェックガム」

図7　口腔機能の測定ツール

グミゼリーを咀嚼粉砕し，その粉砕度を測定する方法や，噛むことで色が変化するガムを一定回数咀嚼し，色の変化を測定する方法がある．

②　滑舌

加齢や全身疾患により，脳・神経の機能低下や口腔周囲筋の機能低下が生じると，口唇および舌の巧緻性や運動速度が低下し，摂食行動，生活機能，QOL などに影響を及ぼす可能性がある．

［測定方法］

舌口唇運動機能の評価は，オーラルディアドコキネシス（単音節の発音速度）を測定する．「パ」「タ」「カ」の単音節をそれぞれできるだけ速く繰り返し発音させて，1 秒あたりの発音回数を測定する．測定は，専用の測定機器や電卓で回数をカウントする方法があることに加え，スマートフォンアプリでの測定も可能である．

③　舌圧

舌を動かす筋群の機能が低下すると，咀嚼，嚥下や発音時に舌と口蓋や食物との間に生じる圧力が低下する．舌圧が低下すると，咀嚼や食塊形成が難しくなり，将来的には低栄養を引き起こす可能性がある．

［測定方法］

専用の風船型のプローブを口でくわえ，舌を挙上し押しつぶした際の圧力を測定する．

### 3-5　オーラルフレイルと食事

口腔機能の低下やオーラルフレイルが，人々の食や栄養摂取にどのような影響を与えているかについては，すでにいくつかの研究が存在する．

口腔機能，特に咀嚼機能に大きな影響を与える項目として，歯数が挙げられる．残存歯数が少ない者（19 本以下）は，そうでない者（20 本以上）と比較すると，食品群として野菜，魚介類の摂取量が有意に低く，栄養素としてたんぱく質，ナトリウム，ビタミン D，ビタミン B1，ビタミン B6，ナイアシンおよびパントテン酸の摂取量が有意に低いという報告がある[4]．また，平成 17 年国民生活基礎調査を用いた解析では，残存歯数が少ない者は穀類および炭水化物の摂取が有意に高いと報告されており[‡4]，口腔機能が低下すると，噛みにくい食品を避け，穀類のような柔らかい食品の摂取が増加し，栄養摂取のバランスにつながる危険性が指摘されており，実際にオーラルフレイルを有する者は，2 年後に栄養状態を悪化させるリスクが高まることも最近報告されている[5]．

また，食事は栄養摂取としての役割に加え，日常生活での楽しみや他者とのコミュニケーションの手段・

外出のきっかけの一つでもあり，質や満足度も重要視される．そこで，オーラルフレイルと食事に関するQOLの関係について，柏スタディのデータを用いて評価を行った．食事の満足度として，食事のおいしさ，食事の楽しさ，主観的な食事量の3項目を自己記入式質問票にて評価したところ，残存歯数は食事の満足感との有意な関連は認められなかったが，オーラルフレイル該当者においては，交絡調整後も食事を「とてもおいしい，おいしい」と回答した者が少なく，食事量を「多い，やや多い」「ふつう」と回答した者が少なく有意差が認められ，オーラルフレイルが高齢者の食事満足度を妨げる要因になっていることが示唆されている[6]．

### 3-6　透析患者におけるオーラルフレイルへの配慮

透析療法の進歩に伴い，患者の高齢化が進んでおり，65歳以上の透析患者が増加している．また透析の新規導入患者の平均年齢も70歳を超え，透析患者においてもフレイルのリスクが高まっている．「日本老年医学会のフレイル診療ガイド2018年版」では，「透析患者におけるフレイルの頻度は13.8～67.7%と一般集団，保存期CKD患者より高率であり，フレイルは透析患者の予後悪化に関連する」とも記載されており[‡5]，フレイル予防の観点も含めた，患者ごとの栄養指導が必要である．

オーラルフレイルに陥ると，上述の通りタンパク質の摂取量が減少し栄養バランスが崩れる傾向があるため，フレイルやサルコペニアのリスクにつながる．さらに，従来の考え方として，透析が適応になる慢性腎不全の病態においては，徹底したタンパク質制限食を指導してきた医学的な背景があることも事実である．しかし，高齢の透析患者においては，筋肉維持のために個人に応じた適切な量のたんぱく質の摂取を推奨することが求められる．また，オーラルフレイルにより，噛みにくさから柔らかい食事を好むようになり，結果的にあまり咀嚼をしなくても良い食事（例：麺類やスープなどのようなメニュー）を選んだりする傾向になりやすい．さらに，口腔乾燥により水分摂取が増加してしまい，結果的に水分摂取量過多のリスクも高まる点も注意が必要である．

透析治療時の予後を少しでも良好にするためにも，十分な栄養摂取が不可欠であるため，口腔機能を維持し，しっかりと食事がとれるよう，オーラルフレイルの兆候およびその対応にもしっかりと配慮すべきである．

## 4　オーラルフレイル予防への取り組み

オーラルフレイルの予防・対応に向けて，活用可能なマニュアルや事例も多数存在するため，それらについて紹介する．

オーラルフレイルへの対処については，日本歯科医師会より，二つのマニュアルが発行されている．最初に発行された「歯科診療所におけるオーラルフレイル対応マニュアル2019年版」[‡6]では，フレイルとオーラ

| 質問事項 | はい | いいえ |
|---|---|---|
| 半年前に比べて，堅いものが食べにくくなった | 2点 | |
| お茶や汁物でむせることがある | 2点 | |
| 義歯を使用している※ | 2点 | |
| 口の乾きが気になる | 1点 | |
| 半年前と比べて，外出が少なくなった | 1点 | |
| さきいか・たくあんくらいの堅さの食べ物をかむことができる | | 1点 |
| 1日に2回以上，歯を磨く | | 1点 |
| 1年に1回以上，歯科医院を受診している | | 1点 |

※歯を失ってしまった場合は，義歯等を適切に使って堅いものをしっかり食べることができるよう，治療することが大切です．

| 合計の点数が | |
|---|---|
| 0～2点 | オーラルフレイルの危険性は低い |
| 3点 | オーラルフレイルの危険性あり |
| 4点以上 | オーラルフレイルの危険性が高い |

図8　オーラルフレイルリスクチェック「OFI-8」
（文献7より引用）

ルフレイルの概念の紹介から，オーラルフレイルの各段階の詳細な説明に加え，口腔機能の詳細な測定方法についても記載されている．また，歯科専門職以外でも使用可能で，専用の測定機器を用いずにアセスメントが可能なオーラルフレイルリスクチェックである「OFI-8（Oral Frailty Index）」[7]も報告されている（図8）．OFI-8では，八つの質問について「はい」または「いいえ」で回答し，それぞれの質問の得点を合計することで，オーラルフレイルのリスクを評価することができる質問票となっている．

また，次に発行された「通いの場で生かすオーラルフレイル対応マニュアル」‡7)では，自治体の通いの場での事例を基に，オーラルフレイル予防プログラムの具体例が紹介されている．上述のOFI-8や後期高齢者の質問票を用いたアセスメントを実施し，口腔機能を高めるトレーニングやゲームなどのコンテンツを，図や写真を用いて具体的に紹介している．

オーラルフレイル予防プログラムの効果検証については，神奈川県で研究がおこなわれている．歯科医院を受診した65歳以上の住民のうち，口腔機能の評価を行いオーラルフレイルに該当すると判定された者に対し，オーラルフレイル予防プログラムを提示，3カ月後に再評価したところ，有意に体重，脂肪率が増加するとともに，滑舌，舌圧，嚥下，咀嚼に係る測定値が向上し，オーラルフレイルの該当項目が減少することが示された‡8)．神奈川県では，介入研究と並行し，県民にオーラルフレイルを周知するための啓発活動として，リーフレットの発行やホームページでの情報発信にも取り組んでいる．

本章で紹介している，オーラルフレイルリスクチェックやオーラルフレイル予防プログラムは，歯科医療従事者でなくても活用可能なものとなっている．透析患者にも有効なものであると考えるが，日常の診療の中で，オーラルフレイルのアセスメントや改善のためのトレーニングを盛り込むことは難しいことも事実である．まずは，診療の中の雑談から，口腔機能に興味を持ってもらえるよう，かかりつけの歯科医院を持っているか，年数回でよいので歯科医院に通院し，健康状態を確認してもらうように声がけを実施するところから始めていただければ幸いである．

## 5　まとめ

オーラルフレイルは，高齢になれば誰しも陥る可能性のあるささいな口腔の機能低下を指す概念であるが，早い段階でオーラルフレイルに気づき対応することで，健康な状態を取り戻すことが可能なサインともいえる．オーラルフレイルの認知度が高まり，より早期の段階で口腔の些細な衰えに本人や周囲が気づくこと，地域の集いの場や歯科以外の専門職による口腔機能への重要性，そしてなによりも歯科医療機関における詳細な評価と指導など，「オーラルフレイルへの地域ぐるみでの対応」が進むことで，少しでも多くの人が口腔機能をいつまでも維持し，最期まで自分の口を通して食べることで，幸せな人生100年時代を迎えられることを切に願う．

利益相反自己申告：あり（サンスター株式会社）

### 文　献


1）荒井秀典，長寿医療研究開発費事業（27 - 23）：要介護高齢者，フレイル高齢者，認知症高齢者に対する栄養療法，運動療法，薬物療法に関するガイドライン作成に向けた調査研究班編：フレイル診療ガイド2018年版．東京：株式会社ライフ・サイエンス，2018.

2）Fried LP, Tangen CM, McBurnie MA, et al. : Frailty in older adults : evidence for a phenotype. The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences, 2001; 56（3）: M146–M157.

3）Tanaka T, Takahashi K, Iijima K, et al. : Oral frailty as a risk factor for physical frailty and mortality in community-dwelling elderly. The Journals of Gerontology : Series A, 2018; 73（12）: 1661–1667.

4）Yoshihara A, Watanabe R, Miyazaki H, et al. : The relationship between dietary intake and the number of teeth in elderly Japanese subjects. Gerodontology, 2005; 22（4）: 211–218.

5）Iwasaki M, Motokawa K, Awata S, et al. : A Two-Year Longitudinal Study of the Association between Oral Frailty and Deteriorating Nutritional Status among Community-Dwelling Older Adults. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021; 18（1）: 213.

6）西本美紗，田中友規，飯島勝矢，他：オーラルフレイルと食事の満足感の関連：地域在住高齢者による横断検討（柏スタディ）．日本老年医学会雑誌　2020；57（3）：273–281.

7）Tanaka T, Hirano H, Iijima K, et al. : Oral Frailty Index-8 in the risk assessment of new-onset oral frailty and functional disability among community-dwelling older adults. Archives of Gerontology and Geriatrics 2021; 94 : 104340.

**参考 URL**

‡1） 厚生労働省「令和元年簡易生命表の概況」https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life19/index.html（2021/5/7）

‡2） 厚生労働省「後期高齢者の質問票の解説と留意事項」https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000557576.pdf（2021/5/7）

‡3） 厚生労働省「平成 28 年度歯科疾患実態調査」https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-28.html（2021/5/7）

‡4） 安藤雄一，他「歯の保有状況と食品群・栄養素の摂取量との関連（その 1）～平成 17 年国民生活基礎調査とリンケージした国民健康・栄養調査データによる解析～」https://www.niph.go.jp/soshiki/koku/kk/sosyaku/report11/report2011_17.pdf（2021/5/7）

‡5） 一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2019 年 12 月 31 日 現 在）」https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html（2021/5/7）

‡6） 公益財団法人日本歯科医師会「歯科診療所におけるオーラルフレイル対応マニュアル 2019 年版」https://www.jda.or.jp/oral_flail/2019/index.html（2021/5/7）

‡7） 公益財団法人日本歯科医師会「通いの場で活かすオーラルフレイル対応マニュアル」https://www.jda.or.jp/oral_flail/2020/（2021/5/7）

‡8） 一般社団法人神奈川県歯科医師会「平成 30 年度神奈川県「口腔ケアによる健康寿命延伸事業」調査報告書」https://www.pref.kanagawa.jp/documents/6679/h30tyousahoukokusyo.pdf（2021/5/7）

臨床と研究

# 緩和透析

## ――尿毒症患者の人生の最終段階における選択肢として――

**甲田　豊**
甲田内科クリニック

key words：緩和透析，終末期，人生の最終段階，保存的腎臓療法，ガイドライン

**要　旨**

超高齢化社会と疾患像の変貌により重症で回復の見込みのない患者が増えつつある．現在の透析治療は特別な腎臓病既往者を救命する以外に，ほぼ健康で過ごしてきた人の加齢による腎機能喪失を補填する高齢者医療にもなっている．透析の開始と継続をめぐっては，複雑な倫理的状況に苦悩する事態は稀ではない．意思決定に関するガイドラインは様々な学術組織で示されるようになり，2020年4月には日本透析医学会（JSDT）から「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」（JSDT提言2020）が公開された[1]．これらは事前の医療・介護の計画（advance care planning; ACP）というプロセスの重要性に加えて，緩和治療の整備充実が必要であることも指摘している．透析患者には，透析を続けていれば終末期ではないということ，また透析を不開始または中止（透析の見合わせ）したときに対応困難な肺水腫という強い苦痛をともなうこと，など特有の問題がある．この苦痛を避けるために「緩和透析」という中間的な治療オプションは議論に値する．緩和透析は余命が限られる終末期の苦痛除去方法として透析医が透析技術を最後まで手放さない管理である．緩和透析は透析をする，しないの二者択一を迫らない．より広義には，標準的な透析治療に負担があり患者自身の人生において優先する価値と一致しない場合，生活の質を最適化し症状を最小限に抑えながら個人のニーズに調整するような患者立脚型透析の提供体制でもある．

**はじめに**

近年の透析導入患者は超老齢化し重篤な合併症をもっている人も多くなった．また，事前の医療・介護の計画（advance care planning; ACP）や腎不全の療法選択について話し合うなかで，個人の価値観や尊厳を重んじ固有の希望をかなえたいという意識の高い高齢患者を診療することも，そう稀ではなくなった．私たちはこれまで，尿毒症に対して透析療法の導入は必然の治療と考えてきたが，共同意思決定を行うなかで真摯な自己決定には患者中心の倫理的な対応も迫られる．

通常の治療として，透析導入後は適正透析あるいは至適透析を目指し，フレイル，栄養障害，腎性貧血，CKD-MBDなどの最適化に務める．患者の治癒を追求し，苦痛を軽減し，自立更生を図ることは医療者として当然の義務でもあるし喜びでもある．しかし，如何に透析療法が順調であっても，どう手を尽くしても，そう遠くない将来に誰もが必ず人生の最終段階となり「死」を迎える．保存的腎臓療法（conservative kidney management; CKM）の尿毒症期においては「引き算の治療」へという治療方針の転換相に必ず至る．「引き算」とは，がん緩和ケアにおける積極的薬物治療アプローチ「足し算」に対応して用いられる形容である．尿毒症症状の緩和は，水や電解質を入れ過ぎない，不要な薬物は中止し，必要な薬剤も代謝の遷延を考えて減量していくといった，差し控え（withdraw）が要諦である．つまり「引き算」による症状緩和アプローチである[2]．このような経過は患者も医療従事者も気付

Palliative dialysis - As an option in the end of life for uremia patient
Yutaka Koda

いてはいるが，これまで順調なときに微妙な問題に触れることは忌避されてきた．また，誰でもどのような病態であっても平穏な死に至るまでには，いくばくかの苦しみの劫火をくぐらねばならない[3]．そしてそれは，緩和的治療を行うことで軽減可能なことは，終末期医療を行っている者には理解できる．非がんである腎不全という疾患の最終段階において行う緩和治療には尿毒症特有の問題がある．それに対応するには透析を「する」，「しない」の二者択一ではなく，また「差し控え」という不明瞭な提示でもなく，さらに一歩進んで「緩和透析」という計画的概念を明確に体系化しておくことが不可欠と考える．今後，いわゆるACPを押し進めたり，腎不全療法選択や保存的腎臓療法を提示するにあたっても必要であろう．

## 1　意思決定プロセスに関する厚生労働省のガイドラインと日本透析医学会の提言

### 1-1 「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」（厚労省ガイドライン 2018）

厚生労働省は，人生の最終段階の医療のあり方について有識者の議論を重ね，2018年に最新の意思決定プロセスガイドライン（厚労省ガイドライン 2018）を公開した[‡1)]．これは多くの同種ガイドライン・提言のなかでも国家機関の権威のもとで作成されたものであり，法律ではないもののほぼ同レベルのソフト・ロー的な大きな意味をもつ．

その要点は，適切な説明のもと患者本人による自己決定を最優先すること，医師の独断ではなく医療・ケアチームによって判断すること，医療・ケアの方針やどのような生き方を望むかを日頃から繰り返し話し合い，その内容をその都度文書にまとめ共有すること，などの重要性が述べられている．また意思を確認できないときや推定できないときは，家族等（親しい友人も含む代理人）と医療チームが十分に話し合い，患者にとって最善の方針をとることを基本としている．

### 1-2 「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」（JSDT 提言 2020）

JSDT提言2020は，その前年に発生した透析中止の事案にも応ずる形でまとめられた．透析患者の意思決定に際して，医療チームが患者の意思を尊重し，患者に最善の医療とケアを提供することを指向して作成されたといってよい[2]．医療チームが日常臨床の場でしばしば遭遇し判断に困窮する事例の意思決定プロセスに関する，いわゆる「プロセスに対する提言」である．観察研究と現時点でのコンセンサスを参考とした提言であるため，法的な解釈に準拠しておらず法的免責を与えるものでないことが説明されているものの，この手続きを真摯に踏まえた丁寧な意思決定は，当然法的に問題となるわけがないことを前提としていると考えてよい．

新たに改訂された事項は，対象が前回提言（2014年）では終末期の維持血液透析に限定されていたが，JSDT提言2020では，腹膜透析，透析未導入の末期腎臓病，急性腎障害，小児腎不全などにも拡張された．その他，

① 腎代替療法の選択および保存的腎臓療法（CKM）の情報提供
② 透析見合わせの意思決定プロセス（開始，継続見合わせ，人生の最終段階でない場合も含む）
③ 理解力や認知機能が低下した患者への意思決定支援
④ 共同意思決定（shared decision making; SDM）およびACPの十分な実施
⑤ 全国腎臓病協議会代表者の参加による患者意見の反映

などに言及し，全国の透析施設で参考にできる内容としている．

## 2　腎不全患者の緩和医療と緩和ケアの現状

前項のガイドラインを含めほとんどのガイドラインは緩和治療の重要性を訴えているが，その現状は厳しい．しかし，この指摘を受ける形で，AMED長寿科学研究開発事業「高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始/見合わせの意志決定プロセスと最適な緩和医療・ケアの構築」（代表：柏原直樹氏）が現在進行中である．

2021年3月14日に開かれたシンポジウム「人生の最終段階と透析療法―緩和ケアとACPの役割―」（上廣死生学・応用倫理学講座，会田薫子氏主催）において，柏原氏は特別発言でその中間結果の一部を紹介した．高齢腎不全患者における透析非導入・中断の実態，緩和医療の実態についてアンケートを施行した結果，過去2年間に451施設において非導入917例，透析中

断患者は 492 例存在した．認知機能不良群は 2 倍多く，80 歳を超えると非導入が増加していた（中断例の 2 倍）．CKM を選択枝として説明した例は 60% にとどまった．緩和病棟や在宅治療への移行も少かったというが，この結果を著者は不思議には思わない．これは尿毒症患者に透析なしで緩和治療を行うことの困難性を示すと思われるからである．

### 3 透析患者の人生の最終段階

「終末期」という表現は最近の厚生労働省の啓発文書では用いられなくなり，最期まで尊厳を尊重した人間の生き方に着目するとの考え方により「人生の最終段階」と表現されるようになった．一般に終末期・人生の最終段階とは，回復の見込みのない疾患のため死が避けられない末期の状態を指すが，その定義や受け止め方は多様である．急性，慢性の病態があるため時期・期間を決められるものではないし，個別性を無視した画一的な定義は本質的に不可能な領域である．回復見込みと苦痛・尊厳などを比較衡量して患者の意思や家族との話し合いの中で受容される状態であろう．

透析患者の場合，普通に維持透析を受けていれば人生の最終段階ではないことは明白である．しかし，透析が必要な医学的状態においては，透析は生命維持治療となっており，透析を見合わせれば人生の最終段階となることも事実である．また，重度の認知機能障害があっても，それのみでは人生の最終段階には該当しない[1]．

### 4 延命医療の不開始・中止に関するルールはどうあるべきか

透析は延命医療といわれることもあるが，50 年以上も透析を続けながらも家庭を築き職業を持ち社会貢献している人たちが存在することを考えれば，必ずしも死の瞬間を遅らせるだけの延命医療に分類することは適当でない．そのため「延命医療の不開始，継続中止には法的免責がない」と警告されると，患者の自己決定を尊重することを躊躇し放棄する事例も未だに多いと思われる．

医療側からは，訴えられない保証や明確な法律・根拠がほしいという要請，患者側からは明確に立法化されれば，類似状況で次々と自己決定を強要されるような，弱者に厳しい「すべり坂現象」を危惧する声がある．多様な人生と家族，そして多様な終末期に法律に基づいた硬直的で形式的な対応は本来の医療とは異なる．また，法的免責の要件として文書を求めても，取得の時期や，内容が明確で現実の状況に適合していたかは常に問題となる．そのような法的議論よりも，目前の一様でない状況の患者に，丁寧なプロセスを経て最善の医療・ケアを行うことのほうがはるかに重要である．つまり立法よりもプロセスガイドラインが適切と考えられている．

厚生労働省のガイドライン以降，慎重なプロセスを経た延命治療の見合わせは，もはや法律問題とはされず刑事立件とはならないであろう，と法律・医療倫理の専門家は説いている‡2)．JSDT 提言 2020 には要所において文書同意や共同意思決定の記録の勧めがある．紛争防止に重要なことはいうまでもないが，同時に，コミュニケーションが重要なのであって，形骸化した書類と化さないように注意したい．

### 5 保存的腎臓療法（CKM）の選択と尿毒症期の治療選択

JSDT 提言 2020 では，透析をしないという CKM は，血液透析，腹膜透析，腎移植などと同列な治療法の選択枝としての提示は勧めていない[1]．腎代替療法が必要になった段階で，透析の見合わせを申し出たとき，事前指示書を提示したとき，または全身状態がきわめて悪く安全に透析ができないときに，CKM について説明するとしている．CKM は多くの患者に，しかも積極的に勧める治療ではないと思うが，透析による生存上の利益が得られない重篤な病態の患者群もいることは確かである．366 名を対象としたコホート研究では，80 歳以上または重度の併存疾患がある患者は，CKM においてより低い治療負担と治療費でありながら，生存率も患者関連 QOL も透析と同様であったとの報告もある[4]．

また，現代の価値観は多様化し，治療の選択においては自律（自己決定）を要諦とし，自分に関する情報を知る権利がある‡3)．あらかじめ可能な限りの選択可能性を示さなければ，結果的に誘導したのと変わらない．つまり情報の提供制限は倫理的にはパターナリズムの危険性をもつことにも注意しておきたい．十分な情報提供と話し合いを経たうえで，余命をどの治療で過ごし，どのような人生を過ごすかは個人に属する

価値判断である．

CKM は無治療あるいは少ない治療とみなされる末期の緩和治療とは明確に区別されなければならない．CKM は患者中心の積極的医療管理であり，体系化された治療として説明することが重要である．つまりCKM の選択は特定の生活の質を重視した末期慢性腎不全管理オプションとなる．透析を開始する，しないの二者択一的選択を迫るものではなく，また「見合わせ（いつでも透析の開始または再開を再考するという含みをもつ）」という模糊とした考え方を説明するにとどまらず，緩和透析という計画的オプションも示す説明が必要になると思う．腎不全療法選択の時点で説明するとすれば，日本人固有のエビデンスを収集しCKM の予後予測ツールなどの開発も望まれる[5]．

## 6　維持透析の中止後の緩和治療

維持透析患者が人生の最終段階の状態にあって，透析治療自体が危険で不可能あるいは患者の意思（十分な情報を得たうえでの自己決定）が明示されているときに，維持透析の見合わせを検討する事態は発生しうる[1]．しかし，その自己決定権の行使が最も深刻となるのは，人生の最終段階でない患者の「透析中止」の申し出であろう．倫理 4 原則の自律尊重原則と善行原則の衝突である．倫理的にも法的にも治療に対する患者の同意は不可欠であり，インフォームドコンセント（IC）の原則からすれば同意のない治療は暴力とされる．患者の自己決定が，思想・信条・宗教などその人に属する核心的な価値観，深層の人格に基づく真摯な決定であり，十分な話し合い・共同意思決定を尽くした後の意思決定であれば延命治療としての透析見合わせは倫理的に選択できるし，提言・ガイドラインにもかなうものである．

透析不開始と維持透析中止は，いずれも不作為（透析中止は，再開しないという不作為）であり，道徳的には差異はないとする「倫理的等価説」が一般的である[6]．このため JSDT 提言 2020 でも同等に扱っている．しかし，透析中止の場合，余命は 10 日前後と予見でき，この心理的負荷は現実として患者・スタッフとも不開始の場合よりも大きい．また，医療・ケアの面からみれば，溢水による肺水腫は不開始より透析中止のときに生じやすく，これは薬物コントロールがほぼ不可能な苦痛であり備えが必要である．透析中止を選んでもこの劫火のような強い苦痛のために意思を翻し透析を再開する例は甚だ多い．

肺水腫への対応に瀉血も緊急手段として有効であるが治療としての抵抗感はある．つまり，透析専門医は最後まで苦痛除去目的の透析を放棄してはいけないのである．「緩和透析」という緩和医療の概念は，特定の溶質除去目標をもたず苦痛除去と患者の考えにもとづく生活の質を優先するものである．尿毒症患者の緩和治療は透析医の参画が必要である．

## 7　緩和透析という考え方

緩和透析は，CKM の尿毒症終末期における苦痛除去，あるいは維持透析患者でも透析が死を待つだけの終末期医療と化したときなどに，日常的な標準透析と不開始・中止の中間的な選択を提供することを目的とし，いわゆる「見合わせ」と表現されている方針をより計画的具体的に検討することである（表 1）．透析をもってしかできない苦痛の除去を目的とすることもある．患者に透析をする，しないの二者択一を迫るものではない．患者は透析治療を受けても，生存期間を延ばし，特定の臨床転帰を達成するという従来の目標（たとえば，特定の透析量の達成または透析合併症の予防管理）は主要な考慮事項ではない．代わりに，緩和透析は，治療の患者にかかる負担を軽減しながら，生活の質を個人の選好に最適化し，腎不全症状を許容範囲に抑えることを，IC や共同意思決定に完全に基づき個々の患者のニーズに合わせて調整する透析である[5, 7, 8]．

非がんである尿毒症の緩和医療に対する研究と教育は我が国では十分とはいえず，透析患者における緩和医療は現在の患者中心ケアにおいて満たされていないニーズである．緩和ケアの概念からすれば，不完全治療である透析療法が生命維持治療である限り，腎不全と診断されたときから緩和治療は始まるともいえる．WHO によれば，「緩和ケアとは，生命を脅かす病に関連する問題に直面している患者とその家族の QOL を，痛みやその他の身体的・心理社会的・スピリチュアルな問題を早期に見出し的確に評価を行い対応することで，苦痛を予防し和らげることを通して向上させるアプローチである」とされる[9]．JSDT 提言 2020 でも腎不全病期にかかわらず緩和ケアの考え方は基本にすべきものとしている[1]．

表 1　緩和透析の考え方を明確化した比較表

| | 強化透析 | 標準的透析 | 緩和透析 | CKM の終末期 |
|---|---|---|---|---|
| 全体的な考え | 患者中心の QOL，満足度，合併症予防，生存期間などの最大化が目標．自立更生を支援する | 同左 | 透析目的は終末期の苦痛除去，本人の意思（自己決定）に沿うこと．CKM の終末期治療の一部となることも | 患者中心の QOL 維持が最大目標．緩和目的の引き算の治療に転換する．鎮静や緩和透析への移行も |
| 血管アクセス | 十分な血流をとれる良好なアクセスを維持（AVF，AVG）．<br>アクセスは患者の最大関心事である | 同左 | CVC．アクセストラブル時は強い負荷がかかる再建，再挿入は行わないことも．動脈や鼠径静脈穿刺でシングルニードルも | なし |
| 溶質除去・適正透析 | HDF，頻回・長時間透析などで至適透析をめざす | 小分子・中分子の適正透析の基準を満たす除去を確保する | 完全な個別化処方．治療自体による苦痛も軽減．特定の溶質除去目標はない | なし |
| 水分管理 | 透析間体重増加を少なくし，高血圧や透析低血圧を避けて，確実に DW をめざす．残腎機能の保持努力も．細胞外液量，透析中の血液量変化（ΔBV）を最適化 | 同左 | 溢水症状の軽減に必要なだけの水分制限．透析時間や除水量は負担とならないように．特定のレベルをめざさない | 利尿薬使用．水分塩分・点滴制限で溢水防止．肺水腫による呼吸困難・苦痛には瀉血も有効．単発的な限外濾過も考慮 |
| 食事制限 | 蛋白質摂取，制限は個人に合わせる．緩めの制限も | ガイドラインに沿った適正な摂取 | 症状を緩和するためのみの制限．QOL の重視 | 患者中心 QOL を重視する |
| CKD-MBD | リン吸着薬，活性型ビタミン D，Ca 受容体作動薬などで適正値に管理する | 同左 | 適正目標値を達成しようとはしない限定的な治療 | 患者中心 QOL が低下しない限定的処方 |
| 貧　血 | 適正な Hb，TSAT，フェリチンとなるように鉄剤，ESA，HIF-PH 阻害薬を調整する | 同左 | QOL を落とさないための限定的処方 | 患者中心 QOL が低下しない限定的処方 |

CKM（保存的腎臓療法），AVF（内シャント），AVG（人工血管シャント），CVC（留置型静脈カテーテル），HDF（血液透析濾過），DW（ドライウェイト），QOL（生活の質）．ESA（赤血球造血刺激因子製剤），TSAT（トランスフェリン飽和度）．
CKM は患者中心に QOL の改善と延命を図る積極的治療である．しかし，CKM の終末期には，緩和治療である「引き算の治療」に転換する時相がくる．どの時点かは個々の症例の病態と事前ケア計画（ACP）に基づくものであり一律とはなり得ない．CKM と緩和透析は，説明と同意や ACP などのプロセスを経て，患者の意思（自己決定）または推定意思に完全に基づき，意思撤回や尿毒症に対する苦痛緩和に周到に備えることが必要な治療である．

腎不全療法選択から始まり，苦痛・不安の緩和，日常生活を取り戻すこと，社会的差別への対応，透析と共生すること，などは緩和医療の側面でもある．しかし，50 年以上生存可能な透析治療のすべてを緩和医療と呼んでしまうのは誤解が生じかねない．透析を見合わせたときの緩和医療は，その一部であるところのターミナルケアにあたる．尿毒症の場合は，水分補給やアシドーシス補正などの処置を控える「引き算の治療原則」がより重要となることは言うまでもない[2]．これを怠ると現在はめったに遭遇しないすべての尿毒症症状が揃った悲惨な full-blown uremia を作り上げることになる．

JSDT 提言 2020 では，「期間を限定した透析を行う」，「段階的な透析時間と回数を減らすことも可能」などの選択肢も示されており，これは緩和透析を意識した部分である．緩和透析の目的を理解して行う透析は，透析回数，透析時間，血液流量，透析液流量，透析液温度，除水方法，透析のタイミングなどの透析諸条件を調節し患者ニーズに応える具体的手段である[7,8]．これを，漠とした経験に頼るものとせず，透析患者の緩和的アプローチのなかに明確に位置づけることが必要である．

近年は患者の経験と患者中心ケアの重要性を強調する原則が著しくなり，透析コミュニティにとって注目すべき焦点となっている[10]．重度の合併症を有する高齢者は予後と生活の質を考慮して，患者の考えに立脚した緩和透析が最善の選択枝となることもありうる．いずれにしても，現状では日本人におけるこの領域のエビデンスが少なく，腎不全の緩和医療が体系化されていないことは，CKM の選択や透析中止の選択の隘

路となっていることは否めず，今後急ぐべき大きな課題と考える．

## おわりに

透析療法は高齢者医療の象徴である．その現場では，透析の見合わせという状況に遭遇することが今後急激に多くなることは想像に難くない．また，治療を患者中心に個人のニーズに合わせて調整するような患者立脚型ケアや透析の提供体制は重要性を増してくるであろう．そこで「見合わせ」という考えから一歩進んで「緩和透析」という中間的で計画的な具体的概念をより明確にしたいと思う．限られたなかでもQOLを最大化し，死までの苦痛を最小限にする治療を続けることは医の原点である．特に透析を見合わせた時の緩和的アプローチに，透析治療を完全に外すことは苦痛除去の点からは賢明な選択ではない．今後は腎臓病患者や政策担当者にも研究の設計に加わってもらいオープンに議論することを提案したい．

註：文中，「不開始」と「非導入」という二つの表現が同義で使われているが，出典を尊重した．「非導入」ということばに医療者側の意図が入るという指摘があるため，本稿では「不開始」の使用を基本とした．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文　献

1） 日本透析医学会．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作成委員会：意思決定プロセスについての提言．透析会誌　2020；53：173-217.
2） 有賀悦子：非がん疾患の緩和ケア―腎不全．日医雑誌　2017；146：957-960.
3） ヌーランドSB：人間らしい死に方．鈴木主悶（訳）．東京：河出書房新社，1995.
4） Verberne WR, Dijkers J, Kelder JC, et al. : Value-based evaluation of dialysis versus conservative care in older patients with advanced chronic kidney disease : a cohort study. BMC Nephrol 2018; 19 : 205. DOI:10.1186/s12882-018-1004-4
5） Williams ME : Tough Choices : Dialysis, Palliative Care, or a Third Option for Elderly ESRD. Seminars in Dialysis 2012; 25（6）: 633-639. DOI: 10.1111/sdi.12018
6） 水野俊誠，他：日本における生命維持治療の中止と差控え．生命倫理　2006；16(1)：84-90.
7） Tentori F, Hunt A, Nissenson AR : Palliative dialysis : Addressing the need for alternative dialysis delivery modes. Seminars in Dialysis 2019; 32(8) : 391-395. DOI:10.1111/sdi.12820
8） 甲田　豊：高齢者の意思決定プロセスと緩和透析．Clinical Engineering　2021；32(3)：190-196.
9） 大坂　巌，渡邊清高，志真泰夫，他：わが国におけるWHO緩和ケア定義の定訳―デルファイ法を用いた緩和ケア関連18団体による共同作成―．Palliat Care Res　2019；14(2)：61-66.
10） Tong A, et al. : Standardised outcomes in nephrology –Haemodialysis（SONG-HD）: study protocol for establishing a core outcome set in haemodialysis. Trials 2015; 16 : 364. DOI: 10.1186/s13063-015-0895-7

### 参考URL

‡1） 厚生労働省「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000197665.html（2021/5/12）
‡2） 日本医師会「医の倫理の基礎知識（2018年版），樋口範雄：生命維持治療の差し控え，中止」https://www.med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/c02.html（2021/5/15）
‡3） 日本医師会「患者の権利に関するWMAリスボン宣言（日本医師会訳）」https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/lisbon.html（2021/5/12）

臨床と研究

# 透析液組成の進歩
## ――新しい透析液 K-5――

山本忠司*1　前田兼徳*2　山川智之*1
*1 白鷺病院　*2 前田医院

key words：キンダリー®AF5，K 濃度，Ca 濃度，Mg 濃度，アルカリ剤濃度

**要　旨**

新しい透析液 K-5（キンダリー®AF5）の第 III 相試験が，透析液 K-4（キンダリー®AF4）を対照に 2 期に分けて実施された．この 2 回の試験を統合した患者 183 名を対象として，4 週間のクロスオーバーデータを基にその有効性を検証した．透析液組成（mEq/L）の主たる違いは K-5 と K-4 でそれぞれ，K は 2.3 と 2.0，Ca は 2.6 と 2.75，Mg は 1.2 と 1.0，重炭酸は 30 と 27.5，および酢酸は 8.0 と 4.2 である．エンドポイントは K-5 と K-4 における血清 K，Ca，Mg 濃度と血漿 pH，重炭酸濃度の透析前後の変化，および各濃度の目標値とこれ未満と以上の 3 層の分布割合の比較とした．また，サブグループ解析で血漿酢酸濃度，血漿インタクト PTH（iPTH）濃度も比較した．K-5 は K-4 に比べて，透析前後の K 濃度は上昇，透析前 K ≥ 4.0 mmol/L と透析後 K ≥ 3.5 mmol/L の割合が増加した．高 K 血症（≥ 6.0 mmol/L）の割合に有意な増加はなかった．透析前の総，補正，イオン化 Ca 濃度と分布割合は変化はなかった．透析前後で iPTH は K-4，K-5 ともに有意に低下した．透析前 Mg 濃度は上昇し，2.7 mg/dL 以上の割合が増加した．透析前重炭酸濃度は低下し，21 mmol/L 以上の割合が低下し，17 mmol/L 未満の割合は増加した．血漿酢酸濃度（mmol/L）は 4 時間値で，K-4 で 0.87 ± 0.29，K-5 では 0.44 ± 0.14 であった．K-5 は高齢化という日本の状況下における透析液として有効であることが示された．

**はじめに**

わが国では，1960 年代に慢性腎不全での透析治療が開始され，当初はバッチ式個人型重炭酸透析であったが，その後 1970 年代に酢酸透析液に代わり，中央透析液供給システム（CDDS）を中心とした透析療法が発展した．

透析液組成も CDDS に対応して改善され，1960 年代から現在までの変化では，ナトリウム（Na）濃度は浸透圧の問題から 135 から 140 mEq/L に増加，カリウム（K）濃度は，高 K 血症の問題から 2.5 mEq/L から 2.0 mEq/L に低下している．カルシウム（Ca）濃度は変化が大きく，1960 年代は 2.5 mEq/L，1970 年代は 3.5 mEq/L，1980 年代では活性型 VD の登場で 2.5～3.0 mEq/L と低下傾向である．マグネシウム（Mg）濃度は 1.5 mEq/L から 1.0 mEq/L に低下している．アルカリ剤の濃度については，総量としてのアルカリ剤濃度は 35 mEq/L 程度で一定であり，酢酸濃度も酢酸添加重炭酸透析液が用いられるようになってからは 8～10 mEq/L と大きな変化はない．とくに，K，Mg，酢酸濃度は長期にわたって変化なく，選択肢が限られていた．

このような現状の中で，新しいコンセプトの透析液 K-5（キンダリー®AF5，扶桑工業株式会社，大阪）が 2020 年に承認された．今回，この K-5 についてその概要を述べる．

K-5, a new dialysate: Current progress in dialysate composition
Tadashi Yamamoto, Kanenori Maeda, Tomoyuki Yamakawa

## 1　研究デザイン

透析液組成の問題は患者高齢化と大きな関連がある．わが国の2019年における調査では，平均年齢は69.1歳，その内60歳以上は78.4%，70歳以上は54.1%を占めている．高齢透析患者の特徴は食事摂取量の低下による低栄養傾向にあることである．表1はわが国の年齢層別の血清電解質，酸塩基バランスと栄養評価因子の比較であるが，70歳以上ではBMI，血清アルブミンやnPCRの低下があり，これによる血清K，Ca，補正Ca，および血清リンの低下が認められる．また，血清Mgにおいても高齢患者での低下が報告されている[1]．透析液組成は適応となる患者の割合ができるだけ最大となるように設計されてきた．しかし，高齢透析患者での血清電解質濃度の変化により，適正な透析という観点から透析液組成も再検討する必要性がでてきた．

K-5は透析液組成の中でも，Kをわが国で主流の透析剤に比べて0.3 mEq/L高い2.3 mEq/L，Mgを0.2 mEq/L高い1.2 mEq/L，Caを従来にない濃度の2.6 mEq/L，酢酸を約半分の4.2 mEq/Lとした透析液である．組成の有効性の評価には血清濃度の推奨値（目標値）を決めなければならない．これについては国内外の大規模研究やガイドラインが検討されたが，その多くが海外での諸条件（高体重，個人型透析，週中日の検査データ，多様な人種など）による解析であることから参考程度とし，主に2009年の日本透析医学会（JSDT）統計調査[1]，およびわが国のガイドラインを考慮して設定された．しかし，JSDTの調査は約10年前のデータであり，また，多くは観察研究であることから，目標値も暫定的なものとなったことは否めない．最終的に透析前の目標値は，4.0≤血清K濃度＜6.0 mmol/L，8.4≤血清総Ca（補正Ca濃度）＜10.0 mg/dL，1.13≤血清イオン化Ca濃度＜1.25 mmol/L，2.7≤血清Mg濃度＜3.0 mg/dL，17≤血漿重炭酸濃度＜21 mmol/L，7.32≤血漿pH＜7.40とした．透析後の目標値については，血清K濃度のみを設定し，3.5≤血清K濃度＜4.0 mmol/Lとした．

K-5の第Ⅲ相試験はK-4（キンダリー®AF4，扶桑工業株式会社）を対照に，2016年1月から2016年10月までの試験Iと2018年5月から2018年9月までの試験IIに分けて行われ，試験Iは128名，試験IIは55名の，K-4とK-5の4週間によるランダム化非盲検クロスオーバー試験である．K-5の安全性，有効性については試験Iまたは試験IIですでに報告されているが[2,3]，本稿は，この二つの試験を統合した183名について，有効性を再検討したものである．

エンドポイントは，

① K-5とK-4における血清K，Ca，Mg濃度と血漿pH，重炭酸濃度の透析前後の変化

② 各血清濃度の目標値とこの値未満と以上（異常値）の3層の分布割合の比較と，K-5における異常値の尤度（オッズ比）の比較

とした．また，サブグループ解析で血漿酢酸濃度，血漿インタクトPTH（iPTH）濃度を比較した．透析液組成（mEq/L）は，K-5が，Na：140，K：2.3，Ca：2.6，Mg：1.2，Cl：113.9，重炭酸：30，酢酸：4.2，glucose：150（mg/dL）である．また，K-4が，Na：140，K：2.0，Ca：2.75，Mg：1.0，Cl：112.25，重炭酸：27.5，酢酸：8，glucose：125（mg/dL）である．

以下に，K濃度，Ca濃度，Mg濃度，重炭酸と酢酸濃度を中心に述べる．

## 2　K濃度について

透析前血清K濃度（mmol/L）は，K-4で4.8±0.7，K-5で5.1±0.7と有意に上昇した．K-4，K-5ともに目

**表1　年齢層別による血清電解質，酸塩基バランス，栄養評価因子の比較**

| 年齢 | BMI (kg/m²) | 血清Alb (g/dL) | 血清K (mmol/L) | 血清総Ca (mg/dL) | 血清補正Ca (mg/dL) | 血清P (mg/dL) | nPCR (g/kg/day) | Kt/V | 血漿重炭酸 (mmol/L) | 血漿pH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ≥70歳 (n=5,784) | 20.7 (3.1) | 3.57 (0.39) | 4.86 (0.83) | 8.9 (0.8) | 9.31 (0.79) | 4.91 (1.29) | 0.85 (0.16) | 1.43 (0.29) | 21.0 (2.8) | 7.357 (0.047) |
| 60～69歳 (n=4,636) | 21.3 (3.3) | 3.72 (0.37) | 5.04 (0.80) | 9.1 (0.8) | 9.39 (0.82) | 5.32 (1.35) | 0.89 (0.17) | 1.45 (0.28) | 20.4 (2.9) | 7.351 (0.048) |
| ＜60歳 (n=4,712) | 21.9 (4.0) | 3.86 (0.36) | 5.10 (0.77) | 9.2 (0.8) | 9.37 (0.80) | 5.72 (1.44) | 0.92 (0.17) | 1.44 (0.31) | 20.1 (2.9) | 7.350 (0.048) |

単位：平均（SD）．BMI：体格指数，Alb：アルブミン，nPCR：標準化蛋白異化率，P：無機リン
文献24より引用改変．

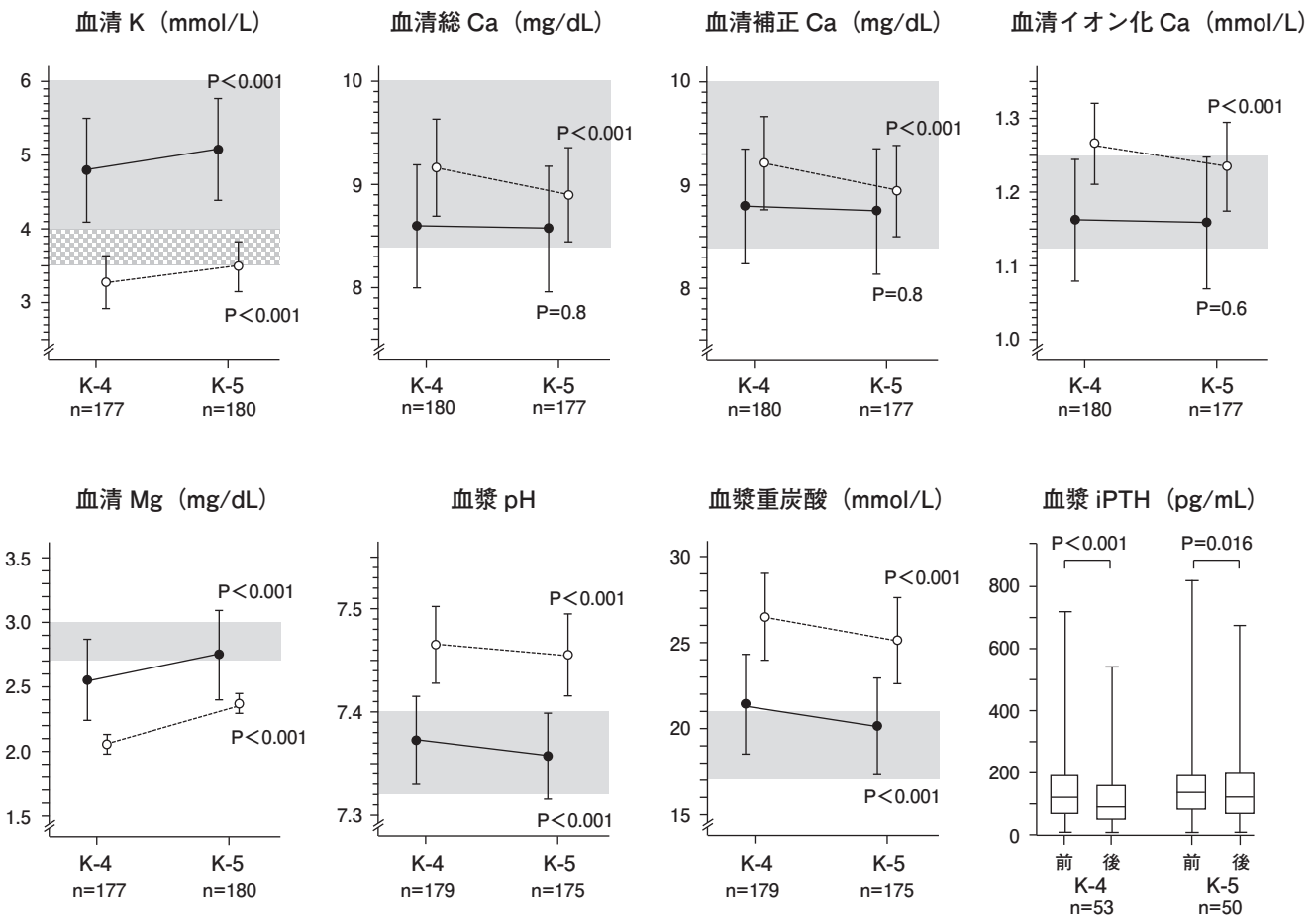



**図 1　K-4 と K-5 における透析前後の変化**

値は平均±SD または中央値（四分位）．●は透析前，○は透析後を示す．グレー部分は透析前の目標値範囲，網掛け部分は透析後の目標値範囲を示す．P 値は血清電解質，酸塩基パラメタは t-test（vs K-4），iPTH は Wilcoxon signed rank test を用いた．

標値内であった（図 1）．透析前の濃度層別割合分布では K-4 と K-5 の間で差が認められたが，6.0 mmol/L 以上と目標値 4.0～5.9 mmol/L の割合には差がなく（P＝0.1 および P＝0.5，$\chi^2$-test），4.0 mmol/L 未満の割合は K-5 で有意に低値であった（P＝0.024，$\chi^2$-test）（図 2）．K-5 による異常値オッズ比は，6.0 mmol/L 以上で 1.73 であったが有意ではなく，4.0 mmol/L 未満で 0.39 と有意に低下した（表 2）．

透析後血清 K 濃度（mmol/L）は K-4 で 3.3±0.4，K-5 で 3.5±0.3 と有意に上昇した．K-4 では平均値は目標値未満となったが，K-5 での平均値は目標値範囲内におさまった（図 1）．濃度層別分布割合では K-4 と K-5 で差が認められ，K-5 で 4.0 mmol/L 以上と 3.5～3.9 mmol/L で増加（P＝0.012 および P＜0.001，$\chi^2$-test），3.5 mmol/L 未満で低下した（P＜0.001，$\chi^2$-test）（図 2）．K-5 による異常値オッズ比は，4.0 mmol/L 以上で 3.46 と有意に増加，4.0 mmol/L 未満で 0.36 と有意に低下した（表 2）．

透析液 K 濃度を上昇させることによるリスクは高 K 血症である．今回の結果は，K-5 での分布割合と異常値オッズ比は有意ではなく，大きな問題はないと考えられた．欧州では高 K 血症の頻度が多いにもかかわらず，透析液 K 濃度は 3.0～4.0 mEq/L の使用が増加している[4]．これは高 K 血症よりも，低 K 血症による SCD（sudden cardiac death）や K 濃度勾配（透析液-血清 K 濃度較差）の増大よる不整脈などのリスクが注目されているからである[5]．とくに，透析後低 K 血症は重要であるとされ，J-DOPPS（Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study）で，透析後 K 濃度 3.0～3.5 mmol/L と比較して，3.0 mmol/L 未満の死亡リスクハザード比（HR）は調整モデルで 1.44［1.14～1.82］であり，透析前の低 K 血症も合併した場合にそのリスクは高いとされている[6]．

今回の研究では，透析後 K 濃度 3.5 mmol/L 未満の

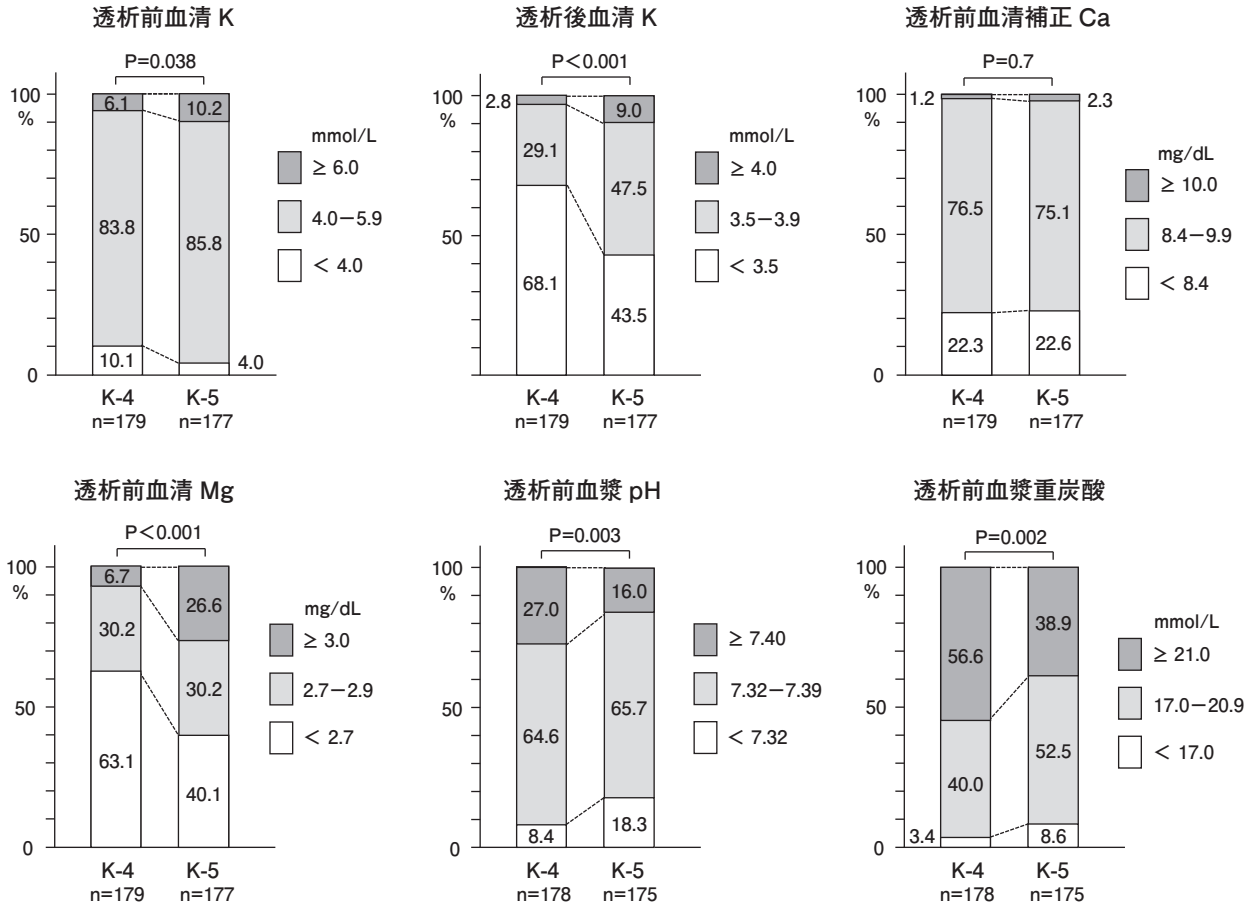



**図 2　K-4 と K-5 における血清値層別割合の比較**
P 値はすべて $\chi^2$-test.

**表 2　K-5 における異常値の割合とオッズ比**

| | 異常値 | 患者数（%） | | オッズ比（95% CI） |
|---|---|---|---|---|
| | | K-4 | K-5 | |
| 血清 K（透析前）（mmol/L） | ≥ 6.0 | 11（ 6.1） | 18（10.1） | 1.73（0.79-3.77） |
| | ＜4.0 | 18（10.1） | 7（ 4.0） | 0.39（0.21-0.74） |
| 血清 K（透析後）（mmol/L） | ≥ 4.0 | 5（ 2.8） | 16（ 9.0） | 3.46（1.24-9.66） |
| | ＜3.5 | 122（68.1） | 77（43.5） | 0.36（0.23-0.55） |
| 血清 Mg（mg/dL） | ≥ 3.0 | 12（ 6.7） | 47（26.6） | 5.03（2.56-9.87） |
| | ＜2.7 | 113（63.1） | 71（40.1） | 0.39（0.26-0.60） |
| 血漿 pH | ≥ 7.4 | 48（27.0） | 28（16.0） | 0.52（0.31-0.87） |
| | ＜7.32 | 15（ 8.4） | 32（18.3） | 2.43（1.27-4.67） |
| 血漿重炭酸（mmol/L） | ≥ 21.0 | 101（56.6） | 68（38.9） | 0.63（0.42-0.94） |
| | ＜17.0 | 6（ 3.4） | 15（ 8.6） | 2.69（1.02-7.10） |

CI：信頼区間

割合は，K-4 から K-5 で 68.1% から 43.5% に有意に低下したが，それでも高頻度である．この割合は 2008 年 JSDT 統計調査報告での 44.7% と大差ない．この当時の患者平均年齢は約 65 歳，70 歳以上の割合は約 40 % であり，今回の K-4 での 68.1% が示すように高齢化に伴い，その割合は増加している．透析液 K 濃度 2.3 mEq/L での高 K 血症の頻度は少なく，透析後 3.5 mEq/L 未満の頻度が多いことも考慮すると，透析液 K 濃度 2.5 mEq/L も今後，検討されるべきかもしれない．

## 3　Ca 濃度について

透析前総 Ca，補正 Ca 濃度およびイオン化 Ca 濃度は，K-4 と K-5 で有意差を認めなかった．K-4，K-5 と

表 3　透析液 Ca 濃度による Ca マスバランスの比較

| | 透析液 Ca（mEq/L） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1.5 | 2.0 | 2.5 | 2.75 | 3.0 | 3.5 |
| Hou[10] | −232 ± 40 | — | 216 ± 136 | — | — | 876 ± 92 |
| Karohl[11] | — | −578 ± 389 | −468 ± 563 | — | 46 ± 400 | 405 ± 413 |
| Basile[12] | — | — | 75 ± 122 | 182 ± 125 | 293 ± 228 | — |

単位，平均 ± SD（mg）

もに各平均値は目標値内であった（図 1）．濃度層別割合分布でも K-4 と K-5 で総 Ca，補正 Ca とイオン化 Ca には差を認めなかった（それぞれ，P = 0.5，P = 0.7 および P = 0.8，$\chi^2$-test）．補正 Ca の割合分布を図 2 に示す．

透析後総 Ca 濃度（mg/dL）は K-4 から K-5 への変更により，9.17 ± 0.48 から 8.90 ± 0.47，補正 Ca（mg/dL）は 9.21 ± 0.45 から 8.94 ± 0.45，イオン化 Ca（mmol/L）は 1.27 ± 0.06 から 1.24 ± 0.06 にそれぞれ有意に低下した（図 1）．iPTH の K-4 と K-5 での 4 週間の変化では（中央値［四分位］，pg/mL），K-4 は，129.5［81.3〜225.3］から 150.0［76.5〜216.8］と変化なく（P = 0.9，n = 62, Wilcoxon signed rank test），K-5 でも，134.5［80.0〜279.5］から 139.5［85.0〜250.3］と変化なかった（P = 0.9，n = 64，Wilcoxon signed rank test）．透析前後の変化では，K-4（n = 53）で 123.0［68.0〜199.0］から 88.0［48.0〜154.5］に有意に低下，K-5（n = 50）も 137.0［85.3〜192.3］から 119.0［66.0〜196.5］に有意に低下した（図 1）．

透析液 Ca 濃度と死亡リスクの関連では，DOPPS の報告では，透析液 Ca 濃度 1 mEq/L の上昇で全死亡相対リスクは 1.13 倍増加するとしている[7]．一方，低透析液 Ca 濃度もリスクであり，その一因としては心室性不整脈や SCD が考えられており，QTc（corrected QT interval）延長や QTc dispersion の増加は SCD を増加させる[8]．SCD 頻度は透析液 Ca 濃度 2.5 mEq/L 未満で 2 倍の上昇，血清補正 Ca 1 mg/dL の増加で 1.1 倍の上昇，血清−透析液 Ca 濃度勾配の 1 mEq/L の増加で 1.4 倍上昇するとされ，血清補正 Ca 濃度の高い患者での低 Ca 濃度透析液の使用の危険性が示唆されている[9]．

透析液 Ca 濃度の選択には Ca マスバランスが最も重要である．慢性的な正の Ca バランスは異所性石灰化や低回転骨の原因となり，大きな負の Ca バランスは骨粗しょう症や骨折増加の原因となるため，そのバランスはニュートラル近くとすることが必要である．Ca バランスを調整する主たる因子は透析液 Ca 濃度であるが，PTH，CKD-MBD 関連薬や除水量にも影響を受け複雑である．Ca バランスには二つの考え方があり，一つは 1 透析当たりのバランスであり，もう一つは週当たりの総バランスである．透析液 Ca 濃度別の 1 透析当たりの Ca バランスの比較を表 3 に示す．透析前の総 Ca 濃度とイオン化 Ca 濃度，および除水量が統一されていないので差はあるが，平均すると透析液 Ca 濃度 2.5 mEq/L 未満では負，以上では正となっている．週当たりの Ca バランスでは，Gotch らはニュートラルになるための透析液 Ca 濃度は 2.5 mEq/L より低く，平均で 2.0〜2.2 mEq/L 付近であるとしている[13]．

Ca バランスのもう一つの問題として，日本人での低体格，低 Ca 摂取量がある．日本人は欧米人に比べて Ca 摂取量は低く，とくに透析患者では 6〜8 mg/kg/day とされる．伊達らの 33 名での報告では，わが国の透析患者の 1 日の Ca 摂取量を 400 mg，吸収率を 20% として，週当たりの Ca 吸収量は 560 mg，Ca バランスをニュートラルにする 1 透析当たりの Ca 除去量は 190 mg であり，このための透析液 Ca 濃度は 2.5 mEq/L であるとした[14]．Ca バランスを負にするか正にするか，1 透析当たりか週当たりで考えるかは一定した見解がないが，1 透析当たりの Ca バランスの大きな正は回避し，週当たりのバランスをニュートラル近くにすること，その上で薬剤等により患者個々で対応することが重要である．

K-5 の Ca 濃度は，2.5 と 2.75 mEq/L の中間の 2.6 mEq/L としたものであるが，透析後の変化で総 Ca，補正 Ca，イオン化 Ca 濃度は K-5 で低下しており，同一患者で透析前イオン化 Ca 濃度と除水量に変化がないという条件で低下していること，および iPTH が 4 週間で変化なく，透析前後で低下していることから，Ca バランスは若干の正で 2.75 mEq/L よりは負であることが推測される．表 1 にも示したが，高齢患者の

血清 Ca 濃度は低下傾向にあり，2.6 mEq/L は至適濃度と考えられるが，K-5 における Ca バランス研究と長期間における iPTH の観察が必要である．

## 4　Mg 濃度について

透析前 Mg 濃度（mg/dL）は，K-4 で 2.55±0.32，K-5 で 2.74±0.35 と有意に上昇した．K-5 で平均値は目標値内であった（図 1）．透析前の濃度層別割合分布では K-4 と K-5 の間で差が認められたが，目標値 2.7〜2.9 mg/dL の割合には差がなく（P＝0.5，$\chi^2$-test），3.0 mg/dL 以上は K-5 で有意に高値であり（P＜0.001，$\chi^2$-test），2.7 mg/dL 未満で有意に低値であった（P＜0.001，$\chi^2$-test）（図 2）．K-5 による異常値オッズ比は，3.0 mg/dL 以上で 5.03，2.7 mg/dL 未満で 0.39 と有意であった（表 2）．透析後 Mg 濃度は，K-4 で 2.08±0.15，K-5 で 2.37±0.16 と有意に上昇した（図 1）．

血清 Mg 濃度と死亡リスクの関係で，Ishimura らは，血清 Mg 濃度が 2.77 mg/dL 以上で死亡率は低く，血清 Mg 濃度の 1 mg/dL の上昇で死亡率は 0.485 倍低下するとした[15]．Sakaguchi らは，JSDT レジストリー約 14 万人での観察研究で，血清 Mg 濃度と心血管死亡率および全死亡の間に U 字型の関係があり，血清 Mg 濃度が 2.7 mg/dL 未満および 3.1 mg/dL 以上で死亡率が高値であるとし，高 Mg 血症よりも低 Mg 血症でその影響は大きいとした[16]．

高血清 Mg の低リスクには石灰化抑制作用が関係するとされ，Mg 製剤を投与された患者で，血清 Mg 濃度の増加に伴う冠動脈石灰化スコア進行の遅延や頸動脈内膜中膜厚の改善が報告されている[17]．また，Mg は Ca 受容体も活性化するため，PTH や骨代謝マーカーにも影響し，血清 Mg 濃度と iPTH の間には逆相関があることが報告されている[18]．

今回の研究では，死亡リスクなどの観点から高い血清 Mg に優位性があること，また高齢患者での低 Mg 血症傾向を考慮して，透析液 Mg 濃度は 1.0 mEq/L では 2.61±052 mg/dL と低値であり[16]，1.5 mEq/L では 3.15±0.64 mg/dL と高値が報告されていることから[19]，中間値である 1.2 mEq/L とした．透析液 Mg 濃度の決定には透析中における Mg バランスが必要であるが，この研究は皆無である．しかし，血清 Mg 分画，とくに透析前後のイオン化 Mg と総 Mg 濃度には相関があるということからある程度推測可能であり，実際に，極端な低アルブミン血症やクエン酸含有重炭酸透析液使用下でない限り，Mg バランスについては透析液と血清の Mg 濃度などから推測されている．

バランスシミュレーションは透析液と血清の透析性 Mg（イオン化 Mg，複合型 Mg）の濃度較差により決まるが，血清濃度は必ず血漿水濃度に換算後，Donnan 補正しなければならない．この補正関係は複雑であるので簡単に述べると，血清のイオン化 Mg を 68%，複合型 Mg を 16%，透析液のイオン化 Mg を 92%，および複合型 Mg を 8% とすると，透析液 Mg 濃度 1.0 mEq/L のイオン化 Mg 濃度は 0.86 mEq/L であり，透析患者の透析前のイオン化 Mg 濃度の平均値 1.08 mEq/L からすると必ずイオン化 Mg は大きな負バランスとなる．

同様に複合型 Mg 濃度も血清のほうが高く大きな負バランスとなる．いま，血清 Mg 濃度を 2.60 mg/dL とすると，血清と透析液の濃度較差は透析液 1.0 mEq/L のとき 0.98 mg/dL の負，1.5 mEq/L のとき 0.89 mg/dL の負と計算される．いま，血清 Mg 濃度目標値を 2.6 から 3.0 mg/dL の中間である 2.80 mg/dL，濃度較差を単純に透析液 1.0 と 1.5 mEq/L の中間である 0.94 mg/dL とした場合，透析液 Mg 濃度は 1.17 mEq/L と計算される[3]．今回の K-5 では透析液 Mg 濃度は 1.2 mEq/L としたが，透析前値は 2.75±0.36 mg/dL であり，シミュレーションよりは若干低値となった．

K-5 では Mg 濃度 1.0 mEq/L での負バランスは軽減され，また，目標値である血清 Mg 濃度 2.7 mg/dL 以上を達成している．しかし，K-5 の血清 Mg 濃度の分布では，2.7 mg/dL 未満は 40.1%，3.0 mg/dL 以上は 26.6% 存在し，最低値は 1.9 mg/dL，最高値は 3.7 mg/dL である．また，年齢層別でみると，70 歳以上では K-4 で 2.50±0.31 mg/dL，K-5 で 2.69±0.33 mg/dL，70 歳未満では K-4 で 2.56±0.32 mg/dL，K-5 で 2.76±0.36 mg/dL であり，高齢患者での低 Mg 血症の是正が十分でないことが示唆される．今後，Mg バランス測定による検討が必要であると考える．

## 5　重炭酸濃度と pH について

透析前重炭酸濃度（mmol/L）は，K-4 で 21.9±2.9，K-5 で 20.4±2.7 と有意に低下した．K-5 で平均値は目標値内であった（図 1）．透析前の濃度層別割合分布では K-4 と K-5 の間で差が認められ，21 mmol/L 以上

ではK-5で有意に低値（P＝0.001，$\chi^2$-test），目標値17.0～20.9 mmol/LはK-5で有意に増加（P＝0.017，$\chi^2$-test），17 mmol/L未満ではK-5で有意に増加した（P＝0.039，$\chi^2$-test）（図2）．K-5による異常値オッズ比は，21 mmol/L以上で0.63と有意に低下，17 mmol/L未満で2.69と有意に上昇した（表2）．透析前pHはK-4で7.373±0.044，K-5で7.356±0.042と有意に低下した．K-4，K-5ともに平均値は目標値内であった（図1）．濃度層別分布割合ではK-4とK-5で差が認められ，7.4以上ではK-5で低下（P＝0.012，$\chi^2$-test），目標値7.32～7.39はK-4とK-5に差はなく（P＝0.8，$\chi^2$-test），7.32未満ではK-5で有意に増加した（P＝0.006，$\chi^2$-test）（図2）．K-5による異常値オッズ比は，7.4以上で0.52と有意に低下，7.32未満で2.43と有意に上昇した（表2）．透析後重炭酸濃度（mmol/L）は，K-4で26.5±2.5，K-5で25.4±2.5と有意に低下し，透析後pHはK-4で7.465±0.038，K-5で7.455±0.040と有意に低下した（図1）．

重炭酸濃度の目標値については多くの観察研究がある．1990年の米国NMC（Nationnal Medical Care）の研究では，血清重炭酸濃度と死亡リスクはU字関係があり，17.5～25 mmol/Lの間で最も死亡リスクが低いことが示された[20]．2003年のK/DOQI（Kidney Diseases Outcome Quality Initiative）ガイドラインでは，アシドーシスによる蛋白や骨代謝異常の観点から血清重炭酸濃度は22 mmol/L以上が推奨され[21]，2004年DOPPSでは，血清重炭酸濃度と調整後死亡リスクは17～21 mmol/Lが最も死亡リスクが低いことが示された[22]．2013年のDaVita施設の研究では17～27 mmol/Lで死亡リスクの低下が報告された[23]．

これらの研究からは，至適重炭酸濃度の一定した見解はなく，とくに，上限値として22 mmol/L未満か以上かで矛盾した結果となっている．これは交絡因子の問題や調整しきれていない残余交絡の問題がある可能性があるが，もう一つは重炭酸中心の酸塩基の考え方には限界があることである．重炭酸による酸塩基是正の評価では，血中の$H^+$濃度の変化はまったく反映されず，重炭酸濃度が正常であっても呼吸性のアシドーシスまたはアルカローシスにより，みかけ上のみ正常化している可能性があり，これらによるリスクは調整することができない．このことについては，筆者らはJSDTレジストリーのデータによる解析で，pHが重炭酸濃度よりも死亡リスクと関連し，交絡因子の影響を受けにくいことを示している[24]．

今回の研究では，重炭酸濃度の目標値はDOPPSの研究が多くの国で採用されていることから上限値を22 mmol/Lとし，下限値については，筆者らの過去の研究では18 mmol/L，第III相試験では20 mmol/Lとしたが，今回の研究では最近のデータを参考として再度18 mmol/Lに戻している．

pHの目標値については筆者らの研究から7.32～7.40とした[24]．また，重炭酸濃度については，わが国での測定は総$CO_2$濃度による週中日の測定ではなく，血液ガス分析による週初めの測定であることから，目標濃度18～22 mmol/Lはわが国では17～21 mmol/Lとなる．わが国の2008年JSDT調査での透析前血漿重炭酸濃度20.6±3.0 mmol/Lはこの範囲に入っている．今回の研究では，K-5の平均値は20.4±2.7 mmol/Lであり，重炭酸21 mmol/L以上の割合は減少，目標値の割合は増加していることから目標を達成していると考える．重炭酸17 mmol/L未満の患者は8.6% 存在するが今後の課題である．

わが国で主に使用されている透析液は海外に比べて低重炭酸濃度（25～30 mEq/L），高酢酸濃度（8～10 mEq/L）が主流である．年齢層別の血漿pHおよび重炭酸濃度と透析条件，栄養評価因子の比較では，70歳以上では60歳未満と比較して，透析条件（透析液アルカリ剤濃度とKt/V）は同じであっても，血漿重炭酸は21.0±2.8 mmol/Lと60歳未満より1 mmol/L程度高値となっている．これは，70歳以上での低体重，低アルブミンや低nPCRに示される低栄養状態が関係していることが推測される（表1）．

現在，使用されている透析液アルカリ剤濃度では，高齢者の多くが今回の研究の目標値からは酸塩基は過是正となる可能性がある．過是正を避けるには，透析液総アルカリ剤濃度を下げる必要があるが，これまでは重炭酸と酢酸は同等の能力をもち，重炭酸と酢酸どちらで調整されても同じと考えられてきた．しかし，われわれも参加した最近の国際的研究では，酢酸は重炭酸に等価に代謝されるが，重炭酸と酢酸でその酸塩基是正効果には差があり，酢酸が大きな役割をもつことが指摘されている[25～27]．これらの研究から，わが国のCDDSを考慮して，透析液重炭酸濃度は30 mEq/Lと従来の透析液と同程度としたものであるが，透析液

表 4　K-4 と K-5 における血漿酢酸濃度に関連する因子の単変量および多変量解析

| | K-4（n＝65） | | | | K-5（n＝65） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | P | β | P | r | P | β | P |
| 性（男） | 0.363 | 0.003 | 0.130 | 0.2 | 0.380 | 0.002 | 0.171 | 0.1 |
| 年齢（歳） | 0.288 | 0.020 | 0.218 | 0.052 | 0.259 | 0.037 | 0.167 | 0.1 |
| 透析期間（年） | 0.297 | 0.016 | 0.240 | 0.029 | 0.160 | 0.2 | 0.089 | 0.4 |
| 体重（kg） | −0.507 | ＜0.001 | −0.338 | 0.011 | −0.496 | ＜0.001 | −0.345 | 0.013 |

r：相関係数，β：標準化偏回帰係数

酢酸濃度は 4.2 mEq/L と半減させ，透析前重炭酸濃度の低い症例には重炭酸による酸塩基是正が効果的に作用するように，透析前重炭酸濃度が高い症例には酢酸による酸塩基是正効果を低減させるように，重炭酸濃度を高めに酢酸濃度を低めにしたものである．

今回の研究では，K-4 で重炭酸濃度 21 mmol/L 以上の患者の平均は 23.9 ± 1.9 mmol/L であったが，K-5 により 20.7 ± 3.0 mmol/L と有意に低下し（P＜0.001，t-test，n＝99），K-4 で 17 mmol/L 未満の患者の 15.6 ± 1.1 mmol/L は K-5 で 18.6 ± 2.3 mmol/L と有意に上昇し（P＝0.013，t-test，n＝7），透析液重炭酸濃度の調整だけでは得られない効果がでている．

透析中の血漿酢酸濃度については，2 時間値と 4 時間値で K-4 と K-5 の間に有意な差を認め，4 時間の K-4 の平均酢酸濃度（最小値–最大値）は 0.87 ± 0.29（0.34 − 1.63）mmol/L，K-5 で は 0.44 ± 0.14（0.16 − 0.84）mmol/L であり，米国での酢酸 4 mEq/L と 8 mEq/L での研究と比較して高値であった[28]．これは酢酸の代謝が体格（筋量）に影響されることが原因と考えられる．表 4 に K-4 と K-5 での透析後の酢酸濃度に影響する因子の単変量および多変量解析の結果を示す．単変量解析では性（男），年齢，透析期間に正の相関，体重に負の相関が認められたが，多変量解析では K-4 と K-5 に体重が共通の負の因子であった．今回の研究でも，血漿酢酸濃度と体重は逆相関があり，K-4 と K-5 で体重が低い患者で血清濃度が高い傾向が示された（図 3）．

透析患者における酢酸の代謝速度は 3 mmol/hr/kg 程度であり[29]，通常の場合，従来の透析液 8 mEq/L でも酢酸不耐症などの問題はないが[30]，循環不全や加齢による代謝能力の低下には注意が必要である．血漿酢酸濃度は K-4 で 1.6 mmol/L を超えることがあったが，K-5 ではすべての症例で 1 mmol/L 未満であり，酢酸による影響は低減することが示唆された．

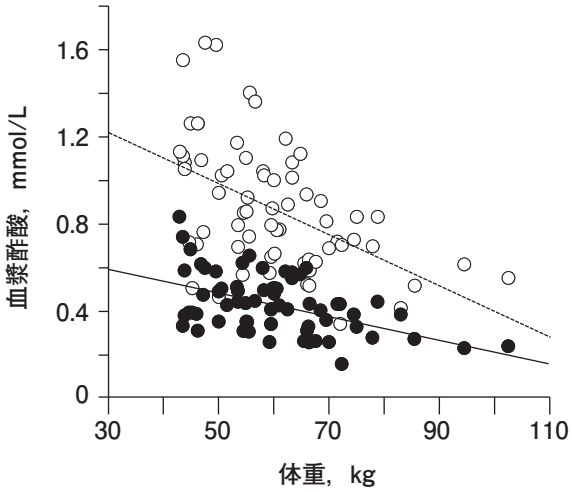



図 3　K-4 と K-5 における体重と血漿酢酸濃度の相関
○は K-4，●は K-5 を示す．回帰式は y＝1.568 − 0.0117x（K-4，r＝ − 0.507，p＜ 0.001，n＝65）；y＝0.758 − 0.0054x（K-5，r＝ − 0.496，P＜0.001，n＝65）．

酢酸の影響については，過敏症（hypersensitivity）のあることが報告されている．これは酢酸透析液の時代から症例報告があり，発症時期や透析中の時間帯は一定でなく，主たる症状は，瘙痒症，呼吸困難，発熱，低血圧などのアレルギー反応であるとされる．最近の 3〜8 mEq/L の酢酸を含む重炭酸透析液でもいくつかの症例報告があり，好酸球数，血清 IgE，サイトカイン濃度，CRP や薬物誘発性リンパ球刺激試験など，その原因が調べられているが一定した見解はない．広義に酢酸不耐症とされることもあるが，われわれが知る限り，わが国を含む世界での報告は十数例のみであり非常にまれであると考える．また，血漿酢酸濃度が低値であっても過敏症の発症が濃度依存的であるかどうか不明であり，K-5 の 4.2 mEq/L でも発症する可能性は否定できず，今後の研究課題である．

## おわりに

K-5 についてその概要を述べてきた．新しい透析液の構想は約 10 年前より開始され，筆者らはアドバイ

ザリーボードのメンバーとしてその設計・開発にかかわってきた．中心的課題としては，先に述べたようにK，Ca，Mgと酢酸濃度の見直しであり，この方面のエキスパートの人々にも意見を求めた．酢酸については，当時，低濃度であっても透析中の愁訴が問題となっており，クエン酸含有重炭酸透析液やacetate free biofiltrationで改善されていることから，海外で主に使用されている3〜4 mEq/Lの濃度が検討された．しかし，開発の途中で酢酸による酸塩基是正効果が見直され，酢酸の問題としては，愁訴の低減と同時に酸塩基の問題として取り組むこととなった．

K-5の組成は患者高齢化を見据えたものであったが，CDDSという条件を満たすには限界があり，また，わが国では必須であるドライケミカル化も製剤上の問題から組成に少なからず影響した．K-5の組成は長時間透析やオンラインHDFなどの高効率透析にも適応になる可能性があり，これは今後の課題と考えている．

利益相反：前田兼徳は扶桑薬品工業株式会社より講演料を受領している．他の著者に申告すべき利益相反はない．

## 文　献


1） 中井　滋，井関邦敏，伊丹儀友，他：わが国の慢性透析療法の現況（2009年12月31日現在）．透析会誌　2010；44：1-36.

2） 前田兼徳，山川智之，熊川健二郎，他：慢性腎不全患者を対象としたK-LA5の実薬対照無作為化比較試験―K-LA5-001試験（第III相）―．新薬と臨牀　2020；69：1398-1439.

3） 山川智之，前田兼徳，熊川健二郎，他：K-LA5の実薬対照無作為化クロスオーバー比較試験―K-LA5-002試験（第III相）―．新薬と臨牀　2021；70：2-42.

4） Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al. : Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis : Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study（DOPPS）. Am J Kidney Dis 2017; 69 : 266-277.

5） Brunelli SM, Spiegel DM, Du Mond C, et al. : Serum-to-dialysate potassium gradient and its association with short-term outcomes in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2018; 33 : 1207-1214.

6） Ohnishi T, Kimachi M, Fukuma S, et al. : Postdialysis Hypokalemia and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14 : 873-881.

7） Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. : Predictors and consequences of altered mineral metabolism : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 2005; 67 : 1179-1187.

8） Genovesi S, Rossi E, Nava M, et al. : A case series of chronic haemodialysis patients : mortality, sudden death, and QT interval. Europace 2013; 15 : 1025-1033.

9） Pun PH, Horton JR, Middleton JP : Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8 : 797-803.

10） Hou SH, Zhao J, Ellman CF, et al. : Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. Am J Kidney Dis 1991; 18 : 217-224.

11） Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, et al. : Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2010; 25 : 1244-1251.

12） Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. : Effect of dialysate calcium concentrations on parathyroid hormone and calcium balance during a single dialysis session using bicarbonate hemodialysis : a crossover clinical trial. Am J Kidney Dis 2012; 59 : 92-101.

13） Gotch FA : Pro/Con debate: the calculation on calcium balance in dialysis lowers the dialysate calcium concentrations（pro part）. Nephrol Dial Transplant 2009; 24 : 2994-2996.

14） 伊達敏行：透析液の種類と選択―私の選択―．透析フロンティア　2005；15：5-7.

15） Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, et al. : Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. Magnes Res 2007; 20 : 237-244.

16） Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. : Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. Kidney Int 2014; 85 : 174-181.

17） Turgut F, Kanbay M, Metin MR, et al. : Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. Int Urol Nephrol 2008; 40 : 1075-1082.

18） Ohya M, Negi S, Sakaguchi T, et al. : Significance of serum magnesium as an independent correlative factor on the parathyroid hormone level in uremic patients. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 : 3873-3878.

19） 橋本寛文，筒井信博，今川章夫：透析液マグネシウム濃度の再検討．透析会誌　1985；18：315-318.

20） Lowrie EG, Lew NL : Death risk in hemodialysis patients : the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990; 15 : 458-482.

21） National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney

disease. Am J Kidney Dis 2003; 42 : S1–201.
22） Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. : Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study（DOPPS）. Am J Kidney Dis 2004; 44 : 661–671.
23） Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. : Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis : relationship with all-cause and cause-specific mortality. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8 : 254–264.
24） Yamamoto T, Shoji S, Yamakawa T, et al. : Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis 2015; 66 : 469–478.
25） Sargent JA, Marano M, Marano S, et al. : Changing dialysate composition to optimize acid-base therapy. Semin Dial 2019; 32 : 248–254.
26） Gennari FJ, Sargent JA : Acetate metabolism, organic acid production, and the independent effects of bicarbonate and acetate as alkalinizing agents in dialysis bath solutions. Semin Dial 2019; 32 : 274–275.
27） Sargent JA, Yamamoto T, Yamakawa T, et al. : Hemodialysis using a low bicarbonate dialysis bath: Implications for acid-base homeostasis. Semin Dial 2020; 33 : 402–409.
28） Smith WB, Gibson S, Newman GE, et al. : The dynamics of the metabolism of acetate and bicarbonate associated with use of hemodialysates in the ABChD trial : a phase IV, prospective, single center, single blind, randomized, cross-over, two week investigation. BMC Nephrol 2017; 18 : 273.
29） Tolchin N, Roberts JL, Hayashi J, et al. : Metabolic consequences of high mass-transfer hemodialysis. Kidney Int 1977; 11 : 366–378.
30） 小北克也，山本忠司，山川智之：重炭酸透析における症候性低血圧症と酢酸不耐症について．透析会誌 2016；49：483–491.

臨床と研究 〈原著論文〉

# エボカルセト投与プロトコール作成ならびにシナカルセト塩酸塩からの臨床的切替え換算比の検討

伊藤明人*1,2　阿部貴弥*1　石井修平*3　久野瑞貴*4　石川健太*1　松浦朋彦*1
杉村　淳*1　氏家　隆*2　小原　航*1

*1 岩手医科大学泌尿器科学講座　*2 岩手県立大船渡病院泌尿器科　*3 岩手県立釜石病院泌尿器科
*4 秋田県厚生農業協同組合連合会能代厚生医療センター泌尿器科

key words：血液透析，CKD-MBD，カルシウム受容体作動薬，エボカルセト

## 要　旨

シナカルセト塩酸塩からエボカルセト錠への切り替えに関しては，第 II 相二重盲検用量反応試験において，エボカルセトを 1 にした場合の切替え換算比は 12.5 とされている．今回，3 施設共同観察研究を行ううえでエボカルセト投与プロトコールを作成し，シナカルセトからエボカルセトへの臨床的切替え換算比を検証した．対象は 32 症例，切り替え前のシナカルセト平均投与量は 28.9±13.9 mg/日であった．12 カ月後のエボカルセト内服平均量が 2.3±1.0 mg/日で，本研究におけるシナカルセト-エボカルセト切替え換算比はエボカルセト 1 に対してシナカルセト 12.5 であった．i-PTH 値は切り替え時の管理目標値達成率は 22/32（69％）であったが，12 カ月後には 20/23（87％）まで改善した．補正カルシウム（cCa）値は経過中管理目標値下限（＜8.4 mg/dL）を示したのが 18 例，エボカルセトの添付文書上休薬の目安（＜7.5 mg/dL）が 3 例であった．投与プロトコールに準じて 2 例がエボカルセトを中止し，1 例は VitD 製剤の開始・増量で対応した．経過中，テタニーなどの症候性低カルシウム血症を発症した患者はいなかった．エボカルセト投与プロトコールを作成することにより，複数の施設で画一的な基準で，かつ安全な二次性副甲状腺機能亢進症管理が可能となると示唆された．

## 緒　言

従来の二次性副甲状腺機能亢進症（secondary hyperparathyroidism; SHPT）は活性型ビタミン $D_3$（VitD）パルス療法，副甲状腺摘除術が主体であったが，2008 年に上市されたカルシウム受容体作動薬（calcimimetics）であるシナカルセト塩酸塩（以後，シナカルセトと略す）は，血中の副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone; PTH），カルシウム（Ca），リン（P）に対する強力な低下作用を有し，SHPT 治療に変革をもたらした[1~3]．一方で，シナカルセトは嘔気・嘔吐などの消化器症状の副作用が報告され，透析患者は飲水量の制限から経口剤が飲みづらいため，服薬アドヒアランスを遵守できず，十分量投与できない患者も存在していた[4~6]．

2017 年に世界初の静注 calcimimetics であるエテルカルセチド塩酸塩（以下，エテルカルセチドと略す）が上市された．透析患者の服薬の負担を軽減するなど注射剤の特性を生かした SHPT 管理が可能になり，Block らの報告[7]では，シナカルセトと比較してエテルカルセチドは優位に PTH を 50％ 以上減少させたと報告している．筆者らも 22 名の維持透析患者を対象にシナカルセトからエテルカルセチドへ切り替え，開始 28 週間後の有意な血清 intact-PTH（intact parathyroid hormone; i-PTH）値の低下（p＝0.0238）を認め，また複数の施設で画一的な基準で，かつ安全な SHPT 管理が可能となるようにエテルカルセチド投与プロトコールを作成し報告した[8]．

さらにシナカルセトの後継薬として 2018 年にエボカルセト錠（以下，エボカルセトと略す）が上市となった．エボカルセトはシナカルセトと比較して約 4 倍

Protocol for evocalcet treatment and clinical switching conversion ratio from cinacalcet hydrochloride
Akito Ito, Takaya Abe, Shuhei Ishii, Mizuki Hisano, Kenta Ishikawa, Tomohiko Matsuura, Jun Sugimura, Takashi Ujiie, Wataru Obara

の生物学的利用能を持ち，透析患者の経口投与量の1/10以下の少量ですみ，かつ速やかに吸収され，消化管内のカルシウム受容体に対する刺激がシナカルセトと比較して短いため消化器症状が少ないとされる[9,10]．

シナカルセトからエボカルセトへの切り替えに関しては，血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第II相二重盲検用量反応試験において，シナカルセト25 mgがエボカルセト2 mgに相当すると報告され，エボカルセトを1にした場合の切替え換算比は12.5とされている．その後，「血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第III相ランダム化二重盲検比較試験」，「血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第III相長期投与試験」が報告されているが，具体的な切り替え換算比に関する検討はされていない．

今回，岩手県立大船渡病院，岩手県立釜石病院，秋田県厚生農業協同組合連合会能代厚生医療センターの3施設共同観察研究において，シナカルセトからエボカルセトへ切り替えた際に複数の施設で画一的な基準で，かつ安全なSHPT管理が可能となるようにエボカルセト投与プロトコールを作成し，治療効果ならびに臨床的切替え換算比を検証した．

## 1　対象・方法

### 1-1　対　象

本研究は岩手県立大船渡病院，岩手県立釜石病院，秋田県厚生農業協同組合連合会能代厚生医療センターの3施設，いずれも倫理委員会へ申請し承認の下で実施した（承認番号　岩手県立大船渡病院：R1-第8号，岩手県立釜石病院：2019-04，秋田県厚生農業協同組合連合会能代厚生医療センター：第43号）．

### 1-2　エボカルセト投与プロトコール

本研究に際してエボカルセト投与プロトコールを作成した（表1）．各施設で3カ月以上外来血液透析を受け，すでにSHPTに対してシナカルセトを内服している患者で，本研究について承諾が得られた32名を対象とした．切り替え前のシナカルセト用量に関係なく全例エボカルセト1 mgに切り替えた．

血清P値のコントロール（3.5～6.0 mg/dL）を第一目標とし，エボカルセトの増減は1.0 mgずつとした．またVitDの開始および増減に関しては，新たにVitDを開始する場合はマキサカルシトール静注2.5 μg×3回/週から開始した．また増減に関しては，マキサカルシトール静注の場合1回量を2.5 μgずつ増減し，カルシトリオール内服の場合1回量を0.5 μgずつ増減，アルファカルシドール内服の場合1回量を0.25 μgずつ増減した．各施設はこれに準じる形で増減量，休薬を行った．血清カルシウムの補正値（cCa）は，血清アルブミン値が4.0 g/dL未満の場合にPayneの式により算出し，cCaが低下した場合は血清i-PTH値に応じてVitDの開始，増量で対応した．

**表1　エボカルセト投与プロトコール**

| |
|---|
| 増量判定基準 |
| 1）　同じ用量を4週間以上維持している |
| かつ |
| 2）　血清i-PTH濃度＞240 pg/mL，かつcCa濃度≧8.4 mg/dL |
| |
| 減量判定基準 |
| 1）血清i-PTH濃度＜60 pg/mLに低下した場合 |
| あるいは |
| 2）　透析前cCa＜8.4 mg/dL |
| ただし，血清i-PTH濃度＞240 pg/mLの場合，VitDの開始 or 増量 |
| |
| 休薬判定基準 |
| 1）　透析前cCa濃度＜7.5 mg/dLの場合 |
| あるいは |
| 2）　透析前cCa＜8.4 mg/dL，かつ投与量1 mg/日の場合 |
| ただし，血清i-PTH濃度＞240 pg/mLの場合，VitDの開始 or 増量 |

注1）　血清リン値のコントロールを第一とする
注2）　Ca値はPayneの式を用いてAlb値で補正する（cCa）
注3）　1 mgから開始して投与の増減は1 mgずつとする

① 増量判定基準
- 同じ用量を 4 週間以上維持している
  かつ
- 血清 i-PTH 濃度≧240 pg/mL，かつ cCa 濃度≧8.4 mg/dL

② 減量判定基準
- 血清 i-PTH 濃度＜60 pg/mL に低下した場合
  あるいは
- 透析前 cCa＜8.4 mg/dL
  ただし，血清 i-PTH 濃度≧240 pg/mL の場合は VitD の開始あるいは増量を検討する．

③ 休薬判定基準
- 透析前 cCa 濃度＜7.5 mg/dL の場合
  あるいは
- 透析前 cCa 濃度＜8.4 mg/dL，かつ投与量 1 mg/日の場合
  ただし，血清 i-PTH 濃度かつ 240 pg/mL の場合，VitD の開始あるいは増量を検討する．

### 1-3 方　法

評価項目として，開始前，開始時，および開始後 12 カ月間における血清 i-PTH 値および cCa 値の変化，開始 3 カ月，6 カ月，12 カ月時点のエボカルセト投与量および VitD 投与量について検討した．また「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」[11]における i-PTH の管理目標値（60～240 pg/mL）に管理された患者数についても検討した．VitD 製剤に関しては，OPTIMA Study[12]，安藤らの報告[13]からカルシトリオールの力価を 1 とした場合，アルファカルシドールを 2，マキサカルシトリオールを 7 で換算し，マキサカルシトリオールの週当たりの投与量で算出した．

検査値の変化はウィルコクソンの符号付き順位検定（対応のある 2 群間のノンパラ検定）を用いて行い，$P<0.05$ を有意水準とし，検査結果の表記は平均値±SD とした．

## 2 結　果

### 2-1 対象患者背景

対象患者の性別は男性 23 名，女性 9 名で，平均年齢 66.9±9.9 歳であった（表 2）．原疾患は糖尿病性腎症 17 例，慢性糸球体腎炎 6 例，腎硬化症 1 例，その他・不明 8 例であり，平均透析歴は 12.9±4.6 年であった．観察期間開始時の平均 Dry Weight は 60.4±10.4 kg，平均透析時間は 244.7±23.6 分，平均血液流量は 246.3±36.3 ml/分であった．透析液 Ca 濃度の割合は 3.0 mEq/L の透析液使用が 25 名，2.5 mEq/L の透析液使用が 7 名であった．

**表 2　対象患者背景**

| | |
|---|---|
| 患者数（人） | 32 |
| 性別 M/F（人） | 23/9 |
| 年齢（歳） | 66.9±9.9 |
| 平均透析歴（年） | 12.9±4.6 |
| 平均 DW（kg） | 60.4±10.4 |
| 平均透析時間（分） | 244.7±23.6 |
| 平均血液流量（mL/分） | 246.3±36.3 |
| 原疾患（人） | |
| 糖尿病性腎症（DN） | 17 |
| 慢性糸球体腎炎（CGN） | 6 |
| 腎硬化症 | 1 |
| その他，不明 | 8 |
| 平均シナカルセト内服量（mg/day） | 28.9±13.9 |
| 開始時ビタミン $D_3$ 製剤（人） | |
| マキサカルシトール 5.0 μg/週 | 1 |
| マキサカルシトール 7.5 μg/週 | 2 |
| マキサカルシトール 10.0 μg/週 | 2 |
| カルシトリオール 1.75 μ/週 | 7 |
| カルシトリオール 3.5 μ/週 | 1 |
| アルファカルシドール 3.5 μ/週 | 1 |
| 投薬なし | 18 |

### 2-2 血清値の推移

① 血清 i-PTH 値（図 1）

開始時の血清 i-PTH 値は 188.2 pg/mL であり，エボカルセトへ変更 1 カ月後には 243.5 pg/mL と増悪した．その後用量調整を行い，2 カ月後には 215.6 pg/mL と管理目標値（60～240 pg/mL）内となり，その後も管理目標値内で管理可能であった．切り替え時の管理目標値達成率は 22/32（69%）であったが，12 カ月後には 20/23（87%）まで改善した．

② cCa 値（図 2）

開始時の cCa 値は 9.1 mg/dL であった．その後開始 1 カ月で低下するも，その後も全体として管理目標値（8.4～10.0 mg/dL）内を維持していた．

### 2-3 エボカルセト投与量/切替え換算比

エボカルセト投与量を表 3 に示す．切り替え前のシナカルセト平均投与量は 28.9±13.9 mg/日であった．全例 1.0 mg からの切替えで開始し，切替え 3 カ月後

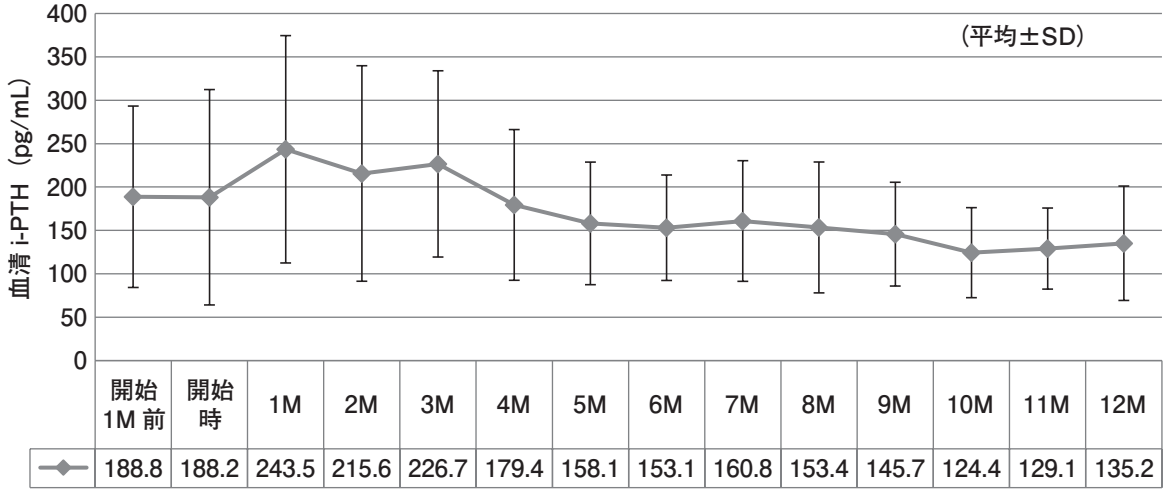



**図 1　血清 i-PTH 値の推移**
i-PTH; intact parathyroid hormone

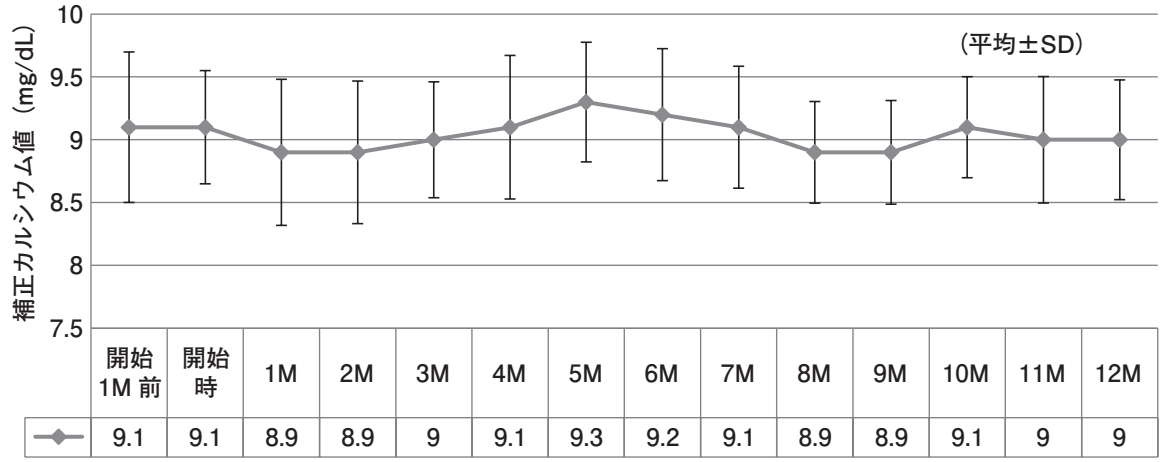



**図 2　補正カルシウム値の推移**

**表 3　エボカルセト投与量**

| | |
|---|---|
| 切替前シナカルセト内服量（mg/日） | 28.9 ± 13.9 |
| 3 カ月時点のエボカルセト内服量（mg/日） | 1.6 ± 0.9 |
| 6 カ月時点のエボカルセト内服量（mg/日） | 1.9 ± 0.7 |
| 12 カ月時点のエボカルセト内服量（mg/日） | 2.3 ± 1.0 |

のエボカルセト内服平均量が 1.6 ± 0.9 mg/日，切替え 6 カ月後のエボカルセト内服平均量が 1.9 ± 0.7 mg/日，切替え 12 カ月後のエボカルセト内服平均量が 2.3 ± 1.0 mg/日であった．

シナカルセトからの切り替えにより安定した i-PTH 値を得られており，12 カ月時点での本研究におけるシナカルセト-エボカルセト切替え換算比は，エボカルセト 1 に対してシナカルセト 12.5 であった．

### 2-4　低カルシウム血症

経過中，管理目標値下限（＜8.4 mg/dL）を示した症例が 18 例，エボカルセトの添付文書上休薬の目安（＜7.5 mg/dL）まで低下した症例が 3 例であった．投与プロトコールに準じて 2 例がエボカルセトを中止し，1 例は VitD 製剤の開始・増量で対応した．経過中，テタニーなどの症候性低カルシウム血症を発症した患者はいなかった．

### 2-5　VitD 使用量の推移

VitD 使用量の経過を図 3 に示す．開始時の VitD 使用量は 5.1 μg/週，開始 3 カ月後には 10.6 μg/週と有意な使用量の増加を認めた（p = 0.0155）．その後，増

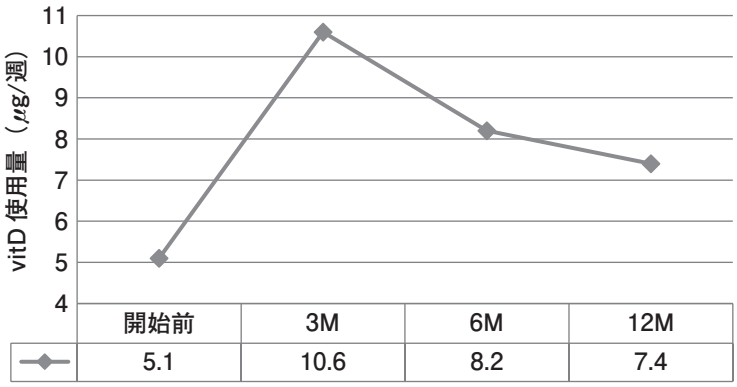



図 3　活性型ビタミン D 製剤使用量の経過

減量を行い，使用量は 3 カ月後と比較して低下したものの 12 カ月経過時点では 7.4 μg/週と，開始時と比較して増加する傾向にあった．

## 3　考　察

今回，実臨床下でシナカルセト-エボカルセト換算比の検討を行ったが，最終的な切替え換算比は「血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 II 相二重盲検用量反応試験」における切替え換算比 12.5 と同様の結果であった．各臨床試験および諸家らの報告，本検討の切り替え換算比をまとめたものを表 4 に示す．

シナカルセト-エボカルセトの切り替えにおいては「血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 III 相ランダム化二重盲検比較試験」が参考になる．血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 III 相ランダム化二重盲検比較試験における投与量に関しては，シナカルセトの投与期間は 27.1 週で 42.9 mg/日であったのに対して，エボカルセトは投与期間 26.8 週で 2.58 mg/日であった．ほぼ同様の治療効果が得られたと考えると，投与期間での切替え換算比は約 16.6 と推定される．

実臨床における検討としては，伊藤らが維持血液透析患者 147 人のシナカルセトからエボカルセトへの一斉切り替えを報告している[14]．論文中では，切り替え直前のシナカルセト投与量が 30.1 mg/日と記載され，8 カ月時点でのエボカルセト投与量が 1.79 mg/日とされているため，切替え換算比は約 16.2 と推定され，こちらは第 III 相ランダム化二重盲検比較試験と近い値であると考えられる．第 III 相ランダム化二重盲検比較試験は約 27 週，伊藤らの報告も約 34 週のため近似する換算比になったと考えられる．実際，本検討の 6 カ月（約 26 週）でのエボカルセト投与量は 1.9 mg/日であったため，切替え換算では約 15.2 に相当していた．本検討は 12 カ月の約 52 週であり，長期で投与することで第 II 相二重盲検用量反応試験に近い切り替え換算比になったと考えられる．

エボカルセトの添付文書[15]では「通常，成人には，エボカルセトとして 1 回 1 mg を開始用量とし，1 日 1 回経口投与する．患者の状態に応じて開始用量として 1 日 1 回 2 mg を経口投与することができる．以後は，患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと，1 日 1 回 1〜8 mg の間で適宜用量を調整し，経口投与するが，効果不十分な場合には適宜用量を調整し，1 日 1 回 12 mg まで経口投与することができる．」と記載され，切り替えの際も 1 mg（もしくは 2 mg）の開始としている．伊藤らの報告[14]も，本検討で用いたプロトコールも開始用量を全

表 4　各臨床試験および諸家らの報告，本検討の切り替え換算比のまとめ

| | 評価時期 | シナカルセト（mg） | エボカルセト（mg） | エボカルセトを 1 とした場合の換算比 |
|---|---|---|---|---|
| 第 II 相二重盲検用量反応試験 | | 25 | 2 | 12.5 |
| 第 III 相ランダム化二重盲検試験 | 約 27 週 | 42.9 ± 20.65 | 2.58 ± 1.39 | 16.6 |
| 伊藤ら | 8 カ月 | 30.1 ± 18.5 | 1.79 ± 1.07 | 16.2 |
| 本検討 | 12 カ月 | 28.9 ± 13.9 | 2.3 ± 1.0 | 12.5 |

症例 1 mg としている．そのため切り替え 1 カ月後の i-PTH はシナカルセト投与量からは用量不足になった影響で上昇していた．その後の用量調整で管理目標値内まで改善しているが，切り替え換算比から考えると，シナカルセト 25 mg からの切り替えはエボカルセト 2 mg から切り替えを検討してもいいと考える．

今回，複数の施設で画一的な基準で SHPT 管理が可能となるように，以前，筆者らによる「エテルカルセチド塩酸塩投与プロトコールの作成」の報告[8]を参考に，エボカルセト投与プロトコールを作成した．エボカルセトの添付文書上[15]では，血清カルシウム 8.4 mg/dL 未満は「原則として本剤の増量は行わない（必要に応じて本剤の減量を行う）」とされ，7.5 mg/dL 以下は「直ちに休薬する」と記載されている．一方で，カルシウム剤や VitD 製剤の投与を考慮すると，記載があるものの具体的な量の記載はなく各施設の判断にゆだねられている．今回の投与プロトコールは，実臨床に即した形でカルシウム低下時の VitD の開始・増量を明記し，可能な限り症候性の低カルシウム血症を予防する観点で作成されている．本検討では，添付文書上直ちに休薬の目安である＜7.5 mg/dL まで低下した症例が 3 例発生したが，1 例は i-PTH 高値であったこともあり，VitD 製剤の増量で対応し，テタニーなどの症候性低カルシウム血症もなく，その後 cCa，i-PTH は安定した管理が得られた．

今回用いたプロトコールでは，Ca 補正のために VitD を用いているが，VitD の有効性に関しては現時点でも評価は分かれている．Kalanter らによる報告[16]では，非使用群を 1 とした際に，paricalcitol 静注相当量≧15 μg/週の高用量群においては，低用量群（1〜15 μg/週）と比較して全死亡率が上昇すると報告される．一方で，J-DAVID 試験[17]では，経口アルファカルシドール（0.5 μg/日）が，非投与群と比較して心血管イベント発生のハザード比は 1.25 と有意ではないものの（p＝0.13）リスク増大傾向を示すと報告されている．しかしながら，この検討は i-PTH＜180 pg/mL の SHPT を有していない透析患者であることに注意が必要である．

ADVANCE study[18]では，試験開始後 52 週目において，両群間で主要評価項目である全冠動脈における石灰化スコアに有意差を認めなかったが，シナカルセトと低用量 VitD 製剤（静注 Paricalcitol 2 μg 週 3 回）併用群において低い傾向がみられ，大動脈弁の石灰化スコアや Ca volume スコアの変化率では有意に進行の抑制が認められた．さらに post–hoc 解析[19]では，シナカルセトと低用量 VitD 製剤併用群において，全冠動脈と大動脈弁における石灰化スコアおよび Ca volume スコアの変化率で有意に進行の抑制が認められ，シナカルセトと低用量 VitD 製剤併用群は冠動脈石灰化に対して有効性のある治療法であることが示唆されている．

今回の検討では，低用量 VitD に関しては OPTIMA Study[11]から，静注 Paricalcitol 6 μg/週は経口カルシトリオール 0.25 μg，週 3 回，経口アルファカルシドール 0.25 μ/日に相当し，さらに安藤らの報告[12]から，マキサカルシトリオールを 1 とした場合カルシトリオールは約 7 に相当すると仮定した．その場合，静注 Paricalcitol 6 μg/週はマキサカルシトール静注では約 10.5 μg/週に相当すると推定される．今回 VitD に関してはエボカルセト使用後増量傾向であったが，マキサカルシトール換算では 12 カ月の時点で 7.4 μg/週であり，低用量 VitD の範囲内であったと考えられる．

また今回は多施設での検討のため，透析液の Ca 濃度が異なる条件での検討である．この場合は透析液による血清 Ca 値への影響を考慮する必要があると考えられるが，Shigematsu らの報告[20]は，異なる Ca 濃度（2.5/2.75/3.0 mEq/L）の透析液で SHPT 治療を受けても血清 i-PTH，cCa，P 値の間に優位な差は見られず，52 週の観察期間で i-PTH は 82%，cCa は 71%，P は 67% の患者が管理目標値を達成したと報告している．この検討で用いている calcimimetics はエテルカルセチドではあるが，エボカルセトでも同様の効果が期待できる．そのため本検討のように異なる Ca 濃度の透析液を用いて十分な SHPT 管理を行うことができると考えられる．

本研究の限界点として，投与プロトコール中の VitD の影響を考慮する必要がある点である．今回の検討では 3 カ月後には VitD 使用量の有意な増加がみられており，VitD による i-PTH への影響を考慮する必要がある．しかしながら，VitD によりテタニーなどの症候性低カルシウム血症もなく，その後 cCa，i-PTH は安定した管理が得られたことも事実であり，今回の検討は臨床現場に即した切り替え換算比の検討と考えている．

## 結 語

今回，実臨床下でシナカルセト-エボカルセト換算比の検討を行い，最終的な切替え換算比は第 II 相二重盲検用量反応試験の切替え換算比 12.5 と同様の結果であった．またエボカルセト投与プロトコールを作成することにより，複数の施設で画一的な基準で，かつ安全な SHPT 管理が可能となる可能性が示唆された．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献


1） Nagano N : Pharmacological and clinical properties of calcimimetics : calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. Pharmacol Ther 2006; 109 : 339-365.

2） 永野伸郎，川田剛央，和田倫斉：カルシウム受容体作動薬（calcimimetics）の薬理・臨床試験成績；維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症治療薬（シナカルセト塩酸塩，レグパラ錠®）．日薬理誌 2008；132：301-308.

3） Wada M, Kawata T, Nagano N : Calcimimetics for treating hyperparathyroidism. Zaidi M(ed.). Encyclopedia of Bone Biology. Oxford : Elsevier（In press）.

4） Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. : Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2004; 350 : 1516-1525.

5） Akiba T, Akizawa T, Tsukamoto Y, et al. : Dose determination of cinacalcet hydrochloride in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Ther Apher Dial 2008; 12 : 117-125.

6） Gincherman Y, Moloney K, McKee C, et al. : Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. Hemodial Int 2010; 14 : 8-72.

7） Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. : Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism : A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317 : 156-164.

8） 伊藤明人，阿部貴弥，石井修平，他：エテルカルセチド塩酸塩投与プロトコールの作成．透析会誌 2019；52(3)：151-157.

9） Kawata T, Tokunaga S, Murai M, et al. : A novel calcimimetic agent, evocalcet（MT-4580/KHK7580）, suppresses the parathyroid cell function with little effect on the gastrointestinal tract or CYP isozymes in vivo and in vitro. PLoS One 2018; 13 : e0195316.

10） Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T; Evocalcet study group : Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2018; 94 : 818-825.

11） 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン（Clinical Practice Guideline for CKD-MBD）．透析会誌 2012；45：301-356.

12） Messa P, Macario F, Yaqoob M, et al. : The OPTIMA study : assessing a new cinacalcet treatment algorism for secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Neprol 2008; 3(1) : 36-45.

13） 安藤亮一，吉川桃乃，山下裕美，他：血液透析患者におけるマキサカルシトール静注，カルシトリオールの二次性副甲状腺機能亢進症に対する効果比較．透析会誌 2003；36(5)：317-325.

14） 伊藤恭子，高橋愛里，斎藤たか子，他：シナカルセト塩酸塩からエボカルセトへの処方変更―維持血液透析患者 147 人の一斉切り替え―．透析会誌 2019；52(10)：585-592.

15） オルケディア® 添付文書第 1 版（2018 年 5 月作成）

16） Kalanter-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Int Soc Neprol 2006; 70(4) : 771-780.

17） Shoji T, Inaba M, Masafumi F, et al. : Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis : The J-DAVID Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 320 : 2325-2334.

18） Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. : The ADVANCE study : a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2011; 26 : 1327-1339.

19） Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, et al. : Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. Nephrol Dial Transplant 2013; 28 : 146-152.

20） Shigematsu T, Fukagawa M, Yokoyama K, et al. : Influence of dialysate Ca Concentration on the therapeutic effects of etelcalcetide with concomitant drugs in patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrology（Carlton）2020; 25(8) : 634-643.

臨床と研究 〈原著論文〉

# 静注鉄ガラスアンプル製剤の調製および投与時の工夫
## ――ガラス片の混入を防ぐために――

永野伸郎*1,2　高橋愛里*1　峰岸亜矢子*3　林　秀輝*4　高橋伴彰*1　溜井紀子*1
安藤哲郎*1　筒井貴朗*1　伊藤恭子*1
*1 日高病院腎臓病治療センター　*2 同 学術研究センター　*3 同 薬剤部　*4 日高リハビリテーション病院

key words：アンプル製剤，カット時のガラス片混入，シリンジの構造，静注鉄製剤，模擬実験

### 要　旨

透析医療で用いられる静注薬の剤型は，プレフィルドシリンジ製剤が主流ではあるものの，含糖酸化鉄注射液（フェジン）のようにガラスアンプル製剤も使用されている．そこで当院の外来維持血液透析患者に使用されている静注薬の使用患者割合およびその剤型を調査するとともに，WADDA system（日本透析医学会）を用いて全国の鉄製剤の使用状況を解析した．その結果，静注鉄製剤の使用患者割合は，当院では 30.2 % であり，全国では 18.8% であった．

ガラスアンプル製剤の内部は陰圧であるため，アンプルカット時に発生するガラス片はアンプル内の薬液側へ混入する．フェジン原液の粘度は高いため，カット後にアンプルを静置してもガラス片が沈降するまでに時間を要する．また，カット部をエタノール綿で清拭することによっても，ガラス片の混入は防げない．そこで今回，ガラス片に見立てた砂鉄粉末をブドウ糖液とともに 20 mL 汎用注射筒に吸引・静置後，洗面台に内容液を押し出し，噴出される砂鉄の有無を観察した．その結果，筒先を下にして静置後にその状態を保ったまま押し出した場合は砂鉄が多量に噴出された．一方，筒先を上にして静置後に押し出した場合は，筒先の反対側の縁に砂鉄がトラップされて，注射筒外へ押し出されることはなかった．また，砂鉄の代わりに細かく砕いたガラスアンプル片を用いた場合にも同様の結果が確認された．以上より，注射筒の構造を意識しながら，フェジンおよびブドウ糖液を吸引し筒先を上にして静置後，その位置関係を保ちながら回路へ注入することにより，体内へのガラス片注入を防止できる可能性が示唆された．

### 緒　言

透析医療で用いられる静注薬の剤型は，赤血球造血刺激因子（erythropoiesis stimulating agent; ESA）製剤に代表されるようなプレフィルドシリンジ製剤とともに，ガラスアンプル製剤やバイアル製剤も使用されている．透析患者に広く用いられている含糖酸化鉄注射液（フェジン）の剤型は，ガラス製のイージーカット（ワンポイントカット）アンプル製剤である．ガラス製のアンプル製剤をカットする際には，アンプル内に大小様々なサイズのガラス片が多数混入することが知られている[1~3]．また，フェジンの添付文書には，“アンプルカット時の異物の混入を避けるため，カット部をエタノール綿等で清拭し，カットすること”と記載されている[4]．しかしながら，ガラスアンプル製剤は製造工程の成形時にアンプル内が陰圧となるため[2]，アンプル枝部（首部/頸部）のアルコール綿による清拭によってもカット時のガラス片混入は不可避である[3]．

当院（平成日高クリニック透析センター）では，フェジンの調製は透析施行中に透析看護師がおこなっている．その際，針を装着した 20 mL 注射筒でブドウ糖液を吸引後，フェジンのアンプルカット部を清拭することなく転倒混和後にカットし，静置せずに速やかにフェジンを吸引し注射筒内で希釈する（フェジンの吸

Tips on preparation and injection of intravenous iron（glass ampule formulation）—to prevent glass particle contamination—
Nobuo Nagano, Airi Takahashi, Ayako Minegishi, Hideki Hayashi, Tomoaki Takahashi, Noriko Tamei, Tetsuo Ando, Takaaki Tsutsui, Kyoko Ito

引が先の場合もある）．その後，ベッドサイドで数時間静置し，透析終了時に透析回路内へ約 20 秒かけて注入する．

今回，①当院での各静注製剤の使用患者割合とその剤型，ならびに，②当院と全国における鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況を調査するとともに，③当院で実施しているフェジンの調製および投与手順に基づいて模擬実験をおこない，ガラス片が透析回路に注入されることを防止する方法を考案した．

## 1　対象・方法

### 1-1　静注製剤の使用状況と剤型（当院）

当院の外来維持血液透析患者 535 人の 2021 年 5 月の 1 カ月間の注射剤処方記録を解析した．1 カ月間に 1 回以上使用された静注薬の剤型を調べるとともに，処方患者数およびその割合を算出した．

### 1-2　鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況（当院）

同様に経口薬剤処方記録を解析し，経口鉄製剤（クエン酸第一鉄ナトリウム），ならびに鉄含有リン吸着薬（クエン酸第二鉄水和物およびスクロオキシ水酸化鉄）の処方患者数およびその割合を算出した．

### 1-3　鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況（全国）

日本透析医学会の WADDA（Web-based Analysis of Dialysis Data Archives）system を用い[5]，調査対象「2019 年患者」，集計対象「年末患者」，縦軸「鉄剤（リン吸着薬除く）使用の有無」を設定し，静注鉄製剤および経口鉄製剤の使用患者数およびその割合を集計した．また，縦軸に「鉄含有リン吸着薬使用の有無」を設定し，クエン酸第二鉄，スクロオキシ水酸化鉄，両製剤併用の使用患者数およびその割合を集計した．

なお，これらのデータは日本透析医学会が提供する WADDA system を用いて著者が出力した帳票に基づいているが，結果の利用，解析，結果および解釈は著者が独自におこなったものであり，同会の考えを反映するものではない．

### 1-4　模擬実験

20 mL 汎用注射筒（ニプロシリンジ 20 mL ルアーチップ，横口スリップタイプ，ニプロ）の構造と名称を図 1 に示す．20 mL 注射筒では，筒先（針を装着する部分，針もと）はシリンジ本体の中心よりずれたところに位置する（横口タイプ）．したがって，フェジンが希釈充填された注射筒を無意識に静置した場合，フィンガーフランジは角丸長方形であるため，長辺側（外筒の目盛の反対側）にある筒先は，1/2 の確率で上あるいは下に位置することとなる．

アンプルカット時に発生する微細ガラス片を砂鉄で代用する模擬実験をおこなった．ビニール袋で覆った棒フェライト磁石を用いて下之城公園グラウンド（群馬県高崎市）の砂鉄（磁鉄鉱）を採取し，水道水で洗浄を繰り返した後，粒子径の大きな砂鉄をメッシュで

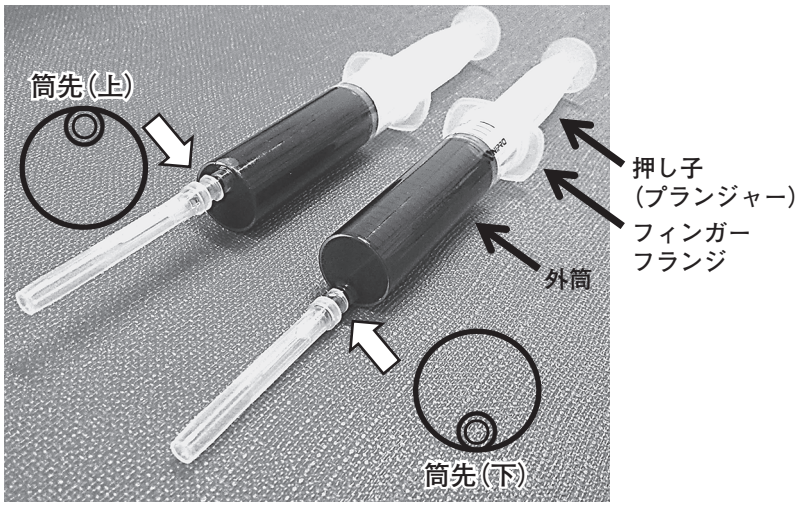



**図 1　注射筒を静置した際の二つのパターン（筒先が上/下）**
針を装着した注射筒内で，ブドウ糖液により希釈されたフェジン．注射筒の構造を意識しないで無意識に静置した場合，フィンガーフランジは角丸長方形であるため，長辺側にある筒先は 1/2 の確率で上あるいは下に位置する．

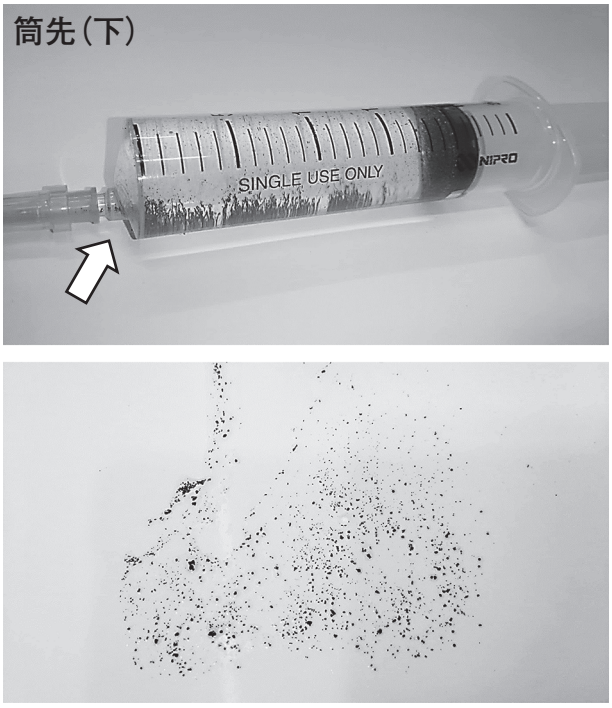



**図 2　砂鉄をガラス片に見立てた模擬実験（筒先が下の場合）**
筒先（矢印）を下にして静置した場合，砂鉄は筒先側（目盛りの反対側）に沈降する（上段）．針を外して筒先を下にしたまま，押し子を最後まで押しきった場合，砂鉄は洗面台に流出した（下段）．

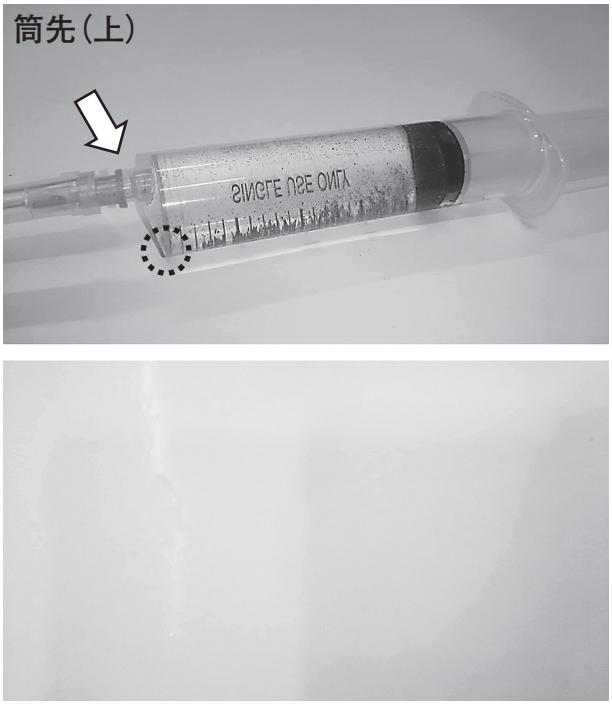



**図 3　砂鉄をガラス片に見立てた模擬実験（筒先が上の場合）**
筒先（矢印）を上にして静置した場合，砂鉄は筒先の反対側（目盛り側）に沈降する（上段）．針を外して筒先を上にしたまま，押し子を最後まで押しきった場合でも，砂鉄は破線丸印部分の注射筒の縁に留まり，洗面台に流出することはなかった（下段）．

取り除いた．「緒言」に示した当院におけるフェジンの調製・投与法と同様の手順で以下の実験をおこなった．

すなわち，20G 採血針を装着した 20 mL 汎用注射筒に，砂鉄およびブドウ糖注射液（ブドウ糖注 5% PL「フソー」，1 g/20 mL，扶桑薬品）を 20 mL 吸引後，針を装着した筒先を下（図 2，上段）あるいは上（図 3，上段）にして 1 時間静置した．その後，針を取り外し筒先の上下関係を維持しながら，白色陶器製の洗面台に内容液を 20 秒かけて押し出し，砂鉄が流出するか否かを観察した．また，砂鉄の代わりに，フェジンのアンプルを金槌で微細に砕いたガラス片を用いて確認実験をおこなった．なお，フェジンの添付文書では，希釈する際は 10～20% のブドウ糖液を用いることとされているが[4]，当院では血管炎や細胞内脱水を避けるために，血漿浸透圧に近い 5% ブドウ糖液を患者への投与時にも使用している．

## 2　結　果

### 2-1　静注製剤の使用状況と剤型（当院）

計 12 種類の静注薬が処方されていた（表 1）．処方患者数は，ESA（ダルベポエチンアルファ，エポエチンベータペゴル，エポエチンベータ）のように 9 割を超える患者で処方されているものから，数名の患者でしか使用されていない薬剤まで様々であった．そのうち，ESA，レボカルニチン，エテルカルセチド塩酸塩，イバンドロ酸ナトリウム水和物の剤型はプレフィルドシリンジであった．また，グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤はプラスチックアンプル製剤であり，残り 7 製剤の剤型がガラス製のワンポイントカットアンプル製剤であった．

### 2-2　鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況（当院）

当院の経口鉄製剤（クエン酸第一鉄ナトリウム）および鉄含有リン吸着薬（クエン酸第二鉄水和物，スクロオキシ水酸化鉄）の処方患者数およびその割合は表 2 に示す通りであった．

### 2-3　鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況（全国）

WADDA system を用いて集計した全国の鉄製剤，鉄含有リン吸着薬の患者数およびその割合は表 2 に示す通りであった．当院の各製剤の使用患者割合を全国と

表 1　当院で使用されている各静注製剤の患者数およびその剤型

| 薬剤（一般名） | 患者数（人） | 患者割合（%） | 剤　型 |
|---|---|---|---|
| ESA 製剤 | 489 | 91.4 | プレフィルドシリンジ |
| カルシトリオール | 188 | 35.1 | ワンポイントカットアンプル |
| 含糖酸化鉄 | 161 | 30.1 | ワンポイントカットアンプル |
| マキサカルシトール | 117 | 21.9 | ワンポイントカットアンプル |
| レボカルニチン | 85 | 15.9 | プレフィルドシリンジ |
| エテルカルセチド塩酸塩 | 81 | 15.1 | プレフィルドシリンジ |
| エチレフリン塩酸塩 | 17 | 3.2 | ワンポイントカットアンプル |
| ノルアドレナリン | 16 | 3.0 | ワンポイントカットアンプル |
| グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤 | 9 | 1.7 | プラスチックアンプル |
| アルガトロバン水和物 | 2 | 0.4 | ワンポイントカットアンプル |
| アルプロスタジル | 2 | 0.4 | ワンポイントカットアンプル |
| イバンドロン酸ナトリウム水和物 | 2 | 0.4 | プレフィルドシリンジ |

ESA 製剤：ダルベポエチンアルファ，エポエチンベータペゴル，エポエチンベータ
使用患者数の多い順．

表 2　当院および全国における鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用状況

| 薬　剤 | 当　院 | | 全　国 | |
|---|---|---|---|---|
| | 患者数（人） | 患者割合（%） | 患者数（人） | 患者割合（%） |
| 鉄製剤 | | | | |
| 対象患者数 | 533 | 100 | 270,111 | 100 |
| 経口鉄製剤 | 8 | 1.5 | 13,267 | 4.9 |
| 静注鉄製剤 | 161 | 30.2 | 50,892 | 18.8 |
| 鉄含有リン吸着薬 | | | | |
| 対象患者数 | 533 | 100 | 270,388 | 100 |
| クエン酸第二鉄 | 71 | 13.3 | 45,515 | 16.8 |
| スクロオキシ水酸化鉄 | 30 | 5.6 | 26,665 | 8.4 |
| クエン酸第二鉄とスクロオキシ水酸化鉄の併用 | 0 | 0 | 998 | 0.4 |

比較した場合，静注鉄の使用患者割合は多く，経口鉄および鉄含有リン吸着薬の使用患者割合は少なかった．

### 2-4　模擬実験

筒先を下にして静置後，その位置関係を保持しながら押し子（プランジャー）を最後まで押しきった場合，注射筒内の大部分の砂鉄が洗面台に流出した（図 2，下段）．一方，筒先を上にして静置後，その位置関係を保持しながら押し子を最後まで押しきった場合，筒先の反対側の縁に砂鉄がトラップされ，本部位から筒先までに距離があるため，注射筒から押し出される砂鉄は認められなかった（図 3，下段）．また，同様の結果がフェジンアンプルを微細に砕いたガラス片を用いた場合にも確認された（微細ガラス片は透明であり，写真では判明できないため，結果示さず）．

## 3　考　察

ガラス製のアンプル製剤カット時には，アンプル内に様々なサイズのガラス片が多数混入する[1〜3]．混入したガラス片の径と 1 mL 中のおおよその数は，1.3〜2 μm；80 個，2〜5 μm；25 個，5〜10 μm；15 個，10〜25 μm；4 個，25〜50 μm；0.4 個程度と報告されている[3]．また，ヤスリやガラス切りでアンプル首径に傷をつけてカットするタイプに比べ，フェジンのようなイージーカットアンプルでは微粒子数は減少するものの，それでもなお多くの混入が避けられない（>5 μm；259 個，>25 μm；42 個，>50 μm；9 個，>100 μm；1 個，いずれも 5 mL アンプル中の数）[1]．

アンプルカット時にアルコール綿等でアンプル枝部を清拭する理由は，異物および微生物の除去に加えて，ガラス片の混入を減らすことであり[3,6]，フェジンの添付文書では，カット部をエタノール綿で清拭しカッ

トすることが推奨されている[4]．しかしながら，アンプル製剤はその製造工程において，薬液を充填後に末端を高温加熱することで熔封し成形されるため，内部が陰圧となっている[1,2]．したがって，カット時に発生したガラス片がアンプル内の薬液側へ引き込まれるため，清拭によってもガラス片の混入数を減らすことはできない[3]．

一方，ガラス片の混入防止対策として，『注射薬調剤実践マニュアル』では，アンプルカット後に“ガラス片の混入を考慮して数秒静置する”と記載されている[6]．しかしながら，フェジンはショ糖を用いて水酸化第二鉄をコロイド化した製剤であるため，フェジン原液の粘度は高く，ガラス片の予測沈降時間は20℃で19分を要することが報告されている[7]．

我々は本情報に基づき，また異物混入を避ける目的もあり，アンプルカット後の静置はおこなっていない．当院のようにフェジン原液を10倍に希釈した場合，希釈溶液の粘度は低下するため，注射筒を静置した際にガラス片は下面に容易に沈降すると推察される．さらには，フェジンのコロイド状態が不安定になると，遊離した鉄イオンが生体組織に直接作用し，発熱，悪心・嘔吐などの原因となる恐れがあるため[‡1]，コロイド粒子の破壊や吸着を避けるために，本剤はフィルター使用不可の薬剤に位置付けられている．

したがって今回の模擬実験で示した通り，注射筒の構造を意識し，筒先を上に静置後，その位置関係を保ちながら回路へ注入する方法は，ガラス片が体内に注入されることを防止できる有効な手段と考えられる．また，静脈側アクセスポートに注射筒を装着する際は，回路内圧による逆流で注射筒内に乱流が生じないように，（全自動コンソールの場合は血流量を50 mL/minに下げた後）押し子を手で固定しながら慎重に注入することも重要と考えられる．

当院で使用されている静注製剤は12種類であり，最も多くの患者で使用されているESA製剤をはじめとして，4製剤の剤型がプレフィルドシリンジであった．また，グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤はプラスチックアンプル製剤であるため，これら5製剤に関してのガラス片混入はありえない．残りの7製剤の剤型が，ガラス製のワンポイントカットアンプル製剤であった．そのうち，カルシトリオールおよびマキサカルシトールの2製剤は，当院では2.5 mLあるいは10 mLの汎用注射筒で吸引し，希釈することなく原液で投与している．2.5 mLおよび10 mLの注射筒は，シリンジ本体の中心に筒先が位置する中口タイプであるため，今回の模擬実験で考案した方法は実践できない．

また，当院では，アルプロスタジルは50 mLの生理食塩液で希釈後に点滴静注している．さらには，エチレフリン塩酸塩およびノルアドレナリンは，20 mLの生理食塩液で希釈後に，またアルガトロバン水和物は複数アンプル分を20 mLの注射筒で吸引後に，シリンジポンプを用いて持続注入している．シリンジポンプへ20 mLの注射筒を装着する際は，残液量を確認できるように目盛印字部分を上（あるいは横）にするため，必然的に筒先は下（あるいは横）の位置となり，模擬実験の結果からガラス片注入が懸念される．しなしながら，当院ではシリンジポンプから出る薬液チューブをコンソール付属のフックに架けることで，シリンジポンプよりも高い位置を経由させてから，静脈側チャンバーの液面調整ラインに接続しているため，ガラス片が体内に注入される可能性は低いと考えられる．

以上のように，当院で使用している12種類の静注薬のうち，模擬実験で考案した調整・投与方法が実践できる薬剤はフェジンのみとなる．WADDA systemで集計した2019年の静注鉄製剤（フェジン等）の使用患者割合は18.8%であったのに対して，当院でのフェジン使用患者割合は30.2%と高かった．これは，当院では全国と比較して，経口鉄製剤および鉄含有リン吸着薬の使用患者割合が少ないことに加え，解析年度や投与量などの様々な要因が関与していると考えられる．いずれにせよ，フェジンが全国で5万人以上の透析患者に広く使用されている実態が確認できた．

エリスロポエチン製剤は1990年の上市後，腎性貧血治療にパラダイムシフトをもたらした．現在日本では，低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬が5製剤発売されており，再びパラダイムシフトが起きつつある[8]．すなわち，従来のESA製剤に対する低反応性の原因の多くが鉄欠乏であるのに対し，HIF-PH阻害薬は腸管鉄吸収亢進および貯蔵鉄動員作用を有するため，ESA抵抗性貧血にも有用と期待されている．

その一方で，血栓塞栓症との関係より，日本腎臓学会のrecommendationでは，“HIF-PH阻害薬投与にお

いては，鉄が十分補充されていることが肝要である”とされているとおり[9]，今後も鉄剤の需要は増加するものと推察される．このような中，カルボキシマルトース第二鉄注射液がバイアル製剤として昨年上市され，クエン酸第二鉄水和物製剤に「鉄欠乏性貧血」の効能効果が本年追加されてはいるものの，今後もフェジンは多くの透析患者に用いられ続けると思われる．

ガラスアンプルの素材は，硼珪酸ガラス（硬質ガラス）である．また，アンプル内に混入するガラス片のほとんどが，毛細血管の平均径（約 10 $\mu$m）よりも小さい径である[3]．したがって，ガラス片が血管内に投与された場合，種々の臓器に到達し，炎症反応，閉塞，塞栓，壊死，敗血症を惹起する懸念がある[3, 10〜12]．フィルターを介することでガラス片の大部分が除去可能であるという事実は[11, 12]，逆にフィルターを設けなければ，実臨床下でガラス片が血管内へ注入されることを意味する．透析患者において，微小ガラス片が血管内に混入したことで生じる臨床症状・転帰は不明であるが，フェジンは頻回かつ長期に投与される薬剤であるため，リスクを可能な限り排除するためにも，今回考案した調製・投与方法は有用であると考えられる．

## 結　語

フェジンを調製・投与する際には，ガラス片が注入される可能性が否定できない．したがって，注射筒の構造を意識しながら，フェジンおよびブドウ糖液を 20 mL の汎用注射筒で吸引希釈後は，筒先を上にして静置後，その位置関係を保ちながら回路へ注入することにより，体内へのガラス片注入を防止できる可能性が示唆された．

利益相反
永野伸郎：協和キリン（講演料），他の共著者：申告すべきものなし．

### 文　献

1）石川安信：異物混入・感染の防止．戸倉康之．エキスパートナース MOOK5　注射マニュアル．東京：照林社，1988；117-119.
2）石井一成：輸液フィルターの構造と機能．静脈経腸栄養 2009；24：1159-1162.
3）河崎陽一：アンプルカット時に混入する不溶性微粒子に関する研究．薬学雑誌　2009；129：1041-1047.
4）日医工株式会社：フェジン静注 40 mg 添付文書．2014 年 10 月改訂（第 3 版）.
5）和田篤志，新田孝作，花房規男，他：WADDA system の使用法と有効活用．透析会誌　2019；52：673-678.
6）日本薬剤師会：注射薬調剤の実際，注射薬調剤実践マニュアル．東京：じほう，2003；20-30.
7）中島和博，岡山未来，松本　望，他：ストークス式による予測沈降時間から考慮される市販注射薬のガラス片混入の危険性．医療薬学　2013；39：581-586.
8）Nagano N : Selectivity of HIF-PH inhibitors : concerns regarding possible off-target effects. Clin Exp Nephrol 2021（Epub ahead of print）; doi: 10.1007/s10157-021-02070-3.
9）内田啓子，南学正臣，阿部雅紀，他：HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation．日腎誌　2020；62：711-716.
10）Brewer JH, Dunning JH : An in vitro and in vivo study of glass particles in ampules. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc 1947; 36 : 289-293.
11）Joo GE, Sohng KY, Park MY : The effect of different methods of intravenous injection on glass particle contamination from ampules. Springerplus 2016; 5 : 15. doi: 10.1186/s40064-015-1632-0.
12）千堂年昭：ガラス片など異物除去に対する輸液フィルターの有用性．静脈経腸栄養　2009；24：1191-1197.

### 参考 URL

‡1）日医工株式会社「よくあるご質問，製品名：フェジン静注 40 mg」https://www.nichiiko.co.jp/medicine/qa/index.php（2021/6/21）

公募研究助成 〈論文〉

# 大規模データベースを活用した肺癌手術での腎不全症例と入院医療費・術後在院日数との関連の評価

山本博之*1,2　隈丸　拓*2　佐藤幸夫*3　遠藤俊輔*4　宮田裕章*1,2
*1 慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室　*2 東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座
*3 筑波大学医学医療系呼吸器外科学　*4 自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器外科

key words：National Clinical Database，DPC データ，周術期コスト，透析療法，術後腎不全

## 要　旨

近年では我が国でも様々な大規模データベースが上梓され，その利活用が進められている．そして，新たな選択肢として大規模データの種類の増加により，これまで精緻な解析が難しかった研究課題についても実施可能になっている．本研究課題では，日本の外科手術の現状を示す National Clinical Database の呼吸器外科領域のデータと，診療報酬データとして広く利活用の進む DPC データの二つの大規模データを使用し，肺癌に対して肺葉切除術を実施した際の，術前透析や術後腎不全が周術期入院医療費や術後在院日数に与える影響の評価を行った．409 施設より 10,326 症例を対象症例として同定したところ，術前透析・術後腎不全はそれぞれ 54 例（0.52％）・5 例（0.05％）に観察された．術前透析例では非実施例と比べ，術後在院日数は同等で，入院医療費は若干増加がみられたが，それは入院中の透析関連費用で説明できる程度であった．術後腎不全では術後在院日数・入院医療費のいずれも増加がみられ，その他の術後合併症の中でも影響の大きなグループに分類された．以上より，現状の術前透析例の手術・周術期管理は安全・適正に実施されていることが示唆され，術後腎不全は本術式では頻度は少ないが，医療資源の観点よりも重要な合併症であることが確認された．これらの情報は周術期の腎不全の診療報酬上の取り扱いを考えるうえで重要な情報と考えられた．

## 1　背　景

近年，我が国でも様々な大規模データベースの隆盛により，その利活用の範囲は広がりを見せてきている．大規模データベースの中には，特定の病態・疾患の症例を登録するレジストリやレセプトなどの診療報酬のデータをデータベース化した診療報酬データベースなどがある．

前者の代表例として，我が国では National Clinical Database（NCD）があるが，これは 2010 年に専門医制度を支える手術症例データベースとして外科系臨床学会が連携して設立したもので，一般外科・心臓血管外科・消化器外科・内分泌外科・呼吸器外科・小児外科など多くの領域の手術症例が登録されており，ほぼ全例登録に近い状況で高い悉皆性を保っている[1]．そして，登録されている豊富な臨床情報をベースに，各領域で様々なリサーチクエスチョンに関する臨床疫学研究・ヘルスサービスリサーチが実施され，多くの成果を上げてきている．NCD 呼吸器外科領域においても，術後有害事象の予測モデルに関する研究[2~4]，肺癌[5]・悪性中皮腫[6]手術に関する詳細な検討，喫煙の影響[7]や専門医制度の評価[8]など多岐にわたった内容で新たな知見を生み出し続けている．

後者の代表例としては，DPC データがあり，これは平成 15 年に導入された急性期入院医療を対象とした診療報酬の包括評価制度に関連したレセプトを集約し，データベースとして整備したものである．これま

Relationship between pre- and post-operative renal failure, and inpatient medical costs and postoperative hospital stay in lung cancer surgery using a large nationwide database
Hiroyuki Yamamoto, Hiraku Kumamaru, Yukio Sato, Shunsuke Endo, Hiroaki Miyata

で，腎臓病学・透析療法の領域でも利活用は進んでおり，例として腎生検合併症の研究[9]や腹膜透析症例の実態調査[10]などがある．そして，DPC データの大きな特徴として，レセプト由来であることよりコストの情報を含むという長所があり，手術における資源利用についても，コスト面の可視化が可能になりつつある．

そして，近年では手術における技術的な向上や周術期管理の進歩，質改善への取り組みにより多くの領域で手術成績は改善傾向である[11]．そのために，これまで難しかったような重い合併症を持つ症例についても，積極的な手術療法の選択が可能となりつつあり，その代表例のひとつとして透析患者が挙げられる[12, 13]．そして，そのような背景をもとに，高齢者や高度併存症を持つ症例の手術を実施する医療機関においては診療報酬上優遇すべきではないかという意見もある．しかし，これまでのデータでは，その意見の答えとなるような，術前併存症や術後合併症と周術期のコスト増加の関連について，情報が不十分であった．

## 2　目　的

上記の背景をもとに，本研究課題では NCD 呼吸器外科領域のデータと病院 DPC データの二つのデータベースを使用して，

① 肺癌手術を，実施時の周術期コストについて，術後合併症との関連を含め明らかにすること

② 肺癌手術の術前状態と周術期コストの関連性について可視化すること

を目的とした．

## 3　方　法

### 3-1　データソース

データソースとしては，

① NCD 呼吸器外科領域のデータベース

② NCD にて収集した DPC データ

の二つのデータベースを使用した．

①については，NCD において呼吸器外科領域にて収集されたものであり，2016 年 1～12 月のデータを使用した．②については，AMED 宮田班にて，NCD 参加施設の承諾の下，収集したものであり，用いたデータは 2016 年度（2016 年 4 月～2017 年 3 月）である．すなわち，最終的には重複する（2016 年 4～12 月（計 9 カ月））を対象として解析を実施した．両データベースで同一施設において，同一日に，同性・同年齢の症例が肺癌手術を実施している場合に同じ症例であると考え統合利用を行った．どちらかのデータベースに上記条件を満たす複数の症例がある場合にはすべてを対象から除外した．

### 3-2　対　象

肺癌手術例で，一番実施数の多い肺葉切除術例を対象とした．その際に，コストへの影響を考慮して，根治度が完全切除である症例に限定した．また，同様の理由で TNM 分類 M1（遠隔転移あり）の症例・肺癌の同時多発症例は除外した．

### 3-3　解析方法

データは，「3-1　データソース」の①からは症例ごとのベースラインデータ・透析を含む術前併存症や，術後腎不全を含む術後合併症のデータなどの臨床情報・術後在院期間などを収集した．②からは手術実施時の入院医療コストを DPC に含まれるレセプトデータより算出し，それぞれ収集した．データは特に記載がない限り，中央値（interquartile range; IQR）で記述した．2 群間の比較には Wilcoxon rank-sum test を用い，検定時には両側検定を実施した．

本研究課題は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認の下で実施した（承認番号：11467）．

## 4　結　果

### 4-1　ベースラインデータ

NCD のデータより対象症例として 21,190 例が同定された．DPC データ側に利用可能な症例が同定され

表 1　術後合併症の有無と入院医療費・術後在院日数の関係

| | 術後合併症あり（N = 1,384） | 術後合併症なし（N = 8,942） | p-value |
|---|---|---|---|
| 入院医療費 | 2,091,949（1,903,855-2,518,734） | 1,823,530（1,702,600-1,958,530） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 14（10-23） | 8（6-11） | ＜0.001 |

数値は中央値（IQR）で示している．

表 2　術前併存症と入院医療費・術後在院日数の関係

| | あり | なし | p-value |
|---|---|---|---|
| 貧　血 | N = 18 | N = 10,308 | |
| 　入院医療費 | 2,233,174（1,969,774–2,640,430） | 1,844,084（1,719,010–2,005,708） | ＜0.001 |
| 　術後在院日数 | 14（8–24） | 9（7–12） | 0.002 |
| 人工透析 | N = 54 | N = 10,272 | |
| 　入院医療費 | 2,028,418（1,897,300–2,281,568） | 1,843,255（1,718,410–2,004,955） | ＜0.001 |
| 　術後在院日数 | 9（7–14） | 9（7–12） | 0.30 |
| 肝障害 Child 分類 B 以上 | N = 44 | N = 10,282 | |
| 　入院医療費 | 1,954,228（1,751,110–2,145,379） | 1,844,240（1,718,950–2,005,540） | 0.015 |
| 　術後在院日数 | 10（7–14） | 9（7–12） | 0.24 |
| 間質性肺炎 | N = 447 | N = 9,879 | |
| 　入院医療費 | 1,946,020（1,791,078–2,178,892） | 1,840,350（1,716,480–2,000,980） | ＜0.001 |
| 　術後在院日数 | 10（7–15） | 9（7–12） | ＜0.001 |
| 虚血性心疾患 | N = 599 | N = 9,727 | |
| 　入院医療費 | 1,923,770（1,775,000–2,104,790） | 1,839,990（1,715,910–1,999,720） | ＜0.001 |
| 　術後在院日数 | 9（7–13） | 9（7–12） | ＜0.001 |
| 不整脈 | N = 386 | N = 9,940 | |
| 　入院医療費 | 1,918,640（1,767,030–2,102,560） | 1,841,585（1,717,060–2,002,040） | ＜0.001 |
| 　術後在院日数 | 10（7–14） | 9（7–12） | ＜0.001 |
| 糖尿病 | N = 1,711 | N = 8,615 | |
| 　入院医療費 | 1,901,974（1,758,414–2,100,346） | 1,834,590（1,712,302–1,990,860） | ＜0.001 |
| 　術後在院日数 | 9（7–13） | 9（7–12） | ＜0.001 |
| 脳神経疾患治療歴 | N = 641 | N = 9,685 | |
| 　入院医療費 | 1,899,490（1,750,300–2,084,110） | 1,841,540（1,717,360–2,000,020） | ＜0.001 |
| 　術後在院日数 | 10（7–14） | 9（7–12） | ＜0.001 |
| 高血圧 | N = 3,340 | N = 6,986 | |
| 　入院医療費 | 1,846,880（1,721,060–2,012,325） | 1,842,975（1,717,860–2,002,200） | 0.25 |
| 　術後在院日数 | 9（7–12） | 9（7–12） | 0.40 |

た 10,326 例（409 施設）を最終的に解析対象とした．平均年齢は 69.24 歳（標準偏差 9.13）で，男性が 61.4 %，胸腔鏡使用症例は 66.1% であった．いずれかの術後合併症がみられた症例は全体の 13.4% であった（表 1）．術前併存症および術後合併症の分布を表 2・3 に記述した．術前併存症としての人工透析実施例は 54 例（0.52%），術後合併症として腎不全症例は 5 例（0.05%）であり，それぞれきわめて少数であった．

### 4-2　全症例および術後合併症の有無とコストおよび術後在院日数の関係

結果を表 1 に示す．全症例における周術期の入院医療費は中央値で 1,844,265 円（IQR 1,719,100～2,006,412 円）であった．また，術後在院日数は中央値で 9 日（IQR 7～12 日）であった．術後合併症の有無と周術期の入院医療費・術後在院日数の関係を表 3 に示した．この結果からは，術後合併症の発生例では発生しなかった症例と中央値で比較すると，入院医療費では約 27 万円多く，術後在院日数では 6 日長いことが観察された．

### 4-3　術前併存症および術後合併症とコストおよび術後在院日数の関係

術前併存症とコストおよび術後在院日数の関係を表 2 に示す．中央値で比較すると，術前併存症としての人工透析実施例は 9 項目の併存症の中で 2 番目に入院医療費が高く，一番は貧血であったが，他の多くの内科系合併症と比較して高めの医療費であった．術前人工透析実施例は非実施例と比べ，中央値で比較すると，周術期入院医療費は約 19 万円高かった一方，術後在院日数には差は認めなかった．

術後合併症とコストおよび術後在院日数の関係を表 3 に示す．腎不全症例の医療費は他の術後合併症と比べた際に，頻度は低いものの，入院医療費・在院日数への影響については影響が大きいグループに入っていた．術後腎不全症例は被合併例と比べて，中央値で比

**表 3　術後合併症と入院医療費・術後在院日数の関係**

| | あり | なし | p-value |
|---|---|---|---|
| 呼吸不全 | N = 47 | N = 10,279 | |
| 入院医療費 | 3,641,518（2,454,448-5,416,494） | 1,842,900（1,718,210-2,003,740） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 36（21-68） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 心不全 | N = 21 | N = 10,305 | |
| 入院医療費 | 3,064,110（2,282,870-4,798,810） | 1,843,880（1,718,900-2,005,350） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 27（20-41） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 脳梗塞 | N = 30 | N = 10,296 | |
| 入院医療費 | 2,938,345（2,272,900-3,954,850） | 1,843,820（1,718,882-2,004,955） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 26（11-35） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 腎不全 | N = 5 | N = 10,321 | |
| 入院医療費 | 2,748,054（2,006,590-3,354,992） | 1,844,260（1719100-2,006,110） | 0.067 |
| 術後在院日数 | 26（21-31） | 9（7-12） | 0.010 |
| 肺血栓塞栓症 | N = 12 | N = 10,314 | |
| 入院医療費 | 2,694,985（2,373,886-4,569,655） | 1,844,169（1,718,940-2,005,666） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 31.5（20-47） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 膿　胸 | N = 81 | N = 10,245 | |
| 入院医療費 | 2,566,230（1,985,480-3,722,140） | 1,842,870（1,718,530-2,002,950） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 28（11-52） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 間質性肺炎急性増悪 | N = 52 | N = 10,274 | |
| 入院医療費 | 2,553,921（2,030,756-3,384,948） | 1,843,095（1,718,290-2,004,270） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 25（11.5-45） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 肺　炎 | N = 177 | N = 10,149 | |
| 入院医療費 | 2,446,272（2,027,190-3,206,064） | 1,840,500（1,716,520-1,999,140） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 22（13-36） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 術後出血・輸血 | N = 32 | N = 10,294 | |
| 入院医療費 | 2,383,890（2,064,390-3,223,395） | 1,843,620（1,718,680-2,004,900） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 16.5（11-28.5） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 無気肺 | N = 67 | N = 10,259 | |
| 入院医療費 | 2,225,350（1,920,180-2,714,548） | 1,842,862（1,718,050-2,004,090） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 17（11-28） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 乳び胸 | N = 92 | N = 10,234 | |
| 入院医療費 | 2,206,829（1,937,853-2,574,570） | 1,842,745（1,717,860-2,003,420） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 16.5（12.5-25） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 再手術 24 時間以内 | N = 9 | N = 10,317 | |
| 入院医療費 | 2,193,280（1,897,258-2,338,400） | 1,844,260（1,718,950-2,005,960） | 0.011 |
| 術後在院日数 | 10（6-17） | 9（7-12） | 0.58 |
| 創部膿瘍 | N = 27 | N = 10,299 | |
| 入院医療費 | 2,177,800（1,925,480-2,984,420） | 1,843,920（1,718,920-2,005,534） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 18（10-29） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 気管気管支瘻 | N = 35 | N = 10,291 | |
| 入院医療費 | 2,148,430（1,885,120-5,315,465） | 1,843,880（1,718,864-2,005,410） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 16（9-62） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 肺胞瘻 | N = 487 | N = 9,839 | |
| 入院医療費 | 2,122,670（1,928,290-2,445,570） | 1,836,490（1,713,090-1,988,140） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 15（11-21） | 8（6-11） | ＜0.001 |
| 不整脈 | N = 186 | N = 10,140 | |
| 入院医療費 | 2,008,518（1,849,922-2,225,252） | 1,841,745（1,716,635-2,002,166） | ＜0.001 |
| 術後在院日数 | 11.5（9-16） | 9（7-12） | ＜0.001 |
| 反回神経麻痺 | N = 64 | N = 10,262 | |
| 入院医療費 | 1,907,195（1,773,265-2,106,030） | 1,843,995（1,718,940-2,005,934） | 0.054 |
| 術後在院日数 | 11（8-14.5） | 9（7-12） | 0.002 |

較すると，周術期入院医療費は約 90 万円高く，術後在院日数も 17 日長かった．

## 5 考　察

本研究課題では，これまであまり情報がなかった術前併存症や術後合併症と周術期の入院医療費・術後在院日数との関連性について明らかにし，それぞれ影響の程度について可視化した．二つの大規模データのそれぞれの長所が生きるような形での精緻な評価であり，我が国の医療制度に基づいて，このような観点でのコスト分析はこれまで実施されておらず，新たな知見として重要と考えられる．

今回の分析では，術前併存症では，貧血がアウトカムと関連が強かった．人工透析はその次にインパクトが大きい因子であったが，入院医療費は増加するものの，術後在院日数への影響はみられなかった．そして，入院中医療費の増加分は約 19 万円であり，在院中の人工透析の実施費用や関連する薬剤の費用を考慮すると，ほぼ同様のコストとなると考えられた．この結果からは，現状の術前人工透析例の肺癌での肺葉切除術の実施は適正かつ安全に実施されていることが推測される．そして，さらに考察されることとして，人工透析例に手術を実施するかについての判断についても現状の判断基準は妥当であるものと考えられる．

一方で，術後合併症では，入院医療費・術後在院日数の双方について，術前併存症と比べて強い関連性が認められた．特に，呼吸不全・心不全・脳梗塞・腎不全の術後合併症では，中央値で入院医療費は 1.5〜2 倍程度，術後在院日数は 3〜4 倍程度と強い影響を認める合併症群であったが，ここに術後腎不全が位置していることは重要なポイントであると考えられる．特に周術期の腎不全では通常の血液透析の実施が難しく，持続緩徐式血液濾過透析などの急性血液浄化を必要とする事もあり，このことは集中治療管理などのコストの増大に働くのみでなく，使用する抗凝固薬による出血合併症などさらなる悪循環を導きかねない．本研究結果より示唆されることとして，医療資源の観点からも，より安全で合併症の少ない手術・周術期管理が望まれるということであった．

本研究課題ではいくつか限界がある．最初に，本研究結果はあくまで我が国の医療制度・診療報酬制度に基づくものであり，諸外国での異なる医療制度下での一般化可能性は限定的である．次に，観察が可能であった症例はあくまで 9 カ月分であり，頻度の少ない合併症の評価をするうえではまだ症例数は不十分で，結果が不安定であることは否定できない．この点については，本研究結果はあくまで中間報告であり，今後対象年度を増加した解析を継続していくことを考えている．

## 6 結　語

本研究課題では大規模データを用いて，術前併存症および術後合併症と周術期コスト，および術後在院日数の関連性を評価した．現状の術前人工透析例の手術は適正・安全に行われていることが確認された一方で，術後腎不全については資源利用の観点からも注意を必要とする合併症であることが明らかとなった．

**謝辞および利益相反申告**

本研究課題は，平成 29 年度日本透析医会公募研究助成「資源利用の観点からみた周術期血液浄化療法の大規模調査」（2019〜21 年度）のもとで実施された．本研究課題実施に関連して，日本医療研究開発機構臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業「医療の質向上を目的とした臨床データベースの共通プラットフォームの構築」（2016〜19 年度），および，一般社団法人 National Clinical Database，ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社からの支援を受けている．

また，東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座は社会連携講座であり，一般社団法人 National Clinical Database，ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社，ニプロ株式会社より，講座設置・共同研究の支援を受けている．

### 文　献

1） Miyata H, Gotoh M, Hashimoto H, et al. : Challenges and prospects of a clinical database linked to the board certification system. Surg Today 2014; 44(11) : 1991-1999.

2） Endo S, Ikeda N, Kondo T, et al. : Model of lung cancer surgery risk derived from a Japanese nationwide web-based database of 78 594 patients during 2014-2015. Eur J Cardiothorac Surg 2017; 52(6) : 1182-1189.

3） Endo S, Ikeda N, Kondo T, et al. : Risk assessments for broncho-pleural fistula and respiratory failure after lung cancer surgery by National Clinical Database Japan. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2019; 67(3) : 297-305.

4） Shintani Y, Yamamoto H, Sato Y, et al. : Establishment of a risk model for prolonged air leak after lobectomy for lung cancer using the National Clinical Database in Japan. Surg Today 2021［in press］.

5） Ikeda N, Endo S, Fukuchi E, et al. : Current status of surgery for clinical stage IA lung cancer in Japan: analysis of the national clinical database. Surg Today 2020; 50(12) : 1644-1651.

6） Hashimoto M, Yamamoto H, Endo S, et al. : Japanese Current Status of Curative -Intent Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma. Ann Thorac Surg 2021［in press］.

7） Tanaka Y, Yamamoto H, Sato M, et al. : Preoperative cumulative smoking dose on lung cancer surgery in a Japanese nationwide database. Ann Thorac Surg 2021.［in press］

8） Miyazaki T, Fukuchi E, Yamamoto H, et al. : Certified thoracic surgeons in Japan : a national database survey on risk-adjusted mortality associated with lung resection. Surg Today 2021.［in press］

9） Yamamoto H, Hashimoto H, Nakamura M, et al. : Relationship between hospital volume and hemorrhagic complication after percutaneous renal biopsy : results from the Japanese diagnosis procedure combination database. Clin Exp Nephrol 2015; 19(2) : 271-277.

10） 山本博之，橋本英樹，松居宏樹，他：DPC データベースを用いた腹膜透析カテーテル留置術の実態調査．第 24 回日本腹膜透析医学会学術集会・総会，北九州，2017.

11） Yamamoto H, Miyata H, Tanemoto K, et al. : Quality improvement in cardiovascular surgery : results of a surgical quality improvement programme using a nationwide clinical database and database-driven site visits in Japan. BMJ Qual Saf 2020; 29(7) : 560-568.

12） Yamauchi T, Yamamoto H, Miyata H, et al. : Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Dialysis Patients-Analysis of Japan Cardiovascular Surgery Database. Circ J 2020; 84(8) : 1271-1276.

13） Abe T, Yamamoto H, Miyata H, et al. : Patient trends and outcomes of surgery for type A acute aortic dissection in Japan : an analysis of more than 10 000 patients from the Japan Cardiovascular Surgery Database. Eur J Cardiothorac Surg 2020; 57(4) : 660-667.

公募研究助成〈報告書〉

# 腹膜透析に伴う腹膜リンパ管新生における CTGF の意義の解明

**鬼無　洋**
愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

key words：腹膜透析，リンパ管新生，CTGF

## 要　旨

腹膜透析に伴う腹膜線維症は，患者の生命予後を悪化させる除水機能不全を呈し，そのメカニズムの解明と治療法の開発が望まれる．腹膜リンパ管は腹腔に貯留した透析液を再吸収するため，その機能亢進は除水機能不全の一因と考えられる．本研究では，線維化のメディエーターである CTGF に着目し，腹膜リンパ管新生における CTGF の意義を検討した．

本研究では，臨床検体，培養細胞，動物モデルを用いて，多くの観点から CTGF と腹膜リンパ管新生との関連を解析した．ヒト腹膜透析排液，ヒト腹膜組織，培養腹膜中皮細胞，ラット腹膜障害モデルのいずれにおいても，CTGF 発現とリンパ管発現またはリンパ管主要成長因子である VEGF-C 発現との間に正の相関を認めた．さらにマウス腹膜障害モデルにおいて，VEGF-C とリンパ管発現亢進は CTGF 遺伝子欠損により有意に減少した．

本研究により，CTGF と腹膜リンパ管新生との密接な関連が明らかとなった．

## 緒　言

腹膜透析に合併する腹膜線維症は，患者の生命予後を悪化させる除水機能不全を呈し，そのメカニズムの解明と治療法開発が望まれている．

我々は，そのメカニズムにおいて組織線維化におけるリンパ管新生に着目してきた．腹膜リンパ管は透析液を再吸収するため，リンパ管新生によりその機能が亢進すれば，除水機能不全の一因となりうる．我々はこれまで，線維化を促進する TGF-$\beta$ が，リンパ管成長因子である VEGF-C の発現を増加させ，腹膜線維化とともにリンパ管が新生する機序を明らかにしてきた[1)]．

本研究では，線維化のメディエーターである CTGF に着目し，腹膜リンパ管新生における CTGF の意義を解明し，CTGF を標的とした腹膜線維症の新しい治療法確立を目的とした．

## 1　対象・方法

倫理委員会の承認を得て，下記のように，臨床検体，培養細胞，動物モデルを用いて検討を行った．

① 夜間貯留のヒト腹膜透析排液 77 検体を用いて，CTGF と VEGF-C の蛋白濃度を ELISA にて測定し，それらの相関を解析した．

② 腹膜透析患者の壁側腹膜 62 検体を用いて，CTGF，VEGF-C，リンパ管マーカーである LYVE-1 とポドプラニンの mRNA を定量 RT-PCR にて測定し，CTGF との発現の相関を解析した．

③ 21 名の腹膜透析患者の透析排液から腹膜中皮

CTGF：connective tissue growth factor
VEGF：vascular endothelial growth factor
LYVE：lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor
TGF：transforming growth factor

Connective tissue growth factor is correlated with peritoneal lymphangiogenesis
Hiroshi Kinashi

細胞を採取・培養し，TGF-$\beta$1 刺激による CTGF と VEGF-C との mRNA 発現増加について相関を解析した．

④ グルコン酸クロルヘキシジン（CG）を腹腔内に投与してラット腹膜障害モデルを作成し，横隔膜を採取して CTGF，VEGF-C，LYVE-1 の発現を評価した．

⑤ 野生型と CTGF 欠損マウスの CG モデルを作成し，壁側腹膜を採取して，VEGF-C とリンパ管マーカーの発現について野生型と CTGF 欠損型との相違を評価した．

## 2 結 果

ヒト腹膜透析排液中の CTGF と VEGF-C との間に有意な正の相関を認めた．また，ヒト腹膜組織中の CTGF mRNA 発現は，LYVE-1，ポドプラニン，VEGF-C mRNA 発現のいずれとも有意な正の相関を認めた．培養ヒト腹膜中皮細胞を TGF-$\beta$1 にて刺激したところ，CTGF と VEGF-C mRNA 発現は増加し，両増加の程度は正の相関を示した．

横隔膜は腹膜リンパ管機能において中心的な役割を果たしている．ラット CG モデル横隔膜において，CTGF，VEGF-C，LYVE-1 の発現は有意に増加しており，それぞれの発現は有意な正の相関を示した．CTGF 欠損マウスを用いた解析において，LYVE-1，VEGF-C とその受容体である VEGFR-3 の発現は，野生型 CG モデルの壁側腹膜で有意に増加し，CTGF 欠損 CG モデルで有意に減少していた．

## 3 考 察

本研究により，ヒト腹膜透析排液・腹膜組織，腹膜中皮細胞，腹膜障害動物モデルのすべてにおいて，CTGF が腹膜リンパ管新生に深く関与していることが明らかとなった．さらに，CTGF 欠損マウスを用いた腹膜障害モデルの解析結果から，CTGF 抑制による新生リンパ管の減少効果が明らかとなった．

CTGF 抑制により，腹膜線維化や血管新生が減少することが同様のモデルで過去に報告されている[2]．CTGF 抑制治療により腹膜線維化とともに新生リンパ管も減少するため，除水機能不全改善のメカニズムにリンパ管を介した機序が関与することが示唆された．今後のさらなる研究の発展により，CTGF と腹膜リンパ管新生を標的とした腹膜線維症の新しい治療法を確立することで，腹膜透析期間の延長や患者 QOL の改善，医療経済の効率化に貢献できると考えられた．

## 4 結 論

CTGF と腹膜リンパ管新生との密接な関連が明らかとなった．さらに，CTGF 抑制治療は腹膜線維化とともにリンパ管新生を減少させ，除水機能不全を改善させることが期待された．

平成 30 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は，原著論文として Scientific Reports に投稿したため，二重投稿となることを避け，本報告書ではその概要を総説的に記載した．なお，原著論文は，2019 年 8 月に下記論文として公表された．

Connective tissue growth factor is correlated with peritoneal lymphangiogenesis.

Kinashi H, Toda N, Sun T, Nguyen TQ, Suzuki Y, Katsuno T, Yokoi H, Aten J, Mizuno M, Maruyama S, Yanagita M, Goldschmeding R, Ito Y.

Sci Rep. 2019 Aug 21; 9(1) : 12175.

利益相反

本研究に関して，開示すべき利益相反関連事項はない．

### 文 献

1） Kinashi H, Ito Y, Mizuno M, et al. : TGF-beta1 promotes lymphangiogenesis during peritoneal fibrosis. J Am Soc Nephrol 2013; 24(10) : 1627-1642.

2） Toda N, Mori K, Kasahara M, et al. : Deletion of connective tissue growth factor ameliorates peritoneal fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation. Nephrol Dial Transplant 2018; 33(6) : 943-953.

公募研究助成〈報告書〉

# 新規腎線維化制御因子を標的としたアンチセンス核酸医薬の創製

**尾花理徳**
大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野

key words：慢性腎臓病，腎線維化，筋線維芽細胞，転写因子 OASIS

## 要　旨

腎線維化は，慢性腎臓病の治療標的と考えられているが，その制御機構には未だ不明な点が多い．本研究では，転写因子 old astrocyte specifically induced substance（OASIS）が，腎筋線維芽細胞の増殖や遊走を制御し，腎線維化の促進に関与していることが明らかとなった．今後さらなる検討が重ねられ，OASIS を標的とした，腎線維化抑制を介した CKD 治療薬の開発が期待される．

## 緒　言

慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）は我が国の成人の 8 人に 1 人（13%）が罹患していると言われ，新たな国民病として注目されている．言わずもがな，CKD は末期腎不全に繋がり，透析導入による患者の QOL の著しい低下を招く．また，CKD は心血管病のリスクファクターであるため，CKD の予防や治療は重要である[1]．しかしながら，その治療薬はきわめて限られており，新規 CKD 治療法の開発が喫緊の課題である．腎線維化は，ほとんどすべての腎疾患の腎不全への進展における最終共通経路と考えられ，治療標的として捉えられている[2]．組織線維化については，古くから盛んに研究がなされてきたが，依然として腎線維化制御機構には不明な点が多いのが現状である．よって，CKD 治療法の開発を目指し，新たな腎線維化制御機構を明らかにする必要がある．

old astrocyte specifically induced substance（OASIS）（別名：cAMP responsive element binding protein 3 like 1; CREB3l1）は転写因子であり，元来小胞体（endoplasmic reticulum; ER）ストレスセンサーとして見出された分子である[3]．細胞が ER ストレスに曝された際，OASIS は site1/2 protease により切断され，N 末端側が活性型として核内に移行し，様々な分子の発現を制御する[4]．これまで，OASIS は骨形成[5]や大腸炎の病態形成[6]，癌抑制[7~9]に関与することが報告されている．また，OASIS により転写制御を受ける因子として，glucose-regulated protein78（GRP78）[10]，collagen1a1[5]，fibroblast growth factor binding protein 1（FGFBP1）[11]などが知られている．しかしながら，腎臓を含め，多くの臓器における OASIS の役割は報告されていない．

筆者は，マイクロアレイによるマウス線維化腎における遺伝子発現変動と，ヒト CKD 患者腎の遺伝子発現をまとめたデータベース（Nephroseq）の解析から，*OASIS* mRNA が腎線維化で発現上昇することを見出した．そこで，本研究では，腎線維化における OASIS の役割を明らかにし，治療標的としての可能性を追究することとした．

## 1　方法・結果・考察

### 1-1　ヒト腎不全患者の腎組織やマウス線維症腎で OASIS タンパク発現が上昇する

まず初めに，OASIS と腎線維化との関連性をより詳細に検討するべく，ヒト腎不全患者の腎組織における OASIS のタンパク発現を免疫組織化学的検討により評

The development of antisense oligonucleotide therapy targeting a novel regulator of kidney fibrosis
Masanori Obana

価した．なお，ヒト腎不全患者の腎組織とヒト腎組織正常部位は，大阪大学薬学研究科のヒト組織・ヒト初代培養細胞研究審査の承認を経て，OriGene Technologies より購入した．

結果，ヒト不全腎において，顕著な OASIS タンパク陽性細胞の増加が認められた．また，マウスに片側尿管結紮術を施す（UUO モデル）ことで腎線維症を惹起させ，経時的（0, 1, 3, 7 日）に OASIS タンパク発現を western blotting により検討した．その結果，線維化の進展に伴い，腎臓中の OASIS 発現（特に活性型）が増加することが明らかとなった．また，葉酸誘発の急性腎障害後 14 日や虚血再灌流後 21 日の腎臓においても，線維化マーカーの発現上昇とともに，*Oasis* mRNA の発現上昇が確認された．さらに，UUO7 日目のマウス線維化腎における OASIS の発現局在を免疫組織学的に検討したところ，OASIS は主に，筋線維芽細胞マーカーである Actin, Alpha Skeletal Muscle（$\alpha$-SMA）陽性細胞に発現していた．筋線維芽細胞は，過剰な細胞外マトリックスの産生を介し，組織線維化に中心的な役割を果たす細胞群である．

以上の結果より，OASIS は筋線維芽細胞で発現し，線維症形成に関与する可能性が示唆された．なお，動物実験は，大阪大学薬学研究科動物実験委員会の承認の下に行った．

### 1-2 （筋）線維芽細胞において OASIS は TGF-$\beta$1 により発現誘導され細胞の増殖や遊走に関与する

これまでの検討から，OASIS は筋線維芽細胞に発現し，腎線維化に関連する可能性が示唆された．そこで，OASIS の発現誘導機構を，培養（筋）線維芽細胞を用いて追究した．アストロサイトなどにおいて，OASIS は ER ストレスにより発現誘導されることが報告されているため[3]，腎線維芽細胞 NRK-49F に ER ストレス誘導物質ツニカマイシンを処置し，OASIS の発現を western blotting により検討した．結果，ツニカマイシン処置により OASIS の発現変動は認められなかった．

次に，肺がん細胞において，OASIS は transforming growth factor-beta 1（TGF-$\beta$1）により活性化制御を受けることが知られているため[12]，NRK-49F 細胞に TGF-$\beta$1 を処置した．その結果，TGF-$\beta$1 の濃度依存的（0, 1, 3, 10 ng/mL），また時間依存的（0, 1, 3, 6, 9, 24 時間）に，OASIS（全長型，活性型）は発現上昇した．またこの時，TGF-$\beta$1 の処置により $\alpha$-SMA の発現上昇がみられ，線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化が確認された．そこで，筋線維芽細胞の性質獲得が OASIS 発現に与える影響を考え，NRK-49F 細胞に angiotensin II を処置した．興味深いことに，angiotensin II は $\alpha$-SMA の発現を誘導するものの，OASIS 発現に大きな影響を与えなかった．

以上の結果より，（筋）線維芽細胞において OASIS 発現は TGF-$\beta$1 により制御を受けることが明らかとなった．

### 1-3 OASIS は TGF-$\beta$1 による筋線維芽細胞の増殖と遊走を促進させる

次に，筋線維芽細胞における OASIS の機能を解明するため，shRNA OASIS 発現レンチウイルスを用いて，NRK-49F 細胞の OASIS をノックダウンさせた．その細胞において，TGF-$\beta$1 による細胞の増殖能を評価したところ，コントロール細胞において認められた TGF-$\beta$1 による増殖能の上昇が，OASIS のノックダウンにより有意に抑制された．またスクラッチアッセイにより細胞の遊走能を評価したところ，OASIS ノックダウンは TGF-$\beta$1 による細胞遊走をほぼ完全に抑制した．また，OASIS ノックダウン細胞では，*fibronectin* mRNA の発現変動は認められなかったものの，*collagen1a1* mRNA の発現抑制が認められた．なお，OASIS ノックダウンは TGF-$\beta$1 による $\alpha$-SMA の発現誘導，すなわち筋線維芽細胞への分化には影響を与えなかった．他方，レンチウイルスによる OASIS の過剰発現も，NRK-49F 細胞の遊走能を減少させた．OASIS は HIF-1$\alpha$ や Smad4 などと複合体を形成して機能するという報告があることから，OASIS の発現レベルのみではその機能を説明することはできないと考えられた．また，病態によって，OASIS が多様な機能を示す可能性が考えられた．

なお，遺伝子組換え実験は，大阪大学遺伝子組換え実験安全委員会の承認の下，大阪大学遺伝子組換え実験実施規則に則り行った．

### 1-4 Site1/2 protease 阻害薬 AEBSF は腎線維化を抑制する

上述のように，OASIS は site1/2 protease により N

末端側が切り出され，活性型となる．そして活性型OASISは核内移行し，様々な遺伝子の発現を調節する．フッ化4（2アミノエチル）ベンゼンスルホニル塩酸塩（4-(2-aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride hydrochloride; AEBSF）は，site 1/2 protease阻害活性を有することが報告されていることから[4,13,14]，AEBSFによるOASIS活性化阻害が腎線維化に与える影響を検討した．

まず，腎線維芽細胞においてAEBSFがOASISの活性化を抑制するか否かを検討するため，NRK-49F細胞にAEBSF（250 $\mu$M）を処置し，その後TGF-$\beta$1を添加した．その結果，AEBSFによりOASISの活性化が抑制されることを確認した．そこで，マウスUUOモデルを用いて，AEBSFをUUO作製2日前より連日投与した．UUO7日目にシリウスレッド染色やマッソントリクローム染色，ヒドロキシプロリン量の測定を行い，線維症の程度を評価した．その結果，AEBSF投与により，有意な腎線維化の減少が認められた．一方で，AEBSFの投与プロトコールは，予防的プロトコールでもあるので，OASISの治療標的としての可能性を検証するためにも，今後，腎障害後のみにAEBSFを投与する検討も必要である．

### 1-5　OASISノックアウトマウスでは腎線維化が抑制される

腎線維化病態形成におけるOASISの役割をより特異的に明らかにするため，OASISノックアウト（KO）マウスを用いた[5]．KOマウスにUUOを施し，7日後，シリウスレッド染色やマッソントリクローム染色，ヒドロキシプロリン量の測定を行った．その結果，KOマウスでは線維化領域の有意な減少が認められた．また，抗$\alpha$-SMA抗体および増殖マーカーである抗Ki-67抗体を用いた蛍光免疫染色より，KOマウスでは増殖筋線維芽細胞割合が減少することが明らかとなった．加えて，KOマウスの腎臓では，*Tgfb1*や*Collagen1*，*matrix metalloprotease*（*Mmp*）*2*などの線維化関連因子のmRNA発現の有意な減少が認められた．他方，UUO後のWTとKOマウスの腎臓において，マクロファージマーカーであるCD11bやF4/80，炎症サイトカインマーカーであるTNF-$\alpha$やIL-1$\beta$，IL-6のmRNA発現に差はなかったことから，OASISは炎症反応には大きな影響を与えないことが示唆された．さらに，腎虚血再灌流（虚血22分）3週間後における腎線維化についても，KOマウスでは線維形成や殖筋線維芽細胞割合の減少が認められた．また，KOマウスでは，腎機能マーカーである血清クレアチニンの上昇も抑制された．

### 1-6　bone marrow stromal antigen2は腎線維化に関与するOASIS下流候補分子である

OASISによる腎線維化促進メカニズムを明らかにするため，UUOを施したwild type（WT）マウスまたはOASIS KOマウスから筋線維芽細胞を単離した．OASISにより制御を受ける分子を，より特異的に捉えるため，これら筋線維芽細胞にTGF-$\beta$1を処置し，マイクロアレイ解析を行った．その結果，$P$値<.2で1.5倍以上発現変動する分子を98遺伝子抽出した．そのうち，KOマウスで発現が減少し，癌細胞で細胞の増殖や遊走に関与する因子bone marrow stromal antigen2（Bst2）に着目した[15,16]．なお，Bst2の組織線維化における役割については報告がなされていない．

線維化腎におけるBst2の発現は，OASISと同様に経時的に発現上昇し，KOマウス腎ではBst2の発現減少がみられた．またChIPアッセイから，Bst2のプロモーター領域にOASISの結合部位が少なくとも4カ所存在することも明らかとなった．これらの結果から，Bst2はOASISの直接的な制御を受ける可能性が示唆された．OASIS欠損筋線維芽細胞では，ヒト線維芽細胞の遊走を亢進させるpodoplanin[17]の発現減少や，腎保護作用を有するgrowth and differentiation factor 15（GDF15）[18]の発現上昇が認められた．よって，OASISはBst2のみならず，複数のカスケードを介して線維芽を促進的に制御していることが推察された．

### 1-7　抗Bst2抗体の投与はUUOによる腎線維化を抑制する

腎線維化に関与するOASIS下流候補因子としてBst2が見出されたが，Bst2の腎線維症病態形成に与える影響は不明である．そこで，UUO作製翌日に抗Bst2抗体（100 $\mu$g/body）を投与し，7日後，腎線維化をシリウスレッド染色やマッソントリクローム染色，ヒドロキシプロリン量により評価した．その結果，抗Bst2抗体の投与は，腎線維化を有意に抑制した．またOASIS KOでは，抗Bst2抗体とコントロール抗体

の投与群間で，線維化程度に差がなかったことから，Bst2 は OASIS の下流で腎線維化進展に関与する可能性が示唆された．なお，抗 Bst2 抗体は形質細胞様樹状細胞を欠失させることが知られているが[19]，本検討で用いた用法・用量では，形質細胞様樹状細胞の発現に影響を与えないことを確認している．

### 1-8　筋線維芽細胞特異的 OASIS 欠損マウスでは腎線維化が抑制される

これまでの検討より，OASIS は筋線維芽細胞の増殖や遊走を制御していること，また OASIS が腎線維化に促進的に働くことが明らかとなった．しかしながら，筋線維芽細胞における OASIS の腎線維形成への役割については不明であった．そこで筋線維芽細胞特異的ペリオスチンプロモーター下に Cre を有するマウス[20]と OASIS の exon2 を flox で挟んだマウスを交配させ，Cre-loxP システムを用いて筋線維芽細胞特異的 OASIS 欠損（cKO）マウスを作製した．

このマウスに UUO を施したところ，cKO マウスでは有意に腎線維化が抑制されることが明らかとなった．また，cKO マウスでは，筋線維芽細胞の増殖割合も減少した．加えて，KO マウスの腎臓では，*Tgfb1* や *Collagen1*，*Collagen3*，*Mmp2*，*Mmp9*，などの線維化関連因子の mRNA 発現の有意な減少が認められた．また，上述の腎線維化に関与する OASIS 下流候補因子 *Bst2* の mRNA 発現も減少することを確認した．

以上の結果より，筋線維芽細胞における OASIS は腎線維症病態形成に関与していることが明らかとなった．

### 1-9　アンチセンス核酸は静脈内投与により UUO 腎の線維化領域に分布する

上述の AEBSF は，site 1/2 protease 阻害活性を有するが，site 1/2 protease は OASIS と構造的類似性を有する他の ER ストレスセンサーの活性化も阻害することが知られている[21~23]．実際に筆者は，NRK-49F 細胞において，AEBSF が OASIS のみならず activating transcription factor 6（ATF6）や sterol regulatory element binding transcription factor 2（SREBP2）の活性化も抑制することを確認している．そこで，OASIS 特異的阻害薬による腎線維化治療を開発するうえで，OASIS に対するアンチセンス核酸医薬の創製を目指す．

まず，腎線維化領域がアンチセンス核酸のターゲットとなりうるかを検討するため，蛍光標識アンチセンス核酸を UUO モデルに静脈内投与した．投与 24 時間後，腎組織切片を作製し，α-SMA を蛍光免疫染色にて検出したところ，アンチセンス核酸医薬の一部は α-SMA 陽性細胞領域にも分布することを見出した．よって，OASIS を標的としたアンチセンス核酸医薬による腎線維化治療開発の可能性が示唆された．

## 2　結　論

傷害を受けた腎臓では，筋線維芽細胞における OASIS が，TGF-β1 により誘導され，コラーゲンの産生，筋線維芽細胞の増殖性や運動性の向上を介し，腎線維化進展に関与することが明らかとなった（図 1）．

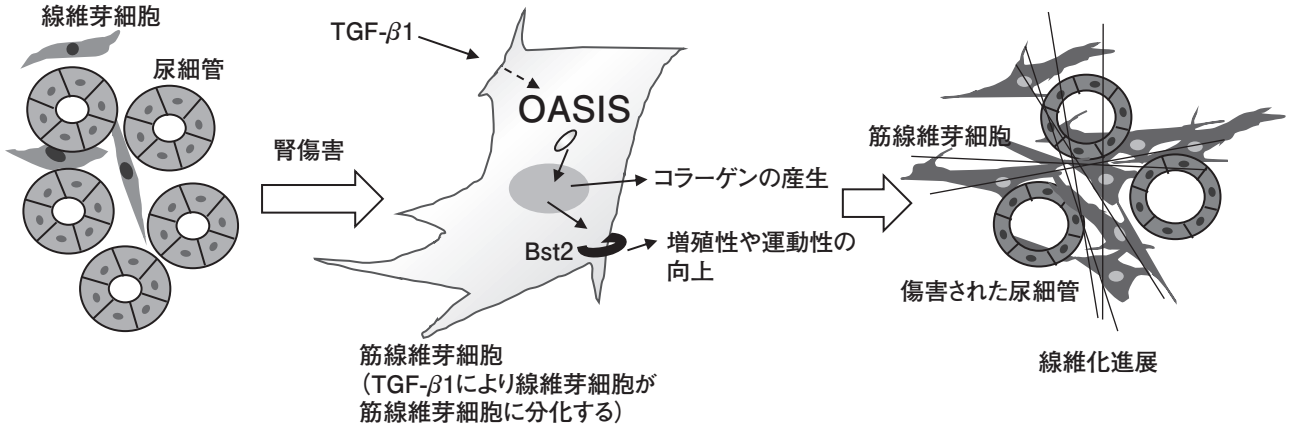



**図 1　本研究の概略図**

腎障害時の筋線維芽細胞において，OASIS は TGF-β1 により誘導され，Bst2 の発現制御を介し腎線維化進展に関与する．またそのメカニズムとして，コラーゲンの産生，筋線維芽細胞の増殖性や運動性の亢進が関与する．

またOASISによる線維化進展作用の一部は，膜タンパクであるBst2を介することも示された．今後，OASISを標的とする腎線維化抑制を介したCKD治療薬の開発が期待される．

平成30年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果の一部は，原著論文として『The FASEB Journal』に投稿したため，二重投稿となることを避け，本報告書ではその概要を総説的に記載した．なお，原著論文は．2021年2月に下記論文として公表された．

FASEB J. 2021 Feb;35(2):e21158. doi: 10.1096/fj.202001820R.

本研究は，平成30年度日本透析医会公募研究助成や，日本学術振興会科学研究費補助事業等によって行われた．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文　献

1） Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351 : 1296–1305.
2） Farris AB, Colvin RB : Renal interstitial fibrosis : mechanisms and evaluation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21 : 289–300.
3） Kondo S, Murakami T, Tatsumi K, et al. : OASIS, a CREB/ATF-family member, modulates UPR signalling in astrocytes. Nat Cell Biol 2005; 7 : 186–194.
4） Murakami T, Kondo S, Ogata M, et al. : Cleavage of the membrane-bound transcription factor OASIS in response to endoplasmic reticulum stress. J Neurochem 2006; 96 : 1090–1100.
5） Murakami T, Saito A, Hino S, et al. : Signalling mediated by the endoplasmic reticulum stress transducer OASIS is involved in bone formation. Nat Cell Biol 2009; 11 : 1205–1211.
6） Hino K, Saito A, Asada R, et al. : Increased susceptibility to dextran sulfate sodium-induced colitis in the endoplasmic reticulum stress transducer OASIS deficient mice. PLoS One 2014; 9 : e88048.
7） Mellor P, Deibert L, Calvert B, et al. : CREB3L1 is a metastasis suppressor that represses expression of genes regulating metastasis, invasion, and angiogenesis. Mol Cell Biol 2013; 33 : 4985–4995.
8） Rose M, Schubert C, Dierichs L, et al. : OASIS/CREB3L1 is epigenetically silenced in human bladder cancer facilitating tumor cell spreading and migration in vitro. Epigenetics 2014; 9 : 1626–1640.
9） Ward AK, Mellor P, Smith SE, et al. : Epigenetic silencing of CREB3L1 by DNA methylation is associated with high-grade metastatic breast cancers with poor prognosis and is prevalent in triple negative breast cancers. Breast Cancer Res 2016; 18 : 12.
10） Vellanki RN, Zhang L, Volchuk A : OASIS/CREB3L1 is induced by endoplasmic reticulum stress in human glioma cell lines and contributes to the unfolded protein response, extracellular matrix production and cell migration. PLoS One 2013; 8 : e54060.
11） Zhu HY, Bai WD, Liu JQ, et al. : Up-regulation of FGFBP1 signaling contributes to miR-146a-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. Sci Rep 2016; 6 : 25272.
12） Chen Q, Lee CE, Denard B, et al. : Sustained induction of collagen synthesis by TGF-beta requires regulated intramembrane proteolysis of CREB3L1. PLoS One 2014; 9, e108528.
13） Gorski JP, Huffman NT, Chittur S, et al. : Inhibition of proprotein convertase SKI-1 blocks transcription of key extracellular matrix genes regulating osteoblastic mineralization. J Biol Chem 2011; 286 : 1836–1849.
14） Feng YX, Jin DX, Sokol ES, et al. : Cancer-specific PERK signaling drives invasion and metastasis through CREB3L1. Nat Commun 2017; 8 : 1079.
15） Gu G, Zhao D, Yin Z, et al. : BST-2 binding with cellular MT1-MMP blocks cell growth and migration via decreasing MMP2 activity. J Cell Biochem 2012; 113 : 1013–1021.
16） Liu W, Cao Y, Guan Y, et al. : BST2 promotes cell proliferation, migration and induces NF-kappaB activation in gastric cancer. Biotechnol Lett 2018; 40 : 1015–1027.
17） Suchanski J, Tejchman A, Zacharski M, et al. : Podoplanin increases the migration of human fibroblasts and affects the endothelial cell network formation : A possible role for cancer-associated fibroblasts in breast cancer progression. PLoS One 2017; 12 : e0184970.
18） Abulizi P, Loganathan N, Zhao D, et al. : Growth Differentiation Factor-15 Deficiency Augments Inflammatory Response and Exacerbates Septic Heart and Renal Injury Induced by Lipopolysaccharide. Sci Rep 2017; 7 : 1037.
19） Goubier A, Dubois B, Gheit H, et al. : Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. Immunity 2008; 29 : 464–475.
20） Imaeda A, Tanaka S, Tonegawa K, et al. : Myofibroblast beta2 adrenergic signaling amplifies cardiac hypertrophy in mice. Biochem Biophys Res Commun 2019; 510 : 149–155.
21） Ye J, Rawson RB, Komuro R, et al. : ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. Mol Cell 2000; 6 : 1355–1364.
22） Shen J, Chen X, Hendershot L, et al. : ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and

unmasking of Golgi localization signals. Dev Cell 2002; 3 : 99–111.
23） Okada T, Haze K, Nadanaka S, et al. : A serine protease inhibitor prevents endoplasmic reticulum stress-induced cleavage but not transport of the membrane-bound transcription factor ATF6. J Biol Chem 2003; 278 : 31024–31032.

公募研究助成〈報告書〉

# FGF23 の HFpEF への関与についての検討

**溝渕正英**
昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

key words：FGF23，心筋線維化，ビタミン D

## 要　旨

FGF（fibroblast growth factor）23 は心毒性を有していることが示唆されている．今回，我々は HFpEF（heart failure with preserved ejection fraction）を呈する DOCA 食塩負荷マウスを用いて，外因性の FGF23 投与による心障害について検討した．

DOCA 食塩負荷マウスの頸静脈に小型ポンプを挿入し，FGF23（1.6 μg/日）もしくは同容量の溶媒（PBS）を 2 週間持続的に静脈投与した後の，心機能および心組織変化を検討した．FGF23 投与により，血中 FGF23 濃度は増加し，心臓超音波所見では HFpEF が増悪した．また，心筋細胞の肥大化はみられず，心筋組織の線維化が促進し，組織内の CYP27B1mRNA 発現が低下し，CYP24A1mRNA 発現が上昇した．

以上より，外因性の FGF23 投与により HFpEF は増悪するが，この増悪には心筋組織内のビタミン D 活性化障害に起因する心筋線維化が関与することが示唆された．

## 1　目　的

リン（P）利尿ホルモンである FGF（fibroblast growth factor）23 の生理作用は標的臓器である腎臓を介して発揮されるが，FGF23 は腎機能が排泄した透析患者においても，死亡や血管石灰化，心不全などの心血管病変，貧血などとの関連性が指摘されている[1]．FGF23 と各種病態との関連性は P や Ca に代表されるミネラル代謝異常とは独立してみられることから，FGF23 の各種病態への直接的な関与についての可能性が示唆されている．特に心臓への障害作用は注目されており，左室肥大を引き起こす “toxin” としての作用も示されている[1]．一方で，透析患者の血中 FGF23 濃度は腎機能正常者の数万倍に達するにもかかわらず，こうした透析患者に特徴的な心合併症は存在しない．

近年，心不全の病態解明が進み，その病態は細分化されている．欧米では左室収縮能による心不全分類が多用されるようになっており[2]，我が国の 2017 年の心不全ガイドライン改訂版でも左室駆出率（LVEF）の程度による心不全分類が新たに盛り込まれた．具体的には LVEF が低下した心不全（heart failure with reduced EF; HFrEF），保たれた心不全（heart failure with preserved EF; HFpEF），軽度低下した心不全（heart failure with mid-range EF; HFmrEF），改善した心不全（HFpEF improved もしくは heart failure with recovered EF; HFrecEF）に分類されている（https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf）．

これまでは CKD と HFrEF の関係は多く検討され，心腎連関として議論されてきた．しかしながら，非 CKD 患者において HFpEF は HFrEF と同レベルの合併症発症や死亡リスクを有していることが示され[3]，またそれぞれ固有の病態を呈しており，HFpEF の重要性が指摘されている．HFpEF のリスク因子には年齢，高血圧，体液過剰，貧血，炎症などが挙げられており[3]，これらは CKD，特に透析患者では顕著にみられる．

今回，我々は FGF23 の心毒性の可能性に着目し，

Involvement of FGF23 in HFpEF
Masahide Mizobuchi

マウス HFpEF モデルにおける外因性 FGF23 の影響を検討した．

## 2　方　法

HFpEF モデルとして，C57BL6 マウスに片腎摘出を施し，deoxycorticosterone acetate（DOCA）ペレット（25 mg/ペレット，Innovative Research of America, FL, USA）を皮下に留置し，1% NaCl 溶液を飲水とした，DOCA 食塩負荷マウスを用いた（G.A. Silberman, Circulation 2010）．同モデルに片腎摘出の回復期間を設け，片腎摘出 7 日後に，経頸静脈にインフュージョンポンプ（SMP-310R, iPRECIO, Tokyo, Japan）を留置し，マウス recombinant FGF23（R & D systems, MN, USA）もしくは vehicle（PBS）を投与した．投与量は FGF23 の生理作用の P 利尿作用がみられる量で，既報に準じ 1 日 1.6 μg とした[4]．持続的に 2 週間静脈内投与した後，同マウスの血圧や血液の各種データ，心臓の機能を心エコーにより評価した．心組織の形態学的変化，各種心筋リモデリングマーカーの遺伝子および蛋白発現レベルも確認した．

## 3　結果と考察

DOCA および溶媒投与群（DOCA＋V），DOCA および FGF23 投与群（DOCA＋F）と，同週齢の野生型雄性マウスを正常コントロール群（WT）とした計 3 群，各 4 匹を比較した．

DOCA 投与により血圧は WT よりも有意に上昇したが，DOCA＋V と DOCA＋F の間に差は見られなかった．腎機能や血中 Ca 濃度は 3 群間に差はなく，血中 P 濃度は DOCA＋V 群が他の 2 群よりも有意に高値を示した．血中 FGF23 濃度は DOCA＋F 群が他の 2 群よりも有意に高値を示した（表 1）．心エコーによる検討では，DOCA＋V 群で左室屈出率（EF）が保たれ，E/A が低下する HFpEF の所見を呈した．DOCA＋F 群では，E/A の低下とともに EF も低下しており心機能の悪化がみられた（表 2）．

心筋のリモデリング変化は，心筋組織の ANP, BNP，I 型コラーゲン mRNA 発現をリアルタイム PCR 法にて検討した．ANPmRNA は，3 群間で変化はなかったが，BNPmRNA は，DOCA 投与により有意に上昇し，DOCA＋V と DOCA＋F 群間に差はみられなかった．I 型および III 型コラーゲン mRNA は，DOCA＋F 群が他の 2 群と比較して有意に上昇した（図 1）．心筋細胞径は，DOCA 投与により有意に上昇し，DOCA＋V と DOCA＋F 群間に差はみられなかったが（図 2），心筋線維化面積は，DOCA＋F 群が他の 2 群と比較して有意に上昇した（図 3）．ビタミン D 代謝酵素である CYP27B1 および CYP24A1 の心筋内の遺伝子発現をみると，DOCA＋F 群で CYP27B1mRNA 発現が低下し，CYP24mRNA 発現が増加しており（図

表 1　生化学データ

| | sBP (mmHg) | Cre (mg/dL) | Ca (mg/dL) | P (mg/dL) | FGF23 (pg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| WT | 91 ± 4 | 0.2 ± 0.0 | 7.3 ± 0.6 | 5.5 ± 0.3 | 51 ± 24 |
| DOCA＋V | 126 ± 2[a] | 0.2 ± 0.0 | 7.8 ± 0.4 | 7.0 ± 0.5[a, c] | 249 ± 30 |
| DOCA＋F | 127 ± 1[a] | 0.2 ± 0.1 | 7.9 ± 0.5 | 5.2 ± 0.3 | 1,416 ± 459[a, b] |
| ANOVA | ＜0.001 | 0.896 | 0.577 | 0.014 | 0.011 |

a：p＜0.05 vs WT，b：p＜0.05 vs DOCA＋V，c：p＜0.05 vs DOCA＋F
sBP：収縮期血圧，Cre：クレアチニン，Ca：カルシウム，P：リン，FGF23：fibroblast growth factor-23．平均値 ± 標準誤差で表示（各群 4 検体）．

表 2　心重量および心臓超音波所見

| | HW/BW (mg/g) | LV/BW (mg/g) | EF (%) | E/A |
|---|---|---|---|---|
| WT | 4.8 ± 0.3 | 3.3 ± 0.2 | 61 ± 2 | 1.9 ± 0.2 |
| DOCA＋V | 6.9 ± 0.4[a] | 4.8 ± 0.2[a] | 56 ± 1 | 1.0 ± 0.2[a] |
| DOCA＋F | 6.8 ± 0.5[a] | 4.8 ± 0.2[a] | 52 ± 1[a] | 0.7 ± 0.1[a] |
| ANOVA | 0.008 | 0.001 | 0.014 | 0.003 |

a：p＜0.05 vs WT，b：p＜0.05 vs DOCA＋V，c：p＜0.05 vs DOCA＋F
HW/BW：心重量/体重，LV/BW：左室重量/体重，EF：左室駆出率．
平均値 ± 標準誤差で表示（各群 4 検体）．

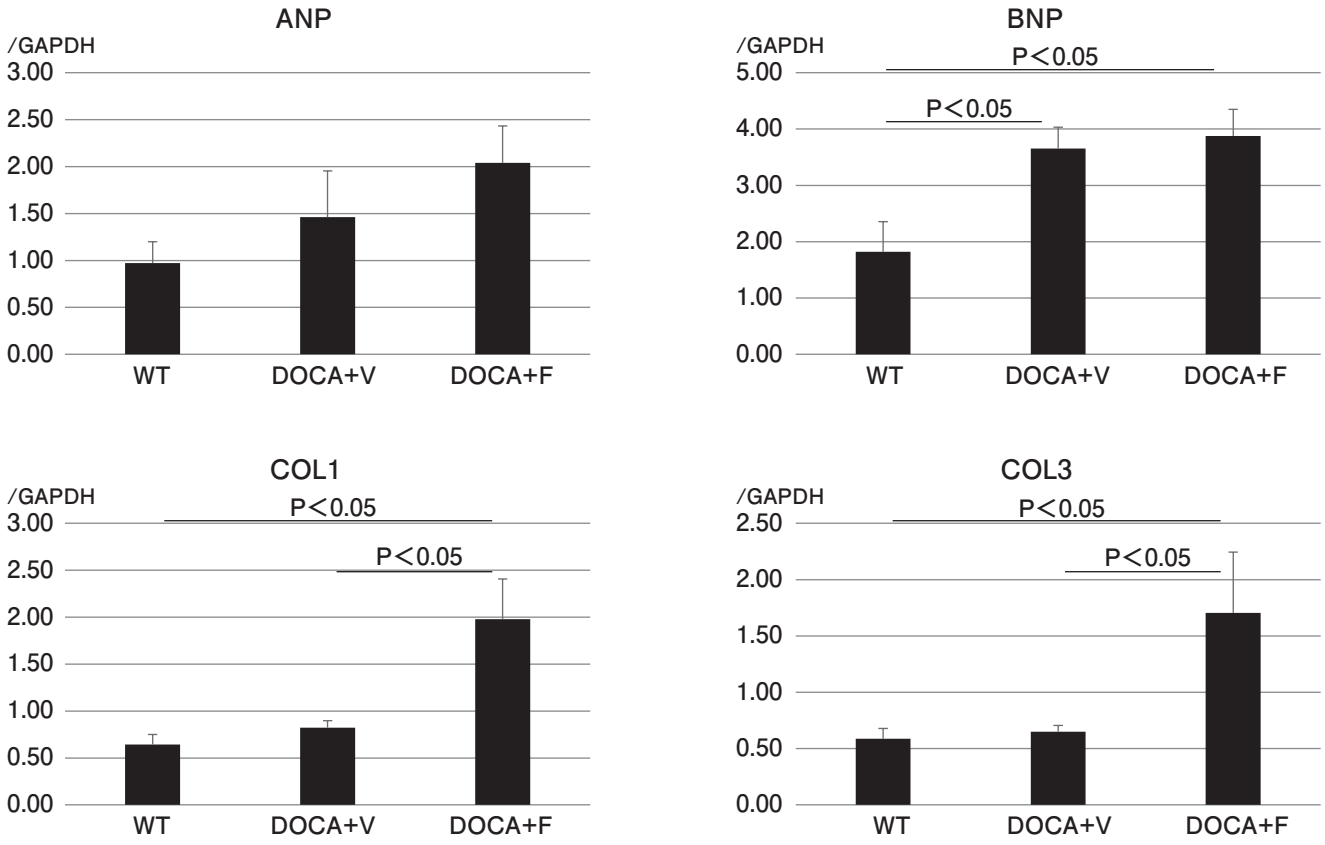



**図 1　心筋組織内のリモデリングマーカー遺伝子の発現量**

各遺伝子の発現レベルは GAPDH（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase）発現量で補正．平均値 ± 標準誤差で表示（各群 4 検体）．

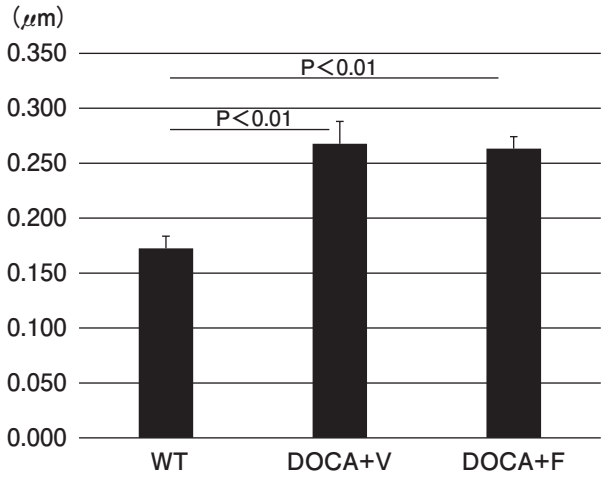



**図 2　心筋細胞径（μm）の比較**

平均値 ± 標準誤差で表示（各群 4 検体）．

4），免疫染色によるこれらの蛋白発現も同様の傾向がみられた（図 5）．

FGF23 の心毒性はこれまでにも報告されているが，その多くは左室肥大の促進作用であり，その細胞内メカニズムとして FGF 受容体 4 を介した NFAT（calcineurin/nuclear factor of activated T cells）シグナル系の関与が指摘されてきた[5,6]．本研究では FGF23 投与により心筋線維化の促進とともに HFpEF が悪化し，この病態に心筋組織内のビタミン D 代謝酵素の異常の関与が示唆された点が新規に確認された点である．活性型ビタミン D 製剤には心筋線維化抑制作用が報告されており[7,8]，これらの知見を踏まえると，今回

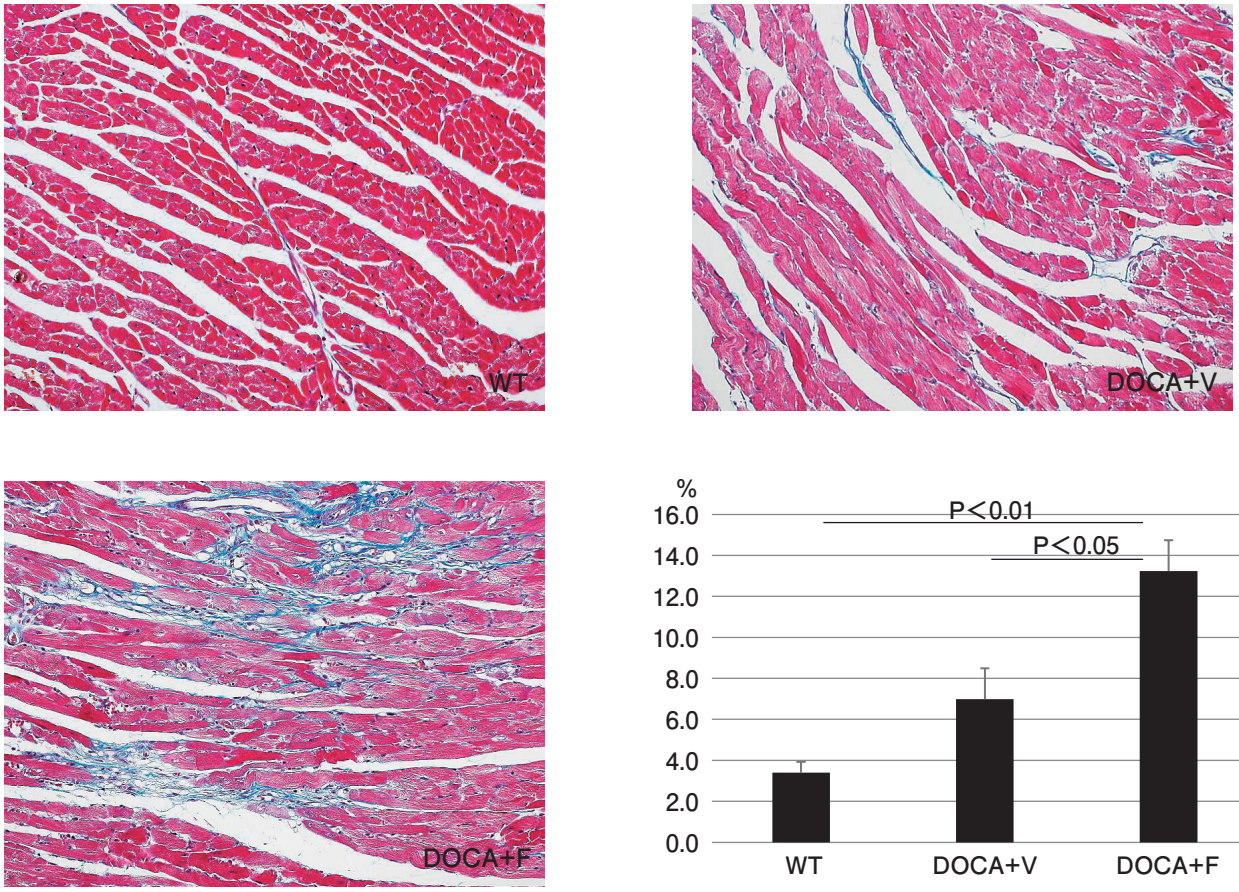



**図 3　心筋線維化面積の比較**

Masson-Trichrome 染色，倍率 200 倍．半定量のグラフは平均値 ± 標準誤差で表示（各群 4 検体）．

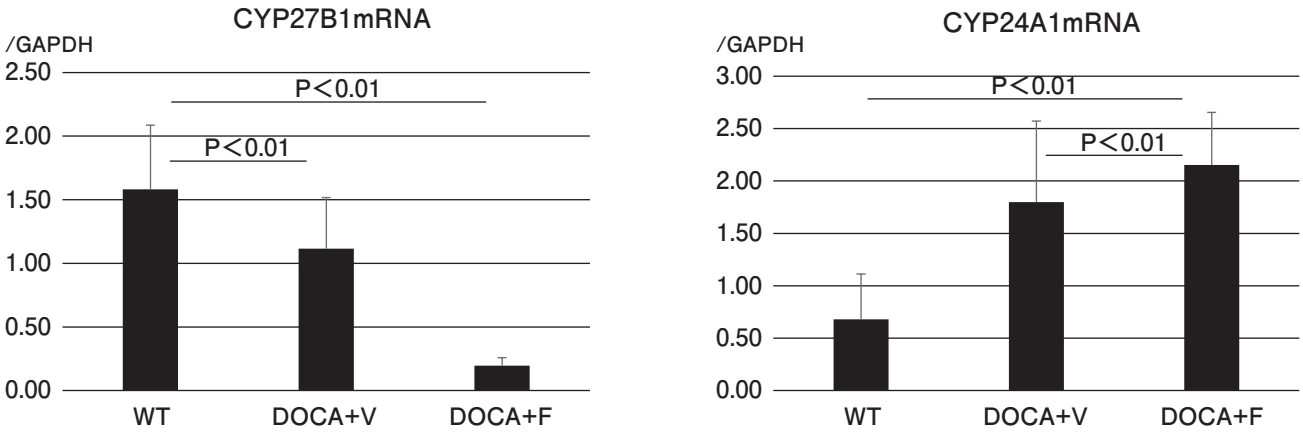



**図 4　心筋組織内の CYP27B1 および CYP24A1 遺伝子の発現量**

各遺伝子の発現レベルは GAPDH（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase）発現量で補正．平均値 ± 標準誤差で表示（各群 4 検体）．

のモデルでは，FGF23 による心筋組織内の局所的なビタミン D 活性化障害が線維化を促進させた可能性が考えられた．

## 4　結　語

HFpEF を呈する DOCA 食塩負荷マウスに外因性に高 FGF23 血症を誘導すると HFpEF が増悪するが，この増悪は心筋組織内のビタミン D 活性化障害による

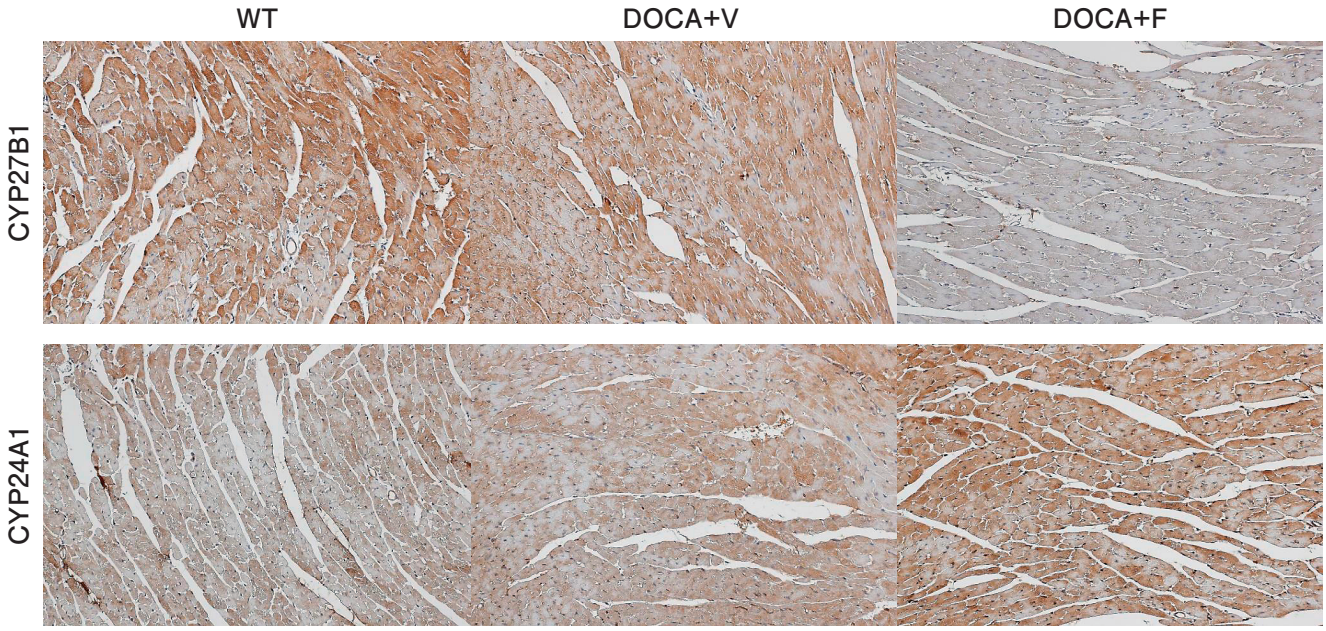



**図 5　心筋組織の CYP27B1（上段）および CYP24A1（下段）の免疫組織染色**
（倍率 200 倍）．DOCA＋F 群の CYP27B1 は低下し，CYP24A1 は上昇した．

心筋線維化の促進が関与している可能性が示唆された．

本研究は平成 30 年度日本透析医会公募研究助成によって行われ，成果は原著論文として英文誌に投稿予定であり，重複掲載を避けるために概要を記した．

利益相反自己申告：申告すべきものなし．

## 文　献

1） Rodelo-Haad C, Santamaria R, Munoz-Castaneda JR, et al. : FGF23, Biomarker or Target? Toxins（Basel）2019; 11.
2） Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. : 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology（ESC）. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association（HFA）of the ESC. Eur J Heart Fail 2016; 18 : 891–975.
3） Antlanger M, Aschauer S, Kopecky C, et al. : Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Hemodialysis Patients : Prevalence, Disease Prediction and Prognosis. Kidney Blood Press Res 2017; 42 : 165–176.
4） Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. : FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest 2011; 121 : 4393–4408.
5） Faul C : Cardiac actions of fibroblast growth factor 23. Bone 2017; 100 : 69–79.
6） Grabner A, Amaral AP, Schramm K, et al. : Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. Cell Metab 2015; 22 : 1020–1032.
7） Panizo S, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M, et al. : Regulation of miR-29b and miR-30c by vitamin D receptor activators contributes to attenuate uraemia-induced cardiac fibrosis. Nephrol Dial Transplant 2017; 32 : 1831–1840.
8） Mizobuchi M, Ogata H, Yamazaki-Nakazawa A, et al. : Cardiac effect of vitamin D receptor modulators in uremic rats. J Steroid Biochem Mol Biol 2016; 163 : 20–27.

公募研究助成〈報告書〉

# 横紋筋融解症による急性腎障害における DNA を介した炎症の制御

駒田敬則　Chintogtokh Baatarjav　高橋将文
自治医科大学分子病態治療研究センター炎症・免疫研究部

key words：横紋筋融解症，急性腎障害，マクロファージ，AIM2，パイロトーシス

## 要　旨

横紋筋融解症による急性腎障害（rhabdomyolysis-induced acute kidney injury; RIAKI）では，二本鎖 DNA が血液中に遊離して腎障害を起こす．本研究ではマウス RIAKI モデルを用い，二本鎖 DNA を感知する absent in melanoma 2（AIM2）と炎症性細胞死であるパイロトーシスの，RIAKI への関与を検討した．細胞外二本鎖 DNA は RIAKI の炎症・尿細管傷害に関与していることがわかった．しかし AIM2 欠損マウスを用いた検証では，AIM2 は尿細管傷害には関与せず，回復期の炎症と線維化に関与していた．野生型マウスでは，マクロファージのパイロトーシスが示唆された．AIM2 欠損マウスでは，RIAKI 後のマクロファージ細胞死が少なく，浸潤マクロファージの増加に関与すると考えられた．二本鎖 DNA で誘導されるパイロトーシスはマクロファージで広範に起きうるが，マクロファージの分化状態によっては，必ずしも炎症性サイトカインを放出しない．マクロファージ細胞死が RIAKI 回復期の炎症沈静化に関わる可能性があり，AIM2 が RIAKI の治療標的として期待される．

## 1　目　的

急性腎障害（acute kidney injury; AKI）は，急激に腎機能が低下し，窒素含有老廃物が全身に貯留して生命に関わる症候群である．わずかな血清クレアチニンの上昇が患者の予後悪化に関わり，重症 AKI や繰り返す AKI が慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）に移行し，末期腎不全に至りうることが明らかになっている[1]．横紋筋融解症は AKI の原因の一つであり，横紋筋融解症による AKI（rhabdomyolysis-induced AKI; RIAKI）は市中 AKI の 5〜15% を占める．横紋筋の死細胞内容物であるヘム蛋白が流出して腎に到達することで，尿細管腔を閉塞して AKI が惹起されると考えられてきたが，近年，血液中に遊離した二本鎖 DNA が，RIAKI の病態に関与することが報告された[2]．この二本鎖 DNA が，遠隔臓器である腎にどのように傷害を起こすかは未だ明らかではない．

生体内の危険信号を感知する細胞質内パターン認識受容体（PRR）は，CKD を含めた無菌性炎症の病態に関与する[3]．PRR のうち NLRP3 や AIM2 は，アダプター分子 ASC とカスパーゼ 1 と共にインフラマソームと呼ばれる蛋白質複合体を形成する．これによるカスパーゼ 1 活性化が，強力な炎症性サイトカイン IL-1$\beta$ を活性化・分泌して炎症を誘導する．同時に，ガスダーミン D（gasdermin D; GSDMD）を切断して N 末端断片が細胞膜に孔を形成することで細胞死（パイロトーシス; pyroptosis）が誘導される．

我々はこれまで，NLRP3 インフラマソームが AKI・CKD に関与することを報告してきた[4,5]．さらに二本鎖 DNA センサーである AIM2 についても，浸潤したマクロファージが，壊死細胞 DNA を取り込んで AIM2 インフラマソームを活性化し，CKD 進展に働くことを見出した[6]．そこで我々は，壊死横紋筋から遊離した二本鎖 DNA が AIM2 インフラマソームを活性化する危険信号として働いて RIAKI に関与すると

The regulation of DNA-induced inflammation in rhabdomyolysis-induced acute kidney injury
Takanori Komada, Chintogtokh Baatarjav, Masafumi Takahashi

いう仮説を立て，それを検証した．

## 2　方　法

### 2-1　動物実験

RIAKI における AIM2 の役割を明らかにするために，8〜10 週の雄性マウス（C57BL/6J）に対し，24 時間絶飲後 50% グリセロール 5 mL/kg を両側大腿筋に筋注し，RIAKI の病態を解析した．野生型（WT），AIM2 ノックアウト（AIM2-/-）について両者を比較した．また WT マウスにおいて，グリセロール投与 2 時間前に DNase-I（Sigma）を 10 KU，グリセロール投与後からは 12 時間ごとに 50 KU を腹腔内投与した．マウスを屠殺後，血液と腎臓を採取し，解析した．

### 2-2　細胞実験

マウスから骨髄細胞を分離して 15% L929 馴化培地で 7 日間培養し，骨髄由来マクロファージ（bone marrow-derived macrophage; BMDM）を得た．二本鎖 DNA は，poly（dA:dT）（Invivogen）2 μg/mL を Lipofectamine 2000（Thermo）で導入した．

## 3　結果と考察

① グリセロール誘導性 RIAKI モデルにおいて，投与 1・3 日後の腎機能（血清 BUN，クレアチニン）および血清 LDH を測定した（図 1）．1 日目で腎機能低下と LDH 上昇を認めたが，血中二本鎖 DNA を分解する DNase-I を投与したところ，LDH に差を認めず，腎機能低下が有意に抑制された．腎尿細管傷害マーカーである KIM-1 染色，およびマクロファージマーカーの F4/80 染色にて，DNase-1 は有意に尿細管傷害とマクロファージ浸潤を抑制した．したがって，血中二本鎖 DNA は腎尿細管傷害と炎症両方に関与することが示唆された．

② 細胞質内で二本鎖 DNA を感知する AIM2 に着目し，その欠損マウス（AIM2-/-）と野生型マウスに RIAKI を誘導し，その表現型を比較した（図 2）．筋障害を示す LDH と血中二本鎖 DNA 濃度，早期の腎機能低下に有意差を認めなかった．しかし腎機能回復期である 3〜7 日目の BUN 回復は，AIM2-/- で有意に遅れることがわかった．腎

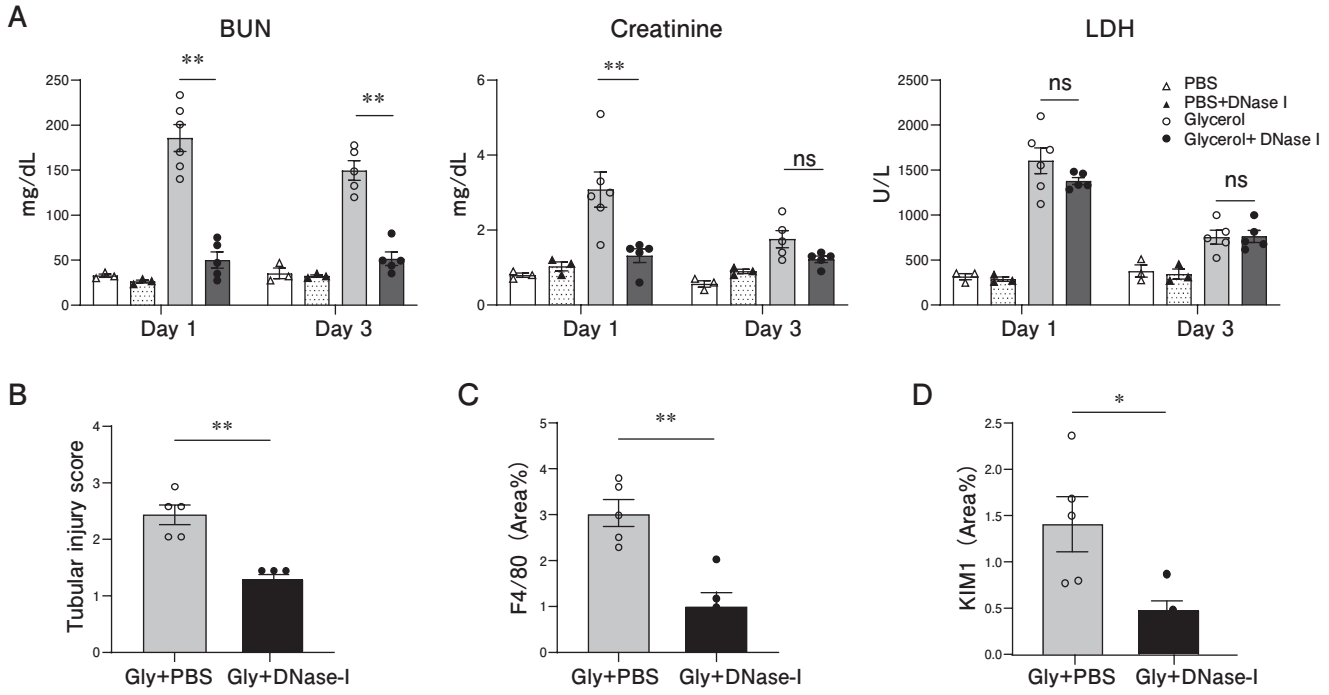



**図 1　DNase-1 は RIAKI を改善する**

野生型マウス RIAKI モデルにおいて，DNase-1 をグリセロール（Gly）投与前，後から 12 時間毎に投与した．A）血清 BUN（mg/dL），クレアチニン（mg/dL），LDH（U/L）を測定した（n＝3-6）．B）3 日目の腎組織を PAS 染色し，腎傷害スコアを算出した（n＝5）．C）腎組織でマクロファージの免疫染色を行い（F4/80），その面積を算出した（n＝5）．スケールは 20 μm．データは平均±SD で，one-way ANOVA もしくは t 検定で比較した．

＊　$p<0.05$，＊＊　$p<0.01$．

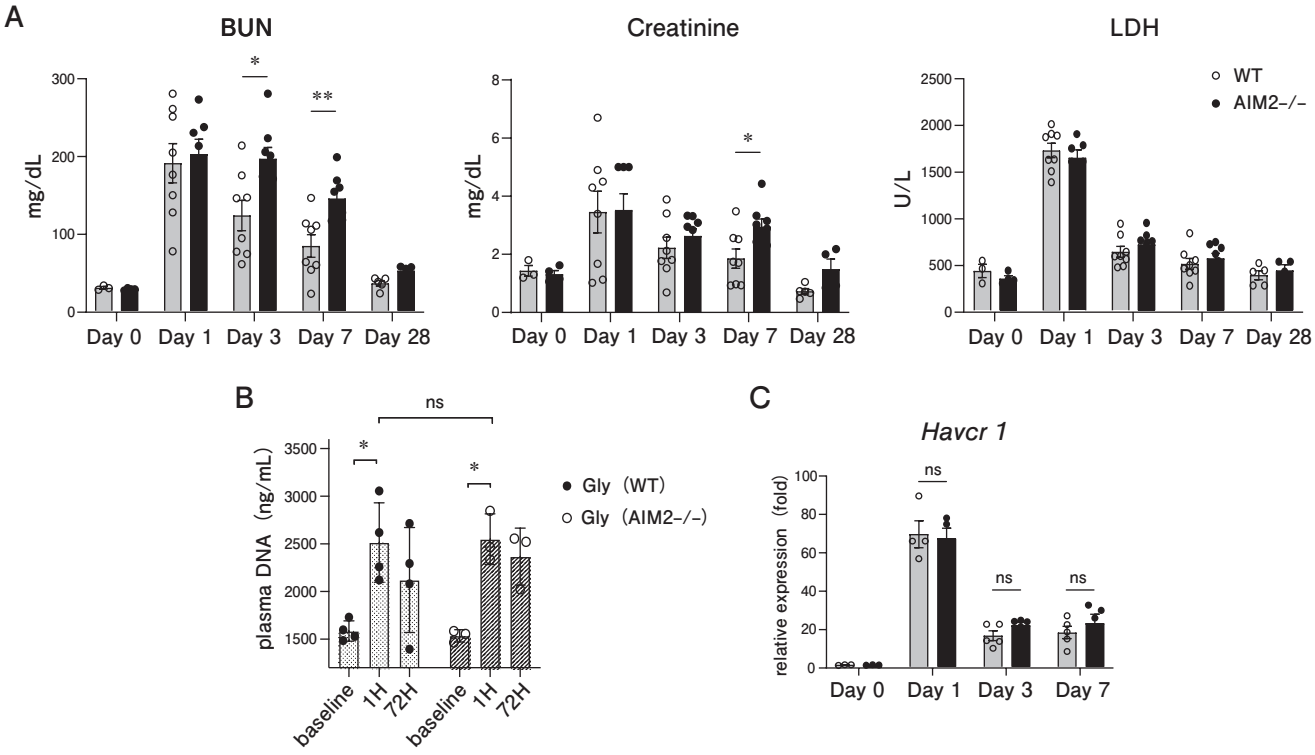



**図 2　AIM2 欠損で回復期の腎機能回復が遅延する**

RIAKI モデルにおいて，野生型（WT）と AIM2−/− を比較した．A）血清 BUN（mg/dL），クレアチニン（mg/dL），LDH（U/L）を測定した（n＝3–8）．B）血漿中 DNA を測定した（n＝3）．C）リアルタイム RT-PCR にて，RIAKI 腎の *Havcr1*（KIM-1）遺伝子発現を測定した（n＝3–5）．データは平均±SD で，one-way ANOVA もしくは t 検定で比較した．＊　$p<0.05$，＊＊　$p<0.01$．

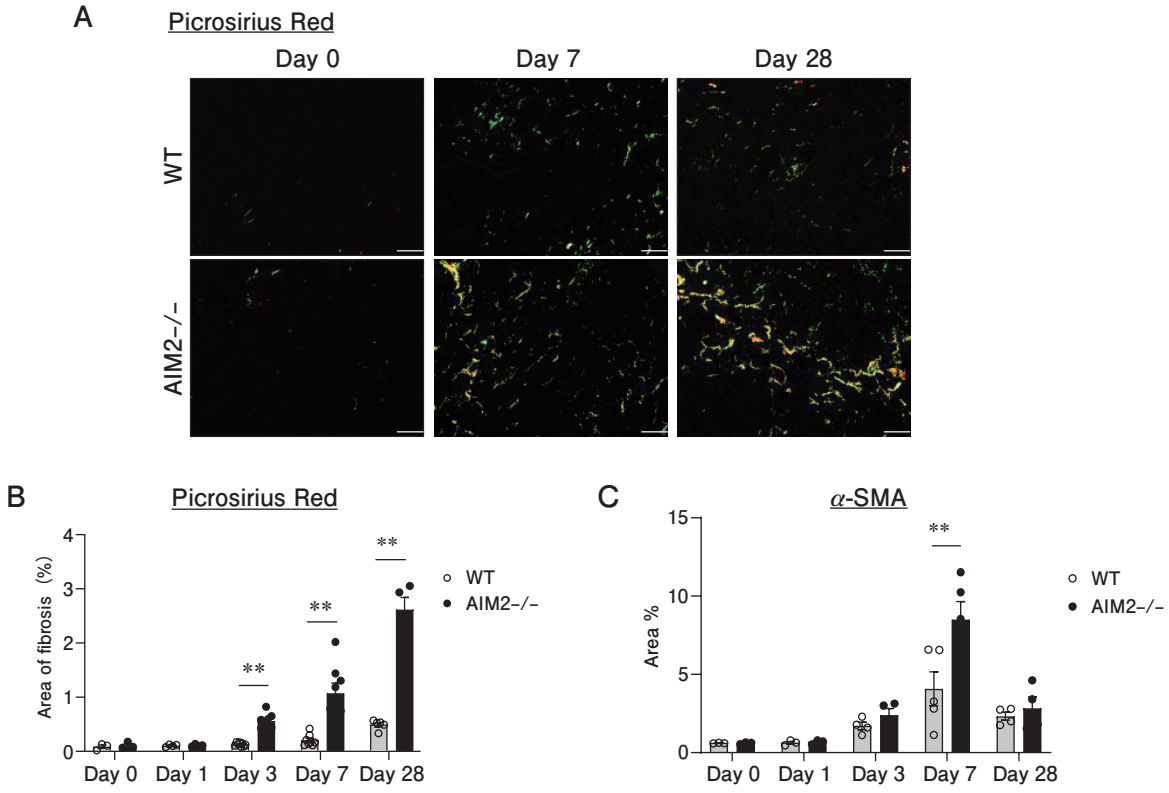



**図 3　AIM2 欠損で RIAKI 後の線維化が増悪する**

A）RIAKI モデルの腎組織を Picrosirius red 染色し，偏光顕微鏡で観察した．スケールは 50 μm．B）Picrosirius red 染色の線維化面積を算出した（n＝3–8）．C）筋線維芽細胞のマーカーである α-SMA の免疫染色を行い，その面積を算出した（n＝3–5）．データは平均±SD で，one-way ANOVA もしくは t 検定で比較した．＊　$p<0.05$，＊＊　$p<0.01$．

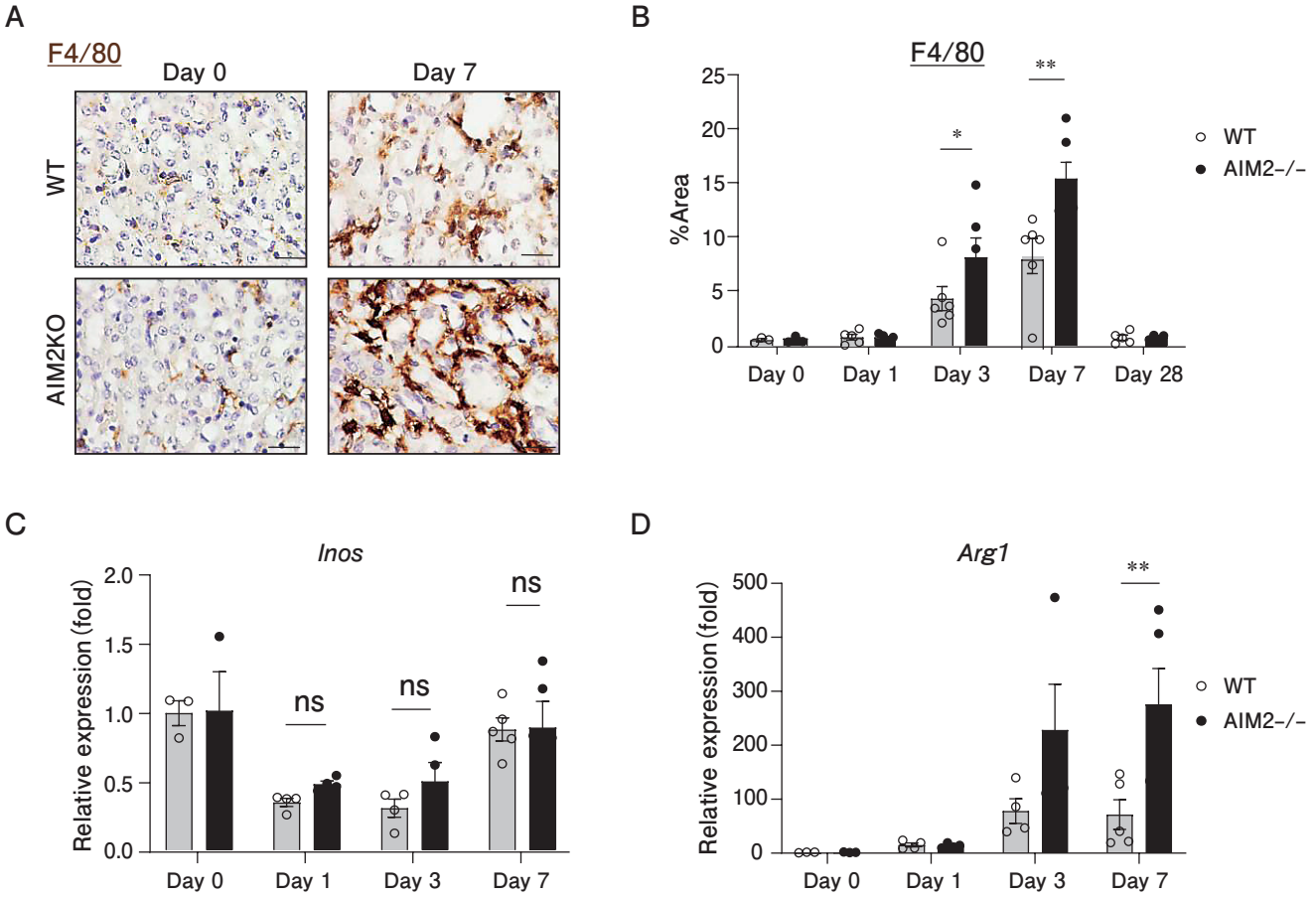



**図 4　AIM2 欠損で RIAKI 後の浸潤マクロファージが増加する**

A）RIAKI モデルの腎組織でマクロファージの免疫染色を行った（F4/80）．スケールは 20 μm．B）F4/80 陽性細胞の面積を定量化した（n＝3–6）．C）D）腎の Inos および Arg-1 の遺伝子発現をリアルタイム RT-PCR にて測定した（n＝3–5）．データは平均±SD で，one-way ANOVA もしくは t 検定で比較した．＊　p＜0.05，＊＊　p＜0.01．

KIM1（遺伝子名：Hacvr1）に差は認められず，AIM2 は尿細管傷害に関与せずに腎機能回復期に関わることが示唆された．

③　尿細管間質の線維化を評価するため，Picrosirius Red 染色と α-SMA（筋線維芽細胞マーカー）染色を行ったところ，AIM2−/− では有意に線維化が悪化することが判明した（図 3）．

④　RIAKI 回復期におけるマクロファージ浸潤変化を評価するため，F4/80 染色を行った（図 4）．3〜7 日目のマクロファージ浸潤は AIM2−/− で著明に増加しており，これが線維化に影響しうると考えられた．炎症性マクロファージである M1 マーカーの iNos，炎症後の組織修復に関わる M2 マーカーの Arg1 の遺伝子発現を解析したところ，7 日目で M2 マクロファージが増加していることがわかった．これはフローサイトメトリーでも確認された．以上より，AIM2 が炎症細胞浸潤と M2 マクロファージ分化に寄与することが示唆された．

⑤　炎症細胞は傷害臓器に浸潤するが，局所で増殖・細胞死をすることでも制御される[7,8]．マクロファージ細胞死をフローサイトメトリーで評価したところ，5 日目で有意に野生型で細胞死が増えることが判明した（図 5）．腎では主としてマクロファージで発現する GSDMD のプロセシングをウェスタンブロッティングで確認したところ，AIM2−/− よりも野生型で GSDMD が活性化されることがわかった．細胞死で非特異的に検出される TUNEL 染色を行ったところ，マクロファージの細胞死が野生型で多く認められた．以上より RIAKI 回復期において，GSDMD 依存的なパイロトーシスが野生型のマクロファージで見られるものの，AIM2−/− では抑制されていることが示唆された．

⑥　マクロファージを含めた骨髄性細胞において，パイロトーシスは周囲に炎症を誘導すると考えら

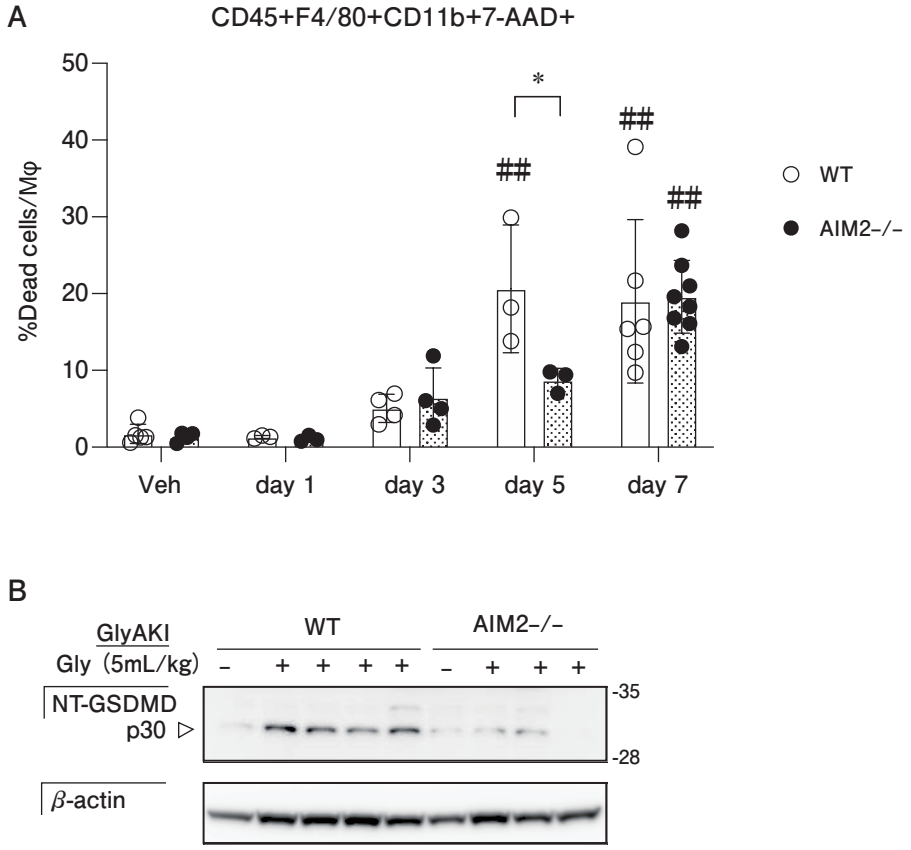



**図 5　AIM2 欠損で RIAKI 後のマクロファージでパイロトーシスが抑制される**

A）RIAKI 腎で炎症細胞を抽出し，フローサイトメトリーで解析した．CD45+F4/80+CD11b+ のマクロファージのうち，死細胞（7-AAD+）の割合を算出した．データは平均±SD で，one-way ANOVA で比較した．B）RIAKI 腎組織のアミノ末端ガスダーミン D（NT-GSDMD）をウェスタンブロッティング法で解析した．＊　$p<0.05$，＊＊　$p<0.01$．
##　$p<0.01$ vs コントロール（Veh）．

れている[9]．死細胞内容物が分解されずにそのまま流出するのみならず，活性化された IL-1$\beta$ が放出されることで，周囲に炎症を惹起する．マウス BMDM を用いて二本鎖 DNA を導入し，細胞死を誘導した（図 6）．二本鎖 DNA 導入に反応して野生型 BMDM では細胞死が誘導されたが，AIM2−/− では細胞死が抑制された．その細胞死は未分化マクロファージ（M0）でも，M1・M2 マクロファージでも同様に誘導された．一方で，IL-1$\beta$ 流出は M1 でのみ認められ，M0 および M2 マクロファージでは認められなかった．この細胞死と IL-1$\beta$ 放出は AIM2 依存的であった．以上より，二本鎖 DNA によるパイロトーシスはマクロファージ全般に起きるものの，その炎症惹起性は M1 マクロファージに限定している可能性が示唆された．

## 4　結　論

我々はマウス RIAKI モデルを用いて，AIM2 インフラマソームとパイロトーシスの寄与を検討した．本研究により，細胞外二本鎖 DNA が RIAKI の炎症・尿細管傷害に関与していることがわかった．しかし AIM2 は尿細管傷害には関与せず，回復期の炎症（M2 マクロファージ分化）と線維化に関与していた．RIAKI では AIM2 依存のマクロファージ細胞死が認められ，パイロトーシスが示唆された．二本鎖 DNA で誘導されるパイロトーシスはマクロファージで広範に起きうるが，マクロファージ細胞死が RIAKI 回復期の炎症沈静化に関わる可能性がある．

本研究により，RIAKI 後の CKD 進展過程に AIM2 が寄与することがわかり，治療標的として期待される．

平成 30 年度日本透析医会公募研究助成によって得られた成果は，原著論文として学術誌に投稿予定であ

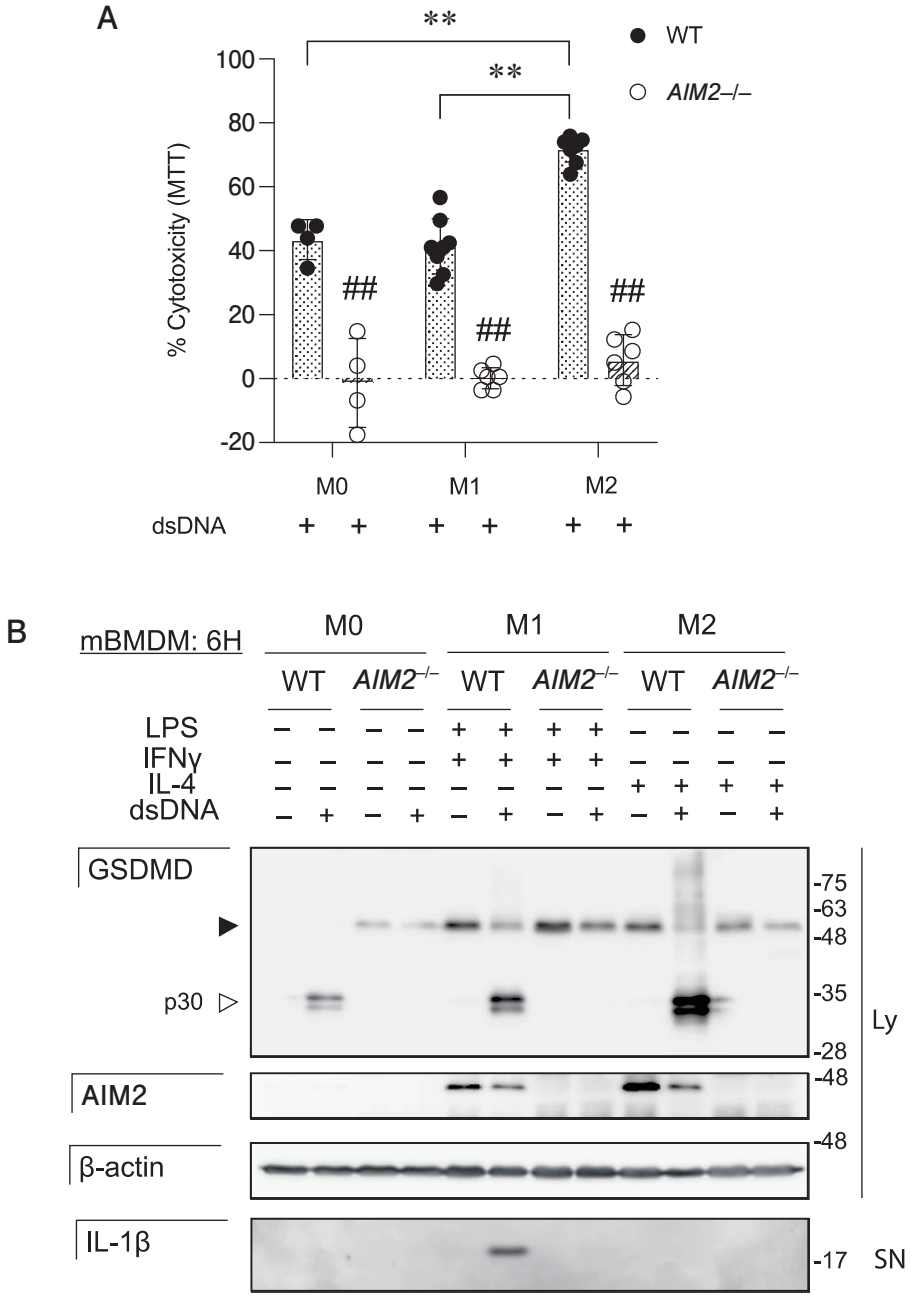



**図 6　DNA は様々に分化したマクロファージでパイロトーシスを誘導する**

WT，AIM2-/- マウスから骨髄細胞を分離してマクロファージ（BMDM）を得た（M0）．さらに LPS/インターフェロンγで M1 様に，インターロイキン-4 で M2 様に分化させた．A）BMDM に二本鎖 DNA を導入して細胞死を誘導し，MTT アッセイで評価した．B）BMDM に二本鎖 DNA を導入し，細胞溶解液（Ly）と培養上清（SN）を得て，ウェスタンブロッティング法でガスダーミン D（GSDMD），AIM2，インターロイキン-1$\beta$ を検出した．内部標準として $\beta$-actin を用いた．データは平均±SD で，one-way ANOVA で比較した．＊　$p<0.05$，＊＊　$p<0.01$．##　$p<0.01$ vs WT．

る．二重投稿となることを避け，本報告書ではその概要を記載した．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文　献

1）　Okusa MD, Chertow GM, Portilla D, et al. : The Nexus of Acute Kidney Injury, Chronic Kidney Disease, and World Kidney Day 2009. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4 : 520–522.

2）　Okubo K, Kurosawa M, Kamiya M, et al. : Macrophage extracellular trap formation promoted by platelet activation is a key mediator of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. Nat Med 2018; 24 : 232–+.

3）　Komada T, Muruve DA : The role of inflammasomes in kidney disease. Nat Rev Nephrol 2019; 15 : 501–520.

4）　Komada T, Usui F, Shirasuna K, et al. : ASC in renal collecting duct epithelial cells contributes to inflammation and injury

after unilateral ureteral obstruction. Am J Pathol 2014; 184 : 1287–1298.

5) Komada T, Usui F, Kawashima A, et al. : Role of NLRP3 Inflammasomes for Rhabdomyolysis-induced Acute Kidney Injury. Sci Rep 2015; 5 : 10901.

6) Komada T, Chung H, Lau A, et al. : Macrophage Uptake of Necrotic Cell DNA Activates the AIM2 Inflammasome to Regulate a Proinflammatory Phenotype in CKD. J Am Soc Nephrol 2018; 29 : 1165–1181.

7) Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. : Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. Nat Med 2013; 19 : 1166–1172.

8) Martinet W, Coornaert I, Puylaert P, et al. : Macrophage Death as a Pharmacological Target in Atherosclerosis. Front Pharmacol 2019; 10.

9) Rothlin CV, Hille TD, Ghosh S : Determining the effector response to cell death. Nat Rev Immunol 2020.

公募研究助成〈報告書〉

# 肝臓内局所酸素飽和度と臨床的因子の関連について

**大河原晋**
自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科

key words：血液透析，局所酸素飽和度，肝臓内酸素動態，平均血圧

## 要　旨

慢性腎臓病（以下 CKD）G5D 症例，特に血液透析（以下 HD）施行症例で，肝臓内酸素動態は循環動態の安定した HD 時には安定して推移するが，透析低血圧時には悪化することが知られている．しかしながら，現在まで，HD 症例における肝臓内酸素動態に影響を与える臨床的因子に関する検討は限られている．HD 施行中の症例において，HD 前の肝臓内酸素動態と臨床的因子の関連について明らかにする．対象は安定維持血液浄化療法施行中の 187 例（男性 134 例，女性 53 例，平均年齢 68.1±11.1 歳）であった．肝臓内酸素動態の指標として HD 施行前の肝臓内局所酸素飽和度（以下 $rSO_2$）を INVOS5100c モニターを用いて測定した．さらに健常人 15 例（男性 9 例，女性 6 例，平均年齢 38.2±17.8 歳）をコントロールとして肝臓内 $rSO_2$ の比較を行った．HD 前肝臓内 $rSO_2$ は健常コントロールで 76.2±9.6%，HD 症例で 56.4±14.9% と，HD 症例で有意に低値を示した（$p<0.001$）．肝臓内 $rSO_2$ と臨床的因子との関連を検討した多変量解析では，肝臓 内 $rSO_2$ は geriatric nutritional risk index（GNRI）（standardized coefficient：0.279），ヘモグロビン濃度（同：0.254），心血管疾患の既往歴（同：−0.164），血清クレアチニン濃度（同：0.159），および平均血圧（同：0.146）と有意な関連を示した．さらに，GNRI≥91.2 の HD 症例は GNRI＜91.2 の HD 症例に比し，有意に肝臓内 $rSO_2$ は高値を示した（63.4%±12.3% vs. 53.2%±15.0%，$p<0.001$）．維持 HD 症例の HD 前肝臓内酸素動態は GNRI，ヘモグロビン濃度および血清クレアチニン濃度と正の関連を示すことより栄養状態の影響を強く受けることが明らかとなり，さらに平均血圧の直接的な影響をうけることが明らかとなった．

## 1　背景および目的

慢性肝疾患は肥満，2 型糖尿病，喫煙，さらには高血圧症と同様に慢性腎臓病（以下 CKD）増悪の危険因子として知られている[1,2]．非アルコール性脂肪性肝疾患（以下 NAFLD）は単純な肝臓脂肪化から脂肪性肝炎を含む疾患概念であり，CKD の重症度およびその増悪に関与するために[3]，CKD 診療領域において注目されている．NAFLD の発症頻度においては，血液透析（以下 HD）症例では 60% にも達するとの報告[4,5]に対して，一般人では 30%[6]と HD 症例で高いことが知られているが，その発症原因は未だに不明である．近年，閉塞型睡眠時無呼吸による間欠的低酸素状態が NAFLD の増悪に関与することが報告され[7~10]，臨床的に注目を集めている．

near-infrared spectroscopy を用いた局所酸素飽和度（以下 $rSO_2$）は肝臓を含む臓器内酸素動態を表す指標として臨床で使用されている[11,12]．HD 症例においては，透析低血圧症がない症例では肝臓内 $rSO_2$ は HD 中には安定維持されること[13]，HD 中の輸血により有意に上昇すること[14]が知られている．さらに透析低血圧発症に先立って肝臓内 $rSO_2$ は低下を示すことも報告されている[15,16]．しかしながら，HD 患者の肝臓内 $rSO_2$ がどのような因子の影響を受けているのか，現

Association between hepatic oxygenation on near-infrared spectroscopy and clinical factors in patients undergoing hemodialysis
Susumu Ookawara

在までその検討は非常に限られており，HD 患者の肝臓内 $rSO_2$ を維持させる方法も未だに明らかではない．肝臓内酸素動態を安定させる臨床的因子が明らかになれば HD 症例の NAFLD の病態改善に関与できる可能性も考えられる．したがって，今回，安定維持 HD 症例を対象に，肝臓内 $rSO_2$ と臨床的因子との関連について検討を行うことを目的とした．

## 2 方 法

### 2-1 対象症例

本研究では，以下の基準を満たす患者を対象とした．

① 20 歳以上であること
② HD で管理される CKD G5D 症例
③ 腹部超音波検査で，皮膚から肝臓表面までの距離が 20 mm 以下

除外基準

① うっ血性心不全または神経障害を含む共存する主要な疾患
② 脳血管疾患の病歴

総計 224 人の患者が上記基準を満たし，研究に登録された．しかし，データ不足のために 37 人が分析から除外された．したがって，最終的には 187 症例が本研究に登録された（男性 134 人，女性 53 人，平均年齢 68.1±11.1 歳，HD 期間の中央値 0.6 年，後述の表 1 参照）．

### 2-2 倫理的承認

すべての症例は本研究への参加に関して，書面によるインフォームドコンセントを提出した．本研究は自治医科大学附属さいたま医療センター（RIN 15-104, RINS19-HEN007），および南魚沼市民病院（H29-11）の倫理委員会の承認のもと，ヘルシンキ宣言の規定（2004 年に東京で改訂されたもの）に則り行われた．

### 2-3 患者背景

患者背景およびその他の関連データはカルテから収集した．血圧と心拍数は，HD 前に仰臥位で測定した．

### 2-4 肝臓内酸素動態の評価方法

肝臓内酸素動態の評価方法である肝臓内 $rSO_2$ は，INVOS 5100c モニター（Covidien Japan，東京，日本）を使用して測定された．測定の詳細は最近の報告で記載している[14]．簡潔に述べると，この機器は 2 波長（735 および 810 nm）の近赤外光を使用して，酸素化 Hb および還元 Hb を測定し，総 Hb（酸素化 Hb＋脱酸素化 Hb）信号強度に対する酸素化 Hb 信号強度の比率をもって $rSO_2$ と表現される[11, 12]．さらに $rSO_2$ は体表面から 20〜30 mm の深部組織を反映しており[17, 18]，これらの測定は 6 秒間隔で行われた．

治療開始前に，患者は少なくとも 10 分間の安静臥床を行い $rSO_2$ に対する体位変換の影響を減らした．安静臥床の後に $rSO_2$ 測定センサーを患者の右季肋部の肝臓直上に貼付および 5 分間の測定を行い，平均 $rSO_2$ を各患者の肝臓内酸素動態の測定値とした．なお，右季肋部の肝臓直上部はセンサー貼付前に腹部超音波装置で確認をして貼付部位を決定した．

### 2-5 geriatric nutritional risk index（GNRI）の算出

GNRI は HD 患者のドライウェイト（以下 DW），身長および血清アルブミン濃度から算出される栄養学的指標の一つであり，以下の式で算出される[19]．

$$GNRI = [14.89 \times 血清アルブミン濃度\ (g/dL)] + [41.7 \times (DW/理想体重)]$$

なお，DW は HD 終了時体重，理想体重は，［身長 $(m)]^2 \times 22\ (kg/m^2)$ で算出される．また，（DW/理想体重）が 1 以上の場合，その値は 1 として算出した．栄養状態を反映する GNRI のカットオフ値は 91.2 とすることが報告されている[19]．

### 2-6 統計学的検討

得られた結果は平均±標準偏差，もしくは中央値（四分位範囲）として表記された．GNRI で分けられた 2 群間の肝臓内 $rSO_2$ の比較は対応のない t 検定を使用して評価された．肝臓内 $rSO_2$ と臨床的因子の関連は線形単回帰分析によって評価され，$p<0.05$ を示した臨床的因子を使用して多変量解析を行った．HD 期間と C-reactive protein（以下，CRP）は正規分布をとらないため，自然対数（以下 Ln）を使用して数値を変換して解析に用いた．すべての分析は，IBM SPSS Statistics for Windows バージョン 26.0（IBM，Armonk, NY，USA）を使用し，$p<0.05$ をもって統計的に有意とみなした．

## 3　結　果

HD 症例の肝臓内 $rSO_2$ は，健常人に比し有意に低値を示した（56.4 ± 14.9% vs. 76.2 ± 9.6%，p＜0.001）．次に，表 1 に対象患者の背景と，肝臓内 $rSO_2$ と臨床的因子の線形単回帰分析の結果を示す．

肝臓内 $rSO_2$ は body mass index，平均血圧，ヘモグロビン濃度，BUN 濃度，血清クレアチニン濃度，B 型肝炎ウイルス感染，血清アルブミン濃度，HDL-cholesterol，GNRI，renin-angiotensin-aldosterone system（RAS）inhibitors の使用，およびカルシウムチャンネル拮抗薬の使用と有意な正相関を認め，年齢，心血管疾患の既往，AST レベル，および Ln-CRP と有意な負の相関を認めた．特に肝臓内 $rSO_2$ は GNRI と有意な正相関を示した（肝臓内 $rSO_2 = 0.83 \times GNRI + 15.11$，r = 0.507，$p < 0.001$）．また GNRI ≥ 91.2 の HD 症例の肝臓内 $rSO_2$ は GNRI＜91.2 の HD 症例に比し，有意に高値を示した（63.4% ± 12.3% vs. 53.2% ± 15.0%；$p < 0.001$）．

多変量解析では GNRI との共線性を避けるために，body mass index および血清アルブミン濃度を除外したうえで，肝臓内 $rSO_2$ と有意な相関を示す臨床的因子を使用して解析を行った．その結果，肝臓内 $rSO_2$ は GNRI（standardized coefficient：0.279），ヘモグロビン濃度（同 0.254），心血管疾患の既往（同 −0.164），血清クレアチニン濃度（同 0.159）および平均血圧

**表 1　対象症例の臨床的背景と肝臓内局所酸素飽和度と臨床的因子の関連について**

| | Mean ± SD | Simple linear regression vs. cerebral $rSO_2$ values | |
|---|---|---|---|
| | | r | *p* value |
| Patient characteristics | | | |
| Number of patients, n（men/women） | 375（257/118） | | |
| Hepatic $rSO_2$（%） | 51.0 ± 9.5 | | |
| Age（years） | 68 ± 11 | −0.03 | 0.61 |
| HD duration（years） | 5.4 ± 6.7 | −0.27 | ＜0.001* |
| Causes of chronic renal failure | | | |
| Diabetes mellitus, n（%） | 164（44） | | |
| Chronic glomerulonephritis, n（%） | 85（23） | | |
| Nephrosclerosis, n（%） | 58（15） | | |
| Others, n（%） | 68（18） | | |
| Body weight（kg） | 59.8 ± 12.8 | 0.07 | 0.19 |
| Body Mass Index（$kg/m^2$） | 22.9 ± 4.1 | 0.08 | 0.12 |
| Mean blood pressure（mmHg） | 99 ± 15 | 0.22 | ＜0.001* |
| Heart rate（/min） | 74 ± 14 | −0.07 | 0.16 |
| Use of erythropoiesis-stimulating agent, n（%） | 337（90） | | |
| Erythropoiesis-stimulating agent（IU/week） | 6,105 ± 4,616 | −0.14 | 0.006* |
| Laboratory findings | | | |
| pH | 7.37 ± 0.04 | −0.24 | ＜0.001* |
| $pO_2$（mmHg） | 85 ± 16 | 0.04 | 0.40 |
| Sat $O_2$（%） | 95 ± 5 | 0.01 | 0.80 |
| Hb（g/dL） | 10.4 ± 1.5 | 0.32 | ＜0.001* |
| Transferrin saturation（%） | 25 ± 14 | 0.12 | 0.02 |
| Serum ferritin（ng/mL） | 147 ± 219 | −0.05 | 0.31 |
| BUN（mg/dL） | 58 ± 17 | 0.19 | ＜0.001* |
| Serum creatinine（mg/dL） | 9.2 ± 2.7 | 0.20 | ＜0.001* |
| Na（mEq/L） | 138 ± 4 | 0.17 | 0.001* |
| K（mEq/L） | 4.5 ± 0.7 | 0.23 | ＜0.001* |
| Cl（mEq/L） | 104 ± 4 | 0.14 | 0.006* |
| Ca（mg/dL） | 9.2 ± 0.8 | −0.20 | ＜0.001* |
| P（mg/dL） | 5.0 ± 1.3 | 0.18 | ＜0.001* |
| Total protein（g/dL） | 5.9 ± 1.7 | 0.18 | ＜0.001* |
| Serum albumin（g/dL） | 3.3 ± 0.6 | 0.36 | ＜0.001* |

Values are shown as mean ± standard deviation（SD）except where otherwise indicated.
＊：Statistically significant.
Abbreviations : $rSO_2$; regional oxygen saturation, HD; hemodialysis, Hb; hemoglobin, BUN; blood urea nitrogen.

（同 0.146）と有意な正の関連を認めた．

## 4 考 察

肝臓内酸素動態の悪化につながる間欠的低酸素状態は，酸化ストレスやミトコンドリア機能不全を介して直接的に NAFLD の増悪に関連する[10]．実際，睡眠時無呼吸症候群症例では，apnea-hypopnea index[20]，酸素飽和度 90% 未満の総時間[7]，oxygenated Hb desaturation index[8]，夜間酸素飽和度平均もしくは最低値[9]が肝臓内脂肪含有量と関連することが知られている．HD 症例においても NAFLD の頻度が高いことから[4,5]，肝臓内酸素動態は NAFLD の病態推移に重要な役割を担っている可能性も考えられる．本研究では，健常人に比し，HD 症例で肝臓内酸素動態の悪化を認めた．さらに肝臓内 $rSO_2$ は GNRI，ヘモグロビン濃度，心血管疾患の既往，血清クレアチニン濃度，平均血圧と独立して有意な関連を示した．

GNRI は栄養スクリーニング方法として簡便かつ正確な栄養評価法として提唱され[21]，透析医療を含む実臨床において広く使用されている[21]．さらに GNRI の年間変化量は HD 患者の全死亡率および心血管疾患死亡率を予知するのみならず，死亡率の予測精度の向上にもつながる可能性を有している[22]．これまでの HD 症例での報告では，脂肪肝の重症度と血清アルブミン濃度は負の関連を示すとされ[4]，栄養不良は NAFLD 増悪の一部に関与することが想定される．したがって，肝臓脂肪化，栄養状態および肝臓内酸素代謝の関連から，HD 患者の栄養状態の改善は肝臓内酸素代謝の改善をもたらし，NAFLD 重症度の改善につながる可能性が想定される．しかしながら，HD 患者における NAFLD と肝臓内酸素動態の関連に関する検討はなく，prospective cohort study を含めた今後の研究が必要と考えられる．

ヘモグロビンは肝臓を含む全身臓器内へも酸素運搬に重要な役割を担い，生体内酸素代謝はヘモグロビン濃度と関連すると考えられている．重度の貧血を合併した HD 症例では，肝臓内 $rSO_2$ は低値を示し，HD 中の輸血により有意に上昇を認めること，さらにその上昇は輸血後のヘモグロビン濃度の上昇と有意かつ正の関連を示すことが報告されている[14]．本研究においても，ヘモグロビン濃度は肝臓内酸素代謝に正の関連を示すため，肝臓内酸素代謝の維持・改善の観点から適正な腎性貧血の管理は重要であると考えられた．

さらに血清クレアチニン濃度は lean body mass の増加とともに上昇し[23]，血清クレアチニン濃度が高いほど，HD 患者の生命予後が良好であることが報告されている[24]．さらに，タンパク質摂取の上昇と良好な栄養状態は血清クレアチニン濃度の上昇と予後の改善につながることも知られている[25]．したがって，本研究での肝臓内酸素代謝と血清クレアチニン濃度の関連は栄養状態の相違を反映しているのかもしれない．

また，肝臓内循環は門脈血と肝動脈の 2 種類の血液供給から成り立ち，お互いの血流変化を補う hepatic artery buffer response と称される調整機能が存在するが，心タンポナーデに伴う心拍出量低下や血圧低下の遷延はそのような調整機能を超えて，肝臓内酸素代謝の悪化につながることが報告されている[26]．本研究においても，平均血圧は肝臓内酸素代謝に正の関連を，また心血管疾患の既往は負の関連を示したが，これらの結果は既報[26]と同様の結果の反映なのかもしれない．

本研究には注意すべきいくつかの limitation がある．第一に，サンプルサイズが相対的に小さいことが挙げられる．二点目として，HD 症例の NAFLD の有無について，腹部超音波検査で確認することが重要であるが，本研究では全例で行えているわけではない．したがって，本研究では肝臓内酸素代謝と NAFLD の直接的な関連に言及することができない．第三に，心臓超音波検査を全例に施行していないために，心機能と肝臓内酸素代謝の関連について直接的に言及することができない．最後に，本研究は横断研究であることより，肝臓内酸素代謝と GNRI といった栄養指標を含む臨床的因子との関連については，今後の前向き研究を行って，その方向性について確認する必要があると思われる．

## 5 結 語

維持 HD 症例の HD 前肝臓内酸素動態は GNRI，ヘモグロビン濃度および血清クレアチニン濃度と正の関連を示すことより栄養状態の影響を強く受けることが明らかとなり，さらに平均血圧の直接的な影響をうけることが明らかとなった．

平成 30 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は，現在，原著論文（英文）として投稿中で

あるために，二重投稿となることを避け，本報告書ではその概要を総説的に記載した．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文　献


1） Kazancioglu R : Risk factors for chronic kidney disease : an update. Kidney Int 2013; 3(Suppl.) : 368–371.
2） Rustgi VK, Li Y, John T, et al. : Health care resource use and cost burden of chronic kidney disease in patients with chronic liver disease : A real-world claims analysis. Hepatol Commun 2020; 4 : 1404–1418.
3） Musso G, Gambino R, Tabibian J, et al. : Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. PLOS Med 2014; 11 : e1001680.
4） Mikolasevic I, Lukenda V, Racki S, et al. : Nonalcoholic fatty liver disease（NAFLD）– a new factor that interplays between inflammation, malnutrition, and atherosclerosis in elderly hemodialysis patients. Clin Interv Aging 2014; 9 : 1295–1303.
5） Yen YH, Chen JB, Chen BC, et al. : Using controlled attenuation parameter combined with ultrasound to survey non-alcoholic fatty liver disease in hemodialysis patients : A prospective cohort study. PLOS ONE 2013; 12 : e0176027.
6） Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. : The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease : practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55 : 2005–2023.
7） Minville C, Hilleret MN, Tamisier R, et al. : Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleep apnea. Chest 2014; 145 : 525–533.
8） Cakmak E, Duksal F, Altinkaya E, et al. : Association between the severity of nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver damage. Hepat Mon 2015; 15 : e32655.
9） Qi JC, Huang JC, Lin QC, et al. : Relationship between obstructive sleep apnea and nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. Sleep Breath 2016; 20 : 529–535.
10） Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra, A : Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199 : 830–841.
11） Tobias JD : Cerebral oxygenation monitoring : near-infrared spectroscopy. Expert Rev Med Devices 2006; 3 : 235–243.
12） Ferrari M, Mottola L, Quaresima V : Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. Can J Appl Physiol 2004; 29 : 463–487.
13） Ookawara S, Ito K, Ueda Y, et al. : Differences in tissue oxygenation and changes in total hemoglobin signal strength in the brain, liver, and lower-limb muscle during hemodialysis. J Artif Organs 2018; 21 : 86–93.
14） Minato S, et al. : Differences in cerebral and hepatic oxygenation in response to intradialytic blood transfusion in patients undergoing hemodialysis. J Artif Organs 2019; 22 : 316–323.
15） Imai S, Ookawara S, Ito K, et al. : Deterioration of hepatic oxygenation precedes an onset of intradialytic hypotension with little change in blood volume during hemodialysis. Blood Purif 2018; 45 : 345–346.
16） Kitano T, Ito K, Ookawara S, et al. : Changes in tissue oxygenation in response to sudden intradialytic hypotension. J Artif Organs 2020; 23 : 187–190.
17） Hongo K, Kobayashi S, Okudera H, et al. : Noninvasive cerebral optical spectroscopy : depth-resolved measurements of cerebral haemodynamics using indocyanine green. Neurol Res 1995; 17 : 89–93.
18） Maslehaty H, Krause-Titz U, Petridis AK, et al. : Continuous measurement of cerebral oxygenation with near-infrared spectroscopy after spontaneous subarachnoid hemorrhage. ISRN Neurol 2012; 2012 : 907187.
19） Yamada K, Furuya R, Takita T, et al. : Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. Am J Clin Nutr 2008; 87 : 106–113.
20） Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, et al. : Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. Hepatology 2005; 41 : 1290–1296.
21） Xiong J, Wang M, Zhang Y, et al. : Association of geriatric nutritional risk index with mortality in hemodialysis patients : A meta-analysis of cohort studies. Kidney Blood Press Res 2018; 43 : 1878–1889.
22） Yajima T, Yajima K, Takahashi H : Impact of annual change in geriatric nutritional risk index on mortality in patients undergoing hemodialysis. Nutrients 2020; 12 : 3333.
23） Noori N, Kovesdy C, Bross R, et al. : Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2011; 57 : 130–139.
24） Molnar MZ, Streja E, Koverdy CP, et al. : Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. Am J Transplant 2011; 11 : 725–736.
25） Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL, et al. : Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2006; 48 : 37–49.
26） Jakob SM, Tenhunen JJ, Laitinen S, et al. : Effects of systemic arterial hypoperfusion on splanchnic hemodynamics and hepatic arterial buffer response in pigs. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 280 : G819–827.

公募研究助成 〈報告書〉

# マウスにおける肝細胞増殖因子遺伝子をコードするプラスミドDNAのソノポレーションによる腹膜線維症の抑制

西村光洋*1　小川昂輝*1　川口真帆*1　麓伸太郎*2　向井英史*1　川上　茂*1
*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医薬品情報学分野　*2 同 薬剤学分野

key words：ソノポレーション，肝細胞増殖因子，腹膜線維症，遺伝子導入

## 要　旨

長期間の腹膜透析に伴う深刻な問題である腹膜線維症の治療には，遺伝子治療薬の開発が期待されている．肝細胞増殖因子（HGF）は，抗線維化作用を有することが知られている．本研究では，超音波照射とナノバブルを利用したソノポレーションによる腹膜組織に対するHGF遺伝子導入システムを開発し，マウスにおいて腹膜線維症モデルに対する予防・治療効果の検証を行った．腹膜線維症のモデルは，マウスにクロルヘキシジンジグルコネートを腹腔内注射することで作成した．腹膜線維症の予防および治療効果は，腹膜の厚さ等により評価を行った．ソノポレーションの導入遺伝子発現特性は，多色深部イメージングの手法を駆使して評価を行った．マウス初期線維症モデルでは，ソノポレーションによるモデル遺伝子ZsGreen1の発現が中皮下層で観察され，組織深部まで遺伝子導入可能であることが示された．また，ソノポレーションを介したhHGF遺伝子導入は，腹膜線維症に対する予防効果だけでなく，初期線維症マウスモデルに対する治療効果を有している可能性が示された．

## 1　背景と目的

慢性腎臓病（CKD）患者は世界中で増加している．腹膜透析は，末期CKD患者の代替療法である．一方，長期の腹膜透析はしばしば腹膜線維症を引き起こし，それは治療の中断につながる．したがって，腹膜透析患者の生活の質を改善するには，腹膜線維症の予防および治療戦略の開発が不可欠である．非ウイルスベクターであるプラスミドDNA（pDNA）は安全性や調製の容易さの観点では有望であるが，pDNA自体の遺伝子導入能は非常に低く，一般的には疾病の標的細胞への細胞選択性を有していないため，標的細胞に対する遺伝子導入を可能とするための遺伝子送達システムが必要である．

ソノポレーションは，バブル製剤とpDNAを投与後，生体深部へ到達可能な超音波の照射を行い，バブルが崩壊する際に生じるキャビテーションに基づく一過性の細胞膜穿孔を利用し，部位特異的に遺伝子導入させることができる[1]．我々の研究グループでは，ソノポレーションに基づく腹膜組織への部位特異的・高効率な遺伝子導入システムの開発を行っている．一連の研究の中で，腹膜へのソノポレーションでは，健常なマウスの腹腔内組織表面上の中皮細胞に対して選択的に効率的かつ安全に遺伝子導入できる一方，中皮下層へは遺伝子導入できないことを明らかにした[2,3]．

中皮細胞の上皮間葉転換（EMT）は，腹膜線維症の進行における重要なプロセスである[4]．したがって，腹膜へのソノポレーションに基づく中皮細胞のEMT抑制は，腹膜線維症の効果的治療法になることが期待される．EMTが引き起こされると中皮細胞は中皮下層に侵入し，中皮下層の中皮細胞と線維芽細胞は筋線維芽細胞に変換されるため，コラーゲン線維を産生するようになる．EMTによって誘発される組織学的変化を考慮すると，EMTの前後で腹膜線維症治療の標的細胞が異なる可能性がある．EMTの前，すなわち，

Suppression of peritoneal fibrosis by sonoporation of hepatocyte growth factor gene-encoding plasmid DNA in mice
Koyo Nishimura, Koki Ogawa, Maho Kawaguchi, Shintaro Fumoto, Hidefumi Mukai, Shigeru Kawakami

腹膜線維症が進行する前の段階では，中皮表層の中皮細胞が標的であると考えられる．一方，腹膜線維症が進行した後では，中皮下層に存在する中皮細胞と線維芽細胞に遺伝子導入する必要がある．しかし，EMTが進行した際，細胞間結合（接着結合，密着結合）および基底膜が破壊されるため[5]，腹膜線維症の初期段階においては，ソノポレーションにより中皮下層への遺伝子導入を可能にするかもしれないという仮説を立てた．

肝細胞増殖因子（HGF）は，TGF-$\beta$シグナル伝達の阻害を介して作用する抗線維化タンパク質であり，EMTを阻害し，腹膜線維化を改善することが期待できるため，腹膜線維症に対する遺伝子治療への応用が期待される．実際，腹膜中皮細胞へのHGF投与は，高血糖によって誘発される線維症を予防し，また，注入された間葉系幹細胞（MSC）によって分泌されたHGFは，クロルヘキシジンジグルコネート（CG）によって誘発された腹膜線維症を改善したことが報告されている[6,7]．

そこで本研究では，腹膜線維症に対する治療用遺伝子としてヒトHGF（hHGF）をコードしたプラスミド（pCpGfree-hHGF）を構築し，ソノポレーションを介したhHGF遺伝子導入による腹膜線維症に対する予防効果，初期段階の腹膜線維症に対する治療効果に関する検証を行った．

## 2　実験方法

### 2-1　動物および腹膜線維症モデル

雄性ddYマウス（5週齢，26〜33 g）は，日本エスエルシー株式会社から購入した．動物実験は，長崎大学の動物実験のガイドラインに従って実施した．腹膜線維症モデルマウスは，15% エタノールおよび150 mM塩化ナトリウム中の0.1%（w/v）グルコン酸クロルヘキシジン（CG）を0.1 mL/g腹腔内注射し作成した[8]．初期の腹膜線維症モデルを作成するために，CGを3日間連続してマウスに腹腔内注射した．

### 2-2　pDNA

pCMV-Lucは，以前の論文で報告したものを用いた[9]．CpGを含まないhHGF発現ベクターであるpCpGfree-hHGFは，CpGを除去したhHGF遺伝子をpCpGfree-mcsベクターへサブクローニングすることによりカスタムメイドオーダーした．

### 2-3　ナノバブル製剤の調製

ナノバブル製剤は以前の研究の報告に従って調製した[10]．

### 2-4　*in vivo* 腹腔内遺伝子導入

3種混合麻酔薬を筋肉内注射によってマウスに麻酔を施行した．まず，60 $\mu$gのpDNAと250 $\mu$gのナノバブル製剤の混合物をマウスの腹腔内に注射した．直ちに，超音波処理装置Sonopore-4000を使用して，腹部側から直径20 mmのプローブを用いて，経皮的に超音波照射を行った．陽性対照には，*in vivo* jetPEIを用いた．

### 2-5　導入遺伝子発現の定量

ルシフェラーゼの発現は，遺伝子導入の6時間後に測定した．hHGFの測定のために，腹膜壁および腹膜液をマウスから採取した．腹膜壁は，3倍量のRIPAバッファーでホモジナイズした．hHGFは，Human HGF Quantikine ELISA Kitを使用して測定した．腹膜壁の総タンパク質（450 mg）と腹膜壁の50 mLをELISAに使用した．

### 2-6　腹膜平衡試験による腹膜機能の評価

腹膜透析液（ダイアニールPD-4 4.25腹膜透析液（PDF））をマウスに腹腔内注射した．腹膜液（D0）をマウスから直ちに採取した．腹膜液（D2）と血漿（P2）PDの注射の2時間後に収集した．サンプルのグルコースおよびクレアチニン濃度は，LabAssay™グルコースおよびLabAssay™クレアチニンをそれぞれ使用して測定し，D2/D0およびD2/P2の比率を計算した．

### 2-7　マッソンのトリクローム染色

腹膜壁を収集し，4% パラホルムアルデヒド/リン酸緩衝液で固定した．その後，O.C.Tに包埋し，80℃で凍結した．ミクロトームを使用して5 $\mu$mの切片を作製し，マッソンのトリクローム染色で染色した．染色されたサンプルは，20倍の対物レンズを備えたAxioVert A1顕微鏡を使用して観察を行った．中皮下層の厚さは，ImageJソフトウェアを使用して計算した．

### 2-8 多色深部イメージング解析

以前の我々の論文の方法に従い，組織透明化に基づいて行った[2,3]．サンプルは，ScaleSQ(0) を使用して組織透明化を行った[11]．

### 2-9 ヒドロキシプロリン（HP）アッセイ

均質化した腹膜壁のサンプル 10 mg に 12 モルの塩酸を加え，120℃ で 3 時間加水分解を行った．加水分解したサンプルは，10,000×g で 5 分間遠心分離を行った．上澄み液の HP 濃度は，HP アッセイキットを使用して測定した．

### 2-10 統計解析

ANOVA を使用して，グループ間の統計的有意差を解析した．テューキー検定は，すべてのグループ間の多重比較に使用した．ダネット検定は，対照群と治療群の間の多重比較に使用した．$P<0.05$ の差は有意であるとみなした．

## 3 結 果

腹腔内での hHGF 遺伝子発現の持続時間を評価するために，ELISA によって腹腔壁および腹腔液中の hHGF タンパク質レベルを測定した．その結果，遺伝子導入の 1 日後，hHGF タンパク質レベルは 0 日よりも有意に高かった．3 日後には，hHGF の発現は 0 日と同じレベルに減少した．

腹膜線維症に対するソノポレーションによる hHGF トランスフェクションの予防効果を評価するために，ソノポレーションにより hHGF 遺伝子を遺伝子導入し，その後，14 日間の CG 注射を行った．最後の CG 注射の 1 日後，コラーゲン合成の指標として腹膜壁の HP レベルを測定した．hHGF 遺伝子導入マウスの HP 濃度は，CG 注射マウスのみの濃度よりも低くなる傾向があったが，有意差は検出されなかった．

マッソンのトリクローム染色を行って，腹膜の厚さを評価した．CG 投与のみの群では，対照ベクター (LacZ) + US 群および hHGF-US 群により，中皮下層の厚さが増加した．一方，hHGF + US 群では，14 日目に他の CG 注射群と比較して中皮下層の肥厚が有意に抑制された．

腹膜機能は，腹膜平衡試験を使用して評価した．CG 注射の 14 日後，D2/D0 グルコース比および D2/P2 クレアチニン比を，グルコース吸収能力およびクレアチニン除去率として測定した．CG 注射マウスの D2/D0 グルコース比は，対照マウスよりも低かった．ソノポレーションによる hHGF 遺伝子導入群では，D2/D0 グルコース比を部分的に改善したが，対照のマウスで観察されたレベルには達しなかった．逆に，hHGF + US 群の D2/P2 クレアチニン比は，CG のみ群または LacZ + US 群よりも低かった．

CG 注射を 3 日間続けた後，中皮細胞と腹膜表面をそれぞれ DiI と DiD で標識し，続いて多色深部イメージング解析を行うことにより，腹膜組織における中皮細胞の空間分布を評価した．健常マウスでは，DiI で標識された中皮細胞は DiD で標識された表層に位置していたが，CG を注射したマウスでは，いくつかの中皮細胞は中皮層の下に位置していた．

腹膜組織のトランスフェクション効率に対する CG 注射時間の影響を評価した．レポーター遺伝子としてルシフェラーゼをコードした pDNA を用いた．ソノポレーションまたは *in vivo* ジェット PEI を使用し，CG（−）マウス，3 日間 CG 注射マウス，および 7 日間 CG 注射マウスで評価を行った．ソノポレーション群では，CG（−）マウスと 3 日間 CG 注射群との間でどの腹膜組織でも遺伝子導入効率は変化しなかったが，7 日間 CG 注射群では，腹膜壁でのルシフェラーゼ発現効果が有意に低下し，肝臓，胃，脾臓などの多臓器でのルシフェラーゼ発現には影響がなかった．陽性対照として，*in vivo* ジェット PEI を使ってマウスに遺伝子導入した群では，ソノポレーション群よりも低効率であり，また，CG（−）マウス群に比べ，CG 注射群のマウスのルシフェラーゼ発現が低下することが明らかとなった．

初期段階の腹膜線維症マウスにおける ZsGreen1 のソノポレーション後の多色深部イメージング法を使用して，腹膜組織における導入遺伝子発現の分布を評価した．CG 注射の 3 日後にソノポレーションによる遺伝子導入を行い，ZsGreen1 発現分布を評価した．組織損傷部位では，ZsGreen1 発現は腹膜組織表面ではなく，内部組織で観察された．一方，CG 注射の 7 日後にソノポレーションによる遺伝子導入を行った場合，ZsGreen1 発現はほとんど観察されなかった．

腹膜線維症の進行に対する早期治療の効果を評価するために，3 日連続の CG 注射後に hHGF を遺伝子導

入し，マッソンのトリクローム染色と腹膜平衡試験を14日連続CG注射の翌日に実施した．腹膜の厚さの増加は，hHGF遺伝子導入によって有意に抑制された．さらに，両方のD2/D0グルコース比とD2/P2クレアチニン比はhHGF遺伝子導入によって大幅に改善した．

## 4 考　察

マウスにおいてはカチオン性リポソームやカチオン性ゼラチンなど，腹腔内組織の中皮細胞へのpDNAまたはsiRNA送達用のキャリアが開発されている．これらキャリアでは，CG誘発性腹膜線維症に対する予防効果が報告されている[12,13]．ただし，腹膜線維症の組織学的特徴は，健常状態の腹膜組織とは異なると考えられる．したがって，腹膜の線維化の進行状態に応じて，最適な遺伝子導入システムと治療用遺伝子を選択する必要がある．この研究では，CG誘発性腹膜線維症に対する予防効果を示した．そのうえ，本研究で明らかになったソノポレーションを介した腹腔内遺伝子発現特性の解析結果に基づいた治療的アプローチを試みた．治療遺伝子として，TGF-$\beta$シグナル伝達を弱めることにより腹膜線維症を含む組織線維症を抑制することが知られているhHGFを選択した[14~16]．

予防効果を検証するため，CG投与前にソノポレーションを行い，腹膜壁および腹腔液におけるhHGF発現を評価した．遺伝子導入1日後，腹膜壁および腹腔液中のhHGFレベルは0日目よりも高かった．3日後，hHGFの発現は0日目に匹敵するレベルまで減少し，長期間に渡る遺伝子発現持続効果はみられなかった．これまで，pCpGfreeベクターの利用では，pDNAの免疫応答を回避することによって長期間発現が持続することが報告されており[17]，実際，我々の健常マウスへの腹腔内投与においても28日間にわたって遺伝子発現期間を維持できることを報告している[2]．これらの過去の知見は，今回の腹膜線維症マウスにおける本結果とは導入した遺伝子が異なるものの一致しない．しかし，一連のpCpGfreeベクターに関する報告では，健常なマウスで導入遺伝子発現が評価されていた．本研究では，ソノポレーションを介したhHGF遺伝子導入後にTGF-$\beta$1の産生を促進し，免疫反応を活性化するCGを注入した．したがって，今回hHGFの発現が持続しなかったのは，CG注射による免疫活性化の影響があると考えている．炎症モデル動物におけるpCpGfreeベクターでの遺伝子発現持続化効果には今後のさらなる検証が必要である．

ソノポレーションを介したhHGFトランスフェクションの予防効果については，hHGF遺伝子導入の14日後，腹膜のHPレベル，中皮下層の厚さ，および腹膜平衡試験によって測定された腹膜機能を治療基準として評価した．HPレベルは，ソノポレーションを介したhHGF遺伝子導入によって抑制される傾向があった．さらに，マッソンの腹膜のトリクローム染色では，腹膜の厚さが抑制されていた．腹膜平衡試験については，D2/D0グルコース比とD2/P2クレアチニン比は，それぞれ水の除去効果と小さな溶質の輸送を示している[18]．両方の指標は，CGを注射した対照群と比較してhHGF＋US群によって改善した．したがって，ソノポレーションを介したhHGF遺伝子導入は，CG誘発性腹膜線維症を予防する効果を有している可能性が示された．

3日連続CG注射により，細胞間結合相互作用の喪失と中皮細胞浸潤が誘発される[20]．初期の腹膜線維症の病理を確認するために，中皮下層への中皮細胞の浸潤を観察することを試みた．本研究においては，我々の過去の報告に従い[2]，CG注射後，組織切除前に腹腔内にDiDを注射して腹膜表面の染色を行った．CG注射マウスでは，DiI標識中皮細胞がDiD標識腹膜表面の下に位置しており，3日連続CG注射後に中皮細胞が中皮下層に侵入し始めたことが示唆された．以上，多色深部イメージング解析によりマウスの腹膜線維症モデルの初期段階を描写できることが示唆された．

腹膜線維症の初期段階では，中皮細胞の接合部が緩んでいる．CG注射後の腹膜組織の遺伝子導入効率を評価した．膜壁における導入遺伝子発現レベルは，7日間連続のCG投与は発現が低下したが，3日間連続CG投与では変化しなかった．中皮細胞が中皮下層に脱落し，線維芽細胞がEMTを介してコラーゲンを産生すると予想されるため，7日間連続CG投与を受けた場合は産生された多くのコラーゲンに阻まれて遺伝子導入が困難になったと考えられる．一方，陽性対照の*in vivo*ジェットPEIの遺伝子導入効率は，3および7日間連続CG投与した場合は，ソノポレーションに比べて劇的に低下した．これは，ソノポレーションではジェット流を介して遺伝子導入できるため[10]，3

日間連続 CG 投与の場合においてはコラーゲン量がまだ少なく，組織深部まで到達できたため，腹膜組織の中皮下層での外来遺伝子発現がみられたものと推察する．本結果は，ソノポレーションにより脳における遺伝子発現の脳内分布が広がったという結果とよく一致する[21]．以上，初期の腹膜線維症モデルにおいてソノポレーションでは，腹膜組織の深部までの外来導入遺伝子導入が可能であることが示唆された．

これまで，hHGF 遺伝子導入による腹膜線維症の予防に関する報告があるものの[6]，腹膜線維症の初期段階における腹膜線維症の進行に対する治療的アプローチに関する報告はない．本研究では，初期の腹膜線維症の外来遺伝子発現特性を考慮して，3 日間連続の CG 注射後における hHGF 遺伝子導入における腹膜線維化の抑制効果を評価した．マッソンのトリクローム染色と腹膜平衡試験を実施して，腹膜の厚さと腹膜機能を評価した．その結果，CG によって誘発される中皮下層の肥厚は hHGF 遺伝子導入によって有意に抑制された．さらに，D2/D0 グルコース比と D2/P2 クレアチニン比の両方が，CG 注射群と比較して，有意に改善された．これらの結果は，ソノポレーションによる hHGF 遺伝子導入が，腹膜線維症の予防的適用に加えて，初期段階の腹膜線維症に対する治癒的治療にも適用できることを示唆している．以上，ソノポレーションを利用した hHGF 遺伝子導入では，初期段階における腹膜線維症において治療効果を得ることができる可能性が示された．

## 5 結 論

本研究では，多色深部イメージング評価系を用いてソノポレーションでは，初期の腹膜線維化マウスの腹膜組織下層の中皮細胞に対して外来遺伝子を導入できることを明らかにした．また，ソノポレーションを介した hHGF 遺伝子導入では，腹膜線維症に対する予防効果と初期線維化の治療効果を有している可能性が示された．

### 動物実験，組換え DNA 実験

本申請の動物実験に関しては，長崎大学動物実験委員会の承認を得ている（承認課題番号：180823-1）．また，本研究の組換え DNA 実験は，長崎大学組換え DNA 実験安全委員会の承認を受けている（承認課題番号：180301-2）．

本研究は平成 30 年度日本透析医会公募研究助成によってなされた．なお，本研究成果の掲載論文は以下である．

Nishimura K, Ogawa K, Kawaguchi M, et al. : Suppression of peritoneal fibrosis by sonoporation of hepatocyte growth factor gene-encoding plasmid DNA in mice, Pharmaceutics 2021; 13, 115.

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献

1） Fumoto S, Kawakami S : Combination of nanoparticles with physical stimuli toward cancer therapy. Biol Pharm Bull 2014; 37 : 212–216.
2） Nishimura K, Fumoto S, Fuchigami Y, et al. : Effective intraperitoneal gene transfection system using nanobubbles and ultrasound irradiation. Drug Deliv 2017; 24 : 737–744.
3） Nishimura K, Yonezawa K, Fumoto S, et al. : Application of direct sonoporation from a defined surface area of the peritoneum: evaluation of transfection characteristics in mice. Pharmaceutics 2019; 11 : 244.
4） Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. : Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. N Engl J Med 2003; 348 : 403–413.
5） Onishi A : The mechanism of peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis. J Nephrol Ther 2012; 1 : 4.
6） Matsuo K, Maeda Y, Naiki Y, et al. : Possible effects of hepatocyte growth factor for the prevention of peritoneal fibrosis. Nephron Exp Nephrol 2005; 99 : e87–94.
7） Ueno T, Nakashima A, Doi S, et al. : Mesenchymal stem cells ameliorate experimental peritoneal fibrosis by suppressing inflammation and inhibiting TGF-$\beta$1 signaling. Kidney Int 2013; 84 : 297–307.
8） Lee RP, Lee CJ, Subeq YM, et al. : A model of chlorhexidine digluconate-induced peritoneal fibrosis in rats. Tzu Chi Med J 2012; 24 : 108–115.
9） Nomura T, Yasuda K, Yamada T, et al. : Gene expression and antitumor effects following direct interferon（IFN）-$\gamma$ gene transfer with naked plasmid DNA and DC-chol liposome complexes in mice. Gene Ther 1999; 6 : 121–129.
10） Suzuki R, Takizawa T, Negishi Y, et al. : Gene delivery by combination of novel liposomal bubbles with perfluoropropane and ultrasound. J Control Release 2007; 117 : 130–136.
11） Hama H, Hioki H, Namiki K, et al. : ScaleS : An optical clearing palette for biological imaging. Nat Neurosci 2015; 18 : 1518–1529.

12） Obata Y, Nishino T, Kushibiki T, et al. : HSP47 siRNA conjugated with cationized gelatin microspheres suppresses peritoneal fibrosis in mice. Acta Biomater 2012; 8 : 2688–2696.

13） Yoshizawa H, Morishita Y, Watanabe M, et al. : TGF-$\beta$1-siRNA delivery with nanoparticles inhibits peritoneal fibrosis. Gene Ther 2015; 22 : 333–340.

14） Inoue T, Okada H, Kobayashi T, et al. : Hepatocyte growth factor counteracts transforming growth factor-$\beta$1, through attenuation of connective tissue growth factor induction, and prevents renal fibrogenesis in 5/6 nephrectomized mice. FASEB J 2003; 17 : 268–270.

15） Panganiban RA, Day RM : Hepatocyte growth factor in lung repair and pulmonary fibrosis. Acta Pharmacol Sin 2011; 32 : 12–20.

16） Matsuoka T, Maeda Y, Matsuo K, et al. : Hepatocyte growth factor prevents peritoneal fibrosis in an animal model of encapsulating peritoneal sclerosis. J Nephrol 2008; 21 : 64–73.

17） Lesina E, Dames P, Rudolph C : The effect of CpG motifs on gene expression and clearance kinetics of aerosol administered polyethylenimine（PEI）-plasmid DNA complexes in the lung. J Control Release 2010; 143 : 243–250.

18） Combet S, Van Landschoot M, Moulin P, et al. : Regulation of aquaporin-1 and nitric oxide synthase isoforms in a rat model of acute peritonitis. J Am Soc Nephrol 1999; 10 : 2185–2196.

19） Ueno T, Nakashima A, Doi S, et al. : Mesenchymal stem cells ameliorate experimental peritoneal fibrosis by suppressing inflammation and inhibiting TGF-$\beta$1 signaling. Kidney Int 2013; 84 : 297–307.

20） Lua I, Li Y, Pappoe LS, et al. : Myofibroblastic conversion and regeneration of mesothelial cells in peritoneal and liver fibrosis. Am J Pathol 2015; 185 : 3258–3273.

21） Ogawa K, Fuchigami Y, Hagimori M, et al. : Ultrasound-responsive nanobubble-mediated gene transfection in the cerebroventricular region by intracerebroventricular administration in mice. Eur J Pharm Biopharm 2019; 137 : 1–8.

公募研究助成〈報告書〉

# 透析患者におけるインスリン抵抗性が骨・ミネラル代謝，予後へ与える影響についての検討

**中島章雄**
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words：血液透析，インスリン抵抗性，骨ミネラル代謝

## 要　旨

透析患者の予後は一般健常人に比べて不良であり，その対策は医療者にとって急務である．腎不全患者の予後規定因子として骨・ミネラル代謝（CKD-MBD）が注目を浴びている．高リン血症は腎不全患者の予後に関与する因子として知られている．またリン利尿に関与するホルモンである fibroblast growth factor 23（FGF23）の役割も近年報告されている．また腎不全患者の病態に関与する因子としてインスリン抵抗性が挙げられ，CKD-MBD との関連性が報告され始めている．申請者らはインスリン抵抗性に関与する重要な因子である resistin が FGF23 と関係することを過去に報告している．今回，血液透析患者を対象として resistin と CKD-MBD，特に FGF23 との関連性を調査した．既知の透析患者の予後に関連する因子および CKD-MBD に関する項目を含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った．resistin 濃度高値群は低値群に比較して有意に心血管疾患（CVD）イベントの発症が多いことが明らかになった．今後，透析患者に対する CKD-MBD とインスリン抵抗性の関係をもとにした新たな治療介入が期待される．

## 1　緒　言

透析の予後は一般健常人に比べて不良であり，その対策は医療者にとって急務である．腎不全患者の予後規定因子として骨・ミネラル代謝（CKD-MBD）が注目を浴びている．高リン血症は腎不全患者の予後に関与する因子として知られている[1]．またリン利尿に関与するホルモンである fibroblast growth factor 23（FGF23）の役割も近年報告されている[2]．基礎研究では FGF23 が心筋肥大をもたらすとの報告があり[3]，FGF23 は予後，心血管疾患（CVD）の発症に関与することが報告されている[4]．

一方で，近年リンの吸収能・排泄能に個人差があることが明らかになっている．特に糖尿病患者に対してリンの負荷を行うと，糖尿病を有さない群と比較して血清リン濃度が上昇しやすいことが報告されている[5]．また血清 FGF23 濃度は糖尿病患者で高いことが知られているがその機序は不明である．申請者らは糖尿病患者でリンや FGF23 が上昇しやすい機序として，インスリン抵抗性に着目した．インスリンは細胞内に糖を吸収する際にリンの流入を伴うことが知られており，インスリン抵抗性がリンの細胞内流入に関与している可能性がある．そのため申請者らは予備的な検討を行い，インスリン抵抗性に関与する主要なサイトカインとして知られている resistin と FGF23 との関係性を 410 名の糖尿病患者の血清検体で測定し検討した．既知の resistin に関与する因子などの MBD マーカーを含めた多変量解析において，resistin は有意に FGF23 に関与する因子であることが明らかになった[6]．申請者らはすでにインスリン抵抗性，特に resistin と FGF23 との関連性を見出している．一方で，これらの検討は保存期腎不全患者を対象としており，今回の研究の目的は血液透析患者を対象にインスリン抵抗性と CKD-MBD との関連性を明らかにし，CVD イベントの発症

Insulin resistance and mineral bone disorder in patients with hemodialysis
Akio Nakashima

に関連があるか検討することにある．

## 2 対象・方法

申請者らは2012年1月より血液透析患者を対象とした多施設共同前向きコホート研究を行っている．都内近郊の透析施設でエントリーを行った1,350名の透析患者を対象としたコホート研究を実施しており，同患者を用いて実施する．研究参加者は登録時に保存用血清を採取しており，−80度の環境で保存している．

25(OH)D，1,25(OH)$_2$D，FGF23，$\alpha$-klothoなどのCKD-MBDに関連する項目を測定する．またインスリン抵抗性に関与する各種マーカー（resistinなど）を測定する．CVDの発症，感染症に伴う入院，骨折などのアウトカムの調査を行っていく．各種マーカーを測定しアウトカムの確認，ビタミンD製剤，リン吸着薬，シナカルセトの使用の有無，および使用量をアウトカムとした多変量解析も併せて行う．今回の研究ではresistinを始めとするインスリン抵抗性のマーカーがCKD-MBDのマーカーとどのように関連するか横断的に解析し，続いて心血管疾患の発症との関連性を解析する．

## 3 結 果

研究参加者の年齢は63.5（±11.7）歳であり，透析歴は85（38〜153）カ月であった．糖尿病患者の割合は37.8%であった．

CKD-MBDに関連する項目は以下の通りであった．Ca：8.8±0.7 mg/dL，P：5.5±1.4 mg/dL，iPTH：146（83〜232）pg/mL，FGF23：4,733（1,535〜11,515）pg/mL．resistin濃度は98.8（70.9〜151.9）ng/mLであった．resistin濃度に応じて高値群および低値群と2分割し，既知の透析患者の予後に関連する因子およびCKD-MBDに関する項目を含めたCox比例ハザードモデルを用いて解析を行った．resistin濃度高値群は低値群に比較して有意にCVDイベントの発症に関与することが明らかになった（HR：1.35，95% CI：1.04〜3.08）．また同関係性はFGF23が高値群，65歳以上の患者でより強く認められた．

本研究では，インスリン抵抗性の主要な因子の一つであるresistinが透析患者におけるCVD発症に関与することを明らかにし，さらにその効果がFGF23で修飾されることが明らかになった．

## 4 考 察

本研究ではインスリン抵抗性の主要な因子であるresistinを測定し，CKD-MBDとの関連性を解析し，さらにCVDとの関係性を明らかにした．

インスリン抵抗性は一般的にはHOMA-IRなどを用いて評価されており，実際にHOMA-IRと生命予後との関連性も透析患者で報告されている[7]．一方で腎不全患者におけるインスリン抵抗性の評価にはHOMA-IRは慢性炎症，低栄養などの種々の要因により変動が大きく正確に反映しないとの報告もなされている[8]．

resistinは主に単球，マクロファージ，脂肪細胞から分泌されるアディポカインの一種であり，インスリン抵抗性の主要な物質として報告されている[9]．近年，インスリン抵抗性の評価として，そしてCVDの予測因子としても報告されている[10]．resistinとFGF23との関連性は先行研究においてもいくつか報告がなされており，resistinがCRPやIL-6などの炎症蛋白を通じてFGF23を上昇させる可能性，resistinがビタミンD代謝に影響を及ぼし結果的にFGF23濃度に関与する可能性，さらにKlothoを通じて影響する可能性などが唱えられている[11, 12]．

今回の研究では，FGF23の濃度によりresistinのCVDイベントへの影響が異なることが明らかになった．今後，resistinを始めとするインスリン抵抗性がCKD-MBDを通じたCVDイベントの発症や全死亡などのアウトカムの改善に寄与する可能性がある．

## 5 結 論

血液透析患者において，インスリン抵抗性の主要な因子の一つであるresistinとFGF23との関連性が明らかになった．またresistinは血液透析患者の心血管疾患の発症に関与する因子であり，その影響がFGF23の状態で異なることを見出した．今回の研究結果により腎不全患者におけるインスリン抵抗性とCKD-MBDとの関連性が明らかとなり，インスリン抵抗性をターゲットとしたCKD-MBDの治療の発展が期待される．

平成30年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は，原著論文として医学雑誌に投稿を行っている．二重投稿となることを避け，本報告書ではその概要を総説的に記載した．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文　献


1） Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, et al. : CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8 : 2132–2140.

2） Kuro OM : Molecular Mechanisms Underlying Accelerated Aging by Defects in the FGF23-Klotho System. International journal of nephrology 2018; 2018 : 9679841.

3） Xie J, Yoon J, An SW, et al. : Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. J Am Soc Nephrol 2015; 26 : 1150–1160.

4） Arnlov J, Carlsson AC, Sundstrom J, et al. : Serum FGF23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8 : 781–786.

5） Liabeuf S, Ryckelynck JP, El Esper N, et al. : Randomized Clinical Trial of Sevelamer Carbonate on Serum Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12 : 1930–1940.

6） Nakashima A, Yokoyama K, Kawanami D, et al. : Association between resistin and fibroblast growth factor 23 in patients with type 2 diabetes mellitus. Sci Rep 2018; 8 : 13999.

7） Nishimura M, Tsukamoto K, Tamaki N, et al. : Risk stratification for cardiac death in hemodialysis patients without obstructive coronary artery disease. Kidney Int 2011; 79 : 363–371.

8） Xu H, Carrero JJ : Insulin resistance in chronic kidney disease. Nephrology（Carlton）2017; 22（Suppl 4）: 31–34.

9） Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, et al. : Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. Metab : Clin Exp 2013; 62 : 1513–1521.

10） Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A : Obesity and cardiovascular disease : revisiting an old relationship. Metab : Clin Exp 2019; 92 : 98–107.

11） Hanks LJ, Casazza K, Judd SE, et al. : Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in adults. PloS one 2015; 10 : e0122885.

12） Matei A, Bilha SC, Constantinescu D, et al. : Body composition, adipokines, FGF23-Klotho and bone in kidney transplantation : Is there a link? J Nephrol 2021.

公募研究助成〈報告書〉

# 腹膜透析時の細胞外基質リモデリングにおける CTGF と MMP-10 のクロストーク

**横井秀基**
京都大学大学院医学研究科腎臓内科学

key words：腹膜透析，腹膜線維症，蛋白分解酵素，CTGF，MMP-10

## 要　旨

腹膜透析療法において，長期腹膜透析による腹膜機能不全は重大な問題である．腹膜線維化進行においては単に細胞外基質の増加のみではなく，分解を含めた細胞外基質のリモデリングが必要である．申請者はこれまで connective tissue growth factor（CTGF）と matrix metalloproteinase-10（MMP-10）に着目し，解析をすすめてきた．CTGF ノックアウトマウスはクロルヘキシジン（CG）による腹膜線維症が軽度なことを報告しており，また MMP-10 ノックアウトマウスは CG による腹膜線維化も軽度であることを見出している．CTGF は細胞外基質産生作用を，MMP-10 は細胞外基質分解作用という相反する活性を持つにもかかわらず，表現型が似ていることから両者のクロストークについて解析を行った．

筆者は誘導型全身性 CTGF ノックアウトマウスに CG を負荷したところ，CG 投与野生型マウスに比較して MMP-10 発現が低下することを示した．また CG 投与 MMP-10 ノックアウトマウスは，CG 投与野生型と比して線維化の軽減とともに，CTGF 発現の低下が認められた．

これらの結果から，CTGF と MMP-10 は腹膜線維化において vicious cycle を形成し，この系の抑制は腹膜線維化抑制に有用である可能性が示唆された．

## 1　目　的

本研究の目的は，MMP-10 ノックアウトマウスにおいて CG による腹膜線維化が軽度である機序を解明するため，CTGF と MMP-10 のクロストークに着目し，CTGF ノックアウトマウスと MMP-10 ノックアウトマウスを用いてそのクロストークを明らかにすることである．CTGF は腹膜の線維化，血管新生に関与することが示されているが[1]，腹膜線維化が進行する際には足場としての細胞外基質のリモデリングが必要である．CTGF が MMP-10 を誘導することは，CTGF の増殖，細胞外基質増加，血管新生，遊走などの作用において，CTGF の作用を介在する可能性を想定させる．

一方，MMP-10 発現が CTGF 誘導にどのような影響を及ぼすかはまったく不明である．MMP-10 が CTGF を直接的・間接的に誘導するのであれば，MMP-10 と CTGF で vicious cycle を形成することになり，腹膜透析患者の血中や腹膜透析液中の MMP-10 や CTGF を測定することにより病態の把握ができる可能性があり，またこの vicious cycle に介入することにより病態進行を阻止できる可能性もある．

本研究の目的としては，CTGF ノックアウトマウスと MMP-10 ノックアウトマウスを用いて，それぞれ MMP-10，CTGF 発現や活性に及ぼす影響について解析することとした．

## 2　方　法

動物実験は京都大学動物委員会のガイドラインに沿って立案し，同委員会の承認を得て施行した．

全身でタモキシフェン誘導性 Cre リコンビナーゼを発現する Rosa-CreERT2 マウスと CTGF floxed マウ

Crosstalk between CTGF and MMP-10 in extracellular matrix remodeling in peritoneal dialysis
Hideki Yokoi

スを交配させ，double mutant マウスに 3 週と 6 週齢時にタモキシフェン（0.2 mg/gBW）を経口投与 3 日を連日行い，全身の CTGF を欠損させる[1]．7 週齢時より 0.1% クロルヘキシジン/15% エタノール/85% PBS を週 3 回 4 週間腹腔内投与する[2]．コントロールマウスとして Rosa-CreERT2（−）の CTGF floxed マウスを用いた．vehicle として PBS を投与した．腹膜を回収して MMP-10 の免疫染色を行った．4% PFA で固定した腹膜組織をパラフィン包埋し，切片をクエン酸バッファー下で沸騰させ抗原賦活し R & D 社のヤギ抗 MMP-10 抗体で反応させ，続いて Jackson Laboratory 社 peroxidase ラベル抗ヤギ抗体を反応させ，DAB 発色をさせた．

12 週齢の全身で MMP-10 を欠損した MMP-10 ノックアウトマウスに 0.1% CG/15% エタノール/85% PBS（0.01 mL/gBW）の週 3 回腹腔内投与を 4 週間行った[2]．コントロールとしてリン酸緩衝食塩水 PBS を投与した．投与 4 週後のマウスの腹膜の線維化をマッソン・トリクローム染色で評価した．免疫蛍光法として，CTGF の染色を行った．薄切したパラフィン包埋腹膜切片をクエン酸バッファー下で沸騰させ抗原賦活し SantaCruz 社の抗 CTGF 抗体で反応させ，その後 FITC- 抗ヤギ抗体を反応させ，観察を行った．腹膜組織の mRNA 発現として，CTGF を検討した．

## 3　結　果

野生型マウスに CG 投与すると腹膜中皮下組織の肥厚を認め，誘導型全身性 CTGF ノックアウトマウスでは CG 投与群で腹膜中皮下組織肥厚が軽減していた．免疫染色において CG 投与野生型マウスは MMP-10 の増加を認め，特に中皮細胞と中皮下線維化領域に増加を認めた．一方，誘導型全身性 CTGF ノックアウトマウスでは MMP-10 は中皮細胞では認められるが，中皮下組織の MMP-10 は低下を認めた（図 1）．

次に全身性 MMP-10 ノックアウトマウスに CG 投与を行った．CG 投与 MMP-10 ノックアウトマウスの CG 投与野生型マウスに比して腹膜中皮下組織の線維化が軽度であった．免疫蛍光染色で CTGF 染色を行ったところ，CG 投与野生型マウスでは CTGF は中皮細胞と中皮下線維組織に増加を認めた．一方，CG 投与 MMP-10 ノックアウトマウスでは CTGF 染色の低下を認めた（図 2）．

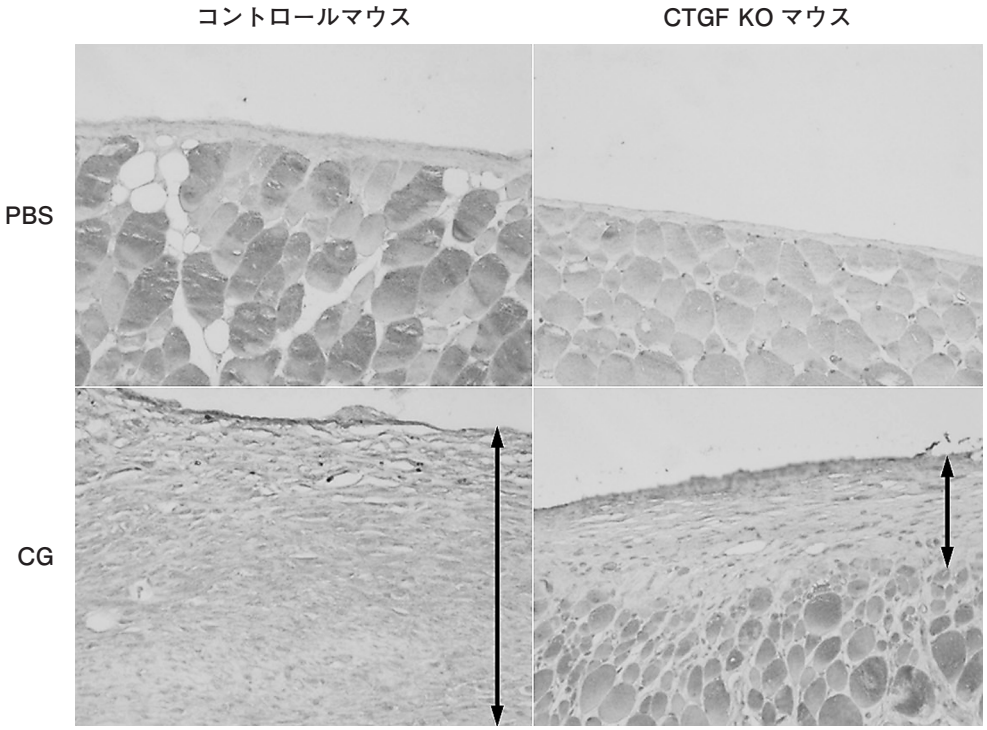



**図 1　クロロヘキシジン投与誘導型全身性 CTGF ノックアウトマウスの腹膜組織の MMP-10 発現**

コントロールマウスもしくは誘導型全身性 CTGF ノックアウト（KO）マウスに，PBS もしくは 0.1% クロロヘキシジン（CG）を週 3 回投与した 4 週間後の腹膜組織．MMP-10 免疫染色．矢印は中皮下腹膜線維化組織厚を示す．

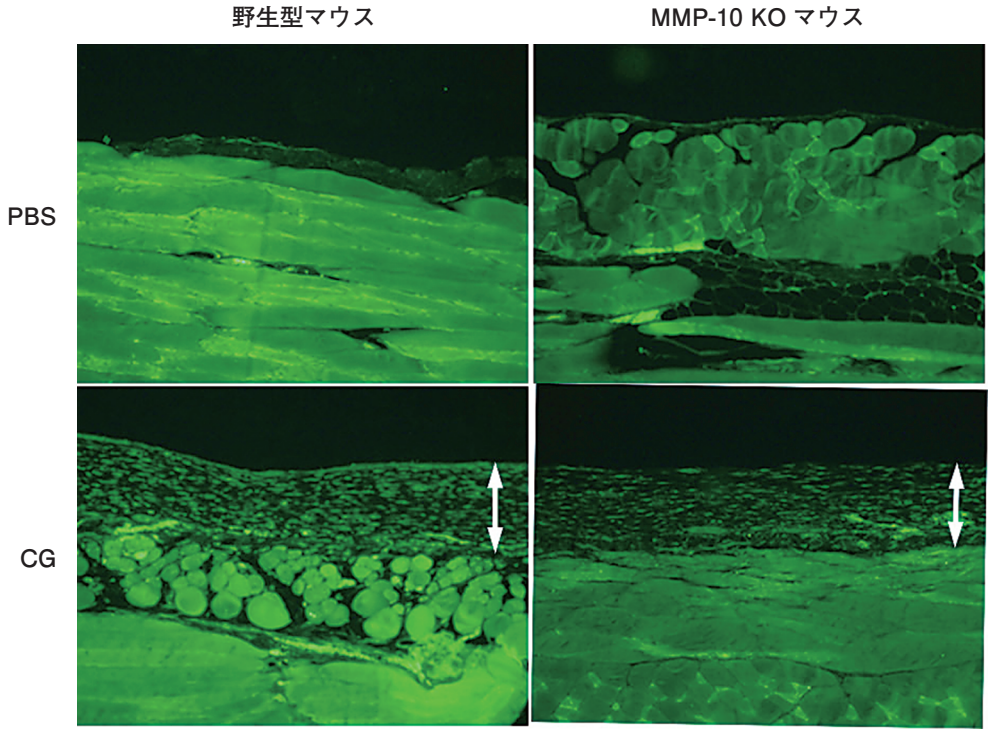



**図 2　クロロヘキシジン投与全身性 MMP-10 ノックアウトマウスの腹膜組織の MMP-10 発現**
野生型もしくは MMP-10 ノックアウト（KO）マウスに，PBS もしくは 0.1% クロロヘキシジン（CG）を週 3 回投与した 4 週間後の腹膜組織．CTGF 免疫蛍光染色．矢印は中皮下腹膜線維化組織厚を示す．

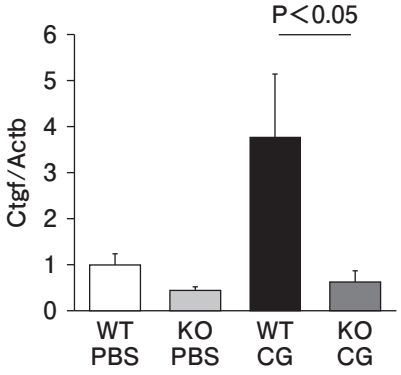



**図 3　クロロヘキシジン投与全身性 MMP-10 ノックアウトマウスの腹膜組織の CTGF mRNA 発現**

次に MMP-10 ノックアウトマウスの腹膜の CTGF mRNA 発現を解析した．CG 投与野生型マウスでは CTGF 発現は 3.7 倍に増加したが，CG 投与 MMP-10 ノックアウトマウスでは，ほぼベーサルレベルまで CTGF 発現が低下していた（図 3）．

これらの結果から，*in vivo* において CTGF 阻害は腹膜の MMP-10 を抑制し，また MMP-10 阻害は腹膜の CTGF 発現を阻害することを明らかにした．CTGF/MMP-10 系は腹膜線維化において vicious cycle を形成する可能性が示唆された．

## 4　考　察

腹膜線維化進行過程においては細胞外基質産生と分解が同時に生じている．筆者らは過去に CG による腹膜線維症モデルマウスにおいて，誘導型全身性 CTGF ノックアウトマウスが腹膜線維症を軽減させることを報告した[1]．CTGF は細胞外基質を増加させる増殖因子である．一方，筆者らは，細胞外基質を分解する MMP-10 に着目し，CG 投与 MMP-10 ノックアウトマウスは腹膜線維症が軽減することを示してきた．CTGF と MMP-10 の二つの因子をそれぞれ阻害することにより腹膜線維症が軽減することから，これら 2 因子におけるクロストークに着目した．

CG 投与誘導型全身性 CTGF ノックアウトマウスにおいて腹膜の MMP-10 が低下することを示した．CG 投与誘導型全身性 CTGF ノックアウトマウスは腹膜の炎症やマクロファージ浸潤が低下することを報告してきた[1]．また腹膜中皮細胞において，TNF-$\alpha$ 刺激は MMMP-10 を誘導することを認めていることから[3]，炎症性のサイトカインの減少を介して，腹膜の MMP-10 が減少したことが推測される．

CG 投与 MMP-10 ノックアウトマウスにおける腹膜

線維化軽減機序について解析を進めている．CG 投与 MMP-10 ノックアウトマウスは CG 投与野生型マウスに比して，fibronectin 発現や炎症に関連する Ccl2, Emr1 発現が低下している．今回 CTGF 発現についても低下していることを示した．CG 投与野生型マウスでは CTGF 発現の増加に伴って，MMP-10 の増加，さらに CTGF 発現と vicious cycle を形成している可能性が示唆される．しかしながら，今回 MMP-10 の CTGF 増加機序については解明できておらず，今後の解析が必要である．

## 5 結 論

長期間の腹膜透析療法により腹膜線維化の亢進が認められる．腹膜線維化モデルマウスにおいて CTGF と MMP-10 発現は亢進し，CTGF を阻害することで MMMP-10 を抑制でき，また MMP-10 を阻害することにより腹膜線維化の抑制，CTGF の抑制が認められた．今後，この機序を解明することで腹膜透析において vicious cycle を阻害することによる腹膜の線維化抑制となりうる可能性が示唆された．

令和元年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は，現在原著論文として投稿準備中のため，二重投稿となることを避け，本報告書ではその概要を総説的に記載した．

利益相反
奨学寄附金：バクスター株式会社，田辺三菱製薬株式会社，第一三共株式会社
講演料：田辺三菱製薬株式会社，アストラゼネカ株式会社

### 文 献

1） Toda, Mori K, Yokoi H, et al. : Deletion of connective tissue growth factor ameliorates peritoneal fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation. Nephrol Dial Transplant 2018; 33 : 943–953.
2） Ishii Y, Sawada T, Shimizu A, et al. : An experimental sclerosing encapsulating peritonitis model in mice. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 : 1262–1266.
3） Gao C, Cheng X, Lam M, et al. : Signal-dependent regulation of transcription by histone deacetylase 7 involves recruitment to promyelocytic leukemia protein nuclear bodies. Mol Biol Cell 2008; 19 : 3020–3027.

# 透析医のひとりごと

## 「東日本大震災から 10 年・高齢者透析現場の激変」

山陰　敬

学生の頃から内科医を志していた私だが，講義や実習を受けてみて，東北大学の内科教室の中では第二内科が自分に合っていると考え，卒業後は 2 年間の初期研修を経て 1978 年 6 月に吉永馨教授の門下生となった．腎臓グループに属し，古山隆助教授，齋藤寛講師（元長崎大学学長），斉藤喬雄先生（福岡大学名誉教授），のご指導の下で，腎病理を中心に腎臓病学の勉強に励み楽しい医局生活を送った．学位受領後 1985 年 4 月に仙台市立病院に赴任，超急性期病院であるため維持透析患者は少なかったが，腎生検や急性血液浄化などに多忙な臨床医生活を 21 年間送った．この間，道又勇一先生，田熊淑男先生を始めとする第二内科の諸先輩や，関野宏先生を始めとする他教室の先輩各位に懇切丁寧なご指導をいただいた．その後ご縁があって 2006 年に道又先生の（医）盟陽会泉ヶ丘クリニックに転じた．盟陽会では患者増加に対応すべく 2005 年に隣接する富谷市に富谷中央病院を開設して一般診療機能を移転しており，泉ヶ丘クリニックは血液透析専門病院に特化する方針になっていたため，その業務を担うこととなった．透析ベッド 47 床，一般病棟 38 床，療養病棟 60 床で，私が異動したときには入院透析患者は療養病棟に 40 名のみだった．2007 年から 2008 年にかけて一般病棟も使用して，看護師を補強しつつ入院透析患者を 80 人以上に増やした．医局の先輩・同僚が関係する県内の透析施設に声がけしたところ，通院透析不可能の高齢患者を多数，比較的短期間に依頼を受けた．これほどまでに通院困難な高齢透析患者が多いのかと我ながら驚いた．その間の状況については『当院における高齢入院透析患者の現状と問題点』と題して日本透析医学会学術集会に第 5 報まで報告しているので参照されたい．大震災までの紹介患者は，『歩けない』『家族に介護力がない』等，単純な理由による通院不能患者が大半であった．

2011 年 3 月 11 日（金）14 時 46 分私は泉ヶ丘クリニックの 1 階にいたところ突然揺れを感じ，数秒後やや弱まったと思った瞬間，激しい揺れに襲われた．とても立っていられず，壁にすがりついたまま収まるのを待ち，2 階の透析室に駆け上がった．幸い一部透析の患者は全員透析を終了しており，二部透析の準備中であったため透析中の患者はいなかった．コンソールは従来ロックフリーとしてあり他の機器ともども転倒はなかった．すぐ停電し透析機器やエレベーターが停止した．水道は病院脇を通る本管から取水しているので断水に見舞われることはなかった．3 カ所の病棟を巡回してすべての入院患者の無事を確認した．余震が続き停電も回復しない状況では透析施行は困難と判断し，15 時 30 分に二部透析の中止を決定した．集まった患者にカリメートないしアーガメイトゼリーを配り，果物等カリウムの高い食品を摂取しないよう，また水分も極力制限するよう伝えた．通信手段も全く途絶しているため，情報伝達には患者または家族が毎朝来

院するよう徹底した．夕方になるとボイラー損壊のため暖房と給湯が不可能になったことが判明した．病院は仙台市西北端に所在するため，津波による被害はなかった．翌 12 日（土）昼 0 時過ぎに電気が復旧したので機器の点検を開始し夕方までに問題なく作動することを確認した．翌 13 日（日）に 11 日（金）の二部透析患者と 12 日（土）の全員分の透析を行うことを決定した．13 日（日）は朝から全員一律 3 時間で透析を開始したが，ボイラー損壊のため透析液温度が上げられず，同時透析は 20 人が限度だった．合計 5 クールを行い，終了したのは 14 日（月）午前 3 時だった．休む間もなく直ちに 14 日（月）の透析の準備を始め，しばらく一律 3 時間等やりくりしながら辛抱の透析を続けて，3 月 19 日（土）にボイラーが復旧，3 月 28 日（月）から通常の透析体制に戻った．震災関連の死亡患者はいなかった．病院の建物に外見上損傷はなかったが本館の西北側が 20 cm ほど陥没し，内部の配管損傷が至る所で発生した．このため冷暖房に支障をきたし修理費も多額となるため，思い切って移転することとし，約 3 km 離れた現在地に 2013 年 12 月に新築移転した．病床数は変わりないが，透析ベッドを 50 床に増やした．決断が早かったため工事期間も短く工費も抑えることができた．

ここからは東日本大震災後の入院患者の状況の変化について 2012 年の学会報告のため 2011 年秋にまとめたデータに基づいて述べる．

2011 年では，入院患者で意思疎通可能な患者が 58% いたが，2021 年では意思疎通可能な患者は数人しかいなかった．透析室への患者移動は 2011 年には自力歩行が 12%，車椅子移送が 60%，ベッドのままの移動が 28% であった．これに対し 2021 年 3 月では，自力歩行 4%，車椅子移送 35%，ベッドのままの移送が 61% と搬送状況が極めて悪化している．

透析室への患者の移送については，旧病院では透析室が本館 2 階，療養病棟が新館の 2 階と 3 階にあったため移動するには 2 カ所のエレベーターを乗り継がなければならず搬送に手間がかかっていた．新病院では透析室を 2 階，療養病棟を 3 階，一般病棟を 4 階と垂直移動のみですむよう設計した．しかしベッドのままの移送の比率が激増し，状況はあまり好転していない．一方，経管栄養・胃瘻の患者は 2011 年が 22% だったが，2021 年が 26% と増加していた．また，ブラッドアクセスを見ると長期留置型カテーテル挿入患者が 2011 年は 11% だったのに対し，2021 年には 18% とこれまた増加していた．ここ数年は紹介患者の初診時の重症度が高まる一方である．ほとんどが寝たきり状態で，脳血管障害患者，強度の認知症患者，下肢切断患者，長期中心静脈栄養患者，誤嚥性肺炎を繰り返す患者，担癌患者，心肺停止状態から回復した患者などなど，こんな人にも透析しなければならないのかと正直思う患者が激増している．現行法制では透析を中止するわけにもいかず，矛盾を感じながらも続行しているのが現状だ．日本透析医学会でも透析療法の『見合わせ』の議論は活発になってきているようだが，一旦開始した透析を止めるわけにはいかないのなら，透析導入の基準を厳しく見直すべきと考える．透析導入は腎臓内科を持つ急性期病院でなされることが大半であ

ろうと思われるが，導入に当たっては，高齢者ほどその患者のこれまでの人生，本人の信念，家族との関係など背景を十分に考慮しなければならないと思う．透析導入がかえって本人に苦痛を与えるだけになることもしばしば目にすることだ．透析導入病院には『とりあえず導入』，や『後は野となれ山となれ導入』は是非止めていただきたい．また透析医療費には多額の国民の税金が投入されていることを，導入病院のケースワーカーは事前に患者および家族に十分説明して理解してもらい，毎回の透析は貴重で決しておろそかにできないのだとの自覚を持たせることも大切であろう．モンスター化を未然に防ぐ『患者道』の周知徹底が重要と考える点で，本誌 4 月号の著者である畏友・宍戸洋先生とは意見が一致している．

2006 年に勤務してから，700 人を超える『行き場のない』透析患者を診てきた．ある意味，これも社会貢献と考えて矜持を持って取り組んでいる．かなりのストレスがあるだろうに，高い志を抱いて前向きに仕事に励んでくれる職員一同に感謝しつつ筆を擱く．

盟陽会泉ヶ丘クリニック（宮城県）

# 透析医のひとりごと

## 「不確かな記憶　透析 1970 年代」

稲本　元

### 腹膜透析

1969 年 4 月，自殺目的で昇汞（$HgCl_2$）を飲み急性腎不全に陥った看護師さんで初めて腹膜透析を経験した．アメリカ帰りの山吉亘助手の指導の下，臍の近くにトラカールで穴をあけ，テンコフのカテを挿入し，ガラス瓶やイルリガートルで混合した電解質液等を注入，排液中の水銀量を継続測定した．

当時病棟には白い琺瑯の金だらいに昇汞と水が溜めてあり，手の消毒，手洗に使っていた．

意識不明であった患者は回復，退院した．自殺の意思を無視するのに釈然としない部分があった．内科学会地方会で報告した．

後にラット腎臓を単細胞に遊離し，30 万個/シャーレで培養し，$^{3}H$ でラベルした前駆物質の取り込みを，液体シンチレーションカウンタを用い DNA，RNA，タンパク合成を見る方法で $HgCl_2$ の影響をみた．予想に反し，低濃度では合成を促進し，ある濃度以上で用量依存性に抑制する 2 相性の反応が見られた[1]．緒方洪庵が薬として昇汞を使用したようである．還元剤は腎細胞の活性を高めるが，水銀に対し感受性を高めた．

### 免疫不全と結核

ヒト末梢リンパ球を PHA で刺激，培養し DNA 合成を見ると腎不全患者のリンパ球は反応性が低下し，患者血清には健常人リンパ球の反応性を抑制する物質があり，同時に反応を支える物質が不足することを見出した．そんな時キール型ダイアライザーで透析中の患者の心臓が目の前で停止，心臓マッサージをしたが回復しなかった．高カリウム血症であった．病理解剖で粟粒結核が判明した．もう一人粟粒結核で死亡した．当時慶応大学病院の維持透析患者は 4 人で，平均 4 年継続中，全国平均のおよそ 2 カ月に比べ良い成績であった．結核が専門の青柳先生に相談した．多すぎるという．免疫不全と粟粒結核が頭の中で融合し，後に文部省の助成で 293 頁の著書 “透析患者の結核症―免疫不全下の感染症” を出版した[2]，文章も図表も手書きで，視力が 2.0 から 1.5 に低下した．虎の門病院の三村信英先生が会長であった日本透析療法学会で著書と同名の演題で特別講演に推薦され NHK ホールで 3,000 人の聴衆とロビーではテレビ中継という講演を若造にやらせてくれた．講演を聞いた某大学の教授から，内科の教授に来ないかと誘われた．

### 血清肝炎の蔓延

浅野誠一教授に「透析室に行ってくれ」と言われて，透析室の勤務になった．1学期，1年，2年が過ぎても病棟に帰れという指示がない．なぜだ，そして，後任が来ない理由に気が付いた．その当時以後7人の医師，看護師，技師が“血清肝炎”に罹患，医師一人は学位の研究を断念，看護師一人は長期休養，医師一人は慢性肝炎，後年肝硬変で出血が止まらず死亡，看護師一人も慢性肝炎，強ミノ注射を続け，インターフェロンの出現が間に合いウイルスは減少，抗ウイルス薬も間に合いウイルスは消失するも，肝硬変，肝臓癌，何度かの手術やIVR的手法で治療し回復したが，CA19-9が20万U/mLにも急上昇し死亡した．二人には最後まで付き合った．この様な事情を予測できた医局員は婉曲に透析室担当を断っていたのだ．当時透析患者に肝炎は多発するも，肝炎ウイルスは同定されておらず，輸血には肝炎の既往がなく，GOT，GPTが正常であれば売血でも可能で山谷，釜ヶ崎の日雇い労働者も売血していた．エリスロポエチンはなく透析患者のヘマトクリットは23%程が多く，17%程度が透析可能の限界であり，それ以下では輸血した．透析開始時は血液でプライミングし，透析後ACDボトルに体外の血液を貯蔵し，次回のプライミングに使用した．慶応病院では手術室より透析室で使用する血液の方が多かった．血清肝炎感染対策を始めた．足踏みの水道手洗い，紙タオル，ディスポーザブルの布製でないブルーシーツを透析室の主任看護師が外の会社と交渉して作らせた．現在一般に使用されている．天井に紫外線ランプを付け，夜間点灯し透析室内を殺菌[3]，床は毎日水洗，穿刺時は手袋を使用，肝炎患者は隔離室で透析，マスク，帽子，フェイスシールド，ガウン，長靴を使用した．オーストラリア抗原が見つかり，B型肝炎ウイスが発見され，nonA-，nonB，そして今のC型肝炎ウイルスが同定され，肝炎の発生は減少した．

### 1960年代型透析

1日に患者2人を医師2人，看護師2人，技師2人，補助さん1人で，朝早くから夜までかかって透析した．薬局で調剤した透析液用粉末を200Lのタンクに水道水を満たし，風呂桶用のかき回し棒でかき回し透析液を作り，厄介な膜張，セロハン膜4枚をホルマリン漬けから目の痛みを我慢し，そーっと引き上げ，キール型のプラスチック台に破れずに張れるまで患者は待ち，8時間の透析が始まる，開始が昼頃になる事もしばしばであった．患者は週2回，透析日に入院し，退院した．保険本人以外は5割負担で，1回の透析が5万円，二幸のとんかつ定食が100円，池袋から茗荷谷までのスクールバスが片道7円50銭，初任給が1万3千800円と謳われた頃である．保険本人以外透析は費用の面で困難で，だれを透析するか，しないかが大学で講義された．

### コイル型ダイアライザーの出現

泉工医科工業先代の青木さんには種々の機器を作成してもらった．プラスチックの表面に小さな多数の先端無し四角錐を刻んだキール型ダイアライザー，透析液製造タンク，除水用陰圧発生のホースダウン装置，回路，使えなかった多種の血液ポンプ，プラスチックチューブを火で炙り，一瞬強く引っ張り伸ばし，細いところを切断して作り股静脈に2本挿入して使用するシングルルーメンカテーテル．更に大澤炯講師，後の琉球大学医学部長，の注文で日本初のディスポーザブルの長さ1m程と，大きい積層型ダイアライザーを作成，実用にならなかった．青木さんは注文の機器をこちらが納得のいくまで作り直す，結果，5回破産した．その後，コンパクトなコイル型ダイアライザーを作り，販売開始，包装を破ればすぐ使用でき，透析の用意が楽で速くなった．コイル型は職人の手巻きで，休み前，盆と正月には急いで巻くので破れ，しばしば漏血した．

### 透析液

1960年代に透析室ができたころ，内科，外科，泌尿器科，産婦人科から医師が派遣されていたが，最初に外科が抜け，産婦人科が抜け，泌尿器科医師一人と，内科医師数人になった．その後泌尿器科も抜けたが，かなり後に戻ってきた．

この様な時代に日本透析研究会は製薬会社に透析液を作るよう要請し，次々断られた．透析液は安いうえに重く，一般道のトラックと国鉄が主たる輸送手段の時代，全国に配送するのは困難だったからであろう．20番目を過ぎて扶桑薬品がブドウ糖など点滴液を作っており，透析液の製造販売を引き受けてくれた．当初は大阪森ノ宮から全国に発送された．災害を考え，東日本の茨城県に2つ目，更に社長戸田さんの故郷岡山に3番目の工場を作り，現在何処かで災害が起きても透析液の供給ができるという．更にドレイクウィルコックの供給装置が自動で透析液を作成してくれる時代になった．

### 多人数同時透析

後に稲城市立病院長で病院を建て直した和田孝雄講師，学生運動のリーダーであった相沢紘助手などの尽力で多額の寄付を集め，大学の資金を使わず，看護師も外部からリクルートし，慶応病院内で，共産党オルグのストにより病棟閉鎖に追い込まれていた場所に広い透析室と研究室の腎センターを作り，多人数同時透析を始めた．珍しいので透析研究会で発表した．透析はコイル型ダイアライザー使用で週2回各6時間と短くなった．当時収益は大変よく病院各部門の中で，駐車場と収入1位を争った．後に権力を取り戻した医学部教授会から目の敵にされた．

## 学会への招待

扶桑薬品が透析研究会に出席する医師，看護師，技師，栄養士等をホテル宿泊に招待してくれ，多くの関係者が旅行も兼ねて研究会に出席し，それぞれの病院，クリニックのスタッフが学会の地で一緒に食事を楽しむ風習が出来，学会出席者が多くなり，その人たちを目当てに機械屋，製薬会社，食品会社等も展示に出店，売り込み，そこで鞄，サンプル等をもらうことを楽しみに，冷やかしに行き，活発な医療情報交換が行われることになった．

## 終わりに

世界一と言われる日本の透析医療が未発達の時期に，今振り返れば適切に後ろから押されていた事に感謝している．

### 文　献

1） Inamoto H, Ino Y, Inamoto N, et al. : Effect of $HgCl_2$ on rat kidney cells in primary culture. Lab Invest 1976; 34 : 489-494.
2） 稲本　元：透析患者の結核症　免疫不全下の感染症．東京：パイオニアプランニング，1982；1-293.
3） Inamoto H, Ino Y, Jinouchi M, et al. : Dialyzing room disinfection with ultra-violet irradiation. J Dial 1979; 3 : 191-205.

自由が丘南口クリニック（東京都）

# 透析医のひとりごと

## 「私と透析と太田和夫先生*」

須田昭夫

私は 1969 年 3 月，福島県立医科大学を卒業してすぐに医師免許を与えられた．無給医の温床であったインターン制度が廃止されていた．最初の臨床研修は山形市立済生館病院の内科で行った．指導医は同門の腎臓内科医，大沼央先生と土田秀一先生らであった．当時では珍しい腹膜透析を，1 年以上続けている患者さんの担当医となった．このときの経験が，私の進路を決める原点になったのかもしれない．当時の腎臓病学は，腎疾患の分類と治療法の探索に腐心していたが，病因論を飛び越えていきなり腎不全の治療に関わったことは，むしろ新鮮であった．

医師としては早速，食欲と意欲に欠ける患者さんに直面したが，子どもの頃から母に料理の手ほどきを受けていた知識が，大いに役立った．私の母は万事控えめな人であったが，こと料理に関しては「主婦はお料理のプロですからね」というような人であった．

1970 年 4 月からは国立東京第一病院（東一，現在の国立国際医療研究センター病院）内科に移った．副院長の河野実先生を始め，内科各科の医長先生方には大変お世話になった．内科の全診療科を 3 カ月ずつ巡回する研修は美味かつ濃厚，栄養満点であった．ここでもなぜか腹膜透析患者さんの担当医となり，廃液困難と格闘した．血液透析は泌尿器科の広川先生が担当しており，スタンダード・キールを使用していたが，透析膜のセッティングと，ホルマリンの匂いを思い出す．東一の先生方は，研修医の教育にとくべつの熱意をもっておられた．院内すべての科の抄読会や CPC には，研修医が自由に出席できた．私は脳外科，神経内科，循環器内科，消化器内科には，とくにお世話になった．内科研修医が自主的に行う抄読会も，収穫が多かった．聖路加・虎ノ門病院を交えた 3 病院合同カンファレンスは，ハイレベルであった．じつは私の妻も同期の内科の研修医であったが，同僚はたまたまの同姓だと思っており，私たちも，そう見える様に努めた．2 年かけて内科をちょうど一回り終えるころ，東京女子医大が腎臓科の助手を募集していた．当時の東一には腎臓内科がなかったためすぐに応募したところ，心臓外科の重鎮であった榊原仟教授と，血液透析を担当する太田和夫講師の面接を受けた．調査は終えていたらしく，即決で心臓血圧研究所に採用され，昭和 47 年 4 月に発足した腎センターの最初の助手になった．榊原教授は廊下ですれ違うと，「太田先生のところに来てくれてありがとう，何か問題はありますか」などと気さくに声をかけて下さった．

東京女子医大腎臓病総合医療センターは，1970 年 1 月，太田先生が女子医大心研に招聘されたことに始

＊ 元東京女子医科大学名誉教授/元日本移植学会理事長/元日本透析医学会理事長

まるが，人工心肺の使用後に発生する腎不全の救命を目指していた．同年 3 月には，女子医大心研で最初の血液透析が行われたが，血液を体外循環させるために人工心肺に似た感覚があり，心研の手術室で行われたという歴史は感慨深い．

1971 年 5 月に行われた日本初の生体腎移植は，組織適合性にこだわって満を持して行われた結果，長期生着して信頼を得ることにつながり，様々な良い影響を残した．太田先生の長期的視野に立った，堅実な計画であった．

1971 年 7 月，早くも同時透析 20 床の透析室が心研に併設された．72 年に私を助手第 1 号として採用した太田先生はいきなり，「須田君な，僕はここに内科，外科，小児科，泌尿器科を集めて，腎臓病の総合医療センターを作って，腎臓移植をしたいんだよ．移植をするためには，腎臓病の人や血液透析の患者さんを集めなければならない．よろしく頼むよ」と語られた．「今，私たちは人けのない寒い海岸にいるようなものだ．凍えないためには，まず枯れ枝を拾ってきて火を起こそう．煙を見た人が薪をもって集まってくれば，大きな火になるだろう．あとは運だ」とも語られた．とことん，人間を信用する人であった．透析室は同年 12 月，人工腎臓センターとして診療科に昇格した．ほぼゼロから始めて 3 年足らずであった．その後，専属の医師が続々と採用されていった．のちの東間弘教授，杉野信弘教授，阿岸哲三教授，新潟大学高橋公太教授らは，このころに着任された．のちにサイコネフロロジー研究会を立ち上げた春木繁一先生と，はじめてお会いしたのもこの頃である．大学に既存の泌尿器科は，梅津隆子教授を腎センター初代所長にお迎えして合流した．太田先生は既存の泌尿器科に対する礼を尽くし，自分が初代所長となることを嫌った．太田先生はいつもこの調子で，後日，アジア移植学会を立ち上げたときにも，「アジアに育つ学会だから，第 1 回目をアジア最果ての東京でやってはいけない．アジアの人たちが喜んで集まる所でやろう」と言って，インドネシアの有名な観光地，バリ島で開催した．

透析室には「テクニシャン」と呼ばれる多数の若者が，透析の実務を担当していた．彼らに対して太田先生は，「事故があれば，君たちは無資格者と呼ばれます．しかしすべての責任は私がとります．安心して仕事をして下さい．必ず国家資格をつくるので，それまでは事故がないように気を付けて欲しい」と語っておられた．初代技師長江良和夫氏の，超人的な働きにも感謝したい．

透析関連技術と腎臓移植の研究が進められたが，太田先生は，新しい試みはすべて学会に報告して論文化するように命じていた．成功も失敗も，学会・研究会の知的財産とするべきだという信念であった．

1974 年 11 月，活性炭を用いた血液吸着を肝不全の治療に使用した．1977 年 6 月，血液濾過透析（HDF）を開始．同年 7 月，血液濾過法による治療（HF）を開始．1979 年 3 月，本館に移転し，同時透析 40 床となった．4 月，太田先生が外科教授に就任．5 月，遠心分離法による血漿交換療法（PP）開始．11 月，二重ろ過血漿分離交換法（DFPP）開始．同年，学会認定の「透析技術認定士」制度が発足し，1980 年 3 月，待

ちに待った第 1 回透析技術認定士試験が行われた．5 つの学会が認定する資格には，多数の合格者が生まれ，苦節 10 年が祝福されたが，資格はまだ学会認定であって国家資格ではなかった．1983 年 4 月，太田先生は腎臓病総合医療センター所長となった．

この頃，ある病院の透析室で「無資格者医療問題」が大きな話題となって，太田先生は進んで証言台に立った．「私のところにも，あなた方が無資格者と呼ぶ技士がたくさんいます．その技士を育てたのは私です．その意味で私が罰せられることは構いません．しかし，みなさんは現実を知らなすぎます．あなた方が無資格者と呼ぶ技士が操作する，人工腎臓のおかげで生きている人がいま，日本には 7 万人もいます．人工腎臓は機械ですが，看護学校では電気工学を教えていません．私は技士を育て，国家資格を作るために努力してきました．しかし国は一向に動きませんでした．法律と現実が合わなくなれば，法律のほうを変えるべきですが，国はそうしなかった．責められるべきは国であります．」

同席した技士たちは泣いていた．太田先生の熱弁は公文書となった．もはや事態を無視できなくなった政府はすぐに動いた．翌 1987 年，「臨床工学技士法」が制定され，国家資格が作られた．

太田和夫先生は無資格の「透析技師」を採用して育て，関連学会，関連省庁，政治団体などに働きかけて国家資格化に奔走し，5 学会認定の「透析技術認定士」制度をつくったが，ここにようやく最終目標に達したことになる．今日の医療の趨勢を見ればこの国家資格化は，ごく自然な流れのようにも見える．

太田名誉教授の奥様は，「臨床工学技士という国家資格を作るために，太田は自分の時間を最もたくさん使っていたように思います」と語っておられる．先見の明と多大な労苦による資格化であった．技士たちとの信義は貫かれた．

資格化交渉を振り返ると，厚労省は「認定されるべき人たちを育成して下さい」「その人たちの能力の基準を作ってください」「まず学会が認定して下さい」「一定の人数に達することが必要です」「資格化には永続性の証明が必要です．公的免許を与えると，取り消すことができませんから．」「教育システムと教科書，試験制度を作って下さい」「有資格者が指導者になる，自律的なシステムが必要です」などと，次々と課題を与えた．

官庁がするべき業務を行わず，責任と実務をすべて太田先生個人に任せ続けたわけである．これらを一つ一つクリアーして，関連する 5 つの学会の意見をまとめながらテキストを作り，講習会を開き，試験を実施して学会認定の資格をつくり，それを一つの国家資格にまで高めることは，論文の数や学会の地位のような個人の業績としては評価されにくいが，日本の医療に与えた功績は偉大である．

数かずの著書を刊行し，血液透析治療の普及に努めた太田先生の最大の著作は，1974 年刊行の「人工腎臓の実際」であるが，「ドラ息子を抱えたように，手がかかる」とおっしゃりながら，しばしば改定を繰り返しておられたのは，人工腎臓普及への思い入れによるものであった．約 30 年後の 2005 年，著者に盟友秋

澤忠男，秋葉隆，川西秀樹，斉藤明，佐中孜各先生を加えて改定第5版が刊行された[1]．私は大学を離れて開業したが，暫くたったころ，太田先生から電話があった．「君は放って置くと患者さんのことばかりしている．私が一人で欧州に行くときには一緒に行こう．私と一緒なら，患者さんも許してくれるだろう」と言って下さり，その後は海外での委員会や打ち合わせがあるときに，ご一緒させていただいた．パリのセーヌ河畔を散歩しながら太田先生がベルレーヌの詩を暗唱して，現地の教授が驚いたことや，著名な教授が，パリノートルダム寺院が見える自宅で，下足で歩く床に落とした氷を自分の酒に入れて飲んでしまった事件などが思い出される．いつも涼しい国では，衛生観念が独特らしい，というのが私たちの結論だった．太田先生は往復の機中や空港ではいつも原稿を書いておられ，「こういう時に書いておかないとね．今回は3本書けた」などと言っておられた．

帰国時には「日本はいいね．清潔で，安全で，食べ物がおいしい．そして日本語が通じる」とおっしゃった．どこにいても会話に不自由しない太田先生も，駄洒落が通じる日本が大好きだったのです．前田貞亮先生とお会いになると，とくに喜んでおられた．

私はいま，東京保険医協会会長として，日本の医療，介護，福祉，教育，雇用を改善する活動，その他を行っています．

**文　献**

1） 太田和夫，秋澤忠男，秋葉　隆，他：人工腎臓の実際．東京：南江堂，2005.

須田クリニック/東京医大臨床教授（東京都）

# 神田秘帖

## 「14. 日本透析医会の黎明期を彩った人々―1」

山﨑親雄

平成 26 年に，当時の事務局長から，主として日本透析医会（医会）の法人化以前の資料を整理するよう依頼され，段ボール 10 個ほどの資料が届きました．最初の資料は，昭和 53 年の診療報酬改定による透析医療費の大幅な引き下げを受け，名古屋の太田和宏先生が主として全国の民間透析施設へ呼びかけ，次回診療報酬改定対応を行うための組織の立ち上げに関するものでした．

その後も，主としてこの資料を基に神田秘帖を書いて参りましたが，5 年越しに資料の整理が終わりました．最終的には，段ボール 1 杯分を残し，残りは全て廃棄処分とすることにしました．

ということで，古い資料を用いた神田秘帖も，日本透析医会雑誌今年度第 3 号で終わりにします．最後の 2 回は，寂しいことですが多くの方の追悼を兼ねて，日本透析医会の黎明期に関与された方々について書こうと思います．

まずは法人化直前の，幻の日本腎不全対策協会（神田秘帖 5）の理事の方々です．医会の理事は当時から，専務理事・常務理事以外に，地域から推薦される理事と，会長が推薦する理事がありました．ここでは後者の理事について．

飯田喜俊先生：山川眞常務理事の推薦だったでしょうか．透析というよりも腎生理学を専門とする臨床家であり，現日本透析医会会長の秋澤忠男先生との共著『臨床透析ハンドブック』は第 4 版まで重ねられました．医会の中でも多くの学術的な功績を残され，現在の日本透析医会雑誌の体裁および内容は，飯田先生が広報委員長を担当されておられた時からのものです．

太田和夫先生：個人的には，わが国の透析を牽引した 3 人のうちの 1 人と評価しております．わが国初の生体腎移植を実施した外科医で，後に日本透析医学会および日本腎移植学会の理事長も務められました．それにもまして，多くの先生が東京女子医大腎センターで研修されたことこそ大いに評価されるべきです．講演は全国に及びましたが，講演の行き帰りの列車で，原稿を一本書き上げるという筆の速さは有名でした．

翁久次郎先生：知る人ぞ知る富山県に多い姓です．厚生事務次官を経験し，大平内閣時代は内閣官房副長官でした．もちろん，医会が法人化する際のキーマンで，この方が理事に就任した時点で，医会の法人化は大きく前進したと思われます．厚生省の推薦だったでしょうか．

小高通夫先生：いろいろな評価のある先生ですが，個人的には小高先生こそが，わが国透析医療の礎を築

いたと思っています．なかでも，わが国が世界に誇る統計調査は，ほぼ１人で完成させ，継続されてきました．後日，その統計調査をもとにした発言で，透析の表舞台から退くことになったのは，なんとも皮肉なことでした．医会が組織される前の，透析診療報酬に関する厚生省への要望と情報提供は，日本透析医学会の代表者として小高先生がやっておられました．医会の事業や医学会との関連から，必ず理事に入ってほしい先生だったと推測します．

小出桂三先生：帝京大学市原病院に勤務されておられ，常務理事の鈴木満先生（東葛クリニック・千葉県）の推薦で理事に就任されたと思われます．著書として共同編集の『慢性腎不全の薬物療法』や，監訳された『レジデントのための腎臓病学』などがあり，医会の中の学術部門を担当されていました．

杉野信博先生：「早すぎる透析導入」が問題となった時点での日本透析医学会理事長でした．直後に医会では，適切な透析導入に関するシンポジウムを開催し，同時に杉野先生にお願いし，「透析導入基準」を作成，提案していただきました．その後この基準が改変され，この時一緒に検討していただいた川口良人先生を班長とする厚生科学研究の成果として報告され，今なお用いられています．最後まで，医会雑誌に，絵手紙のような随筆を書いていおられました．

園田孝夫先生：当時の日本移植学会理事長です．日本腎不全対策協会の事業は，腎疾患の予防治療から，腎不全保存療法・透析医療・移植医療までと幅広いものを考えていましたから，移植医療支援のためにも，理事に就任いただいたものと思われます．

矢野亨先生：日本医師会常任理事．厚生省が示した医会法人化のための３条件の一つに，医師会の承認があげられていました．そこで，医会の事業を十分承知したうえで医師会の推薦をと考え，理事に就任していただいたと推測します．

田村武敏先生：日本透析医会顧問弁護士として，法人化へ向けた定款整備などを担当されました．事務所が虎ノ門にあったことと，富山県出身ということから，先述した翁先生とのご親交があったかとも推測されます．医会雑誌 Vol. 2（No. 3）の巻頭論文で，日本透析医会初代会長の稲生綱政先生が「日本透析医会回顧録―私の日記から―」の中に，田村先生の役割を書いておられます．

三村信英先生：虎の門病院副院長のあと，腎疾患のナショナルセンターとなった国立佐倉病院の院長に転身され，腎不全対策協会の理事就任はこの時のものです．腎不全治療の中でも，特に腹膜透析治療の発展に寄与されました．

成田眞康先生：当時，愛知県透析医会の会長で，愛知県腎不全対策協議会の副会長でした．専務理事の太田裕祥先生の推薦があったと考えています．

以上，いわゆる独断と偏見に満ち溢れた理事紹介となりましたが，ご勘弁のほど．

さて次回は，予告通り神田秘帖最終回となります．

日本透析医会名誉会長/増子クリニック昴

# 新潟県透析医会だより

青池郁夫

各地域により，日本透析医会の支部のあり方は様々だと伺っておりますが，本稿では新潟県における支部の経緯と現況についてご報告致したいと思います．

## 1　新潟県透析医会（日本透析医会新潟県支部）の変遷

日本透析医会の前身であった都道府県透析医会連合会が昭和 54 年 4 月に設立され，会長に平澤由平先生（信楽園病院）が就任されました．昭和 60 年 6 月に「日本透析医会」へと名称が変更され稲生剛政先生が会長となられましたが，平澤先生は，大森伯先生（大森内科医院）と共に設立当初から頻回に上京を重ねられ御尽力されたと伺っております．創設以来，日本透析医会の新潟県支部の会長として大森先生が長年にわたり実務を執っておられましたが，平成 20 年に後任として甲田豊先生（甲田内科クリニック）が新潟県透析医会の業務を引き継がれました．甲田先生は支部の業務を精力的に務めておられましたが，平成 29 年 5 月に日本透析医会の常任理事に，また，同年 6 月には新潟県燕市の市医師会長の重責に就かれ御多忙を極められる事となりましたため，青池が新潟県透析医会の会長代行を務める事となりました．

近年は危機管理の拡充などもあり業務が年々多様化していることや，今後の透析医療の環境変化への対応強化を図るために組織を改組する事とし，平成 29 年より成田一衛先生（新潟大学教授），鈴木正司先生（信楽園あかつか診療所），甲田先生，青池よりなる改組の発起人会を結成し組織の改編に臨みました．多職種の連携，行政との連絡，保険診療の検討，スタッフ教育，既存の新潟透析災害対策会議の拡充など多くの課題に接し，できる限り新潟県全体で対応を図る事が必要であると判断し，新潟透析医学会と一体となって新たに機能的な組織を構築する事を模索致しました．新潟透析医学会会長である成田先生の御英断も頂き，令和 1 年 9 月の新潟透析医学会幹事会で荒川正昭先生（新潟大学名誉教授），下条文武先生（新潟大学名誉教授）の御助言を頂き，改組案を御了承いただく事が出来，直ちに改組に着手致しました．

## 2　新潟透析医学会について

本年 5 月に第 63 回新潟透析医学会（大会長：近藤大介先生新潟市民病院副院長）が開催されました．本会は昭和 45 年 10 月に発足した新潟透析懇話会が前身で，新潟大学（木下康民教授：昭和 38 年 12 月から腹膜灌流（透析），昭和 41 年 1 月から血液透析を開始），信楽園病院（昭和 43 年 3

新潟県透析医会会長/向陽メディカルクリニック

月透析室開設），長岡赤十字病院，県立新発田病院などで年 1〜2 回の検討会が行われていたものが県内全域に広がり，平成 28 年の第 58 回より名称を “新潟透析医学会” に変更しております．近年では，学会と同時に新潟県透析施設連絡会議を開催し全県での情報共有を図り，また年 1〜2 回の頻度で山本卓先生（新潟大学准教授）を中心に新潟県透析医会，県内各地域の拠点病院，新潟県臨床工学技士会と合同で新潟県透析災害対策会議を行っています．

### 3　改組着手とほぼ同時にパンデミック

令和 1 年 9 月の新潟透析医学会幹事会で御了承いただき，直ちに改組案の作成や中心となる先生方への御説明など始めた矢先に，令和 2 年 1 月から新型コロナウイルスによるパンデミックが始まり，会議や打ち合わせ等が遅々として進まない状況になりました．最初の頃は Web 会議も思うような討論が出来ない状況でしたが，多くの方々のご協力を得て事前説明会なども行いつつ，一部ハイブリッドで開催した令和 2 年 11 月の第 62 回新潟透析医学会（大会長：大澤豊先生新潟臨港病院副院長）において新組織を暫定的ではありますがスタートさせる事が出来ました．未だ新旧体制が入り交じっておりますが，今後も必要に応じた会のあり方を取り入れながら ALL 新潟で進んで行きたいと思います．

### 4　新しくなった新潟透析医学会

新しくなった新潟透析医学会では成田会長，事務局長：島田久基先生（信楽園病院）のもと，腎臓疾患の研究や臨床，透析医療にかかわるすべての職種の方に御参加いただける様に職種部会を設けました．医師は，医師部会として参加しますが，医師部会が新潟県透析医会（日本透析医会新潟県支部）の会務を担う事としました．新潟県透析医会の会長は青池が継続し，新たに副会長として恵以盛先生（山東第二医院），大森健太郎先生（大森内科医院）にお引受けいただきました．（図 1）

新潟県は南北に細ながく，本土沿岸の海岸線は約 330 Km に及び，沿岸部，離島，山間部などの地理的要因や地域性，冬季の積雪等を考慮した災害対策時の対応が必要で，各施設には地域部会としてご参加いただく工夫を致しました．また，幹事会として行政機関との綿密な連絡体制を築く予

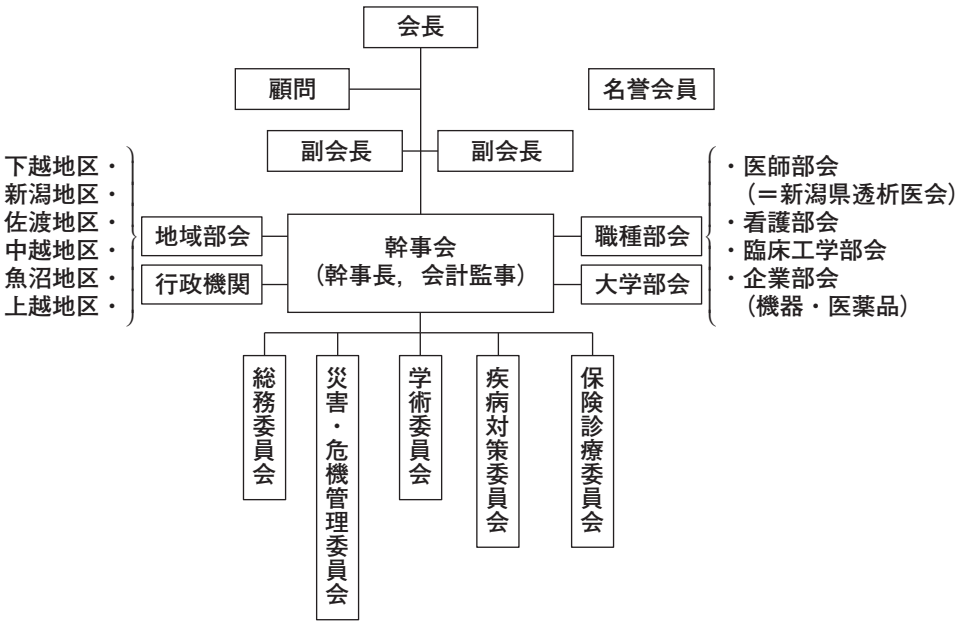



図 1　新潟透析医学会組織図

定です．さらに，新潟大学には腎・膠原病内科，腎研究センター（基礎部門，臨床部門，トランスレーショナルリサーチ部門，腎泌尿器病態学分野，小児科学分野）など，最新かつ幅広い英知や設備，人的資産が備わっており，あらゆる面でご協力をいただけるよう大学部会を設けました．

今回は，改組に伴う定款の変更を行い本会に企業の方も会員としてご参加いただけるよう企業部会を新設致しました．災害対策やスタッフ教育など様々な面で企業部会会員にご協力いただきたいと考えています．必要に応じた実際の活動は，各種の委員会を設けて常設的に対応する予定です．

## おわりに

新しい組織の活動は，新型コロナウイルスのパンデミックが終息した後に活発な活動が可能となると思われますが，一日も早く貢献できることを切に願っています．

# 宮崎県透析医会だより

藤元昭一

宮崎県では第1回の宮崎県人工透析研究会（現，宮崎県透析医会学術集会）が1975年頃（昭和40年代後半）に開催され，来年には第50回目を迎える予定です．比較的早い時期から，出身科は関係なく一緒に，学術的な思考も持って活動が行われてきたと考えています．しかし，県医師会との協調はできておらず，透析施設で肝炎問題が起こった際に行政からの協力が得られにくかったことをきっかけに，宮崎県医師会医学会の専門分科医会として（県医師会の下部組織として）の設立が望まれました．幸い，前会長の中山建先生，幹事（事務局）の蓑田國廣先生などのご尽力により，2008年（平成20年）9月に県医師会より宮崎県透析医会設立の承認を頂きました．このことをきっかけに，「透析医療と安全管理セミナー」を毎年1回開催することとなり，また，幹事の盛田修一郎先生の献身的なご活動により県全体としての災害対策，感染対策が，行政や県・市郡医師会とともに進められてきています（盛田修一郎，他：宮崎県の透析医療における災害対策の現状．日透医誌35(1)：90-97，2020.）．現在のコロナ問題では，悪戦苦闘と言わざるを得ない状態ではありますが…

以下，活動内容として，以下の2点の概要をお示しします．なお，上記の日透医誌の内容を多く含んでいることをご了承ください．

## 1　学術活動

年1回開催の宮崎県透析医会学術集会では，各施設からの発表や特別講演などを企画し，約300名程度の透析医療スタッフにお集まりいただいています．また，情報交換の場としても有用な集会となってきましたが，昨年はコロナ感染症のために完全Web開催となりました．その他に，本医会と企業との共催で種々の学術講演会が開催されています．上記の「透析医療と安全管理セミナー」の講演記録を表1に示します．

## 2　災害対策

最近，集中豪雨に伴う土砂崩れ，河川氾濫があらゆる地域で発生し，生活，医療に甚大な被害を与えています．また，30年以内には高い確率で南海トラフ地震（当県も含まれる可能性）も予想されています．周知のごとく，ライフラインの安定供給に頼る血液透析は直接的に影響を受け，透

宮崎県透析医会会長

表 1　透析医療と安全管理セミナー講演記録

| 回数（開催年） | 特別講演演題名 | 演者（所属施設） |
|---|---|---|
| 第 16 回（2019 年） | 1. 認知症の安全管理<br>2. 平成 29 年九州北部豪雨における朝倉市杷木の透析環境 ～最も身近な自然災害に対する備え～ | 石田　康（宮崎大学医学部精神医学分野）<br>森山　智文（久留米大学医学部腎臓内科） |
| 第 15 回（2018 年） | 1. 慢性咳嗽の臨床<br>2. 肺結核・肺非結核性抗酸菌症 診断，治療と感染対策について | 松元　信弘（宮崎大学医学部呼吸器内科）<br>伊井　敏彦（国立病院機構宮崎東病院呼吸器内科） |
| 第 14 回（2017 年） | 1. 宮崎県の危機管理について<br>2. 透析医療におけるリスクマネジメント | 米満　義人（宮崎県危機管理局危機管理課）<br>田中　健次（電気通信大学情報理工学科） |
| 第 13 回（2016 年） | 1. バスキュラーアクセス感染の実態と感染対策<br>2. 院内感染対策アップデート | 山下　恵美（小倉記念病院感染管理認定看護師）<br>岡山　昭彦（宮崎大学医学部免疫感染病態学分野） |
| 第 12 回（2015 年） | 1. 宮崎県における透析医療の災害対策<br>2.『教訓 3・11 東日本大震災』事の顛末 | 盛田　修一郎（盛田内科クリニック）<br>佐藤　壽伸（JCHO 仙台病院腎センター長） |

表 2　透析条件データベース運用の流れ

1. 宮崎県内の透析施設の責任医師がはにわネットに登録．IR 部から登録医に ID とパスワードが与えられ，IR 部内サーバーに自施設の患者の透析条件を規定のワークシートに書き込む．
   ＊　平時は ID とパスワードでサーバーに侵入しても自施設の情報は記入閲覧できるが，他施設の情報は閲覧記入はできない．

2. 災害が発生し支援透析が必要になった時に，下記の状況に合わせて他施設の情報（患者の透析条件）を閲覧できる設定にする．
   ①　支援透析がブロック内でのみ可能な災害時は被災ブロック内の施設のみ同地区の他施設の閲覧可とする．
   ②　支援透析がブロックを超え全県的に必要な場合は全県の施設が全県内の施設の閲覧可とする．

（注）＊　本システムの作成と管理は宮崎大学医学部 IR 部が行い，運営は宮崎県透析医会が行う．
＊　個人情報に関するため，情報の漏洩の防止に努め，本システムに参加する施設は透析患者で本システムへの理解・同意が得られた個人のみ記載する．
＊　他施設の透析条件の閲覧可能範囲（ブロック指定）は，災害の程度により宮崎県透析医会が設定管理する．

析現場は大きな混乱をきたし得ます．そこで，宮崎県透析医会の災害対策の目標として，関係者間で短時間に情報を共有し，患者の移送をすばやく行い，透析条件の伝達を漏れなく確実に行うこととし，以下の独自の仕組みを構築してきました．

### 2-1　透析条件のデータベース化

宮崎大学医学部内のサーバーに各施設の患者情報（透析条件）を平時に蓄積し，支援透析が必要になった時にオンラインで対象患者の透析条件を取得する，というシステムを構築しました．元々，宮崎大学医学部附属病院に IR 部が運営管理する宮崎健康福祉ネットワーク（はにわネット・Web システム）が構築されており，日頃から宮崎大学医学部附属病院と宮崎県内の医療施設間で医療情報を共有化し連携していました．その共有システムの一部を透析条件データベースに運用したことになります．その運用の流れを表 2 に示します．

### 2-2　施設間の多層的ネットワーク形成

災害時の連絡網の主たる対象を施設責任者である透析医師とし（ブロックごとにコーディネータ

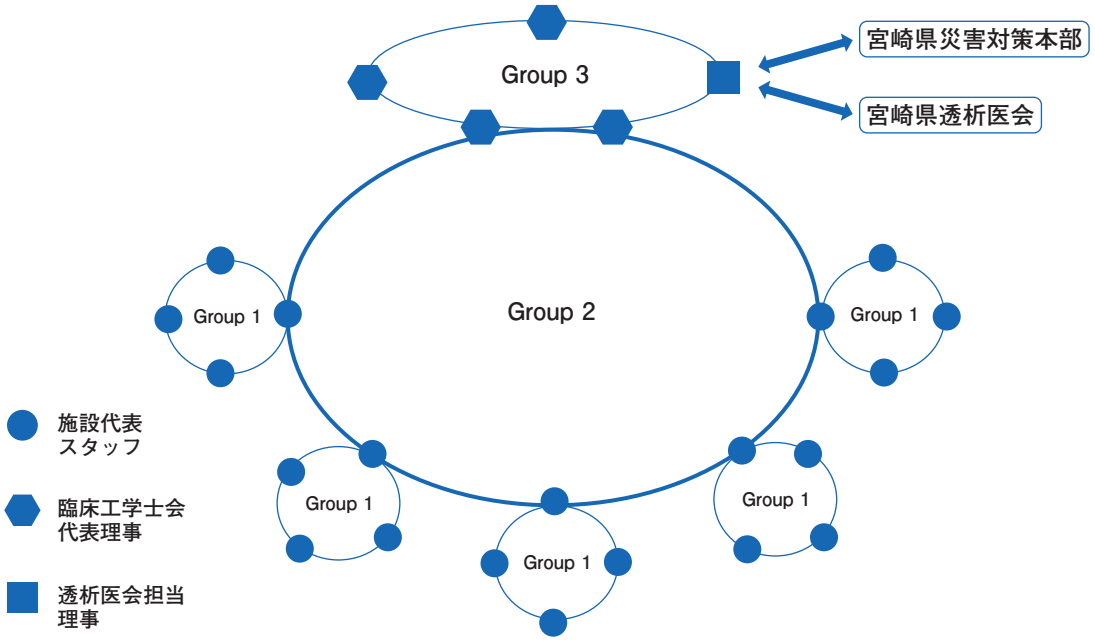



**図 1　LINE による施設間ネットワーク**

Group 1：施設を地域的にブロック化し，施設間でグループを形成．
Group 2：各ブロックの代表が他のブロック代表と新たにグループを形成．そこに宮崎県臨床工学士会代表も加わり全体を統括．
Group 3：宮崎県臨床工学士会代表と宮崎県透析医会災害対策理事でグループを形成．

ー医師を決定），一斉メールで災害情報伝達を行い地域内地域間の連携調節を試みましたが，連絡網がうまく機能しませんでした．そこで，伝達手段として SNS の LINE を利用した施設間ネットワークを新たに構成し（図 1），ネットワークの構成員を臨床工学士か看護師としました（各施設から代表一人）．下記の LINE グループを多層的に構成し，災害時の被害情報と受け入れ調整情報をグループ内，グループ間，統括グループで多層的に交換できるようにしました．これにより個別・地域別・統括的など被害情報と対応情報を末端まで短時間で共有できるようになりました．

上記の仕組みもまだ問題点（改善すべき点）は残っていますが，全県下の訓練時に比較的よく機能するであろうことも確認されています．しかし，宮崎県では災害時医療の頂点は DMAT となっており，“想定外” 災害時の透析医療の優先順位は低く，患者の移送問題などは未解決のままです．

以上，IT 技術を駆使することで情報伝達は高率化できるが，高齢化問題，ライフラインの整備，DMAT をはじめとする行政との関係など，未だ透析災害対策は多くの障壁を抱えています．厚労省を始めとした行政の災害時における透析医療への理解と協力を切に希望しています．

# 常任理事会だより

山川智之

本稿では，前号で報告後2021年3月26日（WEB開催），4月16日（WEB開催），5月16日（WEB開催），6月25日に開催された計4回の常任理事会の内容のうち主なものをお伝えするとともに，日本透析医会の主な活動について，執筆時点の2021年7月上旬までの当会の動きとして報告させていただきます．

1. 新型コロナウイルス感染症に対する対応について

前回本欄でご報告した3月上旬時点は第3波がちょうど収まった状況でしたが，その後3月下旬頃から感染者の増加がみられ，特に大阪は変異株の影響もあり急激な感染の拡大がありました．4月に一部の地域でまん延防止等重点措置が適用されるも感染拡大は止まらず，4月25日に政府は東京都，大阪府，京都府，兵庫県に新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言を発出，その後，愛知県，福岡県，北海道，岡山県，広島県，沖縄県にも発出しました．特に大阪は当初確保していた病床を大きく上回る重症者が発生し，医療崩壊と言わざるを得ない状況になり，透析患者の治療においても支障を来す状況が生じました．大規模なクラスターが発生した透析施設もあったようです．各地域の透析医療における対応については，各地の支部長からの報告を本号に掲載しておりますのでご参照ください．また，当会のCOVID-19に対する取り組み状況については別表をご参照ください．

緊急事態宣言は，感染者，入院療養者が減少したことを踏まえ，沖縄県以外の9都道府県で6月20日に解除されました．本稿執筆時点の7月上旬においては，既に感染者の減少は底を打ち，徐々に増え始めている状況です．多くの地域で6月中に高齢者に対するワクチン接種が終わっており，ワクチンの効果には期待するところですが，今後の感染拡大が予想される状況で感染対策の継続は今後も必要と考えられます．

会員施設を始めとする透析医療機関のこれまでの努力に対する感謝とともに，今後もクラスター発生防止のために引き続き対応よろしくお願い申し上げます．

2. 日本透析医会通常総会・研修セミナーについて

残念ながら昨年と同じく日本透析医会通常総会は，ほとんどの会員に委任状を提出していただく形で最小限の参加人数で2021年5月16日に開催とさせていただきました．その内容は，この後の報告事項の「令和3年度通常総会における決定事項」をご覧ください．

日本透析医会副会長

また，同日に開催予定であった日本透析医会研修セミナー「透析医療における Current Topics 2021 ―我が国の透析医療を巡る・・今」も WEB 配信で開催しました．さらに秋期の研修セミナーについても WEB 開催とさせていただきます．残念ですが諸事情を鑑み，ご理解いただければ幸いです．

3. 災害時情報ネットワーク会議・支部長会・透析保険審査委員懇談会について

例年，日本透析医学会総会・学術集会に合わせて開催しておりました災害時情報ネットワーク会議は，昨今の状況を踏まえ，7 月 8 日に WEB で開催させていただきました．お忙しいところ多数ご参加いただきありがとうございます．その内容につきましては，今後の日本透析医会雑誌にてご報告させていただく予定です．支部長会・透析保険審査委員懇談会は，9 月 11 日にこれも WEB にて開催予定となっております．

**別表　新型コロナウイルス感染症への取組状況**

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| 3 月　2 日 | 【論文紹介 32】<br>「ファイザー社のメッセンジャー RNA ワクチンの効果と副反応を報告した論文」（HP） | |
| | 透析施設における新型コロナウイルス感染症例報告について（支部長あてメール） | |
| 5 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 3 月 4 日時点）（HP） |
| 9 日 | 【論文紹介 33】<br>「Covid-19 患者に対するトシリズマブの効果～ 2 つの臨床試験の結果から～」（HP） | |
| 12 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 3 月 11 日時点）（HP） |
| 16 日 | 透析施設における新型コロナウイルス感染症の症例報告様式の一部変更について（支部長あてメール） | 透析施設における新型コロナウイルス感染症の症例報告様式の一部変更について（HP） |
| 16 日 | 【論文紹介 34】<br>「退院した患者における COVID-19 発症 6 ヶ月後の健康への影響：コホート研究」（HP） | |
| 19 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 3 月 18 日時点）（HP） |
| 23 日 | 【論文紹介 35】<br>「BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン効果の国家規模での調査」（HP） | |
| 26 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 3 月 25 日時点）（HP） |
| 30 日 | 【論文紹介 36】<br>「ICU に入室した重症 COVID-19 患者における静脈血栓塞栓症と大出血，早期の抗凝固療法の効果についての大規模観察研究」（HP） | |
| 4 月　2 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 4 月 1 日時点）（HP） |
| | | 【動画配信】<br>新型コロナウイルスワクチンについての e-ラーニング動画<br>「新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの効果と副反応～透析患者や医療従事者へのワクチン接種に関する Q＆A を含めて～」 |

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| | | 「COVID-19 ワクチンの普及と開発に関する提言」<br>（日本医学会連合 診療ガイドライン検討委員会） |
| 5 日 | | 透析患者における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のワクチン接種に関する Q & A について |
| 6 日 | 【論文紹介 37】<br>「透析患者のメンタルヘルスへの COVID-19 の影響」（HP） | |
| 9 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 4 月 8 日時点）（HP） |
| 13 日 | 【論文紹介 38】<br>「血液透析患者における SARS-CoV-2 感染への免疫反応の持続性と再感染に対する予防効果」（HP） | |
| 16 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 4 月 15 日時点）（HP） |
| 21 日 | 【論文紹介 39】<br>「透析患者におけるファイザー社の mRNA ワクチン接種後の抗体保有率」（HP） | |
| 23 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 4 月 22 日時点）（HP） |
| 27 日 | 【論文紹介 40】<br>「ESKD 患者に対する COVID-19 の初期効果」（HP） | |
| 30 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 4 月 29 日時点）（HP） |
| 5 月　7 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 5 月 6 日時点）（HP） |
| 11 日 | 【論文紹介 41】<br>「維持血液透析患者におけるファイザー社 BNT162b2 ワクチンの液性免疫反応」（HP） | |
| 14 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 5 月 13 日時点）（HP） |
| 18 日 | 【論文紹介 42】<br>「COVID-19 パンデミック時の重症患者の急性腎障害に対する 3 つの腎代替療法（持続的血液濾過透析，腹膜透析，血液透析）の提供」（HP） | |
| 21 日 | 「透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数について（お願い）」（支部長あて） | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 5 月 20 日時点）（HP） |
| 26 日 | 【論文紹介 43】<br>「B.1.351 変異株に対する ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの有効性」（HP） | |
| 28 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 5 月 27 日時点）（HP） |
| 6 月　1 日 | 【論文紹介 44】<br>「維持血液透析中の COVID-19 患者におけるレムデシベルの使用：安全性と忍容性」（HP） | |
| 4 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 6 月 3 日時点）（HP） |
| 8 日 | 【論文紹介 45】<br>「ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン後の血栓症・血小板減少症」（HP） | |
| 11 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 6 月 10 日時点）（HP） |

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| 15 日 | 【論文紹介 46】<br>「維持透析患者における SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン抗体の持続性に関しての前向き研究」（HP） | |
| 18 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 6 月 17 日時点）（HP） |
| 22 日 | 【論文紹介 47】<br>「在宅透析患者と施設透析患者における COVID-19 の予後と疫学についての比較」（HP） | |
| 25 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 6 月 24 日時点）（HP） |
| | | 【厚生労働大臣あての要望】<br>「透析患者に対する新型コロナワクチン接種に関する要望」<br>（日本透析医学会・日本透析医会・日本腎臓学会） |
| 29 日 | 【論文紹介 48】<br>「COVID-19 肺炎の入院患者に対するトファシチニブ効果」（HP） | |

## 報告事項

# 令和３年度通常総会における決定事項

令和３年５月16日（日）に開催された公益社団法人日本透析医会通常総会において，令和２年度事業が報告され，続いて令和２年度財務諸表，役員（理事及び監事）選任についての議案の審議が行われ，それらが原案のとおり承認された．

その通常総会の議事録及び関係資料を掲載する．

### 通常総会 議事録

【日　　時】 令和３年５月16日（日）14時00分～14時40分
【場　　所】 ステーションコンファレンス東京602A（6F）
（東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー）
【会員総数】 1,090名
【出席会員】 761名（内訳：本人出席４名，委任状出席757名）
【出席役員】 会　長：秋澤 忠男　　副会長：篠田 俊雄　　専務理事：宍戸 寛治
理　事：安藤 亮一
監　事：岩崎 文昭（WEB（Zoom）による出席）

【定足数報告】

- 開会に先立ち，事務局から，「本日の通常総会の出席会員数は，定款第17条の規定に基づき定足数を満たしているので，本通常総会は有効に成立した」旨が告げられた．

【会長挨拶】

- 秋澤忠男会長から，「会長就任から６年となるが，会員の皆様のご協力によりこれまで法人運営をしてきたことに対する御礼．新型コロナウイルスの感染拡大を考慮し，昨年と同様の通常総会開催となったが，今後とも会員の皆様のご意見を伺った上で法人の運営に当たってまいりたい．」との挨拶があった．

【議長選出等】

- 本日の通常総会の議長選出が諮られ，異議なしと認められ篠田俊雄氏が選任され，篠田議長から挨拶があった．
- 続いて，令和２年９月１日にご逝去された澤 宏紀元理事，また令和３年５月２日にご逝去された杉崎弘章監事のご冥福をお祈りし，出席者全員で黙とうが捧げられた．

【議事録署名人選出】

- 議長は，議案の審議に先立ち，議事録署名人について次の２名の理事を指名し，議場に諮ったところ，全員異議なくこれを承認した．
議事録署名人：宍戸 寛治　　安藤 亮一

【議事内容】

1. 報告事項「令和２年度事業報告」

秋澤忠男会長から，通常総会資料「令和２年度事業報告」に基づき，役員会等（通常総会・通常理事会・常任理事会・各種委員会）の開催状況，事業の実施状況（透析医療及び腎不全対策に関する①調査研究，普及，

教育研修事業，②研究助成事業，③安全対策事業，及びその他の事業），会務報告及び法人の概況等について詳細な報告が行われた．

2. 審議事項

(1) 第1号議案「令和2年度財務諸表の承認を求める件」

秋澤忠男会長から，通常総会資料「令和2年度財務諸表」に基づき，貸借対照表，正味財産増減計算書及び正味財産増減計算書内訳表等について，令和2年度は，新型コロナウイルス感染症の影響で事業の中止や会議等がWEBにて開催となったことなどにより，それらに関する費用が前年度に比べ大幅に減額となっているが，これらの状況を踏まえ昨年度創設した創立40周年記念事業積立資産に2百万円を積み立て9百万円としたこと，また公益目的事業における収支相償がプラスとなる余剰金については，令和3年度及び令和4年度の事業を実施していく中で解消できる見込みである旨を含め，詳細な説明があった．

続いて，岩崎文昭監事から，通常総会資料「監査報告書」に基づき，令和2年度事業及び財務に関する監事の監査報告があった．

以上の説明に基づき，議長により，「令和2年度財務諸表の承認を求める件」について採決が行われ，出席者の過半数以上の多数の賛成により原案のとおり承認された．

(2) 第2号議案「役員（理事及び監事）選任の件」

秋澤忠男会長から，通常総会資料「役員（理事及び監事）選任の件」に基づき，本通常総会の終結をもって29名の理事全員並びに監事1名が任期満了となることに伴い，理事29名（重任予定27名，新任予定2名）及び監事1名（新任予定）の選任について提案がなされた．

議長により，「理事29名（重任予定27名，新任予定2名）の選任に係る一括での採決の可否」について採決が行われ，出席者の過半数以上の多数の賛成により「一括での採決」が承認され，次のとおり理事29名が出席者の過半数以上の多数の賛成により選任された．

次に，監事1名の選任について採決が行われ，篠田俊雄氏が出席者の過半数以上の多数の賛成により選任された．

理事（重任）（27名）

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 秋澤忠男 | 東　仲宣 | 安藤亮一 | 伊藤孝史 | 今田直樹 |
| 太田圭洋 | 加藤明彦 | 久木山厚子 | 久保和雄 | 隈　博政 |
| 黒田重臣 | 甲田　豊 | 小林真也 | 酒井　謙 | 佐藤壽伸 |
| 佐中　孜 | 宍戸寛治 | 鈴木都美雄 | 土谷晋一郎 | 戸澤修平 |
| 沼田　明 | 百武宏幸 | 前田憲志 | 村上秀一 | 山川智之 |
| 山下達博 | 依藤良一 | | | |

理事（新任）（2名）

| | |
|---|---|
| 菊地　勘 | 比嘉　啓 |

監事（新任）（1名）

篠田俊雄

3. その他

議長より，会員2名から書面にて意見・要望のあった事項について意見を求められ，秋澤忠男会長から次のとおり回答があった．

（要望） 透析治療の特殊性に鑑み，透析患者を優先にワクチン接種ができるよう行政に要請していただきたい．

（回答） 週2−3回通院している透析患者に対し，早期に接種したいという思いは私も含め会員の共通の願

いである．同じように高齢者入居施設の方も，抗がん剤治療に定期的に通院している方も同じ気持ちではないかと斟酌する．

透析患者への優先的なワクチン接種については，新型コロナウイルス感染対策合同委員会委員長から厚生労働省に意見を具申したが，厚生労働省の立場としては基礎疾患の中で透析患者だけを優先できないとの回答であった．

一方，ワクチン供給量や接種体制は全国一律ではないことから，透析患者への優先接種については，地域ごとに自治体と話し合って対応するのが現時点では適切と考えている．

（要望） 毎週金曜日に公表している透析患者における新型コロナウイルス感染者の登録数について県別に出してもらいたい．

（回答） 新型コロナウイルス感染者の登録数の県別のデータについては，当会としては支部長（都道府県透析医会会長等）限りとして通知できないか，新型コロナウイルス感染対策合同委員会に検討を申し入れる．

議長は，以上をもって本日の通常総会のすべての議案が終了したと宣言し，14 時 40 分閉会を宣言し解散した．

## 通常総会資料

※以下，通常総会資料を掲載する．

**報告事項**

# 令和２年度事業報告

## Ⅰ．事業の状況

### 1. 役員会等に関する事項

#### (1)　総会

| 開催年月日 | 議　事　事　項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| 令和２年５月17日<br>通常総会 | 【報告事項】<br>• 令和元年度事業報告<br>【議　案】<br>第１号議案：令和元年度財務諸表の承認を求める件<br>第２号議案：役員（監事）選任の件<br>第３号議案：定款の一部変更について承認を求める件<br>第４号議案：定款の一部変更に伴う関係規程の整備について承認を求める件<br>• 顧問に関する規程（案）<br>• 名誉会員に関する規程（案） | <br><br><br>承認<br>承認<br>承認<br><br>承認<br>承認 |

#### (2)　理事会

| 開催年月日 | 議　事　事　項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| 令和２年４月17日<br>第１回通常理事会<br>（書面審議） | 【審議事項】<br>1. 通常総会の開催について<br>2. 令和元年度事業報告及び決算について<br>(1)　令和元年度事業報告について<br>(2)　令和元年度決算について<br>(3)　監査報告について<br><br>【報告事項】<br>• 会長及び業務執行理事の職務の執行状況報告について | <br>承認<br>承認 |
| 令和２年５月25日<br>第２回通常理事会<br>（書面審議） | 【審議事項】<br>1. 日本透析医会研究助成取扱規程の一部改正について<br>2. 日本透析医会研究助成事業基金規程の一部改正について | <br>承認<br>承認 |
| 令和３年２月26日<br>第３回通常理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 令和２年度公募研究助成の決定について<br>2. 令和３年度事業計画及び収支予算について<br>(1)　令和３年度事業計画（案）<br>(2)　令和３年度収支予算（案）<br>3. 役員（理事及び監事）選任について<br>4. 利益相反に関する諸規程の一部改正について<br>(1)　利益相反（COI）に関する指針（改正案）<br>(2)　利益相反に関する指針の取扱規程（改正案）<br>(3)　利益相反委員会規程（改正案）<br>5. 日本透析医会雑誌投稿規程の一部改正について<br>6. 個人情報保護に関する諸規程の整備について<br>(1)　個人情報の保護に関する基本方針（案）<br>(2)　個人情報の保護に関する規程（案）<br>(3)　日本透析医会が業務上保有する個人情報の利用目的（案）<br>(4)　特定個人情報取扱規程（案） | <br>承認<br><br>承認<br>承認<br>承認<br><br>承認<br>承認<br>承認<br>一部修正の上承認<br><br>承認<br>一部修正の上承認<br>承認<br>一部修正の上承認 |

| 開催年月日 | 議　事　事　項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| | 【報告事項】<br>1. 会長及び業務執行理事の職務の執行状況について<br>（1） 会長及び業務執行理事の職務の執行状況報告<br>（今回報告分）<br>（2） 会長及び業務執行理事の職務の執行状況報告<br>（令和 2 年 4 月 17 日書面報告）<br>2. 新型コロナウイルス感染症への取組状況等について<br>3. 書面による通常理事会について<br>（令和 2 年 4 月 17 日，令和 2 年 5 月 25 日） | |

### (3)　常任理事会

| 開催年月日 | 議　事　事　項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| 令和 2 年 4 月 17 日<br>第 1 回常任理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 通常総会について<br>2. 理事会の決議の目的である事項の提案等について<br>3. 新型コロナウイルス感染対策について<br>4. 支部長会等について<br>5. 新規入会者について<br><br>【報告事項】<br>1. 監事監査報告について<br>2. 各支部開催の研修会，講習会経費の一部補助について<br>3. 厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）の申請について<br>4. 会員数について（3 月 31 日現在） | <br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認 |
| 令和 2 年 6 月 26 日<br>第 2 回常任理事会 | 【審議事項】<br>1. 透析保険審査委員懇談会及び支部長会について<br>2. 令和 2 年度秋期研修セミナーについて<br>3. 令和 2 年度における寄付金の依頼について<br>4. 在宅血液透析管理マニュアルの改訂について<br>5. 新型コロナウイルス感染症対策への取組みについて<br>6. 医療機関等におけるクラスター発生時の看護職員の派遣に関する支援について<br>7. 透析医療の自主機能評価指標の公開について<br>8. 支部開催の研修会，講演会等の経費補助について<br>9. 新規入会者について<br><br>【報告事項】<br>1. 令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）について<br>2. 第 24 回透析医療費実態調査について<br>3. 令和 2 年度診療報酬改定について<br>4. 委員会報告について<br>（1） 会誌編集委員会（6 月 5 日開催）<br>（2） 利益相反委員会（6 月 19 日開催）<br>5. 令和 2 年度 HIV 医療講習会の実施について<br>（公益財団法人エイズ予防財団）<br>6. 令和 2 年度薬価改定におけるバイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液 1.39% の必要性に関する意見書のお礼ならびにご報告について<br>（エイワイファーマ株式会社）<br>7. 会員数について（5 月 31 日現在） | <br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>報告<br><br>承認<br>承認<br>承認 |

| 開催年月日 | 議　事　事　項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| 令和 2 年 7 月 31 日<br>第 3 回常任理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 令和 2 年度秋期研修セミナー（WEB 開催）について<br>2. 新型コロナウイルス感染症への取組み等について<br>3. 新規入会者について<br><br>【報告事項】<br>1. 支部長会及び透析保険審査委員懇談会について（10 月 3 日開催）<br>2. 令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）に係る研究課題の評価結果について<br>3. 第 24 回透析医療費実態調査について（中間報告）<br>4. 令和 2 年 7 月豪雨について<br>5. 透析医療の自主機能評価指標の公開施設について<br>6. 委員会報告<br>• 血液透析患者実態調査検討ワーキンググループ・透析医療研究会（6 月 17 日開催）<br>7. 常任理事会の開催について（9 月 18 日開催）<br>8. 会員数について（6 月 30 日現在） | <br>承認<br>報告<br>承認<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>承認 |
| 令和 2 年 9 月 18 日<br>第 4 回常任理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 2021 年度血液透析患者実態調査について<br>2. 透析排水管理に関する諸問題について<br>3. 支部長会及び透析保険審査委員懇談会の開催について（10 月 3 日開催）<br>4. 新型コロナウイルス感染症への取組み等について<br>5. 新規入会者について<br><br>【報告事項】<br>1. 第 24 回透析医療費実態調査について<br>2. 令和 2 年度秋期研修セミナー（WEB 開催）について<br>3. 令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）の交付申請について<br>4. 委員会報告について<br>• 血液透析患者実態調査検討ワーキンググループ・透析医療研究会（8 月 18 日開催）<br>5. 常任理事会の開催について（10 月 30 日開催）<br>6. 会員数について（8 月 31 日現在） | <br>継続審議<br>承認<br>承認<br><br>報告<br>承認<br><br><br><br><br><br><br><br>承認 |
| 令和 2 年 10 月 30 日<br>第 5 回常任理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 2021 年度血液透析患者実態調査について<br>2. 令和 3 年度年間スケジュールについて<br>3. 支部開催の研修会，講演会等の経費補助について<br>4. 新規入会者について<br><br>【報告事項】<br>1. 令和 2 年度中間決算について<br>2. 令和 2 年度公募研究助成の申請状況について<br>3. 支部長会及び透析保険審査委員懇談会の開催状況について（10 月 3 日開催）<br>4. 新型コロナウイルス感染症への取組状況等について<br>5. 令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）による災害時情報ネットワークに関するアンケート調査の実施について | <br>承認<br>承認<br>承認<br>承認 |

| 開催年月日 | 議　事　事　項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| | 6. 委員会報告について<br>（1） 研修委員会（9 月 18 日開催）<br>（2） 会誌編集委員会（10 月 9 日開催）<br>（3） 血液透析患者実態調査検討ワーキンググループ・透析医療研究会（10 月 20 日開催）<br>7. 常任理事会の開催について（11 月 20 日開催）<br>8. 会員数について（9 月 30 日現在） | <br><br><br><br>承認 |
| 令和 2 年 11 月 20 日<br>第 6 回常任理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 令和 3 年度事業計画及び収支予算について<br>① 令和 3 年度事業計画（案）<br>② 令和 3 年度収支予算（案）<br>2. 利益相反（COI）に関する諸規程の一部改正について<br>① 利益相反（COI）に関する指針（改正案）<br>② 利益相反に関する指針の取扱規程（改正案）<br>③ 利益相反委員会規程（改正案）<br>3. 日本透析医会雑誌投稿規程の一部改正について<br>4. 新規入会者について<br><br>【報告事項】<br>1. 会費未納会員について<br>2. 新型コロナウイルス感染症への取組状況等について<br>3. 令和 2 年度秋期研修セミナー（WEB 開催）の開催状況について<br>4. 日本透析医会雑誌 35 巻 3 号掲載の通常総会及び春期研修セミナーの案内について<br>5. 常任理事会の開催について（12 月 18 日開催）<br>6. 会員数について（10 月 31 日現在） | <br>継続審議<br><br><br>継続審議<br><br><br>承認<br>承認<br><br><br><br><br><br>承認<br><br>承認 |
| 令和 2 年 12 月 18 日<br>第 7 回常任理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 令和 3 年度事業計画及び収支予算について<br>① 令和 3 年度事業計画（案）<br>② 令和 3 年度収支予算（案）<br>2. 利益相反（COI）に関する諸規程の一部改正について<br>① 利益相反（COI）に関する指針（改正案）<br>② 利益相反に関する指針の取扱規程（改正案）<br>③ 利益相反委員会規程（改正案）<br>3. 個人情報の保護に関する諸規程の整備について<br>① 個人情報の保護に関する基本指針（案）<br>② 個人情報の保護に関する規程（案）<br>③ 日本透析医会が業務上保有する個人情報の利用目的（案）<br>④ 特定個人情報取扱規程（案）<br>4. 透析医療の自主機能評価指標の公開施設一覧のホームページ掲載について<br><br>【報告事項】<br>1. 新型コロナウイルス感染症への取組状況等について<br>2. 令和 3 年度支部長会，透析保険審査委員懇談会及び災害時情報ネットワーク会議について<br>3. 診療報酬改定の動向について<br>4. 常任理事会及び研究助成審査委員会の開催について（1 月 22 日開催）<br>5. 会員数について（11 月 30 日現在） | <br><br>承認<br>承認<br><br>承認<br>承認<br>承認<br>継続審議<br><br><br><br><br>承認<br><br><br><br>承認<br><br>承認 |

| 開催年月日 | 議　事　事　項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| 令和 3 年 1 月 22 日<br>第 8 回常任理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 個人情報の保護に関する諸規程について<br>　① 個人情報の保護に関する基本指針（案）<br>　② 個人情報の保護に関する規程（案）<br>　③ 日本透析医会が業務上保有する個人情報の利用目的（案）<br>　④ 特定個人情報取扱規程（案）<br>2. 役員（理事及び監事）の選任について<br>3. 会長及び業務執行理事の職務の執行状況報告について<br>4. 通常理事会の開催について（2 月 26 日開催）<br>5. 新規入会者について<br>6. 令和 3 年度春期研修セミナーについて（5 月 16 日開催）<br><br>【報告事項】<br>1. 新型コロナウイルス感染症への取組状況等について<br>2. 委員会報告<br>　• 血液透析患者実態調査検討ワーキンググループ・透析医療研究会<br>　（1 月 19 日開催）<br>3. 事務局体制について<br>4. 会員数について（12 月 31 日現在） | <br><br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br><br><br><br><br><br>承認<br> |
| 令和 3 年 2 月 26 日<br>第 9 回常任理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 本日開催する通常理事会について<br>2. 透析領域感染症管理認定師（仮称）について<br>3. 常任理事会の開催について（3 月 26 日開催）<br><br>【報告事項】<br>1. 令和 2 年度仮決算について<br>2. 委員会報告<br>　（1） 研究助成審査委員会（1 月 22 日開催）<br>　（2） 令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）<br>　　第 2 回研究班会議（1 月 28 日開催）<br>　（3） 研修委員会（2 月 4 日開催）<br>　（4） 会誌編集委員会（2 月 12 日開催）<br>3. 会員数について（1 月 31 日現在） | <br>承認<br>承認<br>承認 |
| 令和 3 年 3 月 26 日<br>第 10 回常任理事会<br>（WEB 会議） | 【審議事項】<br>1. 委員会（部会）の委員長等の選定について<br>2. 広告掲載に関する取扱要領について<br>3. 日本透析医会が発行する会誌等の転載等許諾に関する規程について<br>4. 日本透析医会公的研究費に関する諸規程について<br>　① 公的研究費取扱規程（案）<br>　② 公的研究費不正防止計画（案）<br>　③ 公的研究費内部監査要領（案）<br>　④ コンプライアンス規程（案）<br>5. ホームページに掲載する規程等について<br>6. 常任理事会及び通常理事会について（4 月 16 日開催）<br>7. 通常総会について（5 月 16 日開催）<br>8. 会長及び業務執行理事の職務の執行状況報告について<br>　（4 月 16 日理事会報告用）<br>9. 支部長会等の開催日程について（WEB 開催）<br>10. 新規入会者について | <br>継続審議<br>一部修正の上承認<br>一部修正の上承認<br><br>一部修正の上承認<br>承認<br>一部修正の上承認<br>継続審議<br>一部修正の上承認<br>一部修正の上承認<br>一部修正の上承認<br>承認<br><br>承認<br>承認 |

| 開催年月日 | 議　事　事　項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| | 【報告事項】<br>1. 新型コロナウイルス感染症への取組状況等について<br>2. 厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）について<br>① 令和 2 年度研究年度終了報告書<br>② 令和 3 年度研究課題の評価結果<br>3. 委員会報告<br>• 血液透析患者実態調査検討ワーキンググループ・透析医療研究会<br>（3 月 16 日開催）<br>4. 会員数について（2 月 28 日現在） | |

## (4)　委員会

| 開催年月日 | 議　事　事　項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| • 標準透析療法委員会<br>支部長会<br>令和 2 年 10 月 3 日<br>（WEB 会議） | 1. 新型コロナウイルス感染症対策について<br>2. 透析排水管理に関する諸問題について | 報告<br>報告 |
| • 腎不全対策委員会<br>CKD 対策部会<br>血液透析患者実態調査検討<br>ワーキンググループ<br>平成 2 年 6 月 17 日<br>（WEB 会議）<br>令和 2 年 8 月 18 日<br>（WEB 会議）<br>令和 2 年 10 月 20 日<br>（WEB 会議）<br>令和 3 年 1 月 19 日<br>（WEB 会議）<br>令和 3 年 3 月 16 日<br>（WEB 会議） | 1. 透析医療施設における災害準備に関する調査について<br>2. 2021 年度全国透析患者実態調査について<br>3. 既存データの分析について | 継続審議<br>継続審議<br>継続審議 |
| • 医療保険委員会<br>透析保険審査委員懇談会<br>令和 2 年 10 月 3 日<br>（WEB 会議） | 1. 透析医療の診療報酬に関する主要検討事項について<br>2. 透析医療の診療報酬に関する要望事項について | 質疑応答<br>資料配布 |
| • 会誌編集委員会<br>令和 2 年 6 月 5 日<br>（WEB 会議）<br><br>令和 2 年 10 月 9 日<br>（WEB 会議） | 1. 35 巻 1 号について<br>2. 35 巻 2 号について（進捗状況）<br>3. 35 巻 3 号について（企画・方針）<br><br>1. 35 巻 2 号について<br>2. 35 巻 3 号について（進捗状況）<br>3. 36 巻 1 号について（企画・方針）<br>4. 日本透析医会雑誌投稿規程の一部改正について<br>5. 日本透析医会雑誌執筆要領の一部改正について<br>6. 日本透析医会雑誌への広告掲載について<br>7. 年間予定について | 報告<br>報告<br>承認<br><br>報告<br>報告<br>承認<br>承認<br>承認<br>継続審議<br>承認 |

| 開催年月日 | 議 事 事 項 | 会議の結果 |
|---|---|---|
| 令和 3 年 2 月 12 日<br>（WEB 会議） | 1. 35 巻 3 号について<br>2. 36 巻 1 号について（進捗状況）<br>3. 36 巻 2 号について（企画・方針・投稿論文（症例報告））<br>4. 日本透析医会雑誌投稿規程の一部改正について<br>5. 日本透析医会雑誌執筆要領の一部改正について<br>6. 広告掲載に関する取扱要領について<br>7. 日本透析医会が発行する会誌等の転載等許諾に関する規程について | 報告<br>報告<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認<br>承認 |
| • 研修委員会<br>令和 2 年 9 月 18 日<br>（WEB 会議）<br><br>令和 3 年 2 月 4 日<br>（WEB 会議） | 1. 2020 年度秋期研修セミナー（WEB 開催）について<br>2. 2021 年度春期研修セミナー（東京開催）について<br>3. 次回の研修委員会の開催について<br><br>1. 2021 年度春期研修セミナーについて<br>2. 2021 年度秋期研修セミナーについて（10 月 3 日京都開催）<br>3. 2020 年度秋期研修セミナーの開催状況について<br>4. 次回の研修委員会の開催について | 報告<br>承認<br>承認<br><br>承認<br>承認<br>報告<br>承認 |
| • 研究助成審査委員会<br>令和 3 年 1 月 22 日<br>（WEB 会議） | 1. 研究助成申請に係る書面審査結果報告について<br>2. 研究助成申請課題の採否について | 報告<br>承認 |
| • 災害時透析医療対策委員会<br>令和 2 年 6 月 24 日<br>（メール会議） | 1. 2019 年度活動報告について<br>2. 2020 年度活動計画について | 報告<br>承認 |
| • 日本透析医会・日本透析医学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会<br>令和 2 年 4 月 6 日<br>（WEB 会議） | 1. 委員会設置の目的とこれまでの COVID-19 感染透析患者の報告について<br>2. 合同委員会への情報収集について<br>3. COVID-19 調査報告様式について<br>4. 東京都透析医会での COVID-19 発症者の情報収集と入院透析可能施設のアンケート調査について<br>5. 厚生労働省の COVID-19 感染透析患者への対応方針予定について<br>6. 維持透析施設での感染対策と軽症者を受け入れる際の問題点について | 報告<br>承認<br>承認<br>報告<br>承認<br>報告 |
| • 利益相反委員会<br>令和 2 年 6 月 19 日 | 1. 利益相反（COI）に関する指針等について（一部改正）<br>① 利益相反（COI）に関する指針<br>② 利益相反に関する指針の取扱規程<br>③ 利益相反委員会規程<br>2. 厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）の研究者に係る利益相反について | 承認<br>承認<br>承認<br>承認 |

## 2. 事業の実施状況

### 公 1　透析医療及び腎不全対策に関する調査研究，普及，教育研修事業

1. 調査研究事業

(1) 標準透析療法委員会

① 支部長会

令和 2 年 10 月 3 日，WEB（Zoom）にて支部長会議を開催し，40 名が出席し，新型コロナウイルス感染症対策及び透析排水管理に関する諸問題について，詳細な説明・報告及び関連事項の質疑応答を行った．

② 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

日本透析医学会において，「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」を令和 2 年 4 月 17 日に公表し，この提言作成委員会に当会から役員 2 名，及び外部査読委員に当会から 1 名の役員を推薦した．

(2) 腎不全対策委員会

1) CKD（慢性腎臓病）対策部会

① 厚生労働省が定めた令和 2 年度臓器移植普及推進月間について，主催の一団体として参画し，臓器移植推進国民大会を後援した．

② （公社）日本臓器移植ネットワーク運営事業に参画し，腎移植の普及推進に協力した．

③ 血液透析患者実態調査検討ワーキンググループにおいて，平成 28 年度（2016 年度）血液透析患者実態調査結果のデータを分析し，次回令和 3 年度（2021 年度）調査に向けて調査項目及び調査計画等について検討した．

また，血液透析患者実態調査検討ワーキンググループ・透析医療研究会において，透析医療施設における災害の備えに関する問題点を探るため，「透析医療施設における災害への備えに関する調査」を実施した．その調査結果「透析医療施設における災害対策の実行度」については，日本透析医会雑誌（Vol.35-No.2）に掲載した．

2) 在宅血液透析部会

在宅血液透析管理マニュアル改訂に向けたワーキンググループにおいて，「在宅血液透析管理マニュアル」（平成 22 年 2 月発刊）の改訂版を令和 2 年 8 月 31 日に発行した．また，この概要については，日本透析医会雑誌（Vol.36-No.1）に掲載する予定である．

(3) 医療経済委員会

1) 制度調査部会

令和 2 年 6 月，第 24 回透析医療費実態調査を実施した．161 施設の協力を得て，6 月分の外来透析診療のレセプト情報を Web システムにより集計及び分析した．

有効レセプト数は，全例 12,082 件（病院 5,443 件，診療所 6,639 件）であった．調査結果は，日本透析医会雑誌（Vol.35-No.3）に掲載した．

2) 経営検討部会

透析排水管理に関する諸問題については，平成 30 年 7 月に東京都下水道局より指摘を受けて，これまで会告や勧告を発出してきた．また，日本透析医学会，日本臨床工学技士会及び日本透析医会の 3 団体の委員（当会：専務理事）で構成する「透析排水管理ワーキンググループ」において，透析排水に関する関係法規を遵守し適正な排水管理を実施することを目的とした「2019 年版透析排水基準」（令和元年 10 月 30 日）を策定し，関係者に周知してきたところである．

それ以降，当問題については，東京都下水道局と協議しつつ，東京都 23 区内における対応策をまとめ，

その概要を令和2年10月3日に開催した支部会において説明した．この内容については，「透析排水管理に必要な除害施設の導入：東京都23区内を例として」として令和3年3月1日ホームページに掲載し関係者に周知した．また，日本透析医会雑誌（Vol.36-No.1）に掲載する予定である．

(4) 医療保険委員会

令和2年10月3日，WEB（Zoom）にて第25回透析保険審査委員懇談会を開催し，全国の保険審査委員100名が参加した．当日は，事前に実施したアンケート（検討事項，要望事項等）に基づき，基本診療料，医学管理，検査・画像，投薬・注射，処置，手術の診療行為別に討論を行った．その詳細な報告については，日本透析医会雑誌（Vol.36-No.1）に掲載する予定である．

(5) 介護保険委員会

「介護入居施設からみた透析患者や透析医療に関する意識調査および実態調査」（平成30年実施）をもとに，要介護問題を含め高齢者腎不全患者の抱える問題を明らかにし，高齢腎不全患者が幸せな生活が送れるよう医療・介護体制の構築に向けて検討を行うこととしていたが，新型コロナウイルス感染症の影響で次年度において検討することとしている．

(6) 透析医療の中長期的な在り方検討委員会

① 透析医療におけるチーム医療に関する検討ワーキンググループ

「透析医療における職種別業務分担に関する調査報告」（平成24年調査実施，日本透析医会雑誌Vol.27-No.1にて報告）をもとに，今後の透析医療の提供体制における看護師及び臨床工学技士の担うべき役割等について医師のタスクシフティングの観点からの検討を行い，透析医療に関する職種別業務分担（診療補助行為）について検討を行うこととしていたが，新型コロナウイルス感染症の影響で次年度において検討することとしている．

② 透析医療の自主機能評価指標に関する検討ワーキンググループ

透析医療の自主機能評価指標（平成26年3月）の項目等の見直しを行い，日本透析医学会，日本臨床工学技士会及び日本腎不全看護学会との連携のもとに，令和2年7月に透析医療施設に対して同指標の公開について理解・協力を求めた．

なお，公開施設一覧については，当会ホームページに掲載した．

2. 普及事業

(1) 会誌編集委員会

① 機関誌の発刊

「日本透析医会雑誌」Vol.35-No.1（4月），Vol.35-No.2（8月），Vol.35-No.3（12月）の3巻を発行した．

② 機関誌の充実

- 透析医療にかかわる経済的問題・制度及び医療安全・災害・感染症（特に新型コロナウイルス感染症）等への対策を重要課題とし，また透析医療に関する最新・話題の学術論文，各種実態調査報告等をタイムリーに提供するため，企画・検討し，機関誌に掲載した．
- 各都道府県透析医会（支部）における透析患者の新型コロナウイルス感染症対策について情報共有を図るため，各都道府県におけるこれまでの対応，課題および今後の対応等について報告をいただき掲載した（Vol.35-No.3）．
- 透析患者の新型コロナウイルス感染症の症例報告を募集し，3例の論文を掲載した．これに伴い症

例報告の投稿規程を追加した.

• 病理組織，災害状況などの図表のカラー化を進めるなど，機関誌の充実を図った.

③　研修セミナー等の各種情報を機関誌に掲載した.

3. 教育研修事業

(1)　研修委員会

1)　研修セミナー

①　令和 2 年度研修セミナーの開催状況

ア. 春期（東京開催）

令和 2 年 5 月 17 日（日）に開催を予定していたが，新型コロナウイルス感染症の動向を踏まえ中止とした.

イ. 秋期（高松開催）

令和 2 年 10 月 4 日（日）に開催を予定していたが，新型コロナウイルス感染症の動向を踏まえ，WEB（動画配信）で開催した.

• 主　題：透析医療は・・此処まで来て・・何を抱えて・・何を目指すのか
• 配信期間：令和 2 年 10 月 15 日（木)～11 月 6 日（金）
• 聴講者数：6 演題で述べ 1,698 名（1 演題当たり 283 名）

②　令和 3 年度研修セミナーの開催予定

ア. 春期（東京開催）

令和 3 年 5 月 16 日（日）に開催を予定していたが，新型コロナウイルス感染症の動向を踏まえ，WEB（動画配信）で開催することとした.

• 主　題：我が国の透析医療を巡る‥今
• 配信期間：令和 3 年 4 月 28 日（水)～5 月 31 日（月）

イ. 秋期（京都開催）

• 主　題：腎不全・透析医療が日常的に遭遇する諸課題
• 開催日：令和 3 年 10 月 3 日（日）
• 会　場：京都ブライトンホテル

2)　地域医療システム確立のための都道府県単位で開催される研修会への経費補助

支部（都道府県透析医会）が開催した以下の研修会・講演会（2 支部・2 件）に対し，経費の助成を行った.

• 神奈川県透析医会　「第 4 回神奈川県透析医会総会・学術講演会」
• 静岡県透析医会　　「第 56 回静岡県腎不全研究会」

## 公 2　透析医療及び腎不全対策に関する研究助成事業

1. 研究助成事業

(1)　研究助成審査委員会

公募研究助成の申請のあった 22 件について，研究助成審査委員会において厳正なる審査を行い，理事会の承認を経て以下のとおり決定した（12 件・総額 17,130,000 円）.

• 慢性腎臓病に伴う認知機能障害の病態解明と治療基盤の構築　1,500,000 円
（日本大学薬学部 薬理学研究室　小菅 康弘）

- 慢性腎臓病のビッグデータに人工知能を活用した治療シミュレーションシステムの開発　1,000,000 円
（川崎医科大学医学部　神田 英一郎）
- 透析患者の流行性ウイルス感染重症化予防を目指す運動療法の効果検討　930,000 円
（筑波大学医学医療系 腎臓内科学　永井　恵）
- 維持透析患者における整形外科手術時の死亡リスク要因の探索　1,050,000 円
（東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・生活習慣病予防講座　岡田　啓）
- 腹膜透析における MAPK ファミリーの役割の解明　1,500,000 円
（京都大学 腎臓内科　横井 秀基）
- 微小変化型ネフローゼ症候群の病態解明と治療法開発　1,700,000 円
（東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部　浦江 聖也）
- 腎不全看護師における腎代替療法選択支援の実態と，腎移植看護に対する知識ニーズに関する全国調査　650,000 円
（東京工科大学医療保健学部 看護学科　小坂 志保）
- 正コレステロール血症を呈する閉塞性動脈硬化症に対する LDL 吸着療法の検討と受容体結合蛋白に着目したメカニズムの解明　1,700,000 円
（横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学　涌井 広道）
- ヒストンメチル化修飾への介入による血管石灰化抑制　2,150,000 円
（慶應義塾大学医学部 血液浄化・透析センター　吉田　理）
- 透析中運動療法が局所脳酸素飽和度と認知機能へ与える効果の解明　1,300,000 円
（嬉泉病院リハビリテーション科　小島　将）
- 鉄欠乏合併 CKD における HIF-PHI の FGF23 と心筋リモデリングへの影響　2,000,000 円
（昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門　齋藤 友広）
- 北海道内の透析患者を対象とした新型コロナウイルス感染症サーベイランスと予防のための ICT を用いた健康観察システム　1,650,000 円
（札幌医科大学医学部 公衆衛生学講座/循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座　小山 雅之）

## 公 3　透析医療及び腎不全対策に関する安全対策事業

1. 災害対策事業

(1)　災害時透析医療対策委員会

①　第 21 回災害時情報ネットワーク会議

第 21 回災害時情報ネットワーク会議については，新型コロナウイルス感染症の影響で中止とした．

なお，令和 2 年 6 月 24 日にメールにて災害時透析医療対策委員会が開催され，2019 年度活動報告及び 2020 年度活動計画が承認された．

②　第 21 回災害時情報伝達訓練

令和 2 年 9 月 1 日，地域における情報伝達網を活用して，地域情報伝達用ホームページ又は本部ホームページに施設情報の登録を依頼し，46 都道府県で計 2,282 施設が参加した．

③　災害時の対応

〈災害時情報活動〉

以下の大規模災害（地震：震度 6 弱※以上，風水害，火山活動等）に対応して，災害時情報メーリングリスト（Joho_mail）を活用して災害時情報活動を行った．

- 令和 2 年　7 月　4 日　令和 2 年（2020 年）7 月豪雨（西日本）
7 月 28 日　台風 4 号から変わった温帯低気圧による北海道・東北の日本海側を中心と

する大雨
9月 1日　台風9号の沖縄県接近による大雨（九州）
9月 3日　台風10号による暴風・大雨（九州）
9月22日　台風12号や前線の影響による大雨（西日本）
10月 9日　台風14号や前線の影響による大雨（西日本）
12月17日　日本海側を中心とした大雪
12月30日　北日本から西日本の日本海側を中心とした大雪
• 令和3年 1月 7日　北日本・東日本から西日本の日本海側を中心とした暴風雨と大雪
2月13日　福島県沖を震源とする地震
※地震発生時の情報収集開始震度の変更：震度5強→震度6弱
〔第19回災害時情報ネットワーク会議（平成30年6月29日）にて決定〕

④ 災害時情報ネットワークの保守・管理（システム及びメーリングリスト）
⑤ JHAT（日本災害時透析医療協働支援チーム）への参画，協力

(2) 令和2年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）について

山川智之常務理事が，研究代表者として令和2年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）における研究課題「慢性腎臓病患者（透析患者等を含む）に特有の健康課題に適合した災害時診療体制の確保に資する研究」に取り組んだ．

2. 医療安全対策事業

(1) 医療安全対策委員会

1) 医療事故対策部会

透析医療事故に関する全国調査を実施することとしていたが，新型コロナウイルス感染症の動向を踏まえ次年度に延期した．

2) 感染防止対策部会

① 「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（四訂版）」の改訂について

透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン改訂に向けたワーキンググループにおいて，「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（四訂版）」（2015年3月発刊）を改訂し，令和2年4月30日に五訂版を発刊した．

② 新型コロナウイルス（COVID-19）感染症への対応について

新型コロナウイルス感染対策については，令和2年2月28日に「新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ」を設置し，また令和2年5月12日には日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会新型コロナウイルス感染対策合同委員会が設置され，透析施設における感染対策にあたっているところである．

これらの取組状況については，次表のとおりである．

**新型コロナウイルス感染症への取組状況**

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| 2020年 | | |
| 2月　4日 | 新型コロナウイルス関連肺炎に対する透析施設での対応について（第1報）（HP） | |
| 18日 | 新型コロナウイルス感染症への対応について（会告）（HP） | |
| 26日 | 新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について（第2報）（HP） | |
| 28日 | 日本透析医会 感染防止対策部会の下に「新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ」（委員長：菊地勘先生）を設置 | |
| 3月　3日 | | 透析患者に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が疑われた場合，確定した場合の対応（会告）（日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会）（HP） |
| | | 透析患者に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が疑われた場合，確定した場合の対応（上記3団体から厚生労働省健康局がん・疾病対策課長への要望） |
| 4日 | 新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について（第3報）（HP）<br>～COVID-19の感染拡大期からまん延期における透析施設での具体的な感染対策～ | |
| 6日 | 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のPCR検査について（会告）（HP） | |
| 12日 | 新型コロナウイルス（COVID-19）肺炎を発症した血液透析患者の経過についての症例報告（HP） | |
| 16日 | 緊急全国WEBセミナーの開催<br>「新型コロナウイルス感染（COVID-19）の現況と透析施設での感染対策～感染拡大期からまん延期に備えて～」（講師：菊地勘先生） | |
| 25日 | 透析施設での新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する感染対策徹底のお願い（HP） | |
| 27日 | 3月26日の厚生労働省がん・疾病対策課からの照会に対する日本透析医会からの回答及び要望書の提出 | 「日本透析医会・日本透析医学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会」の設置（委員長：菊地勘先生） |
| 4月　1日 | 新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について（第4報）（HP） | |
| 2日 | 透析施設での新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する感染対策徹底のお願い（No.2）（HP） | |
| | 【症例報告1】<br>「透析患者における新型コロナウイルス（COVID-19）感染例と当院での対応」（HP） | |
| 3日 | 新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について（第4報改訂版）（HP） | |
| 6日 | 新型コロナウイルス感染症の軽症者等に係る宿泊療養及び自宅療養の対象並びに自治体における対応に向けた準備についての要約（HP） | 日本透析医会・日本透析医学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会の開催（WEB） |
| 8日 | | 透析施設におけるCOVID-19感染症例報告について（お願い）（HP・メール：支部長，会員，透析施設管理医師） |
| 10日 | 帰省や旅行など都道府県をまたいだ移動自粛のお願いと透析施設における注意点（HP） | 透析患者における新型コロナウイルス感染者数（2020年4月10日時点）（HP） |
| 15日 | 新型コロナウイルス感染症に対応したがん患者・透析患者・障害児者・妊産婦・小児に係る医療提供体制について（HP） | |

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| 17日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年4月17日時点）（HP） |
| 24日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年4月24日時点）（HP） |
| 27日 | | 「新型コロナウイルス感染症に対する都道府県と都道府県支部との連携状況に関するアンケート」へのご協力のお願い（支部長あてメール） |
| 28日 | | 日本透析医学会・日本透析医会声明文（HP） |
| | | 新型コロナウイルス感染症に対するファビピラビル（アビガン）に係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供に関する周知依頼について（HP） |
| 5月 1日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年5月1日時点）（HP） |
| 8日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年5月8日時点）（HP） |
| 11日 | | 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のPCR検査に関する要望（厚生労働大臣あて）<br>（日本透析医学会・日本透析医会・日本腎臓学会） |
| 12日 | | 「日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会新型コロナウイルス感染対策合同委員会」の設置<br>（委員長：菊地勘先生） |
| 14日 | 新型コロナウイルス抗原検出用キットの医薬品医療機器等法の承認について（HP） | |
| 15日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年5月15日時点）（HP） |
| 18日 | 新型コロナウイルス感染症に関する症例報告について（募集）（HP） | |
| | 【症例報告2】<br>「透析導入後に維持透析目的にて転入され，SARS-CoV-2陽性となった透析患者の1例～感染管理の視点から～」（HP） | |
| 22日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年5月22日時点）（HP） |
| 29日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年5月29日時点）（HP） |
| | | 新型コロナウイルス感染対策合同委員会と日本臨床工学技士会との共同調査～透析医療機器および個人防護具に関する現況調査依頼～（お願い）（HP） |
| 6月 2日 | 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて（一部改正）（HP） | 透析患者における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のPCR検査について（HP） |
| 5日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年6月5日時点）（HP） |
| 7日 | | 【TAD掲載】<br>「COVID-19 of dialysis patients in Japan: current status and guidance on preventive measures」<br>（著者：菊地勘先生 他） |
| 12日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年6月12日時点）（HP） |
| 15日 | 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて（一部改正）（HP） | |
| 19日 | 新型コロナウイルス感染症緊急包括支援事業（医療分）の実施について（支部長あてメール） | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年6月19日時点）（HP） |

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| 22日 | 今後を見据えた新型コロナウイルス感染症の医療提供体制整備について（HP） | |
| 26日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年6月26日時点）（HP） |
| 7月 2日 | 【症例報告3】<br>「人工呼吸管理を要したCOVID-19が改善した透析導入患者の一例」（HP） | |
| 3日 | 【論文紹介1】<br>「2003年に流行したSARS-CoV-1と新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染持続能力の評価」（HP） | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年7月3日時点）（HP） |
| 7日 | | 新型コロナウイルス感染対策合同委員会と日本臨床工学技士会，日本災害時透析医療協働支援チームとの共同調査「透析医療機器および個人防護具に関する現況調査」の結果報告（HP） |
| 9日 | COVID-19の第2波に備えた透析施設での感染対策の徹底について（お願い）（HP） | |
| | 【論文紹介2】<br>「鼻咽腔検体と唾液検体でのPCRウイルス量の比較」（HP） | |
| 10日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年7月10日時点）（HP） |
| 17日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年7月17日時点）（HP） |
| 20日 | 【論文紹介3】<br>「SARS-CoV-2感染に対する偽陰性検査結果―その難しさと意味するもの」（HP） | |
| 24日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年7月24日時点）（HP） |
| 31日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年7月31日時点）（HP） |
| | | COVID-19新規感染者数増加に伴う透析施設での感染対策の徹底について（お願い）（HP） |
| 8月 4日 | 【論文紹介4】<br>「COVID-19透析患者の症状および転帰」（HP） | |
| 7日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年8月7日時点）（HP） |
| 11日 | 【論文紹介5】<br>「COVID-19入院患者に対するデキサメタゾンの効果」（HP） | |
| 14日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年8月14日時点）（HP） |
| | | COVID-19新規感染者数急増に伴う透析施設での感染対策の徹底について（お願い）（HP） |
| 18日 | 【論文紹介6】<br>「SARS-CoV-2に感染した血液透析患者の臨床的特徴と短期予後～Brescia Renal COVID Task Forceからの報告～」（HP） | |
| 21日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年8月21日時点）（HP） |
| 25日 | 【論文紹介7】<br>「血清抗体検査での血液透析患者における無症候性COVID-19感染の割合」（HP） | |
| 28日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年8月28日時点）（HP） |

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| 9月 1日 | 【論文紹介 8】<br>「COVID-19 の診断と予後における予測モデル」（HP） | |
| 4日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 9 月 4 日時点）（HP） |
| 8日 | 【論文紹介 9】<br>「武漢における血液透析患者の臨床像と医学的介入」（HP） | |
| 11日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 9 月 11 日時点）（HP） |
| 15日 | 【論文紹介 10】<br>「都市における血液透析施設での COVID-19 のアウトブレイク」（HP） | |
| 18日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 9 月 18 日時点）（HP） |
| 23日 | 【論文紹介 11】<br>「COVID-19 腹膜透析患者の腹膜透析排液」（HP） | |
| 25日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 9 月 25 日時点）（HP） |
| 29日 | 【論文紹介 12】<br>「SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンのフェーズ 1 試験」（HP） | |
| 10月 2日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 10 月 2 日時点）（HP） |
| 6日 | 【論文紹介 13】<br>「COVID-19 のウイルス放出と伝染性がいつから始まるのか？」（HP） | |
| 8日 | 新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について（第 5 報）（HP） | |
| 9日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 10 月 9 日時点）（HP） |
| 13日 | 【論文紹介 14】<br>「唾液検体と鼻咽頭検体による SARS-CoV-2 の定量測定」（HP） | |
| 16日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 10 月 16 日時点）（HP） |
| 20日 | 【論文紹介 15】<br>「透析ユニットでの COVID-19 をコントロールするための鍵」（HP） | |
| 23日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 10 月 23 日時点）（HP） |
| 27日 | 【論文紹介 16】<br>「COVID-19 成人患者へのレムデシビル治療：リビングシステマティックレビュー」（HP） | |
| 30日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 10 月 30 日時点）（HP） |
| 11月 3日 | 【論文紹介 17】<br>「欧米の腎不全患者における COVID-19 の発生率と致死率について」（HP） | |
| 6日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 11 月 6 日時点）（HP） |
| 10日 | 【論文紹介 18】<br>「COVID-19 の感染を防ぐための物理的距離，フェイスマスク，およびアイガードの効果」（HP） | |

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| 13 日 | COVID-19 の第 3 波に備えた透析施設での感染対策の徹底について（お願い）（HP） | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 11 月 13 日時点）（HP） |
| 17 日 | 【論文紹介 19】<br>「高齢者における BCG ワクチンの感染症に対するランダム化試験」（HP） | |
| 19 日 | | COVID-19 新規感染者数急増に伴う透析施設での感染対策の徹底について（お願い）（HP） |
| 20 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 11 月 20 日時点）（HP） |
| 24 日 | 【論文紹介 20】<br>「米国における COVID-19 重症患者の死亡に関連する因子」（HP）<br>日本医学連合会 COVID-19 expert opinion の公開について（HP） | |
| 27 日 | | COVID-19 透析患者の急増に伴う透析施設での患者教育および対策の徹底について（お願い）（HP） |
| | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 11 月 27 日時点）（HP） |
| 28 日 | | 太田圭洋先生が合同委員会委員に就任 |
| 12 月 1 日 | 【論文紹介 21】<br>「SARS-CoV-2 感染入院患者における血清 25（OH）D 濃度」（HP） | |
| 4 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 12 月 4 日時点）（HP） |
| 8 日 | 【論文紹介 22】<br>「ベルギーの血液透析施設における SARS-CoV-2 感染者の 3 か月間にわたる血清学的抗体価の推移」（HP） | |
| 11 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 12 月 11 日時点）（HP） |
| 15 日 | 【論文紹介 23】<br>「COVID-19 における急性腎障害の有病率と影響」（HP） | |
| 18 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 12 月 18 日時点）（HP） |
| | | COVID-19 透析患者の新規感染者数急増に対する対策へのご協力のお願い（HP） |
| 22 日 | 【論文紹介 24】<br>「集中治療室に入室する COVID-19 の転帰と既存の腎疾患の関係について」（HP） | |
| 25 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020 年 12 月 25 日時点）（HP） |
| 28 日 | 東京区部災害時透析医療ネットワーク Web 区民公開講座「透析患者様における新型コロナウイルス感染の現状と対策」（HP） | |
| 2021 年<br>1 月 8 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 1 月 7 日時点）（HP） |
| | | COVID-19 透析患者の新規感染者数急増に対する対策へのご協力について（お願い） |
| 12 日 | 【論文紹介 25】<br>「米国の透析患者の血清を用いて SARS-CoV-2 に対する抗体陽性率を調査し，患者属性ごとの特徴を調べた横断研究」（HP） | |
| 15 日 | 新型コロナウイルス感染症の透析患者に対する医療提供体制の整備について（お願い）（HP） | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 1 月 14 日時点）（HP） |

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| 18 日 | 感染症対策 e-ラーニング動画<br>「透析施設における感染症対策―飛沫感染・接触感染の予防―」(HP) | |
| 19 日 | 【論文紹介 26】<br>「COVID-19 を対象とした感染予防は透析用中心静脈カテーテル関連感染症の劇的な減少と関連がある」(HP) | |
| 20 日 | 【症例報告 4】<br>「COVID-19 に罹患した未入院中の外来通院血液透析患者に緊急避難的に Oseltamivir（オセルタミビル）にて治療を試みた 1 例」(HP) | 新型コロナウイルス感染症透析患者の透析医療の確保についての提言（HP） |
| 22 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 1 月 21 日時点）(HP) |
| 26 日 | 【論文紹介 27】<br>「米国透析患者における COVID-19 の危険因子と予後」(HP) | |
| 29 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 1 月 28 日時点）(HP) |
| 2 月 2 日 | 【論文紹介 28】<br>「腹膜透析患者のケースシリーズ研究」(HP) | |
| 5 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 2 月 4 日時点）(HP) |
| 9 日 | 【論文紹介 29】<br>「COVID-19 と季節性インフルエンザの比較背景　情報・罹患率・致死率―国民データベースによる後ろ向きコーホート研究―」(HP) | |
| 12 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 2 月 11 日時点）(HP) |
| 16 日 | 【論文紹介 30】<br>「COVID-19 に対する実験的治療：非盲検対照研究」(HP) | |
| 19 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 2 月 18 日時点）(HP) |
| 22 日 | | クラスターの発生防止のための感染対策徹底のお願い(HP) |
| 24 日 | 【論文紹介 31】<br>「COVID-19 入院患者における RAS 阻害薬の中止と継続の効果の比較」(HP) | |
| 26 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 2 月 25 日時点）(HP) |
| 3 月 2 日 | 【論文紹介 32】<br>「ファイザー社のメッセンジャー RNA ワクチンの効果と副反応を報告した論文」(HP) | |
| | 透析施設における新型コロナウイルス感染症例報告について（支部長あてメール） | |
| 5 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 3 月 4 日時点）(HP) |
| 9 日 | 【論文紹介 33】<br>「Covid-19 患者に対するトシリズマブの効果～ 2 つの臨床試験の結果から～」(HP) | |
| 12 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 3 月 11 日時点）(HP) |
| 16 日 | 透析施設における新型コロナウイルス感染症の症例報告様式の一部変更について（支部長あてメール） | |

| 年月日 | 日本透析医会<br>新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ | 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会<br>新型コロナウイルス感染対策合同委員会 |
|---|---|---|
| 16 日 | 【論文紹介 34】<br>「退院した患者における Covid-19 発症 6 ヶ月後の健康への影響：コホート研究」（HP） | 透析施設における新型コロナウイルス感染症の症例報告様式の一部変更について（HP） |
| 19 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 3 月 18 日時点）（HP） |
| 23 日 | 【論文紹介 35】<br>「BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン効果の国家規模での調査」（HP） | |
| 26 日 | | 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2021 年 3 月 25 日時点）（HP） |
| 30 日 | 【論文紹介 36】<br>「ICU に入室した重症 COVID-19 患者における静脈血栓塞栓症と大出血，早期の抗凝固療法の効果についての大規模観察研究」（HP） | |

## その他の事業

情報管理委員会

- ホームページの運用・管理を行い，次の情報をホームページに掲載し情報発信した．
  なお，新型コロナウイルス感染症関連の掲載については，前項感染防止対策部会の「（表）新型コロナウイルス感染症への取組状況」による．

（令和 2 年）

4 月 1 日　春期研修セミナー「透析医療における Current Topics 2020」中止のお知らせ
4 月 27 日　通常総会について（ご案内）
5 月 1 日　透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（五訂版）
〃　日本透析医会雑誌 Vol.35-No.1
〃　研修セミナー講演録（令和元年度秋期研修セミナー（熊本開催））
5 月 21 日　令和元年度事業報告・財務諸表，役員名簿，定款，委員会（部会）名簿
5 月 29 日　令和 2 年度日本透析医会公募研究助成金の申請について（案内）
7 月 1 日　透析医療の自主機能評価指標の公開について（お願い）
8 月 28 日　日本透析医会雑誌 Vol.35-No.2
〃　在宅血液透析管理マニュアル（改訂版）
8 月 31 日　秋期研修セミナー（WEB 開催）について（ご案内）
9 月 28 日　秋期研修セミナー（WEB 開催）抄録集の掲載について
10 月 15 日　秋期研修セミナー（WEB 開催）の動画配信（10 月 15 日～11 月 6 日）
10 月 28 日　厚生労働科学特別研究事業「腎臓病・透析患者における COVID-19 対策の全国調査および易感染性・重症化因子の後方視的解析」について（お知らせ）
11 月 9 日　秋期研修セミナー（WEB 開催）配信期間終了について
〃　秋期研修セミナー（WEB 開催）DVD の貸出について
〃　厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）「災害時情報ネットワークに関するアンケート調査について（お願い）」
12 月 1 日　透析医療の自主機能評価指標の公開施設一覧（2020 年 12 月 1 日現在）
12 月 25 日　日本透析医会雑誌 Vol.35-No.3

（令和 3 年）

2 月 5 日　透析医療の自主機能評価指標の公開施設一覧（2021 年 2 月 1 日現在）
2 月 24 日　COVID-19 蔓延下での診療体制についての全国調査アンケート結果
3 月 1 日　透析排水管理に必要な除害施設の導入：東京都 23 区内を例として
〃　春期研修セミナー（WEB 開催）について（ご案内）
3 月 18 日　日本透析協会の「透析施設ナビ開設のご案内と会員登録のお願い」の文書について
3 月 26 日　令和 2 年度公募研究助成の決定について
〃　令和 3 年度事業計画・収支予算について

## 3. 会務報告

（令和 2 年）

4 月 10 日　令和元年度にかかる事業及び計算書類等の監事監査
5 月 12 日　後援：（公社）日本臨床工学技士会「2020 年度【e ラーニング】透析液安全管理責任者研修会」
～6 月 10 日
5 月 17 日　後援：（一社）全国腎臓病協議会「2020 年度全腎協全国大会 in こおりやま」
5 月 23 日　後援：（公社）日本臨床工学技士会「第 30 回日本臨床工学会（名古屋市）」
～24 日
6 月 5 日　東京法務局あて申請：変更登記申請書（定款の一部変更に伴う目的等の変更，監事の変更）
6 月 23 日　内閣総理大臣（内閣府）あて報告：変更届出書（定款の一部変更，監事の変更）
〃　内閣総理大臣（内閣府）あて提出：令和元年度事業報告等
6 月 24 日　「第 24 回透析医療費実態調査」実施（221 施設あて依頼）
8 月 26 日　監事監査
9 月 25 日　東京法務局あて申請：変更登記申請書（理事の変更）
10 月 1 日　共催：厚生労働省「令和 2 年度臓器移植普及推進月間」
～31 日
10 月 30 日　監事監査
12 月 15 日　後援：（公社）日本臨床工学技士会「2020 年度【e ラーニング】透析液安全管理責任者研修会」
～1 月 13 日

（令和 3 年）

1 月 22 日　監事監査
1 月 24 日　後援：NPO 法人東京腎臓病協議会「第 32 回腎臓病を考える都民のつどい」
3 月 2 日　後援：（公社）日本臨床工学技士会「2020 年度【e ラーニング】透析液安全管理責任者研修会」
～31 日
3 月 26 日　内閣総理大臣あて（内閣府）提出：令和 3 年度事業計画・収支予算

## Ⅱ．法人の概況

### 1．役員に関する事項

#### (1)　理事

令和 3 年 3 月 31 日現在

| 役職名 | 氏　名 | 現　　職 |
|---|---|---|
| 会　　長 | 秋澤　忠男 | 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門　客員教授 |
| 副 会 長 | 隈　　博政 | 医療法人明楽会　理事長（くまクリニック） |
| 〃 | 篠田　俊雄 | つくば国際大学医療保健学部医療技術学科　教授・学科長 |
| 専務理事 | 宍戸　寛治 | 社会医療法人財団石心会　川崎クリニック　院長 |
| 常務理事 | 太田　圭洋 | 社会医療法人名古屋記念財団　理事長（名古屋記念病院） |
| 〃 | 甲田　　豊 | 医療法人社団甲田内科クリニック　理事長 |
| 〃 | 土谷晋一郎 | 特定医療法人あかね会　会長（土谷総合病院） |
| 〃 | 戸澤　修平 | 医療法人社団北辰　理事長（クリニック 1・9・8 札幌） |
| 〃 | 山川　智之 | 特定医療法人仁真会　理事長（白鷺病院） |
| 理　　事 | 東　　仲宣 | 特定医療法人財団松圓会　理事長（東葛クリニック病院） |
| 〃 | 安藤　亮一 | 医療法人社団清湘会　清湘会東砂病院　副院長 |
| 〃 | 伊藤　孝史 | 島根大学医学部附属病院腎臓内科　診療教授 |
| 〃 | 今田　直樹 | 社会福祉法人京都社会事業財団　西陣病院　副院長 |
| 〃 | 加藤　明彦 | 浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部　病院教授 |
| 〃 | 亀川　隆久 | 独立行政法人地域医療機能推進機構南海医療センター　名誉院長 |
| 〃 | 久木山厚子 | 医療法人社団三村久木山会　理事長（宇土中央クリニック） |
| 〃 | 久保　和雄 | 医療法人社団昇陽会　高円寺すずきクリニック　顧問 |
| 〃 | 黒田　重臣 | くろだ明大前クリニック　院長 |
| 〃 | 小林　真也 | 医療法人社団萌生舎　理事長（宮の沢腎泌尿器科クリニック） |
| 〃 | 酒井　　謙 | 東邦大学腎臓学講座　教授 |
| 〃 | 佐藤　壽伸 | 独立行政法人地域医療機能推進機構仙台病院　副院長 |
| 〃 | 佐中　　孜 | 医療法人社団靭生会　メディカルプラザ市川駅　院長 |
| 〃 | 鈴木都美雄 | 医療法人鈴木泌尿器科　理事長 |
| 〃 | 沼田　　明 | 医療法人尚腎会　高知高須病院　副理事長・名誉院長 |
| 〃 | 百武　宏幸 | 医療法人百武医院　理事長 |
| 〃 | 前田　憲志 | 医療法人有心会　大幸砂田橋クリニック　院長 |
| 〃 | 村上　秀一 | 医療法人三良会　理事長（村上新町病院） |
| 〃 | 山下　達博 | 医療法人社団博寿会　理事長（山下医院） |
| 〃 | 依藤　良一 | 医療法人社団仁成会　仁成クリニック |

• すべて非常勤，無報酬
• 任期：令和元年 5 月 19 日から令和 3 年度通常総会の終結の時まで

#### (2)　監事

令和 3 年 3 月 31 日現在

| 監　　事 | 岩崎　文昭※2 | 鳥飼総合法律事務所　弁護士・公認会計士 |
|---|---|---|
| 〃 | 杉崎　弘章※1 | 医療法人社団心施会　会長（府中腎クリニック） |
| 〃 | 渡邊　有三※2 | 春日井市民病院　統括顧問 |

• すべて非常勤，無報酬
• 任期：※1　令和元年 5 月 19 日から令和 3 年度通常総会の終結の時まで
　　※2　令和 2 年 5 月 17 日から令和 4 年度通常総会の終結の時まで

## 2. 会員に関する事項

| 会員区分※ | | 令和元年度<br>（令和 2 年 3 月 31 日現在） | 令和 2 年度<br>（令和 3 年 3 月 31 日現在） | 増　減 |
|---|---|---|---|---|
| A 会員 | (1) | 443 名 | 443 名 | 0 名 |
| | (2) | 161 名 | 157 名 | −4 名 |
| | (3) | 87 名 | 84 名 | −3 名 |
| | (4) | 54 名 | 53 名 | −1 名 |
| B 会員 | (1) | 156 名 | 153 名 | −3 名 |
| | (2) | 195 名 | 203 名 | 8 名 |
| 合　計 | | 1,096 名 | 1,093 名 | −3 名 |

※会員区分について

A 会員：私的医療機関の管理者・透析部門責任者
（所属施設の透析機台数に応じ（1）〜（4）に区分）
（1）30 台以上　（2）20〜29 台　（3）10〜19 台　（4）0 台〜9 台

B 会員：公的医療機関の管理者・透析部門責任者及び勤務医
（1）　公的医療機関の管理者・透析部門責任者
（2）　勤務医

---

## 令和 2 年度事業報告の附属明細書

令和 2 年度事業報告には，一般社団法人及び一般財団法人に関する法律施行規則第 34 条第 3 項に規定されている「事業報告の内容を補足する重要な事項」がないため，事業報告の附属明細書は作成しておりません．

**第 1 号議案**

# 令和 2 年度財務諸表

1. 貸借対照表（令和 3 年 3 月 31 日現在）

（単位：円）

| 科　　目 | 当年度 | 前年度 | 増　減 |
|---|---|---|---|
| Ⅰ　資産の部 | | | |
| 1. 流動資産 | | | |
| 現金預金 | | | |
| 現金 | 46,118 | 13,103 | 33,015 |
| 定期預金 | 700 | 0 | 700 |
| 普通預金 | 22,019,111 | 13,821,824 | 8,197,287 |
| 振替口座 | 6,362,014 | 454,650 | 5,907,364 |
| 流動資産合計 | 28,427,943 | 14,289,577 | 14,138,366 |
| 2. 固定資産 | | | |
| (1) 基金 | | | |
| 研究助成事業基金定期預金 | 202,004,889 | 202,004,889 | 0 |
| 基金合計 | 202,004,889 | 202,004,889 | 0 |
| (2) 特定資産 | | | |
| 退職給付引当資産 | 6,977,340 | 6,464,610 | 512,730 |
| 創立 40 周年記念事業積立資産 | 9,000,000 | 7,000,000 | 2,000,000 |
| 特定資産合計 | 15,977,340 | 13,464,610 | 2,512,730 |
| (3) その他固定資産 | | | |
| 電話加入権 | 4 | 4 | 0 |
| 淡路建物ビル保証金 | 6,300,000 | 6,300,000 | 0 |
| 警備保証金 | 50,000 | 50,000 | 0 |
| その他固定資産合計 | 6,350,004 | 6,350,004 | 0 |
| 固定資産合計 | 224,332,233 | 221,819,503 | 2,512,730 |
| 資産合計 | 252,760,176 | 236,109,080 | 16,651,096 |
| Ⅱ　負債の部 | | | |
| 1. 流動負債 | | | |
| 預り金 | 562,637 | 411,459 | 151,178 |
| 未払金 | 7,780,000 | 9,450,000 | △ 1,670,000 |
| 流動負債合計 | 8,342,637 | 9,861,459 | △ 1,518,822 |
| 2. 固定負債 | | | |
| 退職給付引当金 | 6,977,340 | 6,464,610 | 512,730 |
| 固定負債合計 | 6,977,340 | 6,464,610 | 512,730 |
| 負債合計 | 15,319,977 | 16,326,069 | △ 1,006,092 |
| Ⅲ　正味財産の部 | | | |
| 1. 一般正味財産 | 237,440,199 | 219,783,011 | 17,657,188 |
| 正味財産合計 | 237,440,199 | 219,783,011 | 17,657,188 |
| 負債及び正味財産合計 | 252,760,176 | 236,109,080 | 16,651,096 |

2. 正味財産増減計算書（令和2年4月1日から令和3年3月31日まで）

（単位：円）

| 科　　目 | 当年度 | 前年度 | 増　減 |
|---|---|---|---|
| Ⅰ　一般正味財産増減の部 | | | |
| 1. 経常増減の部 | | | |
| (1) 経常収益 | | | |
| ① 研究助成事業基金運用益 | | | |
| 研究助成事業基金受取利息 | 20,255 | 20,200 | 55 |
| ② 創立40周年記念事業資産運用益 | | | |
| 創立40周年記念事業受取利息 | 700 | — | 700 |
| ③ 受取入会金 | | | |
| 受取入会金 | 90,000 | 240,000 | △ 150,000 |
| ④ 受取会費 | | | |
| 受取会費 | 88,560,000 | 88,490,000 | 70,000 |
| ⑤ 受取寄付金 | | | |
| 受取寄付金 | 13,091,252 | 12,700,000 | 391,252 |
| ⑥ 事業収益 | | | |
| 研修セミナー共催金 | 0 | 300,000 | △ 300,000 |
| 研修セミナー参加費 | 0 | 910,000 | △ 910,000 |
| ⑦ 雑収益 | | | |
| 受取利息 | 445 | 2,029 | △ 1,584 |
| 雑収入 | 2,692,813 | 2,000,000 | 692,813 |
| 経常収益計 | 104,455,465 | 104,662,229 | △ 206,764 |
| (2) 経常費用 | | | |
| 事業費 | | | |
| **調査研究，普及，教育研修事業** | 40,250,172 | 52,306,558 | △ 12,056,386 |
| 給与手当 | 8,050,859 | 7,551,276 | 499,583 |
| 法定福利費 | 1,196,096 | 1,180,635 | 15,461 |
| 退職金 | 0 | 136,535 | △ 136,535 |
| 人材派遣費 | 215,424 | — | 215,424 |
| 退職給付費用 | 205,092 | 391,312 | △ 186,220 |
| 福利厚生費 | 40,365 | 43,728 | △ 3,363 |
| 会議費 | 8,000 | 1,284,755 | △ 1,276,755 |
| 旅費交通費 | 458,180 | 6,195,780 | △ 5,737,600 |
| 通信運搬費 | 1,673,760 | 1,386,613 | 287,147 |
| 事務消耗品費 | 959,404 | 984,006 | △ 24,602 |
| 印刷製本費 | 16,714,588 | 11,400,348 | 5,314,240 |
| 水道光熱費 | 80,883 | 83,381 | △ 2,498 |
| 家賃 | 1,685,640 | 1,796,483 | △ 110,843 |
| 原稿料 | 1,897,500 | 1,140,000 | 757,500 |
| 講演料 | 668,220 | 1,169,385 | △ 501,165 |
| 諸会費 | 17,964 | 20,848 | △ 2,884 |
| 警備等委託費 | 355,765 | 361,979 | △ 6,214 |
| ホームページ管理費 | 411,180 | 380,032 | 31,148 |
| 透析医療費実態調査費 | 2,807,292 | 1,911,600 | 895,692 |
| 日本臓器移植ネットワーク会費 | 100,000 | 100,000 | 0 |
| 調査研究費 | 0 | 2,205,895 | △ 2,205,895 |
| 研修セミナー開催費 | 2,346,050 | 10,578,254 | △ 8,232,204 |
| 研修会等助成費 | 200,000 | 1,800,000 | △ 1,600,000 |
| 雑費 | 157,910 | 203,713 | △ 45,803 |

（単位：円）

| 科　　目 | 当年度 | 前年度 | 増　減 |
|---|---|---|---|
| **研究助成事業** | 24,258,861 | 23,672,451 | 586,410 |
| 給与手当 | 4,025,428 | 3,775,638 | 249,790 |
| 法定福利費 | 598,048 | 590,318 | 7,730 |
| 退職金 | 0 | 68,266 | △ 68,266 |
| 人材派遣費 | 107,712 | — | 107,712 |
| 退職給付費用 | 102,546 | 195,658 | △ 93,112 |
| 福利厚生費 | 20,184 | 21,866 | △ 1,682 |
| 会議費 | 0 | 42,516 | △ 42,516 |
| 旅費交通費 | 50,000 | 93,920 | △ 43,920 |
| 通信運搬費 | 115,412 | 93,828 | 21,584 |
| 事務消耗品費 | 479,702 | 492,002 | △ 12,300 |
| 印刷製本費 | 34,816 | 58,822 | △ 24,006 |
| 水道光熱費 | 40,442 | 41,690 | △ 1,248 |
| 家賃 | 842,820 | 898,240 | △ 55,420 |
| 謝金 | 256,151 | 278,425 | △ 22,274 |
| 諸会費 | 8,982 | 10,424 | △ 1,442 |
| 警備等委託費 | 177,884 | 184,490 | △ 6,606 |
| ホームページ管理費 | 205,590 | 190,016 | 15,574 |
| 研究助成費 | 17,130,000 | 16,550,000 | 580,000 |
| 雑費 | 63,144 | 86,332 | △ 23,188 |
| | | | |
| **安全対策事業** | 8,183,442 | 9,776,472 | △ 1,593,030 |
| 給与手当 | 2,012,714 | 1,887,819 | 124,895 |
| 法定福利費 | 299,024 | 295,159 | 3,865 |
| 退職金 | 0 | 34,133 | △ 34,133 |
| 人材派遣費 | 53,856 | — | 53,856 |
| 退職給付費用 | 51,273 | 97,829 | △ 46,556 |
| 福利厚生費 | 10,092 | 10,933 | △ 841 |
| 会議費 | 0 | 978,232 | △ 978,232 |
| 旅費交通費 | 25,000 | 958,220 | △ 933,220 |
| 通信運搬費 | 86,820 | 98,226 | △ 11,406 |
| 事務消耗品費 | 239,851 | 246,001 | △ 6,150 |
| 印刷製本費 | 736,148 | 29,411 | 706,737 |
| 水道光熱費 | 20,221 | 20,845 | △ 624 |
| 家賃 | 421,410 | 449,120 | △ 27,710 |
| 諸会費 | 4,491 | 5,212 | △ 721 |
| 警備等委託費 | 88,942 | 92,245 | △ 3,303 |
| 講演会費 | 0 | 1,198,890 | △ 1,198,890 |
| 講演料 | 0 | 111,370 | △ 111,370 |
| 原稿料 | 198,744 | — | 198,744 |
| ホームページ管理費 | 758,945 | 166,508 | 592,437 |
| システム管理費 | 2,479,339 | 2,349,893 | 129,446 |
| 災害発生時対応諸経費 | 665,000 | 666,000 | △ 1,000 |
| 雑費 | 31,572 | 80,426 | △ 48,854 |
| 事業費計 | 72,692,475 | 85,755,481 | △ 13,063,006 |
| | | | |
| 管理費 | | | |
| 給与手当 | 6,038,143 | 5,663,457 | 374,686 |
| 法定福利費 | 897,072 | 885,476 | 11,596 |
| 退職金 | 0 | 102,400 | △ 102,400 |
| 人材派遣費 | 161,568 | — | 161,568 |
| 退職給付費用 | 153,819 | 293,486 | △ 139,667 |

（単位：円）

| 科　　目 | 当年度 | 前年度 | 増　減 |
|---|---|---|---|
| 福利厚生費 | 30,275 | 32,798 | △ 2,523 |
| 会議費 | 73,020 | 738,568 | △ 665,548 |
| 常任理事会費 | 1,003,931 | 3,940,213 | △ 2,936,282 |
| 理事会費 | 258,300 | 2,096,767 | △ 1,838,467 |
| 総会費 | 1,290,538 | 931,578 | 358,960 |
| 謝金 | 100,233 | — | 100,233 |
| 旅費交通費 | 36,520 | 578,060 | △ 541,540 |
| 通信運搬費 | 173,117 | 140,741 | 32,376 |
| 事務消耗品費 | 719,553 | 738,004 | △ 18,451 |
| 印刷製本費 | 52,223 | 88,233 | △ 36,010 |
| 水道光熱費 | 60,662 | 62,536 | △ 1,874 |
| 家賃 | 1,264,230 | 1,347,361 | △ 83,131 |
| 会計委託費 | 1,100,000 | 1,090,000 | 10,000 |
| 警備等委託費 | 266,825 | 273,734 | △ 6,909 |
| 租税公課 | 2,600 | 1,200 | 1,400 |
| 慶弔費 | 6,600 | 0 | 6,600 |
| 諸会費 | 13,473 | 15,636 | △ 2,163 |
| ホームページ管理費 | 308,385 | 285,024 | 23,361 |
| 雑費 | 94,715 | 129,498 | △ 34,783 |
| 管理費計 | 14,105,802 | 19,434,770 | △ 5,328,968 |
| 経常費用計 | 86,798,277 | 105,190,251 | △ 18,391,974 |
| 当期経常増減額 | 17,657,188 | △ 528,022 | 18,185,210 |
| 2. 経常外増減の部 | | | |
| (1) 経常外収益 | | | |
| 経常外収益 | 0 | 0 | 0 |
| 経常外収益計 | 0 | 0 | 0 |
| (2) 経常外費用 | | | |
| 固定資産評価損 | 0 | 563,368 | △ 563,368 |
| 電話加入権評価損 | 0 | 563,368 | △ 563,368 |
| 固定資産評価損計 | 0 | 563,368 | △ 563,368 |
| 経常外費用計 | 0 | 563,368 | △ 563,368 |
| 当期経常外増減額 | 0 | △ 563,368 | 563,368 |
| 当期一般正味財産増減額 | 17,657,188 | △ 1,091,390 | 18,748,578 |
| 一般正味財産期首残高 | 219,783,011 | 220,874,401 | △ 1,091,390 |
| 一般正味財産期末残高 | 237,440,199 | 219,783,011 | 17,657,188 |
| Ⅱ　指定正味財産増減の部 | | | |
| 当期指定正味財産増減額 | 0 | 0 | 0 |
| 指定正味財産期首残高 | 0 | 0 | 0 |
| 指定正味財産期末残高 | 0 | 0 | 0 |
| Ⅲ　正味財産期末残高 | 237,440,199 | 219,783,011 | 17,657,188 |

## 3. 正味財産増減計算書内訳表（令和２年４月１日から令和３年３月31日まで）

（単位：円）

| 科　　目 | 公益目的事業会計 | | | | | 法人会計 | 内部取引消去 | 合　計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 調査研究，普及，教育研修事業 | 研究助成事業 | 安全対策事業 | 公益共通 | 小　計 | | | |
| Ⅰ　一般正味財産増減の部 | | | | | | | | |
| 1. 経常増減の部 | | | | | | | | |
| (1) 経常収益 | | | | | | | | |
| 研究助成事業基金運用益 | | | | | | | | |
| 研究助成事業基金受取利息 | 0 | 20,255 | 0 | 0 | 20,255 | 0 | 0 | 20,255 |
| 創立40周年記念事業資産運用益 | | | | | | | | |
| 創立40周年記念事業資産受取利息 | 0 | 700 | 0 | 0 | 700 | 0 | 0 | 700 |
| 受取入会金 | | | | | | | | |
| 受取入会金 | 0 | 0 | 0 | 63,000 | 63,000 | 27,000 | 0 | 90,000 |
| 受取会費 | | | | | | | | |
| 受取会費 | 0 | 0 | 0 | 61,992,000 | 61,992,000 | 26,568,000 | 0 | 88,560,000 |
| 受取寄付金 | | | | | | | | |
| 受取寄付金 | 0 | 0 | 0 | 13,091,252 | 13,091,252 | 0 | 0 | 13,091,252 |
| 事業収益 | | | | | | | | |
| 研修セミナー共催費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 研修セミナー参加費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 雑収益 | | | | | | | | |
| 受取利息 | 0 | 0 | 0 | 445 | 445 | 0 | 0 | 445 |
| 雑収入 | 0 | 0 | 0 | 2,692,813 | 2,692,813 | 0 | 0 | 2,692,813 |
| 経常収益計 | 0 | 20,955 | 0 | 77,839,510 | 77,860,465 | 26,595,000 | 0 | 104,455,465 |
| (2) 経常費用 | | | | | | | | |
| 事業費 | | | | | | | | |
| 給与手当 | 8,050,859 | 4,025,428 | 2,012,714 | 0 | 14,089,001 | 0 | 0 | 14,089,001 |
| 法定福利費 | 1,196,096 | 598,048 | 299,024 | 0 | 2,093,168 | 0 | 0 | 2,093,168 |
| 退職金 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 人材派遣費 | 215,424 | 107,712 | 53,856 | 0 | 376,992 | 0 | 0 | 376,992 |
| 退職給付費用 | 205,092 | 102,546 | 51,273 | 0 | 358,911 | 0 | 0 | 358,911 |
| 福利厚生費 | 40,365 | 20,184 | 10,092 | 0 | 70,641 | 0 | 0 | 70,641 |
| 会議費 | 8,000 | 0 | 0 | 0 | 8,000 | 0 | 0 | 8,000 |
| 旅費交通費 | 458,180 | 50,000 | 25,000 | 0 | 533,180 | 0 | 0 | 533,180 |
| 通信運搬費 | 1,673,760 | 115,412 | 86,820 | 0 | 1,875,992 | 0 | 0 | 1,875,992 |
| 事務消耗品費 | 959,404 | 479,702 | 239,851 | 0 | 1,678,957 | 0 | 0 | 1,678,957 |
| 印刷製本費 | 16,714,588 | 34,816 | 736,148 | 0 | 17,485,552 | 0 | 0 | 17,485,552 |
| 水道光熱費 | 80,883 | 40,442 | 20,221 | 0 | 141,546 | 0 | 0 | 141,546 |
| 家賃 | 1,685,640 | 842,820 | 421,410 | 0 | 2,949,870 | 0 | 0 | 2,949,870 |
| 謝金 | 0 | 256,151 | 0 | 0 | 256,151 | 0 | 0 | 256,151 |
| 原稿料 | 1,897,500 | 0 | 198,744 | 0 | 2,096,244 | 0 | 0 | 2,096,244 |
| 講演料 | 668,220 | 0 | 0 | 0 | 668,220 | 0 | 0 | 668,220 |
| 諸会費 | 17,964 | 8,982 | 4,491 | 0 | 31,437 | 0 | 0 | 31,437 |
| 警備等委託費 | 355,765 | 177,884 | 88,942 | 0 | 622,591 | 0 | 0 | 622,591 |
| ホームページ管理費 | 411,180 | 205,590 | 758,945 | 0 | 1,375,715 | 0 | 0 | 1,375,715 |
| 透析医療費実態調査費 | 2,807,292 | 0 | 0 | 0 | 2,807,292 | 0 | 0 | 2,807,292 |
| 日本臓器移植ネットワーク会費 | 100,000 | 0 | 0 | 0 | 100,000 | 0 | 0 | 100,000 |
| 調査研究費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 研修セミナー開催費 | 2,346,050 | 0 | 0 | 0 | 2,346,050 | 0 | 0 | 2,346,050 |
| 講演会費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 研修会等助成費 | 200,000 | 0 | 0 | 0 | 200,000 | 0 | 0 | 200,000 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 研究助成費 | 0 | 17,130,000 | 0 | 0 | 17,130,000 | 0 | 0 | 17,130,000 |
| システム管理費 | 0 | 0 | 2,479,339 | 0 | 2,479,339 | 0 | 0 | 2,479,339 |
| 災害発生時対応諸経費 | 0 | 0 | 665,000 | 0 | 665,000 | 0 | 0 | 665,000 |
| 雑費 | 157,910 | 63,144 | 31,572 | 0 | 252,626 | 0 | 0 | 252,626 |
| 事業費計 | 40,250,172 | 24,258,861 | 8,183,442 | 0 | 72,692,475 | 0 | 0 | 72,692,475 |
| 管理費 | | | | | | | | |
| 給与手当 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6,038,143 | 0 | 6,038,143 |
| 法定福利費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 897,072 | 0 | 897,072 |
| 退職金 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 人材派遣費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 161,568 | 0 | 161,568 |
| 退職給付費用 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 153,819 | 0 | 153,819 |
| 福利厚生費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 30,275 | 0 | 30,275 |
| 会議費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 73,020 | 0 | 73,020 |
| 常任理事会費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,003,931 | 0 | 1,003,931 |
| 理事会費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 258,300 | 0 | 258,300 |
| 総会費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,290,538 | 0 | 1,290,538 |
| 謝金 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100,233 | 0 | 100,233 |
| 旅費交通費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 36,520 | 0 | 36,520 |
| 通信運搬費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 173,117 | 0 | 173,117 |
| 事務消耗品費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 719,553 | 0 | 719,553 |
| 印刷製本費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 52,223 | 0 | 52,223 |
| 水道光熱費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 60,662 | 0 | 60,662 |
| 家賃 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,264,230 | 0 | 1,264,230 |
| 会計委託費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,100,000 | 0 | 1,100,000 |
| 警備等委託費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 266,825 | 0 | 266,825 |
| 租税公課 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,600 | 0 | 2,600 |
| 慶弔費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6,600 | 0 | 6,600 |
| 諸会費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13,473 | 0 | 13,473 |
| ホームページ管理費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 308,385 | 0 | 308,385 |
| 雑費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 94,715 | 0 | 94,715 |
| 管理費計 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14,105,802 | 0 | 14,105,802 |
| 経常費用計 | 40,250,172 | 24,258,861 | 8,183,442 | 0 | 72,692,475 | 14,105,802 | 0 | 86,798,277 |
| 当期経常増減額 | △ 40,250,172 | △ 24,237,906 | △ 8,183,442 | 77,818,510 | 5,167,990 | 12,489,198 | 0 | 17,657,188 |
| 2. 経常外増減の部 | | | | | | | | |
| (1) 経常外収益 | | | | | | | | |
| 経常外収益 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 経常外収益計 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (2) 経常外費用 | | | | | | | | |
| 固定資産評価損 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 電話加入権評価損 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 固定資産評価損計 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 経常外費用計 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 当期経常外増減額 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 当期一般正味財産増減額 | △ 40,250,172 | △ 24,237,906 | △ 8,183,442 | 77,818,510 | 5,167,990 | 12,489,198 | 0 | 17,657,188 |
| 一般正味財産期首残高 | — | — | — | — | — | — | — | 219,783,011 |
| 一般正味財産期末残高 | — | — | — | — | — | — | — | 237,440,199 |
| Ⅱ 指定正味財産増減の部 | | | | | | | | |
| 当期指定正味財産増減額 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 指定正味財産期首残高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 指定正味財産期末残高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ⅲ 正味財産期末残高 | — | — | — | — | — | — | — | 237,440,199 |

4. 財務諸表に対する注記

(1) 重要な会計方針

1) 退職給付引当金の計上基準

期末退職給与の要支給額に相当する金額を計上することとしている.

2) リース取引の処理方法

通常の賃貸借取引に係る方法に準じた会計処理によっている.

(2) 基金，特定資産，その他の固定資産の増減額及びその残高

基金，特定資産，その他の固定資産の増減額及びその残高は，次のとおりである.

(単位：円)

| 科　　目 | 前期末残高 | 当期増加額 | 当期減少額 | 当期末残高 |
|---|---|---|---|---|
| 基金 | | | | |
| 研究助成事業基金定期預金 | 202,004,889 | 0 | 0 | 202,004,889 |
| 小　　計 | 202,004,889 | 0 | 0 | 202,004,889 |
| 特定資産 | | | | |
| 退職給付引当資産 | 6,464,610 | 512,730 | 0 | 6,977,340 |
| 創立 40 周年記念事業積立資産 | 7,000,000 | 2,000,000 | 0 | 9,000,000 |
| 小　　計 | 13,464,610 | 2,512,730 | 0 | 15,977,340 |
| その他固定資産 | | | | |
| 電話加入権 | 4 | 0 | 0 | 4 |
| 淡路建物ビル保証金 | 6,300,000 | 0 | 0 | 6,300,000 |
| 警備保証金 | 50,000 | 0 | 0 | 50,000 |
| 小　　計 | 6,350,004 | 0 | 0 | 6,350,004 |
| 合　　計 | 221,819,503 | 2,512,730 | 0 | 224,332,233 |

(3) 基金，特定資産，その他の固定資産の財源等の内訳

基金，特定資産，その他の固定資産の財源等の内訳は，次のとおりである.

(単位：円)

| 科　　目 | 当期末残高 | (うち指定正味財産からの充当額) | (うち一般正味財産からの充当額) | (うち負債に対応する額) |
|---|---|---|---|---|
| 基金 | | | | |
| 研究助成事業基金定期預金 | 202,004,889 | (0) | (202,004,889) | (0) |
| 小　　計 | 202,004,889 | (0) | (202,004,889) | (0) |
| 特定資産 | | | | |
| 退職給付引当資産 | 6,977,340 | (0) | (0) | (6,977,340) |
| 創立 40 周年記念事業積立資産 | 9,000,000 | (0) | (9,000,000) | (0) |
| 小　　計 | 15,977,340 | (0) | (9,000,000) | (6,977,340) |
| その他の固定資産 | | | | |
| 電話加入権 | 4 | (0) | (4) | (0) |
| 淡路建物ビル保証金 | 6,300,000 | (0) | (6,300,000) | (0) |
| 警備保証金 | 50,000 | (0) | (50,000) | (0) |
| 小　　計 | 6,350,004 | (0) | (6,350,004) | (0) |
| 合　　計 | 224,332,233 | (0) | (217,354,893) | (6,977,340) |

5. 附属明細書

(1) 基金，特定資産，その他の固定資産の明細

財務諸表に対する注記（2）に記載している．

(2) 引当金の明細

（単位：円）

| 科　　目 | 期首残高 | 当期増減額 | 当期減少額 | | 期末残高 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 使用目的 | その他 | |
| 退職給付引当金 | 6,464,610 | 512,730 | 0 | 0 | 6,977,340 |
| 合　　計 | 6,464,610 | 512,730 | 0 | 0 | 6,977,340 |

6. 財産目録（令和 3 年 3 月 31 日現在）

（単位：円）

| 貸借対照表科目 | | 場所・物量等 | 使用目的等 | 金　額 |
|---|---|---|---|---|
| （流動資産） | | | | |
| 現金預金 | 現金 | 手元保管 | 運転資金として | 46,118 |
| | 定期預金 | 三菱 UFJ 銀行 | 〃 | 700 |
| | 普通預金 | りそな銀行 | 〃 | 707,866 |
| | | 三菱 UFJ 銀行 | 〃 | 21,311,245 |
| | 振替口座 | ゆうちょ銀行 | 〃 | 6,362,014 |
| | | | 流動資産合計 | 28,427,943 |
| （固定資産） | | | | |
| 基金 | 研究助成事業基金定期預金 | 三菱 UFJ 銀行 | 公益目的保有財産であり，運用益を研究助成事業に使用している | 202,004,889 |
| 特定資産 | 退職給付引当資産 | 三菱 UFJ 銀行 | 職員退職金の支払財源として積み立てている | 6,977,340 |
| | 創立 40 周年記念事業積立資産 | 三菱 UFJ 銀行 | 創立 40 周年記念事業の支払財源として積み立てている | 9,000,000 |
| | | | 〈特定資産合計〉 | 15,977,340 |
| その他固定資産 | 電話加入権 | | 共用財産であり，うち 70% は公益の用に供し，30% は管理運営の用に供している | 4 |
| | 淡路建物ビル保証金 | （有）淡路建物ビル | 〃 | 6,300,000 |
| | 警備保証金 | セコム（株） | 〃 | 50,000 |
| | | | 〈その他固定資産合計〉 | 6,350,004 |
| | | | 固定資産合計 | 224,332,233 |
| | | | 資産合計 | 252,760,176 |
| （流動負債） | 預り金 | 会員 | 会費（重複納入）の預り分 | 190,000 |
| | | 職員 | 源泉所得税の未払い分 | 199,912 |
| | | 〃 | 健康保険の未払い分 | 67,500 |
| | | 〃 | 厚生年金の未払い分 | 105,225 |
| | 未払金 | 研究助成決定者（5 名分） | 研究助成費の未払い分 | 7,780,000 |
| | | | 流動負債合計 | 8,342,637 |
| （固定負債） | 退職給付引当金 | | 職員に対する退職金の支払に備えたもの | 6,977,340 |
| | | | 固定負債合計 | 6,977,340 |
| | | | 負債合計 | 15,319,977 |
| | | | 正味財産 | 237,440,199 |

# 監 査 報 告 書

令和３年４月８日

公益社団法人日本透析医会
会 長　秋 澤　忠 男　殿

公益社団法人日本透析医会

監 事　　岩 崎　文 昭　㊞

監 事　　杉 崎　弘 章　㊞

監 事　　渡 邊　有 三　㊞

私たち監事は、令和２年４月１日から令和３年３月３１日までの令和２年度における理事の職務の執行を監査いたしました。その方法及び結果について、以下のとおり報告いたします。

１．監査の方法及びその内容

私たち監事は、理事会及び使用人と意思疎通を図り、情報の収集及び監査の環境の整備に努めるとともに、理事会その他重要な会議に出席し、理事及び使用人等からその職務の執行状況について報告を受け、必要に応じて説明を求め、重要な決裁書類等を閲覧し、業務及び財産の状況を調査いたしました。以上の方法に基づき、当該年度に係る事業報告及びその附属明細書について検討いたしました。

さらに、会計帳簿及び関連する書類の調査を行い、当該年度に係る計算書類等（貸借対照表、損益計算書（正味財産増減計算書）及びこれらの附属明細書並びに財産目録）について検討いたしました。

２．監査の結果

（１）事業報告等の監査結果

① 事業報告及びその附属明細書は、法令及び定款に従い、当法人の状況を正しく示しているものと認めます。

② 理事の職務の執行に関する不正の行為又は法令若しくは定款に違反する重大な事実は認められません。

（２）計算書類等の監査結果

計算書類及びその附属明細書並びに財産目録は、当法人の財産及び損益の状況をすべての重要な点において適正に表示しているものと認めます。

以 上

**第 2 号議案**

# 役員（理事及び監事）選任の件

令和 3 年度通常総会の終結の時をもって任期満了となる役員（理事 29 名及び監事 1 名）の選任について，下記の理事 29 及び監事 1 名の候補者を選任していただきたくお願いいたします．

なお，役員の任期は，「令和 3 年 5 月 16 日から令和 5 年度通常総会の終結の時まで」の 2 年間となります．

## 1. 理事（定数 30 名　候補者 29 名）

［重任］

| | |
|---|---|
| 秋 澤　忠 男 | 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門　客員教授 |
| 東　　仲 宣 | 特定医療法人財団松圓会　理事長（東葛クリニック病院） |
| 安 藤　亮 一 | 医療法人社団清湘会　清湘会東砂病院　副院長 |
| 伊 藤　孝 史 | 島根大学医学部附属病院腎臓内科　診療教授 |
| 今 田　直 樹 | 社会福祉法人京都社会事業財団　西陣病院　副院長 |
| 太 田　圭 洋 | 社会医療法人名古屋記念財団　理事長（名古屋記念病院） |
| 加 藤　明 彦 | 浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部　病院教授 |
| 久木山 厚 子 | 医療法人社団三村久木山会　理事長（宇土中央クリニック） |
| 久 保　和 雄 | 医療法人社団昇陽会　高円寺すずきクリニック　顧問 |
| 隈　　博 政 | 医療法人明楽会　理事長（くまクリニック） |
| 黒 田　重 臣 | くろだ明大前クリニック　院長 |
| 甲 田　　豊 | 医療法人社団甲田内科クリニック　理事長 |
| 小 林　真 也 | 医療法人社団萌生舎　理事長（宮の沢腎泌尿器科クリニック） |
| 酒 井　　謙 | 東邦大学腎臓学講座　教授 |
| 佐 藤　壽 伸 | 医療法人宏人会　統括顧問（中央クリニック） |
| 佐 中　　孜 | 医療法人社団靭生会　メディカルプラザ市川駅　院長 |
| 宍 戸　寛 治 | 社会医療法人財団石心会　川崎クリニック　院長 |
| 鈴 木 都美雄 | 医療法人鈴木泌尿器科　理事長 |
| 土 谷 晋一郎 | 特定医療法人あかね会　会長（土谷総合病院） |
| 戸 澤　修 平 | 医療法人社団北辰　理事長（クリニック 1・9・8 札幌） |
| 沼 田　　明 | 医療法人尚腎会　高知高須病院　副理事長・名誉院長 |
| 百 武　宏 幸 | 医療法人百武医院　理事長 |
| 前 田　憲 志 | 医療法人有心会　大幸砂田橋クリニック　院長 |
| 村 上　秀 一 | 医療法人三良会　理事長（村上新町病院） |
| 山 川　智 之 | 特定医療法人仁真会　理事長（白鷺病院） |
| 山 下　達 博 | 医療法人社団博寿会　理事長（山下医院） |
| 依 藤　良 一 | 医療法人社団仁成会　仁成クリニック |

［新任］

| | |
|---|---|
| 菊 地　　勘 | 医療法人社団豊済会　理事長（下落合クリニック） |
| 比 嘉　　啓 | 医療法人麻の会　首里城下町クリニック第二　院長 |

## 2. 監事（定数 3 名　候補者 1 名）

［新任］

| | |
|---|---|
| 篠 田　俊 雄 | つくば国際大学医療保健学部医療技術学科　教授 |

※定数 3 名のうち 2 名は，令和 2 年度通常総会において選任済み（任期：令和 4 年度通常総会の終結の時まで）

# 公益社団法人日本透析医会雑誌投稿規程

1．本誌は，公益社団法人日本透析医会の機関誌であり，透析医療及び腎不全対策並びにその関連領域の進歩と公益に寄与することを目的とする．

2．投稿資格

筆頭著者は当会の会員とする．ただし，当会の会員以外の者であっても会誌編集委員会の承認を得た場合には，この限りでない．

3．本誌への投稿は，原著，総説，実態調査報告，公募研究報告，短報，症例報告，編集者への手紙，その他とする．

4．著作権について

本誌に掲載後の著作物に関する権利は，公益社団法人日本透析医会に帰属するものとする．

論文の内容については，著者が責任を負う．

5．原稿送付

原稿は，e-mail 添付による投稿とする（e-mail : info@touseki-ikai.or.jp）．もしくは，原本 1 部，コピー 2 部及び原稿データ（図表含む）を収録した電子記憶媒体を簡易書留便で郵送する．

（送付先）

〒101-0041

東京都千代田区神田須田町 1-15-2 淡路建物ビル 2F

公益社団法人日本透析医会事務局

6．掲載原稿の採否及び順位は，会誌編集委員会で決定する．

7．編集の都合により，原文の論旨を変えない範囲内で著者に訂正を求めることがある．

8．校正は初校のみ著者が行い，誤植の訂正程度にとどめ，頁数の変更（増減），図版の移動をしない．再校以後は会誌編集委員会において行う．

9．原則として掲載料は無料とする．別刷は 30 部までは無料とし，それを超える分は著者の実費負担とする．

10. 掲載原稿（図表などを含む）は，原則として返還しない．

11. 原稿執筆の要領は次のとおりとする．要領に合わない場合は著者に修正を求める．

⑴ 原稿の長さは，原著，総説及び実態調査報告は 12,000 字，公募研究報告は 8,000 字，短報は 3,200 字，編集者への手紙は 1,000 字までとする．ただし，図表 1 枚につき 400 字を減ずる．

なお，症例報告は，以下のとおりとする．

・症例報告は 6,000 字以内とし，要旨（600 字以内），緒言，症例，考察，結語，倫理的配慮，利益相反，文献の形式とする．

・個人情報に配慮し，個人を特定できないよう十分な匿名化を行う．

・倫理的配慮には，患者及び家族より文書同意を得ていることを記載する．

・医薬品の適応外使用や未承認治療を行った報告は，倫理審査を経ていることを記載する．

⑵ 原稿は，邦文とし，横書き，口語体，平仮名，当用漢字，現代仮名使いを使用する．

① 原著として投稿する場合は，要旨（600 字以内），緒言，対象・方法，結果，考察，結語，利益相反，文献の形式とする．

② 総説，その他は，特に形式を定めないが，最初に要旨（600 字以内）を記載する．総説の引用文献は，読者に教育的で有用なものを選ぶ．

③ いずれの場合も簡略化題名及び 5 語以内のキーワードを記載する．

④ 原著，総説，公募研究報告には題名，著者名に英文を併記する．

⑶ 邦文の標題を，図は下方に，表は上方に付ける．表中では縦線は入れない．各図表には簡潔な説明を付け，そこに表中で使用されている略語のフルスペルを記載する．

写真は図とする．カラー写真の印刷にかかる費用は，原則として著者の実費負担とする．

⑷ 図表の引用の場合は，著者が出版社の承諾を得てその出典を明らかにする．

⑸ 図表は本文中に入れ込まず，挿入箇所を本文中に明記する．

⑹ 外国人名，地名，薬品名は，原語またはカタカナを用い，明瞭な活字体とする．

なお，薬剤名は一般名とし，必要な場合は商標名を括弧内に記載する．

⑺ 度量衡は国際単位（SI）とし，km，mm，L，dL，mL，kg，g，mg，mEq/L，mg/dL などを用い，数字は算用数字（1，2，3 など）を用いる．

⑻ 略語を使用する場合には，初出の箇所で正式名称を用いた後に括弧書きでフルスペルを記載し，略語を定

義する．要旨にも略語を用いることができるが，本文で同じ略語を用いる場合においても，本文の初出時に再度定義する．

（例） 慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）

⑼ 引用文献数は，原則として 30 以内とし，本文の引用箇所に順次番号を付し，本文の末尾に一括して，次の形式に従い引用順に記載する．

① 書籍は，著者名(3 名までは全員記載，4 名以上の場合は 3 名まで記載し，以下は「他」，または「et al.」として省略）著者名：論文名．編者名．書籍名．所在地：出版社名，発行年(西暦)；頁(始頁–終頁)の順に記載する．

（例） 浅野　泰：透析低血圧の病因．長澤俊彦，河辺香月，伊藤克己，他編．Annual Review 腎臓 1998．東京：中外医学社，1998；148–153.

② 雑誌は，著者名(3 名までは全員記載，4 名以上の場合は 3 名まで記載し，以下は「他」，または「et al.」として省略）著者名：論文名．雑誌名　発行年(西暦)；巻：頁(始頁–終頁)の順に記載する．

（例） Manto A, Cotroneo P, Marra G, et al. : Effect of intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type I diabetes. Kidney Int 1995; 47 : 231–233.

雑誌名は略名(外国雑誌は Index Medicus，邦文雑誌は出典雑誌の定める略名)で記載する．ただし，種々の学会の「予稿集」は，引用文献としては認められない．(抄録が学会誌の一部として公表されている場合は可)

③ 電子ジャーナルの引用は，雑誌に準じ最後に，論文番号．doi：(アクセス日)を付記する．

④ インターネット上の資料は，著者名等「タイトル」URL(アクセス日)の順に記載する．

（例） 厚生労働省「医薬品の薬価収載等について」http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/01/dl/s0114-7a.pdf（2009/2/12）

12. 倫理

⑴ ヒトを対象とする調査研究は，世界医師会によるヘルシンキ宣言を基礎とし，「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守すること．その他，「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」，「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」等，最新の文部科学省・厚生労働省の医学研究に関する倫理指針に準拠していることを論文中に明記する．また，倫理委員会より承認を得た場合は，その旨及びその承認番号を論文中に明記する．

⑵ 診療報酬制度で認められていない治療法を用いた臨床研究については，その旨及び患者の同意を書面により得たことを論文中に明記する．

13. 利益相反

著者は，論文の研究について利益相反状況を開示しなくてはならない．自己申告による「日本透析医会雑誌：自己申告による利益相反(COI)報告書」(別紙 1)を提出する．また，本文の末尾にも記載する．申告すべきものがない場合は，「利益相反自己申告：申告すべきものなし」と記載する．

共著者がいる場合，筆頭著者は論文提出時に全員の出版合意「筆頭著者ならびに共著者の同意書」(別紙 2)及び「日本透析医会雑誌：自己申告による利益相反(COI)報告書」を取りまとめて提出する．

14. 多重投稿(出版)，盗用，及び捏造

多重投稿(出版)，盗用，及び捏造が認められた場合には，掲載を取り消すことがある．

総説などにおいて，すでに投稿(出版)された論文と内容・構成が著しく重複する場合には，投稿の際にその旨を会誌編集委員会に申告する．また，新たに加筆修正されたものであれば，その旨を論文末尾に記載する．その論文を多重投稿(出版)とみなすか否かは会誌編集委員会で決定する．

附則

1．本規程は，平成 31 年 2 月 22 日から施行する．

（平成 31 年 2 月 22 日理事会決議）

附則

1．本規程は，令和 2 年 2 月 28 日から施行する．

（令和 2 年 2 月 28 日理事会決議）

附則

1．本規程は，令和 3 年 2 月 26 日から施行する．

（令和 3 年 2 月 26 日理事会決議）

**別紙１**

## 日本透析医会雑誌：自己申告による利益相反（COI）報告書

（著者全員について，投稿又は発表時点の前の年から過去３年間分及び投稿又は発表時点までの期間を対象に、発表内容に関係する企業・組織又は団体との利益相反状態を１人ずつ，１年ごとに責任著者が取りまとめて提出）

申告期間：　　年　　月　　日 ～　　年　　月　　日（年は１月１日～12 月 31 日とする.）

著 者 名：

論文題名：

| 項　　目 | 該当の状況 | 有であれば，著者名：企業名などの記載 |
|---|---|---|
| ① 役員，顧問等の報酬額<br>（１つの企業・団体から年間 100 万円以上） | 有 ・ 無 | |
| ② 株式の利益<br>（１つの企業から年間 100 万円以上，あるいは当該株式の５％以上保有） | 有 ・ 無 | |
| ③ 特許使用料<br>（１つにつき年間 100 万円以上） | 有 ・ 無 | |
| ④ 講演料<br>（１つの企業・団体からの年間合計 50 万円以上） | 有 ・ 無 | |
| ⑤ 原稿料<br>（1 つの企業・団体からの年間合計 50 万円以上） | 有 ・ 無 | |
| ⑥ 研究費・助成金などの総額<br>（１つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局（講座，分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が 100 万円以上） | 有 ・ 無 | |
| ⑦ 奨学（奨励）寄付金など総額<br>（１つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局 （講座，分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が 100 万円以上） | 有 ・ 無 | |
| ⑧ 企業などが提供する寄附講座<br>（企業などからの寄附講座に所属している場合に記載） | 有 ・ 無 | |
| ⑨ 研究，著作等とは無関係な旅費，贈答品などの受領（1 つの企業・団体からの年間 5 万円以上） | 有 ・ 無 | |

（本報告書は，申告日より５年間保管されます.）

（申告日）　　年　　月　　日

申告者 （署名捺印）　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿㊞

**別紙２**

年　　月　　日

# 筆頭著者ならびに共著者の同意書

**日本透析医会 会誌編集委員会委員長　殿**

論文カテゴリー：該当欄に☑を記載

| | | |
|---|---|---|
| □原　著 | □総説（研修セミナー講演報告書を含む．） | |
| □実態調査報告 | □委員会・会議報告書 | □公募研究助成報告 |
| □短報 | □症例報告 | □支部の特別講演抄録 |
| □支部だより | □編集者への手紙 | □その他 |

タイトル：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

筆頭著者氏名（自筆）：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

代表著者氏名（筆頭著者と同じ場合は記載不要）：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

上記論文の日本透析医会雑誌への掲載にあたり，論文の内容と投稿に同意すること，また著作物に関する権利は公益社団法人日本透析医会に帰属することなどについて，共著者全員の同意を得ていることを証明するため，共著者全員の自筆署名を提出いたします．

| 共 著 者 氏 名 | 署名日（　　年　　月　　日） |
|---|---|
| 1. | |
| 2. | |
| 3. | |
| 4. | |
| 5. | |
| 6. | |
| 7. | |
| 8. | |
| 9. | |
| 10. | |

（共著者が10名を超える場合には余白に記載してください．）

# 編 集 後 記

Corona 禍（感染者増加・医療逼迫・Vaccine 接種・Olympic 問題，等）にあり，COVID-19 についてはすでに数多くの情報（本号でも多くの Corona 関連論文掲載）があふれていますので，ここではあえて触れないことに致します．平時に有事の対応を準備する必要性を痛切に感じていますが，夏季の今，気になった冬季の news があります．

昨冬は Corona 禍と同時に，大雪（異常気象）の被害も大きく報道されました．昨年末には日本海側を中心とした大雪の影響で，東北・信越地域の高速道路が通行止めとなり，IC 間に多くの車が足止めになった news は，未だ記憶に残っているところです．（本誌が出版される頃には遠い昔の話？）TV でこのような news に接するたびに「豪雪地帯や台風・水害に見舞われた地域の透析患者はどうされているのだろうか？」と心配する次第です．都会での透析医療しか知らない筆者としては，災害に見舞われた患者・対応する医療関係の staff 等に頭が下がる思いがします．大雪の心配のない今こそ，しっかりとした対策を準備しておきたいところです．

大雪でもう一つ．教育現場では知られた話であるそうですが，北国の授業で「氷が溶けると何になりますか？」という問いに対して，多くの生徒は「水になる」と答えた．一番前にいた生徒がポツリと「春になります．」と答えた話．その授業が理科なら ×，国語なら ○ になりそうですが，筆者は両方とも ○ で良いと思っています．若者の digital 思考にどうにか対応し，analogue 思考の筆者としては，一般的な思考に囚われないこの話を常に念頭に入れておくべきものと思っています．

本号も数多くの興味深い論文（医療安全対策 5 編・臨床と研究 7 編，等）を掲載することができました．執筆者の先生方には深謝致します．会員の先生方には是非一読し，明日の臨床現場に役立てていただければ幸いです．

Vaccine 接種が行き渡り，Corona 禍が早期に収束することを強く希望致します．

会誌編集委員長　久 保 和 雄

**会誌編集委員**

久保　和雄（委員長）
山川　智之（担当理事）
伊丹　儀友
小岩　文彦
篠田　俊雄
甲田　　豊（副委員長）
今田　直樹
久野　　勉
佐藤　壽伸
原田　孝司

日本透析医会雑誌

Vol. 36　No. 2　2021

令和 3 年 8 月 31 日　発行

発行人　秋　澤　忠　男
事務局　〒101-0041　東京都千代田区神田須田町 1-15-2
淡路建物ビル 2F
TEL　03-3255-6471
FAX　03-3255-6474
E-mail　info@touseki-ikai.or.jp
ホームページアドレス
http://www.touseki-ikai.or.jp/
印刷所　㈱三秀舎
〒101-0047　東京都千代田区内神田 1-12-2
TEL　03-3292-2881
FAX　03-3292-2884