

● 巻頭言 ●

法人設立 30 周年を迎えるにあたり—委員会組織の再構築—

日本透析医学会副会長 隈 博 政 1

● 透析医療における Current Topics 2016 (広島開催) H28.11.6 ●

バスキュラーアクセス穿刺トラブルにおけるエコーの有用性

飯田橋春口クリニック 春 口 洋 昭 3

透析患者における血圧管理—福岡腎臓内科クリニック 平 方 秀 樹 8

死因としての呼吸器感染症—長崎腎病院 原 田 孝 司 船 越 哲 18

認知症の診断—良質の物忘れとの鑑別—東海大学健康科学部 渡 辺 俊 之 22

災害への備え—経験に学ぶ災害対策—白鷺病院 山 川 智 之 29

透析患者の転倒とその予防—聖路加国際病院 QI センター医療安全管理室 嶽 肩 美 和 子 35

● 医療制度・医療経済 ●

異状死体の警察届出—医師法 21 条をめぐる混乱と医療事故調論争の教訓—

諫早医師会副会長/満岡内科・循環器科 満 岡 涉 41

フットケアと診療報酬改定 (平成 28 年度改定) について

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター 小 林 修 三 48

● 医療安全対策 ●

台風 10 号被害に対する岩手県の維持透析対応—東日本大震災の教訓は活かされたか?—

岩手医科大学泌尿器科学講座 大 森 聡

阿 部 貴 弥 小 原 航

岩手県保健福祉部健康国保課 一 条 哲 也 小 野 悠 司 53

北海道に上陸した連続台風の影響—クリニック 1・9・8 札幌 戸 澤 修 平 58

● 実態調査 ●

第 20 回透析医療費実態調査報告

日本透析医学会適正医療経済・制度調査研究委員会/同常任理事会 太 田 圭 洋

土 谷 晋 一 郎 山 川 智 之 篠 田 俊 雄 隈 博 政

同常任理事会 宍 戸 寛 治 戸 澤 修 平 鈴 木 正 司 秋 澤 忠 男 65

高齢化社会における透析医療の諸問題—厚労科研プロジェクト「腎機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」を踏まえて—

国立国際医療研究センター病院腎臓内科 日ノ下文彦 80

● 臨床と研究 ●

新しい「人工腎臓」の開発の現状—細胞使用・不使用を含めて—

湘南東部総合病院腎臓内科・透析センター 斎 藤 明 93

慢性腎臓病と新薬

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科 正 路 久 美 南 学 正 臣

東京大学大学院医学系研究科慢性腎臓病 (CKD) 病態生理学 稲 城 玲 子 101

腎臓病と透析領域の新規薬剤

東京医科歯科大学腎臓内科	野村 尚弘	内田 信一	108	
CKD 患者における薬物相互作用	東京大学医学部附属病院薬剤部	大野 能之	115	
PD/HD 併用療法	熊本中央病院腎臓科	有 蘭 健二	122	
HDF での置換液補充によるナトリウムバランスに関する一考察	つくば国際大学医療保健学部医療技術学科	篠田 俊雄	128	
高齢透析患者の透析ライフを豊かにするための栄養介入の実際	だてクリニック	大里 寿江	伊達 敏行	134
認知症時代の腎機能代替療法—透析医としての備え—	札幌北クリニック	大平 整爾	142	
透析患者の家族看護とその支援体制	名古屋記念財団ホスピタールグループ腎透析事業部	岡山 ミサ子		
	東海クリニック	永尾 洋子		
	十全クリニック	片村 幸代	160	

● 公募研究助成 ●

***23 年度

〈報告書〉

腎不全腹膜透析ラットに対するピリドキサミン内服の腹膜機能保護作用の検討

東海大学医学部腎内分泌代謝内科	森 良孝	角田 隆俊	
	都川 貴代	深川 雅史	
東海大学医学部病態生理学	竹腰 進		
東海大学医学部神経内科	湯澤 公子		
東海大学医学部臨床薬理学	小林 広幸		
長崎大学大学院展開医療科学講座	川上 純		
東北大学大学院分子病態治療学分野	宮田 敏男		167

***25 年度

〈論文〉

血液透析患者の首尾一貫感覚に関連する身体的、精神的、社会的要因の検討

訪問看護ステーションなつめ	山西 育子		
香川大学自然生命科学系	清水 裕子		
キナシ大林病院	大林 誠一		173

***26 年度

〈報告書〉

PAX2 遺伝子変異患者における iPS 細胞樹立と後腎ネフロン前駆細胞への分化に関する研究

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科	酒卷 裕一		
	金子 佳賢	成田 一衛	180

***27 年度

〈報告書〉

透析患者における新たな血管石灰化の機序としてのグリコサミノグリカン関連酵素である EXTL2 に関する研究

神戸大学大学院医学研究科腎臓内科/腎・血液浄化センター	後藤 俊介		
	藤井 秀毅	渡邊 健太郎	西 慎一
神戸薬科大学学生化学研究室	灘 中 里美	北川 裕之	

腹膜線維化に対する H3K9 メチル化酵素 (G9a) 阻害薬の効果に関する研究

———広島大学病院腎臓内科 前田 和也 土井 盛博 正木 崇生 190

● 各支部での特別講演 ● 講演抄録

***28 年度

《兵 庫》 災害時医療支援のあり方について———赤塚クリニック 赤塚 東司雄 192

《鹿児島》 超高齢社会における診療を再考する

———聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 柴垣 有吾 195

《北海道》 透析医療と医療経済———大阪市立大学医学部大学院泌尿器病態学 武本 佳昭 197

《宮 城》 CKD 検査教育入院と地域連携の意義

—医師、患者とも悔いのない治療を選択するためにすべきこと—

———八田内科医院/近江八幡市立総合医療センター 八田 告 199

● 透析医のひとりごと ●

—老透析医のつぶやき—悔恨と償い———練馬高野台クリニック 稲田 俊雄 202

我国で持続的血液透析が始まった頃を思い起こして———新潟大学名誉教授 荒川 正昭 204

● 神田 秘 帖 ●

1. 中医協での意見陳述———日本透析医会名誉会長/増子クリニック 山崎 親雄 206

● た よ り ●

栃木県支部だより———栃木県透析医会副会長 中川 洋一 208

三重県支部だより—三重県における災害時透析医療—

———三重県支部支部長 武内 秀之 210

大分県支部だより———大分県透析医会会長 亀川 隆久 213

常任理事会だより———日本透析医会常務理事 山川 智之 215

編集後記———広報委員 大平 整爾 221

学会案内 (H 29. 5 月～8 月) 216

投稿規定 218

お知らせ

平成 29 年度透析療法従事職員研修のお知らせ (公財) 日本腎臓財団

〈会告〉日本透析医会通常総会のお知らせ (H29.5.21)

日本透析医会研修セミナー「透析医療における Current Topics 2017 (東京開催)」(H29.5.21)

日本透析医会創立 30 周年記念講演会および記念祝賀会のお知らせ (H29.10.21)

法人設立 30 周年を迎えるにあたり

——委員会組織の再構築——

(公社) 日本透析医会

副会長 隈 博政

今年、日本透析医会が法人創立 30 周年を迎える。

昭和 54 年 (1979 年) 4 月 15 日に都道府県透析医会連合会が設立されて以来 38 年になる。昭和 57 年 (1982 年) より社団法人設立を目指して昭和 60 年 (1985 年) に日本透析医会と改称し、昭和 62 年 (1987 年) に社団法人として再発足した。平成 24 年 (2012 年) には公益社団法人として認可された。

法人創立 30 周年を契機として、将来を見据え、当会の業務を見直し、理事会、常任理事会、委員会等の在り方を検討した。理事会は理事によって構成される必要合議機関であり、議会に相当する。決定した事項の遂行、すなわち行政にあたるのは、理事会において選任された常務理事等が委員長を務める委員会が担当する。

さて、日本透析医会の設立当時の問題意識は、当時の定款をほぼ引き継いで、平成 24 年に公益法人化された際の定款と組織図に見ることができる。定款の第 4 条で、「本会は、前条の公益目的を達成するため、次の事業を行う。」とあり、

- (1) 人工透析療法の導入及び継続に関し、その適正化を図るための事例検討、その他の調査研究及びその普及

とある。

組織図でも、適正透析医療普及推進委員会の下に、適正透析導入部会、維持透析療法部会、適正透析普及部会、医療廃棄物対策部会、在宅血液透析部会が設置されている。さらに、適正医療経済・制度調査研究委員会、適正医療経営検討委員会と続く。

かつての透析導入問題に端を発した「適正透析」への取り組みが、法人設立当時の重要課題のひとつであった。しかし、他の科の医会では「標準手術」や「標準治療」とは言うが、「適正手術」や「適正治療」とは言わない。透析医療においても、現在では違和感を覚える文言である。

また、設立当初から診療報酬点数の引き下げに対する対応や災害時人工透析提供体制は重大なテーマであったが、当時は感染性医療廃棄物処理も大きな問題であったことがわかる。現在も取り組んでいる問題もあれば、すでに過去のものとなった問題もある。今回の会誌においても、公募研究助成の論文を除く 25 編のうち、7 編が介護や高齢者問題に関連するものである。災害関連の 4 編と併せると、約半分を占める。

このように時代は進み、今や、診療報酬点数のみならず医療制度そのものを含む「医療保険」部門の強化、および通院困難な透析患者の送迎や透析中断などといった高齢者透析医療における様々な問題に取り組む「介護保険」部門の新設が急務である。

そこでこのたび、委員会の統廃合を行い、「適正透析」を「標準透析」に置き換えることでの名

称変更等を行い、委員会規程を改正し新たな業務を担当する委員会を設置して、委員会活動の活性化に取り組むこととした。

委員会活動のさらなる活性化には、各委員会が年間事業計画と月毎の取り組みスケジュールを立て業務を遂行し、その経過を毎月、常任理事会に報告する事が望まれる。

バスキュラーアクセス穿刺トラブルにおけるエコーの有用性

春口洋昭

飯田橋春口クリニック

key words : バスキュラーアクセス, 内シャント, 穿刺, エコー

要 旨

内シャントの穿刺困難の原因は、穿刺者の技術、血流量、血管そのものの3つの問題に帰着する。穿刺の技術の向上には、基本的な事項を再度チェックすることが重要である。穿刺部の血流量が少ない場合は、症例に応じてPTAやシャント再建術を考慮する。血管の問題がある場合は、内針が血管内腔に到達しない場合と外套を進めることが困難な場合に分けて考える。

穿刺においてエコーは有用である。穿刺困難症例では、エコーで血管の状態を確認してから穿刺するのがよい。エコーガイド下穿刺には短軸法、長軸法、短軸から長軸に変更する方法があるが、それぞれ利点・欠点があるため施行者が方法を確立することが重要である。穿刺針が血管内に入っていない場合は、迷わずエコーを使用してその原因を突き止めることを推奨する。

1 はじめに

血液透析治療にバスキュラーアクセスは必須であるが、本邦では約90%が自己血管内シャント(AVF)を使用している。通常週3回の穿刺が必要であり、血管には相当なダメージがある。穿刺ミスをした血管をエコーで観察すると、往々にして血管外血腫により血管が狭小化していることが確認できる。1回の穿刺ミスによってシャントが閉塞することも決して少なくはない。

また穿刺には患者とスタッフのコミュニケーション

がきわめて重要である。スムーズに穿刺が行える場合問題は少ないが、穿刺困難の場合は、患者およびスタッフ双方に大きなストレスとなる。最終的には相互の信頼関係にも影響を与えることにもなる。「たかが穿刺、されど穿刺」なのである。

従来、穿刺は指先の感覚が重視されており、血管の深さ、壁の厚さ、蛇行の状態などを判断して穿刺しており、この感覚を磨くことが穿刺の最重要事項であった。指導者はその感覚を伝える必要があるが、実践でしか身につけることはできずその習得に時間を要した。また、必ずしも指の感覚と血管の状態が一致するわけではないことも、穿刺技術の伝道と習得を困難にしている一因であった。

現在は超音波検査装置(エコー)によって血管の状態を視覚化することが可能となり、指先の感覚が正しいかどうかを確認できるようになった。近年は透析室で使用できる高性能のポータブルエコーが開発され、多くの透析施設でエコーが使用されるようになってきた。しかしエコーの使用法に関しては、施設ごと、施行者ごとに模索している状況と考える。ここでは、穿刺困難、穿刺トラブルの原因と対策、エコーの活用法について順に解説したい。

2 さまざまな穿刺方法

穿刺方法は、通常穿刺とボタンホール穿刺¹⁾に分けられる。通常穿刺も、広い範囲をまんべんなく穿刺する方法(縄ばしご穿刺法(図1))と、ある程度集中

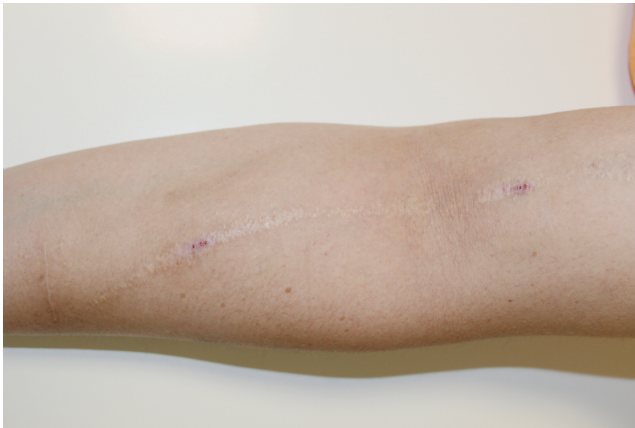


図1 縄ばしご穿刺法



図2 穿刺部を集中させる方法

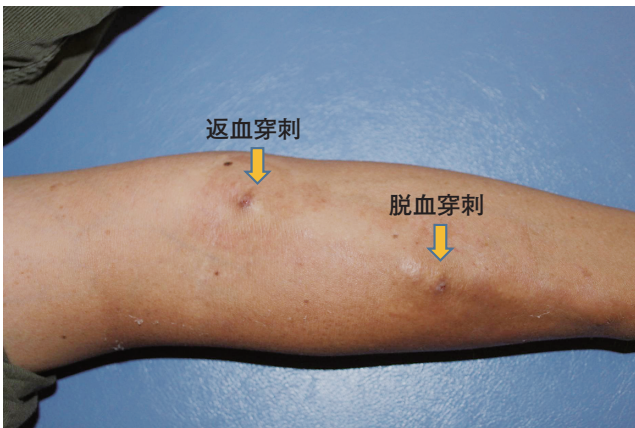


図3 ボタンホール穿刺

して穿刺する方法（図2）がある。なるべく広い範囲で穿刺することが推奨されているが、患者によっては、穿刺部位に限られることも少なくない。どちらも一長一短があり、患者ごとに穿刺方法を決めるのがよい。

ボタンホール穿刺（図3）は、1カ所に集中して何度か穿刺して、「針の通り道」を作る。そこに特殊な針（ダルニードル、ペインレスニードル）を使って毎

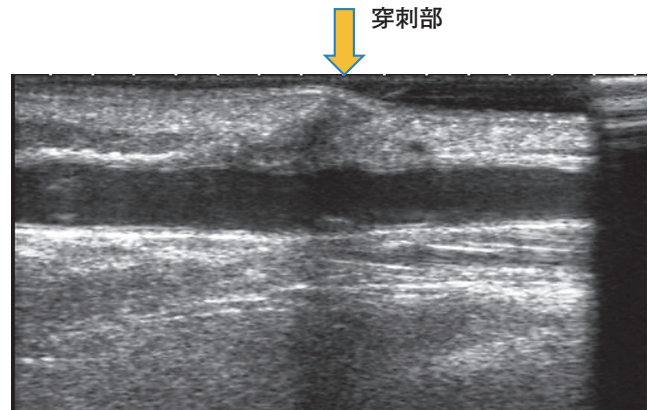


図4 ボタンホール穿刺における皮下組織

穿刺部の皮下組織には広い範囲で穿刺された跡がある。スムーズに針が進まず、探って穿刺孔を探した様子がうかがえる。

回まったく同じ部位へ針を入れ込む方法である。ボタンホール穿刺の利点には、穿刺困難な静脈に対する確実な穿刺と疼痛の軽減がある。また穿刺による瘤形成や狭窄の予防、穿刺痕が少ないため審美的に優れていることなどがあげられる。一方欠点としては、穿刺にある程度の技術を要すること、特殊な穿刺針を使用しなければならないこと、感染、出血のリスクがやや高くなること、固定ルートが良好に作製されなかった症例（図4）では通常穿刺よりも困難になること、があげられる。

3 穿刺困難の種類

穿刺困難は、穿刺者の技術の問題、血流量の問題、血管の問題の三つに分けて考えるとよい²⁾。

穿刺技術の習得には指の感覚と穿刺の成功・不成功を結びつけるセンスが必要になる。穿刺のセンスを磨くには、一例一例でどうして穿刺が成功したのか、不成功であったのかを吟味することが重要であり、漫然と経験を重ねても穿刺は上達しない。穿刺に上達して指の感覚と血管の状態が一致すれば、穿刺ミスすることはほとんどなくなる。どうしても穿刺に上達しない場合は、穿刺の上手なスタッフの穿刺方法をよく観察するのがよい。穿刺する血管の選定方法、穿刺前の血管確認、駆血法、穿刺時の体勢、針の持ち方、血管の固定の仕方など、まずは基本的な事項を再度チェックすると、いつの間にか自己流となっていることが確認できる。自分が穿刺するところを他のスタッフに観察してもらうこともよい方法と思う。大切なことは自分が穿刺することを客観視することである。

表1 内針が血管内に到達しない場合と外套が進みにくい場合の原因

事象	原因
内針が血管内に到達しない	血管が細い 血管が深い 内膜肥厚 壁在血栓 壁石灰化 血管外血腫
外套が進みにくい	隔壁にあたる 静脈弁にあたる 蛇行のため血管壁に当たる 荒廃した血管壁に当たる 穿刺角度が大きい 内針の挿入が浅い 盲端の壁に当たる 狭窄部に入る

穿刺部の血流量が少ないと、血管の張りが不良となり穿刺は難しくなる。特にシャント吻合部から遠い静脈は、強く駆血しても血管が十分に張らないため後壁を貫く事が多くなる。駆血しても血管の張りが悪く穿刺ミスを繰り返す場合は、穿刺部を十分な張りのある末梢にずらすことが肝要となる。またどの部位でも血管の張りが不良の場合は、シャント血流量そのものが低下している可能性が高いため、エコーで上腕動脈血流量や吻合部近傍の狭窄の有無をチェックして、症例に応じてPTAやシャント再建術を考慮する。

穿刺困難の原因としては血管そのものに問題があることが多い。穿刺困難は内針が血管内腔に到達しない

場合と、内針は到達しても外套を進めることが困難な場合に分けて考えるべきである(表1)。血管の状態によって、後述するようにエコーガイド下穿刺が必要になることもある。

4 エコーの活用

4-1 穿刺前の血管把握とマッピング

穿刺前には視診、触診が必須であり、ほとんどの場合はそれだけで問題なく穿刺が可能である。しかし、視診・触診と実際の血管の状態が異なる場合は、穿刺ミスを引き起こす。図5の2カ所の穿刺部は、視診ではほとんど同様であるが、エコーで確認すると、返血部には瘤を形成していることが確認できた。図6(a)は血管前壁穿刺困難で受診した症例である。視診では穿刺部の静脈は十分太く穿刺が容易と判断した。しかし、エコーで壁在血栓があるため、この部位の穿刺は困難であることが確認できた(図6(b))。

上記に示したように、内膜肥厚、静脈弁、隔壁、壁在血栓などがあると、実際の触診によって得られる情報は必ずしも正しいものではない。穿刺ミスを繰り返す症例では、エコーで血管の状態を確認しておく必要がある。このように、エコーによる血管の観察は非常に有用であるが、毎回の穿刺でエコーを使用することは非現実的である。そこで患者毎にシャント血管をマッピングしておき、血管分岐や瘤の状態、穿刺部位前後の狭窄などの情報を共有しておくことが必要となる。

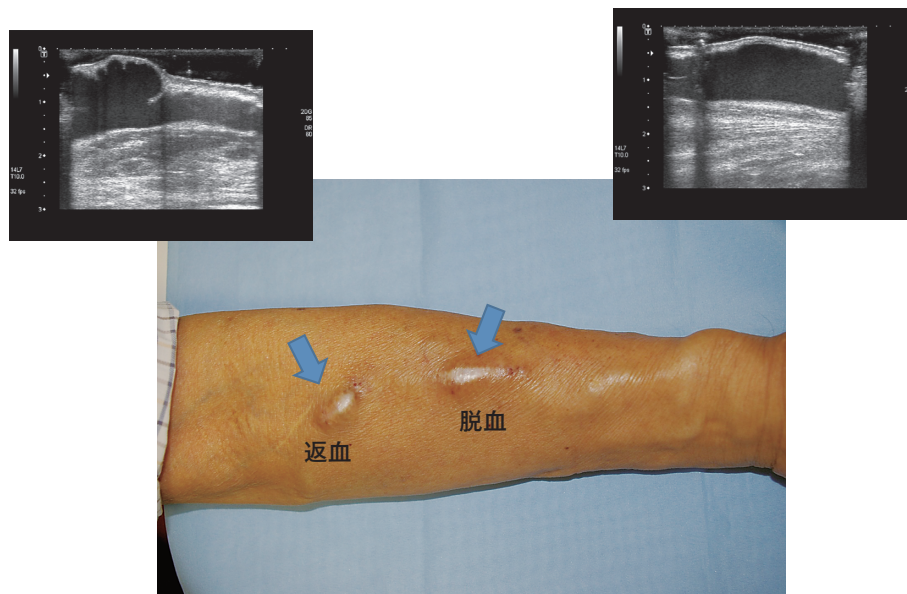
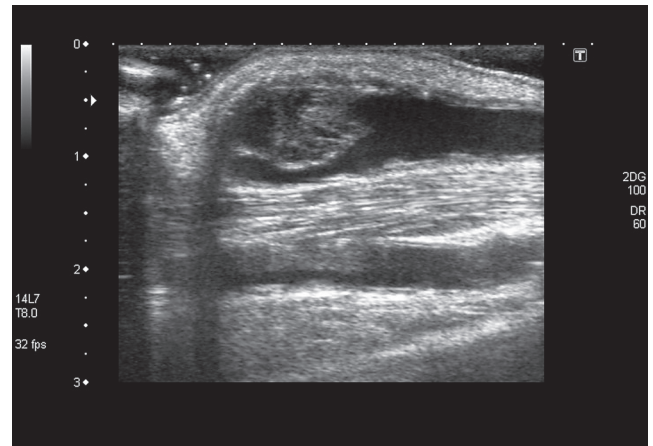


図5 エコーによる穿刺部の確認

脱血と返血、同じように見えるが返血部の血管は瘤を形成している。



(a)



(b)

図6 血管前壁穿刺困難な患者例

(a) 瘤化した穿刺部の穿刺困難で来院, (b) 穿刺部瘤内に血栓を形成していた (エコー所見).

表2 エコーガイド下穿刺の三つの方法の利点と欠点

	短軸法	長軸法	短軸→長軸
利点	血管の中心に針が位置していることが確認できる 血管前壁を針が貫く時に針先を血管の中心に位置するよう微調整が可能	針を「線」で確認することができるため、イメージが容易 静脈弁や狭窄のイメージが付きやすい	血管前壁を貫くまでは、針先の位置が血管の中央にあることを確認でき、針を進めるときは、「線」で確認できる
短所	慣れないと針の先端を見失う 針が「点」でしか見ることができず、イメージがつかみにくい	針の方向と血管の方向がずれた場合に、側壁を貫く危険がある 血管の中央に針先を位置していることを確認するのが困難	プローブを持ち替える時に血管を良好に描出できない事がある

4-2 エコーガイド下穿刺³⁾

ブラインドで穿刺することが困難な症例に対しては、エコーガイド下穿刺が推奨される。

エコーガイド下穿刺には非利き手でプローブを持ち、利き手で穿刺する一人法と、一人がプローブをもって血管を描出しもう一人が穿刺する二人法がある。一人法はプローブの微調整がしやすく、短軸と長軸を自在に変化させて血管を確認できるため、慣れれば一人法のほうがやりやすい。ただ慣れないうちは、二人法でエコーガイド下穿刺の感覚をつかむのがよい。

またエコーガイド下穿刺法には、短軸で血管を描出してその中心を狙って穿刺針を進める方法と、長軸で進める方法、最初は短軸、血管内に針先が入れば、長軸に変更する方法の三つがある。それぞれの穿刺法の長所と短所を表2に示した。それぞれの方法を試して、施行者のやり方を確立するのがよいと思う。

4-3 穿刺後の内針・外套の位置確認と調整

想定した以上に深く穿刺針が入っても逆血がない場

合は、穿刺の方向がずれていたり、すでに血管後壁を突き破っている事が多い。そのような場合は、その位置で針を抜き差しすると血管損傷の危険が高くなるため、迷わずエコーを使用することを勧める。ほとんどの場合は、穿刺部を変更せずにエコー下で穿刺方向や深さを調節することができる。しかし左右のずれが大きい場合は、穿刺部を変更して短軸によるエコーガイド下穿刺に切り替えるとよい。

外套が進みにくい状態として前述(表1)の原因が考えられる。隔壁へ外套が留置された場合は、長軸にて針を少し抜いて少し立てて穿刺すると、正しい位置に留置される。後壁で静脈弁に引っかかっている場合は、やはり長軸にていったん外套を引き抜き、少し角度を緩めて進めると静脈弁を通過させることが可能である。また盲端になった血管に当たっている場合は、少し外套を引き抜くことで対応が可能である。しかし、少なくとも血管内に1cm以上針が入ってなくてはならず、現在の穿刺部でそれが担保できない場合は、穿刺部を変更するのが望ましい。

5 おわりに

解説したように、穿刺におけるエコーは、穿刺前、穿刺時、穿刺後とさまざまな時期で活用ができる。もちろんすべての穿刺にエコーが必要なわけではないが、穿刺困難が予想される場合はや穿刺ミスが多い部位では、少なくとも穿刺前にエコーで血管の状態を把握しておくのがよい。一度確認しておけば血管のイメージが確立するため、次回からはエコーを使用しなくてもミスなく穿刺することが可能となるからである。

すべての穿刺者がエコーを使用できることが望ましい。そのためには、まず1人がある程度エコーに習熟するようにトレーニングを積み、周囲のスタッフに教育するとよい。看護師はプローブを持つことに抵抗が

あるかもしれない。最初からエコーガイド下穿刺は難しいため、まずはプローブをもって血管を描出する事から始めてもらいたい。そのため、いつでもエコーを使用できるようにポータブルのエコーを透析室に装備しておくことがこれからの透析医療では必須になると考えている。

文 献

- 1) 當間茂樹, 新里高弘, 早川邦弘, 他: 最新ボタンホール穿刺法. 東京: 東京医学社, 2016.
- 2) 合併症の診断における超音波検査4 穿刺困難. 春口洋昭編. バスキュラーアクセス超音波テキスト. 東京: 医歯薬出版, 2011: 180-189.
- 3) 超音波ガイド下 PTA. 春口洋昭編. バスキュラーアクセス超音波テキスト. 東京: 医歯薬出版, 2011: 205-223.

透析患者における血圧管理

平方秀樹

福岡腎臓内科クリニック

key words : 体液量, 限外ろ過, ドライウェイト, 透析低血圧

要 旨

慢性透析患者で高血圧は必発の合併症で、透析導入時より主要な治療課題である。優秀な降圧薬が使用可能な現在でも、高血圧治療の原則は体液量過剰の是正である。高血圧よりも低い血圧で生命予後が不良との疫学データが報告されているが、おそらくは心機能障害や栄養障害、短い透析期間などが影響した reverse epidemiology の結果と考えられる。

降圧薬の選択について、欧米とわが国では姿勢が異なり、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の位置づけに差がある。透析患者の低血圧で重要なのは急激な血圧低下を来す透析低血圧や起立性低血圧が危険で、発作時には中枢神経系に虚血性障害を惹起する可能性があることを強調した。

薬剤の情報は欧米の文献を参考にしたので投与量がわが国と異なることに注意してほしい。

はじめに

本稿では、慢性透析患者（主として血液透析（HD）患者）の血圧管理について、高血圧の成因機序にふれながら高血圧治療および透析関連低血圧の管理について概説する。

1 高血圧の成因・病態

血圧は心拍出量と末梢血管抵抗（total peripheral resistance; TPR）の積で表され、高血圧は、いずれか、

あるいは両者が高値の場合に生じる。これは樽に入れた水を蛇口から出すイメージで考えるとわかりやすい（図1）。すなわち、水が跳ぶ距離を血圧とすれば、より遠くへ跳ばす（血圧が高くなる）には、樽の中の水の量を増やす（心拍出量、細胞外液量、体液量の増加）か、蛇口を細くする（TPR上昇）必要がある。腎不全の進行に伴って血圧は上昇し、末期腎不全に至って透析療法を開始する時期には患者の90%以上が高血圧を呈する。この高血圧の主因はNa排泄障害による体液の貯留（樽の水量増加）で、レニン・アンジオテンシン系（RAS）などの昇圧系因子の亢進と、プロスタグランジンや一酸化窒素などの降圧系因子の減弱によるTPR上昇（蛇口が細くなる）が複合して関与している。

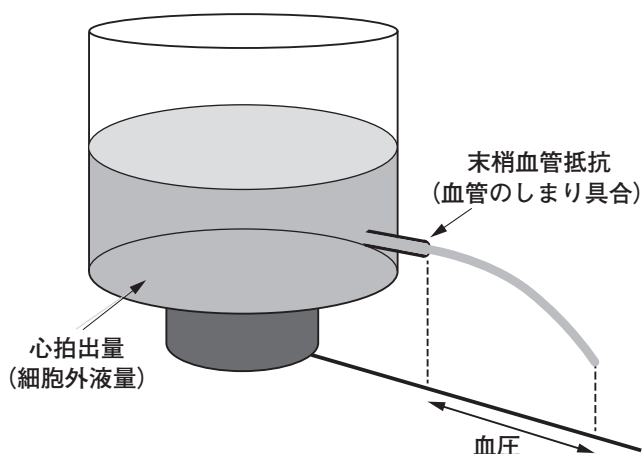


図1 腎不全時の高血圧を説明する樽モデル
(伊万里 前田病院 前田利朗先生提供)

1969年、Vertesら¹⁾は、末期腎不全患者の高血圧について、血液透析による限外ろ過で過剰な体液量を是正するだけで降圧できるNa水依存性(salt-water-dependent)高血圧と、それだけでは不十分で血漿レニン活性(PRA)が高く両腎摘を要するきわめて治療抵抗性のレニン依存性(renin-dependent)高血圧に分けられると報告した。RAS抑制薬など優秀な降圧薬が使用可能な現在では、後者のような高血圧に遭遇することはないが、彼らが提唱した高血圧のタイプ分けは、病態を把握して治療するうえできわめて重要な概念となった。

2 血液透析(HD)患者の血圧値

HD患者の血圧値は、透析前値・後値、週初め・週中間日・週終わり、家庭血圧、24時間自由行動下血圧(ambulatory blood pressure monitoring; ABPM)、週平均血圧(weekly-averaged blood pressure; WAB)²⁾などや、臥位・座位・立位など体位による変化を含めてきわめて多彩で、季節的にも変動する。

どの血圧値が透析患者の予後を最も適切に予測するか明らかではない。しかしながら、これらの血圧値すべてを考慮することは困難で、透析前・後および家庭での血圧値を指標として血圧管理を行うことが实际的であろう。2011年、日本透析医学会(JSDT)は「血液透析患者における心血管系合併症の評価と治療」³⁾で、体液量が最も過剰と考えられる週初め・透析前の血圧値を評価の対象として代表させると提言した。

3 高血圧の臨床的意義

一般住民と同様、透析患者においても高血圧の持続は、左室肥大(LVH)、心不全、虚血性心疾患、突然死、脳卒中など脳心血管障害および死亡の有意の危険因子である。しかしながら、最近、透析患者では高血圧ではなく低い血圧のほうが死亡の危険因子となっていることを示す観察研究が報告されている。

Zagerら⁴⁾は、HD患者5,433例を平均2.6年観察した結果、心血管死は透析後SBPが180 mmHg以上と110 mmHg以下で高くなる“U”字型曲線を示したと報告した。DOPPS⁵⁾でも、24,525例、1.7年間の観察で、死亡率がSBP 130 mmHg未満で最も高かった。低い拡張期血圧(DBP)は透析期間が5年未満の短期透析患者の早期死亡と、高いSBPは5年以上の長期透析

患者の死亡と関連し、透析導入後、比較的早期には心臓死が少なく、悪性疾患や透析からの離脱・中止などの要因の頻度が高いことや、高血圧は透析導入後3年以上の死亡に、低血圧は導入初期の2年以内の死亡に関わっていることが報告されている⁶⁾。Foleyら⁷⁾は、慢性HD患者432例(降圧薬服用率90%)を41カ月間観察し、平均血圧の上昇は、LVH、心不全、虚血性心疾患の新規発症に関連し、心不全発症時には平均血圧が103から98 mmHgに低下して、それが早期の死亡に関連していると報告した。

透析患者でみられる重篤な心機能低下、いわゆる“uremic cardiomyopathy”には改善する例がある。高度心不全のHD患者で透析後体重を12 kg減少させた結果、左室駆出率が31から50%に上昇し、低かった血圧が上昇したことや、透析前SBPが120 mmHg未満の患者で、徹底した体液量是正の結果、透析後体重の減少とともに血圧が上昇したことなどが報告され、不顕性の体液量過剰の影響が指摘されている。これらの報告から、低い血圧を示す透析患者は潜在的な体液量過剰状態にあり、心機能が障害されて血圧が低下し、体液量過剰を是正することで心機能が改善すると血圧も上昇すると示唆される。体液量過剰を厳格に管理しているTassinでは平均血圧が99 mmHg以下で、同様に、Izmirの成績ではSBPが101~110 mmHgの患者で最も生存率が良好である。すなわち、低い血圧が生命予後不良と関連するのは、心機能障害、栄養障害など全身状態が不良なことを反映し(reverse epidemiology)、観察期間が短いことも影響している。

4 降圧目標値

HD患者で降圧目標値を設定して前向きに治療効果を検討した報告はない。2005年、K/DOQI⁸⁾は、慢性透析患者の降圧目標値として140/90 mmHgを提示した。しかし、エビデンスが希薄であるという理由で、以後、欧米のガイドラインでは至適血圧値は示されていない。一方、2011年のJSDTのガイドライン³⁾では、週初めの透析前血圧として140/90 mmHgを降圧治療の目標血圧値として提示した。

透析前の平均血圧値が99 mmHg以上は予後不良であるとの報告や、合併症のない透析患者では昼間135/85 mmHg未満、夜間120/80 mmHg未満を目標とすべきであるとの指摘もある。また、わが国からは、

Tomita ら⁹⁾が、透析前 SBP 160 mmHg 以下を示した。Moriya ら²⁾は、家庭血圧を用いた WAB の前向き検討で、透析前血圧がおよそ 140/90 mmHg が妥当と報告した。これらの報告から、透析中の血圧低下や高度の起立性低血圧がない限り、透析開始時の 140/90 mmHg 未満は妥当な値であろう。

5 降圧治療の意義

Heerspink ら¹⁰⁾は、1,679 人を含む 8 報のメタアナリシスで、降圧薬（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、カルシウム拮抗薬（CCB）、 β 遮断薬）投与で、SBP が 4.5 mmHg、DBP が 2.3 mmHg 低下し、心血管障害の発症と全死亡の危険性が有意に低下したと報告した。JSDT の集計でも、降圧薬使用群が透析前の血圧値によらず生命予後が良好で、降圧薬自体の効果も示唆されている。しかしながら、これらの報告は、降圧治療の有用性を明らかにしたもので、降圧目標値を示したわけではないことに注意しなければならない。

さて、これまで述べた降圧目標値は安定した HD 患者で設定する値であり、心機能低下例などはこの限りではない。左室駆出率低下例や拡張機能障害例などでは、心機能を評価したうえで個々の例に応じて血圧の目標値を決定すべきである。

6 高血圧治療の実際

図 2 に JSDT がガイドライン³⁾で提示した透析患者における高血圧治療のアルゴリズムを示す。

6-1 ドライウェイト

透析患者の高血圧治療の原則は過剰体液量の是正で、適正なドライウェイト（dry weight; DW）設定が最も重要な出発点となる。しかし、体液量の定量的な指標はなく、理学的所見（浮腫がないなど）を含めて評価することになる。Ok ら⁶⁾は、体液量過剰の指標として、胸写 CTR>50%、下大静脈虚脱係数<40%、UCG 左房容量係数>32 ml/m² 体表面積、whole body bioimpedance spectroscopy の体液量>15%、肺超音波 B-line score<5 をあげている。DW とは、体液量過剰を示す理学的所見がなく、次回透析までに降圧薬なしで正常血圧を維持する透析後の体重と定義される。The Dry-Weight Reduction in Hemodialysis Patients（DRIP）研究¹¹⁾では、高血圧患者で、降圧薬を変更せずに DW 達成のみの降圧効果を検討し、透析後体重の 0.9 kg 減少で 4 週目には血圧が 6.9/3.1 mmHg 有意に降圧した。

透析では過度の血圧低下を回避しながら除水して DW を目指す。DW に達して血圧が低下する期間は、通常、4~12 週間、症例によっては、6~12 カ月を要

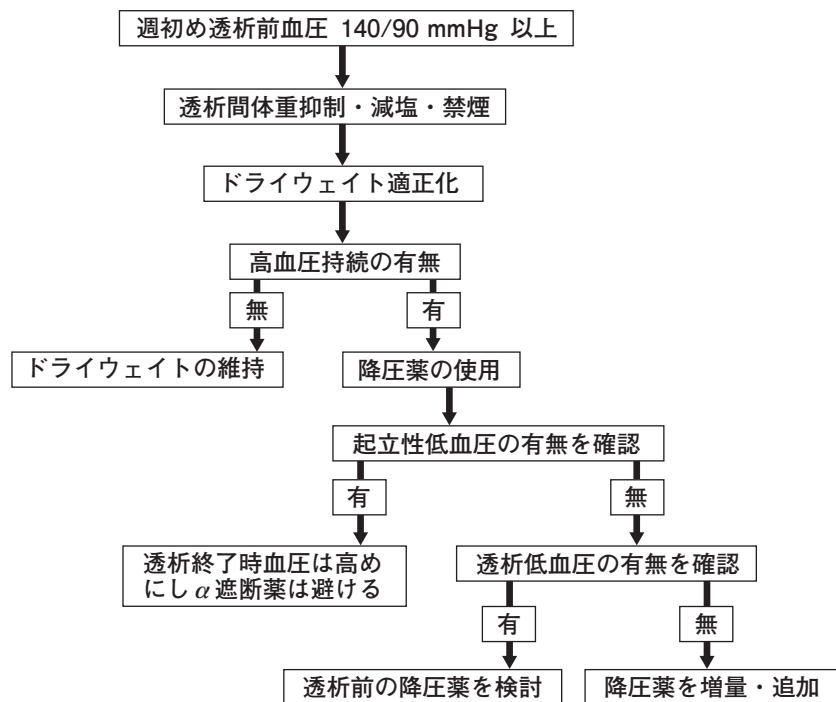


図 2 透析患者における高血圧治療のアルゴリズム
(文献 3 より引用)

する。DW 達成と降圧効果の出現との間には時間差 (lag phenomenon) があることに注意しなければならない。

DW 達成に向けた体液量是正の第一歩は透析間体重増加の抑制で、食塩摂取量の厳格な制限が最も重要である。K/DOQI では 1 日食塩摂取量 5 g 以下を推奨している⁸⁾。JSDT の統計調査によれば、透析間の体重増加量が体重の 2% 以下と 6% 以上で予後が不良であった¹²⁾。USRDS でも 4.8% 以上の体重増加は予後不良

であった¹³⁾。中 1 日で DW の 3%、中 2 日では 5% を限度とすべきである。しかし、高齢者や動脈硬化性病変が高度な患者では、DW を厳格に設定することが困難な場合が多く、また、あまりにも厳格な DW は血流障害の危険性がある。

6-2 降圧薬の選択

DW に達成しても降圧が得られない場合、降圧薬投与を検討する。降圧薬は、降圧薬の代謝経路 (肝か腎

表 1 主な降圧薬の排泄経路、透析性、透析に関する追加投与の必要性について

薬 剤	通常投与量	排泄経路	透析による除去率 (%)	透析時の追加投与の必要性
Angiotensin-converting enzyme inhibitors				
Benazepril	5-40 mg/日	K(L)	20-50	あり (5-10)
Captopril	12.5-50 mg × 3/日	K	50	あり (12.5-25)
Enalapril	2.5-10 mg (12 時間毎)	K(L)	50	あり (2.5-5)
Lisinopril	2.5-10 mg/日	K	50	あり (2.5-5)
Perindopril	2-8 mg/日	K(L)	50	あり (2)
Trandolapril	0.5-4 mg/日	K(L)	30	あり (0.5)
Angiotensin receptor blockers				
Candesartan	8-32 mg/日	K(L)	なし	なし
Irbesartan	75-300 mg/日	L	なし	なし
Losartan	50-100 mg/日	K(L)	なし	なし
Olmesartan	10-40 mg/日	K(L)	なし	なし
Telmisartan	40-80 mg/日	L	なし	なし
Valsartan	80-320 mg/日	K(L)	なし	なし
Mineralocorticoid receptor antagonists				
Spirolactone	25-50 mg/日	K(L)	なし	なし
Eplerenone	50-100 mg/日	K(L)	なし	なし
β-blockers				
Atenolol	25 mg/日	K(L)	50	あり (25-50)
Carvedilol	25 × 2 mg/日	L(K)	なし	なし
Labetalol	200-600 × 2 mg/日	K(L)	なし	なし
Metoprolol	50-100 × 2 mg/日	K(L)	なし	なし
Nadolol	80-100 × 2 mg/日	K	50	あり (80)
Propranolol	80-160 × 2 mg/日	K	なし	なし
Calcium-channel blockers				
Amlodipine	2.5-10 mg/日	L	なし	なし
Felodipine	5-10 mg/日	L	なし	なし
Nicardipine	20-40 × 3 mg/日	L	なし	なし
Nifedipine XL	30-90 mg/日	L	なし	なし
Manidipine	10-20 mg/日	L	なし	なし
Diltiazem CD	180-360 mg/日	L(K)	なし	なし
Verapamil CD	180-360 mg/日	L(K)	なし	なし
α-adrenergic blockers				
Doxazosin	1-16 mg/日	L	なし	なし
Prazosin	1-15 × 2 mg/日	L	なし	なし
Terazosin	1-20 mg/日	L	なし	なし
その他				
Clonidine	0.1-0.3 mg × 2~3/日	K(L)	5	なし
Hydralazine	25-50 mg × 2~3/日	L	25-40	なし

文献 26 より、引用改変。(K: 腎排泄性, L: 肝排泄性)

か) や透析性など薬理学的指標を参考に、投薬時間、頻度、透析後の追加投与の必要性などを考慮して選択する (表 1)。

(1) 第一選択薬

欧米では、慢性透析患者の高血圧治療における第一選択薬はジヒドロピリジン系 CCB で、 β 遮断薬を第二選択薬として併用追加し、ACE 阻害薬や ARB の RAS 阻害薬は第三選択薬に位置づけられている¹⁴⁾。さらに、心機能障害が高度な例では、mineralocorticoid receptor 阻害薬 (MRA) を上乘せした dual blockade の意義が検討されている。わが国では、透析患者においても、心血管系保護効果を期待して RAS 阻害薬が第一選択薬として推奨されている。

しかしながら、RAS 阻害薬の優位性を示す報告は少ない。例えば、Zannad ら¹⁵⁾ は、LVH を有する 397 例の透析患者に fosinopril を投与してプラセボと比較した。その結果、fosinopril は有意に血圧を下げたものの、致命的・非致命的な心イベントにはプラセボ群と差がなかった。Iseki ら¹⁶⁾ は、透析患者 469 例を対象に olmesartan と RAS 阻害薬を含まない対照薬との比較研究を行い、平均観察期間 3.5 年で、全死亡、非致命的脳卒中、心筋梗塞、冠動脈再生の頻度に差はなかったと報告した。Agarwal ら¹⁷⁾ は、atenolol と lisinopril を比較した HDPAL 試験で、血圧変化は両薬群で差はなかったが、同程度の降圧を得るのに lisinopril 群ではより一層の体重減少が必要で、多くの追加降圧薬を要したことから、降圧効果は lisinopril よりも atenolol のほうが大であると報告した。

一方、Takahashi ら¹⁸⁾ は、明らかな心疾患のない 80 名の HD 患者で、candesartan が心イベントの予防効果を示したと報告した。また、Suzuki ら¹⁹⁾ は、360 名の高血圧 HD 患者で、ARB (valsartan, candesartan, または losartan) 投与群では ARB 以外の降圧薬を投与した群と比較し、心死、非致命的心筋梗塞、脳卒中、冠動脈再生、心不全による入院が 49% 有意に低かったと報告した。メタアナリシスとしては、Tai ら²⁰⁾ は、透析患者における RAS 阻害薬の効果を対照薬と比較した研究を解析した結果、RAS 阻害薬は LVMI を有意に改善していると報告した。

ACE 阻害薬の透析中の薬理動態値は薬剤間で異なることは注意しなければならない。fosinopril には透

析性はないが、ほかの多くの ACE 阻害薬は透析性があり、透析で除去されるので追加投与の必要性を検討しなければならない。一方、多くの ARB は透析されないので追加投与を考慮する必要はない。

(2) Ca 拮抗薬

CCB の降圧効果は確実で、体液量過剰状態でも有効である。Tapel ら²¹⁾ は、251 例で amlodipine の効果をプラセボと比較した。その結果、30 カ月間で生命予後改善効果には有意差はなかったが、全死亡、非致死性脳卒中、心筋梗塞、冠動脈再生、PAD における angioplasty 率を有意に減少させた。透析患者においても CCB の代謝は変化せず、透析によって除去されることはなく、長時間作用型の CCB は非常に使いやすい。

(3) β 遮断薬

透析患者における重篤な不整脈や突然死の危険因子として交感神経亢進状態の関与が示唆され、心保護を目的として β 遮断薬の有用性が指摘されている。Cice ら²²⁾ は、拡張型心筋症を呈する HD 患者 114 名で carvedilol とプラセボを二重盲検法で比較し、平均 2 年間の追跡で、carvedilol が左室収縮機能を改善し、すべての理由による入院率を有意に減少させたと報告した。 β 遮断薬の心保護作用については HDPAL Trial¹⁸⁾ でも支持された。DOPPS 研究²³⁾ でも β 遮断薬使用群の生存率が最も良好であった。

以上、透析患者における降圧薬については、ある薬剤が他の薬剤よりも優れているというエビデンスはなく、患者の病態に応じて適切な降圧薬を選択することが重要である。その際、降圧効果とともに降圧効果とは独立した心血管保護効果にも着目すべきである。

7 透析関連低血圧

透析患者にみられる低血圧 (透析関連低血圧) は、透析低血圧 (intradialytic hypotension)、起立性低血圧 (orthostatic hypotension)、常時低血圧 (chronic sustained hypotension) に分けられる。

7-1 常時低血圧

常時低血圧は透析前 SBP が 100 mmHg 未満、症例によっては 60~70 mmHg と著しく低い血圧が維持さ

れている状態である。1974年、Kershら²⁴⁾が最初に報告した。長期透析患者で頻度が高く、透析では除水不全をきたしてうっ血性心不全を惹起し、内シャント閉塞の危険性があるが、不慮の転帰の原因になることは少ないと考えられている。常時低血圧例では、一般の透析患者とくらべ、血圧値を除けば、主要検査所見、CTR、体重増加率、動脈硬化指数などに差はなかった。しかし、体重増加に対する血圧上昇反応が有意に小さいことが知られ、Valsalva指数が低値で圧受容体を介する自律神経反射機能の障害や標的器官のノルアドレナリン反応性低下などが指摘されている。

7-2 透析低血圧および起立性低血圧

透析低血圧は透析中に生じる急激な血圧低下で、K/DOQIガイドライン⁸⁾は、透析中にSBPが急激に20 mmHg以上、あるいは症状を伴って平均血圧が10 mmHg以上低下する場合と定義した。起立性低血圧

は臥位から座位ないしは立位へ体位を変換した際に生じる血圧低下をいう。いずれも、循環血漿量の減少や圧受容体反射の障害が成因として関与し、このことは特に、糖尿病患者で顕著である。

低血圧発症時は臓器灌流が急激に低下する。特に、脳・心への血流減少は重篤な虚血障害を惹起する可能性がある。我々が、透析中に経頭蓋超音波ドプラ法(TCD)で中大脳動脈の血流速度(middle cerebral blood flow velocity; MCV)を測定した結果では、若年患者では、除水進行とともに血圧低下とヘマトクリット上昇(血液濃縮)に伴ってMCVが徐々に減少して透析前の約20%まで減少した(図3)。一方、測定中に透析低血圧を発現した糖尿病患者では、低血圧発現時、MCVは前値の約60%と著明に減少して、患者は意識を消失した。生食点滴とエホチール静注で血圧が前値に復するとともにMCVも回復して意識がもどった(図4)。

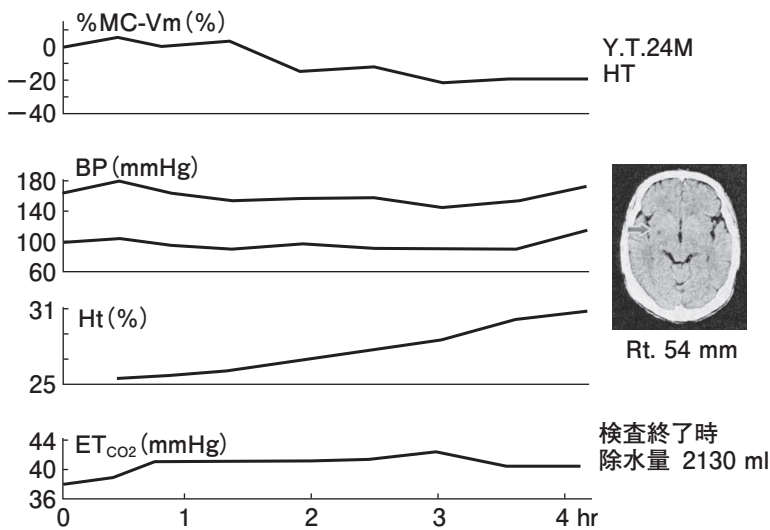


図3 若年透析患者(腎硬化症)における透析施行中の血圧(BP)、中大脳動脈血流速度の変化率(%MC-Vm)、ヘマトクリット(Ht)、呼気炭酸ガス分圧(ET_{CO2})の変化
透析による除水に伴って血圧とMC-Vmが徐々に低下し、Htは上昇した(血液濃縮)。

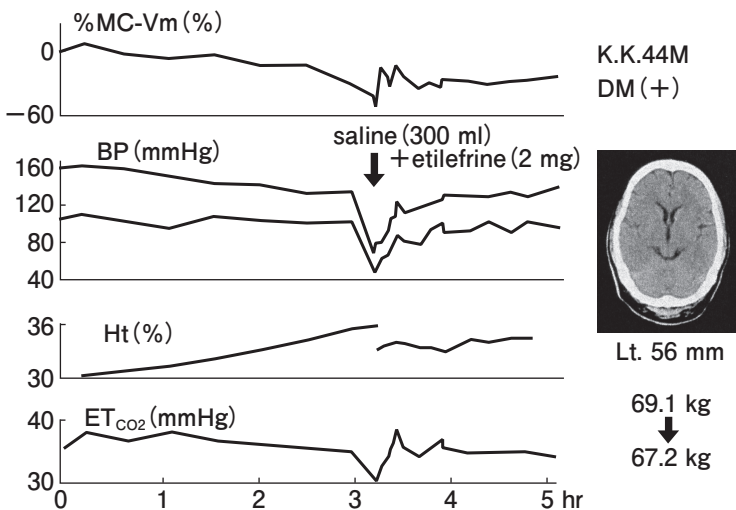


図4 測定中に透析低血圧を発現した糖尿病患者でのMC-Vmの変化
本例では、低血圧発現時、%MC-Vmは前値の約60%と著明に減少して、患者は意識を消失した。生食点滴とエホチール静注で血圧が前値に復するとともにMC-Vmも回復して意識がもどった。

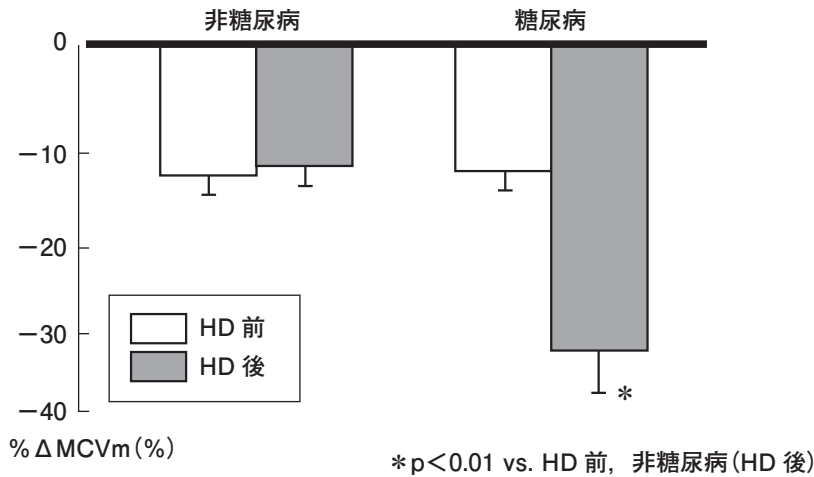


図5 脳血流速度の変化：HD前後での起立試験（糖尿病 vs. 非糖尿病）

糖尿病患者と非糖尿病患者で透析前・後に tilting test（45度，5分間）を行って中大脳動脈平均血流速度（MCVm）の変動を比較検討した。透析前は，両群とも tilting に伴う血圧低下はみられず，MCVm 減少度はともに約10%と差はなかった。しかし，透析後，糖尿病患者では tilting によって血圧が有意に低下し，MCVも臥位時の30%まで減少し，透析前や非糖尿病群の減少度の約3倍と大であった。（文献25より引用）

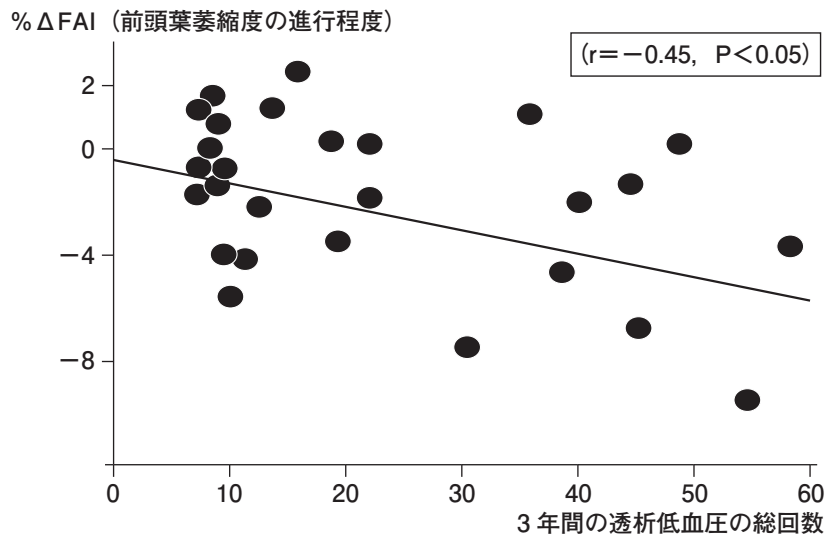


図6 脳萎縮（前頭葉萎縮）の進行と透析低血圧発作

同一患者でMRIを3年の間で2回検査し，脳の萎縮度を計測した。その結果，前頭葉の萎縮が進行したこと，その萎縮度とその間の総透析における透析低血圧の総回数に相関関係が認められた。（文献27より引用）

起立性低血圧は糖尿病患者で頻度が高く，透析後に発生することが多い。我々は，tilting test（45度，5分間）を行って，受動起立負荷に伴うMCVの変動を糖尿病患者と非糖尿病患者で比較検討した。その結果，透析前は両群とも tilting に伴う血圧低下はみられず，MCV減少度はともに約10%と差はなかった。しかし，透析後，糖尿病患者では tilting で血圧が有意に低下しMCVも臥位時の30%まで減少し，透析前や非糖尿病群の減少度の約3倍と大であった（図5）²⁵⁾。糖尿病患者では起立時，特に，透析後に起立性低血圧

が生じ，それに伴って著しい脳血流量減少をきたして虚血性脳障害を発症する可能性が示唆された。

透析患者では健常者にくらべて脳の萎縮が高度で進行が速い²⁶⁾。Mizumasaら²⁷⁾は，透析患者の脳萎縮について，同一患者で3年間をおいて同一MRIで経過観察し，前頭葉萎縮が有意に進行したこと，その進行度が3年間の全透析時の透析低血圧（30分間でSBP 50 mmHg以上の低下）の回数と正相関（図6）し，同時に，ラクナ梗塞数の増加とも相関したことを報告した。透析低血圧が繰り返すことで慢性的な脳虚血障

害を惹起し、それが脳萎縮という形態学的変化や脳機能障害の原因になっている可能性がある。

Shoji ら²⁸⁾は、HD 患者 1,244 例を 2 年間観察し、透析中の急激な血圧低下 (SBP 30 mmHg 以上) と透析終了後の起立性低血圧が生命予後不良の有意な危険因子であったと報告した。高齢者、糖尿病患者、動脈硬化症が高度な例の増加が著しく、透析低血圧や起立性低血圧が発現しやすく、発症すれば重要臓器の虚血障害を惹起する可能性が高い。これらの患者では、過度に低い DW 設定や過大な限外ろ過量をかけることは危険で、限外ろ過量を小さく緩徐に時間をかけた透析をこころがけるべきである。

8 透析低血圧の原因と対策

① 過大な限外ろ過量

透析低血圧の原因として最も頻度が高いのは過大な限外ろ過量である。Plasma refilling rate を超えた限外ろ過量をかけると循環血液量が減少して血圧が低下する。塩分摂取量を抑えて透析間体重増加を小さくし、時間当たり限外ろ過量を少なくして十分な透析時間を確保する。

② 急速な DW 達成

DW 達成には十分な期間をかけることが重要である。DW 達成と血圧低下の経過に時間的なずれがあること (lag phenomenon) に注意しなければならない。K/DOQI ガイドライン⁸⁾では、最大除水速度 15 ml/kg/時以下を推奨している。DW の下方設定は透析低血圧、特に、透析後半から透析終了時の血圧低下の原因となる。透析時間の延長、DW 達成までの期間に余裕をもたせた緩徐な体液量是正を心がける。また、DW 達成を急ぐ余り低血圧発作の防止目的で高 Na 透析法を適用することがある。高 Na 透析では透析間体重増加が大きくなるので安易な適用は避けるべきで、限外ろ過量を減らして透析時間の延長を優先すべきである。

③ 低アルブミン血症

高度の低アルブミン血症では、膠質浸透圧が低下して plasma refilling が抑制され低血圧を惹起しやすくなる。

④ 心機能低下

説明困難な急激な血圧低下では、心筋梗塞や不整脈など重篤な心血管合併症を鑑別することが重要である。心電図によって心筋虚血障害や不整脈を鑑別できる。

心機能低下例では、透析開始直後および除水操作によって血圧が容易に低下する。冠動脈疾患の有無や心機能障害について循環器医に相談すべきである。

⑤ 自律神経機能障害

循環を制御する自律神経機能障害は透析低血圧の成り因として重要で、特に、糖尿病患者で顕著である。起立試験やバルサルバ試験などで評価し、厳格な DW 設定を避け、昇圧薬の予防投与を試みる。昇圧薬としては、メチル硫酸アメリジウム (リズミック[®]) やミドドリン塩酸塩 (メトリジン[®]) があり、ドロキシドパ (ドプスカプセル[®]) は昇圧薬ではないが、中枢神経系に作用して低血圧時のフラフラ感、めまい、倦怠感などの改善効果がある²⁹⁾。

透析低血圧の発症時には生理食塩液の補液、ドーパミンやエチレフリン (エホチール[®]) などの静注が有効である。しかしながら、透析低血圧発作の原因を考慮せず、予防策を講ぜず、これらの昇圧薬を投与して漫然と対処することは問題である。

⑥ その他

透析液温が高温の場合、貧血、透析中の食事摂取、薬剤 (メシル酸ナファモスタット、ACE 阻害剤など) によるアナフィラキシーショック、透析膜によるいわゆる first use 症候群、滅菌に用いられる EOG アレルギン、アセテート透析液なども原因として重要である。

Nicholas ら³⁰⁾は、低温透析の効果についてメタアナリシス (論文 22 件、症例数 408 例) した結果、透析液温が 34.0~35.5°C の低温透析群にくらべ、透析液温が 36.5~38.5°C の対照透析液群では透析低血圧の発生頻度が 7.1 倍と高く、透析後の平均血圧が低温透析液群で 11.3 mmHg 高かったと報告した。透析低血圧の発生予防策として低温透析液使用も考慮されるべきかもしれない。

血液ろ過透析法では施行中の血圧低下の発生率が低下する。置換液量が 4~6 L と少量の HDF でも血圧が安定する症例も報告されている。

おわりに

以上、慢性 HD 患者における血圧管理について概説した。優秀な降圧薬が使用可能な現在でも、高血圧治療の原則は体液量過剰の是正である。降圧薬の選択について、欧米とわが国では姿勢が異なり、RAS 阻害薬の位置づけに差がある。透析患者の低血圧で重要な

のは、急激な血圧低下をきたす透析低血圧や起立性低血圧が危険で、特に、発作時には中枢神経系に虚血性障害を惹起する可能性があることを強調した。

薬剤の情報は欧米の文献を参考にしたので投与量がわが国と異なることに注意してほしい。

文 献

- 1) Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, et al. : Hypertension in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280 : 978-981.
- 2) Moriya H, Oka M, Maesato K, et al. : Weekly averaged blood pressure is more important than a single-point blood pressure measurement in the risk stratification of dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 : 416-422.
- 3) 平方秀樹, 新田孝作, 稲葉雅章, 他; ガイドライン作成小委員会 : 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 2011; 44 : 339-425.
- 4) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. : "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54 : 561-569.
- 5) Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. : Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients : results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2012; 82 : 570-580.
- 6) Ok E, Ascì G, Chazot C, et al. : Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis. *Lancet* 2016; 388 : 285-293.
- 7) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. : Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49 : 1379-1385.
- 8) K/DOQI Workgroup : K/DOQI clinical practice guideline for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Suppl 3) : S1-153.
- 9) Tomita J, Kimura G, Inoue T, et al. : Role of systolic blood pressure in determining prognosis of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 : 405-412.
- 10) Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. : Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009; 373 : 1009-1015.
- 11) Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, et al. : Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP) : A randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53 : 500-507.
- 12) 新里高弘, 佐中 孜, 菊池健次郎, 他 : わが国の慢性透析療法の現況 (1999年12月31日現在). *透析会誌* 2001; 34 : 1-33.
- 13) Foley RN, Herzog CA, Collins AJ; United States renal Data System : Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients : USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62 : 1784-1790.
- 14) Georgianos PI, Agarwal R : Pharmacotherapy of hypertension in chronic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol ePress* doi: 10.2215/CJN.00870116.
- 15) Zannad F, Kessler M, Lehter P, et al. : Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease : Results of a randomized trial of fasinopril and implications for future study. *Kidney Int* 2006; 70 : 1318-1324.
- 16) Iseki K, Arima H, Kohaguro K, et al.; Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS (OCTOPUS) Group : Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term hemodialysis : a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 : 1579-1589.
- 17) Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, et al. : Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or Lisinopril : A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 : 672-681.
- 18) Takahashi A, Takase H, Toriyama T, et al. : Candesartan, an angiotensin type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis - a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 : 2507-2512.
- 19) Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, et al. : Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis : An open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 : 501-506.
- 20) Tai DJ, Lim TW, James MT, et al. : Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis : a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 623-630.
- 21) Tapel M, Hopfenmueller W, Scholze A, et al. : Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 3605-3612.
- 22) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. : Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy : A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 : 1438-1444.
- 23) Nakao K, Makino H, Morita S, et al. : β -blocker prescription and outcomes in hemodialysis patients from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Study. *Nephron Clin Pract* 2009; 113 : c132-c139.
- 24) Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, et al. : Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *New Engl J M* 1974; 290 : 650-653.
- 25) Ishida I, Hirakata H, Sugimori H, et al. : Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 : 1096-1104.
- 26) Yoshimitsu T, Hirakata H, Fujii K, et al. : Cerebral ischemia as a causative mechanism for rapid progression of brain atrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 53 :

- 445-451.
- 27) Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, et al. : Dialysis-related hypotension as a cause for progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients : a 3-year prospective study. *Nephron* 2004; 97 : c23-c30.
- 28) Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, et al. : Hemodialysis-associated hypotension as an independent factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66 : 1212-1220.
- 29) Fujisaki K, Kanai H, Hirakata H, et al. : Midodrine hydrochloride and L-threo-3, 4-dihydroxy-Phenylserine preserve cerebral blood flow in hemodialysis patients with orthostatic hypotension. *Ther Apher Dial* 2007; 11 : 49-55.
- 30) Nicholas M, McIntyre CW : A systemic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 : 1883-1898.

死因としての呼吸器感染症

原田孝司 船越 哲

長崎腎病院

key words : 成人市中肺炎, 医療・介護関連肺炎, 成人院内肺炎, インフルエンザ関連肺炎, 誤嚥性肺炎, 肺結核

要 旨

日本透析医学会の統計調査¹⁾では、透析患者の感染症死は導入患者では25.8%で1位であり、年度末でも22.0%で2位である。特に感染症死としての呼吸器感染症が大変重要である。そこで、成人市中肺炎診療ガイドライン、医療・介護関連肺炎診療ガイドライン、成人院内肺炎診療ガイドラインについて解説し、誤嚥性肺炎、人工呼吸器関連肺炎、インフルエンザ関連肺炎、肺結核についても触れた。

はじめに

2015年末の慢性透析患者に関する統計調査¹⁾では、導入年齢は男性では65～69歳、女性では80～84歳がピークで、平均年齢は男性で68.3歳、女性で70.9歳と益々高齢化している。また、透析導入の原疾患の割合は糖尿病が43.5%、腎硬化症が14.2%で、高齢化しているとともに易感染症例が増加している。日本透析医学会の統計調査¹⁾では、感染症死は導入患者では25.8%で1位であり、年末患者でも22.0%で2位である。終末期患者も受け入れている当院における高齢透析患者においては、感染症死の割合は43.4%と増加し、感染症死の内訳では、肺炎が46.0%と一番であった²⁾。死因としての呼吸器感染症に関して解説する。

1 成人市中肺炎診療ガイドライン

日本呼吸器学会から2007年に、成人市中肺炎診療ガイドライン³⁾が出版された。

A-DROPシステムによる重症度分類に基づき治療の目安を決めて検査を行い、肺炎の群別による治療の目安を立てることになっている。市中肺炎の原因菌は肺炎球菌が一番多く、肺炎球菌性肺炎が問題となる。

2 肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている集団として、CDCは免疫能低下者として慢性腎不全など免疫能が低下した2歳以上の人に接種を勧告している。しかしながら、推奨度はCでワクチン接種の有効性は証明されていないが、疾患発症のリスクが高く、接種により利益が得られると考えられ推奨されている。

透析患者においても、肺炎球菌ワクチンの抗体上昇が79%にみられている。肺炎球菌ワクチンにはPPSV23とPCV13があり、それぞれ莢膜血清型が含まれていないものがあり、日本呼吸器学会および日本感染症学会委員会から60歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方が示されている⁴⁾。透析患者における肺炎球菌ワクチン接種の効果は、死亡および入院に対するリスクを下げた報告がある⁵⁾。

3 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン

2011年に日本呼吸器学会から、医療・介護関連肺炎診療ガイドラインが提示された⁶⁾。

医療・介護関連肺炎（nursing healthcare-associated pneumonia; NHCAP）の定義は、

- ① 長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している
- ② 90日以内に病院を退院した
- ③ 介護を必要とする高齢者、身障者
- ④ 通院にて継続的に血管内治療（透析、抗菌薬、

化学療法、免疫抑制薬による治療を受けているとなっている。

NHCAPの発症の機序は、誤嚥性肺炎、インフルエンザ後の二次性細菌性肺炎、透析など血管内治療中に発症した耐性細菌性肺炎、免疫抑制薬や抗がん剤による治療中に発症した日和見感染症としての肺炎が考えられている。NHCAPの原因菌は耐性菌のリスクがない場合は、肺炎球菌、MSSA、グラム陰性腸内細菌、

インフルエンザ菌などがあるが、耐性菌のリスクがある場合は、緑膿菌、MRSA、アシネトバクター、ESBL産生腸内細菌などがある。

抗菌薬選択の実際は、表1に示したように、耐性菌のリスクがなく外来治療する場合（A群）、耐性菌のリスクはないが入院治療をする場合（B群）、耐性菌のリスクがあり入院治療する場合（C群）、集中治療を要する重症例（D群）に分けてそれぞれ抗菌薬が推奨されている。

4 成人院内肺炎診療ガイドライン

2008年に日本呼吸器学会から成人院内肺炎診療の基本的考え方が示された⁷⁾。

重症度分類としては、生命予後予測因子としてIROAD（immunodeficiency, respiration, orientation, age, dehydration）の項目数と重症肺炎規定因子（CRP、胸部X線写真陰影の広がり）で、軽症群、中等度群、重症群に分けて考える。重症度が上がるにしたがって死亡率が上昇する。初期治療としては、表2

表1 抗菌薬選択の実際

A群：耐性菌のリスクがなく外来治療する場合 AMPC/CVA（オーグメンチン [®] ）またはSBTPC（ユナシン [®] ）+マクロライド系薬（CAM（クラリス [®] ）またはAZM（ジスロマック [®] ） GRNX（ジェニナック [®] ）、MFLX（アベロクス [®] ）またはLVFX（クラビット [®] ） CTRX（ロセフィン [®] ）+マクロライド薬（CAM（クラリス [®] ）またはAZM（ジスロマック [®] ）
B群：耐性菌のリスクはないが入院治療をする場合 CTRX（ロセフィン [®] ） SBT/ABPC（ユナシン [®] ） PAPM/BP（カルベニン [®] ） 注射用LVFX（クラニット [®] ）
C群：耐性菌のリスクがあり入院治療する場合 TAZ/PIPC（ゾシン [®] ） 抗緑膿菌性カルバペネム系薬（IPM/CS（チエナム [®] ）、MEPM（メロベン [®] ）またはDRPM（フィニバックス [®] ） 抗緑膿菌性セフェム系薬（CFPM（シプロキサ [®] ）またはCPR（プロアクト [®] ）注射用MTZ（またはCLDM） ニューキノロン系薬（CPF（シプロキサ [®] ）またはPZFX（パシル [®] ））+SBT/ABPC（ユナシン [®] ） MRSAリスクあり：VCM（塩酸バンコマイシン [®] ）、TEIC（タゴシンド [®] ）、LZD（ザイボックス [®] ）
D群：集中治療を要する重症例 TAZ/PIPC（ゾシン [®] ） 抗緑膿菌性カルバペネム系薬（IPM/CS（チエナム [®] ）、MEPM（メロベン [®] ）またはDRPM（フィニバックス [®] ） 抗緑膿菌性セフェム系薬（CFPM（マキシピーム [®] ）またはCPR（プロアクト [®] ））+注射用MTZまたはCLDM（ダラシンS [®] ） ニューキノロン系薬（CPF（シプロキサ [®] ）またはPZFX（パシル [®] ））または注射用AZM（ジスロマック [®] ） MRSAリスクあり：VCM（塩酸バンコマイシン [®] ）、TEIC（タゴシンド [®] ）、LZD（ザイボックス [®] ）

（日本呼吸器学会：医療・介護関連肺炎診療ガイドラインより）

表2 群別抗菌薬選択 (初期治療)

軽症群
CTR (ロセフィン [®])
SBTPC (ユナシン S [®])
PAPM/BP (カルベニン [®])
中等症群
単独投与
TAZ/PIPC (ゾシン [®])
IPM/CS (チエナム [®])
MEPM (メロペン [®])
条件により併用
IPM/CS (マキチピーム [®]) + CLDM (ダラシン S [®])
原則併用
CPFX (シプロキサ [®]) + SBTPC (ユナシン S [®])
CAZ (モダシン [®]) + CLDM (ダラシン [®])
重症群
B 群の推奨薬 + AMK (アミカシン [®])
または CPFX (シプロキサ [®])

(日本呼吸器学会:「成人院内肺炎診療の基本的考え方」成人院内肺炎診療ガイドライン 2008 より)

に示したように軽症群, 中等度群, 重症群でそれぞれ抗菌薬が推奨されているが, 軽症群は単独で, 中等群はグループ 1, 2, 3 に分けられており, グループ 2 は条件により併用, グループ 3 は原則併用となっている。重症群では中等群にさらに表 1 の抗菌薬の追加が推奨されている。15 日の入院, 第 3 世代セフェム系薬の使用歴, COPD などの慢性気道疾患では緑膿菌の疑いがある。なお, 長期 (2 週間程度) 薬投与, 長期入院の既往, MRSA 感染やコロニゼーションの既往など MRSA 保有リスクを有する場合は抗 MRSA 薬の使用を考慮する。また, 多剤耐性菌のリスク因子も考慮する。

5 誤嚥性肺炎

誤嚥性肺炎をきたしやすい病態としては, NHCAP の診療ガイドによると表 3 のように神経疾患, 寝たき

表3 誤嚥をきたしやすい病態

神経疾患	胃食道疾患
脳血管障害	食道運動異常
中枢性変性疾患	悪性腫瘍
パーキンソン病	胃・食道逆流
認知症	胃切除
寝たきり状態	医原性
口腔内の異常	鎮静薬
歯の噛み合わせ障害	睡眠薬
口内乾燥	抗コリン薬
口腔内悪性腫瘍	経管栄養

(成人院内肺炎診療ガイドラインより)

り状態, 口腔内の異常, 胃食道疾患, 医原性があげられている⁵⁾。

誤嚥性肺炎の特徴は, 高齢者が多く, 発熱などの臨床症状が少ない時があり, 不顕性誤嚥性肺炎の頻度が高く, 肺炎は下肺野に多く, 両側性肺炎像を呈することが多く, 胸部 CT により陰影がわかりやすくなる場合がある。換気血流不均衡で思わぬ低酸素状態になることがある。

誤嚥性肺炎ではないが, 感染死亡患者の第 2 位は敗血症であり⁸⁾, 敗血症に伴うものとして, 両側肺野にび漫性に粒状および浸潤影が出現する敗血症性肺塞栓症がみられることがある。

6 人工呼吸器関連肺炎

人工呼吸器関連肺炎は, 人工呼吸器日数と累積肺炎発生率と関連しており, 2 週間で約 15%, 1 カ月間で約 30% に肺炎発症が見られる⁶⁾。人工呼吸器関連肺炎の原因となりやすい菌には, 緑膿菌, 黄色ブドウ球菌, 腸内細菌などがある⁶⁾。

7 インフルエンザ関連肺炎

インフルエンザウイルス肺炎には, 原発性インフルエンザウイルス肺炎とインフルエンザウイルス関連肺炎がある。純粋にウイルス感染による肺炎では白血球増多は少なく, 喀痰も少なく, 胸部レントゲンでは網状影など間質性陰影が多い。抗菌薬に不応性で予後はきわめて不良である。インフルエンザウイルス関連肺炎には二次的細菌感染の場合と細菌同時感染の場合があるがともに血球増多があり, 喀痰も多く, 胸部レントゲンでは浸潤影が多い。抗菌薬治療が第一であり, 細菌同時感染型では重篤化することが多い。インフルエンザ A 型のほうが B 型より肺炎の合併が多く, インフルエンザ感染の 1~5% であるが, 65 歳の高齢者では約 20~25% にもおよぶ。死亡率も高く, 14~33% との報告もある⁹⁾。

透析患者に対するインフルエンザワクチン接種に関しては, 3 カ月目に最も高い抗体価が得られるが, 1 回法より 2 回法のほうが抗体価の上昇が 1 カ月目で優位に高かったとの報告があり, 2 回接種も考慮されている。最近では肺炎球菌ワクチン接種が行われているが, 単独接種より両ワクチンの併用接種の死亡率が一番低いとの報告があり, 併用接種が推奨されている¹⁰⁾。

透析患者の抗インフルエンザ治療薬は、内服ではオセルタミビルを1回75mg単回服用、またはザナビルを1回10mg：1日2回5日間服用する。吸入薬ではラニナミビル40mgを単回吸入、注射薬ではペラミビル水和物を50～100mgを1回点滴注射する。

8 肺結核

日本における結核症の発症率は、先進国の中でも高く、1999年に結核緊急事態宣言がなされた。特に透析患者は結核症のハイリスクグループにあげられている¹⁰⁾。発症率の相対危険度は10～15倍となっている。透析患者の結核発症の主な報告では発症率は2.1～5.7%である^{11,12)}。

結核の検査には、塗抹・染色、培養（小川、MGIT法）、血清診断（QuantiFeron-TB2G, QFT法）、遺伝子診断（アンプリコア、MTD法、RFLP法）などがある。MGIT法は2週間で判定可能である。また、QFT法は結核抗原刺激によるT細胞のインターフェロン産生量をみる方法で汎用されるようになったが、既感染でも陽性になるので判定には注意が必要である。活動性結核の診断補助には有用であるが、透析患者や超高齢者では免疫反応が低下しておりQFT陽性率が低下する。結核患者が発症し、接触者に感染が疑われる場合に、その中から潜在性結核感染症を発見するための補助診断として推奨されている。

透析患者の結核の治療は、結核の標準的な化学療法が行われる。初回化学療法としては、A法としてRFP+INH+PZA+EB（またはSM）の4剤併用を2カ月、その後RFP+INHで4カ月と、B法としてRFP+INH+EB（またはSM）の3剤併用で2カ月、その後RFP+INHで7カ月の治療が行われている。

おわりに

透析患者の高齢化に伴い感染症死が増加しているが、特に呼吸器感染症が死因の多くを占めている。日本呼吸器学会から出されている成人市中肺炎診療ガイドライン、医療・介護関連肺炎診療ガイドライン、成人院内肺炎診療ガイドラインに従って解説した。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 2015 年末現在.
- 2) 原田孝司, 船越 哲：透析患者の死因の上位を占める感染症の実態. 日透医誌 2013; 28 : 374-379.
- 3) 日本呼吸器学会：「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン：2007.
- 4) 日本呼吸器学会/日本感染症学会合同委員会：65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方：2015.
- 5) Gilbertson DT, Guo H, Arneson TJ, et al. : The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. NDT 26; 2934-2939.
- 6) 日本呼吸器学会：医療・介護関連肺炎診療ガイドライン：2011.
- 7) 日本呼吸器学会：「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療ガイドライン：2008.
- 8) 原田孝司, 室谷典義：死因上位を占める感染症：実態と調査. 透析会誌 2013; 28 : 374-379.
- 9) Oliverra EC, Manik PE, Colice G, et al. : Influenza pneumonia. Chest 2001; 119 : 1717-1723.
- 10) Christopher BT, Spaulding AC, Kissner J, et al. : Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. Am J Kidney Dis 2012; 60 : 959-965.
- 11) Rieder H, Cauther GM, Comstock GW, et al. : Epidemiology of tuberculosis in the United State. Epidemiol Rev 1989; 11 : 79-98.
- 12) 原田孝司, 田中民雄, 松尾信一郎, 他：透析患者に発症した結核症. 結核 1985; 60 : 53-58.

認知症の診断

——良質の物忘れとの鑑別——

渡辺俊之

東海大学健康科学部

key words : 認知症, 加齢性の記憶低下, 早期発見, 海馬

要 旨

認知症の早期発見は日本における重要課題である。透析施設は患者と家族と定期的に会うことができるので認知症を早期発見できる場所である。加齢による記憶力低下（いわゆる良質の物忘れ）と認知症の記憶障害には明らかな違いがある。認知症では記憶中枢である海馬の萎縮に伴う特徴的な記憶障害が生じている。認知症の早期発見のために、覚えておくべき特徴は四つである。①近時記憶の障害（朝食の内容でなく朝食したことを忘れる）、②記銘力の低下（新しいモノ、新しい場所、新しい人を覚えることができないために環境不適應となる）、③忘れていたことを忘れていた、④臭いがわからない（嗅覚神経機能低下が海馬萎縮の前に生ずるために、料理の味が変化するなど）。認知症と鑑別すべき病態には、①せん妄、②うつ状態（仮性認知症）があり経過や他の症状で鑑別する。

はじめに

認知症は増加の一途をたどっており、2030年には世界中の認知症患者数は7,600万人、2050年には1億3,500万人になると推計されている（国際アルツハイマー協会）。認知症の社会的負担は増大し、多くの先進国では国家的に取り組む課題にもなっている。

慶應大学と厚生労働省科学研究グループが、日本における認知症の社会費用を試算した結果¹⁾では、2014年度の認知症への社会費用の総額は14.5兆円（医療

費：1.9兆円、介護費：6.4兆円、インフォーマルケアコスト（家族らのケアの費用）：6.2兆円）にまで達している。ちなみに、同年の日本の社会保障費は116.8兆円（高齢者：54.8兆円、保険：39.5兆円）、日本の防衛費予算は4.8兆円であることから考えると、その額は膨大であることが理解できよう。認知症の増加が日本の財政を圧迫しており、それは今後も増大することを私達は覚悟しておかねばならない。

認知症には完治する治療が存在しないため、「早期発見」によって身体的・精神的な合併症を少しでも減らし、介護負担を軽減させる方略しか現在では考えられない。そのため、高齢者に身近に接するプライマリケア医やかかりつけ医が「認知症の早期診断と早期対応」の一翼を担うことは、精神科医のみならず国からも期待されている役割の一つである。この点においては、透析医も同様の位置づけである。

認知症の早期発見は簡単そうで実は難しい。加齢による記憶力低下か認知症による記憶障害なのかの判断は、精神科医でも苦勞する領域である。また、高齢者と一緒に生活する家族には、良い意味でも悪い意味でも高齢者の記憶障害に対してバイアスが生ずる。「健康であってほしい」という家族の願いは、病的な記憶障害を否認し「たいしたことはない、まだ大丈夫だ」と思わせてしまう。筆者は「うちのお爺ちゃんは、運転が上手にできるから認知症ではないと思う」という家族に出会うことがあるが、若い頃に習得した運転方法は、認知症になっても忘れない。しかし、認知症が

進めば判断力低下や、思い違いも増えて事故が増える。昨年から高齢者による死亡交通事故は増加し、国の緊急課題となっている。

この稿では、認知症を早期発見するための入り口である「良質の物忘れ」と「認知症の記憶障害」の違いに焦点をあてて述べる。

1 記憶のメカニズム

「忘れる」「思い出せない」は私達には自覚されやすい精神機能である。歳をとればとるほど、過去の経験値で判断して事を進めることができるので、高齢者にとっては「覚える能力の低下」よりも「忘れること」や、「思い出せないこと」に焦点化しやすい。しかし、認知症において一番問題になるのは「覚えられない」ことである。覚えることができないために、周囲とト

ラブルが生ずる。家族は「何度いったらわかるんですか」「さっき食べたじゃないですか」「自分で仕舞っていたじゃないですか」と叱咤するが、本人は覚えられないのだから言っても傷ついたり怒ったりするだけである。

専門的には記憶の処理過程には三つの段階がある(図1)。新しい情報を獲得することを「記銘」、その情報を持ち続けることが「保持」、その情報を思い起こすのが「想起」である。さらに神経心理学的には、「固定化」が加わる。私達が幼い頃から忘れない記憶は「固定化」されているからである。脳損傷や脳疾患を負ったときに、最も影響を受ける記憶は、最近の記憶である。頭部外傷の時に欠落するのは外傷前後の記憶が多い。記憶は昔覚えたものほど忘れにくく、最も近時的な記憶が最も影響を受けることがわかっている。私達の頭の中では保持→固定化という作業が常に行われている。

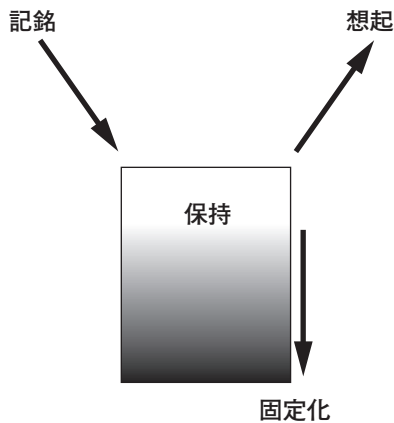


図1 記憶の処理過程 (文献2より引用)

2 記憶の分類

2-1 時間による記憶分類

神経心理学的には、保持できる時間により、①感覚記憶、②短期記憶、③長期記憶に分類され、長期記憶はさらに近時記憶と遠隔記憶と分類される(図2)。

(1) 感覚記憶

視覚や聴覚などの感覚器官から入った信号は1~2秒だけ保持される。つまり、信号が赤だ(視覚刺激→

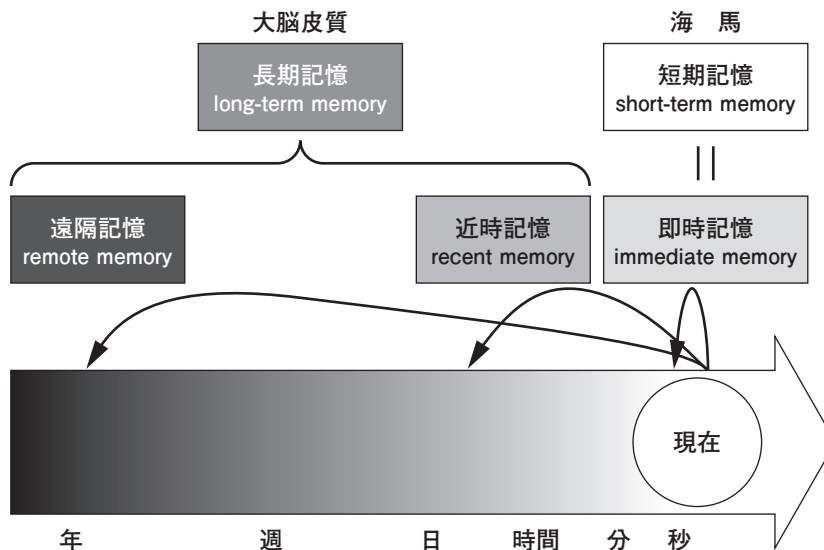


図2 時間でみた記憶の分類 (参考URL※1より引用、改変)

赤), サイレンの音 (聴覚刺激→サイレン), こげた臭い (嗅覚刺激→こげている) と, 周囲の状況を察知するときには感覚記憶が必要である。

(2) 短期記憶

即時記憶とも言われ, 見た数字や聞いた名前を数十秒だけ保持して想起できる記憶である。一瞬, 数字を見せて, 覚えておける限界は 7 ± 2 字であるという。

(3) 長期記憶

① 近時記憶

情報を記録し, しばらく違うことに集中し保持している情報が, 一旦意識から消えても想起できる記憶である。ある言葉を記憶させて, すこし別な会話や質問をした後に, 覚えさせた言葉を尋ねても想起できる。数分から数日の間だけ保存される記憶である。認知症検査の時に, 物を五つ記憶させ, 別な質問をして5分後にもう一度思い出せるかチェックする質問は近時記憶をチェックしている。近時記憶を何度も活用したり再生を繰り返すと固定化されて遠隔記憶になる。一夜漬けて覚えた内容がすぐに忘れてしまうのは固定化されていないからである。

② 遠隔記憶

近時記憶の多くは忘れられてしまうのだが, その一部は遠隔記憶として大脳皮質にネットワークのような形で保持され年単位で貯蔵されることになる。近時記憶が遠隔記憶として安定化するには固定化が重要で, 固定化のためには何度も活用することが必要になる。遠隔記憶は次に述べるように記憶される内容によってさらに分類される。

2-2 内容による記憶分類

昔から覚えている遠隔記憶は, その内容により, 言葉にはできないが身体が覚えている「非宣言記憶」, 言葉にできる「宣言記憶」に分類される。

(1) 非宣言記憶 (身体が覚えている記憶)

言葉にして表せないが私達が保持している記憶である。幼い頃から身につけてきた反応のパターンや生活のうえでの必要な技術である。

① 手続き記憶

自転車に乗る, 楽器を弾く, 車の運転など, あえて

思い出そうと意識しなくても, 身体が覚えていて, ほぼ自動的に再現できる記憶である。

② プライミング記憶

以前に経験があると, 次に判断や同定が促進されたりする場合に活用される記憶である。熟練すると処理時間が速くなるのはプライミング記憶による。

③ ある事象に対する非意図的な無意識的な反応

精神分析と関連するが, 私達にはほとんど意識していないが意識に反して繰り返してしまう反応がある。例えば, わかっていながら, 同じような異性に惹かれて騙されてしまう。いけないことと知りながら, 母が自分にしたような虐待やネグレクトを, 自分の子どもに繰り返してしまう。いつも, 同じようなことで仕事の失敗を繰り返す。こうしたことは「反復強迫」と言われている。

(2) 宣言記憶 (言葉にして記述できる記憶)

① 意味記憶

これは知識そのものである。「車の運転」と言われた時, その意味をすぐに想起できるか。「赤く丸いくだものはなんですか」という問いに対して, リンゴとかトマトと想起できるのは意味記憶が保持されているからである。脳に格納されている意味記憶は個人によって幅がある。リンゴの意味はわかるが, TPPの意味については知っている人もいれば知らない人もいる。いわゆる知能と関連する記憶であり, 受験勉強で最も活用される記憶である。

② エピソード記憶

昨日の午後にどんなところでどんな経験をしたか, 二カ月前の旅行には誰とどこに行ったかといったイベントについての記憶である。認知症のチェックにおいて最も重要な記憶である。図2のように, 近時記憶から遠隔記憶まで数時間から数年までの幅で記憶されるが, 認知症の場合には, 数時間前のエピソードも思い出せない。

3 記憶に関連する脳の部位

ここでは, 記憶に関連する脳の四つの部位について述べる (図3)。

(1) 海馬

海馬は記憶機能において最も重要な部分である。海

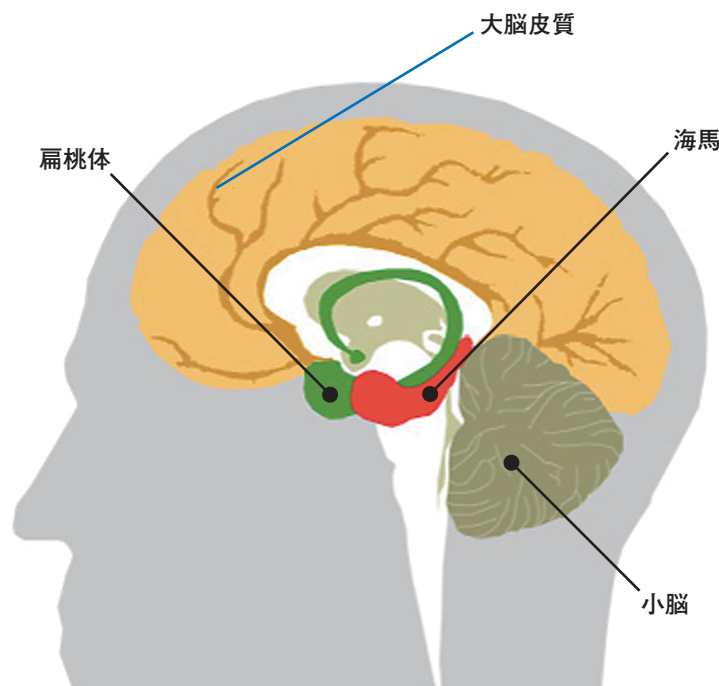


図3 記憶に関連する四つの部位

馬は脳の奥の部分の左右にあって、親指くらいの大きさである。

海馬の機能は、感覚器から入ってきた情報を短期に一時的に記憶して、重要と判断した記憶を大脳皮質ネットワークに送っている。海馬に何度も同じ情報が入ることで、海馬は「この情報は重要な情報である」と判断し、長期記憶として固定化させるのである。生活を営むうえで必要な遠隔記憶は、海馬が大脳皮質に送り込んで固定化されたものである。たとえば英語は使っていないと長期記憶として固定化されない。日本の生活においては海馬が重要でないと考えるからである。外国に行くとき英語を忘れなくなるのは、日々の生活で活用することで必要度が高まり、海馬の指令が大脳皮質に伝わるからである。

海馬は記録と想起の司令塔であるために、海馬の萎縮や損傷は記憶障害を引き起こす。アルツハイマー型認知症は海馬から萎縮が始まり、他の部位に萎縮が広がるのが特徴である。脳の海馬の神経だけは新生するため、海馬を鍛えることは可能と言われている。

(2) 扁桃体

扁桃体は喜怒哀楽や情動を引き起こす場所である。扁桃体が記憶の情報に付随した快や不快、喜怒哀楽の感情を一緒に想起させる。例えば、北海道旅行を懐かしく思う人は、富良野の草原、ラベンダーの匂い、札

幌ラーメンの味が喚起されるのである。旅行の記憶には感情が付随している。こうした回想と感情には扁桃体が関係している。

情動を揺るがすことは記憶に残りやすい。楽しい体験をいつまでも記憶しているのは、扁桃体に「快」の痕跡が残るからである。逆にトラウマは、扁桃体に「恐怖」という記憶痕跡を残す。トラウマを持った人が外傷場面に出会うと、不安発作やフラッシュバックが生ずるのは扁桃体が反応するからである。

人間の多くは笑顔に対して、快や喜びの感情が喚起される。これは、幼い頃に接していた親や周囲の人の笑顔が扁桃体記憶として残っているからである。怒った表情や怒鳴る声に対して不快や恐怖が喚起されるのも扁桃体記憶のためである。赤ちゃんの時の親や兄弟、祖父母との交流でもらった「笑顔＝快」が情動記憶として保持されていれば、笑顔は私達に安心や喜びをもたらす。

認知症がすすむと、意味記憶が障害され、言葉の理解が困難になってくる。しかし、たとえ話の内容がわからなくても、笑顔で優しく接する家族や職員の態度に対しては扁桃体が「快」や「安心」という情動を引き起こすので認知症の人は落ち着くのである。逆に、怒り口調や厳しい表情で認知症者に接すると「不快」や「恐怖」が喚起し不穏を助長する。

(3) 大脳皮質

情報を長期的に保持している場所が大脳皮質である。海馬に入った情報が必要かつ長期に必要と選別されたもの、つまり日常生活で不可欠であり、毎日活用しなければいけない情報は、大脳皮質に送られて固定化されて長期記憶として残る。記憶の痕跡が形成されるさい、脳細胞内の記憶タンパクに置換されると考えられている。インパクトのある出来事は長期記憶に残りやすい。喜怒哀楽といった感情が伴う記憶は長期記憶として残りやすい。

(4) 小脳

先に述べた手続き記憶（自転車の乗り方、タイプの打ち方、歩き方など）に小脳が関係していると言われている。小脳は筋肉の動きを微妙に調整する役割を記憶している。自転車を漕ぐという行為は、平衡感覚に関する視覚神経や前庭神経からの情報を小脳が調整している。

4 記憶の鑑別

4-1 認知症

— 四つの覚えておくべきこと

(1) 近時記憶の障害

今でも現場では「短期記憶が障害されている」と間違っ使われているが、専門的に言えば、認知症で障害が目立つのは短期記憶ではなく長期記憶の中の「近時記憶」である。日常生活での物忘れやトラブルで困っている認知症者も、検査の場での言葉の復唱、数字の復唱（これらは可能なことが多い）。認知症の初期では短期記憶（即時記憶）は障害されていないからである。

近時記憶とは、朝食を食べたことや、昨日やったことなどの体験の記憶であって、日常生活に最も支障をきたす。「やったことを忘れている」ことが鑑別には大切である。

(2) 記銘力の低下

海馬の萎縮が認知症で生ずるので、覚えることができなくなる。何度言っても覚えられないから、保持も想起もできない。ガスの消し忘れが増えた一人暮らしの母親に娘が新しい電子調理器を買ってあげても、息子が父親に字の大きい新しい携帯電話を買ってあげて

も、認知症になっている人は「使い方を覚えられない」から、使うことができないのである。以前から使っているモノであれば遠隔記憶や手続き記憶として大脳皮質に残っているので使うことはできる。認知症の人は新しい場所、新しいモノ、新しい人が苦手と考えたほうがよい。

(3) 忘れていることを忘れている

「最近物忘れが多いので惚けてきたか」と思える人は、加齢による記憶力低下の場合が多い。認知症の初期では記憶力低下を自覚できることもあるが、認知症の人の多くは忘れたことを忘れている。忘れたという自覚がないので家族や介護スタッフとの間でトラブルが生ずるのである。財布をしまったことを忘れてしまって、「盗まれた」と騒ぐようになる。朝食をしたことを忘れてしまって「嫁は朝食も出さない」と怒るのである。

(4) 臭いがわからない

最近では嗅覚と認知症の関連についての研究も進んでいる。嗅覚神経から入るにおいの情報は海馬に入り、臭い、良い匂い、腐っていると判断が下される。認知症では、海馬の萎縮の前に嗅覚神経の機能低下が生ずることがわかっていて、嗅覚低下が認知症早期発見のサインになる。腐っているのがわからないというのは、腐っている臭いが嗅覚刺激から入らないからである。「一人暮らしの母親の家が臭くなった」「腐ったものを食べて下痢した」「最近、母の料理の味が変わった」というのは嗅覚低下による生活の変化であり、臭いに関心を向けることが大切である。最近では、認知症発見のためににおい棒を活用する報告や、アロマセラピーを治療に併用した報告もみられる。

4-2 認知症と間違われやすい病態

良質の物忘れ、つまり加齢による物忘れとは違うが記憶障害を引き起こす病態がある。透析施設において、出会う可能性が高い鑑別すべき病態はせん妄とうつ状態である。二つの疾患の鑑別を日本神経学会の認知症疾患治療ガイドライン²⁾から抜粋して紹介する。

(1) せん妄と認知症の鑑別 (表1)

一番の鑑別点は発症の仕方であり、せん妄は急激に

表1 せん妄と認知症の鑑別の要点

	せん妄	認知症
発症	急激	緩徐
初発症状	錯覚, 幻覚, 妄想, 興奮	記憶力低下
日内変動	夜間や夕刻に悪化	変化に乏しい
持続	数日～数週間	永続的
身体疾患	合併していることが多い	時にあり
薬剤の関与	しばしばあり	なし
環境の関与	関与することが多い	なし

表2 うつ状態（偽性認知症）と認知症の鑑別の要点

	うつ状態（偽性認知症）	認知症
発症	発症の日時はある程度明確	発症は緩徐なことが多い
経過	発症後、症状は急速に進行し、日内・日差変動を認める	経過は一般に緩徐で、変動が少なく、一般に進行性
持続	数時間～数週間	永続的
もの忘れの訴え	強調する	自覚がないこともある
自己評価	自分の能力低下を嘆く	自分の能力低下を隠す
言語理解・会話	困難でない	困難である
答え方	質問に「わからない」と答える	誤った答え、作話やつじつまを合わせようとする
症状の内容	最近の記憶も昔の記憶も同様に障害	昔の記憶より最近の記憶の障害が目立つ

生ずることである。透析患者の精神状態が突然変わったり、家族が「昨夜、呆けて変な行動をしていた」という訴えをする時にはせん妄を最初に疑ったほうがよい。せん妄は夕方から夜間にかけて生じやすく、身体状態の悪化や薬の影響によることもある。

せん妄の時は興奮、幻覚、妄想を伴って暴れることもあり、抑制やリスペリドンなどの向精神薬が必要になる。高齢者に多いので、経験的には、夕食後から寝る前にリスペリドン 0.5 mg から 1 mg の内服から開始する。一般病棟や老健施設などでスタッフからコンサルトされた事例には、しばしば超短時間型の睡眠剤などが出されていることがある。途中覚醒してせん妄を引き起こす可能性もあるので、睡眠剤を止めてリスペリドンを追加したり、中時間型の睡眠剤に変更することもある。

(2) うつ状態と認知症の鑑別 (表2)

日本神経学会のガイドラインでは偽性認知症と記載されているが、精神科医の間では「仮性認知症」と言われることが多い。うつ状態が存在すると思考抑制(思考のスピードが遅くなる、思考にブレーキがかかる)が生ずるために、高齢者では「頭が回転しない」「忘れっぽくなった」と体験される。悲観的な発言が目立つのがうつ状態の特徴である。また、認知症では

近時記憶の障害が目立つが、うつ状態では遠隔記憶も近時記憶も障害される。

うつ状態の場合にはなにかの心理社会的原因があることが多い。死別や離別、がんなどの身体疾患の告知、金銭的問題などが先行してあり、急に呆けてきたような時にはうつ状態(偽性・仮性認知症)を考える。うつ状態に対して抗うつ剤による治療が適切に行われれば記憶障害も改善する。「呆けていた祖母を治してくれた、渡辺先生の腕は凄い」ということを聞いたことがあるが、それは認知症ではなく、うつ状態が治ったのである。私がきちんと説明していなかったのである。

おわりに

「私は現在、アルツハイマー病に悩まされるアメリカ人——何百万人もいます——そのうちの一人だと告げられています。私たちは、この知らせを聞き、私は妻のナンシーと、これを一私人の個人的な問題として留めておくか、あるいは公共の場にこれをニュースとして知らしめるべきかどうかを話し合いました。(中略)この問題を、あなたたちと共有することが重要だと思います。私たちがこのことを公にすることで、人々のこの問題に対する意識をいい方向に改善する可能性があると思います。おそらくそれはこの病気への理解を、その人自身やその家族、大なり小なりの関係

がある人に促進してくれるのではないのでしょうか……」(ロナルド・レーガン)

ロナルド・レーガンがアルツハイマー病になり、今後生ずる自分の未来とアメリカの将来を考えて、国民に告知したことは有名である。早く発見できて、今後の起こりえる危険な状態、透析維持について覚悟や考えを、「本人」と話しあうことができるようになるのが本来の在り方である。発症初期であって、十分な心身のサポートがあれば「本人」と話しあうことはできるはずだ。そして本人が透析に対して自己決定できることが理想であると思う。大平は透析患者にも QOL (生命の質) と SOL (生命の尊厳) があることを述べ、己の命の行く末に関して各人が (それは私達医療従事者も含めて)、ある程度以上明確な決意を持ち、周囲の親しい者に伝えておくことが今後の社会生活で責務となると述べている。

透析患者の認知症という問題は、生命の尊厳という現代社会の課題を私達につきつけてくる。「生きるとはどういうことなのか」「生命と尊厳とはいかなるものなのか」、私達自身が最初に考えるべきことだと思う。

文 献

- 1) 慶應義塾大学医学部：認知症の社会的費用を推計 (2015

年5月29日 報道向けプレリリース)。

- 2) マーク・ソームズ, オリヴァー・ターンブル (平尾和之訳)：脳と心的世界—主観的経験のニューロサイエンスへの招待—。星和書店, 2007. (Solms M, Turnbull O : The Brain and the Inner World, A introduction to the neuroscience of subjective experience-)
- 3) 松浦篤子, 上城憲司：認知症治療病棟におけるアロマ活動と作業療法の検討. 作業療法ジャーナル 2014; 48(5) : 430-434.
- 4) 神保太樹, 塩田清二：【認知症と高次脳機能】アロマセラピーによる認知症の治療. 神経眼科 2013; 30(3) : 273-279.
- 5) Daiki J : Specific Feature of Olfactory Dysfunction with Alzheimer's Disease Inspected by the Odor Stick Identification Test (匂い棒識別検査により検証したアルツハイマー病による嗅覚障害の特徴). 日本アロマセラピー学会誌 2013; 11 (Suppl) : 139.
- 6) 関 一彦：アルツハイマー病などの嗅覚障害について. 作業療法ひむか 2011; (3) : 47-54.
- 7) 大平整爾：維持透析患者の「認知症」に対する透析スタッフの備え. 日透医誌 2011; 26(2) : 249-257.

参考 URL

- ‡1) 「高次脳機能障害ネット」<http://koujinou.net/dryasui/7.html>
- ‡2) 「認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会ホームページ」<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html>

災害への備え

—— 経験に学ぶ災害対策 ——

山川智之

白鷺病院

key words : 災害想定, 透析医療, 情報共有

要 旨

透析医療は災害に対し脆弱な医療である。大規模地震などの大災害では透析施設の稼働が困難になり患者の支援施設への搬送を余儀なくされることがある。この対応には情報共有と地域内のコーディネーションが重要であるが、これらが機能するためには、行政との交渉も含め、透析医療者の平時からの準備が必要である。

1 巨大災害にどう備えるか

東日本大震災は、改めて想定することの難しさを思い知らされた大災害であった。近年、防災意識の高まりもあり様々な災害想定に基づく防災対策がなされてきたが、東日本大震災の規模はこれらの想定に基づく対策を根本から覆すようなものであった。

東日本大震災を引き起こした東北地方太平洋沖地震のマグニチュード9.0は日本観測史上最大の「超巨大地震」であり、世界的に見ても1900年以降4番目の巨大地震であった。

岩手県田老町（現宮古市田老）では「津波太郎（田老）」と言われるほど過去に繰り返した大津波の被害経験から、市街を取り囲むように海面高10mという大防潮堤を建造した。この防潮堤が完成した後に起きた1960年のチリ地震津波では三陸海岸の町が被害を受ける中、防潮堤が津波を守り被害は皆無であった。2003年には「津波防災の町」を宣言し、先進的な防

災対策に取り組む町と自他ともに認める町であった。しかし、東日本大震災による大津波はこの防潮堤を易々と乗り越え、市街地は全滅し大きな被害を生んだ。

東日本大震災では様々な悲劇があったが、その中でも石巻市日和幼稚園送迎バスの津波被害については大きく報道され、また幼稚園を被告とした裁判にもなった。これは、石巻市の日和幼稚園で地震直後、亡くなった5人を含む12人を乗せワゴン車が園児の自宅に向かい、7人を降ろした後、大津波警報に気づき園に引き返す途中、津波に巻き込まれたというものである。結果、5名の園児がワゴン車の中で車両火災に巻き込まれ死亡した。

同園の園長は「大きな地震が起きたら園にとどめるのが原則だ」としながらも「園庭に避難した子どもたちが不安がったり寒がったりしたので、親御さんの元に早く帰そうとした」とバスを動かした理由を語ったというが、津波発生時においてはなるべく標高の高い場所に逃げる、という津波対策の基本を知っていれば、バスを出さず高台にあった幼稚園で待機する、という判断ができたはずである。

このような悲劇があった一方、群馬大学の片田敏孝教授の指導の下、津波からの避難訓練を8年間重ねてきた岩手県釜石市内の小中学校では、全児童・生徒計約3千人が即座に避難、生存率99.8%という素晴らしい成果を挙げた。今回の津波は、行政の想定を大きく超える規模であったが、本来の避難所であった所に留まらずより高台に逃げる、という判断を子供たち自

らがするなど、ハザードマップを信じることなく子供たちにできる最善を尽くす、という実践教育を徹底した結果と言える。

災害は過去と同じ形で来ることはなく、想定どおりに来ることもまずない。だからといって過去の災害に学ぶことが無意味ではなく、想定に意味がないわけでもない。なぜなら、災害対応はすべて応用問題であるからである。

2 地震の種類と発生機序

近年、大きな被害を与えた地震として阪神・淡路大震災と東日本大震災が引き合いに出されることが多いが、この二つの地震の特性は大きく異なる。

地球の表面はプレートと呼ばれる大きな固い岩盤で覆われゆっくりと動いているとするプレートテクトニクス理論が1960年代に提唱された。プレート同士が接している所はプレート境界と呼ばれるが、これは一種の巨大断層であり、プレート同士の動きによって大きな地震が起こりうる。プレートがぶつかり合いお互い沈みこむような形のプレート境界は海溝となるが、ここで発生する地震は海溝型地震と呼ばれる。世界で発生するM(マグネチュード)8クラスの地震は海溝型地震を含むプレート境界型地震である。

日本は太平洋プレート、フィリピン海プレート、ユーラシアプレート、北米プレートという四つのプレートがぶつかり合う地域であり、太平洋プレートがフィリピン海プレートの下に潜り込み、さらにこの二つの海洋プレートがユーラシア・北米の二つの大陸プレートの下に潜り込むという複雑な構造となっている。東日本大震災の原因となった東北地方太平洋沖地震はM9.0の巨大地震であったが、太平洋プレートと北米プレートのプレート境界で発生した海溝型地震である。ちなみに1923年の関東大震災の原因となった大正関東地震(M7.9)も、フィリピン海プレートと北アメリカプレートの境界の相模トラフを震源とする海溝型地震であった。

一方、阪神・淡路大震災の原因となった平成7年兵庫県南部地震は、プレート内部の断層を震源とするもので、海溝型地震に対して、活断層型地震、あるいは直下型地震とも呼ばれるものである。都市部付近が震源であったため、震源が比較的浅いこともあって甚大な被害が生じたが、地震自体の規模はM7.3であり、

プレート境界型地震に比べれば小さく、被害が生じる範囲も相対的には狭い。2016年に発生した熊本地震も活断層型地震であった。

近い将来に発生するとして警戒されている東南海地震は、東海地方から紀伊半島、四国の太平洋沖を日本列島に平行して存在する南海トラフを震源とする海溝型地震である。南海トラフはユーラシアプレートとフィリピン海プレートがぶつかり沈みこむ場所であり、地震の多発地帯として認識されている。

海溝型地震の特徴として、周期的に発生することが経験的に知られており、M8クラスの花溝型地震は100~200年程度の周期で発生するとされる。これはプレートの衝突による歪みのエネルギーが蓄積・開放を繰り返す、という理論で説明されている。したがって、歴史的に繰り返し発生している海溝型地震は、どれくらい過去に地震があったかを知ることである程度は地震の発生を予測することができる。

また隣接する震源において同時、あるいは数日から数年という間隔で連動して地震が発生することがあるのも海溝型地震の特徴の一つである。東日本大震災の直前の2011年年初の時点で、M7.4前後の規模で宮城県沖地震が30年以内に99%の確率で発生するという予測が立てられていた。これは近年、宮城県沖を震源としたM7.1~7.4前後の地震が25~40年という短い間隔で起きていることからの予測であったが、2011年の東北地方太平洋沖地震では、予測された宮城県沖を含む、北は岩手県沖から南は茨城県沖までの長さ約500kmに及ぶ広範囲の震源域が連動したためM9.0という日本観測史上最大の地震となった。

3 透析治療継続の条件

大量の水道水と電気および専用の透析機器を要し、1~2日おきに通院が必要な血液透析は災害に対して脆弱な医療である。このことは古くから認識されており、透析医療においては様々な災害対策が考えられてきた。しかしながら、災害は起こる度に形を変えて、透析施設と患者を襲い、その度に様々な教訓を残してきている。

特に東日本大震災では、約10,000人の透析患者が自施設での透析治療を受けることが困難な事態が生じ、被災地の医療者の努力により、透析を受けさせることができない、という事態にほぼ陥らせることなく対応

することに成功したが¹⁾、その過程には様々な問題が生じた。

この東日本大震災の経験から、災害時における透析医療は、自施設、無理なら患者の生活圏内の施設で治療を続行することを最初の目標とすべきである。そして、患者の生活圏内での治療が不可能な場合、あるいは、可能であっても、医療提供に支障を来す場合、治療が不十分で患者に重大な不利益がある場合に、域外搬送を選択することになる。

災害時に施設が治療を続行できる条件として、

- ① 建物が治療に支障が出る程度には壊れていない
- ② 電気が供給されている（外部電力または自家発電）
- ③ 透析治療に必要なだけの水が供給されている（水道または給水）
- ④ 物品、薬品、食料がある
- ⑤ 医師、スタッフがいる

の五つの条件が必要であり、これらのひとつでも欠けた場合、透析治療の続行は不可能となる。建物については、1981年に定められた新耐震基準に従うものであれば、震度6強までの揺れにはほぼ耐えられると考えてよい。

電力については、阪神・淡路大震災のような都市直下型地震であっても1週間以内の復旧が想定されているが、水道については、経験的にも復旧は電力よりも遅く、電力が回復しても水が確保されない、という事態が想定される。2016年の熊本地震でも停電はほとんどなかったのに対し、断水は47の透析施設に影響を及ぼした。

東日本大震災では、原発事故もあり、多くの発電所が稼働停止に陥ったことなどから、復旧が大きく遅れた地域があったが、元々、東北地方では、地震が起こることが予測されていたこともあり、自家発電、容量の大きい貯水槽など、災害に備えてきわめて周到な準備を行っていた施設が少なくなかった。東日本大震災では、これらの施設が地震発生直後、きわめて大きな役割を果たした。しかし、都市部では自家発電のない施設が60%に達し、独自の貯水槽を持たない施設が多いなどかなり様相が異なり、自施設、あるいは生活圏内で治療を行うことができない可能性は高く、大災害時における域外搬送の可能性は高いと言える。

熊本地震では前述のとおり47施設で断水が発生し

たが、そのうち11施設は自治体、自衛隊から給水を受けることで透析が可能になった。大災害時には、電力が復旧しても断水のため透析ができないという状況はある程度の確率で発生することを踏まえれば、行政による給水を受けるための準備は、可能であればしておくべきであろう。

4 緊急離脱の問題

災害発生時、透析を終了する必要があるケースがあるが、基本的には、慣れた操作である通常回収手技で終了することが推奨され、緊急離脱を必要とする可能性のある状況は、

- ① 火災、または火災による有毒ガスが発生し透析室に及ぶ危険がある場合
- ② 海辺の施設で津波が透析室に及ぶ危険がある場合
- ③ 建物倒壊の危険がある場合

に限られる。

緊急離脱については、通常行う操作ではないということ、正確な操作でない場合大量出血の危険性があることから、その適応と手技の選択については慎重な検討が必要である。特に地震の場合、緊急離脱の必要性を感じるような揺れであれば、スタッフが患者のベッドサイドに近づくことも、患者が揺れの中で緊急離脱のために正確な操作を行うことも不可能に近い。

緊急離脱の手技についてはいくつかの方法があるが、スタッフ・患者がともにパニックに陥りかねないような状況である、ということも考慮した方法が選択されるべきである。間違えた時の害が大きい方法（例えば切断法）や難易度が高い方法（例えば穿刺針ロック法）は個人的には推奨できない。もしそのような手技を選択する場合は平時における十分な訓練が必要である。

5 災害時通信インフラの問題

大災害時に、透析施設間、行政と透析施設および透析医会などの各種団体との情報共有はきわめて重要である。その重要性は東日本大震災、さらには2016年の熊本地震においても改めて証明されることになった。

透析医療における災害時の情報で最も重要なことは透析が施行可能かどうかである。透析ができない場合、あるいは施行できても様々な制限がある場合、支援透

析が必要となるケースが出てくる。その場合、どれぐらいの患者数を引き受けてもらうか、その場合の移動手段を確保できているのか、という情報が必要になる。支援する施設側からも、どれぐらいの人数が受け入れ可能なのか、外来のみの対応なのか、入院が可能かどうか、その場合の受け入れ人数、入院以外で宿泊の対応は可能か、などの情報提供が必要とされる。また、被災した施設で透析が可能であっても、不足するものがあれば供給しなければならない。

日本透析医会が2000年から運用を開始したWEBベースの災害時情報ネットワーク情報共有システムは、災害時に被災地、支援地、行政間でこれらの情報を共有するというコンセプトの下に作られている。東日本大震災は、現行の情報システムを整備して初めての広域災害であったが、大規模災害発生時の情報共有の必要性を想定した本システムのコンセプト自体は、基本的には間違っていなかったと言える。

しかし、東日本大震災では、被災地からの発信は通信インフラの損壊が激しく不可能であり、またある程度通信インフラが復旧しても、危機的状況下では、外部への情報発信の余裕はまったくなかったという。また災害情報ネットワークの登録情報は、そのままでは膨大かつ雑多であり、何が有用かまったく理解できない、というのが多くの被災地の先生の意見であった。現実には情報をまとめる人がいなければ支援地の情報は被災地には役に立たない。

この経験を踏まえ、東日本大震災以降、都道府県単位での情報共有体制の整備を提言、さらに日本臨床工学技士会に依頼し、各都道府県支部単位で技士の情報コーディネーターを任命してもらい、災害情報ネットワークに参加してもらうことになった。

2016年4月に発生した熊本地震では、多くの施設が一時的に透析不能となり、発災直後には、大規模な圏外移送の可能性も考慮し、受け入れの準備を進めたが、結果的にはほぼ県内の支援透析で完結した。これは通信インフラがほぼ無傷であり、また熊本、および福岡の透析医会支部の組織がしっかりしており、施設間、および行政との情報共有ができたことがきわめて大きい²⁾。

この他、災害時の通信インフラとして考えられるのは、衛星携帯電話、MCA無線、災害時優先電話、災害時優先携帯電話などである。衛星携帯電話は初期投

資、維持コストの割には使い勝手が悪く現実的ではないが、MCA無線は東日本大震災においても、宮城県では多くの透析施設に設置されており活用された。都市部は、一般に複数の中継局がカバーしていることが多く、MCA無線の使いやすい環境であり、電話、ネットが使えない状況では切り札の通信手段になる可能性がある。

災害時優先電話、災害時優先携帯電話は、あらかじめ電話会社に登録してもらい災害時などに電話網における通信制限を引いた状況において発信制限を受けにくくするものであり、この指定を受けることで、医療施設の電話が災害時の連絡手段として有効に活用できる可能性は高くなる。

また、都市部では直接バイクや自転車などを用いて人が行き来するということが情報共有の手段として有効である可能性は高く、考慮すべき手段であろう。

6 平時に自治体と協議すべき事項について

災害時には自治体の対応を必要とすることも少なくない。したがって、平時に透析医療における災害対策について、自治体と協議することが望ましい。具体的な協議事項としては、

- ① 電力供給、給水に関する事柄
- ② 災害時の患者搬送に関する事柄
- ③ 避難患者受け入れのさいの支援

などがあげられる。

電力供給、給水に関する件については、まず自治体に透析治療にはどの程度の量の水が必要か、を理解してもらう必要がある。熊本地震でもそうであったように、電力が復旧している状況では、給水があれば透析治療の続行が可能となり、患者搬送しなくてすむケースがあることを行政サイドに知ってもらう必要がある。

また、透析治療の続行が困難な場合、医療機関は通常数十人以上の患者搬送の機能は持たないため、行政にお願いするケースは生じうる。また逆に透析患者を被災地から受け入れる場合、可能であれば入院による対応が望ましいが、数十人～数百人単位の場合は、行政に宿泊および生活支援をお願いするケースもあることも、理解してもらう必要がある。

施設側の対応のできる平時の患者搬送に関する準備の一つとして規定除外車両申請がある。大震災等の大規模災害等が発生した場合、災害対策基本法等に基づ

表1 規制除外車両申請の手続き

1. 規制除外車両として事前届出ができるのは、以下①～⑥のいずれかの車両に限定される。
① 医師・歯科医師、医療機関等が使用する車両
② 医薬品、医療機器、医療用資材等を輸送する車両
③ 患者等を搬送する車両
④～⑥ (略)
2. 必要書類
・規制除外車両事前届出書(申請書)
・車検証の写し
・①の場合、医師・歯科医師免許又は使用者が医療機関等であることを確認できる書類
・②の場合、使用者が医薬品、医療機器、医療資材等の製造者又は販売者であることを確認できる書類
・③の場合、車両の写真(ナンバープレート及び車両の構造又は装置が確認できるもの)
3. 申請先
車両の使用の本拠の位置を管轄する警察署
4. 事前届出済証の交付
申請後、審査を経て事前届出済証が交付されます。
5. 手数料
無料

く交通規制が実施され、車両の通行が禁止されるが、例外として緊急通行車両(緊急自動車、その他指定行政機関等による災害応急対策に使用される計画のある車両)と規制除外車両(民間事業者等による社会経済活動のうち、大規模災害発生時に優先すべきものに使用される車両)は通行できる。東日本大震災後緊急通行車両等事前届出制度が改正され、規制除外車両の事前申請が可能になった。手続きは表1に示すとおりである。

7 患者教育の問題

阪神・淡路大震災の当時、透析患者の平均年齢は57.3歳(1994年末)であったが、東日本大震災の時点では、66.2歳(2010年末)、最新の報告では、67.9歳(2015年末)と着実に透析患者の高齢化は進んでいる。阪神・淡路大震災の当時は自主的に避難した患者は少なからずいたが、透析患者のADLの低下が進行してきた現在は、患者の自主的な判断や行動に大きな期待はできない。したがって以前より患者教育の必要性は増している、と考えられる。

患者教育の基本的な考え方として、まず大災害時には、電話連絡等は困難になることを踏まえて、患者には直接施設に来てもらうことを原則とする。また状況によっては、遠隔地での透析も必要になることを患者にあらかじめ知らせておくことが必要である。

災害発生時に患者との情報共有は基本的に困難と考えられるが、NTT等が提供する災害用伝言ダイヤル

表2 緊急時他施設で透析をするうえで必要な情報

1. ドライウエイト
2. 氏名・年齢
3. 処方されている薬の種類とその飲み方(特に血圧の薬、心臓の薬(ニトロ、アスピリン、ワーファリンなど)、糖尿病の薬(インスリン、経口血糖降下薬)については注意が必要)
4. 感染症(肝炎など)
5. アレルギーの有無
6. 人工血管の場合、血流の向き
7. 病院の連絡先

は有用である可能性がある。ただし平時から患者、職員の訓練が必要である。

災害時に普段の透析室での透析が不可能になった場合、他院で臨時透析を受ける必要があり、このさいには透析条件などの患者情報が必要となる。透析患者が被災施設からまとまってスタッフとともに移動する場合には、患者情報の伝達は比較的容易であるが、患者が直接支援透析施設に行くようなケースでは、患者自身が透析治療に関する情報を把握している必要がある。

1回だけの透析であれば、ドライウエイトと感染症の情報があれば十分だが、何回か続けて受けるのであれば服薬情報は重要であり、循環器系、糖尿病に対する薬などの情報は合併症防止のためきわめて重要であり、可能であればお薬手帳の常時携帯が望ましい。その他、緊急時に他施設で透析をするうえで必要と思われる情報を表2に示す。

高齢者が多くなっている現在の透析医療で、災害時に必要な患者教育を適切に行うことはなかなか困難な

ことであるが、自助の姿勢が災害時には大きな力になることを患者に伝えるべきであろう。

東日本大震災学術調査報告書—災害時透析医療展開への提言—。東京：日本透析医学会，2013。

2) 山川智之，秋澤忠男，隈 博政，他：熊本地震における日本透析医会の対応。日透医誌 2016； 31：517-520。

文 献

- 1) 日本透析医学会東日本大震災学術調査ワーキンググループ，

透析患者の転倒とその予防

嶽肩美和子

聖路加国際病院 QI センター医療安全管理室

key words : 転倒・転落, 転倒リスク因子, 転倒予防対策, アセスメント

要 旨

転倒 (fall) の予防は、高齢者の生命予後、QOL に影響する最大の原因といわれている。転倒による有害事象、特に骨折は身体機能低下を進行させ、生命予後に大きな影響を及ぼす。透析医療は複雑で侵襲的な治療であり、透析を受ける患者は高齢、複数の合併症を有し、多剤併用が多く、転倒の高リスク群である。一般的な転倒リスク因子および転倒予防対策に加え、透析患者特有の課題を理解し、各透析施設の状況に即した転倒予防策の立案・実践を行う必要がある。

はじめに

1999年に米国で発表された「TO ERR IS HUMAN」(邦題：人は誰でも間違える)では、入院患者の40%はなんらかの医療事故に遭遇し、なんらかのエラーを起因とした医療に伴う傷害によって年間数万人が死亡していると報告され、世界中に大きな衝撃を与えた¹⁾。わが国でも1999年から2000年にかけて医療過誤が多発したことをきっかけに、医療安全施策が発展した。しかしながら、医療による有害事象の発生は依然として数多く報告されている。「米国における死因の第3位は医原性か?」(2000年)²⁾、「米国における死因第3位は防ぎうる医療事故である」(2015年)³⁾、「医療事故が死因の第3位」³⁾といった具合である。

手術や侵襲的処置、薬剤の投与などは疾病の治療に向けて有益である反面、合併症や副作用、誤薬などの

危険が患者に及ぶことがあるのも事実である。医療の質向上には安全であることが不可欠であり、WHO・国際移住機関(International Organization for Migration; IOM)は医療の質改善における六つの具体的な目標として「安全であること」「効果的であること」「患者主体であること」「時期が適切であること」「無駄がないこと」「公平であること」を掲げている。

転倒(fall)は高齢者の生命予後、QOLに影響する最大の原因といわれている。米国では、「65歳以上の30%以上が毎年転倒している」「高齢者の外傷による死亡の6,7割は転倒が原因である」⁴⁾と報告されている。わが国でも転倒は重大な問題となっている。平成25年人口動態統計によると、転倒・転落による死者数は7,766名にのぼり、交通事故による死者数6,060名を上回っている。また転倒・転落による死者数の7割がスリップ・つまずき・よろめきなどによる同一平面上での転倒であることが報告されている。段差や階段に対して注意を払うだけでなく、平面での転倒予防策が重要ということになる。家庭内および公共の場所での転倒・転落が増加傾向にあることはもちろんのこと、医療機関での転倒・転落は後を絶たない。医療機関での転倒・転落の多くは予防可能であり、その対策は重要な公衆衛生学的課題でもあるが、予防策の立案・実践に苦慮しているのが現状である。

透析患者の転倒に関する研究は国内外ともまだ少ないが、本稿では、①透析患者における転倒対策の重要性、②転倒のリスク因子、③転倒の予防策、に関し、

聖路加国際病院における転倒・転落予防対策を紹介しながら検討したい。

1 透析患者における転倒対策の重要性

透析患者は高齢、複数の合併症を有し、多剤併用が多く、転倒の高リスク群である。「高齢の透析患者の44%以上は1年間のうちに1回以上転倒する」「転倒の平均回数は1.6回/患者/年」「末期腎不全患者の大腿骨頸部骨折の発生率は、年齢をマッチさせた対照群より4.4倍高い」「大腿骨頸部骨折後の透析患者の1年間の死亡率は末期腎不全ではない対照群より2~3倍高い」⁴⁾、わが国でも「透析患者の転倒・転落は平成14年と比較して倍増しており、そのほとんどが骨折により入院あるいは入院延長となっている」³⁾との報告がある。

透析患者は、骨量の減少・骨質の低下・骨代謝回転亢進筋力の低下などで健常者よりも骨折のリスクが高いといわれており、透析患者の大腿骨頸部骨折リスクは健常者の約5倍と報告されている。転倒・転落によって入院すると、認知機能低下、誤嚥性肺炎、尿路感染症等の新たな問題が発生し、全身状態が悪化して命取りとなることもある。身体面、環境面における転倒のリスク因子を深く理解し、個々の状況に合わせた転倒・転落予防対策を検討・実践する必要がある。

2 転倒のリスク因子

転倒のリスク因子は身体的因子と環境因子に大きく分けられる(図1)。これらリスク因子をもとに転倒・転落アセスメント項目を策定している施設が多いのではないかと考える。さらに透析患者の場合は、透析に伴うリスク因子が存在することを忘れてはならない。

まず、骨格筋の減少である。骨格筋は体内の蛋白質の50%を占めている。異化と同化のバランスが保たれることで蛋白質の合成と分解が行われ、筋量の維持および増加が起こるのだが、透析患者の場合は長期的にわたる蛋白質摂取制限や、透析ごとに数時間安静を強いられること、運動不足などによって、筋量減少が起こりやすい。また透析による溶質除去により、蛋白質合成分解を調整する分岐鎖アミノ酸のロイシン、筋のエネルギー代謝に重要なビタミンB1、運動エネルギー代謝に必要なカルニチンが失われ、筋量の減少が進行する。高齢者であれば、加齢に伴う筋量の減少(サルコペニア)も伴うので、より筋量の減少が著しい。筋量が減少すればバランス能力にも影響を及ぼす。身体を支え、動かす筋肉の減少に加え、高齢者は平衡機能、敏捷性、瞬発力や関節可動域が低下するため、より転倒しやすい状態になる。

また、視力障害も転倒のリスク因子であるが、糖尿

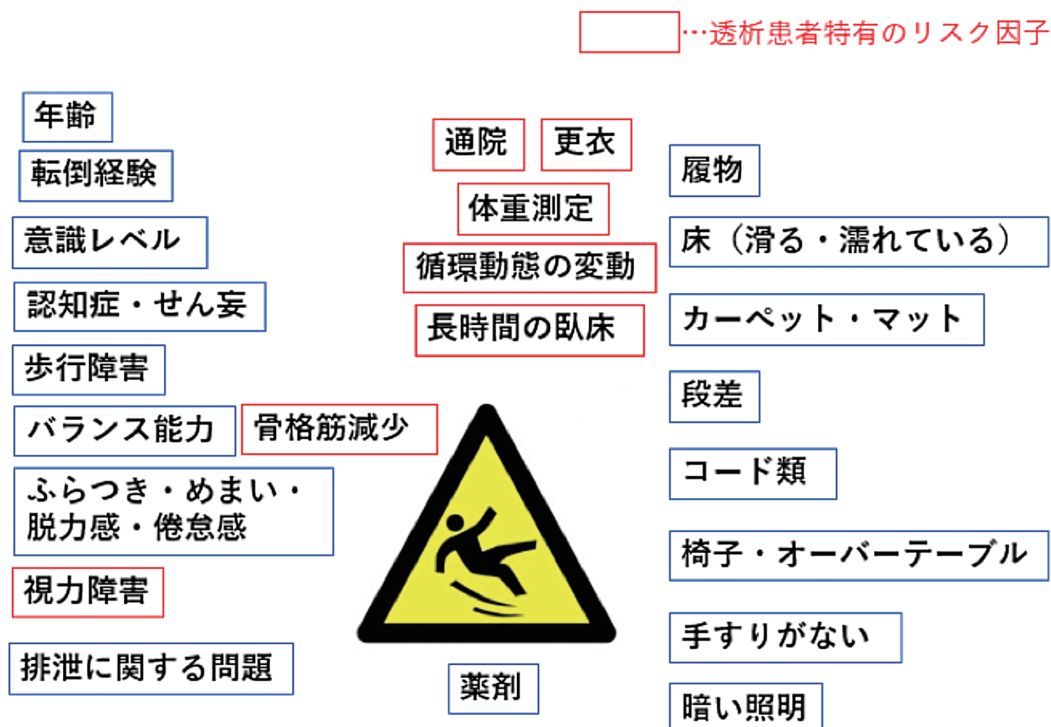


図1 転倒のリスク因子

病性腎症により透析治療を受けている患者の場合、糖尿病網膜症を合併しているケースも多く、白内障や緑内障の既往のある高齢者も多い。透析に伴う通院や更衣、体重測定、透析中の長時間臥床が週3回、3~4時間必要となること、透析中・後の循環動態の変動により、通常の転倒リスクに加えさらに透析患者固有のリスク因子が存在するといえる。

3 聖路加国際病院における転倒・転落予防対策

3-1 病院の概要および評価基準

聖路加国際病院は、東京都中央区にある520床の急性期病院である。集中治療領域と小児病棟を除き個室病床であることが特徴である。また2015年度平均在院日数が8.2日と年々短縮してきており、転倒・転落予防対策にも再検討が必要な状況になっている。腎センターは、血液透析、腹膜透析、特殊血液浄化療法、在宅血液透析、腎移植、腎臓病クリニックを実施しており、血液透析の稼働病床は45床となっている。2015年度の外来血液透析実施件数は16,284件、入院患者血液透析延べ実施件数3,056件である。一般病棟でも個室病床であるため、腎臓内科医・臨床工学技士が病室へ出向いて血液透析を実施することも頻繁に行われている。2015年度の透析患者の平均年齢は、外来血液透析患者65.13歳、入院血液透析患者68.42歳、腹膜透析患者62.86歳である。

聖路加国際病院では、転倒・転落の予防が重要な医

療安全課題であるにとらえ、2007年に入院患者に対する転倒・転落アセスメント方法および予防策を作成し、実践を開始した。

国内外の急性期病院において開発され、信頼性・妥当性があると判断したツールから13項目を選択して運用を開始した。アセスメント項目の妥当性を定期的に検証し、3回の見直しを経て現在に至っている(図2)。アセスメント項目の妥当性の評価は、転倒・転落の有無と各アセスメント項目との1対1の関係を検討するため χ^2 乗検定・t検定を実施し、転倒・転落の有無と有意な関連があるアセスメント項目を抽出するためにロジスティック回帰分析を実施した。これにより、2009年アセスメント項目を7項目に改訂→2010年6項目に改訂→2015年3月3項目追加して9項目に改訂している。

また2012年7月、国際的な病院機能評価機構であるJoint Commission International (JCI) への受審が、転倒・転落予防対策を強化するきっかけとなった。JCI基準の最重要事項である「国際患者安全目標 (international patient safety goals; IPSG)」には、「IPSG.6: 転倒により患者に害が及ぶリスクを軽減する」が掲げられている。IPSGは、一つでも「未達成 (Not Met)」ならばその時点で病院認証は否認される。これは、国際的に信頼される病院としての最低水準といえるわけで、転倒・転落の予防が組織全体で取り組むべき患者安全上の重要事項であることを示している。さらに

13項目 (2007年度)	7項目 (2009年度)	6項目 (2010年度)	9項目 (2014年度)
転倒経験	転倒経験	転倒経験	転倒経験
歩行補助具使用			
歩行障害	歩行障害	歩行障害	歩行障害
めまい・たちくらみ	めまい・たちくらみ	めまい・たちくらみ	めまい・たちくらみ
排泄障害			
視力障害			
挿入物			
精神状態			
見当識障害			
ナースコールで呼ぶことができない	ナースコールで呼ぶことができない	ナースコールで呼ぶことができない	ナースコールで呼ぶことができない
徘徊・多動	徘徊・多動		
睡眠薬・精神安定剤服用	睡眠薬・精神安定剤服用	睡眠薬・精神安定剤服用	睡眠薬・精神安定剤服用
看護師の直感	看護師の直感	看護師の直感	看護師の直感
			65歳以上
			せん妄・認知症の既往
			トイレ・ポータブルトイレ上の座位保持困難

図2 聖路加国際病院における入院患者転倒・転落アセスメント項目の変遷

対象：外来患者のうち下記に該当する患者

- ・ 鎮静（浅鎮静以上）を行う治療・処置・検査を受ける患者
（消化器センター、放射線科、生殖医療センター、循環器内科外来、予防医療センター、など）
- ・ 腎センターで治療を受ける患者
- ・ 化学療法を受ける患者（オンコロジーセンター、消化器センター、など）
- ・ 放射線治療を受ける患者
- ・ リハビリテーションを受ける患者
- ・ 内科・消化器センターおよびERホールディング中（蘇生室以外）の患者
- ・ 各科外来の処置室で点滴および処置を受ける患者（皮下注射、筋肉注射等の短時間処置以外）
- ・ 眼科外来で検査・処置後に眼帯を使用する患者
- ・ 在宅酸素の通院患者
- ・ 外来手術を受ける患者
- ・ 訪問看護を受ける患者

【アセスメント項目】（該当する項目にチェック）

- ① 転倒経験（過去1ヵ月間の転倒経験がある）
- ② 歩行障害（自立歩行不可能、こまた歩行、すくみ足、ふらつきあり）
- ③ 歩行器具、杖、車椅子の使用 （使用用具記載）
- ④ めまい、たちくらみ
- ⑤ 起立性低血圧の経験または予測
- ⑥ 混乱、認知面の問題
- ⑦ 急性アルコール中毒
- ⑧ 看護師・医療者を呼ぶことが必要だが呼ばずに動く
- ⑨ 鎮静薬や睡眠薬・精神安定剤など転倒に関連する薬剤の使用
- ⑩ 看護師・医療者の直感
- ⑪ 上記以外の転倒・転落に関するリスク
- ⑫ 上記の項目すべてに該当なし

【転倒・転落予防対策】（選択した対策にチェック）

* 予防対策として実施する項目（複数可）をチェックする

- ① 安全な歩行、移動方法を説明する
- ② トイレなどへの歩行・移動時には看護師・医療者を呼ぶことを説明する
- ③ 歩行器具、杖、車椅子の適切な使用
- ④ 環境整備：ベッドやリクライニング椅子の調整
- ⑤ ベッド横の使用
- ⑥ 体動コール装着
- ⑦ 安全ベルト装着
- ⑧ 家族の付き添い
- ⑨ その他
- ⑩ 説明書を送って転倒・転落予防策を説明する

* 初回アセスメント以降
前回アセスメント時の予防対策を
変更した場合に、再度説明書を作成・出力、渡して説明する

* 予防対策を立案した場合、
患者が意識・認知面に問題
なければ「外来患者転倒・転落
予防策説明書」を文書作成画面
から作成・出力、渡して説明する

図3 聖路加国際病院における外来患者転倒・転落アセスメントの実際

JCIではハイリスク患者に対するサービスを特定し、ケアのガイドラインと手順を確立して実施することを求めており、これに透析患者が含まれている。透析患者の特性をふまえたアセスメントを適時・適切に実施し、予防策を立案・実践していくことは、国際的な常識、基準となっている。

3-2 予防策の立案

入院患者の転倒・転落アセスメントおよび予防策立案は全入院患者を対象としており、入院時と1週間ごと、あるいは患者の状況変化時（術後を含む安静度の変更時、身体的・精神的状態に変化があった時、睡眠

薬・精神安定剤・易転倒薬剤の服用開始時）に病棟看護師が実施している。外来患者の転倒・転落アセスメントおよび対策立案は当初実施していなかったが、2012年1月のJCI初回審査時に、外来患者に対する転倒・転落予防対策が院内で規定されていないとの指摘を受け、策定することになった。外来患者は2,000人以上/日来院しており、全患者にアセスメントすることは困難である。JCIも院内で規定した対象患者に対し実践することを求めており、当院では来院目的によって転倒・転落アセスメントおよび予防対策立案が必要な患者を抽出して実施している（図3）。記録は電子カルテ内の転倒・転落アセスメントテンプレート

(入院患者用・外来患者用・訪問看護用・小児用から選択)に入力し、患者および家族に対し説明書を手渡している。どのようなアセスメント項目に該当しているか、予防対策および患者・家族に協力をしてもらいたい事項を明記している。入院患者には同意書と同様に署名をもらい電子カルテに保存することになっている。同意が得られない場合は拒否の署名をもらう書式になっている。

外来維持透析患者に対しては、腎センター看護師が実施している。入院・外来ともに看護師が主体となってアセスメントや予防策立案・実践に取り組んでいるが、腎センターのような多職種が協働して業務を遂行している部署では、すべての職員が当該患者の転倒・転落のリスクについて把握し、予防策を実践する必要がある。

外来患者の転倒・転落アセスメントおよび予防対策立案における課題は、来院目的で患者を絞り込んでいるため、真の患者の状態を反映していないことである。実際、2015年度の外来患者の転倒を分析したところ、転倒・転落アセスメント対象外の患者がアセスメント対象の患者より転倒していたことが判明した。その日・そのときの患者の状態を適切にアセスメントし、直ちに予防対策を実践するシステムを確立する必要があるだろう。

これら転倒・転落予防に関する活動は、quality indicator (QI) 指標として可視化し、組織全体でPDCAサイクル(Plan-Do-Check-Act)を実践することにより、より質の高い医療の提供を目指している。転倒・転落に関する指標は、アセスメント実施率、予防対策立案率、予防対策説明書発行率、再アセスメント実施率、転倒・転落発生率を毎月測定し、QI委員会で発表・検討している。

活動を数値で可視化することは、新たな改善点や目標設定を見出しやすくなるため非常に有益である。当院で数年前より取り組んでいるせん妄の対策と予防についての例をあげると、せん妄アセスメントの徹底とアルゴリズムに則った対策・薬剤の使用を院内で標準化し実践したところ、せん妄と判断された患者の転倒・転落が有意に減少した。実践した結果が目に見えるかたちで明らかになることは、携わった職員のやりがいにもつながり、さらなる改善活動への原動力となるのである。

3-3 転倒・転落の予防対策

次に、聖路加国際病院における転倒・転落予防対策を示す。当院では、病室入口カーテンの患者側に、転倒・転落予防対策のピクトグラムをラミネート加工したカードを掲示している。体動コール・離床マットの電源がoffになっていた、足元柵挙上が必要な患者であったにもかかわらず柵が下りていた等、予防対策不備による転倒・転落は毎年発生している。医療従事者が退室するとき、患者に立案されている転倒・転落予防対策が実施されているか確認するように注意喚起する目的で掲示している。

今年度から運用を開始した対策は、病室外での転倒・転落リスクの把握である。2015年7月のJCI更新審査のさい、病室外にいる患者の転倒・転落リスクを、スタッフに対し明確に注意を促す方策を実行していないとの指摘を受けた。そこで、転倒・転落ハイリスク患者に対し赤色リストバンドを装着する手順を取り決め、運用を開始している。赤色リストバンド装着患者の対応を行う、あるいは赤色リストバンド装着患者を目撃したスタッフは、患者が転倒・転落しないようにその場を離れず観察する、移乗や歩行時は必ず介助することを手順で定めている。

2014年4月～2016年9月に発生した当院腎センターでの転倒・転落は10件である。そのうち透析終了後の転倒が7件と多いこと、体重計の段差やコードに躓くなど環境因子による問題点が転倒の誘因となっていることが明らかになった。透析ベッド周囲は透析機器やノートPC、患者用テレビ等、電源を必要とする機器が複数配置されており、コード類の整理が必須である。当院ではまだトライアルではあるが、コードカバーを設置し、患者の足元周囲の環境整備に努めている。また体重計や可動式オーバーテーブル、椅子、カーテンなど、普段使用している物品に転倒・転落の誘因となる危険がないか検証し、必要時変更することも必要である。体重計の数cmの段差での転倒や、壁と同色のカーテンに寄りかかり転倒したという報告もあるので、特に日常頻繁に使用する物品に対し再検証することが望ましい。

患者の履物についても注意が必要である。当院では転倒・転落予防対策として「滑りにくい履物」を推奨している。踵があり爪先が上がりやすい構造の靴を選択してもらうはたらきかけが必要である。その他、院

内の緩やかなアップダウンがある、段差がある等の転倒危険箇所注意喚起表示を設置したり、歩行や座位の安定に効果がある補助具類（ベストポジションバー[®]、トイレ楽助さん[®]）の導入を行っている。以上のようなハード面での対策強化とともに、日頃から自施設の転倒・転落の危険を察知し気づくことが重要である。看護ではKYT（危険予知トレーニング）がよく用いられているが、危険感受性を高めるために有用であるので活用してもらいたい。

転倒・転落予防対策では、「転倒しないからだづくり」も重要である。近年、CKD患者に対して運動制限ではなく運動療法を実施することで腎機能改善や透析効率改善につながる事が日本腎臓リハビリテーション学会から提唱された^{‡4)}。正しい食事療法と運動療法（有酸素運動、レジスタンストレーニング、双方の組み合わせ）により、筋肉量の維持・増進が期待できる。各自治体や日本転倒予防学会でも転倒予防体操やトレーニング方法を示していたり、転倒・転落予防に関する視聴覚教材もあるので参考にするとよい。導入前には患者個々に適した運動量の設定や運動中の安全の確保が重要である。運動療法の実施場所や実施時間は安全か、運動中の急変を想定して対策を考えておくことが必要である。

おわりに

転倒・転落アセスメントおよび予防対策立案は、看護師が担当している施設が多いと思われるが、多職種が業務を遂行する透析医療では、従事するすべての職員が転倒・転落のアセスメント、予防対策の立案・実践を行えることが望ましい。透析患者とは長期にわたる関わりとなる場合が多く、身体的問題や日常生活の状況も把握しやすい。適時適切な情報収集とアセスメント→予防策の立案・実践→評価を繰り返すことにより、常に患者の状態に即した対応を実現できるであろう。転倒・転落アセスメント項目については、自施設の特長（患者の属性、施設環境など）に合わせた項目を策定することが重要であり、定期的なアセスメント項目の評価を実施することも検討していただきたい。

転倒予防は腎臓リハビリの重要な臨床・研究課題である。除水による血圧低下、透析後の起立性低血圧、倦怠感等なども転倒・転落の要因となる。さらに近年透析患者の高齢化が加速し、安全な透析実施とともに通院も含めた転倒・転落予防策を必要とするケースが増加している。また、来院中に限らず、自宅での転倒が多く発生していることに対しても早急に対策を講じる必要があるだろう。発生場所がどこであれ、転倒・転落による有害事象、特に骨折を生じた場合は、身体機能低下が進行し生命予後にも大きな影響を及ぼす。認知機能の低下や加齢に伴う退行性変化により、新たな生活改善は困難な場合が多いが、転倒・転落しないからだづくりと、転倒・転落させない環境づくりが両輪とならなければ、最善の転倒・転落予防策を実践できない。透析に携わる職種それぞれの視点で転倒・転落のリスクを抽出し、チーム一丸となって転倒・転落予防策を立案・実践することが重要である。

文 献

- 1) L. コーン, J. コリガン, M. ドナルドソン (米国医療の質委員会/医学研究所) : 人は誰でも間違える より安全な医療システムを目指して。東京 : 日本評論社, 2000.
- 2) Starfield B : Is US Health really the best in the world? JAMA 2000; 284 : 483-485.
- 3) Makary M : Medical error-the third leading cause of death in the US. BMJ 2016; 353 : i2139 doi : 10. 1136/bmj. i2139.
- 4) 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.

参考 URL

- ‡1) <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>
- ‡2) <https://www.cdc.gov/HomeandRecreationalSafety/Falls/adultfalls.html>
- ‡3) 「平成 25 年度日本透析医会透析医療事故調査報告（改訂版）」http://www.touseki-ikai.or.jp/html/05_publish/doc/no_31-1_abstract_2.pdf
- ‡4) 「保存期 CKD 患者に対する腎臓リハビリテーションの手引き」<https://jsrr.jimdo.com>

異状死体の警察届出

——医師法 21 条をめぐる混乱と医療事故調論争の教訓——

満岡 渉

諫早医師会副会長/満岡内科・循環器科

key words : 異状死体, 医師法 21 条, 外表異状説, 医療事故調査制度, 広尾病院事件

要 旨

医師法 21 条は、異状死体の警察届出を義務づけた法律だが、医療現場に警察介入を招く危険性もはらんでいる。2000 年代、厚生労働省のミスリードによって診療関連死が異状死体として警察届出の対象となり、医療現場が混乱した。さらに、これを契機に事実上の医療裁判所である医療事故調査委員会が制度化されかけるといふ危機に至った。異状死体の解釈は外表異状説で決着しており、これを拡大解釈する過ちを二度と犯してはならない。

はじめに

筆者は長崎県諫早市で開業する循環器専門医である。このたび光栄にも、編集部から「異状死体と警察届出について」書いてほしいとの依頼を頂いた。異状死体の警察届出に関する議論とは、医師法 21 条の解釈問題である。筆者はおよそ 9 年間諫早医師会の一員として、医療事故調査制度の創設に反対する立場から、医師会報その他の場で医師法 21 条や医療事故調査制度について拙文を書いたり話をしたりしてきた。それが編集部の目に留まって今回の依頼につながったのだと思う。

医師法 21 条とは、異状死体等の届出義務に関する法律だが、その特殊性は、本法が医療現場に警察介入を招く経路となりうる点にある。「何を異状死体と見なして警察に届ければ、法律違反にならないのか」だ

けが問題なのではない。同時に、「届けることが警察介入を招く」のが問題なのである。もし診療関連死が「異状死体」に当たるのであれば、医療現場が捜査対象になるのだから、我々は「届けても警察、届けなくても警察」という袋小路に入る。まさにそこから始まったのが医療事故調査制度をめぐる混乱であって、医師法 21 条の誤った解釈に伴う医療現場への警察介入増加が、医療事故調査制度創設を求める運動の直接の契機となったのである。

したがってこの問題は、医師法 21 条の誤った解釈が、「医療裁判所」たる医療事故調の創設を求めるといふ、はるかに深刻な錯誤につながった経緯を直視・反省してこそ正しい教訓を得られよう。教訓とは、医療と司法とは適切な距離を置くべきだということである。

前述のように、異状死体が何を指すかは、医師法 21 条の解釈問題である。当然その部分はすぐれて法律論的な議論であり、素人が口を出すのは気が引ける。だが筆者は、この議論に関わって初めて、法律の解釈が法律家によって大きく異なることを知った。医師法 21 条の解釈や医療事故調査のあり方は、それを特定の法律家に任せ、彼らの言説を鵜のみにしたことが危機を招いた大きな要因だと筆者は考えている。法律家に任せっぱなしにしてはいけないのである。

1 医師法 21 条, その誤解釈の始まり

医師法 21 条 (表 1) の趣旨は司法警察上の便宜と

され、犯罪の発見を容易にするために、殺人、傷害致死、死体損壊、墮胎などの痕跡をとどめた死体を警察に届け出る法律だ。したがって本来医療行為はその対象ではないはずだが、過去 20 年、診療関連死・医療過誤・外因死を警察に届け出なければならぬという誤解・曲解によって、医療現場は混乱を極めた。この誤解・曲解は、旧厚生省（以下、厚労省で統一）のミスリードによって生まれ、その修正を怠る不作為によって遷延した。

発端は日本法医学会にある。1994 年同学会は、「異状死ガイドライン」を発表し、診療関連死、外因死、不詳の死を、医師法 21 条で定める異状死体に含める旨提言した。法医学者が病死以外の死体を広く扱うことによって、臓器移植に使う臓器を司法解剖の前に確保することが目的だったらしい。翌 1995 年、厚労省が「死亡診断書記入マニュアル」に、「異状とは、病理学的異状でなく、法医学的異状を指します。法医学的異状については、日本法医学会が定めている『異状死ガイドライン』等も参考にして下さい。」と記載し、同ガイドラインを、事実上厚労省の指導としてしまう。

これが「診療関連死」に警察介入の道を開く端緒だ。しかし、当時ほとんどの医療者は「異状死ガイドライン」の存在を知らず、この文言が「診療関連死を異状死体として警察に届ける」旨求めていることに気付いていなかった。実際、警察への届出が増えることもなく、医療事故が刑事事件として立件されることもまた稀だった。

2 リスクマネジメントマニュアル作成指針と警察介入の増加

しかし 1999 年、状況が変わる。横浜市大事件（患者取り違え）、広尾病院事件（消毒薬誤注射）といった重大な医療事故・事件が相次ぎ、医療界はかつてない厳しい批判にさらされた。

こうした世論に反応して、2000 年、厚労省は国立病院に向けた「リスクマネジメントマニュアル作成指針」を発表した。この指針には、「医療過誤によって死亡又は傷害が発生した場合又はその疑いがある場合には、施設長は、速やかに所轄警察署に届出を行う」と記載され、その注釈として医師法 21 条の条文

表 1 医師法 21 条および 33 条

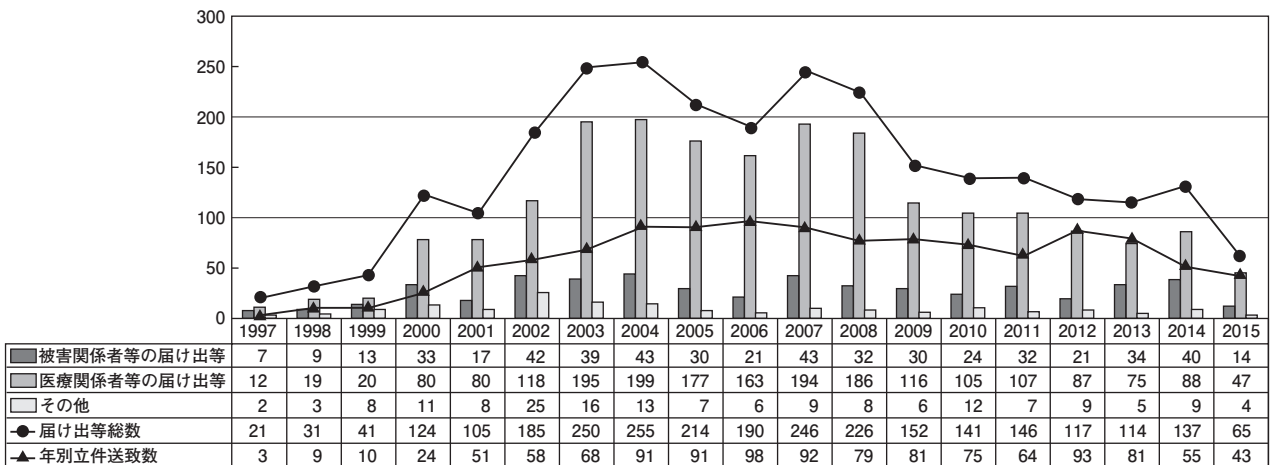
〈医師法第 21 条〉異状死体等の届出義務

医師は、死体又は妊娠 4 月以上の死産児を検査して異状があると認めるときは、24 時間以内に所轄警察署に届け出なければならない。

〈医師法第 33 条の 2〉罰則

次の各号のいずれかに該当する者は、50 万円以下の罰金に処する。

第 6 条第 3 項、第 18 条、第 20 条から第 22 条まで又は第 24 条の規定に違反した者



被害関係者等の届け出等＝被害者・遺族・担当弁護士等からの届け出・告訴・相談を含む
 医療関係者等の届け出等＝医師・看護師・事務長・院長等から届け出・相談を含む
 その他＝上記以外（報道記事等からの情報入手）
 届け出等総数＝解剖の結果、死因が病死と判明するなど、医療行為と死因等の因果関係が認められなかったもの等も含む
 年別立件送致数＝届け出等がなされた年にかかわらず、その年に立件送致・送付した件数
 ※実際に刑事訴追された医療事故がどれだけあるのかは、公式統計がない。

図 1 医療事故関係の届出件数と立件送致数（警視庁発表による）

が併記された。よく読めばこの作成指針の文言と21条の条文はまったく異なるが、法律家ならぬ医療者はそれを問題にすることもなく、この指針に従った。ここから医療現場から警察への届出が、年間10件台から200件近くに膨れ上がり、届出の増加に応じて立件送致数も年に数件から90件超に急増する。この「異状死ガイドライン」「死亡診断書記入マニュアル」「リスクマネジメントマニュアル作成指針」が、いわば警察届出の3点セットであり、その法的根拠と見なされたのが医師法21条である。

図1のグラフを見ていただきたい。2000年から2008年くらいまで医療事故の届出数が急増し、やや遅れて立件送致数も大きく増加している。届出数が急増した主な原因は医療者からの届出の増加であり、被害者からの届出はそれほど増えているわけではない。このように、医療現場への警察介入を増やしたのは厚労省の指針に従った我々自身であった。

3 医師法21条から医療事故調へ

警察の介入増加は当然ながら医療現場の大混乱をもたらす。国・公立病院、大学病院、特定機能病院などの医師たちが多数、刑法上の犯罪人として扱われた。この状況を打開するため、2002年には日本外科学会等10学会が、2004年には日本医学会加盟19学会が、診療関連死の届出先となる新たな中立的専門機関の創設を求める声明を発表した。診療関連死を警察の代わりにこの機関に届け、ここが医療行為の過失を判定し、重過失のみを警察に通報するというしくみである。

こうした動きを受けて、2007年厚労省は、「診療行為に関連した死亡に係る死因究明等の在り方に関する検討会（死因究明検討会）」を立ち上げ、中立的専門機関の設立を期して、同年10月に「第2次試案」、2008年には「第3次試案」、続けて「大綱案」を発表した。中立的専門機関は、第2次試案では「医療事故調査委員会」、第3次試案・大綱案では「医療安全調査委員会」と呼ばれたが、ここでは「医療事故調」で統一する。これが、21条問題が医療事故調の創設を求める運動に発展した経緯である。

4 医療裁判所としての医療事故調

強調しておきたいのは、この初期の医療事故調が、警察の代わりに届出先として構想されたという点であ

る。警察の代わりであるから、その調査の本質は犯罪捜査であり、そのための過失の判定を行う。診療関連死の届出を義務付け、医療行為の過失の有無を判定し、報告書は民事訴訟・行政処分・刑事手続きに活用し、必要なら警察に通報する。こうした枠組みで制度設計されているのだから、委員会のメンバーが医療専門家であろうが、その過失判定という性格は変わりようがない。端的に言って、医療事故調とは医療裁判所だったのである。

警察への通報とは、主に業務上過失致死罪を想定しているが、小松秀樹医師の言葉を借りれば、同罪は医療との相性が「よい」¹⁾。同罪は、「業務上必要な注意を怠り、よって人を死傷させた者」を罰する規定である。「業務上必要な注意」を怠ったことをいうには、予見義務違反、結果回避義務違反を証明すればよい。医療行為はしばしば障害や死に結びつくし、対象は診療関連死なのだから、死亡という結果がすでにある。こうした事例で、事後的に、「死亡を予見できたのに」「こうしていたら死亡を回避できたのに」と言い立てるのはやさしい。

さらにこの構想は、医療に報復感情を持つ一部の医療事故被害者団体と、医療紛争をビジネスと考える弁護士グループから熱烈に支持された。従来、医療訴訟は、一般民事訴訟に比べて圧倒的に勝訴率が低く（一般民事の勝訴率約8割に対し、医療訴訟は約3割）、医療の高度の専門性がその理由とされてきた。被害者団体・弁護士グループにとって、医療事故調が発行する報告書は強力無比な鑑定書であり、垂涎的だったのである。厚労省第2次試案における、「遺族からの相談も受け付ける」「報告書は遺族に分かりやすく」「報告書を民事訴訟に活用できる」などの文言は、彼らの強力な働きかけによるものである。

厚労省にしてみれば、医療への警察介入を増加させ混乱させたのは自らの判断ミスだった。にもかかわらず、医療界からの反応は医療事故調創設の要望であり、しかも被害者団体・弁護士グループがこれを強く支持した。さらにその報告書を行政処分に使って、自らの権限強化もできる。厚労省にとっては、まさに瓢箪から出た駒であって、医療事故調は刑事・民事・行政処分のすべてに対応する万能責任追及機関だった。

5 安全追究と責任追及の分離は世界の常識

しかし、医療裁判所だとか責任追及機関だといってしまえば、さすがの医療側も抵抗する。そこで医療安全のためとか再発防止のためなどという、医療者から反論しにくいお題目が並ぶことになる。だが、当時すでに航空機事故などの分野では、再発防止目的の調査と責任追及目的の調査とを分離することが常識となっていた(ICA0 条約)²⁾。免責的な調査でなければ、当事者から(自らの不利益情報を含む)事故情報を聴取することが困難だからである。医療分野においても、2005年に発表された「有害事象の報告と学習システムのためのWHOドラフトガイドライン」では、学習(=再発防止)のための報告システムが成功する条件として「非懲罰性」「秘匿性」「(処罰権力からの)独立性」などを挙げ、責任追及から分離することを明確に提唱していた。こうした観点から見れば、責任追及を主目的とした医療事故調が、医療安全・再発防止のために機能しえないのは明白であって、第2次試案に書き込まれた「医療安全」「再発防止」といった言葉は、お題目というよりむしろ偽装と呼ぶべきものだった。

とはいえ、わが国の医療安全「専門家」の大半は、「医療安全・再発防止」と「紛争解決・責任追及」とを同一視しており、両者がトレードオフであるという世界の常識を共有していなかった。まして一般の医療者にとって両者の区別はなく、だからこそ当時の医療界のリーダーたちが医療事故調を歓迎したのである。残念なことに、2017年現在その状況はほとんど変わっていない。

6 医療の内と外とを切り離す

責任追及と連動させると医療安全が危うい。しかし実は、脅かされるのは医療安全というより医療そのものである。先に述べたように、業務上過失と医療とは相性が「よい」。司法から見れば結果の悪かった医療行為に過失を見出すのは容易であって、司法の論理は医療の論理を駆逐する。

小松秀樹医師は両者の関係を、ニクラス・ルーマンのいう「規範的予期類型」と「認知的予期類型」との齟齬として説明した³⁾。演繹的に構築された無謬的な司法と、失敗を前提とした帰納的体系である医療と

がむき出しで接すると、必然的に医療が破壊される。要するに医療は、網羅的に責任追及の枠組みで扱ってはならないのであるが、医療事故調構想とは、まさにそうした試みだった。

もちろん、個別の医療行為が責任追及の対象になりうる。その場合にも、「医療安全・再発防止」と「紛争解決・責任追及」とは厳に分離されるべきであり、医療安全目的の調査情報が、紛争解決に流用されてはならない。

小田原良治医師と井上清成弁護士は、医療事故に際して、「医療の内」のプロセスとして行われるべき患者への説明や事故の原因分析と、「医療の外」のプロセスである紛争とを切り離すよう提唱した^{3, 4)}。すなわち、医療安全の議論は医療の内、紛争解決の議論は医療の外として、別の枠組みで行われるべきである。2014年に成立した現行の医療事故調査制度では、その性格が第三者機関中心の「責任追及型」から、院内調査中心の「再発防止型」に大きく転換した。そのパラダイムシフトの基礎となったのが、この理念である。

7 事故調運動の頓挫と21条問題の正しい解決

話を2007年に戻す。医療事故調構想は、日本医師会、主だった学会と厚労省が主導し、被害者団体・弁護士グループが賛同し、自民党が支持しており、すんなり法制化されるかと思われた。が、その本質が「医療裁判所」であることに気付いた現場の医師らの間に、燎原の火のごとく反対運動が広がり、2007年から2009年にかけての論争と、当時の舛添厚労大臣の英断、さらに民主党への政権交代によって法制化は頓挫した。危機はギリギリのところ回避されたが、その最大の功労者は、医療事故調の危険性に真っ先に警鐘を鳴らした小松秀樹医師であろう⁵⁾。また、手前味噌だが、この反対運動に我が諫早医師会が一定の役割を果たしたことも付け加えておきたい⁶⁾。

21条問題解決の正しい処方箋とは、事故調を作ることではなく誤った解釈を正常化させることであつた。そして、それはすでに達成されている。以下にその経緯を述べる。

8 広尾病院事件判決と21条解釈の正常化

医師法21条の正しい解釈が確定したのは、2004年4月の都立広尾病院事件の最高裁判決だ。皮肉にも、

医学会が中立的専門機関の創設を求めていたまさにその頃、異状死体が診療関連死・医療過誤を指すのではないことが、最高裁で判示されたのである。

広尾病院事件とは、1999年2月、関節リウマチで左手の手術を受けた58歳女性に、看護師が誤って消毒薬であるヒビテンを静注し、患者が急性肺塞栓で死亡した医療過誤事件である。ヒビテンの誤投与に関わった2人の看護師は業務上過失致死罪で有罪になり（広尾病院業過事件）、同院院長は異状死体を24時間以内に警察に届けなかったとして、医師法21条違反に問われた（広尾病院届出事件）。届出事件の裁判では、下記が争点となった。

1. 異状死体の定義

- a. 「異状」とは：外表面の異状か、経過の異状か
- b. 「検案した医師」とは：診療中の患者の死亡診断は検案に当たるか

2. 黙秘権侵害にならないか

評釈等では何故か1bと2だけが注目されるが、真に重要なのは1aである。同最高裁判決でこの部分について、“医師法21条にいう死体の「検案」とは、医師が死因等を判定するために死体の外表を検査することをいう”とされた。すなわち医師法21条で定められているのは死体の外表の異状であり（外表面説、外表異状説）、医療過誤など死に至る経過の異状ではない⁷⁾。同法で定義されているのは「異状死体」であって、「異状死」ではない⁸⁾。

9 異状死体＝外表異状のある死体

この判決で外表異状説が確定したことは、同裁判の地裁、高裁、最高裁判決にいたる流れを見ることによって、よりはっきりする（表2）。ポイントは、主治医に21条の届出義務が生じたのは何時かという点だ。届出義務が生じた時とは、異状を認識した時という意味である。地裁では、届出義務が生じたのは患者が死

亡した時であるとしたが、高裁はこれを破棄し、届出義務が生じたのは翌日の病理解剖の時点であるとした。最高裁判決はこの高裁判決を支持したのである。

患者死亡時と病理解剖時では何が違うのか。主治医は、患者の死亡時にすでに医療過誤（看護師がヒビテンを誤注射した可能性）を認識していた。しかし外表異状（ヒビテン注射による右前腕の変色）を認識したのは病理解剖の時だったのである。つまり最高裁判決は、外表異状を認識した時が、異状死体の届出義務が発生した時であると認定したのだ。この判決は、医療過誤という経過の異状ではなく、外表の異状こそが異状死体の要件であることを明確に示している。

そもそも医師法21条には、黙秘権を定めた憲法38条に違反しているという批判（違憲説）があり、本件でもそれが争点の一つとなった。もし「医療過誤だから」届けるのであれば、自己に不利益な供述を強要することになり、黙秘権侵害になる。そこで外表異状という、それ自体は中立な要素を異状死体の定義にして、「これにより、届出人と死体とのかかわり等、犯罪行為を構成する事項の供述までも強制されるものではない」から、黙秘権侵害にはあたらないとしたのである^{1, 9)}。

手術痕など医療行為による外傷は当然外表異状に含まれない。したがって、診療関連死の大半は、たとえ過誤があったとしても21条でいう異状死体には当たらない。なお、外表異状がなければ警察に届け出ないのであれば、毒殺やガス中毒など本来警察の捜査対象になるべき事案の発見が遅れるのではないかという議論があるが、これは的外れだ。毒殺やガス中毒の疑いがあれば、医師法21条に関係なく、市民の良識として警察に通報すればよい。

10 厚労省のミスリードとその撤回

残念ながら、外表異状説は長く医療界に認知されなかった。厚労省が最高裁判決に基づいて、外表異状がなければ警察届出の義務は生じない旨通知していれば、

表2 広尾病院事件裁判で判示された「異状」の内容

裁判所（判決）	届出義務発生時点	認識した「異状」の内容
地裁（2001年8月）	患者死亡時	医療過誤（経過の異状）
高裁（2003年5月）	病理解剖時	外表異状
最高裁（2004年4月）	病理解剖時	外表異状

前述の警察介入による混乱は早晚収束していたはずである。ところがまったく不可解なことに、厚労省は2012年までその周知を怠った。それどころか、医療事故調の創設に向けてさらなるミスリードを重ねていた。2008年当時の厚労省医療安全推進室長の佐原氏の発言を見れば、広尾事件最高裁判決の意義として前述の1bと2だけを挙げ、1aの外表異状説は見事に無視していることが分かる¹⁰⁾。

このように、事故調運動が頓挫した頃、外表異状説はまだ医療界に認知されていなかったわけではない。膠着した21条問題が大きく進展するのは2012年10月である。奇しくもそれは、新しい医療事故調査制度について議論する「医療事故に係る調査の仕組み等のあり方に関する検討部会」の場だった。厚労省医事課長の田原克志氏が、「医師が死体の外表を見て検案し、異状を認めた場合に警察署に届け出る。これは診療関連死であるか否かにかかわらない。異状があると判断できない場合には届出の必要はない」と述べたのである。この発言を促したのは、医師・弁護士である田邊昇氏の外表面異状説周知の長年の活動であり²⁾、東京女子医大事件の被告人だった佐藤一樹医師や足立信也議員らの働きかけであった^{7, 8)}。こうして漸く厚労省は外表異状説を認め、従来の21条解釈を撤回した。

11 外表異状説の確定と事故調論争の転換

さらに2014年6月、田村憲久厚労大臣も参議院厚生労働委員会で、「医師法21条は、医療事故等を想定しているわけではない」と述べ、先の田原発言を引用して外表異状説を明確に認めた。このように司法（最高裁判決）、行政（厚労省）、立法（国会）の見解が一致しているのだから、外表異状説は100% 正統・正当な解釈であり、異論を差し挟む余地はない。

仕上げとして、2015年度版の死亡診断書記入マニュアルにおいて、「日本法医学会『異状死ガイドライン』を参考に」と、「外因による死亡は、異状死体として警察に」の二つの文言が、足立信也議員や佐藤一樹医師らの働きかけによって削除された。国立病院「リスクマネジメントマニュアル作成指針」は、国立病院の独法化に伴ってすでに失効したとの厚労省の見解が伝えられている。先のグラフでも2015年から警察届出が一段と減っているのがわかる。「広尾病院事件最高裁判決」、「田原課長発言」、「田村厚労大臣答

弁」、「死亡診断書記入マニュアルの改正」は、医師法21条解釈を正常化した4点セットといえよう。

医師法21条の解釈が「外表異状説」で決着した結果、医療事故調査制度の議論は、警察の代わりに責任追及機関創設という呪縛から解放された。以後この制度は、一部に根強い抵抗があったものの、WHOドラフトガイドラインに沿って責任追及から切り離すべく検討が進められた¹¹⁾。こうして成立した現行制度は、原則として医療の「内」の仕組みであり、「医療安全・再発防止」を目的としている。いまだ多くの問題があるにせよ^{12, 13)}、当初の構想に比べればはるかに悪性度が低い。さまざまな関係者の思惑を考えれば、制度をこれ以上いじると、現状より悪くなる可能性の方が高い¹⁴⁾。「医師法21条問題が解決していない以上、事故調を当初の責任追及型に戻すべきだ」との主張が、事実誤認の暴論であることはいうまでもないが、「医師法21条を単独で改正すべきである」との意見もまた危険だ。日医が2016年2月に発表した21条改正案がその典型である¹⁵⁾。

12 日医の21条改正案は改悪

日医の改正案は、医師法21条を「医師は、死体または妊娠4月以上の死産児を検案して犯罪と関係ある異状があると認めた時は、24時間以内に所轄警察署に届け出なければならない」と改め、罰則を削除するというものである。

条文の変更点は「犯罪と関係ある」という文言の挿入で、死体解剖保存法11条に倣ったものだ。しかしこの、一見、異状の意味を限定して警察への届出を減らすかのような規定は逆に危険である。なぜなら「犯罪」の中に業務上過失致死が含まれるからだ。これでは、過失があったかもしれないと思ったら警察に届けるという意味になり、2000年代の21条解釈とまったく同じになると同時に、前述の黙秘権侵害そのものである。広尾の最高裁判決で、異状を外表面の異状に限定してかろうじて憲法違反という批判を退けた経緯を理解していない。案の定、この改正案答申では、外表異状説を完全に無視している。事故調論争でも同じだったが、こうした危険で倒錯した案が策定されるのは、ひとえに日医の参与をしている法律家の問題であろう。医療を業務上過失に積極的に結び付けるのが正義だという歪んだ価値観を持っているのだと思う。

おわりに

本稿で述べたかったのは、医療事故を隠せということではない。我々は患者が亡くなった時、誠実に経過を説明する責任があるが、その相手は警察でもメディアでもなく、遺族である。そのうえで謝罪し、賠償せねばならないこともある。いずれにしろ医療事故は刑事事件化せず、示談を含む民事的手段で解決すべきである。もちろん医療過誤による死亡は、業務上過失致死罪で刑事責任を問われうる。これは主に遺族が告訴した場合か、警察が報道などから覚知した場合であって、医療過誤死であっても、遺族が謝罪と賠償で納得すれば刑事事件化しないし、わざわざ事件化させる必要はない。

医療と司法は人間社会に不可欠なサブシステムだが、両者の成り立ちの本質的な違いのゆえに、両者を直接的に結び付ければ医療が破壊される。我々は医療と司法との適切な距離を、常に緊張感をもって測り続けなければならない。

文 献

- 1) 日本医療法人協会：医療事故調ガイドブック。中外医学社、2016：1-6.
- 2) 田邊 昇：弁護士による医療訴訟とリスクマネジメント。医療文化社、2008：135-139.

参考 URL

- ‡1) 小松秀樹「医療事故調—対立の概要と展望—」<http://www.mitsuoka-naika.com/pdf-img/2008-07-18.pdf>

- ‡2) 小松秀樹「医療の内部に司法を持ち込むことのリスク」<http://medg.jp/mt/?p=489>
- ‡3) 井上清成「医療事故調査委員会の考え方—中立的第三者機関は不要かつ有害—」<http://medg.jp/mt/?p=1756>
- ‡4) 小田原良治, 他「「事故調創設案」を策定」<http://www.mitsuoka-naika.com/pdf-img/2012-11-01.pdf>
- ‡5) 小松秀樹「日本医師会の法リテラシー」<http://medg.jp/mt/?p=470>
- ‡6) 満岡 渉「事故調に関する諫早医師会アンケートの総括」<http://www.mitsuoka-naika.com/pdf-img/2008-10-20.pdf>
- ‡7) 佐藤一樹「医師法 21 条再論考」<http://www.mitsuoka-naika.com/pdf-img/2011-10-25.pdf>
- ‡8) 佐藤一樹「「異状死」の定義はいらない」<http://www.mitsuoka-naika.com/pdf-img/2011-10-25.pdf>
- ‡9) 「医師法 21 条, 法改正の必要なし—田邊昇弁護士に聞く」<https://www.m3.com/news/iryoshin/214871>
- ‡10) 「日経メディカルインタビュー「医師法 21 条, 現状維持でいいんですか?」厚労省医療安全推進室長の佐原康之氏に聞く」<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/200801/505352.html>
- ‡11) 大磯義一郎「第 5 回医療事故調査制度の施行に係る検討会意見書」<http://www.mitsuoka-naika.com/pdf-img/2015-02-05.pdf>
- ‡12) 満岡 渉「ついに始まった医療事故調査制度」<http://www.mitsuoka-naika.com/pdf-img/2015-11-15.pdf>
- ‡13) 満岡 渉「医療事故調査制度の「見直し」の総括と今後の課題」<http://www.mitsuoka-naika.com/pdf-img/2016-12-01.pdf>
- ‡14) 井上清成「医師法 21 条の単独改正はすべきでない」<http://medg.jp/mt/?p=7095>
- ‡15) 日本医師会医事法関係検討委員会「医師法第 21 条の規定の見直しについて」http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20160224_1.pdf

フットケアと診療報酬改定(平成 28 年度改定)について

小林修三

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

key words : 末梢動脈疾患, 壊疽, 血管石灰化, 透析, 診療報酬

要 旨

28 年度診療報酬改定では, 人工腎臓を実施している患者に係る下肢末梢動脈疾患の重症度等を評価し, 療養上必要な指導管理を行った場合には, 下肢末梢動脈疾患指導管理加算として, 月 1 回を限度として所定点数に 100 点を加算することができるようになった。透析患者は下肢壊疽の進展が速く, いったん壊疽ができると治療に難渋し, また切断された場合, 生命予後がきわめて悪いため早期発見を啓発したい。

はじめに

フットケアの真の目的は歩くことである。歩くことは人間の尊厳である。透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症は予後がきわめて悪い。このためには早期に発見し適切な医療機関で虚血の解除を目的とした血行再建等の適切な治療を受ける必要がある。多くの診療機関ではこうした総合的な治療が必ずしもできるとは限らず, こうした点で診療連携をとる必要があろう。

28 年度診療報酬改定では, 人工腎臓を実施している患者に係る下肢末梢動脈疾患の重症度等を評価し, 療養上必要な指導管理を行った場合には, 下肢末梢動脈疾患指導管理加算として, 月 1 回を限度として所定点数に 100 点を加算することができるようになった。これらがなぜ重要視されたのかについて本稿でその背景と経緯を述べてみたい。

1 疫 学

透析患者における下肢末梢動脈疾患 (PAD) の特色を表 1 にまとめた。予後はきわめて悪い。四肢切断透析患者数は 10 年で 2 倍に増え, 2014 年末で有病率 3.7 % となった (図 1)。平成 27 年の厚労科研の総括・分担研究報告¹⁾では, 新規発生率は 0.91/100 人・年で 2000 年の 0.62 人/100 人・年より増加した。また少し古いだが, 2008 年の当院 DPC データでは四肢切断は 125 万円, バイパス手術 188 万円, 血管内治療 89 万円となり, 四肢切断患者の平均在院日数も 57 日と医療を圧迫している。

また, いったん大切断されると透析患者では 1 年生存率 51.9%, 5 年生存率 14.4% と悲惨である (図 2)²⁾。いっぽう, 足の壊疽や安静時疼痛などの重症虚血肢

表 1 透析患者の末梢動脈疾患の特徴

- 予後はきわめて悪く切断後 1 年生存率は一般的に 50% となっていた
- 膝関節以下の末梢動脈に PAD が起こることが多い
- 血管の石灰化が著明である
- ABI の正常範囲は 1.02~1.42。あてにしない
- 血管内治療やバイパス術が困難である。再閉塞しやすい
- PAD だけでなく, 心血管障害・脳血管障害を合併しやすい
- 関節症などのため歩行距離が短く間歇跛行の症状がでにくい
- 低栄養・免疫不全のため, 創傷治癒が遅れる
- 体液過剰で浮腫を生じやすく, 創傷治癒が遅れる
- 血液透析で除水ごとに末梢循環が悪化する可能性がある
- 尿毒症性物質の蓄積により痒痒感が強く皮膚の障害がおきる
- 足底の角化が著明で皮膚の亀裂を生じやすい
- 重症下肢虚血では, 救肢できても生存率は不良である

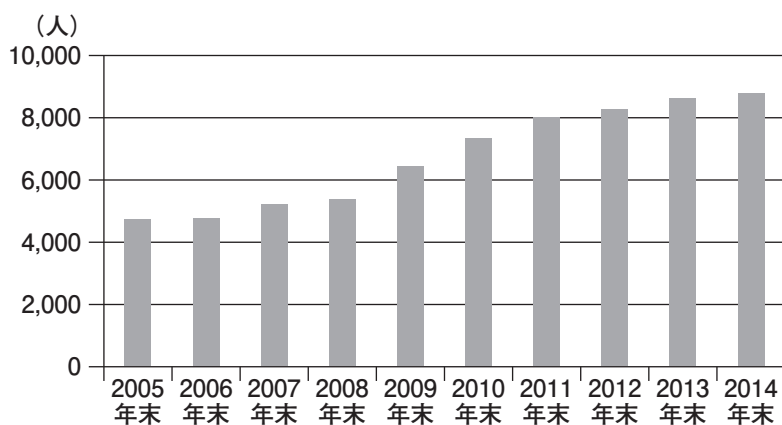
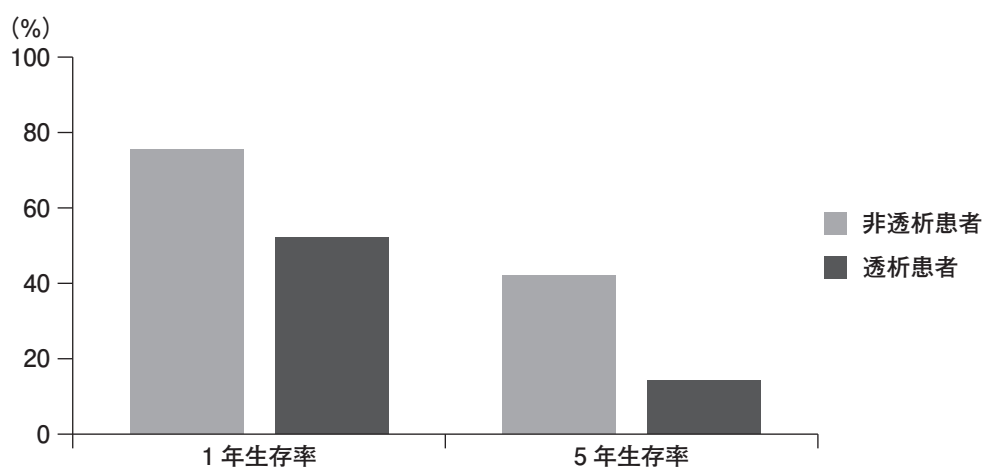


図 1 四肢切断透析患者数

図 2 大切断後の予後
(文献 2 より改変)

(critical limb ischemia; CLI) にならない早期で発見された場合の 2 年生存率 93.3%³⁾と、明らかに予後はよい。

このように、糖尿病がなくとも慢性腎臓病とりわけ透析患者は CLI のもっとも危険な予備群である。事実 O'Hare は⁴⁾腎不全が PAD の大きな独立した危険因子であると述べている。透析患者の心血管合併症の評価と治療に関するガイドラインでも、第 8 章に独立してステートメントを設けている⁵⁾。

2 早期発見の重要性

なにより歩行ならびに足に関する話を聞くことである。靴下を脱がせて足の裏や爪などを観察し触れながら見る（診る・観る・見る）ことである。角質の肥厚や鶏眼・胼胝は足底圧の不均衡から虚血を増悪させる。爪変形なども履き物（靴）との関係から重要な病変である。当院の 185 名の検討から 49.2% になんらかの病変が認められる（表 2）。

表 2 当院透析患者（185 名）の足病変

足病変 n, (%)	91 (49.2%)
鶏眼・胼胝 n, (%)	29 (15.7%)
白癬 n, (%)	52 (28.1%)
巻き爪 n, (%)	36 (19.5%)
潰瘍・壊疽 n, (%)	3 (1.6%)
膝上切断術後 n, (%)	2 (1.1%)
膝下切断術後 n, (%)	0 (0%)
足趾切断術後 n, (%)	4 (2.2%)

ankle-brachial pressure index (ABI) など生理検査は症状がなくとも定期的に必ず行うべきである。ただし、ABI の感度は低く、これのみに頼ると感度 29.9% となり多くが PAD を見逃す結果となる。血管石灰化の影響を受けて高値となることが多い。この点、toe-brachial pressure index (TBI) や skin perfusion pressure (SPP)、あるいは tcPO₂ を用いて末梢の微小循環障害を捉えることが重要である⁶⁾。ABI の正常範囲はガイドラインでは 1.02~1.04 と捉えることが記載されている⁵⁾。これらから我が国では透析患者の約 40%

がPADと考えられ⁷⁾、そのうち約半数が無症状であると考えられる。

このほか歩行や足を挙上したりする負荷をかけるなど、さまざまな検査法がある。もはや、足背動脈など脈が触れるなどというレベルでは手遅れとなる。

3 診療報酬

末梢動脈疾患 (PAD) の発症進展から下肢切断を回避するため、透析患者を診療している施設として、継続的に一定の間隔で常に全員の透析患者で基本的な診療を行っていること (足に関する問診・理学所見でリスクの評価と指導管理) が大切となる。

このうえで、ABI (感度 30% で低い) あるいは SPP (感度 80% と高い) を行う (透析学会ガイドライン 8 章ステートメント) (全員に ABI あるいは SPP をやっている必要はないが、全員に足の一般診療を行っている前提が必要)。ABI なら 0.7, SPP なら 40 mmHg を下回る (以下) 患者が出た場合に、院内であれ院外であれ、患者の同意を得たうえで、PAD の診療 (治療) 体制 (循環器・血管外科・皮膚科・形成外科・整形外科など血行再建や創傷治療ができると考えられる診療科) をとれる一定の施設に紹介することで、1 カ月 1 回限度として 100 点を算定できるとするものである。また、施設は施設基準についての問いに (様式 49 の 3 の 2) 答えるべく地方厚生局長にあらかじめ届け出が必要である。

4 病態について

①多血管病, ②血管石灰化, ③慢性微小炎症, ④レオロジーの観点から述べたい。

PAD は他の心血管障害のリスクである。REACH レジストリーで明らかになったように⁸⁾、世界中の 45 歳以上の外来患者 67,888 人を登録した結果、冠動脈疾患・脳血管障害と末梢動脈疾患はお互い重なり、1.6% の患者はこの三つを持つことがわかった。冠動脈疾患と PAD は 4.7% が 2 疾患を同時に持つことが判明した。我々臨床家は、したがって、常に 3 疾患を念頭に治療に当たる必要がある。

血管石灰化は⁹⁾単にリンとカルシウムが受動的に結合するだけではない。matrix gla protein (MGP) など、骨関連蛋白と呼ばれる種々の蛋白が関与して骨芽細胞を血管平滑筋細胞に trans-differentiation している、よ

り能動的なプロセスである。特に、炭酸カルシウムなどのカルシウム負荷や、ワルファリンにみられるように、MGP を阻害する薬剤が石灰化に関わっていることを知る必要性がある。またこうした血管石灰化は保存期から生じているので、保存期からリン管理を含めた対策が重要である¹⁰⁾。

そもそも尿毒症は炎症や自然免疫が関与し、様々なサイトカインなどがその病態の根底にある。十分な透析医療が血管石灰化を抑えてくれると考えられる。ダイアライザーの選択や on-line HDF などにも可能性はあろう。

レオロジーの問題についてはあまり議論されていないが、透析患者の場合には血小板の活性化なども関わっており、こうした一連の病態^{2,10)}が発症頻度や予後に大きく影響を与えている。

5 治療

以下に治療の種類をあげる。

- ① 禁煙・フットケア・フットウェア
- ② 運動療法
- ③ 薬物療法
- ④ 血行再建
- ⑤ デブリードマン NPWT (negative pressure wound therapy)
- ⑥ LDL アフェレーシス
- ⑦ 高気圧酸素療法
- ⑧ 装具・リハビリ
- ⑨ その他 (幹細胞移植・マゴット)

しかし、以下のように考えを進めることが期待される。

- ① いずれの治療でもひとつで完結できるものではなく、集学的治療が重要
- ② 虚血の積極的評価
- ③ 感染の評価
- ④ 切断の時期を逃さない
- ⑤ 切断部位を軽減できないか慎重な検討

まずは、CLI か non-CLI かに分けて考える (表 3)。特に虚血の評価はきわめて重要である。『診断と治療』¹¹⁾での報告にあるように、全腎協の 4,102 人の患者へのアンケートでは、足の壊疽があっても 10% 未満しか血行再建を受けていない実態が明らかになっている。なにより PAD の診断が行われていない問題が

表 3 各種治療

	non-CLI	進行する または高 度な虚血	CLI
フットケア	◎	◎	△
運動療法	◎	△	×
抗血小板剤	◎	◎	◎
血行再建		○	◎
LDL 吸着		○	◎
PGE1 静注		◎	◎
高気圧酸素			◎
デブリ・ドレッシング			◎
NPWT			◎

CLI：critical limb ischmia, NPWT：negative pressure wound therapy
◎：積極的適応 ○：適応考慮 △：症例によって可能性ある治療
×：やらない治療

明らかになっている。循環器医でもこうした PAD、とくに透析患者の PAD について熟知していないことも問題であると言われる。

しかしながら、切断を回避しようと救肢に集中することで命を落としてはならない。大切断といえども大きな決断を適時に行い死を避けなければならない。切断後も義肢・装具を利用したりハビリによって歩き続けることをめざすべきである。歩くことは人間の尊厳であり、フットケアの最終目標は救肢ではなく歩くことである。

治療は幾通りもあるが、残念ながら一施設ですべてを組み合わせる可能なような施設は数少ないのが現状である。そこで、地域毎に医療機関が連携して皮膚科・形成外科、循環器内科、血管外科、整形外科などの科がお互いカバーできるように医療を包括的に行うことが大切である。

6 フットケアの有効性に関するエビデンス

フットケアを行うことで重症虚血肢や下肢切断を本当に回避できるかについてはエビデンスは不足している。鶏眼・胼胝・爪変形などは、痛み等のため、足底に不均一に圧がかかり虚血を誘因悪化させる可能性があると思われる。我々は¹²⁾、一定のリスク分類を最初に行い、ケアの内容と介入の頻度を決めて3年間前向きにフォローした(表 4, 5)。結果は、統計的に有意に潰瘍発生件数は減少し、下肢切断も減少する傾向を示した。

7 診療報酬加算の意義

ここまで述べてきたとおり、早期に発見することがなによりも歩くことをめざした本来の予後改善に重要であることは明白である。平成 28 年度診療報酬改定

表 4 透析患者の PAD フットケアのための鎌倉分類と実際

カテゴリー	ケアの間隔	ケア
0a PAD なし 足病変なし	1/6M	フットチェック・セルフケア指導
0b PAD なし 足病変あり	1/3M	フットチェック・セルフケア指導 爪きり・鶏眼・胼胝・角化症・白癬ケア
1 PAD あり 足病変なし	1/2M	フットチェック・セルフケア指導
2 PAD あり 足病変あり	1/1M	フットチェック・セルフケア指導 爪きり・鶏眼・胼胝・角化症・白癬ケア
3 PAD あり CLI (潰瘍)	HD 毎	フットチェック・セルフケア指導 爪きり・鶏眼・胼胝・角化症・白癬ケア 病変ケア・ナラティブアプローチ
4 切断既往, 予定	HD 毎~1/W	病変ケア・ナラティブアプローチ

足病変：皮膚白癬・鶏眼・胼胝・角化症・巻き爪・爪白癬・変形・潰瘍

表 5 フットケア介入による潰瘍・下肢切断件数の推移

	2011	2012	2013
潰瘍	4.9 件/100 人・年	3.1 件/100 人・年	1.5/100 人・年
切断	1.6 件/100 人・年	1.0 件/100 人・年	0.5 件/100 人・年
N	185	196	196

Cochran-Armitage の傾向検定にて潰瘍は P<0.03, 切断は P=0.14

にはこうした意義が込められている。加えて、上に述べたとおり、診療連携を適時適切にとることを求められた。

なにより、内閣府の骨太改革にのって、生活習慣関連疾患の重症化予防策の一つとして、循環器・糖尿病（慢性腎不全）領域での透析患者の四肢切断に係る医療政策の重要性が国会でも取り上げられ、中医協から100点が加算される決定となった。こうしたPADに対して、一定の継続的診療体系ができあがっている施設にあらかじめ診療連携病院を報告することで、その施設の患者全員に対して加算点がつくようになった。

他院クリニック等の維持透析患者を、足の治療のために該当の病院へ紹介した場合には、紹介した側のクリニックで算定でき、その治療を行う病院では算定できない。しかし、その病院で腎臓・透析内科で、その患者を透析医療として維持しながら足の治療のため、同病院内の形成外科あるいは循環器内科で治療を継続され長期に及び月が変われば、その病院の腎・透析科で算定できる。この場合には、もともとの紹介元のクリニックでは算定しない事になる。場合によって厚生局に問い合わせる。大病院でも、維持透析を行っている施設で、同じ院内で形成外科や血管外科・循環器などへ紹介した場合には、100点をその病院の維持透析を行っている科で算定できる。クリニック側は、したがって、あらかじめ連携を取っている、あるいは今後虚血肢の治療を行ってもらえる施設をあらかじめ地方厚生局へ届け出をしておく必要がある。

おわりに

透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症は予後がきわめて悪い。乳がんの5年生存率をはるかに下回り大腸癌に匹敵するような予後の悪さである。早期に捕まえれば予後はきわめてよい。この差は歴然としており、一施設で十分診療ができなくとも連携にて可能となろう。予後の悪さは、血管石灰化が原因の大きな一因となっ

ている。腎臓病を見る我々がそれぞれ努力と啓発活動を行うことで解決できると信じている。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究補助金 循環器・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 H27-循環器等-指定-001 平成27年度総括・分担研究報告書。
- 2) 岡真知子, 持田泰寛, 石岡邦啓, 他: 間歇性跛行を呈する維持透析PAD患者の予後. 足肢救済・足病学会誌 2010; 2: 65-69.
- 3) 小林修三: 慢性腎臓病と末梢動脈疾患の進行. 日本内科学会雑誌 2016; 105: 842-849.
- 4) O'Hare, Johansen K: Lower-extremity peripheral arterial disease. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2838-2847.
- 5) 透析患者の心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 透析会誌 2011; 44: 337-425.
- 6) Okamoto K, Oka M, Maesato K: Periphoreal arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis. Am J Kidney Dis 2006; 48: 269-276.
- 7) 岡本好司, 岡真智子, 真栄里恭子, 他: 透析患者における下肢閉塞性動脈硬化症—無侵襲診断法について—. 脈管学会誌 2006; 46: 829-835.
- 8) Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al.: REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherosclerosis. JAMA 2006; 295: 180-189.
- 9) Kobayashi S: Cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD)—an importance of vascular calcification and microcirculatory impairment. Renal Replacement Therapy 2016; 2: 55.
- 10) 小林修三: 糖尿病透析患者の下肢虚血への対応. 医学のあゆみ 2012; 240: 903-908.
- 11) 大浦武彦, 小林修三: PAD (末梢動脈疾患)/CLI (重症下肢虚血)に関する透析患者および7診療科医師への診療実態調査—適切な早期診断・治療による下肢切断回避を目指して. 診断と治療 2013; 101: 1401-1411.
- 12) 愛甲美穂, 日高寿美, 石岡邦啓, 他: 透析患者における末梢動脈疾患〜リスク分類 (鎌倉分類) を用いたフットケア介入による重症虚血進展防止に対する有用性. 透析会誌 2016; 49: 219-224.

台風 10 号被害に対する岩手県の維持透析対応

——東日本大震災の教訓は活かされたか？——

大森 聡*1 阿部貴弥*1 小原 航*1 一条哲也*2 小野悠司*2

*1 岩手医科大学泌尿器科学講座 *2 岩手県保健福祉部健康国保課

key words : 情報共有, 行政対応

要 旨

2016年8月30日、岩手県に上陸した台風10号は、北部沿岸地区および内陸岩泉地区を中心に甚大な被害をもたらした。

透析医療に関しては、1施設の維持透析不能とライフライン寸断によって計36名の透析困難患者が発生した。災害による直接被害で1名の維持透析患者の死亡が確認されたが、透析困難の36名は被災4日までに全員の転院が完了した。転院～維持透析継続に伴う患者のトラブルは認めなかった。

今回は、転院患者の94%（34名）が、行政と岩手腎不全研究会による災害対策本部を介した転院調整を受けた。本部で移送手段・転院先ならびに転院後の入院/通院の調整がなされたことで、現場スタッフは本部との情報のやり取りのみで転院患者の到着を待てる状況となった。これは現場スタッフの非日常的な転院業務の軽減につながり、ひいては円滑な維持透析継続につながっていくと考えられた。

はじめに

2016年8月30日に岩手県に上陸した台風10号は、北部沿岸地区および内陸岩泉地区を中心に甚大な被害をもたらした。

透析に関しては、1施設の維持透析不能とライフラ

イン寸断による通院困難のため計36名の透析困難患者が発生した。今回はこれら通院困難患者の94%（34名）が、岩手腎不全研究会と行政、企業が協力する維持透析の災害対策本部（以下「本部」）による転院調整により転院した。本部で移送手段、転院先の選定、転院後の透析環境維持（入院/通院）をマネジメントすることで、現場医療スタッフは本部との情報のやり取りのみで転院患者の到着を待てる状況となった。これは現場スタッフの非日常的な転院業務の軽減につながり、ひいては円滑な維持透析継続につながっていくと考えられた。転院～維持透析継続に伴う患者のトラブルは認めなかった。

岩手県では東日本大震災を経て「岩手県災害時透析マニュアル」を作成した。本稿では台風10号被害に対する岩手県の対応を報告するとともに、東日本大震災の教訓から作成された「岩手県災害時透析マニュアル」が活かされたのかどうかについても検討する。

1 岩手県全般の被害状況

2016年8月30日に岩手県大船渡市付近に上陸した台風10号は、岩手県沿岸北部ならびに岩泉地区を中心に甚大な被害をもたらした。内閣府の発表によると、岩手県の被害状況は、死者：20名、行方不明者：3名の人的被害をもたらし、住居被害は全壊：472戸、半壊：2,281戸、床上浸水：104戸にのぼった。局所的

Iwate Prefecture's response to typhoon 10 damage; has the lesson learned from the Great East Japan Earthquake been utilized?

Department of Urology, Iwate Medical University School of Medicine

So Omori

Takaya Abe

Department of Health and Welfare Health and National Health Insurance

Tetsuya Ichijo

なライフラインの寸断のため、停電戸数は最大 27,900 戸、断水は最大 1,1670 戸にのぼった。一時的な孤立者は最大 1,093 名（久慈市、岩泉町）、避難住民は最大 2,138 名と報告されている。主要道の通行止めは最大 31 区間に及び、現在も全面復旧には至っていない¹⁾。

2 維持透析被害状況とその対応

2-1 施設被害状況

台風 10 号により致命的な施設損壊をこうむった透析施設は今回認めなかった。宮古地域において、1 施設に床上浸水を認めたが、透析能力は維持され維持透析の中断には至っていない。岩泉地域では唯一の透析施設が停電・断水のため維持透析継続不能となった。同施設では約 2 週間後に透析が再開となっている。透析関連資材の不足は発生していない。

2-2 透析患者状況

災害による直接被害で 1 名の維持透析患者の死亡が確認された。一方、断水と停電による 1 施設（岩泉地域）の維持透析不能と、インフラ寸断による通院困難のため計 36 名の透析困難患者が発生した。内訳は岩泉地域内での透析困難：29 名、岩泉地域から他地域への通院困難：6 名（岩泉地域→宮古地域：5 名、岩泉地域→盛岡地域：1 名）、久慈地域内での通院困難：1 名である（図 1）。いずれも血液透析患者であり、今

回、腹膜透析患者の維持困難例の報告は受けていない。

2-3 患者搬送と転院の状況

36 名の透析困難患者の内 35 名は他施設への転院により透析の維持が行われた。久慈地域の通院困難患者 1 名は、行政により、元々通院していた透析施設へ搬送・入院となり透析が維持された。36 名中 94% にあたる 34 名が本部において転院調整が行われた。医療施設間の連絡による転院は 2 名のみであった。本部による転院調整では 26 名がヘリによる搬送が行われた。転院後の状況は入院が 29 名、通院による外来透析が 5 名で、入院や通院維持のマネジメントも本部が調整した。1 次転院終了後患者や透析施設の状況により 8 名が 2 次転院となった（図 2, 3）。なお、今回の搬送・転院において血液透析困難に伴う患者死亡や病態悪化の報告は受けていない。

2-4 時系列に見た対応の経過

対応の経過を図 4 に示す。

台風上陸翌日（約 12 時間後）より本部による情報収集が開始となった。また、岩手透析ネットのメーリングリストを用いた情報発信を行った。2 日目には 36 名の維持透析困難患者が確認され、同日より“公助”としての転院調整が開始となった。同時に日本透析医学会災害情報ネットワークに情報発信を行った。

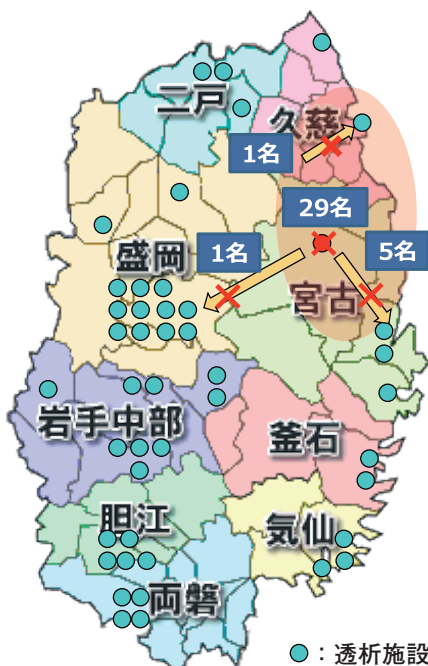


図 1 透析困難患者の状況

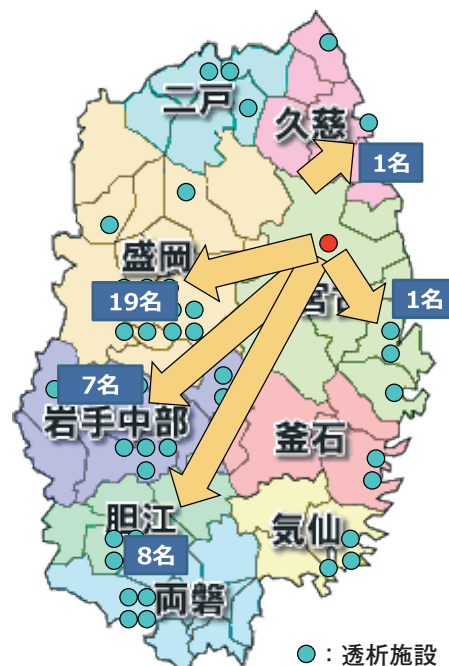


図 2 転院先の地域別分布

本部（岩手腎不全研究会，行政）による転院・搬送（34名）

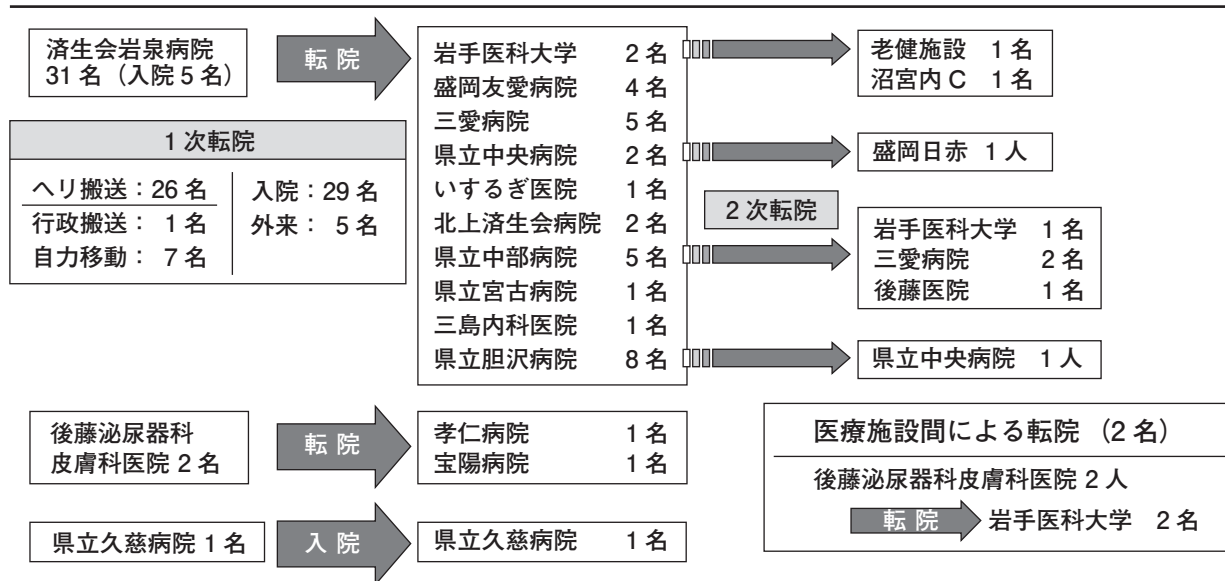


図3 搬送と転院の状況

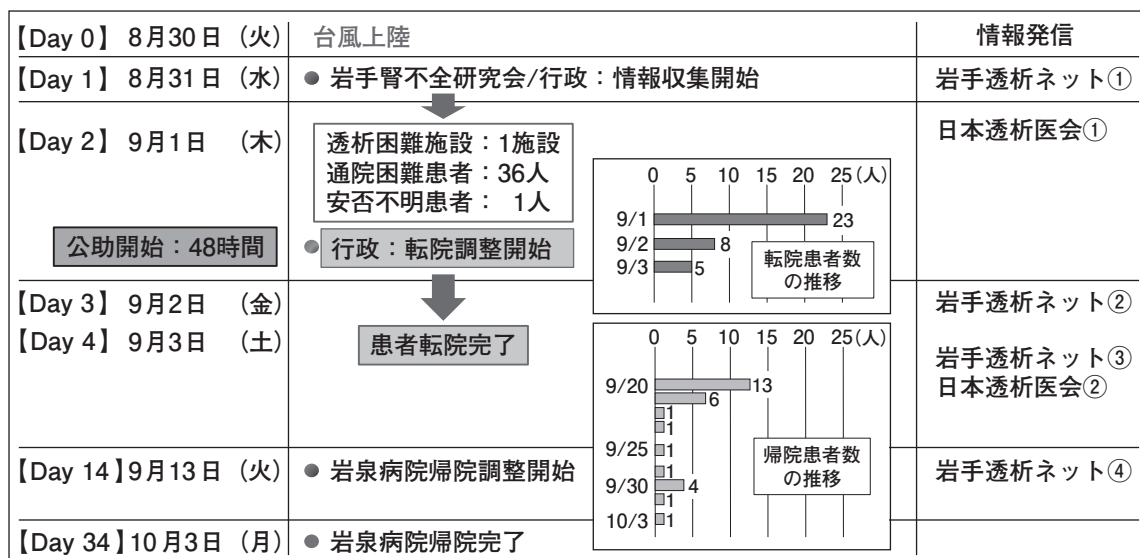


図4 時系列に見た対応の経過

2日後の時点で、全体の63%にあたる23人が転院した。4日後には36名全員の1次転院が完了した。その間に複数回岩手透析ネットと日本透析医会災害情報ネットワークへの情報発信を行い情報の共有に努めた。インフラの復旧と岩泉地区の透析再開を受け、14日目より帰院調整を開始。34日目の10月3日に帰院が完了した。

3 考察

東日本大震災時、岩手県は災害時の透析ネットワークが構築されておらず、直後は情報が錯綜し大混乱の様相を呈した。その後、岩手腎不全研究会、岩手県健

康国保課、透析関連企業が可及的に連携し対応したが、情報収集開始は震災3日後で、具体的な“公助”開始は4日後からであった²⁾。このような震災の反省と現場対応の教訓から、震災後、医療者・行政・企業が参加したワーキンググループが発足した。このワーキンググループにより、メーリングリスト・電話/FAX・アマチュア無線を用いた3重の連絡網が構築され、「岩手県災害時透析マニュアル」が作成された。

「岩手県災害時透析マニュアル」は、①医療版、②行政版、③企業版のほか、④透析患者へ向けた災害対策の4部構成となっている。①医療版、②行政版、③企業版においては、各グループの連携方法や役割分担

を明確に位置付けた。④透析患者へ向けた災害対策においては、“公助”としての岩手県災害時ネットワークの概要の説明と共に、患者自身ならびに通院施設と連携した情報への積極的なアクセスの提言を中心とした、いわゆる“自助”と“共助”についての内容を盛り込んでいる。本マニュアルは「岩手腎不全研究会ホームページ (<http://i-uro.umin.jp/>)」で公表している。内容の詳細についてはこちらを参照頂きたい。

災害時の連絡網は複数必要であることから、岩手県は、①メーリングリスト、②電話/FAX、③アマチュア無線を用いた3重の連絡網を構築し、現在「岩手透析ネット (<http://www.ne.jp/asahi/7-area/shan/dialysis/index.htm>)」として運用している。

また、震災の教訓から、災害時に必ずしも救急患者の範疇に入らない慢性透析患者対応の重要性が行政に認識された。その結果、岩手県災害対策本部に救急医療と別途に慢性透析維持の部署が設置され、この部署を岩手腎不全研究会・岩手県県庁国保課・企業が対応することが決定した。

今回の台風10号対応は、このような震災後の取り組みが適切に機能するかどうかを検証する機会となった。震災時の対応と大きく異なった点は、「本部」の迅速な初期対応があげられる。本部は台風上陸約12時間後より情報収集と情報発信を開始。48時間後には転院調整という具体的な“公助”を開始するに至っている。一般的な公助の開始時期と遜色のない対応であったと考えている。本部は転院調整において、①情

報収集と発信、②搬送手段の確保、③転院先の選定、ならびに転院後の入院または通院環境の維持を行った。マニュアルの想定を超えた状況が発生しなかったため、急性期におけるこれらの対応は混乱なくスムーズに行われた。

早期からの迅速な対応の結果、透析困難の36名は被災4日までに全員の転院が完了した。搬送についてはインフラの寸断、交通規制のかかる状況の中で速やかにヘリ搬送が実現するなど、行政が積極的に関与することの大きなメリットを感じた。この期間における患者や医療現場からの不安や不満は聞かれなかった。患者も含めた情報のやりとり・共有がある程度機能したと考えている。また、医療現場では搬送や通院環境維持など転院に伴う非日常的な業務の必要が生じず、メーリングリストや本部との情報のやり取りによって患者の到着を待つという状況も実現した。これらはマニュアルが機能した結果であり、東日本大震災の教訓が生かされた点と考えている。

一方、急性期以後の2次転院や帰院のマネジメントにおいて、本部と医療現場の認識の違いが今回浮き彫りとなった。マニュアルは急性期の透析維持を目的としており、インフラ復旧や透析施設再開がなされた急性期以後の対応は想定外であったことが原因と考えられた。また本部の早期からの迅速な対応の結果、医療現場では「今回は本部が最後まで全部やってくれると思った」との意見もいただいた。急性期以後の本部と医療現場との役割分担については今後の検討課題と思

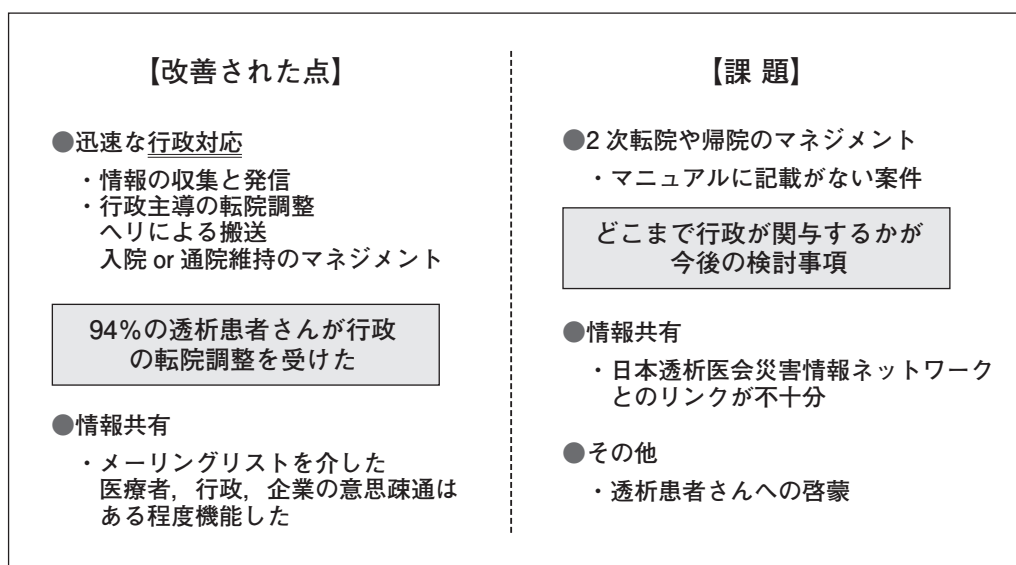


図5 震災の教訓が活かされた点と課題

われる。この時期の患者からの問い合わせも本部に届いており、情報の共有や患者への啓蒙はこれからも進めていく必要がある（図5）。

おわりに

台風10号被害における岩手県の慢性透析維持の対応を報告し、東日本大震災の教訓が活かされたかを検証した。今回の対応はマニュアルが機能し、教訓が活かされた面が確認されたが、対応が不十分な点や新たな課題も浮き彫りとなった。震災から5年経過し、震

災の経験が少しずつ風化しつつあることを感じていた時期での台風被害であった。今後も継続的に課題の改善に取り組んでいく必要性を再認識している。

文 献

- 1) 内閣府：平成28年台風10号による被害状況について、2016。
- 2) 日本透析医学会東日本大震災学術調査ワーキンググループ：東日本大震災学術調査報告書—災害時透析医療展開への提言—、2013。

北海道に上陸した連続台風の影響

戸澤修平

クリニック1・9・8札幌

key words：台風，被害状況，ハザードマップ

要旨

台風が直接北海道に上陸するということは非常に稀なことである、というより、その年初めの台風（7号）の上陸した先が北海道というのは、台風の統計が始まった1951年以降初めての事であった。平成28年8月中旬以降の1週間以内に3個の台風（7、11、9号）が道内に連続上陸したが、当然、北海道に連続上陸する台風を経験したことは道民にとって初めての経験であり驚きであった。また、その後の台風10号が温帯性低気圧に変わった後の暴風雨の影響により、道内では地域により甚大な被害を受けた。それらの台風による被害状況および透析医療施設の被害実態と、今後の対策について報告する。

はじめに

台風は毎年、発生日時の順で番号が付く。台風7号は平成28年8月14日3時にマリアナ諸島で発生し、台風9号は、その5日後の平成28年8月19日15時に同じマリアナ諸島で発生した。台風10号は平成28年8月19日21時に八丈島の東で発生と発表されたが、事後解析の結果、8月21日21時に四国沖で発生と修正された。したがって、平成28年8月20日9時に日本の東（北緯32度40分、東経147度20分）で発生した台風11号のほうが先に発生していたことになるが、過去にも事後解析で発生日時が変更になった例もあり番号表示に変更はなかった。

いずれにしても、台風発生時期と日本上陸の順番は必ずしも一致しない。この度の北海道に上陸した台風も、台風7号は平成28年8月17日17時半頃に北海道襟裳岬付近に上陸、次に台風11号が平成28年8月21日23時過ぎ北海道釧路市付近に上陸し、その31時間後には9号が平成28年8月23日午前6時ころ北海道日高地方に再上陸した。また、台風10号は北海道に直接上陸はしなかったが温帯性低気圧になった後、台風7号、11号、9号上陸後の被害が収まらない内に北海道に接近し、8月下旬に甚大な被害をもたらした。

この度の北海道に上陸した、この連続台風の被害状況の全体像を把握しておくことは、今後の北海道での台風被害を最小限に抑える方策に繋がると思われる。そのためには、各台風の進路およびそれらの台風が北海道に及ぼした被害状況を理解しておくことが大事と考える。

1 各台風の発生時期・進路および被害状況

1-1 平成28年台風7号

この台風7号は、平成28年8月17日17時半ころ北海道襟裳岬付近に上陸したが（図1）、その年初めの台風の上陸した先が北海道というのは、台風の統計が始まった1951年以降初めての事であった。

この台風により、北海道全域（オホーツク海側、太平洋側、日本海側）が大雨、暴風に見舞われた。平成28年8月18日に内閣府より発表された平成28年台風7号による被害状況^{※1)}では、人的被害は軽傷2名で、

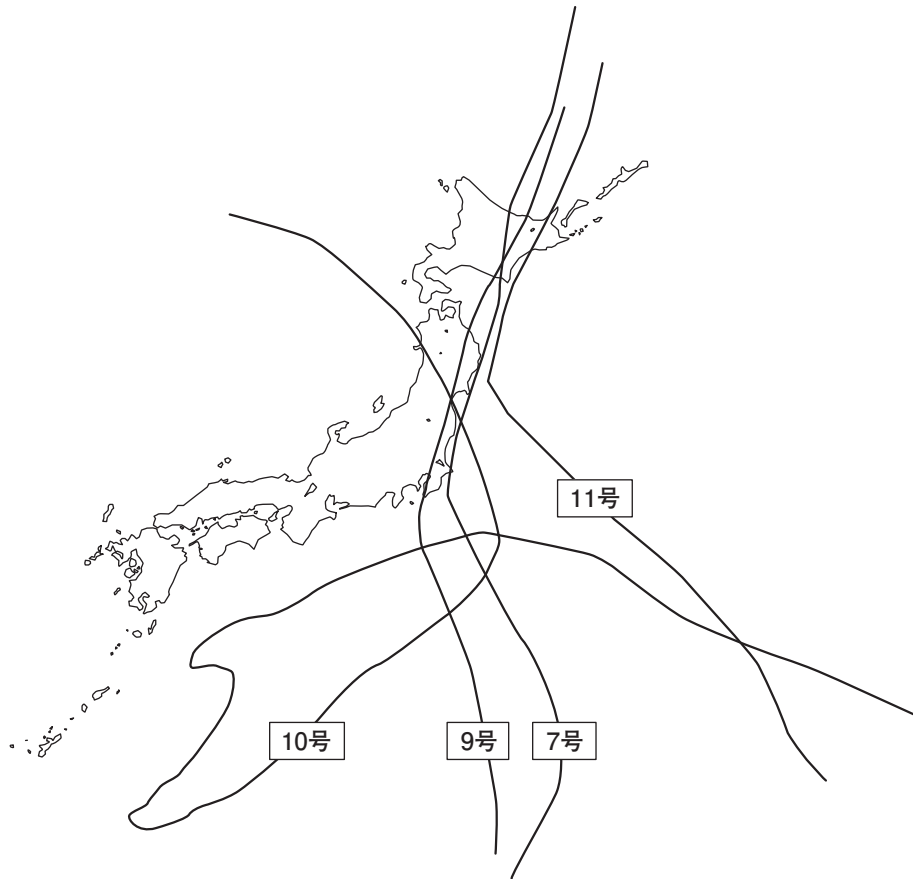


図1 平成28年台風7号、9号、10号、11号の進路

物的被害は住家被害で床上浸水2棟、床下浸水8棟であった。避難状況として、避難指示は足寄町に、避難勧告は士別市、様似町に発せられた。また、その他の状況として、河川氾濫注意水位を超えている河川はあったが一般被害はなかった。その他、ライフラインの状況として、携帯電話で一部のエリアがカバーされない可能性ありとのことであったが固定電話の被害もなく、停電もなかった。この台風7号では重大な被害は発生しなかった。

1-2 平成28年台風11号、台風9号

(1) 発生時期・進路

台風11号は、台風7号上陸4日後の平成28年8月21日23時過ぎ、北海道釧路市付近に上陸したが、この台風11号は1シーズン中に北海道に台風が2個上陸したという観測史上初めての記録であった。

また、台風9号は、平成28年8月22日千葉県館山市に上陸し、東北地方を縦断して8月23日午前6時ころ北海道日高地方に再上陸、北海道に1週間で3個の台風が上陸するという記録となった。

(2) 被害状況

平成28年台風11号および9号の二つの台風は、11号が北海道に上陸した31時間後には9号が上陸しており、それによる被害状況を区別することは困難であるので、21日から24日までの被害状況を一括^{※2)}で報告する。この二つの台風にみられた特徴は、強風を伴い、降水量が8月における平年降水量の2倍近い大雨の地区が発生したことである。

人的被害は、北見市で水没した車両の中で男性1人死亡(8月22日)の事故が発生した。また、路線破損修理の作業員が一人負傷(8月23日)した。

避難状況については、避難指示が北見市、紋別市、士別市、名寄市、その他6町村に出された。また、避難勧告は旭川市、北見市、網走市、美瑛市、芦別市、赤平市、紋別市、士別市、名寄市、滝川市、砂川市、歌志内市、深川市、富良野市、その他21町村と道央および道東地区に発せられた。

その他の状況は、土砂災害・地すべり・がけ崩れが11件発生し負傷者2名、人家の一部崩壊が2戸にみられた。河川については、出水状況では氾濫注意水位

を超えている河川（釧路川，網走川）があったが氾濫はしなかった。また，北見市の常呂川や石狩川水域で越水・溢水にて床上・床下浸水家屋があったが対処が早く数軒の被害のみで治まった。

ライフラインの状況については，停電が小規模地域で発生したが直ちに解消している。また，水道は大雨による管路破損・水源の濁り・取水ポンプ故障により北見市の一部と赤平市にて断水をみたが直ちに復旧している。

通信関係については，固定電話と携帯電話で北海道目梨郡羅臼町の一部でメタルチューブ断線のためエリアカバーされない所があった。

交通関係についても，国道等道路の1区間で橋梁沈下にて迂回路使用し，その他一般道路でも33区間が路面冠水，倒木，路肩崩壊，法面崩落，土砂流出にて一時通行止めになった。その他，土砂崩落で羅臼町の266世帯が一時孤立状態になったが，人的被害はなく各地区で順調に復旧へと向かっていた。

1-3 平成28年台風10号

(1) 発生時期・進路

この台風10号は，8月19日に八丈島近海で発生し一旦南下したと報告されたが，事後解析の結果，8月21日21時に四国沖で発生と修正された台風である。その後，発達しながら反転北上して8月30日17時半頃岩手県大船渡市付近に上陸という特異な進路をたどったが，台風が東北地方太平洋側に上陸したというのは気象庁が統計を開始してから初めての上陸であった。また，この台風10号は，岩手県下閉伊郡岩泉の高齢者グループホーム「楽ん楽ん」で9名が被災死亡という痛ましい事故を起こした台風である。その後，日本海に抜け温帯性低気圧に変わった。この台風の影響により，北海道内は28日0時から31日6時までに，士幌町で平年の8月1カ月に降る雨量を超える329mmを観測し記録的大雨となるなど道央に甚大な被害を及ぼした。

(2) 被害状況³⁾

人的被害では，大樹町において橋の崩落により車が転落し1名死亡，新得町においても橋の崩落により車が転落し1名死亡した。また，清水町では車ごと流された1名と建物ごと流された1名の2人が行方不明と

なった。

物的被害に関連する農林水産関係では，農産物等（農産物，家畜の斃死，農業用ハウス，畜舎等），農地の損壊，林野関係（林地荒廃，治山施設，林道・森林被害等）など甚大な被害を受けた。また水産関係（漁船，漁具，養殖施設，水産物等）においても被害があった。

避難状況は，避難指示が稚内市，富良野市と11町村に，避難勧告も帯広市，苫小牧市，稚内市，富良野市，登別市と14町村と，道央・道北地区に発令された。土砂災害は15件の報告があったが，それによる被害はなかった。しかしながら，河川については，南富良野町の石狩川流域において決壊・溢水にて107戸の床上・床下浸水の被害が発生した。また，十勝川水系でも決壊・内水にて家屋流出等の被害があり，また沙流川水系でも溢水の被害があった。さらに，この道央地区以外の道東地区の北見市の常呂川水系においても洗堀，漏水がみられた。

ライフラインの状況については，この暴風雨の影響により北海道の広域で断水が発生した。復旧は飲用不可での給水再開からの地区もあったが，断水は7日以内に解消された。また，通信関係は固定電話が中継ケーブル断線により上川郡清水町，空知郡南富良野町が利用できない状況になった。携帯電話は道北以外のNTTの301局，auの82局，ソフトバンク162局が停波しエリアカバーできない所があった。放送関係についても，TVは南富良野町の中継局が商用電源断により一時停波し，ラジオも帯広市において有線回線停止のため一時停波した。また，コミュニティFMなどの函館市の中継局が倒木・商用電源断，暴風雨による中継回線の途絶等により停波状態となった。

道路についても国道は国道38号，国道273号，国道274号が落橋，路肩洗堀，橋梁沈下，土砂流入，擁壁崩壊により通行止めとなり，その他の道道，市道など12区間が路肩崩壊，橋台洗堀，法面崩落などの被害を受けた。また，鉄道はJR北海道の根室線，石勝線が長期運転休止となったが4カ月ぶりの12月22日に運転再開となった。しかし，日勝峠を縦断する道央の主要幹線である国道274号線は，多数箇所破壊被害を受け，復旧は平成29年秋の予定になるほどの甚大な被害を受けた。

医療施設，福祉施設等関係については，1病院より

浸水のため一時診療制限との報告があった。また、高齢施設、障害児・者施設、児童福祉施設、保健衛生施設等では物的被害があったが人的被害の報告はなかった。透析施設についても清水赤十字病院（上川郡清水町）が断水になったが、自衛隊からの給水により自施設で透析可能、物流も確保され透析患者の転出はなかった。また広尾郡大樹町の透析施設から断水の連絡があったが復旧し、自施設で透析継続できたとの報告があった。

1-4 激甚災害指定

台風7号は北海道を直撃上陸した初めての台風であり、台風11号は1シーズンに2個目の北海道上陸という記録となった。また台風9号は1週間で3個目の北海道上陸という、3台風すべてが北海道にとっては気象上、初め尽くしの記録であった。さらに3台風の被害が収まらないうちに、台風10号から温帯性低気圧に変わった暴風雨の被害により、北海道の一部、特に道央では甚大な被害を蒙った。この4台風による被害の中で台風10号による被害が最も甚大であり、結果的にこの台風10号では、特命担当大臣（防災）を団長とする政府調査団が北海道に派遣され、20市町村への災害救助法適応が8月30日に発令、さらに9月16日には激甚災害の指定が閣議決定された。

以上が4台風による北海道の被害状況報告である。

2 透析施設の被害状況についてのアンケート調査

公的に発表になった透析医療機関の被害報告は、台風10号による軽微なものが2件のみであり、筆者在住の札幌市でも、この度の4台風での透析医療施設の被害報告はなかった。しかし、道央・道東・道北・道南の全道で人的・物的被害が報告されており、各地区の透析施設でも小規模な被害を含めなんらかの被害も予想された。この被害状況把握のために、この度の連続台風による透析施設の被害状況についてのアンケート調査を平成28年12月に行った。

調査は札幌市内の透析施設からの被害報告はなかったため、札幌市を除く全道の北海道透析療法学会所属の会員にアンケート（[図2](#)）を送付した。

調査対象は、札幌市を除いた北海道透析療法学会に入会している全道の透析施設101施設へアンケートを郵送し回答いただいた。回答は76施設（75.25%）か

らあり、回答者は医師以外のスタッフからの回答も半数ほどあった。

2-1 アンケート調査の結果と解析

台風被害状況については、台風7号により8月17日に2件の医療機関より停電（2時間から7時間）があったとの回答があったが、1総合病院、1透析専門クリニック共に自医療機関で解決できたとの報告だった。

台風11号、台風9号ではすべての医療機関より被害の報告はなかった。

台風10号では前述の「1-3 平成28年台風10号」で報告したが、清水赤十字病院（上川郡清水町）が断水になったが、自衛隊からの給水により自施設で透析でき、物流も確保され透析患者の転出はなかったとの報告であった。また、広尾郡大樹町の透析施設からも断水の回答があったが、自施設で透析継続できたとの報告であった。今回の筆者のアンケート調査では清水赤十字病院よりの回答はなかったが、同病院が北海道透析療法学会に入会していなかったため回答が得られなかった。また、広尾郡大樹町の透析施設は会員であったので回答があり、透析継続が可能であったのは「貯水槽が準備されていたことで、役場、消防のご協力で給水を早めに行っていただけなので、通常通りの診療を行うことが出来ました。本当に感謝しております」との回答が付記されていた。

次に「この度の連続台風の上陸を機会に患者さんとの連絡方法等のシステム変更を行ったか」との「問い」には、全施設が「変更なし」との回答であった。結果を見たときに筆者はいささか驚いたが、これは個々の透析施設では、この度の台風に対する被害はほとんどなく、ごく一部で被害が軽度あっただけで危機感を抱かなかった結果と考えた。

「他医療機関との連携が以前から構築されているか」との問いには、他の医療機関との連携について53%と、ほぼ半数が連携は構築されているとの回答であった。しかし「今後も連携の構築は考えない」との透析医療機関が6件もあったことには驚きであった。これは構築しようにも近隣との距離が遠いとか、総合病院であり自医療機関で充分対処できるなど、構築しない理由については今後の問題としてさらに分析する必要がある。

台風被害状況アンケート

- ・施設名（ご記入をお願いします）： _____
 回答は平成 28 年 8 月現在について○印または数字をご記入ください
- ・回答者（医師 看護師 技師 事務）
- ・透析患者数（外来血液透析 : 30 名未満 30 名～60 名未満 60 名以上）
 （入院透析患者数 : 30 名未満 30 名以上）
 （CAPD 患者 : いる いない）
 （在宅血液透析患者 : いる いない）
- ・被害状況と被害の種類：（○印で複数回答可）
 7 号 （あり：停電、断水、水害による機器の損傷 物品入手困難 通院困難： なし）
 11 号 （あり：停電、断水、水害による機器の損傷 物品入手困難 通院困難： なし）
 9 号 （あり：停電、断水、水害による機器の損傷 物品入手困難 通院困難： なし）
 10 号 （あり：停電、断水、水害による機器の損傷 物品入手困難 通院困難： なし）
- ・「被害状況 あり」と回答の施設
 被災・被害の期間：台風（7 号 11 号 9 号 10 号）により
 （ 時間）または（ 日間）
 近隣の医療機関への応援要請について（お願いした 自医療機関で解決した）
- ・被害の「あり・なし」に関わらず、
 この度の台風上陸を機会に患者さんとの連絡方法等のシステムの変更を行った
 （行った 変更なし）
 他医療機関との連携が以前から構築されている
 いる
 いない ～ 今後構築する 今後も構築しない
- ・連絡方法：（○印で複数回答可）
 職員：（電話 携帯電話 メール 無線 その他「 」）
 患者：（電話 携帯電話 メール 無線 その他「 」）
- ・この度の災害でお気付きの事がありましたらご記入ください
 「
 」

図 2 台風被害状況アンケート

職員・患者の連絡方法については、職員、患者ともに電話、携帯電話が主流で、メールは職員との連絡には多用されているが、患者への連絡にメールが使用されていたのは数施設であった。その他、職員ではSNSやLINEも使用されていたが、災害時の連絡方法には、これらのほうが輻湊が少なく連絡が容易かもしれない。また、患者への連絡に公衆電話との記載があったが、電話回線が足りず院内の公衆電話等を利用したようである。また、職員、患者共に電話利用が多いということは、北海道では携帯電話の通話範囲外の地区がまだあるために使用頻度が高いと考えられる。

2-2 自由記載の内容

アンケートの最後に自由記載の項目を設けたが、その中に個々の透析医療機関の今後の災害対策に対する姿勢がうかがわれる記載がいくつかあったので紹介する。

- ① 他地域での災害事例をもとに当クリニックでも事前に対策を練っていきたい
- ② 現在災害マニュアルの見直しを進めている
- ③ 役所等の連絡及び担当者との連携システムの構築
- ④ 天候や外部の状況がリアルに伝わらず交通網の状況も不明で、情報を正しく伝える方法を考える必要がある（情報伝達の工夫を実感）
- ⑤ 災害状況により自分の安全確保ができれば出勤
- ⑥ 水の供給（水道）困難時は自治体給水車を想定している
- ⑦ 建物の継ぎ目の所から雨漏りがあり漏電が心配（建物の老朽化の心配）
- ⑧ 平成28年10月の雷でボイラーが壊れ（落雷による）透析に問題が生じた（気候の変動を実感している）
- ⑨ 今回は被害がなかったが数年前の雪害では数日間、陸の孤島になった

以上が、アンケート調査結果であるが、このたびの4台風では全道の透析施設ではほぼ被害がなかったという結果であった。

3 今後の対策

3-1 今回明らかとなった問題点

北海道における、この度の4台風による被害は、人

的被害も残念ながら発生したが、主に国道を含め道路、田畑冠水による農業被害等、物的被害であった。この原因になったのは豪雨による河川の氾濫による洪水被害と豪雨による落橋、路肩洗掘、橋梁沈下、土砂流入、擁壁崩壊など治山・治水対策の不備を突かれた結果であった。

この度の洪水被害をみても、堤防のかさ上げなどの河川改修は必須であるが北海道は広大であり、対策が後手に回ってしまうのが現状であり、国家事業として早急な対策を期待したい。

北海道において災害による透析施設の被害報告は、2003年の十勝沖地震で、浦河赤十字病院が被害を受けた記録があるも、それ以後、北海道では災害により透析施設が多大な被害を蒙った記録はない。この度の台風被害でも幸にも透析医療施設の被害はほとんどなかったが、これは人口密度の高い透析施設の多い大都市で災害が発生しなかった偶然と考える。

災害といえば先ず地震を考えるが、この度のように河川氾濫による水害で道民の日常生活が寸断されるとは思いもつかなかった。このほかにも広範囲に起きる大規模災害としては地震後の津波、火山噴火による火山灰被害、豪雨後の土砂災害、また北海道では豪雪による被害などの色々な自然災害や人工的災害としての原子力事故災害があげられる。

3-2 ハザードマップの活用と有用性

これらの災害に対しては、現在では、それぞれの災害に対応したハザードマップが作成されているので、各施設の居住場所における、それぞれの災害のハザードマップをあらかじめ確認して、マップ上危険区域にあるときは個々の災害に対しての災害対策をしておくことが大事である。

この度の河川氾濫について石狩川浸水想定区域図⁴⁾を検索してみると、台風9号縦断後に起きた実際の河川氾濫地区⁵⁾と、この地区の浸水想定区域図ハザードマップ「13地区」の洪水予想地区がほぼ合致し、その地区の田畑は冠水した。

このように、ハザードマップの被害予想精度はかなり高く、ハザードマップを利用し、あらかじめ対策を講じておくことの大切さを実感した。しかしながら、最近の地球温暖化などの気候変動により、経験したことのない集中豪雨等による、従来安全であると考えら

れていた地域や場所でも大きな被害が発生している。実際に、この度の台風被害で床上・床下浸水に見舞われた地区が、水防法に基づく浸水想定区域外だったところもあり、さらなるハザードマップの精度向上が必要である。また、豪雪被害のように寸前まで予想できない災害があることも忘れてはならない。

おわりに

国内の災害時はいつもであるが、この度の北海道に上陸した4台風の災害でも自衛隊は孤立者の救助、行方不明者捜索、給水支援、水防活動、食糧輸送と活躍は目覚ましいものがあつた。一方、災害に備え非常電源の整備や災害対策の整備などが遅れている自治体が道内にまだあることは遺憾なことであり、各自自治体が地域住民の生活を最優先で守るための対策の整備が早急に望まれる。

また、台風10号で岩手県では高齢者グループホーム「楽ん楽ん」で9名が被災死亡という痛ましい事故が発生したが、そのさいに発令された「避難準備情報」は、災害時に高齢者や障害者らの早期避難を促すために市区町村が出す情報の名称で、これは「お年寄りや体の不自由な人、小さな子供連れなど避難に時間のかかる人と、その手助けをする方は避難を開始してください等々」の意味とのことだが、この「避難準備情報」が出されても、この表現では避難開始する人はいないと思われる。このような不備もこの度、内閣府がわかりやすい名称「避難準備・高齢者等避難開始」^{‡6)}に変更したが、早期に変更されていたら岩手県の事故が回避されたのではと悔やまれる。このように、多くのことが「起きた後」に改正・改定・改良されるのが常であるが、事後に物事を改めるのではなく一歩先に

「先手」を打ちたいものである。

この度の4台風で透析医療施設では大きな被害はなかった。我々はあらゆる災害に備えて常に防災準備しておくことは当然であるが、台風は地震と違い来襲の進路が予想でき、それに伴う暴風雨の猛威に備える時間差があることは他の災害と違う。したがって、ハザードマップの活用により災害（特に水害）を回避するチャンスは高いので、ハザードマップを有効利用し災害対策を講じておくことは透析患者救済のために重要である。

この度の4台風のマスコミ等の報道で、道内の道路、鉄道の破壊、一部で起きた洪水が大きく報道され、対外的には北海道が壊滅的な打撃を受け、当然、透析医療施設も大きな被害を受けたと勘違いされたと考えると、報道の怖さ、報道をどのように読み取るか、また、受ける側の姿勢も大事であることを学んだ。

参考 URL

- ‡1) 内閣府「平成28年台風第7号による被害状況等について 平成28年8月18日」http://www.bousai.go.jp/updates/h28typhoon07/pdf/h28typhoon07_02.pdf
- ‡2) 内閣府「平成28年台風第11号及び第9号による被害状況等について 平成28年8月29日」http://www.bousai.go.jp/updates/h28typhoon11/pdf/h28typhoon11_06.pdf
- ‡3) 内閣府「平成28年台風第10号による被害状況等について 平成28年9月30日」http://www.bousai.go.jp/updates/h28typhoon10/pdf/h28typhoon10_23.pdf
- ‡4) 「浸水想定区域図 石狩川浸水想定区域図」www.sp.hkd.mlit.go.jp/kasen/11saigai/03sinsui/03ishikari
- ‡5) 「平成28年8月台風9号による出水の概要」www.sp.hkd.mlit.go.jp/kasen/11saigai/06kakosaigai/img/...
- ‡6) 内閣府「避難勧告等の判断・伝達・防災情報のページ」<http://www.bousai.go.jp/oukyu/hinankankoku/>

第20回透析医療費実態調査報告

太田圭洋*1 宍戸寛治*2 土谷晋一郎*1 山川智之*1 戸澤修平*2 篠田俊雄*1
 鈴木正司*2 隈 博政*1 秋澤忠男*2

key words：透析，診療報酬，レセプト，投薬料，市場拡大再算定

要 旨

2016年の透析医療費実態調査の結果から、維持透析1回あたりの請求額は3,060点と前回の3,092点から32点の減少となった。2016年は診療報酬改定年度であり、技術料の引き下げとともに、ダイアライザや高額な薬剤の価格引き下げが影響した。投薬料は透析1回あたりに割り返すと約24点分の減少となっている。

1 はじめに

日本透析医会の透析医療費実態調査は1997年より開始して今年で20回目となる。この調査結果は日本医師会や厚生労働省へ提出する要望書の裏付けになっている。今回も会員諸兄のご協力により、40都道府県の164施設より11,086件の外来レセプトコピーをいただき分析を行った。

調査対象は例年のごとく、①慢性維持透析患者外来医学管理料（慢透）を算定していること、②定点観測は6月分とし、月水金（昼・夜すべてのシフト）で月13回の透析を実施していること、③オフラインHDFやリクセル使用は除外することで、対象を従来通り一定の基準に絞った。しかし、基準外のレセプトが97件あり、有効レセプト10,989件（病院4,868、診療所6,121）を分析対象とした。

今年の調査協力施設数が減少した背景には、今後のレセプト調査をクラウド集計で行う新システムの妥当性を検討するために、今年度調査を従前の調査に加え

て、レセプトでのデータ集計を同時に行ったことが影響していると考えられる。

2 調査結果の概要と年次推移

表1に今回の調査を含む過去20回の集計結果の時系列表を示す。今回の調査の平均年齢は65.4歳（前年65.0歳）、透析歴9.7年（前年9.7年）であった。今年の調査でも患者の高齢化傾向の継続が認められた。

請求合計点数は39,780点であり、前年の40,197点に比し417点（1%）の減少であった。投薬は3,491点と前年に比べ318点の大幅な減少、注射も1,303点と前年に比し206点と大幅に減少した。透析1回当たりでは投薬料は24点の減少、注射料は16点の減少となった。2016年改定においては、透析関連の薬剤のうちシナカルセット、炭酸ランタン等が市場拡大再算定として20%を超える薬価の減少となった。投薬料の減少はそのためである。また注射料に関しては、ビタミンD静注製剤の後発品が発売され、その利用が進んだことが背景にある。

今年度の調査結果の全体集計を文末の**表2**に示す。

透析1回あたりに割り返すと、3060.0点と前回調査の3092.1点から32点の減少となった。この内訳であるが、処置料は平均で15点の減少であった。人工腎臓点数が診療報酬改定により20点引き下げられたことが減少の原因であり、他方、約6割（57.4%）の患者が新設の下肢末梢動脈疾患指導管理加算を算定していることでその分減少幅が少なくなっている。また診療報酬改定に伴うダイアライザ点数の大幅引き下げに

より、ダイアライザ等が1透析あたり14点減少したものの、オンラインHDFの普及により、より高額な人工腎臓2（複雑）の比率が前年の16.5%から24.2%に増加し、それに伴うヘモダイアフィルターが増加したことで相殺され、トータルでは1回あたりの処置料は前述の15点の減少となった。

夜間加算の算定割合は24.8%となり、減少傾向の継続が認められた。また障害加算の算定割合は24.1%と昨年23.0%から増加し、障害加算の増加傾向が続いていることが確認された。

使用ダイアライザーは、本改定により機能区分の大幅な見直しが行われた。Ia型が42.6%、Ib型は0%、IIa型が23.4%、IIb型が4.2%、S型が5.7%、特定積層型が1.0%、ヘモダイアフィルタが23.2%の請求であった。前年から比べ、ヘモダイアフィルタの使用がオンラインHDFの増加に伴い大幅に増加している。今後、新たな機能分類によるダイアライザの使用比率がどのように変化していくかは注視していく必要がある。

3 院内・院外を区別しての分析

院外処方比率は、本年63.0%と昨年の63.7%と、最近の増加傾向からほぼ横ばいとなった。しかし院外処方比率の変動は、投薬料を検討するさい、全体集計における透析単価にあたる影響の解釈を困難とする。そのため、今年は大きな院外処方比率の大きな変動はなかったものの、昨年に続き、院外処方比率の影響を排除し投薬料の傾向を把握するために、院内・院外処方分けて分析を試みた。

院内処方4,030例では、請求合計は42,109点となり前年比684点の大幅な減少、院外処方6,399例では、請求合計38,320点で前年比299点の減少となり、特に院内処方症例での減少が目立った。

院内処方症例では、投薬料は3,878点と前年比391点の減少となり、投薬料は請求合計42,109点の9.2%と、前年から0.8ポイントの減少となった。図1に院内処方における請求総額に占める投薬料、注射料の年次推移を示す。過去、増加傾向にあったものの、2016年改定において、透析関連の高額内服薬が大幅な薬価引き下げになったことが、投薬料比率の減少につながった。

また、昨年から高額薬剤として炭酸ランタン、シナカルセト、ナルフラフィン、カルニチン、クエン酸第二鉄水和物の5剤を別に集計しているが、これら5剤が投薬料に占める割合は、大幅な薬価の減少により請求額は減少したものの、53.8%と昨年の47.9%から5.9ポイントの増加となった。

図2に過去の院内処方症例の透析医療費の推移を示す。一月あたりの医療費は全体結果（表1）では経年的に低下傾向にあった。しかし院内処方のみ限定すると、請求合計は昨年までは上昇傾向にあったが、今年高額薬剤を含む薬価の大幅な引き下げが行われたことから、減少に転じていることがわかる。

図3として、図2を直近10年にしぼり、さらに投薬・注射・その他の並び方を入れ替え拡大したグラフを示す。これを見ると、2013年までは投薬・注射を除くいわゆる技術料を中心とした部分は減少傾向にあったが、この3年間はすこし上昇傾向にあることがわ

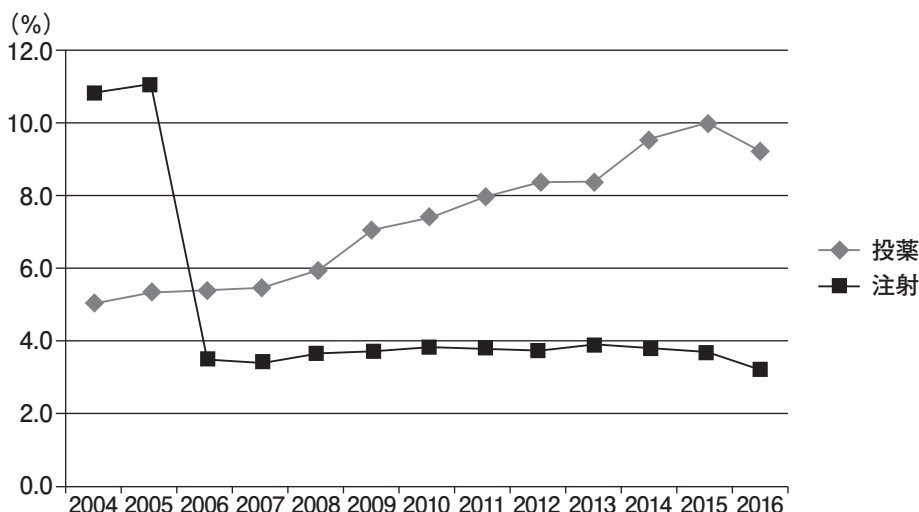


図1 院内処方における透析医療費（請求総額）に占める投薬、注射料の推移

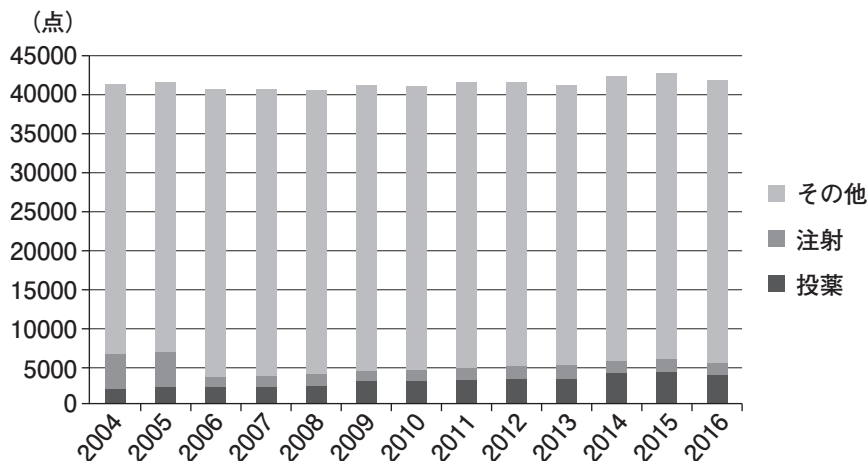


図2 院内処方における透析医療費（請求総額）と投薬，注射料の推移

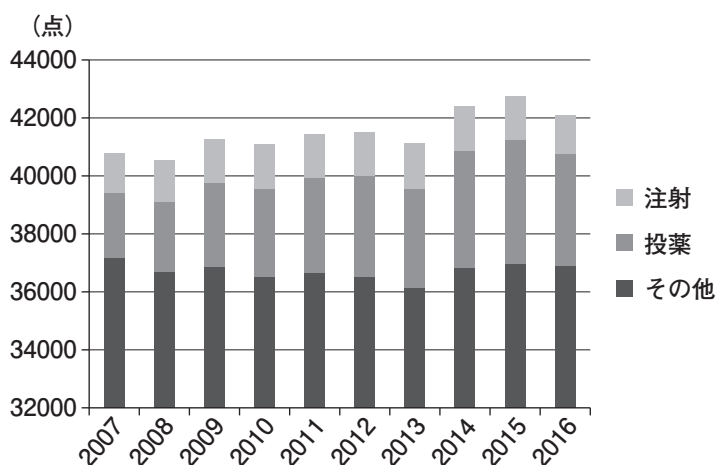


図3 院内処方における透析医療費（請求総額）と投薬，注射料の推移（拡大並べ替え後）

かる。技術料は改定につれ引下げが続いているが、オンラインHDFが請求可能となり、その比率が増加傾向にあることが原因と考えられる。

4 新たな透析レセプト分析システムの検討

日本透析医会は1997年より、支部長を通じて協力していただける医療機関から透析レセプトを収集し分析してきた。この間、ほとんどの医療施設がオンラインレセプト請求に環境が変化してきたにもかかわらず、紙レセプトを印刷し患者氏名等、個人情報かわからないように匿名化した紙レセプトを郵送していただき、集計してきた。

紙レセプトで行う本調査にはさまざまな問題が指摘されてきた。

① 入力可能な紙レセプトに加工し直すために、多大な労力が必要であること。

現在、紙レセプトを収集し、分析できるようにコン

ピューターにデータを入力するために膨大な作業を行っている。対象レセプトが集計条件に合致しているかのチェックに加え、事前にレセプトの記載内容が適正か評価し修正を行っている。たとえば、透析中に使用する注射薬を、本来は「20注射」に記載すべきものが「40処置」に書かれているレセプトも多い。その場合、事前にチェックし「40処置」から「20注射」に請求を変更しデータ入力している。また、ペンレス等の貼付麻酔薬も、現在は「40処置」で請求することになっているが、「50手術・麻酔」で請求しているレセプトも多い。これらのレセプトを適切にデータ入力できるように修正する作業にも膨大なマンパワーがかかっている。

② 業者（個人の専門家）にデータ入力、分析を委託していること。ここでは、人海戦術でデータ入力を行っているので、マンパワーを要しコストが高いこと。上記の作業含め、入力からデータ分析まで業者に依

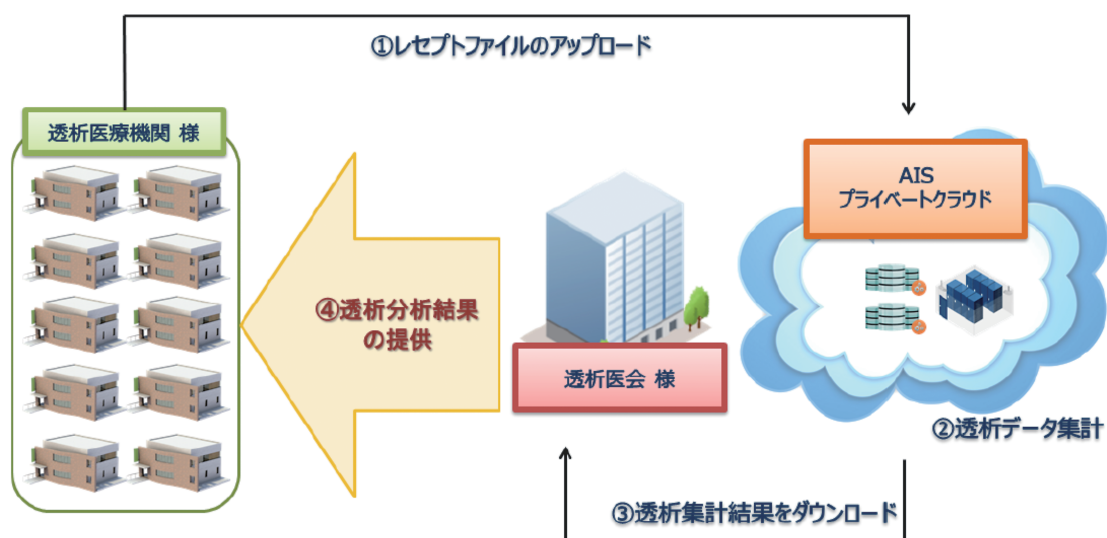


図4 クラウド上でのレセプトデータ収集・分析システムの概念図

頼しているが、今後、安定して調査を継続するためには、調査実施体制を見直す必要がある。

③ 調査結果が出るのに時間がかかること。

集計、分析に膨大な作業が必要であり、毎年12月に結果が出され、スピーディーな情報発信ができていない。

以上のような問題を解決するため、日本透析医会は(株)AISと各施設がオンライン請求しているデータを利用し、匿名化したうえでクラウド上のサーバにレセプト情報を収集し、自動的にレセプトの修正および分析を行うシステムの構築を進めてきた(図4)。2016年調査では、紙レセプトの調査と同時に、新集計システムを試行的に実施し、両調査間でのデータの突合を行い、新システムの妥当性を検証しているところであ

る。結果が良好であれば、来年度調査より新システムでのレセプト調査を実施していく予定であり、会員の方々に新システムでの調査にぜひ協力いただきたい。

5 さいごに

2016年の透析医療費実態調査の結果から、維持透析1回あたりの請求額は3,060点と前回の3,092点から32点の減少となった。2016年は診療報酬改定年度であり、技術料の引き下げとともに、ダイアライザや高額な薬剤の価格引き下げが影響した。投薬料は、透析関連の高額薬剤の薬価引き下げが行われたことから、透析1回あたりに割り返すと約24点分の減少となった。

表2 病院・診療所全体の集計結果

	年齢	透析歴	再診計	13：指導	栄養指導(130)	集団栄養(80)	特定疾患(225)
標本数	10,982	10,973	10,984	10,989	0	235	3,216
合計	718,178	106,645.73	10,776,867	27,630,659	0	18,800	1,435,050
平均	65.3959206	9.718921899	981.1422979	2514.392483	#DIV/0!	80	446.2220149
標準偏差	12.68587703	8.594378865	73.33928977	264.4065086	#DIV/0!	0	28.91424271
	特定疾患(147)	特定疾患(87)	その他情報	14：在宅	25：処方	20：投薬	レグパラほか
標本数	855	349	6,316	1,317	4,557	4,593	2,801
合計	248,577	57,855	1,145,127	2,590,080	968,460	16,034,607	8,972,851
平均	290.7333333	165.773639	181.3057315	1966.651481	212.5213957	3491.096669	3203.445555
標準偏差	21.68129813	25.49279352	161.9190998	1602.600102	115.5454439	2826.961748	2313.11807
	30：注射	うちVD3	40：処置	ペンレスほか	人工腎4時間未満	人工腎4～5時間	人工腎5時間以上
標本数	7,578	5,176	10,989	2,315	1,213	6,922	1,471
合計	9,873,735	7,118,864	358,455,189	260,980	20,154,270	182,301,910	35,541,660
平均	1302.947348	1375.360124	32619.45482	112.7343413	16615.22671	26336.59491	24161.56356
標準偏差	1391.194322	715.9076904	2186.771248	26.2314479	10904.71976	6558.28128	9664.614643
	うちダイヤ計	Ia型1.5m ² 未満	Ia型1.5m ² 以上	Ib型1.5m ² 未満	Ib型1.5m ² 以上	Ila型1.5m ² 未満	Ila型1.5m ² 以上
標本数	8,478	777	4,085	0	6	98	2,573
合計	18,033,250	1,558,995	7,878,276	0	12,870	194,080	5,234,949
平均	2127.064166	2006.428571	1928.586536	#DIV/0!	2145	1980.408163	2034.570152
標準偏差	645.8589491	287.3926386	255.7143337	#DIV/0!	0	311.2327281	431.0426762
	Iib型1.5m ² 以上	Iib型2.0m ² 以上	S型1.5m ² 未満	S型1.5m ² 以上	特定積層型	人工腎臓2(複雑)	ヘモダイヤ
標本数	4	484	116	500	114	2,664	2,649
合計	8,320	1,055,136	237,878	1,025,050	827,696	74,929,360	9,469,549
平均	2080	2180.033058	2050.672414	2050.1	7260.491228	28126.63664	3574.763684
標準偏差	0	325.7258417	379.3313975	368.1060637	1153.529576	3790.100165	661.4168213
	夜間	障害	水質確保1	水質確保2	下肢末梢指導	50：手術	手術・麻酔
標本数	2,724	2,650	607	10,338	6,310	309	276
合計	9,449,790	4,062,211	63,128	2,657,030	631,000	4,806,631	3,293,701
平均	3469.085903	1532.909811	104	257.0158638	100	15555.44013	11933.69928
標準偏差	954.0259753	189.3957165	0	26.57014605	0	13324.93093	8952.45815
	うち輸血	うちPTA	うちシャント	うちその他	60：検査	うち生体	うち検体
標本数	38	166	6	4,015	6,718	3,703	4,811
合計	249,246	4,370,140	100,108	432,711	2,644,331	1,898,994	739,494
平均	6559.105263	26326.14458	16684.66667	107.773599	393.6187854	512.8258169	153.7090002
標準偏差	11071.63793	5758.892293	10302.87406	287.6761518	516.5653012	534.7088552	243.2624869
	70：画像	うち胸部	うち胸部ほか	80：その他	院外処方	請求合計	除夜間
標本数	8,188	7,944	1,119	7,014	6,927	10,989	10,989
合計	2,044,392	487,611	1,610,701	2,280,900	1,804,448	437,137,391	427,688,601
平均	249.6814851	61.3810423	1439.411081	325.1924722	260.4948751	39779.54236	38919.70161
標準偏差	633.6682145	84.02645488	1118.638608	477.1236401	166.9697656	5331.021609	5151.065381
	除障害	除夜障手					
標本数	10,989	10,989					
合計	433,076,180	418,819,759					
平均	39409.97179	38112.63618					
標準偏差	5247.078993	3584.688101					

表 3-1 病院・診療所別集計結果表 —病院 1・病院 2・診療所—

		年 齢	透析歴	再診計	13：指導	栄養指導(130)	集団栄養(80)	特定疾患(225)
病院 1	標 本 数	3,753	3,748	3,749	3,754	0	12	1
	平 均	65.50413003	9.407654749	958.4566551	2416.332445	#DIV/0!	80	450
	標準偏差	12.82970494	8.449768512	75.34027435	193.8524791	#DIV/0!	0	#DIV/0!
病院 2	標 本 数	1,114	1,113	1,114	1,114	0	140	0
	平 均	66.90125673	9.07541779	973.7692998	2369.403052	#DIV/0!	80	#DIV/0!
	標準偏差	12.57213287	8.24822994	76.69649236	150.4445584	#DIV/0!	0	#DIV/0!
診療所	標 本 数	6,115	6,112	6,121	6,121	0	83	3,215
	平 均	65.05527392	10.02697971	996.3786963	2600.920111	#DIV/0!	80	446.2208398
	標準偏差	12.5983687	8.730975011	67.44826168	284.8607629	#DIV/0!	0	28.91866372
		特定疾患(147)	特定疾患(87)	その他情報	14：在宅	25：処方	20：投薬	レグバラほか
病院 1	標 本 数	838	349	2,006	516	1,717	1,726	1,104
	平 均	290.6670644	165.773639	160.3030907	1962.591085	212.3360513	3941.384125	3428.289855
	標準偏差	21.89532257	25.49279352	160.8299387	1765.380968	121.478271	3166.446384	2296.946001
病院 2	標 本 数	17	0	634	154	403	407	195
	平 均	294	#DIV/0!	184.2539432	1964.435065	196.3523573	3103.692875	2770.015385
	標準偏差	0	#DIV/0!	152.5738633	1482.079831	112.6469407	2888.677355	2120.025995
診療所	標 本 数	0	0	3,676	647	2,437	2,460	1,502
	平 均	#DIV/0!	#DIV/0!	192.2584331	1970.417311	215.3258104	3239.25813	3094.451398
	標準偏差	#DIV/0!	#DIV/0!	162.9963286	1492.3918	111.4860019	2506.398526	2334.435555
		30：注射	うち VD3	40：処置	ペンレスほか	人工腎 4 時間未満	人工腎 4~5 時間	人工腎 5 時間以上
病院 1	標 本 数	2,593	1,891	3,754	815	470	2,392	471
	平 均	1418.880062	1410.725542	32602.99654	113.3153374	17435.68085	26246.39423	22947.96178
	標準偏差	1481.086243	745.1775466	2251.154027	38.58924941	10615.32568	5812.522204	10393.61263
病院 2	標 本 数	688	397	1,114	203	81	736	124
	平 均	1102.700581	1278.816121	32455.20826	103.2315271	16427.40741	26519.63315	24124.59677
	標準偏差	1338.351053	661.3233664	1899.011947	22.78549545	10865.11502	5560.890681	9408.900595
診療所	標 本 数	4,297	2,888	6,121	1,297	662	3,794	876
	平 均	1265.050268	1365.475069	32659.44094	113.8565921	16055.70997	26357.95598	24819.31507
	標準偏差	1337.024914	702.1358381	2194.415234	14.02630152	11090.50798	7153.986812	9231.654313
		うちダイア計	Ia 型 1.5m ² 未満	Ia 型 1.5m ² 以上	Ib 型 1.5m ² 未満	Ib 型 1.5m ² 以上	IIa 型 1.5m ² 未満	IIa 型 1.5m ² 以上
病院 1	標 本 数	2,928	295	1,525	0	0	37	874
	平 均	2112.144126	1981.840678	1894.992787	#DIV/0!	#DIV/0!	1898.378378	1962.918764
	標準偏差	609.8809954	321.9472931	301.175258	#DIV/0!	#DIV/0!	390.3951952	502.8175383
病院 2	標 本 数	852	58	305	0	6	20	254
	平 均	2111.166667	2020.396552	1967.429508	#DIV/0!	2145	2032	2126.948819
	標準偏差	537.0861283	269.7145951	178.750016	#DIV/0!	0	214.6625258	236.4830951
診療所	標 本 数	4,698	424	2,255	0	0	41	1,445
	平 均	2139.246062	2021.625	1946.051441	#DIV/0!	#DIV/0!	2029.268293	2061.669896
	標準偏差	684.4304327	262.674638	227.0846072	#DIV/0!	#DIV/0!	256.5968652	403.6627624
		IIb 型 1.5m ² 以上	IIb 型 2.0m ² 以上	S 型 1.5m ² 未満	S 型 1.5m ² 以上	特定積層型	人工腎臓(複雑)	ヘモダイア
病院 1	標 本 数	4	166	33	122	36	889	880
	平 均	2080	2212.73494	1876.30303	1898.114754	7080.5	27924.1676	3547.453409
	標準偏差	0	249.6608407	563.6745784	528.3920595	1335.131743	4258.025277	479.0849095
病院 2	標 本 数	0	21	29	155	7	286	286
	平 均	#DIV/0!	2262	2158	2096.954839	7514	27547.98951	3495.797203
	標準偏差	#DIV/0!	0	0	314.860211	0	5062.56972	604.3969018
診療所	標 本 数	0	297	54	223	71	1,489	1,483
	平 均	#DIV/0!	2155.959596	2099.592593	2100.681614	7326.760563	28358.66353	3606.198247
	標準偏差	#DIV/0!	369.7594886	304.4835726	258.5170494	1108.687119	3136.31615	756.7339883

表 3-2 病院・診療所別集計結果表 —病院 1・病院 2・診療所—

		夜間	障害	水質確保 1	水質確保 2	下肢末梢指導	50：手術	手術・麻酔
病院 1	標本数	964	1,036	169	3,585	1,454	151	143
	平均	3450.622407	1505.212355	104	251.4309623	100	16166.54967	11368.90909
	標準偏差	968.9090045	264.7274659	0	44.5386794	0	13486.0072	8455.084848
病院 2	標本数	219	272	176	938	685	41	41
	平均	3450.684932	1552.5	104	260	100	16524.90244	11972.7561
	標準偏差	989.7349225	67.57529626	0	0	0	11692.00667	8394.208017
診療所	標本数	1,541	1,342	262	5,815	4,171	117	92
	平均	3483.251136	1550.321162	104	259.977644	100	14427.01709	12794.17391
	標準偏差	939.767798	121.9547555	0	1.704780593	0	13675.32381	9920.908566
		うち輸血	うち PTA	うちシャント	うちその他	60：検査	うち生体	うち検体
病院 1	標本数	19	85	1	1,245	2,484	1,463	1,784
	平均	7975.526316	26390.77647	18183	110.2481928	469.6835749	594.1845523	164.8475336
	標準偏差	14453.54347	4881.100726	#DIV/0!	191.6718548	597.7908253	595.4972541	255.98076
病院 2	標本数	4	22	3	576	650	420	373
	平均	4112.25	25738.18182	18266.66667	153.4548611	508.04	609.6666667	195.5951743
	標準偏差	1430.68617	3589.41012	15153.24092	697.224092	668.7370579	558.9696012	531.6041049
診療所	標本数	15	59	2	2,194	3,584	1,820	2,654
	平均	5417.466667	26452.27119	13562.5	94.37648131	320.1481585	425.078022	140.3349661
	標準偏差	7007.428842	7417.856305	6500.432639	49.45422617	399.7576995	457.9338406	152.0407245
		70：画像	うち胸部	うち胸部ほか	80：その他	院外処方	請求合計	除夜間
病院 1	標本数	2,471	2,283	564	2,282	2,204	3,754	3,754
	平均	419.6774585	69.85194919	1599.308511	412.1546889	265.399274	40526.34523	39640.2504
	標準偏差	908.0402954	137.85437	1318.271833	707.7200522	194.8470711	6215.982145	6042.86512
病院 2	標本数	960	941	204	781	772	1,114	1,114
	平均	391.04375	71.26992561	1572.573529	251.9564661	174.2746114	39303.14811	38624.78187
	標準偏差	722.2941944	100.4914172	798.2795475	475.3302826	122.7922427	5238.282856	5182.859076
診療所	標本数	4,757	4,720	351	3,951	3,951	6,121	6,121
	平均	132.8499054	55.31228814	1105.088319	289.4419134	274.6059226	39408.23133	38531.46447
	標準偏差	353.6785522	24.32427189	817.6214637	252.2207976	151.9891047	4671.145331	4458.202227
		除障害	除夜障手					
病院 1	標本数	3,754	3,754					
	平均	40110.94832	38574.57405					
	標準偏差	6151.423592	4073.938595					
病院 2	標本数	1,114	1,114					
	平均	38924.08169	37637.52783					
	標準偏差	5200.24645	3339.135712					
診療所	標本数	6,121	6,121					
	平均	39068.4942	37915.7984					
	標準偏差	4565.903517	3264.179631					

表 4 病院・診療所別集計結果表 一病院 1・病院 2・診療所—TTEST=P 値

		年齢	透析歴	再診計	13：指導	栄養指導(130)	集団栄養(80)	特定疾患(225)
病院 1	P 値	0.001353242	0.246883769	2.73373E-09	1.16488E-13	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
病院 2		0.088004795	0.000540415	2.1033E-140	1.345E-253	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
診療所		6.9213E-06	0.000749492	1.11276E-23	2.295E-147	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
		特定疾患(147)	特定疾患(87)	その他情報	14：在宅	25：処方	20：投薬	レグパラほか
病院 1	P 値	0.530653674	#DIV/0!	0.000950391	0.990604176	0.016065475	1.14159E-06	0.000199009
病院 2		#DIV/0!	#DIV/0!	1.44316E-12	0.934746083	0.41227173	1.68179E-15	0.000286741
診療所		#DIV/0!	#DIV/0!	0.249185089	0.964304786	0.001593622	0.323216475	0.065297139
		30：注射	うち VD3	40：処置	ペンレスほか	人工腎 4 時間未満	人工腎 4～5 時間	人工腎 5 時間以上
病院 1	P 値	4.06063E-07	0.001102434	0.046538846	0.000372999	0.431743955	0.260038823	0.253414533
病院 2		9.09944E-06	0.033545761	0.219250947	0.646130588	0.035973057	0.521618241	0.000712189
診療所		0.003124811	0.020313143	0.003578584	3.26158E-19	0.775464497	0.561916513	0.434135312
		うちダイア計	Ia 型 1.5m ² 未満	Ia 型 1.5m ² 以上	Ib 型 1.5m ² 未満	Ib 型 1.5m ² 以上	IIa 型 1.5m ² 未満	IIa 型 1.5m ² 以上
病院 1	P 値	0.693000475	0.393292837	5.13009E-05	#DIV/0!	#DIV/0!	0.162538657	0.108946135
病院 2		0.292604688	0.0693096	5.37542E-06	#DIV/0!	#DIV/0!	0.081425853	0.087679363
診療所		0.224782773	0.973450926	0.598578999	#DIV/0!	#DIV/0!	0.967380746	0.012423086
		IIb 型 1.5m ² 以上	IIb 型 2.0m ² 以上	S 型 1.5m ² 未満	S 型 1.5m ² 以上	特定積層型	人工腎臓 2(複雑)	ヘモダイア
病院 1	P 値	#DIV/0!	0.36815397	0.009276619	0.000125763	0.399863616	0.215661145	0.139006153
病院 2		#DIV/0!	0.078108908	0.018619277	2.63111E-06	0.313718168	0.004407161	0.038584276
診療所		#DIV/0!	0.190380582	0.306044576	0.899840599	0.658161416	0.000367243	0.020023373
		夜間	障害	水質確保 1	水質確保 2	下肢末梢指導	50：手術	手術・麻酔
病院 1	P 値	0.999315062	0.003556251	#DIV/0!	4.09318E-09	#DIV/0!	0.87698957	0.68684783
病院 2		0.403548207	3.5809E-08	#DIV/0!	7.40627E-48	#DIV/0!	0.298874659	0.24016154
診療所		0.633675146	0.775033177	#DIV/0!	0.687987139	#DIV/0!	0.382358335	0.645277388
		うち輸血	うち PTA	うちシャント	うちその他	60：検査	うち生体	うち検体
病院 1	P 値	0.605508038	0.558792029	#DIV/0!	0.042729515	0.155750768	0.634133702	0.092565457
病院 2		0.534330427	0.952230468	#DIV/0!	0.000246478	3.66156E-31	6.44176E-20	6.57026E-05
診療所		0.720989796	0.667051792	0.71688589	8.5811E-05	2.84447E-22	1.38194E-12	2.10529E-05
		70：画像	うち胸部	うち胸部ほか	80：その他	院外処方	請求合計	除夜間
病院 1	P 値	0.381458656	0.775070392	0.785610882	4.34834E-09	2.60881E-33	2.55756E-09	3.88691E-07
病院 2		6.52298E-80	2.3579E-12	4.38897E-10	8.39831E-23	0.040011883	4.16217E-24	2.00776E-25
診療所		5.91478E-61	1.24334E-21	1.31056E-10	0.001461889	7.19724E-65	0.498214327	0.531406283
		除障害	除夜障手					
病院 1	P 値	5.26212E-09	2.71278E-12					
病院 2		7.96938E-22	1.09056E-18					
診療所		0.342388621	0.009130258					

表 5-1 男女別集計結果表 —病院・診療所計—男性/女性

		年齢	透析歴	再診計	13：指導	栄養指導(130)	集団栄養(80)	特定疾患(225)
男性	標本数	7,386	7,378	7,386	7,388	0	141	2,118
	平均	64.54332521	9.133444023	981.0633631	2513.496616	#DIV/0!	80	446.1756374
	標準偏差	12.67073051	8.282434002	74.57815496	266.1833989	#DIV/0!	0	29.09046908
女性	標本数	3,595	3,590	3,593	3,596	0	94	1,095
	平均	67.15910987	10.92472702	981.2554968	2516.139043	#DIV/0!	80	446.3013699
	標準偏差	12.51917827	9.087474484	70.65334902	260.8386498	#DIV/0!	0	28.62271997
		特定疾患(147)	特定疾患(87)	その他情報	14：在宅	25：処方	20：投薬	レグパラボカ
男性	標本数	597	247	4,244	910	3,043	3,060	1,855
	平均	291.0452261	164.8421053	182.8376532	1988.83956	206.1278344	3475.602941	3251.154178
	標準偏差	20.64788608	26.75383432	163.6728997	1581.279514	113.7081707	2762.531192	2415.217685
女性	標本数	258	102	2,069	407	1,511	1,530	942
	平均	290.0116279	168.0294118	178.2764621	1917.041769	225.2951688	3518.735294	3111.730361
	標準偏差	23.92912404	22.10392012	158.2917267	1650.171175	118.1304037	2945.942776	2099.339952
		30：注射	うちVD3	40：処置	ペンレスほか	人工腎4時間未満	人工腎4~5時間	人工腎5時間以上
男性	標本数	5,001	3,417	7,388	1,590	726	4,655	1,106
	平均	1299.328534	1373.314018	32878.17461	113.8044025	16008.01653	26256.99248	24305.12658
	標準偏差	1391.927363	680.2713607	2269.778554	28.78539952	10973.4978	5836.916539	9566.106459
女性	標本数	2,574	1,757	3,596	725	486	2,263	365
	平均	1310.43784	1379.420034	32086.75806	110.3875862	17552.34568	26497.87229	23726.54795
	標準偏差	1390.56523	781.0753561	1898.185546	19.30348236	10736.95404	7839.569547	9957.901751
		うちダイア計	Ia型1.5m ² 未満	Ia型1.5m ² 以上	Ib型1.5m ² 未満	Ib型1.5m ² 以上	IIa型1.5m ² 未満	IIa型1.5m ² 以上
男性	標本数	5,723	300	2,832	0	4	40	1,911
	平均	2120.960685	2010.82	1938.054025	#DIV/0!	2145	1952	2053.025118
	標準偏差	607.0910611	291.7282506	233.6287853	#DIV/0!	0	328.5024294	401.977014
女性	標本数	2,751	476	1,252	0	2	58	660
	平均	2139.801527	2003.533613	1907.123003	#DIV/0!	2145	2000	1980.721212
	標準偏差	720.216947	285.1902577	298.8051867	#DIV/0!	0	300.0818602	502.8623332
		IIb型1.5m ² 以上	IIb型2.0m ² 以上	S型1.5m ² 未満	S型1.5m ² 以上	特定積層型	人工腎臓2(複雑)	ヘモダイア
男性	標本数	0	377	48	305	67	1,772	1,758
	平均	#DIV/0!	2178.923077	2050.791667	2063.298361	7272.447761	28106.32054	3579.067691
	標準偏差	#DIV/0!	318.2773395	386.6442071	339.6567048	1051.19008	3846.952086	748.9522862
女性	標本数	4	107	68	195	47	891	890
	平均	2080	2183.943925	2050.588235	2029.45641	7243.446809	28166.14478	3566.174157
	標準偏差	0	352.26935	376.9755618	408.7183537	1297.220889	3678.324031	440.8409057

表5-2 男女別集計結果表 —病院・診療所計—男性/女性

		夜間	障害	水質確保1	水質確保2	下肢末梢指導	50：手術	手術・麻酔
男性	標本数	2,335	1,690	425	6,933	4,226	188	171
	平均	3495.584582	1534.863905	104	256.8152315	100	15411.75	11634.98246
	標準偏差	915.1557799	179.0406292	0	27.46471353	0	13583.25303	9044.451404
女性	標本数	386	959	182	3,400	2,080	120	104
	平均	3306.994819	1529.437956	104	257.4205882	100	15865.025	12521.59615
	標準偏差	1152.581647	206.5246225	0	24.66533014	0	12985.46206	8802.863136
		うち輸血	うちPTA	うちシャント	うちその他	60：検査	うち生体	うち検体
男性	標本数	24	98	5	2,643	4,547	2,441	3,267
	平均	6638.875	26383.95918	18228.4	108.9432463	382.3160325	514.8377714	145.647689
	標準偏差	12943.01429	6077.654901	10715.09089	310.6656887	510.1942322	536.3047625	238.6202028
女性	標本数	13	68	1	1,370	2,168	1,259	1,541
	平均	6499.538462	26242.82353	8966	105.5416058	416.2416974	507.8713264	170.6683971
	標準偏差	7533.299649	5308.995154	#DIV/0!	237.4537441	527.4628624	530.6577803	252.1213756
		70：画像	うち胸部	うち胸部ほか	80：その他	院外処方	請求合計	除夜間
男性	標本数	5,503	5,343	727	4,731	4,677	7,388	7,388
	平均	246.1557332	60.53415684	1464.965612	307.0232509	251.722044	39943.94342	38839.28858
	標準偏差	636.109543	76.15199819	1144.843834	446.2823838	152.7081148	5218.781392	4991.583059
女性	標本数	2,682	2,598	392	2,281	2,248	3,596	3,596
	平均	257.1312453	63.12779061	1392.017857	362.8868917	278.6992883	39437.77058	39082.79283
	標準偏差	629.0072686	98.29184847	1068.153438	533.7663481	192.0789858	5531.59954	5455.557963
		除障害	除夜障手					
男性	標本数	7,388	7,388					
	平均	39592.9797	38096.01178					
	標準偏差	5138.296202	3529.011581					
女性	標本数	3,596	3,596					
	平均	39029.8921	38145.49194					
	標準偏差	5436.12354	3691.634132					

表 6-1 年齢別集計結果表 —病院・診療所計—

	年 齢	透析歴	再診計	13：指導	栄養指導(130)	集団栄養(80)	特定疾患(225)
40歳未満	標本数	317	317	317	0	0	75
	平均	33.88328076	6.997192429	976.8611987	2444.416404	#DIV/0!	450
	標準偏差	4.772906589	6.233660312	66.97538497	242.6716086	#DIV/0!	0
40～64歳	標本数	4,402	4,398	4,401	0	52	1,281
	平均	55.11154021	10.31809459	979.9511475	2507.444343	80	445.4332553
	標準偏差	6.642461747	8.718214862	63.69469882	262.7551741	0	31.74033494
65～69歳	標本数	2,083	2,077	2,083	0	45	593
	平均	67.08737398	11.0967116	982.1041767	2504.259241	80	445.4468803
	標準偏差	1.385754672	9.303433292	80.43353469	257.4972109	0	31.70830356
70～74歳	標本数	4,180	4,174	4,176	0	138	1,262
	平均	77.77344498	8.61	982.1817529	2531.953828	80	447.1473851
	標準偏差	5.685219107	8.058105825	79.29029065	269.7514237	0	25.18339688
75歳以上	標本数	2,706	2,701	2,703	0	103	798
	平均	80.88285292	7.554953721	981.6378098	2530.83592	80	446.0526316
	標準偏差	4.633075031	7.219803237	78.02071888	268.3729102	0	29.55792623
	特定疾患(147)	特定疾患(87)	その他情報	14：在宅	25：処方	20：投薬	レグバラほか
40歳未満	標本数	18	6	148	23	120	91
	平均	294	159.5	146.1554054	1981.869565	181.1583333	3293.956044
	標準偏差	0	35.51760127	139.0757496	1361.405901	100.6862166	2295.929504
40～64歳	標本数	312	119	2,528	544	1,849	1,300
	平均	291.6442308	165.2268908	177.1578323	1907.946691	206.5251487	3487.176923
	標準偏差	18.489026	26.3079665	160.5149288	1317.001636	118.26757	2545.099453
65～69歳	標本数	164	76	1,161	247	845	522
	平均	289.5182927	167.1315789	173.7200689	1890.388664	221.9869822	3232.149425
	標準偏差	25.35042081	23.61600706	154.4349155	1406.729232	114.1926889	2195.973983
70～74歳	標本数	361	148	2,476	503	1,740	884
	平均	290.3351801	165.7702703	191.3901454	2066.894632	216.5155172	2762.91629
	標準偏差	22.95118269	25.54736686	167.3655301	1946.564978	113.6637965	1932.043486
75歳以上	標本数	251	96	1,604	306	1,120	522
	平均	290.4860558	164.9375	191.4002494	2149.888889	217.8803571	2586.967433
	標準偏差	22.49930676	26.71597689	171.0167442	2107.037792	113.4715342	1893.136635
	30：注射	うちVD3	40：処置	ペンレスほか	人工腎4時間未満	人工腎4～5時間	人工腎5時間以上
40歳未満	標本数	228	181	317	67	36	70
	平均	1341.789474	1536.944751	33832.00631	109.3283582	12618.33333	25080
	標準偏差	1013.619562	785.3848153	2249.5999	16.83195739	10566.35428	8734.77458
40～64歳	標本数	3,076	2,262	4,402	940	406	728
	平均	1314.479194	1435.01061	33369.77987	113.2265957	13886.82266	24562.78846
	標準偏差	1267.446792	745.35318	2297.893209	36.3726239	10960.92519	9298.232001
65～69歳	標本数	1,433	967	2,083	437	205	288
	平均	1256.340544	1347.703206	32432.64426	114.0549199	16305.5122	24046.45833
	標準偏差	1345.522231	710.087645	2023.861299	12.39845747	10977.17402	9783.081105
70～74歳	標本数	2,837	1,764	4,180	869	565	385
	平均	1312.020797	1297.94898	31830.5	111.7905639	18968.70796	23322
	標準偏差	1558.853257	662.4206976	1799.987498	17.36275619	10315.56733	10366.51653
75歳以上	標本数	1,817	1,090	2,706	568	433	225
	平均	1300.157953	1291.63211	31660.30636	111.790493	19556.88222	22371.06667
	標準偏差	1588.046453	676.9670095	1728.452754	17.52116728	10014.28962	10918.73847

表 6-2 年齢別集計結果表 —病院・診療所計—

		うちダイヤ計	Ia 型 1.5m ² 未満	Ia 型 1.5m ² 以上	Ib 型 1.5m ² 未満	Ib 型 1.5m ² 以上	IIa 型 1.5m ² 未満	IIa 型 1.5m ² 以上
40 歳未満	標本数	235	9	103	0	0	3	97
	平均	2065.731915	1996.333333	1907.300971	#DIV/0!	#DIV/0!	1600	2052.206186
	標準偏差	476.5404625	212	352.5681921	#DIV/0!	#DIV/0!	831.3843876	411.1606777
40～64 歳	標本数	3,222	149	1,461	0	4	20	1,257
	平均	2098.026691	2033.919463	1916.427105	#DIV/0!	2145	2024	2046.513922
	標準偏差	473.995151	222.0123115	285.515738	#DIV/0!	0	250.4396135	413.7210417
65～69 歳	標本数	1,598	108	823	0	1	11	508
	平均	2108.939299	1966.888889	1938.061968	#DIV/0!	2145	2080	2013.533465
	標準偏差	558.595677	385.5622265	223.1633223	#DIV/0!	#DIV/0!	0	469.3884822
70～74 歳	標本数	3,416	510	1,696	0	1	63	708
	平均	2167.224239	2006.829412	1935.684552	#DIV/0!	2145	1965.714286	2025.464689
	標準偏差	811.9246487	281.1931153	235.479109	#DIV/0!	#DIV/0!	316.6646455	436.0124703
75 歳以上	標本数	2,280	408	1,123	0	0	46	391
	平均	2196.614035	2003.867647	1932.050757	#DIV/0!	#DIV/0!	1958.26087	2036.033248
	標準偏差	909.7285551	285.8738784	249.6981495	#DIV/0!	#DIV/0!	342.6388079	410.514382
		IIb 型 1.5m ² 以上	IIb 型 2.0m ² 以上	S 型 1.5m ² 未満	S 型 1.5m ² 以上	特定積層型	人工腎臓 2(複雑)	ヘモダイヤ
40 歳未満	標本数	0	21	0	7	1	90	90
	平均	#DIV/0!	2121.142857	#DIV/0!	2158	7514	28235.66667	3565.577778
	標準偏差	#DIV/0!	449.1055873	#DIV/0!	0	#DIV/0!	3428.956109	432.9618656
40～64 歳	標本数	2	255	19	140	21	1,252	1,245
	平均	2080	2168.517647	2131.789474	2073.814286	7018.571429	28215.91454	3576.139759
	標準偏差	0	326.6931166	114.2490355	348.6008124	1658.021127	3532.818871	409.9782047
65～69 歳	標本数	1	93	14	76	16	508	504
	平均	2080	2226.451613	2134.285714	2129.605263	7116.625	28246.1122	3635.71627
	標準偏差	#DIV/0!	212.4237211	88.73073231	125.3658198	1589.5	3556.96332	1192.385667
70～74 歳	標本数	1	115	83	277	76	814	810
	平均	2080	2178.782609	2018	2013.574007	7354.289474	27902.7027	3535.74321
	標準偏差	#DIV/0!	370.4368872	440.3271511	419.3463242	857.8251386	4312.516689	514.7704621
75 歳以上	標本数	1	58	63	200	65	459	458
	平均	2080	2163	2049.968254	2009.43	7327.261538	27708.27887	3508.20524
	標準偏差	#DIV/0!	408.5371851	377.3136784	434.7256457	925.858829	4729.938338	578.4222272
		夜間	障害	水質確保 1	水質確保 2	下肢末梢指導	50：手術	手術・麻酔
40 歳未満	標本数	180	46	11	305	186	7	6
	平均	3540	1468.695652	104	258.4262295	100	18567.57143	15378.83333
	標準偏差	809.965859	349.7974569	0	19.40264074	0	10981.85948	6616.480044
40～64 歳	標本数	1,892	899	242	4,147	2,506	90	75
	平均	3533.134249	1524.862069	104	256.759103	100	13869.13333	10817.04
	標準偏差	857.9909983	220.2701037	0	27.70373526	0	14136.69414	8428.570805
65～69 歳	標本数	412	521	133	1,941	1,152	65	58
	平均	3250.485437	1538.349328	104	258.0216383	100	18478.96923	14228.96552
	標準偏差	1204.442207	166.4965952	0	21.70565857	0	14194.20563	9649.749052
70～74 歳	標本数	237	1,183	221	3,938	2,460	147	137
	平均	3282.278481	1539.103973	104	256.6759777	100	15151.72109	11422.40876
	標準偏差	1192.855799	162.5230693	0	27.98720882	0	12381.84429	8890.910929
75 歳以上	標本数	77	787	141	2,556	1,592	111	105
	平均	3023.376623	1541.092757	104	256.756651	100	14355.35135	10699.18095
	標準偏差	1387.433839	155.0648729	0	27.61499803	0	11628.85433	8452.833786

表 6-3 年齢別集計結果表 —病院・診療所計—

	うち輸血	うちPTA	うちシャント	うちその他	60：検査	うち生体	うち検体	
40歳未満	標本数 平均 標準偏差	1 5419 #DIV/0!	5 24870.2 1926.744456	0 #DIV/0! #DIV/0!	104 89.65384615 15.17328339	172 309.4302326 432.067721	73 477.4109589 450.4684856	141 128.2340426 209.2769402
40～64歳	標本数 平均 標準偏差	11 9484.454545 18987.00467	40 26788.975 4769.645079	2 18163.5 6.363961031	1,420 111.2894366 367.6459714	2,668 364.3834333 468.0384178	1,391 499.2070453 507.5172835	1,974 139.5227964 173.3757005
65～69歳	標本数 平均 標準偏差	6 3977.833333 2052.569942	41 27600.56098 8011.993098	1 33469 #DIV/0!	759 103.3003953 262.0250031	1,285 386.4863813 528.0686427	688 517.8880814 581.1600786	935 148.7786096 186.2584812
70～74歳	標本数 平均 標準偏差	20 5781.55 6332.334129	80 25532.5875 4860.45956	3 10104 7574.389942	1,731 107.9491623 225.8686118	2,589 432.9972963 559.513203	1,548 524.8055556 541.0138	1,758 174.4357224 324.9330812
75歳以上	標本数 平均 標準偏差	16 6210.4375 7022.630324	59 24713.86441 2024.867935	1 3163 #DIV/0!	1,140 112.6131579 249.424191	1,657 443.6397103 582.0391357	1,027 521.2473223 542.2258285	1,087 183.8334867 376.1995851
		70：画像	うち胸部	うち胸部ほか	80：その他	院外処方	請求合計	除夜間
40歳未満	標本数 平均 標準偏差	233 229.4892704 480.988414	230 56.14347826 14.72369466	31 1360.709677 512.2803395	211 234.6966825 127.4858459	211 234.6966825 127.4858459	317 40601.39748 4958.364479	317 38591.30284 4627.365282
40～64歳	標本数 平均 標準偏差	3,254 229.44622 581.7693039	3,148 61.59656925 90.91409824	410 1393.956098 1037.199845	2,782 299.6365924 454.6467875	2,756 250.6277213 155.1981744	4,402 40553.8612 5070.666901	4,402 39035.30373 4854.032608
65～69歳	標本数 平均 標準偏差	1,484 245.4568733 625.6760283	1,435 59.78954704 71.45717058	201 1429.59204 1110.424564	1,335 338.5985019 518.2790812	1,317 259.4343204 184.0146097	2,083 39659.21027 5756.291263	2,083 39016.77148 5659.979256
70～74歳	標本数 平均 標準偏差	3,211 273.9654313 694.5673575	3,125 62.28864 85.21527993	477 1487.733753 1214.722906	2,682 352.215138 493.9361559	2,639 273.3618795 171.7860018	4,180 38964.91364 5283.519212	4,180 38778.81316 5225.98437
75歳以上	標本数 平均 標準偏差	2,087 282.480115 713.9407131	2,033 63.93949828 94.78193881	312 1525.224359 1241.412105	1,739 354.8274871 502.3628727	1,714 274.4270712 178.7627312	2,706 38720.80266 5252.604515	2,706 38634.77162 5225.659692
		除障害	除夜障手					
40歳未満	標本数 平均 標準偏差	317 40388.27445 4969.049097	317 37968.17035 3272.919572					
40～64歳	標本数 平均 標準偏差	4,402 40242.44571 5006.097544	4,402 38440.3303 3715.555913					
65～69歳	標本数 平均 標準偏差	2,083 39274.91839 5630.842411	2,083 38055.36342 3518.932947					
70～74歳	標本数 平均 標準偏差	4,180 38529.32512 5170.743339	4,180 37810.37703 3471.508352					
75歳以上	標本数 平均 標準偏差	2,706 38272.59867 5139.507992	2,706 37597.71175 3431.93076					

高齢化社会における透析医療の諸問題

—厚労科研プロジェクト「腎機能障害者の高齢化に伴う
支援のあり方に関する研究」を踏まえて—

日ノ下文彦

国立国際医療研究センター病院腎臓内科

key words：高齢化，透析患者，アンケート，医療，介護

要旨

人口の高齢化に伴って認知症や様々な合併症，身体障害により，介助，介護，支援を要する高齢の透析患者が著増している。しかし，この問題に対する統括的な支援体制や医療体制，介護環境は必ずしも整っていない。そこで，筆者らは厚生労働科学研究プロジェクト「腎機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」を企画し問題点を検討した。本稿では，様々な観点からプロジェクトで検討した内容と具体策について述べる。

はじめに

わが国は高齢化が進行した結果，末期腎不全に至り透析導入となる高齢者が年々増加している。2015年末の全国の透析患者数は324,986人であったが，そのうち70歳以上の高齢者は47.2%，80歳以上の高齢者だけで57,276人（全体の18.3%）と透析患者の超高齢化が進行している^{※1)}。

一般に，高齢の血液透析（hemodialysis; HD）患者，特に後期高齢者は重篤な合併症や認知症，身体の不自由により自立できておらず，介助，介護，支援を要するケースが多い。通院困難な要介護患者や高齢腎不全患者を在宅で面倒みるには，腹膜透析（peritoneal dialysis; PD）導入も有用な手段であるが，PDをつつがなく継続する医療環境がすべての地域で整っているわ

けではない。

そこで，筆者らは「腎機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」という厚生労働科学研究（以下，厚労科研）プロジェクトを立ち上げ，まず透析患者のHD，PDに携わるすべての医療施設を対象に高齢化に関わる諸問題について尋ねるアンケート調査を全国規模で実施した^{1,2)}。その集計結果をもとに問題点を煮詰め，6大都市（東京，福岡，大阪，名古屋，仙台，札幌）でパネルディスカッションを開催した。そこで高齢HD，PD患者の送迎，長期入院療養，介助，介護の問題等を検討したうえで，プロジェクトの集大成としてコンセンサスミーティングを開催し，高齢透析患者の生活・医療支援のあり方を議論しまとめあげた。

本稿では，厚労科研プロジェクトの成果をもとに，超高齢化社会における高齢透析患者の支援のあり方を提示するとともに，今後の透析医療のあり方を考察する。

1 全国アンケート調査

全国の透析施設にアンケート（別紙）を送ったところ，1,530施設から回答（回収率40.2%）を得ることができた。アンケートの主だった結果を下に記す^{1~4)}。

- ① 送迎を行っているHD施設は54.6%と過半数を占め，送迎を負担に感じている施設はその約3/4に上った（図1）。

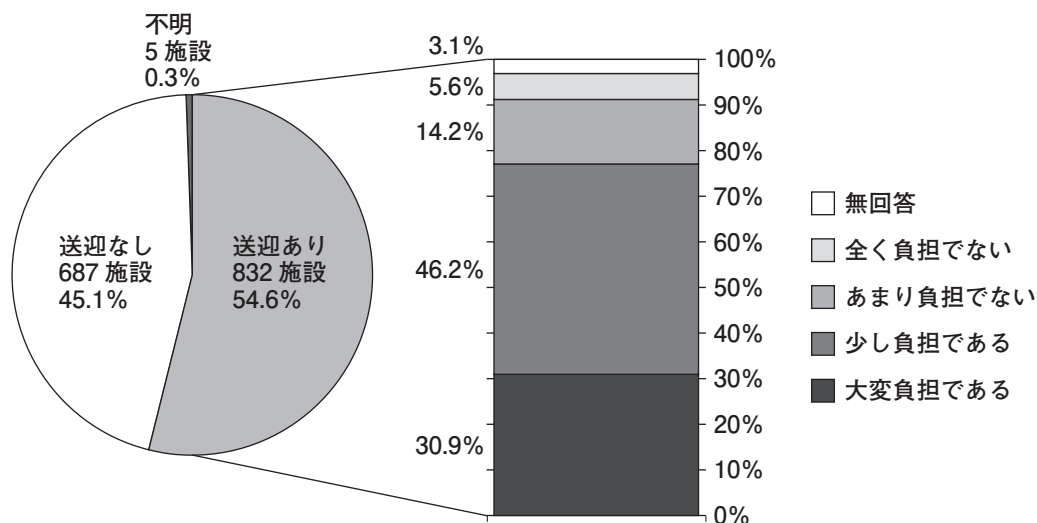


図1 患者送迎の負担感 (N=1,524 施設)

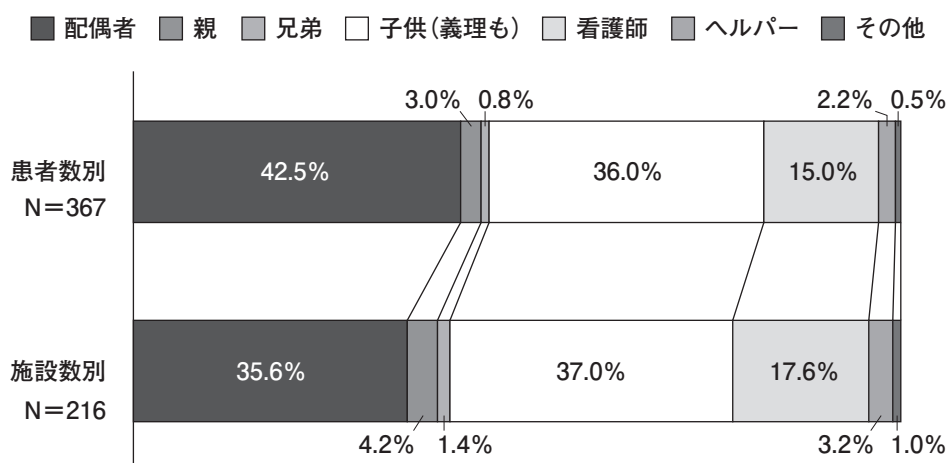


図2 PD 介助者の内訳

- ② 長期留置型カテーテルによる HD 患者がいる施設は全体の 33.2% で、おそらく全国には 2,000 人以上いるものと推計された。
- ③ 長期入院 HD 患者を受入れている施設は 36.1% で、その数は 1 万人を超えている可能性が高い。
- ④ HD 施設の 79.4% に少なくとも 1 人以上の要介護患者を認め、介護保険サービスに対する不満や改善を求める声も多かった。
- ⑤ 介護保険認定 HD 患者数は、正確な数を回答した 1,323 施設に限っても 21,550 人に上っており、アンケート回収率から単純計算すると約 6 万人以上 (全 HD 患者の約 1/5) が介護保険認定を受けているものと推計される。
- ⑥ 自ら PD の注排液をしていない患者は 9.7% で、介助の主体は配偶者 42.5%、子供 36.0%、看護師

15.0%、親 3.0%、ヘルパー 2.3% の順だった (図 2)。

- ⑦ 自宅や職場以外で注排液をしている場合、その実施場所は、病院/診療所 76.8%、グループホーム 5.3%、老健 2.1%、特養 1.1% であった。

2 パネルディスカッションと コンセンサスメETING

パネルディスカッションで話題となりコンセンサスメETINGで提言された課題、解決策について簡潔に述べる (表 1)⁵⁻⁷⁾。

2-1 HD における送迎と通院介助

現状では、透析施設による送迎は概ね肯定的であるが、送迎患者の選別は必須であり、自分で通院できる

表1 コンセンサスミーティングの主な提言

ジャンル	項目 (テーマ)	コンセンサス
送迎	・送迎の継続と患者の選択	大都市と地方を分けて考える必要がある 全国画一的なルール設定は困難かもしれない
		大都市では送迎が経営と直結しているため、今後も継続せざるをえない
		地域によっては、送迎に行政の支援も望まれる
		要介護認定で送迎の有無の線引きをしてはどうか (要介護1を目安としてはどうか)
	・自治体の応援	自治体の支援に関する法律の改正を検討する必要がある
		自治体が補助する巡回バスによる通院補助という手段も有効
	・ボランティア等の組織による送迎, NPOの活用	NPO法人や民間企業による送迎を地域によっては検討してもよい
		ボランティアをしたいという希望があっても責任や免許の問題があり注意が必要
	・PDへの誘導とこれからの過疎化対策	非都市部では若年者と高齢者との同居率も高く、PD継続にいい条件であることが多い
		認知症を有する高齢者にはPDが向いていないという先入観を捨て、成功モデルを広く示していくことが必要
		現場の知識不足の問題も多く、自治体も一体となって一般開業医やコメディカルを含めてPDの啓発が必要
		PD導入・維持の主体が中核病院以上の大病院となっていることが多く、PDが普及しない一因となっている
・診療報酬を下げずに各透析施設の経営を維持する	介護保険での通院補助はできないか	
	透析施設が経営を維持できるよう診療報酬を維持	
	透析医療機関が行う有償送迎に関して運送法のハードルは下げられないか	
長期入院透析	・有床診療所に対する維持透析管理加算	有床診療所に維持透析管理加算を付ける施策は急務
		合併症が多い透析患者の医療区分の見直しが必要 在宅医療の推進に積極的に取り組んでいる地域もあり、成功例を検討していくことも必要
	・大都市部で透析可能な療養病床の増設	透析可能な療養病床の増設が必要
	・HD導入の是非の見極めと予後の悪い合併症を抱えた高齢者に対する導入時の評価	非導入を検討する際にはスコアリングを用いた客観的な指標の使用を検討してもよい
		行政を含めて地域で終末期医療 (誤嚥性肺炎や透析を含め) に関する啓蒙が必要ではないか
		早期からの運動・栄養介入によってADL・QOLを維持する包括的腎臓リハビリテーションが必要
	・病院と特養, サテライト, 老健などの一体化	病院・特養・サテライト・老健の一体化が望ましいが現実としては困難が大きい (特に地方では、経営上困難)
		特定除外制度の復活が望まれる
		サ高住への家賃補助等に対する行政の支援も必要
	長期留置型カテーテル	・留置型カテーテル管理のコツ
カテーテルと透析回路の接続を徹底した無菌接続・無菌離断で行うことが重要		
カテーテル素材に応じた消毒法の選択が重要		
カテーテル刺入部皮膚に損傷を起こさないことも重要		
・留置型カテーテルのイノベーション		カテーテル感染時の抗菌薬ロック療法 ウロキナーゼコーティングカテーテル使用の検討
HDにおける介護保険サービス	・特養その他の活用	収入に応じて入所可能な施設を適切なタイミングで選択し手続きをしてくれるケースワーカーが必要
		特養への入居に関しては地域差が大きい。透析患者の特養入所を積極的に受入れる地域もあり他地域も追従すべき
		入所の基準や費用負担の決定に、客観的評価ができるようなスケールが必要ではないか

ジャンル	項目 (テーマ)	コンセンサス
	・ ケアマネージャーの活用 法	医療関係多職種、ケアマネージャー、患者、家族が一体となったチーム作りが重要
		HD 患者の介護保険の認定率や利用率を上げるべきである
		HD 患者が介護保険を利用しづらい制度上の問題を解決していく必要がある
		非透析日の生活まで考慮できるような透析医療に理解のあるケアマネージャーが望まれる
	・ 介護保険従事者に対する HD/PD の啓発活動	行政・医療機関が連携し、医療と介護の他職種連携についてのセミナーを定期開催している先進的な例を見習うべきだ
		適切な介護保険利用のためには透析医療機関からの働きかけが必須
		特に PD に関してはヘルパーや訪問介護職種への啓発が未だ不十分
		身体介護には関心が大きくても医療には関心が少ない介護職者が多いので、改善が必要
		医療に関心を持ってもらうため医療機関側からの啓発だけでなく、介護スタッフが実際に医療に触れる機会が増えるとよい
PD の改革	・ 地域包括ケアのためのネ ットワーク作り、PD の サポート体制	地域で顔の見える連携が必要
		腹膜透析液交換が介護職で可能とならないか
		複数のドクターで訪問診療を可能に (訪問診療+定期的な往診を認めてもらいたい)
		訪問看護師による採血・点滴を可能にする
		包括センターも関わり住環境の整備をはかる
	・ PD 方法の簡略化	特に高齢者の場合、低頻度のバッグ交換も十分に可能
		PD では高齢者における夜間のバックフリー、日中のイコデキストリン使用も有用
	・ PD 活用に関するイメ ージの転換	PD を保存期 CKD 5 の延長と捉えるとよいかもしい
		HD のように、サテライトでの維持期の PD 管理も課題
	・ 訪問看護ステーションの 活用と assisted PD (入 所者などに対する家族の 介入、デイサービス時の PD など)	訪問看護ステーションを中心とした体制作りを地域で進めることが重要
		訪問看護ステーションに教育や経験の場を与えるうえで基幹病院の十分なバックアップが課題
		デイサービスを利用した PD も活用可
	・ 介護系職員の PD 支援	PD 継続のどのステップに障害があるか具体的に把握し、そこへサポートを入れることが必要
		PD 接続 (特に機械にキャップ・カテーテルをセットするのみといった場合) が医療行為であるのか見直しが求められる
		訪問看護ステーションを中心とした PD をサポートするためのサポート体制の整備が必要
	・ PD の在宅看取りや後方 支援施設	一般開業医、PD サポート医、後方支援病院間の連携が重要
		ケアマネージャー、訪問看護師、ショートステイ施設、開業医に PD の積極的な啓発活動、サポートを行う (孤立させない)
		看取りは在宅、後方支援病院両方で可能であり、施設での看取りを教育・支援していく必要がある
		高齢者では、介護保険利用を前提に PD 療法を勧める
		医療機関、在宅以外での看取りに対するインセンティブの検討も必要
	・ PD 医療費の低減と PD 医療関係者へのインセ ンティブ	PD の薬価が高価。収入の過半が PD 企業の収益になっているが、薬価を下げその分の医療費を他に必要なインセンティブに回す戦略も検討の余地あり
		APD を使用せず少ないバック交換で施行した場合、現行の薬価でも HD よりコストが低く抑えられる点を忘れてはいけない
PD に関わる医療者に対してインセンティブを与えるような保険給付体制の改革		
高齢者の入院透析を考えると HD でなければ採算が合わない		
デリバリーシステムの発達で PD の薬価に反映されず高額な薬価が維持されている		
PD 企業間の競争が乏しく市場価格が高額で維持されていることが問題		

ジャンル	項目 (テーマ)	コンセンサス
その他	・介護保険と医療保険間のシームレスな運用	特養では医療保険が使用されシームレスな運用ができる
		透析医療機関が行う送迎に介護保険の何らかの配慮 (サポート) が必要ではないか
		老健では「まるめ」の算定となってしまう、医療保険の使用が制限されるため透析患者の受け入れは施設の持ち出しとなることが問題
	・介護保険意見書 (認定) とのミスマッチング (HD, PD とも)	介護点数を付ける際、透析実施を介護度の重い判断材料にしてもらう必要がある
		医師側が積極的に介護認定に参加することで医療と介護保険側の連携を強固にしている地域があり、見習うべき
	・テラーメイドの透析医療の推進	高齢者への HD 処方の見直し (患者 ADL に合わせて短時間 HD やある程度効率を落とした HD を容認してもよい)
高齢腎不全患者に対して、どこまで intensive に治療するか吟味が必要		

*網掛け太字は特に有力なコンセンサスである。文献7より改変。

患者まで送迎する必要はないと考えられた。また、過疎地や遠隔地、公共交通機関が乏しい地域、豪雪地帯などでは可能な限り地方自治体や行政による公的支援も考えていかねばならない。

地方では、高齢透析患者の送迎が、NPO やボランティアによって実施されている所もあり有用な手段だと思われるが、送迎に関わる責任の所在を明確にし、法規制との関係等にも目を向けておく必要がある。透析患者に対する介護度が不当に低くつけられやすく (ミスマッチング)、介護保険サービスを送迎に利用しづらいという声も多かった。後でも述べるが、介護保険の主治医意見書に記入する透析医、かかりつけ医、透析医学会などは介護認定審査会に働きかけて、週3回の通院の苦勞も加味した介護認定がなされるようにし (ミスマッチングの回避)、介護保険サービスによる送迎を推進していきたい。

なお、今後の現実的な方策として、障害が重く通院困難な場合や近隣にサテライトがない場合、PD への積極的な誘導も視野に入れていく必要がある。

2-2 HD 患者の長期入院透析の問題

高齢者が多いわが国では、activities of daily living (ADL) の低下や重篤な合併症、住環境などの事情により、多くの高齢 HD 患者が長期入院療養の形を取らざるをえないのは致し方ないところである。幸い、診療報酬改定により療養病床で1日100点の慢性維持透析管理加算がついたが、有床診療所にも同様の慢性維持透析管理加算をつけるべきである。

自立できない高齢 HD 患者が、特別養護老人ホーム (特養) に入居しサテライトに通うのは一つの理想形

だが、HD や PD の患者を受入れる特養は稀である。新潟市などごく一部の地域では、HD 通院を前提にした特養が開設されている。また、地域によっては、病院と特養、透析施設を一体的に運営しているグループもあり、高齢 HD 患者サポートの一法としてうまく機能するかどうか見守っていく必要がある。ただ、障害を有する高齢透析患者ほど住み慣れた地域から離れるのを拒む傾向があるので、こうした試みはそれぞれの地域単位で考える必要があると思われる。同時に、自立できず通院困難な高齢 HD 患者が多い地域では、長期入院を受入れる療養病床の増設も考えなければならない。HD 可能な長期療養病床が乏しい地域では、PD への積極的な誘導も有力な選択肢である。

不毛な長期入院 HD を回避するには、不必要な HD 導入を避けるべきかもしれない。全身状態や合併症の重症度、認知症の程度、ADL、周囲のサポートの状況などを厳密に評価し、本人もしくは周囲の家族とよく相談して、患者の将来について予測、吟味したうえで HD 導入する姿勢が重要である。そういう意味では、透析医学会の「透析非導入と継続中止を検討するサブグループ」が提言した意思決定プロセスを尊重し、「維持血液透析の見合わせに関する事前指示書」の活用も視野に入れておくべきかもしれない⁸⁾。

2-3 HD における介護保険サービス

我々のアンケート結果でも示されたが、介護保険認定が必要な状況なのに認定を受けていない高齢 HD 患者がいまだに多い。HD 施設の医師や看護師、患者家族は、まず介護認定を受けさせるよう努める必要がある。

次に、ケアマネージャー（ケアマネ）やヘルパーなど介護保険従事者にHDのことをもっとよく理解してもらうため、透析医や透析看護師らが積極的に啓発する努力（在宅療養に関する多職種勉強会の開催など）が必要である。逆に、透析医療に携わっている多くの医師やコメディカルも介護保険サービスについてもっと勉強する必要もある。地域によっては、医療者と介護職、行政職らの多職種で定期的にセミナーを開催し円滑な連携ができてきているケースもあり、介護スタッフ啓発のためにも有用な方策である。各透析施設単位で試みるのが難しければ、地域の透析医会単位で考慮したらいいかもかもしれない。

なお前述したように、介護度の認定にHDあるいはPDを施行しているハンディがまったく反映されないケース（ミスマッチング）が多く、通院の困難さや重篤な認知症合併など漏れなく介護保険意見書に書き込んで介護度に反映させなければならない。

2-4 PD推進のあり方やその他の問題について

PDは自立していない高齢者にとってある意味とても優しい腎代替療法である。後期高齢者の場合、被嚢性腹膜硬化症（EPS）を発症しにくいとも言われており、バッグ交換を2,3回で済ませれば医療費も節約できるし周囲の労力も軽減できる。

地方によっては、デイサービスセンターで1日1回PDバッグ交換を試みている施設もあるようだが、欧米では在宅医療を支援するアシテッド（assisted）PDという考え方が確立しつつあり、わが国でもそのコンセプトを応用したPDを推進してもいいだろう。そのためには、地域ごとにPD導入する医師、PD導入後にケアするかかりつけ医、訪問看護師、ヘルパー、ケアマネ、行政職など多職種がチームを形成し、在宅医療としての高齢者PDを支援する環境を整備する必要がある。そうすれば、PD継続もひとりひとりの負担が減りPD患者に向き合いやすくなるはずである。

高齢の在宅PD患者をフォローする場合、訪問診療医や訪問看護師の果たす役割は大きい。ただ、PDに馴染みのある訪問看護師がまだ少ないので、そうした看護師の育成も重要な課題である。訪問看護師やかかりつけ医、家族の負担を減らすため、将来、PDの注排液をヘルパーに一部任せられるような道筋をつけることも必要であろう。

わが国でPDの普及が進まないのは、高いPD医療費が足かせになっているとする意見も多い。現在PD患者数が少ないだけにPDメーカーにとっては耳の痛い話であろうが、もう少しPDの薬価を下げ、浮いた医療費をPDに関わる医療者向けインセンティブにするという戦略も考えられる。PDに関わるかかりつけ医や訪問看護ステーション、介護系施設等にインセンティブがつけば、PD誘導への推進力となる可能性がある。

2-5 透析医療全般について

まず、高齢透析患者にまつわる社会的問題を解決するには、医療保険と介護保険がシームレスに運用されなければならない。透析医療現場において、医療保険と介護保険の垣根がないとはとても言える状況になく、医療者と介護保険関係者、行政の間でもっと風通しのいい連携が行われなければならない。高齢者対策において、介護なき医療もありえないし、医療なき介護もありえない。

高齢の透析患者が寝たきりになったり長期療養入院とならないために、「地域包括ケアシステム」は有用であろう。例えば、在宅の単身高齢者にPDを導入する場合、PDに理解のある多職種がサポートしないと安心してPDを継続することはできない。こういう環境が整った地域はまだ少ないと思われるので、医療関係者、介護保険関係者は地域行政も巻き込んで体制を整備する必要がある。

また、今回取り上げた透析患者の高齢化に伴う諸問題は全国共通の課題であると同時に、地域性の違いが如実に現れるテーマである。東京のような大都市圏と地方の過疎地とでは事情が異なる問題も多い。したがって、具体的実効策を考えたり地域包括ケアを推進したりする際、内容によってはそれぞれの地域特性を加味することも重要である。

高齢の透析患者比率は増える一方であるが、透析医療費を今まで以上に増額するわけにもいかないし、かといって医療現場の負担をこれ以上増やすわけにもいかない。これまでのHD、PDはとにかく優れた治療成績と予後だけを求めて理想的な方法を模索してきたように思うが、高齢患者が置かれた現状や周囲の負担、社会の変化、医療財政の逼迫を考えると、高齢者（とくに後期高齢者）では実状に合わせたテーラーメイド

の透析のあり方を考えていくべきではなかろうか。PDの改善策については前述したが、HDについても現役の中年患者同様に必ずしも週3回、4時間以上のHDで高いKt/Vを追求する必要はなかろう。高齢患者の場合、ADLや食事量、送迎の事情等に合わせ、短時間透析に変更したり透析処方を見直してもいいのかもしれない。

3 総括

最後に総括として、筆者らが厚労科研プロジェクト「腎機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」総合研究報告書にまとめた政策提言・勧奨を引用する（一部改変）⁶⁾。特に、①～⑥は是非取り組むべき主要な課題である。

- ① 透析患者の高齢化に伴う諸問題を解決するため、地方自治体も透析医療者とともに問題解決に取り組むべきである。
- ② 冬期の気象条件が厳しい地域や公共交通機関が乏しい過疎地、離島などでは、HD患者の送迎に対し地方自治体も支援を考えるべきである。
- ③ 長期入院HD患者の療養を円滑に進めるため、HD実施可能な有床診療所にも慢性維持透析管理加算を認めるべきである。
- ④ 透析医療者や学会は、介護保険スタッフや地方行政の関係者に対して高齢化したHD、PD患者の窮状を訴えるとともに、透析に対する理解が得られるようもっと啓発を進めるべきである。
- ⑤ HDに対して薬価の割高感が強いPDの医療費を見直すべきである。
- ⑥ 透析に関わる医師は、従来のHD、PDの条件（方法）に縛られることなく、柔軟な姿勢でテーラーメイドの高齢者向け透析を進めるべきである。
- ⑦ HD施設による送迎が困難な場合、NPOや民間団体（患者団体も含む）による送迎もよいかもしれない。
- ⑧ 特養や老健でのHD、PD患者の受入れが進むよう、透析医や地方自治体はさらに努力していくことが好ましい。
- ⑨ 自立していない高齢HD患者の場合、送迎、介助によるHD施設への定期的通院の負担が大きいため、介護保険認定の際にはそのことも考慮した認定をするように働きかける必要がある。

- ⑩ HD用の長期留置型カテーテルの管理法は徹底されておらず、学会や医会でマニュアルを作成することが望まれるが、わが国で使える長期留置型カテーテルの製品数が少なく改良の余地がある。
- ⑪ PD治療において、訪問看護ステーションの役割は大きく、PD導入医や地方行政は訪問看護師のPDに対する理解や意欲が高まるよう努力すべきである。
- ⑫ PDをもっと普及させるには、保険給付の中でPDに関わるかかりつけ医や看護師、その他に対するインセンティブを考えたほうがよいかもしれない。

おわりに

わが国の社会政策すべてに言えることだが、医療や介護も超高齢化社会に適合した方向に舵を切るべき時にきている。従来、HDもPDも効率重視の理想的な透析を目指して一律の透析方法が実践されてきたが、わが国の医療環境や医療財政、高齢化の状況を考えるとき、それぞれの患者の合併症の程度や心機能、体力、気力、知力、ADL、家庭環境、経済力などを吟味し、患者の状況に合わせた各人各様（テーラーメイド）の透析医療、介護を実践すべきではなかろうか。透析現場の医師やコメディカル、行政、介護保険スタッフ、学会、透析医会によって「高齢化に伴う諸問題」が深く理解され、高齢透析患者に適した優しい透析医療と支援、および介助・介護環境の整備が進むことを祈りたい。

本研究は厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業「腎臓機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」）により実施された。

文 献

- 1) 日ノ下文彦, 秋葉 隆, 勝木 俊, 他: 高齢化する血液透析患者の透析実態に関するアンケート調査. 透析会誌, 2015; 48: 341-350.
- 2) 日ノ下文彦, 戸村成男, 秋葉 隆, 他: II. 総括研究報告. 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業. 平成25年度総括研究報告書「腎臓機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」, 2014; 3-28.
- 3) 日ノ下文彦: 厚生労働省科学研究プロジェクト「腎臓機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」からの報告

- 高齢透析患者の問題点とPDの活用—, Assisted PDの科学と実践, 腎と透析, 81別冊「腹膜透析2016」, 東京: 東京医学社, 2016: 47-48.
- 4) 日ノ下文彦, 秋葉 隆, 勝木 俊, 他: 高齢化する腹膜透析患者の透析実態に関するアンケート調査, 透析会誌, 2017 (印刷中).
- 5) 日ノ下文彦, 戸村成男, 秋葉 隆, 他: D. 考察と今後の展望, 腎臓機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究—パネルディスカッションにより浮き彫りになった問題点—, 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業, 平成26年度総括研究報告書「腎臓機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」, 2015: 148-155.
- 6) 日ノ下文彦, 戸村成男, 秋葉 隆, 他: D. 考察と今後の展望—本年度のパネルディスカッションを踏まえて, 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業, 平成27年度総括研究報告書「腎臓機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」, 2016: 88-94.
- 7) 日ノ下文彦, 戸村成男, 秋葉 隆, 他: I. 総合研究報告, 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業, 平成25~27年度総括研究報告書「腎臓機能障害者の高齢化に伴う支援のあり方に関する研究」, 2016: 5-42.
- 8) 日本透析医学会血液透析療法ガイドライン作成ワーキンググループ, 透析非導入と継続中止を検討するサブグループ: 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, 透析会誌, 2014: 47: 269-285.

参考 URL

- ‡1) 一般社団法人日本透析医学会統計調査委員会「図説 わが国の慢性透析の現状」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/>

障害透析患者の実態に関するアンケート調査（回答書）の抜粋

（2013年12月1日現在）

今後、高齢/障害透析患者に対する生活・医療支援および医療制度を検討していく上で参考とさせていただきますので、ご多忙中恐れ入りますが、以下の設問について、ご回答をお願い致します。なお、本アンケートは血液透析（HD, HDF etc）と腹膜透析（PD）の2つのパートから成り立っています。どちらかしか行っていない施設では、関わっている透析にだけお答え下さい。

I. 血液透析（HD, HDF etc）

1. 導入透析/維持透析のどちらに対応していますか。

- ①導入透析と維持透析の両方に対応（外来患者・入院患者の両方に対応）
 ②導入透析と維持透析の両方に対応（ただし維持透析は入院患者のみに対応）
 ③導入透析のみ対応
 ④維持透析のみ対応

2. 平成25年12月1日現在の、透析に関わる職員数を職種別・常勤/非常勤の別に記入願います。いない場合は、「0」を記入してください。

- | | | |
|------------|----------|-----------|
| ①医師 | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ②看護師 | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ③臨床工学技士 | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ④薬剤師（※） | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ⑤栄養士（※） | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ⑥介護職員（※） | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ⑦看護助手（※） | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ⑧送迎の運転手（※） | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |

※ 血液透析に関わっている人数だけで結構です

☆非常勤職員は、週当たりの雇用時間数にかかわらず、雇用している人数（実人数）を記載してください。

3. 貴院（診療所）における透析患者数についてお尋ねします。

〔（1）～（3）には、病室での出張透析、ICU等に設置した透析設備等による治療は含みません〕

（1）同時透析数は、何人ですか。 _____人

※同時透析数：同時に施行可能な最大患者数（但し、PDを含まず）

（2）最大透析患者数は、何人ですか。 _____人

※最大透析患者数：同時透析患者数及びローテーション等から算出される治療可能な維持血液浄化患者最大数（1週間当たり）

（3）平成25年12月1日現在、何人の透析患者を扱っていますか。定期的に維持HDを行っている患者は週1回でも2回でもすべて含めて下さい。 _____人

- (4) 夜間透析を行っていますか。行っている場合は、その時間を記載してください。
- ①夜間透析を行っている 夜間の時間帯 _____ : _____ ~ _____ : _____
- ②夜間透析を行っていない。 (↑標準的な時間帯で結構です)

4. 貴施設では、透析患者の送迎を行っていますか。

- ①はい (⇒ 設問 5、6 へ)
- ②いいえ (⇒ 設問 8 へ)

5. 医療施設による送迎を利用している患者数は何人ですか (週 1 回でも利用している患者はすべて含めます) _____ 人

6. 送迎をしているスタッフはどの職種ですか (設問 2 の職種から選んで下さい。該当するものがなければ自由にご記入下さい)。 _____

7. 貴施設で透析通院の送迎をすることはどの程度負担になっているのでしょうか。

- ①大変負担である
- ②少し負担である
- ③あまり負担でない
- ④まったく負担とは思わない

8. 医療施設による送迎ではなく、家族または知人、ヘルパーらの介助により通院している患者は何人いますか。毎回でなくとも週 1 回以上介助を受けている患者はすべて計上して下さい。

家族によるもの ①配偶者 _____ 人 ②1 親等 (子供または親) _____ 人

③兄弟・姉妹 _____ 人 ④その他の親族 _____ 人

知人・友人によるもの _____ 人

透析仲間によるもの _____ 人

ヘルパーによるもの _____ 人

9. 長期留置型カテーテルを利用した HD (HDF) の患者さんはいますか。

いるとすれば何人ですか。現在、長期留置型カテーテルの最初の挿入からそれぞれ何ヶ月間使用できていますか。いる場合は、人数分だけご記入下さい。

- ①はい ⇒ _____ 人
- | | |
|-------------|-------------|
| 1) _____ ヶ月 | 5) _____ ヶ月 |
| 2) _____ ヶ月 | 6) _____ ヶ月 |
| 3) _____ ヶ月 | 7) _____ ヶ月 |
| 4) _____ ヶ月 | 8) _____ ヶ月 |

②いいえ

10. 貴施設では、長期入院透析 (3 ヶ月間以上) の患者を受入れていますか。

受入れている場合、現在、何人の長期入院透析患者がいますか。

- ①はい ⇒ _____ 人
- ②いいえ

11. 現在、長期入院透析（3ヶ月間以上）の患者を受入れていない（10. の設問で ②いいえ と答えられた）病院または有床診療所にお尋ねします。今後、医療制度の変更などにより事情がゆるせば、長期入院透析患者を受入れますか。
- ①はい
- ②いいえ
- ③どちらとも言えない
12. 長期入院透析に関して、ご意見があればご自由にお書き下さい（受入れの有無、入院病床の有無に関わらず意見を書いて頂いて結構です）。
13. 貴施設で透析を受けている患者のうち、介護保険サービスを受けている方は何人いますか。
- ①はい ⇒ _____人 そのうち、 要支援 1 _____人
 要支援 2 _____人
 要介護 1 _____人
 要介護 2 _____人
 要介護 3 _____人
 要介護 4 _____人
 要介護 5 _____人
- ②いいえ
14. 貴施設で透析を受けている患者のうち、現在介護認定を受けていないものの介護保険サービスを受けた方がいいと思われる通院患者がいますか？ いる場合は、何人ですか。
- ①はい ⇒ _____人
- ②いいえ
15. 現在、介護保険サービスを受けている患者がいる（13. の設問で ①はい と答えられた）透析施設にお尋ねします。一般に、維持 HD を無事に続けていくうえで十分な介護（介助）を受けていると思いますか。
- ①はい
- ②いいえ
- ③どちらとも言えない
- この質問で②または③とお答えになった施設にお尋ねします。HD を続けるうえで介護保険サービスのどのような点が不十分なのでしょう。
16. 透析医療において、医療保険による診療と介護保険によるサービスは、別々に運用されています。現場で障害患者や後期高齢患者を扱う皆様にとって、この問題に対するご意見はございませんか。もしもあるようでしたら、ご自由にお書き下さい。

II. 腹膜透析 (CAPD etc)

1. 腹膜透析を扱っている施設にお尋ねします。貴施設では、PD 導入をおこなっていますか。

- ①PD 導入とフォローアップの両方に対応
- ②PD 導入のみ行い、あとは他施設に任せている
- ③PD 導入後のフォローアップのみに対応

2. 平成 25 年 12 月 1 日現在の、PD に関わる職員数を職種別・常勤／非常勤の別に記入願います。いない場合は、「0」を記入してください。

- | | | |
|-----------|----------|-----------|
| ①医師 | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ②看護師 | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ④薬剤師 (※) | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ⑤栄養士 (※) | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ⑥介護職員 (※) | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |
| ⑦看護助手 (※) | 常勤_____人 | 非常勤_____人 |

※ PD に関わっている人数だけで結構です

☆非常勤職員は、週当たりの雇用時間数にかかわらず、雇用している人数（実人数）を記載してください。

3. 貴院（診療所）における PD 患者数についてお尋ねします。

PD 治療を受けている患者数は、全部で何人ですか。 _____人*

そのうち、HD (HDF) を併用している患者は何人ですか。 _____人

4. PD 治療を行っている患者*のうち、患者本人が注排液していない数は何人ですか。

計 _____人

- ・主として家族が注排液している _____人
 家族の立場：配偶者_____人、親_____人、兄弟_____人、
 子供（義理も含む；お嫁さんなど）_____人、
- ・主として看護師が注排液している _____人
- ・主としてヘルパーなど介護者が注排液している _____人
- ・主として友人（知人）が注排液している _____人
- ・その他の人が注排液している _____人
 [_____] ←差し支えなければどのような立場の方ですか。

5. PD 治療を行っている患者*のうち、自宅または職場で注排液をしていない数は何人ですか。 計 _____人

- ・病院または診療所 _____人
- ・グループホーム _____人
- ・老人健康保険施設 _____人
- ・特別養護老人ホーム _____人
- ・病院または診療所に付属した住居 _____人
- ・その他の場所 _____人
 [_____] ←差し支えなければどのような場所ですか。

6. 貴院（診療所）では、在宅 PD 患者に対する訪問診療・支援はしていますか。

- ①はい しているとすれば、どの職種ですか（複数回答可）。
- 医師 看護師 臨床工学技士 理学療法士
薬剤師 栄養士 介護職員 看護助手
その他（ ）

②いいえ

7. 貴院（診療所）では、3ヶ月以上の長期入院PDを実施したことがありますか（HD併用した場合も含む）。ここでいう「長期入院PD」とは、腹膜炎等の疾患や合併症などの病気のために入院したもの以外をさします（社会的入院など）。

- ①はい
 ②いいえ

8. 自宅（または職場）以外におけるPDのあり方に関して、ご意見があればご自由にお書き下さい（在宅PDの有無に関わらず意見を書いて頂いて結構です）。

— ご協力ありがとうございました —

新しい「人工腎臓」の開発の現状

—細胞使用・不使用を含めて—

斎藤 明

湘南東部総合病院腎臓内科・透析センター

key words：人工腎臓，装着型人工腎，バイオ人工尿細管，尿細管機能，血液透析

要 旨

新しい人工腎臓として今後開発されるべきものは少なくない。しかし、既存の技術で実現でき、現状の改良となるものではなく、現行透析技術では実現できない機能をもつものに注目したい。持続装着型血液濾過や尿細管の代謝、内分泌機能を付加されたものは、現行の透析技術効率を著しく向上させるのみならず、現行治療で生じる多くの合併症の発症や進展を防止する可能性が高い。本稿では、その取り組みの現況について詳述する。

はじめに

国単位の透析患者調査において、10年以上の生存率が報告されているのは我が国のみであり、国際的な生存率を比較することは不可能である。しかし、国際的な前向き観察研究である DOPPS の結果から、わが国の血液透析（HD）患者の生命予後をみる限り、国際的に突出した到達点に至っている。これは、我が国 HD 患者にとり好ましい結果であるが、他方で、透析で長期生存し、高齢化するが故に重篤な合併症に苦しむことにもなる。また、自立できない患者の増加が、入院・入所施設の不足や医療・福祉費の高騰などの社会的な問題の深刻化をももたらすことになる。

現行の HD 療法が非持続的・非選択的な物質除去治療であり、有用な物質の代謝やビタミン D の活性化などの内分泌機能、そして選択再吸収能をもたない限

り、この問題を解決することは困難と思われる。したがって、現行の透析療法を改善する努力とともに、次のステップとなる人工腎臓の開発を進めることは、患者にとり、また、医療社会的問題の克服のうえで必要なことであろう。

再生医療、とくに iPS 細胞から安全な自己（または他家）細胞・組織・臓器への分化、作製が進むことにより、臓器不全にともなう医療に著しい変化がもたらされることになるが、安全性が完全に担保され、実臨床に応用可能になるには、未だ10年から20年の研究の持続が必要であろう。仮に、20年後にその技術が確立されたとしても、それから移植医を養成し、現在実施されている1年間に約1,600例の腎臓移植が5,000例に増えたとしても、10年間で5万例の移植がなされることになり、実在の30万人強の全透析患者が移植を受けるには60余年かかることになる。より多数の移植医養成により早まることもありうるが、待機患者移植後の大量失業も考慮すると、それほど増やすことにはリスクが大きい。今後も長きにわたって HD を始めとする人工腎臓が必要とされることになる。

ここでは、

- ① 現行の間歇的血液透析から持続濾過への発展
- ② 代謝・内分泌機能付加型（細胞使用型）人工腎臓
- ③ 細胞非使用選択的再吸収（濾過液再生）技術などの開発の現状について述べてみたい。

1 持続濾過（装着型）人工腎臓開発の現状

現在の週3回、1回4時間透析は、週12時間（1週間168時間のわずか7.1%）しか働いていない間歇的治療であり、治療効果に限界がある。それを持続治療に替えることにより明らかに効率を上げることができる。しかし、血液透析では大量の透析液を流すシステムが要るので、透析のできる部屋にずっと横たわる必要がある。血液濾過器により患者から得られた濾過液を再生し再循環できれば、持続治療には濾過法を用い、装着する治療を行うことになる。

Guraらは、持続血液濾過器、血液回路、ヘパリン注入器、吸着筒、蓄電池、気泡検出器、排液バッグなどの装置を装着する装着型人工腎臓を開発し、まずは心不全発作を防止するために、心不全を合併する透析患者の透析から透析までの間の一時的な水分除去を主目的とした装着濾過治療を行った^{1,2)}。それは、排液バッグに濾過液を溜め、廃棄するものであった。その後、多臓器不全などの救命のための急性血液浄化法としても使用されている。24時間血液ポンプ、濾過液ポンプを回転できるバッテリーが開発されたことにより、これらの治療が可能になった。現在、臨床治験を開始しており、短期間交換型の装着システムとして数年内での認可が期待されるが、維持透析患者のためにそれ以上に装着時間を延ばすには、ヘパリンの長期持続使用を必要としないか、激減させる抗血栓性持続血

液濾過器の開発が必要になる。

本邦において小久保、松田らは³⁾、都市部以外の僻地などで発生する重症急性腎障害患者を、その地域の基幹病院へ移送する前から持続血液濾過治療を開始できるための小型化持続血液濾過システムを開発している。臨床研究は開始されていないが、内径100ミクロンの小型持続血液濾過器と小型血液ポンプを用いた装着移動可能な濾過システムとして期待されている。

2 代謝機能付加型人工腎臓

—尿細管上皮細胞使用の場合

ヒト体内の腎臓と同じ尿細管機能を代替させるために、私どもは患者から血液濾過膜により得られた濾過液を、治療上、腎摘を余儀なくされた患者腎から採取したヒト近位尿細管上皮細胞（RPTEC）を用いたバイオ人工尿細管デバイスを用い、濾過液有用物質の再吸収、代謝などを行わせるシステムを開発した。

本システムでは、尿細管デバイス（bioartificial tubule device; BTD）の中空糸膜の内面をRPTECで覆い、中空糸内腔に患者濾過液を、また、外側に患者血液を灌流させ、濾過廃液は廃棄し、血液は患者に戻す治療法である。本システムの尿細管再吸収や有用物質の代謝、内分泌機能などをin vitroなどで評価し^{4~19)}、慢性HD患者の合併症の予防や進展防止に用いることを目指した。しかし、透析患者の治療法としての開発研究費を国から得られにくいことが判明し、その前

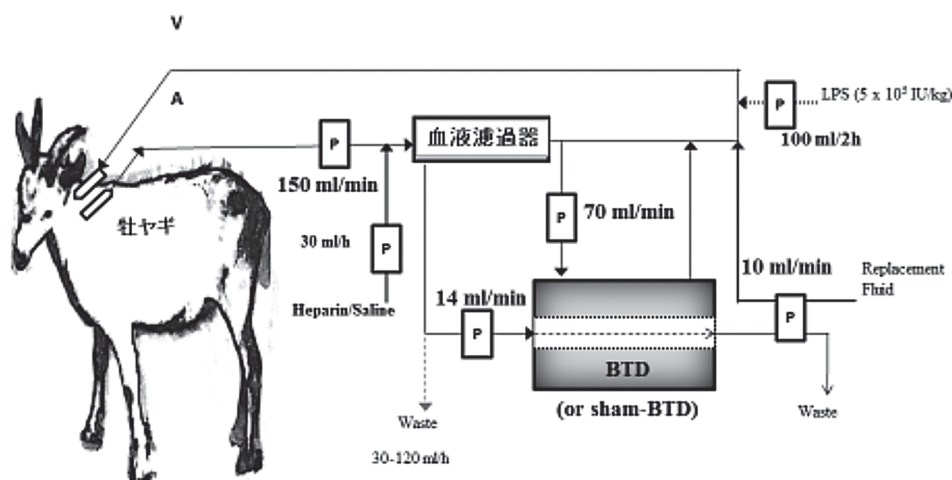


図1 LPS 静注腎不全ヤギのバイオ人工尿細管治療回路図

両腎摘出48時間後に致死量のLPSを静注された牝ヤギ32匹の頸部動静脈にカテーテルを挿入し、150 ml/分の血流を得て血液濾過を実施し、得られた濾過液14 ml/分をヒト尿細管上皮細胞の生着したバイオ人工尿細管デバイスの内腔を灌流させ、血液70 ml/分を外側に灌流させた。治療は24時間実施した。（文献20より）

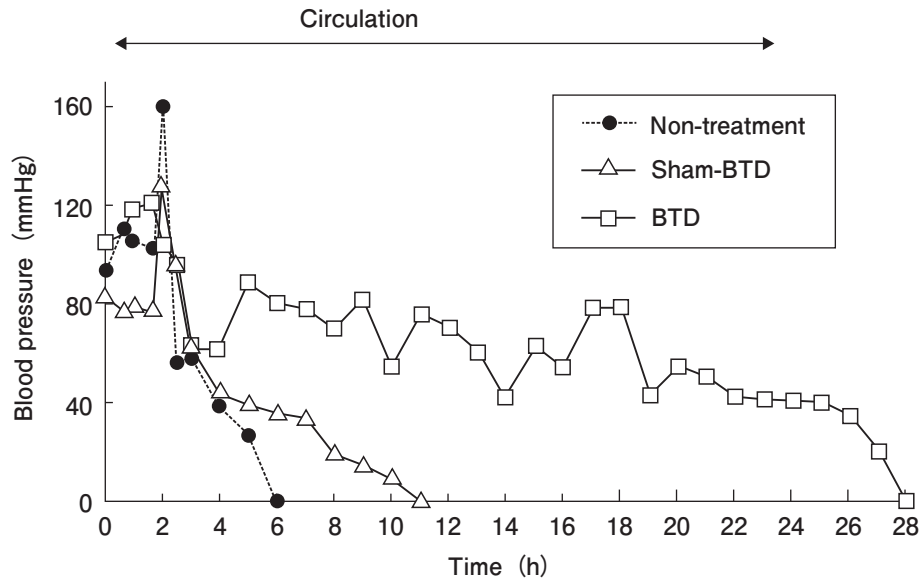


図2 LPS 静注開始後の3群の収縮期血圧の典型的推移

いずれもLPS静注後血圧は急上昇し、その後無治療群では速やかな低下を示し、6時間後に死亡した。Sham-BTD群でも血圧上昇後低下を示し、11時間後に死亡した。BTD群では投与後の血圧上昇は示したが、その後循環治療中は80 mmHg前後で維持され、24時間の治療後4時間で死亡した。(文献20より)

に、全身性炎症反応症候群などから多臓器不全に移行する致死的患者の救命の手段としての治療効果を評価することとした²⁰⁾。すなわち、両腎摘出48時間後に致死量のリポ多糖体(LPS)を静注した約40kgのヤギの24時間にわたるバイオ人工尿管治療を施行し(図1)、ヤギの生存時間、血清IL-6濃度推移、ヤギの末梢血単核球のIL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF α 、インターフェロン γ などのRT-PCRによるmRNAの発現推移を治療経過で追った。

図2に、LPS静注開始から死亡に至るまでの3群の収縮期血圧の推移の典型例を示した。無治療群では、LPS静注開始後、収縮期血圧が著しく上昇し、その後速い速度で低下し、6時間後に死亡した。Sham-BTD群でも同様に一時的な上昇の後、漸減して11時間後に死亡した。BTD群では、一時的な収縮期血圧上昇後、しばらくヤギの正常収縮期血圧に近い80 mmHg程度で推移したが、BTD治療が終了した24時間後から血圧低下を示し、28時間後に死亡した。直接死因はエンドトキシンショックと考えられた。

24匹の牡ヤギは両腎摘出後致死量のLPSを静注し、無治療で経過を観察した無治療群、患者濾過液をRPTECのないBTDに灌流したSham-BTD群、そして、BTD群の3群、各8例に分けて経過観察した。LPS静注後の各群の生存期間は、無治療群平均5.1時

間、Sham-BTD群平均9.04時間、BTD群24.3時間であり、BTD群は無治療群、Sham-BTD群に比して有意に生存期間が長かった($P < 0.01$)。また、血清IL-6値のLPS静注開始後のSham-BTD群、BTD群のそれぞれの典型例の推移を図3(A)に、また、静注開始後6時間に生存したそれぞれSham-BTD、BTD群の血清IL-6値を図3(B)に示した。Sham-BTD群ではLPS静注後の血清IL-6値は漸増し、730 pg/mlを超えた時点で死亡した。一方BTD群では、BTD治療中は400 pg/ml台で推移し、治療終了後500 pg/ml台で死亡している(図4)。LPS静注6時間後に生存したSham-BTD群の平均血清IL-6値は652 pg/ml、また、BTD群のそれは332 pg/mlであり、両者に有意な差を認められた($p < 0.01$)。

図5には、ヤギの体外循環治療開始前、開始時(図中2時間目)、LPS静注後(図中4時間目)、6時間目、10時間目のRT-PCRによるIL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF α 、インターフェロン(IF) γ のmRNA発現率を、Sham-BTD群とBTD群を比較して示した。いずれのサイトカインも、LPS静注前の発現は低く、LPS静注後にも著しく亢進していた。その後の推移は2群で異なり、Sham-BTD群では死亡まで亢進が続いたが、BTD群では治療経過とともにサイトカイン活性は漸減している。これらの結果から、ヤギの血清サイトカ

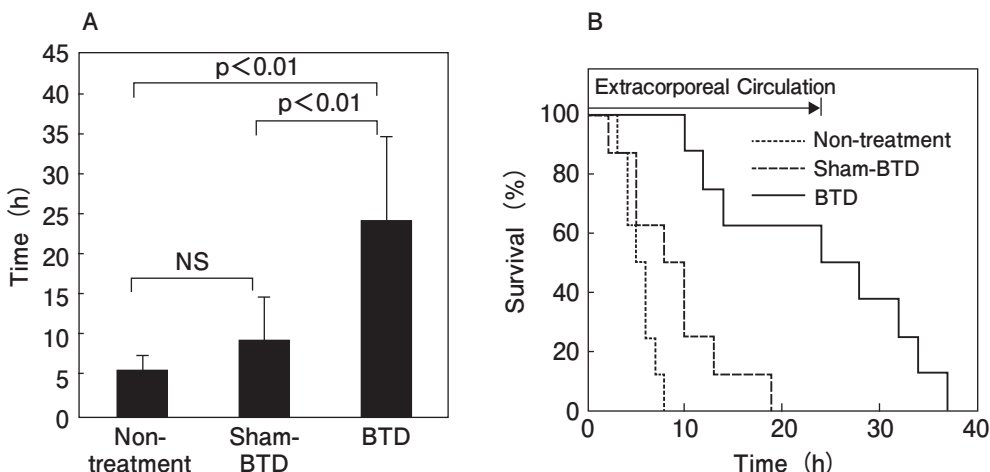


図3 LPS 静注開始後の3群の生存時間 (A) と生存率推移 (B)
 32匹のヤギを無治療群, 細胞なしデバイス群 (Sham-BTD), 細胞生着デバイス群 (BTD) の各8匹に分けた. 無治療群, Sham-BTD 群に比して BTD 群は有意に長時間生存した. (文献 20 より)

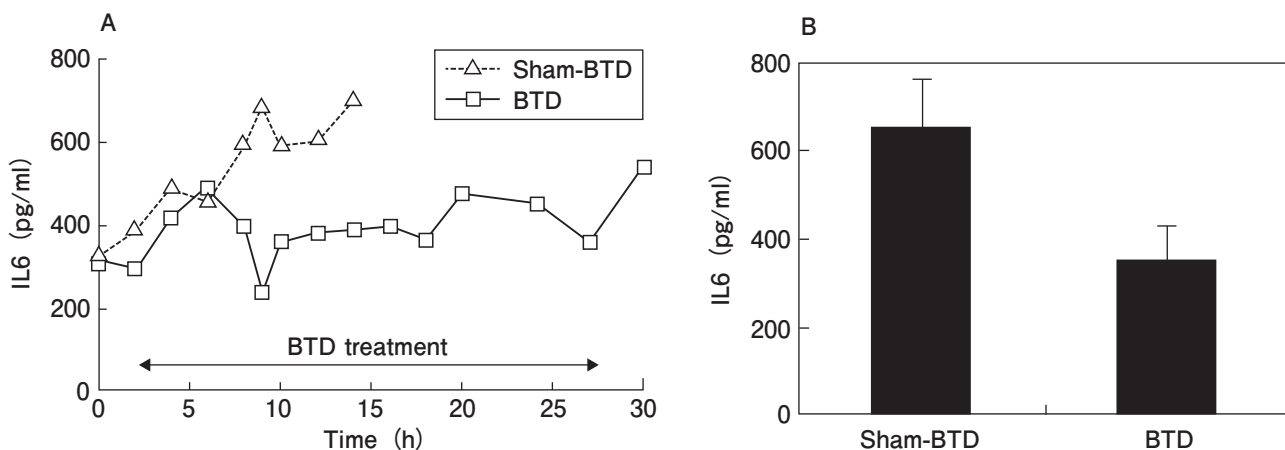


図4 LPS 静注開始後 Sham-BTD 群, BTD 群の典型例の血清 IL-6 濃度推移 (A) と 6 時間後の IL-6 濃度平均値 (B)
 A: 循環治療前・中・後の Sham-BTD 群と BTD 群の IL-6 濃度推移の典型例を, B: LPS 静注開始 6 時間後の 2 群の平均血清 IL-6 値を示した. BTD 群で有意な低値を示し, Sham-BTD 群の約 2 分の 1 の値であった. (文献 20 より)

イン値は LPS 静注後無治療群, Sham-BTD 群に比し BTD 群で低く維持された. 濾過効果は両者で同一であることから, その差は, サイトカイン除去量差ではなく, ヤギ体内のサイトカイン産生細胞のサイトカイン産生活性が BTD 治療で抑制されることに因ることが強く示唆された.

現在, 作製された BTD は 3 カ月間機能を維持できることが確認されており, その間の急性患者の発生を待機できる. また, 慢性透析患者の合併症予防のための計画使用には十分対応可能である. BTD システムを用いることによる毒性, 癌化などに対する安全性と安定性は確認され, 探索的臨床研究を実施後, 臨床治

験に移行する段階にきている. まず, 敗血症などから多臓器不全患者の救命率の向上のための治療法として用いられた後, 慢性維持 HD 患者の慢性炎症や心血管合併症などの予防, または進展防止法としての使用が期待される. 限りある RPTEC の大量増殖のために増殖用無血清培地を開発し²¹⁾, また, p16 に対する siRNA を培地に添加し²²⁾, 必要な細胞数を獲得している.

3 尿細管機能の付加

— 選択的再吸収の付加 (細胞不使用の場合)

尿細管上皮細胞を用いない場合, 細胞以外での個々の代謝または内分泌機能付加技術は現状ではハードル

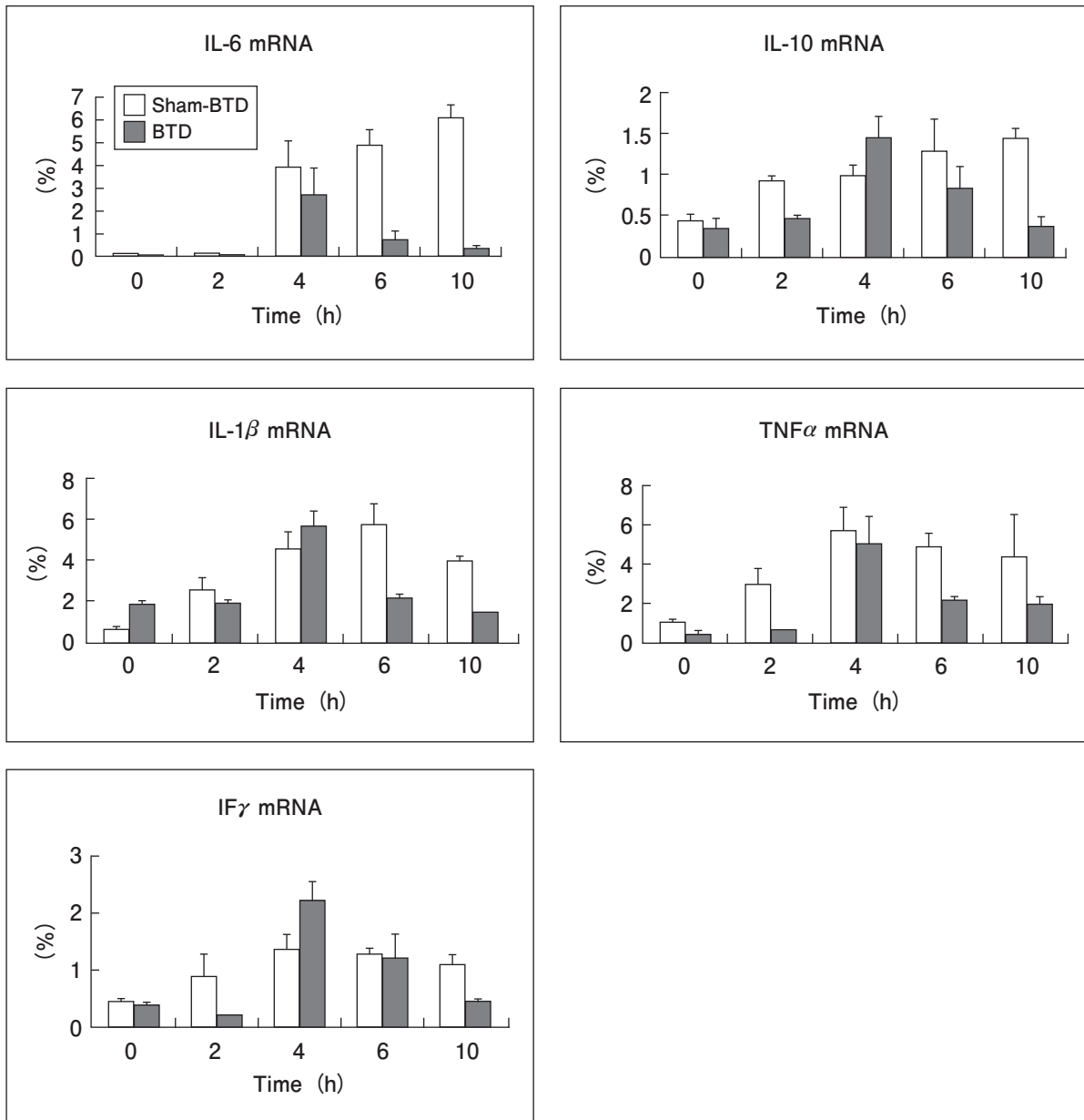


図5 RT-PCRによるBTD治療ヤギの末梢血単核球の炎症性・非炎症性サイトカインの発現レベル

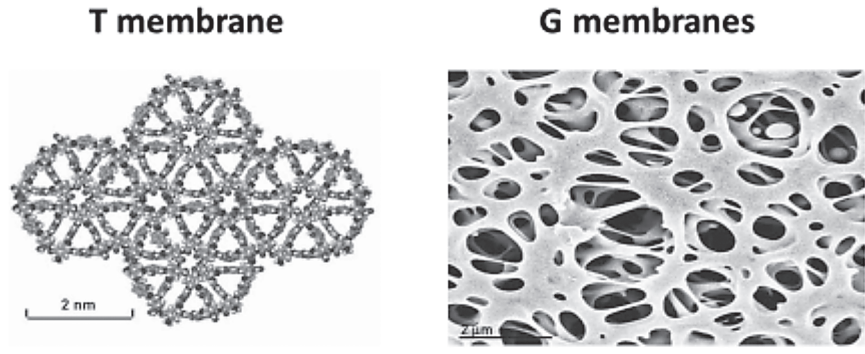
バイオ人工尿管治療前・中・後のSham-BTD群, BTD群の末梢血単核球のRT-PCRによるIL-1β, IL-6, IL-10, TNFα, インターフェロンγ (IFγ) のmRNA発現推移を示した。Sham-BTD群ではLPS静注後各mRNAの発現は亢進したが, BTD群ではLPS投与直後に亢進した各mRNA発現はその後経時的な低下を示した。(文献20より)

が高く、一般に、有用物質の再吸収機能のみを代替することが目指されている。濾過液を再生するために老廃物・水を除去し、電解質などを含めた有用物質を再吸収することなら、人工膜作製技術とナノテクノロジーの合体による実現が考えられている。すでに、それに応えるような取り組みは存在している。

Nissenonらは、2種の異なる多孔性人工膜を用いる“ネフロン・フィルタ”とする概念を発表している²⁾。これは、先端工学技術を用いた人工ネフロンを開発す

るものであり、糸球体様濾過膜 (G膜) と、精密原子技術を用いて作製したナノ孔径をもった尿管様薄膜 (T膜) と小型周辺機器を用いるシステムである (図6)。

G膜は従来のポリマー濾過膜と同様の性能のものであるが、T膜は原子による事前に設定した膜孔径を有する新しいテクノロジーで作製している。G膜の孔径はマイクロメートル (μm: 1mの千分の1) であるが、T膜はナノメートル (nm: 1mの10億分の1) であ



- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ Selective transport ・ Predetermined/controlled pore size ・ Atomically engineered pore size/functionality ・ Ultra-thin active filtration layer | <ul style="list-style-type: none"> ・ Unselective transport ・ Wide distribution of pore sizes ・ No opportunity for precise atomic placement ・ Relatively thick, often low flux |
|--|---|

図6 選択的透過できるように電子的にナノ孔径制御された膜 (T膜) と既存の血液濾過膜同様のマイクロ孔径のポリマー膜 (G膜) の構造・機能比較 (文献 23 より)

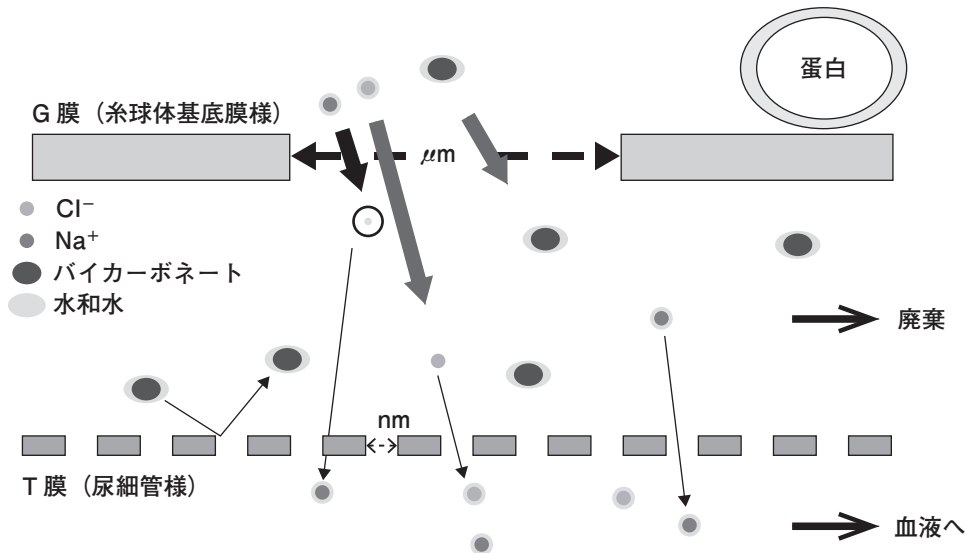


図7 G膜で得られた濾過液とT膜を通過した再生液の電解質組成の変化

既存のポリマー膜と同様の糸球体様膜 (G膜) で濾過された患者血液の濾過液は、孔径がその 1000 分の 1 レベルの尿細管様膜 (T膜) を通過できる分子またはイオンは患者体内に戻り、そうでないものは廃棄される。その際、分子径よりも分子を取り巻く水和水も含めた径 (水和径) が通過に影響する。

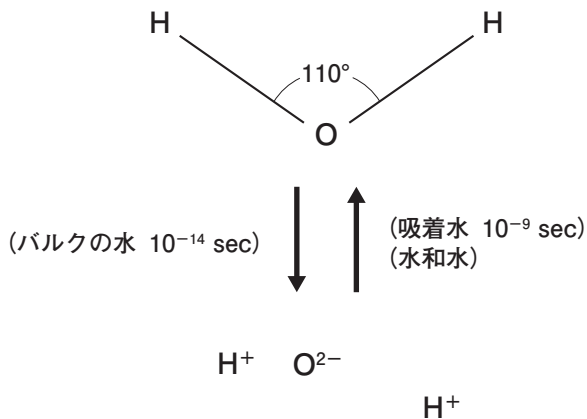


図8 水の構造上の変化と環境変化にともなう異なる変移速度
水分子は H_2O としてのみ存在するのではなく、 H^+ 2つと O^{2-} とに分かれたり、離れたりしている。全ての原子が同じ速度で変化するのではなく、溶質とは無関係に存在する自由水 (バルク水) では 10^{-14} 秒の速さで変化し、溶質の周りを取り巻く水和水は 10^{-9} 秒と遅く変化する。一般に、膜表面でも水の変化は遅くなり、蛋白は吸着されやすくなる。

り、きわめて孔径が小さく、分子の小さな水や電解質イオンは通すが、それ以上の分子は通せない (図7)。しかも、水には溶質を取り巻く水 (水和水という) と取り巻かない自由な水 (バルクの水という) があり、原素の動きが異なる (図8)。すなわち、バルクの水では、 O^- と 2 個の H^+ が結合したり離れたりする速度は 10^{-14} 秒であるに比し、水和水では 10^{-9} 秒と低速である。同じ孔径を通過できるかどうかは、分子径のみならず水和水も含めた孔径 (水和径) が膜孔径を下回ることが必要である。したがって、患者血液から G 膜を通して対側に出た濾過液にある物質の中で水分子、電解質イオンは T 膜を通して血液に戻すことができるが、ブドウ糖やバイカーボネートは通過できず、尿毒素とともに廃棄される可能性があり、別に補充バッグに入れたそれらの溶液を持続注入する必要がある。

今後、一層適正な G 膜孔径を設定することが必要であるが、膜を用いた濾過液再生と再利用は不可能ではない。実際、我が国の物質材料研究機構の一之瀬らの 1 nm 孔径の diamond-like carbon (DLC) 膜は、有機溶媒系の分子量の近いアゾベンゼン $C_{12}H_{10}N$ (分子量 182.23) とトルエン C_7H_8 (分子量 92.14) を分離可能であり²⁴⁾、親水系では G 膜として利用できる可能性を有する技術である。

おわりに

既存技術を少し改良するにも大変な労力と能力、時間を要するのが実情であろう。既存技術を飛び越えた次の技術を構築し、安全性と有効性、そして経済性をもクリアしなければ新しい治療法は実現しない。透析療法が実現して半世紀になろうとするが、新しい人工腎臓の実現にはもう少し時間が要求されている。まずは、間歇血液透析治療の限界を克服し、持続治療を実現させることであろう。次に、尿管の有用物質の再吸収機能、さらに、代謝、内分泌機能を実現させることになる。その取り組みの現状を述べたが、細かい詰めの研究にもう少しの時間を要するであろう。

文 献

- Gura V, Ronco C, et al. : A wearable hemofilter for continuous Ambulatory ultrafiltration. *Kidney Int* 2008; 73 : 497-502.
- Gura V, Macy AS, Beizai M, et al. : Technical breakthroughs in the wearable artificial kidney (WAK). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 : 1441-1448.
- 小久保謙一, 松田兼一, 他 : 長時間使用を目的とした細径中空糸からなる小型血液濾過器. *人工臓器* 2016; 45(2) : S12.
- Saito A, Suzuki H, Bomsztyk K, et al. : Regeneration of peritoneal effluent by Madin-Darby canine kidney cells-lined hollow fibers. *Mater Sci & Eng C* 1998; 6 : 221-226.
- Kanai N, Fujita Y, Kakuta T, et al. : Effect of extracellular matrix on renal epithelial cell attachment on the polymer substrate. *Artif Organs* 1999; 23 : 114-118.
- Terashima M, Fujita Y, Sugano K, et al. : Evaluation of water and electrolyte transport of tubular epithelial cells under osmotic and hydraulic pressure for development of bioartificial tubules. *Artif Organs* 2001; 25 : 209-212.
- Fujita Y, Kakuta T, Asano M, et al. : Evaluation of active transport and morphological changes for bioartificial renal tubule device using MDCK cells. *Tissue Eng* 2002; 8 : 13-24.
- Asano M, Fujita Y, Ueda Y, et al. : Renal proximal tubular metabolism of protein-linked pentosidine, an advanced glycation end product. *Nephron* 2002; 91 : 688-694.
- Saito A : Development of bioartificial kidneys. *Nephrology* 2003; 8 : S10-S15.
- Saito A : Research in the development of a wearable bioartificial kidney with a continuous hemofilter and a bioartificial tubule device using tubular epithelial cells. *Artif Organs* 2004; 28 : 58-63.
- Fujita Y, Terashima M, Kakuta T, et al. : Transcellular water transport and stability of expression in aquaporin1-transfected LLC-PK1 cells in the development of a portable bioartificial renal tubule device. *Tissue Eng* 2004; 10 : 711-722.
- Ozgen N, Terashima M, Aung T, et al. : Evaluation of long-term transport ability of a bioartificial renal tubule device using LLC-PK1. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 : 2198-2207.
- Sato Y, Terashima M, Kagiwada N, et al. : Evaluation of Proliferation and Functional Differentiation of LLC-PK1 Cells on Porous Polymer Membranes for the Development of a Bioartificial Renal Tubule Device. *Tissue Eng* 2005; 11 : 1506-1515.
- Ueda H, Watanabe J, Konno T, et al. : Asymmetrically functional surface properties on biocompatible phospholipid polymer membrane for bioartificial kidney. Published online 12 December 2005 in Wiley InterScience.
- Saito A, Tun A, Sekiguchi K, et al. : Present status and perspective of the development of a bioartificial kidney for chronic renal failure patients. *Ther Apher Dial* 2006; 10 : 342-347.
- Saito A, Tun A, Sekiguchi K, et al. : Present status and perspectives of bioartificial kidneys. *J Artif Organs* 2006; 9 : 130-135.
- Inagaki M, Yokoyama Tun A, Sawada K, et al. : Prevention of LLC-PK1 cell overgrowth in a bioartificial renal tubule device using a MEK inhibitor, U0126. *J Biotechnol* 2007; 132 :

- 57-64.
- 18) Saito A, Sawada K, Fujimura S : Present status and future perspectives on the development of bioartificial kidneys for treatment of acute and chronic renal failure patients. *Hemodial Int* 2011; 15 : 183-192.
 - 19) Sanechika N, Sawada K, Usui Y, et al. : Development of bioartificial renal tubule devices with lifespan-extended human renal proximal tubular epithelial cells (RPTEC). *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2761-2769.
 - 20) Saito A, Sawada K, Fujimura S, et al. : Evaluation of bioartificial renal tubule device prepared with lifespan-extended human renal proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 : 3091-3099.
 - 21) Takahashi H, Sawada K, Kakuta T, et al. : Evaluation of Bioartificial Renal Tubule Device Prepared with Human Renal Proximal Tubular Epithelial Cells Cultured in Serum-Free Medium. *J Artificial Organs* 2013; 16 : 368-375.
 - 22) Saito A : Kidney tissue engineering. Boccaccino AR and Ma PX(eds.). *Tissue engineering using ceramics and polymers*, Second Edition. Amsterdam : Woodhead Publishing Ltd, 2014; 414-438.
 - 23) Nissenson AR, Ronco C, Pergamit G, et al. : The human nephron filter : toward a continuously functioning, implantable artificial nephron system. *Blood Purif* 2005; 23 : 269-274.
 - 24) Karan S, Samitsu S, Peng X, et al. : Ultrafast Viscous Permeation of Organic Solvents through Diamond-Like Carbon Nanosheets. *Science* 2012; 335(4) : 444-447 DOI : 10. 1126/science. 1212101

慢性腎臓病と新薬

正路久美*1 稲城玲子*2 南学正臣*1

*1 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科 *2 東京大学大学院医学系研究科慢性腎臓病 (CKD) 病態生理学

key words : CKD, RAS, 糖尿病, 炎症, シグナル

要旨

約30年前にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin angiotensin system; RAS) 阻害による腎保護効果, 蛋白尿減少効果が明らかになって以降, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の治療はRAS阻害がゴールドスタンダードとなった。RAS阻害を含む標準的治療の普及により, CKDの進行を遅らせたり安定させたりしているのは事実である。しかし, 世界的な高齢化, 糖尿病罹患率の上昇, それに伴う糖尿病性腎症によるCKD患者の増加, RAS阻害薬が標準的治療となってもなお末期腎不全への進行が減らない現状を鑑みると, 新規メカニズムの画期的新薬の開発が望まれる。本稿では現在治験が行われている薬剤の中でも, ここ数年で臨床応用が期待できそうな新規薬剤の現状を紹介する。

1 はじめに

CKDは進行すれば透析や腎移植を必要とする末期腎不全となるが, わが国でCKD患者数は1,330万人 (20歳以上の成人の8人に1人) と推計されている。2015年には約3万9千人もの患者に透析が導入され, 2011年末に初めて30万人を超えたわが国の慢性透析患者数は2015年末には約32万5千人となった¹⁾。導入患者の原疾患として, 1998年以降, 糖尿病性腎

症が第1位であり (2015年には43.7%), 減少傾向にある慢性糸球体腎炎 (16.9%) とは対照的である。糖尿病性腎症はわが国以外の先進国においても末期腎不全にいたる最多の原疾患となっている。全世界的にも糖尿病の罹患率は増加しており, WHOの報告によると現在3億4,700万人が糖尿病に罹患しているが, 2030年には4億3,000万人に増加すると推測されている¹⁾。また, CKDは末期腎不全に至る前段階であるだけでなく, 脳梗塞を含む心血管疾患の独立した危険因子であることも明らかになっている。CKD, なかでも糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発は健康上, また医療経済上, 対策すべき大きな問題である。

CKDの標準的治療として血圧, 血糖, LDLコレステロールや貧血, 喫煙を含む生活習慣の管理などがあるが, なかでもRAS阻害薬は降圧効果に加え, 腎保護効果, 蛋白尿減少効果を認め, 糖尿病性腎症および蛋白尿0.15 g/gCre以上のCKD患者において第一選択の降圧剤であり, 現在のCKD治療のゴールドスタンダードとなっている¹⁾。一方で, 期待されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬併用によるRASの二重阻害は, 相乗効果が得られず, むしろ高K血症や急性腎障害などの副作用の頻度や重篤度が増したため, KDIGOを始めとする各国のガイドラインでは推奨されないという結果に終わった²⁾。

RASの二重阻害の試験が不成功に終わり, またRAS

Chronic kidney disease and novel therapeutic approaches

Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

Kumi Shoji

Masaomi Nangaku

Division of Chronic Kidney Disease (CKD) Pathophysiology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

Reiko Inagi

阻害薬が標準的治療となってもなお末期腎不全への進行が減らない現状を鑑みると、残存するリスクをさらに抑制する新たなCKD治療薬の開発が急務である。それらはRAS阻害薬と併用して予後がさらに改善することが望ましく、実際に現在行われている臨床試験のほとんどでRAS阻害薬と併用しての効果を検討している。第II相、第III相の無作為化臨床試験(randomized controlled trials; RCT)まで行い無効とされた薬もあるが、現在、複数の有望な薬の治療が行われており、本稿ではその新規メカニズムの薬剤の現状を紹介する。

2 臨床応用されている薬剤

2-1 腎保護作用が期待される薬剤

まず腎疾患や他の疾患ですでに臨床使用されている薬剤の中で、腎保護作用が期待される薬剤として、活性型ビタミンD製剤(パリカルシトールなど)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(スピロノラクトンやエプレレノンなど)、キサンチンオキシダーゼ阻害薬(アロプリノールなど)、セロトニン受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬などがある。

なかでも腎保護作用が期待された活性型ビタミンD製剤は第III相試験まで行われ、高容量のパリカルシトール投与群は食塩摂取が多い症例において有意な蛋白減少を認めた。しかし、副甲状腺ホルモンの過剰抑制のため減量せざるをえない症例も多く、また有意ではないものの、高容量投与群で推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate; eGFR)が低下した。このため、活性型ビタミンD製剤は症例を選んでRAS阻害に加えて使用すれば蛋白尿減少効果を認める可能性があるものの、現時点でCKDの進行を遅らせるというエビデンスは得られていない³⁾。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬²⁾、キサンチンオキシダーゼ阻害薬³⁾、セロトニン受容体拮抗薬⁴⁾は、現在治験中や解析待ちである。

腎疾患領域ではまだ馴染みの少ないエンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬について以下に詳述する。

2-2 エンドセリン受容体拮抗薬

強力な血管収縮性物質として発見されたエンドセリ

ン1(endothelin-1; ET-1)は、その後血管内皮だけでなく、心筋、腎臓など生体内の多くの細胞で生成されることが明らかになった。ET-1は2種類のエンドセリン受容体(endothelin receptor; ET)、ET_AとET_Bに結合するが、一般的に、ET_Aへの結合により血管収縮、細胞および細胞間質の増加を起し、ET_Bへの結合により血管拡張や細胞増殖・線維化の抑制を起す。腎臓においてET-1は輸出細動脈を選択的に収縮させ腎血流量を低下させる。また尿管、集合管には主にET_Bが発現しており、水およびナトリウム排泄を促進する。ET_A拮抗薬は血管拡張作用、血圧低下作用を示し、CKD患者に対する降圧効果と腎保護作用が期待されるが、ET_A選択性が高いものでも、副作用として体液貯留が問題となる。これはET_B阻害による水、ナトリウム排泄抑制が原因と考えられている。

ET_A:ET_B選択性が約50:1のavosentanは、糖尿病性腎症患者1,392名に対する第III相試験(ASCEND試験)において⁴⁾、介入群でプラセボ群に比べて有意に蛋白尿が減少したものの(44.3~49.3% vs 9.7%)、体液貯留、うっ血性心不全も有意に増加し、平均観察期間4カ月で中止となった。ET_A:ET_B選択性が約1,800:1とより選択性の高いatrasentanは、第II相試験において⁵⁾、介入群でプラセボ群と比べて有意に蛋白尿が減少した(35~42% vs 11%)。しかしプラセボ群の9%に対し、atrasentan 0.25, 0.75, 1.75 mg群において14, 18, 46%と容量依存性に末梢浮腫の合併を認めた。現在、atrasentanは体液過剰のリスクのある患者を除外し、2型糖尿病を有し、eGFR 25~75 ml/min/1.73 m²、アルブミン尿300~5,000 mg/gCreを呈する患者4,148名に対する第III相試験(SO-NAR試験)が進行中で、2018年11月に終了予定である⁵⁾。症例を選べば有効な治療法となる可能性があり、結果発表が待たれる。

これまでの臨床試験から、エンドセリン受容体拮抗薬は、用量依存性に蛋白尿減少効果を示すが、同時に用量依存性に体液貯留による合併症が増加する傾向があり、薬剤の用量設定とともに、ET_A選択性の高さが実用化に向けての鍵となると考えられる。

2-3 ホスホジエステラーゼ阻害薬

ホスホジエステラーゼは、細胞内のセカンドメッセンジャーであるcAMPやcGMPを加水分解する酵素

であり、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor) やロイコトリエン合成を促進し、結果的に炎症へと導く。ホスホジエステラーゼ阻害薬はすでに気管支喘息や末梢血管疾患の治療に使用されており、ペントキシフィリンは海外で閉塞性動脈硬化症の治療に使用されているホスホジエステラーゼ阻害薬である。

2015年、RAS阻害薬による治療を行っているCKDステージ3~4の2型糖尿病患者169名を、ペントキシフィリン群とプラセボ群に振りわけたRCT (PREDIAN試験) が報告された⁶⁾。24カ月後、介入群はプラセボ群よりeGFRの低下が有意に少なく ($-2.1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ vs $-6.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)、アルブミン尿の変化率にも有意差を認めた (-14.9% vs 5.7%)。eGFR低下の減少はわずかであったが、残存アルブミン尿の減少効果は大きく、2型糖尿病性腎症の新規治療薬となる可能性がある。ペントキシフィリンの活性化代謝物であるCTP-499でも治験が行われており⁷⁾、今後のデータの集積が待たれる。

3 新たなメカニズムの薬剤

次に、新たなメカニズムの薬剤について紹介する。CKDの進行には炎症・免疫学的機序も関与しており、その結果、糸球体硬化や間質線維化など不可逆的な障害が起こり、末期腎不全に至る。現在、炎症や線維化、そのシグナル経路をターゲットに様々な薬剤が研究開発されているが、なかでも抗炎症作用のある薬剤は有望である。

3-1 バルドキソロンメチル

バルドキソロンメチルは体内の250以上もの抗酸化因子、および解毒因子の産生を調節する転写因子であるnuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)を活性化する化合物である。Nrf2は通常状態では細胞内でKelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)の作用によりプロテアソームに誘導され分解される。しかし酸化ストレスなどの存在下では、Nrf2がリン酸化を受けたり他の蛋白と結合したり、あるいはKeap1がさまざまな化学修飾を受けたりすることで、Nrf2はKeap1の作用を逃れ、核内へ移行する。その後、核内でantioxidant responsive elements (ARE)と呼ばれる配列に結合し、下流の遺伝子発現を亢進させる^{8,9)}。Nrf2経路が活性化すると、抗酸化遺伝子群の発現が

亢進して過剰の活性酸素種を除去したり、nuclear factor- κ B (NF- κ B)の活性化抑制や炎症性サイトカインの産生抑制等を介して抗炎症作用を発揮したり、ミトコンドリア機能障害やエネルギー代謝を改善したりする。

バルドキソロンメチルは、もともと抗腫瘍薬として第I相臨床試験を受けているなかで、同薬剤投与群の患者で血清クレアチニンが低下することが明らかとなり、腎保護作用が期待されるようになった。糖尿病性腎症を始め、多くの腎臓病において酸化ストレスが腎障害の進行に関与していることが知られており、Nrf2の活性化がCKD治療薬として有用である可能性が考えられた。

2011年、2型糖尿病を有するCKDステージ3b~4期の患者227名に対して、RAS阻害薬に加えてバルドキソロンメチル25、75、150mgかプラセボを投与し、52週にわたって効果をみた第II相のRCTの結果が報告された (BEAM試験)¹⁰⁾。介入群でeGFRの上昇は24週後にピークに達し $5.8\sim 10.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ も改善し、52週まで持続した。体重減少や低Mg血症、筋痙攣などの副作用が認められたが、心血管系を含めた重篤な副作用の増加は認められなかった。

この結果を受け、第III相のRCTであるBEACON試験が施行された¹¹⁾。BEACON試験では、2型糖尿病を有するCKDステージ4期の患者2,185名を、介入群かプラセボ群に割り付けた。しかし、介入群で心不全 (Hazard ratio 1.83)、二次複合アウトカム (非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、心不全による入院、心血管死) が有意に増加したため (Hazard ratio 1.71)、安全性のためこの試験は予定より早い9カ月で終了となった。介入群はプラセボ群と比較して、体重減少や低Mg血症の他、血圧上昇、尿中アルブミン/クレアチニン比上昇、BNP上昇を認めた。一方で腎機能については評価されており、介入群はプラセボ群と比較してeGFRの有意な上昇を認めた ($e\text{GFR } 5.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ vs $-0.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)。しかし予定より短期間の研究となり、両群で一次複合アウトカム (末期腎不全あるいは心血管死) に統計学的有意差はなかった。

BEAM試験との違いとして、BEAM試験よりBEACON試験のほうがeGFRの低い患者を対象としていることがあげられるが、バルドキソロンメチルにおけ

る心不全発症機序については未だ解明されていない。考えられる機序の一つとしてエンドセリンがある。培養尿細管細胞にバルドキシロンメチルを加えると ET-1 の分泌が抑制され、またエンドセリン受容体のうち ET_B には影響しない一方、ET_A が減少する¹²⁾。ET-1 は腎において体液量調節に関与しており、ET-1 分泌の変化や ET_A/ET_B バランスの変化がバルドキシロンメチル投与による心不全発症に関与しているかもしれない。

しかし、糖尿病合併 CKD に対する Nrf2 活性化薬の使用の道が完全に閉ざされたわけではない。別の Nrf2 活性化薬であるフマル酸ジメチルは、多発性硬化症の治療薬として 2013 年に米国で承認され、現在 40 カ国で承認されているが、心不全発症の増加などを認めておらず、日本でも 2016 年 4 月に新薬承認申請されている。また BEACON 試験の結果を受けて、わが国でもバルドキシロンメチルの第 II 相試験は一旦中断されたものの、心不全を含め安全性の問題点を認めなかった。欧米の糖尿病合併 CKD 患者と比較して日本人患者は心血管系イベントの発症率が低いためと考えられ、現在、心不全リスクを有する患者を除外し、2 型糖尿病を有する CKD 患者 72 名を対象とした第 II 相の RCT (TSUBAKI 試験) が行われている。

TSUBAKI 試験では、バルドキシロンメチルを 1 日 1 回、16 週間反復経口投与したときの安全性および有効性を評価するが、2016 年 5 月に発表された中間解析では、安全上の懸念はなく、プラセボ群と比較して介入群でイヌリンクリアランス法による GFR の有意な改善を認めたと報告されている¹³⁾。本試験は 2017 年 12 月に終了予定であり、症例を選ぶことで安全に使える可能性が示唆され、解析が待たれる。

3-2 ケモカイン受容体 2 拮抗薬

CKD の進行には炎症・免疫学的機序も関与しており、糸球体硬化や間質線維化など不可逆的な障害を起し、末期腎不全に至る。この炎症・免疫学的経路の中でも、単球やマクロファージの遊走・活性化を促す生理活性物質である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、別名 C-C chemokine ligand 2 (CCL2) が、受容体である C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) を介して CKD の進展に関与していることがわかってきた。CCR2 阻害薬は MCP-1-CCR2 経

路をターゲットにした新たなメカニズムの腎保護薬として期待され、実際に糖尿病性腎症モデル (1 型, 2 型)、虚血再灌流モデル、腎血管性高血圧モデル、腎線維化 (尿細管結紮) モデル、抗糸球体基底膜抗体型腎炎モデルなど、各種腎臓病モデル動物を用いた研究で、糸球体や腎間質への単球・マクロファージ浸潤の減少、糸球体硬化の改善、尿細管壊死の抑制、間質線維化の改善、半月体形成の減少などを認めた。さらに腎への効果以外に、血糖やインスリン濃度の低下、脂肪組織での炎症細胞浸潤の低下など腎外組織への効果もみられた。現在、CCR2 阻害薬は主に糖尿病およびその合併症である腎症に対する臨床試験が行われている。

CCR2 阻害薬の中で、最も臨床試験が進んでいる CCX140-B は 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験において、安全性を確認するとともに用量依存性に空腹時血糖の減少を認めた¹³⁾。2015 年には RAS 阻害薬による治療を受けている 2 型糖尿病の eGFR \geq 25 ml/min/1.73 m²、アルブミン尿 100~3,000 mg/gCre の患者 332 名を対象とした CCX140-B の第 III 相試験の結果が報告された¹⁴⁾。52 週間のアルブミン尿の変化率について評価したが、-2% であったプラセボ群と比較して、CCX140-B 5 mg 群は -18%、CCX140-B 10 mg 群は -11% であり、プラセボ群と CCX140-B 5 mg 群は有意差があった。アルブミン尿に対する効果は薬投与終了 4 週間後においても持続していた。空腹時血糖についても第 II 相試験と同様に低下し、これは脂肪組織におけるマクロファージ浸潤の減少に伴うインスリン抵抗性の改善による効果と考えられている。副作用の発生率にプラセボ群と介入群で差はなく、期間中にクレアチニンの倍化や透析導入、eGFR が 15 ml/min/1.73 m² 未満になるなどの腎イベントの発生はなかった。

現在、すでに B 型慢性肝炎の治療薬として承認されている CCR2 阻害薬であるプロパゲルマニウムの糖尿病性腎症に対する第 II 相試験がわが国でも進行中であり、また CCR2 に加え、CCR5 阻害作用ももつ PF-04634817¹⁵⁾ や BMS-813160¹⁶⁾ に対する第 II 相試験も海外で行われている。

2 型糖尿病性腎症患者において、CCR2 阻害薬は標準的治療に追加することにより腎保護作用を有する可能性があり、今後の臨床研究の結果が待たれる。

3-3 抗インターロイキン1 β 抗体

インターロイキン1 β (interleukin-1 β ; IL-1 β) は、免疫反応の最初に主にマクロファージから産生される炎症性サイトカインの一つで、gevokiumab はヒト IL-1 β に対する組換え型モノクローナル抗体である。現在、ベーチェット病やブドウ膜炎や壊疽性膿皮症など各種慢性炎症性疾患に対する第 III 相試験が行われているが、2 型糖尿病性腎症患者に対しても 2015 年 3 月、GFR を主要エンドポイントとした第 2 相 RCT が開始された^{‡9)}。

3-4 NF- κ B 阻害薬

NF- κ B は免疫反応において中心的役割をもつ転写因子の一つで、炎症反応や細胞増殖、アポトーシスなど多彩な生命現象に関与している。リウマチ疾患などの炎症性疾患や悪性腫瘍などでの活性化がよく知られているが、糖尿病性腎症でも NF- κ B の活性化が明らかになってきた¹⁵⁾。bindarit はある特定の NF- κ B 二量体に作用して、NF- κ B 経路を抑制する。2010 年、糖尿病性腎症患者 100 名を対象にした第 II 相の RCT において、bindarit を 12 週間投与するとアルブミン尿が減ることが報告された¹⁶⁾。しかし詳細な報告はまだであり、bindarit による新たな治験は開始されていない。ちなみに、前述のバルドキシロンメチルも NF- κ B 経路を抑制し抗炎症作用を発揮すると考えられている。

3-5 JAK-STAT 経路阻害薬

janus kinase (JAK) は、signal transducer and activator of transcription (STAT) 転写因子ファミリーを活性化する。STAT ファミリーは高血糖による腎障害を促進すると考えられており、実際に進行性糖尿病性腎症で JAK-STAT 経路の調節異常も報告されている¹⁷⁾。

JAK-STAT 経路を阻害する薬は、JAK2 阻害薬 (AG-490)、JAK3 阻害薬 (Janex-1)、STAT1 阻害薬 (fludarabine) などいくつも開発されていて、新規の糖尿病薬になると考えられている。関節リウマチに対して開発された経口 JAK1、JAK2 阻害薬である baricitinib もまた腎保護作用があると考えられており、現在 300~5,000 mg/gCre のアルブミン尿のある糖尿病性腎症患者 129 名に対して、RAS 阻害薬に加えて baricitinib かプラセボを投与する第 II 相の RCT が終了し、結果待ちである^{‡10)}。

3-6 PHD 阻害薬

最後に治験の進んでいる腎性貧血の新規薬剤について紹介する。腎機能が低下すると貧血が進行するが、一方で貧血自体が末期腎不全進展の独立したリスクファクターであることが明らかになっている。そのメカニズムとして近年、腎エリスロポエチン (erythropoietin; EPO) 産生細胞が筋線維芽細胞へ形質転換し、EPO 産生を失って腎性貧血を起こすとともに、細胞外基質を産生して腎線維化を引き起こすことがわかってきた。腎性貧血の治療として現在、赤血球造血刺激因子 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) 製剤が普及しているが、ESA 製剤は高価であり、保存期腎不全患者では定期的な皮下注射が必要であり、また中和抗体の出現による赤芽球癆の問題などもある。このため、安価な経口 EPO 産生促進薬の登場が望まれている。EPO 遺伝子の発現を調節する転写因子である低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor; HIF) は、低酸素下ではプロリン水素化酵素 (prolyl hydroxylase domain-containing protein; PHD) が不活化されることで分解を免れ、標的遺伝子の転写を調節する。一方、通常酸素濃度下では PHD が活性化しており、HIF のプロリン残基が水素化され、von Hippel Lindau 蛋白と結合し、ユビキチンリガーゼにより分解される。

現在、低分子の経口 PHD 阻害薬が複数開発されており (FG-4592, BAY85-5934, GSK1278863, AKB-6548 など)、腎性貧血治療薬として臨床試験が進行している¹⁸⁾。治験が最も進行しているのが AKB-6548 であり、非透析 CKD 患者を対象にした第 II 相試験で、介入群は用量依存性に Hb 上昇を認めた¹⁹⁾。また保存期腎不全患者のみでなく、腹膜透析、血液透析を含めた透析患者においても貧血改善効果が報告されており²⁰⁾、現在欧米では第 III 相試験も開始されている。ただし HIF の下流遺伝子は EPO 遺伝子だけでなく血管内皮細胞増殖因子など様々なものがあり、悪性腫瘍で発現が亢進する遺伝子群も多く、実用化に向けて悪性腫瘍増加の可能性などを慎重に評価する必要がある。

4 おわりに

約 30 年前に RAS 阻害によりアルブミン尿が減少することが確認されて以降、糖尿病性腎症および CKD の治療は RAS 阻害薬に依存している。RAS 阻害を含む標準的治療の普及により、一部の患者で CKD の進

行を遅らせたり安定させたりしているのは事実であるが、糖尿病性腎症は依然として末期腎不全の最多の原疾患であり、近年の糖尿病患者増加の現状を考えると、RAS 阻害薬に加えてCKDの進行を食い止める新規薬剤の登場が待望される。転写メカニズムや炎症などの各種シグナル経路が基礎研究により解明され、それらの分子を標的にした薬剤が続々と開発されており、臨床研究が進行中である。なかでもエンドセリン受容体拮抗薬である atrasentan、ホスホジエステラーゼ阻害薬であるペントキシフィリンやその代謝物 CTP-499、Nrf2 活性化薬であるバルドキシロンメチル、CCR2 拮抗薬である CCX140-B、抗インターロイキン1 β 抗体の gevokiumab など、抗炎症作用を持った薬剤が有望であり、ここ数年での実用化が期待される。

文 献

- 1) Fernandez-Fernandez B, Ortiz A, Gomez-Guerrero C, et al. : Therapeutic approaches to diabetic nephropathy-beyond the RAS. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10 : 325-346.
- 2) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group : KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; 3(Suppl) : 1-150.
- 3) de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. : Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 : 1543-1551.
- 4) Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. : Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 527-535.
- 5) Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, et al. : Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 : 763-772.
- 6) Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. : Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease : the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 220-229.
- 7) Singh B, Diamond SA, Pergola SE, et al. : Effect of CTP-499 on renal function in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 : A1-A120.
- 8) Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, et al. : Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83 : 1029-1041.
- 9) Bryan HK, Olayanju A, Goldring CE, et al. : The Nrf2 cell defence pathway: Keap1-dependent and -independent mechanisms of regulation. *Biochem Pharmacol* 2013; 85 : 705-717.
- 10) Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. : Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365 : 327-336.
- 11) de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. : Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2013; 369 : 2492-2503.
- 12) Chin MP, Reisman SA, Bakris GL, et al. : Mechanisms contributing to adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl. *Am J Nephrol* 2014; 39 : 499-508.
- 13) Hanefeld M, Schell E, Gouni-Berthold I, et al. : Orally-Administered Chemokine Receptor CCR2 Antagonist CCX140-B in Type 2 Diabetes: A Pilot Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Diabetes Metab* 2012; 3 : 225.
- 14) de Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, et al. : The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy : a randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 : 687-696.
- 15) Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ramos AM, et al. : NF-kappaB in renal inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 1254-1262.
- 16) Ruggenti P : Effects of MCP-1 inhibition by bindarit therapy in type 2 diabetes subjects with micro- or macro-albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(Suppl. 1) : 44A.
- 17) Berthier CC, Zhang H, Schin M, et al. : Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009; 58 : 469-477.
- 18) Higashijima Y, Tanaka T, Nangaku M : Structure-based drug design for hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors and its therapeutic potential for the treatment of erythropoiesis-stimulating agent-resistant anemia: raising expectations for exploratory clinical trials. *Expert Opin Drug Discov* 2013; 8 : 965-976.
- 19) Besarab A, Provenzano R, Hertel J, et al. : Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 1665-1673.
- 20) Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. : Roxadustat (FG-4592) : Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 : 1225-1233.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会「図説 わが国の慢性透析療法の現況」
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2016/12/29)
- ‡2) US National Library of Medicine「ClinicalTrials.gov」
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02040441> (2016/12/29)
- ‡3) US National Library of Medicine「ClinicalTrials.gov」
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017171> (2016/12/29)

- 29), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02327754> (2016/12/29)
- ‡4) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01869881> (2016/12/29)
- ‡5) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01858532> (2016/12/29)
- ‡6) 協和発酵キリン株式会社「バルドキシロンメチル (RTA402) の国内第 II 相臨床試験でイヌリンクリアランス法を用いて腎機能の改善を確認」http://www.kyowa-kirin.co.jp/news_releases/2016/pdf/20160523_01.pdf (2016/12/29)
- ‡7) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712061> (2016/12/29)
- ‡8) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01752985> (2016/12/29)
- ‡9) 「EU Clinical Trials Register」<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> (2016/12/29)
- ‡10) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01683409> (2016/12/29)

腎臓病と透析領域の新規薬剤

野村尚弘 内田信一

東京医科歯科大学腎臓内科

key words : 創薬, 腎保護, 貧血, CKD-MBD

要旨

慢性腎臓病患者は増加を続けており、さらに心血管疾患の重大な危険因子ということが明らかとなったことと、増加を続ける透析患者数の抑制という点でもその治療は非常に重要である。現在のところ慢性腎臓病患者の腎機能を回復させる治療薬はなく、新規薬剤の登場が待ち望まれる。今回、腎保護薬として期待される薬剤として、SGLT2 阻害薬、Nrf2 活性化薬、バソプレシン V2 受容体拮抗薬を紹介する。また、新たな慢性腎臓病の合併症治療薬の中から、貧血治療薬として PDH 阻害薬、CKD-MBD 治療薬として静注カルシミメティクス、P 吸着薬を紹介する。

はじめに

現在、慢性腎臓病患者は増加を続けており、透析導入患者の抑制は患者の生命予後改善という点のみならず、医療経済的な観点からも非常に重要である。しかしながら、慢性腎臓病において腎機能を改善させる薬は未だ存在しない。そのような現状のなかでも、腎保護に働く薬剤はいくつか登場しており、今後の腎代替療法患者の減少および生命予後の改善、生活の質の改善に期待したい。また、透析領域においても貧血、CKD-MBD などに関連した新規薬剤の登場により、これまでに比較し、透析患者に対する治療の選択肢は増えている。

ここでは、最近使用可能となった新薬および今後の使用が期待できる薬剤について触れる。

1 腎保護に働く薬剤

1-1 SGLT2 阻害薬

糖尿病性腎症は、現在では新規透析導入患者のなかで最も多い疾患である。糖尿病性腎症において、血糖コントロールが腎予後を左右するということはいまでもないが、近年使用されるようになったナトリウム-グルコース共輸送体 (sodium glucose cotransporter; SGLT) 2 阻害薬は、血糖低下作用以外の腎保護効果があると考えられている。

SGLT2 は、腎臓におけるグルコースの再吸収に重要な役割を担っている。グルコースは糸球体から自由に濾過され、近位尿細管上部 (S1 セグメント) において SGLT2 を介して 90% が再吸収され、残りはその下流に存在する SGLT1 によりほぼすべて再吸収されるため、通常、尿中にグルコースは排泄されない。先天的な SGLT2 機能不全を有する腎性尿糖の患者には健康被害の報告はなく、SGLT2 は副作用の少ない治療ターゲットと考えられ開発が進められてきた。SGLT2 はグルコースを再吸収するさいにナトリウムの再吸収を伴うため、SGLT2 阻害薬はグルコースおよびナトリウムの再吸収を抑制することで、体外へのグルコース、ナトリウムの排泄を促し、血糖改善、体重減少、降圧効果などを発揮する。

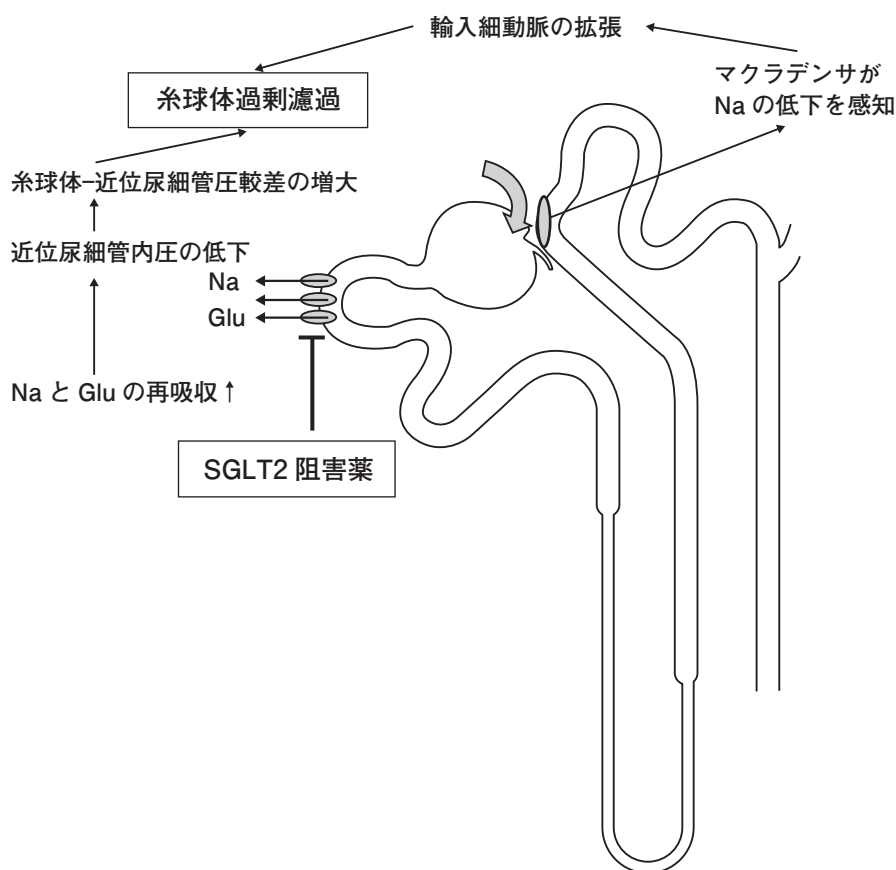


図1 糖尿病性腎症における糸球体過剰濾過のメカニズム
Na: ナトリウム, Glu: グルコース (文献2を一部改変)

empagliflozinを用いた、7,000人以上の心血管疾患の既往を有する2型糖尿病患者を対象とした長期多施設共同無作為化二重盲検試験であるEMPA-REG OUTCOME試験が行われ、2016年にempagliflozinが腎保護効果を表すことが発表された¹⁾。この試験は、empagliflozinは腎代替療法の開始を55%減少(empagliflozin 0.3% vs. placebo 0.6%)、クレアチンの倍化を44%減少(1.5% vs. 2.6%)という結果であった。この効果はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬などの標準治療に上乗せした状態で得られている。

糖尿病性腎症による腎機能障害の原因として、初期の糸球体過剰濾過が重要である。高血糖状態では多量の糖が尿細管に流れ込む結果、SGLTが亢進し糖と共にナトリウムが大量に再吸収される。その結果、ボウマン嚢から近位尿細管内圧が低下することと、遠位尿細管へ流れるナトリウムの減少をマクラデンサが感知し、輸入細動脈が弛緩することで、糸球体濾過量が増加する(尿細管糸球体フィードバック機構)²⁾(図1)。SGLT2阻害薬は近位尿細管でのナトリウムの再吸収

を抑制することで、糸球体-近位尿細管圧較差を是正し、遠位尿細管へ流れるナトリウムの量を増やし、糸球体尿細管フィードバックを抑制することで、糸球体過剰濾過を改善し腎保護に働くと考えられている。

1-2 Nrf2 活性化薬 (bardoxolone methyl)

多くの腎臓病において、酸化ストレスが腎障害の増悪に関与している。NF E2-related factor (Nrf2)は転写因子であり、通常の状態では細胞内でKelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)の作用によりプロテアソームに誘導され分解されている。酸化ストレスなどの状態下では、Nrf2はKeap1の影響を逃れ核内に移行し、核内でantioxidant responsive elements (ARE)と呼ばれる配列に結合し、その下流の遺伝子の発現を亢進させることで酸化ストレスに対抗している(図2)。このため、Nrf2は酸化ストレスに対する細胞の重要な応答機構と考えられており、Nrf2を活性化することで酸化ストレスによる腎機能障害を是正することが期待されている。

bardoxolone methylはNrf2を活性化し、下流遺伝

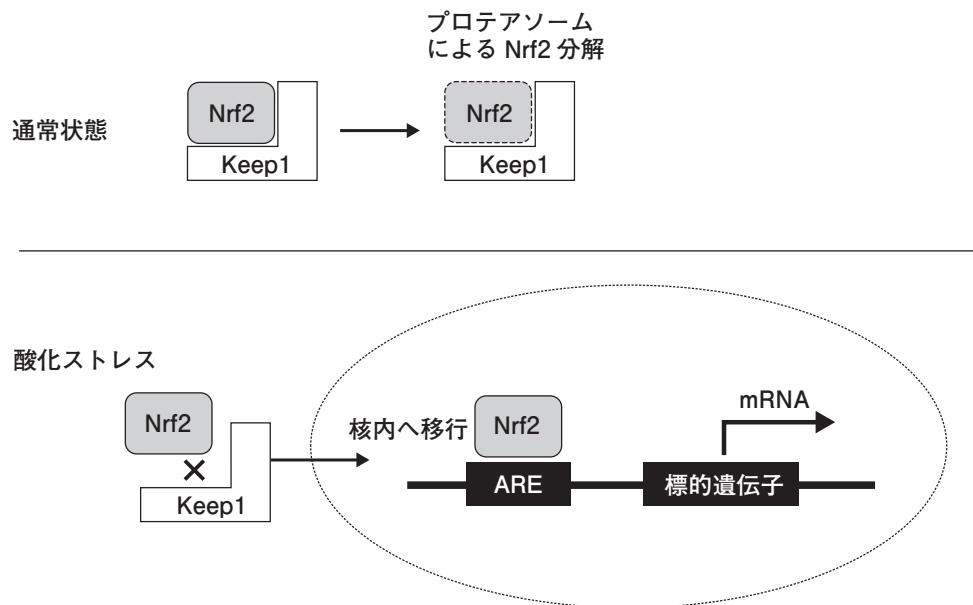


図2 Hrf2 と Keep1 による酸化ストレスに対する反応

上段：通常 Nrf2 は Keep1 と結合しプロテアソームで分解される。下段：酸化ストレス下では Nrf2 と Keep1 の相互作用が弱まり、Nrf2 は核内に移行し標的遺伝子の転写を亢進する。ARE : antioxidant responsive elements, (Bryan HK, et al. Biochem Pharmacol 85 : 705-717, 2013 を一部改変)

子の発現を強く亢進させる。当初 bardoxolone methyl は抗腫瘍薬として開発されていたが、その過程でクレアチンの低下作用がある可能性が示唆され、腎保護薬として期待されるようになった。特に糖尿病性腎症では酸化ストレスが亢進しているため、糖尿病性腎症を対象として治験が進められている。

2011年に、bardoxolone methyl が eGFR 30 ml/min/1.73 m² 前後の糖尿病性腎症の患者の eGFR を改善したという報告があり³⁾、その後、2011年に患者規模を増やした BEAM 試験⁴⁾、2013年に前向きランダム化介入試験である BEACON 試験の結果が報告され⁵⁾、いずれも eGFR の改善効果が示されている。しかしながら、BEACON 試験では主要エンドポイントである末期腎不全の減少効果は認められず、しかも bardoxolone methyl 群で心不全による入院または死亡が有意に増加したことから、この試験は途中で終了となった。現在、我が国では心不全リスクを有する患者を除外し、糖尿病を有する CKD 患者を対象として国内第 II 相試験 TSUBAKI study が進行中である。中間報告によると bardoxolone methyl 投与群はプラセボ群と比較し有意にインスリンクリアランスを改善したとされている。

1-3 バソプレシン V2 受容体拮抗薬 (トルバプタン)

バソプレシンは腎集合管に存在する V2 受容体で作

用し、アデニル酸シクラーゼの活性を介して cAMP を産生する。cAMP はプロテインキナーゼ A (PKA) を活性化しアクアポリン 2 のリン酸化を起こし、水の再吸収を促進する。V2 受容体拮抗薬はこの作用に拮抗することで、水の再吸収を抑制し利尿効果をもたらす新規の利尿剤である。既存の利尿剤であるループ利尿薬などと異なり、ナトリウムやカリウムなどの電解質を排泄せず、自由水を排泄するという特徴を有する。

心不全では、心拍出量低下と腎うっ血により腎機能の低下を招く。心不全の治療のさいに使用されるループ利尿薬は、ヘンレのループ上行脚のナトリウム-カリウム-クロライド共輸送体 (NKCC2) を抑制することで、ナトリウムの再吸収を抑制し利尿効果を発揮するため、体液量の低下とレニン・アンギオテンシン系の活性化により腎血流はさらに低下する。一方で、トルバプタン (サムスカ[®]) はバソプレシン濃度やレニン-アンギオテンシン系の賦活化は少なく、腎血流を低下させないことが知られている^{6,7)}。

現在のところ、トルバプタンによる明らかな腎保護効果は証明されていないが、心不全は腎機能低下の大きな危険因子であることから、トルバプタンによる心不全治療が腎機能低下を抑制することに期待したい。

常染色体優性多発性嚢胞腎の治療において、トルバプタンは嚢胞増大の抑制、腎機能悪化速度の抑制効果

が証明されており、すでに臨床で使用されている⁸⁾。最近では、腎機能の低下例（CKD stage 1~3）の症例でも、嚢胞容積増加の抑制、腎機能悪化の抑制効果があるという報告もあり⁹⁾、今後適応が広がっていくと思われる。

2 貧血治療薬

2-1 PHD 阻害薬 (roxadustat (FG-4592))

腎性貧血の治療薬として、現在は赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤のみが使用されているが、新たにプロリン水酸化ドメイン含有蛋白 (prolyl hydroxylase domain containing protein; PHD) 阻害薬は新規の腎性貧血治療薬として開発が進められている。

低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor; HIF) は、低酸素誘導性エリスロポエチン産生調節を担う転写因子であり、HIF- α と HIF- β サブユニットにて構成されている。HIF- α は二つのプロリン残基を持つ。正常酸素下では HIF- α のプロリン残基は PHD によって水酸化され、von Hippel Lindau 蛋白 (VHL) によってユビキチン化されることにより、プロテアソーム依存的に速やかに分解される。PHD による水酸化は生理的範囲内の酸素濃度によって変化するため、PHD が生体内の低酸素センサーとして働く。低酸素下では PHD の活性は低下し、HIF- α サブユニットはプロテアソームによる分解をまぬがれ安定化する。分解をまぬがれ

た HIF- α は核内に移行し、HIF- β とヘテロダイマーを形成し、DNA 上の低酸素応答領域 (hypoxia responsive element; HRE) に結合し、エリスロポエチンなどの標的遺伝子発現に関わる (図 3)。そのため、PHD を阻害することでエリスロポエチンの転写を亢進させ、貧血を改善することが期待される。PHD 阻害薬は低分子で安定性が高く、経口投与が可能であるという特徴がある。

現在、複数の製薬会社が開発に取り組んでいる状態であり、なかでも、アステラス製薬と FibroGen 社が共同開発をしている roxadustat (FG-4592) は最も治験のステージが進んでおり、欧米では第 III 相試験、国内でも第 II 相試験が行われている。これまでの結果では、roxadustat は CKD stage 3~4 の患者に対して、エリスロポエチンを上昇させて貧血の改善を示している¹⁰⁾。

また、PDH 阻害薬はヘプシジンの抑制を認め、鉄利用改善効果も期待される。一方、HIF は虚血など低酸素状態による腎障害のさいに腎保護的に働くと考えられており、PDH 阻害薬は貧血治療のみならず腎保護効果も期待される¹¹⁾。しかしながら、実際に PDH 阻害薬が腎保護効果を現すことができるかは今後の検討が必要である。

PHD 阻害薬の問題点として、HIF、PDH の変異が疾患の発症と関わりとされている疾患として腎明細胞

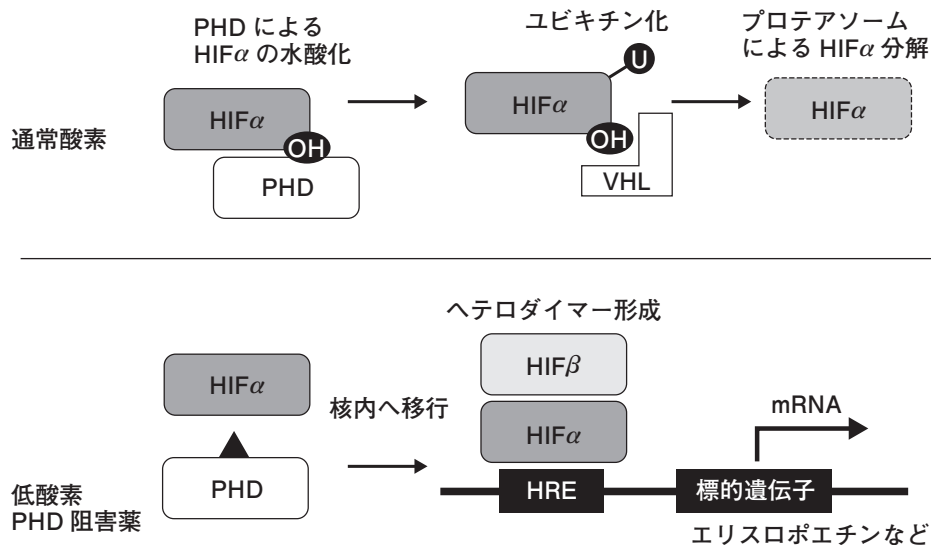


図 3 HIF と PHD による標的遺伝子の転写亢進の調節

上段：通常酸素濃度では HIF α は PHD により水酸化を受けることで分解される。下段：低酸素では PHD による HIF α の水酸化は起こらず、HIF α は核内に移行し標的遺伝子の転写を亢進する。OH：水酸化、U：ユビキチン化、VHL：von Hippel Lindau 蛋白、HRE：低酸素応答性領域。(Kim SY, et al. Molecules 20 : 20551-20568, 2015 を一部改変)

がん、褐色細胞腫、肺高血圧症などがあり、PDH 阻害薬による HIF の活性化がこれらの疾患を引き起こす可能性が危惧される。また、HIF はエリスロポエチン以外の遺伝子の発現調節にも関わっているため、全身への悪影響も懸念される。

3 CKD-MBD 治療薬

3-1 カルシミメティックス (etacalcetide)

腎不全に伴う合併症の一つとして CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder) の概念が提唱され、カルシウム (Ca)、リン (P)、副甲状腺ホルモン (PTH) が心血管疾患や生命予後に関わることがよく知られるようになった。腎機能低下が長期にわたると、低 Ca などの刺激が副甲状腺を刺激し続け、副甲状腺は過形成を起し、自律性の PTH 分泌に至る (二次性副甲状腺機能亢進症)。Intact PTH の値は低すぎても高すぎても生命予後は不良となり、適切な範囲に維持することが推奨されている¹²⁾。二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として、初めにビタミン D 製剤が登場した。ビタミン D 製剤は高 Ca 血症、高 P 血症を招き、全身の石灰化を増悪させる結果となった。そこで、新たにカルシミメティックスが二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として登場した。

カルシウム感受受容体 (Ca sensing receptor; CaSR) が、副甲状腺における PTH の分泌に重要な役

割を担っていることが明らかとなり¹³⁾、以後、治療ターゲットとして研究が進められてきた。CaSR は G 蛋白共役型受容体であり、Ca イオンは直接 CaSR を活性化することで、PTH の分泌を抑制する。CaSR を刺激するアゴニストとなる蛋白をカルシミメティックスと呼んでいる (図 4)。現在、臨床で使用できるカルシミメティックスはシナカルセットの一剤のみで、その PTH, Ca 低下作用は画期的であり、CKD-MBD のコントロールは格段にやりやすくなった。しかしながら、シナカルセットは大規模臨床試験において、死亡と心血管イベントを有意に減らすというエビデンスは得られていない¹⁴⁾。また、シナカルセットの問題点として、低 Ca 血症と、吐き気などの消化器症状、服薬コンプライアンス不良があげられる。

etacalcetide は、CaSR アゴニストとして新たに同定されたペプチドで、シナカルセットとの大きな違いは静注製剤であることである。etacalcetide は半減期が長いため、透析毎の静注が可能であり、服薬コンプライアンスを心配する必要がない点が大きなメリットと考えられる。シナカルセットとの直接比較試験の結果では、etacalcetide は iPTH 低下効果に関しての非劣勢が示されただけでなく、優位性が示された。副作用に関して有意差はなく、etacalcetide もシナカルセットと同様に消化器系の副作用が報告されている¹⁵⁾。長期的な有効性や生命予後、心疾患イベントなどにつ

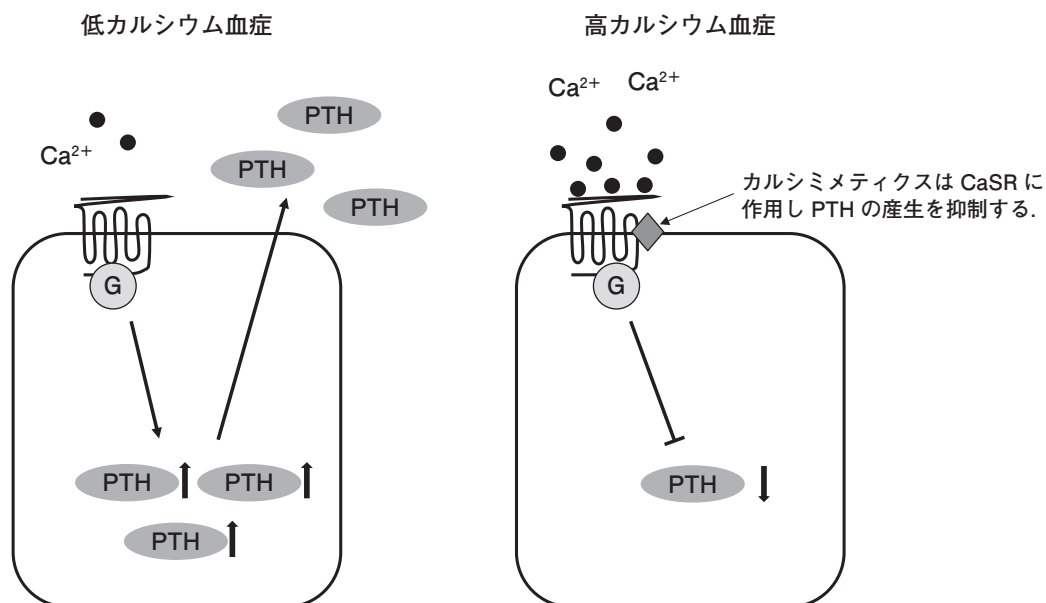


図 4 副甲状腺の CaSR による PTH 産生調節

CaSR は細胞外カルシウム濃度を感知し、PTH の産生を調節する。CaSR : Ca 感受受容体, G : G 蛋白。

いては今後の検討が必要である。

3-2 リン吸着薬

先に述べた通り、腎不全患者のCa, P, PTHのコントロールは生命予後に直結する重要な課題であると認識されており、なかでもPのコントロールは最も重要である。

通常、透析のみではPの除去は十分に行われず、食事によるPの制限は必須であるが、それでも多くの透析患者がP吸着薬の内服を必要としている。以前より広く使用されている炭酸Caは、安価で腎不全に伴う低Ca血症を補正するという意味で理にかなっている薬剤であるが、Caの過剰が異所性石灰化を引き起こすという懸念がされるようになった。実際、Ca含有P吸着薬群およびCa非含有P吸着薬群の転機を比較したメタ解析では、Ca非含有P吸着薬の生命予後が有意に良いという結果であった¹⁶⁾。しかし、非Ca含有P吸着薬であるポリマーやランタンは、便秘などの消化器症状が強くなることや、体内へのランタンの蓄積の問題などがある。

そこで、これらの問題を解決すべく新たなP吸着薬が開発された。2012年にビキサロマー、2014年クエン酸第二鉄水和物、2015年スクロオキシ水酸化鉄が使用可能となっている。これらの新しいP吸着薬剤は消化器系の副作用が少なく、比較的使用しやすいとされている。

(1) ビキサロマー (キックリン[®])

ビキサロマーは、同様の非吸収性ポリマーであるセベラマー塩酸塩に比べて、水と混合したさいの水分吸収量および膨潤の程度が軽度で、粘度も低く、流動性が高い性質を有している。セベラマー塩酸塩を対照薬とした第III相比較試験ではビキサロマーの非劣勢が示されている¹⁷⁾。同試験においてビキサロマーはセベラマー塩酸塩に比較し、消化器系の副作用は少なかった(ビキサロマー 29.1% vs. セベラマー 47.3%)。

(2) クエン酸第二鉄水和物 (リオナ[®])

Fe(III)は、強力なP吸着作用を有していることと、鉄はもともと体内にも含まれている元素であることからリン吸着薬として開発が進められてきた。クエン酸第二鉄は安全性が高い物質として、食品添加物として

古くから使用されている。ただし、食品添加物として使用されているクエン酸第二鉄にはP低下作用はなく、P吸着薬として効果を発揮するためには消化管内で十分に溶解する必要がある、より溶解性を高める検討がなされP吸着薬として製剤化された。

臨床試験において、クエン酸第二鉄は、血清Pの低下作用と安全性が確認され、さらに鉄吸収を反映し貧血の改善効果も認められた¹⁸⁾。鉄補充による貧血改善効果が認められるものの、一方で鉄の過剰はかえって健康被害を及ぼす可能性もあり慎重な対応が求められる。従来のP吸着薬や経口鉄剤は消化器症状が多い事が問題であったが、クエン酸第二鉄は、比較的消化器系の副作用が少なく、便秘よりも下痢を訴える患者が多く、透析患者では便秘を訴える患者が多いためかえって都合がよいかもしれない。

(3) スクロオキシ水酸化鉄 (ピートル[®])

本剤は、水酸化鉄の複合体をスクロースとデンプンが包含する構造で、消化されると露出した水酸化鉄複合体に食物中のリンが結合する。P吸着力としては炭酸セベラマーと比較し非劣勢が示されている¹⁹⁾。副作用としてはクエン酸第二鉄と同様に下痢が最も多いが、飲み始めが多く、経時的に軽快する患者が多いようである。

おわりに

以上、すでに市販されているものから治験中のものも含めて、腎臓透析領域の新薬の一部を紹介した。治療の選択肢が増える一方、まだ長期成績や直接比較試験が十分でないものもあり、今後の治療成績の蓄積が期待される。また、他疾患領域の新薬も含め、従来の治療薬と比較し非常に高価なものも多く、今後は費用対効果という視点も必要となると考えられる。

文 献

- 1) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4) : 323-334.
- 2) Persson P, Hansell P, Palm F : Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration. *Acta Physiol* 2010; 200(1) : 3-10.
- 3) Pergola PE, Krauth M, Huff JW, et al. : Effect of bardoxolone methyl on kidney function in patients with T2D and stage

- 3b-4 CKD. *Am J Nephrol* 2011; 33(5) : 469-476.
- 4) Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. : Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365(4) : 327-336.
 - 5) de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. : Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369(26) : 2492-2503.
 - 6) Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, et al. : Effects of V2-receptor antagonist tolvaptan and the loop diuretic furosemide in rats with heart failure. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(6) : 1322-1330.
 - 7) Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al. : Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(2) : F273-278.
 - 8) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367(25) : 2407-2418.
 - 9) Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. : Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage : Results from the TEMPO 3 : 4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(5) : 803-811.
 - 10) Besarab A, Provenzano R, Hertel J, et al. : Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(10) : 1665-1673.
 - 11) Tanaka T : Expanding roles of the hypoxia-response network in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(6) : 835-844.
 - 12) 秋澤忠男, 平方秀樹, 他 : 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン Clinical Practice Guideline for CKD-MBD. *透析会誌* 2012; 45(4) : 301-356.
 - 13) Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. : Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366(6455) : 575-580.
 - 14) EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, et al. : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367(26) : 2482-2494.
 - 15) Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. : Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(2) : 156-164.
 - 16) Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. : Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease : an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9900) : 1268-1277.
 - 17) Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, et al. : Randomized controlled trial of bixalomer versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2014; 18(2) : 122-131.
 - 18) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. : Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 2014; 24(4) : 261-267.
 - 19) Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. : A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014; 86(3) : 638-647.

CKD 患者における薬物相互作用

大野能之

東京大学医学部附属病院薬剤部

key words : 薬物相互作用, CKD, CYP, マネジメント

要 旨

近年、医療の高度化と多様化、高齢化社会の進展などに伴い、複数科受診による重複投与および多剤併用投与による薬物相互作用のリスクが増加している。透析患者を含む慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）の患者では合併症も含めて多数の薬剤が処方されていることが多く、臨床的に重大な相互作用を見逃さないで、マネジメントすることが重要となる。また、腎不全患者では代謝による薬物消失の相対的な関与が増大しているため、代謝過程の相互作用の影響がより大きくなることがある。本稿では薬物相互作用の基本と考え方、および透析患者を含む CKD 患者で特に注意が必要な相互作用について概説する。

1 薬物相互作用の種類

薬物相互作用の発現機序には、薬物動態学（pharmacokinetics）的相互作用と薬力学（pharmacodynamics）的相互作用がある（図 1）。薬物動態学的相互作用は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄が他の薬物により影響を受け、血中濃度が変動することによって過剰な効果の発現（中毒）や効果の減弱が起こる場合をいう。代表的なものには、肝臓での薬物代謝酵素活性の阻害などがある。薬力学的相互作用は、薬物の体内動態（血中濃度）には変化はないが、受容体などの作用部位での相互作用によって、効果の増強や減弱が起こる場合であり、ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイ

ド系消炎鎮痛薬の併用によるけいれん誘発などがあげられる。また、飲食物などとの相互作用についても重要なものがあり、患者の食生活、嗜好品なども十分考慮する必要がある。薬物相互作用の約 40% が代謝部位での薬物動態学的相互作用であることが報告されており、その相互作用の多くがシトクロム P450（CYP）を介した機序である（図 2）¹⁾。

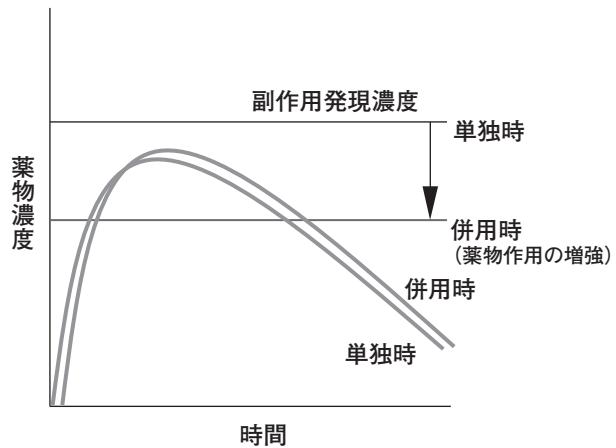
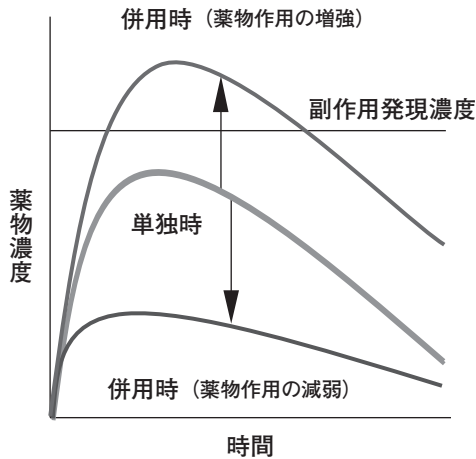
2 代謝過程における相互作用

薬物の代謝は 2 相に大別され、第 I 相は水酸基が付加するなどの酸化反応、第 II 相は水酸基やアミノ基などに水溶性の高い低分子が結合する抱合反応であり、第 I 相反応の多くは、CYP と呼ばれる酸化還元酵素群によって触媒される。第 II 相反応にはグルクロン酸、硫酸、グルタチオンなどの種々の抱合酵素が関係する。一般に第 I 相代謝に引き続いて第 II 相代謝を受け、尿中や胆汁中に排泄される薬物が数多く知られているが、薬物によっては、第 I 相、第 II 相の片側だけを受けるもの、まったく代謝を受けないものがあり、さらに実際には一つの薬物でも複数の代謝排泄経路を辿るのがむしろ普通である。このような複雑さがあっても、どの代謝排泄のステップがその薬にとって鍵となるかを理解しておくことが重要となる。例えば、第 I 相に引き続いて第 II 相代謝が起こる場合で、未変化体のみ薬効がある時には第 I 相が鍵となる。また代謝されてから尿中排泄されるものは代謝が鍵となる。

第 I 相反応の主力を担う CYP 分子種の薬物代謝へ

A. 薬物動態学的相互作用

B. 薬力学的相互作用



例) イトラコナゾールの併用によるトリアゾラムの代謝阻害による血中濃度増大

例) トリアゾラムとエチゾラムの併用による中枢抑制作用の増強

例) 金属カチオン含有制酸剤の併用によるニューキノロン系抗菌剤の吸収低下による血中濃度低下

図1 薬物相互作用の発現機構

Aに示す薬物動態学的相互作用は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄が他の薬物の影響を受け、血中濃度が変動することによる毒性発現あるいは効果減弱が起こることである。一方、Bに示した薬力学的相互作用は、薬物の体内動態には影響がないが（血中濃度に変化がない）、作用部位において何らかの相互作用が起こり、作用の増強あるいは減弱が起こっているものである。このような場合は、効果発現部位と毒性発現部位が異なっているときに起こりうると考えられる。

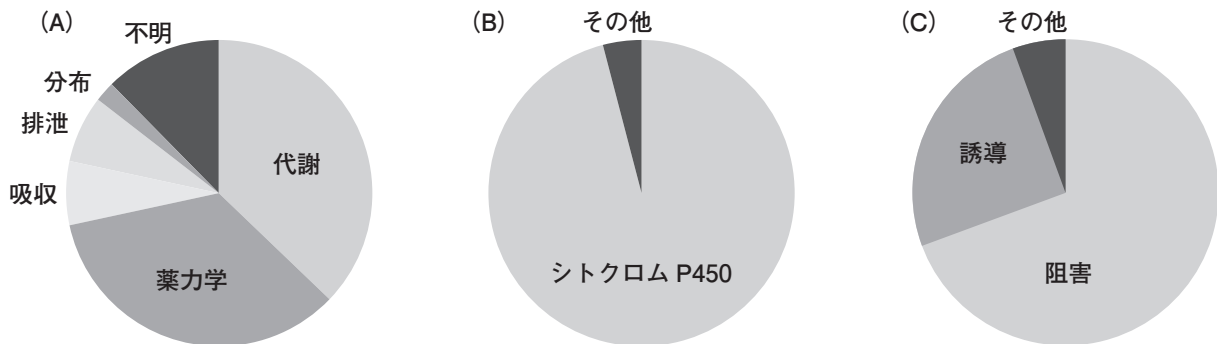


図2 薬物相互作用の実態の分類

(A) 相互作用 (n=256) を機構別に分類した結果. (B) 代謝部位における相互作用 (n=100) を代謝酵素別に分類した結果. (C) シトクロム P450 を介した相互作用 (n=96) を機構別に分類した結果. (文献1より)

の関与は CYP3A4, CYP2D6, CYP2C, CYP1A2 の分子種で 90% 以上を占めている。特に CYP3A4 はヒト小腸および肝臓における最も主要な CYP であり、CYP により代謝される薬物のうち約 50% に関係する。

CYP の阻害剤の併用により、一般に基質薬の代謝が抑制されて血中濃度が上昇し、副作用の発現のリスクが高まる。一方、CYP の誘導によって引き起こされる相互作用では、CYP の発現を誘導し酵素量を増

加させる薬物の投与により基質薬の代謝が亢進される結果、薬物血中濃度が低下して一般に薬理効果が減弱する。図3には、それぞれ CYP3A4 のアゾール系抗真菌薬の阻害²⁾とリファンピシンの誘導³⁾により非常に顕著に AUC が変化した例を示すが、CYP の活性変動に伴う薬物相互作用の場合には、このように 10 倍を超える極端な変化の事例が文献上に散見される。

CYP の阻害は、不可逆阻害と可逆阻害に大別される。

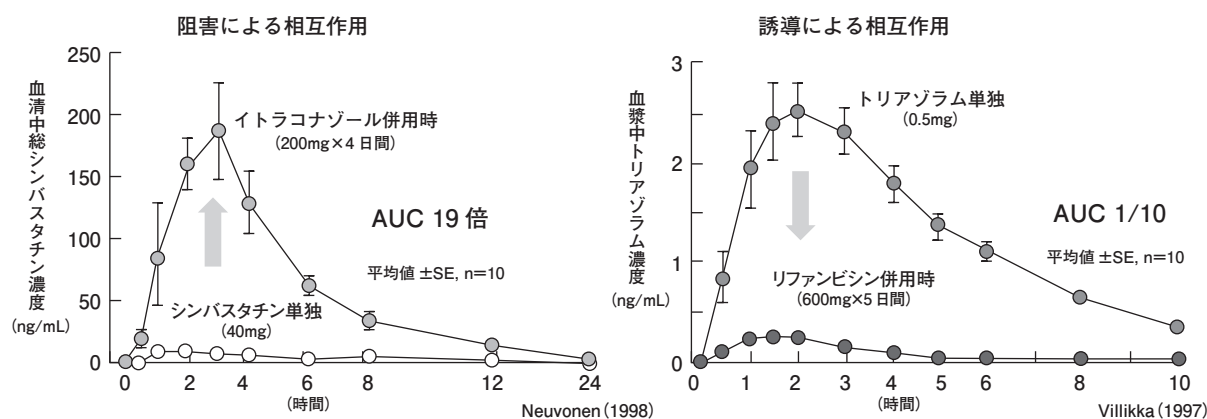


図3 CYP3A4を介する薬物相互作用の例

シンバスタチンの濃度はシンバスタチンと活性代謝物のシンバスタチン酸の濃度の合計を示す。
(文献2および3より)

不可逆阻害は一般に基質が酵素に強固に結合して起こり、特に代謝を受けるときにこのような結合を起こす阻害剤は mechanism-based inhibitor (MBI) と呼ばれる。一般に MBI の阻害は強力であることが多く、また阻害が最大効果に達するまで、あるいは消失するまでに、それぞれ数日を要する。CYP3A4 の阻害剤の中では、リトナビル、マクロライド系抗生物質、およびベラパミル等はこの MBI である。グレープフルーツおよびそのジュースは食物でありながら CYP3A4 を不可逆的に阻害する、小腸の CYP3A4 を選択的に阻害し、肝臓での阻害は比較的弱いことが知られている。たとえば、カルシウム拮抗薬であるフェロジピンをグレープフルーツジュースと併用すると、経口投与時には血中濃度は上昇するが、静脈内投与時では影響がない。

一方で可逆阻害は速度論的に競合阻害、非競合阻害とその混合型に分類される。基質認識部位を共有する基質間では一般に競合阻害を引き起こすが、競合阻害は、基質とならない薬が起こすこともある。例えば、シメチジンやアゾール系抗真菌薬のように、イミダゾール環やトリアゾール環など含窒素複素環を有する薬物は、CYP 中のヘム鉄に配位することで可逆阻害を起こす。なお、ある CYP 分子種への寄与が高い基質でも、臨床用量ではその CYP 分子種を阻害しない場合が多く、寄与の程度と阻害の程度は別に考える必要がある。特に、基質薬どうしを一般の用量で併用しても、薬物相互作用は認められないことが多い。

3 トランスポーターを介した相互作用

薬物トランスポーターとは、各臓器細胞の生体膜上

に発現する多数回膜貫通タンパク質であり、生体膜を介した薬物の能動的な取り込み・排出輸送を担うタンパク質群の総称である。薬物トランスポーターの役割としては、

- ① 小腸に発現し吸収を制御したり、肝臓や腎臓に発現し薬物の各臓器からの消失を制御することで、薬物の血中濃度を制御する役割
- ② 脳や胎児など、重要な器官を守るために物質の移行を制限する種々の関門組織（血液脳関門、血液胎盤関門など）に発現し、局所の薬物濃度を制御する役割

に大別される。前者の場合、薬物トランスポーターの機能が薬物相互作用によって変動した場合、血中濃度が変動することが多いが、後者の場合、局所への分布が体内全体の薬物量としては小さい場合、血中濃度の変化としては表れないことがある。

たとえば、複数のスタチンは有機アニオントランスポーター (OATP) によって肝臓に取り込まれることが知られており、シクロスポリンはその阻害剤としてスタチンの血中濃度を上昇させる⁴⁾。したがって、CYP ではほとんど代謝を受けないスタチンの場合でも、シクロスポリンとの併用が OATP を介した相互作用の点から添付文書で注意喚起されているものがある。

4 吸収過程における相互作用

吸収過程における重要な相互作用としては、上述の小腸壁のトランスポーターを介する相互作用の他、消化管内 pH の変化、吸着およびキレート形成による相互作用などがある。たとえば分子標的治療剤のゲフィ

1gの水酸化アルミニウムゲルを各種ニューキノロン系抗菌薬 200mg と同時投与

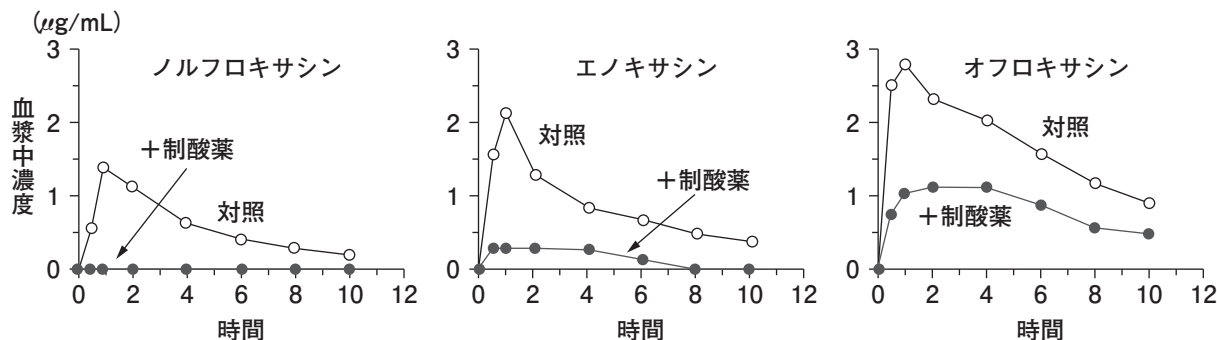


図4 水酸化アルミニウムゲルとの併用によるニューキノロン系抗菌薬の吸収阻害 (文献5より)

チニブ、エルロチニブ、ニロチニブは、胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害薬などの併用で吸収が低下することが知られている。また、消化管内において難溶性のキレートを形成するために吸収が低下する薬物も少なくない。たとえば、ニューキノロン系抗菌薬は、アルミニウムやマグネシウムなどの金属カチオンを含む制酸薬と同時併用すると、キレートを形成し吸収が低下することが知られている。

図4にはニューキノロン系抗菌薬であるノフロキサシン、エノキサシン、またはオフロキサシンを単独投与あるいは水酸化アルミニウムゲルを同時投与したさいの、それぞれのニューキノロン系抗菌薬の血漿中濃度推移を示した⁵⁾。ノフロキサシンの場合は著しく吸収が低下するが、オフロキサシンの場合は約50%の低下であり、ニューキノロン系抗菌薬の種類によって、その吸収低下の程度は異なる。また、金属カチオンの種類によっても、吸収低下の程度は異なり、ニューキノロン系抗菌薬の場合、一般にアルミニウムやマグネシウムに比べれば鉄やカルシウムの影響のほうが小さいと考えられている。

5 薬物相互作用による薬物動態変化の程度の理論と評価

筆者らはCYPを介する相互作用に関して、典型的な薬物相互作用の臨床試験の報告から、CYP分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率“CR”と阻害薬の阻害率“IR”，あるいは誘導薬によるクリアランスの増加“IC”を算出することにより、他の多くの併用による基質薬の血中濃度の変化の程度を予測する方法を報告している^{6,7)}。これは該当するCYP分子種の基質薬のCR，阻害薬のIR，誘導薬のICを求めることによって、

臨床報告のない組み合わせでも、阻害および誘導による薬物相互作用による基質薬の血中濃度AUCの変化は、それぞれ以下の式で予測するものである。

$$\frac{AUC_{+inhibitor}}{AUC_{control}} = \frac{1}{1 - CR \cdot IR} \quad (1)$$

$$\frac{AUC_{+inducer}}{AUC_{control}} = \frac{1}{1 + CR \cdot IC} \quad (2)$$

たとえば経口クリアランスへのCYP3A4の寄与が95%の基質薬（すなわち $CR_{CYP3A4} = 0.95$ の基質薬）であれば、CYP3A4が完全に阻害されると（すなわち $IR_{CYP3A4} = 1$ の阻害剤と併用すると）、基質薬のAUCは20倍にも上昇することになる。一方で CR_{CYP3A4} が50%の基質薬であれば、CYP3A4が完全に阻害されても2倍に上昇するにすぎない。ただし、予測精度としては予測値の概ね67~150%の範囲であることや、他の機序に基づく相互作用の可能性がないかにも十分に配慮する必要はある。

6 薬物相互作用の臨床的重要度の評価とマネジメントの考え方

薬物相互作用の評価や予測にあたっては、血中濃度の変化だけではなく、そのような血中濃度変化の臨床的重要性を考える必要がある⁸⁾。血中濃度が多少変化しても副作用を生ずることの少ない安全域の広い薬剤の場合は、たとえ相互作用による変化が多少予測されたとしても臨床的にはそれほど問題ではない。一方で、特に多くの抗がん剤のように、安全域の狭い薬剤では多少の変化であってもリスク要因として十分に注意する必要がある。このような要因も理解したうえで、相互作用を適切に評価し、マネジメントすることが必要となる⁸⁾。

阻害薬 IR	基質 CR						区分	スタチン Ca 拮抗薬	ベンゾジ アゼピン
	0.9< very selective (VS)	0.8-0.89 selective (S)	0.7-0.79 slightly selective (SS)	0.5-0.69 moderate (M)	0.3-0.49 weak (W)	0.1-0.29 very weak (VW)			
0.9< very strong (VS)	13.9	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2	I	禁忌	禁忌
0.8-0.89 strong (S)	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2	II	注意	注意
0.7-0.79 slightly strong (SS)	3.5	2.8	2.3	1.8	1.4	1.2	III		
0.5-0.69 moderate (M)	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1	IV		
0.3-0.49 weak (W)	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	V		
0.1-0.29 very weak (VW)	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0	VI	なし	なし
							VII		
							VIII		
							IX		

表中の数値は、各分画内の AUC 上昇比の予測平均値を示す

図 5 血中濃度 AUC 変化の予測の区分に基づく相互作用の注意喚起の提案 (Pharmacokinetic Drug Interaction Significance Classification System; PISCS) (文献 9 より)

阻害薬の阻害率 IR	基質薬の寄与率 CR					
	>0.9	0.89~0.8	0.79~0.7	0.69~0.5	0.49~0.3	0.29~0.1
シバスタチン CR _{CYP3A4} : 1.00						
アトルバスタチン CR _{CYP3A4} : 0.68						
プラバスタチン CR _{CYP3A4} : 0.35						
ポリコナゾール IR _{CYP3A4} : 0.98	14	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2
イトラコナゾール IR _{CYP3A4} : 0.95	5.4	禁忌に相当	2.8	2.1	1.5	1.2
エリスロマイシン IR _{CYP3A4} : 0.82	3.5	2.3	注意に相当	1.8	1.4	1.2
アジスロマイシン IR _{CYP3A4} : 0.11	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1
	1.6	1.5	1.4	1.3	注意なしに相当	1.1
	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0

各セルの中の数値は基質薬のAUCの上昇比の予測値

図 6 CYP3A4 の阻害による相互作用の PISCS による注意喚起の区分例 (スタチン)

そこで、筆者らは基質薬の血中濃度-反応性、あるいは臨床上のニーズや重要性を考慮して薬物相互作用を管理するために、pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) を提案している^{8,9)}。PISCSは上述のCRとIRに基づくAUC変化の早見表であり、そのAUC変化の程度と注意喚起の程度を、基質の薬物毎あるいは薬効毎に設定するしくみである(図5, 図6)。PISCSの考え方は薬物動態の変化に加

えて薬物の薬効と安全域、さらには臨床上のニーズを考慮して適切にマネジメントをするための支援ツールとなる。

7 CKD 患者における相互作用

相互作用とは別の問題として、CKD 患者においては、薬物の腎クリアランスは低下し、腎排泄の関与の大きい薬物の投与量には十分に気をつける必要がある。

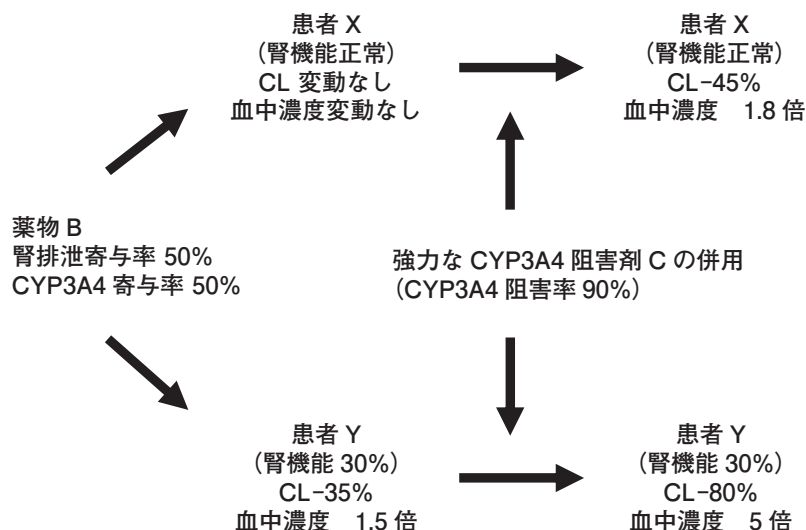


図7 腎障害患者における代謝阻害の相互作用の影響

たとえば、腎クリアランスが全身クリアランスの80%を占める薬物A (腎排泄寄与率 $CR_R=0.8$) は、腎排泄による消失が完全に障害されると、全身クリアランスは20%に低下して ($1-0.8 \times 1=0.2$)、血中濃度 (正確には血中濃度曲線下面積, AUC) は5倍 (クリアランス残存率の逆数となり、この場合は $1/0.2=5$) に増大することになる。

一方で、たとえば腎クリアランスが全身クリアランスの50% (腎排泄寄与率 $CR_R=0.5$) であり、残り50%のクリアランス寄与がCYP3A4による代謝 ($CR_{CYP3A4}=0.5$) である薬物Bがあるとする。薬物Bは腎機能が正常であれば、CYP3A4の活性を90%阻害するような強力なCYP3A4阻害剤C ($IR_{CYP3A4}=0.9$) を併用しても、血中濃度の増大は1.8倍 ($1/(1-0.5 \times 0.9)$) の上昇にとどまる。この薬物Bは腎クリアランスが70%障害されても血中濃度は1.5倍の上昇にとどまるが ($1/(1-0.5 \times 0.7)$)、この時CYP3A4阻害剤のCを併用すると、血中濃度は5倍 ($1/(1-(0.45+0.35))$) になる (図7)。すなわち、CKD患者においては、代謝酵素や排泄トランスポーター阻害による血中濃度増大の影響がより大きいことがある。

CKD患者で用いられることが少なくなく、相互作用に特に注意が必要な薬剤として、メトプロロール (CYP2D6基質)、ニフェジピン (CYP3A4基質) などの降圧薬、レパグリニド (CYP2C8基質, OATP基質) などの糖尿病薬、シンバスタチン (CYP3A4基質)、アトルバスタチン (CYP3A4基質, OATP基質)、ロスバスタチン (OATP基質) などの脂質異常症治療

薬、カルシウム受容体作動薬であるシナカルセット (CYP2D6阻害) などがあげられる。

最近、レパグリニドとクロピドグレルの併用で、レパグリニドのAUCが4~5倍程度上昇することが報告され¹⁰⁾、添付文書等でも注意喚起されている。これは、クロピドグレルのグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、レパグリニドの血中濃度が増加するためと考えられている。

また、コルヒチンやオキシコドンなどはCKD患者ではCYPの相対的な関与が増大し、相互作用の影響が大きくなることが予測される (図8)。

ここまで主に代謝酵素の活性変動に伴う相互作用のマネジメントについて解説してきたが、CKD患者や透析患者で特に注意が必要な吸収過程の相互作用として、リン吸着薬や経口鉄剤による併用薬剤の吸収低下がある。

たとえば、リン吸着薬であるセベラマーやビキサロマーはリン酸結合性ポリマーであり、食物中のリンを消化管内で吸着させて便とともに排泄させることで高リン血症の治療および予防をする薬剤であるが、他の薬剤と同時に服用した場合、併用薬の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。たとえば、ビキサロマーはアンジオテンシン受容体拮抗薬のバルサルタンを同時併用すると、バルサルタンの血中濃度を約30~40%に低下させることが臨床開発時のデータで示されている。ただし、ほとんどの薬剤については、実際にどれくらい吸収が低下するかは明らかではない。また、特にセベラマーでは臨床開発時にこのようなヒトでの

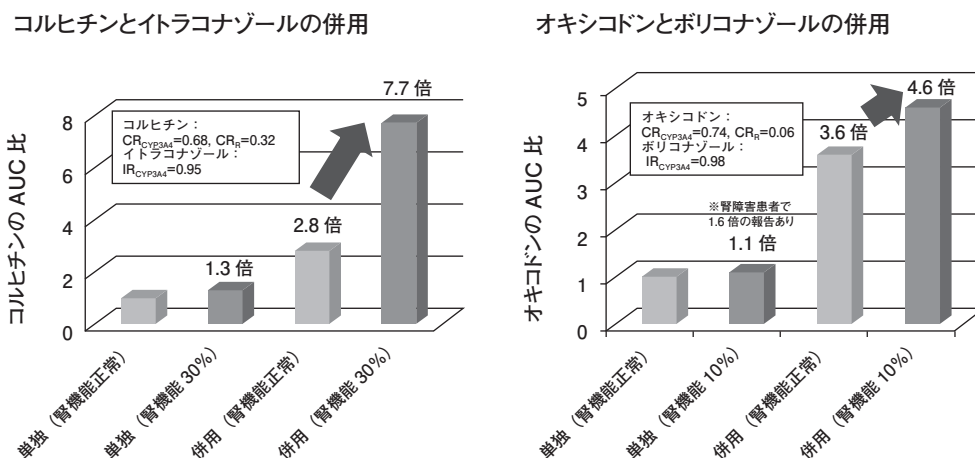


図8 腎障害時の相互作用による血中濃度変化の予測の例

吸着試験のデータがないことから、ビキサロマーよりも添付文書で具体的に注意喚起されている薬剤が少ないが、機序的には同様の相互作用を起こすことが十分に考えられる。

したがって、いずれの薬剤も、特に抗てんかん薬、抗不整脈薬など、安全性および有効性に臨床上重大な影響を及ぼす可能性のある経口薬剤を併用する場合は、可能なかぎり間隔をあけて投与し、併用薬の作用の変化についても慎重に観察する必要がある。

おわりに

一般にCKD患者においては多数の薬剤を必要とすることが多く、薬物相互作用に注意することが重要となる。CKD患者で使われる薬剤においては、すでに報告されている相互作用だけでなく、理論的に起こりうる相互作用や腎障害の影響も含めて、十分な注意が必要である。また、CKD患者における薬物相互作用については、薬剤師が理論的な評価や予測に基づいて、積極的な情報提供と支援を行っていくことが今後ますます重要となる分野であると考えられる。

文 献

- 1) 千葉 寛: チトクローム P450 を介した薬物間相互作用. ファルマシア 1995; 31: 992-996.
- 2) Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT: Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1998; 63: 332-341.

- 3) Villikka K, Kivisto KT, Backman JT, et al.: Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 8-14.
- 4) Shitara Y, Sugiyama Y: Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. Pharmacol Ther 2006; 112: 71-105.
- 5) Shiba K, Saito A, Miyahara T, et al.: Effect of Aluminum Hydroxide, an Antacid, on the Pharmacokinetics of New Quinolones in Humans. 薬物動態 1988; 3: 717-722.
- 6) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H: General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 681-696.
- 7) Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, et al.: General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. Clin Pharmacokinet 2008; 47: 669-680.
- 8) 鈴木洋史, 大野能之, 樋坂章博: これからの薬物相互作用マネジメント 臨床を変える PISCSの基本と実践. じほう, 2014.
- 9) Hisaka A, Kusama M, Ohno Y, et al.: A proposal for a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert classifications in product labelling. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 653-666.
- 10) Tornio A, Filppula AM, Kailari O, et al.: Glucuronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: a phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions. Clin Pharmacol Ther 2014; 96: 498-507.

PD/HD 併用療法

有菌健二

熊本中央病院腎臓科

key words : 腹膜透析, 血液透析, 併用療法, 適正透析

要 旨

腹膜透析 (PD) および血液透析 (HD) の治療法は、二者択一の治療法ではなく、腎不全のそれぞれの時期に個々の全身状態やライフスタイルに応じて選択すべき治療法である。PD および HD は互いに補完し合う関係にあることから、PD/HD 療法を、適正透析を行うための一つの手段として位置づけたい。

はじめに

腎不全の腎代替療法として、血液透析 (hemodialysis; HD)、腹膜透析 (peritoneal dialysis; PD)、腎移植の三つがあげられる。包括的腎代替療法の概念では、この三つの治療法は、患者の身体的および社会的な面にあわせて選択し、必要に応じて他の方法に移行するというものである。

PD は 3 本柱の一つでありながら、圧倒的に患者数が少ない。現在の PD の現況、また、その中で PD/HD 併用療法という一つの modality の位置づけについて考えてみたい。

1 PD の現況

日本透析医学会の統計調査¹⁾によると、維持透析患者数はすでに 32 万人を超え、そのほとんどの患者では HD が選択施行されている。一方、PD 患者は約 9,300 人 (全体の 2.9%) と非常に少ない。2015 年度の新規導入患者 (約 4 万人) でみても、HD での新規

導入は 94.4%、PD での新規導入は 5.6% という状況である。

このように PD 患者数が増えない要因として、PD を施行している透析施設数が少なく、PD についての十分な説明や情報が患者や家族に伝わっていないことが指摘されている。また、PD は基本的に患者自らが在宅で行う治療法であることから、患者自身で施行できるかどうか、患者自身ができない場合には家族のサポートが得られるかなどの患者側の要因、患者教育や緊急時の体制の整備などの医療者側の要因もある。さらには、PD の選択にあたっては、PD の継続期間や被嚢性腹膜硬化症 (encapsulating peritoneal sclerosis; EPS)^{注)}などへの不安から、医師自身が PD 治療を積極的に患者に勧めることを躊躇していることなども考えられる。

PD 液やデバイスの進歩、EPS 予防に関する知識の集積などにより、PD 療法が有用で、かつ安全な治療法になってきていることへの理解を浸透させる必要がある。

注) び慢性に肥厚した腹膜の広範な癒着により反復するイレウス症状を呈する疾患である。腹膜劣化に加えてなんらかの炎症が加わると発症する可能性が高くなる。

2 PD の特徴

PD の長所として、残腎機能の保持にすぐれていること、また、連続的に緩徐に水分や溶質を除去することができるために、心血管系に対する影響が少ないこ

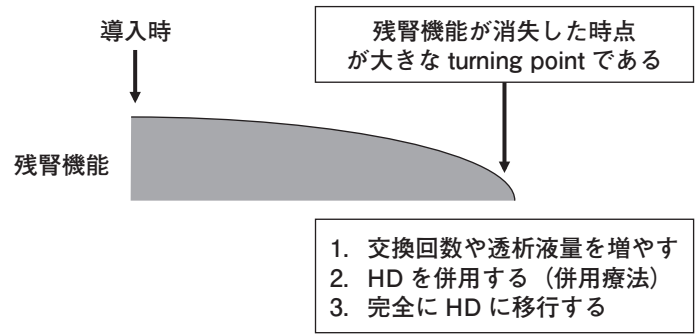


図1 PDと残腎機能の関係

とがあげられる。しかし、HD に比べると水分や溶質除去の効率が悪いことが最大の欠点でもある。

PD での透析量は残腎機能に大きく依存している。そのため、残腎機能が消失すると透析不足になる可能性がある。また、生体膜のために経年的に腹膜が劣化し、透析膜としての機能が低下することも避けて通れない。このような観点から残腎機能の消失は、PD 治療における大きなターニングポイントといえる。残腎機能が低下・消失した時点で、PD の交換回数や透析液量を増やすことも一つの方法であるが、HD を併用することや完全に HD に移行することも検討する必要がある (図1)。

残腎機能が低下すると尿毒症物質や Na・水分・リンなどの除去のみでなく、炎症の上昇がみられ、このことが動脈硬化、心肥大、血管や弁の石灰化、栄養不良につながるとされている²⁾。また、以前は PD のほうが HD より残腎機能が保たれるとされていたが、生体適合性の良い高性能膜を用い、透析液の清浄化を行うと、HD でも残腎機能が長期に保たれるとの報告もなされている。

PD の生命予後については、透析導入後 1~3 年なら

ば PD 群で有意に高く、それ以降では HD 群のほうがよいとする報告が多い。その理由として、経年的に残腎機能が低下すること、さらには腹膜劣化による透析効率の低下などの要因が考えられている。

生活の質 (quality of life; QOL) については、PD と HD で同等との報告が多い。患者のライフスタイルによっては、PD 治療により QOL がさらに改善する群が存在することは明らかである。

PD および HD の選択においては、PD にて開始し、残腎機能の消失や腹膜機能の低下により、PD/HD 併用療法あるいは完全に HD へ移行するという考え方があり、逆に HD で開始しても頻度は少ないが、透析低血圧やブラッドアクセスの問題、さらには生活状況により HD/PD 併用療法や PD へ移行するという考え方もある。

このように、PD および HD の治療法は二者択一の治療法ではなく、腎不全のそれぞれの時期に個々の全身状態やライフスタイルに応じて選択すべき治療法と思われる。PD および HD はお互いに補完しあう関係にあることから、PD および HD の各々の利点を生かして、PD/HD 併用療法を適正透析を行うための一つ

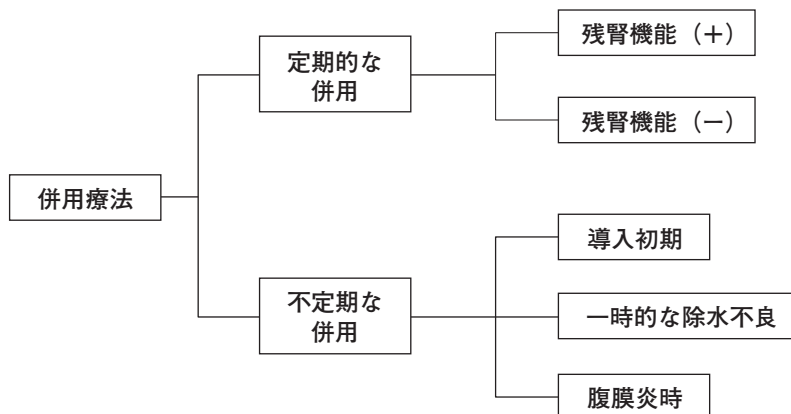


図2 PD/HD 併用療法の実施モード

の手段として位置づけたい。

3 PD/HD 併用療法の実施モード

併用療法には、定期的な併用と不定期的な併用とがある(図2)。定期的な併用は、残腎機能の有無で区分するとわかりやすい。一般的な定期的な併用では、週5~6日のPDに週1回のHD(1回4~5時間、生体適合性のよい高性能膜を使用する)を併用するというものである。週1回のHDを施行することで、PDを1~2日休息することも可能である(腹膜休息、患者にとってはPD休日(PD holiday))。

また、不定期的な併用には、導入初期・一時的な除水不良時・腹膜炎時など、PDのみでは体液管理や尿毒症症状がコントロールできないような状況で行うことが多い。

4 PD/HD 併用療法のあゆみ

1993年の、渡辺らの、長期CAPD療法に対するPD/HD併用療法についての研究³⁾がはじまりである。1995年には現在の日本腹膜透析学会の前身である第1回腹膜透析研究会が行われ、その2年後(1997年)には第1回PD+HD併用療法懇話会が開かれている。1998年には併用療法におけるHD部分の材料費のみは請求が可能で、保険医療の面からも認識されていた。2010年の保険診療改定で、週1回の限定ではあるが、併用療法の保険適応が認められた。しかしながら、2014年の改定では、PDでのHD併用は同一施設でHDを施行している場合にかぎり算定できると変更された。そのため、PD/HD併用療法を施行している一

部の患者では、HDを受けていた施設を変更せざるえなくなり、通院への制約(通院時間、距離など)が増大しているとの報告もある。

PD療法は、透析スタッフの増員や新たな透析施設への投資も不要である。現行の診療報酬では、HDよりPDのほうが高額である。両方の治療(PD/HD併用療法)を行うと、さらに高額となりそうであるが、実際には、HD単独とPD単独の間に位置する。PD単独では、PD液料の部分が大きく、併用療法を行うとPD液の節約となるために、このような結果となっている。

5 PD/HD 併用療法の現況

現在、PD患者は9,322人(透析患者の2.9%)で、その中の約20%がPD/HD併用療法を施行している¹⁾。PD歴が長くなるにつれて、PD単独治療の患者比率は減少し、HDを併用する患者の割合が増加している。PD歴8年以上になると、HD併用の患者は50%以上を超えている(図3)。

6 併用療法の開始時期

PD/HD併用療法の開始時期としては、残腎機能が低下あるいは消失した時点から始める方法がある。おおよそ血中 β_2 ミクログロブリン(β_2 -MG)が30mg/Lを超える時点である。この時期の併用開始は、体液管理や溶質除去不足を補う目的が大きいと思われる。

腹膜透析ガイドライン⁴⁾では、適正透析が実施されているにもかかわらず腎不全症候や低栄養が出現する場合、処方の変更や他の治療法への変更を検討すると

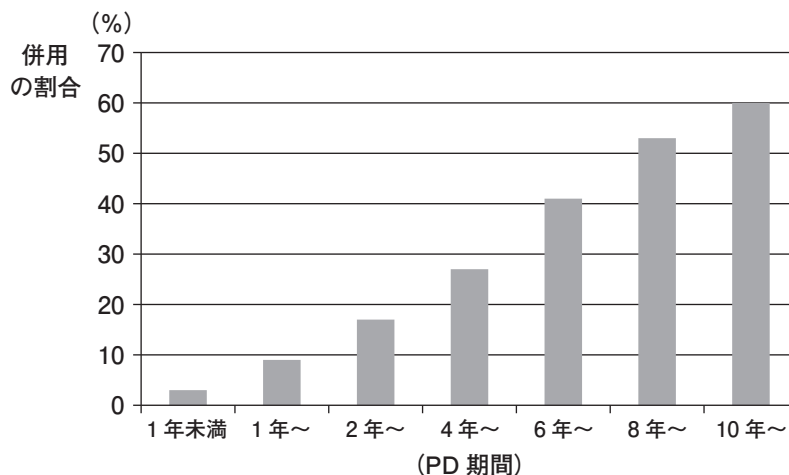


図3 PD期間とPD/HD併用の割合
(文献1より)

し、その一つの方法としてPD/HD 併用療法を位置づけている。また、同時に、併用療法の中止や禁忌として、腹膜平衡試験でHighを呈する例、EPSが疑われる例、週2回以上のHDを必要とする例などをあげて注意を喚起している。

併用開始時期のもう一つは、導入時期より始める方法である。導入時からの場合には、PDの最大の利点である残腎機能の低下の有無に注意が必要である。残腎機能を保持する目的で無除水HDなども試みられ、その有用性も報告されている⁵⁾。

7 併用すると何が改善するのか？

併用療法の効果として、松尾らは

- ① 体液管理の改善
- ② 溶質除去（小分子および中分子物質（ β_2 -MG）など）や貧血の改善
- ③ 炎症所見の改善
- ④ 腹膜機能の改善（腹膜平衡試験でのD/Pクレアチニン比の低下、排液中のIL-6の低下）

を示し、その有用性を述べている⁶⁾。また、同時に残腎機能（尿量や残腎クレアチニンクリアランス）が低下する可能性をも示唆している。また、最終的にPD/HD 併用療法での生命予後は、HDおよびPDと比べて遜色がないことを確認している⁷⁾。

当院においても従来より併用療法を施行している。残腎機能低下に伴う、①体液管理不良、②貧血の改善が乏しい症例に併用療法を開始することが多い。生命予後については、PD/HD 併用療法群ではPD単独群

よりも良好であるが、死亡原因としてPD単独群およびPD/HD 併用群ともに虚血性心疾患・脳出血などの心血管系合併症が多く、長期予後の観点からは、特に心血管系リスクの評価が重要と考えている⁸⁾。

8 併用時の透析量について

我々の検討では、1回のHDで小分子物質（Crなど）であればPD3日分、 β_2 -MGなどの中分子物質であればPD5日分の除去が可能である。中分子物質の除去能からみると、残腎機能がなければ、週5日のPDおよび週1回のHDのPD/HD 併用療法は、およそ週2回のHDに相当する。

PDでの透析量の指標として週間尿素Kt/Vが用いられ、Kt/V 1.7以上が支持されている。併用療法での透析量は、PDとHDに共通の指標であるKt/Vを単純に加算することはできないため、山下らはクリアスペースを用いて併用時の透析量を算出することを提唱している⁹⁾。PDでの透析量での指標はKt/V 1.7以上であるが、これはあくまで最低限を保証するものと考えたい。Kt/Vは低分子である尿素をマーカーとした指標である。PDにおける物質除去は、小分子物質については比較的良好であるが、中高分子物質については不良であることを念頭におく必要がある。

9 併用療法の中止時期

併用療法をいつまで継続するのが大きな問題である。少なくともEPSを生じないこと、透析不足による心血管系合併症を回避することが必要である。

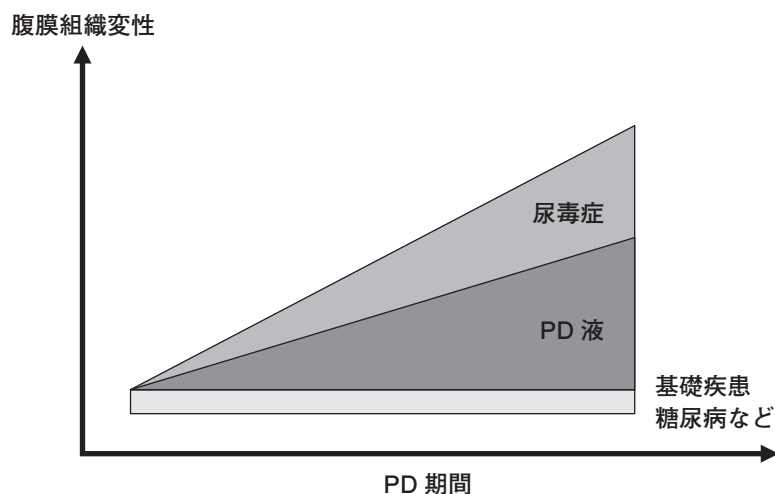


図4 腹膜劣化の促進因子
(文献10より)

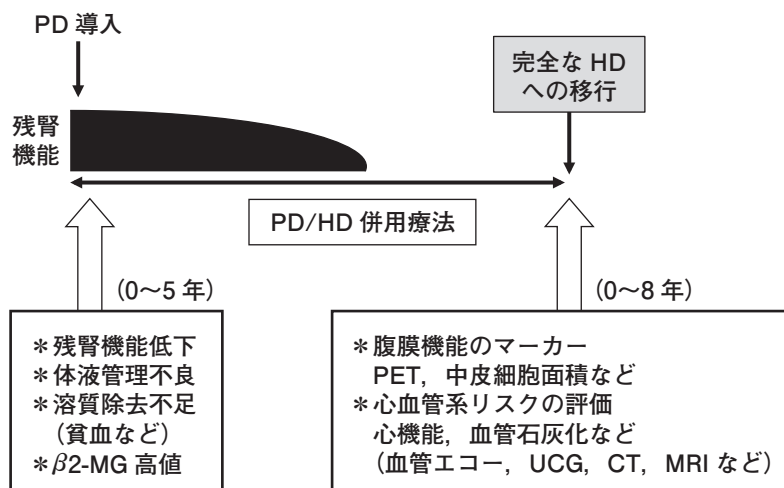


図5 PD/HD 併用療法の私案

腹膜は、生体膜であるがゆえに経年的に劣化し、透析膜としての機能が低下することも避けて通れない。腹膜病理のデータでは、PDを行わなくても尿毒症状態やHD状態の腹膜は肥厚していることが報告されている。したがって、腹膜劣化の要因は透析液や腹腔側の問題（炎症や生体適合性）ばかりでなく、血液側の問題（炎症、体液状態、尿毒症状態）も加味している。つまり、糖尿病などの基礎疾患をはじめ、PD液自体の問題、尿毒症状態が大きく関与しているといえる¹⁰⁾ (図4)。したがって、併用療法を行うことにより、腹膜休息 (PD holiday) や高濃度PD液の使用を控えることが可能で、腹膜への糖負荷を軽減することができる。さらには、体液管理や溶質除去不足を補うことで腹膜機能の維持に大きく寄与するものと考えられる。

PD液として酸性液が使用されていた頃は、PDの長期化に伴いEPSの発症が増加していたが、中性液への変更に伴い、EPSの発症は減少している¹¹⁾。組織学的にも、中性液では酸性液に比べて、腹膜肥厚や腹膜の血管内腔の狭小化の程度が少なく、腹膜劣化の軽減に大きく寄与していることが報告されている¹²⁾。

中分子物質である β_2 -MG濃度とEPS発症¹³⁾や生命予後には関連があり、 β_2 -MGが低いほど予後がよいとの報告もある。この観点から β_2 -MG値は、PD単独からPD/HD併用療法への移行、併用療法から完全HDへの移行など、治療変更の指標として有用と思われる。

10 併用療法の私案

PDで透析療法を始め、残腎機能が低下してきた時点で、①体液管理、②溶質除去について再検討し、そ

れらの不足が考えられる場合には、HD併用を行いたい。併用療法は、あくまで適正透析を行うための一つの手段と考えたい。

併用療法は、透析導入当初、維持透析途中、残腎機能が消失した時点のいずれからでも可能である。あくまで、適正透析のための一手段と考えるのであれば、残腎機能が完全に消失する前にできるだけ早く開始するほうが望ましいであろう。そうすることで腹膜休息も可能となる。併用療法の中止時期については、EPSおよび心血管系リスクを念頭においた評価が必要であろう。透析液などの進歩はあるが、総PD期間0~8年を基準とし、個々に応じた対応が必要であろう。そうすることで、完全にHDへ移行したときのライフスタイルへの対応がよりスムーズになると考えられる (図5)。

おわりに

PD/HD併用療法は、週5~6日のPDに週1回のHDを併用する方法である。PDからHDへの橋渡しとして考えられていたが、PDとHDの長所を兼ね備えた適正透析のための新しいmodalityとして位置づけたい。そうすることでPD患者の生命予後およびQOLは一段と上昇し、また、EPSへの不安も払拭することができると思われる。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会 (編) : 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2015年12月31日現在). (社) 日本透析医学会, 2016.

- 2) Wang AY, Lai KN : The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69 : 1726-1732.
- 3) 渡辺修一, 石井健夫, 井口保之, 他 : 長期 CAPD 症例に対する CAPD+HD 併用療法についての研究. *透析会誌* 1993; 26(Suppl. 1) : 911.
- 4) 日本透析医学会 : 2009 年版日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」. *透析会誌* 2009; 42 : 285-315.
- 5) 植田敦志, 永井 恵, 森本まどか, 他 : 腹膜透析導入時からの無除水の血液透析併用療法の有用性. *腎と透析* 2011; 71(別冊腹膜透析 2011) : 18-21.
- 6) Matsuo N, Yokoyama K, Maruyama Y, et al. : Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 2010; 74 : 209-216.
- 7) Matsuo N, et al : Combined therapy using peritoneal dialysis and hemodialysis may increase the indications for peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2015; 87 : 1259-1260.
- 8) 有菌健二, 唐原靖治, 松下芳雄, 他 : 当院における CAPD の現況—HD 併用療法からみた予後—. *腎と透析* 2008; 64 (別冊腹膜透析 2008) : 218-220, 2008.
- 9) 山下明泰 : PD+HD 併用療法における透析量の評価方法. *Clinical Engineering* 2010; 21 : 356-359.
- 10) 中山昌明 : CAPD における腹膜硬化症. 規定因子と対策. 富野康日己, 柏原直樹, 成田一衛編. *Annual Review* 2010. 東京 : 中外医学社, 2010; 165-171.
- 11) Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, et al. : Encapsulating peritoneal sclerosis in the era of a multi-disciplinary approach based on biocompatible solutions : the NEXT-PD study. *Perit Dial Int* 2014; 34 : 766-774.
- 12) Kawanishi K, Honda K, Tsukada M, et al. : Neutral solution low less in glucose degradation products is associated with less peritoneal fibrosis and vascular sclerosis in patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2013; 33 : 242-251.
- 13) Yokoyama K, Yoshida H, Matsuo N, et al. : Serum beta 2 microglobulin level is a potential predictor for encapsulating peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2008; 69 : 121-126.

HDF での置換液補充によるナトリウムバランスに関する一考察

篠田俊雄

つくば国際大学医療保健学部医療技術学科

key words : 血液透析濾過, 置換液補充, ドナン原理, ナトリウムバランス, 血液濃縮・希釈

要 旨

理論的に血液透析濾過 (HDF) ではドナン原理によりダイアフィルタ内で透析液から血液へのナトリウム (Na) の移動が生じ, フィルタ内血漿 Na 濃度が上昇するが, 濾過される血漿水の Na 濃度は逆に低下する。このため, 置換液補充のあるオンライン HDF では血液透析に比べて Na の負バランスが減少する。前希釈法では後希釈法より置換液量が多いが, ダイアフィルタ内での血漿の希釈/濃縮の違いにより, 両法の Na バランスはほぼ同等と推測される。

はじめに

オンライン血液透析濾過 (OL-HDF) において, 前希釈法 (前希釈 OL-HDF) では後希釈法 (後希釈 OL-HDF) と比べて体内に補充される置換液量が多い。血液透析濾過器 (ダイアフィルタ) 内において, 透析濾過膜両側の血漿と透析液の電解質の間には物理学の Gibbs-Donnan 原理 (ドナン原理) が働いている (後述)。このため, 血漿ナトリウム (Na) 濃度は陰性荷電をもつ血漿アルブミンの影響で透析液 Na 濃度より高い状態で平衡に達するが, 一方, 濾過による血漿水の移動においてはアルブミンに結合した Na は透析濾過膜を通過できないため, 濾過される血漿水の Na 濃度は血漿 Na 濃度より低くなる。

OL-HDF で治療される患者の Na 出納を考えると, 透析液濃度の Na が補充される一方で, 濾過される血

漿水の濃度で Na が除去されることになる。したがって, 1 回の OL-HDF 治療での患者の Na バランスは単純に除水量分の血漿 Na が除去されるわけではなく, 置換液補充によって Na が負荷されている可能性がある。

本稿では, 1 回の OL-HDF 治療による患者の Na 平衡にドナン効果がどの程度影響しているかを, HDF (前希釈 OL-HDF, 後希釈 OL-HDF) と, 無酢酸バイオフィルトレーション (AFBF) の場合を, 血液透析の場合と比較して理論的に考察した。

1 ドナン原理とは

容器の半透膜の両側に膜非透過性荷電分子を含む水溶液と膜透過性イオンだけの水溶液を入れてしばらく静置すると, 半透膜を通じた電解質の移動が生じ, やがて定常状態に至る (図 1)。図 1 の初期状態において, 左側の溶液は陰性荷電分子アルブミンと陽性荷電イオン Na からなる水溶液, 右側は Na と陰性荷電イオンクロール (Cl) からなる水溶液とする。アルブミンは半透膜を通過できないので移動しないが, Na と Cl は自由に移動できるため, 定常状態では半透膜の両側のイオン数が変化する。この場合, 半透膜のそれぞれの側で陽イオン (Na) と陰イオン (アルブミンと Cl) の総数は等しく, かつ膜透過性イオン (Na と Cl) の数の積が等しくなるという原理がドナン原理と呼ばれる¹⁾。

定常状態で左側の水溶液では陽イオンと陰イオンの数は 9 個, 右側の水溶液では陽イオンと陰イオンの数

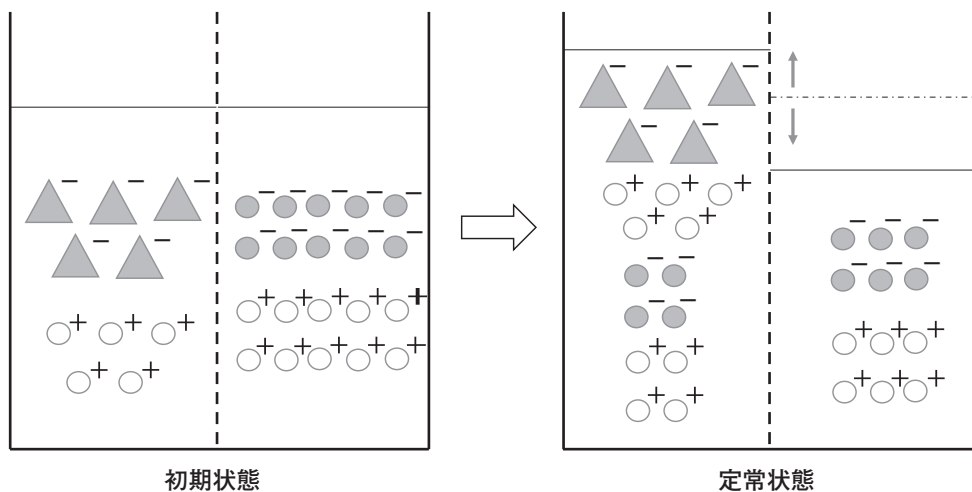


図1 Gibbs-Donnan 原理
(文献1 から引用改変)

は6個とそれぞれ等しい。また、膜透過性の陽イオン数と陰イオン数の積は、左側の水溶液では 9×4 で36、右側の水溶液では 6×6 で36と両側で等しい。一方、左側の水溶液では浸透圧と膠質浸透圧が高くなるので、水は右側から左側に移動するため左側の水溶液量は増加し、右側の水溶液量は減少する。

このように、半透膜を介して一方だけに膜非透過性荷電分子が存在する時、そちら側に反対側から陽イオンと陰イオンが同数移動するため、水の移動分だけ希釈されるが、膜非透過性荷電分子がある側の電解質濃度が高くなる。ドナン原理により、生体内の体液分画

において電解質の分布が変化する現象はドナン効果と呼ばれ、血漿と間質液の間での電解質濃度の差異（血漿 Na 濃度が間質液 Na 濃度より2%程度高い）が生じている²⁾。

2 ダイアライザ、ダイアフィルタ内におけるドナン効果

血液透析やOL-HDFでは、それぞれ血液透析器（ダイアライザ）あるいはダイアフィルタにおいて、血漿と透析液の間でもドナン効果によってNaの移動が生じる。ドナン効果による患者のNa出納への影響を理

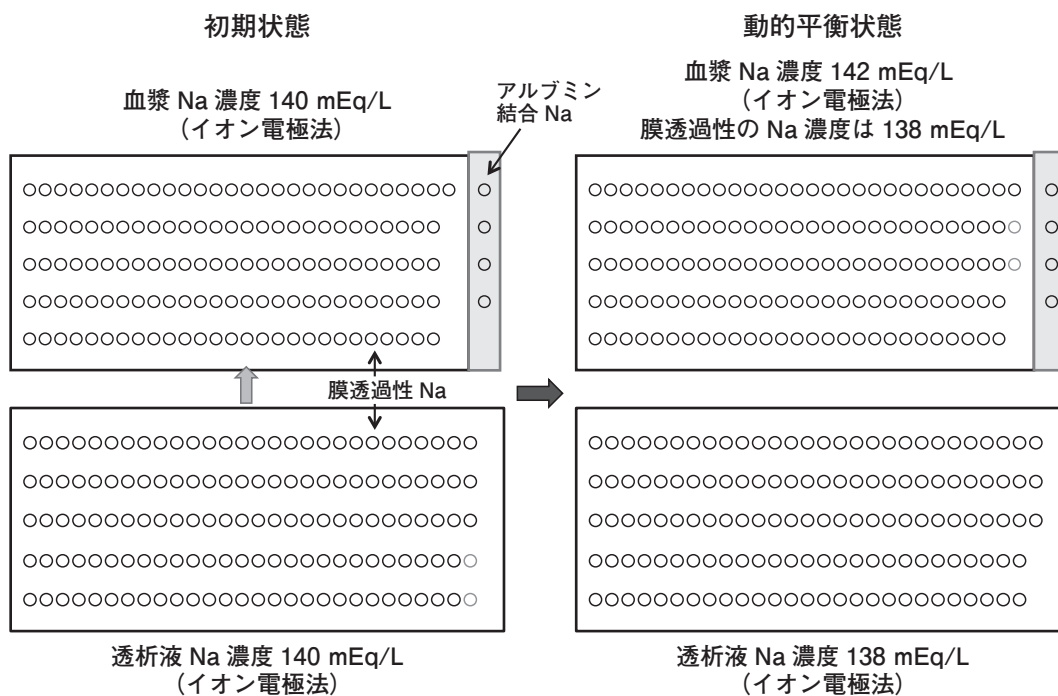


図2 血液透析濾過膜を介したドナン効果による透析液から血漿へのNaの移動

論的に解析してみる。先に示した静置モデルとは異なり血液も透析液も流体である動的モデルであるが、両者ともほぼ一定の濃度で流れているため、静置モデルと同様にドナン原理が働くと考えられる。

解析に用いる理論モデルでは、治療開始前の血漿 Na 濃度と透析液の Na 濃度は同じ 140 mEq/L、除水量は 2 L とする。血漿 Na 濃度の上昇の結果生じる浸透圧差、および血漿膠質浸透圧に伴う透析液側から血漿側への水の移動については、除水のための透析液側の陰圧に比べて十分に小さいため無視できると考えられる。血漿中のカリウムやマグネシウムなどの陽イオンの影響は、Na 濃度に比べて十分に小さいため無視できるものとした。Cl や重炭酸イオンなど陰イオンの移動については今回考慮しない。

血液透析においても OL-HDF や AFBF においても、ダイアライザあるいはダイアフィルタ内でドナン効果により、透析液側から血漿側へ Na が移動する (図 2)。血漿 Na 濃度は今日イオン電極法^{注1)}で測定するため、血漿タンパクの影響はなく血漿全体としての濃度である。今回の理論的実験モデルでは、アルブミンに結合する Na (膜非透過性 Na) イオン数を 4 とした^{注2)}。この結果、治療前の血漿水中の Na (膜透過性 Na) イオン数は 136 となる (図 2 の左図)。透析液の膜透過性 Na イオン数は 140 のため、動的平衡状態に達した時には、膜透過性 Na イオンの 2 個 (図中の灰色の丸) が透析液側から血漿側へ移動するため、血漿 Na イオン数は 142 となる一方、透析液 Na イオン数は 138 となる。濾過による血漿水の移動では、膜透過性 Na は 138 であるため、濾過される血漿水 Na 濃度は 138 mEq/L となる。

注 1) 古典的な炎光法による測定では、血漿タンパク部分を除いた血漿水の濃度として測定され (136 mEq/

L)、正常タンパク濃度で補正された値 (140 mEq/L) が血漿濃度として報告されていた。

注 2) 血漿と間質液の Na 濃度の差 2% による推定値。

3 治療による Na バランスの単純シミュレーション

2 節の理論的モデルの解析結果を用いて、血液透析、後希釈 OL-HDF、前希釈 OL-HDF、AFBF による 1 回の治療における Na バランスを、ドナン効果を考慮した単純シミュレーションモデルで検討する。患者の体重は 50 kg、治療前の血漿 Na 濃度 140 mEq/L、Ht 値 30%、治療時間はすべて 4 時間、血流量は 300 mL/分、除水量は 2 L、置換液量は後希釈 OL-HDF で 20 L、前希釈 OL-HDF で 60 L、AFBF (置換液 Na 濃度 166 mEq/L) で 10 L と設定した。

後希釈 OL-HDF や前希釈 OL-HDF では、補充する置換液の Na 濃度は、今回の仮定条件である治療前血漿と同じ Na 140 mEq/L であるため、ダイアフィルタに流入する血漿 Na 濃度は 140 mEq/L としてもあまり問題ないと思われる。

一方、AFBF では、補充される置換液の Na 濃度が 166 mEq/L と血漿 Na 濃度より 26 mEq/L も高値であるため、ダイアフィルタに流入する血漿 Na 濃度自体が高値になると想定されるので、これを推算してみる。実際には間質液や細胞内液からの水の移動があるため、血漿 Na 濃度の上昇はより小さくなるが、ここではこれを無視した条件で計算した。

体重 50 kg の患者の場合、

- ① 血漿量はその 5% として 2.5 L である、
- ② 置換液補充量は 4 時間で 10 L のため、毎分 41.7 mL となる、
- ③ 置換液量が 10 L で除水が 2 L のため、濾過速度は毎分 50 mL となる、

表 1 各治療における Na バランスの単純シミュレーション

治療法	Na バランス		
	置換液による体への補給量	体からの除去量	バランス
血液透析	なし	138 mEq/L × 2 L = 276 mEq	マイナス 276 mEq
後希釈 OL-HDF	140 mEq/L × 20 L = 2,800 mEq	138 mEq/L × 22 L = 3,036 mEq	マイナス 236 mEq
前希釈 OL-HDF	140 mEq/L × 60 L = 8,400 mEq	138 mEq/L × 62 L = 8,556 mEq	マイナス 156 mEq
AFBF	166 mEq/L × 10 L = 1,660 mEq	141 mEq/L × 12 L = 1,692 mEq	マイナス 32 mEq

そこで、ダイアフィルタに流入する血漿 Na 濃度は下式により約 146 mEq/L と計算される。

$$\text{血漿 Na 濃度 (mEq/L)} = (140 \times 2.5 + 166 \times 0.042) / (2.5 - 0.05) \div 146$$

AFBF の場合、2 節と同様に計算すると、定常状態のフィルタ内血漿 Na 濃度は 145 mEq/L、膜透過性血漿水 Na 濃度は 141 mEq/L と計算される。間質や細胞内からの水の移動によりフィルタ内血漿 Na 濃度がより低くなれば、膜透過性血漿水 Na 濃度がより低くなるため、マイナスバランスの絶対値はより小さくなる。

ドナン効果を考慮に入れると同じ 2 L の除水を行っても、体内への Na バランスは、血液透析の -276 mEq から AFBF の -32 mEq まで大きく異なる結果が生じる (表 1)。置換液を補充する治療では、通常の血液透析に比べ置換液補充により Na が体内に補給されていることを示す結果であり、後希釈 OL-HDF にくらべ前希釈 OL-HDF ではマイナスバランスがかなり減少している計算になる。AFBF では置換液の Na 濃度が高いため、2 L の除水を行っても、Na はあまり除去できないことになる。

4 ダイアフィルタ内での血液濃縮、血液希釈を考慮に入れた Na バランスの修正シミュレーションモデル

前節では、置換液の補充による Na 補給と濾過による Na 除去とのバランスをドナン効果だけを考慮に入れて検討した。しかし、実際の治療において、後希釈 OL-HDF や AFBF ではダイアフィルタ内で濾過が行われた後、静脈側血液回路から置換液が補充されるため、ダイアフィルタ内で血液が濃縮する。その結果、血漿タンパク濃度が上昇するためドナン効果が増大する。一方、前希釈 OL-HDF では血液がダイアフィル

タに流入する前に置換液が補充されるため、ダイアフィルタに流入する血液が希釈され血漿タンパク濃度が低下する結果、ドナン効果は減弱する。

まず血漿の濃縮と希釈の度合いを計算し、これらを考慮に入れた修正シミュレーションモデルにおける、治療ごとの Na バランスを推算した。

血流量 300 mL/分、ヘマトクリット値 30% の場合、血漿流量は 210 mL/分となる。4 時間で後希釈 20 L、除水量 2 L の場合、ダイアフィルタ内での濾過速度は、 $22 \times 1,000 \text{ mL} / 240 \text{ 分} \div 92 \text{ mL/分}$ となり、ダイアフィルタ内で血漿は、210 mL から 118 mL と約 1.8 倍に濃縮される。これにより血漿タンパク濃度が約 2 倍になるためドナン効果が増大し、ダイアフィルタ内の血漿 Na 濃度は 144 mEq/L、濾過血漿水濃度の Na 濃度は 136 mEq/L と計算される (2 節参照)。同様に AFBF の場合は、それぞれ 146 mEq/L、139 mEq/L となる。

一方、前希釈 60 L の場合は、ダイアフィルタに流入する血漿流量は、 $210 + 250 = 460 \text{ mL/分}$ と計算され、血漿は 0.46 倍に希釈されたことになる。その結果、血漿タンパク濃度が約半分になるためドナン効果が減弱し、ダイアフィルタ内血漿 Na 濃度は 141 mEq/L、濾過血漿水 Na 濃度は 139 mEq/L と計算される。これらの値を使って各治療法における Na バランスを推算した結果が表 2 である。

修正シミュレーションモデルでは、後希釈と前希釈の OL-HDF での Na バランスは HD に比べて 60~80 mEq ほどプラスバランスとなるが、単純モデルの場合と逆に、前希釈法で後希釈よりマイナスバランスが大きくなるという推算となった。また、AFBF では 2 L の除水にもかかわらず、Na がほとんど除去されていない結果であった。

表 2 ダイアフィルタ内の血漿濃縮、血液希釈を考慮に入れた各治療における Na バランスの修正シミュレーション

治療法	Na バランス				
	置換液による体への補給量	ダイアライザ・フィルタ内血漿 Na 濃度	濾過血漿水の Na 濃度	体からの除去量	バランス
血液透析 (再掲)	なし	142 mEq/L	138 mEq/L	$138 \text{ mEq/L} \times 2 \text{ L} = 276 \text{ mEq}$	マイナス 276 mEq
後希釈 OL-HDF	$140 \text{ mEq/L} \times 20 \text{ L} = 2,800 \text{ mEq}$	144 mEq/L	136 mEq/L	$136 \text{ mEq/L} \times 22 \text{ L} = 2,992 \text{ mEq}$	マイナス 192 mEq
前希釈 OL-HDF	$140 \text{ mEq/L} \times 60 \text{ L} = 8,400 \text{ mEq}$	141 mEq/L	139 mEq/L	$139 \text{ mEq/L} \times 62 \text{ L} = 8,618 \text{ mEq}$	マイナス 218 mEq
AFBF	$166 \text{ mEq/L} \times 10 \text{ L} = 1,660 \text{ mEq}$	146 mEq/L	139 mEq/L	$139 \text{ mEq/L} \times 12 \text{ L} = 1,668 \text{ mEq}$	マイナス 8 mEq

5 血液透析と OL-HDF, AFBF における体内の体液分布に対する影響の定性的検討

前節で OL-HDF や AFBF では、同じ除水量にもかかわらず、体内からの Na 除去が血液透析よりも少ないというシミュレーション結果であり、とくに AFBF では Na 除去量がきわめて少なかった。これは置換液補充による Na 負荷が除水によって除去しきれていないことを示し、その原因は、ダイアフィルタ内でのドナン効果により、濾過される血漿水の Na 濃度が血漿 Na 濃度より若干低くなるためである。

しかし、実臨床では治療後の血漿 Na 濃度の上昇は見られない。これは Na 負荷による血漿 Na 濃度の一過性の上昇が、間質液あるいは細胞内液からの自由水の移動によって希釈される結果と考えられる。この機

序は治療前の透析患者の体内に貯留している水の多くが間質液や細胞内に存在しているという病態を是正するにあたって、きわめて有益な機序といえる。すなわち、OL-HDF や AFBF においては、ダイアフィルタ内の濾過によって除去される血漿水が間質液や細胞内からの水の移動によって補填される血漿再充填機構 (図 3)³⁾ を促進していることを示す。毛細血管レベルで血管内の静水圧の低下と膠質浸透圧の上昇による間質液からの水、Na の移動に加え、血漿浸透圧 (血漿 Na) 濃度の上昇による自由水の移動が生じているものと考えられる。

以上に説明した透析患者の体液分画における治療前後の自由水および間質液の移動を、血液透析と OL-HDF の場合を対比させた定性的シエーマを図 4 に示す。治療前に間質および細胞内に貯留した水は、血漿

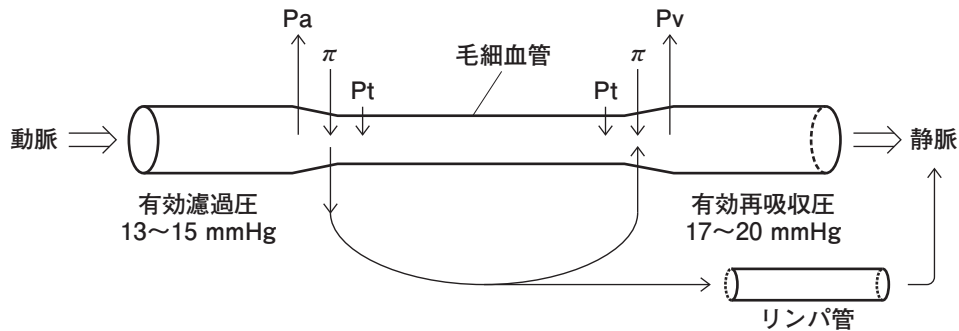


図 3 毛細血管レベルでの血管内外の水の移動 (文献 3 から引用)

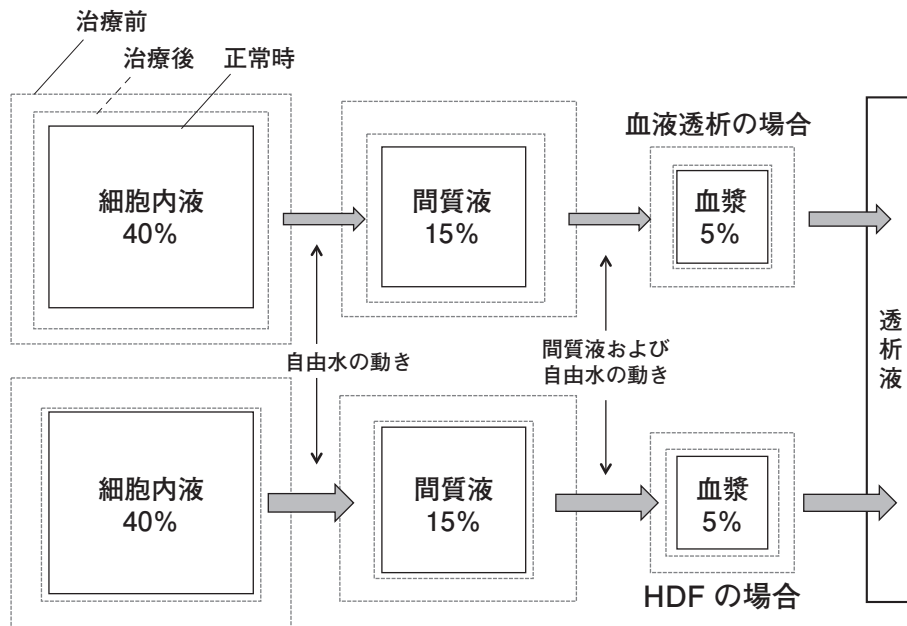


図 4 血液透析と OL-HDF における体液分画の水分量変化

OL-HDF では血液透析に比較して、治療後は細胞内液、間質液量がより少なく、血漿量はより多い。

分画に貯留した水の除去によって、血漿分画に移動し間質液および細胞内液は減少する。血液透析の場合（図4上段）に比べ、OL-HDFの場合（図4下段）には間質液および細胞内液の減少量がより多く、逆に血漿の減少量はより少なくなると想定される。このため、OL-HDFでは除水量を増加させても血漿の減少量が相対的に少なくなり、結果として治療中ならびに治療後の血圧低下が少なくなることが推定される。

修正シミュレーションモデルの解析でAFBFでは2Lの除水でもNaのマイナスバランスがかなり小さく、その分血漿量の維持効果が大きくなると考えられる。しかし、AFBFを長期に施行し続けた場合には、間質分画や細胞内への水貯留の是正が進み、置換液補充による血漿Na濃度の上昇を是正する効果が徐々に減弱していくことが推測されるその分、透析間における飲水によって血漿Na濃度を是正する必要性が増大していく結果、透析間の体重増加が徐々に増大することになる。臨床的にAFBFの長期施行により血圧が徐々に上昇し、心胸郭比もいったん縮小した後に増大に転じる症例があるが、その理由はここにあると考えられる。したがって、AFBFを透析低血圧の患者に適用したさいには、透析低血圧の改善がしばらく維持できた時点でOL-HDFや血液透析に移行する必要があると考えられる。OL-HDFにおいても、その危惧は少ないもの

の留意すべき注意点と思われる。

6 まとめ

OL-HDFやAFBFのように置換液の補充を行う治療法では、ダイアフィルタ内のドナン効果のため、濾過血漿水のNa濃度が血漿Na濃度より低くなる結果、血液透析と比べて体内へのNa負荷が増加すると考えられる。後希釈OL-HDFと前希釈OL-HDFを比較すると、前希釈OL-HDFでは置換液量が多いにもかかわらず、ダイアフィルタに流入する血漿が稀釈されるためNaバランスは後希釈OL-HDFとあまり変わらない、ないし若干マイナス側になると推算された。

今回の理論モデル、シミュレーションモデルは実験により裏付けされた数値を用いていないという限界があり、今後、*In vitro*の検討による実証が必要である。体液分画の変化については*In vivo*での検討がきわめて困難と考えられる。

文 献

- 1) Pitts RF : Physiology of the Kidney and Body Fluids (3rd Ed.). Year Book Medical Publishers, 1974; 19-20.
- 2) Guyton AC, Hall JE : Textbook of Medical Physiology (11th Ed.). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006; 293.
- 3) 篠田俊雄 : 透析困難症. 腎と透析2006; 臨時増刊号 : 530-532.

高齢透析患者の透析ライフを豊かにするための 栄養介入の実際

大里寿江 伊達敏行

だてクリニック

key words : 高齢透析患者, 栄養, QOL, 低栄養

要 旨

2014年度末の透析医学会統計調査では75歳以上の後期高齢透析患者が全体の3割を占める。高齢透析患者の栄養管理は既存の透析食だけでは説明できない多くの要因を抱えている。80歳を超える高齢透析導入患者が増加するなか、何を目標とし、食事に何を期待するのか、維持透析の選択がQOL・ADLの向上につながるためには、どのような栄養管理が望ましいのか、高齢透析患者の特徴を踏まえたうえで当院の取り組みを中心に概説する。

はじめに

平成27年簡易生命表（厚生労働省）¹⁾による日本人の平均寿命は、男性80.79歳、女性87.05歳である。透析医学会統計調査²⁾の2014年度年度末データでは、80歳以上の透析導入患者は23.8%であり、透析導入時すでに4分の1の患者が日本人の平均寿命に達しつつある。透析患者にとっての食事は生命やQOLの維持のみならず、透析療法による生命予後の改善に対して、より効果的にサポートする手段としても重要な意味を持つ。非高齢透析患者の透析は、主に長期生存やQOLの維持と改善を目標としているのに対し、高齢透析患者の透析は長期生存というよりも、まずはQOLの維持に重きを置く必要があると考える。透析患者の平均年齢は67.54歳であり、75歳以上の後期高齢者の

割合は30.9%となっている²⁾。

このような状況のなかで、透析医療はまさしく高齢者医療と認識し、治療にも高齢者の特徴が調和されなければならないとの見解が示されている¹⁾。一方、一定以上の重度の臓器障害を合併している高齢腎不全患者に対して透析の恩恵は少ないとの報告もあるが²⁾その線引きは難しく、他院での透析導入に疑問を感じながらも、当院転院後にADLやQOLが著しく改善した症例を数例経験している。

これらの背景をふまえ、高齢透析患者の栄養は、①同年齢の健常人と比較して同程度の栄養状態に維持することを目標とし、決して必要以上の制限をしない、②透析医療を行うことで低栄養を加速させない、③透析医療で受ける恩恵をさらに効果的なものとする。以上の3点をポイントとした当院での試みを紹介したい。

1 必要以上の制限をしない

1-1 高齢者の食事基準および実態

高齢者にとって「食べること」は楽しみや生きがいのうえからも重要であり、施設に入居している要介護者の一番の楽しみは食事との報告もある³⁾。国民健康栄養調査（厚生労働省）⁴⁾の年齢別栄養摂取状況では、70歳以上の平均エネルギー摂取量は男性1,800 kcal、女性1,600 kcal、平均たんぱく質摂取量は男性65 g、女性55 gである。日本透析医学会の統計調査⁴⁾では、全血液透析患者の平均ドライウエイトは男性60.6 kg、

表1 高齢透析患者の食事^{†1}摂取状況

	相関係数 (ピアソンの積率相関係数)	P値
主食(米飯・麺類など)	0.231	n.s
卵	0.306	n.s
乳類(牛乳・乳製品)	0.131	n.s
果物	0.526	P<0.05
菓子類	0.183	n.s
嗜好飲料	0.223	n.s
肉類	0.018	n.s
油脂類	0.042	n.s
魚介類	-0.028	n.s
豆類	-0.026	n.s

†1 75歳以上で食事摂取頻度調査ができた27名を、MNA-SFで評価し栄養状態と相関がみられた食品(Student's t-test)

女性49.3kgと報告されている。体重当たりのたんぱく質摂取量を、慢性透析患者の食事摂取基準⁵⁾から0.9~1.2g/kg/dayとすると、男性54.5~72.7g、女性44.3~59.1gとなる。高齢透析患者の平均ドライウエイトは若干低くなると考えると、健常高齢者のたんぱく質摂取量とほぼ同程度ではないかと推測される。

国民健康栄養調査によると、男性は加齢とともに体重が減少し女性は増加している。また、加齢により米飯をはじめとする穀類、肉類、脂質摂取量は減少し、いも類、果物類、乳製品、菓子類は増加している。

この内容は、当院の高齢外来透析患者に対する検討結果でも同様であった。栄養評価MNA[®]-SF(Mini Nutritional Assessment-Short Form)により栄養状態別に2群分け、食事摂取内容(食物摂取頻度調査FFQg使用)を比較検討した結果、栄養状態良好群は、低栄養群に比し果物摂取量が有意(P<0.05)に多く、乳製品、菓子類の摂取量も有意ではないが多い傾向であ

った(表1)。

透析導入時の食事指導にさいし、往々にして見られ注意が必要なことに、極端なカリウム制限からくる生果物や生野菜の禁止と、リン制限からくる乳製品の禁止などがある。また、患者、家族はもとより時には施設職員でさえも、透析食という制限食下では菓子類など間食の摂取は好ましくないと捉える傾向がある。その結果、食事に対して必要以上の制限が課せられることとなり、高齢者透析患者の食欲不振や食事摂取量の低下を引き起こし、さらには低栄養に拍車がかかる場合もある。

慢性透析患者の食事摂取基準⁵⁾には、エネルギー30~35kcal/kg/day、たんぱく質0.9~1.2g/kg/day、食塩6g/day未満(注釈あり)、水分はできるだけ少なく、カリウム2,000mg/day以下、リンはタンパク質×15mg/day以下とあるが禁止食品はない。栄養士の指導のもと、患者の食事摂取量や体調、嗜好に合わせた臨機応変な対応が必要となるが、栄養士不在の施設ではやや困難な可能性もある。そのような場合、高齢者透析患者に対しては

- ① 塩分制限のポイント
- ② カリウムの多い食品
- ③ 主食の量とエネルギーアップ

の三つ位の方法に絞って指導し、透析間体重増加や血液検査データなどを参考に、必要な場合にのみアドバイスするといったスタンスでよいのではないかと考える。最初からあまり細かな食事指導をすると本人や家族の負担を増やし、むしろ食事を減らす危険性がある。

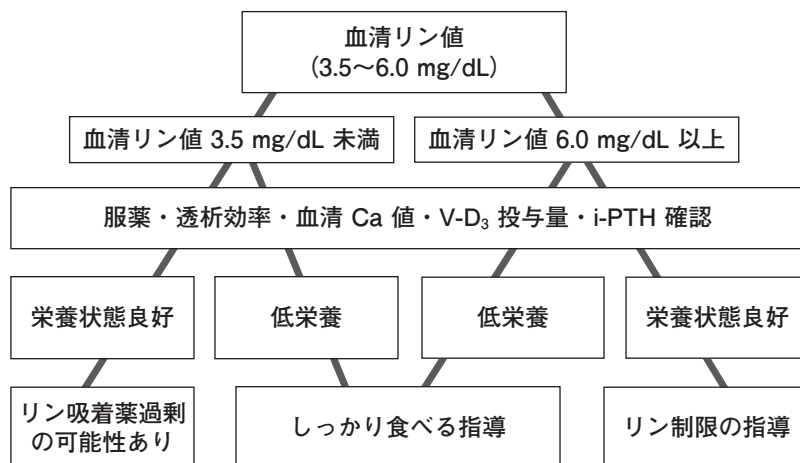


図1 リン管理のアルゴリズム

1-2 リンについて

わが国の慢性透析療法の現況⁶⁾によると、血清リン値が3.5~6.0 mg/dLのn-PCRは0.80~0.92 g/kg/dayとなっている。このことは、常に血清リン値のコントロールが良好な患者のたんぱく質摂取量が、意外と少なくなっている可能性もあることを示しており注意が必要である。

食事摂取量増加により血清リン値が上昇した場合でも、すぐにリン制限をするのではなく、栄養状態を評価したうえで食事指導を進めたい。当院では、リン管理のアルゴリズムに沿った指導を行っている(図1)。

1-3 塩分について

最も重要なのは減塩であるが、高齢者は味覚が低下している可能性もあることを押さえておきたい。

高齢透析患者の味覚低下関連因子は、加齢に加え使用薬剤が多いこと、唾液分泌量の減少や糖尿病を基礎疾患としているケースが多いことなどから、口腔内乾燥や味覚異常、う歯、歯周病などの問題も多い⁷⁾。味覚異常が疑われる場合は味覚テスト(食塩含浸濾紙ソルセイブ[®])を利用し、患者本人にも味覚が低下していることを理解してもらうのも一つの方法である。

味覚が低下した高齢者に対しては、五感を総動員して基本的に味覚以外の部分で工夫し、食事のさいの環境や健康状態、精神状態の改善を図ることにより、味覚を維持することは十分可能であるとの報告もある⁸⁾。工夫としては、新鮮な生野菜や生果物を適量取り入れ、地域の特性や季節感を生かした献立作成、外出の少ない患者であっても外出気分を味わうことのできる弁当や、人気のラーメンを始めとする麺類やおにぎりセットなど、見た目の楽しさも重要視し、患者各々の透析終了時間に合わせた適温配膳も重要であると考え。さらに、当院では減塩による食欲不振時の対応として、漬物や佃煮など塩分含有量の多い食品でも食欲増進につながるのであれば、適量取り入れることをすすめている。一方、患者の中には味つけには注意しているものの、摂取量自体が過多のため、結果的に塩分摂取量が過剰になっているケースもあるので注意したい。

高齢透析患者では一般的に食欲減退傾向にあり、栄養指導は塩分や水分を中心にするのではなく体調維持を念頭におく必要がある。加齢とともに食事摂取量は減少しており、塩分摂取量の多いほうがBMIは大き

い傾向にあるとの報告がある⁹⁾。食事摂取量の確保にとって塩分の占める役割は大きく、塩分摂取量6 g/day未満については、慢性透析患者の食事摂取基準⁴⁾においても注釈があり配慮が必要な部分である。一方、当院の傾向でもあるが、高齢透析患者の増加により40 kg以下の小柄な女性患者が増えている。ドライウエイト35 kgで透析間体重増加を5%以内の目標とすると1.8 kg以内となる。無尿で血清Na 140 mEq/Lの場合、許容塩分摂取量は5 g/dayの計算となり、6 g/dayでも過剰になってしまうケースが出てくることになる。

1-4 カリウムについて

健常高齢者(70歳以上)の平均的なカリウム摂取量は2,400~2,500 mg/day程度³⁾あるが、野菜摂取量は健常者高齢者と透析患者共に250~300 g/day程度と変わらない。健常人の果物平均摂取量は加齢とともに増加し、健常高齢者では163.8 g/dayとなっている。

果物は高齢者にとって口当たりが良く食べやすい食品であり、咀嚼能力低下や義歯などによる野菜摂取量減少時のビタミン・ミネラル・食物繊維摂取源として重要である。透析患者においても、たんぱく質の適量摂取や野菜の水さらし・ゆでこぼしなど、カリウムを減らすための調理を実施していれば、生の果物を50~100 g/day程度摂取することは可能である。

1-5 エネルギーについて

エネルギー確保には主食の米飯摂取を第一としたいが、特に女性において必要量を摂取することが困難な場合が多い。そのエネルギー不足分を脂質で補いたいところだが、高齢者の食事における油料理は少ない傾向にあり、対策として当院では、脂質の多い肉類の摂取回数を増やすことでエネルギーアップをすすめている。一般的に、肉の脂身は健康に悪影響を及ぼす食品として敵視されてきたが、透析食の基準範囲内の量であれば問題はない。

当院ではばら肉など脂質含有量の多い部位を多用しているが、当院での透析食摂取患者33名の9カ月間における血清脂質を評価した結果では、血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン¹⁰⁾に示されている脂質指標と管理目標値Non-HDL-C 150 mg/dL以下をほぼクリアしていた(図2)。

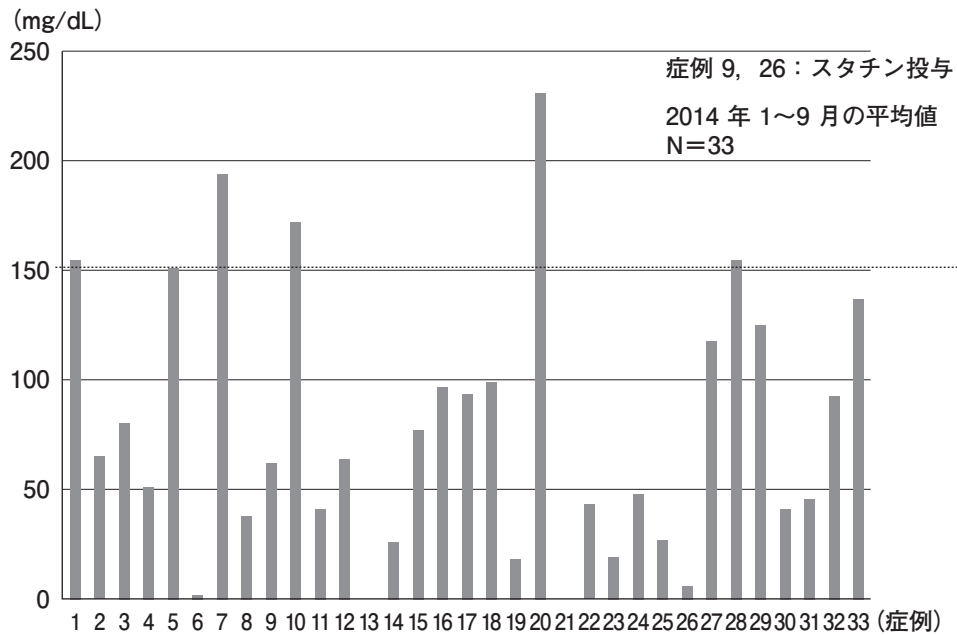


図2 透析食摂取患者の Non-HDL-C

高齢者の肉類摂取量減少の一因に加熱後の固さもあるが、脂質含有量の多いばら肉は加熱後も比較的柔らかく食べやすいという利点もある。サラダ油などの油脂類や肉の脂身などは透析患者のエネルギーアップに適しており、問題のない食品であることを患者や家族に対し十分に説明する必要がある。

さらに、食事摂取量の少ない高齢透析患者において間食は重要なエネルギー源となり、国民健康栄養調査³⁾からも、健常高齢者の菓子類摂取量は20~60代の成人に比し多い状況であった。菓子類の摂取により血清リン値が上昇する場合もあるが、間食時のリン吸着薬の服薬や透析効率のアップにより解決は可能であ

る。

2 透析医療を行うことで低栄養を加速させない

2-1 低栄養の要因と予防

透析患者が低栄養に陥りやすい要因としては、腎不全による異化亢進や炎症性サイトカインに起因する慢性炎症状態（MIA 症候群）、長時間の臥床や透析終了後の倦怠感による活動量の低下や食事制限等がある。

透析患者の筋肉消耗性疾患として、サルコペニア、PEW、カヘキシア（悪液質）、フレイルなどがあげられ、日々の透析生活の中で高齢透析患者の身体や栄養状態の変化は大きく、一旦低下し始めると低下速度は

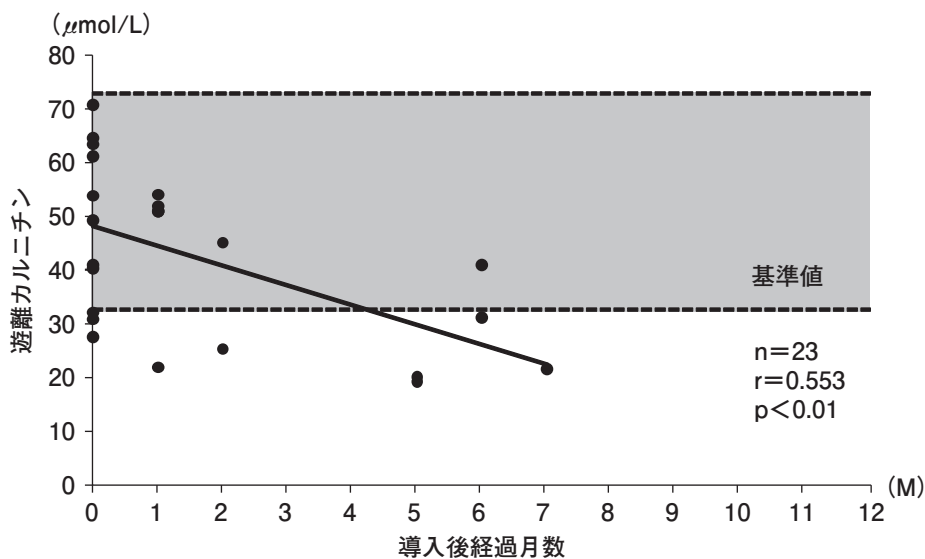


図3 透析導入1年未満症例における遊離カルニチン濃度

相当に早い印象がある¹¹⁾。

低栄養が透析患者の生命予後に及ぼす影響は大きく、感染症の発症や心不全の進行への関与のみならず、認知症や転倒骨折、嚥下機能低下などの引き金となる¹⁴⁾。筋肉や筋力維持には運動と栄養の他に、カルニチンや活性型ビタミン D₃ などの有効性も報告されている¹²⁾。カルニチンは健常者でも加齢と共に減少傾向にあり、当院のデータではカルニチンの透析性により、比較的食事摂取量の多い患者であっても導入後半年程度で血清カルニチンは基準値以下に減少している (図 3)。カルニチンは貧血や栄養の改善効果¹³⁾に加えて、最近では心保護作用¹⁴⁾も報告されている。当院では血中カルニチン濃度を測定した後、不足が明らかとなった患者の全員に対して透析終了後にカルニチンを静注投与し、著明な貧血改善効果を認めている¹⁵⁾。また、透析患者における活性型ビタミン D₃ についても、骨質強化や転倒予防効果¹⁶⁾の他に抗炎症作用や腎保護作用、骨格筋維持等の多面的な作用¹⁷⁾が報告されており、当院でも積極的に長期にわたり使用することで、カルニチンと併せて様々な効果が現れている。

透析療法自体に対しては、透析時の血圧低下や透析終了後の倦怠感による活動量の低下が食欲不振や低栄養に繋がる場合もあることから、きめ細かに透析条件を変更したり、積極的に on-HDF を取り入れる¹⁸⁾等の対応を行っている。

2-2 低栄養患者を見つける

栄養評価には Subjective Global Assessment (SGA), Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA[®]-SF), Malnutrition-inflammation score (MIS), Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) 他、数多くの方法がある。

透析患者の栄養評価における GNRI の有用性についてはいくつか報告があり¹⁹⁾、当院でも簡便で継続可能な GNRI を毎月全患者に実施し継続的な変化を評価している。

食事摂取量の減少は活動量の減少、便秘、口腔内環境、嚥下、認知症の進行、精神的な問題等、多様な要因の影響を受ける。血液検査データや透析間体重増加量の減少を注意深く観察し、食欲や体調等の聞き取りからも低栄養に繋がる子細な変化を見逃さないことが大切である。さらに当院では、体組成成分 (筋肉量・体脂肪量・体水分量など) をインピーダンス法 (In-bodyS20[®]) により定期的に測定し、体水分量の変化と併せて骨格筋量や体脂肪の減少の有無から低栄養を見つけることに役立てている。体脂肪の増加は食事状況のみならず活動量低下の指標ともなるため有力な情報を得ることができる。

透析患者の体調不良による食事摂取量の減少や活動量低下に伴う体重減少は、体脂肪のみならず骨格筋量の減少もありサルコペニアの大きな原因となる (表 2)。高齢者にとって骨折は ADL 低下の大きな要因であるが、一般的には筋量が多いほど骨折のリスクは低下すると言われている。最近、筋量の増加はその接近する骨以外にもポジティブな作用を及ぼすとの報告²⁰⁾もあり、当院の透析患者を対象とした研究では、骨格筋量と骨塩量には有意な正相関 (P<0.01) が認められ (図 4)、骨折予防の観点からも骨格筋量を維持する必要性が示された。

2-3 低栄養時の対応

食事摂取量の低下時は、経口栄養補助飲料の投与や透析中の栄養点滴 (IDPN) の開始を積極的に検討す

表 2 骨格筋量減少への寄与因子

	維持・増加群 (n=30)	減少群 (n=19)	P 値
骨格筋量増減率 (%)	104.5±5.5	94.4±3.3	P<0.01
DW 変化率 (%)	100.6±3.1	98.3±4.2	p<0.05
体脂肪量増減率 (%)	90.8±20.4	118.8±62.6	p<0.05
年齢 (歳)	62.7±9.2	63.2±12.6	n.s.
透析歴 (年)	14.1±9.5	16.1±9.3	n.s.
性別 (男性:女性)	15:15	14:5	n.s.
ALB (mg/dL)	3.55±0.21	3.58±0.17	n.s.
GNRI	91.0±5.4	90.5±5.2	n.s.
n-PCR	1.01±0.23	1.00±0.26	n.s.

(Student's t-test)

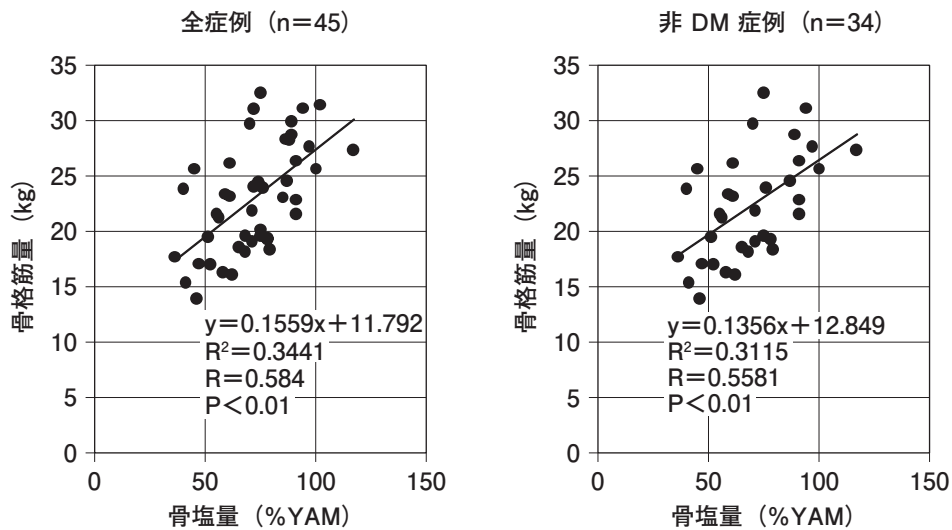


図4 維持透析患者の骨格筋量と骨塩量

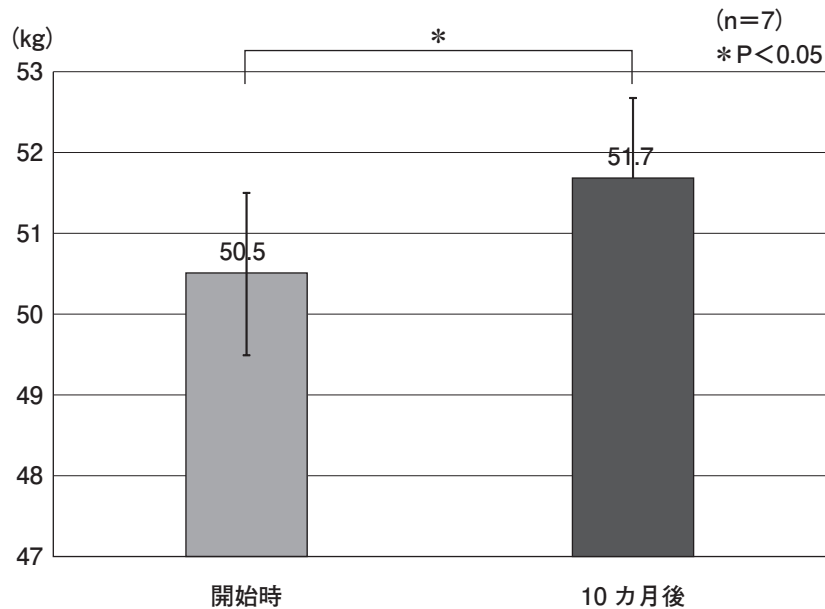


図5 経腸栄養剤摂取・経口摂取によるDWの変化

る。栄養補助飲料は、外来での投与以外に透析中に投与することが、低栄養の改善や栄養状態の維持に有用とされている²¹⁾(図5)。

経口栄養補助飲料としては200~400 kcal/day程度の継続が有用と報告²²⁾されており、当院ではエンシュアリキッド®(アボットジャパン)を中心に、ジューシオミニ®(三和化学)やクリミール®(クリニコ)を利用することが多い。低栄養の原因が義歯等の不具合や嚥下機能低下などによる場合は、透析終了後に摂取している透析食を全粥やミキサー食、きざみ食などに変更し、さらに施設や家族への連絡調整を行っている。

3 透析医療で受ける恩恵をさらに効果的なものとする

高齢透析患者にとってADLやQOLを維持することは重要である。通常の疾病による外来受診は1カ月に1回程度であるが、週に3回前後来院する透析患者は頻回に状況を確認することができるため、変化の把握が比較的容易とも言える。

また、当院では透析開始前の時間を利用したテニスボール運動や、透析中の下肢エルゴメーターなどの運動療法を、理学・作業療法士の指導のもとに行っている。エルゴメーター施行者に対しては、運動後に栄養補助飲料やヨーグルト、果物など350 kcal程度の捕食を摂ることを推めており、なかには92歳という高齢

表3 食品の組み合わせ別 BCAA 含有量

	バランスの良い食事	肉・豆腐の代わりに乳製品を入れた場合	P 値
米 飯	150 g×3 食	150 g×3 食	P<0.01
魚 類	80 g	80 g	p<0.05
卵 類	50 g	50 g	p<0.05
野 菜	200 g	200 g	n.s.
肉 類	60 g	プロセスチーズ 20 g	n.s.
豆 腐	100 g	牛乳・ヨーグルト各 100 g	n.s.
Total BCAA (mg)	8,520 mg	8,800 mg	n.s.
たんぱく質 (g)	55.4 g	48.5 g	n.s.
リン (mg)	710 mg	840 mg	n.s.

にもかかわらず、DW や下肢筋力の増加が見られたケースもある。これまでも透析中の運動療法に対する有効性は比較的多く報告²³⁾されているが、サルコペニアの予防や改善対策としては、さらに運動プラス栄養のコンビネーションが必要との報告²⁴⁾もある。通常は栄養補助飲料を好まない患者であっても、口渴感の出るリハビリ後や透析中など、栄養剤摂取のタイミングを工夫することで容易に飲むことができる場合も多い。筋肉の同化に分岐鎖アミノ酸 (BCAA)²⁵⁾が有効と報告されているが、バランスの良い食事を取ることや、少ない食事であっても乳製品をプラスすることで十分な BCAA を摂取することは可能である (表3)。

4 まとめ

透析食は特別な食事ではない。どのような食事でも食品の増減により透析食にすることが可能である。高齢者にとって環境が変わりストレスが加わることは認知症発症の契機となる場合もある。高齢者の生活は家族など周囲の人間の影響を大きく受け、食事の楽しみは環境や食事を共にする人によっても左右される。患者本人や支える人たちの負担を少なくし、食事の楽しみを失わないようにするための食事指導は重要である。多くの情報を一度に提示しても理解される内容はほんのわずかであることが多い。日々の透析施行時に、食事に対する目の前の疑問や問題点に対して丁寧に答え、一つずつ繰り返しわかりやすく説明することが必要となる。その意味では、患者に接する透析スタッフ全員が、程度の差はあっても一定程度の食事や栄養に関する知識を持つことが望まれる。

一方、透析導入前の食生活には大幅な偏りがあり、食事や栄養に対して無関心であった場合には、むしろ

透析食を通して適正なバランスの良い食事を見直す良い機会ともなりうる。国民健康栄養調査の平均塩分摂取量は70歳以上で男性10.8g、女性9.3gである。高齢者には制限を少なくと前述したが、平均的な食事内容をはるかに超えている場合には食生活の是正も必要であろう。

最近では認知症による拒食も増加してきている。しかしながら、慣れ親しんだ食品を用いたり、食事介助の方法を工夫したり環境の整備をすること等により、食事摂取が可能になる場合もある²⁶⁾。今後は食事内容だけでなく、認知症を始めとした高齢者に対する幅広い知識習得の必要性がより一層迫られている。

結 論

高齢透析患者の栄養を考えるさいには、背景に多くの影響因子があることを念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) 大平整爾：透析医療における終末期治療・ケアと望ましい死—豊かな生の総仕上げを目指して—。透析会誌 2015; 48: 569-575.
- 2) Burns A, Davenport A: Maximum conservative management for patient with chronic kidney disease stage5. Hemodial Int 2010; 14(Suppl 1): S32-37.
- 3) 厚生労働省：介護予防マニュアル (改訂版平成 24 年 3 月) 第 4 章栄養改善マニュアル資料。
- 4) 日本透析医学会統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の実況 2009 年 12 月 31 日現在。日本透析医学会, 2010.
- 5) 日本腎臓学会編：慢性腎臓病に対する食事摂取基準 2014 年版。日本腎臓学会誌 2014; 56: 533-599.
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会：我が国の慢性透析療法の実況 (2012 年 12 月 31 日現在)。透析会誌 2014; 47: 32-33.
- 7) 石上恵子, 若井幸子, 中村まゆみ：透析患者の栄養管理と歯科的問題。臨床栄養 2015; 126: 277-282.

- 8) 三輪高喜：高齢者の味覚障害. 臨床栄養 2015; 27: 43-48.
- 9) 松浦香織, 濱田久代, 川島 周：外来血液透析患者の食塩摂取量と生命予後からみた食事管理の検討. 透析会誌 2013; 46: 1061-1067.
- 10) 日本透析医学会：血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 透析会誌 2011; 44: 347-352.
- 11) 長井美穂, 菅野義彦：透析患者におけるサルコペニア・フレイルの実態. 臨牀透析 2015; 31: 39-44.
- 12) 入谷 敦, 奥野太寿生, 森本茂人：サルコペニア・フレイルにおけるビタミンDの意義. 臨牀透析 2015; 31: 73-81.
- 13) 金澤良枝, 中尾俊之：カルニチン, ホモシステイン, 葉酸, 食物繊維. 加藤明彦, 市川和子編. 抗酸化物質腎不全医療における栄養管理の基礎知識. 東京：日本メディカルセンター, 2011; 56-62.
- 14) 樋口輝美, 堀田 直, 相馬正義：血液透析患者の心機能に対するレボカルニチンの効果. 透析会誌 2014; 47: 305-312.
- 15) 伊達敏行：透析患者の栄養障害とカルニチン補充療法—ビタミンD3, 亜鉛, およびカルニチン補充の臨床経験—. 透析ネクスト XV II 2014 2014; 33-44.
- 16) Bishoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. : Effect of vitamin D on falls : a metaanalysis. JAMA 2004; 291 : 1999-2006.
- 17) 庄司哲雄, 西澤良記：ビタミンDの非古典的作用～臨床の面から～ビタミンDと腎. 西澤良記編. 大阪：医療ジャーナル社, 2010; 91-102.
- 18) Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. : Hemofiltration and Hemodiafiltration Reduce Intradialytic Hypotension in ESRD. J Am Soc Nephrol 2010; 21 : 1798-1807.
- 19) 藤井俊樹, 服部英明, 山田裕治：Ggeriatric Nutrition Risk Indexによる透析患者の予後予測能力について：Body Mass Indexあるいは血清アルブミン単独との比較. 透析会誌 2014; 47: 75-84.
- 20) 梶 博史：サルコペニア, 骨粗鬆症に至る共通のメカニズムとは. Geriatric Medicine 2014; 52(4) : 359-362.
- 21) Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, et al. : Intradialytic Oral Nutrition Improves Protein Homeostasis in Chronic Hemodialysis Patients with Deranged Nutritional Status. J Am Soc Nephrol 2006; 17 : 3149-3157.
- 22) Kikuti T, Ogawa S, Yamamoto H : 在宅医療における高齢者の栄養管理—在宅低栄養患者におけるラコールを用いたONSの有用性—. 静脈栄養学会誌 2013; 28 : 33-39.
- 23) 齊藤正和, 小川真澄, 伊東春樹：栄養障害を呈する血液透析患者の身体機能及び栄養指標に対する血液透析中のレジスタンストレーニングの効果. 透析会誌 2015; 48 : 405-412.
- 24) Yamada M : 高齢者のサルコペニア改善のためには, 静脈経腸栄養学会誌 2013; 28 : 41-44.
- 25) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. : A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291 : 381-387.
- 26) 黒住順子：認知症に対する栄養サポート. 臨牀透析 2016; 32 : 55-60.

参考 URL

- ‡1) 厚生労働省「平成27年簡易生命表」http://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/
- ‡2) 日本透析医学会「図説 わが国の慢性透析医療の現況」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- ‡3) 厚生労働省「平成27年「国民健康・栄養調査」の結果」<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000142359.html>
- ‡4) 厚生労働省「高齢者」www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai.../0000042643.pdf

認知症時代の腎機能代替療法

— 透析医としての備え —

大平整爾

札幌北クリニック

key words : 認知症, 命のあり方, 生きる権利, 死ぬ権利, 認知症患者への治療

要 旨

認知症患者の増加が近年顕著となり, 透析医療においても透析開始時の認知症の併存および透析開始後の認知症発症・悪化などが大きな問題となってきた。その理由は, ①認知症のために体動や穿刺針の抜去などが発生し, 安全な血液透析が行えないだけでなく, ②「重度の認知症状態の命をどう捉えればいいのか」という重い倫理的問題が浮上するからである。永続的に自己・他者・時間・場所などの認識を欠如し, 記憶障害・人格障害・見当識障害などが明瞭であり(すなわち, 重度認知症状態)で, 社会的生活が著しく低下し, そのうえで自力摂食障害が合併していれば, その患者には維持透析の適応度(開始・継続)はきわめて少ないと私考する。むろん, この決定は医療者だけではなく, 患者の事前指示(書), ACPや患者家族などが参画して公平かつ厳密に行われることを原則とする。

1 認知症とは何か

認知症(図1)は, その中核症状を

- ① 記憶・見当識の障害
- ② 判断力の低下または喪失
- ③ 言語障害(失語)
- ④ 失行
- ⑤ 失認など

とする獲得した知的能力の障害・喪失である。これを修飾する諸症状は, 周辺症状または行動心理症候(behavioral and psychological symptoms of dementia;

BPSD) と称される。

周辺症状には

- ① 精神症状として, 不安・焦燥・妄想・幻覚・抑うつなど
- ② 行動障害として, 徘徊・多動・不潔行為・収集・暴言・暴行・介助への抵抗など

がある。

本症は症候群であり,

- ① アルツハイマー病
- ② 脳血管性
- ③ レビー小体型
- ④ 高齢者タウオパチー
- ⑤ その他

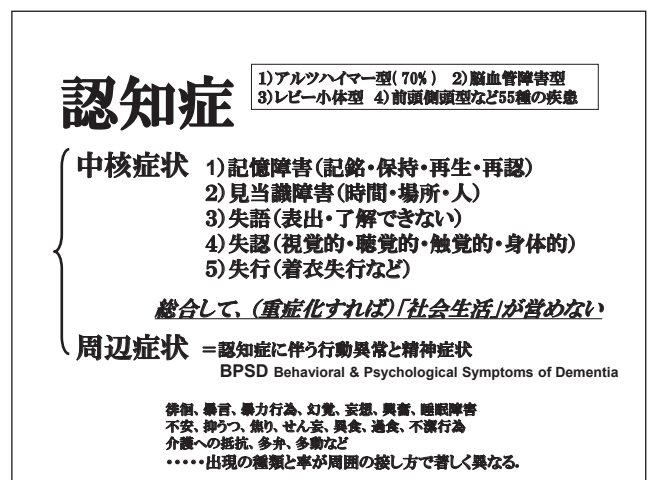


図1 認知症の症状

に分類される¹⁾。一般には①が最頻であるが、透析患者では②が多いとされている。血液透析患者では、血圧変動幅の大きいことや血圧低下が誘因の一つだと推測されている。

一般には、日常生活に不都合が出現するようになって、「認知症」と診断される。多彩な周辺症状が周囲を悩ませ、困惑の種を醸し出すとされている。見聞するところでは、介護者が想像に絶する苦勞をすることが少なくない。しかし、認知症 82 例を観察した平原は、

- ① 50% の症例で BPSD を認めない
- ② 31% は対応や環境を変えるだけで改善する
- ③ 19% に向精神薬が必要な中等度の BPSD が出現した（BPSD が原因で入院に至る頻度は全体の 1% 程度）

と、認知症患者を治療・ケアしていくうえできわめて重要で示唆に富む報告を行っている²⁾。

認知症患者では認知機能の低下が存在する一方、ある程度以上の感情機能の保持がある。この群の人々は自らができなくなったことへの漠然とした不安感を抱き、その発露として様々な周辺症状を引き起こすと理解されている¹⁾。したがって、当該患者を取り巻く人々一人一人が、患者の深層心理を理解して接することが肝要となる。著作『呆けたカントに理性はあるか』で、大井玄³⁾は、「カントの認知能力が著しく衰えていたのは確実です。しかし、被害妄想などの周辺症

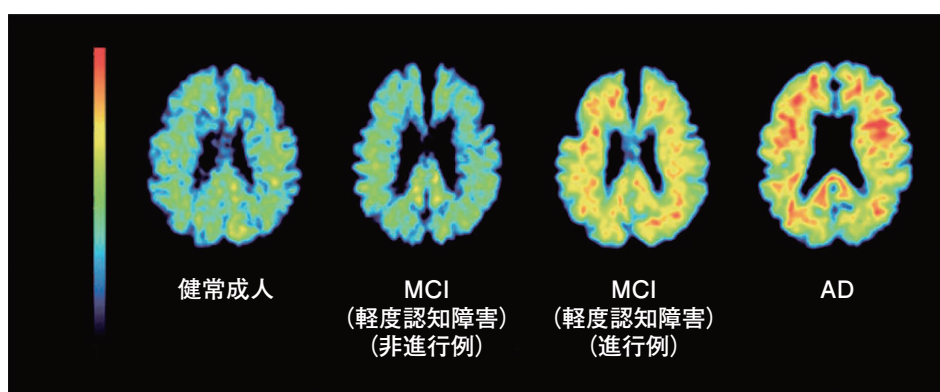
状は皆無で、悲しみを感じさせたが、不安の翳は認められません。おそらく、周りの人たちが偉大な哲学者に示す絶大な敬意と優しい介護により、その誇りが傷つけられることがなかったのでしょう。」と記している。本症患者の深層心理を少しでも学ぶことが、必須となる。周辺症状が治まることは、本人にとっても介護者にとっても大きな朗報である。

「徘徊、暴言、暴力行為、幻覚、妄想、興奮、睡眠障害、不安、抑うつ、焦り、せん妄、異食、過食、不潔行為、介護への抵抗、多弁、多動」など多彩な周辺症状は、暮らしの中で生まれた症状であるから、暮らしの中で、あるいはケアによって治るはずであると論ずる専門家の言葉⁴⁾には、勇気づけられる。

2 認知症の診断と病期（進行度）

PET/CT/MRI などを用いた脳の画像診断（図 2）・血液/髄液検査・各種のメンタルテストを補助とし、うつ病やせん妄などを除外したうえで、専門医による患者・家族・友人・職場の仲間などへの問診・面接が最終診断へ至る道筋である。既述の中核症状と周辺症状とが明確に出現した後であれば診断は容易となるが、その初期では現時点において診断精度は低い。本症の多くは次第に進行悪化する疾患であり、定期的な診察・加療が必要になる。

週 3 回通院してくる血液透析患者では、患者とスタ



健常成人 (Control), 軽度認知障害 (MCI) 非進行例 (non-converter) と進行例 (converter), アルツハイマー病患者 (AD) の [11C]BF-227 PET 画像 (投与 20~40 分後の SUVR 画像)

認知症の診断

- 1) 精神科医師による患者・家族・知人などへの問診
- 2) 各種のメンタルテストなどの検査、血液・髄液検査
- 3) 除外診断（特に、うつ病・せん妄）・服薬状況
- 4) PET/CT/MRI 画像などによる診断補助

図 2 認知症の診断（PET をもちいた脳アミロイドの画像化）

（岡村信行：臨床神経学 2009；49：922-924 より）

表 1 痴呆（認知症）の程度：臨床的判断基準

(+1) 軽度のほけ	日常会話や理解はだいたい可能だが、内容に乏しく、或いは不完全、生活指導時に介助を要する程度の知的衰退
(+2) 中等度のほけ	簡単な会話はどうやら可能。慣れない環境では一時的失見当しばしば要介助。金銭の管理や服薬管理が必要なことが多い。
(+3) 高度のほけ	簡単な会話すら困難。例えば施設内での失見当、さっき食事をしたことすら忘れる。
(+4) 非常に高度のほけ	自分の名前を云えない。寸前のことを忘れる。自分のベッド（部屋）が分からない。身近な人の顔を区別できない。

「認知症」は、2004年以降の使用。
文献5より。

表 2 アルツハイマー病の進行ステージ
(Functional Assessment Staging of Alzheimer's Disease : FAST)

ステージ	臨床診断	特 徴
1	正常成人	主観的、客観的に機能異常はない
2	正常老化	物の置き忘れ、物事の忘れ、言葉が出ない
3	境界領域	仕事上の複雑な作業が不可、熟練の要る仕事での機能低下が同僚に分かる 新しい地域への旅行は不可
4	軽度	会合の計画、買い物、金銭管理など日常生活における複雑な仕事ができない
5	中等度	TPOに適合した適切な洋服を選択できない 入浴させるために説得が必要な場合がある
6a b c d e	やや重度	一人で服を正しい順序で着られない、靴紐・ネクタイを結べない
		入浴に介護を要する、入浴を嫌がる
		トイレの水を流し忘れる、拭き忘れる
		尿失禁 徘徊が始まる
		便失禁
7a b c d e f	重度	言語機能は最大約6個に限定される、日常生活では常に要介助状態
		理解できる語彙は「はい」など、唯一の単語に限定される
		歩行能力が喪失、同居家族が分からない
		座位を保持できない
		笑顔の喪失
		頭部の固定不可、最終的に意識消失（混迷・昏睡）

重度認知症

出典：1984 by Barry Reisberg, M.D. All rights reserved. Reisberg, B. Functional Assessment Staging (FAST). (大平訳)

ツフとの接触が濃厚であり、互いに交わす会話、説明に対する理解度や内服薬の管理などから当該患者の認知機能の変化を感じることがある。診断確定のためには専門医へ対診依頼することが必要となるが、そのように患者・家族に要請することは通常躊躇されるし、専門医への受診を勧めても拒絶する患者・家族が残念ながら多い印象である。透析医としては、患者の日常生活の様子を観察することによって、認知症の進行度を臨床的に判断することを逡巡してはなるまい（表1, 2)⁵⁾。そのうえで、できうる限り速やかに認知症専門医へ紹介することを最善とする。「認知症」がきわめて卑近な疾患群であることが一般社会の常識になりつ

つある今日、軽度認知機能障害の段階で、専門家への受診が偏見なく容易になることを望みたい。

3 「認知症」の患者への告知

これは透析医が主体的に行う仕事ではないが、患者のごく身近にいる医療者の1人として、これに関連する事情は承知しておきたい。専門医が診ても、明確な告知（病名・経過・予後）が告げられるのは2~3割であり、ほとんどが「あなたの物忘れは歳のせいと言うだけでは済まないでしょう。やはり病気と考えて、専門的な治療やケアを受けるほうがよいと思います」という程度であろうという¹⁾。

本症が進行してしまえば、告知は当の患者が理解できず意味をなさない。問題は本症の初期で、患者に理解力がある程度の残っている段階である。疾患の性質・人間関係・精神的衝撃を考慮して本人への告知を避けようという風潮が従来強かったが、紆余曲折はあるだろうが、次第に本症初期の本人へ告げる方向へ進むのではないかと予想される。ただし、本人を絶望させない工夫が、担当医と介護者で行われることが必須となる。

4 認知症に関する統計

4-1 国際

アルツハイマー病協会は、『世界アルツハイマー報告書 2015』で、世界の認知症患者の数は約 4,680 万人であるが、2050 年にはその 3 倍の 1 億 3,200 万人に達すると報告した。本報告書によれば、新規患者数は毎年約 990 万人とされ、人口の高齢化に呼応しているという。認知症患者の増加は世界的な傾向であると承知したい。

4-2 日本

1992 年当時の厚生省は痴呆性老人の増加に鑑み、

その増加を統計的に予測し 図 3 を公示した (2004 年以降、厚生労働省は「痴呆症」を公的には「認知症」と呼ぶことを提案した)。この時点では、痴呆性老人の激増とそれらの人々を支える生産年齢層の減少が強調されている。

厚生労働省は、2010 年に「認知症高齢者の現状」(図 4) を発表した。この資料から、2010 年の時点で 65 歳以上人口の認知症有病率が 15% であることを知り、「健常者 → 軽度認知機能障害者 (前認知症患者) → 軽度認知症患者 → 重度認知症患者」という同症の経年的な進行を読み取ることができる (表 3)。

図 5 は認知症高齢者数の将来推計で、同患者は右肩上がりで増加する。日本社会人口の顕著な高齢化で要支援者・要介護者が増加しているが、その半数が認知症を合併していることに危機感を持ちたい。認知症は病初期には本人を殊に苦しめ、進行するにつれて物心の負担を医療費・介護費・家族に負わせることになるからである (図 6)。日本政府は日本社会における認知症患者の増加に鑑み、省庁横断で取り組む「認知症施策推進総合戦略 (新オレンジプラン)」を 2015 年 1 月に発表している。認知症対策は急務であり、成果が生まれることを期待したい。

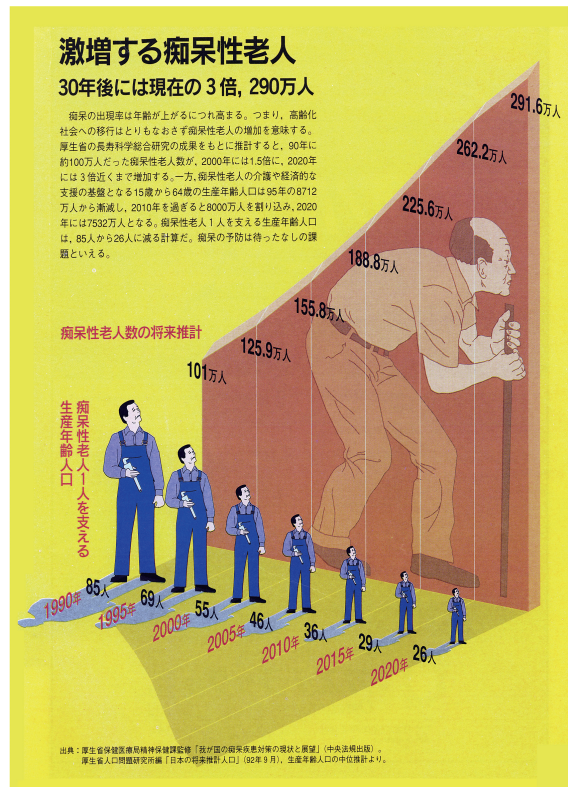
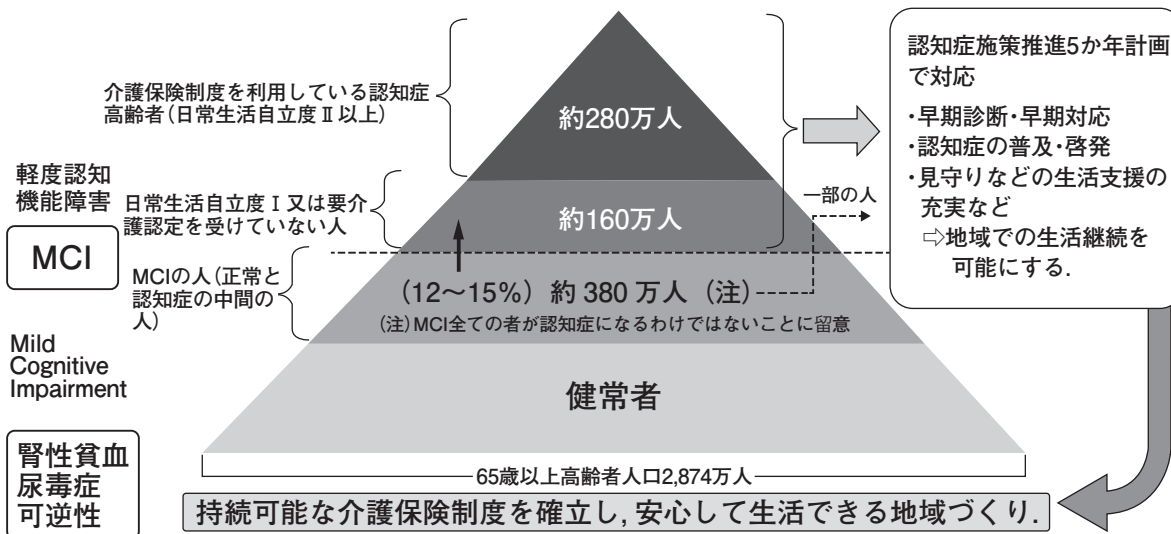


図 3 厚生省が 1992 年に作成した予想図

○全国の65歳以上の高齢者について、認知症有病率推定値15%、認知症有病者数約439万人と推計(平成22年)。また、全国のMCI(正常でもない、認知症でもない(正常と認知症の間)状態の者)の有病率推定値13%、MCI有病者数380万人と推計(平成22年)。
○介護保険制度を利用している認知症高齢者は約280万人(平成22年)。

記憶障害
実行機能障害
失認
失行
失語



出典:「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」(H25.5報告)及び「認知症高齢者の日常生活自立度Ⅱ以上の高齢者について」(H24.8公表)を引用

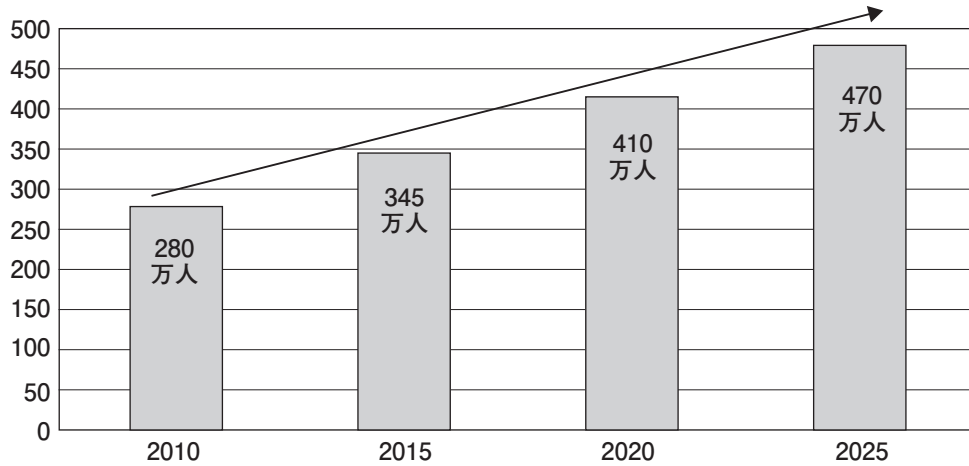
65歳以上人口での認知症有病率=15%

図4 認知症高齢者の現状(平成22年)(厚生労働省2010年)

表3 認知症高齢者の日常生活自立度

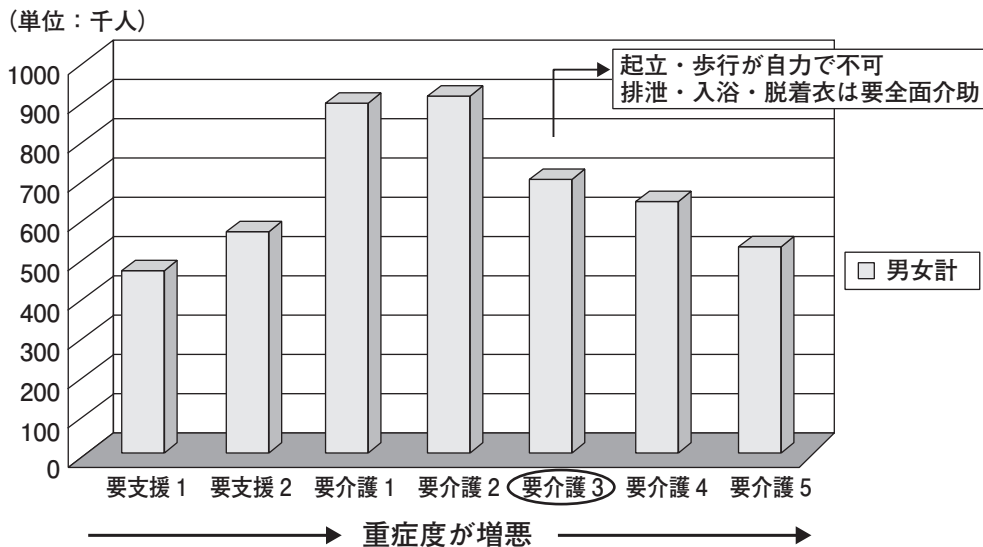
ランク	判断基準	見られる症状・行動の例
I	何らかの認知症を有するが、日常生活は家庭内及び社会的にほぼ自立している	
II	日常生活に支障を来すような症状・行動や意思疎通の困難さが多少見られても、誰かが注意していれば自立できる	
IIa	家庭外で上記IIの状態が見られる	たびたび道に迷うとか、買物や事務、金銭管理などそれまでできたことにミスが目立つ等
IIb	家庭内でも上記IIの状態が見られる	服薬管理ができない、電話の対応や訪問者との対応など一人で留守番ができない等
III	日常生活に支障を来すような症状・行動や意思疎通の困難さがときどき見られ、介護を必要とする	
IIIa	日中を中心として上記IIIの状態が見られる	着替え、食事、排泄、排尿が上手にできない・時間がかかる、やたらに物を口に入れる、物を拾い集める、徘徊、失禁、大声・奇声をあげる、火の不始末、不潔行為、性的異常行為等
IIIb	夜間を中心として上記IIIの状態が見られる	ランクIIIaに同じ
IV	日常生活に支障を来すような症状・行動や意思疎通の困難さが頻繁に見られ、常に介護を必要とする	ランクIIIに同じ
M	著しい精神症状や問題行動あるいは重篤な身体疾患が見られ、専門医療を必要とする	せん妄、妄想、興奮、自傷、他害等の精神症状や精神症状に起因する問題行動が継続する状態等

厚生労働省：2015年の高齢者介護より。



注) 自立度Ⅱ以上
 IIa 度々道に迷う・買い物、事務、金銭管理などこれまでできたことにミスが目立つ
 IIb 服薬管理ができない、電話の応対・訪問者への対応ができない(留守番ができない)

図5 認知症高齢者数の将来推計(「認知症高齢者の日常生活自立度」Ⅱ以上の高齢者数)
 (厚生労働省による)



注) (1) その半数は「認知症」を患っている。
 (2) 認知症の社会的コスト=14兆5,140億円。
 医療費1.9兆円、介護費6.4兆円、家族負担6.2兆円(厚労省・慶應大学共同研究)

図6 全国65歳以上における要支援・要介護者の数
 (総数467.6万人, 2014年10月末時点)

4-3 維持透析患者の認知症

日本社会における認知症患者の増加を受けて、日本透析医学会は、新規透析導入患者について認知症の合併率を2006年に調査した。表4にみるように、その合併比率は加齢により急増している。同様な事情は図7からも窺うことができる。

北海道の2016年3月末時点での調査(集計血液透析患者総数6,518人・認知症患者数1,045人(認知症有病率16.0%))において、これら患者の日常生活自立度をみると図8のごとくである。ランクI(軽度認

知機能障害)がほぼ半数を占めているが、「脱着衣・排泄が上手くいかない、徘徊がある」ランクIIIa、および、それよりも不良な状態の患者に対しても、血液透析が行われている現実が浮き彫りになった。その血液透析の施行と継続には多種多様な困難・苦悩が伴っているであろうことに、心痛を強く覚えるのである。

伊丹ら⁶⁾は、北海道102施設・患者数6,388人(施設回答率47.2%)を分析し(2012年12月末現在)、①認知症診断率:529/6,388=8.3%, ②専門家による診断:161/529=30.4%, ③導入時認知症合併率:

表 4 新規透析導入患者の合併症頻度 (2006 年)

	45~59 歳	60~74 歳	75 歳以上
心不全	27.8%	28.3%	35.6%
脳梗塞	9.1	16.0	21.8
心筋梗塞	5.7	10.0	11.5
ASO・大動脈瘤	4.5	6.3	7.3
認知症	1.7	6.1	17.2

患者総数 34,883 人 (男 22,388 人, 女 12,476 人)
(日本透析医学会による.)

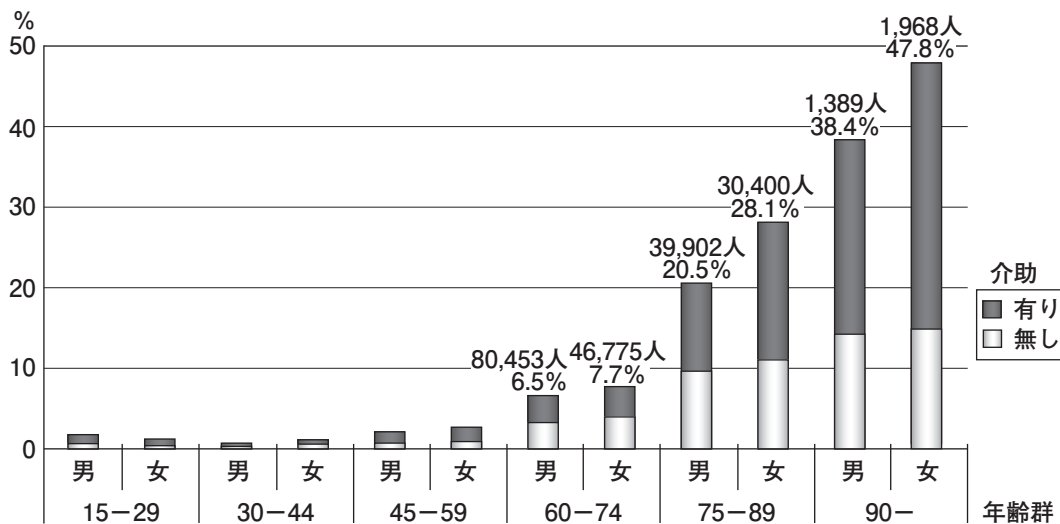


図 7 維持透析患者の性別、年齢と認知症
(日本透析医学会・統計調査委員会 (2009 年 12 月 31 日現在) より)

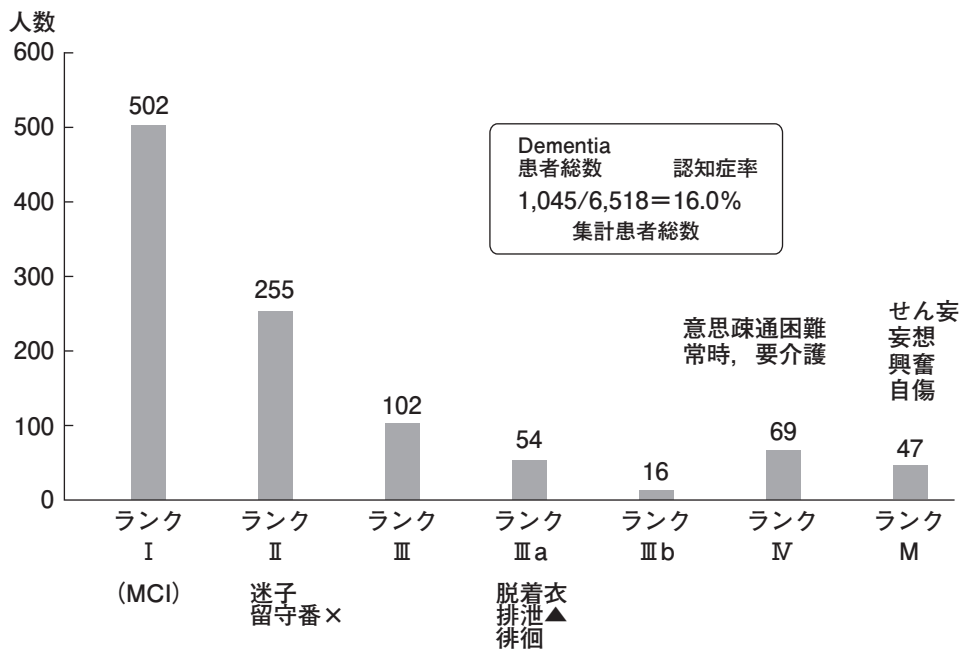


図 8 認知症 HD 患者の日常生活自立度
(2016 年北海道高齢者透析研究会・実行委員会調査より)

347/529=65.6%，④導入後認知症発症率：182/529=34.4%と報告した。一口に認知症と称してもその重症度には大きな差異があるが、導入期すでに認知症とされる患者が過半数を占めることには重要な意味があるろう。大きな母集団での調査が望まれる。

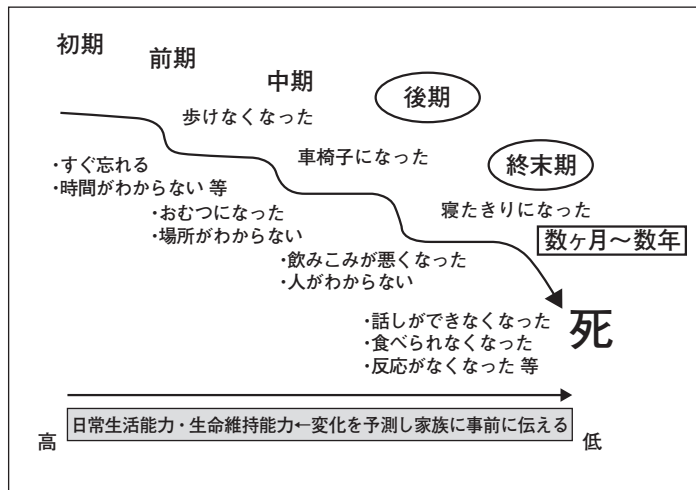
5 認知症患者の生命予後

5-1 アルツハイマー病における死までの軌跡

認知症の代表的な原因疾患として認識されているアルツハイマー病の発症から死亡に至るまでの病態の変化を、図9に見ることができる⁷⁾。アルツハイマー病の生命予後は2~16年と幅広く報告されているが、これは併存症の有無、患者の性格、生活の場、与えられる医療・ケアの質量など様々な因子に影響されるからである。10年間追跡できた認知症患者198名を、健康者5,004名と比較検討した報告⁸⁾では、認知症患者は非認知症患者に較べて死亡リスクが約3倍高くなっていた。摂食障害（食べることを忘れる・口に食べ物を入れても噛むことを忘れている・噛んでも飲み込むことを忘れている・飲み込んでも誤嚥する）に肺炎の

合併が死亡に繋がると報告されている。

Mitchellらは、ナーシング・ホームでケアされた323名について報告し、1年半で54.8%が死亡したとしている⁹⁾。同じMitchell(2015年の報告)¹⁰⁾によれば、The National Hospice Organizationの報告(1996)¹¹⁾を引用して次のように述べている。①独歩不能、②自力座位不能、③微笑めない、④自力で頭を直立できない(cannot hold up head independently)の状態にあり、過去1年間に、⑤誤嚥性肺炎、⑥腎盂腎炎、⑦敗血症、⑧多発性褥瘡、⑨食欲低下(経管栄養・過去6カ月で体重10%以上の減少・抗生剤使用後の再発性感染症・血清アルブミン2.5g/dl以下)のいずれかの併発があれば、余命が6カ月未満と強く予想されるという。米国の老年医学会、家庭医療学会やホスピス・緩和医療学会など複数の学会は、進行した認知症患者への経管栄養を勧めていない。その方針を伝えたくて、患者・家族の決定に沿おうとすることが医療側の目下の基本であろう。



注記 (大平)

- 1) 認知症は最初から本人の意思が確認できない訳ではない
- 2) 言葉による意思疎通が不能になっても、行動や表情から快・不快を確認できる

図9 アルツハイマー病, 死までの軌跡 (文献7より)

1) 認知症患者 524 名の剖検所見 (1974~2004 年)
 女性 55.3% 男性 44.7% 平均年齢 80 歳

2) 主要な死因

	気管支肺炎	虚血性心疾患	悪性腫瘍
認知症患者	38.4% 誤嚥性	23.1%	3.8%
高齢一般人口	2.8%	22.0%	21.3%

図10 認知症患者の死因 (文献11より)

5-2 認知症患者の死因

スエーデン・ルンド大学の Burnnstrom ら¹¹⁾は、524名の認知症患者の剖検所見を報告している(図10)。誤嚥性気管支肺炎が最上位を占めており、高齢者一般人口で悪性腫瘍が最頻であるのとは著しく異なっていた。認知症患者においては、死亡に直結する肺炎は終末期を反映し、その介護と摂食介助の難しさを示唆している。

5-3 透析患者の認知症

Rakowski ら¹²⁾は、透析導入後の2年生存率を、①認知症診断後の透析導入、②透析導入時に認知症なしの2群で比較し、生存率は①群で24% (HR 1.87)、②群で66%と報告している。透析開始時に認知症を合併している患者群では生存率が有意に低いことになる。また、Griva ら¹³⁾は、認知機能の障害は透析患者の死亡に対する独立した予後予測因子であり、HRは2.54と報告している。いずれの報告結果も認知症の病態を勘案すれば納得のいく結論で、認知症合併で透析患者の生命予後は不良となる¹⁴⁾。

6 命のあり方と捉え方

6-1 生命の神聖性 (SOL) と生命の質 (QOL)

SOL (Sanctity of Life) 主義では「すべての生命はあくまでも尊重されるべきもの」、「人間の存在(生命)は人間を超越した存在に由来する」、「神(絶対的存在)から与えられた生命を人が正当な理由なく奪うべきではない」、「だから、すべての人間に等しく治療を行う」などの考え方や行為が生まれてくる。一方で、QOL (Quality of Life) 主義は生命の尊重を基盤にしながら、「生命の継続と終焉は、その保有者が自己決定できる」、「命を持つ者が己の命が生きるに値すると考えれば生の存続を願い、その命が生きるに値しないと感じれば生の終焉を考えうる」、「あくまでも理性的存在の自主性を尊重する」、「状況によっては代理判断を容認する」、「過去に人格であった時点の意思を尊重する」などを思考と行動の基本理念とするものである。両者は時ならず闘ぎ合ってきているが、「自己決定(権)」が昨今では幅をきかせて、それを重視するQOL主義が優勢な気運にある。

6-2 哲学者や文学者が表現する命の形

ドイツの哲学者ショーペンハウアー (1788~1860) は「人生は生きるに値しない」と断じ、生涯にわたって厭世の哲学を説き続けた。気を滅入らせるような人生の地獄を語り続けて、当時の社会では不人気であったと伝えられている。懐疑的かつ悲観的な見方が基盤にあるからであるが、その晩年には「人生とは不幸なものだが、だからこそ、その不幸を少しでも軽減せねばならない。健康、精神の錬磨、内的富の蓄積に勤しめ」という言葉を残して、私共を安堵させるのである。

私個人は、エミール・アラン (1869~1951) の「生きることは、どんなことよりもいいことだ。生きることは、それだけでいいことなのだ。幸福とは、人生の味そのものなのだ。生きることは、生きようと欲することだ。」という言葉が好きだが、素朴・単純・ひたむきに生きる前向きな姿勢を感じとるからである。しかし、そうそう楽観視できないのは、「その祝福された生を具体的にどう(よく)生きるか」は主として個人に任されているからでもある。

ヘルマン・ヘッセ (1877~1962) の「なお 一夏、なお 一冬」という言葉には、短いながら生きようとする強い意志と願望とが秘められている。鎌田實先生の「生きていて、すばらしい」(JSDT 2011年、特別講演)にもヘッセの言葉と同様な感慨を覚える。

アルベルト・シュバイツァー (1875~1965) は「自分は生きようとする生命に取り囲まれた生きようとする生命である」と述べて、あらゆる生物の生命を神秘的な価値あるものとして尊ぶ生命の畏敬を説いた。アラン・ヘッセ・鎌田先生・シュバイツァーいずれの達人の言葉にも、命を大切にする優しさが満ち溢れている。

命への感慨はいつもかくありたいのだが、サマセット・モーム (1874~1965) は小説『人間の絆』で「人は生まれ、苦しみ、そして死ぬ。思い煩うことはない。人生は無意味なのだ」と登場人物に言わせているが、その真意は人生が無意味でないことを強く願うからであろう。生来の障害を持ち9歳で孤児になった少年の自伝的小説であり、冒頭は暗い出だしである、「暗い灰色の朝が明けた。雲が垂れ下がり、ひどく冷え冷えとして、雪にでもなりそうだった」。しかし、最終行は「陽が、美しく輝いていた」と結ばれて読者をほっとさせるのである。確かに私共の日常生活には楽しさ

や喜びだけではなく、苦しさや辛さが混在する。

有吉佐和子（1931～1964）が1972年に発表した『恍惚の人』は、高齢化社会を予言した先駆的作品であり、ぼけた親を担いきれなくなった家族の苦悩と家庭の崩壊とが描かれている。「……そして、総ての器官が疲れ果てて破損したとき、そこに老人病が待っている。癌も神経痛も痛風も高血圧も運よくくぐりぬけて、長生きした茂造のような老人には、精神病が待ちかまえていたか。」——痛々しく厳しい現実が生々しく描写されて、認知症患者を抱える問題が個々の家庭を超えて社会的な相互補助が必須となる時代を予言している。

内科医でもある作家・南木佳士（1951～）は「スイッチバック」（文学界1996年8月号）で主人公に「……、ともかく父は生き続けた。オムツにくるまれ、会話はできず、食べればむせ、観ているのか・いないのか分からないテレビの画面に顔を向けているだけの毎日。……脳血管障害の進んだ父には人間らしい反応は、ほとんどなかった」と言わせている。

有吉と南木の両作家は、問題意識を共有している。認知症患者を抱える家人が、さまざまな心身および経済的な苦勞を継続的に味わっていることはそれほど珍しいことではなくなり、悲惨さをテーマによくマスコミに登場する時代となった。その一方で、私共を和ませてくれるストーリーもある。井上靖の『わが母の記』（1974年発刊）は著者68歳時の自伝的小説で、老いた母の80歳から逝去する89歳までの出来事を、兄弟との付き合いを交えて描いている。老い呆けていく母親に対する子らの温かいまなざしが感じられて、私共を安堵させる。映画化されたこの作品は、モントリオール世界映画祭（2012年）で審査員特別グランプリ賞を獲得したが、この問題には国際的に共感できる背景が存在するからであろう。

精神科医である浜田晋（1926～2010）が著した『心をたがやす』¹⁵⁾には呆けた義母と実母の晩年が描写されており、最後にこの著者は「ぼけたっていいではないか、優しく暖かく見守る人が周囲にいれば」と結んでいる。「認知症患者と上手に付き合うコツ」で大井玄¹⁶⁾は、①常に笑顔で接すること、②絶対に怒らないこと、③絶対に急がせないこと、④絶対に理屈で説明しないことをあげている。カント、井上靖や浜田晋の話はいずれもこの4項目が守られた結果であろうと思

うのである。

7 生きる権利（パーソン論・関係論）と死ぬ権利（自己決定権）

7-1 パーソン論¹⁷⁾

Michael Tooley（1972）やPeter Singerらは「生物学的な意味でのヒトと道徳的な意味でのパーソン（人格）^{注)}とを区別し、生存権が認められるのはパーソンだけである」と主張する。つまり、生存権の主体者は自己意識のある理性的な存在に帰着する。この論理によれば、「受精卵、胚、胎児、認知症患者、持続性植物状態患者、重度脳障害患者には、「生存権」はない。」ということになる。この論理は明解な線引きを示すが、しかし、これは社会通念からは容易にそのようには割り切れない。受精卵や胎児などの命を守る論理はあるのか。

注) 自意識を持った存在、合理的思考能力など。

7-2 関係論¹⁷⁾

Hugo Tristram Engelhardt（1982）は、人間に「生物学的生命」と「人格的生命」とがあることを容認した。彼の言葉によれば、①person in the strict sense と②person in the social sense であり、①は自己意識を持つ存在者であり、②は社会的意味での人格である。Engelhardtは、厳密に人格的生命ではなくとも人格的生命が認めれば社会的意味の人格にも生存権が生ずると考える。森岡正博（1990）の「私と他者との関係」を重視し、「他者関係論」に立脚して他者を認知することがありうるとする論理は、Engelhardtに近い考え方である。

TooleyやSingerは、既述のように、自己意識のある理性的な存在（パーソン）に生命権を認めたのであったが、このパーソンの定義に適合しなくても、認知症患者であれ意識障害患者であれ、その人を愛おしくかつ慈しんでその人に関わりたいという人・団体（国）が存在すれば、その人は存在の権利を有するとするのが「他者関係論」であろう。その気持ちは「自然発生的感情」であるか「道徳的・内発的義務」であるのかもしれないが、筆者の賛同するところである。

7-3 法的にみた生存権

上記のパーソン論と関係論において、生存権のごく

一端を哲学的・倫理的に概観したが、生存権は法的には日本国憲法第3章 国民の権利と義務 第25条に準拠するとされている（第3章第25条：全ての国民は、健康で文化的な最低限の生活を営む権利を有する。国はすべての生活部面については、社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない。）「全ての国民」とは、老若男女・健康/病弱であることを問わないことになる。また、「全ての国民」の中に、「認知症患者」が含まれ保護の対象となる。「健康で文化的な最低限の生活を営む権利」とは「生存権」の謂いである。法律家は、ここに示されている諸権利を国家に依存する権利と捉えて、国民を国家の管理下に置かれた存在としてしまうことに十二分に留意することも強調している。

日本老年医学会が2001年6月に発表した立場表明には、「医療を受ける権利は基本的人権であり、この権利は重度認知症患者など判断能力が低下している患者にあっても保障されるべきものである。」と明記されている。この立場は他の部分を読み合わせると、「何れの生命も尊重する」という SOL 主義ならびに患者個々の価値観尊重（QOL 主義）の双方を容認していると読み取れる。

7-4 自己決定（権）

前節の6-1で、現代社会では QOL 主義が SOL 主義よりも優勢な状態にあることを述べたが、これは「自己決定（権）」が現代社会のきわめて重要な規範となっているからである。憲法第13条にある「すべての

国民は、個人として尊重される。生命、自由及び幸福追求に対する国民の権利については、公共の福祉に反しない限り、立法その他の国政の上で、最大限の尊重を必要とする。」という記述は包括的基本権と称され、いわゆる「自己決定権」はこの条文を根拠としている。ただし、実効法はなく、厳密には「尊重」の域を出ていない。

「エホバの証人事件（不同意輸血事件）」で、最高裁は被告（病院）側的人格権侵害と原告（患者）側の治療拒否権とを承認する画期的な判決を下した（2000年）。この判決は、これまで単なる倫理的・道徳的に尊重すべき規範の域を脱していなかった「自己決定権」が大きな法的な意味合いを持つようになったと理解できる。この自己決定（権）は「生きる権利」にも「死ぬ権利」にも深く関与する。自己決定は言うことは容易ながら適正に行うことが難しいのは、決定を行う者に微妙な心理的な葛藤があり、強い自我や適正な判断力などが要求されるからである（図11）。

刑法学者の甲斐氏¹⁸⁾は「本人の死に方に関する価値判断を医師が患者に代わって行うことは、相当でない」と述べているが、きわめて重要な事項を決定することは普通の人間には容易ではなく、倫理コンサルテーションの体系の整っていないわが国では、家族や医療者などが加わった「共同の意思決定」が行われる。患者の間近にいる医師が、担当する患者の行く末にまったく無関心でいられるわけがないのであり、絶妙な節度ある助言は容認されると考える。適正に伝えられたか作成された事前指示・書（AD）や advanced care

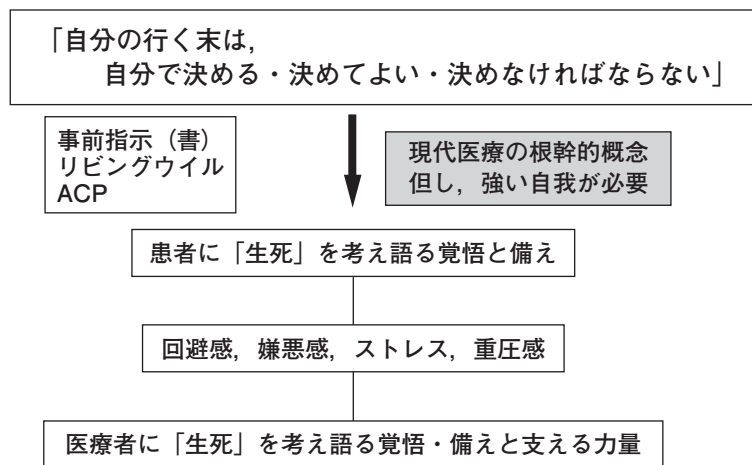


図 11 自己決定（権）
（大平，2005）

planning (ACP) も、法的な制度のある国においては自己決定と見なされる。しかし、日本にはADやACPを規定した法律は未だ策定されておらず、尊重すべきものとはされているが倫理的な心得とみなされるに止まっている。

7-5 代理判断

ADやACPを有せず意思表示をできないような病態に陥った場合（脳出血・脳梗塞・低酸素脳症など）には、その患者の治療をどうするかを決める代理判断が必要となる。認知症患者では判断能力が残存している初期以降の判断能力は喪失しており、代理判断が必要となる。

厚生労働省が2007年に公示した「人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン」にあるように、家族が医療・ケアチームとの共同の話し合いで、当の患者の意向を慎重に推測したうえで方針を決定することになる¹⁹⁾。ADやACPは、一般的に考えが変わる可能性を考慮して定期的な再確認作業を要するとする傾向にある。

7-6 認知症患者の事前指示（書）と代理判断²⁰⁾

認知症発症以前またはそのごく初期に作成されたADやACPでは、認知症の進行に従って確認や変更ができなくなる。

Australian Broadcasting Corporation (ABC) で Rachel Carbonell は、2003年5月29日「認知症患者が死ぬ権利を勝ち取る (Dementia patient wins right to

die.)」と報じた。8年間重度認知症状態にあった68歳の女性は、自力摂食不能で経管栄養下にあったが、患者に口頭の事前指示があり、家族から経管栄養中止の要請が出た。病院側が拒否したため患者家族が提訴し、オーストラリア最高裁は「経管栄養は医療行為であり、患者は治療拒否権を有する。患者の一般状態は著しく不良であり、尊厳ある死を代理判断できる」として経管栄養の中止を認めたのであった。

重度認知症患者が、発症の前か判断力を保持している直後に作成した事前指示（書）をそのまま認してよいのか否かが問題となるのは、既述のように作成してからこれを使用する時点までに数年、十数年の時間が経っているからである。これには異論のあるところで（図12）、オーストラリア最高裁は8年前の口頭のADを認めているが、微妙に難しい問題を残している。日本では代理判断が社会通念的に家族に委ねられているが、法的に明確な定めはない。アメリカも患者の代理判断は家族（血縁者・婚姻関係者）で行われることが一般的であるが、法的に代理判断者の優先順序が規定されている。

イギリスは「家族」は患者と利害関係を異にすることから、伝統的に「家族」を代理判断人から外す傾向があり、Mental Capacity Act（意思決定能力法、2007年施行）²¹⁾が定められている。これによると、「意思決定能力が失われた場合には、本人にとって最善の利益 (best of interest) に適うようにしなければならない。特定の重大な意思決定に際して、判断力欠如し適切な相談相手が居ない場合には、独立意思能力代弁人制度

例) 「重度認知症で自力摂食が不能になっても、人工栄養など不要です。死なせて下さい。」

問題点：AD作成時の過去と現在（認知症状態）の人格を同一視してよいのか。

- 1) 代理人の意向を尊重すべき
もはや存在しない人格の価値や信念に依存するよりも、現在の当人の人格に最善の利益となる選択が妥当である。
(確かに重度認知症状態にあるが、当人は笑顔を絶やさず、傍目には幸せそうに見える。)
- 2) 当人が作成したADを尊重すべき
認知症になる前の明確な意思決定能力を有していた時点での希望を最も優先すべきである。

注) 日本老年医学会：高齢者ケアの意思決定プロセスガイドライン
「……かつての理性的な判断に従えば良いというものではない。」

SKK (S.Ohira)

図12 重度認知症患者が以前に作成していた「事前指示（書）」の有効性

(Independent Medical Capacity Advocate) を活用すべきこと」が勧められている。本制度は、地方行政当局などが承認した組織およびその職員（NPO 法人の職員）によって行われるべきことなどが具体的に明記されており、イギリスにおいてこの領域の成熟度を知ることができる。意思決定能力が失われた人に対して、本人の基本的権利と自由を制限する程度をより少なくてすむような対応が考慮されなければならないということである。

身寄りがなく独居生活者で AD や ACP を作成していない人の増加が懸念される昨今、適正な代理判断制度の構築は急務である。認知症患者の残した AD や ACP はそれらをそのまま鵜呑みにはできないが、まったく無視すべきではなく、最大限に尊重して代理判断の有用な資料とすることが現時点での最善ではないかと考える。

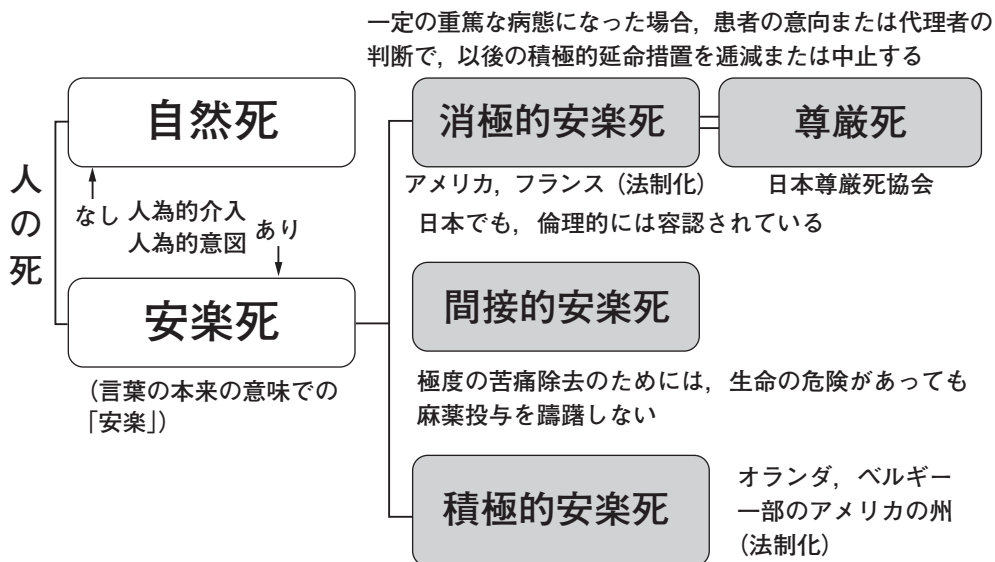
7-7 死ぬ権利

先に引用した哲学者エミール・アランの言葉は、多くの人々の賛同するところであろう。これには理屈はなく、人は生きようとする遺伝子を保有するからである。

小松美彦は「人間はどんなことがあっても、死んで

はいけない、殺してはいけない。」と断ずるが、小松との対談で、市野川容孝は「少し、保留したい」という立場を採り、娘が重度のダウン症で 30 数年ケアしてきた最首悟は「共同体中で生きていけば、死ななければならないこともある、ということは、昔も今も変わらないのではないか。」と答えている²²⁾。現代社会の基本的規範が自己決定（権）となって「生と死」に対する決定権を命の保有者が原則に行使できることになり、「自己にとり価値ある命と思える命を生きていけば、生きてゆく」（日本老年医学会、2011 年）という QOL 主義が基調にある。自己決定（権）は、しかし、「何事も自分だけで決めてよい」ということではなく、「他者に迷惑をかけない、他者を傷つけない」という条件が付帯するものとされている。この条件は広義にも狭義にも解釈されうるために、混乱が生じがちである。

人は病めば苦痛を避け健康を回復しようとして医療を受けるが、未だ医療の及ばない病態が少なくなく、治療の効果や患者に与える負担・不利益などを勘案して治療のある部分を中断することがある。図 13 は死のパターンを模式的に示したものである。一定の病態に陥り、積極的な治療を患者当人の安寧を願って逡滅、または中止してその患者が死に至ることを一般的に消



- 極度の苦痛を除去するために、医師が致死量の薬物を患者に投与し意図的に死を迎えさせる (身体的な苦痛 & 精神的な苦悩における死の選択)
- 医師による自殺補助

図 13 死のパターン (大平による)

表5 安楽死, 医師による自殺補助, 治療の差し控え・継続中止 (国際的状況, 2016年3月現在)

	オランダ・ベルギー・ルクセンブルグ	アメリカ	イギリス・豪州・北欧・台湾	日本
(積極的)安楽死	合法	違法	違法	違法
医師による自殺補助 [†]	合法 カナダ(2015), スイス	いくつかの州で合法	違法	違法
治療の差し控え・中止	合法	合法	合法	容認傾向, 法的には不明確

[†] PAS (physician assisted suicide) = オレゴン州: Death with dignity Act (DWD)
→ physician assisted dying 臨死介助という言い換えがある。

極的安楽死と称し, わが国では尊厳死協会がこれを「尊厳死」と呼んでいる。積極的安楽死は致死薬を医師が当該患者に直接投与(多くの場合, 静注)するのであるが, 医師による自殺補助 (physician assisted suicide; PAS) は医師が致死薬を処方して患者に手渡し, これを内服するのは当該患者自身である。患者の主体性が残されており, 「自殺」と捉えられている。このため PAS は, 自殺を忌み嫌うキリスト教主体の米国社会では physician assisted dying (医師による臨死介助) などと言い換えられていることは, 納得できる。留意したいのは, オレゴン州の PAS を法的に容認する法律の名称が Death with Dignity Act (尊厳死法) とされている点である。

死のパターン (積極的安楽死・医師による自殺補助・治療の差し控え・中止) の合法性については, 表5に提示した。わが国は法的に不明確であるが, 「治療の差し控え・中止」は一定の条件付きで容認傾向にある。最高度にやむをえない事由がなければ, しかし, 死の選択は行われるべきではないと考える一人である。死は引き返せないからである。

8 認知症患者の透析導入および導入後透析患者の認知症

8-1 認知症患者の生存権

認知症患者に対する医療の目標は,

- ① 生活機能の1日でも長い維持
- ② 周辺症状 (BPSD) の抑制
- ③ 家族の介護負担の軽減

にある。

高度認知症患者の治療やケアで, 人間的で患者の尊厳を尊重する医療・ケアができるかという疑問や躊躇が出てくるのは,

- ① 「社会資源には限りがある」という考えが一般

国民に浸透している

- ② 全面的に他者に依存して暮らす高度認知症患者に対して, 社会が相対的に低い価値しか置いていない
 - ③ 医療スタッフが認知機能を永久に失った患者にいたく心理的葛藤
 - ④ 高度認知症患者に対する社会的なアンビヴァレントなごく一般的な国民感情
- だと推測される。しかし, 前節の7-2, 7-3で概観してきたように, 倫理的にも法的にもいかなる程度の認知症患者であっても生存権を持つものなのであると認識する必要がある。

私見を再述すれば以下のごとくである。

- ① すべての生命は等しく尊重されるべきであり, とりあえず, 持続されるべきだ (生命状態の変化を観察していく)。
- ② 生命の質の変化に応じて, その生命保有者がそれぞれの時点で生命の質を考える。
- ③ 当の生命保有者にとって, すべての時点の生命が平等ではありえない。
- ④ その生命の保有者が自らの生命の質を判定して, その存続と終結とのいずれかを決しうる。
- ⑤ その生命の保有者が意思表示していない場合には, 他者が条件付きで代理判断ができる。

8-2 「認知症」に対する個々人の捉え方

高橋幸男氏はその名著『認知症はこわくない』²³⁾で「認知症のからくりを知って理解すれば, もうこわがらなくてもいい。現段階で中核症状は改善しないにしろ, 周辺症状は周りの人々の配慮で軽微となり社会生活がある程度可能になる」ことを具体的かつ仔細に述べて感動的である。

しかし, 認知症患者に直に接したり, テレビでその

様子を垣間見るなどして自分のこととして認知症を考えると、記憶力・判断力・理解力などを欠如し、失認・失行・失語などを加味した状態で、しかもある種の周辺症状を示しながら、他者に100%依存して生きることには耐え難きものを感じ、また、この状態では生きる価値を見出しえない。ただし、これはまったくの個人的な感想であり、他の人に強要するものでは決してない。また、こうした論議を行うこと自体が一部の関係者に不快感を与えることを承知しているが、自らの死を自ら考え、行く末を定めることを強いられる時代であれば、こうした感想を個人的に持つことをご容赦願いたい。

8-3 認知症を合併する患者において、維持血液透析が困難となる理由

維持血液透析が困難となる理由を以下に列記する。

- ① 病識の欠如
- ② 療養上の種々の「制約」を守れない（食事・飲水・服薬・規則的来院）
- ③ 血液透析施行時にベッド上で安静を保ちがたい
- ④ しばしば抜針するためHDの施行が危険
- ⑤ 摂食障害（食べない・咀嚼しない・飲み込まない・誤嚥する）
- ⑥ 意思の疎通が取れない（HD中の不快症状などを表現できない）など

これらの要因のため、円滑で安全なHD施行が妨げられ、十分な透析療法が継続できない。透析量は十分に確保できず、腎不全状態を改善することは至難となる。認知症が進行すると過度の体動や抜針などの危険行動はなくなるが、不動・無表情の状態が継続し、患者に接するスタッフや家族などがこの患者の生命維持に疑問を抱くことになる。認知症腎不全患者の治療には、様々な困難が伴うものである。

8-4 認知症合併透析患者の終末期¹⁹⁾

- ① 腎不全状態に変化はないが、認知症自体が重症化し、自力摂食が不可能となり、体動や発語がなくなる。食べなくとも唾液の誤嚥がしばしば生じ、肺炎を惹起する。典型的な終末期像である。
- ② 認知症の程度に変化はないが、腎不全の悪化やその他の合併症（癌や心筋梗塞など）の発症が当該患者を終末期に追いやる。

終末期の認知症透析患者の透析を継続するか中止するかの判断は、後述する日本透析医学会の「透析の見合わせ提言」に準拠して行うことを勧めたい。

8-5 自力摂食が不能な認知症透析患者への人工栄養

摂食量の低下してきた中等度以上重症認知症透析患者に対して、人工的栄養補給手段をとるか否かについては長年多くの論議がされてきたが、最近の世界的な傾向はその有効性・有意性に否定的な見解が多い^{10, 24, 25)}。「水分を与えないことは残酷だ」という感情論をまったく無視してはならず、その無効性と有害性とを家族や関係者へ丁寧に説明したうえで、情緒的・主観的な思いを抱く近親者の気持ちを理解し、人工栄養の非開始や継続中止の結論を出す配慮が必要である。

新里・大井²⁶⁾は、入院後一定の期間を経て治療者との信頼関係がある患者で、言語的意思疎通が可能な70名（長谷川式の点数：平均14.3±6.4点（注：30点満点で20点以下は認知症の疑い））の認知機能の低下した患者に対して、簡単な「胃ろう」に関する説明を行い、胃ろう造設を望むか否かを質問した。70名中胃ろうの希望者は皆無で、「いやだ・されません」など積極的な拒否が70名中57名で81.4%に及んだと報告した。彼等は論を「脳に記憶された過去の記憶と経験に基づく情動的な意思決定であり、胃ろう拒否の意向は、認知症患者の意志として有効であり、最大限の配慮を払うべきである」として閉じている。

認知症患者、ことにその初期の患者では、すべての認知能力が一様に低下しているわけではないことを知っておきたい。人工栄養の問題は、究極のところ、命をどう捉えるかという命題へ回帰するのである。

8-6 日本透析医学会の「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」（透析の見合わせ提言）²⁷⁾

血液透析療法が進行した腎不全患者のADLやQOLを一般的に改善することは、周知の事実である。行われる医療に有意性が失われた場合、すなわち加療が患者を益する以上に苦しめる・きわめて低下したADL/QOL状態で生きるなどの状態下では、患者に治療拒否権が、医師には治療義務範囲逸脱が認められるとされている。医療の有意性とは「一つ一つの治療に効果

表6 「透析見合わせ提言」の要旨

提言1	患者への情報提供と自己決定の援助 ・患者に十分な情報を提供する。 ・患者から十分な情報を収集する。 ・患者が意思決定した過程を理解する。
提言2	自己決定の尊重 ・患者に事前指示書を作成する権利があることを説明する。
提言3	同意書の取得 ・維持血液透析の導入前に透析療法の理解・納得の上で同意を患者側から取得する。
提言4	維持血液透析療法 (HD) の見合わせを検討する状況 1) 患者の尊厳を考慮した時、HD の見合わせも最善の治療を提供するという選択肢の一つになりうる。 2) HD の見合わせを検討する場合、患者ならびに家族の意思決定プロセスが適切に実施されていることが必要である。 3) 見合わせた HD は、状況に応じて開始または再開される。
提言5	維持血液透析見合わせ後のケア計画 医療チームは HD を見合わせた患者の意思を尊重したケア計画を策定し、提供する。

(透析会誌 2014; 47(5): 269-285)

表7 「維持血液透析療法の見合わせ」について検討する状態 (付表)

- 1) 血液透析療法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・呼吸状態などの多臓器不全や持続低血圧など、維持血液透析実施がかえって生命に危険な病態が存在。
 - ② 透析療法実施のたびに、器具による抑制および薬物による鎮静をしなければ、バスキュラーアクセスと透析回路を維持して安全に体外循環を実施できない。
- 2) 患者の全身状態が極めて不良であり、かつ『維持血液透析療法の見合わせ』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など、重篤な脳機能障害のために透析療法や療養生活に必要な理解が困難な状態。(注：認知症を含むか：大平)
 - ② 悪性腫瘍など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。

があっても、患者全体に益するものでなければ意味がない」と理解したい。

命を最大限に尊重する姿勢を基本としながら、QOL主義と自己決定(権)を基盤とし、多くの場合に共同の意思決定となりながら、治療の開始または継続とが決められることになる。透析の見合わせ提言が作成され、2014年に公示された経緯もここにある。同提言は表6に提示したように五つの提言からなるが、提言4は状況によっては慎重な検討の結果、治療(透析)の非開始や継続中止がありうることを示唆している。提言4の付表(表7)の2)①に「重篤な脳機能障害のため透析療法や療養生活に必要な理解が困難な状態」にある患者を、見合わせを検討する状態に含めている。重度の認知症は、この病態に該当するのではないかと考える。

8-7 認知症患者の透析療法

表2の6a以上の重度認知症患者、すなわち永続的に自己・他者、時間・場所の認識を欠き、記憶障害・人格障害・見当識障害などが明らかな患者では、すでに社会的活動が著しく低下し、かつ摂食障害が生じている状態にある場合には、私見であるが、透析療法の適応は著しく低いと考える²⁸⁾。最終的な結論は、わが国においては、代理人(多くは家族)と医療スタッフとの話し合いで得られるものである。重度認知症状態の患者は一般に全身状態も不良であり、血液透析施行が困難なケースが多く、「透析の断念」となることが多々ある。

認知症患者に腎不全などが合併した場合や透析患者に認知症が合併した場合(図14)、その後の治療方針をどうするかを誰がどのように決めるのかには、これ

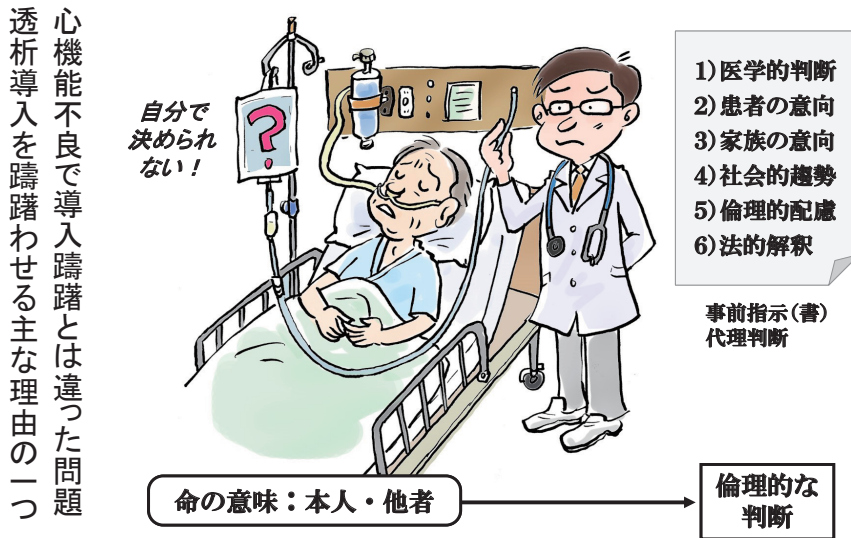


図 14 重度認知症患者の合併症治療（腎不全，癌など）をどうするか？
（イラスト：竹中直美）

まで述べてきたように、医学的判断だけではなく患者の事前の意向，家族の意向，社会的趨勢，倫理的配慮や法的解釈等々が絡んでくる。透析スタッフはこうした社会的環境に鑑みて、倫理的な判断力を十分に磨く必要がある。

利益相反：申告すべきものではありません。

文 献

- 1) 小澤 勲：認知症とは何か。東京：岩波書店，2007。
- 2) 苛原 実：認知症。日医雑誌 2010； 139：s182-s185。
- 3) 大井 玄：呆けたカントに「理性」はあるか。東京：新潮社，2015。
- 4) 小澤 勲：痴呆を生きるということ。東京：岩波書店，2003。
- 5) 柄沢昭秀：痴呆の診断。老人性痴呆 1989； 3：82-88。
- 6) 伊丹儀友，大平整爾，戸澤修平，他：北海道の透析患者における認知症について。日透医誌 2014； 29：72-77。
- 7) 桑田美代子：アルツハイマー病，死までの軌跡。こころの科学 2012； 161：73-76。
- 8) 別所遊子，出口洋二，安井裕子，他：在宅痴呆症高齢者の10年間の死亡率，死因および死亡場所。日本公衆衛生雑誌 2005； 52：865-873。
- 9) Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. : The clinical course of advanced dementia. N Engl J Med 2009; 361: 1529-1538.
- 10) Mitchell SL : Advanced Dementia. N Engl J Med 2015; 372: 2533-2540.
- 11) Burnnstrom HR, Englund EM : Cause of death in patients with dementia disorders. Eur J Neuro 2009; 16: 488-492.
- 12) Rakowski D, Caillard S, Agodoa LY, et al. : Dementia as a predictor of mortality in dialysis patients. CJASN 2006; 1: 1000-1005.
- 13) Griva K, Stygall J, Hankins M, et al. : Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. AJKD 2010; 56: 693-703.
- 14) 齋藤友季子，向井賢司，貴志直哉，他：重度認知症を合併した血液透析患者における精神科入院後の予後の検討。透析会誌 2015； 48：361-364。
- 15) 浜田 晋：心をたがやす。東京：岩波書店，2010。
- 16) 大井 玄：「痴呆老人」は何を見ているか。東京：新潮社，2008。
- 17) 馬淵浩二：パーソン論。生命倫理事典。東京：太陽出版，2004； 525-526。
- 18) 甲斐克則：日本における人工延命措置の差し控え・中止（尊厳死）。安楽死・尊厳死。東京：丸善出版，2012； 134。
- 19) 大平整爾：認知症患者の終末期サポート—最終手段としての透析中止を含めて—。臨牀透析 2016； 32：1063-1068。
- 20) 宮田裕章：認知症高齢者のよりよい治療決定にむけて。死生学 (5)。東京：東京大学出版会，2008； 97-115。
- 21) 田中美穂，児玉 聡：英国の終末期医療における意思能力法 2005 の現状と課題—任意後見である永続的代理権と独立医師能力代弁人の意義をめぐって—。生命倫理 2014； 24 (1)：96-106。
- 22) 小松美彦：対論 人は死んではならない～豊饒なる生と死へ～。東京：春秋社，2002。
- 23) 高橋幸男：認知症はこわくない。東京：NHK 出版，2014。
- 24) Cervo FA, Bryan L, Farber S : To PEG or not to PEG; a review of evidence for placing feeding tubes in advanced dementia and decision-making process. Geriatrics 2006; 61: 30-35.
- 25) 会田薫子：延命医療と臨牀現場～人工呼吸器と胃ろうの医療倫理学～。東京：東京大学出版会，2011。
- 26) 新里和弘，大井 玄：認知機能の衰えた人の「胃ろう」造

設に対する反応, Dementia Japan 2013; 27: 70-80.

- 27) 大平整爾: 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, 透析ケア 2014; 20: 871-877.
- 28) 大平整爾: 認知症患者への透析療法～倫理面からの小考察～, 日透医誌 2010; 25: 183-190.

参考 URL

- ‡ 1) <https://www.choosingwisely.org/societies/american-geriatrics-society/>

透析患者の家族看護とその支援体制

岡山ミサ子*1 永尾洋子*2 片村幸代*3

*1 名古屋記念財団ホスピエグループ腎透析事業部 *2 東海クリニック *3 十全クリニック

key words : 家族看護, 家族事例介入, 家族交流会, 支援体制

要 旨

高齢者や長期透析患者の増加に伴い、家族への負担やストレスが問題になっている。家族も看護の対象と捉え、家族の負担・不安への対応を、家族の受け入れられる具体的な対処方法を共に探し出すことが求められる。筆者のグループでは、2010年より家族看護・支援プロジェクトに取り組み、家族事例介入、家族交流会を実践した。実践した家族の反応と看護師の反応をふまえて、透析患者の家族看護・支援体制について報告する。

はじめに

高齢透析患者が増える中、より一層家族とのかかわりが多くなっている。患者だけでなく「家族」をも看護の対象としてみるということが、透析看護では求められる。「家族とは、情緒的な結びつきがあり、自分たちは家族であってお互いにかかわり合って生活すると（相互に）認識している集団でありシステムである。」¹⁾と捉える。これは、血縁関係や同居の有無に関係なく互いが家族であると認識していることである。臨床においては、患者と親密な関係にある人々を家族とする。家族の誰かが病になり病状が変化したとき、家族内のすべての人が影響を受ける。そのため、家族

への支援が重要となる。

そこで、ホスピーエグループ腎透析事業部看護部（新生会第一病院・十全クリニック・東海クリニック・東海知多クリニック・金山クリニック・鳴海クリニック・平針記念クリニック・維持透析クリニック・新生会付属診療所の合わせて8施設）では、通院透析患者の家族の負担とストレスの実態を調査し、家族看護・支援プロジェクトを立ち上げ、家族看護・支援体制を整えたので報告する。

1 通院透析患者の家族（主な支援者）の負担とストレスの調査実施

2011年には通院透析患者の家族の負担とストレスを調査した。通院透析患者の家族958名のうち有効回答が得られた657名に、自記式質問紙を用い、健康状態・負担感・ストレスと対処方法などを調査し分析した。家族の属性は60歳以上が62%で、女性67.2%と多く、続柄は配偶者・子供の順に多かった。

① 家族の健康状態

家族の健康状態（図1）では、28.3%が健康状態が悪いと答え、疲れやすい、首・肩が痛い、なんとなく不安など、家族が自分自身の健康状態に不安を感じていることがうかがえる。

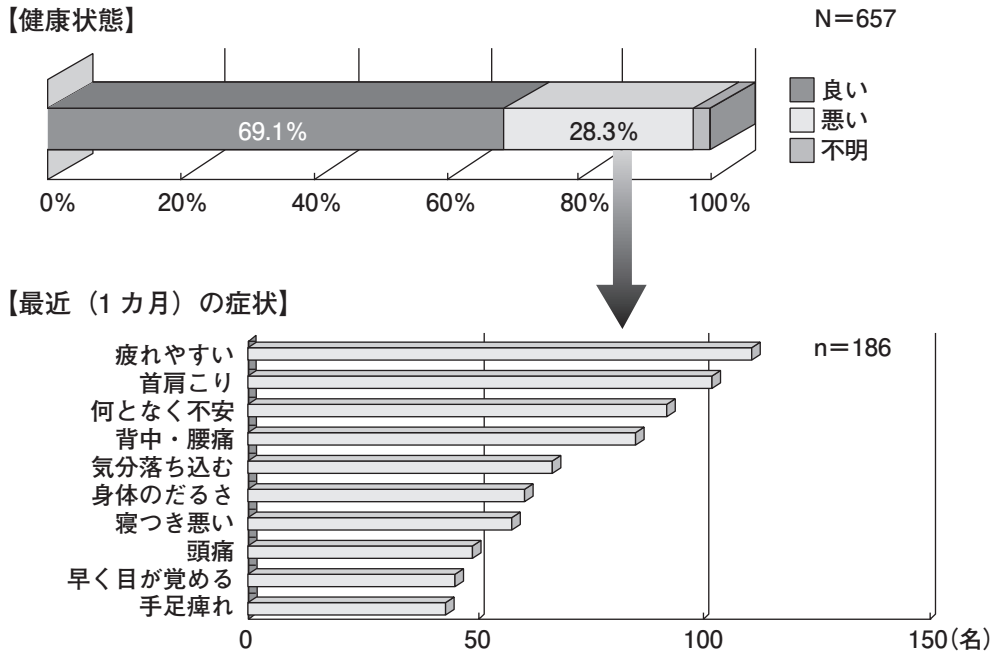


図1 家族（主な支援者）の健康状態

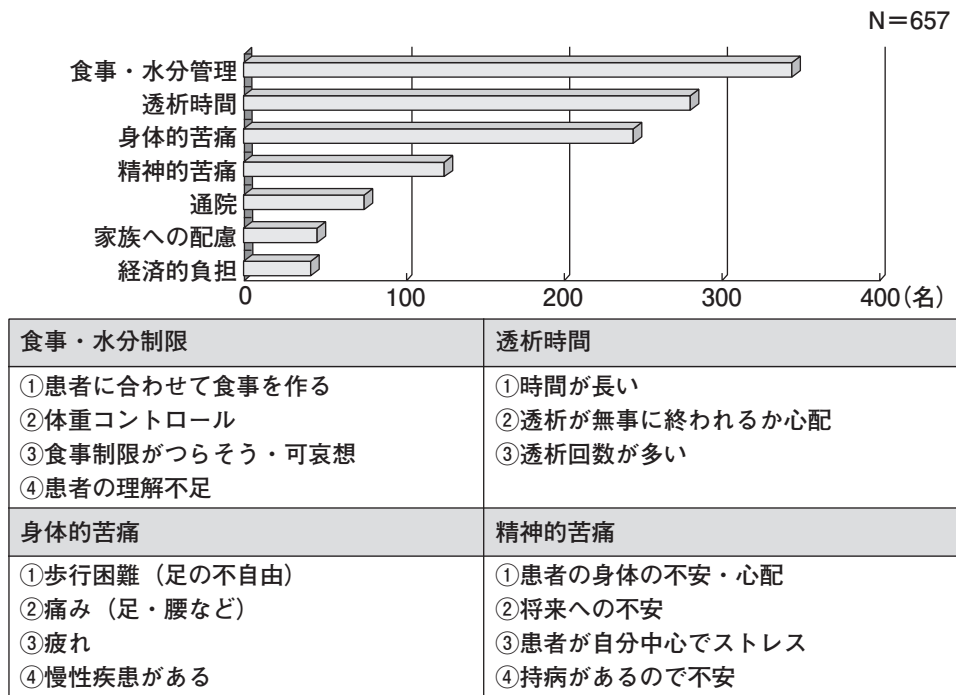


図2 家族（主な支援者）の負担と内容

② 家族の負担と内容

患者を支援するうえでの家族の負担は、食事・水分制限、透析時間、身体的苦痛、精神的苦痛、通院、家族への配慮、経済的負担の順に多くあげられた。主な内容は図2に示したように多岐にわたっていた。

③ 患者に対する家族の気持ち

患者に対する家族の気持ちでは「気が休まらない」「困ってしまう」「どうしたらよいかわからない」「腹

が立つ」など家族が患者の対応に困惑していた。

④ 家族のストレスと相談

家族のストレスでは、51.7%がストレスを感じていると答え、62.4%がストレスの対処ができています。家族が困った時の相談相手は83.1%がいると答え、主な相談相手は他の家族員が最も多く、医療スタッフへの相談は少なかった。手伝ってくれる人は46.2%と少なく、家族以外の支援の必要性が示唆された。

⑤ 家族が支援してほしいこと

医療スタッフに支援してほしいことは、「家族への情報提供・指導・交流（食事・介護）」「家族面談」「家族への個別対応（声掛け・精神面のケア）」「患者への交流・対応（声掛け・コミュニケーション）」「送迎の充実」などであった。家族にとって医療者も支援者であることを認識し、関わりを持つことが重要である。

2 家族看護・支援プロジェクトの取り組み

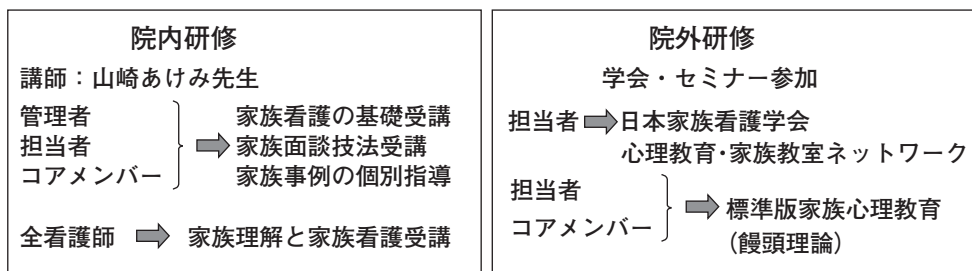
2010年より家族看護プロジェクトを「看護の対象として家族を捉え、家族の健康を支援することで家族看護の理解を深める」ことを目的に、家族事例介入を

実施した。2012～2014年の3年間は、家族看護・支援プロジェクトと名称を変更して、「各部署で家族支援を企画・実践・評価し、家族の不安・負担・ストレスの軽減を図る」ことを目的に、家族事例介入と家族交流会を実施した（図3）。

家族看護・支援プロジェクトの学習課程を図4に示す。院内研修では、コアメンバー（中堅・ベテラン看護師）が山崎あけみ先生の講義を受講し、『家族看護学』（南江堂）を教本に学習した。また、看護管理者が家族看護の事例をまとめ、一緒に家族看護の学習会に参加した。担当者やコアメンバーが院外研修に参加し、院内研修をリンクさせ、学習資料・文献を提示しながら実践した。

2010年 家族看護プロジェクト立ち上げ 家族事例介入（コアメンバー 10人）			
2011年 通院透析患者の家族の負担・ストレスの実態を調査			
2012年～家族看護・支援プロジェクト			
	コアメンバー	家族事例介入	家族交流会
2012年	9人	3人	6人
2013年	11人	2人	9人
2014年	11人	2人	9人
2015年 家族看護・支援マニュアル作製			

図3 家族看護・支援プロジェクトの取り組み



学習資料・文献

- 家族看護学 19の臨牀場面と8つの実践例から考える
山崎あけみ編集 南江堂
- 標準版家族心理教育研修会テキスト
日本心理教育・家族教室ネットワーク
- 精神科版家族教室スタートアップ読本
土屋徹 精神看護出版
- 心理教育の立ち上げ方・進め方ツールキットⅡ
伊藤順一郎監修 地域精神保健福祉機構 コンボ
- 家族看護 日本看護協会出版会

図4 家族看護・支援プロジェクトの学習課程

3 家族事例紹介

3-1 家族事例紹介の学び

看護管理者とコアメンバーを対象に、家族看護の基礎（家族看護とは・家族看護の必要性・家族の理解）、家族面談の技法を学んだ。また、家族面談から描いた家族像を基に、患者を含めた家族を一つの単位（システム）と捉え、家族員一人一人の看護の方向性を考える演習をした。

3-2 家族事例紹介の実際

(1) 家族アセスメント

カルガリー家族アセスメント/介入モデル（CFAM/CFIM）のアセスメントは、事前に得られる情報や、観察によって得られる情報も含むが、家族との会話を通して行われる部分が多い。実践では、リストになった項目を上からすべて網羅的に質問するようなことは行わず、ジグソーパズルのピースを埋めるようにジェノグラム（genogram, 家系図）を描きながら家族の姿を浮かび上がらせていく²⁾。図5はAクリニックの介護度の高い通院透析患者K氏の家族像である。

患者の妻と面談し家族の関係性、歴史などを聞き家族像を図式化（ジェノグラム・エコマップ）した。

家族像のジェノグラムは、世代間関係の構造を示した図式である。3世代以上の家族員とその人間関係を盛り込んだ家系図作成法のことである。エコマップは、家族のソト、すなわち外的構造とその相互作用の量と質を評価する時に用いるものである³⁾。図5の事例は、患者の妻から、夫婦間の関係、親世代、子供との関係や役割、経済面などを面談から聞き取り図に表した。家族員と外的構造における重要な人（友人、病院関係、ケアマネジャーなど）との関係性の全体像を把握した。そのさい、友好的、疎遠、ストレスになる関係、弱い関係性、強い関係性など関係性を線で結んだ。この事例では、家族員以外の親族など外との関係が希薄であること、患者の妻が介護・家事の中心にあり負担が大きいことがわかる。また、子供同士の関係も弱く、患者の妻に依存していることがわかる。

(2) 家族アプローチ

家族面談は、目的によって案内する家族を選択するが、誰が参加するかは家族側、医療者側どちらも柔軟

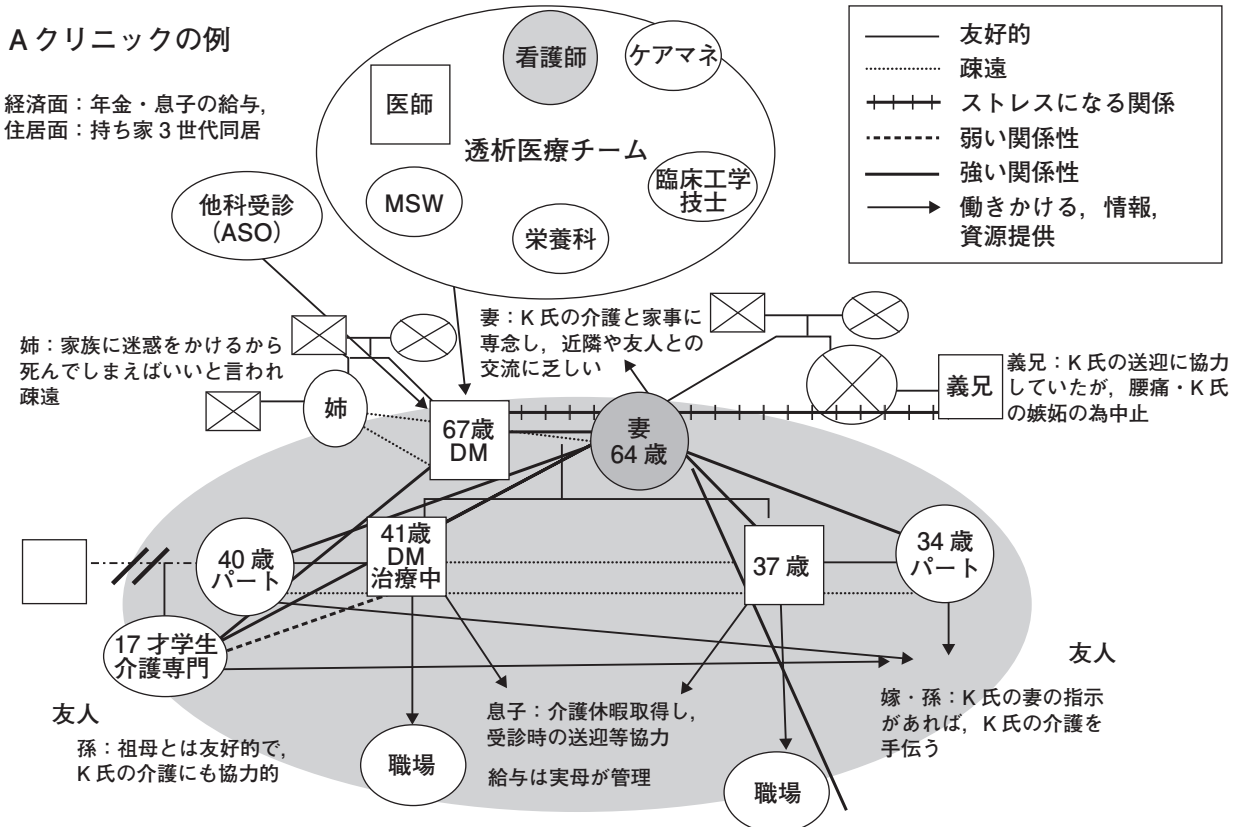


図5 介護度の高い患者K氏の家族像

に対応する。また面談の環境は、落ち着いて話ができる場所を選択し、家族が来院しやすい時間帯を選ぶ。家族の心配事などを詳しく話してもらい、問題を家族と共有し、今後の方向性を伝える。

家族への介入の目的はあくまでも家族の健康の向上にある。具体的に達成可能な目標を家族員個々に設定するが、中・長期の目標は家族・医療者双方向の協力が必要である。

Aクリニックの、介護度の高い通院透析患者K氏の家族事例介入の具体的な看護目標としては、

- ① 患者へは「安定した透析を実施，社会資源を活用し身体的・精神的支援をする」
- ② 主たる介護者の妻へは、「妻の介護の負担を理解し，負担軽減の援助，社会資源の情報提供をする」
- ③ 子供世代へは、「患者の病状変化に伴い病状の情報提供，妻の負担軽減の対策を一緒に考える」と設定した。家族（妻や子ども）と病状説明や社会資源の情報提供など数回の面談後，介護保険を利用し入浴と送迎サービス導入を家族と共に実践した。

3-3 家族事例介入の注意点

家族へ介入するさい，医療者との信頼関係の確立は必須となるため，日頃から家族とのコミュニケーション

ンを密にすることが重要である。表1は，家族事例介入したコアメンバー17名より，家族像作成時・家族面談時・介入時においてそれぞれ注意点を調査したものである。

4 家族交流会

4-1 家族交流会の学び

家族看護・支援プロジェクト担当者とはコアメンバーは，同じ不安や問題を抱える家族同士の交流や，医療者からの情報提供を効果的に実施できるよう，「家族心理教育」（日本心理教育・家族教室ネットワーク主催）として，標準版家族心理教育研修を受講した。その後，透析患者の家族の交流会に必要な対象の捉え方，饅頭モデルなど心理教育や，家族に対する基本的な考え方の学習会を実施した。饅頭モデルとは，饅頭のあんこに相当するのは，いわばクライアントの〈病んでいる部分〉である。そうすると饅頭の皮に相当するのはクライアントの病んでいる部分を〈抱える部分〉すなわち〈癒そうとする部分〉である。あんこはクライアントの中の〈クライアント〉であり，皮はクライアントの中の〈治療者〉だと考えることもできる，というモデルである⁴⁾。

つまり，家族支援においては，家族の困難に伴う気持ちを傾聴し，家族の対処を支え，たたえ励ますこと

表1 家族事例介入の注意点
(コアメンバーからのアンケート調査より)

1. 家族像を書く時	<ul style="list-style-type: none"> ・ 家族間の関係性（行き来があるか，連絡が取れているかなど）を描き，見やすいこと ・ 3世代以上までの情報をさかのぼって描き，患者と家族を取り巻く環境，周囲との関係を，家族を中心にした関係性をわかりやすく描く ・ 家族間の状況が変化したときは，速やかに書き直し修正した日付を記載する ・ 家族の個人情報のため，患者や家族に十分説明し同意を得る ・ どのくらいの人々が関わっているか，細かいところまで情報を得るようにする
2. 家族面談時	<ul style="list-style-type: none"> ・ 家族が来院しやすい時間や話しやすいような環境づくり ・ 服装，言葉遣いなど家族がリラックスできるように，表情，接遇に注意する ・ 聞きたいことをあらかじめ整理してオープンクエッションで質問する ・ 家族の健康状態によって場所，所要時間を考慮し面談に臨む ・ 目的を明確に説明し，患者だけでなく，家族の悩み苦しみを吐き出させる ・ レコーダーを活用し家族の話を記録する時は，同意を得るか，記録者を設定
3. 家族介入時	<ul style="list-style-type: none"> ・ 家族にも聞かれたくない，踏み込んでほしくないという境界線があると思うのであまりがつかう聞かない。家族の反応を見ながら聞き取りをする ・ 家族の思いや考えを理解し協力者として対応し，家族を気にかけていることを伝える ・ 看護者としてできることはどこまでか，十分アセスメントした上で関わる ・ 患者と家族の関係を理解し，思いを率直に話してもらえよう配慮する

が大切である。心理教育における情報交換やグループワークは、専門家が一方的に情報を提供したり、問題への対処法を提供するものではなく、患者や家族のこれまでの経験と専門家の知識やアイデアを共有し、共に考える場を作ることを学んだ。

4-2 家族交流会の実際

(1) 企画

① 対象家族の選定、実践計画

患者の年齢・透析歴・合併症・介護度、家族の年齢・性別・知りたい情報・不安・心配事などを考慮し選定する。例えば、高齢透析患者を支える高齢介護者の家族、CKDの病期が近い患者の家族、介護度が高い患者の家族、長期透析患者の家族など、共通な話題があり、状況がお互い理解しあえるような家族を選定する。

② 対象家族へ会の説明と参加の案内

家族への案内は紙面のみでは十分内容が伝わりにくいため、電話連絡をあわせて行い内容を説明する。また、患者へは会の目的を説明し、家族への参加の案内をする。

③ 参加家族の意向調査

家族へ、来院時や電話・アンケートで、知りたい情報・不安・心配事など、聞き取り調査をする。参加家族の意向を把握したうえで、具体的な交流会のプログラムを計画する。

④ 会のプログラム・テーマ・講師・場づくり

会場は参加者が収容できる大きさの部屋・当日のタイムスケジュールを掲示する。日時は参加者が集まりやすい曜日、時間帯を選択する（あらかじめ参加者の都合のよい時間帯を情報収集しておいても可）。全体に要する時間は60~90分程度が望ましい。参加家族の年齢・性別・特性を考慮し、交流会のテーマにそったグループ作成をし、グループサイズは4~5名が適当である。また、管理栄養士、理学療法士、MSW等が参加することにより、他職種と看護師、患者家族の交流が持てる。

(2) 実践

図6は、Bクリニックの透析導入2年以内の交流会の実際である。タイムスケジュールは、始めに看護師の講義を45分、その後は緊張感を和らげるため、お

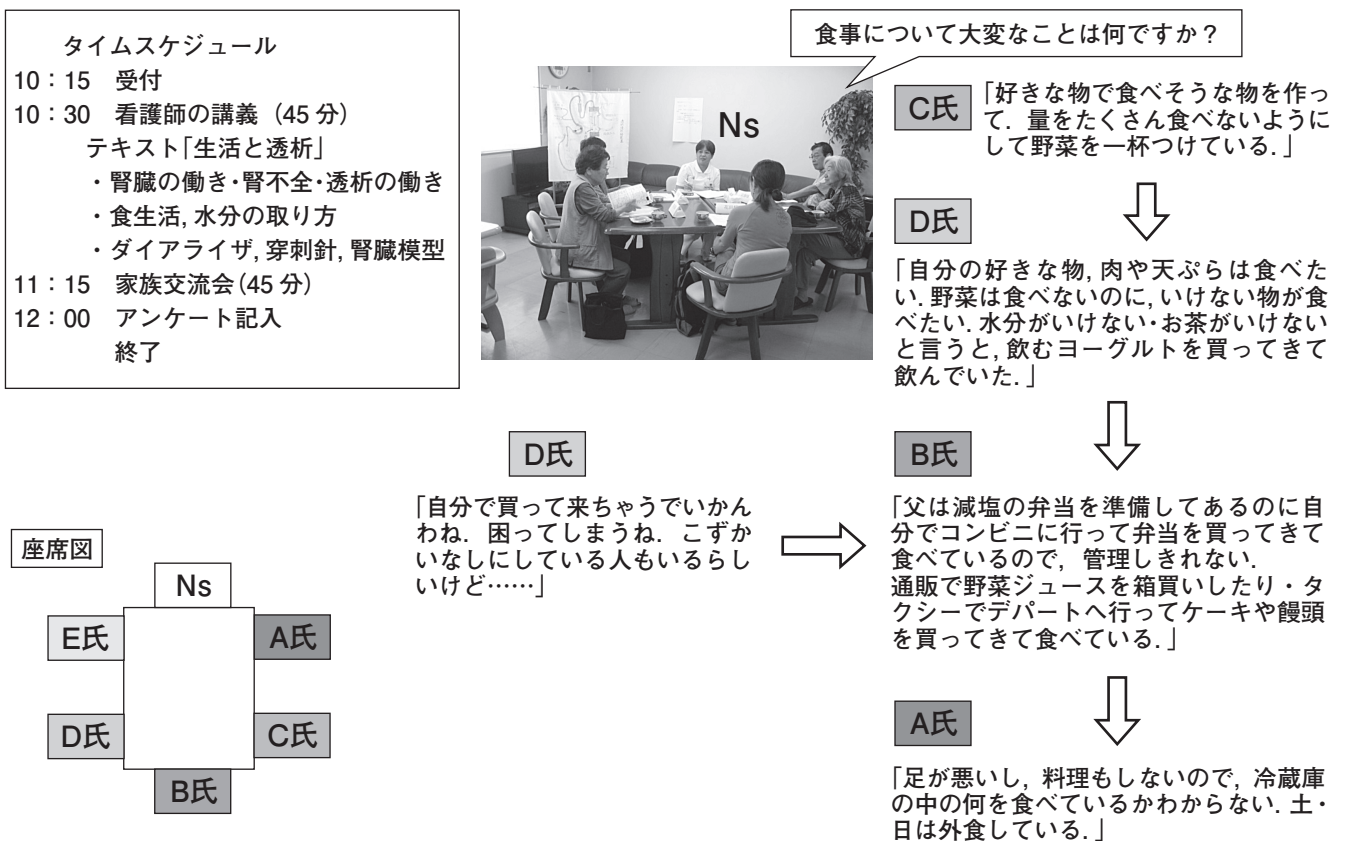


図6 Bクリニックにおける透析導入2年以内の家族交流会の実際

表2 家族交流会の注意点
(コアメンバーからのアンケート調査より)

-
1. 家族交流会の企画
 - ・事前アンケート調査（家族がどのようなことを知りたいのか、聞きたいのか）
 - ・場づくり（緊張をほぐす言葉がけ・時間配分・座席の位置・お茶やお菓子の準備）
 - ・配布物を見やすく、わかりやすいよう内容工夫した
 - ・患者の問題をテーマにした
 - ・勉強会を主なテーマにした
 - ・患者の入院生活を知ってもらった（レクレーション見学・治療食の試飲）
 - ・管理栄養士の食事管理の講義を取り入れた
 - ・家族の負担を出来るだけ最小限にした
 2. 家族交流会の場づくり
 - ・話しやすい場作り（自由に気軽に話せるよう声掛け・表情をうかがう・お茶お菓子）
 - ・座席配置の工夫（家族が隣同士・テーブルを囲み顔が見えるよう）
 - ・家族同士が話し合えるよう留意し、ファシリテーターをした
 - ・自己紹介で4つの窓を使った
 - ・録音・記録は家族が緊張し話しにくいと思いき聞き取り覚えた
 - ・タイムマネジメント
-

茶を飲みながら交流会を45分行った。対象家族は5名であったため、1グループで行い、座席図のように全員の顔が見られる配置とした。交流会では看護師が話題提供すると、それに対しCさん、Dさん、Bさんが次々と話をし、Bさんが話す患者の困った行動に対してDさんが共感し、家族同士で会話を交わし交流ができていた。

伊藤⁵⁾は「参加者から発言があった時は聞きっぱなしにせず、「受ける」「振る」「ほめる・ねぎらう」といった反応をたえず返すことが大切です。」と述べている。看護師は話しやすい場づくりを提供するよう心掛けることが望ましい。

4-3 家族交流会の注意点

コアメンバー24名を対象に、家族交流会を企画するうえで考慮した点と、家族交流会の場づくりにおいて工夫した点をそれぞれ調査したものを表2に報告する。

おわりに

家族看護・支援した看護師に、家族看護で大事にしていること尋ねると「家族は支援の対象である」「関係づくり」「コミュニケーション」などがあげられた。家族への介入や家族同士の交流の場に参加することで、看護師は家族に対する理解や視点が変わり、家族への理解が深まり、関わりに活かしている。家族は、家族交流会に参加することで、新たな情報を知ることがで

き、家族同士の交流を通して、負担やストレスの軽減に繋がっている。

今後ますます、透析患者の高齢化が進む中、より困難で複雑な問題を抱えた患者が多くなる。透析クリニックだけでなく地域とつながって、家族を支援する人的資源を探し、家族の不安や負担を軽減する必要がある。そのためにも、透析患者の家族看護・支援体制の整備が急務である。

文 献

- 1) 山崎あけみ, 原 礼子: 家族とは, 家族看護学, 東京: 南江堂, 2008: 3.
- 2) 小林奈美: アセスメントと技法のポイント, 家族看護論, 東京: 医歯薬出版株式会社, 2006: 54.
- 3) 山崎あけみ, 原 礼子: 家族を理解するポイント, 家族看護学, 東京: 南江堂, 2008: 28.
- 4) 光元和憲: 内省心理療法—わたしの歩み—, 内省心理療法入門, 東京: 山王出版, 2007: 34-35.
- 5) 伊藤順一郎監修: 心理教育実施・普及ガイドライン・ツールキット研究会, 大島 巖, 福祉理恵, 編: スタッフの役割, 心理教育の立ち上げ方・進め方ツールキットII, 千葉: 地域精神保健福祉機構・コンボ, 2009: 56.
- 6) 岡山ミサ子: 透析患者の家族支援, 透析ケア 2016; 22(4): 74-78.
- 7) 永尾洋子: 透析患者の家族支援, 透析ケア 2016; 22(5): 89-93.
- 8) 岡山ミサ子, 永尾洋子, 立松宣子: 中堅・ベテラン看護師の経験知を生かした家族看護・支援プロジェクト, 看護人材育成 2014; 11(5): 127-134.

腎不全腹膜透析ラットに対するピリドキサミン内服の腹膜機能保護作用の検討

森 良孝*1 角田隆俊*1 都川貴代*1 竹腰 進*2 湯澤公子*3 小林広幸*4 川上 純*5
宮田敏男*6 深川雅史*1

*1 東海大学医学部腎内分泌代謝内科 *2 東海大学医学部病態生理学 *3 東海大学医学部神経内科 *4 東海大学医学部臨床薬理学
*5 長崎大学大学院展開医療科学講座 *6 東北大学大学院分子病態治療学分野

key words : 腹膜, AGEs, GDPs, 血管新生, 腹膜機能

要 旨

【目的】 腹膜透析は血液透析に並ぶ腎代替療法であるが、透析液中のブドウ糖分解産物 (GDPs) などによる慢性的な刺激により腹膜機能が低下し、除水不全と腹膜硬化症への進展の懸念から数年で中止せざるをえないという問題点がある。我々は以前、ピリドキサミン (PM) の経腹腔投与で腹膜機能不全を抑制しうることを報告したが、PM 内服によっても改善しうるかどうか検討した。

【方法】 5週齢のSDラットをおよそ7匹ずつ、以下の5群に分けた。sham (腎摘 (-), 腹膜透析 (-)), Nx10 (腎摘 (+), 腹膜透析 (+) (メチルグリオキサール (MG) 10 mM 添加)), Nx10Pyr (Nx10にPM 15 mg/個体/日内服追加), Nx20 (腎摘 (+), 腹膜透析 (+) (メチルグリオキサール (MG) 20 mM 添加)), Nx20Pyr (Nx20にPM 15 mg/個体/日内服追加)。腎摘は5/6腎摘を左腎全摘, 右腎1/3摘出を1週間の間隔をおいて2回で行った。腹膜透析は埋没カテーテルより、1日2回、3週間行い、腹膜劣化を強めるためにMGを10 mM, 20 mM追加した。PM内服は連日1日1回ゾンデで強制内服投与した。各々の腹膜機能と、組織学的変化を比較検討した。

【結果】 透析液投与によって壁側腹膜の腹膜下層には線維化組織が生じ、かつ、MGの濃度に比例して肥厚が強くなった。PMに内服によって10 mM群にお

いてのみ有意に肥厚が改善した。免疫組織学的検討では、透析液投与群で腹膜下層のTGF β 1, FGF2, VEGF陽性細胞が増加した。VEGFA陽性細胞数はPM内服によってMG 20 mM群では有意に減少し、MG 10 mM群では減少の傾向があった。TGF β 1, FGF2陽性細胞には有意差は認めなかった。腹膜下層の血管の密度は10 mM群においてPM内服で有意に改善したが、VEGFAのmRNA発現の改善は認めなかった。腹膜機能はNx10でD/Pクレアチニン 1.03 ± 0.01 , Nx10PyrでD/Pクレアチニン 0.78 ± 0.03 と有意に改善した。MG 20 mMでも同様に改善が認められた。腹膜機能の改善と最も強い相関があった組織学的パラメーターは血管の密度であった ($R=0.60$, $p=0.01$)。

【結論】 PM内服によっても腹膜機能低下抑制を確認できた。腹膜機能低下抑制と最も強い相関を認めたのは壁側腹膜の、腹膜下層の血管の密度であった。すなわち、いわゆる有効血管床増加を抑制することによって腹膜機能低下を抑制したものと考えられる。

1 目 的

腹膜透析は血液透析に並ぶ腎代替療法であるが、透析液中のブドウ糖分解産物 (GDPs) や、それによって生じるペントシジンなどの最終糖化産物 AGEs などによる慢性的な刺激により腹膜機能が低下し、除水不全と腹膜硬化症への進展の懸念から数年で中止せざるをえないという問題点がある。我々は以前、ピリドキ

サミン (PM) の経腹腔投与で腹膜機能不全を抑制し
 うることを報告した (2005 年, 角田ら). PM 内服に
 よっても腹膜機能悪化を抑制しうるかどうか検討した.

2 方法

5 週齢の SD ラットを以下の 5 群に分けた. sham
 (腎摘 (-), 腹膜透析 (-)) (n=6), Nx10 (腎摘
 (+), 腹膜透析 (+) (メチルグリオキサール (MG)
 10 mM 添加)) (n=6), Nx10Pyr (Nx10 に PM 15
 mg/個体/日内服追加) (n=7), Nx20 (腎摘 (+),
 腹膜透析 (+) (メチルグリオキサール (MG) 20 mM
 添加)) (n=5), Nx20Pyr (Nx20 に PM 15 mg/個体/
 日内服追加) (n=7). 腎摘は 5/6 腎摘を左腎全摘, 右
 腎 1/3 摘出を 1 週間, 間をおいて 2 回で行った. 腹膜
 透析は埋没カテーテルより, 1 日 2 回, 3 週間行い,
 腹膜劣化を強めるために MG を 10 mM, 20 mM 追加
 した. PM 内服は連日 1 日 1 回ゾンデで強制内服投与
 した. 概要を [図 1](#) に示す.

MG の濃度については, 他の研究をもとに, まず,
 5 mM で同様の試験を行って見たものの, 腹膜透析液
 のみで行った場合とあまり差がなかったため, 10 mM
 と 20 mM を中心に実験を再度行った.

腹膜機能検査は最終日に, PM を内服させて 1 時間
 後に腹膜透析液を注入し, 30 分, 60 分時点での D/P
 クレアチニンと D/P 尿素窒素, G30/G0 グルコース,
 G60/G0 グルコースを行った. その後屠殺し, 組織の
 採取を行った.

腹膜の形態的变化・線維化等を見るために壁側腹膜,
 肝臓, 血管増生等の変化の観察のため, 腸間膜の HE
 染色, マッソントリクローム染色を行った (1 回目の

実験の結果, 腸管の腹膜は部位による変化のばらつき
 が大きい, 剥離しやすいなどの理由で評価に適さないと
 判断した).

線維化のマーカーである TGFβ1, FGF2, 血管のマ
 ーカーである VEGFA, Aminopeptidase P, リンパ管
 のマーカーである podoplanin 等の免疫組織学的検討
 を行った.

腸間膜組織の TGFβ1, FGF2, TNFα, VEGFA,
 VEGFC (リンパ系の増殖因子) の mRNA 発現を RT-
 PCR で検討したが, コントロールが強く発現してい
 るなど, 組織の選択に問題があると考え, 同じ遺伝子
 について Laser Microdissection (LCM) を用いてホ
 ルマリン固定, パラフィン包埋切片から採取した壁側
 腹膜の腹膜~腹膜下層組織で追加検討した.

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって血
 液, 60 分貯留後の腹膜透析液, 腸間膜組織のペント
 シジンの測定も行った.

3 結果と考察

ピリドキサミン内服 2 時間後には血中, 腹膜透析液
 中の pyridoxamine はともに 20,000 ng/ml まで上昇し
 た ([図 2](#), [図 3](#)).

透析液投与によって壁側腹膜の腹膜下層には線維化
 組織が生じ, かつ, MG の濃度に比例して肥厚が強
 くなった. PM に内服によって 10 mM 群においてのみ
 有意に肥厚が改善した ([図 4](#)).

免疫組織学的検討では, 壁側腹膜の腹膜下層の
 VEGFA 陽性細胞数が sham に比べて透析液投与群で
 は増加した. PM 投与によって MG 20 mM 投与群で
 は有意な改善を認めた ([図 5](#)). TGFβ1, FGF2 につい

Weeks	6	7	8	9	10	11	12	13	
Group1 (N=7)	tame period	5/6Nx	Standard Food	Rat-o-port	PD(-)				blood sampling, PET, peritoneal tissue biopsy
Group2 (N=7)					PD(+) MG10mM				
Group3 (N=7)					PD(+) MG10mM Pyr50mg/body				
Group4 (N=7)					PD(+) MG20mM				
Group5 (N=7)					PD(+) MG20mM Pyr50mg/body				

図 1 実験プロトコール

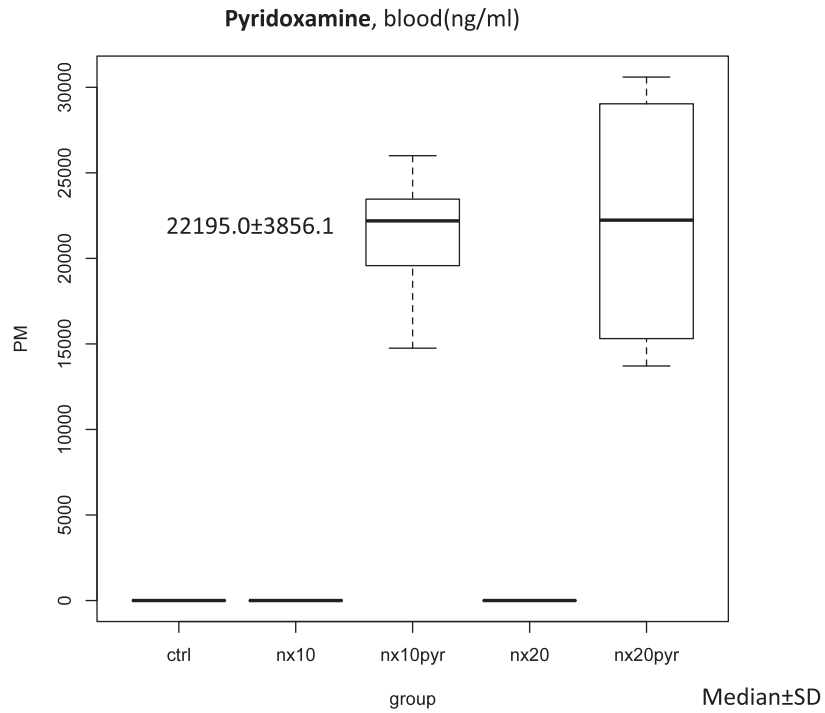


図2 ピリドキサミン内服2時間後の pyridoxamine 血中濃度
Ctrl = sham

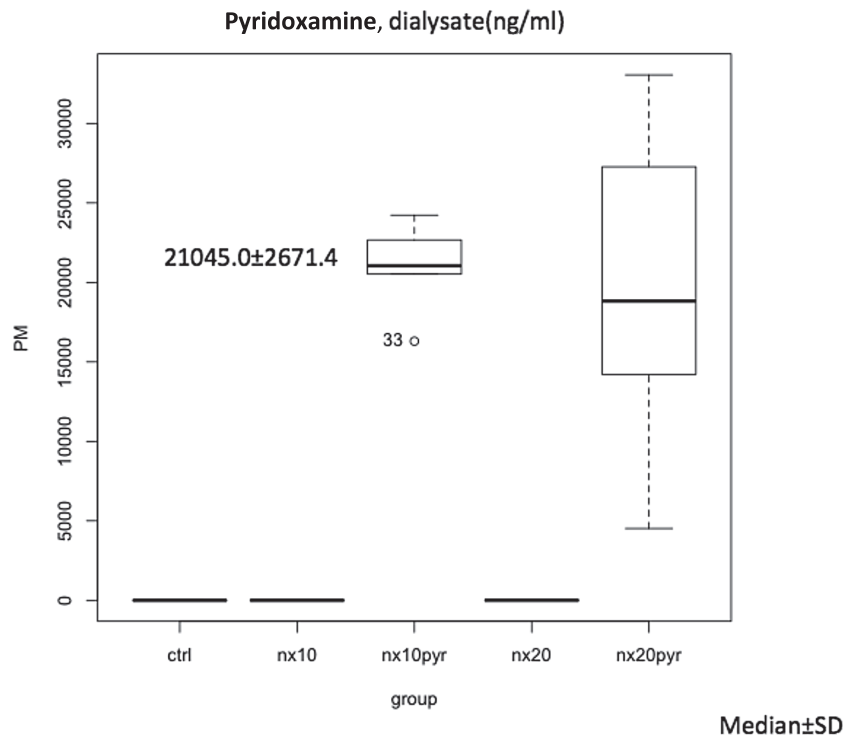


図3 ピリドキサミン内服2時間後の pyridoxamine の腹膜透析液排液中濃度
Ctrl = sham

では sham と比較して腹膜透析液投与群に陽性細胞数の増加を認めたが、PM 投与による改善は認めなかった。

腹膜下層中の血管数は腹膜透析液投与群は sham と

比較して増加を認めた。しかし PM 内服と非内服間に差は認めなかった。血管の断面積を腹膜下層の面積で除した密度においては MG 10 mM 群で PM 投与により有意に減少を認めた (図6)。腸間膜の位置面積あた

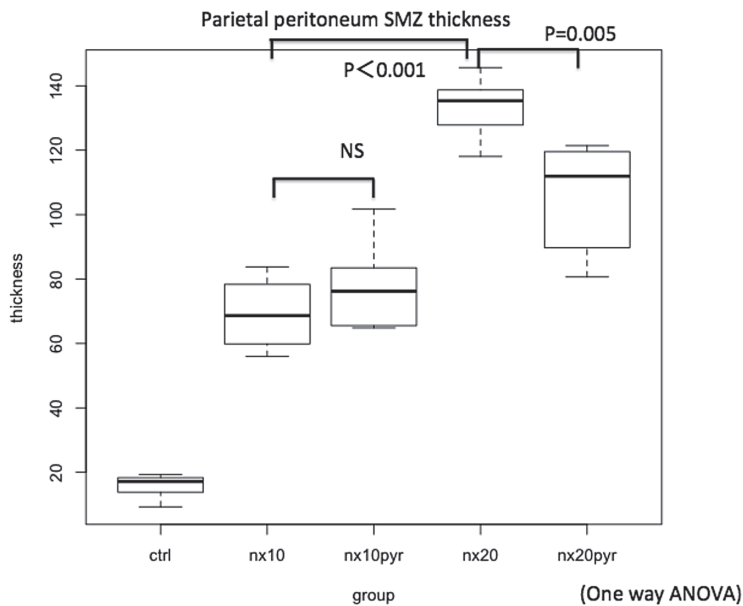


図4 腹膜下層の肥厚 (μm)
Ctrl = sham

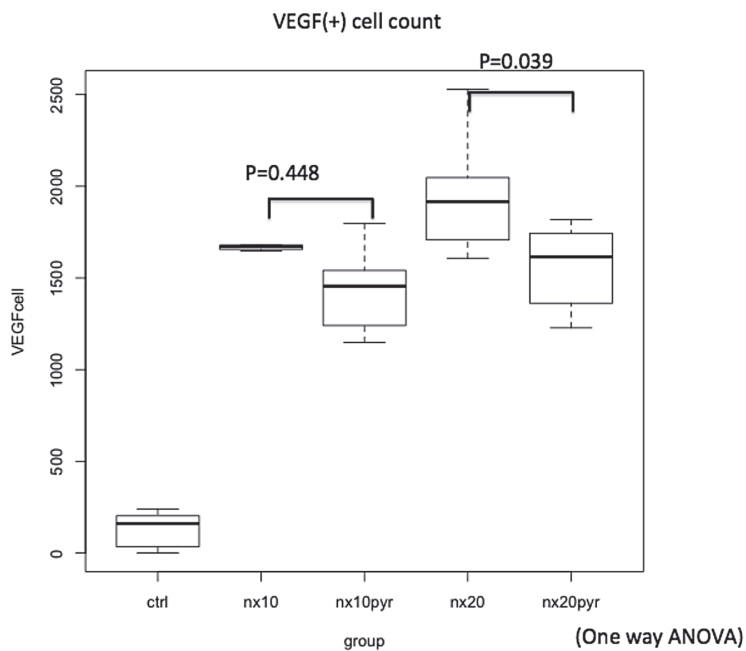


図5 腹膜下層中の VEGFA 陽性細胞数 (/mm²)
Ctrl = sham

りの血管数でも MG 10 mM 群で有意に減少を認めた。

LCM を用いてホルマリン固定，パラフィン包埋切片より採取した壁側腹膜 + 腹膜下層の mRNA 発現を確認したが，sham に比べて透析液投与群の発現上昇は認めるものの，PM による発現低下は認めなかった (図 7)。

腹膜機能検査では貯留後 30 分後の D/P クレアチニン (図 8)，D/P 尿素窒素で有意に PM による改善を

認めた。60 分貯留では MG 10 mM 群のみ，PM 投与による改善が有意であった。

D/P クレアチンと最も強く相関するのは組織学的パラメーターのうち，腹膜下層血管密度であった (R = 0.603, p = 0.0003) (図 9)。

HPLC としては，血中のペントシジン量は MG 10 mM 群において有意に PM 内服群で減少したが，MG 20 mM 群では有意差がつかず，腸間膜のペント

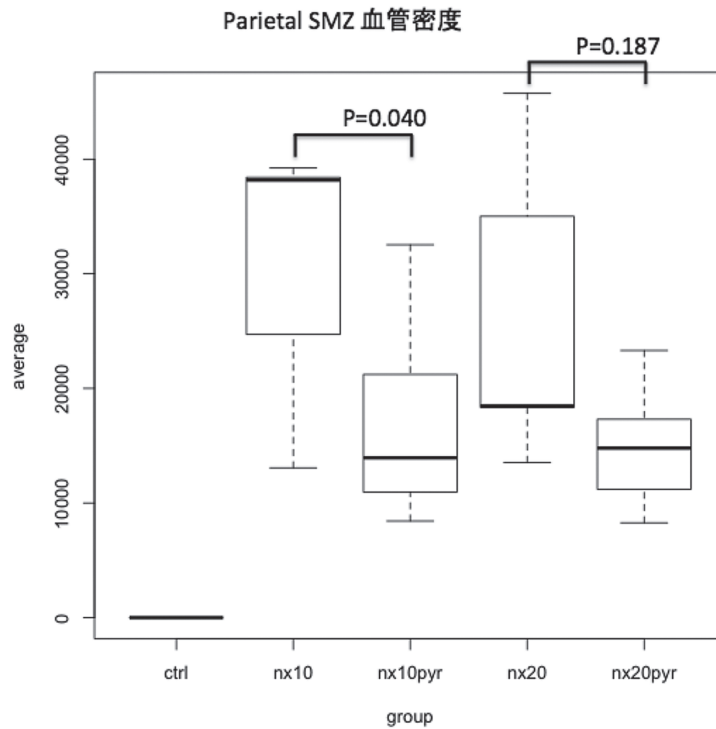


図6 腹膜下層中の血管の密度 (nm²)
Ctrl = sham

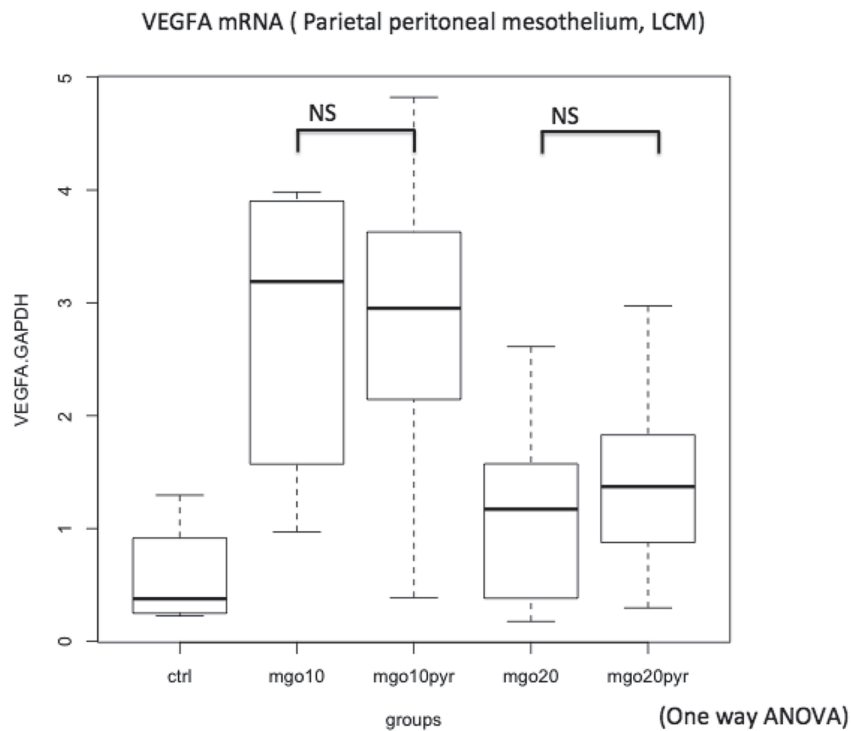


図7 壁側腹膜の腹膜下層の VEGFA/GAPDH mRNA 発現
Ctrl = sham

シジン量も PM 内服の有無で差がつかなかった。
 まとめて、PM 内服によって腹膜透析液腹腔内投与によって障害された腹膜機能が改善した。線維化や炎症の評価では PM 内服の有無による差は少なく、血

管密度の増加抑制が最も相関があった。PM の腹膜機能劣化抑制はこのモデルにおいては血管新生、血管拡張の抑制が最も考えられた。ただし、VEGFA の mRNA 発現には差を認めず、NOS など、その他の考

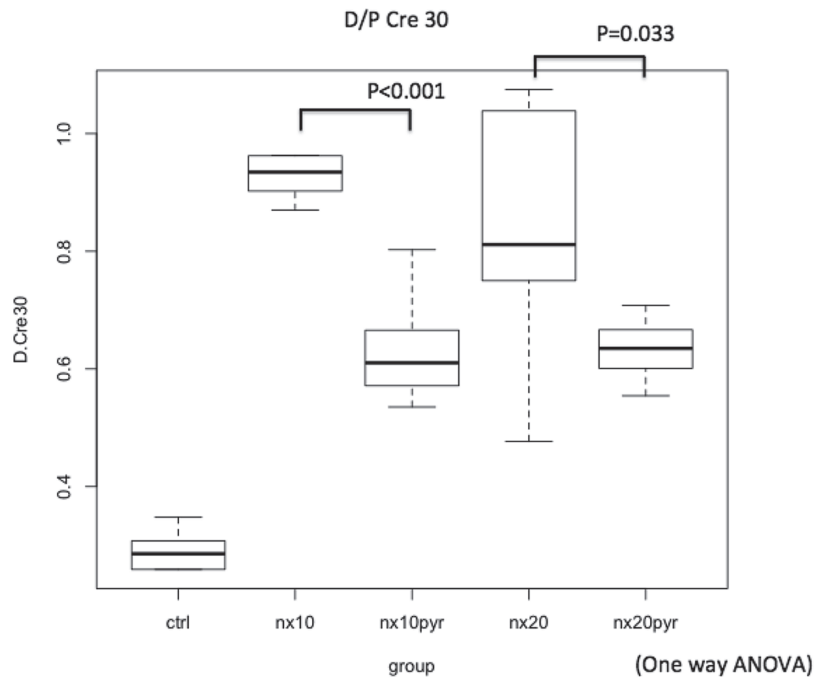


図8 30分貯留でのD/Pクレアチニン
Ctrl = sham

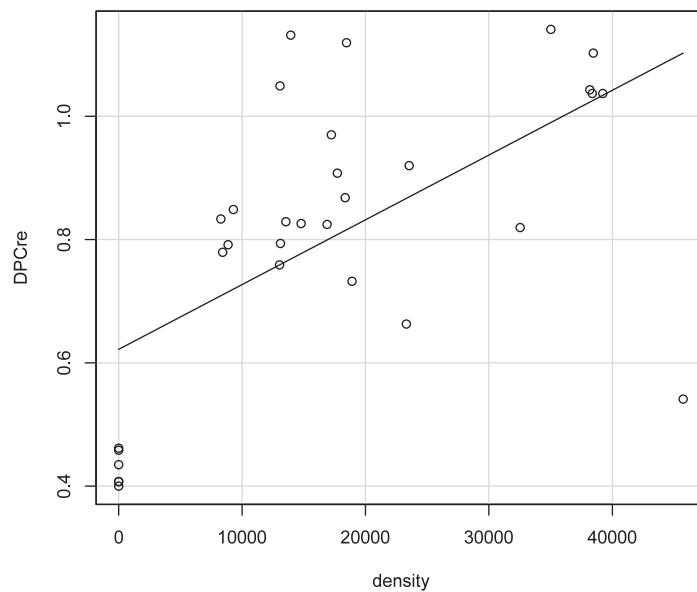


図9 D/Pクレアチニンと腹膜下層の血管密度の相関図

えられる機序についても、今回の実験では評価できていない。

4 結論

PM内服によっても腹膜機能低下抑制を確認できた。腹膜機能低下抑制と最も強い相関を認めたのは壁側腹膜の、腹膜下層の血管の密度であった。すなわち、いわゆる有効血管床増加を抑制することによって腹膜機能低下を抑制したものと考えられる。その機序につい

ては、さらなる検討が必要である。

この研究は平成23年度日本透析医学会公募研究助成によってなされました。

なお、本研究報告の詳細は、Mori Y, Kakuta T, Miyakogawa T, et al. : Effect of scavenging circulating reactive carbonyls by oral pyridoxamine in uremic rats on peritoneal dialysis, Ther Apher Dial 2016; 20(6) : 645-654 において掲載済みです。

血液透析患者の首尾一貫感覚に関連する 身体的，精神的，社会的要因の検討

山西育子*1 清水裕子*2 大林誠一*3

*1 訪問看護ステーションなつめ *2 香川大学自然生命科学系 *3 キナシ大林病院

key words : 血液透析患者, 首尾一貫感覚, 健康関連 QOL, 主観的幸福感

要 旨

本研究の目的は、血液透析患者の首尾一貫感覚と、療養生活を支える身体的、精神的、社会的要因との関連を明らかにすることである。調査協力者は血液透析患者 79 名であり、基本情報、健康関連 QOL、首尾一貫感覚、主観的幸福感を調査した。調査協力者の健康関連 QOL は日本国民標準値より有意に低く、首尾一貫感覚は、一般成人と比べ有意差はなかった。調査協力者は、体の痛みや身体機能障害により首尾一貫感覚を低下させる傾向がある。一方で、一般成人と同様の幸福感、首尾一貫感覚を維持する傾向があった。主観的幸福感、健康関連 QOL-精神領域、生きがい、家族・医療者の支援と首尾一貫感覚とが有意に相関した。療養生活で生じる困難を繰り返し乗り越える体験が豊かな人生経験となり、精神的健康が保持されると考える。これが首尾一貫感覚の維持や強化につながり、生きがいや家族の支援とともに療養生活を支える要因であると考えられる。

緒 言

血液透析患者が 95% 含まれる日本の 2014 年度の慢性透析患者数は、320,448 人で、年間約 6,000 人ずつ増加している。透析導入患者の生存率は、1 年生存率

89.7% (2013 年)、5 年生存率 60.5% (2009 年)、10 年生存率 36.2% (2004 年) である。一方、長期生存者は、20 年生存率 15.9% (1995 年)、25 年生存率 12.1% (1989 年) で、透析期間が 25 年以上の長期透析患者は、患者数全体の約 4% 存在する^{#1)}。

血液透析患者は、腎不全という内部障害とともに、合併症から身体機能障害をきたし身体的苦痛を、また、家庭や社会での役割の変化や生活上の時間的制約などの社会的な苦痛を感じている。さらに、治療期間 1 年未満の患者の 50.3% が神経症的傾向にあり、治療期間が 16 年以上の長期維持透析患者は、合併症や身体的症状の悪化によりうつ傾向にあるとの報告もある。

このように血液透析患者は、身体的、精神的、社会的苦痛を感じながら療養生活を送っている¹⁾。多くの苦痛をもつ血液透析患者であるが、前向きな思考として先を考えず、現状をポジティブに捉えることで透析治療に対処している²⁾という病気認知についての報告があった。心理学の分野では、1970 年代からすでに人間の持つポジティブな側面に着目した研究が始まっていた。このような患者のポジティブな健康志向性に目を向け探求していく必要があると考えた。

そこで、ポジティブな心理状態を動員させる際の内的過程である首尾一貫感覚に着目した。首尾一貫感覚とは、「人に浸みわたった、ダイナミックではあるが、

Study of physical, mental and social factors related to the sense of coherence of hemodialysis patients

Visiting nursing station Natsume

Ikuko Yamanishi

Medicine, Kagawa University

Hiroko Shimizu

Medical Corporation Foundation Hakujuinkai Kinashi Obayashi hospital

Seiichi Obayashi

持続的な確信，すなわち，自分の内的・外的環境が予測可能であり，また，ものが適度に予測されるばかりか，うまく運ぶ公算も大きいという確信の程度によって表現される，世界（生活世界）規模の志向性^{3,4)}とされる。構成要素として，把握可能性，処理可能性，有意味性がある^{3,4)}。論文データベース・サービス CiNii において，ワードを“首尾一貫感覚”，出版年を 2011～2016 年として日本における研究論文を検索したところ，首尾一貫感覚に関する研究論文は 100 件であった。

このように，疾病生成論に比べ，人々をより健康極へと移動させる要因を明らかにしようとする健康生成論の研究・実践や，血液透析患者の首尾一貫感覚に関する研究は少なく，結果の一般化には至っていない現状がある³⁾。そのため，血液透析患者の首尾一貫感覚の実態を明らかにする研究の蓄積が必要であると考えられる。血液透析患者が療養生活を通じて，首尾一貫感覚を維持・強化させている可能性とその要因を検討するために，血液透析患者のもつ身体的，精神的，社会的要因と首尾一貫感覚との関連を明らかにしたいと考えた。

1 目的

良質な療養生活を維持するための看護への示唆を得るために，血液透析患者の首尾一貫感覚と，療養生活を支える身体的，精神的，社会的要因との関連を明らかにすることが本研究の目的である。

2 方法

研究デザインは関連検証型研究である。

調査協力者は，A 病院の外来に通院する血液透析患者 79 名であった。調査内容は，基本属性として年齢，性別，透析期間，経済状況，仕事の有無，生きがいの有無の 6 項目，基本情報として家族の支援，医療者の支援，社会的支援の 3 項目であった。測定用具の質問紙は，日本語版首尾一貫感覚尺度 (Sense of coherence; SOC-29)⁴⁾，日本語版健康関連 QOL 尺度 (The medical outcome study 36-item, short-form health survey; SF-36)²⁰⁾，日本語版主観的幸福感尺度 (Subjective Happiness Scale; SHS)³⁾であった。

SOC-29 は，三つの因子で構成されている。第 1 因子「把握可能感」11 項目，第 2 因子「処理可能感」

10 項目，第 3 因子「有意味感」8 項目の計 29 項目である。7 件法で回答し，合計得点が高いほど首尾一貫感覚が高いと評価され，本調査では，血液透析患者の首尾一貫感覚をあらわすものとする。この尺度の Cronbach α 信頼性係数は 0.85～0.91 で内的整合性が確認されている。

SF-36 は，身体的，精神的な二つの健康領域，八つの下位尺度 36 項目で構成される。身体的健康領域は，第 1 因子「身体機能」，第 2 因子「日常生活役割機能-身体」，第 3 因子「身体の痛み」，第 4 因子「全体的健康感」の 4 尺度，精神的健康領域は第 5 因子「活力」，第 6 因子「社会生活機能」，第 7 因子「日常生活役割-精神」，第 8 因子「心の健康」の 4 尺度である。10 項目は 3 件法，その他 26 項目は 5 件法で回答する。合計得点が高くなるほど，良い健康状態にあると認知されていることを示し，本調査では，血液透析患者の健康関連 QOL をあらわすものとする。この尺度の Cronbach α 信頼性係数は 0.71～0.91 で，内的整合性が確認されている。

SHS は，1 因子 4 項目で構成される。7 件法で回答し，4 項目の平均値で評価する。平均得点が高いほど幸福と感じていると解釈し，本調査では，血液透析患者の主観的幸福感をあらわすものとする。この尺度の Cronbach α 信頼性係数は 0.82 で，内的整合性が確認されている。

この三つの尺度はいずれも信頼性と妥当性が確保されている。

調査方法は，調査内容を心理尺度の測定ガイドラインに沿って作成したインストラクションガイドを用いて説明し，調査は透析治療前に実施した。調査の実施は説明の一貫性と正確さを確保するために研究者が行い，終了時点で研究者が回収した。

分析方法は，記述統計と t 検定，相関係数，回帰分析，分散分析を用いた。

まず調査協力者の SOC-29 の合計得点，SHS の合計得点，SF-36 の合計得点と先行研究における一般成人調査結果との比較を行った。具体的には，首尾一貫感覚は，調査協力者の SOC-29 平均値と，山崎ら (2002)⁴⁾ の先行研究による 30～59 歳の一般成人 700 人 (大都市の一般成人と農村地域の一般成人) の SOC-29 平均値との差，主観的幸福感は島井ら⁵⁾ (2004) の先行研究における尺度作成段階での標準得点である一般成人

302名のSHSの平均値との差、健康関連QOLは、福原ら²⁵⁾(2004)が示したSF-36国民標準値(SF-36v2, 日本版マニュアル)との差を比較するために t 検定を行った。

調査協力者の首尾一貫感覚、主観的幸福感、健康関連QOLの関連を検証するために、調査協力者である血液透析患者の首尾一貫感覚、主観的幸福感、健康関連QOLの関連をピアソンの積率相関係数を用いて検討した。

調査協力者の首尾一貫感覚と、療養生活の要因の関連検証では、血液透析患者のSOC-29の平均値と、療養生活を支える要因の経済状況、仕事、いきがい、家族の支援、医療者支援、社会的支援についてスピアマンの順位相関係数を用いて検討した。調査協力者の首尾一貫感覚の年齢による維持、強化の可能性については、年齢と首尾一貫感覚において回帰分析を行った。SOC-29の平均値の差を検討するために、高年齢群・低年齢群を全回答者から抽出し t 検定を行った。高年

齢群は70歳以上90歳以下の33名、低年齢群は40歳以上60歳未満の18名であった。

倫理的配慮として、調査協力者の所属の倫理委員会(承認番号 2013-5)、研究者所属の倫理委員会の承認(承認番号 平成 25-043)を得た。

調査期間は2013年8月21日から2013年9月7日であった。

3 結果

調査協力者は、男性40名、女性39名、平均年齢は 65.8 ± 10.7 歳、平均透析期間は 189.3 ± 142.1 カ月(15.8年)であった。「仕事なし」の回答は65.8%、「有償の仕事あり」の回答が26.6%、「無償の仕事あり」の回答が7.8%であった。経済状況は、「苦しくない」の回答が43.0%、「ややゆとりあり」の回答が30.4%、「ゆとりあり」の回答が8.9%であった。生きがいは「全くない」の回答が8.9%、「少しある」の回答が48.1%、「ある」の回答が41.8%、「とてもある」の回答が1.3

表1 調査協力者の概要

N = 79

属性	区分	人数(人)	度数(%)
性別	男性	40	50.6
	女性	39	49.4
年齢(歳)	平均	65.8 (± 10.7)	
	40歳代	7	8.9
	50歳代	11	13.9
	60歳代	28	35.4
	70歳代	26	32.9
	80歳代	7	8.9
透析期間	5年未満	21	26.6
	10年未満	12	15.2
	20年未満	17	21.5
	30年未満	14	17.7
	40年未満	15	19.0
	平均(月)	189.3 (± 142.1)	
仕事	どちらもなし	52	65.8
	有償あり	21	26.6
	無償あり	6	7.8
	どちらもあり	0	0.0
生きがい	全くない	7	8.9
	少しある	38	48.1
	ある	33	41.8
	とてもある	1	1.3
経済状況	大変苦しい	0	0.0
	やや苦しい	14	17.7
	苦しくはない	34	43.0
	ややゆとりあり	24	30.4
	ゆとりあり	7	8.9

表2 首尾一貫感覚尺度 (SOC-29) と健康関連 QOL 尺度 (SF-36) のピアソンの積率相関係数

	健康関連 QOL 尺度 (SF-36)							
	第1因子 身体機能	第2因子 日常生活役割-身体	第3因子 体の痛み	第4因子 全体的健康感	第5因子 活力	第6因子 社会生活機能	第7因子 日常生活役割-精神	第8因子 心の健康
首尾一貫感覚尺度 (SOC-29)	0.200	0.452**	0.225*	0.435**	0.515**	0.325**	0.409**	0.409**

*p<0.05, **p<0.01

表3 健康関連 QOL 尺度 (SF-36) と年齢・透析期間とのピアソンの積率相関係数

	年 齢	透 析 期 間
第1因子 身体機能	-0.378**	-0.216
第2因子 日常生活役割-身体	-0.149	-0.264*
第3因子 体の痛み	-0.108	-0.395**
第4因子 全体的健康感	0.048	-0.038
第5因子 活力	-0.010	-0.135
第6因子 社会生活機能	-0.037	-0.226*
第7因子 日常生活役割-精神	-0.111	-0.293**
第8因子 心の健康	-0.111	-0.293**

*p<0.05, **p<0.01

%であった(表1)。

SOC-29 合計得点は、最小値 70.0, 最大値 181.0 で、平均は 129.2 ± 24.1 であった。山崎ら⁵⁾による 30~59 歳の一般成人 700 人(大都市と農村地域の一般成人)の調査結果と SOC-29 合計得点を比較したところ、都市の一般成人とは有意差がなく、農村地域の一般成人よりやや高かった ($p < 0.10$)。

調査協力者の SF-36 の合計得点は、福原ら²⁵⁾の 60 歳から 79 歳の 744 人の調査による一般成人の国民標準値と比較したところ、全項目において有意に低値であった ($p < 0.001$)。

調査協力者の SHS の合計得点は、最小値 2.5, 最大値 6.8, 平均 4.8 ± 1.0 で、島井ら⁶⁾の先行研究の一般成人 302 名の平均値との有意差はなかった。首尾一貫感覚と主観的幸福感の合計得点の相関係数は $r = 0.713$ ($p < 0.01$) であり、有意な相関関係が認められた。首尾一貫感覚の下位尺度とでは、SOC 第 3 因子「有意味感」($r = 0.729$, $p < 0.01$)、SOC 第 2 因子「処理可能感」($r = 0.654$, $p < 0.01$)、SOC 第 1 因子「把握可能感」($r = 0.576$, $p < 0.01$) の順で、それぞれにおいて有意な相関を認めた。

調査協力者の SOC-29 合計得点と SF-36 の身体的健康領域の下位尺度得点との相関係数は、第 2 因子「日常生活役割の身体」、第 4 因子「全体的健康感」($p <$

0.05)、第 3 因子「体の痛み」($p < 0.01$) において有意であった(表2)。SF-36 の身体的健康領域の下位尺度の関連項目は、第 1 因子「身体機能」($p < 0.01$) と年齢、第 2 因子「日常生活役割の身体」($p < 0.05$)、第 3 因子「体の痛み」($p < 0.01$) と、透析期間において有意な負の相関があった(表3)。

SOC-29 合計得点と SF-36 の精神的健康領域第 5 因子「活力」、第 6 因子「社会生活機能」、第 7 因子「日常生活役割の精神」、第 8 因子「心の健康」のすべての因子に有意な相関を認めた ($p < 0.01$) (表2)。また、SF-36 の精神的健康領域の第 6 因子「社会生活機能」、第 7 因子「日常生活役割の精神」、第 8 因子「心の健康」と透析期間において有意な負の相関があった ($p < 0.01$) (表3)。SHS の合計得点は、首尾一貫感覚の主要 3 因子のすべてにおいて有意な相関を認めた ($p < 0.01$)。

生きがいと首尾一貫感覚においては、SOC-29 第 3 因子「有意味感」と、生きがいと健康関連 QOL とでは、第 4 因子「全体健康感」、第 5 因子「活力」に有意な相関を認めた ($p < 0.01$) (表4)。SOC-29 合計得点とソーシャルサポートの「家族の支援」と「医療者の支援」に ($p < 0.01$) (表5)、ソーシャルサポートの全項目と SF-36 の第 5 因子「活力」に有意な相関を認めた ($p < 0.05$)。

表4 生きがいと健康関連 QOL 尺度 (SF-36) のスピアマンの順位相関係数

	健康関連 QOL (SF-36)							
	第1因子 身体機能	第2因子 日常生活 役割-身体	第3因子 体の痛み	第4因子 全体的 健康感	第5因子 活力	第6因子 社会生活 機能	第7因子 日常生活 役割-精神	第8因子 心の健康
いきがい	0.193	-0.102	0.007	0.398**	0.374**	-0.067	-0.183	-0.183

**p<0.01

表5 首尾一貫感覚尺度 (SOC-29) と家族・医療者・社会的支援とのスピアマンの順位相関係数

	家族の支援	医療者支援	社会的支援
第1因子 把握可能感	0.271*	0.252*	0.141
第2因子 処理可能感	0.382**	0.274*	0.179
第3因子 有意味感	0.440**	0.291**	0.229*
合計得点	0.428**	0.307**	0.189

*p<0.05, **p<0.01

表6 首尾一貫感覚尺度 (SOC-29) の高・低年齢群における平均値の差

	高年齢群 (n=33)		低年齢群 (n=18)		t 値
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
第1因子 把握可能感	50.06	8.98	44.11	11.65	2.034*
第2因子 処理可能感	50.58	7.28	45.00	9.70	2.320*
第3因子 有意味感	38.67	6.13	33.06	10.65	2.396*
合計得点	139.30	19.98	122.17	30.13	2.438*

*p<0.05

SOC-29 合計得点と年齢との分散分析では、年齢の影響は、 $F(1,77) = 3.664$ ($p < 0.10$) で、やや有意な関連を認め、回帰直線は、年齢の上昇とともに SOC-29 合計得点の緩やかな上昇を認めた。

さらに、SOC-29 の平均値の差を検討するために、高年齢群 (70 歳以上 90 歳以下の 33 名) と低年齢群 (40 歳以上 60 歳未満の 18 名) とで t 検定を行った。SOC-29 合計得点および SOC-29 の三つの構成因子の 4 項目の高年齢群と低年齢群の SOC-29 合計得点の平均の差は、すべてにおいて有意差を認めた ($p < 0.05$) (表6)。

4 考察

4-1 首尾一貫感覚と身体的要因

調査協力者の健康関連 QOL は、先行研究と同様に国民標準値と比較して有意に低いことが示された。また、健康関連 QOL のうち精神的要因よりも身体的要因がより低下している傾向が認められた。

その原因としては、長期の治療継続による合併症からの身体的変化の影響である可能性がある。健康関連

QOL を低下させる要因として年齢の高さ、透析期間の長さがあると考えられる。加齢による身体機能の低下、体の痛みが日常生活や社会生活に影響している可能性がある。首尾一貫感覚との関連では、日常生活を困難にする身近で直接的に感じる体の痛みの影響を受け、首尾一貫感覚が低くなる傾向があると考えられる。

4-2 首尾一貫感覚と精神的要因

調査協力者の首尾一貫感覚は、一般成人と同じ傾向が認められた。主観的幸福感もまた一般成人と同様の傾向であった。首尾一貫感覚が高いほど幸福度も高く、有意味感との関連があることから、自分の対処行動により問題が解決された結果に意味を見出し、幸福と感じている可能性があると考えられる。また、生きがいが幸福感と首尾一貫感覚の第3因子「有意味感」とに関連しており、生きがいもまた幸福感を高める要因である可能性がある。健康状態が良いと感じ、活動する力があること、または活動するための動機を持つことが、生きがいをもつという態度につながっていると考えられる。

血液透析患者がうつ傾向にある可能性は、多くの研究者により示されている。調査協力者は、慢性的なうつ傾向である可能性がありながら、ストレスに対して長期的に繰り返し対処していく生活を継続していく。その「乗り越える体験」の積み重ねが、首尾一貫感覚の維持や強化につながり、うつ傾向の抑制にも影響している可能性があるのではないかと考える。

4-3 首尾一貫感覚と社会的要因

社会的要因のうち家族の支援は、血液透析患者にとって幸福感や人生に意味をもたらす重要な意味をもつと考える。患者が長時間にわたる治療時間を医療者と共に過ごすことが、首尾一貫感覚第3因子の有意感に影響し、医療者の支援により人生の意味を見出していると考えられる。

家族や医療者の支援のような人的な支援は、経済的・物質的支援よりも認識されやすく、人生に意味があるとして捉えられている可能性がある。また、ソーシャルサポートは、活力につながる可能性があると考えられる。

4-4 首尾一貫感覚の維持、強化の可能性

調査協力者の首尾一貫感覚は、山崎ら⁴⁾(2004)や永田ら¹⁶⁾(2012)の先行研究と同様に年齢とともに高くなる傾向がある。調査協力者の健康関連 QOL は、一般成人と比較して有意に低いが、精神的健康が比較的保持される傾向がある。調査協力者である血液透析患者は、透析治療が長期に継続されることで生じる身体機能の低下や体の痛みによって、首尾一貫感覚を低下させる可能性はあるが、年齢を重ねることで維持、強化される可能性があると考えられる。

結 論

- ① 調査に協力した血液透析患者の首尾一貫感覚と主観的幸福感は、一般成人と比較して有意な差はなく、それには生きがいや家族の支援、医療者の支援が関連している可能性がある。
- ② 調査に協力した血液透析患者の健康関連 QOL は、体の痛みや身体機能の低下に影響され、一般成人と比較して有意に低く、身体的健康より精神的健康が保持される傾向がある。
- ③ 調査に協力した血液透析患者は、長期の透析治

療によって生じた身体的苦痛や身体機能の低下により首尾一貫感覚を低下させる可能性はあるが、年齢の影響を受け首尾一貫感覚を維持、強化させている可能性がある。

謝 辞

この研究の調査実施に際してご尽力をいただきました A 病院透析センターの血液透析患者の皆様、調査協力病院の松永美代子透析センター師長をはじめ、この研究の全期間を通して助言をいただきました研究者の皆様にご心から感謝し御礼を申し上げます。

告 示

本研究は、第 29 回日本健康心理学会にて発表した。また、この研究では開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

この研究は平成 25 年度日本透析医会公募研究助成によってなされた。

文 献

- 1) 道廣睦子, 浅井美穂, 原 哲也: 血液透析患者の精神的健康に影響を与える要因—血液透析年数による比較—. インターナショナル Nursing Care Research 2008; 7: 1341-1347.
- 2) 片山富美代, 児玉正博, 長田久雄: 語り分析による血液透析患者の病気認知の検討, 自己調節モデルの視点から. ヒューマン・ケア研究 2008; 9: 4-17.
- 3) 山崎喜比古, 戸ヶ里泰典, 坂野純子: ストレス対応能力 SOC. 東京: 有信堂高文社, 2008: 7-20, 56-80, 97, 133, 213.
- 4) Antonovsky A: Unraveling the Mystery of Health: How People Manage Stress and Stay Well. (山崎喜比古, 吉井清子監訳. 健康の謎を解く—ストレス対処と健康保持のメカニズム—. 東京: 有信堂高文社, 2004: 23, 221-225.)
- 5) 山崎喜比古, 戸ヶ里泰典, 坂野純子: ストレス対応能力 SOC. 東京: 有信堂高文社, 2008: 7, 8, 59, 14, 70, 57, 58, 213, 97, 56, 133, 20, 80.
- 6) 鳥井哲志, 大竹恵子, 宇津木成介, 他: 日本語版主観的幸福感尺度 (Subjective Happiness Scale: SHS) の信頼性と妥当性の検討. 日本公衛誌 2004; 51: 845-851.
- 7) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al.: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1037-1044.
- 8) Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, et al.: Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1045-1053.
- 9) 秋澤忠雄: 腎不全看護第 II 章腎不全医療の現状と課題. 日本腎不全看護学会編第 3 版. 東京: 医学書院, 2009: 66-79,

- 101.
- 10) 春木繁一：透析患者のこころを受けとめる・支えるサイコネフロロジーの臨床。大阪：メディカ出版，2010；35-40, 117-129.
- 11) 道廣睦子，浅井美穂，原 哲也：血液透析患者の精神的健康に影響を与える要因—血液透析年数による比較—。インターナショナル Nursing Care Research 2008；7：11-21.
- 12) 片山富美代，児玉正博，長田久雄：語り分析による血液透析患者の病気認知の検討：自己調節モデルの視点から。ヒューマン・ケア研究 2008；9：4-17.
- 13) 島井哲志：ポジティブ心理学 21 世紀の心理学の可能性。島井哲志編。京都：ナカニシヤ出版，2011；5，223-229.
- 14) 廣瀬清人：生活の質を高める教育と学習・よりよいヒューマン・ケア実践をめざして。看護・介護・保育の心理学シリーズ 4。廣瀬清人編。岡堂哲雄監修。東京：新曜社，2011；131-144.
- 15) 小玉正博：健康心理学基礎シリーズ 3，健康心理カウンセリング概論。日本健康心理学会編。編集責任者佐々木雄二。東京：実務教育出版，2010；54.
- 16) 永田美奈加，鈴木圭子：血液透析患者における Sense of Coherence (SOC)。日本看護科学会誌 2012；32：96-99.
- 17) 片山富美代，小玉正博，長田久雄：血液透析患者の病気認知が病気適応に及ぼす影響。ヒューマン・ケア研究 2010；11：21-31.
- 18) 片山富美代，小玉正博，長田久雄：日本語版病気認知質問紙の作成と信頼性・妥当性の検討—血液透析患者による検証—。健康心理学研究 2009；22：28-39.
- 19) 山崎喜比古，朴 敏廷，戸ヶ里泰典，他：慢性疾患セルフケアマネジメントプログラムの評価研究 (3) SOC 向上とそのメカニズム。日本公衆衛生学会総会抄録集 68 回，2009；193.
- 20) 蝦名玲子：困難を乗り越える力，はじめての SOC。東京：PHP 研究所，2012；30-41.
- 21) 春日作太郎：カウンセリング辞典。國分康孝編。東京：誠信書房，1998；341.
- 22) 戸ヶ里泰典：看護学領域における SOC 研究の動向と課題。看護研究 2009；42：491-503.
- 23) 戸ヶ里泰典，山崎喜比古：SOC スケールとその概要，スケールの種類と内容・使用上の注意点・課題。看護研究 2009；42：505-515.
- 24) 池上直己，福原俊一，下妻晃二郎：臨床のための QOL ハンドブック，いまなぜ QOL か—患者立脚型アウトカムとしての位置づけ—。池田俊也編。東京：医学書院，2001；2-7.
- 25) 福原俊一，鈴鴨よしみ：SF-36v2，日本版マニュアル。京都：特定非営利活動法人健康医療評価研究機構，2004；57-80, 105-128.
- 26) 秋澤忠男，他：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン。透析会誌 2012；45：301-356.
- 27) ベナー：解釈的現象学，健康と病気における身体性・ケアリング・倫理。田中美恵子，丹木博一訳。相良-ローゼンマイヤーみはる監訳。東京：医歯薬出版，2009；337.
- 28) 北岡建樹：第 I 章病態の基礎知識第 3 版。日本腎不全看護学会編。腎不全看護。東京：医学書院，2009；27-35.
- 29) 鈴木正司，信楽園病院腎センター編：透析療法マニュアル改訂第 7 版。東京：日本メディカルセンター，2010；253-254.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医会統計調査委員会「I. 2014 年末の慢性透析患者に関する基礎集計，患者数等 (1) 慢性透析患者数の推移」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/> (2016/10/21)

PAX2 遺伝子変異患者における iPS 細胞樹立と後腎ネフロン前駆細胞への分化に関する研究

酒巻裕一 金子佳賢 成田一衛

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科

key words : PAX2, iPS, 後腎ネフロン前駆細胞

要 旨

腎コロボーマ症候群 (RCS) における PAX2 遺伝子異常が、胎生期のヒト後腎ネフロン前駆細胞への分化に及ぼす影響を調べるため、RCS 患者末梢血 T リンパ球から人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPS 細胞) を樹立し、後腎ネフロン前駆細胞への分化の過程で発現する遺伝子群を健常者と比較した。iPS 細胞からの分化開始 11 日目、14 日目で見られる発現遺伝子には差がみられず、ヘテロの PAX2 変異では後腎ネフロン前駆細胞への分化は影響を受けないと考えられた。

1 目 的

腎コロボーマ症候群 (RCS) は常染色体優性遺伝形式を示し、コロボーマにみられる視神経形成異常と腎の低形成をその症状とする¹⁾。RCS は Weaver らにより 1988 年に、間質性腎炎を伴う末期腎不全と、視神経コロボーマを呈する 2 人の兄弟の症例報告として初めて報告された²⁾。paired-box 遺伝子 PAX2 の遺伝子変異が RCS 発症の原因遺伝子であることが Sanyanusin らによって同定され³⁾、今日では約半数の RCS 患者は PAX2 の遺伝子変異をヘテロで有すると報告されている^{4,5)}。

PAX2 は paired-box 転写因子ファミリーに属する九つの遺伝子のうちの一つであり、後腎ネフロン前駆細

胞、尿管芽、S 字体に発現し、胎生期のネフロン形成に必須の遺伝子である^{6,7)}。ヒトにおける胎生期の最初の 1 カ月、マウスでは胎生期 8~10.5 日に、後腎輸管細胞において PAX2 と PAX8 遺伝子の強い発現がみられる。その後ヒトでは 4 週後、マウスでは胎生 10.5 日に PAX2 遺伝子が造後腎組織において Wilms' tumor suppressor gene (WT) 1 を活性化させる。WT1 遺伝子を欠損したマウスでは、造後腎組織はアポトーシスに陥り、尿管芽はウォルフ管から発生できないことから、WT1 遺伝子の活性化は後腎形成に必須であると考えられている。その後尿管芽が後腎間葉に浸透し、分枝するさいに再度 PAX2 遺伝子が強く発現する⁸⁾。PAX2 遺伝子異常をヘテロで有するマウスでは、胎生 15 日目における腎サイズは正常の 6 割に減少しており、発生段階でアポトーシスが誘導されるため、ネフロン数の減少を認めることが報告されている^{9,10)}。しかし、後腎ネフロン前駆細胞への分化における PAX2 遺伝子異常の影響については明らかにされていない。

そこで我々は、PAX2 遺伝子異常をヘテロで有している場合に、ヒト後腎ネフロン前駆細胞への分化にどのような影響を及ぼしているかを明らかにするために、RCS 患者末梢血 T リンパ球から iPS 細胞を樹立し、後腎ネフロン前駆細胞への分化の過程で発現する遺伝子群を、健常者と比較した。

2 方法

本研究はヘルシンキ宣言に則り、新潟大学医歯学総合病院倫理審査委員会にて承認された（承認番号 1743）。文書によるインフォームドコンセントをすべての研究参加者から取得した。RCS 患者家系は父である Pt1, その長男 Pt2, 次男 Pt3 から構成される。PAX2 遺伝子変異は、ゲノム DNA を用いたサンガーシーケンス法にて確認され、すべての RCS 患者の PAX2 遺伝子の第 75 番目の塩基にグアニンの挿入をヘテロで認めており、その下流で停止コドンを形成している。Pt2 および Pt3 の母には PAX2 遺伝子変異は認めなかった。

末梢血 T リンパ球に初期化遺伝子を導入して iPS 細胞株を樹立するため、Okita らの報告する方法を用いた¹¹⁾。すなわち、RCS 患者 3 名および対照としての健常者 3 名から末梢血 5 ml を採取し、同量のリン酸緩衝生理食塩液で希釈した後、Ficoll-Paque 溶液に重層して 800 g で 30 分間遠心分離し、末梢血中の単核球を分離した。この単核球 3×10^6 個を電気穿孔し、発現ベクター pCXLE-hOCT3/4-shp53-F, pCXLE-hSK, pCXLE-hUL を用いて形質転換し、iPS 細胞を作成するために必要な初期化遺伝子を導入した。これら単核球は抗ヒト CD3, CD28 抗体およびヒト IL-2 (30 U/ml) の存在下で培養を開始し、培養 2 日目よりヒト塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF), Y27632 を添加した。培養 16 日から 25 日目にかけて iPS 細胞コロニーを採取し、マイトマイシン C 処理済みマウス胎仔由来線維芽細胞をフィーダーとして用いて iPS 細胞株を樹立した。

樹立した iPS 細胞の未分化能を確認するため、これら iPS 細胞を 4% パラフォルムアルデヒド含有リン酸緩衝生理食塩液にて固定し、マウス抗 SSEA4 抗体およびマウス抗 OCT3/4 抗体を用いて免疫染色を行い、

テトラメチルローダミン標識抗マウス抗体を二次抗体として用いて検出を行った。

RCS 患者および健常者由来の iPS 細胞を後腎ネフロン前駆細胞に分化させるために、Taguchi らの報告する手法を用いた⁶⁾。すなわち、上記方法にて培養継続している iPS 細胞株をコラゲナーゼ処理し、フィーダー細胞を除去した後、B27[®] サプリメント, L グルタミン, インスリン-トランスフェリン-亜セレン酸ナトリウム, 非必須アミノ酸, β メルカプトエタノール, ペニシリン・ストレプトマイシン, ヒト骨形成因子 (BMP) 4, Y27632 を含有する DMEM/F12 培養液 (レチノイン酸非含有) を用い、Aggre Well[™] 800 microwell plate にて培養を行った。24 時間後 (day 1) にヒトアクチビン A (1 ng/ml), ヒト bFGF (20 ng/ml) を含む培養液に交換し、さらに 48 時間後 (day 3) にヒト bFGF (1 ng/ml), CHIR (10 μ M) を含む培養液に交換した。その後 day 5, day 7 に培養液の半量交換を行い、day 9 にはヒトアクチビン A (10 ng/ml), ヒト BMP4 (3 ng/ml), CHIR (3 μ M), レチノイン酸 (0.1 μ M), Y27632 (10 μ M) を含む培養液に交換した。Day 11 には CHIR (1 μ M), ヒト線維芽細胞成長因子 (FGF) 9 (5 ng/ml), Y27632 (10 μ M) を含む培養液に交換した。

上記手法にて分化させた細胞を day 0, day 11, day 14 にて回収し、発現遺伝子解析に用いた。発現遺伝子解析には、上記にて回収した細胞から RNA を抽出し、タカラバイオ社の Thermal Cycler Dice Real Time System II with One Step SYBR PrimeScript Plus RT-PCR Kit を用いて RNA から cDNA への逆転写を行い、特異的塩基配列を持つプライマーを用いて PCR を行い、 β アクチン遺伝子との発現量と比較することにより、遺伝子発現の比較定量を行った。使用したプライマーの塩基配列を表 1 に示す。

統計量は平均値 \pm 標準偏差で表示した。Day 0, day

表 1 定量的リアルタイム RT-PCR に使用したプライマー一覧

遺伝子	Sense (5'-3')	Antisense (3'-5')
β actin	AGAGCCTCGCCTTTGCCGAT	GTTGGTGACGATGCCGTGCT
PAX2	CGGCTGTGTCAGCAAAATCC	CAGGCGAACATAGTCGGGTT
WT1	GAGCGATAACCACACAACGC	ACACGTCGCACATCCTGAAT
HOXA10	CTACGACTCGGCGGACAAAT	GAGAAAGGCGGAAGTAGCCA
HOXA11	TTTGATGAGCGTGGTCCTG	AGTATGTCATTGGGCGCGAA
SIX2	AAGGCACACTACATCGAGGC	CGCTGCGACTCTTTTCCTTG
OSR1	TCCCTGGTCCCTCATGTCA	CGGATCTTCTTGCGTTGCTG

11, day 14 各々での RCS 患者群と対照群との比較は、対応のない *t* 検定を使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

3 結果

RCS 患者 Pt1, Pt2, Pt3 の 3 名、および対照として

の健常者 C1, C2, C3 の 3 名の末梢血 T リンパ球を抽出し、*OCT3/4*, *SOX2*, *KLF4*, *L-MYC*, *LIN28*, *EBNA1* 遺伝子および *TP53* の shRNA を導入し、iPS 細胞を樹立した。これら iPS 細胞株の未分化能につき、SSEA4 ならびに *OCT3/4* の発現を確認した (図 1)。

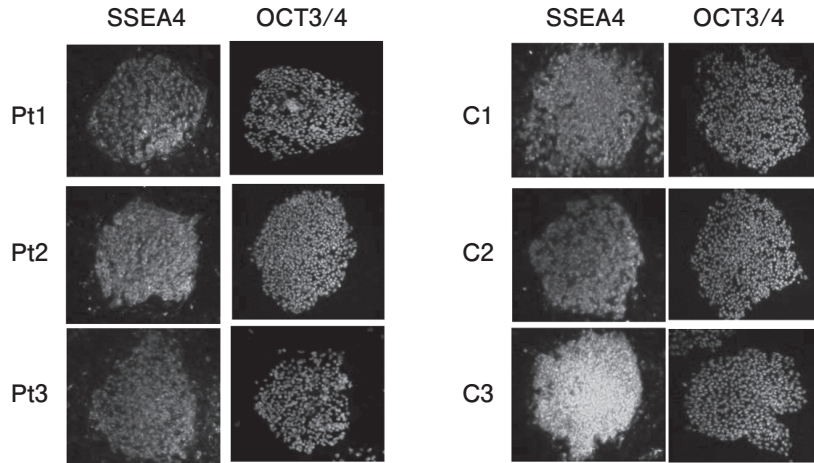


図 1

RCS 患者 (Pt1, Pt2, Pt3) および健常者由来の iPS 細胞 (C1, C2, C3) をそれぞれ抗 SSEA4 抗体、抗 *OCT3/4* 抗体を用いて免疫染色を行い、SSEA4 陽性、*OCT3/4* 陽性であることから、未分化能を確認した。

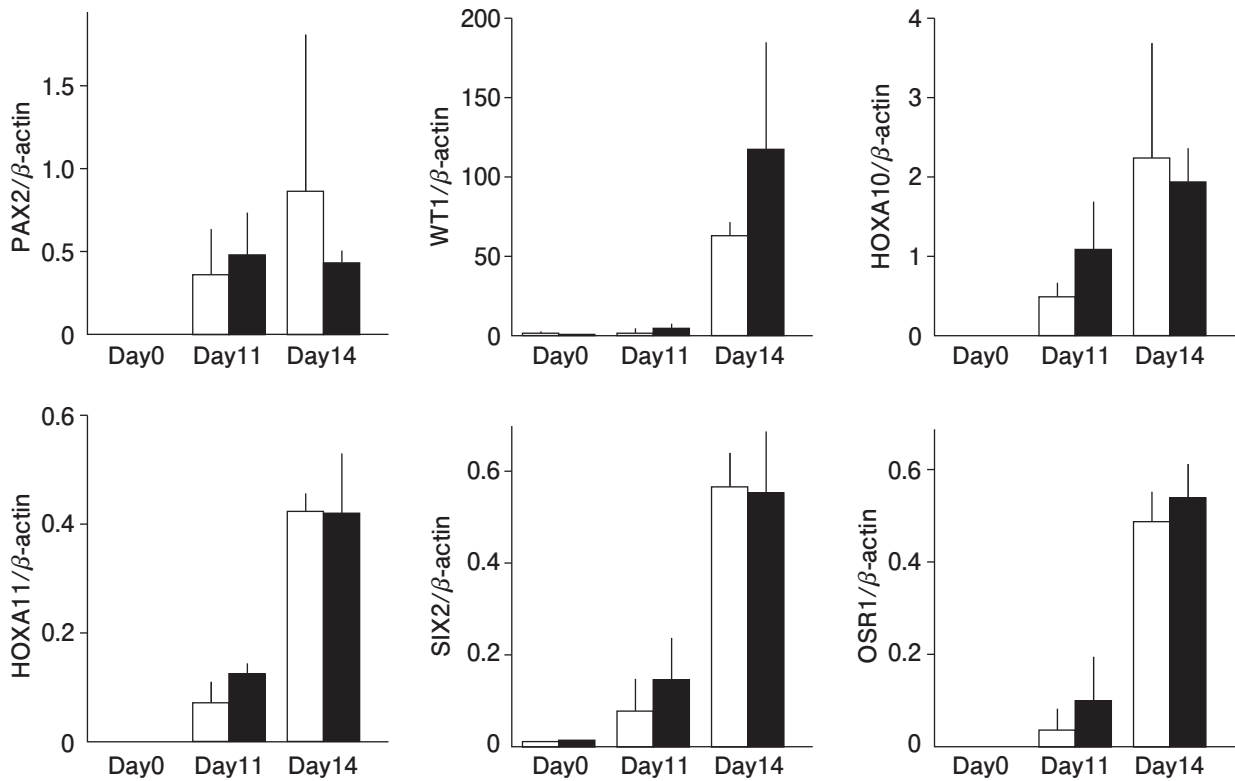


図 2

RCS 患者および健常者由来の iPS 細胞をそれぞれ後腎ネフロン前駆細胞へ分化させ、day 0, day 11, day 14 にて RNA を採取し、定量的リアルタイム PCR 法にて β アクチンに対する *PAX2*, *WT1*, *HOXA10*, *HOXA11*, *SIX2*, *OSR1* の発現量を比較定量した。白、RCS 患者由来; 黒、健常者由来。

これらの RCS 患者由来 iPS 細胞および健常者由来対照 iPS 細胞を、それぞれ BMP, アクチビン, FGF と反応させ、原外胚葉へと分化させた。ついで、BMP および高濃度の Wnt アゴニストと反応させることで後初期中胚葉へと分化させ、さらにレチノイン酸, アクチビンと反応させて day 11 に後中間中胚葉へと分化を誘導した。最後に FGF9 と少量の Wnt アゴニストを反応させ、day 14 に後腎ネフロン前駆細胞へと分化させた。

我々は day 0, day 11 および day 14 で細胞を回収し、ネフロン前駆細胞に特徴的な発現遺伝子である *PAX2*, *WT1*, *HOXA10*, *HOXA11*, *SIX2*, *OSR1* の発現を、定量的 RT-PCR を行い RCS 患者群と対照群とで比較したが、これら遺伝子の発現量に有意な違いはみられなかった (図 2)。

4 考察

2006 年に山中らの研究グループにより、皮膚から採取した線維芽細胞に初期化遺伝子を導入することにより、種々の細胞に分化しうる分化万能性を持つ iPS 細胞を誘導する技術が確立され、報告された¹²⁾。ただし、従来は皮膚切開を加えて皮膚組織を剥離し、増殖した皮膚由来線維芽細胞に初期化遺伝子を導入して iPS 細胞が作成されてきたが、被験者への侵襲が大きいものであった。しかし最近になり、末梢血 T リンパ球に初期化遺伝子を導入して iPS 細胞を誘導する技術が報告され、さらにウイルスベクターを使わずに遺伝子を導入することにより¹¹⁾、被験者への負担を大きく軽減させ、簡便かつ安全に iPS 細胞を誘導することが可能となった。

そこで我々は、RCS 患者および健常人から末梢血 T リンパ球を採取し、初期化遺伝子を導入して iPS 細胞を誘導し、さらに後腎ネフロン前駆体へと分化させる過程において *PAX2* 遺伝子異常がもたらす影響を明らかにするため、本研究を行った。我々が作製した iPS 細胞株は、in vivo での奇形腫形成能は確認されていないが、iPS 細胞の未分化マーカーである SSEA4, OCT3/4 が陽性であることから、多分化能を有する iPS 細胞として研究に使用した。

Taguchi らの報告では、ヒト iPS 細胞から後腎ネフロン前駆細胞への分化の過程で、day 11 には後中間中胚葉の性質を獲得し、その後 FGF9 と Wnt アゴニス

トによって day 14 には後腎間葉へと誘導される。そのさいの *PAX2*, *WT1*, *HOXA10*, *HOXA11*, *SIX2*, *OSR1* の発現は、既報の通りであり⁶⁾、RCS 患者群と対照群とで差は見られなかった (図 2)。RCS 患者群での *PAX2* 遺伝子発現が対照群と比較して差が見られないのは、一塩基挿入では RT-PCR 反応に影響を及ぼさないためと考えられる。また、*WT1* 遺伝子の活性化には *PAX2* が必須であるが、我々の研究結果からは、後腎間葉への分化には正常の *PAX2* 遺伝子がヘテロで存在するだけで充分であると推察された。むしろ、その後尿管芽が後腎間葉に浸透し、分枝するさいに再度 *PAX2* 遺伝子が強く発現する段階において、ヘテロの遺伝子異常がネフロンや腎の低形成につながる可能性が考えられ、今後の研究課題であると思われる。

5 結論

iPS 細胞から後腎ネフロン前駆細胞への分化の過程において、分化開始後 11 日目、14 日目でみられる後腎ネフロン前駆細胞特異的発現遺伝子には差がみられず、ヘテロの *PAX2* 遺伝子変異は後腎ネフロン前駆細胞への分化に影響を与えないと考えられた。

平成 26 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は、原著論文として学術誌に投稿予定であるため、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

文 献

- 1) Schimmenti LA : Renal coloboma syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 : 1207-1212.
- 2) Weaver RG, Cashwell LF, Lorentz W, et al. : Optic nerve coloboma associated with renal disease. *Am J Med Genet* 1988; 29 : 597-605.
- 3) Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, et al. : Mutation of the *PAX2* gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995; 9 : 358-364.
- 4) Dureau P, Attie-Bitach T, Salomon R, et al. : Renal coloboma syndrome. *Ophthalmology* 2001; 108 : 1912-1916.
- 5) Bower M, Salomon R, Allanson J, et al. : Update of *PAX2* mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. *Hum Mutat* 2011; 33 : 457-466.
- 6) Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, et al. : Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. *Cell*

- Stem Cell 2014; 14 : 53-67.
- 7) Dziarmaga A, Quinlan J, Goodyer P : Renal hypoplasia: lessons from PAX2. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 26-31.
 - 8) Clark P, Dziarmaga A, Eccles M, et al. : Rescue of defective branching nephrogenesis in renal-coloboma syndrome by the caspase inhibitor, Z-VAD-fmk. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 299-305.
 - 9) Favor J, Sandulache R, Neuhäuser-Klaus A, et al. : The mouse *PAX2*^{1Neu} mutation is identical to human *PAX2* mutation in a family with renal-coloboma syndrome and results in development defects of the brain, ear, eye and kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 13870-13875.
 - 10) Porteous S, Torban E, Cho NP, et al. : Primary renal hypoplasia in humans and mice with *PAX2* mutations : evidence of increased apoptosis in fetal kidneys of *PAX2*^{1Neu} + / - mutant mice. *Hum Mol Genet* 2000; 9 : 1-11.
 - 11) Okita K, Yamakawa T, Matsumura Y, et al. : An efficient non-viral method to generate integration-free human iPS cells from cord blood and peripheral blood cells. *Stem Cells* 2013; 31 : 458-466.
 - 12) Takahashi K, Yamanaka S : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 663-676.

透析患者における新たな血管石灰化の機序としてのグリコサミノグリカン関連酵素である EXTL2 に関する研究

後藤俊介*1 藤井秀毅*1 渡邊健太郎*1 西 慎一*1 灘中里美*2 北川裕之*2
中西昌平*3 金 鐘一*3

*1 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科/腎・血液浄化センター *2 神戸薬科大学学生化学研究室 *3 千船病院腎臓内科

key words : 血液透析, 血管石灰化, グリコサミノグリカン, EXTL2

要 旨

血管石灰化は血液透析患者における生命予後に対する重要な危険因子であるが、その機序の解明や治療については十分でない。最近、グリコサミノグリカンの合成に関連する酵素の一つである exostosin-like 2 (EXTL2) が腎不全の血管石灰化に関連することが動物実験で示されたため、今回、血液透析患者にて血中の EXTL2 と血管石灰化について検討した。血中の EXTL2 は血球中の EXTL2 mRNA を測定し、血液透析患者と健常者コントロールで比較した。また血管石灰化は腹部大動脈を CT で評価した aortic calcification index (ACI) を用いた。結果は、コントロール群 (N=12) に比べて血液透析患者群 (N=15) において EXTL2 mRNA の低下を認めた (コントロール: 0.45 (0.27~0.55), 血液透析: 0.15 (0.10~0.24), $P<0.05$)。EXTL2 mRNA と ACI との相関は認めなかった。EXTL2 の低下は血管石灰化を引き起こす可能性があり、血液透析患者の血管石灰化に EXTL2 が関与している可能性が示唆された。

1 目 的

血管石灰化は透析患者に非常に多く認め¹⁾、また血管石灰化は血液透析患者において生命予後に関わる重要な危険因子である²⁾。血管石灰化が起こる機序については、Ca・P 代謝異常や炎症、高血圧、糖尿病、脂

質異常、石灰化を阻止する Fetuin-A などの因子の減少など様々なものがあげられているが、血管石灰化に対する治療は未だ十分とはいえず、新たな治療ターゲットが求められている³⁾。

最近、グリコサミノグリカンに関連した酵素である exostosin-like 2 (EXTL2) をノックアウトした腎不全マウスが、野生型の腎不全マウスに比べ血管石灰化が著明に進行していることが報告された⁴⁾。EXTL2 はグリコサミノグリカンの中のコンドロイチン硫酸とヘパラン硫酸の合成に関わっており、これらの合成を止める働きがあるとされている⁵⁾。そのため、EXTL2 がノックアウトされるとコンドロイチン硫酸やヘパラン硫酸の合成を止めることができず、それらが血管に蓄積されることで血管石灰化が進行するという機序が考えられている。

EXTL2 の働きは体の様々な場所で認められるとされている⁶⁾。この EXTL2 に関して、血液透析患者で検討した報告は今までないため、今回、我々は血液透析患者における血液中の EXTL2、および EXTL2 と血管石灰化との関連について検討することとした。

2 方 法

2-1 研究の対象

血液透析患者の対象としては、千船病院に外来通院中の血液透析患者を対象とした。ただし、①入院中の患者、②19歳以下の患者、③透析導入後半年以内の

患者, ④糖尿病患者, ⑤腹部大動脈径が3 cm以上の患者, ⑥腹部大動脈の手術歴がある患者, ⑦本研究に同意が得られない, の七つのうちどれか一つでも満たす患者は除外した。

糖尿病の定義は, ①HbA1cが6.5%以上, ②糖尿病薬の内服歴がある, ③カルテ上, 今まで糖尿病の指摘がある, の三つのうちどれか一つでも満たした場合を糖尿病とした。また健常人からボランティアを募り, それらをコントロールとした。本研究は千船病院の倫理委員会の承認(承認番号27-0527-01)を得たうえで, 各患者から文書での承諾を得て行った。

2-2 臨床データおよび血液データ

年齢, 性別, 透析歴などのデータはカルテより抽出した。血液検体は中2日空けた週初めの検体を用いた。血中のEXTL2の測定については, 血球中からmRNAを抽出し, real-time PCRを用いて, 血球中のEXTL2 mRNAを測定した。またEXTL2以外のグリコサミノグリカンの合成に関わる因子として, chondroitin 4-O-sulfotransferase 1 (C4ST1), xylosyltransferase 2 (XYLT2), family with sequence similarity 20 member B (Fam20B)のmRNAについても検討した。ハウスキーピング遺伝子としてはglyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (G3PDH)を用いた。

2-3 血管石灰化の評価

血管石灰化の評価は腹部CTで撮影された腹部大動脈で行った。評価法はaortic calcification index (ACI)を用いた。ACIは以前に我々の研究で用いた方法にて測定した⁷⁾。その方法を簡単に示すと, 大動脈分岐部から頭側にかけて1 cm刻みで10スライス選び, 1スライスを12分割する。この120領域のうち石灰化している部分を計算し, その割合をパーセント表示したものをACIとした。この腹部CTでの血管石灰化の評価は血液透析患者群のみ行った。

2-4 統計解析

データは, 連続変数で正規分布しているものは平均±標準偏差, 正規分布していないものは中央値(四分位), 二値変数は割合で表した。血液透析患者群とコントロール群のEXTL2 mRNA, C4ST mRNA, XYLT2 mRNA, Fam20B mRNAの比較, および血液透析患者

内での男女間でのEXTL2 mRNAの比較はMann-WhitneyのU検定を用いた。また血液透析患者におけるEXTL2 mRNAとACI, 年齢, 透析歴, Hb, Alb, CRP, 補正Ca, P, インタクトPTHとの相関はSpearmanの相関係数にて検討した。P<0.05を有意差ありとした。これらの統計解析はSPSS version 22.0 (IBM, Tokyo, Japan)を用いた。

3 結果

15名の血液透析患者が研究に参加した。参加した血液透析患者の患者背景は表1の通りである。貧血やCa, P, PTHのコントロールは良好で, 炎症もほぼ認めていない安定した血液透析患者であった。またコントロール群として健常人12名が研究に参加し, 年齢は36±8歳で, 性別は男性が67%であった。

血液透析患者群とコントロール群のEXTL2 mRNAについて図1に示す。それぞれのEXTL2 mRNAは血液透析患者群: 0.15 (0.10~0.24), コントロール群: 0.45 (0.27~0.55)で, 血液透析患者群ではコントロ

表1 患者背景 (N=15)

男性 (%)	73
年齢 (歳)	72±10
透析歴 (月)	88 (52~144)
Hb (g/dl)	11.5±1.1
Alb (g/dl)	3.5±0.3
CRP (mg/dl)	0.13 (0.07~0.22)
補正Ca (mg/dl)	8.7±0.4
P (mg/dl)	5.0±0.6
インタクトPTH (pg/ml)	163 (95~210)
ACI (%)	34 (21~64)

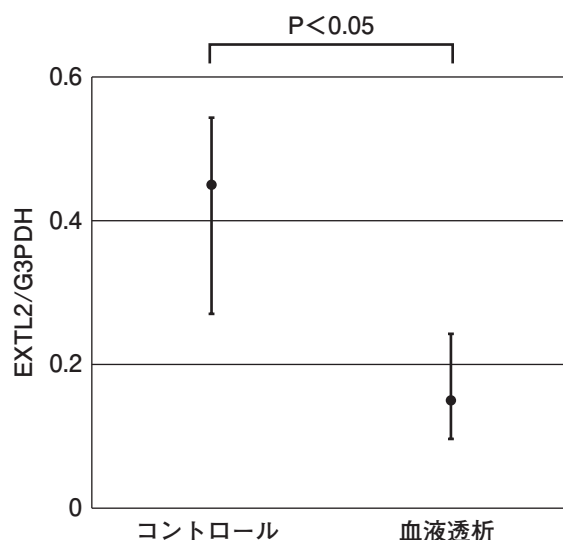


図1 血液透析患者群とコントロール群での血中のEXTL2 mRNA

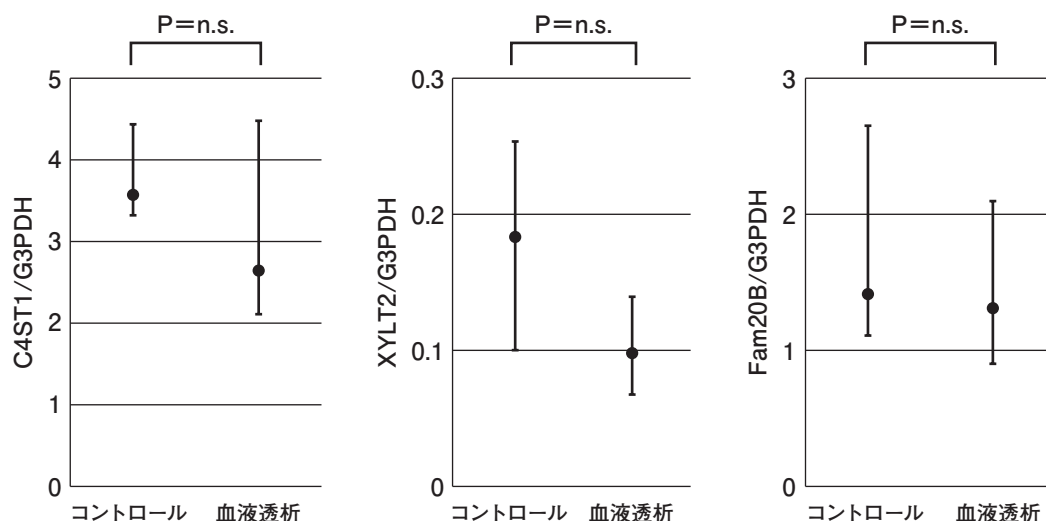


図2 血液透析患者群とコントロール群での血中の EXTL2 以外のグリコサミノグリカン合成関連酵素の mRNA

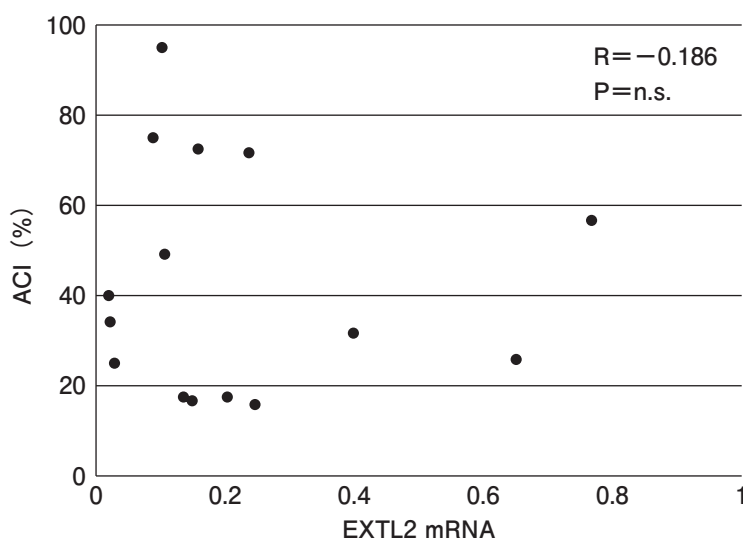


図3 血液透析患者における ACI と EXTL2 mRNA の相関

ール群に比べ、有意に低値であった。また血液透析患者群とコントロール群における C4ST1, XYLT2, Fam20B の mRNA について図 2 に示す。この三つの因子については、血液透析患者群とコントロール群において有意差は認めなかった。

血液透析患者群における EXTL2 mRNA と ACI との相関について図 3 に示す。これらについては有意な相関は認めなかった。また ACI 以外のパラメーターと EXTL2 mRNA の相関を表 2 に示す。様々な因子について相関がないか検討したが、どの項目においても相関を認めなかった。また血液透析患者群において、男性と女性に分けて EXTL2 mRNA の差を検討したが、有意差は認めなかった (男性：0.16 (0.06~0.24), 女性：0.14 (0.13~0.21), P=0.794)。

表 2 血液透析患者における EXTL2 mRNA と関連因子との相関

	r	p
年齢	-0.322	n.s.
透析歴	0.320	n.s.
Hb	-0.052	n.s.
Alb	0.234	n.s.
CRP	-0.181	n.s.
補正 Ca	0.393	n.s.
P	0.137	n.s.
インタクト PTH	-0.316	n.s.

4 考 察

EXTL2 は EXT 遺伝子の中の一つで、この EXT 遺伝子のうち今まで 5 種類がクローニングされ、それぞ

れ EXT1, EXT2, EXTL1, EXTL2, EXTL3 と呼ばれている⁸⁾。EXT 遺伝子はもともと、遺伝性多発性外骨腫と呼ばれる常染色体優性遺伝で、四肢長管骨の骨端に軟骨帽をもつ良性の骨軟骨腫が多発する疾患の原因遺伝子として報告された。EXT 遺伝子は EXT1, EXT2, EXT3 の3種類が存在することが報告されており、そのうち EXT1 と EXT2 がクローニングされた。その後 EXT1 と EXT2 との配列の相同性から EXTL1, EXTL2, EXTL3 がクローニングされた。ただし、この EXTL1, EXTL2, EXTL3 と遺伝性多発性外骨腫発症との関連は報告されていない。これら EXT 遺伝子ファミリーの働きはしばらく不明であったが、その後グリコサミノグリカンの一つであるコンドロイチン硫酸やヘパラン硫酸の合成に関わっていることが示され、EXTL2 もコンドロイチン硫酸やヘパラン硫酸の合成を抑制することが報告されている⁵⁾。

この EXTL2 について、最近 5/6 腎摘マウスに高リン食を負荷したモデルにおいて EXTL2 をノックアウトすると、ノックアウトをしていないモデルと比較して、血管の石灰化が進行していることが示された⁴⁾。その機序としては、EXTL2 のノックアウトにて血管にコンドロイチン硫酸やヘパラン硫酸が蓄積すること、また細胞実験で、コンドロイチン硫酸やヘパラン硫酸の分解酵素により EXTL2 のノックアウトによる石灰化が減少することから、血管へのコンドロイチン硫酸やヘパラン硫酸の蓄積が機序の一つと考えられている。

血管石灰化は血液透析患者においてしばしば認めるとともに、重要な予後予測因子でもある²⁾。EXTL2 は様々な場所で発現していることが示されており⁶⁾、今回、血球中の EXTL2 の mRNA を測定することが可能であったため、他のグリコサミノグリカンの合成に関わる因子である C4ST1, XYLT2, Fam20B と共に検討した。結果としては C4ST1, XYLT2, Fam20B は健常コントロールと血液透析患者の両群において有意差は認めなかったが、EXTL2 のみ健常コントロールに比べ、血液透析患者のほうが発現が低いという結果であった。今回はパイロット研究で少数例の検討であるため、交絡因子をすべて調整したとは言いが、血液透析患者の EXTL2 の発現が低いことは、もしかしたら透析患者で血管石灰化が多いことの原因になっているかもしれない。

血液透析患者における EXTL2 と血管石灰化の関連

について、本研究ではさらに CT での腹部大動脈の石灰化と EXTL2 との関連について検討したが、結果としては相関は認めなかった。その理由の一つとして、血液透析患者における血管石灰化の危険因子は血圧や糖尿病、脂質代謝異常、炎症、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常などと非常に多くのものがあげられる³⁾。本研究では糖尿病患者は除外されているため、糖尿病の影響はないと思われるが、それ以外の因子については調整できておらず、また少数例での検討であったため、EXTL2 と血管石灰化との関連をみるにあたって、血管石灰化に関わる他の因子が影響した可能性は否定できない。ヒトにおいても EXTL2 が血管石灰化と関連があるかどうかについては、もう少し多数例での検討が必要であると思われる。

EXTL2 と腎不全との関連以外に、年齢、性別、貧血、炎症、栄養状態、CKD-MBD に関連したパラメーターとの相関を検討したが、結果としてはどれも有意なものとは認めなかった。我々の知る限りでは、EXTL2 が何によって調整されているのか、基礎研究を含めて未だほとんど明らかにはなっていないと思われ、今後さらなる研究が必要であると思われる。

5 結 論

今回の研究で、グリコサミノグリカンの合成に関わり、また腎不全の血管石灰化に関わるとされている EXTL2 が、血液透析患者において低下している可能性が示された。EXTL2 低下は腎不全において血管石灰化を引き起こす可能性があり、EXTL2 の低下は血液透析患者における血管石灰化の原因の一つかもしれない。血液透析患者において血管石灰化は重要な危険因子であり、血液透析患者における EXTL2 の役割を明らかにすることで、腎不全における血管石灰化の新たなメカニズムが判明するかもしれない。

平成 27 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は、原著論文として今後投稿予定である。二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

文 献

- 1) Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, et al. : Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coro-

- nary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 : 1892-1900.
- 2) Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, et al. : Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8 : 54-58.
 - 3) Wu M, Rementer C, Giachelli CM : Vascular calcification: an update on mechanism and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int* 2013; 93 : 365-373.
 - 4) Purnomo E, Emoto N, Nugrahaningsih DAA, et al. : Glycosaminoglycan overproduction in the aorta increases aortic calcification in murine chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 : e000405.
 - 5) Nadanaka S, Zhou S, Kagiya S, et al. : EXTL2, a member of the EXT family of tumor suppressors, controls glycosaminoglycan biosynthesis in a xylose kinase-dependent manner. *J Biol Chem* 2013; 288 : 9321-9333.
 - 6) Kitagawa H, Shimakawa H, Sugahara K : The tumor suppressor EXT-like gene EXTL2 encodes an α 1, 4-N-acetylhexosaminyltransferase that transfers N-acetylgalactosamine and N-acetylglucosamine to the common glycosaminoglycan-protein linkage region. *J Biol Chem* 1999; 274 : 13933-13937.
 - 7) Goto S, Kitamura K, Kono K, et al. : Association between AST-120 and abdominal aortic calcification in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17 : 365-371.
 - 8) 北川裕之 : 遺伝性多発性外骨腫とヘパラン硫酸の生合成, *医学のあゆみ* 2003; 207 : 348-354.

腹膜線維化に対するH3K9メチル化酵素(G9a)阻害薬の効果に関する研究

前田和也 土井盛博 正木崇生

広島大学病院腎臓内科

key words : 腹膜線維化, ヒストンメチル化

要旨

腹膜透析は、患者の Quality of Life が高く、血液透析と比較して残腎機能の保持や循環動態の安定などの利点を有する優れた治療方法である。しかしながら、腹膜透析の長期継続は、腹膜線維化による腹膜機能の低下を惹起し、治療の継続が困難となるため、腹膜の線維化を抑制することが重要である。

DNA 塩基配列の変化を伴わない後天的遺伝子制御の機構のひとつとしてヒストンのメチル化があり、これらは特異的な酵素で制御されている。この中で、G9a は H3K9 のメチル化を誘導し、線維化に関与することが明らかになっている。われわれは以前に、G9a が TGF- β 1 によって誘導されることや腎線維化に関与することを報告したが¹⁾、過去に腹膜線維化とヒストンのメチル化の関与について明らかにした報告はない。本研究では、腹膜線維化に至る過程において、G9a の発現亢進を介した H3K9 のメチル化の関与を明らかにしたうえで、その抑制が腹膜の線維化を抑制できるかを検討する。

1 目的

本研究の目的は、腹膜の線維化に至る過程において、ヒストンメチル化酵素の G9a の発現亢進を介した H3K9 のメチル化の関与を証明し、G9a 阻害薬が腹膜線維化の抑制に有用であることを明らかにすることで

ある。

2 方法

① 臨床研究

腹膜透析患者の透析排液から非付着細胞を抽出して、ウエスタンブローディング (WB) を行い、G9a の発現を確認し健常者と比較する。

② 動物実験

10 週齢の C57BL/6J マウスに MGO (40 mM/2.5 mL) を 3 週間、腹腔内に投与して腹膜線維化モデルを作製し、G9a 阻害薬の BIX01294 皮下投与で腹膜線維化が抑制されるかを検討する。①生理食塩液腹注マウス、②MGO 腹注マウス、③MGO 腹注+BIX01294 皮下注マウスの 3 群を作製して腹膜の組織学的な評価を行う。加えて、腹膜機能評価のために腹膜平衡試験を行う。4.25% ブドウ糖透析液 4 mL を 10 分間貯留した後に排出することで小分子除去能、限外濾過能を評価する。排液中の TGF- β 1 の発現についても ELISA にて評価する。

③ 細胞実験

ヒト腹膜中皮細胞 (HPMC) を用いて、TGF- β 1 刺激によって G9a が発現すること、筋線維芽細胞への形質転換やヒストンのメチル化の亢進を G9a 阻害薬によって抑制できるかについて WB を用いて検討する。

Inhibition of H3K9 methyltransferase G9a ameliorates methylglyoxal-induced peritoneal fibrosis

Department of Nephrology, Hiroshima University Hospital

Kazuya Maeda

Shigehiro Doi

Takao Masaki

3 結果と考察

健常者では G9a 発現は認めなかったが、長期腹膜透析患者においては顕著に発現が亢進していた。動物実験では上記 3 群に対して腹膜の組織学的評価を行った結果、マッソントリクローム染色では BIX01294 群が有意に腹膜の肥厚を抑制した。免疫染色では、間葉系マーカーである α -SMA や、細胞外マトリックスマーカーであるコラーゲン I, III の発現も BIX01294 群が有意に抑制した。CD68 や TGF- β 1, H3K9me1 についても BIX01294 群で有意に抑制を示した。腹膜平衡試験では、BIX01294 投与によって、限外濾過能や溶質除去能が改善しており、腹膜機能の回復を認めた。排液中 TGF- β 1 値も BIX01294 群で低下を示した。

細胞実験では、HPMC において TGF- β 1 刺激によって G9a の発現亢進を認めた。また、TGF- β 1 刺激によって H3K9me1 の発現が亢進し、上皮間葉移行のマーカーである α -SMA, fibronectin の発現亢進、ZO-1 の発現低下を認めた。BIX01294 を投与すると、H3K9me1 は低下し、それに伴って α -SMA, fibronectin は低下、ZO-1 は上昇し、細胞の線維化が抑制された。

今回われわれは、腹膜線維化の過程において、TGF- β 1 による G9a 発現亢進の結果、H3K9 モノメチル化が亢進し、筋線維芽細胞の発現増加によって腹膜

線維化が進行することを明らかにした。また、G9a 阻害薬である BIX01294 の投与によって、H3K9 のモノメチル化が抑制されると、TGF- β 1 の低下を認め、筋線維芽細胞の発現も低下することで腹膜線維化が抑制され、腹膜機能も保持されたと考えられた。

4 結論

今回われわれは、腹膜線維化と H3K9 のメチル化の関係を初めて示した。また、ヒストンメチル化酵素阻害薬である BIX01294 を投与することで、メチルグリオキサールによるマウス腹膜線維化モデルに対して、抗線維化効果を検討した。結果、BIX01294 は H3K9 モノメチル化の抑制を介して、腹膜線維化が抑制されることが明らかになった。

平成 27 年度日本透析医会公募研究助成により得られた結果は、原著論文として投稿中のため、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

文 献

- 1) Irifuku T, Doi S, Sasaki K, et al. : Inhibition of H3K9 histone methyltransferase G9a attenuates renal fibrosis and retains klotho expression. *Kidney Int* 2016; 89 : 147-157.

災害時医療支援のあり方について

赤塚東司雄

平成 28 年 7 月 16 日/兵庫県「災害時医療支援船活動ご講演と検証航海」

1 震災後と戦後

阪神淡路大震災が残した教訓は多数あるが、今回取り上げる災害時医療支援もその一つである。それまで、我が国において災害時に特別な医療体制はほとんど敷かれていなかった。

2 急がれた急性期医療の整備

その後、災害時医療体制は「急性期医療の整備」に、すべての力を注ぎこむことになった。「災害時派遣医療チーム」(Disaster Medical Assistance Team; DMAT)の整備が進み(2015年度で約703チーム)、さらに、被災地内で対応不可能な重症患者のために、「広域医療搬送」と呼ばれるシステム(=被災地の重症患者を1カ所に集約し、そこから自衛隊機などで安全で高度医療を施せる各地域に搬送する)が整備された。

災害救助に関しても「消防救助機動部隊(ハイパーレスキュー)」が創設されるなど、急性期災害医療の整備速度は早まった。

3 忘れ去られたもの、忘れられたままの人々

これらのシステムは、災害時医療の根幹をなす重要なものであるが、救助支援対象の急性期への偏りが、真に必要な医療支援の整備をゆがめている側面もある。

被災者とは「巨大災害により被害を直接受けた人々」だけではなく、災害によっては直接被害をうけなかったものの、その後のライフラインの停止や、医

療サービスの中断などによって、「間接的に生存を脅かされる人々」いわゆる「災害弱者」(災害時要援護者)への支援は、いまだ十分にはなっていない。

4 災害弱者(災害時要援護者)

災害弱者(災害時要援護者)は以下の概念に当てはまる人々をさす。

- ① 自分の身に危険が差し迫った時、それを察知する能力がない、または困難な者。
- ② 自分の身に危険が差し迫った時、それを察知しても適切な行動をとることができない、または困難な者。
- ③ 危険を知らせる情報を受け取ることができない、または困難な者。
- ④ 危険を知らせる情報を受け取ることができても、それに対して適切な行動をとることができない、または困難な者。

障がい者、傷病者、高齢者、乳幼児、子供、外国人、妊婦、旅行者などが想定されている。

今回われわれが議論の対象としているのは、これらの災害弱者(災害時要援護者)の中でも、慢性期ないしは亜急性期医療支援を必要とする人々であり、必要とされる医療支援は難病患者や維持透析患者にとっては、非常に具体的なものである。

難病患者という定義は時代とともに変遷してきており、現在では130疾患が難治性疾患克服研究事業として指定されている。罹患人数は少なくとも治療方法が確立していなかったり、原因も治療法も不明であった

り、という疾患も多い。共通点はストレスに弱く、病状の悪化が急速だということだ。

また維持透析患者は2014年末現在、日本中に320,448人（国民400人に1人、200万人の人口のいる神戸周辺では最低でも5,000人）存在する。しかもこれだけの多数の患者たちが、災害でライフラインが途絶し、命をつなぐ大切な透析医療を突然受けられなくなる危険性がいつも存在している。急性期医療ほど緊急に医療サービスを提供する必要に迫られるわけではなくとも、できれば48～72時間以内に必要な医療を受けられる地域へ搬送しなければ、災害関連死に見舞われる可能性が非常に高まるのである。

5 災害関連死について

阪神淡路大震災当時、「災害関連死」という言葉はなく、災害で死ぬ人とは、災害で直接傷を負った人々だけだと認識されていた。だから、神戸市の記録にもそういう死亡者数はカウントされておらず、一部の研究者が災害死亡実態から推測した数字が、「震災後関連死亡数」という名前で論文中に記載されたのみである。それによると、阪神淡路大震災での総死亡者数6,434人のうち、災害関連死に相当する死者数は14.3%（921人）に上る。この研究者は、これらの死者を震災における「余分な死」と呼んだ。

また、兵庫県透析医会の調査においては、兵庫県内の維持透析患者の総死亡数は例年の30%増であった。これら震災における関連死亡にはいくつかの特徴があり、死者の多くは発災後1週間以内に入院しており、死者の90%が60歳以上、避難所生活などの地震後のストレス、生活環境の悪化が強い誘因となっている。

総括すれば、震災による直接の受傷がなくとも、

- ① 高齢者が
- ② 震災直後から
- ③ 生活上の強いストレスを受けると

④ 誰でも災害関連死を迎える可能性があるということである。

さらに「災害関連死」というものが強く意識されたのは、2011年の東日本大震災であった。18,800人の死者を数えたこの震災において、災害関連死は2,696名にのぼる。そして、その全死者に占める比率は、やはり14.3%である。阪神淡路大震災における全死者に占める災害関連死の比率14.3%と、小数点一位までまったく同じである。災害時医療支援を急性期に偏らせ、亜急性期・慢性期支援を置き去りにしてきたことの一つの証拠と考えられる。

6 災害時医療支援体制のあり方

当時は、透析患者の平均年齢も今より若く、災害で壊れた町の中をなんとか自らの足で動くことができたので、2,500名の患者は1人の犠牲者を出すこともなく震災を乗り切ることができた。高齢化が進み、自力で移動不可能な透析患者・難病患者が増加した現状では、被災地内から抜け出すこともできず命を落とす患者は多発することが懸念されている。

災害時の医療支援は、対象となる医療そのものの性質から急性期、亜急性期、慢性期に分類し、それぞれに必要な支援を表1にまとめた。そして、今回、問題提起しているように、難病患者、維持透析患者を含む、医療支援を必要とする災害弱者（災害時要援護者）を担当する機関の整備が求められている。

現在、亜急性期慢性疾患対応に対応できる組織整備が十分ではないだけでなく、さらに、被災地外への搬送システムも十分とは言えない状況にある。先の阪神淡路大震災においては、搬送手段は陸路の救急車による搬送以外に想定されていなかったもので、それを利用せざるをえなかった。その結果は非常に悲惨であり、いたるところで建物や道路そのものの損壊・陥没が発生したことや、多くの人が通行不能となった車を路上

表1 災害時医療支援活動

対象	担当機関
① 急性期救急医療活動	災害時派遣医療チーム (DMAT)
② 急性期重傷患者対応 (広域医療搬送)	広域医療搬送拠点医療管理所 (Staging Care Unit; SCU)
③ 亜急性期慢性疾患対応	現在対応できる組織がない
④ 災害時慢性疾患対応	地元医師会・地域医療機関などを中心とする災害時医療チーム活動

表2 搬送手段

手段	特 徴
空路	基本的には情報収集の主力 搬送は少数の重症救急患者のみ
海路	ある程度の緊急性（船は遅いようだが、災害時は陸路の救急車より十分速い） 大量輸送が可能（透析患者の搬送）
陸路	近距離の輸送 一台一台は少数しか搬送できなくとも、多数を用意可能なため、ある程度の大量輸送が可能 手近で手軽、準備が簡単 巨大災害時には有効性が著しく低下する

に放置して逃げたこともあって、道路はほぼ使用不可能な状況となった。そのため、神戸から大阪を目指した救急車は12時間あまりを要し、救急車の中で死亡した急性期患者も発生している。少数の救急患者ですらそのような状況であるのに、数千人規模の患者搬送を、災害発生前の準備もなしに泥縄式に行おうとしても不可能である。

搬送手段は表2に示すごとく、役割と搬送可能数・使用可能な状況の予測などをもとに、陸海空別に当初から考えておかねばならない。

7 海上からの支援

2005年3月から始まった災害時医療支援船事業は、2009年度より日本透析医会災害対策部会・兵庫県透析医会危機管理委員会・災害時医療支援船事業西日本プロジェクト委員会による共同事業として、災害時における慢性疾患患者の支援のあり方を検討するものと

して継続してきた。

この共同事業は、災害医療における隙間の中に存在するこの問題への一定の解決策を求めるためのものである。神戸大学海事科学部がもとより研究で行っていた海陸連携システム（通信システムが海と陸では違っているため、このままではお互いの大容量通信の連携ができず、その橋渡しを行うシステム）と、日本透析医会が実施している災害時情報ネットワークシステムを組み合わせ、多数の透析患者が治療の場を失うような大規模災害が発生したときに、効果的で迅速な搬送支援を行おうとするものである。

対象患者を透析患者・難病患者のみならず、巨大災害が発生したときに必要な患者すべて（在宅酸素患者・ALSなどで人工呼吸器を装着している患者、濃厚な介護支援が必要な脳血管障害患者、著しい心不全患者など、在宅入院を問わず対象患者は多岐にわたると考えられる）をなるべくストレスや危険を冒さずに、被災地域外へ搬送できるものに適用範囲を拡大することである。

現在この活動は、兵庫県透析医会をはじめ、災害時医療支援船構想推進協議会・兵庫県難病団体連絡協議会・兵庫県腎友会・兵庫県透析医会災害対策合同委員会・兵庫県透析従事者研究会・兵庫県臨床工学技士会・兵庫県立香住高校の合同で、支援する医療者、支援を受ける患者会・患者団体が集結し、継続的に行われている。今回の活動は、兵庫県立香住高校練習船を用いて、実施された。

* * *

超高齢社会における診療を再考する

柴垣有吾

平成 28 年 7 月 28 日/鹿児島県「鹿児島県透析医学会学術講演会」

総務省等の推計によれば、2010年現在の総人口1億2,800万人のうち65歳以上の高齢者は23%、20～64歳の現役生産人口は59%で、高齢者1人を約2.6人の現役世代が支える社会構造である。しかし、2025年には高齢者1人を約1.8人の現役世代が支え、さらに2060年には高齢者1人を支える現役世代は1.2人となり、単に高齢化だけでなく、高齢者を支える人口が減少する少子化がより大きな問題である。さらに見ると、2060年において、高齢人口が3,500万人前後でほとんど減少しないのに、現役世代は7,000万人から4,000万人に激減することから、日本は税収が半減し、経済的自立も困難な状況となる。

これらの社会状況の変化があるにもかかわらず、依然としてより長生きすることを目指す医療モデルからまったく脱却していない。

腎不全患者の寿命も透析療法によって向上した。医療技術の進歩と透析患者増加により、透析医療費はこの20年で倍増しているが、日本透析医学会の統計調査データを見ると患者生存率はこの20年でほとんど伸びていない。

日本よりも考え方が非常にドライな欧米諸国では、高齢者への透析の制限がまじめに議論され始めている。医療経済的アプローチには years of potential life lost (YPLL) という考えがあるが、これは死亡によって失われる生産人口の生産可能年数（通常65歳まで）を計算し、YPLLが高い疾患、つまり若くして死亡する（premature death）ような病気・状況（感染症、自殺、事故等）に医療・対策資源をより集中させるという考

え方である。高齢者となり発症し、死亡するような疾患（今や腎不全や心不全がこれにあたる）の priority は低く捉えられることとなる。日本でもこのようなことを議論せざるをえない日がくる可能性がある。

高齢者の多くは、罹患している疾患や病態が単一であることは稀であり、多併存疾患状態（multimorbid）が通常である。このような状況にある高齢者は、“フレイル（frailty, 虚弱・弱者）”と呼ばれる。実はフレイルという言葉には、このような身体的問題だけでなく、独居や老老介護、貧困の状況において、social capital を失ったことによる精神心理的弱者・社会的弱者の概念も包括する。現代の高齢者の置かれた状況を非常に的確に表す言葉となっている。

しかるに、現代医療は患者に対しきわめて単純な単疾患的アプローチしかしていない。高齢者CKDでは、動脈硬化による全身性疾患、骨粗鬆症や変形性骨関節症などの運動器疾患など多疾患構造であり、高齢者特有の老年症候群が混在する複雑系を呈している。

多くの multimorbidity がもたらす問題の一つとして、1病態への介入は他病態に悪影響を及ぼす可能性があることがあげられる。ガイドラインが採用するエビデンスは、そのほとんどが死亡や心血管イベント抑制をアウトカムとした研究であるが、80歳・90歳の高齢者にとって、より切実な思いは、延命よりも他人に迷惑をかけず身の回りのことは自分でできる尊厳のある人生を送りたい（いわゆるピンピンコロリ）ということなのではないか？

今後重要と思われるポイントを以下にあげる。

① 患者志向アウトカムの重視

患者の多くは命が短くても尊厳ある生き方をしたいと言う。我々医師はもう少しこの要望に耳を傾け、可能な限りこの実現に協力すべきである。これを実現するためには身体・認知機能の維持が重要である反面、治療は食事制限や生活指導、polypharmacyや副作用などのリスクのある薬物治療によって、この身体・認知機能を貶める側面も持っている。常に我々はそのバランスを考え、患者や介護者の意見や嗜好を共有しながら治療決定をする必要がある (shared decision making)。

② 臨床研究・臨床試験へのリテラシー獲得

高齢者を対象とした臨床試験 (ランダム化比較試験) を行う努力が必要だが、高齢者においては倫理的側面や経済的側面、実行可能性などから臨床試験を行うハードルが高いのが実情である。よって、観察研究をいかに科学的に正しく評価するかについてのリテラシーが医師には求められる。

③ 薬やデバイスだけに頼らず、患者の潜在力を引き出す治療を多職種で行う

日本は今後、経済的にかなり厳しい時代を迎える。今以上に医療費が抑制されることは不可避と思われる。そのような中で、抗体製剤やデバイス治療、再生医療など医学の進歩はお金のかかる方向にのみ進んでいる気がする。そのような医療の方向性以外に、お金はかからないが患者の尊厳を守ることに寄与する医療もあると考えている。それこそ、身体・認知機能の維持である。慢性腎臓病ではその早期から身体機能が低下し始めること、患者の認知機能が身体機能と密接に関連していること、万歩計などによる達成したことの視覚的フィードバックが行動変容を生むことなどを見出し、患者の身体・認知機能維持を図る試みを行っている。この試みは医師のみでは到底できない。今後の医療 (+ 介護) は多職種アプローチがきわめて重要かつ有効であり、欠かせないことを実感している。

* * *

透析医療と医療経済

武本佳昭

平成 28 年 8 月 25 日/北海道「北海道透析医会総会並びに研修会」

はじめに

透析医療と医療経済について考える場合は以下の 3 点について検討する必要がある。

- ① 日本の経済状況を基礎としてどの程度の資源を医療に分配できるか？
- ② 医療に分配された資源のうちどの程度を透析医療に分配できるか？
- ③ 上記の状態の中でいかに効率よく透析医療を継続していくか？

この検討課題は整理するとマクロ経済的な分析（以下に述べる 1 および 2）と、ミクロ経済的な分析（同じく 3）を行うことを意味している。本稿では欧米との比較をしながら分析を行っていくことにする。

1 日本の経済状況と医療費

日本銀行の資料から政府の負債を分析すると、負債は 1,150 兆円あり、非常に膨大な負債を抱えていることがわかる。しかし、政府には資産もあり 530 兆円の資産があるため、政府の負債はマスコミ報道とは異なり 620 兆円程度になる。日本の現在の名目 gross domestic product (GDP) は 500 兆円程度なので、日本政府の負債は名目 GDP の 1.3 倍程度とマスコミが問題としているような危機的な状態ではないことがわかる。また、国家としては 330 兆円の純資産があり、世界一金持ちの国であることも報告されている。日本の経済で問題となることは、ここ 20 年間、名目 GDP が増加していないことであり、そのために医療費対 GDP

比が近年急激に増加して大きな問題になっている。

したがって、日本の経済状況と医療費の問題点はバブル崩壊後の失政により GDP が低迷していることであり、医療費の増加は大きな問題ではないと考える。

2 医療費と透析医療費の問題

米国の末期腎不全医療費については The United States Renal Data System (USRDS) のデータから見ると、2003 年から 2013 年にかけて 162 億ドルから 309 億ドルに増加している。一方、全医療費に対する比率は 6.6% から 7.1% とほぼ横ばいの状態である。日本の医療費について厚生労働省のホームページ¹⁾から抜粋して図 1 にまとめた。日本においてもアメリカと同様に腎不全医療費は増加しており、1985 年から 2010 年にかけて約 3 倍になっている。一方、全医療費に占める割合は 3% 台で大きな増加を示していないことも米国と同様な傾向であった。全医療費に占める腎不全の医療費は米国と比較すると少ない傾向が示され、日本においては医療資源が適切に透析医療に配分されていると考えられた。

3 いかに効率よく透析医療を継続していくか

腎不全治療において現在問題になっていることは、高齢患者の医療費、入院医療費、バスキュラーアクセス医療費の増加と考えられる。高齢者に限って腎不全医療費の全医療費に占める割合をみると約 5.4% と報告されている¹⁾。これは高齢になると腎不全にかかわる医療費が増加していることを意味する。また、年齢

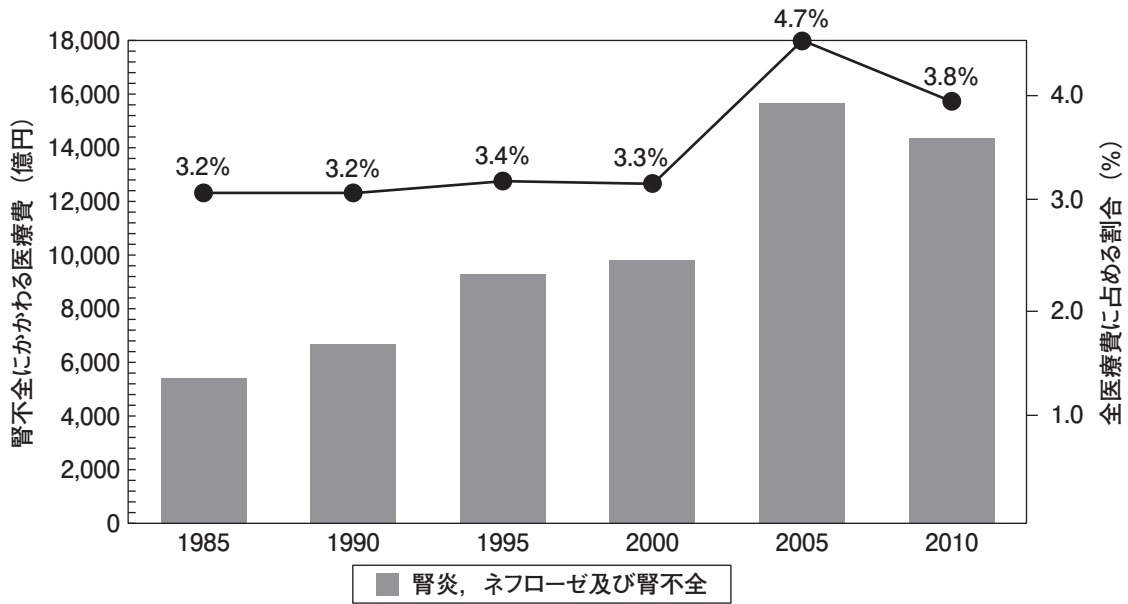


図1 腎不全にかかわる医療費の推移
(参考 URL ①より作成)

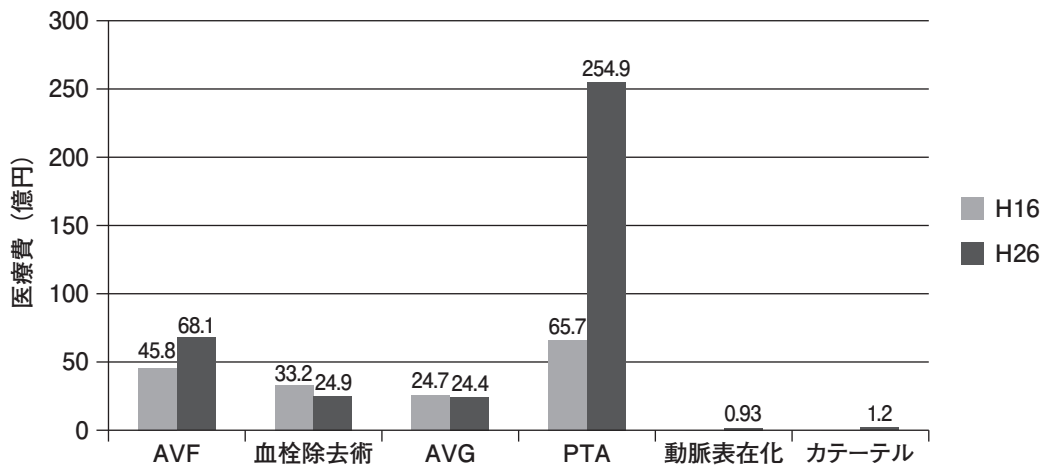


図2 バスキュラーアクセス手術ごとの医療費の推移

ごとの腎不全患者の入院率をみると、高齢になるに従い増加していることが報告されている¹⁾。このことから、腎不全医療の進む方向性としては、患者のQOL/ADLをできるだけ保ち、入院しないで生活していける透析療法が必要であると考え、バスキュラーアクセス医療費に対する我々の検討では、全国における2004(平成16)年と2014(平成26)年の医療費を比較すると、139.5億円から351.3億円に増加しているだけでなく、全腎不全医療費に占める割合も1.16%から2.36%に増加していると推定している。その内訳を図2に示すが、percutaneous transluminal angioplasty (PTA)のみが突出して医療費が拡大していることがわかる。このことから、今後はPTAにかかわる医療費をいかに抑制していくかも重大な問題と考える。

4 まとめ

透析と医療経済について考えると、日本の医療は全体として非常に効率よくなされており、それに伴って腎不全治療も非常に効率よくなされていることがわかる。今後は腎不全患者がより元気に過ごすことで医療費を抑制し、継続的に医療を提供するために努力することが必要と考える。

文 献

- 1) 川淵孝一：“見える化”医療経済入門。東京：医歯薬出版株式会社，2014。

参考 URL

①) 「厚生労働省ホームページ」www.mhlw.go.jp/toukei

CKD 検査教育入院と地域連携の意義

——医師、患者とも悔いのない治療を選択するためにすべきこと——

八田 告

平成 28 年 8 月 27～28 日/宮城県「第 43 回東北腎不全研究大会」

はじめに

最近、腎機能悪化のための紹介を受ける機会が増えている。しかし、紹介の受け手側である腎臓専門医の対応や専門病院でのシステムには格差がある。外来診察において、蛋白尿が持続し悪化していく症例を黙って診ているわけにはいかない。医療者として、患者、家族としても納得のいく方法はないだろうか？ 筆者が辿り着いたのが CKD 検査教育入院だ。本稿では、CKD 検査教育入院（以下、CKD 入院）をチームで実践し、その後の地域連携について紹介する。

1 腎不全進展抑制のために必要な CKD 入院

保存期腎不全期に医師、看護師、栄養士、薬剤師による包括的な CKD 入院により腎機能悪化抑制効果をもたらすことを報告した¹⁾。この入院は三つの目的がある。

- ① 増悪因子を解析し、今後の介入方法を検討すること
- ② 心血管合併症の早期発見
- ③ 適切な患者指導

2006 年から開始し、2016 年 6 月末で 1,300 例以上の経験を重ねている。もちろん、腎不全の悪化を抑制できない症例もある。しかしこの入院を実践することで、患者、家族、そして我々の納得のいく医療を展開できる。進行性の症例では、じっくりと腎代替療法を考える時間ともなる。一度は患者、家族と悔いのない取り組みを一緒にすることは、その後の医療者と患者関係

構築のうえで重要と考えている。

2 CKD 入院の効果

CKD 入院は腎機能悪化阻止効果以外に、以下の効果が期待できる可能性がある。

- ① 溢水による緊急入院が減少（カテーテル透析導入の減少）
- ② 無理のない継続した食事療法の確立（毎回畜尿検査実施）
- ③ 待機的な透析導入の増加、腹膜透析選択率の上昇（セルフケア向上の副次的効果）
- ④ スムーズな外来経過観察（CKD 入院した患者の外来診療はきわめてスムーズ→腎臓専門医の負担軽減）
- ⑤ チーム医療の充実（必然的にチーム医療力が向上する）
- ⑥ かかりつけ医からの強力な支持→リピーターかかりつけ医の存在→早期紹介の促進
- ⑦ 糖尿病性腎症の早期紹介

3 CKD 入院の課題

実践している医療現場としては、非常に役立っている。しかし、教育入院のエビデンスが乏しいこと、プログラムに一定の基準がないこと、入院ベッドの確保、十分な診療報酬が確保されていないなど、様々な問題があり、今後、腎臓学会などの関連学会で WG などを開催して議論していく必要がある。

4 CKD 入院を軸とした CKD 地域連携

CKD 入院した患者がかかりつけ医の診療に戻ると、外来診療がスムーズになることが多い。成功体験を得たかかりつけ医は、リピーターになる。双方のやりとりに CKD 地域連携パスが有効である。さらに、かかりつけ医とは症例ベースの勉強会が必要である。専門医の考え方、かかりつけ医の癖や性格の把握も必要と

思われる。そういった地道な努力が、専門医療機関に求められており、最終的に患者、家族の納得の医療に繋がると思われる。

文 献

- 1) 上野里紗, 八田 告, 他: 当院における保存期腎不全検査教育入院の効果. 日腎会誌 2013; 55(5): 956-965.

*

*

*

お 知 ら せ



平成 29 年度 透析療法従事職員研修のお知らせ

この研修は、透析療法に携わる方々を対象に、透析療法に関する研修を行い、腎不全医療の質の向上を目的としています。

平成 28 年度は、日本全国から 1,372 名の方々が受講され、現在まで延べ 42,487 名の方々が受けられています。

透析医療の第一線で活躍する講師陣による、現場に即したわかりやすい講義は、毎回参加者から大変好評を得ています。

1. 対 象 者：透析療法または CKD（慢性腎臓病）診療に携わる医師・看護師（准看護師を含む）・臨床工学技士・臨床検査技師・衛生検査技師・管理栄養士・栄養士・薬剤師
2. 講 義：日時 平成 29 年 7 月 8 日（土）・9 日（日）
場所 大宮ソニックシティ 大ホール他（埼玉県さいたま市）
3. 実 習：講義終了後、平成 29 年 12 月末日までに全国 182 の実習指定施設において所定のカリキュラムを行います。
（対象者：医師・看護師（准看護師を含む）・臨床工学技士）
4. 受講費用：A. 講義のみ 22,000 円（税込）
B. 講義+実習 22,000 円（税込）+実習料（※注）
実習生が実習指定施設（実施要領に記載）に所属している場合
C. 講義+実習+見学実習 22,000 円（税込）+見学実習料（※注）
※注 実習料・見学実習料は、講義受講後、実習または見学実習に際して、各実習指定施設へ直接お支払いいただきます。
5. 修 了 証：講義と実習（または見学実習）を修了した実習者には、修了証書を発行します。
6. 申込方法：平成 29 年 3 月 1 日付（予定）にて、主な透析医療施設長宛に発送する「実施要領」をご参照のうえ、研修申込書にて（公財）日本腎臓財団宛にお申込み下さい。（当財団 HP よりインターネットにて申込み、アップロードは平成 29 年 3 月上旬予定）
7. 申込締切：平成 29 年 5 月 8 日（月）
8. 後 援：厚生労働省
9. 問合せ先：（公財）日本腎臓財団 研修担当
〒112-0004 東京都文京区後楽 2-1-11
TEL 03-3815-2989 FAX 03-3815-4988
URL <http://www.jinzouzaidan.or.jp/>

透析医のひとりごと

「一老透析医のつぶやき——悔恨と償い——」 稲田俊雄

私は東京医科歯科大学 1955 年卒の一泌尿器科の透析医である。87 歳になる。

“先生！ シャントがつまっています！ ダイレクトお願いします！” やおら腰を上げ透析室に向かう。
“先生って本当に不思議ですね？ いつもは手が震えているのに、穿刺のときはピタッと止まるんですね！”

私がインターンを終え泌尿器科に入局した頃はまだ皮膚泌尿器科と言っていた。何故皮膚科と泌尿器科がくっついていたのかは今もって諸説紛々、不可解であるが、まあそんな時代の泌尿器科であった。そんな私が何故透析医となり、この年まで透析医療を続けているのかを振り返ってみたいと思う。

当時の泌尿器科の守備範囲の中では腎結核は大きな領域を占めて死亡率も高かった。幸い片側性で、すでに SM, INAH, PAS の化学療法は確立していたため、患腎は速やかに摘出し、他腎への感染を防止するため化学療法を徹底するというのがスタンダードであった。しかし他腎に感染しないというのは絶対的ではなかった。なんとしても残腎は残さなければならなかった。戦いが始まる。膀胱鏡的に逆行性腎盂造影法の手法でもって繰り返し SM を直接腎盂、腎杯に注入するのである。そのうち膀胱の内景だけでどこのどなたかがわかるようになる。妙齢のご婦人として例外ではない。ととてもとても気の重い治療法である。

さらにその後、病巣が限局した頃、術後の無尿期間が危惧される腎部分切除術を行うのである。患者様の精神的、肉体的苦痛は計り知れないものがあつた。申し訳ないと思った。両側の腎結石、特に珊瑚樹様結石の切石術もほぼ同様の無尿期を覚悟しなければならない手術である。もちろん同時に行うことはないが、他腎または偏腎を背面から真二つにする腎切石術後の腎機能の回復は容易ではない。上手く無尿期を回避できても、ある意味で人工的に萎縮腎を作るのであるから、後期の術後合併症として慢性腎不全を招く怖れもあつた。

つまり、泌尿器科領域の手術には、いわゆる術後急性腎不全の概念とは異なる外科的急性腎不全、または医原性の腎不全を引き起こす手術に遭遇することが多かつた。泌尿器という尿の生成、運搬を司る特殊な器官を扱う科であつたため、言葉を換えれば二律背反性を背負う治療を強いられたのである。

また、今なお血液透析の原因疾患の一つとして存在感を示す疾患に先天性囊胞腎がある。腫大する囊胞が腎実質を圧迫し萎縮するためにおこる腎不全であるから、これを防止する方法しか治療法はない。現在のよう超音波装置があるわけではなく、巨大な腎を露出し、大小無数の色とりどりの囊胞を注射器で一つ一つ吸引し、再発を防止するため、その内皮細胞を破壊する目的で 50% のグルコースを注入するのである。日暮れて道遠し、虚無感に苛まれたものである。当時の教科書にも“これらの努力を払っても腎機能はさほど

回復するものではない”とある。これでいいのか！ なんとかならないのか？

そう、腎代替療法がこれらの問題をすべて解決してくれる。私が透析療法にしがみつこうになったきっかけは腎結核であり、腎結石であり、先天性嚢胞腎であった。なにかできるのにできなくて、まざまざ死にゆく人を見るのは拷問に近い苦痛であり、悔恨の極みであった。

1962～3年頃のあるとき、腎不全末期の先天性嚢胞腎の患者様の治療を他院から依頼されたことがあった。主治医からおおよその説明（今でいう informed consent）は受けていたと思われるが、改めてそのご家族に“これから行う透析という治療はまだ未熟で完全に救命することは保証できない、しかし2～3日の延命ならお引き受けする”趣旨を説明した。すると御家族は喜色を満面に浮かべ“お願いします。ぜひお願いします。おやじに今できる最高の治療ができるのなら、日本一の幸せ者で、私は日本一の親孝行者です。お願いします。” そのことは今なお私の頭の中にある。

悔恨と償いの中で今日もまた“先生！ ダイレクトおねがいします！” やおら腰を上げ透析室に向かう。

練馬高野台クリニック（東京都）

透析医のひとりごと

「我国で持続的血液透析が始まった頃を思い起こして」—— 荒川正昭

我国において近代腎臓病学が始まった昭和 20 年代後半から 30 年代前半において、注目すべき研究が多く発表されていますが、昭和 29 (1954) 年、新潟大学第二内科 (当時は桂内科) で助教授の木下康民先生が指導された腎臓研究班が腎生検本邦第 1 例を報告したことは、我国の糸球体腎炎研究発展の大きな原動力になったと思います。

しかし、不可逆進行性の慢性腎不全の治療は、難攻不落、取り付く足場もない砦であり、尿毒症症状を軽減する保存的治療に終始していました。私の医学生時代 (昭和 31~35 年)、第二内科 (木下内科) 入局 (昭和 36 年~) 後も病棟での状況は変わらず、食事制限、水・電解質バランスや酸塩基平衡の補正、瀉血 (時には輸血) などに限られていました。この頃に、thiazide 系、続いて loop 系利尿薬が登場したのですが、病態の進行の阻止には無力でした。

昭和 30 年代の終わりから 40 年代始めになって、我国のいくつかの大学病院、中核病院の病棟で腹膜透析、そして血液透析が始まりました。誰が、どこの病院が最初に導入したのか、我こそはという発表もありましたが、現在、その特定は必ずしも容易でなく、また必要ないと思います。すでに、かなりの施設において、急性腎不全の治療に試験的、研究的に試みられていましたので、慢性腎不全例への応用は可能であったと思います。この時期に木下内科においても、腹膜透析、ついで血液透析が実施されました。この引き金になったのは、米国の Univ. of Washington の Scribner らによる silastic teflon tube を用いたいわゆる“外シャント”の導入であることは、誰もが知るところであります (Scribner B, et al.: The technique of continuous hemodialysis. Trans Am Soc Artif Int Organs 6: 88, 1960, Quinton W, et al.: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. ibid. 8: 315, 1962)。

しかし、大学病院でこの試験的治療を継続することはきわめて困難な状況であり、木下先生は自ら市内の信楽園病院 (当時は教室関連の結核病院) の青池卓院長先生をお訪ねになり、透析医療の継続を依頼され、青池先生の決断により同病院に透析機器が導入されました。この間の御苦労は、同行された講師笹川力先生から伺っております。教室から高橋幸雄先生、ついで研究班リーダーの平澤由平先生が移られて、新潟、そして我国の透析医療の発展に寄与されたのであります。新潟大学でも大学紛争が起こり、医局も落ち着いたくない雰囲気でしたが、只 1 台の透析器の運転を医師だけで頑張っていました。昭和 54 年、木下内科最後の年に 10 台の unit を備えた透析室が完成し、平成 10 年に血液浄化療法部が発足したのであります。

入局当時、第二内科の図書室にあった腎不全の専門書は The Treatment of Renal Failure (Merrill P, Grun

& Stratton, 1955), Uremia (Schreiner GE & Maher JF, Charles C Thomas, 1961), Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism (Maxwell MH & Kleeman CR, McGraw-Hill, 1962) の3冊でした。いずれの成書にも、腹膜透析、血液透析の慢性腎不全への応用は期待するに留まっていましたが、Merrillの成書第2版(1965)では、慢性腎不全の治療として詳しく述べています。教室での実体験も加わって、僅か5年間の革命的ともいえる進歩に感激したのであります。若い学究の皆さんには、是非ともこの優れた古典を一読してほしいと思います。臨床研究の厳しさ、素晴らしさを肌で感じてください。

この時代に腎臓病の診療、研究に参加できたことは、本当に幸せであったと思うとともに、御指導いただいた恩師木下先生、高校、大学のバレーボール部の先輩でもある平澤先生に感謝しています。

新潟大学名誉教授 (新潟県)

神田秘帖

「1. 中医協での意見陳述」

山崎親雄

2016年春の日本透析医会セミナーでも触れましたが、日本透析医会は一度だけ、中医協でヒアリングを受けたことがあります。その概要は、1999年発行の日本透析医会雑誌 Vol. 14 (3) に、意見陳述をした当時の平澤由平会長が、「透析診療報酬の変遷と日本透析医会の歩み」の中で書かれています。加えて今回、このことについて平成10年3月20日発行の「日本透析医会ニュース（号外）」の中で、専務理事の鈴木満先生が言及していることを発見しました。

まず、「日本透析医会ニュース」ですが、私が常務理事に就任してからは、上記以外に、平成5年7月：平澤会長就任時、平成5年11月：診療報酬改定要望書提出時、平成6年4月：人工腎臓点数に透析液や抗凝固薬が包括された診療報酬改定に関する説明会（厚生省担当技官による）について発行されたのみで、その後は発行が止まっています。このニュースは、雑誌（当時は必ずしも年3回発行されていたとは限らない）とは別に、新しい情報を会員に提供するために作られていたと思われ、今日ではインターネット経由で提供される情報提供に該当するものでした。

さて、この中医協基本問題小委員会（平成9年10月27日開催）に指名されてのヒアリングは、透析分野では改定財源となっていたダイアライザに関するもので、当時、X線フィルムとダイアライザが、他の特定医療材料に比較してR幅（当時25%）が大きいことと、ダイアライザそのものの実勢価格幅が大きいことについて説明を求められたものでした。

平澤会長は、実勢価格差については、自由競争下での当然の結果であり、努力した施設ほど差益が大きく、この差益があつてこそ、技術料を補って、質の高い透析医療が提供できていることを力説しました。また、当時のダイアライザ償還価格に関する分類は、I型・II型およびそれぞれの膜面積による4段階分類でしたが、すでに高機能（ハイパフォーマンス）ダイアライザが使用され始めており、これが高価であったことから納入価にバラツキがあると指摘し、新しくIII型を分類すれば、ばらつきは縮小されると提案されました。

ところがこれに関して支払い側の委員より、そうならば使用するダイアライザはIII型にシフトし、一層医療費が膨らむ可能性があることと、もし導入するならば、参照価格制度を導入し、高価なものとの差額は患者負担とする暴論も出たようです。これに対しては、生命予後から考えてもわが国透析医療が崩壊すると反論されました。

また、米国では広く行われているダイアライザのリユースがわが国で行われていないことについても質問があり、①安全でない、②透析効率が低下する、③再使用のためのコストがかかる、④新規に発生する病態

(発熱などを含め)の治療に余分な費用がかかる,⑤死亡相対リスクが10%上昇するなどの根拠を基に,「NO」と回答されました。

臨席した鈴木専務理事の文章によれば,経済を優先し,医療の質を無視した質問に対し平澤会長は,「怒りを込めて世界に冠たる透析医療の崩壊を阻止する意見陳述を展開した。」と書いておられます。

この後,医師会や保険局医療課長を訪ね,理解を求めながら,改定対応が行われました。

ちなみにこの改定(平成10年)で,在宅血液透析指導管理料が新設され,技術料の請求回数が14回までとされました。また平成9年に,改定のための日本透析医会側の資料として外来レセプトの集計が始まりました。これらについてはまたの機会に。

日本透析医会名誉会長/増子クリニック 昴

栃木県支部だより

中川洋一

今回の支部だよりは、毎回同じ内容では飽きられてしまいますので、少し趣向を変えて、透析医会に限らず栃木県全体の紹介も含めながら筆をすすめていきたいと思っています。

1 栃木県ってどこにあるの？

栃木県は関東平野の北端に位置し、全国的には「栃木県って、どこにあるの？」という程度の認知度のことが多いようです。実際に、2016年47都道府県別魅力度ランキング（ブランド総合研究所発表）では第46位となっており、お隣の群馬県第45位、茨城県47位と北関東3県で最下位を争っています。このことはバラエティ番組の好ネタとなっており、「南東北の県」などと「イジられる」ことが多い県です。昨秋行われた県知事選挙でもどうランキングを上げるか、が争点となるほど地元では話題になっています。

一方、栃木県が全国一の生産量のものといえば、いちご、大麦、かんぴょうなどの農産物、工業製品ではカメラ用交換レンズ、歯科用機械器具など意外なものが全国第1位の出荷額を誇っています。このように、目立たない県ではあるものの、県民はそれ相応の誇りを持って暮らしています。

さてこの栃木県において、透析施設数は74施設を数えており（日本透析医学会名簿による）、県人口196万8,400人余から計算すると26,600人に1施設となり、全国平均の29,372人に1施設よりやや高密度となっています。さらに県内には自治医科大学、獨協医科大学の2医科大学があり、それぞれ腎臓内科・透

析部門が充実しています。これらのため、県内の透析患者は充実した透析環境にあるといえるでしょう。

2 栃木県臓器移植推進協会による調査

毎年、日本透析医学会の調査では御苦労されている施設も多いと思いますが、栃木県ではもう一つ公益財団法人臓器移植推進協会による調査があります。これは、県内各透析施設の協力を得て、①慢性透析療法導入時に報告書を提出してもらい、②年末には各透析施設在籍者の実態調査を行う、というものです。煩雑なようですが、透析療法導入時のデータ、導入理由などを提出していただき、当医会の目黒輝雄先生が委員長を務める透析委員会において、年1回透析導入の適正性を検討しています。

さらに年末の実態調査は、透析医学会の調査と類似していますが、異なる点は患者の居住地と施設の所在地、および公費負担状況を調査していることがあげられます。このため、透析患者の分布や移動が把握でき、透析施設の過不足、夜間透析施設の過不足、患者の分布の偏り、公費負担の状況などがよくわかるようになっています。これは医療政策立案上、非常に役立つ情報であり、この調査の重要な点といえるでしょう。

またこの調査は透析医会でも率先して協力を呼びかけているため、例年ほぼ全施設から提出されており、透析施設と行政側との円滑な協力関係が築かれるための大切な礎となっています。

3 栃木県支部の最近の活動

栃木県支部では、これまでに「新型インフルエンザ対策」、公開市民講座「腎臓病患者の災害対策」などいくつかのユニークな試みをしてきました。また平成

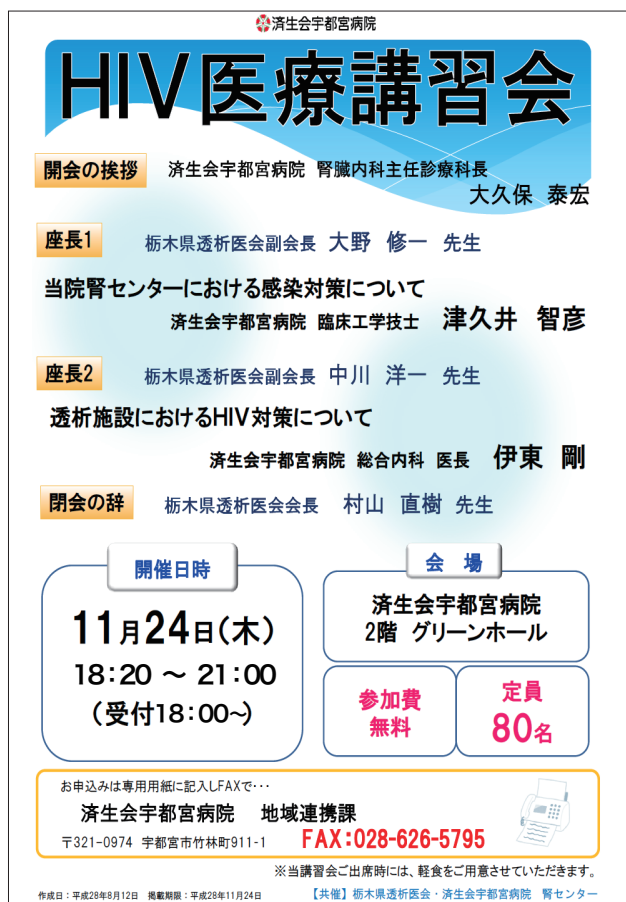
28年も「透析関連の診療報酬改定について」、「全身血管病と治療の進化」、メーカーとの共催では、肝炎対策、腎性貧血、末梢動脈疾患などについての勉強会を重ねています。

最近の試みとしては、平成28年11月24日の「HIV医療講習会」があります(図1参照)。これは厚生労働省がエイズ予防財団に委託し、透析医療従事者向けにHIV医療講習会を行うという趣旨のものですが、日本透析医会より各支部に募集要項が送られてきたので、御存知の医会も多かったものと思います。栃木県支部ではこれにいち早く応募し、助成を得て講習会を行いました。

この講習会では、エイズ拠点病院の済生会宇都宮病院腎臓内科の久保泰宏先生の全面的な協力を得て、HIV陽性の腎不全患者の医療について、病診連携、維持透析がスムーズに行えるように企画しました。これまで本県では、HIV陽性透析患者はエイズ拠点病院で維持透析が行われることが通例でしたが、この講習会を契機にHIV医療への理解がさらに深まり、病診連携がスムーズになることが期待されます。

4 さいごに

日本透析医会栃木県支部(栃木県透析医会)は、84%と高い加入率を誇り、良質な透析医療を提供するために日夜奮闘を続けています。「栃木県ってどこにあるの?」などと言わず、全国の透析医会の先生方には暖かく見守っていただければ幸いです。



HIV医療講習会

開会の挨拶 済生会宇都宮病院 腎臓内科主任診療科長 **大久保 泰宏**

座長1 栃木県透析医会副会長 **大野 修一 先生**
当院腎センターにおける感染対策について
 済生会宇都宮病院 臨床工学技士 **津久井 智彦**

座長2 栃木県透析医会副会長 **中川 洋一 先生**
透析施設におけるHIV対策について
 済生会宇都宮病院 総合内科 医長 **伊東 剛**

閉会の辞 栃木県透析医会会長 **村山 直樹 先生**

開催日時
11月24日(木)
18:20 ~ 21:00
 (受付18:00~)

会場
 済生会宇都宮病院
 2階 グリーンホール

参加費 無料 **定員 80名**

お申込みは専用紙に記入しFAXで...
済生会宇都宮病院 地域連携課
 〒321-0974 宇都宮市竹林町911-1 **FAX:028-626-5795**

※当講習会ご出席時には、軽食をご用意させていただきます。
 作成日：平成28年9月12日 掲載期限：平成28年11月24日 【共催】 栃木県透析医会・済生会宇都宮病院 腎センター

図1 HIV医療講習会案内状

三重県支部だより

—三重県における災害時透析医療—

武内秀之

はじめに

透析医療は、大量の水と電気の安定した供給が保障されて成り立つ医療である。このことから、透析医療は災害に対し特別に脆弱であり、災害対策の重要性が高いということは認識されている。その一方で、過去の大規模災害から日本透析医学会の学術調査報告がなされていること、日本透析医会の災害時情報ネットワークの公共性が上がったこと、また透析医療が世間に理解されつつあり、支援体制や技術も進み、充実している医療でもあるといえる。

災害の原因としては地震、津波、風水害等の「自然災害」と、事故や人災等の「人為災害」とに分けられる。幸いにも三重県は過去半世紀にさかのぼり、大規模災害は発生していないが、甚大な被害が予想される災害に、今後発生が危惧されている南海トラフ巨大地震があげられる。三重県は震度7の強震範囲に含まれるとされており、地震と津波で甚大な被害が想定されている。

透析医療における災害対策としては、自助、共助、公助の考え方に基づいて、個々の施設における具体的な災害対応と、個々の施設では対応不可能な規模の災害対応の二つに分けられる。過去の大規模災害を教訓に各施設により色々な対策が施されているが、一方で地域内、さらには広域的な対策を考えることも重要である。

本稿では、武内病院（以下、当院）および三重県における災害対策の取り組みについて述べる。

1 当院の変遷

当院における血液透析の開始は1971年と、県内では三重大学医学部附属病院に次ぐ歴史を持っている。透析ベッド数は当初はわずか2床だったが、その後70床まで増床し、さらに平成18年5月に新しい人工腎センターを開設したのを機に120床に増床し、県内最大の規模となっている。建設当初から災害に強い人工腎センターを目指し、設計に携わり、発生が危惧されている南海トラフ巨大地震に備える目的で災害時の体制を整えてきた。このような背景から、三重県の災害時透析医療の拠点病院としての強い使命感がある。

2 当院における災害対策の取り組み

施設は、免震構造により耐震性を強化した。設備に関しては、水処理装置はアンカーボルトで壁固定に、透析液供給装置はゲルパッドで床固定している。配管については多少の揺れでも破損しないようフレキシブル配管を使用している。透析装置とベッド、その他センター内のすべてのキャスター付き機器のキャスターは免震構造のためロックしている。水、電力等のライフラインについては上水道、井戸水の両方を供給可能とし、平時から井戸水を使用している。自家発電装置も非常事態に備え設置している。地震による被害を少しでも軽減できるよう緊急地震速報機も設置している。透析患者の移送目的に、災害時における医療および救護活動を用途として車両5台の災害時緊急通行車両事前登録も行った。

資料に関しては、全透析患者の2週間分を備蓄しており、万が一、県内の他の透析施設が稼働困難になった場合でも透析患者を受け入れられるよう準備している。

透析患者との連絡手段として、災害用伝言ダイヤル171、Yahoo!メールを使用しており、患者教育に関しては、毎月、災害用伝言ダイヤル171の再生訓練とYahoo!メールを透析患者とその家族の携帯電話へ配信し、返信で応えてもらっている。その他には、日頃から県外の親族や知人宅近隣の透析施設の把握をしてもらっている。また、透析中はベッド柵を使用し、発災時にはベッド柵に掴まり頭部を布団で覆うように、自宅ではFMラジオの受信準備をしておくように教育している。

スタッフ教育に関しては、透析患者と同様に毎月、Yahoo!メールのスタッフ用メールへ安否確認のメールを配信し、返信で応える訓練を行っている。スタッフは、市内で震度5強以上の地震が発生した場合、本人、家族、近親者に被災がないことを確認後、自発的に来院することを促している。勤務中の発災直後の行動としては、揺れが収まるまではまず自身の安全確保、それと同時に大声で透析患者の動揺軽減を図るよう教育している。平時からは、透析装置とベッド、その他センター内のすべてのキャスター付き機器のキャスターロックの確認、名刺サイズにラミネートされた災害時行動マニュアルをスタッフ全員が携帯し確認するよう教育している。

訓練に関しては、年1回、日曜日に人工腎センターの全スタッフが出勤し、スタッフが透析中のそれぞれの役を演じて行っている。

3 三重県における災害対策の取り組み

三重県においては、平成19年に厚生労働省通達「災害時の人工透析の提供体制の確保について」があったが、確立されていなかったため、同年より三重県透析施設災害対策委員会を立ち上げ活動を開始した。

地域ネットワーク体制の構築として、まず、透析施設間・行政との情報網として災害時メーリングリスト（三重県版）を利用した情報伝達・情報共有手段を構築しており、定期的に模擬訓練を行っている。また、自然災害発生時には被害有無の情報収集や情報共有の呼びかけなどを行っている。日本透析医会災害時情報

ネットワークの年1回の災害時情報伝達訓練への参加も積極的に行っている。

通信手段の整備として、当院において衛星電話の確保、災害時有線電話の登録、市との連携要請で行政防災無線の設置など複数の通信手段を配備しており、県内透析施設へも衛星電話の確保、災害時有線電話の登録を呼びかけ、衛星電話を確保する施設は増加傾向にある。

前述の災害時緊急通行車両事前登録は県内透析施設へ紹介し、複数の施設で登録がなされている。

マスコミュニケーションへの働きかけとして、地元のラジオ局であるFM三重との協力で、大規模災害発生時、県内透析施設の状況や透析患者に対するメッセージ等の緊急放送をしてもらうよう連携をとっている。また、地元のNHK津放送局を訪問し、大規模災害発生時、テロップの表示依頼をしている。

行政との連携においては、平成19年3月に三重県透析施設災害対策委員会と三重県臨床工学技士会の協力のもと作成された「災害時の透析マニュアル」を東日本大震災で得られた教訓を踏まえ改定した。その他、水の確保、給水車の配備の依頼に水道局を訪問等、災害対策を進めてきた。

平成16年度以降、内閣府主催の総合防災訓練が毎年全国で実施されているが、「平成25年度総合防災訓練における広域医療搬送訓練」が、政府と連携し、南海トラフの巨大地震を想定した広域医療搬送の実動訓練として三重県で初めて実施された。その中の、その他の検討事項として「透析患者等のバス移送」訓練が組み込まれたため、行政、三重県透析医会、三重県臨床工学技士会、患者会、他医師等透析医療スタッフが参加協力をし、災害時の透析マニュアルに基づきコーディネートし、透析患者の受け渡しと透析材料の物資支援を行った。

実際に広域搬送が必要な透析患者が多数いた場合、集合場所の設定、搬送し透析終了後の帰路や宿泊等の問題、また必要最低限の透析条件がわかるカルテや患者カード等の患者情報はどうするのか問題点があげられる。これら問題点においては、いずれも行政との連携、施設間との連絡が非常に重要となる。行政とも今後、協議を重ねて検討していく必要がある。施設間の連絡においては、大規模災害発生時に多様な通信インフラが失われる可能性があるため、何重もの情報共有

手段を可能な限り準備しておくことが望ましいと考えられる。

4 後方支援としての三重県の対応

幸いにも近年、三重県（東海地区）は大規模災害は発生しておらず、東日本大震災において三重県は最大震度3を観測し、県内透析施設において被害はなかった。発災3日目からは、メーカーの工場、倉庫が被害を受け、物資の製造、出荷に支障があることがわかってきたため、県内透析施設へ物資の在庫確保の確認と呼びかけを行った。それ以降は、被災地域の透析施設の被害が定かでなく、透析患者を地域で収容できず県外へ移動することが予想されてきたため、受け入れ態勢について日本透析医会より「透析患者受け入れ可能数調査（①入院透析で受け入れ可能数、②外来透析で宿泊可能で受け入れ可能数、③外来透析で宿泊は未定の受け入れ可能数）」の依頼があった。そのため、県内透析施設へ確認をとると同時に、行政へ県営住宅等の宿泊施設の提供依頼と移動、移送の依頼をしたが、被災地からの受け入れ依頼と実績はなかった。その他、

三重県臨床工学技士会から日本臨床工学技士会の支援物資供給センターへ物資支援を、災害義援金は三重県臨床工学技士会と三重県看護協会から協力をしている。

先般の熊本地震においても、三重県臨床工学技士会から日本災害時透析医療協働支援チーム（JHAT）の支援物資供給センターへ物資支援を、災害義援金は三重県看護協会から協力をしている。

おわりに

透析医療は水、電力、資材等が不可欠であり、透析患者も治療が中断されると生命に関わるため、透析医療スタッフは地震の被害を最小限にとどめるために様々な対策をあらかじめ施しておく必要があり、発災時には最大限迅速な対応が求められる。施設における災害対策も重要だが、平時から県内透析施設や行政機関の地域内ネットワークにおける情報共有・支援などの連携体制の強化を図ると同時に、仕組みを確立しておくことが望ましいと考えられる。また、今後は近隣県など広域の透析施設との連携体制を構築する必要もあると考えられる。

大分県支部だより

亀川隆久

大分県での最初の血液透析は、昭和45年3月10日、健康保険南海病院（現独立行政法人地域医療機能推進機構南海医療センター）で行われました。透析患者は増加の一途をたどっており、平成26年末の県下の透析患者数は3,884人です（日本透析医学会の統計調査）。

大分県透析医会の沿革と活動内容の詳細を正確に述べることはできませんが、私が透析に従事し、大分県透析医会にお世話になるようになってから（平成10年前後）の経緯を、出席した会議の議事録を基に述べます。

大分県透析医会の初代会長は故工藤寛昭先生でした。全国的にも早い時期から日本透析医会の役員を務められました。より良い透析を行うために透析医療機関の組織作りを行い、健全な病院運営ができるように尽力されたと聞いています。一方、平成7年1月17日の阪神・淡路大震災が起こってからは、その教訓を生かすために、大分県福祉保健部と協議し、災害時の体系的救護活動が展開できる体制作りと集団災害医療が円滑に行われることを目標として、「大分県透析医会防災対策」をまとめられました。平成10年11月の大分県透析医会総会で採択されましたが、当時の透析医療機関数は55（透析医会加入施設27）でした。その後、全国各地で大地震や大水害が起こりました。大分県では大きな災害はなかったのですが、「南海トラフ」「大地震・大津波」「火山噴火」等に関して、透析医会の会議でもきちんとした対策を講じる必要があるとの機運が高まってきました。

工藤先生の逝去後は、清瀬隆先生が会長に就任され

ました。透析診療に関わる制度の是正・適正化はもちろん、新型インフルエンザ対策にも奔走され、透析患者へのワクチン接種が滞りなく行われるようになりました。また、大規模災害時対策に精力的に取り組まれた結果、大分県福祉保健部、大分県臨床工学技士会、大分人工透析研究会、大分県地域保健協議会、大分県医師会との協力体制はより緊密になりました。

平成27年4月からは私が会長を引き継ぎました。県支部の活動方針は変わりません。日本透析支部長会や透析審査委員懇談会の結果を支部会員の皆様へ報告し、九州透析医会へ出席し県支部の実情を報告し、情報交換を行っています。昨年4月には、熊本・大分地震がありました。大分県の被害は熊本県ほどではありませんでしたが、2施設で水の供給が止まりました（幸いにすぐに復旧しましたが）。一刻も早く大分県支部として、災害時の具体的対策を作り上げねばと痛感いたしました。

平成28年度の大きな進展は、大分県を七つの地区ブロックに分けて、各ブロックで開催された「災害時における人工透析医療提供体制の確保に関する連絡会議」が開催されたことです。行政（大分県福祉保健部：保健所）主催の会議ですが、臨床工学技士会と透析医会も連携し、連絡網を確立して情報共有を行い、大規模災害時に備えることを目的としています。少しずつではありますが遅ればせながら体制が整いつつあります。

透析医会には、①より良い透析医療のための制度を確立・維持するための提言を行い、②医療安全や感染

対策を講じること、③災害時にも透析継続可能な体制を作り上げることが求められています。私は、災害時に備え、患者への情報提供や、透析医会・臨床工学士会・行政間の連絡網（おおいた医療情報ほっとネット等）の整備と活用に取り組むたいと考えています。

現在の日本透析医会加入施設は25施設です。県の調査では災害時人工透析提供施設数は73ですので、加入率は34%です。会員が増えて、日常の診療と災

害時の対応が円滑にいくようにすることが努力目標です。県内の透析関係機関と連携・協力し、さらに、九州透析医会や日本透析医会と協働していきたいと思えます。

以上、私個人の断片的な記録と記憶を基に、県支部のこれまでの活動内容を報告し、県支部会員の増加と体制を整えることが目標であることを述べて県支部だよりとします。

常任理事会だより

山川智之

本稿では、前号で報告後平成 28 年 11 月 25 日、12 月 16 日、平成 29 年 1 月 27 日、3 月 3 日に開催された計 4 回の常任理事会の内容のうち主なものをお伝えするとともに、日本透析医会の主な活動についてご報告します。

1. 日本透析医会公募研究助成

日本透析医会は、例年、腎臓病、腎不全医療研究者に対する研究助成を行っておりますが、平成 28 年度の公募研究助成については、29 件の応募があり、1 月 27 日開催の研究助成審査委員会において、厳正、慎重に審査した結果を受けて、15 課題について助成することとし、3 月 3 日開催の理事会に諮り、15 件総額 1,800 万円の助成が決定されました。詳細はホームページに掲載しております。

2. 日本透析医会研修セミナーについて

日本透析医会では、平成 29 年 5 月 21 日（日）に日本透析医会総会と同時開催で、東京・品川コクヨホールにて日本透析医会研修セミナー透析医療における Current Topics 2017（東京開催）を開催します。テーマは「高齢者透析療法を再考する」と題し、増え続ける高齢者の透析医療に関する諸問題について 6 演題をご発表いただくことになっております。総会とあわせ多数の会員の参加をお待ちしております。また今年の秋の研修セミナーは行われず、平成 29 年 10 月 21 日に、日本透析医会創立 30 周年記念講演会を開催予定にしております。詳細につきましては後日ご案内させていただきます。

学会案内

第91回 北海道透析療法学会学術集会

開催日：平成29年5月14日（日）
 会長：伊丹儀友（医療法人友秀会伊丹腎クリニック）
 会場：札幌コンベンションセンター（北海道札幌市）
 連絡先：〒060-0001
 北海道札幌市中央区北1条西7丁目3番地
 おおわだビル2階
 TEL 011-261-2033
 URL <http://www.dotoseki.net/gakujuu.html>

第27回 東京PD研究会

開催日：平成29年5月20日（土）
 当番幹事：岡戸丈和（東京医科歯科大学附属病院
 血液浄化療法部）
 会場：東京医科歯科大学 M & D タワー
 鈴木章夫記念講堂（東京都文京区）
 連絡先：〒113-8519
 東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学
 附属病院 血液浄化療法部内
 TEL 03-5803-5664

第27回 日本臨床工学会 平成29年度公益社団法人日本臨床工学技士会総会

開催日：平成29年5月20日（土）～5月21日（日）
 学会長：野沢義則（八戸市立市民病院）
 会場：リンクステーションホール青森（青森市文化
 会館）・ホテル青森（青森県青森市）
 連絡先：学会事務局
 八戸市立市民病院 臨床工学科内
 〒031-8555
 青森県八戸市大字田向字毘沙門平1
 E-mail aorinkou@gmail.com
 URL <http://convention.jtbcom.co.jp/jace27/index.html>

第60回 日本腎臓学会学術総会

開催日：平成29年5月26日（金）～5月28日（日）
 総会長：伊藤貞嘉（東北大学大学院医学系研究科内科
 病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野）
 会場：仙台国際センター，東北大学百周年記念会館
 （宮城県仙台市）
 連絡先：運営事務局
 一般社団法人日本腎臓学会内
 〒113-0033
 東京都文京区本郷3-28-8 日内会館
 TEL 03-5842-4131 FAX 03-5802-5570
 E-mail jsn60@umin.ac.jp
 URL <http://jsn60.umin.jp/>

第52回 日本小児腎臓病学会学術集会

開催日：平成29年6月1日（木）～6月3日（土）
 大会長：楊 國昌（杏林大学医学部小児科学教室）
 会場：京王プラザホテル（東京都新宿区）
 連絡先：学術集會事務局
 杏林大学医学部 小児科学教室
 〒181-8611
 東京都三鷹市新川6-20-2
 TEL 0422-47-5511 FAX 0422-47-8184
 URL <http://mt-ecs.jp/jspn52/>

54th European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress

開催日：平成29年6月3日（土）～6月6日（火）
 会場：Madrid, Spain
 URL <http://web.era-edta.org/54th-era-edta-congress-madrid-2017>

学会案内

第 62 回 日本透析医学会学術集会・総会

開催日：平成 29 年 6 月 16 日（金）～6 月 18 日（日）
 会 長：中元秀友（埼玉医科大学総合診療内科）
 会 場：パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
 連絡先：運営事務局
 株式会社コングレ内
 〒102-8481
 東京都千代田区麹町 5-1 弘済会館 6 階
 TEL 03-5216-5318 FAX 03-5216-5552
 E-mail jsdt2017@congre.co.jp
 URL <http://www.congre.co.jp/62jsdt/>

第 92 回 日本医療機器学会大会

開催日：平成 29 年 6 月 29 日（木）～7 月 1 日（土）
 大会長：加納 隆
 （埼玉医科大学保健医療学部医用生体工学科）
 会 場：パシフィコ横浜 アネックスホール
 （神奈川県横浜市）
 連絡先：一般社団法人日本医療機器学会 事務局
 〒113-0033
 東京都文京区本郷 3-39-15
 TEL 03-3813-1062 FAX 03-3814-3837
 URL <http://www.jsmi.gr.jp/connection/>

第 5 回 日本腎栄養代謝研究会学術集会・総会

開催日：平成 29 年 7 月 1 日（土）～7 月 2 日（日）
 会 長：北島幸枝（東京医療保健大学医療保健学部医療栄養学科）
 会 場：はまぎんホール ヴィアマーレ
 （神奈川県横浜市）
 連絡先：日本腎栄養代謝研究会事務局代行
 株式会社プランニングウィル内
 〒113-0033
 東京都文京区本郷 4-1-5 石渡ビル 6F
 TEL 03-6801-8084 FAX 03-6801-8094
 E-mail jsrnm@pw-co.jp
 URL <http://www.jsrnm.jp/meeting.php>

第 26 回 日本腎不全外科研究会

開催日：平成 29 年 7 月 8 日（土）～7 月 9 日（日）
 当番世話人：小口健一（医療法人社団望星会望星病院）
 会 場：虎ノ門ヒルズフォーラム（東京都港区）
 連絡先：事務局 医療法人社団望星病院
 〒330-0075
 埼玉県さいたま市浦和区針ヶ谷 1-8-14
 URL <http://www.mtoyoyou.jp/rfs26/>

第 28 回 日本サイコネフロロジー研究会

開催日：平成 29 年 7 月 22 日（土）～7 月 23 日（日）
 会 長：伊丹儀友（伊丹腎クリニック）
 会 場：ホテルさっぽろ芸文館（北海道札幌市）
 連絡先：運営事務局 マイス株式会社
 〒060-0041
 札幌市中央区大通東 7 丁目 18 番地 2
 EAST7 ビル 7 階
 TEL 011-280-8008 FAX 011-280-4000
 E-mail contact@jspn28.hkdo.jp
 URL <http://jspn28.hkdo.jp/>

日本透析医学会雑誌投稿規定

1. 本誌は(公社)日本透析医学会の機関誌として年3回以上発行する。
2. 投稿者は当会の会員とする。ただし、当会々員以外の者であっても広報委員会の承認を得た場合にはこの限りでない。
3. 本誌の内容は総説、特集、原著、Letter to the Editor、その他とする。
4. 著作権の保護
投稿者は、本誌に掲載する著作物に関する一切の権利を、(公社)日本透析医学会に譲渡する。
5. 原稿は
〒101-0041
東京都千代田区神田須田町 1-15-2 淡路建物ビル 2F
(公社)日本透析医学会事務局
に、原本1部、コピー2部及び原稿データ(図表含む)を収録した電子記憶媒体を簡易書留便で郵送する。もしくは、電子投稿(電子メール: info@touseki-ikai.or.jp)する。
6. 掲載原稿の採否及び順位は広報委員会で決定する。
7. 編集の都合により、原文の論旨を変えない範囲内で著者に訂正を求めることがある。
8. 校正は初校のみ著者が行い、誤植の訂正程度にとどめ、版の組みかえにはならない。再校以後は広報委員会において行う。
9. 原則として掲載料は無料とする。別刷は30部までは無料とし、それ以上は著者の実費負担とする。
10. 掲載原稿(図表などを含む)は原則として返還しない。
11. 原稿執筆の要領は次のとおりとする。要領に合わない場合は著者に修正を求める。
 - (1) 原稿の長さは、その都度広報委員会で決定する。
 - (2) 原稿は邦文とし、横書き、口語体、平仮名、当用漢字、現代仮名使いを使用する。
 - ① 原著は要旨、緒言、対象・方法、結果、考察、結語、文献の形式とする。
 - ② 総説、特集については最初に要旨を記載する。
 - ③ いずれの場合も簡略化題名及び5語以内のキーワードを記載する。
 - ④ 原著、学術論文には題名、著者名、所属に英文を併記する。
 - (3) 図はレタリングしたものとする。邦文の標題を図は
下方に、表は上方につける。写真は図とする。カラー写真は原則として著者の実費負担とする。
- (4) 図表の引用の場合は、原則として著者が出版社の承諾を得てその出典を明らかにする。
- (5) 図表の挿入箇所は原稿用紙の右欄外に朱書する。
- (6) 外国人名、地名、薬品名は原語またはカタカナを用い、明瞭な活字体とする。
- (7) 度量衡はCGS単位とし、km, mm, l, dl, ml, kg, g, mg, mEq/l, mg/dlなどを用い、数字は算用数字(1, 2, 3など)を用いる。
- (8) 学会に既に発表している場合には、その旨を末尾に記載する。
- (9) 引用文献数は30以内とし、本文の引用箇所に順次番号を付し、本文の末尾に一括して、次の形式に従い引用順に記載する。
 - ① 書籍は、著者名(3名までは全員記載、4名以上の時は3名まで記載し、以下は、「他」、または「et al.」として省略する。)著者名: 論文名、編者名、書籍名、所在地: 出版社名、発行年(西暦); 頁(始頁-終頁)の順に記載する。
(例) 浅野 泰: 透析低血圧の病因。長澤俊彦, 河辺香月, 伊藤克己, 他編. Annual Review 腎臓 1998. 東京: 中外医学社, 1998; 148-153.
 - ② 雑誌は、著者名(3名までは全員記載、4名以上の時は3名まで記載し、以下は、「他」、または「et al.」として省略する。)著者名: 論文名、雑誌名、発行年(西暦); 巻: 頁(始頁-終頁)の順に記載する。
(例) Manto A, Cotroneo P, Marra G, et al.: Effect of intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type I diabetes. Kidney Int 1995; 47: 231-233.
雑誌名は略名で(外国雑誌は World Medical Periodicals, 邦文雑誌は日本医学雑誌略号表を用いて)記載する。但し種々の学会の「予稿集」は、引用文献としては認められない。(抄録が学会誌の一部として公表されている場合は可)
 - ③ インターネット上の資料は、著者名等「タイトル」URL(アクセス日時)の順に記載する。
(例) 厚生労働省「医薬品の薬価収載等について」
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/01/dl/s0114-7a>.

pdf (2009/2/12)

12. 研究倫理

- (1) 臨床研究の場合は、世界医師会によるヘルシンキ宣言を基礎とし、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」等、文部科学省・厚生労働省の倫理指針に準拠していることを原則とする。また施設の倫理委員会より承認を得ていることを論文中に明記する。
- (2) 動物実験の場合は、施設のガイドラインに準拠し承認を得ていることを論文中に明記する。

認を得ていることを論文中に明記する。

- (3) 診療報酬制度で認められていない治療法を用いた臨床研究についてはその旨及び患者の同意を書面により得たことを論文中に明記する。

13. 利益相反

著者は論文の研究について利益相反状況を開示しなくてはならない。自己申告による COI 報告書（別紙 1）を提出する。

別紙 1

自己申告による COI 報告書

著者名：

論文題名：

(前年1年間(1月1日～12月31日)の利益相反状態を記載)

項目	該当の状況	有であれば、著者名・企業名などの記載
①役員、顧問等の報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・無	
②株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・無	
③特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有・無	
④講演料 1つの企業・団体からの年間合計50万円以上	有・無	
⑤原稿料 1つの企業・団体からの年間合計50万円以上	有・無	
⑥研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑦奨学(奨励)寄付金など総額 1つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑧企業などが提供する寄附講座 (企業などからの寄附講座に所属している場合に記載)	有・無	
⑨研究、著作等とは無関係な旅費、贈答品などの受領 1つの企業・団体からの年間5万円以上	有・無	

(本COI申告書は申告日より3年間保管されます)

(申告日) 年 月 日

申告者(署名) _____ ㊟

ご署名欄は直筆でお願い致します

- ※ 必ず封筒に「自己申告によるCOI報告書在中」とご記入の上、「親展」でお送りください。
 ※ 必ず封筒に著者名(差出人名)を明記してください。

編集後記

地球規模で気象環境などが様変わりしているのでしょうか、昨年（2016年）も災害の多い年でした。寺田寅彦先生の名言「天災は忘れた頃に、やってくる」はあやふくなり、天災は忘れずとも確実にやってくるようです。災害の発生する度にその地の透析治療が継続できるのだろうか懸念されるのですが、このところ、透析医会や技士会の災害情報システムが次第に素早く機能するようであり、きわめて速やかに種々の情報が提供されるようになりました。関係各位の努力が実って、良質の情報伝達システムが構築されてきているのであらうと思います。災害弱者である維持透析患者を支援する全国的な規模の官民共同の組織ができつつあることは真に喜ばしく、「備えあって、憂いのない」一層の改善を切望いたします。新年2017年はアメリカに新大統領が誕生して政情波乱含みですが、総じて穏やかな1年であることを切望いたします。

喫緊の課題に一つの解決・改善策が提示されても、その施策が効用の他に新たな問題を醸し出すということが日常臨床で皆無ではありません。医療の有意性は、①患者・家族の満足感、②医療者の有意義なことをやっているという達成感、③費用対効果（経済性）を主要な項目として評価されるのでしようが、「一つ一つの治療に生理学的な効果があっても患者全体に益するものでなければ意味をなさない」ことを銘記しつつ、腎機能代替療法へ考察を及ぼすべきでありましょう。

さて、透析医会の会員諸兄にお届けいたしますのは会誌32巻1号で、透析医療に関わるきわめて広範囲な話題が取り上げられております。2016年11月6日、広島市で開催された本会主催の研修セミナーには200余名の参加者があり、盛会でした。セミナーの地方開催が根付いてきていることを喜ぶと思います。広島セミナーの関係論著をご一読ください。

練達の医師が精魂込めた論著はいずれも読み応えがありますので、一刻お時間を割いてお目通しくださいませ幸いです。そのうえで、お気に召した・気になる論文に率直なご意見とご感想をお寄せいただきたいと存じます。かくすればQOJ（Quality of Journal）が向上すること、間違いありません。

2017年は「公益社団法人日本透析医会」の創設30周年の節目の年に当たります。礎を築いた先輩諸氏の苦勞に思いを馳せながら、一步前進する気概を互いに持ちたいと祈念いたします。

広報委員 大平整爾

広 報 委 員

久保 和雄 (委員長)	鈴木 正司 (副委員長)
篠田 俊雄 (担当理事)	岩元 則幸
大平 整爾	久野 勉
坂井 瑠実	佐藤 壽伸
原田 孝司	山川 智之

日 本 透 析 医 会 雑 誌

Vol. 32 No. 1 2017

平成 29 年 4 月 30 日 発行

発 行 人 秋 澤 忠 男

事 務 局 〒101-0041 東京都千代田区神田須田町 1-15-2
淡路建物ビル 2F

TEL 03-3255-6471

FAX 03-3255-6474

E-mail info@touseki-ikai.or.jp

ホームページアドレス

<http://www.touseki-ikai.or.jp/>

印 刷 所 (株) 三 秀 舎

〒101-0047 東京都千代田区内神田 1-12-2

TEL 03-3292-2881

FAX 03-3292-2884