

# 透析医療における専門医の役割

## 岡田一義

日本大学医学部附属板橋病院腎臓高血圧内分泌内科

key words : 透析専門医, チーム医療, 専門医制度, 日本専門医機構

## 要 旨

透析専門医は、患者の診療能力、透析中合併症に対する迅速な対応能力、医療安全・倫理・感染・災害時に対する危機管理や問題解決能力などを身につけ、必要に応じて他施設と迅速に連携でき、透析チームのリーダーとしての資質も兼ね備え、チームに方向性を与える役割などもある。透析専門医は、30万人以上の全身合併症を有する透析患者のために、総合的能力も身につけて患者を長期間診療し、最善の治療とケアを提供するために不可欠である。

## 緒 言

透析医療は、医療保険と更生医療が適用され、患者の経済的問題が解決されると、生活の質 (quality of life; QOL) をより向上するための技術開発が行われるようになった。その後、臓器不全に陥った患者を高確率で長期間社会復帰できる医療に発展し、40年以上の長期延命が可能となった<sup>1)</sup>。2013年度の透析患者総数は314,180人と増加しているが、導入患者数と死亡患者数は38,024人と30,708人であり、前年度よりごくわずかであるが減少した。患者の死亡原因は、以前として脳血管疾患・感染症・悪性腫瘍が多い。65歳以上の高齢者数は年々増加しており、2013年度末平均年齢は67.2歳、導入平均年齢は68.7歳と高齢化が進んでいる。日本透析医学会は、透析医療や合併症治療の進歩により、各種ガイドライン・診療ガイド・

提言を作成してきたが、患者の高齢化対策と三大死因対策などが重要な課題になっている。

患者数の増加を反映して、診療科別医師数の推移は、1994 (平成6)年の各診療科医師数を1とすると、透析専門医の増加率は最も多くなっている (図1)。透析医療は末期腎臓病患者にとって生命維持に不可欠なものである。また、透析専門医は透析患者の診療に頻回かつ長期間従事し、透析中や透析の長期継続による様々な合併症に対し迅速かつ適切に治療を行う知識や技術とともに、透析室での医療安全・感染・災害時に対する危機管理や問題解決能力も要求される。さらに、延命治療である透析医療の導入期・維持期・終末期には常に倫理的問題が存在しており、透析専門医が透析医療において果たすべき大きな役割があり、その役割を果たせる透析専門医を育成するために専門医制度がある。

## 1 透析専門医の役割

### 1-1 チーム医療

#### (1) 在り方

近年、専門資格取得および時代の流れにより、透析室では医師・看護師・臨床工学技士の業務細分化が行われている。しかし、患者や家族に対する精神的サポートなどを含むケアを実践するためにチーム医療は必須であり、薬剤師、栄養士、臨床心理士、ソーシャルワーカーなども加わるのが理想的である。多くの職種で構成された医療チームが、それぞれの専門性を前提

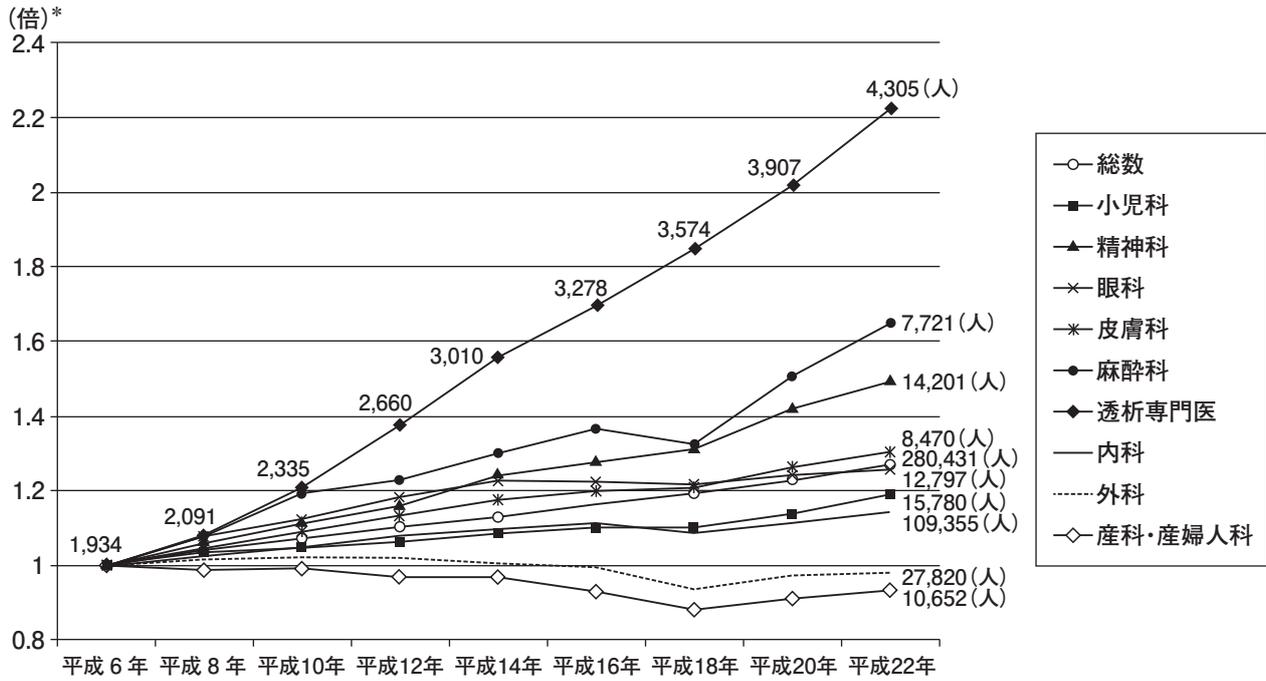


図1 診療科別医師数の推移

\* 平成6年の各診療科医師数を1とした時の倍率  
 (厚生労働省：医療施設従事医師・歯科医師数の年次推移，施設の種別・性・診療科名  
 (主たる)別と日本透析医学会専門医制度委員会資料より引用)

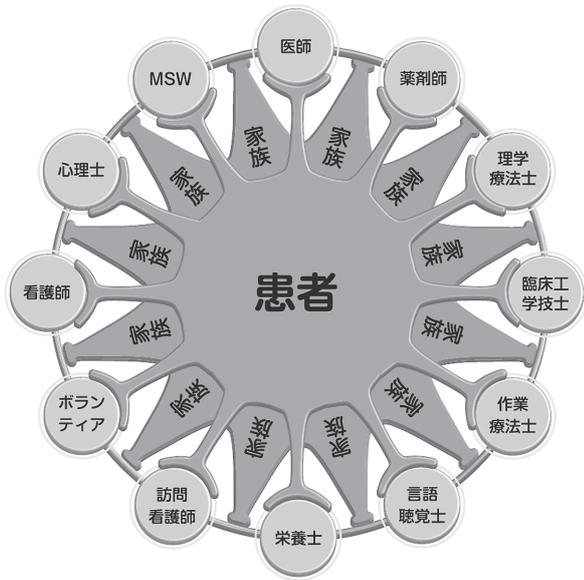


図2 多職種相互乗り入れ型チーム医療 (患者/家族参加，患者中心/家族参加，患者/家族中心)  
 (血液浄化療法ポケットハンドブックより引用)

医師（主治医）が指揮官となり，他職種（連携者）が参謀となるチーム医療を目指す（多職種相互乗り入れ型チーム医療）。慢性腎臓病の早期などでは患者/家族も医療チームの輪に入って，患者に巣食っている病気と闘う患者/家族参加型，終末期などにおいては，患者を中心に家族が医療チームの輪に入る患者中心/家族参加型が，患者/家族が輪に入れない状況の時には患者/家族中心型のチーム医療となる（図2）。

(2) チーム医療のためのルール作成

- ①各種書類（運営要綱，血液浄化療法申込書など），
  - ②各種マニュアル（感染対策，災害対策，インシデント・アクシデントの対処など），
  - ③透析室カンファレンス，
  - ④院内勉強会，
  - ⑤外部活動などのルール，
- を作成する必要がある。

感染対策を例にとると，病院における透析室は複数の病棟の患者が一室に集まり，同じ装置・ベッドを利用する特殊性があるため，病院内感染拡大の源となる可能性が高い。そのため透析室内だけではなく，病棟スタッフともチーム医療により，適切な感染対策を行わなければならない。透析室における感染予防策は，標準予防策（正しい手洗い，手の消毒，正しい防護具の使用）を徹底し，必要に応じて予防策（血液・空

に，目的と情報を共有し，お互いに連携し，患者の状況に対応した治療とケアを提供することが重要である。  
 各職種が自分の専門領域の範囲内で連携するのではなく，自分の領域を超えて相手の領域に乗り入れる連携により，よりよい治療とケアを提供できる。患者（主治者）を中心とし，家族（サポーター）が支援し，

気・接触・飛沫感染予防策)を追加し、共用物品(患者毎の機器・環境整備)対策や透析用血管内留置カテーテルの清潔操作も必要である。感染者をマスク着用や手洗いなしに透析室に入室させないことが重要であり、入院および外来発熱患者を、透析室入室前に、医師により診察を行う体制を整備しなければならない。当院では、発熱や咳を認める入院透析患者へマスク着用を依頼し、入院患者と同室になることが多い外来透析患者には常にマスクを着用するように指導している。また、外来透析患者と透析室スタッフにはインフルエンザワクチンを接種するようにも指導している。

### (3) 患者への指導戦略と逆転の発想

指導が難しい患者に対しては、チームメンバー全員で考え、メンバー全員を巻き込み、チーム一丸となって取り組み、化学反応によって期待以上のものを生み出し、メンバーの個人力のアップにつながるようにする。患者が指導を守らない場合には、患者が指導を守れるようにチームが指導できていないと逆転の発想で考え、戦略を練り直してみることも必要である。

#### 1-2 リーダーとしての透析専門医

正しい道徳観に基づき最善の治療とケアを患者に提供し、礼儀正しく、熱心であり、活動的で、豊かな経験、どんなことにも迅速に決断できる能力があり、常に平常心で感情が安定し、ビジョンを明示でき、チームメンバーから信頼感があることなどがリーダーとしての資質である。チームに方向性を与える役割、チームメンバーの専門的能力をうまく引き出し、相乗効果を生む役割、仕事を通じてメンバー全員がやりがいを感じるチーム環境を整備する役割などがある。

## 2 日本透析医学会専門医制度

### 2-1 発足からその後の展開

日本透析療法学会認定医制度は1990年に発足し、当時は透析施設が少なく、維持透析施設における透析スタッフに教育を行う環境の整備も十分とはいえなかった。認定施設と教育関連施設の2段階システム(親子関係)という認定施設と教育関連施設の協力関係は、教育システム充実などのために大変有用であった。また、当時は透析認定医という名称であったが、2004年に日本透析医学会専門医制度に移行し、透析専門医

に改称した。なお、透析専門医は、基本領域専門医を取得していなくても専門医試験を受験できる二段階方式であった。

2008年に社団法人日本専門医制評価・認定機構(以後、機構と記述)が設立された。これにより、各学会が独自に認定している専門医制度を改め、専門医制度のあるべき姿について国民の視点に立ち、公正・中立的立場で専門医を評価・認定する機構としての提言をまとめた。専門医制度の基本設計として、基本領域専門医とサブスペシャリティ領域専門医の二段階方式とし、学会が専門医を内定し、機構が専門医を認定する構想が浮上した。このため、現状の専門医制度の問題点を検討して早期に改善する時期と判断し、専門医制度の現状分析を2009年に実施した。

当時の学会の施設会員は3,778施設であった。そのうち認定施設は420施設(11.1%)、教育関連施設は456施設(12.1%)であり、合格期より認定を継続している認定施設数は45.1%で、継続の困難が浮き彫りになった。正会員数は11,303人であり、専門医は4,297人(38.0%)、指導医は1,620人(14.3%)であった。認定施設における専門医在籍数は、専門医1人(代行):11施設(2.6%)、2人:256施設(61.0%)、3人:64施設(15.2%)、4人:49施設(11.7%)、5人:22施設(5.2%)、6人:11施設(2.6%)、7人:3施設(0.7%)、8人:4施設(1.0%)だった。合格期より認定を継続している認定施設が指定している教育関連施設は、0施設:28.9%、1施設:24.0%、2施設:24.0%、3施設:16.0%、4施設:5.8%、5施設:1.3%であり、教育関連施設を持たない認定施設も少なくなかった。

認定施設がない都道府県もあり、認定施設数・教育関連施設数・専門医数・指導医数には大きな地域格差があった。日本透析医学会独自のこの親子関係の結果、親が認定施設を継続できずに教育関連施設に移行したさいに親が持っていた子の親不在、認定施設と教育関連施設との移行による認定証二重発行(前回認定証の返送がない場合)などの問題が認められた。このように、解決しなければならない問題が山積しており、専門医制度委員会において議論を継続した<sup>2)</sup>。

二段階方式をなくし、基本領域専門医取得を透析専門医試験の申請条件に改定した。また、基本領域専門医を取得していない透析医を救済するために、専門医

受験特例緩和措置について議論し、案を策定し、2014年に1回実施することが承認された。これにより、基本領域専門医未取得の透析医が透析専門医の取得を希望する場合には、一定の条件を満たせば専門医受験特例緩和措置を受験できることとなった。透析専門医としての能力（受験業績、症例要約提出、筆記試験、口答試験、合否判定基準）についての緩和はなく<sup>3)</sup>、42名受験し、正規受験者と同じ質が担保された専門医が32名（76%）誕生した。

現行の日本透析医学会専門医認定試験は、移行措置による専門医認定の後の2002年度からスタートした。当初より症例要約により経験した内容を評価し、筆記試験により知識を評価し、口頭試験により人間性を評価しており、この3段階の総合的な評価システムを確立している学会は非常に少なく、この点は専門医制度委員会の自負するところである。

より公正で普遍的な適否判定を目指して、2010年度以降、判定基準の見直しを行った。2010年に、まず、新たな総合判定基準を作成し、過去試験の再度審査シミュレーションと2010年度試験結果をもってその妥当性を確認した。さらに2010年度の採点結果の解析から、2011年度に症例要約と口頭試験の審査基準の明確化を行い、2011年度試験で課題であった審査員

間の採点ばらつきのある程度の解消を確認した。また、識別指数・解答率・正答率により筆記試験の不適問題の判定を委員会で行った。さらに受験者への審査結果の通知は、単に適否判定結果のみではなく、症例要約、筆記試験、口頭試験のそれぞれの審査結果を通知することにした<sup>4)</sup>。

2-2 新しく検討している専門医制度

専門医制度委員会は、よりよい専門医制度の実施を目指して現状の問題点を分析し、改革を行ってきたが、機構の指針に準じて<sup>5)</sup>さらなる改革を実施している（実施時期は理事会一任）。専門研修施設の指導体制と認定基準の標準化とともに、専門研修カリキュラムを計画的かつ適切に提供する専門研修プログラムを、専門研修基幹施設と専門研修連携施設で形成した専門研修施設群により構築する。この専門研修プログラム制によって専攻医を育成することを基本としている。

基本骨格は、基本領域専門医を5年間で取得した後、サブスペシャリティ領域専門医を3年間で取得する2段階制である。このために19の基本領域専門医と、この基本領域が認証する29のサブスペシャリティ領域専門医を認定している（図3）。2014年5月7日に、一般社団法人日本専門医制機構（新機構）が設

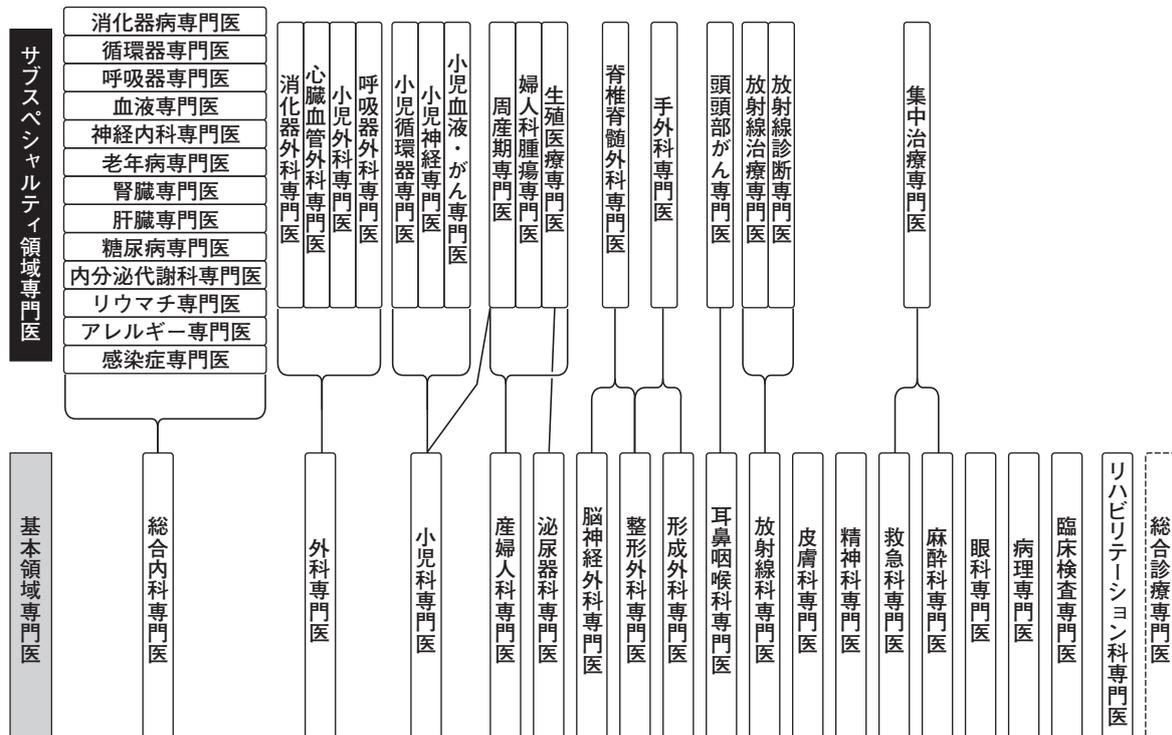


図3 基本領域専門医とサブスペシャリティ領域専門医の一覧  
（日本専門医制評価・認定機構社員総会資料より引用）

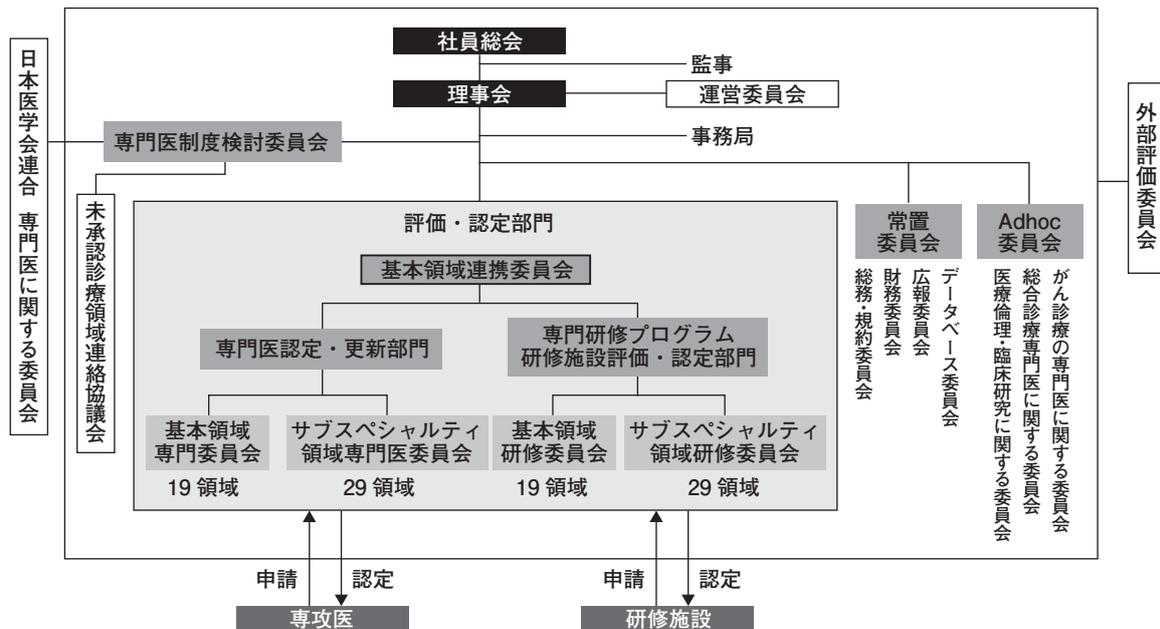


図4 日本専門医機構の組織図  
(参考 URL ①より引用)

立され、今後の専門医制度の整備を引き継ぎ、透析専門医を含む未承認の専門医は、新機構の未承認診療領域連絡協議会で検討されることになった(図4)。

#### (1) 患者のための専門医制度

患者のための専門医制度とは、より質の高い透析専門医を育成し、生涯教育を継続することにある。研修に適した透析施設の専門研修指導医の下で、適切な研修内容と症例数を適切な期間で経験し、専攻医と専門研修指導医が相互に定期的に理解度を確認する。さらに、学会が指定したガイドライン・診療ガイド・提言のセミナーに参加し、専門医としてふさわしい能力および態度を確認する試験に合格する。その後も透析患者の診療に従事しながら、専門医としての能力を維持する努力を行わなければならない。

また、学会ホームページに国民に透析専門医像をわかりやすく掲載し、透析専門医の能力を

- 「①すべての腎代替療法の情報を提供できる。②高い水準の透析療法を実施できる。③すべての血液浄化療法を実施できる。④透析患者さんの社会復帰を支援できる。⑤透析患者さんに対して倫理的な配慮ができる。⑥災害時に地域の透析医療を調整・遂行できる。」

としている。さらに、透析専門医の役割を

「日本透析医学会は、日本のすみずみまで透析

専門医を浸透させていくことを目標にしています。現在はまだ地域によって偏りはありますが、各地域において透析専門医が透析医と緊密に連携することで、透析医療の質を向上させることができます。そうすることによって、透析患者さんが安心して、良質かつ安全な透析療法を受けながら、透析を受ける前と遜色のない生活を送ることができるようにすることが私たちの役割と考えています。」

と掲載した<sup>②)</sup>。

#### (2) 専門医制度規則・規則施行細則の整備

専門医の申請資格として、「専門医制度委員会が指定した教育セミナーを受講し、筆頭で1件発表しなければならない。」がある。更新資格としては、「業務実績書と研修実績50単位が必要であり、セルフトレーニング問題を2回以上正答しなければならない。」がある。なお、発表・論文・刊行書などの学術業績が必要単位の20% (10単位) を超えてはならず、教育実績(講習などの受講)は1時間が1単位となっているので、多くの講習を受講しやすくするため、eラーニングの検討を開始した。また、セルフトレーニング問題解答が基準に達した場合には、毎回5単位の付与も考えている。

専門研修指導医の申請資格として、「申請時におい

て常勤医として勤務し、専門医として認定を受けた後、通算3年以上、専門研修基幹施設または専門研修連携施設に勤務し、主として透析医療に従事し、専門研修指導医研修受講証を有していなければならない。」がある。

専門研修基幹施設は、専攻医個々の研修プログラムの作成とその遂行に責任を持つ基幹となる施設である。専門研修基幹施設に求められる条件の一つとしては、基幹型臨床研修病院（初期）かそれに相当する教育水準を有する施設であることも含まれる予定である。申請資格として、専門医2名以上が常勤し、うち1名が専門研修指導医でなければならない。専門研修施設群におけるすべての専攻医の研修内容を管理する研修プログラム管理委員会を、専門研修基幹施設に設置しなければならない。

専門研修連携施設は、その専門性や地域性から専門研修プログラムで必要とされる施設であり、専門研修基幹施設の指導責任者が承認する施設である。申請資格として、1名以上の専門医が常勤し、うち1名が専門研修指導医でなければならない。

専門研修基幹施設と専門研修連携施設が一つの専門研修施設群を形成し、決められた数の専攻医を教育する体制を作る必要があり、各都道府県における施設群の検討を開始した。専門研修基幹施設は、専攻医が最初に研修を開始し、専門研修プログラムの多くの項目を実施でき、ほぼ毎年、施設群から専門医を育成している実績がある施設である。専門研修連携施設は、専門医の育成に必ず関与する施設であり、専門研修基幹施設と専門研修連携研修施設の間で専攻医の異動があることが必要になるが、常勤の形態だけではなく週に1回の外勤も認める方向で考えている。施設群が整備されると、その規模（特に専門研修基幹施設の指導医数が重要）に応じて専攻医数が決められると思われる。

### (3) 必要書類の整備

専門研修カリキュラムに必要な内容は、①研修目標、②個別目標、③経験目標である。この内容に準じ、専攻医が研修を行うにあたって修得すべき、医師として必要な基本姿勢・態度・知識・技能などについて定めた専門研修マニュアルも含めた専門研修カリキュラム<sup>5)</sup>を作成した。また、専門研修指導医や専門医が専攻医を指導するための専門研修指導マニュアル<sup>6)</sup>と、

専門医認定試験の参考になる専門研修トレーニング問題解説集<sup>7)</sup>を作成した。

専門研修プログラム制とは、専門研修カリキュラムの到達目標を計画的に達成できるように、専門研修基幹施設が中核となり、専門研修連携施設と専門研修施設群を形成して専門研修プログラムを構築する。その専門研修プログラムに基づいて、決められた数の専攻医を募集し、専攻医個々に専門研修プログラムを作成して必要十分な研修実績を担保し、専門医資格取得までの全過程を専門研修指導医と専門医が教育的に支援する仕組みである。そのために、専門研修プログラムを実践するための方略も示した専門研修プログラム<sup>8)</sup>を作成した。透析専門医は成人の患者を対象としており、基本領域が小児科専門医の場合には、成人透析患者の研修を1年義務づけた。また、救急科専門医はその専門研修プログラムを作成後に承認し、麻酔科専門医は学会から要望があった場合に議論することになった。

### 2-3 患者が求める透析医像

アンケート調査により、透析患者は、基幹病院へ集中する傾向が強いきわめて高度の技術を有する透析専門医よりも、基本知識・診療技術・処置や手術技術・医療倫理などに対する総合的な能力を身につけ、必要に応じて他施設と迅速に連携でき、透析チームの責任者としての資質を兼ね備え、人間性に富んだ透析専門医を求めている。これらは現在、専門医制度委員会が考えている方向性と一致している<sup>9,10)</sup>。

### 最後に

日本透析医学会は、透析医療に関する多くのガイドラインと一つの診療ガイドを作成した。また、生命維持治療である透析療法の開始および継続については常に倫理的問題が存在し、これに対する提言も作成した。

透析専門医が新機構から専門医として認定される前途に不安はあるが、30万人以上の全身合併症を有する透析患者を長期間診療し、最善の治療とケアを提供するために不可欠な専門医である。透析専門医は、きわめて高度の技術・技能を取得し、大学病院や地域の基幹病院へ集中する傾向が強い他領域の技術的な専門医とは異なっている。患者の合併症や偶発症に迅速に

対応できる知識と高い技術・技能を取得し、全国の透析施設すべてに1名以上勤務することを目標としている。患者のために基本知識・診療技術・手術・処置技術・医療倫理・医療安全・感染対策・災害対策などに対する能力を身につけ、透析チームの責任者としての資質も兼ね備えた専門医である<sup>11)</sup>。

#### 文 献

- 1) 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 2013年12月31日現在。日本透析医学会，2014。
- 2) 岡田一義，天野 泉，重松 隆，他：日本透析医学会専門医制度の現状分析。透析会誌 2010；43：817-827。
- 3) 岡田一義，政金生人，重松 隆，他：専門医制度の課題と方向性：専門医受験の特例緩和措置。透析会誌 2012；45：893-895。
- 4) 政金生人，新田孝作，岡田一義，他：専門医制度の課題と方向性：専門医試験制度の評価。透析会誌 2012；45：889-892。
- 5) 日本透析医学会：一般社団法人日本透析医学会専門研修カリキュラム。医学図書出版，2014。
- 6) 日本透析医学会：一般社団法人日本透析医学会専門研修指導マニュアル。医学図書出版，2014。
- 7) 日本透析医学会：一般社団法人日本透析医学会専門研修トレーニング問題解説集。医学図書出版，2014。
- 8) 日本透析医学会：一般社団法人日本透析医学会専門研修プログラム。医学図書出版，2014。
- 9) 前波輝彦，岡田一義，熊谷裕生，他：患者が求める透析医療。透析会誌 2014；47：515-519。
- 10) 岡田一義，熊谷裕生，横山啓太郎，他：患者のために学会が目指している新しい専門医制度。透析会誌 2014；47：529-532。
- 11) 岡田一義：日本透析医学会専門医制度改革を巡って。日透医誌 2014；29：47-52。

#### 参考 URL

- ‡1) 一般社団法人日本専門医機構「組織図」<http://www.japan-senmon-i.jp/> (2015/5/15)
- ‡2) 一般社団法人日本透析医学会「一般のみなさまへ」<http://www.jsdt.or.jp/jsdt/1610.html> (2015/5/15)

# 維持透析関連のガイドライン

—世界と日本を比較する—

小松康宏

聖路加国際病院腎臓内科/QIセンター

key words : 診療ガイドライン, evidence based medicine, 医療の質改善活動, 透析医療

## 要旨

最新の医学知識・技術を活用し、患者のケアを最適化するためのツールが診療ガイドラインである。診療ガイドラインは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義され、診療ガイドライン作成方法論も進化してきた。ガイドラインが作成されても現場に普及し、患者に適用されなければ意味がない。ガイドラインの普及も重要な実践、研究領域となっている。本邦の透析患者数は世界の透析患者の約4分の1を占めている。世界の透析医療を改善するために、臨床研究の推進、体系だった診療ガイドラインの作成と普及活動が、日本の透析医療者に求められている。

## 1 はじめに

21世紀の透析医療は標準医療の一つである。一部の患者に対する特権的、延命目的の治療ではなく、末期腎不全患者のQOL向上をめざす治療として確立した。末期腎不全の患者は、透析室にいれば安全な透析医療がうけられることを当然と考え、透析スタッフもそのような期待に応えようと日々研鑽を積んでいる。一方で、医学研究や医療技術開発は急速な勢いで発展しており、幅広い領域で最新の知識を個人が吸収、習

得することは不可能な状況だが、現実の医療現場では、日々、臨床的な決断を迫られる。「患者Aさんはそろそろ透析を導入する時期だろうか」「透析患者さんの貧血管理目標は」「Hb値はいくつに維持するのがよいただろうか」「鉄剤補充の基準はどのようにしようか」「血圧管理目標はどのくらいがよいのか」「降圧薬選択はどうするのがよいか」「アクセストラブルを未然に防ぐためにはどのような観察、検査が望ましいだろうか」など枚挙にいとまない。

臨床医の判断を支援し、施設間格差を最小化し、患者予後やQOL、満足度を最大化するベスト・プラクティスを提供するために作成されたのが診療ガイドラインである。診療ガイドラインの作成方法、活用法も時代とともに変化、発展してきた<sup>1), †1, ‡2)</sup>。当初は専門家のオピニオンに強く影響された教科書的なガイドラインも多かったが、ガイドライン作成の方法論も進化し、体系だった科学的方法で作成する方向にある。

本稿では、診療ガイドライン作成方法論の変遷を概観したうえで、現行ガイドラインの欧米豪と日本の差異とその背景、今後のガイドラインならびに臨床研究の方向性に関してまとめた。

## 2 現代医学の発展と evidence based medicine

1984年のピューリッツァー賞受賞作品は、米国の社会学者であるポール・スターの「米国医学の社会的変容:最高権力をもつ職業の台頭と巨大産業の形成(The Social transformation of American Medicine)」で

ある<sup>2)</sup>。514頁、厚さ3.5cmという学術書であるにもかかわらずベストセラーにもなり話題を呼んだが、それだけ医療問題が注目されていることを反映している。今や米国医学は世界のトップレベルにあるが、20世紀前半までの米国医学は決して世界水準にはなかった。米国独立宣言の署名人に占める医師の比率は高いが、医師の社会的地位を反映しているのではなく、暇な人が多かったとのことである。当時は、子供が医師をめざすという嘆き悲しむ親が多かったことも書かれている。医師ができることは限られており、経験に基づく医療を提供していた。

ドイツ医学を代表とする科学的方法論を米国に持ち込んだのが、ジョンズホプキンス大学内科教授であるウィリアム・オスラーである<sup>2)</sup>。オスラーの言葉、「医学の実践は科学に基づくアートである」はよく知られているが、経験主義ではなく、科学的、合理的判断に基づくこと、そのうえで、機械的に応用するのではなく、患者の立場で科学知識を活用することを説いたものである。20世紀に入り、インスリン、抗生物質の発見などにみるように、疾患の病態生理、診断、治療法が急速に発展した。経験の蓄積、伝承にもとづく医学から、動物実験、基礎医学から発見された病態生理に基づいた「推論」が医学的判断の基準となった。

ところが、科学的・合理的判断と思われた医科学 (biomedical science) にも限界がある。実験や推論から導き出された仮説がヒトにあてはまるとは限らない。陳旧性心筋梗塞の心室性期外収縮などの不整脈を、薬物治療で減らすと予後が改善するだろうと考えて実施されたCAST試験は、予想に反し実薬群の死亡率がプラセボ群より高くなり、途中で中止になっている<sup>3)</sup>。ランダム化比較試験による臨床試験では、中間報告で最も死亡率が低いのは薬剤非投与群であることが判明した。慢性腎臓病患者の貧血に対して、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) でヘモグロビン (Hb) を生理的範囲に改善すれば心血管事故が予防され、生命予後も改善するだろうと期待されたCHOIR試験、TREAT試験ともにHbの正常化群が予後不良であることを示す結果となった<sup>4,5)</sup>。経験に基づく医学判断ではなく、最良の科学的根拠を把握したうえで、個々の患者に特有の臨床状況と価値観に配慮した医療を行う、最良の科学的根拠は、動物実験の成果にもとづく推論ではなく、可能な限りヒトを対象とした臨床研究を根拠とし

ようというのが1990年代に発展したevidence based medicine (EBM) の思想、方法論である<sup>6)</sup>。

患者に最善の医療を提供しようとするのは臨床医に共通した思いである。しかし、医学研究や医療技術開発は急速な勢いで発展しており、幅広い領域で最新の知識を個人が吸収、習得することは不可能である。腎臓内科・透析関連領域の日本語、英語の学会雑誌だけでも毎月200を超える論文が発表され、これに一般内科、外科関連の論文数を加えたら到底すべてを理解、活用できるわけではない。勉強熱心な医師が、主要論文を読んだとしても、先入観から誤った解釈を引き出すこともある。ランダム化比較試験の結果は真理を示すかといえば、対象患者の背景が異なれば、自分の担当する患者に適用することはできない。個々人の学習能力には限界があり、自己流の研究成果の解釈は恣意的な判断に陥りやすいことから、発展してきたのが診療ガイドラインである。

### 3 診療ガイドライン作成方法論の変遷

「診療ガイドライン」自体も時代とともに発展してきた。筆者が研修医時代、1980年代は「私の処方」といった「手引き」、教科書、雑誌特集号がはやりだった。専門家の個人的経験や知恵をまとめた良質な教科書である。EBMが普及するとともに、一専門家の意見ではなく、複数の専門家が集まって「ガイドライン」を作成するようになった。GOBSAT (good old boys sitting around the table) とも揶揄される方法は、その道の専門家がガイドライン作成委員として選出され、各委員 (専門家、権威者) が自らの経験や自らが選んだ文献に基づいて意見をだしあって作成するというものである。ガイドラインには作成方法が記載されていないことも多く、ある意味では「良質な教科書」の域をこえない。

診療ガイドラインを作成するにあたって科学的な方法を取り入れる、体系だった方法でエビデンスを評価し、推奨を作成しようというのが現代の「診療ガイドライン」であり、作成の方法論も進化している。米国科学アカデミーの一部門である米国医学研究所 (Institute of Medicine) は、2011年に、「システマチックレビュー作成の基準 (Finding What Works in Health Care : Standards for Systematic Reviews)」と「信頼できる診療ガイドライン (Clinical Practice Guidelines

表1 AGREE II の診療ガイドライン構成要件

領域	主な項目
対象と目的	取り扱う課題, 対象集団が具体的に記載されている
利害関係者の参加	関係する専門家グループの代表者が加わっている 患者の価値観・希望が反映されている
作成の厳密さ	エビデンスの検索, 選択基準が系統的 推奨作成方法が明確に定義 推奨の作成にあたって利益・副作用・リスクが考慮
提示の明確さ	推奨が具体的, 患者の状態に応じ他の選択肢
適用可能性	適用にあたっての促進要因, 阻害要因が記載 ガイドライン推奨がどれだけ適用 (実践) されているかを 測定することで普及を促進することができる ガイドラインのモニタリング・監査基準
	Quality indicator (質指標), audit criteria (監査基準)
編集の独立性	資金源, 利益相反が記載

We Can Trust)」という報告書を公表した<sup>1, 3)</sup>。この中で、診療ガイドラインを「患者ケアの最適化を意図した推奨を含む声明であり、エビデンスのシステマティックレビューならびに他の治療選択の利益と害のアセスメントに基づいている」と定義している。わが国のMindsは、診療ガイドラインを「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義している<sup>2)</sup>。

診療ガイドライン策定にあたり、透明性のある明確なプロセスを経てエビデンスの質評価や推奨度を決定するために作られたシステムとしてGRADEシステムが開発され、WHO、CDC（米国疾病予防管理センター）、米国の主要学会で採用されている。GRADEシステムに関しては、GRADE working group 委員でもある相原が、日本での発展、普及のため数多くの文献、著作を発表している<sup>7)</sup>、<sup>4)</sup>。診療ガイドライン評価ツールであるAGREE II（The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation）が示す診療ガイドラインの構成要件を表1に示したが、個々の論文を評価するのではなく、システマティックレビューの総体評価を行ったうえで、患者にとってなにが有益かという価値判断に基づいて推奨を決める点が重要視されている<sup>5)</sup>。診療ガイドラインは多くの患者、医療者に影響を及ぼすことになるので、作成方法の厳密さが求められるが、厳密すぎると時間、労力、

莫大な費用がかかってしまう。作成の適時性ととのバランスも今後の課題のひとつである<sup>8)</sup>。

診療ガイドラインの作成方法が進化したからといって、それ以外の文書の意義が否定されるわけではない。たとえば、日本人の後期高齢透析患者を対象とした臨床研究は限られており、医学理論の応用、専門家の経験、知恵の蓄積からの提言などは実臨床で欠かせない。なお、診療ガイドラインがカバーする範囲として、Eddyは60~95%の患者に留まると述べ、95%以上の患者に適応される「スタンダード」、50%ほどの患者には一般的な推奨とは異なる「オプション（裁量・選択肢）」が適応されるとしている<sup>9, 10)</sup>。「基準（標準, standard）」とは、「患者誤認を防ぐため処置前には2つの方法で患者確認をする」「医療関連感染症を防ぐために手指衛生を遵守する」など実施されて当然の事項である。

#### 4 エビデンス・プラクティス・ギャップの解消

—EBM, 診療ガイドライン作成から医療の質改善 (Quality Improvement) にむけて

多大な労力と費用をかけて最善の診療ガイドラインを作成し、公表すれば現場の医療は改善するかといえそうとは限らない。専門医が最善の医療・診療ガイドラインを知らなかったり、知っていてもその通りに実践するとは限らないからである。保険制度の範囲で提供しうる「最善の医療」と、現場で実際に行われている医療の差を「Evidence Practice Gap」あるいは「Guideline Practice Gap」という<sup>11)</sup>。

「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療ガイドライン 2008年」は、ND（透析導入前慢性腎臓病）患者に対するESA補充療法の目標値は11 g/dL以上を推奨している。しかし、本邦での新規透析導入患者の導入時Hbの分布をみると、約6割の患者はHb 9 g/dL未満であるし、Hb 11 g/dL以上を達成している患者は1割にもみえないのが現状である。高齢者や透析患者では、肺炎球菌ワクチンを接種することで、肺炎による死亡率を減少させることができるので、さまざまなガイドラインで推奨されている。しかし実際の接種率は低い。米国では高齢者全体での接種率は70%を超えているが、透析患者では平均2割で、施設間格差が大きいことが報告されている<sup>12)</sup>。

EBMの成果、ガイドラインをいかにして現場の実践につなげるかというのが21世紀の課題であり、研究テーマでもある。産業界で発展したKAIZEN活動や、Total Quality Management、品質管理手法を医療分野に応用し、患者の期待に合致する医療を組織的、体系的に提供する方法論がContinuous Quality Management (CQI)、Quality managementである<sup>13)</sup>。そのためにはガイドライン作成時点で、推奨を実践・普及する方法や評価方法を計画する必要がある。米国腎臓財団(NKF)の「適正透析に関するガイドライン」の7章は、すべてCQIの解説にあてられている<sup>14)</sup>。推奨文の一つに「適正透析に関して、各透析クリニックはKt/Vなどの透析療法に関するプロセスをモニターすること」と記載され、2008年には米国連邦規則

集は全透析施設にCQI活動を行うことを定めた<sup>15)</sup>。Kt/Vや貧血、CKD-MBD、透析アクセスに関して、具体的な目標値を設定し、定期的に測定すること、目標達成の障害となる要因を分析し、組織的に改善に取り組むことが日常診療のルーチン活動として求められている。改善活動の目標値が「Clinical Indicator」「Quality Indicator」「Key Performance Indicator」と呼ばれるものである。

AGREE IIの診療ガイドライン構成要件(表1)にも、「適用可能性」、ガイドラインのモニタリングや監査基準、Quality Indicator(質指標)が含まれている。実践・普及活動は、ガイドライン作成専門家やEBMの専門家の研究課題ともなっているが、品質管理・現場の医療スタッフの課題でもある。患者の視点に立って現場の診療を変えていくためには、診療ガイドラインの普及活動を、医療の質改善としても取り組むことがますます重要となってくるだろう。

## 5 世界の透析診療ガイドライン

今やさまざまな領域で多くの診療ガイドラインが作成されている。1990年には73個だった診療ガイドラインは、2012年には7,508個に増加している。診療ガイドラインを調べるには米国政府の一機関、AHRQ(Agency of Healthcare Research and Quality)のNational Guideline Clearinghouseのwebsiteを活用すればよい<sup>16)</sup>。

透析医療に関する専門学会からのガイドラインは、

表2 国内外の透析ガイドライン対象領域

	日本	KDOQI	KDIGO	CARI	EBRG	UK	CNS
導入	○			○		○	○
HD 適正透析 (透析量・透析器)	○	○		○	○	○	○
透析液水質基準	○					○	
PD 適正透析	○	○		○	○	○	
PD 腹膜炎						○	
透析アクセス	○	○		○	○	○	
貧血	○	○	○	○	○	○	
CKD-MBD	○	○	○	○		○	
心血管	○	○				○	
栄養	○	○				○	
その他	○						

KDOQI: 米国腎臓財団, KDIGO: 国際的なガイドライン作成グループ, CARI: 豪州, EBRG: 欧州, UK: 英国, CNS: カナダ腎臓学会

日本透析医学会、国際的なガイドライン作成グループである KDIGO、米国腎臓財団の KDOQI、欧州ベストプラクティス・ガイドライン (EBPG)、オーストラリアの CARI ガイドラインなどがあり、透析導入、適正透析 (血液透析)、腹膜透析、腎性貧血、骨ミネラル代謝異常、血圧管理、脂質異常、バスキュラーアクセスなどが対象になっている。ガイドラインの対象は本邦のガイドラインがもっとも広範囲である (表 2)。診療ガイドライン作成の方法論が進化しても、透析医療に関しては、もとになるエビデンスが少ないという決定的な限界がある。また国によって、患者背景や医療制度も異なっている。透析医療関連ガイドラインが推奨する内容が、国によって一部異なるのはやむを得ないだろうし、わが国独自の推奨や目標値を設定する根拠はそこにある。

### 5-1 透析導入基準

透析導入基準の国別比較を表 3 に示した。1978 年に米国で報告された 390 名を対象に 12 年間行われた観察研究では、12 年後の生存率は早期導入群 ( $Ccr > 11 \text{ mL/min}$ ) で 77%、晚期導入群 ( $Ccr 2.1 \sim 4.8 \text{ mL/min}$ ) で 51% であり、早期導入が予後改善に優れていた<sup>14)</sup>。欧米では予後改善のために早期導入が有利と考えられてきたが、2000 年代の観察研究や豪州で実施された介入試験では、早期導入は予後不良と関連す

るとの報告が増えている。振り返ってみれば、本邦の導入基準や、現場の診療実態が適正であると思われる<sup>15)</sup>。心血管合併症や高齢患者の慢性腎臓病患者が増え続けるなかで、患者背景・状況を加味した透析導入基準、透析導入見合わせ基準を洗練していく必要があるだろう。

### 5-2 適正血液透析処方

心血管事故や生存率をアウトカムとした場合の、適正透析量に関するガイドライン推奨を表 4 に示す。いずれも尿素の標準化透析量 ( $Kt/V_{urea}$ ) を基準として用い、最低確保すべき値として 1.2 以上、目標値を 1.4 以上としている。

血液透析の適正  $Kt/V$  に関する介入研究の代表は、2002 年に New England Journal of Medicine に発表された HEMO 研究である<sup>16)</sup>。標準量群 ( $spKt/V 1.32 \pm 0.99$ ) と高用量群 ( $1.71 \pm 0.11$ ) を比較し、生命予後に有意差はなかった。注意すべき点として、HEMO 研究での透析処方は短時間、高効率で実施されており、本邦の実態とは著しく異なっていることである。日本透析医学会の統計調査結果の解析によれば、諸外国と同様に透析量が大きいほど死亡リスクが低下する傾向を認め、 $spKt/V$  で 1.0 以上 1.2 未満を基準として、 $spKt/V 1.8$  程度までは、有意な死亡リスクの低下が認められている。

表 3 透析導入基準の国別比較

		腎機能	腎代替療法を考慮する
日本透析医学会	2013	$eGFR < 15$	透析導入以外の腎不全症状の改善を回避できない場合に透析導入
		$eGFR 8 \sim 15$	保存的治療
		$eGFR 2 \sim 8$	透析導入を考慮 $eGFR < 2$ では無症状でも導入
米国 KDOQI	2006	$eGFR < 15$	尿毒症症状、栄養障害などを参考に RRT の利害を考慮
欧州 ERBP	2002	$eGFR < 15$	尿毒症症状、栄養障害、体液異常などを認める場合に導入を考慮
		$eGFR 6 \sim 9$	無症状でも導入
カナダ CSN	2014	$eGFR < 15$	尿毒症症状、溢水、栄養障害で導入考慮
		$eGFR < 6$	無症状でも導入
豪州 CARI	2005	$eGFR < 10$	尿毒症症状、栄養障害を認める場合
		$eGFR < 6$	無症状でも導入
欧州 EBPG	2002	$eGFR < 15$	尿毒症症状あれば導入
		$eGFR < 6$	無症状でも導入

表4 適正透析量に関するガイドライン推奨

	発表年	最低確保すべき値	目標値
日本透析医学会	2013	spKt/V $\geq$ 1.2	spKt/V $>$ 1.4
米国 KDOQI	2006	Kt/V $\geq$ 1.2	Kt/V 1.3~1.4
欧州 ERBP	2007	eqKt/V 1.2 (spKt/V 1.4)	
カナダ CSN	2006	Kt/V $\geq$ 1.2	
豪州 CARI	2005	Kt/V $\geq$ 1.2	Kt/V $>$ 1.4
英国 UKRA	2013	eKt/V $>$ 1.2 (spKt/V $>$ 1.3)	

HEMO 研究での透析処方短時間高効率で実施。本邦の実態とは著しく異なっている。

日本透析医学会の統計調査結果の解析によれば、諸外国と同様に透析量が大きいほど死亡リスクが低下する傾向を認め、spKt/Vで1.0以上1.2未満を基準として、spKt/V 1.8程度までは、有意な死亡リスクの低下が認められている。

### 5-3 腎性貧血の改善目標と鉄補充

透析患者のHb補正目標に関しては、日本透析医学会のガイドラインと海外のガイドラインは大きく異なっている。CHOIR試験、TREAT試験をうけ、欧米のガイドラインは下方修正されているが、心血管病の合併率や体格差など患者背景が著しい。

鉄補充基準も国内外で大きく異なっている(表5)。2012年のKDIGOガイドラインはフェリチン500、トランスフェリン飽和度(TSAT)30%未満であれば鉄補充を推奨しているのに対し、わが国のガイドラインはフェリチンの基準は100、TSAT20%としている。鉄補充の安全性に関するエビデンスが欠如していることに加え、患者背景の著しい差がある。本邦透析患者の4割弱はフェリチン $<$ 50 ng/mL、約6割はフェリチン $<$ 100 ng/mL、約4割はTSAT $<$ 20%であるのに対し<sup>9)</sup>、米国の透析患者の90%以上が血清フェリチン200 ng/mLである<sup>10)</sup>。国別の平均血清フェリチン

値を比較したDOPPSの研究でも、わが国の透析患者のフェリチン値は低い<sup>17)</sup>。

血清フェリチン値は貯蔵鉄量を反映する指標であるが、炎症など他の因子の影響を強く受ける。血清フェリチン値が低値( $<$ 15 ng/mL)であれば貯蔵鉄量が少ないと判断できるが、血清フェリチン値が高値であっても十分な鉄貯蔵があるとは必ずしも言えない。EBMや診療ガイドラインの専門家であるGuyattがEBMについて考えるきっかけになったのは鉄欠乏性貧血の診断だという。原著論文をみると、フェリチン15 ng/mL以下では鉄欠乏患者474名に対し、非欠乏患者が20名(尤度比51.8)、一方、フェリチン100 ng/mL以上では、鉄欠乏患者が48名に対し、非欠乏患者が1,320名(尤度比0.08)である<sup>18)</sup>。

透析患者では、慢性炎症の存在などから、基準となるフェリチン値が健常人の基準値に比べて上昇している。腎性貧血ガイドライン作成にあたっては「鉄補充

表5 腎性貧血の鉄補充基準

発表年	ガイドライン	鉄補充
2001	KDOQI (米国)	FRN $<$ 100, TSAT $<$ 20%
2004	日本透析医学会	$<$ 100 かつ $<$ 20
2005	CARI (豪州)	200~500, 30~40%
2007	KDOQI (米国, 改訂)	$<$ 200, $<$ 20
2008	日本透析医学会 (改訂)	$<$ 100 かつ $<$ 20%
2008	CSN (カナダ)	$<$ 200 (HD), $<$ 20
2009	ERBP (欧州)	$<$ 200 (HD), $<$ 20%
2010	UKRA (英国)	200~500 (HD), $<$ 20
2012	KDIGO	FRN $<$ 500, TSAT $<$ 30%
2015	日本透析医学会 (案)	ESA 補充開始前: FRN $<$ 50 ESA 補充後: FRN $<$ 100, TSAT $<$ 20

表6 CKD-MBDの管理目標

	リン	カルシウム	iPTH
日本透析医学会	3.5~6.0	8.4~10.0	60~240 pg/mL
KDIGO	基準値以下	正常値	150~300 pg/mL
KDOQI	3.5~5.5	8.4~9.5	150~300 pg/mL
UKRA 英国	1.2~2.7 mmol/L (3.7~8.4 mg/dL)	正常範囲	<正常上限の4倍
EBPG	—	—	—
CNS	—	—	—

で貧血改善, ESA 製剤使用量減少が可能となる患者を見落とさないようにする」のか, 「鉄欠乏状態になり患者に鉄過剰となる危険を最小化するか」という価値判断と, その根拠となるエビデンスが不足していることが明らかになった。診療ガイドライン作成プロセスは, 推奨を作成し現場の診療を変えるだけでなく, 今後の研究が必要な課題を明らかにするという二つの意義がある。

#### 5-4 CKD-MBDの管理目標

CKD-MBD 関連研究が大きく発展し, 透析患者の Ca, P, iPTH 管理の目的は, 骨病変の予防・治療から, 血管石灰化や生命予後改善を含むものとなった。日本透析医学会は2012年のガイドライン作成にあたり, 2006年末~'09年末まで観察した患者, 128,125名のデータを用いて解析した。ベースライン, 時間依存性, 時間平均モデルを用い, 生命予後をエンドポイントとしたP, Ca, PTH管理目標値を検討し, 現場の実践を容易にする「9分割図」を作成している(表6)。

CKD-MBD ガイドライン管理目標値の達成度をみると, リン濃度, 補正カルシウム濃度, intact PTH濃度のすべてを記入されている患者250,302名を対象とした場合, この3項目ともすべてを達成している割合は, 全体の32.3%であった<sup>9)</sup>。日本透析医学会統計調査(2013年)によれば, 補正カルシウム達成率は81.7%, リン管理目標達成率は71.6%であり, 米国のESRD Networkの報告であるCa目標達成率82.9%, リン目標達成率54.1%よりも良好な成績を示している<sup>11)</sup>。

## 6 結語

最新の医学知識・技術を活用し, 患者のケアを最適化するためのツールが診療ガイドラインである。診療ガイドライン作成方法が発展しただけではなく, 普

及・適用する方法が模索されるようになっている。本邦の透析患者数は世界の透析患者の約4分の1を占めている。世界の透析医療を改善するために, 臨床研究の推進, 体系だった診療ガイドラインの作成と普及活動が, 日本の透析医療者に求められている。

本稿の内容は2015年日本透析医会セミナーにて発表した。

#### 文 献

- 1) 福井次矢: 診療ガイドラインの作成手順. 日内会誌 2010; 99: 2944-2949.
- 2) Starr P: The Social transformation of American medicine: the rise of a sovereign profession and the making of a vast industry. Basic Books, 1982.
- 3) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321(6): 406-412.
- 4) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009; 361: 2019-2032.
- 5) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.; CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355(20): 2085-2098.
- 6) Daly J: Evidence-based medicine and the search for a science of clinical care. University of California Press, 2005.
- 7) 相原守夫: 診療ガイドラインのためのGRADEシステム, 改訂第2版, 凸版メディア株式会社, 2015.
- 8) Browman GP, Somerfield MR, Lyman GH, et al.: When is good, good enough? Methodological pragmatism for sustainable guideline development. Implementation Science 2015; 10: 28.
- 9) 中山健夫: ガイドラインの意義と作成手順. Nephrology frontier 2012; 11: 132-136.
- 10) Eddy DM: Clinical decision making: from theory to practice. Designing a practice policy. Standards, guidelines, and op-

- tions. JAMA 1990; 263 : 3077, 3081, 3084.
- 11) 小松康宏: 知っておくべき新しい診療理念 エビデンス・診療ギャップ. 日本医師会雑誌 2007; 136 : 1560-1561.
- 12) Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, et al. : The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 1(Suppl) : S5-11.
- 13) Sollecito WA, Johnson JK : McLaughlin and Kaluzny's Continuous Quality Improvement In Health Care, Fourth Edition. Jone & Barlett Learning, 2013.
- 14) Bonomini V, Vangelista A, Stefoni S : Early dialysis in renal substitutive programs. Kidney Int 1978; (Suppl) : S112-S116.
- 15) 小松康宏: 末期腎不全に対する腎代替療法: 導入のタイミングと治療法選択. Hospitalist 2014; 2 : 185-193.
- 16) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. : Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 2002; 347(25) : 2010-2019.
- 17) Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. : Variation in intravenous iron use internationally and over time : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant 2013; 28(10) : 2570-2579.
- 18) Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. : Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia : an overview. J Gen Intern Med 1992; 7(2) : 145-153.
- の 手 引 き 2014」 <http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/handbook2014.html>
- ‡3) Institute of Medicine 「Finding What Works in Health Care. Standards for Systematic Reviews.」 <http://www.nap.edu/catalog/13059/finding-what-works-in-health-care-standards-for-systematic-reviews> (2015/10/10)
- ‡4) 「相原内科医院ホームページ」 <http://homepage3.nifty.com/aihara/index.html> (2015/10/10)
- ‡5) 「AGREE ホームページ」 <http://www.agreetrust.org/> (2015/10/10)
- ‡6) NKF KDOQI 「Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations. 2006 Updates. Hemodialysis Adequacy.」 [http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline\\_upHD\\_PD\\_VA/hd\\_guide7.htm](http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/hd_guide7.htm) (2015/10/10)
- ‡7) 「米国連邦規則集. 42 CFR Parts 405, 410, 413 et al. Medicare and Medicaid Programs; Conditions for Coverage for End-Stage Renal Disease Facilities; Final Rule」 <https://www.cms.gov/regulations-andguidance/legislation/cfcsandcops/downloads/esrdfinalrule0415.pdf> (2015/10/10)
- ‡8) US Dept. of Health and Human Services 「AHRQ-Agency for Healthcare Research and Quality : Advancing Excellence in Health Care」 <http://www.guideline.gov/> (2015/10/10)
- ‡9) 日本透析医学会 「わが国の慢性透析療法の現況. 2012年12月31日現在」 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2013.html>.
- ‡10) 「DOPPS Practice Monitor.」 <http://www.dopps.org/DPM/DPMSlideBrowser.aspx> (2015/10/10)
- ‡11) The Renal Network, INC 「Clinical Performance Goals. 2010-2011」 <http://www.therenalnetwork.org/qi/resources/trn-cpg-10-11.pdf> (2015/10/10)

#### 参考 URL

- ‡1) Institute of Medicine 「Clinical Practice Guidelines We Can Trust」 <http://iom.nationalacademies.org/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx> (2015/10/10)
- ‡2) 福井次矢, 山口直人 監修 「Minds 診療ガイドライン作成

# 日本透析医学会診療ガイドライン

——現状と課題——

政金生人

矢吹病院

key words : 診療ガイドライン, GRADE, Minds, システマティックレビュー, クリニカルエクシジョン

## 要 旨

日本透析医学会はこれまでに18の診療ガイドラインとその改訂版を、単独であるいは他団体との協力で作成し、その多くを英文化して国際的アピールをはかってきた。これらは、ユーザーフレンドリーな教科書的な体裁をとり、多くの医療者にとって役立つ内容であった。しかし近年、診療ガイドラインの定義や作成プロセスが厳格化し、従来の作成方法や体裁ではその流れに添わなくなってきた。日本透析医学会に限らずわが国のすべての学術団体は、今後、診療ガイドライ

ンをどのような方針で作成するのかを明確にしなければならない。

## はじめに

一般社団法人日本透析医学会学術委員会は、我が国の透析医療の治療技術の向上と標準化を目的として、透析医療のさまざまな領域において診療ガイドライン (clinical practice guideline; CPG) を作成し、多くの医療者にとって役立つ資料の役割を担ってきた (表1)。さらに国際的なアピールのために、その多くを英文化して発表してきた。しかしながら、近年診療ガイドラ

表1 日本透析医学会ガイドラインの歴史

2004	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
2005	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
2006	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
2008	透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008
2008	慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン
2009	腹膜透析ガイドライン
2010	HIV 感染患者透析医療ガイドライン (透析医会と共同で作成)
2010	エビデンスレベル評価とガイドライン推奨度について
2011	エンドトキシン捕捉フィルタ (ETRF) 管理基準
2011	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
2011	透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン (Minds 収載)
2011	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
2012	血液浄化器の性能評価法 2012
2012	血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012
2012	慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン
2013	維持血液透析ガイドライン: 血液透析処方
2013	維持血液透析ガイドライン: 血液透析導入 (Minds 収載)
2014	慢性血液透析療法の導入と終末期患者に対する見合わせに関する提言
2015	腎性貧血ガイドライン (改訂作業中)

インの定義の厳格化と作成プロセスの透明化・公正さの重要性が認識され、日本透析医学会のみならず、わが国のさまざまな分野で診療ガイドライン作成に関わるすべての団体が、今後の診療ガイドライン作成方針を明確化する必要に迫られている。

本稿では、診療ガイドラインに対する世界の現状を解説し、日本透析医学会診療ガイドラインの現状課題をまとめ、今後の診療ガイドラインのあり方を考察する。

## 1 診療ガイドラインの定義

米国医学アカデミー (Institute of Medicine) による診療ガイドラインの定義は、1991年では「医師および患者が、ある特定の状況下で適切な医療に関する意思決定を行えるように支援するための、系統的に作成された文書」であったが<sup>1)</sup>、2011年には「診療ガイドラインはエビデンスのシステマティック・レビューと複数の治療選択肢の利益と害の評価に基づいて患者ケアを最適化するための推奨を含む文書である。」と変化している<sup>2)</sup>。この二つの文章は臨床現場において、公平な情報を評価して適切に治療方針の選択を行うさいの手助けとするという意味では同義であるが、2011年には「エビデンスのシステマティック・レビューと複数の治療選択肢の利益と害の評価に基づいて」と、作成方法を明確に示している点が特徴である。

わが国において、診療ガイドラインの作成サポートと評価は、日本医療機能評価機構が厚生労働省の委託事業である EBM 医療情報事業 (Medical Information Network Distribution System; Minds) として行っている。Minds がわが国の診療ガイドライン作成の手順書を作成し<sup>3,4)</sup>、わが国で作成される診療ガイドラインの評価を行っており、Minds に収載されることがわが国における診療ガイドラインの一つのステータスになっている。米国において Minds のような立場をとるのが、National Guideline Clearinghouse (NGC) であるが、NGC の診療ガイドライン掲載条件が、上記の「エビデンスのシステマティック・レビュー (SR) と複数の治療選択肢の利益と害の評価に基づいて」を必須条件としている<sup>2)</sup>。つまり米国においては、この条件を満たさないものを「guideline」とは呼ばないことになり、これは全世界的な動きになりつつある。

わが国では、日本透析医学会に限らずほとんどの学

術団体が診療ガイドラインを作成しているが、それぞれの作成プロセスは統一されていない。さらに「診療ガイドライン」以外にも、「ガイド」、「臨床ガイド」など微妙に違う呼称を明確な根拠なく使い分けている。「診療ガイドライン」や「臨床ガイド」が日本語であるうちは世界的な評価の対象にはならないが、英文化して「guideline」となると、これは上記の guideline 作成の必須条件を満たしているかどうかの評価を受けることになる。日本語であればよいということではなく、世界的な診療ガイドライン定義の厳格化 (いわゆるグローバル化の一環) に対して、どのような立場をとるのかという事を、学術団体である以上明確にしなければならないと筆者は考える。

## 2 診療ガイドライン作成プロセス

本稿は日本透析医学会の診療ガイドラインの現状と課題をまとめることに主眼があるため、作成プロセスの詳細な説明は割愛するが、わが国の診療ガイドラインを見直すうえで重要となるいくつかのポイントについて簡単に説明する。

まず診療ガイドライン作成システムは、システマティック・レビュー (SR) を行い、エビデンスレベルを決定し、レポートを作成するチーム (SR パネル) と、そのエビデンスレポートに基づいて様々な見地から診療ガイドラインの推奨度を決定するチーム (CPG パネル) の二つに分けられる (図 1)。双方のメンバは重複する場合も、重複しない場合もあるが、連携しながら作業を進める。前者は純粋に学術的な作業であり、後者はその学術的な結果に利益・不利益、医療経済学的視点や患者や第三者の視点を加えて社会に適応させる作業と言える。チームメンバ、特に CPG パネルを選定するさいには、事前に COI を定めたルールに則って行うことが重要である。ある診療ガイドラインに対して、関連企業などに大きな COI を持つ人間は通常 CPG パネルの要職に就けないか、議決権をもたせないなどの配慮が必要である<sup>1,2)</sup>。

2007年に Minds から「診療ガイドライン作成の手引き 2007」が発行され<sup>3)</sup>、これが長らくわが国における CGP 作成の基本になった。しかしながらこの手順書には、SR パネルと CGP パネル、COI の関係などについては明確に説明されていない。診療ガイドライン作成システムの重要性が強く認識されるようになった

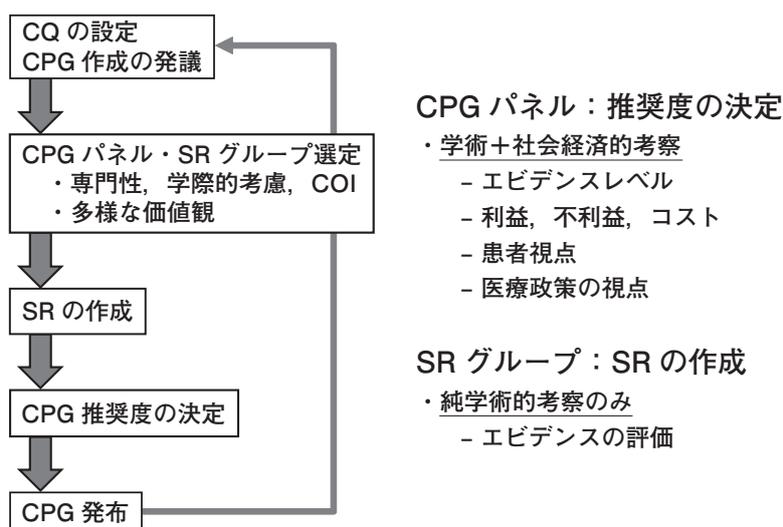


図1 CPG作成プロセスとGLパネル・SRグループの機能

CPG: clinical practice guideline, SR: systematic review, COI: conflict of interest  
(文献 1, 2 を元に筆者が作成した)

のは、2010年に入ってからと思われる。

### 3 エビデンスの評価と推奨度の決定

日本透析医学会の診療ガイドラインにおいて、エビデンスレベルの評価と推奨度の決定には2010年の委員会報告が使用されてきた<sup>5)</sup>。この報告書には、「2006年のKDIGOに準拠してエビデンスの評価を行う」と記載されているが、その元となるKDIGOの論文には、「Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE ワーキンググループ) に準拠して作成された」と記載されている<sup>6)</sup>。GRADEシステムは、1990年に evidence based medicine (EBM) という言葉を公式に使い始めた Guyatt と Schunemann らが2000年に設立した非公式な共同グループである。現在、WHOをはじめとした世界90以上の学会、診療ガイドラインで採用されている臨床診療ガイドライン作成の世界的標準的手法として、先に述べたNGCとMinds 2014においても紹介されている。

2010年の委員会報告のエビデンスレベルの評価の記載は、「ここでは、(さまざまなエビデンスレベルの評価を) その標準となるGRADEシステム<sup>7)</sup>に準拠した、2006年にKDIGOより発表された評価法を踏襲する」ものとした<sup>6)</sup>。すなわち、まず形式によってRCTをhigh、観察研究をlow、それ以外をvery lowと分類する。それだけでなく、さらに詳細な内容と質、バイアス等の検討により、1段階ないし2段階の加点、

減点を行って、最終的にA:高い、B:中等度、C:低い、D:最も低いに分類する、というものである。この原則的な立場は新しいGRADEシステム<sup>2)</sup>やMinds 2014<sup>4)</sup>にも共通するものである。

KDIGOにおいて、エビデンスの評価はアウトカムごとに評価するというようになっていたが、委員会報告ではアウトカムごとの評価という概念が抜け落ちてしまい、エビデンスレベルの評価は論文単位でその研究形式で決まるという解釈が固定し、この誤解を残したままそれ以降の診療ガイドラインが作成されることになった。2007年のMindsの手引きには、「各疑問点についてエビデンスのレベル分類をする。」と書かれており、これはたぶんアウトカムごとにエビデンス評価を行う事を示していると思われるが、エビデンスレベルの詳しい評価、アウトカムごとのエビデンス総体としての評価については詳しくは解説されておらず、GRADEの原著を読まなければ見落としてしまう程度の記載である<sup>3)</sup>。

エビデンスのバイアスの評価は定まった方法に基づいて行う必要があるが<sup>2)</sup>、これまでの診療ガイドラインにおいてどのような基準で評価したのか、たとえば日本語の論文をどのように評価したのかなどについて、それぞれの診療ガイドラインに詳しく記載されていない。SRにおいて、エビデンスバイアスの評価方法は定まっているが、だれがやっても同じ結果が得られるという訳でもなく、SRを行うもののスキルや判断が影響を与えられている。だからと言って加点・

減点を随意に行ってよいということではなく、透明性・公正さを担保するという意味において定まった方法をとるべきであるということである。

診療ガイドラインの推奨度はSRパネルから提出されたレポートに基づいて、関連する様々な分野の専門家、臨床医、患者や市民の代表の参加によって組織されるCPGパネル（あるいは診療ガイドライン作成グループ（guideline development group; GDG）で決定される。適切な推奨度を導くための方法論がGRADEワーキンググループから呈示されているが、その詳細は本稿の意図ではないため割愛する。推奨は強い推奨と弱い推奨の二つである。日本透析医学会診療ガイドラインでは、この二つの推奨に加えてエビデンスレベルを持たない委員会意見を呈示できるとしているが<sup>5)</sup>、GRADEワーキンググループからは、「GRADEはプロセスの改修は認めていない」と指摘されている（後述）<sup>1)</sup>。

#### 4 GRADEによるわが国の診療ガイドラインの評価

GRADEワーキンググループのメンバーの一人である相原は、わが国のGRADEに関連する様々な診療ガイドラインについて自主的な評価を行い、ウェブ上に公開してきた<sup>1)</sup>。日本透析医学会診療ガイドラインもGRADEに準拠していると明記されているため、その評価の対象になっている。2015年9月現在、CKD-MBD、バスキュラーアクセス、C型肝炎、透析処方の診療ガイドラインが評価されているが、「GRADEの利用基準を満たしていない。」と評価されている。この評価のさいには、GRADEを利用したと言える最低限の八つのチェックポイントが呈示されている<sup>1), 1)</sup>（表2）。透析医学会が診療ガイドライン作成プロセスについて、抜本的な改革が必要であると認識しはじめた2012年当時、GRADEの方法論に準拠して作成さ

れた診療ガイドラインは一般社団法人顎関節学会の三つの診療ガイドラインのみであったが、2015年9月現在では4団体、六つの診療ガイドラインに増加している<sup>1)</sup>。

#### 5 透析医学会診療ガイドラインの特徴と問題点

透析医学会の診療ガイドラインは、2004年の「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」が最初であり、この診療ガイドラインの序章にはその後わが国透析医学会診療ガイドラインの方向性を決定づけた内容が示されており、また端的に透析医学会診療ガイドラインの特徴を表している<sup>8)</sup>。

- ① 関連分野のエキスパートを集めた。
- ② 欧米との臨床にはギャップがあるが、わが国にはエビデンスがない。
- ③ 透析学会統計調査を重要視した。
- ④ 諸外国のエビデンスの評価はわが国の臨床現場に即して評価した。
- ⑤ 推奨と勧告の強さは、わが国の臨床現場を勘案して委員会で合議し意見の統一を図った。
- ⑥ 学会員が日常臨床を行う一助となることを目的とした。

2004年当時、その診療ガイドラインは諸外国のエビデンスを参考にしたエキスパートオピニオン集の性格を有し、CQに対応した構成になっていなかった当時は、ユーザーフレンドリーな教科書的なものにならざるをえなかったと思われる。

日本透析医学会診療ガイドラインは、2004年の腎性貧血治療診療ガイドライン以降、ほとんどすべての診療ガイドラインが英文化されている。その理由は前述の委員会報告に、「日本透析医学会の診療ガイドラインは日本の透析患者のQOLを改善することを最大の目的としていることは言うまでもないが、地域で最

表2 GRADEシステムを利用したと言えるための最小限の基準

1. アウトカムを主体としたエビデンスの統合をしているか
2. エビデンスの質の定義はGRADE working groupの定義か
3. エビデンスの質（QoE）評価のためのGRADE基準を明確に記述しているか
4. 重要なアウトカムについて全体的なエビデンスの質を等級しているか
5. エビデンステーブル（エビデンスプロファイル、もしくはSoF）を使用しているか
6. 推奨の強さの定義はGRADE working groupの定義か
7. 推奨の強さは2段階（強い、弱い/条件付）か
8. 合意形成の過程は明示されているか（例、GRADE grid）

文献1, 参考URL 1から作成。

も透析医療の進歩した国として、人種的に近いアジアの患者のためにも役立つように、情報を発信していく責務もあると考えられる。」と記載されている。透析分野の世界的な診療ガイドラインは長らく KDOQI が重要視され、それが KDIGO に発展し、腎臓病領域のグローバル化が進んでいる。これは筆者の推測であるが、これまでに日本透析医学会の診療ガイドライン作成に関わった関係者の多くが、そのグローバル化の波に飲み込まれることをよしとしなかったのではないかと考えられる。

DOPPS 研究でも明らかのように、わが国の透析患者の生命予後は世界で最も良好であるが、その理由は依然として科学的に明確に説明されていない。さらに、透析治療そのものや合併症への治療方針、たとえば貧血における鉄剤の使用方法などが明らかに異なり、それに反論する強固なエビデンスは持たないが、そのまま受け入れるわけにもいかないというアンビバレンツがあったと推測される。食事やライフスタイル、併発症が異なる欧米人と日本人（アジア人）とでは、必要とされる医療の質は違うのではないかという漠然とした思いもあったであろう。そのため、エビデンスレベルの評価において、日本のデータは加点し、日本透析医学会統計調査の結果を解析して診療ガイドラインの基礎資料にしてきた。そして、日本人に近いアジアの

患者のためにもと英文化してきたのではないだろうか。しかし前述のように、英文化して「guideline」と称すると国際的な評価を受けるし、英文化したわが国の診療ガイドラインを導入する立場から見ると、公正で透明なプロセスで作られたのかどうか重要な問題になる。やはり単純に英文化しただけでは、その説得力には限界があると言わざるをえない。同じような動きは European Renal Association/European Dialysis Transplantation Association (ERA/EDTA) でも認められる。ERA/EDTA は KDIGO を尊重しつつも、ヨーロッパという地域的な要素を加味したものとするために、KDIGO に対する自らの立場を明確に述べ<sup>9)</sup>、「guideline」ではなく「best practice」と改称した<sup>10)</sup>。

## 6 日本透析医学会診療ガイドラインの今後

これまで日本透析医学会は、透析のすべての領域を切れ目なくカバーし、ある領域の中でも漏れがなく初学者が一読しても臨床の方向性がわかるように作成されてきた<sup>11)</sup> (図 2)。その結果、診療ガイドラインは、ユーザーフレンドリーな教科書的なものとなり、多くの医療者にとって役立つ内容であったが、現在の診療ガイドラインの定義にそぐわなくなってきた。今後の日本透析医学会の診療ガイドラインをどのような方法で作成していくのかはまだ正式に決定していない。し

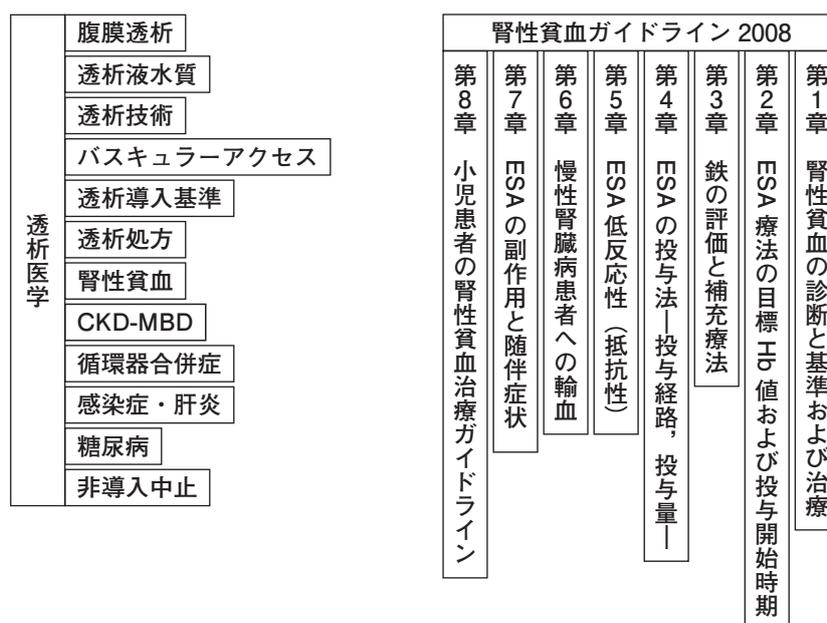


図 2 現在の JSDT ガイドラインの構造

左は透析医学の分野と既存のガイドラインのカバーする範囲を示す。右は、2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の目次から、腎性貧血におけるガイドラインコンテンツのカバーする範囲を示した。

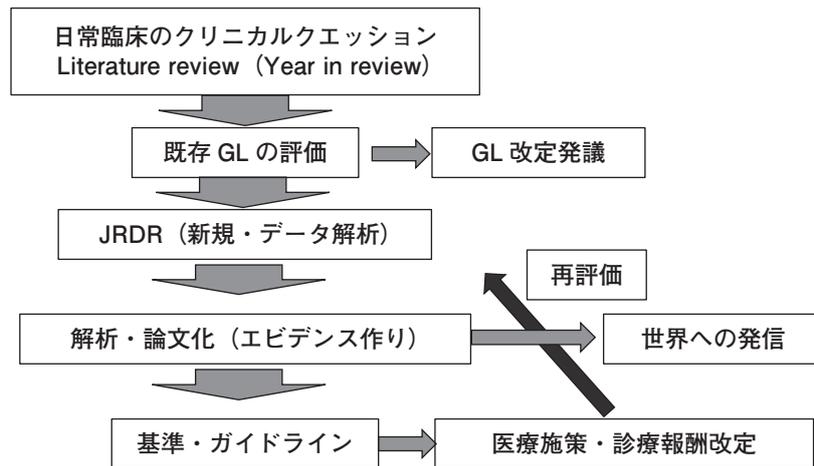


図3 JSDTに望まれる学術サイクル

日本透析医学会，あるいはほかの学術団体が良質なCPGを作成していくためには，CQ，調査，エビデンスの作成，ガイドライン作成，医療行政への反映，再評価のサイクルを効率的に回していくことが必要である。

かしながら，ここまで述べてきたように「診療ガイドライン：guideline」の定義と作成方法は世界共通になりつつあり，また実際に国内でも国際的に認められたルールに則って診療ガイドラインを作成する学会も増えてきているため，その方向で検討していくことが必要であろう。そのさいはCQに即応した形での診療ガイドライン作成となり，これまでのようなユーザーフレンドリーの教科書的なものではなくなるだろう。今後は診療ガイドラインと教科書，ベストプラクティスのものとは分けて考えていく必要があるだろう。

これは私信であるが，「診療ガイドライン」と「診療ガイド」あるいは「ベストプラクティス」など名称を変えて文書作成したらどうだろうか，GRADEワーキングメンバに尋ねたことがあった。彼曰く，「学会が診療ガイドラインなどを作る目的がなんらかの治療選択を行うさいに，利益と害を評価して患者ケアを最適とするためであるならば，その中には推奨を呈示する必要があり，最終的にはCPGと同じ意味になる。だから名称を使い分けるといふ意図がわからない。」という返事であった。これは非常に理路整然としており，日常臨床の疑問点（CQ）に対して（あるいは患者に対して）誠実な態度であらねばならないという臨床医への教訓と理解した。

筆者もこれまで透析医学会の診療ガイドラインのいくつかに関わってきたが，「診療ガイドライン：guideline」というものをきちんと理解していなかったことを反省している。会議の席上では「この分野にはエビ

デンスがないから。」という会話がよく聞かれ，結果的にエキスパートオピニオンが多くなった。しかしエビデンスは必ずしもRCTに限定されたものではなく，近年は観察研究においてもエビデンスレベルを評価する方法が整備されつつある。それに加えて大規模疫学研究においても，RCTに匹敵するエビデンスとなりうる新たな疫学的解析手法が考案されている。日本透析医学会統計調査は約70万人に及ぶコホートデータを有しており，これらを十分に活用して将来の診療ガイドライン作成に堪えうるエビデンスとしてあらかじめ英語論文化しておく必要がある。臨床現場からのCQと論文検索から既存診療ガイドラインの評価を行い，必要なデータ解析・論文化を行う，その後に診療ガイドラインを作成し，施策や診療報酬改定に反映させ，さらにその効果と妥当性を再度調査する（図3）。このようなサイクルを上手く回していく事が，今後の透析医学会に必要なことではないかと思われる。すでに日本透析医学会は学術委員会と統計調査委員会を中心としてこのシステムを立ち上げた。

#### おわりに

このたび日本透析医学会診療ガイドライン作成を振り返り，その問題点と今後の課題を考察した。日本透析医学会の診療ガイドラインはユーザーフレンドリーであり，臨床現場では非常に有益であり，わが国の透析患者のQOL向上に寄与してきたと考えられる。それぞれの診療ガイドラインにおいて，作成システムに

若干の問題があったが、多数のエキスパートが合議して出された統一見解は多くの臨床家の賛同するところであったろう。しかし、これまで述べてきたように、推奨するものが同じであるから作成過程はいつでもよいということにはならない。そのプロセスの違いは「診療ガイドライン」を「オピニオン集」にしてしまう危険性をはらんでいる。今後ますますわが国の透析医療のノウハウを、アジアをはじめ世界各国に広く受け入れられる形で発信していく必要があるだろう。そのためには、透析医学会統計調査のデータをより創造的に活用し、エビデンスとして世界に問い、世界で広く認められた方法で診療ガイドラインを作成していくことが必要である。

#### 文 献

- 1) 相原守夫, 三原華子, 村山隆之, 他: 診療ガイドラインのための GRADE システム. 青森: 凸版メディア株式会社, 2010.
- 2) 相原守夫, 三原華子, 村山隆之, 他: 診療ガイドラインのための GRADE システム. 第2版, 青森: 凸版メディア株式会社, 2015.
- 3) 福井次矢, 山口直人監修: 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 東京: 医学書院, 2007.
- 4) 福井次矢, 山口直人監修: 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 東京: 医学書院, 2014.
- 5) 深川雅史, 塚本雄介, 椿原美治, 他: エビデンスレベル評価と診療ガイドライン推奨度について. 透析会誌 2010; 43: 347-349.
- 6) Uhling K, Macleod A, Craig J, et al.: Grading evidence and recommendations for clinical practice guideline in nephrology: Improving global outcome (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70: 2058-2065.
- 7) Atkins D, Best D, Briss PA, et al.; GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 19(328): 1490.
- 8) 下条文武, 齋藤 明, 秋澤忠男, 他: 2004年版 日本透析医学会「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 2004; 37: 1737-1763.
- 9) Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al.: Kidney disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-1359.
- 10) Vanholder R, Abramowicz D, Cannata-Andia JB, et al.: The future of European Nephrology 'Guidelines' – a declaration of intent by European Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009; 2: 2013-2221.
- 11) 椿原美治, 西 慎一, 秋葉 隆, 他: 2008年版 日本透析医学会「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 2008; 41: 661-716.

#### 参考 URL

- ‡1) 相原守夫「GRADE を利用した国内の診療ガイドライン」  
[http://www.grade-jpn.com/jp\\_grade/japanese\\_grade\\_cpg.html](http://www.grade-jpn.com/jp_grade/japanese_grade_cpg.html) (2015/9/24)

# 「VA ガイドライン 2011」と VA の臨床

室谷典義 鶴岡昭久

千葉病院

key words : VA, ガイドライン, シェント

## 要 旨

「VA ガイドライン 2011 年版」の解説を行うとともに、新たに加わった項目についての解説を行った。実際の症例においては「シェントの切れ目が命の切れ目」ともいべき症例を紹介し、この症例でのガイドラインの使用法について述べた。ガイドラインを利用する医療者は、第一に患者の利益、ついで医療経済やその施設で可能な治療はなにかを考慮することが大事であろう。このような考え方でガイドラインを参考にして治療に当たればガイドラインの存在意義が出てくると考える。

## はじめに

わが国の透析患者数は、2013年12月31日現在314,180人と報告されている<sup>1)</sup>。これらの患者の透析治療を行うにはなんらかの形のVAが必要不可欠である。2005年に「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」の初版が発行された。初版はVAの種類別に項目が形成されており、実際の診療に当たってはやや使い勝手の悪い点があった。この点を踏まえて、VAに関する治療が時系列となるように組み換えて編集したものが「VA ガイドライン 2011 年版」である。また初版にはなかった穿刺法・過剰血流・アクセス関連疼痛が追加され、より「臨床の現場で役に立つガイドライン」を目指したつ

もりである<sup>2)</sup>。

## 1 ガイドライン作成の概要

目次として以下の七つの章から成り立っている (表1)。

- 第1章 バスキュラーアクセスに関わるインフォームドコンセント
  - 第2章 血液透析導入期におけるバスキュラーアクセス作製の基本と時期
  - 第3章 VAの作製と術前・術後管理
  - 第4章 バスキュラーアクセスの日常管理
  - 第5章 バスキュラーアクセストラブルの管理
  - 第6章 バスキュラーアクセスの形態と罹病率および死亡率
  - 第7章 補遺 バスキュラーアクセスの開存率
- 以上の七つの大項目があり、最後に総括としての「結語」がある<sup>2)</sup>。

本ガイドラインは15名の委員が計6回の委員会と、3回のコンセンサスカンファレンスを経てできあがった。ガイドラインは、最大公約数的な方針である。個々の患者にとって最良とは限らない。治療方針の決定は、ガイドラインを参考にしつつ個々の状況を考慮して行うべきである。1回の委員会やコンセンサスカンファレンスは約2時間を要する。すなわち、延べ時間として15×9×2時間=270時間は要していると計算できる。本稿では、追加された穿刺法・過剰血流・

## 表 1 目 次

第 1 章	バスキュラーアクセスに関わるインフォームドコンセント
第 2 章	血液透析導入期におけるバスキュラーアクセス作製の基本と時期
第 3 章	VA の作製と術前・術後管理
	(1) 作製前の全身・局所・血管の評価
	(2) AVF の作製と周術期管理
	(3) AVG の作製と周術期管理
	(4) 動脈表在化の作製と周術期管理
	(5) カテーテル挿入法と周術期管理
第 4 章	VA の日常管理
	(1) 穿刺法 (2) 感染予防 (3) サーベイランス・モニタリング (4) 心機能とアクセス (5) カテーテルの管理 (6) 患者教育
第 5 章	VA トラブルの管理
	(1) 狭窄・閉塞 (2) 瘤 (3) 静脈高血圧症 (4) スティール症候群 (5) 過剰血流 (6) 感染 (7) 血清腫 (8) アクセス関連痛 (9) カテーテルトラブル
第 6 章	VA の形態と罹病率および死亡率
第 7 章	補遺
	(1) 原理 (2) 各種検査法 (3) 計算式 (4) 開存率, データ
	結 語

アクセス関連疼痛についての解説と、「シャントの切れ目が命の切れ目」ともいふべき症例を紹介し、この症例でのガイドラインの使用法について述べる。

## 2 ガイドラインの使用法

## 2-1 穿刺法・過剰血流・アクセス関連疼痛

## (1) 穿刺法

穿刺という行為について表 2, 3, 4 でその基本を示した。穿刺法であるが、図 1 に GL 1~5 を示した<sup>2)</sup>。まさにガイドラインの通りである。実際にはややわかりにくいと思われるが、表 2, 3, 4 を参考にしてほしい。

## (2) 過剰血流

過剰血流のガイドラインは、図 2 に示した<sup>2)</sup>。心機能と VA のガイドラインと重なり合う部分がある。シャントはもともと我われの体にとって非生理的なものであり、患者個々の心機能との関係で過剰血流となることもある。シャントが患者に悪影響を与えているかもしれないと日頃から疑うことが大切である。

## (3) アクセス関連疼痛

アクセス関連疼痛のガイドラインは、図 3, 4 に示したが<sup>2)</sup>、フローチャートに沿って考えるとその原因がわかりやすい。

表 2 採血, 静脈注射, 血管確保

1. 採血は、患者情報の入り口 (診断・治療・経過観察)
2. 採血, 点滴・静脈注射, エラスター留置
3. 血管確保 (動脈確保・静脈確保)
4. 血管内治療 (PCI・PTCA・PTA)

上記すべてに穿刺という行為が伴う

表 3 穿 刺

1. 穿刺は透析治療のスタートライン
2. 穿刺がうまくいかなければ患者も治療者も一日、暗い気持ちになってしまう
3. 穿刺の失敗はシャント不全のスタートライン
4. 穿刺者は、世界最高の穿刺を目指すべき
5. しかしながら、深追いは禁物
6. うまく入らないときは、手を替える (相性もある)

表 4 穿刺時の注意

1. 皮膚の状態を見極める
2. しっかりと駆血
3. 血管の状態をきっちり想像する
4. 皮膚はしっかりと伸展する
5. 前壁を貫く感触を認識する
6. 後壁に当たった感触を認識する
7. 内筒の先端が血管内に入ってから外筒が血管内に入る。微妙な差を感じ取る

## 第4章① 穿刺法

<p>GL-1</p> <p>穿刺前にはシャント肢を観察することを推奨する (0)。</p>
<p>GL-2</p> <p>AVFの使用法</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AVF 作製後、使用までの間に適切な待機期間をおくことが望ましい(0)。</li> <li>2. AVF の新しい部位を穿刺するときには、穿刺しようとしている血管が拡張した動脈 であるのか、動脈化した静脈であるのかを確認することを推奨する(0)。</li> <li>3. AVF の穿刺部位としては、吻合部直近を避け、また透析中に VA のある側の腕を動かしても穿刺針の針先が移動しない場所を選択することが望ましい(0)。</li> <li>4. 血液の再循環を避けるため、動脈側穿刺部位を静脈側穿刺部位よりも吻合部側を選択し、両者の間にはできるだけ離すことが望ましい(0)。</li> <li>5. 毎回穿刺部位を変え、AVF のできるだけ広い範囲にまんべんなく穿刺することが望ましい(2-B)。</li> <li>6. 穿刺痛が強い患者には、リドカインテープの貼付やボタンホール穿刺などを考慮することが望ましい(0)。</li> <li>7. AVF の穿刺角度は 25° 前後であることが望ましい(0)。</li> <li>8. 抜針・止血の際には、まず穿刺針の固定用テープを剥がし、針の刺入部に滅菌ガーゼを当て穿刺針を抜去する。抜去後にはただちにガーゼのうえからあるいは止血クランプを用いて圧迫止血を行うことを推奨する(0)。</li> </ol>
<p>GL-3</p> <p>ボタンホール穿刺</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ボタンホール穿刺は穿刺痛の強い患者に適應することが望ましい(0)。</li> <li>2. ボタンホール穿刺にあたっては、固定穿刺ルートの入り口に形成された痂皮を取り除き、専用の穿刺針を使用して固定穿刺ルートに沿って挿入することを推奨する (0)。</li> </ol>
<p>GL-4</p> <p>AVGの使用法</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AVG では作製から使用までに AVF の場合よりも長めの待機期間をおくことが望ましい(2-B)。</li> <li>2. 同一部位での反復穿刺を避けてグラフト血管全体にまんべんなく穿刺することを推奨する(2-C)。</li> <li>3. AVG は AVF よりも鈍角で穿刺することを推奨する(0)。</li> <li>4. 抜針・止血の際には、まず穿刺針を抜き、穿刺針の先端が皮膚から離れてからグラフト血管上の穿刺口を皮膚の上から素早く適切な強さで圧迫することを推奨する(0)。</li> </ol>
<p>GL-5</p> <p>表在化動脈の使用法</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 動脈の表在化による VA では、AVF の場合よりも作製から使用までに長い待機期間をおく。皮下組織と動脈が十分に癒着してから穿刺を始めるのが望ましい(2-C)。</li> <li>2. 表在化動脈の穿刺法および止血法は、基本的に AVF と同じ方法を推奨する(0)。</li> </ol>

図1 ガイドラインの穿刺法

## 第5章 ⑤過剰血流

<p>GL-1: VA (AVF, AVG) は血行動態および心機能に影響を与える。過剰血流は更なる増悪因子となることを認識する(1-A)。</p>
<p>GL-2: 過剰血流の症状を十分に把握し、正しい評価を行うことが必要である。(1-B)</p>
<p>GL-3: 高拍出性心不全はVA血流の増大により生ずるが、臨床症状の有無が診断する上で重要である。(1-C)</p>
<p>GL-4: 過剰血流は末梢スチール症候群の原因あるいは、増悪因子となることを認識する。(5章-④スチール症候群を参照)</p>
<p>GL-5: 過剰血流により鎖骨下動脈スチール現象(症候群)を引き起こすことがあり、注意と検証が必要である。(5章-④スチール症候群を参照)</p>
<p>GL-6: 過剰血流の治療に対しては、その状況に適した治療法を選ぶべきである。(1-B)</p>
<p>GL-7: 血流抑制の術式選択については、患者個々のVAの形態を詳細に評価し、臨床症状に応じて、最適の術式を選択する必要がある。(1-B)</p>

図2 過剰血流

## 第5章 ⑧ アクセス関連疼痛

GL-1 透析中に血管痛を呈する場合は、以下のようなことを考慮すべきである (I-C)
<p>1. 穿刺部痛</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 穿刺時の疼痛</li> <li>② 血管壁や弁の吸引による疼痛</li> </ul> <p>2. シヤントより末梢側の疼痛</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① シヤントからの脱血による疼痛:末梢循環の悪化(スチール症候群等):5章④参照</li> <li>② ソアサム症候群:5章③参照</li> </ul> <p>3. シヤントより中枢の疼痛</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 中枢側流出静脈の狭窄・閉塞による疼痛(静脈高血圧症):5章③参照</li> <li>③ 返血により静脈圧が上昇し神経を圧迫することによる疼痛</li> <li>④ 脱血により上腕動脈の流速が上がり側枝の血流低下による筋肉痛</li> </ul>
GL-2 非透析時にも疼痛を呈する場合は、以下のようなことを考慮すべきである (I-C)
<p>1. シヤントより末梢側の疼痛</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① スチール症候群:5章④参照</li> <li>② ソアサム症候群:5章③参照</li> </ul> <p>2. シヤントより中枢側の疼痛</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 静脈高血圧症(透析時は悪化):5章③参照</li> </ul> <p>3. その他</p>
GL-3 アクセス関連疼痛に類似した疼痛は、以下のような原因を考慮する必要がある (I-C)
<ul style="list-style-type: none"> <li>1. 手根管症候群</li> <li>2. 頰椎症</li> <li>3. 変形性肩関節症</li> <li>4. 透析肩</li> <li>5. 末梢動静脈血栓症</li> </ul>

図3 アクセス関連疼痛

## 2-2 症例紹介

ついで実際の症例について解説する。

症例は74歳、女性。49歳時、脳梗塞。62歳時、上腸間膜動脈閉塞症候群にて大量腸管切除術を受け、IVHポートを右鎖骨下静脈に埋め込み在宅IVH患者となった。68歳時、両側腎梗塞にて透析治療が必要となったが、腹部大手術の既往より腹膜透析の選択はできず、血液透析開始となった。しかしながらシヤントに適した血管がなく、当初よりアクセスには難渋し

ていた。

透析導入当初は、左大腿AVGで透析を施行(右上肢はIVHポートがありシヤント不可、左上肢は動脈が細くVAの作製不可)していた。5カ月で閉塞、左前胸部にAVGを作製(左鎖骨下動脈-左内頸静脈間)、PTAを施行しつつ2年10カ月維持した。このAVGを断念せざるをえなくなったのは、3回/週のPTAが必要となった(この当時はPTAの3カ月ルール無し)からである。ついで右上腕動脈表在化を作製し、5年

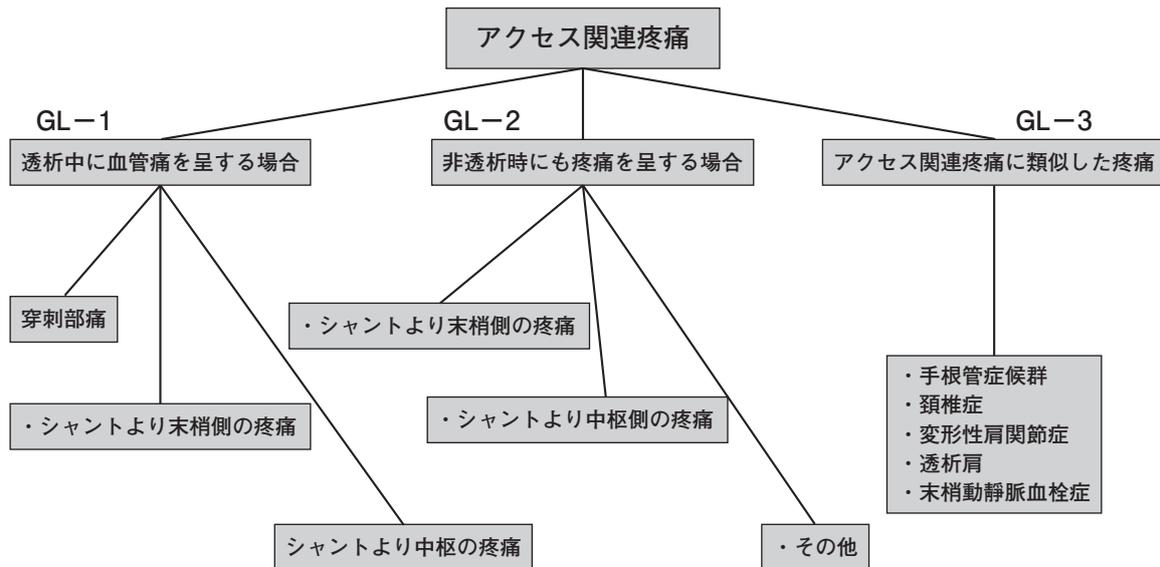


図4 アクセス関連疼痛のフローチャート

症例を紹介する。74歳，女性。

49歳時，脳梗塞

62歳時，上腸間膜動脈閉塞症候群にて大量腸管切除術を受け，IVHポートを右鎖骨下静脈に埋め込み在宅IVH患者となった。

68歳時，両側腎梗塞にて当院を紹介された。家人も患者さんも透析療法が必要であることは十分に理解していた。腹部大手術の既往があり腹膜透析の選択肢はなかった。血液透析導入に当たり，シャントに適した血管がなく，アクセスをどうするかが当面の問題であった。

透析導入当初は，左大腿AVGで透析を施行（右上肢はIVHポートがありシャント不可，左上肢は動脈が細くVAの作製不可）していた。

5ヶ月で閉塞，左前胸部にAVGを作製（左鎖骨下動脈-左内頸静脈間），PTAを施行しつつ2年10ヶ月維持した。このAVGを断念せざるを得なくなったのは3回/週のPTAが必要となったからである。次いで右上腕動脈表在化を作製し，5年2ヶ月の透析を行った。昨年8月には，使用不可となり長期型カテーテルを右内頸静脈に留置した。

留置カテーテルにての透析は4ヶ月間可能であった。今年に入り，右大腿静脈にFDLカテーテルを留置するも，2週間で感染・敗血症状態となり抜去。

次に最後の血管として左大腿静脈にFDLカテーテルを留置。しかしながら感染・敗血症の状態となり抗生剤にて対応するも，制御しきれず，2月13日午前5時55分永眠された。

図5 シャントの切れ目が命の切れ目

2カ月の透析を行った。一昨年8月には，使用不可となり長期型カテーテルを右内頸静脈に留置した。留置カテーテルにての透析は4ヶ月間可能であった。今年に入り，右大腿静脈にFDLカテーテルを留置するも，2週間で感染・敗血症状態となり抜去。次に最後の血管として左大腿静脈にFDLカテーテルを留置。しかしながら感染・敗血症の状態となり抗生剤にて対応するも制御しきれず，2月13日午前5時55分永眠された。この流れを図5に示した。

この患者は，透析導入当初より右鎖骨下静脈にIVH

ポートが留置されており，さらに左上腕動脈は径が細く，バスキュラーアクセスの作製は不可という条件があった。左大腿グラフトにて透析を開始するも5ヶ月で閉塞，次のアクセスに移行した。左鎖骨下動脈-左内頸静脈間で2年10ヶ月維持できたが，透析毎にPTAが必要となってしまい（3ヶ月ルール以前のことであったが）断念。右上腕動脈表在化での透析は5年2ヶ月施行できた。いよいよバスキュラーアクセスとして使用できる部位がなくなり，やむなく留置カテーテルでの治療となった。留置カテーテルは5カ月の間

に2回に入れ替えを行っている。まさに「シャントの切れ目が命の切れ目」というべきであろう。

バスキュラーアクセスの管理について考えてみると、①日常業務における VA 管理、②透析スタッフによる VA 管理、③患者自身の VA 管理、④STS シートによる VA 管理、等のことが思い浮かぶ。しかしながら突発事態である、⑤突然のシャント閉塞、⑥VA の感染・敗血症、⑦瘤の破裂や大出血、に関してはその都度症例に応じた対応が必要となる。

### おわりに

我われは日常業務の中で治療方針等に迷うことも多々あるが、その時にはガイドラインが最大公約数的な指針として役に立つであろう。また比較的経験が浅い臨床医にとっても一つの治療指針となるであろう。

臨床の現場ではなかなかガイドライン通りにはことが運ばない場合も多いであろう。ガイドラインを利用する医療者は、第一に患者の利益、ついで医療経済やその施設で可能な治療はなにかを考えることが大事であろう。このような考え方でガイドラインを参考にし

表5 まとめ

1. 本ガイドラインは15名の委員が計6回の委員会と、3回のコンセンサスカンファレンスを経てできあがった。
2. ガイドラインは、最大公約数的な方針である。個々の患者にとって最良とは限らない。
3. 治療方針の決定は、ガイドラインを参考にしつつ個々の状況に合わせて行うべきである。
4. 治療に関する器材や診断機器の進歩を考慮すれば5~6年に1回はガイドラインの改定が必要になるであろう。
5. ガイドラインを利用する医療者は、第一に患者の利益、次いで医療経済やその施設で可能な治療は何か、を考えることが大事であろう。

て治療に当たっていけば、ガイドラインの存在意義が出てくると考える。本講演のまとめを表5に示した。

### 文 献

- 1) (社)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—2013年12月31日現在。日本透析医学会、2014。
- 2) 日本透析医学会：2011年版 社団法人 日本透析医学会「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 2011; 44: 855-938。

# 日本透析医学会：腎性貧血治療ガイドライン

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患者の大多数に認められる代表的合併症である。また、臓器障害の進展や生命予後に影響することから、適切な治療を行うためのガイドラインが示されてきた。わが国では日本透析医学会が2004年と2008年にガイドラインを提示しているが、2012年に発表されたKDIGOガイドラインとは目標ヘモグロビン値や鉄補充療法に相違がある。諸外国とわが国の透析医療の特徴を踏まえた、わが国に相応しいガイドラインの改訂が望まれる。

## 1 診療ガイドラインについて

正確な診断と適切な治療を実践することは、医療の根幹をなす重要要件である。多くの基礎研究や臨床研究によりいくつもの病態が解明され、治療が進歩してきた。そのなかで疾患概念が確立し、さまざまなエビデンスのもとに診療を進める事が可能となったものについては、より多くの医師がこれを安全かつ効率的に実践するため、具体的指針が求められるようになった。これが「診療ガイドライン」であるが、当初は権威ある専門家の意見をまとめたものとして提示される傾向にあった。しかし、情報開示とその共有が急速に進んだ現代においては、その策定方法が大きく変化しており、現時点で入手可能な医療情報を偏りなく評価したうえで、普遍的な事実に基づいた診療指針としてまとめることが重要視されるようになった。したがっ

て、ある時点で集積された情報をまとめれば、同じ課題に対する診療ガイドラインの内容は、誰が作成してもほぼ同じのものになるはずである。

ところが、不思議な現象が観察されている。腎性貧血治療に関するガイドラインを例にとれば、2012年に提示されたKDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) ガイドライン<sup>1)</sup>と若干異なる内容が、その著者のうちの欧州グループ独自の立場としての指針として翌年に示されている<sup>2)</sup>。いったい、なぜこんな事が起きるのであろうか。その原因は、エビデンスと呼ばれる集積された情報をどのような基準で評価するのか、また各国あるいは各地域における医療の実態やその方向性、さらには保険制度を含めた医療経済的要素に相違があるためと推察される。さらに加えれば、各国で生み出されるエビデンスは、その国での医療を反映した結果として示されたものが多く、万国共通の結果として解釈されるべきはでない内容も含まれている事に注意する必要がある。世界から発信されているさまざまなガイドラインを参照するさい、どのような背景のもとで、いかなる結果をもとに、誰を対象にして策定したのかを考慮する必要がある。この理解なしにわが国に相応しいガイドラインの策定は困難と考える。

## 2 慢性腎臓病と貧血

腎性貧血は、慢性腎臓病 (CKD) 患者に認められる代表的合併症であり、腎臓で産生されるエリスロポ

エチン（EPO）の相対的あるいは絶対的欠乏がその主因となる。したがって、腎機能障害の進展（CKD ステージ3以上）に伴って貧血の合併頻度が増加し、その程度も増悪することが知られており、糖尿病患者ではより顕著となりやすい。

EPO は、近位尿細管近傍間質に存在する線維芽細胞様細胞から産生される糖蛋白ホルモンであり、赤芽球系細胞に作用し赤血球造血を促進する。CKD では腎組織障害により EPO 産生に障害をきたすため、ヘモグロビン（Hb）濃度が低下しても是正するに必要な EPO 産生ができず貧血が進行する。ただし、健常人での血中 EPO 濃度は概ね 30 mIU/mL 以下であることから、この程度の血中 EPO 濃度が維持できていれば Hb 濃度も正常に保てるはずである。しかし、多くの CKD 患者では、この程度の血中 EPO 濃度は維持されているにもかかわらず貧血が進行する。これは尿毒素の蓄積などが、内因性 EPO に対する骨髄での造血反応を障害しているためと考えることができる。また、赤血球寿命の短縮・栄養障害・慢性炎症・失血なども貧血の成因となる。

このような病態により腎性貧血が惹起されることから、腎性貧血治療においては、EPO の補充と EPO の反応性を低下させないことが最も基本となることが理解できよう。

### 3 腎性貧血の治療効果と世界のガイドラインの変遷

CKD において、腎機能保持が最も有効な腎性貧血治療であろう。しかしながら、多様な原因により進展する CKD の病勢を阻止することは今もって容易ではないため、EPO 補充療法に大きな期待が集まっていた。そのような背景のなか、1980 年代に遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤（rHuEPO）が登場し、タンパク同化ホルモンや輸血に頼っていた腎性貧血治療は大きな変貌を遂げた。さらに、現在では長時間作用型を含め、数種類の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）が投与可能となり、腎性貧血治療は今なお進歩し続けている。

腎性貧血は、腎障害の進展とともにその合併頻度および程度が増悪するのだが、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おり、心・腎・貧血（CRA）症候群という新たな概念が提唱され

るようになった<sup>3)</sup>。それに対して腎性貧血治療は、治療介入によって QOL を改善するばかりか臓器保護効果をも示すことが明らかとなり、CKD 早期からの ESA 投与による治療介入により、QOL の改善や輸血の回避のみならず、腎機能障害の進展阻止を含めた臓器保護効果による生命予後の改善も期待されるようになった。しかし、Hb 値の正常化による効果を検証するために行われた大規模臨床試験では、予想と相反する結果が続いた。Normal Hematocrit 研究<sup>4)</sup>、CHOIR 研究<sup>5)</sup>、CREATE 研究<sup>6)</sup>、TREAT 研究<sup>7)</sup>などにおいて、高 Hb 値を是正目標とした場合には心血管系合併症などの有害事象が増加する、あるいは予後改善が示されなかったなどの報告がなされたのである。

まず、血液透析（HD）患者を対象とした Normal Hematocrit 研究だが、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、死亡および非致死的心筋梗塞の発症率が予想に反して有意に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、CREATE 研究、TREAT 研究）でも、目標 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 ガイドライン<sup>1)</sup>が発表され、これまでの治療目標値を下方修正したのである。一例をあげれば、保存期 CKD 患者における ESA 開始基準として、Hb ≥ 10.0 g/dL では開始しないこと、透析患者においては Hb < 9.0 g/dL は回避すべきであるが Hb 9.0~10.0 g/dL での開始が望ましい、としている。さらに、維持すべき目標 Hb 値として Hb ≥ 11.5 g/dL には原則としてしないとしており、安易な貧血の是正に疑問を投げかけている。

このように、欧米の治療指針は、Hb 値の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。このような変化は、集積されたエビデンスのみによるものであろうか。我々は、このような変化が患者予後の観点のみならず、医療事情や経済的側面を勘案して導き出された可能性があることを十分認識しておく必要があろう。

#### 4 わが国のガイドラインについて

2004年にわが国で初めての腎性貧血治療ガイドラインが日本透析医学会 (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訂版が示されている<sup>8,9)</sup>。

これらのガイドラインが策定された当時、HD患者のHb値は10 g/dL未満が約40%を占めるといふ状況にあり、欧米と比較して明らかに低値であるとして問題視されていた。しかし、多くの議論があったものの生命予後に関するわが国の大規模なRCTはほとんどなかった。そこで、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値を10~11 g/dL (Ht値30~33%)とした。しかし、2008年以降に示されたわが国のいくつか知見は、この目標値の再検討の必要性を示唆している。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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

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。

#### 5 鉄補充療法の考え方

鉄は、赤血球におけるHb合成、細胞内の酸化還元反応、および細胞増殖のために必須の微量元素である。しかし、過剰な鉄は、Fenton反応やHaber-Weiss反応を介して、細胞内の活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) の産生に関与し、細胞障害をもたらす。特に、蛋白と結合していない鉄は、強い細胞障害性を発揮する。また、過剰な鉄はそれ自体の利用効率を低下させることが知られている。

鉄の利用効率を妨げる要因として、感染症、自己免疫性疾患、炎症性疾患、悪性腫瘍などがあり、その機序としてヘプシジン (HP) が重要な役割を果たしていることが知られている。HPは肝臓で産生され、さまざまな炎症により増加するとともに、消化管での鉄

吸収および網内系からの鉄放出を抑制する。その結果、造血に利用できる鉄が減少し貧血をきたすと考えられる。CKDは、さまざまな炎症を惹起する病態が併存している可能性が高く、腎機能低下にともなう尿毒症物質の蓄積や透析不足などでも、HPが増加する可能性があると考えられる。すでに、CKD患者では、健常者と比較して血中HP濃度が高いと報告されており、その機序としてHPの尿中への排泄が低下していること、慢性炎症の病態であることなどが想定される。CKD患者では、HPを増加させる病態がすでにあるため、過剰な鉄補充はHPのさらなる増加を促し、貯蔵鉄の利用障害を助長する可能性があることを理解しておく事が重要である。

腎性貧血治療において、ESA投与と鉄補充療法はまさに両輪であり、鉄不足を回避しながら鉄の利用効率に悪影響を及ぼさない貯蔵鉄を維持するのが理想であろう。2008年版JSDTガイドラインでは、ESA療法を有効に施行するためには鉄欠乏は回避すべきであり、そのための鉄補充療法の開始基準として、「トランスフェリン飽和度 (TSAT)  $\leq 20\%$ 、および血清フェリチン値  $\leq 100$  ng/mL」を掲げた。必要以上に体内に鉄を蓄積させると、HPの増加を介して貯蔵鉄の利用効率を低下させ、有効な造血を阻害するため、あえて鉄補充の開始基準のみを設定し、その基準から外れた時点で鉄補充を中止するように設定したのだ。ところが、KDIGO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  $\leq 500$  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はいるものの、安全性が危ぶまれない限りESAの効率的使用を促すための鉄剤投与を容認しており、わが国の考え方と大きく異なる。

では、なぜこのような異なる考え方になったのだろうか。いくつかの要因があるだろうが、その一つとして貯蔵鉄の指標としての血清フェリチンの有用性の限界を認識する必要がある。血清フェリチン濃度は、貯蔵鉄の指標として汎用されているが、感染や炎症などでも増加することが知られている。CKD患者では、さまざまな炎症を併存している可能性が高いことはすでに述べたが、透析患者では透析液の純度やバスキュラーアクセスの状況により、炎症反応に大きく影響する。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欧米諸国は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が用いられていること、内シヤ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、鉄補充療法の上限值に関しても同様な考え方が必要であろう。

## 6 わが国に相応しい鉄補充療法とは

これまでに報告された多くの RCT において、高い目標 Hb 値を設定すると予後が悪化する危険性が示されている。しかし、大規模研究に関する 2 次解析<sup>12, 13)</sup>では、高い Hb 値を達成できた患者群においては、予後が良い事も示されており、高い目標 Hb 値を達成することが悪いのではなく、ESA 製剤を大量に投与することの危険性を示唆していると考えられる。これらのエビデンスは、「ESA 低反応性」の病態こそが重要であり、いかなる病態を回避すべきかを問いかけているものと推察される。この「ESA 低反応性」を惹起する病態として、さまざまな炎症を有する疾患が問題であるが、鉄欠乏あるいは鉄過剰もまたきわめて重要である。鉄補充療法の検証にさいしては、生命予後について評価すべきであるが、前方視的大規模介入試験の報告はまだなされていないため、わが国の HD 患者を対象患者を限定し、「ESA 低反応性」と鉄補充療法との関係を検討した JSDT の大規模観察研究に注目し

た。

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 により層別解析したところ、血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満または 300 ng/mL 以上となった場合に ESAI が高値を示す事、TSAT の低下に伴い ESA 低反応性が高まる事が示されている<sup>11)</sup>。しかし、統計学的な解析が行われていなかったため、詳細な検討が行われた。その結果、血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満で Hb 値が急激に低下し、ESAI が上昇する事、TSAT は血清フェリチン値よりも ESA 低反応性に強く関与し、TSAT < 20% にて急激な抵抗性の悪化が示されることが明らかとなった<sup>14)</sup>。

血清フェリチン値が貯蔵鉄を反映する指標である事から、これまでの JSDT ガイドラインでは、まず血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満であり、かつ、TSAT が 20% 未満となった場合に鉄補充療法を開始すべきとしてきた。この基準は、現時点でもきわめて重要であり、今回の改訂にさいしても推奨すべきステートメントである。しかし、前述の JSDT の 14 万人を超える HD 患者の詳細な解析結果からは、ESA 投与中の場合には「血清フェリチン値 < 100 ng/mL 未満、または、TSAT < 20% 未満」という鉄補充の開始基準を提案することも妥当と考えられる。

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。ただし、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ため、鉄欠乏ではなく、かつ、過剰鉄による毒性の懸念も最小限におさえられる目安が必要であろう。現時点では、生命予後に基付いた解析がないため、前述の ESAI が高値となる 300 ng/mL を一応の目安とし、「血清フェリチ

表 1 新しい鉄補充療法

1. ESA 製剤も鉄剤も投与されていない腎性貧血患者に対して  
Ferritin < 50 ng/mL の場合には、鉄補充療法を ESA に先行して行うことを提案する。
2. ESA 治療を行っている腎性貧血患者に対して  
Ferritin < 100 ng/mL かつ TSAT < 20% の場合、鉄補充療法を推奨する。
3. ESA 治療を行っている腎性貧血患者に対して  
以下の両者の条件を満たす場合には、鉄補充療法を提案する。
  - 鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
  - Ferritin < 100 ng/mL または TSAT < 20% の場合
4. Ferritin 値が 300 ng/mL 以上となる鉄補充療法は推奨しない。

ン値を 300 ng/mL 以上に維持する鉄補充療法は推奨しない」との制限を併記すべきだと考える (表 1)。このような改訂の妥当性に関しては、今後の検証に委ねたい。

## 7 まとめ

いま、患者の予後を改善しつつ、医療経済的にも許容される治療指針の策定が期待されている。時として相反するこの要件をいかに満たし、達成するかは我々の努力次第であろう。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<sup>15)</sup>。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が、さらなる改善に向けて一つでも多くの課題を克服していきたい。その一つが腎性貧血治療であることは明らかであり、わが国に相応しい治療指針に期待したい。

## 文 献

- 1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter* 2012; 2 (Suppl) : 279-335.
- 2) Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al. : Kidney Disease : Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6) : 1346-1359.
- 3) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. : The interaction between heart failure, renal failure and anemia-the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif* 2004; 22 : 277-284.
- 4) 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 epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339 : 584-590.
- 5) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2085-2098.

- 6) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2071-2084.
- 7) 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* 2009; 361 : 2019-2032.
- 8) 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* 2004; 37 : 1737-1763.
- 9) 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* 2008; 41 : 661-716.
- 10) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. : Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006) : results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 3643-3653.
- 11) 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*, 2014; 18 : 404-413.
- 12) 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* 2008; 3 : 1077-1083.
- 13) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 16; 363 : 1146-1155.
- 14) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. : Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. *Kidney Int* 2015; 5(Suppl.) : 23-32.
- 15) 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* 2003; 14 : 3270-3277.

## 参考 URL

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

# 糖尿病透析患者の血糖治療戦略

—糖尿病治療ガイド (2012) に基づいて—

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, 血糖, グルコアルブミン, DPP-4 阻害薬

## 要 旨

糖尿病血液透析 (DM HD) 患者の血糖コントロール指標としては「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」記載のとおり, 赤血球寿命短縮の影響を受けないグリコアルブミン (GA) が HbA1c より望ましい。DM HD 患者でも血糖コントロール改善は生命予後改善効果を期待できること, および心血管病既往のない患者では GA 21.0% 未満で有意な生命予後改善がみられる。DM HD 患者での血糖変動の特徴として, 空腹時・夜間低血糖と食後高血糖により血糖変動幅が増大し, 酸化ストレス増大により血管障害が進展しやすい。これら患者での血糖コントロールの治療方針としては, 低血糖回避のうえでの食後高血糖管理である。GA は HbA1c よりも食後高血糖を反映するため, DPP-4 阻害薬や超速効型インスリン製剤治療で低血糖回避のうえでの食後高血糖改善効果は GA 測定が有用となる。DM HD 患者で DPP-4 阻害薬や超速効型インスリン製剤により食後高血糖を選択的に是正可能となり, GA 測定による効果判定が有用となる。

## 1 動脈硬化進行群としての DM HD 患者の捉え方

我々は, DM 保存期腎不全患者の動脈硬化性変化を, 動脈壁硬化度指標の脈波伝播速度 (PWV) と壁肥厚度指標の内膜・中膜肥厚度による評価で, CKD stage 早期から non-DM 患者と比べた硬化性変化の進展を認めている<sup>1,2)</sup>。我々は最近, この DM 保存期腎不全

の動脈性変化の進展に DM の骨芽細胞 / 骨細胞機能不全による線維芽細胞増殖因子 (FGF)-23 の分泌不全の関与を見出し報告した<sup>3)</sup>。実際, 透析導入期の DM HD 患者では, 無症候であっても non-DM 患者に比し冠動脈の有意狭窄が高率に認められる<sup>4,5)</sup>。わが国の HD 患者の心血管死亡は 2005 年末調査では透析患者の死因の約 30% を占め, 心血管系合併症は最も重要な HD 患者の予後規定因子となる。したがって, DM HD 患者は HD 導入期でさえ, すでに動脈硬化性変化が高度に進んだ患者群として捉えられる。

## 2 グリコアルブミンに基づく DM HD 患者の血糖コントロール評価

DM HD 患者での, 血糖コントロール指標としてのグリコアルブミン (glycoalbumin; GA) の優越性が示され<sup>6)</sup>, これに基づき日本透析医学会の「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」で血糖コントロール指標としての GA 使用が推奨されている<sup>7)</sup>。DM HD 患者でも HbA1c 悪化に伴う死亡率増加が複数の報告で示されている<sup>8,9)</sup>ものの, 高頻度に使用される赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤が血糖コントロールと関係なく HbA1c を低下させる事が見出された<sup>6)</sup>。一方, GA は血清アルブミンや貧血, ESA 製剤使用に影響されず, その有用性が示された<sup>10)</sup>。

DM HD 患者 (n=538), non-DM HD 患者 (n=828), 腎機能正常の DM 患者 (n=365) 各々の患者群で, 随時血糖, GA, および HbA1c 値の三者の関連を比較

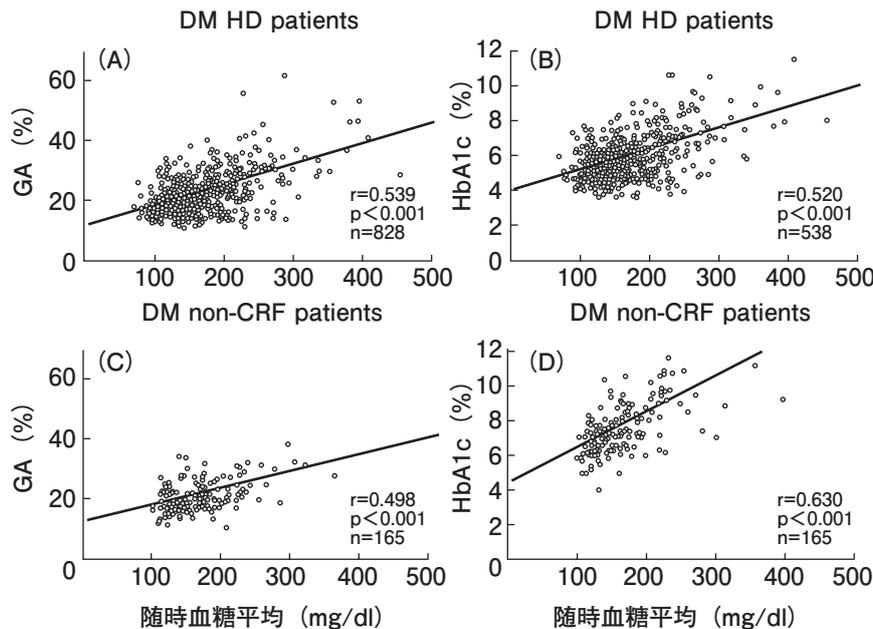


図1 GA, HbA1c値と過去2カ月平均の随時血糖値との相関  
(文献6より)

すると、随時血糖、GA値あたりのHbA1c値は、腎機能正常のDM患者のHbA1c値と比較すると、DM HD患者で約30%低下しており(図1)<sup>6)</sup>、DM HD患者の血糖コントロールをHbA1c値で評価すると実態を反映しない良好なコントロール状態と誤解する恐れがある。一方、GA値と随時血糖との関係は、DM腎機能正常者とDM HD群の2群間で変わらず、GA値は血清アルブミン値、貧血、ESA使用の有無に影響されないDM HD患者での良い血糖コントロール指標であることが明らかとなった。またDM HD患者と動脈硬化指標との関連も報告されている<sup>10)</sup>。

### 3 DM HD患者における血糖コントロール

#### 3-1 生命予後改善手段としての血糖コントロールの意義

日本人血液透析患者で、血糖指標と死亡率との関係については、これまでに多数の報告が見られるが、そのほとんどがHbA1cを血糖管理指標として解析したものである。最初の報告は本邦からの我々のもので、150人の糖尿病血液透析患者の透析導入期のHbA1c値が7.5%以上と未満群との間で、その後2.7年間の追跡期間中の死亡率が高値群で有意に高かった<sup>8)</sup>。最も大規模な疫学研究はJ-DOPPSの報告で、日本人の糖尿病透析患者(n=1,569)と非糖尿病透析患者(n=3,342)の死亡率は前者で有意に高く、ハザード比は1.37(95% CI 1.08~1.74)であった。HbA1c値を

基に5分割して死亡率を検討すると、死亡率が最も低値のHbA1c 3.3~4.9%群と比べて、HbA1c 7.3%以上の最高値群で、多変数調節後の危険率が2.36(95% CI 1.02~5.47)と有意に死亡率が上昇していた<sup>9)</sup>。

これまでの研究からは、HbA1c値を概ね7.0%前後以下にコントロールすると生命予後の改善が期待できるようである。透析患者のHbA1c値7.0%は腎機能正常の糖尿病患者のHbA1c値10.0%程度に相当することより、血糖コントロールが重度に悪化しなければ生命予後に影響しないことを意味する。

透析患者の心血管死亡率に重大な影響を与える心血管既往の有無の影響を排除するため、心血管既往の有無によって2群に分け、それぞれで死亡率を検討したところ、既往(-)群では、GA値が20%以下の群でそれ以上の群と比べて死亡率の低下を認めた(図2)<sup>11)</sup>。これは腎機能正常の糖尿病患者のHbA1c値で換算すると約6.7%に相当する。したがって、HbA1c値で透析患者の生命予後を判定すると、HbA1c値が透析患者の血糖コントロール指標として劣るために、血管石灰化同様、より低いHbA1c値での生命予後悪化を反映しない可能性がある。よって、現時点ではGA 20%以下への血糖コントロール管理目標値の設定が示唆されるが、具体的な目標値設定には今後の研究結果を待つ必要がある。「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」では暫定目標値としてGA 24.0%未満が提案さ

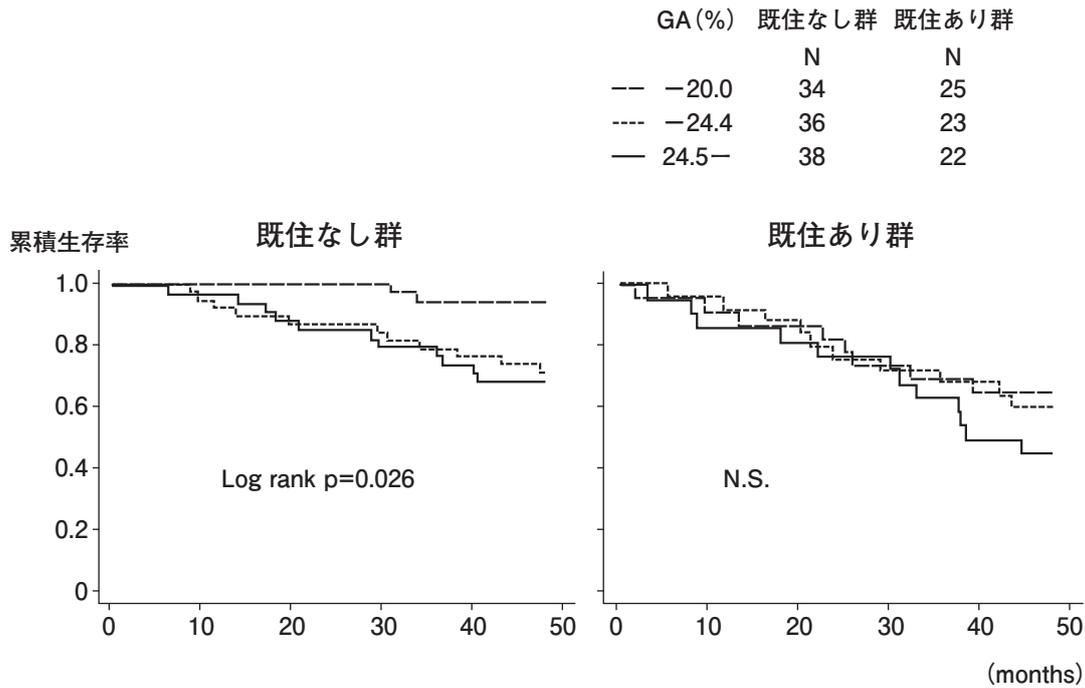


図2 GAと生命予後 (tertile分析) (Kaplan-Meier法)  
(文献11より)

れている<sup>7)</sup>。

DM HD患者での血糖コントロールによる生命予後改善の効果は、治療時の動脈硬化進行度によって大きく依存し、進行している患者での恩恵は少なくなるため、これら患者では低血糖を起こさない治療法により重点を置くことが求められる。

### 3-2 実際の血糖管理治療の問題点

— 大きな血糖変動幅を改善する治療戦略

DM HD患者では、腎臓での糖新生の欠如やインスリンクリアランスの低下など複数の機序で夜間や空腹時の低血糖が起こりやすいとされる。また食後など血糖上昇局面での尿糖排泄欠如で高血糖ピークが高くなりやすく、大きな日内変動が特徴となる。さらに、透析・非透析日での身体活動の変化や摂食時間・量の変更などにより血糖の日差変動の大きいことも特徴となる。したがって、DM HD患者では多くの糖尿病血糖治療薬の使用が、薬物動態の変化も含め効果が増強されることが多く禁忌もしくは慎重投与となる。

投与可能な薬剤の内、経口薬としてDPP-4阻害薬が低血糖や食後高血糖を避けるうえで有用と考えられ、インスリン製剤としては、内因性の基礎インスリン分泌が障害されている症例を除き超速効型インスリン製剤が有用となる。ただ、DPP-4阻害薬は後述するよう

に、透析日・非透析日にかかわらず低血糖回避のうえでの食後高血糖を改善するのに対して、インスリン製剤では「血糖と血中インスリン濃度は血液透析によって大きく影響をうける事から、血糖管理を良好にするためには、透析日と非透析日のインスリンの投与量と投与時間を変更することもある」と診療ガイドでは提言されている<sup>7)</sup>。

#### (1) ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬

GLP (glucagon-like peptide)-1やGIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)などのインクレチンは、消化管粘膜上皮から食事刺激により分泌されることで食事摂取後のインスリン分泌を促進する。これらインクレチンはジペプチジルペプチダーゼ (dipeptidyl peptidase; DPP) 4阻害薬により速やかに分解されることで効果は消失する。また、これらインクレチンは空腹時には分泌されないため、食後の血糖上昇を抑える作用のみに特化し、空腹時の血糖には影響を及ぼさない。したがって、DPP-4阻害薬投与によるGLP-1やGIP作用の増強は食後高血糖の改善効果が期待できる一方、空腹時や夜間低血糖の危険性のない事が特徴となる。さらに過剰なインスリン濃度の上昇がないため、食欲増進例を除いて肥満惹起作用も認めにくいことが特徴となる。

DPP-4 阻害薬は多種類が臨床上使用可能であるが、その分解過程で腎代謝・排泄の関与の無い・低い薬剤については腎機能低下で用量調節も必要なく、透析患者でも健常人と同一量で使用できることが大きな利点となる。同じように低血糖危険性の無い事が薬剤選択

のうえで重要となることから、インクレチン関連薬は、透析患者での抗糖尿病薬選択のうえで最上位となると考えている。

われわれは、腎機能障害で用量調整の必要のないテネリグリピチン投与前と投与1カ月後に入院で食事を

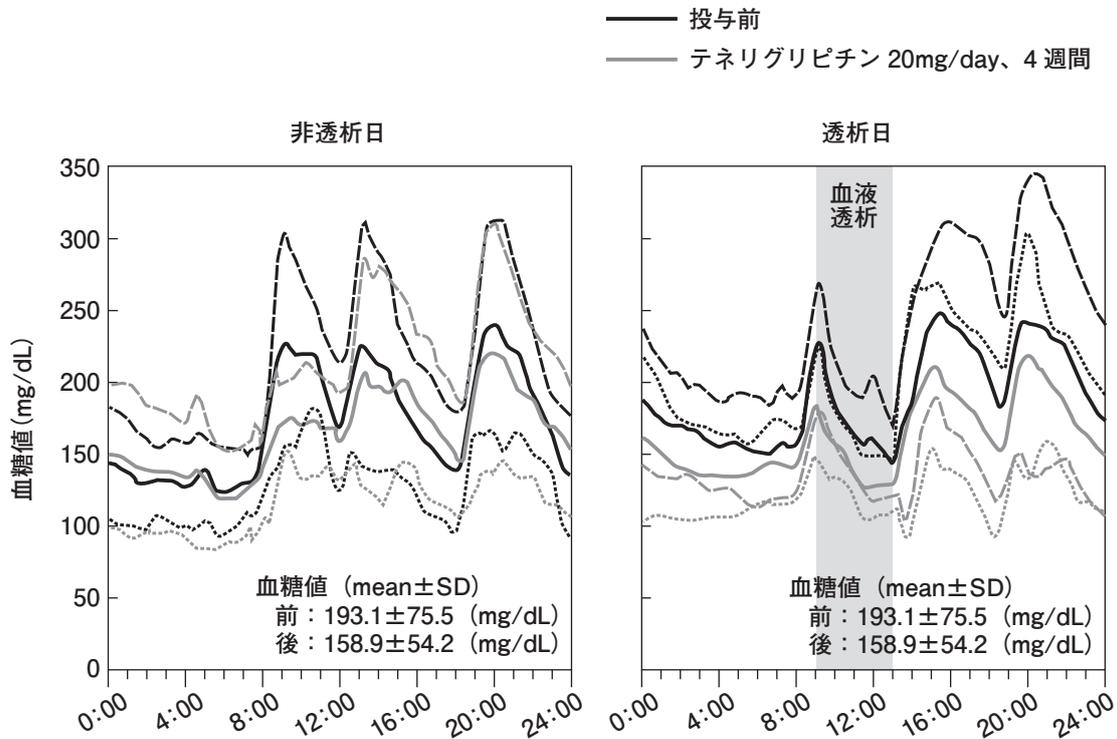


図3 テネリグリピチン投与前後の2型糖尿病透析患者の血糖変動 (文献12より)

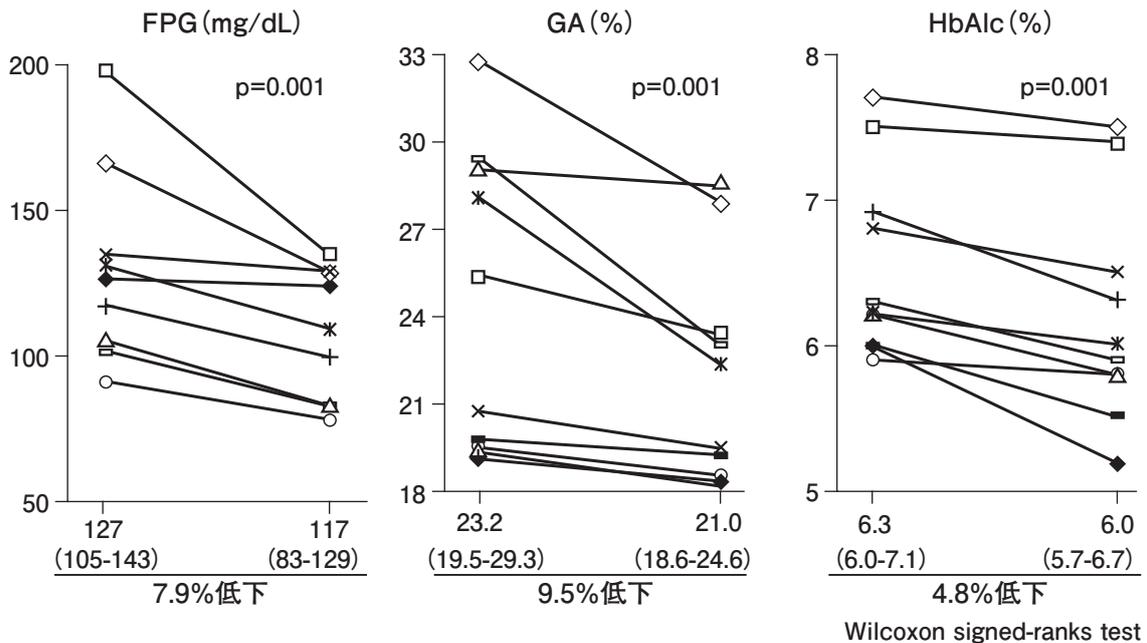


図4 テネリグリピチン投与前後の2型糖尿病透析患者の血糖コントロール指標の及ぼす影響 (文献12より)

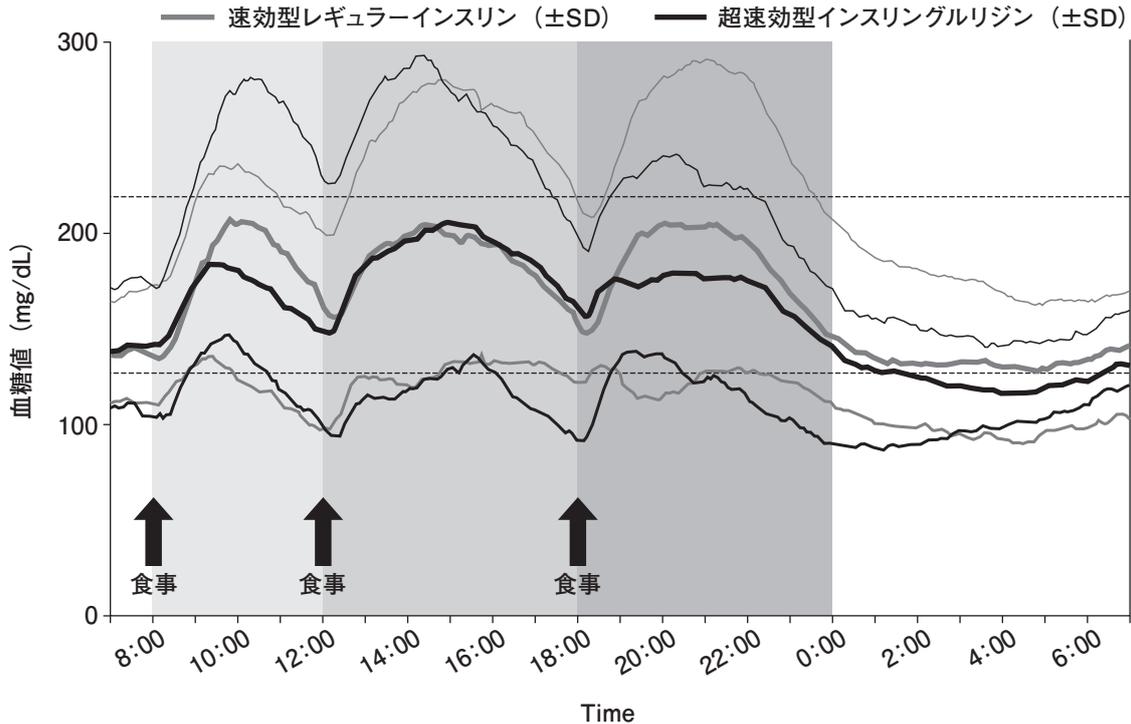


図5 全対象患者18症例の24時間の血糖値変化  
(文献15より)

同一とした条件下で、非透析日、透析日で24時間連続血糖測定を行ってDPP-4阻害薬の効果を検討した<sup>12)</sup>。その結果、非透析日、透析日ともに薬剤投与後に平均血糖値の有意な低下と血糖変動幅の減少をみとめた。さらに夜間や食間、透析操作時の低血糖を回避可能であることを見出し報告した(図3)。

この研究で注目すべき点は、DPP-4阻害薬での血糖改善効果が種々の血糖指標で差が出た点である。空腹時血糖では7.9%の低下、GAでは9.5%低下、HbA1cでは4.8%の低下と、HbA1cに基づく血糖コントロール改善効果は著しく低いことがわかる(図4)。これは投与後3カ月の検討でも同じ傾向が出ている。一般的に食後高血糖をHbA1cは反映しにくく、GAが食後高血糖をより正確に反映するのは多数の報告で明らかである<sup>13)</sup>。したがって、DM HD患者で、DPP-4阻害薬や超速効型インスリンなど食後高血糖を標的にした治療を行うさいには、GA値の変化に基づいて評価すべきかもしれない。

## (2) 超速効型インスリン製剤

糖尿病透析患者での速効型インスリン製剤の治療では、分解の遅延に基づいて効果の遷延がおこる。我々が行った両インスリン製剤のDM HD患者での検討

では、速効型のレギュラーインスリンでは朝食後と夕食後の血糖の上昇を超速効型インスリングルリジンほど抑えていないことがわかる一方で、昼食後の血糖上昇はよく抑えている。これは朝食と昼食間の時間が短いため朝食時に打ったインスリンの持続効果が表れたものとして捉えられる(図5)<sup>14)</sup>。したがって、超速効型のほうが食後高血糖改善効果が確実に得られ、さらに遷延性低血糖の危険性の少ないことがわかる。

## おわりに

以上述べたように、DM HD患者での血糖コントロールおよびDPP-4阻害薬や超速効型インスリン製剤など食後高血糖改善を目的とする薬剤での治療時にはGA値で評価すべきであって、HbA1c値での評価では誤判定してしまう危険性が示された。また、DM HD患者は動脈硬化性変化の進行した患者群として捉えることが可能で、non-DM群と種々の面で治療目標値が異なることが示されている。今後はDM HD群に対しての独自の治療法を設定するためにDM HD患者群に特化した臨床研究の推進が期待される。

## 文献

- 1) Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al. : Regional arterial stiff

- ness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 : 2245-2252.
- 2) Ishimura E, Shoji T, Emoto M, et al. : Renal insufficiency accelerates atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 : S186-190.
  - 3) 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* 2012; 97(11) : E2036-2043.
  - 4) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. : High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 : 1141-1148.
  - 5) Joki N, Hase H, Nakamura R, et al. : Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 : 718-723.
  - 6) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. : Osaka CKD Expert Research Group : 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* 2007; 18(3) : 896-903.
  - 7) 日本透析医学会編 : 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) Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al. : Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24 : 909-913.
  - 9) Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, et al. : Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis : the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia* 2007; 50(6) : 1170-1177.
  - 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 (Oxf)* 2008; 69(4) : 556-561.
  - 11) 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* 2012; 78 : 273-280.
  - 12) Wada N, Mori K, Nakagawa C, et al. : Improved glycemic control with teneligliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis : Evaluation by continuous glucose monitoring. *J Diabetes complications* (in press).
  - 13) Doerr R, Hoffmann U, Otter W, et al. : Oral glucose tolerance test and HbA<sub>1c</sub> for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography : [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia* 2011; 54(11) : 2923-2930.
  - 14) Urata H, Mori K, Emoto M, et al. : Advantage of insulin glulisine over regular insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal insufficiency. *J Ren Nutr* 2015; 25(2) : 129-134.