

糖尿病血液透析患者の管理と実践

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, HbA_{1c}, 貧血

要 旨

糖尿病性腎症は血液透析導入原因疾患の第1位であり、今後も糖尿病患者の増加と軌を一にして糖尿病透析患者の増加が予想される。糖尿病透析患者での、血糖コントロール改善による生命予後改善効果については多数の報告で肯定的である。そのいずれもがHbA_{1c}値を血糖コントロール指標として用いており、既報告をまとめると約7%以上群では生命予後が有意に不良となるようである。最近、我々は糖尿病透析患者の血糖コントロールをHbA_{1c}値で評価すると、エリスロポエチン(EPO)投与による影響で約30%の過小評価につながることを見出し報告した。HbA_{1c}値に代わるものとしてグリコアルブミン(glycoalbumin; GA)の有用性が提唱され、横断研究ながらGA値と動脈硬化指標や骨症との有意な関連について報告している。最近、GA値と生命予後との関連も報告され、本稿ではGA値が血液透析患者でHbA_{1c}より有用である根拠、生命予後に基づくGA値を示した後に、低血糖を起しやすいことなども含め、目標値に関しても述べる。

1 糖尿病血液透析患者での血糖コントロール指標としてのGAの有用性

1-1 GAと随時血糖との関連—HbA_{1c}値との比較—

GA値の血糖コントロール指標としての有用性をHbA_{1c}値と比較検討するために、糖尿病血液透析患者538名、非糖尿病血液透析患者828名、および腎機能

正常の糖尿病患者365名に対して、随時血糖、GA、HbA_{1c}値を測定した¹⁾。随時血糖は、GA、HbA_{1c}値測定時、1,2カ月前の3点の平均値として算定した。

その結果、糖尿病透析患者の随時血糖、GA、HbA_{1c}値は164.5±55.7 mg/dL, 22.5±7.5%, 5.85±1.26%で、非糖尿病透析患者に比べてそれぞれ51.5%, 31.6%, 17.7%上昇していた。糖尿病透析患者の随時血糖とGAおよびHbA_{1c}値間の相関は、HbA_{1c}値、GA値とのいずれとにおいてもきわめて良い相関がみられ、両指標共に血糖コントロールをよく反映することが示された。しかし、それらの関連を糖尿病腎機能正常患者との関連で比較すると、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、血糖値とHbA_{1c}値との関係では、血液透析患者でHbA_{1c}値が随時血糖当たりで有意に約30%程度低下していた(図1)。この血糖当たりのHbA_{1c}、GA値の関係は、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²⁾。

糖尿病透析患者のGA値は血清アルブミンと有意な負の相関、HbA_{1c}値はHbと有意な正の、赤血球生成刺激剤(ESA製剤)投与量と有意な負の相関を示した。糖尿病透析患者のESA投与群と非投与群との間で、GA値と随時血糖値には差はなかったが、HbA_{1c}値はESA投与群で有意に低値であった。多変量解析にてHbA_{1c}値に対しては、随時血糖に加えてESA投与量が有意な関連因子であったが、GA値に対しては、アルブミン値は関連せず、随時血糖のみが有意な関連因

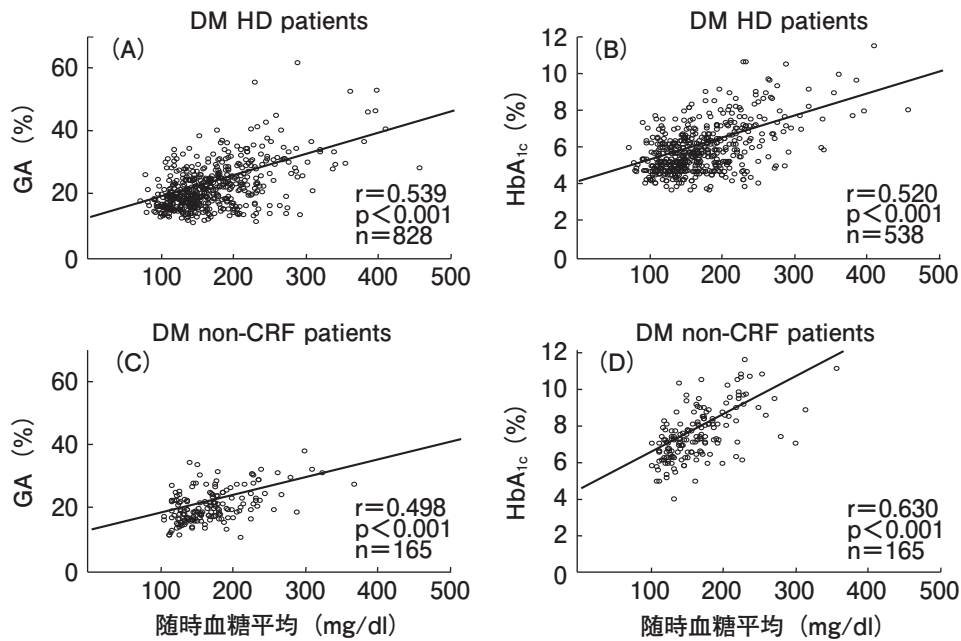


図1 GA, HbA_{1c} 値と過去2カ月平均の随時血糖値との相関
(文献1より)

表1 糖尿病透析患者の HbA_{1c}, GA に関する因子 (多変量解析)

Clinical variables	HbA _{1c} (%)			Glycoalbumin (%)
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 1
随時血糖 (平均3カ月)	0.515 ^{†1}	0.515 ^{†1}	0.515 ^{†1}	0.538 ^{†1}
Serum Alb (g/dl)	-0.057	-0.027	-0.055	-0.067
Serum Cr (mg/dl)	-0.040	-0.048	-0.045	-0.193
Hb (g/dl)	0.103 ^{†2}	—	0.039	0.003
rHuEPO (U/week)	—	-0.156 ^{†3}	0.128 ^{†3}	0.074
R ² (U/I)	0.285 ^{†1}	0.294 ^{†1}	0.298 ^{†1}	0.365 ^{†1}

†1, p<0.0001; †2, p<0.05; †3, p<0.01
(文献1より)

表2 糖尿透析患者の血糖コントロールを HbA_{1c}, GA で観察したときの患者分布

血糖コントロール	HbA _{1c} (%)	Glycoalbumin (%)
優 (HbA _{1c} ≤6%, GA≤18%)	307 (57.1%)	152 (28.3%)
良 (6%<HbA _{1c} ≤7%, 18%<GA≤21%)	128 (23.7%)	106 (19.7%)
可 (7%<HbA _{1c} ≤8%, 21%<GA≤24%)	65 (12.1%)	84 (15.6%)
不良 (8%<HbA _{1c} , 24%<GA)	38 (7.1%)	196 (36.4%)

(文献1より)

子であった (表1)。糖尿病透析患者の血糖コントロールの程度をそれぞれ HbA_{1c} 値, GA 値で比較した場合, HbA_{1c} 値によると血糖コントロールを良好と誤る症例が非常に多くなることが明らかとなった (表2)。

1-2 横断研究での糖尿病透析患者における GA 値と

動脈硬化症, 骨症との関連

さらに, 横断研究ながら, 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)³⁾や血管石灰化発生率⁴⁾, および骨量⁵⁾と関連したが, HbA_{1c} 値は有意な関連を示さなかった。血管石灰化発生率を目的変数にして多変量解析を行うと, GA 値は有意な独立した血管石灰化発生率の関連因子であったが, HbA_{1c} 値は関連しなかった。しかし, 独立変数に ESA 使用量を加えると HbA_{1c} 値は有意な関連因子となったことより, HbA_{1c} 値が ESA 投与によ

って影響されることが明確となった。したがって、HbA_{1c}よりもGA値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る結果と考えられる。

1-3 血糖コントロールによる糖尿病透析患者の生命予後に関する研究

糖尿病透析患者の大血管障害リスクは非常に高い。血糖コントロール指標にHbA_{1c}値を用いて生命予後との関連を検討した多数の研究では、HbA_{1c}値が7%を超えれば生命予後は有意に悪化するとの結果が得られている(表3)。しかし、透析患者の生命予後は心血管病の既往によって大きく影響される(表4)⁶⁾こと

から、我々は、心血管病の既往の有無に分けてGA値を血糖コントロールの指標として生命予後に及ぼす影響を検討した。その結果、心血管病既往(+)患者では、GA値と生命予後との間には有意な関連は見られなかったのに対して、心血管病既往(-)患者では、GA値と有意な関連が見られ、GA値<20.0%では生命予後の有意な改善が認められた(図2)⁷⁾。

したがって、心血管病既往のない、より動脈硬化性変化の進んでいない糖尿病透析患者では血糖コントロールの重要性が高く、動脈硬化性病変の進展と共にその重要性は低下すること、また生命予後の観点からGA値20%以下程度で生命予後改善効果が期待できると考えられる。しかし、糖尿病透析患者では低血糖

表3 血糖コントロールと生命予後との関連

文 献	研究形式	患者・背景	追跡期間	結 果
Tzamaloukas, et al., 1993 (36)	観察研究	226 糖尿病長期透析患者	不明	Better survival in patients with good diabetic control
Wu, et al., 1997 (37)	観察研究	137 台湾人 2型DM長期HD患者	1-to 5-y survival	Death HR, 0.37 with HbA _{1c} <10 compared with poor glycemc group
Morioka, et al., 2001 (32)	観察研究	150 日本人長期HD糖尿病 患者	2.7 y	Death HR, 1.13% with HbA _{1c} ≥7.5
McMurray, et al, 2002 (38)	Non-random- ized trial	83 米国透析患者	1 y	HbA _{1c} ↓ & QOL ↑ after intervention with no survival benefit
Oomichi, et al., 2006 (33)	観察研究	114 日本人長期糖尿病HD 患者	45.5 mo	Death HR, 2.89 with HbA _{1c} ≥8 compared with<6.5
Williams, et al., 2006 (30)	観察研究	24,875 米国長期HD患者 (Fresenius)	1 y	No difference in survival across HbA _{1c} increments
Kalantar-Zadeh, et al., 2007 (31)	観察研究	26,187 米国長期HD患者 (DaVita)	3 y	Incremental increase in death risk across HbA _{1c} increments
Fukuoka K, et al., 2008 (34)	観察研究	98 日本人HD糖尿病患者	47.7 mo	Cardiovascular death HR, 2.971 with GA≥29% compared with<29%
Hayashino Y, et al., 2008 (35)	観察研究	1,569 日本人HD糖尿病患 者	1.9 y	Death HR, 2.36 (95% CI 1.02-5.47) with HbA _{1c} ≥7.3% compared with 3.3-4.9%
Schneider, et al., 2008 (39)	Post hoc anal- ysis of RCT	597 CKD患者 (eGFR<60 mL/min/1.73 m ²)	34.5 mo	pioglitazone 治療糖尿病CKD患者では非治療群に比し、複合 CV events の発生率が有意な低率

表4 透析導入後の心イベント発症予測因子

	Units of increase	HR (95% CI)	P-value
CAD	0=no; 1=yes	611.31 (14.07-26549.23)	<0.001
One-vessel	0=normal; 1=yes	191.23 (12.93-12450.70)	0.007
Multivessel	0=normal; 1=yes	2200.16 (24.62-196613.30)	<0.001
Diabetes	0=no; 1=yes	20.41 (2.07-200.00)	0.010
CRP	1 mg/l	1.94 (1.27-2.94)	0.002

CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; HR, hazard ratio.
(文献6より)

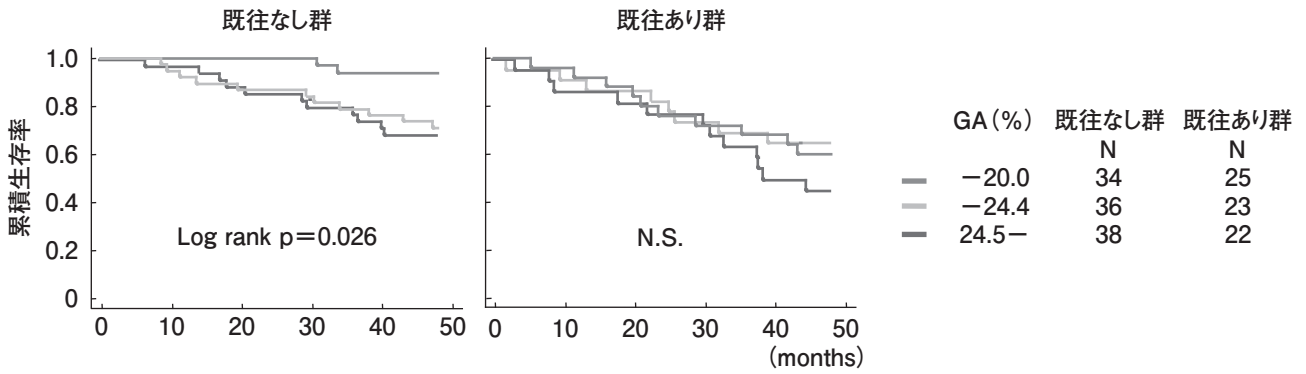


図2 GAと生命予後 (tertile分析, Kaplan-Meier法)
(文献7より)

が起りやすいという事象を踏まえて、日本透析医学会から、目標となる値が発表される予定となっている。

2 糖尿病患者での貧血治療の考え方

2-1 心血管病既往患者での貧血と死亡率との関連

既出のように、透析患者の生命予後は心血管病の既往によって大きく影響される (表4)⁶⁾ことから、心血管病既往の有無別にヘマトクリット (Ht) 値と生命予後との関連を検討してみた。その結果、心血管病既往 (-) 患者ではHt値が高値になるに従い生命予後は有意に改善したが、心血管病既往 (+) 患者では両者間に関連は認められなかった (図3)⁸⁾。

2-2 糖尿病患者での貧血と死亡率との関連

心血管病既往 (+) 患者での糖尿病罹患率が心血管病既往 (-) 患者の2倍程度であったため、J-DOPPSのおよそ4,000名程度の患者で糖尿病と非糖尿病群と

に分けてHt値と生命予後との関連を検討した (図4)⁹⁾。その結果、非糖尿病患者ではHt値が高値になるに従い生命予後は有意に改善したが、糖尿病患者では両者間に関連は認められなかった。

以上2-1, 2-2の結果から、糖尿病患者でも動脈硬化

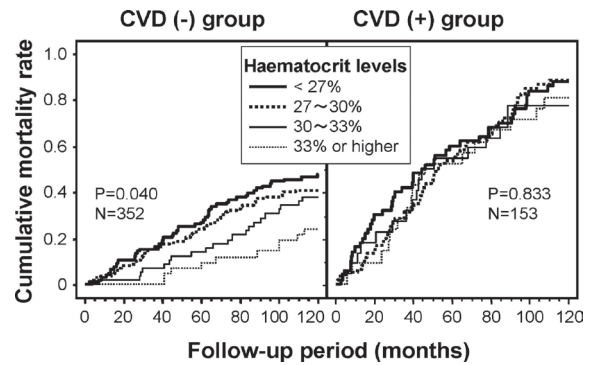


図3 CVD既往の有無別の血液透析患者のヘマトクリットと全死亡率との関連 (Kaplan-Meier解析)
(文献8より)

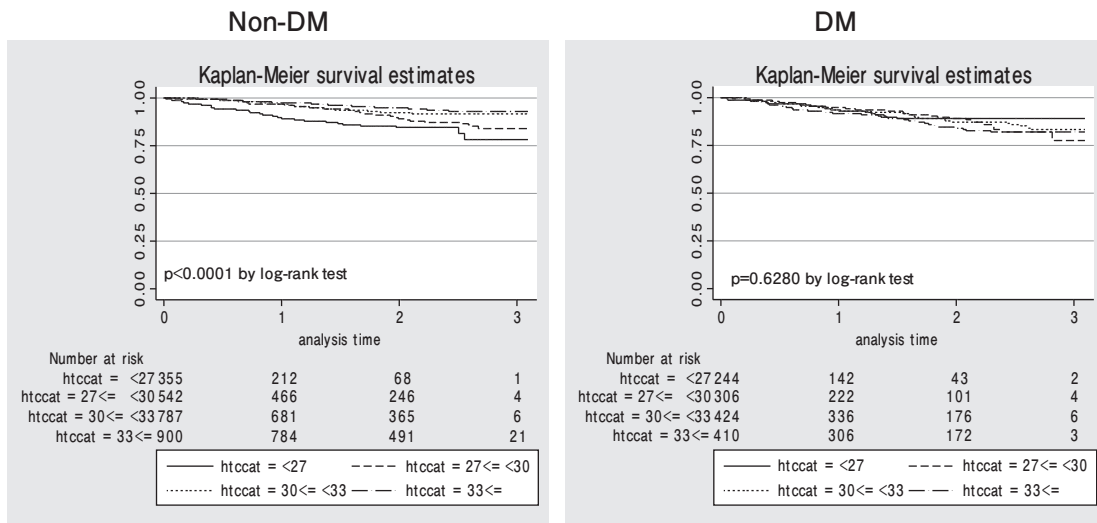


図4 ヘマトクリット値別の4群それぞれの全死亡率の相違
(文献9より)

性変化の進んだ亜群では、貧血改善に伴う心負荷増大や血圧上昇などのリスク因子を考慮して、それを上回る利益を見込めない患者においては積極的な貧血治療の根拠が得られないことを示唆する結果であった。

3 糖尿病透析患者での脂質異常症治療

前述したように、動脈硬化性変化が進展すればするほど種々の血管保護を目的とした治療効果は小さくなるのが一般的である。血液透析患者での観察コホートで、悪玉コレステロールである血清 LDL-chol 濃度高値や、絶食を必要としない non-HDL-chol 濃度高値、さらには血清中性脂肪高値は心筋梗塞発症や脳梗塞発症と有意に関連するが、スタチンによる介入試験である 4D 研究や AURORA 研究では、心血管イベント発症率の低下や死亡率低下に結びつかないことが示されてきた。しかし、最近になって、2 型糖尿病透析患者 1,255 名を対象にアトルバスタチン 20 mg/日の効果をプラセボと比較した 4D 試験のサブ解析では、LDL-

chol \geq 145 mg/dl の患者ではアトルバスタチン 20 mg/日の投与で全死亡率、心臓死、心筋梗塞発症率などがすべて有意に低下したと報告された (図 5)¹⁰⁾。したがって、高 LDL-chol、non-HDL chol 血症を呈する 2 型糖尿病患者でのスタチンによる血清脂質プロファイル改善は、有意な血管保護効果につながる事が明らかとなった。

4 糖尿病透析患者での骨代謝異常

糖尿病透析患者では、副甲状腺からの PTH 分泌低下や骨での PTH 反応性低下を反映して、骨代謝回転が非糖尿病患者に比べて抑制されることが多い¹¹⁾。したがって、糖尿病患者では無形成骨の比率が高くなり、骨質劣化や骨での微小ダメージの蓄積により、骨量が高くても骨折率の上昇がみられる (表 5)¹²⁾。また、骨代謝回転が低下した場合、血液中で Ca・リンが過飽和となった場合の骨での余剰 Ca・リン吸着力の減弱¹³⁾により、血管などをはじめとした部位での異所性

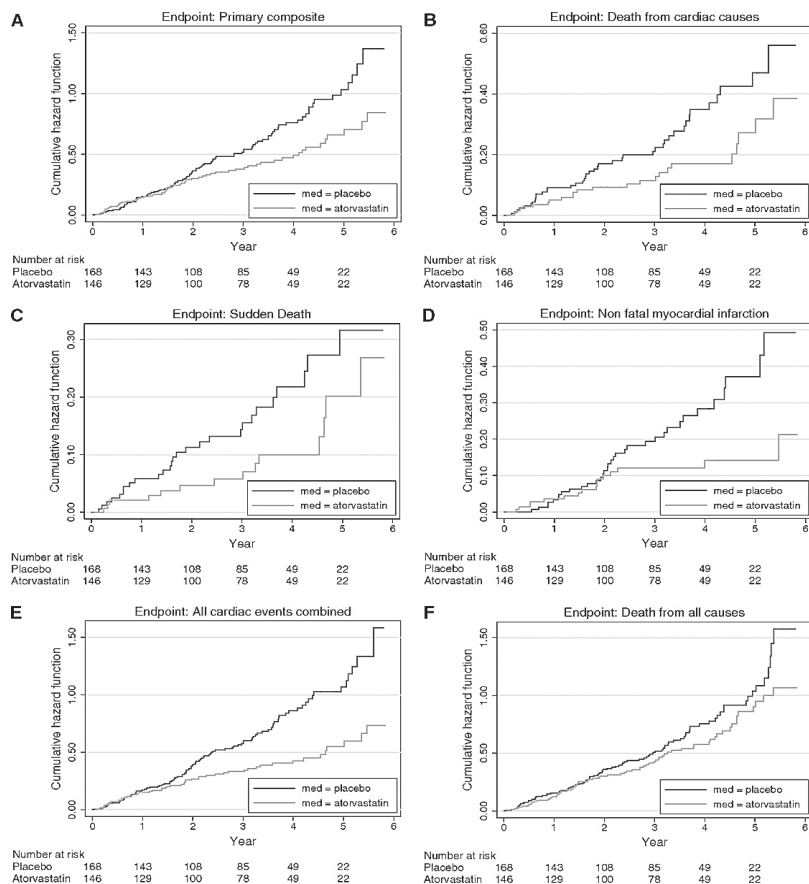


図 5 LDL-chol \geq 145 mg/dl の 2 型糖尿病透析患者でのアトルバスタチン投与による影響 (4D 試験のサブ解析) (文献 10 より)

表5 糖尿病・非糖尿病透析患者での腰椎骨折の有無による臨床プロファイルの比較

脊椎骨折	非糖尿病群			糖尿病群		
	(-)	(+)	p	(-)	(+)	p
患者数	72	11		21	10	
年齢 (yr)	72.8±5.7	79.0±7.8	<0.005	72.1±4.2	71.2±5.3	ns
BMI (kg/m ²)	19.6±3.4	20.2±3.4	ns	20.9±1.9	21.5±2.7	ns
HbA _{1c} (%)	—	—	—	6.33±1.15	6.95±1.75	ns
血液透析期間 (yr)	6.10±6.31	3.13±2.20	ns	4.24±2.77	2.88±3.46	ns
第3腰椎骨密度	0.579±0.121	0.490±0.085	<0.05	0.597±0.106	0.581±0.086	ns
橈骨遠位1/3骨密度	0.455±0.090	0.392±0.097	<0.05	0.480±0.093	0.507±0.091	ns
血清アルブミン	3.90±0.26	3.78±0.18	ns	3.90±0.35	3.81±0.26	ns

Values are mean ± SD. ns : not significant. Difference of the mean values was assessed by Student's t test. (文献12より)

石灰化が起こりやすい¹⁴⁾。

おわりに

糖尿病透析患者の患者数の増加とともに、糖尿病透析患者特有の診療が要求されるようになってきている。血糖コントロール指標としてのGAの重要性などや低血糖に対する対応、透析導入時に動脈硬化性変化が進んでいる患者としての観点からの特有の診療が要求される。これら動きを受けて、糖尿病血液透析患者に対する診療ガイドが日本透析医学会から近々に出る予定となっている。

文 献

- 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; 896-903, 2007.
- 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*, 63(3); 236-240, 2009.
- Kumeda Y, Inaba M, Shoji S, et al. : Significant correlation of glycated albumin, but not glycated haemoglobin, with arterial stiffening in haemodialysis patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69(4); 556-561, 2008.
- 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.
- 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.
- Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y, et al. : Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int*, 70(6); 1142-1148, 2006.
- 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; 273-280, 2012.
- Maekawa K, Shoji T, Emoto M, et al. : Influence of atherosclerosis on the relationship between anaemia and mortality risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 23(7); 2329-2336, 2008.
- Inaba M, Hayashino Y, Shoji T, et al. : Disappearance of association in diabetic patients on hemodialysis between anemia and mortality risk : the Japan dialysis outcomes and practice pattern study. *Nephron Clin Pract*, 120(2); c91-c100, 2012.
- März W, Genser B, Drechsler C, et al. : German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(6); 1316-1325, 2011.
- Inaba M, Nagasue K, Okuno S, et al. : Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*, 39; 1261-1269, 2002.
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. : Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*, 76(4); 256-260, 2005.
- Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, et al. : Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*, 46; 855-861, 1994.
- London GM, Marchais SJ, Guérin AP, et al. : Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 19; 1827-1835, 2008.

ガイドラインから読む透析関連低血圧の病態と治療

椿原美治

大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄附講座

key words : 透析関連低血圧, ガイドライン, 心疾患, 塩分制限, 薬物療法

要 旨

日本透析医学会が作成した「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」に「血圧異常」が取りあげられた。ここでは単に透析低血圧のみならず、常時低血圧や透析後の起立性低血圧をも含めた“透析関連低血圧”の病態と治療に関して、日常診療に即した提言がなされている。特に重要なものが、治療介入の可能な心疾患の診断・治療である。また様々な透析方法の選択も可能であり、交感神経異常を呈する患者には薬物療法も有効である。

はじめに

長期透析患者の増加に加え、透析患者の高齢化や糖尿病透析患者など多くの合併症を有する症例が増加し、これらの患者に対し、いかに安全な透析療法を供給し、患者のQOL・ADL、さらには生命予後を保持するかが、大きな課題となっている。

透析患者の合併症として頻度の高い透析関連低血圧は、透析医療従事者にとって最も関心の高い合併症であり、透析中に著しく血圧が低下する透析低血圧だけでなく、透析後にみられる起立性低血圧や常時低血圧についても高い関心が寄せられている。

本稿では、2011年に日本透析医学会から出された「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」¹⁾(以下、わが国のガイドライン)の第2章に取り上げられた「血圧異常」のうち、

主に透析関連低血圧の病態と治療に関して概説する。

1 透析患者の降圧目標値は？

保存期腎不全患者の血圧管理については、降圧目標値が低ければ低いほど、腎不全の進行抑制にも心・血管合併症の予防にも有効であることが報告されている。我が国の高血圧学会のガイドライン (JHS 2009) では、慢性腎臓病の降圧目標値は130/80 mmHg未満とされ、さらに尿蛋白が1g/日以上の場合には、125/75 mmHg以下が推奨されている。

一方、透析患者の降圧目標値に関するエビデンスは少ないが、2002年の英国のガイドラインでは、透析前は140/90 mmHg以下、透析後は130/80 mmHg以下とされた²⁾。2005年に発表された米国KDOQIのガイドラインでも同様の値が記載されたが、特に透析後の目標値の設定は、透析中の低血圧発作が頻発するなどの点から無理があり (図1)³⁾、2006年には目標値は撤廃された。以後のいずれのガイドラインにおいても、目標値は設定されておらず、2009年には英国のガイドラインでも目標値は撤廃された。

一方、2011年のわが国のガイドラインでは、心機能低下などの合併症の無い、安定した維持透析患者では、週初めの透析前血圧を140/90 mmHg未満とすることを推奨している¹⁾。またこれを達成するためには、適正なドライウェイト (DW) の設定や、透析間の体重増加の抑制を求めるとともに、達成困難な症例には降圧薬治療を推奨している。これは、我が国の透析患

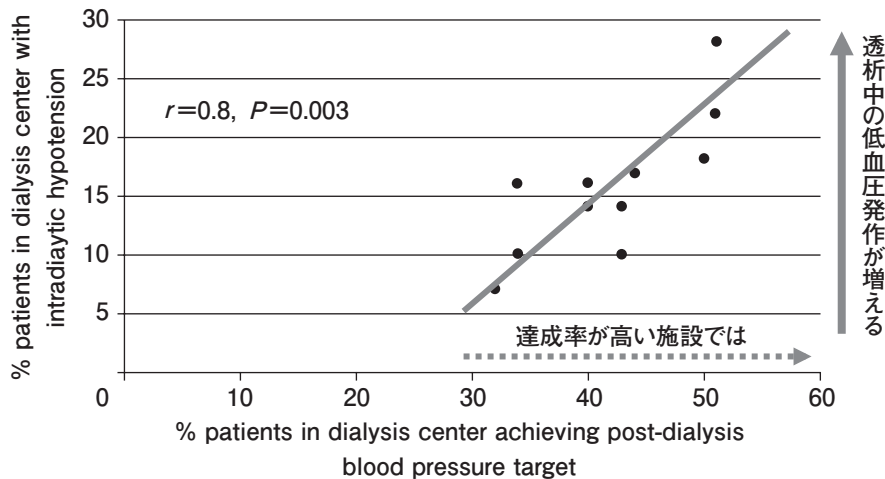


図1 各透析施設におけるHD後のガイドライン目標血圧達成率と透析中の低血圧発作発症患者の割合との関係 (文献3より)

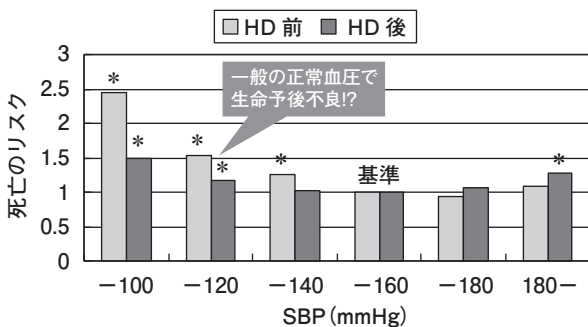


図2 HD前後の収縮期血圧が1年生存に及ぼすリスク (日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の実状 (2001年12月31日現在) より一部改変)

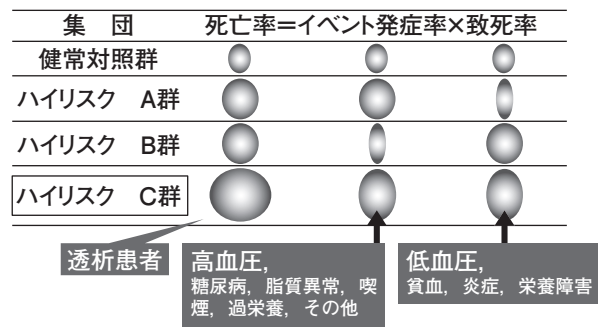


図3 透析患者における心血管系死亡リスクの上昇 (文献5より一部改変)

者のデータから、同一の血圧であれば、降圧薬使用例の生命予後が非投与例より勝っているというエビデンス⁴⁾に基づいている。

一方、透析患者における疫学的検討では、透析前では収縮期血圧が低いほど生命予後が悪いこと、透析後では血圧が低くても高くても生命予後が悪いこと (U字現象) (図2) など、非透析患者ときわめて異なる病態を示す事が、国内外を問わず報告されている。

すなわち、透析患者の血圧管理を考えるさいには、高血圧だけでなく低血圧も含めた“血圧異常”として考える必要がある。

2 非透析患者と異なる透析患者の血圧管理

透析患者の血圧管理を考えるうえで最も重要な事は、血圧の最大の規定要因である体液量の変動である。残腎機能の廃絶した週3回の透析患者では、否応なく、摂取塩分・水分によって体液が増加し、これに伴って

血圧上昇をきたす。また、この過剰に貯留した体液を数時間の透析で除去する必要がある、これに伴って、透析低血圧を招く。またこのような病態を繰り返す透析患者の背景が著しく変化し、高齢化や糖尿病性腎症など、すでに動脈硬化の進行した患者が急増している。

Shoji, Nishizawaらは、一般に死亡率はイベント発症率×致死率で決定されるとの観点から (図3)、動脈硬化が軽度で心・血管系イベントを発症していない患者には、高血圧を始めとした動脈硬化のリスクを排除することが重要であり、すでに何らかのイベントを発症している患者には、低血圧や貧血、炎症、栄養障害などの致死率に関する要因の予防・治療が重要であるとの仮説を、様々なエビデンスから提唱している⁵⁾。また血圧以外に、コレステロール値、BMIなども非透析患者とは対照的に、低値であるほうが致死率が高いという reverse epidemiology の原因も、死亡リスクの高いイベント発症者では、すでに栄養障害を併発している事が多く、これら栄養状態の指標が低いほど、

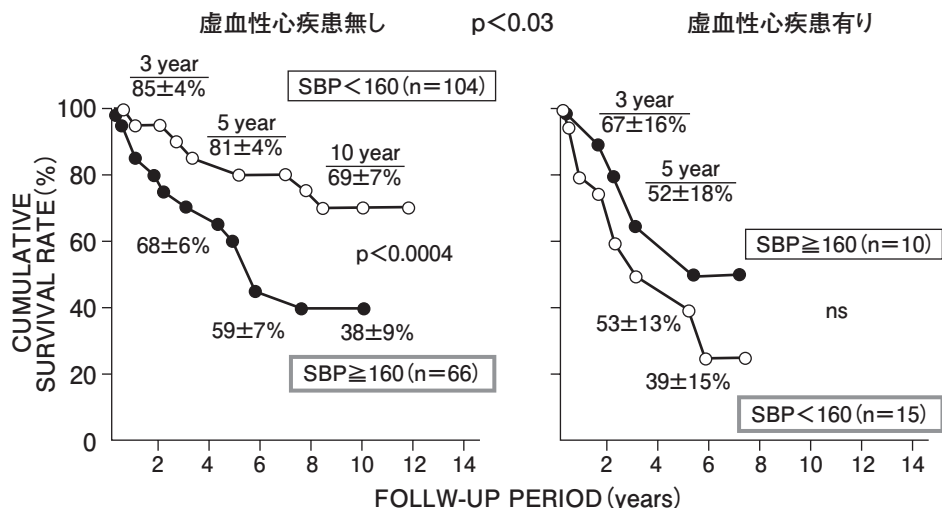


図4 虚血性心疾患をすでに有する患者と、有しない患者の生存に及ぼす透析前収縮期血圧の影響 (文献6より)

致死率が高くなるためであると説明している。

Kimura らも、虚血性心疾患を有しない患者では、透析前収縮期血圧が 160 mmHg 以上では生命予後が不良であるが、すでに虚血性心疾患を有する患者では、160 mmHg 未満のほうが逆に生命予後が不良であると報告しており (図4)⁶⁾、この仮説を支持するものである。

3 生命予後に影響を与える“透析関連低血圧”

低血圧に関して、わが国のガイドラインの大きな特徴は、透析中に発作的に生じる“透析低血圧”のみならず、“常時低血圧”、透析後の“起立性低血圧”を含めた“透析関連低血圧”と記載している点である。スタッフの視点からは、透析中の低血圧発作に重点が置

かれがちであるが、患者の視点からは、透析終了後の ADL や QOL を考えると、むしろ非透析時の低血圧が重要である。

我々が 1,381 名の透析患者を対象に、1999 年から 2 年間フォローアップした中之島 Study において⁷⁾、透析中の最低血圧や透析終了後 10 分以内の立位において、収縮期血圧が透析前にくらべ約 30 mmHg ほど低下すること (図5)、生存者に比べて死亡者の収縮期血圧が透析中および透析後の起立時に有意に低く (図6)、拡張期血圧はすべての時点において有意に低いこと (図7)、透析患者の 2 年生存に関する危険因子のロジスティック解析では、透析中最低血圧と透析後起立時血圧降下度が有意に死亡リスクと関連していることが明らかとなった (表1)。また、透析中の最低

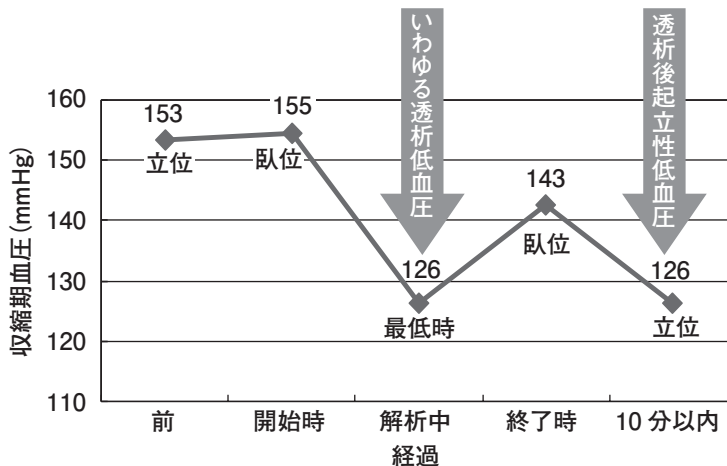


図5 透析経過と収縮期血圧の変動 (N = 1,228) (文献7より)

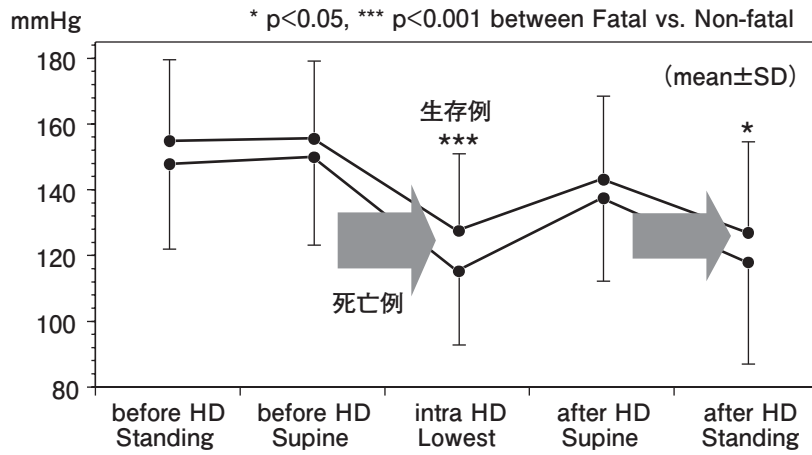


図6 透析室における収縮期血圧と2年生存との関連

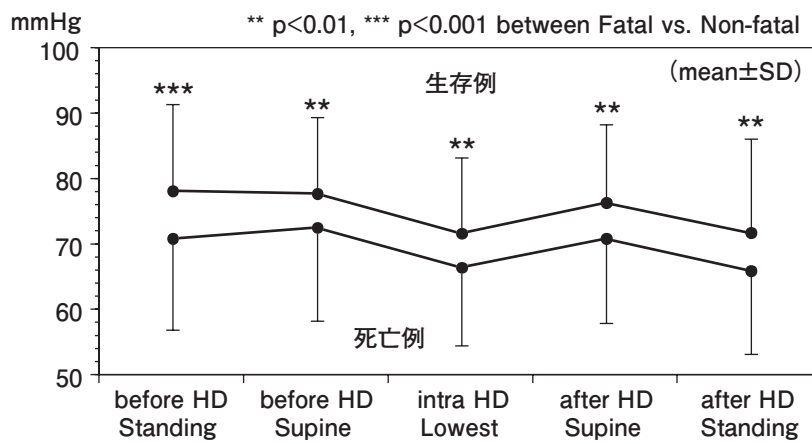


図7 透析室における拡張期血圧と2年生存との関連

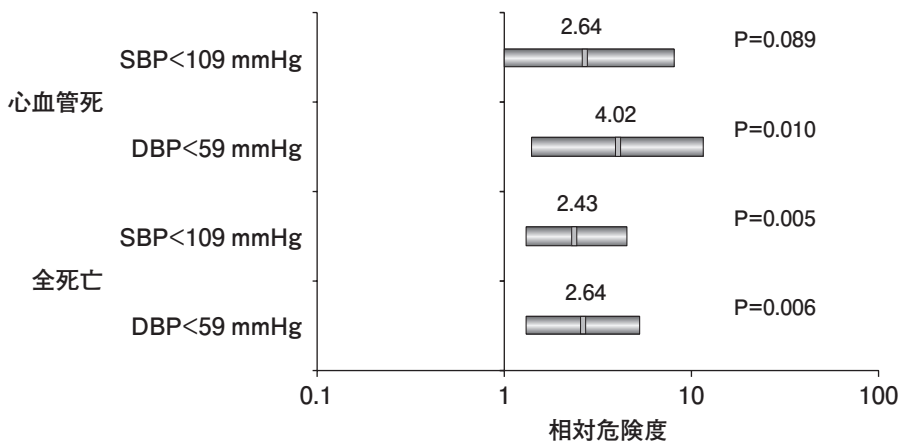


図8 透析中最低血圧と5年死亡のリスク

Multivariable logistic regression analysis. Adjusted for age, sex, DM, serum creatinine before HD, and body weight after HD, and ultrafiltration per BW.

血圧と5年死亡のリスクを検討したところ、血圧が110/60 mmHg未満まで低下する群は、全死亡および心・血管死のリスクが有意に高いことも確認した(図8).

これらのエビデンスがわが国のガイドラインに採用され、“透析関連低血圧”は生命予後の危険因子である事が、ステートメントに明記された。

表1 透析患者の2年生存に関する危険因子
(ロジスティックモデル)

	odd ratio (95% CI)	p value
年齢 (+1 歳毎)	1.07 (1.01-1.06)	0.002
性別 (男)	2.54 (1.45-4.46)	0.001
原疾患 (DM)	1.73 (1.18-2.55)	0.005
透析後体重 (kg)	0.97 (0.94-0.99)	0.036
透析前 Cr (mg/dl)	0.77 (0.72-0.83)	<0.001
透析中最低血圧 (収縮期血圧, 10 mmHg)	0.79 (0.64-0.98)	0.030
透析後起立時血圧降下度 (収縮期血圧, 10 mmHg)	0.82 (0.67-0.99)	0.048

文献7より。

4 透析関連低血圧の病態と治療

このように透析患者の背景が多様化する中で、“透析関連低血圧”の原因や病態を正しく把握し、治療に当たる必要がある。

4-1 常時低血圧の病態と予防・治療

透析にかかわらず常に低血圧を呈する常時低血圧例も増加している。従来は長期透析患者に多くみられたが、最近では心不全に伴う症例が増加している。もちろん不適当な DW の設定が原因となっている事もあり、再評価を要する。特に若年で、透析導入直後には尿毒症の改善に伴い食欲が増加し、DW が急激に増加

する事があり、きめ細かい設定を要する。

最も厄介であり、予後不良であるのが心不全による常時低血圧である。しかし中には、介入可能な冠動脈病変を伴う場合もあり、心不全の管理とともに、循環器医にコンサルトすることが重要である。またバスキュラーアクセスを動脈表在化や長期留置カテーテルへの変更を要したり、腹膜透析への変更を要する事もある。

4-2 透析低血圧の病態

透析低血圧とは、透析中に、主に除水に伴い、急激に血圧が低下する症候群である。除水とともに徐々に血圧が低下する事は理解できるが、一般には急激な血圧低下を呈する。この理由として、従来からアデノシン仮説、逆説的反射性血管収縮障害仮説、一酸化窒素仮説、インターロイキン仮説などが提唱されているが、最近では冠動脈疾患の存在が重視されている。

2011年日本透析医学会の統計では、すでに心筋梗塞の既往患者が全体の9.0%を占めている。Jokiらは、透析導入1カ月以内の透析患者24例に選択的冠動脈造影(CAG)を実施したところ、75%狭窄以上の冠動脈疾患が全体の62.5%(15例)にみられ、さらに有症状者では72.7%、無症状者でも53.8%に認められたことを報告している⁸⁾。しかも、冠動脈疾患が認

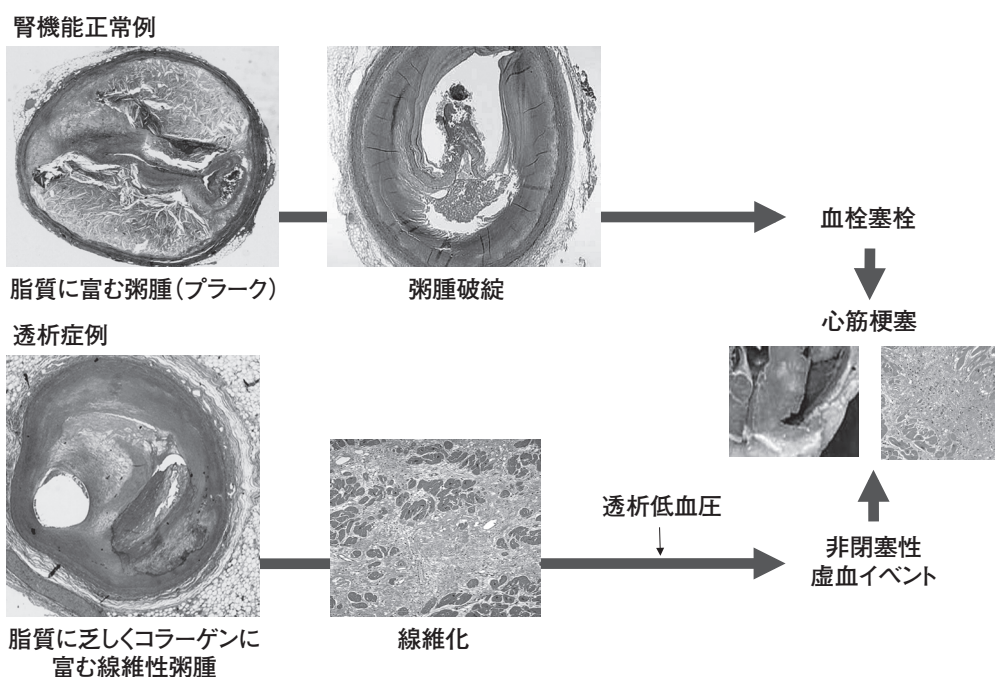


図9 透析患者の心筋梗塞のメカニズム (仮説)
(文献9より)

められた患者のうち73.3%が、複数の冠動脈が狭窄している多枝病変であったこと、CAG前の心電図を含めた一般臨床検査では、冠動脈狭窄の有無を判断できていなかったことも報告している。

通常の急性心筋梗塞は、脂質に富む内膜の粥腫（プラーク）が血圧の上昇などに伴い破綻し、これが血栓を形成して発症する。一方透析患者の冠動脈病変は、メンケベルグ型の中膜石灰化や線維化に伴う狭窄病変が多い。このように、狭窄により減少している冠動脈血流が、除水により多少でもさらに減少すると、急激な心拍出力の低下、すなわち血圧低下に繋がると考えられる。

また透析患者の心筋梗塞（心筋壊死）発現のメカニズムとして、透析関連低血圧、特に冠動脈血流に関与する拡張期血圧の低下に伴い非閉塞性の虚血イベントが直接、あるいは間接的に関与していると考えられている（図9）⁹⁾。したがって、透析低血圧を呈する患者では、冠動脈病変の存在を疑い、循環器医への紹介を行うべきである。

4-3 透析低血圧の予防・治療

過去に様々なガイドラインや総説などで透析低血圧の予防・治療法が提唱されている。冠動脈疾患などの合併症を除外したうえで、エビデンスに基づく様々な方法が推奨されており、これらを表2に列記した。最も重要なのは、透析低血圧の最大の要因である透析間体重増加の抑制、長時間透析による透析時間当たりの除水量の減量である。低温透析液、高Na透析液、無

酢酸透析液、透析液の清浄化、腎性貧血の改善、透析・除水方法の変更、運動療法、昇圧薬の使用などが推奨されている。

(1) 透析間体重増加の抑制・透析時間当たりの除水量の減量

透析低血圧の最大の要因は除水であり、時間当たりの除水量を減らすことが最も重要な予防法となる。十分な摂食を行っている限り透析間体重増加を抑制することは困難な場合が多いが、日本透析医学会の統計でも1年生存率では透析間体重増加率6%以上、6年生存率では4%以上で有意に不良であることが報告されており、長期生命予後の観点からも厳密な制限が必要である。体重が増加した場合、残腎機能のある患者では、長時間作用型ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬を併用することで、体重増加を抑制するという方法を行うこともある。

透析時間に関しては、4時間透析に比べ5時間透析では、頭痛や嘔気、寒気、背部痛、かゆみなどの愁訴は有意に増加するが、透析低血圧、透析後の起立性低血圧が有意に改善すること、透析時間が長いほど予後が良いことが実証されている。

また、除水に伴う血液濃縮によりヘマトクリット(Ht)値がある値になると血圧が低下することが明らかかな患者に対しては、クリットラインモニターで、Ht値が設定した値以上（血漿減少）になればいったん除水を中止し、Ht値が低下したら除水を再開して、時間をかけてドライウエイトまで透析を行うこともある。

表2 透析低血圧発作の予防と治療

- 体重増加の減量（最大の誘因）
- 透析時間当たりの除水量の減量（長時間透析・クリットラインモニター）
- 目標体重の見直し
- 適正な腎性貧血治療
- 合併症の治療（心疾患以外では、炎症性疾患・内分泌疾患など）
- 透析不足の是正
- 体液バランスの保持（透析中の補液など）
- 透析液の清浄化
- 重曹透析（無酢酸透析も考慮）、適正Na濃度透析液
- 低温透析液の使用
- 交感神経刺激薬（静注・経口薬剤）
- アシドーシスの改善
- 降圧薬の選択・投与方法の変更
- 酸素吸入（hypoxic vasodilatationの予防・治療）
- 透析・除水方法の変更（HF、HDF、PD併用など）
- 残腎機能保持患者ではループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用
- 運動療法

(2) 低温透析

透析中は代謝が亢進するため、非透析時と比べエネルギー消費量（発熱量）が増加し、血管が拡張し血圧低下の原因となるといわれている。低温透析（透析液温度：35.0～35.5℃）とコントロール（透析液温度：36.5～38.5℃）を比較したメタ解析において、低温透析では、透析低血圧の頻度が有意に抑制されることが報告されている¹⁰⁾。しかし、現実には、35.5℃の透析液温度を設定すると寒気を訴える患者が多く、患者個々に応じた透析温度を設定考慮する必要がある。

(3) 透析・除水方法の変更

近年、血液透析（HD）と比べ血液濾過（HF）や血液濾過透析（HDF）のほうが透析低血圧の予防に有効であることが報告された。また、2010年より、PD（腹膜透析）と週1回のHDの併用が保険で認められている。通常の透析では対応困難な透析低血圧を呈する患者には、HF、HDFやPDなどの透析方法の変更を検討することも必要である。

(4) 運動療法

透析低血圧を呈する患者8名に、非透析日に軽いジョギングを7カ月続けたところ、透析中の血圧低下が有意に減少した事が報告されている。軽い運動を行うことにより、自律神経機能が改善し透析低血圧を防ぐことも検討すべきである。

(5) エリスロポエチンの至適投与

貧血状態は、血管を拡張し低血圧になることが報告されている。エリスロポエチンの至適投与は、血液中のヘモグロビンの至適濃度を維持することにより、貧血の改善を介して低血圧を予防すると考えられる。

(6) 昇圧薬の使用

透析中に血圧低下予防薬（昇圧薬）を使用することも有効である。血圧低下予防薬（昇圧薬）として、静注薬では、エチレフリンやノルアドレナリン製剤などの使用が、経口薬ではノルアドレナリンの分解を抑制するアメジウムメチル硫酸塩（リズミック[®]）の単独使用や、ノルアドレナリンの前駆体であるドロキシドパ（ドプス[®]）との併用も透析低血圧の治療に有用との報告がある。

4-4 透析後の起立性低血圧の病態

透析低血圧と同様に、透析後の起立性低血圧も、透析患者のQOL・ADLおよび生命予後に影響をあたえる。起立性低血圧症状の有症状患者と無症状患者に透析終了直後に起立試験を行うと、起立性低血圧の有症状患者は無症状患者に比べ、拡張期血圧および心拍数が有意に低く、起立後の血漿ノルアドレナリン濃度の上昇が認められないことが報告されており（**図10**）、交感神経機能低下や拡張期血圧の低下による冠動脈への血流低下を介し、心・血管系のイベントを発症する可能性が高いことが示唆される。

透析間の体重増加が大きい患者では、透析時間あた

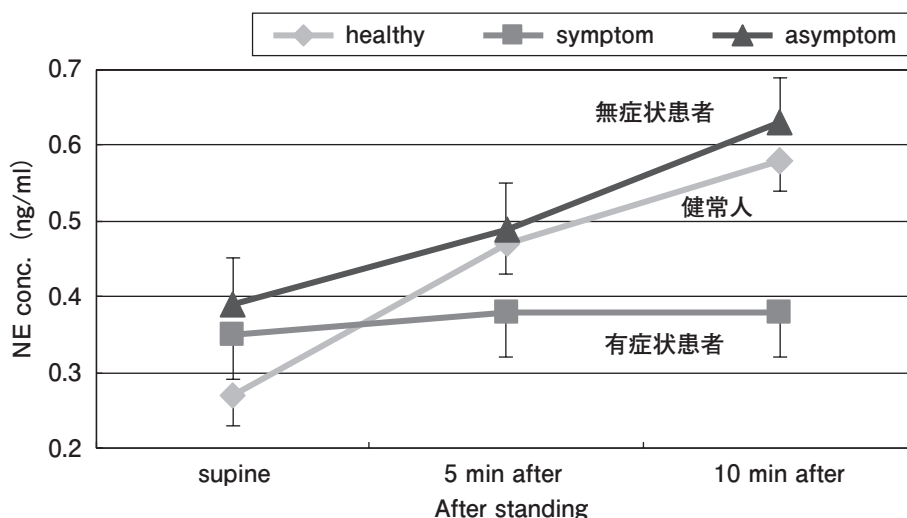


図10 透析終了直後の起立試験における起立性低血圧症状の有無と血漿 norepinephrine (NE) 濃度の変動の関連

りの除水量を多くしなければならないケースもあり、透析後の起立性低血圧を惹起しやすい。また、透析後はHt値が過度に上昇していることも多く、透析後6時間経っても高値のまま推移していることが少なからずある。このような状況では、血管が閉塞して脳梗塞や心筋梗塞が惹起されやすくなることは容易に想像できる。

4-5 透析後の起立性低血圧の予防・治療

透析後の起立性低血圧の存在を把握するために、透析終了後、立位で血圧を測定することが有用である。高齢者や糖尿病を基礎疾患として持つ透析患者では、収縮時血圧が100 mmHgくらいに低下しても起立性低血圧の自覚症状に乏しく、そのまま帰宅すると途中で突然倒れることもあるため、透析後の立位で血圧を測り、臥位での測定値と比べ血圧が下がっていれば休憩をして帰るなどの方法を取ることが重要である。

ドプス[®]は、透析1時間前の経口投与で血漿ノルアドレナリン濃度を投与後36時間にわたって持続させるほか、透析直後の起立時における血圧低下や透析後、翌日、翌々日の起立性低血圧の自覚症状をみた全般改善度を改善することが報告されている¹¹⁾。さらに、投与期間が長期になるほど全般改善度が高くなることから¹²⁾、透析後の起立性低血圧の自覚症状改善薬として長期間服用することも有用である。

おわりに

以上、透析患者の血圧管理、特に生命予後に関連する透析関連低血圧について紹介をした。透析関連低血圧では適切な予防と治療を行うことにより、患者のQOL・ADLの向上を図ることが重要である。

文 献

- 1) 社団法人日本透析医学会：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(5): 337-425, 2011.
- 2) Renal Association Standards. Treatment of Adults and Children with Renal Failure Standards and Audit Measures, 3rd edn, 2002.
- 3) Davenport A, Cox C, Thuraisingham R: Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. *Kidney Int*, 73(6): 759-764, 2008.
- 4) Iseki K, Shoji T, Nakai S, et al.: Higher survival of chronic hemodialysis patients on antihypertensive drugs. *Nephron Clin Pract*, 113; c183-c190, 2009.
- 5) Shoji T, Nishizawa Y: Chronic Kidney Disease as a Metabolic Syndrome with Malnutrition—Need for Strict Control of Risk Factors. *Intern Med*, 44; 179-187, 2005.
- 6) Kimura G, Tomita J, Nakamura S, et al.: Interaction between hypertension and other cardiovascular risk factors in survival of hemodialyzed patients. *Am J Hypertens*, 9; 1006-1012, 1996.
- 7) Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, et al.: Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 66; 1212-1220, 2004.
- 8) 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(4); 718-723, 1997.
- 9) 原誠一郎, 藤元昭一, 浅田祐士郎, 他: 剖検例からみた透析患者の心筋梗塞の特徴—第48回日本透析医学会シンポジウムより—。透析会誌, 37; 192-194, 2004.
- 10) Selby NM, McIntyre CW: A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant*, 21(7); 1883-1898, 2006.
- 11) 越川昭三, 秋澤忠男, 飯田喜俊, 他: 透析患者の起立性低血圧症状に対するL-threo-DOPSの臨床効果—多施設共同二重盲検比較法による第3相試験—。透析会誌, 3; 941, 1997.
- 12) 椿原美治, 越川昭三, 飯田喜俊, 他: 慢性透析患者の起立性低血圧に対するL-DOPS(ドロキシドパ)の長期投与試験。腎と透析, 43; 571-583, 1997.

慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常 診療ガイドライン

横山啓太郎

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words : CKD-MBD, ガイドライン, カルシウム, リン, 生命予後

要 旨

腎臓は骨ミネラル代謝調節の主座であり、腎機能の廃絶は必然的に骨ミネラル代謝の恒常性の破綻をもたらす。そして慢性腎臓病 (CKD) における骨ミネラル代謝の異常は、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して、生命予後にも影響を及ぼす病態として、全身性疾患として「慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD)」という概念でとらえられるようになった¹⁻³⁾。CKD-MBD に関するガイドラインを読み解くうえで、CKD-MBD ガイドラインの特殊性を理解することが肝要である。腎性貧血や血圧のガイドラインは生命予後から至適ヘモグロビン値、至適血圧値を設定すればよいが、CKD-MBD では、P, Ca, PTH と三つのお互いに影響を与え合う測定値の管理目標値の設定を目指したきわめてユニークなガイドラインである。そのため、CKD-MBD に関するガイドラインに通常のアプローチを当てはめることはその運用を容易にしない。CKD-MBD に関するガイドラインにおいて治療指針を示すためには、P, Ca, PTH に優先順位をつけて管理目標値を示す必要がある。二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン (日本透析医学会 (JSDT) ガイドライン: 前ガイドライン) 作成に先行して作成された K/DOQI ガイドラインではそのようなコンセプトが明確に打ち出されていなかった。前 JSDT/2HPT ガイドライン作成時に、作成委員であった著者は明確に

P, Ca 管理を PTH 管理に優先させる方法として「9分割図」を提案した。

そして2006年に我が国において「9分割図」を取り入れた前ガイドラインが策定された。6年が経過し、2012年春にシナカルセト塩酸塩や炭酸ランタンなど新規薬剤の使用を組み込んだ新ガイドラインが策定された。2012年に改訂された新しいガイドラインでも前ガイドラインと同様に、日本透析医学会統計調査の再解析の結果を受けて、P, Ca, intact PTH の管理目標値が決定された。血清 P 値は 3.5~6.0 mg/dl, 血清補正 Ca 値は 8.4~10.0 mg/dl で前ガイドラインと変更がなかったが、血清 intact PTH 値は PTH 60~240 pg/ml と上限値が引き上げられた。

1 透析患者の CKD-MBD 管理における基本事項

まず、どのような測定で P, Ca, PTH を評価するかであるが、血清 Ca 濃度の評価に当たり、Payne の式⁴⁾

補正 Ca (mg/dl)

= 血清 Ca (mg/dl) + (4 - 血清アルブミン濃度)

で補正 Ca 値を計算することが妥当であるとされている。

加えて注意を要するのが、採血タイミングである。週の初回透析開始時と週半ばの結果で比較すると、食事や透析療法による除去の影響を受けて値が異なり、とくに血清 P 濃度は週の初回透析開始時の値が有意に高くなる⁵⁾。わが国では週の初回透析 (月、火曜

日) 開始時の値を用いることが圧倒的に多いことから、新ガイドラインでもその結果を用いることが妥当であるとされている。

PTH は intact PTH を主として用いるが、intact PTH には複数の測定キットが存在し、キット間の測定誤差に加えて検体の種類(血清、血漿)も影響することを理解したうえで測定値を評価することが必要である。

そのうえで、血清 P 濃度と血清 Ca 濃度の測定は最低月 1~2 回の測定が妥当であるとされている。ただし、シナカルセト塩酸塩や静注ビタミン D 製剤などの開始・中止や、投与量の変更、副甲状腺摘出術 (PTx) や副甲状腺エタノール注入療法 (PEIT) などのインターベンション施行中で、血清 P, Ca が管理目標値から著しく逸脱した場合、あるいは逸脱する危険性が高い場合には、安定するまでより頻回に測定することが望ましいとされている。

一方、iPTH の測定頻度は通常 3 カ月に 1 回測定する。ただし、管理目標値から逸脱した場合、治療の変更や高 PTH 血症に対する積極的な治療(静注活性型ビタミン D 製剤、シナカルセト塩酸塩、インターベンション)を施行中では、安定するまで月に 1 回の測定が望ましいとされている。

2 血清 P, Ca 濃度の管理

新ガイドラインでも P の管理目標値は 3.5~6.0 mg/dl となっている。また Ca の管理目標値は、8.4~10.0 mg/dl となっている。新ガイドラインでも生命予後をアウトカムとした血清 P, Ca 濃度を管理目標値とす

るという趣旨から、前ガイドライン³⁾と同様に今回も日本透析医学会の統計調査データを用いて、血清 P, Ca 濃度を設定している。2006 年末から 2009 年末まで観察しえた透析患者 128,125 名の解析を行ったが、この解析結果には time-dependent 解析、time-average 解析の結果が含まれている。time-dependent 解析や time-average 解析は観察経過中に対象が示した値をチェックし解析に組み入れることで、管理目標値を取り続けることが生命予後にどのような影響を与えるかを評価することが可能となる。今回の解析では 3 年間で 1 年毎の値の組み入れとなっている。その結果、P の管理目標値が 3.5~6.0 mg/dl となっている。また Ca の管理目標値は、8.4~10.0 mg/dl となったのである。

加えて、前ガイドラインで提示した P, Ca, PTH 目標値の妥当性を検証した結果、正 P・正 Ca 群および正 P・低 Ca 群において、死亡リスクの低下することが確認された。すなわち、血清 P, Ca 濃度を同時に管理目標値内に保つことで生命予後が改善することが示唆されている。そして P, Ca 管理を PTH 管理に優先させる方法として「9 分割図」は 2006 年ガイドラインと同様に踏襲された。

また、シナカルセト塩酸塩はおもに PTH 抑制を目的として用いられるが、同時に P, Ca も低下させる作用がある⁶⁾。ガイドラインでは血清 PTH 濃度が高い場合において、Ca もしくは P をコントロールする方法としてシナカルセト塩酸塩の投与を考慮することが望ましいとなっている。ただし、シナカルセト塩酸塩投与を開始するさいには、過度の低 Ca 血症

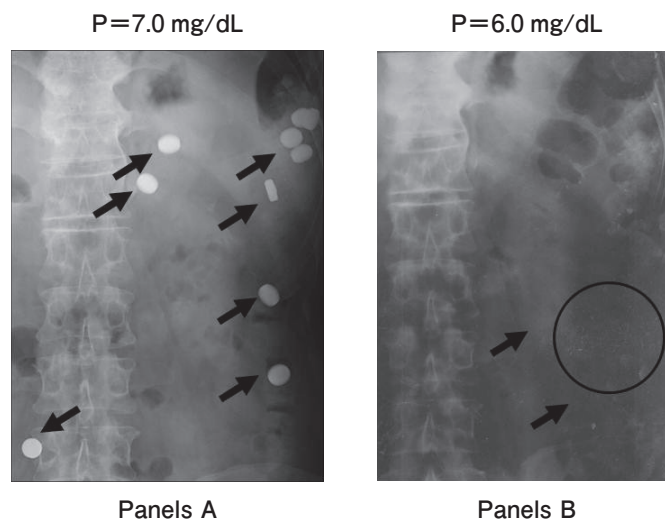


図 1 治療薬のアドヒアランス

(Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. : Kidney Int, 80; 572-586, 2011 より)

を避けるため、能書に従い血清補正 Ca 濃度は 9.0 mg/dl 以上が望ましいことが明記されている。また、シナカルセト塩酸塩は投与後 4~8 時間程度の短時間で血中 PTH や Ca 濃度が低下することから⁷⁾、検査結果の評価に当たり、ミネラル代謝に影響する服薬と採血のタイミングや服薬アドヒアランスを確認する必要がある。

検査結果の評価に当たり、ミネラル代謝に影響する服薬と採血のタイミングや服薬アドヒアランスを確認する必要がある。このアドヒアランスを示したことは新ガイドラインで重要なポイントであると思われる。著者らの経験では、炭酸ランタンを噛み砕かないで服用していた患者が、アドヒアランスを守ることにより P のコントロールが良好になった症例を経験した (図 1)。

近年、活性型ビタミン D 薬の使用が、総死亡・心血管死亡の低リスクと関連することが、透析患者を対象とした多くの観察コホート研究で示されている^{8~13)}。活性型ビタミン D 薬については、これまでの PTH 抑制薬としてだけでなく、不足ホルモンの補充という観点からも積極的に考慮すべきであるという意見がある。しかしながら、現時点ではそのような観点からすべての症例に活性型ビタミン D 薬を治療薬として投与することを推奨するだけの十分なエビデンスはないとされ、ステートメントでそのことを推奨することはしていない。サプリメントでなく治療薬として投与する場合には、適切な投与量と副作用を評価する治験と同様の厳しいハードルを越える検証が必要となるであろう。

3 副甲状腺機能の評価と管理

新ガイドラインでの intact PTH 管理目標値は 60~240 pg/ml である。前ガイドラインは生命予後を優先するという根拠から intact PTH は 60~180 pg/ml に設定された。その後発表された KDIGO では、やはり生命予後の観点から管理目標値が設定されているが、PTH の管理標準域として健常者における intact PTH の正常上限の 2 倍から 9 倍の範囲内にあることが好ましいと提言しており、上限値は 500 pg/ml を超えることになる¹⁾。

今回の再解析では、生命予後の観点からは iPTH の上限値は 400 pg/ml 程度であることが示された。そう

であれば、管理目標値は 60~400 pg/ml であることが妥当であるのではないかとするが、以下の三つの根拠から上限値が 240 pg/ml に設定された。一つ目の根拠は、前述のように、今回の再解析によって 2006 年の P および Ca の管理目標値が守られていることが生命予後に完全につながることを示されたが、この条件には、前ガイドラインの intact PTH 60~180 pg/ml を目指すという管理目標も加わっている。すなわち、intact PTH の管理目標値を大幅に変更した場合は、P および Ca の管理目標値の設定の妥当性も危うくすることになる。二つ目の根拠は、高 PTH 血症が P、Ca のコントロールを困難にするということも明らかにされている¹⁴⁾ので、intact PTH の上限を 240 pg/ml とした。三つ目の根拠は、P および Ca と異なり、PTH の測定が 3 カ月に 1 度程度であることが多く、上限を高め設定すると次回の採血までに大きく逸脱するリスクがあるからである。

4 栄養状態の評価

CKD・MBD 診療ガイドライン発表後、最も盛んに議論されている命題は「P のコントロールと栄養状態改善と優先度」と「PTH 抑制以外の作用を期待した活性型ビタミン D の投与の妥当性」である。P のコントロールは食事制限を伴うので、高齢者が多い透析患者で栄養状態が悪い患者に P を制限させることはかえって生命予後を悪化させる可能性があるという懸念がある。この考えはおそらく正しいであろう。しかし、それを根拠に、ほとんどの透析患者に「沢山食べてもらって十分な透析を行うことが一番良い。」と明言することは問題のすり替えになっている。そのことは、証明されていないし、現実の我が国の透析医療の中で直ちに達成できることなのであろうか？

また、高 P 血症と栄養状態が生命予後に与える影響を比較するときには reverse epidemiology を考慮する必要がある。栄養状態の悪いことが生命予後に与える影響は 1~3 年の短期間で顕著であるが、過食の影響は 10 年を超える長期の生命予後に強く悪影響を与える可能性が高い。したがって、短期間の観察では、栄養状態が高 P 血症よりインパクトが大きく「沢山食べてもらって十分な透析を行うことが一番良い。」ということになる。しかし、長期の生命予後を考えたときにはそれが正しいとは断定できないのである。生

命予後に関して世界有数の結果を出している我が国から、その解答となるエビデンスが発信されることを望む。

5 CKD と血管石灰化

慢性腎臓病 (CKD) では血管石灰化が高頻度にみられ、生命予後とも関連する重要な合併症と考えられている。血管石灰化病変には、内膜の粥状動脈硬化巣の動脈硬化性石灰化 (アテローム型内膜石灰化) と高齢者、糖尿病患者、慢性腎臓病 (CKD) 患者に認められる、メンケベルグ型中膜石灰化とに分けられる。この二つの病態は内腔の狭小化を伴うか否か、病態形成までの時間の長短がまったく異なることを認識する必要がある。

内膜石灰化の進展過程としては、従来の動脈硬化の機序のように、過剰な脂質とマクロファージの動脈硬化巣への浸入が関与していると考えられている。このような内膜の石灰化は血管内腔の狭小化をもたらす。そのため、より末梢臓器への血液供給の不足を惹起する。さらに、注意を要するのは「内膜石灰化病変は動脈硬化の終末像であり安定プラークと考えられているが、内膜石灰化病変以外に不安定プラークの存在を考慮に入れなくてはならないこと」である。したがって比較的早く進行する中膜病変に比べ、より、心血管疾患関連死亡や生命予後に与える影響が大きい。

一方、後者では、開存病変である。胸部大動脈の中膜石灰化は透析患者では高頻度に認められる。そのため拡張期に大動脈に蓄えられた血液が末梢に送られなくなる。我々は「冠動脈に血液が送られないこと (ふいご機能低下) が冠動脈の石灰化を惹起し、心筋重量を増すこととなり心重量を増加させる」と考えている。東京慈恵会医科大学の剖検例をまとめた吉田らの報告によると、冠動脈石灰化と最も相関が高い血管は胸部大動脈で、冠動脈石灰化は冠動脈内腔の狭小化より、心筋重量に大きな影響を与えていた。

筆者らは以上の結果から、「胸部大動脈石灰化→ふいご機能の低下による冠動脈血流低下→冠動脈石灰化→心重量の増加」は透析中の血圧低下につながることを主張してきた。透析中の血圧低下は生命予後と深く関わるが、血管石灰化の病態の総計を表している可能性が高い。最近、Briet M らは、血管が固くなり PWV が上昇した患者では、拡張期に冠動脈の血流が低下す

る可能性を報告している¹⁵⁾。

6 おわりに

ガイドラインを実行するにあたっては、透析医療に従事するすべての職種の協力が不可欠である。このガイドラインが、より良い診療のための指針となり、quality of life (QOL) や予後の改善につながることを期待したい。しかし一方、診療を選択し決定するのは医師の裁量による。本ガイドラインが、医師の裁量の助けとなることを望んでいる。

文 献

- 1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : Collaborators KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*, (Suppl 113); S1-130, 2009.
- 2) Massry S : K/DOQI Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis*, 42(Suppl 3); S1-201, 2003.
- 3) 日本透析医学会 : 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. *透析会誌*, 39: 1435-1455, 2006.
- 4) Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. : Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*, 4; 643-646, 1973.
- 5) Yokoyama K, Kato N, Kubo H, et al. : Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. *Am J Kidney Dis*, 44; 383-384, 2004.
- 6) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al.; KRN1493 study group : Cinacalcet (KRN1493) 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.
- 7) Ohashi N, Uematsu T, Nagashima S, et al. : The calcimimetic agent KRN 1493 lowers plasma parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in patients with chronic renal failure on haemodialysis both on the day of haemodialysis and on the day without haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol*, 57; 726-734, 2004.
- 8) Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. : Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 179-184, 2004.
- 9) Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. : Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival : a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol*, 16; 1115-1125, 2005.
- 10) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*, 70; 771-780,

- 2006.
- 11) Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. : Medical Directors of Dialysis Clinic Inc: Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*, 70; 1858-1865, 2006.
 - 12) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al. : Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*, 168; 397-403, 2008.
 - 13) Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, et al. : Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 74; 1070-1078, 2008.
 - 14) Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, et al.; MBD-5D Study Group : Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: baseline data from the MBD-5D. *Am J Nephrol*, 33; 427-437, 2011.
 - 15) Briet M, Pierre B, Laurent S, et al. : Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*, 82(4); 388-400, 2012.

透析医療における災害への備えと事後対応のあり方

宮崎真理子

東北大学病院血液浄化療法部

key words : 東日本大震災, 透析医療, 宮城県, 緊急離脱, 病院 BCP

要 旨

大災害は、住民が衛生的で安全に生きる環境そのものに危機をもたらす。地震などの事象の質に対して人間がどう対応するかで被害の規模と質は様相を変え、備えは減災につながる。また、備え、直後対応（孤立期と救援期）、回復、復旧と復興（次の災害への備え）の四つが災害のサイクルを形成し、歴史は繰り返されてきた。東日本大震災をめぐるこの四つのフェーズを透析医療継続の見地から俯瞰する。

備えのうち、施設設備の地震対策、落ち着いた初動のために避難訓練は有効であった。水、電気、医療資材は備えてはいたが、直後は、供給途絶が広い範囲におよび、透析医療の他にも優先供給が必要な救援活動が多かった。72時間以内の孤立期は災害時透析継続に備えていただけでなく、圧挫症候群がほとんど出なかったこともあり、血液透析実施可能な拠点病院で慢性透析患者の支援透析ができたが、患者集中のため、必須の資材が底をつきかけた施設もあった。救援期になり物資供給は改善しても、透析医療に習熟した医療者は有限で、かつ、一住民として被災していたことを忘れてはならない。復旧、復興の段階では、その進捗や生活再建に地域格差、個人格差が生じ、透析医療が従来どおり実施されていても慎重な経過観察が長期に必要である。

以上から、災害時透析医療を継続するには、透析そのものの提供、必要な資源の供給、避難所以上入院未

満の生活援護という3本の対策の軸のうち、一つ欠けても透析患者は危機に陥ることが示された。特に後二者に対して、行政、関連団体との協力を充実させ、要すれば事前協定を結ぶこと、災害後の医療や生活の状況、行動指針について患者に事前説明や教育が行われること、孤立期における地域内協力の備え、災害時情報通信手段の多重化、非医療職種の業務調整員の養成などを推進することが今後の追加対策として必要であると考えられた。

はじめに

「災いは忘れた頃にやってくる」という格言があり、災害をめぐる4段階の周期、すなわち、①発災から緊急対応期、②回復期、③復旧・再建期、④災害間ないし前災害期、を経て次の災害が起こる（図1）¹⁾。

災害は「社会の急変」であるが「諦めるべき不運」ではない。自然災害では、種類と場所や時間、備えとの関係で被害が大きく変わることから、被害を減らすためには、発生直後から以後の様々な危機を乗り越える対策が段階ごとに必要である。それは、患者が急変して蘇生処置をした後も次々と起こる問題点をどうクリアして救命するかということにも通じるものがある。発生時に何をするか、最初の1~3日をどうするか、長期化するにつれて起こる問題がどのようなものであるか、課題は次々に変わる。

宮城県の透析医療関係者が東日本大震災の前にどのような対策を立て、事後にどう対応したかを述べ、次

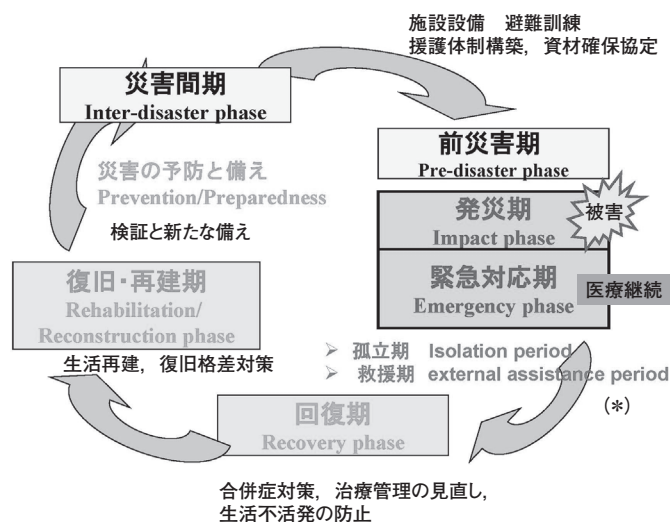


図1 災害のサイクル

災害は大きく四つの段階に分けて分析や対策の構築を行う。もっとも重大局面である緊急対応期（図中の（*）の時）において、孤立期は被害が大きいくところほど情報を出せない。救援期当初は、入ってくる情報への対応に追われ、被害が大変大きいくところへの対応が本格化するの緊急対応期の後半になる。

の災害に備えて、災害から何を守るための対策なのか、今、どう備えるべきなのかについて考えたい。

1 東日本大震災前に備えていたこと

国や地方自治体では大規模災害に備えた防災計画を立てている。宮城県では、大規模災害対策の一つで、MCA無線端末を透析施設間の非常用通信手段として整備する事業を行っていた。特別な免許を要せず、タクシー無線等でも使われている方法である。施設設備や訓練など、それぞれの透析施設では、単独で、あるいは共同して事前の対策が表1のように立てられていた²⁾。東日本大震災後、アンケートを宮城県内54施設

に対して行った結果、ハード面ではほとんどの施設で対策を行っていた。

患者に対しては入院患者のみの施設、あるいは介護施設と併設の施設などをのぞくほとんどの施設で、治療内容の書かれた資料を渡していたが、日常の管理だけでなく、常時携帯して非常時に備えるという意義について十分な説明をしていたかどうかは不明である。

2008年6月に起こった岩手・宮城内陸地震では施設や設備への対策の有効性が確認され、さらに装置固定具を強化した施設もあった³⁾。しかし、緊急連絡網を活用して被災状況を伝達したりするなど、施設同士、施設と患者との連絡が途切れずに適切な行動ができる

表1 宮城県内透析施設の災害への備え

	事象	対策	宮城県内透析施設の実施率
1	揺れ	装置の転倒防止策	100%
2	長時間停電	高出力の自家発電機と燃料	65%
3	断水	貯水槽	83%
4	通信途絶	MCA無線	83%
		衛星携帯電話	透析専用端末は無し
5	防災訓練	職員による定期的訓練	67%
		患者職員合同訓練	22%
6	患者の治療情報	手帳や患者カード	90%
7	医療資材、薬品	在庫、備蓄	通常は数日分
8	医療以外の物資	非常食、暖房器具	外来や職員分は個人的備蓄

ような伝達や行動のマニュアルの整備が必要ではないかと反省した。しかし、その具体策ができる前に東日本大震災に見舞われた。

2 巨大地震発災から 72 時間までの Impact phase

宮城県の 2010 年末時点の患者数は約 4,800 人、慢性維持透析は 54 施設で実施されていた。東日本大震災は午前の部の終了後、午後の部の開始 1 時間程度に相当する時間帯で、うち、42 施設の約 400 人の患者が治療中か帰宅直前であった。16 施設で緊急離脱、25 施設では生理食塩液を用いた普段の方法で返血を行い、透析を終了した。けが人はなく、78% にあたる 42 施設では透析装置の被害もなかった。

1 施設が津波で流失したが、訓練のとおり緊急離脱後、指定避難所の高台に足腰の弱い患者を誘導するのは無理と瞬時に判断し、避難先を公立病院へ変更し、患者 14 人、院長以下職員 10 人全員が無事であった。床上浸水して上階に避難し、1 施設が 2 晩、1 施設が 1 晩孤立した。宮城県内で 44 人（うち腹膜透析 1 人）の透析患者が施設の外で津波の犠牲となった。

直接的な生命の危険をのがれた後には、透析業務の継続の可否に直面した。当日は 1 施設を除き以後の治療は中断し、翌日以降、中断患者、来院患者への対策が必要となった。この内容についてはすでに多くの報告がなされているとおりで、翌日は、災害拠点病院を始めとしたごく一部で優先復旧や、自家発電、貯水槽、給水車によって透析が可能であった。透析を 3 日に 1 回、4,800 人に行うとして、24 時間体制、1 台の器械で連日 4~5 クール、3 日間で 12~15 人を治療するとしても 320 台から 400 台の稼働を要するが、洗浄や点検、水、電気、資材、そして操作人員を考慮すれば現実的に 5 クールは厳しい。しかし、宮城県で翌日運転可能な器械は 239 台で完全に不足していた。仙台社会保険病院がこの中でいち早くラジオやテレビを通じて透析実施を周知した。同院では災害時に透析治療を継続するため、あらゆる物的な準備や心構えをしていたが、翌日 12 日から 15 日未明までに 1,143 件、1 台あたり 18 件の透析を実施した⁴⁾。

石巻地域の石巻赤十字病院や気仙沼地域の気仙沼市立病院は、津波で町が壊滅的な被害をうけ、他の医療機関のほとんどが診療不能になった後、地域の災害医療拠点として、現地で唯一、あらゆる医療に対応する

こととなった。

他にも県内各地で Impact phase の時期、電力と水が確保できた施設では順次透析を再開し始めたが、市水と異なる水質や絶え間ない運転により、水供給装置にかかる負荷も相当なものであった。逆ろ過がなく、アルブミン漏出の少ない性質のダイアライザーを使用する必要があった。

透析が可能な施設に集まってきた患者への治療は、最終透析から時間が経っている人を優先し、多くは 2~3 時間、今回は 3 日後の予定として行い、透析 1 回あたりの除水は 1.5~2.5 L、1 時間あたりでは体格が大柄 1 L、中肉・中背 0.7 L、小柄 0.5 L などのようにシンプルな設定で実施された。

3 72 時間から 1 週間まで (Impact phase の 救援期)

72 時間が過ぎ、壊滅的な被害を免れた地域や施設では救援活動が本格化し、電気の復旧はおおむね進んだが、水道や都市ガスの復旧は遅れた。全国各地から給水車が夜を徹して集まり、48 時間以内に透析を再開していた施設に加え、水道が復旧していない民間の病院や診療所に徐々に給水車が手配されるようになり、供水をうけて透析再開が可能となった施設も増えてきた。合計すると、県内の約半数にあたる 30 の透析施設で給水車を依頼していた。実際には、2 トン車であれば 1 日 7~9 回にわたるピストン輸送が必要で、給水の時間や量はまったく不確定な中、貯水槽の減りに神経を使いながらの透析実施であった。

地域の水道が未復旧ということは衛生環境の悪化を意味し、呼吸器感染症や感染性腸炎の感染拡大の危険が避難所運営における重要事項になっていた。特に持病のない住民でもそのような状況であり、透析患者には、血液透析での穿刺部、腹膜透析でのカテーテル出口部の感染や腹膜炎、足潰瘍の感染なども懸念された。この時期、血圧は全般に高く、不眠が悪化させるなどの現象が見られ、一部には消化管出血や心不全など重症な合併症をおこした患者も見られた。発災以来、休まず働いていた医療者の疲労がピークに達し、医療事故防止、医療者の心身の体調への配慮も重要な災害対策であった。

石油不足によって、職員や患者が使う自動車、重油や軽油を使う自家発電装置やボイラーなどの燃料が不足し、人や物の動き、暖房や給湯、医療器材の洗浄・

滅菌などに広く大きな影響を及ぼした。さらに計画停電なども首都圏で行われた事を知り、我々の生活がいかに石油に依存しているかを思い知らされた。

医療資材は各地からの災害支援医療物資の活用、薬剤の一時変更、拠点病院や施設との間で資材を融通した。96時間までにほとんどの事業者で現地や代理店に物資を輸送できたことが報告されている⁵⁾。

4 災害拠点病院機能の維持と慢性維持透析継続

行政が指定した災害拠点病院では、施設や電源、貯水設備、備蓄、緊急情報ツールや優先復旧の手順が備えられている。大災害後は、医療のニーズが急速に高まるが、医療の機能は大幅に低下する。地域の災害医療全体を維持するには、緊急性が高い災害救援活動が優先される。

津波によって、医療機関の建物、住民の衣食住すべてが流失してしまった被災地では、72時間経過後にも水や電気の供給が不確実で、交通の復旧も容易ではなく、支援透析を当初計画していたとしても継続できるかどうかは、随時見直しが必要となる。また、避難所では、まだ水かジュース、おにぎりや菓子パン程度の非常食で、店頭の食料品も品薄であった。このように、慢性維持透析を行って透析患者がそこで生活することにはいくつもの困難があった。

来院した患者からの聴取では、食料や飲料水の量が十分でなかったことが第一の理由のようであったが、各自で過剰摂取に注意しただけでなく、災害後、食欲が低下していたなどの要因が加味され、多くの患者は

治療間隔があいても体重増加は懸念されたほどではなかった。1週間後までに80%の施設が復旧していったが、なおも約800人の患者はかかりつけ施設がない状態であった(図2)。

5 1週間から2カ月まで(回復期, Recovery phase)

水道、交通や物流、通信手段が回復し、休んでいた定期注射やリン吸着薬処方などが復活でき、施設が損壊していなければ医療の提供だけは2週間ではほぼ復旧することができた。しかし、支援透析や通院手段の都合による透析時間短縮、避難所生活の終わりが見えない患者もまだ多く、避難生活中に肺炎や心不全となり、「災害関連死」と考えられる症例が出たことが後に報告された。日本透析医学会の2011年末時点の現況によると、宮城県の透析患者で災害が原因とする死亡数は50人であり、前述の44人との差異があり、これに反映されている可能性がある。死に至らずとも「脂肪や筋肉が痩せた」が、ドライウエイトの調整が足りず、体液量過剰になっていたところに水分や塩分摂取量が災害前と同程度に戻った結果、うっ血性心不全をきたす患者も見られるようになった。透析患者に限らず、最初の危機は直後に、二度目の危機は1カ月後に襲ったともいえる⁶⁾。

1カ月経過後からは、多くの施設で定期検査復活によって、ドライウエイト、貧血、降圧薬などの見直しが行われた。被災認定の各種の手続きを被災地の役所で行う必要があるなど、県外に避難していた患者から「早く地元に戻りたい」という希望が伝えられるようになった。

6 2カ月以降(復旧・復興, Rehabilitation phase)

衣食住の基本生活すべてを失った被災患者と、一時的に透析を受けることができなかった以外はほとんど被害の無い患者との間に復興の格差が次第に広がってきた。被災患者は、食事内容、仕事や家などの住環境、通院手段や所要時間の条件が悪化しているなど、広範囲かつ長期に影響を受けており、引き続き慎重な診療が必要とされた。透析不足や低栄養は尾を引いており、ドライウエイト見直しだけでは解決しない。社会や家庭における役割が変化して不活発な生活になりやすく、気持ちが沈んだり、介護度が増大、転倒事故の増加などが懸念された。これらは長期の課題として現在も続

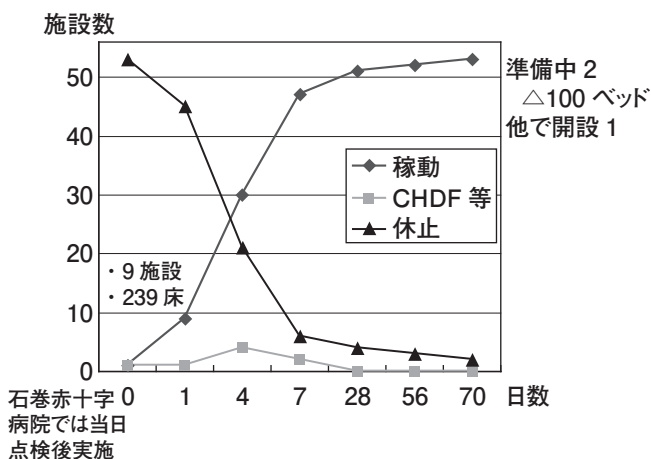


図2 宮城県内54施設のベッド稼働状況

0日が2011年3月11日夕である(ベッド数は宮城県腎臓協会会報, Vol. 22, 2011による)。

いている。

宮城県では、遠隔地で復旧を待っていた患者はこの時期に帰郷ができたが、福島県では様相が異なっていることは他の報告を参照していただきたい⁷⁾。被災した診療所は仮復旧したり、他の場所で再開したり、支援透析を続けながら改築工事を始めるなど、それぞれ、復興への道を歩き出した。

7 災害への備えのコンセプト

実際に災害にあったときには、備えの通りにいくとは限らない。しかし、予期せぬ場面において最適な行動を行うためには、備えのコンセプトを構築することが、「備え」のもう一つの大きな目的である。

例として、緊急離脱による避難行動がある。建物倒壊の危険、津波、火災発生、ガス漏れなどが起こった場合は即座に避難する必要がある。返血しない離脱法は、クランプ→抜針、クランプ→キャップかループ、クランプ→回路切断の三つに分けられる。緊急に返血した場合、以後、抜針、キャップ、ループ、クランプ中枢側切断操作のいずれで終了するかは、緊急性、発災時の患者数と自立度、スタッフ人数などが判断に影響を与えていた。緊急時こそ、慣れた手順を迅速に、かつ単純化して行動することが重要である。訓練により意識付けを行ったり、初動のアクションカードの準備は、冷静で適切な行動をとりやすくする。

初動の後には、透析治療の継続には多くの課題が次々に生じてくる。このための備えのコンセプトとして、次の点が考えられる。

① 「公」対「民」ではなく、公も民も Public (公民) である。

Public のために、災害時には、行政と民間の間での縦割りの考え方を捨てる必要がある。今までの災害で、行政の災害対策本部に学識経験者や災害支援、救急医療の専門家が入り、行政の対応に支援、協力するということはほとんどなかった。「公」が被災地、被災者のニーズに応えられる規模を超えた大災害では、「民」または「周りの公」がそれを補完する心構えが重要である。

② 災害時は自分の身の安全確保が第一、自分(たち)の生命は自分(たち)で護る。

一般市民、患者だけでなく、行政や医療に従事する側でさえ災害時に最優先とする行動原則である。患者

に対しても、日頃からこの意識付けや訓練を継続する必要がある。災害時に透析患者がどのような危険にさらされるか、それをどう回避するか、本稿で示したような自助、共助の考え方や、準備の啓蒙、患者も参加した合同訓練など、横断的な災害対策を強化して、万一の場合に落ち着いた行動ができるよう支援しなければならない。

行動指針としては以下があげられる。

- 災害弱者であることに気づいてもらえないことを前提とし、透析治療を必要としていることを自ら申し出る。禁忌薬、感染症など、安全な支援を受けるために重要な情報、抗血小板薬、抗痙攣薬など特に中断の影響の大きい薬剤を携帯する(自助)。
- グループで助けあうこと(共助)が有効である。
- 直後の安否確認対策と帰宅困難対策を家族等とあらかじめ協議する。地震発生時は施設内にいたが、後に自宅へ向かい犠牲となる可能性があるため、災害後に施設と帰宅のどちらが安全かの判断条件は難しいが、少なくとも帰宅困難患者への備えは医療機関にはなく、透析患者のように、避難所以上入院未満の援護を要する避難住民への公的な準備は乏しいという現状は認識しておく必要がある。
- 支援透析を受けに行く場合に大切なことは二つある。第一に、災害後の数日は、高カリウムやうっ血性心不全の危険を避ける最低限度の透析で止むなし、ということを経験者、患者ともに十分認識する必要がある。第二に、災害後に診療ができない透析施設では、支援透析を受けるさいの団体行動に患者の理解と協力が必要である。

③ 中期的な治療管理

大災害では、衣食住と交通の環境が悪化しており、当たり前だった衛生的生活が望めない。よって、そこにとどまって透析治療を続ける事、一方で見知らぬところで透析治療を受ける事、ともに患者に負荷がかかることは事実である。被災地の中で透析を1回行うことは、30人分以上の飲料水や多くの電力を要することもまた現実である。元々、医療過疎のために医療資源の予備力が少ない地域、人口密集地における相対的な医療過疎地域での大災害では資源確保と治療継続が困難な場合がおりうるため、被災地域の外で復旧を待つことも選択肢として考えておく。

④ 備えができていない中においても顔の見える中でのつながり、共助はできる（できた）。

しかし、日頃、顔の見えない人が「絆」からおちる（実際におちた）。これは、顔の見えない人に対しての支援ができるような備え、顔の見えない人を顔が見えるようにする努力をしなければならないことを意味している。

⑤ 情報のないところからの情報を早く正確にとる備え

安全に、かつ行き先に負担をかけず外から情報を取りに行く戦術、情報ツールが必要である。最低二つ以上、災害時の非常用通信手段を備えておく。インターネットは情報量が多く有用であるが、信用できるサイトを選ぶ、誤解やデマではないか確かめながら利用するなど、状況が混乱している時ほど注意力が必要である。「直接行く」「透析施設の入り口に最新情報を掲示する」などが多く使われ、徒歩や自転車などでの集まれる範囲での情報共有が Impact phase には必須である。

⑥ 人材の確保

災害時の医療を支える人材として、災害医療コーディネーター⁸⁾や、業務支援員（ロジスティクス：軍事作戦における兵站という後方支援部隊を意味する用語）がある。災害医療の考え方や透析医療の特殊性を理解したこれらの人員が、災害時透析医療継続の成否を分けるといっても過言ではなく⁹⁾、組織的、系統的な育成を急ぐべきである。

おわりに

東日本大震災では、施設設備は事前対策が奏功して被害は小さかったと言える。また、訓練は、実際の災害においても落ち着いた行動をとるために有効であった。しかし大津波、原発事故は生活基盤の破壊を含む被害となり、経験のない長期の事後対応が現在も必要となっている。それぞれの地域で大規模災害の被害想

定などを参考にして、すべての透析医療従事者が来る大災害への備えを今すぐにでも始め、あるいはブラッシュアップさせ、被害を最低限にとどめる努力をしなければならない。

東日本大震災の前から、筆者は多くの方々から災害対策にご教示をいただいていた。この教えがなければ東日本大震災への対応ができなかった。災害後にはさらに多くの方々から、今に至るまで継続的な有形・無形のご支援やご指導をいただいたことに心から感謝する。災害対策の充実に拙稿が活用されることが、その御恩返しであろうと考え、稿を終える。

文 献

- 1) Pan American Health Organization General Effects of Disaster on Health : Natural disasters: Protecting the public's health; Washington, D.C. PAHO, pp. 1-20, 2000.
- 2) 宮崎真理子, 他: 東日本大震災この体験をどのように活かすか 東日本大震災による県内の透析医療機関の被害状況調査結果報告 調査の概要と災害に対する事前の備えについての調査報告. 宮城県腎不全研究会会誌, 40: 168-171, 2012.
- 3) 佐藤 裕二, 他: 当院における災害対策の有用性 東日本大震災・震度7での実証. 宮城県腎不全研究会会誌, 40: 30-32, 2012.
- 4) 木村朋由, 他: 東北大震災一被災地からの報告 (2) 被災地の中核施設として ①仙台社会保険病院. 臨牀透析, 28: 299-305, 2012.
- 5) 中神義之, 他: 東日本大震災この体験をどのように活かすか 透析関連企業の立場から 東日本大震災に於ける宮城県腎不全医療資材研究会の活動と今後の課題. 宮城県腎不全研究会会誌, 40: 231-234, 2012.
- 6) Aoki T, et al. : The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. Eur Heart J, 33; 2796-2803, 2012.
- 7) 五十嵐豊, 他: 東日本大震災における被災した病院からの高齢者の受け入れ. 集団災害医学会誌, 17: 291-295, 2012.
- 8) 赤塚東司雄, 杉崎弘章: 災害時コーディネーターの必要性について. 日透医誌, 21: 70-75, 2006.
- 9) 北川原亨: 【災害医療と東日本大震災】ロジスティクスとは. 月刊レジデント, 5: 49-60, 2012.

透析アミロイドーシスの今

乳原善文 諏訪部達也 星野純一

虎の門病院腎センター

key words : 透析アミロイドーシス, 手根管症候群, 破壊性脊椎関節症

要 旨

破壊性脊椎関節症 (DSA) や手根管症候群 (CTS) で代表される透析アミロイドーシスは, ダイアライザーの改良等を行い血中 β_2 -MG を減らし, 透析液清浄化の工夫, 細菌やエンドトキシンへの配慮と, 細菌と関係した炎症を最小限にすることによりその発症の遅延がみられるようになった。しかし, CAPD では HD より早期のアミロイド発症がみられた。 β_2 -MG 吸着療法や HDF が血中 β_2 -MG を低下させ, さらに透析アミロイド症の軽減に寄与している。

1 手根管症候群から透析アミロイド発見

Warren が, 1975 年に血液透析歴 15 年の患者に手根管症候群 (CTS) が発症したことを初めて報告した¹⁾。 Kachel は, 1983 年に CTS 患者に対して手根管開放術を施行したが, そのさい採取された組織に Congo red 染色陽性で, 偏光顕微鏡にて緑色複屈性を示すことで確定されるアミロイド様物質が沈着していることを報告した²⁾。 Schwartz は, 1984 年に CTS の発症は透析期間と関係があることを報告した³⁾。 Gejyo らは, CTS のアミロイド組織より 11,000 ダルトンの分子量をもつ β_2 -MG が抽出されることを報告した。 さらに直接免疫蛍光法を用いて組織化学的にもこのアミロイドが β_2 -MG に一致することが確認された^{4~6)}。 この頃から β_2 -MG によるアミロイドが透析関連アミロイドーシ

ス (dialysis-related amyloidosis; RA) と呼ばれるようになった。

2 アミロイドの骨関節病変

Kuntz らが, 1984 年に透析患者に脊椎病変が合併しやすいことを報告した。 その特徴は, 椎間板の狭小化と隣接した椎体のびらんと硬化像を伴う脊椎破壊病変であり, これを破壊性脊椎関節症 (destructive spondylarthropathy; DSA) と名付けた。 10 人中 9 人が頸椎であり, 1 例が腰椎であった⁷⁾。 Sebert らが, 1986 年に DSA の椎間板にアミロイドの沈着を証明し, DSA も透析アミロイドの一つであることがわかった⁸⁾。 Fenves らは, 1986 年に CTS を呈する透析患者の手根骨にできる骨嚢胞も透析アミロイドで生じることを報告した⁹⁾。 Campistol らは, 1987 年, 肩関節の滑膜炎も透析アミロイドにより起こることを証明した¹⁰⁾。 Honda らは, 1990 年に多数例の剖検例を調べ, 透析アミロイドの電顕所見を報告し, 他のアミロイドと同様に 6~12 nm の細線維構造をとることを報告した。 さらに腰椎椎間板および後縦靭帯のアミロイドは透析歴が 2 年 5 カ月以上の透析歴をもつ患者に生じ始め, 8 年を超えるとほぼ全員にみられることを報告した¹¹⁾。 Ohashi らは, 41 例の剖検例より脊椎の椎間板病変を詳細に調べた。 最初アミロイドは頸椎に, そして腰椎へ, 透析歴が長くなるに従い上部胸椎, 最後に中下部胸椎に沈着することを報告し, 頸椎では C 4-5, C 5-6,

C6-7での変化が高度であると報告し、それは運動量の多さと関係しているのではと推察している。さらに頸椎病変が進行すると致死的になることも報告した¹²⁾。Ito は、1998年にアミロイドが黄色靭帯の肥厚をもたらした脊柱管狭窄症 (spinal canal stenosis; SCS) が生じ、これは DSA とは異なるもう一つの脊椎病変であることを報告した¹³⁾。

3 骨関節外アミロイド病変

—特に内臓病変

Honda らは、1990年に透析アミロイドーシスは骨関節病変が中心であるが、心臓や胃腸の小血管にも沈着することを報告したが、原発性アミロイドーシスとは異なり臨床的に問題になることは少ないのではと報告した¹¹⁾。しかしながら、Kanai, Ikegaya, Araki は1996年から2000年にかけて、透析アミロイドが腸管の小動脈に大量に沈着することにより上行結腸、横行結腸や胃の拡張性病変、腸管の麻痺性イレウス、S状結腸の穿孔といった致死的な消化管病変が生じたことを報告した¹⁴⁻¹⁶⁾。Ohashi らは内臓病変でのアミロイド沈着は各臓器の小血管が中心であり、他のアミロイドとは異なり筋層がアミロイドで置き換わるような性質は少ないのではと報告した¹⁷⁾。しかし Kawano らは、1998年に心不全にて死亡した透析心アミロイドの2症例を報告し、アミロイドの沈着が心臓の小血管のみならず、左室心筋のすべてがアミロイドで置き換わっている症例があることを報告した¹⁸⁾。

以上の報告は、1960年から1970年にかけて本邦で血液透析が開始されたばかりの時期で透析技術がまだ未熟であった頃に透析が施行され、10~20年を経て透析アミロイドを発症し致死的になった症例の結果であった。

4 透析技術の進歩との関係

本邦では1966年にKill型ダイアライザーが外国から輸入され透析療法が始まった。その後1971年にKolff型ダイアライザーに、そして1977年頃からhollow-fiber型ダイアライザーが開始された。celluloseやcupraammonium celluloseを用いたlow flux型が用いられた¹⁹⁾。1990年になると polysulfone, polymethylmethacrylate (PMMA) や polyacrylnitrile (PAN) といった合成膜を使った high flux 膜が登場した (図1)。

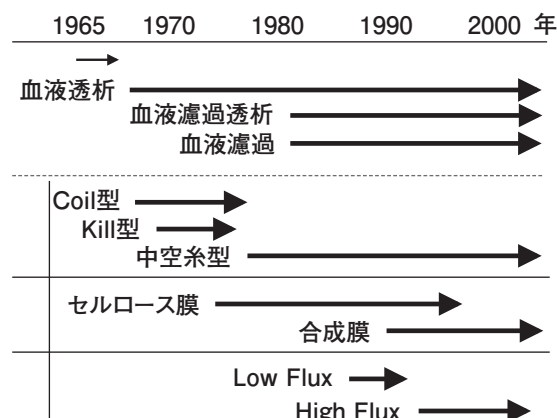


図1 透析方法の変遷

1966年にKill型ダイアライザーが外国から輸入されて始まり、1971年にKolff型ダイアライザー、1977年頃からhollow-fiber型ダイアライザーが開始。当初はlow flux型が、1990年には合成膜を使ったhigh flux膜が登場。

これらは β_2 -MGの除去能のみならず、補体活性をきたさない生体適合性が飛躍的に進歩したダイアライザーであった。しかし、これらのダイアライザーを効果的に使うためには、大量の透析液がダイアライザーを透過させる必要があるためultrafiltration control system装置の導入が必要になった (図2,3)。さらに血液透析のみならず、血液濾過 (HF)、両者を組み合わせた血液透析濾過法 (HDF) といった工夫もされるようになった。

さらに透析液の清浄化に対する試みがなされた。透析液の細菌や化学物質除去のためイオン交換樹脂や活性炭がまず用いられた。その後1978年頃よりアルミニウム中毒が社会問題になったため、逆浸透圧装置の開発が行われた。2000年頃からはエンドトキシン吸着フィルターが工夫され実行されるに至った (図4)。透析液のbufferについては、当初はbicarbonateが用いられたが、1970年にacetateが、1974年より再度bicarbonateが用いられ現在に至っている (図4)。

それでは、透析技術の進歩により透析アミロイドは解決されつつあるのだろうか。

上述したように、透析療法の進歩は1990年を境に β_2 -MGの除去能の格段の進歩 (図2,3) がみられている。1990年以前には血清 β_2 -MGが40 g/dL以上であったが、2000年には30 g/dL以下にまで低下した。

このような透析技術の進歩により透析アミロイドは軽減したのかという問題に対しての答えは以下である。CTS手術が施行された透析年数についての当院のデータがある。1980年代にCTS手術を受けた患者の透

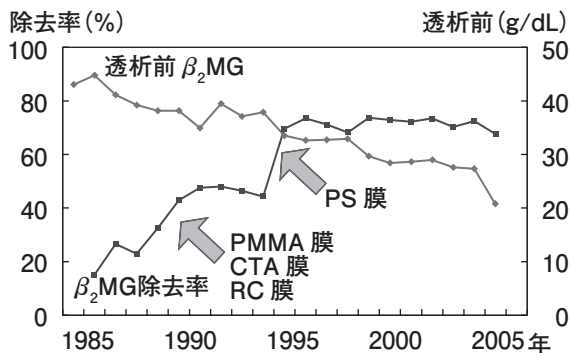


図2 透析前 β_2 -MG と β_2 -MG 除去率の推移

β_2 -MG の除去率に優れたダイアライザーが開発されるにつれて血液中 β_2 -MG 濃度の低下がみられた。

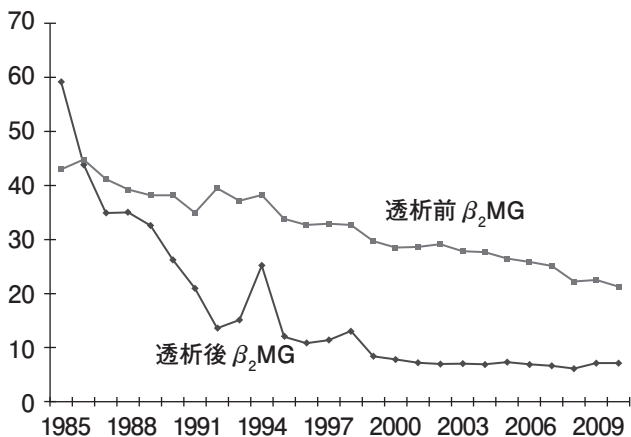


図3 透析前後の β_2 -MG の推移

当初のダイアライザーでは β_2 -MG の除去が悪く、透析前後で逆に β_2 -MG の上昇がみられるといった現象がみられたが、その後のダイアライザーの進歩により β_2 -MG の除去能がよくなり透析前後での β_2 -MG の差が明らかである。

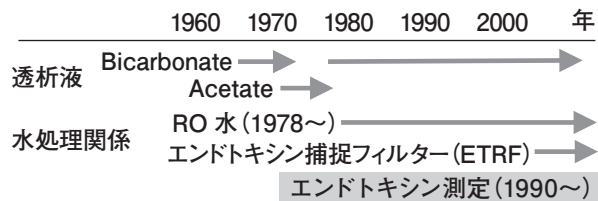


図4 当院における透析液浄化関連の変遷

透析液の buffer については当初は bicarbonate が用いられたが、1970年に acetate が、1974年より再度 bicarbonate が用いられ現在に至っている。透析液の細菌や化学物質除去のためイオン交換樹脂や活性炭がまず用いられ、1978年頃よりアルミニウム中毒が社会問題になったため逆浸透圧装置の開発が行われた。2000年頃からはエンドトキシン吸着フィルターが工夫され実行されるに至った。それに伴い透析液中のエンドトキシン濃度の激減に至った。

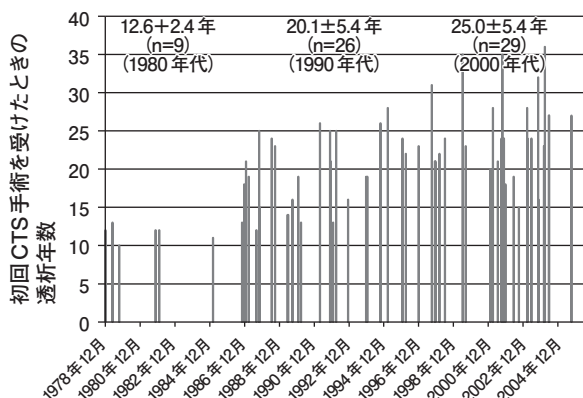


図5 当院における初回 CTS 手術日と透析年数の関係

CTS 手術を受けた患者の透析年数は 1980年代には平均 12.6 ± 2.4 年であったが、1990年代には 20.1 ± 5.4 年に、2000年代には 25.0 ± 5.4 年にまで増えている、この数字はアミロイド沈着による CTS が遷延化していることを指し示している。

析年数は平均 12.6 ± 2.4 年であったが、1990年代には 20.1 ± 5.4 年に、2000年代には 25.0 ± 5.4 年にまで増えている。この数字はアミロイド沈着による CTS が遷延化していることを指し示している (図5)。さらに頸椎 DSA が 1990年時には 10年台で発症していたが、2008年には 33年にまで遅延している。

5 予防の可能性

5-1 CAPD

当初 CAPD は残腎機能を維持する利点があり、残腎機能のある症例ほど血中 β_2 -MG 値が低く、透析アミロイドを予防できるのではないかと期待された²⁰⁾。

さらに Dervisogle らは、肩アミロイドに関しては HD と CAPD で差はなかったと報告したが、この例は PD 歴 25 月での評価であった。

表1 に 2008 年時の当院での成績を示す。これは 10

表1 CAPD と HD の比較

	CAPD (n=26)	HD (n=82)	
DSA 患者数 (名)	8 (30.8%)	9 (11%)	p<0.05
頸椎 DSA 数 (名)	6 (23%)	7 (8.8%)	p<0.05
腰椎 DSA 数 (名)	6 (23%)	4 (5%)	p<0.01
平均年齢 (歳)	67.5 ± 9.5 (60~89)	65.2 ± 8.0 (51~72)	NS
平均透析歴 (年)	12.3 ± 2.6 (10~17)	32.2 ± 9.7 (21~46)	p<0.01
Kt/V	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.5	NS
β_2 -MG (g/dL)	36.9 ± 8.2	25.2 ± 10.2	p<0.05

() 内の % は CAPD, HD それぞれの総数に対する DSA の患者比率を表す。

年以上の透析歴を有する症例で、主に脊椎関節症 (DSA) の有無を HD と CAPD で比較したものである。CAPD 患者では透析歴が 12.3 年で 31% の患者に DSA が発症しているのに対し、HD 患者では透析歴が 32.2 年で 11% であった。HD 患者では頸椎病変が多いのに、CAPD 患者では腰椎病変が増え頸椎と同程度になっている。この説明としては、腹腔内への CAPD 液の負荷が腹膜炎との兼合いと合わせ何らかの関係があることが推察できる。両者の透析年数の違いは血中の β_2 -MG 濃度の違いからも明らかである。CAPD が平均 36.9 g/dL であるのに対し HD では 25.2 g/dL である。

5-2 HDF

HD より HDF や HF が優れているのかということに関しては、Locatelli らは、HDF あるいは HF では HD に比べて CTS になりにくいと報告した²¹⁾。さらに Nakai らは HD より HDF のほうが透析アミロイドの臨床症状悪化のリスクが低いのではと報告している²²⁾。

5-3 β_2 -MG 吸着療法

この問題に関しては、Gejyo らにより透析アミロイド患者の自覚症状が有意に改善したと報告している²³⁾。

5-4 薬物療法

この問題に関しては、ステロイドの長期使用患者に脊椎関節症からみた剖検例での報告があり、ステロイド使用患者は透析アミロイドが少ないのではないかと報告もある¹²⁾。しかし、予防のためにステロイドを長期使うのかという点についてはまだ議論が必要である。透析アミロイドーシスが骨関節病変を呈することから、同様の病変を呈する関節リウマチに対して保険適応になっている生物学的製剤 (TNF α 製剤や IL6 製剤) の効果については今後の課題である。

6 症例提示

1968 年 (昭和 43 年) に間欠的腹膜灌流 (intermittent peritoneal dialysis; IPD) にて週 2 回の透析が開始された 18 歳の少年の 1 例を提示することにより、透析アミロイドーシスの病態をたどってゆきたい。原疾患はおそらく慢性腎炎である (腎生検なし)。

1969 年: Kill 型ダイアライザーを用いて 1 回 8 時間の HD と IPD を週 1 回ずつ施行。

1972 年: コイル型ダイアライザーへ変更。

1973 年: 腹膜機能低下により週 2 回 HD (1 回 6 時間)。

1977 年: 現在の hollow-fiber 型ダイアライザー使用。

1980 年: 週 3 回 4 時間透析へと移行。

1984 年: 右手の CTS 手術。

1986 年: 左手 CTS 手術。以後 1998 年までに 5 回 CTS 手術が繰り返された。

1995・1998 年: 臀部に 1 cm 大の腫瘤が出現し、切除したところアミロイド腫瘤であった。

1997 年: 間欠性跛行と下肢のしびれが出現し、腰部脊椎管狭窄症 (SCS) の診断にて椎弓切除術施行。

2000 年: 頸椎 SCS の診断にて椎弓切除術施行。

2002 年: 腰部 DSA にて椎体固定術施行。

2006 年: 右大腿骨頸部の骨嚢胞進展と関係した骨折により人工関節置換術施行。

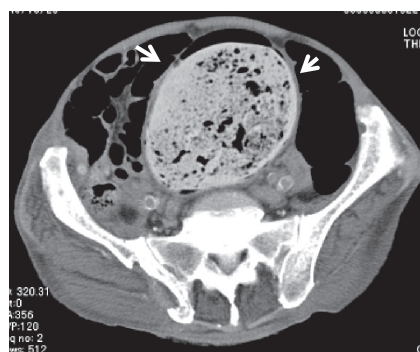


図 6 S 状結腸拡張症

S 状結腸の拡張症と麻痺性イレウスが出現した。消化管病変の主体は小血管への大量のアミロイド沈着が確認された。

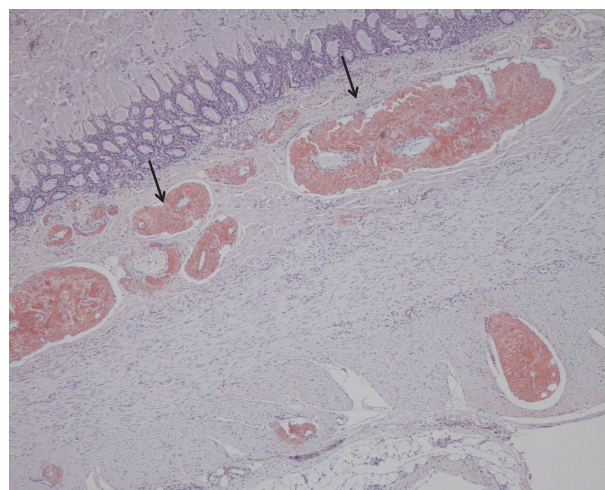


図 7 S 状結腸の組織像

小血管への大量のアミロイド沈着が確認。

2009年：S状結腸の拡張症（図6,7）と麻痺性イレウスが出現。

2010年：壊疽性胆嚢炎と腹膜炎により死亡し、42年の透析に幕を閉じた。

CTSから始まった透析アミロイドはSCSやDSAへと発展し、消化管病変の主体は小血管への大量のアミロイド沈着が確認された。1980年から1990年代にかけて報告された透析アミロイド症例のほとんどが透析歴20年以下であったのに対し、同時代の透析を受けながらも42年間生き続けられた要因はなにか。前述した透析技術の進歩が寄与し透析アミロイド沈着を遅延させた可能性もあるが、一方で、心血管系の動脈硬化症がきわめて軽度であったことがあげられる。病歴を詳細に調べると、1995年に副甲状腺摘除術が施行されているがCa・P管理がきわめて良好になされており、さらに血圧管理も良好であることが判明した。丁度CKD-MBDの概念を実行してきた結果、42年間HDで生き続けられたのかもしれない^{24,25)}。

謝 辞

この原稿を執筆するにあたっては、透析アミロイドの診療にあたってきた虎の門病院腎センターおよび病理部、整形外科医師のみならず、臨床工学技士の皆様に感謝したい。

腎センター医師（旧スタッフ）：三村信英，黒川清，詫摩武英，金田浩，二瓶宏，原茂子，葛原敬八郎，山田明，鈴木好夫，南方保，辻裕之，有菌健二，香取秀幸，田上哲夫，横田雅史，比嘉康志，中西昌平，他

腎センター医師（現スタッフ）：高市憲明，澤直樹，早見典子，山内真之，長谷川詠子，住田圭一，平松里佳子，濱之上哲，三瀬広記，今福礼，川田真宏

整形外科：立花新太郎，三上凱久，弘田裕，喜多島出
病理部：原満，遠藤雄三，本田一穂，大橋健一，河合竜子，藤井丈士，他

臨床検査技師：柴田猛，伊豫田誠子，田中雅之，岡田奈美，松野敏宏，長田真紀，谷久明，他

文 献

1) Warren DJ, Otieno LS : Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. *Postgrad Med J*, 51(597); 450-452, 1975.

2) Kachel HG, Altmeyer P, Baldamus CA, et al. : Deposition of an amyloid-like substance as a possible complication of regular dialysis treatment. *Contrib Nephrol*, 36; 127-132, 1983.

3) Schwarz A, Keller F, Seyfert S, et al. : Carpal tunnel syndrome : a major complication in long-term hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 22(3); 133-137, 1984.

4) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al. : A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*, 129(3); 701-706, 1985.

5) Shirahama T, Skinner M, Cohen AS, et al. : Histochemical and immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic hemodialysis as beta 2-microglobulin. *Lab Invest*, 53(6); 705-709, 1985.

6) Gejyo F, Odani S, Yamada T, et al. : Beta 2-microglobulin : a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 30(3); 385-390, 1986.

7) Kuntz D, Naveau B, Bardin T, et al. : Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome. *Arthritis Rheum*, 27(4); 369-375, 1984.

8) Sebert JL, Fardellone P, Marie A, et al. : Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients : possible role of amyloidosis. *Arthritis Rheum*, 29(2); 301-303, 1986.

9) Fenves AZ, Emmett M, White MG, et al. : Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 7(2); 130-134, 1986.

10) Campistol JM, Cases A, Torras A, et al. : Visceral involvement of dialysis amyloidosis. *Am J Nephrol*, 7(5); 390-393, 1987.

11) Honda K, Hara M, Ogura Y, et al. : Beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis patients. An autopsy study of intervertebral disks and posterior longitudinal ligaments. *Acta Pathol Jpn*, 40(11); 820-826, 1990.

12) Ohashi K, Hara M, Kawai R, et al. : Cervical discs are most susceptible to beta 2-microglobulin amyloid deposition in the vertebral column. *Kidney Int*, 41(6); 1646-1652, 1992.

13) Ito M, Abumi K, Takeda N, et al. : Pathologic features of spinal disorders in patients treated with long-term hemodialysis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 23(19); 2127-2133, 1998.

14) Kanai H, Kashiwagi M, Hirakata H, et al. : Chronic intestinal pseudo-obstruction due to dialysis-related amyloid deposition in the propria muscularis in a hemodialysis patient. *Clin Nephrol*, 53(5); 394-399, 2000.

15) Ikegaya N, Kobayashi S, Hishida A, et al. : Colonic Dilatation Due to Dialysis-Related Amyloidosis, *Am J Kidney Dis*, 25(5), 807-809, 1995.

16) Araki H, Muramoto H, Oda K, et al. : Severe gastrointestinal complications of dialysis-related amyloidosis in two patients on long-term hemodialysis. *Am J Nephrol*, 16(2); 149-153, 1996.

- 17) Ohashi K, Takagawa R, Hara M : Visceral organ involvement and extracellular matrix changes in β_2 -microglobulin amyloidosis—a comparative study with systemic AA and AL amyloidosis. *Virchows Arch*, 430; 479–487, 1997.
- 18) Kawano M, Muramoto H, Yamada M, et al. : Fatal Cardiac β_2 -Microglobulin Amyloidosis in Patients on Long-Term Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 31(3); E4, 1998.
- 19) Schneditz D : Technologic aspects of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clinical Dialysis*; fourth edition, Nissenson AR, Fine RN (eds.), The McGraw-Hill companies, New York, pp. 47–152, 2005.
- 20) Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, et al. : Beta-2 microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 9(9); 1723–1735, 1998.
- 21) Dervisoglu E, Anik Y, Erdogan S, et al. : Beta2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial*, 12(4); 306–310, 2008.
- 22) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. : Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. Kidney Int*, 55(1); 286–293, 1999.
- 23) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, et al. : Arresting dialysis-related amyloidosis : a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs*, 28(4); 371–380, 2004.
- 24) KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*, 76(Suppl 20. 113); 2009.
- 25) Suwabe T, Ubara Y, Inoue M, et al. : What can we learn from a patient on dialysis for 42 years? *Clin Nephrol*, (in press).

透析患者の足病変の診断とケア

— 感染症, 潰瘍および壊疽 —

新城孝道

東京女子医科大学糖尿病センター

key words : 血液透析, 足病変, 診断, フットケア, 治療

要 旨

透析患者の足病変は多彩で, 一般的にみられる足病変と末期腎不全や透析に深く関係した病変が混在する。足病変も足の乾燥から最終的病態である足壊疽があり, 対応への緊急度が異なる。基本的な動脈硬化症を背景とする虚血, 感染症と足病変の拡大進達状態の組み合わせが足病変の予後を規定することが多い。定期的なフットケアと病態に応じた可及的な治療が必要である。足病変のみならず全身疾患を有するため, 関連各科とのチーム医療が重要である。

はじめに

出生直後より足は形態的および機能的な変化を呈し, 身体的成長につれ変化し, 青年期に完成する。以後, 成人期となり日常活動の状態や足への負荷の増減で徐々に変化が見られる。この時期では素足そのものの変化に履き物の使用, 運動 (スポーツ障害), 社会活動等による環境因子による変化が加わる。国民病である生活習慣病は全身に種々の影響を及ぼし, 同時に足病変の形成に関与する。以後, 老年期は性差を有する足病変と運動器疾患の増加をきたす。整形外科学会が提唱する寝たきり防止対策のロコモティブ症候群¹⁾も足病変が大きく関与する。腎疾患の発症とともに血圧循環動態の変化で動脈硬化性変化が促進され, 全身の閉塞性動脈硬化症を生じる。ことに下肢の動脈硬化症は peripheral arterial disease (以下 PAD と略) と称さ

れる虚血状態を生じ, 足壊疽の発症機序の主要因となる。

足病変はこのような長い歴史, 加齢的变化や種々の疾病状態の複合病変で形成される。透析前の慢性腎疾患や透析導入後も足病変は全例に見られるとの認識が重要である。しかし, これらの発症背景因子を有するなかでも, 種々の危険因子を単数ないし複数有すると活動性足病変が生じる可能性が大となる。医療従事者を含め透析導入患者は前述の内的な身体変化と靴擦れ, 熱傷等の外的因子が日々影響して種々の足病変を生じるとの認識が必要である。特別なことではなく身近なことである。

1 足病変に影響を及ぼす因子

1-1 内的因子

足の解剖学的障害は脈管系 (動脈・静脈・リンパ管), 神経系 (発汗障害を含めた自律神経障害や下肢知覚運動神経障害), 皮膚軟部組織, 靭帯・腱, 骨・関節, 筋肉組織等に分類される。これらの要因が単独ないし複合し発症する。

足病変をきたす疾病は肥満, 高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 高尿酸血症, 肝障害 (肝炎・肝硬変), 慢性腎疾患 (chronic kidney disease; CKD), 高ホモシステイン血症等がある。透析患者では高リン血症と並んで高ホモシステイン血症が合併する。高ホモシステイン血症は血小板凝集能の亢進をきたし, シャントの閉塞をきたす誘因となっている。糖尿病患者で CKD 例

は神経障害の合併が高頻度にみられ、運動神経障害によるハンマートウやクロートウ等の足趾の屈曲変形をきたすことが多い。足趾の変形は靴擦れや角質増殖をきたす。皮膚の軽微な損傷が誘因となり足壊疽に進展悪化するため注意が必要である。腎移植患者は免疫抑制剤の使用で高頻度に足白癬症（爪を含め）を合併する。爪白癬症の結果、爪の肥厚変形等が生じ、爪周囲炎、隣接する足趾の擦過より感染症発症に関与する事が少なくない。腎移植患者は骨折に罹患しやすいため注意が必要である。

CKD ではアミロイドの沈着が手関節障害（手根管症候群）、内臓障害、脊椎障害を誘発するが、まれに足根管症候群をきたし、足関節の腫脹や知覚障害をきたす事がある²⁻⁴。糖尿病合併例では、AGE（advanced glycation end-product）が動脈硬化症を促進するのみならず運動器にも作用する。AGEの蓄積による骨質の変化や骨中コラーゲンの架橋異常が起こり、骨強度の脆弱をきたす。また透析患者は二次性副甲状腺機能亢進症によるミネラル骨代謝異常（CKD-MBD）が起こり、易骨折の原因となる。骨、関節、筋肉・腱や靭帯附着部にアミロイド（ β_2 ミクログロブリン）が沈着し、慢性の炎症が生じる。またアミロイド骨嚢胞での大腿骨部骨折をきたすことが多い。

CKD の患者はカルシウム、リン代謝障害の影響を受け、足の動脈の石灰化（メンケベルグ型石灰化）を合併することが多い。血液の流体力学では、血圧の急激な低下や除水で容易に末梢循環障害をきたす。MIA 症候群は malnutrition（栄養障害）、inflammation（炎症）、atherosclerosis（動脈硬化症）の頭文字をとったもので、末期腎不全患者で高頻度に見られる病態を指し、予後を規定する因子となる⁵。感染症が発症したさい、下肢血流障害があると酸素不足、免疫細胞移動障害、抗生物質の到達障害等が生じ、感染症の拡大と悪化を助長する。高度の下肢虚血は足壊疽の原因となる⁶。血液透析での種々の酸化ストレスの蓄積で活性酸素に悪影響を及ぼし、動脈硬化症の促進以外に悪性疾患の発症にも関与している。

1-2 外的因子

外部環境での温度変化は寒冷での凍傷、日焼けでの熱傷がある。お灸や熱を利用した民間療法での熱傷も珍しくない。サウナ風呂や熱した砂風呂での熱傷報告



図1 透析患者の熱傷

足の冷えを訴え古典的な湯たんぼでの踵の熱傷である。暖房器具と足との直接的な接触が誘因となる。



図2 蜂窩織炎

ナイロントオルによる足の摩擦で生じた蜂窩織炎。

がある。他に昆虫による虫刺症、履き物での障害（主として靴擦れ）、つまずきでの打撲、機械的打撲や摩擦等がある。靴擦れは市販靴以外に長靴、安全靴等でもみられる。日常よく遭遇するのが爪切りで誤って皮膚を切ったり、深爪で出血をきたす事が多い。家庭用暖房器具や懐炉を使用した熱傷（図1）は、冬場のみならずクーラーを使用する環境が広がり1年中見られるようになってきた。感冒薬内服や飲酒後の睡眠時における暖房器具による熱傷はよく見られる。ヒーターでの熱傷例もある。

皮膚外用材、衣服、靴下等による化学変化、アレルギー反応で皮膚障害をきたす。機械的な皮膚の刺激として、ナイロントオルによる蜂窩織炎（図2）の発症がある。軽石を用いた踵のこすりでの足潰瘍も散見される。またエステ時の強いマッサージも要注意である。座位やあぐらでの角質増殖はよく見られる。茶道や華道の趣味、和式の生活か、等の生活状況を聴取することが重要である。嗜好での喫煙は癌の発症以外に血管

収縮作用が高度である。そのため下肢末梢循環障害患者の喫煙は虚血を助長し、冠動脈疾患の悪化をもたらすため禁止が必要である。異物は忘れてはならない問題である。ガラス、竹ないし木の小片、金属が皮膚に混入することがある。またインスリン注射療法の糖尿病患者で、注射針が足の皮膚内に無症候的に発見されることもある。

2 透析患者にみられる足病変

2-1 皮膚軟部組織病変

浮腫、乾燥・亀裂および出血、下肢静脈瘤、角質増殖（鶏眼、胼胝、疣贅）、蜂窩織炎、足白癬症（小水泡型、趾間型、角質増殖型）がある。足底腱膜炎（[図3](#)）、足底線維腫症、アキレス腱炎、踵骨痛等が臨床的によく遭遇する。青竹踏みの例は足底中央部に角質異常が限局し形成される。透析患者の皮膚に好発する疾患には、後天性穿孔性皮膚症（acquired perforating dermatosis）（[図4](#)）、皮膚石灰沈着症、弾力線維性仮性黄色腫、透析アミロイドーシスや晩発性皮膚ポルフィリン症等がある。

まれに calciphylaxis の報告⁷⁾も散見される。欧米では慢性透析例では1~4%の発症率とのことであるが、本邦では、林らの末期腎症患者におけるケースコントロール研究がある⁸⁾。それによると、3,760の透析センターへアンケートを配送し、1,838施設より回答を得た（48.3%）。最終的に生検検査を含め calciphylaxis の判定基準に合致したのが67例中の28例であった。また臨床的背景では、ワーファリンの使用、血中タンパク低値と強い相関がみられたとしている。

他に壊死性筋膜炎、化膿性筋炎、足びらん・潰瘍・



図3 足底腱膜炎

足の可動性の低下や、足底軟部組織の伸展不良による物理的な刺激で生じる。運動療法をおこなったり、長時間の歩行で生じることが多い。



図4 後天性穿孔性皮膚症

透析患者に好発する皮膚病変である。真皮の変成した成分が経表皮的に排泄している疾患を総称している。足や下腿部に米粒大の丘疹が出現し、丘疹の中央に角栓があり一部石灰化を伴うことがある。

		Grade			
		0	I	II	III
Stage	A	前又は潰瘍の完全上皮化 0%	浅い創で腱、滑液膜、又は骨に達していない 0%	創は腱又は滑液膜に達している 0%	創は骨ないし関節に達している 0%
	B	感染症 12.5%	感染症 8.5%	感染症 28.6%	感染症 92%
	C	虚血 25%	虚血 20%	虚血 25%	虚血 100%
	D	感染症+虚血 50.0%	感染症+虚血 50.0%	感染症+虚血 100%	感染症+虚血 100%

図5 糖尿病足の創傷分類

糖尿病足の創傷分類としてテキサス分類がある。創部の進捗度と虚血および感染症の組み合わせで予後判定を可能にした。（David D, Armstrong, et al.: Diabetes care, 21(5); 855-859, 1998 より）

壊疽等がある。足潰瘍・壊疽、calciphylaxis は重症疾患である（下線を引いてある疾患は重篤疾患である）。足病変の創傷分類としてテキサス分類が臨床的に有用である（[図5](#)）。

2-2 爪病変

爪白癬症、陥入爪、爪周囲炎、爪鉤湾症等がある。

2-3 関節疾患

足趾・中足骨関節、中足骨足根骨関節、足関節での機械的な刺激で慢性炎症性変化が臨床的に好発する。自覚的な疼痛はあるが、足の外観は特に局所発赤や熱感はない。足の単純XP検査でも特に異常はみられない。炎症が中等度以上になると局所的熱感、腫脹があり、病変部の圧痛が生じる。広義の関節炎（microinflammation）である。透析患者の膝関節の Baker's Cyst の報告例があり今後注意が必要と思われる。Baker's

Cyst は膝窩に滑液膜の脱出がみられ、病理学的に滑液膜表面に β_2 microglobulin-amyloid 沈着がみられ、透析との関連があるとの報告がある⁹⁾。変形性足関節症があると滑液膜炎が生じ無痛性の腫脹病変が見つかる。慢性の経過で足関節部の滑液膜のヘルニアが生じる。外傷、穿刺による感染や敗血症で生じる化膿性関節炎は重篤な病変である。

2-4 骨疾患

転倒や打撲での骨折は疼痛、局所の熱感腫脹で診断は容易である。しかし、糖尿病神経障害が高度な例や飲酒時の足への障害が不明な例は、放置される例が少なくない。糖尿病神経障害性足関節症はシャルコー関節と称され、足のアーチ構造の破綻が生じる。放置すると足底圧異常より足潰瘍を形成し足壊疽へと進行悪化することが多い。整形外科への紹介が必要である。腎移植例のシャルコー関節の合併例があり注意が必要である。

2-5 筋・筋膜疾患

職業、姿勢、運動等による筋・筋膜性疼痛は日常でよく遭遇する。変形性脊椎症、変形性関節症例は関節可動制限があり起こりやすい。

2-6 感染性足病変

CKD では細胞性免疫と体液免疫の低下がみられ、感染症の治癒回復遅延をきたし、感染の拡大をもたらす事がある¹⁰⁾。腎移植患者、免疫抑制剤やステロイド治療患者は一層の注意が必要である。足白癬症、爪白癬症、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎、帯状疱疹、骨髓炎 (図

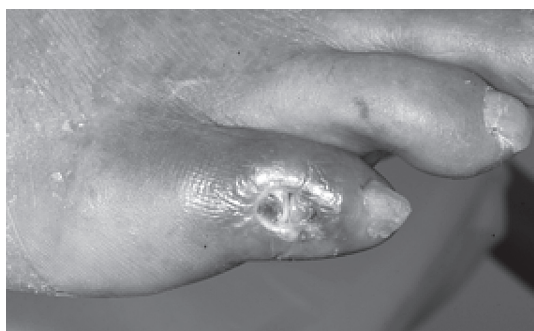


図6 骨髓炎

糖尿病性腎症で血液透析例、靴擦れより足壊疽に進行。糖尿病神経障害と PAD があり創部の炎症性反応が乏しい。足趾関節の露出があり MRI 検査で骨髓炎を呈していた。

6)、ガス壊疽等がある。また足感染症の治療が遅延すると敗血症に移行しやすいため、早期発見、早期治療が重要である。

2-7 循環障害

① PAD

バージャー病は頻度がすくなく大部分が PAD である。閉塞部位で骨盤型、大腿・下腿型、足関節より末梢に大別される。透析患者は足関節より末梢の循環障害が多く、早期よりの専門家との併診が必要である。

② 静脈疾患

下肢静脈瘤および潰瘍、深在性静脈閉塞症がみられる。特に、重症で静脈留置カテーテルや膀胱留置カテーテルでの感染症併発と静脈閉塞の報告例が多い。

2-8 腫瘍

① アミロイド骨嚢腫

大腿骨頸部に好発し、骨破壊より炎症や骨折の原因となる。

② Brown Tumor

透析例での肋骨、脊椎や下顎での散発した報告はあるが足への発症はまれである。原発性副甲状腺機能亢進症で発症した踵骨での Brown Tumor の報告例がある¹¹⁾。この例では踵の痛みが主訴であった。

③ 皮膚癌

長期間にわたる放射線照射後の有棘細胞癌や熱傷癒痕癌がある。難治性潰瘍例は皮膚生検による病理学的鑑別が必要である。

④ 黒色腫

下腿部、足底を含めた足の皮膚や爪床部に見られる。ダーマスコップでの拡大観察を行い、ABCDE rule ((Asymmetry (非対称), Border irregularity (辺縁の不整), Color variegation (色調の濃淡), Diameter generally greater than 6 mm (直径 6 mm 以上), Elevation (隆起状態))に照らしてみる。黒色腫が疑われたら皮膚科へ紹介する。

3 足病変の診断¹²⁾

3-1 足の診察

足病変の診断と対策についてまとめたものを図7に示す。

足の触診は、表面温度の左右差や、足先より足関節

<ul style="list-style-type: none"> ・ 神経学的評価 ・ 血流評価 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Mini-Infectious Lab <ul style="list-style-type: none"> - 感染症治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 細菌, 真菌 ・ 骨髄炎対策
<ul style="list-style-type: none"> ・ Locomotive 対策 <ul style="list-style-type: none"> - 関節障害の評価 - 筋力強化 <ul style="list-style-type: none"> ・ Dynamic Framingo Exercise ・ Squwat - 杖の指導 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Foot Care <ul style="list-style-type: none"> - 一般的ケア - 履き物 - 創傷治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 創部の免荷・保護

図7 足病変の診断と対策

足の神経検査, 血流検査, 感染症の診断を基本的に行う。またフットケアを広く実践し, 予防的フットケアとしてロコモティブ症候群対策を行う。

や膝にかけての温度勾配をみる。足の関節可動域の評価を行う。可動制限があると足底圧亢進を引き起こす。足関節部の圧痛の有無, 局所的熱感の有無, 発赤腫脹等を見る。足底の角質増殖部位の観察も重要である。爪は変形, 白癬症の有無をみる。爪周囲の発赤の有無は爪周囲炎の鑑別に重要である。爪を上より圧迫し有痛性であれば爪周囲炎を強く疑う。

3-2 末梢循環障害

① 足の触診

足の脈の触診は最も重要で, 足, 膝および股関節部を両側同時に評価する。

足の挙上試験は臥位で足を挙上し, 足を動かし蒼白になるか見る。虚血例は早急に蒼白となる。さらに足を下垂し挙上前の状態に戻るまでの時間を測定する。回復時間の延長は虚血を意味する。また下肢下垂を持続すると外観の色調が暗赤色となる場合は重症虚血を意味する。

② ドップラー血流検査

ドップラーでの血流反射音を調べる。簡便で有用な方法である。

③ API (ankle pressure index)

足関節と腕での血圧比をとる。値が0.9以下は虚血を示す。透析患者でメンケベルグ型石灰化があると値は高くなる事が多いため, 他の検査を併用する。

④ TBI (toe brachial index)

足趾と上腕での血圧比で正常は0.6以上である。

⑤ SPP (skin perfusion pressure)

レーザ血流計を用いた皮膚還流圧を示し, 40 mmHg

以上は血流が良好であるが, 40 mmHg 以下は虚血が高度で創傷治癒困難例とされ, さらに血流改善が要求される。

⑥ TcPO₂ (経皮酸素分圧)

皮膚電極で暖め, 血管拡張での酸素拡散濃度測定を行う。元来, 新生児に使用されていたのが成人でのPAD検査に応用されている。検査器具費用が高く保険がきかないため専門科で利用されている。薬物や酸素吸入での機能評価もできる。

⑦ 画像検査

超音波ドップラー法: 超音波断面で血管の形態学的評価が優れている。血管の直径と血流速度の測定より血流量の評価や血管抵抗等の機能評価が可能である。携帯用もありより現場での使用が望まれる。

下肢MRA (magnetic resonance angiography): 下肢の3次元構造が表示される。非造影剤使用下でも下腿末梢まで詳細な評価ができる。セミルーチンの検査法である。金属が体内にあると検査ができない欠点がある。

subtraction angiography: 造影剤注入での血管造影を血管前の画像より処理し, 血管のみを描出できる。

CT 3D angiography: CT検査を連続撮影し, コンピューターで3次元構築し血管像を描写する。

選択的血管造影: 外科的血行再建術を前提としたゴールドスタンダードな検査法である。

3-3 末梢神経障害

① 表在知覚

筆での検査を選択することが多いが, 爪楊枝や焼き鳥の竹串を使用し先端部と鈍部の鑑別が可能か? また膝より足趾先端に連続で検査しどの範囲で障害があるかを調査する。モノフィラメントを用いた検査は簡便で有用である。

② 深部腱反射

古典的なハンマーを使用し, ATR (アキレス腱反射), PTR (膝蓋腱反射) および病的反射の有無を調べる。

③ 自律神経検査

起立性低血圧の有無, 心電図R-R間隔変動の有無をみる。

3-4 足底圧異常

① フットプリント

専用のインクを含ませたゴムシートにのり、半定量的な圧力評価が簡便にできる。

② FSCAN® (足底圧分析装置)

特殊な圧力センサーシートを靴内に挿入し、歩行での足底圧をリアルタイムで評価する。圧力分布異常の有無があれば中敷や靴での対応を図る。

3-5 姿勢・歩行解析

運動器障害があると、姿勢や歩行異常より足への荷重負荷の変化が生じ、足病変の誘因となる。

① 目視検査

視診で身体の左右対称性、側面での脊椎のS字状曲線の異常の有無を検査する。

② 画像検査

静止画像および歩行動作を専用のソフトで解析する。継時的変化の評価に有用。

3-6 感染症

(1) 温度評価

局所的炎症の場合、表面温度計やサーモグラフィーを用いると数値化できる。体温の測定は重要である。高齢者は炎症反応の低下があり、意識障害や全身状態の観察が重要である。

(2) 細菌学的検査

① 創部

スワブでの細菌培養検査がある。結果に時間がかかる。グラム染色は数分で結果がでるため、臨床の現場で多用すべき検査である。

② 血液培養

2カ所よりの静脈採血を1ないし2回施行する。採血時の汚染防止が重要である。

③ 血液検査

炎症変化の白血球数、CRP値の上昇を見る。血中プロカルシトニン値は敗血症の迅速鑑別に有用で信頼性が高い¹³⁾。

④ 生検検査

皮膚、軟部組織や骨生検を施行し、細菌学および病理学的検査を行う。

⑤ PCR (polymerase chain reaction) 法

遺伝子的手法での検査で、迅速で有用であるが一般的な普及はまだない。

(3) 放射線学的検査

① 単純XP

骨折、脱臼、ガス壊疽、異物の発見に対して簡便で有用な検査である。足潰瘍壊疽の場合、骨髓炎の有無に関してゾンデ法(図8)が有用である。

② CT検査

骨と軟部組織の評価に有用。ガス壊疽の場合、小病変でも鑑別が可能である。

③ MRI

骨髓炎の診断に有用である。金属があると検査ができない欠点がある。

・ゾンデ法

・ Probe-to-Bone Test for Diagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis - Reliabile or relic?²⁶⁾

・単純XP検査

・MRI

・骨生検→細菌検査、組織学的検査



図8 骨髓炎の診断

臨床的に骨髓炎の診断はゾンデ法が簡便で有用である。可能であればレントゲン検査と併用するとより精度があがる。骨髓炎の確定はMRI検査か骨生検による組織学的検査である。

4 フットケア

① スキンケア

皮膚の乾燥は高頻度にみられ、保湿剤でのケアが必要である。皮膚の掻痒感を訴える例は抗掻痒剤含外用薬の投与や内服薬を処方する。無意識での皮膚擦過症が多い。透析患者に特有な晩発性皮膚ポルフィリン症や後天性穿孔性皮膚症等は皮膚科医を受診し加療する。

② ネイルケア

爪白癬症による肥厚変形例が高頻度に合併する。爪のトリミングが必要である。陥入爪は爪周囲炎の誘因となるため、定期的なネイルケアが必要である。高度の陥入爪例はワイヤ等での矯正が必要である。

③ 角質増殖

足底圧異常部に一致して生じることが多い。メスや専用の器具でトリミングする。圧力異常の評価はフットプリントやFSCANで評価し、靴下、中敷や靴での対応を図る。

④ 足の変形例への対応

外反母趾、ハンマートウは屈曲部が履き物での摩擦を生じ、潰瘍形成の原因となる。各種の免荷用パットを使用したり、厚手の靴下を使用する。高度の足趾変形例はつま先の高い靴を購入するか、靴型装具の作製を検討する。

5 治療

5-1 感染症

抗菌剤を使用するが、サンフォードのガイドライン、

アメリカ感染症学会¹⁴⁻¹⁶⁾、日本感染症治療ガイドライン等を遵守する。治療開始前に血液培養、創部の培養を施行し、実施する。広域スペクトラムのペニシリン系かセフェム系の抗菌剤を投与する。MRSAが疑わしい例はバンコマイシンを含めた感受性のある薬物を使用する^{17,18)}。

5-2 下肢循環障害

ABIやSPPを測定する。血圧、高血糖や脂質異常の治療を行い、かつ抗血小板薬や血管拡張薬を処方する。循環障害が強い例は血管内治療か血行再建術を検討する。透析患者は下肢の運動機能低下例が多く、筋萎縮や関節障害例が多いため早期に血流障害を改善し運動を勧める。

5-3 足潰瘍・壊疽の治療 (図9, 10)

創部の安静・保護・免荷を最優先する。ことに履き物が創部の悪化を促進することがあるため、サンダルやリハビリシューズをすすめる。また松葉杖や車いすの使用を検討する。足潰瘍・壊疽に対しては古くからWagner分類 (図11) に沿った治療ガイドチャートがあり¹⁹⁾、現在でも有用である。

wound bed preparation (創面治療環境の改善) のなかで、国際的なガイドラインとしてTIMEの概念が提唱されている²⁰⁾。TIMEは頭文字の略で次の内容である。

① Tissue non viable or deficient (壊死組織の除去)：壊死組織は感染症の温床となり、肉芽形成を障

・薬物療法

- 抗動脈硬化症：高脂血症，肥満
- 血管拡張
- 血液レオロジー改善
 - ・抗凝固
 - ・微小循環障害の改善
- 抗生物質：血管内細菌の改善
 - ・歯周病，慢性呼吸器感染症(クラミジア肺炎，ウイルス)

・運動療法

- ・生活指導：禁煙，保温
- ・理学療法：温熱療法
- ・高圧酸素療法
- ・血漿交換療法
- ・その他

炭酸泉浴治療



図9 下肢虚血に対する保存的治療
炭酸泉浴，薬物療法，その他の治療がある。

- ・創部の無菌化
 - 徹底的な局所洗浄
 - Debridement : メス, 薬物(プロメライン®)使用,
 - 消毒 : イソジン液, ヒビテン液
 - ・皮膚炎に注意
- ・Wet Therapy : 創部の乾燥予防
 - 多量の滲出液や排膿有り→イソジンシュガー
 - 感染症の消失・肉芽開始以降
 - ・PGEI 軟膏, アクトシン®, オルセノン®軟膏
 - ・成長因子製剤 : ファイブラストスプレー®, PDGF 製剤
 - 肉芽形成・上皮形成期
 - ・各種被覆製剤
 - ・人工皮膚 :
 - ・有痛性潰瘍
 - 局所麻酔薬含軟膏
 - ・特殊な治療法 (Maggot Therapy- 蛆虫を使用)



図 10 足潰瘍・壊疽に対する治療
足の洗浄を基本とし、種々の創傷治療法を施行する。

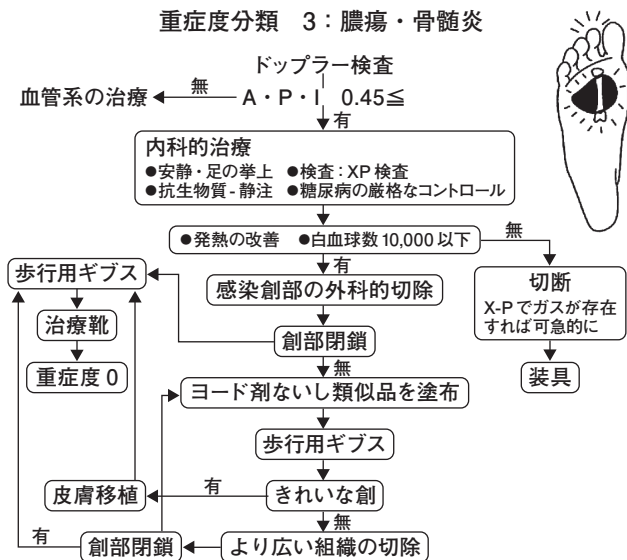


図 11 Wagner 分類

Wagner 分類は古くからある足病変の診断と治療のアルゴリズムである。



図 12 持続陰圧吸引療法

④ Edge of wound-nonadvancing or undermined (創部の拡大や深ぼれ防止) : TIME を遵守した有用な治療として持続陰圧吸引療法 (別名陰圧閉鎖療法) (図 12) がある。創部にスポンジを置き、その上にチューブをおいて、上よりシート材で密封する。持続的な陰圧をかけ潰瘍の早期閉鎖をはかる^{22~25)}。

害する。外科的治療での報告もあり選択が必要である²¹⁾。

② Infection or inflammation (感染症および炎症の治療) : 細菌の侵入で種々の毒素をだし、局所の発赤、熱感、腫脹、疼痛等、機能障害を生じる。創部に集まる蛋白分解酵素や炎症性サイトカインは細菌や壊死組織の排除には促進的に作用するが、肉芽形成には抑制的に作用し、治癒遷延をきたす。

③ Moisture imbalance (湿潤環境の維持) : 肉芽形成のさい、細胞分裂の適した環境として湿度、温度、適切な栄養、pH 等が必要である。

6 ロコモティブ症候群対策

脳血管障害、変形性脊椎症、骨盤疾患、股関節・膝関節・足関節病変を有する患者は、起立障害をきたし寝たきりの状態をきたしやすい。その結果、褥瘡形成、廃用性筋萎縮や関節障害をきたし、嚥下障害、誤嚥を背景とする肺炎を生じ死因に関与する。精神神経学的にも認知症への移行も問題となっている。透析患者でこのような状態に陥る患者が今後増加するものと思われる。いかに患者を動かし、寝たきりにしないかも広義のフットケアに付帯する事項である。

おわりに

透析患者は全身性の動脈硬化性病変を有し、高頻度に足病変も合併する。軽微な足の外傷や熱傷より足壊疽となる事例が後を絶たないことより、日々のフットケアを徹底することが必要である。足病変も早期発見、早期治療が重要であることはいうまでもない。

文 献

- 1) 日本整形外科学会編：ロコモティブシンドローム診療ガイド；文光堂出版，2010.
- 2) Sekiya H, Arai Y, Sugimoto N, et al. : Tarsal tunnel syndrome caused by a talocalcaneal joint amyloidoma in a long-term haemodialysis patient : a case report. *Journal of Orthopaedic Surgery* 14; 350-353, 2006.
- 3) Samoto N, Akiyama T, Nishida T, et al. : A case of tarsal tunnel syndrome due to an amyloid tumor in a long-term hemodialysis patient [In Japanese]. *Orthopaedic Surgery and Traumatology*, 40; 1408-1412, 1992.
- 4) Alan USPD, Sendromu HTT : Vaka Sunumu : Tarsal Tunnel Syndrome in a patients on long-term peritoneal dialysis : case report. *Turkish Neurosurgery*, 17 (4); 283-285, 2007.
- 5) Stevinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. : Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*, 15; 953-960, 2000.
- 6) Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI : Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 31 (7); 1331-1336, 2008.
- 7) 佐藤まどか, 西村英樹, 舟木威徳, 他 : 当院における Calciphylaxis 3 症例についての検討. *透析会誌*, 43(1); 77-85, 2010.
- 8) Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, et al.; Japanese Calciphylaxis Study Group : A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*, 27(4); 1580-1584, 2012.
- 9) Baldrati L, Docci D, Balbi B, et al. : Popliteal Cysts in Chronic Hemodialysis Patients. *Nephron*, 56; 444-445, 1990.
- 10) 佐藤貴彦, 井上 勉, 鈴木洋通 : 感染症のリスクファクターとしての CKD. CKD (慢性腎臓病) 患者と感染コントロール; 秋葉 隆編, 医薬ジャーナル社, pp. 22-36, 2012.
- 11) Doğan A, Algün E, Kisli E, et al. : Calcaneal brown tumor with primary hyperparathyroidism caused by parathyroid carcinoma : an atypical localization. *J Foot Ankle Surg*, 43(4); 248-251, 2004.
- 12) 新城孝道 : どこから診るか, 新城孝道のビジュアルガイド 糖尿病フットケア; 医歯薬出版, pp. 29-39, 2011.
- 13) 黒田祥二 : プロカルシトニン値の臨床的意義に関する検討. *感染症学雑誌*, 84(4); 437-440, 2010.
- 14) Byren I, Peters EJG, Hoey C, Berendt A, et al. : Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(18); 3033-3047, 2009.
- 15) Rao, Nalini, Ziran, Bruce H and Lipsky, Benjamin A : Treating Osteomyelitis : Antibiotics and Surgery. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 127; 177S-187S, 2011.
- 16) Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. : 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Oxford Journals Medicine, Clinical Infectious Diseases*, 54(12); e132-e173, 2012.
- 17) Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, et al. : Methicillin-resistant Staphylococcus aureus : an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med*, 16; 767-771, 1999.
- 18) Yates C, May K, Hale T, et al. : Wound chronicity, inpatient care, and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 32(10); 1907-1909, 2009.
- 19) Wagner F, Levin M, O'Neal L : Supplement : algorithms of foot care. the diabetic foot; 3rd ed., St Louis, MO, CV. Mosby, pp. 291-302, 1983.
- 20) Schultz GS, Suzie Calne, Christine Moffatt, et al. : Wound bed preparation in practice : European Wound Management Association (EWMA). Position Document : Wound Bed Preparation in Practice; London, MEP Ltd, 2004. Supported by an educational grant from Smith & Nephew.
- 21) Capobianco CM, Stapleton JJ, Zgonis T : Surgical management of diabetic foot and ankle infections. *Foot Ankle Spec*, 3 (5); 223-230, 2010.
- 22) Schintler MV : Negative pressure therapy: theory and practice. *Diabetes Metab Res Rev*, 28(Suppl 1); 72-77, 2012.
- 23) Venturi ML, Attinger CE, Mesbahi AN, et al. : Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) Device : a review. *Am J Clin Dermatol*, 6(3); 185-194, 2005.
- 24) Armstrong DG, Marston WA, Reyzelman AM, et al. : Comparative effectiveness of mechanically and electrically powered negative pressure wound therapy devices : a multicenter randomized controlled trial. *Wound Repair Regen*, 20(3); 332-341, 2012.
- 25) Ulusal AE, Sahin MS, Ulusal B, et al. : Negative pressure wound therapy in patients with diabetic foot. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 45(4); 254-260, 2011.
- 26) Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, et al. : Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis : reliable or reliable? *Diabetes Care*, 30(2); 270-274, 2007.