

# 透析中の危険な心電図異常

田部井薫

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓科

key words : 不整脈, 心筋梗塞, 心不全, 電解質異常, 心房細動

## 要 旨

透析患者の死亡原因の第1位は心不全(27.5%)であり, 脳血管障害, カリウム中毒・頓死, 心筋梗塞など動脈硬化性疾患による死亡率は40%以上である。また, 透析患者では潜在的虚血性心疾患も70%以上といわれており, 不整脈の要因となっている。その結果, 透析患者では不整脈, 心房細動の合併症の頻度は10~25%以上と多い。さらに, 透析療法では, 除水による循環血液量の急激な変化, 血圧低下による臓器灌流障害, Kの除去の結果, 急激な低K血症など不整脈を誘発する因子を内在しているため, 透析中には常に不整脈の発生に留意する必要がある。

## はじめに

透析患者に心血管系合併症が多いことは周知の事実である。本稿の主題は, 「透析中の危険な心電図異常」であることから, 透析患者で重要な心電図変化を伴う疾患について概説する。

### 1 透析患者の心機能の特徴

透析患者の心機能の特徴は高心拍出状態である<sup>1)</sup>。心拍出量増加は, 体液貯留, 貧血, 動静脈シャントなどによる。その結果, 左室内径の拡張・左房の拡大・左室後壁および心室中隔の肥厚・左室心筋容量の増加などを起こす。心拍出量は年齢, 性別を一致させても明らかに増加しており, 20~50%も多い。

### 2 透析に内在する心負荷因子

透析患者では, 心負荷を起こす因子が多数内在している。その因子としては,

- ① 体液貯留による心負荷
- ② 貧血による循環血液量の増大と末梢循環不全
- ③ 内シャントによる心負荷
- ④ 高血圧による血管障害, 左室内径の拡張, 左房の拡大, 左室後壁の肥厚, 心室中隔の肥厚, 左室心筋容量の増加など
- ⑤ 心嚢液貯留による血行動態変化
- ⑥ 電解質異常

などがある。

さらに, 尿毒症性心筋症・左室の拡張障害の原因として,

- ① 二次性副甲状腺機能亢進症による血管・心筋障害
- ②  $\beta_2$ ミクログロブリン蓄積による透析アミロイドーシス
- ③ カルニチン欠乏による心筋障害
- ④ 蛋白欠乏性心筋症

なども重要である。

### 3 心電図変化を伴う疾患

心電図変化を伴う疾患には, ①狭心症, ②心筋梗塞, ③たこつぼ心筋症, ④心房細動, ⑤洞機能不全症候群(SSS), ⑥心室細動などがある。本稿ではこれらの疾

患について概説する。

#### 4 虚血性心疾患

USRDS の報告によれば、透析患者の死因の約 50% が心血管病変に起因するといわれている<sup>2)</sup>。透析患者の急性冠症候群の発生頻度は年間 2.9~10%<sup>3,4)</sup>であるが、虚血性変化は透析導入時より認められている<sup>4~6)</sup>。

そこで、本邦における「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では、虚血性心疾患のステートメントとして以下のように記載している<sup>7)</sup>。

- ① 無症候性心筋虚血の頻度が高く、透析導入時より積極的な虚血性心疾患のスクリーニングを推奨する (1B)。
- ② 息切れ等の症状、心不全、透析時血圧低下、心電図、胸部レントゲンの変化などから心筋虚血の可能性を考慮する (1C)。

③ 心筋虚血が疑わしい場合 (図 1) には、心臓超音波検査を施行し、さらに心筋シンチグラフィなど非侵襲的検査による精査が望ましい (1B)。

④ 非侵襲的治療では心血管系薬物療法、冠危険因子の是正が望ましい (1B)。

⑤ 急性心不全では急性冠症候群を除外すべきである (1B)。

⑥ 心筋虚血のバイオマーカーは疑陽性を呈することが多く、診断には注意を要する (1B)。

透析患者の心筋梗塞 (図 2) の特徴は、心筋梗塞が起きて胸痛を自覚しない症例が多い (無痛性心筋梗塞) ことである。したがって、いつもと同じ透析を行っているのに突然血圧が下がりやすくなったら、まず心エコーを行い、心筋梗塞を除外する必要がある。さらに、心負荷などにより心電図異常を呈することが多く、虚血性心疾患を発見するためには、常に過去の心電図と比較する必要がある。

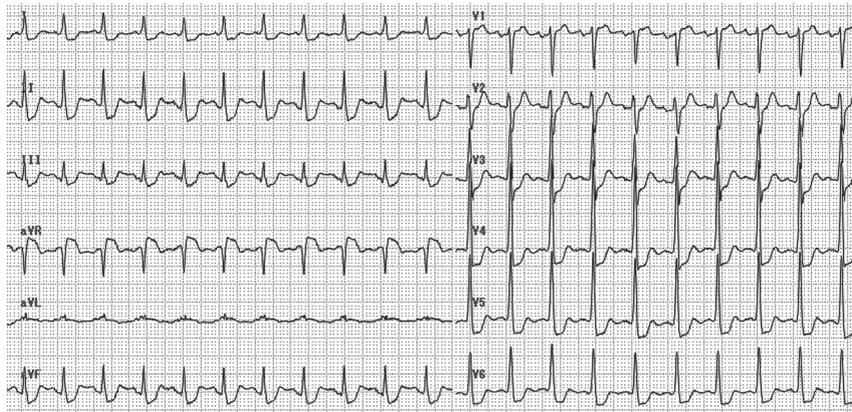


図 1 狭心症の心電図

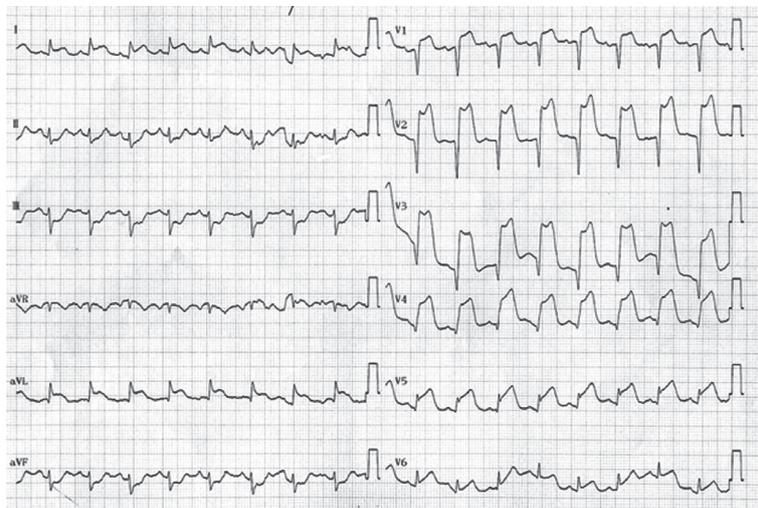


図 2 心筋梗塞の心電図

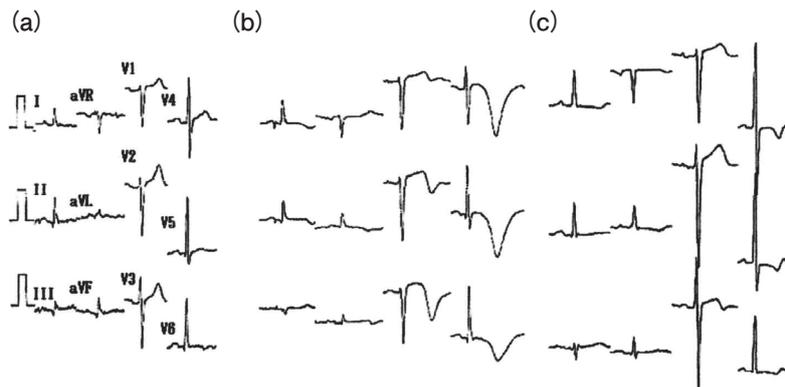


図3 たこつぼ心筋症

## 5 たこつぼ心筋症

たこつぼ心筋症（図3）は急性心筋梗塞を思わせる臨床症状、心電図変化を示し、冠動脈造影では病変はない<sup>8)</sup>。左室心尖部の収縮力低下と心基部の過度の収縮が起こる。原因としては、極度のストレス、緊張によると考えられ、中年女性に多い。心電図変化は可逆性で2週間程度で回復する。

## 6 洞機能不全症候群（SSS）

非透析患者でのSSSの原因としては、動脈硬化・刺激伝導系への石灰沈着・線維化などがあるが、透析患者では、高K血症、重症の代謝性アシドーシスが関与することが多い。

我々の経験した症例では、血清K値が5.3 mEq/L以上になると洞機能不全を起こす症例があった<sup>9)</sup>。同様に、代謝性アシドーシスが強くなると洞機能不全を起こし、重曹投与にて軽快した例も経験している。基礎的な検討でも、洞細胞の電気学的活動性が、血清KやpHにより変化する可能性が示唆されている。また、洞機能不全は透析中に出現することが多く、血圧低下による冠動脈血流量の低下が関与している例もある。

## 7 不整脈

D'Eliaら<sup>10)</sup>は、心電図異常のなかった症例では6カ月後の生存は100%であったが、異常心電図を示した症例では90%、冠動脈疾患をもっている場合には、不整脈が無い群では83%、不整脈群では54%の死亡率であることから、不整脈が予後規定因子であることを述べている。しかし、予後決定因子は不整脈自体ではなく、不整脈を発生させる原因心疾患であることに

留意する必要がある。

透析患者における心臓突然死や致死性心室性不整脈の発症頻度は5~7%であり、一般住民の25~70倍の高頻度である。致死性心室性不整脈は心不全、冠動脈疾患、糖尿病を合併した透析患者に多い。心臓突然死は透析開始後12時間と前回の透析から36~48時間後に高頻度で発症する。

我々は100例の血液透析患者において72時間連続のHolter心電図にて不整脈について検討した。上室性期外収縮（PAC）の頻度は68%、心室性期外収縮（PVC）の頻度は77%であるが、臨床的に有意と考えられる不整脈はPAC 10%、PVC 8%であった<sup>11)</sup>。他の報告でも、PACの頻度は8~10%、PVCの頻度は4~33%である。透析患者での不整脈の特徴は、透析開始後2時間からで、透析終了後3~4時間までに多発することである。このことは、透析患者の不整脈が、血行動態の変化、電解質、酸塩基平衡の変化によることを裏付けている。

PACの病因は、高齢者、心胸比（CTR）が大きい、左房径（LAD）が拡大しているなどで、容量負荷によって発生することを示唆している<sup>11)</sup>。したがって、上室性期外収縮の治療としては、

- ① ドライウエイト（DW）の適正化
- ② 除水速度の適正化
- ③ 透析方法の検討：明らかに水分過剰であるにもかかわらず透析により血圧が低下するような例で、安定した透析を行うためには、10% NaClを20~40 mlを持続注入する方法、血液濾過（hemofiltration）あるいは血液透析濾過（hemodiafiltration）などの方法も検討する
- ④ 高血圧性心筋症、尿毒症性心筋症、弁膜症など

### の基礎疾患の検討

などがある。薬物療法の有用性を示す成績はない。

一方、PVCの増悪因子は、

- ① 心エコー図で左室収縮力が低下
- ② CaとPの積が高く、QT時間が延長している
- ③ 既往に心疾患を持つ症例

が多かった<sup>11,12)</sup>。PVCの発生要因として、副甲状腺ホルモン<sup>13)</sup>、Ca<sup>14)</sup>の関与も考えられている。

透析液K濃度が2.0 mEq/Lであるため、透析後には低K血症になることが多いが、透析後低K血症は、不整脈を誘発する可能性がある。このことも、透析後半から終了後にかけて不整脈が多くなる一因と考えられている。

## 8 心房細動

心房細動(図4)の頻度は、報告により異なるが、9.1~23.2%である。透析導入時に正常洞調律であった患者の12%が2年以内に心房細動・心房粗動となり、心房細動・心房粗動患者では、虚血性脳卒中発症率や死亡率がきわめて高い<sup>15)</sup>との報告もある。心房細動は、加齢や透析期間が長くなるにしたがって増加し、70歳以上の透析患者の30%以上にも及ぶ<sup>16)</sup>。

一方、心房細動では脳梗塞を合併する可能性が強く、一般的にはワーファリン投与にて予防を試みる。しかし、透析患者ではワーファリンの効果は認められず、逆に、ワーファリンの使用により脳卒中リスクが1.93~2.17倍に増加する<sup>17,18)</sup>。そのため、「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では、「ワーファリンの使用は推奨していない」<sup>7)</sup>。

## 9 心室細動

心室細動(図5,6)・心室粗動は致死的な不整脈である。原因疾患としては心筋梗塞、心臓弁膜症、心筋炎、心筋症若年者ではブルガダ症候群、QT延長症候群などがある。モニターで心室細動・心室粗動を見た場合には、血圧の状態のいかんにかかわらず、緊急の処置が必要となる。

心室細動の原因で忘れてはいけないのは「高K血症」(図7)である。血清カリウム値が5.5~6.0 mEq/L以上になるとさまざまな不整脈が出現し、最後には致死的な不整脈である心室細動が起こり、心停止に至るので、5.5~6.0 mEq/L以下にコントロールする必要がある。

当院における緊急透析を行った高K血症患者の検討の結果を提示する。検討期間は1999年から2012年までで、高カリウム血症にて緊急透析を行った患者、総数61名で男性45名、女性16名、平均年齢70.0±12.4歳である。AKIが16名、CKDが17名、維持透析患者が14名、透析導入時が14名であった。これらの症例で、透析開始直前に心電図がとられた患者での心電図変化を見ると、完全房室ブロック4名、徐脈4名、心停止3名、SSS1名、VT1名、VF1名であった。ペースメーカーを挿入した患者は5名で、全例24時間以内に抜去されている。緊急透析にても救命できなかったのは、AKIの6例のみであった。

透析患者では、血清K値が高いのに心電図変化が出にくい症例がいることは、透析従事者はよく経験するとも思う。その原因は、静止膜電位の式を見ると理

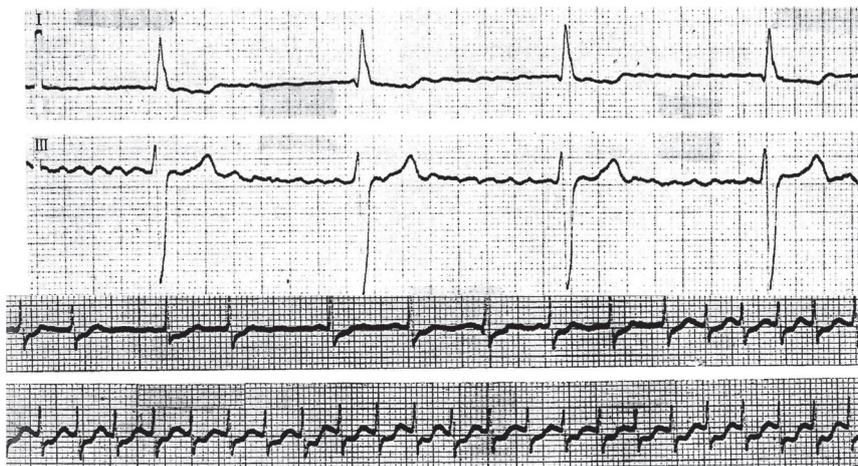


図4 心房細動(上:除脈性 下:速脈性)

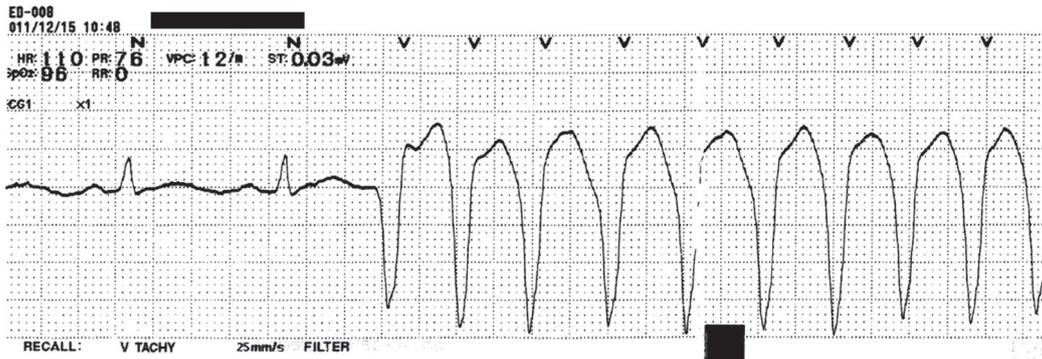


図5 心室細動

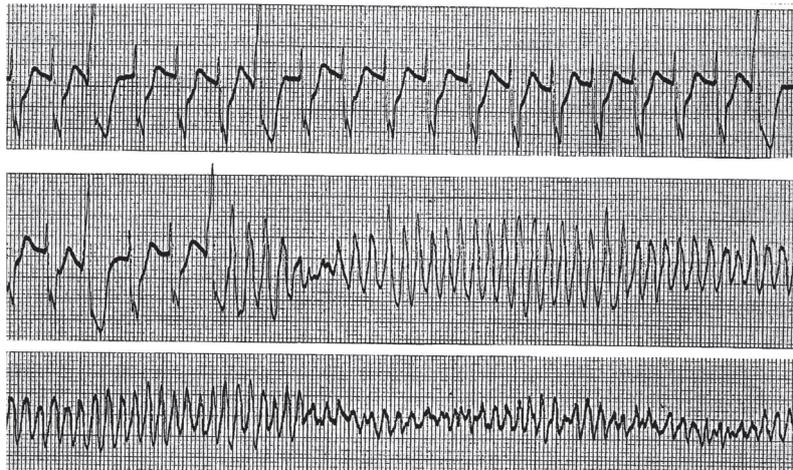


図6 心室頻拍から心室細動へ

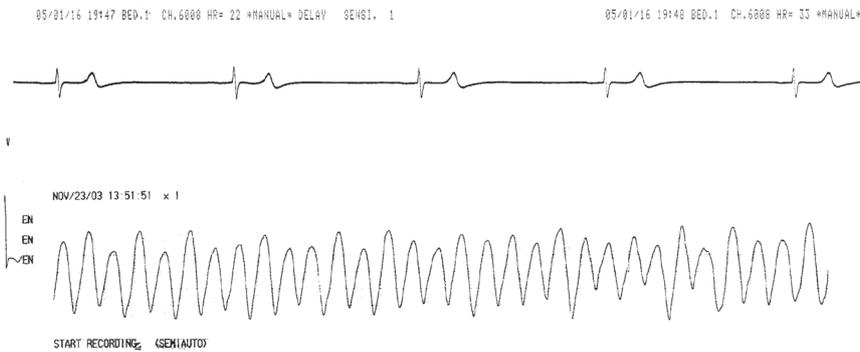


図7 高K血症の心電図

解できる。

細胞膜静止電位

$$= -61 \log \frac{1.5 \times [K^+]_{細胞内} + 0.01 \times [Na^+]_{細胞内}}{1.5 \times [K^+]_{細胞外} + 0.01 \times [Na^+]_{細胞外}}$$

つまり、静止膜電位は、細胞内外のK濃度によって規定されている。したがって、血清K値が上昇した場合でも、細胞内K値が上昇している透析患者と、細胞内から細胞外へKがシフトしている場合では、静止膜

電位は大きく異なることになる。

〈話題提供〉

運動中に著明な高K血症になることをご存知ですか？ 腎機能正常者でも、極度の無酸素運動中には、血清K値は2.0 mEq/L以上上昇するとの報告がある<sup>19)</sup> (図8)。透析患者でも同様で、ergometerで30 watts程度の負荷でも血清K値が上昇する<sup>20)</sup>。透析患者にお

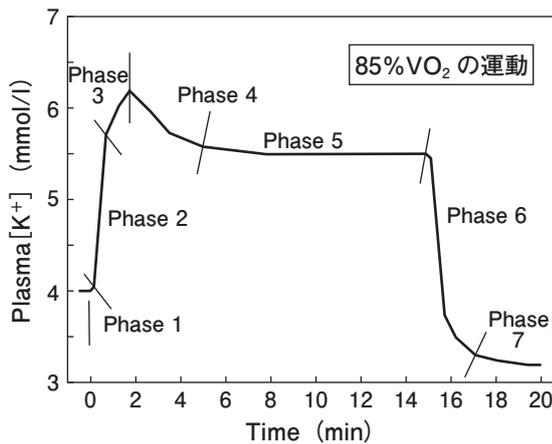


図8 運動中の血清K値

運動中には血清K値は2.0 mEq/L以上上昇する。

いて、無酸素運動が勧められない理由の一つとして、この運動中の高K血症があるのかもしれない。

#### 文 献

- 1) 田部井薫：透析患者の循環器合併症と高血圧，低血圧．最新医学，38(別冊)：98-108，2012.
- 2) Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. : Excerpts from United States Renal Data System 2004 annual data report : atlas of end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis, 45(S1); S1-280, 2005.
- 3) Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, et al. : Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States. Kidney Int, 62; 1799-1805, 2002.
- 4) Rostand SG, Brunzell JD., Cannon RO 3rd, et al. : Cardiovascular complications in renal failure. J Am Soc Nephrol, 2(6); 1053-1062, 1991.
- 5) Joki N, Hase H, Nakamura R, et al. : Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant, 12; 718-723, 1997.
- 6) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. : High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : an angiographic examination. J Am Soc Nephrol, 16(4) ; 843-845, 2005.
- 7) 平方秀樹，新田孝作，友 雅司，他：血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン．透析会誌，44；337-425，2011.
- 8) 草場哲郎，佐々木浩代，櫻田 勉，他：たこつぼ型心筋症の発症にMRSAによる髄膜炎および頸部硬膜外膿瘍の関与が疑われた維持透析患者の1例．日腎会誌，64：371-376，2004.
- 9) 中山敏夫，武田和司，加藤謙吉，他：慢性血液透析患者における血清カリウム値と洞結節機能—三症例を中心に—．臨床体液，10；67-75，1983.
- 10) D'Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE, et al. : Application of the ambulatory 24-hour electrocardiogram in the prediction of cardiac death in dialysis patients. Arch Intern Med, 148(11); 2381-2385, 1988.
- 11) Kimura K, Tabei K, Asano Y, et al. : Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. A study of incidence and contributory factors. Nephron, 53(3); 201-207, 1989.
- 12) Sforzini S, Latini R, Mingardi G, et al. : Ventricular arrhythmias and four-year mortality in haemodialysis patients. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. Lancet, 339; 212-213, 1992.
- 13) Kimura K, Tabei K, Asano Y, et al. : Ventricular tachyarrhythmia treated by parathyroidectomy in a chronically hemodialyzed patient. Nephron, 53(2); 176-177, 1989.
- 14) Nishimura M, Nakanishi T, Yasui A, et al. : Serum calcium increases the incidence of arrhythmias during acetate hemodialysis. Am J Kidney Dis, 19(2); 149-155, 1992.
- 15) Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C, et al. : Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. Am J Cardiol, 92(7); 868-871, 2003.
- 16) Genovesi S, Pogliani D, Faini A, et al. : Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 46; 897-902, 2005.
- 17) Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. : Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. J Am Soc Nephrol, 20(10); 2223-2233, 2009.
- 18) Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. : Atrial fibrillation in hemodialysis patients : clinical features and associations with anticoagulant therapy. Kidney Int, 77(12); 1098-1106, 2010.
- 19) Lindinger M : Potassium regulation during exercise and recovery in humans : implications for skeletal and cardiac muscle. J Mol Cell Cardiol, 27(4); 1011-1022, 1995.
- 20) Clark BA, Shannon C, Brown RS, et al. : Extrarenal potassium homeostasis with maximal exercise in end-stage renal. J Am Soc Nephrol, 7(8); 1223-1227, 1996.

# 透析患者の無症候性脳梗塞と予後

新田孝作

東京女子医科大学第四内科

key words : 無症候性脳梗塞, 血液透析, MRI, 頸動脈エコー, 予後

## 要 旨

透析患者における無症候性脳梗塞 (SCI) の頻度は加齢により増加し, 原疾患による差が明らかではない。血液透析患者の 48.8% に SCI を認め, 心血管系合併症の独立した危険因子であることが報告されている。治療としての抗血小板療法に関しては, 十分なエビデンスが確立されていない。MRI で SCI の有無を確認し, 頸動脈の狭窄やプラークの状態を評価しながら, 体液管理を含めた降圧療法を行い, 抗血小板療法の適応を慎重に判断することが重要である。

## はじめに

日本透析医学会の統計調査によれば, 2009 年度末の透析患者の死亡原因分類では, 脳血管障害による死因 (8.4%) は, 心不全 (23.9%), 感染症 (20.8%), 悪性腫瘍 (9.4%) に次いで第 4 位を占めている<sup>1)</sup>。脳卒中の合併は, 患者の日常生活に制限をきたすだけでなく, 血液透析においては通院治療が困難になるため, 脳血管障害の予防や適切な治療は非常に重要であると考えられる。

脳血管障害は大きく分けると, 症候性の脳卒中と無症候性脳血管障害に分類される。臨床的によく見られる疾患として, 脳卒中では, 脳出血 (brain hemorrhage; BH), 脳梗塞 (cerebral infarction; CI), 一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack; TIA), くも膜下出血 (subarachnoid haemorrhage; SAH), 慢性硬膜下血腫

(chronic subdural hematoma) などがある。無症候性脳血管障害では, 無症候性脳梗塞 (silent cerebral infarction; SCI), 無症候性脳血管閉塞・狭窄, 無症候性微小脳出血 (cerebral microbleeds; CMBs), 大脳白質病変 (white matter hyperintensities; WMHs), および無症候性未破裂動脈瘤などがあげられる。

本稿では, 透析患者の無症候性脳梗塞 (SCI) と予後に関して概説する。

## 1 SCI とは

ラクナ梗塞, 拡大血管周囲腔, 無症候性脳梗塞について, 日本脳ドック学会は以下のように規定している。

ラクナ梗塞は, T2 強調画像やプロトン密度強調画像で, 辺縁が不明瞭で不規則な形をした最上径 3 mm 以上の明瞭な高信号を呈し, T1 強調画像で低信号を呈する。FLAIR 画像では高信号を呈する。プロトン密度強調画像や FLAIR 画像では時に中央部に低信号がみられる。拡大血管周囲腔は, 辺縁明瞭, 整形で均質, 大きさが 3 mm 未満, T2 強調画像で高信号, T1 強調画像で等から低信号, プロトン密度強調画像や FLAIR 画像で等から低信号で辺縁に高信号を伴わず, 穿通動脈や髄質動静脈の走行に沿ってみられる。ただし, 大脳基底核下 3 分の 1 の部位の拡大血管周囲腔では径 3 mm を超えることも少なくない。

SCI は, 画像上梗塞と思われる変化があり, かつ次の条件をみたすものをいう。

- ① その病巣に該当する神経症候 (深部腱反射の左

右差、脳血管性と思われる痴呆などを含む)がない。

- ② 病巣に該当する自覚症状(一過性脳虚血発作も含む)を、過去にも現在にも本人ないし家族が気付いていない。

SCIの多くは脳深部のラクナ梗塞であるが、稀に境界域(分水嶺)脳梗塞もある。

## 2 一般住民におけるSCI

明らかな脳卒中の既往がない65歳以上の高齢者のMRIを追跡した大規模なコホート研究(Cardiovascular Health Study)では、平均4年の追跡で脳卒中発症のリスクを検討し、脳卒中の発症率はSCIで1.87%/年であり、SCIがない群の0.95%/年よりも有意に高頻度であることが報告された<sup>2)</sup>。したがって、SCIは高齢者における脳卒中発症の独立した予知因子であるとされた。

明らかな脳卒中の既往がない高齢者のMRIを追跡したRotterdam Scan Studyでは、SCIを有する例では、SCIを欠く例と比べて脳卒中の発症率が有意に高い(オッズ比2.9)ことが示された<sup>3)</sup>。さらに同研究は、平均4.2年の追跡で症候性脳卒中発症との関係を検討し、脳卒中発症に関する比例ハザード比(他因子補正後)は、SCIを有する群で3.9(95% CI: 2.3~6.8)と高く、SCIを有する例は、脳卒中発症の高リスク群であると結論している。また、Rotterdam Scan Studyは、平均3.6年の追跡で認知障害発症との関係を検討し、認知症発症に関するハザード比は、SCIを有する群で2.26(95% CI: 1.09~4.70)と高く、SCIを有する例は、

認知機能障害発症の高リスク群であることも示した<sup>4)</sup>。

## 3 透析患者におけるSCI

血液透析(hemodialysis; HD)患者に対する脳MRIの検討では、脳血管障害の既往のないHD患者(n=123)の48.8%にSCIを合併し、健常人(n=52)の9.6%と比較すると有意に頻度が高かった<sup>5)</sup>。また、5年間の縦断的研究によって<sup>6)</sup>、SCI合併透析患者では、合併していない患者と比較して、脳血管障害単独のみならず冠動脈疾患などを含めたcardiovascular disease(CVD)の発症頻度自体が有意に高値になっていることが観測された<sup>6)</sup>。これらのことより、透析患者のSCIはCVDイベント発症の危険因子であると考えられた。

我々は、70例のHD患者を対象に、脳MRIと頸動脈エコーによる最大内膜中膜厚(IMT)測定を施行し、25例(35.7%)にSCIを認めた<sup>7)</sup>。平均46.3カ月の観察期間で、15例(21.4%)が死亡し、16例(22.9%)が心血管イベントを起こした。登録時のSCIの存在とIMTの高値は、新規の心血管イベント発症および総死亡の独立した危険因子であった(図1)。よって、動脈硬化の危険因子を有するHD患者においては、脳MRIによるSCIの有無を検索することと頸動脈エコーによるIMTの測定による予後予測が重要であると考えられた。

## 4 SCIの治療

SCIに対する抗血小板療法の脳梗塞予防作用に関する高度のエビデンスはまだないが、SCIでは血小板機

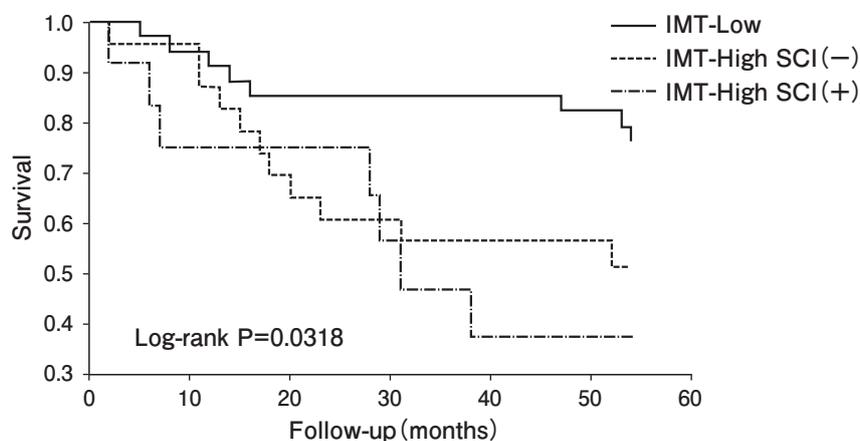


図1 頸動脈内膜中膜厚(IMT)と無症候性脳梗塞(SCI)の有無による透析患者の総死亡率

表1 無症候性脳梗塞

<p>推奨</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 無症候性脳梗塞を有する例は、症候性脳梗塞、および認知機能障害発症の高リスク群であるので、MRI および頸部エコーを含めた経過観察が必要である (グレードB)。</li> <li>2. しかし、無症候性ラクナ梗塞に対する抗血小板療法は慎重に行うべきである (グレードC1)。無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧症であり、高血圧症例には適切かつ十分な降圧治療が必要である (グレードB)。降圧治療は、無症候性脳梗塞の数の増加を抑制する (グレードB)。</li> <li>3. 無症候性ラクナ梗塞を有する患者への説明には十分な注意を払い、いたずらに不安感をつのらせないようにするべきである (グレードC1)。</li> <li>4. 無症候の境界域 (分水嶺) 脳梗塞例では、その心臓側の脳主幹動脈の狭窄・閉塞を十分に検討する必要がある (グレードC1)。</li> </ol> <p>(参考 URL 1 「V. 無症候性脳血管障害」より)</p>
---

表2 透析患者における無症候性脳梗塞 (SCI)

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 無症候性脳梗塞 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 透析患者においては、ラクナ梗塞が存在しても、自覚症状がないのが特徴である。</li> <li>● 糖尿病、コントロール不良な高血圧、脂質異常症などのリスク因子を認める場合は、定期的な頸動脈エコーによる stiffness <math>\beta</math> やプラークの評価が必要である。</li> <li>● IMT が高値を示す場合は、MRI による SCI の有無を検査することが重要である。</li> </ul> </li> <li>2. 血圧コントロール <ul style="list-style-type: none"> <li>● 至適体重の維持が重要であり、過剰な体液貯留をきたさないようにする。</li> <li>● RAS 系阻害薬やカルシウム拮抗薬などにより、透析前血圧を 140/90 mmHg にコントロールすることが望ましい。</li> </ul> </li> <li>3. 抗血小板薬 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血圧管理が良好な状態では、少量 (81 mg/日) のアスピリン投与が有効なことがある。</li> <li>● 心房細動を認める場合は、ワルファリンを考慮する。</li> </ul> </li> </ol>
---

能が対照に比し亢進し、血小板活性化がみられる。しかし、抗血小板薬の投与は、現時点では個々の症例に対する十分な検討後に考慮される必要がある。なぜならば、特にわが国では、脳ドックにおける追跡調査で、SCI からの脳卒中発症例の 21% に高血圧性脳出血がみられたという報告があり、抗血小板薬を投与するさいには十分な血圧コントロールが前提となる<sup>8)</sup>。これは、SCI の最大の危険因子は高血圧症であるからである。本邦の多施設共同研究である PICA study は、Ca 拮抗薬ニルバジピン 4~8 mg/日による降圧治療は、SCI 数の増加を抑制することを示した<sup>9)</sup>。

アスピリン 75~650 mg/日の効果に関して、健常人を含む 52,251 名のメタアナリシスでは、心筋梗塞のみで相対危険度 0.74 (CI: 0.68~0.82) と有意な予防効果を認めたが、脳卒中に関しては有意な効果は認められなかった<sup>10)</sup> (平均追跡 4.6 年で、全体の脳卒中発症は 0.3%/年)。リスク層別解析では、アスピリンは明らかな心血管疾患を有する高リスク群では脳卒中を有意に抑制したが、逆に低リスク群ではむしろ脳卒中を増加させる傾向にあった。したがって、脳卒中発症

予防を目的とするアスピリン投与は、基盤にあるアテローム硬化症などの危険因子を十分勘案したうえで行うべきであり、アスピリンを投与する場合でも 75~81 mg/日が望ましいと結論している。

## おわりに

透析患者における SCI の治療に関するエビデンスは確立していない。表 1 に脳卒中ガイドライン 2009 のステイトメントを示す<sup>11)</sup>。これらを勘案して、透析患者における SCI に関する事項をまとめたのが表 2 である。SCI は無症状でも透析患者の予後を規定する重要な因子であり、大規模な臨床研究の結果が待たれる。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2009 年 12 月 31 日現在)；日本透析医学会，p. 19, 2010.
- 2) Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. : Silent MRI infarcts and the risk of future stroke : the cardiovascular health study. *Neurology*, 57; 1222-1229, 2001.
- 3) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. : Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the

- general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 34; 1126-1129, 2003.
- 4) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. : Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*, 348; 1215-1222, 2003.
- 5) Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, et al. : Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 23; 86-90, 2003.
- 6) Naganuma T, Uchida J, Tsuchida K, et al. : Silent cerebral infarction predicts vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 67; 2434-2439, 2005.
- 7) Sato M, Ogawa T, Sugimoto H, et al. : Relation of carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction to cardiovascular events and all-cause mortality in chronic hemodialysis patients. *Intern Med*, 51; 2111-2117, 2012.
- 8) Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al. : Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*, 28; 1932-1939, 1997.
- 9) Shinohara Y, Tohgi H, Hirai S, et al. : Effect of the Ca antagonist nilvadipine on stroke occurrence or recurrence and extension of asymptomatic cerebral infarction in hypertensive patients with or without history of stroke (PICA Study). I. Design and results at enrollment. *Cerebrovasc Dis*, 24; 202-209, 2007.
- 10) Hart RG, Halperin JL, McBride R, et al. : Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events : meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol*, 57; 326-332, 2000.

#### 参考 URL

- ‡1) 日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン 2009」<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>

# 透析患者の死因の上位を占める感染症の実態

原田孝司 船越 哲

長崎腎病院

key words : 死亡率, 感染症, 肺炎, 敗血症

## 要 旨

透析患者の死亡原因および感染症死の実態について検討した。死亡原因として感染症死は心不全とともに2大死因の一つであり、特に高齢者では肺炎と敗血症がほとんどを占めていた。肺炎は医療・介護関連肺炎のガイドラインが作成されており、耐性菌のリスクが問題になっている。高齢患者は誤嚥性肺炎が多く、嚥下リハビリの重要性が考えられた。敗血症はカテ関連が多いが、高齢者ではASOによる壊疽からの敗血症がみられた。結核症は集団院内感染の報告があり、またHCV感染症は生命予後に関連し、日本のHIV感染症が増加していることより、HIV感染患者透析医療ガイドラインが作成された。

## はじめに

日本の透析患者はますます高齢化しており、多くの合併症を有して終末期を迎えており、その死因としての感染症が重要な位置を占めるようになった。しかしながら、感染症死の詳細な実態は不明である。特に高齢透析患者の感染症死が増加しており、その要因も含めて不明な点が多い。そこで、透析患者の感染症死の実態について調査するとともに今までの報告を検証する。

## 1 日本における人口動態と死因

厚生労働省の日本の人口動態の調査によると、2011年の日本人の平均寿命は女性で85.9歳で世界1位であり、男性は79.4歳で2位であった。世界でも高齢化が進んでいる国である。年間死亡数は125万人であり、死亡率は人口千人あたり9.9人で世界3位であった。

主な死因では1位が癌、2位が心臓病、3位が肺炎であり、肺炎は人口10万人あたり98.9人であった<sup>1)</sup>。今後、高齢者の増加により肺炎による死亡の増加が推測されている。

## 2 透析患者の高齢化

透析患者の高齢化も顕著で、2011年度の日本透析医学会の統計調査によると、透析導入の平均年齢は男

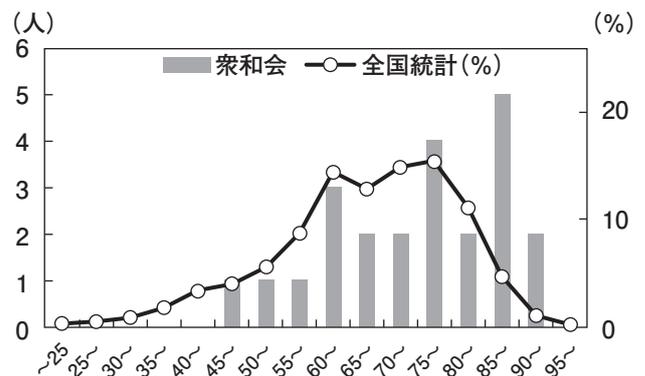


図1 衆和会長崎腎病院・腎クリニックにおける透析導入患者年齢分布 (2012年)

性で66.9歳、女性で69.7歳であり、年齢のピークは75～80歳である<sup>1)</sup>。本院における平均導入年齢は2012年度は75歳であり、年齢のピークは全国統計より高齢であった(図1)。

### 3 透析患者の死亡原因

透析患者の死亡原因に関して、2011年度の日本透析医学会の統計調査によると、導入患者の死亡原因の推移では、2006年から感染症が心不全を抜いて1位になっていたが、2011年では2位となっていた<sup>1)</sup>。

感染症死の内訳に関する詳細は不明であったが、昨年(2010年)の透析医学会で千葉および長崎県のアンケート調査結果を報告した。それによると、2011年度の死亡患者1,266例中に感染症死が328例あり、感染症死亡

率は25.3%であった。感染症死の内訳は肺炎が46.0%、敗血症が41.5%を占めていた。その他は腹膜炎、肝膿瘍・胆のう炎、腸炎、脳炎・髄膜炎、結核症、深在性真菌症などであった(図2)<sup>2)</sup>。

Wakasugiらは、透析患者は一般住民に比し、敗血症では60～74歳で30倍、腹膜炎で25倍、肺炎で4倍の死亡率であり、年齢別にみた感染症死の原因として、高齢になるに従い肺炎死が増加していることを報告している(表1)<sup>3)</sup>。本院での2003～2012年における死亡316例の死亡原因は43.4%が感染症死で、20.5%が心不全、以下呼吸不全:7%、脳血管障害:6.6%、急性心筋梗塞:4.1%、悪性腫瘍:3.8%などであった。高齢透析患者137例の感染症死の頻度では、後期高齢および超高齢で肺炎死が多くなっていた(表2)。

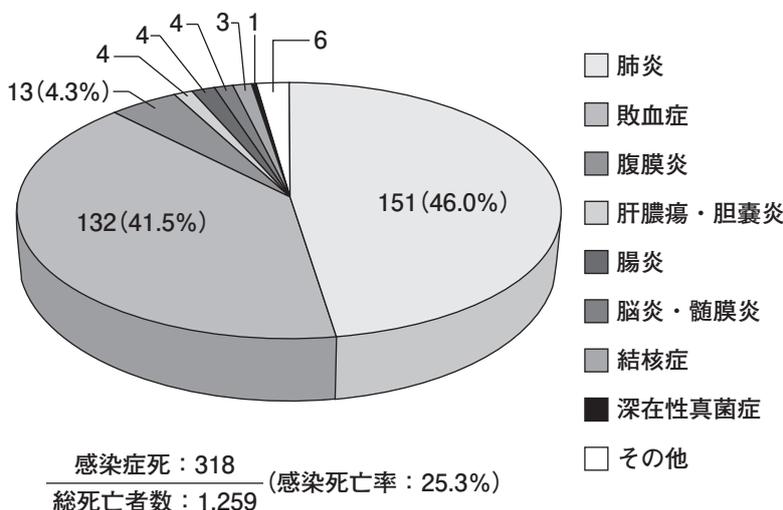


図2 感染症死亡患者の内訳 (2011年, 千葉・長崎県)

表1 透析患者の年齢別にみた死亡原因

Cause of death	All	<30years	Age category. no.(%) <sup>†1</sup>				No information available
			30~44years	45~59years	60~74years	≥75 years	
All infectious diseases <sup>†2</sup>	3,291(100.0)	4(100.0)	29(100.0)	230(100.0)	1,279(100.0)	1,747(100.0)	2
Pneumonia	1,518( 46.1)	2( 50.0)	8( 27.6)	49( 21.3)	505( 39.5)	953( 54.6)	1
Sepsis	1,413( 42.9)	1( 25.0)	19( 65.5)	144( 62.6)	633( 49.5)	616( 35.3)	0
Peritonitis	125( 3.8)	0( 0)	1( 3.5)	16( 7.0)	62( 4.8)	45( 2.6)	1
Tuberculosis	44( 1.3)	0( 0)	0( 0)	1( 0.4)	18( 1.4)	25( 1.4)	0
Acute/fulminant viral hepatitis	15( 0.5)	0( 0)	0( 0)	1( 0.4)	7( 0.5)	7( 0.4)	0
Influenza	12( 0.4)	0( 0)	0( 0)	2( 0.9)	5( 0.4)	12( 0.7)	0
HIV disease	2( 0.1)	0( 0)	0( 0)	0( 0)	1( 0.1)	1( 0.1)	0
Other infectious diseases <sup>†3</sup>	162( 4.9)	1( 25.0)	1( 3.5)	17( 7.4)	48( 3.8)	95( 5.4)	0

†1 The value in parentheses is the percentage of patients with respect to the total number of deaths in each age category

†2 only definite cases were included

†3 for details, refer to the Appendix I.

(文献3より)

表2 高齢者の感染症死の内訳  
長崎腎病院 (n = 137 例, 2003~2012 年)

年 齢	前期高齢	後期高齢	超高齢
肺 炎	14	28	28
敗血症	20	20	19
感染性腸炎	1	1	—
腹膜炎	1	—	1
深在性真菌症	1	—	1
肝膿瘍	1	1	—
合 計	38	50	49

#### 4 死因の原因としての感染症

##### 4-1 肺 炎

透析患者の肺炎による年間死亡率は一般住民に比し4~15倍との報告がある<sup>3,4)</sup>。さらに重症化する傾向がある。外来透析患者では市中肺炎, 入院透析患者では院内肺炎に分類され, それぞれ成人市中肺炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>と成人院内肺炎診療ガイドライン<sup>6)</sup>が作成された。肺炎の重症度によりそれぞれ治療薬が推奨されている。

しかしながら, 長期療養型病床や介護施設に入所した患者が多くなっており, そのような医療環境を考慮した医療・介護関連肺炎 (nursing and healthcare-associated pneumonia; NHCAP) 診療ガイドラインが作成された<sup>7)</sup>。医療・介護関連肺炎の定義は, 長期療養型病床や介護施設に入所している, 90日以内に退院した, 介護を必要とする高齢者, 身体障害者, 通院にて透析などの血管内治療を受けている人となっている (表3)<sup>7)</sup>。NHCAPは高齢者に多い肺炎で, 特に誤嚥性肺炎が多い。このようなNHCAPの原因菌としては, 耐性のリスクがない場合は肺炎球菌, MSSA, グラム陰性, 腸内細菌インフルエンザ菌などが多く, 耐性菌のリスクがある場合にはMRSA, 緑膿菌やアシネトバクターなどを考慮する必要がある (表4)<sup>7)</sup>。特に透析患者の肺炎の起炎菌はMRSA, 肺炎球菌やグラム陰性桿菌が多い<sup>8)</sup>。

CDCの予防接種委員会では, 免疫力が低下した慢性腎不全患者に肺炎球菌ワクチン接種を推奨している<sup>9)</sup>。この肺炎球菌ワクチン接種が, 死亡および入院

表3 NHCAPの定義

1. 長期療養型病床群もしくは医療介護施設に入所している。
2. 90日以内に病院を退院した。
3. 介護を必要とする高齢者, 身体障害者。
4. 通院にて継続的に血管内治療 (透析, 抗菌薬, 化学療法, 免疫抑制薬など) を受けている。

介護の基準: 限られた自分の身の回りのことしかできない, 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす, 以上を目安とする。

1. には精神病床も含む。

(医療・介護関連肺炎ガイドラインより)

表4 医療・介護関連肺炎における耐性菌リスクの有無と考慮すべき細菌

1. 耐性菌リスク<sup>†</sup>がない場合 市中肺炎病原体
  - 肺炎球菌
  - メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA)
  - グラム陰性腸内細菌 (クレブシエラ属, 大腸菌など)
  - インフルエンザ菌
  - 口腔内連鎖球菌
  - 非定型病原体 (とくにクラミドフィラ属)
2. 耐性菌リスク<sup>†</sup>がある場合  
上記の菌種に加え, 下記の菌 (耐性化傾向を有する細菌) を考慮する。
  - 緑膿菌
  - メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
  - アシネトバクター属
  - 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌

<sup>†</sup> 耐性菌リスク因子 (90日内の抗菌薬投与, 経管栄養)

(医療・介護関連肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 2011より)

表5 摂食・嚥下チームとその役割

1. 医師 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 全身状態や栄養状態の管理</li> <li>● 検査・訓練の計画立案</li> <li>● チームアプローチのまとめ役</li> </ul>	4. 歯科 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 歯科医師               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 齦歯や歯周病の治療</li> <li>● 義歯の調整</li> </ul> </li> <li>(2) 歯科衛生士               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 口腔粘膜や残存歯・歯肉のケア・マッサージ</li> <li>● 義歯の適合チェック</li> <li>● 患者・家族、他職種への指導</li> </ul> </li> </ol>
2. 看護スタッフ <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 看護師               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 全身状態や栄養状態のチェック</li> <li>● 経管栄養・点滴の管理, 吸引, 口腔ケア</li> <li>● 食事介助, 摂食訓練</li> <li>● 家族指導, 退院準備</li> </ul> </li> <li>(2) 介護士               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 食事介助</li> </ul> </li> </ol>	5. 管理栄養士, 栄養士 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 嚥下食の提供</li> <li>● 家族指導, 調理実習, 自宅を訪問しての指導</li> <li>● 嚥下造影検査時の模擬食品の作製</li> </ul>
3. リハビリテーションスタッフ <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 言語聴覚士 (speech therapist; ST)               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 口腔・咽喉頭器官の機能改善</li> <li>● 基礎訓練, 摂食訓練</li> <li>● 認知面の評価, 訓練</li> </ul> </li> <li>(2) 理学療法士 (physical therapist; PT)               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 関節可動域や頸部・体幹機能の改善</li> <li>● 呼吸訓練, 肺理学療法</li> </ul> </li> <li>(3) 作業療法士 (occupational therapist; OT)               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 摂食動作の訓練 (上肢機能訓練, 利き手交換)</li> <li>● 自助具の選択, 使用法の指導</li> <li>● 認知面の評価, 訓練</li> </ul> </li> </ol>	6. 放射線科 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 被曝を必要最小限にとどめながら, 嚥下造影検査を行う</li> </ul>
	7. 医療ソーシャルワーカー (medical social worker; MSW) <ul style="list-style-type: none"> <li>● 介護力, 経済的問題などの把握</li> <li>● 社会資源の紹介</li> </ul>

(文献 10 より)

のリスクを減少させている。臨床的に高齢者の肺炎は、発症が緩徐で熱や咳嗽が軽度で意識障害、せん妄、不穏などを呈することがあり、嚥下障害の関与が大きい。厚生労働省厚生科学研究費補助金による長寿科学総合研究事業「嚥下性肺疾患の診断と治療に関する研究班」から嚥下性肺炎の臨床診断基準が出されている。嚥下障害に対する取り組みとして、表5のような摂食・嚥下チームの役割が必要である<sup>10)</sup>。

#### 4-2 敗血症

感染症による死因の2番目に多い敗血症は、その原因としてカテーテル関連感染とASOの壊疽に伴う敗血症が多く、その原因菌はMRSA, MRSEが多くを占めているが、その他腸球菌, MSSAやグラム陰性桿菌がみられる<sup>11)</sup>。カテーテル関連では、カテーテル留置期間が短いにもかかわらず、内頸静脈に比し鼠径静脈からのカテーテルの感染率が高い<sup>12)</sup>。起炎菌のMRSAは腸腰筋膿瘍や化膿性脊椎炎を併発し、MRSA持続感染を起こして発熱および菌血症を繰り返す場合がある。治療としての抗菌薬は、臓器移行性がよい薬剤を使用する必要がある。

高齢者および糖尿病性腎症透析患者では、ASOによ

る四肢の壊疽に感染を併発し、それによる敗血症を併発して死亡する例が多くなっている。ASOの壊疽の進行により切断を余儀なくされた場合に、下肢大切断5年後の生存率は8.2%と非常に悪い<sup>13)</sup>。厚生労働省医政局指導課が2010年に院内感染サーベイランス実施マニュアルを提示している。薬剤耐性菌としてはMRSA, VRE, MDRPなど、耐性遺伝子としては器質拡大型βラクタマーゼやニューデリ・メタロβラクタマーゼなどである<sup>14)</sup>。

#### 4-3 インフルエンザ感染症

透析患者のインフルエンザ感染に関しては、安藤が2009～2010年に流行したインフルエンザA (H1N1)の透析患者における感染の状況を報告している。それによると、新型インフルエンザによる入院患者は17,646名あり、そのうち腎疾患患者は276名であった。死亡例は202例であったが、慢性腎不全が9例(4.48%)あり、そのうち3例(1.52%)が透析患者であった。その後の2010～2011年の透析患者の死亡例は不明であるが、東京都多摩地区の調査では罹患率は減少していた。インフルエンザウイルス肺炎には、非常に予後が悪い原発性インフルエンザウイルス肺炎と、重

篤になることがある二次的細菌性肺炎と細菌同時感染肺炎がある<sup>15)</sup>。インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両方の接種が、透析患者の死亡率を減少させるとの報告がある<sup>16)</sup>。

昨年、新たに新型インフルエンザ N7H9 の感染者および死亡者が中国と台湾で発生している。今のところ人から人への感染は確認されていないが、今後 H1N1 感染のような流行が危惧される。

#### 4-4 結核症

我が国における結核罹患率は、疫学情報センターの報告では、先進国の中でも非常に高い<sup>17)</sup>。新規登録結核患者の年齢分布は 70 歳以上で多くなっており、特に 80 歳以上で多く、90 歳以上が近年増加している<sup>18)</sup>。結核を発症するリスクが高い、あるいは発症して重症化するリスクが高い者をハイリスクグループとしている。その中に人工透析患者が含まれている。結核発症率は高くないが、もし発病すれば若年者や抵抗力が弱い者に結核を感染させる恐れが高い者をデンジャラスグループとし、そこには、医療保健施設職員が含まれている<sup>19)</sup>。

我が国の結核集団発生事故の調査では 2011 年は 60 件近くあり、その 1/4 は医療機関であった (図 3)<sup>18)</sup>。本院でも珪肺患者に胃液検査で Gaffky6 号が判明し、暴露されたと思われる透析患者およびスタッフの胸写では陰影がなかったが、スタッフの中にクオంటイフ

ェロン陽性が 1 名おり、胸部 CT で結核を思わせる陰影があり治療を行った。最近では INH とリファンピシンに耐性の多剤耐性結核で、かつ主要 2 次結核薬 6 剤中 3 剤以上に耐性を示す超多剤耐性結核が問題となっている。また、結核菌に感染後 2~12 週以内に免疫反応により結核菌の分裂が抑制され、結核感染の免疫検査が陽性となるが無症状で非感染性である潜在性結核感染症が注目されている。

#### 4-5 HCV 感染症

透析患者の肝炎ウイルスでは、B 型肝炎ウイルス陽性者は減少し、C 型肝炎ウイルス抗体陽性者も院内感染予防マニュアルの遵守やエリスロポエチン、ヘパリンのシリンジ化で減少してきた。しかしながら、先進国の中ではまだ高率である<sup>20)</sup>。特に高齢になるにしたがい陽性者が増加している<sup>21)</sup>。C 型肝炎の自然経過は慢性肝炎から肝線維化が進行し、血小板低下にしたがい肝硬変に進展し、肝臓を発症する<sup>22)</sup>。肝炎ウイルス陽性透析患者の生命予後は、非感染者に比し C 型肝炎ウイルス抗体陽性者は悪く、B 型肝炎ウイルス陽性者はさらに悪い<sup>23)</sup>。

日本透析医学会より透析患者の C 型肝炎ウイルス治療ガイドラインが作成された<sup>24)</sup>。

#### 4-6 HIV 感染症

厚生労働省エイズ動向委員会によると、日本におい

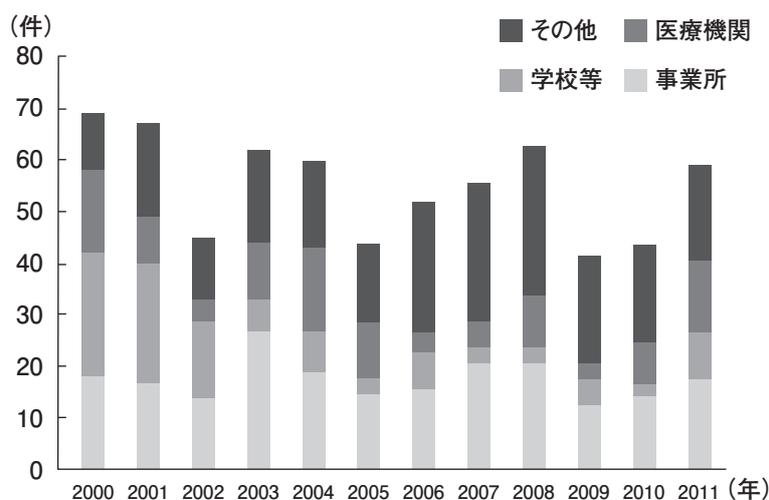


図 3 わが国の結核集団感染事例数の推移

1993 年に全国調査が始まって以来 2000 年まで、わが国の結核集団感染事例数は増加傾向にあったが、その後増減を繰り返し、最近はやや減少傾向にあったが、2011 年はやや増加している。(厚生労働省結核感染症課資料に基づいて作成)

(文献 18 より)

でも HIV 感染者および AIDS 患者は毎年増加している。HIV 感染および AIDS は腎不全の発症要因であり、透析患者の中に HIV 陽性および AIDS 患者が増加していることが予測されている。したがって、日本透析医学会から HIV 感染患者透析医療ガイドラインが作成された<sup>25)</sup>。

## おわりに

日本の透析医療は、透析患者が種々の合併症を有して高齢化しており、なかでも感染症死が増加している。特に誤嚥性肺炎による肺炎、および CV カテーテルや ASO による敗血症の増加が重要である。耐性菌の問題、新型インフルエンザなどの新興感染症、先進国の中で依然として多い結核症や高い HCV 抗体陽性、増加が予測される HIV 感染者など多くの課題があり、その対策が望まれる。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：我が国の慢性透析療法の現況。2011年12月31日現在。日本透析医学会，2012。
- 2) 原田孝司，室谷典義：第57回日本透析医学会ワークショップより「死因上位を占める感染症：実態と対策」。透析会誌，46：167-169，2013。
- 3) Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, et al. : High mortality rate on infectious disease in dialysis patients : A comparison with the general population in Japan. TAD, 16; 226-231, 2012.
- 4) Sarnak MJ, Jaber BL : Pulmonary infectious mortality among patients with End-Stage Renal Disease. Chest, 130; 1883-1887, 2001.
- 5) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人市中肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会，東京，2007。
- 6) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人院内肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会，東京，2008。
- 7) 日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン作成委員会：医療・介護関連肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会，東京，2011。
- 8) 宮崎泰可，河野 茂：透析患者の肺炎診療—医療・介護関連肺炎診療ガイドラインを受けて。透析医会誌，27：86-90，2012。
- 9) Casio FG, Giebink GS, Le CT, et al. : Pneumococcal vaccination in patients with chronic renal disease and renal allograft recipients. Kidney Int, 20; 254-258, 1981.
- 10) 大熊るり：リハビリテーション 5 チームアプローチ。よくわかる嚥下障害；藤島一郎編，永井書店，pp. 249-255，2011。
- 11) 岩淵 仁，中原徳弥，岡本真智子，他：血液透析患者に発症した敗血症についての検討。透析会誌，44：617-622，2011。
- 12) 古久保拓，川口博資，泉和 智，他：血液透析用血管内留置カテーテル関連感染症の発生率および危険因子の調査解析。透析会誌，40：603-608，2007。
- 13) 今井 亮，小野利彦，岩元則行：整形外科領域の感染症。日透医誌，27：478-483，2012。
- 14) 厚生労働省医政局指導課：院内感染対策サーベイラス実施マニュアル，2012。
- 15) 安藤亮一，要 伸也，吉田雅治，他：東京都多摩地区の透析施設における新型インフルエンザ A (H1N1) の発生状況およびワクチン接種状況に関する検討。透析会誌，43：891-897，2010。
- 16) Girbertson DT, Guo H, Ameson TJ, et al. : The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant, 26; 2936-2939, 2011.
- 17) 結核予防会結核研究所，疫学情報センター：結核の統計，2011。
- 18) 四元秀敦，山岸文雄，永井英明：医療者のための結核の知識，医学書院，2013。
- 19) 日本結核病学会編：結核診療ガイドライン，2012。
- 20) 日本透析医学会統計調査委員会：我が国の慢性透析療法の現況。2007年12月31日現在，日本透析医学会，2008。
- 21) Iwasa Y, Otubo S, Sato K, et al. : Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan. Clin Exp Neph, 12; 53-57, 2008.
- 22) 日本肝臓学会編：慢性肝炎の治療ガイド2008；文光堂，東京，2008。
- 23) Mathurin P, Mouquest C, Poynard T, et al. : Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. Hepatology, 29; 257-263, 1999.
- 24) 日本透析医学会：透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン，2011。
- 25) 日本透析医学会：HIV 感染患者透析医療ガイドライン，2010。

## 参考 URL

- ‡1) 総務省統計局人口推計「平成23年10月1日現在推計人口」<http://www.stat.go.jp/data/nihon/02htm>

# 透析患者と運動療法

—腎臓リハビリテーションの考え方—

上月正博

東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻内部障害学分野

key words : 慢性腎臓病, 運動療法, 腎臓リハビリテーション, 腎保護作用, 日本腎臓リハビリテーション学会

## 要 旨

腎臓リハビリテーション (以下, 腎臓リハ) は, 腎疾患や透析医療に基づく身体的・精神的影響を軽減させ, 症状を調整し, 生命予後を改善し, 心理社会的ならびに職業的な状況を改善することを目的として, 運動療法, 食事療法と水分管理, 薬物療法, 教育, 精神・心理的サポートなどを行う, 長期にわたる包括的なプログラムによるリハである。本稿では, 運動療法を中核とする腎臓リハの実際と効果を述べる。「日本腎臓リハビリテーション学会」も設立され, 腎臓リハの普及と発展に貢献することを期待したい。

## はじめに

わが国の慢性透析患者数は 30 万人を突破し, 国民 400 人に 1 人の割合にまで高まった<sup>1)</sup>。わが国の透析医療の水準は世界一であり, 急激な糖尿病性腎症患者の増加にもかかわらず, 2010 年導入患者の 1 年生存率は 87.7% と以前に比べて明らかな改善がみられる。また, 5 年生存率は 60.3%, 10 年生存率は 36.2% であり, 最長 43 年以上の生存例など長期延命にも成功している<sup>2)</sup>。

一方, 超高齢社会を反映して, 透析患者も年々高齢化している。2011 年末の透析人口全体の平均年齢は 66.5 歳, 2011 年新規導入透析患者の平均年齢は 67.8 歳である。透析導入患者を年齢層でみると, 男女とも 75~79 歳が最も多い<sup>3)</sup>。本稿では, 透析患者を

はじめとする CKD 患者における腎臓リハビリテーション (以下, 腎臓リハ) について概説する<sup>1)</sup>。

## 1 腎臓リハとは

腎臓リハは, 腎疾患や透析医療に基づく身体的・精神的影響を軽減させ, 症状を調整し, 生命予後を改善し, 心理社会的ならびに職業的な状況を改善することを目的として, 運動療法, 食事療法と水分管理, 薬物療法, 教育, 精神・心理的サポートなどを行う, 長期にわたる包括的なプログラムである<sup>1,2)</sup>。言い換えれば, 腎臓リハは腎臓障害者に対して行う新たな内部障害リハであり, 運動療法, 薬物療法, 栄養療法, 教育, 精神的ケアなどを要素とする包括的リハの一つである<sup>3)</sup>。

## 2 透析患者の日常生活活動と運動耐容能

透析患者では, 腎性貧血, MIA 症候群, 骨格筋減少・筋力低下, 骨格筋機能異常, 運動耐容能低下, 易疲労, 活動量減少, 生活の質 (QOL) 低下などが認められる。さらに, 透析合併症や超高齢化に伴う併存疾患や透析合併症による重複障害により安静を保つことで, 運動耐容能はさらに低下し, 廃用症候群に陥ってしまう。

実際, 透析患者の運動耐容能は心不全患者や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者のものと同レベルまで低下している<sup>4)</sup>。一方, 透析患者の日常生活活動 (ADL) に関しての調査によると, 300 m 歩行に介助を要する

割合は4.9%，入浴で3.2%，着替いで1.8%，排便で1.1%と、脳卒中患者の場合などに比較して介助を要する割合は少ない<sup>5)</sup>。透析患者で運動耐容能の低下があるにもかかわらずADLが比較的保たれている要因として、決して楽に動作を遂行しているわけではなく、ADL動作を不完全・不十分ながらも創意工夫して各々の方法で代償させ、なんとか自立させているためと考えられる。この現象は、心不全やCOPDなど内臓障害患者に共通にみられるものである。

### 3 透析患者に対する腎臓リハ

運動耐容能は健常者や各種疾患患者の生命予後と密接に関係している。これは透析患者でも例外ではない。すなわち、運動耐容能の低い透析患者や運動をしない透析患者では生命予後が悪く<sup>6)</sup>、透析患者が運動を行わないことは低栄養や左室肥大と同程度に生命予後にマイナスに影響することが指摘されている<sup>6)</sup>。

一方、腎臓リハの中核である運動療法は、透析患者に対して運動耐容能改善、MIA症候群改善、蛋白質異化抑制、QOL改善などをもたらすことが明らかにされている(表1)<sup>1)</sup>。透析患者の心血管疾患に対するK/DOQI臨床ガイドライン2005年版には、「医療関係者は透析患者の運動機能評価と運動の奨励を積極的

表1 腎不全透析患者における運動療法の効果

1. 最大酸素摂取量の増加
2. 左心室収縮能の亢進(安静時・運動時)
3. 心臓副交感神経系の活性化
4. 心臓交感神経過緊張の改善
5. MIA(低栄養・炎症・動脈硬化複合)症候群の改善
6. 貧血の改善
7. 睡眠の質の改善
8. 不安・うつ・QOLの改善
9. ADLの改善
10. 前腕静脈サイズの増加(特に等張性運動による)
11. 透析効率の改善
12. 死亡率の低下

(文献1より引用)

表2 透析患者の心血管疾患に対するK/DOQI臨床ガイドライン

- |           |   |
|-----------|---|
| 14.1      | 全ての透析患者には、禁煙のカウンセリングおよび奨励を定期的の実施すべきである(A)。喫煙専門家への紹介が推奨される(C)。   |
| 14.1.a    | 運動能力が乏しい抑うつ状態にある患者では、禁煙を奨励する場合に特に注意を要する(C)。   |
| 14.2      | 全ての透析患者には、腎臓病・透析部門のスタッフが定期的にかウンセリングを実施して、その運動レベルを引き上げるように奨励すべきである(B)。   |
| 14.2.a    | 透析患者の運動にとくに問題となる点を特定し、患者を適当な部門(理学療法や心臓リハビリテーション部門)に紹介して、患者が運動処方を守れるようにする必要がある。このような問題点には、整形外科的/筋骨格系の可動制限、心血管系さらには動機づけの問題がある(C)。 |
| 14.3      | 運動機能の測定:  |
| 14.3.a    | 運動機能の評価および運動プログラムの再評価を少なくとも6カ月ごとに実施すべきである(C)。   |
| 14.3.b    | 運動機能は運動能力検査や質問紙検査(SF-36など)で測定することができる(C)。   |
| 14.3.c    | 運動の実行を妨げる可能性がある条件を各患者で評価する(C)。  |
| 14.4      | 運動に関する勧告:   |
| 14.4.a    | 多くの透析患者は体力が非常に低下しているため、推奨された運動レベルを受け入れられるように体力と持久力を高めるには、理学療法部門への紹介が必要ことがある。  |
| 14.4.a.i  | 心臓リハビリテーションに適格な患者は、その専門家に紹介する必要がある(C)。  |
| 14.4.a.ii | 運動の目標として、毎日でなくとも週の大部分で、強度が中程度の心血管運動を1日30分間実施すべきである。現在、運動を積極的にしていない患者では、非常に低レベルで短い運動から始め、徐々にこの勧告レベルまで引き上げる必要がある(C)。              |
| 14.4.b    | フォローアップ:  |
| 14.4.b.i  | 患者の運動機能の評価および運動の奨励は、通常の患者ケアプランの一部とすべきである。定期的な再検討では、運動レベルおよび運動機能の変化の評価を含めなければならない(C)。  |
| 14.5      | 透析患者の抑うつ、不安および攻撃性敵意を発見して治療すべきである(B)。  |
| 14.5.a    | 透析ソーシャルワーカーが、透析開始時と以後は少なくとも年に2回、全ての透析患者に面接を実施し、抑うつ、不安および攻撃性敵意の存在にとくに注意して、患者の精神状態を評価する必要がある(C)。                                  |
| 14.5.b    | 透析患者に抑うつ、不安および攻撃性敵意が存在する場合には、そのような精神状態を治療しなければならない(C)。  |

A: 行うよう強く勧められる

B: 行うよう勧められる

C: 行うよう勧められるだけの根拠が明確でない

D: 行わないよう勧められる

(文献7から抜粋)

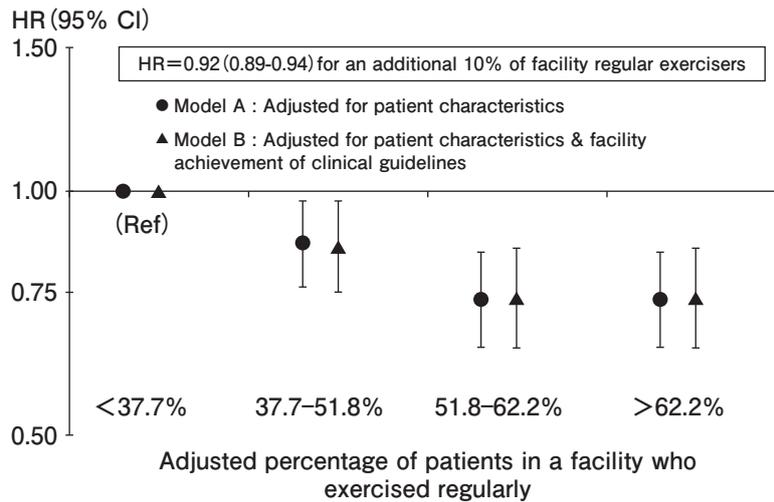


図1 1施設当たりの定期運動習慣透析患者の割合と患者死亡率の関係

HR: ハザード比, 横軸: 1施設当たりの週1回以上の定期運動習慣透析患者の割合(補正後). ●: 患者の特性で補正, ▲: 患者の特性と臨床ガイドラインの施設での達成率で補正.(文献10より引用)

に行う必要がある」と明記してある(表2)<sup>7)</sup>. すなわち, 腎臓リハ, なかでも運動療法の必要性に関しては, 従来のリハ医学や腎臓病・透析医学の教科書にはほとんど触れられることがなかったが, 今後は重要視されていくものと期待される.

透析患者に対する運動療法の標準的なメニューは, 非透析日に週3~4回, 1回に30~60分の歩行やエルゴメータなどの中強度(最大の60%未満)有酸素運動が中心となる. 低強度の筋力増強訓練を加える場合もある. 通常は運動施設か自宅で行う. また, 運動前後のストレッチング, 関節可動域維持訓練, 筋力増強訓練を追加することが望ましい<sup>1,4,8,9)</sup>.

DOPPS 研究では,

- ① 定期的な運動習慣のある透析患者は, 非運動患者に比較して明らかに生命予後が良いこと
- ② 週当たりの運動回数が多いほど生命予後が良いこと
- ③ 定期的な運動習慣をもつ透析患者の割合が多い施設ほど, 施設当たりの患者死亡率が低いことが明らかにされている(図1)<sup>10)</sup>.

最近, 透析の最中に下肢エルゴメータなどの運動療法を行う施設も増加してきた. 透析中に運動療法を行う場合は, 低血圧反応を避けるために, その運動は治療の前半中に試みられるべきである<sup>9)</sup>. 透析中に運動を行うと, 蛋白同化が促進され, またリンなどの老廃物の透析除去効率が高まり, 1回の透析時間を4時間から5時間にしたのと同程度の効果があるとされ

る<sup>11)</sup>. また, 週3回の透析のさいに運動療法を行ってしまうことで, 透析以外の時間帯に改めて長い運動時間を設定しなくてよい. 退屈な透析時間をどう過ごすか悩んでいる透析患者にとっては, 非常な朗報であるといえよう<sup>3)</sup>.

#### 4 保存期CKD患者に対する腎臓リハ

最近では, 透析には至らないCKD患者においても, 適度な運動が腎機能には悪影響を及ぼさずに, むしろ運動耐容能やQOLの向上, 糖・脂質代謝の改善などのメリットをもたらす可能性があるという報告があり, 活動を過度に制限すべきではないことが示唆されている.

日本腎臓学会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」では, 「CKD患者における運動は, 尿蛋白や腎機能障害を悪化させるという懸念から推奨してきた運動制限に臨床的な根拠はなく, CKD患者においても, 身体活動の低下は心血管疾患による死亡のリスクであり, 運動疲労を起こさない程度の運動(5 METs前後)が安定したCKDを悪化させるという根拠はなく, 合併症などの身体状況が許す限り, 定期的施行が推奨される」とされている<sup>12)</sup>. 一方, 米国スポーツ医学会(American College of Sports Medicine; ACSM)の慢性腎疾患患者のための運動勧告では, CKD患者の運動処方の方針としては, 一般向けの勧告をもとに, 初期の運動強度を軽度強度(酸素摂取予備能の40%未満)から中等度強度(酸素摂取予備

能の40~60%)とし、そして患者の運動耐容能に基づいて時間をかけて徐々に進行させていくように修正すべきであるというものとされている<sup>9)</sup>。また、安定したCKD患者であれば、レジスタンス運動は健康のために重要であるとされている<sup>9)</sup>。

## 5 包括的腎臓リハの重要性

運動障害を有するCKD患者では、栄養治療として工夫された食事を摂取しても、摂取した蛋白質やアミノ酸は筋蛋白の合成には利用されにくい。筋蛋白合成の最大の刺激因子は運動であり、これがなければ筋蛋白としてではなく体脂肪として蓄積され、窒素は尿素に分解されてしまう。筋肉量や運動耐容能の低い患者ほど生命予後が不良であるが、CKD患者に栄養治療を行うさいには、適切な運動量を確保することがきわめて重要である<sup>12)</sup>。

運動療法はさまざまな好ましい身体効果をもたらすことはすでに述べたとおりである。しかし、水分、塩分、蛋白質制限などの栄養療法(食事療法)、降圧薬などの薬物療法、生活指導、精神的ケアなどの要素も重要である。このことは、同じ内部障害に分類される心臓機能障害や呼吸器機能障害のリハでも同様である。すなわち運動療法は、きちんとした薬物療法・食事療法・患者教育(自己管理や病状悪化の予防と治療に関する教育)・精神的ケアなどをセットにしたメニューとして行われることでその威力が倍増するわけである<sup>12)</sup>。

今後はリハの効果をさらに上げるためのメニュー作成が重要である。メニュー作成にさいしては、患者の生活習慣の行動変容を促す、すなわちアドヒアランスを高めるように、患者の自己管理能力に合わせて作成される必要がある。すなわち、メニューは、患者の状態や環境などを考慮した無理のない現実的なものでなければならない。

## おわりに

医療者・患者双方の腎臓リハの必要性や有効性に対する理解は十分ではない。また、科学的かつ合理的なリハメニューの開発などの研究も必要である。これまでの医療は平均余命の延長、言い換えれば“adding years to life”(生命予後の改善)を主目的に発展してきた。また、障害をもたらす疾患にかからないように

注意することで無障害健康余命の延長も目指してきた。一方、リハ医療は、障害をもたらす疾患で生じた機能障害、能力低下、社会的不利のそれぞれに対する評価と介入を通じて、可能な限り障害を克服したり軽減したりすること、言い換えれば“adding life to years”(生活機能予後やQOLの改善)を主目的に発展してきた。しかし、腎臓リハに取り組むことにより透析患者をはじめとする腎臓機能障害者の“adding years to life and life to years”を達成できるわけである<sup>2,13)</sup>。2011年に腎臓リハの一層の普及・発展を目的として、職種を超えた学術団体である「日本腎臓リハビリテーション学会」が設立された<sup>2,14), 13)</sup>。今後の腎臓リハの普及・発展が大いに期待される。

## 文 献

- 1) 上月正博：腎臓リハビリテーション。JJRM, 2013(印刷中)。
- 2) 上月正博編著：腎臓リハビリテーション：医歯薬出版, 2012。
- 3) 上月正博：腎臓リハビリテーション—現況と将来展望—。リハ医学, 43; 105-109, 2006。
- 4) Painter P: Physical functioning in end-stage renal disease patients: Update 2005. Hemodial Int, 9; 218-235, 2005。
- 5) 全国腎臓病協議会：2001年度血液透析患者実態調査報告書：2002。
- 6) O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, et al.: Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. Am J Kidney Dis, 41(2); 447-454, 2003。
- 7) NKF-K/DOQI: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. Am J Kidney Dis, 45(Suppl 3); S1-S128, 2005。(塚本雄介訳「K/DOQI透析患者における心血管病CVDガイドライン」<http://www.jinzou.net/>)
- 8) 上月正博：透析患者の栄養治療としてのリハビリテーション・運動療法。栄養, 25; 361-366, 2008。
- 9) ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription (eight Edition)。
- 10) Tentori F, Elder SJ, Thumma J, et al.: Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. Nephrol Dial Transplant, 25; 3050-3062, 2010。
- 11) Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, et al.: Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 43(1); 85-89, 2004。
- 12) 上月正博：透析患者の栄養治療としてのリハビリテーション・運動療法。栄養, 25; 361-366, 2008。
- 13) Kohzuki M, Sakata Y, Kawamura T, et al.: A paradigm shift

in rehabilitation Medicine : From “adding life to years” to “adding life to years and years to life”. Asian Journal of Human Services, 2; 1-7, 2012.

- 14) Kohzuki M : Renal rehabilitation : present and future perspectives. Hemodialysis (ed. Suzuki H); Intech, pp. 743-751, 2013.

#### 参考 URL

- ‡1) 社団法人日本透析医学会「図説 わが国の慢性透析療法の現況」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2013/1/14)
- ‡2) 「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン (日本腎臓学会編)」[http://www.jsn.or.jp/ckd/ckd2009\\_764.php](http://www.jsn.or.jp/ckd/ckd2009_764.php)
- ‡3) 「日本腎臓リハビリテーション学会」<http://jsrr.jimdo.com/>

# 透析患者における悪性腫瘍に対する治療戦略

明星智洋

江戸川病院腫瘍血液内科

key words : 悪性腫瘍, 化学療法, 分子標的薬, がん薬物療法専門医, 骨髄抑制

## 要 旨

悪性腫瘍の罹患率は増加の一途を辿っており、わが国の死因の第1位である。透析患者においても、悪性腫瘍の合併は決して稀なことではない。外科的手術、放射線治療ができる場合はよいが、血液悪性腫瘍や、再発・進行の固形がんの場合には、化学療法の適応となる。透析患者の場合は使用できる抗がん剤に制限があり、使用できてもその調整が非常に困難である。一方、最近の医療の進歩によって、標的器官のみ狙い撃ちできる分子標的薬や抗体医薬が開発され、臨床応用されている。

## はじめに

わが国の死因の第1位は悪性腫瘍である。そして、その発生数、死亡数ともに増加の一途を辿っている。一方で新規透析導入患者数は、この数年減少傾向にある。しかし、それでも全透析患者数は増加傾向にあり、約30万人が維持透析をうけている。特に、透析患者は、細胞性免疫が低下していることが原因で、悪性腫瘍を合併しやすいことが報告されている<sup>1)</sup>。

我々臨床医が直面する問題の一つとして、慢性腎不全患者に悪性腫瘍を合併した場合、どういった治療戦略をとればよいのだろうかということがある。

## 1 外科的治療と放射線治療

悪性腫瘍の治療戦略として、大きく外科的治療、放

射線療法、化学療法がある。

外科的治療、つまり手術は主に胃がん、大腸がん、乳がん、肺がんなど、固形がんの比較的早期診断時に選択される。一部の姑息的治療を除いて、根治目的で治療を選択されることが多い。転移があり、進行度が高い症例は手術以外の治療選択となる。また上咽頭など機能的、解剖学的にメスを入れることが難しい部位も外科的治療の適応とならない。外科的手術はその種類によるが、全身麻酔に伴う薬剤調整が難航する可能性があるが、手術自体にはそれほど影響はないと思われる。

放射線療法は局所療法であり、透析患者でも比較的安全に受けられる。化学療法に関しては、経口薬であれ、点滴薬であれ、全身療法となるため、腎不全患者に対する投薬には慎重になる必要がある。

## 2 化学療法

近年、抗がん剤の開発は日進月歩で進化しており、悪性腫瘍に対する効果も大きく期待できるようになった。また従来型の化学療法だけでなく、抗体医薬や分子標的薬なども数多く開発され、悪性腫瘍患者の福音となっている。

なかでも血液疾患に対する化学療法は、きちんと治療すれば治癒する可能性もあるため、腎不全患者であってもなるべく dose intensity を下げずに治療することが望ましい。しかし、薬剤によっては、透析患者には投与できないものもあり、投与できても多くの薬剤

表1 抗がん剤の副作用

● 吐き気, 嘔吐
● 脱毛
● 口内炎
● 下痢
● 末梢神経障害 (しびれ)
● 倦怠感
● 血球減少

は減量が必要となる。

### 3 従来の抗がん剤

1940年代に nitrogen mustards が使用されたのが抗がん剤の歴史の始まりで、その後、メトトレキサート、ビンクリスチンなどが開発されてきた。現在までに数多くの抗がん剤が開発され、機序もそれぞれ異なるため、副作用や投与方法も多種多様である。

しかし、多くの抗がん剤に共通することとして、決してがん細胞だけを攻撃するのではなく、その他の正常な細胞、臓器にもダメージがかかってしまう点あげられる。そのため、多くの抗がん剤で、嘔気、嘔吐、便秘、下痢、口内炎、脱毛、末梢神経障害、骨髄抑制などの副作用がおこる (表1)。がんの種類によっては、複数の抗がん剤を組み合わせ投薬することもあり、副作用の頻度は増え、程度も重篤となりやすい。

### 4 分子標的薬

従来の「がん細胞も正常細胞も攻撃するような抗がん剤治療」から「がん細胞にだけターゲットを絞った治療」として抗体医薬や分子標的薬が登場した (表2)。たとえば、悪性リンパ腫の治療薬であるリツキシマブは、Bリンパ球の表面に発現するCD20に対するモノクローナル抗体であり、同部位に結合し、リンパ腫細胞を攻撃する。乳がんの治療薬であるトラスツズマブ

は、がん細胞に発現するHER2蛋白に特異的に結合し、がん細胞の増殖を阻止する。大腸がん、肺がん、乳がんの治療薬であるペバシズマブは、血管新生阻害薬であり、がん細胞に栄養を供給する血管の新生を阻害し、いわゆる兵糧攻めで抗腫瘍効果を発揮する。その他にも多くの抗体医薬、分子標的薬が開発され、臨床現場で使用されている。

これらの薬剤は、がん細胞のみをターゲットにしており、正常細胞への影響は従来の抗がん剤に比較して少ないため、副作用が最小限にとどまる。そのため、実臨床では、従来の抗がん剤と併用することが多く、その結果、治療効果の向上につながっている。ただし、前述のリツキシマブは、CD20が発現している悪性リンパ腫でないと無効であるし、トラスツズマブはHER2が過剰発現していなければ、やはり無効である。言い換えれば、同じ癌腫でも患者ごとに使用できる薬剤が異なってくるということである。それぞれの患者にとって最も効果的な治療を行うことができる、いわばパーソナライズドセラピーが可能となった。また従来の抗がん剤では起きなかったような皮膚障害、間質性肺炎などの副作用を合併することがあり、その使用には十分な注意を払い、管理体制が行き届いた施設で、化学療法に精通した医師が行うことが望ましい。

### 5 がん薬物療法専門医

固形がんの化学療法は、今までは主に外科医が行っていた。しかし、様々な分子標的薬が登場し、従来の化学療法と併用されるようになった現在、その治療法は多岐にわたるようになってきた。前述のように、そのがん細胞の特性によって使用できる薬剤も異なるパーソナライズドセラピーを行うことができ、適切な有害事象管理ができる専門家の育成が必要となった。

表2 代表的な分子標的薬

一般名	標的	適応	副作用
リツキシマブ	CD 20	悪性リンパ腫	アレルギー
トラスツズマブ	HER 2	乳がん, 胃がん	心毒性
ペバシズマブ	VEGF	大腸がん, 肺がん, 乳がん	血栓, 高血圧
セツキシマブ	EGFR	大腸がん, 頭頸部がん	皮疹
イマチニブ	Bcr-Abl	慢性骨髄性白血病	浮腫
ゲフィチニブ	EGFR	肺がん	間質性肺炎
ボルテゾミブ	プロテアソーム	多発性骨髄腫	間質性肺炎, ざ瘡
ソラフェニブ	VEGF, PDGF 他	腎細胞がん, 肝細胞がん	手足症候群
スニチニブ	VEGF, PDGF 他	腎細胞がん	手足症候群, 肝障害

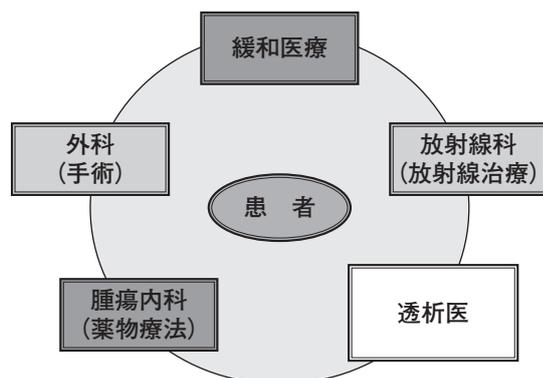


図1 透析患者の理想的がん医療

そこで日本臨床腫瘍学会は、抗がん剤治療のスペシャリストとして、がん薬物療法専門医制度を制定した。認定研修施設で研修し、5年以上がん診療に携わっていることが条件で、各領域のがん腫を横断的に診療できることが求められている。呼吸器、消化器、乳腺、血液悪性腫瘍を必須領域とし、肉腫や原発不明がんにいたるまで幅広い経験と知識が必要とされる。2006年に第1回認定が行われ、現在まで867名が専門医として認定されている<sup>※1)</sup>。透析患者の化学療法は、透析医とがん薬物療法専門医が連携をとりながら施行することが望ましい。

理想的がん医療は、患者を中心とし、透析医、外科医、放射線治療医、腫瘍内科医、緩和ケア医とが連携をとり、最適なチーム医療を行っていくことである(図1)。

## 6 抗がん剤の腎毒性

実際の現場では、抗がん剤の減量の具体的な記載がないことが多いのも現状である。抗がん剤は腎毒性があるものや腎排泄のものも多く存在し、そのような薬剤を通常量で投与すると重篤な副作用が発現する可能性が高い(表3)。そのため、抗がん剤投与時には少量から投与し、有害事象を確認しながら徐々に増量していく必要がある。なかには腎障害時にも用量調整の不要な抗がん剤もあるため、そのがん腫に合わせて化学療法を選択していく(表4)<sup>2)</sup>。

パラプラチンのような薬剤では、血中濃度-時間曲線下面積(area under the blood concentration-time curve; AUC)を用いて、腎障害時の容量設定が明確になっているものもある<sup>3)</sup>。またメトトレキサートのように薬剤の血中濃度をモニタリングできるものもある。その

表3 腎障害のある患者に禁忌の抗がん剤

●イダマイシン	●トレチノイン
●イホスファミド	●フルダラビン
●カペシタビン	●メトトレキサート
●シスプラチン	●プレオマイシン
●TS1	

表4 腎障害時に減量の必要性が低い抗がん剤

●ダウノルビシン	●ビノレルビン
●エピルビシン	●ゲムシタビン
●ドセタキセル	●フルオロウラシル
●パクリタキセル	●メルカプトプリン
●ピンクリスチン	●イリノテカン
●ピンプラスチン	●イマチニブ
●ビンデシン	●トラスツズマブ

結果、血中濃度が高値であれば、ロイコボリンによるレスキューを行って有害事象を軽減することもできる<sup>4)</sup>。

当院では、透析患者に進行期大腸がんを合併した2例に対して、標準療法であるFOLFOX療法を施行した。そのさいにプラチナ製剤であるオキサリプラチンの血中濃度をモニタリングしながら、徐々に薬剤を増量する手法をとった。結果、重篤な有害事象を合併することなく、治療継続可能であった。オキサリプラチンを投与後、血中濃度は上昇し、その後、透析によっていったん除去されるが、約2日後に蛋白と結合していたオキサリプラチンが遊離し、血中濃度が再上昇する2峰性となることが判明した。

腎不全に使える数少ない抗がん剤を適切に投与できるか否かは、臨床医の手腕の見せ所かもしれない。

## 7 検査データの注意点

腎不全患者では、腫瘍マーカーのモニタリングに注意しなければならないものも存在する。腺がんの腫瘍マーカーであるCEAやCA19-9は健常人よりもやや高くなることが報告されており<sup>5)</sup>、カットオフ値に注意をする必要がある。

また真菌感染症の重要なマーカーであるβDグルカンも、腎不全患者では高値になることが知られており<sup>6)</sup>、モニタリングには注意を要する。そのほか、アルブミン製剤やグロブリン製剤、健康食品のアガリクス、抗がん剤のレンチナンでもβDグルカンが上昇することが知られている。そのためβDグルカンが上昇

していてもすぐに真菌感染症と決めつけず、各種培養検査、CT検査などを施行し、総合的に判断する必要がある。

## 8 ハイドレーション

抗がん剤の種類によっては、投与された抗がん剤を血中からクリアランスするために1日1~3L程度の十分な補液、飲水を行い、十分な尿量を確保するいわゆるハイドレーションが必要となるものがあるが、透析患者では尿量確保が難しい。そのため、ハイドレーションが必要な薬剤は選択しづらいが、それ以外に選択肢がない場合は、透析のタイミングを工夫する必要がある。

## 9 骨髄抑制

抗がん剤の代表的な副作用として骨髄抑制がある。具体的には赤血球減少、血小板減少、白血球減少である。

腎不全患者では、エリスロポエチンの低下により元々貧血傾向であるため、骨髄抑制によりさらに貧血が進行するリスクがある。その場合はエリスロポエチン製剤を投与しつつ、適宜赤血球輸血を行っていく。重度の血小板減少では、透析時の穿刺部の出血、体外循環による抗凝固薬使用による出血のリスクも高くなる。出血傾向がない場合は血小板数が1万未満とならないように、出血傾向がある場合は3万未満とならないように輸血のプランニングをする必要がある<sup>7)</sup>。白血球減少、好中球減少もしばしば合併する有害事象である。好中球が500未満の場合は重篤な感染症を併発するリスクが高くなるため、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF) の投与、次回からの抗がん剤投与量の減量などを検討する<sup>8)</sup>。

また透析室でも可能なら個室管理にするなど工夫が必要である。それでも感染症を合併した場合は、抗菌薬の投与を行う。その場合は、投与する抗菌薬の投与量、投与方法にも細心の注意が必要となる。

## 10 抗菌薬

バンコマイシンなど一部の抗菌薬には薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) が可能なものもあるが、その他の多くの抗菌薬はTDMが困難である。薬物動態学/薬力学 (pharmacokinetics/

pharmacodynamics; PK/PD) を考えた投与設計もきわめて重要かつ有効であると思われる。抗菌薬の種類についても、好中球減少期に多い感染症の特徴、および透析患者に多い感染症の特徴を把握して、適切な抗菌薬投与を設計しなければならない。

## おわりに

以上のように、腎不全患者に対する抗がん剤投与は、臨床医にとって、膨大な知識と豊富な経験と多大な労力を要する。少し間違えれば重篤な副作用を合併し、患者を苦しめ、さらには寿命を縮めてしまう可能性もある。そのため、治療導入にあたっては、そのリスクとベネフィット、患者背景などをきちんと把握し、本人、家族にきちんとインフォームドコンセントをとったうえで行う必要がある。

透析患者における悪性腫瘍の治療のデータはきわめて少なく、未だ標準療法が確立していない。そのため、今後多くの症例の蓄積、報告、共有が必要である。

## 文 献

- 1) Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki T, et al. : Incidence and mortality patterns of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patients. *Nephron*, 59; 611-617, 1991.
- 2) 平田純生：腎不全と抗がん剤。腎不全と薬の使い方 Q & A; じほう, 東京, pp. 487-501, 2005.
- 3) Calbert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. : Carboplatin dosage : prospective evaluation of simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 7; 1748-1756, 1989.
- 4) Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, et al. : Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med*, 297; 630-634, 1977.
- 5) 横山啓太郎：慢性腎不全患者における腫瘍マーカーの基準値。透析会誌, 22; 1207-1210, 1989.
- 6) Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. : Elevation of blood (1→3)-beta-D-glucan concentrations in hemodialysis patients. *Nephron*, 89; 15-19, 2001.
- 7) 安村 敏：がん化学療法と骨髄抑制に対する輸血。実践・輸血マニュアル：脇本信博編著, 医薬ジャーナル, 大阪, pp. 176-177, 2012.
- 8) Masaoka T : Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan : Executive summary. *Clin Infect Dis*, 39; 49-52, 2004.

## 参考 URL

- ‡ 1) 日本臨床腫瘍学会「専門医資格認定申請について」<http://www.jsmo.or.jp/authorize/senmon-shinsei.html> (2013/9/7)

# CKD-MBD 対策から

—副甲状腺機能をどう管理するか—

溝渕正英 保坂 望

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

key words : CKD-MBD, 二次性副甲状腺機能亢進症, リン, FGF 23

## 要 旨

近年、二次性副甲状腺機能亢進症を取り巻く環境は大きな変化を遂げてきている。慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常という疾患概念のもと、二次性副甲状腺機能亢進症はその主要病態にあげられ、カルシウム感知受容体やビタミンD受容体の発現・機能異常が病態に深く関与している。リン代謝調節因子である、FGF 23 (fibroblast growth factor-23) の関与も注目されている。診療ガイドラインも発表され、リン吸着薬、活性型ビタミンD製剤、シナカルセトによる管理とともに、新規治療薬の開発も進んでいる。

## はじめに

この10数年間で、我が国における二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism; SHPT) を取り巻く環境は大きく変化した。まず、2006年に世界中の専門家により組織された KDIGO (kidney disease improving global outcomes) から、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) という疾患概念が提唱され、SHPTはこの疾患概念の主要な病態に位置づけられた。病態では、Ca感知受容体 (calcium sensing receptor; CaR) やビタミンD受容体 (vitamin D receptor; VDR) の発現や機能の異常に加えて、FGF 23 (fibroblast growth factor-23) の関与が指摘されるようになった。治療では、2008年にシナカルセ

トが臨床応用可能となり、SHPTの内科的管理に有力なツールが加わった。診療では、2006年に日本透析医学会より発表された「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」が、2012年に「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常診療ガイドライン」として改定され、今日のSHPT診療に役立てられている。

本稿では、SHPTの近年注目されつつある病態メカニズムや、その管理について概説する。

## 1 二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序

副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌促進と副甲状腺細胞増殖を主徴とした二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) の古典的な病因は、腎機能低下にともなう、①リン (P) 貯留、②低カルシウム (Ca) 血症、③腎での  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  産生低下である。

低Ca血症は、副甲状腺のPTHの合成 (遺伝子発現)・分泌や副甲状腺細胞増殖 (過形成) を促進する。副甲状腺過形成はSHPTの進行とともにびまん性から結節性過形成へと進展する。低CaによるPTH遺伝子発現は転写後修飾により制御されることが示されている<sup>1)</sup>。細胞外Ca濃度によるPTH分泌抑制は副甲状腺細胞表面に発現しているCa感知受容体 (CaR) を介して発揮される。進行したSHPTでは副甲状腺のCaR発現が低下しており、この発現低下が副甲状腺の細胞外Ca濃度に対する反応性の減弱や、PTH分

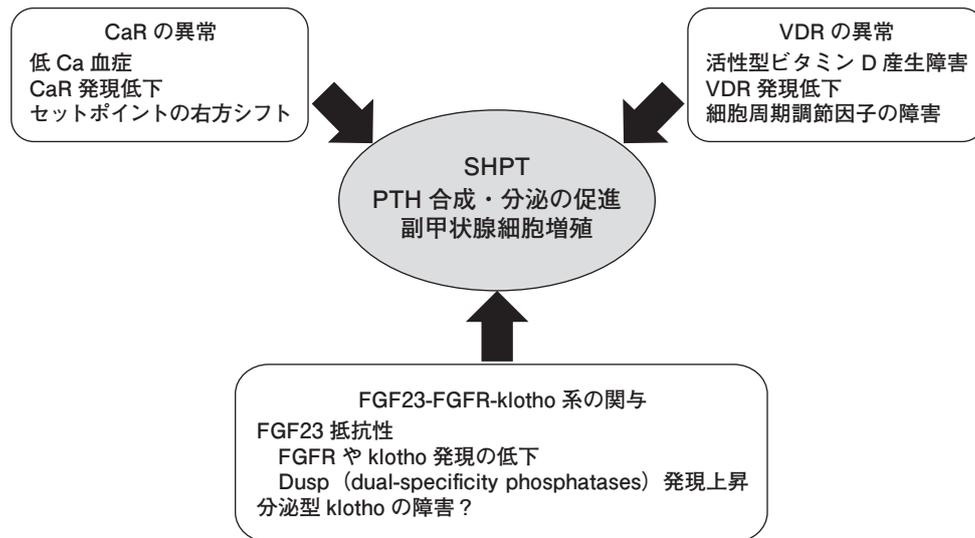


図 1 SHPT の病態メカニズム

CaR, VDR の異常に加えて, FGF 23-FGFR-klotho 系の関与が示唆されている。

泌能の促進に深く関与している。また CaR の発現低下は副甲状腺細胞増殖に追従するため、細胞増殖に関連する因子と CaR 発現低下の関連性が示唆されている<sup>2)</sup>。

活性型ビタミン D<sub>3</sub> のカルシトリオールも PTH 遺伝子の主要な調節因子である<sup>3)</sup>。薬理学的高濃度のカルシトリオールはビタミン D 受容体 (VDR) と複合体を形成し、PTH 遺伝子のプロモータ領域に存在するビタミン D 応答配列に結合することにより転写レベルで PTH 遺伝子発現を抑制する<sup>4)</sup>。また細胞周期調節因子である p21 遺伝子にもビタミン D 応答領域 (vitamin D response element; VDRE) が存在しており、活性型ビタミン D による副甲状腺細胞増殖抑制には細胞周期の促進阻害の関与が示されている<sup>5)</sup>。CaR と同様に進行した SHPT では副甲状腺 VDR の発現が低下しており、またカルシトリオールの VDR への親和性が低下しているために、カルシトリオールの生理活性が十分に発揮されない<sup>6)</sup>。

高 P 血症は血中 Ca 濃度を低下させるばかりでなく、Ca 非依存性に直接 PTH 分泌を刺激することが副甲状腺細胞を用いた実験により示されている<sup>7)</sup>が、P の副甲状腺細胞への作用機序の解明には至っていない。また、近年では後述する P 代謝調節因子の FGF 23 の SHPT 病態への関与も注目されている (図 1)。

## 2 FGF 23-FGFR-klotho 系の副甲状腺への作用

FGF 23 は腎機能低下や腸管への P 負荷による体内

への P 貯留傾向に鋭敏に反応し、骨細胞や骨芽細胞から分泌される。FGF 23 は遠位尿細管に発現している FGF 受容体 (FGF receptor 1; FGFR 1) と klotho の複合体に結合し、CYP27B1 (1 $\alpha$  位水酸化酵素) 活性を阻害し、CYP24A1 (24 位水酸化酵素) 活性を促進することにより 1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生を抑制すると同時に、Na/P 共輸送体 (NPT) の NPT-2a および NPT-2c の発現を抑制することにより尿中 P 排泄を促進することで尿中への P 排泄を促進する。その一方で、副甲状腺には FGFR 1 や klotho が発現していることから、副甲状腺は FGF 23 の標的臓器と考えられている。

正常ラットに FGF 23 を投与すると、血中 Ca 濃度は変化せずに、血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D と P 濃度が低下する。FGF 23 は副甲状腺において、mitogen activated protein kinase (MAPK) である extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化を促進し、MAP キナーゼ阻害薬により、FGF 23 による PTH 抑制が阻害されることから、FGF 23 は MAP キナーゼの活性化を介して PTH を抑制していると考えられる<sup>8)</sup>。この際 FGF 23 は、PTH 分泌のみならず PTH 合成も抑制する。一方、腎不全ラットでは FGF 23 による MAP キナーゼの活性化や PTH の抑制が減弱する。これは、副甲状腺の FGFR 1 や klotho の発現が低下しており、FGF 23 に対する反応性が低下している (FGF 23 抵抗性) ためと考えられている<sup>9,10)</sup> (図 2)。

SHPT 患者においても、増殖能の高い副甲状腺において FGFR や klotho の発現が低下していることが報

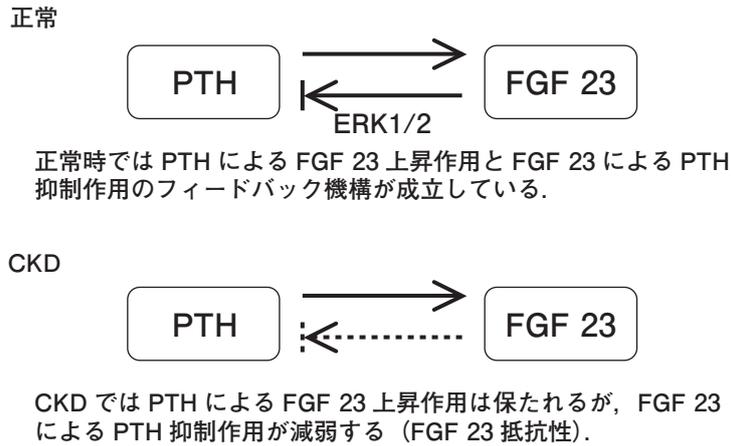


図2 腎機能正常時と低下時における FGF 23 と PTH の関係

告されている<sup>11,12)</sup>。さらに最近では、ERK1/2 を脱リン酸化する Dusp (dual-specificity phosphatase) の発現が細胞増殖のさかんな副甲状腺では上昇しており、FGF 23 による ERK1/2 の活性化に拮抗することが、FGF 23 抵抗性に関与していることも報告された<sup>13)</sup>。また、抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane; GBM) 抗体投与により作成した腎障害モデルラットは高 PTH、高 P、高 FGF 23、低 1,25(OH)<sub>2</sub>D 血症を呈するが、FGF 23 中和抗体の投与により、PTH は抑制される。これは、FGF 23 の阻害により、血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D や Ca 濃度が上昇したためと考えられ、PTH の抑制作用は FGF 23 よりも Ca や 1,25(OH)<sub>2</sub>D が優位であることを示唆している<sup>14)</sup>。

このように FGF 23 が PTH 抑制作用を示す一方で、PTH 分泌促進を示唆する報告も存在する。FGF 23 トランスジェニックマウスは PTH を上昇させ、FGF 23 ノックアウトマウスは PTH 低値を示す<sup>15,16)</sup>。FGF 23 ノックアウトマウスにヒト FGF 23 遺伝子を導入すると正 Ca およびビタミン D 血症、低 P 血症を示すが、PTH が上昇することから FGF 23 が PTH 分泌を直接刺激する可能性も示されている<sup>17)</sup>。

PTH の FGF 23 への影響も検討されている。腎不全の進行とともにラットの血中 FGF 23 濃度は上昇するが、副甲状腺を摘出したラットでは腎不全が進行しても FGF 23 は上昇しない。また腎不全ラットの副甲状腺を摘出すると FGF 23 が低下することなどから、PTH により FGF 23 は上昇すると考えられる<sup>18)</sup>。さらにラット骨芽細胞において PTH は FGF 23 mRNA 発現を亢進させ、そのメカニズムには Protein Kinase A や wnt シグナルが関与しており、PTH の FGF 23 上昇作

用は直接的であることが示唆される<sup>18)</sup>。

FGF 23 の生理作用発揮のためには、klotho と FGFR の共受容体への結合が必要と考えられている。一方で、FGF 23 非依存性の klotho による PTH 分泌制御作用も示されている。klotho は膜貫通部位近傍で切断され、N 末端部位が分泌される (分泌型 klotho)。副甲状腺細胞における細胞外 Ca 濃度の低下による PTH 分泌にさいして、klotho の分泌とともに細胞膜へ Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase がリクルートされる。反対に高 Ca では細胞膜の Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 発現は抑制される<sup>19)</sup>。一方で、正常ラットをエチレングリコールビス四酢酸 (ethylene glycol tetraacetic acid; EGTA) 投与により低 Ca 血症を引き起こさせたさいに、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 阻害剤のウアバインを投与しても、PTH 分泌が阻害されないことから、急性の低 Ca 刺激に対する PTH 分泌刺激は Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 非依存性であることも示されている<sup>20)</sup>。この分泌型 klotho の Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase を介した PTH 分泌制御作用の SHPT での役割は今後の重要な検討課題である。

さらに近年、5/6 部分腎摘ラットを高 P 食で飼育した CKD-MBD モデルラットに FGF 23 中和抗体を投与すると、PTH は低下するが高 Ca、高 P 血症をきたし、大動脈石灰化により死亡率を上昇させるという、FGF 23 の生理機能について示唆に富む報告がなされた<sup>21)</sup>。

### 3 SHPT の評価と管理

2012 年に日本透析医学会より発表された CKD-MBD の診療ガイドライン<sup>22)</sup>における副甲状腺機能管理の指針では、intact PTH は 60~240 pg/ml (whole PTH では 35~150 pg/ml) に管理する、ただし血清 P、Ca 濃

度の管理はPTHの管理に優先することが望ましい、と示されている。これは、管理目標値が従来同様に生命予後の観点から設定されており、管理の重要度はP、Ca、PTHの順であることが理由となっている。PTHは通常3カ月に1回測定することとし、管理目標値から逸脱した場合、治療の変更時や静注活性型ビタミンD製剤、シナカルセト、インターベンションを施行中は、安定するまで月1回の測定が推奨されている。

副甲状腺機能の管理を目的とした内科的治療手段には、①透析処方や食事療法によるP/Ca代謝管理、②P吸着薬、③活性型ビタミンD製剤、④シナカルセトがある。血清PおよびCa濃度の管理目標値は、血清P：3.5～6.0 mg/dl、血清補正Ca：8.4～10.0 mg/dlである。血清P値が高い場合は十分な透析量の確保とP制限の食事指導が基本となる。P摂取量は蛋白摂取量と強い相関を示すため、過度のP制限は栄養状態の低下をきたし、生命予後を悪化させる。透析でのリン除去量は1回あたり約1,000 mgであり、P摂取を通常の半分（500～750 mg/日）に制限してもP負荷傾向となることから、適切なカロリー、栄養を摂取するためには、P吸着薬が必要となる場合が多く、必要に応じP吸着薬を投与する。

「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」が発表された2006年の時点での使用可能なP吸着薬は、Ca含有P吸着薬の炭酸カルシウムもしくはCa非含有P吸着薬である塩酸セベラマーのみであったが、今回発表されたガイドラインには炭酸ランタンの使用も加えられた。さらに、2012年6月より新たなP吸着薬のリン酸結合性ポリマー（ビキサロマー）が登場した。血清Ca値は、ビタミンD不足のためCKDのステージの進行とともに低下傾向を示すが、活性型ビタミンDやCa含有P吸着薬の過量投与による医原性高Ca血症に注意する。また透析液Ca濃度の調節も今回のガイドラインには明記されている。

現在、本邦で用いられている血液透析液Ca濃度は3 mEq/L、2.75 mEq/L、2.5 mEq/Lの3種類であるが、どの透析液Ca濃度が透析患者のCaバランスや骨病変、骨折、異所性石灰化、生命予後などのアウトカムに対して有用であるかの明確化には至っていない。血清Ca濃度を管理目標値内に維持できるCa濃度の透析液を選択するのが現状である。

活性型ビタミンDは腸管に作用し、P、Caの吸収を促進するとともに、副甲状腺に作用しPTHの合成・分泌を抑制する。そのため活性型ビタミンDは低Ca血症やSHPTの治療に用いられる。現在、本邦で使用可能な活性型ビタミンD製剤は、活性型ビタミンD3であるカルシトリオール、カルシトリオールのプロドラッグであるアルファカルシドール、活性型ビタミンD3アナログのマキサカルシトールおよびファレカルシトリオールがある。活性型ビタミンD製剤には副甲状腺機能抑制以外にもレニン-アンギオテンシン系抑制効果や抗炎症作用など多様な生物学的作用（多面的作用）を有し、透析患者の生命予後改善との関連性も報告されている<sup>23)</sup>。そのため、副甲状腺機能抑制の必要がない症例に対しても積極的な適応があるとする意見があるが、現行のガイドラインではP、Ca対策が最重要視されており、活性型ビタミンD製剤の使用時にPやCa濃度が管理目標値を超えた場合には、減量もしくは中止するのが望ましい。

シナカルセトは、副甲状腺Ca受容体にアロステリックに作用し、PTH分泌を速やかに低下させるPTH低下薬として2008年より本邦でも臨床応用されているが、その大きな特徴のひとつにPTHだけでなく、血清Ca、P濃度を同時に低下させる作用があげられる<sup>24)</sup>。我が国で行われた前向きコホート研究（MBD-5D研究）の中間報告でも、シナカルセトはPTHの抑制のみならず、Ca、P両者の管理の向上に関連したことが示された<sup>25)</sup>。このため、高Ca血症や高P血症を併発した副甲状腺機能亢進症患者にはよい適応となり、血管壁を含む異所性石灰化病変に対してミネラル代謝改善を介した抑制効果が期待されている。

静注用ビタミンD製剤単独とシナカルセト併用を比較したランダム化比較試験のADVANCE試験では、ビタミンD製剤単独治療と比較して、シナカルセトと低用量ビタミンD製剤の併用群で、心臓弁や冠動脈の石灰化の進行が抑制される傾向がみられた<sup>26)</sup>。約20,000人の静注用活性型ビタミンD製剤治療を受けている透析患者を対象とした米国の観察研究では、シナカルセトの併用が総死亡や心血管系疾患による死亡の減少と有意に関連した<sup>27)</sup>。欧米22カ国、約3,800名の透析患者を対象とした、二重盲検プラセボ対象のランダム化試験であるEVOLVE試験では、試験期間4年間でのシナカルセトの総死亡や非致死性の心血管

表 1 CKD-MBD 治療薬の概要

薬 剤	商 品 名	1 日最大投与量	
経口薬	P 吸着薬 炭酸 Ca 塩酸セベラマー 炭酸ランタン ビキサロマー	沈降炭酸カルシウム, カルタンなど レナジェル, フォスブロック ホスレノール キックリン	3 g 9 g 2,250 mg 7,500 mg
	活性型ビタミン D アルファカルシドール カルシトリオール ファレカルシトリオール	アルファロール, ワンアルファ ロカルトロール ホーネル, フルスタン	1.0 $\mu$ g 0.75 $\mu$ g 0.3 $\mu$ g
	Ca 受容体作動薬	レグパラ	100 mg (増量は 25 mg ずつ)
静注活性型 ビタミン D	カルシトリオール	ロカルトロール注	初期: 1 回 1 $\mu$ g 維持: 1 回 1.5 $\mu$ g まで
	マキサカルシトール	オキサロール	初期: 1 回 5 $\mu$ g (i-PTH < 500 pg/ml) 1 回 10 $\mu$ g (i-PTH > 500 pg/ml) 維持: 1 回 20 $\mu$ g まで

ロカルトロール注: i-PTH $\leq$ 150pg/ml で休薬もしくは減量, オキサロール: i-PTH $\leq$ 150pg/ml で中止.

イベントへの影響について検討されており, ITT (intention to treat) 解析ではプラセボとの間に生命予後の差はみられなかったが, サブ解析ではシナカルセトが有意に生命予後を改善させた<sup>28)</sup>. また, 透析患者の骨折は日常生活を大きく制限するが, シナカルセトは骨密度の減少速度を抑制することや, 骨密度を上昇させることなどに加え, 骨折のリスク低下と関連することも示されている<sup>29)</sup>.

SHPT 関連病態 (CKD-MBD) の内科的治療に用いられる各種薬剤の投与量や投与方法について表 1 に示す.

内科的治療に抵抗する高度の SHPT には副甲状腺インターベンションが適応となる. 高度の二次性副甲状腺機能亢進症とは, 一般に intact PTH 500 pg/ml (あるいは whole PTH 300 pg/ml) を超えるような場合とされるが, これ以下でも高 P あるいは高 Ca 血症が是正困難な場合, 骨関節痛や筋力低下, 瘙癢感などの自覚症状, 骨回転の亢進 (ALP 上昇など), X 線画像検査での骨変化 (頭蓋骨の salt and pepper 像, 椎体の ragger jersey 像, 中手骨の骨膜下吸収像など), 進行性の異所性石灰化 (血管, 心臓弁, 腫瘤状石灰化) を認める場合も副甲状腺インターベンションの適応を検討する. 副甲状腺インターベンションには, 副甲状腺摘除術 (parathyroidectomy; PTx), 超音波ガイド下経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy; PEIT), 経皮的活性型ビタミン D 注入療法 (percutaneous vitamin D injection therapy;

PDIT) がある.

超音波による副甲状腺重量および副甲状腺サイズの測定は, 内科的治療の限界の把握と副甲状腺インターベンションを行うかの治療法選択を決定するうえで重要である. 副甲状腺過形成と副甲状腺の重量には関連があり, 500 mg 以上の副甲状腺は病理学的には結節性過形成である可能性が高い. 術前に, 頸部の超音波検査や <sup>99m</sup>Tc-MIBI シンチグラフィ, CT, MRI を実施し, 縦隔や胸腺内に存在する異所性副甲状腺を検索する. 心機能低下などのため, 全身麻酔下の手術が困難な症例で, 腫大腺が 1 腺のみの場合には, PEIT が選択されることもある. PEIT 後には, 残存腺に対して静注活性型ビタミン D 製剤を中心とする内科的治療を行うことが重要となる. PEIT は腫大腺が 2 腺以上ある症例では長期的管理は困難とされている<sup>30)</sup>. また, 最も確実に根治を期待できる副甲状腺インターベンションは PTx である. PTx により臨床症状の改善や骨量の増加, 骨折率の低下, 生命予後の改善などが期待されるが, 我が国では熟練した術者が不足しているのが現状であり, 術者の養成が急務となっている.

#### おわりに

近年, SHPT はその病態研究, 治療薬の応用, 診療等の面において, 大きな変遷を遂げた. これは SHPT が, 透析患者の日常生活のみならず, 生命予後を悪化させる病態であるとの根拠が数多く立証され, 認識が

広まったことに起因する。今後はさらなる病態解明や新規治療薬の開発とともに、現行の診療が適切であるかの検証を積み重ね、SHPT患者のさらなる予後改善が達成されることが望まれる。

#### 文 献

- 1) Moallem E, Kilav R, Silver J, et al. : RNA-Prot in binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem*, 273; 5253-5259, 1998.
- 2) Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, et al. : Parathyroid hyperplasia in uremic rats, precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney Int*, 60; 1737-1744, 2001.
- 3) Silver J, Naveh-Many T, Mayer, et al. : Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest*, 78; 1296-1301, 1986.
- 4) Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, et al. : Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89; 8097-8101, 1992.
- 5) Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, et al. : Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 62: 1196-1207, 2002.
- 6) Korkor AB : Reduced binding of [3H]1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med*, 316; 1573-1577, 1987.
- 7) Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. : Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest*, 97; 2534-2540, 1996.
- 8) Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. : The parathyroid is a target organ for FGF 23 in rats. *J Clin Invest*, 117; 4003-4008, 2007.
- 9) Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al. : FGF 23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*, 21; 1125-1135, 2010.
- 10) Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, et al. : Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 77; 211-218, 2010.
- 11) Kumata C, Mizobuchi M, Ogata H, et al. : Involvement of alpha-klotho and fibroblast growth factor receptor in the development of secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol*, 31; 230-238, 2010.
- 12) Komaba H, Goto S, Fujii H, et al. : Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int*, 77; 232-238, 2010.
- 13) Roman-Garcia P, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M, et al. : Dual-specificity phosphatases are implicated in severe hyperplasia and lack of response to FGF 23 of uremic parathyroid glands from rats. *Endocrinology*, 153; 1627-1637, 2012.
- 14) Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al. : Direct evidence for a causative role of FGF 23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int*, 78; 975-980, 2010.
- 15) Bai X, Miao D, Li J, et al. : Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology*, 145; 5269-5279, 2004.
- 16) Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. : Targeted ablation of FGF 23 demonstrates an essential physiological role of FGF 23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*, 113; 561-568, 2004.
- 17) DeLuca S, Sitara D, Kang K, et al. : Amelioration of the premature ageing-like features of FGF-23 knockout mice by genetically restoring the systemic actions of FGF-23. *J Pathol*, 216; 345-355, 2008.
- 18) Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al. : PTH increases FGF 23 gene expression and mediates the high-FGF 23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol*, 299; F882-889, 2010.
- 19) Drueke TB : Klotho, FGF 23, and FGF receptors in chronic kidney disease : a yin-yang situation? *Kidney Int*, 78; 1057-1060, 2010.
- 20) Martuseviciene G, Hofman-Bang J, Clausen T, et al. : The secretory response of parathyroid hormone to acute hypocalcemia in vivo is independent of parathyroid glandular sodium/potassium-ATPase activity. *Kidney Int*, 79; 742-748, 2011.
- 21) Shalhoub V, Shatzem EM, Ward SC, et al. : FGF 23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest*, 122; 2543-2553, 2012.
- 22) Grethen E, Hill KM, Jones R, et al. : Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 97; 1655-1662, 2012.
- 23) Valdivielso JM, Cannata-Andia J, Coll B, et al. : A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 297; F1502-1509, 2009.
- 24) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al. : Cinacalcet (KRN 1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 23; 328-335, 2008.
- 25) Akizawa T, Kido R, Fukagawa M, et al. : Decreases in PTH in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperpara-

- thyroidism : associations with changing practice patterns. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6; 2280-2288, 2011.
- 26) 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*, 26; 1327-1339, 2011.
- 27) Block GA, Zaun D, Smits G, et al. : Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 78; 578-589, 2010.
- 28) Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 367; 2482-2494, 2012.
- 29) Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. : Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 68; 1793-1800, 2005.
- 30) Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, et al. : Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 522-528, 2007.