

世界の眼からみた日本の透析と医療保険制度

太田圭洋

社会医療法人名古屋記念財団

key words : 透析, 日本, 世界, 医療保険制度, 診療報酬改定

要 旨

世界の透析医療の現況は、米国、EU 諸国、日本などの先進国以外の国で急速に透析患者数は増加している。各国ともさまざまな社会保険制度を整備しており、その違いにより透析医療の普及に差が生じている。日本の透析を支える医療保険制度は世界的に見れば恵まれたものであるが、近年、社会保障財源の逼迫により、透析医療にはさまざま逆風が吹きつつある。今後、世界に冠たる日本の透析を守っていくためには、いかに透析医療を支える制度を維持していくかが重要である。

はじめに

平成 30 年度改定では、透析医療はフォーカスを当てられ大幅な見直しが行われた。「効率性」により人工腎臓点数に区分が設けられ大幅に引き下げられたわけであるが、この背景には、現在の社会保障財源の逼迫と、日本の透析医療に対する政策立案者の厳しい認識がある。

数年前ではあるが、透析の医療経済を研究するある会の設立の際に当時の保険局医療課のナンバー 2 である企画官が来て、以下のような話をしていったことがある。彼は「疾病負荷量でみると CKD は、癌や虚血性心疾患、慢性呼吸器系疾患、糖尿病と比較し国民に対する負荷は小さい。にもかかわらず我が国では、医療費に占める腎不全医療費の割合は、癌よりは少ないものの他の主要な疾患と比較して大きい。この医療費

> 疾病負荷量の状況は、疾病の特殊性から来るものではなく、我が国の特殊性に起因する要素が大きい。なぜ日本は他の国と比較して特殊なのか定量的に分析いただきたい。また、この特殊な状況を、今後も許容・是認すべきかどうか」と問題提起を行った。日本透析医学会や日本透析医会の歴代理事長、会長その他、我が国の腎不全医療の中心で活躍される先生方を前にして、彼はプレゼンテーションのスライドの中で「CKD の「身の丈」という表現を使い、「先生方には、国民にこの特殊な状況を国民が納得するよう説明していく責任があります」と発言していった。

この認識が、彼個人の考え方なのか、厚生労働省全体の考え方なのかは未だに不明であるが、社会保障財源がひっ迫する現状において、今後も平成 30 年度改定のように、透析医療に関して厳しい対応が行われる可能性は決して低くないと言わざるを得ない。本稿では、日本の透析に関する社会保障制度が、他国と比較してどうなのか、またどのような歴史をたどってきたのかを概説し、現在の社会保障改革の流れの中で、今後、透析医療においてどのような制度的な変革が行われる可能性があるかに関してすこし考察してみたいと思う。

1 世界の透析医療の現況

世界の透析患者数や治療の状況を概略として把握するのに、データとしてはアメリカの USRDS が毎年公表するレポートや、フレゼニウス社が公表するレポー

表 1 主要国の 2006/2007 から 2014/2015 年の年齢区分別, 末期腎不全患者発生数比較

	0-19 years old	20-44 years old	45-64 years old	65-74 years old	> = 75 years old
Russia	84.0	48.7	107.2	272.2	392.9
Romania	-18.7	32.6	58.0	99.9	190.1
Malaysia	24.1	58.8	65.7	52.0	32.3
France	-2.0	11.6	9.2	0.9	17.1
Taiwan	-31.8	-5.1	-16.0	-11.2	9.9
United Kingdom	-1.9	-4.9	8.7	-13.2	7.7
Greece	-12.6	-2.4	4.4	-4.7	7.2
Argentina	-10.5	3.9	-0.1	7.5	7.0
Spain	-26.9	-6.4	-1.0	6.3	4.0
Canada	0.5	15.4	17.4	-4.3	3.0
Japan	-32.4	-7.1	-14.6	-14.7	0.6
Norway	65.2	0.5	-12.2	-21.8	-1.8
Singapore	-57.3	4.9	10.5	-8.7	-2.7
Uruguay	-6.6	29.6	2.3	3.0	-4.6
Israel	25.6	10.5	2.3	-11.2	-4.8
Belgium, French sp.	—	10.6	-3.8	-5.8	-5.1
Netherlands	-16.3	-5.5	-6.8	-12.9	-7.7
United States	-15.0	0.8	2.2	-11.2	-8.4
New Zealand	-24.9	2.5	-2.7	-9.9	-9.3
Belgium, Dutch sp.	—	-0.5	-17.4	-15.9	-10.3
Hong Kong	23.3	-12.3	2.7	-8.8	-12.0
Australia	31.8	-9.2	3.5	-15.4	-12.7
Sweden	-3.8	5.6	-13.3	-17.1	-13.2
Denmark	-49.2	3.0	-17.0	-23.8	-17.1
Austria	-42.0	-7.7	-26.1	-16.8	-22.0
Iceland	-50.2	20.9	-40.5	16.0	-24.0
Finland	38.0	0.4	5.2	-15.2	-24.3
Bosnia and Herzegovina	-77.2	-13.3	-17.4	-28.7	-33.6
Scotland	-30.0	-7.5	8.9	-13.0	-34.0

(Percent changes from 2006/2007 to 2014/2015 in the incidence of treated ESRD, by age group and country) USRDS annual report 2017 から <https://www.usrds.org/adr.aspx>

トが参考になる。フレゼニウス社のレポートによると、2016年時点で末期腎不全患者数は、世界で373万人に達し、この数字は年5~6%のペースで増加している。その内訳は血液透析265万人、腹膜透析34万人、腎移植74万人となっており、どの治療モードも年5~6%のペースで増加している¹⁾。

国別では、アメリカの49.6万人、中国46.5万人に次いで日本は33.0万人で第3位である。その後にはインド(13.3万人)、ブラジル(12.3万人)と続く。最近のBRICSなどの新興工業国や発展途上国の経済発展と人口増加に伴い、ここ最近は米国、日本、EU諸国以外の地域での透析患者数の増加が目立っており、上記3地区の透析患者数をその他の地域の患者数が2010年には凌駕し、2016年には全世界の患者数の約60%が、その他の地区で透析が行われている。人口100万人あたりの透析患者数は、台湾(3,090人)、日本(2,535人)が高いことは知られているが、韓国

(1,185人)、マレーシア(1,145人)、シンガポール(1,100人)などは、すでに1,000人を超え、ドイツ(1,070人)やアメリカ(1,430人)に匹敵する水準に達している。

今回、USRDSのレポートで世界の透析人口等を見ていて、すこし驚いたことがある。表1に、末期腎不全患者の発生率の年齢別の2006/2007年と2014/2015年の変化を示す。主要国の末期腎不全患者(treated ESRD)の発生数を比較した表であるが、日本は75歳以上の患者の発生数は0.6%増加とほぼ横ばいであるものの、多くの国(特に北欧)では、75歳以上の患者の発生数が、この約10年で劇的に減少していることになっている。これらの国の高齢化が進行している中でこの現象は、いわゆる透析導入の差し控え(非導入)が増加していることを表している可能性が高く非常に興味深い。今後、我が国でもACP(アドバンスド ケアプランニング)の概念は普及していく

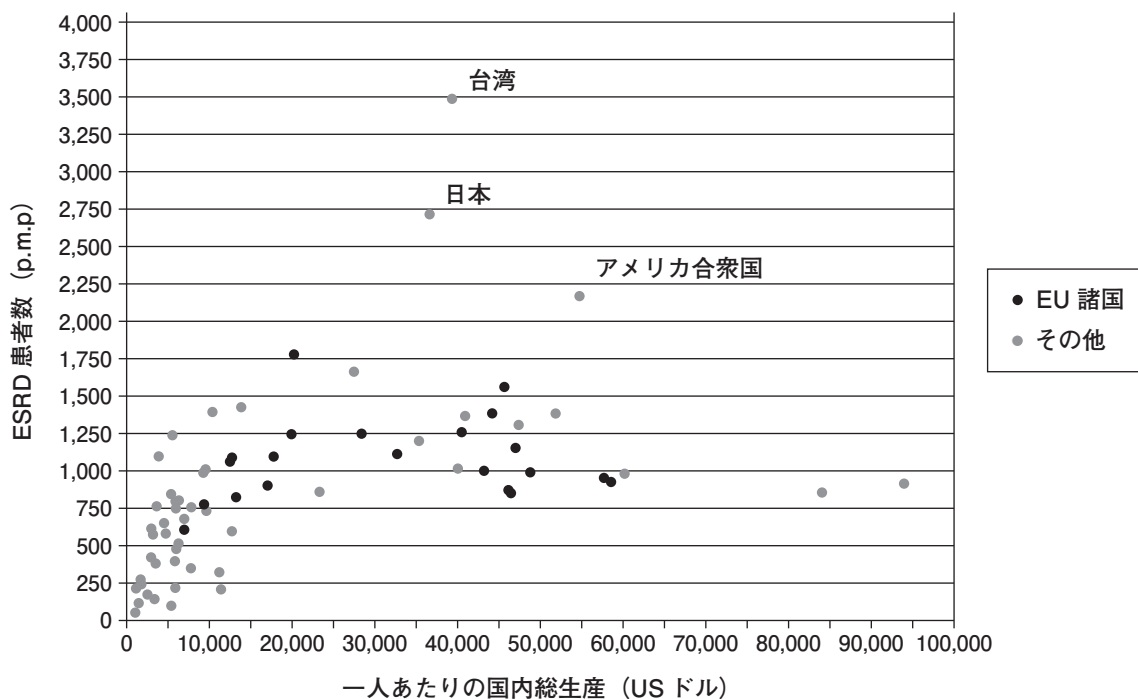


図1 一人当たりGDPと人口100万人あたりESRD患者数
(文献1より引用)

と考えられ、日本の透析患者数は、想定より早く減少に転じるかもしれない。

透析患者数と経済力との関係に関しては、以前から人口あたりのESRD患者数とその国の1人当たりGDPに相関があることが指摘されていた。透析医療が高額であることから、経済的要因が治療に制限を与えていることによるとされていたが、最近のデータでは、1人当たりGDPが10,000ドルを超える国々については、経済力と末期腎不全患者数との間に相関関係は見られないことになっている。ある程度、経済が発展した国々では、その国の社会保障制度や、人々の考え方で末期腎不全患者数は大きく変わりうることを示している(図1)。

2 各国の透析に関わる医療保険制度

各国の透析に関わる医療保険制度は、1回あたり透析の費用や、患者の自己負担額等が、はっきりと同じ条件で比較できる資料はいろいろ探したが見つからなかった。ただ、現在我が国は医療のアウトバウンドやインバウンドを積極的に進めており、さまざまなりサーチが行われている。それらのレポートを参考に、以下いくつかの国の制度を紹介する。

中国(上海)では、上海市衛生局が定める血液透析費用は400元(約6,500円)/回(ダイアライザ再利用

の場合は355元/回)となっている。血液透析は重大疾患に区分され、職員基本医療保険の場合、就労状態と就労者の年齢区分により自己負担率は異なるが、治療費の95%から97.5%は医療保険でカバーされる。上海市以外の地域に関しても、2012年8月の状態では、透析費用は平均90%前後が保険でカバーされているとのことである³¹⁾。

台湾では、1995年に全民健康保険がスタートした。これは強制的かつ政府の単一保険制度であり、台湾人口の99.9%が加入し93%の病院、診療所をカバーしている。加入者の職業等で全6種類に分類され、分類ごとに保険対象と保険料の負担比率が決められている。台湾の医療費は総額予算性であり、日本の診療報酬制度同様に点数制を採用している。基本的には1点=1台湾ドルであるが、医療費支出が予算を超えると1点あたりの台湾ドル換算率を変更して支出を抑制する制度になっている。2015年度には1点=0.82台湾ドルとなっている。血液透析治療は3,900点(約12,800円)と規定されているが、全民健康保険法第48条で規定される重大疾患に該当し、医療費の自己負担は免責対象となっているため、患者負担は無償である³¹⁾。

タイでは、三つの主要な公的医療保険(公務員医療給付、社会保険、国民皆保険)があり、それらによる国民のカバー率は99%に及ぶ。2002年9月から30

パーツを支払うことで1回の外来もしくは入院が可能な「30 パーツ医療制度」が施行されたことにより国民皆保険制度が整備され、透析医療に関しても保険給付の対象となっている。しかしながら、公務員医療給付を除く二つの保険については償還額の上限が設定されており、また、国民皆保険の透析医療については2008年よりPDファーストポリシーが適応されているため、国民皆保険の患者が腎不全になった場合には原則PDしか受けることができない（PD治療過程で問題発生した患者のみHDでの保険適応が認められる）。そのため国民皆保険の患者でも自費で血液透析治療を受ける患者が多く存在する。血液透析の平均コストは公立で1,917.0±214.9 パーツ、私立で1,956.3±356.3 パーツ、日本円で（6,300円～6,500円程度）とのことである^{‡2, ‡3)}。

インドには国民皆保険制度は存在せず、公務員は公立保健医療施設で無料で医療が提供されるものの、多くの一般国民は民間保険に加入するか、無保険であることが多い。透析治療に関しては、インドでは公務員と一部貧困層以外への公的医療保険制度は存在しない。透析患者は公務員か自己負担が可能な患者に限られていると言ってよいのが現状である。つまり現在のところ、透析治療受療可能な対象者数としては、公務員（中央政府公務員、国会議員、最高裁判事、知事など）が2007年時の統計で447万人、全人口の0.4%、年間

所得が100万ルピーを超える富裕層が2009年推計で380万世帯（全世帯の1.7%）、年間所得が20万ルピーから100万ルピーの中間層が2,850万世帯（全世帯の12.8%）と、約3,200万世帯、全世帯の約13%程度であるとのことである。いくつかの病院での透析の例がレポート内に示されているが、私立の病院では、患者支払い額は1回の透析につき1,300ルピー（2,500円）から2,800ルピー（5,000円）くらいであるという^{‡3)}。

3 米国メディケアの包括支払制度（ESRD PPS）

アメリカでは2011年から維持透析療法に包括支払制度を導入された。この包括点数には透析に関連する全注射薬と注射薬と同効の内服薬、多くの透析関連検査が包括化されており、医療の質によるペナルティー制度が導入されている。導入当初の1回あたりの基本料金（ベースレート）は229.63ドルであったが、2019年も235.82ドルとほとんど増加していない。これにDrフィーとして、医師の外来診療に月4回で300ドル強が請求されることとなる²⁾。

今回、USRDSのコストデータから、米国の透析医療費がどのように推移したか確認した。米国メディケアの透析患者数はその後も増加し続けているが、メディケアの透析関連支出の増加は、包括化導入後あきらかに緩やかになってきている（[図2](#)）。患者数1人あ

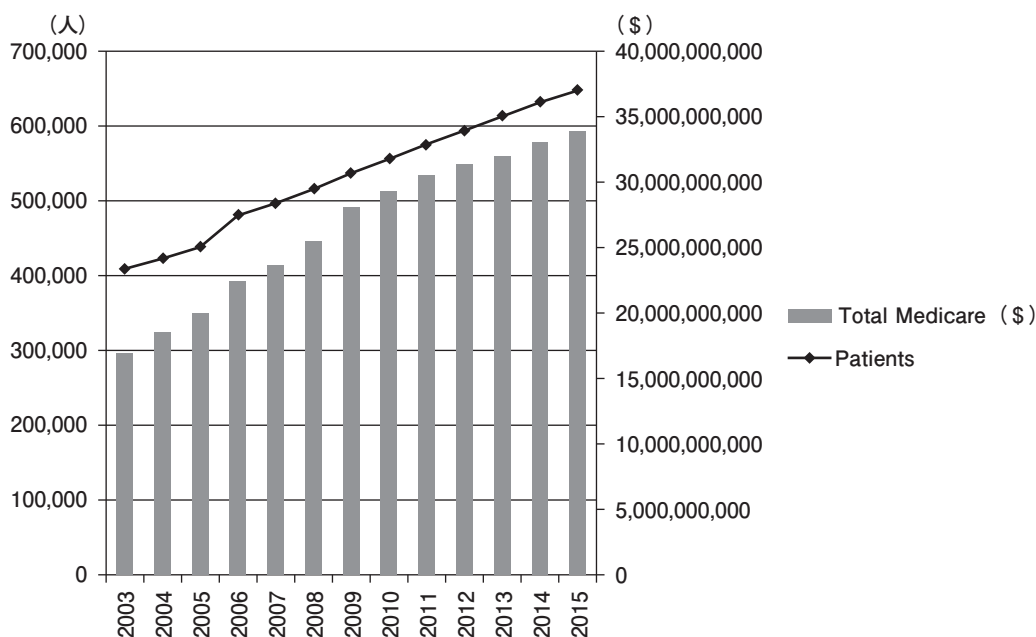


図2 米国メディケアにおける透析患者数とESRD支出額の推移

(Total Medicare spending (\$) of reported ESRD patients) USRDS annual report 2017 から作成。

<https://www.usrds.org/adr.aspx>

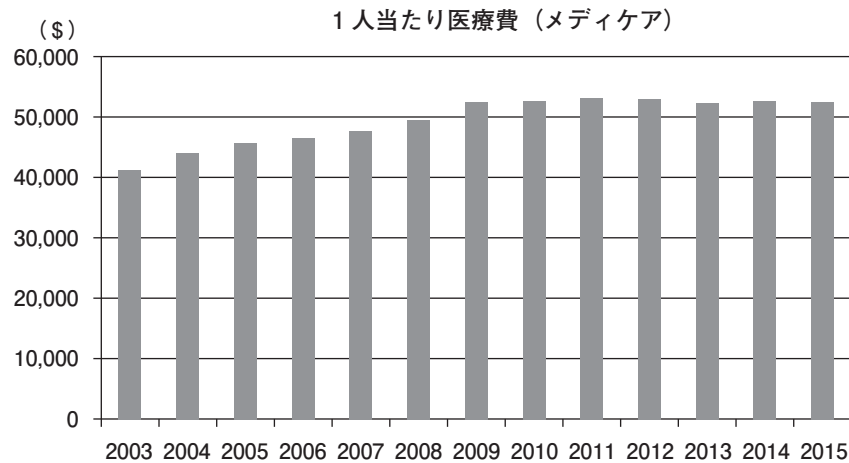


図3 透析患者外来1人当たり医療費の推移

(Total Medicare spending (\$) of Outpatients hemodialysis patients) USRDS annual report 2017
から作成。 <https://www.usrds.org/adr.aspx>

たりの透析患者医療費を試算してみたところ、包括化までは上昇傾向にあったものが、包括化後1人当たり医療費増加は止まっていた。包括化により効率的に透析医療費の増加が抑制されているようである。(図3)。

4 日本の透析関連の社会保障制度の変遷

ここまで、世界の透析医療の現況、および各国の透析関連の医療保険制度をみてきた。各国の透析医療をとりまく環境はまちまちであり、単純に比較することは困難であるが、総論としては日本の透析医療を取り巻く環境は、世界的には恵まれているということができよう。しかし冒頭でも述べたように、現在、日本の透析制度も医療費抑制の流れの中で、非常に強いアゲインストの力が働きつつあり、今後、どのように変革が行われていくか予断を許さない状況になりつつある。そこで、現在の日本の透析医療を支える諸制度がどのように確立してきたか、詳細を把握する人も少なくなりつつある中、ここにまとめておきたい³⁾。

4-1 医療保険への適用（1967年10月）

透析医療が医療保険の給付の対象となったのは1967年10月からである。当時は健保本人10割、家族5割、国保7割の給付であった。急性腎不全、次いで慢性腎不全での人工腎臓を保険適用にという動きが外科医を中心に起こり、人工透析は人工心肺に準じて保険適用しようと厚生省に働きかけた結果である。ただ、当時の患者数数百人という少ない状況で、保険適応が認められた政治的背景は不明である。当時の一年生存率

は50%未満であった。

この保険適用後も、人工腎臓は透析必要者に対し約10人に1台の割合しかない順番待ちの状態であり、治療は死ぬ人待ちの状態であった。医療機関側も「人工腎臓は少ないから、できるだけ社会に貢献する人を選ぼう」という施設も多かった。また、健康保険本人以外は医療費自己負担が多額となり（当時の透析医療費負担は月9～30万円ほど。大企業の大卒初任給が4万5千円、サラリーマンの平均月収が約10万円の時代）、「人工透析かね次第」とか「金の切れ目が命の切れ目」といわれていた所以である。実際、当時の透析医からその頃の話を知ると、腎不全となった患者を前にして、まず主治医がすることは親族会議の招集であったとのこと。「田畑どれくらい売れるね？」と治療費の確保策に医師が関与しなければいけない状態だった。結果として、1970年頃の患者の約8割が男性であった。

4-2 患者会の結成と活動、透析への更生・

育成医療適用（1972年10月）

そのような状況におかれた患者が1971年活動を開始した。3月に日大医学部付属板橋病院の患者による「ニーレ友の会」が透析患者の全国組織の準備を開始し、全国の患者会も集結し、同年6月6日に全腎協結成大会を東京で開催した。「金の切れ目が命の切れ目」といわれた実情を報告し、当面の緊急目標4点を採択した（①人工透析の費用を全額国庫負担に、②透析患者を身体障害者に、③全国各地に腎センターを、

④長期療養患者の治療費保障を).

その後、患者会として厚生大臣に面会し要望した際には、新聞、テレビ各社が大きく報道し、翌日にはNHKラジオで厚生省医務課長と患者会の対談も行われた。当時、患者会は厚生省・大蔵省への陳情を連日行った。

その年の予算要求に厚生省は11億円の腎疾患対策費を計上、約半額の5億6,500万円で予算成立した(更生医療の予算化)。翌72年6月に身体障害者福祉法改正案が成立し、腎機能障害が身体障害者福祉法の対象となり、同年10月の改正法の施行により、人工腎臓に更生・育成医療が適応されることとなった(この年の患者数3,631人)。

更生医療の適用により、患者は高額な自己負担なく透析治療を受けることができることとなり、前述の「金の切れ目が命の切れ目」という状況はなくなった。その後、透析患者数は指数関数的に増加することとなり、まさに透析普及のブレークスルーとなった出来事であった。更生医療が適応された1972年10月、初代全腎協会長大西晴幸氏が急逝。まさに透析患者にとっては命がけという言葉そのものの更生医療適用への歩みであった。

4-3 医療保険の高額療養費制度の新設(1973年10月)

更生医療適用の翌年の1973年10月に健康保険法が改正され高額療養費制度が制定された。当時、腎不全患者が求めた更生医療という公費負担制度適用の動きとは別に、他の疾病でも医療費の高額自己負担が問題となっていた。健康保険法の家族療養費は5割給付であり、家族の医療費が高額にかかり、頼りになるべき保険が有効に機能していないという批判があった。

1971年10月には社会保障審議会から「癌、心臓病等の高額医療および長期療養のため、保険の自己負担額が極度に重くなるような場合の対策が必要」という答申書が出されている。1973年1月、高額療養費についての要綱が社会保障審議会および社会補償制度審議会に諮問され、検討された内容をもとに同年10月健康保険法が改正され高額療養費制度が創設された。当時の自己負担限度額は3万円とされ、同時に健保家族の給付が5割から7割に引き上げられた。

これにより、透析医療費の負担は、更生医療の保険優先の原則から、更生医療の適応となるのは高額療養

費の自己負担額3万円となり公費負担の財源の軽減となった。透析医療費の出所が税金(公費負担)から医療保険(保険加入者と企業)へ大きくシフトしたことになる。

実際の患者負担は変わらないものの、負担の出所が変わることにより透析患者への風当たりが強まった。健康保険組合の一組合員が透析に入ったことにより、「お金がかかるので退職して欲しい」と言われたり、国保加入者で透析することになった患者が他市町村にある病院へ入院することになった際、「病院に住所を移したら、医療費の独り占めのように大変だ」といわれたこともあったという。

近年、健康保険組合の財政が厳しいのは周知の事実であり、高額な医療費を使用する患者を保険者としては加入を渋るベクトルが働く。全腎協(患者会)運動の当初のスローガンは「全額公費負担」であり「疾病は国民個人の責任でなく、すべて国民は平等に生きる権利があるという生存権の保障として国が負担すべき」という理念を掲げていた。しかし結果として、透析医療費は自助・互助のシステムである保険への依存度が増大して現在にいたっている。

4-4 長期高額疾病への指定(1984年10月)

透析患者はその後も急増していった。更生医療ができた1972年には3,631人だったものが1975年には13,059人、1984年には59,811人となった。高額療養費制度により更生医療の公費負担が大幅に減ったとはいえ、患者数の増加もあり更生医療給付費の中で腎機能障害がしめる割合は1979年には92%を占め、公費の負担も増大していった。

そこで、公費負担をさらに減らし、保険中心での透析医療負担への動きがでてくることとなった。その流れの中で1984年の健康保険法改定において「長期特定疾病にかかる特例」が導入された。

これは高額療養費の自己負担限度額を、それまでの3万円から、費用が著しく高額な一定の治療を著しく長期間にわたって継続しなければならない疾病と厚生大臣が定めるものに関して軽減するものである(当時は1万円とされた。現在では収入の高いものは2万円となっている)。この当時、厚生大臣に指定された長期高額疾病は、①人工腎臓を実施している慢性腎不全、②血漿分画製剤を投与している血友病、の二疾患であ

り 1996 年に抗ウイルス剤を投与している後天性免疫不全症候群が追加された。

この金額が当時、なぜ 1 万円になったかに関して推察するに、1984 年度の国民医療費は約 14 兆 5 千億円であり国民 1 人当たり年間 12 万円強、月約 1 万円の医療費が使われていたことになる。平均月 1 万円くらいの負担は透析患者でも負担してもらおうということであったかもしれない。また、この特例の成立は、同年の健康保険本人の負担に 1 割負担が導入されたこともあり、負担増大の引き換えのメニューとして成立したとも言える。

4-5 障害者医療費助成制度

現在、すべての都道府県で実施されている障害者医療費助成制度も、透析患者への公的支援としては重要な制度である。この制度により、健康保険の長期高額疾病の特例や更生医療で残った医療費自己負担分が実質 0 円になるからである。

この制度は各自治体の単独事業であり、個々の歴史的な流れを把握することは難しい。ただ、透析医療への影響を考えた場合、美濃部都政下の東京都の先進的な事例は見落とすことはできない。更生医療の適用がなされる前の 1972 年、東京都は都独自に透析医療の公費負担を予算化した。その後東京都は難病の都単独事業の中で、全国でも唯一「人工透析を必要とする腎不全」に医療費助成を実施し、自己負担額の半額を補助した。

東京都のこの動きが国や他県に与えた影響は大きく、同年に透析患者の医療費への更生医療適用が実現した。また翌年には老人医療費無料化が実施された。

この頃から各地で保険や更生医療を利用しても出てくる自己負担額を、都道府県独自の障害者医療費助成制度としてカバーする運動が各自治体で取り組まれた。1991 年に沖縄県でも医療費助成が始まったことで、全国 47 都道府県すべてでこの制度が実現したこととなった。

5 現在の社会保障改革の流れと、今後の透析医療

このように、特に透析黎明期から初期にかけて作り上げられた世界に冠たる日本の透析を支える諸制度であるが、現在の強い社会保障費の抑制政策のもと、高額医療である透析医療に対する風当たりは強い。この

大きな流れの中で平成 30 年度改定が行われた。平成 30 年度改定の概要とそれに至った経緯に関しては、紙面の都合上、本誌別号に詳細を書いたのでご参照いただきたい。ここでは、現在、我が国で行われつつある社会保障改革に関して、その大きな流れに触れておきたい。

現在、我が国は大きな社会保障制度改革を、非常に早いペースで行っている。その原因は、人口動態の変化と財政の悪化である。少子・高齢化の流れは今後も大きく変わることは難しく、すでに 2008 年をピークに人口減少期に入り、生産年齢人口が減少する中、財政状況が他の先進国と比較しても突出して悪化している中で、今後も増加していく高齢者をどのように支えていくかを、我が国は真剣に考えざるをえない状況になってきているからである。

この状態を改善させていくために、現在の安倍政権では、経済財政諮問会議を改革の中核と位置づけ、そこで経済財政再生計画（いわゆる骨太の方針）を策定、毎年 6 月にそれを閣議決定し政府方針とすることで、さまざまな改革プランを進めていっている。各省庁は、そこで決められた政府方針どおりに改革が行われているか厳しく進捗管理されている。病院病床の機能分化・連携を進める地域医療構想の推進も地域包括ケアの推進も、すべていつまでに誰が（どの省庁が）、なにをやるのか、それをどのように評価していくのか決められている。

毎年の予算編成過程において約 3 分の 1 を占める社会保障費は、高齢化の進展による自然増として、毎年 6,000 億円強の増加が見込まれている。財政を立て直すための目標として、プライマリーバランスの黒字化を目指し、社会保障費の自然増を毎年 5,000 億円以下に抑制するという方針も、経済財政諮問会議で決定され政府方針としてここ数年継続されてきた。

医療費に関しても、診療報酬改定は、社会保障費の自然増を抑制する大きな手段に位置づけられており、財政が厳しい中、全体として非常に厳しい締め付けが行われている。

この流れの中で、平成 30 年度改定においては、透析を含む腎代替療法は、診療報酬上、適正化（評価の引き下げ）を行う項目とされ、効率性の指標による区分の新設と人口腎臓技術料の引き下げが行われた。今後もこの流れは継続していくことが予想され、この流

れが透析医療に関連する諸制度にどのような影響を及ぼしていくか予断を許さない状況にある。

今後、透析に関連するさまざまな制度改革が計画される可能性があると考え、ここに代表的な2つの改革の可能性を示す。このような施策が検討された場合に、われわれ透析関係者はどのように対応するか、いまから検討をしておく必要があるだろう。

① 包括化が求められた場合

包括化に関しては、前述のようにすでにアメリカで導入された前例がある。現在の人工腎臓にも、ESA含め多くの薬剤等が包括化されているが、これに今後MBD関連の内服・注射薬等の包括が求められる可能性はある。2006年のESA包括化では日本の透析患者の腎性貧血管理は悪化せず、むしろガイドラインの策定等も行われ腎性貧血管理は改善したが、MBD関連の内服・注射薬の包括は、患者がすぐに効果がわからないため、粗診粗療を引き起こす可能性がある。今後、新たな腎性貧血治療薬としてHIF-PH阻害薬が上市された際に、内服薬である同剤をESA包括がなされている既存の人工腎臓点数での請求を認めるのかどうか検討せざるをえないが、院外処方半数を超えた現在の透析医療で、内服薬の包括が技術的に可能となった場合、高額な薬剤が多いMBD関連薬の包括化に道を開く可能性もあり慎重な検討が必要である。

② 診療報酬上、透析・非透析の区別を求められた場合

現在の診療報酬請求では、生活保護に関わる医療扶助においてのみ、透析関連と非透析関連を分けて請求する形になっている。この区別は主治医の判断という形になっているが、医療保険財政が厳しくなる中、生活保護患者以外にも、透析関連のみを月1万円自己負担の高額療養費制度や自立支援医療の適応とし、それ以外の医療は、透析患者でも通常の患者と同じ自己負担

を求めるよう制度改正が模索される可能性はある。患者の自己負担増加が、日本の透析医療を大きく変えてしまう可能性は高く、このような改革が模索された際に、我々としてどのように対応していくか事前に十分検討を重ねておく必要があるだろう。

さいごに

透析医療のみならず、日本の医療そのものが大きな変革を求められる中、今まで当たり前であった日本の透析医療を支えてきた諸制度が今後も変わらないという保証はどこにもない。制度が人の手で作られたものであるのならば、それを変えることも可能である。先人たちが作り上げてきた世界に冠たる日本の透析医療を今後、どのように守っていくか、透析医療にたずさわる一人ひとりが真剣に考えていく必要があろう。

文 献

- 1) Fresenius Medical Care : ESRD Patients in 2016 A Global Perspective
- 2) 大平整爾：アメリカ透析医療費の支払い包括化。日透医誌 2012； 27：38-43.
- 3) 太田圭洋，山崎親雄：医療制度・公的支援の発展と将来。臨床透析 2009； 25(13)：1843-1851.

参考 URL

- ‡1) 「訪日外客向け血液透析支援サービスプロジェクト報告書」
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryu/downloadfiles/pdf/27fy_wellness.pdf (2019/3/11)
- ‡2) 「KITASAITO パッケージ透析海外展開事業プロジェクト報告書」
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryu/downloadfiles/pdf/24fy_jinyukai.pdf (2019/3/11)
- ‡3) 「透析技術ネットワーク開発計画ファイナルレポート」
https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/oda/seisaku/kanmin/chusho_h24/pdfs/n01.pdf (2019/3/11)

透析患者の隠れた問題

—polypharmacy と服薬 adherence—

古久保 拓

白鷺病院薬剤科

key words : ポリファーマシー, アドヒアランス, 不適切な投薬

要 旨

ポリファーマシーの概念は、不必要な投薬や問題のある投薬がなされていないかを定期的に評価し修正する行動を促し、薬物治療の質向上のために存在していると考えられる。また、服薬アドヒアランスという言葉自体が患者に責任転嫁する意味を含まないよう、医療者は患者や治療の理解に努め、服薬が押し売りにならないサポートを継続すべきである。これらに関する問題を解決するキーワードとして「旗」と「哲学」を提案する。

はじめに

今回、透析患者の薬物治療を考える上で、薬の多さ（ポリファーマシー）やその服用行動（アドヒアランス）について考える機会をいただいた。ただし、薬が多いことは問題だとか、処方数を減らせとか、アドヒアランス不良の患者が多いとか、服薬支援に力を注ぐべきなど、一般的な主張を繰り返しても現在の問題を改善することは難しいと考えた。このため、ポリファーマシーの概念が求めているものは何なのかを理解し、透析患者においてどのような場面でそれが問題なのかを考え、服薬アドヒアランスについて語るには、医療者はどのような哲学を有しておくことが大切なのかを探ることにした。この機会により、自らの日常のプラクティスを見直すきっかけになったことに感謝し、隠れた問題という2つのテーマについてその輪郭を描き

たいと思う。

1 透析患者とポリファーマシー

1-1 ポリファーマシーの意味の理解

ポリファーマシーの概念の背景には、薬剤数の増加による様々な悪影響（薬物有害事象の増加、薬物相互作用の可能性増大、服用間違いの増加、服薬アドヒアランス低下、医療コスト増大など）の存在がある。具体的には5~6種類以上でこれらの問題との関連が認められることが知られている^{1,2)}。ただ、われわれに求められる行動とは、「必要以上の投薬」や「問題のある投薬」が行われていないか評価し、それを是正することであり、同時に必要な投薬を行うことでもある(表1)。現時点で問題を発生させている投薬だけでなく、将来的に不適切となる可能性が高い「潜在的に不適切な投薬：potentially inappropriate medications; PIMs」についても目を配る必要があり、PIMsの概念は透析患者においても当てはまることも報告³⁾されて

表1 薬物治療に関する定期的チェック項目

現在の薬物治療が
1. 本当に適切か？
2. 合理的か？
3. 有効性はあるか？
4. 安全性は問題ないか？
5. 利便性に問題はないか？（服用できているか）
6. 服薬指導は十分に行われているか？
7. 計画的か？（治療のゴール設定）

文献4を参考に著者作成

いる。つまり医療者にとってポリファーマシーとは、薬物治療における将来的な悪影響を含めた多職種による定期的チェックを求める概念と理解することができる⁴⁾。

1-2 透析患者とポリファーマシー

透析患者に限定したポリファーマシーの定義は現在のところ存在していない。ただし、透析患者は合併症が多く、近年の高齢化も加わって、治療薬の増加や多様化が存在していると推測される⁵⁾。実際に日本の調査報告⁶⁾では、6種類以上を服用している患者が7割以上で、錠剤数として平均16錠/日（リン吸着薬が平均7錠/日で最多）であったことから、透析患者においては一般的なポリファーマシーの定義に該当する例は多いと思われる。しかし、どの程度の薬剤の種類や錠剤の数が透析患者にとって不適切で、具体的にどのような問題が生じるのかについての解析は不十分である。さらには必要な治療が抜けていることも問題であり、現在の治療全体を俯瞰して最適な薬物治療に向けたベクトルを持つことが求められている。

一方で、透析患者は腎不全という臓器障害を有しており、腎排泄性の薬剤を適切に減量する必要がある。薬剤の適切な用量設定は、副作用の回避および副作用症状に対する追加投薬（処方カスケード）防止のため

に重要であり、これはすぐにでも取り組める課題である。日本腎臓病薬物療法学会^{7,8)}では、「腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧」を公開しており、透析患者における薬物適正使用の参考として活用していただきたい。

1-3 リン吸着薬が多いことは問題なのか？

リン吸着薬の錠剤の数は透析患者の処方薬の中で最も多く^{6,7)}、数が多ければ服薬遵守率が低下し、服用しないと血清リン値がコントロール不良となる確率が有意に高まる^{7,8)}。単純に錠剤数が多いことが問題であり、それを少なくするためにリン吸着能が高い製剤が好まれる傾向にあることも理解できる。一方で、現在の透析療法的能力では物理的に高リン血症は生じる。このためリン吸着薬は腎代替療法のひとつと考えることもでき、透析患者にとって「不必要」どころか「必須」なのである。よって、錠剤の数が多いことを第一の問題とせず、栄養不良を回避した食事摂取を行い、十分な透析量を確保し、薬剤の特性を理解して目標リン濃度の上限を目指して薬剤を使用するのが一般的な考えである⁹⁾。そして、薬剤数を必要最小限にすることと定期的な評価を前提に、ポリファーマシーの「錠剤の数」の概念から、リン吸着薬を外して考えることを個人的に提案したい（[図1](#)）。その他の腎不全合併

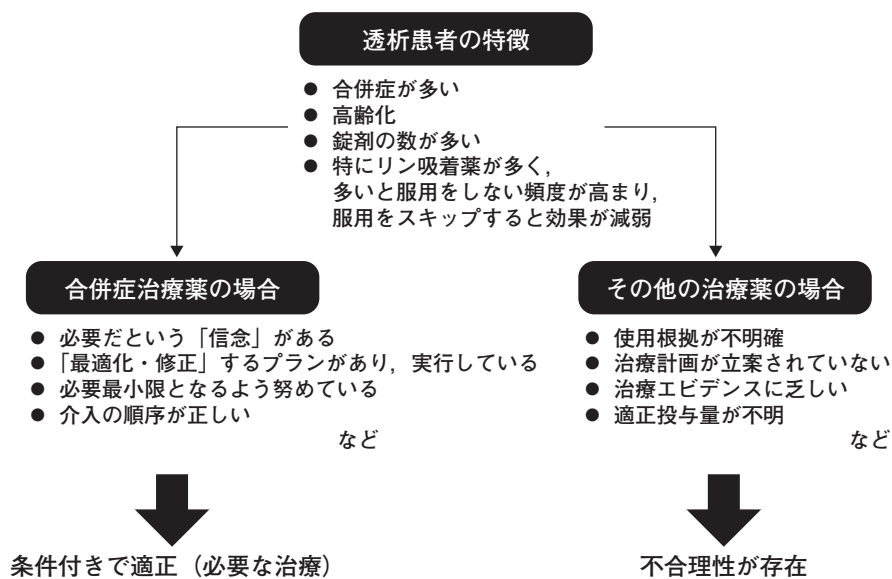


図1 透析患者のポリファーマシーの特徴と対策

一般に合併症治療薬は腎代替療法に含まれるとも考えられ、定期的評価を条件に必要と判断される。その他の治療薬に関しては、不合理性がないか定期的に確認し、中止・減薬を検討すべきと思われる。不合理性については、多職種の視点で評価することも場合により必要となる。（著者作成）

症（腎性貧血や二次性副甲状腺機能亢進症）の治療も同様である。これらにおける経口薬から注射薬への変更は治療の適切性の向上と同義ではない。注射薬であってもその必要性は再評価されるべきであり、ポリファーマシーの概念を適用してしかるべきだろう。

1-4 問題点はどこにあるのか？

リン吸着薬に代表されるように、透析医は腎不全合併症への薬物治療が必要だという信念があり、治療を最適化し修正するプランを実行しているため、たとえ治療薬の種類が多くてもそれは（条件付きで）適切と判定されるだろう（図1）。一方で、現在の使用目的を説明できない、治療評価のプランが存在しないなど、根拠が希薄である薬物治療を行っていることには少なからず不合理性が存在する。それらの不合理性は患者に対する悪影響と関連している可能性があるため解消することが望まれる。透析患者に限らず、服用していないのに追加される、介入の順序を間違えている、各症状それぞれへの治療対応、なども薬剤が増加する要因であるため、服薬アドヒアランスの評価やプラクティスを見直す必要があるだろう。

通院透析患者は透析室の管理下にあるように錯覚しがちであるが、実際には持病や合併症および併発疾患により他院・他科受診を行っており、透析医以外から投薬を受ける機会が少なくない¹⁰⁾。この場合に危険な薬剤の選択、用量調節の不備、重複投薬、処方カスケードなどの問題が生じやすく、薬物治療の情報を、透析医が的確に把握できない状態そのものがリスクとなる。このため、かかりつけ薬局における薬剤師による管理およびおくすり手帳を活用するなど患者のリテラシー向上に関する啓発も必要であろう。

1-5 ポリファーマシーへの対応方法

ポリファーマシーの本質は、薬物治療適正化への起点となる「旗」と認識され、われわれに要求する行動とは「再評価の促し」である。困っている場合、不安のある場合はどうか旗を立てて欲しい。プロブレムリストに「ポリファーマシー」を入れることで旗を立てることもできるだろう。旗を認識することで他のメディカルスタッフからの意見が出やすくなり、隠れていた問題点が浮き彫りになり、処方カスケードから脱却できる道筋が見えてくるなど、いくつかのメリットを

もたらすきっかけになる。当然、患者の日常生活状況を理解しサポートしている方からの情報も活用すべきであろう。また、「医師はなぜ無効で危険な治療を行うのか」という論説¹¹⁾において、その理由が8種類あげられている。その中に、「誰も疑問点を尋ねてこないから」というのがある。薬剤師も疑問点について自己解釈せずに医師と相談を重ね、処方方をより良いものに改善していく努力を共に行うべきである（講演会当日も、遠慮せずぜひそうしてほしいとの意見を頂いたことを付け加える）。

2 透析患者と服薬アドヒアランス

2-1 服薬アドヒアランスの意味

服薬アドヒアランスとは「患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を受けること」を意味し、主語は患者である（図2）。しばしば服薬遵守（コンプライアンス）と対比される。医療者は、治療（薬）が患者に受け入れられ服薬行動が可能かを考え、服薬を妨げる因子の有無やその解決策について評価提案し、患者と相談の上、行動を支援していく必要がある。特に慢性疾患の治療を行う患者は、薬に対する信頼というよりも、治療目的を提示して処方する医師への信頼により服用を継続するのだと思う。実際に欧州の調査¹²⁾において患者と医師との「関係性（信頼度）」が服薬アドヒアランスに関連していることが示されている。この点における処方医（あるいはメディカルスタッフ）が意識すべき行動とは、投薬時に意思決定プロセスに関与し、未解決な問題を残さない（プランを立てる）ことであるとアドバイスされてい

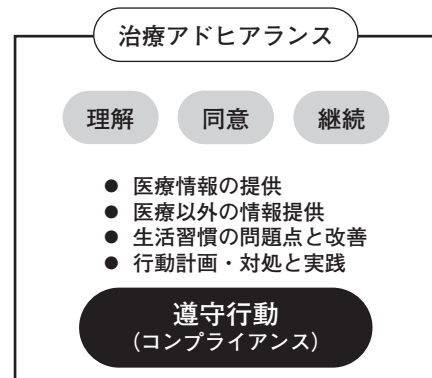


図2 治療アドヒアランスの概念図

治療アドヒアランスの向上により、寿命の延長やQOL改善をめざす。服薬を行うことのみがこの概念を構成しているのではない。そして、アドヒアランスを高めるために、様々な支援が考えられる。（著者作成）

る。服薬アドヒアランスの維持には、患者と医療者の関係性はきわめて重要な因子なのである。

2-2 透析患者と服薬アドヒアランス

一般的に、薬剤数が多くても効果的な薬物治療であれば、服薬アドヒアランスの不良は期待される臨床効果の減弱につながるため、服用の継続が推奨される¹³⁾。透析患者あるいは慢性腎臓病患者において服薬アドヒアランスとアウトカムの関係性を評価した報告は少ないが、腎機能低下の進行抑制¹⁴⁾、リン管理⁷⁾、心血管系治療薬¹⁵⁾などにおいて服薬アドヒアランスを保つことの意義は示されている。透析患者においても錠剤の数が多いことや処方内容が複雑化することと服薬アドヒアランスの低下は関連するとされており^{16,17)}、最小限の投薬数で理解しやすいシンプルな処方が良いことはいうまでもないだろう。

2-3 リン吸着薬と服薬アドヒアランス

リン吸着薬の服薬アドヒアランス不良は血清リン濃度のコントロール不良と関連しており、服薬をスキップする回数が多ければ血清リン管理は悪くなりやすいという比較的わかりやすい関係がある¹⁸⁾。日本の透析患者は諸外国と比べてリン吸着薬の服薬遵守率は高いと報告⁷⁾されているが、医療者が考えているよりも良好ではないという指摘¹⁹⁾もあり、服薬サポートは継続して実施していく必要があるだろう。アドヒアランスを高めるには、薬剤の特性を理解した上で処方の複雑さを回避することが処方時に可能な介入であると思われるが、患者自身のリン値コントロールに関する理解

度（管理を継続することの重要性に対する信念）や服薬を支援するサポート体制も、服用を適切に継続する上で重要であると考えられている²⁰⁾。

服薬指導のポイントとしては、血清リン値が高いという結果に対して、変動性のあるプロセスにおける問題点（外食が多い、加工食品の摂取が多いなど）を指摘し行動の改善を求めるべきであり、個人の能力に原因を求めてはいけない。血清リン値が改善した場合も同様に、特定の行為（清涼飲料水を飲まなかった、リン吸着薬を適切に使用した）を評価（褒める）すべきである。血清リン値は、患者本人が複数の手段を用いてコントロールしているのだと自覚し続けなければ内発的な動機付け（服用のモチベーション）は失われていくと考えられている。ただ、服薬アドヒアランス不良の原因は多種多様であり^{21,22)}、その改善には多職種介入が必要な領域である。

2-4 きちんと服用して下さい

それは改めて言われなくてもわかっている。問題は、どうやって服用を継続するのかである。患者指導、一包化、カレンダー配薬、介助者の支援など、服用を継続するためのいくつかのサポートが行われている。もちろんそれらのサポートも重要であるが、医療者がアドヒアランスという言葉を使う際には、それがコンプライアンスの意味になっていないか自問すべきである（服用さえすれば治療はうまくいく、服用しないからうまくいかないという幻想）。また、服薬習慣は、単に薬に関する知識を有しているから形成されるものではない。その理由は実に様々に存在しているのであ

表2 服薬を行う・行わない様々な理由

区分	服薬する理由	服薬しない理由
信念・信頼	<ul style="list-style-type: none"> 健康を保つと信じている 良い患者でいたい 医療チームを信頼している 	<ul style="list-style-type: none"> 長生きしたいと思わない 医師に疑問を聞けない 必要性を感じない
サポート	<ul style="list-style-type: none"> 妻がしっかりしている 夫がいると安心してのめる ヘルパーが優秀 	<ul style="list-style-type: none"> 説明が足りない 薬剤師が忙しそう 薬局が遠い
習慣化・物理的	<ul style="list-style-type: none"> ビルケースに入れている 食卓に出している 決まったTVの時間に服用 アラームを利用 	<ul style="list-style-type: none"> 忘れてしまう 食事を抜くことがある 錠剤が大きい 錠剤を取り出しにくい カプセルがのめない 副作用が心配

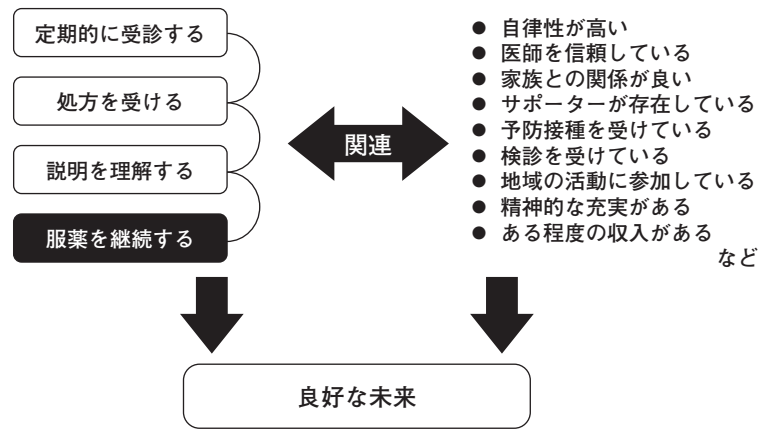


図3 服薬アドヒアランスに関連する因子

健康行動と服薬行動は関連していることが示されている。つまり良好な未来は、薬の効果だけで得られるわけではなく、行動（および心理）自体に意義がある可能性がある。このため、「薬の本当の効果」の判定は難しい。（著者作成）

る^{22,23)} (表2)。服薬アドヒアランスという概念が「理解の上、自分で服用」することを要求しているとすれば、服薬行動を自らの生活の中に取りこめるような支援が必要なのではないだろうか。抽象的で現状の問題点を拾い上げないまま疾患や薬物治療に関する説明や指導を行っても、それはおそらく（効率的には）実を結ばないだろう。

2-5 薬は必ずのんだ方が良いか？

医療者は患者の良好な未来を得るために効果的であるとされる薬を用い、その服用を指導する。しかし、その良好な未来は薬だけの作用によりもたらされるとは限らない。慢性心不全患者においてプラセボの服薬アドヒアランスが高いことが死亡リスクの有意な低下に関連していたという解析²⁴⁾があるし、スタチンの治療を受けた患者やその服用を継続した患者は、それらを行わなかった患者に比べて、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの接種やマンモグラフィー検査や便潜血検査の実施など、健康と関わりのある行動を有意に高い割合で実施していたという²⁵⁾。服薬行動と、患者の自律性の高さや健康および社会活動への関心の高さなどには関連がある。つまり、薬の効果とは別に、服薬を継続する「行動」に意味があるとも考えられるのである。医療者は投薬開始後の良好な反応の多くを「薬の効果」として捉えがちであるが、このような関係の存在は、「薬の本当の効果」を評価するのは難しい」ことをわれわれに改めて教えてくれている (図3)。

また、人間の寿命における医療の貢献はそれほど大きくないとする報告もある²⁶⁾。遺伝的因子はやむをえないにしても、社会環境や行動様式の改善は実行することができ、健康の維持や疾患を有する患者の寿命の延長に少なからず影響するものと考えられる。ただ、医療と接点が比較的薄い部分への介入は、訓練されていない医療者には難しいのかもしれない。

以上のように、処方薬は必ず服用されるべきか？については、経験やエビデンスなどから構成される医学的な観点に加えて、社会的背景とともに患者（あるいは家族、そして処方医）の価値観や信念という哲学的側面からの評価も加えて考えるべきであろう。

おわりに

透析患者においてもポリファーマシーや服薬アドヒアランスに関する問題は確かに存在する。ポリファーマシー問題には、まず「旗」を立ててほしい。アドヒアランスの改善には価値観や信念などを取り入れた哲学的側面からの思考も役立つだろう。透析患者では通院機会が確保されているためそれらの問題に介入しやすいともいえるが、いずれも1人では解決できず、継続して取り組むべき終着点のない課題として認識しておくべきだろう。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al. : High risk of ad-

- verse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs : analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 : 761-762.
- 2) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. : Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 : 425-430.
 - 3) Nedin Ranković G, Janković SM, et al. : Potentially inappropriate prescribing of drugs in elderly patients on chronic hemodialysis treatment. *Clin Nephrol* 2018; 89 : 453-460.
 - 4) St Peter WL : Management of polypharmacy in dialysis patients. *Semin Dial* 2015; 28 : 427-432.
 - 5) Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T, et al. : Multimorbidity patterns in relation to polypharmacy and dosage frequency : a nationwide, cross-sectional study in a Japanese population. *Sci Rep* 2018; 8 : 3806.
 - 6) Iwashita Y, Ohya M, Kunimoto S, et al. : A Survey of drug burden in patients undergoing maintenance hemodialysis in Japan. *Intern Med* 2018; 57 : 2937-2944.
 - 7) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, et al. : Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 : 1089-1096.
 - 8) Fissell RB, Karaboyas A, Bieber BA, et al. : Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers : Findings from the DOPPS. *Hemodial Int* 2016; 20 : 38-49.
 - 9) Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. : Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008; 88 : 1511-1518
 - 10) Battistella M, Jandoc R, Ng JY, et al. : A Province-wide, cross-sectional study of demographics and medication use of patients in hemodialysis units across Ontario. *Can J Kidney Health Dis.* 2018; 5 : doi : 10.1177/2054358118760832.
 - 11) Doust J, Del Mar C : Why do doctors use treatments that do not work? *BMJ* 2004; 328 : 474-475.
 - 12) Stavropoulou C : Non-adherence to medication and doctor-patient relationship : Evidence from a European survey. *Patient Educ Couns* 2011; 83 : 7-13.
 - 13) Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. : Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy : randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333 : 522.
 - 14) Tangkiatkumjai M, Walker DM, Praditpornsilpa K, et al. : Association between medication adherence and clinical outcomes in patients with chronic kidney disease : a prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 : 504-512.
 - 15) Molnar MZ, Gosmanova EO, Sumida K, et al. : Predialysis cardiovascular disease medication adherence and mortality after transition to dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 68 : 609-618.
 - 16) Neri L, Martini A, Andreucci VE, et al. : Regimen complexity and prescription adherence in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2011; 34 : 71-76.
 - 17) Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, et al. : Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 39-44.
 - 18) Dolores Arenas M, Pérez-García R, Bennouna M, et al. : Improvement of therapeutic compliance in haemodialysis patients with poor phosphorus control and adherence to treatment with binders : COMQUELFOS study. *Nefrologia* 2013; 33 : 196-203.
 - 19) Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, et al. : Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 39-44.
 - 20) Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, et al. : A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2008; 9 : 2.
 - 21) Kalantar-Zadeh K : Patient education for phosphorus management in chronic kidney disease. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7 : 379-390.
 - 22) Ghimire S, Castelino RL, Jose MD, et al. : Medication adherence perspectives in haemodialysis patients : a qualitative study. *BMC Nephrol* 2017; 18 : 167.
 - 23) Sanders MJ, Van Oss T : Using daily routines to promote medication adherence in older adults. *Am J Occup Ther* 2013; 67 : 91-99.
 - 24) Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. : Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme : double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366 : 2005-2011.
 - 25) Patrick AR, Shrank WH, Glynn RJ, et al. : The association between statin use and outcomes potentially attributable to an unhealthy lifestyle in older adults. *Value Health* 2011; 14 : 513-520.
 - 26) Schroeder SA : We can do better—improving the health of the American people. *N Engl J Med* 2007; 357 : 1221-1228.

参考 URL

- ‡ 1) 日本腎臓病薬物療法学会「腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧」<https://www.jsnp.org/>

透析患者のサルコペニア・フレイル

—その現状と対策—

加藤明彦

浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部

key words : サルコペニア, フレイル, エネルギー, たんぱく質, 透析中高カロリー輸液

要 旨

透析患者では、高齢者に特徴的な病態であるサルコペニア・フレイルを2~3人に一人が合併しており、死亡、入院、転倒、認知機能低下などの転帰と関連する。従って、透析診療ではこれら病態を理解し、早期から予防・介入することが求められる。食事・栄養では、エネルギー 30~35 kcal/kg/日、たんぱく質は少なくとも 1.0 g/kg/日以上（標準化蛋白異化率で 0.9 g/kg/日以上）が目標となる。もし経口摂取が困難な場合は、透析中高カロリー輸液を考慮して良い。

緒 言

超高齢社会となり、要介護の原因であるサルコペニア・フレイルをいかに早く見つけ予防するかが、日本人の健康寿命延伸のために重要なテーマとなっている。すでに2017年12月に「サルコペニア診療ガイドライン2017年版」が、2018年3月に「フレイル診療ガイド2018年版」が刊行されており、透析患者においても合併症の管理だけでなく、高齢者に特徴的なこれら病態を理解し、適切な予防・介入策を講ずることが求められている。

本稿では、サルコペニアとフレイルの概念および診断法を紹介するとともに、透析患者におけるこれら病態の現状と食事・栄養面からみた予防・介入策について概説する。

1 サルコペニアの概念と診断法

サルコペニアは加齢とともに骨格筋量が減少する現象であり、1988年にRosenberg博士によってつくられた造語である。当初は、四肢骨格筋量の低下（若年平均値の-2標準偏差以下）をもってサルコペニアと定義されていたが、その後、骨格筋量低下による筋力低下や身体機能低下が入院、死亡などの重大転帰とむしり関連することが明らかとなり、骨格筋量低下と身体機能低下を組み合わせた診断基準が提唱されるようになった。

これまで、原発性サルコペニアには7つの診断基準がある。表1に代表的なものを示す。骨格筋量低下のみの場合には「プレサルコペニア」、それに筋力低下または身体機能低下のどちらかが加われば「サルコペニア」、三項目すべてが低下している場合には「重度サルコペニア」と定義される。

アジア人独自のサルコペニア診断として、Asian working group for sarcopenia (AWGS)の診断基準¹⁾が発表されている(図1)。本基準では骨格筋量の測定法として、二重エネルギーX線吸収(dual energy X-ray absorptiometry; DXA)法と生体電気インピーダンス(bioelectrical impedance analysis; BIA)法の両者を認めているため、汎用性は高い。しかし、BIA法は機種によって算出される骨格筋量に差異を生じる限界がある。例えば、平成29年国民健康栄養調査(厚生労働省)では8点多周波BIA法(MC-780A-N、タ

表1 サルコペニアの診断方法 (サルコペニア診療ガイドライン 2017年版)

診断基準	EWGSOP (欧州)	IWGS (欧米)	AWGS (アジア)	FNIH (米国)
対象高齢者	65歳以上	65歳以上	60または65歳以上	65歳以上
骨格筋量の減少				
四肢骨格筋量/身長 ² (kg/m ² , DXA法)	男性≤7.23-7.26 女性≤5.50-5.67	男性≤7.23 女性≤5.67	男性<7.0 女性<5.4	四肢骨格筋量/BMI比 男性<0.789
四肢骨格筋/身長 ² (kg/m ² , BIA法)	男性≤8.87 女性≤6.42	記載なし	男性<7.0 女性<5.7	女性<0.532
握力または通常歩行速度の低下				
握力 (kg)	男性<30 女性<20	記載なし	男性<26 女性<18	男性<26 女性<16
通常歩行速度 (m/秒)	≤0.8	≤1.0	≤0.8	≤0.8

(略語) EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in Older People
 IWGS : International Working Group on Sarcopenia
 AWGS : Asian Working Group for Sarcopenia
 FNIH : the Foundation for the National Institutes of Health
 DXA : Dual Energy X-Ray Absorptiometry
 BIA : Bioelectrical Impedance Analysis
 BMI : Body Mass Index

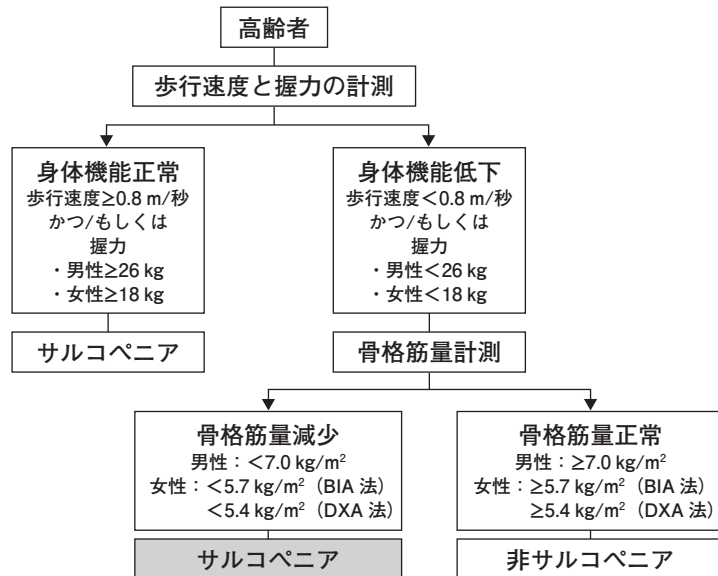


図1 サルコペニアの診断アルゴリズム (サルコペニア診療ガイドライン 2017年版)

ニタ社製)の結果を表記しているが、本機種によるカットオフ値は男性<6.8 kg/m²、女性<5.7 kg/m²であり、男性ではAWGSよりも低い値である²⁾。本機器で評価すると、四肢骨格筋量が低下している割合は65~74歳の男性で10.1%、女性で1.1%、75歳以上の男性で28.8%、女性で14.4%である。

「サルコペニア診療ガイドライン 2017年版」によると、地域在住高齢者のサルコペニア有病率は1,000名以上の大規模研究に限定すると6~12%であることから、合併率はおおよそ10%前後と考えられている。

一方、筋力測定に用いる握力計はスメドレー型とジャマー型の2種類がある。本邦ではスメドレー型が一

般的なのに対し、海外ではジャマー型握力計が用いる報告が多い。スメドレー型は肘関節を伸ばして上肢を体側に沿わした状態で測るのに対して、ジャマー型は肘を90°に屈曲させて計測する。一般に、スメドレー型の測定値が高くなりやすいことから、握力計の種類によってもサルコペニア有病率が変わりうることは理解しておく必要がある。

2 フレイルの概念と診断法

フレイルとは、“加齢に伴うさまざまな臓器機能の変化や予備能力の低下により、外的ストレスに対して脆弱性が亢進した状態”を意味する用語である。要介

表2 フレイルの評価方法

項目	診断基準	
	CHS基準	J-CHS基準
体重減少 疲れやすい	一年間で4.5 kg または5% 以上 何をするのも面倒だと週に3~4 日以上感じる	6カ月間で2~3 kg 以上 (基本チェックリスト #11) (ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする (基本チェックリスト #25)
通常歩行速度の低下	標準値の80% 未満	<1.0 m/秒
握力低下	標準値の80% 未満	男性<26 kg, 女性<18 kg
身体活動量の低下	週あたりの活動エネルギー量 男性<383, 女性<270 kcal	①軽い運動・体操をしていますか? ②定期的な運動・スポーツをしていますか? 上記の2つのいずれも「していない」と回答

3項目以上に該当した場合を「フレイル」、1~2項目に該当した場合を「プレフレイル」と定義している。

表3 簡易フレイル・インデックス³⁾

質問	1点	0点
6カ月で2~3 kgの体重減少がありましたか?	はい	いいえ
以前に比べて歩く速度が遅くなってきたと思いますか?	はい	いいえ
ウォーキングなどの運動を週に1回以上していますか?	いいえ	はい
5分前のことが思い出せますか?	いいえ	はい
(ここ2週間) 訳もなく疲れたような感じがする	はい	いいえ

3点以上：フレイル，1~2点：プレフレイル

護の上位第3位の原因である「高齢による衰弱」は、サルコペニア・フレイルと密接に関連している。フレイルの語源は、可逆性の意味のある frail からきている。本邦では、2014年から frailty の訳語として使われており、今では広く受け入れられている。フレイルには身体的な要因のみならず、精神・心理的な要因と社会的な要因があり、それぞれが負のスパイラルを形成し、自立性を喪失させる。

フレイルの診断方法として、Friedらが提唱した cardiovascular health study (CHS) 基準が最もよく使われており、日本人向けに改変した J-CHS 基準が公開されている (表2)。J-CHS 基準の特徴は、高齢者が呈しやすい5つの身体面の表現型 (phenotype) を診断項目として選んでいる点であり、3項目以上が該当すれば“身体的フレイル”と診断される。

一方、Rockwoodらによって提唱された frailty index は accumulated deficit model (欠損累積モデル) であり、症状、徴候、ADL障害、疾患、認知機能障害などの30項目以上を、一部の機能評価に偏らないように組み合わせて算出する。frailty index は要介護や死亡の予測に優れるものの、日常診療では煩雑であるため、あまり普及していない。

フレイルの簡易評価法として、本邦では基本チェックリスト (厚生労働省)¹⁾、簡易フレイル・インデッ

クス³⁾ (表3) が使われており、それぞれで妥当性が示されている。

3 透析患者におけるサルコペニアの現状

透析患者におけるサルコペニアの頻度は、年齢、人種、性別だけでなく、筋肉量の測定機器、診断基準、測定のタイミングなどで変わりうる。

AWGSの診断基準を用いて、アジア人の血液透析患者におけるサルコペニアの有病率を検討した報告によると、男性50.0%、女性52.4%の患者でサルコペニアを合併していた⁴⁾。一方、米国 (Foundation for the national institutes of health; FNIH) の基準で評価すると男性は53.8%、女性は68.3%、ヨーロッパの基準 (European working group on sarcopenia in older people; EWGSOP) では男性は59.6%、女性は55.6%と増えたため、どの診断基準を用いるかでサルコペニア有病率は変わりうる⁴⁾。さらに、肥満のある血液透析患者では、四肢骨格筋量を身長²で補正する場合は骨格筋量減少の頻度が低くなりやすく、体表面積、体格係数、体重で補正する方が生命予後の予測に優れることが報告されている⁵⁾。

透析患者の握力は、地域在住高齢者のカットオフ値 (AWGS: 男性<26 kg, 女性<18 kg) よりも低いことが多いため、サルコペニア診断は主に骨格筋量で決ま

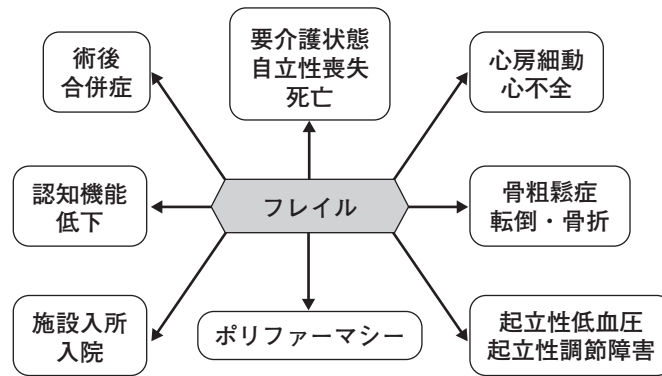


図2 透析患者におけるフレイルの転帰

ってしまう可能性がある。しかし、透析患者の予後は、骨格筋量の減少よりも筋力や歩行速度などの身体能力の低下の方がむしろ影響する⁶⁾。骨格筋量減少を伴わずに筋力低下をきたす病態は「ダイナペニア (dynapenia)」と呼ばれるが、透析患者ではダイナペニアの方が臨床的に重要な病態と考えられている。

4 透析患者におけるフレイルの現状

透析患者のフレイルはこれまで複数の方法で評価されてきたが、いずれも2~3人に一人が合併しているという結果である。CHS基準の歩行速度と握力の代わりに、SF-36[®]の身体機能QOLを用いた基準でも、透析導入期のフレイル有病率は67.7%、透析期は34.8%であり、70歳以上になると透析期も64.8%と高い⁷⁾。診断項目別でみると、体重減少が該当する割合が10.1%のみなのに対して、全身倦怠感は66.1%、活動量低下は44.9%、身体活動（握力、歩行速度）の低下は45.7%であり、それぞれ高い割合である。

J-CHS基準を用いて、5施設の血液透析患者542名を対象にフレイルの有病率を検討した観察研究⁸⁾では、21.4%でフレイル、52.6%でプレフレイルと診断されており、女性、75歳以上の高齢者、糖尿病患者、やせ(BMI<18.5 kg/m²)、ポリファーマシー、簡易栄養状態評価表(mini nutrition assessment short-form; MNA-SF)で11点以下が危険因子である。

図2に、透析患者のフレイルの転帰について示す。

5 食事・栄養面からみた予防・対応策

サルコペニア・フレイルに対する運動療法に関しては後述されているため本稿では食事・栄養による予防・介入策について述べる。

5-1 目標となる食事摂取量

「サルコペニア診療ガイドライン2017年版」では、サルコペニア発症の予防・抑制として、適正な栄養、特にたんぱく質を1.0~1.2 g/kg 適正体重/日の摂取を推奨している(エビデンスレベル：低、推奨レベル：強)。サルコペニア治療としては、必須アミノ酸を中心とした栄養介入によって膝伸展力の改善効果があることが記載されている(エビデンスレベル：非常に低、推奨レベル：弱)。同様に、「フレイル診療ガイド2018年版」では、フレイルに対する栄養介入として、栄養教育、栄養補助食による単独介入の効果を弱く推奨している(エビデンスレベル：1、推奨レベル：B)。

非糖尿病の日本人血液透析患者では、蛋白異化率(normalized protein catabolic rate; nPCR)で0.9 g/kg/日以上から大腿中央部筋肉面積がプラトーとなる⁹⁾。しかし、日本透析医学会の統計調査委によると、75歳以上の血液透析患者の約半数がnPCR<0.8 g/kg/日である。

また、透析日と非透析日で比較すると、透析日にはエネルギーおよびたんぱく質摂取量が約2割少ない¹⁰⁾。本邦では、2002年から外来透析患者の食事加算(¥630)が廃止され、透析食の提供については各施設に委ねられている。我々の調査では、全透析施設の1/3は透析来院時に食事を提供していない。さらに、食事の利用率は施設間でバラつきがあり、平均で半分の患者しか利用しない。その理由の一つとして、月当たりの食事代が平均¥5,600で決して安価でないことが関連していると思われる。

血清アルブミンが4 g/dL未満またはここ3カ月間でドライウエイトが3%以上低下した血液透析患者を対象として、1日2~3缶の経腸栄養剤(水分200 mL、

表 4 代表的な透析時高カロリー輸液のメニュー

輸液製剤	水分 (mL)	エネルギー (kcal)	アミノ酸 (g)
50% ブドウ糖液	200	400	0
10% 総合アミノ酸液	200	80	20
20% 脂肪乳剤	100	200	0
合 計	500	680	20

上記メニューを透析開始後から終了時までかけて、ゆっくり透析回路内に持続投与する。可能であれば、透析終了時はL-カルニチン1gを投与し、水溶性ビタミンや微量元素の不足が疑われる場合には、複合ビタミン製剤や高カロリー用微量元素製剤を輸液バッグ内に混注する。

エネルギー 400 kcal, たんぱく質 14 g, 炭水化物 41.3 g, 脂肪 19.2 g, ナトリウム, カリウム, リン含有量が少ない) とともに, 透析中に軽食 (エネルギー 300 kcal, たんぱく質 14 g, 炭水化物 55 g, 脂肪 10 g) を提供し, 目標エネルギー量 35 kcal/kg/日を達成するようにめざすと, 6 カ月後には筋肉量が有意に増える¹¹⁾. 同様に, 分岐鎖アミノ酸を豊富に含むホエイたんぱく 27 g とロイシン 3.3 g を透析中に摂取すると, 6 カ月後に通常歩行速度が改善することが報告されている¹²⁾.

5-2 透析中の高カロリー輸液

経口からの食事摂取が困難な場合には, 一時的な透析中の高カロリー輸液が栄養状態の改善に有用である. 最近の多施設ランダム化比較試験¹³⁾では, 中等度の栄養障害を有する透析患者に対して週 3 回, 16 週間の透析中高カロリー輸液 (エネルギー 13.59 ± 3.27 kcal/kg, アミノ酸 0.68 ± 0.13 g/kg, 水分 10.29 ml/kg) と L-カルニチンの投与を行うと, 栄養相談単独群と比較し, 16 週後に有意に血清トランスサイレチンが上昇する. 高カロリー輸液を中止して 6 週後まではトランスサイレチン高値が持続するものの, 10 週後には差が無くなったことから, 栄養障害に対する高カロリー輸液の効果は一時的と思われる.

表 4 に代表的な高カロリー輸液のメニューを示す. 脂肪乳剤に含まれる脂肪酸が, 骨格筋や心筋細胞のミトコンドリア内でβ酸化を受けて ATP に変換されるためには, カルニチンの存在が必須であるため, 脂肪乳剤を含む高カロリー輸液の終了時には L-カルニチンを投与することが望ましい.

結 論

透析患者ではサルコペニア・フレイルの有病率が高いことから, これら病態を早く見つけて介入すること

が, 透析患者の生活機能の維持, ひいては健康寿命の延伸にとって重要である. フレイル対策には食事・栄養や運動以外に, 感染症予防, 社会参加の促進, 口腔機能の維持, ポリファーマシー対策など多面的アプローチが必要である. 超高齢社会を迎えたわが国では, 従来の透析合併症管理に加え, 高齢者に特徴的なこれら病態を理解し, 透析患者に適切な予防・介入策を講じることが求められている.

利益相反自己申告: 申告すべきものなし.

文 献

- 1) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. : Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 2014; 15(2) : 95-101.
- 2) Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T, et al. : Developing and validating an age-independent equation using multi-frequency bioelectrical impedance analysis for estimation of appendicular skeletal muscle mass and establishing a cutoff for sarcopenia. Int J Environ Res Public Health 2017; 14. pii : E809.
- 3) Yamada M, Arai H : Predictive value of frailty scores for healthy life expectancy in community-dwelling older Japanese adults. J Am Med Dir Assoc 2015; 16(11) : 1002.e7-11.
- 4) Yoowannakul S, Tangvoraphonkchai K, Vongsanin S, et al. : Differences in the prevalence of sarcopenia in haemodialysis patients : the effects of gender and ethnicity. J Hum Nutr Diet 2018; 31(5) : 689-696.
- 5) Kittikulnam P, Carrero JJ, Chertow GM, et al. : Sarcopenia among patients receiving hemodialysis : weighing the evidence. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2017; 8(1) : 57-68.
- 6) Kittikulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, et al. : Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. Kidney Int 2017; 92(1) : 238-247.
- 7) Johansen KL, Chertow GM, Jin C, et al. : Significance of frailty among dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2007; 18(11) : 2960-2967.
- 8) Takeuchi H, Uchida HA, Kakio Y, et al. : The prevalence of

- frailty and its associated factors in Japanese hemodialysis patients. *Aging Dis* 2018; 9(2) : 192-207.
- 9) Ohkawa S, Kaizu Y, Odamaki M, et al. : Optimum dietary protein requirement in nondiabetic maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3) : 454-463.
- 10) Martins AM, Dias Rodrigues JC, de Oliveira Santin FG, et al. : Food intake assessment of elderly patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2015; 25(3) : 321-326.
- 11) Sezer S, Bal Z, Tatal E, et al. : Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38(8) : 960-965.
- 12) Tomayko EJ, Kistler BM, Fitschen PJ, et al. : Intradialytic protein supplementation reduces inflammation and improves physical function in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2015; 25(3) : 276-283.
- 13) Marsen TA, Beer J, Mann H, et al. : Intradialytic parenteral nutrition in maintenance hemodialysis patients suffering from protein-energy wasting. Results of a multicenter, open, prospective, randomized trial. *Clin Nutr* 2017; 36(1) : 107-117.

参考 URL

- ‡ 1) <https://www.mhlw.go.jp/topics/2007>

腹膜透析治療はここまで進んだ

中山昌明

聖路加国際病院腎センター・腎臓内科

key words : 腹膜透析, 腹膜障害, 透析液生体適合性, 遠隔医療, 極細内視鏡

要 旨

本邦の腹膜透析 (PD) の普及は 90 年代半ば以降, 被嚢性腹膜硬化症の多発を契機に停滞状態が続いてきた。しかし今世紀になり, 腹膜障害の抑制を目指した新しい透析液が導入され, 国内の臨床検討で中性化透析液の有用性が確認されている。さらに, PD 診療の質的向上を目指して, 遠隔医療システムを搭載した自動腹膜灌流装置, 腹膜やカテーテル障害診断用の特殊内視鏡などが開発された。本稿では PD の最近の成果と展開について概説する。

1 はじめに

80 年初頭に本邦に導入された腹膜透析 (peritoneal dialysis; PD) は, 在宅医療, 末期腎不全患者の社会復帰のための治療として国内で急速に普及していったが, 90 年代半ばより, 被嚢性腹膜硬化症 (Encapsulating Peritoneal Sclerosis; EPS) が多発し, その後, 本治療の普及は停滞した。当時 EPS の原因は全く不明であり, 臨床現場には大きな混乱が生じたのが大きな原因である。しかし, EPS 発生の素地となる腹膜障害機序についての研究と理解がすすみ, その結果, 本邦では, 今世紀になり生体適合性を改良した透析液が導入された。現在までの検証で, 90 年代の酸性透析液時代に比較し現在の中性化透析液を使用している PD 患者においては, 治療期間に伴う腹膜障害は確実に抑制されているようである。PD 治療の安全性が高まる

中で, 国内では診療の質的向上を目的として, PD 遠隔医療が実地臨床に導入され, 腹膜障害やカテーテルトラブルの診断のための極細内視鏡の開発が行われている。さらに海外からは次世代型 PD の開発も報告されている。本稿では, PD 腹膜障害の病態と透析液開発を振り返り, 最近の新しい PD テクノロジーを紹介する。

2 腹膜障害対策の成果

2-1 透析液の障害因子と腹膜障害の発症と進展機序

(1) 障害因子

90 年代の臨床課題は腹膜透過性亢進に伴う除水不全, そして EPS だった。この背景には, PD 治療の長期化に伴う腹膜の変化が関連することが認識されていたが, 腹膜組織の形態と機能変化の連関とその病態機序については不明な部分が多かった。今世紀になり, 欧州, 日本での検討で PD 腹膜の基本的な構造変化が明らかにされてきた¹⁾。中皮細胞の障害, 中皮下組織の線維性拡大, post-capillary venule を中心とした微小血管の壁肥厚が基本的な所見であり, これがさらに進行すると, 中皮細胞の喪失, 血管腔閉塞, 表層のコラーゲン増生や硬化性変化を呈する。この変化・変性が惹起される基本的な原因には透析液の生体非適合性が関わっている。透析液に含まれる成分が腹膜障害性を持つことが Sweden の Gambro 研究チームから報告された。彼らは加熱滅菌処理により PD 液の培養線維芽細胞に対する細胞障害性が増悪すること, さらに, こ

の毒性の本態がブドウ糖の加熱処理により発生するブドウ糖分解物 (Glucose degradation products; GDPs) であることが明らかにした^{2,3)}。これらの主要な GDPs にはグリオキサール, メチルグリオキサール, 3-Deoxyglucosone (3DG)^{3,4)} など化学反応性に富むカルボニル物質が含まれる。一方, Nakayama らは⁴⁾ PD 患者の腹膜組織の検討で, 中皮細胞や血管壁に糖化蛋白 Advanced Glycation End Products (終末糖化産物) が確認される事実と, これが腹膜透過性の亢進と関連することを初めて確認し, AGE 形成を介して組織障害を惹起する可能性を報告した。ブドウ糖のみならずカルボニル物質により形成される AGE は, 酵素蛋白やコラーゲンなどの架橋形成を惹起し, また, AGE 受容体 (中皮細胞, 筋線維芽細胞, 血管内皮細胞, 大食細胞などといった腹膜組織の構成細胞に存在する) と

結合することにより炎症反応, 血管新生などが惹起される。腹腔や腹膜で形成される AGE は, これらの機序を介して PD 腹膜に特有の形態や溶質移送能の変化を引き起こすと想定される⁵⁾。

(2) 腹膜の線維性肥厚の機序

高濃度ブドウ糖, GDPs, 酸化ストレス等の PD ストレスは, 腹膜表面の中皮細胞を刺激して様々なサイトカイン (Interleukin-6: IL-6, Transforming Growth Factor- β : TGF- β , Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF, basic Fibroblast Growth Factor: bFGF, Connective Tissue Growth Factor: CTGF, tissue Plasminogen activator: tPA, Plasminogen Activator Inhibitor 1: PAI-1, Monocyte Chemotactic Protein-1: MCP-1 など) 産生を促進し, 腹膜の炎症や凝固線溶系に大きな影響

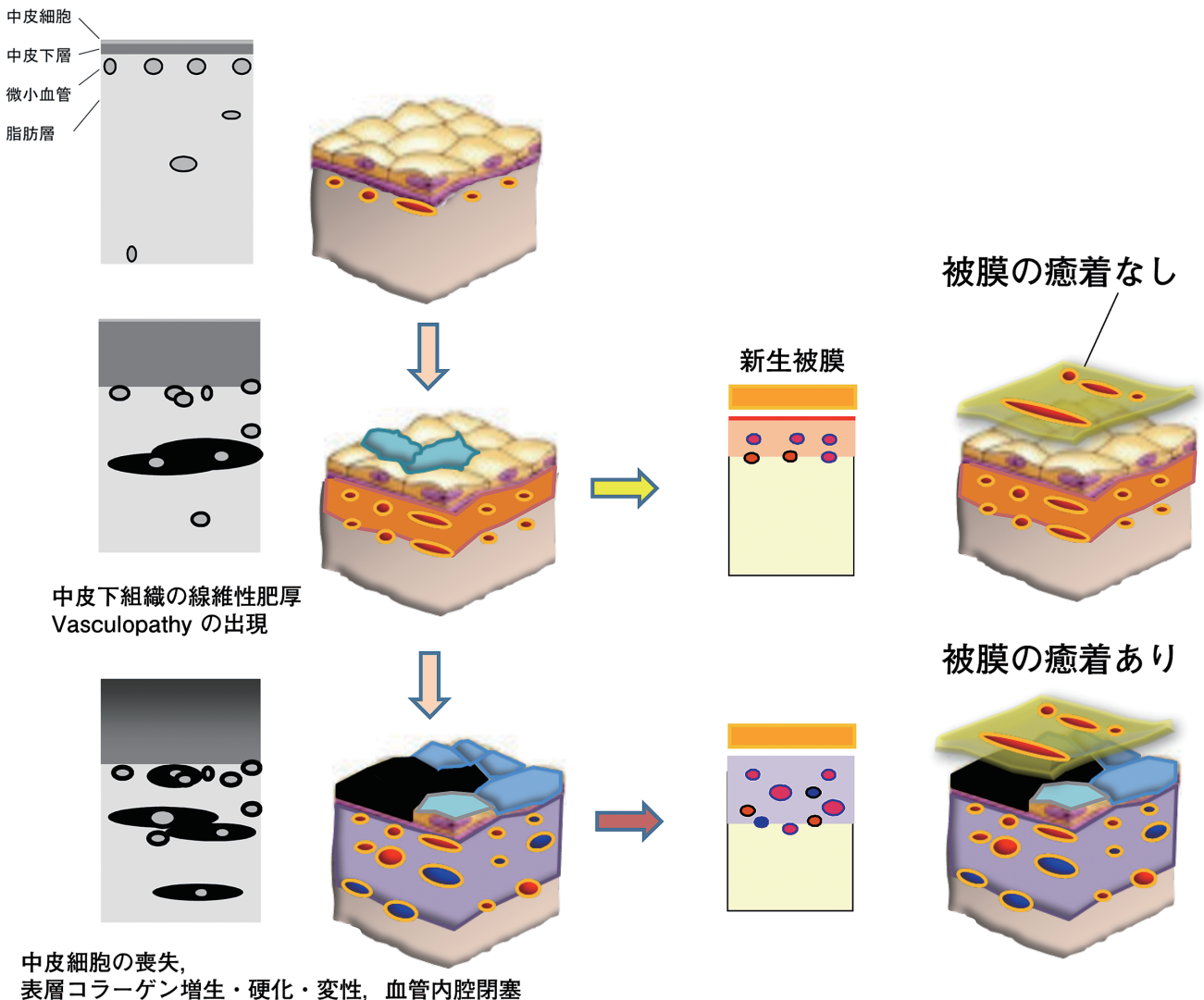


図1 腹膜劣化と被膜形成 (筆者作図)

を与える⁶⁾。このため、中皮細胞刺激を軽減することが一連の腹膜障害進行を抑制する基本と位置づけられるようになった。また、高濃度ブドウ糖により産生される TGF- β は腹膜線維化の発症に重要な役割を担っているが⁷⁾、さらに、上皮間葉細胞転換を介して線維化を促進する⁸⁾。この線維化の進展過程には、血管新生、炎症・酸化ストレス、細胞外基質（コラーゲン）産生、そして Renin-Angiotensin system が関与していることが示されており⁹⁾、これに対して、国内では AGE 抑制薬であるピリドキサミン¹⁰⁾、酸化ストレス抑制効果を持つ分子状水素¹¹⁾による臨床研究も行われている。

(3) 被囊性腹膜硬化症の病態機序 (図 1)

EPS はフィブリンを主体とする被膜形成を介した腸管癒着によって発症するが、この新生被膜形成はオリジナルの腹膜肥厚とは別の組織である。したがって、EPS 病態の本質は、新生被膜形成の過程そのものにあるといえる。臓側や壁側の被膜の検討にて、被膜ではポドプラニン陽性の脈管構造—すなわちリンパ管増生が惹起されている事が報告されている^{12,13)}。フィブリン析出とそれに反応する形でリンパ管増生が進行することが示唆される。また、EPS 被膜では、炎症を促進する M1 マクロファージに対して、創傷治癒を促進する M2 マクロファージが優位な状態である事が報告されている¹⁴⁾。それは創傷に対する治癒機転といえるものである。癒着の有無を分けるのは、被膜あるいは肥厚した腹膜で構造的に未熟な脈管系が発生した場合、フィブリンなどの血漿成分が漏出し、臨床的に腸管癒着の問題を引き起こす機序が想定される (図 1)。GDPs が多い酸性透析液はこの病態を惹起するリスク因子になると考えられる。

2-2 新しい透析液

(1) GDPs を低減した中性透析液の影響

GDPs を軽減した透析液として開発されたのが、ブドウ糖とその他の電解質を分離した two-compartment system bag である。本液の臨床効果に関していくつかの systematic review が行われている。結論からいえば、残腎機能保持には利点があるが、腹膜炎発症、治療継続率、生存率に中性透析液と従来の高 GDPs 産生透析液との間には明確な違いは確認されていない^{15,16)}。

しかしながら、これらの研究には中長期の腹膜障害を比較した検討は含まれていない。国内では、2000 年に中性液が上市され、2004 年以降は国内すべてのメーカーから中性液が販売され、現在の標準液となっている。このような中で、わが国では中性液使用例における壁側の腹膜組織変化について検討が行われてきた。Hamada らの報告によれば¹⁷⁾、中性液でも PD 治療期間とともに中皮下組織の拡大が観察され、その程度は酸性液での所見と違いはないものの、post-capillary venule の血管壁においては PD 治療期間に伴う肥厚はなく、血管内腔の閉塞も明らかでなかった。この点は酸性液で経時的に血管内腔の閉塞が進行するのは大きな違いである。さらに、腹腔鏡による直接的な肉眼観察所見においても、酸性液時代で観察されたような高度の褐変化、玉石様変化はなく、健全な外観を保っている例も観察される^{18,19,20)}。一方、臨床的な影響として、国内の主な PD センターの患者を前向きに観察した NEXT-PD 研究では²¹⁾、中性透析液を導入時から使用していた患者での EPS 発症頻度は 1.0% と酸性液時代の 2.4% と較べて低下していた。さらに、EPS 発症例においても全例がステロイド治療にて腸管機能の回復が得られており、直接的な死亡例もなかった。透析液による腹膜障害が軽減されたものと考えられる。

(2) 重曹乳酸混合液

国内におけるもっとも新しい PD 液として、2014 年に上市された重炭酸・乳酸混合中性液がある²²⁾。本液は、酸性液に代わる透析液として 90 年代に開発され、日本国内においては、2002 年に臨床治験が実施された。本液は PD 患者における酸塩基平衡異常の是正と腹膜保全を目的としている。PD 患者では血中重炭酸濃度が高い例が存在し、全体としてアルカローシス傾向に傾いている事実が知られていたが、アルカローシスによる血管保護・血管石灰化を予防する観点から、この高重炭酸レベルの是正が求められていた。また、乳酸による細胞障害性も危惧されていた。これに対して、本液では乳酸濃度を 40 から 10 mEq/L に減じるとともに、生理的濃度の 25 mEq/L の重炭酸が加えられている。治験では、高重炭酸血症傾向にある PD 患者の重炭酸濃度を下げ、アルカローシス傾向が是正されていた。乳酸は中皮細胞内に乳酸トランスポーターを介して取り込まれるが、生体適合性に関してヒトの培養

中皮細胞を用いた検討では²³⁾、乳酸透析液と比較して、重炭酸・乳酸透析液では中皮細胞のアポトーシスが有意に抑制され、後者では乳酸の細胞毒性が軽減されていることが示唆される。乳酸透析液からの切り替えた例を対象とした2年間の検討で、腹膜劣化サロゲートマーカーである VEGF やフィブリン分解物の低下が観察されていた²⁴⁾。本液の PD ストレス軽減が示唆される。

2-3 新しいテクノロジー

(1) 遠隔医療・自動腹膜灌流用装置^{25,26)}

2018年に国内では初めての遠隔モニタリングが可能な自動腹膜灌流 (APD) 用装置の販売が開始された。本機器は APD に PD 用治療計画プログラムが搭載されており、クラウドシステムにより APD で得られる実データ (透析液の注排液量, 時間, トラブルなど) を医療者側に送付する一方, 医療者側は同システムを介して透析液の処方設定を変更することができる。さらに, その情報を院内外施設と共有することが可能である。PD は血液透析に比較して通院回数は圧倒的に少ない。これは在宅医療としての PD の利点であるが, その裏返しとして, 診療密度が低く患者の状態把握の機会は月に1~2回程度に限られる。本機器は, この課題に対する解決手段となりえる。さらに, 訪問看護ステーション, 介護施設との治療連携が容易になることが期待される。

(2) 腹膜障害とカテーテルトラブルの非侵襲的診断が可能な PD 専用の極細内視鏡 (図 2, 3)

EPS に対し日本透析医学会は, 「腹膜透析ガイドライン 2009 年版」の中で, 腹膜劣化の状態を定期的にモニターし, EPS を回避することを推奨している。しかし, 間接的な機能検査である PET では, 軽症・早期の EPS 腹膜変化を確実に同定することは難しい。これに対して, 国内の一部の施設では腹腔鏡による直視下での腹膜観察が行われるようになってきている。腹腔鏡直視では, EPS の病態と強く関連すると想定されている血管系の変化 (充血, 血管新生など), フィブリン析出, 被膜形成を明瞭にとらえることができる。しかしながら, 腹腔鏡検査は侵襲性が高く全身麻酔下で行う必要があるため, 頻回・定期的には実施することは出来ない。非侵襲型の極細内視鏡はこの問題を解決す

るために開発がすすめられ, 2018年に医師主導治験が実施された。本機器は portable・disposable 内視鏡であり挿入部の外径は 1.3 mm であるため, PD のテックコフカテーテルに挿入することが可能である。これにより同一患者に繰り返し, 最低限の侵襲で腹膜表面の観察を実施することができる。特筆すべき点は, 本内視鏡では腹膜表面を接写することから, 血管系の形態や状態を確認することが容易である。また, この画質からは, 早期の腹膜劣化・EPS の可能性を示唆する所見とされるフィブリン析出や被膜の有無についても十分判別が可能と思われる。さらに, 今まで観察する事ができなかったカテーテル内腔を直接確認することができることから, 内腔閉塞の原因, バイオフィームなどの付着物を確認することができる。今後, 本臨床現場で広く使用する事が可能となれば, 腹膜障害とカテーテルトラブル時の診断に際しての有力な検査機器となるものと期待される。

(3) 持続的装着型 PD (図 4)^{27, 28)}

頻回のバッグ交換から患者を開放し, HD と同等以上の尿毒症管理を達成することを目的に開発されているのが持続的装着型 PD である。本機器の基本的なシステムは, 透析液の排液を吸着システムで処理することで老廃物を除去して透析液を再生し, これを再利用するものである²¹⁾。公開されている機器システムでは, 吸着システムとして細孔活性炭を用いる。これにより重金属, 酸化物, クロラミン, クレアチニン, 有機物質, $\beta 2$ ミクログロビン, 蛋白結合性尿毒素のインドキシル硫酸が吸着除去される。尿素はウレアーゼ酵素反応にてアンモニアと炭酸ガスに分解する。有毒なアンモニウムイオンは, 特異な細孔構造を有するリン酸ジルコニウムによって吸着, 交換除去される。同時にカルシウムなどの陽イオンも吸着され, これと交換で水素イオンが遊離されるが, これに対しては炭酸ジルコニウムにて吸着する。再利用する透析液は, 本来の使用前の透析液組成と同じにする必要がある。腹腔内の停滞や吸着過程の中で喪失・負荷される電解質, 重炭酸, ブドウ糖, 乳酸を未使用の透析液と同じレベルに調節した後に再度腹腔内に注入する。本システムが実臨床で使用されるレベルに到達するかは, 機器全体の小型化, 電源バッテリー機能の向上, 回路閉塞の予防, そして何よりも優れた吸着カートリッジの開発

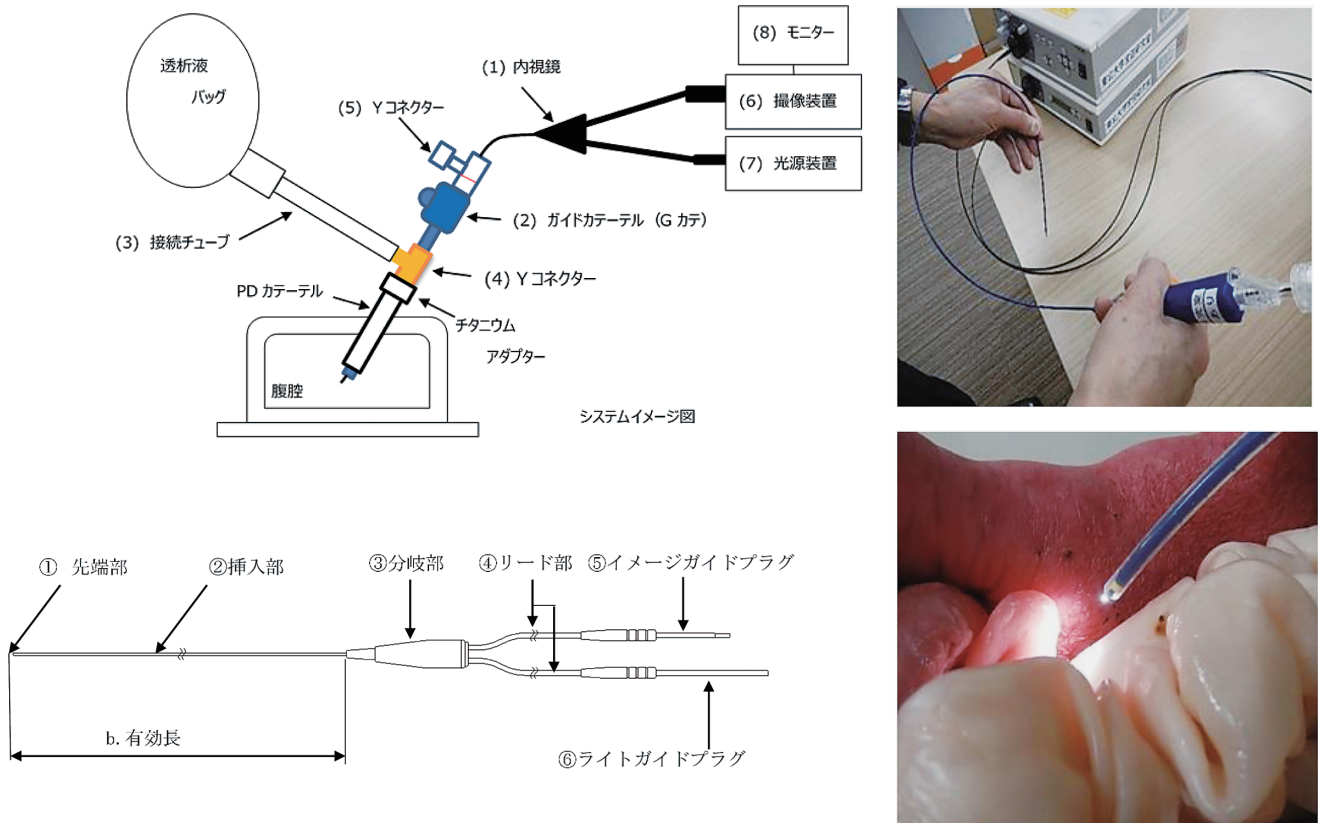


図2 portable disposable 極細内視鏡の構造と外観
(資料提供：東北大学 宮田敏男先生)

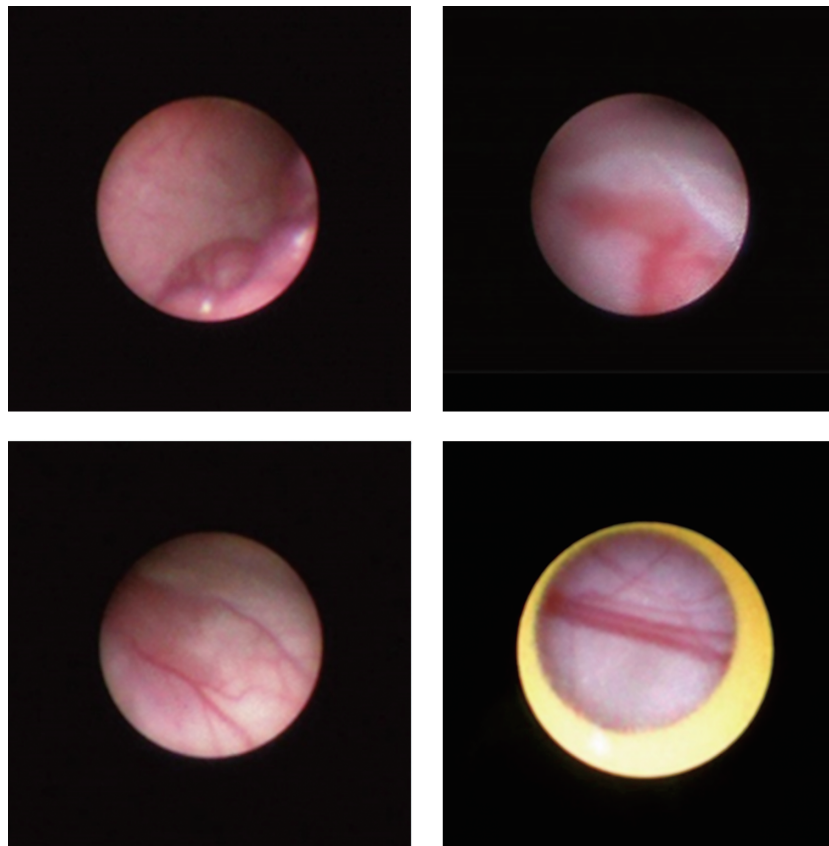


図3 試験機器による腹膜・腹腔の観察所見
(ブタ非臨床試験)
(資料提供：東北大学・慈恵医大・順天堂大学共同研究)

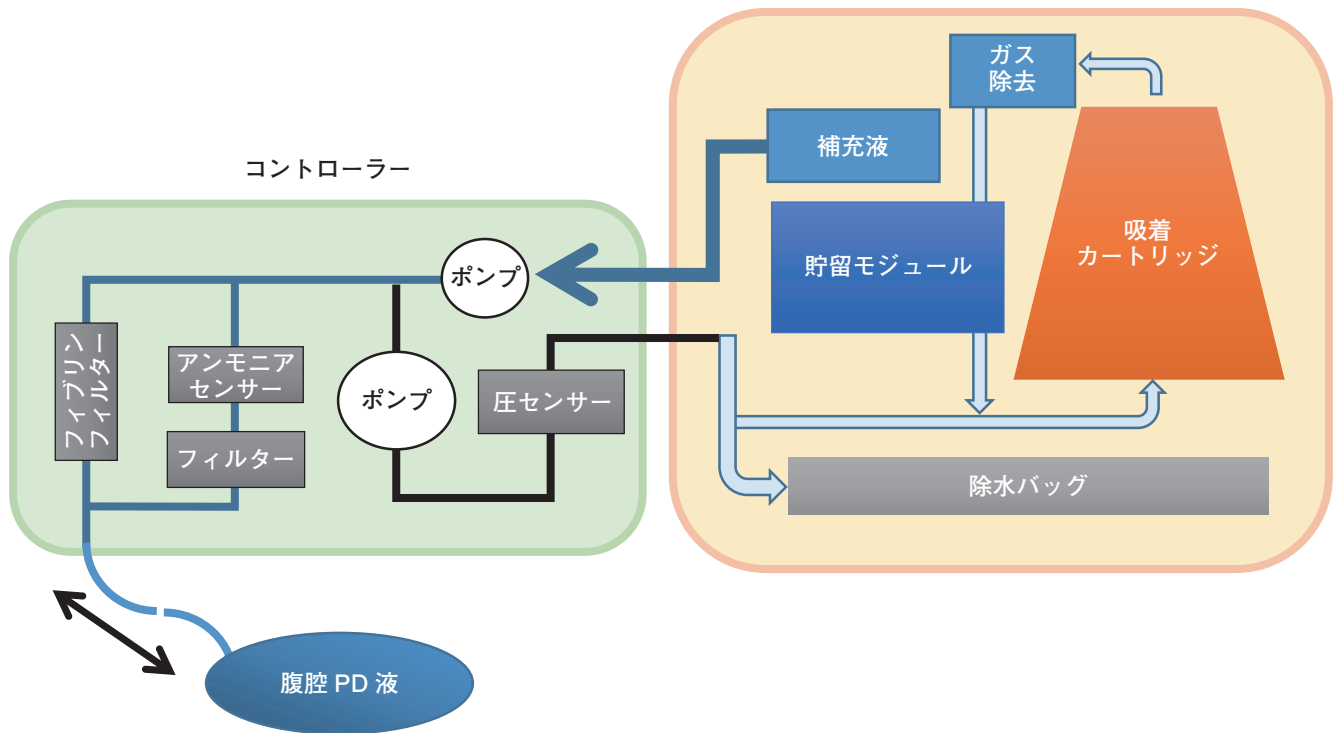


図4 持続装着型 PD システムの基本構造
(参考 URL ①を基に筆者作図)

にかかっているといえよう。

3 さいごに

合併症対策に長い時間をかけてきた我が国の PD 療法だが、ここに来て、臨床の現場では、平成 30 年度の診療報酬改定など PD 普及に追い風となる状況になっている。しかし、PD の利点を患者に還元し治療の普及をすすめるためには、診療、看護、介護など、患者を巡っての有機的なチーム医療構築が必要である。これからの大きな展開を期待したい。

COI：利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Honda K, Hamada C, Nakayama M, et al.; Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis : Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis : a quantitative study of peritoneal membrane morphology. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(3) : 720-728. doi : 10.2215/CJN.03630807. Epub 2008 Feb 13.
- 2) Wieslander AP1, Nordin MK, Kjellstrand PT, et al. : Toxicity of peritoneal dialysis fluids on cultured fibroblasts, L-929. Kidney Int 1991; 40(1) : 77-79.
- 3) Kjellstrand P, Martinson E, Wieslander A, et al. : Development of toxic degradation products during heat sterilization of glucose-containing fluids for peritoneal dialysis : influence of time and temperature. Perit Dial Int 1995; 15(1) : 26-32.
- 4) Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, et al. : Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. Kidney Int 1997; 51(1) : 182-186.
- 5) Nakamura S, Tachikawa T, Tobita K, et al. : Role of advanced glycation end products and growth factors in peritoneal dysfunction in CAPD patients. Am J Kidney Dis 2003; 41(3 Suppl 1) : S61-67.
- 6) Topley N, Williams JD : Effect of peritoneal dialysis on cytokine production by peritoneal cells. Blood Purif 1996; 14(2) : 188-197.
- 7) Kumano K, Schiller-Moran B, Hjelle JT, et al. : Effects of high glucose levels on cell proliferation and TGF-β expression in cultured rat mesothelial cells. J Am Soc Nephrol 1993; 4 : 410.
- 8) Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. : Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. N Engl J Med 2003; 348(5) : 403-413.
- 9) Kitamura M, Nishino T, Obata Y, et al. : New insights into therapeutic strategies for the treatment of peritoneal fibrosis : learning from histochemical analyses of animal models. Acta Histochem Cytochem 2014; 47(4) : 133-143.
- 10) Mori Y, Kakuta T, Miyakogawa T, et al. : Effect of Scaveng-

- ing Circulating Reactive Carbonyls by Oral Pyridoxamine in Uremic Rats on Peritoneal Dialysis. *Ther Apher Dial* 2016; 20(6) : 645-654.
- 11) Nakayama M, Watanabe K, Hayashi Y, et al. : Translational Research of Peritoneal Dialysis Solution with Dissolved Molecular Hydrogen. *Contrib Nephrol* 2018; 196 : 162-170. doi : 10.1159/000485717. Epub 2018 Jul 24.
- 12) Honda K, Hamada C, Kawanishi K, et al. : Significance of new membrane formation in peritoneal biopsies of peritoneal dialysis patients : a case-control study. *Renal Replacement Therapy* 2017; 3 : 33.
- 13) Yaginuma T, Yamamoto I, Yamamoto H, et al. : Increased lymphatic vessels in patients with encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2012; 32(6) : 617-627.
- 14) Habib SM, Abrahams AC, Korte MR3, et al. : CD4-Positive T Cells and M2 Macrophages Dominate the Peritoneal Infiltrate of Patients with Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *PLoS One* 2015; 10(4) : e0120174. doi : 10.1371/journal.pone.0120174. eCollection 2015.
- 15) Cho Y, Johnson DW, Badve SV, et al. : The impact of neutral-pH peritoneal dialysates with reduced glucose degradation products on clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2013; 84(5) : 969-979.
- 16) Cho Y, Johnson DW, Craig JC, et al. : Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3) : CD007554. doi : 10.1002/14651858.CD007554.pub2.
- 17) Hamada C, Honda K, Kawanishi K, et al. : Morphological characteristics in peritoneum in patients with neutral peritoneal dialysis solution. *J Artif Organs* 2015; 18(3) : 243-250.
- 18) Sasaki K, Mizuno H, Iwamoto N, et al. : Laparoscopy Reveals a Diversity of Peritoneal Change in Patients with Long-Term Vintage of Peritoneal Dialysis. *Blood Purif* 2016; 41(1-3) : 48-54.
- 19) Hamada C, Nakamoto H, Suzuki Y : Morphologic characteristics of macroscopic peritoneal finding in patients with peritoneal dialysis. *J Artif Organs* 2018; 21(1) : 102-109.
- 20) Tanno Y, Yokoyama K, Hosoya T : Laparoscopic approach for the evaluation of peritoneal injury. *Kidney Int* 2012; 82(2) : 244-245.
- 21) Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, et al. : Encapsulating peritoneal sclerosis in the era of a multi-disciplinary approach based on biocompatible solutions : the NEXT-PD study. *Perit Dial Int* 2014; 34(7) : 766-774.
- 22) Nakayama M, Kawaguchi Y, Akiba T, et al. : A new peritoneal dialysis fluid for Japanese patients : a randomized non-inferiority clinical trial of safety and efficacy. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(5) : 895-907.
- 23) Kuma A, Tamura M, Ishimatsu N, et al. : Monocarboxylate Transporter-1 Mediates the Protective Effects of Neutral-pH Bicarbonate/Lactate-Buffered Peritoneal Dialysis Fluid on Cell Viability and Apoptosis. *Ther Apher Dial* 2017; 21(1) : 62-70.
- 24) Hoshino T, Kaneko S, Minato S, et al. : Longer-Period Effects of Bicarbonate/Lactate-Buffered Neutral Peritoneal Dialysis Fluid in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Ther Apher Dial* 2018; 22(6) : 641-648.
- 25) Drepper VJ, Martin PY, Chopard CS, et al. : Remote Patient Management in Automated Peritoneal Dialysis : A Promising New Tool. *Perit Dial Int* 2018; 38(1) : 76-78.
- 26) Milan Manani S, Crepaldi C, Giuliani A, et al. : Remote Monitoring of Automated Peritoneal Dialysis Improves Personalization of Dialytic Prescription and Patient's Independence. *Blood Purif* 2018; 46(2) : 111-117.
- 27) Roberts M, Lee DBN : Wearable artificial kidneys. A peritoneal dialysis approach. *Dial Transplant* 2006; 36 : 780-782.
- 28) Fissell WH, Roy S, Davenport A : Achieving more frequent and longer dialysis for the majority : wearable dialysis and implantable artificial kidney devices. *Kidney Int* 2013; 84(2) : 256-264.

参考 URL

- ‡ 1) www.awak.com

透析患者の B 型, C 型肝炎は撲滅されるか

厚川正則 近藤千紗

日本医科大学付属病院消化器・肝臓内科

key words : B 型肝炎, C 型肝炎, 肝硬変, 肝細胞癌

要 旨

透析患者における B 型, C 型肝炎に対する積極的なスクリーニングおよび抗ウイルス療法による感染制御は, 予後改善や院内感染などのリスクマネージメントのために重要な課題である。特に C 型肝炎については, 近年 DAA 製剤による治療レジメンの開発による治療成績の向上, 有害事象の軽減により, 従来治療困難であった透析症例であっても治癒を目指せる時代となった。そこで透析症例における B 型, C 型肝炎に対する治療の現況について概説する。

はじめに

本邦では肝硬変の原因の約 70% が B 型・C 型慢性肝炎が占めており, これらの症例では長期にわたる肝臓での慢性的な炎症の継続によって肝細胞障害と再生が繰り返されることで, 肝硬変, 肝細胞癌を引き起こすことが知られている。さらに肝細胞癌症例の約 80% が B 型・C 型肝炎のウイルス性肝炎によると考えられている。

血液透析患者における HCV 抗体陽性率は約 10% と一般人口に比較して高率であり, そのうちの約 60% が HCV 持続感染者であると報告されている¹⁾。また血液透析患者の HBs 抗原陽性率は約 1~3% 前後と報告されており, こちらも非透析症例に比較し高率である。これまでに, HCV 感染透析患者の生命予後は HCV 非

感染透析患者に比較して有意に不良であることが報告されており¹⁾, また HBV 感染は劇症化による急性肝不全死や血液浄化療法施設における院内感染により HBV 感染症例が死亡したケースも報告されていることから, 血液透析患者における HBV, HCV 感染のマネージメントは患者, 医療従事者の双方にとって重要な課題である。

さらに 2007 年の Kumada らの報告によれば, 血清 ALT が正常値の範囲の症例であっても 10 年の経過で約 10% 程度の症例に肝発癌がみられることが報告されている²⁾。一般に血液透析症例ではトランスアミナーゼが低値であることが知られているが, 血清 AST, ALT 正常の症例であっても B 型・C 型慢性肝炎の治療を検討するべきであると考えられる。また, これまでに治療による HCV 排除により C 型慢性肝炎症例の肝外病変が改善することが報告されており, 2011 年の Arase らの報告によれば, HCV を排除することにより CKD への進展率が著明に低下することが示されている³⁾。このような観点からもトランスアミナーゼが正常の症例であっても, 血液透析症例における抗ウイルス療法の重要性は明らかであろう。

1 透析症例における B 型慢性肝炎

血液透析症例では, 透析導入あるいは転入時, および 6 カ月に 1 回の HBs 抗原, HBs 抗体測定を行うことが推奨されている⁴⁾。HBV 感染のスクリーニングは

HBs 抗原定性を行うことが一般的であり陽性であれば今現在の感染を示すが、最近では従来の約 10 倍高感度の BLEIA 法を用いた HBs 抗原定量試薬も開発され、予後や治療効果判定にも有用であることが報告されている。また、HBs 抗原陽性症例では HBe 抗原、HBe 抗体、HBV DNA 検査を行う。HBe 抗原は HBV の増殖力を反映しており、一般的に陽性症例では HBV の増殖力が強く、血中の HBV 量は多い。近年では HBV DNA 量が多い症例では発癌リスクが高いという報告も散見されており⁵⁾、このような症例では注意が必要である。

従来、B 型慢性肝炎症例における治療目標は HBe 抗原陰性化、あるいはトランスアミナーゼの正常化とされていたが、現在の日本肝臓学会の治療ガイドラインでは HBs 抗原の陰性化が治療目標となっている¹⁾。また非透析症例における治療対象は、慢性肝炎症例では ALT 31 以上、HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 logIU/mL) 以上の症例、線維化の進展した肝硬変症例では ALT 値に関係なく HBV DNA 陽性であれば治療適応とされているが、透析症例における治療対象が明確にされておらず、今後の検討が必要であると考えられる。

2018 年 12 月現在、本邦で使用可能な HBV に対する抗ウイルス療法は、①インターフェロン療法、②核酸アナログ製剤に大別される。前者は有害事象が多くみられるものの、比較的 HBs 抗原低下効果が高いと報告されており、一方で後者は HBV DNA の増殖抑制効果は強く有害事象も少ないが、インターフェロン製剤に比較して HBs 抗原の低下率は低い。日本肝臓学会のガイドラインにおいてもインターフェロン製剤による抗ウイルス療法では HBs 抗原低下作用が期待できるため、原則としてペグインターフェロン単独治療を第一に検討するとされている。しかしながら前述のとおり、ペグインターフェロン療法では有害事象が高率に認められることから治療の忍容性が低下しやすいため、実臨床においては透析症例では導入困難な症例が多く、核酸アナログ製剤の投与が中心となっている。

本邦では 5 種類の核酸アナログ製剤が承認されているが、2018 年 12 月現在、非透析症例に対する初回治療として推奨されているのは、エンテカビル (ETV)、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF)、テノホビルアラフェナミド (TAF) の 3 種である。ETV は強い HBV RNA 低下作用があることが多数報告されて

いるが、近年発売になった TDF および TAF は強力な HBV DNA 低下作用に加え、ETV に比較して HBs 抗原低下作用が高い可能性があり期待されている。

ETV は第二相臨床試験における PK study の結果から、透析症例に対しては 0.5 mg/day 週 1 回投与が推奨されている。一方 TDF については、海外では 300 mg/日週 1 回投与を推奨している報告もあるが⁶⁾、非透析症例においても腎機能低下や血清 P 値、骨密度の低下といった有害事象が報告されていることから、現実的には透析症例では投与が困難な場合が多いと考えられる。TAF は TDF の改良型ともいえる新規の細胞内プロドラッグであり、経口投与後の分解に耐え、大半が標的細胞内まで代謝されずに到達し、肝細胞に取り込まれた後に活性型である TVF2 リン酸 TFV-DP となるために、TDF に比較して投与量および血中のテノホビル濃度を低減できることから、TDF よりも腎機能低下や骨密度の低下といった有害事象が少ない。また、TAF は第二相臨床試験における PK study においてクレアチニククリアランスが 15~29 mL/分の腎機能障害患者 14 例と健康成人 13 例に TAF 25 mg を投与した結果、重度腎機能障害患者における TAF の AUC は健康成人の 1.9 倍、Cmax は 1.8 倍、TFV の AUC は健康成人の 5.7 倍、Cmax は 2.8 倍であり、臨床的に有意な差ではないため用量調整は不要とされた。しかしながら、クレアチニククリアランスが 15 mL/分未満の腎機能障害症例における TAF の薬物動態は検討されていないことから、薬剤添付文書上は、クレアチニククリアランスが 15 mL/分未満に低下した場合は TAF の投与中止を考慮することとされている。以上をふまえ、実臨床においては B 型慢性肝炎透析症例に対する抗ウイルス療法は ETV の投与が中心となっており、透析症例における HBV 撲滅は現時点では困難であると考えられる。しかしながら現在も多数の抗 HBV 製剤の開発が進行しており、今後新規治療薬の登場に期待したい。

2 透析症例における C 型肝炎治療

本邦の C 型肝炎慢性肝炎症例の中央値は約 70 歳と諸外国に比較して高齢化が進行しており、長期にわたる炎症の継続により肝線維化が進展している症例が多い。それはすなわち、肝癌のリスクが高い症例が多いことを意味しており、これらの症例に対する治療戦略は重

要な課題であるといえよう。また、高齢者では腎機能の低下を高頻度に認めることが報告されており、70歳以上79歳未満の高齢者におけるeGFR<60 mL/min/1.73 m²の慢性腎臓病（chronic kidney diseases; CKD）症例の割合は男性では27%、女性では31%にのぼるとされている⁷⁾。このような理由により本邦においてはCKDを合併したC型慢性肝炎症例に対する積極的な治療導入が推奨されている。実際に実臨床においてもCKD合併例に対する治療導入例は増加傾向にあり、自験例では2017年度に新たにC型慢性肝炎に対し治療導入された症例の約30%がCKD stage 3-5、約8%が透析症例であった。

透析症例では血清AST、ALT、AFPといったバイオマーカーの値が非透析例に比較して低値であることが報告されているが、そのために治療のタイミングを逸してしまう症例があることが懸念される。しかし、これらのバイオマーカーが低値であっても、肝細胞癌の発症率は非透析例と同等である。実際にC型肝炎を合併する透析症例では肝炎患関連死が多く、HCV非感染者に比較して有意に不良であることが多数報告されており⁸⁾、日本肝臓学会のガイドラインにおいても、積極的なC型慢性肝炎治療および肝細胞癌のサーベイランスが推奨されている。

従来透析症例に対するC型慢性肝炎治療としてペグインターフェロン単独療法がおこなわれてきたが、特にゲノタイプ1型の症例ではSVR率は低値であった⁹⁾。しかし、2014年に直接型抗ウイルス剤（DAA）が登場したことにより、C型慢性肝炎の治療は大きなブレイクスルーを認めることとなった。インターフェロン製剤が体内の免疫系に作用し間接的にHCVを抑制するのに比較して、DAAはHCV増殖を直接的に阻害することにより、強力な抗ウイルス効果を発揮する。このDAA製剤を併用する治療レジメンが開発されたことにより、治療効果の指標である治療終了後12週目のウイルス陰性化率（sustained virologic response rate; SVR12）は現在ではすでにほぼ100%近くまで向上している。

本邦のC型慢性肝炎におけるHCVのゲノタイプは、約70%がゲノタイプ1b、約20%がゲノタイプ2型、1%程度がゲノタイプ3型とされている。

表1に示したとおり、2018年12月現在、日本肝臓学会によるガイドラインでは、ゲノタイプ1型の透析症例に対する初回投与の治療レジメンとしては、①エルバスビル・グラゾプレビル併用療法、②グレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法が推奨されており、これらのレジメンの透析症例に対する治療のエビデン

表1 CKDステージ別のDAA治療

CKD ステージ	1	2	3	4	5	5D	
eGFR (mL/分/1.73 m ²)	≥90 (正常・充進)	60~89 (軽度低下)	30~59 (中等度低下)	15~29 (高度低下)	<15 (腎不全)	(透析例)	
NS5A 変異あり ^{†2}	1.SOF/LDV	1.SOF/LDV	1.SOF/LDV	EBR+GZR	EBR+GZR	EBR+GZR	
	EBR+GZR	EBR+GZR	EBR+GZR	GLE/PIB ^{†4}	GLE/PIB ^{†4}	GLE/PIB ^{†4}	
	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB				
	2.BCV/DCV/ASV ^{†3}	2.BCV/DCV/ASV ^{†3}	2.BCV/DCV/ASV ^{†3}				
	GT1	1.SOF/LDV	1.SOF/LDV	1.SOF/LDV	EBR+GZR	EBR+GZR	EBR+GZR
		EBR+GZR	EBR+GZR	EBR+GZR	GLE/PIB ^{†4}	GLE/PIB ^{†4}	GLE/PIB ^{†4}
GLE/PIB		GLE/PIB	GLE/PIB				
GT2	2.BCV/DCV/ASV ^{†3}	2.BCV/DCV/ASV ^{†3}	2.BCV/DCV/ASV ^{†3}				
	SOF+RBV	SOF+RBV	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB	
	GLE/PIB	GLE/PIB	SOF/LDV				
	SOF/LDV	SOF/LDV	(SOF+RBV) ^{†5}				

†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（eGFRcreat）では真のGFRを過大評価する可能性がある。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eGFRcysのほうが真のGFRとの相関はよいと報告されている。
 †2 治療前のNS5A変異測定が推奨されていない治療法においても、同変異が及ぼす治療効果への影響については、市販後十分に検討される必要がある。
 †3 BCV/DCV/ASV投与中は毎週肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討する。Child-Pugh分類grade Bに対するBCV/DCV/ASVの投与は禁忌である。
 †4 GLE/PIBの国内第3相試験ではゲノタイプ1型の重度腎障害を合併した慢性肝炎は3例のみしか対象となっておらず、肝硬変に対する投与経験はない。したがって国内における重度腎障害を合併したゲノタイプ1型に対するエビデンスは乏しいため、今後、市販後の治療成績が検討される必要がある。
 †5 SOF/RBVはCCrが50 mL/分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。
 (JSH C型肝炎ガイドライン 第6.2版より引用)

スは本邦からも多数の報告がなされている^{10,11)}。

一方ゲノタイプ2型のCKD症例に対しては、これまで使用可能なレジメンは少なかった。

その理由としては、ゲノタイプ2型のC型慢性肝炎症例に対する治療レジメンには腎代謝の薬剤であるリバビリンが含まれるものが多く、これらのレジメンは導入が困難であること、またゲノタイプ2型の症例に使用可能な薬剤であるNS5Bポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビルは腎排泄型の薬剤であり、 $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ に対する投与は禁忌であることがあげられる。しかし、近年グレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法が使用可能となったため、今後透析症例に対するグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法のエビデンスが報告されるものと期待される。

前述のとおり、ゲノタイプ1型、2型ともに透析症例に使用可能な治療レジメンであるグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法は、2017年11月より保険収載され使用可能となった新しいDAA併用療法である。グレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法はNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤であるグレカプレビルとNS5A阻害剤であるピブレンタスビルによる1日1回投与、最短8週間の内服治療である。グレカプレビルは肝臓においてCYP3Aにより副次的に代謝されるが、ピブレンタスビルは肝臓で代謝を受けず、グレカプレビルは約92%、ピブレンタスビルは約97%が糞中に

排泄される。またグレカプレビル、ピブレンタスビルそれぞれの腎機能障害患者における薬物動態が開発時のデータとして開示されているが、これによれば腎機能障害患者を軽度 ($eGFR 60 \sim 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、中等度 ($eGFR 30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、重度 ($eGFR 15 \sim 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、血液透析を要する末期腎不全 ($eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) の4群に分類し、グレカプレビル、ピブレンタスビルの経口単回投与後のAUC、 C_{max} を検討したところ、HCV非感染の腎機能正常被験者と比較し、AUCは最大で56%の増加率、 C_{max} は最大で25%の増加率であり、腎機能障害患者においても血中濃度への影響は大きくないことが報告されている。さらに、末期腎不全の群におけるグレカプレビル、ピブレンタスビルの暴露量に及ぼす透析の影響は最大で18%の差を認めたのみであり、さらにヒト血漿蛋白結合率はグレカプレビルでは97.5%、ピブレンタスビルでは99.9%と非常に高く、血液透析による両剤の薬物濃度の低下は少ないことが予想されている。治療成績および安全性についてみると、国内第三相臨床試験 (CERTAIN-1試験) においては、CKD stage 4の症例が7例、CKD stage 5の症例が5例エントリーしており、そのうち4例が透析症例であったが、これら12例全例がSVRを獲得し、重篤な有害事象も認められなかったとされており、良好な成績および安全性が報告されている¹²⁾。海外第三相臨床試

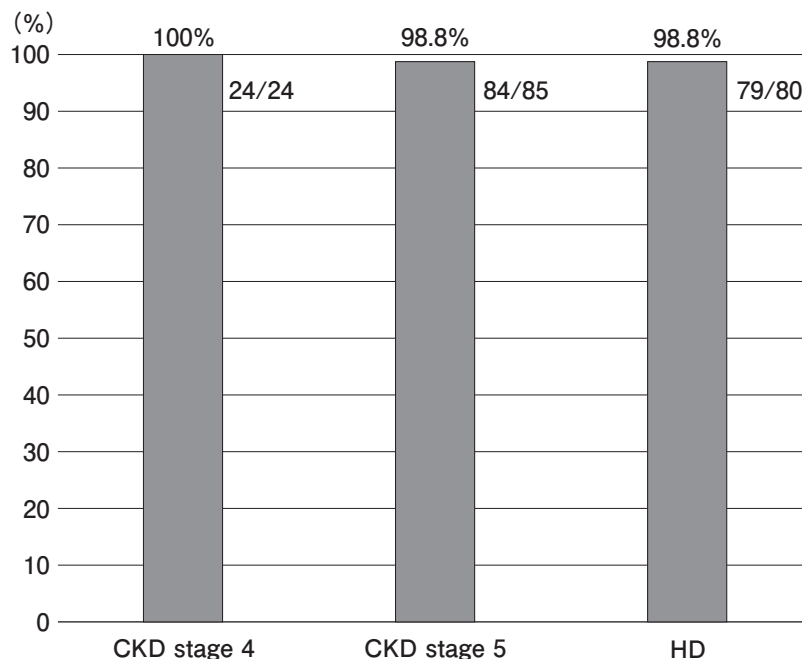


図1 CKD stage 4-5症例のSVR12率
(文献15より改変)

験 (EXPEDITION-4 試験) においても、透析症例 85 例を含む CKD stage 4-5 の 104 例がエントリーされ、SVR12 率は 98% と良好であった¹³⁾。実臨床における治療成績をみてみると、CKD stage 4 は 28 例、CKD stage 5 は 114 例の合計 142 例 (うち透析症例 107 例を含む) がエントリーされた多施設共同研究の結果、SVR12 率が判定可能であった症例では、CKD stage 4 の症例で 100% (24/24)、CKD stage 5 の症例で 98.8% (84/85)、透析症例で 98.8% (79/80) と高い SVR 率が得られた (図 1)。安全性について解析したところ、透析症例では非透析例に比較し皮膚搔痒感が有意に高

率に認められたものの重篤な有害事象は認めなかった。

また、透析症例においてグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法を行った場合のグレカプレビル、ピブレンタスビルの薬物動態に関して、海外では eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満の症例においても C_{max}, AUC は腎機能正常被験者と比較してほとんど変わらないと報告されているが、本邦においては検討されていない。そこで我々は当院においてグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法を施行した血液透析症例について、グレカプレビル、ピブレンタスビルの T_{max} を示す内服後 5 時間から透析を施行し、透析前、透析

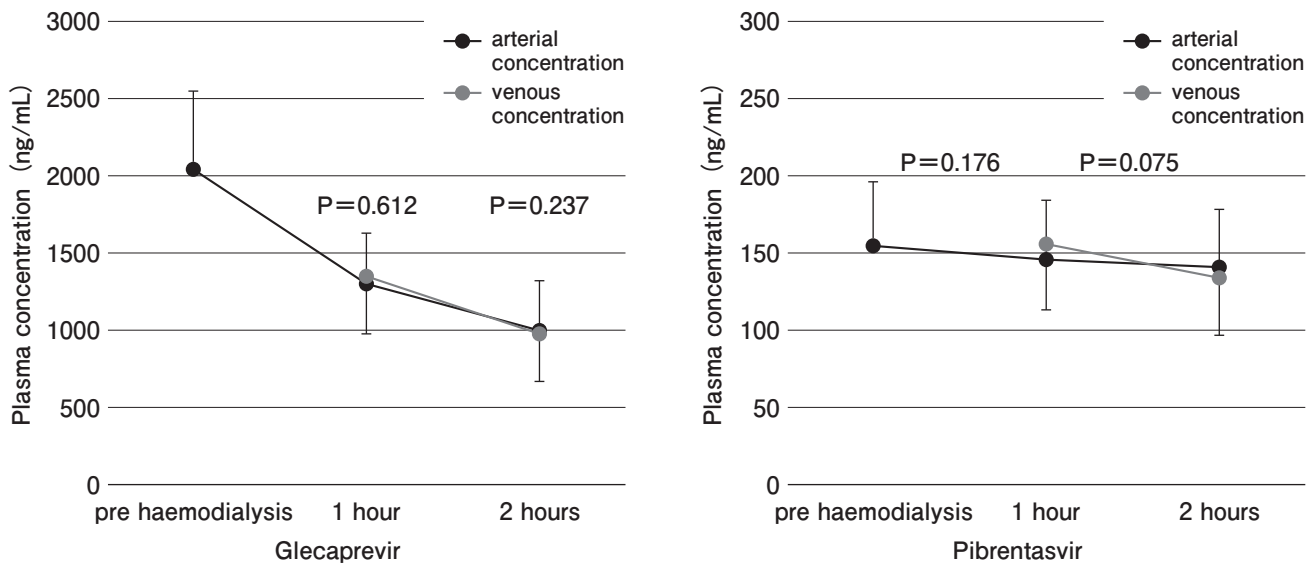


図 2 グレカプレビルおよびピブレンタスビルの透析性 (文献 15 より改変)

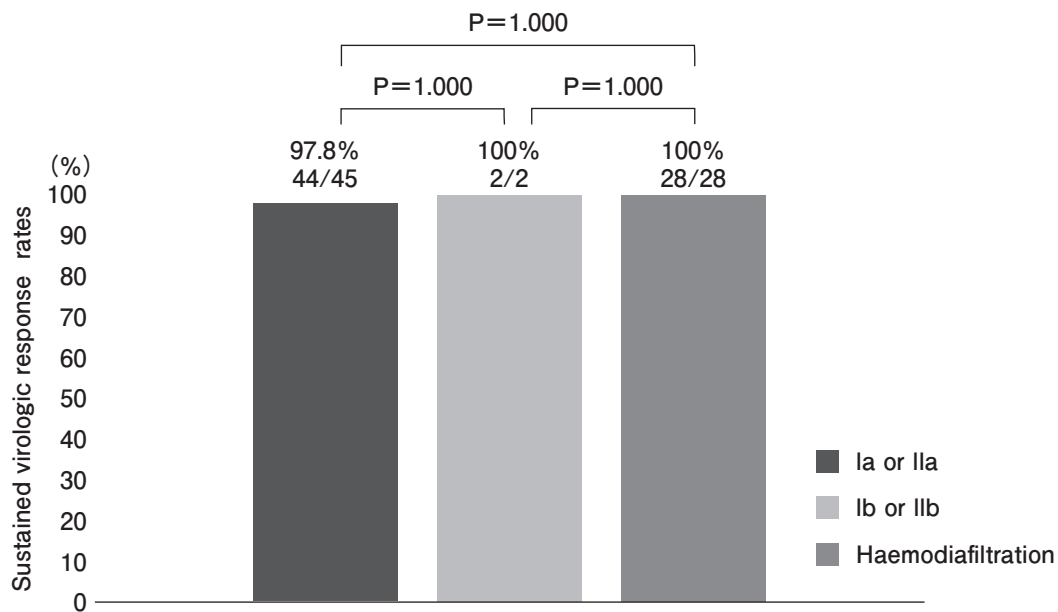


図 3 グレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法の透析膜、透析方法による治療成績の比較 (文献 15 より改変)

表2 皮膚掻痒症の合併に寄与する因子

Factors	Category	単変量解析			多変量解析		
		OR	95%CI	p value	OR	95%CI	p value
血液透析	あり	4.669	2.880-7.570	4.13×10^{-10}	3.785	2.129-6.731	5.84×10^{-6}
肝硬変	あり	1.453	0.945-2.234	0.088			
ヘモグロビン値	1.0 g/dL down	1.281	1.142-1.437	2.43×10^{-5}			
M2BPGi	1.0 C.O.I up	1.063	1.000-1.129	0.049			
血清アルブミン値	1.0 g/dL down	3.054	1.975-4.722	5.14×10^{-7}	2.247	1.195-4.222	0.012

文献 15 より改変.

開始1時間, 2時間の動脈側, 静脈側の血液サンプルにおけるグレカプレビル, ピブレンタスビル濃度を測定し, 動脈側と静脈側の薬物濃度の比較を行うことで, グレカプレビル, ピブレンタスビルの透析性について検討した (UMIN 000032073). その結果, グレカプレビル, ピブレンタスビルのいずれにおいても動脈側と静脈側の薬物濃度に差を認めなかった (図2). さらに, 透析膜あるいは透析方法によるグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法の治療成績の違いについて検討したところ, 透析膜, 透析方法によるSVR12率には有意な差を認めなかった (図3). 以上の結果から, グレカプレビル+ピブレンタスビル併用療法は透析症例においても高い有効性が得られる治療法であり, 有害事象として掻痒感の頻度が高いことに留意すれば, 安全に施行できると考えられる (表2).

透析症例におけるHCV抗体陽性率は現在約5%前後と考えられており近年徐々に減少傾向であるが, 非透析症例におけるHCV抗体陽性率が1~2%であるのに比較して高率である. そこで, 透析施設におけるHCV抗体陽性者の治療の実態を把握することを目的として, 2016年6月から2017年1月までに日本医科大学の関連施設あるいは日本医科大学千葉北総病院近隣の千葉県内の血液透析施設合計51施設から, ①血液透析患者数, ②HCV抗体陽性率, ③HCV RNA陽性率, ④HCV陽性患者の治療状況についてアンケート調査による回答を得た. その結果, 合計3,181例の血液透析症例のうち, HCV抗体陽性率は5.3% (169/3,181), そのうちHCV RNA陽性率は62.7% (106/169)であったが, この106例のうち抗ウイルス療法を導入済あるいは導入予定の症例はわずか45.3% (48/106)であった¹⁴⁾.

おわりに

透析症例におけるB型慢性肝炎については, 現状では治癒が得られる治療法は開発されていないものの, 核酸アナログ製剤を使用することにより, HBV DNA量については制御が可能となった. 一方, C型慢性肝炎の抗ウイルス療法は近年劇的な進化をとげ, 今では治療導入された症例では100%近い治癒率が得られるようになっている. また新規治療薬の開発により有害事象も軽減されており, 従来治療困難であると考えられてきた線維化進展例やCKD症例に対しても治療導入が可能かつ高率にSVR獲得が期待できる時代となった. 透析症例についても, もはや治療困難例ではないという認識のもとに, 積極的な抗ウイルス療法が必要であることを認識すべきであろう.

COI: Abbvie, MSD.

文 献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会: C型肝炎治療ガイドライン (第6版) 2017年12月
- 2) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, et al.: Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2007; 56: 738-739.
- 3) Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al.: Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. *Hepatol Res* 2011; 41: 946-954.
- 4) 日本透析学会: 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)
- 5) Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al.: High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012; 142: 1140-1149.
- 6) Kearney BP, Yale K, Shan J, et al.: Pharmacokinetics and

- dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 : 1115-1124.
- 7) Japan nephrology society : Clinical practice guidebook for diagnosis and treatment of chronic kidney disease 2012. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2012; 54 : 1034-1191.
- 8) 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 hepatitis* 2007; 14 : 697-703.
- 9) Kikuchi L, Akiba T, Nitta K, et al. : Multicenter study of pegylated Interferon α -2a monotherapy for hepatitis C virus-infected patients on hemodialysis : REACH study. *Ther Apher Dial* 2014; 18 : 603-611.
- 10) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, et al. : Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C complicated by chronic kidney disease, including those undergoing hemodialysis : A post hoc analysis of a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 [Epub ahead of print].
- 11) 厚川正則, 近藤千紗, 中牟田誠, 他 : 血液透析施行中のゲノタイプ1のC型慢性肝炎・代償性肝硬変患者に対するグラカプレビル・ピブレンタスビル併用療法の有効性と安全性 : KTK49 Liver Study Group. *肝臓* 2018; 59 : 578-580.
- 12) Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, et al. : Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2018; 53 : 566-575.
- 13) Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. : Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017; 377 : 1448-1455.
- 14) Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. : Epidemiological Survey of Patients With Hemodialysis Complicated by Hepatitis C in Japan. *Ther Apher Dial* 2018 [Epub ahead of print].
- 15) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, et al. : The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment : a prospective, multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 in press.

オンライン HDF

—その光と影—

川西秀樹

土谷総合病院

key words : オンライン HDF, 透析低血圧, 生命予後, 臨床研究

要 旨

オンライン HDF の臨床効果としては、①除去効率増加による効果、②透析低血圧防止、③生命予後改善、④透析関連不定愁訴改善、が報告されている。とくに透析低血圧防止、生命予後改善に関してはエビデンスが示されているが、その発現機序に関しては未だ不明確であり、その効果自体にも疑問が生ずる。今後の詳細な研究を待ちたい。

はじめに

オンライン HDF に関してはヨーロッパを中心に多くのランダム化比較試験 (RCT) や観察研究が行われ、臨床効果としては、①除去効率増加による効果 (含む、透析液浄化による副次効果)、②透析低血圧防止、③生命予後改善、④透析関連不定愁訴改善、が報告されている。しかし特に透析低血圧防止と生命予後改善効果に関しては、その機序が未だ明確ではなく、それがために効果に対しても疑問が生じている。

1 透析低血圧防止効果

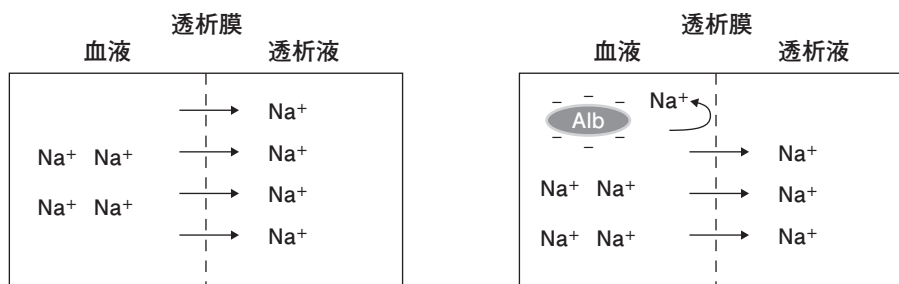
HDF の臨床効果として第一にあげられるものは透析低血圧防止である。しかし HDF では置換液量に比して透析液量が多く、HF で認められる循環動態の安定機序は適応できない。しかし HDF 初期よりこの幻想が常に追い求められてきた。特に最近の RCT¹⁾ とそのメタ解析によっても透析低血圧防止効果が証明され

ている²⁾。しかしその機序に関しては明確ではない。

1-1 Gibbs-Donnan 効果

一般には透析膜を介して拡散により電解質は平衡に達するが、血液側に非拡散性の陰イオン (アルブミンなど) が存在するとイオン平衡が崩れ陽イオンである Na^+ の拡散性が減少し、透析膜間でのナトリウム Na^+ 分布に偏りが生ずる現象である (図 1 上)³⁾。この Gibbs-Donnan 効果に注目し、HDF による透析低血圧防止効果を Na^+ 分布で説明が行われている。

HDF では濾過膜を介して大量の限外濾過が起こり血液側のアルブミン濃度が上昇し、 Na^+ の透析液側への移動が減少、その結果 HD に比して Na^+ 除去が減少し血圧が維持されるとするものである。オンライン HDF 中の Na^+ バランスを示す。Gibbs-Donnan 効果がないと仮定した通常の HD では血漿と透析液の Na^+ は同じであり、 Na^+ 140 mM (mEq) とするとバランスは除水 2L 分のみのマイナス 280 mM となる。一方、後希釈 HDF で濾過量 20 L とすると置換液より体内に入る Na^+ は 2,800 mM であるが、血液濃縮により血液側のアルブミン濃度が上昇し Gibbs-Donnan 効果で限外濾過液中の Na^+ 濃度は 135 mM に減少し、除水量 2 L 分を加えた総 Na^+ 除去は 2,970 mM となり Na 平衡はマイナス 170 mM となる (図 1 下)。この結果体内への Na 負荷が HD に比して増加し血圧低下が防止できる。それに反して前希釈 HDF では血液側のアルブミン量は希釈により減少するため後希釈 HDF に比し



Gibbs-Donnan 効果とは、一般には透析膜を介して拡散により電解質は平衡に達するが、血液側に非拡散性の陰イオン（アルブミンなど）が存在するとイオン平衡が崩れ、陽イオンである Na^+ の拡散性が減少し、透析膜間でのナトリウム Na^+ 分布に偏りが生ずる現象である。

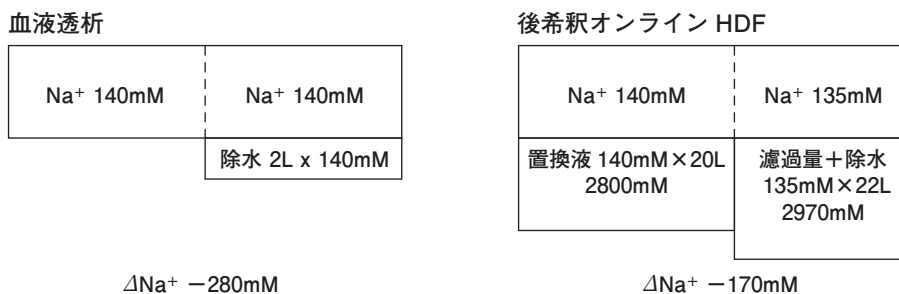


図1 Gibbs-Donnan 効果と HDF

て Gibbs-Donnan 効果は起こりにくいと考えられが、濾過膜表面ではアルブミン濃度の上昇があり Gibbs-Donnan 効果が発揮されている可能性も否定できない。その場合の計算では Na マイナスバランスは後希釈 HDF より少なく Na 負荷が増加することになる。しかし Gibbs-Donnan 効果を実測することは困難でありあくまで理論的考察となる。

1-2 低温透析効果

後希釈 HDF では置換液が回路流入中に冷却されるため低温透析効果が考えられる。Donauer らは後希釈オンライン HDF と低温透析（35.6℃）と通常 HD のクロスオーバー比較を行い、後希釈オンライン HDF と低温透析では動静脈間の温度差より算定したエネルギー移行率は共に低下し、収縮期血圧の維持が得られたことを報告した⁴⁾。また Kumar らは後希釈 HDF と低温透析を比較すると、ナトリウム負荷量と bioimpedance 法で算定した細胞内液・外液量の変化には差がなく、後希釈 HDF での透析低血圧防止機序は体液 Na バランス変動より低温によるものが大きいとした⁵⁾。

確かに低温透析で透析中の血行動態の安定が得られることは古くより知られており、最近のメタ解析⁶⁾や脳白質微細構造変化よりも示されている⁷⁾。しかしこの効果は前希釈 HDF では当てはまらない。

1-3 小分子溶質除去低下効果

オンライン HDF では透析液を置換液として使用するため、結果として透析液量が減少し小分子溶質の除去が低下する。これは大量液置換前希釈 HDF で顕著であり、いわゆる slow low-efficiency dialysis (SLED) に近似した状態となり、古典的な不均衡症候群が防止される。しかしこの効果は置換液量の少ない後希釈 HDF では成り立たない。

このように透析低血圧防止機序を考えていくと明確な答えが出なくなる。特に後希釈と前希釈 HDF での効果の違いが不明確である。最近 Smith らは 100 名を対象とした High flux HD と後希釈オンライン HDF（濾過量 20 L）の盲検法によるランダムクロスオーバー研究を行い、透析後の回復時間には差が見られなかったが、HDF では有意に透析低血圧が多く見られたと報告した⁸⁾。この盲検法のような厳格なクロスオーバー研究で HDF の優位性が否定されたことは、これまでの見解に一石を投じるものである。

2 生命予後改善効果

これまで多くの生命予後に関する臨床観察試験が行われたが明確な結論は得られなかった。この数年、大規模な RCT がヨーロッパで行われ、生存への効果について Dutch CONTRAST⁹⁾（後希釈オンライン HDF

表1 オンライン HDF の臨床効果 (ランダム比較試験)

研究 年 (文献)・地域	デザインと比較	患者数	予 後	研究期間	一次結果	二次結果
Italian study 2010 (1)	pre ol-HF/HDF vs LFHD	150/75/75	耐容性, 透析低血圧	24 カ月	透析低血圧 54% 減少	
Dutch CONTRAST 2012 (9)	post ol- HDF vs LFHD	356/358	全死亡, CVD 死亡	36 カ月	有意差なし	高濾過量 (>21.95 L) ol-HDF 死亡 38% 減少
Turkish study 2013 (10), FMC in Turkey	post ol-HDF vs HFHD	391/391	全死亡, CVD 死亡	24 カ月	有意差なし	高置換液量 (>17.4 L)
ESHOL study 2013 (11), Catalanian/Spain	post ol- HDF vs HFHD	450/456	全死亡, CVD 死亡, 感染死亡, 透析低血圧	36 カ月	ol-HDF 全死亡 30%・CVD 死亡 35%・感染死亡 55%・透析低血圧頻度 28% の減少	高置換液量 ol-HDF 死亡 40% 減少 (23~25L), 45% 減少 (>25 L)
French study 2017 (12)	post ol- HDF vs HFHD, 年齢>65 y	190/191	耐用性, QOL, 全死亡, CVD 死亡	24 カ月	ol-HDF 耐用性あり,	QOL・/死亡有意差なし
Smith JR 2016 (8), Glasgow/UK	post ol- HDF vs HFHD 単施設, 盲検, クロスオーバー	50/50 クロスオーバー	治療後回復時間 透析低血圧 凝血リスク	16 週	回復時間: 差なし	透析低血圧: HDF 有意に多い 凝血: HDF 有意に多い

と Low flux HD の比較) と Turkish study¹⁰⁾, ESHOL study¹¹⁾, French study (共に後希釈オンライン HDF と High flux HD の比較)¹²⁾が報告された (表 1)。

CONTRAST では全体の解析では差が認められなかったが、濾過量>21.95 L 群では 38% 死亡リスクが減少した⁹⁾。Turkish study では CVD 死亡・全死亡と入院率、透析低血圧発症率の主要な予後には両群で差が認められなかったが、CONTRAST と同様に濾過量>17.4 L 群で生存が良好であり全死亡で 46%、心疾患死亡で 71% のリスク低下が認められた¹⁰⁾。ESHOL study では一次解析で全死亡 30%、CVD 死亡 35%、感染症関連死亡 55% の低下が示され、しかも透析低血圧発症頻度も 28% の低下を得ていた。さらに上記二つの RCT と同様に濾過量を増加させた 23~25 L 群と >25 L 群では、それぞれ 40%、45% の全死亡低下が得られていた¹¹⁾。

この 3 つの RCT は同様の結果となり、後希釈で高濾過量 HDF では生存率に良い影響を与えることが示された。しかし後希釈オンライン HDF で高濾過量を得るためには高血液流量が必須となる。つまりこの結果は高血液流量を得ることができた症例で生存率が良好であったとも推論できる。しかし高齢者 (65 歳以上) に対するオンライン HDF と High flux HD の比較である French study では、高齢者でのオンライン HDF の耐用性は確認されたが、生命予後は両群間に

差を認めなかった (表 1)¹²⁾。

このような大規模 RCT が公表されたため、多くのメタ解析が行われ^{13~15)}、いずれでもオンライン HDF の透析低血圧への優位性は示されたが、全死亡・心血管死亡に関しては有意の傾向が示されたのみである。しかも研究クオリティに関して疑問が提示されている。

この 4 つの RCT の症例を集合させ再評価した結果が報告された (pooled individual participant data analysis)^{16~18)}。これでは濾過量を体格 (体表面積, 体質量, 体重, BMI) で標準化を行い、体表面積で補正した場合が、最も濾過量の違いによる全死亡・心血管死亡へ効果が認められたとした。

体表面積補正に関しては、後ろ向きではあるが大規模な比較観察研究 (European Clinical Database) においても、濾過量を体表面積あたりに換算することで、より明確に高濾過量の生存への効果が得られることが示されている (表 2)¹⁹⁾。この観察研究では、濾過量増加と生存率改善・CRP の低下が相関し、更に CRP 低下と生存率向上にも相関が示されていた。

オンライン HDF における炎症制御に関しては、High flux HD と後希釈オンライン HDF・mid-dilution HDF のクロスオーバー試験において、後希釈オンライン HDF・mid-dilution HDF では単核球表面の CD14⁺ CD16⁺ 発現が低下し、内皮細胞障害を発する endothelial microparticle (EMPs) 放出が低下していることよ

表2 オンライン HDF の臨床効果 (観察研究)

研究 年 (文献)・地域	デザインと比較	患者数	目標予後	研究期間	一次結果
European Clinical Database (EUCLID) 2015 (19) FMC in Czech, France, Italy, Portugal, Romania, Spain, Turkey	後ろ向き観察研究 濾過量 post ol-HDF < 54.6 L/wk vs > 64.8 L/wk	204/204	全死亡, CRP, β_2 M 除去	>101 カ月	生存率と CRP・ β_2 MG 低下は濾過量増加に依存する, 体表面積補正濾過量でより有意
Euro-DOPPS 2016 DOPPS 4-5 (21) Sweden, France, Belgium, Italy, UK, Spain, Germany	前向き観察研究 ol-HDF vs HD	HDF 2012/HD 6555	死亡	6 年	死亡: 有意差なし (ASN2016 での発表)
日本透析医学会, JRDR (22)	後ろ向き観察研究 Propensity score-matched model Pre ol-HDF vs HFHD	Pre ol- HDF > 40 L 2548 vs \leq 40 L 2424 vs HD 5000	死亡	1 年	pre ol-HDF > 40 L で全死亡・CVD 死亡減少

ol-HDF: オンライン HDF, LFHD: low-flux HD, HFHD: high-flux HD, CVD: 心血管疾患, RCT: ランダム比較試験, FMC: Fresenius medical care

りも示されている²⁰⁾。これらの試験結果よりは後希釈高濾過量オンライン HDF を施行することで炎症が制御 (CRP 低下) され, 生存率が向上したとの推察もされている。

更に, 最も新しい臨床観察研究結果として Euro-DOPPS 4-5 での HDF 生命予後に関する解析が公表された²¹⁾(表 2)。これは Euro-DOPPS1 での検討と異なり, HDF の優位性が示されず逆に濾過量が多いほど生命予後は不良の傾向が示された。同じ DOPPS 研究・解析スタイルにても異なった結果となっており, 未だ HDF の生命予後への効果に関しては確立していない。

ヨーロッパでの生命予後に関する研究は全て後希釈 HDF によるものであった。本邦では前希釈 HDF が 95% に用いられている。そのため日本透析医学会のデータベース (JSDT renal data registry; JRDR) を基に propensity score matching 法を用いて前希釈 HDF と HD の 1 年予後が比較された。その結果, 置換液量 40 L 以上の大量液置換前希釈 HDF で HD や少量置換 HDF に比して全死亡/CVD 死亡の低下が得られた (表 2)²²⁾。

HDF の生命予後に対する有効性に関しては未だ明確ではない, 特にその機序に関して論じた研究は皆無である。ヨーロッパの後希釈の検討では濾過量の増加と生存率の相関が示唆されたが, 濾過量の増加と溶質除去との相関性が示されていない。特にこれらの試験で使用された濾過膜は FX (フレゼニウス) や poly-flux (バクスター) シリーズであり, 透水性能がよく

高濾過量を得ることは可能であるが, 日本で指標とされている α_1 microglobulin (α_1 M) 領域の溶質の除去は少なく, また蛋白結合毒素の除去も困難である。一方, 日本では α_1 M 領域をターゲットとした濾過膜を用いた前希釈が主流であるが, その領域溶質の除去と生命予後との関連は示されていない。現状では濾過量増加の生命予後に与える効果は不明確と言わざるえない。今後の多くの地域でのバイアスを排除した大規模研究での有効性の機序解明が待たれる。

現在の透析療法において, 最も生命予後を改善する療法としては頻回長時間透析²³⁾であることには異論はないであろう。この頻回長時間透析で使用されている透析膜は通常の HD 膜であり大分子量溶質の除去は限定されている。つまり大分子量溶質除去が必ずしも生命予後改善に直接結びつかないのではないかとの推論もできる。HDF 療法は限定された時間・回数の中での予後改善を期待する療法であることを認識しなければならない。

3 透析関連不定愁訴への効果

HDF 療法開発当初より関節痛, イライラ感やレストレスレッグス症候群に代表されるムズムズ感などの不定愁訴への改善効果が期待された。これらの発症要因は不明であるが, 大分子量溶質の関与も疑われていた。櫻井らは前希釈 HDF で α_1 M 除去率 35~40% 以上の高効率を達成することで, 骨・関節痛とレストレスレッグス症候群への効果が得られたとした²⁴⁾。このターゲットが決められたことは臨床上有意義であり,

現時点ではアルブミン漏出量を抑えながら（1回<5g?）、 α_1 M除去を最大限得られる治療条件を設定することが目標となった。

しかし α_1 Mの物質としてのメカニズムは明確ではなく、これまでは分子量溶質のマーカーとして捉えることが一般的であった。日本におけるオンラインHDFの創始者の一人である金成泰はこの問題に取り組み、 α_1 M除去の意義を以下のように説明している（日本HDF研究会2018の講演より）。 α_1 Mは血中では低分子遊離型と高分子IgA結合型とがほぼ同率で存在しており、除去対象は約50%の遊離体である。そのため、一透析当たりの除去率は60%が限界となる。その生理機能としては、細胞分化抑制作用と逆に抗酸化作用の両者が推定されるが、透析患者では血中濃度は正常の10倍以上に上昇しており、その大多数は劣化した α_1 Mでその代謝回転も抑制されていると推定される。その劣化 α_1 Mを除去することで、肝臓より新たな α_1 Mの産生が行われ、本来の抗酸化作用が改善する可能性を指摘している。今後、このメカニズムの臨床的証明が必要となる。

4 濾過量増加と生体適合性

オンラインHDFで生体適合性を規定するものとして、濾過量と濾過方法（前/後希釈）が挙げられる。同じポリスルホン濾過膜を用いたEx vivoミニモデル実験では、後希釈に比べて前希釈でRadical stressが少ないことが示されている²⁵⁾。但し、より生体適合性の良い濾過膜種を使用するとその差はみられなくなったとしている。

ヨーロッパのRCTでは濾過量増加が生命予後と相関するとされているが、後希釈で濾過量を増加させると、膜と血液間ストレスが増加し血球成分への悪影響が推定される²⁶⁾。Euro-DOPPS 4-5では濾過量の増加はかえって生命予後が不良になることを示しており、また日本でのJRDRを用いた前希釈の検討でも濾過量40L以上が生命予後が良好であったが、更に大量濾過を行うと逆に生命予後が低下するとの所見も示されている²²⁾。濾過量の増加の限界についても論議を行う必要がある。

結 語

現時点のオンラインHDFの優位性を主観的にまと

めてみると以下と思われる。

- 透析アミロイド症：効果あり
- レストレスレッグス症候群：効果があるかもしれない
- 不定愁訴：効果があるかもしれない
- 透析低血圧：効果があるかもしれない？
- 生命予後：不明確

今後のエビデンスの確立とメカニズムの解明が必要となる。

利益相反事項

本論文に関する利益相反事項はない

文 献

- 1) Locatelli F, Altieri P, Andrucci S, et al. : Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 1798-1807.
- 2) Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, et al. : Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 : 968-978.
- 3) Kawanishi H : Is There Enough Evidence to Prove That Hemodiafiltration Is Superior? *Blood Purif* 2018; 46 : 3-6.
- 4) Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al. : Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 : 1616-1622.
- 5) Kumar S, Khosravi M, Massart A, et al. : Haemodiafiltration results in similar changes in intracellular water and extracellular water compared to cooled haemodialysis. *Am J Nephrol* 2013; 37 : 320-324.
- 6) Mustafa RA, Bclair F, Akl EA, et al. : Effect of Lowering the Dialysate Temperature in Chronic Hemodialysis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 7; 11 : 442-457.
- 7) Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW : Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 957-965.
- 8) Smith JR, Zimmer N, Bell E, et al. : Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 : 762-770.
- 9) Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. : Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6) : 1087-1096.
- 10) Ok E, Asci G, Toz H, et al. : Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis : results from the Turkish OL-HDF Study.

- Nephrol Dial Transplant 2013; 28 : 192-202.
- 11) Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. : High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 487-497.
 - 12) Morena M, Jaussent A, Chalabi L, et al. : Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int* 2017; 91 : 1495-1509.
 - 13) Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, et al. : Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 : 968-978.
 - 14) Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. : Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure : an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 : 954-967.
 - 15) Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. : Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 May 20; (5) : CD006258. doi : 10.1002/14651858.CD006258.pub2.
 - 16) Davenport A, Peters SA, Bots ML, et al.; HDF Pooling Project Investigators : Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients : the effect of adjustment for body size. *Kidney Int* 2016; 89 : 193-199.
 - 17) Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al.; HDF Pooling Project Investigators : Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients : a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 : 978-984.
 - 18) Nubé MJ, Peters SA, Blankestijn PJ, et al.; HDF Pooling Project investigators : Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration : a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 : 548-555.
 - 19) Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, et al. : Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int* 2015; 88 : 1108-1116.
 - 20) Ariza F, Merino A, Carracedo J, et al. : Post-dilution high convective transport improves microinflammation and endothelial dysfunction independently of the technique. *Blood Purif* 2013; 35 : 270-278.
 - 21) Locatelli F, Pisoni RL, Robinson B, et al. : Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis : a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33 : 683-689.
 - 22) Kikuchi K, Hamano T, Wada A, et al. : Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney International* (2019); <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.036>
 - 23) Tennankore KK, Kim SJ, Baer HJ, et al. : Survival and hospitalization for intensive home hemodialysis compared with kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 : 2113-2120.
 - 24) Sakurai K : Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration. *Blood Purif* 2013; 35 Suppl 1 : 64-68.
 - 25) Tomo T : Biocompatibility of Hemodiafilters. *Contrib Nephrol* 2017; 189 : 210-214.
 - 26) Stegmayr BG. Sources of Mortality on Dialysis with an Emphasis on Microemboli. *Semin Dial* 2016; 29 : 442-446.