

日本透析医会の14年と診療報酬

山崎親雄

日本透析医会 名誉会長/増子クリニック 昂

key words : 診療報酬, 加算点数, 包括化, 財政平衡, 透析医療費

要旨

医療費は、医療機関の経営に大きな影響を与えると同時に、医療の質も左右する。換言すれば、患者の生命予後は医療費に依存するといっても過言ではない。わが国の透析医療は、患者の生命予後からみて世界一とされるが、それだけ医療費がかかっていることになる。今回は、透析診療報酬がわが国の透析医療に与えた影響について、著者が（公社）日本透析医会に関与した時期を中心に考察してみた。

はじめに

2001年に平澤由平会長の後を受け（公社）日本透析医会会長に就任し、2015年、秋澤忠雄先生に後をお引き受けいただき、退任させていただきました。期間中の日本透析医会活動に対するご支援ありがとうございました。

さてこのたび、大平整爾研修委員長から、今回のセミナーで、医会活動のまとめをというお話がありました。しかし、保険から災害、事故から感染、セミナーから厚生班研究などなど総花的になってはと思い、今

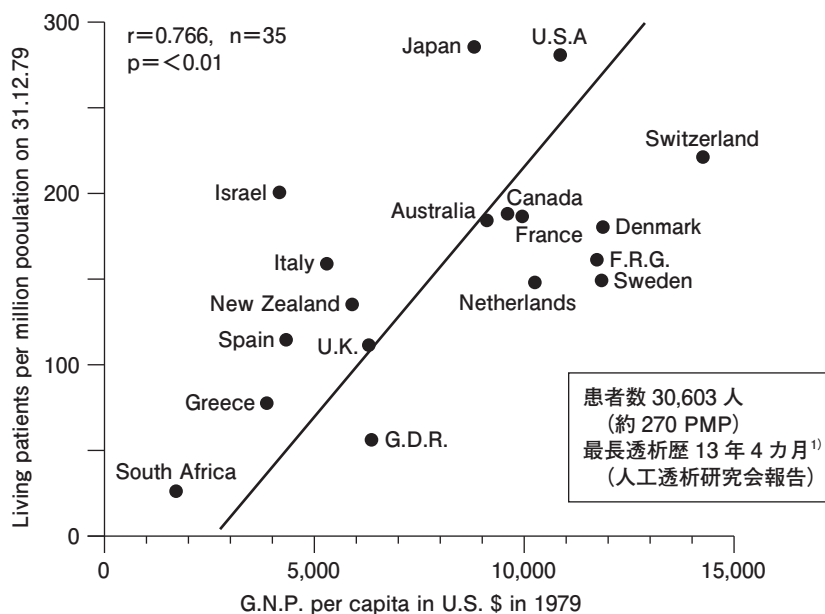


図1 GNPはPMPと相関する
(文献2を改変)

回は診療報酬改定に限ってお話しさせていただくことにしました。

1 医療と経済

図1はEDTAの報告²⁾で、ヨーロッパおよび主要各国の、国民総生産と人口100万人当たりの、生存する透析・移植患者数との関係を示したものである。これによれば、経済的に豊かな国ほど患者数が多いという傾向を示している。医療は経済に左右されるという典型例である。一方、黎明期の我が国の透析医療では、透析治療を受けられるかは、たとえ治療の機会が与え

られたとしても、その医療費を払えるかにかかっていた。筆者の大学を卒業して最初の受け持ち患者は、腎不全末期の工学部学生であった。また彼は、わが家の近くの、中学校の校長先生の御子息でもあった。病状が進行し、まもなく尿毒症の状況を呈しようとしたとき、今後の透析治療と治療費について説明をさせていただいたが、治療費のめどが立たず、そのまま退院された。数週間して父親から死亡の葉書が届いた。そこには、あまりにも有名な「金の切れ目が命の切れ目」という非情なフレーズ通りの現実があった。

また、表1は、透析時間区分の廃止と復活という、我が国の透析の歴史の中で、最も透析の質に関係する透析時間の推移をみたもので、経済（この場合は診療報酬点数）が医療の質（透析時間）を変化させたという典型例である。ただ、図2³⁾では、ESAが包括された前後のHgbの推移をみているが、市場原理に従うなら、ESAの使用が落ち込み、貧血は悪化するという図式をとるところである。事実、かつての米国でのESA包括は、この図式通りとなった。しかしわが国では、ESAの売上高は急激に落ち込んだが、貧血は悪化しなかった。その理由は、

- ① 日本の医師はサムライで、必要なESAは使い続けた
- ② それまでの使用に無駄があったところを効率化した
- ③ それまで放置されていた鉄不足への対応が行われた

表1 時間区分と4時間未満透析比率の年次推移

	4時間未満 比率 (%)	75歳以上 4時間未満 (%)	75歳以上 患者比率 (%)
2000年	14.6	28.0	14.9
2001年	16.6	28.0	16.2
2002年	20.3	34.5	17.8
2003年	21.9	36.1	18.9
2004年	22.6	37.3	20.2
2005年	24.2	38.5	21.6
2006年	25.7	40.5	22.8
2007年	24.3	41.2	24.3
2008年	22.6	34.9	25.5
2009年	22.5	34.4	26.8
2010年	21.7	33.1	27.5
2011年	20.5	30.9	28.9
2014年	19.0	27.5	32.5

4時間未満/回≒2002年調査は12時間未満/週(3回)
2002年の診療報酬改定で時間区分が廃止された
2008年の診療報酬改定で時間区分が復活した

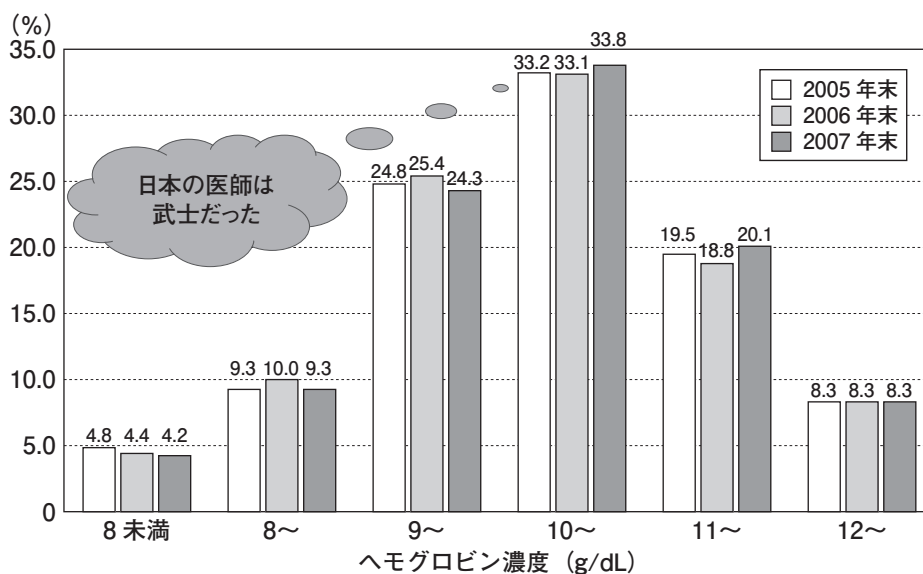


図2 ESA包括前後のHgb濃度推移
(文献3を改変)

④ 透析液の清浄化が進んだと推測されている。

いずれにしても、原則的に医療の量と質は、経済（主として診療報酬点数）に依存し、このことは、生命予後など医療の成績すら、これが握ってきたと考えている。

2 日本透析医学会と診療報酬改定

透析患者の生命予後までも左右する診療報酬に、透析関係者がどのようにかかわってきたかは定かでない。かつて初代の日本透析医学会会長稲生綱政先生から、人工腎臓点数を新設するにあたり、「腎臓学会大島研三理事長と、人工透析研究会会長の自分が厚生省に呼ばれ……」と聞いたことがある。また当時、平澤先生は、信楽園病院に厚生省若手官僚を呼んで透析治療の実態を知ってもらうと同時に、保険適用を要望されたと聞いている。

記録に残っているところでは、1976年の人工透析研究会誌⁴⁾に、「この家庭透析（夜間透析の誤り？：筆者）を伸ばすために主として社会保険報酬点数の改正が一番手っ取り早い話でございますので、たびたび厚生省に足を運んでおりますが……」という小高通夫先生（当時の統計調査委員長）の発言があり、先生が当時の透析研究会を代表し、診療報酬の改定にあたって、厚労省との交渉を受け持っていたものと推測される。また、全腎協は『歩みとどまらず』という30周年記念誌⁵⁾で、夜間透析をはじめとする診療報酬改定に対する要望を続けてきたと述べている。さらに、名古屋

の太田和宏先生は、大学の同級生である厚生技官（後に医政局長にも就任された）を頼って、これに関与していたという話を聞いており、全国的には、こうした個人的なつながりで、診療報酬改定に関与した方々も少なくないと推測される。

ところで、いつから日本透析医学会が診療報酬改定に関与したかというのは、はっきりしない（公式記録には残っていない）。ただ、当時の平澤会長が、「透析診療報酬の変遷と透析医学会の歩み」と題した論文⁶⁾で、「医学会が関与した診療報酬改定は、昭和53年の夜間加算、昭和56年のダイアライザ減菌加算が始まり……」としており、昭和52年に設立された都道府県透析医学会連合会当時から、医学会としての改定要望を続けられてきたものと思われる。

3 透析関連診療報酬の推移

透析関連診療報酬の歴史は、大きく分けて3期に分かれる（表2）。I期は、昭和42年に人工腎臓として手術点数が設定され、患者数に見合った施設の充実のために、民間施設が参入しやすい高点数およびダイアライザ価格が設定された時期（導入期）で、急速に透析医療費が伸び続けた時期である。昭和53年の診療報酬改定まで続いた。昭和53年の改定は昭和56年の改定とセットと思われ、まずはダイアライザを技術料に包括し、次に再び分離するさいに、人工腎臓点数は手術料から処置料へ、ダイアライザには公定償還価格が設定され、併せて大幅に透析単価が切り下げられた。これ以降、患者数の増加に従って、特にダイアライザ

表2 透析診療報酬の推移

第I期 昭和42年～56年（導入期：経済誘導による成長期）	
→保険・更正医療適用/高額療養費制度導入	→自己負担の軽減
→患者数の増加	→質と量の拡大
→民間透析施設の参入	→システムの成長
→企業の参入	→機器の進歩
第II期 昭和56年～平成14年（充実期：透析総医療費抑制）	
→ダイアライザ価格の切り下げ	→経営の合理化
→加算点数による質の維持	→透析の質の標準化
→日本透析医学会統計結果	→成績を考えた透析の質向上
第III期 平成14年～（維持期：経済優先の診療報酬改定）	
→経済優先の診療報酬改定	→経営困難・質の低下
→透析医師数の減少	→透析施設の閉鎖
→日本医療の荒廃	→透析医療提供システムの崩壊
第IV期 今後（収束期：患者数減少に伴う）	
→患者数の減少	
→医師の高齢化	→????
→経営困難	

について実勢価格調査を基に価格を切り下げ、透析医療費の抑制が続くことになる。ただ一方、科学的根拠に基づく新しい加算点数が新設され、医療の質はそれなりに担保されてきた。後半には、治療の標準化を目標とした部分包括化が導入された。ただ、透析医療費の抑制は、患者数の増加によって補われ、国民総医療費に対する透析医療費の比率は上昇していった。これが第II期（充実期）である。

第III期（維持期）は、小泉内閣による平成14年の改定以降にあたり、まずは「経済ありき」を原則とし、透析医療費の大幅な切り下げまたは抑制が今年の改定に至るまで続いている。一時期は人工腎臓点数の透析時間区分さえも廃止された。その後は、包括されたESA価格の薬価引き下げに合わせて人工腎臓点数は引き下げられ、加えて、依然としてダイアライザ価格も切り下げられている。on-line-HDFや、水質管理加算などの新規技術にも診療報酬は設定されたが、財政平衡という仕組みの中、透析技術料の中身が、あちらの棚からこちらの棚へと移されたというものでしかない。最近では、直接の診療報酬ではないが、包括されている薬品（ESA/透析液/抗凝固薬/生理食塩液）について、消費税上乗せ分がないために、透析医療機関の経営が圧迫されているという問題もある。振り返ってみれば、患者数の増加に見合った医療費引き下げで、国民総医療費に対する透析医療費比率は4%未滿で頭打ちの状態にある。あと5年ほどは患者数が増加すると予測されており、そこまでがIII期である。

4 加算点数

加算点数は、原則的に、「もの（ダイアライザ）」の価格を「技術料（人工腎臓点数または加算点数）」にという医会の戦略もあって実現してきたものもある。

夜間加算は、先にも述べたとおり、人工透析研究会や全腎協からも要望が続いていたし、1972年（昭和47年）、「身体障害者福祉法の一部を改正する法律案」の可決した衆議院で、「夜間透析の受け入れ体制についても十分に配慮すること」という付帯事項が決議され、当時の厚生大臣も「その趣旨を十分に尊重して、実現に努力する」とした。ただ、保険診療には、時間外緊急時に特別の診療報酬点数が設定されていたものの、通常の夜間外来にはなく、定期的実施する透析のみに夜間加算を設定することは困難とされてい

た。実際にこの加算が認められたのは、昭和53年の診療報酬改定時で、ダイアライザが包括され、実質的に1回当たりの透析医療費が大幅に下がった時であった。当時、透析医学会連合会副会長の太田裕祥先生が愛知県透析医学会で、「人工腎臓点数は大幅に下がったが、それでも交渉の結果、夜間加算がついたのだから」と報告されたのを思い出す。

昭和56年には、前回包括されたダイアライザが再び分離され、技術料は「手術から処置へ」と格下げされ、ダイアライザに公定償還価格が設定されるという改定の中で、このときも透析医療費は実施的に大幅な値下げとなった。ただ、夜間加算点数は2.5倍以上に増点され、外来であるにもかかわらず食事加算が新設された。

障害加算は、もともと愛知県透析医学会より日本透析医学会に出された「透析看護料の新設」という要望があった。しかしながら透析部門だけに外来看護点数が作られることは、日本看護協会や日本医師会の同意が得られるものではなく、ほとんど不可能とされていた。しかし、平成4年の診療報酬改定時に、検査包括である慢性維持透析患者外来医学管理料が新設されたのに併せて、ほぼ看護料と考えられる「障害加算」として新設された。平成6年に外来人工腎臓点数に透析液や抗凝固薬が包括された診療報酬改定では、除水調整器加算が新設された。

以上のような加算は、それぞれが科学的・臨床的に大きな意味を持つものであるし、当然のことながら独立した点数として新設されたものと思う。しかしかにも同時期の人工腎臓点数とリンクしたようにも思え、「そちらを我慢するからこちらを」という取引は、いつの交渉の場でも出てくるものと考えるがいかか？

5 包括と医療の標準化

透析に関する技術料と物の包括は、過去三つの異なる事情で実施された。

第一は先にも述べた昭和53年のダイアライザ包括である。その後、昭和56年の診療報酬改定と合わせて、明らかに医療費抑制のための包括であった。特にダイアライザに公定償還価格が設定されたことは、厚生省にとっては、実勢価格調査をもとに、その後の改定（透析医療費引き下げ）を容易にした。

第二は、会計検査院に指摘された項目について、地

域や施設によって大きな差があった透析医療の標準化を目指して実施されたもので、慢性維持透析外来患者医学管理料による検査包括と、透析液・抗凝固薬・生理食塩液など、透析処置薬剤の包括である。日本透析医学会はこの包括に対し、全面的な協力を行い、慢性維持透析患者外来医学管理料や、透析液などを包括した外来人工腎臓点数設定には、日本透析医学会の意見が十分に反映されたものであった。

三番目はEPO（のちにはすべてのESA）の包括で、これにより急激に増加していたEPO使用量が見直され、薬剤費用の抑制が可能となったことと、透析側から見れば、「もの」の収益が、技術料へと変わったともいえる包括であった。透析液や抗凝固薬などの人工腎臓点数の包括やEPOの包括にさいしては、医療の質の低下も懸念されたが、事後の調査では、質の低下（たとえば貧血の亢進など）はなかったと報告されている^{7,8)}。

6 財政平衡

平成22年に新設された透析液水質確保加算10点は、外だし人工腎臓点数が10点減っていることから考え、純粋な技術料を削って作られたことになる。平成24年のオンラインHDF点数も、通常の透析点数を減らして作られた。また、平成22年の透析時間区分復活点数も、従来の一本化されていた腎臓点数を患者比率で計算し再分配されたものにすぎず⁹⁾、これが、新しい財政の持ち出しがない、いわゆる「財政平衡」とよばれる常套手段である。したがって、患者数が増加す

る間は、透析に関する新規の点数が新設されても、それは従来の点数を削って造られると理解しておかねばならない。

一方、シャントに対するPTA治療点数は、まったく透析の範囲を超えたところで作られ、透析全体から見れば、透析医療費を大きくかさ上げしたことになる。同様に、最近の高価な薬剤についても、図3に見るように、透析医療費を押し上げる要因となっている。透析医療費全体が国民総医療費の4%未滿で推移するなか、内服薬剤費は透析医療費の10%を占めるようになってきており、ものの価格を技術料にと考える日本透析医学会にとっては、包括か、患者自己負担しかないと考え始めていた。しかし平成28年の診療報酬改定に合わせ、透析医療に関係するレミッチ/ホスレノール/リオナ/ピートル（以上、いずれも中医協資料にある通りの商品名表示）は、市場拡大再算定品目などとして15~25%の薬価が切り下げられた。もっと早くに包括していればと考えた透析関係者もいるかもしれない。

7 現時点での診療報酬評価

今しばらく患者数が増加する5年ほどは、患者数の増加に見合った透析点数の引き下げがあり、透析医療費は国民総医療費の4%以内を推移するだろう。しかし、今や純粋な透析技術料そのものを引き下げる根拠はなく、引き下げられるとしてもESA薬価引き下げ幅の中でしかない。また、今回の、日常使用量が多かったダイアラ価格の大幅な引き下げは、ダイアラ

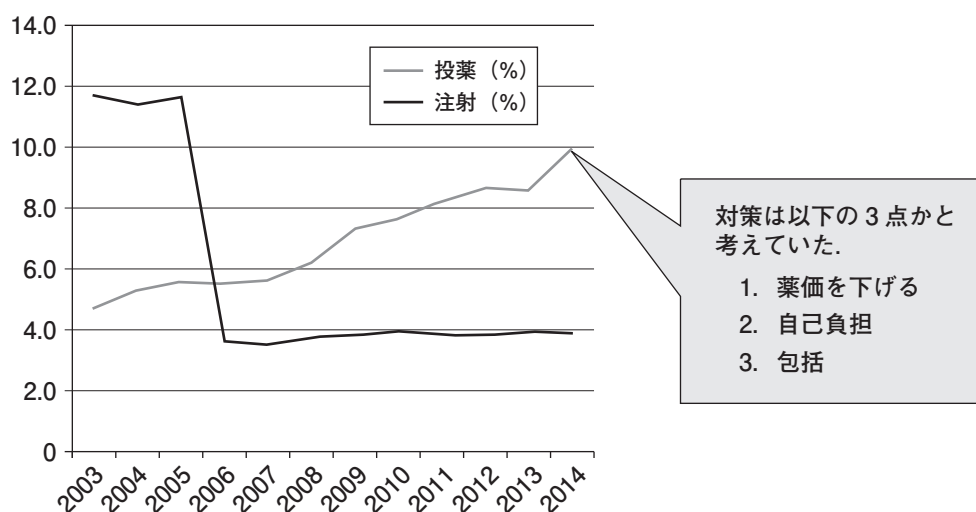


図3 透析医療費と薬剤料の年次推移

(名古屋記念病院太田圭洋氏提供の資料に筆者追加)

表3 これからの透析医療供給体制

1. ここ数年患者数が増えない/亡くなられる患者さんが増えた
2. 患者の質が変わる中で、透析の非導入と中止が日常的に検討される
3. 送迎に頼って通院する高齢患者ばかり目立つ
4. 透析中のトラブル・合併症・シャントトラブルなどが増えた
5. 認知症患者が多く事故防止が大変
6. スタッフも不足したまま
7. 担当する専門医も高齢化
8. 入院や末期を迎える場所を探すのは大変
9. 診療報酬改定のたびに経営が苦しくなる

患者数が増加したから提供体制も拡大した

患者数が減少するから提供体制の縮小再編が必要

イザメーカーに大きな打撃を与えたと思われ、これ以上の引き下げは市場から撤退するメーカーすら出現するものと考えている。薬剤はまだ引き下げる部分が残っているかもしれない。

一方、平成26年の診療報酬改定では、消費税が3%引き上げられたことによる透析医療機関の負担増は、1透析あたり278.5円とされており¹⁰⁾、その年の診療報酬改定でこれが補填されたとは思えない。確かにその改定で、それまで包括されたESA価格の下がりに見合って、人工腎臓点数は30点近く引き下げられていたものが10点ですんでいるのは、消費税を見込んで手心が加えられたのかもしれないが、実質の負担増から考えると、それでは間尺に合わないことになる。そこで、いつの日かの診療報酬改定で、ぜひ消費税分を返していただきとお願いすることも必要であろう。

8 診療報酬の推移—第IV期

透析診療報酬の推移には、まもなく透析医療の収束期となる第IV期が出現する。部分的にはすでに始まっているという見方もある。この時期は、単純に考えるなら、患者数増加に伴って増えた透析施設が、患者数減少に伴って減少する時期となる(表3)。それは、結核療養施設が減少していった状況に類似する。ただ、結核そのものは疾患が減少していったが、透析は、最終的には高齢者の疾患となってきており、高齢者は結核患者ほど減少しないため、一定の患者数や施設は維持されることになる。そればかりか、施設入院や施設入所する患者比率が増大し、今以上に通院困難患者比も増大する。

したがってこの時期の透析診療報酬は、施設にとってより手のかかる患者に対する透析医療提供が可能で、

透析施設の減少に伴ういわゆる治療難民が出現しないための診療報酬が必要となる。ただ、こうした透析医療提供体制を単なる診療報酬のみで支持することは困難で、日本透析医会の今後の診療報酬への取り組みは、医療提供体制そのものに対する政策提案が併せて必要になる。例えば透析医療にとって、今後ますます療養型病床群は必要になり、これがなくなることなど考えられないと訴えることなどである。

おわりに

繰り返し述べるが、医療の質は医療費が担保する。したがって、恵まれた診療報酬に裏打ちされたわが国の透析医療は、結果として成績が世界一であり、高度なチーム医療を提供することもできてきた。これから患者数が減少する中でも、こうした質の維持は必要で、今後一層、日本透析医会の役割は重要となる。

文 献

- 1) 小高通夫：わが国の透析療法の現状。人工透析研究会誌 1980; 13(1) : 43-49.
- 2) Jacobs C, Broyer M, Brunner FP, et al. : COMBINED REPORT ON REGULAR DIALYSIS AND TRANSPLANTATION IN EUROPE, XI, 1980. Proc EDTA (1981) 1981; 18 : 4-58.
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会：ヘモグロビン濃度の分布。図説 わが国の慢性透析療法の現況 2007年12月31日現在。日本透析医学会, 2008.
- 4) 小高通夫：わが国の透析療法の現況。人工透析研究会誌 1976; 9(1) : 186-191.
- 5) (社)全国腎臓病協議会：歩みとどまらず—全腎協30年—。2003.
- 6) 平澤由平：透析診療報酬の変遷と透析医会の歩み。日透医誌 1999; 14(3) : 3-17.
- 7) (社)日本透析医会：診療報酬における外来透析点数の包括化と透析医療の質の変化について(1994年10月末現在)。

- 日透医誌 1995; 11(2): 161-174.
- 8) 中央社会保険医療協議会診療報酬改定結果検証部会: 診療報酬改定結果検証に係る特別調査(平成19年度調査)透析医療に係る改定の影響調査報告書(中医協検-1-7). 2008.
- 9) 山崎親雄: 平成20年度透析関連診療報酬改定について.
- 日透医誌 2008; 23: 215-223.
- 10) 太田圭洋, 山川智之, 秋澤忠男, 等: 「透析医療機関の消費税負担増加に関する緊急アンケート調査」結果報告. 日透医誌 2014; 29: 409-412.

透析患者を感染からまもる

—ガイドライン—

秋葉 隆

関川病院

key words : 感染, ガイドライン, 標準予防策, 手順書, ウイルス肝炎

要 旨

透析患者は感染弱者である。透析患者は近年、高齢化・透析歴の長期化・糖尿病性腎症の増加など、感染症死のリスクが増加している。透析医療では、しっかりした感染対策の順守が必要とされる。「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン(四訂版)」を参考に、各施設の状況に応じた感染対策の「手順書(マニュアル)」を作成されたい。

1 透析患者における感染症の重要性

- ① 透析患者と易感染性：慢性透析患者では、好中球リンパ球比↑、好中球機能↓、食食能低下、食食細胞受容体機能低下、運動能低下、化学遊走能低下、接着分子の発現の異常などが報告されており、易感染性の要因と注目されている。尿毒症の症状でもある、低栄養、亜鉛欠乏、副甲状腺機能亢進症、1,25水酸化ビタミンD欠乏症などにより易感染性が增強している。透析治療の影響として、補体活性化(cuprophane)、好酸球増多(ethylene oxide)、好中球/リンパ球比↑、好中球機能↓などが関与している。
- ② 頻回の感染の機会：大部屋で長期反復して行われる観血的治療
- ③ 頻回の通院・入院
- ④ 輸血(重要度は激減した。献血スクリーニングとEPOによる)

- ⑤ 入院治療に求められている高水準の感染対策が社会的に要求される。

2 透析患者の背景因子の変化と感染症

① 透析患者の増加

我が国の透析患者数は、着実に増加している。人口比では1983年には443.7人/100万人だったものが、2014年には2,517.3人/100万人と5.67倍となっている。

② 患者の高齢化

患者の年齢構成をみると、年末患者平均年齢は1983年には48.3歳だったものが、2014年で67.5歳と年々高齢化をきたしている。65歳以上の患者数および全患者に占める割合は一貫して増加傾向にあり、透析患者の年齢層別死因分布をみると、高齢者ほど感染死が増加している。

③ 慢性透析の原疾患

糖尿病性腎症の割合は1983年には7.4%にすぎなかったが、1990年には14.7%、2000年には26.0%、2010年には35.9%となった。2011年には慢性糸球体腎炎を抜いて1位(36.7%)となり、2014年には38.1%である。

④ 透析期間の長期化

透析歴20年以上の患者は、1992年には1%にも満たなかったが、2014年末には8.0%を占めている。10年以上20年未満の透析歴をもつ患者の割合はわずかずつではあるが、増加傾向にある。

3 透析患者のウイルス肝炎感染事故と 対策の必要性の認識

3-1 ウイルス肝炎感染事故の報告

1994年10月、新宿区のある透析施設で劇症型B型ウイルス性肝炎が5名発症し、うち4名が死亡したと報じられた。同時発症であること、1キャリアと5人のB型肝炎ウイルスが一致したこと、5人に共通投与された薬剤はEPOであり、感染ルートとしてEPO溶解時の注射器または針がB型肝炎ウイルスキャリアの血液で汚染され、これが複数の患者に注射され集団発生にいたったものと明らかになった。

この「事件」により、医療行政担当者と一般国民に対して、透析患者はウイルス肝炎の高リスクグループで、なんらかの対策が必要であることが確認された。

3-2 「透析医療における標準的な透析操作と院内感染 予防に関するマニュアル」の作成

このような環境の中で、一般病棟も感染対策マニュアルの適応できない透析医療において、標準的な感染予防対策を透析施設に提示する必要性を痛感した。

(1) 感染対策マニュアル

このとき、平成11年度の厚生省厚生科学特別研究事業「透析医療における感染症の実態把握と予防対策に関する研究班（主任研究者：秋葉 隆，分担研究者：吉澤博司，佐藤千史，山崎親雄，秋澤忠男）を組織し、日本透析医学会と日本透析医会の協力を得て、「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル」（B5版，60頁）を作成し、日本透析医学会全施設会員，日本透析医会全会員に配布，また厚生省・医会のWWWに掲載した。その後，日

本臨床工学技士会，日本腎不全看護学会の協力を取り付け，平成15年改訂版，平成16年改訂第2版，平成20年三訂版に改訂した。

(2) 感染対策ガイドラインへの改訂

前述の「感染対策マニュアル」は広くたくさんの方の透析施設で使われて、「スタンダード」の地位を得たともいえる状況であった。一方，本邦の健康保険給付は，平成14年「院内感染防止対策未実施減算」，平成22年には医療安全対策加算1，2，平成24年には医療安全対策加算1の増額，感染防止対策地域加算が加わるなど，感染防止対策へ手厚い誘導が行われた。

その内容は，感染防止対策加算は，「第2部通則7に規定する院内感染防止対策を行った上で，更に院内に感染制御のチームを設置し，院内感染状況の把握，抗菌薬の適正使用，職員の感染防止等を行うことで院内感染防止を行うことを評価するものである。最新のエビデンスに基づき，自施設の実情に合わせた標準予防策（下線著者），感染経路別予防策，職業別感染予防策，疾患別感染対策，洗浄・消毒・滅菌，抗菌薬適正使用等の内容を盛り込んだ手順書（マニュアル）を作成し，各部署に配布していること」という条件がついている。すなわち，各施設での対象患者と施設の実地に応じた変更が必須であることを示した。

われわれは，従来の固定的な「マニュアル」を示すより，「手順書（マニュアル）作成に役立つ情報を各施設に提示すること」が必要と判断し，今回「ガイドライン」を作成提示することとし，2015年3月「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（四訂版）」を発行，配布した。各透析施設の「手順書（マニュアル）」作成に資することができるものと期待する。

呼吸器感染症：肺炎とインフルエンザ

石田 直

倉敷中央病院呼吸器内科

key words：透析患者，肺炎，インフルエンザ，ワクチン

要 旨

透析患者の肺炎は医療・介護関連肺炎に分類されるが、重要な死因の一つである。原因菌として薬剤耐性菌の頻度が上がるが、過剰な抗菌薬投与にならないように注意する必要がある。透析患者は、インフルエンザによる重症化のハイリスクグループであり、新型インフルエンザの動向に留意するとともに施設内感染防止を含めた対策が必要である。透析患者の感染症予防には、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両方の接種が重要である。

はじめに

日本は世界に例を見ない速度で高齢化社会が進行しているが、それを背景として、肺炎は2011年に死亡順位の第3位となったが、その死亡例の97%は65歳以上の高齢者である¹⁾。透析患者の死亡原因として、一般に感染症は心不全に次ぐものであるが、高齢になるにつれてやはり肺炎の死亡率が増加する。透析患者において、肺炎の年間死亡率は一般成人の16倍以上と言われている¹⁾。また、肺炎を続発する疾患としてインフルエンザは重要であり、近年、新型インフルエンザの発生も危惧されている。

本講演では、透析患者における肺炎とインフルエンザの状況と、その治療・予防について概説してみたい。

1 透析患者の肺炎

透析患者の死因では、60歳を超えると肺炎が増加し、心不全に次いで第2位となっている。透析患者に発症した肺炎は、日本呼吸器学会のガイドライン²⁾では、医療・介護関連肺炎のうちに分類され、市中肺炎と院内肺炎の中間に位置づけられている。重症度や薬剤耐性菌の頻度も、市中肺炎より高く院内肺炎より低いものとされている。

原因微生物についても同様の事が観察され、一般に医療・介護関連肺炎の原因微生物では、肺炎球菌が最も多いものの、グラム陰性桿菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）など院内肺炎で多くみられる菌種も混在する³⁾。

表1は筆者らの病院と、ある透析専門病院における血液透析患者の肺炎の原因菌を比較したものである。

表1 血液透析患者の肺炎の原因微生物
(原因判明例における割合)

	倉敷中央病院	透析専門病院
肺炎球菌	18.1%	14.6%
MSSA	4.5%	14.6%
MRSA	—	39.6%
モラクセラ・カラタラーリス	9.1%	—
インフルエンザ菌	9.1%	10.4%
肺炎桿菌	9.1%	12.5%
大腸菌	4.5%	—
緑膿菌	9.1%	4.2%
肺炎クラミジア	13.6%	—
レジオネラ属	4.5%	—

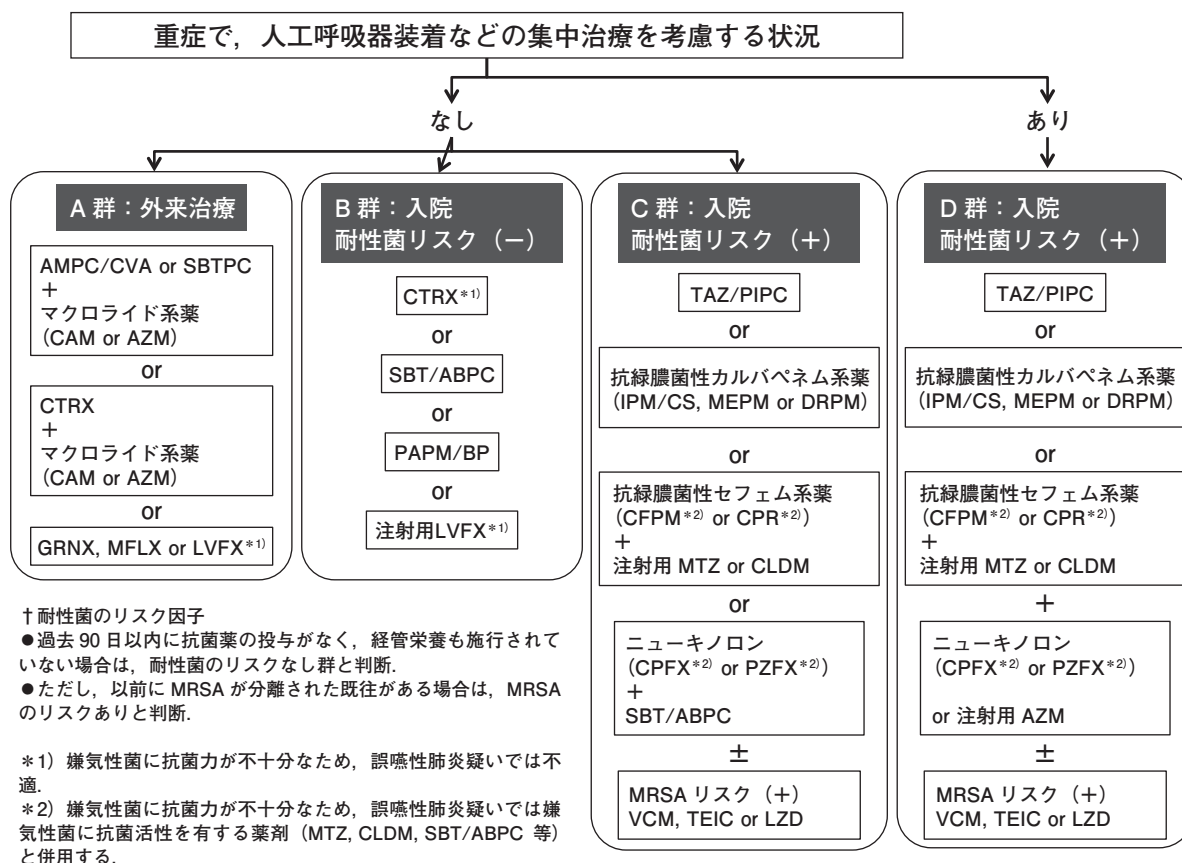


図 1 医療・介護関連肺炎の各群におけるエンピリック治療の推奨抗菌薬
(日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎ガイドラインより)

筆者らの病院では、市中肺炎同様肺炎球菌が最も多く、非定型病原体も多く認められている一方で、緑膿菌や肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌もかなりみられている。透析専門病院では MRSA が最も多く、グラム陰性桿菌が続いており、院内肺炎に近い内容となっている。これはそれぞれの病院の性格を反映したものであると思われる。

日本呼吸器学会のガイドラインでは、医療・介護関連肺炎を、外来で治療可能な軽症群、入院が必要であるが薬剤耐性菌のリスクがない群、薬剤耐性菌のリスクがある入院群、重症で人工呼吸器装着等の集中治療を行う群の 4 群に分類し、それぞれの群に対してエンピリックセラピーに用いる抗菌薬を推奨している (図 1)。原因菌が判明すれば、それを標的とした抗菌薬へ変更 (de-escalation) することとなっている。

しかしながら、臨床検体より検出された MRSA や緑膿菌が必ずしも原因菌であるとは限らず、その判定には留意を要する。医療・介護関連肺炎において耐性菌をカバーしてもしなくても入院死亡率や治療失敗率は変わらなかったとする報告⁴⁾や、耐性菌をカバーし

て多くの抗菌薬を使用したほうが予後不良であったとする報告⁵⁾もみられているため、過剰な抗菌薬使用は慎むべきである。

透析患者に抗菌薬を投与する場合は、当然ながら、薬物に腎毒性がないか、薬物が腎排泄か肝排泄か、透析による除去率はどのくらいであるか、代謝物が蓄積しないか等を考慮して選択を行うことになる。

2 透析患者のインフルエンザ

表 2 は、米国 Centers of Disease Control and Preven-

表 2 季節性インフルエンザのハイリスクグループ

- 65 歳以上の年齢
- 慢性呼吸器疾患 (喘息や COPD)
- 心血管疾患 (高血圧単独を除く)
- 慢性腎、肝、血液、代謝 (糖尿病など) 疾患
- 神経筋疾患 (運動麻痺、痙攣、嚥下障害)
- 免疫抑制状態 (HIV 感染や、薬物によるものを含む)
- 妊婦
- 長期療養施設の入所者
- 著しい肥満
- アスピリンの長期投与を受けている者
- 担癌患者

tion (CDC) が出している、季節性インフルエンザに罹患した場合に重症となるリスクグループである。慢性腎疾患を有する患者がこの中に含まれており、透析患者もリスクグループと考えられている。実際、2009年のインフルエンザ A (H1N1) のパンデミック時に、透析クリニックのサーベイランスでは、インフルエンザに罹患した透析患者のうち、34% が入院し、22.5% が肺炎を併発し、5% が死亡したと報告されている⁶⁾。また、新型インフルエンザにより入院を要した透析患者がオセルタミビルによる治療を行っていたにもかかわらず、呼吸不全を呈するなど一般人より重症傾向で、

ウイルス陽性期間が平均 12 日間と長かった⁷⁾。

抗インフルエンザ薬の投与については、議論のあるところであったが、近年二つの興味深いメタアナリシス^{8,9)}が発表された。オセルタミビルを中心としたノイラミニダーゼ阻害薬を投与された患者は、投与されなかった患者に比して、有意に有熱期間が短縮し、下

表 3 透析患者での抗インフルエンザ薬の用量

用 量	
オセルタミビル	1 回 75 mg を単回投与, 5 日後に症状が残っていればさらに 1 回 予防投与の場合は、1 回 75 mg 投与し, 5 日後に再度 75 mg 投与
ザナミビル	1 回 10 mg を 1 日 2 回 5 日間吸入
ラニナミビル	40 mg を単回吸入
ペラミビル	50~100 mg を 1 回点滴静注



図 2 インフルエンザ罹患後にみられた、黄色ブドウ球菌による重症肺炎

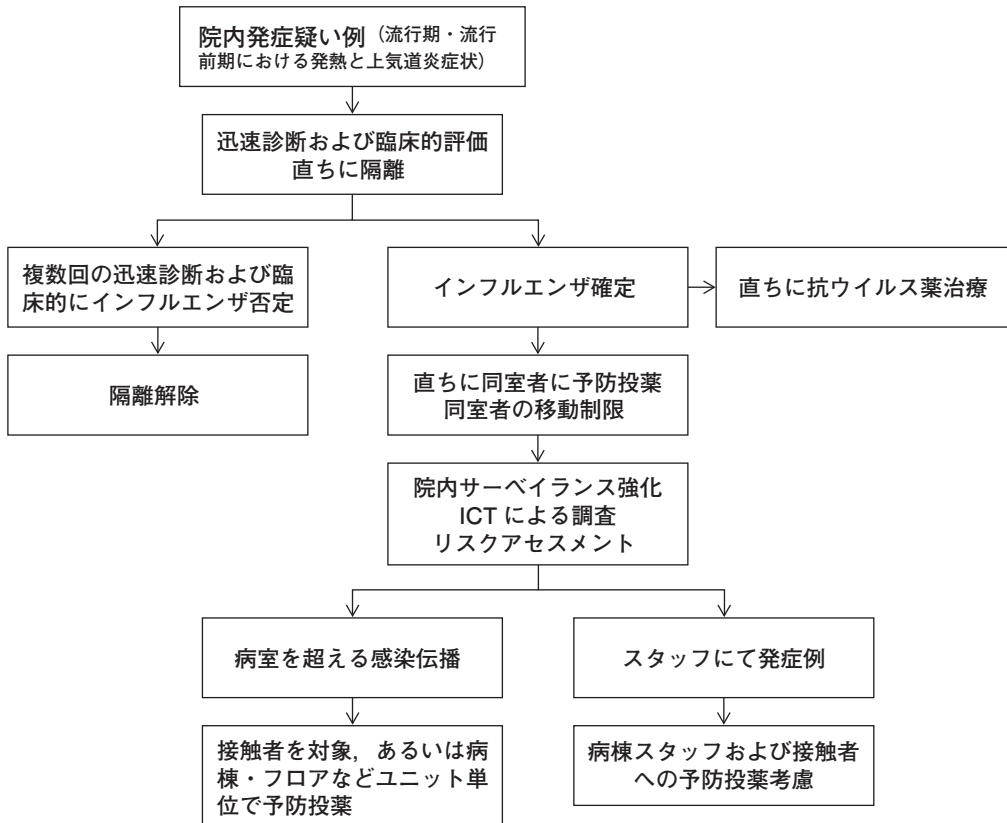


図 3 インフルエンザ院内感染対策のフローチャート (日本感染症学会提言より)

気道合併症や入院が減少したこと、および症状発現から2日以内の早期にノイラミニダーゼ阻害薬を投与した群が予後良好であったことが示された。米国CDCでは、リスクある患者や重症例、早期進行例では、インフルエンザが確定あるいは疑われた時点で、可及的早期に抗ウイルス薬を投与することを推奨している。特に、新型インフルエンザのパンデミック時には、

- ① ワクチンは間に合わないこと
- ② 若年者や健常者でも重症化の可能性があること
- ③ 高齢者や合併症のある人は、罹患すれば当然重症化の恐れがあること
- ④ 誰が重症化のリスクを有するかは不明であること

より、医療資源があれば、広く抗ウイルス薬による早期治療が望ましいと思われる。透析患者における抗インフルエンザ薬の用量は、表3に示すとおりである。

インフルエンザ罹患後に続発する細菌性肺炎は、高齢者の超過死亡の大きな原因であり、肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌等が原因菌となりやすい(図2)。また、成人においてもインフルエンザ脳症の発症をみることがあるので注意すべきである。

透析施設を含めた、医療機関内におけるインフルエンザの伝播を防止することは重要である。日本感染症学会では「インフルエンザ病院内感染対策の考え方について」と題した提言を発表²⁾し、入院患者においてインフルエンザが発症した場合の対応をフローチャートで示している(図3)。入院患者において流行期に発熱と上気道炎症状を呈した患者が出現したならば、直ちに患者の隔離を行い、迅速診断や臨床的評価を行いインフルエンザか否かの判断を行う。インフルエンザの診断が確定すれば、当該患者に対しては早急に抗ウイルス薬の投与を開始し、同室患者に対して予防投与を行う。それとともに、院内の感染制御室、ICT等が中心となって院内のサーベイランス、監視を行うことが望ましい。もし、病室を超えて発症者が出ようであれば、接触者すべてを対象とし、場合によっては病棟やフロア単位での予防投与も考慮する。

3 新型インフルエンザ

現在、新型インフルエンザになる可能性が高いといわれているのは、鳥インフルエンザのA(H7N9)である。水禽類の体内のウイルスが家禽類に感染し、接

触等によりまれにヒトに感染、あるいはブタに感染してブタ体内でヒト型のインフルエンザウイルスと混じることにより、ヒトに対して強い感染力を有するウイルスへと変異する可能性が示されている。

2009年のA(H1N1)によるパンデミックのときは、若年者に発症例が多く、季節性インフルエンザにみられるような高齢者の発症は少なかった。これは、高齢者が過去にH1型のインフルエンザに曝露をうけてきた可能性が高かったことを示している。一方、人類は、H7型によるパンデミックを未だ経験していない。したがって、H7N9によるパンデミックが起こった時には、高齢者にも多くの発症者がでることが予想される。実際、中国における111例のH7N9のヒト発症例の検討では、40%以上が65歳以上の高齢者であった¹⁰⁾。

日本透析医会、日本透析医学会は「透析施設における新型インフルエンザ対策ガイドライン」³⁾を発表している。これによると、

- ① 患者未発生期～海外発生期では、患者・スタッフへの教育、封じ込めの時期に患者を入院させる地域の指定医療機関の確認、個人予防具(PPE)の用意と装着訓練
 - ② 国内発生早期～感染拡大期には、透析患者が発症した場合の対応、疑似患者が来院した場合の対応、指定医療機関での隔離透析、透析施設スタッフへの対応(予防投与)、環境整備について
 - ③ 蔓延期～回復期には、患者・スタッフ連絡網の確立、有症状者への対応と受診勧奨、新型インフルエンザ感染者に対する透析
- について述べられている。

4 ワクチン

ワクチンは感染症を予防する有効な手段である。透析患者におけるインフルエンザワクチンの検討は種々行われてきているが、インフルエンザワクチンの接種を受けた透析患者の80%で抗体産生が認められ、免疫反応はhealthy volunteersと不変であったとする報告¹¹⁾、インフルエンザワクチンを接種した慢性透析患者では、インフルエンザ様症状の発症を約60%抑制することができたとする報告¹²⁾がある。一方で、2009 H1N1パンデミックインフルエンザのワクチン接種を受けた透析患者では、seroconversionは64%にしか見られず、コントロール群(93.8%)に比して明らか

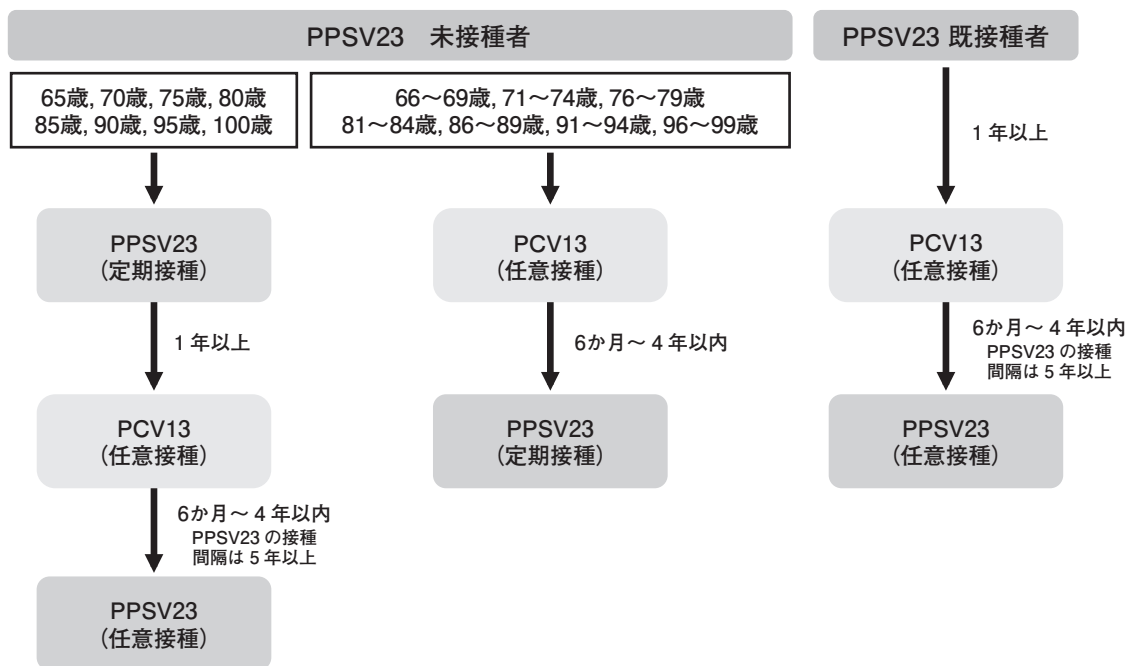


図4 定期接種を活かした両ワクチン接種方法の考え方

に低率であり、また titer も低値であったという報告¹³⁾もみられる。

前述したように、肺炎球菌は市中肺炎の原因として最も頻度の高いものであり、致死的な重症肺炎の原因にもなりうる。また、髄膜炎や敗血症等の重篤な合併症を起こすこともある。肺炎球菌のワクチンの効果については長年多くの研究が行われてきており、透析患者についての報告も多い。肺炎球菌ワクチンを受けた透析患者は、有意に mortality の低下 (HR : 0.94)、cardiac death の低下 (HR : 0.91)、敗血症、菌血症による入院の減少 (HR : 0.95) を認め、肺炎球菌とインフルエンザワクチンの両者を受けた透析患者では、mortality がさらに低下した (HR : 0.73) とする文献がある¹⁴⁾。また、肺炎球菌とインフルエンザの両方のワクチンの接種を受けた透析患者では、一方のみを受けた患者よりも、mortality が低下していた¹⁵⁾。これらのことより、日本腎臓学会では、慢性腎臓病の患者に対してインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン両者の接種を推奨している¹⁶⁾。透析患者を含めた慢性腎疾患患者では、通常 23 価肺炎球菌ワクチン接種に対して十分な抗体反応を示す¹⁷⁾が、多くの患者でその抗体価は急速に低下するといわれている。

肺炎球菌ワクチンには、23 価の多糖体ワクチンと 13 価の結合型ワクチンの両者がある。23 価ワクチンのほうがカバーする血清型は多いが、結合型ワクチン

のほうが理論上は免疫応答を起こしやすい。現在、23 価多糖体ワクチンのみが定期接種の対象となっていて、65 歳以上の高齢者で 5 歳刻みに、初回接種の場合にのみ国からの補助が出される。この定期接種を利用して両者のワクチンを併用して使用することが考えられる (図 4)。

肺炎球菌ワクチンを接種すると、ワクチンに含まれている血清型による肺炎球菌感染症は減少するが、ワクチンに含まれていない血清型による感染症が増加する現象が起こり、serotype replacement と呼ばれている。現実には臨床より分離された肺炎球菌株の血清型を調べると、ワクチンに含まれている血清型のカバー率は経年的に下がってきており、今後の大きな問題となっている。

おわりに

透析患者における肺炎とインフルエンザについて概説した。透析患者は感染症に罹患するリスクが高く、その管理と予防は重要である。特にインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの積極的な接種が推奨される。

文 献

- 1) Sarnak MJ, Jaber BL : Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. Chest 2001; 120 :

- 1883-1887.
- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：医療・介護関連肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会，2011.
 - 3) Ishida T, Tachibana Y, Ito A, et al. : Clinical characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia: a Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. *Intern Med* 2012; 51: 2537-2544.
 - 4) 中塚賀也, 森本千絵, 安田一行, 他 : 医療・介護関連肺炎ガイドラインに沿った耐性菌カバーと治療アウトカムの関連についての検討. *感染症誌* 2013; 87 : 739-745.
 - 5) Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al. : Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11 : 181-189.
 - 6) Marcelli D, Marcelli C, Richards N : Influenza A (H1N1) pandemic in the dialysis population : first wave results from an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 : 3566-3572.
 - 7) Li H, Wang SX : Clinical features of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2010; 30 : 172-177.
 - 8) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. : Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection : a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Dis* 2014; 2 : 395-404.
 - 9) Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. : Oseltamivir treatment for influenza in adults : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2015; 385 : 1729-1737.
 - 10) Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. : Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med* 2013; 368 : 2277-2285.
 - 11) Scharpé J, Peetermans WE, Vanwalleghem J, et al. : Immunogenicity of a standard trivalent influenza vaccine in patients on long-term hemodialysis : an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 : 77-85.
 - 12) Washio M, Higashi H, Sugawara K, et al. : Influenza Vaccination and Other Factors Related to the Development of Influenza-Like Illness Among Patients on Chronic Hemodialysis in a Japanese Dialysis Facility. *Ther Apher Dial* 2016; 20 : 122-126.
 - 13) Labriola L, Hombrouck, Marechal XC, et al. : Immunogenicity of an adjuvanted 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 1424-1428.
 - 14) Gilbertson DT, Guo H, Arneson TJ, et al. : The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2934-2939.
 - 15) Bond TC, Spaulding AC, Krishner J, et al. : Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 : 959-965.
 - 16) 日本腎臓学会編 : CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 2012; 55.
 - 17) Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, et al. : Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 : 468-473.

参考 URL

- ‡1) 厚生労働省「平成 24 年人口動態統計概数の状況」<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai12/index.html>
- ‡2) 日本感染症学会インフルエンザ委員会「社団法人日本感染症学会提言 2012 : インフルエンザ病院内感染対策の考え方について (高齢者施設も含めて)」http://www.kansensho.or.jp/influenza/1208_teigen.html
- ‡3) 日本透析医会・日本透析医学会「透析施設における新型インフルエンザ対策ガイドライン」http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/07_manual/doc/20081208_influenza.pdf

ウイルス性肝炎

田中 篤

帝京大学医学部内科学講座

key words : B型肝炎, C型肝炎, 直接型抗ウイルス薬, 肝細胞癌

要 旨

近年、ウイルス性肝炎に対する治療は大きく進歩している。透析患者の場合、B型肝炎ではエンテカビルないしテノホビルが第一選択であり、透析患者では週1回の服用となる。C型肝炎でも予後を改善し院内感染の可能性を防止するため積極的な治療が推奨される。セロタイプ1型でNS5A変異がなければダクラタスビル+アスナプレビルが推奨されるが、今後も新規薬剤の承認が予定されており、治療適用の拡大および成績の向上に期待が持たれる。

はじめに

ウイルス性肝炎の治療は大きく変化している。B型肝炎では各種核酸アナログが使用され、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) の制御がほとんどの症例で可能となっており、肝硬変から肝不全へと進行する症例は急速に減少している。C型肝炎では、2011年以来、次々に市場に登場している直接型抗ウイルス薬 (direct acting antivirals; DAA) の進歩は急速であり、現在はかつて抗ウイルス薬の主役であったインターフェロン (interferon; IFN) を用いない IFN フリー DAA 製剤によって、ほぼ100%近い症例で HCV (hepatitis C virus; HCV) の排除が可能となった。従来、抗ウイルス治療が困難であった腎機能低下患者、あるいは透析患者でも多くの症例で効果的な抗ウイルス治療を行うことが可能となっている。

本稿では、B型肝炎、C型肝炎それぞれについて、日本肝臓学会治療ガイドライン^{※1, ※2)}の内容を参照しながら、全般的な抗ウイルス治療の状況、および透析患者における治療の実際について、2016年9月現在の最新の情報を盛り込みつつ述べていく。

1 B型肝炎

1-1 現在の抗ウイルス治療

(1) 治療適応

B型肝炎はもともと自然史が複雑であり、C型肝炎とは異なり HBV 感染者全例が治療対象となるわけではない。図1に HBV 持続感染者の自然経過を示す。抗ウイルス治療の対象となるのはこの図で示す HBe 陽性・陰性慢性肝炎、および肝硬変であり、具体的には慢性肝炎の場合、ALT 31 U/L 以上、かつ HBV-DNA 4.0 Logcopies/mL (2,000 IU/mL) 以上の症例、肝硬変では ALT の値にかかわらず HBV-DNA が陽性の症例である。HBV-DNA が高値でも若年で ALT が正常である無症候性キャリア、あるいは HBV 感染が終息に近づいていると判断される非活動性キャリアは治療対象にはならない。

ただし、非活動性キャリアとの判定には注意が必要である。一般には ALT 正常かつ HBe 抗原陰性であれば「B型肝炎は落ち着いていますね」などと判断され、経過観察なし「もう来なくてもいいですよ」などといわれることがあるが、ALT 正常かつ HBe 抗原陰性であっても、HBV-DNA 高値の症例は比較的高い肝発

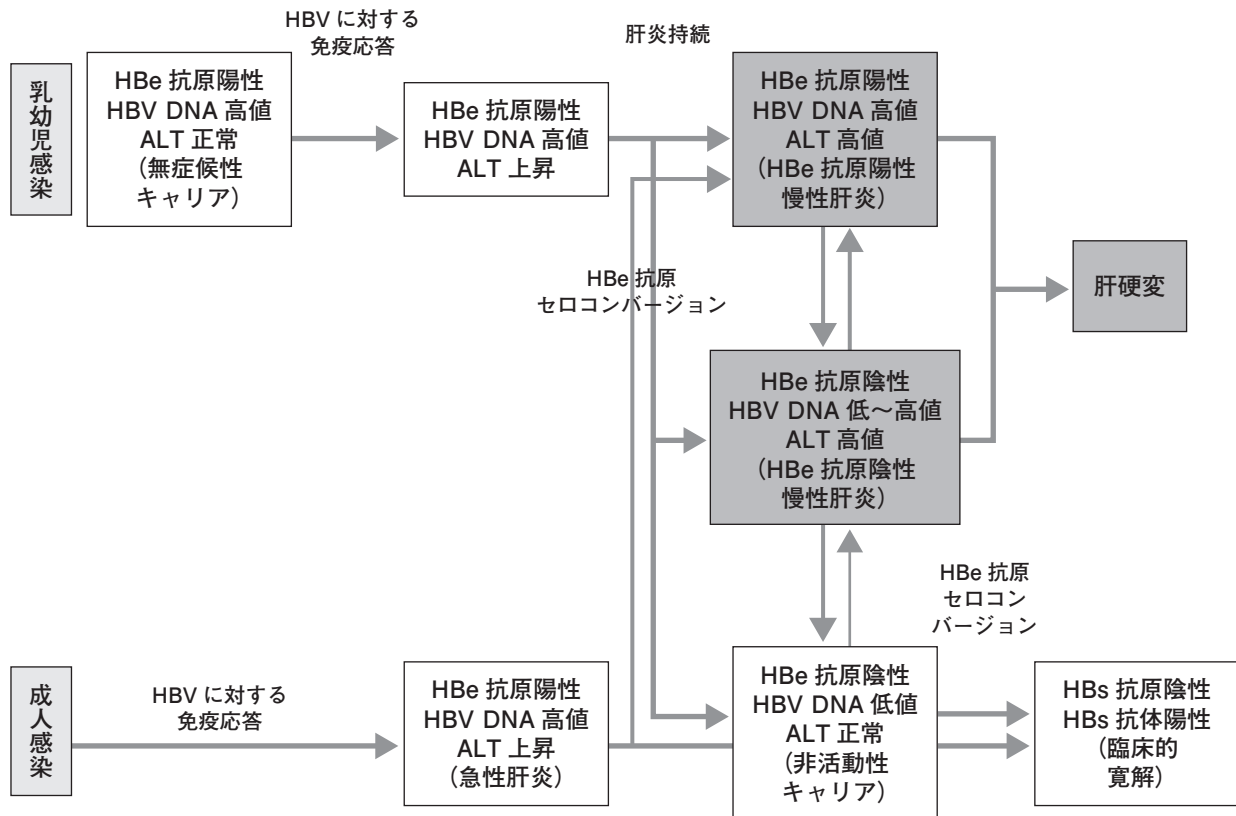


図1 HBV 持続感染者の自然経過
(参考 URL ②より転載)

癌リスクを有しているからである。ALT・HBe 抗原に加えて HBV-DNA をも測定し、HBV-DNA が低値 (4.0 Logcopies/mL (2,000 IU/mL) 未満) であることを確認する。それも 1 年以上の観察期間のうち 3 回以上の血液検査において確認して、はじめて「非活動性キャリア」と診断し、無治療のまま経過観察、という判定ができる。

核酸アナログの臨床への導入から早くも 15 年が経過しているにもかかわらず、B 型肝炎からの発癌はなかなか減少してこない。これはおそらく安易に非活動性キャリアとの診断がなされ、本来、抗ウイルス治療を行うべき症例がきちんと治療されていないためではないかとする意見もあり、非活動性キャリア (= 治療適応外) との診断は厳密に行う必要がある。

(2) 治療薬

B 型肝炎に対して使用されている抗ウイルス薬は IFN (ペグインターフェロン, Peg-IFN) と核酸アナログであるが、透析患者に対して IFN が使用されることはまずないため、ここでは核酸アナログに限定する。

現在、市販されている核酸アナログは、ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テノホビル (テノホビルジソプロキシル-フマル酸塩, TDF) の 4 種類である。しかし、高い耐性変異ウイルス出現リスクのため、ラミブジン・アデホビルが第一選択として使用されることはほとんどない。現在の第一選択薬はエンテカビル (バラクルード®) とテノホビル (テノゼット®) である。いずれも有効性・安全性が高く、耐性変異出現リスクはきわめて低い。なお、2017 年には TDF のプロドラッグであり、TDF よりも安全性が高いとされるテノホビル-アラフェナミド (TAF) が国内で発売される予定である。

1-2 HBV に感染した透析患者の治療

透析患者において抗ウイルス治療の適応を決定する場合、ALT が非透析患者よりも低値になることに留意する必要がある。このため、非透析慢性肝炎患者で使用されている「ALT 31 U/L」かつ「HBV-DNA 4.0 Logcopies/mL (2,000 IU/mL) 以上」という治療適応基準は使用できず、原則として「HBV-DNA 4.0 Log-

copies/mL (2,000 IU/mL) 以上」であれば治療対象と考えるべきである。血小板数が15万未満の症例や、画像所見で肝硬変とまではいかずとも肝線維化進展が疑われる症例では、積極的に抗ウイルス治療を施行する。

透析患者に対する治療は核酸アナログ、しかもエンテカビルとテノホビル (TDF) が中心となる。しかし、この両剤はいずれも腎排泄の薬剤であり、腎機能障害患者・透析患者では減量が必要である。透析患者の場合、添付文書上エンテカビル・テノホビル (TDF) ともに週1回の服用が推奨されている。

2 C型肝炎

2-1 現在の抗ウイルス治療

(1) 治療適応

C型肝炎の治療適応は抗ウイルス薬の進歩により大きく変化した。IFNによる治療が中心だった頃には、IFNに対する忍容性が事実上治療適応を決定していたため、忍容性の高い非高齢者、非肝硬変患者、合併症のない症例などが抗ウイルス治療の対象となっていた。透析患者も、IFNと併用されるリバビリン (RBV) の透析患者への投与が禁忌とされていたこともあり、IFN (Peg-IFN) 単剤投与しか行うことはできなかった。IFNと併用するDAAが市販されてからもその事情は変わらず、透析患者は2型・低ウイルス量の患者などを除き、事実上抗ウイルス治療の適応から外れていたといっても過言ではない。

これが大きく変わったのが2014年、IFNフリーの経口DAAであるダクラタスビル (DCV, ダクルインザ®) + アスナプレビル (ASV, スンペプラ®) が市販されてからである。その後、2015年にはソホスブビル (SOF), SOF/レジパスビル (LDV) 配合錠, オムビタスビル (OBV)/パリタプレビル (PTV)/リトナビール (r) 配合剤が次々と発売された。いずれも適切に使用すれば持続的ウイルス排除 (sustained virological response; SVR) 率が95%を超え、しかも安全性も高く、高齢者、代償性肝硬変患者、合併症を有する患者など、従来IFNによる治療を行うことができなかった患者への投与も可能となるに至った。

これを踏まえ、日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドラインでは³⁾、現在、投与禁忌である非代償性肝硬変症例、および合併症などのため生命予後が期待でき

ない症例を除き、年齢・ALT値・線維化の程度・HCV-RNA量などにかかわらず、すべてのC型肝炎症例が治療対象であるとしている。

ガイドラインにおける現在の治療フローチャートを図2に示す。まずゲノタイプ (セロタイプ) 1型では、初回治療例、あるいはIFNベースの治療歴のある再治療患者いずれにおいても、SOF/LDV (ハーボニー®) ないしOBV/PTV/r (ヴィキラックス®) が第一選択となる。ただし、SOF/LDVは重度の腎機能障害 (eGFR<30 mL/分/1.73 m²)、または透析を必要とする腎不全の患者に対する投与は禁忌である。また、OBV/PTV/rは、NS5A領域Y93にもともと変異がある症例では有効性が低下する (国内第Ⅲ相試験におけるSVR12率はY93変異のなし・あり症例それぞれにおいて99.0%, 83.0%) ため、ヴィキラックスを使用するさいには事前にY93変異の有無を測定し、変異がある場合には選択肢としない。また、NS5A領域Y93・L31変異いずれも存在しない場合にはDCV+ASVも選択肢となる。

OBV/PTV/rおよびDCV+ASVはいずれも肝代謝を受ける薬剤であり、腎機能低下例・透析例でも使用可能である。また、両剤ともgenotype 1bには有効であるもののgenotype 1aに対する有効性は低いことが知られているが、わが国では血液製剤によるHCV感染例などを除きセロタイプ1型の症例の99%以上がgenotype 1bであり、臨床的にはほとんど問題にならない。ただし、両剤とも薬剤相互作用の点から、併用禁忌・併用注意となっている薬剤が多数存在し、ことにOBV/PTV/rではカルシウムチャネル拮抗薬が併用禁忌・注意となっていることに留意する必要がある。

一方ゲノタイプ (セロタイプ) 2型の場合には、SOF (ソバルディ) + リバビリン (RBV) の併用が第一選択であるが、SOF, RBVいずれも重度の腎障害または透析患者では禁忌である。2016年9月にはこれに加え、OBV/PTV/rとRBVの併用が2型慢性肝炎に対して保険適用を得たものの、RBVが含まれるため重度の腎障害患者に対して使用することはできない。

2-2 HCVに感染した透析患者の治療

(1) 抗ウイルス治療の必要性

透析患者においてHCV感染は重大な問題である。日本透析医学会の集計によれば、2014年末現在、本

C型慢性肝炎ゲノタイプ1型^{※1}
(DAA治療歴なし)

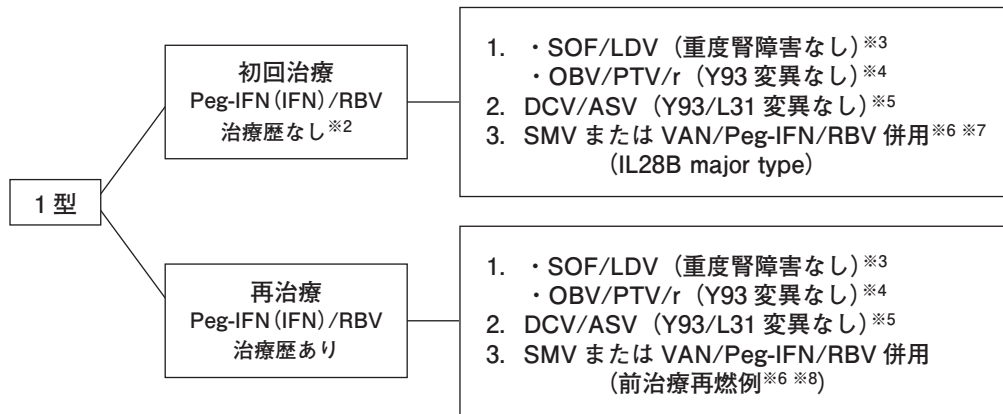


図2 ゲノタイプ1型C型慢性肝炎に対する治療フローチャート
(参考URL ①より転載)

- ※1 高齢者，線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。
- ※2 RBV併用をしないPeg-IFN (IFN) 単独の既治療例は初回治療に含む。
- ※3 重度の腎機能障害 (eGFR<30 mL/分/1.73 m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。
- ※4 Genotype1aに対するOBV/PTV/rの有効性は確立していない。原則としてカルシウム拮抗薬の併用は推奨されない。CYP3A, P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用にあたっては用量調節を考慮する(資料3参照)。OBV/PTV/r治療前には，極力Y93変異を測定し，変異がないことを確認する。OBV/PTV/r治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては，現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
- ※5 Genotype1bはDCV/ASVも選択肢となる。ただし，DCV/ASV治療前には，極力Y93/L31変異を測定し，変異がないことを確認する。また，DCV/ASV治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては，現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
- ※6 治療法の選択においては，IFN-based therapyには発癌抑制のエビデンスがあることを考慮する。
- ※7 IFN未治療の低ウイルス量例は適応外である。
- ※8 Peg-IFN (IFN) 単独療法ならびにRBV併用療法の再燃例。

邦における透析患者数は約32万人であるが，透析患者におけるHCV抗体陽性率は，2007年の透析医学会の調査では9.84%¹⁾，2010年のOhsawaらの報告では11.0%であった²⁾。HCV抗体陽性症例のうちHCV持続感染者の割合は，2007年の透析医学会の調査では64% (血中HCV-RNA陽性)¹⁾，Ohsawaらの報告では58.9% (HCVコア抗原陽性)であり，後者では透析患者全体におけるHCV持続感染者の割合を6.5%と報告している²⁾。

透析施設の厳格な感染コントロールにより，透析患者におけるHCV抗体陽性率は1999年以降年々低下しているものの，男性，また，血液透析を長く受けている患者ほどHCV抗体陽性率が高い(表1)¹⁾。また，透析期間が10年未満の患者におけるHCV抗体陽性率は低下しておらず，透析歴2年未満の患者でも7.55%と高率である。これは透析開始後にHCVに感染したのではなく，透析開始前のHCV感染が腎機能の悪

化に寄与している可能性を示唆する。

また，透析患者ではHCV感染のため生命予後が不良である。Fabriziらのメタ解析では，七つの臨床研究11,589例の検討で，HCV感染透析患者の生命予後がHCV非感染透析患者に比して有意に不良であり，相対リスクは1.34であったことが示されている。また，HCV感染者では非感染者と比較して，肝細胞癌や肝硬変など肝疾患に関連した死因が5.89倍多い³⁾。さらに，腎移植を予定しているHCV感染透析患者に対して，移植前に抗ウイルス療法を行うことにより，移植後の腎機能や生着率，生存率が改善する可能性が報告されている。

以上を踏まえ，CKD患者・透析患者においては，積極的に抗ウイルス治療を行うべきである。付言すれば，透析患者における抗ウイルス療法はHCV感染者本人の生命予後を改善するのみならず，感染源をなくすという意味もある。現在，透析患者における新規

表1 透析歴とHCV抗体陽性率の推移

透析歴	2年未満	2年～	5年～	10年～	15年～	20年～	25年～
HCV抗体陽性率	7.55%	7.90%	7.86%	7.77%	10.75%	23.32%	44.81%

(参考 URL ①より転載)

表2 CKD ステージ別のIFNフリーDAA製剤治療推奨^{*1}

セロタイプ	CKD ステージ	3	4	5	5D
	eGFR (mL/分/ 1.73 m ²)	30～59	15～29	<15 (腎不全)	(透析例)
1型	NS5A 変異あり	SOF/LDV	(推奨なし)	(推奨なし)	(推奨なし)
	NS5A 変異なし ^{*2}	1.SOF/LDV (OBV/PTV/r ^{*3}) 2.DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV
2型		1.SOF+RBV ^{*4} 2.OBV/PTV/r+ RBV ^{*3}	(適応外)	(適応外)	(適応外)

*1 肝硬変患者や高齢者では、肝によるクレアチンの合成が低下していることに加えて筋肉量が減少しているため、クレアチニン (Cr) に基づく GFR 推定値 (eGFR_{creat}) では真の GFR を過大評価する可能性がある⁹⁾。一方、腎機能評価の新たなバイオマーカーであるシスタチン C (CysC) は、筋肉量、年齢、肝機能などの影響を受けないため、高齢者や肝硬変患者では CysC 値に基づき算出した eGFR_{cys} の方が真の GFR との相関は良いと報告されている¹⁰⁾。

*2 OBV/PTV/r 使用前には Y93 変異、DCV/ASV 使用前には Y93 変異・L31 変異がないことを確認する。

*3 OBV/PTV/r の国内第3相試験では eGFR 50 mL/分/1.73 m² 未満の腎障害患者は対象となっておらず、CKD ステージ4以上の症例に対する使用についてのエビデンスがない。

*4 SOF/RBV は CCr が 50 mL/分以下の症例では禁忌である。なお、CCr (mL/分) (=尿中 Cr(mg/dL) × 尿量 (mL/日)/血清 Cr(mg/dL)) から eGFR を推算する式として、eGFR = 0.719 × CCr が使用されている。

(参考 URL ①より改変、転載)

HCV 感染のほとんどは院内感染と考えられており、院内感染防止の観点からも HCV 感染者への抗ウイルス療法を検討すべきである⁴⁾。

(2) 抗ウイルス治療の実際

日本肝臓学会による「C型肝炎治療ガイドライン第5版」では、日本透析医学会の協力を得て、CKD ステージ別の IFN フリー DAA 製剤治療推奨が掲載されている (表2)。

まず、セロタイプ1型の場合、eGFR < 30 mL/分/1.73 m² の症例では SOF/LDV が使用できない。一方、DCV+ASV は日本人 HCV 感染透析患者を対象とした臨床試験によって有効性・安全性が確認されており^{5,6)}、NS5A 変異がない症例であれば DCV+ASV が推奨される。もう一つの肝代謝 DAA である OBV/PTV/r も、添付文書上、透析患者に対する使用が可能であるが、国内第Ⅲ相試験において eGFR < 50 mL/分/1.73 m² 未満の患者が対象となっておらず安全性が担保されていないこと、および透析患者で頻用されて

いるカルシウムチャンネル拮抗薬が併用禁忌・注意となっていることから、当面治療推奨とされていない。今後の国内での使用経験の蓄積が待たれるところである。

なお、2016年9月には、セロタイプ1型に対する新たな IFN フリー DAA であるエルバスビル (EBR) + グラゾプレビル (GZR) 併用療法が承認された。EBR+GZR はいずれも肝代謝であり、海外では透析患者に対する臨床試験が行われ、有効性・安全性が確認されている⁷⁾。EBR+GZR は OBV/PTV/r および DCV+ASV 同様、NS3/4A+NS5A を標的とする薬剤であるが、NS5A 領域に変異が存在する場合でも SVR12 率は 93% 程度と比較的良好である。日本人透析患者に対する使用成績が蓄積され、有効性・安全性が確認されれば、透析患者に対する第一選択となる可能性がある。

一方、セロタイプ2型では、SOF、RBV とともに腎障害患者では使用禁忌であることから、SOF+RBV 併用、および OBV/PTV/r+RBV 併用のいずれもが透析患者に対しては禁忌であり、抗ウイルス治療として

は Peg-IFN 単独治療が主体となる。国内で行われた Peg-IFN α 2a 単独療法の前向き多施設共同研究⁸⁾によれば、治療前の HCV-RNA が 6.5 Log IU/mL の症例に限定した場合、Peg-IFN α 2a 単独療法による SVR は 88 % (7/8) と高率であり、高い治療効果が期待できる。

おわりに

以上、透析患者に対する肝炎ウイルス治療について概説した。現在では HBV・HCV いずれにおいても高い治療効果をもつ薬剤が市販され、多くの透析患者で HBV の抑制、HCV の排除が可能となったものの、HBV では発癌抑制が十分ではないこと、HCV ではセロタイプ 2 型患者に対して使用可能な IFN フリー DAA 薬剤が存在しないことが問題である。しかし、少なくとも後者については 2017 年以降も新規薬剤の承認・販売が予定されており、セロタイプ 2 型患者でも使用可能な薬剤が登場するのも遠くはないと期待される。

文 献

- 1) 社団法人日本透析医学会. 「図説 わが国の慢性透析療法の現況 2007 年 12 月 31 日現在」. <http://docsjstdorjp/overview/index2008html>. 2008.
- 2) Ohsawa M, Kato K, Itai K, et al. : Standardized prevalence ratios for chronic hepatitis C virus infection among adult Japanese hemodialysis patients. *J Epidemiol* 2010; 20 : 30-39.
- 3) Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. : The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients : meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007; 14 : 697-703.

- 4) 日本透析医学会 : 透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン. *透析会誌* 2011; 44 : 481-531.
- 5) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, et al. : Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2016; 51 : 733-40.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. : Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol* 2016; 51 : 741-7
- 7) Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. : Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study) : a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386 : 1537-1545.
- 8) Kikuchi K, Akiba T, Nitta K, et al. : Multicenter study of pegylated interferon alpha-2a monotherapy for hepatitis C virus-infected patients on hemodialysis : REACH study. *Ther Apher Dial* 2014; 18 : 603-611.
- 9) Cholongitas E, Xirouchakis E, Garcovich M, et al. : Evaluation of renal function in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53 : 589.
- 10) Adachi M, Tanaka A, Aiso M, et al. : Benefit of cystatin C in evaluation of renal function and prediction of survival in patients with cirrhosis. *Hepatol Res* 2015; 45 : 1299-1306.

参考 URL

- ‡1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会「日本肝臓学会 C 型肝炎治療ガイドライン (第 5.1 版)」http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c
- ‡2) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会「日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン (第 2.2 版)」http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b

バスキュラーアクセス関連感染症

久木田和丘 神應太郎 小丹枝裕二 佐藤正法 谷山宣之 土橋誠一郎 服部優宏
飯田潤一 堀江 卓 小野寺一彦 目黒順一 米川元樹

札幌北楡病院外科

key words : バスキュラーアクセス, 内シャント, 人工血管, 感染

要 旨

バスキュラーアクセス関連感染症は日常臨床上多くみられ、バスキュラーアクセス管理での重要課題の一つである。特に、人工物が留置された人工血管症例やカテーテル留置症例では重篤になる例もあり、早期発見と敗血症への進行を念頭に置いた治療が必要である。

はじめに

わが国の透析患者数は若干頭打ちの傾向をみせながらも増加を続けており、2014年12月末の患者数は320,448名となった。そのうち97%が血液透析を受けており、バスキュラーアクセス(VA)管理の日常重要性も増してきている¹⁾。理想的なVAは1回の作製で終生、全身的合併症あるいは局所的合併症のないものであるが、実際には数多くの合併症が経験される。それらは血流量不足、狭窄、血栓形成、穿刺部の感染症、瘤形成、静脈高血圧、スチール症候群、血流量過剰、血液再循環、穿刺困難および穿刺部限局などがあげられる²⁾。

本稿ではVA関連感染症について述べるが、その感染症は穿刺部に限らず自己血管内シャント(AVF)の近辺あるいは人工血管(AVG)、また透析用カテーテルにも起こる。AVFよりも人工物が体内に留置されるAVGあるいはカテーテルにおいて、その頻度は多く、重篤さも同様である。

1 感染に対する診断と評価³⁾

2005年の「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」には以下のように述べられている。

- ① 感染の危険性の高いものは、血管内カテーテル留置, AVG, AVFの順である。
- ② 感染のリスクファクターとしては、カテーテルの長期留置、鼻腔と皮膚のMRSA保菌者、低アルブミン血症、高齢者、糖尿病患者である。
- ③ 感染の局所所見として、圧痛、浮腫、熱感、硬結、排膿、皮膚びらんの有無を観察する。
- ④ 全身所見として、発熱、白血球増多症、CRPの上昇を観察する。
- ⑤ 必ず創部培養、および血液培養を行う。

2 AVF 感染症

AVF感染症は穿刺部に起きることが多いが、穿刺と関係なく起きる場合もある(図1)。しかしながら穿刺部を含め、抗生剤の投与と局所の冷罨法などの保存的治療が奏功することが多い⁴⁾。これは2週間から4週間の加療が必要である。しかしそれ以上が経過する、あるいは発熱など全身症状が現れた場合、手術での解決が必要である。時に排膿はできてもシャント直上で破裂の危険性がある場合もある(図2)。このような時には、感染部をテープで隔離したうえでルート

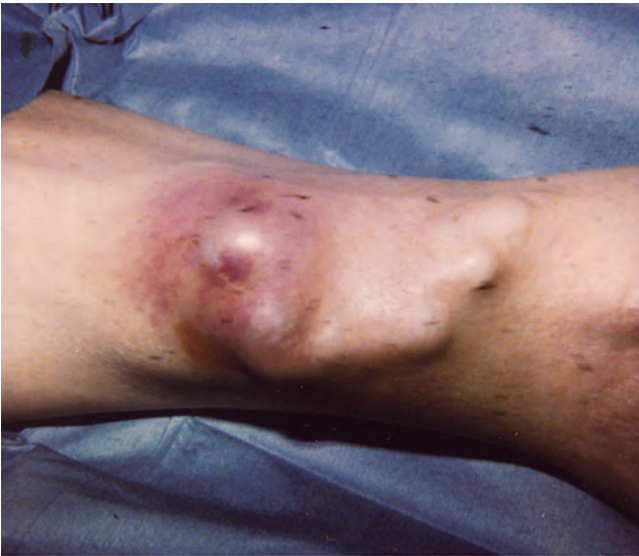


図1 AVF 感染
シャント上に発赤がみられる。



図4 AVF 感染
感染部は瘤であったため破裂した。



図2 AVF 感染
シャント直上で排膿しており破裂の危険がある。



図5 閉塞 AVF 感染
広範なシャント抜去が必要である。



図3 AVF 感染
感染部を隔離してルートの変更を行った。

の変更ができる (図3)。AVF の確保と感染の両方を一期的に解決する再建ドレナージ手術が望まれる。瘤部に感染した場合も同様である (図4)。またすでに閉塞した AVF が感染した場合、保存的治療で治癒することが容易ではないため、シャントの広範な抜去とドレナージが必要である (図5)。

3 AVG 感染症

近年、透析患者の高齢化に伴い VA として人工血管が必要な症例が増加している。さらに透析歴の長期化もそれに拍車をかけている。人工血管の最も忌み嫌うべき合併症は感染であり、時には死亡につながる事もある。早期でごく浅い感染症であれば保存的加療も効

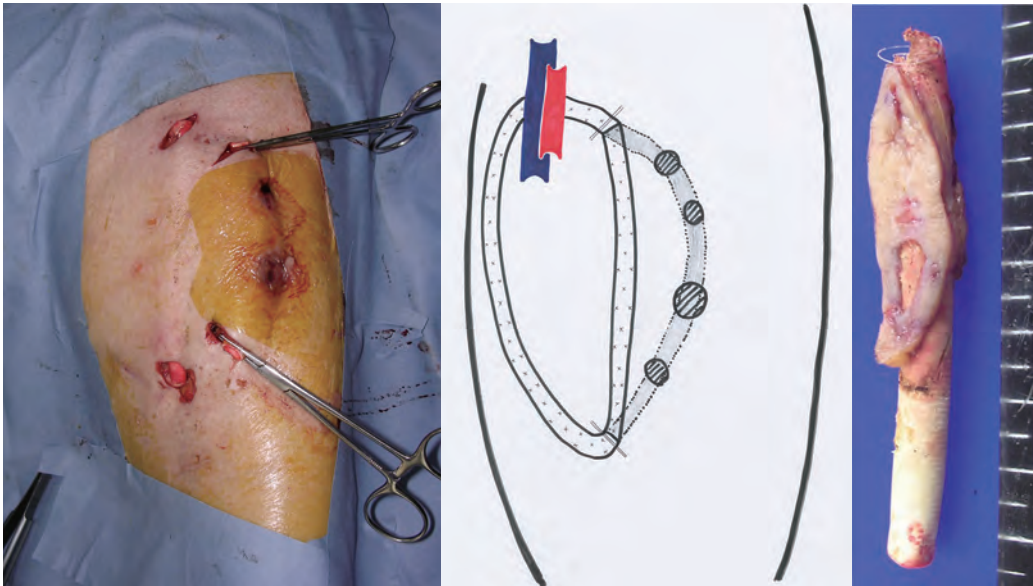


図6 AVG 感染

感染部を隔離，バイパスを行いドレナージする。

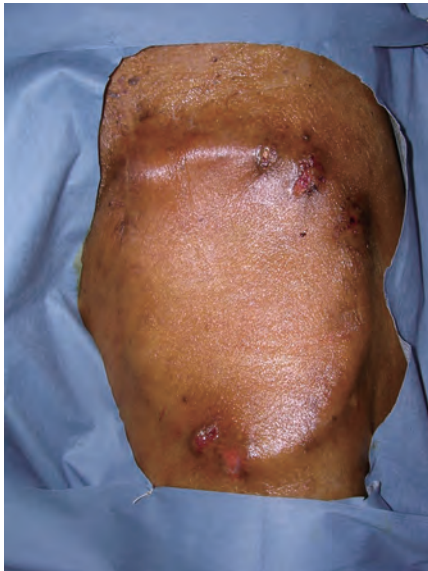


図7 広範なAVG 感染

果があるが，手術を要するものが多い。

手術法の原則は一期的に人工血管バイパス術を行い，感染部を長めに抜去してドレナージを行う方法である⁵⁾(図6)。一方，感染が広がっている例や閉塞した人工血管に感染した場合は全抜去を原則とする(図7, 8)。人工血管感染の3分の1は遺残グラフトとの報告がある⁶⁾。2008年から2014年までに，われわれが行った感染人工血管手術例は123例であった。男性63名，女性60名で，人工血管留置部位は前腕77例，肘部18例，上腕6例，上肢全体1例，大腿21例であった。

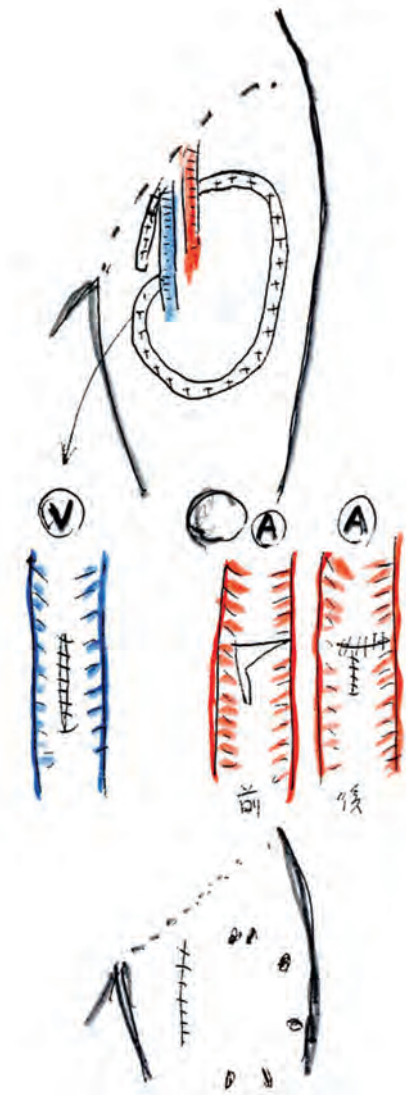


図8 手術記録

グラフトを全抜去して動脈と静脈の再建を行った。

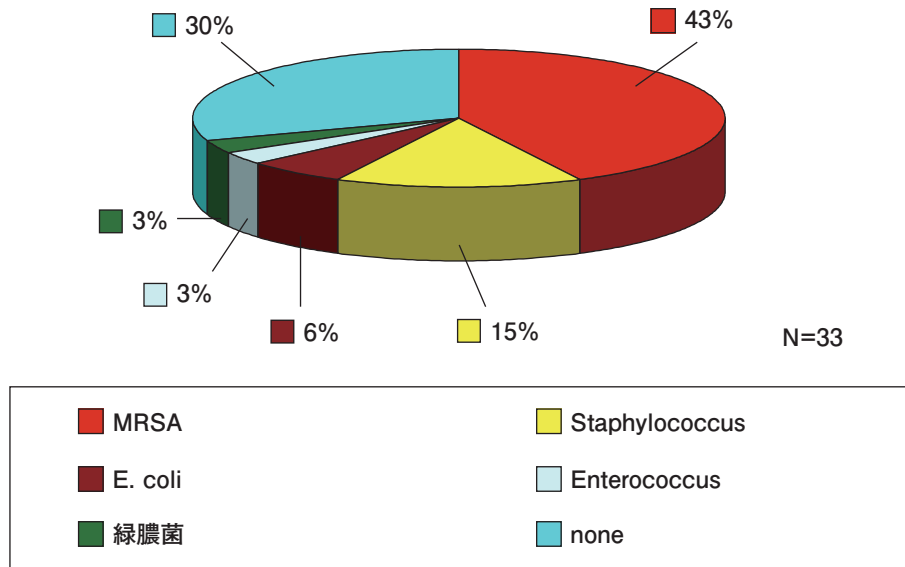


図9 人工血管感染症例の起因菌

33例の人工血管感染の起因菌はMRSAが43%と最も多く、次いでStaphylococcusが15%であった。

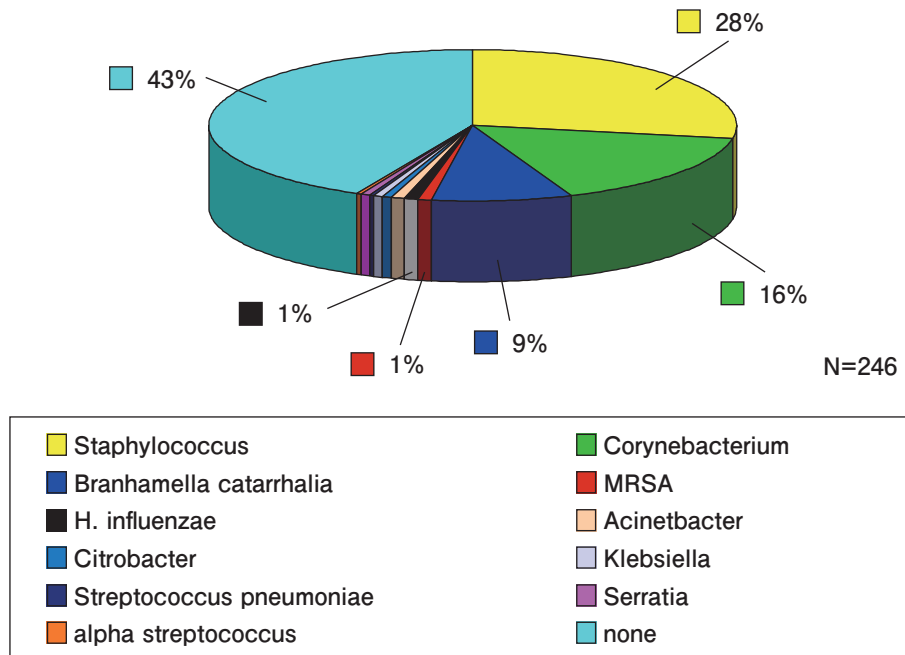


図10 維持透析患者の鼻腔内細菌培養

鼻腔培養246名のうちStaphylococcusが28%と最も多く、MRSAは1%であった。

人工血管バイパスと部分抜去を行ったそのうち14例では感染の遷延で再手術が必要であった。再手術を行った例と行わなかった例と比較しても、白血球数、CRP、手術時間、手術待機期間、糖尿病の有無、発熱の有無で有意差は認めなかった。したがって、その原因としては、バイパス術施行時には感染部より3cm以上離れた部位にバイパス部をおいているが、その距離の問題かあるいはドレナージの不十分かが考えられ慎重な対応が必要と考えられた。

人工血管感染の起因菌は43%がMRSAで一番多く、ついでブドウ球菌が15%であった(図9)。このことから、われわれの施設における、あるいは透析患者246名の鼻腔培養を行ったが、Staphylococcusが28%と最も多くMRSA保菌者は1%のみであった(図10)。保菌者は多くはないがいったん感染すると強毒性を発揮することが考えられた。あるいは他からの持ち込みも考慮する必要がある。

人工血管感染手術123例のうち4名は死の転帰をと

った。3例は大腿，残り1例は前腕の症例であった。大腿例の3例は各々78歳，82歳，85歳であった。そのいずれもが局所感染治癒が遅れ敗血症となったものである。前腕の症例は60歳でいったん治癒したかにもみえた。しかしながら，ダブルルーメンで透析を行っていたが約2カ月後に発熱がみられた。このためダブルルーメンを抜去したが敗血症で死亡した。カテーテル培養でMRSAが検出され，以前の前腕人工血管部にも感染の再発がみられていた。

人工血管感染症例ではバイパスと感染部部分抜去とドレナージで治癒することも少なくないが，感染持続例もあり手術前後の観察が重要である。また敗血症で死亡する例もあり特に高齢者では注意が必要である。

4 透析用カテーテル感染

長期透析患者，高齢透析患者，糖尿病透析患者の増加に伴い，全身の血管荒廃や高度の動脈硬化，心機能の低下した患者が増加しており，カテーテル留置により透析継続を余儀なくされる症例も多くなっている。

透析用カテーテルは一時的使用を目的とし，概ねその期間を1カ月程度とした非カフ型カテーテルと，ブリッジユース⁷⁾，あるいは長期使用を目的としたカフ型カテーテルに分けられる。非カフ型カテーテルが1

本でその目的を達成できるのは，われわれの症例300例の検討では92%であり，残りは感染，血流不全で2回目以上の入れ替えを要した。非カフ型カテーテルの感染では抜去する前に十分透析を行い，抜去後2～3日後の再留置がよいと考えられる。

カフ型カテーテルの感染には出口部感染，トンネル感染および血流感染がある⁸⁾。いずれも抗生剤の治療を行うが，出口部およびトンネル感染ではさらにアンルーフィングを行う(図11)。それで治癒しなければ感染のない部分からの出口部変更が行われる。場合によっては全抜去が必要となることもある。

血流感染では全抜去が行われるが，敗血症となり死亡する例もみられ，グラフト感染と同様，高齢者には注意を要し早期の対策が望まれる。

おわりに

VA関連感染症は忌むべき合併症の一つである。透析患者，特に高齢者は感染に弱いため敗血症への進行を念頭に置く必要がある。またVA関連感染症には予防も重要であり，透析前のVA部の洗浄，穿刺前の無菌的対応も必要である^{9),10)}。

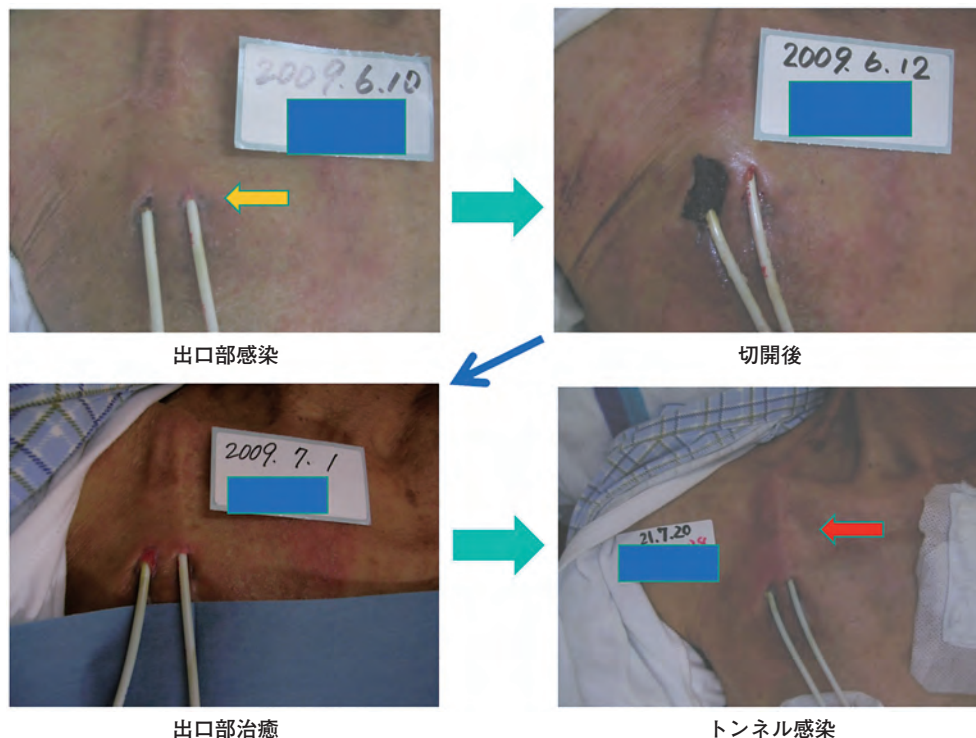


図11 カフ型カテーテル出口部感染

アンルーフィングでいったん収まったがその後トンネル感染が出現，出口部変更を行った。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：我が国の慢性透析療法の現況（2014年12月31日現在）. 日本透析医学会, 2015.
- 2) 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: 857-937.
- 3) 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 2005; 38: 1491-1551.
- 4) 副島一見：感染, バスキュラーアクセス その作製・維持・修復の実際. 大平整爾, 久木田和丘, 天野 泉, 他編. 東京：中外医学社, 2007: 160-167.
- 5) 宮田 昭：グラフト感染症の標準的部分修復術. 腎と透析 69 巻別冊 アクセス 2010, 東京：東京医学社, 2010: 67-68.
- 6) 横田成司, 小川智史, 山田 論, 他：当院における感染グラフト除去症例の検討. 腎と透析 81 巻別冊 アクセス 2016, 東京：東京医学社, 2016: 129-130.
- 7) 小川智也, 原田悦子, 金山由紀, 他：長期型バスキュラーアクセスカテーテルの適応に関する検討. 透析会誌 2009; 42: 245-250.
- 8) 内野 敬, 東 伸宣, 佐々木司, 他：長期留置カテーテルの管理法についての検討. 腎と透析 69 巻別冊 アクセス 2010, 東京：東京医学社, 2010: 42-45.
- 9) 萩原千鶴子：推奨される正しい洗浄・消毒：透析医療における感染症対策ガイドライン. 秋庭 隆 編. 東京：日本メデイカルセンター, 2016: 61-67.
- 10) 池田 潔：自己血管感染・人工血管感染. 大平整爾監修, 春口洋昭編. 東京：中外医学社, 2013: 272-277.

PD 関連腹膜炎

樋口千恵子

東京女子医科大学東医療センター内科

key words : 腹膜炎発症率, 腹膜炎原因, 培養法, 抗菌薬投与方法, PD 継続

要 旨

2013年1年間の本邦のPD関連腹膜炎の実態調査を行い解析した。腹膜炎発症率は0.195回/年であった。腹膜炎の原因は、不明、バッグ交換時汚染、内因性感染の順であり、不明が38.1%と最も多かった。起炎菌は培養陰性23.4%、Streptococcus sp. 13.4%、Staphylococcus aureus 9.3%の順であった。培養方法は血液培養ボトル使用50.9%、排液沈殿物の濃縮培養31.7%、直接培地培養法12.7%であった。濃縮培養法は他の方法に比べ培養陰性率は低い傾向にあった。Empiric therapyの抗菌薬投与は75.2%で2種の抗菌薬を使用していた。投与方法は腹腔内51.4%、経静脈46.4%、経口2.2%であった。二次治療薬も含めた投与総期間は16.5±9.3日、84.7%がPDを継続、14.7%がPD離脱(うち1.1%が死亡)であった。抗菌薬の投与方法により予後には差を認めた。PD離脱に影響を与える因子はMRSA、グラム陰性菌、出口トンネル感染からの腹膜炎の三つで、各々のオッズ比は2.97、5.83、5.29であった。延べ患者数が多い施設、認定看護師が多い施設ほど腹膜炎の発症率は少ない傾向にあった。これらの結果より、本邦の腹膜炎対策としてさらなる検討を加える必要があるいくつかの課題が抽出できた。

1 はじめに

腹膜透析(PD)は体外循環がないため心循環系への負担が少なく、在宅で患者の生活スタイルにあわせ

て治療ができるなどメリットは大きい。しかしPDの離脱理由として以前より腹膜炎は大きな部分を占めており、PD継続を左右する合併症である。2009年に日本透析医学会の統計調査にPDレジストリー¹⁾が追加され、本邦でのPD関連腹膜炎の発症頻度は毎年報告されているが、その詳細についての調査はなされていない。

2013年1年間の腹膜炎の実態についてアンケート調査を行い、本邦のPD関連腹膜炎の特徴・問題点などをまとめた。

2 アンケート方法および患者背景

2-1 方法および腹膜炎発症頻度

日本腹膜透析医学会施設会員248施設へアンケートを送付し、114施設より回答を得た。のべ患者数3,042名、総観察期間31,686患者月、腹膜炎合併患者数516名であり、腹膜炎の頻度は0.195回/年であった。これは2013年のPDレジストリーの0.22回/年の報告とほぼ同様であった。

2-2 腹膜炎患者の基本データ

466名、544回の腹膜炎については詳細なデータが得られた。年齢、性別、原疾患、発症時のPD歴、2013年1年間の腹膜炎回数などを表1に示す。

表 1 腹膜炎患者 466 名 (544 回) の基本データ

年齢	平均 65.2±14.0 歳	4~8 年	118 例 (21.7%)
男/女/記載なし	296/167/3	8 年以上	28 例 (5.1%)
原疾患		不明	5 例 (1.0%)
糖尿病	159 例 (34.1%)	2013 年 1 年間の腹膜炎回数	
慢性糸球体腎炎	131 例 (28.1%)	1 回	407 例
腎硬化症	62 例 (13.3%)	2 回	43 例
多発嚢胞腎	18 例 (3.9%)	3 回	13 例
その他	89 例 (19.1%)	4 回	3 例
不明	7 例 (1.5%)	既往腹膜炎回数	平均 0.85±1.20 回
発症時の PD 歴	平均 36.1±32.7 カ月	なし	236 名
1 年未満	134 例 (24.6%)	1 回	139 名
1~2 年	119 例 (21.9%)	2/3/4/5/6/7 回	44/22/13/2/5/1 名
2~4 年	140 例 (25.7%)	不明	4 名

2-3 腹膜炎患者のバッグ交換方法と

既往腹膜炎回数との関連

透析バッグ交換方法は手動 206 例, デバイス使用 303 例であった。これらの患者の 2012 年以前の既往腹膜炎回数のデータが得られ (手動の 2 名は回数不明), 交換法と腹膜炎回数の関連を検討したが, 手動・デバイス使用による既往腹膜炎回数に差は認められなかった。(表 2)

3 原因

3-1 腹膜炎の原因

腹膜炎の原因別患者例を図 1 に示す。不明, バッ

グ交換時汚染, 内因性感染の順であり, 不明が 38.1% と最も多かった。腹膜炎は治療とともに再発防止が重要であり, そのためには原因追及が大事であるが, 多くの症例で原因不明であり, 再発防止につながっていない症例が多い事が問題であった。

4 起炎菌

4-1 起炎菌の内訳

起炎菌の内訳は, グラム陽性菌 48.3%, グラム陰性菌 20.8%, その他 30.9% であった。起炎菌の多い順では培養陰性 23.4%, Streptococcus sp. 13.4%, Staphylococcus aureus 9.3% の順であった (表 3)。国際腹膜炎

表 2 バッグ交換方法と 2012 年以前の既往腹膜炎回数

腹膜炎既往回数	7	6	5	4	3	2	1	0
手動 (人)	1	3	2	9	13	29	57	90
機械 (人)	1	2	1	10	16	37	104	132

P=0.7

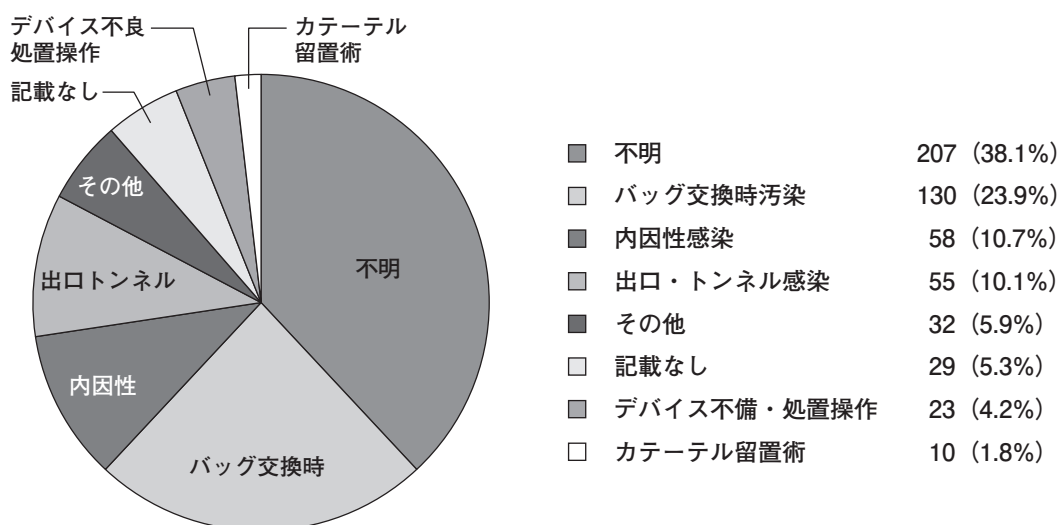


図 1 腹膜炎の原因

表3 起炎菌ランク

起炎菌	例数
培養陰性	131 (23.4%)
Streptococcus sp.	75 (13.4%)
Staphylococcus aureus	52 (9.3%)
その他	35 (6.3%)
MRSA	34 (6.1%)
Staphylococcus epidermidis	30 (5.4%)
E. coli	25 (4.5%)

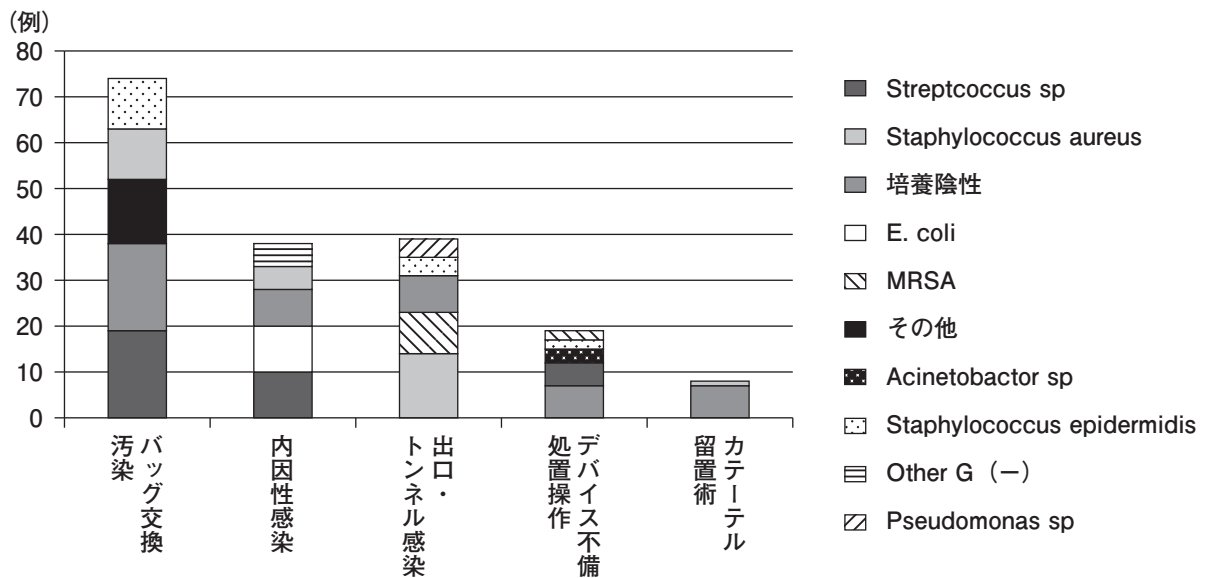


図2 腹膜炎の原因と起炎菌

透析学会 (ISPD) の腹膜炎ガイドライン²⁾では、培養陰性は20%未満にすることが望ましいとしているが、今回の調査では培養陰性が23.4%もあり問題点であった。

腹膜炎の原因別の起炎菌は図2に示すように、バッグ交換汚染では Streptococcus sp, 内因性感染では Streptococcus sp, E. coli, 出口・トンネル感染では

Staphylococcus aureus が多かった。

4-2 培養方法

起炎菌同定の培養方法は図3に示すように、血液培養ボトル使用50.9%、排液を遠心し沈殿物を培養する濃縮培養31.7%、排液を直接培地に培養する方法

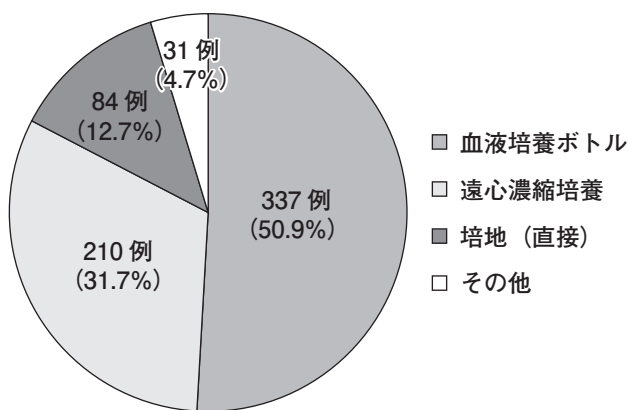


図3 培養方法 (重複あり)

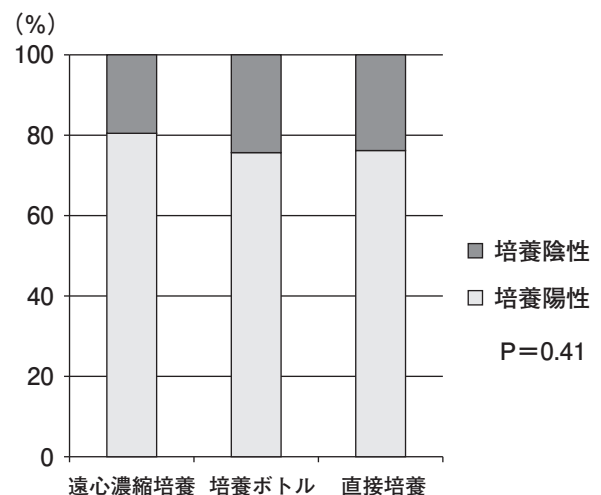


図4 培養方法による培養陽性率

12.7%の順であった。ISPDでは培養検出率をあげるためには濃縮培養が理想的としているが、今回の調査では施行施設は約30%と低率であり、これが培養陰性率高値につながる可能性も考えられた。このため培養法による陽性率を比較したが、濃縮培養法では他の方法に比べ培養陰性率は低い傾向にあるものの、統計学的には差が認められなかった(図4)。

5 抗菌薬治療

5-1 抗菌薬の内容

診断確立前に投与を開始する Empiric therapy での抗菌薬治療(図5)は540例でデータが得られ、使用頻度の多い抗菌薬はCEZ, CAZ, VCMであり、406例(75.2%)で2種の抗菌薬を使用していた。最多の組み合わせはCEZ+CAZで112例であった。二次治療薬はVCM, MEPM, LVFXなどが多かった。Empiric therapyの投与期間は8.0~8.9日、二次治療薬も含めた投与総期間は 16.5 ± 9.3 日であった。

Empiric therapyの投与方法は腹腔内51.4%、経静脈46.4%、経口2.2%であった。ISPDガイドライン

では、投与法は腹腔内投与のほうが経静脈透析より有効であり腹腔内投与をリコメンドしているが、今回の調査では腹腔内投与は約半数にとどまっていた。

5-2 治療結果

表4に示すように、治癒しそのままPD治療を継続したもの、およびカテーテル入替により治癒しPDを継続したものを併せて461例(84.7%)がPDを継続した。80例(14.7%)がPD離脱となりこのうち6例(1.1%)が死亡であった。

5-3 PD離脱例の起炎菌

PD離脱例の起炎菌は多い順に、培養陰性15例、MRSA 12例、E. Coli 6例、その他の菌6例、グラム陰性菌6例、Staphylococcus aureus 6例、Pseudomonas sp. 5例、Streptococcus sp. 5例、Enterococcus sp. 3例であった。死亡例の起炎菌は培養陰性1例、MRSA 2例、E. Coli 1例、その他の菌1例、Pseudomonas sp. 1例であった。PD離脱や死亡例の起炎菌は従来より予後不良といわれている菌であることがわかった。

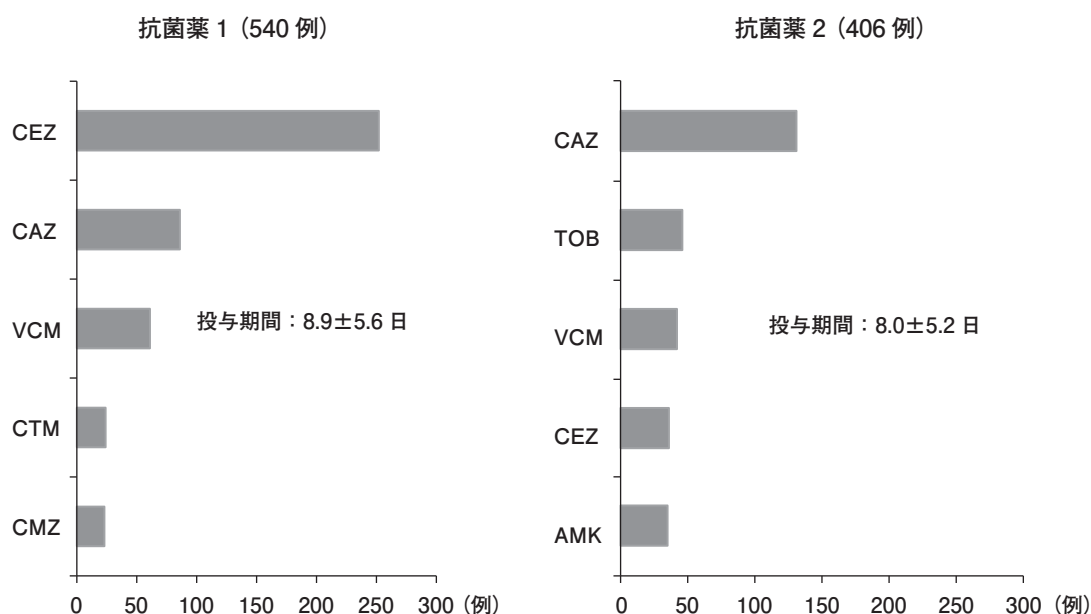


図5 Empiric therapyでの抗菌薬の種類

表4 治療結果

治癒 (PD 継続)	442 (81.3%)	} PD 継続	
カテーテル入替 (PD 継続)	19 (3.5%)		461 (84.7%)
PD 離脱 (カテ抜去有)	56 (10.3%)	} PD 離脱	
PD 離脱 (カテ抜去無)	18 (3.3%)		80 (14.7%)
死 亡	6 (1.1%)		
記載なし	3 (0.6%)		

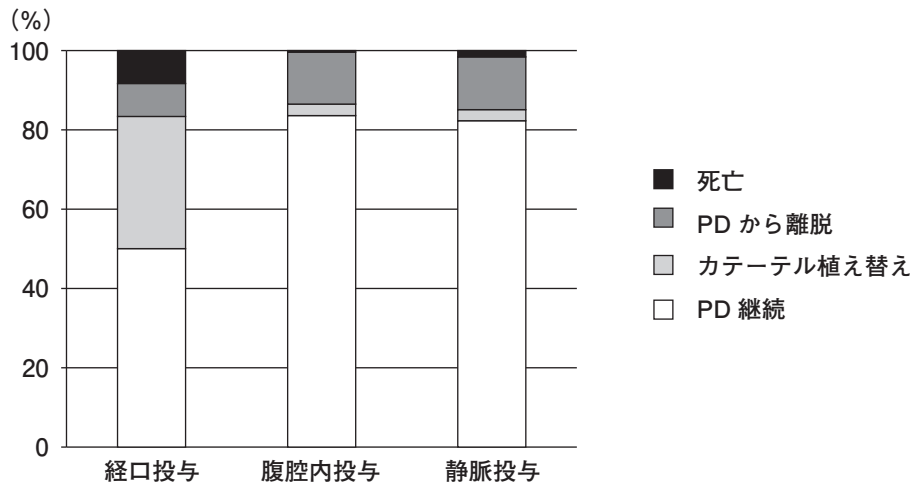


図6 抗菌薬投与方法と治療経過

5-4 抗菌薬投与方法と治療経過

予後と抗菌薬投与方法との関連を調査したところ、**図6**のように、経口投与方法は死亡、カテーテル植え替えが多く、PD 継続の割合が少なかった。腹腔内投与に比べ静脈投与は死亡がやや多かった。カイ二乗検定では $p < 0.0001$ で有意となり、抗菌薬の投与方法は予後に影響を与えるという結果が得られた。

5-5 治療効果と治療期間

全患者の抗菌薬による治療期間は 16.5 ± 9.3 日であった。各治療効果別の治療期間を**表5**に示す。カテーテル入替によりPD 継続した群、カテーテル抜去しPD 離脱した群は、治癒しPD 継続とした群に比べ有意に

抗菌薬投与期間が長かった。これらの結果より、外科的治療への変更決定時期が妥当であるかどうか今後検討すべきであると思われた。

5-6 PD 離脱に及ぼす因子

PD 離脱に影響を及ぼす因子を検討するために、目的変数を治療効果、説明変数を年齢、性、PD 歴、原疾患（糖尿病/非糖尿病）、腹膜炎原因、起炎菌、抗菌薬投与経路、既往腹膜炎回数、総治療日数とした多変量解析を行った。PD 離脱に影響を与える因子はMRSA、グラム陰性菌、出口トンネル感染からの腹膜炎の三つであり、オッズ比は各々 2.97, 5.83, 5.29 であった (**表6**)。

表5 治療効果別の治療期間

治療結果	例数	治療期間 (日)
治癒 (PD 継続)	442 (81.3%)	15.4 ± 7.6
カテーテル入替 (PD 継続)	19 (3.5%)	$25.9 \pm 14.5^{\dagger 1, \dagger 2}$
PD 離脱 (カテ抜去有)	56 (10.3%)	$21.5 \pm 12.9^{\dagger 1, \dagger 2}$
PD 離脱 (カテ抜去無)	18 (3.3%)	21.1 ± 16.7
死亡	6 (1.1%)	10.3 ± 5.5
記載なし	3 (0.6%)	

†1 $P < 0.05$ vs 治癒

†2 $P < 0.05$ vs 死亡

表6 PD 離脱に影響を及ぼす因子

治療効果	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
MRSA	2.97	1.07~7.78	0.0036
その他のグラム陰性菌 ^{†1}	5.83	1.69~19.15	0.0063
出口トンネル感染	5.29	2.22~12.70	0.0002

†1 Pseudomonas sp, Serratia sp, Alcaligenes sp, E. coli, Neisseria sp, Stenotrophomonas m, Acinetobacter sp, Klebsiella sp, Citrobacter sp 以外

6 患者教育

多くの患者を診察している施設は、少ない患者数の施設に比べ腹膜炎発症率が低いとの報告³⁾や、ベテランと経験の浅い看護師の教育による腹膜炎発症率は異なるとの論文⁴⁾がある。このため、今回の調査では、各施設での1年間の延べPD患者数と腹膜炎発症率についての関連をみた(図7)。統計上有意ではなかったが、延べ患者数が少ないほど腹膜炎発症率は高い傾向にあった。また各施設の認定看護師の数と腹膜炎発症率について関連をみると(図8)、認定看護師数が多い施設ほど腹膜炎発症率は少ない傾向にあった。これらの結果は、多くの患者をみて経験が多い施設ほど、またベテランの看護師が多い施設ほど腹膜炎は少なく、十分な患者教育がなされている可能性が考えられた。

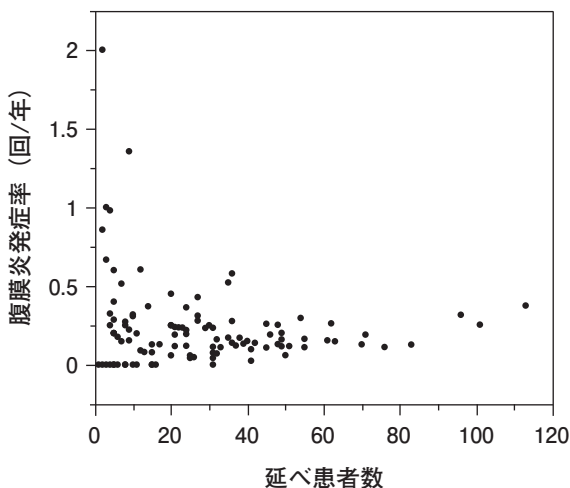


図7 施設規模 (PD 患者数) と腹膜炎発症率

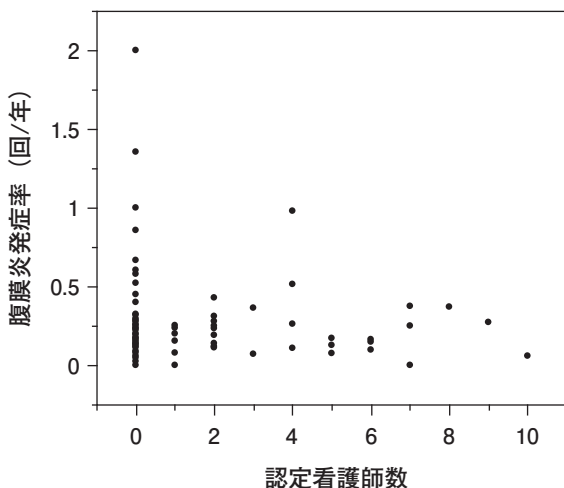


図8 認定看護師数と腹膜炎発症率

7 考察

2011年に各国のPD腹膜炎発症率は0.17~0.77回/年と報告⁵⁾されており、今回の腹膜炎発症率は0.195回/年と世界的に良い結果であった。日本透析医学会の統計調査の腹膜レジストリーでの腹膜炎発症率は、2012および2013年は各々0.21, 0.22回/年となっており、今回の調査とほぼ同じであり、本邦の腹膜炎発症率は低いレベルを維持していると思われた。しかし、今回のアンケート調査では、いくつかの点で本邦の腹膜炎の問題点が明らかとなり、今後取り組むべき課題が見えてきた。

まず診断の点では原因不明が多く、今後の腹膜炎再発防止につながらない症例が多いことがあげられる。腹膜炎発症時は治療だけでなく、原因検索を十分に行う必要がある事を啓蒙するべきである。

また原因菌の同定については、培養陰性の症例が多く、その原因の可能性として排泄物の遠心分離培養をしていない施設が多いことが問題点としてあげられる。培養陽性率の向上にはどのような方法がよいか検討が必要である。

治療においては、抗菌薬の投与方法の約半数が腹腔内投与ではなかった点があげられる。さらには経口投与もあり、これは明らかに治療成績が悪いことが今回明らかとなり、今後、抗菌薬の投与方法についても各施設で検討が望まれる。PD離脱となりやすい菌はMRSA, E. Coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas sp. などであった。これらの菌が原因菌である場合、腹膜炎温存のために、早期のカテーテル入替などの外科的処置も念頭に置く必要があると思われた。カテーテル入替後PD継続例、およびカテーテル抜去にてPD離脱例では有意に抗菌薬投与日数が長く、外科的治療の決断時期について検討する必要があると思われた。

患者数の多い施設やベテラン看護師が多い施設は腹膜炎発症率が低い傾向にあり、患者教育として医師、看護師の育成も重要であることが改めて示された。今後はこれらの問題点について腹膜透析医学会を中心として検討を行い、本邦のよりよい腹膜透析治療を目指していきたい。

文 献

- 1) 中井 滋, 井関邦敏, 伊丹儀友, 他: わが国の慢性透析療

- 法の現況 (2009年12月31日現在). 透析会誌 2011; 44 : 1-36.
- 2) Li PK-T, Szeto CC, Piraino B, et al. : Peritoneal dialysis-related infections recommendations : 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30 : 393-423.
 - 3) Holloway M, Mujais S, Kandert M, et al. : Pediatric peritoneal dialysis training : Characteristics and impact on peritonitis rates. *Perit Dial Int* 2001; 21 : 401-404.
 - 4) Yang Z1, Xu R, Zhuo M, et al. : Advanced nursing experience is beneficial for lowering the peritonitis rate in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2012; 32 : 60-66.
 - 5) Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. : ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2011; 31 : 614-630.