

血液透析をどう処方するか

川西秀樹

土谷総合病院

key words : 血液透析, 透析処方, 透析時間・透析回数, ガイドライン

要 旨

血液透析の目的は体内溶質除去と除水を行うことである。血液透析処方の基本はこの両者を的確に行うことである。最近、日本透析医学会より「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」¹⁾が発刊された。このガイドラインの内容を基に、現時点で目標とされる維持血液透析処方を概説する。透析処方の原点は透析時間と透析回数、つまり週当たりの透析時間である。最低、透析処方を週当たり12時間(4時間・週3回)とし、それより少しでも多くの透析を行うことで尿毒症物質除去の増加と安定した除水が行われる。最適透析処方のための時間と回数を考案しなければならない。

1 日本透析医学会「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」のあり方

日本の透析患者数は32万人になろうとしており、生存率は世界のトップとなっている。これは透析器機・血液浄化器の開発、透析システムの整備に多くを負っており、学会、臨床工学技士会、業界の協力関係が大きな役割を果たしてきた。特にセントラル透析液供給システムを取り入れたため、一度に安定した透析条件をすべての地域で提供できたことが大きい。つまり、この世界一の生存率は、同一条件の透析がすべての地域・施設において標準的に行われたことによる成果である。さらに診療報酬改定によりオンラインHDF技術料が記載され、本邦では週3回の血液透析におい

て最高の条件を提供できる環境が整った

このように、すでに世界のトップと認識されている本邦において、血液透析ガイドラインが必要であるかについては論議が分かれるところであろう。しかし、人口構成や病態の多様化により一律に透析患者を管理するには限界が生じていることも事実である。さらに、これ以上の生存率の向上も求めようとする、週3回4時間の透析では限界がある。そのため、頻回・長時間血液透析など発展的治療法の標準化が強調される。

2 海外の血液透析処方ガイドライン

透析処方に関する海外のガイドラインとしては、アメリカ(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; K/DOQI)²⁾、ヨーロッパ(Europa best practice guideline; EBPG)³⁾、カナダ(Canadian Society of Nephrology; CSN)⁴⁾、オーストラリア(Caring for Australasians with Renal Impairment; CARI)⁵⁾があげられるが、いずれもK/DOQIとEBPGが基本となっている。またK/DOQIより発展して世界のガイドライン作成を目標としているKidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO)では、controversies conference 2011を開催し、新たな血液浄化療法を含むガイドライン作成を検討している⁵⁾。

3 溶質除去のための透析処方

血液透析の第一の目標は溶質除去であり、尿素、リン、尿酸など食事より摂取したものが代謝され体内に

蓄積されたものと、クレアチニンや β_2 ミクログロブリン(β_2 M)のように体内組織代謝によって産生されるものが指標となる。また溶質によっては細胞内に多く存在し、血液中に移行しにくいものもある。このように溶質によって挙動が異なるため、個々の溶質を透析で除去するためにはその透析条件(透析処方)も異なることになる。しかし、血液透析条件を目標とする溶質ごとに変更することは困難なため、現状では最大公約数となる透析条件が設定されている。

3-1 溶質除去のための透析条件(透析効率)

血液透析での溶質除去を規定する因子は、血液流量、透析液流量、ダイアライザの除去性能(KoA)、透析時間の四つがあげられる。

3-2 一定時間あたりの除去効率(クリアランス)

血液流量、透析液流量、KoAはいずれもmL/分で表現され、一定時間(分)あたりの血漿よりの物質除去効率(クリアランス)はこの最も低い値に規定されるとの原則がある。例えば標準的な透析条件である血液流量200mL/分、透析液流量500mL/分での尿素窒素(BUN)のクリアランスは、ダイアライザの尿素窒素のKoAは700mL/分以上のため、最も小さな値である血液流量を超えることはなく、180mL/分となる。それに対して分子量の大きな β_2 M(分子量11,800ダルトン)ではKoAは50mL/分程度であり、そのため最も小さな値であるダイアライザの性能に規定される。つまり、尿素窒素のような小分子物質を効率よく除去するためには血液流量を増加させることが効果的であり、分子量の大きな β_2 Mでは除去性能の良いダイアライザを選択することになる。

以上より、すべての物質の一定時間の除去効率(クリアランス)を増加させるためには、血液流量の増加と性能の良いダイアライザを選択することが必須となる。

3-3 血液流量増加の限界

日本では血液流量200mL/分が一般的であるが、これは習慣的なものであり根拠は希薄である。確かに血液流量を上昇させればクリアランスは増加するが、その上昇には限界がある。血液流量を規定するものとして、バスキュラーアクセスの流量があげられる。通常

のarterio-venous fistula(AVF)のアクセス流量は400~1,500mL/分であり、300mL/分の血液流量を十分得ることができる。しかし、これよりアクセス流量が低い場合には血液流量を得ることができず、特に透析後半で血圧が低下した場合にはアクセス流量も低下するため脱血不良となり血液流量を低下させることになる。さらに血液流量を上昇させるとダイアライザ内に血液が停滞する時間が短くなり血液流量上昇の効果が少なくなる。

これらを考えると、処方される血液流量は200~300mL/分(体格の大きな症例では~350mL/分)となる。この範囲で血流流量を上昇させることでクリアランスを増加させることができる。

3-4 クリアランス増加による不均衡症候群

溶質により組織内から血液中への移動速度が異なるが、移動速度が遅い場合、血液中の溶質は低下するが、組織内の溶質は高いままとの現象が起き、尿素窒素のような小分子溶質では溶質濃度の差は浸透圧差となり不均衡症候群が発生する。これは透析低血圧の原因ともなる。また大きな除去効率で透析を続けると血液中の溶質濃度は低下するが、組織内の低下は少なく、そのため透析終了後、組織内から血液中へ物質が流入するリバウンド現象が過大となり、かえって総除去量が低下する現象が見られる。

3-5 1回透析あたりの溶質除去量

1回透析あたりの溶質除去量はKt/Vで表される⁶⁾。このKt/Vを増加させるには、①K(クリアランス)を増加させる、②透析時間(t)を延長する、の二つの方法がある。Kは血液流量を上昇させることで容易に増加できるが、先に述べたように限界があり、その場合には透析時間を延長することになる。

「日本透析医学会ガイドライン、第1章血液透析量(小分子物質)と透析時間」では、表1のごとく小分

表1 日本透析医学会ガイドライン 第1章 血液透析量(小分子物質)と透析時間

1. 透析量は、尿素のKt/Vを用いることを推奨する。
2. 透析量は、月1回以上の定期的な測定を推奨する。
3. 達成透析量として、以下の値を採用する。
 - ①最低確保すべき透析量として、sp Kt/V 1.2を推奨する。
 - ②目標透析量としては、spKt/V 1.4以上が望ましい。
4. 透析時間は、4時間以上を推奨する。

子溶質除去を推奨している。この推奨がなされた根拠として、日本透析医学会統計調査によると Kt/V が 1.2 より低い場合は有意に死亡率が高く、逆に 1.6 までは緩やかではあるが死亡率が低下することによって⁷⁾。注意しなければならないことは、女性や体重の小さい症例では体液量 (V) が小さいため、同じ除去効率 (Kt) でも Kt/V が大きくなる傾向があることである。そのため死亡率を過小評価する可能性があり、女性や体重の小さい症例では、少し大きい Kt/V が推奨される⁸⁾。この Kt/V の欠点を補正するため V の代わりに体表面積で補正する SAN-stdKt/V が提唱されている⁹⁾。今後、小児や体格の小さな症例を含む対象群を検討する場合には有用と考えられる。

3-6 β_2 -M の除去

β_2 -M は分子量が 11,800 ダルトンと大きいためダイアライザの透過性が少なく、長期透析症例では蓄積し、透析アミロイド症の発症原因となる。「日本透析医学会ガイドライン、第 2 章血液透析量とその効果： β_2 ミクログロブリン」では、表 2 のごとく β_2 -M 推奨値を示している。

日本透析医学会統計調査によると、最大間隔 (月曜日や火曜日) の透析前血清 β_2 -M 濃度が 25~30 mg/L と比較して、それ以上では有意に死亡率が高く、それ以下では死亡率が低下している¹⁰⁾。そのため最低限、血清 β_2 -M 濃度を 30 mg/L 以下にすることが求められる。この血清 β_2 -M 濃度は炎症などが加わると上昇するため、最初に行うことは炎症状態を抑制し、さらに透析液を清浄化することも重要となる。それらが達成された後に透析による除去効率の増加を考慮する。最初に述べたように、 β_2 -M のように分子量の大きい溶質のクリアランスに最も影響をあたえる因子はダイアライザの性能であり、効率のよいダイアライザを選択

表 2 日本透析医学会ガイドライン 第 2 章 血液透析量とその効果： β_2 ミクログロブリン

1. 最大間隔の透析治療前血清 β_2 ミクログロブリン濃度は予後関連因子である。
2. 最大間隔透析前血清 β_2 ミクログロブリン濃度が 30 mg/L 未満を達成できるように透析条件を設定することを推奨する。
3. 最大間隔透析前血清 β_2 ミクログロブリン濃度 25 mg/L を達成できるように透析条件を設定することが望ましい。
4. β_2 ミクログロブリン以上の物質除去により予後が改善する可能性がある。

表 3 日本透析医学会ガイドライン 第 3 章 ドライウエイトの設定

1. 透析患者の体液管理は重要で、最大透析間隔日の体重増加を 6% 未満にすることが望ましい。
2. 平均除水速度は、15 mL/kg/時以下を目指す。
3. 体重増加の管理には、適正な塩分制限と水分制限を指導する。
4. ドライウエイトの適正な設定は、透析患者の QOL と予後を左右する。

することが必要となる。ガイドラインで推奨しているハイパフォーマンス膜ダイアライザ使用や血液透析濾過 (HDF)、さらに β_2 -M 吸着カラムの使用も有効である。また β_2 -M は組織より血液中への移動速度が小さいため、透析時間が短いと十分な量を除去することが困難となる。そのため透析時間をできるだけ延長することが重要である。

4 除水量の設定

除水は透析の重要な要因であるが、透析処方のみでは決定できず、塩分制限を含む食事管理と直結している。透析処方ではドライウエイトの設定が必要となる。「日本透析医学会ガイドライン、第 3 章ドライウエイトの設定」では表 3 のように推奨している。

ドライウエイトの定義は曖昧であるが、日本透析医学会ガイドラインでは「体液量が適正であり透析中の過度の血圧低下を生ずることなく、かつ長期的にも心血管系への負担が少ない体重」としている¹¹⁾。しかしこのドライウエイトは透析終了時に必ず達しなければいけないものではなく、透析間の体重増加により異なる。そのためガイドラインでは、体重増加率と除水速度を併記している。6% の体重増加は 4 時間透析では 15 mL/kg/時で除水できる量と一致している。また体重増加が過大で 15 mL/kg/時でも除水が困難な場合には透析時間の延長や回数の増加が考慮されるし、必ずしも週初めの透析終了時にドライウエイトに達すべきものではなく、週最後の透析終了時に達することを目標とする。

5 1 透析あたりの透析時間

これまでに述べてきた、透析による除去効率 (透析量) と除水に関して最も影響を与える因子は透析時間である。たとえクリアランスが低くても透析時間を延長すれば除去量は増加する。これは β_2 -M のような分子量の大きな物質にはとくに有効である。また短時間

の過大な除水は血圧を低下させるため、体重増加が大きい場合には透析時間を延長することが要求される。日本では血液透析症例の66%が週3回、4時間透析(週あたり12時間)の透析を行っており、現在ではこれが標準透析となっている。しかし、透析時間の30分の延長は死亡リスクを16%低下するとのデータもあり¹²⁾、逆に4時間未満の短い時間の透析においては予後が不良であることが多数報告されている。そのため、ガイドラインでは4時間以上の透析時間を推奨している(表1)。さらに長い時間の透析についても、日本透析医学会のデータでは、5時間までは死亡リスクは有意に低下することが示されている。

6 最適の透析処方：透析時間・透析回数

6-1 hemodialysis products

これまでの論議は週3回、4~5時間の標準透析の中での透析処方であった。しかしこれが理想的ではないことは現在ではよく知られており、透析時間・透析回数の増加が求められている。

理想的な透析を求めるため透析時間、透析回数の重要性を数式で明確に示したのが、Scribner と Oreopoulos

が提示した hemodialysis products (HDP) の概念である¹³⁾。HDP=(1透析の時間)×(週当たりの透析回数)²とは、透析時間と透析回数の2乗を掛けた数値であり、それを基に表4のような基準を定めた。この概念は必ずしもエビデンスに基づくものではなく、週3回、1回8時間の透析での良好な生存率を基本とし、彼らの理想とする透析時間・回数を示したものである¹⁴⁾。現在ではこの理想に少しでも近づける透析処方が行われており、その最大のものはトロントグループが積極的に進めている連日夜間睡眠中透析(週6回、1回8時間)である¹⁵⁾。

6-2 週あたりの透析回数

透析時間の重要性についてはすでに述べたが、透析時間とともに重要なことは透析回数である。日本では週3回の血液透析が97%に行われているが、週3回では必然的に日曜日を挟む中2日の透析間隔が生ずる。この最大透析間隔の時に死亡や入院の危険性が増加することは多く示されている。これを防ぐために1日おきの隔日透析を行っている施設も見られるが、2週ごとに日曜日に透析を行うことが必要となり一般的では

表4 hemodialysis products (HDP)

	透析時間	回数	HDP [†]	clinical results
標準透析	3	3	27	まったく不適、栄養不良
	4	3	36	不適、多くは栄養不良
	5	3	45	境界、栄養不良、血圧コントロール困難
長時間透析	8	3	72	至適(文献13)
	5	4	80	
	3	5	75	
頻回透析	2~3	6	72~108	良好、塩分制限下で血圧コントロール
頻回長時間透析	8	6	288	最適、P・血圧コントロール(文献14)

† HDP=(1回透析時間)×(週当たりの回数)²

表5 日本透析医学会ガイドライン 第5章 III 透析スケジュール

- 長時間血液透析とは1回あたり6時間以上の血液透析をいい、頻回血液透析とは週あたり5回以上の血液透析をいう。
- 以下のような症例の場合、透析時間の増加、回数の増加を考慮すべきである。
 - ①通常の血液透析では管理困難な兆候を有する症例。
 - 心不全兆候を認める、または透析中の血行動態が不安定な症例。
 - 日本透析医学会ガイドラインに従った適切な除水、適切な降圧薬投与、適切な塩分制限を行っても高血圧状態が持続する症例。
 - 適切な食事管理、日本透析医学会ガイドラインに従った適切なリン管理を行っても、高リン血症が持続する症例。
 - ②通常の血液透析により安定している症例で、さらに透析時間・回数を増加することにより、よりよい状態に維持できる可能性がある症例。

ない。現実的な方策は、心不全が高度で週3回透析では十分な除水を得ることができない症例や、溶質濃度が高い（とくに高リン血症）症例には、余分に1回加えて週4回透析とすることが有効となる。

このように、透析時間も透析回数も画一的に決めるのではなく、症例の状態に応じて変更していく必要がある。「日本透析医学会ガイドライン、第5章のIII透析スケジュール」では表5のように推奨している。ここで推奨した頻回透析（週5～6回）を行うためには在宅血液透析が必須となる。2013年末で、本邦においては461名しか在宅血液透析は行われていない。しかし、これは前年に比較すると70名近く増加しており徐々に各所に広まってきている。また在宅血液透析専用装置も開発されてきており近い将来認可されることが予想される。

今後、透析治療は活動性を維持するための在宅血液透析（頻回透析）と合併症を有した症例の生命予後を改善する施設血液透析に大きく2極化することが予想される。透析医療者と施設はこの両者に対応できる能力を有することが必須となるであろう。

7 おわりに

透析処方の原点は透析時間と透析回数、つまり週当たりの透析時間である。最低限を週当たり12時間（4時間・週3回）とし、それより少しでも透析を行うことで尿毒症物質除去の増加と安定した除水が行われる。時間と回数に勝るものはないと断言できる。

文 献

- 1) 日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン：血液透析処方、透析会誌, 46; 587-632, 2013.
- 2) National Kidney Foundation : Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. Am J Kidney Dis, 48(Suppl 1); 2006.
- 3) European best practice guidelines for hemodialysis (Part 1), Nephrol Dial Trans, 17(Suppl 7); 2002.
- 4) CSN Hemodialysis Clinical Practice Guidelines (2006), J

Am Soc Nephrol, 17; S1-S27, 2006.

- 5) Chan CT, Covic A, Craig JC, et al. : Novel techniques and innovation in blood purification: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Kidney Int, 83; 359-371, 2013.
- 6) Gotch FA, Sargent JA : A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int, 28; 526-534, 1985.
- 7) 日本透析医学会編：血液透析患者の6年間の生命予後に関与する因子。わが国の慢性透析療法の現況1999年12月31日現在：日本透析医学会, 994-1000, 2000.
- 8) Daugirdas JT, Greene T, Chertow GM, et al. : Can rescaling dose do dialysis to body surface area in the HEMO study explain the different responses to dose in women versus men? Clin J Am Soc Nephrol, 5; 1628-1636, 2010.
- 9) Ramirez SP1, Kapke A, Port FK, et al. : Dialysis dose scaled to body surface area and size-adjusted, sex-specific patient mortality. Clin J Am Soc Nephrol, 7; 1977-1987, 2012.
- 10) 日本透析医学会統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の現況2009年12月31日現在：日本透析医学会, 2010. CD-ROM版 図14, 表22.
- 11) 日本透析医学会：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.
- 12) Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. : Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis : Associations with reduced mortality in the DOPPS. Kidney Int, 69; 1222-1228, 2006.
- 13) Scribner BH, Oreopoulos DG : The Hemodialysis Product (HDP) : A Better Index of Dialysis Adequacy than Kt/V, Dialysis & Transplantation, 31(1); 13-15, 2002.
- 14) Charra B, Calzavara E, Ruffet M, et al. : Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int, 41; 1286-1291, 1992.
- 15) Pauly RP, Maximova K, Coppens J, et al. : Patient and technique survival among a Canadian multicenter nocturnal home hemodialysis cohort. Clin J Am Soc Nephrol, 5; 1815-1820, 2010.

参考 URL

- ‡ 1) 「Caring for Australian with renal impairment, Dialysis adequacy (HD) guidelines」 http://www.cari.org.au/Dialysis/dialysis_guidelines.html

Vascular Access の今後の展開を考える

天野 泉

名古屋バスキュラーアクセス天野記念診療所

key words : vascular access, バスキュラーアクセスインターベンション治療, 3 カ月ルール, バルーンカテーテル

要 旨

我が国の初回作製バスキュラーアクセス (VA) は大半が動静脈フィステル (AVF) であり, この AVF をいかに長期維持させるかが最重要課題である. この AVF の長期安定維持のために, バスキュラーアクセスインターベンション治療 (VAIVT) の果たす役割が近年益々大きくなってきている. したがって, 外科的再建術の実施はあくまでもこの VAIVT が困難である場合にのみ施行されるのが一般化しつつある. さらに VA 閉塞に対しても, 経皮的血栓溶解療法や経皮的血栓除去も盛んに行われるようになってきている. しかしながら, 一方ではバルーンカテーテルによる拡張術施行後の再狭窄発生も大きな問題となっており, 実際, 3 カ月以内での再インターベンション治療は, 保険で認可されていないのが実情である. また, 今後は血流確保のみならず, 透析患者の全身状態を十分に配慮したうえで AVF や動静脈グラフト (AVG) の流量調節や血流方向などについて気を配らねばならなくなっている. このような状況のもと, これからは, 長期的展望に立った VA 作製から, VA 維持のための修復術に至るまで, 様々なケースを想定して VA のプログラミングを行うことが肝要である.

1 3 カ月ルールへの対応について

2012 年 4 月より, VAIVT 施行は 3 カ月間隔でしか保険請求は認可されないことになった. このことは,

VAIVT 施行後, 次の VAIVT 施行は, 3 カ月以後しか保険認可されないことになる. ということは, VAIVT 後 3 カ月以内に VA トラブルが発生した場合の対応策としては, 次の二つが考えられる.

一つは, 外科的治療を基本的に採用し, 仮にインターベンション用のバルーンカテーテルなどを併用したとしても, そのデバイス請求は困難とされても仕方ないということである. もう一つは, 中心静脈狭窄や閉塞のように外科的治療が困難なケースに対しては, やむなくデバイス料など自施設負担を覚悟で VAIVT を採用せざるをえないことになる. 当然ながら, VAIVT 技術料が不認可となったとしても, レセプトには, 手術内容の詳細とその必要性を記載することが重要となる.

以上のような VAIVT 施行への 3 カ月ルールが存在する限り, 我々は, なんとか 3 カ月以上機能するための VA の作製および管理に努めねばならない. そのためには, VA の定期的モニタリングはもちろんのこと, VAIVT で少しでも長期に開存させるためのバルーンを選択や操作を我々は熟知しなければならない. そして, さらには, VAIVT での操作法の熟達のみならず, 患者に関する血圧管理, 抗凝固薬投与, VA 穿刺法などについても, 総合的に管理指導することも重要となるであろう.

2 VA 治療の流れ

VA 治療は, 元来, 外科的 (手術的) 治療から始ま

っているが、今まですべてのVA合併症がその外科的治療で解決できたのかということであるが、答えはイエスということになる。前腕や上腕での外科的VA治療は局所麻酔で充分に対応可能であり、中心静脈に対しても、かなり高度な技術が必要とされるが、全身麻酔を行うことにより外科的治療が可能となる。ここで問題となるのが、医療技術の変化や進歩である。すなわち、体にメスを入れずに行うことが可能となったVA治療へのインターベンションの導入である。このインターベンション治療は、手術による患者への負担がきわめて少なく、それは、麻酔法、手術時間、出血量、疼痛度、入院の有無などすべてにおいて、外科的治療とまったく異なった治療法であるからである。

さて、2012年4月より、シャントへの経皮的治療が保険点数として正式に認可され、かつ、その技術料も外科的治療に匹敵することになった。このような背景のもと、VA治療の現状は、従来の外科的治療に加え一大新興勢力としてインターベンション治療が台頭してきたわけである。このVAへのインターベンション治療の歴史は、約20年前より、保険点数と無関係に透析医療機関で行われてきており、平成8年に、第1回ブラッドアクセスインターベンション治療研究会が東京で開催されてきたという歴史がある。そして、その後、研究会名はバスキュラーアクセスインターベンション治療研究会と改名され、現在に至っているわけである。

3 VAVTと医療費

現在、VAVTにてVAトラブルの大半が救われているが、これからもVAVTがVA治療の中心で居続けると判言するのは早計といえる。その理由の一つは、VA合併症として感染・出血・閉塞などへの対応として、現状でのVAVTのみでは解決困難なケースも数多く存在するからである。これらは、VAVTデバイスの進歩に伴いかなり解決される可能性もあるが、ここで大きな問題点となってくるのが、高額デバイスの多用に伴う医療費の高騰であろう。この医療経済的側面を熟慮しない限りVAVTの進歩発展はありえないからである。

以下に示すこのVA合併症は、外科的治療あるいはVAVTでもそれなりに治療可能となる。しかし、症例やなりゆきによっては、外科的治療とVAVTの複合

治療も必要とされるであろう。このように、我々医療従事者は、患者への手術侵襲度や患者に与える苦痛の軽減をめざす治療を最優先にすべきではあるが、一方では、医療費高騰への抑制も常に念頭に置かねばならないのが実状である。

4 VA合併症の実態

どのような優れたAVFやAVGにおいてもなんらかの合併症は必発であり、それらの適切な対策が必要とされる。近年、VAの合併症は大きく二つに分類される。前者はVA閉塞、VA感染、VA疼痛など、VAが存在する上下肢の急性合併症のことである。一方、後者は大半がVA狭窄に伴う全身的または、局所的血行動態異常時に生じる静脈高血圧症やスティール症候群のような慢性的合併症のことである。これらについては、シャント過血流に伴う血行動態異常や心機能への影響についても論じられるようになってきている。前者は血液透析施行が困難となることから、早急なVA治療が必要とされる。しかし、後者は血液透析施行は可能であるが、治療や対策としては、局所的のみならず、場合によっては、全身的に対応が必要とされるという総合的、慢性的VA合併症として分類されるものである。

このように、VAの合併症は発症部位、発症時期、それに発症内容も種種雑多である。しかし、大半のVA合併症は、VA狭窄に関連するものである。実際VAの使用状況を考えてみた場合、VAはある意味では消耗品として例えられるであろう。なぜなら、原則として週3回の2本穿刺と止血が絶え間なく繰り返されているからであり、AVFには常になんらかの変化が生じていることになる。血管に針を穿刺し、そして止血すれば当然血管壁に損傷が残る。これらの損傷壁の治療は、時としては血管狭窄あるいは仮性動脈瘤という形に進行する。VA血管の最も多発する合併症はVA狭窄である。標準的なAVFにおいては、もし狭窄部が動静脈吻合部近くにあれば、当然ながらVAの血流不良を起こす。しかしながら、狭窄部が肘部もしくは上腕部にあると、静脈圧の上昇という形で表れてくる。この狭窄部がさらにVA肢の腋窩静脈や鎖骨下静脈に存在すると、そのVA肢全体が大きく腫れあがる。これらの症状は静脈高血圧と呼ばれている。

さて、これらVA狭窄の治療法であるが、いまや、

大半がVAIVTで解決できる時代になりつつある¹⁾。すなわち、この治療法は皮膚切開を伴う外科的治療ではなく、VAへのやや太めの針（シースと呼ばれる）の穿刺により、このシースの円筒を通してバルーンカテーテルで狭窄部を拡張する方法である。バルーンの拡張時に若干の疼痛を伴うこともあるが、処置時間は数十分である。これらの処置はX線透視下で行うので（超音波装置で行うこともある）、正確な治療部位やその治療後の効果が目で確認できるため、ある意味では、非常に明快な治療法といえる。このVAIVTは、さらにVA閉塞やVA血栓症に対しても施行可能である。

一方、これらのVAIVTでも解決できないケースもある。そのときはどうしても外科的処置によって新しいAVFを造設するか、または、AVG（人工血管は、自分の血管を用いたAVFより寿命はやや短くなるが、穿刺はきわめて容易なことが利点とされる）を造設することになる。まれに、動脈表在化法（心機能低下が疑われる患者にはきわめて有用な方法とされる）や長期用カテーテル留置術を行うこともあるが、その時の全身状況（残っている表在静脈の状態、血管の太さ、血圧変動、糖尿病・心不全等の有無など）により、主治医がその患者に最も適したVAを選ぶことになる。これらのVAは決してその場しのぎではなく、3年後、5年後、そして10年後を見据えたVAでなければならない²⁾。

5 VA狭窄の診断と臨床症状

VAに伴う形態的、機能的合併症を総称してVAトラブルと呼ぶ。透析施行時の現実的トラブルとして、血流不良・穿刺困難・静脈圧上昇などはいずれかのVA部位の血管狭窄が関与している。本稿では形態的・機能的分類としてのVA狭窄について、そして機能的・臨床的分類としての静脈高血圧症を代表的なVA合併症として述べる。

5-1 狭窄部位の分類

(1) 動脈-静脈（またはグラフト）吻合部近傍狭窄

VA血流不良を生じる最大の原因となる。一般的には、VA造設時の吻合部径が6mm以上であれば長期的にも吻合部狭窄を生じにくいとされているが、高齢者や糖尿病患者では必ずしもこれに当てはまるわけで

はない。また、吻合部近位の狭窄も時がたつにつれ、発生頻度が高くなっていく。したがって、定期的な吻合部近辺のエコー検査や血管造影検査を怠ってはならない。治療法としてはVAIVTが主流であるが、狭窄をくり返す場合やAV吻合部が鋭利な角度の場合は外科的に再吻合術を行うことも一法とされる。

(2) グラフト-静脈吻合部狭窄

人工血管造設例では必発する合併症である。これらは、いわゆるパンヌスと呼ばれる、仮性弁の肥厚に伴う狭窄化現象（narrowing）のことである。一般的にはVAIVT（バルーン拡張）が行われているが、内膜肥厚が固いケースが増えつつあり、これらに対しては、カッティングバルーンや超高压バルーンが適応とされる。人工血管の閉塞原因の大半はこのパンヌス形成によるものであるが、これ以外にも吻合部よりさらに中枢静脈のnarrowingも重要な合併症として問題となっている。

(3) 穿刺部狭窄

血管の穿刺孔は、止血操作の内容しだいでは動脈瘤形成を生じることもあるが、一般的には狭窄化につながるもののほうが多い。すなわち、穿刺孔を止血することの意味は、血管損傷部に血栓形成を生じさせることであり、さらに血管損傷部への内膜（平滑筋細胞）の過剰形成を促進させることにもなるわけである。したがって、特に止血操作には細心の注意を払わなければならないが、これらの狭窄治療にはVAIVTが最適である。また、鎖骨下静脈にカテーテル留置歴のある症例では、カテーテル挿入部位の鎖骨下静脈狭窄や閉塞も考慮せねばならない。

(4) 非穿刺部狭窄

穿刺していない静脈部位でも、急激な動脈血の流入により狭窄が生じることがある。比較的側枝が少なく、血管が棒状に走行しているときはnarrowingを生じることがある。また、血管の分枝部周辺でも部分的狭窄がみられることがあり、これらの場合、乱流の影響も考慮してみる必要がある。これら部分的狭窄は、前腕部のみならず、上腕部や穿刺既往歴のない鎖骨下静脈にも生じることがある。最近では、上腕橈側皮静脈が鎖骨下静脈に合流する手前のアーチ部位でのcephalic

arch stenosisが増加しつつある。このcephalic arch stenosisに対しては、バルーン拡張のみで効果が少ない場合は、ステント設置も試みられている。

5-2 狭窄の診断と症状

狭窄に伴う臨床症状は、主に血流不良と静脈高血圧に大別される。これらは狭窄が生じる部位によって異なってくる。

動脈-静脈（またはグラフト）吻合部狭窄、または吻合部近位狭窄が生じた場合は、吻合部のスリルが低下するのに伴い、血流不良を呈するので診断は容易となる。一方、V側穿刺部より中枢部静脈に狭窄が生じている場合は、静脈圧の上昇として現れてくる。また、steal syndromeもsore-thumb syndromeも基本的には狭窄による末梢血管障害を原因とする。以前は手背部の発赤、腫脹、疼痛を伴うsore-thumb syndromeが比較的多くみられていた。一般的に、内シャント吻合部より中枢側の主静脈（橈側皮静脈）の狭窄や閉塞が原因といわれており、重症例では手背部に潰瘍・壊死を伴うこともある。これらの血管造影（前腕末梢部の静脈高血圧症）では、吻合部より中枢部の主静脈が造影されず、むしろ末梢側（手背へ向かう静脈）の静脈や尺側皮静脈がよく造影されることになる。側々吻合の場合は、吻合部近位での種々の細静脈が確認されたり、端側吻合であっても主たる橈側皮静脈に頻回穿刺に伴う狭窄・閉塞が生じていた場合では、むしろ側副血行路のほうがよく造影されることがある。一方、浮腫・腫脹が上腕にまで生じている場合は、さらに腋窩～鎖骨下静脈までの造影が必須となる。

最近では、このような新たな静脈高血圧症が問題となっている。すなわち、鎖骨下静脈カテーテル留置既往歴のある症例に限り、同側肢へのAVFやAVG造設後に伴う上肢全体の発赤腫脹が多発しつつあるからである。その後、鎖骨下静脈カテーテル留置歴のない症例にも静脈高血圧症が発生することも明らかになってきている。いずれにせよ、VA状況に対するモニタリングが各透析施設で行われねばならない。

6 VAの治療方針

どのようなVAが望ましいのか？ それに伴い、VA機能良好とかVA機能不全とはどういう状態・形態のことをそう呼ぶべきなのか？ このような疑問は、過

去、現在、そして未来、それぞれ考え方が変わっていくように思われる。すなわち、約20年以上前のVAに関する評価は、透析施行に支障のない十分な血流量が得られることが第一条件であった。しかし現在では、心機能や末梢循環への影響が最小限にとどまるようなVAが望ましいとされてきている。すなわち、繰り返し述べるが、次の2点について銘記しておく必要がある。

- ① A-V吻合のアクセスは心機能に徐々に負担を与える。特に、血管石灰化を伴う長期透析患者への悪影響が懸念される。
- ② A-V吻合のアクセスは、末梢血行障害を悪化させる。閉塞性動脈硬化症（ASO）を伴う患者にはスティール症状の悪化が懸念される。

我々は今後、上記に対する対策を模索しつつ、VAの当面の治療を考えてゆかねばならない。まずは現状のVA実態の把握と今までのVAの進展状況を十分に認識する必要がある。

6-1 VA狭窄治療

この場合はVAIVTが主たる治療法である。グラフト-静脈吻合部のパンヌス形式に伴う狭窄に対しては、吻合部近位を切開して血管拡張鉗子などによるパンヌスの切除や拡張を試みることもあるが、成功例は比較的少ない。

このVAIVTは、シースを挿入したうえでの経皮的血管内治療であり、患者への侵襲はきわめて少ないことが大きな利点である。VAIVTとしては、やはりバルーンカテーテルの利用頻度がその容易性から最も高くなっている。これらのバルーンカテーテルによる拡張術の利点は、たとえシャントが開存中であっても一部に狭窄部が見つければ、容易にVAIVTが施行でき得ることである。著者のデータによれば、これらバルーンカテーテルによる拡張術の成功率は、内シャント狭窄部30mm以下では85%の成績であり、さらに狭窄部が長い場合は成功率が低下する。また、グラフト-静脈吻合部狭窄に対しての成功率は72%であるが、さらに吻合部に接する細長い自己静脈に対する成功率はより低くなっている³⁾。

一方、VAIVT後の再狭窄も大きな問題である。著者の経験では、6カ月後の再狭窄発生率は全体の52%となり、特にグラフトでの再狭窄発生率はさらに高率

となっている。したがって、今のところはVAIVTを適時繰り返し施行し、抗凝固薬（抗血小板薬など）との併用療法でシャント開存の延長を図っているのが現状であるが、再狭窄を繰り返す症例や血管拡張直後にre-coilを呈する中心静脈狭窄症例には、ステント設置術が推奨される。また、最近では強固な狭窄部位に対して、あるいは再狭窄期間が短縮している症例には、カッティングバルーンカテーテルや超高压バルーンカテーテルが適応されるようになってきている⁴⁾。

6-2 静脈高血圧症の治療

吻合部より中枢部の主静脈の閉塞・狭窄に対しては、まずバルーン拡張などのVAIVTを試みるべきであり、実際に大半がVAIVTで解決される。しかし、一方ではVAIVTだけでは解決されない場合もあり、これらの場合外科的処置を必要とする。

簡易的な外科的処置としては、手背静脈に流出する末梢静脈を結紮する方法がとられているが、一般的に側々吻合部に発生しやすいことから、側々吻合部の末梢側静脈を結紮したり、他の流通良好と思われる中枢静脈へのバイパス手術などの方法もある。さらに、難治性のsore-thumb syndrome症例や鎖骨下静脈閉塞症例などでは、ただちに内シャント閉塞術を実施し、新たに反対側の upper limb にシャント造設を試みる方法もあるが、これらはまれである。

6-3 steal syndrome の治療

これは、動・静脈吻合術後に生じる末梢側の虚血性循環障害のことであり、指・手掌・前腕などの蒼白・冷感症状を呈し、ときとして疼痛・壊死を伴うこともある。動脈石灰化の強い糖尿病患者へのVA造設や、一般的に大血流シャントを造設した後に生じやすい。したがって、VAIVTとしては吻合部より末梢動脈への拡張術が施行される。

一方、外科的処置としては、動・静脈吻合部の静脈中枢側の縫縮術を行う方法がある。また、吻合部に上腕動脈を用いたり、内径の大きいグラフトを利用する場合には、吻合径を小さくしたり、吻合に使われる静脈（またはグラフト）の内径を意図的に狭くする方法もある。

6-4 VA閉塞の治療

VA狭窄がすでに存在し、そのうえで血圧低下などのなんらかの二次的要因が加わったときにVA閉塞を生じる。これらに対し、AVFであれば、AVGであれば、VA閉塞時には、皮膚および血管の一部切開による外科的血栓除去術が行われていた。他方、外科的処置以外の方法として、閉塞血管外部への皮膚マッサージ法やウロキナーゼの経皮的注入療法なども行われていた。そして、その後現在では、シースを用いた経皮的カテーテル挿入法によるVAIVTが盛んに行われるようになってきている。VA閉塞へのVAIVTは、基本的には、VA狭窄への対応と同様であり、まず、血栓を吸引法や溶解法で処理した後、最後に狭窄治療を行うわけである。

7 VA管理と早期対応の重要性

透析開始操作の入口がVAであり、透析操作のエンディング操作もVAである。VAは週3回の透析で常用されることから、患者本人への透析スタッフが最も接する部位となる。したがって、主に患者の upper limb に造設されているVAへは、スタッフが視る、触れる、聴くなどの行為が当然のこととなっている。この視察・触診・聴診が患者本人のみならず、透析スタッフ全員が参加できる最もポピュラーで確実なVA管理となる。これらVAへの視察・触診・聴診でその日の患者のVA状態の大半が把握されるが、こと治療となるとやはりエコーや血管造影などの画像診断がさらに必要とされる。

VA管理のコツとは、VAトラブルの早期診断とそれに伴う早期治療をいかに有効的に行うかである。簡単でかつ医療経済的にも患者への肉体的負担度も比較的少ないVA管理方法であらねばならない。VAトラブルへのVAIVTは、仮に施行回数が増えても、VAのかたちや部位はまったく変わるものでないため、表在血管が初期のまま温存されることになる。また、処置後の入院率もきわめて低く、処置後にVAを使用できることは、患者のみならず医療側にも好印象が得られている。

8 これからのVA不全対策とその展望

我が国においても、VAIVT実施件数は、年々飛躍的に伸びつつある⁵⁾。繰り返して述べるが、VAIVTの

最大の利点は、最初に造設されたAVFをその形態のままその部位でずっと維持しつづけることにある。これは従来型の外科的治療法の一つであった徐々に動静脈の中枢部へのVA再造設をくり返す方法、すなわち末梢血管を消耗していく方法とは対極的な手法となっている。しかし、VAIVT後の開存率は6カ月以上が望ましいとK/DOQIガイドラインで述べられているように、実際PTA後の再狭窄が問題となっている。そしてまた、新たに作成された日本透析医学会のVAに関するガイドラインにおいても、3カ月以内にPTAを2回以上行った症例は、その後の対応策として、外科的再建術も選択肢として考慮すべきであると記載されている⁶⁾。

実際、2012年4月からの保険改定では、VAIVTは3カ月以上の間隔をおかねばならないことになっている。しかしながら、維持透析が長期化するにつれ、はじめに述べたように、血管石灰化が進行し心機能の低下やASOの悪化が予想される。これらの状況のもとでは、A-V吻合方式のアクセスではどうしても対応できなくなる可能性がある。そこで我々は、V-V方式の

長期留置型カテーテルの開発や動脈表在化方式の改良も視野に入れておかねばならない。特に、わが国のように30年以上の長期透析患者を多く有する国においては、これらは避けて通れない問題である。すなわち、VAの改善が長期維持透析のためのキーポイントの一つになると考えられよう。

文 献

- 1) 天野 泉：慢性血液透析用バスキュラーアクセスの日本における現況と課題. 臨牀透析, 21(12): 1577-1582, 2005.
- 2) 天野 泉：ブラッドアクセスの種類と特徴. 日獨医報, 47(4): 16-25, 2002.
- 3) 天野 泉：シャントトラブルの対策. 腎と透析, 54(5): 602-607, 2003.
- 4) 天野 泉：カッピングバルーン. 臨牀透析, 19(12): 82-87, 2003.
- 5) 天野 泉：アクセストラブルの対策. 腎と透析, 60(5): 845-850, 2006.
- 6) 大平整爾, 内藤秀宗, 天野 泉, 他：慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン. 透析会誌, 38(9): 1491-1551, 2005.

透析医療と医療の質改善

小松康宏

聖路加国際病院 QI センター, 腎臓内科

key words : 医療の質改善, 質指標, PDCA サイクル

要 旨

最新・最良の医療を, 最大の効率, 効果で患者に提供するための組織的, 体系的な活動が医療の質改善 (continuous quality improvement; CQI) である。EBM の応用であり, 日本の産業界で発展した品質管理の手法を医療に導入したものともいえる。達成すべき目標を設定し, 現状分析と根本原因分析に基づき改善策を立案し, 実行し, 効果を質指標で評価し, いっそうの改善につなげるという PDCA サイクルなどの手法が用いられる。諸外国ではすでに広く活用されており, 米国ではすべての透析施設が CQI 活動を行うことが法的に求められている。腎臓・透析分野は CQI を実践するのに最適であり, 透析施設にはわが国の CQI 活動を推進する役割が期待される。

はじめに

20 世紀に医学は目覚ましい発展をとげた。生物医学研究によって病態が解明され, 多くの新薬や医療技術が開発された。さらに, 診療にあたっては, 最新・最良の医学知見を用いるという evidence based medicine (EBM) の概念が普及し, 多くの診療ガイドラインが作成された。しかし, 医学の進歩によって患者が最善の医療を享受できるようになったかといえば, まだ理想には遠い。手指衛生, 禁煙, 肺炎球菌ワクチン接種, 早期からの慢性腎臓病治療などにみるように, ガイドラインで強く推奨されているにもかかわらず十

分実施されていない項目は多い。1990 年頃から注目されるようになったのは, 「医療の質改善」(continuous quality improvement; CQI) である。CQI は EBM を応用, 活用するための方法論であるとともに, わが国の産業界で発展した品質管理・改善手法の医学への応用でもある。日本以外の欧米, 東南アジア諸国では今や CQI 活動は医療の常識となっている。

本稿では医療の質改善 (CQI) の基本的考え方と透析医療への応用について概説する。

1 医療の質改善・医療安全が注目された背景

病気の克服と生活の質向上をめざし, 医学研究者, 医工学者, 臨床医, 透析スタッフはさまざまな努力を重ねてきた。公衆衛生活動の発展, 抗菌薬, インスリンなどの薬剤や透析医療技術の開発などにより, 多数の生命が救われたことは紛れもない事実である。同時に, 今日の医療は一つ間違えると重大な事故につながる危険をはらんでいる。

米国医師会雑誌の論文によれば, 医療関連事故による死亡者は全米で約 20 万人, 死亡原因の第 3 位になるという¹⁾。米国医学研究所 (IOM) は 1999 年に『人は誰でも間違える』という医療事故に関する報告書を発表し, 医療安全が今日の医療現場の優先課題であることを指摘した²⁾。よかれと思って行った治療が患者に不利益をもたらしては元も子もない。

本来は享受できるはずの医療を受けられないことも問題となっている。エビデンスと実践の乖離 (evi-

dence practice gap) とよばれるもので、「最善の研究成果に基づく医療」と「現場で日々実践されている医療」の乖離は無視できないものがある^{3,4)}。保険適応がある治療法で、学会ガイドラインで推奨されているにもかかわらず、実際に提供されるのは3,4割の患者にすぎず、反対に現場の診療のうち2割は効果がないか、害があるものであるという⁵⁾。

これらの背景には、医療技術の高度・複雑化、慢性疾患の増加、医療情報の氾濫などがあるが、透析医療はその極致ともいえる。きわめて危険な治療にもかかわらず、透析患者は透析室にいれば安全で確実な透析医療を受けられる、あたりまえの治療と考えている。しかし、透析療法は病院内でもっとも危険な治療の一つであり、抜針事故に気づくのが遅れば大量出血死に、ヘパリン過量投与で出血性合併症を、さらに不注意から HIV、肝炎などの感染につながることもある。

前述した米国医学研究所は、2001年に『医療の質—谷間を越えて21世紀システムへ』という報告書を作成し、医療安全と医療の質を改善するための、組織的、体系的な取り組みを提言した⁶⁾。WHOも「患者安全カリキュラム」を作成し、医療安全と医療の質改善について提案している⁷⁾。透析医療をめぐる経済環境は厳しいものがあるが、安全な医療を提供し、職員の満足度を向上させ、安定した経営を維持し、患者や社会の信頼にこたえるには、医療の質改善・安全に関する最新の知識、技術を応用することが必須となっている。

2 医療の質改善とは

CQIの哲学、方法論は米国ベル研究所の統計学者、シューハートやデミングによる品質管理 (total quality management) が基礎となっている。その後、診療ガイドラインの実践を促進し、医療の質指標を達成するための活動としても発展した⁷⁾。CQIの実践、研究は学際領域であり、臨床疫学、経営管理工学、公衆衛生など広い領域の専門家が取り組んでいる。そのため統一された唯一の定義はなく、呼称も、continuous quality improvement (CQI)、total quality management (TQM)、quality improvement (QI) などさまざまである。近年は quality improvement と呼ばれることが多いが、本稿では quality indicator (医療の質指標) との混同をさけるため CQI と略すことにする。

いろいろな定義があるが、代表的な教科書『McLaughlin, Kaluzny のヘルスケアにおける CQI』では、“A structured organizational process for involving personnel in planning and executing a continuous flow of improvements to provide quality health care that meets or exceeds expectations. (期待に応え、期待以上の質の高いヘルスケアを提供するために継続的な改善の流れを計画、実行するためにスタッフを巻き込む体系だった組織的プロセス)”と定めている⁸⁾。米国・ロシア政府合同の用語集では、“A management approach to the continuous study and improvement of the processes of providing health care services to meet the needs of patients and other persons. CQI focuses on making an entire systems's outcomes better by constantly adjusting and improving the system itself instead of searching out and getting rid of persons or processes whose practices or results are outside of established norms. CQI is often considered to be synonymous with total quality management. (患者のニーズにみあうヘルスケアサービスを提供するプロセスを継続的に研究し、改善するマネジメント・アプローチである。CQIはシステム全体の結果を良くするのに、規範から逸脱した実践や結果をもたらす人やプロセスの「犯人探し」をするのではなく、システムそれ自体を常に調整、改善することに焦点をあてる。CQIはしばしばTQMと同義に用いられる)”としている⁹⁾。要は、よりよい医療を提供するさいに「体系的」「組織的」に取り組む活動といえる。

CQIとは、「正しいことを正しくおこなう体系的な方法」⁹⁾「最善の医療を提供するための組織的、体系的な活動」であり、EBM (正しいこと) を現場に応用する実践科学という側面と、管理工学・組織管理の手法を医療に応用する手法という側面がある。スタンフォード大学病院の質改善・安全部門では、clinical effectiveness と performance excellence という言葉を用いている。EBMの応用という視点からは、clinical effectiveness を評価、改善する活動であり、管理工学の視点からは、業務フローを見直し、業務の無駄やばらつきをなくし、組織・職員の能力を最大の効率で発揮させるという performance excellence を目指した活動でもある。

3 医療の質改善の具体的方法

医療の質改善をすすめる方法として産業界で用いられている代表的な手法に、①PDCA サイクル、② FOCUS PDCA サイクル、③lean methodology (トヨタ生産方式の応用)、④Six Sigma などがある。いずれも目標を設定、現状を把握、根本問題を分析、改善策を立案、実行とその後の評価を体系だてて行うという点で共通している。ここではもっとも広く用いられている PDCA サイクルを紹介したい。

3-1 PDCA サイクル

PDCA とは米国のシューハート、デミングらによって提唱され、戦後の日本の製造業で発展したマネジメントサイクルの一つであり、Plan (計画)、Do (実施)、Check (評価)、Act (処置) に従った管理プロセスである。国際標準化機構 (ISO) の品質マネジメントシステム (ISO 9001) も、「PDCA として知られる方法論はあらゆるプロセスに適用できる」として採用し、製造業にとどまらず、行政、保健医療など世界中のあらゆる組織で活用されている¹⁰⁾。『ハリソン内科学』のなかでも、「個々の過程を改善するための……多数のツール……のなかでも最も重要なもののひとつ」として紹介されている¹¹⁾。小規模グループから組織全体の取り組みまで、短期間のプロジェクトから長期にわたるプロジェクトまであらゆる業務の質改善に使うことができる

PDCA の基本的な考え方は、

- ① Plan : 改善課題を決め、目標を設定し、活動計

画を立案し

- ② Do : 改善計画を実行し
- ③ Check (Study) : 結果を評価し
- ④ Act : 結果が目標どおりでなければ計画を見直し、新たな計画を作成し、その計画に基づいて再度実施、チェック、評価と修正を繰り返すこと

である (図 1)。

改善課題も体系的にデータにもとづき選択する。おもしろいのは、「今年の改善目標は〇〇にしよう」では困る。誤った目標を設定してしまうと、その後の活動はすべて無駄になってしまう。優先課題の決め方としては、行政・施設認証機関が求めている項目や学会ガイドラインで強く推奨されている項目のなかで、自施設の達成度が他施設に劣ったり、現状以上に改善したいと思う事項をまず取り上げある。たとえば、急性心筋梗塞患者に対する β 遮断薬処方率、ワクチン接種率、腎性貧血目標達成率などがこれに相当する。それ以外にも、現場の視点や、患者からの苦情、要望、インシデント報告で問題になる課題を取り上げることもできる。救急外来での待ち時間を短縮させる、職員の有給休暇取得率を向上させる、透析中の血圧低下をへらす、などがこれに相当する。

目標は、スマート (SMART) なものにする。すなわち、具体的 (Specific)、測定可能 (Measurable)、実現可能 (Achievable)、意義・関連がある (Relevant)、期限がある (Time-bound) ことである¹²⁾。「肺炎ワクチン接種率を向上させる」ではなく、「2015年10月までに外来透析患者の肺炎球菌ワクチン接種率を60%以上とする」のが SMART な目標設定である。

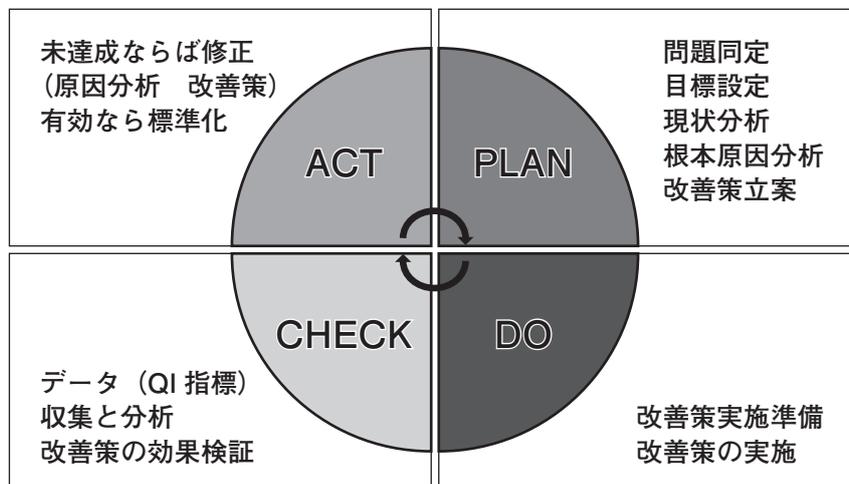


図 1 PDCA サイクル

改善策を立案するには、産業界の品質管理や医療安全で用いられている手法が有用である。現状分析や問題点を分析するには、ブレインストーミングだけでなく、業務フロー図 (workflow chart)、特性要因図 (魚骨図, 石川 diagram)、パレート図、ヒストグラムなどが用いられる。改善策は実際に利用できる人材、設備、経費などを考慮し、関係者が確実に実施できるように「明文化、文書化」することが重要である。

問題点を同定し、根本原因を分析し、改善策立案までたどりついたら、いよいよ Do, Check, Act の段階である。具体的な活動内容を示した PDCA ワークシートをつくって定期的にチェックすれば、日常業務としてすすめることができる。Check 段階では、ただ単に改善策が実行されたかどうかをチェックするのではなく、quality indicator (QI) や key performance indicator (KPI) といわれる指標を活用し、期待通りの結果が得られなかった場合にどこに問題があるのかを検討できるようにする。

3-2 実施例

マサチューセッツ総合病院が行った院内感染 (医療関連感染, HAI) を減らすための手指衛生改善の取り組みを紹介したい³⁾。

院内感染や多剤耐性菌は入院患者の 5~10% にみられ、全米では年間 200 万人の患者、9 万人の死亡につながり、関連する医療費は年間約 4 兆円ともいわれている。院内感染予防には医療従事者の手指衛生が重要であるにもかかわらず医師の実施率はきわめて低く、世界でもっとも有名なマサチューセッツ総合病院も例外ではなかった。2003 年には、病室に入室するさいの手指衛生実施率はわずか 8% にすぎなかった。これを 80% 以上にするために、病院をあげてプロジェクトチームをたちあげ、表 1 に示したような PDCA 活動を行った。その結果、2009 年には病室の入室、退室時の手指衛生実施率は 90% を達成し、この間、MRSA, VRE の新規発生が減少している。

4 医療の質指標

医療の質を改善するためには、客観的な測定にもとづく評価が必要である。目標が達成されたかどうか、その程度はどうか、国内外の標準値とくらべてどうか、を知ることなしには改善活動がはじまらない。設定した目標が達成された度合を評価するために用いられる、診療・ケアの構造、プロセス、アウトカムに関する測定できる項目を質指標 (quality indicator) とよぶ^{13-15), 4)}。

表 1 PDCA の実際例 (MGH の手指衛生改善の取り組み)

	PDCA サイクル 1	PDCA サイクル 2
P 目標設定	2005 年までに職員の手指衛生 (HH) 率を 80% 以上にする	2005 年までに職員の手指衛生率を 80% 以上にする
現状分析	2003 年の病室入室時の HH 率 8%。HH に関する教育研修も不十分。	2004 年度の入室前 HH 率は 30%、退室後手指衛生率は 60% どまり
根本原因分析	体系だった教育研修不足 設備が不足	職員の危機感・認識不足 設備が不足
改善策の立案	手指衛生プログラムを多職種によるチームが作成 ①教育 ②広報 ③部署ごとの表彰 ④遵守率測定 ⑤フィードバックと報償	新たな報償制度 HH 剤を新しく使いやすいものに 対象者にあった教育 職員と部門責任者へのフィードバック方法を改善 院内感染率のモニターと比較 組織文化の改善
D 改善策の実行	手指衛生プログラム実施	手指衛生プログラム実施
C 効果の検証	2004 年度の入室前 HH 率は 30%、退室後 HH 率は 60% に改善したが、その後はプラトーに達している	2005 年度の入室前 HH 率は 50%、退室後 HH 率は 70% 以上となった。MRSA, VRE の院内感染も減少
A 修正ないし導入・管理	一定の改善はみられたが目標には達せず。新たな PDCA サイクルに	PDCA を繰り返し 2009 年度には入室前後ともに 90% 以上の HH 達成

Hooper DC et al. : Making Strides in Hand Hygiene Compliance to 90% and Beyond
(<http://www.macoalition.org/Initiatives/docs/MassGeneralHospitalPresentation.pdf> を参考に筆者作成)

構造 (structure) とは、施設、医療機器、医療スタッフの種類、数などの医療システムの特徴をさし、常勤透析専門医数、患者あたりの看護師、臨床工学技士数、定まった方針・手順・ガイドランの有無などが該当する。過程 (process) とは、実際に行われた診療やケアの内容で、ワクチン接種率、定期的なフットケアをうけている患者の比率などをさす。結果 (outcome) は、実施された診療やケアの結果であり、短期アウトカムはHb 目標達成度、Kt/V 目標達成度、長期アウトカムとしては、死亡率、入院率、QOL、患者満足度などがあげられる。

CQI を実践するときには、質指標を収集、測定する担当者を配置する。システム担当部門が電子カルテなどから自動的に抽出し、結果を現場に報告できる体制が望ましい。臨床スタッフ (医師、看護師、臨床工学技士など) は、データ収集に時間を割くのではなく、患者のケアに時間をかけ、ミーティングの場でデータの解釈、改善策立案に知恵をしぼるのがよいだろう。

5 透析医療と医療の質改善

透析医療は、高度、複雑、危険な技術を、短時間に多数の患者に安全に確実に提供するというきわめて困難な課題を日々要求されている。国際的な病院評価機構である JCI の審査官が真っ先に足を運ぶのは手術室と透析室である。透析スタッフにとっては日常業務になっており、危険性を過小評価しがちだが、ヘパリンの投与量を間違えれば重大な出血性合併症をきたすし、抜針事故は数分で失血死につながりうる危険もっている。国民皆保険がない米国でも、高齢者、透析患者には Medicare という公的保険制度があり、その分、透析患者がうけるケアの質を監督する体制が確立している。そのため、透析医療は他の専門分野よりも医療の質改善活動が確立している領域である。全米に 18 存在する ESRD ネットワーク組織は、各施設のデータを収集するとともに、QI 手法の教材を提供するなどの技術的支援も行っている。

米国腎臓財団の KDOQI 「血液透析の適正透析に関するガイドライン」の 7 章は「医療の質改善プログラム」となっており、すべての透析施設に Kt/V をモニターすることを推奨している⁴⁵⁾。「腹膜透析の適正透析ガイドライン」の 5 章は医療の質改善プログラムであり、家庭透析を提供している施設は臨床アウトカム

のモニタリングと改善活動を行うべきと提言している⁴⁵⁾。CQI 活動の対象として、腹膜炎発症率、出口部感染発症率、テクニカル・フェイリヤー率、患者満足度、QOL、カテーテルトラブル、貧血、血圧なども提案している。米国政府のホームページ (Dialysis Facility Compare) にアクセスすると、全米の透析室ごとの医療の質指標が参照でき、項目として貧血、Kt/V、患者満足度、内シャント使用率などがある。

聖路加国際病院腎センターが定期的に測定している項目は、Hb、Kt/V、i-PTH 目標値達成率や鉄補充の適応がある患者中の鉄剤処方率などである。当院では専門医がガイドラインに準じた診療を行っている。しかし、実際のデータをみると、フェリチン値、TSAT ともに低値、禁忌事項がないにもかかわらず鉄剤処方がされていない、あるいは、Hb が低いにもかかわらず ESA 投与量が調整されていないなどの例が明らかになった。

6 海外での医療の質改善普及状況

医療の質を測定し、改善をめざす CQI 活動は世界の常識となっている。米国政府の医療の質改善・研究局 (AHRQ) は各領域の質指標を公開しているし、米国の病院評価機構である The Joint Commission の認証を受けるには、病院レベルで質改善活動を行っていることが必須となっている。米国連邦規則集第 42 編 410 部 (42CFR410) は、「透析施設は有効な、データに基づく、質の評価とパフォーマンス改善プログラムを開発、実践、維持、評価すること」を求めている。2014 年からは透析施設に対する診療報酬支払に、透析関連指標が反映されることになった。カナダ・オンタリオ州政府は、最高のケア条例 (Excellent Care for All Act) のなかで、病院が医療の質関連課題を報告する質改善委員会を設置すること、年次報告を公開することを求めている。

7 第一線の透析施設が果たす役割

医療の質と安全を保証するには、スタッフの責任感、使命感にだけたよるのではなく、組織的な目に見える取り組みが不可欠である。患者、社会からの信頼を得るためにも、学会・医会などが主要な質指標を設定し、各施設が定期的に測定し、改善活動を行うことをのぞみたい。我々がめざすべき「良いケア (better care)」

とは、「安全、適宜、効果的、効率的、公平、患者中心」のケアである^{6,7)}。「最高の透析施設」は、最新設備が備わっているとか、世界的に有名なマスコミで話題になる医師がいるということではない。マスコミにはとりあげられることはなくても、標準的な透析医療を安全、確実に提供し、責任感と誠意をもったスタッフが働いている透析室こそ最高の透析施設である。「有名」ではなくても、透析専門家が自分の家族を安心して紹介できるクリニックこそが「最高の透析施設」といえる。学会や医会が、優秀演題を表彰するように、医療の質・安全活動に真摯に取り組んでいる施設を認証したり、改善活動に積極的な施設を表彰したりするのはどうだろうか。

CQI 活動は実践活動であると同時に新たな研究領域、トランスレーショナル研究でもある¹⁶⁾。トランス

レーショナル研究は、

- ① I型トランスレーショナル研究：基礎医学研究の成果をトランスレーションして臨床研究を行う
- ② II型トランスレーショナル研究：臨床研究の成果をトランスレーションしてガイドラインを作成する
- ③ III型トランスレーショナル研究：ガイドライン、EBMの成果をトランスレーションして現場の実践につなげる研究

と分類することができる。透析医療はCQI活動や研究を推進するのに有利な点が多い(表2)。CQIに関する研究成果を発表する専門雑誌も増加している。代表的なものとしてBMJ Quality and Safety, Circulation, International Journal of Quality and Safetyなどがあり、New England Journal of Medicine, American Journal of Kidney Diseasesにも毎号一つはCQI関連の論文が掲載されるようになってきた。最先端の基礎研究、臨床研究を行うことはできなくても、医療の質改善活動を報告し、その成果を共有することで、世界の透析医療の発展に貢献できるであろう。

なお、PDCAサイクルや品質管理、業務改善に関する成書は日本語で多くのものが出版されているが、医療に特化したものは少ない。CQIの概念、各種手法を概観するのに有用なサイトを表3に示したので、参照いただきたい。

表2 透析医療とCQI実践・研究

1. 長所	標準化できる診療・ケア内容が多い チーム医療が実践されている 対象患者が比較的限定されている 介入の効果判定がしやすい 小規模施設が多いので、診療・運営方針を統一しやすい 学会主導の疫学研究、ガイドライン作成がすすんでいる 経営上のインセンティブ(最大の効率で最大の効果)
2. 短所	大規模研究が少ないので質の高いエビデンスは不十分 各施設の取り組みで終わってしまう可能性あり 医療経済上の制約

表3 インターネットでアクセス可能なCQIを学ぶ各種資料

1. Intitute of Healthcare Improvement
米国医療の質改善研究所はCQIの第一人者であるBerwickが設立した組織で、インターネットで学習できるOpen Schoolもある。
<http://www.ihl.org/Pages/default.aspx>
<http://www.ihl.org/education/ihopenschool/Pages/default.aspx>
2. 英国のThe Health Foundationが作成したQI入門書。
Quality Improvement made simple (一目でわかる質改善)
http://www.health.org.uk/public/cms/75/76/313/594/Quality_improvement_made_simple.pdf?realName=uDCzzh.pdf
3. 米国政府 HRSAが、QIの概念、各種手法に関する教材を提供している。
<http://www.hrsa.gov/quality/toolbox/methodology/index.html>
4. 米国政府 AHRQ QITM Toolkit Roadmap
医療の質指標に関する手引き。
<http://www.ahrq.gov/professionals/systems/hospital/qitoolkit/qiroadmap.html#readiness>
5. バンダービルト大学 QIコース
腎臓病研究でも有名な、米国の一流私立大学だが、QIに関する教材が充実している。
<http://www.mc.vanderbilt.edu/root/vumc.php?site=qicourse>
6. 米国末期腎不全ネットワーク。透析クリニック院長ツールキット
<http://esrdnetworks.org/mac-toolkits/download/medical-director-toolkit-2>

おわりに

医療の質改善活動（CQI）は、EBMの応用であり、日本のお家芸ともいえる品質管理手法の応用でもある。腎臓・透析分野はCQIを実践するのに最適であり、わが国のCQI活動を推進する役割を果たしたい。

文 献

- 1) Starfield B : Is US Health Really the Best in the World? JAMA, 284; 483-485, 2000.
- 2) Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS : To Err Is Human : Building a Safer Health System; National Academy Press, 2000. (邦訳：米国医療の質委員会, 医学研究所, 医学ジャーナリスト協会 (訳) : 人は誰でも間違える—より安全な医療システムを目指して; 日本評論社, 2000.)
- 3) 小松康宏 : エビデンス・診療ギャップ. 日本医師会雑誌, 136(8); 1560-1561, 2007.
- 4) 福井次矢, 嶋田 元, 脇田紀子, 他 : 診療の質測定と改善 医療の質改善 一病院の経験. 日本内科学会雑誌, 101; 3432-3439, 2012.
- 5) Grol R, Grimshaw J : From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients'care. Lancet, 362; 1225-1230, 2003.
- 6) Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine : Crossing the Quality Chasm : A New Health System for the 21st Century; National Academy Press, 2001. (邦訳：米国医療の質委員会, 医学研究所, 医学ジャーナリスト協会 (訳) : 医療の質—谷間を越えて 21世紀システムへ; 日本評論社, 2002.)
- 7) Kleinman LC, Dougherty D : Assessing Quality Improvement in Health Care : Theory for Practice. Pediatrics, 131; S110-119, 2013.
- 8) Sollecito A, Johnson K : McLaughlin and Kaluzny's Continuous Quality Improvement in Health Care; 4th ed., Jones and Barlett, 2012.
- 9) Glaziou P, Ogrinc G, Godman S : Can evidence-based medicine and clinical quality improvement learn from each other? BMJ Qual Saf, 20(Suppl 1); i13-i17, 2011.
- 10) 上原鳴夫, 黒田幸清, 飯塚悦功, 他 : 医療の質・マネジメントシステム. 医療機関におけるISO 9001の活用: 日本規格協会, p. 74, 2003.
- 11) 福井次矢, 黒川 清 (監修) : ハリソン内科学; 日本語第4版, メディカルサイエンスインターナショナル, 2013.
- 12) Doran, GT : There's a S.M.A.R.T. way to write management's goals and objectives. Management Review (AMA FORUM), 70(11); 35-36, 1981.
- 13) Mainz J : Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. Int J Qual Health Care, 15; 523-530, 2003.
- 14) McGlynn EA : Developing a clinical performance measure. Am J Prev Med, 14; 14-21, 1998.
- 15) 福井次矢 (監修) : Quality Indicator 2014. [医療の質]を測り改善する: インターメディカ, 2014.
- 16) Ting HH, Shojania KG, Montori VM, et al. : Quality improvement : science and action. Circulation, 119(14); 1962-1974, 2009.

参考 URL

- ‡1) 「WHO 患者安全カリキュラム多職種版. 7. 品質改善の手法を用いて医療を改善する」 http://meded.tokyo-med.ac.jp/wp-content/themes/mededu/doc/news/who/WHO%20Patient%20Curriculum%20Guide_B_07.pdf
- ‡2) 「Health Care Quality Glossary Russian Federation-United States of America 1999」 <http://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/quality-resources/tools/hcqgloss/hcqgloss.pdf>
- ‡3) Hooper DC 「Making Strides in Hand Hygiene Compliance: to 90% and Beyond」 <http://www.macoalition.org/Initiatives/docs/MassGeneralHospitalPresentation.pdf>
- ‡4) 東 尚弘 「診療の質指標. がん対策における管理評価指標群の策定とその計測システムの確立に関する研究班」 http://qi.ncc.go.jp/pdf/QL_all.pdf
- ‡5) National Kidney Foundation 「KDOQI guidelines. Hemodialysis adequacy, Peritoneal dialysis adequacy」 https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-50-0210_jag_dcp_guidelines-hd_oct06_sectiona_ofc.pdf

グリコアルブミン (GA) 値を用いた 糖尿病性腎症患者の血糖管理の進歩

— 食後高血糖の抑制と低血糖回避 —

稲葉雅章

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

key words : 糖尿病, 透析, グリコアルブミン, 血糖管理, DPP-4 阻害薬

要 旨

糖尿病血液透析患者の血糖コントロール指標としては、HbA1cよりグリコアルブミン (GA) のほうが望ましい。これは、HbA1cはエリスロポエチン投与により血糖コントロールの改善が見られない状況でも、赤血球の平均寿命短縮によって見かけ上の低下を示す。糖尿病では腎機能が低下するほど空腹時や夜間の血糖低下、食後高血糖が増幅され、血糖変動幅増大による酸化ストレスが増大する。GAはHbA1cよりも食後高血糖をより正確に反映することで血糖評価が正確となり、さらに食後高血糖改善による血糖改善効果をより正確に判定可能となる。したがって、DPP-4阻害薬をはじめとする薬物療法時にはGA値による効果判定が有用となる。

はじめに

糖尿病性腎症は、新規慢性透析導入の原因として1998年より第1位を占めている。2003年の日本透析医学会の統計調査委員会調査では、糖尿病性腎症が41.0%で第2位の慢性糸球体腎炎(29.1%)を大きく引き離しており、さらに2013年の時点でも増加しており、さらに今後の増加が見込まれる¹⁾。糖尿病性腎症が原因で透析に導入された患者は、非糖尿病患者群に比べ、透析導入時でさえも動脈硬化性変化が進行した群として捉えられる。それを反映して、導入後の心

血管死亡率が高く、治療効果も限定的と考えられる。この原因の一部として、糖尿病に伴う骨芽細胞/骨細胞機能低下に基づく低回転骨/FGF-23分泌不全の関与が示されている²⁾。ただ、最近発表された検討結果では、糖尿病性腎症が原因で透析導入された患者での冠動脈疾患有病率が有意に低下してきており、これは保存期で用いられるRAS系阻害薬、スタチン薬、ESA製剤の貢献であるとのことである (図1)³⁾。

1 血液透析患者における血糖管理指標としてのグリコアルブミンの有用性

大規模疫学研究であるDCCTとUKPDS研究で、糖尿病患者の合併症進展の軽微な時期では、厳格な血糖コントロールが1型、2型糖尿病のいずれでも、網膜症、腎症、神経障害など細小血管障害や大血管障害の発症や進行を抑制することが明らかとなっている^{4,5)}。一般的に動脈硬化性変化が進むほど血糖コントロール改善によるベネフィットは少なくなると考えられ、合併症進行患者での血糖コントロールの意義は以前には必ずしも明らかといえなかった。しかし、CKD 5Dの糖尿病透析患者での血糖コントロール改善に伴う生命予後改善効果が多数の観察研究で示されてきている (図2)⁶⁾。これら過去に行われた研究で、血糖コントロール指標としては、EBMに基づくゴールドスタンダードとして確立したのがヘモグロビンA1c (HbA1c)であり、実際、HbA1c値によって糖尿病の血糖管理

Advantage of estimation of glycemic control in diabetic hemodialysis patients by glycoalbumin-from the standpoint of suppression of postprandial hyperglycemia and avoidance of hypoglycemia

Department of Metabolism, Endocrinology, Molecular Medicine, Osaka City University, Graduate School of Medicine

Masaaki Inaba

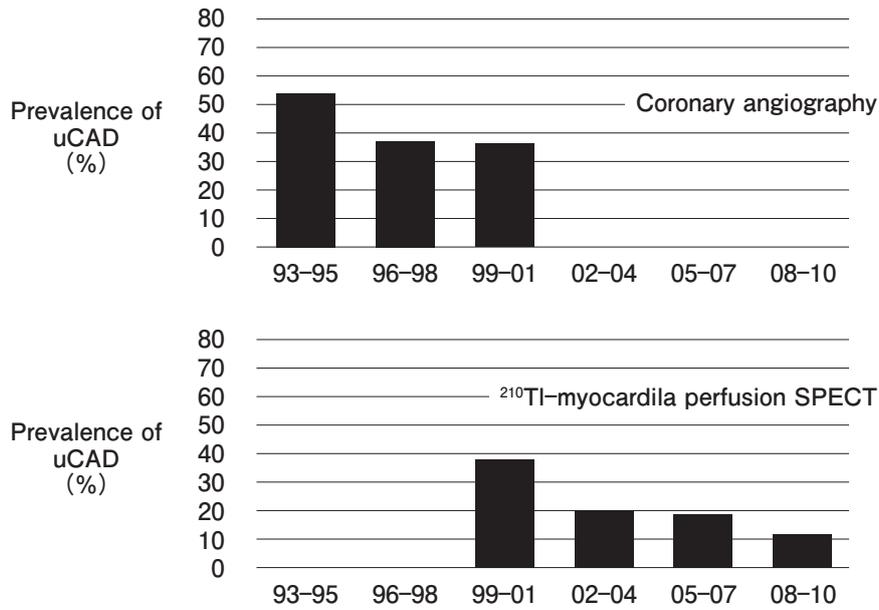


図1 1993-2010年の透析導入患者の冠動脈疾患罹患率 (文献3より)

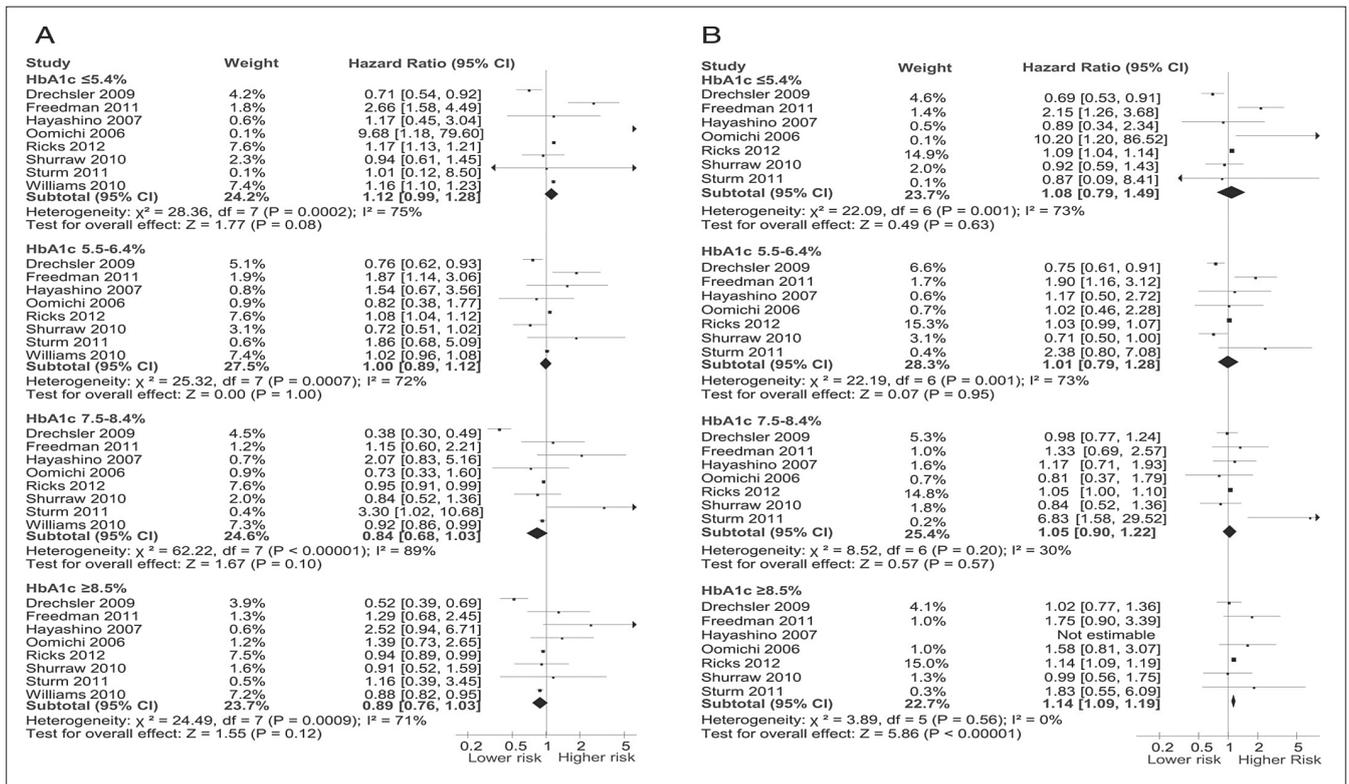


図2 糖尿病透析患者におけるHbA1cと死亡率との関連 (メタ解析) (文献6より)

の程度が評価されている。過去の報告の総括では、死亡率の有意上昇を示すHbA1cのcut-off値は著明に高値の8.5%程度とされる⁶⁾。これは腎機能正常患者の11%程度に相当する値と考えられ、血糖コントロールが極端に悪化した場合のみ、生命予後が悪化すると

考えられる。

「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」⁷⁾で、透析患者ではおよそ90%の患者が腎性貧血治療のためにESA製剤の投与を受けており、HbA1cは、ESA投与による幼若赤血球増加で血糖コントロール過小評価に

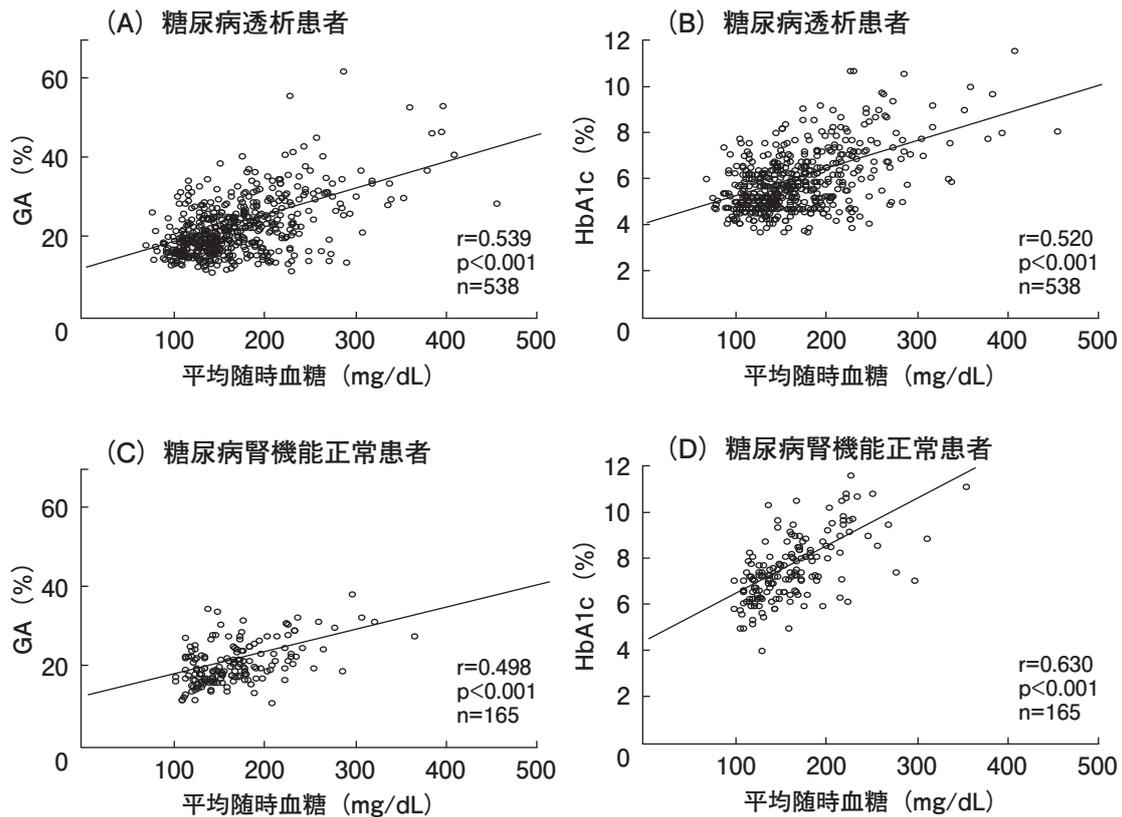


図3 糖尿病透析患者および腎機能正常患者での平均随時血糖とGA値, HbA1c値との相関
 いずれの患者でも血糖値とGA値, HbA1c値との間に有意な相関が認められたが、血糖とGA値との関係は透析患者(A)と腎機能正常者(C)で同一であったのに対して、血糖とHbA1c値の関係は透析患者(B)で腎機能正常者(D)と比べて血糖値のわりに約30%低下していた。(文献8より改変して掲載)

表1 糖尿病透析患者のHbA1c, GAに関する因子(多変量解析)

臨床指標	HbA1c (%)			Glycoalbumin (%)
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 1
随時血糖(平均3カ月)	0.515 [†]	0.515 [†]	0.515 [†]	0.538 [†]
血清アルブミン(g/dl)	-0.057	-0.027	-0.055	-0.067
血清クレアチニン(mg/dl)	-0.040	-0.048	-0.045	-0.193
ヘモグロビン(g/dl)	0.103 [§]	—	0.039	0.003
EPO投与量(U/week)	—	-0.156 [#]	-0.128 [#]	0.074
R ² (U/I)	0.285 [†]	0.294 [†]	0.298 [†]	0.365 [†]

† p<0.0001; # p<0.01; § p<0.05
 (文献8より改変して掲載)

つながることが判明しており、グリコアルブミン(GA)値がより正確な血糖コントロール指標であることが提言された。この提言は、糖尿病血液透析患者538名と腎機能正常の糖尿病患者165名で、血糖値とHbA1c値およびGA値の相関関係を示した結果から明らかとなった(図3)⁸⁾。重要な点は、両群の患者で血糖値とGA、およびHbA1c値との相関は同様に良好であったが、血糖値と血糖コントロール指標との関係を詳細に検討すると、血糖値とGA値との関係は、血

液透析患者、腎機能正常者で同等であるのに対して、HbA1c値との関係では血液透析患者でHbA1c値が随時血糖当たりで有意に低下していた。この血糖当たりのHbA1cの低下は空腹時血糖や75g糖負荷試験の血糖Area Under Curveとも同様な関係を認めた⁹⁾。この乖離の原因のために、HbA1cと貧血やエリスロポエチン製剤(ESA)投与などとの関連を多変量解析した(表1)。その結果、血糖以外に、エリスロポエチン製剤(ESA)投与量がHbA1c値と有意な負の関連を示

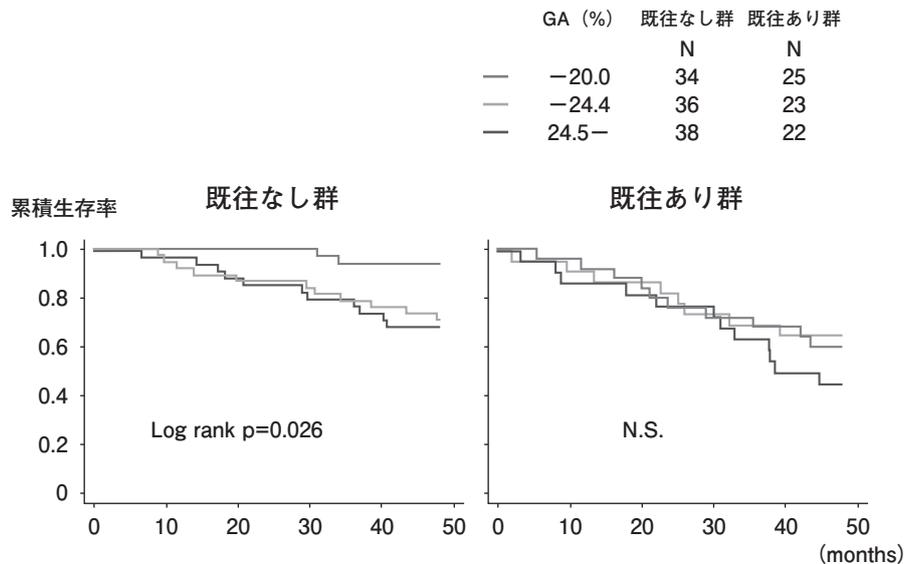


図4 GAと生命予後 (tertile分析) (Kaplan-Meier法)
(文献13より)

すことが明らかとなった。これはESA投与やその投与量を増やせば増やすほどHbA1c値が血糖コントロールと関係なく低下することを意味する。

実際、我々は約100人の患者のESA投与量を増大させた前後でHbA1c値を検討したが、随時血糖、GA値は変化しない状況でHbA1c値のみ有意に低下したことを見出している。一方、GA値と関連しているのは血糖のみであり、血清アルブミン値とGA値との間で有意な関連は認められず、GA値は血液透析患者の血清アルブミン濃度には影響をうけなかった。

2 血糖コントロール改善と動脈硬化・生命予後との関連

GA値は、糖尿病の血管合併症である動脈壁硬化度の指標である脈派伝導速度 (PWV)¹⁰⁾や血管石灰化発生率¹¹⁾、および骨量¹²⁾と関連したが、HbA1c値は有意な関連を示さなかったことから、HbA1cよりもGA値による血糖コントロール評価が血液透析患者でより正確な血糖コントロール指標であるとの考えが支持された。

さらに、糖尿病透析患者のGA値と生命予後とを検討した我々の報告で、糖尿病透析患者の死亡率に心血管機能の有無が大きく関与するため、既往の有無に分けて検討している (図4)¹³⁾。その結果、腎機能正常患者のHbA1cがおよそ7%に相当するGA値20%以上で、心血管既往 (-)の糖尿病透析患者の生命予後が有意に悪化するのに対して、GA20%未満で生命予

後へ改善することが示された。したがって、透析患者の血糖コントロール目標値が腎機能正常糖尿病患者とほぼ同様のGA値20%以下の値、すなわち腎機能正常糖尿病患者での約7%に設定された。ただ、心血管既往 (+)の患者では血糖コントロールの程度と生命予後とは関連せず、またこれら患者では低血糖リスクも高いため、低血糖の回避を優先し、低血糖の起こらない程度で、暫定値として24%程度を目標値として設定している。ただし、これら患者で厳格なコントロールを必要とするか否かは今後の研究課題として残されている。

3 糖尿病性腎症患者の血糖異常の特性とその治療戦略

糖尿病の血糖異常は、まず食後高血糖が出現することである。腎症患者では尿糖排泄低下により食後高血糖が増幅される。この食後の血糖変動が大きくなるほど酸化ストレスが増大し、血管合併症が進展する。また、腎機能が低下することは腎臓での糖新生の低下、インスリンクリアランスの低下によって低血糖リスクが高まると考えられる。実際、透析患者では、夜間・空腹時低血糖と食後高血糖の間の血糖の変動が大きくなることが明らかとなっている。以上の知見から、糖尿病透析患者での血糖治療戦略として「低血糖を起こさないこと」と「食後高血糖を抑制すること」の2点が採用され、結果として血糖変動幅の縮小が期待される。特に透析患者はMIA症候群をはじめとする栄養不良患者が多く、低血糖をきたしやすい。ACCORD

表2 糖尿病薬（非インスリン）の排泄経路、透析性、投与量

薬効分類	薬剤名		主要消失経路	透析性	通常常用量 (mg/day)	透析至適用量 (mg/day)
	一般名	商品名				
スルホニル尿素薬	トルブタミド	ラスチノン	肝	-	250-2000	禁忌
	アセトヘキサミド	ジメリン	肝	-	250-1000	禁忌
	クロルプロパミド	アベマイド	肝(腎20%)	-	100-500	禁忌
	グリクロピラミド	デアメリンS	腎(ラット)	-	250-500	禁忌
	グリベンクラミド	オイグルコン/ダオニール	肝	-	1.25-10	禁忌
	グリクラジド	グリミクロン	肝	-	40-160	禁忌
	グリメピリド	アマリアル	肝	-	0.5-6	禁忌
速効型インスリン 分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス/ファスティック	肝(腎5-16%)	-	270-360	禁忌
	ミチグリニド	グルファスト	肝	-	30	慎重投与
	レバグリニド	シュアポスト	肝	-	0.75-3	慎重投与
ビグアナイド薬	メトホルミン	グリコラン	腎80-100%	+	500-750	禁忌
		メトグルコ	腎80-100%	+	500-2250	禁忌
	ブホルミン	ジベトス	腎84.5%	+	50-150	禁忌
チアゾリジン薬	ピオグリタゾン	アクトス	肝	-	15-45	禁忌
α -グルコシダーゼ 阻害薬	アカルボース	グルコバイ	糞便	該当せず	150-300	常用量
	ボグリボース	ベイスン	糞便	該当せず	0.6-0.9	常用量
	ミグリトール	セイブル	腎30%	+	150-225	慎重投与
DPP-4 阻害薬	シタグリプチン	ジャヌビア/グラクティブ	腎79-88%	3.5-13.5%	50-100	12.5
	ビルダグリプチン	エクア	肝(腎33%)	3%	50-100	慎重投与
	アログリプチン	ネシーナ	腎	7.2%	25	6.25
	リナグリプチン	トラゼンタ	胆汁	-	5	5
	テネリグリプチン	テネリア	肝(腎21%)	15.6%	20-40	常用量
	アナグリプチン	スイニー	腎	-	200-400	100
GLP-1 受容体作動 薬	リラグルチド	ビクターザ皮下注	非腎	-	0.3-0.9 mg/day	常用量
	エキセナチド	バイエッタ皮下注	腎で分解	-	10-20 μ g/day	禁忌

表3 各 DPP-4 阻害薬の腎機能低下による用量調整の必要性

一般名	商品名	重度腎機能障害 への投与
シタグリプチン	グラクティブ® ジャヌビア®	1/4 量への減量 同上
ビルダグリプチン	エクア®	慎重投与
アログリプチン	ネシーナ®	1/4 量への減量
リナグリプチン	トラゼンタ®	記載なし
テネリグリプチン	テネリア®	記載なし
アナグリプチン	スイニー®	1/2 量への減量
サキサグリプチン	オングリザ®	1/2 量への減量

試験などでは、厳格な血糖コントロールが低血糖リスクを高めることで、心血管イベント発生率や死亡率をかえって高めることが明らかとなっている。

表2に糖尿病性腎症で使用可能な薬剤を示す。薬剤選択として、これまではグリニド製剤、超速効型インスリン製剤、 α グルコシダーゼ阻害薬などがこの目的で推奨されてきたが、腹満などの自覚症状や低血糖の発生などで必ずしも使用しやすいものではなかった。

最近、ジペプチジルペプチダーゼ (DPP)4 阻害薬が食後高血糖を改善する一方、単独投与では低血糖を惹起させにくいという特性が報告されている。さらに薬剤によっては腎機能低下による効果増強作用がなく、用量調整も必要ない薬剤も複数ある(表3)。我々は、この DPP-4 阻害薬の一つであるテネリグリプチン投与1カ月間前後で、持続血糖モニタリングによる解析を行ったところ、食後高血糖・血糖下面積が著明に改

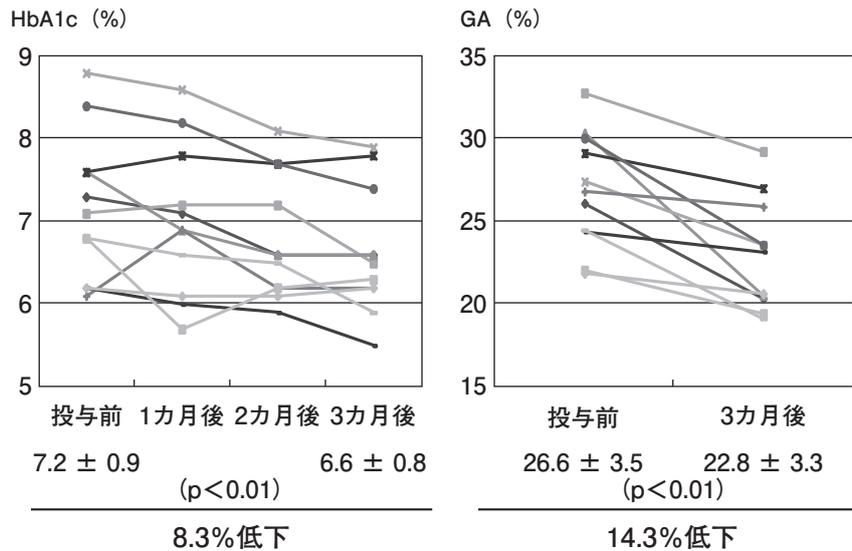


図5 DPP-4阻害薬投与3カ月後のHbA1cとGAの変化

善し、さらに低血糖が透析日でも起こらないこと、結果として血糖の日内変動が著明に縮小することを明らかにした。さらに血糖下面積の改善率とGAの改善率が有意に相関するものの、HbA1cの改善率とは有意な相関を示さないことを認めている(論文執筆中)。さらに薬剤投与3カ月後で、HbA1cもGAとの半減期の違いがみられない長期間でも、血糖コントロールを随時血糖、GAおよびHbA1cを用いた場合に、血糖値の改善の程度は、食後血糖をよりよく反映するGAのほうがより鋭敏にかつ正確にできることを認めた(図5)。

以上より、糖尿病透析患者でも血糖コントロールは生命予後にとって重要で、その治療戦略としては、まず低血糖を起こさないこと、そのうえで食後高血糖の改善を目指すことがあげられる。患者個人での血糖改善によるベネフィットと低血糖によるリスクを正確に比較して治療戦略を立てることが重要となる。この目的に合致するように糖尿病透析患者を治療する場合、第一選択薬としてはDPP-4阻害薬が推奨される。単独で不十分な場合には、グリニド製剤、 α グルコシダーゼ阻害薬、もしくは超速効型インスリン製剤などを患者の特性に応じて追加することが考慮される。さらに、DPP-4阻害薬投与後の血糖改善はGA値によってよりよくその血糖改善効果を捕捉できたため、糖尿病透析患者で使用される他の食後高血糖改善薬投与による効果判定でもHbA1c値でなく、GA値を用いた評価が有用であることが強く示唆された。

おわりに

糖尿病透析患者の血液透析導入期には、過去の報告では無症候性も含め冠動脈狭窄症を有する患者が8割と非常に高率であったことから、血糖コントロール改善から得られるベネフィットは限定的と考えられてきた。しかし、最近の保存期でのRAS系阻害薬、スタチン薬、ESA製剤の導入によって大血管障害の罹患率が提言されたこと、またDPP-4阻害薬や超速効型インスリン製剤の登場により、低血糖リスクを高めずに食後高血糖を是正可能な薬剤の登場で、血糖管理の生命予後に対する重要性が大きく増した。またGAを用いることによって血糖管理の評価の正確性が担保されてきた。そのため、透析に携わる医師の糖尿病血糖管理に対する熱意や裁量の重要性が増していることから、この面における知識の普及が強く望まれる。

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(2013年12月31日)、日本透析医学会、2014。
- 2) Yoda K, Imanishi Y, Yoda M, et al. : Impaired response of FGF-23 to oral phosphate in patients with type 2 diabetes: a possible mechanism of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(11); E2036-2043, 2012.
- 3) Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, et al. : Declining prevalence of coronary artery disease in incident dialysis patients over the past two decades. *J Atheroscler Thromb*, 21; 593-604, 2014.
- 4) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group : Retinopathy and nephropathy in patients with type 1

- diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med*, 342; 381-389, 2000.
- 5) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 63; 225-232, 2003.
 - 6) Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, et al. : Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 63; 84-94, 2014.
 - 7) 日本透析医学会 : 血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 透析会誌, 46; 311-357, 2013.
 - 8) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. : Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes : effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*, 18(3); 896-903, 2007.
 - 9) Nagayama H, Inaba M, Okabe R, et al. : Glycated albumin as an improved indicator of glycemic control in hemodialysis patients with type 2 diabetes based on fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test. *Biomed Pharmacother* (in press).
 - 10) Kumeda Y, Inaba M, Shoji S, et al. : Significant correlation of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with arterial stiffening in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol*, 69(4); 556-561, 2008.
 - 11) Yamada S, Inaba M, Shidara K, et al. : Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Life Sci*, 26; 83(13-14); 516-519, 2008.
 - 12) Yamada S, Inaba M, Okada S, et al. : Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with calcaneus quantitative ultrasound in male hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 59(3); 390-394, 2010.
 - 13) Inaba M, Maekawa K, Okuno S, et al. : Impact of atherosclerosis on the relationship of glycemic control and mortality in diabetic patients on hemodialysis. *Clin Nephrol*, 78(4); 273-280, 2012.

社会資源を透析医療にどう活用するか

北岡建樹

望星病院

key words : 社会資源, 透析医療, 要介護, 送迎, 社会的入院

要 旨

少子高齢社会のわが国の医療は未曾有の危機に直面している。高額医療の代表ともいえる透析医療は年々締めつけられ、さらに患者の高齢化は介護保険を圧迫し、在宅医療や通院などへの看護・介助の適切な対策が急務となっている。社会資源には限度があり、医療費への余裕のない現状では恩恵を十分に享受できない面があるが、福祉の充実を求めざるをえない。今後の透析医療のあり方と対策について早急に検討する必要がある。

1 人口動態の現状と推移予測

昨年(2014年)の敬老の日の新聞によれば、わが国において100歳以上の超高齢者の数は5.8万人に及び、そのうち女性が約5万人を占めると報道されていた。以前より日本人女性は世界一の長寿記録を有していたが、今回は男性についても世界一となった。この報道において、これら超高齢者の日常生活の状況(QOLやADL)については言及されていないが、自立して自己の摂食や排泄に関して他人の手を煩わせずに過ごせる高齢者は少なく、大部分はなんらかの介助や介護を必要とし、あるいは寝た切り状態にあるものと推測される。これは敬老の日の記事であるために、具体的な状況をあからさまに示すことが差し控えられたものと考えられる。

平均寿命をみると、わが国は世界の中でも最も長寿

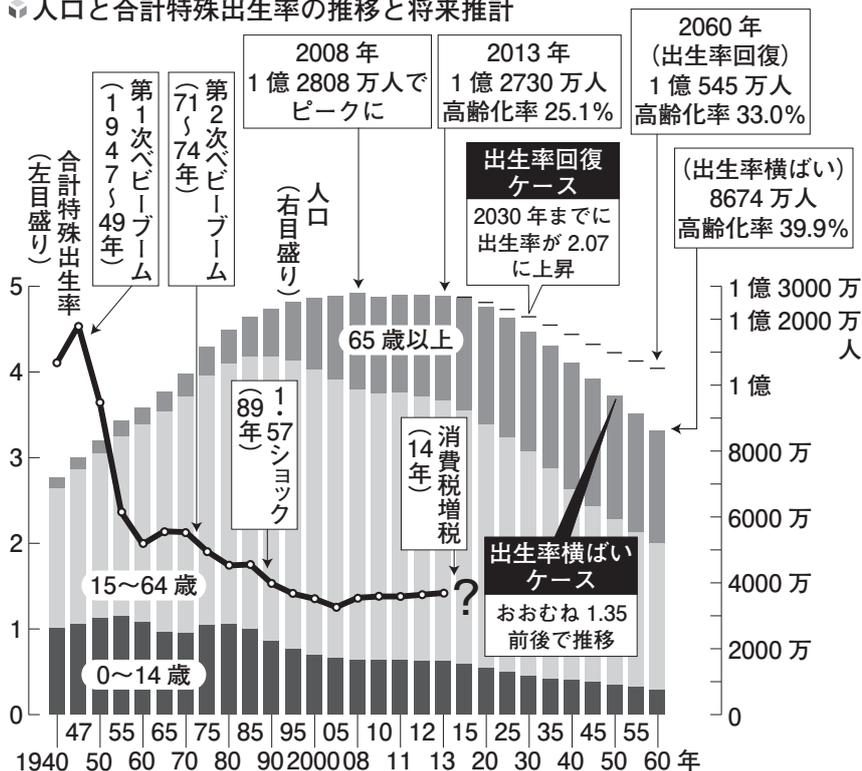
の国になっていることが理解される。50年前には平均寿命が50歳代であったが、医学の進歩や食生活の向上、健康志向のため、2013年では男80.21歳、女86.61歳と報告されている。女性は世界一、男性も初めて第1位になった。このような状況が続くと高齢の人があふれ、社会は停滞することになる。しかも特異的にわが国では出産が減り、ますます少子化が進んでくることになる。この結果、出生数から死亡数を引いた自然人口増加数が初めてマイナスとなり、2008年をピークにして、その後は人口減となる。

2 少子高齢社会

わが国は少子高齢社会が年々顕著になり、諸外国に比べるとその進行や程度が著しく、近未来の社会活動に大きな影響が生じてくることになる。近未来の人口の動態は図1にみられるように、2008年に1億2,808万人で人口がピークを示したが、65歳以上の高齢者の人口に占める高齢化率が2013年に25.1%になり、人口も1億2,730万人と減少傾向がみられるようになった。

ここで問題になるのが出生率であり、今まで通りの約1.35%であれば2060年には人口は8,674万人、高齢化率39.9%となると予測される。2030年までに出生率が2.07%に回復すれば人口の減少は緩やかになり、2060年には1億545万人、高齢化率33.0%になるものと推測されている。いわゆる少子高齢化が進む社会はどのようなようになるのか? 2025年には団塊の世

人口と合計特殊出生率の推移と将来推計



内閣府「選択する未来」委員会、国立社会保障・人口問題研究所などの資料をもとに作成

図1 わが国の人口動態¹⁾

代が70~75歳となり、医療制度を脅かす事態になると予想され、同時に社会・経済的な低迷に苦しむ世の中になってしまふことが危惧されるのである。

3 長寿社会は善か？

長寿世界一が本当にわが国を世界でもっとも住みやすい理想的な天国の生活と自慢できることになるのだろうか。延命長寿こそ人間が昔から望んだ願望とされたが、本当にそのような理想郷が幸福な人生を謳歌することができる世界として、人々に恩恵をもたらすことになるのだろうか。高齢者を尊敬することには異論はないが、平均寿命が今よりもっと低い時代であればこそ高齢者は社会では数少なく、長寿となったことへの尊敬の念がより強く生まれたといえる。高齢者が多く、長寿社会の現在では長生きは当たり前のよう考えられてしまい、本当に高齢者が尊敬され、社会から祝福され、余生を悠々自適に過ごすことが許されているといえるのだろうか。

高齢者の増加によって、社会全体の生産力がなくなり、社会の進歩はあまり期待できない。高齢者が増加すれば医療費は増すことになるが、医療費などの増加に反して、国家の税収入は少なくなり、それを若い人

に負担させることになる。現代社会は経済の原理により運営されているが、どこからそれらの財源が得られるのか？ 老人の介護をするにも個人の経済力に依存することはできず、公費により補助しない限り手篤い看護、十分な年金支給などはできないし、現実には減額を余儀なくされてきている。その結果、税収のために増税して、税収入を増す対策しかないという考え方になる。社会が豊かになったのとは裏腹に、納税する若い人の日々の生活は苦しくなる一方で、あらゆる生活手段に税の負担が重くのしかかってくることになる。生産性のない高齢者を養わなければならないということが、将来の厳しい生活の原因となってくることが予想される。

4 透析患者の現況と特徴

わが国の透析患者の現況は、日本透析医学会の2013年末の統計調査資料によれば、患者総数約31.4万人、年度末平均年齢67.2歳、原因疾患は糖尿病によるもの、高血圧や加齢に伴った腎硬化症に基づくものによるものが大部分を占めている²⁾。とくに著しいことは患者層の高年齢化であり、65歳以上の患者が全体の60%以上を占めることになる。このように、身体的・精神

的な合併症の多発する原因疾患からなり、しかも長期透析患者が諸外国に比べて多いことが特徴となり、要介護の対象となる患者が大部分を占めることである。

このような背景から言えることは、日常生活の質の低下、活動度の低下を伴うことが多くなり、しかも、わが国に特有な血液透析治療に偏在化した治療法であるがために、週3回の定期的な通院を生涯にわたって必要とする問題点が生じることになる。わが国の社会保障の恩恵により治療費の心配はないものの、日常生活を維持していくためには種々の社会資源を活用する必要が生じることになる。

5 社会資源とは

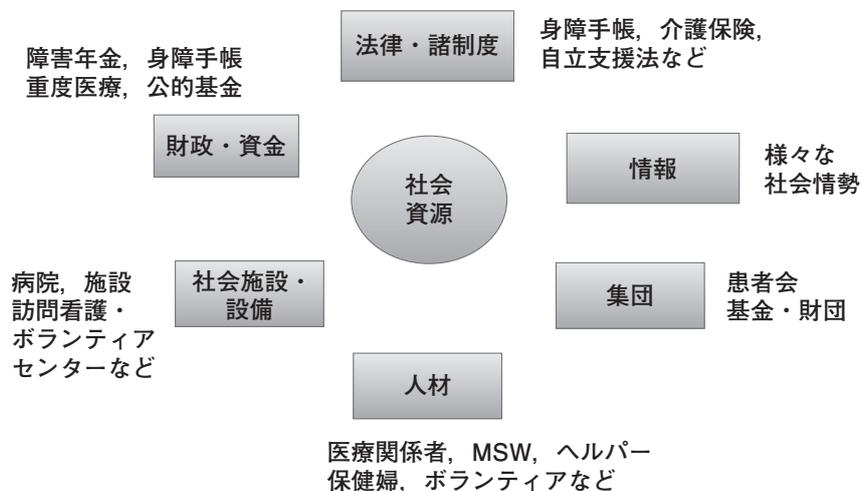
社会資源というのは、社会福祉を実行するのに必要な財政（資金）、施設・機関、設備、人材、法律等、社会福祉を成立させるために必要な物資および労働をまとめて社会資源と呼ぶ（図2）。このような資源は時代により変化するが、とくに経済的に困窮した状況あるいは利用者の急増などにより、必ずしも理想通りの内容が実現させられるわけでもない。しかし本来、法的に最低限の保証がなされているわけであり、適正な活用法を考慮する必要がある。

高額医療の代表ともいえる透析医療に関しては、患者には医療費の自己負担はほとんどない。これは黎明期の透析医療が普及する段階において、国に対して学会や患者会が一丸となった運動の成果であり、健康保険への適応、身体障害者福祉法の内部障害者1級の認定により経済的な恩恵を享受できている。これらの公

的な制度は、高額医療費制度の特定疾病、自立支援医療費、地方自治体による障害者医療費助成制度などにより、実質的に医療費負担額はほぼ0となっている。これらの社会資源の中で、要介護透析患者の通院や日常生活の援助という面から、介護保険制度・自立支援制度の問題点と対応策について考察してみる必要がある。

介護保険制度は2000年から公的な制度として介護支援を目的に施行された。対象は年齢以外に、特別な疾患群に対してケアマネジャーの調査と主治医の診断書により判定されるが、高齢化の速度が急峻であり、財政的な不備が生じるようになった。透析患者のすべてが対象となるわけではないが、市町村の経済的な基盤の影響を受けざるをえない。介護保険制度を享受できない場合には、障害者自立支援制度という障害福祉サービスを受けることになる。

福祉サービスにもさまざまな内容があるが、透析患者で最も利用が大きいものは通院や通所などへの交通手段の確保である。とくに血液透析患者は週3回、自宅と医療機関を通院する必要があり、さらに合併症のために別の医療機関に受診する必要がある場合も生じる。自立歩行ができない高齢者、認知症を合併する場合などでは、通院に関する補助にはさらに大きな支援が必要である。介護度の高い患者の場合にはヘルパーの必要、介護タクシー、あるいは施設が独自にサービスとして行っている送迎サービスのシステムが利用される。施設による移送サービスという問題も、いつまでも医療機関が負担を継続できるのか不明な部分もあ



患者の生活を豊かにすることを目的に制度が設けられるべきである。

図2 社会資源

る。

6 慢性透析患者の実態を調査した研究

厚生労働科学研究費補助金による「障害者対策総合研究事業にもとづく腎臓機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」は、2013年11月からアンケート調査を実施したものである。研究代表者は国立国際医療センターの日ノ下文彦、分担研究者は戸村成男、秋葉隆、勝木俊である。

アンケートの内容は、①透析施設の基本情報と背景、②血液透析患者における通院・送迎に関する問題、③長期留置型カテーテルの問題、④長期入院HDに関する問題、⑤介護保険・介護サービスの利用に関わる問題、⑥PDにおける注排液の問題、⑦在宅PD患者に対する訪問診療・支援、⑧長期入院PDの問題、からなる。この中で、注目すべき項目は、慢性血液透析患者の通院の問題であり、患者の高齢化・要介護患者により自立歩行が困難、認知症、長期透析による合併症などを伴ってくることである³⁾。

7 通院に関する問題

血液透析法が主体のわが国特有の透析医療の問題点としての通院は、送迎の必要性が生じることである。問題点として、①介助・介護の問題、②経費の問題、③交通安全・事故対策、④マンパワー、⑤送迎中の医療対応・接遇、などの問題があり、これらの送迎については施設側のサービスで行われている。地域医療に密着した中規模以上のサテライトや私立の小規模施設を中心に、全体の54.6%の施設が送迎のサービスを

実施している。

このようなサービス事業がいつまで継続されることになるのかは、アンケート調査の中で77.1%がなにかしらの負担を感じているとされていることから危惧されるわけである(図3)。経済的なコスト、運転手などの人件費、労力、車いす送迎などは大きな施設側の負担となっている。

8 要介護高齢透析患者の社会的入院

要介護高齢透析患者が在宅での生活が困難となった場合、介護サービスにも限界を生じた場合には、ケアハウス、グループホームなどへの入居、あるいは老健への入所となるが経済的な負担が大きい。必ずしも即刻入所・入居が可能なわけではない。医療機関への入院の場合には、入院費用の自己負担額は低額になる。介護保険施設への入所や有料老人ホームへの入居においても、ADLの低下した透析患者の受け入れ先として機能していない。家族の介護に対するモチベーションは低く、社会的入院の増加、経済的負担が少ない、社会復帰は困難となる。

社会的入院の必要性は高いが、十分な受け入れ施設がないのが現状である。日本透析医会の調査では、通院困難な透析患者の入院の受け入れが、時々困難が57%、常に困難であるという施設が18%もあり、長期入院への対応ができてない地域があるという⁴⁾。将来的には長期入院透析患者の受け入れを私的な施設以外に公的な施設でも可能になるような方策がのぞまれる。一方、長期社会的入院の弊害に関しても注意する必要がある。厚生労働省の考え方として、医療と介護

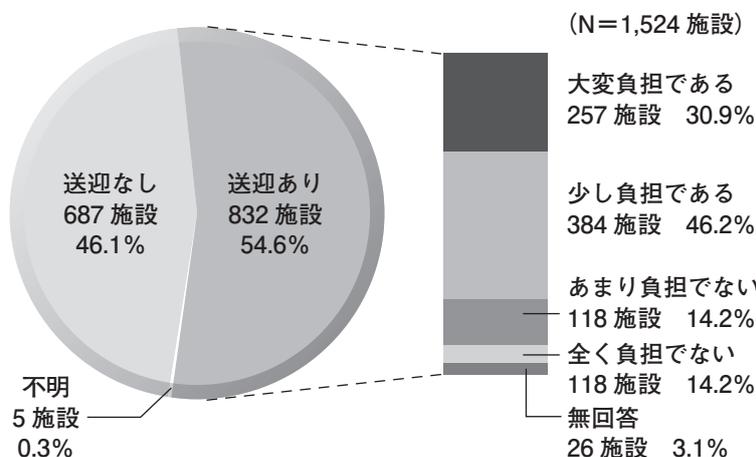


図3 患者送迎に伴う負担
(文献3より引用)

表1 通院が不可能・困難となった時の対処

1. 在宅医療への見直し
 - 通院を必要としない治療法
 - 特養や老健での透析施設併設
 - 頻回・少量のHF（バスキュラーアクセスが可能な場合）
 - 簡便な装置の開発
 - 在宅PDなどによる溢水防止，高カリウム血症やアシドーシス防止
 - 介助者の問題・施設の問題（実施場所・実施介護者などの問題点）については，訪問看護制度の利用の充実をはかる
2. 透析導入・治療の差し控え，見直し等
 - 高度医療の制限
 - 導入基準の法的・倫理的な問題
 - 患者側の自己管理の充実，無駄をなくす
 - 人生観，死生観，延命の意味などを検討

の役割分担を明確にし，連携により地域での包括ケア体制を構築し，治療が必要な場合には急性期病院への入院となるが，治療後早期に退院させ在宅医療（居住系施設）に移行するという方針である。しかも2014年特定除外制度の廃止ということが決まり，これまでは通院困難であった透析患者が一般病棟に長期入院が可能であったが，今後は制度的に不可能となる。

在宅生活が困難となった透析患者では介護施設への入所が必要になるが，透析治療という特殊性の理由から入所を拒否されることもありうる。受け入れ可能な施設への入所が決まるまでの社会的な入院生活を送らざるをえなくなる。しかし，このように安易に入院生活を長期間継続させられる施設は限られ，いずれ他の施設への転居を行うことになる。可能であれば在宅治療が理想であるが，これも透析治療特有の制約がある（表1）。高齢者には在宅血液透析は困難としても，在宅腹膜透析法は現在も限られた地域で積極的に実施され，効果をあげている。この場合も老老介護状態では難しいが，訪問看護制度などにより通院を回避するために有用性は高いものと考えられる。

わが国の慢性透析患者は年々高齢化が進み，介護を必要とする患者が増加している。介護保険サービスにも限界があり，地域における医療機関，介護施設，

行政などと情報交換をするなど相互の連携が重要になる。とくに問題点の共有と解決にむけての情報交換をスムーズに行えるシステム作りが必要となる。今後の問題点として，医療経済の限界や受け入れ施設の制約などから，超高齢者の透析導入の是非や慢性透析治療の中断・中止に関する点にも検討がさらに必要となると考えられる⁵⁾。

まとめ

要介助・要介護を必要とする慢性透析患者にとって，日常生活を維持するためには社会資源を活用することになる。特に問題になるのは，定期的な通院であり，社会資源を利用しても十分な費用が保証されておらず，施設の送迎サービスに依存せざるをえない。しかし，このサービスにも限界がある。在宅における腹膜透析により最終的に維持する方法が模索されるが，実施する具体的な方法に，まだいくつかの問題点が残されている。訪問看護の制度をうまく利用して，通院が困難な高齢透析患者を在宅PDにより維持することが期待される。

透析患者に対するさまざまな福祉制度があるが，医療では解決できない問題にも日常生活の質の向上に寄与するため，MSWを含めた医療スタッフ，ケアマネージャーなど総合的な協力が必要になる。

文 献

- 1) 読売新聞，2014.9.14
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の実況，2013年12月31日現在，日本透析医学会，2014.
- 3) 日ノ下文彦：厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 腎臓機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究，平成25年度総括研究報告書.
- 4) 杉崎弘章，太田圭洋，山川智之，他：透析患者の高齢化・長期化による問題点と透析提供体制に関する将来予測，日透医，28：80-93，2013.
- 5) 原田孝司，船越 哲，藤原久子，他：社会資源の活用，透析フロンティア，22：15-19，2012.

HDF をどう操るか？

— オンライン HDF の位置付けと使い分け —

篠田俊雄

河北総合病院透析センター

key words : オンライン HDF, 大分子量溶質(尿毒症物質)除去, 等張性置換液, 透析低血圧症, 生命予後改善

要 旨

血液透析濾過法 (HDF) は小分子量溶質の除去性能を維持しつつ、大分子量溶質の除去性能を向上させた治療法である。等張性置換液の補充によると思われる透析低血圧症の改善効果に加え、大量液置換のオンライン HDF による生命予後の改善が最近のヨーロッパでのランダム化比較研究で示され、慢性炎症の改善に伴う心血管系病変の改善効果も示唆される。これらの臨床効果と有害事象のリスクを配慮して、オンライン HDF を適用することが望まれる。

はじめに

血液透析濾過 (HDF) は、血液透析 (HD) と血液濾過 (HF) という 2 種類の治療法のそれぞれの長所と短所を補完する治療法であり、小分子量溶質の除去性能を保ちながら、中・大分子量溶質の除去性能を向上させた特性を有する。また、濾過量を補充する置換液は正常血漿浸透圧とほぼ等張のため、透析による小分子量溶質 (とくに尿素) の除去に伴う血漿浸透圧低下が緩和されるので、HD にくらべ血漿再充填が促進するという特長も併せ持っている。これらの特長により、HDF は高性能透析器を用いた血液透析で治療効果が十分得られない透析アミロイド症、および透析困難症に適用する治療法として保険適応となっていた。

2012 年に HDF の新しい手法として、エンドトキシン捕捉フィルタ (ETRF) によりオンラインで無菌処

理した超純粋透析液を置換液として用いるオンライン HDF が保険収載され、これらの適応に束縛されず多くの透析患者に適用可能となった。本稿では、オンライン HDF の透析療法における位置付けを明らかにするとともに、従来の HD、置換液製剤を用いる HDF (オフライン HDF) とオンライン HDF をどのように使い分けるとよいかを概説する。

1 オフライン HDF とオンライン HDF の特徴

大分子量溶質の除去効率を向上させるためには置換液量を増加させることが有効であるが、オフライン HDF で大量の置換液を用いると治療準備が煩雑となり、治療コストが高くなるという短所があった (表 1)。オンライン HDF ではこれらの短所は克服されるが、一方で専用の透析装置を配備する必要があり、透析液清浄化の管理に手間とコストがかかるため、オンライン HDF を行うことができるのは、この管理が可能な施設に限られる。原理的には、オンライン HDF では血液透析濾過器の性能と血流量、透析液流量による許容範囲内であれば、自由に置換液量を調節可能である。

2 後希釈 HDF と前希釈 HDF の特徴

血液透析濾過器における濾過の下流で、除水量分を差し引いた置換液量を補充するのが後希釈 HDF である。一方、濾過の上流で先に置換液を補充し、下流の血液透析濾過器で除水量分を加えた置換液量の濾過を行うのが前希釈 HDF である。

表1 HD, HDF の治療特性

	長 所	短 所
HD	小分子溶質の高除去効率	中・大分子溶質の低除去効率
HF	中・大分子溶質の高除去効率	小分子溶質の低除去効率
HDF	HD と HDF それぞれの長所と短所を補完	同左
オフライン HDF	置換液のオンライン調整不要	置換液の準備の手間とコスト
オンライン HDF	多量の置換液製剤不要	透析液浄化の管理・コスト
後希釈 HDF	小量置換で効果・オフラインでも施行しやすい	大量置換は困難
前希釈 HDF	大量置換容易, Alb 喪失少ない, Alb 結合性尿毒素の除去	大量で小分子除去が低下

置換液量が少ない場合には、後希釈 HDF のほうが同量の前希釈 HDF より大分子量溶質の除去効果が高いが、濾過液量は最大でも血流量の 30% 程度が上限となるため、血流量 200 mL/分 で 4 時間の治療の場合には、置換液量は 7.2 L 程度が上限となる (表 1)。このため、後希釈 HDF は等張置換液の補充効果を目指した治療には適した手法で、オフライン HDF でも実施可能であるが、大分子量溶質の除去増加を目指した治療には不向きである。ヨーロッパでは血流量を 300~400 mL/分 に上げて、置換液量を 10~14 L とする後希釈オンライン HDF がひろく行われている。

前希釈 HDF は原理的に、血液透析濾過器の透水性能の限界まで置換液量を増加させることが可能であるため、大量液置換に適している手法であり、煩雑性やコストの制約のないオンライン HDF に適している。オンライン HDF では総透析液量までの置換が可能であり、大分子量溶質の除去効率は置換液量の増加により上昇するが、一方、小分子量溶質の除去効率は希釈による血液/透析液間の溶質濃度較差の減少および透析液流量の減少により、ある置換液量以上になると置換液量の増加とは逆に低下することになる。わが国では前希釈オンライン HDF が HDF における主流となっており、1 回の置換液量は平均 40 L であるが¹⁾、60~70 L の大量液置換も行われている。

3 期待される HDF の臨床効果

HD と比較して期待される HDF の臨床効果には、等張置換液の補充による効果と、中・大分子量溶質 (尿毒症物質) の除去増大による効果があると考えられる (表 2)。

表 2 血液透析に比べて期待される血液透析濾過の臨床効果

効果の発現機序	臨床効果
等張置換液の補充	血漿再充填の改善 →透析低血圧の軽減 →心機能の改善 (除水量増加, 容量負荷の減少) →心血管死の減少
中・大分子溶質の除去効率向上	腎性貧血の改善 透析アミロイド症の進展抑制や改善 慢性炎症の改善

等張性置換液の補充により血漿再充填が HD より改善するため、治療中の除水に伴う循環血液量減少に伴う急激な血圧低下が軽減し、透析低血圧症が改善する効果が得られる (後述)。透析低血圧の改善効果は、4 L 置換程度の後希釈オフライン HDF でも認めることが臨床的に知られている。循環血液量が緩やかに減少するため、体内に蓄積している過剰水分の除去量を増大することが可能となり、目標となるドライウエイト (DW) を低下させることができる。その効果は「心機能障害がある透析患者において、除水量の増加によって治療後半に血圧がしだいに上昇してくる現象として現れる」とこれまで主張してきたが、この血圧上昇の機序に関して最近の前向き観察研究で明らかにされた²⁾。心臓への容量負荷の軽減は、中・長期的には、心機能の改善により生命予後の改善につながる効果も期待できる (後述)。

中・大分子量尿毒症物質の除去増大による効果では、大分子量の造血抑制物質 (分子量 > 100 kDa のタンパク・ポリアミン結合重合体³⁾ など) の除去による貧血改善や、 β_2 ミクログロブリンの除去による透析アミロイド症の進展抑制や改善が期待できる (後述)。腎性

貧血の改善に関しては、造血抑制物質の除去効果に加え、オンラインHDFでは超純粋透析液を用いるため、透析液由来の微量の汚染物質による慢性微小炎症が軽減するための効果の可能性も指摘されており、炎症関連指標の改善も報告されている（後述）。

そのほか、原因物質の特定はされていないが、中・大分子量領域の尿毒症物質の関与が推定されるかゆみや骨関節症、レストレスレッグ症候群などの改善などがわが国で報告されている。

4 国際誌に報告されているオンラインHDFの臨床効果

ヨーロッパにおけるオンラインHDFの臨床効果の報告（表3）では、1999年のLocatelliら⁴⁾の報告以来、透析アミロイド症に対する効果が多数報告され、透析低血圧に対する効果も2003年にDonauerら⁹⁾により報告されている。生命予後の改善効果が報告されたの

は、2006年のCanaudら¹¹⁾による前向き観察研究が初めてであったが、効果が得られた大量置換オンラインHDFの症例数は少数であった。2013年、Maduellら¹⁷⁾は多数例のランダム化比較研究（RCT）であるESHOL研究において、オンラインHDFによる生命予後の改善を初めて報告した。本研究では、1次アウトカムにおいて、全死亡のリスク減少が-30%（ $p=0.01$ ）という結果を示した（表4）。2次アウトカムにおいて、心血管疾患死のリスク減少は-33%であったが有意差は得られず（ $p=0.06$ ）、脳卒中死（-61%、 $p=0.03$ ）および感染症関連死（-55%、 $p=0.03$ ）、透析低血圧症（-28%、 $p<0.001$ ）、全入院（-22%、 $p=0.001$ ）の有意な減少を認めている。

2012年Grootemanら（CONTRAST研究）¹⁵⁾、2013年Okら（Turkish研究）¹⁶⁾も、RCTの事後解析において、置換液量の多いサブグループにおいて生命予後の改善を報告している。CONTRAST研究では、1回

表3 オンラインHDFの臨床効果の報告

論文	RCT (Pt Number)	Mortality	Others
Locatelli ら ⁴⁾	X (HF&HDF 1082)	X	CTS progress
Maduell ら ⁵⁾	X (37, 4 to 22.5L HDF)	X	Anemia, BP
Lornoy ら ⁶⁾	X (16)	X	Amyloidosis, serum P
Ward ら ⁷⁾	O (50)	X	Serum beta 2 MG
Wizemann ら ⁸⁾	O (44 vs low-flux HD)	X	Serum beta 2 MG
Donauer ら ⁹⁾	X (17)	X	Hypotension
Carracedo ら ¹⁰⁾	X (37, crossover)	X	Inflammation
Canaud ら ¹¹⁾	X (97/2165, High-Eff)	All -35%	no
Penichi ら ¹²⁾	X (757)	CV -22%	inflammation
Vilar ら ¹³⁾	X (129 vs high-flux)	All -34%	no
Locatelli ら ¹⁴⁾	X (60.4LPre HF 36, 39.9LPost HDF 40)	X	hypotension
Grooteman ら ¹⁵⁾	O (714 vs low-flux)	post hoc (All -38%)	no
Ok ¹⁶⁾	O (782 vs high-flux)	post hoc (All -46%, CV -71%)	no

post hoc : 事後解析

表4 ESHOL Study[†]の結果

1次アウトカム	
全死亡のリスク減少	-30% ($p=0.01$)
死因：心血管死	44.4%, 感染症 15.5%
1年死亡の減少効果発現に要する症例数	8名
2次アウトカム	
心血管死のリスク減少	-33% ($p=0.06$)
脳卒中死のリスク減少	-61% ($p=0.03$)
感染症関連死のリスク減少	-55% ($p=0.03$)
透析低血圧のリスク減少	-28% ($p<0.001$)
全入院のリスク減少	-22% ($p=0.001$)

† ESHOL研究：906症例（HD：450例：92%ハイフラックスHD，後希釈オンラインHDF：456例）
1.91+/-1.10年，平均2.08年経過観察

の治療における濾過液量>22 Lのサブグループで全死亡のリスクが-38%であり、Turkish 研究では1回の治療における濾過液量>17.4 Lのサブグループで、全死亡のリスクが-46%、心血管死のリスクが-71%の減少を示している。

5 ヨーロッパから報告されているオンライン HDF の効果からの推察

ESHOL 研究では、RCTの1次アウトカムにおいて、オンライン HDF 群では全死亡の有意なリスク減少が示され、2次アウトカムにおいて有意差はぎりぎり得られなかった ($p=0.06$) が、心血管死のリスク減少傾向も示されている。さらに、Turkish 研究の事後解析では、心血管死の有意なリスク減少が濾過液量の多いサブグループで得られている。この結果から、オンライン HDF による心血管死のリスク減少は、単に等張置換液の補充による治療中の循環動態の改善による効果だけではなく、大量置換に伴う中・大分子量尿毒症物質の除去による効果が加わった結果であることが推察される。

ESHOL 研究における感染症関連死の減少や、Caracedo ら¹⁰⁾、Penichi ら¹²⁾による炎症指標の改善を合わせて考えると、大量液置換のオンライン HDF では慢性炎症の改善効果があるものと思われる。この効果により、長期透析患者の malnutrition inflammation atherosclerosis (MIA) 症候群の病態、あるいは慢性心不全患者の心源性悪液質の病態が改善し、その結果、大量置換の後希釈オンライン HDF において心血管死のリスクが減少したことが示唆される。

6 まとめ：オンライン HDF の位置づけと使い分け

今日、オンライン HDF は超純粋透析液の作製と管理（保険診療における透析液水質確保加算2）ができる施設において、専用の透析装置と血液透析濾過器を使用すれば、すべての透析患者に適用できる治療となっている。一方で、高性能透析器の使用を含めた通常の HD と比較して、患者にとって有益であり、かつ安全性が担保されなくては行いう意味がない。オンライン HDF 用の装置では、置換液量ゼロの通常 HD から大量液置換の前希釈 HDF まで、適切な血液透析器と血液透析濾過器を使い分ければ、治療条件を患者の病像に合わせて自在に選択可能である。

表5 OL-HDF の使い分け

目的	対象患者	治療条件
血圧安定	透析低血圧患者	後希釈または前希釈少量液置換
分子量の大きな尿毒素の除去	長期の治療が予想される比較的若年患者	前希釈大量液置換
	MIA 症候群（心源性悪液質）患者	前希釈中等量液置換
栄養状態悪化の防止	栄養状態が低下している高齢患者	後希釈または前希釈少量液置換 Ia 型や IIa 型血液透析器による血液透析

等張置換液の補充による透析低血圧の改善、心不全患者における DW 低下による心機能の改善は、比較的少量の後希釈オンライン HDF を選択するのがよいと考える（表5）。この効果については、オフライン HDF と大差はないものと推測されるが、オフライン HDF における RCT での臨床効果の報告がないため、その差を検証することができないのが現状である。オフライン HDF における準備の煩雑性やコストを考えると、比較的少量（後希釈で 4 L 程度、前希釈で 20 L 程度）のオンライン HDF を選択することは合理的と考えられる。

中・大分子量尿毒症物質の除去による効果を期待する場合は、大量液置換（40 L 以上）の前希釈オンライン HDF の選択が推奨される。比較的若年で長期透析が予測される患者では、積極的な中・大分子量尿毒症物質の除去により、透析アミロイド症をはじめとする長期合併症の予防と生命予後の改善が期待できる。長期透析により、MIA 症候群あるいは心源性悪液質を呈し始めた患者では、心機能改善とこれに伴う栄養状態の改善が期待できるが、アルブミンやアミノ酸、カルニチンの喪失量が増大してさらなる栄養状態悪化のリスクもあるため、大量液置換は避け、40 L 程度までの中等量の前希釈オンライン HDF が適していると考えられる。すでに栄養状態が低下した長期透析患者や高齢透析患者では、これらの栄養素の喪失に配慮した条件でオンライン HDF を行うか、アルブミン喪失の少ない Ia 型あるいは IIa 型¹⁸⁾の血液透析器を用いた HD が推奨されると考える。

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 (2013年12月31日現在), 日本透析医学会, 2014.
- 2) Nongnuch A, Campbell N, Stern E, et al. : Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis out patients. *Kidney Int*, 87; 452-457, 2015.
 - 3) Galli F, Beninati S, Benedetti S, et al. : Polymeric protein-polyamine conjugates : a new class of uremic toxins affecting erythropoiesis. *Kidney Int*, 78(suppl.); S73-S76, 2001.
 - 4) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. : Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi Trapianto. *Kidney Int*, 55; 286-293, 1999.
 - 5) Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. : Change from conventional haemodiafiltration to on-line Haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 1202-1207, 1999.
 - 6) Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, et al. : On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta 2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant*, 15(Suppl. 1); S49-S54, 2000.
 - 7) Ward RA, Schmidt B, Hullin J, et al. : A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis : a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2344-2350, 2000.
 - 8) Wizemann V, Lotz C, Techert F, et al. : On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*, 15(Suppl 1); S43-S48, 2000.
 - 9) Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al. : Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 1616-1622, 2003.
 - 10) Caracedo J, Merino A, Noguera S, et al. : On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells : a prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol*, 17; 2315-2321, 2006.
 - 11) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. : Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int*, 69; 2087-2093, 2006.
 - 12) Penicchi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. : RISCAVID Study Group : Chronic inflammation and mortality in haemodialysis : effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*, 23; 2337-2343, 2008.
 - 13) Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et al. : Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis : a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4; 1944-1953, 2009.
 - 14) Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. : Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 21; 1798-1807, 2010.
 - 15) Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. : CONTRAST Investigators. *J Am Soc Nephrol*, 23; 1087-1096, 2012.
 - 16) Ok E, Asci G, Toz H, et al. : Turkish Online Haemodiafiltration Study : *Nephrol Dial Transplant*, 28; 192-202, 2013.
 - 17) Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. : High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 24; 487-497, 2013.
 - 18) 川西秀樹, 峰島三千男, 友 雅司, 他 : 血液浄化器 (中空糸型) の機能分類 2013. 透析会誌, 46; 501-506, 2013.

多様化する腎性貧血治療

山本裕康

厚木市立病院内科

key words : 腎性貧血, 慢性腎臓病, 透析, 赤血球造血刺激因子製剤

要 旨

腎性貧血は慢性腎臓病の代表的合併症であるとともに、臓器障害の進展や生命予後に影響することが指摘され、適切な治療介入の必要性が注目されている。2012年にKDIGOガイドラインが発表され、目標Hb値と鉄補充療法に関する新たな指針が示されたが、翌年には欧州からこれを修正した声明が出されるなど、腎性貧血治療の多様性が注目されている。わが国では日本透析医学会のガイドライン改定作業が進められているが、欧米諸国のエビデンスや実際の透析療法の相違を踏まえたうえで、日本人に適した治療指針の策定が望まれる。

1 はじめに

わが国の血液透析患者の生命予後は、北米や欧州などと比較して良好である事がすでに報告されている¹⁾。これは良質な透析医療が実践されている証拠であると解釈できる一方、日本人が長寿であることに起因しているのではないかと、との考え方もある。しかし、1950年頃のわが国の平均寿命は約60歳であり、欧米諸国と比較して短かった。その後、医療環境の改善とともに著しい改善を示し、1970年代後半には欧米と同等となり、現在では世界屈指の長寿国になっている。この事実は、医療環境の改善を含めたわが国の努力が結実したものと解釈できよう。欧米において実践されている医療と比較して、なにが改善させるべき課題であ

り、なにが優れた点なのかを客観的に評価し、これを反映させることがさらなる医療の進歩に不可欠であろう。

腎性貧血は慢性腎臓病(CKD)の代表的合併症の一つであり、その主因は腎組織障害に基づく内因性エリスロポエチン(EPO)の産生低下によると考えられている。したがって、腎障害の進展とともにその合併頻度および重症度が増すのだが、貧血自体がさらに腎障害を悪化させること、また心血管系合併症を増加させ生命予後にも影響を与えることが示されている²⁾。腎性貧血治療が注目されるようになったのは、単に貧血を是正しQOL改善を目指しているのではなく、この悪循環を脱し臓器保護と生命予後の改善に期待が寄せられてからである。したがって、治療介入にさいして適切な開始時期、是正目標、支持療法の在り方が討議されるようになり、これまでに欧米諸国をはじめいくつかの腎性貧血治療に関するガイドライン^{3,4)}が策定されてきた。わが国においては、日本透析医学会(JSDT)から2004年と2008年にガイドラインが^{5,6)}示されている。これらは集積された多くのエビデンスを根拠として策定されているため、類似した内容になると予想される。しかし、根拠としたエビデンスが同じであっても、医療環境やその評価者の考え方による影響を受けるため必ずしも一致していないのが現状である。

2 欧米のガイドラインの変遷

遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHu-EPO) が1980年代に登場して以降、さまざまな改良が加えられ腎性貧血治療は大きく前進した。現在では、長時間作用型の赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) が投与可能となり、輸血を回避するのみならず、治療目標域まで是正することが比較的容易となった。

その一方、血液透析 (HD) 患者を対象とした大規模臨床試験である Normal Hematocrit 研究⁷⁾では、予想に反して、目標ヘマトクリット高値群 (Ht: 42±3%) は低値群 (Ht: 30±3%) と比較して、有意に死亡および非致死的心筋梗塞の発症率が高くなることが示された。その後、欧米で行われた保存期CKDを対象とする大規模臨床試験 (CHOIR 研究⁸⁾, CREATE 研究⁹⁾, TREAT 研究¹⁰⁾)でも、目標ヘモグロビン (Hb) 高値群において予後改善効果を確認することができず、かえって心血管系合併症などが増加したなどの報告が相次いだ。そのため貧血治療の是正目標値は見直され、欧米の貧血治療ガイドラインでは Hb > 13 g/dL としないとする指針が打ち出されることとなった。

このような背景のなかで、2012年に KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ガイドライン¹¹⁾が発表されたが、その内容は従前の治療目標値をさらに下方修正したものであった。例えば、ESAの開始基準に関して、保存期CKD患者では Hb ≥ 10.0 g/dL では開始しないこと、透析患者では Hb < 9.0 g/dL は回避すべきものの Hb 9.0~10.0 g/dL の間で開始することが望ましいと記されている。また、維持すべき Hb 値についても、個別に QOL 改善がさらに望める場合はその限りではないとしているが、基本的には Hb ≥ 11.5 g/dL は望ましくないとしており、安易な貧血是正を戒めている。

このように欧米の治療指針は、Hb 正常化を目指した時代から、必要最低限度に留めるべきとする考え方に大きく変化したことがわかる。ただし、このような変化が、患者予後の観点のみならず医療経済の影響を受けて導き出されている事も十分認識しておく必要がある。

3 わが国のガイドラインについて

2004年、わが国で初めての腎性貧血治療ガイドラインが JSDT から提示された。これは、対象を HD に限定した内容であったが、2008年には対象に保存期CKD・腹膜透析 (PD)・小児患者を加えた改定版が示されている。

当時、HD 患者の Hb 値は 10 g/dL 未満が約 40% を占めるという状況にあり、欧米と比較して明らかに低値であることが問題視されていた。是正目標値に関しては様々な議論があったが、生命予後の観点からわが国のガイドラインとして引用しうる RCT はほとんどなく、JSDT 統計調査の解析から示されたヘマトクリット (Ht) 値 30~33% が HD 患者では生命予後が最も良好であったとの結果を重視し、目標 Hb 値 10~11 g/dL (Ht 値 30~33%) が妥当との結論になった。また、是正目標の上限値に関しては日本人に適したエビデンスがきわめて少なく、欧米での大規模臨床試験の結果を重視せざるをえなかったため、Hb 値 12 g/dL を超える場合には減量・休薬 (活動性の高い比較的若年者では Hb 値 13 g/dL) としていた。

しかし、わが国においていくつかの新しい知見が示されている。Akizawa らは、わが国の HD 患者を対象に Hb 値と死亡リスクに関して検討し、Hb 値 11~12 g/dL と比較して、10~11 g/dL 群および 12 < g/dL 群は有意差がないと報告した¹²⁾。また、JET study においても、Hb 値 10~11 g/dL 群と比較して、11~12 g/dL 群あるいは 12 < g/dL 群は予後に有意差はなかったとしている¹³⁾。これらのわが国から発信されたエビデンスを踏まえ、HD 患者の目標 Hb 値は 10~12 g/dL とするのが妥当ではなかろうか。

4 鉄補充療法と体内鉄の評価法

腎性貧血治療を効果的に行うためには、ESA 投与と鉄補充療法をどのように組み合わせるかがきわめて重要である。もちろん、鉄欠乏状態を避けることは必須であるが、過剰な体内鉄による毒性の危険性に加え、鉄利用率が低下する事も念頭におかねばなるまい。したがって、過不足のない鉄補充療法を行うことが求められるわけだが、適切な評価方法が確立しているとは言いがたく容易なことではない。欧米の基準として KDIGO ガイドラインをみると、興味深い事が浮かん

でくる。このガイドラインでは、トランスフェリン飽和度 (TSAT) $\leq 30\%$ および血清フェリチン値 ≤ 500 ng/mL であればまずは鉄剤の静注療法を推奨している。ESA 投与量を減らしたい場合と条件づけられているものの、安全性が危ぶまれない限り ESA の効率的な使用を促すための鉄剤投与を容認しており、わが国と大きく異なる。

では、なぜこのような考え方になったのであろうか。周知のごとく、欧米人では CRP などの炎症マーカーが高値を示す傾向にある。これは、動脈硬化を含めた慢性炎症の影響、あるいは使用されている透析液の純度やダイアライザーの質がわが国と異なっていることが影響している可能性があるかと推察される。このような状況では、貯蔵鉄の実態以上に血清フェリチンが高値を示す可能性があり、鉄欠乏を鋭敏に察知することが難しい。しかし、血清フェリチン値を指標とせざるをえない現状においては、少なくとも鉄欠乏がなく比較的安全と思われる上限値を設定することが妥当と考えているのではなかろうか。それに対して、わが国の血液透析では、きわめて優良な透析液とダイアライザーが用いられていること、内シャントの普及率が高くカテーテル使用率が稀である事、などから炎症の程度が軽微であり、血清フェリチン値により鉄欠乏状態を察知しやすいと考えられる。したがって、鉄補充開始の目安として血清フェリチン値を設定する場合、その値は欧米の基準よりかなり低値になるのが妥当と思われる。鉄補充療法の上限值についても同様であろう。

これまでの JSDT ガイドラインでは、鉄欠乏は解消

すべきであるが必要以上の鉄補充療法は避けたいとの考え方から、鉄補充の開始基準として TSAT $\leq 20\%$ および血清フェリチン値 ≤ 100 ng/mL のみを提示した。これは、鉄欠乏が解消された時点での鉄補充の中止を示唆している。しかし、TSAT $\leq 20\%$ および血清フェリチン値 ≤ 100 ng/mL という設定が鉄欠乏の判定基準として相応しいのかという疑問が残っている。これは、この基準に満たなくても鉄補充を行うと Hb 値が増加するという実臨床の経験に基づいている。ESA の薬効を十分に発揮させるためにも、鉄補充療法の開始基準は再検討が必要であろう。

5 ESA 低反応性からみた鉄補充療法

目標 Hb 値を高く設定しすぎると、予後が悪化する可能性がある。このことはなにを意味しているのだろうか。血液粘度の増加から心血管系合併症が増加するという考え方のほかに、高い目標 Hb 値を目指したために ESA 製剤が大量投与されたことが予後悪化を招いたとの見解もある。これまでに示された大規模研究に対する 2 次解析^{14,15)}では、ESA 投与にもかかわらず十分な Hb 増加がなく、その結果として ESA 投与量が増加している、いわゆる「ESA 低反応性」患者の予後が最も悪いことが示されている。鉄補充療法の在り方を検討する場合、生命予後を基準に評価するのが理想であろう。しかし、このような考え方で行われた前方視的大規模介入試験の報告はまだなされていない。そこで、対象患者をわが国の HD 患者に限定し、「ESA 低反応性」と鉄補充療法との関係を検討した大

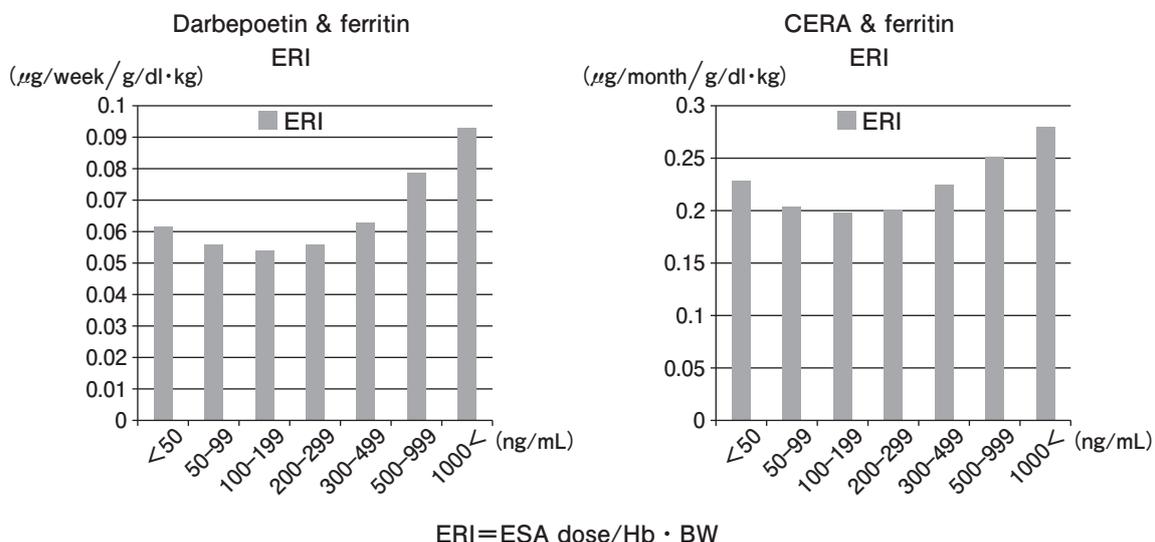


図1 透析患者における ESA 反応性とフェリチン値の関係

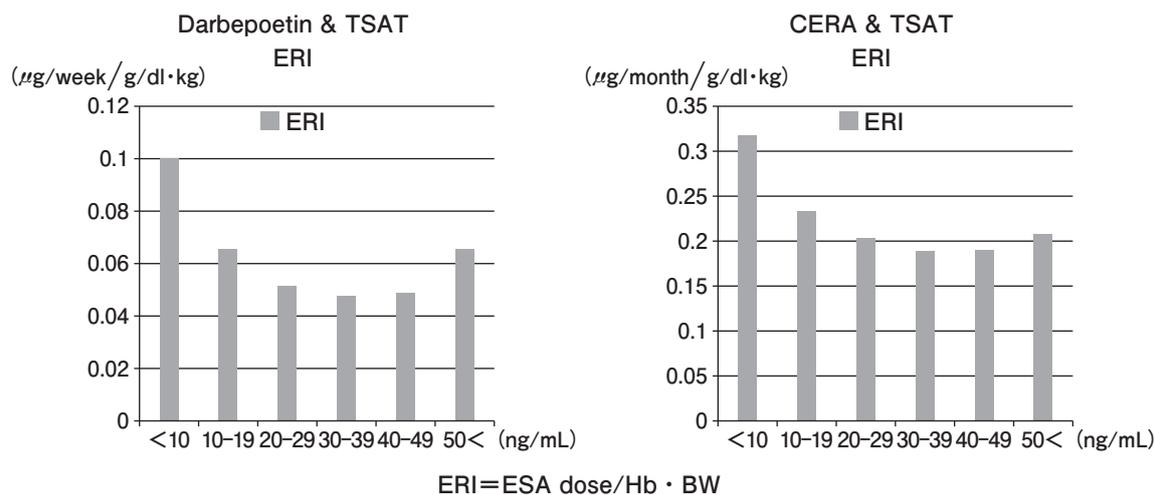


図2 透析患者における ESA 反応性と TSAT の関係

規模な観察研究に注目したい。

2012年にまとめられたJSDT統計調査報告に、ESA抵抗性指数(ESAI)を血清フェリチン値またはTSATによる層別解析が示されている³⁾。その結果だが、血清フェリチン値が50 ng/mL未満または300 ng/mL以上となった場合、ESAIが上昇する事、TSATの低下に伴いESA低反応性が上昇し、TSAT<20%になると抵抗性の悪化が示されている(図1,2)。これらの知見をふまえ、十分なESAが投与されながら目標Hb値が維持できない患者では、血清フェリチン値が100 ng/mL未満、またはTSATが20%未満のいずれかに該当すれば鉄補充を考慮してもよいだろう。また、未治療の腎性貧血患者においては、血清フェリチン値が50 ng/mL未満であった場合には、ESAに先行した鉄補充療法も必要ではないだろうか。

このように、鉄補充療法の開始基準を従来よりも緩和した場合、鉄過剰の危険性が高まることが予想される。現時点で明確な鉄過剰の判断基準を示す事は困難であるが、少なくとも鉄欠乏でなく、かつ、過剰鉄による毒性の懸念を最小限にすることができる目安が必要であろう。そのひとつとして、意図的に血清フェリチン値を300 ng/mL以上に維持するような鉄補充は避けるべきとの考え方がある。その妥当性に関しては、諸先生方からの御評価を仰ぎたいと考えている。

6 おわりに

患者の予後を改善しつつ、医療経済的に許容される治療指針が示される必要性が高まっているが、後者に軸足がおかれた考え方になる危険性を常に孕んでいる。

わが国は、欧米諸国を凌駕する素晴らしい透析療法を行っていることは誇らしい限りである。その反面、エビデンスの創成にはまだまだ努力が必要である。ガイドラインは、多くのエビデンスを根拠として策定されるべきであるが、エビデンスの直接性をどう捉え、いかに解釈するかで評価が異なってくる事も十分に認識する必要がある。多様化する腎性貧血治療において、日本人に適したエビデンスに基づく治療指針の策定が待たれる。

文 献

- 1) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). J Am Soc Nephrol, 14; 3270-3277, 2003.
- 2) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. : The interaction between heart failure, renal failure and anemia-the cardio-renal anemia syndrome. Blood Purif, 22; 277-284, 2004.
- 3) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant, 19(Suppl. 2); ii1-47, 2004.
- 4) K/DOQI : K/DOQI clinical practice guidelines and clinical recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis, 47(Suppl. 3); S9-145, 2006.
- 5) 日本透析医学会 : 2004年版「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」, 透析会誌, 37; 1737-1763, 2004.
- 6) 日本透析医学会 : 2008年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」, 透析会誌, 41; 661-716, 2008.
- 7) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. : The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epo-

- tin. N Engl J Med, 339; 584-590, 1998.
- 8) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med, 355; 2085-2098, 2006.
- 9) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med, 355; 2071-2084, 2006.
- 10) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med, 361; 2019-2032, 2009.
- 11) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Inter, 2(Suppl.); 279-335, 2012.
- 12) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. : Japanese haemodialysis anemia management practices and outcomes (1999-2006) : results from the DOPPS. Nephrol Dial Transplant, 23; 3643-3653, 2008.
- 13) Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al. : JET Study Group: Low Hemoglobin Levels and Hypo-Responsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agent Associated With Poor Survival in Incident Japanese Hemodialysis Patients. Ther Apher Dial, 18; 404-413, 2014.
- 14) Kilpatrick RD1, Critchlow CW, Fishbane S, et al. : Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol, 3; 1077-1083, 2008.
- 15) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med, 363; 1146-1155, 2010.

参考 URL

- ‡ 1) 「日本透析医学会統計調査報告 2012年」 <http://www.jsdt.or.jp>