

# 人生 100 年時代の透析患者の寿命・健康寿命の延伸を目指して

稲葉雅章

大野記念病院

key words : 透析, サルコペニア, 健康寿命, 骨折, 低栄養

## 要 旨

本邦での血液透析患者の高齢化の進展は、技術向上による透析期間の延長に加え、透析導入時点での患者の高齢化がその大きな理由となる。高齢透析患者は、糖尿病・不眠症をはじめとする睡眠障害・認知症・サルコペニア/フレイル・CKD-MBD/骨粗鬆症による転倒骨折などの合併症が高率に併発することにより、患者の身体活動度の低下により、一般人高齢者より寿命に占める要支援・要介護の時間割合が高いと想定される。これら患者では糖尿病合併例であっても十分なカロリー摂取や蛋白摂取を促し、栄養改善を図ることが重要となる。血糖コントロール悪化や血清リンの上昇を考慮しても栄養改善が一義的に重要となる。また、低栄養・低身体活動性の結果、筋肉量減少が起こるサルコペニアが生じる。低栄養でサルコペニアが起こるが、さらにサルコペニアが体の代謝を低下させて低栄養を加速させる悪循環が生じる。本稿では、種々合併症を有する透析患者の高齢化に対応して寿命延伸に加えて健康寿命をいかに伸ばすかについて、低栄養・サルコペニア防止の観点から概説を試みた。

## 1 血液透析患者の高齢化

日本透析医学会の透析調査のデータでは、本邦の血液透析患者の平均年齢が 1983 年に 47 歳であったのが 2017 年には 69 歳と高齢化していることが特筆される。実際、2017 年には 65 歳以上の患者が全体の 71%、75 歳以上が 43% にまで上昇している (図 1)<sup>1)</sup>。この理由

として、血液透析患者の生存期間の延長に加えて、透析導入時点での患者の高齢化が大きく貢献している<sup>1)</sup>。

日本は DOPPS 研究で示されるように他国と比較して透析患者の死亡率が顕著に低く、また透析患者の高齢化にもかかわらず年間死亡率の上昇がみられない。そのため、高齢化に伴う QOL の低下に対する対応が急務で、その予防・治療ターゲットとしてサルコペニア/フレイルが重要となる<sup>2)</sup>。これは糖尿病・不眠症をはじめとする睡眠障害・認知症・CKD-MBD/骨粗鬆症・栄養障害などの合併症が、サルコペニア/フレイル発症を介して QOL を悪化させるためである。したがって、サルコペニア/フレイルに対する栄養サポートや運動療法などによって対策を行うことで、これら合併症による健康寿命の短縮を一部ではあるにしろ防止可能となる<sup>3)</sup>。

## 2 CKD に伴う栄養不良の好発とその機序

CKD は高齢者で好発するため、加齢に伴う低栄養が起こりやすいものの、CKD 特有の低栄養状態を惹起する機序も挙げられる。

第一の要因としては、意欲・食欲低下、味覚変化、食事内容が限られること、心理の悪化、経済的な問題に伴う食事摂取量の低下による。さらに、身体活動度低下や筋肉量減少に伴う体の代謝低下が原因となる食欲低下も起こる。第二の要因は、腎機能保護のための低蛋白食の励行が栄養不調やサルコペニアを惹起することである。これは高蛋白食やアミノ酸補充が血清アルブミンや栄養の諸指標を改善させることから明らか

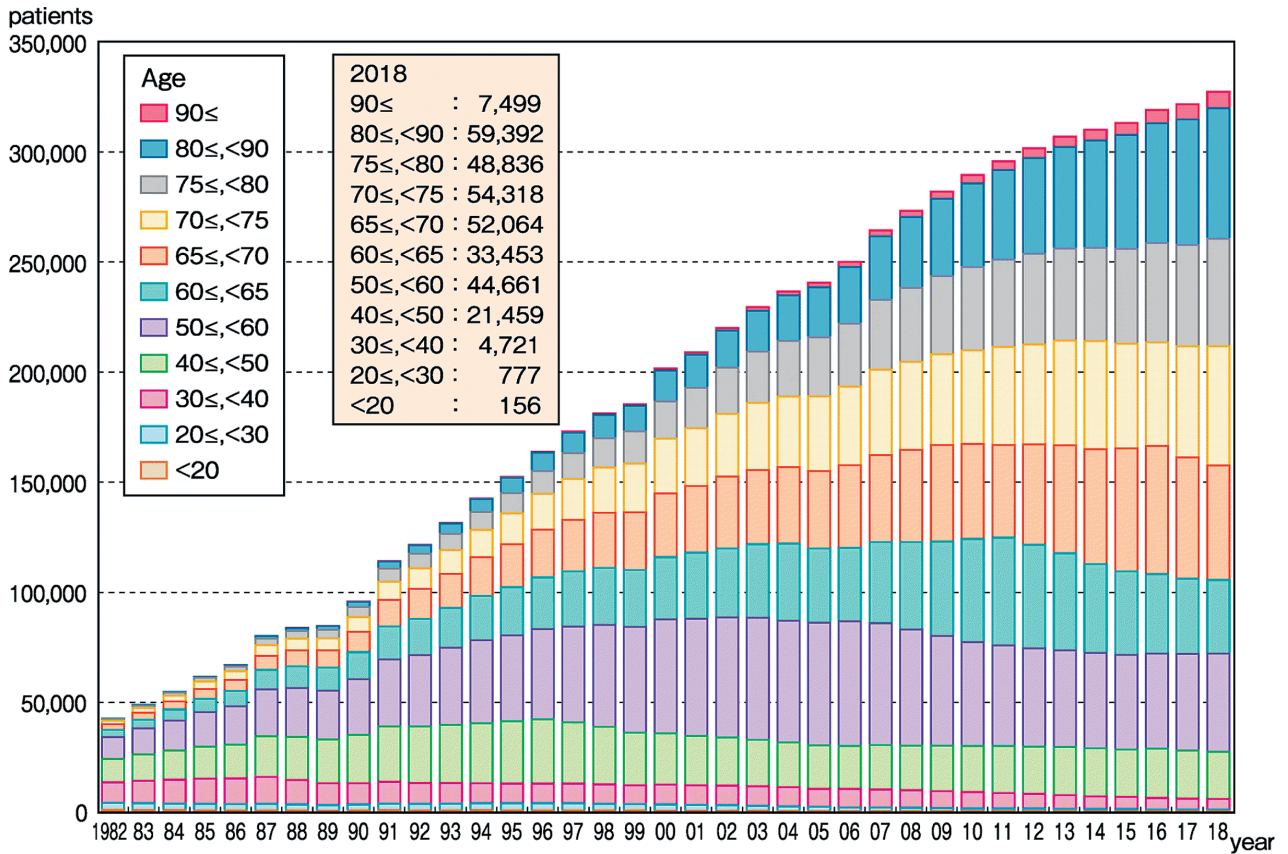
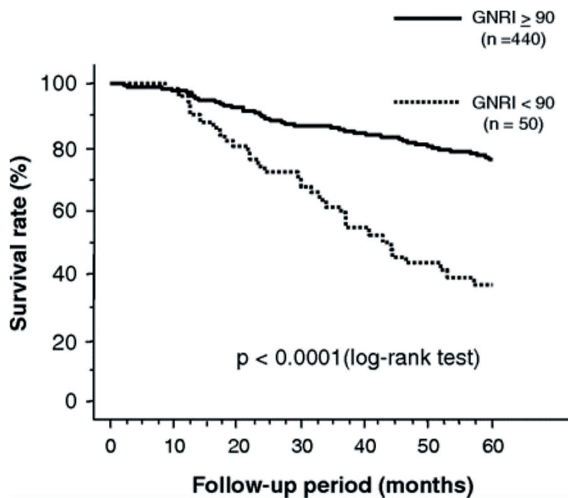


図1 日本人血液透析患者の年齢の推移 (文献1より)

GNRI	88	89	90	91	92
Sensitivity	0.12	0.17	0.23	0.26	0.30
Specificity	0.97	0.96	0.94	0.93	0.90
Positive likelihood ratio	4.07	3.85	4.20	3.25	2.95
Risk ratio	2.43	2.45	2.67	2.52	2.36



Multivariate Cox proportional hazards analysis of mortality

Variable	Unit increase	Hazard ratio (95% CI)	P
Age	Year	1.074 (1.051-1.098)	<0.0001
Haemodialysis duration	Month	1.000 (0.997-1.003)	0.9466
Gender	vs. male	0.865 (0.600-1.248)	0.4393
Diabetes	vs. absence	2.111 (1.438-3.098)	0.0001
Log CRP	log (1 mg/dL)	1.618 (1.180-2.219)	0.0028
GNRI	1	0.962 (0.931-0.995)	0.0232

$$GNRI = [14.89 \times \text{albumin (g/dL)}] + [41.7 \times (\text{BW/ideal BW})]$$

図2 栄養評価指標 Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) は慢性透析患者の生命予後の予測因子 (文献4より)

である。第三の要因として malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) 症候群に伴う、主に炎症による栄養低下が挙げられる。第四の要因として、高齢透析患者の糖尿病・心血管病・不動・認知症などの栄養低下と関連する合併症の高率罹患が挙げられる。

血液透析患者では栄養指標と死亡率との間に明確な関連が認められ (図 2)<sup>4)</sup>、両者が関連する機序として、栄養低下と密接に関連するサルコペニアに起因する筋力低下の存在が注目されている<sup>5)</sup>。CKD 患者の低栄養と透析後の QOL や死亡率との関連から、保存期 CKD での栄養改善やサルコペニア防止が重要と考えられる。そのため栄養保持が可能な段階での透析導入を考慮する必要があるかもしれないが、半数以上の腎臓内科医が CKD 患者の栄養状態が損なわれたのちに透析療法を導入していると報告している現状<sup>6)</sup>は、改善の余地があるかもしれない。

### 3 血液透析患者の種々の臨床アウトカムにおける栄養状態の意義

末期 CKD 患者における低栄養は、患者が安定的な透析期に入って持続することが多い。透析導入によって、栄養改善のために保存期より自由な蛋白質や食事摂取が許されるが、透析特異的な因子が持続して低栄養状態を存続させる。すなわち、週 3 回、各 4 時間の透析では十分な透析効率が得られず、eGFR 換算で 30 mL/min 前後と推定されるため尿毒症状態や代謝性アシドーシスが軽減されるものの持続する。さらには血

清中の uremic toxin が存在し続けることもあり、代謝が低下したままでも継続し、栄養改善にはつながらない。

最近の報告では長時間透析で栄養状態の改善がみられ、BMI 増加や死亡率低下につながることを示されている。我々の知見でも、維持透析患者で体脂肪を栄養指標として継続的に 1 年間測定した患者群で、体脂肪増加群では減少群に比べて死亡率が有意に低く (図 3)<sup>7)</sup>、また体脂肪量増加は炎症指標である CRP と逆相関していることを示した<sup>8)</sup>。したがって、栄養改善が炎症低下を介して動脈硬化抑制につながる可能性が示唆された。また、血液透析では透析液中に栄養素やアミノ酸の大量の喪失が起こることも低栄養の原因の一つとなる。透析導入時に、geriatric nutritional risk index (GNRI)、subjective global assessment (SGA)、BMI、血清アルブミン、コレステロールなどの栄養指標で低下がみられる患者では、その後の死亡リスク上昇が示されている。

### 4 血液透析患者での低栄養と臨床アウトカム悪化との関連におけるサルコペニアの意義

サルコペニアは、平均筋肉量が人種によって大きく異なることから、アジア人対象に、2013 年にアジアサルコペニアワーキンググループにて定義された<sup>9)</sup>。

栄養指標である血清アルブミンは、食事、蛋白質や分枝鎖アミノ酸の摂取で上昇する事が知られているが、GNRI は血清アルブミンと体重で規定され、我々は GNRI と生命予後とが独立して関連することを示して

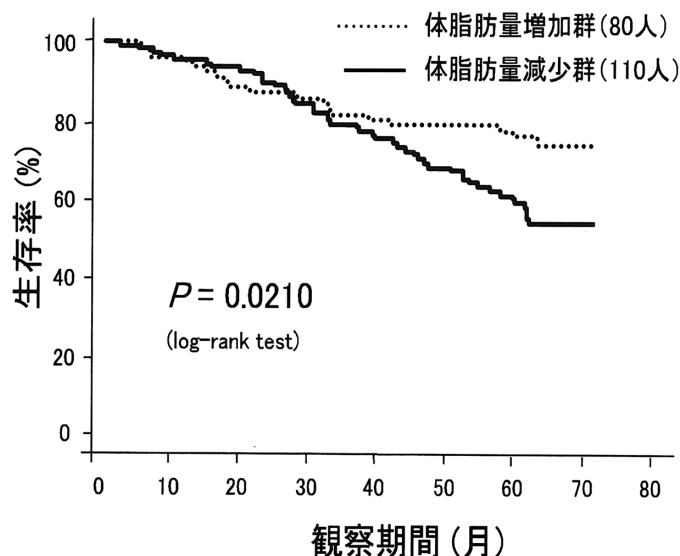


図 3 日本人血液透析患者の導入後 1 年間で体脂肪量増加群と減少群での生命予後 (文献 7 より)



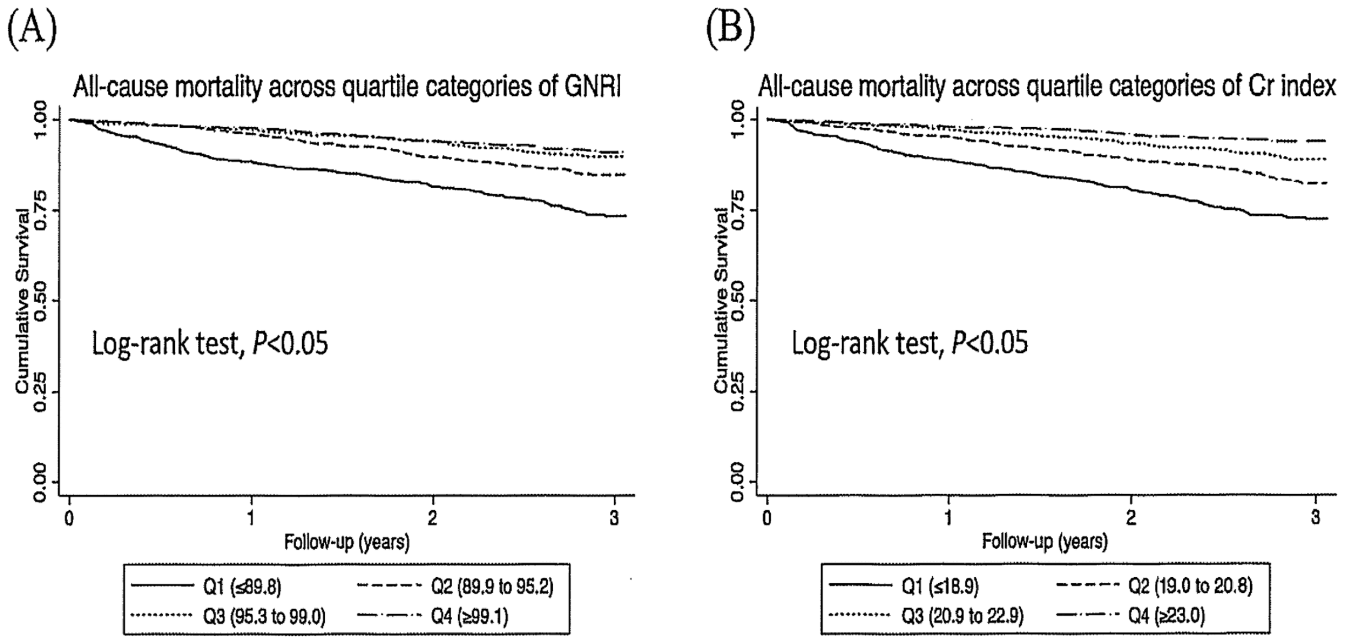


図4 日本人血液透析患者でのGNRIとCre indexと生命予後との関連  
(文献10より一部修正して掲載)

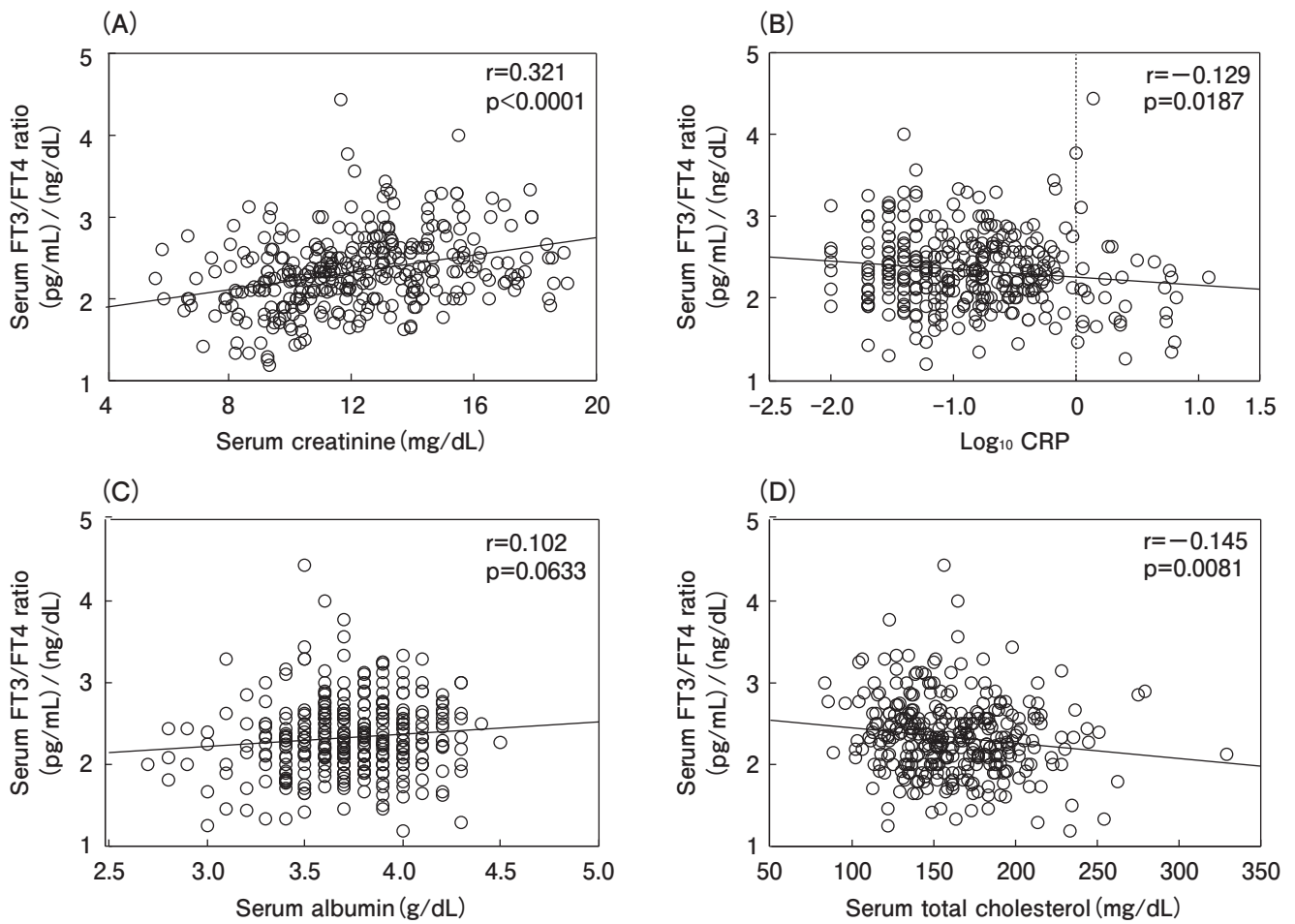


図5 日本人血液透析患者での血清 free T3/free T4 比と血清クレアチニンとの正相関  
(文献11より一部修正して掲載)



いる<sup>4)</sup>。透析患者の体重は主に筋肉量で規定されると考えられ、栄養摂取の結果の筋肉量が増加することが生命予後改善につながると推定される。さらに我々は、透析患者で血清クレアチニンから算出される creatinine index (CI) の上昇が、生命予後の改善に GNRI 高値と同様に関連することを見出し報告した (図 4)<sup>10)</sup>。したがって、透析患者において、低栄養が筋肉量低下を介して生命予後悪化と関連している可能性が示された。

我々は、最近、透析患者における低栄養状態に対応するために約 1/3 の多くの患者が低 T3 症候群を呈していることを見出した<sup>11)</sup>。血清 free T3/free T4 比と血清クレアチニンは正の相関を示し (図 5)、さらに炎症指標である CRP と栄養指標である血清アルブミンを独立変数として加えた多変量解析で正の関連を示した。この結果と、筋肉で甲状腺ホルモンの pre-hormone である T4 が活性化されて active form である T3 に変換されるとの知見から、それら患者では筋肉量低下により、T4 活性化がおこる筋肉量の減少を通じて低代謝状態を呈する低 T3 症候群を呈すると考えられた<sup>11)</sup>。したがって、サルコペニアは低代謝状態を惹起し、さらに食欲低下なども加わって低栄養→筋肉量減少→低代謝と連なる悪性サイクルを形成すると考えら

れる。

## 5 透析患者の高齢化・サルコペニアと骨折・骨折発生後の増悪リスクと骨血管関連

透析患者の骨折は、主に CKD-MBD が関与する部分と、低栄養/サルコペニア/転倒などその他の部分に関与する。

CKD-MBD における主たる骨量喪失機序としては、血清リン上昇による二次性副甲状腺機能亢進症によるところが大きい。副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) は、皮質骨多孔性を惹起し、その結果生じる皮質骨幅減少により皮質骨の豊富な大腿骨近位部の骨折を招来する (図 6)<sup>12)</sup>。大腿骨近位部は一般人では 70 歳以上の高齢者で初めて起こることが多いが、透析患者では若年でも PTH 過剰が持続するため、長期にわたって対処されない場合、大腿骨近位部骨折が起こる。実際、日本透析医学会のデータでは、70 歳代、90 歳代の透析患者での大腿骨近位部骨折は非透析者のそれぞれ 6.1 倍、2.7 倍となっているのに対して、40 歳未満、40 歳代ではそれぞれ 150 倍、70 倍程度となっており、若年での骨折リスク上昇が著しい<sup>13)</sup>。

2017 年 KDIGO の CKD-MBD ガイドラインで、それまでの考え方とは異なり、骨強度は DXA 定量によ

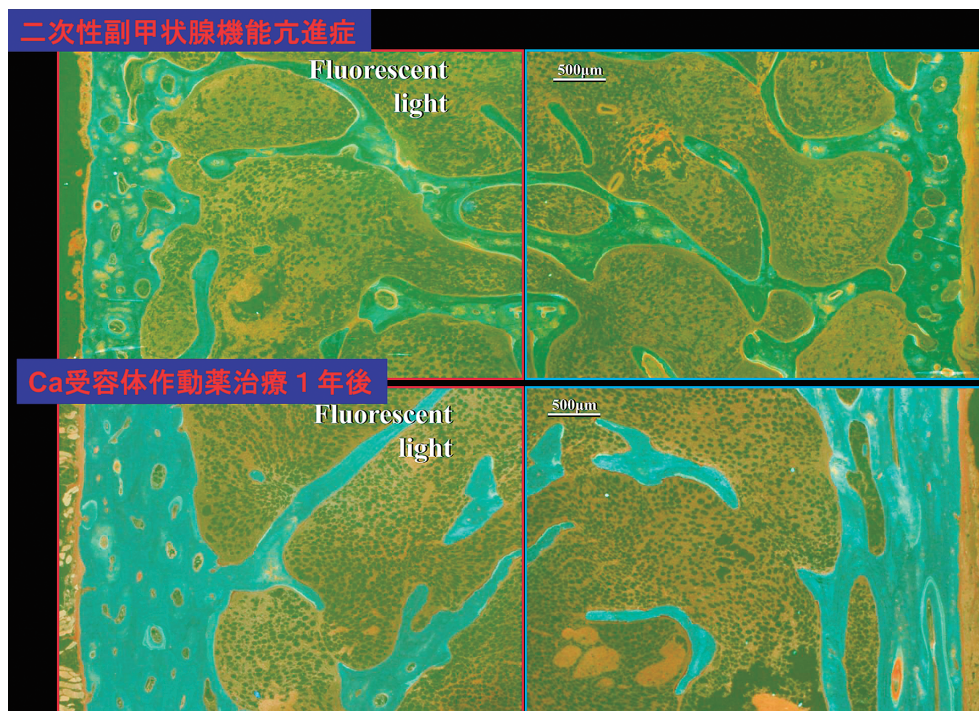


図 6 日本人血液透析患者での二次性副甲状腺機能亢進症患者の皮質骨多孔化非薄化 (上段) と Ca 受容体作動薬治療 1 年後の皮質骨形態の改善 (下段) (文献 12 より一部修正して掲載)

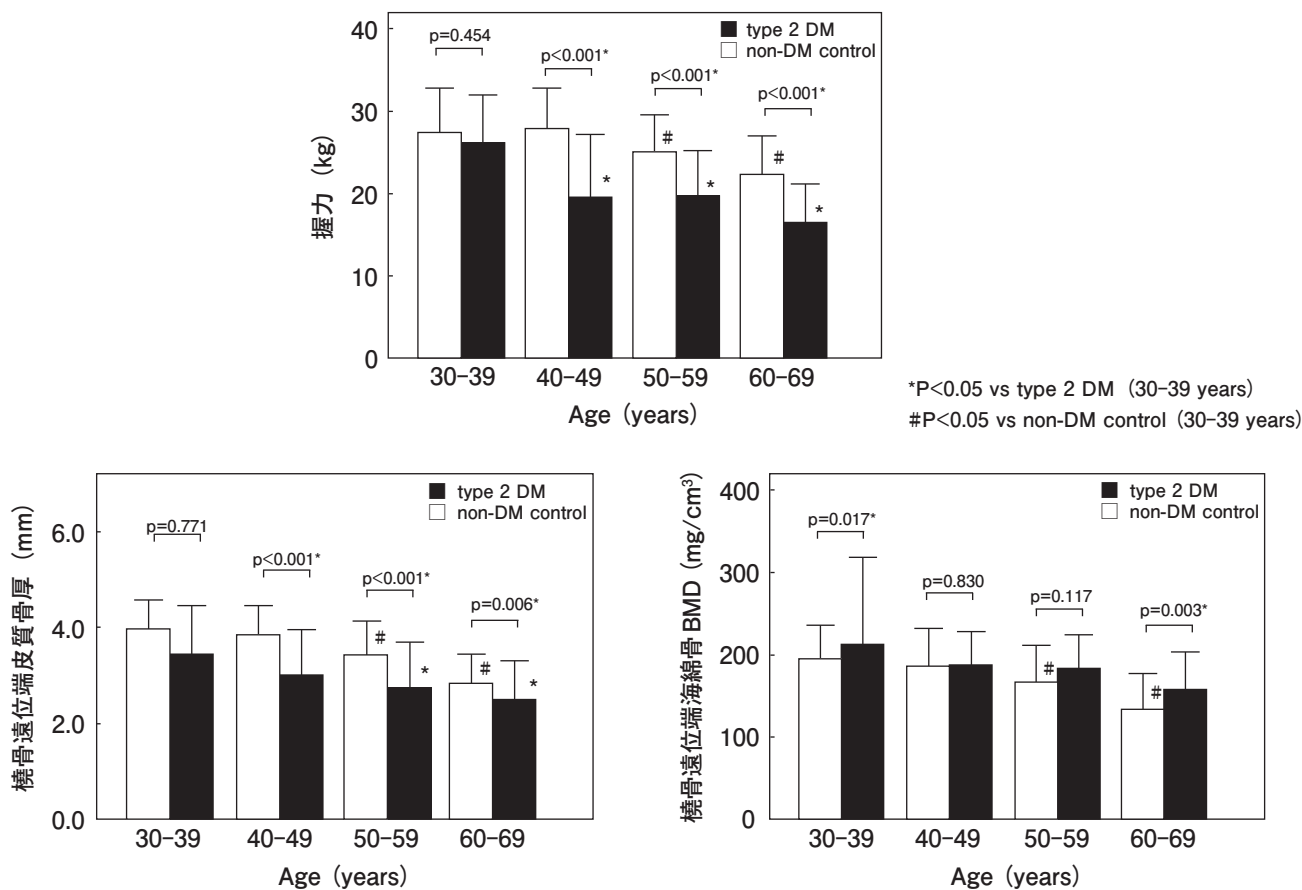


図7 日本人女性2型糖尿病患者での握力と橈骨超遠位端 (LD-100) の皮質骨, および海綿骨の関係  
(文献 15 より一部修正して掲載)

る骨密度で示され、骨強度維持のためには、一般人同様、透析患者でも骨量増加を目標とするように改訂された<sup>14)</sup>。また、二次性副甲状腺機能亢進症を抑制するためのCa受容体作動薬に加えて、骨に直接作用するビスホスホネートなどの骨粗鬆症治療薬の有用性も提唱されている。

またこれらPTH過剰、低栄養、骨の血流低下などによる骨量喪失機序に加えて、サルコペニアによる骨へのメカニカルストレスが減少することによる骨量喪失などから、筋力低下と皮質骨幅低下が関連するため(図7)<sup>15)</sup>、透析患者のサルコペニアが皮質骨の脆弱化をもたらす。さらに重要な点として銘記すべきは、同様の骨折であっても、骨折後に生じるQOL低下や死亡率上昇の程度が、一般非透析高齢者に比べて有意に顕著となる点である<sup>16)</sup>。ここにサルコペニア、糖尿病合併患者での低血糖、認知症、不眠症による夜間歩行機会増加などによる転倒リスク増大によって、大腿骨近位部の骨折リスクが増大する。

骨量低下は骨折によるQOL低下/死亡率上昇のみ

ならず、骨吸収による骨から血中へのリン負荷増大によって血管石灰化をはじめとする動脈硬化性変化を促進し、心血管死亡率増大に関与することも知られている。実際、骨吸収抑制薬投与により、加齢に伴う種々の動脈硬化指標悪化の軽減、腎保護効果、さらには心筋梗塞リスクの低減などが示されている。

我々は、non-CKD患者における骨吸収抑制薬投与後の血清リン低下の程度がその後のeGFRの低下と逆相関することから、骨粗鬆症での骨吸収促進による骨から血液中へのリン放出増大が腎負荷を増大させ、腎傷害を引き起こすことを明確に示した<sup>17)</sup>。この骨からのリン放出が、血管石灰化をはじめとする動脈硬化性変化を加速させること、および透析患者では腎臓からのリン排泄が低下しており、血液中のリン負荷が増大することから、骨吸収が血管障害を引き起こす程度が強くなると考えられる。実際、我々は骨代謝回転亢進<sup>18)</sup>、骨量喪失<sup>19)</sup>が、透析患者での骨折とは独立した死亡リスクであることを見出している。

## 6 透析患者の骨折抑制のための骨粗鬆症治療薬の進歩

CKD 患者で腎機能低下が重度となると、骨粗鬆症治療薬の使用が限定され、本邦では、アレンドロネート、女性ホルモン受容体選択的作動薬 (selective estrogen receptor modulator; SERM) が慎重投与ながら使いやすい一方、骨形成促進薬である PTH (1-34) 注射薬は血清 Ca 上昇作用が顕著となる点や、血管拡張作用による血圧低下で使用が困難であった。

最近、骨吸収抑制薬である Denosumab や骨形成促進薬である Romosozumab の透析患者への使用が可能となった。ただし共に低 Ca 血症の発症に注意が必要であったり、Romosozumab では特に心血管リスクの注意が必須となっている点に注意が必要である。日本人透析患者での報告では、Denosumab 投与後 1 年間の腰椎、大腿骨頸部骨密度の上昇率はそれぞれ  $6.7 \pm 11.1\%$ 、 $4.3 \pm 7.9\%$ <sup>20)</sup> であるのに対して、Romosozumab 投与 1 年後ではそれぞれ  $15.3 \pm 12.9\%$ 、 $7.2 \pm 8.3\%$  で (図 8)、投与後 1 年間の比較では、Denosumab の

約 2 倍の骨密度増加効果を示した<sup>21)</sup>。また投与期間中の CVD イベントの増加は認められなかった。これら患者では血清 PTH はすべて CKD-MBD ガイドラインを満たした PTH 基準値を示す患者に対する投与であり、Romosozumab 投与後の骨量増加は、PTH 上昇による骨量減少群の骨量是正ではなく、骨原発の骨量減少が抑制されたものと考えられる。

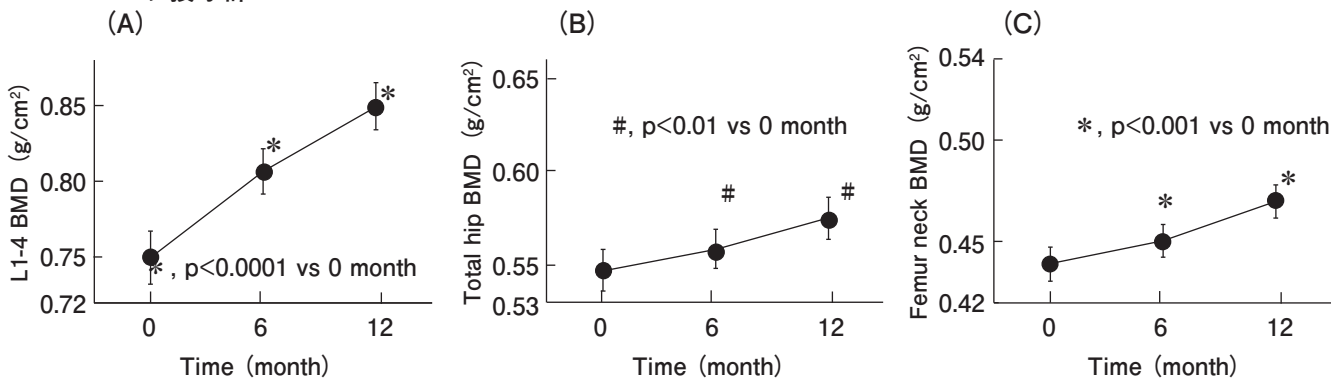
したがって、透析患者でも、二次性副甲状腺機能亢進症に対する Ca 受容体作動薬の投与による PTH 抑制に加えて、KDIGO2017 年 CKD-MBD ガイドラインに記載されたように、骨量増加を治療目標として、積極的な骨粗鬆症治療薬投与が幅広く考慮されるべき時代となりつつあると考えられる。

## 7 透析患者の骨折に引き金となる転倒防止の重要性

透析患者では、転倒リスクの上昇が報告されている。この原因として、

- ①サルコペニアによる身体機能・バランス機能低下
- ②糖尿病合併患者での低血糖
- ③認知症合併

### ロモソズマブ投与群



### 非投与群

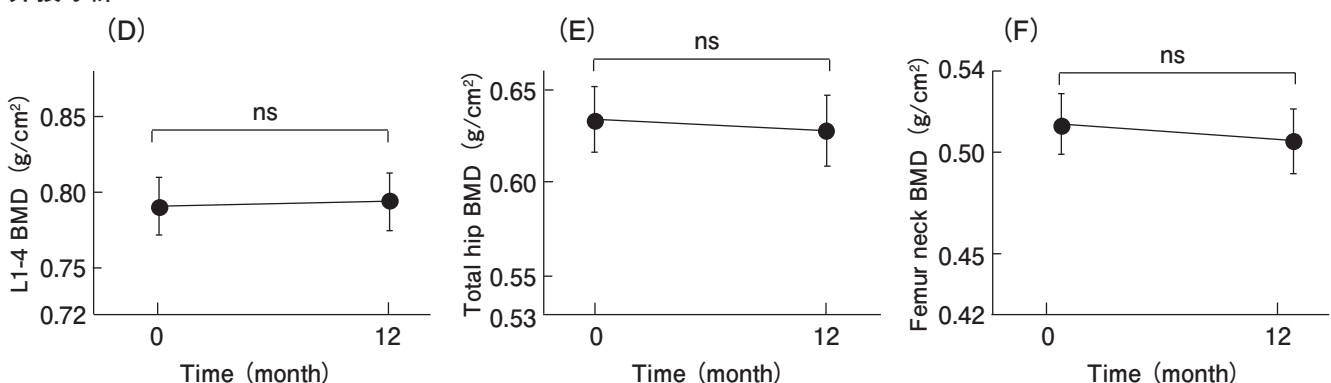


図 8 日本人透析患者のロモソズマブ投与後の 1 年間骨量変化率 (文献 21 より一部修正して掲載)



## ④不眠症

## ⑤転倒を引き起こす薬剤の投与

などの関与が示されている。

低栄養/サルコペニアによる日常活動機会低下や筋肉喪失による転倒骨折が顕著となる。これら患者では身体機能低下により、QOL悪化のみならず死亡リスクも上昇し、筋肉量を保持するためのレジスタンス運動を主体とする運動療法に加えて、高蛋白・高カロリー食が糖尿病合併例であっても推奨される。

透析患者のサルコペニアに対して1.2 g/kg 体重以上の蛋白摂取が正当化されるが、血清リン・カリウムの上昇が問題となる。血清リン制御は生命予後に重要で、経口リン吸着薬に加えCa受容体作動薬や骨吸収抑制薬が有効な治療薬となる。一方、大規模コホートでの検討では、蛋白質摂取増加による生命予後改善効果は、血清リンが上昇したとしても有意であったことが示され<sup>22)</sup>、サルコペニアや低栄養が好発する透析患者では、蛋白質・カロリー摂取増加が健康寿命の延長が、高リン血症の悪影響を凌駕して生命予後を改善すると考えられる。

糖尿病合併透析患者では腎機能低下が低血糖リスクを上昇させ、低血糖と転倒リスク上昇の密接な関連により、「転倒骨折→健康寿命の短縮、生命予後の悪化」を引き起こす。インクレチン関連薬は低血糖リスクが少なく、食後インスリン分泌促進作用による筋保護効果が期待でき、実際、DPP-4 阻害薬治療群の骨折リスクは、それ以外の治療薬群に比べて約1/2とのメタ解析の報告<sup>23)</sup>がある。サルコペニアも身体機能低下により転倒リスクを上昇させる。また大殿筋の萎縮により臀部のクッション機能が減弱し、尻餅時の大腿骨頸部骨折リスクを上昇させる。不眠症やそれに伴う昼間の身体活動性低下が生体リズムを乱して夜間歩行機会時の転倒につながる。

透析患者の睡眠障害は、不眠症の高率罹患に加えて、睡眠時無呼吸が多いのが特徴であるが、閉塞性無呼吸に加えて中枢性無呼吸の好発が特徴で、両者ともにそれぞれ独立した心血管リスクとなる<sup>24)</sup>。中枢性無呼吸は透析量低下により増加するため、十分な透析量確保がその防止に必要となる<sup>24)</sup>。さらに睡眠の質劣化も独立した心血管リスクとなることが示された<sup>25)</sup>。

GABA系の薬剤による不眠症治療は習慣性に加えて、無呼吸や転倒リスクに対する危険性が認識され、転倒

や謔妄リスクに低いオレキシン受容体拮抗薬やメラトニン受容体作動薬への投薬変更が高齢透析患者で望ましいと考えられる。認知障害についても、転倒骨折リスクであることが認知されており転倒防止対策の重要性が高まる。特に転倒リスクを高める薬剤の投与については慎重であるべきで、その薬剤投与が転倒などの有害事象増加を上回るメリットがあるかどうかについて十分な検討が必要となる。

以上のように、透析患者の高齢化とともに生命予後やQOLに悪影響を与えるサルコペニアや糖尿病などの併存疾患が多発する。通常の高齢者と同様、栄養支持や運動療法に加えて、透析患者特有の合併症を含めたトータルケアが重要となる。また心血管や骨折などのイベント発生後の重症化・死亡リスクが非透析患者より高くなることを認識し、イベント発生の抑制が非透析患者より強く望まれる。重症化リスクの上昇は栄養改善や運動の保持による予備能改善で緩和が期待できる。高齢透析患者の健康寿命を支えるための運動習慣や食事習慣の指導を基礎にすえて、それぞれの合併症について注意深く個々の治療法を検討して、個々の疾患に対する改善度を積み上げることが重要と考える。

利益相反：本稿に関しては無し

## 文 献

- 1) Nitta K, Goto S, Masakane I, et al. : Annual dialysis data report for 2018, JSDT Renal Data Registry : survey methods, facility data, incidence, prevalence, and mortality. *Renal Replacement Therapy* 2020; 6 : 41.
- 2) Inaba M, Okuno S, Ohno Y : Importance of Considering Malnutrition and Sarcopenia in Order to Improve the QOL of Elderly Hemodialysis Patients in Japan in the Era of 100-Year Life. *Nutrients* 2021; 13(7) : 2377.
- 3) Inaba M, Mori K : Extension of Healthy Life Span of Dialysis Patients in the Era of a 100-Year Life. *Nutrients* 2021; 13(8) : 2693.
- 4) Kobayashi I, Ishimura E, Kato Y, et al. : Geriatric Nutritional Risk Index, a simplified nutritional screening index, is a significant predictor of mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(10) : 3361-3365.
- 5) Yoda M, Inaba M, Okuno S, et al. : Poor muscle quality as a predictor of high mortality independent of diabetes in hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother* 2012; 66(4) : 266-270.
- 6) van de Luitgaarden MWM, Noordzij M, Wanner C, et al. : Renal replacement therapy in Europe-a summary of the 2009

- ERA-EDTA Registry Annual Report. *Clin Kidney J* 2012; 5(2) : 109-119.
- 7) Ishimura E, Okuno S, Kim M, et al. : Increasing body fat mass in the first year of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(9) : 1921-1926.
  - 8) Fujino Y, Ishimura E, Okuno S, et al. : Annual fat mass change is a significant predictor of mortality in female hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother* 2006; 60(5) : 253-257.
  - 9) 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.
  - 10) Yamada S, Yamamoto S, Fukuma S, et al. : Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) and Creatinine Index Equally Predict the Risk of Mortality in Hemodialysis Patients : J-DOPPS. *Sci Rep* 2020; 10(1) : 5756.
  - 11) Inaba M, Mori K, Tsujimoto Y, et al. : Association of Reduced Free T3 to Free T4 Ratio with Lower Serum Creatinine in Japanese Hemodialysis Patients. *Nutrients* 2021; 13(12) : 4537.
  - 12) Yajima A, Tsuchiya K, Bonewald LF, et al. : Case report : Electron microscopic evaluation of bone from a patient treated with cinacalcet hydrochloride, maxacalcitol, and alfacalcidol for hyperparathyroid bone disease with secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2018; 29(5) : 1203-1209.
  - 13) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. : Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013; 31(3) : 315-321.
  - 14) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group : KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; Suppl(2011), PMID: 30675420.
  - 15) Nakamura M, Inaba M, Yamada S, et al. : Association of Decreased Handgrip Strength with Reduced Cortical Thickness in Japanese Female Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 10767.
  - 16) Lin ZZ, Wang JJ, Chung CR, et al. : Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on dialysis : Taiwan National Cohort Study. *Bone* 2014; 64 : 235-239.
  - 17) Miyaoka D, Inaba M, Imanishi Y, et al. : Denosumab Improves Glomerular Filtration Rate in Osteoporotic Patients With Normal Kidney Function by Lowering Serum Phosphorus. *J Bone Miner Res* 2019; 34(11) : 2028-2035.
  - 18) Kobayashi I, Shidara K, Okuno S, et al. : Higher serum bone alkaline phosphatase as a predictor of mortality in male hemodialysis patients. *Life Sci* 2012; 90(5-6) : 212-218.
  - 19) Kohno K, Inaba M, Okuno S, et al. : Association of reduction in bone mineral density with mortality in male hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(3) : 180-185.
  - 20) Kunizawa K, Hiramatsu R, Hoshino J, et al. : Denosumab for dialysis patients with osteoporosis : A cohort study. *Sci Rep* 2020; 10(1) : 2496.
  - 21) Sato M, Inaba M, Yamada S, et al. : Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study. *J Bone Miner Metab* 2021; 39(6) : 1082-1090.
  - 22) 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.
  - 23) Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34(11) : 2474-2476.
  - 24) Sakura M, Inaba M, Yoda K, et al. : High Coronary Heart Disease Risk in Hemodialysis Patients with Central Sleep Apnea : A Pilot Study. *Am J Nephrol* 2016; 44(5) : 388-395.
  - 25) Shoji S, Inaba M, Yoda K, et al. : REM sleep latency as an independent risk for cardiovascular events in hemodialysis patients. *Physiol Rep* 2021; 9(9) : e14837.

# 腎代替療法における Shared Decision Making (SDM)

小松康宏

群馬大学大学院医学系研究科 医療の質・安全学講座

key words : 患者参加型医療, 共同意思決定, SDM, Shared Decision Making, 腎代替療法

## 要 旨

共同意思決定 (SDM) とは、医療者と患者が協働して、患者にとって最善の医療上の決定を下すに至るコミュニケーションのプロセスであり、医学的情報と患者の価値観、選好に基づいて決定される。SDM は、医療・ケア上の意思決定プロセスとして、近年重視されている考え方でありアプローチ法である。国内外の多くの学会・団体が SDM を支持しており、透析領域でも米国腎臓医師会 (RPA) や日本透析医学会が腎代替療法における SDM の実践を提言している。

透析療法を開始するかどうかなどの、医療上の意思決定プロセスは、決定に必要な情報を誰がどのように選択し、提供するか、誰が主体となって決定するかによって、パターンリズム・モデル、情報選択モデル、SDM モデルに大別できる。情報選択モデルは、医学的に重要な情報を、利点や危険性を含めて説明したうえで、患者が決定するものだが、複数の選択肢がある場合、患者が容易に自己決定できるとは限らない。SDM は単なる情報提示ではなく、医療者と患者が信頼関係に基づく対話を通じて、患者の価値観、選好に合致する選択を支援するものである。理想的な意思決定プロセスではあるが、実践上の課題も多い。近年、SDM の概念や対象も拡大し、直近の具体的な選択決定だけではなく、長期的な治療ゴール設定も含まれるようになってきている。高齢腎不全患者が増加しているわが国では、日々の診療・ケアだけでなく、長期的なケアプラン作成にあたって、SDM が一層重視される

だろう。

## はじめに

世界的に透析患者の高齢化が進んでいる。わが国の 2020 年導入患者の平均年齢は、70.8 歳で、最も割合が高い年齢層は、男性が 70~74 歳で、女性は 80~84 歳である<sup>1)</sup>。原因疾患で最も多いのが糖尿病で 40.7%、次いで腎硬化症が 17.5% なので、末期腎不全以外に複数の合併症を併存していることが多い。そのため、治療目標は、疾患の完治をめざすことではなく、患者が希望する生活を送れるように支援することになるだろう。今日の医療は、患者のニーズ、希望、選好に応える医療、すなわち患者中心志向が重視されており、そのためにも患者参加型医療の根幹となる共同意思決定 (Shared Decision Making; SDM) を理解し、実践することが医療者に求められている<sup>2), 1, 2)</sup>。

## 1 共同意思決定とは何か

慢性腎臓病の診療では、意思決定が必要な様々な場面がある。検尿異常に対し、腎生検を実施するかどうか。尿蛋白陽性の糖尿病患者に対し、インスリンを開始するか、降圧薬の選択をどうするか。末期腎不全に至り腎代替療法が必要になった患者では、血液透析、腹膜透析、腎臓移植のどれを選択するか、あるいは保存的腎臓療法をすすめるか。治療選択が一つしかなく、治療法の有効性が明白で、リスクも低ければ迷うことはない。一方、腎代替療法の選択や、前立腺がんの治療選択は、複数の選択肢があり、どれが患者にとって



最善かは、医学的判断だけでは決まらない。治療選択如何によって、その後の患者の生活が大きく変わることもある。このような場合に、患者にとって最善の治療選択を決定するアプローチが共同意思決定である。

英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence; NICE) は、SDM を次のように定義している<sup>3)</sup>。「SDM とは、個人 (person) と医療者がケアに関する共同決定に至るために共に働く共同プロセスである。個人が直ちに必要とするケアのことも、アドバンス・ケア・プランニングのように将来のケアのこともある。医学的エビデンスと個人特有の選好 (preference)、信念、価値観に基づいて検査や治療を選択することを含むものである。対話と情報共有を通じて、異なった選択肢のリスク、利益、可能性のある結果について個人が理解することを確実にする。この共同のプロセスは、その時、その患者にとって最良のケアに関して患者が決定を下す (治療をうけないことや、現在行っていることを変えないことも含む) ことを可能にする」。言い換えれば、「医学情報と患者の価値観、選好に基づいて、医療者と患者が協働して、患者にとって最善の医療上の決定を下すに至るコミュニケーションのプロセス」ということができる<sup>4~6)</sup>。

## 2 医療における主な意思決定プロセス

医療における意思決定プロセスは、誰が、何に基づいて決定するかによって、①医師が患者にとって何が最善かを判断し決定する (パターンリズム)、②医師が医学的判断に基づき選択肢を説明し、患者が理解し

たうで決定を下す (情報選択、インフォームド・モデル)、③医師と患者が互いの知識、価値観を理解しあい、協働して患者にとっての最善策を決定する (SDM)、にわけることができる (表 1)<sup>7,8)</sup>。

パターンリズムと情報選択モデルでは、医師から患者に、エビデンスに基づく医学的な情報が提供され、生命予後などの医学的な観点に基づいて決定されることが多い。これに対し、SDM では、医学的視点に加えて、患者の価値観や選好を十分に考慮して何が最善かを探っていく。医学的情報と患者の価値観・選好を共有するとともに、決定のプロセスも共有するのである。

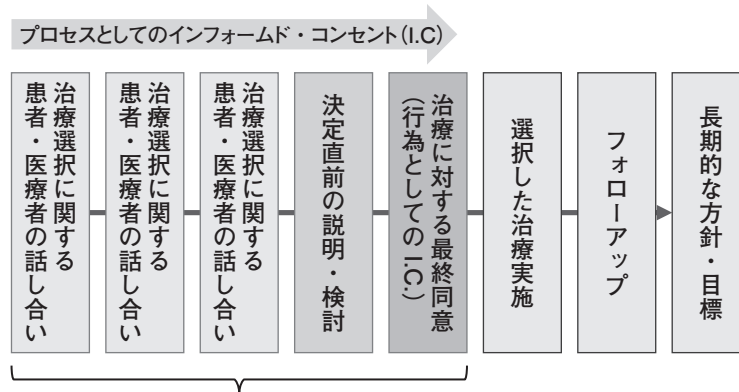
情報選択モデルとインフォームド・コンセントは混同されやすいが、同一ではない。インフォームド・コンセントは、「特定の医療介入や研究参加を、患者が十分に理解したうえで承認し、実施する権限を委任するという自律的な行為」であり、侵襲的な医療行為を実施するにあたっては、倫理的、法的にも求められている<sup>9)</sup>。血液透析療法や、前立腺がん手術を実施するにあたっては、決定に至るプロセスが情報選択モデルであっても、SDM であったとしても、医師は患者からインフォームド・コンセントを受ける必要がある (図 1)。

ここで、末期腎不全に至った 80 歳男性の例を考えてみたい。尿毒症症状や検査値異常がではじめていたので、患者に対し医師・看護師・臨床工学技士等が連携して、時間をかけた詳細な説明を行った。説明の内容には、現在の病状に関する説明、腎代替療法が必要であること、腎代替療法の選択肢について、それぞれ

表 1 代表的な意思決定プロセス

	情報選択モデル	共同意思決定モデル	パターンリズムモデル
情報の流れ	医師 → 患者	医師 ↔ 患者	医師 → 患者
共有情報	医学情報	医学情報 個人・社会情報 (価値観・生活)	医学情報
検討・決定	患者	医師と患者	医師
同意・承認者	患者	患者	患者 (単純同意)
対象	有効な選択肢がある。 治療のリスクが高い	選択肢が複数。有効性は不確実。 選択によって結果が大きく異なる	治療選択は一つ。 治療の有効性は明白。 治療のリスクは低い
具体例	銃創に対する開腹術	腎代替療法 前立腺癌治療	生活習慣改善 降圧療法選択 高齢者のケア
	文書でのインフォームド・コンセントが必要	明示的・暗黙の了解・同意	脱水に対する輸液療法

(文献 2 より)



情報選択モデルでは、医学的な視点が中心となりがちである。  
SDM モデルでは、医学的視点+患者価値観、選好が十分に考慮される。

図1 インフォームド・コンセントに至るまでのプロセスと SDM  
エビデンスと患者価値観を反映した SDM は理想的 I.C. のプロセスであり、EBM の実践といえる。(著者作成)

の利点とリスクが含まれている。医師は、「Aさんは、まだまだ元気に暮らしていけるので、透析療法をしましょう。血液透析ならクリニックが送迎サービスしてくれるところが多いですよ」と伝える。医師は、内心で、患者は高齢なので腹膜透析 (PD) より血液透析 (HD) があっているだろうと考え、PD に関する説明はほどほどにしている。患者は、「医師の説明を聞き、時間にしばられる生活はいやだな、でも、腹膜透析を自分で毎日するのは、若い人ならともかく自分には無理だろう。先生もあまりすすめてくなくさそうだし」と医師の気持ちを忖度し、「わかりました。(血液) 透析を始めます」と同意文書に署名し、血液透析が予定どおり開始される。

治療開始後の経過について、二つのシナリオが考えられる。

シナリオ 1 は、患者の期待に見合った結果となった例である。患者は、当初は不安もあったが、問題なく週 3 回の HD を継続し、透析室で若いスタッフや他の透析患者とおしゃべりするのが楽しみとなった。透析中にリハビリも実施し、体力もついたようだ。週末には趣味の句会、書道の指導を楽しみ、満足した日々を送っている。

シナリオ 2 は期待がはずれた例である。患者は 1 人で静かにしているのが好きなので、大勢の人がいる透析室では緊張してゆっくり過ごすことができない。シャントの穿刺も困難で、穿刺の苦痛もあるうえ、透析後半には血圧が低下し、帰宅後は家でぐったりしている。翌日の午後になると元気がでてくるが、次の日の

透析のことを考えると気分が落ち込んでしまう。週 3 回の通院日が、本人、家族の仕事や趣味のスケジュールと重なってしまうので、生活の楽しみが減ってしまった。家でも口が少なくなり、家庭内の雰囲気も暗くなっている。

シナリオ 2 では、「説明と同意」は満たされているが、患者の理解が不十分であれば、形式的なインフォームド・コンセントプロセスであり、パターンリズムに近いともいえる。多くの患者をみてきた医療者の判断は適切なことが多いし、医師に決めてほしいと思う患者も多い。患者が、その後の治療や生活に満足していれば、パターンリズムでも悪くないとの意見もあるだろう。しかし、医療者の判断が常に適切とは限らないし、決定に関わらなかった患者が、その後の治療に積極的に関わることはあまり期待できない。患者の自己決定権という点では、倫理的要請に応えられない。

エビデンスに基づく医学情報と、患者の価値観、生活状況、人生設計を総合的に判断し決定するという SDM のプロセスに基づいて決定した場合、患者が納得、満足できる決定となる可能性が高まるし、その後の治療への患者参加度も高まることが期待される。シナリオ 2 では、治療選択時に、患者の生活スタイル、選好に配慮していれば、腹膜透析から開始する選択となったかもしれない。

### 3 SDM が重視される背景

21 世紀の医療の基本は、患者中心志向 (patient centeredness) であり、医療への患者参加である<sup>2), 1)</sup>。

治療方針を決定する際にも、患者の価値観や、患者報告アウトカムが重視されるようになってきた。患者中心志向や患者参加型医療では、患者ニーズ、価値観、選好に沿った治療選択を患者とともに決定するという SDM は必要条件ともいえる。

患者の自己決定権を守るという倫理的な要請に応えるためにも、SDM は重要となる。SDM に基づいた話し合いは、それぞれの治療選択が患者の生命と生活に与える利点とリスクに関して、患者の理解が深まるので、「十分な理解に基づいた意思決定」という理想的なインフォームド・コンセントのプロセスともいえる<sup>10)</sup>。

SDM は医療の質を高めることが期待されている。急性期疾患と異なり、慢性疾患では生活習慣改善や薬物服用遵守など、患者の主体的取り組み、すなわち医療への患者参加が治療の成否を左右する<sup>11,12)</sup>。治療方針の決定に積極的に関わった患者の方が、その後の治療遵守率や治療への満足度が高く、さらには、患者 QOL や治療成績の向上につながる<sup>13-15)</sup>。北米では、医療政策として患者参加型医療や SDM が推進されているが、SDM によって、エビデンスに基づき、患者価値観に合致した治療が選択されれば、医療の地域格差が縮小し、医療費も減少することが期待されるからである<sup>16)</sup>。腎代替療法の選択にあたっては、SDM の実践が普及することで、腹膜透析や腎臓移植の選択率が増加することも考えられる。

#### 4 腎代替療法の選択と SDM

末期腎不全に対する主な腎代替療法には、通院血液透析、家庭血液透析、腹膜透析、腎臓移植がある。腎臓移植と透析療法では、長期的な生命予後と QOL に差がある。また、血液透析と腹膜透析では患者の生活スタイルに与える影響が異なる。腎代替療法の選択にあたっては、どの治療法が患者の状況や生活スタイルにあっているかを十分検討する必要がある。SDM に基づく治療法選択が望ましい。米国腎臓医師会 (Renal Physicians Association; RPA) は、2000 年に「透析の開始と継続に関する共同意思決定：診療ガイドライン」を発表し、2010 年に改定している<sup>17)</sup>。日本透析医学会は、2014 年に「維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」を、2020 年に「透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについ

ての提言」を発表し、SDM の実践を提言している<sup>18)</sup>。一方、現実には、腎代替療法の選択に際して、SDM が十分に実施されているとはいえないようである。

米国の CKD 意思決定支援ツール開発研究である EPOCH-RRT 研究の参加者に対するインタビューでは、約 3 割の患者が透析開始の決定は自分の選択ではなかったと回答している<sup>19)</sup>。ドイツでは、すべての患者にすべての治療選択肢を提示することが法的に求められているが、腹膜透析の普及率は約 7% と低率である。新規導入患者を対象として、腹膜透析患者と血液透析患者の SDM 実践度を SDMQ9 尺度で測定した研究では、腹膜透析患者の SDM 実践度は血液透析患者より高いことが示された<sup>20)</sup>。さらに、590 名の血液透析患者を対象とした研究では、44% の患者が、治療選択に関して情報提供されたと感じていないこと、65 歳以上の高齢者でその傾向が強いことを報告している<sup>21)</sup>。著者らは、その理由として医師が高齢者に対して、治療選択肢を提示することを控えている可能性を指摘している。Lee らは、台湾の末期腎不全患者に対して SDM に基づく治療選択決定をすすめたところ、腹膜透析を選択した患者が倍増し、新規導入患者の 3 割が腹膜透析を選択したことを報告している<sup>22)</sup>。

腎代替療法選択にあたっての SDM が進まない理由としては、医師側の理由のほかに、患者側の要因も考えられる。患者参加の程度が良好な患者アウトカムと関連することが知られているが、慢性腎臓病患者の患者参加度は、糖尿病、COPD、慢性心不全患者よりも低値との報告がある<sup>23)</sup>。米国では透析患者の医療への参加度を高めるために、患者参加度を測定し、改善の取り組みをした透析施設に助成を行う制度が 2022 年から開始されている。

#### 5 SDM, 患者中心志向は EBM と両立するか？

根拠に基づく医療 (Evidence Based Medicine; EBM)、患者中心志向、SDM はいずれも 21 世紀医療の根幹であり、相互補完的なものである。EBM の実践には SDM が必要だし、SDM の実践は EBM を必要とする。EBM は「エビデンス至上主義」かのように誤解されやすいが、EBM を提唱した Sackett は、「EBM は個々の患者のケアに関する決定を下すときに、最善のエビデンスを良心的、明示的、思慮深く用いることである。EBM は臨床的経験、患者の価値観、利用可能な最良



の研究情報を統合する」と述べている<sup>24)</sup>。また、国立がん研究センターのがん情報サービス用語集では、「科学的根拠に基づく医療とは、「個々の患者の状態や医療が行われる場の特性」や「患者の希望や価値観」、「最善の科学的根拠」を把握し、「医療者の専門性」を考え合わせて治療方針を決定していく医療のことです。科学的根拠は、エビデンスとも呼ばれます」と説明している<sup>23)</sup>。一方、患者にエビデンスに基づく医学情報を提示することなしには、SDMは成立しない。

EBMを実践する際には、(1) 疑問(問題)の定式化、(2) 情報収集、(3) 情報の批判的吟味、(4) 情報の患者への適用、(5) その後の評価、という五つのステップが提唱されているが、(4)の段階でSDMが重要となる<sup>25)</sup>。EBMの大家であるGuyattは「医学文献ユーザーズガイド：エビデンスに基づく診療マニュアル」の中で、EBMの実践に必要なスキルとして、「患者の価値観や意向を引き出し、理解し、患者との協議による意思決定を行う能力」をあげている<sup>25)</sup>。エビデンスを患者に適用する際に、患者の価値観、選好に合致するかどうかを、患者を巻き込んで検討することはSDMである。

SDMや患者中心志向は、「患者の言うことを無条件に受け入れる」ことではない。患者が希望するからといって、無効かつ有害な治療を実施することは許容されない。

## 6 SDMの実践にあたって医療者は中立的立場を保つべきか？

患者と治療法選択を話し合う際、医療者は中立的立場を保つべきだろうか、あるいは、自らの見解を伝えたり、患者が表明した選択に異議をとらえてよいのだろうか。この点については、専門家の間でも見解の相違がある<sup>26)</sup>。

狭義のSDMの立場では、合理的な人間を前提としている。医療者が医学的情報を伝え、患者の価値観や選好を引き出せば、患者自らが最良の選択を下すことができるはずである。医療者の過度な干渉は「誘導」や「強制」につながる可能性があるため、避けるべきであると考え、「個人主義的自律尊重」を重視する立場である。

しかし、すべての患者が、明確な価値観や選好に合致した決定をくだすことができるとは限らないし、価

値観が明確でないことも多い<sup>27)</sup>。広義のSDMでは、医療者が「中立的立場」にとどまるのではなく、友人や教師のように、必要があれば患者の示した選択に疑問や異議を唱え、協働で熟考する中で、患者が価値観や選好を明らかにし、最終決定に至ることを支援する<sup>26)</sup>。人間は、歴史的、社会的文脈の中で存在しており、価値観や選好なども他者との関係のなかで形成される「自律」も他者との相互作用の中で形成される関係依存的なものなので、医療者が患者に働きかけることは、患者の自律を尊重し発展させるものである、という「関係性自律 (relational autonomy)」の立場もある。ただし、パターンリズムや、「強制」「誘導」とならないためには、医療者には高いコミュニケーション能力と「徳 (virtue)」が求められる。

「透析するくらいなら死んだほうがまだ」という患者に対し、「今の生活は続けたいが、苦痛がある治療は避けたい」が患者の真意であるならば、患者の透析療法に関する誤解をただし透析療法が苦痛に満ちた治療でないことを説明するのは、医療者の責務であり、患者の自己決定権に反するものではないと考える。

## 7 SDM実践の具体的手法

SDMの実践にあたっては、SDMの基本要素である(1) 医療者と患者が協働するために、意思決定プロセスに患者を巻き込む、(2) エビデンスに基づく医学的情報を患者が理解できるように伝える、(3) 患者の価値観、選好を明らかにする、(4) 各治療選択肢について医学的な観点と患者の視点から検討する、(5) 最終決定を下し、その後、期待した結果となったかどうかを評価し、必要に応じ修正する、ことを念頭において話し合いをすすめる。本稿では、SDMをすすめる基本ステップとして、国際的に知られているElwynらが提唱する3段階会話モデル (Three talk model) を紹介する。チーム・トーク (team talk)、オプション・トーク (option talk)、ディシジョン・トーク (decision talk) という3段階で対話をすすめていく手法である (表2)<sup>6)</sup>。

チーム・トークは、医療者と患者がチームとなって、決定が必要な問題があることと、決定に向けてのプロセスを話し合う。ここでは、合理的な選択肢が存在し、決定にあたっては、患者の価値観、選好が重要であり、医療者と患者と一緒に考えていくことを患者と医療者

表2 3段階会話モデルに基づくSDMの進め方

チームトーク	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療者と患者がチームを形成</li> <li>• 信頼関係を築く</li> <li>• 意思決定プロセスに患者が参加, 医療者が支援</li> <li>• 選択肢を説明する</li> </ul>
オプショントーク	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 合理的な治療選択肢を明確にする</li> <li>• 患者が選択肢を比較するのを支援する</li> <li>• 患者の知識, 理解度を確認する</li> <li>• 選択肢の内容, 利点, リスクなどを話し合う</li> </ul>
ディシジョントーク	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 選好を明らかにする</li> <li>• 患者価値観・選好に合致する決定を下す</li> <li>• 状況に応じ, 決定を延期し, 熟考する時間をもつ</li> </ul>

(文献6を参考に作成)

が確認する。はじめから医学的な話を切り出すのではなく、患者がどのように決定に関わりたいかを尋ねるとともに、信頼関係を構築することに力を注ぎたい。多くの患者は、医師に質問したり、医師が提案したことに異議を唱えると、面倒な患者と思われ、医師から見放されるのではないかと心配し、思ったことを口に出すことを控える傾向がある。これは日本人に限らず、欧米でも同様であり、英国では“ASK 3 Questions (三つの質問をしましょう)”キャンペーンがすすんでいる。「私の選択肢は何ですか?」「各選択肢の良い点、悪い点は何ですか?」「私にとって良い決定を下すのを支援してもらうことができますか?」という当たり前の質問をすることが、英国でも難しいということである。

オプション・トークは、合理的な治療選択肢を明確にし、患者がそれらを比較するのを支援する行為である。患者の知識、理解度を確認し、選択肢を提示し、詳しい内容、利点、リスクなどを話し合う。患者がきちんと理解したかを確認するために、医療者は「わかりましたか?」と尋ねがちだが、このように尋ねると、患者は反射的に「はい」と答えてしまう。そこで、「ティーチバック (teach back)」という手法を用いることが勧められている。医師が伝えた内容を、患者に自分の言葉で述べてもらい、患者の理解が不十分と判断したら、再度説明する手法である。治療選択肢の利点とリスクに関しては、患者が理解しやすい方法で、具体的な数値を示す。リスクコミュニケーション理論では、「合併症が発生するのは約13%です」というよりも、「100人のうち13人で合併症を生じます」、などの言い方がよいとされる<sup>28)</sup>。患者の理解を助けるうえで後述する「意思決定支援ツール」を活用すると

よい。

ディシジョン・トークは、患者の価値観、選好を明らかにしたうえで決定に至る話し合いである。価値観や選好を明らかにするには、「あなたの視点からみると、あなたにとって最も大切なことは何ですか」などの問いかけをし、患者が検討しやすいように工夫する。決定を下す際には、「決定する準備はできましたか」「もっと時間が必要ですか」「もっと話し合いたいことがありますか」などと尋ね、必要があれば決定を延期し、熟考する時間をつくる。最終決定に至った場合でも、決定を変更できることを伝え、疑問があったら気兼ねなく医療者に連絡できる関係性を維持する。

3段階会話モデルは、具体的な選択肢に関する話し合いを想定したものだが、Elwynらは、長期的な治療・ケア計画を設定するアプローチ法として、目標基盤 (Goal-Based) SDM モデルも提唱している<sup>29)</sup>。目標を、根源的 (fundamental)、機能的 (functional)、症状・疾患特有 (symptom-, or disease-specific) な3段階のゴールにわけたうえで、チームトーク、オプショントーク、ディシジョントークを通じて熟慮していくものである。高齢腎不全患者では、具体的な治療選択だけでなく、治療やケアの目標設定を話し合う機会が生じるので、このモデルが有用と思われる。

意思決定支援を容易にするツールとして、(1) 意思決定支援ツール (patient decision aids) と (2) 会話支援ツール (conversation aids) がある<sup>30)</sup>。意思決定支援ツールは、選択肢の内容を効果的に伝達し、患者が比較し、自分に合った選択決定を下すことを支援するツールで、文章だけでなく、イラスト、図表など視覚的なイメージが活用される。パンフレットなどの紙媒体だけでなく、ウェブ版も国内外で開発されている。

会話支援ツールは、患者と医療者が共同で決定を下すための会話を支援するツールであり、情報提供ではなく、SDMのプロセス自体を向上させることを目的としている<sup>30)</sup>。広義のSDMでは、具体的な問題が明白でないことも多いので、患者の参加を促し、医療者と患者の信頼、協力関係を高める会話支援ツールの開発と評価が期待される。

## 8 腎臓病 SDM 推進協会の各種リソース

わが国における腎臓・透析医療におけるSDMは急速に普及しつつあるものの、まだ発展段階である。腎代替療法選択にあたってのSDM実践を支援するための教材や資料を開発し、提供することを目的として、2017年に「腎臓病SDM推進協会」が設立され、各種セミナー開催や、資料提供を行ってきた。患者が書き込んだり、医療者が質問する中で、患者の生活スタイルや価値観、選好が明らかになるような「会話支援ツール」や、患者との話し合いで使いたい「金のフレーズ」などを、ホームページ上で公開しているので、ぜひ活用していただきたい。腎臓病SDM推進協会の幹事が中心となって執筆した「SDM実践テキスト（医学書院）」も是非参考にしていきたい。

## 結 語

21世紀医療の方向は、「治す医療」から、「患者にとって価値ある人生・生活を実現する医療」に向かっている。治療方針の決定に患者・家族が積極的に参加するSDMは、患者にとって価値ある医療を実現するための第一歩である。SDMを含め、患者の医療への主体的な参加は、患者と医療者の治療満足度、治療遵守度、ひいては患者アウトカムの向上につながるものである。腎不全・透析医療の現場で、SDMが当たりまえのように実践されるようになることを期待したい。

## 助成

本論文作成は、2019～2022年度 文科省科学研究費基盤B「患者参加型医療推進と治療法決定プロセス改善に向けた組織的アプローチ」（研究代表者：小松康宏 課題番号19H03867）の一部により実施した。

利益相反自己申告：バクスター株式会社、アストラゼネカ株式会社（講演料）

## 文 献

- 1) Barry MJ, Edgman-Levitan S : Shared decision making—pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012; 366(9) : 780-1.
- 2) 小松 康宏：腎臓病の共同意思決定（SDM）と保存的腎臓療法（CKM）。*日本腎臓学会誌* 2021; 63(1) : 165-170.
- 3) National Institute for Healthcare and Care Excellence : NICE. Shared Decision Making. NICE guideline [NG197] 2021.
- 4) Charles C, Gafni A, Whelan T : Shared decision-making in the medical encounter : what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997; 44(5) : 681-692.
- 5) Makoul G, Clayman ML : An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns* 2006; 60(3) : 301-312.
- 6) Elwyn G, Durand MA, Song J, et al. : A three talk model for shared decision making : multistage consultation process. *BMJ* 2017; 359 : j4891.
- 7) Charles C, Gafni A, Whelan T : Decision-making in the physician-patient encounter : revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med* 1999; 49(5) : 651-661.
- 8) Whitney SN, McGuire AL, McCullough LB : A typology of shared decision making, informed consent, and simple consent. *Ann Intern Med* 2004; 140(1) : 54-59.
- 9) Beacham TL, Chlidress JF : The definition and elements of informed consent. In *Principles of Biomedical Ethics*. EighthEd. Oxford Univ Press 2019 : 119-123.
- 10) Spatz ES, Krumholz HM, Moulton BW : The New Era of Informed Consent : Getting to a Reasonable-Patient Standard Through Shared Decision Making. *JAMA* 2016 May 17; 315(19) : 2063-2064.
- 11) Carman KL, Dardess P, Maurer M, et al. : Patient and family engagement : a framework for understanding the elements and developing interventions and policies. *Health Aff (Millwood)* 2013; 32(2) : 223-31.
- 12) 小松康宏：患者参加型医療が医療の在り方を変える—21世紀医療のパラダイムシフト。国民生活研究 2019; 第59 : 56-80.
- 13) Hughes TM, Merath K, Chen Q, et al. : Association of shared decision-making on patient-reported health outcomes and healthcare utilization. *Am J Surg* 2018; 216(1) : 7-12.
- 14) Shay LA, Lafata JE : Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Making* 2015 Jan; 35(1) : 114-131.
- 15) Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, et al. : Share decision-making for people with asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
- 16) Oshima Lee E, Emanuel EJ : Shared decision making to improve care and reduce costs. *N Engl J Med* 2013; 368(1) : 6-8.
- 17) Renal Physicians Association : Shared Decision making in



- the Appropriate Initiation of and withdrawal from Dialysis. Clinical Practice Guideline. Second edition. Rockville, Maryland 2010.
- 18) 日本透析医学会：透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言. 透析会誌 2020; 53(4) : 173-217.
- 19) Dahlerus C, Quinn M, Messersmith E, et al. : Patient perspectives on the choice of dialysis modality : results from the Empowering Patients on Choices for Renal Replacement Therapy (EPOCH-RRT) study. Am J Kidney Dis 2016; 68 : 901-910.
- 20) Robinski M, Mau W, Wienke A, et al. : Shared decision -making in chronic kidney disease : A retrospection of recently initiated dialysis patients in Germany. Patient Educ Couns 2016; 99 : 562-570.
- 21) Schellartz I, Ohnhaeuser T, MattangT, et al. : Information about different treatment options and shared decision making in dialysis care- a retrospective survey among hemodialysis patients. BMC Health Services Research 2021; 21 : 673.
- 22) Lee CT, Cheng CY, Yu TM, et al. : Shared Decision Making Increases Living Kidney Transplantation and Peritoneal Dialysis. Transplant Proc. 2019; 51(5) : 1321-1324.
- 23) Bulck LV, Claes K, Dierickx K, et al. : Patient and treatment characteristics associated with patient activation in patient undergoing hemodialysis : a cross-sectional study. BMC Nephrol 2018; 19 : 126.
- 24) Sackett DL, Rosenberg W, Mc Gray JA, et al. : Evidence-based medicine : what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312 : 71-72.
- 25) 相原守夫 (訳). 医学文献ユーザーズガイドー根拠に基づく診療のマニュアル 第3版. 中外医学社 2018 : 17.
- 26) Entwistle VA, Watt IS : Broad versus narrow shared decision making : patients' involvement in real world contexts. In Elwyn G, Edward A, Thompson R. Ed. Shared Decision Making in Health Care. Third Ed. Oxford Univ Press : 7-12.
- 27) Stiggelbout AM, Pieterse AH, De Haes JC : Shared decision making : Concepts, evidence, and practice. Patient Educ Couns 2015; 98(10) : 1172-1179.
- 28) Montori VM, Kunneman M, Hargraves I, et al. : Shared decision making and the internist. Eur J Intern Med 2017; 37 : 1-6.
- 29) Elwyn, G. Vermunt N. Goal-Based Shared Decision-Making : Developing an Integrated Model. J Patient Exp 2020; 7 : 688-696.
- 30) Montori VM, Kunneman M, Brito JP : Shared Decision Making and Improving Health Care : The Answer Is Not In. JAMA 2017; 318(7) : 617-618.

#### 参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況. 2020 年末の慢性透析患者に関する集計」<https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2022/3/25)
- ‡2) Institute of Medicine 2001. Crossing the Quality Chasm 「A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: The National Academies Press」<https://doi.org/10.17226/10027> (2022/3/25)
- ‡3) 国立がん研究センター「癌情報サービス用語集 (科学的根拠に基づく医療)」[https://ganjoho.jp/public/qa\\_links/dictionary/dic01/modal/kagakutekikonkyo.html](https://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/modal/kagakutekikonkyo.html) (2022/3/25)

# 透析がん患者の診療実態調査

—Japan Onconephrology Consortium による多施設共同研究—

松原 雄

京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座

key words : オンコネフロロジー, 腎がん, 切除可能がん, ESA, HIF-PH 阻害薬

## 要 旨

本稿では、オンコネフロロジーにおける二つの話題、「透析患者のがん」「腎性貧血治療とがん」について概説する。

透析患者のがんは、罹患も死亡も多いことが知られているが、どのような診断・治療を受けているかは明らかではない。そこで、我々は、日本のがん拠点病院で consortium を形成し、がんと診断された透析患者を登録の上、「切除可能がん」と「切除不能がん」にわけて診断・治療の実態を比較した。その結果、腎がんは他のがんと比較して透析歴が長く、切除不能腎がんでは切除可能腎がんと比較してさらに透析歴が長くなる傾向にあった。また、切除可能群の 92.2% が外科的根治術を行ったのに対し、切除不能群では 4.7% にとどまり、その他、化学療法 (41.1%)、緩和治療 (33.6%) などが行われていた。このように、透析がん患者はがん種により、透析歴とがんの切除性とが関連すること、そして、一般患者と同様に、透析患者でも切除可能な状態で診断することで根治手術が可能となりえることが示された。

近年では、腎性貧血治療に用いる赤血球造血刺激因子製剤 (Erythropoiesis stimulating agent; ESA) によるがん死やがん発生との関連が注目されており、欧米では、がん患者に対する ESA 使用は慎重であるべきとされている。しかし、透析患者に対する ESA の恩恵は大きいと、がん診療医と腎臓内科医が連携し、個々の患者で決定されるべきである。

## はじめに

オンコネフロロジーという言葉は、2011 年米国腎臓学会ではじめて取り上げられた。当初、オンコネフロロジーとして注目されていたのは、「がん患者に生じた腎障害」である。しかしながら、特に透析患者が長寿であるわが国においては、「腎不全に生じたがんの診療」も取り上げるべきであると考えられる。今回は、この後者に関して、特に透析患者のオンコネフロロジーでどんなことが問題となっているのかを大きく二つ紹介したい。

### 1 透析患者のがんの疫学

一つ目は、透析患者のがんの診療実態である。まずは、「透析患者におけるがんの罹患およびがんの死亡」に関するこれまでの知見を紹介する。

透析患者のがん罹患に関する代表的な検討は、約 20 年前に行われた世界的なコホート研究<sup>1)</sup>である。これは、オセアニア、ヨーロッパ、アメリカのそれぞれの地域で透析を導入した、合計約 83 万人の透析患者におけるがんの罹患率を算出したものである。単なる罹患率の算出ではなく、年齢と性別を一致させた一般集団でのがん罹患率も一緒に提示し、透析患者のがん標準化罹患比を算出している。この結果では、導入患者の 3% でがんが診断されていること、標準化罹患比は 1.18 倍と、一般集団と比較して透析患者はがんになりやすい可能性があること、どの地域のどの年代でも透析患者のがんの罹患率が一般集団のそれよりも高

いことがわかり、さらに、若年透析患者では同年代の一般集団よりもがん罹患率の高さが目立った。

日本でも同様の検討<sup>2)</sup>がなされている。その結果では、導入患者の4.8% ががんと診断されていること、標準化罹患率は男性で1.07倍、女性で1.41倍と、やはり、一般患者と比較して、がんの標準化罹患率は高いことがわかった。がん種別には尿路系がん、子宮がん、血液悪性腫瘍でその高さが目立ち、年齢別には65歳以上と比較した場合に、より若年層である40～64歳の透析患者で一般集団と比較してがん罹患率が高いという結果が示されている。このような結果から、透析患者は一般集団と比較してがん罹患率が高いと考えられている。

透析患者のがん死亡に関する検討も行われている。一般集団での死因では、悪性腫瘍が1位であることは周知のとおりである。日本透析学会が毎年公表している「わが国の慢性透析療法の実況」で透析患者の死因が検討されているが、悪性腫瘍は心不全、感染症に続く第3位（全死亡の8.7%）という結果であった。わが国でがんの標準化死亡比を検討したものは、沖縄県の慢性透析患者の報告<sup>3)</sup>がある。慢性透析患者1,982人（女性824人、男性1,158人）のうち91人（4.6%）ががんとなり、そのうち49人（53.8%）が死亡していた。同時期の一般集団の標準死亡率から標準化死亡比を算出した結果、男性で2.48（ $P<0.05$ ）、女性で3.99（ $P<0.05$ ）と有意に高値であることがわかった。

透析がん患者の死亡に関しては、国際的な比較研究でも興味深い結果<sup>4)</sup>が出ている。それは、「透析患者の合併症の中で死亡と関連する因子は何か？」という疑問に対して、日本や米国や欧州など地域ごとに解析したDOPPS（The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study）の検討である。これによると、米国では、透析患者にがんを合併していても死亡するリスクはほとんど変わらなかった（1.17倍）のに対し、日本では、2.37倍に増加したという。逆にいうと、日本で透析がん患者に対して適切な介入を行えば、予後が改善する可能性が示唆される。

## 2 透析がん患者の診療実態調査

このように、透析患者は世界的にみて、がんの罹患もがんの死亡も多いのだが、諸外国と比較すると、日本では、がんに対して適切な診療介入を行うことで透

析患者の生命予後の改善が期待されている。そのためにも、我々は、現在「透析がん患者がどんなふうにかんと診断され、また、どのような治療を受けているのか」という診療実態をあきらかにする必要がある。

しかしながら、透析がん患者の診療実態、すなわち、「透析がん患者がどのように診断され、どのような治療を受けているのか」については未だ不明な点が多いのが現状である。また、がんの治療方針を決める上で重要な要因は、「がんが切除可能な状態で診断されたかどうか」であるが、このような「がんの切除性」を考慮した診療実態も全く分かっていない。

そこで、我々は今回、日本のがん拠点病院20施設でJapan Onconephrology Consortiumを組織し、わが国における透析がん患者の診療実態、特に「がんの切除性」を考慮した診断・治療・予後の実態を明らかにする研究を行った。対象は2010～2012年に、主要8がん（腎臓、大腸、胃、肺、肝臓、膀胱、膵臓、乳房）と診断された血液透析患者である。調査項目は、がんの切除性（切除可能か不能か）・主要生化学データ・透析歴・初回選択治療である。アウトカムは死亡で、死因としては、がん関連死か他病死かを区別し記録した。

結果、集積された症例は全部で503例であった。がん切除性に注目した結果、切除可能がんで診断された症例（切除可能群）は396例（78.7%）で、切除不能がんとして診断された症例（切除不能群）は107例（21.3%）であった。まず、診断時の症状の有無を切除可能群と切除不能群で比較した。その結果、切除可能群は切除不能群に比べて無症状のまま診断されたがんの割合が高値であった。次に、両群の透析歴を検討した。診断時の透析歴の中央値は全体で73カ月（4分位範囲27～171カ月）であり、両群間で差は認めなかった。しかし、がん種別に透析歴をみると、腎がんは、乳がんを除く他のがんと比較して透析歴が長く（中央値142カ月）、切除不能腎がんでは切除可能腎がんと比較してさらに透析歴が長い傾向が認められた（それぞれ225カ月 vs 137カ月、 $P=0.0071$ ）。さらに、両群の初回治療内容を比較した。切除可能群の92.2%で内視鏡治療を含む治癒切除術が選択されていたのに対して、切除不能群では外科的切除治療が選択された症例は5例（4.7%）にとどまり、44例（41.1%）、36例（33.6%）、22例（20.6%）にて、それぞれ化学療法、



緩和治療，その他（放射線治療など）が行われていた。最後に，両群の3年生生存割合をがんの切除性に依りて検討した結果，切除可能群の方が切除不能群よりも明らかに良好で（81.7% vs 23.1%），切除不能群の主たる死因はがん関連死なのに対し，切除可能群では他病死の割合が優位という結果であった。

この研究によって，まず，腎がんの診断時のがん切除性と透析歴が密に関連していることが明らかになった。これは，透析患者の腎がんが後天性嚢胞腎を母体としており，年余をへるごとにその有病割合が増加する<sup>5)</sup>ことと関わりがあるかもしれない。しかし，短期間で腎移植治療へと移行してしまう海外においては，今回のような長期血液透析の影響を検討することが困難であり，世界的にも非常に価値のある結果と考えられる。また，がんの治療選択については，切除可能がんと診断された場合，日本では，透析患者であっても，一般患者と同様に，大部分が治療切除を受けているという実態も明らかにできた。しかし，ここで留意すべき点は，胃がんの外科的手術21例中2例で周術期死亡が確認されたことである。透析胃がん患者の手術期死亡の多さは，わが国でも既に示されて<sup>6)</sup>おり，肝がんの周術期合併症が多いという報告<sup>7)</sup>もある。

このように，今回の検討で，一般患者と同様に，がんの切除性は，診断時の症状と関連し，治療方針や生命予後にも大きな影響を与えることが判明した。また，治療切除術を施行した透析がん患者の生命予後は，急性期には周術期管理が，そして慢性期にはその後のがん以外の合併症治療が，それぞれ鍵をにぎる可能性があることが示唆された。

### 3 腎性貧血治療とがん

もう一つ，透析患者のオンコネフロジーで注目されているのは，透析患者の貧血治療とがんとの関連である。従来，この二つは「赤血球造血刺激因子製剤（Erythropoiesis stimulating agent; ESA）低反応性をみたらがんを検索すべきである」というのみであったが，今回は「ESA自身ががんの進展と関連するかもしれない」という話である。

基礎研究では，エリスロポエチン（EPO）受容体は腫瘍細胞上に発現する可能性が報告されており，EPOの直接刺激や，腫瘍細胞への酸素供給の増加という間接刺激により，腫瘍の進展に影響する可能性が示唆さ

れていた。また，臨床的には，化学療法などで貧血を合併したがん患者に対してESAを使用することで，血栓症発症の危険が増大することも報告<sup>8)</sup>された。がん患者へのESA投与は，血栓症の進展が懸念されるのではないかという指摘である。ただし，厳密にいうと，この研究で解析の対象になったのは相対的EPO欠乏という腎性貧血に対するESA使用ではない。その点では，がんと診断された腎性貧血患者に対してESAを使用すべきかどうかについては明らかになっていなかった。ところが，II型糖尿病合併の慢性腎臓病患者を対象としたダルベポエチン使用群とプラセボ群を比較した研究（TREAT試験）において，がんの既往がある患者に絞ったサブ解析が報告<sup>9)</sup>された。

これらの結果をふまえて，2015年に出版された「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」<sup>10)</sup>では，「貧血を合併したがん患者に対するESA治療は，血栓症や死亡のリスクを増加させる可能性がある」や，「担癌患者の腎性貧血に対しESAで治療することは，血栓症や死亡のリスクを増加させる可能性がある」と記載されている。

ただし，このガイドラインではESA使用を控えるべきであるかということに対する推奨は記載されていない。たしかに上述の知見はESAとがんとの関連を示唆する重要なものではあるが，たとえば上述のTREAT試験サブ解析におけるダルベポエチン使用群では，目標とするHb値も，平均ダルベポエチン使用量も現在の日本の標準量と異なっているため，その解釈は慎重になるべきである。さらにESAの使用が透析患者の生命予後にもたらした恩恵も考慮すべきであり，安易に推奨を決定することはできないと思われる。

透析患者のESA使用とがんの新規発症に関する検討<sup>11)</sup>も行われている。透析後のがんと診断された患者419名とケース，背景を一致させた3,895名をコントロールとして登録し，登録6~9カ月前のESA使用量に対するがん診断の割合が算出されている。これによると，がんと診断される前にESAを多く使用しているほど，その後のがんと診断されるオッズ比が増加するという結果となり，さらに，透析患者のESA使用とがんとの関連が注目されるようになった。しかし，これもあくまで後ろ向きの観察研究である。ESA後のがんが発生したとは限らず，たとえば，診断の数カ月前にがんが発生したためにより多くのESAが必要

になり、その後がんと診断された可能性も残されているので、TREAT試験のサブ解析と同様に慎重な解釈が必要である。

ちなみに、海外<sup>12)</sup>では、がんを治療中の透析患者や保存期慢性腎臓病患者に対してESAを使用する場合、目標Hbは9~10 g/dLと低めにし、ESAより先に鉄や輸血を優先という意見が多いようである。また、使用にあたっては、「with great caution（大いに注意を払って）」と記載されている。実臨床では困るのだが、あくまで筆者の個人的な意見としては、過剰な使用には気をつけながら、患者にもきちんと説明し、さらには、がん治療医と連携してESAを使用すると解釈している。

近年はHIF-PH（低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素）阻害薬がESAに代わる腎性貧血の新たな選択肢として登場している。HIFはOncogeneではないが、HIF2 $\alpha$ と腎がんの進展が報告<sup>13)</sup>されているし、HIF1 $\alpha$ の下流に存在する血管内皮由来増殖因子（vascular endothelial growth factor; VEGF）を介したがんの増悪が懸念されている。短期的には、これらの悪化はみられていないとはいえ、我々の検討にもあったように、透析開始後のがん診断は、5~12年の観察が必要なので、慎重な対応をすべきであろうと考える。2020年、日本腎臓学会が中心となって、HIF-PH阻害薬の適正使用に関して提言<sup>14)</sup>が発表されている。その中で、投与開始前のがん精査を行い、がんの治療中もしくは治療後で再発リスクが考えられる患者では、慎重に投与を決定し、投与中は、特に腎がんでは適切な画像検査による定期的な経過観察を行うことが提案されている。

## おわりに

本稿では、オンコネフロロジーにおける二つの話題、「透析患者のがん」「腎性貧血治療とがん」を紹介した。透析患者は、一般の集団と比較してがんの罹患も死亡も多いが、がん種によっては、透析歴とがんの切除性とが関連すること、そして、一般のがん患者と同様に、透析患者でも切除可能な状態でがんを診断することで根治手術が可能となりえることをわれわれの研究結果として提示した。この結果は、原著論文として投稿中であるため、二重投稿となることを避け、本稿内ではその概要を総説的に記載している。また、近年、ESAによるがん死やがん発生との関連が注目されており、

欧米では、がん患者に対するESA使用は慎重であるべきとされている。しかし、透析患者に対するESAの恩恵は大きいため、杓子定規に投与・非投与を決定するのではなく、がん診療医と腎臓内科医が連携し、個々の患者で決定されるべきであると考える。

## 謝 辞

本研究に関して指導やデータの登録・解析の助言などを受けたOnco-nephrology consortium参加施設の皆様に感謝する。（参加施設（順不同）：市立札幌病院、筑波大学医学医療系、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部、虎の門病院、聖マリアンナ医科大学、静岡県立総合病院、滋賀県立成人病センター、大津赤十字病院、京都市立病院、京都民医連中央病院、国立病院京都医療センター、三菱京都病院、田附興風会医学研究所北野病院、愛仁会高槻病院、大阪赤十字病院、神戸大学大学院医学研究科、神戸市立医療センター中央市民病院、岡山大学大学院医歯薬総合研究科、九州大学病院、福岡赤十字病院、佐賀大学医学部付属病院、熊本大学大学院生命科学研究部）

また、本研究の立案・解析に際し指導いただいた、京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座 柳田素子先生、近藤尚哉先生（現 京都桂病院）、塚本達雄先生（現 北野病院）、同 腫瘍薬物治療学講座 武藤学先生、堀松高博先生、船越太郎先生、同 医療疫学分野 福岡真吾先生（現 京都大学大学院医学研究科人間健康科学）、福原俊一先生（現 福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター）に感謝する。

本総説で紹介した研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院医療倫理委員会の承認を得ている（承認番号 R2356-1）。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- 1) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al.: Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93-99.
- 2) 海津嘉蔵, 海津嘉毅, 海津梓奈子, 他: わが国の透析患者における癌の疫学と現状について. 2017; 50(1): 79-80.
- 3) Iseki K, Osawa A, Fukiyama K: Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;

- 22 : 308-313.
- 4) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 : 3270-3277.
  - 5) Hughson MD, Buchwald D, Fox M : Renal neoplasia and acquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110 : 592-601.
  - 6) Murotani N, 海津 嘉, 木村 英, 他 : 胃癌 : 第 48 回日本透析医学会シンポジウムより, *日本透析医学会雑誌* 2004; 37 : 1462-1465.
  - 7) Yeh CC, Lin JT, Jeng LB, et al. : Hepatic resection for hepatocellular carcinoma patients on hemodialysis for uremia: a nationwide cohort study. *World J Surg* 2013; 37 : 2402-2409.
  - 8) Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. : Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80 : 288-94.
  - 9) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, et al. : A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009; 361 : 2019-2032.
  - 10) CQ6 : 担癌患者の腎性貧血治療に ESA は使用すべきか, 2015 年度版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. *透析会誌* 2016; 49(2) : 142-143.
  - 11) Rene E, et al. : Association of erythropoiesis-stimulating agents and the incidence risk of cancer diagnosis among chronic dialysis patients : a nested case-control study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017; 32(6) : 1047-1052.
  - 12) No authors listed, Chapter 3 : Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* 2012(2011)Aug; 2(4) : 299-310.
  - 13) Cho H, Du X, Rizzi JP, et al. : On-target efficacy of a HIF-2 $\alpha$  antagonist in preclinical kidney cancer models. *Nature* 2016; 539 : 107-111.
  - 14) 日本腎臓学会 : HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. *日腎会誌* 2020; 62(7) : 711-716.



# CKD・透析患者の骨折とその対策

山本 卓

新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

key words : 骨折, CKD-MBD, 透析アミロイドーシス, 骨粗鬆症

## 要 旨

慢性腎臓病患者、特に透析患者の骨折頻度は高く、患者の ADL/QOL および生命予後に影響する。その要因は CKD-MBD, 骨粗鬆症, 透析アミロイドーシスなどによる骨への影響とサルコペニア/フレイルが関連する転倒リスクの増大が考えられる。CKD-MBD では PTH の高値が骨折と関連があるという報告があり、カルシミメティクスの使用は透析患者の骨折発症を減らす可能性がある。また骨量だけでなく骨質の低下が骨折に影響している可能性があり、いくつかの骨粗鬆症治療薬は透析患者の骨量を改善することが示されている。透析アミロイドーシスは長期透析患者に発症し、骨嚢胞、破壊性脊椎関節症は骨折のリスクとなりうる。また下肢筋力の低下をはじめとする身体機能低下はサルコペニア/フレイルの基盤となり、転倒のリスクを増大し骨折発症に影響していると考えられる。そのため透析患者の骨折の要因は多彩であり、関連する病態それぞれに対して総合的に行うことが骨折発症リスクを改善するために必要である。

## はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者、特に透析患者では一般と比較して骨折の頻度が高く、ADL/QOL および生命予後に影響する。これまで CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorders; CKD-MBD) の概念の普及と治療の成果により、CKD 患者の骨脆弱対策がなされ、一定の効果

を感じるが十分ではない。CKD-MBD 以外の CKD 固有の病態ならびに加齢を含めた一般的リスクファクタへの対策が必要である。本稿では CKD 患者・透析患者の骨折の疫学と病態、そしてその対策について概説する。

## 1 骨折の疫学

透析患者の骨折に関する全世界的な傾向は DOPPS で検討されている。2002 年から 2011 年にかけて 27,097 名の透析患者を 19 カ月間観察し、あらゆる骨折による入院頻度は 1,592 例 (3.8/100 人年) であり、そのうち大腿骨骨折は 528 例 (1.2/100 人年) であった<sup>1)</sup>。このコホートで 11 カ国それぞれの骨折頻度を検討したところ、あらゆる骨折による入院は、日本の 12/1,000 人年からベルギーでの 45/1,000 人年に、大腿骨骨折は日本の 3/1,000 人年からベルギーの 20/1,000 人年と分布し、いずれの国も非透析患者からなる一般人口の頻度と比較して大きかった<sup>1)</sup>。骨折した透析患者は発症後 1 年間の生命予後が非骨折患者と比較して悪く (500/1,000 人年以上)、死亡原因は心血管病 (45%) と感染症 (21%) が多かった。骨折後の死亡は高齢、心血管病の既往例で顕著であった<sup>1)</sup>。日本透析医学会のデータから、日本の透析患者の大腿骨近位部骨折の頻度は一般人口のそれと比較して男性で 6.2 倍 (標準化罹患比)、女性で 4.9 倍多いことが報告されている<sup>2)</sup>。同研究で、年齢調整罹患率は男女とも糖尿病ありと透析期間 16 年以上でより大きく現れた。世界および本邦の調査でいずれも程度の差はあるものの、

透析患者は一般人口と比較して骨折の頻度が大きいことがうかがえる。メタ解析で大腿骨近位部骨折のハザード比は透析患者で4.92 [4.30, 5.63] であり、脊椎骨折は報告が少ないが透析患者のオッズ比は6.33 (2.92~13.73) (vs 非CKD患者)であった<sup>3)</sup>。

近年、世界的に骨折の頻度は減少している報告が多い。米国では血液透析患者の大腿骨頸部骨折の発症は1993年(11.9/1,000人年)から増加し、2004年(21.9/1,000人年)をピークに以後減少し、2010年には16.6/1,000人年となった<sup>4)</sup>。日本の透析患者の大腿骨頸部骨折では男性は変化がなかったが、女性は2008年(21.1/1,000人年)から2013年(17.7/1,000人年)にかけて減少した<sup>5)</sup>。これら現象の原因は推察の域を出ないが、静注ビタミンD製剤の使用頻度が1990年から増加していること、米国では2004年、日本では2008年からカルシミメティクスの使用が開始されていることとの関連が議論されている。しかし、前述の通り、一般との違いは未だに大きく病態の理解と対策の検討が必要である。

## 2 CKD・透析患者の骨代謝異常と対策

一般的に年齢、骨折の既往、喫煙、ステロイド薬の使用、骨粗鬆症、サルコペニア、フレイルなどが骨折のリスクファクタとなるが、CKD・透析患者ではそれら一般のリスクファクタが増悪する他、CKD-MBDや透析アミロイドーシスなどCKD固有の因子が加わることで、骨折の頻度が高くなると考える。以下にそれぞれの因子について病態と対策を述べる。

### 2-1 CKD-MBD

CKD・透析患者では、腎障害によるリン排泄低下、ビタミンD活性化低下と、それによる低カルシウム血症などが副甲状腺に作用してPTHの産生が増加し、二次性副甲状腺機能亢進症を発症する。その結果、骨代謝異常が増悪し骨折の原因となる可能性がある。透析患者の骨組織からみる骨形成速度が正常に保たれている患者群のインタクトPTHは一般の基準値の3倍程度であり<sup>6)</sup>、正常の骨代謝を得るためには正常より高いPTHが必要となるが、それ以上の増加は骨回転が過度に亢進すると考えられる。その原因としてウレミクトキシンによる骨組織のPTHへの抵抗性が関連している。

腎障害ラットモデルでは骨の動的粘弾性が低下し、化学組成が変化、つまり骨質が損なわれるが、活性炭の使用は血中インドキシル硫酸値の低下とともに骨質の改善を認めた<sup>7)</sup>。インドキシル硫酸は骨芽細胞のPTHレセプターの発現を低下させることにより骨芽細胞の活性化を抑制する<sup>8)</sup>。この反応が持続することにより副甲状腺でのPTH産生が亢進され、それが持続・慢性化するとPTHの産生が制御されなくなり、二次性副甲状腺機能亢進症に進展することが考えられる。

臨床的に高PTH血症と骨折発症の関連が報告されている。DOPPS研究ではインタクトPTH 900 pg/mL以上であらゆる骨折との関連が示された<sup>9)</sup>。EVOLVE研究のサブ解析では、シナカルセトの使用は65歳以上の患者群のPTH値を低下させるとともに骨折頻度を減少させ<sup>10)</sup>、また観察研究で副甲状腺摘出術は少ない骨折頻度と関連したと報告されている<sup>11)</sup>。

その他、血清ALP値は透析患者の大腿骨近位部骨折と関連すること<sup>12)</sup>、そして血清マグネシウム低値が透析患者の大腿骨近位部骨折と関連し、その影響はPTH、カルシウム、リンよりも大きいことが観察研究で示された<sup>13)</sup>。以上からCKD-MBDの病態がCKD・透析患者の骨代謝へ影響すること、カルシウム、リン、PTHといった古典的MBDマーカーだけでなく、新たな病態も理解されつつあり、現状で可能な治療による適正管理とさらなる研究の成果が期待される。

### 2-2 透析アミロイドーシス

透析アミロイドーシスは長期透析患者に高頻度で発症する骨関節疾患の一つである。 $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ -m)を前駆蛋白質とするアミロイド線維が手根管、関節、あるいは脊椎に沈着することにより、それぞれ手根管症候群、アミロイド関節症・骨嚢胞、あるいは破壊性脊椎関節症を発症する。透析アミロイドーシスの発症は横断的な血清 $\beta_2$ -mとは関連せず、透析期間と関連することから<sup>14)</sup>、アミロイド線維形成は $\beta_2$ -mの積算的な曝露と $\beta_2$ -m以外の生体分子との相互作用が関連していると想定される。アミロイドの沈着による骨破壊、骨嚢胞の形成は骨折発症のリスクとなると考えるが、現時点でそれを示す臨床データは症例の報告が中心で大規模な臨床データはない。

リクセルは、ヘキサデキル基が固定されたセルロー

スピーズが充填された血液浄化器で、直接血液灌流により透析患者の $\beta_2\text{-m}$ を効率的に除去する<sup>15)</sup>。リクセルは透析アミロイドーシスと診断された症例に使用するため予防効果はないが、使用により $\beta_2\text{-m}$ のみならず他のアミロイド関連蛋白質を吸着除去する可能性があり<sup>16)</sup>、また関節痛や神経伝達速度など臨床的な改善効果もあることから<sup>17)</sup>、さらなる臨床使用が望まれる。

### 2-3 骨粗鬆症

CKD患者、特に透析患者では骨密度が高度に低下、骨質も損なわれ二次性骨粗鬆症を呈する。透析患者では骨量の低下と骨折が関連することが知られている。

最近の報告では、中手骨の骨密度をX線データから解析すると、低いTスコアは高い骨折頻度と関連した<sup>18)</sup>。骨質に関してはまだ十分なデータが得られていないが、海綿骨スコアが骨質評価に有用であると報告され、血液透析患者では海綿骨スコアが低いと骨折の頻度が大きいことが示された<sup>19)</sup>。基礎研究では、腎障害ラットモデルでは骨形成速度が減少するほか骨の弾性が低下することが示され、経口吸着炭薬を使用すると血中インドキシル硫酸値に低下とともにそれぞれのパラメータの改善を認めた<sup>7,20)</sup>。このことから、CKDに関連する骨質障害を中心とする骨強度の低下は‘Uremic osteoporosis’と概念され<sup>21,22)</sup>、古典的リスクファクタに加えて、CKD-MBDやウレミックトキシンが骨粗鬆症を重篤化することが考えられる。

そのような病態が考えられているなかで、臨床では十分な透析治療に加えて骨粗鬆症治療薬を使用するが、透析患者に対するその適応とエビデンスは限られている。骨粗鬆症ガイドラインで使用できる薬剤は一部のみであり他は使用回避が慎重投与となっている。活性型ビタミンDはPTH管理で使用するが、骨粗鬆症治療としても有用である可能性がある。

血液透析を行っている閉経女性27名にエルデカルシトールを6カ月間使用したところ、全体では骨密度は変化しなかったが、ベースラインの骨密度が低い患者群で効果が大きい傾向があった<sup>22)</sup>。また副甲状腺ホルモンであるテリパラチドは腰椎の骨密度を上げるが、副作用で治療を継続できなかった症例もあった<sup>23)</sup>。血液透析患者にデノスマブを12カ月間使用すると骨密度増加傾向があり、それはアレンドロネートによる効果と同等であった<sup>24)</sup>。以上から骨粗鬆症治療薬は透析

患者の骨密度増加効果があるが、骨折抑制効果についての大規模な臨床研究はなく今後の課題であると考えられる。

### 2-4 サルコペニア/フレイル

サルコペニア/フレイルによる転倒リスクの増加が骨折に影響する。サルコペニア/フレイルは身体機能の低下を伴い、透析患者では下肢筋力の低下<sup>25)</sup>や、バランス機能の低下が高度であるため、臨床的に定期的な評価と運動療法の介入が求められる。また基礎研究ではインドキシル硫酸は骨格筋細胞の萎縮と運動量の減少を引き起こし、そのメカニズムとして横紋筋のミトコンドリア機能への影響が示唆されている<sup>26)</sup>。またPTHは脂肪細胞の褐色化を促進することが基礎的に示され<sup>27)</sup>、臨床研究で血液透析患者の高PTH血症は体重減少と関連することが示された<sup>28)</sup>。

以上からサルコペニア/フレイルの対策として、運動療法だけでなくCKDの病態に対するより積極的なアプローチが重要であることが示唆される。

## 3 今後の課題

透析患者の骨折頻度は減少傾向にあるが、一般人口との差は依然として大きい。CKD・透析患者の骨折にはCKD-MBDの他、透析アミロイドーシス、骨粗鬆症、サルコペニア/フレイルなどの病態が複合的に作用するため、それぞれに対する治療を総合的に行う必要がある。

### 利益相反自己申告

講演料：田辺三菱製薬株式会社、協和キリン株式会社、カネカメディックス株式会社  
研究費：東レ・メディカル株式会社、カネカメディックス株式会社

### 文 献

- 1) Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. : High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014; 85 : 166-173.
- 2) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. : Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013; 31 : 315-321.
- 3) Goto NA, Weststrate ACG, Oosterlaan FM, et al. : The association between chronic kidney disease, falls, and fractures : a



- systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2019; 31 : 13-29.
- 4) Arneson TJ, Li S, Liu J, et al. : Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993-2010. *Am J Kidney Dis* 2013; 62 : 747-754.
  - 5) Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, et al. : Hip Fracture Trends in Japanese Dialysis Patients, 2008-2013. *Am J Kidney Dis* 2018; 71 : 173-181.
  - 6) Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. : Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 : 559-566.
  - 7) Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, et al. : Accumulated uremic toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease. *Bone* 2013; 57 : 477-483.
  - 8) Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, et al. : Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int* 2007; 71 : 738-743.
  - 9) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. : Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70 : 1358-1366.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. : A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 : 1532-1538.
  - 13) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al. : Magnesium and Risk of Hip Fracture among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29 : 991-999.
  - 14) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al. : Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 : 595-602.
  - 15) Gejyo F, Homma N, Hasegawa S, et al. : A new therapeutic approach to dialysis amyloidosis : intensive removal of beta 2-microglobulin with adsorbent column. *Artif Organs* 1993; 17 : 240-243.
  - 16) Kutsuki H : beta(2)-Microglobulin-selective direct hemoperfusion column for the treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biochim Biophys Acta*. 2005 Nov 10; 1753(1) : 141-145. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.08.007.
  - 17) Gejyo F, Amano I, Ando T, et al. : Survey of the effects of a column for adsorption of  $\beta$ 2-microglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. *Society of  $\beta$ 2-Microglobulin Adsorption Therapy. Ther Apher Dial*. 2013 Feb; 17(1) : 40-47. doi:10.1111/j.1744-9987.2012.01130.x.
  - 18) Nakagawa Y, Komaba H, Hamano N, et al. : Metacarpal bone mineral density by radiographic absorptiometry predicts fracture risk in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 2020; 98 : 970-978.
  - 19) Naylor KL, Prior J, Garg AX, et al. : Trabecular Bone Score and Incident Fragility Fracture Risk in Adults with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 : 2032-2040.
  - 20) Iwasaki-Ishizuka Y, Yamato H, Nii-Kono T, et al. : Downregulation of parathyroid hormone receptor gene expression and osteoblastic dysfunction associated with skeletal resistance to parathyroid hormone in a rat model of renal failure with low turnover bone. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 : 1904-1911.
  - 21) Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M : Uremic osteoporosis. *Kidney Int* 2013; 3(Suppl 2011) : 446-450.
  - 22) Sasaki N, Tsunoda M, Ikee R, et al. : Efficacy and safety of eldcalcitol, a new active vitamin D3 analog, in the bone metabolism of postmenopausal women receiving maintenance hemodialysis. *J Bone Miner Metab* 2015; 33 : 213-220.
  - 23) Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. : Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass : a prospective study. *Osteoporos Int* 2016; 27 : 1441-1450.
  - 24) Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, et al. : Effects of Denosumab and Alendronate on Bone Health and Vascular Function in Hemodialysis Patients : A Randomized, Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2019; 34 : 1014-1024.
  - 25) Shirai N, Yamamoto S, Osawa Y, et al. : Comparison of muscle strength between hemodialysis patients and non-dialysis patients with chronic kidney disease. *J Phys Ther Sci* 2021; 33 : 742-747.
  - 26) Enoki Y, Watanabe H, Arake R, et al. : Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8 : 735-747.
  - 27) 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.
  - 28) Komaba H, Zhao J, Yamamoto S, et al. : Secondary hyperparathyroidism, weight loss, and longer term mortality in haemodialysis patients : results from the DOPPS. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; 12 : 855-865.

# 保存的腎臓療法の国際的現況とわが国の課題

— 保存的腎臓療法について —

岡田浩一

埼玉医科大学医学部腎臓内科

key words : 腎代替療法, 透析非導入, 共同意思決定 (SDM), 保存的腎臓療法 (CKM), 緩和医療

## 要 旨

高齢の末期腎不全患者では、透析導入困難や維持透析中止を余儀なくされ、QOLを大きく損なう場合も少なくない。そこで高齢腎不全患者の腎代替療法の選択に際しては、患者、家族、医療者の共同意思決定 (SDM) プロセスで十分な話し合いが重要となり、非導入の際には保存的腎臓療法 (CKM) が選択される。欧米では CKM の普及が先行しており、合併症の多い高齢者の場合、維持透析と CKM では余命に有意差がないことが報告されている。またインターネット上に、患者、家族と医療者向けの CKM の情報提供サイトも作られている。CKM はアジアでも普及しつつあり、台湾では CKM に関するガイドラインが作成、出版されている。一方、日本では CKM は確立されておらず、2019 年より AMED 長寿科学研究開発事業が CKM の標準化に取り組んでおり、新たなガイドを出版予定である。

## はじめに

日本の維持透析患者数は増加の一途をたどり、約 34 万人に上る。増加の一因は、著しい高齢化の進展であり、透析患者の 65.6% を 75 歳以上が占めている。また、透析導入年齢も高齢化しており、最多年齢層は 75~80 歳である。高齢 CKD 患者は循環器疾患、脳血管障害、認知機能障害、フレイル等の合併症を有することが通例であり、悪性腫瘍合併率も増加している。

本邦では進行した CKD 患者の 90% 以上が腎代替

療法として血液透析を選択し、欧米に比べて中・長期生命予後が良好であることが報告されている<sup>1)</sup>。ただし高齢 CKD 患者では、導入後の短期生命予後は欧米と同程度であり、また導入困難や透析中断を余儀なくされ、QOL を大きく損なう場合も少なくない。そこで高齢 CKD 患者では、終末期医療・ケアの一環として透析非導入、維持透析中止を捉える必要がある。患者本人、家族、医療チームの共同意思決定 (Shared decision making; SDM) プロセスで見合わせについて話し合う際に重要となるのは、保存的腎臓療法 (conservative kidney management; CKM) としてどのような医療がなされ、その場合にどのような経過が予想されるのかを示すことである。海外では CKM は一般的となっているが、日本においてはようやく CKM を腎代替療法のモダリティーの 1 つと位置付け、保存的腎臓療法という日本語訳をつけたばかりである。そこで本稿では CKM の国際的動向と日本の現状について論じてみたい。

## 1 海外における CKM の動向

欧米では本邦と比較し移植医療が進んでいる一方、維持透析患者の中・長期生命予後は不良で、また透析治療にかかる医療費の自己負担分が大きく、さらに患者および家族が治療方法を選択する権利についての意識が高いことなどを背景に、もともと透析導入・継続の見合わせが比較的多く行われてきた。

まず米国では、1986 年に維持透析の中止例の増加の見通しとその対応の必要性が報告された<sup>2)</sup>。それを

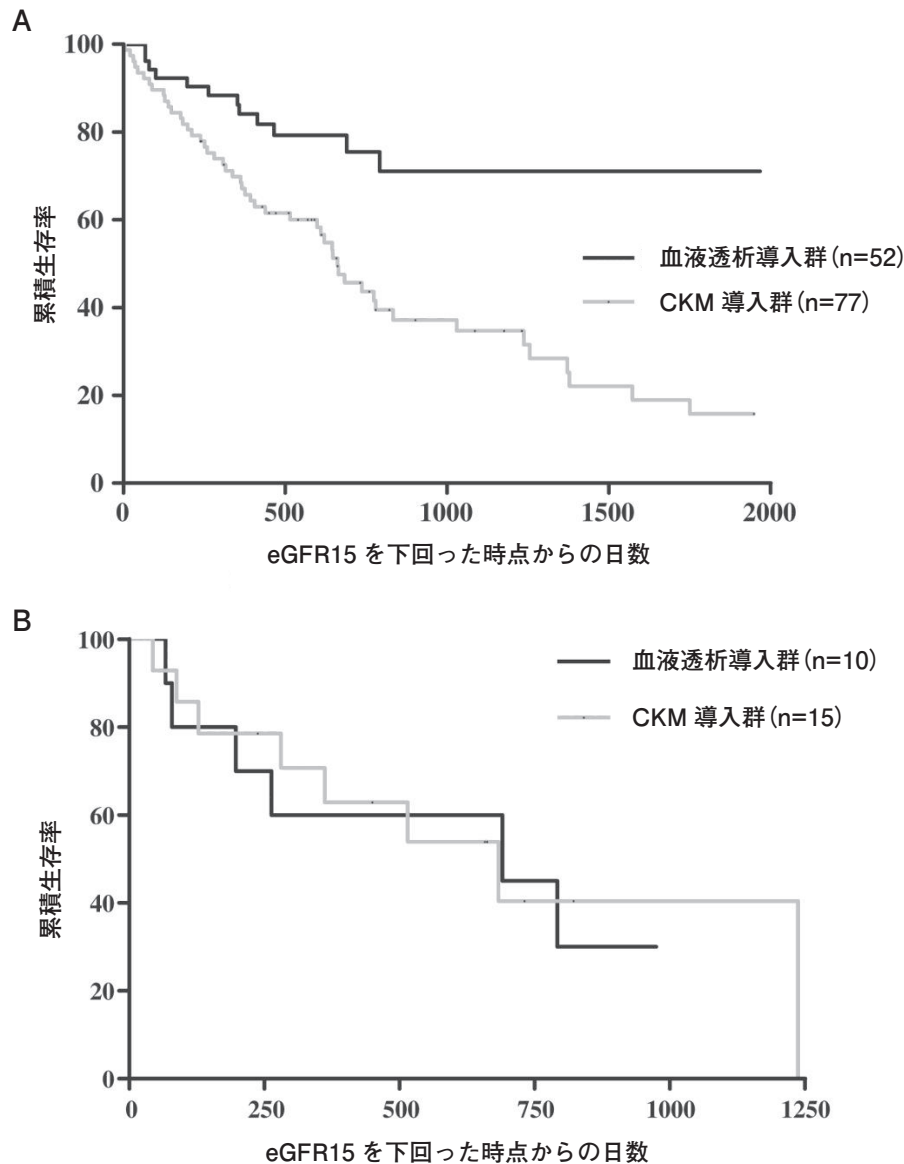


図1 維持血液透析およびCKM導入後の生存率

A：導入時の心血管系合併症のない群間の比較では、eGFR15を下回った時点からの生存率は、CKM導入群に比較して、血液透析導入群の方が有意に高かった。B：心血管系合併症を伴う群間の比較では、eGFR15を下回った時点からの生存率は、血液透析導入群とCKM導入群で有意差はなかった。

(文献6より改変引用)

受けて1994年に透析非導入を考慮すべき病態のリストが示され<sup>3)</sup>、2000年には透析非導入および維持透析中止に関するSDMガイドラインが発表された<sup>4)</sup>。そして実際、2015年には透析非導入および維持透析中止による死亡が米国における死因の第3位になっている<sup>5)</sup>。この時期、カナダや英国を含む欧州各国、オーストラリアでも透析非導入および維持透析中止例に対するCKMが普及していったが、統一されたプロトコールはなく、医療内容に施設間で大きな差が認められた。またコストの問題から十分な実施は困難であった。2009年、カナダでCKMに関するガイドラインが作

成され、現在まで改訂を重ねており<sup>†1)</sup>、2016年にはWEB版が公開された (<https://www.ckmcare.com/>)。2018年、英国でもCKMに関するガイドラインが発表され、その中で保存期CKD患者に対するSDMにおいて、CKMは他の腎代替療法と同等に提示されるべき選択肢の一つであることが明確に示されている<sup>†2)</sup>。臨床研究としても、透析導入後の予後について、血液透析、腹膜透析およびCKMに関する観察研究が多数報告され、高齢者やハイリスク患者においてはCKMの量的な生命予後に遜色がないこと (図1)<sup>6~8)</sup>、さらに質的には優れている可能性が示されている (図



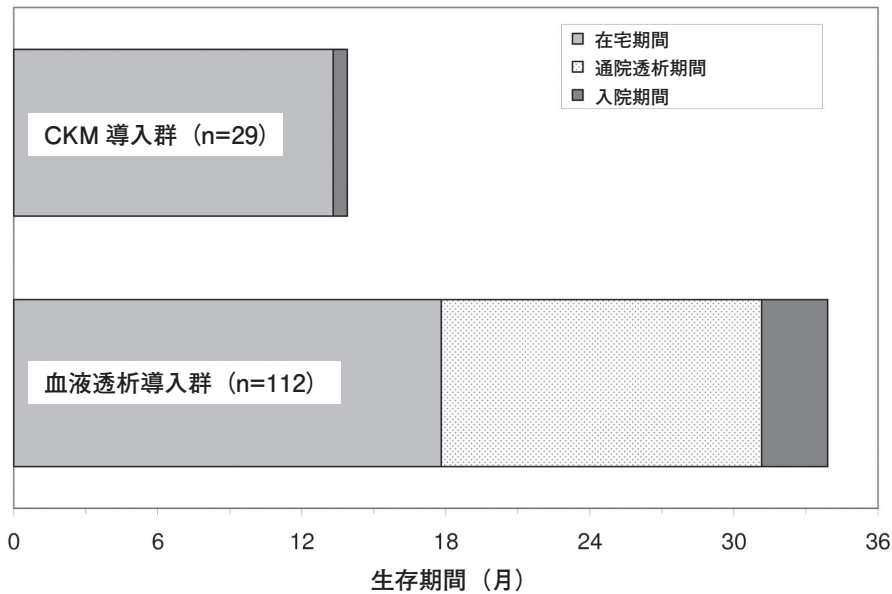


図2 維持透析およびCKM導入後の生存期間と在宅期間

CKM導入群に比較し、血液透析導入群の方が有意に生存期間は長かったが、在宅期間について有意差はなかった。  
(文献9より改変引用)

2)<sup>9,10)</sup>。また生命予後の予測についても、1990年代より様々な試みがなされている<sup>11)</sup>。透析導入直前の個人データを入力すると、導入後3, 6, 9, 12カ月の死亡率を算出、提示する透析導入後生命予後予測アプリまで開発されており (<http://www.dialysisscore.com/>)<sup>12)</sup>、CKMを含む腎代替療法の選択に関するSDMで考慮すべき具体的なデータが利用可能な環境が整ってきている。一方、アジアにおいては、2000年に台湾でアジア初の延命治療中止の免責が認められた。その後、台湾では透析非導入および維持透析中止のコンセンサスが形成され、CKMの普及が進み、2016年にはCKMガイドラインが出版されている<sup>3)</sup>。

## 2 わが国の状況

以上述べてきたように、海外ではCKMの普及が進んでいる一方、日本においてはその端緒についたにすぎない。まず1995年ごろより、維持透析中止に関する議論が始まった。その気運の高まりと透析患者の高齢化を背景に、現実中止を余儀なくされる症例の増加を踏まえ、2014年に「維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」が日本透析医学会より発出された<sup>13)</sup>。また透析導入後の生命予後予測について、上述のように維持透析患者の生命予後が海外とは大きく異なることから、日本人データから解析した報告がいくつかなされている<sup>14~16)</sup>。その内、

導入直前の個人データを入力すると導入1年後の心血管系イベント発生率および死亡率を算出、提示するWEB上のサイトも公開されている<sup>16)</sup>。

さらに上述の提言は、維持透析の中止に関して患者家族と医療者間のトラブルがマスコミにより取り沙汰され、世論を巻き込んだ事件を契機に見直しが行われ、2020年に「透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」として改訂版が発表された<sup>17)</sup>。ここには透析非導入および維持透析中止の判断について、現時点で妥当とされるプロセスが示されている。その中でCKMの提示に関しては、保存期CKD患者に対し早い段階からの提示はせず、透析導入が必要となった時点で患者が腎代替療法を選択しない場合、患者、家族と医療者とで、CKMおよび透析開始の利益と不利益について理解できるまで話し合いを繰り返し、合意形成に努めることが推奨されている。ただし、CKMの具体的な内容については言及されていない。

この提言を踏まえ、またその補完とすべく、AMED長寿・障害総合研究事業の2019~2021年度長寿科学研究開発事業として「高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始/見合わせの意思決定プロセスと最適な緩和医療・ケアの構築」が採択され、日本における透析非導入および維持透析中止の実態調査、大規模な高齢透析導入患者データを用いた透析導入後の短期生命予後推定式の作成、および非導入患者に対するCKMの

標準化とガイドの作成が進められている。

### 3 CKM の実際と標準化の試み

AMED 研究班によるアンケート調査の結果は別途報告されるため、日本における透析非導入、維持透析中止の実態についての詳細は本稿では割愛するが、想定される以上に行われていることが明らかとなった。そしてその際に行われる CKM については、ほとんどのケースで保存期を管理した施設において、がん患者や心不全患者に対する緩和医療を参考に実施されていた。また現場からは CKM についての標準化されたガイドの作成や診療報酬の付与を望む声が多く聞かれた。

透析非導入・CKM が選択された場合、死亡する 1 カ月前ごろより疲労感、皮膚痒痒感、息切れや意識低下という症状があらわれてくる<sup>18)</sup>。このような諸症状に対処するため、前述のカナダの WEB 版ガイドラインでは、患者の状況に応じた細かな選択肢が提示されるようになっている。このサイトでは医療者向けの

CKM ガイドラインのみならず、患者や家族向けの CKM 選択に関する様々な情報が提供されており (図 3)、SDM をサポートする有用なツールとなっている。台湾で活用されている冊子版の CKM ガイドラインでも、様々な自覚症状に対する対処法が示されている。ユニークなのは緩和透析治療という選択肢で、患者の苦痛を緩和するために短時間の透析を必要に応じて行うというものである。

AMED 研究班では、カナダおよび台湾の CKM ガイドラインの内容を参考に、日本の実状に即した CKM のガイドを作成中であり、2021 年度末の発表を予定している。将来的にはカナダで利用されているような、WEB 版の CKM 情報提供サイトの創設を目指したいと考えている。

利益相反自己申告：本論文の内容に関して申告すべきものなし

図 3 Conservative Kidney Management (<https://www.ckmcare.com/>)  
(カナダで公開されている CKM 用の情報提供サイト)