

透析の質と量の決定因子と予後との関係

秋葉 隆

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 血液浄化療法科

key words : 透析, 透析量, 質, 予後, 国際比較

要 旨

1990年代, 合衆国の慢性透析患者の粗死亡率が年間3割を越える状態が認識され, 合衆国ではその改善のために真剣な努力が払われた。ダイアライザー再使用の再評価が行われ, 再使用とその基準の改善, 専門医早期紹介の重要性の認識, 皮下動静脈瘻造設の必要性, 新薬の開発による合併症の治療などが行われ, 近年, 患者の予後も改善してきている。

一方, わが国では「透析医療は, 量の拡大に圧されて, どこまで質の低下がすすむのであろうか?」という諦めに満ちた発言が散見される。本稿では, わが国の透析医療は量の増加の一方で, 実際に質の低下が進んでいるのか, この流れに抗して世界とわが国の透析医療が質を高めてきたのか, 今後も質を高めていけるのかを検証するため, 介入研究であるNCDS研究とHEMO研究, 観察研究であるJSDT, USRDS, DOPPSの成績を見直した。特に, 透析量, 特に透析時間の影響, 血管アクセスの選択, カルシウム・リン・PTHの影響と治療ターゲット, 血液透析の方法, 特に透析液清浄化基準などについて検討した。

近年透析医療費の増大が社会問題となり, 慢性腎不全医療費の増加を抑制する方法が模索されているが, 医療費削減により治療成績が悪化し結果的に死亡が増えるような選択肢がとられないことが肝要であろう。

1 はじめに

世界の透析医療の質に関する議論は, 合衆国の慢性透析患者の粗死亡率が年間3割を越える状況の認識から始まった。これにはFriedmanが企画した成書『Death on Hemodialysis: Preventable or Inevitable?』(1994)に丸茂文昭, 前田憲治, 越川昭三先生が書かれたわが国の慢性透析の治療成績の報告¹⁾と, Held, Akibaらが日米の透析患者の生命予後を比較した成績²⁾などがきっかけとなったと思われる。

その後合衆国では, その改善のために真剣な努力が払われた。すなわち,

- ① 「ダイアライザー再使用」に対して真摯な洗浄法などの評価が行われ, 再使用基準, 再使用法が確立された結果「再使用」の質が向上したこと
- ② 「専門医早期紹介 (early referral)」の重要性が認識され, 腎臓専門医として「透析導入」の方法が定式化して, 導入時の脱落が減少したこと
- ③ 「自己血管による皮下動静脈瘻造設」の重要性が認識され, 安易な人工血管使用が減少したこと
- ④ 新薬「Zemplar (活性型ビタミンD)」「NESP (長時間作用型EPO)」「Sensipar (カルシウム受容体拮抗薬)」「Fosrenol (lanthanum carbonate)」などの導入による慢性透析管理の改善と, 血管外科手術に費やされていた費用が軽減されただけでなく, その費用を合併症治療薬にまわすことで患者の予後も改善してきている。

このような合衆国の状況にたいして、わが国でも透析療法の質を向上して、治療成績を改善する方向に各スタッフが努力していることは事実である。一方、患者会・学会・研究会・医療機器薬剤メーカー・行政の非公式発言では、「透析医療は量の拡大に圧されて、どこまで質の低下がすすむのであろうか？」という諦めに満ちている。そこで、本稿ではわが国の透析医療は量の増加の一方で実際に質の低下が進んでいるのか、この流れに抗して世界とわが国の「透析医療が質を高めてきたのか、今後も質を高めていけるのか」を検証し、今後の方向性を模索する³⁾。

2 検討の方法

透析療法の質が低下しつつあるのか、理想的な透析から離れる方向に動きつつあるのか検証するため、透析処方理想像とはどの程度患者の生命予後を改善する治療法か、患者が喜んで選択できる modality たりえているのかを明らかにした後、現実の透析医療の現状と比較する。このために、介入研究である NCDS 研究⁴⁾と HEMO 研究^{5, 6)}、JSDT, USRDS, DOPPS などの観察研究の成果を引用した。

3 透析の質と量

後述する観察研究 DOPPS によれば、米国、欧州、日本の血液透析患者の粗死亡率は、それぞれ 23.5 人/100 患者・年、17.1 人/100 患者・年、6.6 人/100 患者・年と圧倒的に日本の死亡率が低い⁷⁾。これは原疾患・性別・年齢・透析期間を調整しても有意で、なんらかの透析療法の違いが関与している可能性が指摘され、どんな違いが生命予後の差をもたらしているのか興味もたれていた。

1) 透析量

最初に、透析量に関する生命予後を outcome とした初めての前向き無作為化試験である NCDS の患者群別の透析量を示す (図 1)。NCDS では透析患者を TAC (time averaged concentration of urea) の低い I 群 (51.3 mg/dl, 54.1 mg/dl), 高い II 群 (87.0 mg/dl, 89.6 mg/dl), 透析時間の短い群 (199 分, 194 分) と長い群 (269 分, 271 分) の 4 群に分けて prospective に治療を行いその成績を比較した。その結果、生命予後には透析時間の長短の影響は少なく、

Long duration	Group I TAC=51.3+1.1 mg/dl Td=269 min	Group II TAC=87.0+1.4 mg/dl Td=271 min
	Group III TAC=54.1+1.1 mg/dl Td=199 min	Group IV TAC=89.6+1.2 mg/dl Td=194 min

図 1 NCDS の患者群分け
透析時間と time-averaged concentration of urea

TAC がその生命予後の決定因子であることが示された。この成績はさらに、Gotch らにより再解析され、 $Kt/V > 1.2$ が望ましいとする透析量のターゲットが形成された⁴⁾。

Schulman (2004) の総説に依れば、血液透析療法において小分子量物質の除去性能は、影響の大きい順に、血流量、透析液流量、膜面積、透析時間、膜物質移動計数である。さらに中分子量以上の物質については、透析時間、膜面積、膜物質移動計数、血液・透析液流量とされている⁸⁾。

わが国の透析医療費給付の変化から心配されているのは、「透析時間による透析医療費給付の差別撤廃 (2002)」により、透析時間を長くとうとする incentive が減弱して、透析時間が短くなっているのではないかとのものである。これはすでに中井らにより検討されている (図 2)。すなわち、1992 年と 2002 年を比較すると、透析時間 4.5~5 時間の患者が減少し、3~3.5 時間の患者が増加し、その平均値は 1990 年の 4.30 時間から 2002 年 3.97 時間へ 0.33 時間次第に減少した。

この透析時間の減少は、透析療法の質を悪くしたのであろうか。一般に「透析時間は短くてすむものなら短くしたい」というのが患者の希望であり、社会復帰の面から望ましい。日本の透析歴と透析時間、死亡のリスクとの関連を検討した日本透析医学会統計調査委員会の成績では、透析歴の延長とともに透析時間は延長し、また、透析時間の延長とともに死亡のリスクが減少した。残腎機能が減少するにつれて、透析時間が延長されている実態と、透析時間が長い患者の生命予後が良好である状況が示された。

一般に良質の透析医療が行われていると喧伝されているわが国の透析においても、その質はすべての面で万全とはいいがたい。世界的な血液透析患者と施設の

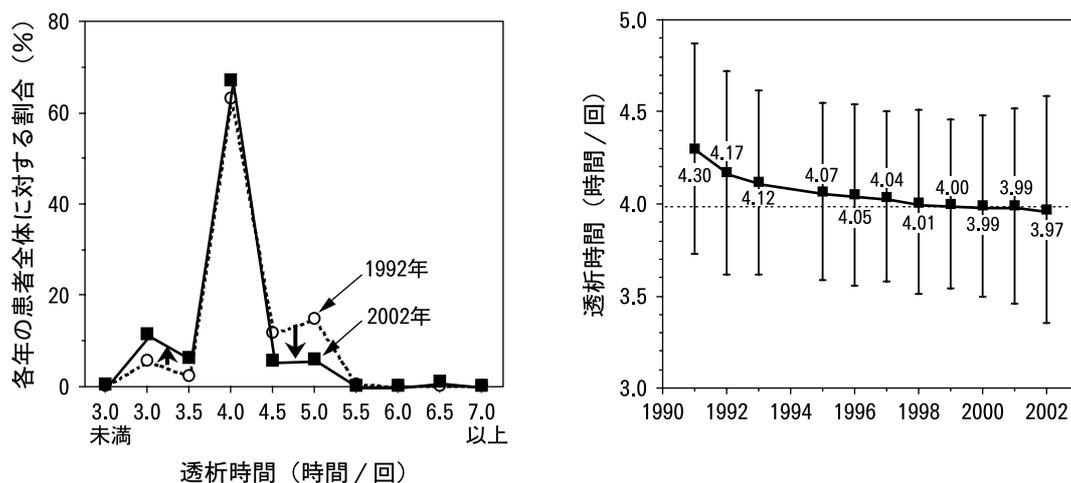


図2 日本の透析時間の分布と平均値の経過

- ・透析時間 4.5～5 時間の患者が減少し、3～3.5 時間の患者が増加した。
 - ・また、その平均値は、1990 年の 4.30 時間から 2002 年 3.97 時間へ 0.33 時間次第に減少した。
- (日本透析医学会統計調査委員会)

前向き観察研究である Dialysis Outcome Practice Pattern Study (DOPPS) では、透析治療の内容と患者予後の関連を明らかにすることで、透析患者の予後を改善する良い透析医療の内容を明確にする目的で研究の成果が明らかになってきている^{7,9~11)}。

DOPPS 参加国の透析量 eKt/V の国別平均値と $eKt/V > 1.06$ ($sp Kt/V > 1.20$ に相当) を達成している患者割合を検討した⁹⁾。わが国では平均 $eKt/V = 1/19$ 、 $eKt/V > 1.06$ の患者 73% と世界で最悪である。前述の DOPPS を解析すると、残腎機能の影響を避けて透析歴 1 年を越える患者に対する透析量は、わが国以外の DOPPS 参加国に比べ、平均透析量 ($sp Kt/V$)、透析量 ($sp Kt/V$) 1.2 を越える患者割合、平均透析量 ($dp Kt/V$)、処方透析量、平均拡散容積 (L)、処方血流量、ダイアライザー膜面積のいずれも小さく、わずかに透析時間が長いのみだった⁸⁾。透析量と生命予後との関係をわが国の DOPPS 参加患者のみの成績で検討しても、 Kt/V と生命予後の関係は、 Kt/V 1.2 以上においても有意に右下がりの直線関係が認められ、諸外国と比べて少ない透析量決定因子のさらなる増加により、わが国の透析患者の予後改善の可能性が示された。

2) 血管アクセス

DOPPS 調査に依れば、自己血管による皮下動静脈瘻により透析を受けている患者割合は日本 93%、欧州 81%、合衆国 24% と合衆国できわめて少ない⁹⁾。

これは、合衆国での分析では、

- ① 腎臓専門医への紹介が遅い
- ② メディケア・メディケイドの給付では十分な Kt/V 、言い換えれば高血流量が求められる
- ③ 表在静脈の乏しい肥満患者や荒廃した患者が多い
- ④ 血管外科医が、安易に高額な給付が得られる人工血管による動静脈瘻増設を選択している

などと分析されている。

最初から自己血管による動静脈瘻により導入した患者のアクセス寿命は、一時的アクセスで導入後に自己血管による動静脈瘻に移行した患者のアクセス寿命より長いことが知られている。また自己血管による動静脈瘻増設後穿刺まで 14 日以下と 15 日以上を比較すると、前者のほうが機能する期間が長いことが明らかになった。

3) カルシウム・リン・PTH

カルシウム・リン・PTH と生命予後について DOPPS の解析では、アルブミン補正カルシウム 9.01~9.50 mg/dl を対照群とすると、カルシウム濃度依存的に全原因による生命予後も、心死亡に限った生命予後も悪化し、逆に 7.8 mg/dl 以下では相対リスクは全死亡 0.66、心死亡 0.58 と良好だった¹¹⁾。

これに対して血清リン値は、いわゆる U 字型と対照 4.5~4.99 mg/dl 付近を底にリンが増加しても、低下しても全死亡・心疾患死亡の相対リスクが増加した。

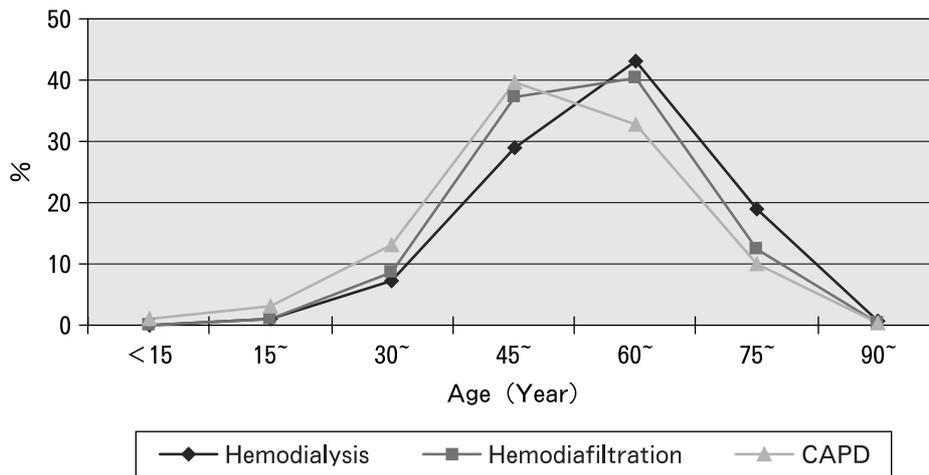


図3 慢性透析患者の治療法別年齢分布 (2003 年末)
 HD : 62.2±12.5 years, HDF : 60.5±12.3, CAPD : 56.7±14.7

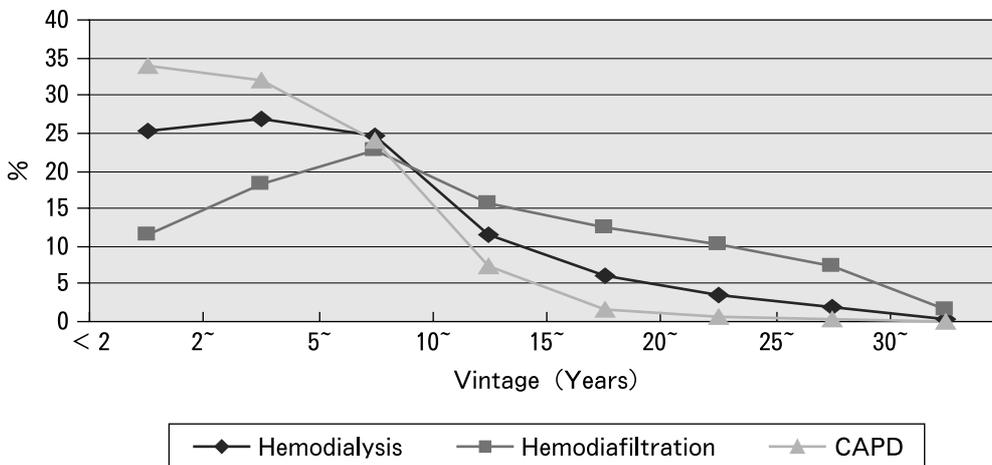


図4 慢性透析患者の治療法別透析期間 (2003 年末)
 HD : 6.2±6.4 years, HDF : 10.9±8.5, CAPD : 4.1±4.4

一方 PTH の死亡リスクに対する関連は弱く、全死亡の相対リスクは 900 pg/ml 以上で、心血管死亡は 751 pg/ml 以上でやっと対照群 150~300 pg/ml より有意に増加した。

同様の解析は、日本透析医学会や Block らにより報告されている。リン・カルシウムの高値が生命予後不良となる理由としては、心血管への異所性石灰化から動脈硬化へつながる可能性、リン低値が生命のリスクにつながる理由としては栄養不良によるものではないかと推測されている¹²⁾。

4) 血液浄化の方法 modality

2003 年末では血液透析 90.8%, 血液濾過透析 5.3%, CAPD 3.6%, その他 0.3% と、圧倒的に血液透析が占めていた。これらの治療法選択の特徴として、治療

法別の患者年齢分布では HD : 62.2±12.5 歳, HDF : 60.5±12.3 歳, CAPD : 56.7±14.7 歳と、HD>HDF>CAPD の順に高齢で、CAPD は比較的若年者に施行されていた (図 3)。治療法別の透析期間は HD : 6.2±6.4 年, HDF : 10.9±8.5 年, CAPD : 4.1±4.4 年と CAPD<HD<HDF の順で、HDF が長期透析合併症をもつ患者に行われている実態が明らかになった (図 4)。

これらの患者の背景因子と予後との関係を解析すると、20~25 年の長い透析歴が予後不良の危険因子として明らかになった。そこで、これらの因子を調整した上で、治療法と予後との関連を中井らが解析している (表 1)。

これらの成績から、HDF は比較的透析歴の長い (データは示さないが) 合併症の多い患者に使われて

表1 背景因子を調整後の、慢性透析患者の治療法と予後との関連

Modality	RR (95% Conf lmt)	p-value
HD w regular memb.	reference	
HD w high-flux memb.	0.489 (0.349-0.685)	0.0001
off-line HDF	0.117 (0.062-0.224)	0.0001
on-line HDF	0.013 (0.002-0.081)	0.0001
push/pull HDF	0.017 (0.001-0.276)	0.0041
HD w β_2 -mg adsorption	0.054 (0.013-0.221)	0.0001

表2 慢性透析患者の背景因子と予後との関連

	Relative Risk	P Value
Sex		
Male	1.000 (Reference)	Reference
Female	1.104 (0.807-1.509)	ns
Age (y)		
0 ≤ <30	1.665 (0.412-6.722)	ns
30 ≤ <45	0.719 (0.441-1.175)	ns
45 ≤ <60	1.000 (Reference)	Reference
60 ≤ <75	1.002 (0.732-1.371)	ns
<75	1.098 (0.675-1.788)	ns
Duration on dialysis (y)		
2 ≤ <5	0.846 (0.560-1.277)	ns
5 ≤ <10	1.000 (Reference)	Reference
10 ≤ <15	1.277 (0.863-1.890)	ns
15 ≤ <20	1.330 (0.869-2.036)	ns
20 ≤ <25	2.690 (1.602-4.519)	0.0002
25 ≤	1.519 (0.477-4.839)	ns

いる治療法であるのかかわらず生命予後良好で(表2)、この観点からは広く使われるべき治療法であるといえる¹³⁾。

一方、療法選択には予後の観点のみならずその経済性の観点をはずすことはできない。すなわち、on-line HDFを行うためには、透水性の良好な広い面積のダイヤライザーを選択し、清浄な透析液を調整することとなるが、現状の健康保険ではこの部分は給付されず持ち出しとなる。多人数用透析装置が大半を占めるわが国では、AMIIや欧州でのHDF用の透析液基準を満たす透析液を用意することは至難である。国際的な透析液清浄化基準が制定されるとすれば、わが国ではいわゆる off-line HDF しか生き残れないだろう。

5) 透析患者の日常生活に適合した透析医療

わが国では、月水金または火木土の週3回透析が大半を占めている。週当たりの頻度を変えない範囲であっても、患者のその週の個人的な希望で頻回に変更することは許されていなかった。月木土でも月水土でも

患者の健康には変わらないはずで、これは透析室運営の利便上の制限だった。わが国の透析施設が24万8,000人の患者に対して、32万9,000人分の透析床が用意できている状況では、自由な透析日・透析開始時刻の選択など、透析生活をより楽しいものにするサービスの提供が配慮されてもいいのではないだろうか。

4 慢性疾患としての腎不全治療と医療費

一般にいえることであるが、慢性疾患医療の特徴として、治療成績が改善されて生命予後が良くなれば患者数が増加し、その疾患に要する治療費は増大することは明らかである。わが国では、経済の不振による税収の伸び悩みと、高齢化などによる義務的経費の増大から、医療費のこれ以上の増加は困難であると政府は喧伝している。これが正しい主張であるかはさておき、巨大な財政赤字を抱えるわが国では、31兆円の国民医療費のうち約1兆円を占める末期腎不全治療費の増加は難しい。

慢性腎不全医療費を抑制する方法としては、

- ① 腎不全進行予防策を講じて透析導入数を減らす
- ② 移植医療を増進し透析を離脱させる
- ③ 透析療法の効率化により1人あたりの医療費を下げる

ことが必須になる。

一方、危険な方向として、

- ① 医療費削減により治療成績が悪化し結果的に死亡が増える
- ② 「適切に」末期腎不全患者の透析導入を考慮するように求められる(選別)
- ③ 採算悪化により透析医療からの撤退が続き、透析医療が受けられなくなる

などの可能性もこれまで「産科」「小児科」がたどった経緯を観察すると、十分考えておかなければならない。また、これらの議論はヒトの死生観にも関わるこ

とである。患者、医療従事者、厚生行政担当者など広く深い議論のうえの国民的な合意が醸成される必要がある。

20世紀末より透析医療の国際化が進んだが、この動きは最近腎臓病学の領域にも押し寄せている。国際化の程度を3分類すると以下に分けられる。

すなわち、

- ① 地域益重視 (Regionalism : Public First)
- ② 中間・国際協調 (Cooperatism : Medium)
- ③ 世界標準遵守 (Globalism : Investor First)

である。世界標準遵守というお題目はほとんどの場合、サイエンスに名を借りた海外資本参入障壁の排除を目的としている、言い換えれば、世界標準を守ることとは、「すべての国は世界規模となった薬品業界の共通の市場となることが正しい」との前提に立っている。これが本当にわが国の国民の健康に役立つのか疑問を感じる。

一方国内に目を向けると、従来の卒後研修制度の崩壊と医師の医局離れ、すなわち医師の流動性の増加が期待されている。一方、大学・医育機関にとっては、卒後教育期間としての役割の再評価の時期を迎えている。われわれは新しい波に順応して生き残るかの正念場であり、透析専門医の養成に直接の責任のあるものとして責任を感じている。

なお、『臨牀透析』2004年12月に特集号として「DPC特集」を企画した。DPCという医療費給付制度の導入が透析医療にどのような影響をもたらすか検討した。ご一読いただければ幸いである。

文 献

- 1) Marumo F, Maeda K, Koshikawa S: ESRD registry statistics on dialysis mortality in Japan. *Developments in Nephrology* Volume 35: Death on Hemodialysis: Preventable or Inevitable?; Friedman EA(ed.), Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, pp. 45-54, 1994.
- 2) Held PJ, Akiba T, Stearns NS, et al.: Survival of middle-aged dialysis patients in Japan and the US, 1988-89; *Developments Academic Publishers*, 1994.
- 3) 秋葉 隆: 腎不全の現況と未来. *大阪透析研究会誌*, 21(2); 111-115, 2003.
- 4) Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int*, 28(3); 526-534, 1985.
- 5) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al.: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Eng J Med*, 347(25); 2010-2009, 2002.
- 6) 秋葉 隆: The hemodialysis (HEMO) studyの意義とその誤解. *臨牀透析*, 19; 1366-1367, 2003.
- 7) Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, et al.: Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(5 Suppl 3); 16-21, 2004.
- 8) Schulman G: The dose of dialysis in hemodialysis patients: impact on nutrition. *Seminars in Dialysis*, 17(6); 479-488, 2004.
- 9) 秋葉 隆, 秋澤忠男, 福原俊一, 他: 日本における国際血液透析患者調査 DOPPS の成績. *透析会誌*, 37(10); 1865-1873, 2004.
- 10) Pisoni RL, Young EW, Mapes DL, et al.: Vascular access use and outcomes in the US, Europe, and Japan: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology News & Issues*, 17(6); 38-43, 47, 2003.
- 11) Young EW, Akiba T, Albert JM, et al.: Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*, 44(5 Suppl 3); 34-38, 2004.
- 12) Kimata N, Akiba T, Pisoni RL, et al.: Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(5); 927-935, 2005.
- 13) Man NK: Controversies and issues in hemodiafiltration therapy. *Blood Purif*, 22(Suppl 2); 2-7, 2004.