

我が国の透析医療における COVID-19 の最新の情報

菊地 勘

日本透析医会新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ

key words : 新型コロナウイルス感染症, COVID-19, SARS-CoV-2, 新型コロナワクチン, mRNA ワクチン

要 旨

2021 年 8 月 12 日時点の累積患者数 2,156 人, 男性 1,423 人, 女性 610 人で, 生存・死亡が明らかな患者を対象とした致死率は 30.2% (361/1,194) と, 2021 年 8 月 11 日時点の一般人口の致死率 1.3% (13,009/1038,613) と比較して非常に高率である。特に一般人口では 60 代より徐々に致死率は増加するが, 透析患者においては 40 代より徐々に致死率は増加, いずれの年代においても一般人口と比較して, 非常に致死率が高い。

入院後の酸素投与状況を把握している透析患者 1,676 人の酸素需要は, 酸素投与 751 人, 人工呼吸器使用 184 人, ECMO 使用 13 人, 情報のある患者の 56.6% に低酸素血症に対する治療が行われており, 中等症 II から重症に該当する患者が半数以上となり, 酸素需要の高い集団である。

第 3 波において, 透析患者での新規感染者は一般人口 328 人に 1 人の割合での感染であったのに比べ, 第 4 波から第 5 波においては, 透析患者での新規感染者は一般人口 682 人に 1 人の割合での感染と急激に減少している。これは 4 月より 65 歳以上の高齢者を対象に開始されたワクチン接種が, 高齢者の割合が高い透析患者に効果をもたらしたものと考えられる。また, ワクチンは感染を予防するだけでなく, 発症や重症化を予防するために接種するものであり, 感染した場合でも接種者は明らかに重症度が低い。

透析患者は重症度が高く致死率も高率である。患者

に感染対策の十分な指導を行うとともに, ワクチン接種の推進がきわめて重要である。

はじめに

2019 年に中国湖北省武漢市から発生した新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019; COVID-19) は急速に世界中に蔓延し, 世界保健機関は, 2020 年 3 月 11 日にパンデミックに該当すると宣言した。2021 年 8 月 14 日時点で, 世界の COVID-19 患者は 205,338,159 人, 死亡者数は 4,333,094 人に達している^{‡1)}。

日本では, 2020 年 1 月 15 日に武漢市に渡航歴のある肺炎患者から新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) を検出, その後, 第 1 波から第 5 波までの急激な新規患者数の増加を経験し, 2021 年 8 月 14 日時点での COVID-19 患者は 1,108,269 人, 死亡者数は 15,383 人である^{‡2)}。

一方, 2020 年 3 月 1 日に国内で最初の COVID-19 透析患者が発生, 新型コロナウイルス感染対策合同委員会が, COVID-19 透析患者の調査を開始した 4 月 10 日時点で 31 人, 第 2 波までの 10 月 30 日時点では 287 人であり, COVID-19 透析患者数は徐々に増加した^{‡3)}。従来から透析施設では, 「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」^{‡4)} に準拠した, 厳格な感染対策が行われていることから, 密接した空間での集団治療にもかかわらず, 急激な感染者数の増加は抑えられてきた。しかし, 2020 年 11 月よりはじまった第 3 波, その後に続く第 4 波, 第 5 波では, 一般人口の急速な感染者数の増加により, 透析患

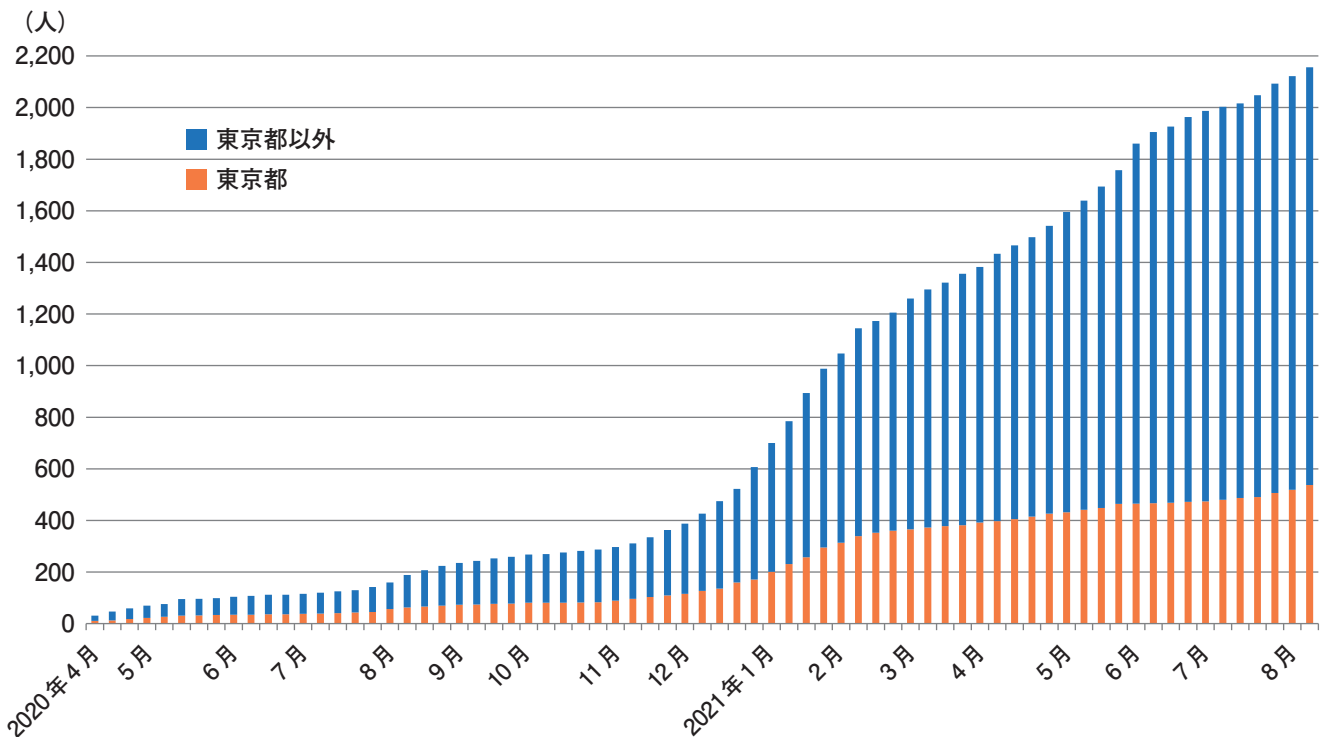


図1 透析患者における新型コロナウイルス感染者数 (2020年4月10日から2021年8月12日時点まで)

(日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会「透析施設におけるCOVID-19感染症例報告」より作成 (2021年8月12日16時時点))

者においても急速に感染者数が増加、2021年8月12日時点で2,156人にまで増加した(図1)。

本稿では、透析患者におけるCOVID-19の現況と感染対策、ワクチンの効果について記載する。

1 日本の透析患者におけるCOVID-19感染の現況、致死率と酸素需要について (2021年8月12日時点)

1-1 COVID-19透析患者数と致死率について^{‡3)}

2021年8月12日時点の累積患者数2,156人、男性1,423人、女性610人、情報なし123人であり、男性の感染者数が多い。透析導入の原疾患は、糖尿病性腎症883人、慢性糸球体腎炎332人、腎硬化症239人、その他243人、不明・未報告459人となっており、透析患者全体の原疾患の分布と偏りはない。

透析患者の致死率は16.7% (361/2,156)、生存・死亡が明らかな透析患者を対象とした致死率は30.2% (361/1,194)であり、2021年8月11日時点の一般人口の致死率1.3% (13,009/1,038,613)と比較して非常に高率である^{‡5)}(図2,3)。特に一般人口では60代より徐々に致死率は増加するが、透析患者においては40代より徐々に致死率は増加、いずれの年代におい

ても一般人口と比較して、非常に致死率が高率である。

1-2 透析患者の酸素需要について^{‡3)}

新型コロナウイルス感染対策合同委員会では、2021年3月16日より、COVID-19診断時の酸素飽和度(SpO₂)の調査を開始している。診断時のSpO₂を把握している548人を対象に、その分布を評価すると、すでに診断時から酸素投与をしている患者が75人(13.7%)、酸素投与無しの患者では、SpO₂89%以下が46人(9.7%)、90~93%が59人(10.8%)、94~95%が72人(13.1%)であり、「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き(第5.1版)」^{‡6)}による重症度分類で、中等症I以上に該当する患者が252人(46.0%)となる。すでに診断時より酸素需要の高い患者が半数程度と高率で、透析患者の重症度は一般人口より高い。

また、入院後の酸素投与状況を把握している透析患者1,676人の酸素需要は、酸素投与751人、人工呼吸器使用184人、ECMO使用13人、情報のある患者の56.6%に酸素需要に低酸素血症に対する治療が行われており、中等症IIから重症に該当する患者が半数程

致死率 16.7% (361/2,156)
 転帰不明除く致死率 30.2% (361/1,194)

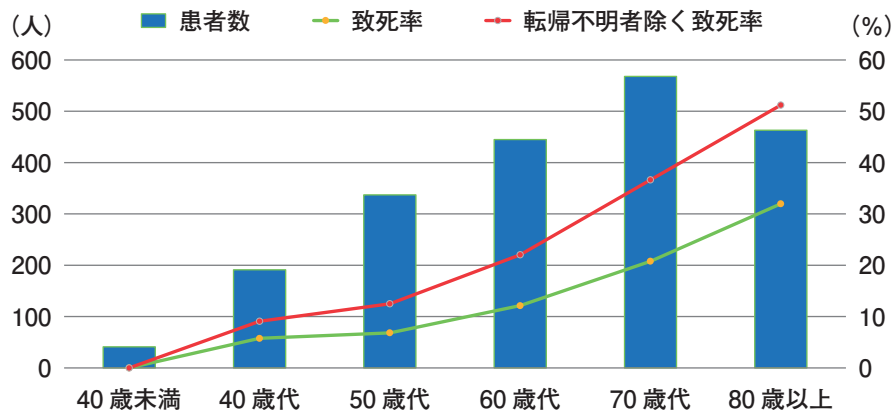


図2 国内透析患者での年代別の感染状況 (2021年8月12日時点)
 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会
 「透析施設における COVID-19 感染症例報告」より作成 (2021年8月12日16時時点)

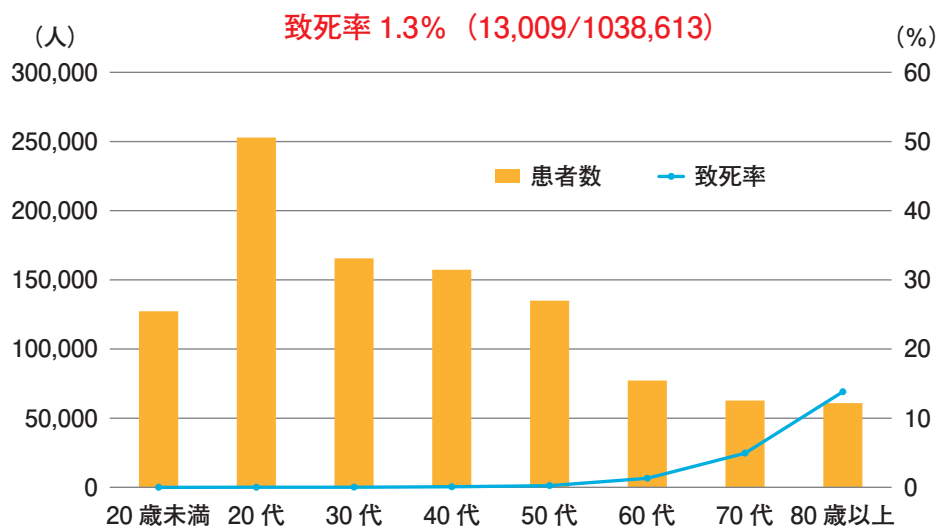


図3 国内の年代別の感染状況 (2021年8月11日時点)
 (厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000818427.pdf>, 5より)

度となり、酸素需要の高い集団である。

2 日本の透析患者における生命予後に影響を与える要因の解析¹⁾ (2021年1月31日時点)

2021年1月31日時点の新型コロナウイルス感染対策合同委員会の症例集積データに登録された1,012人のうち、転帰不明や生存・死亡までの期間が不明な607人を除いた405人を対象に生命予後に影響を与える要因を解析した。

生存群は293人、死亡群は112人、生存群は70歳以上が111人(37.9%)、死亡群は70歳以上が84人(75.0%)と有意に死亡群に高齢者が多かった。透析導入の原疾患、透析歴は、両群に統計学的な差は無か

った。また、酸素投与や人工呼吸器の使用は、死亡群で有意に高率であった。全国の405施設が1人以上のCOVID-19を経験しており、クラスターと考えられる5人以上の発生は78施設(19.3%)が存在した。この5人以上の発生施設で死亡が有意に高率であった。

次に説明変数を年齢、性別、透析歴、原疾患、合併症(糖尿病、心脳血管疾患、慢性呼吸器疾患、末梢動脈疾患、悪性腫瘍)、感染者数が5人未満・5人以上の施設、とする多変量解析を行った。

- ① 60歳未満をreferenceとすると、60歳以上70歳未満のHezard Ratio (HR) 3.429 (95% CI: 1.500~7.836)、70歳以上のHR 5.414 (95% CI: 2.606~11.247)と、高齢者の死亡リスクが高かっ

た。

- ② 性別では男性を reference とすると、女性の HR 0.615 (95% CI: 0.385~0.964) であり、女性のリスクが低かった。
- ③ 5人未満施設を reference とすると、5人以上施設の HR 2.277 (95% CI: 1.401~3.703) であり、クラスターと考えられる施設のリスクが高かった。
- ④ 合併症 (糖尿病, 心脳血管疾患, 慢性呼吸器疾患, 末梢動脈疾患, 悪性腫瘍) の影響では、合併症なしを reference とすると、いずれか一つの合併では HR 1.831 (95% CI: 0.955~3.512), 二つの合併では HR 2.505 (95% CI: 1.290~4.865), 三つ以上の合併では HR 2.678 (95% CI: 1.264~5.675) であり、合併症の重積が死亡のリスク因子となることがわかった。

新型コロナウイルス感染対策合同委員会の症例集積データは、2021年3月16日より検査データの調査を追加したため、1月31日時点の死亡への要因解析には検査データは含まれていないが、死亡へのリスクは、年齢、性別、二つ以上の合併症、同一施設で5人以上の感染がリスク因子となった。治療薬の種類や有り無しで検討を行ったが、観察研究のため因果の逆転が起き、治療薬を使用している群の予後が悪い結果であった。治療薬の有効性の検討は介入研究が必要となる。

3 COVID-19 への感染対策

3-1 飛沫感染および接触感染への感染対策

COVID-19 の主な感染経路は飛沫感染と接触感染であるが、環境条件により空気感染様の感染経路が報告されており、経路別の感染対策が重要となる。

SARS-CoV-2 が空気中に浮遊した状態では、感染性が長時間持続することが報告されていることから²⁾、適切な換気を行うことで飛沫やマイクロ飛沫を落下させることが重要な対策となる。そして、環境表面に落下した SARS-CoV-2 は、環境表面で 48~72 時間の感染性の持続が確認されており²⁾、環境表面の適切な消毒薬を使用した清拭が重要となる。「透析医療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 (五訂版)」^{3,4)} で推奨する環境消毒薬、0.05~0.1% 次亜塩素酸ナトリウムまたはアルコール系消毒薬を使用することにより、ウイルスが 1 分以内に不活化することが報告されており³⁾、ガイドラインに準拠した環境消

毒が重要な感染対策となる。

COVID-19 の飛沫感染と接触感染への対策として、物理的な距離をとること、フェイスマスクとアイガードを着用することの効果⁴⁾、また、COVID-19 は、発症する数日前より感染性があり、COVID-19 発症前後での 2 次感染が非常に多いことが報告されている⁵⁾。発症する前より感染性があることから、すべての患者および医療従事者が感染している可能性があると考え、常時マスクを着用し手指衛生を徹底する必要がある。

以上より、飛沫感染対策として、適切な換気を行うこと、飛沫距離である 2 メートル以上の物理的距離をとること、マスクを着用して飛沫距離と飛沫量を抑えること、接触感染対策として、手指衛生を行うこと、アイガード (フェイスシールドやゴーグル) を着用すること、環境消毒を行うことが非常に重要である。

3-2 透析施設における COVID-19 流行前後での感染対策の変化

令和二年度厚生労働科学特別研究事業「腎臓病・透析患者における COVID-19 の全国調査および易感染性・重症化因子の後方視的解析」(研究代表者: 南学正臣 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 教授) により、COVID-19 の流行前後での感染対策実施状況の調査が行われた⁶⁾。実施期間は 2020 年 10 月 20 日~11 月 16 日、日本透析医会および日本透析医学会の会員施設を対象に行われ、53% (2,227 施設/4,198 施設) の回答が得られた。結果は菅原有佳先生によりまとめられ、『Renal Replacement Therapy』に掲載されている (表 1 参照)⁶⁾。

COVID-19 流行前には、透析室に入室する前のスタッフの健康観察は 70.0%、患者の健康観察は 53.8% の施設のみの実施であったが、流行後にはそれぞれ 93.9% と 94.1% まで上昇しており、COVID-19 流行後の感染対策の啓発により順守率が上昇している。一方で、従来から「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」で推奨する個人防護具である、ディスポーザブルの非透水性ガウンまたはプラスチックエプロンの着用、およびアイガード (ゴーグルかフェイスシールド) の着用の実施状況は流行前より低く、流行後の啓発において上昇はしているものの低率であることがわかった。また、リネン類の患者ごとの

表 1 透析施設における COVID-19 流行前後での感染対策の変化

No.	Questions	対策実施割合	
		流行前 (%)	流行後 (%)
1	透析に使用する医療器具は患者ごとに滅菌されている、あるいはディスポーザブルである	95.7	94.1
2	スタッフが透析操作前後に手指衛生（手洗い、アルコール製剤による消毒など）を容易にできる設備・物品が適切な場所にある	97.0	97.3
3	透析装置の消毒や保守点検は取り扱い説明書に従い管理されている	98.6	97.7
4	施設管理責任者あるいは院内感染対策担当者を委員長とした感染対策委員会が設置され、各職種のスタッフが参加して定期的に開催されている	88.6	89.7
5	スタッフに発熱や下痢等の感染症を疑う症状のある時は透析室に入室する前に医師の診察を受け就業可能か指示を仰いでいる	70.0	93.9
6	透析回路のプライミングは治療直前に、手指衛生を行い清潔操作で添付文書に基づいた方法で行っている	93.9	93.8
7	穿刺・回収を二人で行うなど機械を血液汚染させない方法で行っている	58.6	59.0
8	スタッフは侵襲的手技の前後に入念な手指衛生を必ず行い、未使用のディスポーザブル手袋を装着している	96.6	97.1
9	穿刺および抜針操作をするスタッフは、マスクを装着している	87.0	98.2
10	穿刺および抜針操作をするスタッフは、ディスポーザブルの非透水性ガウンまたはプラスチックエプロンを装着している	58.0	66.1
11	穿刺および抜針操作をするスタッフは、ゴーグルあるいはフェイスシールドを装着している	51.4	74.0
12	血液に汚染された物品は周囲を汚染しないように注意して感染性廃棄物として廃棄するか、マニュアルにのっとり洗浄滅菌されている	98.6	97.8
13	ヘパリンや ESA 製剤はプレフィルドシリンジ製品を使用し、それ以外の透析中に投与される注射薬剤は、透析室から区画された場所で無菌的に準備されている	72.5	72.2
14	患者が感染症が疑われる状態にないかどうか、体温測定・症状の有無の確認などを用いて、入室前に確認している	53.8	94.1
15	感染症の疑われる患者を入室前に観察し、状態にあわせて対策を変更している	71.9	96.1
16	リネン類は患者ごとに交換している	29.3	34.4
17	患者から離れた場所で患者やスタッフの手指が高頻度に接触する場所（ドアノブ等）は 1 日数回清拭や消毒を行っている	52.3	90.1

文献 6 より引用して改変。

交換は重要な接触感染対策であるが、流行の前後でも遵守率の低い項目である。今後は、従来のシーツや枕カバーから防水ベッドマットや防水カバーに変更し、直接の環境消毒を行うことで遵守率を高め、接触感染対策を徹底する必要がある。

4 透析室における COVID-19 への感染対策

4-1 患者教育の徹底

患者には、毎日の体温測定と健康状態の把握を指示する。発熱や咳、嘔吐や下痢などの症状がある場合、来院前に透析施設に必ず連絡するように指導する。患者から連絡を受けた場合、自施設で抗原検査や PCR 検査を用いたスクリーニングを行い、隔離透析を実施する必要がある。

また、透析室内だけでなく透析室以外でも常時マスクを着用すること、定期的な手指衛生を行うことなどの協力を依頼する。そして、COVID-19 の流行期には、不要不急の外出や旅行、集団での会食は控えるように

教育する。

4-2 医療従事者への注意

毎日の体温測定と健康状態の把握を行い、発熱や体調不良のある医療従事者は出勤を停止して、十分な経過観察を行う。常にマスクを着用し、診療のたびに手指衛生を徹底する。また、スタッフ自身が感染源とならないように、食事場所や休憩室でマスクをはずして飲食をする場合、他の従事者と一定の距離を保ち、極力マスク無しでの会話を控える。また、無症状の職員もいることから、十分な体調管理を行うように指導する。

4-3 COVID-19 疑い患者への感染対策の徹底

COVID-19 が疑われ抗原検査や PCR 検査の対象となった場合でも、検査結果の報告までに数日かかる地域がある。COVID-19 疑い患者においても、結果報告があるまでの 1~2 回程度、自施設で透析を施行する

必要がある。透析施行の際には、個室隔離透析が望ましいが、不可能な場合には「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について」^{7, 8)}を参考に、空間的な隔離あるいは時間的な隔離を行い、感染対策を徹底する。なお、抗原検査やPCR検査の陽性が判明した場合、症状の有無にかかわらず、原則的に透析患者は入院の対象となる。

4-4 個人防護具の着用と環境表面の清掃・消毒の徹底

「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（五訂版）」⁴⁾では、平時より穿刺や返血などの手技は、ディスポーザブルガウンまたはプラスチックエプロン、サージカルマスク、ゴーグルあるいはフェイスシールドを着用すること、透析室での器具の清掃および環境表面の消毒には、0.05～0.1% 次亜塩素酸ナトリウム、ペルオキシソール硫酸水素カリウム配合剤、アルコール系消毒薬のいずれかを使用すること、が推奨されている。透析室では平時の感染対策を遵守することが、COVID-19への感染対策にも繋がるので、平時からのガイドラインを遵守した感染対策の徹底が重要である。

なお、患者のCOVID-19が判明した場合、発症2日前より濃厚接触となるが、個人防護具の適切な着用が、濃厚接触者とならないために非常に重要となる。

詳細なCOVID-19の透析室における感染予防策については、「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について（第4報改訂版）⁷⁾・（第5報）⁸⁾」と「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（五訂版）」⁴⁾を参考にされたい。

5 mRNA ワクチン接種の効果

5-1 mRNA ワクチン接種による症候性および

無症候性 SARS-CoV-2 感染への影響⁷⁾

医療従事者を対象としたイスラエルからの研究により、ファイザー社のmRNAワクチンの感染抑制の効果が検討された。鼻咽頭スワブによるPCR検査にて定期的なスクリーニングを受けている医療従事者6,710人を対象として、症候性および無症候性SARS-CoV-2感染の発生について研究が行われた。mRNAワクチン2回接種7日以降後の症候性SARS-CoV-2感染は、ワクチン接種群で8人（4.7/10万人日）、ワクチン未接種群で38人（149.8/10万人日）、補正後IRRは0.03

（95% CI 0.01～0.06）であり、無症候性SARS-CoV-2感染は、ワクチン接種群で19人（11.3/10万人日）、ワクチン未接種群で17人（67/10万人日）、補正後IRRは0.14（95% CI 0.07～0.31）で、ワクチン接種により症候性感染だけでなく無症候性感染を減少させることが確認された。

COVID-19は無症候性感染が多いことが知られており、本研究でも無症候性感染は38.7%であった。この無症候者からの感染が、感染拡大の原因の一つと考えられることから、全国民へのワクチン接種の推進が非常に重要な感染対策となる。

5-2 透析患者における mRNA ワクチン接種と

中和抗体の獲得⁸⁾

透析患者56人と医療従事者95人に、ファイザー社ワクチンを2回接種して、30日後にAbbott社のSARS-CoV-2 IgG II Quantを用いて抗スパイクIgG抗体価を測定、抗体陽性化率および抗体価を比較した研究が報告された¹⁾。抗体陽性化率は、医療従事者は100%（95/95）であり、透析患者は96%（54/56）であった。陽性化しなかつた2人は、糖尿病と高血圧がありプレドニンを内服している75歳の男性と、糖尿病のある90歳の男性であった。ファイザー社ワクチン2回接種後の透析患者の抗体価は、70歳未満の群においては医療従事者より有意に低値であったが、70歳以上では同等の抗体価であった。そして、透析患者における抗体陽性化率は、医療従事者と同等であり、ワクチン接種による発症や重症化の予防が期待できると考えられる。

おわりに

COVID-19対策は、ウイルスの特徴や感染経路、対策の基本をよく理解して、その基本を繰り返すことが重要である。いくら優れた対策をたてても、それを実施する患者や医療従事者が全員で取り組まなければ、守らない患者や医療従事者から感染が拡大する。各施設で個々の患者や医療従事者に十分な指導を行うとともに、ワクチン接種を含む感染対策の取り組みが、感染拡大の予防にきわめて重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 菊地 勘 : 透析患者における新型コロナウイルス感染症の現況と感染対策. 日腎会誌 2021; 63(5) : 565-570.
- 2) van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. : Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2016; 382(16) : 1564-1567.
- 3) Kampf G, et al. : Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. Journal of Hospital Infection 2020; 104 : 246-251.
- 4) Chu DK, Akl EA, Duda S, et al.; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors : Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. Lancet 2020; 27; 395 (10242) : 1973-1987.
- 5) He X, Lau EHY, Wu P, et al. : Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med 2020; 26 (5) : 672-675.
- 6) Sugawara Y, Iwagami M, Kikuchi K, et al.; COVID-19 Task Force Committee of the Japanese Association of Dialysis Physicians, the Japanese Society for Dialysis Therapy, and the Japanese Society of Nephrology : Infection prevention measures for patients undergoing hemodialysis during the COVID-19 pandemic in Japan: a nationwide questionnaire survey. Ren Replace Ther 2021; 7(1) : 27. doi: 10.1186/s41100-021-00350-y.
- 7) Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. : Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. CJASN 2021; CJN.03500321; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03500321>.
- 8) Angel Y, Spitzer A, Henig O, et al : Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. JAMA 2021; 22; 325(24) : 2457-2465. doi: 10.1001/

jama.2021.7152.

参考 URL

- ‡1) World Health Organization (WHO) 「Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic」 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (2021/10/2)
- ‡2) 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症の現在の状況と厚生労働省の対応について」 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_20461.html (2021/10/2)
- ‡3) 菊地 勘, 山川智之, 竜崎崇和, 南学正臣, 新型コロナウイルス感染対策合同委員会「透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/corona_virus_infected_number_20210813.pdf (2021/10/2)
- ‡4) 日本透析医会「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 (五訂版)」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/07_manual/doc/20200430_infection%20control_guideline.pdf (2021/10/2)
- ‡5) 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症の国内発生動向」 <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000818427.pdf> (2021/10/2)
- ‡6) 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第5.1版」 <https://www.mhlw.go.jp/content/000801626.pdf> (2021/10/2)
- ‡7) 日本透析医会新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について (第4報改訂版)」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/20200402_corona_virus_15.pdf (2021/10/2)
- ‡8) 日本透析医会新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について (第5報)」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/20201008_action_for_covid19_v5.pdf (2021/10/2)

長期透析と認知症

西村勝治

東京女子医科大学医学部精神医学

key words : 血液透析, 認知症, 認知障害

要 旨

透析患者の認知症の有病率は高い（一般人口の 1.4 倍）。記憶ばかりではなく、注意・集中、実行機能が低下し、アドヒアランス低下に繋がりがやすい。予防には、心血管系危険因子の管理、透析中の血行動態の安定化、うつ病・睡眠障害への対応、ポリファーマシーの回避、運動が重要である。適切にスクリーニングし、早期治療に繋げる。認知症ケアの基本はパーソンセンタードケアであり、多職種による統合的ケアが求められる。早期から「人生会議」(advance care planning) 導入を考慮する。

はじめに

透析患者の高齢化が進んでいる。2019 年におけるわが国の慢性透析患者の平均年齢は 69 歳であり、透析導入患者の平均年齢も 70 歳を超えた。これに伴い、認知症を合併する透析患者は年々増加し、その対策は喫緊の課題となっている。

認知症が合併した場合、第一に医療安全上の懸念が生じる。わが国のブラッドアクセス穿刺針の抜針事故の 7 割は認知症患者であった¹⁾。このため、透析導入時に認知症あるいは軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) があると、透析への準備・移行にも影響し、例えば、腹膜透析の選択、事前のバスキュラーアクセスの作成、透析導入時のカテーテル未使用、腎移植の登録の割合が低下することが指摘されている²⁾。介護者の負担も大きい。また認知症は透析の開

始/継続の見合わせの問題にも直結し、「人生会議」(advance care planning; ACP) の必要性も強調されている。

本稿では、透析患者における認知症およびその現状と対策について論じる。

1 慢性腎臓病と認知機能の関連

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者 5 万人超の認知機能に関する横断研究・縦断研究のメタ解析によると、CKD 患者は非 CKD 患者と比較して認知機能が低下している割合が高く、CKD は認知症発症の独立した危険因子である³⁾。血液透析を受けている患者では、一般人口に比べて Mini-Mental State Examination (MMSE) でおよそ 1 点低い (前者 27.1 点、後者 28.1 点)。

透析患者において特に障害される認知機能領域は見当識と注意であり、透析を受けていない CKD stage 5 患者ではいっそうこの機能が低下することから、見当識と注意は腎不全患者において特徴的に障害される認知機能領域と考えられている⁴⁾。一方、通常の老化において最も障害される認知機能領域は記憶と遂行機能である。このため、腎不全患者における認知症の病態生理は通常の老化とは異なる可能性が示唆されている。また、腎移植によって認知機能 (特に見当識と注意、記憶、構成と運動機能) が改善することから、腎不全患者の認知障害の一部は可逆性であることも示唆されている⁵⁾。

なお、見当識と注意の障害は透析患者のヘルスリテ

ラシーの低下, アドヒアランスを含む健康関連行動の低下と関連することが指摘されている⁶⁾.

2 頻度

MCIを含む認知障害 (MMSEが24点未満)はCKD患者の10~40%⁷⁾, 血液透析患者の30~60%⁸⁾にみられる. 例えば55歳以上の透析患者338名のうち, 37%に重度の認知障害がみられ, 一般人口に比べて3.5倍の頻度だった⁹⁾. しかしながら, 臨床上, 認識されているのは5%にすぎないと報告もあり, 特に軽症のものは見逃されているのが実情である¹⁰⁾.

透析導入の1年後に認知症 (アルツハイマー病)を診断されるリスクは女性4.6% (0.6%), 男性3.7% (0.4%)であり, 透析導入の5年後の同リスクは女性16% (2.6%), 男性13% (2.0%)に上る. 危険因子

として86歳以上の超高齢, 黒人, 女性, 入院が挙げられている. なお, 認知症透析患者の死亡リスクは非認知症患者に比べて2.1倍高い¹¹⁾.

3 病態生理

透析患者における認知症の病態発生メカニズムを図1に示す⁷⁾. CKD患者には複数の疾患が併発していることが多いため, 認知機能障害の原因も多因子に及ぶ.

CKD患者は小血管型の脳血管障害の頻度が高く, これが認知症発症の重要な要因となっていることが示唆されている. 脳血管障害の古典的危険因子である高血圧, 脂質異常, 糖尿病はCKDの危険因子でもある. 一方, CKDの進行に伴い, 尿毒症, 貧血, アルミニウムの脳への沈着なども認知機能低下に関連する. 尿毒素 (高ホモシステイン血症, グアニジン成分, シス

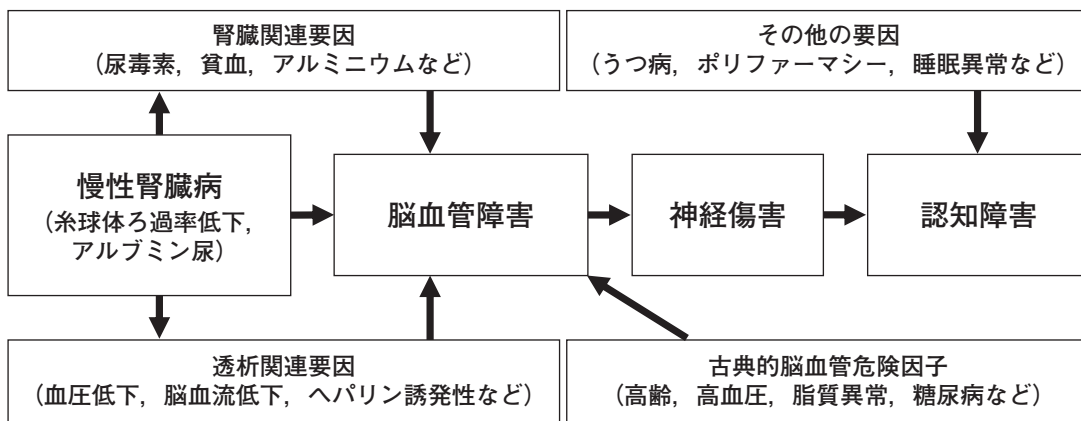


図1 透析患者における認知障害の病態生理 (文献7を参考に作成)

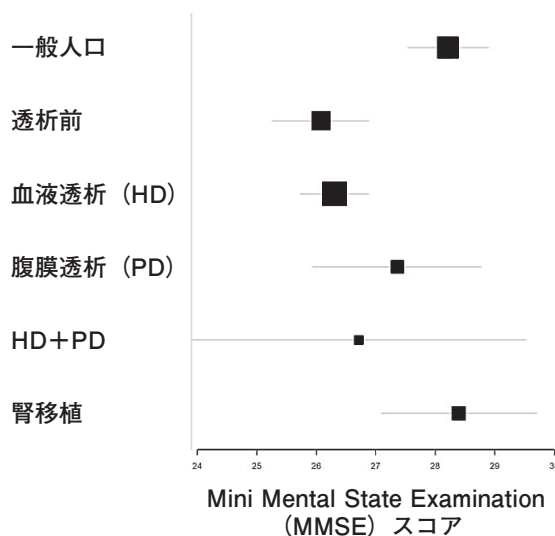


図2 末期腎不全患者の認知機能 (療法による違い) (文献14を参考に作成)

タチン C), 慢性炎症, 酸化ストレスなどは脳血管障害のみならず, 血管内皮障害を介してアルツハイマー病の神経変性を促進すると考えられている⁸⁾.

透析療法に関連して生じる要因として, 透析中の血圧低下, 不安定な血行動態は神経細胞に傷害を与える. 例えば, 高齢者では透析中に血圧低下によって脳血流量が平均 10% 低下したが, この脳血流量低下には透析液温度の高さ, 除水の速度, 量の大きさが関係していた¹²⁾. さらにこの脳血流量低下は 1 年後の実行機能低下と関連していた¹³⁾. また, ヘパリンなどの抗凝固薬の使用などが脳の微小出血のリスクを高め, ひいては認知機能低下に関与している可能性もある⁷⁾.

認知機能は腎代替療法の種類によっても左右される(図 2)¹⁴⁾. 血液透析に比べて, 腹膜透析患者のほうが認知機能はよく, 認知症発症のリスクも低いことが示唆されている¹⁵⁾. また, 腎移植によって認知機能は改善するが, 特に記憶と実行機能が改善し, これらの認知機能に相応する脳梁, 前頭葉白質における微細な虚血性脳傷害が改善したことが拡散テンソル画像解析によって確認された¹⁶⁾. また腎移植後には脳血流の改善もみられた¹⁷⁾.

一方, うつ病, 睡眠障害も認知機能を低下させる¹⁸⁾. ポリファーマシー, 特にベンゾジアゼピン系薬剤などの向精神薬, 抗コリン剤, ヒスタミン H₂ 遮断薬, 抗パーキンソン薬, 制吐薬, ステロイドなどは認知機能低下の原因となる.

4 予 防

透析患者の認知症予防には, 上記の病態生理に関連する因子を標的にした介入が行われる⁶⁾(表 1).

5 スクリーニングと診断

透析患者の認知障害のスクリーニングとして, 改訂

表 1 透析患者の認知障害に対する予防的介入

1. 心血管系危険因子の管理
2. 血圧管理
3. 透析中の血行動態の安定化 (透析液の冷却を含む)
4. 腎移植
5. うつ病の治療
6. 睡眠衛生の改善
7. 認知トレーニング
8. 鎮静系薬剤, ポリファーマシーの回避
9. 運動

長谷川式簡易知能評価スケール (Revised Hasegawa's Dementia Scale; HDS-R) (所要時間 6~10 分), Mini Mental State Examination (MMSE) (所要時間 6~10 分), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (10 分) などが用いられる. 透析患者で推奨されるスクリーニング・ツールはない⁷⁾. MCI に対するスクリーニング性能に優れているのは MoCA である.

診断上, まず留意すべきは治療可能な認知症の鑑別である. 尿毒症, 電解質異常 (低ナトリウム血症), ビタミン B12・葉酸欠乏症, 内分泌疾患, てんかん, 特発性正常圧水頭症, 慢性硬膜下血腫, 神経梅毒などである. これらの治療可能な認知症を見逃さないために, 必要なスクリーニング検査 (血液, 画像) を行う. 以上の鑑別診断を十分に行ったのち, 認知症そのものの鑑別診断 (アルツハイマー型, 前頭側頭型, レビー小体型, 血管性など) に移る.

6 マネージメント

6-1 基本方針

透析患者に認知症が併発した場合, 医療チームにはさまざまな配慮が求められる. 臨床工学技士, 管理栄養士, 看護師, 医師などの多職種の医療者が, それぞれの職能に応じたケアを統合して提供することが必要となる. 記憶障害に伴うアドヒアランス低下に対する支援として, 書面による説明や指示, ピルカウントなどの服薬支援などがある. 一方, 早期から ACP を導入する等, 患者・家族の意思決定を支えるかかわりを行う. ケアの基本戦略を表 2 にまとめた⁷⁾.

6-2 薬物療法

認知症に対する薬物療法の標的は大きく分けて二つある. 一つは記憶障害などの中核症状であり, 抗認知症薬が用いられる. 本邦で用いられている抗認知症薬はコリンエステラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitor; ChEI) であるドネペジル, ガランタミン, リバ

表 2 透析患者の認知症ケアの基本戦略

1. 頻回のフォローアップ
2. 臨床工学技士, 管理栄養士, 看護師, 医師などの多職種による統合的ケア
3. 書面による指示
4. 薬物治療の支援 (ピルカウントなど)
5. 家族を含めたケア, 教育, 意思決定
6. 人生会議 (advance care planning; ACP)

スチグミン, NMDA 受容体拮抗薬 (N-methyl-D-aspartate [NMDA] receptor antagonist) であるメマンチンの4種類である。アルツハイマー型認知症に対しては4剤のいずれも強く推奨されており, 本邦ではいずれの薬剤も保険適応を有している。血管性認知症に対してはいずれも有効性を示す報告があるが, 本邦ではいずれの薬剤も保険適応外である。レビー小体型認知症に対しては, 本邦ではドネペジルのみが保険適応を有している。

4剤のうち, ガランタミン, メマンチンは腎排泄型の薬剤である。添付文書上, 高度の腎機能障害のある患者に対して, ガランタミンは治療上やむを得ないと判断される場合を除き使用を避けること, メマンチンは投与量を半減とすることが求められている。

いま一つは, 周辺症状あるいは認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) であり, さまざまな向精神薬が症状に応じて用いられる。具体的には幻覚, 妄想, 焦燥, 攻撃性には抗精神病薬や気分安定薬, 抑うつやアパシーには抗うつ薬, 不安や緊張には抗不安薬, 抗精神病薬, 抗うつ薬などが使用される。使用法の実際については, 例えば厚生労働省による「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン (第2版)」¹⁾などを参照されたい。透析患者の場合, 腎排泄性の薬剤 (リスペリドン, チアプリドなど) を避ける, あるいは投与量を調整する必要があることは言うまでもない。

6-3 非薬物療法

BPSD に対するマネジメントとして, まず十分に非薬物療法を行い, 効果が不十分であるときに薬物療法を開始することが推奨されている。介護者による非薬物療法は, 抗精神病薬による薬物療法と少なくとも同等の効果があり, 介護者の負担を軽減することが知られている¹⁹⁾。

認知症ケアの基本はその人らしさを尊重するパーソンセンタードケアである。パーソンセンタードケアを学び, 認知症患者と適切に会話するスキルを学習することによって焦燥や興奮を軽減することができることが知られている²⁰⁾。その他, グループ活動, 音楽療法, マッサージなどが有効とされている。これらのケアを長時間安静・臥床を強いる透析療法の現場にいかにか

果的に応用できるかについては, これからの課題である。

おわりに

認知症には多職種チームによる統合的なケアが欠かせない。発症した認知症に対する治療とケアに加えて, 早期からACP導入を考慮するなど, 長期的な視点が必要となる。また, 認知症の予防, 適切なスクリーニングと早期治療がこれまで以上に求められている。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文 献

- 1) 篠田俊雄, 秋澤忠男, 栗原 怜, 他:平成25年度日本透析医会透析医療事故調査報告. 日透医誌 2015; 30: 60-67.
- 2) Harhay MN, Xie D, Zhang X, et al.: Cognitive Impairment in Non-Dialysis-Dependent CKD and the Transition to Dialysis: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis 2018; 72(4): 499-508.
- 3) Etgen T, Chonchol M, Forstl H, et al.: Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Am J Nephrol 2012; 35(5): 474-482.
- 4) O'Lone E, Connors M, Masson P, et al.: Cognition in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis 2016; 67(6): 925-935.
- 5) Masson P, Wu S, Duthie F, et al.: Cognition in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation 2014; 98: 845-846.
- 6) Wolf MS, Curtis LM, Wilson EA, et al.: Literacy, cognitive function, and health: results of the LitCog study. J Gen Intern Med 2012; 27(10): 1300-1307.
- 7) Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ: Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. Am J Kidney Dis 2019; 74(6): 782-790.
- 8) Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, et al.: Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. J Am Soc Nephrol 2013; 24(3): 353-363.
- 9) Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al.: Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. Neurology 2006; 67(2): 216-223.
- 10) McQuillan R, Jassal SV: Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2010; 6(8): 471-479.
- 11) McAdams-DeMarco MA, Daubresse M, Bae S, et al.: Dementia, Alzheimer's Disease, and Mortality after Hemodialysis Initiation. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(9): 1339-1347.
- 12) Polinder-Bos HA, Garcia DV, Kuipers J, et al.: Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly

- Patients. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(4) : 1317-1325.
- 13) MacEwen C, Sutherland S, Daly J, et al. : Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(8) : 2511-2520.
- 14) Vanderlinden JA, Ross-White A, Holden R, et al. : Quantifying cognitive dysfunction across the spectrum of end-stage kidney disease : A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2019; 24(1) : 5-16.
- 15) Tian X, Guo X, Xia X, et al. : The comparison of cognitive function and risk of dementia in CKD patients under peritoneal dialysis and hemodialysis : A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(6) : e14390.
- 16) Gupta A, Lepping RJ, Yu ASL, et al. : Cognitive Function and White Matter Changes Associated with Renal Transplantation. *Am J Nephrol* 2016; 43(1) : 50-57.
- 17) Lepping RJ, Montgomery RN, Sharma P, et al. : Normalization of Cerebral Blood Flow, Neurochemicals, and White Matter Integrity after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(1) : 177-187.
- 18) Agganis BT, Weiner DE, Giang LM, et al. : Depression and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(4) : 704-712.
- 19) Brodaty H, Arasaratnam C : Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *The American journal of psychiatry* 2012; 169(9) : 946-953.
- 20) Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. : Non-pharmacological interventions for agitation in dementia : systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014; 205(6) : 436-442.

参考 URL

- ‡1) 厚生労働省「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン (第2版)」<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000140619.pdf>. Published 2016. (2021/1/31)

透析患者のサルコペニア・フレイルと 腎臓リハビリテーション

上月正博

東北大学大学院医学系研究科機能医科学講座内部障害学分野

key words : 慢性腎臓病, 腎臓リハビリテーション, 運動療法, 透析

要 旨

わが国の CKD 患者は 1,330 万人で、国民の 8 人に 1 人が罹患する国民病であり、糖尿病患者 1,000 万人を遥かに凌ぐ。しかも、70 歳代の 4 人に 1 人、80 歳以上の 2 人に 1 人は CKD である。CKD 患者では高齢者が多く、フレイルやサルコペニアの割合がきわめて高く、ADL も低下しがちである。この傾向は透析患者で一層顕著になる。最近、透析患者や保存期 CKD 患者での運動療法の安全性、運動機能や QOL に対する有効性に関する論文が様々な学術誌に掲載され、CKD の治療は「運動制限から運動療法へ」のコペルニクスの転換を果たし、これまでとかく軽視されがちだった運動療法が、腎臓リハビリテーションの主要な構成因子として考えられるようになった。さらに、Stage 3~4 の保存期 CKD 患者、肥満を合併した保存期 CKD 患者、虚血性心疾患を合併した保存期 CKD 患者に対する運動療法が eGFR を改善することも報告され、腎臓リハビリテーション・運動療法がサルコペニア・フレイルの予防・改善、ADL・QOL の改善、心血管疾患予防による生命予後改善のみならず、腎機能改善・透析移行防止のための新たな治療としての大きな役割が期待されている。

はじめに

フレイルは、認知症や転倒・疾病による機能障害に陥って介護が必要になる「直前の段階と正常との中間の」心身状態を示す疾病概念である。透析患者ではサ

ルコペニアやフレイルの割合が高く、病状の進行や日常生活動作 (activity of daily living; ADL) の低下、死亡率の増加にもつながっており、大きな社会問題となってきている。

今から 40 年前、筆者が医師になりたての時代では、腎臓病患者には「安静にさせる」ことが治療の常識であった。「起立性蛋白尿」もあるほどで、健常者にも、散歩すると蛋白尿が混じる恐れがあるから検診の日の朝は運動しないようにと注意された (これは今でも正しい)。以来 40 年、多くの基礎的・臨床的なエビデンスが構築され、超高齢社会の到来ともあいまって、最近、慢性腎臓病 (CKD) の治療は「運動制限から運動療法へ」というコペルニクスの転換を果たした。

本稿では、透析患者におけるサルコペニア・フレイルとその対策としての腎臓リハビリテーションについて概説する。

1 サルコペニア・フレイル

サルコペニアは、1989 年に Rosenberg が加齢に伴い骨格筋量の減少が起こることの重要性に着目して提唱した概念である¹⁾。Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) では、

- ① 筋肉量減少 (dual energy x-ray absorption (DXA) を用いて測定した場合は、skeletal muscle mass index (SMI) が男性 7.0 kg/m² 未満、女性 5.4 kg/m² 未満、bioelectrical impedance analysis (BIA) を用いた場合は、男性 7.0 kg/m² 未満、女性 5.7 kg/m² 未満)

② 筋力低下（握力で男性 28 kg 未満，女性 18 kg 未満）

③ 身体機能の低下（歩行速度 1.0 m/sec 未満）

のうち，①ならびに②または③があればサルコペニアと診断される²⁾。

フレイルは，もともと欧米で使用されていた frailty が日本語で「虚弱」「衰弱」などと訳されていたものを，日本老年医学会が「フレイル」と呼ぶことを提唱したものである。国立長寿医療研究センターが 2020 年に改定した日本語版フレイル基準（J-CHS 基準）によると，

- ① 体重減少【6 カ月で 2 kg 以上の（意図しない）体重減少】
- ② 筋力低下【握力：男性<28 kg，女性<18 kg】
- ③ 疲労感【（ここ 2 週間）わけもなく疲れたような感じがする】
- ④ 歩行速度の低下【通常歩行速度<1.0 m/秒】
- ⑤ 身体活動【**Ⓐ**軽い運動・体操をしていますか？
Ⓑ定期的な運動・スポーツをしていますか？】

上記の二つのいずれも「週に 1 回もしていない」（と回答）の 5 項目のうち 3 項目以上該当する場合を「フレイル」，1~2 項目該当する場合を「プレフレイル（フレイルの前段階）」，いずれにも該当しない場合は「ロバスト（健常）」と判定している³⁾。

2 透析患者におけるサルコペニア・フレイル

CKD 患者は早期老化モデルの典型で，暦年齢より

も老化が早く，フレイルやサルコペニアの割合がきわめて高いことが知られている⁴⁾。eGFR が低いほどサルコペニアやフレイルの割合が多くなる^{5,6)}。CKD 患者におけるフレイルは，透析，入院，死亡のそれぞれ独立した危険因子である⁷⁾。

CKD 患者でみられがちな食思不振や食事制限による栄養摂取不足はサルコペニア・フレイルの大きな要因である。さらに，尿毒症，全身性の炎症，糖尿病や心血管病などの併存疾患，代謝性アシドーシスやインスリン抵抗性などの代謝・内分泌的異常もサルコペニア・フレイルの発症に関与している⁵⁾。サルコペニア・フレイルは感染症，心血管疾患，虚弱や抑うつなどを引き起こし，さらにこれらの合併症がサルコペニア・フレイルを増悪させる要因となる（図 1）⁵⁾。

透析患者では，透析による栄養素の喪失（アミノ酸や蛋白質の透析液中への流出）や，透析治療に関連した因子（透析液中のエンドトキシンや透析膜の生体適合性など）も加わり，サルコペニア・フレイルを非常にきたしやすい⁵⁾。

透析患者の運動耐容能は心不全患者や慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者のものと同レベルまで低下している。運動耐容能の低い透析患者や運動習慣のない透析患者の生命予後は悪く，透析患者にとっての運動不足は，低栄養や左室肥大と同程度の生命予後短縮の要因となっている⁸⁾。運動不足はフィットネスの低下やサルコペニア・フレイルを引き起こし，病状の進行，日

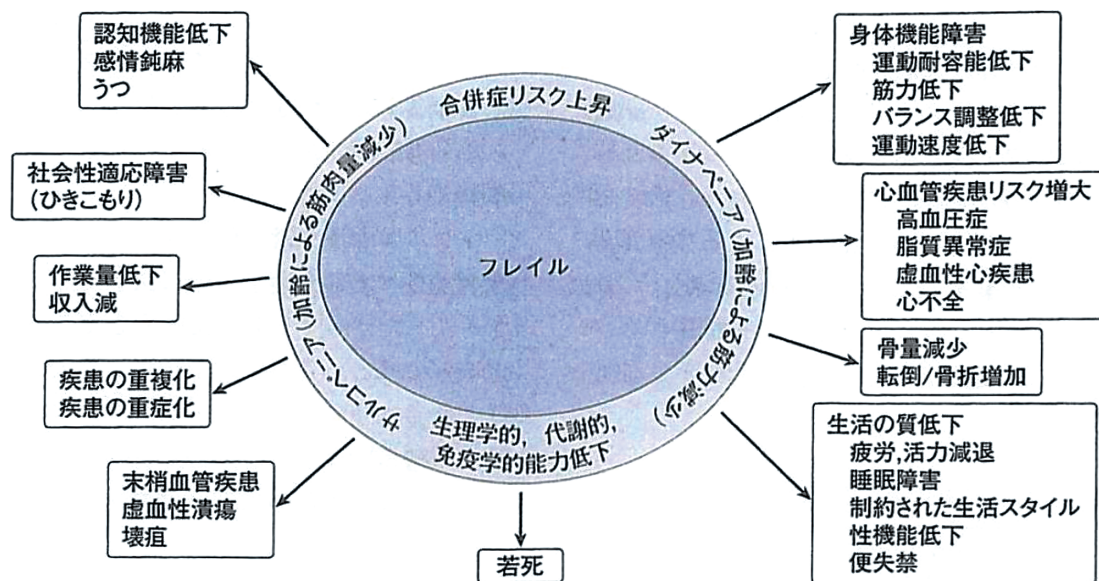


図 1 CKD 患者におけるフレイルがもたらす結果
（文献 5 を一部改変）

常生活動作（ADL）の低下、死亡率の増加にもつながる。さらに、運動不足は、高血圧、糖尿病、脂質異常症、血管内皮機能の異常を助長し、直接あるいは炎症や酸化ストレスなどを介して間接的にも死亡率を高める⁴⁾。さらに、CKD患者でみられやすい重複障害も、運動不足や死亡率上昇に影響を及ぼす⁴⁾。

3 1日の絶対安静で2歳年を取る

易疲労感がある場合や何らかの疾患に罹患した場合は「安静」にしがちである。しかし、一定期間にわたり安静や臥床を行うと「廃用」とよばれる能力低下を生じる。「廃用」の結果みられる身体や精神へのさまざまな有害な影響を廃用症候群という⁹⁾。廃用症候群は、全身臓器の機能低下はもとより、心理面やQOLの悪化をもたらす⁹⁾。特に、筋力や持久力の低下は著明であり、1日の絶対安静で筋力や持久力が2%低下する。加齢による筋力や持久力の低下は1歳で約1%とされていることから、たった1日の絶対安静で2歳分も年を取ることになる¹⁰⁾。事実、McGavockらは、20歳の5名の男子大学生を21日間安静臥床にしたところ、著明に持久力が低下し、そのレベルは、40年後の同じ人、すなわち60歳での持久力と同等だっ

たと報告している（図2）¹¹⁾。

透析患者が、1回4時間、週3回にわたって何年も安静臥床で透析を受けることは、廃用症候群に陥るリスクを高めているといっても過言ではないわけであり、透析患者こそ、しっかり運動療法を行うことがきわめて重要である。

4 透析導入年齢は52歳から70歳に

わが国では、予防医学や糖尿病・高血圧治療などの進歩により、透析導入を先延ばしできるようになってきた。1983年の新規透析導入患者の平均年齢は52歳であった。それから36年後の2019年の導入患者の平均年齢は70.42歳であり、18年以上も透析の導入を先延ばしできるようになった。しかも、最も多い導入患者の年齢層は、男性70～75歳、女性75～80歳と¹¹⁾、高齢者が主体となっている。

5 70歳代の4人に1人、80歳以上の2人に1人はCKD

筆者が腎臓リハビリテーションの研究を開始したのは1995年である。なぜなら、当時からわが国の身体障害者分類（内部障害）では、腎臓機能障害者は心臓

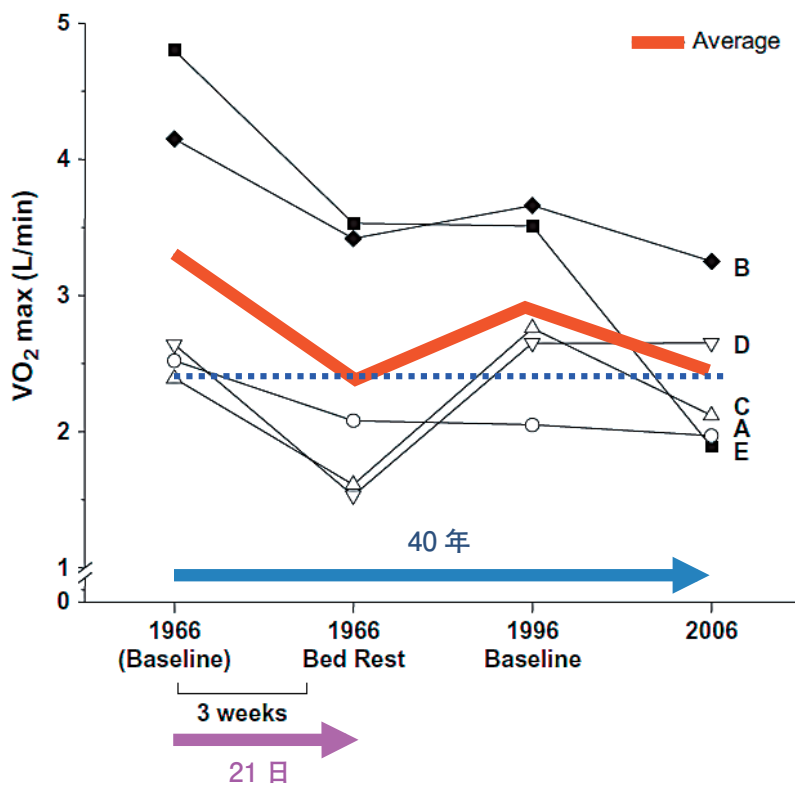


図2 21日間の絶対安静による持久力低下は40年間の加齢による持久力低下に相当する（文献11を一部改変）

機能障害者に次いで2番目に多かったからである。しかし、当時、腎臓機能障害者のリハビリテーションに関心を抱く関係者はほとんどなく、腎臓リハビリテーションという言葉も存在しなかった。

わが国のCKD患者は1,330万人で、国民の8人に1人が罹患する国民病であり、糖尿病患者1,000万人を遥かに凌ぐ。しかも、70歳代の4人に1人、80歳以上の2人に1人はCKDである¹²⁾。高齢者でかつフレイルやサルコペニアの割合がきわめて高いCKD患者では、ADLが低下しがちであり、リハビリテーションや運動療法の必要性が増しており、運動が腎臓機能障害に与える影響を無視することはできなくなったわけである。

6 運動が及ぼすリスクとベネフィット

腎臓は、安静時には心拍出量の5分の1の血液供給を受けており、組織単位体重当たりの血液灌流量は他のどの臓器よりも多い。しかし、運動時には、筋肉、心臓、肺への血液分配率が高まるため、腎血流量(RBF)は低下する。このように、RBFは運動により顕著な影響を受け、運動強度や心拍数と逆相関し、激しい運動時にはRBFは50~75%も低下する。短期的に運動を行うと尿蛋白排泄量が増加し、RBFや糸球体濾過量(GFR)が低下することなどにより、腎機能障害者が運動強度の高い運動を行うと腎機能障害や腎病変が増悪する危険がある。

筆者らが、高血圧性腎不全モデル¹³⁾、5/6腎摘慢性腎不全モデル^{14,15)}、膜性増殖性糸球体腎炎モデル¹⁶⁾、ネフローゼ症候群モデル¹⁷⁾、Goto-Kakizaki糖尿病性腎症モデル¹⁸⁾、Zucker diabetic fatty糖尿病性腎症モデル¹⁹⁾など各種の腎機能障害モデルラットに対して、軽強度~中強度の運動を長期的に行った研究では、腎機能は悪化せず、むしろ改善するという報告が多い。運動療法による腎臓保護メカニズムに関しては、内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial nitric oxide synthase; eNOS)産生増加、糸球体高血圧の改善、尿たんぱく増加抑制、腎糸球体へのマクロファージの侵入抑制、線維芽細胞増殖抑制などがあることを明らかにしてきた^{9,13~19)}。

7 腎臓リハビリテーション

腎臓リハビリテーションは、腎疾患や透析医療に基

表1 CKD透析患者における運動療法の効果

1. 最大酸素摂取量の増加
2. 左心室収縮能の亢進(安静時・運動時)
3. 心臓副交感神経系の活性化
4. 心臓交感神経過緊張の改善
5. PEW(protein energy wasting)の改善
6. 貧血の改善
7. 睡眠の質の改善
8. 不安・うつ・QOLの改善
9. ADLの改善
10. 前腕静脈サイズの増加(特に等張性運動による)
11. 透析効率の改善
12. 死亡率の低下

文献9を改編。

づく身体的・精神的影響を軽減させ、症状を調整し、生命予後を改善し、心理社会的ならびに職業的な状況を改善することを目的として、運動療法、食事療法と水分管理、薬物療法、教育、精神・心理的サポートなどを行う、長期にわたる包括的なプログラムである⁹⁾。腎臓リハビリテーションの中核である運動療法は、透析患者に対して運動耐容能改善、PEW改善、タンパク質異化抑制、QOL改善などをもたらすことが明らかにされている(表1)⁹⁾。

8 透析患者に対する運動療法

透析患者などの腎機能障害者は心臓機能障害など他の障害を合併していることが多いので、運動強度は慢性心不全に対する運動療法に準じて行うことが望まれる⁹⁾。透析患者に対する運動療法の標準的なメニューは、原則として、非透析日に週3~5回、1回に20~60分の歩行やエルゴメータなどの中強度あるいはBorgスケール11(楽である)~13(ややきつい)での有酸素運動が中心となる。通常は運動施設か自宅で行う。また、運動前後のストレッチング、関節可動域維持訓練、低強度の筋力増強訓練(レジスタンストレーニング)を追加することが望ましい(表2-1, 2-2)²⁰⁾。

最近では、透析の最中に下肢エルゴメータなどの運動療法を行う施設も増加してきた。透析中に運動療法を行う場合は、低血圧反応を避けるために、その運動は治療の前半中に試みられるべきである²⁰⁾。また、週3回の透析の際に運動療法を行ってしまうことで、透析以外の時間帯に改めて長い運動時間を設定しなくてよい。

表 2-1 CKD 患者に推奨される運動処方

	有酸素運動 (Aerobic exercise)	レジスタンス運動 (Resistance exercise)	柔軟体操 (Flexibility exercise)
頻度 (Frequency)	3~5 日/週	2~3 日/週	2~3 日/週
強度 (Intensity)	中等度強度の有酸素運動 [酸素摂取予備能の 40~59%, ボルグ指数 (RPE) 6~20 点 (15 点法) の 12~13 点]	1-RM の 65~75% [1-RM を行うことは勧められず, 3-RM 以上のテストで 1-RM を推定すること]	抵抗を感じたりやきつく感じるところまで伸長する
時間 (Time)	持続的な有酸素運動で 20~60 分/日, しかしこの時間が耐えられないのであれば, 3~5 分間の間欠的運動曝露で計 20~60 分/日	10~15 回反復で 1 セット, 患者の耐容能と時間に応じて, 何セット行ってもよい. 大筋群を動かすための 8~10 種類の異なる運動を選ぶ	関節ごとに 60 秒の静止 (10~30 秒はストレッチ)
種類 (Type)	ウォーキング, サイクリング, 水泳のような持続的なリズムカルな有酸素運動	マシーン, フリーウエイト, バンドを使用する	静的筋運動

RPE : rating of perceived exertion (自覚的運動強度), 1-RM : 1 repetition maximum (最大 1 回反復重量). 文献 20 より引用.

表 2-2 運動に際しての特別な配慮

- 血液透析を受けている患者
 - ・運動は非透析日に行うのが理想的である.
 - ・運動を透析直後に行うと, 低血圧のリスクが増えるかもしれない.
 - ・心拍数は運動強度の指標としての信頼性は低いので, RPE を重視する. RPE を軽度 (9~11) から中等度 (12~13) になるようにめざす.
 - ・患者の動静脈シャントに直接体重をかけない限りは, 動静脈接合部のある腕で運動を行ってよい.
 - ・血圧測定は動静脈シャントのない側で行う.
 - ・運動を透析中に行う場合は, 低血圧を防止するために, 透析の前半で行うべきである.
 - ・透析中の運動としては, ベダリングやステップングのような運動を行う.
 - ・透析中には動静脈接合部のある腕の運動は避ける.
- 腹膜透析を受けている患者
 - ・持続的携帯型腹膜透析中の患者は, 腹腔内に透析液があるうちに運動を試みてもよいが, 不快な場合には, 運動前に透析液を除去して行うことが勧められる.
- 腎移植を受けている患者
 - ・拒絶反応の期間中は, 運動自体は継続して実施してよいが, 運動の強度は軽くする.

文献 20 より引用.

9 ガイドラインでの運動療法の位置づけ

日本腎臓リハビリテーション学会は会員数約 2,000 名もの腎臓リハビリテーションに関する世界初の学術団体である. 日本腎臓リハビリテーション学会では, 世界初の「腎臓リハビリテーションガイドライン」2018 年版を発刊し, 透析患者をはじめとする CKD 患者の運動療法のエビデンスを中心に掲載し, 具体的な運動内容, 禁忌, 中止基準などをまとめている²⁰⁾.

エビデンスレベルとしては, 「透析患者における運動療法は, 運動耐容能, 歩行機能, 身体的 QOL の改善効果が示唆されるため, 行うことを推奨する.」が 1B と最高である. 一方, 保存期 CKD 患者に関しては,

「年齢や身体機能を考慮しながら可能な範囲で運動療法を行うことを提案する.」と 2C レベルである. これはガイドラインのもとになる研究論文は 2017 年までの論文であったことと, 保存期 CKD 患者への運動療法による eGFR の改善がメタアナリシスでは有意であったが²⁰⁾, 運動療法群の症例数が 100 例未満にすぎず, 断定するにはやや尚早であると判断されたためである.

また, わが国の Yamamoto らによる, 透析患者 266 名に対する 3 年間の腎臓リハビリテーション (運動療法) への参加率が高いほどイベント発生率や死亡率が低いという 15 年間後方視的研究²¹⁾, Greenwood らによる CKD 患者 757 名 (血液透析者 242 名, 腎移植者

これまでのCKD患者:運動制限

- 保存期CKD患者 → 腎機能を悪化させないために安静が治療の一つ
- CKD透析患者 → 透析前後は疲労が出やすく、安静にしがち



- ・医療・透析技術の進歩、超高齢社会の到来(患者の超高齢化)
- ・運動療法のエビデンス蓄積

これからのCKD患者:運動療法

- 保存期CKD患者 →
 - ・運動療法では腎機能は悪化しない、むしろ改善する
 - ・透析移行を防止するための治療法の1つとして運動療法が必要
 - ・運動療法は心血管疾患の予防に有効
 - ・サルコペニア・フレイル・Protein-Energy Wasting (PEW)予防に有効
- CKD透析患者 →
 - ・運動療法では透析効率が改善する
 - ・ADLの改善、降圧薬・心不全治療費の減少のための治療法の1つとして運動療法が必要
 - ・運動療法は心血管疾患の予防に有効
 - ・サルコペニア・フレイル・Protein-Energy Wasting (PEW)予防に有効

図3 CKD患者におけるリハビリテーション・運動療法の考え方
(文献23より引用)

221名、腹膜透析者43名、保存期CKD251名)に対する12週間の腎臓リハビリテーション(運動療法)への参加率が高いほどイベント発生率(死亡、脳卒中、心筋梗塞、心不全による入院など)や死亡率が低いという13年間の後方視的研究が報告され²²⁾、腎臓リハによる生命予後改善作用が確立しつつある。このよう

に、腎臓リハビリテーションによるさまざまな好ましい効果の存在を示した研究が次々に発表されてきており、腎臓リハに関する今後のエビデンスの集積が大いに期待される。図3にCKD患者に対する腎臓リハの考え方を示した²³⁾。もちろん、CKD患者の運動能力は個人差が大きい

表3 糖尿病腎症生活指導基準における運動療法の考え方の変化

病期	運動				
	2008-2009 2010-2011 2012-2013	2014-2015	2016-2017	2018-2019	
第1期 (腎症前期)	・原則として糖尿病の運動療法を行う	・原則として糖尿病の運動療法を行う	・原則として糖尿病の運動療法を行う	・原則として糖尿病の運動療法を行う	
第2期 (早期腎症期)	・原則として糖尿病の運動療法を行う	・原則として糖尿病の運動療法を行う	・原則として糖尿病の運動療法を行う	・原則として糖尿病の運動療法を行う	
第3期 (顕性腎症期)	第3期A (顕性腎症前期)	・原則として運動可 ・ただし病態により、その程度を調節する ・過激な運動は不可	・原則として運動可 ・ただし病態により、その程度を調節する ・過激な運動は不可	・原則として運動可 ・ただし病態により、その程度を調節する ・過激な運動は避ける	・原則として運動可 ・ただし病態により、その程度を調節する
	第3期B (顕性腎症後期)	・運動制限 ・体力を維持する程度の運動は可	同上	同上	同上
第4期 (腎不全期)	・運動制限 ・散歩やラジオ体操は可	・運動制限 ・散歩やラジオ体操は可 ・体力を維持する程度の運動は可	・体力を維持する程度の運動は可	・原則として運動可 ・ただし病態により、その程度を調節する	
第5期 (透析療法期)	・原則として軽運動 ・過激な運動は不可	・原則として軽運動 ・過激な運動は不可	・原則として軽運動 ・過激な運動は不可	・原則として運動可 ・ただし病態により、その程度を調節する	

ため、具体的な運動の実施は個々の身体機能を考慮したうえで設定するべきである。極度に激しい運動は腎機能の悪化を招く可能性があり、特に腎機能が重度低下している患者やネフローゼ症候群などの蛋白尿が多い患者には不適當であるとされている²⁰⁾。

日本糖尿病学会発行の「糖尿病治療ガイド 2012-2013」から「糖尿病治療ガイド 2018-2019」にある糖尿病性腎症生活指導基準の生活と運動の項を表3にまとめた。この数年の間に第3期、～第4期の生活一般から、第3期～第5期の運動から「制限」の文字がなくなり、むしろ運動を「推奨」する方向に変化してきたことが一目瞭然である。もちろん、CKD患者の運動能力は個人差が大きいため、具体的な運動の実施は個々の身体機能を考慮したうえで設定するべきである。極度に激しい運動は腎機能の悪化を招く可能性があり、特に腎機能が重度低下している患者やネフローゼ症候群などの蛋白尿が多い患者には不適當であるとされている²⁰⁾。

10 世界初の診療報酬収載と腎臓リハビリテーション指導士誕生

平成28年度診療報酬改定では、糖尿病性腎症の患者が重症化し、透析導入となることを防ぐため、進行した糖尿病性腎症の患者に対する質の高い運動指導を

評価するために新たに腎不全期患者指導加算（月1回100点）が設定され、さらに平成30年度の診療報酬改定では、「高度腎機能障害患者指導加算」としてeGFR 45 ml/min/1.73m²未満まで対象が拡大された²⁾。腎臓リハビリテーションの運動療法に関する保険収載は世界初である。

また、世界初の腎臓リハビリテーション指導士制度を立ち上げ、2020年現在で447名の腎臓リハビリテーション指導士が活躍中である。2020年末には、国際腎臓リハビリテーション学会も設立され、腎臓リハビリテーションに関する研究・啓発活動は世界的な広がりをみせている。

11 心・腎機能障害など重複障害への効果

急性心筋梗塞（AMI）患者が腎機能障害を併存すると、その後の総死亡率や心血管に関連する死亡が増加する。したがって、AMI患者の腎機能を維持・改善する治療法の確立も非常に重要な課題である。筆者らは、AMI患者において、発症後の運動量（身体活動量）を高く保つことが腎機能低下の抑制にもつながることを明らかにした^{24,25)}。心・腎機能障害を合併した患者でも、運動は有効で、心機能のみならず腎機能も改善させるのである^{24,25)}。

表4 患者の運動療法の継続に役立つことばの例

◆ファースト、ムービング（出典不詳）

First Moving, まず取り掛かりなさい、という意味だ。千里の道も一歩より。夢も、運動も同じである。どんなに大きな事業でも語るだけでは永遠に実現しない。身近なことを少しずつがんばっていくことから始まる。あまりあれこれ考えずに、まず一歩を踏み出して始めよう。

これを3日でやめずに7日続けよう。そうすればもはや習慣になり、行うのも苦にならなくなるし、うまく事が運んできているので意欲が増している。さらに努力を重ねていけば成功はもう目の前だ。

◆自分にコントロールできないことは、いっさい考えない。考えても仕方ないことだから、自分にできることだけに集中するだけです。（松井秀樹）

あなたが努力を続けても、どうしても自分では変えられないことは実に多い。その日の天気、温度、湿度など自然界はもちろん、世間やいま目の前にいる相手でさえも、あなたの力で考え方や好みを変えるのはなかなか難しい。あなたができることといたら、「どのようになっても後悔しないんだ。」と決意を固めて、その時々に応じて自分のやれることを全てやり尽くすことだけだ。

◆心の中の勝負は51対49のことが多い。（河合隼雄）

疲れていてなんとなくやりたくないなあという目の前の仕事も「100対0」でやりたくないのではない。「51対49」くらいの僅差の勝負になっている。意識の上にとっただけ出ている部分だけをとらえて「全然ヤル気が起らないし・・・」と言っているだけなんだ。その証拠に、名言集などで誰かに励まされたりするだけで、すっかり気分が変わってしまうじゃないか！

2%の僅差を自分で決めて、前に進んでいくために必要なものは、ほんのちょっとしたきっかけと勇気・積極性だけで十分なんだ。

12 運動療法を継続する秘訣

透析患者は高齢の場合が多く、長年の人生から得た生活習慣に執着し、新たな指導になじめない場合も少なくない。運動指導に関わるスタッフは、患者の価値観、認識レベル、患者の望む生活を把握しながら運動指導を行うこと、すなわち、コンコダンス重視の姿勢が求められる。

患者のコンコダンスを高めるための手順・方法として、筆者はAIDE-SP2を提唱している²⁶⁾。そのうちでも筆者が特に強調したいのはP2 (Passion & Praise; 熱意と賞賛) である。運動指導の関係者の熱意がきわめて重要であると同時に、患者が運動を達成・継続できた場合きちんと賞賛することを忘れてはならない。Passion & Praiseをどのように伝えたらわからないと思う読者もいるかもしれない。筆者は有名人の名言の力を借りて指導し、効果を上げている。表4にその一部を示す^{27, 28)}。

13 腎臓リハビリテーションの未来

今後、特に発展が期待されることは、国際腎臓リハビリテーション学会などを通じての腎臓リハビリテーションの国際的な組織連携や研究・啓発活動の活発化、Nrf2阻害薬などとの薬物療法と運動療法の相加・相乗作用の検討やゲノム解析を通じての運動処方ダイバーシティ化、診療報酬改定に際しての透析リハビリテーション料の新規収載、ハードエンドポイントである死亡率低下をめざした多施設共同研究などである。

おわりに

腎臓リハビリテーションがサルコペニア・フレイルの予防・改善、ADL・QOLの改善、心血管疾患予防による生命予後改善のみならず、腎機能改善・透析移行防止のための新たな治療としての大きな役割が期待されている。今後のさらなる普及・発展を願うとともに、関係者の積極的な参加を期待する。

利益相反自己申告

講演料：大塚製薬

原稿料：医学書院、医歯薬出版、マキノ出版

- 1) Rosenburg IH : Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989; 50 : 1231-1233.
- 2) Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al.; Asian Working Group for Sarcopenia : 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21 : 300-307.
- 3) Satake S, Arai H : The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20(10) : 992-993.
- 4) Zelle DM, Klaassen G, VanAdrichem E, et al. : Physical inactivity : a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13 : 152-168.
- 5) Fahal IH : Uraemic sarcopenia : aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 : 1655-1665.
- 6) Foley RN, Wang C, Ishani A, et al. : Kidney function and sarcopenia in the United States general population : NHANES III. *Am J Nephrol* 2007; 27 : 279-286.
- 7) Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, et al. : A prospective study of frailty in nephrology referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(6) : 912-921.
- 8) O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, et al. : Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis : results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 : 447-454.
- 9) 上月正博 : 腎臓リハビリテーション第2版. 医業薬出版, 2018.
- 10) 上月正博 : 「安静」が危ない! 1日で2歳も老化する! . さくら舎, 2015.
- 11) McGavock JM, Hastings JL, Snell PG, et al. : A forty-year follow-up of the Dallas Bed Rest and Training study : the effect of age on the cardiovascular response to exercise in men. *J Gerontol* 2009; 64 : 293-299.
- 12) 日本腎臓学会編 : CKD 診療ガイド 2012.
- 13) Kohzuki M, Kamimoto M, Wu XM, et al. : Renal-protective effects of chronic exercise and antihypertensive therapy in hypertensive rats with renal failure. *J Hypertens* 2001; 19 : 1877-1882.
- 14) Kanazawa M, Kawamura T, Li L, et al. : Combination of exercise and enalapril enhances renoprotective and peripheral effects in rats with renal ablation. *Am J Hypertens* 2006; 19 : 80-86.
- 15) Lu H, Kanazawa M, Ishida A, et al. : Combination of chronic exercise and antihypertensive therapy enhances renoprotective effects in rats with renal ablation. *Am J Hypertens* 2009; 22 : 1101-1106.
- 16) Kohzuki M, Ji L, Yoshida K, et al. : Disability prevention of renal failure : Effects of exercise and enalapril in Thy-1 nephritis rats. *Proceedings of the 2nd World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine*, Monduzzi Editore, Bologna. 2003; 521-524.

- 17) Ji L, Kohzuki M, Yoshida K, et al. : Disability prevention of renal failure : effects of exercise and enalapril in nephrotic rats. Proceedings of the 2nd World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, Monduzzi Editore, Bologna. 2003; 525-528.
- 18) Tufescu A, Kanazawa M, Ishida A, et al. : Combination of exercise and losartan enhances renoprotective and peripheral effects in spontaneously type 2 diabetes mellitus rats with nephropathy. J Hypertens 2008; 26 : 312-321.
- 19) Ito D, Cao P, Kakihana T, et al. : Chronic running alleviated early progression of nephropathy with upregulation of nitric oxide synthases and suppression of glycation in Zucker diabetic rats. PLoS One 2015; 10(9) : e138037.doi:10.1371/journal.pone.0138037.eCollection 2015.
- 20) 日本腎臓リハビリテーション学会編：腎臓リハビリテーションガイドライン. 南江堂, 2018.
- 21) Yamamoto S, Matsuzawa R, Abe Y, et al. : Utility of Regular Management of Physical Activity and Physical Function in Hemodialysis Patients. Kidney Blood Press Res 2018; 43 : 1505-1515.
- 22) Greenwood SA, Castle E, Lindup H, et al. : Mortality and morbidity following exercise-based renal rehabilitation in patients with chronic kidney disease : the effect of programme completion and change in exercise capacity. Nephrol Dial Transplant 2019; 34 : 618-625. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy351>
- 23) 上月正博：高齢のCKD患者において、サルコペニア・フレイル・protein-energy wasting (PEW) 対策をどうとるか. 内科 2015; 116 : 941-945.
- 24) Sato T, Kohzuki M, Ono M, et al. : Association between physical activity and change in renal function in patients after acute myocardial infarction. PLoS One 2019; 14(2) : e0212100. doi: 10.1371/journal.pone.0212100. eCollection 2019.
- 25) Sato T, Kohzuki M, Ono M, et al. : Association between physical activity and changes in renal function in patients after acute myocardial infarction : A dual-center prospective study. Journal of Cardiology 2021 (in press).
- 26) 上月正博：重複障害のリハビリテーション. 三輪書店, 2015.
- 27) 上月正博：名医の身心ことばセラピー. さくら舎, 2017.
- 28) 上月正博：名言で心と体を整える. さくら舎, 2021.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況」<https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2021/9/30)
- ‡2) 厚生労働省「平成30年度診療報酬改定について」<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html> (2021/9/30)

治療法の進歩は副甲状腺摘出術を駆逐するか？

駒場大峰

東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科

key words : Ca 受容体作動薬, 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺摘出術

要 旨

二次性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌亢進を特徴とする透析患者において最も深刻な合併症のひとつである。その治療手段のなかで、最も劇的な効果が期待されるのが副甲状腺摘出術 (PTx) である。PTx は骨痛や皮膚掻痒などの自覚症状を改善し、さらに死亡・心血管イベント・骨折のリスク低下につながる可能性も報告されている。しかし、わが国における手術件数は 2007 年をピークに右肩下がりの状況にある。この要因となったのが、2008 年のシナカルセト塩酸塩の登場である。本薬剤は腫大腺を有する症例でも PTH 分泌を強力に抑え、さらに活性型ビタミン D 製剤とは逆に血清 Ca・P 値を低下させるため、両者を併用することにより内科的管理の幅が大きく広がった。近年、さまざまな Ca 受容体作動薬が使用可能となっており、また患者の多くは手術よりも内科的治療を希望することから、PTx の手術件数はさらに低下していく可能性が高い。しかしここで立ち止まって考えるべきは、PTx と Ca 受容体作動薬の優劣について、客観的・科学的に評価することである。両者の選択は、医療経済の観点からも重要である。また、PTx と Ca 受容体作動薬は PTH 値を低下させる効果の強さが異なることから、両者の比較は PTH 管理目標値を再検討する上でも重要な知見を提供すると考えられる。PTx と Ca 受容体作動薬の直接比較は、二次性副甲状腺機能亢進症の治療を最適化する上で、今後取り組むべき重要な検討課題である。

はじめに

二次性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) の分泌亢進と副甲状腺過形成を特徴とする透析患者において最も深刻な合併症のひとつである。透析導入後間もない時期では、副甲状腺はポリクローナルなびまん性過形成を呈するが、透析歴が長くなるに従い一部の細胞が活発に増殖し、やがてモノクローナルな結節からなる結節性過形成に至る¹⁾。この段階に至ると、副甲状腺細胞におけるカルシウム (Ca) 受容体、ビタミン D 受容体の発現が低下し、細胞外 Ca 濃度の上昇や活性型ビタミン D 製剤に対する反応が減弱する結果、PTH の自律的分泌がさらに亢進した状態となる。

副甲状腺過形成の進展に伴い、二次性副甲状腺機能亢進症の管理が不十分となると、高回転型骨病変 (線維性骨炎) をきたし骨折リスクが上昇するだけでなく、ミネラル代謝異常を介して血管石灰化の発症・進展にもつながる。さらに PTH には、貧血や免疫不全、心肥大、筋力低下、慢性消耗などを惹起する可能性も報告されている²⁾。このため、二次性副甲状腺機能亢進症の管理は透析患者の予後改善を図るうえで最重要課題の一つといえる。

二次性副甲状腺機能亢進症の治療手段のなかで、最も劇的な効果が期待されるのが副甲状腺摘出術 (parathyroidectomy; PTx) である。PTx は内科的治療に抵抗性を示す症例において PTH 値を劇的に低下させ、血清 Ca・リン (P) 値の管理を改善し、骨痛や皮膚掻

痒などの自覚症状も改善する。しかしながら近年、Ca受容体作動薬の登場により、PTxの手術件数は大きく低下傾向にある³⁾。では、PTxの役割は終わりを迎えつつあるのだろうか？ Ca受容体作動薬が普及した現代において、PTxはどのような症例に行うべきであろうか？

本稿では二次性副甲状腺機能亢進症におけるPTxとCa受容体作動薬の治療効果に関する近年のデータを振り返り、PTxの手術適応のあり方、今後検討すべき課題について考察する。

1 副甲状腺摘出術の適応と臨床効果

PTxは重度の二次性副甲状腺機能亢進症に対する最終手段であり、内科的治療に抵抗性を示す場合に行われる。2012年に発表された日本透析医学会「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」では、intact PTH値500 pg/mL以上でPTxの適応を検討することが記載されている⁴⁾。これは、この段階に至ると副甲状腺過形成の推定体積が500 mm³を超え、活性型ビタミンD製剤に抵抗性を示す結節性過形成の可能性が高いことが根拠となっている。一方、2003年に発表された米国「KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ガイドライン」では、PTxの基準としてintact PTH値800 pg/mL以上とされている⁵⁾。日米の適応を比較すると、米国ではかなり重度になってからPTxが行われているといえる。

PTxの術式に関しては、わが国では長期透析となる場合が多いことから、再発時の残存副甲状腺切除の容易さから、全摘術+自家移植術が広く行われている³⁾。一方、米国では、全摘術よりも部分摘出術の頻度が高い⁶⁾。わが国よりも腎移植の機会が多いことが、術式選択の違いの背景にあるものと考えられる。

PTxの術後は、PTH値が劇的に低下するとともに、血清Ca値が大きく低下し、しばしば大量のCa製剤と活性型ビタミンD製剤の投与を要する。この状態はhungry bone syndromeと呼ばれ、骨にCaが活発に取り込まれるために生じる。PTx術前・術後の骨組織を比較した検討では、骨吸収を反映する破骨細胞面は術後速やかに低下し、この状態が長期間維持する一方、骨形成を反映する骨芽細胞面は術後一過性に上昇した後に、徐々に低下していくことが示されている⁷⁾。すなわちPTx後、最終的には骨代謝は低回転となる

わけであるが、その過程で骨形成が骨吸収よりも優位となる、いわゆるアンカップリングの状態が出現する。PTx後に一過性に骨形成が亢進する機序は未だ明らかではないが、このような骨代謝の変化がhungry bone syndromeの背景にあると考えられる。また、PTx後は骨密度が上昇することが知られているが⁸⁾、これにもhungry bone syndromeの過程で骨形成が一過性に亢進することが関与していると考えられる。

PTxが骨折リスクに及ぼす影響に関しては、これまでUnited States Renal Data System (USRDS)からの報告が1報あるのみである⁶⁾。PTxと骨折は比較的頻度の低いイベントであり、両者の関連性を比較するには非常に大きなサンプルサイズが必要となる。このため、USRDSからの報告以外には同様の検討がこれまでなかったものと考えられる。このUSRDSからの報告では、患者背景をマッチしたコントロール群と比較し、PTx群において骨折リスクが有意に低下していたことが報告されている。PTx後に骨のCa取り込みが亢進すること、骨密度が増加することをあわせて考えると、PTxには骨強度を改善する効果があるものと考えられる。PTx後は長期的には低回転骨（無形成骨）となり、正常な骨の新陳代謝が損なわれるため、骨強度が低下するという意見もある。しかし、これを実際に証明した検討はなく、PTx後に観察される骨折リスクの低下を考えると、PTH過剰抑制が本当に骨強度の低下につながるかどうかは疑問であり、再考の余地があると思われる。

PTxには骨代謝の改善に加え、心血管リスクを低下させる可能性も期待されている。小規模な検討では、PTx術前と比較し、術後は血管石灰化の進展が緩和されたことが報告されている⁹⁾。さらに近年、心血管イベント・総死亡との関連性に関して、さまざまな国・地域でコホート研究が行われているが、わが国からの報告を含め¹⁰⁾、ほぼすべての研究においてPTxが総死亡、心血管死亡のリスク低下に関連していたことが示されている¹¹⁾。これらの結果は観察研究で得られたものであり、PTxは外科的侵襲を伴う治療であることから、選択バイアスの可能性には十分な配慮が必要であるが、人種や生活習慣、透析医療が大きく異なる国・地域で概ね一貫した結果が示されたことから、PTxが予後を改善する可能性が強く示唆されるものと捉えられる。

重度の二次性副甲状腺機能亢進症は、貧血や免疫不全、心肥大、筋力低下、慢性消耗などを惹起することが知られているが、PTx 後にはこれらの症状が改善したという報告がいくつかなされている。見方を変えれば、PTx 後にこれらの症状の改善を認めたという臨床医の注意深い観察から、二次性副甲状腺機能亢進症がさまざまな症状を引き起こすことが明らかになったともいえよう。これらの中で慢性消耗に関しては、近年、PTH が脂肪細胞に作用し、熱産生・エネルギー消費を亢進させることがその主たる機序であることが明らかとなっている¹²⁾。

2 Ca 受容体作動薬の登場

上述の通り、PTx には非常に大きな臨床効果が認められるが、わが国における PTx の手術件数は 2007 年をピークに右肩下がりの状況にある (図 1)³⁾。この大きな要因となったのが、2008 年のシナカルセット塩酸塩の登場である。日本透析医学会の統計調査データを Web-based Analysis of Dialysis Data Archives (WADDA) システムで調べると、シナカルセット塩酸塩の登場後、PTH 管理が徐々に改善傾向にあることがわかる (図 2)¹⁾。2017 年には静注製剤のエテルカルセチド塩酸塩、2018 年には上部消化管系の有害事象の発現を抑えることに成功したエボカルセトが登場し、PTx の手術件数はさらに低下しつつある。2021 年に

は第二の静注製剤となるウパシカルセトが登場する予定であり、Ca 受容体作動薬を中心とする管理は今後さらに拡大していくものと予想される。

これらの Ca 受容体作動薬は、副甲状腺細胞の Ca 受容体に作用することにより PTH 分泌を強力に抑えることが可能であり、その効果は腫大腺を有する重度の症例でも認められる¹³⁾。さらにこれらの薬剤は、活性型ビタミン D 製剤とは逆に血清 Ca・P 値を低下させるため、両者を併用することにより内科的管理の幅が大きく広がることとなった。後述する EVOLVE 試験のサブ解析でも、PTx 実施、および intact PTH 値 1,000 pg/mL 以上かつ血清 Ca 値 10.5 mg/dl 以上で定義される重度の治療抵抗性二次性副甲状腺機能亢進症の発生が、シナカルセット塩酸塩により 31% まで抑制されたことが報告されている¹⁴⁾。

Ca 受容体作動薬が骨代謝に及ぼす影響に関しては、投与開始後、骨吸収マーカーは速やかに低下する一方、骨形成マーカーは一過性に上昇してから低下することが示されている¹⁵⁾。これは PTx 後に生じる hungry bone syndrome と同様のパターンであり、この過程で一過性に骨への Ca 取り込みが亢進し、骨量が増加するものと考えられる。より長期的な骨組織への影響に関しては BONAFIDE 試験で検討が行われており、6～12 カ月間のシナカルセット塩酸塩治療により高回転型骨病変が改善したことが報告されている¹⁶⁾。

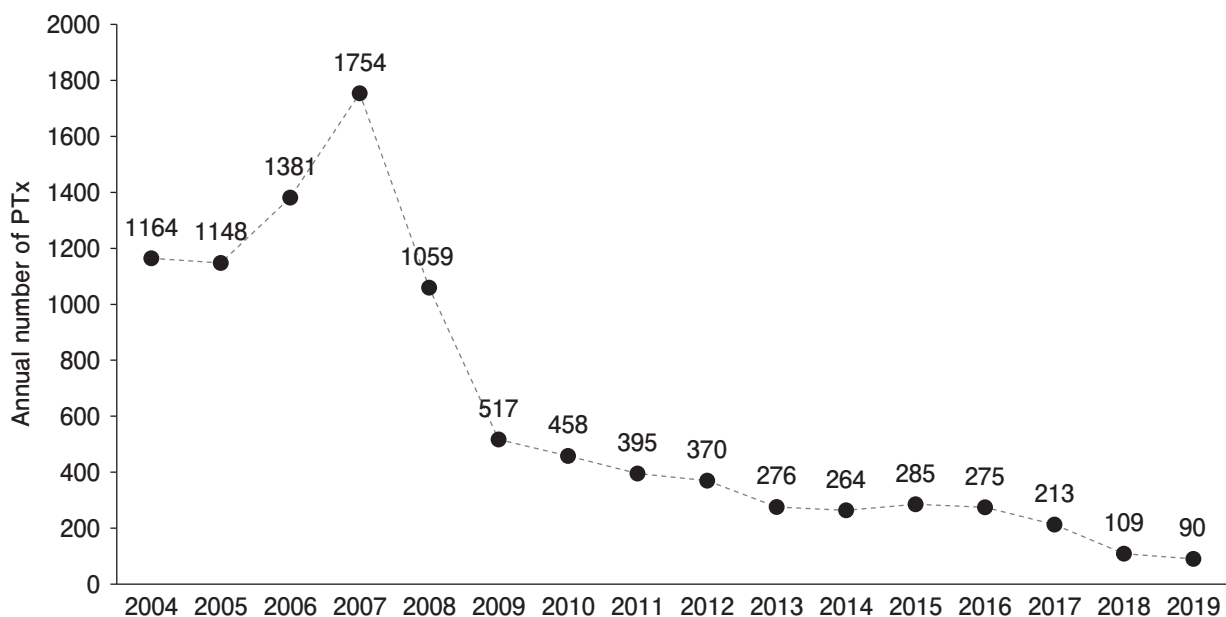


図 1 わが国の透析患者における PTx 件数の推移

2004～2013 年のデータは Tominaga らの報告 (文献 3) より引用。2014 年以降のデータは副甲状腺機能亢進症に対する PTx 研究会ホームページ (<http://2hpt-japs.jp/>) より引用。

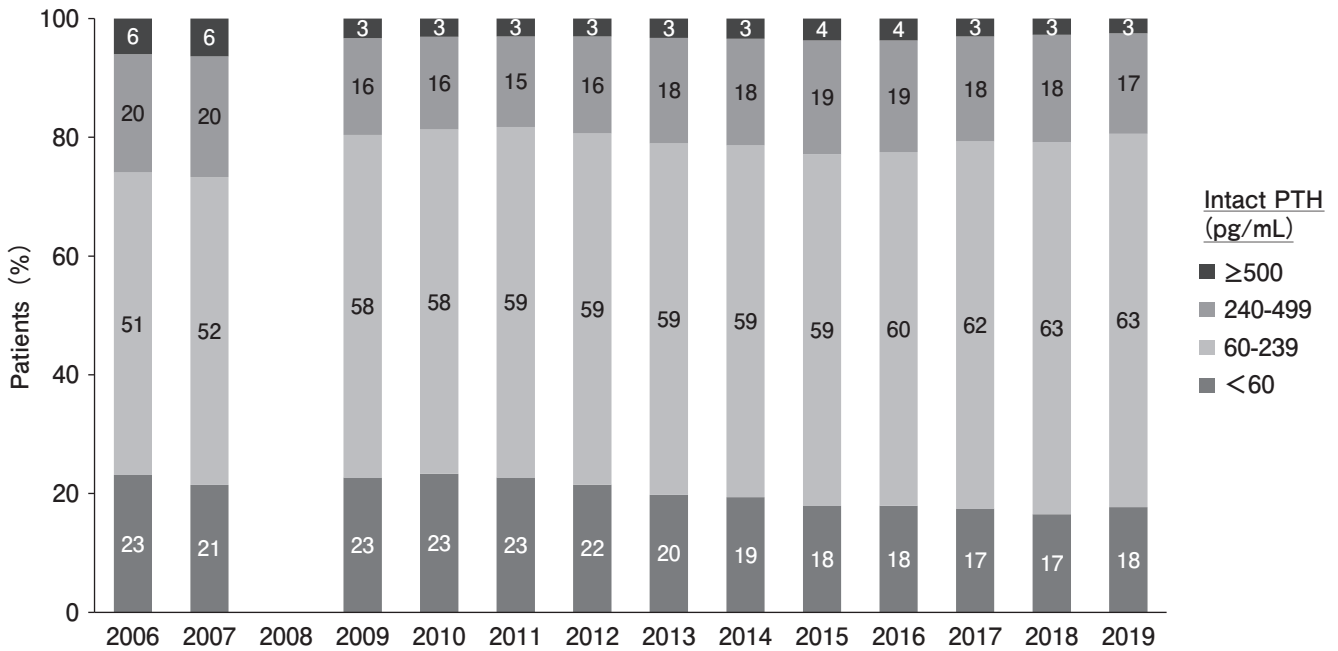


図2 わが国の透析患者における intact PTH 値分布の推移

日本透析医学会の統計調査データを WADDA システム (参考 URL 註1) により抽出し作成。2008 年は intact PTH 値が調査されていないため欠測。

骨折リスクに及ぼす影響に関しては、EVOLVE 試験のサブ解析の結果が報告されている¹⁷⁾。本研究は、プラセボ群の症例の一部が医薬品としてシナカルセト塩酸塩を内服したこと、プラセボ群で PTx がより多くの症例で行われたことなど、シナカルセト塩酸塩の効果を評価するうえでいくつかの問題点があり、主解析では有意な結果は示されなかった。しかし、これらの問題点を考慮した lag-censoring analysis では、シナカルセト塩酸塩による有意な骨折リスクの低下が示されている。

Ca 受容体作動薬が血管石灰化に及ぼす影響に関しては、ADVANCE 試験によりシナカルセト塩酸塩が冠動脈石灰化や大動脈弁石灰化の進展を抑制したことが報告されている¹⁸⁾。心血管リスクに及ぼす影響に関しては、EVOLVE 試験により検証がなされている¹⁹⁾。本研究では、主解析では死亡および心血管合併症からなる主要評価項目に関して有意な結果は示されなかったものの、試験の問題点を考慮した lag-censoring analysis では、シナカルセト塩酸塩による有意なリスク低下が示されている。わが国では大規模コホート研究である MBD-5D 研究が行われ、やはりシナカルセト塩酸塩の処方総死亡や心血管イベントのリスク低下に関連したことが確認されている²⁰⁾。

また EVOLVE 試験のサブ解析では、シナカルセト

塩酸塩によりカルシフィラキシスの発症が大きく抑制されたことも報告されている²¹⁾。さらに、心血管イベントをアテローム硬化性イベントと非アテローム硬化性イベントに分けて行った解析では、シナカルセト塩酸塩によるリスク低下は、非アテローム硬化性イベントでより顕著であったことが報告されている²²⁾。ミネラル代謝異常に伴う血管石灰化は、内膜の粥状動脈硬化よりも血管平滑筋細胞の存在する中膜を中心に進展することから、シナカルセト塩酸塩によりカルシフィラキシスや非アテローム硬化性イベントのリスクが大きく低下したことは病態生理学的に合理的な結果といえる。

Ca 受容体作動薬の登場により、活性型ビタミン D 製剤のみでは治療に難渋した症例においても内科的管理を継続することが可能となったが、第一選択薬としてどちらを使用すべきかに関しては未だコンセンサスはない。PARADIGM 試験では、活性型ビタミン D 製剤とシナカルセト塩酸塩の単剤としての効果が比較され、PTH 降下作用に関しては両薬剤の効果は同等であった²³⁾。しかし、Ca・P 代謝に及ぼす影響に関しては、活性型ビタミン D 製剤と Ca 受容体作動薬は大きく異なる。活性型ビタミン D 製剤は血清 Ca・P 値を上昇させる一方、Ca 受容体作動薬は血清 Ca、P 値を低下させることから、治療開始前の血清 Ca・P 値の

状態に応じて、両者の選択はなされるべきと考えられる。

また近年、マキサカルシトールとエテルカルセチド塩酸塩を比較したランダム化比較試験において、血管石灰化の進展を予測する T50 値がエテルカルセチド塩酸塩において有意に低下していたことが示されている²⁴⁾。血管石灰化の高リスク症例では Ca 受容体作動薬をより積極的に選択する根拠となるかもしれない。

3 副甲状腺摘出術と Ca 受容体作動薬の比較

Ca 受容体作動薬の登場後、PTx の件数が大きく低下した背景には、いくつかの理由が考えられる。おそらく最大の理由は、患者の多くが手術よりも内科的治療を希望するという点にあると思われる。PTx は患者にとって「望ましくない転帰」ともいえるものであり、実際、多くの臨床研究で PTx はアウトカムのひとつとされている。透析患者を診療する医師にとっても、PTx のリスク・ベネフィットを吟味し、患者と shared decision making を行い、熟練した外科医のいる病院を探して患者を紹介することは、Ca 受容体作動薬を開始することと比べるとかなりハードルが高い。

また、PTx と Ca 受容体作動薬は、そもそも適応となる PTH 値の基準が異なる。PTx は一般に intact PTH 値 500 pg/mL 以上の場合に検討されるが、Ca 受容体作動薬は内科的管理の一環としてより早期に開始される場合が多い。Ca 受容体作動薬が登場したばかりの頃は PTx と Ca 受容体作動薬の選択を考える状況もあったが、現在はそのような状況も少なくなった。Ca 受容体作動薬が処方されないまま、PTx の適応を満たす状態に至ることがほとんどなくなったのである。

では、Ca 受容体作動薬に代表される治療法の進歩により、PTx の役割は終えたといえるだろうか？ しかしここで立ち止まって考えるべきは、PTx と Ca 受容体作動薬の優劣について、客観的・科学的に評価することである。透析患者において PTx と Ca 受容体作動薬を比較した検討は、これまで小規模な後向き観察研究 1 報しかない²⁵⁾。この研究では、PTx が実施された 78 例とシナカルセト塩酸塩が開始された 131 例が比較され、PTx 群のほうが心血管イベントの発生率が大きく低下していたことが報告されている。しかし、PTx 群の手術 1 年後の平均 intact PTH 値が 77 pg/mL であったのに対し、シナカルセト群の平均 intact PTH 値

は 519 pg/mL であり、決して良好な PTH コントロールが得られていたとはいえない。この管理状況の違いが、心血管リスクに影響した可能性は十分考えられるだろう。また PTx 群は全身麻酔・手術に耐えられる症例のみが含まれることから、大きな選択バイアスが存在する。本研究では、これらの問題が十分には考慮されておらず、PTx とシナカルセト塩酸塩のどちらが心血管リスクの低下に効果的かは明らかではない。

PTx と Ca 受容体作動薬の比較に関しては、日本透析医学会の統計調査データを用いた検討も行われている。この結果は 2019 年に開催された米国腎臓学会 Kidney Week で発表されており、傾向スコアマッチングで両群の背景を調整した検討において、シナカルセト群と比較し、PTx 群において有意な死亡リスクの低下が認められたことが報告されている²⁶⁾。

PTx と Ca 受容体作動薬の直接比較ではないが、EVOLVE 試験でもこの点に関して興味深い結果が示されている。本研究は上述の通り、シナカルセト塩酸塩による心血管リスクの低下は主解析では有意ではなかったが、PTx 実施症例の観察期間を手術時点で打ち切ると、シナカルセト塩酸塩によるリスク低下が有意となったことが示されている¹⁹⁾。これは、プラセボ群で PTx を受けた症例のほうがシナカルセト塩酸塩を継続した症例よりも心血管リスクが低く抑えられていたことを示唆し、間接的ではあるものの、PTx がシナカルセト塩酸塩よりも効果的に心血管イベントを回避できる可能性が示されたものと思われる。

4 費用対効果の観点

PTx と Ca 受容体作動薬の選択は、医療経済の観点からも重要である。Ca 受容体作動薬は基本的には終生、継続的に内服する必要があることから、長期的には必然的に PTx よりも医療費は高くなる。より具体的に PTx 適応のある重度の症例を想定した場合、仮に PTx と Ca 受容体作動薬の効果が同等とすると、PTx を行うほうが Ca 受容体作動薬を長期的に処方するよりも費用対効果に優れるということになる。PTx が Ca 受容体作動薬よりも予後改善につながると仮定した場合は、より明確に PTx を選択すべきと考えられる。この場合は PTx が Ca 受容体作動薬と比較し、効果が高く費用も低いため、医療経済的に「優位 (dominant)」と表現される。

一方、PTx 適応の基準には至っていない、中等度の二次性副甲状腺機能亢進症の場合は、状況は少し複雑となる。この場合は、Ca 受容体作動薬を開始するのか、活性型ビタミンD 製剤とリン吸着薬を中心とする従来治療を継続するのかを比較検討することとなる。この点に関して検討したシミュレーション解析では、年齢 55 歳、intact PTH 値 300 pg/mL の透析患者において、シナカルセト塩酸塩は PTx が不可能な症例においてのみ費用対効果に優れることが示されている²⁷⁾。すなわち PTx が可能な症例では、シナカルセト塩酸塩を開始せず従来治療を継続し、必要に応じて PTx を行うことが医療経済の観点からは望ましいといえる。

Ca 受容体作動薬が広く普及した現在において、このような価値観でその使用を制限することはコンセンサスが得られないと思われる。しかし将来、医療費がさらに増大し、その抑制が必要となった場合は、Ca 受容体作動薬の使用が制限されることも選択肢としては残ると思われる。実際、医療費の増大が問題となっている英国では、Ca 受容体作動薬は intact PTH 値 800 pg/mL 以上で PTx 不可能な症例においてしか使用が認められていない。わが国においても、PTx 可能な症例、特に長期予後が期待できるような症例において、どこまで Ca 受容体作動薬の使用を許容するのか、医療経済の観点からもさらなる議論が必要と思われる。

5 PTH 管理目標値を再考する

PTx と Ca 受容体作動薬の臨床効果は、PTH 管理目標値を考えるうえでも示唆に富む。現在のガイドラインの目標値は、日本透析医学会の統計調査データの解析により示された死亡リスクとの関連性から設定されたものであり²⁸⁾、わが国の透析患者のデータに基づいているという点で一定の妥当性はある。しかしながら、現在の目標値は観察研究に基づいたものであり、エビデンスレベルが高いとはいえない。観察研究の最大の限界は、因果関係に言及できないことであり、現在の目標値を目指して PTH 管理を行うことが予後の改善につながるかは明らかではない。

このような課題を抱える現状において、PTx と Ca 受容体作動薬の臨床効果の比較はひとつの仮説を導き出す可能性がある。PTx を受けた場合と Ca 受容体作動薬が処方された場合では、その後の PTH 管理状況が異なる。WADDA システムを用いて 2019 年におけ

る日本透析医学会の統計調査データを調べると、PTx 術後の症例の intact PTH 中央値は 86 (51~192) pg/mL であった一方、Ca 受容体作動薬で治療中の症例の intact PTH 中央値は 152 (92~237) pg/mL であった²¹⁾。すなわち両者の選択により、PTH 管理の強度が異なってくるのがわかる。

ここで仮に PTx が Ca 受容体作動薬よりも予後改善に貢献することが示された場合、その機序として PTH 値がより大きく低下したことが関与したと考えられるため、従来以上に厳格な PTH 管理が今後目指すべき方向性になっていく可能性がある。一方、両者の予後への効果が同等であった場合は、PTx 並みに PTH を低く下げることの意義はないものと考えられ、過剰な薬物治療を防ぐ観点からも PTH 管理目標値を高くする方向に議論が進む可能性が考えられる。

しかしながら、PTx と Ca 受容体作動薬の比較から得られる考察も、決して確定的なものではない。より理想的な PTH 管理目標値を知るためには、異なる PTH 目標範囲 (例えば 60~180 pg/mL vs. 180~360 pg/mL) を設定し、それぞれの管理が死亡や骨折に及ぼす影響をランダム化比較試験で検討する試みが必要になると考えられる。このような研究は過去に高血圧や糖尿病、腎性貧血、最近では高リン血症²⁹⁾ についても行われており、エビデンスに基づいた医療の確立に大きな貢献を果たしてきた。このような試みを PTH 管理に関しても行うことが次の重要な課題であると思われる。

おわりに

Ca 受容体作動薬が普及した現在における PTx の役割、今後の課題について考察した。Ca 受容体作動薬の登場・普及により二次性副甲状腺機能亢進症の内科的管理の幅は広がり、PTx 件数は大きく低下した。しかし PTx の優れた臨床効果を考えると、PTx は今後も一定の役割を担うべきと思われる。PTx と Ca 受容体作動薬の直接比較、費用対効果の視点、PTH 管理目標値の再検討などが今後の重要なテーマになると思われる。

謝 辞

本総説で紹介したデータの一部は、日本透析医学会が提供する WADDA システムを用いて著者が出力し

た帳票に基づく、WADDA システムの結果の利用、解析、結果および解釈は著者が独自に行ったものであり、同会の考えを反映するものではない。

利益相反自己申告

協和発酵キリン（講演料、共同研究費）

文 献

- 1) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al. : Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997; 13 : 78-86.
- 2) Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M : Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(Suppl 1) : 37-45.
- 3) Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, et al. : Evaluation of parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial* 2016; 20 : 6-11.
- 4) 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン。透析会誌 2012; 45 : 301-356.
- 5) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3) : S1-S201.
- 6) Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. : Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 2401-2407.
- 7) Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HE, et al. : Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 : 729-738.
- 8) Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. : Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : Possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res* 2003; 35 : 259-264.
- 9) Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, et al. : Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 : 464-469.
- 10) Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. : Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88 : 350-359.
- 11) Komaba H, Nakamura M, Fukagawa M : Resurgence of parathyroidectomy : evidence and outcomes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26 : 243-249.
- 12) Kir S, Komaba H, Garcia AP, et al. : PTH/PTHrP receptor mediates cachexia in models of kidney failure and cancer. *Cell Metab* 2016; 23 : 315-323.
- 13) Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. : Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 2305-2314.
- 14) Parfrey P, Chertow G, Block G, et al. : The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2013; 98 : 4834-4844.
- 15) Shigematsu T, Akizawa T, Uchida E, et al. : Long-term cinacalcet HCl treatment improved bone metabolism in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2009; 29 : 230-236.
- 16) Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, et al. : Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 87 : 846-856.
- 17) Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. : Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis : the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1466-1475.
- 18) Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. : The ADVANCE study : a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 1327-1339.
- 19) EVOLVE Trial Investigators : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367 : 2482-2494.
- 20) Akizawa T, Kurita N, Mizobuchi M, et al. : PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep* 2016; 6 : 19612.
- 21) Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. : The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis : the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 : 800-807.
- 22) Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al. : Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc* 2014; 3 : e001363.
- 23) Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, et al. : A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 : 1031-1040.
- 24) Shoji T, Nakatani S, Kabata D, et al. : S Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism : a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16 : 599-612.
- 25) Kim WW, Rhee Y, Kim BS, et al. : Clinical outcomes of parathyroidectomy versus cinacalcet in the clinical management of secondary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2019; 66 : 881-889.
- 26) Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al. : Parathyroidectomy vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients un-

- dergoing hemodialysis [abstract no. FR-PO129]. J Am Soc Nephrol 2019; 30 : 466.
- 27) Komaba H, Moriwaki K, Goto S, et al. : Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. Am J Kidney Dis 2012; 60 : 262-271.
- 28) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. : Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2013; 17 : 221-228.
- 29) Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. : Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2021; 32 : 723-735.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会「WADDA system Ver2.1」<https://member.jsdt.or.jp/member/statistics> (2021/8/21)

透析排水問題

——早期の現実的な解決に向けて——

宍戸寛治

日本透析医会/日本透析医学会学術委員会透析排水管理ワーキンググループ/川崎クリニック

key words : 透析排水, 酸性排水, 下水道管損傷, 透析排水管理, 東京都下水道局

要 旨

2018 年春, 東京都下水道局より透析関連団体に対して「酸性排水の影響による下水道管の損傷事例」の指摘がなされた。日本透析医学会, 日本透析医会, 日本臨床工学技士会の 3 団体は, この指摘を緊急かつ重大事案として受け止め, 透析排水管理ワーキンググループを立ち上げ, 対応策の検討, 全国の透析医療機関への啓発活動を行ってきた。下水道管損傷の原因は, 透析医療機関が透析液水質および機器の管理のために使用する消毒剤・洗浄剤による酸性排水である。下水道法および自治体条例に定められた下水排除基準を遵守するためには中和処理装置の設置と適切な保守管理が必要である。しかしながら, 事故発生から 3 年以上経過したが, 中和処理装置の設置は遅々として進んでいない。

その最大の原因は, 設置コストと設置スペースの確保が困難なことである。とくに都市部のビル診療所でその傾向が顕著である。そこで, 既存のビル診療所でも可能な方法を探索したところ, 透析液 B 液 (炭酸水素ナトリウム) を用いた簡便な処理法があることが判明した。アルカリ側の基準値を逸脱する可能性のある点からは不完全な方法ではあるが, この問題を早期に解決に導く現実的な方法と考え, 東京都下水道局と交渉してきた。その結果, 2020 年東京都下水道局は, 除害施設 (中和処理施設) の設置がどうしても困難な場合に限り, 暫定的な対応として本法の使用を承認した。さらに 2021 年 7 月には「洗浄剤の変更による対

応」や「透析排液の緩衝能を利用した中和による対応」も承認した。

以上の方法は, あくまでも東京都下水道局が管轄する東京 23 区内のみで承認されたものであることに留意する必要があるが, この「東京モデル」は都市部における透析排水による下水道管損傷の問題を早期に解決する一つの現実的, かつ有効な手段となりうると考え提示した。

はじめに

事業所から下水道に排出される排水については, 下水道法施行令ならびに各自治体条例により下水排除基準が定められている。透析施設では, 酸, アルカリを含む大量の排水があり, 排水を適正に処理しないと下水道事業に重大な支障をきたす恐れがある。

2018 年春, 東京都下水道局より透析関連団体に対して「酸性排水の影響による下水道管の損傷事例」の指摘がなされた。日本透析医学会, 日本透析医会, 日本臨床工学技士会の 3 団体は, この指摘を緊急かつ重大事案として受け止め, 透析排水管理ワーキンググループを立ち上げ, 対応策の検討, 全国の透析医療機関への啓発活動を行っている。

本講演では問題の経緯, 透析排水に関する問題点と対策, および早期の現実的な解決に向けて対応した東京都下水道局の事例について述べる。なお, 本講演は 2021 年 3 月に収録したが, その後, 7 月に東京都下水道局より新たな通知があり, その内容を含めて記載した。

1 問題の経緯

1-1 下水道管損傷事故発生

2017年11月、東京都23区内の医療モールビルにて排水のつまりが発生したと医療機関から東京都下水道局に通報があり、下水道局が調査したところ、下水道取付管下部の損傷が確認された。医療モールビル内の透析クリニックの排水調査を行ったところ、週3回、pH 2～5の酸性排水のピークが確認された。この結果、透析終了時に行う酸洗浄剤による酸性排水が下水道管損傷の原因と推定された¹⁾。

これを受けて東京都下水道局は、東京23区内の全透析施設の下水道施設を緊急点検したところ、およそ30%の施設で下水道管の損傷が確認された。下水道管の損傷がみられた透析施設の排水pHを連続測定したところ、pH 5以下の酸性排水のピークが確認された。

1-2 東京都内透析施設の実態調査

2018年春、東京都下水道局より日本透析医学会、日本透析医会、日本臨床工学技士会に報告、相談があり、日本透析医学会学術委員会ISO対策ワーキンググループで対応を協議した。3団体はこの事態を緊急かつ重大事案として真摯に受け止め、協調して対応することになった。

実態把握の必要性から、東京都下水道局の依頼により、3団体連名による東京都内全透析医療機関の排水に関するアンケート調査を2018年秋に実施した。都内441施設に送付し、332施設(75.3%)より回答があった。結果の詳細は日本透析医会雑誌²⁾などに掲載したが、60%を超える施設で排水は未処理であった。

1-3 3団体および行政の対応

アンケート調査の結果の概要については、東京都下水道局から関連省庁(国土交通省、厚生労働省)、東京都医師会に2018年末に報告がなされた。3団体は厚生労働省医政局と協議し、2019年1月末に各会誌、ホームページ上に会告を発出、厚生労働省、国土交通

省、日本医師会からも事務連絡が発出された³⁾。これを受けて3団体は、対応策の検討および全国の透析医療機関に対して啓発していく必要があるため、日本透析医学会内に3団体の代表を含むワーキンググループを設置した(表1)。

1-4 透析関連排水に関する勧告の発出

2019年3月に第1回ワーキンググループ会議が、3団体の理事長・会長、厚生労働省、東京都下水道局、日本医療機器テクノロジー協会が出席して開催された。後述するような問題点は存在するものの、中和処理装置の設置、適正な消毒剤・洗浄剤の使用、適正な排水管理の必要性の3点では全参加者で意見が一致したため、同年4月1日に3団体連名の勧告を発出した³⁾。

1-5 2019年版透析排水基準の策定

前述の透析関連排水に関する勧告の内容を具体化した透析排水基準⁴⁾を策定し、3団体のホームページ、各会誌に発表した。以下の3章からなり、透析排水に関する適正な管理の必要性を注意喚起した。

(1) 透析排水基準

透析医療機関から公共下水道へ排水する場合、下水道法施行令ならびに各自治体条例で定める下水排除基準を順守しなければならない。とりわけ、以下の2項目については特段の注意が必要であり、中和処理装置(システム)などの除害施設の設置が必要である。

- ① 水素イオン濃度(pH) 5を超え9未満
- ② 温度45℃未満

一方、公共下水道が普及していない地域(下水道供用区域外)では、適正な排水処理を行ったのちに河川などの公共用水域へ放流する必要がある。この場合、放流水には水質汚濁防止法(環境省)ならびに各自治体が定める排水基準が適用される⁴⁾。

浄化槽施行規則上、透析排水は特殊な排水と位置づけられ、浄化槽以外の排水処理設備で処理しなければならない。pHだけでなく、生物化学的酸素要求量(biochemical oxygen demand; BOD)なども対象となり、中和処理システムのほかにBODについては、活性汚泥法などの生物学的処理プロセスからなる排水処理設備が必要となる。

なお、排水のpH、温度、BODなどの基準値は自治

表1 透析排水管理ワーキンググループ

委員長：峰島三千男(日本透析医学会)
委員：宍戸寛治(日本透析医会)
友 雅司(日本透析医学会)
内野順司(日本臨床工学技士会)

体によって異なる場合があるので確認が必要である。

(2) 適正な消毒剤・洗浄剤の使用

後述の「2-2 中和処理装置の処理能力を超える酸洗浄剤の使用」で詳述する。

(3) 適正な排水管理

排水が基準を満たしているか、日常的な排水モニタリング（pH 測定など）を通じて適正に管理する必要がある。pH の測定回数は1カ月に1回、望ましくは1週に1回以上で、pH が最小と予想されるタイミングで測定する。ただし、中和処理装置に pH メーターが内蔵されている場合はその記録（連続監視）を定期的に確認する。

医療機関内で簡易的に中和処理する方法を用いる場合においても、施設の透析排水流路を確認し、最終地点（透析室または施設外に排出される直前）の排水 pH を測定して確認・記録する。

2 透析排水に関する問題点と対策

東京都のアンケート調査、東京都下水道局の報告、中和処理装置メーカー・医療機器メーカーの報告などから、以下の問題点があげられる。

2-1 除害施設の設置が困難

下水排除基準を満たすための中和処理は除害施設の設置が原則であるが、中和処理装置が大きく、テナントビルなど既存の施設では設置スペースの確保が困難であり、また設置コストが高いことが最大の問題である。

現在、各社でよりコンパクトで安価な装置を開発中のようなのである。また、既存のシステムを利用し、透析液 B 液を用いた簡便な処理方法もある。これは 1998 年に神戸市で今回と同様の下水道管の損傷事故が発生した際に開発され、現在も稼働中とのことである。ワーキンググループでも追試したが、酸性排水の中和に関しては十分可能であり、設置コスト、ランニングコ

対応方法 区分	除害施設	洗浄薬剤の 変更	緩衝能を利用 した中和	(暫定対応 ^{※1})
				簡易中和処理
届出フロー	別紙 2	別紙 3	別紙 4	別紙 5
下水道局へ 提出する様式	除害施設の新設 及び変更届出書	水質改善報告書	水質改善報告書	水質改善報告書 (透析医療機関用)
水質管理責任 者の修了課程	甲	乙(又は甲) ^{※2} (R3.6 現在)	甲 ^{※3}	乙(又は甲) ^{※4}
備考		・アルカリ側 未対応 (R3.6 現在)		・アルカリ側 未対応

- ※1 簡易中和処理は「放流水の pH 監視機能がない」、「攪拌機能がなく、排水と中和薬剤の十分な混和が保証できない」等の理由により、**暫定的な対応**として扱う。
- ※2 酸性薬剤の変更で対応する場合、水質管理責任者の「乙区分」が必要となる（「甲区分」は「乙区分」を兼ねることができるため、「甲区分」でも可）。
また、pH が基準内の消毒剤がないため、アルカリ側が未対応（R3.6 現在）。このため、水質管理責任者の選任が必要となる。
- ※3 緩衝能を利用した中和施設では、除害施設と同等の維持管理が必要なため、水質管理責任者の「甲区分」が必要となる。
- ※4 簡易中和処理で対応する場合、水質管理責任者の「乙区分」が必要となる（「甲区分」は「乙区分」を兼ねることができるため、「甲区分」でも可）。

図 1 透析装置の洗浄排水への対応方法
(2021 年 7 月東京都下水道局発出文書より作成)

ストも高くないようである。東京都下水道局は2020年、除害施設（中和処理施設）の設置がどうしても困難な場合に限り暫定的措置として本法を承認した。東京都下水道局が提示した詳細は委員会報告として3団体の会誌に報告⁵⁾したので参照いただきたい。

さらに2021年7月には「洗浄薬剤の変更による対応」や「透析排液の緩衝能を利用した中和による対応」も承認し、除害施設を含めて4法を承認するに至った（図1）。対応方法により届出フロー、提出書式

が異なるが、いずれの方法も水質管理責任者の選任が必要となる。届出フロー「洗浄薬剤の変更による対応」（図2）、「簡易中和処理による暫定的な対応」（図3）を例示した。なお、図1～3はいずれも東京都下水道局よりワーキンググループおよび都区内透析医療機関に送付されたものであり許諾も得ているが、下水道局のホームページ¹⁾には「除害施設の新設・変更の流れ」以外は掲載されていない。

以上は、あくまでも東京都下水道局が管轄する東京

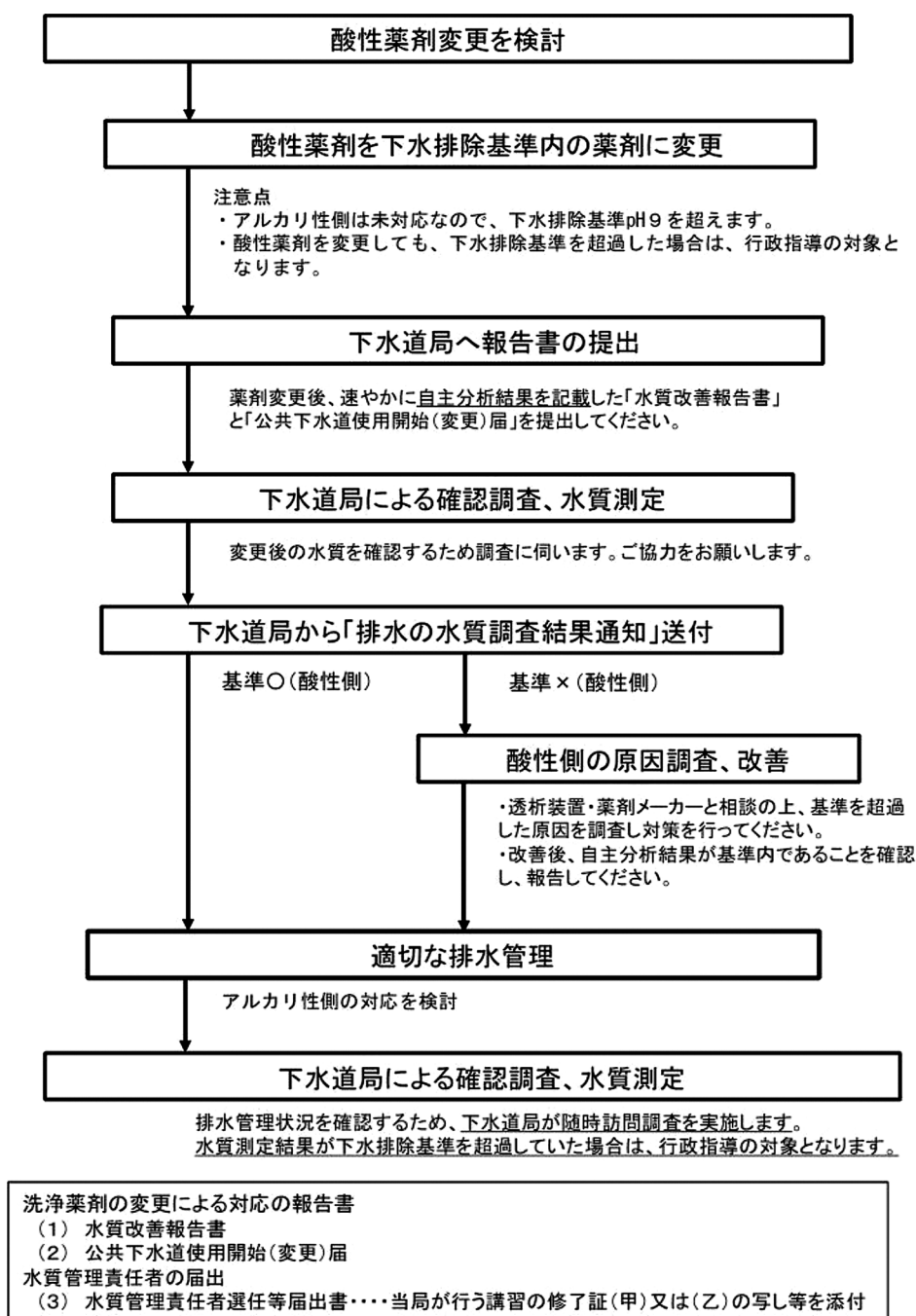


図2 洗浄薬剤の変更による対応の流れ（透析医療機関向け）
 （2021年7月東京都下水道局発出文書より作成）

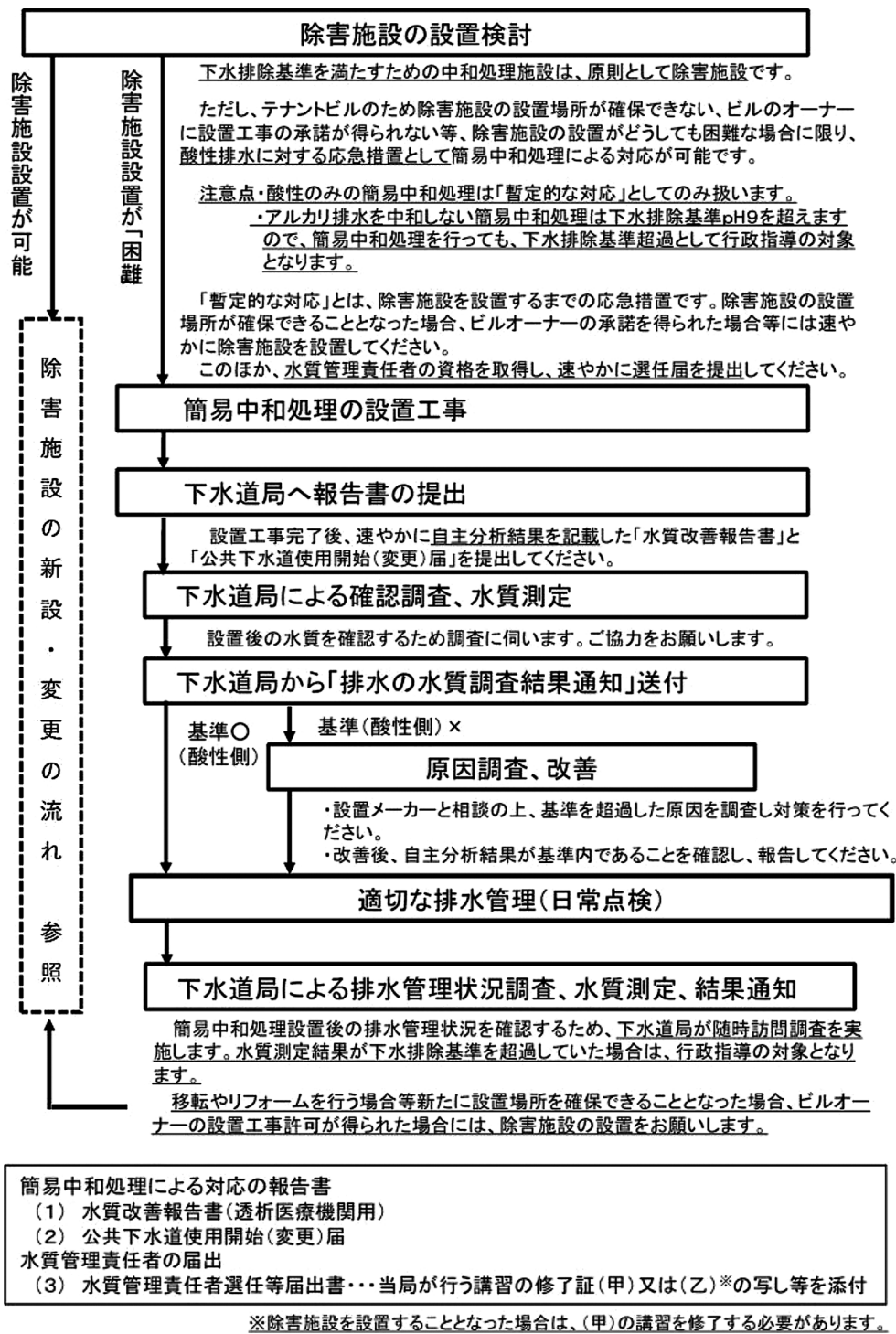


図3 簡易中和処理による暫定的な対応の流れ(透析医療機関向け)
(2021年7月東京都下水道局発出文書より作成)

23区内のみの方式であること、「暫定的な対応」は、除害施設の設置が可能となった時点で速やかに設置することが義務付けられていることに留意しなければならない。しかし、この「東京モデル」は都市部における透析排水による下水道管損傷の問題を早期に解決する一つの現実的、かつ有効な手段となりうると考え、提示した。

2-2 中和処理装置の処理能力を超える酸洗浄剤の使用
2012年の診療報酬改定でオンライン血液透析濾過(hemodiafiltration; HDF)汎用化の道が拓かれ、HDF患者が増加している。それに伴い、配管スケールの除去を目的にpHの低い酸洗浄剤が広く使用されている。東京都下水道局の報告では、透析排水pH1~2とかなり強酸性の排水が少なからず確認されている。また、

中和処理装置を設置している施設でも pH 5 以下の酸性排水が認められた。これは処理装置のメンテナンス不良の可能性もあるが、中和処理装置の処理性能は pH 3~10 (11) とされており、処理能力を超える酸洗浄剤が使用されている可能性がある。これらの事象は過酢酸、クエン酸だけでなく酢酸を使用している施設でも認められており、希釈倍率など所定の方法を逸脱して使用されている可能性がある。

2019 年版透析排水基準では、「具体的な洗浄剤・消毒剤の選択においては、透析装置メーカー、中和処理システムメーカー、洗浄剤・消毒剤メーカーと十分相談の上、実際に排水 pH を測定するなどの確認作業が必要である。最終的には、透析機器安全管理委員会での安全性、医学的有効性などを十分議論し、委員会の責任において決定する」とした。

2-3 希釈すれば問題ないという誤解

東京都のアンケート調査でも「〇倍に希釈している」「ビルの共同配管に排水している」などの記載が多く、希釈すれば問題ないという誤解が根強くある。pH を 1 上昇させるためには 10 倍希釈、2 上昇させるためには 100 倍希釈が必要であり、希釈では対応不可能である。

2-4 下水道施設の損傷が当該医療機関の酸性排水が原因と断定可能か

下水道施設の損傷は敷設年数、酸性排水に曝されている期間に依存し、過去の入居者や他の入居者（共同配管の場合）の問題もあり、原因者の断定は容易ではない。したがって、原因者負担の復旧費用（下水道法第 18 条）や損害賠償請求の際には議論の余地はある。

しかし、損傷はなくても下水道法、自治体条例で定めた基準を逸脱した排水が確認された時点で違法状態であり、当局から指導、行政処分を受ける可能性があり、透析排水管理は必須である。

おわりに

以上、透析医療機関の排水問題の経緯、透析排水に関する問題点と対策、および早期の現実的な解決に向けて対応した東京都下水道局の事例について述べた。これはすでに関連省庁（厚生労働省、国土交通省）、医師会でも大きな問題となっており、下水道管損傷による道路陥没などが発生すれば透析医療自体が非難される非常事態となる。透析医療機関はこの問題を緊急かつ重大事案として真摯に受け止め、対応しなければならないと考える。

文 献

- 1) 宍戸寛治：透析医療機関の排水問題。日透医誌 2019；34：201-205.
- 2) 内野順司，峰島三千男，友 雅司，他：透析システムからの排水に関する調査報告。日透医誌 2019；34：206-214.
- 3) 日本透析医学会，日本透析医会，日本臨床工学技士会：〈会告〉透析施設の排水による下水道管損傷事例発生とその対策について。日透医誌 2019；34：巻頭.
- 4) 峰島三千男，友 雅司，中元秀元，他：2019 年版透析排水基準。日透医誌 2019；34：441-444.
- 5) 峰島三千男，友 雅司，中元秀元，他：透析排水管理に必要な除害施設の導入：東京都 23 区内を例として。日透医誌 2021；36：63-67.

参考 URL

- ‡1) 東京都下水道局「下水排除基準を満たすために」https://www.gesui.metro.tokyo.lg.jp/contractor/pdf/dialysis_flow_chart.pdf (2021/9/8)