

高齢者の医療の質・安全から見た ポリファーマシー

小松康宏

板橋中央総合病院/群馬大学多職種人材育成のための医療安全教育センター

key words : ポリファーマシー, 共同意思決定, SDM, メディケーション・リコンシリエーション, 利尿薬

要旨

ポリファーマシー（多剤併用）の管理は、医療の質と安全上の重要課題である。不適切なポリファーマシーは患者に害を及ぼす一方で、適切なポリファーマシーは複数の病状に対して最適な薬物使用を行い、寿命や生活の質を向上させる。ポリファーマシー管理においては、薬剤の適正な評価を行う「薬剤レビュー」と、ケアの移行時に薬剤の適切な情報共有を行う「メディケーション・リコンシリエーション」が重要である。また、ポリファーマシー管理においては、医師、薬剤師、患者が協力し、共同意思決定（Shared Decision Making; SDM）のプロセスをとることが有用である。患者参加を促進することで、ポリファーマシーの適切な管理が促進される。利尿薬は透析患者のポリファーマシー管理の対象となる。残腎機能の低下にあわせて、副作用に注意しながら用量を増量するとともに、十分な効果がみられなければ中止する。維持透析患者に対する利尿薬の適正使用に関する基礎、臨床研究が望まれる。

緒言

医薬品は医療の中心であるとともに、医薬品の安全な使用は医療安全上の重要課題でもある。世界保健機関（WHO）によれば、医薬品の半数が不適切に処方、調剤、販売されており、患者の半数は処方どおりに薬を服用していないという¹⁾。入院の原因の最大10%は薬物有害事象に起因し、そのうち30~50%は回避

可能と考えられる¹⁾。薬物使用の最適化と医薬品関連有害事象の削減は、公衆衛生、医療経済上の最優先課題でもある。社会の高齢化や、多疾患併存患者の増加とともに多剤処方が増えており、透析患者では特に顕著である。本稿では、ポリファーマシーの管理に重要な薬剤レビューと薬剤リコンシリエーション（Medication reconciliation）について解説するとともにポリファーマシーの適切な管理を医療の質・安全の視点から考察する。

1 医薬品安全とポリファーマシー

WHOは2017年の世界患者安全のテーマとして投薬の安全（Medication safety）を掲げ、ポリファーマシーに関する技術報告書を発表した²⁾。さらに、「世界患者安全行動計画2021-2030」の中で、各国政府に対し、「ハイリスクな状況、ポリファーマシーおよびケアの移行により生じる害から患者を保護するための行動を早期に起こす」ことを要請した³⁾。厚労省は令和6（2024）年7月に、「高齢者医薬品適正使用検討会」がとりまとめた「病院における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」ならびに「地域における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」の活用を各自治体の衛生主管部（局）長に通知している^{2, 3)}。医療の質と安全を向上させるうえでも、薬物療法の効果を最大化し、薬物有害事象を軽減するポリファーマシーの適切な管理は欠かせない。

2 ポリファーマシーの定義と分類

ポリファーマシーの定義は一定しないが、通常、5種類以上の薬剤を日常的に使用することを意味することが多い²⁾。「病院における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」では、「単に服用する薬剤数が多いことではなく、それに関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランスの低下等の問題につながる状態を指す」と定義している^{‡2)}。

多剤併用は、それ自体が常に不適切であるわけではなく、慢性腎臓病、糖尿病、心血管疾患を持つ患者において、最適な薬物使用は寿命と生活の質を向上させることができる^{‡4)}。問題となるのは不適切なポリファーマシーであり、患者や公衆衛生に害をもたらす^{2,4)}。単に薬剤処方数を論じるのではなく、「適切なポリファーマシー (Appropriate Polypharmacy)」と「不適切な (Inappropriate) ポリファーマシー」とを区別することが重要である。適切なポリファーマシーとは、複雑な病状や複数の病状に対して、最適化された薬物使用が行われ、最良のエビデンスに基づいて処方される場合を指す^{2, ‡4, 4)}。一方、不適切なポリファーマシーとは、複数の薬が不適切に処方される場合や、意図された効果が得られない場合を指す^{3, ‡2, 4)}。わが国の「高齢者医薬品適正使用検討会」が示した「ポリファーマシー」の定義は、国際的な定義からすると、「不適切なポリファーマシー」を意味すると考えられる。

3 薬剤レビュー (Medication Review) とポリファーマシー管理

ポリファーマシーを適切に管理するためには、担当医や薬剤師に任せきりにするのではなく、すべての関係者を巻き込んだ組織全体の体系的アプローチが必要である。個々の患者にとって最適な処方を保証することが重要なのであり、薬剤処方数を一律に減らすことが最終目標ではない。処方の質と安全を確保するステップとして、(1) 適切な処方とリスク評価、(2) 薬物レビュー (Medication Review)、(3) 調剤・準備・投薬、(4) コミュニケーションと患者の関与、(5) ケア移行時の薬物調整、を念頭におく^{‡2)}。

薬剤処方の適正性を評価するのが薬剤レビューであり、ポリファーマシー管理の基本となる^{3, ‡2)}。2018年に Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) は

薬剤レビューを、「医薬品の使用を最適化し、健康アウトカムを改善することを目的とした構造化された評価であり、薬物関連の問題を発見し、介入を推奨することを含む」と定義している⁵⁾。

薬物レビューは、処方レビュー、遵守レビュー、臨床薬物レビューの三つに分類できる。処方レビューは個々の薬物指示や処方の有効性を検討し、薬物関連有害事象を最小限にする。遵守レビューは、患者の服薬行動や薬物遵守を評価する。臨床薬物レビューは、患者の臨床状況を考慮した包括的な薬物レビューであり、薬物治療に関し、医師、薬剤師、患者間の合意を目指し、薬物の効果を最適化し、薬物関連の問題を最小限にすることを目的とする^{6, 7, ‡5)}。これは、患者、医師、薬剤師が連携して行うのが理想的である^{‡5)}。薬剤師は、薬物ならびに薬物相互作用に関して広範な知識を有するし、地域薬剤師は、医師よりも患者の薬に対する好みや懸念に気づくことが多い。医師だけでポリファーマシーを解決できないこと、解決しようとしてはならないことを医師が気づく必要がある。

医療の質と安全を高めるために、患者参加 (Patient Engagement) や患者中心志向 (Patient Centeredness) が重視されているが、ポリファーマシー管理においても同様である。オランダの Verdoorn らは、DREAMer (Drug Use Reconsidered in the Elderly using Goal Attainment Scales during Medication Review) 研究において、個人の目標に焦点を当てた臨床薬物レビューが、患者の生活や幸福感を向上させ、健康関連事象の数を減らし、長期的な薬剤総数を減少させたことを報告している⁷⁾。オランダの高齢者用ポリファーマシーガイドラインに基づいたものであり、(1) 薬剤師が患者に面接を行い、患者の健康問題、好み、薬歴を特定し、健康関連の問題と目標を要約する、(2) すべての潜在的な薬物関連問題を要約し、提案を行う、(3) 薬剤師と医師が面会してケアプランを提案する、(4) 薬剤ケアプランを患者と話し合い、合意を得る、(5) プランの実施を評価するためのフォローアップミーティングを2回設定する、という五つのステップから構成されている。患者の好みに焦点を当て、患者、薬剤師、医師が共同で意思決定を行うという点が、特徴である。薬物レビューの効果を高めるためには、学際的な協力を促進し、患者への情報提供を強化するコミュニケーションを強化することが重要である⁸⁾。

4 メディケーション・リコンシリエーション (Medication Reconciliation) とポリファーマシー

入退院や転棟時などの「ケアの移行・引継ぎ時 (transition of care)」に患者の薬歴が正確に共有されず、治療が中止されたり、有害事象が発生することが問題となっている。手術前に中止するはずの抗凝固薬が継続して服用されていたことが手術直前に判明し、手術が延期になったり、あるいは気づかれないまま手術が実施され、術中に止血困難になったりするインシデントはまれではない。

ケアの移行・引き継ぎ時の処方継続を保証する鍵となるのが「メディケーション・リコンシリエーション (以下、Med Rec と略す)」である。国際的には常識となっている用語、概念であるが、わが国では適切な日本語訳が存在しないためか、あまり知られていない。「投薬調整」、「薬剤調停」、「処方確認」などと訳されることもあるが、誤解を招きかねない表現なので、ここで解説を加える。詳細は、著者の総説を参照されたい⁹⁾。

Med Rec は、ケア移行・引継ぎ時に患者の服用している薬剤情報を正確に伝達することを目的とし、「患者が実際に服用しているすべての薬剤」と「医師の処方指示」を比較し、不一致があれば修正し、関係者に

情報共有することである。Med Rec の具体的手順として、米国の病院機能評価組織である The Joint Commission が提唱している 5 ステップを **図 1** に示す¹⁰⁾。すなわち、(1) 現在服用している薬剤のリスト (Best Possible Medication History, 以下、BPMH) を作成する、(2) 処方された薬剤のリストを作成する、(3) その二つを比較する、(4) 臨床的判断に基づき新たなリストを作成する、(5) 新たなリストを患者と医療者に伝達する、である。

BPMH (最善の薬歴) とは、患者が現在実際に服用しているすべての処方薬 (点眼薬や注射薬を含む) と、医師の処方外で患者が服用している市販薬やサプリメントなどを患者・家族から聴取するとともに、少なくとも一つ以上の信頼できる情報源 (薬局、かかりつけ医、行政データベースなど) で確認することである¹⁰⁾。お薬手帳は便利であるが万能ではない。複数のお薬手帳を持っている患者もいるし、お薬手帳には注射薬や市販の薬剤・サプリメントは記載されないことが多い。たとえば、骨粗鬆治療剤には年 2 回や月 1 回の皮下注射製剤があるが、これらの情報が共有されなければ、同効薬が重複処方されかねない。薬剤相互作用等による有害事象を避けるために、BPMH の作成は Med Rec にあたっては、薬剤レビューにあたっては、必須作業となる。

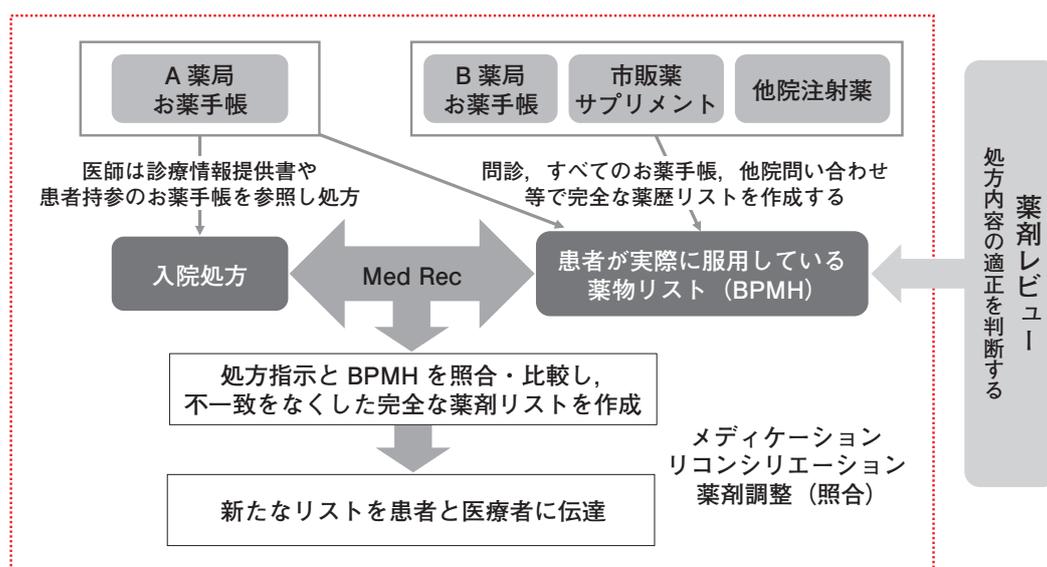


図 1 メディケーション・リコンシリエーション (Med Rec) と薬剤レビュー

医師の処方どおりに投薬されるのを保証するのがメディケーション・リコンシリエーションであり、医師の処方内容が適切かどうかを評価するのが薬剤レビューである。BPMH: Best Possible Medication History, Med Rec: Medication Reconciliation (文献 10 を参考に筆者作成)

Med Rec を実施する際には誰が、いつ、どのように実施し、どこに記録し、不一致があった場合、どのように対処するかを決めておかないと、業務効率面でも、有効性や安全面でも不都合が生じる。医師、看護師、薬剤師がそれぞれ薬歴を確認し、電子カルテの異なった個所に記入することは、業務の無駄であるばかりか、コミュニケーション・エラーにもつながりかねない。Med Rec には患者 1 人あたり 30~60 分かかかるので¹¹⁾、すべての患者を対象とするよりも、ハイリスク患者（65 歳以上、ポリファーマシー、抗凝固薬などのハイリスク薬剤を服用している患者、腎障害患者、ICU 入室患者など）に限定して始めるのが現実的であろう。

5 共同意思決定 (Shared Decision Making, SDM) とポリファーマシー管理

共同意思決定とは、臨床医と患者が協力して最良の医療上の決定を下すためのコミュニケーションプロセスであり、最良の医学的情報とエビデンス、医療者の専門家としての知識や経験、患者の価値観、好みをあ

わせて話し合っていく^{7,12)}。腎臓・透析領域では、腎代替療法の開始にあたって SDM が広く活用されているが、ポリファーマシー管理も SDM の対象となる。

不適切な薬物や処方中止することは、医学的にみて当然のことと思えるが、実際には患者や医師が抵抗を示すこともある。服用している薬剤を中止することに患者が不安を持つこともあるし、医師は臨床ガイドラインに従って推奨された薬を中止した場合、後になって責められないかと不安を感じることもある。患者と減薬について話し合うのは時間がかかるので、忙しい外来診療ではついついそれまでの処方を継続してしまいがちである。それぞれの処方には意味があるので、処方継続の利点と、中止の利点とを、医学的な視点のみならず、患者の健康・生活に与える長期的な効果とのバランスから判断することは、まさに SDM のプロセスに基づくものである。

Elwyn が提案した SDM の「3 段階会話モデル」、すなわち「チームトーク」、「オプショントーク」、「ディジジョントーク」を意識して話し合いをすすめるアプローチ方法は、ポリファーマシーにも応用できる^{12,13)}。

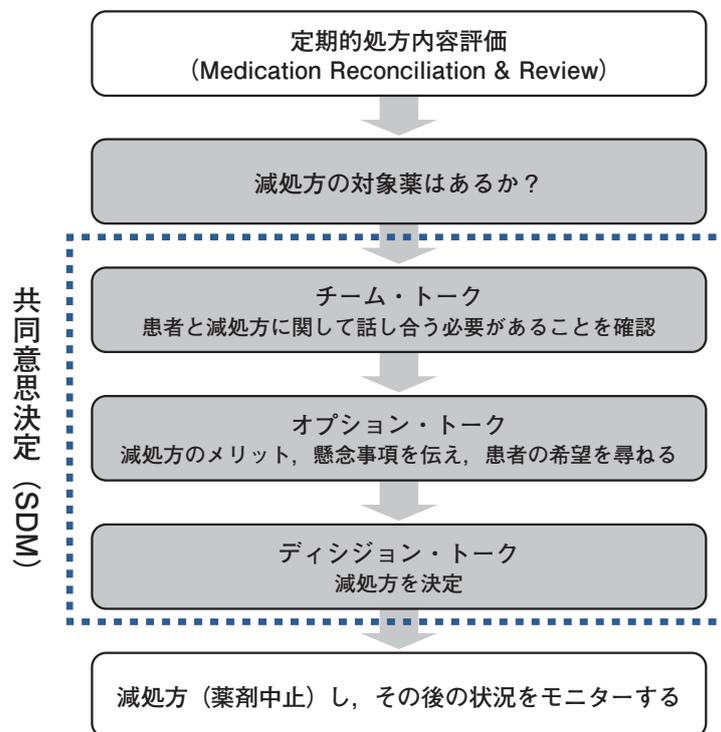


図 2 共同意思決定 (SDM) を通じたポリファーマシー管理

減処方の対象となる薬剤として、①薬剤副作用や相互作用がある場合、②服薬遵守が不良、③潜在的な不適切処方 (PIM) の対象薬 (「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」などに掲載)、④各施設で選定した減処方対象薬、がある。

PIM: Potentially Inappropriate Medications

(文献 13 を参考に筆者作成)

「チームトーク」は、ポリファーマシー管理にあたって、患者の不満や症状、異常な検査値、心理社会的問題など、多様な問題の中から重要な問題を選び出して患者と医療専門家が、信頼関係を構築したうえで話し合う過程である。「オプショントーク」は、睡眠薬や降圧薬の継続や中止の利点、欠点を話し合うなど、異なる選択肢を比較し話し合うことである。「ディシジョントーク」では、患者にとって重要な問題を解決するために、その薬が必要かどうか、薬のリスクと利益を比較しながら、最終的な決定が下される。減薬の必要性や減薬後の対応、症状が悪化した場合の薬の再開について話し合っていくことで、患者はポリファーマシー管理に関わり、理解を深め、医師と患者の信頼関係が維持され、適切なポリファーマシー管理につながるであろう。図2に共同意思決定アプローチに基づいた減薬の実施アルゴリズムを示したが、詳細は著者の総説を参照されたい¹³⁾。

6 厚労省「高齢者医薬品適正使用検討会」の提言をうけて

厚労省は、平成29年4月に「高齢者医薬品適正使用検討会」を設置し、高齢者の薬物療法の安全確保に必要な事項の調査・検討を進めてきた。具体的には、「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」、「高齢者の医薬品適正使用の指針（各論編（療養環境別）」および「病院における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」、「病院における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」等が公表されている。さらに令和6年、「病院における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」の改訂版ならびに「地域における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」が取りまとめられ、様式事例集とともに公開されている。透析クリニックにあっては、これらの資料を参考にして、適切なポリファーマシー管理に取り組んでほしい。

7 透析患者の利尿薬

透析患者の利尿薬はポリファーマシー管理対象の一つである。

利尿薬処方によって、1日300 mLの尿量がみられるならば、週初めの透析での除水量を約1 L減らすことができ、透析中の血圧低下防止にもつながる。

DOPPS研究は、透析導入時に利尿薬が処方されている患者は、処方されていない患者に比し、予後が良好であることを示している¹⁴⁾。残腎機能が低下するにつれ、利尿薬必要量が増加するが、利尿薬の増量あるいは中止判断がなく、透析導入後数年経過している患者で、フロセミド40 mg/日などの処方が漫然と継続されていることもある。透析患者に対する利尿薬処方にあたっては、定期的な用量調整と継続の可否判断が重要だが、問題点として、残腎機能が保たれている維持透析患者に対する利尿薬の用量設定、中止基準が確立しておらず、体系的研究も少ないことがある。

オランダのKrediet博士の来日講演で、欧州では1日2,000 mgのフロセミドを処方すると聞いたことがある。聞き違いではないかと思っ、1日50錠ものフロセミドを服用するのかと尋ねると、欧州では1錠500 mgの錠剤があるという。その後、フランスで維持透析を受けている患者が一時帰国した際に、臨時透析を担当したが、診療情報提供書にはフロセミド500 mg 4錠と記載されており、患者に尋ねると間違いなかった。欧米の教科書には、「GFRが20 mL/min以下になれば、240から最大2,000 mgのフロセミドが必要になる」との記載もある¹⁵⁾。カナダ腎臓学会のガイドラインは、「全ての腹膜透析患者（1日100 mLを超える尿量がある患者）に対して、高用量経口フロセミド（1日最大250 mg）および経口メトラゾン（1日最大5 mg）の使用を考慮する。ただし、起立性低血圧や体液量減少の兆候や症状を伴わない場合に限る」と述べている¹⁶⁾。

透析患者に対する利尿薬の有効性、安全性に関する研究は少ない。尿量が維持されている血液透析患者に対し、250～2,000 mg/日のフロセミドの効果を評価した研究がある。尿量は開始時750 (120～1,290) mL、3カ月時1,250 (200～1,840) mL、12カ月後710 (180～1,820) mLである。1年間の長期投与対象となった13人で聴力障害の発生はみられていない¹⁶⁾。血液透析患者を対象に320 mg/日フロセミドの有効性、安全性、忍容性を検証した報告もある。尿量250 mL/日以上維持血液透析患者39人にフロセミドを1回80 mg、1日2回投与で開始し、2週ごとに1日320 mgまで増量したところ、基礎値と比較した尿量変化は、18週時点で -17 ± 280 ($-550 \sim 800$) mLであった。電解質異常や難聴の発生は認められず、3人に聴力検査値の

低下を認めたが、その後改善している¹⁷⁾。34人の透析患者に対し、フロセミド1日500mgを投与した研究では、11.8±4.7カ月後の時点で、34人中33人の患者で残腎尿量が維持されて、聴力障害の報告はなかった¹⁸⁾。

いずれの研究も単施設の少数例の研究であり、透析患者の尿量維持、透析中血圧低下防止に対する有効性や、聴毒性を含む長期の安全性に関する研究が求められる。フロセミドによる聴毒性の症例を経験している医師も多いが、フロセミドの聴毒性に関する研究も限られている。2024年に開催された第69回日本透析医学会学術集会ならびに第67回日本腎臓学会学術総会では、透析患者の利尿薬に関するシンポジウムが開催された。今後、透析患者に対する利尿薬の適正処方に関する基礎ならびに臨床研究が進むことを期待したい。

結 語

ポリファーマシーは慢性腎臓病、特に透析患者において、医療の質と安全上ならびに医療経済上の重要な課題である。ポリファーマシー自体が不適切のではなく、定期的・適切な「管理」が重要で、そのためには定期的に、減処方を念頭においた薬剤レビューを組織的に行うことが推奨される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Salazar JA, Poon I, Nair M : Clinical consequences of polypharmacy in elderly : expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6(6) : 695-704.
- World Health Organization : Medication Safety in Polypharmacy. 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11). Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- World Health Organization : Global patient safety action plan 2021-2030 : towards eliminating avoidable harm in health care. 2021. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group : Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing. 3rd Edition, 2018. Scottish Government.
- Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, et al. : PCNE definition of medication review : reaching agreement. *Int J Clin Pharm* 2018; 40 : 1199-1208.
- Geurts MM, Talsma J, Brouwers JR, et al. : Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the patient : a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(1) : 16-33.
- Verdoorn S, Kwint HF, Blom JW, et al. : Effects of a clinical medication review focused on personal goals, quality of life, and health problems in older persons with polypharmacy : A randomised controlled trial (DREAMeR-study). *PLoS Med* 2019; 16(5) : e1002798.
- Romskaug R, Skovlund E, Straand J, et al. : Effect of Clinical Geriatric Assessments and Collaborative Medication Reviews by Geriatrician and Family Physician for Improving Health-Related Quality of Life in Home-Dwelling Older Patients Receiving Polypharmacy : A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180(2) : 181-189.
- 小松康宏 : Medication reconciliation (Med Rec) とは何か。医療の質・安全学会誌 2023; 18 : 173-177.
- Joint Commission Sentinel Event Alert : Using medication reconciliation to prevent errors. Issue 2006; 35 : 1-4.
- Rozich JD, Resar RK : Medication safety : one organization's approach to the challenge. *J Clin Outcomes Manag* 2001; 8 : 27-34.
- Elwyn G, Durand MA, Song J, et al. : A three-talk model for shared decision making : multistage consultation process. *BMJ* 2017; 359 : j4891.
- Komatsu Y : Polypharmacy and sustainable developmental goals : linking evidence-based medicine, patient engagement, and shared decision-making. *Ren Replace Ther* 9, 20 (2023). <https://doi.org/10.1186/s41100-023-00474-3>.
- Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, et al. : Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007; 49(3) : 426-431.
- Lionel H. Opie, Bernard J Gersh, Eugene Braunwald, et al. : *Drugs for the Heart (Seventh Edition)*. W. B. Saunders, 2009 : 88-111.
- Van Olden RW, van Meyel JJ, Gerlag PG : Acute and Long-Term Effects of Therapy with High-Dose Furosemide in Chronic Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 1992; 12 : 351-356.
- Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, et al. : Efficacy, safety, and tolerability of oral furosemide among patients receiving hemodialysis : a pilot study. *Kidney Int Rep* 2022; 7 : 2186-2195.
- Siga E, Alcuaz R : Use of oral furosemide in hemodialysis. *Kidney Int Reports* 2022; 8 : 206.

参考 URL

- World Health Organization 「The World Medicines Situation 2004」 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EDM-PAR-2004.5> (2024/10/1)
- 厚生労働省「病院における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」 <https://www.mhlw.go.jp/content/111200>

- 00/000762804.pdf (2024/10/1)
- ‡ 3) 厚生労働省「地域における高齢者のポリファーマシー対策の始め方と進め方」<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001277340.pdf> (2024/10/1)
- ‡ 4) Mair A, Fernandes-Llimos F, Alonso A, et al. and the SIMPATHY consortium. 「2017. Polypharmacy management by 2030 : a patient safety challenge. Edinburgh : SIMPATHY CONSORTIUM」<http://www.simpathy.eu/resources/publications/simpathy-project-reference-book> (2024/10/1)
- ‡ 5) Clinical Excellence Commission. (2019) 「A Guide to Medication Reviews for NSW Health Services. Sydney : Clinical Excellence Commission」https://www.cec.health.nsw.gov.au/___data/assets/pdf_file/0016/554110/A-Guide-to-Medication-Reviews-for-NSW-Health-Services-2019.PDF (2024/10/1)
- ‡ 6) ISMP Canada 「Best Possible Medication History Interview Guide」https://www.ismp-canada.org/download/MedRec/SHN_medcard_09_EN.pdf (2024/10/1)
- ‡ 7) NICE 「NICE guideline. Shared decision making. 2021」www.nice.org.uk/guidance/ng197 (2024/10/1)
- ‡ 8) カナダ腎臓学会「腹膜透析ガイドライン」https://www.csnscn.ca/images/Docs_Misc/Clinical_Practices_Guidelines_dox/Clinical_Practice_Guidelines_and_Recommendations_on_Peritoneal_Dialysis_Adequacy_2011.pdf (2024/10/1)

高齢透析患者の認知機能と看護・介護の問題点

内田明子

医療法人クレドさとうクリニック

key words: 認知症看護, 高齢透析患者, 認知機能障害, BPSD (行動・心理症状), アドバンス・ケア・プランニング

要旨

わが国では認知症患者は2025年には約700万人、軽度認知障害は400万人になると推計されている。認知症は、脳の器質の変化により認知機能障害が起こり、日常生活に支障が生じている状態で、日常生活に支障を来していることが特徴である。認知症の症状には、記憶障害・見当識障害をはじめとする中核症状と、不穏・興奮・易怒性などの行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD) に分けられる。認知症ケアは、中核症状があるがゆえに起きているBPSDへのかかわりである。認知症透析患者は、記憶障害によりこれまでに獲得した知識も失ってしまい、極端な体重増加や透析拒否、大声、急な起き上がり、抜針などの問題行動が出現する。認知症患者にとって「快」の刺激が最も安定するため、問題行動が起こるきっかけや理由の観察や考察、安全で苦痛のない生活支援が重要である。認知症透析患者のケア目標を「患者の尊厳と安全を保持し、苦痛の最小限な透析治療を継続し安寧な療養生活を維持する」とし、過小でも過剰でもない医療と生活の質を大切にケアをめざしたいと考える。人生の最終段階における医療・ケアは、本人による意思決定が基本であり、その実現のためにもアドバンス・ケア・プランニング (Advance Care Planning; ACP) の普及が急がれる。また、高齢認知症透析患者の増加する現状での看護・介護の担い手の確保、患者にとっての「快」を丁寧に追究するケア力の向上は課題である。

1 認知症の現況

厚生労働省『令和4年簡易生命表』によれば、わが国の平均寿命は男性81.05歳、女性87.09歳である¹⁾。90歳以上まで生存する者の割合は男性25.5%、女性49.8%であり、世界有数の長寿国である。認知症の有病率は2025年には約700万人になると推計されている²⁾。また、本人や家族に認知機能低下の自覚があるものの、日常生活は問題なく送ることができている状態を軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment; MCI) といい、日常生活動作 (Activities of Daily Living; ADL) は自立または軽度障害で、基本的な生活機能は自立している。MCIは健常な状態と認知症の中間の状態であり、認知症だけでなく、健常な状態にも移行しうる状態であるともいわれている。MCIの有病率は、65歳以上で15~25%程度と報告されており¹⁾、患者は約400万人いると言われている²⁾。近い将来、何らかの認知機能障害がある人が1,000万人を超えるということになり、医療・福祉・介護だけでなく、さまざまな暮らしの場面において社会問題と関連している現状がある。認知症有病率は、アルツハイマー型認知症 (67.6%) と血管性認知症 (19.5%) とで9割を占め (図1参照)、日本透析医学会『図説わが国の慢性透析療法の現況 (2018年12月31日現在)』によれば、透析患者全体の認知症合併割合は10.8%であり、男性よりも女性の方が合併割合が上回っており、また非糖尿病患者よりも糖尿病患者の方が認知症合併割合が上回っていることが示されている。

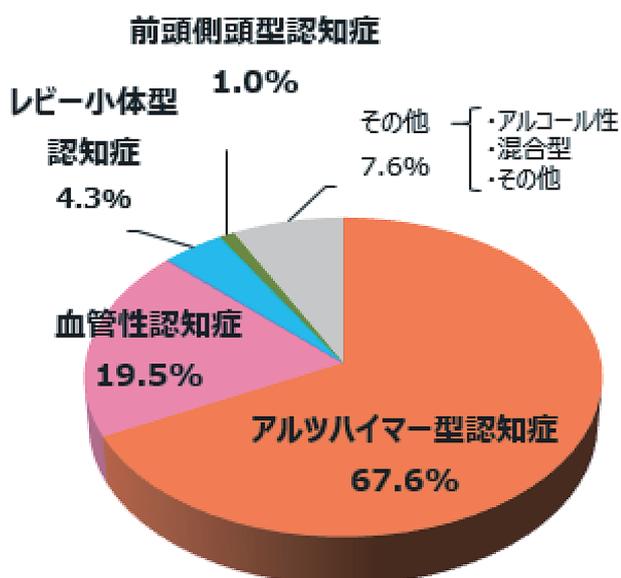


図1 認知症有病率

(厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」, 2013より作成)

2 認知症施策

2024年1月1日「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」が施行された。本法では「認知症の人が尊厳を保持しつつ希望をもって暮らすことができるよう、認知症の人を含めた国民一人一人がその個性と能力を十分に発揮し、相互に人格と個性を尊重しつつ支え合いながら共生する活力ある社会の(=共生社会)の実現を推進する」と示されている。基本理念では、認知症の人が基本的人権を享有する個人として自らの意思で生活を営むことや、社会の対等な構成員として個性と能力を発揮することができるよう障壁を除去すること、良質かつ適切な保険医療サービス・福祉サービスが切れ目なく提供されること、共生社会実現に資する研究の推進と研究成果を広く国民が享受できる環境の整備などが含まれている³⁾。

3 認知症とは

認知症の定義はいくつか示されている。介護保険法第5条の2では「脳血管疾患、アルツハイマー病その他の要因に基づく脳の器質的変化により、日常生活に支障が生じる程度にまで、記憶機能およびその他認知機能が低下した状態」と定義している(2020年6月改正)。また、日本神経学会は「一度正常に発達した認知機能が、その後、後天的な脳の障害によって持続

性に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態を言い、それが意識障害のない時にみられる」(『日本神経学会認知症疾患治療ガイドライン2010』)³⁾とされている。認知症は認知機能の低下により日常生活に支障を来していることが特徴である。つまり認知症患者は、認知機能の低下によってさまざまな生活障害を抱えながら、患者自身も困惑しながら生活をしており、日常生活への支援のための介護者が必要となる。

4 認知症の生命予後

「アルツハイマー型認知症は、緩やかに進行し、発症から約10年で死に至る変性疾患である⁴⁾。」とされている。また、米国での調査では、肺炎・発熱・摂食障害を起こした患者の半年以内の死亡率は、肺炎46.7%、発熱44.5%、摂食障害36.8%と高く、重度認知症患者は、進行がんや重症心不全の患者と同様、予後不良な状態であることを認識する必要性があるとされている⁷⁾。現在関わっている認知症透析患者は、人生の最終段階にある可能性が高いと考えられ、そうであれば現在の透析治療のゴールをどのように考えるのか、アドバンス・ケア・プランニング(Advance Care Planning; ACP)を進めなければならない。

5 認知症の症状

認知症の症状は、記憶障害をはじめとする認知機能障害である中核症状と、認知機能低下に伴う行動異常や心理症状、周囲の人との関わりや環境によって起きる症状である行動・心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD)に分けられる(図2参照)。認知機能とは、物事を記憶したり考えたり判断したり人とのコミュニケーションをとったりといった、日常生活に欠くことのできない能力をいう。

① 認知機能障害を代表する記憶障害は、経験の一部ではなく出来事のすべてを忘れてしまう状態である。物忘れのチェックでよく聞かれる「昨日の夕食は何を食べましたか?」の質問に「あれ昨日の夕食、何食べたか? えーと、えーと、家で食べたよね…」などと若いころのようにすぐ思い出せないがヒントがあると思いつくことができたり、物忘れの自覚もあるなど、日常生活に支障がない状況は軽度の記憶障害で「加齢による物忘れ」の

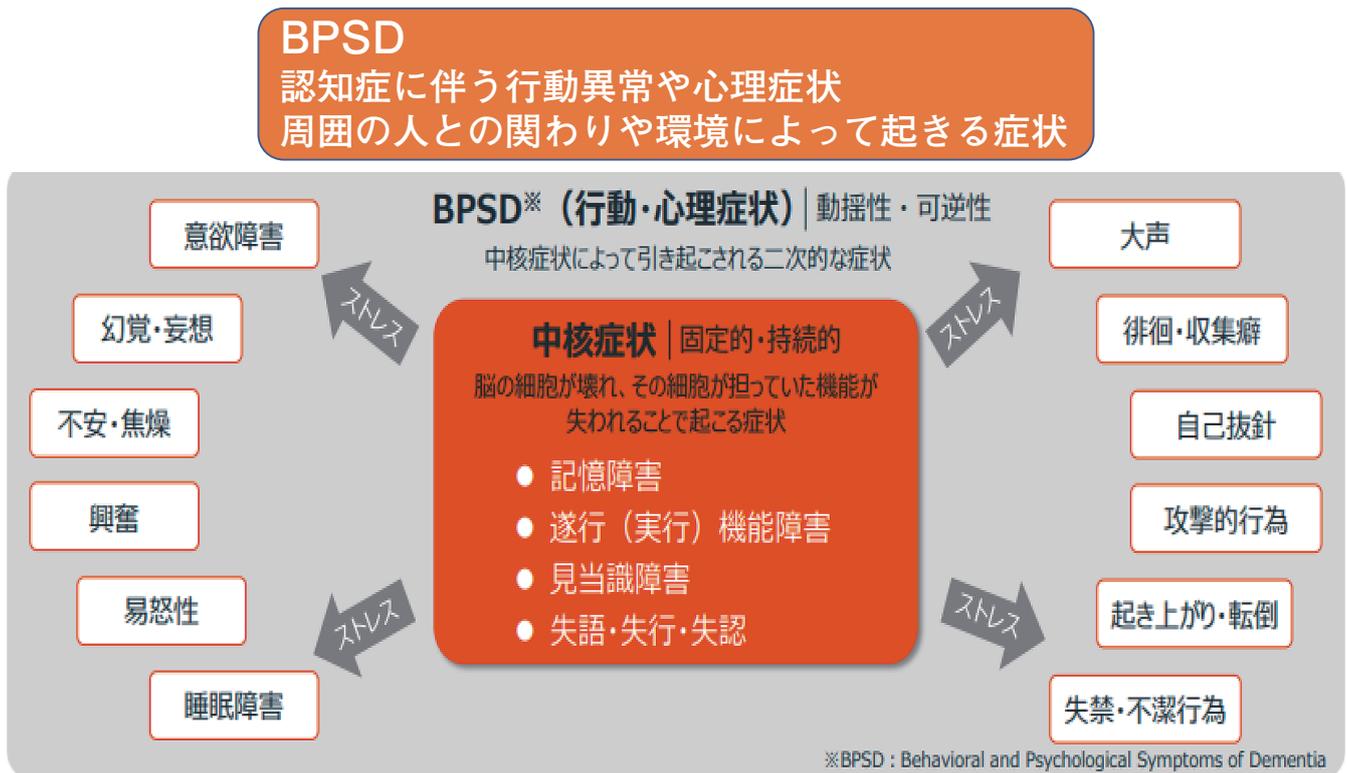


図2 認知症の中核症状と BPSD
(筆者作成)

レベルである。認知症患者は「夕食を食べた」という出来事全体を丸々忘れてしまい、「夕食を食べさせてもらっていない」などの被害妄想につながり、また数分前の出来事も忘れてしまう短期記憶障害では、同じことを何度も繰り返し言う、物忘れの自覚がないため怒ってしまうなど、本人や家族等の生活に支障を来す状態となる。このように記憶障害がベースにあってさまざまな症状が発生してくる。

- ② 遂行（実行）機能障害は、物事を計画的に順序だてて自立して成し遂げるために必要な機能、つまり目標設定・計画立案・実行・成果を出すという実行機能の障害で、著明なものでは料理の段取りがある。メニューを決めて必要な店へ買い物に行き、メニューに合わせた食材を選んで購入する（金銭を支払う）、食材を適切に洗い、カットし、煮る・焼く・蒸すなどの調理、ちょうどよい時間に出来上がり、温かいものは温かくおいしくいただくという複雑なプロセスであり、この機能により日常生活が円滑に回っているといえる。
- ③ 見当識障害は、今日の日付や曜日、時間、昼夜の区別、季節、どこにいるのかなど基本的な状況

把握が障害され、自宅のトイレの場所がわからない、入浴を促したがトイレで脱衣する、入院したが自宅と病院の区別がつかない、自宅に戻れないなどの状況となる。

- ④ 失語は、人名や身の回りの物品の名前が出てこなくなる、「あれ」「あそこ」など代名詞が多くなる。失行は、身体機能は問題ないが、箸を見ても使い方がわからない、更衣時にズボンに腕を通すなど、道具を見ても使い方がわからなくなる。失認は、視力・聴力など五感に障害はないが、目に見えている物を理解できない。見えている半分の空間しか認識できないため食事を半分残すなどの半側空間無視の状態も、失認の一つである。中核症状は固定的で持続的であるが、BPSD は中核症状によって引き起こされる二次的的症状であり、周囲の人との関わりや環境によって動揺性で可逆性があるといわれている。つまり認知症ケアは、中核症状があるがゆえに起きてしまう BPSD への関わりである。

6 認知症患者の問題行動とケアの実際

認知症患者とのコミュニケーションの基本姿勢は、

事例 問題行動：隙間での放尿

できること：排泄行動はとれる，衣服を汚さない

尿意・便意あり失禁ではない，識字力あり

できないこと：トイレの場所の認識ができない

アセスメント：ポータブルトイレを設置し「便所」と掲示

**ケア実施**

● 家具の間に隙間をつくりポータブルトイレをおいた

● 壁に毛筆で「便所」と書いた紙を貼った

結果：トイレで排泄できた

※残された能力を生かし問題行動を改善

図3 残された能力を活用し問題行動を改善した事例
(筆者作成)

「否定しない，叱らない，急がせない，自尊心を傷つけない」である。短期記憶障害があるために，食事を摂ったばかりなのに「ご飯まだか？」と尋ねてくることもあるが，先ほど摂取していたことを説明しても，食事をしたことのすべての記憶がないので，否定せず，「今準備しているので少し待ちましょう」など認知症患者の気持ちに寄り添うような対応が必要である。また，レビー小体型認知症では，幻視の症状もあり，現実には存在しない人や虫などが見えることを訴えてくるが，頭ごなしに否定せず，「誰かな，見てきますね，もういないので大丈夫ですよ」などと患者が安心できる声かけが必要である。

図3は，居室の隙間や廊下等で放尿してしまう問題行動のある認知症患者のケアの例である。事例はトイレほどのサイズの隙間があると，トイレ以外の場所で排尿してしまう行動が見られた。しかし尿意はあり失禁ではなく，自分でズボンを下げ排尿していた。尿意があり排泄行動をとることができることがわかっていった。またある日の書道のレクリエーションでは，手本を見て手本どおりに筆で文字を書いていた。これらの行動観察により，排泄行動がとれており識字力あり，短期記憶障害や視力障害もないが，見当識障害や失認があると考えられた。そこで，患者の居室のベッドわきにトイレサイズの隙間をあえて作り，そこにポータブルトイレを設置し，壁に毛筆で「便所」と書いた半紙を貼ったところ，ポータブルトイレでの排泄が可能となり，放尿という問題行動が改善された例である。

認知症患者のケアのポイントをまとめると，

- ① 認知症患者にとって，「快」の刺激が最も安定。
- ② 新しい知識はおぼえられないので，説明や説得は適切でない。
- ③ 行動の失敗や間違いを起こさないですむように，先回りして誘導したり，環境を整える。
- ④ 患者に不利益（不快な反応）があった時はすぐ方針を見直す。
- ⑤ 患者をよく見て，小さなサインを見逃さず，心の中を想像してケアの手がかりをチームでさがす。
- ⑥ 正しい行動への誘導であっても，情緒的に安定していなければ余計に混乱させる。
- ⑦ 認知症患者ができることを活用し，個々に合った生活支援を，チームメンバーと連携して行う。
- ⑧ 認知症患者に，安全で苦痛のない生活が継続できるよう調整する。
- ⑨ 認知症患者が，希望や楽しみをもって，人として大切にされていると感じられる温かい関係性の中で，療養生活を送れるためのアプローチが重要である。

7 認知症透析患者の問題行動（BPSD）

認知症患者の問題行動とは，ケアする側から見た表現であり，認知症患者本人にとっては問題行動ではなく，自分なりの考えや意味がある行動であることを理解する必要がある。認知症患者は，認知症特有の記憶障害をはじめとした認知機能障害による中核症状があ

り、その中核症状があるために、行動異常や心理症状であるBPSDが透析中や在宅生活の中で起こってしまう。認知症透析患者の問題行動は、

- ① 記憶障害により新しい知識の獲得が困難であり、これまでに獲得した知識も失ってしまうため、透析患者に必要な生活上の制限などについての全体をすっかり忘れてしまうので、食生活が乱れてしまい「極端な体重増加」などという問題行動が出現する。
- ② 透析治療のため通院が必要なことや通院していたことを忘れてしまい、透析施設に来なくなり「透析拒否」という問題行動となる。
- ③ なぜ押さえつけられて針を刺されるのかが理解できなくなり、防衛反応として「大声、興奮」という問題行動になる。
- ④ 透析治療のため長時間臥床が必要であることや抜針によって出血してしまうことなどが認識できなくなり、「急に起き上がる、抜針事故」は特に重大な問題行動となる。

このように認知症患者本人にはそれぞれ理由があって行動することが、ケアする側からは重大で危険な問題行動となることを踏まえて、問題行動がどのようなきっかけや理由によって起こるのかの観察や考察が必要である。

8 高齢透析患者の認知症ケア目標

日本老年医学会は高齢者の最善の医療・ケアについて、最新もしくは高度の医療やケアの技術のすべてを注ぎ込むことではない。また、何らかの治療が、患者本人の尊厳を損なったり苦痛を増大させる可能性がある時には、治療の差し控えや撤退も選択肢として考慮する必要がある。高齢者の特性に配慮した、過小でも過剰でもない適切な医療、残された期間の生活の質を大切にする医療・ケアが「最善の医療およびケア」であることを表明している⁴⁾。このようなことを考慮し、認知症透析患者のケア目標を、「認知症患者の尊厳と安全を保持しつつ、苦痛の最小限な透析治療を継続し安寧な療養生活を維持する」とした。認知症患者は長時間の臥床や、治療に必要なセルフケアの実践は得意でない。患者の尊厳や安全の保持を優先し、場合によっては十分な透析量が確保できない状況も想定されるが、家族を含めたケアチームで「患者にとっての最

善」を協議し、過小でも過剰でもない医療と生活の質を大切にしたいと考える。

9 透析室における認知症透析患者の共通ケア

認知症透析患者は何らかの認知障害や合併症に伴う苦痛症状などにより、必要な透析量を確保することが大きな課題である。認知症患者本人が透析をやめたいと発言する状況もあるが、長時間の臥床に飽きて苦痛を感じたり、腰痛が出現するなど、発言の理由を確認し、その発言をそのまま鵜呑みにして透析を終了するのではなく、体位変換やマッサージ、薬物投与、気を紛らわすための会話などのケアを、患者ごとに対応する必要がある。透析時間が短縮されれば、尿毒症症状や除水不足も起きるため、苦痛の発現につながる。必要な透析量は確保したいところであり、透析治療に伴う苦痛と透析不足による苦痛のせめぎあいの調整となる。しかし、なかなか苦痛の緩和が進まず、興奮や混乱状態に移行するようであれば、透析時間の短縮もやむをえない判断である。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』⁵⁾において、医療者から透析の見合わせを提案する場合は(表1)、透析を安全に施行することが困難であり、患者の生命を著しく損なう危険性が高い場合として

- ① 生命維持が極めて困難な循環・呼吸状態等の多臓器不全や持続低血圧等、透析実施がかえって生命に危険な状態。
- ② 透析実施のたびに、器具による抑制および薬物による鎮静をしなければ、安全に透析を実施できない状態。

が示されている。特に認知症透析患者の最善の医療を考える際の参考となると考える。

図4の事例は、透析拒否はなく、透析にはきちんと来院し、穿刺時の興奮もないが、透析開始後少し眠ってしまうと、覚醒時透析中であることを認識できず起き上がりがあり、スタッフが介入するが興奮してしまう事例である。起き上がりや興奮の原因や引き金がないかなど、介護している家族からの情報収集やスタッフカンファレンスを通して、ももぞと体動が始まるのが予兆で、空腹が引き金の行動ではないかと、アセスメントされた。そこで予兆を見逃さず、嚥下障害はないことを確認し、空腹になる頃おやつを摂取することで、透析治療中の危険な問題行動を回避できた事

表1 透析の見合わせについて検討する状態

1. 透析を安全に施行することが困難であり、患者の生命を著しく損なう危険性が高い場合
 - ① 生命維持が極めて困難な循環・呼吸状態等の多臓器不全や持続低血圧等、透析実施がかえって生命に危険な状態
 - ② 透析実施のたびに、器具による抑制および薬物による鎮静をしなければ、安全に透析を実施できない状態
2. 患者の全身状態が極めて不良であり、かつ透析の見合わせに関して患者自身の意思が明示されている場合、または、家族等が患者の意思を推定できる場合
 - ① 脳血管障害や頭部外傷の後遺症等、重篤な脳機能障害のために透析や療養生活に必要な理解が困難な状態
 - ② 悪性腫瘍等の完治不能な悪性疾患を合併しており、死が確実にせまっている状態
 - ③ 経口摂取が不能で、人工的水分栄養補給によって生命を維持する状態を脱することが長期的に難しい状態

(文献5より)

事例 問題行動：透析治療中に興奮して起き上がり抜針の危険性

できること：会話の理解，指示動作に従える，嚥下障害なし

認知機能障害：易怒性，興奮，見当識障害

アセスメント：空腹になる頃もぞもぞ動き出す（予兆）
 空腹が不快症状となり興奮・不穩の引き金

ケア実施

- 空腹が引き金で興奮してしまうので，空腹になるころ補食し空腹感を予防する
- もぞもぞと動き出す予兆が見られたら要注意でベッドサイドでかかわる
- 家族におやつ持参を依頼し，10：30頃摂取介助

※興奮を予防でき，必要な透析時間を確保できた

図4 透析中の空腹による興奮事例のケア
(筆者作成)

例である。

認知症患者は「快」の刺激で安定し、逆に本人にとって「不快」な刺激により興奮や不穏な状況になりやすいため、身体上の苦痛によって混乱が誘発される。必要な透析量や除水量を実現することはもちろん重要であるが、場合によっては透析中の血圧低下を防ぎ、苦痛のない透析を優先する場合があることなど、家族とも合意を得る必要がある。苦痛を伴う穿刺等の処置はタイミングよくスタッフ間で協力しながら短時間で済ませ、その患者が好む話などにより情緒の安定を図る。また、透析室では担当する職員やベッドの位置などをなるべく固定し、なじみの関係を作ることも効果的であると考え、認知症患者とのコミュニケーションの基本姿勢も、自尊心を傷つけないよう「否定しない」「叱らない」「急がせない」を大切にしたい。

透析患者は週3回の通院が必要であり、週3回決まった時間に起床し、身だしなみを整えて外出し、病院で他の患者や顔見知りの医療従事者と会い、挨拶や会話をかわすなど、通院透析を継続するということが社会性の維持につながっているとも考えられる。可能な限り住みなれた在宅で過ごし、透析に通院できるということは、高齢透析患者の認知症ケアの重要な視点である。上肢・下肢・体幹の抑制が必要な状態での透析治療は、認知症透析患者本人にとって最善か？を常に問いかける必要がある。

10 高齢透析患者における人生の最終段階の医療・ケアの自己決定

2018年厚労省により『人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン』が改

人生の終わりまで、あなたは、どのように、過ごしたいですか？

もしものときのために
「人生会議」

～自らが望む、人生の最終段階の医療・ケアについて話し合ってみませんか～
11月30日（いい暮らし・暮取り・暮取らね）は人生会議の日

話し合いの進めかた（例）

誰でも、いつでも、命に関わる大きな病気やケガをする可能性があります。

命の危険が迫った状態になると、約70%の方が、医療やケアなどを自分で決めたり望みを人に伝えたりすることが、できなくなると言われています。

自らが希望する医療やケアを受けるために大切にしていることや望んでいること、どこでどのような医療やケアを望むかを自分自身で前もって考え、周囲の信頼する人たちと話し合い、共有することが重要です。

もしものときのために、あなたが望む医療やケアについて、前もって考え、繰り返し話し合い、共有する取組を「人生会議（ACP：アドバンス・ケア・プランニング）」と呼びます。あなたの心身の状態に応じて、かかりつけ医等からあなたや家族等へ適切な情報の提供と説明がなされることが重要です。

このような取組は、個人の主体的な行いによって考え、進めるものです。知りたくない、考えたくない方への十分な配慮が必要です。

心身の状態に応じて意思は変化することがあるため、何度でも繰り返し考え、話し合います。

あなたが大切にしていることは何ですか？

あなたが信頼できる人は誰ですか？

信頼できる人や医療・ケアチームと話し合いましたか？

話し合いの結果を大切な人たちに伝えて共有しましたか？

詳しくは、厚生労働省のホームページをご覧ください。
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02783.html

図5 人生会議（アドバンス・ケア・プランニング）
（参考 URL ㊦6 より）

訂された。これには人生の最終段階における医療・ケアの方針決定は、本人の意思確認できる場合は、本人による意思決定が基本であると示されている。認知症患者は一見すると意思決定が困難と思われる場合であっても、その時、有する認知機能に応じて理解できるように説明し、認知症の人の身振り手振り、表情の変化も意思表示として読み取るなど、最大限の努力が必要である^{㊦5}。認知機能の低下があっても好き嫌いはあり、それを表出できる。まずは、患者本人の意思の確認を行ったうえで、家族等と医療・ケアチームによって「本人にとっての最善の利益」を判断する必要がある。人生の最終段階において最も尊重されるべき患者の意思がわかっていない現状がある。

人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセス

に関するガイドラインでも、諸外国で普及しつつあるACPの概念を盛り込み、医療・介護の現場における普及を促進している^{㊦6}（図5参照）。ACPとは、人生の最終段階において本人の意思が尊重され、本人が希望する生を全うできるよう、年齢を問わず健康な時から、人生の最終段階における医療・ケアについて前もって考える機会を持ち、家族等大切な人や医療・ケアチームと繰り返し話し合うという取り組みである。しかし我が国の現状ではまだまだ進んでおらず、特に現在すでに認知機能障害がある認知症透析患者の人生の最終段階の医療・ケアについての本人の希望や意思を、家族等であっても推定できない現状である。多くの透析患者や私たち医療従事者も認知症に罹患し、自分の人生（死の瞬間までの生き方）を選択できなくなる前

に、自分の人生の最終段階の医療やケアをどうしたいのか、透析患者は、透析治療をどうしたいのか、大切な方々に伝えておくことが必要である。ACPは決して死に方の話ではなく、死の直前までの生き方の話として、年齢を問わず元気な透析患者のACPをスタートしないと、将来も本人の望む生（人生の最終段階に「いつ、どこで、誰と、どのように、何を大切に、透析はどうしたいのか」など）を、わからないまま透析を行うことが延々とつづくことになることを懸念している。

11 認知機能障害のある高齢透析患者の看護・介護の問題点

- 18歳人口の減少により看護・介護の担い手不足がすでに始まっているが、認知機能障害、認知症有病率は高まるばかりである。
- 認知症ケアとはBPSDへのかかわりであり、そのかかわり方次第で変化することを十分認識する必要がある。
- 認知症患者は「快」の刺激で落ち着き、なんらかの「不快感」が不穏や興奮につながるため、「その患者にとっての快」を丁寧に追究することが重要である。
- 医療やケアは本人による意思決定が基本としながら、透析患者本人の人生の最終段階におけるACPが進んでいない。

今後、透析患者の高齢化と共に認知機能障害をもつ透析患者の増加は避けられない。認知症透析患者の最善について、常に家族等やチームで検討できる医療現場でありたい。認知症高齢透析患者の多くが、人生の最終段階にあると考えられ、それぞれの患者にとって死の瞬間までの生が最善となるよう支援する必要がある。人の延命のための医療の進歩と同様に、人生の最終段階の医療やケアに知識・技術を駆使し、重要な価値等について十分議論し続けることが重要であると考ええる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 長田 乾：ナースが知っておく認知症これだけガイド。後藤純夫，渡嘉敷崇，東山雄一，他編。東京：学研メディカル秀潤社，2019：56-58。
- 2) MCIハンドブック作成委員会：あたまとからだを元気にするMCIハンドブック。櫻井孝，荒井秀典，大沢愛子，他編。愛知：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター，2022。
- 3) 日本神経学会認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会：認知症疾患治療ガイドライン。朝田隆，水澤英洋，中島健二，他編。東京：医学書院，2010。
- 4) 平原佐斗司：認知症の人のエンドオブライフ・ケア。Ag-ing & Health, 愛知：公益財団法人長寿科学振興財団，2018；27(3)：22-25。
- 5) 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作成委員会：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。

参考 URL

- ‡1) 厚生労働省「令和4年簡易生命表の概況」令和5年7月28日 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life22/dl/life22-15.pdf> (2024/11/6)
- ‡2) 二宮利治，清原 裕，小原知之，他「厚生労働科学特別研究事業 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究総括報告書」平成27(2015)年3月 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/23685> (2024/11/6)
- ‡3) 厚生労働省「共生社会の実現を推進するための認知症基本法概要」令和5年法律第65号，令和6年1月1日施行 <https://www.mhlw.go.jp/content/001212852.pdf> (2024/11/6)
- ‡4) 一般社団法人日本老年医学会「「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明」2012」 <https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tachiba/jgs-tachiba2012.pdf> (2024/11/6)
- ‡5) 厚生労働省「認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン」平成30年6月 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000212396.pdf> (2024/11/6)
- ‡6) 厚生労働省「人生会議（ACP）普及・啓発リーフレット」 <https://www.mhlw.go.jp/content/10802000/000536088.pdf> (2024/11/6)

透析患者のサルコペニア・フレイルに対する 食事・栄養療法

加藤明彦

浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部

key words: 食事摂取不足, 食事バランス, 植物性食品, 食物繊維, 高カリウム血症

要旨

血液透析 (hemodialysis; HD) 患者では、エネルギー 30~35 kg/kg 体重/日、たんぱく質 1.0 g/kg 体重/日以上が食事摂取量の目標であるが、実際は半数近い患者は達成できていない。特に、透析日は摂取量が少なく、近年は施設からの透析食の提供も減っているため、透析日を中心に十分なエネルギー量と必要なたんぱく質を確保する必要がある。

サルコペニア・フレイル予防には、新鮮な野菜や果物を含むバラエティに富んだ質の高い食事パターンも有用である。しかし、HD 患者では高カリウム血症のリスクがあるため、野菜・果物類は控えるように指導されている。しかし実際は、植物性食品由来のカリウム摂取量と血清カリウムの相関は弱い。その理由として、1) 植物性食品の消化管からのカリウム吸収率は 50~60% と低い、2) 植物性食品はアルカリ食のため、代謝性アシドーシスを是正して細胞内へのカリウム移動を促進する、3) 食物繊維を多く含むため、便通が改善して消化管からのカリウム排泄が増える、4) 炭水化物 (糖質) を多く含む穀類は内因性のインスリンを分泌させ、細胞内へカリウムを移動させて食後のカリウム上昇を抑える、などの機序が考えられる。

従って、透析患者では一律にカリウム制限せず、食物繊維を多く含む植物性食品を摂る、加工食品を控える、炭水化物と一緒に食べるなど、食事内容の「質・バランス」を配慮した個別の食事・栄養療法が重要となる。

緒言

超高齢社会を迎え、要支援・要介護の原因であるサルコペニア・フレイルをいかに早く見つけて予防するかが、健康寿命延伸のための重要なテーマとなる。本稿では、血液透析 (hemodialysis; HD) 患者を中心に、サルコペニア・フレイルの診断項目とその現況を紹介するとともに、食事・栄養面からみた予防・介入法について、高カリウム血症管理の観点を含めて概説する。

1 サルコペニア・フレイルの診断項目

「サルコペニア」および「身体的フレイル」に加え、類似疾患である「protein-energy wasting (PEW)」および「悪液質」の診断項目を表 1 に示す。

サルコペニア (Asian Working Group for Sarcopenia; AWGS2019) と身体的フレイル (2020年改訂の日本版フレイル診断基: J-CHS) では、筋力低下 (握力: 男性 < 28 kg, 女性 < 18 kg) と身体機能低下 (普通歩行速度 < 1.0 m/秒) が共通する。一方、国際腎栄養体代謝学会が提案した PEW 診断項目には筋肉量と体重 (体格係数, body mass index; BMI) の減少が含まれ、悪液質の診断基準 (Asian Working Group for Cachexia; AWGC) には筋力 (握力) 低下と体重/BMI の減少が含まれる。

2 透析患者におけるサルコペニア・フレイルの現況

2-1 有病率が非常に高い

透析患者のサルコペニア有病率をメタ解析した報

表 1 サルコペニア, 身体的フレイル, protein-energy wasting (PEW), 悪液質の各診断基準に含まれる診断項目の比較

診断項目	サルコペニア (AWGS2019)	身体的フレイル (日本版 CHS 基準)	PEW (ISRNM)	悪液質 (AWGC)
筋肉量の減少	○		○	
筋力低下	○	○		○
身体機能低下	○	○		
体重減少		○	○	○
主観的疲労感の増大		○		
主観的身体活動性の低下		○		
血液生化学検査値の異常			○	
食事摂取量の低下			○	
食欲不振				○
血清 CRP の上昇				○

略語：AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia, CHS: Cardiovascular Health Study, PEW: protein-energy wasting, ISRNM: International Society of Renal Nutrition and Metabolism, AWGS: Asian Working Group for Cachexia, CRP: C-reactive protein (筆者作成)

告¹⁾によると, AWGS2019 で評価したサルコペニア有病率は平均 36.9% (25~75% 四分位: 30.2~44.2%) である. 日本人 HD 患者は平均年齢が 70 歳と高いこともあり, 有病率は 50% 前後とさらに高い. HD 患者がサルコペニアを罹患すると, 総死亡および心血管イベントの発症リスクがそれぞれ 1.83 [95% 信頼区間: 1.40-2.49] 倍および 3.80 [95% 信頼区間: 1.79-8.09] 倍高くなる¹⁾.

身体的フレイルも約半数の透析患者で罹患している. 特に, 高齢者, 糖尿病患者, 女性で有病率が高い. 60 歳以上の日本人 HD 患者を対象に, 身体的, 精神・心理的, 社会的フレイルの有病率をそれぞれ調べた報告²⁾によると, 各有病率は 56.7%, 26.7%, 57.3% であり, 三つすべてを有する患者は全体の 15.4% であった.

2-2 透析導入直後から進行する

通常, 保存期の慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者にはたんぱく質制限が推奨される. しかし透析導入されると, エネルギー・たんぱく質とも摂取量を増やす必要がある (表 2). しかし, たんぱく質制限を遵守していた患者では食事内容をうまく切り替えられず, エネルギー・たんぱく質が不足する場合がある.

透析開始後は, 多くの患者は透析施設が提供する送迎サービスを利用する. さらに, 透析中は長時間 (4~5 時間) にわたってベッド上で横になっている (≒無重力状態) ため, 1 年のうち約 1 カ月は透析治療のために安静状態となる可能性がある.

手首に加速度計を 2 週間装着し, 日常生活の活動度を調べた報告³⁾によると, HD 日の 1 日歩行時間は 0.9 時間, 非 HD 日は 1.1 時間であり, 1 日活動量は健常

表 2 血液透析導入前後の食生活および日常生活の変化

血液透析	導入前	導入後
食事摂取基準		
エネルギー (kcal/kg 標準体重/日)	25~35	30~35
たんぱく質 (g/kg 標準体重/日)	0.6~0.8	0.9~1.2
食塩 (g/日)	3 以上, 6 未満	<6
カリウム (mg/日)	≤1,500	≤2,000
水分	通常よりも意図的に飲水量を増やすことは行わない	できるだけ少なく
日常生活		
医療機関への通院回数	月に 1 回程度	週 3 日
通院方法	自分で通院	無料送迎車を利用
日常生活の活動	制限なし	制限あり
安静時間	生活活動度に依存	長い
社会との交流	制限なし	制限あり

(筆者作成)

人の半分程度である。そのため、透析日を中心に日常生活活動度や外出などの社会的な交流が減り、医原性にサルコペニア・フレイルは悪化する（表2）。

日本人HD患者では、透析導入期に臨床虚弱尺度5以上（軽度な虚弱＝高度な手段的日常生活活動が徐々に障害され、軽い家事ができなくなり始める状態）のフレイルがあると、透析導入後2年間に入院または死亡するリスクが1.34倍高くなる⁴⁾。

3 多くの透析患者はエネルギー・たんぱく質摂取量が不足している

日本人HD患者の約4割は、過去4週間以内の食欲低下を自覚している。特に、透析日の昼食と夕食時に低下しやすい。その理由として、1) 炎症性サイトカインによる食欲中枢の抑制、2) 分岐鎖アミノ酸の血中濃度低下によって血液脳関門のトリプトファン輸送が増え、脳内セロトニン合成が亢進して食欲が抑制される、3) 食欲促進作用のある胃細胞からのグレリン産生が低下する、4) 塩味を中心とした味覚閾値が低下している、などがあげられる。

欧州10カ国6,906人の維持HD患者（平均年齢：65.4歳）を対象としたコホート研究（HD-Diet研究）⁵⁾によると、食事摂取頻度調査を用いて食事摂取量を評価すると、目標エネルギー（30～40 kcal/kg 体重/日）およびたんぱく質（ ≥ 1.1 g/kg 体重/日）を摂取できない患者の割合は、それぞれ55% および33%であった。特に、透析日の食事摂取量が少なく、非透析日では平日よりも週末に食事量が増える傾向であった⁶⁾。さらに、HD治療自体が排液中に大量のアミノ酸やタンパク質を喪失させ（表3）⁷⁾、水溶性ビタミン、亜鉛などの微量元素、L-カルニチンも失われる。

1回あたりのHD治療で喪失するアミノ酸を補充するためには、透析時に少なくともエネルギー > 8.9 kcal/kg 体重、たんぱく質 > 0.33 g/kg 体重の食事摂

取が必要である⁸⁾。しかし、新潟県内45施設を対象としたアンケート調査⁹⁾によると、来院時に透析食を提供する施設は2018年に52%だったものが、2020年は33%、2022年は27%まで減っており、透析食の利用者も2018年の18%から2020年は13%、2022年は9%と減っている。従って、特にコロナ禍以降、透析食の提供施設・利用者数ともに減少しているのが実態である。

HD患者のサルコペニア・フレイルの成立には、栄養障害が密接に関与する。Nutritional risk index for Japanese hemodialysis (NRI-JH) で栄養スクリーニングすると、中等度以上の栄養リスク群では四肢骨格筋量の減少、握力低下、身体機能低下などの合併頻度が有意に高い¹⁰⁾。さらに、60歳以上の認知的フレイルを有するHD患者では、主観的包括的栄養指標（subjective global assessment; SGA）で評価した低栄養状態、低アルブミン血症、下腿周囲長の減少などを合併しやすい¹¹⁾。

低栄養のリスクが高い場合は、消化管に問題が無ければ経腸栄養剤を補充する。22研究（1,185人）をメタ解析した報告¹²⁾によると、透析患者に経口栄養補充を行うことにより、血清アルブミンが0.13 g/dL、BMIが0.30 kg/m²、握力が0.96 kg 増加しており、特にたんぱく質/アミノ酸含有の経腸栄養剤が有効であった。

4 食事の「質・バランス」も重要

日本人の地域居住高齢者では、サルコペニア・フレイル予防に多様な食品の摂取が有用である。肉類、魚介類、卵類、牛乳、大豆製品、緑黄色野菜類、海藻類、果物、いも類、油脂類の10食品のうち、ほぼ毎日摂る食品の数が多いほど、筋肉の量や機能が良好に保たれている¹³⁾。さらに日本人中高齢者の食生活と握力の関連を検討した報告¹⁴⁾によると、地中海食パターンよ

表3 透析治療による排液中へのアミノ酸・蛋白質の喪失量

		血液透析 (1回)	腹膜透析 (1日)	持続的腎代替療法 (1日)
欧州臨床栄養代謝学会	アミノ酸	8-12 g	3-4 g	10-15 g
	蛋白	1-3 g	10 g	5-10 g
米国臨床栄養代謝学会	アミノ酸・蛋白	10-13 g	5-24 g	10-15 g

(文献5を転載)

り日本食らしい食事パターンの人ほど、握力低下が少ない。

欧米では総たんぱく質に対する植物性たんぱく質の摂取比率が低く、米国は15%、欧州は24~39%程度である。一方、日本人では植物性たんぱく質の摂取比率は45%前後と高い。中国人HD患者を対象としたコホート研究¹⁵⁾によると、植物性たんぱく質の摂取比率と総死亡リスクにはUカーブの関連があり、最も死亡リスクが低い植物性たんぱく質の摂取比率は45%であり、日本人の平均的な摂取比率と一致していた。

植物性たんぱく質の特徴は、1) 食物繊維が豊富に含まれるため、腸内細菌からの尿毒症性物質の産生が抑えられる、2) 消化管からのリンやカリウム吸収率が低い、3) 食事由来の酸負荷を軽減し、代謝性アシドーシスを是正する、4) マグネシウム摂取量が多いため、血管石灰化を抑制する、などである。最近のメタ解析¹⁶⁾によると、CKD患者では野菜・果物由来の食物繊維摂取量が多いほど、総死亡リスクが低いことが報告されている。

5 高カリウム血症の懸念と対策

5-1 カリウム摂取量と血清カリウム値の相関は弱い

通常、植物性食品からの食物繊維摂取量が増えると、カリウム摂取量も増える。そのため、多くのHD患者はカリウム含有量の多い植物性食品を自主的に避けている。しかし最近の疫学研究では、食事からのカリウム摂取量と血清カリウムの相関は弱いことが示されている。

新潟県佐渡市の基幹病院受診者を対象としたコホート研究¹⁷⁾によると、CKDの有無に関わらず、週あたりの野菜・果物の摂取頻度は血清カリウム値と相関せず、透析患者を含むCKD患者では野菜・果物の摂取頻度が低いほど死亡リスクが高かった。欧州からの報告¹⁸⁾でも、HD患者のカリウム摂取量は総死亡および心血管死リスクと関連しない。

5-2 加工食品からのカリウム過剰摂取に注意

加工食品の多くはカリウムを含む添加物を使用している。消化管からのカリウム吸収率は、植物性食品は50~60%、動物性食品は70~90%であるのに対して、加工食品は90%と非常に高い¹⁹⁾。特に、いも類や乳製品を使用している加工食品にはカリウムが多く含まれている。そのため、食物繊維が豊富な新鮮な野菜や果物類を控える前に、まずは添加物の多い菓子・スナック類や超加工食品（袋パン、ピザ、即席めん、レトルト食品など）を避ける必要がある。

さらに、減塩食品（特にハム類）はナトリウムの代わりに塩化カリウムが使われているため、注意が必要である。

5-3 食事以外に血清カリウムを調整する因子（表4）

食事からのカリウム摂取量と血清カリウム値の関連が弱い理由として、血清カリウムはカリウム摂取量以外の要因に影響されることがあげられる。

HD患者に対し、カリウム負荷（塩化カリウム内服）と同時にブドウ糖を経口摂取し、内因性インスリ

表4 血清カリウム値に影響する食事以外の要因

カリウム上昇の機序	要因
腎臓からのカリウム排泄低下	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬
代謝性アシドーシス（細胞内シフトの阻害）	たんぱく質の過剰摂取 アルカリ食品（例：植物性食品）の摂取不足
内因性インスリンの不足（細胞内シフトの阻害）	炭水化物（糖質）の摂取不足 インスリン分泌能の低下（糖尿病，高齢者） 長期にわたる絶食
カテコラミンの阻害（細胞内シフトの阻害）	β遮断薬
便中へのカリウム排泄低下	便秘症，食物繊維の不足
骨格筋のNa ⁺ -K ⁺ -ATPase活性低下	運動不足，安静，慢性疾患
骨格筋量の減少	カリウムをプールする細胞内液量の低下 （筋肉内のカリウムプール>全体の90%）
透析終了直後のリバウンド	細胞内から細胞外へのカリウム移動

（筆者作成）

ンが分泌されると、塩化カリウムによる血清カリウム値の上昇は半減する²⁰⁾。さらに下剤を定期的に2週間服用すると、カリウムの経口負荷（半消化態経腸栄養剤で30 mEq）後の血清カリウム値のピークは5.9から5.5 mEq/Lへ低下する²¹⁾。透析導入直前のCKD患者でも、下剤を服用していると高カリウム血症の合併リスクが低いことが観察されている²²⁾。

HD患者では週2回の有酸素運動（40～50分間）を行うことで、3カ月後に平均カリウム値が5.2から4.5 mEq/Lまで低下する²³⁾。その機序として、1) 定期的な運動によって骨格筋Na⁺-K⁺ ATPase活性が上昇し、筋細胞内へのカリウム取りこみが増える、2) インスリン抵抗性が改善、3) 便秘改善による大腸からのカリウム排泄の増加、などが推定されている。

6 透析患者のサルコペニア・フレイル予防には個別対応が必要

HD導入後5年間にわたり身体的フレイルの表現型の変化をみると、緩慢さ（歩行速度の低下）、虚弱（握力低下）、疲労感は変わらないが、活動量は徐々に低下し、低栄養（体重減少）によって身体的フレイルが最も悪化する²⁴⁾。そのため、サルコペニア・フレイルの発症・進展予測には、“ドライウエイト（dry weight; DW）の低下”が有用と考えられる。

HD患者では心疾患、血管アクセスの経皮的血管拡張術、整形外科的疾患、感染症、脳血管障害などにより、しばしば入院治療が必要となる。初回の入院であれば、栄養状態は3カ月後に元のレベルまで戻る可能性があるが、入院回数が増えるほど入院後の栄養状態は回復しにくくなる²⁵⁾。日本人高齢者が脳卒中後にリハビリテーションを行っている場合、もし体重が1 kg減ったとすると、+9,600 kcalのエネルギー補充が必要になる²⁶⁾。そのため、退院後にDWが低下している場合は、十分な栄養補充を必要とする。

結 論

透析患者はサルコペニア・フレイルの有病率が高いことから、医療スタッフや家族がこれら病態に早く気づき、食事・栄養面から積極的に介入することが、透析患者の生活機能の維持、ひいては健康寿命の延伸に有用である。サルコペニア・フレイル対策には食事・栄養以外に、定期的な運動、感染症の予防、社会参加

の促進、口腔機能の維持、ポリファーマシー対策など多面的アプローチが必要である。そのため、従来の合併症管理に加えて、これら老年症候群に対する適切な予防・介入策が重要となる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Wathanavasin W, Banjongjit A, Avihingsanon Y, et al. : Prevalence of sarcopenia and its impact on cardiovascular events and mortality among dialysis patients : a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2022; 14 : 4077.
- 2) Imamura K, Yamamoto S, Suzuki Y, et al. : Prevalence, overlap, and prognostic impact of multiple frailty domains in older patients on hemodialysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2023; 114 : 105082.
- 3) Nawab KA, Storey BC, Staplin N, et al. : Accelerometer-measured physical activity and functional behaviours among people on dialysis. *Clin Kidney J* 2021; 14 : 950-958.
- 4) Oki R, Hamasaki Y, Tsuji S, et al. : Clinical frailty assessment might be associated with mortality in incident dialysis patients. *Sci Rep* 2022; 12 : 17651.
- 5) Saglimbene VM, Su G, Wong G, et al. : Dietary intake in adults on hemodialysis compared with guideline recommendations. *J Nephrol* 2021; 34 : 1999-2007.
- 6) Czaja-Stolc S, Puchalska-Reglińska E, Małgorzewicz S, et al. : Adherence to caloric and protein recommendations in older hemodialysis patients: a multicenter study. *Nutrients* 2022; 14 : 4160.
- 7) 猪阪善隆, 菅野義彦, 花房規男, 他 : 慢性維持透析患者に対する静脈栄養ならびに経腸栄養に関する提言. *透析会誌* 2020; 53 : 373-391.
- 8) Hendriks FK, Smeets JSJ, Broers NJH, et al. : End-stage renal disease patients lose a substantial amount of amino acids during hemodialysis. *J Nutr* 2020; 150 : 1160-1166.
- 9) Kabasawa H, Hosojima N, Narita I : Questionnaire survey of the frequency of dietary intake during hemodialysis and the impact of COVID-19 in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2024; 28 : 254-260.
- 10) Kurajoh M, Mori K, Miyabe M, et al. : Nutritional status association with sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis assessed by Nutritional Risk Index. *Front Nutr* 2022; 9 : 896427.
- 11) Chen G, Zhang H, Du X, et al. : Comparison of the prevalence and associated factors of cognitive frailty between elderly and middle-young patients receiving maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2022; 54 : 2703-2711.
- 12) Liu PJ, Guo J, Zhang Y, et al. : Effects of oral nutritional supplements on the nutritional status and inflammatory markers

- in patients on maintenance dialysis : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Kidney J* 2023; 6 : 2271–2288.
- 13) Yokoyama Y, Nishi M, Murayama H, et al. : Dietary variety and decline in lean mass and physical performance in community-dwelling older Japanese : a 4-year follow-up study. *J Nutr Health Aging* 2017; 21 : 11–16.
- 14) Shimizu A, Okada K, Tomata Y, et al. : Association between Japanese diet adherence and muscle weakness in Japanese adults aged ≥ 50 years : Findings from the JSTAR cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20 : 7065.
- 15) He Y, Lu Y, Yang S, et al. : Dietary plant protein and mortality among patients receiving maintenance hemodialysis : a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2021; 78 : 649–657. e1.
- 16) Gai W, Lin L, Wang Y, et al. : Relationship between dietary fiber and all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2024; 37 : 77–93.
- 17) Wakasugi M, Yokoseki A, Wada M, et al. : Vegetable and fruit intake frequency and mortality in patients with and without chronic kidney disease: a hospital-based cohort study. *J Ren Nutr* 2023; 33 : 566–574.
- 18) Bernier-Jean A, Wong G, Saglimbene V, et al. : Dietary potassium intake and all-cause mortality in adults treated with hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16 : 1851–1861.
- 19) Picard K, Griffiths M, Mager DR, et al. : Handouts for low-potassium diets disproportionately restrict fruits and vegetables. *J Ren Nutr* 2021; 31 : 210–214.
- 20) Allon M, Dansby L, Shanklin N : Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1993; 94 : 475–482.
- 21) Mathialahan T, Sandle GI : Dietary potassium and laxatives as regulators of colonic potassium secretion in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 : 341–347.
- 22) Sumida K, Dashputre AA, Potukuchi PK, et al. : Laxative use and risk of dyskalemia in patients with advanced CKD transitioning to dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32 : 950–959.
- 23) Mustata S, Chan C, Lai V, et al. : Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 2713–2718.
- 24) Tonelli M, Wiebe N, Gill JS, et al. : Frailty and clinical outcomes in patients treated with hemodialysis : a prospective cohort study. *Kidney Med* 2023; 5 : 100684.
- 25) Thijssen S, Wong MMY, Usvyat LA, et al. : Nutritional competence and resilience among hemodialysis patients in the setting of dialysis initiation and hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 : 1593–1601.
- 26) Yoshimura Y, Wakabayashi H, Momosaki R, et al. : Stored energy increases body weight and skeletal muscle mass in older, underweight patients after stroke. *Nutrients* 2021; 13 : 3274.

高齢腎不全患者の在宅診療，その実際と問題点

森 建文

東北医科薬科大学医学部腎臓内分泌内科

key words : 在宅医療，腹膜透析，訪問看護，サービス付き高齢者住宅，看護小規模多機能型居宅介護

要 旨

高齢腎不全患者が増加しており，透析患者の診療体制が変わってきた。近年，透析患者の導入数と死亡数がほぼ同数になってきており，透析患者の終末期についても考慮する必要がある。高齢者の生きがいは意外に自宅を基盤としたものが多い。そのため，在宅医療の提供を検討する必要が出てきた。腹膜透析（peritoneal dialysis; PD）は在宅医療であるとともに，循環動態が安定するなど高齢者に向けた治療であるが，自己管理が必要であるため，高齢者への導入に難がある場合がある。介護者が支援する assisted PD も家族に負担を強いることもある。また，受け入れ施設が未だ限定的である。しかしながら，PD 専門施設と在宅医療，介護が連携し，医師—医師間や医師—看護師間の遠隔医療を構築することにより，PD を介した地域連携が可能である。在宅医療は発展しており，遠隔医療を行うのに有用な医療機器や通信デバイスが整ってきた。PD 液の進歩もまた，PD 患者の管理をやすくしている。緩和的 PD も終末期患者にとって有用である。サービス付き高齢者住宅や看護小規模多機能型居宅介護といった社会資源を活用し，看護師を中心とした管理体制が PD を発展させる。今後，介護資源の活用には介護保険利用の拡大が求められ，今後の課題である。

はじめに

高齢人口の増加に伴い，70歳以上の透析患者が半数以上を占めるようになった¹⁾。80歳以上の高齢者に

とっての生きがいは①テレビ・ラジオ，②家族との団らん，③おいしいもの，④友人・知人と雑談，⑤趣味といったように自宅でできることが多い¹⁾。また，人生の最期を迎えたい場所も自宅が多い²⁾。しかしながら，日本国民の死亡場所は病院が70%以上と圧倒的に多い³⁾。最期の時を入院せずに自宅で迎えるためには，在宅医療が必要である。しかしながら，末期腎不全患者は腎代替療法なしでは生きていけないことから，在宅医療が進みにくい。腹膜透析（peritoneal dialysis; PD）は在宅でできる透析であるが，自己管理が必要であるため，高齢者にはしばしば敬遠されてきた。介護者が行う assisted PD という方法があるが，家族に負担をかける場合がある。PD は我が国の透析のわずか3%程度の普及にとどまっているため，病院や介護施設においては経験が乏しく，受け入れが困難な場合が少なくない。このような課題に対しては専門医療機関と在宅医療・介護機関との連携により解決できる。

1 末期腎不全患者の腎代替療法と共同意思決定

末期腎不全患者の腎代替療法選択に共同意思決定（shared decision making）が活用され，医療者と患者，家族が情報を共有し，患者に合った治療法をともに選択していくことが推奨されている⁴⁾。医療の勉強をしておらず，経験のない患者や家族が治療法を言葉で説明されただけでは選びようがない。例えば，海外のレストランで食べたことのない料理のメニューを見せられても選べないのと同じである。その場合，レストランのウェイターにお勧めを聞くことが多い。その際

にアレルギーがあるか，辛いのが好きか，甘いのが好きかを聞いてウェ이터はお勧めする場合がある。これがまさに shared decision making (SDM) であり，日常に行っていることと同じである。高齢者ではさらに余生をどのように過ごすか，さらに最期をどこで迎えるかなど終末期のことも考える必要がある。我が国の統計でも近年，透析患者の導入数と死亡者数が同数である¹⁾。したがって，高齢者では腎代替療法選択とともに終末期の SDM も行う必要がある。

2 在宅医療としての腹膜透析と高齢者の生きがい支援

PD は血液透析に比べて通院回数が少なく，月 1~2 回程度の受診で済む。透析時間の融通もきくため，ライフスタイルに合わせた治療が可能である。旅行などの際には配送や自身で運ぶことにより，事前予約等は原則不要であり，海外旅行も 1 週間程度なら自由に行うことができる。病院から遠隔の患者でも配送により，自宅での透析が可能である。災害時でも配送された PD 液があれば電気を使わずに治療継続が可能である。食事が比較的少ない高齢者では，バッグ交換回数が少なく済む。カリウム制限が緩和でき，比較的自由度の高い食事が可能である。血圧変動などの循環動態

は安定しやすく，不均衡症候群も少ない。何より在宅医療のため，理論上は最期まで自宅で過ごし得る。上述のような高齢者の生きがいを支援していくには，PD は非常に有用な腎代替療法である。

しかしながら，原則自分でバッグ交換をする必要があるため，自己管理が求められる。自分でバッグ交換ができない場合には，介護者の介助による assisted PD となる。そのため，時に家族に負担をかけることがある。PD の普及は全透析の 3% 程度にとどまっております¹⁾，経験不足のため，受け入れ困難な病院や介護施設がまだまだ多い。

3 高齢者 PD 医療を推進するためには

高齢者の生きがいを見つけ，それを支援する。腎不全人生のライフプランナーになれるかが重要である。自宅であっても入院のような管理体制をしくことができる。在宅調整薬局や PD メーカーと連携を強化し，病院と変わらない処方スピードで自宅や施設にとどけることができるかが重要である。専門医療と在宅医療・介護間でのリアルタイムな連絡が必要であり，電話の他，SNS (Social Networking Service) や画像などによる迅速な情報共有が求められる。PD は生活

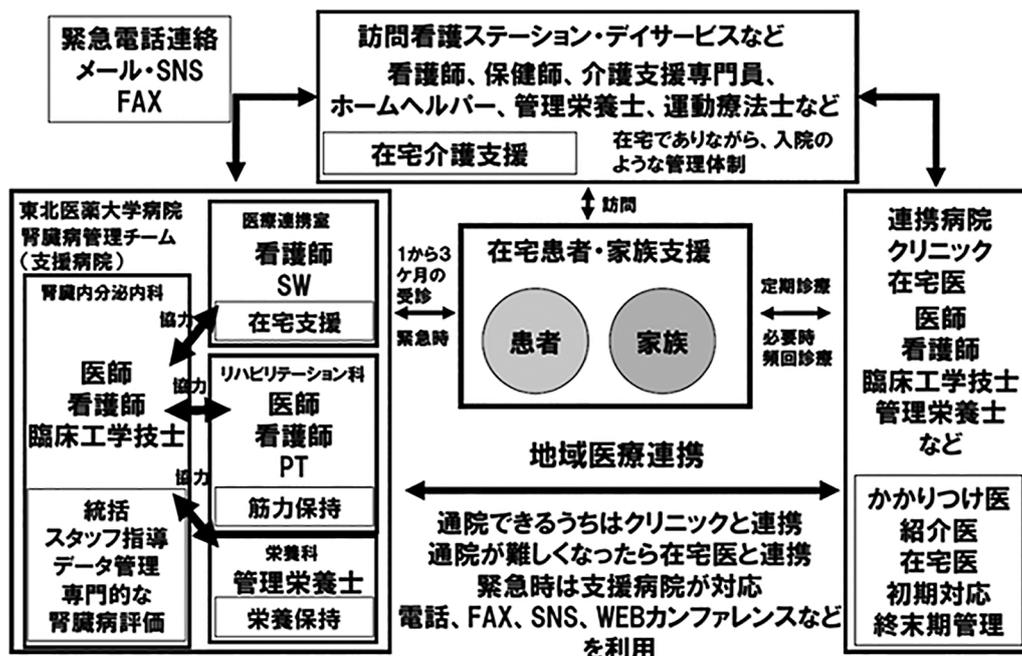


図1 地域連携をいかしたトータルコミュニティケア事業

専門医療機関と地域医療施設，介護施設が連携し患者および家族を守り在宅でありながら入院のような管理体制を構築。理学療法士 (Physical Therapist; PT)。(筆者作成)

と密着しており、看護師中心の医療や看護体制が有用である。医師は手術や合併症対応、感染症など他の病気に対する対応に集中し、出口部やバイタル、体重管理は看護師が行った方が有利である。また、自己管理ができないからPDはできないとすぐに諦めるのではなく、面倒がらずに根気よくデバイスの工夫とともに指導を続け、社会資源を活用することが高齢者のPDには必要である。

4 専門医療と在宅医療・介護の地域連携と遠隔医療

当院ではPDの専門医療と在宅療養支援診療所などの在宅医療や訪問看護ステーション、看護小規模多機能型居宅介護、サービス付き高齢者住宅等に併設した定期巡回型・随時対応型訪問看護とが連携し、自宅や施設の部屋でありながら入院のような管理体制をしることにより、高齢者のPD医療を推進している(図1)。患者は入院での環境と自宅での環境は異なるため、退院からすぐに在宅医に患者をゆだねてしまうと、体液や電解質コントロールなどがうまくいかないことがしばしばある。在宅での患者の状態を把握するために、専門医療機関の医師も訪問診療を行い、継続もしくは引き継いでいくことにより、スムーズな在宅医療・介

護体制に持ち込むことができる。また、訪問看護師より専門医療機関の医師も情報を入手し、在宅医や訪問看護師に指示を出すことにより、医師-医師間、医師-看護師間の遠隔診療体制がとれる(図2)。この情報共有には電話の他、医療用SNSなどが役に立つ。

5 在宅医療の進歩

在宅医療の進歩により、自宅や施設で入院のような管理体制が可能になった。PD以外においても、在宅医療は可能である。緊急時、在宅酸素は依頼してから30分程度で部屋に設置が可能であり、在宅人工呼吸器だって可能である。CVポートを留置しておけば、高カロリー輸液管理が可能であり^{‡5)}、在宅用のインフュージョンポンプもある^{‡6)}。超音波もポケットに入るポータブルなものがあり、体液量、心不全、胸水の有無、カテーテル感染を含むさまざまな病態を評価可能である^{‡7)}。褥瘡に対して陰圧閉鎖吸引療法だってできる^{‡8)}。通常の採血を行い検査会社や病院に持ち帰り検査することも可能であるし、指先からの微量採血で2分以内に結果がでる持ち運び可能なポータブル検査機器(カートリッジの種類によりさまざまな検査項目が測定可能)もある^{‡9)}。血糖測定だって連続

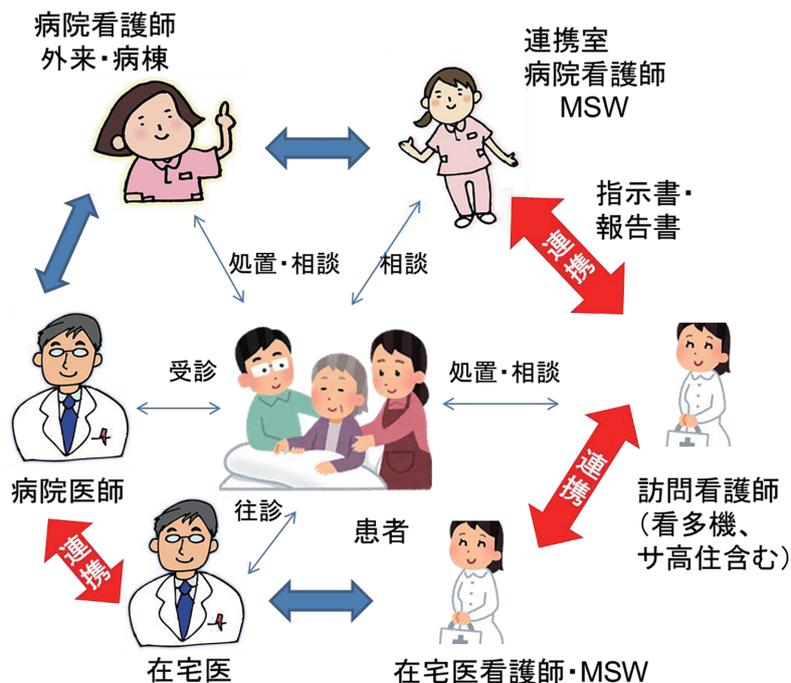


図2 高齢腎不全患者の遠隔診療

専門医療機関と在宅医、訪問看護師の間で Dr to Dr, Dr to Ns 衷心の遠隔診療介護体制
MSW : medical social worker
(筆者作成)

モニタリングを遠隔で確認できるようになった¹⁰⁾。PDの管理も遠隔でできるようになり，スマートフォンからPD患者の注排液量やバイタルが確認でき，自動腹膜灌流装置も遠隔で操作可能となった¹¹⁾。

6 PDの進歩

PDは腹膜劣化や感染，体液コントロール困難などにより，一時的な医療とされてきた。しかしながら，酸性PD液から中性PD液に変更され，腹膜劣化は格段に減った。感染もデバイスの改良や感染管理方法の進歩から軽くなり，感染率は血液透析と変わらない。体液コントロールについてはまだまだ血液透析に及ばず，PDから血液透析への切り替えや血液透析の導入が優先されることも少なくない。しかしながら，我が国においてPD液の使用が他国と比べて異なることが，PD普及の妨げの一因になっている可能性がある²⁾。

我が国で1.5%ブドウ糖PD液の使用が7割を超え，2.5%ブドウ糖PD液の使用が3割未満である。これらの液での除水は1バッグあたり200~300mL以内にとどまることから，イコデキストリンPD液が使用される。イコデキストリンPD液では1バッグ500mL以上の除水が期待できるものの，12時間程度の長時間貯留を要し，1日1バッグしか適応がない。そのため，尿量が減ってくるとPDでの除水が不十分になり，血液透析に移行せざるを得ないのである。しかもイコ

デキストリンPD液は長時間貯留すると1バッグで4g以上のNaClと2g以上のアルブミンが抜けてしまい，食の細かい高齢者では低ナトリウム血症や低アルブミン血症を助長してしまう。

我が国では4.25%ブドウ糖PD液はほとんど使用されていないが，見直されている。中性化されたことにより，腹膜劣化が少なくなったと考えられる。除水は1バッグ4時間貯留で500mL以上が期待でき，2時間以内の貯留ならNaClがあまり抜けず自由水が除去されるため，血圧や循環動態の維持にもつながる。短時間貯留のため，アルブミンも1バッグあたり0.5g未満に抑えることもできる。図3のように血液透析同様にドライウェイトを決め，体重によってPD液を変更する指示を行うことにより，体液コントロールは非常に容易になる。1バッグでも体液コントロールが可能になると，高齢者においては時に1~2バッグ/日交換で年単位の維持が可能になる症例がある。このようにシンプルなメニューのPDを行うことにより，患者本人だけでなく介護者の負担を軽減することができる。

7 在宅医療と在宅ターミナルケア

当院では当科が発足した2016年以降，50施設を超える訪問看護ステーションと，10施設を超える在宅医と連携しながら，自宅および施設などで70人を超

体重に応じてPD処方を予測指示

	除水	体重
50kg未満		
1.5%ブドウ糖透析液 1500ml 3時間 1回	-200g	増加
50kg以上52kg未満		
2.5%ブドウ糖透析液 1500ml 3時間 1回	+100g	維持
52kg以上		
4.25%ブドウ糖透析液 1500ml 3時間 1回	+500g	減少

体重コントロール困難な場合はバッグ数を増量

ドライウエイト51kg
をお願いします。

ドライウエイト:強い浮腫や胸水、呼吸苦などがない適正な体重
心臓、肺、下大静脈の超音波や血液検査(BNPなど)で評価。



図3 体重に応じたPD処方例

ドライウエイトを設定し体重に応じたPD処方を予測指示することにより，安定した体重コントロールが可能となる。BNP: Brain Natriuretic Peptide
(筆者作成)

える高齢患者を看取った。終末期医療は患者本人の生きがいでなく、家族の介護満足度も支援する必要がある。保存的腎臓療法が検討されるようになったが、まだ腎不全患者に対する緩和医療体制は不十分であり、適応薬にも限りがある。溢水になれば呼吸苦が生じ、溢水を防ぐために脱水になったり、尿毒症が進行したりすると倦怠感が強い。身の置きどころがなくなることが少なくない。そのため、1バッグ交換などの緩和的PD (palliative PD) が提唱されている。これを用いることにより、終末期PD患者は苦痛が軽減され、眠るように最期を迎えられる。また、浮腫や脱水所見が少なく、亡くなった時の姿も保存的腎臓療法より綺麗に保ちやすい。亡くなった際にもなるべく綺麗な遺体にすることにより、家族が死を受け入れやすくなることできる。また、保存的腎臓療法を患者本人に代わって選択した家族が、患者の苦痛表情をみた場合に心残りになることがある。したがって、ターミナルケアでは死のプロセスについても考慮する必要がある。

8 Palliative PD の実際

症例1：80歳男性。糖尿病と泌尿器痛治療からの慢性腎不全で血液透析導入になったが、導入期に心筋梗塞とともに脊髄梗塞を発症し、下半身麻痺になった。妻は仕事をしていたが在宅介護を希望し、看護小規模多機能型居宅介護と在宅医療支援診療所の訪問診療を利用しながら、血液透析を受けた。血液透析の送迎は看護小規模多機能型居宅介護の看護師が行い、透析後は通所とお泊まりを行い、その間に妻は仕事をした。約半年経過した時点で血液透析中に血圧低下や意識消失などもあり、PDに移行した。経過中、誤嚥性肺炎や帯状疱疹、尿路感染、褥瘡などがみられたが、在宅医療で対応した。血液透析や腹膜透析は専門医療機関の医師が行い、臨時往診や看取りは在宅医療支援診療所の医師が行った。病院では生きる希望を失っていたが、たびたび家族が家に集結してパーティーを行い、妻とともに希望を持ちながら約1年自宅で過ごした。

症例2：85歳男性。脳梗塞と糖尿病からの慢性腎不全で当初、患者本人は保存的腎臓療法を希望していた。在宅療養支援診療所の訪問診療と訪問看護を開始し、在宅医療を行った。訪問診療開始後、約1年で末期腎不全となったが、依然、保存的腎臓療法を希望していた。その半年後に看取りの時期となったが、自覚症状

と海外の娘・孫の来日を目標に、緩和的PDを提案したところ、受け入れ、PDを導入した。1日1バッグ交換しながら、導入2カ月後に娘・孫が来日し、正月を迎えた。次第にADLが低下し、娘・孫に見守られながら息を引き取った。

9 在宅医療のメリットとやりがい

在宅医療により高齢患者は、自宅で病院と同等の医療を受けることが可能である。患者は入院では自宅との環境が異なり、ベッドの上で寝ていることが多い。そのため、ADLの低下や認知症の進行が起きやすい。家族にとっても自分の目の届かないところでの医療であり、不安が伴いやすい。特にコロナ禍においては、面会できないことによりブラックボックス内での治療に感じ、家族からの不満が出やすかった。在宅医療では家族に介護とともに治療に参加してもらうことが可能であり、患者も自宅環境であることから、病院と全く表情が異なる。同じ治療や同等の栄養環境を作れるなら、自宅の方が病気の治癒が早い印象がある。通院が不要になることも高齢者やその家族にとって大きい。専門医療機関への通院は時に長時間の待ち時間を要し、それ自身が患者の身体的負担になることも少なくない。介護タクシーなどの通院コストも抑えられる。さらに看取りが緩やかであることも、家族にとって負担軽減になる場合がある。病院での死亡では心電図モニターに縛られ、頻回に呼び出されたりする場合がある。死亡後も病院で待たされた後、夜間であっても遺体を引き取らざるを得ない場合が多い。自宅や施設での在宅看取りは心電図モニターに惑わされることなく、息を引き取った時を目安にされ、死亡確認も夜間の場合は夜が明けてから行われる場合もある。遺体の引き取りもいったん家族も休息をとってから、翌日ゆっくり手配可能である。

医療者にとっても在宅医療は有利であり、現時点では優遇された診療報酬体制や終末期のターミナル加算がある。在宅透析の指導料も加算されるため、PDによる看取りは医療機関にとって有益である。医師の働き方改革としても大病院の若手医師の負担を軽減することが可能である。家族の満足度が高いため、やりがい強い他、在宅医療を介した地域医療と介護の一体感を味わうことが可能である。

10 高年齢腎不全医療における今後の課題

末期がんや特定の神経疾患などの厚生労働大臣が定める特掲診療料施設基準等別表7に該当する患者ではこれらの疾患に該当すれば、週4日以上、かつ1日2~3回の難病等複数回訪問看護での利用が可能である。さらに介護保険の介護認定を受けても、これらの疾患であれば医療保険の訪問看護となり、非常に重厚なサービスを受けることができる。施設なども収益を上げやすいために、これらの患者の受け入れは容易であることが多い。しかしながら、末期の腎不全患者やPD患者はこれらに該当せず、厚生労働大臣が定める特掲診療料の施設基準等別表8の状態にあげられており、医療保険で週4日以上、かつ1日2~3回の複数回訪問看護での利用が可能であっても、介護保険の認定を受けると介護保険が優先になってしまい、これらのサービスは受けられなくなってしまう。特に assisted PD の高齢患者では1日に複数回の利用ができなくなり、施設等で受け入れられなくなってしまう。上述

の看護小規模多機能型居宅介護は複数回サービスを受けられるが、事業所と同じ自治体の住民である必要があり、この施設のない自治体の高齢PD患者はこのサービスを受けることができない(表1)。

また、サービス付き高齢者住宅などの施設への入居は高額であることが多く、年金だけではまかなえないことが多い。生活保護の認定によりこれらの施設に入居できる場合もあるが、年金額によっては施設に入る予算がなくても生活保護の認定は受けられないことが少なくない。これらについては今後の課題であり、高齢者腎不全在宅医療の普及のために検討していく必要がある。

終わりに

PDを活用した在宅医療は、高齢腎不全患者の生きがいを支援しながら、終末期まで管理できる。PDに限らず、HDにおいても、在宅医と併診しながら終末期まで管理をすることが可能と思われる。今後ますます腎不全患者の高齢化が見込まれ、地域連携による在

表1 腎不全患者の在宅医療・介護における医療保険および介護保険利用の限界

厚生労働大臣が定める別表7の疾患	厚生労働大臣が定める別表8の状態
<ul style="list-style-type: none"> ● 末期の悪性腫瘍 ● プリオン病 ● 多発性硬化症 ● 亜急性性硬化性全脳炎 ● 重症筋無力症 ● ライソゾーム病 ● スモン副腎白質ジストロフィー ● 筋萎縮性側索硬化症 ● 脊髄性筋萎縮症 ● 脊髄小脳変性症 ● 球脊髄性筋萎縮症 ● ハンチントン病 ● 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 ● 進行性筋ジストロフィー症 ● 後天性免疫不全 ● 症候群パーキンソン病 ● 関連疾患頸髄損傷 ● 多系統萎縮症 ● 人工呼吸器を使用している状態 	<ul style="list-style-type: none"> ● 在宅麻薬等注射指導管理、在宅腫瘍化学療法注射指導管理又は在宅強心剤持続投与指導管理若しくは在宅気管切開患者指導管理を受けている状態にある者又は気管カニューレ若しくは留置カテーテルを使用している状態にある者 ● 以下のいずれかを受けている状態にある者 <ul style="list-style-type: none"> 在宅自己腹膜灌流指導管理 在宅血液透析指導管理 在宅酸素療法指導管理 在宅中心静脈栄養法指導管理 在宅成分栄養経管栄養法指導管理 在宅自己導尿指導管理 在宅人工呼吸指導管理 在宅持続陽圧呼吸療法指導管理 在宅自己疼痛管理指導管理 在宅肺高血圧症患者指導管理 ● 人工肛門又は人工膀胱を設置している状態にある者 ● 真皮を超える褥瘡の状態にある者 ● 在宅患者訪問点滴注射管理指導料を算定している者

訪問看護では医療保険と介護保険が利用可能であるが、原則介護保険が優先される。しかしながら、別表7疾患に該当すれば、特例で介護保険の他、医療保険を利用し、週4日以上、かつ、1日2~3回の複数回訪問看護での利用が可能になる。また、複数の訪問看護ステーションを利用することも可能である。

一方、腹膜透析患者は在宅自己腹膜灌流指導管理を受けており、別表8の状態に該当し、医療保険のみの利用であれば週4日以上、かつ、1日2~3回の複数回訪問看護での利用が可能になるが、介護保険を認定されている患者では介護保険が優先され利用に限度が限定が生じる。特別訪問看護指示書の交付により14日間は別表7の疾患同様に医療保険と介護保険が併用できるが腹膜透析では月1回の交付しか認められていない。

宅医療・介護システムの構築が望まれる。

利益相反自己申告：

講演料 (株) ヴァンティブ, 協和キリン (株)
寄附講座 テルモ (株), (株) ジェイ・エム・エス,
脳神経血管研究所

文 献

- 1) 花房規男, 阿部雅紀, 常喜信彦, 他: わが国の慢性透析療法の実況 (2022年12月31日現在). 透析会誌 2023; 56(12): 473-536.
- 2) Davies S, Zhao J, McCullough KP, et al.: International Icodextrin Use and Association with Peritoneal Membrane Function, Fluid Removal, Patient and Technique Survival. Kidney360 2022; 3(5): 872-882.

参考 URL

- ‡1) 内閣府「平成27年度第8回高齢者の生活と意識に関する国際比較調査結果」<https://www8.cao.go.jp/kourei/ishiki/h27/zentai/index.html> (2024/11/7)
- ‡2) 日本財団「人生の最期の迎え方に関する全国調査」2021/3/29 https://www.nippon-foundation.or.jp/wp-content/uploads/2021/03/new_pr_20210329.pdf (2024/11/7)
- ‡3) 厚生労働省「死亡の場所別にみた都道府県 (19大都市再掲) 別死亡数・構成割合」平成21年 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/deth6.html> (2024/11/7)
- ‡4) 腎臓病SDM推進協会「腎臓病あなたに合った治療法を選ぶために」<https://www.ckdsdm.jp/document/booklet/images/sdm.pdf> (2024/11/7)
- ‡5) CardinalHealth「CVポート」https://www.cardinalhealth.jp/ja_jp/patients-general-public/cv-port.html (2024/11/7)
- ‡6) エア・ウォーター (株)「携帯型HPNポンプカフティープンプS」<https://products.awi.co.jp/ja/medical/medical/care/id000223> (2024/11/7)
- ‡7) GE HealthCare「超音波画像診断装置/Vscan Air CL」<https://www.gehealthcare.co.jp/products/ultrasound/vscan-air-cl> (2024/11/7)
- ‡8) Smith Nephew「PICO◇7単回使用陰圧閉鎖療法システム」<https://www.smith-nephew.com/ja-jp/health-care-professionals/products/advanced-wound-management/pico-7-global> (2024/11/7)
- ‡9) Abbott「i-STAT®1アナライザー」<https://www.globalpointofcare.abbott/jp/ja/product-details/apoc/i-stat-system.html> (2024/11/7)
- ‡10) Abbott「FreeStyle リブレ」<https://d222mezhxzmz2vh.cloudfront.net/hcp/> (2024/11/7)
- ‡11) Baxter「ホームPDシステムかぐや」<https://www.baxterpro.jp/kaguya/ss> (2024/11/7)

透析患者の骨折リスクへの介入

谷口正智

福岡腎臓内科クリニック

key words : 骨粗鬆症, 透析患者, 骨代謝回転, 腎性骨異栄養症, PTH

要旨

透析患者の骨病変はこれまで、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) の過剰分泌による二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism; 2HPT) を中心に、骨軟化症、無形成骨症など、おおよそ腎性骨異栄養症 (Renal osteodystrophy; ROD) という概念で括られ、PTH を中心に議論されてきた。この疾患概念には、いわゆる「骨粗鬆症」の要素は含まれていないことが問題である。慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 自体が骨粗鬆症の有意なリスク因子であることや、QOL/ADL が低下した透析患者では骨折リスクが生命予後に及ぼす影響が大きいことを加味すると、透析患者こそ骨粗鬆症治療薬の投与が考慮されるべきである。

透析患者において骨粗鬆症治療薬を投与する際には、カルシウム (Ca)、リン (P)、PTH のコントロールと連動させて治療する必要がある。原則として透析患者における骨粗鬆症治療は、2HPT の影響を除外するために、PTH を管理目標値内に保ったうえで骨代謝マーカーや骨塩定量検査で評価を行い、病態に合わせた骨粗鬆症治療を行う。

透析患者への骨粗鬆症治療薬投与の前提として、投与後の hungry bone を防ぐため、まずは PTH を低く保つことが重要である。一般的に高回転型骨粗鬆症に対しては骨吸収抑制作用のある活性型ビタミン D 製剤 (vitamin D receptor activator; VDRA)/ビスフォスフォネート製剤/デノスマブが良い適応となる。特に

デノスマブは短期間で骨塩量の上昇が見込める半面、投与後の著明な Ca 値低下に注意しなければならない。VDRA は Ca×P 積の上昇、ビスフォスフォネート製剤は顎骨壊死、非定型大腿骨骨折の出現に注意が必要である。一方、低回転型骨粗鬆症に対して、脆弱性骨折の既往があるような場合、骨代謝回転の促進を期待して PTH 製剤やロモソズマブを投与する。

1 透析患者における骨粗鬆症治療の必要性

日本骨粗鬆症学会の「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」では、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) を糖尿病と並んで、続発的に骨粗鬆症による骨折リスクを上昇させる疾患にあげた¹⁾。Ensrud ら²⁾は 9,704 人の 65 歳以上女性コホート集団での検討にて、CKD ステージ G2 以上を対照群とした場合、G3a にて 1.57 倍、G3b 以下にて 2.32 倍の大腿骨頸部骨折リスクが上昇することを報告した。透析患者においても米国腎臓統計システム (United State Renal Data System; USRDS) の検討で、同年代の健常者に比べて男性透析患者で 4.44 倍、女性で 4.40 倍、大腿骨頸部骨折リスクが上昇することが報告されている³⁾。CKD 患者の骨折リスクが上昇する要因として考えられるのが、二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism; 2HPT)、無形成骨症、ビタミン D 欠乏、アルミニウム過剰、転倒リスク、CKD に伴う栄養障害、酸化ストレスなどである。

透析患者の骨病変はこれまで、PTH 過剰分泌による 2HPT、ビタミン D 不足やアルミニウム過剰による

骨軟化症, その混在型, PTH 低下などで骨代謝回転が低下している無形成骨症などに分類され, 腎性骨異栄養症 (Renal osteodystrophy; ROD) という概念で括られ, PTH を中心に検討されてきた. この ROD の疾患概念には, いわゆる骨粗鬆症の要素は含まれておらず, 透析に従事する医師は主に PTH コントロールに腐心してきた. しかし CKD 自体が骨粗鬆症の有意なリスク因子であること^{2,3)}や, QOL/ADL が低下した透析患者では骨折リスクが生命予後に及ぼす影響が大きい⁴⁾ことを加味すると, CKD 患者への骨粗鬆症治療薬の投与が考慮されるべきであると考えられる.

2 透析患者における骨粗鬆症の診断と病態評価

1994 年以降, 世界保健機関 (WHO) において, 「骨粗鬆症は低回転骨と骨組織の微細構造の異常を特徴とし, 骨の脆弱性が増大し, 骨折の危険性が増大する疾患である」と定義されている⁵⁾. 骨粗鬆症の診断には, 二重エネルギー X 線吸収測定法 (dual-energy X-ray absorptiometry; DXA) を用いた骨塩定量検査が有用である. 一般的に測定部位は, 大腿骨近位部および腰椎 L1~4 または L2~4 の前後方向で評価する. CKD や透析患者の骨量評価においても, DXA は有効であることが報告されている⁶⁾が, 腰椎の骨量評価においては CKD 特有の大動脈石灰化やリン吸着薬の炭酸ランタンの影響で正確に測定できていない場合があり, 注意が必要である. DXA を用いた評価で, WHO の基準では骨密度 T score が -2.5SD 以下の場合, わが国の基準では骨折リスク・骨強度の観点から, 脆弱性骨折の有無により二つのカテゴリーに分け, ありの場合は骨密度が若年成人平均値 (young adult mean; YAM) の 80% 未満, なしの場合は YAM の 70% 未満あるいは T score -2.5SD 以下が骨粗鬆症と診断される. 透析患者においても, これらの基準を満たす際には, 何らかの骨粗鬆症治療を考慮するべきである.

骨粗鬆症治療において, 骨代謝回転を評価することは薬剤を決定するうえで重要である. 骨代謝回転の評価には骨代謝マーカーを測定するが, CKD および透析患者においては腎機能に影響されないマーカーを選択する. 骨形成マーカーとして骨型アルカリフォスファターゼ (bone alkaline phosphatase; BAP) や I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (procollagen type I N-terminal propeptide; P1NP) が, 骨吸収マーカーとし

て酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b 分画 (tartrate-resistant acid phosphatase 5b; TRACP-5b) が腎機能低下の影響を受けないため勧められる⁷⁾. 一方, 透析患者ではしばしば 2HPT の存在が, 正確な骨代謝回転の評価を濁らせる. すなわち, 透析患者においては PTH を管理目標値 (わが国のガイドラインでは 60~240 pg/mL) に保ったうえで, 骨代謝マーカーを測定し, 骨代謝回転を評価することが重要である.

3 透析患者に対する骨粗鬆症治療薬の現状

CKD, 特に透析患者に対する骨粗鬆症治療について, これまでガイドラインなどでは明確な指針がないのが現状である. グローバルガイドラインである Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) の CKD-MBD ガイドライン⁸⁾では, CKD ステージ G1-G2 においては一般健常人に準じた骨粗鬆症治療薬の投与を推奨している (grade 1A) が, G3a-G3b では PTH を正常範囲内に保つこと (grade 2B), G4-G5 に至っては報告が少なく, 明らかな有益性は示されていないという表現にとどめられている. 一方, わが国における腎機能障害患者に対する骨粗鬆症治療薬については, 各薬剤のインタビューフォームを [表](#) にまとめた. 一部の活性型ビタミン D 製剤 (vitamin D receptor activator; VDRA), ビタミン K2, カルシトニンを除いては, ほぼ慎重投与もしくは禁忌となっており, 腎機能障害時のデータを持ち合わせていないというのが現状であろう.

4 透析患者に対する骨粗鬆症治療の前提としての PTH 管理

透析患者の骨病変に対する治療は, まずは PTH を適切に管理することである. これまで PTH 管理と骨折に関して, 多くの観察研究で論じられてきたが, PTH 高値が悪いのか, もしくは PTH 低値 (= 低回転骨, 無形成骨症) が悪いのか, 一定した見解が得られていない状態であった. この問題に関して, Komaba⁹⁾は, わが国の統計調査を用いたコホート研究において, PTH 値と骨折による入院リスクについて検討した (N=180,333). その結果, PTH 値は低いほど全骨折 (特に大腿骨近位部骨折) リスクが低下すること, 1 年間の PTH 値変化との検討では, PTH 値が低下すると骨折リスクが軽減することを示した. 観察研究で

表 保存期 CKD および透析患者に対する骨粗鬆症治療薬の安全性 (* : 重篤な腎不全患者)

一般名	商品名	保存期 CKD	透 析
アルファカルシドール カルシトリオール	アルファロール® ロカルトロール®	病態に応じて使用する (高カルシウム血症に注意)	
エルデカルシトール	エディロール®	慎重投与	
メナテトレノン (ビタミン K ₂)	グラケー®	制限なし	
カルシトニン	エルシトニン®	制限なし	
エチドロネート	ダイドロネル®	慎重投与 (ただし, *で禁忌)	禁忌
アレンドロネート	フォサマック® ボナロン®	慎重投与 (*に対して)	
リセドロネート	ベネット® アクトネル®	慎重投与 (ただし, eGFR<30 で禁忌)	禁忌
ミノドロン酸	ボノテオ® リカルボン®	慎重投与 (*に対して)	
イバンドロネート	ボンビバ®	慎重投与 (*に対して)	
ラロキシフェン	エビスタ®	慎重投与	
テリパラチド (遺伝子組み換え)	フォルテオ®	慎重投与	
テリパラチド酢酸塩	テリボン®	慎重投与	
デノスマブ	ブラリア®	慎重投与 (*に対して, 低 Ca 血症の恐れ)	
ロモゾマブ	イベニティ®	慎重投与	

(各薬剤のインタビューフォームより筆者作成)

あるものの、PTHは低ければ低いほど骨折リスクが軽減することが示唆された。透析患者に骨粗鬆症治療薬を投与する場合、飢餓骨 (hungry bone) による血清 Ca 値低下に注意が必要である。この症状は、後述するデノスマブで顕著にみられる。Hiramatsu ら¹⁰⁾は 41 人の血液透析患者にデノスマブを投与した単一投与試験において、投与時の骨代謝回転が高いほど、また PTH 値が高いほど有意に低 Ca 血症を来すことを示した。

これらの結果を勘案すると、透析患者に骨粗鬆症治療薬を投与する際には、その前提として PTH をできるだけ低く保つことが重要で、そのことが投与後の重篤な低 Ca 血症の防止につながると考えられる。

5 骨代謝回転を考慮した骨粗鬆症治療薬の選択

透析患者における骨粗鬆症治療においては、骨代謝回転を評価したうえで治療薬を選択した後、主に血清 Ca 値をモニターしながら、慎重に経過をみていくことが重要になる。理論的に高回転型の骨粗鬆症には骨吸収抑制薬が、低回転型には骨形成促進薬が骨折リスクの予防や骨密度の保持に有用である (図 1)。

5-1 骨吸収抑制薬

前述したように透析患者では、PTH を管理目標値内に保つたうえで骨代謝回転を評価し、TRACP-5b 高値、BAP/P1NP 高値を認めた場合には高回転型骨粗鬆症と考え、ビスフォスフォネート (bisphosphonate; BP) もしくはデノスマブの投与を検討する。

(1) BP 製剤

骨量増加効果や骨折抑制効果に関して、BP は既存の骨粗鬆症治療の中で最もエビデンスレベルが高い薬剤である。側鎖に窒素を含まない第一世代 BP であるエチドロネートは骨の破骨細胞に取り込まれるとアポトーシスを誘導する作用があるのに対して、側鎖に窒素を含む第二世代 BP (アレンドロネート、イバンドロネート) や、側鎖に窒素を含み環状構造を有する第三世代 BP (リセドロネート、ミノドロン酸水和物) は、蛋白のプレニル化や破骨細胞刷子縁の形成に必要な不可欠なメバロン酸経路の酵素であるファルネシルピロリン酸を抑制することにより、強力な破骨細胞抑制作用を示す。一般的に、経口で投与された BP は腸管からわずか 2~3% しか吸収されず、吸収された BP の約半分は骨に分布し、残りは腎臓から排泄される¹¹⁾。

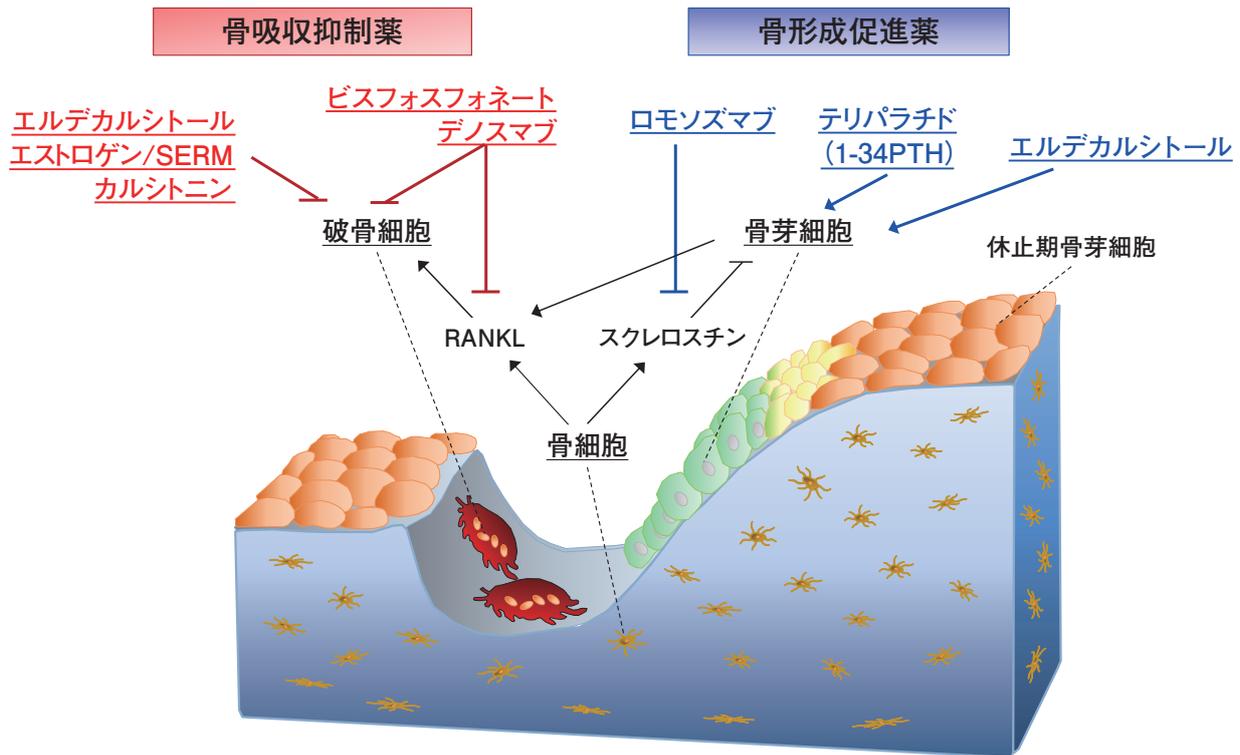


図1 骨代謝回転を考慮した骨粗鬆症治療薬の選択

RANKL: NF- κ B 活性化受容体リガンド, SERM: 選択的エストロゲン受容体調整薬,
PTH: 副甲状腺ホルモン
(筆者作成)

したがって、CKD/透析患者では蓄積性のリスクが問題となる。

BPの副作用として顎骨壊死を起こすことが知られており、他の薬剤も合わせて、薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw; MRONJ) と呼ばれる。また近年、BP長期服用と非定型大腿骨骨折 (atypical femoral fracture; AFF) の関連性が報告されている¹²⁾。AFFとは外力なし、もしくは軽微な外力で骨折する外側皮質の横方向の骨折線から始まる、完全骨折は内外側の皮質を貫通する、非粉碎あるいはわずかな粉碎骨折、骨折部の限局性の外側皮質の外骨膜あるいは内骨膜性肥厚などの特徴を有する病態である。このARONJおよびAFFは高度の骨代謝回転抑制 (severely suppressed bone turnover; SSBT) が原因と考えられ、ARONJやAFFを防ぐにはBPの長期服用を避けることが良いとされている¹³⁾。BPを服用している50歳以上女性、196,129人を約10年間追跡した大規模コホート調査では、BP服用が3カ月未満に比べて、3~5年の服用で8.86倍、8年以上の服用で43.51倍、AFFの発症リスクが上昇することを報告している¹⁴⁾。さらにBP中止により経年的にAFFの発症リ

スクが低下すること、白人に比べてアジア人で発症リスクが高いことが示された。このような報告から考慮すると、BP蓄積のリスクが高いCKD/透析患者においてはなおさらAFFおよびARONJの発症に注意を払う必要がある。

(2) デノスマブ

デノスマブは破骨細胞の分化や活性化に必須なサイトカインNF- κ B活性化受容体リガンド (receptor activator for NF- κ B ligand; RANKL) に対するヒト型IgG₂モノクローナル抗体製剤である。RANKLの受容体RANKへの結合を競合的に阻害することで破骨細胞の分化を抑制し、骨吸収抑制効果を示す。デノスマブを用いた国際的なランダム化比較試験 (randomized controlled trials; RCT) であるFREEDOM¹⁵⁾では、デノスマブ投与が椎体骨、非椎体骨、大腿骨骨折のリスクを有意に低下させることが示された。このFREEDOMのpost hoc解析では、保存期CKD患者でも同様の効果があることも報告されている¹³⁾。透析患者を対象としたRCTの報告はないが、パイロット研究でデノスマブ投与が透析患者の大腿骨頸部および腰椎の

骨密度を上昇させたという報告がある¹⁶⁾。ここで注意しなければならない点は、CKD/透析患者ではデノスマブ投与後の急激なCa値低下の頻度が多いことである¹⁷⁾。透析患者にデノスマブを投与する場合には、重篤な低Ca血症を防ぐために投与前にPTHをできるだけ低く保つことが重要である¹⁰⁾。PTHを低くコントロールしたうえでVDRAやCa製剤を増量し、血清Ca値を高め設定してから、デノスマブを投与することが望ましい。デノスマブ投与後は、血清Ca値を毎週測定し、低Ca血症にならないようVDRAやCa製剤の投与量を調整していく。前述したBPと同様にデノスマブ投与においても、ARONJやAFFの報告がある¹⁸⁾ものの、その頻度は低く、また蓄積性がないため、CKD/透析患者において比較的使いやすい薬剤と考えられる。

5-2 骨形成促進薬

(1) PTH製剤

骨粗鬆症治療薬のPTH製剤として、遺伝子組み換え型ヒトPTH(1-34)であるテリパラチドが用いられている。わが国では毎日製剤、週1回製剤、週2回製剤があり、いずれも優れた骨密度上昇効果を示し、骨折リスクに関しては椎体骨折リスクを優位に低下させるとされている。PTH製剤の作用機序として、骨芽細胞の前駆細胞にあたる前骨芽細胞に対して細胞増殖を亢進すると同時に、成熟型骨芽細胞に対しては破骨細胞とのカップリングに依存して活発な骨基質合成を行う。この前骨芽細胞はRANKLを細胞膜に発現し、cell-to-cell contactによって破骨細胞の分化形成および骨吸収活性に関与する。すなわち、PTHにより前骨芽細胞が増殖すると、破骨細胞が誘導されて骨吸収も進むが、多数の成熟型骨芽細胞が活発な基質合成を行うことによって、骨吸収よりも骨形成が上回り骨量を増加させると考えられる¹⁹⁾。

以上のようなPTH製剤の特徴を鑑みると、透析患者においては理論的に無形成骨症や低PTH血症が原因と考えられる低回転型の骨量低下症例に対して、PTH製剤は良い適応と考えられる。7人の無形成骨症、低PTHを呈する血液透析患者を対象としたパイロット研究において、20 μ gのテリパラチド毎日製剤を6カ月投与したところ腰椎骨密度が有意に増加したが、大腿骨には変化がなかった²⁰⁾。わが国からもSumida

ら²¹⁾によって低PTH、骨量低下を伴う20人の血液透析患者に対して56.5 μ gのテリパラチド週1回製剤を用いた観察研究が報告された。投与して48週間後には腰椎骨密度の有意な上昇を認めたが、大腿骨頸部、橈骨遠位端では変化がなかった。

PTH製剤投与の際の注意点としてあげられるのが、投与後の血圧低下であり、おそらくその機序は、PTHの血管平滑筋に対する弛緩作用が原因と考えられる²²⁾。前述のSumidaら²¹⁾の報告や国内の多施設パイロット研究²³⁾でも、もっとも多い有害事象が一過性低血圧であり、いずれも週1回製剤を用いた観察研究であり注意が必要である。また、PTH製剤の投与期間の上限は、一生のうち24カ月であることにも注意が必要である。

5-3 骨代謝調節薬

(1) VDRA(エルデカルシトール)

透析患者においては、二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬としてVDRAをしばしば投与するが、ここでは骨粗鬆症治療薬としての役割、特に明確な骨量増加作用と骨折抑止効果を持つエルデカルシトール(1 α ,25-dihydroxy-2 β -(3-hydroxy)vitamin D₃)について主に説明する。一般的に活性型ビタミンD₃は、腸管や腎遠位尿細管におけるTRPV5/6(transient receptor potential cation channel 5/6)や細胞内輸送蛋白であるcalbindin-D9k/28の発現誘導を介してCa吸収を促進する。エルデカルシトールも同様のCa吸収促進作用を持つが、それに加えて強力な骨吸収抑制作用を示すことが動物モデル²⁴⁾やヒト臨床試験²⁵⁾で示されている。その機序として、エルデカルシトールをラットに投与した実験では、破骨細胞数の減少および活性低下が関与することが確認されている²²⁾。さらにこの報告では、骨吸収抑制に加えて、ミニモデリングによる局所的な骨形成誘導が確認された。通常、骨は骨吸収から骨形成に転じるリモデリングを介して古い骨から新しい骨へと転換するが、破骨細胞の骨吸収を介せず休止期骨芽細胞が活性化し古い骨の上に新しい骨を作る現象をミニモデリングという。エルデカルシトールは骨吸収抑制のみならず、一方ではミニモデリングを介して骨形成促進を誘導する両面的な作用を持つことから、本薬剤は骨代謝調節薬と分類される。ちなみに、このミニモデリングは動物モデルのみならず、ヒトの骨でも確認されている²⁶⁾。

透析患者におけるエルデカルシトール投与は当然ながら、小腸におけるCa, Pの吸収を亢進するため、投与量が過剰になると、高Ca血症、高P血症となり、長期的にみて血管石灰化のリスクとなる。したがって投与の際には、血清Ca, P値を定期的にモニターすることが重要である。実際、透析患者ではエルデカルシトール投与により容易に血清Ca, P値が上昇するため、薬理効果が発揮できると考えられる通常量を投与できる場合が少ない。

(2) ロモソズマブ

ロモソズマブは、骨形成抑制因子であるスクレロスチンに対する抗体である。スクレロスチンは骨細胞から分泌される液性因子で、 $wnt-\beta$ カテニン伝達経路を阻害することにより、骨基質蛋白合成を抑制する。その一方で、スクレロスチンは骨芽細胞におけるRANKLの分泌を促進し、骨吸収抑制因子であるオステオプロテゲリン(osteoprotegerin; OPG)の分泌を阻害する作用があり、この二つの作用で骨吸収を促進する。したがってスクレロスチン抗体であるロモソズマブを投与すると、結果として骨形成を促進すると同時に骨吸収を抑制する両面的な作用にて、強力な骨量増加作用を示す²⁷⁾。

透析患者においてロモソズマブ投与が骨折リスクを減らすという報告はない。もともとCKD患者では血中スクレロスチン濃度が上昇することが報告されているが、それは腎排泄低下によるものでなく、骨細胞におけるスクレロスチン産生亢進が原因と考えられている²⁸⁾。したがって透析患者における骨量低下の原因がこのスクレロスチン増加によるものであれば、透析患者へのロモソズマブ投与は極めて有効であることが想定されるが、実際は報告されていないのが現状である。さらに注意しなければならない点は、ロモソズマブとBP製剤であるアレンドロネートを比較したARCH studyにおいて、ロモソズマブ投与群で有意に新規椎体骨折発症リスクを抑制したものの、心虚血イベントが2.65倍(オッズ比: 1.03-6.77)高いことが問題になったことである²⁹⁾。そもそも骨粗鬆症患者では、血管石灰化や心血管病リスクが高いことが知られており、加えて透析患者ということを経験すれば、透析患者へのロモソズマブ投与は慎重に行われるべきであると考えられる。前述のRANKL/OPG経路は血管石灰化過程や

プラークのvulnerabilityに関与する³⁰⁾ことや、Wntシグナル経路は心血管系リモデリングや構造変化に影響を及ぼす³¹⁾ことを考慮すると、透析患者における安全性を検証する必要があると思われる。ちなみにアメリカ食品医薬品局(FDA)において、ARCH studyにおけるロモソズマブ投与群で心虚血が多い理由についての検証が行われ、先述のFRAMEとARCHのデータを用いたネットワークメタ解析において、アレンドロネート投与群がプラセボ群よりMACE発症リスクを45%低下させることがわかり、そのことが相対的にロモソズマブ群で心虚血が多いという結果になっているのではないかと推察している³²⁾。

以上を踏まえて、本邦においては透析患者におけるロモソズマブ投与は保険診療上認められている現状もあり、脆弱性骨折の既往のある、もしくは高度の骨量低下を伴う骨粗鬆症、透析患者であれば、骨代謝マーカーをチェックしたうえで、本剤の投与を検討するのが現実路線かもしれない。

6 骨粗鬆症治療を組み合わせるという考え方

骨吸収抑制薬であるデノスマブ投与群(D群)と骨形成促進薬であるテリパラチド投与群(T群)、およびその組み合わせ治療群(D+T群)を2年間比較したRCTであるDATA studyの延長試験として、DATA-switch studyが施行された³³⁾。この研究では、D→T、T→D、D+T→Dの三つの切り替えパターンで2年間の骨密度の変化を観察したところ、腰椎椎体骨密度は3群でいずれも上昇し、群間で差がなかったのに対して、全大腿骨、大腿骨頸部の骨密度はT→D群、D+T→D群が、D→T群よりも有意に骨密度が上昇していた(図2)。PTH製剤でリモデリングを促進させ、骨形成、骨吸収とも亢進させた後に、デノスマブで骨吸収のみを抑制した結果、良好な骨密度の上昇が得られたと考えられる。この臨床研究から、これからの骨粗鬆症治療はその作用機序を考慮した治療薬の使い分け、組み合わせ、またその投与する順番も考慮する必要があることを示唆する。

当院における血液透析患者の治療例を紹介する(図3)。68歳女性、透析歴4年、腎移植およびステロイド投与歴があり、左踵骨脆弱性骨折の既往歴があった。治療開始前の骨密度は、T scoreで大腿骨頸部-4.1、全腰椎-2.9であった。まずはPTHを管理目標値内に

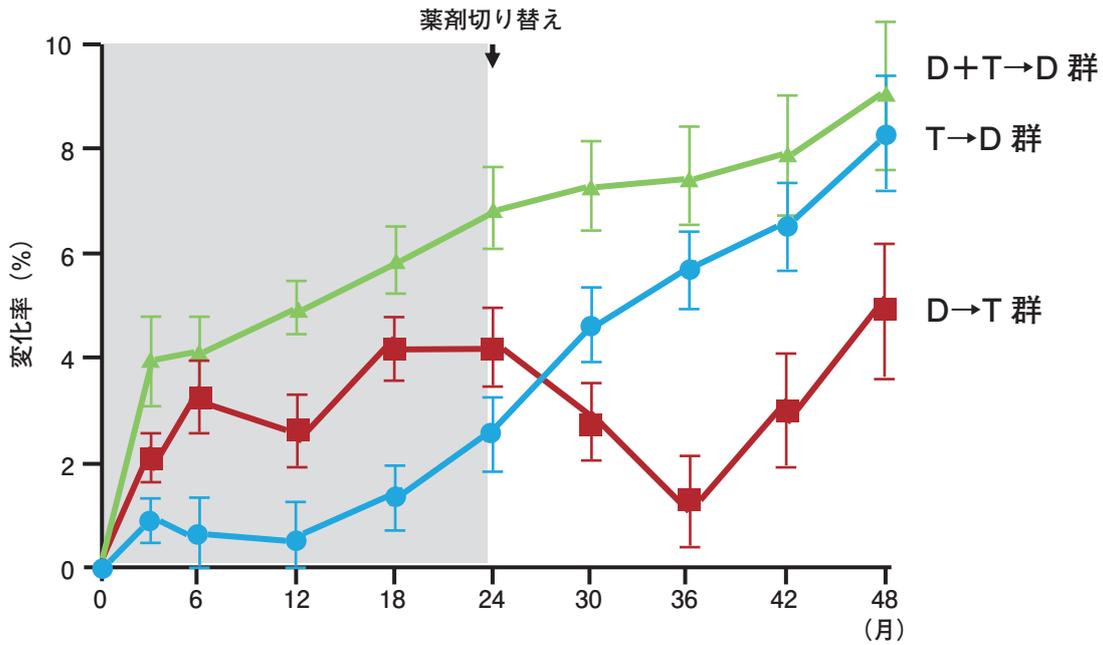


図2 DATA switch study における治療薬変更と大腿骨頸部骨密度の変化
 T→D 群, D+T→D 群における大腿骨頸部の骨密度は, D→T 群よりも有意に上昇した.
 D: デノスマブ, T: テリパラチド
 (文献 31 より引用改変)

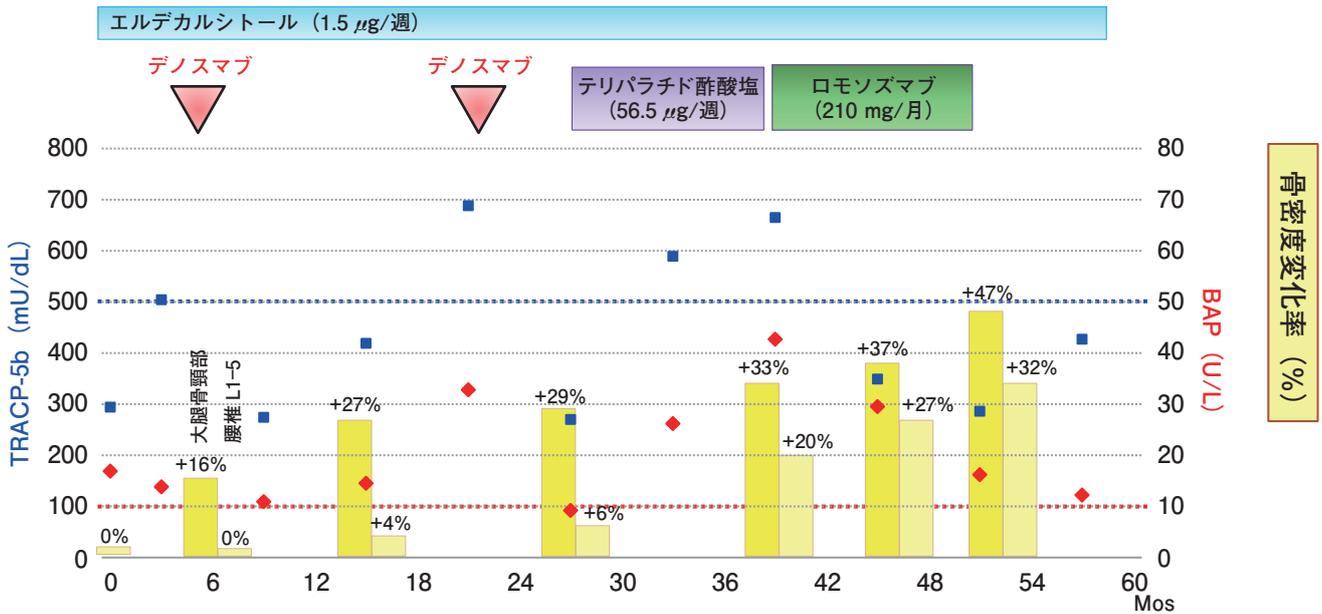


図3 血液透析患者に対する骨粗鬆症治療例

高度の骨密度低下を認める女性血液透析患者に対して, 骨代謝マーカーを参考にしながら骨吸収抑制薬および骨形成促進薬を組み合わせることによって, 大腿骨頸部, 腰椎とも良好な骨密度上昇が得られた. (経過は本文参照)
 TRACP-5b: 酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b 分画, BAP: 骨型アルカリフォスファターゼ (筆者作成)

保ちながら, エルデカルシトール 0.5 μg を週 3 回の投与を行った. 治療開始から 3 カ月後の時点で TRACP-5b の上昇を認めたためデノスマブを投与したところ, 14 カ月後の時点で骨密度の上昇を認めた (大腿骨頸

部 +27%, 全腰椎 +4%). 21 カ月後に TRACP-5b の再上昇を認めたため, 2 回目のデノスマブを投与したが, 26 カ月後の骨密度上昇はわずかであった (+29%, +6%). この時点で低回転骨状態であったことから,

テリパラチド酢酸塩 56.5 μ g (週 1 回, 皮下注) を開始したところ骨代謝回転の亢進とともに, 骨密度は腰椎優位に上昇した (38 カ月後: +33%, +20%)。さらなる椎体骨密度の上昇を期待して, イベントイ 210 mg (月 1 回, 皮下注) に移行したところ骨代謝回転は低下したが, 骨密度は治療開始前より大腿骨頸部 +47%, 全腰椎 +32% 上昇した。骨代謝マーカーの測定は, 保険診療上の問題から頻回測定が困難な側面もあるが, 骨代謝回転状態を把握しながら, その時点で適した骨粗鬆症治療薬を選択することで, 良好な骨密度の上昇が得られると考えられる。

おわりに

本稿では, これまで ROD という概念で括られてきた透析患者の骨病変について, 骨粗鬆症の要素を加味すべきであること, その診断と評価, さらには治療薬の選択について言及した。透析患者における骨粗鬆症治療には, PTH 管理を含めた ROD の要素も含まれるため, より総合的かつ包括的な治療が, 今後必要になると考えられる。まずは PTH を管理目標値内に保ったうえで骨代謝回転を評価し, そのうえで適切な骨粗鬆症治療薬を選択し, またその組み合わせを考慮することが重要である。

利益相反自己申告: 第一三共株式会社, アステラス製薬株式会社より講演料

文 献

- 1) 日本骨粗鬆症学会: 生活習慣病における骨折リスク委員会編. 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド. 2019; 東京: ライフサイエンス出版, 2019: 27-31.
- 2) Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al.: Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 133-139.
- 3) Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al.: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 396-399.
- 4) 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.
- 5) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.
- 6) West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al.: Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 913-919.
- 7) Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al.: Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(4): 278-287.
- 8) 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 Suppl* (2011) 2017; 7(1): 1-59.
- 9) Komaba H, Imaizumi T, Hamano T, et al.: Lower parathyroid hormone levels are associated with reduced fracture risk in Japanese patients on hemodialysis. *Kidney Int Rep* 2024 (in press, <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.07.008>)
- 10) Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, et al.: Hypocalcemia and bone mineral changes in hemodialysis patients with low bone mass treated with denosumab: a 2-year observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1900-1907.
- 11) Mäkelä S, Saha H, Ala-Houhala I, et al.: Steady state pharmacokinetics and dose equivalents of oral clodronate in renal failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49(2): 128-136.
- 12) Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P: Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364: 1728-1737.
- 13) Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al.: Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-1301.
- 14) Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al.: Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med* 2020; 383: 743-753.
- 15) Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al.: Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1829-1835.
- 16) Chen CL, Chen NC, Liang HL, et al.: Effects of Denosumab and calcitriol on severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(7): 2784-2792.
- 17) Block GA, Bone HG, Fang L, et al.: A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1471-1479.
- 18) Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al.: The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4483-4492.
- 19) Freitas PHL, Li M, Ninomiya T, et al.: Intermittent PTH administration stimulates pre-osteoblastic proliferation without leading to enhanced bone formation in osteoclast-less c-fos^{-/-} mice. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1586-1597.

- 20) Cejka D, Kodras K, Bader T, et al. : Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1-34) : A pilot study. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33 : 221-226.
- 21) 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.
- 22) Rambausek M, Ritz E, Rascher W, et al. : Vascular effects of parathyroid hormone (PTH). *Adv Exp Med Biol* 1982; 151 : 619-632.
- 23) Yamamoto J, Nakazawa D, Nishio S, et al. : Impact of weekly teriparatide on the bone and mineral metabolism in hemodialysis patients with relatively low serum parathyroid hormone : A pilot study. *Ther Apher Dial* 2020; 24 : 146-153.
- 24) de Freitas, Harada S, Mizoguchi T, et al. : Daily administration of eldecalcitol (ED-71), an active vitamin D analog, increases bone mineral density by suppressing RANKL expression in mouse trabecular bone. *J Bone Miner Res* 2012; 27(2) : 461-473.
- 25) Matsumoto T, Miki T, Hagino H, et al. : A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9) : 5031-5036.
- 26) Hikata T, Hasegawa T, Horiuchi K, et al. : Histomorphometric analysis of minimodeling in the vertebrae in postmenopausal patients treated with anti-osteoporotic agents. *Bone Rep* (2016); 5 : 286-291.
- 27) McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. : Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370(5) : 412-420.
- 28) Cejka D, Marculescu R, Kozakowski N, et al. : Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1) : 248-255.
- 29) Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. : Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377(15) : 1417-1427.
- 30) Kiechl S, Werner P, Knoflach M, et al. : The osteoprotegerin/RANK/RANKL system : a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4(6) : 801-811.
- 31) Gay A, Towler DA : Wnt signaling in cardiovascular disease : opportunities and challenges. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28(5) : 387-396.
- 32) Cummings SR, McCulloch C : Explanations for the difference in rates of cardiovascular events in a trial of alendronate and romosozumab. *Osteoporosis Int* 2020; 31 : 1019-1021.
- 33) Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. : Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study) : extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386 : 1147-1155.