

● 巻 頭 言 ●

下肢末梢動脈疾患 (PAD) 指導管理加算について

日本透析医会専務理事 宍戸 寛治 223

● 医療制度・医療経済 ●

透析関連医療費の国際比較

大阪市立大学大学院泌尿器病態学 武本 佳昭 長沼 俊秀 224

● 医療安全対策 ●

東日本大震災と福島第一原発近隣の透析医療

福島県立医科大学医学部災害医療支援講座

/いわき市立総合磐城共立病院透析センター外科 小柴 貴明

緑の里クリニック 石田 亜希 宍戸 洋

福島県立医科大学医学部疫学講座/いわき明星大学看護学部 林 正幸 229

鳥取県中部地震について 鳥取県臨床工学技士会/谷口病院 前根 晃彦 239

● 実 態 調 査 ●

福岡県における高齢透析患者の介護関連実態調査報告 (第3報)

—2年間の予後および要介護度変化等に関する調査 (2016年2月現在)—

村石循環器科・内科/福岡県透析医会 村石 昭彦

高橋内科クリニック/同 下池 英明

くまクリニック/同 隈 博政

こもたクリニック/同 菰田 哲夫

百武医院/同 百武 宏幸 243

● 臨床と研究 ●

日本における腹膜透析の普及を妨げる要因を考える

伊丹腎クリニック 伊丹 儀友 255

ダイアフィルタの設計概念と除去理論

法政大学生命科学部環境応用化学科 山下 明泰 262

HDF療法の現状と課題 土谷総合病院 川西 秀樹 268

骨代謝マーカーと慢性腎臓病への応用

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学 今西 康雄 276

透析患者の眼科的疾患 (白内障・緑内障) と眼科連携のポイント

JCHO 中京病院眼科 浅野 亮 加賀 達志 282

血液透析患者における持続血糖測定の意義と有用性

—DPP-4阻害薬治療症例における解析より— 長崎腎病院 船越 哲 289

間歇補充型血液透析濾過の基礎と臨床 甲田内科クリニック 甲田 豊 296

透析患者におけるC型肝炎治療のパラダイムシフト

下落合クリニック 菊地 勘 302

立位困難患者に適する SAFE-PA 撮影法に特化対応した新たな車椅子型胸部 X 線撮影台の
開発——村石循環器科・内科 村石 昭彦 308
前希釈 on-line HDF における FGF-23 の除去について

——山東第二医院 恵 以盛 314
愛知県西三河地域の 3 透析施設における 42 年にわたる血液透析経験

—透析導入時期による 902 例の検討— 刈谷中央クリニック 小島 かな子
知立クリニック 渡邊 啓后 秦 道代 鈴木 信夫
愛知医科大学臨床研究支援センター 室谷 健太
名古屋大学地域医療教育学/美幌町立国民健康保険病院 安井 浩樹 318

● その 他 ●

一般社団法人日本透析医学会 (JSDT) の新規公式欧文誌としての Renal Replacement
Therapy (RRT) 誌の発刊の経緯と現状報告および今後の展望
——和歌山県立医科大学腎臓内科学講座 重松 隆 325

● 公募研究助成 ●

〈論文〉

***24 年度

オンライン血液濾過透析と high-flux 膜血液透析のタンパク結合尿素素、抗酸化物質の
除去効率の比較——東京女子医科大学血液浄化療法科 岡野 一祥 秋葉 隆 334

***26 年度

血液透析患者における新たな血管石灰化因子に関する研究
——東京女子医科大学第四内科 浅宮 有香理 新田 孝作
同/三軒茶屋病院 大坪 茂
下落合クリニック/東京女子医科大学血液浄化療法科 菊地 勘
東京女子医科大学血液浄化療法科 土谷 健 340

透析症例におけるグレリンおよび栄養マーカーに対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の功績

——浜松医科大学第一内科 市川 仁美 安田 日出夫
佐原 秀 大橋 温 杉本 健
滋賀医科大学付属病院光学医療診療部 杉本 光繁
浜名クリニック 坂尾 幸俊 346

〈報告書〉

***27 年度

血液浄化療法施行時における脳内局所酸素飽和度測定の臨床的意義に関する研究
——自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科 大河原 晋 353

透析アミロイドーシスの臨床重症度分類スコアの確立に関する研究

——虎の門病院分院腎センター 星野 純一 三瀬 広記 住田 圭一
早見 典子 山内 真之 諏訪部 達也 乳原 善文
虎の門病院腎センター 川田 真宏 今福 礼 平松 里佳子
長谷川 詠子 澤 直樹 高市 憲明 358

● 各支部での特別講演 ● 講演抄録

***28 年度

《静岡》高齢者の CKD 診療を考える
——大阪大学キャンパスライフ健康支援センター/同大学医学系研究科腎臓内科学
/同大学医学部附属病院腎臓内科 守山 敏樹 362

《宮 城》 透析患者の末梢動脈疾患	JCHO 仙台病院外科	佐々木 茂	364
《大 阪》 透析医療の災害対策	日本透析医会災害時透析医療対策委員会	赤塚 東司雄	366
《東 京》 透析患者の下肢重症化予防―「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」の意義―	杏林大学医学部形成外科	大浦 紀彦	
	匂坂 正信 関山 琢也	森重 侑樹	369
● メディカル・エッセイ ●			
「説明と同意」と「自己決定（権）」に関わる小考察	札幌北クリニック	大平 整爾	371
● 神田 秘帖 ●			
2. 早すぎる透析導入	日本透析医会名誉会長/増子クリニック 昂	山崎 親雄	374
● 透析医のひとりごと ●			
腎移植を中心に取組んで	市立札幌病院腎臓移植外科	平野 哲夫	376
「Legend 透析医」のひとりごと…「透析医は優れた総合医」であるべき	信楽園あかつか診療所	鈴木 正司	378
● た よ り ●			
千葉県支部だより	千葉県透析医会会長	入江 康文	380
奈良県支部だより―奈良県における透析医療サービス―	奈良県透析医会会長	吉田 克法	381
常任理事会だより	日本透析医会常務理事	山川 智之	383
編集後記	会誌編集委員	久野 勉	392
学会案内 (H29. 9月～12月)			385
執筆規定			389
お知らせ			
〈会告〉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)			
平成29年度 日本透析医会 公募研究助成のご案内			
計報			

下肢末梢動脈疾患（PAD）指導管理加算について

（公社）日本透析医会

専務理事 宍戸寛治

PADの重症型である重症下肢虚血（critical limb ischemia; CLI）は本邦ではおよそ半数が透析患者であり、透析患者の下肢切断率は年々増加し3.5%と報告されている。また、下肢大切断後の予後はきわめて不良であることが知られている。このような背景からPAD重症化予防の重要性が認識され、下肢救済・足病学会の主導により、PAD指導管理加算が2016年4月より維持透析患者全例に算定可能となった。しかし、カネカメディックス（株）の調査によれば2017年5月末現在、各地方厚生局に届出があったのは2,837施設と全国4,384施設中64.7%にとどまる。この割合は都道府県により39.7～96.3%と大きく異なり、50%未満が6県、80%以上が7県で、全体的には西高東低の傾向を呈している。この地域較差の最大の原因は、管理加算に関する施設基準（ア：循環器科、イ：胸部外科または血管外科、ウ：整形外科、皮膚科または形成外科のすべての診療料を標榜している病院）を満たす医療機関へのアクセスが困難であることが推定される。3科すべての診療料を標榜し、透析治療も可能な施設はそれほど多くはない。また、CLI治療に精通し血行再建により救済を目指す専門施設が透析施設に周知されていないことも一因と思われる。

この点について、筆者は本年5月に開催された第9回日本下肢救済・足病学会総会で指摘し、大浦理事長より対策を考えたいとの回答を頂いた。この加算の趣旨は、維持透析患者全例に算定可能となっていることから明らかなように、CLI診療の全国への普及により透析患者の大切断を減らすことにある。そのためには、従来PADのスクリーニングやフットケアを施行していなかった施設とCLI診療に精通している専門施設との連携強化が最も重要である。今後、各地域の透析医会は下肢救済・足病学会や日本フットケア学会の地方組織と連携し、PAD指導管理の講習会開催を主導してはどうだろうか。これにより算定施設が増加し、透析患者の下肢大切断の減少が実証されれば、本加算の目的が達成され、今後もこの加算が存続すると期待される。

今回の日本下肢救済・足病学会でも福岡県透析医会から、この加算設定後、専門医療機関への紹介やフットケアの頻度が増加したとの発表があった。来年5月の日本透析医会研修セミナーは糖尿病をテーマとして開催されるが、PADについては杏林大学の太浦教授に講演して頂く予定である。

なお、この加算により下肢血流検査機器の普及が進み、透析施設でのABI検査の実施率は50～70%に及ぶとの報告がある。しかし、ABIは上肢、下肢の血圧測定で検査可能であるため、ABI検査機器の有無はこの加算の必須要件ではない。この加算をまだ算定していない施設は、まず患者の足を診るフットチェックから始めて、この加算の算定につなげて頂きたい。算定率の向上による下肢大切断の減少は、日本透析医会の使命とも合致し、今後も算定を推進していきたい。

透析関連医療費の国際比較

武本佳昭 長沼俊秀

大阪市立大学大学院泌尿器病態学

key words : 血液透析, 腹膜透析, 医療費, 国際比較

要旨

現在、全世界的には末期腎不全患者数は増加しているが、先進諸国ではその増加率は2~3%と低く、その他の地域での増加率は10%程度になっている。このことから、医療経済的に末期腎不全患者数は大きな問題になっていくと考える。我が国は先進諸国の中においても台湾と並んで血液透析患者が多い特殊な国である。今回の論文では、先進諸国と日本の透析関連医

療費の差を、為替相場のみならず購買力平価も用いて評価し、日本の透析医療の優れた面を検討した。

はじめに

腎不全治療にかかわる医療費は腎代替療法を必要とする患者数の増加に伴い増加している。フレゼニウス社が発刊している、『ESRD Patients in 2013 A Global Perspective』¹⁾によると、世界の末期腎不全患者数は320万人であり、血液透析患者数が225万人、腹膜透

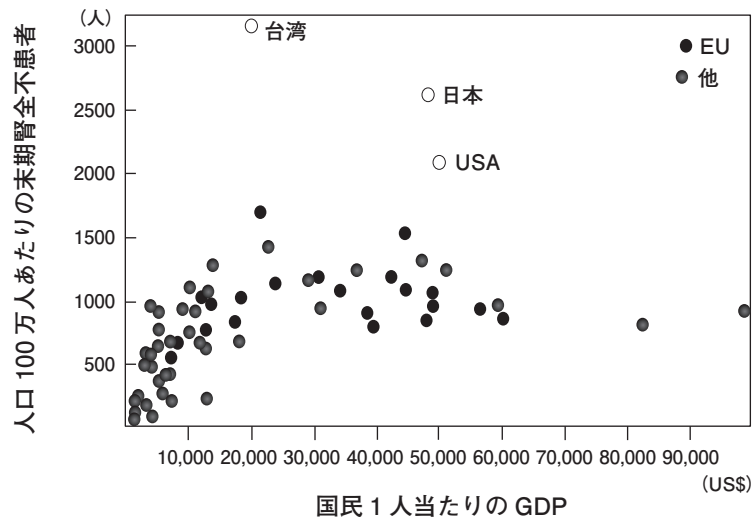


図1 ESRD 発症率と GDP の相関図

その国の経済力（国内総生産，GDP）と人口100万人あたりの末期腎不全患者数を比較すれば、経済的要因により治療に制約が与えられていることがわかる。また、1人あたりの国内総生産がある一定値を下回る国においては、制限がかかっていることが示されている。更に考察を加えると1人あたり年間の国内総生産が10,000 USドルを超える国々については経済力と末期腎不全患者の間に相関関係は見られないことがわかる。（文献1より引用）

析患者数が27.2万人、腎移植患者数が67.8万人と報告されている。また、世界の人口の増加が1.1%であるのに対し、末期腎不全患者数の増加は6%、血液透析患者数の増加も6~7%と報告している。

このように、今後、末期腎不全患者数が全世界で増加していくことが予測されている。この患者数の増加は、EU・USA・日本を除いた地域の患者数が10~11%増加していることによると考えられる。これは図1に示すように、国民1人当たりのGDPが\$10,000まではGDP増加に相関して患者数が増加することを考えると、ますます発展途上国での患者数が増加し、経済的には全世界的に大きな問題となると思われる。実際に中国の透析患者数が33万人になり、日本を抜いて世界第2位の患者数になっている。

そこで、本稿では日本の透析医療費の状況を検討し、欧米諸国と比較するとともに、発展途上国における透析医療の経済的な方向性を検討することにする。

1 日本の透析医療費の状況

日本の透析にかかわる医療費を正確に把握することは難しいが、毎年厚生労働省が発表している疾患別の医療費のうち「糸球体疾患、腎尿管間質性疾患および腎不全」を、透析にかかわる医療費と使用して図2を作成した^{※1)}。

透析関連医療費は透析患者数の増加に伴い増加してきており、2013年には1985年と比較して約3倍になっている。しかし、この間に透析患者数は約5倍弱に増加していること、および近年は透析関連医療費が増

加していないことを考えると、透析治療の費用がかなり抑制されていることがわかる。さらに、全医療費に占める透析関連医療費の割合は3~4%前後で一定に抑えられており、この値はアメリカの透析医療費が全医療費に占める割合の5~6%よりも低いことから、日本の透析医療費はある程度適正レベルと考えられる。しかし、全人口の0.25%の透析患者が全医療費の3%以上を消費することに対しては医療費抑制の圧力となり、日本透析医会の年次調査でも年々透析治療の医療費が抑制されていることが報告されている。

2 先進諸国との透析医療費の比較

さて、先進諸国と日本の透析医療費を比較する場合に、日本の透析医療の効率性を検討しておく必要がある。多くの人が知っているように、日本の透析患者の生命予後は世界一であり、透析医療の質としては非常に優れていることは証明されている。一方その効率性、すなわち優れた生命予後を達成するための費用について検討する必要がある。

田倉らの報告によると、図3に示すように、日本における末期腎不全患者1人当たりの医療費は諸外国の平均よりも少なく、導入後1年間の死亡率は著明に低いことがわかる。このことは、日本における末期腎不全治療が非常に効率よくなされていることを示している。

そこで、具体的に先進諸国との医療費の比較を見ると、少し古い1999年の報告では図4、図5のようになっている。この報告では、日本の透析関連医療

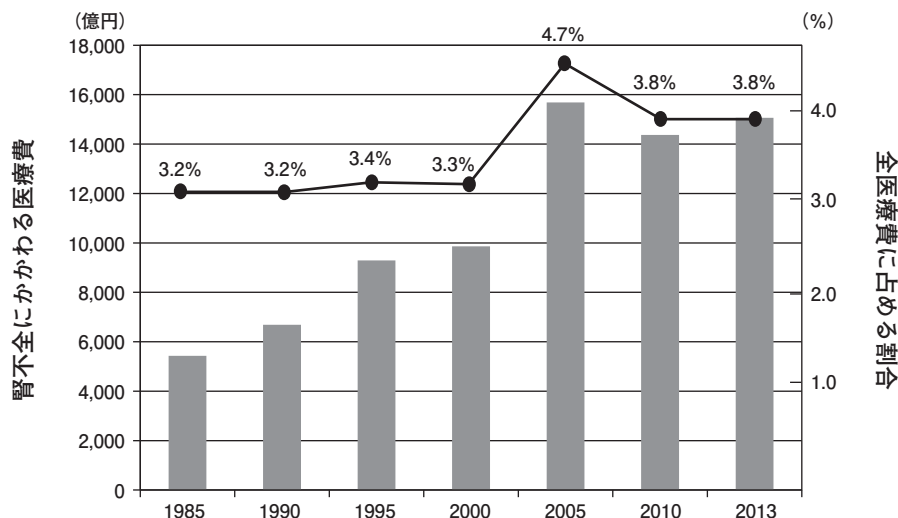


図2 腎不全にかかわる医療費の推移
(参考 URL^{※1)}より作成)

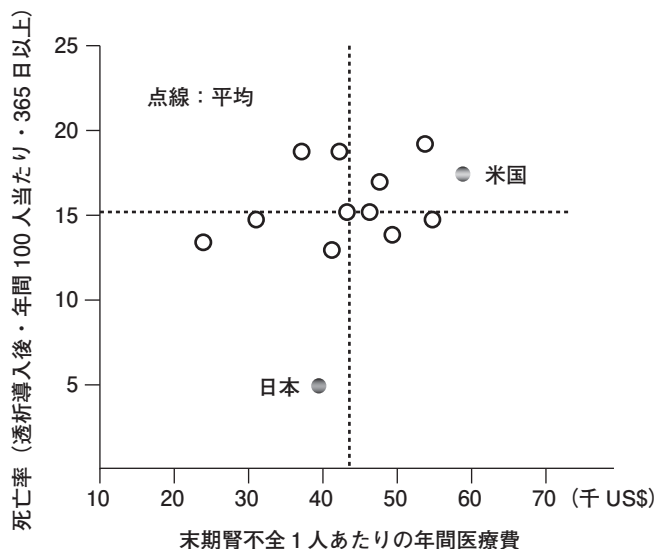


図3 透折導入後1年以上の死亡率と慢性腎不全患者の治療費の関係 (文献2より引用)

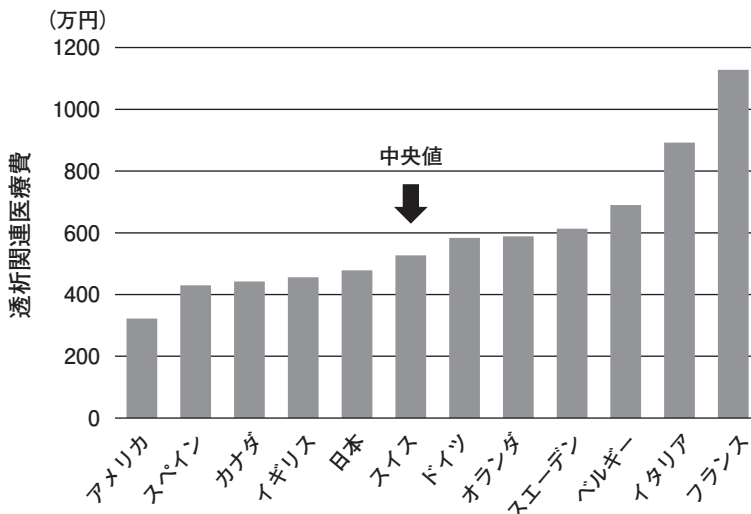


図4 先進諸国における透折患者1人当たりの年間医療費

1994年のレート 1ドル102.2円で換算, 1ポンド:156.4円, 1カナダドル:74.9円
 1992年のレート 1イタリアリラ:0.182円
 1995年のレート 1ドイツマルク:65.6円, 1フラン:18.8円, 1ベルギーフラン:3円,
 1スペインペセタ:1円, 1オランダギルダー:54円

(文献3より引用)

費は先進13カ国中下から5番目であり、ほぼ中央値と考えられた。日本における透折医療費はその生命予後の良さから考えると非常に低く抑えられていることがわかった。しかし、我が国においてはアメリカの医療に追従する傾向があるため、日本の透折関連医療費のさらなる削減がなされてきていると考えられる。

一方、腹膜透折医療費については周知のごとく図5に示すように、日本の腹膜透折医療費は先進諸国の中でも高額になっている。日本の腹膜透折医療費は、先進諸国の医療費の中央値の約1.6倍になっていること

が図5より読み取れる。ただ、日本における腹膜透折普及率は諸外国と比較すると非常に低く、政策的には腹膜透折を普及するために医療費を手厚く配分することは理にかなっていると考えられた。

我が国の透折関連医療費は先進諸国と比較すると高額ではなく平均的なレベルであり、そのアウトカムも優れていることが推測されるが、アメリカと比較するとやはり高額になっていることがしばしば議論されている。そこで、アメリカだけを抜き出して透折関連医療費を比較することにする。

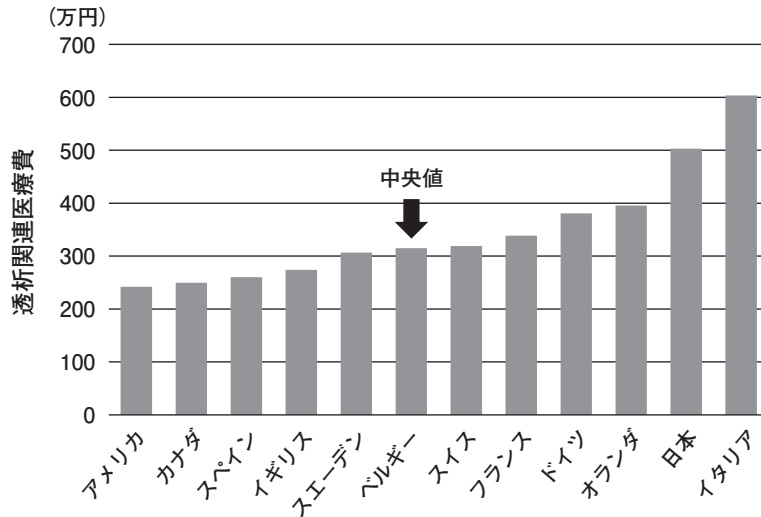


図5 先進諸国における腹膜透析患者1人当たりの年間医療費

1994年のレート 1ドル102.2円で換算, 1ポンド:156.4円, 1カナダドル:74.9円
 1992年のレート 1イタリアリラ:0.182円
 1995年のレート 1ドイツマルク:65.6円, 1フラン:18.8円, 1ベルギーフラン:3円,
 1スペインペセタ:1円, 1オランダギルダー:54円

(文献3より引用)

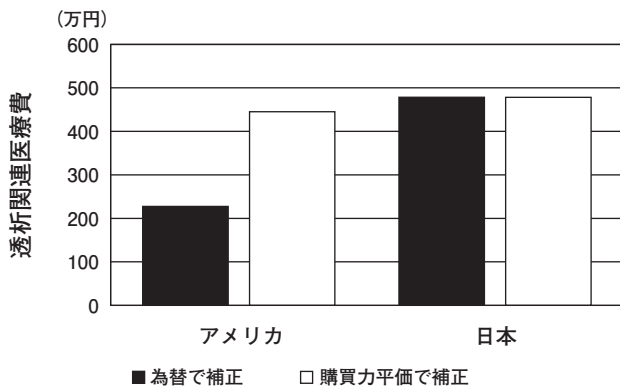


図6 1994年の透析の年間費用比較

為替:1ドル102.2円, 購買力平価:1ドル200円
 (文献3より改変)

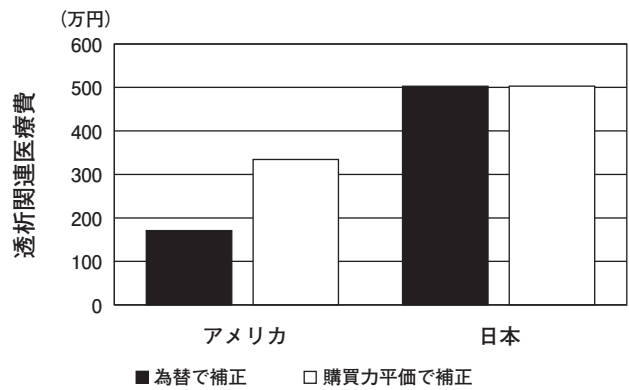


図7 1994年の腹膜透析関連の年間費用比較

為替:1ドル102.2円, 購買力平価:1ドル200円
 (文献3より改変)

ここでの比較では、為替で補正するだけでなく購買力平価^{注)}での補正も加えることにする。これをもとに、文献3の透析関連医療費を比較してみると、図6のようになる。図6から明らかなように、アメリカ人が透析療法に支払っている金額はほぼ我が国の透析関連医療費と同じと考えられる。腹膜透析関連医療費については、もともと日本の医療費がアメリカの倍以上あるため、購買力平価で補正してもやはり日本の医療費のほうが高くなっている(図7)。したがって、1994年時点においては、日本の透析関連医療費はアメリカよりも極端に高額になっているわけではないと考えられる。

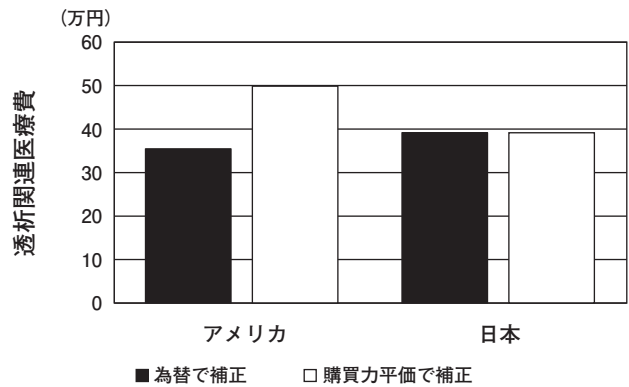


図8 2004年の外来透析の費用比較

為替:1ドル108円, 購買力平価:1ドル155円
 (参考URL 2, 文献4より引用, 作成)

USRDSのデータ²⁾と日本透析医学会雑誌⁴⁾から2004

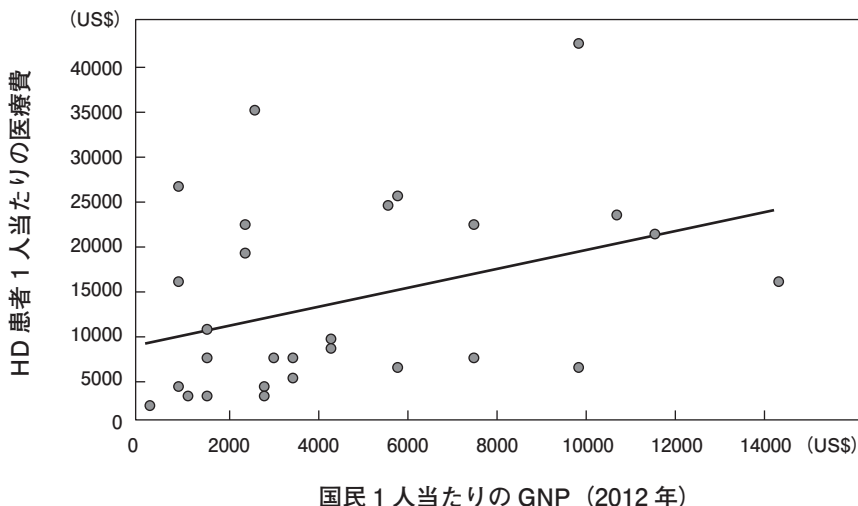


図9 国民1人当たりGNPと血液透析の費用の関係
(文献5より引用)

年の1カ月あたりの外来透析関連医療費が報告されていた。そこで10年間で透析関連医療費がどのような変化を示しているかを図8に示した。文献3の報告とは異なり、10年間でアメリカの透析関連費用がかなり増加しており、ほぼ日本の90%の額になっていた。一方、購買力平価で計算してみると、日本よりもアメリカの透析関連医療費のほうが高額になることがわかった。これらのことから、我が国の透析関連医療費は世間で言われているほどとびぬけて高額であるわけではなく、欧米諸国と同程度の医療費であり、生命予後などが優れていることを考えると非常に質の高い医療を提供できていると考えられる。

注) それぞれの国で同じものを買うのに必要な金額のことを言う。たとえば、アメリカで1\$のハンバーガーを日本で買うと200円になる場合は、1\$が200円に相当すると考える。

3 発展途上国の透析医療費

発展途上国においては、透析医療を受けられずに多くの人が慢性腎不全で死亡していることが図1から読み取れる。すなわち、1人当たりGDPが\$10,000までは腎不全患者数とGDPが相関しているのである。

このような状況の中で、文献5では発展途上国の透析関連医療費の論文をまとめている。それぞれの報告では医療費に含める範囲がバラバラであったり、報告の質が統一されていない問題があるが、血液透析関連医療費は1年間あたり\$3,424~42,785、腹膜透析関連

医療費は1年間あたり\$7,974~47,971と報告されている。これをみると、発展途上国においても末期腎不全関連医療費は非常に高額になっていると考えられる。また、国民1人あたりのGNPと透析患者1人当たりの医療費が相関することからも、経済が豊かになればより質の高い透析療法が提供されるようになることを示していると考えられる(図9)。

文 献

- 1) ESRD Patients in 2013 A Global Perspective. フレゼニウス社.
- 2) 田倉智之: 透析医療の社会的・経済的価値の見える化. 全人科学力透析力 for the people 透析医学. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2014; 286-290.
- 3) De Vecchi AF, Dratwa M, Wiedemann ME: Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies—an international review: costs and reimbursement/funding of ESRD therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 6): 31-41.
- 4) 太田圭洋, 土谷晋一郎, 山川智之, 他: 第20回透析医療費実態調査報告. *日透医誌* 2017; 32: 65-79.
- 5) Mushi L, Marschall P, Flešá S: The cost of dialysis in low and middle-income countries: a systematic review. *BMC Health Services Research* 2015; 15: 506.

参考 URL

- ‡1) 「厚生労働省ホームページ」<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/13/index.html>
- ‡2) 「USRDS ホームページ」<https://www.usrds.org/atlas07.aspx>

東日本大震災と福島第一原発近隣の透析医療

小柴貴明*1,2 石田亜希*3 林 正幸*4,5 央戸 洋*3

*1 福島県立医科大学医学部災害医療支援講座 *2 いわき市立総合磐城共立病院透析センター外科 *3 緑の里クリニック
*4 福島県立医科大学医学部疫学講座 *5 いわき明星大学看護学部

key words : 原発被害, 災害, メディカルスタッフ, 医療崩壊, 宮城県

要 旨

東日本大震災の前、原発のある福島県相双地区（相双）には六つの透析施設があった。震災時の放射能汚染で、原発に最も近い二つの施設は閉鎖し、患者は施設を変えて透析を受けなければならなくなった。現在、残り四つの施設は稼働はしているものの、メディカルスタッフの不足が原因で、新規導入の患者を受け入れる事ができなくなった。そのため、これらの患者は車で1時間以上離れた宮城県の岩沼市の施設へ透析のため通院するという事態となっている。

はじめに

— 福島県相双の特殊性

福島県は、奥羽山脈と阿武隈高地により西から会津、中通り、浜通りの三つの地域に分断されている。さらに、会津は会津地区、南会津地区、中通りは県北地区、県中地区、県南地区、浜通りは相双地区、いわき地区にわかれており、福島県は七つのエリアから成り立っている（図1, 2）¹⁾。浜通りの南部に位置するいわき市は、人口30万人を超える福島県最大の都市である（図3）。明治初期より本州最大で東京に最も近い炭鉱の開採が始まり、関東とのアクセスも良いため栄えた²⁾。

一方、浜通りの北部の相双は、漁業と農業以外には目立った産業もなければ関東地方へのアクセスも悪く、阿武隈高地により福島県の政治・経済の中心地である福島市や郡山市のある中通りからは分断されているので、過疎傾向にあった（図3）。医療者の数にも決して恵まれてはいなかった²⁾。福島原発はこの相双にある（図3）。相双の人口は震災前は200,000人程度であったが、現在は、100,000人余りとなっている³⁾。

1 東日本大震災発生時の相双の透析医療の混乱

2010年末の段階で、福島県には71カ所の透析施設があり4,355名が血液透析を受けていた³⁾。宮城県沖を震源とする2011年3月11日の震災時、福島県には震度6弱から6強の強い揺れが生じたため、県内の広い範囲の透析施設で、断水、貯水タンクと透析液供給装置の破損や停電が起きた。そのため、2,034人の患者が、もとの施設を離れて別の施設で透析を受けることとなった。実に、福島県の半数に近い患者が、一時的にせよ、もとの施設での透析ができなくなったことになる。そして、施設を変えて透析を受けた患者の約6割にあたる1,223名が県外へ移動した（2012年、福島県腎協学習講演会講演記録、福島県腎臓病協議会）。

しかし、原発のある相双の事情は他の地域とは違っ

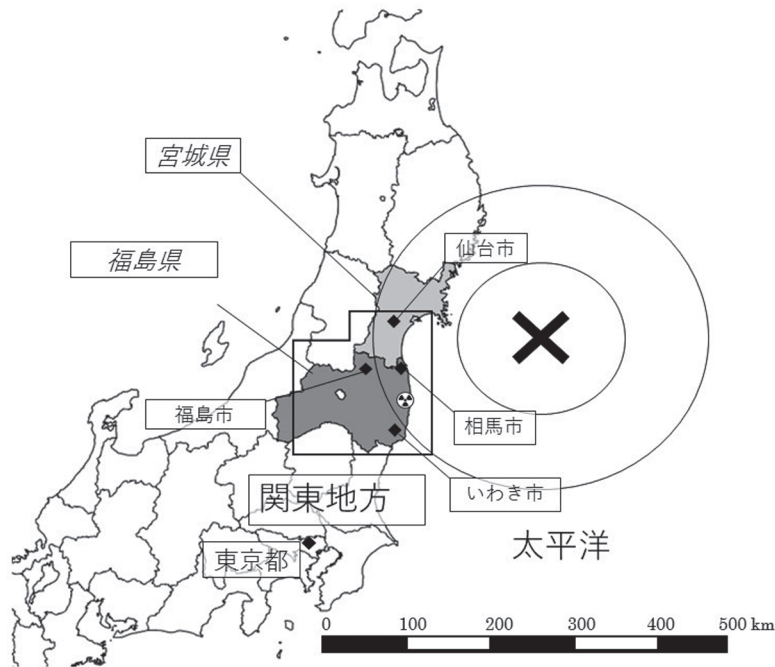


図1 東日本大震災の震源と福島県

東日本大震災の震源を×で示す。小さい円の半径は100 km、大きい円の半径は200 kmを示す。ハザードマークは、福島第一原発を示す。

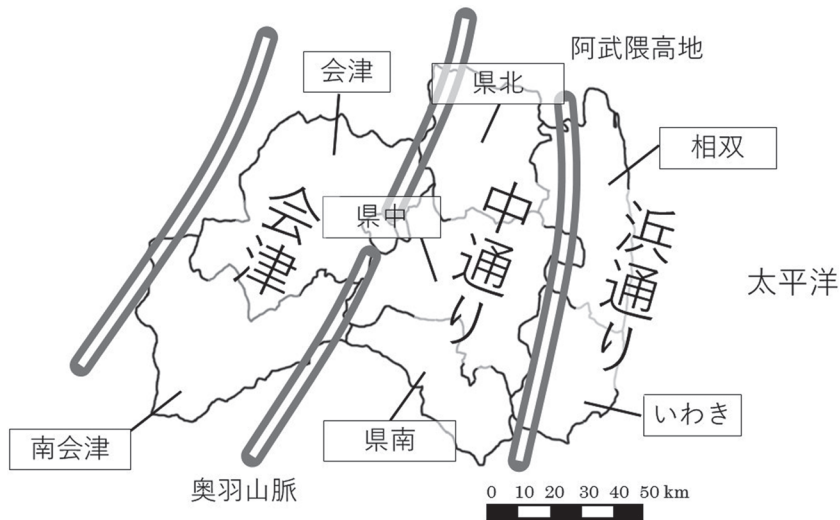


図2 福島県七つのエリア

図1の濃いグレーの部分、福島県の拡大図。

た。3月12日15時36分に第一原発で水素爆発が起きたあと、政府は15日に原発から20 km 圏内に避難命令を出した。震災前、相双には六つの透析施設があった(図3, 透1, 2, 3, 4, 5, 6)。これら、六つの透析施設では合わせて約400人の患者が透析を受けていたが、20 km 圏内にあった浪江町、富岡町の施設(図3, 透5, 6)の患者合わせて約200人は、避難命令を受けて各々の施設から離れることとなった。同じ時期、政府から20~30 km 圏内には屋内待避の命令が出されてい

た。しかし、放射能被曝への恐怖からこの領域へ立ち入る者はなくなり、食料や医薬品などの物資の供給が途絶えたので事実上生活することは困難となった。したがって、この地域にあった透3, 4で透析を受けていた患者120人余りを含む住民達もまた居住地を離れることとなった。大混乱のなか、居住地を離れざるをえなくなったこれら四つの施設の患者のほとんどは、自ら避難先を探さなければならなかった。

政府は、4月20日になると、あらためて原発から

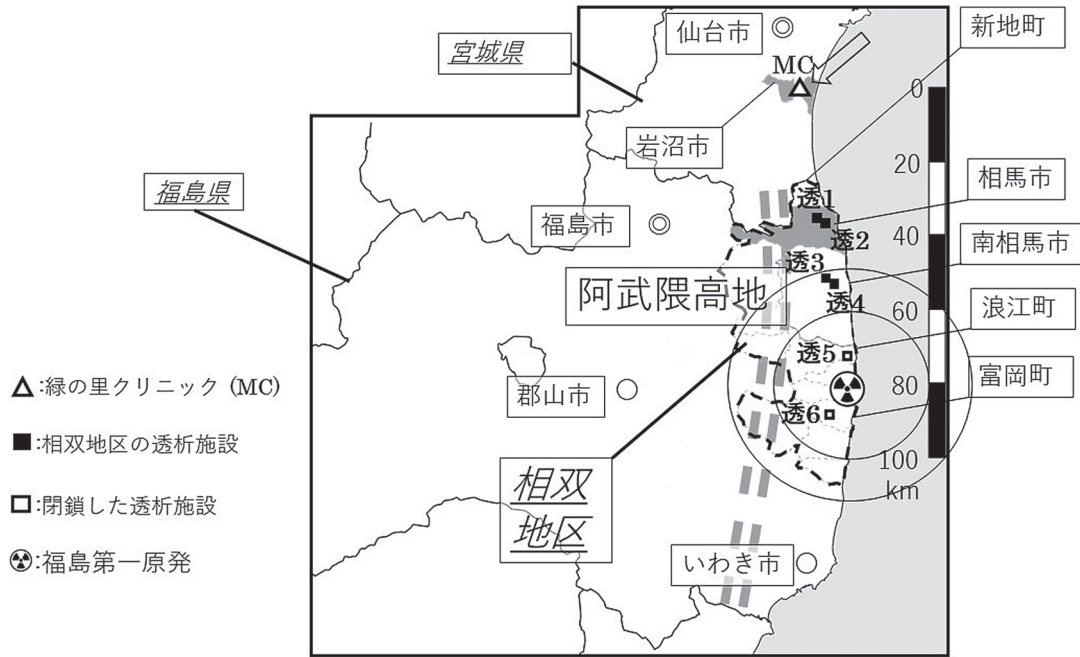


図3 福島第一原発・相双地区の透析施設・宮城県岩沼市緑の里クリニック位置図

図1の□の部分の拡大図。緑の里クリニックを矢印で示す。ハザードマークは、福島第一原発を示す。小さい円の半径は20 km、大きい円の半径は30 kmを示す。

20 km 圏内を「避難区域」、20～30 km 圏内からは屋内待避命令を解除して「緊急避難準備区域」と定めた¹⁾。「避難区域」は居住できない地域であり、「緊急避難準備区域」は、とりあえず、居住はできるものの再び原発に不測の事態が起きた場合に備えて、いつでも避難できるように準備することが求められた地域であった。この時点で、避難区域にあった浪江町、富岡町の施設(図3、透5,6)は閉鎖を余儀なくされた。緊急避難準備区域となった南相馬市の二つの施設(図3、透3,

4)も、先に述べたように、一旦、患者を避難させて透析を中止していたが、透析患者により構成される福島県腎臓病協議会からの強い要望を受けて、それぞれ、2011年の8月、10月に再開することになった。相双にありながらも、原発から30 km以上離れた相馬市にある二つの透析施設(図3、透1,2)では、原発事故後も透析を継続することができた。しかし、震災時の混乱の影響を受けなかったわけではない。図4に、相馬市にある二つのうちの一つの透析施設(図3、透2)

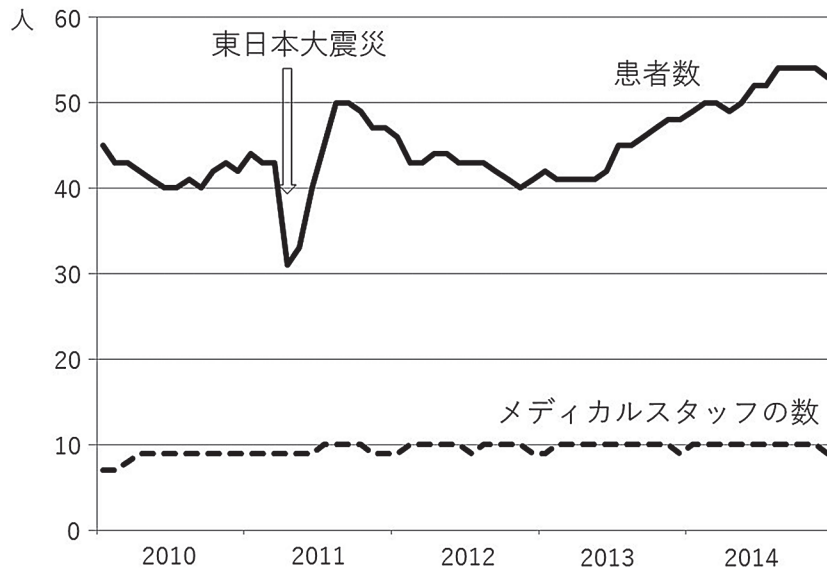


図4 相馬市の透析施設(透2)の患者数とメディカルスタッフ(看護師・臨床工学技士)の数(文献1より改変)

の震災前後の患者数の変化を示す。この施設では、震災前は40人前後の患者が透析を受けていたが、2011年の3月の震災時には、一挙に30人程度にまで減少した。この地域には避難命令や屋内待避命令は出されなかったが、放射能の危険を懸念して自主的に避難する患者がいたからである。また、津波にのまれて死亡した患者もいた。

4月20日、20~30 km 圏内から屋内退避命令が解除され同地域が緊急避難準備区域の扱いになると、一旦、避難した透3,4 (図3) の患者が徐々にもとの居住地である南相馬市に帰還することとなった。ところが、透3,4 が復旧していくには、多少の時間がかかったもので、もともと、この二つの施設で透析を受けていて帰還してきた患者は、透析を継続していた相馬市の透2へ可及的に通うようになった。また、避難区域となり閉鎖した二つの施設のうち原発より北の浪江町の透5の患者で、相馬市へ避難して、透2で透析を受けるようになったケースもあった。こうして、透2の患者数は今度は一転して増加して、同年の夏までには50名に達した。やがて、南相馬市の透3,4の復旧が進むと、患者は次第にもとの施設で透析を受けるようになったので、2012年後半には透2の患者数は震災前の40人程度へと戻っていった (図4)。この時点では、震災直後に相双の透析医療にもたらされた大混乱は、一旦、

終息したように思えた。

2 相双の医療者数の減少

事故が起きた原発のある相双からは多くの住民が政府の命令を受けて、または、自らの判断で福島県の他のエリアや県外へ避難した。当然、原発事故の影響で相双から離れた医療者も少なくなかった。そのため、医師の数が減ったという報告もあるが³⁾、看護師の数の減少も深刻であった。福島県の発表によると、図5のように、震災の直前の相双の看護職員の数 は1,188人であった。しかし、事故の翌年には738人にまで減った。その後、看護職員の数が増えることはなく、震災から6年後の2017年3月には702人にまで減少した。このような現象は、福島県のその他のエリア (図2) では見られていない (図5)⁴⁾。

6年前の震災は、震災時とその後今日まで長期に亘って相双に及ぼした影響を考えれば、きわめて深刻な複合災害であったと言ってよい。すなわち以下のことがいえた。

- ① 津波により流された家屋に住んでいた住民は、仮設住宅などの居住性の悪い場所に暮らすこととなった。
- ② 最も効率の良い交通手段であったJR常磐線は北向きの仙台方面は線路が津波で流され、南向き

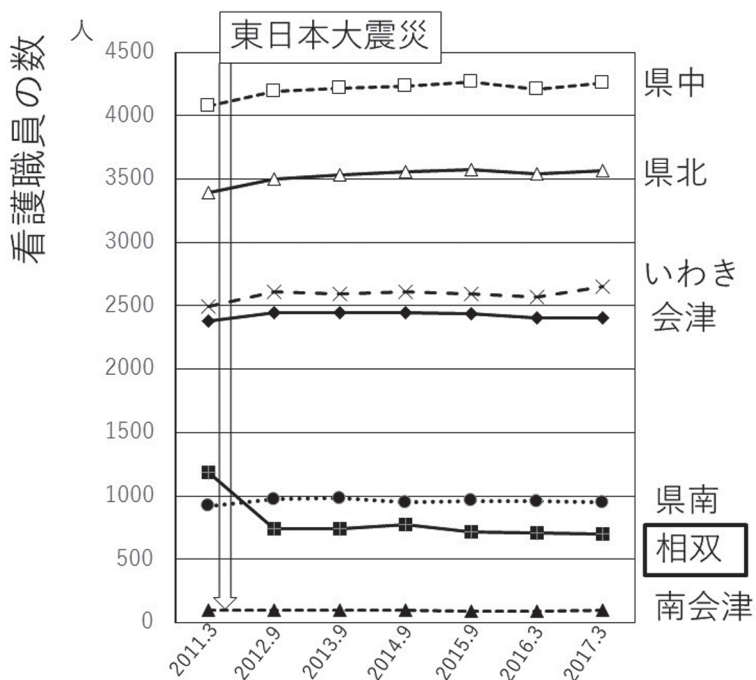


図5 福島県の七つのエリアの看護職員の数
(参考 URL⁴⁾ より作成)

の東京方面は原発事故に伴う乗客の放射能被曝への懸念から電車を走らせることができなくなった。

- ③ 相双の住民の放射能汚染はそれほど危惧するものではなかったとの報告があるが、放射能への不安が完全になくなったわけではない¹⁾。

相双を離れた医療者たちは、その家族を含めてすでに避難先で新しい職に就き新しい生活をスタートしている。複合災害の結果、震災前よりも住みにくくなった相双へ、彼らは容易には戻れなくなってしまった¹⁾。その地理的な不便さから、もともと存在していた相双の医療者不足に、複合災害が拍車をかけたのである。

3 震災後の医療者の数と透析患者の数との不均衡

相馬市の総合病院である透1(図3)は、相馬市とその北にある新地町の患者、さらには南相馬市の一部の患者の透析の導入を積極的に行ってきた。相馬市・新地町の患者の場合、通常透1で透析を導入して、心機能その他の合併症が比較的少ない患者は透2(図3)へ移って維持透析を、合併症があって総合病院の透1で他科との併診の形での透析が望ましい患者はそのまま透1で維持透析を受けていた。透1で維持透析を受けていた患者数は、震災前後で45人程度と変化がなかったため、図4に示す2013年後半以降の透2の患者数の増加は相馬市・新地町に居住する患者の透析導入の増加を反映していると考えて差し支えない。透2の患者数は、2014年も増加を続けた。一方で医療者不足の相双にある透2において透析に従事するメディカルスタッフ(看護師・臨床工学技士)の数を増

やすことはできなかったため(図4)、2014年末にはメディカルスタッフの数が患者の数に追いつかず、新規の患者を受け入れることができなくなった(図4)。

そこで、筆者らは1カ月の全患者の総透析回数を、1カ月の全メディカルスタッフの総出勤回数で割り算した値(1人のメディカルスタッフ1回の出勤に対する透析回数)が、1人のメディカルスタッフ1回の出勤ごとに透析医療に従事するうえで必要とするエフォート、すなわち精神的・肉体的エネルギーの量を示す指標になりうるとの仮説のもと、透2におけるこの割り算の変動を調べてみた(図6)。震災直後の混乱期、一時患者数が急増したが、割り算値は震災前の最低値2.5前後に比較して3.0前後と、想像していたほどには上昇していない。ところが、2013年以降は一貫した上昇のカーブを描き、割り算値は2014年半ばには3.5を越え、透2が新規の患者の受け入れを断念し危機的な局面を迎えた2014年末には、4.0に近い値まで到達していた(図6)。震災直後、2011年夏ごろの混乱期の患者の増加は一時的なものであったため、メディカルスタッフがめいめいの出勤回数を可及的に増やしてエフォートが増えすぎないように調整が可能であった。しかし、2014年になり、震災前よりも多くの患者を扱わなければならない状況が長期化すると、もはや、めいめいのメディカルスタッフの出勤回数を恒常的に増やすことはできなかったため、1人当たり1出勤時のエフォートが増加していったのである。

震災前、南相馬市の透3,4(図3)で透析を受けていた患者数は合わせて120人程度であったが、震災後



図6 相馬市の透析施設(透2)のメディカルスタッフ(看護師・臨床工学技士)のエフォートの変化(文献1より改変)

はメディカルスタッフ、とりわけ看護師の不足で100～110人程度に減少していた。これらの二つの施設は震災以前は相馬市の透1(図3)で透析を導入した南相馬市居住の患者も受け入れていた。しかし、2014年末の時点では、透3,4の各施設は自ら慢性腎臓病をフォローして透析導入となった、いわゆる、かかりつけ患者の透析を実施することだけで一杯であった。そのため、透3,4でフォローをされていなかった南相馬市の患者に透1で透析を導入したとしても、その後、透3,4で維持透析をする事が不可能となってしまった。

震災後、医療者の減少した相双では、透析医療に従事するメディカルスタッフの数と透析患者の数との不均衡は拡大する一方で、ついに2014年末に、相双の透析医療は破たんを迎えた。

4 近隣施設で透析を受けることのできない 相双の患者

4-1 宮城県岩沼市で透析を受ける患者

こうして、2014年末からは新規に透析が必要となった相双居住の患者は近隣施設で透析を受けることができなくなったので、宮城県の仙台市に近い岩沼市にある腎臓内科・透析科・消化器科専門の緑の里クリニック(Midorinosato Clinic, 以下MC)へ紹介されることとなった(図3)。前述のように、相双は西は阿武隈高地によりさえぎられて福島市、郡山市のある中通りへの移動が困難であるし、南は事故のあった原発があるため、県境を越えてでも岩沼市へ行く事が最も現実的であった。岩沼市は、新地町、相馬市から北へ約30～40km、南相馬市からは約50～60kmの距離にある(図3)。公共の交通機関が発達していないため、相双と岩沼市との移動は車を使う場合が多い。2015年

3月に常磐高速道が開通したため、以前よりは相双から岩沼市へのアクセスは良くなったが^{±5)}、患者の自宅からMCまでは60～90分程度は要する。

2014年12月22日から、2016年5月6日までの間に、22人の相双に居住する患者がMCへ紹介された⁴⁾。これらの患者の居住地は、17人が相馬市・新地町、5人が南相馬市であった。紹介元の病院は、相双の総合病院の透1(図3)からが最も多かったが、仙台市や福島市の大学病院・拠点病院からの紹介もあった。紹介された患者の約半数の原疾患は糖尿病であった。2016年5月6日の時点で、紹介された22人のうち7人はMCへ透析のため通院したあと、相双の施設に患者の死亡や転出による空きが出たので、居住地の近隣で透析が受けられるようになった(図7)。

図8にそれぞれの患者の、年齢、性別、いつからいつまで通院したか、その間の透析回数、通院の手段(本人の車の運転か、家人の車の運転か)を示す。例えば、症例A-1は78歳、女性で、本人の車の運転で通院し、106日の通院期間中に45回の透析を受けた。これらの患者7人の通院期間は 130 ± 43 日で、その間に 54 ± 17 回の透析を受けている。4人は75歳以上の高齢であった(A-1, A-2, A-3, A-6)。本人の運転は3人(A-1, A-4, A-6)、家人の運転による送迎は3人(A-3, A-5, A-7)、1人は最初の1カ月は家人の運転、そのあとの2カ月は本人の運転であった(A-2)。遠方への通院に伴う本人や家人の負担は実に大きなものであった。

しかし、2016年5月6日の時点で、7人は、いまだ、通院中であった(図7)。図8と同様の形で各々の患者の状況を図9に示す。症例B-1～5の5人の患者は相双に空きが出るのを待ちながら通院中であった。B-6

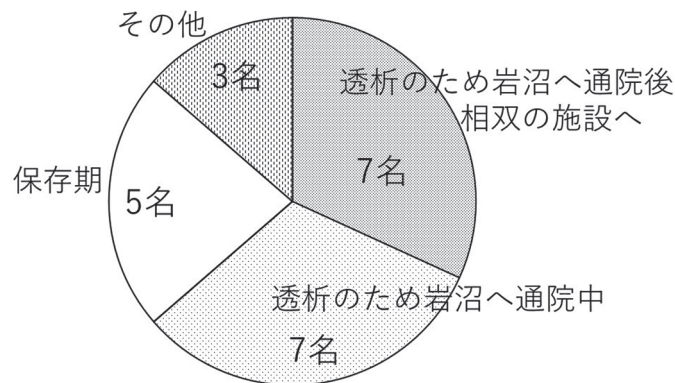


図7 宮城県岩沼市の緑の里クリニック(MC)へ紹介された22人の患者の内訳(2016年5月6日現在)
(第61回日本透析医学会学術集会・総会(2016年6月9～12日, 大阪)での発表スライドより改変)

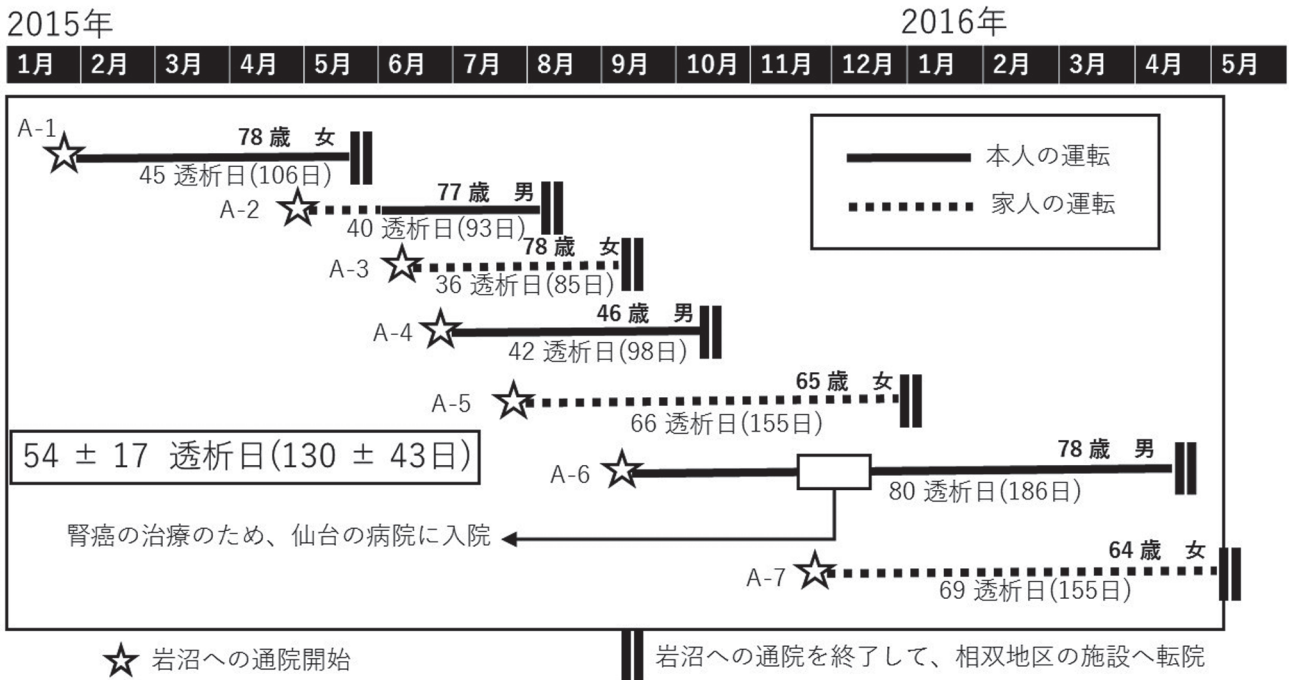


図8 岩沼市緑の里クリニック (MC) へ透析のため通院後、相双の施設へ受け入れられた患者 (2016年5月6日現在)

A-6は、岩沼市へ通院中、一時、腎癌の治療のため28日間、仙台の病院へ入院した。

(第61回日本透析医学会学術集会・総会 (2016年6月9~12日, 大阪) での発表スライドより改変)

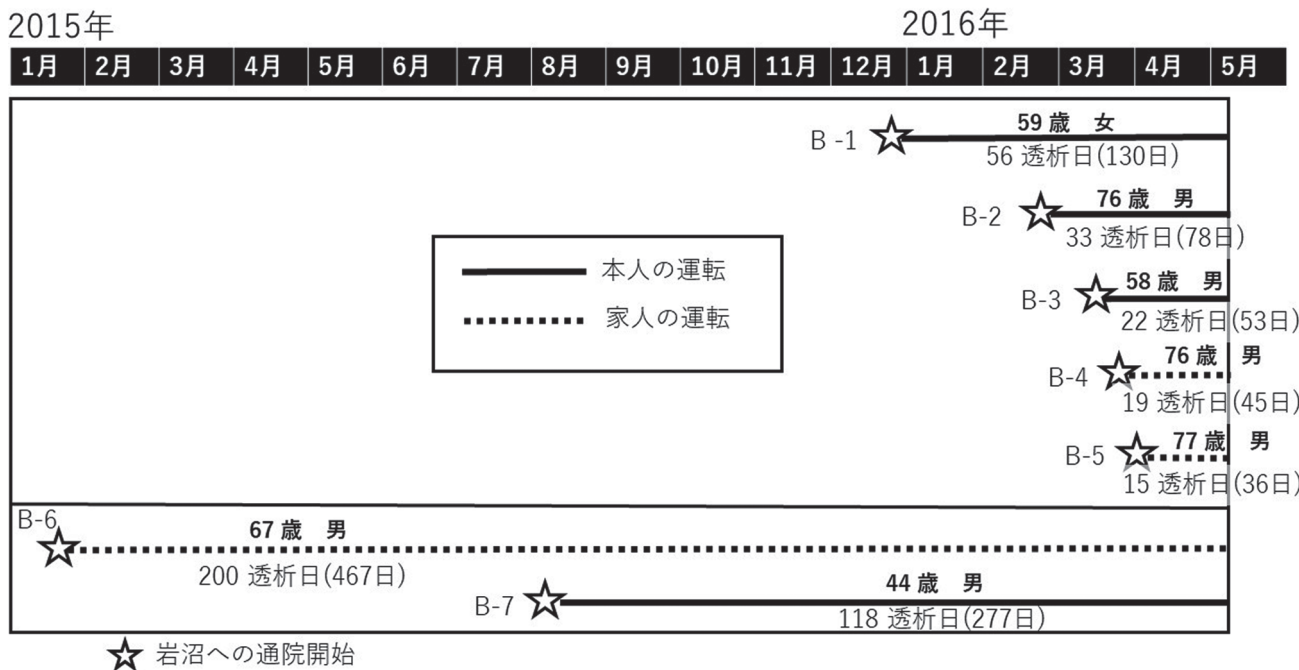


図9 岩沼市緑の里クリニック (MC) へ通院中の患者 (2016年5月6日現在)

(第61回日本透析医学会学術集会・総会 (2016年6月9~12日, 大阪) での発表スライドより改変)

は、透析が必要になった時点では相双に空きがなく、MCでの透析を開始した。しかし、次第に居住地とMCとの距離があるため、近所の住民に自分が透析患者である事実を知られない事はむしろメリットであるかもしれないと考えるようになった。相双の施設に空

きが出た時に施設を変えるかどうかを決めかねて、家人による送迎でMCでの透析を継続していた。B-7は、43歳の男性で震災前は居住地の近隣で夜間透析を受けて仕事をしていた。震災後は、相双ではどこの施設も夜間透析を実施しなくなったので、2015年の8月

2015年

2016年

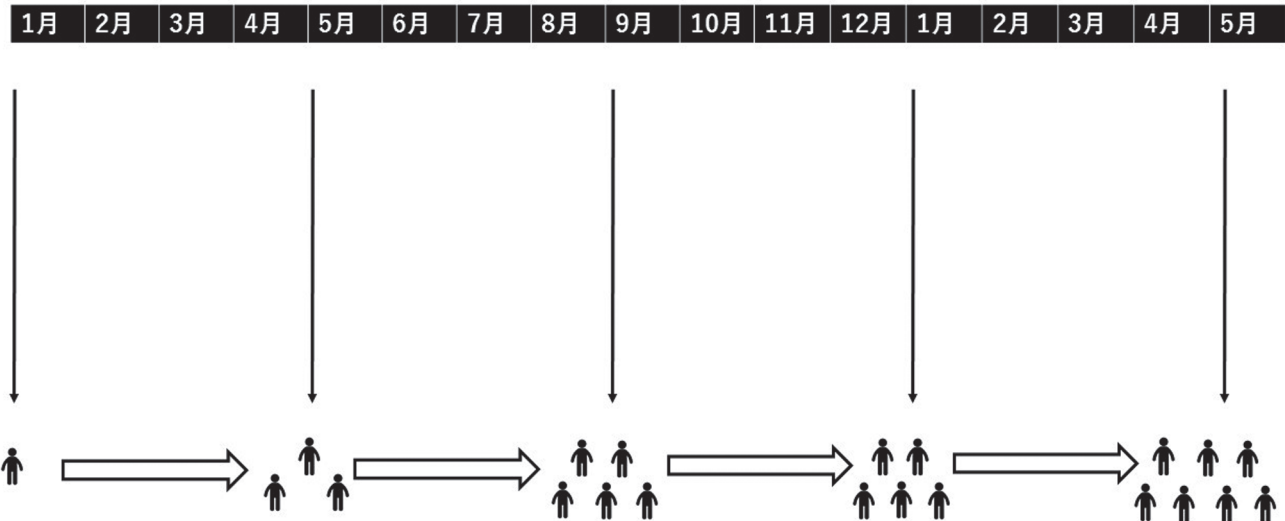


図10 4カ月おきにみた岩沼市緑の里クリニック（MC）で透析を実施している患者数
（第61回日本透析医学会学術集会・総会（2016年6月9～12日，大阪）での発表スライドより改変）

からMCで夜間透析を開始することとなった。

次に、2015年1月から4カ月ごとにMCで透析を受けていた患者数がどう変化したかを図10に示す。その数は、2015年1月には1名に過ぎなかったが、その後徐々に増加し2016年5月には、7人にまで増えた。これは、相双居住の患者でMCでの透析を受ける患者が増える一方で、相双の施設への受け入れが追いつかない結果である。また、2016年5月の時点では、相双居住でMCでの透析導入を前提にフォローされている慢性腎臓病の保存期の患者は5名であった（図7）。MCでも、透析を受ける患者の数が増えて240～250人ほどになっていたが、もともとMCかかりつけの保存期の患者が透析導入となった場合のことを考えると、すでに相双の患者の受け入れが限界に近づいている。相双の患者で、慢性腎臓病を患っていて、近い将来、透析導入となる患者（例えば、血清クレアチニン値3.0mg/dl以上）の正確な数の把握が望まれる。

また、一旦はMCへ紹介はされたが、通院しなかった患者3名（図7）のなかには、透析導入のために入院中に脳梗塞を起こし、その後、尿路感染症で死亡したケースがあった。ほかには、導入前に悪性腫瘍の疑いがもたれて精査が必要となったので、相双の総合病院の透1（図3）で精査を行いながら透析を開始した例もあった。また、MCでバスキュラーアクセスを作製したものの、その後、軽度のストレスで心不全を発症したので、循環器科を併診しながらの透析が望ま

しいとの判断で、相双の施設で透析を始めた例もある。医療は公平に行われなければならない。したがって、相双の施設で空きが出たさいには、MCで透析を開始した順番に、相双の施設へ受け入れられる事が原則である。しかし、ここで紹介したように、公平な医療の原則とは別に医学的な理由により優先順位を考慮しなければならない場合もある。

4-2 震災前、原発から20km圏内の施設で透析を受けていた患者

さきに述べたように、震災時、避難区域となった原発から20km圏内の浪江町、富岡町にあった施設（図3透5,6）は閉鎖して、約200人の患者は透析を受けることができなくなった。福島県腎臓病協議会が2015年に実施したアンケート調査とそれに基づく分析結果によると、震災のため施設を変えて透析を受けざるをえなくなった患者は211人で、そのうち、138人が現在も避難しているという（2015年、福島県透析患者実態調査報告書、福島県腎臓病協議会）。同協議会は、211人という数はおおよそ透5,6で透析を受けていた患者数に一致するとしている。そうすると、透5,6で透析を受けていた約200人の患者のうち、すでに死亡した患者はいるにせよ、今も100人以上が避難を継続していることになる。

2017年3月31日に浪江町から、4月1日には富岡町から、避難指示が解除された⁶⁾。しかし、これらの地域に透析施設が再開する目途が立っていない。富

岡町にあった透6の施設は、近々、相双ではなくいわき市での施設の再開を決めている（図3）。この状態で避難指示が解除されても、これら100人以上の患者は、簡単にもとの居住地へ帰還できるのでしょうか？

5 今後の対策について

震災後、相双のメディカルスタッフ（看護師・臨床工学技士）の数と透析患者の数の不均衡がもたらした深刻な問題は解決の目途が立っていない。この緊急の課題を解決するために、限られた数のメディカルスタッフでできるだけ多くの患者に透析ができるよう努力が必要である。省力化を目指して全自動コンソールを導入したり、医療クラークを積極的に活用して業務改善を実施することはある程度の効果があるかもしれない。筆者らは、メディカルスタッフのエフォートを数値化して、相双の透析施設で患者の数にメディカルスタッフの数が追いつかない未曾有の状況下での精神的・肉体的な負担を定量化することを試みた（図6）。また、この計算値が各種業務改善を行った場合の効果を評価する方法としても活用できるのではないかと期待している¹⁾。

福島県全域を対象に、国民健康保険に加入している者のレセプトの病名を調べたところ、震災の約1年後より、慢性腎臓病・腎疾患の数が相双では顕著に増加していた。しかし、このような傾向は福島県の他のエリア（図2）では認められなかった（図11）¹⁾。このデ

ータに矛盾することなく、相双の透2の施設（図3）の患者は2013年以降は増加の一途をたどったし（図4）、やがて2014年の末には、相双の4施設（図3、透1,2,3,4）全体で新規の患者が受け入れられなくなった¹⁾。その後は、宮城県岩沼市のMCで透析を受ける相双居住の患者も増える一方である（図10）⁴⁾。南相馬市の透3,4（図3）でフォローされていて、間もなく透析が必要となる保存期のかかりつけの患者の数も増加している。

これらの事実を見る限り、震災後、相双の透析患者の数は増えたように見える。しかし、

- ① 震災後、閉鎖した施設（図3、透5,6）の患者の一部が、残った四つの施設で透析を受けていること
- ② 震災後、南相馬市の二つの施設（図3、透3,4）で受け入れることのできる透析患者の総数が減った結果、南相馬市の患者の一部が、相馬市の施設で透析を受けていること

を考慮に入れると、震災後の相双での一定人口当たりの透析導入の頻度を正確に捉える必要がある。もし、それが増加しているとすれば、その理由は、高齢化が進行した結果なのか、震災の影響で、相双の住民の健康状態が悪化して、透析が必要な患者が増えたからなのか？ では、問題解決の選択肢の一つとしてこの地域で腹膜透析、腎移植を推進することがどれだけ現実的か？ 相双の透析医療の抱える問題の根本的な解決

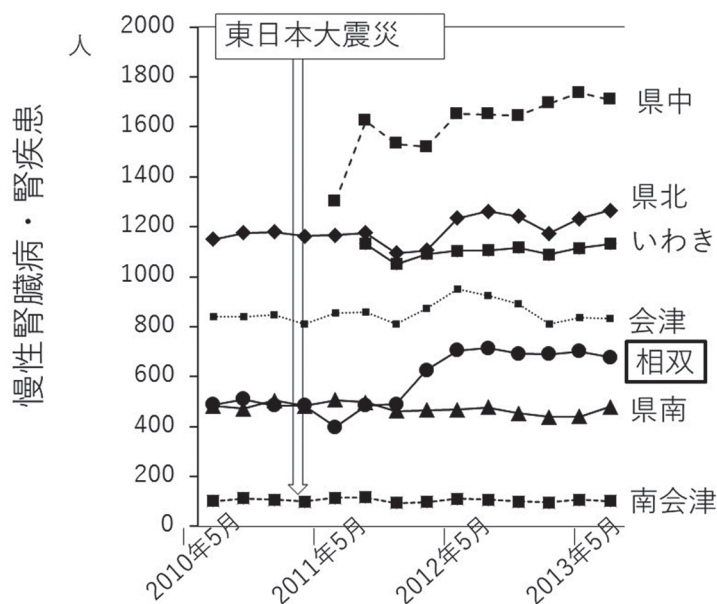


図11 福島県の七つのエリアにおける慢性腎臓病・腎疾患（国民健康保険のレセプトの病名から）
（文献1より改変）

の糸口を見出すため、筆者らは、これらの疑問を解明したいと考える。

おわりに

災害が起きると、しばしば、人々の関心は直後の緊急の対応に向けられる。しかし、今回の原発事故を伴う複合災害の場合、すでに6年経っても解決されない問題が現存している。筆者らは、これらの深刻で慢性的に継続している問題にも人々の関心が十分に向けられるべきである事を強調したい。

謝 辞

本稿を執筆するにあたり、貴重な情報とご意見を提供して頂いた福島県腎臓病協議会の長谷川裕さま、岡部茂さま、相双地区透析施設連絡協議会の公立相馬総合病院の馬目雅彦先生、大町病院の佐藤敏光先生、小野田病院の今村秀嗣先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Koshihara T, Nishiuchi T, Akaihata H, et al. : Evaluating the imbalance between increasing hemodialysis patients and medical staff shortage after the Great East Japan Earthquake : Report from a hemodialysis center near the Fukushima nuclear power plants. *Ther Apher Dial* 2016; 20(2) : 127-134.
- 2) Nishikawa Y, Fukuda Y, Tsubokura M, et al. : Managing

type 2 diabetes mellitus through periodical hospital visits in the aftermath of the Great East Japan Earthquake Disaster : A retrospective case series. *PLoS One* 2015; 10(5) : e0125632. doi : 10.1371/journal.pone.0125632.

- 3) 中井 滋, 井関邦敏, 伊丹儀友, 他 : わが国の慢性透析療法の現況 (2010年12月31日現在). *透析会誌* 2012; 45(1) : 1-47.
- 4) 小柴貴明, 宍戸 洋 : 近隣施設で血液透析を受けられない福島原発周辺の実態. *透析会誌* 2016; 49(suppl 1) : 623.

参考 URL

- ‡1) 「いわき市」 <https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%81%84%E3%82%8F%E3%81%8D%E5%B8%82> (2017/5/7)
- ‡2) 「福島県現住人口調査年報」 <https://www.pref.fukushima.lg.jp/sec/11045b/16890.html> (2017/3/23)
- ‡3) 福島県「福島県の医療の現状」 <https://www.pref.fukushima.lg.jp/sec/21045g/iryoudenjyou.html> (2017/1/27)
- ‡4) 福島県「福島県の看護職員数について」 <https://www.pref.fukushima.lg.jp/sec/21045d/kansenkangokango144.html> (2017/4/7)
- ‡5) The Japan Times 「Completion of Joban Expressway stirs Tohoku reconstruction hopes」 http://www.japantimes.co.jp/news/2015/03/02/national/completion-joban-expressway-stirs-tohoku-reconstruction-hopes/#.WRH_W3NG1upo (2015/3/2)
- ‡6) 経済産業省「浪江町・富岡町における避難指示の解除について」 http://www.meti.go.jp/earthquake/nuclear/kinkyu/hinanshiji/2017/0310_01.html (2017/3/10)

鳥取県中部地震について

前根晃彦

鳥取県臨床工学技士会/谷口病院

key words：地震，透析，断水，水質，共助

要旨

平成 28 年 10 月 21 日 14 時 7 分，鳥取県中部を震源とする震度 6 弱・マグニチュード 6.6 の地震が発生した。

停電・断水とライフラインが途切れる中，当院災害対策本部の設置，DMAT（日本医師会災害医療チーム）の支援，鳥取県医療政策課と市などの連携による給水車の出動などを初めて経験したが，幸い大きな被害もなく当院も含め 3 日後には地域の医療体制はほぼ回復した。

はじめに

平成 28 年 10 月 21 日（金）14 時 07 分に，震度 6

弱・マグニチュード 6.6 の地震が発生した（図 1），最大震度は「倉吉市」「湯梨浜町」「北栄町」で観測された。

筆者の勤める谷口病院は，倉吉市の中でも湯梨浜町と北栄町に近い北部に位置する病院である。昔から山陰地方は地震や水害の少ない地域だといわれていたが（思い込んでいた），実際には 1943 年の鳥取地震（死者 1,083 人，負傷者 3,259 人）や 2000 年の鳥取県西部地震（最大震度 6 強，マグニチュード 7.3，負傷者 182 人，住家全壊 435 棟）など大きな地震もあり，21 日当日も 12 時過ぎから，ややまとまった火山活動がみられていた。

■ 1 地震情報

- 発災 H28.10.21(金)14:07 ○マグニチュード 6.6 ○震源の深さ 11km
- 震源 鳥取県中部
- 余震回数 約320回(震度1以上)
- 震度

震度	都道府県	市町村
6弱	鳥取県	倉吉市、湯梨浜町、北栄町
5強	鳥取県	三朝町、鳥取市
	岡山県	真庭市、鏡野町
5弱	鳥取県	琴浦町、日吉津村
	島根県	隠岐の島町

■ 2 避難者・避難所の状況

- 避難者数
 - ・最大 2,980人(10/21 21:00)
 - ・発災7日目 345人(10/28 18:00)
- 最大延べ避難所数 70箇所



図 1 地震基礎情報

(鳥取県福祉保健部健康医療局医療政策課より引用)

1 地震発生後の様子

以下、当院（表1）の動きを中心に報告する。

14時7分：突き上げるような揺れの後、今までに経験したことのないような激しい横揺れがあり、その後も最大震度4程度の余震が続いた。地震発生後停電したが、すぐに自家発電装置が稼働。透析関連機器は、耐震プレート・フレキシブル配管等、透析医会他の諸先生方の提言を実行していたこともあり無事であった。貯留水の主タンク・予備タンク共に9トンほぼ満杯であることを確認したが、この時点では断水に気づかなかった。

14時10分：災害対策本部設置、以後指示に従うこととなる。予定していた結石破碎手術は中止、10名あまりの透析中の患者については余震が続くこともあり終了し返血回収した。

15時13分：電気復旧。断水が判明したが、タンク

の残り容量と市水道局から給水車の手配ができたとの報告があり、夜間透析担当勤務者も全員出勤していたので夜間透析実施を決定。早めに開始することを患者に連絡。念のため、透析時間は原則4時間、透析液流量はオンラインHDFも含め500ml/minに統一することを決定。院外調剤薬局閉鎖、院内処方に対応。付属診療所被災なし、受け入れ可の報告を受ける。

22:30：夜間透析終了。

23:00：上水道がようやく復旧したが、若干の混濁を認めた。建物に関しては、外壁や床の一部ひび割れや通路の弯曲が認められたが、幸い診療に支障をきたすような被害はなかった（図2）。

2 災害情報ネットワークと支援体制

14:18：日本透析医会災害情報ネットワークを立ち上げる。

14:23：日本臨床工学技士会災害対策委員会より直接電話があり、以降、頻回に連絡してもらいいろいろアドバイスもらった。

14:44：中国5県災害情報ネットワーク立ち上げ。鳥取県は、中国5県災害情報ネットワークをメインの情報媒体とすることになっているが、日本透析医会災害情報ネットワークへの報告にタイムラグが生じるため、念のため、日本透析医会災害情報ネットワークにも報告した。病院の被災状況は、EMIS（広域災害救急医療情報システム）への入力・送信にて、県の災害対策本部・各市町村の保健所等へ発信された。

ネットワーク情報によって災害拠点病院である県立

表1 施設の概要

医療法人清生会谷口病院	
透析施設の場所：2階透析室	
透析ベッド数：38床	
透析患者数：99名（内、夜間透析：25名）	
医師：3名	
透析室看護職員：17名	
臨床工学技士：8名	
附属診療所（東伯サテライト）	
透析施設の場所：1階透析室	
透析ベッド数：32床	
透析患者数：58名	

■3 全般的被害状況

(1) 人的被害(H29.2.27現在)

区分	人数	
人的被害	重症	7
	軽症	17
計	24	



(2) 住家被害 (H29.2.27現在)

区分	棟数	市町村別割合
住家被害	全壊	17 倉吉市 61.8%
	半壊	280 北栄町 15.1%
	一部破損	14,461 湯梨浜町 12.7%
計	14,758	その他 10.4%



図2 全般的被害状況

（鳥取県福祉保健部健康医療局医療政策課より引用）

■ 4 医療機関の被害状況

- 東部・西部：ほぼダメージなし。 **中部：断水・濁水による透析への影響あり**
- 発災から3日で、平時の医療体制がほぼ回復

○ 10/21(金) DAY1 (発災日をDAY1とする。)

- 東部・西部：ほぼ被害なし
- 中部：
 - ・ 一時的なライフラインの停止や、施設・機器等の一部損壊が多発。
 - ・ 断水、水道水の濁水が発生し、給水車での水確保が必要となる。
 - ・ 透析患者を中心とした13名(2病院)の転院搬送ニーズ。
 - ・ 手術不可や給食提供に問題のある病院も発生。

○ 10/22(土)、23(日) DAY2、3

- ・ 上水道以外のライフラインはほぼ復旧。
- ・ 給水車による水の確保とともに、上水道も徐々に復旧(一部濁水継続あり)。
- ・ 転院搬送のニーズはなく、医療機関の診療機能も復旧しつつある。

○ 10/24(月) DAY4

- ・ 施設・機器の一部損壊はあるものの、ほぼ全ての医科・歯科診療所、薬局の機能が回復。
- ・ 地域の平時の医療体制がほぼ回復。



図3 医療機関の被害状況

(鳥取県福祉保健部健康医療局医療政策課より引用)

厚生病院と民間救急病院の2施設が断水していることがわかったが、その他の施設の入力がなかったため(県内透析施設26施設中12施設の入力)、鳥取県臨床工学技士会の事務局を通じて電話で情報収集をしてもらった。結果、2クールを予定していた施設はすべて翌日にまわしたとのことであった。なお、井戸水併用の1施設が一次フィルターの目詰まりで交換したとのことであった。当事者は気が動転していたこともあり、日本臨床工学技士会災害対策委員会からの、「断水復旧時の水の混濁と市水に含まれる次亜塩素酸濃度には十分気を付けるように。」というアドバイスは大変ありがたいと、県の技士会事務局を通じて各施設に情報提供してもらった。当院と厚生病院は、断水で入院患者に給食が供給できない等の理由から、DMATの支援を受け、県東部と西部へ患者搬送となった。

翌22日(土)は、どの透析施設も問題なく透析が行われ、翌週には、搬送された患者も自施設へ戻った(図3)。

DMAT(日本医師会災害医療チーム)は24日の解散まで対応があり、日本透析医会災害情報ネットワークからは27日17:00の情報収集終了まで支援をうけた。情報を聞き、飲用水や非常食等の救援物資を提供してくれた市や近隣の透析施設・関連業者に対し、この場を借りて感謝申し上げたい。

3 その後の動き(共助体制)

平成29年1月29日に、当院・厚生病院・鳥取県臨

床工学技士会事務局・鳥取県医療政策課の代表による体験発表と、県下透析施設参加による意見交換会を実施した。活発な意見交換が行われ、今後の参考になる場となった。

3月23日には、震災対応と1月・2月の大雪による透析患者の移送について「災害時透析医療機関・関係機関連絡会議」として、保健所の働きかけにより、鳥取県中部の全透析医療機関の代表者と、市町村・保健所の災害担当者、さらに水道局の代表者が一堂に会して、困ったことや今後の対応について話し合った。この中で、水道局からの報告で「震度5以上」で自動的に全配管が自動的に遮断され、安全確認をした後随時開放することを知り、さらに行政の応援態勢も知ることができた。この会議により、メーリングリストの活用方法や、被災した施設に代わって情報を得た行政が災害情報ネットワークへ代理入力してはどうかなど、有意義な話し合いとなった。今後、会議を重ねることでより強力な共助体制が作られるものと期待する。

4 透析患者アンケートより

震災1カ月後、看護部が行った患者アンケート(回収率90%)によると、家屋などの被災あり:59%、避難所や自家用車などへの避難:11%、透析中に被災したときの不安がある:44%、被災時の自己管理について理解している:46%、カリウム値を下げる薬の服用方法を理解している:62%、災害時伝言ダイヤルについて理解している:55%などとなっていた。改め

て日頃からの十分な説明や患者教育がいかに重要かを再認識した。

5 震災経験後に当院が行ったこと

- ① 病院災害マニュアルの改定（特に病院災害対策本部の指針・クロノロジー記載時の心得）
- ② 階段をよりスムーズに移動できるように、携帯用軽量担架の導入
- ③ アルミ製軽量酸素ボンベの導入
- ④ 万が一の場合に、透析回路からの離脱を短時間で出来るよう、弁付きの透析用留置針の導入
- ⑤ 患者指導用冊子再配布
（看護部：被災時の心得，栄養課：栄養士だより「カリウムの基本」）
- ⑥ 災害時対応物品の見直し
- ⑦ 各透析ベッドに救護区分カードを設置

6 その他

道路の寸断がなかったこと、携帯電話およびSNSが遅滞なく通じたこと、火災の発生がなかったことなど幸運と思われることも多かったが、当日から自宅の

被災状態が深刻で、避難所からの出勤を余儀なくされた職員もいた。被災したスタッフに対する精神的ケアなども必要であり、休みを多くし、家屋の片付けや行政手続きに専念できるよう配慮した。

7 おわりに

震災を体験したものとして、送迎方法等含め今後の課題を関係各機関と協議しながら、いつどこで起こるかもしれない災害に対し万全の共助体制を構築していきたい。

最後になりましたが、地震発生直後より情報の収集と発信をして頂いた日本透析医会並びに日本臨床工学会、EMIS（広域災害救急医療情報システム）等の情報を元に、迅速に対応して頂いたDMAT（日本医師会災害医療チーム）、「いつでも応援態勢はとれます。」と心強い言葉をかけて下さったJHAT（日本災害時透析医療協働支援チーム）、その後の共助・公助体制確立の為に尽力頂いた鳥取県福祉保健部健康医療局医療政策課をはじめ、市町村の医療・福祉担当の方々など、関わったすべての皆様のご支援に対し、改めて感謝とお礼の意を表します。

● 実態調査 ●

福岡県における高齢透析患者の介護関連実態調査報告 (第3報)

——2年間の予後および要介護度変化等に関する調査（2016年2月現在）——

村石昭彦*1,6 下池英明*2,6 隈 博政*3,6 菰田哲夫*4,6 百武宏幸*5,6

*1 村石循環器科・内科 *2 高橋内科クリニック *3 くまクリニック *4 こもたクリニック *5 百武医院 *6 福岡県透析医会

key words : 透析, 介護保険, 高齢化問題, 短期予後, 実態調査

要 旨

福岡県透析医会役員が所属する全24施設の慢性透析患者2,267人のうち65歳以上の1,279人全員を対象に、2014年2月現在での介護関連実態調査を行い、2015年に本誌で報告した。翌年には1年後の予後調査を行い、追跡調査可能であった1,275人(99.7%)における死亡、新規長期入院等について調査し、年間死亡率が8.9%で、要介護度および年齢と関連する傾向を認めるものの透析歴との関連性は見られないことなどを2016年に本誌で報告した。

今回は、追跡調査可能であった1,111人(86.9%)を対象に、2年間の死亡率、および要介護度の変化に関して調査し報告する。死亡率は、追跡可能な高齢者の20.8%で、要介護度の重症度および年齢に関連していたが、透析歴との関連性は認めなかった。また、比較的男性に多く、独居率や独力通院率は低かった。これらは、第1報における患者背景と要介護度の関係、および第2報での1年後予後調査結果の傾向が、2年後にも認められることを示す調査結果であった。

2年間に要介護度が不変であった患者割合は76.0%、悪化は17.8%、改善は3.4%、認定なしに変化した割合は2.8%であった。前回認定ありから今回認定なし

に変化した25人のうち10人は新規に長期入院中で、実際には要介護度改善や非該当ではなく、要介護度が悪化した症例を多く含むと思われる。要介護度悪化は要支援および要介護1の軽症者に高率で、年齢に関連し、透析歴との関連性は見られなかった。2年間に認定無しから要支援に認定された人は52.6%で、8.6%は要介護3以上の重度認定を短期間に受けていた。要介護度の改善は2段階以内がほとんどで、独居患者に多い傾向がみられた。要介護度が認定無しまで改善するのは今回調査では要介護2までで、介護予防・改善の観点からは、要介護度が悪化しやすい要介護1までの段階で積極的に早期介入し、運動療法やリハビリテーションをすすめていくことが重要と思われた。

はじめに

我が国の慢性透析患者数は増加を続け、日本透析医学会の統計調査によると平成17年末には257,765人であったが、10年後の平成27年末には324,986人に達し、この1年間で4,518人も増加している¹⁾。新規導入患者の高齢化は進み、80歳以上で透析導入される患者も以前と比較しかなり増加した。少子化や核家族化、独居や老人のみの世帯で暮らさざるをえなくなった高齢透析患者が急速に増加し、外来透析への通院

The survey of nursing care for chronic dialysis patients aged 65 years and over by Fukuoka Association of Dialysis Physicians. (The 3rd Report: Two Year Follow up)

Muraishi Heart Clinic/Fukuoka Association of Dialysis Physicians

Akihiko Muraishi

Takahashi Clinic/Fukuoka Association of Dialysis Physicians

Hideaki Shimoike

Kuma Clinic/Fukuoka Association of Dialysis Physicians

Hiromasa Kuma

困難や介護に関する問題が年々重要性を増している。さらには透析導入前後の早い時期より様々な臓器合併症を併せ持ち、ADLが低下した高齢透析患者の増加の問題等が透析医療の現場において医療者側の人的、経済的負担を大きくさせている。限られた医療資源の中でよりの確に眼の前の高齢透析患者の全人的管理を行っていくかにおいては、その要介護の実態がどのような現時点の患者背景に関連しているかを知ることがきわめて重要で有効なことと思われるが、その手がかかりを知る詳細な調査研究はこれまで行われていなかった。

2015年、透析患者の急速な高齢化に伴う介護保険認定率や介護サービス利用状況など、福岡県における介護関連の実態を詳細に調査し本誌に報告した²⁾。その実態には地域差も存在し、長崎県や鹿児島県からも関連する報告が相次いでいるが、これらは高齢透析患者の介護問題がいかに重要性を増しているかを示していると思われる^{3,4)}。さらに昨年、どのような患者背景が高齢透析患者の重大な短期予後に関連しているかを知り臨床現場に活かす目的で、初回調査時から1年後の追跡実態調査を行い、死亡例、新規の長期入院例、

新規の介護関連施設入居例を中心に検討し、その調査結果を本誌に第2報として報告した⁵⁾。今回、介護予防への視点から、初回登録患者の2年後における要介護度の変化および予後に関して実態を調査したので第3報として報告する。

1 対象および方法

1-1 調査対象

福岡県透析医学会の全役員（当時）が所属する24透析医療機関（以後、施設と略）（表1）において、2014年2月10日現在における満65歳以上、かつ透析導入より100日以上が経過した腹膜透析を含む慢性透析患者全員を対象とする調査を行い第1報として報告した²⁾。24施設における慢性透析患者の総数は2,267人（最多患者数321人、最少患者数34人、施設平均患者数94.5人）であり、これは福岡県全体の全透析患者数（約14,500人）の約15.6%に相当した（表2）。調査対象となった65歳以上の高齢透析患者の総数は、2,267人の56.4%にあたる1,279人（男性762人、女性517人、最多施設191人、最少施設11人、1施設平均53.4人）で、約3.9%にあたる50人の腹

表1 調査研究参加施設一覧（福岡県透析医学会役員所属施設）

ブロック	住所	透析施設名	役員氏名	施設類型
福岡	福岡市	九州大学病院	鶴屋和彦	大学病院
	福岡市	福岡赤十字病院	満生浩司	病院
	福岡市	村上華林堂病院	村田敏晃	病院
	福岡市	くまクリニック	隈博政	有床診療所
	福岡市	こもたクリニック	菰田哲夫	無床診療所
	福岡市	有吉クリニック	有吉孝	無床診療所
	福岡市	おおはし内科循環器科医院	中島光一	無床診療所
	福岡市	三井島内科クリニック	三井島千秋	無床診療所
	福岡市	むらやま泌尿器科クリニック	道永功	無床診療所
	太宰府市 大野城市	はせ川クリニック 本村内科医院	長谷川善之 本村謙一	無床診療所 無床診療所
北九州	北九州市	産業医科大学	田村雅仁	大学病院
	北九州市	製鉄記念八幡病院	柳田太平	病院
	北九州市	小倉第一病院	中村秀敏	病院
	北九州市	門司港腎クリニック	田中秀欽	無床診療所
	北九州市	吉祥寺クリニック	内田裕之	無床診療所
	北九州市	松島クリニック	松島慶幸	無床診療所
	北九州市	かわい泌尿器科クリニック	川井修一	無床診療所
筑豊	飯塚市	鯉田診療所	中嶋文行	有床診療所
	田川市	百武医院	百武宏幸	無床診療所
筑後	久留米市	久留米大学病院	深水圭	大学病院
	久留米市	聖マリア病院	東治道	病院
	小郡市	山下泌尿器科医院	山下拓郎	有床診療所
	柳川市	村石循環器科・内科	村石昭彦	無床診療所

表2 医療機関類別の施設数および患者数

施設類別	施設数	ブロック毎の施設数				患者数概要			対象患者数		
		福岡	北九州	筑豊	筑後	1施設平均	最少～最多	患者総数	割合(%)	うち腹膜透析(人)	うち長期入院(人)
大学病院	3	1	1	0	1	22.7人	11～38	68人	5.3	30	9
病院	5	2	2	0	1	82人	19～191	410人	32.1	19	42
有床診療所	3	1	0	1	1	46人	28～81	138人	10.8	0	11
無床診療所	13	7	4	1	1	51人	36～75	663人	51.8	1	0

表3 年齢別対象患者数

年齢	慢性透析患者総数 2,267人 対象高齢患者総数 1,279人 (56.4%)				うち腹膜透析	対象高齢患者総数を 100%とした場合の割合	慢性透析患者総数を 100%とした場合の割合
	男性	女性	合計				
65～70歳未満	237	156	393	28	30.7	17.3	
70～75歳未満	211	113	324	12	25.3	14.3	
75～80歳未満	160	112	272	6	21.3	12.0	
80～85歳未満	95	78	173	4	13.5	7.6	
85～90歳未満	45	37	82	0	6.4	3.6	
90歳以上	14	21	35	0	2.7	1.5	
計	762人	517人	1,279人	50人	100%	56.3%	

膜透析患者（うち3人は血液透析を併用）が含まれていた（表3）。対象高齢者総数を100%とした場合、登録された2年前調査時点での年齢が65～70歳未満患者の割合は30.7%、70～75歳未満は25.4%、75～80歳未満は21.3%、80～85歳未満は13.4%、85～90歳未満は6.4%、90歳以上も2.7%含まれ、最高齢は98歳であった。

今回の調査は、第1報で対象となった1,279人のうち、2016年2月10日現在、転院により追跡調査が困難であった患者168人を除く1,111人を調査対象とした（追跡調査率：86.9%）。なお、論文中にある年齢および透析歴は2年前登録時の数値である。

対象となった医療機関には、大学病院が3（患者割合5.3%、1施設平均対象患者数22.3人、腹膜透析患者数29人、長期入院中9人）、基幹病院等が5（同：32.2%、82.0人、19人、42人）、有床診療所が3（同：10.7%、45.7人、0人、11人）、無床診療所が13（同：51.8%、50.8人、1人、0人）含まれる。

県内は医療行政上、福岡・北九州・筑豊・筑後の四つの地域ブロックに区分されることが多いが、理事会役員所属施設もブロック別人口におよそ比例して立地し、また医療機関類別や規模を含め比較的偏らずに選任されており、県全体の透析医療の傾向を見るうえで十分に参考になる母集団と考えられる。

1-2 調査方法

前2回の調査時における各透析施設が管理する調査結果をもとに、対象となる患者の満2年経過後、すなわち2016年2月10日現在での全例調査を行った。その間における死亡症例、介護認定の有無および要介護度の変化を主な調査項目とした。前回調査時に施設ごとに割り振った施設記号と、施設内で割り振った患者番号で個人を特定し、研究統括者および他施設には患者個人情報も施設情報も伝わらない配慮を行い集計した。腹膜透析患者や入院中の患者を含めすべての項目の聞き取り調査は医師または医療スタッフが本人および家族から対面で直接行い、全施設からの回答を基に研究統括者が集計した。転院によって追跡調査が困難だった患者は「追跡困難患者」として対象から除外した。

1-3 介護保険の「認定なし」の定義について

当報告書では2年間における要介護度の変化に関して調査している。介護保険制度で要介護認定を受けるためには、原則として患者からの申請がそのスタートとなる。申請後に調査担当者の調査結果、および主治医意見書を基に、認定審査会で要介護度が決定され認定される仕組みであり、その結果に応じ、患者が担当ケアマネージャーと相談しながら利用限度額の枠内で実際に利用する介護サービスを決め、所定の自己負担

をしながら利用していくことになる。この認定期間は現在のところ最長2年間で、利用継続を希望する場合には、期限内に更新申請を行い新たな認定を受けることになる。更新申請をしなければ認定は自動的に失効する。

要介護認定を受けていない患者に関し、介護保険の仕組み上では全員同じ「認定無し」でありながら、実際にはいくつかのタイプに分かれる。まず、「認定無しA型」は、介護の必要がほとんどなく、要介護認定の申請をしていない患者群。これには、当初より問題がなかった群と、改善して問題がなくなった群の両者が含まれる。次に、「認定無しB型」は、本人や家族は認定を受けたいが、客観的に介護の必要がほとんどないとされ、認定審査会の判定が「非該当」となった患者群。最後に、「認定無しC型」は、要介護認定を受けていた患者の状態が悪化し長期入院した場合などのように、明らかな悪化であっても、介護サービスの利用ができなくなった場合に更新申請をせず、期限切れで「認定無し」に至った、主に医療保険のみを利用する患者群。現実には患者個々に理由の細かいバリエーションがあるが、統計の都合上、当報告書内では上記の3群に定義して論述することにする。ただし、今回の調査では、その理由を各患者に詳しく聞き取り調査は行っておらず、将来の類似調査においては「認定無し」の理由も同時に調査できると望ましいであろう。

2 結果

2-1 初回登録患者の2年後の転帰

初回調査の全対象者1,279人の転帰を表4に示す。

転院を理由に追跡調査が困難であった患者は168人(対象者の13.1%)。その中で初回調査時において介護保険認定済みの患者は68人(認定率40.5%)で、全体の認定率32.4%と比較し高く、1.25倍であった。また、全体に比べ女性の比率がやや高く、独居率も23.8%と高めであったが、独力通院率は35.1%と比較的低めであった。

追跡可能な患者のうち自院で治療継続中の患者は880人(対象者の68.7%)で、うち初回登録時に認定済みは237人(認定率26.9%)で、全体の認定率32.4%に比べ0.83倍と比較的低かった。全体と比べ、男女比は同じで、平均年齢・平均透析歴・独居率にも差はなく、独力通院率は49.2%と比較的高めであった。

把握できた2年間の死亡者数は231人(対象者の18.1%)で、初回登録時に認定済みは109人(認定率47.2%)で、全体の認定率32.4%に比べ1.46倍と比較的高かった。また、全体に比べ、男性比率が高く、平均年齢も高かったが、独居率や独力通院率はそれぞれ12.6%、22.9%と低めであった。

2-2 2年間の死亡率

(1) 「要介護度別」2年間の死亡率

追跡調査可能であった1,111人における要介護度別の2年間の死亡率を図1に示す。認定なし患者の死亡率は765人中122人で15.9%、要支援1と2が127人中25人で19.7%、要介護1~3が176人中57人で32.4%、要介護4と5が43人中27人で62.8%と、2年間の死亡率と要介護度には関連性がありそうであった。

表4 2年後調査時における初回登録患者の転帰

	今回(2016年2月)の患者の転帰			初回登録患者 (2014年2月)
	追跡可能患者		追跡困難患者 転院済・生死不明	
	自院で継続治療中	死亡後		
人数(割合) ^{†1}	880人(68.7%)	231人(18.1%)	168人(13.1%)	1,279人(100%)
前回				
認定あり人数(割合) ^{†2}	237人(26.9%)	109人(47.2%)	68人(40.5%)	32.4%
認定なし人数(割合) ^{†2}	643人(73.1%)	122人(52.8%)	100人(59.5%)	67.6%
認定あり人数割合の前回比	0.83倍	1.46倍	1.25倍	(32.4%を基準1倍として)
男女比	1.45:1	1.78:1	1.24:1	1.47:1
平均年齢	73.2歳	77.2歳	75.5歳	74.3歳
平均透析歴	9.2年	9.1年	8.5年	9.1年
独居率	14.6%	12.6%	23.8%	15.5%
独力通院率	49.2%	22.9%	35.1%	42.6%

†1 初回登録患者1,279人に対する割合。

†2 今回の患者の転帰別(880人, 231人, 168人)に対する割合。

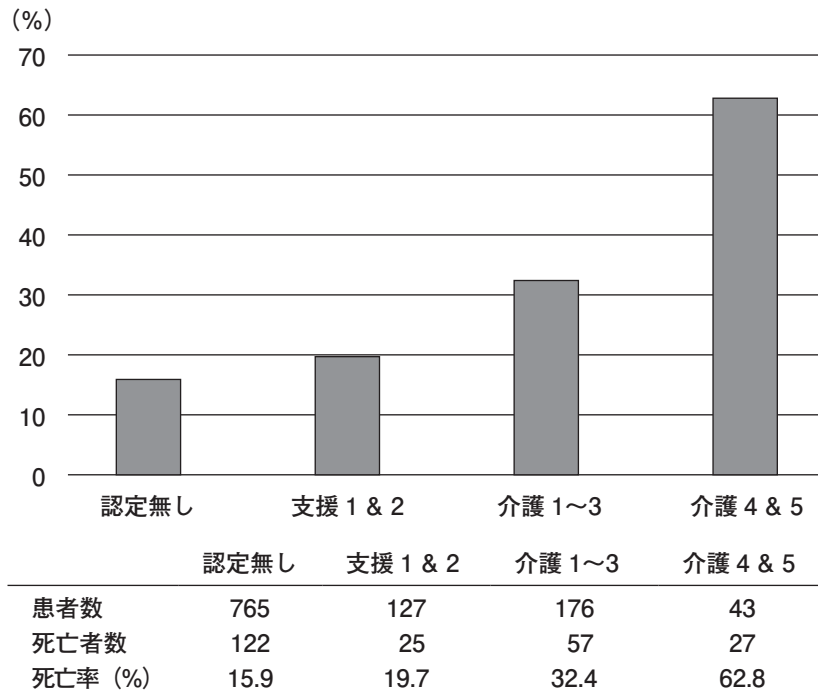


図1 要介護度別2年後の死亡率

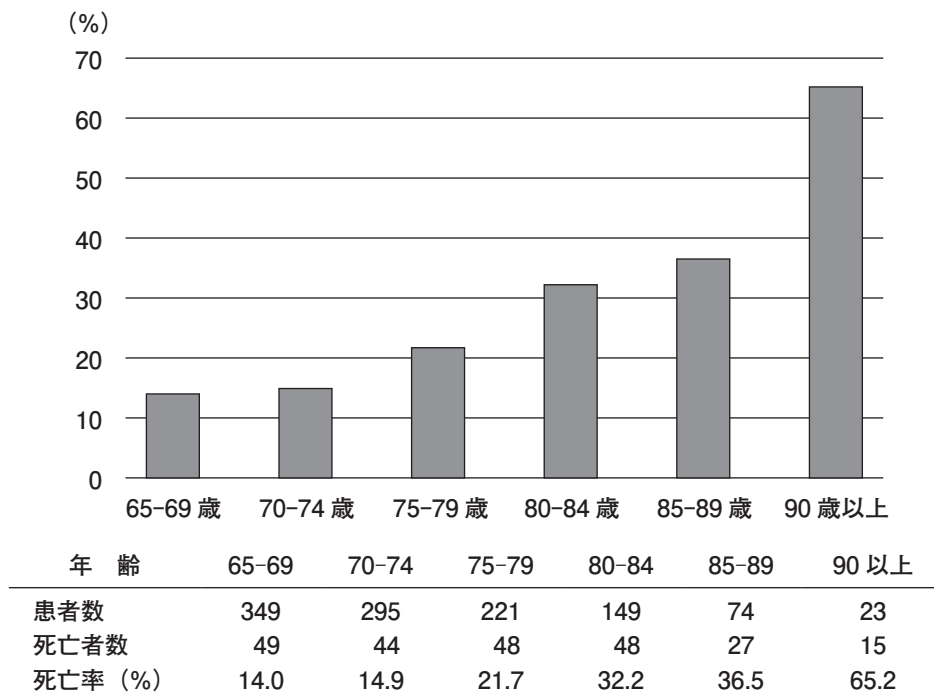


図2 年齢別2年後の死亡率

(2) 「年齢別」2年間の死亡率

追跡調査可能であった1,111人における年齢別の2年間の死亡率を図2に示す。65歳以上70歳未満では349人中49人で14.0%、また70歳以上75歳未満では295人中44人で14.9%と、前期高齢者の死亡率は比較的低いですが、75歳以上80歳未満では221人中48人で21.7%、80歳以上85歳未満では149人中48人で

32.2%、85歳以上90歳未満では74人中27人で36.5%、90歳以上では23人中15人で65.2%と、後期高齢者においては年齢とともに死亡率は高くなる傾向があった。

(3) 「透析歴別」2年間の死亡率

追跡調査可能であった1,111人における透析歴別の

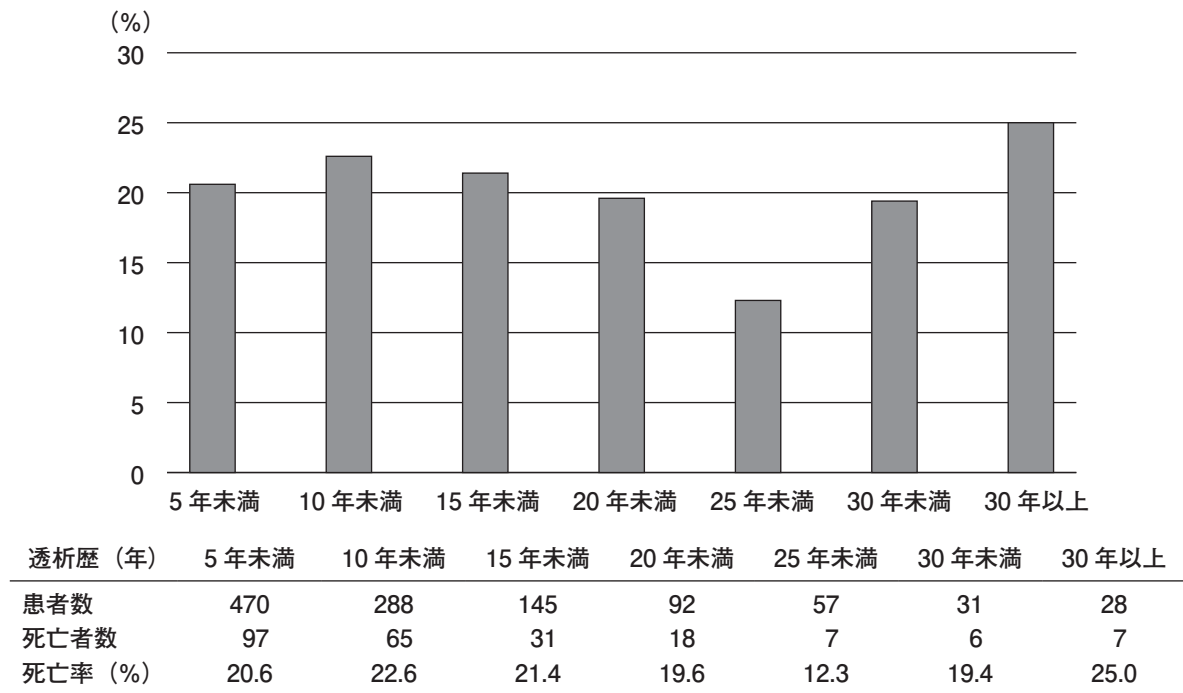


図3 透析歴別2年後の死亡率

2年間の死亡率を図3に示す。透析歴の長短と死亡率との明らかな関連性はみられないが、その中で一部、20年以上25年未満の群では57人中7人で12.3%とやや低く、30年以上の群では28人中7人で25.0%とやや高かった。その20年以上25年未満の患者群における低い死亡率の理由は不明であるが、図7で後述するように、20年以上25年未満は透析歴別の要介護度悪化率が最も高かった群でもあり、30年以上は逆に要介護度悪化率が最も低かった群でもあった。

2-3 2年間における介護保険認定および要介護度の変化

(1) 介護保険認定および要介護度の変化

自院継続治療中880人の2年間における介護保険認定状況および要介護度の変化を図4に示す。A群は初回登録時の介護認定なく今回も認定なしで550人(62.6%)、B群は初回認定なく今回は認定ありで93人(10.5%)、C群は初回登録時に介護認定あり今回要介護度が悪化した群で64人(7.3%)、D群は初回認定あり今回要介護度不変の群で118人(13.4%)、E群は初回認定あり今回要介護度改善の群で30人(3.4%)、F群は初回認定あり今回認定なしの群で25人(2.8%)であった。この中でA群の「認定無し」は、1-3で定義した「認定無しA型」がほとんどで、わずかに「認定無しB型」が混じていると思われる。また、F群の「認定無し」は、「認定無しA型、B型、C型」が混在

していると思われる。

(2) 新規認定者および介護認定が有りから無しになった人の内訳

自院継続治療中の880人のうち、2年間に新規で介護保険の認定を受けた患者(B群)および介護保険認定が有りから無しになった人(F群)の内訳を表5-1、5-2に示す。新規申請者(B群)は93人で、その独居率は21.5%と初回登録時における全体の独居率15.5%と比較が高く、独力通院率も46.2%で全体の42.6%より高い傾向があった。平均年齢は74.8歳(全体は74.3歳)、平均透析歴は10.1年(全体は9.1年)、男性58.1%(全体は59.6%)、女性41.9%(全体は40.4%)で、特別な傾向は認められない。2016年2月現在の要介護度は、要支援1が5人、要支援2が44人、要介護1が16人、要介護2が20人、要介護3が2人、要介護4が3人、要介護5が3人であった。

2年間に介護認定が有りから無しに変わった患者(F群)は25人で、内訳は、要支援1から認定無しは3人(入院1人)、要支援2からは7人(入院0人)、要介護1からは5人(入院1人)、要介護2からは5人(入院3人)、要介護3から2人(入院2人)、要介護4から2人(入院2人)、要介護5から1人(入院1人)であった。25人のうち10人は2016年2月現在で新規に長期入院をしている患者であったが、この10

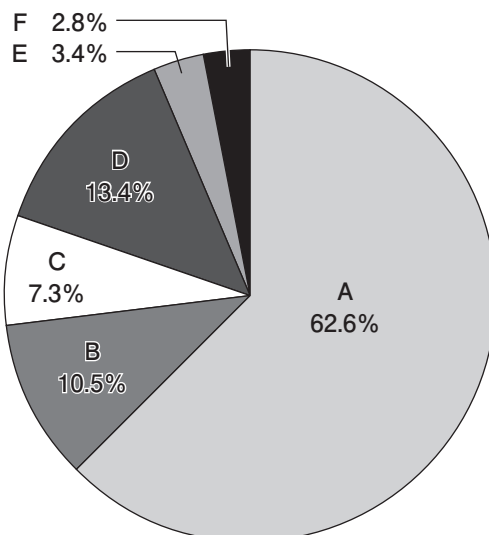


図4 2年間における介護保険認定および要介護度の変化

表5-1 新規認定者93人の内訳

要支援1へ	5人	独居率：21.5%（全体15.5%）
要支援2へ	44人	独力通院率：46.2%（全体42.6%）
要介護1へ	16人	平均年齢：74.8歳（全体74.3歳）
要介護2へ	20人	平均透析歴：10.1年（全体9.1年）
要介護3へ	2人	男性：58.1%（全体59.6%）
要介護4へ	3人	女性：41.9%（全体40.4%）
要介護5へ	3人	

表5-2 介護認定が無しになった25人の内訳

要支援1より	3人（入院1人）
要支援2より	7人（入院0人）
要介護1より	5人（入院1人）
要介護2より	5人（入院3人）
要介護3より	2人（入院2人）
要介護4より	2人（入院2人）
要介護5より	1人（入院1人）

人は「認定無しC型」に相当すると思われる。特に要介護3以上から認定無しになった場合は5人全員が長期入院中であるなど、「認定無し」であるのは、要介護度が改善したからではなく、逆に悪化して医療保険のみを利用するに至り、申請しなくなったと推測できる。また、このうち入院していない15人に関しては、実際に要介護度が改善した患者である「認定無しA型、B型」の混在と思われる。

2-4 2年間の要介護度悪化率

(1) 「要介護度別」2年間の要介護度悪化率

追跡調査可能であった1,111人における要介護度別の2年間の要介護度悪化率を図5に示す。初回認定なく今回認定を新規で受けた患者は766人中93人で、悪化率は12.2%と比較的低率であったが、この群のみ登録時認定済みの各群に比べて平均年齢が4.5~6.6歳若く、第1報で示したように介護認定率と年齢とは関連性があるため、平均年齢が若いことの影響は否定できない。

登録時認定済みの各群は、平均年齢および平均透析歴はほぼ同様であったが、要支援1の患者は17人中5人で29.4%、要支援2が109人中26人で23.9%、要介護1では54人中16人で29.6%、要介護2は89人中9人で10.1%、要介護3が33人中4人で12.1%、要介護4では24人中1人で4.2%と、要支援1~要介護1での悪化率が比較的高率であった。しかし、この1,111人には表4に示すように231人の死亡患者が含まれるため、880人の治療継続中の患者のみの統計値ではない。先に図1で示したように、重度の要介護患者は明らかに死亡率が高く、例えば要介護4の場合には死亡数16人と併せ24人中17人の70.8%が死亡または要介護5に悪化したことになり、単純には比較

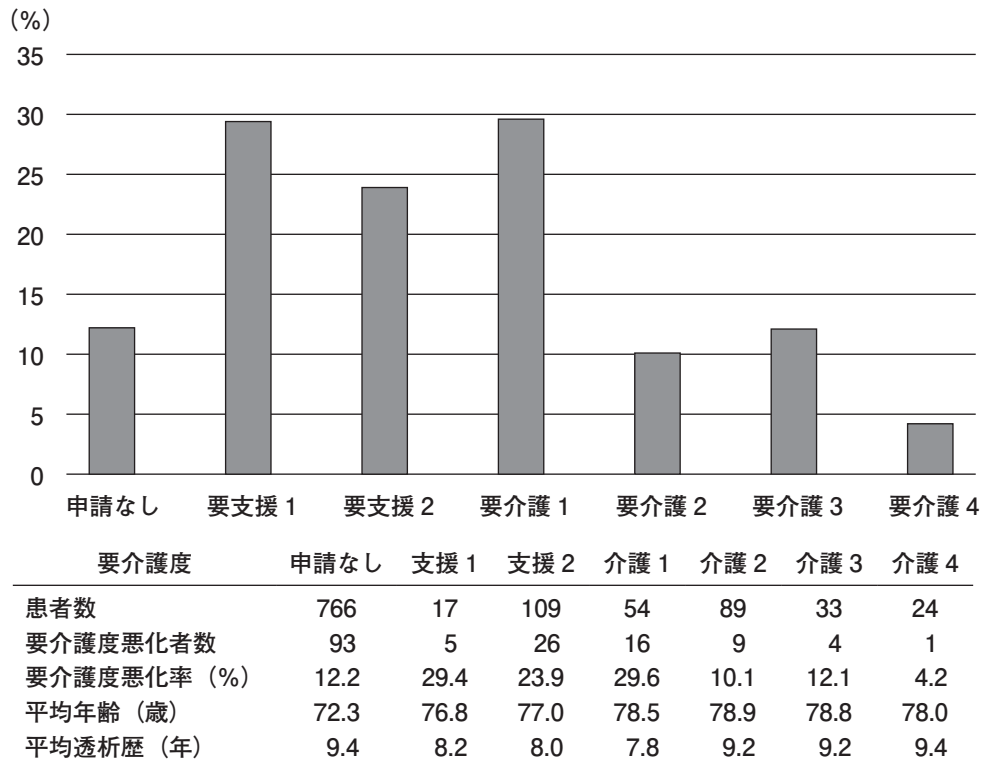


図5 要介護度別2年後の要介護度悪化率

できない。

(2) 「年齢別」2年間の要介護度悪化率

追跡調査可能であった1,111人における年齢別の2年間の要介護度悪化率を図6に示す。65歳以上70歳未満では348人中26人で7.4%，70歳以上75歳未満

では296人中41人で13.9%，75歳以上80歳未満では221人中42人で19.0%，80歳以上85歳未満では149人中30人で20.1%，85歳以上90歳未満では74人中15人で20.3%，90歳以上では23人中2人で8.7%であった。

80歳までは年齢とともに要介護度悪化率は高くな

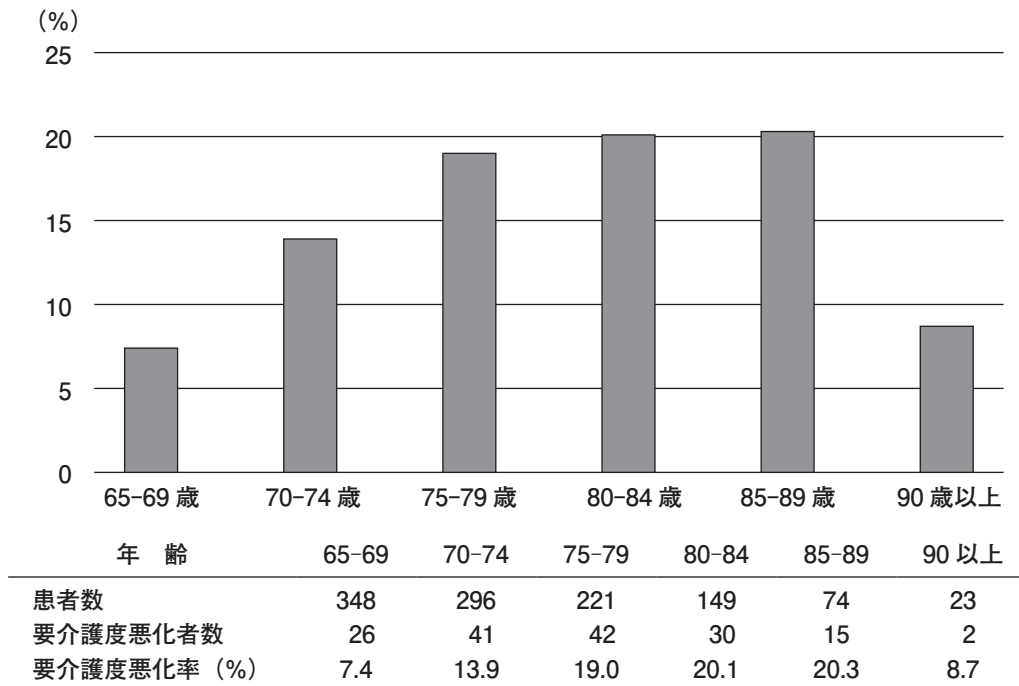
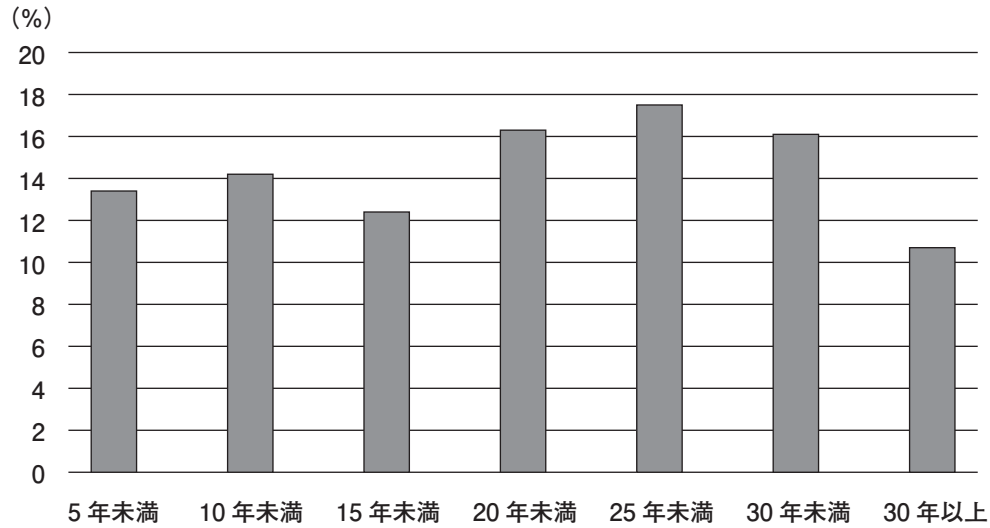


図6 年齢別2年後の要介護度悪化率

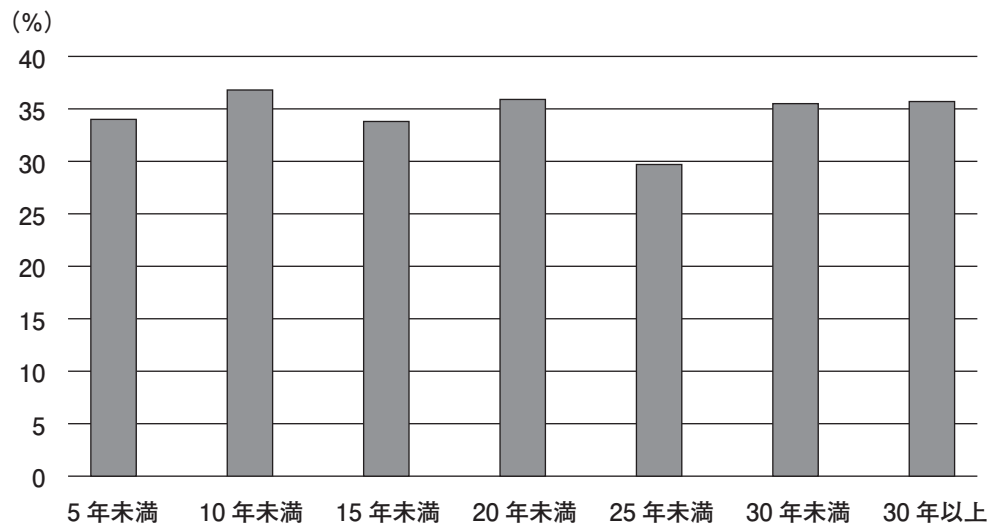
る傾向があるものの、80歳以上90歳未満ではプラトーになり、90歳以上では要介護度悪化率は低率となっている。しかし、この1,111人には表4に示すように231人の死亡患者が含まれるため、880人の治療継続中の患者のみの統計値ではない。これも先に図2で示したように、例えば90歳以上では死亡率が65.2%

と非常に高く、要介護度悪化率と死亡率を併せると85歳以上90歳未満では74人中42人で56.8%、90歳以上では23人中17人で73.9%もの患者が2年間に死亡したか要介護度が悪化したことになり、単純には比較できない。



透析歴 (年)	5年未満	10年未満	15年未満	20年未満	25年未満	30年未満	30年以上
患者数	470	288	145	92	57	31	28
要介護度悪化者数	63	41	18	15	10	5	3
要介護度悪化率 (%)	13.4	14.2	12.4	16.3	17.5	16.1	10.7

図7 透析歴別2年後の要介護度悪化率



透析歴 (年)	5年未満	10年未満	15年未満	20年未満	25年未満	30年未満	30年以上
患者数	470	288	145	92	57	31	28
死亡率 (%)	20.6	22.6	21.4	19.6	12.3	19.4	25.0
要介護度悪化率 (%)	13.4	14.2	12.4	16.3	17.5	16.1	10.7
悪化および死亡率 (%)	34.0	36.8	33.8	35.9	29.7	35.5	35.7

図8 透析歴別2年後の要介護度悪化および死亡率

(3) 「透析歴別」2年間の要介護度悪化率

追跡調査可能であった1,111人における透析歴別の2年間の要介護度悪化率を図7に示す。やや低率である10年以上15年未満を除くと、透析歴が長くなると要介護度悪化率は緩やかに高くなり、25年をピークにその後は下がってしまうように見える。しかし、この1,111人には表4に示すように231人の死亡患者が含まれるため、880人の治療継続中の患者のみの統計値ではない。先に図3で示したような透析歴と死亡率との関係があり、要介護度悪化率で最も高率であった20年以上25年未満の患者群は、死亡率との関係では最も低率の患者群でもあった。

要介護度悪化率と死亡率とでは同じ「悪化群」ではあるが、予後の意味合いとしては軽重があり、同一基準の図表で比較することに意義は少ないかもしれないが、仮に図8に示すように、要介護度悪化群と死亡群を併せて「予後悪化群」として集計してみると、2年間の要介護度悪化率と死亡率とを合わせた「予後悪化群」と透析歴との間には関連性は認められなかった。

2-5 2年間における要介護度改善患者の内訳

2年間における要介護度改善患者の内訳を表6に示す。図4に示した要介護度改善患者30人、および今回認定を受けなくなった25人の患者のうち長期入院

している10人を除く計45人を調査した。

7人を除き、ほとんどは要介護度が1段階または2段階の改善であった。その7人のうち6人は要介護2および要介護1から「認定無し」になっていた。要介護2から「認定無し」となった2人はいずれも独居であったが、今回「認定無し」となった入院をしていない15人のうち、独居患者が4人で26.7%を占め、全体の独居率15.5%に比べて高率であった。入院患者を除くと、「認定無し」になった患者は実際に要介護度が改善した「認定無しA型、B型」の混在であろうと推測される。対して、要介護度3以上の重度患者の場合には、13人中1人を除き、要介護度の改善は1段階の改善にとどまっていた。

2-6 2年間における要介護度悪化患者の内訳

2年間に要介護度が悪化した患者の内訳を表7に示す。図4に示した患者群のうち、新規に要介護認定を受けたB群93人、および登録時の要介護度が2年後に悪化したC群64人の計157人のなかで、長期入院中の3人を除く154人を調査した。

登録時の認定有りから今回認定無しになった25人のF群には入院患者が10人と多く、実際には悪化例も含まれるであろうが、「認定無しA型、B型、C型」の悪化例と改善例が混在すると思われる、今回の統計で

表6 2年間における要介護度改善者の内訳（入院を除く）

2014年の要介護度	要介護5 3人	要介護4 3人	要介護3 7人	要介護2 9人	要介護1 10人	要支援2 11人	要支援1 2人
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
2016年の要介護度	要介護4 2 要介護3 0 要介護2 1 要介護1 0 要支援2 0 要支援1 0 認定無し 0	要介護3 3 要介護2 0 要介護1 0 要支援2 0 要支援1 0 認定無し 0	要介護2 7 要介護1 0 要支援2 0 要支援1 0 認定無し 0	要介護1 3 要支援2 4 要支援1 0 認定無し 2	要支援2 4 要支援1 2 認定無し 4	要支援1 4 認定無し 7	認定無し 2

表7 2年間における要介護度悪化者の内訳（入院を除く）

2014年の要介護度	認定無し 93人	要支援1 5人	要支援2 26人	要介護1 16人	要介護2 9人	要介護3 4人	要介護4 1人
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
2016年の要介護度	要支援1 5 要支援2 44 要介護1 16 要介護2 20 要介護3 2 要介護4 3 要介護5 3	要支援2 2 要介護1 0 要介護2 2 要介護3 0 要介護4 1 要介護5 0	要介護1 7 要介護2 13 要介護3 3 要介護4 3 要介護5 0	要介護2 10 要介護3 3 要介護4 2 要介護5 1	要介護3 5 要介護4 4 要介護5 0	要介護4 3 要介護5 1	要介護5 1

はF群全員を表7の分析から除外した。表5でも示したように、初回登録時に認定無しから2年後に認定有りにより要介護度が悪化した患者の多くは要介護度2以下の認定であったものの、要介護度3～5の重度に短期間で悪化し認定される例も93人中8人と、少なからず見られた。

3 考察

透析医療の現場で大きな課題となっている最近の高齢透析患者の介護問題に関し、福岡県における実態調査を行い報告してきた²⁾。鹿児島県透析医会からも類似の調査結果が続いて報告されているように、限られた医療資源の中で実態調査を透析医療現場に活かすことは今後ますます重要になると思われる⁴⁾。

2016年に第2報として、初回登録患者1,279人中1,275人の追跡調査を行い、1年後の死亡率や新規の長期入院の実態などを調査し報告した⁵⁾。しかし、予後に関しては1年間の経過観察が短期すぎる懸念もあり、死亡率以外に要介護度の悪化率も同様に重要な問題で調査すべき課題であると考えられた。また、少なからず要介護度が改善する患者の存在も推測され、どの要介護度のタイミングまでに積極的に悪化を食い止める運動療法などに取り組むべきか、など介護問題の改善に向けての要点を検討することも大切と考えられた。

現在の介護保険認定は最長24カ月間で必ず更新申請されるため、初回登録時に認定を受けていた全員が少なくとも1回は認定更新を経験した時点、すなわち初回登録時から2年が経過した2016年2月現在の要介護度に関しても今回調査した。

2年間の転院患者は168人（全体の13.1%）と多く、今回は追跡調査していない。死亡患者231人（追跡可能な患者の20.8%）に関しては、自院で継続して治療中の患者880人（全体の68.7%）の介護保険認定率26.9%よりも明らかに高い47.2%という認定率であった。これは要介護状態が死亡率に関連することを示唆するデータである。追跡調査困難な転院患者の認定率も40.5%と比較的高く、介護関連施設入所に適した医療機関への転院希望など、転院理由の多くが介護関係である可能性が示唆された。

死亡率に関しては、昨年第2報として報告した1年後の全体の年間死亡率は8.9%であった。日本透析医

学会の統計資料¹⁾から類推される透析患者の年間死亡率は9.8%程度と考えられ、対象が異なり地域が限定されるものの今回の調査とほぼ一致する。今回は追跡調査率が第2報の99.7%から86.9%に低下したものの、2年間の死亡率は20.8%であった。第2報と同様に死亡率は要介護度および年齢との明らかな関連性が認められたが、透析歴との関連は認められなかった。

2年間における介護保険認定および要介護度の変化は注目に値する。図4に示すように、要介護度に変化の無い割合（A群およびD群）は76.0%、悪化した割合（B群およびC群）は17.8%、そして要介護度が改善したものが少なくとも3.4%（E群30人）含まれていた。その他に前回認定を受けながら今回認定を受けていない例が2.8%（F群25人）含まれる。F群は認定なく一見改善（認定無しA型、B型）のようにも思われるが、その25人中10人は新規長期入院中の患者であり、実際には要介護度悪化（認定無しC型）が多いと思われる。

新規の介護保険認定は最長12カ月間で、すでに2回目の更新申請をしている患者も少なくないが、要支援1が有意に少なく要支援2から要介護2が比較的多いこと、さらには新規認定患者における高い独居率21.5%に関しても、第1報で報告した透析患者の介護保険認定状況ときわめて類似しており、これらは要介護高齢透析患者における特徴と思われる。

2年間における要介護度の変化に関しては、透析患者だけでなく非透析高齢者においても参考となる対照データを探すことができず、比較検討することが困難であったが、透析患者の要介護度悪化率は、認定率や死亡率同様に、透析をしていない高齢者に比べ非常に高いと思われる。

また、今回は基本的に予後悪化に関しては、「死亡」と「要介護度悪化」を分けて評価しているが、特に要介護度が重度の場合や、85歳を超えるような超高齢透析患者においては、先述したように死亡率がかなり高いために、今回の統計では要介護度悪化率が低く出てしまうようである。透析患者の予後を考える上では図8で示したように、死亡率と要介護度悪化率の合算を比較検討してみることも有用かもしれない。ただ合算せずとも、年齢別および要介護度別には要介護度悪化率との関連性がありそうである。

転院患者を含めた予後等に関しては複雑な要素が存

在し一概に傾向は言えないが、表4などにより推測される事として、独力で通院できないような要介護度の高い男性で高齢であるほど死亡率が高くなる印象があり、独居で比較的元気ではあるものの男性ほど独力通院できない女性が介護施設等に入居や長期入院目的に転院していくと思われる。逆に、年齢に影響は受けるものの、独力で通院しているような比較的元気に高齢患者では、性別や世帯類別にかかわらず比較的予後が良いこともうかがえる。介護予防の観点から言うと、患者の希望もあり広く行われている送迎サービスそのものが、場合によっては患者の運動療法の機会を奪い、要介護度改善の可能性を妨げかねない懸念も否定できないかもしれない。

要介護度の改善に関して、要支援2までのいわゆる可逆的な要介護状態に戻りうるのは、今回の調査では表6で示すように恐らく要介護2までと思われる。また要介護2までは「認定無しA型、B型」に改善する例もみられた。第2報⁵⁾でも同様の結果であったが、透析患者の予後は要介護度が重度になるに従い明らかに悪いために、可能な限り介護保険認定無しの段階、あるいは遅くとも要支援や要介護1の段階までに積極的に介護予防に向けた運動療法、あるいはリハビリテーションが透析患者には推奨されると思われる。すでに報告されているように、透析患者では要介護認定患者割合が非常に高く、要支援2と判定される割合が非常に多い傾向があるため^{2,4)}、要支援患者を介護保険の枠組みから除外していこうとする最近の政府方針は、今後ますます透析患者の介護予防・改善への機会を奪い、結果としてさらなる要介護度の悪化、長期入院や

死亡の危険性を増していくのではないかと深く危惧する。

おわりに

我々は3回の報告を通じて高齢透析患者の介護問題を様々に検討してきた。これら現場の抱える難しい課題に社会全体で取り組んでいかなければならないと考える。地域差もあると思われ、全国各地で類似の実態調査が進むことが期待される。

謝意

本調査に協力いただいた福岡県透析医会の全役員、ならびに各施設のスタッフに感謝いたします。

文 献

- 1) 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現況（2015年12月31日現在）。（社）日本透析医学会，2016。
- 2) 村石昭彦，隈 博政，菰田哲夫，他：福岡県における高齢透析患者の介護関連実態調査報告—2014年2月現在—。日透医誌 2015；30(1)：108-121。
- 3) 前田兼徳，宮崎正信，原田孝司：透析患者を支える医療連携の現状と今後の課題—長崎県におけるアンケート調査から考える—。日透医誌 2015；30(2)：219-224。
- 4) 上山達典，萩原隆二，四枝皓二：鹿児島県の高齢透析患者介護関連実態調査報告—2016年3月現在—。日透医誌 2016；31(3)：569-583。
- 5) 村石昭彦，下池英明，隈 博政，他：福岡県における高齢透析患者の介護関連実態調査報告—2015年2月現在—。日透医誌 2016；31(1)：109-122。

日本における腹膜透析の普及を妨げる要因を考える

伊丹儀友

伊丹腎クリニック

key words : 腹膜透析, 高齢者, 糖尿病, 早期離脱

要 旨

日本で腹膜透析 (PD) 患者数が増加していないといわれて久しい。2000 年以降多くの国で透析液の改善を含めた PD 治療の進歩が認められて、PD 患者の予後の改善が認められている。日本でも PD 治療の良さを経験できる患者が今以上に存在すると考えられる。現在の PD 普及を妨げている要因について概説した。

はじめに

1996 年までは硬化性被嚢性腹膜炎 (sclerosing encapsulating Peritonitis; SEP, 今は encapular peritoneal sclerosis (EPS) に国際的に統一された) 診断治療指針 (案)¹⁾が報告されて以来、腹膜透析 (peritoneal dialysis; PD) 患者数が約一万未満に伸び悩んでいる。2015 年度末の日本透析医学会の統計調査によると、腹膜透析 (PD) 患者数は 9,255 人 (2.9%) であった²⁾。近年、欧米でも患者 QOL に与える良さ、および PD 治療の効果に比べ、患者数が伸びていないことが話題となり議論されている。

筆者は EPS の危険性を説明しても、PD 治療が良いと言い張り、血液透析 (hemodialysis; HD) への移行を渋る PD 患者の経験を、現状より多い透析患者が PD 治療の恩恵を受けることが可能であったのに、なぜか恩恵を受けずに HD を受けているのではないかと考えるようになった。今回、PD 治療が日本でももう少し広まるため何が必要かということを考えてみたい。

なぜ PD 患者数は増加しないのか？

1 SEP (EPS) ショック

SEP 診断治療指針 (案)¹⁾が発表された 1996 年に、NOMOTO ら²⁾は、SEP の死亡率は 43.5% と高かったと報告した。原因も不明で診断法も治療法も確立していない SEP を PD 患者に発症させたら危険だという認識が医療者に広がった。

図 1 をみると 1996 年を境に患者数は頭打ちとなり、平坦化している。これを SEP (EPS) ショックと筆者を含めて呼ぶことが多い。これを契機に、PD 治療の残腎機能の保持や循環動態の変動が少ないなどの有効性よりも、SEP の危険性、およびその予防に関心が向き、PD 導入が伸び悩んだと推測されている。

2 透析導入前のケアと教育不足

導入前に透析専門家を受診していなかった患者や、血液透析に緊急導入となった患者 (late referral) は、前もって専門家を頻回に受診していた患者に比べ、PD は選択されず腎代替療法開始後の予後が不良で、腎移植の機会も少ないとされる³⁾。

現在、日本腎臓学会では、CKD ステージ G4 (GFR 15~30 mL/分/1.73 m²) に至った時点で、透析前 (保存期) の患者教育および腎代替療法について、公平かつ適切な腎代替療法の準備のための情報提供を、本人および家族に行い、患者自らが望む治療方法を選択してもらうといった支援を行うことが勧められており⁴⁾、

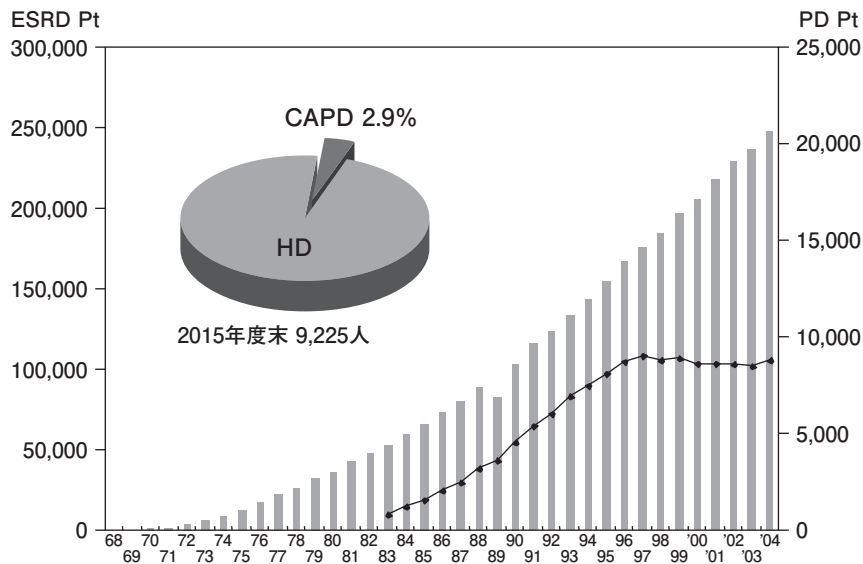


図1 PD患者数の推移

(日本透析医学会 統計調査委員会, 2005)

今後 late referral は減少すると思われる。これには日本腎臓学会，日本透析医学会，日本移植学会，日本臨床腎移植学会が合同で作成した「腎不全 治療選択とその実際」を用いて患者に説明し，質問に受け答えし，十分な理解と納得を得るのが基本である。

一般に，透析前の患者教育が偏向なく十分にされるとPDを含む在宅透析が増加するとされ，今後が期待される。しかし，PD患者の治療経験が少ない医療者がPDの良さを患者に十分に説明ができるのかという疑問は残る。事実，透析療法選択時の説明は医療機関によって温度差があることが指摘されている⁵⁾。欧州では一つの腎代替療法しか経験のない施設では決まった腎代替療法が強制され，他の治療の患者予後が良くないことが認識されつつある⁶⁾。PD治療の経験が少ない施設なら近くのPD患者が多い施設や，移植患者の治療経験が少ないのなら移植病院との連携も地域ごとに決めていく必要や，患者説明のチェック項目を透析（腹膜透析）医学会指導で作成し，それを遵守して説明することの検討なども今後必要である。

3 残腎機能の有無でPD療法のメリットは異なることの認識が不十分？

当初，PD患者の血清 β_2 ミクログロブリン(β_2 M)レベルはHD患者に比べ低いとされたが，透析導入後短期間の観察であった。その後，腹膜透析単独による β_2 M除去は少なく， β_2 M除去の多くが残腎からであったことが長期間の観察からわかってきた⁷⁾。

間歇的に短時間に除水を行う通常HDに比べ，PDは持続的に緩徐に除水をするので，心血管系に対する負担が少ないとされている。しかし，尿量があるうちは良いが，無尿のPD患者では左室肥大を起こしてしまう⁸⁾。筆者も心不全患者にPD療法を行ってQOL(生活の質)が改善した経験をしているが，近年，Nakayama⁹⁾は難治性心不全にPD療法を行っての水管理の有効性をまとめている。しかし，フランスのSensら¹⁰⁾は，うっ血性心不全をもっているHD患者とPD患者の透析導入の予後を比較し，PD患者死亡までの期間は平均20.4カ月とHD患者の36.7カ月に比べ短かったと報告し，米国の同様な観察を確認した。韓国では心不全の既往のある患者にはPDを勧めないようにしている¹¹⁾。

PDはHDに比べ心行動態の変動が少ないが，塩分摂取の管理，尿量減少にあわせた処方の変更などを適切に行う必要がある。無尿となった患者ではPDは体液過剰を生じやすく，心負荷を起こしやすいことを銘記すべきである。このように，PD患者の病態を，無尿期と残腎機能がある時期とに分けて考える必要がある。

4 日本の透析の現状はPDには不利？

最近の日本透析医学会の統計調査¹⁾によれば，2015年末の慢性透析患者は32万人を超えている。2015年の新規透析導入患者数は3万9,462人で，導入時平均年齢は69.2歳と高く，高齢者(65歳以上とする)が

透析導入患者の68.1%を占めている。5歳区切りで見ると、最も割合が高い透析導入年齢層は男性では65～70歳で15.4%、女性は75～80歳で16.3%であった。導入患者の原疾患の第1位は糖尿病性腎症で43.7%（前年の割合より0.2ポイント増加）、第2位が慢性糸球体腎炎で16.9%（0.9ポイント減少）、第3位が腎硬化症で14.2%であった。

以上のように、本邦においても「透析患者の高齢化」と「糖尿病」が大きな問題となっているが、これらの問題はともにPDにとっても不利な状況を作り出している可能性がある。ここで少し検討してみる。

4-1 高齢者

高齢者では視力障害や震顫、手の変形などの身体的障害や認知機能の低下などでPDに必要な手技が習得できるのだろうか？ また、栄養障害や免疫能が低下している高齢者における、腹膜炎を含めた感染による危険性は高くないのか、などが危惧される。欧州でも70歳以上の患者は22～40歳の患者に比べPD患者の割合が少ない。平均73歳の患者では81%が自らPDを行うには医学的・社会的な障害を一つは認めたが、それを訪問看護などの社会資源を利用するとPDを施行できたとの報告がある¹²⁾。

日本に紹介された時期（およそ30年前）には、PD療法は時間的拘束を受けずに社会復帰を目指すことができる治療として注目され、対象患者として60歳以下が望ましいとされた。PDは当時透析導入の中心年

齢層であった壮年期の患者をより社会復帰しやすくすると考えられ、当時少数であった、すでに退職し社会から引退している高齢者の治療方法としては積極的に考慮しなかったと推測される。1985年当時、65歳以上の透析患者は10,121人（全体の16.5%）しかいなかった。2015年末には65歳以上の透析患者は204,017人（全体の65%）と、患者数は1985年に比べ約20倍増加し、65歳未満の約2倍弱の増加と比べ好対照を示している¹¹⁾。以前より平松⁵⁾は、自らの治療経験を通して「PDのメリットは高齢者においてより大きく、デメリットはより小さく、高齢者にはメリットの多いPD治療」と述べている。平松⁵⁾のいう高齢者のPDのメリットとデメリットを表1示す。

高齢者へのメリットとして、通院や環境の変化が少ないこと、血管アクセスの必要がないことがあげられている。自ら車を運転できない移動に介助が必要な高齢者にとって、通院手段およびそれに費やす時間は大きな問題である。血管アクセス作成は高齢者では大きな問題であり、内シャント作成の成功率はより若い患者に比べ悪く、それが中心静脈カテーテル挿入の頻度を増加させ、それに関連する敗血症の発症率が高くなり死亡につながっていることが観察されている¹³⁾。

2007年古賀ら¹⁴⁾も、2000年4月から2004年3月末までに新規導入された65歳以上のPD患者410例の多施設共同研究をまとめ、「チャールソン併存疾患指数（Charlson Comorbidity Index）が低い患者や、PD選択やバッグ交換を患者本人が行えるなら、また家族

表1 高齢者における腹膜透析の長所・短所

腹膜透析の長所	腹膜透析の短所
1. 身体的因子 (1) 心循環器系の負担が少ない。 (2) シャントが不要である。 (3) 血圧の変動が少ない。 (4) 体内環境が一定に保たれる。 (5) 残存腎機能（尿量）が保持されやすい。 (6) 食事の制限が少ない。 (7) 少ないバッグ交換回数と透析液量で可能である（医療費が低額）。 2. 精神的因子 (1) 生きることの尊厳を保てる。 (2) 自立能力を活かせる。 (3) 腹膜透析を受容しやすい。 3. 社会的因子 (1) 環境の変化が少ない（在宅医療）。 (2) 家族の支援が得られやすい。 (3) 通院の回数が少ない	1. 身体的因子 (1) 多くの共存症を持っている。 (2) 低栄養になりやすい。 (3) 身体的能力が次第に失われていく。 (4) 指導に時間と根気が必要である。 (5) 寿命がある（透析期間に限りがある）。 2. 精神的因子 (1) 家族や介護者の負担に対する遠慮がある。 (2) 年齢に対する不安感がある。 3. 社会的因子 (1) 自立できない場合の支援システムが確立されていない。 (2) 在宅医療に対する社会的理解が乏しい。

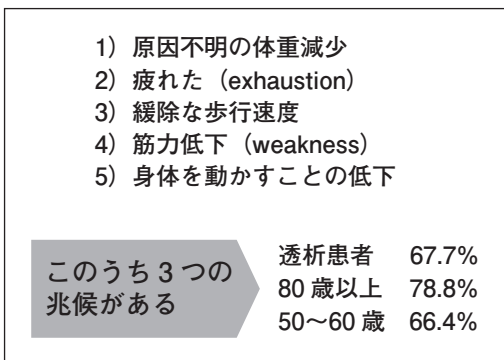


図2 frailty (フレイル) は透析患者

などの協力が得られるなら高齢者でも安定した PD 療法を期待できる」と報告した¹⁴⁾。腹膜炎頻度や PD 離脱 (technique failure) は高齢者とより若い患者間で差がないとの報告が多い¹⁵⁾。

高齢者の健康状態といっても年齢 (暦年齢) のみでは測れない。とても元気な患者から、併存症により状態の悪い患者がいる。①体重減少、②易疲労性、③筋力低下、④緩徐な歩行速度、⑤身体を動かすことの低下、以上のうち三つの兆候を示すとフレイル (frailty) (図2) と呼ばれ¹⁶⁾、透析患者に多く (32~79%) 認められ、透析導入時フレイルを認めた患者死亡率は高いといわれている。

最近、韓国の Han ら¹⁷⁾は、2000 年以降の高齢者 631,421 人のメタ解析を行い、PD は HD に比べ死亡率が有意に 1.1 倍高く、HD の優位性は糖尿病と透析歴 1 年以上の患者で大きかった。この解析にはフレイルな患者について検討されていないとの批判もあるが、その差は 1.1 倍は大きくないことを、療法選択のさい患者に知らせるべきであるとされる。米国の 1995~2000 年にかけて、米国で透析に導入した 40 万人近い患者で PD と HD 患者の死亡率を比較すると、1.04 と統計的に有意に (p<0.001) PD が高かった。それを 3 年生存率でみると HD 45.6% で PD 44.0% となり、その違いは、調整した平均寿命 (adjusted median life expectancy) では、その差はわずか 1 カ月であった¹⁸⁾。

QOL 検査パラメーターでは PD と HD との間に差がなかった。生存期間の長さは必ずしも生活の質 (QOL) の良さを示すわけではないことや、PD は患者満足度が高く病気の生活に与える侵襲度感が少ないことを説明し、患者の好み、家庭環境などを評価して、患者自身の選択を重視して腎代替療法を決定することになる。

4-2 糖尿病

多くの糖尿病患者が透析期になると、網膜症による視力障害や、神経症による障害を認め、PD を自ら行うことが困難となる。また、糖代謝異常患者に糖負荷することになる PD は、糖尿病の悪化や新たな問題が生じるのではないかと恐れがある。一方、表2に示すような PD 療法の利点もある。Vonesh ら¹⁸⁾は、米国、カナダ、デンマーク、オランダなどのレジストリーを検討し、PD 患者の生存率は、導入 1~2 年は HD と同等か良好であり、糖尿病の有無にかかわらず、若い PD 患者は HD 患者と同等か良好な生存率を示し、さらに、米国では 45 歳以上の糖尿病患者では HD の生存率が PD に比べ良かったが、カナダとデンマークではそのような違いはみられなかったと報告した。

糖尿病患者では、PD 導入時にすでに心血管合併症やタンパク質エネルギー栄養障害 (protein-energy wasting) を持っていることが多く、それが治療法自体よりも予後に影響し、糖尿病期間がより長期間になることにより新たな心血管合併症が発症すること、高血糖により水分を多く摂取し、また透析液との糖濃度差が少なくなり、除水が減少するなど水分バランスコントロールが難しくなる¹⁹⁾。水分過多となると、心血管系に負荷がかかり、生存に影響していると推定されている。45 歳以上の糖尿病患者では 1~2 年まず PD を行い、その後 HD への移行を勧める意見もある²⁰⁾。観察期間、研究方法が異なり、今のところ糖尿病性腎不全患者の第一選択の治療として PD または HD どちらかが良いのか明確にいえず、偏向のない説明後の患者自身の選択による、と最近のシステムチェックレビューでは述べている²¹⁾。

表2 糖尿病と PD 療法

利 点	予後に影響する因子
血管アクセスが不要	透析導入時の併存症
凝固薬が不要	腹膜炎
ゆっくり除水	除水不全
低血圧生じにくい	終末糖化産物 (advanced glycosylated end products)
残腎機能の保持	適正透析
貧血を管理しやすい	腹膜の透過性
緩徐な食事制限	残腎機能
生活が自由	
必要によってはインスリンの腹腔内投与が可能	

5 PD 導入後、早期に離脱する症例が多い？

Nakamoto ら²²⁾は、本邦の PD 継続率は 5 年で 70%、年脱落率はおよそ 7% であったことと、6 年に 1 回程度の腹膜炎であったと報告している。この報告後、PD 液や装置のさらなる改善を認めているので PD 離脱率は減少していると筆者は考えていた。2012 年、名古屋大学伊藤ら²³⁾の「2006 年の今田らのアンケート調査で、腹膜炎発症が 73.5 カ月/回/患者・月と報告された。この調査では、20 名以上の PD 患者を管理している 46 施設 2,086 名の成績であった。本邦の PD は 10 名以下の PD 患者を管理する施設が 7 割近くを占めると言われており、本結果は比較的規模の大きい本邦の施設では腹膜炎発症率が低いと解釈するのが良いと考えられた。」との論文に啓発された。

Huisman ら²⁴⁾は、PD 患者 20 人未満の施設での PD 離脱率はより多くの PD 患者を診ている施設に比べ高く (center effect)、半数の施設では平均年 35% の PD 離脱率であったとし、PD 治療の経験を発展・維持するためには 30 人前後の患者が必要であると報告していた。伊藤ら²³⁾の論文は、日本では PD 導入患者が前述の理由などで少ないうえに、導入した PD 患者を早期に離脱させており、そのために PD 患者数が伸びていない可能性を示唆しているように思えた。PD 離脱 (technique failure) には center effect が大きく、導入後 6 カ月以内に最も起こりやすく (early PD failure)、一般に 2 年で 36% 前後が離脱している²⁵⁾。

フランスからの報告²⁵⁾でも、年間 PD 導入患者数が 10 名以上のところは、10 名未満の施設よりも early PD failure が少ない。フランスでは明確な PD カリキュラムがあるわけではなく、23% の腎臓専門医がトレーニングと経験が少ないことが PD 治療の普及の妨げとなっていると感じている。米国では 32 カ月の観察期間で PD 脱落は 24.8% で、その 70% は PD 導入後 2 年以内に起きていた²⁶⁾。その PD 離脱の原因としては、他の報告と同じく腹膜炎が一番多く、除水不全、カテーテル機能不全、透析不足が続く。

筆者は、腹膜炎の診断治療方針は、国際腹膜透析学会の腹膜炎ガイドライン²⁷⁾(以下ガイド)とは抗生剤の使用種類は異なるが、診断・投与方法・処置などの項目は上質と考えて準拠している。樋口ら²⁸⁾の 2013 年 1 年間の日本の PD 腹膜炎の現状調査 (以下調査)で

は、培養陰性率が 23.4% と、ガイドで勧めている 15% より高く、改善の余地があった。さらに、敗血症を呈しない腹膜炎にはガイドでは抗生剤の腹腔内投与が勧められているが、調査では約半数であった。また、ガイドでは適切な抗生剤を 5 日投与しても改善しない症例では、カテーテル抜去を腹膜機能温存を考慮して勧めている²⁷⁾が、わが国では浸透していないようである。

高齢者では、導入後 6 カ月以内に腹膜炎を生じた患者は、腹膜炎を起こさなかった患者や、より遅い時期に腹膜炎を起こした患者に比べ予後が不良であったとの報告もある。わが国の腹膜炎の治療が十分でない可能性がある。腹膜炎による離脱を減少させるためにも、わが国の実情にあった PD 腹膜炎治療指針・ガイドラインの策定が必要と思われる。

6 現在の保険システムは PD をする 動機となっていない？

日本では 438,391 人収容できる透析器台数があり、あと 10 万人近くの透析患者を受け入れ可能である^{※1)}。HD ベッドの空床がある透析施設では、PD よりも機器購入に支払った資金を回収するほうが経済的に安定すると考えてもおかしくない。PD は HD のように設備投資することなく、経験ある医師であればどこでも診ていける。これは近医での治療を可能とし患者にとっても良いことである。ただし、PD 患者にトラブルが生じたときに対応・入院可能な病院と連携することが大切である。一方、トラブル発生時に 24 時間対応できるための体制が必要なことから、連携病院およびそのスタッフに負担が多くなる。その割に経済効率が低いとされる。

米国では 2008 年に政策 (bundle) が変わってから、各透析グループ内において、2009 年から 2013 年かけて PD 患者数が 13~68% 増加したことが報告されている。本邦でも政策とシステムが変われば PD 患者数に変化が生じる可能性がある。

7 今後について²⁹⁾

①医療者に PD のメリットとデメリットを十分経験してもらい教育・研修システムが必要である。そのためには、腹膜透析医学会などによるピアレビューされた専門医用の教科書などの作成が必要となる。なぜ必

要か？

2000年以降のPD医療の進歩、低GDP、中性PD液、イコデキストリンの開発および使用により、PD患者の生存が改善しており、1990年代の認識と変わっており進歩に合わせた解釈が必要になると思われる。例えば前述のPDにおける血清 β_2 -M濃度のことや、以前、腹膜平衡試験（peritoneal equilibration test; PET）でHighであった患者の予後は当初良くないとされたが、サイクラーを使用してのautomated PDとイコデキストリンの使用が広まると、そうでないことがわかってきたことがあげられる。また、以前EPSの発症は2.5%の頻度と言われた。しかし、中性PD液使用後の報告では、8年以上PDを継続している患者では1.2%と約半減している³⁰⁾このように認識を改めなければならぬことが起きている。

②現在、全国に腹膜透析医学会によって認定されたCAPD研修教育機関が10病院あるが、その数は十分ではない。少なくとも透析室のある卒後研修病院ではPD患者が必ずいることを勧めたい。そして、若い医師にも必ず外来PD患者を診せるようにする。

③前述のように、各地方にPD患者の24時間、すべてのメーカーの患者の不測な事態に対応できる入院・治療ができるセンター病院も認定する。これにより、PD患者も安心して治療を受けることができるようになる。

④フランスやデンマークではassisted PDといい、国が基金を出し看護師が患者宅へ行きバッグを交換するシステムがあり、高齢者のPD治療率が高い²⁹⁾。日本でも看護師や一定のPD治療の教育を受けた人にPDバッグ交換やPD操作をできる許可を与え、時間給などで、その報酬を支払うシステムを構築することも必要である。

⑤日本の実情に合ったPD腹膜炎、および出口部感染症の治療と予防に関するマニュアル、もしくはガイドラインを医学会主導のもとで作成する、などがあげられる。

おわりに

以上、第22回腹膜透析医学会（札幌、2016年）の会長講演で述べさせていただいたことを概説した。PD患者に接することの少ない医療者にも読んでもらいたいと考えて、会誌に寄稿した。

文 献

- 1) 野本保夫, 川口良人, 酒井信治, 他: 硬化性被嚢性腹膜炎 (sclerosing encapsulating peritonitis, SEP) 診断・治療指針 (案). 透析会誌 1996; 28: 155-163.
- 2) Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, et al.: Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: A report of the Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. Am J Kidney Dis 1996; 20: 420-427.
- 3) Lameire N, van Biesen W: The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist-a European survey. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 16-23.
- 4) 山縣邦弘: CKD ステージ G3b~5 診療ガイドライン. 東京: 東京医学社, 2015; 127-141.
- 5) 平松 信: 透析療法の流れを変える高齢者への腹膜透析高いQOLと尊厳を保持するために. 週刊医学界新聞, 第2902号, 2010年11月01日.
- 6) Covic A, Bammens B, Lobbedez T, et al.: Educating end-stage renal disease patients on dialysis modality selection: clinical advice from the European Renal Best Practice (ERBP) Advisory Board. NDT Plus 2010; 3: 225-233.
- 7) Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al.: Time profiles of peritoneal and renal clearances of different uremic solutes in incident peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005; 46: 512-519.
- 8) Wang AY, Woo J, Wang M, et al.: Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 396-403.
- 9) Nakayama M: Nonuremic indication for peritoneal dialysis for refractory heart failure in cardiorenal syndrome type II: review and perspective. Perit Dial Int 2013; 33: 8-14.
- 10) Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeuw M, et al.: Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. Kidney Int 2011; 80: 970-977.
- 11) Kim H, Ryu DR: a prime determinant in selecting dialysis modality: peritoneal dialysis patient survival. Kidney Res Clin Pract 2017; 36: 22-28.
- 12) van Munster BC, Rabelink TJ, van Buren M, et al.: Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD. CJASN 2016; 11: 1624-1639.
- 13) Drew DA, Lok CE, Cohen JT, et al.: Vascular access choice in incident haemodialysis patients: a decision analysis. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 183-191.
- 14) 古賀祥嗣, 平松 信, 中山昌明, 他: 高齢者腹膜透析患者の予後と影響因子に関する多施設共同前向き研究. 透析会誌 2007; 40: 161-167.
- 15) Brown EA: Should older patients be offered peritoneal dial-

- ysis? *Perit Dial Int* 2008; 28 : 444-448.
- 16) Johansen KL, Chertow GM, Jin C, et al. : Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 2960-2967.
- 17) Han SS, Park JY, Kang S, et al. : Dialysis modality and mortality in the elderly : A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 : 983-993.
- 18) Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, et al. : Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis : what do they tell us? *Kidney Int* 2006; 103 (Supplement) : S3-11.
- 19) Passadakis PS, Oreopoulos DG : Diabetic patients on peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2010; 23 (2) : 191-197.
- 20) Chung SH, Noh H, Ha HJ, et al. : OPTIMAL USE OF PERITONEAL DIALYSIS IN PATIENTS WITH DIABETES. *Perit Dial Int* 2009; 29 : S132-S134.
- 21) Couchoud C, Bolignano D, Nistor I, et al. : Dialysis modality choice in diabetic patients with end-stage kidney disease : a systematic review of the available evidenc. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 310-320.
- 22) Nakamoto H, Kawaguchi Y, Suzuki H : Is technique survival on peritoneal dialysis better in Japan? *Perit Dial Int* 2006; 26 : 136-143.
- 23) 伊藤恭彦, 水野正司, 鈴木正司, 他 : 課題と対策 (2) 腹膜炎 名古屋大学関連レジストリーからみた PD 腹膜炎の問題点. *臨牀透析* 2012; 28 : 571-577.
- 24) Huisman RM, Nieuwenhuizen MG, Th de Charro F : Patient-related and centre-related factors influencing technique survival of peritoneal dialysis in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (9) : 1655-1660.
- 25) Guillouët S, Veniez G, Verger C, et al. : Estimation of the Center Effect on Early Peritoneal Dialysis Failure : A Multilevel Modelling Approach. *Perit Dial Int* 2016; 36 : 519-525.
- 26) Jaar BG, Plantinga LC, Crews DC : Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis : a prospective study. *BMC Nephrology* 2009; 10 : 3.
- 27) Szeto CC, Li PK, Johnson DW, et al. : ISPD Catheter-Related Infection Recommendations : 2017 Update. *Perit Dial Int* 2017; 37 : 141-154.
- 28) 樋口千恵子, 佐倉 宏, 伊藤 稔, 他 : 本邦の腹膜炎の問題点. *腹膜透析*. 東京 : 東京医学社, 2016; 11-13.
- 29) 伊丹儀友 : 腹膜透析の進む道—PD 過去・今・未来. *日透医誌* 2016; 31 : 24-30.
- 30) 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.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会「2015年度末 わが国慢性透析療法の現況」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>

ダイアフィルタの設計概念と除去理論

山下明泰

法政大学生命科学部環境応用化学科

key words : 血液透析濾過, 血液透析, ダイアフィルタ, 拡散, 限外濾過

要 旨

血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) 治療には専用のデバイスであるダイアフィルタを使用しなければならない。HDF の治療目的は幅広いため、その目的に合わせてダイアフィルタを設計・製作、選択する必要がある。膜表面における速度勾配 (壁すり速度) は蛋白質のゲル層形成を阻害するだけでなく、その漏出量を制御する因子である。膜の透過性能だけでなく、デバイスの設計因子が溶質の透過性に大きな影響を与えるので、その設計には十分な検討が必要である。最近では、膜材質以外に治療法の生体適合性が議論されるようになってきている。

はじめに

2012 年に on-line 血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) が健康保険に取載されるのと同時に、HDF には専用のデバイスを使用しなければならなくなった。このデバイスをヘモダイアフィルタ (hemodiafilter または HDF フィルタ) という。血液透析 (hemodialysis; HD) に使用されているダイアライザ (dialyzer) とダイアフィルタを、装置性能で明確に区別することは難しく、類似の性能のモデルが使用されていることは否めない。

ところが、最近上市されたダイアフィルタのラインアップを見ると、同一メーカーからアルブミン漏出量が異なる複数の銘柄が供給されている。すなわち臨床側

の求めに応じて、ダイアフィルタの性能が細分化されてきた、と考えることができる。

本報告では HDF を施行する臨床的な目的と、これを達成するための手段、およびダイアフィルタの設計因子が性能に及ぼす影響について考える。

1 HDF に求められる治療効果

日本透析医学会の維持血液透析ガイドライン¹⁾の、血液透析処方、第 5 章第 II 項「濾過型血液浄化療法」には二つのステートメントがあり、それぞれ

- ① HDF は低分子量蛋白の除去量増加、炎症性サイトカインの産生減弱、生命予後の向上が期待される
- ② ハイフラックスダイアライザ、超純粋透析液を用いた HD にも改善しない患者の不定愁訴 (癢痒感、関節痛、倦怠感、食欲不振等)、透析低血圧への対策として HDF は考慮されるべきであるとある (一部改変)。

上のステートメントに沿って HDF を行う臨床的な目的を、治療条件がマイルドなほうから列举すると、

- ① 透析困難症の防止 (血圧の安定化)
- ② 癢痒症の改善および合併症の予防
- ③ 比較的軽度な疼痛 (肩関節痛) の改善
- ④ 重度の疼痛、restless leg 症候群の改善

などに分類できる。これらの目的を達成するために必要な治療は、アルブミンの漏出量や α_1 ミクログロブリン (α_1 -MG) の除去率などで、数値目標が提案され

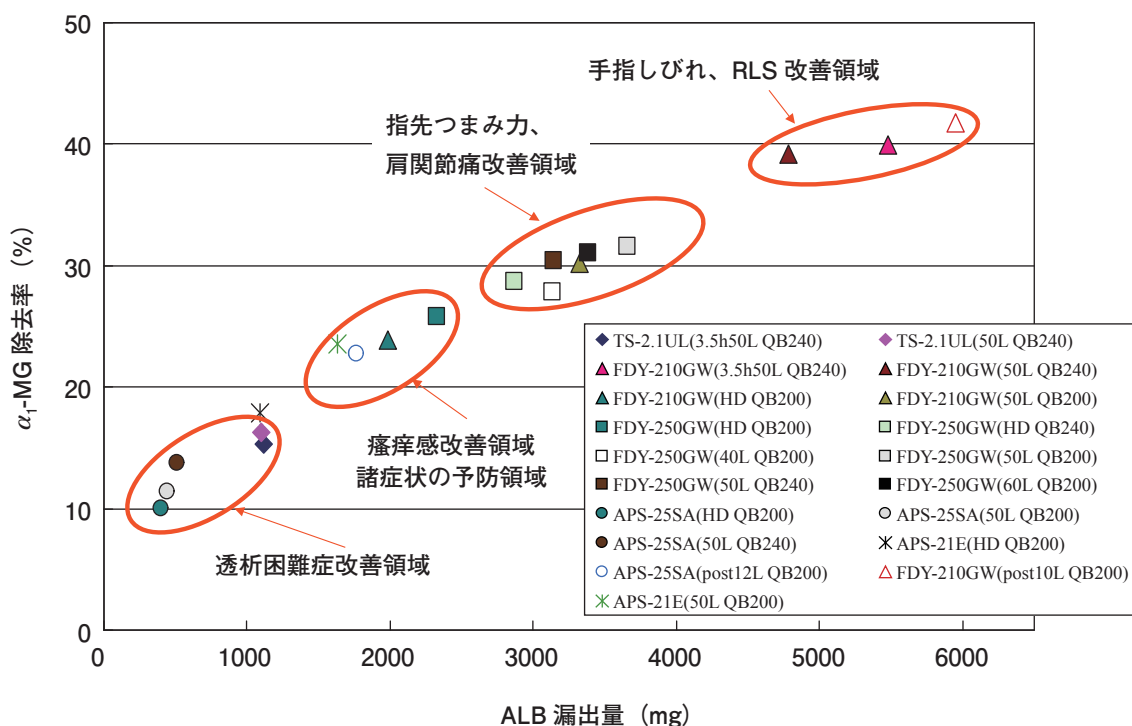


図1 α_1 -MG 除去率とアルブミン漏出量の関係 (文献2より)

ており、①～④の順に高い除去効率が必要とされている (図1)²⁾。なかでもアルブミンの漏出量は、いきすぎれば危険を伴うこともあるので、

- a. 体液の置換液量
 - b. 使用するダイアフィルタの性能
 - c. 製品ロット間の性能のばらつき
- について、十分な注意が必要である。

旧V型(現II型)のダイアライザを用いたHDでも、同様な臨床効果は期待できる。しかし拡散を主体とするHDで、HDFと同等の α_1 -MG除去率を達成するには、アルブミンの漏出量がHDFよりも多くなる傾向がある。すなわちHDFのほうが、目標を容易に達成できる可能性が高い³⁾。

2 ダイアフィルタに求められる性能

腎不全治療で除去対象となる最大の溶質の分子量は、30,000～40,000である。アルブミン(分子量66,000)と結合した尿毒素(その多くはインドキシル硫酸(分子量213)などの小分子溶質)の除去を目指して、アルブミンもある程度「除去」すべきという考え方もある。しかしアルブミンは分子量が大きいため、1回の治療で6.6gの漏出を認めたとしても、これはわずかに 10^{-4} molにすぎない。すなわち、アルブミンと1対

1に結合した尿毒素の場合、同じく 10^{-4} molしか除去できないことになり、この方法で目的の尿毒素を除去する効果は、むしろ限定的と考えるべきであろう。

3 ダイアフィルタの設計

アルブミン大のサイズを持つ未知の尿毒素を除去するためには、限外濾過により分子量に対してシャープな除去を目指す必要がある。しかし大量の濾過に伴い、膜の内側表面に形成される蛋白質の濃度分極層(図2)、ならびにゲル層が形成されるため、水および溶質の透過性能は治療中経時的に低下する。これは膜の「汚れ現象」であり、ファウリング(fouling)という(「劣化」という語が当てられることもあるが、「劣化」は本来、材料の質的变化を表わす語であり、性能の低下に対して使用するのは誤用である)。ファウリングは膜自体の性能や使用条件だけで調節できるものではなく、これを制御するには、装置の設計因子の調節が重要である。

血液が膜の内側表面に及ぼす剪断応力は、膜表面における速度勾配、すなわち壁すり速度 $\dot{\gamma}_w$ に比例する。 $\dot{\gamma}_w$ の増大は濃度分極層の形成を阻害し、抗血栓効果を生むことが知られている(図3)。濾過がない、または無視できる場合には、中空糸内径 $d[m]$ 、血液の

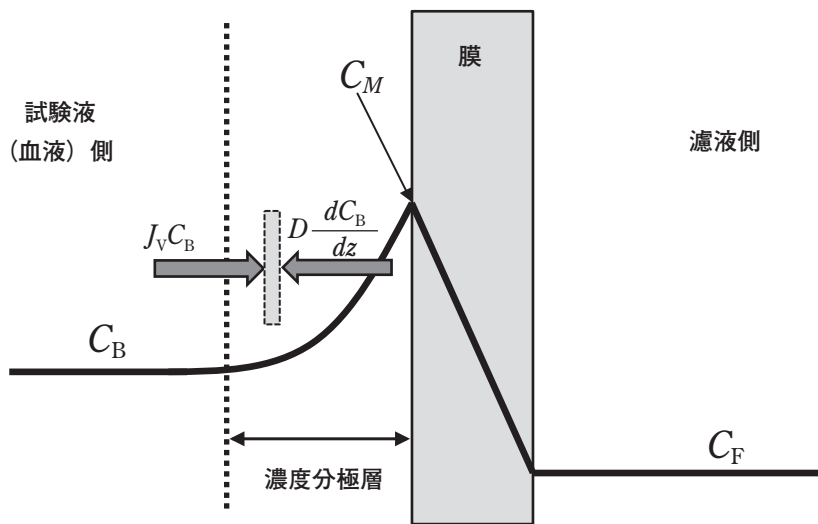


図2 濃度分極モデル

C_B : 血液本体中濃度, C_M : 血液側膜表面濃度, C_F : 濾液側濃度,
 D : 濃度分極層内拡散係数, J_V : 透水流束

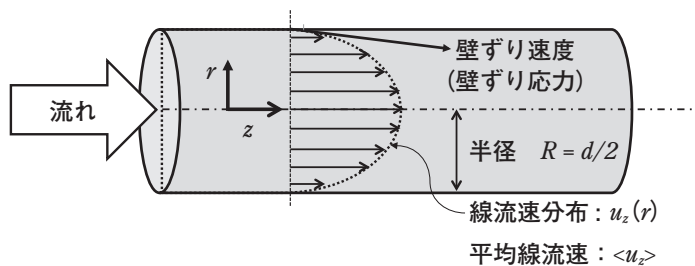


図3 円管内流動における速度分布と壁ずり速度
 濾過が無視できる場合 : 壁ずり速度 $\dot{\gamma}_w = 4\langle u_z \rangle / R$

平均線流速 $\langle u_z \rangle$ [m/s] を介して, $\dot{\gamma}_w$ [1/s] が

$$\dot{\gamma}_w = \frac{8\langle u_z \rangle}{d}$$

となることは, 数学的に容易に導出できる.

この式から $\dot{\gamma}_w$ を増大させるには, d の狭小化, または中空糸有効長の延長 (中空糸の本数が減少するため $\langle u_z \rangle$ が増大) が効果的であることがわかる.

あらかじめ透水性能と溶質透過性が同一であることを確認したポリエステル系ポリマーアロイ (PEPA, 日機装 (株)) 膜を用いて, 外筒の内径 D に対する中空糸有効長 L の比 (L/D 比) が 9.3 の細長いモデル (long and slim; LS), $L/D=5.1$ の通常モデル (normal; N), および $L/D=2.9$ の太く短いモデル (short and thick; ST) の 3 種類の外筒に, $d=170, 210, 245 \mu\text{m}$ の 3 種類の中空糸を使用して, 合計 9 種類のデバイスを試作した (表 1, 図 4).

これを用いた限外濾過実験 (図 5, $Q_B=100 \text{ mL/min}$, $Q_F=10 \text{ mL/min}$) を 12 時間行い, 漏出したア

表 1 使用した試作モジュールの概要

名称	中空糸内径 d [μm]	L/D [-]	膜素材
170LS		9.3	
170N	170	5.1	
170ST		2.9	
210LS		9.3	
210N	210	5.1	PEPA
210ST		2.9	
245LS		9.3	
245N	245	5.1	
245ST		2.9	

PEPA : Polyester Polymer Alloy, L : 中空糸有効長 [cm],
 D : 外筒の内径 [cm]

ルブミンの累積量を, $\dot{\gamma}_w$ に対してプロットしたのが 図 6 である. D が小さく, L が大きく, d が小さいほど, $\dot{\gamma}_w$ は大きくなり (図中の LS170 型モデルで最大), これとともにアルブミンの漏出量は低下した. 逆に, D が大きく, L が小さく, d が大きいほど, $\dot{\gamma}_w$ は小

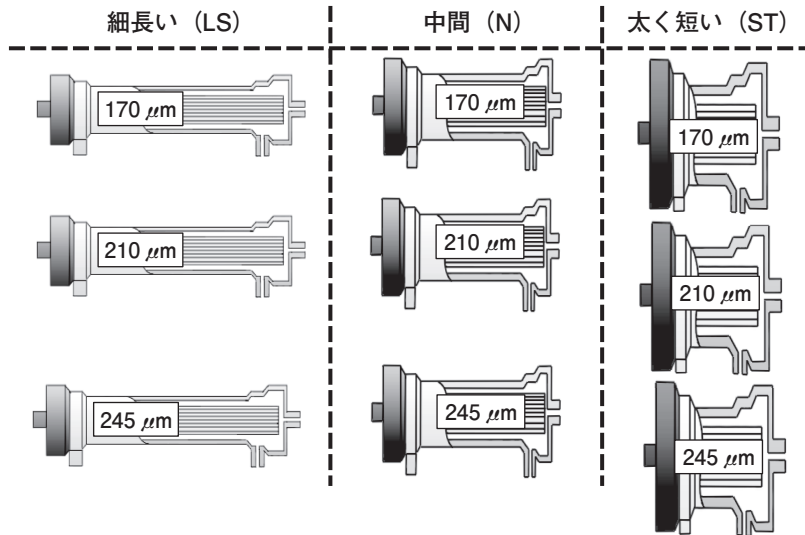


図4 試作モジュール (9種)
枠内の数値は中空糸内径

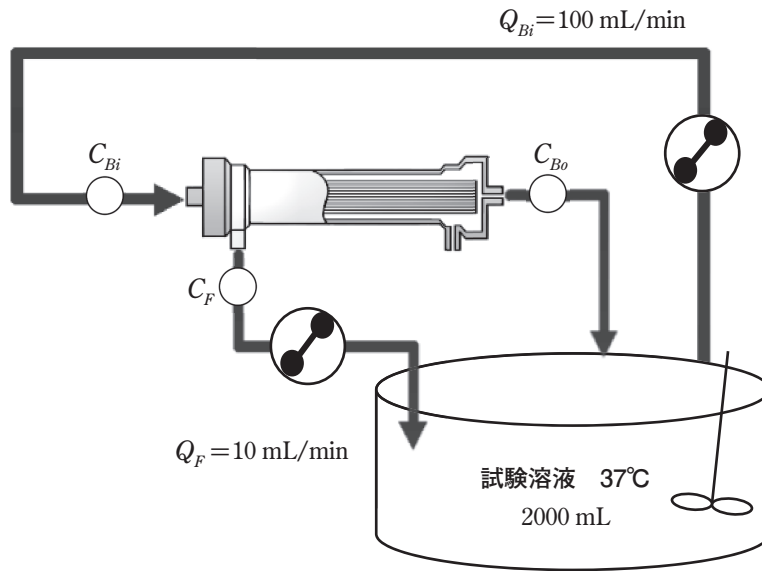


図5 限外濾過実験回路

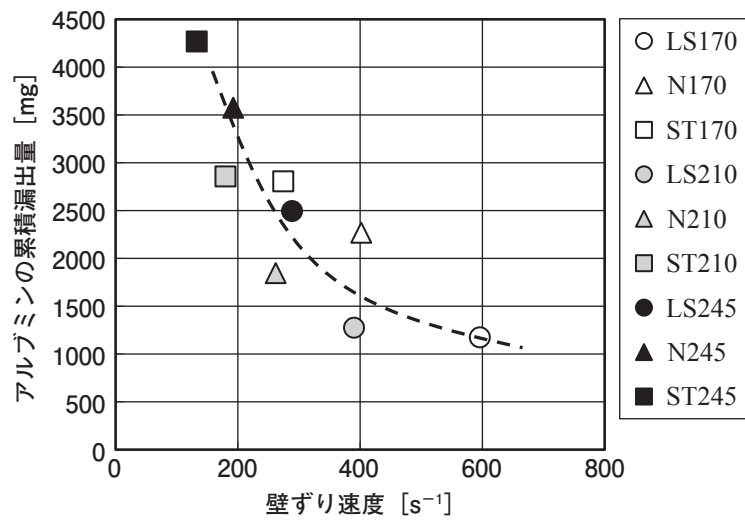


図6 アルブミン累積漏出量と壁ずり速度との関係 (12時間後, PEPA膜, 0.8 m²)

モデル略称 LS: Long & Slim ($L/D=9.3$) 170: $d=170 \mu\text{m}$
 N: Normal ($L/D=5.1$) 210: $d=210 \mu\text{m}$
 ST: Short & Thick ($L/D=2.9$) 245: $d=245 \mu\text{m}$

(文献4より)

さくなり (図中のST245型モデルで最小), これとともにアルブミンの漏出量は増大することがわかる. また, 累積アルブミン量と \dot{q}_w との間には, 指数関数で表される関係が成立する.

このように, 臨床症状の改善にも, 事故にも繋がる可能性のあるアルブミンの漏出量は, 膜の透過性ばかりでなく, 装置の設計因子に大きく依存するので, モジュールデザインには細心の注意が必要である.

4 生体適合性に関する考慮

主として膜を構成する化学物質が, 直接あるいは間

接的に生体反応を惹起することがある. これは通常は, 治療法とは関係なく材料による問題とされている. 古くは再生セルロース膜で見られた補体の第2経路の活性化 (一部古典的経路の関与を伴う) などが, それにあたる. また, 我々は治療中のC3aの上昇率が透析膜に含まれているポリビニルピロリドン (PVP) の量に相関することや (図7)⁵⁾, ダイアライザの膜面積と治療前に対する治療後の炎症性サイトカインの上昇率が相関することを報告してきた (図8)⁶⁾.

ところがHDF療法の発展に伴い, HDではなしえなかった治療効果が期待できるようになると同時に,

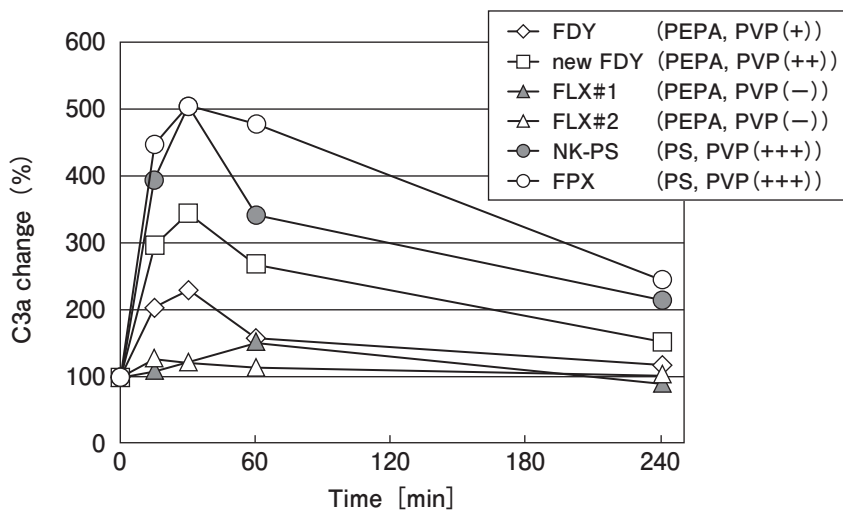


図7 同一患者におけるHD中のC3aの変化

PVP量: (-)は未使用, (+), (++) , (+++)の順に使用量は多い. ダイアライザは1週間ずつ使用し, C3aは毎週月曜日に測定した. (文献5より)

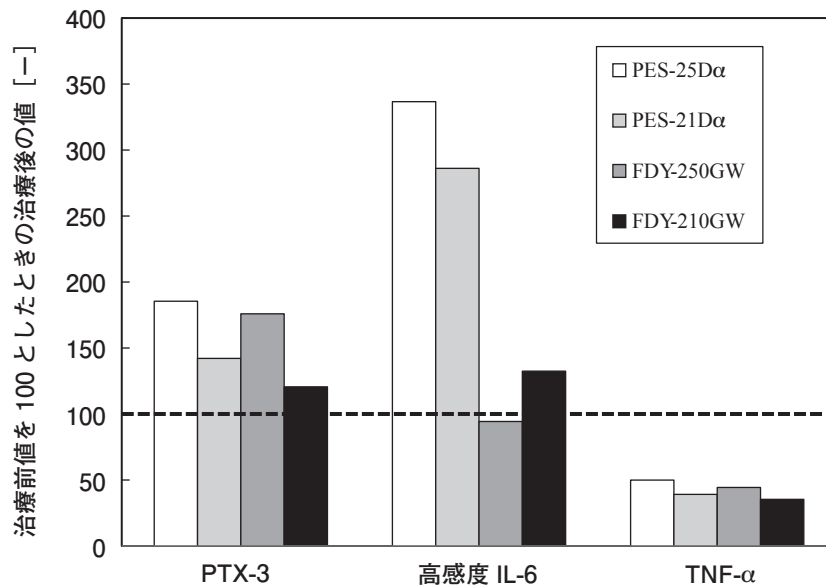


図8 炎症マーカーによる生体適応性の評価

(文献6より)

HDFによる優れた生体適合性が議論されるようになった⁷⁾。さらに最近では、後希釈方式のHDFに比べ、前希釈方式のHDFのほうが、各種マーカでみた生体適合性に優れているという報告もある⁸⁾。これは、ダイアフィルタ内で濃縮が起きにくい事実に起因するものと思われる。欧州で主流のon-line HDFは後希釈方式であることに対して、生体適合性の点で、前希釈方式が有利であるとする考え方もある。

おわりに

これまでも透析膜の透過性能は議論されてきた。しかし大量のアルブミン漏出を伴う治療法では、デバイスの設計因子が重要である。特に \dot{V}_w を増大させることで、アルブミンの漏出量を制御できる可能性がある。しかし同時に、血球成分に対するダメージの増大も考えられるため、生体適合性の点では負の効果も否定できない。

このように生体適合性は、治療条件（血流量など）や治療法（HDかHDFかなど）に起因するとみられる不適合反応も考慮に入れる必要性が指摘されている。加えて、高性能のダイアフィルタは製造時のロットごとに、性能に差が生じることもわかっている。これを臨床的に考慮するには、治療時に定期的な性能評価が必要である。

我が国のダイアライザ・ダイアフィルタの市場は、

質（性能）・選択の幅ともに世界一である。しかし臨床側の要求を完璧に満足するデバイスの開発は、未だ道半ばであり、今後も理論と経験に裏打ちされた精力的な研究が必須である。

文 献

- 1) 日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン，血液透析処方．透析会誌 2013；46：587-632.
- 2) Yamashita AC, Sakurai K: Dialysis Membranes — Physicochemical Structures and Features. InTech Open, 2015.
- 3) Yamashita AC, Sakurai K: Clinical effect of pre-dilution hemodiafiltration based on the permeation of the hemodiafilter. Contributions to Nephrology 2015; 185: 1-7.
- 4) 小迫知樹，富沢成美，岩島重人，他：モジュールの設計因子がアルブミン透過量に与える影響．腎と透析（別冊HDF'17）（印刷中）.
- 5) Yamashita A, Tomisawa N, Takesawa A, et al.: Blood compatibility and filtration characteristics of a newly developed polyester polymer alloy (PEPA) membrane. Hemodial Int 2004; 8: 368-371.
- 6) 山下明泰：大血流量，大面積，大量濾過の是非．腎と透析 2016；81（別冊HDF療法'16）：44-45.
- 7) 水口 潤，川原和彦，水口 隆，他：HDF療法によるfactor D除去と生体適合性．腎と透析 1998；45（別冊HDF療法'98）：20-23.
- 8) Sakurai K, Saito T, Yamauchi F, et al.: Comparison of the effects of predilution and postdilution hemodiafiltration on neutrophils, lymphocytes and platelets, J Artif Organs 2013; 16: 316-321.

HDF 療法の現状と課題

川西秀樹

土谷総合病院

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

要 旨

平成 26 年度診療報酬改定以後, オンライン HDF の症例数は急速に増加してきている. その臨床効果としては, ①除去効率増加による効果, ②透析低血圧防止, ③生命予後改善, ④透析関連不定愁訴改善が報告されている. とくに透析低血圧防止, 生命予後改善に関してはエビデンスが示されているが, その発現機序に関しては未だ不明確であり, それがためにその効果自体にも疑問が生ずる. 今後のさらなる詳細な研究が望まれる.

はじめに

平成 26 年度診療報酬改定にてオンライン HDF 技術料が「慢性血液透析濾過 (複雑なもの)」として設定されて以降, HDF 患者数は急速に増加し, 2015 年度末で 53,776 人となっている. しかも本邦の特徴として前希釈オンライン HDF が多数を占めている. さらに間歇補充型 HDF も徐々に増加してきている. この技術料の算定要件として, HDF 専用血液浄化器であるヘモダイアフィルターと水質確保加算 2 の算定が必須となっている. つまり, 本邦のオンライン HDF は諸外国とは異なった特徴を有しており, エビデンスの発信は未だ限定されている.

諸外国ではヨーロッパを中心に多くのランダム化比較試験 (RCT) や観察研究が行われ, 臨床効果としては, ①除去効率増加による効果 (含む, 透析液清浄化

による副次効果), ②透析低血圧防止, ③生命予後改善, ④透析関連不定愁訴改善が報告されている.

しかし透析低血圧防止と生命予後改善効果に関しては, その機序が未だ明確ではなく, それがために HDF 自体の効果に対しても疑問が生じている. 本論文では HDF の優位性とそれに対する疑問を併記して論じたい.

1 除去効率増加

HDF では条件を設定することにより溶質除去が増加することは理論上確立している.

1-1 β_2 ミクログロブリン

オンライン HDF の初期の目的である β_2 ミクログロブリン (β_2 -M) に代表される中分子量物質の除去がみられ, 透析アミロイド症の進展予防が示された. Locatelli らは, low-flux HD (LFHD) と濾過治療 (HF/HDF) との前向き観察研究を行い, 濾過治療では手根管症候群手術が 41% 減少することを示した¹⁾. 日本透析医学会では, 各種治療方法の透析アミロイド症発症への影響を解析し, オンライン HDF は LFHD に比較して透析アミロイド症発症リスクが 0.013 倍と少ないことを示した²⁾. この β_2 -M までの除去効果はハイパフォーマンス膜での効果を含めて確立している.

1-2 大分子量溶質

分子量 3 万程度のさらに大きな溶質除去に関しても

臨床検討が進められているが標的物質は未だ定かではない。HDF療法開発当初より関節痛、イライラ感やレストレスレッグ症候群に代表されるムズムズ感などの不定愁訴への改善効果が期待された。これらの発症要因は不明であるが大分子量溶質の関与も疑われている。

櫻井らは、前希釈HDFで α_1 -ミクログロブリン(α_1 -M)除去率35~40%以上の高効率を達成することで、骨・関節痛とレストレスレッグ症候群への効果が得られたとした³⁾。ただし、アルブミン近傍から α_1 -M領域物質の除去を期待すると、蛋白透過型フィルタを用いた後希釈HDFではアルブミン漏出量が増えるため、 α_1 -M領域とアルブミン領域の分離を期待して、前希釈HDFが本邦では多く選択されている。さらに、これら β_2 -Mより大きな溶質に関しては、除去は可能であるがその臨床的意義については不明確であり標的物質の解明が待たれる。

1-3 蛋白結合物質

蛋白結合尿毒素の除去にも効果があると期待された。Bammensらは、p-cresol除去をhigh-flux HD(HFHD)、後希釈オンラインHDF(濾過量20L)、前希釈オンラインHDF(濾過量60L)を比較し、前希釈では後希釈に比較して除去量とクリアランスが良好であることを示した⁴⁾。同時に測定されたアルブミン総質量と比較してp-cresol除去量が大きいため蛋白結合部分が除去されたのではなく、非結合分画の除去量が増加したと推測した。一方、Krieterらは、蛋白透過型ダイアライザを用いた後希釈オンラインHDFによる蛋白結合物質除去を示しているが⁵⁾、除去率はHDに比較して増加するが大半は非結合分画の増加であった。同様にMeertらは、さらに蛋白透過量の多いダイアライザを用いた後希釈と前希釈オンラインHDFを行ったが⁶⁾、蛋白結合物質の除去にはHDFでは限界があることを示した。蛋白透過型フィルタを用いて濾過量を増加させたとしても結合分画の除去増加は困難であると推定される。一つの可能性としては、Bammensらが述べているように、非結合分画濃度を増加させる手技である⁴⁾。前希釈HDFでは血液が希釈されるため、フィルタに入る前に非結合分画が増加する可能性が考えられる。そのほか前希釈HDFで血液pHを変動させることによる非結合分画の増加も研究されている⁷⁾。

いずれにしても、現状ではHDFで蛋白結合物質の除去効果ならびに臨床的意義に関しては疑問があり、標的物質としての意義は少ないと思われる。

2 透析低血圧防止

2-1 効果

LocatelliのItalian study⁸⁾では、前希釈オンラインHDFで前希釈HFと同じように低減できたとしている(表1)。その内容は「前希釈オンラインHDFを行うことで透析低血圧がHFと同じように低減できた。HFは濾過量が多いため施行が困難だったが、前希釈オンラインHDFでは可能となった。透析低血圧に対して前希釈オンラインHDFが効果的であったという理由は明確ではないが、濾過量の増加によりナトリウムの負荷量が増えた可能性も否定できない」としている。また生命予後を検討したRCTであるESHOL study⁹⁾では、後希釈オンラインHDFにても効果が示されている。しかしその機序に関しては未だ明確ではない。

2-2 機序と疑問

HDFの臨床効果として第一にあげられるものは透析低血圧防止である。しかし、HDFでは置換液量に比して透析液量が多く、HFで認められる循環動態の安定機序は適応できない。それにもかかわらずHDF初期よりこの幻想が常に追い求められてきた。

(1) Gibbs-Donnan効果

陰イオンであるアルブミンが存在するとイオン平衡が崩れて Na^+ 分布に偏りが生ずる。最近、Canaudや篠田は、Gibbs-Donnan効果に注目し、透析低血圧防止効果を Na^+ 分布で説明しようとしている。Gibbs-Donnan効果とは、一般には透析膜を介して拡散により電解質は平衡に達するが、血液側に非拡散性の陰イオン(アルブミンなど)が存在するとイオン平衡が崩れ、陽イオンである Na^+ の拡散性が減少し、透析膜間での Na^+ 分布に偏りが生ずる現象である(図1)。HDFでは濾過膜を介して大量の限外濾過が起こり、血液側のアルブミン濃度が上昇し、 Na^+ の透析液側への移動が減少、その結果、HDに比して Na^+ 除去が減少し血圧が維持されるとするものである。

図2にCanaudの講演を基にしたオンラインHDF中の Na^+ バランスを示す。Gibbs-Donnan効果がない

表 1 オンライン HDF の臨床効果 (ランダム比較試験)

研究年 (文献)・地域	デザインと比較	患者数	予 後	研究期間	一次解析結果	二次解析結果
Italian study 2010 ⁸⁾	pre ol-HF/HDF vs LFHD	150/75/75	耐容性, 透析低血圧	24 カ月	透析低血圧 54% 減少	
Dutch CONTRAST 2012 ²¹⁾	post ol- HDF vs LFHD	356/358	全 死 亡, CVD 死 亡	36 カ月	有意差なし	高濾過量 (>21.95 L) 全死亡 38% 低下
Turkish study 2013 ²²⁾ , FMC in Turkey	post ol-HDF vs HFHD	391/391	全 死 亡, CVD 死 亡	24 カ月	有意差なし	高置換液量 (>17.4 L) 全死亡 46%, CVD 死亡 71% 低下
ESHOL study 2013 ⁹⁾ , Catalonian/Spain	post ol- HDF vs HFHD	450/456	全 死 亡, CVD 死 亡, 感染死亡, 透析低血圧	36 カ月	ol-HDF 全死亡 30%・CVD 死亡 35%, 感染症死亡 55%・透析低血圧頻度 28%, の減少	高置換液量 (23.1~25.4 L) 全死亡 40%, (>25 L) 45% 低下
French study ²⁵⁾	post ol- HDF vs HFHD, 年齢>65 y	300/300	耐用性, QOL, 全 死 亡, CVD 死 亡	24 カ月	HDF 耐用性あり	QOL/死亡有意差なし
Smith JR-2016 ¹⁵⁾ , Glasgow/UK	post ol- HDF vs HFHD 単施設, 盲検, クロスオーバー	50/50 クロスオーバー	治療後回復時間 透析低血圧 凝血リスク	16 週	回復時間: 差なし	透析低血圧: HDF 有意に多い 凝血: HDF 有意に多い
EDOIDEA 研究 (日本 HDF 研究会) 2016 ¹⁴⁾	クロスオーバー pre ol-HDF vs post ol-HD	50/50 クロスオーバー	透析低血圧	23 カ月	有意差無し	

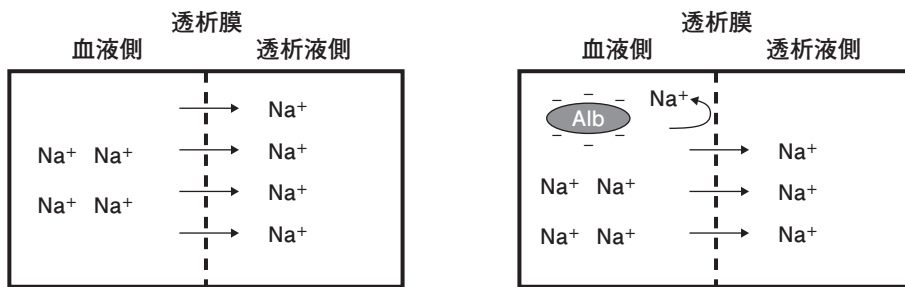


図 1 Gibbs-Donnan 効果

血液中にはアルブミン⁻が存在するため, イオン平衡が崩れて Na⁺分布に偏りが生ずる.

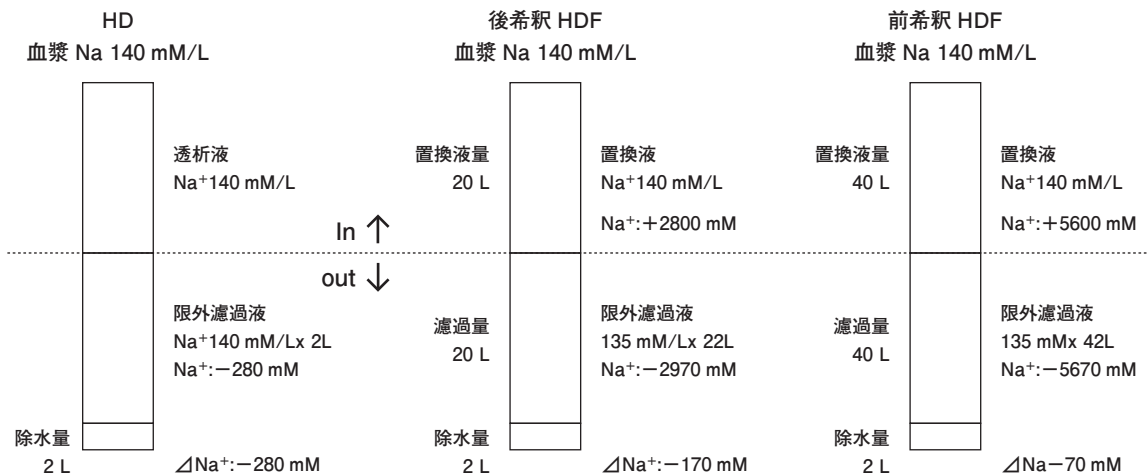


図 2 Gibbs-Donnan 効果より考察したオンライン HDF 中の Na⁺バランス

前希釈 HDF でも Gibbs-Donnan 効果が発揮されるとして計算されているが, 真偽は不明確である. mM = mEq (Canaud の講演より作図)

と仮定した通常のHDでは血漿と透析液のNa⁺は同じであり、血清Na⁺ 140 mM (mEq) とすると、バランスは除水2 L分のみのマイナス280 mMとなる。一方、後希釈HDFで濾過量20 Lとすると、置換液より体内に入るNa⁺は2,800 mMであるが、血液濃縮により血液側のアルブミン濃度が上昇し、Gibbs-Donnan効果で限外濾過液中のNa⁺濃度は135 mMに減少し、除水量2 L分を加えた総Na⁺除去は2,970 mMとなり、Na平衡はマイナス170 mMとなる。この結果、体内へのNa負荷がHDに比して増加し、低血圧が防止できる。

それに反して前希釈HDFでは、血液側のアルブミン量は希釈により減少するため、後希釈HDFに比してGibbs-Donnan効果は起こりにくいと考えられるが、濾過膜表面ではアルブミン濃度の上昇があり、Gibbs-Donnan効果が発揮されている可能性も否定できない(図2では前希釈でも発揮されているとしている)。その場合の計算では、Naマイナスバランスは後希釈HDFより少なくNa負荷が増加することになる。しかしGibbs-Donnan効果を実測することは困難であり、あくまで理論的考察となる。

(2) 低温透析効果

後希釈HDFでは、置換液が回路流入中に冷却されるため、低温透析効果が考えられる。Donauerらは、後希釈オンラインHDFと低温透析(35.6°C)と通常HDのクロスオーバー比較を行い、後希釈オンラインHDFと低温透析では動静脈間の温度差より算定したエネルギー移行率は共に低下し、収縮期血圧の維持が得られたことを報告した¹⁰⁾。

またKumarらは、後希釈HDFと低温透析を比較すると、ナトリウム負荷量とbioimpedance法で算定した細胞内液・外液量の変化には差がなく¹¹⁾、後希釈HDFでの透析低血圧防止機序は体液Naバランス変動より低温によるものが大きいとした。

確かに低温透析で透析中の血行動態の安定が得られることは古くより知られており、最近のメタ解析¹²⁾や脳白質微細構造変化よりも示されている¹³⁾。しかしこの効果は前希釈HDFでは当てはまらない。

(3) 小分子溶質除去低下効果

オンラインHDFでは透析液を置換液として使用するため、結果として透析液量が減少し小分子溶質の除

去が低下する。これは大量液置換前希釈HDFで顕著であり、いわゆるslow low-efficiency dialysis (SLED)に近似した状態となり、古典的な不均衡症候群が防止される。しかし、この効果は置換液量の少ない後希釈HDFでは成り立たない。

このように、透析低血圧防止機序を考えていくと明確な答えが出なくなる。特に後希釈と前希釈HDFでの効果の違いが不明確である。

日本HDF研究会では、後希釈と前希釈HDFのクロスオーバー研究(オンラインHDFにおける希釈モードが透析中の血行動態に与える影響、EDOIDEA study, 表1)を行ったが、両者間での血行動態の変動差は認められなかった¹⁴⁾。結果としてオンラインHDFの透析低血圧への効果自体にも疑問が生じてくる。

最近Smithらは、100名を対象としたHFHDと後希釈オンラインHDF(濾過量20 L)の盲検法によるランダムクロスオーバー研究¹⁵⁾を行い、透析後の回復時間には差が見られなかったが、HDFでは有意に透析低血圧が多く見られたと報告した(表1)。この盲検法のような厳格なクロスオーバー研究でHDFの優位性が否定されたことは、これまでの見解に一石を投じるものである。

2-3 間歇補充型HDF療法の透析低血圧への効果

間歇補充型HDF療法(intermittent infusion HDF; I-HDF)はオンラインHDFの変法として考案されたものであり、清浄化透析液を間歇的に補充する治療モードである。専用装置を用いて通常は1回補充量200~300 mL、周期30分毎に補充することにより、膜の洗浄効果、補充液の体内灌流による末梢循環改善効果が期待される。KodaらのHDとのクロスオーバー試験で透析低血圧の低減効果が示されており¹⁶⁾、さらに前希釈HDFとI-HDFのRCTでは同等の透析低血圧低減効果が示された¹⁷⁾。

I-HDFは、透析液を間歇的に補充するため透析中の血圧低下防止効果は推定される。しかし溶質除去効率はHDより低下すると考えられ、HDF療法における臨床的な位置づけについてはさらなる検証が必要である。

3 生命予後改善

3-1 効果

HDFで生命予後が改善するか、これは古典的な尿毒症性物質除去の生命予後改善効果を延長させたものであり、生体腎機能に少しでも近づけたいとの透析療法（血液浄化療法）自体への期待でもある。これまでヨーロッパを中心に観察研究、RCTが行われ、多くでHDF濾過量を増加させると生命予後が改善すると結果が得られている。

2000年初めに観察研究を中心とした大規模臨床試験が行われている。Canaudら¹⁸⁾は、Euro-DOPPS-1での前向き観察研究を解析し、LFHDを対象とすると後希釈オンラインHDF（濾過量15~25L）では有意に死亡が減少していることを示した。またRISCAVID study¹⁹⁾は、LFHDとオンラインHDF・オフラインHDFを前向き観察研究で比較し、HDF療法は炎症マーカー（CRP、IL-6）を改善させ、生存率が良好と報告した。またイギリスのVilarら²⁰⁾は、単施設の後向き観察試験ではあるが、オンラインHDFとHFHDを比較し、貧血、栄養状態、MBD関連指標、血圧には差を認めなかったが、HDFでは炎症所見の改善と有意に生存率が良好であることを示した。

これらの研究ではHDはlow-flux膜を用い、HDFではhigh-flux膜を用いて比較している。そのため、これらのエビデンスより判明したことは、HDF療法は少なくともLFHDよりは透析アミロイド症発症リスクと死亡のリスクは少ないということである。しかし、いずれも観察研究であり選択バイアスから逃れられていない。またVilarら²⁰⁾の単施設での研究では、HDF選択理由として若年で体格の大きく、残存腎機能の少ない症例としている。つまり全身状態が良く、多くの透析量を必要とすると予測される症例にHDFが選択されており、これが良好な生存となった理由とも推察される。

観察臨床試験の限界を克服するため、この数年間、大規模なRCTがヨーロッパを中心に行われ（表1）、生命予後への効果についてDutch CONTRAST²¹⁾（後希釈オンラインHDFとLFHDの比較）とTurkish study²²⁾、ESHOL study⁹⁾（共に後希釈オンラインHDFとHFHDの比較）が報告された。

Dutch CONTRASTでは一次解析では差が認められ

なかったが、2次解析での濾過量>21.95L群では38%死亡リスクが減少した²¹⁾。Turkish studyでもCVD死亡・全死亡と入院率、透析低血圧発症率の主要な予後には両群で差が認められなかったが、Dutch CONTRASTと同様に濾過量>17.4L群で生存が良好であり、全死亡で46%、心疾患死亡で71%のリスク低下が認められた²²⁾。ESHOL studyでは、一次解析で全死亡30%、CVD死亡35%、感染症関連死亡55%の低下が示され、しかも透析低血圧発症頻度も28%の低下を得ていた。さらに、上記二つのRCTと同様に、濾過量を増加させた23-25L群と>25L群ではそれぞれ40%、45%の全死亡低下が得られていた⁹⁾。

この三つのRCTは同様の結果となり、後希釈で高濾過量HDFでは生存率に良い影響を与えることが示された。しかし、後希釈オンラインHDFで高濾過量を得るためには高血液流量が必須となる。つまり、この結果は、高血液流量を得ることができた症例で生存率が良好であったとも推論できる。

このような大規模RCTが公表されたため、多くのメタ解析が行われ^{23,24)}、いずれでもオンラインHDFの透析低血圧への優位性は示されたが、全死亡・心血管死亡に関しては有意の傾向が示されたのみである。しかも研究クオリティに関して疑問が提示されている。

ヨーロッパの三つのRCTにFrench study²⁵⁾の結果を加えて濾過量を再評価した検討が報告された（pooled individual participant data analysis）²⁶⁾。これでは、濾過量を体格（体表面積、体液量、体重、BMI）で標準化を行い、体表面積で補正した場合が最も濾過量の違いによる全死亡・心血管死亡への効果が認められたとした。透析量を体表面積補正することはKt/Vでも、体格の小さい症例での有効性を明確にするためSAN-stdKt/Vとして試みられており、同様の概念と言える。

体表面積補正に関しては、後ろ向きではあるが、大規模な比較観察研究（European Clinical Database）においても、濾過量を体表面積あたりに換算することで、より明確に高濾過量の生存への効果が得られることが示されている²⁷⁾（表2）。この観察研究では、濾過量増加と生存率改善・CRPの低下が相関し、さらにCRP低下と生存率向上にも相関が示されていた。

ヨーロッパでの生命予後に関する研究はすべて後希釈HDFによるものであった。本邦では前希釈HDFがオンラインHDFの95%に用いられている。そのため、

表2 オンライン HDF の臨床効果 (観察研究)

研究年 (文献)・地域	デザインと比較	患者数	目標予後	研究期間	一次解析結果
European Clinical Database (EUCLID) 2015 ²⁷⁾ FMC in Czech, France, Italy, Portugal, Romania, Spain, Turkey	後ろ向き観察研究 濾過量 post ol HDF < 54.6 L/wk vs >64.8 L/wk	204/204	全死亡, CRP, >101 β_2 M 除去	>101 カ月	生存率と CRP・ β_2 M 低下は濾過量増加に依存する, 体表面積補正濾過量でより有意
Euro-DOPPS 2016 DOPPS-IV, V ³¹⁾ Sweden, France, Belgium, Italy, UK, Spain, Germany	前向き観察研究 ol HDF vs HD	HDF 2012/HD 6555	死亡	6 年	死亡: 有意差なし (ASN2016 での発表)
日本透析医学会統計調査 2016 ¹⁴⁾	後ろ向き観察研究 Propensity score-matched model pre ol-HDF vs HFHD	pre ol- HDF > 40 L 2548 vs \leq 40 L 2424 vs HFHD 5000	死亡	1 年	高置換液量 (pre >40 L) 全死亡/CVD 死亡低下

ol-HDF: オンライン HDF, LFHD: low-flux HD, HFHD: high-flux HD, DRA: 透析アミロイド症, CVD: 心血管疾患, RCT: ランダム比較試験, FMC: Fresenius Medical Care

日本透析医学会では、このデータベースを基に propensity score-matched 法を用いて前希釈 HDF と HD の 1 年予後を比較した (表 1)。その結果、置換液量 40 L 以上の大量液置換前希釈 HDF で、HD や少量置換 HDF に比して全死亡/CVD 死亡の低下が得られた¹⁴⁾。今後の本邦よりのさらなる臨床研究が待たれるところである。

3-2 疑問

RCT や観察研究により、後希釈 HDF で濾過量を増加させると生命予後が改善することが示された。しかしその機序に関しては明確ではない。

HD と比較すると、同じフィルタを用いれば前希釈であろうと後希釈であろうと HDF で大分子溶質の除去は増加するし、除去量は濾過量増加に比例する。つまり「濾過量増加 = 大分子溶質除去増加 = 死亡率の低下」となる。この通常の HD では除去が困難な大分子溶質の除去増加が死亡率低下の主要因となる。しかもヨーロッパの HDF ではアルブミン除去量は少なく、それ以下の物質が透析患者の生命予後に関与していることになる。しかし生命予後に関与する標的溶質は決定されていない。

一部には FGF23 の除去が生命予後に関与しているとの仮説も提唱されている²⁸⁾。FGF23 は直接肺線維化を引き起こし、心肥大・心不全を引き起こすことや、炎症惹起²⁹⁾するとの動物実験結果が報告されている。確かに CKD や透析導入初期の観察研究では FGF23 が高値症例の死亡率は高く、特に非アテローム性心不全

イベントへの関係が強調されている³⁰⁾。FGF23 は分子量 32 kD であり、立体構造も α_1 -M と似ており、HDF ではほぼ同等の除去効率が示され HDF 療法標的物質の可能性も考えられる。しかし週 3 回の間歇的治療では FGF23 の透析前値を低下させることは困難であり、さらに FGF23 濃度は血清 P 濃度に依存しており、P 管理を行うと低下する。つまり P 管理不良による死亡の増加を見ているだけかもしれない。

最近、高齢者 (65 歳以上) に対するオンライン HDF と HFHD の比較である French study の結果が公表された。高齢者でのオンライン HDF の耐用性は確認されたが、生命予後は両群間に差を認めなかった²⁵⁾。さらに、最も新しい臨床研究結果として Euro-DOPPS-IV, V での HDF 生命予後に関する解析が公表された³¹⁾ (表 2)。これは Canaud の Euro-DOPPS-I での検討¹⁸⁾と異なり、HDF の優位性が示されなかった。同じ研究・解析スタイルにても異なった結果となっており、未だ HDF の生命予後への効果は確立していないと言える。

4 結論

HDF の有効性については、未だ臨床研究のみならず、除去理論においても明確な証明がなされていない。現状では「患者の愁訴が低減される」「血圧が維持されるらしい」などの不明確な臨床感想に基づき処方されているのかもしれない。さらに冒頭に述べた診療報酬上の優位性が影響しているのかもしれない。今後の改定によりこの診療報酬上の優位性が消滅した時にも

現状の症例数が維持されるであろうか。それが HDF 療法の真価が問われる時かもしれない。

文 献

- 1) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. : Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. Kidney Int* 1999; 55 : 286-293.
- 2) Nakai S, Iseki K, Tabei K, et al. : Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl 1) : S212-216.
- 3) 櫻井健治 : On-line HDF の商法条件と治療効果の関係。腎と透析 (別冊 2014, HDF 療法 '14)。東京医学社, 12-14.
- 4) Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. : Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport : a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 : 278-285.
- 5) Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, et al. : Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 : 212-218.
- 6) Meert N, Eloot S, Schepers E, et al. : Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialyzers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2624-2630.
- 7) Yamamoto K, Eguchi K, Kaneko I, et al. : In vitro Study of Removal of Protein-Bound Toxins. *Blood Purif* 2013; 35 (suppl 1) : 51-54.
- 8) Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. : Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 1798-1807.
- 9) Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. : High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 487-497.
- 10) Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al. : Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 : 1616-1622.
- 11) Kumar S, Khosravi M, Massart A, et al. : Haemodiafiltration results in similar changes in intracellular water and extracellular water compared to cooled haemodialysis. *Am J Nephrol* 2013; 37 : 320-324.
- 12) Mustafa RA, Bdair F, Akl EA, et al. : Effect of Lowering the Dialysate Temperature in Chronic Hemodialysis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 7; 11 : 442-457.
- 13) Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW : Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 957-965.
- 14) Masakane I, Kikuchi K, Kawanishi H : Evidence for the Clinical Advantages of Predilution On-Line Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2017; 189 : 17-23.
- 15) Smith JR, Zimmer N, Bell E, et al. : A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis*. 2016 Dec 23. pii : S0272-6386(16)30635-7. doi : 10.1053/j.ajkd.2016.10.025. [Epub ahead of print]
- 16) Koda Y, Aoike I, Hasegawa S, et al. : Feasibility of intermittent back-filtrate infusion hemodiafiltration to reduce intradialytic hypotension in patients with cardiovascular instability : a pilot study. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 : 324-332.
- 17) Mineshima M, Eguchi K, Shishido K, et al. : Clinical Effectiveness of Intermittent Infusion Hemodiafiltration Using Back-filtration of Ultrapure Dialysis Fluid Compared with Predilution On-Line Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2017; 189 : 24-29.
- 18) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. : Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69 : 2087-2093.
- 19) Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. : Chronic inflammation and mortality in haemodialysis : effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 2337-2343.
- 20) Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et al. : Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis : a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 : 1944-1953.
- 21) Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. : Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6) : 1087-1096.
- 22) Ok E, Asci G, Toz H, et al. : Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis : results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 : 192-202.
- 23) Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, et al. : Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 : 968-978.
- 24) Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. : Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure : an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 : 954-967.
- 25) Morena M, Jausent A, Chalabi L, et al. : Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int* 2017; 91 : 1495-1509.
- 26) Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al.; HDF Pooling Project Investigators : Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients : a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial*

- Transplant 2016; 31 : 978-984.
- 27) Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, et al. : Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int* 2015; 88 : 1108-1116.
- 28) Cornelis T, van der Sande FM, Eloit S, et al. : Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration : a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 : 247-256.
- 29) Hu MC, Shi M, Cho HJ, et al. : Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1290-1302.
- 30) Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al.; Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) Trial Investigators : Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis : the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc* 2014; 17 : 3:e001363.
- 31) Karaboyas A, Locattelli F, Pisoni RL, et al. : High efficiency hemodiafiltration (HDF) versus hemodialysis (HD) : a comparison of clinical outcome in EuroDOPPS. ASN2016, abstract FR-OR082.

骨代謝マーカーと慢性腎臓病への応用

今西康雄

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

key words : 骨代謝マーカー, 骨形成マーカー, 骨吸収マーカー, 骨マトリックス関連マーカー, 骨質

要 旨

骨代謝マーカーには、骨形成マーカー、骨吸収マーカー、および骨マトリックス関連マーカーがあり、①骨代謝状態の評価ないしは骨量減少危険度の評価、②骨折危険度の評価、③薬物治療の評価に用いられる。一方、慢性腎臓病（CKD）といった併存症がある場合には、骨代謝マーカーの解釈には注意が必要となる。近年、これら骨代謝マーカーは、代謝性骨疾患の評価のみではなく、生命予後や糖代謝とも関連することが示され、その臨床的役割は拡大しつつある。

はじめに

骨組織は、破骨細胞による骨溶解と骨芽細胞による骨形成により日々代謝されている。このような一連の過程は骨代謝回転と呼ばれる。特に閉経後女性では、骨代謝回転の亢進により骨量は減少し、骨強度が低下する。また、骨代謝回転が過剰に抑制されると、古くなった骨組織の改変が抑制され、微小骨折の蓄積の結果、骨強度が低下する。骨代謝マーカーは、このような骨代謝回転を評価するツールとして有用である¹⁾。

骨粗鬆症の診断と治療において、骨代謝マーカーは重要な役割を持つ。骨代謝マーカーは、骨密度測定とともに、骨粗鬆症の重要な評価法である。骨代謝マーカーには、骨芽細胞のマーカー（骨形成マーカー）、破骨細胞のマーカー（骨吸収マーカー）、および骨マトリックス関連マーカーの3種がある²⁾。骨形成マ

ーカーと骨吸収マーカーは、それぞれ骨芽細胞や破骨細胞より直接放出され、その後肝臓や腎臓で代謝される³⁾ (図1)。そのため、肝機能障害や腎機能低下といった病態下では、骨代謝マーカーの解釈に注意が必要となる。

1 慢性腎臓病における骨粗鬆症

2001年にアメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health; NIH）のコンセンサス会議において、骨粗鬆症が再定義された。その定義とは、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患⁴⁾とされ、さらに「骨強度」は「骨密度」と「骨質」の二つの要因から構成されることが示された。「骨強度」のほぼ70%を「骨密度」によって、残りの約30%は「骨質」によって規定されると考えられている。「骨質」とは、具体的には骨の構造、骨代謝回転、微細損傷の集積、骨組織のミネラル化などの、「骨密度」検査では直接測定できない骨の状態を指す。

我が国においては、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」が2015年度に改定され、脆弱性骨折の有無や骨密度ばかりではなく、大腿骨近位部骨折の家族歴といった遺伝的素因や、骨折リスクアセスメントツールであるFRAX[®]も、治療開始基準に盛り込まれた⁵⁾。

一般人口において、慢性腎臓病（CKD）の合併は骨折リスクを増加させることが報告されているが⁶⁾、維持透析患者（CKD 5D）において、大腿骨近位部骨折発症率が著しく増加することが、日本透析医学会統計

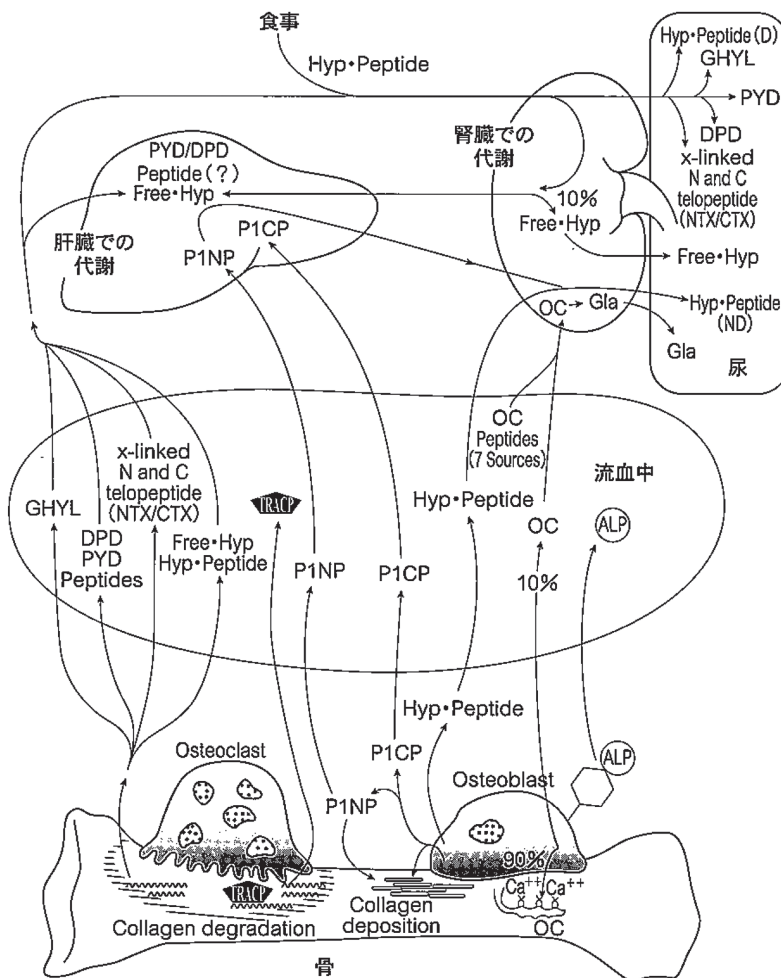


図1 骨代謝マーカーの合成と代謝

骨代謝マーカーは、骨芽細胞や破骨細胞で合成された後に血中へと放出され、肝臓・腎臓で代謝される。骨芽細胞の活動により産生される骨代謝マーカーは骨形成マーカー、破骨細胞の活動により産生される骨代謝マーカーは骨吸収マーカーと呼ばれる。(文献3より)

調査のデータにより示されている⁷⁾。

2 CKD 5D における骨脆弱性の要因

従来から、腎性骨異常栄養症 (ROD) が骨脆弱性をきたす要因としてクローズアップされていた。ROD は、骨粗鬆症のみならず嚢胞性線維性骨炎、骨軟化症、アルミニウム骨症などによる無形性骨、アミロイド骨症などが含まれる。ROD の組織分類として使用されるようになった TMV 分類 (表1) は骨形態計測に基づく分類で、ROD の評価法として重要である⁸⁾。かつては、2次性副甲状腺機能亢進症による線維性骨炎が CKD 5D における骨折の主たる要因であった。しかし治療法の進歩により、線維性骨炎の頻度はかなり低下している。

最近の CKD 5D における脆弱性骨折発症に対する後ろ向きコホート研究によると、女性であること、骨折

表1 骨形態計測に基づく TMV 分類

Turnover (骨回転)	Mineralization (石灰化)	Volume (骨量)
High (高)	Normal (正常)	High (高)
Normal (正常)	Abnormal (異常)	Normal (正常)
Low (低)		Low (低)

文献8より。

の既往、橈骨骨密度低下と共に、相対的副甲状腺機能低下症、ビタミン D 欠乏状態が、脆弱性骨折の独立した危険因子として報告されている⁹⁾。過度の骨代謝抑制による骨におけるマイクロダメージ蓄積が、脆弱性骨折の発症に繋がると考えられている。一方、骨密度と骨折率との間には、弱い相関しか認められない¹⁰⁾。CKD における脆弱性骨折の要因として、骨密度低下よりもむしろ骨質の低下が危惧されている¹⁾。

骨質低下の原因としては、CKDに伴う高ホモシスチン血症により¹¹⁾、骨組織中のI型コラーゲンの非生理的架橋であるペントシジン架橋が増加し、骨脆弱性を呈すると考えられている¹²⁾。特にCKD 5Dにおける骨質低下の原因としては、ペントシジン架橋増加による骨弾性低下も一因であることが報告されている¹³⁾。

3 骨代謝マーカーガイドライン

骨代謝マーカーが、骨粗鬆症の臨床の場で求められる役割としては、

- ① 骨代謝状態の評価ないしは骨量減少危険度の評価
- ② 骨折危険度の評価
- ③ 薬物治療の評価

があげられる³⁾。

我が国においては、骨代謝マーカーの臨床使用の指標としてガイドラインが整備され、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版」では、骨粗鬆症診断時の骨代謝マーカーの評価法や、骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬の治療効果判定法について記載されている⁵⁾。

4 骨代謝マーカー

4-1 骨形成マーカー

骨形成マーカーとして、骨型アルカリホスファターゼ (bone-specific alkaline phosphatase; BAP)、オステオカルシン (osteocalcin; OC)、I型プロコラーゲンNプロペプチド (N-terminal propeptide of type 1 procollagen; P1NP)、I型プロコラーゲンCプロペプチド (C-terminal propeptide of type 1 procollagen; P1CP) があげられる。

BAP、OCは骨芽細胞において発現しているが、BAPは骨基質の成熟期、OCは骨石灰化の時期にそれぞれ発現が高まることから、ある程度成熟した骨芽細胞のマーカーといえる¹⁴⁾。一方、I型コラーゲン合成の過程で産生されるP1NPとP1CPは骨形成における比較的早期のマーカーであり、骨基質形成能を反映する。

我が国のCKD 5D患者において、BAPは大腿骨や前腕骨骨密度よりも、骨折の予測能が優れていることが示されている¹⁵⁾([図2](#))。また、血清アルカリホスファターゼ (ALP) そのものは、PTHとともに大腿骨骨折のみならず、心血管死亡、全死亡の予測因子でもあ

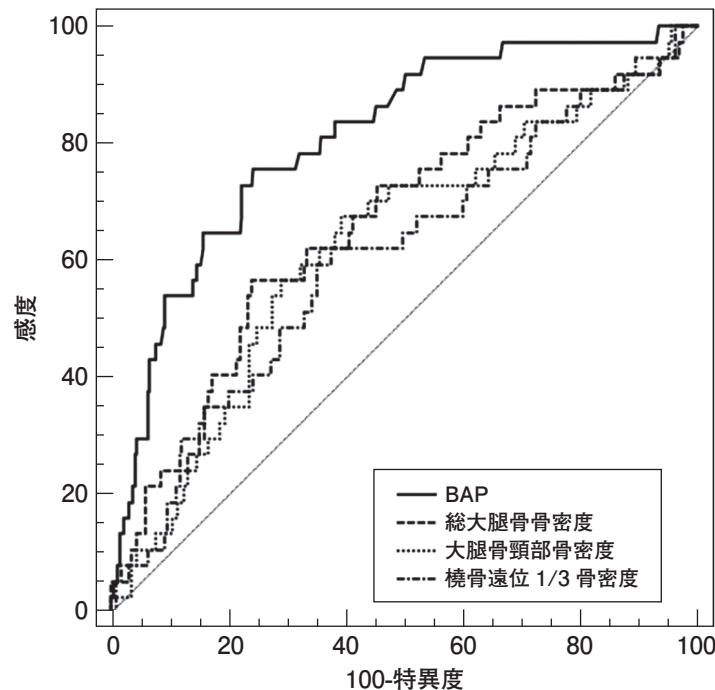


図2 全骨折におけるROC曲線

我が国におけるCKD 5D患者485名の5年間にわたる観察研究において、BAPは総大腿骨骨密度、大腿骨頸部骨密度、橈骨遠位1/3骨密度よりも全骨折の予測能が優れていた。(文献15より)

る¹⁶⁾。

骨芽細胞で合成される OC は、ビタミン K 依存的にグルタミン酸残基 (Glu) が γ カルボキシグルタミン酸残基に変換 (Gla 化) され、ヒドロキシアパタイト中のカルシウムと結合可能な状態となる。ビタミン K 不足においては OC が十分に Gla 化されず、低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) として血中に放出される。動物実験では、OC が糖代謝や脂質代謝に影響することが示されている^{17,18)}。血清 ucOC 濃度が 2 型糖尿病患者の空腹時血糖や体脂肪量と関連することが示されているが¹⁹⁾、CKD 5D 患者においても同様の関係が報告されており²⁰⁾、骨と糖代謝の関連が示されている。

4-2 骨吸収マーカー

デオキシピリジノリン (deoxypyridinoline; DPD)、I 型コラーゲン架橋 N テロペプチド (N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen; NTX)、I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド (C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen; CTX) は、I 型コラーゲンの分解過程で放出され、破骨細胞による骨吸収を反映する。骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase-5b; TRACP-5b) は、破骨細胞のマーカー酵素であり、破骨細胞の形成に伴い

分泌される。

4-3 骨マトリックス関連マーカー

ペントシジン、ホモシステインは、易骨折性と関連することが示されており、骨マトリックス関連マーカーとして分類されている²⁾。現在これらマーカーの知見が集まってきており、今後の臨床応用が期待される。

4-4 新規の骨代謝マーカー

近年、新たに骨代謝マーカーの候補が多く報告されている²¹⁾。スクレロスタチンは骨細胞で産生されるタンパクで、骨芽細胞の古典的 Wnt- β カテニンシグナルを阻害することにより骨形成を抑制する。健常な 50 歳以上の閉経女性において、血清スクレロスタチン濃度高値は、骨密度とは独立した骨折のリスク因子であると報告されている²²⁾。一方、CKD 5D 患者においては、スクレロスタチンは骨密度と相関する²³⁾。

破骨細胞前駆細胞に発現する receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) と、骨芽細胞などの骨髄間葉系細胞に発現する RANK ligand (RANKL) とが結合し、破骨細胞が形成される。一方、骨髄間葉系細胞は RANKL のデコイ受容体であるオステオプロテジェリン (OPG) を分泌し、RANKL の RANK への結合を阻害し、破骨細胞形成を抑制する。OPG は、慢性心

表 2 骨代謝マーカーの基準値, カットオフ値, 異常高値, 最小有意変化

項目	基準値	測定法	カットオフ値		異常高値			最小有意変化 (%)
			骨量減少	骨折	閉経前	閉経後	男性	
尿 DPD	2.8~7.6 ^{†1} nmol/mmol·Cr	EIA	5.9	7.6	7.6<	13.1<	5.6<	23.5
尿 NTX	9.3~54.3 ^{†1} nmolBCE/mmol·Cr	EIA	35.3	54.3	54.3<	89.0<	66.2<	27.3
尿 CTX	40.3~301.4 ^{†1} μ g/mmol·Cr	EIA	184.1	301.4	301.4<	508.5<	299.0<	23.5
血清 BAP	2.9~14.5 ^{†2} μ g/L	CLEIA	—	—	14.5<	22.6<	20.9<	9
	7.9~29.0 ^{†2} U/L	EIA	21.1	29.0	29.0<	75.7<	44.0<	—
血清 P1NP	14.9~68.8 ^{†1} μ g/L	RIA	—	—	64.7<	79.1<	66.8<	12.1
	16.8~70.1 ^{†2} μ g/L	ECLIA	—	—	—	—	—	27.1
血清 NTX	7.5~16.5 ^{†3} nmolBCE/L	EIA	13.6	16.5	16.5<	24.0<	17.7<	16.3
血清 CTX	0.100~0.653 ^{†1} ng/mL	EIA	—	0.653	0.653<	1.030<	0.845<	23.2
血清 TRACP-5b	120~420 ^{†2} mU/dL	EIA	309	420	420<	760<	590<	12.4
血清 ucOC	3.94 ^{†2,4} ng/mL	ECLIA	—	4.5	—	—	—	32.2

†1: 30~44 歳の閉経前女性, †2: 添付文書資料より, †3: 40~44 歳の閉経前女性, †4: 基準値としては設定されておらず, カットオフ値 4.5 ng/mL が用いられている。

骨量減少カットオフ値: 閉経前女性平均+1.0SD に相当, 骨折カットオフ値: 閉経前女性平均+1.96SD に相当, 異常高値: 原発性骨粗鬆症以外の骨疾患も考慮する。

(注) 最小有意変化: 有意な変化があったと判断するのに必要な最小の変化。(文献 5 より)

表3 骨代謝マーカーの腎機能に対する影響の有無

マーカー	腎機能低下の影響
骨形成マーカー	
OC	(+)
BAP	(-)
P1NP	(-)
骨吸収マーカー	
PYD	(+)
DPD	(+)
NTX	(+)
CTX	(+)
TRACP-5b	(-)
骨マトリックス関連マーカー	
ucOC	(+)

腎機能低下：CKD ステージ3以上のこと。

(+)：影響を受けやすい，(-)：影響を受けにくい。
(文献2より)

不全患者や急性冠症候群罹患後の患者における骨病変の予測に有用であることが示されている^{24, 25)}。

5 CKDにおける骨代謝マーカー評価法

骨粗鬆症患者の診断と治療効果の判定においては、骨密度と共に骨代謝マーカーの測定が推奨される。それぞれの骨代謝マーカーの基準値、カットオフ値、異常高値、最小有意変化が示されている⁵⁾(表2)。CKDは血清クレアチニン、尿中クレアチニン排泄量に影響するため、尿中クレアチニンで補正する必要がある骨代謝マーカーの解釈には、注意が必要となる。BAP, P1NP, TRACP-5bは腎機能低下の影響を受けにくい²⁾ため、CKD患者においても有用性が高いことが報告されている²⁾(表3)。

おわりに

骨代謝マーカーは、CKDにおける骨病変の評価のみならず、生命予後とも関連する。今後、骨代謝マーカーの測定がCKD診療の一助となることが期待される。

文 献

- 1) 日本骨粗鬆症学会生活習慣病における骨折リスク評価委員会：生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド。東京都：ライフサイエンス出版，2011。
- 2) 日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン（2012年版）。Osteoporosis Japan 2012; 20(1)：31-55。
- 3) 西澤良記：日常検査における骨代謝マーカー測定の意義。西澤良記，三浦雅一，稲葉雅章編，骨代謝マーカー 改訂版—これだけは知っておきたい骨代謝マーカーの基礎と適正使用法—。大阪市：医薬ジャーナル社，2010；6-21。
- 4) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285(6) : 785-795。
- 5) 日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版。東京都：ライフサイエンス出版，2015。
- 6) Hippisley-Cox J, Coupland C : Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom : prospective open cohort study. BMJ 2012; 344 : e3427。
- 7) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. : Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. J Bone Miner Metab 2013; 31(3) : 315-321。
- 8) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. : Kidney Disease : Improving Global O 2006 Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 69(11) : 1945-1953。
- 9) Ambrus C, Almasi C, Berta K, et al. : Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. Int Urol Nephrol 2011; 43(2) : 475-482。
- 10) KDIGO, Group KDIGOKC-MW : KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009; Suppl (113) : S1-130。
- 11) Saito M, Marumo K : Collagen cross-links as a determinant of bone quality : a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. Osteoporos Int 2010; 21(2) : 195-214。
- 12) Saito M, Marumo K, Soshi S, et al. : Raloxifene ameliorates detrimental enzymatic and nonenzymatic collagen cross-links and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia. Osteoporos Int 2010; 21(4) : 655-666。
- 13) Mitome J, Yamamoto H, Saito M, et al. : Nonenzymatic cross-linking pentosidine increase in bone collagen and are associated with disorders of bone mineralization in dialysis patients. Calcif Tissue Int 2011; 88(6) : 521-529。
- 14) Stein GS, Lian JB, Stein JL, et al. : Transcriptional control of osteoblast growth and differentiation. Physiol Rev 1996; 76(2) : 593-629。
- 15) Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. : Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(1) : 345-351。
- 16) Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. : A higher se-

- rum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8) : 1532-1538.
- 17) Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. : Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130(3) : 456-469.
- 18) Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, et al. : Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(13) : 5266-5270.
- 19) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. : Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2011; 22(1) : 187-194.
- 20) Okuno S, Ishimura E, Tsuboniwa N, et al. : Significant inverse relationship between serum undercarboxylated osteocalcin and glycemic control in maintenance hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2013; 24(2) : 605-612.
- 21) Garnero P : New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone* 2014; 66 : 46-55.
- 22) Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, et al. : High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women : the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Miner Res* 2012; 27(12) : 2592-2602.
- 23) Ishimura E, Okuno S, Ichii M, et al. : Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11) : 4315-4320.
- 24) Chen YH, Wu YW, Yang WS, et al. : Relationship between bone mineral density and serum osteoprotegerin in patients with chronic heart failure. *PLoS One* 2012; 7(8) : e44242.
- 25) Silva HC, Pinheiro MM, Genaro PS, et al. : Higher prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with recent coronary events independently of BMD measurements. *Bone* 2013; 52(2) : 562-567.

透析患者の眼科的疾患（白内障・緑内障）と眼科連携のポイント

浅野 亮 加賀達志

JCHO 中京病院眼科

key words : 白内障, 緑内障, 血液透析, 透析不均衡症候群, 眼合併症

要 旨

白内障は加齢が主な危険因子であるが、透析患者は糖尿病・ステロイドなどの因子により若年発症の可能性もある。手術による視機能回復が期待できるため、霧視・羞明等により QOL が低下した時点で眼科連携が望ましい。緑内障は有病率が高く、透析患者では糖尿病・ステロイド等の危険因子がある。透析中に急激な眼圧上昇をきたす例があり、透析中の眼痛・霧視には要注意である。障害された視機能は回復しないため疑った時点で早めの眼科連携が望ましい。

はじめに

日本透析医学会が毎年実施している統計調査によると、2015 年末の時点で慢性透析患者は 32 万 4,986 人に上り、年々増加の一途を辿っている。その原疾患は糖尿病性腎症が最多で実に全体の 43.7% を占めている¹⁾。もとより糖尿病は全身疾患として広く知られているところだが、眼科的にも白内障・緑内障・糖尿病網膜症など種々の合併症をきたし、透析導入に至るほどの病歴を持つ糖尿病性腎症の患者では、眼科的にも重篤な病状であることは決して珍しくない²⁾。よって透析を専門とする医師は、是非とも透析に関連した眼科的な異常につき留意し、必要時には眼科との適切な連携をする必要がある。

今回は、糖尿病性腎症も含め透析患者に良く認めら

れる眼科的疾患の中から、特に白内障・緑内障といった頻回に遭遇するであろう疾患を取り上げ、その概要および日常診療における注意点、眼科連携のタイミングについて紹介したい。

1 白内障

白内障とは、眼内の水晶体が混濁する疾患であり、混濁の進行により光が透過しにくくなるため視力低下をきたす。その最大の危険因子は「加齢」であり、その有所見率は 50 歳代 37~54%、60 歳代 66~83%、70 歳代 84~97%、80 歳以上で 100% である³⁾。ただし、その進行には多様な危険因子が複合的に関わっている。

白内障の主な危険因子について表 1 に提示する。要注意は糖尿病患者で、全年齢で白内障罹患率が高い⁴⁾とされている。また、透析患者は透析の継続による血中電解質異常などによって、加齢による水晶体の混濁が加速しているとする説もある⁵⁾。透析患者の場合、基礎疾患としての糖尿病、同じく基礎疾患の膠原病から併発した眼ぶどう膜炎、腎疾患に対するステロイド治療など、白内障の危険因子が存在することが多く、透析導入時に若年であってもすでに白内障に罹患し、症例によっては視力低下をきたしている可能性があることに留意する必要がある。

近年の透析患者数の増加および透析年数の長期化・患者の高齢化に伴い、白内障罹患者も今後増加の一途と予測される。通常急激に進行する疾患ではないが、

表1 白内障の主な危険因子

主な危険因子	解 説
喫 煙	喫煙者は非喫煙者と比し白内障リスクは約 1.4 倍、禁煙はリスクを下げる。
紫外線 放射線	曝露歴と白内障発生は相関、屋外就労者は屋内に比べリスク 6 倍。 水晶体の等価線量に対して、2011 年に ICRP より「5 年間の平均が 20 mSv/年を超えず、いかなる 1 年間においても 50 mSv を超えないようにすべきである」との声明がなされた。
薬物（ステロイドなど）	ステロイド薬は投与量と発症との間に用量反応関係があり高いリスク、そのリスクに全身・局所投与は関わりない。他に、向精神薬（クロロプロマジン）、抗不整脈薬（アミオダロン）など。
アルコール	過度の飲酒は白内障発生の相対危険度を上げるとする報告がある。適正量は逆にリスク軽減との報告も。
肥 満	体格指数（BMI）が高いと白内障になりやすい報告がある。
糖尿病	糖尿病の発症リスクは非糖尿病患者の約 5 倍、60 歳以下では特にリスク上昇が顕著。
その他	併発白内障（ぶどう膜炎など）、アトピー、遺伝（先天白内障）、外傷など

血液透析導入後に急速な白内障の進行を認めた報告もあり⁶⁾、透析導入直後の急激な視覚障害の進行には注意したい。

日常診療における注意点としてまず留意したいのは、前述のとおり、一般に高齢者の病気として周知されている白内障も、透析患者に限っては若年でも十分可能性があり、透析が長期化するほどそのリスクが上がっていくということである。症状として霧視・羞明・単眼複視などが特徴的であるため、ハイリスク患者にそれを示唆する訴えがあった場合は、たとえ高齢者でなくても注意が必要である。

白内障はその成因にかかわらず、保存的加療による改善は期待できないため、視機能低下例に対しては手術加療が選択される。白内障手術を勧める基準を数値で示すのは難しいが、敢えてあげるなら、自動車運転免許証の更新基準や、視覚障害者の認定基準に相当する「矯正視力 0.7 未満」（矯正視力：近視・遠視・乱視などの屈折異常を眼鏡等で補正した視力）であろう。現実的には、視機能低下で生活の質（quality of life; QOL）の維持に困難をきたすタイミングがすなわち手術を勧める時期となることが多い。

代表例の一つあげるなら、自動車運転である。現代社会の必需品といえる自動車運転免許証の更新は、特に地方では QOL というより死活問題である。なにぶん白内障は進行がゆっくりのため、視力低下を自覚していても即座には困らない。ずるずると問題を先送り

した結果、免許更新ができず、眼鏡屋では“無理”と断られ、八方塞がりになって眼科に駆け込んでくる、といったことは眼科では日常よく見られる風景である。他に大事な例として、インスリン自己注射などの自己医療行為があげられる。特に独居の場合、これができないと QOL を飛び越えて死活問題になってしまう。こちらは透析医にとっても直接的に困ることであろう。

ここまで深刻ではないにせよ、視機能低下は内服・点眼・吸入など日々の自己医療行為の精度低下、事故誘発の原因となってしまう。ひょっとしたら、アドヒアランス不良と従来考えられている問題のいくばくかは、視機能不良によるアドヒアランス不良、であるのかもしれない。

よって眼科連携のタイミングとしては、「視覚障害によって患者の QOL が低下したとき」となる。特に自動車運転や、インスリン注射などの自己医療行為を行っている例では要注意である。該当する患者に対してはまずは積極的に眼科受診を促すようお願いしたい。

現在、白内障手術は全国で一般的に行われている。日本眼内レンズ協会（現日本眼科医療機器協会）の資料によると、2012 年度の国内向け眼内レンズ出荷枚数は 132 万 6,908 枚にもものぼる。混濁した水晶体を超音波乳化吸引装置で摘出し、人工レンズを移植する術式はここ 30 年ほどで急速に発展を遂げ、現在では低侵襲、短時間で安全な手術方法が確立されている。

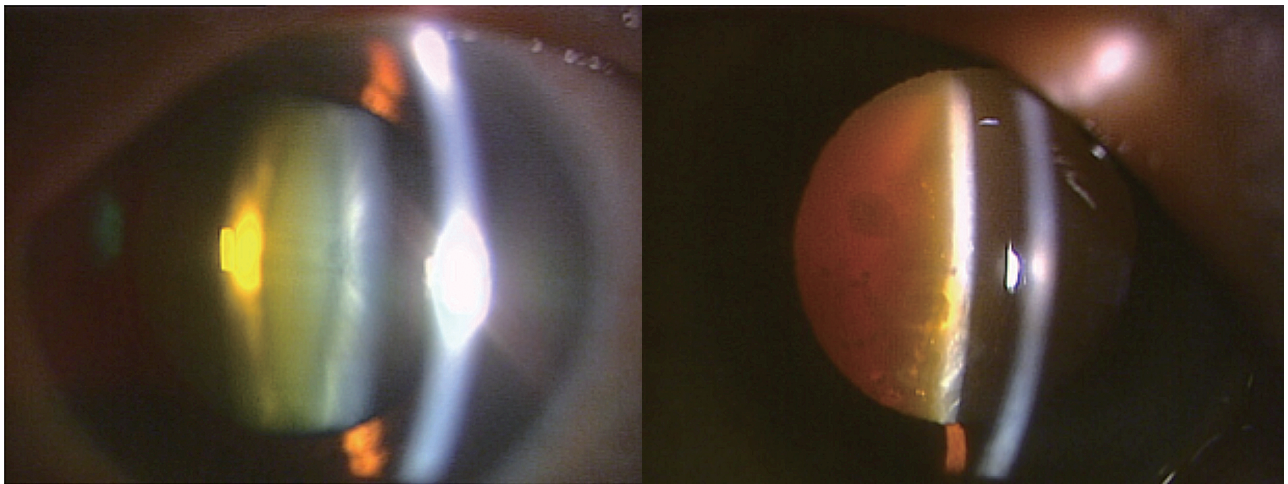


図1 通常の白内障（左）と極度に進行した白内障（右）

矯正視力は各々（0.5），（手動弁）．技術が進歩したとはいえ，極度に進行した白内障は
 施術に困難が伴い合併症のリスクも高い．QOLが低下した時点での施術を勧めたい．

具体的にあげると，現在は無血管の角膜に2～3 mmの極小の創口を作成する術式が主流になっており，出血のリスクはきわめて小さいため，通常は抗凝固薬内服の中止や透析における抗凝固薬の変更を要しない．手術時間も通常例は10分程度と短く疼痛も乏しいため，高齢で体力や認知機能が衰えている患者でも施術可能である．ただし，極度に進行した白内障についてはこの限りではないため（図1），前述の通りQOLが低下した段階で積極的に施術を働きかけることが良いであろう．

同術式により通常視機能は劇的に改善するが，若年者への施術は老視（いわゆる“老眼”）の悪化が苦痛となるケースもあり，また他の眼科疾患を合併しているケースでは患者の期待ほどの視機能改善が得られない場合も見られる点など，注意が必要である．

この分野は現在研究が盛んであり，前述の問題の解決も含め，視力のみでは測れない“視覚の質”（quality of vision; QOV）の向上が追求されている．屈折異常や老視の軽減を図り，より“若いころの目”の見え方に近づける高機能眼内レンズや，より精密に眼球の歪みを測定する装置，精密な施術を支援する術中ガイダンスシステムなど，それらは枚挙に暇ない．

これら眼科領域のさらなる技術進歩に伴い，白内障は将来的にはより積極的に施術を勧める環境になることが見込まれる．

2 緑内障

「緑内障診療ガイドライン第3版」には「緑内障は，

視神経と視野に特徴的变化を有し，通常，眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である」と定義されている．

なんらかの原因に伴い眼圧（眼球内の圧力）が上昇していることが多く，結果，視神経障害から視野を損なうことで視機能低下をきたし，最終的に失明にまでいたる．その原因・病態は様々であり，緑内障とは，眼圧が重要な因子となっている一連の眼科病態の総称といえる．緑内障の分類を表2に提示する．このうち，透析患者に特徴的なものとしてはステロイド，糖尿病網膜症や他の眼循環障害が原因となった虚血に伴う血管新生緑内障，ぶどう膜炎が原因の続発性緑内障などがあげられる．

2000～2002年に行われた疫学調査では，40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5%であり，新規発見率が89%にも上ることが示された⁷⁾．これより，緑内障患者は決して珍しくなく，かつ日常診療において未診断の状態で接することが多いことに留意してほしい．

緑内障の臨床症状としては視野の欠損があげられるが（図2），実際には日常生活では両眼開放しており，一眼の視野欠損を他眼の視野が補ってしまうため，欠損が進行して補うことができなくなるまで病状が悪化しないと自覚しないという難点がある．したがって，問診だけでは初期症状のスクリーニングは難しい．簡便に調べるには，片目ずつ隠して新聞などを見てもらうのが異常を自覚しやすく良いであろう．ただし，視

表2 緑内障の分類

	分類	解説	
I	原発緑内障	原発開放隅角緑内障	隅角（房水流出路）に形態的異常が見られないもの
		原発閉塞隅角緑内障	隅角（房水流出路）に形態的異常が見られるもの
		混合型緑内障	開放・閉塞の両因子があるもの
II	続発緑内障	血管新生緑内障，ステロイド，落屑緑内障，原発アミロイドーシス，ぶどう膜炎，水晶体起因性，外傷，眼科手術後，眼球突出，上眼静脈圧亢進	隅角は開放・閉塞両パターンがある。全身疾患，基礎疾患との関連が見られるタイプ。
III	発達緑内障		いわゆる先天性，隅角形成異常

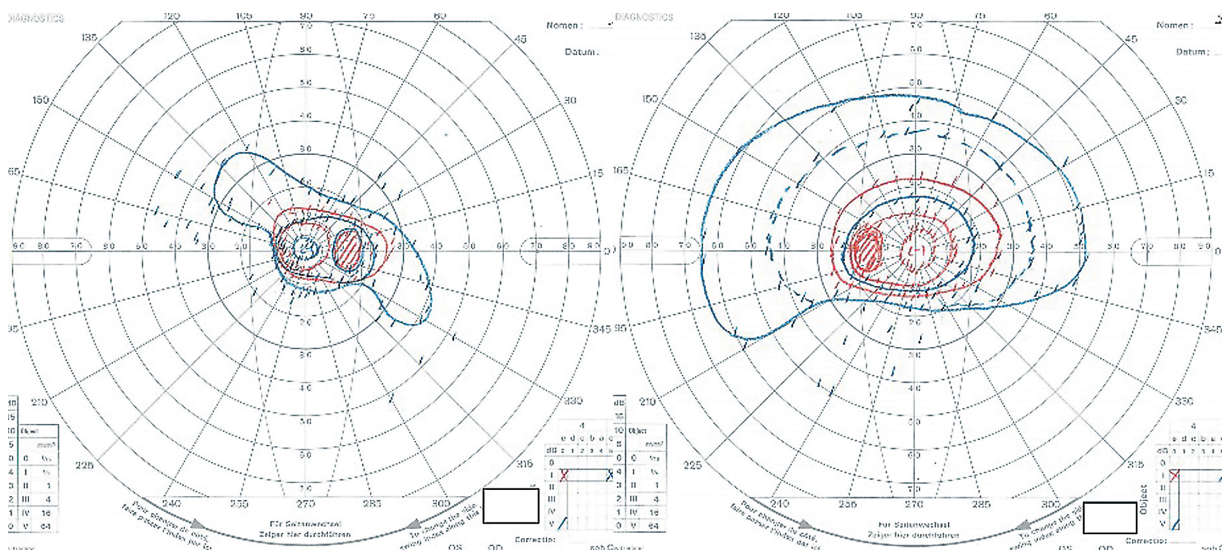


図2 透析不均衡症候群に伴う緑内障患者の視野（自験例）
 各々右眼（左：矯正視力0.8），左眼（右：矯正視力0.3）
 視野と視力が必ずしも対応しないことにも注意が必要である。

野が欠損した部位は自覚症状として黒く抜けるわけではなく、むしろ霞がかかって白っぽくみえる点が要注意である⁸⁾。これは、視覚異常に気づいても白内障と誤認する原因となっているかもしれない。

一眼の視機能低下を他眼が補う現象は、緑内障に限らず前述の白内障も含め眼科疾患全般に当てはまるため、片眼遮蔽を試すのは簡便な眼科的スクリーニングとして効果的である。情報サイトで加齢黄斑変性症の簡易チェックとしてアムスラーチャート（図3）（加齢黄斑ドットコム：<http://www.kareiouhan.com/>）と呼ばれる升目上のチェックシートが公開されているが、こちらは視野欠損の簡易チェックとしてもお勧めである。

また透析患者特有の問題として、血液透析中にスパ

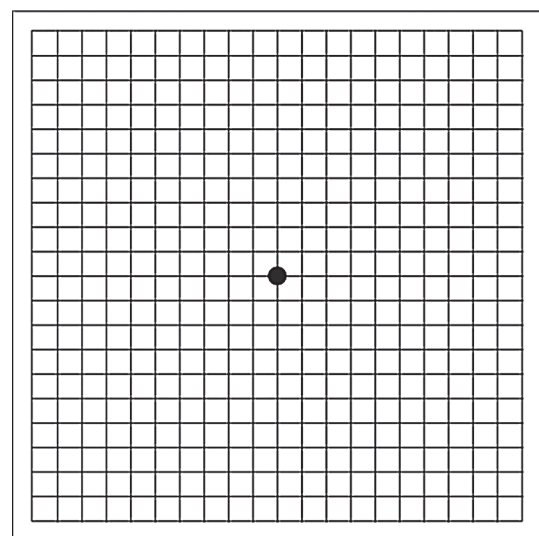


図3 アムスラーチャート
 （加齢黄斑ドットコム：<http://www.kareiouhan.com/> より引用）

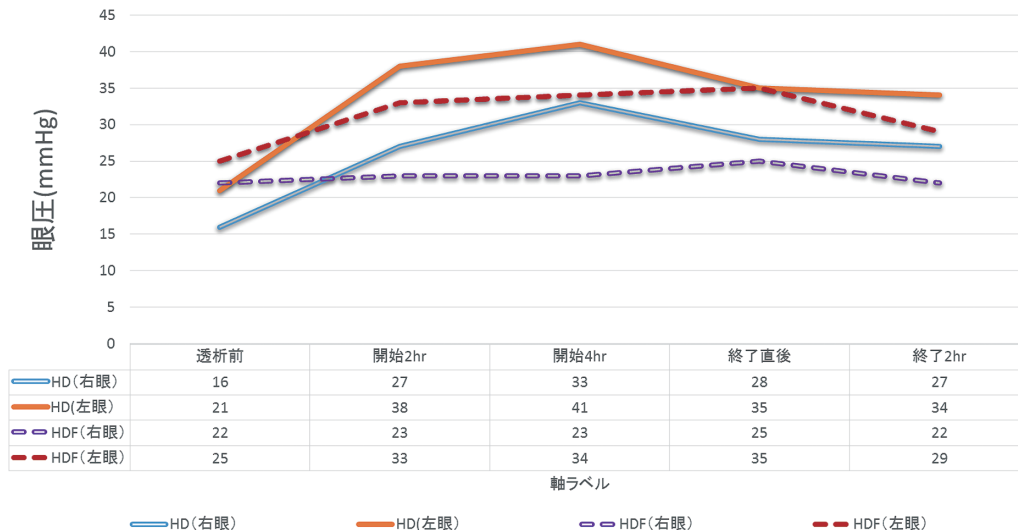


図4 血液透析に伴う眼圧変動（自験例）

症例は透析時眼圧上昇が疑われた56歳男性、糖尿病性腎症にて1年前に透析導入。本症例は透析医と連携して入院での透析時眼圧測定を従来条件（HD、透析液はメシル酸ナファモスタット）と濾過透析（本症例では on-line HDF）とで行ったものである。HD（実線）と比較してHDF（破線）は左右眼とも眼圧が低く変動も少ないことが確認できる。なお眼圧は持ち運び可能で透析中でも測定可能な手持眼圧計 iCare TA01[®]（アイケア）を使用している。

イク状に急激な眼圧が上昇をきたす症例が報告されており、透析不均衡症候群が原因とされている^{9,10}。透析不均衡症候群に伴う眼圧上昇の機序は諸説ある。眼には血液房水関門が存在するとされ、透析時に血液-房水間には浸透圧物質（尿素）の濃度差が生じ、房水浸透圧は血液浸透圧に比し高くなり、結果、血管から眼内に水が移動して房水（眼内を循環し無血管組織を栄養し、眼球においていわゆる血液の代わりとなる。血液を基に眼内で産生され眼外に流出して静脈に還る）が増加する。眼圧上昇の機序について有力とみられる説は、基礎疾患として房水流出路障害があり、浸透圧格差によって房水量が急激に増加したさい、これを十分流出して眼圧を下降させることができず、結果、透析中にスパイク状に眼圧が急上昇するというものである¹¹。

眼圧の急激な上昇は眼痛・霧視・頭痛・頭重感などを誘発するため、透析中にそれを示唆する症状を訴えた場合、透析不均衡症候群に伴う眼圧上昇を疑わねばならない。透析終了後、時間経過とともに眼圧は低下し、前記症状は消失してしまう。よって、診断をつけるためには透析直後に迅速に眼圧測定を行う必要があるが、実際には対象となる患者はADLが低いことが多く、透析直後に迅速に眼科を受診することが困難であることが多い。ただし、非透析日でも眼科受診によ

り眼圧値と乖離した不自然な視機能低下・視神経障害から同疾患は推測可能である。非透析日であってもよいので、該当する患者には是非眼科受診を促していただきたい。

筆者はそのような症例に対しては腎・透析科と連携をとり、入院管理下での透析中眼圧測定を施行している。なかなか社会的問題から難しい判断であり、また調整も煩雑であるため実行に移しにくいと思われるが、そのような手段もとりうるという事は記憶にとどめておいてほしい。

なお、透析不均衡症候群に伴う眼圧上昇については濾過透析への条件変更が奏功する報告があり^{9,12}、自験例でもそれを示唆する結果が得られている（図4）。透析医にとっては既知のことではあるが、透析中の眼圧変化に関与する主な因子としては、血漿浸透圧変化量と体重変化量（除水量）があり、濾過透析を導入していても透析時間の短縮によって眼圧上昇を引き起こしたとする報告もあるため¹⁰、透析条件にも留意してほしい。透析不均衡症候群に伴う眼圧上昇については、抗浸透圧薬の点滴投与や高ナトリウム透析を行うのも有効とされる¹¹。根本的な解決は房水流出路障害からの解放であり、具体的には眼科手術において新たな房水流出路を確保する緑内障手術（濾過手術）となり、後述の保存的加療がいずれも奏功しない場合は濾過手

術を導入する。

緑内障の治療法は、眼圧を適切な値まで降下させ、これを維持することである。眼圧の正常値として10～20 mmHgという値が示されてはいるが、実際には個々に応じて適切な眼圧値は異なり、同一人でも病状や年齢等に応じて再設定されるものである。緑内障は視神経を障害するため、失われた視機能は原則として回復しない。いかに視機能を損なわない段階で適切に治療介入できるかがこの疾患のコントロールを行ううえで肝となる部分である。適切な眼圧下降は視野障害の進行を抑制することが知られており¹³⁾、また早期からの治療介入が有効であることもわかっている¹⁴⁾。

まずは点眼薬による薬物治療が第一選択となるが、症例に応じてレーザー治療、手術も検討する。

緑内障では視野が損なわれるため、視力が比較的良好に推移していたとしても視野が損なわれることにより視覚の質(QOV)が大きく損なわれることも多い。視野障害の位置や程度によっては、自動車運転や読書など近見作業がきわめて困難となり^{15,16)}、結果、日常生活困難に陥ったり失職するなど、視覚の質(QOV)低下が生活の質(QOL)低下につながってしまうケースは眼科医が日常診療において度々経験している。

緑内障も緩徐に進行するケースでは、前述の両眼視のこともあり自覚に乏しく、また自覚していても白内障の進行などと自己判断して病院に行かないケースもあり、自動車事故などをきっかけに初めて視野欠損が発覚する症例も見られる。高齢者の自動車事故は重大な社会問題に発展する可能性があり、また緑内障で失われた視機能は回復しないため、視野障害が重篤な場合は免許返納を指導せざるをえないが、現実には中々同意を得られるものではない。現行法規では視力良好例(両眼視力0.7以上かつ一眼視力各0.3以上)に対しては運転免許更新時に視野検査が行われない(道路交通法施行規則第23条:2017年4月現在)ことから、道交法の視野基準に満たない狭窄した末期視野でも運転免許を取得することは十分可能であることも事態を複雑にしている。また、非医療機関での視野検査にはおのずと限界があり、免許更新時一眼視力不良例(一眼の視力が0.3に満たない例)に課される視野検査を合格した例でも、眼科で視野検査を行うと全例で基準を満たしていなかったとする報告もある¹⁷⁾。

ことほど斯様にも現行法規には欠陥が多いが、前述

の通り重大事故が発生した場合、非難の矢面に立つ可能性があるのが医療従事者であり、自衛のためにも日常診療の場面において運転困難がないか聞き取っていただき、不審な点があれば眼科受診を積極的に促すことが望ましい。なお、高齢者の運転適性を評価する研究が眼科医をはじめとした医学界・工学分野・心理学など幅広い分野で進められているが、その一環でドライビングシミュレーターを用いた運転学習を通じて、視野障害者でも安全に運転できるように促す試みも進められている¹⁸⁾。またこれを通じて機能の衰えによる自動車運転困難を自覚させ、穏便な形で運転抑制あるいは免許返納を促すことも期待され、緑内障のみならず認知症や他疾患に伴う高次機能障害に伴う運転困難にも応用できるものと考えられる¹⁹⁾。

緑内障に伴う視機能障害は特に進行例ではリハビリが困難で、QOLを大きく損ないその人生の終焉を不幸にしてしまうことになる。したがって、緑内障に関しては「疑わしきは眼科受診を指示」となる。特に透析時の眼症状については、透析医しか気づくことができない。透析時の眼痛・霧視に注意してもらい、リスク因子を持つ患者ならばなおさら積極的に眼科連携を促すよう医療側から積極的に働きかけていただければ幸いである。

結びに

本稿では、透析医の方が日常遭遇しやすい眼科的な問題を、白内障・緑内障を中心に解説した。本稿を通じて、先生方には普段あまり関わる機会のない眼科的な情報に接していただき、積極的に眼科と連携をとっていただければ幸いである。視機能喪失はその人のQOLを著しく落とし、その人生を不幸にしてしまうことになりかねない。本稿によって眼科医と透析医の連携を促進し、今まで拾い損ねていたかもしれない患者を加療に導く一助となるように願いたい。

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。透析会誌 2017; 50(1):1-62.
- 2) 武田憲夫, 柿沼健裕, 古山文子, 他: 透析導入時期の糖尿病網膜症の状態。日本眼科紀要 2000; 51(10):918-921.
- 3) 小原喜隆: 科学的根拠(evidence)に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究。厚生科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業, 官公庁刊行物, 2001.

- 4) Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. : Diabetes, hypertension, and central obesity as cataract risk factors in a black population. The Barbados Eye Study. *Ophthalmology* 1999; 106(1) : 35-41.
- 5) 加賀達志 : 透析療法は白内障促進因子か? 透析フロンティア 1996; 6(1) : 6-8.
- 6) 高瀧祐布子, 松原 央, 佐野 徹, 他 : 血液透析導入後に急速な白内障の進行を認めた1例. *眼科* 2012; 54(9) : 1203-1206.
- 7) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. : The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese : the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004; 111(9) : 1641-1648.
- 8) Crabb DP, Smith ND, Glen FC, et al. : How does glaucoma look? : patient perception of visual field loss. *Ophthalmology* 2013; 120(6) : 1120-1126.
- 9) 加賀達志, 野口真由美, 内藤尚久, 他 : 血液透析中のみ高眼圧を認めた開放隅角緑内障の1症例. *臨床眼科* 1990; 44(8) : 1251-1255.
- 10) 真鍋佑介, 澤田 明, 山本哲也 : 血液透析の時間短縮を契機にスパイク状の高眼圧を生じた1例. *臨床眼科* 2016; 70(9) : 1401-1406.
- 11) 北本康則, 二木 源, 田熊淑男 : 眼圧と透析血漿浸透圧の影響. *医学のあゆみ* 1985; 132(2) : 135-136.
- 12) 服部達也, 服部哲志, 平野 慎, 他 : 緑内障患者に対するオンラインHDFの有用性. *日本血液浄化技術学会会誌* 2016; 24(2) : 296-298.
- 13) The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) : 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(4) : 429-440.
- 14) Öhnell H, Heijl A, Anderson H, et al. : Detection of glaucoma progression by perimetry and optic disc photography at different stages of the disease : results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol* 2017; 95(3) : 281-287.
- 15) 平林里恵, 国松志保, 牧野伸二, 他 : 後期緑内障患者の視野障害度と読書能力. *眼科臨床紀要* 2011; 4(11) : 1060-1063.
- 16) 伊藤華江, 国松志保, 保沢こずえ, 他 : ロービジョン外来受診者へのドライビングシミュレータの試み. *眼科臨床紀要* 2012; 5(6) : 557-560.
- 17) 近藤玲子, 国松志保, 保沢こずえ, 他 : 後期緑内障運転免許取得者の視野範囲の検討. *あたらしい眼科* 2014; 31(6) : 895-898.
- 18) 須藤治子, 国松志保, 保沢こずえ, 他 : 後期緑内障患者に対するドライビングシミュレータ後の運転調査. *日本ロービジョン学会誌* 2013; 13(10) : 27-30.
- 19) 小川佳範, 坂本 敦, 関 修司, 他 : 当院の自動車運転再開支援におけるシミュレータの利用を通して DS運転能力測定結果と運転再開について. *ぐんま作業療法研究* 2015; 18(12) : 37-42.

血液透析患者における持続血糖測定の意義と有用性

—DPP-4 阻害薬治療症例における解析より—

船越 哲

長崎腎病院

key words : 糖尿病透析患者, 血液透析, 血糖変動, 持続血糖測定, DPP-4 阻害薬

要 旨

糖尿病を有する透析患者は、食事等以外に週3回の血液透析という医原性の要因により血糖変動を余儀なくされている。これは心血管イベントのリスクを増すことが報告されており、我々はグリコアルブミン (GA) の正常化とともに血糖変動の抑制にも努めねばならない。持続血糖測定 (CGM) は非侵襲的に透析日・非透析日の細やかな血糖プロファイルの観察が可能であり、本稿では急激な血糖変動を回避できる可能性を有するインクレチンのうち、DPP-4 阻害薬 (DPP-4I) で治療した症例を提示し、CGM の有用性を解説する。

はじめに

一般に糖尿病患者においては、HbA1cつまり血糖の平均値を適正にすることにより細小血管障害の進展抑制に寄与するものの、それだけでは大血管障害は必ずしも抑制できないことはこれまで報告されており¹⁾、血液透析治療を受けている糖尿病患者においても同様の報告がある²⁾。この要因のひとつとしては、HbA1c またはグリコアルブミン (GA) だけでは発見できない血糖変動が関与していると考えられている。非透析患者の大規模臨床試験において、厳密な血糖コントロールにもかかわらず、心血管イベントの有意な低下が認められなかっただけでなく、冠動脈疾患の既往のある対象においては、HbA1c による厳密な管理にて重篤

な低血糖を多数惹起し、結果的に死亡率が上昇したことが報告されている²⁾。これらの報告より、食後高血糖や夜間～早朝の低血糖など、HbA1c や GA では得られない情報は、患者の心血管イベント発症抑制を目的とした治療ストラテジーにおいて重要と考える。

加えて、透析患者においては血液透析治療そのものが大きく血糖を変動させる。この変動は時として透析後翌朝まで継続する場合があるため、深夜帯も含めた透析後の血糖を追うことは他疾患にない意義を有している。

本稿では、持続血糖測定 (CGM) を用いて透析患者の血糖変動を観察し、特にインクレチン製剤である DPP-4I の臨床使用症例を用いて解説する。

1 透析患者の血糖変動

1960年に、米国のシアトルで維持血液透析が日常診療として始まり、早くもその7年後に、血液透析による低血糖の報告が *New England Journal of Medicine* に発表されている³⁾。50年前と現在では血液透析技術は大きく異なるものの、この血糖変動は溶質と水分の除去に伴う現象のひとつであることは推測できる。現在では血液透析に伴う血糖変動のパターンは概ね、①透析中に血糖が降下、②透析終了後はグルカゴン等の counter hormone 分泌により血糖は上昇、③症例によっては血糖の過上昇が深夜帯に及ぶ内因性インスリンの分泌を促し、翌早朝 (非透析日) の血糖に影響を与

The usefulness and significance of continuous glucose monitoring (CGM) in hemodialysis patients with diabetes; analysis from clinical research using DPP-4 inhibitor (DPP-4I)

Nagasaki Kidney Center

Satoshi Funakoshi

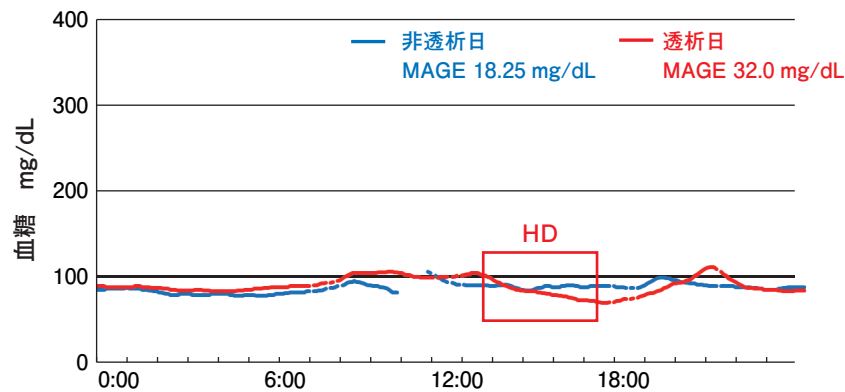


図1 非糖尿病透析患者の日内血糖変動

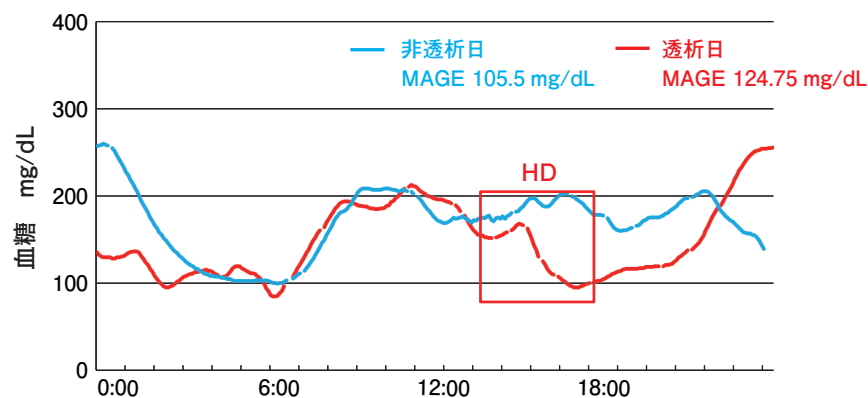


図2 糖尿病透析患者の日内血糖変動

える場合があり、透析日と非透析日の血糖プロファイルは大きく異なる⁴⁻⁶⁾。

図1, 2に、当院での非糖尿病透析患者と糖尿病透析患者の典型的な血糖変動の例を示す。2例とも患者の同意を得て検査目的入院とし、食事の影響が最小限となる午後のシフト(2時から6時)とした。図1のように、非糖尿病患者においては非透析日の血糖変動はほとんどないが、透析日には透析中に正常範囲内で血糖が軽度降下、透析後に軽度上昇する。一方、糖尿病患者ではこの変動が著しく(図2)、食事性の変動に加えて透析中に血糖は大きく下降し、透析後に上昇、翌日の非透析日の早朝には低血糖傾向となる。

血糖変動の定量は平均血糖や標準偏差の他に、mean amplitude glycemc excursions (MAGE) という比較的簡単な計算式で表される⁷⁾。図1の非糖尿病透析患者では、非透析日のMAGE値が18.25 mg/dLで健常人と変わらないのに対し、透析日では32.0 mg/dLと血糖変動だけから見ると耐糖能異常に近い値となっている。未治療の糖尿病透析患者では、非透析日には主に食事の影響でMAGE値が105.5 mg/dLと高くなっ

ているが、透析日にはさらに124.75 mg/dLと上昇しており、糖尿病透析患者が受ける血糖変動のインパクトの強さを示している。

血液透析が惹起する血糖変動については近年様々な観点から研究が進んでおり、透析膜素材、また透析液や透析モードによる変動の差等についても詳細な報告がなされている⁸⁻¹⁰⁾。なお、少数であるが血液透析は血糖変動に影響しないとの報告もあり^{11,12)}、今後さらなるエビデンスの集積を待ちたい。

血液透析による血糖変動のメカニズムについては、表1に示すように多様な因子が考えられている。主たる要因はブドウ糖の除去であり、分子量180のブドウ糖は容易に透析膜を通過するため、透析液との糖濃度差は患者の血糖値に大きく影響を与える^{5,13)}。一方、分子量約5,800のインスリンは透析で緩徐に除去されるので、ブドウ糖の除去とは異なった様式とタイミングで血糖を変動させる⁵⁾。また、透析によるアシドーシスの改善は赤血球内への糖の取り込みを促進し、血糖降下の方方向に作用する等の報告もあり¹⁴⁾、これらの血糖変動に影響を与える多くの因子は、個々の患者の

表1 血糖変動を引き起こす因子

1. 透析によるブドウ糖の除去に伴う変化.
2. 透析によるインスリン等の除去に伴う変化.
3. 尿毒素除去・除水に伴う末梢インスリン抵抗性の改善.
4. 透析によるアシドーシスの改善によって嫌気性解糖系が促進され、グルコースが細胞内（特に赤血球内）に取り込まれる.
5. 透析日におけるライフスタイルの違い.
6. その他（不明な部分が多い）

各血液透析において一定でないため、患者の各透析時の血糖変動は予見が難しい。

このように、糖尿病透析患者は週3回の血液透析という、食事等以外の医原性の要因で大きな血糖変動を余儀なくされる。血糖の急激な変化は交感神経の過緊張を招き、心血管イベントのリスクにさらされることとなり、我々はGAの正常化とともに血糖変動の抑制にも努めねばならない。

2 糖尿病透析患者の治療薬

表2に2012年の日本透析医学会の「血液透析患者の糖尿病治療ガイド」より作成したものを示す¹⁵⁾。多くの薬剤が慎重投与あるいは禁忌であり、薬物治療のオプションは豊富とは言えない。唯一制限のない薬剤がインスリン製剤である。

ヒトインスリンは弱く陰性荷電されている分子量5,800の物質で、ダイアライザーに吸着される様式で透析により除去される¹⁶⁾。現在の高性能膜ではin vitroの系では1時間以内で90%以上除去されるが、実際の血中インスリン濃度の下降は個人差がある¹³⁾。また、特に外因性のインスリンは直接血流に入るため、前述のように血液透析の影響を受け、透析患者において低血糖をきたさずに食後高血糖を改善させ、急激な血糖変動を避ける目的には適していない。この点では血糖に対応して自己インスリン分泌を調整してくれるイン

表2 治療薬の適否

治療薬	適否
SU剤	禁忌
速効型インスリン分泌促進剤	慎重投与-禁忌
ビグアナイド剤	禁忌
チアゾリジン剤	禁忌
α-GI	慎重投与-使用可能
DPP-4阻害薬・GLP-1RA	慎重投与-使用可能
インスリン皮下注	使用可能
SGLT-2阻害薬	禁忌

文献15より作成。

クレチン製剤は、血液透析患者に適しているといえる。

現在、医療用に使用可能なインクレチン製剤はDPP-4IとGLP-1受容体作動薬（GLP-1RA）であるが、これらの違いは簡単に言えば強度の差である。間接的に内因性のGLP-1分泌を促すDPP-4Iに比べ、生理的濃度をはるかに超えたGLP-1そのものを投与するGLP-1RA製剤のインクレチン作用は強い。ただ、GLP-1RAは注射製剤のみに限られ、消化器毒性などの副作用も有する点から、主に簡便性と安全性により、現在、本邦で患者に投与されているインクレチン製剤の90%近くがDPP-4Iである。

2009年にシタグリプチンが本邦で初めてのインクレチン製剤として発売されて以来、DPP-4I・GLP-1RAともに多くの薬剤がラインナップされ、特にDPP-4Iは現在最も多用されている非インスリン糖尿病治療薬である。

3 透析患者の内因性インスリン分泌能について

一般に糖尿病患者の内因性インスリン分泌能を評価することは病態を把握するうえで重要な事項であり、また治療法の選択にも有用な情報が得られる。血液透析患者における内因性インスリン分泌能に関する報告は少ないものの、血中Cペプチドは腎で代謝・排泄されることから、透析患者では健常人の数倍から10倍高値になるとされている¹⁷⁾。また、透析開始時の随時血糖とCペプチドから計算されるCペプチドインデックス（CPI：随時血中CPR/随時血糖×100）は、体外循環回路から容易にでき、検査のために空腹で来院させる負担もなく、その有用性が評価されている¹⁸⁾。

4 持続血糖測定

米国で開発され、本邦では2009年に保険適応となった持続血糖測定（CGM）は、センサーを皮下脂肪組織中に留置し、組織間液中のブドウ糖濃度を測定、これを血糖値に換算して表示する。

普及型のメドトロニック社のCGMS（CGM System）は、血糖センサー信号を10秒毎に受診、5分毎に平均値を算出し、24時間で288ポイントの血糖値を表示することができる。特に「メドトロニック iPro2」は小型化・防水化されており、患者が機器を体につけたまま帰宅し、入浴を含む日常生活を送りながら連続した測定を実施できる。血液透析の現場では、透析中

に患者の腹部に設置し、次回または次々回の透析日に取り外して解析する運用を行うことにより（つまり48時間または96時間の血糖変動観察）、透析日・非透析日の細やかな血糖プロファイルの観察が可能である。

この機器の導入のためには施設基準があり、「糖尿病の治療に関して専門の知識および5年以上の経験を持つ常勤の医師が2人以上配置されていること」等の要件があるが、「糖尿病専門医」である必要はなく、自治体によって施設認可基準もやや異なっているため、透析機関でもぜひ申請を試みられたい。一台数十万円する機器であり、技術料も低く採算性としては高くないが、得られる情報は大きな意義があり、今後普及が期待される。具体的には、食事療法も含めた患者教育に有用であり、また糖尿病透析患者においてCGMを用いてインスリンを処方したところ、低血糖が減ったとの報告等もある¹⁹⁾。この他の持続式血糖測定デバイスとしては、2016年にはアボット社からキャリブレーション不要の「FreeStyle リブレ Pro」が保険適応となったが、透析患者には使用が許可されていない。

前述のように、血液透析自体が血糖変動を惹起すること、インクレチンは急激な血糖変動を回避できる可能性があることから、CGMを用いてインクレチンの有用性の評価を行う意味は大きいと考える。

5 インスリン注射から DPP-4I への切り替え

DPP-4I は DPP-4 活性を阻害し、内因性の GLP-1 濃度を上昇させることにより、インスリン分泌を調整する薬剤であり、必須の条件としては内因性インスリン分泌能が保たれていることは言うまでもない。

近年、内因性インスリン分泌能を有する患者において、インスリン注射から DPP-4I への切り替えの報告が増えているが、特に血液透析患者における意義は、煩雑なインスリン自己注射からの離脱のみならず、血糖変動の安定に貢献する可能性がある点にある。皮下投与された recombinant インスリンは肝臓を経ずに直接血中に入るため、内因性インスリンより血液透析で除去されやすく、透析後のインスリン減少と血糖降下による counter hormone 分泌による血糖上昇という、インスリン治療と血液透析による医原性血糖変動を、インクレチンが緩衝する方向に作用し安定化させる報告はこれまでなされている^{20~23)}。

ここで、当院にてインスリン注射から DPP-4I であるリナグリプチン (LNG) へ切り替えた成績を紹介したい (図 3, 4)。2012 年 4 月から 8 月までに、当院にてインスリン療法を施行している血液患者 6 名 (全例男性, 平均年齢 71.3 歳, 平均透析歴 2.6 年) を対象とし、患者の同意を得て全員入院のうえ、食事の影響を受けにくい午後のセッションでの血液透析治療とした。まず、インスリン治療下 (1 日総量 4~15 単位) にて透析前から次の透析日の夕方まで CGM を装着し、翌日からインスリンを中止し LNG 5 mg 経口投与に変更して退院とした。次に、2~4 週後に再び入院とし、同様のスケジュールで CGM を測定、インスリンと LNG における血糖変動を比較した。

図 3, 4 で患者ごとに色分けした実際の CGM 曲線を示すが、インスリン投与時の平均 MAGE は非透析日で 78.5 ± 39.0 mg/dL, 透析日で 91.1 ± 44.1 mg/dL であり、一方同じ症例を LNG 5 mg に切り替えた場合、

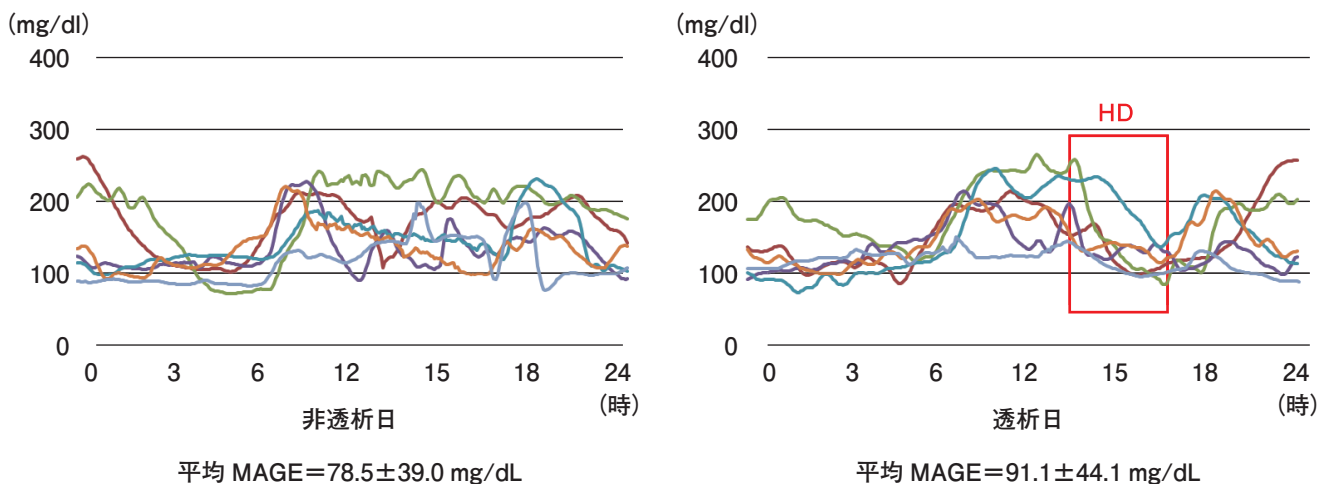


図 3 インスリン治療時の日内血糖変動

(Funakoshi S, et al. : American Diabetes Association, 73th Scientific Sessions, 374-OR, 2013 より)

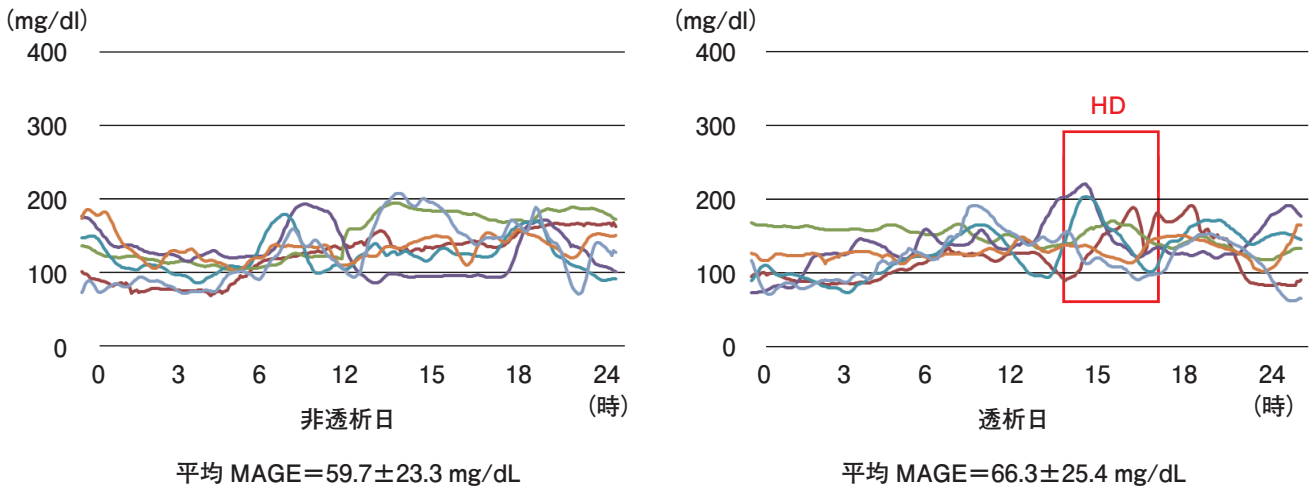


図4 リナグリプチン 5 mg 治療時の日内血糖変動

(Funakoshi S, et al. : American Diabetes Association, 73th Scientific Sessions, 374-OR, 2013 より)

平均 MAGE は非透析日で 59.7 ± 23.3 mg/dL, 透析日で 63.3 ± 25.4 mg/dL と、透析日・非透析日ともに LNG 5 mg による治療において血糖変動の有意な抑制がみられた ($p < 0.05$)。また、あくまで目視での評価にすぎないが、LNG 6 mg 治療時においては、血液透析後の血糖上昇が抑えられている点は興味深い。

6 DPP-4I の至適量について

DPP-4I の至適投与量、つまりどこをもって十分量と判断するかは慎重な検討を要すると思われる。近年の DPP-4I は 80~90% 以上の阻害率を有しており、作用時間も比較的長い薬剤が多い。2012 年より肝排泄が約 65% のテネグリプチン (TNG) が透析患者でも

量調節が不要となり、かつ 2 剤型 (20 mg と 40 mg) の比較が可能となった。

図5に当院でのクロスオーバー臨床研究を示す。2013 年 4 月より 10 月までに、当院にて血液透析を受けている患者 10 名 (男性 8 例, 女性 2 例, 平均年齢 67.8 歳, 平均透析歴 6.9 年) を対象とし、文書で IC を得、以下のスケジュールで治療した。

患者はすでにベースラインの DPP-4I (リナグリプチン 5 mg : 6 例, アログリプチン 6.25~12.5 mg : 2 例, ビルダグリプチン 25 mg : 2 例) で治療を受けており、透析時間帯もまちまちである。この条件で透析日から次透析日の血糖変動を CGM で測定した。次に、併用薬を変えずに全例テネグリプチン 20 mg とし、その後

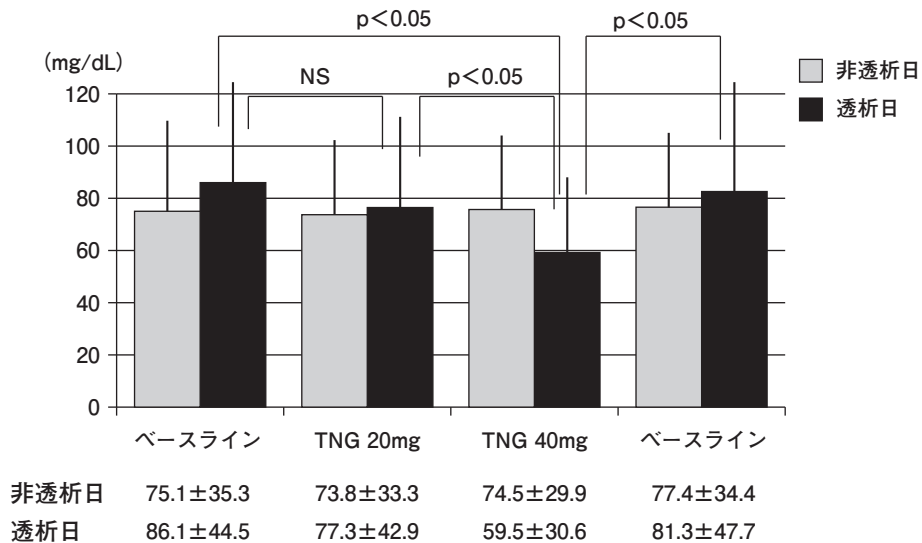


図5 各薬剤投与時の平均 MAGE (その 1)

(Funakoshi S. et al. : ASN Kidney Week 2014, SA-PO972, 2014 より)

テネグリプチンを 20 mg から 40 mg に増量し、それぞれの量で CGM を施行し比較し、最終的に再びベースラインの DPP-4I に戻して CGM で測定した。

図 5 では、それぞれの薬剤における全例の非透析日・透析日の平均 MAGE を棒グラフで表した。透析日において、10 例の平均 MAGE はテネグリプチン 20 mg より 40 mg で有意に低下し、その後ベースライン DPP-4I に戻したところ有意に増加した。非透析日ではこの差は認めなかった。血液透析患者における DPP-4I の至適量について検討した報告はこれまでになく、今回の検討では症例数は少ないものの、DPP-4I は十分量を投与する必要性を示唆するものと考ええる。

7 長時間作用型 DPP-4I

前述のように、血液透析患者における透析後の血糖上昇は、しばしば翌日の早朝の低血糖を惹起する等、血糖の変動は透析日・非透析日にまたがり継続的に生じている事を考えれば、半減期が数日の超長時間作用型の DPP-4I の有用性は興味を持たれる分野である。2015 年に発売されたオマリグリプチン (OMG) は、患者にとって週 1 回投与という簡便さのみならず、これまでになかった 82.5 時間という長い半減期を有している。さらに OMG は透析の影響を受けないとされており、糖尿病透析患者への有用性が期待される。

図 6 に当院でのクロスオーバー臨床研究を紹介する。対象は 2016 年 1 月より 5 月までに当院にて TNG 40 mg にて治療を受けている血液透析患者 6 名 (男性 4

例、女性 2 例、平均年齢 66.6 歳、平均透析歴 10.4 年) であり、文書で IC を得、併用薬を変えずに以下のスケジュールで治療した。OMG が週 1 回間隔投与であることより、原則 96 時間の CGM 装着とした (非透析日・透析日 2 日ずつ)。まず TNG 40 mg 投与下で血糖変動を測定し、その後全例 OMG 12.5 mg に変更、変更 4 週間後に CGM を施行、再び TNG 40 mg に戻して 4 週間後に CGM で測定した。

図 6 に示すように、それぞれの薬剤における全例の非透析日・透析日の平均 MAGE 値に有意差は認められなかった事より、血糖変動のみに関しては 1 日 1 回投与の TNG と週 1 回投与の OMG は同等である可能性が考えられた。また、今回の検討において、有意差はなかったものの、透析日の平均 MAGE が TNG 40 mg に比べて OMG 12.5 mg で低い傾向にあり、OMG が透析時間帯を含め恒常的にインクレチン機能を発揮し続ける事は、今後の新たな治療戦略への応用に興味をもたれる。

おわりに

糖尿病透析患者における CGM で血糖変動測定の意義を、主に DPP-4I にて治療した自験例を中心に解説した。CGM システムにより 24 時間切れ目のないの血糖変動の情報が得られ、血液透析という医原性の複雑な血糖変動が避けられない状況において、患者の血糖変動評価および治療方針の検討において有用なツールと考える。

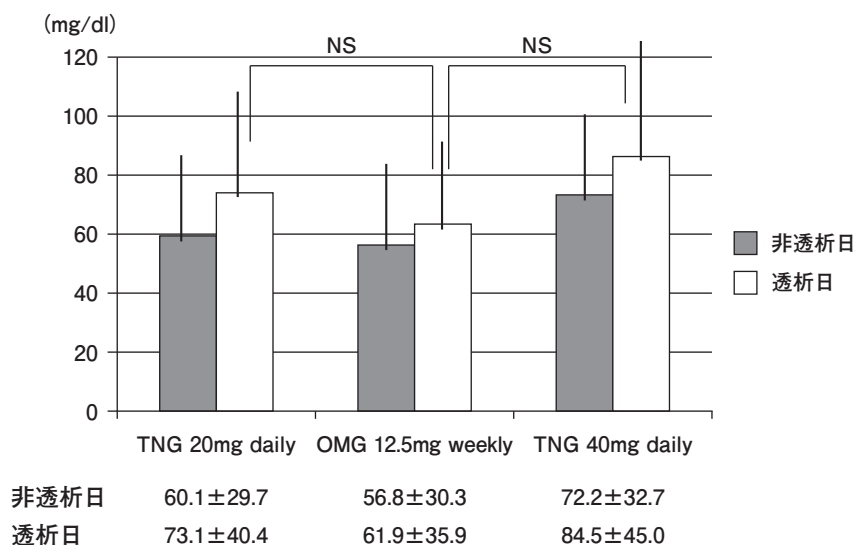


図 6 各薬剤投与時の平均 MAGE (その 2)

(Watanabe S. et al. : ASN Kidney Week 2016, FR-PO810, 2016 より)

文 献

- 1) Su G, Mi SH, Tao H, et al. : Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2013; 36(4) : 1026-1032.
- 2) Drechsler C, Krane V, Ritz E, et al. : Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation* 2009; 120(24) : 2421-2428.
- 3) Rigg GA, Bercu BA : Hypoglycemia—a complication of hemodialysis. *N Engl J Med* 1967; 277(21) : 1139-1140.
- 4) Abe M, Kaizu K, Matsumoto K : Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients : comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. *Ther Apher Dial* 2007; 11(4) : 288-295.
- 5) Mirani M, Berra C, Finazzi S, et al. : Inter-day glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(10) : 749-753.
- 6) Jin YP, Su XF, Yin GP, et al. : Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2015; 29(3) : 395-399.
- 7) Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, et al. : Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970; 19(9) : 644-655.
- 8) Abe M, Okada K, Maruyama T, et al. : Comparison of the effects of polysulfone and polyester-polymer alloy dialyzers on glycemic control in diabetic patients undergoing hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 71(5) : 514-520.
- 9) Abe M, Kikuchi F, Kaizu K, et al. : The influence of hemodialysis membranes on the plasma insulin level of diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2008; 69(5) : 354-360.
- 10) Derosa G, Libetta C, Esposito P, et al. : Bicarbonate dialysis compared to hemodiafiltration on glycemic excursions in patients with end-stage renal disease with and without type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015; 29(8) : 1136-1141.
- 11) Jung HS, Kim HI, Kim MJ, et al. : Analysis of hemodialysis-associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(10) : 801-817.
- 12) Chantrel F, Sissoko H, Képénékian L, et al. : Influence of dialysis on the glucose profile in patients with diabetes : usefulness of continuous glucose monitoring. *Horm Metab Res* 2014; 46(11) : 810-813.
- 13) 海津嘉蔵, 瓜生康平, 松本紘一, 他 : 糖代謝以上と栄養障害. *透析会誌* 2005; 38(6) : 1256-1257.
- 14) Takahashi A, Kubota T, Shibahara N, et al. : The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; 62(5) : 362-368.
- 15) 日本透析医学会 : 血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. *透析会誌* 2013; 46(3) : 311-357.
- 16) Abe M, Kaizu K, Matsumoto K : Plasma insulin is removed by hemodialysis : evaluation of the relation between plasma insulin and glucose by using a dialysate with or without glucose. *Ther Apher Dial* 2007; 11(4) : 280-287.
- 17) 秋澤忠男, 深川雅史, 和田 隆 : インスリン, Cペプチド, グルカゴン. *透析患者の数値の読み方*. 改定第3版. 東京 : 日本メディカルセンター, 2013 : 181-184.
- 18) 花井 豪, 馬場園哲也, 内湯安子 : 2型糖尿病血液透析患者におけるC-ペプチドインデックス (CPI) の意義~多施設共同研究. *透析会誌* 2014; 47(Supplement 1) : 565.
- 19) Képénékian L, Smagala A, Meyer L, et al. : Continuous glucose monitoring in hemodialyzed patients with type 2 diabetes : a multicenter pilot study. *Clin Nephrol* 2014; 82(4) : 240-246.
- 20) Terawaki Y, Nomiya T, Akehi Y, et al. : The efficacy of incretin therapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 28; 5(1) : 10.
- 21) Yoshida N, Babazono T, Hanai K, et al. : Switching from subcutaneous insulin injection to oral vildagliptin administration in hemodialysis patients with type 2 diabetes : a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(8) : 1349-1355.
- 22) Yajima T, Yajima K, Hayashi M, et al. : Efficacy and safety of teneligliptin in addition to insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis evaluated by continuous glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 122 : 78-83.
- 23) 黒川幸枝, 岩田恭宜, 加藤健一郎, 他 : インスリン療法よりビルダグリプチン内服へ変更した糖尿病を合併する血液透析患者の検討. *透析会誌* 2014; 47(9) : 539-545.

間歇補充型血液透析濾過の基礎と臨床

甲田 豊

甲田内科クリニック

key words : 透析低血圧, 血液透析濾過, 間歇補充, 濃度分極層, ファウリング

要 旨

間歇補充型 HDF (intermittent-infusion hemodiafiltration; I-HDF) は, 透析膜の機能低下を逆濾過により軽減すること, 透析液の間歇補充により血圧を維持し, かつ低灌流臓器の循環を増やすことで溶質交換を促進するなどの特徴がある。したがって, 本治療は従来の透析機序に加えて, 透析膜と生体調節機構の両者に作用点をもつ統合的な治療である。末梢循環の改善, 低分子量蛋白質クリアランスの維持, クリアスペースの増加に加え, 透析低血圧症例を対象とした臨床試験において, 処置回数の有意な低下が認められた。

はじめに

2010年にオンライン血液透析濾過(OL-HDF)が保険収載になり, OL-HDFを受ける患者数は急速に伸びている。日本HDF研究会が1995年に設立されてから, OL-HDFは長い間その先進性にもかかわらず, 保険制度上は微妙な立場にあった。ヨーロッパにおける個人機に比較し, 日本ではほとんどの施設がセントラル透析液供給システムを採用するため, 補充液の清浄化バリデーションが容易ではなかったことも一因と考えられる¹⁾。

HDFの定義は現在のところ公式に定められていない。日本では体重増加分を除いて5L以上の意図的濾過のあることが一般に受け入れられている。また, ヨーロッパでは血流の20%以上を濾過することがHDF

と提案されている²⁾。I-HDFの濾過量は少なく, これらのいずれも満たさないためHDFといえるか議論はあるが, 密閉系でオンライン品質の補充液を使用すること, 血液透析濾過器(ヘモダイアフィルター)を用いること, 認可された専用多用途透析装置を用いることの3要件を満たすことで, 現在の日本の医療保険上ではHDFと認められている。

1 I-HDFとは

I-HDFは補液回路を用いずに逆濾過透析液を間歇的に補液する方法で, 峰島, 江口らにより提唱された^{3~5)}。逆濾過の利用はPush/Pull-HDFと類似するが, I-HDFは生体側を容量バッファークと考えることが特徴である。そのため, I-HDFの間歇補充液量の設定は比較的大量(1回200mL, 補充速度150mL/分)を長い間隔(1回/30分)で行い, 補充は次の周期内で除水量に加えて回収される。これらのすべてが完全クローズドシステムのなかで行われる。

効率的な治療を行うには, 透析膜に加え体液分画間の溶質移動抵抗を考慮しなければならない。血液の濾過は濃度分極現象を必ず伴い, 中大分子の移動抵抗となる。I-HDFは逆濾過をもってこの膜の見かけ上の性能変化に対抗し, また, 間歇補液による毛細血管拡張をもって体液分画間移動抵抗に対抗する。

I-HDF治療の特徴は, ①透析膜の機能低下(ファウリング)を, 逆濾過洗浄で軽減すること, ②間歇補充により除水速度は大となるものの, 時間平均の血管内

容量を増加することで血圧維持を図り、低灌流臓器の循環を増やし溶質交換を促進することである。

2 限外濾過による濃度分極層の形成と膜の目詰まり

限外濾過は、蛋白質程度の比較的大きな分子量の溶質を、膜により分離濾過する操作である。濾過を開始すると溶媒は膜を通過するが、篩係数の小さい溶質（蛋白質など）は膜によって部分的に阻止される。阻止されて膜内面に滞留した蛋白質は、激しい濾過が続けば飽和濃度に達しゲル層を形成する。ゲル層の濾過係数は低く、濾過流速はゲル層律速となる。さらにゲル層と血液の溶質濃度との間には濃度勾配が発生している⁶⁾。この現象は濃度分極（concentration-polarization）と呼ばれ、透過流束を低下させファウリングの原因となる（図1）。

濃度分極層が形成された系の濾過流束は、溶質の濃度、拡散係数、分極層の厚みに支配される。このうち操作できるのは分極層の厚みである。前希釈HDFのように血流（結果として、せん断速度）を増加させる、

あるいはI-HDFのように、逆洗により分極層を除去すれば膜性能の維持を図れる。I-HDF中のTMPの動態から推測すると、逆洗では回復できないファウリング（膜の目詰りやゲル層）と、可除去性のある部分（濃度分極層）が形成されていることが考えられる（図2）⁷⁾。

3 I-HDFの溶質除去の特徴

一般に濾過治療では中大分子、特に $\alpha_1\text{m}$ クラスのクリアランスの経時的低下は避けられない。実験的には逆濾過操作により $\beta_2\text{m}$ 、 $\alpha_1\text{m}$ のクリアランスの回復が確認されている⁸⁾。実臨床においても、I-HDFでは $\alpha_1\text{m}$ クリアランスは低下しにくい^{4,9)}。このような膜機能の回復・保持はアルブミンと $\alpha_1\text{m}$ の分離除去にも結果として貢献する（図3）⁹⁾。また、血流改善に伴う毛細管面積の拡大から組織からの除去量増加も期待され、無機リンと $\alpha_1\text{m}$ のクリアスペースが透析よりも大きくなると報告されている⁴⁾。

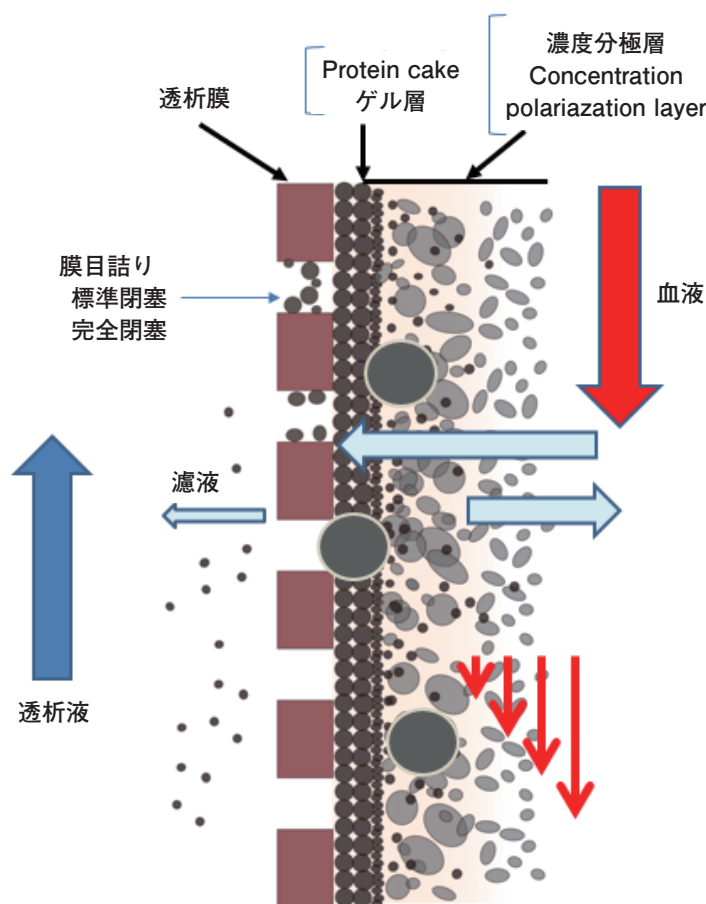


図1 限外濾過における濃度分極層、ゲル層（緻密層）の形成
血液を濾過すると、細孔閉塞、ゲル層、濃度分極層の形成が発生し、ファウリングの原因となる。

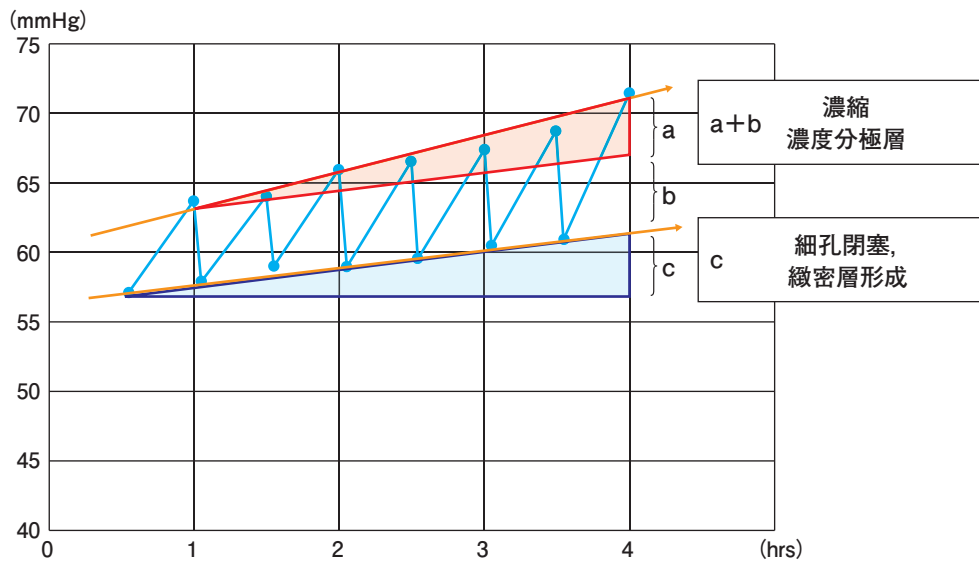
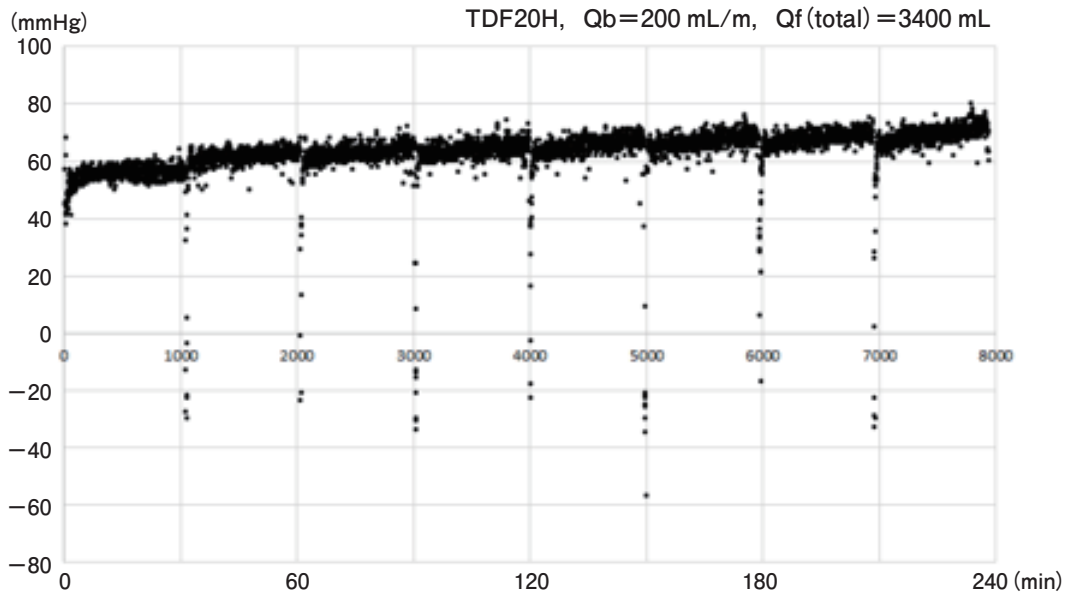


図2 I-HDF中のTMPの変化から推測する膜のファウリングの成り立ち

下図は実測値(上図)を模式的にしたもの。TMP上昇分cは逆洗で回復できない部分(細孔閉塞や緻密層など)、a+bが回復できる濃度分極層による部分であり、aはバルク濃度の上昇分と考えられる。文献7より引用。

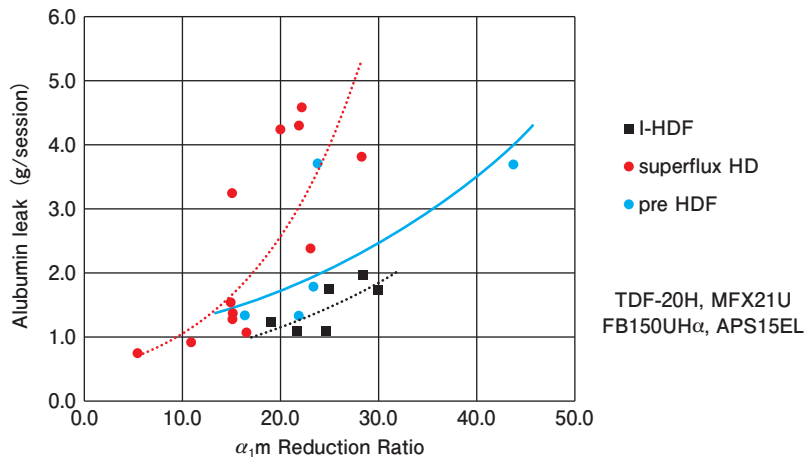


図3 アルブミン除去と α_1 -microglobulin除去率からみたI-HDFの位置

I-HDFは、蛋白漏出膜HD、前希釈HDFよりも、分離除去に優れる。文献9より引用。

4 透析低血圧と I-HDF

透析低血圧は頻繁に遭遇する合併症であり、HEMO study では 17.6% の頻度でみられている。KDOQI ガイドラインの定義は、収縮期血圧 20 mmHg 以上、または平均血圧 10 mmHg の低下とされ¹⁰⁾、欧州のガイドライン (EBPG) では具体的数値はなく、看護師などによる処置が必要な症状を伴う低血圧が強調されている¹¹⁾。その成立は除水による hypovolemia に、plasma refilling, 神経・内分泌反射, 心血管予備能などが追いつかないことによる。その他、透析液温度、血漿浸透圧、アセテート、貧血、食事摂取などの関与が指摘されている。透析低血圧発作時は冠血流量や脳血流が急速に低下し、心筋梗塞や認知症のリスクになり、さらに生命予後にも影響を及ぼす¹²⁾。

5 I-HDF は低血圧に有効か (臨床試験)

I-HDF は透析低血圧に有用と考えられてきたが、これまでの研究は少数例を対象としたものであった。我々は低血圧をきたしやすい患者を対象とした多施設前向き自主臨床試験を行い、I-HDF に循環動態の安定化があるのか、その効果を確認することができた¹³⁾。

対象は週 3 回の維持透析療法 (HD) を施行中で、週 1 回以上の血圧低下に対する処置が必要、または収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下するような IDH を高頻度に認める患者とした。介入は 1 回 200 mL (150 mL/分)、30 分間隔の I-HDF である。比較はクロスオーバーの通常透析とし、プライマリアウトカムは透析低血圧に対する処置回数とした。

結果は、試験を完遂した 68 例 (各モードで 816 回治療) において、総処置回数は 819 回から 668 回に減少した ($p=0.003$) (図 4)。試験期間中に 9 例 (11.7%) が脱落し、理由の如何にかかわらず、I-HDF 期中止はすべて増悪例として判定してもなお有意な減少であった。特に下肢挙上、除水速度調整、昇圧薬投与などの減少幅が大きかった。また、多重ロジスティック回帰分析で、高齢者や体重増加の多い例で有効である示唆が得られた。

付随して認められた現象として、I-HDF では透析中の収縮期血圧 (補充後 5 分値) は 4 mmHg 高値であり、治療後半の脈拍数の増加が血液透析より優位に小さく、交感神経系の緊張が少ないことが推察された (図 5a,

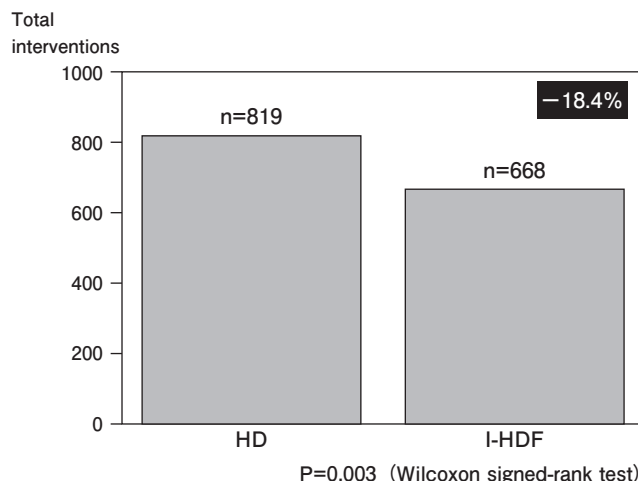
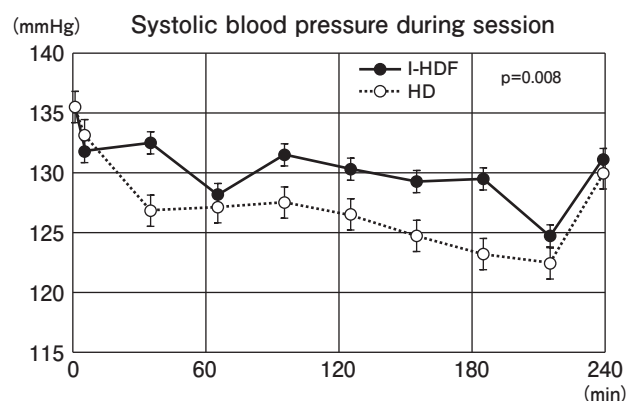
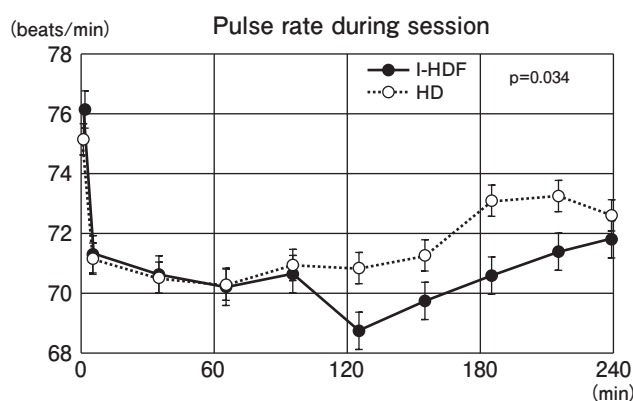


図 4 透析低血圧 68 例の総処置数の変化
それぞれ 4 週間のクロスオーバー期間で比較すると I-HDF で 18% の総処置数減少が認められた。文献 13 より引用。



(a) 間歇補充 5 分後の収縮期血圧の推移 (平均 ± SE)



(b) 間歇補充 5 分後の脈拍数の推移 (平均 ± SE)

図 5 治療中の収縮期血圧と脈拍数の変化

文献 13 より引用。

b)。これは末梢循環にとってはきわめて重要で、末梢血流の指数関数的増加を意味し、溶質交換 (クリアスペースの増加) に繋がる機序と考えられた¹⁴⁾。

血圧の維持機序としては、同じ総除水量であっても細胞外液量は I-HDF において少なくとも補充液分は多

くなること、一見矛盾するようであるが、過大な除水速度とならない限り左室内還流の増加が増え適正な交感神経緊張状態となることが推測できる。一般に、急速補液は低血圧に対し最も有効な手段である。I-HDFにおいて、それを間歇的に予防的に行えば組織の虚血を軽減できる。その結果、エネルギー代謝の多い臓器のアデノシン放出を抑制し、細静脈内の pooling (De Jager-Krogh 現象) を抑制する可能性がある¹⁵⁾。

このような I-HDF の効果は、透析の除水方法にまだ検討の余地があることを示唆している。補充液量の漸減パターン、最終補充後に回収を行わないパターンなどが試みられている。

6 I-HDF の問題点

I-HDF を行ううえで注意すべきことがいくつかある。

① 体格による濾過速度の調整

低体重の患者では、除水速度が相対的に多くなるため、かえって血圧が下がる可能性がある。安全な体重増加は DW の 6% 以内が限度と推奨されているが、DW が 60 kg と 30 kg の患者を想定すると、6% に相当する 4 時間透析の除水速度は、それぞれ 15 mL/分と 7.5 mL/分である。しかし、200 mL、7 回補充の I-HDF では 22 mL/分と 14.5 mL/分となり、体重増加分 8% と 12% の除水速度に匹敵する。したがって、低体重患者では補充液量の調整を必要とする。このように、単位時間あたりの除水量を考慮すれば、たとえ I-HDF を行うときであっても透析時間の延長は常に検討すべき対策である。

② 透析中の高血圧に対する自動血圧監視が必要

透析中に高血圧となるような患者に対し、補充液を繰り返し入れることは当然必要なく危険である。I-HDF に医工学上の問題があるとすれば、血液量変化や血圧のフィードバックなしに強制補液されることであろう。その対策が標準とならない限りたとえ溶質除去に有利だとしても、基本的に低血圧例を対象にするべき治療であると著者は考えている。

③ 逆濾過で戻る膜付着蛋白は問題か

逆濾過時に膜表面の蛋白が血流に戻ることに危険性や疑問を感ずるという指摘を受ける。しかし、図 2 の TMP 変化から推測するように、体内に戻るのは可逆性のある濃度分極層の部分と考えられる⁷⁾。これは普通の透析でも終了時の返血操作で行われていることと

同じであり、I-HDF において特に強調されて懸念することではない。

おわりに

I-HDF は透析膜と生体循環系の両者に対し作用点をもつ統合的な治療と考えられる。現時点では、中大分子の分離除去に優れるし、本治療に反応する低血圧例が存在することも明らかとなった。また、単純な定速除水でない除水方法に、まだ検討の余地があることを示している。有用性の高い適応例や長期的なアウトカムは、なお今後明らかにしていかなければならない。

文 献

- 1) 甲田 豊：日本 HDF 研究会の足跡と課題。腎と透析 2010; 69 (別冊 HDF 療法 '10) : 24-27.
- 2) Tattersall JE, Ward RA; EUDIAL group : Online haemodiafiltration : definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3) : 542-550.
- 3) 江口 圭, 池辺宗三人, 金野好恵, 他：新しい HDF 療法 (間歇補液 HDF : intermittent infusion HDF) の考案とその臨床効果。透析会誌 2007; 40 : 769-774.
- 4) 江口 圭, 宮尾真輝, 山田祐史, 他：逆濾過透析液を利用した自動モードによる間歇補液血液透析 (intermittent infusion HD) の考案とその臨床評価。透析会誌 2009; 42(9) : 695-703.
- 5) Mineshima M, Eguchi K : Development of intermittent infusion hemodiafiltration using ultrapure dialysis fluid with an automated dialysis machine. *Blood Purif* 2013; 35(Suppl 1) : 55-58.
- 6) 吉田文武, 酒井清孝：第 5 章人工膜による移動過程。化学工学と人工臓器。東京：共立出版株式会社 1997; 63-77.
- 7) 甲田 豊：間歇補充型 HDF (I-HDF) の考え方。大阪透析研究会会誌 2015; 33(1) : 51-55.
- 8) 宮崎美和, 福田 誠, 上住敏士, 他：JMS 全自動透析用コンソールを用いた透析モードの違いによる内部濾過促進型ダイアライザの物質除去の検討。腎と透析 2006; 61 (別冊 ハイパフォーマンスメンブレン '06) : 126-132.
- 9) 甲田 豊, 平松由晃, 脇屋有紀子, 他：逆濾過透析液を用いた間歇補充型 HDF の評価。腎と透析 2014; 77 (別冊 HDF 療法 '14) : 58-60
- 10) Workgroup KD; K/DOQI Workgroup : K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Suppl 3) : S1-S153.
- 11) Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. : EBP guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2) : ii22-ii44.
- 12) Henderson LW : Symptomatic intradialytic hypotension and mortality : an opinionated review. *Semin Dial* 2012; 25 : 320-

- 325.
- 13) Koda Y, Aoike I, Hasegawa S, et al. : Feasibility of intermittent back-filtrate infusion hemodiafiltration to reduce intradialytic hypotension in patients with cardiovascular instability : a pilot study. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 (2) : 324-332.
- 14) Guyton and Hall : Overview of the circulation; Biophysics of Pressure, Flow, and Resistance. *Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia, PA : Saunders, Elsevier. 2010; 157-166.
- 15) Shinzato T, Miwa M, Nakai S, et al. : Role of Adenosine in Dialysis-Induced Hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4 : 1987-1994.

透析患者における C 型肝炎治療のパラダイムシフト

菊地 勘

下落合クリニック

key words : HCV, 抗ウイルス療法, direct-acting antiviral (DAA), インターフェロン, IFN フリー

要 旨

慢性透析患者の 2007 年の HCV 抗体陽性率は 9.8% と高率である。透析患者においても、HCV 非感染患者と比較して、HCV 感染患者の生命予後は不良であり、肝硬変や肝癌の発症率が高い。HCV 感染透析患者の生命予後改善や透析施設での有病率、新規感染率の低下のため、抗ウイルス療法の施行は重要である。2014 年に IFN フリーの direct-acting antiviral (DAA) が登場して、透析患者での治療成績は飛躍的に向上した。この DAA 療法は IFN 療法と比較して、透析患者での高い有効性と安全性が報告されており、透析患者でも根治が目指せる時代となった。

はじめに

1989 年に C 型肝炎ウイルス (HCV) が発見され、輸血製剤の抗体スクリーニングが可能となり、輸血による新規感染は激減した。また、1990 年にエリスロポエチン製剤が保険適用となり、腎性貧血に対して輸血を施行する機会はほとんど無くなった。しかし、慢性透析患者の 2007 年の HCV 抗体陽性率 9.8%、2006～2007 年の HCV 抗体陽転化率 1.0% と、一般人口と比較して非常に高率である^{1,2)}。2007 年の透析導入患者の HCV 抗体陽性率は 7.9% と導入時から高率であり、慢性透析患者での輸血の機会は減少したが、有病率の高い原因の一つとなっている。HCV 非感染透析患者と比較して、HCV 感染透析患者の生命予後は不良で

あり、肝硬変や肝癌の発症率が高いことが報告されている³⁾。HCV 感染透析患者の生命予後改善や透析施設での有病率や新規感染率の低下のため、抗ウイルス療法の施行は重要である。

2011 年に「透析患者の C 型肝炎ウイルス治療ガイドライン」が発表され、透析患者ではリバビリンの使用が禁忌であることからインターフェロン (IFN) 単独療法が推奨された⁴⁾。しかし、作成からすでに 6 年が経過しており、この間にエポックメイキングである direct-acting antiviral (DAA) が登場して、透析患者での抗ウイルス療法もパラダイムシフトを迎えている。この DAA 療法は IFN 療法と比較して、透析患者での高い有効性と安全性が報告されており、本稿ではこの最新の治療について解説する。

1 抗ウイルス療法の変遷

1-1 インターフェロンを基本とする治療

わが国では 1992 年に C 型肝炎慢性肝炎に対して従来型 IFN が保険適用となったが、最も難治であり最も多く存在する、genotype 1 型・高ウイルス量の C 型肝炎慢性肝炎に対するウイルス学的著効 (sustained virological response; SVR^{注1)}) は約 10% と低率であった (図 1)⁵⁾。その後、2001 年に従来型 IFN+リバビリン (RBV) 併用療法、2003 年にペグインターフェロン (Peg-IFN) 単独療法、そして 2004 年には Peg-IFN+RBV 併用療法が保険適用となり、SVR は約 50% までに向上した。その後 2011 年には DAA である telaprevir (TVR) と

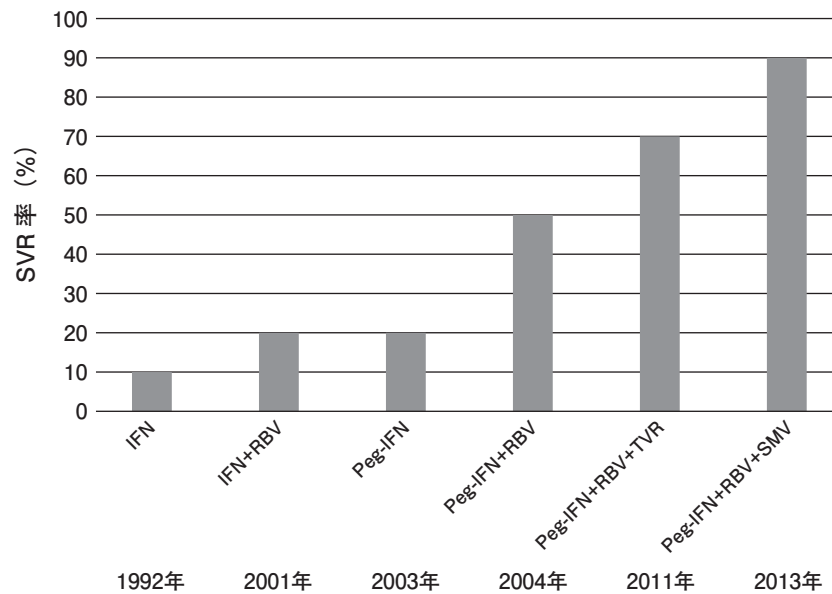


図1 腎機能正常者での genotype 1・高ウイルス量症例における IFN 療法による SVR の変遷
(参考 URL ①より引用)

Peg-IFN + RBV 併用療法, 2013 年に Peg-IFN + RBV + Simeprevir (SMV) 併用療法が保険適用となり, SVR は約 90% まで飛躍的に向上した。

注1) SVR とは, 抗ウイルス療法を終了して 24 週間後の HCV RNA 陰性。IFN 治療では, 治療終了の 24 週間後に効果判定が行われたが, DAA 治療では治療終了の 12 週間後に効果判定がなされるため, SVR12 と表記する。

1-2 IFN を基本としない治療

わが国では 2014 年に IFN フリー, 内服薬のみでの治療であるダクラタスビル+アスナプレビル療法が保険適用, 2015 年にソホスブビル/レジパスビル療法, バリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル療法が保険適用, 2016 年に, エルバスビル+グラゾプレビル療法が保険適用となり, いずれの SVR 率も 95% 以上と高率で, C 型肝炎は根治を目指せる時代となった。ただし, ソホスブビルは, eGFR<30 mL/分/1.73 m² の患者には禁忌であるため, ソホスブビル/レジパスビル療法は透析患者には使用できない。

透析症例の治療を行う場合, ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法とバリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル併用療法には, 国内から多くの使用成績が報告されており, 高い効果と安全性が確立している(表1)。また, エルバスビルとグラゾプレビル併用療法は, 海外での CKD・透析症例において, 高いエビデンスが報告されている(後述)。

2 透析患者での抗ウイルス療法の治療成績

2-1 Peg-IFN 単独療法の多施設共同研究での治療成績⁵⁾

REACH study (Recommendation of Peg-IFN α 2a treatment for hepatitis C patients on Hemodialysis) は, 国内での HCV 感染透析患者に対する Peg-IFN α 2a の有効性と安全性を検討する多施設の前向き介入研究である。参加施設数は 20 施設, 56 人, 年齢中央値 59 (31~70) 歳, 透析歴中央値 7.3 (0.2~42.0) 年の患者を対象に行われた。

治療は genotype に関係なく, 低ウイルス量 (HCV-RNA 5.0 Log IU/mL 未満) は Peg-IFN α 2a 90 μ g/週,

表1 透析患者での抗ウイルス療法の治療選択

genotype 1 型	
●	ダクラタスビル+アスナプレビル (Y93/L31 変異無の症例) 24 週
●	バリタプレビル/リトナビル+オムビタスビル (Y93 変異無の症例) 12 週
●	エルバスビル+グラゾプレビル 12 週
genotype 2 型 (HCV RNA 量: 6.5 Log IU/mL 未満)	
●	Peg-IFN 単独療法 24~48 週

高ウイルス量 (HCV-RNA 5.0 Log IU/mL 以上) は Peg-IFN α 2a 135 μ g/週, 48 週間の治療が行われた。対象は genotype 1 型の高ウイルス量 33 人, 低ウイルス量 8 人, genotype 2 型の高ウイルス量 9 人, 低ウイルス量 6 人であった。全症例の 75% が高ウイルス量であったにもかかわらず 39% (1 型 29%, 2 型 67%) の SVR が得られた。また, genotype 別での SVR が高率となる HCV RNA 量の cut off 値は, 1 型では HCV RNA 量が 5.7 Log IU/mL 未満で SVR 64%, 2 型では HCV RNA 量が 6.5 Log IU/mL 未満で SVR 88% であった。Peg-IFN α 2a 単独療法では, cut off 値を設定して治療した場合, 高い治療効果が得られることが明らかとなった。

2-2 genotype 1 型を対象とした DAA 療法の治療成績
genotype 1 型を対象とした DAA 療法の治療成績は以下となっている (表 2)。

(1) ダクラタスビル (ダクルイングTM) + アスナプレビル療法 (スンベプラTM) (国内データ)

① 須田らの報告

対象は男性 15 人, 女性 6 人の 21 人。年齢は 63 (50~79) 歳, 透析歴は 7 (1.5~33) 年, HCV RNA 量は 5.7 (2.9~6.8) Log IU/mL, NS5A 耐性変異は Y93 変異 3 人の患者背景。治療はダクルインザ 60 mg/日 + スンベプラ 200 mg/日を 24 週間内服。結果, SVR12 は 95.2% (20/21) であった⁶⁾。

② 宮崎らの報告

対象は男性 6 人, 女性 4 人の 10 人。年齢は 59~78 歳, HCV RNA 量は 2.9~6.1 Log IU/mL, NS5A 耐性

変異は L31 変異 2 人の患者背景。治療はダクルインザ 60 mg/日 + スンベプラ 200 mg/日を 24 週間内服。結果は SVR12 が 100% (10/10) であった⁷⁾。

③ 豊田らの報告

対象は男性 16 人, 女性 12 人の 28 人。年齢は 65.5 \pm 9.5 歳, HCV RNA 量は 5.89 \pm 0.91 Log IU/mL, NS5A 耐性変異は 0 人の患者背景。治療はダクルインザ 60 mg/日 + スンベプラ 200 mg/日を 24 週間内服。結果は SVR12 が 100% (28/28) であった⁸⁾。

④ 川上らの報告

対象は男性 14 人, 女性 4 人の 18 人。年齢は 68 (47~82) 歳, 透析歴は 5.0 (1.0~33.0) 年, HCV RNA 量は 6.0 (4.0~7.0) Log IU/mL, NS5A 耐性変異は 0 人の患者背景。治療はダクルインザ 60 mg/日 + スンベプラ 200 mg/日を 24 週間内服。結果は SVR12 が 100% (14/14) であった⁹⁾。

(2) オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル療法 (国内データ)

① 厚川の報告

男性 25 人, 女性 6 人の 31 人。年齢の中央値は 64 (49~85) 歳, HCV RNA 量は 5.6 (1.6~6.8) Log IU/mL。オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル合剤 1 日 2 錠を 12 週内服。結果は SVR12 が 96.8% (30/31) であった¹⁰⁾。

② 安部井らの報告

男性 7 人, 女性 2 人の 9 人。年齢の中央値は 68 (57~84) 歳。オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル合剤 1 日 2 錠を 12 週内服。結果は SVR12 が 100% (9/9) であった¹¹⁾。

表 2 末期腎不全・透析症例での genotype 1 型に対する
インターフェロンフリー DAA 療法の SVR

薬 剤	治療期間	SVR	発売
ダクラタスビル + アスナプレビル	24 週	98.70% (76/77) ^{†1}	2014 年
ソホスブビル + レディバスビル	12 週	不可	2015 年
パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル	12 週	97.50% (39/40) ^{†2}	2015 年
グラゾプレビル + エルバスビル	12 週	99.10% (115/116) ^{†3}	2016 年
ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル	12 週	無	2017 年

†1 文献 6~9 より作成。

†2 文献 10, 11 より作成。

†3 文献 12 より作成。

(3) エルバスビル+グラゾプレビル療法 (海外データ)

Rothらは、Lancetに、CKDステージG4とG5（透析患者77.5%を含む）患者を対象とした、エルバスビル+グラゾプレビルの多施設による二重盲検ランダム化試験であるC-SURFERを報告している。エルバスビル50mg/日+グラゾプレビル100mg/日を12週間内服。結果はSVR12が99%（115/116）であった。この中で、NS3/4A変異症例のSVR12は、100%（36/36）、NS5A変異症例のSVR12は、94.1%（16/17）例であり、CKDおよび透析患者の変異症例に対しても高い効果が確認された¹²⁾。

3 透析患者へのDAA療法と今後の課題

3-1 治療適応年齢

国内でのPeg-IFN単独療法の成績であるREACH studyと国内のDAAを用いた研究のSVR率は、genotype 1型においてDAA療法が3倍以上の効果であり、ほぼ100%のSVR率である。2014年にDAAが登場したことから、すでにC型肝炎は根治を目指せる合併症となった。

HCV排除の機序として、IFNは免疫誘導や抗ウイルス蛋白誘導により効果を発現するため、インフルエンザ様症状や血球減少などの副作用が多く発現したが、DAAはHCVに直接作用することから、IFNのような

インフルエンザ様症状や血球減少がなく、副作用も軽微である。この副作用の少なさから、IFN療法時代と比較して、治療対象の年齢が高齢となっている。REACH studyの治療対象は最高齢が70歳、平均年齢 57.0 ± 8.3 歳、中央値59.0（31~70）歳であったが、DAA療法の治療対象は、須田らの年齢63（50~79）歳、川上らの年齢68（47~82）歳、厚川らの年齢は66歳（49~85歳）で、全体の治療年齢が10歳以上高くなっており、治療最高齢が85歳となっている。

2007年末における慢性透析患者のHCV抗体陽性率と年齢との関係を図2に示す。HCV感染透析患者に対する抗ウイルス療法は、IFN療法時代には、70歳以上の患者は、IFN療法の副作用や合併症を考慮して、施行しないのが一般的であった。しかし、70歳以上の患者のHCV抗体陽性率は非常に高率で、70~74歳で11.6%、75~79歳では10.8%となっており、この有病率の高い集団が治療対象とならなかった。しかし、DAA療法では、いずれの研究からも、これらの年齢に大きな副作用なく治療が可能であり、SVR率はほぼ100%であることから、治療適応の幅が広がった。高齢者でも安全に治療が可能となったことから、基本的に治療年齢の上限はない。

3-2 医療費

1人あたりのDAA治療は230~390万円（治療期間

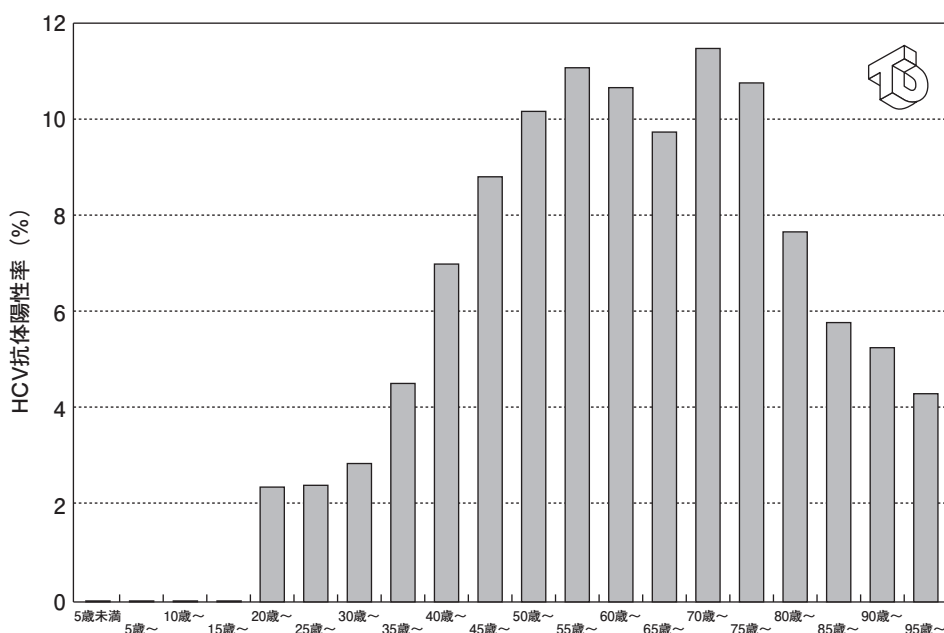


図2 2007年末におけるHCV抗体陽性率と年齢の関係
(文献1より引用改変)

表3 HCV感染透析患者を治療するメリット

患者側
● 肝硬変・肝癌への進展予防
● 生命予後の改善
● 移植腎生着率の上昇
透析施設側
● 新規感染率・有病率の低下
● HCV感染患者の感染対策が不要

表4 末期腎不全・透析症例での genotype 2 型に対する
インターフェロンフリー DAA 療法の SVR

薬 剤	治療期間	SVR	発売
ソホスブビル+リバビリン	12 週	不可	2015 年
パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル+リバビリン	16 週	不可	2016 年

12~24 週), IFN 治療では 140~290 万円 (治療期間 48 週) とともに高額であるが, DAA 治療の SVR 率はほぼ 100%, IFN 治療の SVR 率は 40% 未満であることを考慮すると, DAA 治療は割安と言える。ただし, 自己負担^{注2)}は少ないが高額な治療であり, 合併症や年齢から生命予後を考慮, 治療のメリット (表 3) とデメリット (医療費) を勘案して, 治療を行うかどうかを決定する必要がある。

注 2) C 型肝炎に対する IFN フリー治療や IFN 治療を受ける場合, 医療費の公的な助成制度があり, 医療費の患者負担は限定的である。自己負担の上限は, 世帯の市町村民税課税年額 235,000 円未満では月額 1 万円 (これ以外は 2 万円) で, 残りの費用を国と自治体が負担する。

3-3 genotype 2 型に対する治療

もう一つの課題が genotype 2 型に対する治療である。腎機能正常者では, 従来から Peg-IFN+RBV 併用療法において約 80% と高い SVR 率が得られていたが, 2015 年に IFN フリーの DAA 療法である, ソホスブビル+リバビリン併用療法が保険適用となり, SVR 率は 97% まで向上した。しかし, リバビリンはクレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下の患者に禁忌であり, 前述のようにソホスブビルは, eGFR<30 mL/分/1.73 m² の患者には禁忌である (表 4)。したがって, genotype 2 型の透析患者での治療は, すでにエビデンスのある Peg-IFN 単独療法が第一選択となる。REACH study の結果から, genotype 2 型に対する Peg-IFN 単独療法で, HCV RNA 量が 6.5 Log IU/mL 未満の患者を選択した場合, SVR が 88% と高率であり, 十分な

効果が期待できる。ただし, 2017 年末には, genotype 2 型の透析患者でも使用できる DAA 治療が登場する予定であり, その効果はほぼ 100% と非常に高く (学会発表されており論文投稿中), 発売まで待機するという選択がある。

おわりに

すでに, 透析患者の HCV genotype 1 型では根治を目指せる時代となった。genotype 2 型においても, 本年末に発売予定の DAA で根治を目指せる可能性が高く, 透析施設での HCV の撲滅は近い将来に可能となる。今後は, HCV 感染透析患者に対する治療を行うメリットとデメリットを勘案して, 治療適応症例には積極的に治療を行うべきである。

文 献

- 1) 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現況 2007 年 12 月 31 日現在。東京: 日本透析医学会, 2008。
- 2) Nakai S, Suzuki K, Masakane I, et al.: Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2008). *Ther Apher Dial* 2010; 14: 505-540.
- 3) Nakayama E, et al.: Prognosis of Anti-Hepatitis C Virus Antibody-Positive Patients on Regular Hemodialysis Therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-1902.
- 4) 透析患者の C 型肝炎治療ガイドライン作成ワーキンググループ: 社団法人日本透析医学会「透析患者の C 型肝炎治療ガイドライン」。透析会誌 2011; 44(6): 481-531.
- 5) Kikuchi K, Akiba T, Nitta K, et al.: Multicenter study of pegylated interferon α -2a monotherapy for hepatitis C virus-infected patients on hemodialysis: REACH study. *Ther Apher*

- Dial 2014; 18 : 603-611.
- 6) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, et al. : Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2016; 51(7) : 733-740.
 - 7) Miyazaki R, Miyagi K : Effect and Safety of Daclatasvir-Asunaprevir Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Patients on Hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2016; 20(5) : 462-467.
 - 8) Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. : Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol* 2016; 51(7) : 741-747.
 - 9) Kawakami Y, et al. : Pharmacokinetics, efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir in dialysis patients with chronic hepatitis C : pilot study. *J Viral Hepat* 2016; 850-856.
 - 10) Atsukawa M, Tsubota A, Koushima Y, et al. : Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dialysis patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Hepatology* 2017 Apr 29. doi : 10.1111/hepr.12910. [Epub ahead of print]
 - 11) 安部井誠人, 他 : 血液透析療法中慢性腎不全合併C型肝炎ウイルス感染症に対するOmbitasvir/Paritaprevir/Ritonavir療法の効果. *肝臓* 2016; 57(10) : 565-567.
 - 12) Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. : Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study) : a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 17; 386(10003) : 1537-1545.

参考 URL

- ‡1) 日本肝臓学会「C型肝炎治療ガイドライン (第5.4版) 2017年4月発行」http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c

立位困難患者に適する SAFE-PA 撮影法に 特化対応した新たな車椅子型胸部 X 線撮影台の開発

村石昭彦

村石循環器科・内科

key words : 立位困難患者, SAFE-PA 撮影法, 胸部 X 線撮影台, 車椅子

要 旨

立位困難患者の胸部 X 線撮影方法に関して、立位と同じ PA 方向での撮影方法が難しく、やむをえず逆方向の AP 方向での撮影や仰臥位での撮影がなされ、一部では特殊な撮影方法で PA 方向の撮影が試みられてきたが、広く普及するには至っていない。2016 年末、普及型介護用背もたれ可倒式車椅子を用いて、PA 方向座位胸部 X 線撮影が簡便に安全に多くの患者で臨床応用できる可能性を報告した。しかし、安静が難しい理解力に乏しい認知症患者や、座位で腹部が突出して撮影困難な肥満患者など、実際には患者側の様々な要因により SAFE-PA 撮影法 (The Safe Alternative For Everyone-Posterior Anterior View 撮影法) が難しい場合が少なくなかった。これらの弱点を克服するために、SAFE-PA 撮影法に特化対応した新しい胸部 X 線撮影台の開発を行った。ADL や体格・体型による制約が非常に少なく、心不全管理に重要な心胸比の測定にも影響を与えず、患者がリラックスでき、きわめて安全に安定した撮影が可能である。新開発撮影台を利用した SAFE-PA 撮影法で、様々な原因による多くの立位困難な患者において良質な胸部 PA 撮影が簡便に行えるようになった。

はじめに

立位困難患者に対する PA 方向胸部 X 線撮影法が待

望されてきたが、最近まで簡便かつ合理的な方法はなかった。2016 年末に初めて提唱した SAFE-PA 撮影法とは、The Safe Alternative For Everyone-Posterior Anterior View 撮影法の頭文字と主な利点である安全性とを合わせた意味を込めて命名した撮影法である¹⁾。その基本は、座位のまま立位と同じ撮影条件で PA 方向胸部 X 線撮影を行うという点であり、当初、背もたれ上部を倒すことのできる量販型の介護用車椅子が利用された。

立位困難な要介護状態の透析患者が急増しているが^{2,3)}、多くの透析以外の医療機関でも必要とされながらも諦められてきた高品質の PA 方向胸部 X 線撮影が、SAFE-PA 撮影法の登場により安全かつ簡便に行えるようになったことは、患者と医療関係者にとり大きな朗報であった。立位困難な要介護状態の患者で、例えば胸水の存在を観察したい、心胸比 (CTR) をできるだけ正確に測定したい、過去に立位撮影が可能であった頃と現在とを比較をしたい場合などで特に有用であるが、オリジナルの SAFE-PA 撮影法にはいくつかの限界もあった。それら限界を克服するため、SAFE-PA 撮影に特化した車椅子一体型胸部 X 線撮影台を株式会社オートシステム、および株式会社ヨシヅカシステムプロダクトと共同で新しく開発した。その過程で行った工夫で、SAFE-PA 撮影法の本来の趣旨である「できるだけ多くの人の選択肢となりえる」という目的の達成に近づいたと思われる。

1 目的および対象

麻痺や疼痛、骨折、けいれん、廃用症候群などにより下半身が安定せず立位困難な患者のうち、撮影をさらに困難にする下記①～④の問題点を併せ持つ患者を対象として、適切な SAFE-PA 撮影が可能となるように車椅子および撮影台の工夫改良を行った。すなわち、

- ① 検査の意義や方法が理解できずに抵抗するような態度の認知症患者、あるいは精神状態が安定せず常に勝手に動き静止ができない患者
- ② 背中や腰がすごく曲がり傾くなど受像カセットと胸部が良好に接しない患者
- ③ 小柄で座高が低い患者
- ④ 極端な肥満体型で腹部が凄く突き出ている患者など、オリジナルの SAFE-PA 撮影法ではどうしても困難と思われる問題を抱える患者でも、立位撮影と同レベルの座位 PA 胸部撮影が可能となるような X 線撮影台の開発を目的とした。

当院の外来透析患者 65 人のうち、身体状況により立位撮影よりも SAFE-PA 撮影を行うことが好ましいと判断された 17 人（うち 12 人は普段より院内を車椅子を利用して移動）に対し、毎月の定期検査のさいに

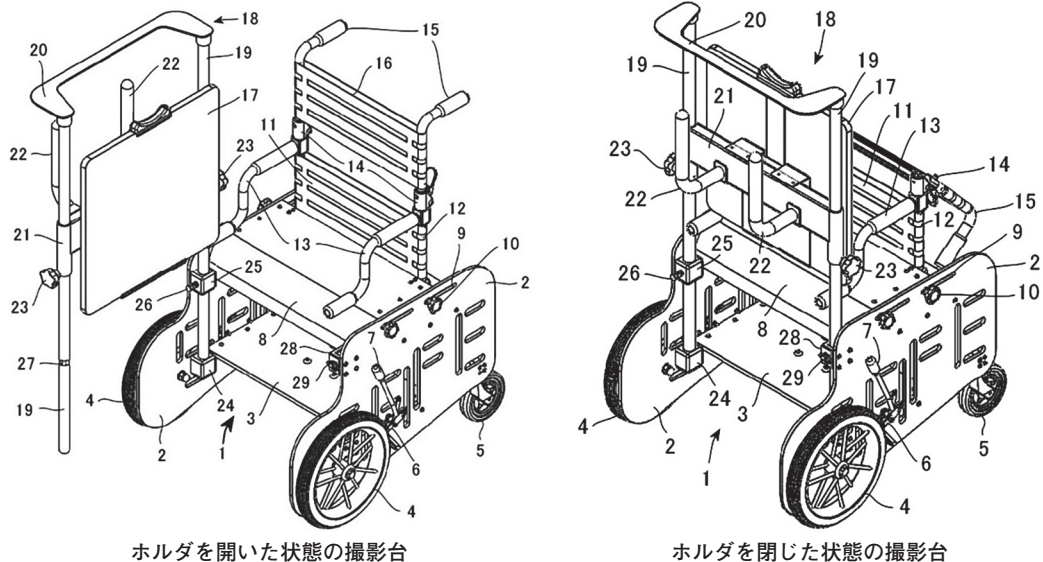
X 線撮影を行った。

2 方法

2-1 製品開発の方法

SAFE-PA 撮影法を確立するには、前述した対象①～④にみられる様々な問題点を克服できるような撮影台の改良が不可欠と思われ、撮影台メーカーおよび車椅子メーカーとの共同開発を進めた。

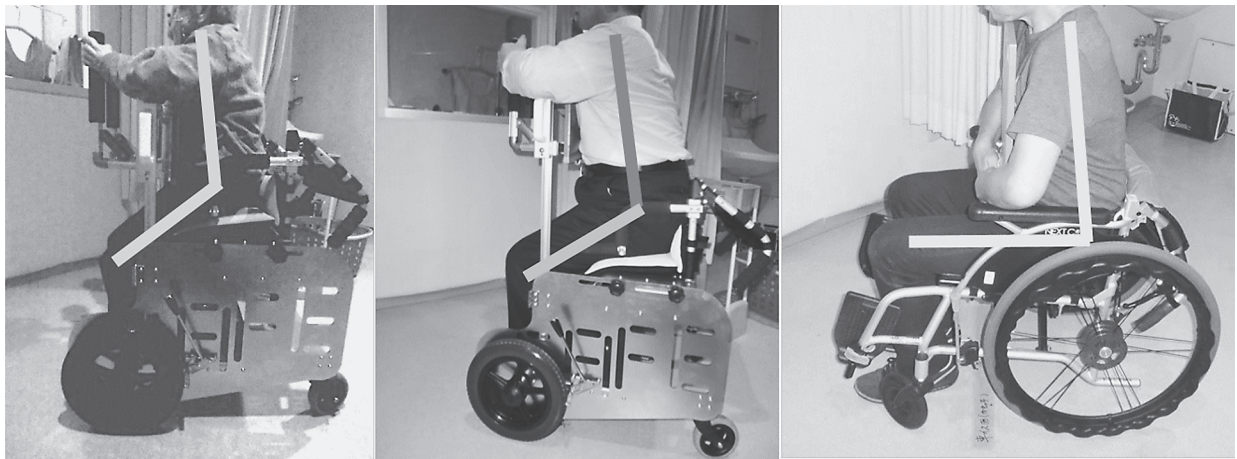
図 1 に示すように、座位撮影台のフレームは両側のサイドフレームとボトムフレームおよび座面で構成され、前方に大径の車輪、後方に小径の車輪がある。座面は前後位置が調整可能である。背板パイプから前方に向かって延びる肘掛部と把手があり、把手間には背もたれ部がある。撮影時に背もたれ部は後方へ折り曲げられ、X 線撮影の邪魔にならない。X 線受像カセットとカセットを保持するホルダは、2 本の支柱部と、それに沿って上下方向にスライド可能なカセット支持体を有し、支持体の中央部には前方へ突出する 2 本の把持部が設けてある。カセットをホルダに対して固定する時には、カセット支持体を上下にスライドさせて位置決めする。片側サイドフレーム前方の支柱ホルダは回動自在で、扉を閉じて固定すれば、ホルダを閉じ



【符号の説明】

- 1 フレーム 2 サイドフレーム 3 ボトムフレーム 4 大径の車輪 5 小径の車輪 6 プレーキ体 7 プレーキレバー 8 座面 9 長穴 10 ノブナット付ボルト 11 背板 12 背板パイプ 13 肘掛部 14 背折れ金具 15 把手 16 背もたれ部 17 カセット 18 ホルダ 19 支柱部 20 連結部 21 カセット支持体 22 把持部 23 ノブナット付ボルト 24 下部支柱ホルダ 25 上部支柱ホルダ 26 抜け止め用のネジ 27 小径部 28 受け側上部支柱ホルダ 29 扉

図 1 今回開発した撮影台の全体図



(A) 130 cm, 30 kg 小柄な患者

(B) 168 cm, 94 kg 肥満体型患者

(C) 介護用可倒式車椅子 (標準体型)

図2 体型の異なる患者の撮影の様子

た状態に保つことができる。

以上が撮影台の概要であり、次に各問題点に対し工夫改良した主なポイントを列挙する。

対象①の問題点は、身体の安静保持ができないことで、なにをされるのかわからぬ不安感が反抗理由と推測される。実際には座位ゆえに精神的にも楽になり、勝手な移動や動作が減るようである。手のやり場に困る患者も多く、認知症の程度によっては説明しても理解できないが、適切な位置に自然な感覚で掴む部分があれば患者の安心感につながり反抗的態度も減り、撮影時の静止状態が期待できると考え、2本の把持部を設置した。認知症患者の場合、反射的に取手を手前に引き付け、胸とカセットとの良好な位置関係ができる場合が多いようである。取手は、身長130~180 cmの人が自然に持てる部位に配置され、持つことで姿勢が安定し、背筋も伸び、中心ラインが定まり、肩甲骨が肺野から外せるなど利点が多い。脳梗塞後遺症による片麻痺で片手が完全拘縮した患者の撮影も行ったが、片手であっても取手の存在はきわめて有用で、大柄な体格を十分に支え体軸が真っ直ぐに保たれた。

対象②も対象①の場合と同じく、取手を持ち手前に引き付けてカセット部分に胸を接触させることができ、座位のほうが足を前方に出すため、背中への曲がり下半身に影響されず、むしろ立位よりもカセットとの位置関係が良好になる。通常の高さより高い位置の座面も、図2(A)にあるように、大腿部と下腹部の位置関係を楽にしている。両手で対称性に把持部を持つことにより上半体がねじれ、斜めに傾くことも減る。下半身の不安定さが影響しないため、上半身の力みが消え

て呼吸にも良い影響が見られる。

対象③はカセットサイズの問題で、身長150 cm以下で座高が低い場合、オリジナル法では15インチのカセットが大腿部とぶつかり撮影が難しかった。普及型車いすよりも座面は水平かつ高くし、体型により座面前後幅も必要最小限に短く調節可能とした。普及型車いすでは多くの人で図2(C)に示すように大腿部が膝に向かい少し前上がりとなるが、新開発撮影台では大柄な人でも図2(B)に示すように大腿部が足先に向かって少し斜めに下がっていく位置関係になり、肥満体型の人も含め下腹部から大腿部がカセットと接触する可能性を最小限にできる。ただ、大型17インチカセットを使用する場合、身長150 cm以下であれば大腿部がカセット下端に当たり制限がある。標準15インチカセットの場合は、図2(A)に示すように身長130 cmという超小柄な人でも無理なくSAFE-PA撮影が可能である。

対象④に関して、超肥満体型の人は立位撮影の場合には軽く前傾姿勢になり、カセットと胸を密着させている。これを座位で再現させるには、対象①、②同様に把持部を持ち、手前に引き付ける動作が大切で、直立固定されているカセットに対し座位のまま軽く前傾姿勢をとらせることが可能である。また、座面を高くし大腿部を斜め下にし、腹部を楽にさせ深呼吸を妨げないようにする必要がある。座面が前後に約10 cm移動調節可能となり、腹囲110 cmでも対応できる。

2-2 実際の撮影方法

① まず被検者の体格に合わせて座面の前後位置を

調整する。

- ② ホルダを開いた状態とし、被検者を座面に座らせる。
- ③ 支柱部を固定しホルダを閉じる。
- ④ X 線照射部とカセットの位置関係が適正となるように座位撮影台をあらかじめ定めた位置に移動させ、ブレーキで固定する。
- ⑤ 操作レバーを操作し、背もたれ部を後方へ折り曲げる。
- ⑥ カセットの上下左右位置を調整し、被検者の位置と姿勢がカセットに対して適正なポジションとなるようにし、通常の立位での PA 方向胸部 X 撮影とまったく同じ方法と撮影条件により撮影する。

2-3 心胸比等の比較方法

維持透析患者に対しては、全身管理を目的に毎月胸部 X 線撮影を施行し、心胸比の計測などを行っている。当院外来透析患者 65 人のうち、身体状況等により立位撮影よりも SAFE-PA 撮影を行うことが好ましいと判断された 17 人（そのうち 12 人は日常生活において

車椅子を利用して移動）に対し、その有用性や安全性などを説明し同意を得て、今回 4 月の定期検査のさいに新開発撮影台を用いて SAFE-PA 撮影を行った。前回 3 月および 2 月は立位での撮影を行っており、4 月における座位での撮影時との心胸比（CTR）の比較を行った。心胸比は循環器内科専門医が同一写真を異なる日に 2 回計測し、その平均値で比較した。また、4 月の撮影 2 日後に、従来の立位撮影と新開発撮影台を用いた SAFE-PA 撮影のいずれが好ましいと感じるか（今後どちらの方法で検査を受けたいか）に関し 17 人全員に聞き取りを行った。

3 結果

胸部 X 線撮影画像に関しては、管球と受像カセットの距離や射入角度および方向などの位置関係、電圧や放射時間などの撮影条件に関するすべてが同一であり、当然ながら立位撮影と同質の画像が得られる。最も懸念される立位との相違点は、深吸気後の呼吸停止時における横隔膜の位置が座位の場合に内臓等により制限され高い位置にとどまり、結果的に心胸比（CTR）が

表 1 新開発撮影台を利用した SAFE-PA 撮影法の応用患者一覧（外来透析患者 17 人）

患者番号	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	ADL 院内は 車椅子 搬送 (*)	座位撮影が好ましいと思われる理由	2月	3月	4月	3月と	撮影後、患者による比較の感想
						立位 CTR (%)	立位 CTR (%)	座位 CTR (%)	4月の CTR差 (%)	
1	82	151	53.3	*	腰痛あり、腰が曲がる	51.3	50.4	50.3	-0.1	* 慣れているから
2	63	180	61.1		フラツキが強く、立位が不安定	43.8	40.9	40.7	-0.2	* 少し時間がかかる
3	92	146	47.4		認知症が強く、立位保持ができない	57.2	60.3	60.3	0	*
4	77	156	55.1	*	認知症で理解できず、視力障害で、立位保持ができない	50.5	49.6	50.2	0.6	*
5	81	143	43.6		腰の前屈が強く、上体が直立安定しない	51.1	57.7	57.1	-0.6	*
6	71	155	40.8	*	下腿骨折で直立できず、上体が傾斜し、立位保持ができない	54.0	56.4	52.4	-4.0	*
7	64	169	48.8	*	両下肢麻痺で廃用症候群、上体もやや傾斜している	47.5	47.6	48.1	0.5	*
8	70	162	46.7	*	下肢弱く、立位保持ができない	51.3	50.5	49.5	-1.0	*
9	87	143	52.4	*	下肢弱く、腰が曲がり、歩行が不安定	56.8	56.4	57.4	1.0	*
10	89	139	42.2	*	下肢弱く、腰が曲がり、立位保持ができない	57.8	58.3	58.2	-0.1	*
11	86	166	62.6	*	下肢弱く、腰が曲がり、上体が直立安定しない	47.9	51.1	49.0	-2.1	*
12	64	147	52.1	*	腰痛が強く、立位保持ができない	50.4	54.3	54.4	0.1	*
13	79	155	47.3		上体の傾きあり、上体が直立安定しない	53.5	49.9	49.1	-0.8	*
14	85	150	40.1	*	下肢弱く、腰が軽く曲がる	57.7	58.2	57.1	-1.1	*
15	65	163	67.9		上体が傾き、精神疾患で理解ができない	55.9	57.5	57.2	-0.3	*
16	81	152	42.7	*	下肢弱く、立位が不安定	52.2	52.6	52.6	0	*
17	73	164	68.9	*	腰痛が強く、立位が不安定	57.0	55.8	56.3	0.5	*
平均 CTR (%)						52.7	53.4	52.9	-0.45	

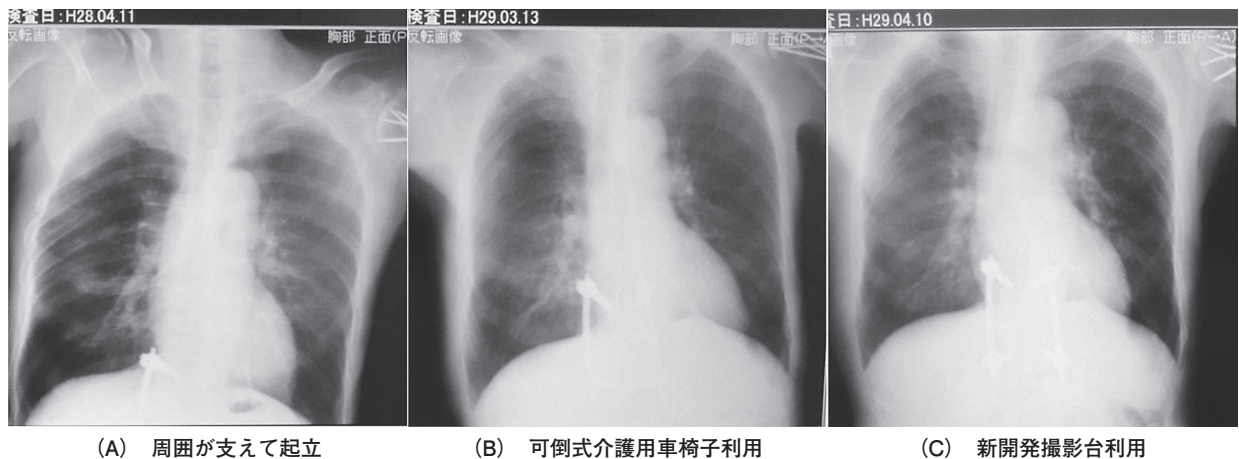


図3 撮影結果の比較

大きく計測される可能性が否定できない点である。肥満体型では受像カセットと胸部の位置関係が腹部で邪魔されてしまうことも懸念される。

外来透析患者 17 人は、胸部 X 線撮影を 4 月は SAFE-PA 撮影法にて行い、2 月および 3 月に立位で行ったさいの CTR と比較した (表 1)。様々な理由により各患者の CTR は毎月少しずつ変動し、2 月と 3 月の立位撮影どうし間でも平均 0.7% の差が認められる。3 月の立位撮影と 4 月の座位撮影との間では平均 0.45% の差があるのみで誤差範囲と考えられ、しかも懸念された拡大ではなく縮小であった。これは、新開発撮影台を利用した SAFE-PA 撮影においては、立位撮影とほぼ同様に CTR が計測可能であることが示唆され、精度的にも十分に臨床応用可能と考える。

今回、SAFE-PA 撮影を行った透析患者 17 人のうち 12 人は、普段より移動には車椅子を利用している。前回までは立位での撮影を患者もスタッフも苦労しながら施行していたが、撮影 2 日後に撮影時の心理および身体的負担などの感想を調査すると、今回行った SAFE-PA 撮影を好み次回からも希望した患者が 7 人、従来の立位撮影を好む患者が 2 人、どちらでも構わないとする患者が 6 人であった。他の 2 人は撮影したこと自体を忘れていた認知症患者であったが、特に問題なく撮影が可能であったことから、認知症患者の多くにも SAFE-PA 撮影が応用可能であると考えられた。立位撮影を好む 2 人の理由は、「なんとなく立位でないと撮影した気がしない、まだスタッフが準備に慣れていないから待たされたみたいで嫌だ」といったニュアンスで、やや短気な性格が関係していると思われた。実際には新開発撮影台を用いた SAFE-PA 撮影が不適

当な患者は当院の外来透析患者の中にはおらず、概して好評であった。また、無理に立たせたりオリジナル SAFE-PA 撮影法よりも正しい姿勢に近い良い胸部 X 線画像が得られた (図 3)。

4 考 察

2016 年末に提唱したオリジナルの SAFE-PA 撮影法は、介護用普及型の背もたれ可倒式車椅子に患者を座らせ、あらかじめ決めた撮影位置に移動し、放射線管球を上下左右に位置調整し、立位の場合とまったく同じ条件で PA 方向へ撮影する方法であった。CR の場合、受像カセットおよびグリッド板を前胸部に適切に接するよう患者自身の両腕で抱きかかえて垂直かつ水平に位置させる必要があった。認知症がなく、上体の傾きもない標準体型である患者の多くは良好な撮影が可能であるが、体型や姿勢、さらには検査への理解度や受容態度により画質が左右され、撮影が難しい場合も少なからずみられる懸念があり、発表時より工夫改良を計画していた¹⁾。

SAFE-PA 撮影法に対応特化した新開発 X 線撮影台の利用により、座位ができて身体も安定が保ちにくい患者、撮影を不安がり抵抗するような態度で落ち着かない認知症患者、背中や腰が曲がり傾きカセットと胸が接しにくい患者、極端な肥満体型で腹が突き出ている患者など、多くの患者で従来の立位撮影およびオリジナルの SAFE-PA 撮影法よりも高品質な画像がきわめて安全に撮影可能になった。

胸部 X 線撮影では標準 15 インチの他に大型 17 インチの CR、およびリモート DR 用カセットが使用されることがある。オリジナルの SAFE-PA 撮影では大腿

との位置関係から 17 インチでは身長 165 cm 以下では使用が難しかったが、新開発撮影台では 150 cm 以上で 17 インチ DR カセットの使用が可能となった。15 インチでは 130 cm 程度の非常に小柄な人にも使用が可能であり、加齢で脊椎圧迫骨折を繰り返し身長が縮んだ場合でも、多くの場合に SAFE-PA 撮影が可能となる。肥満体型に関しては、腹囲 100 cm、体重 100 kg 程度までは新開発撮影台での撮影が問題なく可能なことは、透析を受けていない外来患者を撮影して確認しているが、つかまり立ちもできず下半身が完全に麻痺している 100 kg の患者を撮影台に座らせること自体がスタッフにとっては大変かもしれない。

非常に小柄な患者や肥満体型の患者で撮影が可能になったのは、方法の部分で記述した工夫改良が理由であろうが、取り扱い自体も非常に簡易で、撮影のための作業時間が長くならず、その点も患者には好評であった。この撮影台に対する患者の感想は非常によく、非常に楽だという感想が多かった。今回は当院全透析患者の約 25% で SAFE-PA 撮影法の適応と判断されたが、超高齢化が進む一般外来には非常に不安定で途中で立位姿勢が維持できない患者も多い。また強い腰痛により上半身が前や横に傾く患者も多い。様々な患者に新開発撮影台を利用した時点で判明した思わぬ副産物であるが、なんとか立てるが不安定な場合には、高めの座面での座位にすることで上半身のリラックスが得られ、腕で支柱にしがみつこうとする緊張もなくなり、撮影時の呼吸停止動作にも非常にいい影響が得られた。

手順に慣れれば撮影時間は立位に比べまったく長くはならず、安全性は格段に向上している。現実には毎月行う X 線撮影を苦に思う透析患者が少なからずいて、この撮影台を利用した SAFE-PA 撮影法により初めて嫌ではなくなったと喜ばれていた。透析管理のように、毎月心胸比を比較する場合などは条件が一定しやすい利点があり正確性も期待できる。

おわりに

事実上諦められていた立位困難な患者に対する PA

方向胸部 X 線撮影は、2016 年末に提唱した背もたれ可倒式車椅子利用による SAFE-PA 撮影法により可能になる道が開けたが、今回開発した撮影台により、撮影の質が格段に向上し、立位撮影と遜色ないものになったと思われる。急速に進む高齢化社会、身体的に困難な患者にも適正な X 線検査を行い診断と治療につなげていくための創意工夫が生み出した成果だと思われる。

The Safe Alternative For Everyone-Posterior Anterior View 撮影法と命名したこの撮影方法は、立位困難な多くの人に安全な alternative として応用可能であるが、for everyone と謳いつつ、座位すらも不可能な寝たきり患者をはじめ、まだまだ疾患や精神状態によっては難しい場合もあり、患者の病状にも注意して適応を選んで利用していただきたい。胸部 X 線撮影は医療における基本的な検査法で、世界中の医療施設、リハビリテーション医療現場、介護医療分野、高齢者検診機関などなど、様々な患者への応用が広がると思われる。今後も使用経験を重ね、さらに良き製品へと改良していきたい。

謝 辞

今回の開発に多大な協力をいただいた株式会社オートシステムの原昭夫、稲見遼介様、ならびに株式会社ヨシヅカシステムプロダクトの小野哲大、浦部盾様に深謝します。

文 献

- 1) 村石昭彦：立位困難な要介護透析患者における新しい胸部レントゲン撮影法。—SAFE-PA 撮影法：The Safe Alternative For Everyone-PA Method—。日透医誌 2016；31：612-616。
- 2) 村石昭彦，隈 博政，菰田哲夫，他：福岡県における高齢透析患者の介護関連実態調査報告—2014 年 2 月現在—。日透医誌 2015；30：108-121。
- 3) 村石昭彦，下池英明，隈 博政，他：福岡県における高齢透析患者の介護関連実態調査報告（第 2 報）—短期予後に関する調査（2015 年 2 月現在）—。日透医誌，2016；31：109-122。

前希釈 on-line HDF における FGF-23 の除去について

恵 以盛

山東第二医院

key words : 前希釈 on-line HDF, FGF-23, 除去率, IIa 型ダイアライザ, α_1 -MG

要 旨

FGF-23 は骨細胞によって産生される液性因子で、リン代謝、ビタミン D 代謝において重要な役割を担っており、また、最近では透析患者において FGF-23 と死亡リスクや心疾患発症率との相関性が報告されている。前希釈 on-line HDF は IIa 型ダイアライザ使用の血液透析よりも FGF-23 を効率よく除去できた。

緒 言

CKD における骨ミネラル代謝異常は、リン蓄積によって始まると考えられている。近年、この初期の病態から fibroblast growth factor 23 (FGF-23) が重要な役割を担っていることが示されている。FGF-23 は 251 のアミノ酸からなる 32 kDa の糖蛋白で、主に骨細胞や骨芽細胞から分泌される液性因子であり、透析患者では高リン血症が FGF-23 を上昇させている可能性があり、死亡リスクや心疾患発症率と相関することが報告されている^{1,2)}。

前希釈 on-line HDF は、希釈量の増加に伴い中分子量～大分子量物質の除去効率が増加していくことがわかっており、2012 年の診療報酬改定に伴い on-line HDF は広く普及している。さらに、多くの高効率ヘモダイアフィルタも上市されており、標的溶質の高い除去効率性が期待されている。

今回、高効率ヘモダイアフィルタを用いた前希釈 on-line HDF と、IIa 型 (旧機能分類 V 型) ダイアラ

イザ使用の血液透析における FGF-23 の除去効率について比較検討を試みた。

1 対象および方法

対象は当院の維持透析患者 28 例で、on-line HDF 患者 (HDF 群) が 13 名、HD 患者 (HD 群) が 15 名であった。平均年齢 64.2 ± 12.2 歳、平均透析歴 10.7 ± 8.4 年であった。

検討方法を示す。透析の設定条件は、両群とも Qb 200 ml/min、透析時間 4 時間で施行した。Qd は HDF 群 600 ml/min、HD 群 500 ml/min であり、HDF 群の Qs は 200 ml/min とした。

使用した透析液はキンダリー 4E (扶桑薬品社製) であり、HDF 群で使用したヘモダイアフィルタは GDF-21 (日機装社製)、HD 群で使用したダイアライザは FX-S 180 (フレゼニウス製) とした。

測定項目を示す。週初めの透析前後に採血し、FGF-23 (Kainos 社 FGF-23 ELISA Kit (Full-length)), intact-PTH (エクルーシスキット), α_1 -MG, β_2 -MG, リン (酵素法) を測定した。

なお、低分子量蛋白の透析後値は Ht 補正を行い、統計解析は Student-t 検定を用いて危険率 5% 未満を有意水準とした。

2 結 果

年齢は HDF 群 61.5 ± 13.0 歳、HD 群 66.5 ± 10.9 歳で有意差はなかった ($P=0.303$)。一方、透析歴は

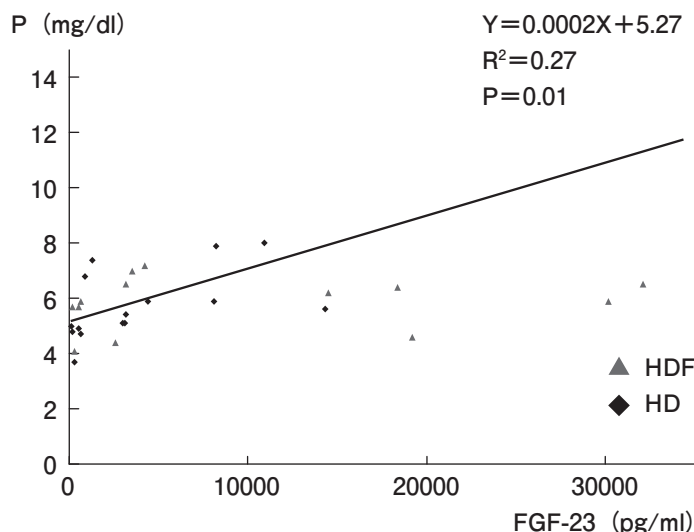


図1 透析前 FGF-23 とリンとの相関

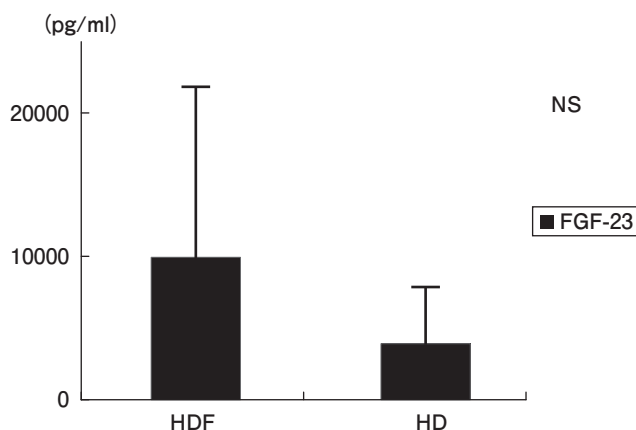


図2 FGF-23 (透析前値) の2群間の比較

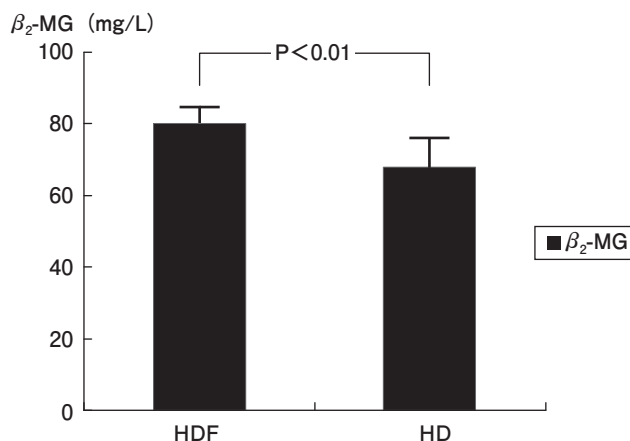


図4 beta₂-MG の除去率の比較

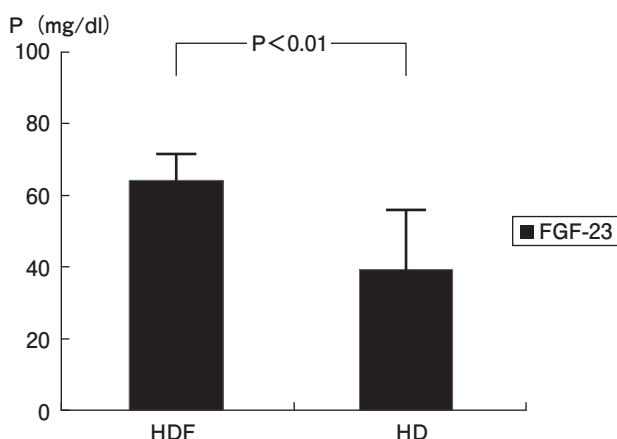


図3 FGF-23 の除去率の比較

HDF 群 16.4±8.9 年, HD 群 5.7±3.1 年で HDF 群が有意に高かった (P=0.002). 透析前 FGF-23 値と透析歴, 年齢, i-PTH との間では相関はみられなかった.

透析前 FGF-23 値と血清リンとの間には有意な正の

相関が認められた (図1).

全例における透析前の FGF-23 は 6,739.1±8,749.8 (pg/ml) であり, HDF 群では 9,965.2±11,151.5 (pg/ml), HD 群では 3,943.1±4,277.3 (pg/ml) と両群間で有意差はみられなかった (図2).

FGF-23 の除去率の比較は, HDF 群で 64.2±7.6%, HD 群で 39.3±9.0% であり, HDF 群が有意に高値を示した (図3).

beta₂-MG の除去率の比較は, HDF 群で 80.1±2.5%, HD 群で 68.0±5.9% であり, HDF 群が有意に高値を示した (図4).

alpha₁-MG の除去率の比較は, HDF 群で 50.4±5.2%, HD 群で 21.9±4.0% であり, HDF 群が有意に高値を示した (図5).

FGF-23 の除去率は beta₂-MG の除去率と相関がみられた (図6).

FGF-23 の除去率は alpha₁-MG の除去率と相関が見られ

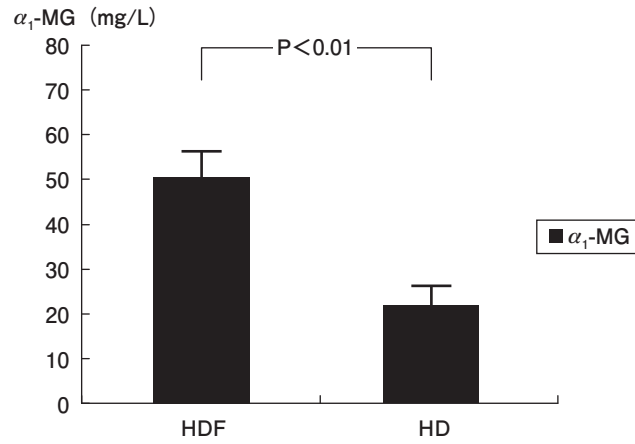


図5 α_1 -MG の除去率の比較

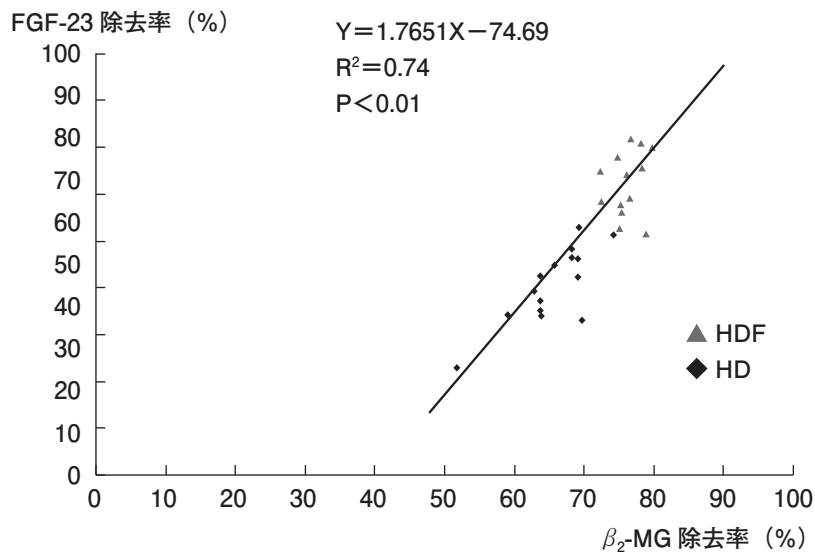


図6 FGF-23 除去率と β_2 -MG 除去率の関係

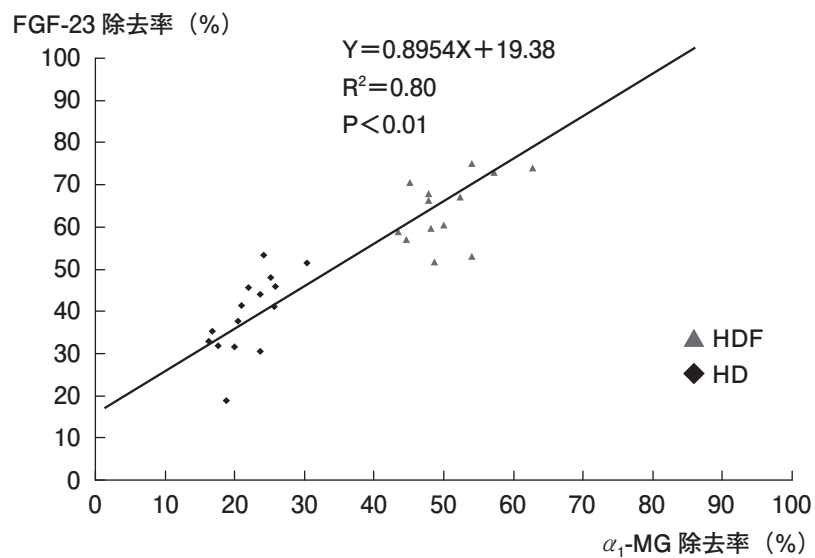


図7 FGF-23 除去率と α_1 -MG 除去率の関係

た (図 7).

3 考察

CKD-MBD のメカニズムは、血清リン濃度が上昇するとそれを感知した骨細胞から FGF23 が産生され、腎尿細管細胞に発現する FGFR1-Klotho 複合体を刺激し、尿細管細胞に P 排泄を促すと同時に、1,25D 産生を抑制することで腸管からのリン吸収を抑制し、血清リン濃度の上昇を抑えている。

CKD 患者では、リン負荷に反応して FGF-23 濃度が上昇することにより、初期には血清リン値は正常範囲に保たれるが、FGF-23 は腎臓での活性型ビタミン D の産生も抑制するため、活性型ビタミン D 低下を生じ、CKD 早期における PTH 分泌亢進の要因となる。このような状況で CKD がさらに進展すると、PTH や FGF-23 の過剰分泌によって代償されていたリン蓄積が顕在化し、血清リン値が上昇し始めるとともに、ビタミン D 低下により低カルシウム血症が出現する。これらが適切に管理されなければ、PTH 分泌が持続的に刺激されるため、二次性副甲状腺機能亢進症を発症することとなる。

さらに、近年 FGF-23 の高値が CKD における死亡の独立した危険因子であることが明らかとなり^{3,4)}、FGF-23 値の低下が死亡率低下をもたらす可能性が示唆されている。

今回の研究において、FGF-23 は血中リン濃度に応じて産生されるため、透析前 FGF-23 と血清 P 値との間に有意な正相関がみられた。また、両群間で膜面積の差はあるものの、FGF-23 の除去率の比較では HDF 群が有意に高値を示した。

これまで、前希釈 on-line HDF による FGF-23 除去に関する報告はあるものの⁵⁾、長期にわたり FGF-23 の

推移を検討した報告はなく、高い効率の on-line HDF を継続することで血中 FGF-23 レベルが低下し、透析患者の生命予後の向上に寄与する可能性について今後の研究に期待したい。

FGF-23 の除去率は、 β_2 -MG および α_1 -MG の除去率とそれぞれ高い相関を示した。また、FGF-23 の分子量は 32 kDa であり、 α_1 -MG の 33 kDa と近似しているが、FGF-23 の除去率が α_1 -MG の除去率に比較して HDF 群で約 20%、HD 群で約 45% 高い。これは、FGF-23 はアルブミンと結合していない可能性と分布容積の差、透析中の産生速度などが関連していると思われる。

結語

前希釈 on-line HDF は IIa 型ダイアライザ使用の HD に比較し、FGF-23 を効率よく除去できる透析方法であると考えられた。

文 献

- 1) Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al. : High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 : 2792-2796.
- 2) Kentdick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al. : FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 : 1913-1922.
- 3) Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. : Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359(6) : 584-592.
- 4) Isakova T, Xie H, Yang W, et al. : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305(23) : 2432-2439.
- 5) 栗原佳孝, 齋藤 毅, 櫻井健治, 他 : 前希釈 on-line HDF は FGF-23 の除去に優れているか? . 腎と透析 79 (別冊ハイパフォーマンスメンブレン '15). 2015; 123-125.

愛知県西三河地域の3透析施設における 42年にわたる血液透析経験

—透析導入時期による902例の検討—

小島かな子*1 渡邊啓后*2 秦 道代*2 鈴木信夫*2 室谷健太*3 安井浩樹*4

*1 刈谷中央クリニック *2 知立クリニック *3 愛知医科大学臨床研究支援センター

*4 名古屋大学地域医療教育学/美幌町立国民健康保険病院

key words : 生命予後, 導入時期, 血液透析, 糖尿病性腎症, 地域医療

要 旨

愛知県西三河地区の知立クリニックを中心とする医療法人研信会3施設透析ネットワークにおいて、1974年から2016年までの42年にわたり継続的に透析医療を行った902症例の透析導入時期を、透析医療開始時より1期～4期に分類し、患者背景、生命予後を検討した。

透析導入時の平均年齢は 58.7 ± 15.5 歳であったが、時期によって高齢化傾向を認めた ($p < 0.001$)。原疾患では、糖尿病、腎硬化症の増加の一方で、腎炎の減少を認めた ($p < 0.001$)。生命予後の検討では、糖尿病患者で導入後の生存期間が延長する傾向を認めたが、腎炎では、時代により有意な延長は認めなかった。比較的近年である4期において、生存日数中間値 (MST) は、昼透析で4.1年、夜間透析で6.3年、昼に対する夜のハザード比0.359 (95% CI : 0.18~0.717, $p = 0.0037$) と夜間透析で有意に長い傾向を認めた。以上より、高齢者に対する適切な透析医療が重要であると同時に、夜間透析および地域ネットワークの充実が必要と考えられた。

緒 言

透析医療は我が国に紹介されてから約50年の歴史を持ち、保険適応による自己負担の軽減、対象疾患の

適応の拡大、エリスロポエチンによる腎性貧血の改善などの透析環境の改善と透析技術の発展により、徐々に長期生存が臨めるようになると同時に、透析患者数の増加を認めている。また、透析導入時年齢の高齢化を認め、日本透析医学会の統計によれば、1983年に51.9歳であったのが2014年には69.0歳となっている¹⁾。

透析医療は患者の日常生活や地域に密着した地域ごとの施設やシステムが不可欠であり、愛知県においては、愛知方式が1969年から導入され、適正規模のサテライト普及、適正配置、技術の平均化を医師主導で進めてきた。当初より患者のQOLを重視し、夜間透析の積極的な導入、また愛知腎臓財団などの各種社会活動により、高生存率および高完全社会復帰率などの成果を上げてきた²⁾。

筆者らは、その愛知県の一地域である西三河地区において、1974年から42年にわたり継続的に透析医療を行ってきた。西三河地区は愛知県のほぼ中央に位置し、自動車関連産業や農業が盛んな地域であり、住民の地域密着性が比較的高い地域である。知立クリニックを中心とする医療法人研信会3施設は、愛知県の透析医療の黎明期より西三河地区における愛知方式の一翼を担い、現在に至るまで透析医療を通じて地域医療と患者のQOL向上に貢献してきた。

今回、透析医療の黎明期である1974年から現在に至る42年間、902症例を検討し、自施設の評価を行

うと同時に、その歴史を振り返ることにより、今後の超高齢社会、医療経済問題、医療倫理問題等、課題の山積する透析医療への示唆を得ることを目的とする。

1 目的

透析導入時期を1期（1969～1979年；透析黎明期）、2期（1980～1990年；透析発展期）、3期（1991～2000年；透析安定期）、そして4期（2001年以降；高齢社会期）に分類し、その患者背景、生命予後を検討する。

2 対象と方法

2-1 対象

対象は1974年4月から2016年3月末日までに医療法人研信会3施設（知立クリニック、刈谷中央クリニック、大府クリニック）に在籍した血液透析患者902症例である。知立クリニックは1974年設立、19床の有床診療所、他2施設はそれぞれ1983年、2000年に設立された無床診療所である。

愛知県のほぼ中央の西三河地域に位置し、知立クリニック、刈谷中央クリニックは開院当初より夜間透析を実施している。大府クリニックも開院後しばらくして夜間透析を導入したいずれも地域密着型の透析医療機関である。

2-2 患者情報と検討項目

カルテより年齢、性別、原疾患、透析導入日、2016年3月31日時点での生存状態（死亡例については死亡日）、糖尿病、腎炎、腎硬化症、多発性のう胞腎の

有無、夜間透析の有無、透析導入時期区分を抽出し解析を行った。

2-3 透析導入時期区分

透析導入時期区分は、1期（1969～1979年；透析黎明期）、2期（1980～1990年；透析発展期）、3期（1991～2000年；透析安定期）、そして4期（2001年以降；高齢社会期）と分類した。2016年3月31日での生存をもって打ち切りとした。

2-4 統計解析および倫理的配慮

連続変数については平均±SD、名義変数については頻度と割合で要約した。連続変数は一元配置分散分析、名義変数はFisher正確検定で比較した。さらに、連続変数についてはt検定による2群比較をすべての組み合わせで実施し、Bonferroni多重比較を行った。全生存確率については、Kaplan-Meier法で推定し、log-rank検定で比較した。P<0.05をもって統計学的有意とした。すべての統計解析はSAS9.4（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）で行った。

また、医療法人研信会倫理委員会の承認を得た（承認番号4）。

3 結果

3-1 患者背景

患者背景を表1に示す。症例数902例（男/女；583例/319例、以下同様）中、生存例395例（248例/147例）、死亡例507例（335例/172例）であった。透析

表1 患者背景

	1期 1969～1979	2期 1980～1990	3期 1991～2000	4期 2001～	全期	検定
人数（男/女）	64（43/21）	138（84/54）	226（133/93）	474（323/151）	902（583/319）	
透析導入年齢（m+/-SD）	42.3+/-11.3	53.5+/-14.2	57.4+/-14.7	63.1+/-14.6	58.7+/-15.5	p<0.001 [†]
生存例	4	21	61	309	395	
死亡例	60	117	165	165	507	
糖尿病あり（人）	5（7.8%）	26（18.8%）	90（39.8%）	253（53.4%）	374（41.5%）	p<0.001
腎炎（人）	54（84.4%）	75（54.3%）	96（42.5%）	118（24.9%）	343（38.0%）	p<0.001
腎硬化症（人）	0（0.0%）	5（3.6%）	15（6.6%）	58（12.2%）	78（8.6%）	p<0.001
PKD（人）	4（6.3%）	4（2.9%）	9（4.0%）	15（3.2%）	32（3.5%）	ns
その他	0	12	12	27	51	ns
不明	2	17	15	41	75	ns
昼透析	51	113	185	369	718	ns
夜間透析	13	25	41	105	184	ns

† p=0.000（1期vs2期）、p=0.000（1期vs3期）、p=0.000（1期vs4期）、NS（2期vs3期）、p=0.000（2期vs4期）、p=0.000（3期vs4期）、Bonferroni adjusted p-value

導入時の平均年齢は 58.7 ± 15.5 歳。原疾患として糖尿病あり 374 例，腎炎 343 例，腎硬化症 78 例，PKD 32 例，その他 51 例，不明（診断不能例）75 例であった。昼透析 718 例，夜間透析 184 例であった。

3-2 生命予後の検討

透析導入時平均年齢は 1 期が 42.3 ± 11.3 歳，2 期が 53.5 ± 14.2 歳，3 期が 57.4 ± 14.7 歳，そして 4 期が 63.1 ± 14.6 歳であった ($p < 0.05$, 表 1)。群間比較では 2 期と 3 期に有意差を認めなかったほかはすべて有意な差を認めた。

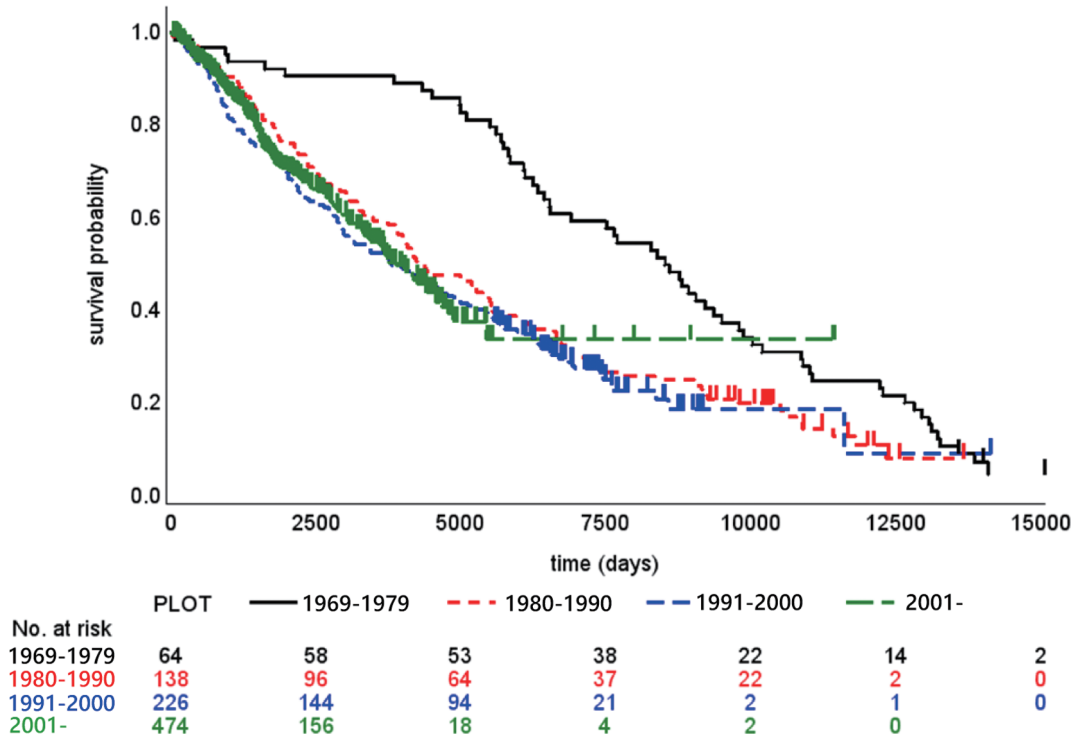


図 1 時期別の overall survival

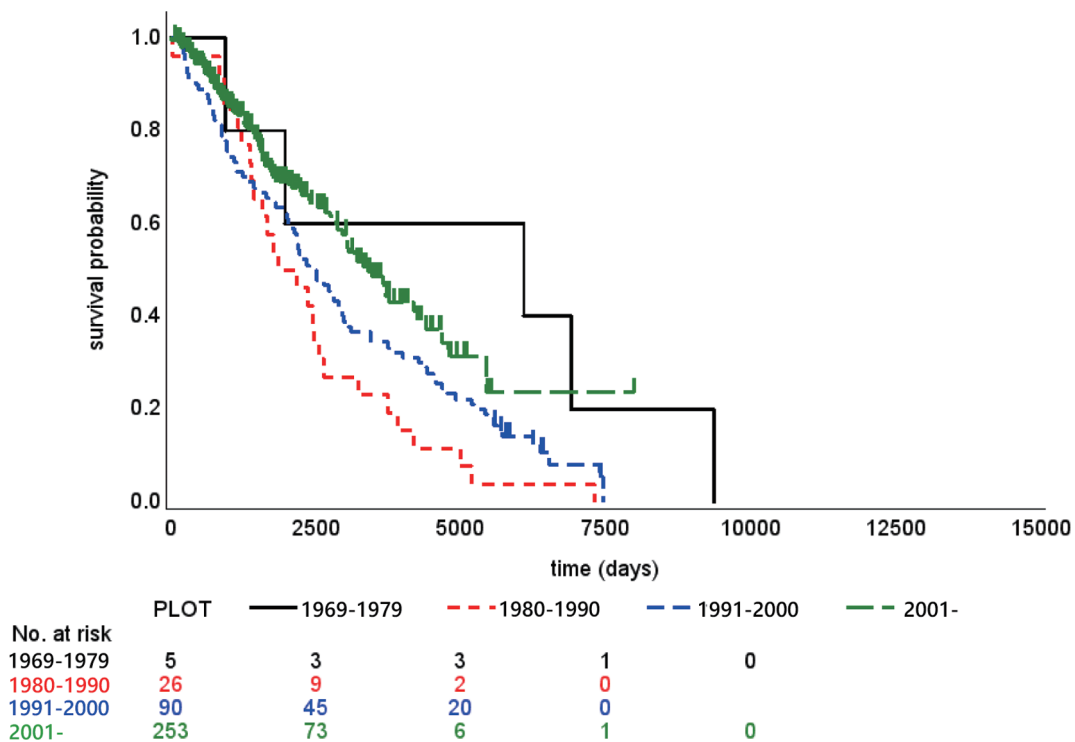


図 2-1 糖尿病ありの overall survival

透析導入時期区別生存曲線の比較では、全体および疾患別の比較で生命予後に有意な差を認めなかった(図1, 図2-1, 2-2, 2-3, 2-4)。昼透析・夜間透析の比較でも時期別の有意差は認めなかったが、1期の昼透析で予後良好な傾向を認めた(図3-1)。55歳から75歳未満では昼透析は生存率に差を認めなかった

が、夜間透析において3期に比べて4期で生存予後が良好であった(図3-2)。糖尿病患者の増加した2,3,4期の同病患者についての検討では、時期別生命予後に有意な差は認めなかったが、2期に比べて4期で生命予後が改善する傾向を認めた(図2-1)。

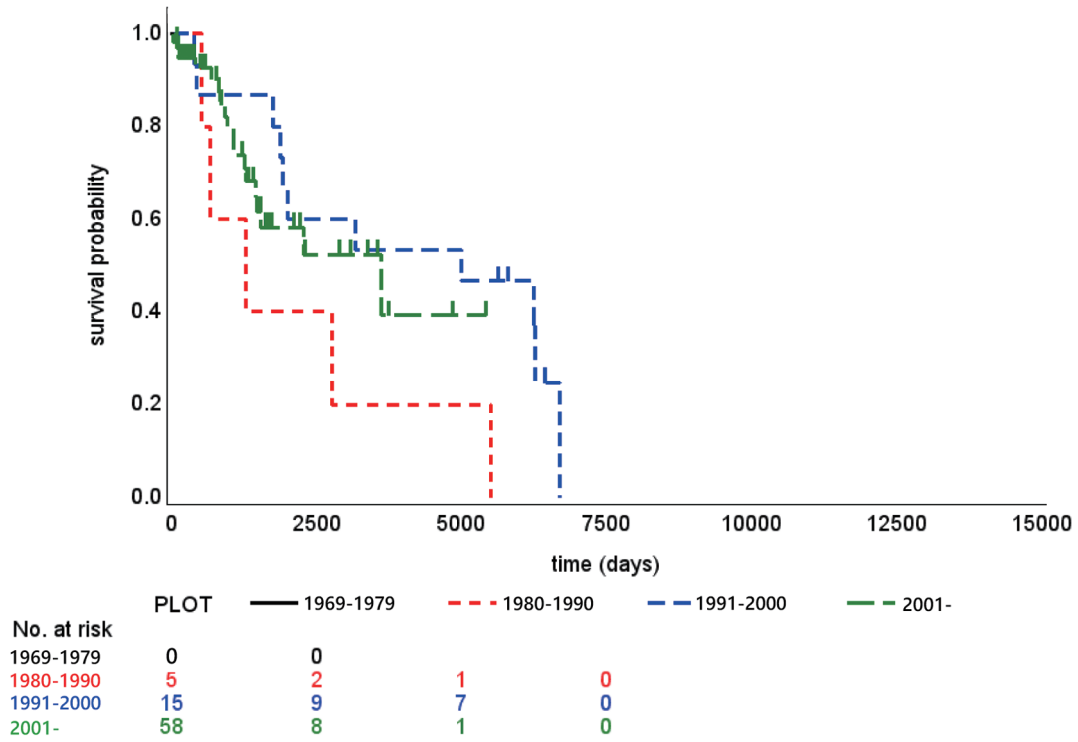


図2-2 腎硬化症の overall survival

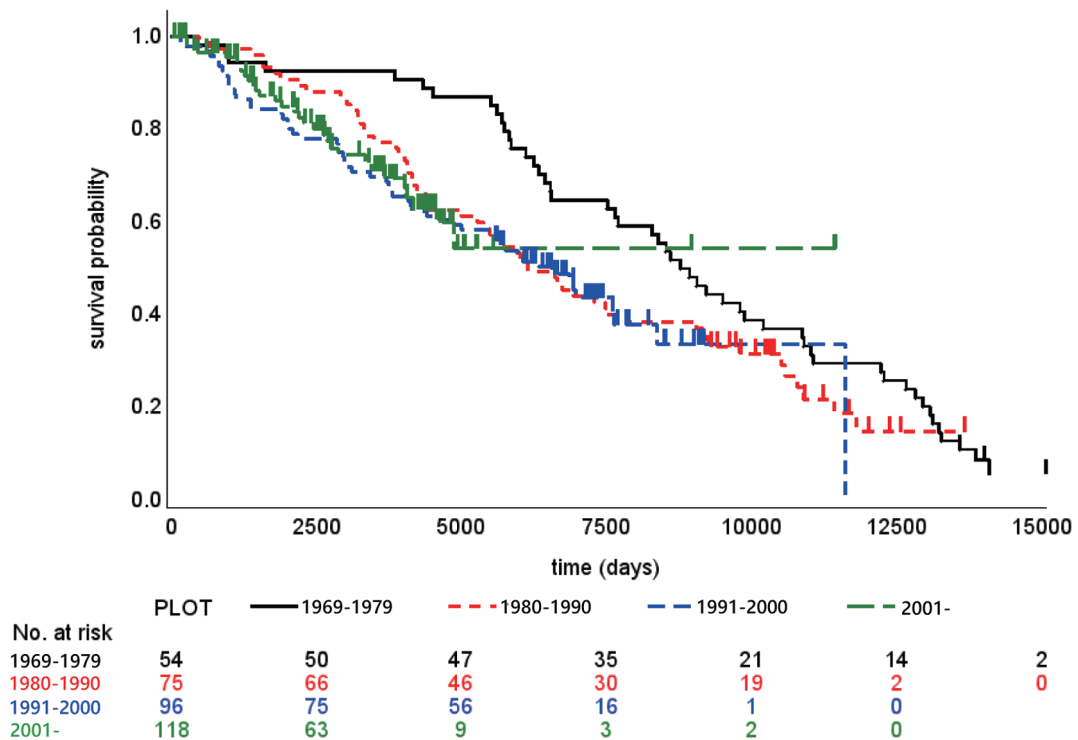


図2-3 腎炎の overall survival

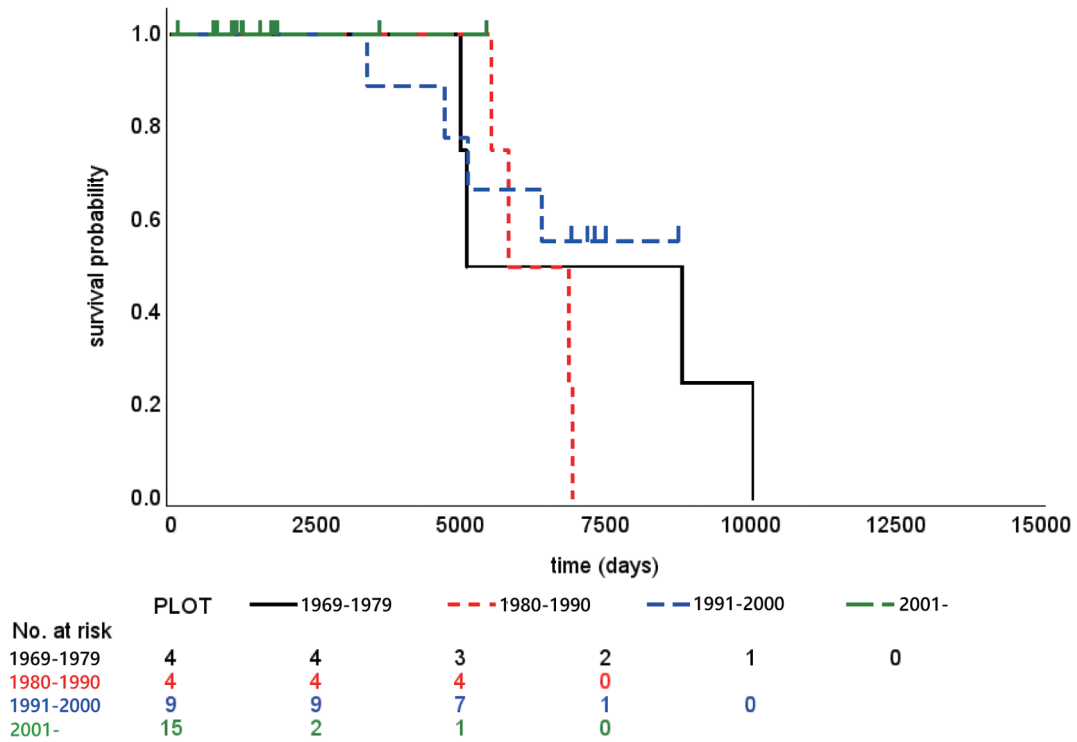


図 2-4 PKD の overall survival

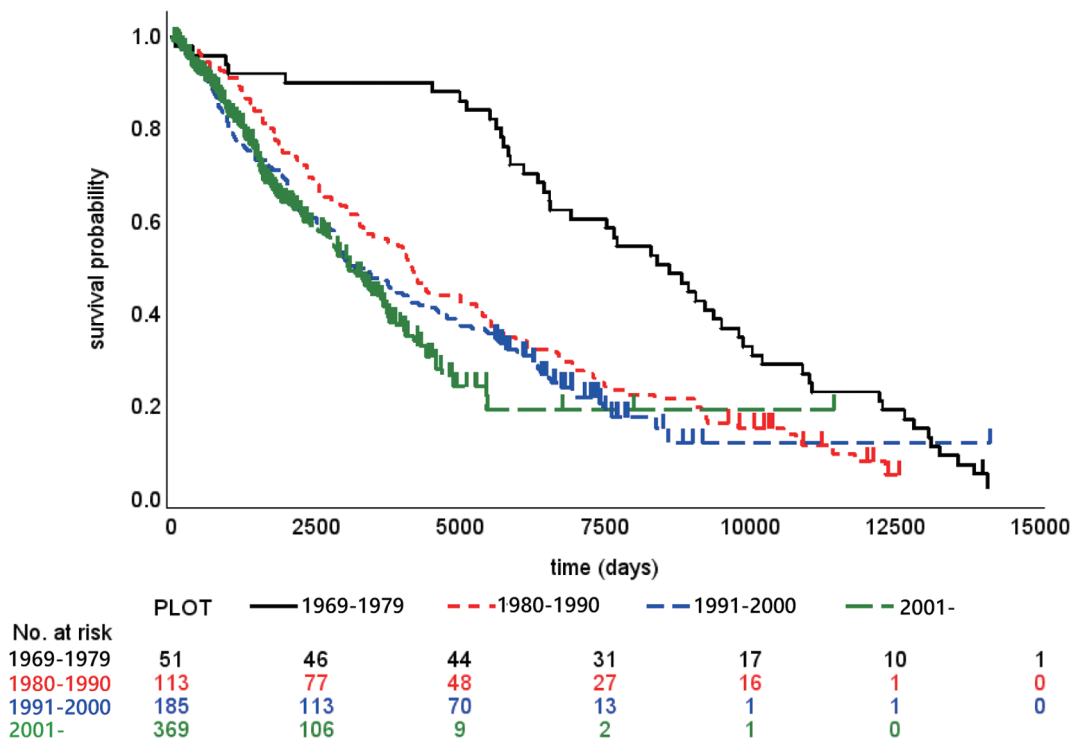


図 3-1 昼の overall survival

3-3 疾患背景および透析背景

各時期別患者数に対する糖尿病，腎炎，腎硬化症の割合は有意差を認め (p<0.001)，糖尿病については経年的に増加を認めた。各群間の多重比較では，1期と2期以外は有意な増加を認めた。腎炎の割合は，2期と3期では有意差を認めないものの，全体として経

時的減少を認めた。腎硬化症の割合についても経時的増加を認めた。多発性のう胞腎の割合は，時期区分による変化は認めなかった。夜間透析の割合は，時期による差は認めなかった (表1)。

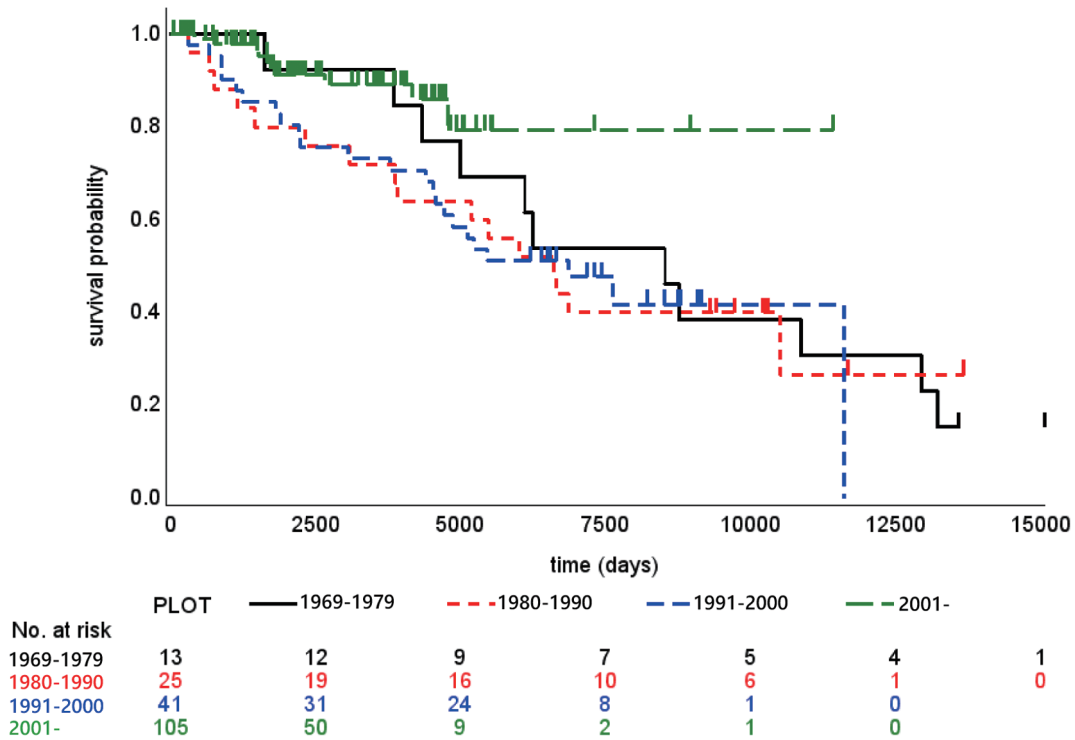


図3-2 夜の overall survival

4 考察

本研究では、愛知県の一地域における42年間、902例の透析患者を検討した。透析症例レビューの試みは日本透析医学会が行っている「我が国の慢性透析療法の現況」¹⁾がある。1施設における検討としては、櫻林らの信楽園病院における1,690例の報告³⁾がある。しかしながら東海地方での検討は稀であり、愛知県や西三河地方の調査は行われていない。本研究の特徴としては、治療内容が比較的均質な施設での900例あまりの透析患者の40年にわたる長期の検討である点である。

全国調査と本データにおける透析導入年齢の比較では、導入時期ごとに高齢化が進む傾向を同様に認めたが、1期を除く各時期を代表する1985年、1995年、2008年のデータと比較して約2歳導入年齢が若いと考えられた。その原因として、自動車関連工場に勤務する人が多く、住民の平均年齢が若いことが考えられた。単一地域で比較的少数の透析医が治療に参加し、治療法にばらつきが少ないことを認め、糖尿病、腎硬化症の増加と腎炎の数の減少を認めた。当地域の疾患構造は全国と比べて同様であり、特徴的な疾患の存在は認めなかった。

また当施設では、黎明期より、勤労者の就業継続と

生活の維持をサポートすることを目的として夜間透析を積極的に導入してきたが、医療資源が十分な昼透析と同様の生命予後を認めた。今後も勤労者を主な対象として夜間透析を進めていく必要があると考えられた。就労しながら透析を続けられることは患者のQOLのみならず、今後、労働人口の減少が予想される我が国において、透析の医療経済的にも重要な課題である。

本研究の課題として、1割ほどの症例で原疾患が特定できていないことがある。その原因として、複数疾患が透析導入原因疾患と考えられ、単一の疾患に絞れなかったこと、記録が古く十分に検証できなかったことが考えられる。しかしながら、地域に深く密着した透析医によって継続的に実施された一地域における約900例のデータは、地域透析医療の時代変遷を反映しているという意味では意義深いデータと考えられた。

今回、時代とともにより高齢者への透析導入が行われ、黎明期の若年者と同様の予後を得られていることから、現在の超高齢社会においても、適切な透析治療を提供していく必要があると考えられた。しかしそれに伴う医療経済的課題については、夜間透析に見られるような効率的な医療スタッフの配置、医療スタッフの教育と標準化を通じた多職種連携、地域ネットワーク構築による効率的な透析医療の実施が望まれる。

なお、著者および共著者の利益相反に関して開示すべきものはない。

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（2014年12月31日現在）. 透析会誌 2014； 9-11.

2) 鈴木信夫, 前田憲志, 山崎親雄, 他：愛知県における透析に関する地域医療システムと将来の問題点. 人工臓器 1984； 13：605-607.

3) 櫻林 耐, 菊池 博, 中山 均, 他：末期腎不全の生命予後の変遷. 日腎会誌 2008； 50：127-134.

一般社団法人日本透析医学会(JSDT)の新規公式欧文誌としての Renal Replacement Therapy (RRT) 誌の発刊の経緯と現状報告および今後の展望

重松 隆

和歌山県立医科大学腎臓内科学講座

key words : 新規欧文誌, 日本透析医学会, BioMed Central 社, Web-Journal, Creative Commons-BY

要 旨

一般社団法人日本透析医学会 (The Japanese Society of Dialysis Therapy; JSDT) は, 新規の公式欧文誌である『Renal Replacement Therapy』(RRT) 誌を Springer-Nature 社に属する BioMed Central (BMC) 社から 2015 年の 11 月 24 日に創刊した。今回, 新たに 3 番目の公式雑誌を創刊するに至った背景と, 実際の創刊作業について紹介する。それにより, RRT 誌の立ち上げのエピソードを記憶として残すとともに, 出版業界で起こっている大きな変革と将来展望を考え, 今後の公式雑誌, ひいては学会のあり方について考えてみたい。

1 はじめに

一般社団法人日本透析医学会 (The Japanese Society of Dialysis Therapy; JSDT) は, 日本透析医学会雑誌と『Therapeutic Apheresis and Dialysis』(TAD) 誌に加え, 新規の公式欧文誌である『Renal Replacement Therapy』誌を 2015 年の 11 月 24 日に創刊した^{‡1)}。今回, この新規雑誌の創刊に至る過程と, 現状報告ならびに今後の見通しと戦略について述べる。

2 一般社団法人日本透析医学会における公式雑誌の歩み

2-1 公式和文誌

JSDT は学会の変遷とともに, 人工透析研究会会誌 (昭和 43 (1968) 年) の創刊から日本透析療法学会雜

誌 (昭和 60 (1985) 年) を経て, 日本透析医学会雑誌 (和文誌) として平成 6 (1994) 年から出版を続けている。和文における症例報告・原著論文・学会報告など科学的な発表とともに, 学会による情報発信の担い手として今日まで続いている。しかしながら, 昨今の研究成果の英語での発信の流れと, 臨床研究の倫理面や利益相反 (conflict interest; CO) の厳正化から変革を迫られてきており, 今後は和文誌運営委員会 (熊谷裕生委員長) を中心に教育的な観点より飛躍していくことが期待されている^{‡2)}。

2-2 公式欧文誌

日本の慢性透析医療はその臨床成績の良さから世界中から注目されている。わが国の診療ガイドラインや統計調査委員会報告 (わが国における慢性透析の現況シリーズ) などは世界から注目されている。しかしながら, 国際的に英語で発信するという点は呆れるほど遅れていたのが実情である。この点は日本透析医学会も認識しており, 英文の Official Journal 創刊を目指して編集委員会の中に欧文誌を検討する部門も設置していた。この系譜が今日の欧文誌運営委員会につながっている。

この学会の問題意識と当時の透析医学会理事長秋澤忠男先生の尽力により, Wiley-Blackwell 社が出版を請け負っていた 1997 年 2 月創刊の『Therapeutic Apheresis』(TA) という雑誌に, 日本透析医学会が 2003 年 1 月より関与できることになる。現在でも Official Jour-

nalとなっている『Therapeutic Apheresis and Dialysis』(TAD)誌の始まりである。すなわち、International Society For Apheresis (ISFA)と一般社団法人日本アフゼリシス学会—Japanese Society for Apheresis (JSFA)にJSDTが加わる形で3学会の公式雑誌としてTAD誌へと発展を遂げた。すでにこの時点でPubMedやMEDLINE, SCOPUSにIndex化されており、11年を費やした後に2008年からは1.0以上のImpact Factor (IF)も獲得している。しかし未だ昔の呼称を引きずって欧文誌と称し英文誌とは称していない。

3 Renal Replacement Therapy 誌創刊までの背景

3-1 JSDTによる新規の公式欧文誌創刊の意思決定

一般社団法人日本透析学会 (JSDT) は、雑誌の発行の契約といわゆる著作権 (copy right) に関して無知であったことは否めない事実である。JSDTはTAD誌発行費用を3学会で会員数に応じて支払うことになる。また発行母体はあくまでもISFAの公式雑誌である。これは考えてみれば契約条件としては理解できる契約であり、ISFAとJSFAからすれば、後から強引に加わったJSDTに対する当然の対応であったと考えられる。しかしながら圧倒的に会員数の多いJSDTからすると、TAD誌発行費用の大半を負担しながら、各出版論文の著作権は有しないという不平等条約に見える。この不平等感は、JSDTが作成したJSDTガイドライン論文がJSDTは自由に使用できず、ISFAへ有償で著作権利用費用を支払うという出来事で頂点に達する。この思いがJSDT独自の英文Official Journalの創刊意思を芽生えさせることになった。

3-2 JSDTによる新規の公式欧文誌創刊作業開始まで

この創刊意思を最初に受け止め理事会から委任されたのが、JSDTきっての国際派である深川雅史理事であった。著者(重松隆)も委員の一人として参画していた。発刊作業を委託する出版社の選定作業まで検討

されたが、残念ながら実現には至らなかった。すでに確立しているTADと新規雑誌の住み分けに対する考え方が決まっていなかったことが大きいと考えている。「重松隆」が2014年7月に編集委員長を拝命した頃には、当時の新田孝作理事長を始め、JSDT理事会内では英文Official Journalの創刊への理解・費用の応分などの意思統一ができていた。「重松隆」は日本腎臓学会の公式英文誌で右肩上がりに成長を続けていたClin. Exp. Nephrol (CEN)のreviewerからAssociate Editorとして編集業務の経験を積んでいた。以上より、なすべきことは理解していたので早速JSDTの新規欧文誌を創刊すべく活動を開始した。

4 新規の公式欧文誌創刊前の膨大な作業

4-1 欧文誌運営委員会開設

新規の公式欧文誌の創刊作業の対応部署として2015年に欧文誌運営委員会として再編し、TADと新規欧文誌の担当部署とした。以後は編集委員長を中心として、欧文誌運営委員会(表1)が理事会の承認のもとで進めていくことになった。

4-2 新規欧文誌のフレームコンセプトの決定

腎透析関連の有力学会のみならず、すべての研究論文公表にITの波が押し寄せていることは認識していた。特にPLOS OneやScientific Reportsという雑誌のWeb Journalという出版形態と、Open Journalというビジネスモデルは医学領域にも衝撃を与えていた。

そこで欧文誌運営委員会にて、以下のコンセプトでOfficial Journalを目指すことを決定した。

- ① 出版速度と出版費用の節約からWeb Journalを採用する。
- ② 動画・カラー・音声の投稿を可能にするためにも、Web Journalを採用する。
- ③ Open Journal化(Full Paperの獲得は無料)で著作権は著者に帰属し、著作権としてはCC-BY(Cre-

表1 一般社団法人日本透析医学会の編集委員会ならびに欧文誌運営委員会

編集委員会						
重松 隆 稲葉雅章						
欧文誌運営委員会						
重松 隆	猪阪善隆	伊藤恭彦	稲葉雅章	菅野義彦	倉賀野隆裕	小松康宏
鶴屋和彦	中元秀友	西 慎一	花房規男	林 晃一	峰島三千男	森石みさき
八木澤隆						

ative Common License-BY) (改変を含め図表の引用は科学的利用はもちろんのこと、商業利用も許諾なく自由に可能)を採用する。

- ④ 投稿料はもちろんのこと、掲載料も Open Journal 化費用の著者負担無しとする。
- ⑤ 世界言語である完全英語化を貫く。

この決定は、遅ればせながらの新規雑誌に投稿してもらい、掲載論文の図表を含めた世界への頒布を促進し、新規雑誌の価値と評価を高めるには当然との発想があった。しかしながら 2015 年前半では、この出版形態では従来の出版社の著作権ビジネスモデルに真っ向から挑む形となるために、有力学会の Officail Journal ではあまりに革新的で時期尚早とのことで採用されていない出版モデルであった。

JSDT 理事会では Web Journal 化は容易に了承された。著作権と掲載費用についてはかなりの議論があった。学会としてはガイドラインや学会報告などの著作権を学会が保持し、再利用の自由度を高めたいとの強い希望があった。加えて費用負担も全額学会負担とすると、出版費用が莫大になる可能性があるため一定の歯止めを掛けるべきであるとの条件付きで、理事会にて創刊の話を進めていく承認を得た。

4-3 新規欧文誌創刊業務の出版委託先の決定

(1) 候補社の選定過程

すでに深川雅史理事が一旦は出版委託先の選定作業を行っていたが、残念ながら最終決定には至っていなかった。その方策を受け継ぎつつ、出版委託先の選定を開始した。

委員長としては可能な限りわが国の出版業界から採用を選択したいと考え、国内の複数 (12 社) の医学系出版社に、上記の①~⑤の条件を提示しつつ、Web 上での投稿と査読・出版システム構築を依頼したが、返事してもらえない会社もある中で、わが国の 1 社を除きすべての会社が辞退する羽目に陥った。その理由として、Web 出版の経験がない・投稿と査読および出版システム構築ができない・著作権を放棄できない、などが理由であった。わが国の 1 社も外国出版社とのジョイントで応募するとのことであったため、医学・生物系の有力出版社で日本支部を有する 6 社に応募を依頼した。最終的にはすべて海外の 3 社となり、1 社は本邦の会社とのジョイントとしての応募であった。

(2) BioMed Central (BMC) 社との交渉

欧文誌運営委員会メンバーの参加にてプレゼンテーションが行われ、議論の後に投票にて 1 社を新規欧文誌創刊業務の出版委託先の優先交渉先として決定した。それは BioMed Central 社で最も知名度の低い会社であった。BMC 社は 2000 年に英国にて設立され、2008 年にシュプリングー傘下に入り、日本では 2011 年にオープン・アクセス出版事業をスタートしていた新しい会社であった。特に出版社にとっては最も障壁が高いと思われていた。Open Journal で著作権は著者に帰属し、著作権としては CC-BY³⁾ を、出版原則として掲げる会社であることが判明する。

交渉過程すなわち契約書締結に向けて交渉を始めたところ、「重松隆」にとってはかなり厳しい交渉になった。その理由はきわめて単純である。契約書や付帯条件・出版料金の値段交渉・契約解除等の条件など、すべて英語の世界であったからである。BMC 社の石井奈都氏にはプレゼンテーションのレベルから、値段交渉における譲歩までもらい、今日まで大変お世話になっている。また英語契約書のため、学会事務局から紹介してもらった小川綜合法律事務所の弁護士の有本真由先生には大変注意深いありがたいコメントを多数もらえた。2015 年 11 月 3 日に、JSDT の当時の新田孝作理事長と BioMed Central Ltd. の Director である Peter Hendriks 氏との間で、JSDT の新規公式欧文誌創刊に関する契約が締結された。

4-4 新規欧文誌雑誌名の決定

出版請負は BMC 社に決まった。これですぐ雑誌創刊可能と思っていたところ、多くの雑誌は契約から創刊まで 2 年以上かかっていることがわかった。種々雑多な予想もしていなかった途方もない作業が待っていたが、当初は甘く考えていたので、頑張れば半年後位からは論文受付ができドンドンと投稿され掲載されるものと考えていた。後にこれがとんでもない間違いであったことは、嫌というほど経験する。

作業の最初は雑誌名の決定である。学会名に Dialysis Therapy が入っているという事実の一方で、世界的には Renal Replacement Therapy (RRT) という用語も使われている。新規雑誌は世界を相手にする。広く腎臓と言えば Kidney や Nephrology という言葉もある。すでに日本腎臓学会は 20 年前から CEN 誌を

育て上げていた。これらのことを鑑み以下のような最終候補を考えた。

- ① International Journal of Dialysis Therapy (IJDT)
- ② International Journal of Renal Replacement Therapy (IJRRT)

JSDT 理事会では International Journal of Dialysis Therapy (IJDT) が有力であったが、Journal of Dialysis Therapy (JDT) が最有力になり決まりかけた。この名前を、雑誌の狙うポジションである ESRD, HD, PD, 腎移植を含め、新規雑誌の BMC 社の Developing Manager である Shivani Patel 氏 (London 在住) にぶつけたところ、思いもかけない「NO」がでた。腎移植まで考えるのなら Dialysis Therapy でなく Renal Replacement Therapy がベターとの意見であり、雑誌の名前は決定的に重要と言われた。このため、International Journal of Renal Replacement Therapy (IJRRT) と Journal of Renal Replacement Therapy (JRRT) が有力候補となった。学会理事会でも透析医学会なんだから「Dialysis Therapy」にこだわるべきだとの意見も強かった。しかしながらここは我慢して、ほぼ Journal of Renal Replacement Therapy (JRRT) に決定され、ドンドンと話が進むようになった。ところがである、NO は出さないものの、最後に E-mail で「Good journal has a simple Name」とメールが来て、Nature, Science, Circulation, Cancer, Blood, Cell, Spine, Gut などの一流紙をサラリと記載していた。ここで現在の Renal Replacement Therapy (RRT) に新規雑誌をすることを決意し、JSDT 理事会に差し戻しを行った。理事会では揉めたが、最終的には当時の新田孝作理事長の裁定で RRT 誌と決まった。

出版してみて、International や Journal を省いてシンプルな雑誌名にしたことは今考えると大正解であったといえる。一度 Google や Yahoo などで検索してみるとよい。International や Journal で検索すると山のように出てくる。とても RRT 誌にはたどり着けない。しかし、Renal Replacement Therapy で検索すると、時に最初のページに登場したりして容易に RRT 誌の Home Page にたどり着ける。JSDT の HP でなく一般検索からのアプローチこそ、世界標準ということが理解できた。また雑誌名として「R」から始まる雑誌はきわめて少なく検索しやすい。Shivani 氏には感謝している。

5 新規欧文誌創刊業務の開始

5-1 査読システムと論文を掲載する Home Page の設計

Web Journal の根幹とも言える投稿および査読システムと、論文を掲載する Home Page の設計にあたり、BMC 社にはすでに確立したシステムがあり、投稿および査読システムは™Editorial Manager と自動的に決まった^{3,4)}。投稿および査読システムとしては™Scholar One と世界的には 2 分するシステムである。Home Page の設計デザインも BMC 社はきわめて厳格な統一基準を有し、それにのっとってデザインされている。これは Web 運営としてはきわめて安全かつ安定的な運営が保証される一方、各雑誌の HP に個性がないという結果となっている。

Web Site の雑誌名を決めるさいに「rrt」はすでに申請がなされており使用できないということが明らかとなった。ピンチであったが「rrtjournal」は未申請で使用可能であったため事なきを得た。最終的には RRT 誌の Home Page のアドレスは「<http://rrtjournal.biomedcentral.com>」となった。

5-2 投稿分類：Classification の決定

その後の作業こそ、Editor in Chief の当方にはきつい仕事となった。まずは投稿分類を決めることとなった。投稿された方はわかると思うが、Hemodialysis・Peritoneal Dialysis、さらには小分けの小分類がある。これは一旦出版が開始されると容易に変更ができないものであり、投稿論文の動向を把握し統計をとるのも投稿分類である。いくつかの雑誌、いくつかの学会の発表分類を参考にしたが科学的内容であり、BMC 社のサポートは期待できず、最終的には筆者が悩みに悩んで半月ほど不眠になる中で一人で決めた。その出来の評価は今後の雑誌の投稿内容で決まっていこう。心配なことである。

5-3 Editorial Member の決定

Editorial Member の決定は、膨大な困難かつ地道な作業が予想されたが自分でやる覚悟を決めた。大変ではあるが建設的な仕事でもあり良い作業であったと思っている。Associate editor は JSDT 理事を中心に選定し、Board Member は英語論文のアクティビティの高い方になんとかお願いして無理して引き受けてもらっ

た⁵⁾。本当に大変な選定作業であった。これは日本透析医学会の編集委員会委員や理事・評議員リストをおおいに活用し、ほとんどの先生から快く就任の同意を頂いたことに感謝している。

6 Renal Replacement Therapy 誌創刊後から現在まで

6-1 創刊の決定

JSDT 理事会でも「Go!」サインが出て創刊が決まった。投稿論文を募ることになったが、紙媒体の雑誌とは異なり Web Journal 特有の問題があった。まったく影も形もない雑誌、すなわち立ち上がっていない雑誌に、貴重な、しかも数居の高い英語論文を投稿してもらわなくてはならない。Home Page の表紙のみの Coming Soon の言葉と、Editorial Team (Editor in Chief, Associate Editors) リスト表と査読システムのみ雑誌、本当の雑誌かどうか、日本人には馴染みのない BMC 社からの Home Page のみの雑誌を信用してもらわなくてはならない。紙雑誌でも当然であるが、Web Journal 雑誌では投稿までのポジションを作るのはハードワークであるが、実は投稿受け付けをはじめ、きちんと査読して受諾 (Accept) した論文を揃えて創刊していくことは大変である。本誌の読者も現在では eメールで Web Journal の投稿依頼の招待メールを日々山のように受けていると想像する。かく言う私も日々 Invitation Letter がやってくる。これは逆に言うと、それだけ立ち上がり直後の Web Journal は実際の創刊は困難であることを意味する。

現在、雨後の竹の子のように新しい Web Journal が創刊準備または創刊されるが、数年余にわたり順調に投稿数を獲得し PubMed や MEDLINE などへ Index 化される雑誌はほんの一握りである。多くは半年から一年で廃刊もしくは影も形もなくなるのである。筆者も Editor in Chief として新規雑誌の立ち上げ作業に従事する前には、ほとんどの雑誌が自動的に PubMed や MEDLINE に収録されるものと思っていた。それは大きく事実とは異なり、厳しい審査と運が必要である。この新規の雑誌の成功は、最強の医学・生物系の出版社である Springer-Nature-BioMed Central 社からの準備であっても例外ではない。JSDT の Renal Replacement Therapy 誌と同時期に立ち上がった雑誌のなかにも、すでに廃刊になった雑誌を複数知っている。しかも雑誌の創刊予定は 5 本のアクセプト論文と六つ

の審査中論文ありという厳しい条件となった。

6-2 Renal Replacement Therapy (RRT) 誌の創刊

5 本のアクセプト論文と六つの審査中論文 (11 本以上の投稿が最低) 条件をクリアし Home Page の準備が BMC 社で整うまで、このまま廃刊になるのではないかという懸念に苦しめられ胃が痛くなり眠れない日々が続いたが、晴れて 2015 年 11 月 24 日について RRT 誌は、これまでの雑誌とは異なりインターネット空間で Web Journal として創刊された。

2015 年 6 月 10 日から新規の論文投稿を開始し、条件クリアに半年近くを要した。初日に以下の 4 本の Article で創刊された。最初は新規雑誌の創刊に向けた考えの表明で、Editor in Chief の私が書いた (実はそれを Shivani Patel 氏が添削してくれた)¹⁾。残りの 3 論文の著者の方々には、この場を借りて感謝申し上げたい。このうち、坂本香織先生 (女子栄養大学臨床栄養療法学研究室) が書いた貴重な研究論文があり、ありがたいことに編集委員会とはまったく別の学術委員会で評価され、2016 年度の日本透析医学会の学術賞である木本賞を受ける、という雑誌にとっても名誉なうれしいことがあった。今後も雑誌の成長とともに、同様の事例が続くことを願わずにはいられない。

すでに RRT 誌は創刊から 1 年半以上が経過した。ありがたいことに、投稿受け付けから 2017 年 5 月までに投稿がゼロであった月はないほど順調に投稿があった。これに呼応して出版がゼロであった月もないほど順調に出版が続いている。

6-3 Case Report の採択の是非

Case Report は臨床医学においては、科学的な思考を養うのにきわめて重要であり、将来の重大な発見に繋がる可能性もゼロではない。しかしながら、多くの一流雑誌では Open Journal 化されない、引用がされないことから Case Report を掲載論文から締め出す傾向がある。一般社団法人日本腎臓学会の Clin. Experimental Nephrology (CEN) も、症例報告は受け付けず CEN Case Reports という別雑誌にしている。

RRT 誌の立ち上げにさいして、将来の Impact Factor 獲得を目指して Case Report は受け付けないのがよいのではないかという意見は、日本透析医学会の理事会や編集委員会内にも存在した。しかし、多くの症

例報告は若い臨床医の最初を書く英語論文のことも多く、「若い臨床医にとって科学への登竜門となっていることは十分に考えられる」という Editor in Chief を拝命した当方の考えに多くの賛同を得て、創刊から現在でももちろん Case Report を受け付けている。ただしそこには単に報告だけでなく文献的な考察も十分にすべきであるという、論文の高度化の方策も盛り込んでいる^{※6)}。

7 RRT 誌の今後と将来展望

7-1 Open Journal の光と影

Open Journal 化は一見すると著作権は著者であり、多くは図表の再利用もしやすいように設計されてきている。しかしながら、著者が負担する金額は多くは25万円前後となることが多く、筆者も30万円の負担を強いられたことがある。これでは科学的な研究成果を広く世界に発信するという科学の目的には逆行する動きである。ましてや研究者たる著者にとっては自己の研究成果の世界的な拡散を阻害する要因となる。

このため多くの Open Journal 化された論文は、新しく開発や発売された薬物療法や特許絡みの論文がどうしても多くなってくる。これは論文の対価という観点からは当然かもしれないが、息の長い研究やすぐには金銭効果に結びつかないような基礎研究にはそぐわないシステムとなっている。Impact Factor の高い Top Journal ならある程度は金銭的負担は容認できようが、それ以下の雑誌（しかしながら論文の大半はこうした雑誌に掲載されているものである。）や、研究成果がいわゆる Negative Study として、やってみたけれど統計学的に有意差はなく一定の結論が得られなかった論文などは日の目を見ないことになる。

7-2 RRT 誌の現況

2015 年中に 45 編の論文投稿があり、特に 2015 年 9 月には実に 14 篇もの投稿があった。これはまだ創刊前のことであり、いかに多くの先生方の支援があったかを痛感し、この場を借りて御礼申し上げる。2016 年はさらに投稿は進み、一度たりとも投稿ゼロの月は経験していない。2016 年には 85 篇もの投稿があり、これはすでに毎週以上のハイペースで、名もない新参者のこれまで余りなかった Web Journal の形式での雑誌に支援と関心が注がれたことを示している。この勢

いは 2017 年にも引き継がれている。

2015 年に Editor in Chief の EDITORIAL を除けば 44 編の投稿があり、Accept 率 88.9% で 8 編を、2016 年には学会の Position Statement 論文を含め 85 編の投稿があり Accept 率 87.9% で 72 編の論文を出版した。ここで注意してほしいのは、投稿日と Accept 受諾日にはズレが生じることである。これはもちろん査読という論文審査の時間が挟まるためである。現在では断続的に投稿と査読、その後の出版が軌道に乗ってきたので、投稿受理数×アクセプト受諾率と出版数のズレは小さくなってきているが、あくまでも時間的ズレは存在する。

投稿からアクセプト受諾までの期間と出版までの期間は、各論文の出版ページからタイトルの下に三つの日付を並べて記載してあり確認できる。Received : 23 July 2016 · Accepted : 8 December 2016 · Published : 30 January 2017 などのような記載である。これは投稿受け付け日が 2016/7/23 であり、アクセプト受諾日が 2016/12/8 で、実際の出版日は 2017/1/30 ということを意味している。この三つの数字の差を短縮することが雑誌の発展には重要である。RRT 誌においては、アクセプト受諾から出版日までの期間の短縮に邁進しており、最近ではきわめて安定した比較的短い期間を達成しつつある。今後はアクセプト受諾から出版日までを 1 カ月以内を実現するように、BMC 社における Production Team と協議を続けている。

とはいえとも査読審査をいい加減にすることは本末転倒である。良い査読結果をいかに迅速に得るかということが重要である。言い換えれば、今後は投稿論文の Handling Editor としての機能を受け持つ Associate Editor と、査読を中心的に受け持つ Editorial Board Member の、一定数以上の確保と質を担保するための育成が重要となる。筆者は Editor in Chief としてすべき作業は大半を 24 時間以内にすませることを目標にしている。しかしながら、作業は果てしなく押し寄せてくるうえに、細かい問い合わせやクレーム・高圧的、脅迫的な依頼から哀願風の依頼までやってきて対応せざるをえず、一日に何回となく Editor in Chief 作業の有無の確認を行う必要がある。したがって 2017 年 5 月の段階では、毎日 1~2 時間の RRT 誌作業を行う日課になっている。なかなか辛いこともあるが、建設的な仕事でありやりがいはある。

RRT 誌の特徴であるカラー図版や動画出版もすでに行われ、特にトラブルもなく出版されている。Full Paper の PDF ファイルのダウンロードもすべての出版論文で可能で、特に問題は生じていない。また eBook にも対応する ePub 形式でのダウンロードも可能である。これにより Apple 社の iPhone や iPad はもとより、ほとんどの携帯電話などでも発表論文の閲覧が可能となっている。

7-3 日本透析医学会から日本全体へ

RRT 誌は御存知の通り日本透析医学会の公式欧文誌である。しかしながら、広義に考えると、Renal Replacement Therapy (RRT: 腎代替療法) の周辺領域が存在する。血液透析 (人工透析) のみならず腹膜透析療法もある。さらには再生医療で腎臓を構築することは究極の腎代替療法でもある。また急性腎障害 (AKI) に対する持続的血液浄化療法も腎代替療法であ

る。さらには慢性腎臓病 (CKD) や透析コンソール・透析液の清浄化・人工透析器の膜素材など、臨床工学の分野も腎代替療法に強く関連する領域である。これらの周辺領域には個々に独立して活動している学会も少なくない。このため RRT 誌は他学会との連携を目指して投稿論文数を増加させ、ガイドラインやレジストレーションデータなどの学会報告などを Position Statement 論文として掲載し、将来の引用件数を増加させたいとの思惑があった。この結果、日本臨床腎移植学会・日本腹膜透析医学会・日本急性血液浄化学会の各学会から Official Journal として、RRT 誌が採用された。RRT 誌は 4 学会の公式欧文誌となり今後のさらなる発展を目指している。Home Page 上でもこの 4 学会のアウトラインや総会開催情報などをすでに掲載している (図 1)。

新規英文誌の立ち上げには膨大な時間と労力ならびに費用がかかることは紛れもない事実である。RRT

[B] Society affiliations

Renal Replacement Therapy is the official publication of the following societies:

- [Japanese Society for Dialysis Therapy \(JSDT\)](#)
- [Japanese Society for Clinical Renal Transplantation \(JSCRT\)](#)
- [Japanese Society for Peritoneal Dialysis \(JSPD\)](#)
- [Japan Society for Blood Purification in Critical Care \(JSBPCC\)](#)

[Japanese Society for Dialysis Therapy \(JSDT\)](#)




Founded in 1968, the JSDT has over 16,000 members and is one of the largest societies in Japan. The JSDT promote advances in technology, research and the dissemination of knowledge related to renal replacement medicine. Japan remains a leader in renal replacement therapy including dialysis therapy, and the JSDT play a significant role in proposing clinical guidelines to improve the life prognosis and QOL of CKD patients.




The Japanese Society for Clinical Renal Transplantation (JSCRT) was founded in 1969 on the vision of promoting the advancement of the science and practice of renal transplantation. JSCRT has expanded to include nearly 1,500 renal transplant professionals, including surgeons, physicians, pediatricians, nurses, coordinators, social workers, pharmacists, and dietitians. JSCRT is also dedicated to educating renal transplant professionals, to promoting research, and to advocating the highest quality care for patients.

[Japanese Society for Peritoneal Dialysis \(JSPD\)](#)



The Japanese Society for Peritoneal Dialysis (JSPD) aims to contribute to the advancement of medicine and medical practice, the development of academic culture and people's welfare through implementing programs for advancement, development and propagation of medical practice and research regarding renal failure and peritoneal dialysis therapies for people all over Japan. JSPD was established in 1995, and has currently 1,500 members.

[Japan Society for Blood Purification in Critical Care \(JSBPCC\)](#)



The Japan Society for Blood Purification in Critical Care was founded in 1990 and aims to further the development and establishment of acute blood purification, such as continuous renal replacement therapy (CRRT). JSBPCC comprises nephrologists, emergency/critical care physicians, as well as clinical engineers and nurses mainly working in intensive care units (ICU). JSBPCC is dedicated to the development of safe and effective blood purification therapy for saving the lives of critically ill patients.

図 1 Renal Replacement Therapy 誌を公式誌とする学会

誌は4学会の公式雑誌になりステータスがあがり、将来的には投稿も引用も増えることが期待できる。RRT誌が日本透析医学会から日本全体へとひろがる基礎となることは確実である。つい先日、日本腎臓リハビリテーション学会がRRT誌を公式雑誌とすることが決まり、作業が開始された。今後もさらに他の2~3の学会が加わる可能性もゼロではないが、現在までに決まった組織はない。

7-4 日本から世界へ

透析療法の領域においては、わが国は世界的に高い評価を受けている。しかし治療内容・臨床成績が正当に評価されているかという点においてはまだまだ満足すべきレベルではない。日本透析医学会学術集会は4,000演題内外の演題が発表される、内容的にも優れた演題が多数存在するが、透析の現場の地道な臨床成績が英語論文化されることは少ない。動物実験やビッグデータを利用した疫学研究は多く報告されている。透析の現場からの症例報告や臨床研究は学会発表にとどまるものが大半であり、論文化されるにしても日本語での論文にとどまっていることが多い。日本透析医学会雑誌である和文誌もJ-Stageで世界に発信しているが²⁾、世界標準語である英語で世界に発信することが重要となる。

この意味では英語雑誌は重要で、世界中からダウンロードに制限があり有料であってはダメである。筆者も論文のHome Pageにアクセスすると\$35支払いなさいとのコメントで、ダウンロードを辞めたことは多数経験している。また紙ベースの出版費用はうなぎ登りであるばかりでなく、すでに目次で論文を検索することは稀で、今はインターネットを使ったKey Words検索が中心であることは紛れもない事実である。そのうちでもPubMed, Medline, Google Scholar, Scopus, Citation Index Advancedなどはよく使用されるものである。すでにRRT誌はSpringer-Nature-BMC社から出版しているため、創刊時からSpringer Openには収録されている。すでにGoogle Scholar検索には採用された。次には検索システムのメインのPubMedをまずは目標にしている。

PubMed CentralではScientific ReviewとTechnological Reviewの2段階の審査がある。最近では多くの雑誌が申請を行っているため、従来と異なり採択率

は低下し厳格化している。日本から世界を目指すには、出版費用をWeb journalで押さえつつ(その分、一定の費用で多数の論文を掲載できる)、Index検索ができるようにしていくことが王道と思われる。この道をひたすら目指すことが次の目標である。その先にはImpact Factorの獲得をめざす必要があるだろう。

8 おわりに

RRT誌は幸い順調に途切れることなく出版を続けている。掲載論文に優れた論文もある。多くの方々から期待を込めて、「もうすぐPubMed centralに収録ですね」「Medlineに早く収録してもらって、Impact Factorを早く取ってください」とコメントを頂く。まだPubMedやMEDLINEでのIndex化には収録されず、Impact Factorも影も形もない。あたかもEditor in Chiefである当方の怠慢のようにも見えるのは仕方がないかもしれない。しかしながら、公式欧文誌を立ち上げるのは大変なことであり、多くの日本の学会が公式欧文誌は持っていない。

1968年に設立された日本透析医学会でも、独自の英文誌であるRRT誌を立ち上げたのは2015年の終わりである。実に47年目である。Impact Factor獲得はまだまだ見えない目標に近い。日本腎臓学会は1959年に立ち上がったから、CEN誌を立ち上げたのは幾多の試みの後に1997年であり、本年は21年目に当たる。英文誌を立ち上げること・持続することの困難さが忍ばれる。ましてや最近の雑誌の創刊ラッシュをみていただければわかるだろう。それだけ競争相手が増えたことを意味する。腎臓領域でTop JournalのKidney Internationalは実に91巻めである。JASNでも28年目であり、NDTも32巻を数えている。RRT誌は創刊1年半であり、まだ3巻が始まったところである。PubMedやMEDLINEに収録されることや、さらにはImpact Factorを獲得することが新規雑誌にとってはいかに大変なことか理解してほしい。是非とも科学的に優れた論文の投稿とともに、洗練された英語で記載する必要がある。是非とも皆様のご協力をお願いしたい。

幸いなことにRRT誌は学会創設後の47年目にしてようやく立ち上がった。しかしながらEditor in Chiefでもある小生にとっては、仕事のタフさよりもジリ貧かつ廃刊の恐怖と戦う心理的圧迫こそが最大のストレ

スである。タフさと熟練とボランティア精神がないとできない仕事である。そのためか、多くの良い雑誌は献身的かつ情熱的な歴史的 Editor in Chief を有しており、長く卓越した仕事のもとで発展してきた。最後にもっとも RRT 誌の発展に Editor in Chief として心がけていることは、フェアさ (Fairness) である。これがあれば誇りを維持できる。

参考 URL

- ‡1) Shigematsu T 「Introducing “Renal Replacement Therapy” : a new global perspective. Ren Replace Ther 2015, 1 : 2, DOI : 10.1186/s41100-015-0003-1」 <https://rrtjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41100-015-0003-1> (2017/6/3)
- ‡2) 「日本透析医学会雑誌」 <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jsdt-char/ja/> (2017/6/3)
- ‡3) 「Creative Commons: CC-BY」 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.en> (2017/6/3)
- ‡4) 「TMEditorial Manager」 <http://www.editorialmanager.jp/intro/Editorial-Manager> (2017/6/3)
- ‡5) 「Editorial Board in RRT journal」 <https://rrtjournal.biomedcentral.com/about/editorial-board> (2017/6/3)
- ‡6) 「SUBMISSION GUIDELINES in RRT journal : Case Reports」 <https://rrtjournal.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/case-report> (2017/6/3)

オンライン血液濾過透析と high-flux 膜血液透析のタンパク結合尿毒素，抗酸化物質の除去効率の比較

岡野一祥 秋葉 隆

東京女子医科大学血液浄化療法科

key words : オンライン HDF, 抗酸化物質, 酸化ストレス, タンパク結合性尿毒素

要 旨

オンライン血液濾過透析 (OL-HDF) が近年、臨床に導入され普及している。しかし、大規模研究において high-flux 膜血液透析 (HD) との有効性の比較をした研究はまだ少なく、さらに前希釈の OL-HDF でも、置換量が少ないなど、詳細な臨床研究は多くはない。いくつかの大規模研究では、生命予後や心血管疾患の発生率などで有意な差は認められず、かろうじて二次解析で有意差を見出している報告が多い。

本研究においては、タンパク結合性尿毒素、抗酸化物質の除去効率について、OL-HDF 群と HD 群に分けて比較検討した。OL-HDF 群はすべて前希釈において施行された。除去量 (quantity of removal (QR)) および除去率 (removal rate (RR)) を各対象について測定した。全体的に、OL-HDF 群は QR および RR ともに高い傾向が認められたが、QR および RR がともに統計的な有意差を持つものはビタミン A であった (QR, $p=0.003$, RR, $p<0.001$)。ビタミン C および E については、有意差を伴わなかった。また治療前の血清中の酸化ストレスマーカーについては、両群に有意差を認めなかった。

これらから、OL-HDF 群はタンパク結合性尿毒素および抗酸化物質の両者ともに、除去は HD 群と比較して良好ではあるものの、酸化ストレスのバランスを悪化させるほどではないと推測された。

1 背 景

オンライン血液濾過透析 (OL-HDF) が近年、臨床に応用され、急速に普及してきている。慢性腎臓病 (CKD) による血液透析治療では、全世界において 2/3 以上が high-flux 膜による血液透析となっている^{1,2)}。OL-HDF の有効性については、これまでもいくつかの大規模研究が施行されてきたが、ランダム化比較試験において有効性が見出せたのは、ESHOL スタディの 1 件のみで、他においては副次的研究結果のみであった³⁻⁹⁾。

前希釈 HDF はいくつかの臨床的な利点が報告されている¹⁰⁾。 β_2 ミクログロブリン (β_2 -MG) は後希釈 HDF にやや劣るものの、タンパク結合性尿毒素は前希釈 HDF のほうが優れている^{11,12)}。対象となる尿毒素によって除去特性は異なるが、OL-HDF による除去効率の詳細な検討はまだなされていない。

本研究においては、前希釈 HDF が通常の high-flux 膜 HD と比較して、タンパク結合性尿毒素および抗酸化物質の除去にどのような特性を持つかを検討した。特に抗酸化物質については、動脈硬化の進展などに重要な役割を果たしていると考えられ、OL-HDF による酸化ストレスバランスの変化は検討に値すると考えられる。タンパク結合性尿毒素としては、ホモシチン、インドキシル硫酸、馬尿酸、レプチンといった代表的なものを対象とした。抗酸化物質については、ビタミン

ン A, C, E を対象とした。また、酸化ストレスマーカーとして、酸化 LDL (MDA-LDL) および advanced oxidation protein products (AOPP) を測定し、酸化ストレスバランスの増悪がないかも検討した。MDA-LDL は脂質の、AOPP はタンパク質の酸化ストレスのマーカーである。対照となる群は high-flux 膜を使用した血液透析である。これは本邦において 90% 近い患者が high-flux 膜を使用していることから、対照群として適正であると考えたためである¹²⁾。

2 方法

2-1 患者

27 名の血液透析患者 (HD 群)、および 7 名のオンライン血液濾過透析 (OL-HDF 群) を対象とした。週 3 回の治療を受け、状態の安定している患者であり、3 カ月以上の安定した治療、6 カ月以内の入院歴のないものから選択された。研究は施設での倫理委員会の承認を受け、「ヘルシンキ宣言」および東京女子医科大学の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し施行された。文書による同意書を得た患者のみを対象とした。

2-2 治療および検体採取

高性能ポリスルホン膜、つまり PES (ニプロ, 大阪, 日本) および Toraylight (東レ・メディカル, 東京, 日本) が全 HD 群に使用された。OL-HDF 群には ABH 膜 (旭化成, 東京, 日本) が使用された。HD 群では、血液流量は 200~300 mL/分であり、透析液流量は 500 mL/分とした。OL-HDF は全例、前希釈で施行し、透析液流量は 400 mL/分、補充液流量は 200 mL/分であり、4 時間の治療で補充液量は 48 L とした。血液サンプルは週半ばの治療開始前に採取した。

2-3 研究のデザイン

研究は横断研究として施行された。透析効率の指標 Kt/V は Daugirdas の式を使用して計算した。患者の血清量は以下のように推定して計算した。

$$\text{治療後血清量 (Vpost)} = \text{標準体重} \times 0.05$$

$$\text{治療前血清量 (Vpre)}$$

$$= \text{Vpost} + \text{治療による除水量}$$

治療による除去効率の指標としては、quantity of removal (QR) および removal rate (RR) を用いた。式は以下ようになる。

$$\begin{aligned} \text{QR} &= \{ \text{治療前の血清濃度 (Cpre)} \\ &\quad \times \text{Vpre} - \text{治療後の血清濃度} \\ &\quad \times \text{Vpost} \} / \text{標準体重} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{RR} (\%) &= (\text{Cpre} \times \text{Vpre} - \text{Cpost} \times \text{Vpost}) \\ &\quad \times 100 / (\text{Cpre} \times \text{Vpre}) \end{aligned}$$

QR は標準体重で割ることで対照者間での比較を可能とした。また透析効率の指標としてクリア・スペース率も採用し、両群にて比較した¹³⁾。計算は以下のようになる。

$$\text{クリア・スペース (L)}$$

$$= \text{総除去量 (mg)} / \text{治療前の血清濃度 (mg/L)}$$

2-4 統計的解析

結果は平均値 ± 標準偏差 (SD) として表記した。t テストおよび Mann-Whitney U テストを、それぞれパラメトリックおよびノンパラメトリックなデータの解析に採用した。統計的な有意差は 0.05 未満を持って有意と考えた。

3 結果

表 1 に示すように、OL-HDF 群と HD 群では基礎データに差は認められない。表 2 は両群のクリア・スペース率であるが、OL-HDF 群において、小分子に関してみると、少し率が高い傾向が認められるものの、統計的な有意差を伴うものはリンおよびカルシウムのみであった。中分子のクリア・スペース率は OL-HDF 群が高い傾向があり、 β_2 -MG ($p=0.015$)、 α_1 -MG ($p=0.001$)、アルブミン ($p=0.002$) であった。これらから示唆されることは、OL-HDF 群では中分子の除去効率が HD 群に比べて有意に高いことであった。

表 3 はタンパク結合性尿毒素、酸化ストレスマーカー、抗酸化物質の透析治療前の血清濃度を示している。両群において、タンパク結合性尿毒素の濃度に差は認められなかった。抗酸化物質および酸化ストレスマーカーも統計的な差は認めなかったものの、OL-HDF 群はやや酸化ストレスのバランスが悪化している傾向を示した。

表 4 はタンパク結合性尿毒素の除去率を示した。QR は透析により除去した量を標準体重で除したものである。RR は透析により除去した量を透析前の体内量 (血清濃度 × 治療前血清量) で割ったものであり、除去率を示す。全体として、OL-HDF 群においては、

表 1 HD 群および OL-HDF 群の基礎的データ

	HD 群 (n=27)	OL-HDF 群 (n=7)	P
一般			
年齢 (年)	59.7 ± 11.3	59.3 ± 10.7	0.924
男性 (%)	11 (40.7)	2 (28.5)	0.569
透析			
透析歴 (年)	12.8 ± 11.3	17.4 ± 9.7	0.335
Kt/V	1.23 ± 0.31	1.17 ± 0.22	0.091
腎機能障害の原疾患			
慢性糸球体腎炎	19	5	0.966
糖尿病性腎症	4	1	0.983
嚢胞腎	2	1	0.782
腎硬化症	2	0	0.766
身体・臨床所見			
収縮期血圧 (mmHg)	136.6 ± 19.7	135.2 ± 20.4	0.806
拡張期血圧 (mmHg)	77.2 ± 13.6	80.1 ± 13.7	0.244
心血管既往歴	8	1	0.536
BMI (kg/m ²)	21.3 ± 4.6	24.5 ± 4.6	0.109
検査所見			
ヘモグロビン (g/dL)	10.9 ± 1.2	10.7 ± 0.9	0.648
アルブミン (g/dl)	3.7 ± 0.3	3.5 ± 0.3	0.681
尿素窒素 (mg/dL)	63.6 ± 11.5	67.7 ± 14.1	0.434
クレアチニン (mg/dL)	11.4 ± 2.7	12.7 ± 1.3	0.205
カルシウム (mg/dL)	9.1 ± 0.8	8.6 ± 0.9	0.249
リン (mg/dL)	5.7 ± 1.6	7.0 ± 2.4	0.672
HDL コレステロール (mg/dL)	56.9 ± 20.0	55.1 ± 17.8	0.832
LDL コレステロール (mg/dL)	95.8 ± 25.6	104.1 ± 18.8	0.428
中性脂肪 (mg/dL)	91.6 ± 55.4	82.7 ± 32.2	0.835
鉄飽和度 (%)	17.3 ± 8.0	15.9 ± 9.7	0.527
フェリチン (ng/mL)	81.9 ± 86.0	35.2 ± 36.9	0.174
CRP (mg/dL)	0.37 ± 0.63	0.14 ± 0.14	0.345
内服治療			
レニン・アンギオテンシン系阻害薬	26	7	0.453
カルシウム拮抗薬	12	2	0.610
β 阻害薬	9	1	0.331
リン吸着薬	25	7	0.464
活性型ビタミン D	15	5	0.453
シナカルセト	9	3	0.643

数値は平均値 ± SD または積算数 (パーセント)

表 2 クリア・スペース (L)

分子量 (ダルトン)	HD 群 (n=27)	OL-HDF 群 (n=7)	P
カリウム (19)	58.9 ± 6.8	72.7 ± 8.7	0.001
尿素窒素 BUN (28)	20.6 ± 4.5	26.0 ± 6.8	0.045
リン (31)	15.0 ± 2.9	16.2 ± 3.4	0.481
カルシウム (40)	80.6 ± 8.8	88.9 ± 6.9	0.083
クレアチニン (179)	14.8 ± 2.4	17.8 ± 2.9	0.031
β ₂ ミクログロブリン (11,800)	5.7 ± 1.3	7.4 ± 1.9	0.015
α ₁ ミクログロブリン (30,000)	0.61 ± 0.24	1.05 ± 0.20	0.001
アルブミン (66,000)	0.39 ± 0.18	0.71 ± 0.19	0.002

表 3 タンパク結合性尿毒素, 抗酸化物質および酸化ストレスマーカーの治療前血清濃度

	分子量 (ダルトン [†])	HD 群 (n=27)	OL-HDF 群 (n=7)	P
タンパク結合性尿毒素				
ホモシスチン (nmol/mL)	268	29.9±13.8	32.3±15.4	0.675
インドキシル硫酸 (μg/mL)	251	28.7±10.8	36.0±4.6	0.144
馬尿酸 (μg/mL)	179	91.6±55.4	82.7±32.2	0.835
レプチン (ng/mL)	16,000	5.7±1.6	7.0±2.4	0.672
抗酸化物質および酸化ストレスマーカー				
ビタミン A (IU/dL)	287	221.9±81.1	193.4±100.3	0.418
ビタミン C (μg/mL)	176	22.4±38.4	9.3±2.8	0.382
ビタミン E (mg/mL)	417	1.1±0.3	1.1±0.2	0.608
酸化 LDL (U/L)	540,000	77.4±25.9	86.6±26.3	0.390
AOPP (U/L)	80,000~600,000	43.5±6.4	41.1±5.8	0.437

† 質量は必ずしも血中での存在する質量を表したものではない。

表 4 タンパク結合性尿毒素の除去量・除去率

物質名 (ダルトン [†])	HD 群 (n=27)	OL-HDF 群 (n=7)	P
ホモシスチン (135)			
QR (nmol/mL)	2.16±1.04	2.48±1.65	0.507
RR (%)	70.7±4.9	70.9±5.5	0.926
インドキシル硫酸 (251)			
QR (μg/mL)	2.07±1.01	2.67±0.85	0.215
RR (%)	68.1±6.5	70.6±8.7	0.400
馬尿酸 (179)			
QR (μg/mL)	2.35±1.51	3.75±1.49	0.048
RR (%)	83.1±3.8	86.1±4.5	0.064
レプチン (16,000)			
QR (ng/mL)	1.99±4.78	4.28±8.88	0.308
RR (%)	57.7±16.7	67.3±27.3	0.207

† 質量は必ずしも血中での存在する質量を表したものではない。

表 5 抗酸化物質および酸化ストレスマーカーの除去量・除去率

物質名 (ダルトン [†])	HD 群 (n=27)	OL-HDF 群 (n=7)	P
ビタミン A (287)			
QR (IU/kg)	12.16±5.78	14.60±12.60	0.167
RR (%)	52.8±7.0	68.0±15.4	<0.001
ビタミン C (176)			
QR (mg/kg)	1.04±0.68	0.82±0.24	0.696
RR (%)	81.8±5.6	79.9±9.2	0.484
ビタミン E (417)			
QR (μg/kg)	47.2±26.6	48.7±25.5	0.893
RR (%)	41.5±11.5	41.3±14.7	0.974
酸化 LDL (540,000)			
QR (U/kg)	2.81±1.77	3.08±1.41	0.713
RR (%)	35.4±17.4	33.3±7.0	0.767
AOPP (80,000~600,000)			
QR (U/kg)	2.46±0.89	2.50±1.02	0.931
RR (%)	53.8±6.8	57.5±5.1	0.338

† 質量は必ずしも血中での存在する質量を表したものではない。

タンパク結合性尿毒素の QR は HD 群よりも高い傾向にあったが、統計的な有意差を認めたのは馬尿酸のみであった。馬尿酸の RR は両群間に有意差を持たなかった。

抗酸化物質および酸化ストレスマーカーの QR および RR を示したのが表 5 である。分子サイズはすべて小分子に属するが、ビタミン A と E は脂溶性であるため、血清中ではタンパク結合して運ばれている。ビタミン A の除去効率は OL-HDF 群で高く、QR ($p=0.003$), RR ($p<0.001$) であった。水溶性ビタミンであるビタミン C の除去率は両群ともに高かった。

4 考 察

これまで HEMO, MPO, CONTRAST そして Turkish スタディなどの大規模研究が OL-HDF の有用性を確認するために施行されてきたが、一つの研究を除いて、一次解析において有効性を証明することはできなかった³⁻⁹。しかし、中分子の除去やタンパク結合性尿毒素などの除去については可能性が示唆されてきた。この大規模研究の問題の一つは、治療の置換液量が不ぞろいであったことである。本研究においては、タンパク結合性尿毒素や抗酸化物質の除去について、OL-HDF が有意に HD に比較して多いとは示せなかったが、馬尿酸とビタミン A については有意であるとの結果を得た。

置換量を増やすことがタンパク結合性尿毒素の除去に有効であるとの報告はあり、馬尿酸やインドキシル硫酸などの例が報告されている^{12,14}。他のタンパク結合性尿毒素である p-cresol については 60 L の大量置換でも報告によって違いが認められる^{15,16}。本研究は以前の報告とかなり合致している。尿毒素物質のアルブミンからの乖離には、希釈と pH 変化が有効であると言われている。このことから、大量置換の OL-HDF がこれらタンパク結合性尿毒素の除去に有効である可能性は高いが、現実の治療に適用される置換量にて有意差を確認することは困難なのかもしれない¹⁷。透析液流量の増加や膜面積の増加でもタンパク結合性尿毒素の除去は増やせるかもしれないが、検討は今後の課題である¹⁸。

ビタミン A はレチノールとしても知られており、血液中では retinol-binding protein 4 (RBP4) と結合している¹⁹。腎機能の低下によりレチノール代謝に変化が

起こるため、結果としてレチノールは RBP4 の増加に伴って蓄積する傾向にある^{19,20}。High-flux 膜の後希釈 HDF で、RBP4 は RR で 15~40% 程度の除去が可能との報告がある¹⁴。本研究においてレチノール除去は OL-HDF のほうが HD に比べて高かった。血清のビタミン A 濃度は両群で差を認めなかったことは、OL-HDF による除去増加は体内のビタミン A の総量に大きく影響はしない可能性があり、肝臓における RBP4 合成や蓄積しているビタミン A の影響をより多く受けている可能性も考えられた。

ビタミン E はトコフェロールと呼ばれる複合体ファミリーの総称として使われている²¹。αトコフェロールの血中濃度についてはまだはっきりしない点があるが、血液浄化療法において血中濃度の変化はないとされている^{22,23}。αトコフェロールの投与が透析患者において酸化ストレスバランスの改善につながるとの報告はない^{24,25}。本研究においても、OL-HDF はビタミン E の除去を増加はせず、これまでの報告と同じであった。

透析患者において、ビタミン C は低い傾向にある²⁶。透析治療自体が、この水溶性ビタミンの喪失につながる^{27,28}。本研究においても、OL-HDF がさらなるビタミン C の除去にはつながらないことが示された。

ビタミン A は有意に OL-HDF での除去が増加したが、それによって酸化ストレスマーカーである MDA-LDL や AOPP の悪化は、HD 群と比較して認められなかった。本研究からは、OL-HDF によって酸化ストレスバランスが悪化しない結果となったわけだが、これらは、除去の増加は摂取や体内で産生や蓄積によって代償されうる可能性を示唆する。また、ビタミン A 自体だけを見ても HD 群と比較して大きな差がないことは、酸化ストレス全体のバランスに OL-HDF が悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

本研究のリミテーションとしては、サンプル・サイズが少ないことが第一にあげられる。他には、単一の施設にて行われた研究であることもあげられる。

結論として、大量置換の前希釈 OL-HDF は high-flux 膜を用いた通常の HD に比較して、タンパク結合性尿毒素や抗酸化物質の除去に優れるが、統計的な有意差を持つものはビタミン A のみであった。除去率の増加によって酸化ストレスバランスの増悪を認めることはなかった。今後の大規模研究によって、この結果につ

いてのさらに詳細な結論が必要と思われた。

本研究に利益相反はない。また、本研究は平成 24 年度日本透析医会公募研究助成によって行われた。

文 献

- 1) Blankestijn PJ, Ledebro I, Canaud B : Hemodiafiltration : clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int* 2010; 77 : 581-587.
- 2) Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. : Review on uremic toxins : classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63 : 1934-1943.
- 3) Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. : Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes : results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 : 3251-3263.
- 4) Delmez JA, Yan GF, Bailey J, et al. : Cerebrovascular disease in maintenance hemodialysis patients : results of the HEMO study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 : 131-138.
- 5) Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. : Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 : 645-654.
- 6) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al.; Hemodialysis (HEMO) Study Group : Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance haemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347 : 2010-2019.
- 7) Grooteman MP, van den Dorpel R, Bots M, et al. : Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 : 1087-1096.
- 8) Ok E, Asci G, Toz H, et al. : Mortality and cardiovascular events in online hemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis : results from the Turkish OL-HDF study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 : 192-202.
- 9) Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. : High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 487-497.
- 10) Santoro A, Canova C, Mancini E, et al. : Protein loss in online hemofiltration. *Blood Purif* 2004; 22 : 261-268.
- 11) Meert N, Eloit S, Waterloos MA, et al. : Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies : a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 : 562-570.
- 12) Eloit S, Dhondt A, Van Landschoot M, et al. : Removal of water-soluble and protein-bound solutes with reversed mid-dilution versus post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 : 3278-3283.
- 13) Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, et al. : Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2617-2624.
- 14) Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, et al. : Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 : 212-218.
- 15) Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. : Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport : a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 : 93-101.
- 16) Sirich TL, Luo FJG, Plummer NS, et al. : Selectively increasing the clearance of protein-bound uremic solutes. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 : 1574-1579.
- 17) Meert N, Beerenhout C, Schepers E, et al. : Evolution of protein-bound uremic solutes during predilution haemofiltration. *J Nephrol* 2009; 22 : 352-357.
- 18) Frey SK, Nagl B, Henze A, et al. : Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic disease of the kidney but not of the liver. *Lipid Healthy Dis* 2008; 7-29.
- 19) Vintani D, Dellapenna D : Elevating the vitamin E content of plants through metabolic engineering. *Science* 1998; 282 : 2098-2100.
- 20) Himmelfarb J, Kane J, McMonagle E, et al. : Alpha and gamma tocopherol metabolism in healthy subjects and patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 64 : 978-991.
- 21) Smith KS, Lee CL, Ridlington JW, et al. : Vitamin E supplementation increases circulating vitamin E metabolites tenfold in end-stage renal disease patients. *Lipids* 2003; 38 : 813-819.
- 22) Galli F, Buoncristiani U, Conte C, et al. : Vitamin E in uremia and dialysis patients. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1031 : 348-351.
- 23) Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al. : Convective and diffusive losses of vitamin C during hemodiafiltration session : a contribute factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 : 422-427.
- 24) Meyer TW, Walther JL, Pagtalunan ME, et al. : The clearance of protein-bound solutes by hemofiltration and hemodiafiltration. *Kidney Int* 2005; 68 : 867-877.
- 25) Meyer TW, Leeper EC, Bartlett DW, et al. : Increasing dialysate flow and dialyzer mass transfer area coefficient to increase the clearance of protein-bound solutes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 1927-1935.
- 26) Richter A, Kuhlmann MK, Seibert E, et al. : Vitamin C deficiency and secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 2058-2063.
- 27) Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al. : Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session : a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 : 422-427.
- 28) Nascimento MM, Suliman ME, Murayama Y, et al. : Effect of high-dose thiamine and pyridoxine on advanced glycation end products and other oxidative stress markers in hemodialysis patients : a randomized placebo-controlled study. *J Ren Nutr* 2006; 16 : 119-124.

血液透析患者における 新たな血管石灰化因子に関する研究

浅宮有香理*1 大坪 茂*1,2 菊地 勘*3,4 土谷 健*4 新田孝作*1

*1 東京女子医科大学第四内科 *2 三軒茶屋病院 *3 下落合クリニック *4 東京女子医科大学血液浄化療法科

key words : 血管石灰化粒子, エクソソーム

要 旨

透析患者の血管石灰化粒子の特徴をより明らかにするために、過去の報告を基に粒子の抽出を試み、走査型電子顕微鏡での形態観察、サイズ測定、重量測定、成分分析を行った。粒子の含有が想定される試料の顕微鏡所見では、数百 nm～数 μm の結晶と思われる粒子が観察され、蒸発残留物の重量は 84 mg/g、成分分析では NaCl を多く含んでいた。しかし、粒子のサイズや成分分析の結果より、粒子に加え周囲の液体を一緒に含んでいた可能性が高かった。そのため、回収法の精度の向上を試み、さらには違う視点から抽出を行う方法について検討した。

最近、透析患者の血管石灰化形成には血管平滑筋細胞から分泌される直径 30～150 nm の細胞外小胞（エクソソーム）が関与し、その中にカルシウム、リン、fetuin-A を含むことが報告された。そのため、続いてエクソソームの単離を試み、ナノ粒子解析装置での粒子径サイズの測定、X 線分析による成分分析、エクソソームの代表テトラスパンニンである CD63 濃度の測定を行い、これらの特徴について調べた。結果は、粒子径は単一ピークを示さず 100 nm 以下での分布を多く認め（D50 メジアン径 75.4 nm）、成分分析ではカルシウム、リン、鉄、クロール等の含有を認めた。CD63

濃度の測定は通常の 2 倍量および 3 倍量の試料を用いた。結果は、2 倍量では $12.2\sim 66.4\times 10^8$ 、3 倍量では $12.8\sim 113\times 10^8$ であった。3 倍量のほうが CD63 濃度は高値を示すことが予測されるが、50% の検体では低値を示した。この理由としては、エクソソーム単離の精度は高くなかった可能性が考えられた。

エクソソームの単離方法には、超遠心分離法、表面抗原に対する抗体を用いたアフィニティー法、ポリマー試薬による沈殿法などがあり、数種類の単離キットが存在している。しかし、これらには回収効率や純度が不十分なものを含むことが指摘されている。そのため、今後はまず、エクソソーム単離における精度の確認が必要と考えられた。また、今回の研究結果をさらに発展させるための手法案としては、エクソソーム内のカルシウムや fetuin-A の蛍光染色を施行し顕微鏡にて観察を行い、透析患者と健常人における発現量を比較する方法があげられる。さらには、エクソソーム内のマイクロ RNA (miRNA) や構成分子（蛋白、脂質など）は疾患ごとに特徴が異なるため、腎不全患者におけるこれらの解明は、血管石灰化機構の新たな発見や関連物質の同定に役立つと考えられる。

緒 言

動脈硬化・血管石灰化病変の形成は、心血管疾患の

A study of the particle associated with vascular calcification in hemodialysis patients

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University

Yukari Asamiya

Department of Blood Purification, Sangenjaya Hospital

Shigeru Otsubo

Shimoochiai Clinic

Kan Kikuchi

発症や死因に直結している。この病変の促進因子として慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、脂質異常症、慢性炎症性疾患、高齢が代表的であり、これらの患者数はきわめて多い。血管石灰化病変は粥状硬化の終末像であるが、近年、血液が循環している間に石灰化粒子が形成され、この粒子が直接血管内皮細胞を傷害し血管壁に侵入していく機序が示されている¹⁻³⁾。しかし、この粒子自体の特徴や関連物質に関しては未解明な部分が多い。透析患者における血管石灰化粒子に関する過去の報告では、血清を高速長時間で遠心分離を行うと血管石灰化粒子が沈殿し、その粒子形成には石灰化抑制作用を有する fetuin-A が使用され、遠心分離後の上清 fetuin-A 濃度は前のそれと比べて低下することが報告されている⁴⁻⁶⁾。さらに、腎不全患者におけるこの低下率は、血管石灰化や動脈硬化病変の進展と関係し、その他の血管石灰化因子（骨関連蛋白マーカー [血清 bone morphogenetic protein (BMP)-2/BMP-7 ratio やサイトカイン TNF- α]）とも関連することが報告されている⁴⁻⁶⁾。

近年、多くの細胞から分泌され、血液、尿、唾液、髄液、母乳などの体液中に存在するエクソソームには、病原性蛋白や老廃物の運搬、免疫応答、組織修復、神経伝達機構において重要な働きを持つことが示されている。エクソソームの表面または内部には、蛋白質、脂質、マイクロ RNA (miRNA) 等が含まれており、これらは疾患ごとに異なる特徴をもつことが解明されている。腎不全/血管石灰化領域の研究では、培養ヒト大動脈血管平滑筋細胞内より分泌されたエクソソーム内に fetuin-A、カルシウム、リンが含まれており、このエクソソーム分泌量は細胞外カルシウム濃度の上昇により上昇し、TNF- α 濃度にも影響を受けることが報告された⁷⁾。さらに、この報告では健常者の血管と透析患者の石灰化血管における CD63 (エクソソームの代表的なテトラスパニン) の発現についても調べており、前者の血管には発現を認めないものの後者の血管には発現していることも示されている。これらの発見により、以前から報告されている血管石灰化粒子は、エクソソーム内に取り込まれることや血管石灰化の形成には CD63 が関わるということが唆される。以上より、透析患者におけるこれらを標的とした研究の遂行は、血管石灰化機構における新たな病態の解明や関連物質の探索に役立つと考えられる。

今回、上記の学術的な背景を基に透析患者における血管石灰化粒子の研究を行う。

1 目的

血管石灰化病変の形成には血液中に存在する血管石灰化粒子が関与し、電子顕微鏡での粒子の形体についても報告されている。この粒子は高速長時間の遠心分離にて沈殿し、そのさいに fetuin-A が使用されることが報告されている。本研究ではこれらの過去の報告を基に透析患者における血管石灰化粒子の抽出を試み、走査型電子顕微鏡での観察、粒子のサイズ測定、重量測定、成分分析を行う。また、最近、透析患者の培養ヒト大動脈血管平滑筋細胞内より分泌されたエクソソーム内に fetuin-A、カルシウム、リン等が含まれていることが報告されたため、続いて透析患者の血清中エクソソームの抽出を試み、ナノ粒子解析装置を用いた粒子径のサイズ測定、蛍光 X 線分析による成分分析、エクソソームの代表的テトラスパニンの CD63 濃度の測定を行い、これらの特徴について調べる。上記の研究を行うことにより、透析患者の血管石灰化粒子の特徴をより明らかにすることを目的とする。

2 対象・方法

インフォームドコンセントを行い、研究に同意した東和病院外来通院中の透析患者 4 名を対象とし、同施設の承認を得て行い、東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得た。

過去の報告⁴⁾を参考に、凍結解凍後の血清 0.5 ml をエッペンチューブに入れ、高速長時間 (1,600 \times g, 2 時間, 4 $^{\circ}$ C) の遠心分離を行い試料として用いる。今回、粒子の抽出や成分分析に関しては、関節液中のナノサイズレベルの微粒子の研究^{8,9)}で用いられた方法を参考にした (【実験 1-3】)。

【実験 1】 試料 0.5 ml を疎水性ペトリディッシュに滴下し、容器を密封し乾燥させる。析出物を走査型電子顕微鏡にて観察を行う。次に、遠心分離後の上清を丁寧に除去し、エッペンチューブの底面付近の液 1.5 μ l を回収し、疎水性ペトリディッシュに置いたカバーガラスに滴下し、容器を密封し乾燥させる。析出物を走査型電子顕微鏡にて観察を行う (分析装置: SEM, 日立ハイテクノロジー製 SU8240, 観察条件: 加速電圧 2 kV, 試料傾斜角 0 $^{\circ}$)。

【実験2】 試料 0.5 ml を秤量ビンに入れ 105℃ の定温乾燥器で 1 時間乾燥し，デシケーター内で 1 時間放冷し精秤する．これを恒量に達するまで繰り返し，蒸発残留物の重量を測定する．

【実験3】 試料 0.5 ml を疎水性ペトリディッシュ上に滴下し，容器を密封し乾燥させた後に出現した析出物に対し，X線回析での成分分析を行う（分析装置：リガク製，SmartLab，X線発生部：対陰極 Cu，出力 45 kV 200 mA，走査条件：走査軸 $2\theta/\omega$ ，走査モード：連続走査，走査範囲：5~90°，ステップ幅：0.02°，走査速度：2°/min）．

【実験4】 エクソソームの回収は試薬 [ExoQuick™ Exosome Precipitation Solution, Sstem Biosciences (SBI)] を用いて行い，回収後のエクソソームの粒子

サイズはナノ粒子解析装置を用いて測定する（HORI-BA nano partica SZ-100）．次に回収したエクソソームの成分分析を蛍光 X 線分析で行う．

【実験5】 血管石灰化粒子との関連が報告⁵⁾されている血清 BMP-2/BMP-7 ratio を調べ，これとエクソソーム単離後の CD63 濃度との関係を調べる．上記のエクソソーム回収用試薬は血清 250 μ l に対し試薬を 63 μ l 用いるが，試料と試薬の量比を保ち増量するとエクソソームの回収量が増加する．今回は，通常の 2 倍量と 3 倍量を用いて測定を行う．

3 結果

【実験1】 試料 0.5 ml における析出物の走査型電子顕微鏡による所見を図 1（倍率 3000 倍）と図 2（倍率

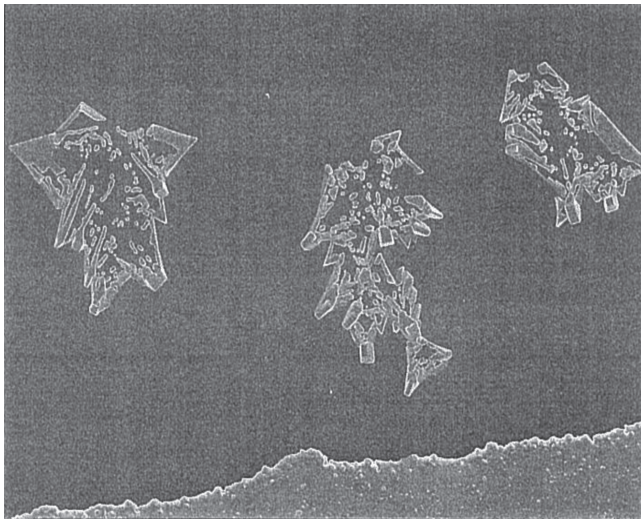


図 1 析出物（試料 0.5 ml）の走査型電子顕微鏡所見
倍率 3000 倍

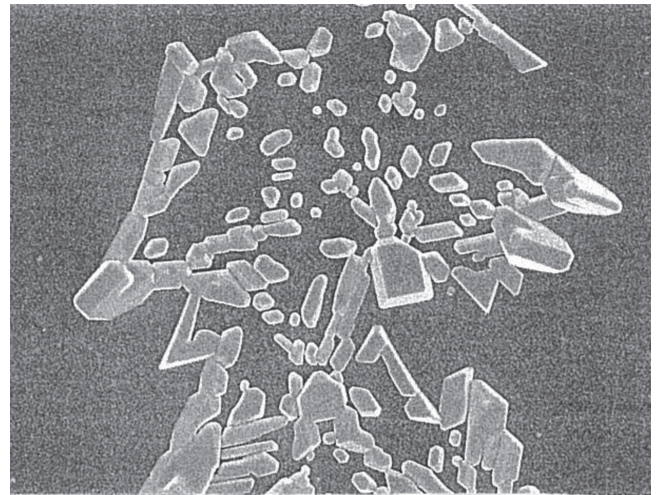


図 2 析出物（試料 0.5 ml）の走査型電子顕微鏡所見
倍率 100,00 倍

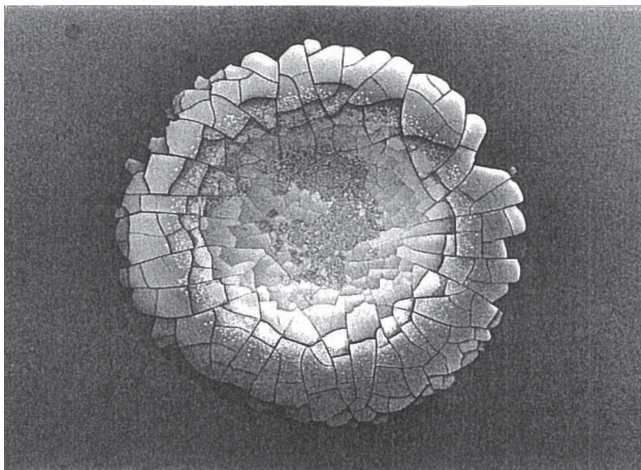


図 3 析出物（試料 1.5 μ l）の走査型電子顕微鏡所見
倍率 30 倍

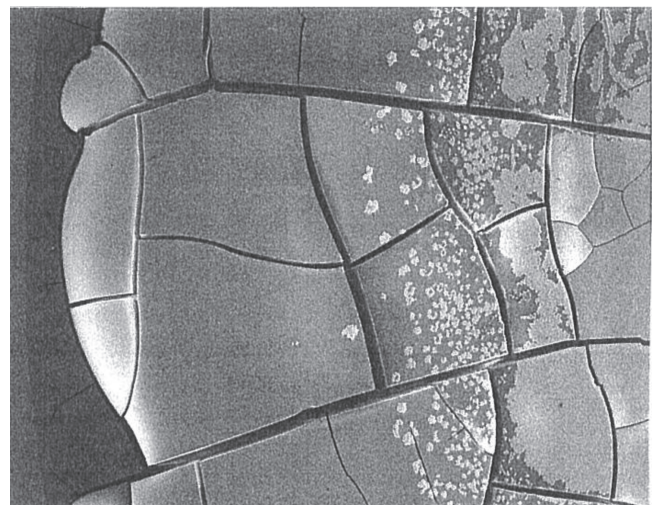


図 4 析出物（試料 1.5 μ l）の走査型電子顕微鏡所見
倍率 200 倍

100,00倍)に示した。サイズ数百nm~数 μm の結晶と思われる粒子が観察された。次に、沈殿した粒子を高密度に回収するために、エッペンチューブ底面に限定し1.5 μl を回収し、この試料より出現した析出物を走査型電子顕微鏡にて観察した所見を図3(30倍)と

図4(200倍)に示した。マイクロレベルのサイズの析出物を認めた。

【実験2】 蒸発残留物の重量は84mg/gであった。

【実験3】 X線回析の結果を図5に示した。 $2\theta = 31, 45, 56 \text{ deg}$ 等に複数のピークが検出され、NaCl

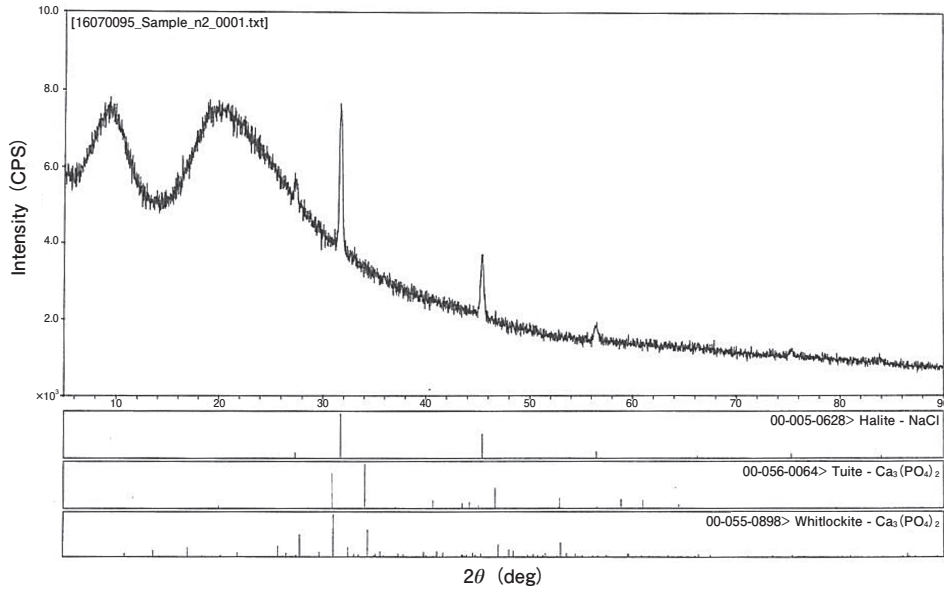


図5 析出物のX線回析による成分分析

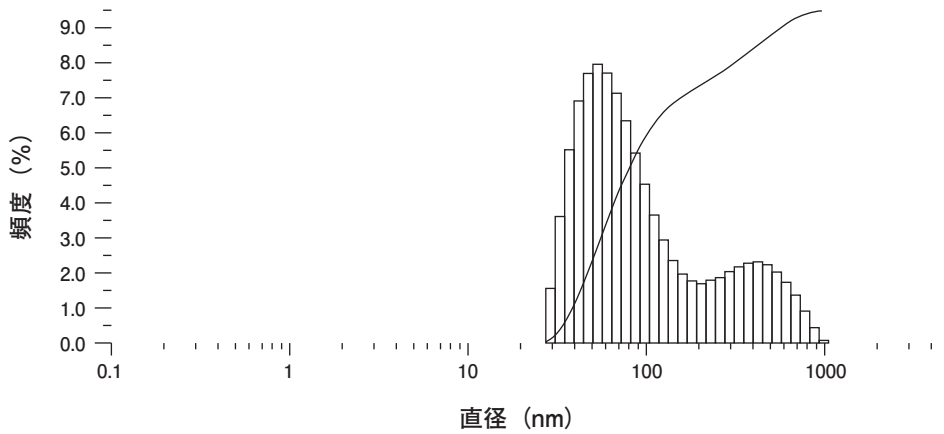


図6 粒子径分布

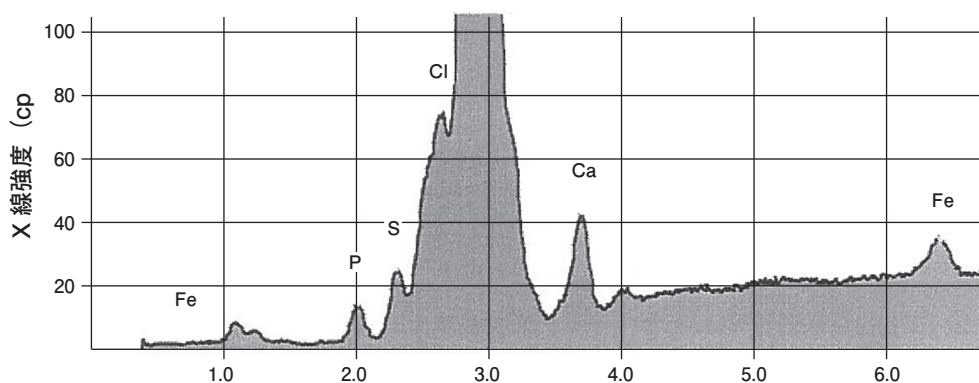


図7 蛍光X線分析による成分分析

に該当すると考えられた。リン酸カルシウムは本来、複数の組成および結晶構造を示すが、今回 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の含有について調べたところ、ピークの検出を認めなかった。

【実験4】 回収後のエクソソームの粒子径分布（横軸は粒子径、縦軸は頻度）を図6に示した。粒子径は単一ピークは示さず、100 nm 以下にて分布を多く認め、D50 メジアン径は 75.4 nm であった。蛍光 X 線分析での成分分析の結果を図7に示した。カルシウム、リン、鉄、クロールの含有を認めた。

【実験5】 血清 BMP-2 濃度と血清 BMP-7 濃度は共に測定感度以下を示した。再検査を行ったが同様の結果であり、今回はデータの意義を見出せなかった。また、CD63 濃度の測定に関しては、試料2倍量と3倍量において、CD63 濃度を比較した。2倍量では $\text{CD63} : 12.2 \sim 66.4 \times 10^8$ であり、3倍量では $12.8 \sim 113 \times 10^8$ であった。通常3倍の試薬のほうが CD63 濃度は高値を示すと考えられるが、検体の半数にて低値を示した。

4 考察

本研究は、透析患者における血管石灰化粒子の特徴をより明らかにすることを目的とした。まず、実験3の成分分析の結果で NaCl を多く含んでいたが、その理由としては、微粒子に加え周囲の液体を一緒に回収していた可能性が考えられた。また、蒸発残留物の重量測定とは、液中への浮遊物や溶解物の総量が測定されるが、この実験においても微粒子に加え周囲の液体の蒸発成分を含んでいる可能性があり、血管石灰化粒子単独の重量測定ではない可能性が考えられた。以上より、固体成分（微粒子）の抽出には工夫が必要と考えられたため、方法について検討を行った。

本研究と同じ血管石灰化粒子（fetuin-A-containing calciprotein particles）をターゲットとした最近の研究報告では、高速遠心分離後の上清を丁寧に取り除き、バッファーにて慎重に数回洗浄を行い、これにより沈殿している微粒子の存在が明らかにされている⁶⁾。そのため、この前処理の方法は有効と考えられるため、今後採用したい。その他、血管石灰化粒子の抽出精度を高める方法について別の視点から検討を行い、エクソソームを回収して実験を行うこととした。

本研究の実験4におけるエクソソームのサイズ測定

の結果は、100 nm 以下での分布を多く認め、D50 メジアン径は 75.4 nm であった。この値はエクソソームのサイズ（直径 30~150 nm）の範疇にあり矛盾を認めていなかった。しかし、測定サイズに単一ピークを認めなかった点と、測定中の短時間でサイズ変動を認めやすかった点は、不純物の混在やエクソソームの崩壊によるサイズの不均一性を認めていた可能性が考えられた。また、エクソソーム回収にあたり、試料3倍量にて CD63 濃度は試料2倍量よりも高値を示すことが想定されるが、50% の検体では低値を認めていた。この点に関しても、純度の高いエクソソームの単離がなされていない可能性が考えられた。

現在、エクソソームの単離方法として、超遠心分離法、表面抗原に対する抗体を用いたアフィニティー法、ポリマー試薬による沈殿法などがあり、市販のキットも数種類が存在している。しかし、これらの回収効率や純度は異なっていることが指摘されている。

研究上、結合蛋白を含まない、かつエクソソームの崩壊のない高純度な検体を採用することが重要となるため、今後、単離の精度について評価を行うことが望ましい。

精度の判定に役立つ方法としては、透過型電子顕微鏡での観察があげられる。エクソソーム単離の精度が高い場合には膜に包まれた球状の粒子（直径 30~150 nm）が観察され、一方、エクソソームがダメージを受け破片などが混在したような精度が低い場合には、粒子の形状およびサイズの不均一性を認めることとなる。

今回の研究結果をさらに発展させるための手法案としては、エクソソーム内のカルシウムや fetuin-A の蛍光染色を施行し顕微鏡で観察を行い、透析患者と健常人における発現量を比較する方法があげられる。さらには、エクソソーム内のマイクロ RNA (miRNA) や構成分子（蛋白、脂質など）は疾患ごとに特徴が異なるため、腎不全患者におけるこれらの解明は、血管石灰化機構の新たな発見や関連物質の同定に役立つと考えられる。

結語

血管石灰化粒子の抽出方法として精度の高い方法は確立していない。しかし、この方法を確立することは定量化につながり、最終的には臨床的な病勢の判断、

将来的な治療効果の判定に役立つ可能性が高い。そのため、今回、透析患者における血管石灰化粒子の抽出を試み、その特徴をより明らかにすることを目的として研究を行い、粒子の抽出精度を高める方法として、エクソソームを回収してから分析する方法を試した。

本研究では、透析患者のエクソソームの成分分析ではカルシウム、リン、鉄、クロール等の含有を認めた。今後、透析患者と健常者においてエクソソームの成分分析を比較することやエクソソーム内のカルシウムや fetuin-A の蛍光染色を施行し顕微鏡で観察を行い、透析患者と健常人における発現量を比較する方法が有効と考えられる。さらには、エクソソーム内のマイクロ RNA (miRNA) や構成分子 (蛋白、脂質など) は疾患ごとに特徴が異なるため、腎不全患者におけるこれらの解明は、血管石灰化機構の新たな発見や関連物質の同定に役立つと考えられる。

この研究は、平成 26 年度日本透析医会公募研究助成事業によって行われた。

文 献

- 1) Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. : Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A.

Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003; 278 : 13333-13341.

- 2) Herrmann M, Schäfer C, Heiss A, et al. : Clearance of fetuin-A-containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res* 2012; 111 : 575-584.
- 3) Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, et al. : Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res* 2011; 108 : 1494-1509.
- 4) Hamano T, Matsui I, Mikami S, et al. : Fetuin-mineral complex reflects extraosseous calcification stress in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010, 21 : 1998-2007.
- 5) Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al. : Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27: 1957-1966.
- 6) Smith ER : The Isolation and Quantitation of Fetuin-A-Containing Calciprotein Particles from Biological Fluids. *Methods Mol Biol* 2016; 1397 : 221-240.
- 7) Kapustin AN, Chatrou ML, Drozdov I, et al. : Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion. *Circ Res* 2015, 116 : 1312-1323.

参考 URL

- ‡1) 「科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 研究成果報告書, 研究課題名: 石灰化をともなうナノ粒子の各種関節疾患発生への関与に関する研究 (平成 24 年 4 月 20 日)」 <https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-21591950/>

透析症例におけるグレリンおよび栄養マーカーに対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の功績

市川仁美*1 杉本光繁*2 安田日出夫*1 佐原 秀*1 坂尾幸俊*3 大橋 温*1 杉本 健*1

*1 浜松医科大学第一内科 *2 滋賀医科大学付属病院光学医療診療部 *3 浜名クリニック

key words : *Helicobacter pylori*, 除菌療法, グレリン, 栄養状態, 透析患者

要 旨

グレリンは、主に胃粘膜に存在する内分泌細胞の X/A-like 細胞から分泌される食欲増進ホルモンであり、血液透析患者の栄養状態に影響を及ぼすことが知られている。正常腎機能者では、胃粘膜萎縮の進展程度が血漿グレリン値に影響し、*Helicobacter pylori* (HP) 感染陽性者では、非感染者と比較して、血漿グレリン値が有意に低値であることが報告されている。我々は以前より透析患者におけるグレリン動態に注目し、透析患者でも正常腎機能者と同様に胃粘膜萎縮の程度と血漿グレリン値が相関することを報告してきた。また、正常腎機能者では、HP 除菌治療によって胃粘膜のグレリンが増加し摂食が増進するが、透析患者において除菌治療における影響は明らかではない。

そこで、今回我々は、透析患者において、HP 除菌治療による血漿グレリン値および栄養関連パラメーターへの影響を多施設共同前向き試験にて検討した。今回の検討では、血漿グレリン値は HP 除菌前後で有意な変化は認めなかったが、血清コリンエステラーゼは除菌後に有意に上昇し、除菌により栄養状態が改善する可能性が考えられた。我々の過去の検討からは、胃粘膜萎縮が軽度な症例ほど除菌により血漿グレリン値や栄養マーカーが改善する可能性が考えられ、萎縮の重症度別に検討したところ、高度萎縮症例と比較して

軽度・中等度萎縮の症例で血清総コレステロール値やコリンエステラーゼ値の有意な上昇を認めた。これらのことから、透析患者でも正常腎機能者と同様に、除菌により栄養状態が改善する可能性が考えられ、最終的に透析患者の生命予後も改善する可能性が示唆された。また、除菌治療は、胃粘膜萎縮が進行する前に行うことが望ましいと考えられた。

1 緒言・目的

血液透析を施行している慢性腎不全患者は、透析技術の発達も伴い、増加の一途をたどっている。透析患者では、尿毒症環境に伴って、食欲低下を生じるだけでなく、代謝性アシドーシス・炎症などに起因する蛋白異化・エネルギー代謝亢進により、体脂肪や筋肉量減少を引き起こす protein-energy wasting (PEW) と呼ばれる低栄養状態を生じる^{1,2)}。PEW は透析患者の予後不良因子であり、生命予後に多大な影響を及ぼすため、その病態把握やその対策の立案が重要な課題である。近年、成長ホルモン様作用とともに中枢性摂食調節やエネルギー代謝調節作用を有する新規消化管ホルモンであるグレリンが発見され、透析患者の PEW の病態生理を司る重要な要因の一つである可能性が報告されている³⁻⁵⁾。我々は、透析患者の低栄養状態はグレリンの増加で改善し、それに伴って生命予後も改善する可能性を考えた。

The effect of *Helicobacter pylori* eradication for improvement of plasma ghrelin level and nutritional status in hemodialysis patients

First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Hitomi Ichikawa

Hideo Yasuda

Division of Digestive Endoscopy, Shiga University of Medical Science Hospital

Mitsushige Sugimoto

HP 感染は、萎縮性胃炎、胃十二指腸潰瘍や胃癌、胃 MALT リンパ腫の発症に関与し、同時に全身の栄養状態にも関連している。正常腎機能者では、HP 除菌治療により栄養マーカーが改善するとともに、体重が増加することが報告されている⁶⁾。また、グレリンは、HP 感染により慢性的にその産生は抑制されており、HP 除菌治療によりグレリンが増加し、摂食量や体重が増加することが報告されている^{7~9)}。我々は、透析患者において、血漿グレリン値が HP 感染で有意に低下することや、血漿グレリン値が胃粘膜萎縮の進行度と逆相関をすることを報告してきた¹⁰⁾。以上のことから、正常腎機能者と同様に、透析患者においても HP 除菌治療によってグレリンが増加し、それに伴って栄養状態が改善する可能性があると考えられる。

今回我々は、HP 除菌治療が透析患者の予後改善の一助となることを期待し、HP 除菌治療による血漿グレリン値の変化、および、栄養マーカーの変化について検討することを目的に本研究を立案した。

2 対象・方法

2-1 対象患者

浜松医科大学附属病院およびその関連施設（田所クリニック、佐野内科クリニック、佐鳴台あさひクリニック、さなるサンクリニック、山下クリニック、さつきの森クリニック、ひりゅうクリニック、浜名クリニック）で、1カ月以上維持透析を受けている 409 名の透析患者を研究対象とした。409 名の透析患者の中で、HP 抗体価測定（LIA 法、栄研化学、東京）にて HP 感染陽性（抗体価 ≥ 10 ）と判定され、HP 除菌治療を希望した 37 名に対して、除菌治療前に上部消化管内視鏡検査を施行した。

内視鏡検査前の空腹時に血漿グレリン値や栄養マーカー（血清アルブミン、血清総コレステロール値、血清コリンエステラーゼ）、炎症マーカー（血清 CRP）を測定した。除菌治療は、一次除菌はエソメプラゾール、クラリスロマイシン、アモキシシリンの 3 剤、二次除菌はエソメプラゾール、メトロニダゾール、アモキシシリンの 3 剤を使用し、1日 2 回投与で 1 週間の内服で行った。除菌の成否は、除菌後 6 週後に尿素呼気テスト（大塚製薬、東京）で評価し、2.5% 以下を除菌成功と判断した。

除菌成功を確認できた患者のうち、1年後の追跡検

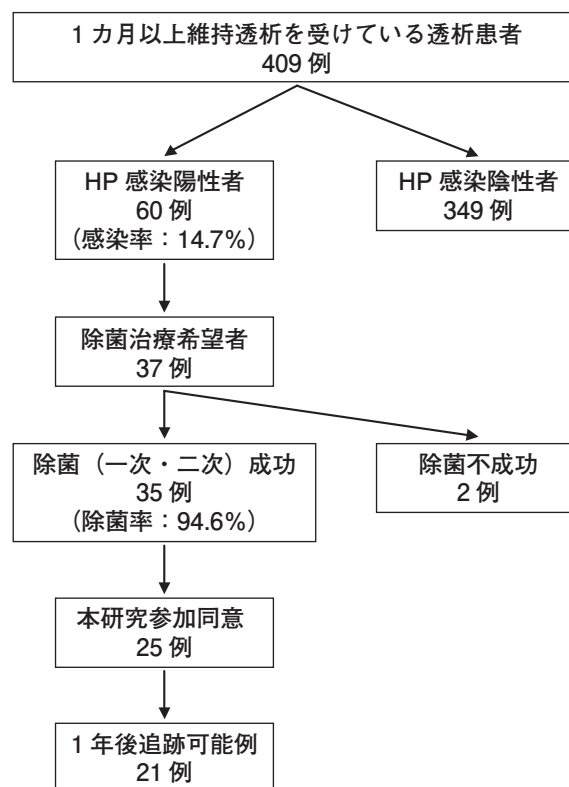


図1 対象患者フローチャート

査に同意し、追跡可能であった 21 例において、除菌 1 年後に、再度、上部消化管内視鏡検査および血漿グレリン値や血清学的な栄養マーカー、炎症マーカーを測定し、除菌前後の変化を検討した（図 1）。また、栄養状態の指標のひとつとして、geriatric nutritional risk index (GNRI) [GNRI = 14.89 × 血清アルブミン値 (g/dl) + 41.7 × (Dry Weight (kg)/理想体重 (kg))] を評価した。Dry Weight/理想体重 > 1 の場合は、Dry Weight/理想体重 = 1 とし算出した。

本研究は浜松医科大学倫理委員会で承認され（承認番号：23-185）、すべての対象患者で文書および口頭によるインフォームドコンセントを得た。また本研究は UMIN 臨床試験登録を行った（UMIN number：000023336）。

2-2 採血方法

採血は非透析日の内視鏡検査日の朝に空腹時に施行した。グレリン測定用の検体は、アプロチニン/EDTA 入り採血管で採血し、速やかに血漿分離した（4℃、1,500 回転 × 15 分間遠心）。血漿分離後には直ちに 1/10 量の 1 mol/L 塩酸を加え攪拌し、-80℃ で保存した。

2-3 血漿グレリン濃度

2 site Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を測定原理とした Active Ghrelin ELISA Kit, および Des-acyl Ghrelin ELISA Kit (SCETI, 東京) を用いて, 血漿アシルグレリン (AG) およびデスアシルグレリン (DG) を測定した。

2-4 上部消化管内視鏡検査

上部消化管内視鏡検査は非透析日に施行した。木村・竹本分類によって内視鏡的な胃粘膜萎縮の程度を評価し, 軽度萎縮 (木村・竹本分類: C-I, C-II), 中等度萎縮 (C-III, O-I), 高度萎縮 (O-II, O-III) と 3 群に分類した。

2-5 血清ペプシノゲン値

血清学的胃粘膜萎縮は, 血清ペプシノゲン I (PGI), ペプシノゲン II (PGII) を Pepsinogen CLEIA (富士レビオ, 東京) により測定し, PGI/II 比を算出して評価した。

2-6 統計学的解析

データは平均値±標準偏差で示した。除菌前後における臨床パラメーターおよび測定値の比較は Wilcoxon signed-ranks test を用いた。統計ソフトは StatView 5.0 を使用し, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

3 結果

3-1 透析患者における HP 感染率

抗体診断法による透析患者の HP 感染率は 14.7%

(60/409) であった。また, 陰性例の透析期間は平均 6.7 ± 6.0 年であり, 陽性例の 4.3 ± 3.8 年と比較して有意に透析期間が長かった ($p = 0.002$)。これは, 除菌治療目的以外での抗生剤使用などの理由で自然除菌された可能性が考えられる。

3-2 対象患者背景

本研究参加者 (除菌後研究参加者 21 例) の平均年齢は 64.4 ± 9.5 歳, 平均透析期間は 4.7 ± 4.5 年, 平均体重は 57.9 ± 14.5 kg, 平均 BMI は 22.6 ± 4.6 kg/m² であった (表 1-1, 1-2)。原疾患は慢性糸球体腎炎 5 例 (23.8%), 糖尿病性腎症 5 例 (23.8%), 腎硬化症 2 例 (9.5%), IgA 腎症 1 例 (4.8%), その他 8 例 (38.1%) であった。除菌前の内視鏡的胃粘膜萎縮の程度は, 軽度萎縮 (木村・竹本分類: C-I, C-II) 3 例, 中等度萎縮 (C-III, O-I) 5 例, 高度萎縮 (O-II, O-III) 13 例であった。

3-3 HP 除菌治療による血漿グレリン値の変化

除菌前後を比較して, AG, DG, AG/総グレリン値ともに有意な変化は認められなかった (AG; 除菌前: 11.6 ± 8.6 fmol/ml, 1 年後: 9.7 ± 5.1 fmol/ml, $p = 0.274$, DG; 除菌前: 194.9 ± 117.1 fmol/ml, 1 年後: 223.3 ± 140.8 fmol/ml, $p = 0.455$, AG/総グレリン値; 除菌

表 1-1 対象者背景

年齢 (歳)	64.4 ± 9.5
男性/女性 (人)	11/10
透析期間 (年)	4.7 ± 4.5

表 1-2 除菌前後の各パラメーターの変化

	除菌前	除菌 1 年後	P 値 [†]
体重 (Dry Weight) (kg)	57.9 ± 14.5	57.8 ± 15.2	0.715
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 4.6	22.5 ± 4.8	0.566
アルブミン (g/dl)	4.0 ± 0.3	4.1 ± 0.3	0.063
総コレステロール (mg/dl)	187.3 ± 37.2	193.8 ± 38.5	0.118
コリンエステラーゼ (IU/l)	287.3 ± 68.1	303.2 ± 76.0	0.029
GNRI	90.6 ± 7.7	92.1 ± 7.6	0.055
CRP (mg/dl)	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.2	0.469
アシルグレリン (fmol/ml)	11.6 ± 8.6	9.7 ± 5.1	0.274
デスアシルグレリン (fmol/ml)	194.9 ± 117.1	223.3 ± 140.8	0.455
アシルグレリン/総グレリン	5.5 ± 2.5	4.7 ± 1.8	0.244
ペプシノゲン I (ng/ml)	285.8 ± 266.0	199.5 ± 102.3	0.164
ペプシノゲン II (ng/ml)	54.4 ± 40.3	21.5 ± 9.2	<0.001
ペプシノゲン I/II	5.3 ± 3.1	9.8 ± 4.8	<0.001

† 除菌前 vs 除菌 1 年後

表 2-1 患者の重症度分類

	軽度・中等度	高 度
年齢 (歳)	62.9±8.8	65.3±10.1
男性/女性 (人)	5/3	6/7
透析期間 (年)	4.6±5.0	4.7±4.4

表 2-2 胃粘膜萎縮重症度別における除菌前後の各パラメーターの変化

	軽度・中等度			高 度		
	除菌前	除菌 1 年後	P 値	除菌前	除菌 1 年後	P 値
体重 (Dry Weight) (kg)	61.7±15.2	61.2±15.7	0.575	55.6±14.2	55.7±15.2	0.944
BMI (kg/m ²)	23.3±4.3	23.1±4.6	0.575	22.2±4.9	22.2±5.1	0.753
アルブミン (g/dl)	4.0±0.3	4.1±0.4	0.363	4.0±0.3	4.1±0.3	0.093
総コレステロール (mg/dl)	196.6±23.2	206.1±25.9	0.042	181.6±43.5	186.2±43.8	0.600
コリンエステラーゼ (IU/l)	296.9±70.8	316.4±73.8	0.049	281.4±68.6	295.2±79.1	0.182
GNRI	91.4±7.9	92.5±6.5	0.363	90.0±7.8	91.9±8.4	0.093
CRP (mg/dl)	0.2±0.3	0.2±0.1	0.866	0.5±1.0	0.2±0.3	0.272
アシルグレリン (fmol/ml)	9.8±8.5	9.1±4.7	0.889	12.7±8.8	10.1±5.5	0.221
デスアシルグレリン (fmol/ml)	184.0±131.5	252.9±201.2	0.575	201.6±112.4	205.1±92.0	0.650
アシルグレリン/総グレリン	5.0±2.2	4.4±1.8	0.263	5.8±2.6	4.9±1.7	0.463

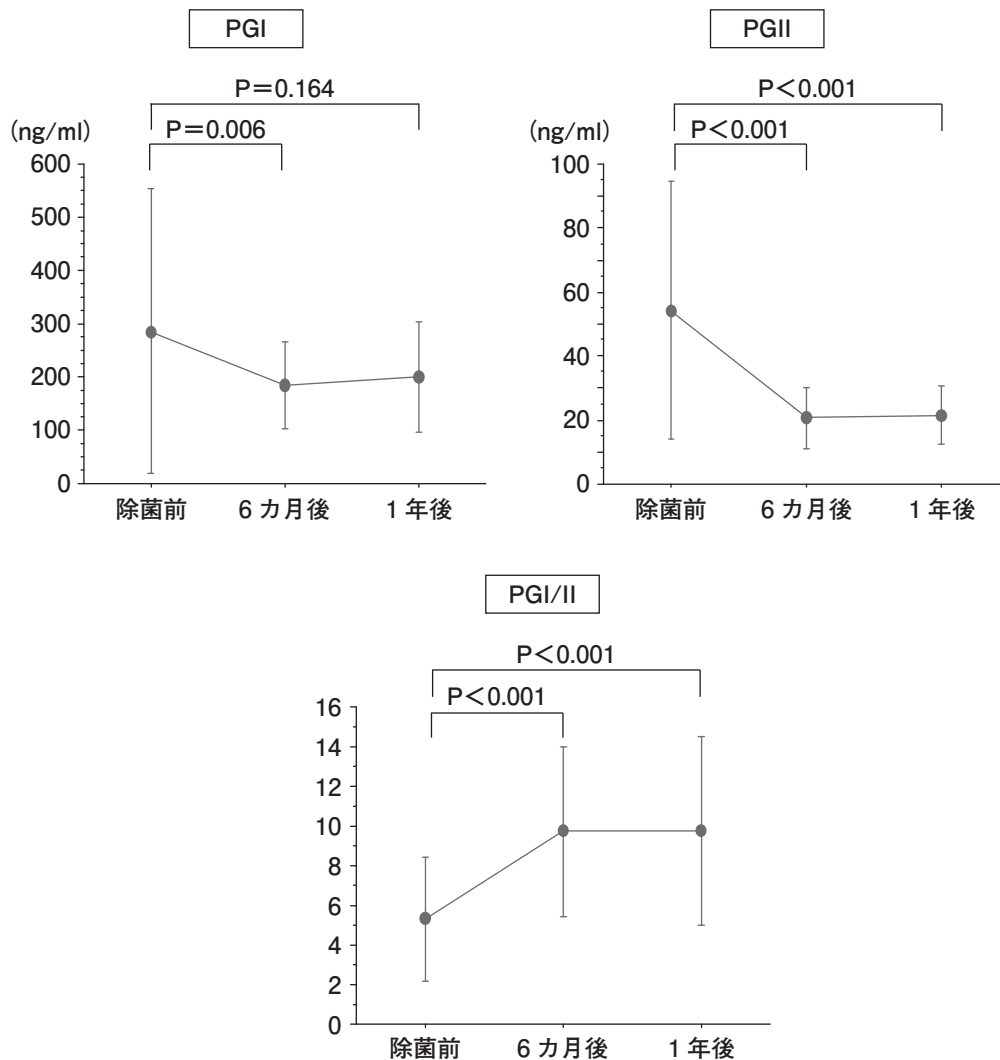


図 2 除菌前・除菌 1 年後の血清ペプシノゲンの変化

前：5.5±2.5, 1年後：4.7±1.8, $p=0.244$) (表 1-2).

3-4 HP 除菌治療による栄養マーカーおよび炎症マーカーの変化

除菌前と1年後では、体重 (Dry Weight) および BMI に有意な変化は認められなかった (表 1-2). 栄養の指標として、血清コリンエステラーゼ (除菌前：287.3±68.1 IU/l, 1年後：303.2±76.0 IU/l, $p=0.029$) は有意に上昇し (表 1-2), HP 除菌治療により透析患者の栄養状態は改善する可能性が考えられた.

栄養状態が改善する症例の特徴を明らかにするために、グレリン値に影響を及ぼす胃粘膜萎縮の重症度との相関を検討したところ、高度萎縮症例では栄養マーカーの改善が認められなかったが、軽度および中等度萎縮症例では血清総コレステロール (除菌前：196.6±23.2 mg/dl, 1年後：206.1±25.9 mg/dl, $p=0.042$), およびコリンエステラーゼ (除菌前：296.9±70.8 IU/l, 1年後：316.4±73.8 IU/l, $p=0.049$) の有意な上昇を認め、除菌治療の効果は特に胃粘膜萎縮の進行が軽度の症例で顕著であることが示唆された (表 2-1, 2-2). 炎症マーカーとしての CRP は、除菌前後で有意な変化を認めなかった (表 2-2).

3-5 HP 除菌治療による血清 PG 値の変化

除菌治療前後で PGI 値は、有意差は認めないものの、除菌1年後に低下傾向を認めた (除菌前：285.8±266.0 ng/ml, 1年後：199.5±102.3 ng/ml, $p=0.164$). また、PGII は除菌後に有意な低下を認めた (54.4±40.3 ng/ml, 21.5±9.2 ng/ml, $p<0.001$). PGI/II 比は、除菌後に有意に増加した (5.3±3.1, 9.8±4.8, $p<0.001$) (表 1-2, 図 2).

4 考 察

今回の検討では、我々の仮説に反し HP 除菌治療において、透析患者の AG, DG, AG/総グレリン比にいずれも有意な変化を認めなかった. しかしながら、栄養マーカーである血清コリンエステラーゼ値は除菌治療により有意な上昇を認め、除菌治療により透析患者の栄養状態が改善する可能性を示した.

我々の既報¹⁰⁾より、胃粘膜萎縮が軽度で除菌治療により炎症細胞浸潤が消失した後の胃粘膜の状態が回復しやすい症例ほどグレリン値や栄養マーカーが改善す

る可能性が考えられたが、仮説のごとく、高度萎縮症例では除菌による栄養マーカーの有意な変化は認めなかったものの、軽度・中等度萎縮症例では、総コレステロール値およびコリンエステラーゼ値の有意な増加を認めた. 正常腎機能者では、除菌1年後に除菌前と比較して、体重, BMI, 血清総コレステロール値, 総タンパク量, アルブミン値の有意な上昇が報告されている⁶⁾. 透析患者では、とくに軽度胃粘膜萎縮例において栄養マーカーの上昇を認め、除菌療法が透析患者の予後不良因子である低栄養状態 (PEW) の改善に奏効する可能性が考えられた. 正常腎機能者よりも透析患者のほうが、全身の栄養状態に予後が左右されることから、透析患者においても積極的に HP 感染を確認すると同時に、特に胃粘膜萎縮が進行する前に除菌療法を行うことが、透析患者の予後の改善効果を期待するためには適切と考えられた.

グレリンは、食欲増進作用のほか、タンパク同化作用、抗炎症作用や心血管保護作用などの様々な有益な作用をもつ^{11,12)}. 透析患者において、グレリン投与で食欲増進効果があるとした報告、血中グレリンレベルが低い症例ほど心血管疾患の発症のリスクが高いという報告、血漿グレリン値の低い PEW 状態が心血管疾患のリスクおよび死亡リスクを増加させるとした報告などがあり、グレリンは透析患者の抱える予後に影響する問題に密接に関連している^{4,13,14)}. このことから、透析患者の予後改善のためには、血漿グレリン値を規定する因子を同定するとともに、血漿グレリンを増加させる方策を立てることが重要と考えられる.

正常腎機能者における検討では、HP 感染者で血漿および胃粘膜でのグレリンレベルが低下し^{15,16)}, HP 除菌後に胃粘膜のグレリン mRNA やグレリン陽性細胞が増加することが報告されている^{8,17)}. しかし、血漿グレリン値は、除菌後に増加するという報告や⁹⁾, 除菌後の胃粘膜のグレリン mRNA レベルや胃粘膜内のグレリン陽性細胞が増加と相関しないとの報告があり⁸⁾, 除菌後の血漿グレリン値の変化は、一定した見解がない.

今回の検討でも、栄養マーカーの改善は見られたが、血漿グレリン値は有意な変化を認めなかった. 今回、胃粘膜のグレリンレベルは検討できていないが、栄養マーカーの改善が胃粘膜局所のグレリン値の増加に関連している可能性も考えられる. さらに、除菌治療に

伴う消化管運動の改善効果など、グレリンを介さないメカニズムで栄養状態が改善した可能性も考えられる。

グレリンと栄養状態改善の相互関係については明らかではないが、今回の検討において、除菌により栄養マーカーが改善したことは、透析患者において HP 除菌が予後改善につながる介入である可能性が示唆された。今回は透析患者の HP 感染率が低かったこともあり少数例での検討となったが、実際に除菌が透析患者の予後を改善するのか、また除菌と血漿グレリン値との関連を明確にするためには、より多数例での長期的な検討が必要と思われる。

血清 PG は、胃粘膜の炎症状態を反映し、胃粘膜萎縮や胃がんのリスクを評価する指標として用いられている^{18,19)}。しかし、血清 PG は腎排泄のため、腎機能低下症例では腎機能正常者と比較して高値を示すことから^{20,21)}、腎機能低下症例では健常者と同じ基準では判断することができない。我々の過去の検討でも、透析患者の血清 PG 値は、過去に報告されている正常腎機能保持者のものより有意に高値であったが、正常腎機能保持者と同様に、内視鏡的胃粘膜萎縮の進行と PGI, PGI/II 比の有意な相関が認められ、透析患者においても胃粘膜萎縮の指標となる可能性を報告した¹⁰⁾。

今回の検討では、除菌により PGI および PGII が有意に低下し、PGI/II 比が有意に上昇する結果であった。PG は、胃粘膜萎縮の進行に伴い PG 分泌細胞が減少し、その分泌量が低下してくるが、萎縮が進行する前の段階では胃粘膜の炎症により PG 分泌細胞が崩壊し、多量の PG が放出される^{22,23)}。今回の結果は、除菌により可逆的な炎症が改善することで、PGI および PGII が低下したと考えられる。正常腎機能保持者では、PG が除菌成否の指標になることが報告されており²⁴⁾、今回は症例数も少なく検討できていないが、今後、透析患者においても除菌成否の指標となる可能性も考えられる。

5 結語

今回の検討からは、HP 除菌治療の血漿グレリンへの影響は見いだせなかったが、栄養マーカーが改善する可能性が示唆され、透析症例に除菌を行うことの意義のひとつが示されたと考えられる。HP 除菌治療が、胃十二指腸潰瘍や胃癌などの消化管疾患の予防だけでなく、胃粘膜萎縮が軽度の症例では栄養状態の改善効

果もあり、透析症例の予後改善に寄与する可能性があると考えられた。

この研究は、日本透析医会平成 26 年度公募研究助成によってなされた。

文 献

- 1) Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. : Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients : a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013; 84 : 1096-1107.
- 2) Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, et al. : Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2009; 90 : 407-414.
- 3) Mak RH, Cheung WW : Is ghrelin a biomarker for mortality in end-stage renal disease? *Kidney Int* 2011; 79 : 697-699.
- 4) Carrero JJ, Nakashima A, Qureshi AR, et al. : Protein-energy wasting modifies the association of ghrelin with inflammation, leptin, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2011; 79 : 749-756.
- 5) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. : Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402 : 656-660.
- 6) Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al. : Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 : 799-806.
- 7) Jang EJ, Park SW, Park JS, et al. : The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (Suppl 2) : S278-285.
- 8) Osawa H, Kita H, Ohnishi H, et al. : Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol* 2006; 41 : 954-961.
- 9) Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, et al. : Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003; 52 : 637-640.
- 10) Ichikawa H, Sugimoto M, Sakao Y, et al. : Relationship between ghrelin, *Helicobacter pylori* and gastric mucosal atrophy in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22 : 10440-10449.
- 11) Akamizu T, Kangawa K : Ghrelin for cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1 : 169-176.
- 12) Pradhan G, Samson SL, Sun Y : Ghrelin : much more than a hunger hormone. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16 : 619-624.
- 13) Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ, et al. : Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin

- treatment. *Kidney Int* 2009; 76 : 199-206.
- 14) Chou CC, Bai CH, Tsai SC, et al. : Low serum acylated ghrelin levels are associated with the development of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Intern Med* 2010; 49 : 2057-2064.
 - 15) Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, et al. : Helicobacter pylori infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut* 2004; 53 : 187-194.
 - 16) Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, et al. : Impact of Helicobacter pylori infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 : 1711-1720.
 - 17) Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, et al. : Effect of Helicobacter pylori infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 : 2121-2127.
 - 18) Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, et al. : Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests : outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 : 838-845.
 - 19) Watanabe M, Kato J, Inoue I, et al. : Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int J Cancer* 2012; 131 : 2632-2642.
 - 20) Tamura H, Tokushima H, Murakawa M, et al. : Influences of Helicobacter pylori on serum pepsinogen concentrations in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 : 113-117.
 - 21) Araki H, Miyazaki R, Matsuda T, et al. : Significance of serum pepsinogens and their relationship to Helicobacter pylori infection and histological gastritis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 : 2669-2675.
 - 22) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al. : Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83 : 204-209.
 - 23) Miki K, Ichinose M, Kakei N, et al. : The clinical application of the serum pepsinogen I and II levels as a mass screening method for gastric cancer. *Adv Exp Med Biol* 1995; 362 : 139-143.
 - 24) Furuta T, Kaneko E, Baba S, et al. : Percentage changes in serum pepsinogens are useful as indices of eradication of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 : 84-88.

血液浄化療法施行時における脳内局所酸素飽和度測定の臨床的意義に関する研究

大河原晋

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科

key words : 血液浄化療法, 局所酸素飽和度, 脳内酸素代謝

要 旨

【背景】 維持血液透析（以下 HD）を受けている慢性腎臓病（以下 CKD）G5D 症例では HD 前の脳内酸素濃度の低下が知られている。しかしながら、治療中の脳内酸素動態の変化に関しては、その治療モードの相違の影響を含めて明らかではない。

【目的】 HD および血液透析濾過（以下 HDF）施行による脳内酸素動態の変化について観察し、その相違について検討する。

【対象および方法】 対象は安定維持血液浄化療法施行中の 63 例。うち、HD 施行は 44 例（男性 36 例、女性 8 例、平均年齢 67.0 ± 1.3 歳）、HDF 施行は 19 例（男性 12 例、女性 7 例、平均年齢 67.5 ± 2.5 歳）であった。脳内酸素動態の指標として脳内局所酸素飽和度（以下 rSO_2 ）を INVOS5100c モニターを用いて測定した。

【結果】 ①血液浄化療法に関するパラメーターの比較では有意差は認めなかったが、HDF 群で除水速度および循環血液量変化率が大きかった。②治療前後の脳内 rSO_2 の比較では、HD 群では有意な変化を認めなかったが（HD 前： $46.5 \pm 1.3\%$ 、HD 後： $46.8 \pm 1.3\%$ 、 $p=0.855$ ）、HDF 群ではわずかではあるが治療後に有意な上昇を認めた（HDF 前： $43.3 \pm 2.9\%$ 、HDF 後： $45.5 \pm 2.7\%$ 、 $p=0.012$ ）。

【結語】 HDF 施行による体液是正の適正化が脳内酸素動態の改善をもたらした可能性が考えられた。

1 研究背景および目的

透析症例における脳血管疾患による死亡は、近年減少傾向にあるものの依然として約 7% 程度を占め、死亡原因の第 4 位である¹⁾。また脳卒中に伴う片麻痺や嚥下障害、構音障害は透析患者の activities of daily living や quality of life を低下させる大きな要因の一つである。さらに血液透析（以下 HD）中における除水や低心機能からもたらされる不安定な循環動態により脳血流低下を引き起こすことが報告されており²⁾、HD 後の脳血流の減少度は頸動脈硬化や糖尿病を有する症例で著しい^{3,4)}。したがって、HD 患者は血管障害を介した脳血流低下により、脳内低酸素が引き起こされやすい状態にあると考えられる。

脳組織内における酸素飽和度を測定するための医用電子機器として、近年 near-infrared spectroscopy (NIRS) が用いられている。NIRS はこれまで集中治療領域、特に心臓血管外科領域において使用されてきた。NIRS で測定される regional oxygen saturation (rSO_2) は混合血における総ヘモグロビン (Hb) 量に対する酸化 Hb 量の割合を示しており、冠動脈バイパス術における脳内 rSO_2 を指標とした介入試験では、脳内 rSO_2 が合併症の発生率や入院期間と直接的に関連があることが報告されている⁵⁾。さらに私たちは、HD 症例における脳内 rSO_2 が、健常者に比べて有意に低いことを既に報告している^{6,7)}。しかしながら、HD を含む血液浄化療法中の脳内 rSO_2 の推移につい

てはほとんど検討がなされておらず、さらに治療モードの差異による影響については現在までのところ不明となっている。

本研究では、HD および血液透析濾過（以下 HDF）の二種類の治療モードにおいて脳内 rSO₂ を観察し、その差異について検討を行うことを目的とし、若干の知見を得たのでここに報告する。

2 方法

2-1 対象症例

本研究の対象症例は当センター透析部で HD もしくは HDF を施行している症例中、以下の除外基準に該当せず、本研究への参加に同意を得ることができた症例 63 例とした（表 1）。

[除外基準]

慢性心不全および慢性閉塞性肺疾患を有する症例

明らかな神経障害を有する症例

脳血管疾患を有する症例

認知症症例

収縮期血圧が 100 mmHg 未満の常時低血圧症例

血液浄化療法施行中に酸素吸入を必要とする症例

該当した 63 症例中、血液浄化療法として HD を施行した症例は 44 例（男性 36 例、女性 8 例、平均年齢 67.0±1.3 歳）であった。その原疾患は糖尿病性腎症 21 例、慢性糸球体腎炎 7 例、その他 16 例であった。同様に HDF を施行した症例は 19 例（男性 12 例、女性 7 例、平均年齢 67.5±2.5 歳）であり、原疾患は糖

尿病性腎症 13 例、慢性糸球体腎炎 4 例、その他 2 例であった。それぞれの症例は 1 回あたり 3 時間以上の血液浄化療法を週 2 回もしくは 3 回受けていた。

透析液の組成に関しては、Na⁺濃度 140 mEq/L、K⁺濃度 2.0 mEq/L、Cl⁻濃度 110 mEq/L、Ca²⁺濃度 3.0 mEq/L、Mg²⁺濃度 1.0 mEq/L、HCO₃⁻濃度 30 mEq/L、グルコース濃度 100 mg/dL であった。透析液の清浄化は日本透析医学会ガイドラインに準拠し⁸⁾、水生菌数およびエンドトキシン濃度はそれぞれ 0.1 CFU/mL 以下、0.001 EU/mL 以下に管理されていた。

両群における治療前の臨床的パラメーターには、収縮期および拡張期血圧、ヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度、さらには CRP を含めて有意な差異を認めなかった。ドライウエイトは HD 群で有意に重い結果であった（HD 群：58.6±1.4 kg、HDF 群：53.1±2.4 kg、p<0.046）。

2-2 脳内酸素飽和度 (rSO₂) の測定方法

脳内 rSO₂ は INVOS5100c モニター（コヴィディエンジャパン、東京）を使用し、測定用センサーを優位半球前額部に貼付して、その測定にあたった。本器機は体表面より生体組織に高い透過性を有する 2 種類（730 nm および 810 nm）の近赤外光を照射し、その反射光を二つの受光部を有するセンサーでそれぞれ感知することにより、深部組織および浅部組織からのシグナルデータを別々に得ることが可能になる。そのデータを用いて、深部組織シグナルより浅部組織シグナ

表 1 血液浄化療法前の臨床的パラメーターの比較

	HD	HDF	p
n	44	19	
men/women (n)	36/8	12/7	0.203
age (years)	67.0±1.3	67.8±2.5	0.750
HD duration (years)	6.2±1.1	8.5±1.6	0.279
Primary disease			
Diabetic nephropathy (n)	21	13	0.113
Chronic glomerulonephritis (n)	7	4	0.113
Others	16	2	0.113
Blood purification			
Dry weight (kg)	58.6±1.4	53.1±2.4	0.046
Treatment time (hours)	4.0±0.1	4.0±0.1	0.569
収縮期血圧 (mmHg)	144±3	144±5	0.964
拡張期血圧 (mmHg)	75±2	75±3	0.875
脈拍 (/min)	73±2	70±3	0.463
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	9.8±0.2	10.0±0.4	0.589
アルブミン濃度 (g/dL)	3.1±0.1	3.1±0.1	0.839
CRP (mg/dL)	2.2±0.7	1.8±0.5	0.741

ルを減算することで深部組織のみのシグナルを得ることが可能となる。得られたシグナルから、総ヘモグロビン、還元ヘモグロビンおよび酸化ヘモグロビンの比率を算出し、脳内 rSO₂ として評価することが可能となる^{9,10}。

本器機の rSO₂ 測定値に関する再現性に関してはすでに報告¹¹されており、得られた値は信頼性を有するものと考えられる。また、その測定においては治療前に安静臥床を 10 分間行ったうえで測定用センサーを当該部位に貼付し、治療終了まで脳内 rSO₂ の観察を行った。

2-3 血液浄化療法中の循環血液量変化率の測定¹²⁾

血液浄化療法中の循環血液量変化率は、日機装社製コンソールに内蔵されている Blood Volume 計（以下 BV 計）を用いて測定した。その測定原理は、BV 計内で血液回路に 805 nm の近赤外光を照射し、反射光を受光部で感知することにより、血液回路内を流れるヘモグロビン濃度の変化を捉えることが可能となる。

このヘモグロビン濃度変化に基づき、測定開始時を 0 点としてリアルタイムの循環血液量変化率を把握することが可能となる。この循環血液量の変化は血液浄化療法中の除水によって惹起すると考えられており、除水に対する大循環中の有効循環血液量の相対的变化を示すものと理解される。

2-4 HD 施行方法

本研究での HD において、透析液流量は一律 500 mL/min として施行した。

2-5 HDF 施行方法

本研究での HDF は前希釈法のオンライン HDF で施行した。前希釈による補液量は 38.6 ± 1.8 L/session であった。

2-6 統計学的検討方法

統計学的検討は、得られた値を平均値 ± 標準誤差

(mean ± SE) で示し、2 群間の差異に関しては対応のない t 検定およびカイ二乗検定を用いて検定を行い、群内比較は対応のある t 検定を行った。p < 0.05 をもって統計学的に有意差ありと判断した。

本研究は、自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理委員会の承認（臨第 14-114）を得たうえ、参加したすべての症例から書面および口頭での説明を行い、書面による同意を得た。

3 結果

3-1 血液浄化療法関連パラメーターの比較（表 2）

ドライウェイト 1 kg あたりの除水速度の比較では、HD 群で 10.0 ± 0.5 mL/kg/h、HDF 群で 11.3 ± 0.9 mL/kg/h と両群間に有意差を認めなかったが、HDF 群で大きい結果であった。さらに、治療中の循環血液量変化率の比較では、HD 群で -9.1 ± 0.7%、HDF 群で -11.2 ± 1.0% と両群間に有意差を認めなかったが、やはり HDF 群で大きい結果であった。

3-2 血液浄化療法施行前後の循環動態関連パラメーターの比較（表 3）

収縮期血圧は、HD 群および HDF 群ともに治療前に比し、治療後に有意に上昇を認めた（HD 群：前 144 ± 3 mmHg、後 153 ± 3 mmHg、p = 0.005、HDF 群：前 144 ± 5 mmHg、後 155 ± 5 mmHg、p = 0.026）。拡張期血圧および脈拍については、HDF 群で治療後の脈拍の有意な上昇（前 70 ± 3/min、後 75 ± 3/min、p = 0.026）を認めたが、その他の比較では有意な差異を認めなかった。

3-3 血液浄化療法前後における脳内 rSO₂ の推移の比較（表 4）

脳内 rSO₂ の推移に関して、HD 群ではその施行前後で有意な変化を認めなかった（HD 前：46.5 ± 1.3%、HD 後：46.8 ± 1.3%、p = 0.855）が、HDF 群ではわずかではあるがその治療後に有意な上昇を認めた（HDF

表 2 血液浄化療法関連パラメーターの比較

	HD 群 (n=44)	HDF 群 (n=19)	p value
除水速度 (mL/kg/hr)	10.0 ± 0.5	11.3 ± 0.9	0.159
循環血液量変化率 (%)	-9.1 ± 0.7	-11.2 ± 1.0	0.104

表3 血液浄化療法施行前後の循環動態関連パラメーターの比較

	治療前	治療後	p value
HD 群 (n=44)			
収縮期血圧 (mmHg)	144±3	153±3	0.005
拡張期血圧 (mmHg)	75±2	78±2	0.071
脈拍 (/min)	73±2	75±2	0.137
HDF 群 (n=19)			
収縮期血圧 (mmHg)	144±5	155±5	0.026
拡張期血圧 (mmHg)	75±3	79±3	0.875
脈拍 (/min)	70±3	75±3	0.026

表4 血液浄化療法前後における脳内 rSO₂ の推移の比較

	脳内酸素飽和度 (%)		p value
	治療前	治療後	
HD 群 (n=44)	46.5±1.3	46.8±1.3	0.855
HDF 群 (n=19)	43.3±2.9	45.5±2.7	0.012

前：43.3±2.9%，HDF 後：45.5±2.7%，p=0.012)。

4 考 察

今回の研究は維持血液浄化療法施行中の症例を対象として、その方法の違いによる脳内 rSO₂ 推移の相違の有無を明らかにすることを目的として行われた。その結果、HD 症例ではその施行中において脳内 rSO₂ には有意な変化を認めなかったが、HDF 症例の脳内 rSO₂ はわずかではあるが、治療後に上昇することが明らかとなった。

HD 症例と脳内 rSO₂ の関連に関して、私たちは HD 症例における脳内 rSO₂ が、健常者に比べて有意に低いことを報告した^{6,7)}。このことは HD 症例では前頭葉において慢性的な低酸素状態を有することを示している。HD 症例の脳血流に影響を及ぼす因子に関しては、血管障害、総蛋白濃度、炎症、さらには酸塩基平衡等、多岐に渡ると推測される。そこで私たちは、HD 症例における脳内 rSO₂ 低下のメカニズムについて検討した⁷⁾。

HD 患者 54 名 (男性 38 名、女性 16 名、平均年齢 67.7±1.2 歳、平均透析歴 6.6±0.9 年) の HD 前における脳内 rSO₂ 値を測定し、患者背景、血液検査値を含む臨床的背景との関連を検討した。脳内 rSO₂ 値と臨床的パラメーターの単変量解析では、脳内 rSO₂ 値は透析歴、pH、Hb 値、動脈血酸素含有量、BUN 値、Na 値、K 値、Ca 値、P 値、血清 Alb 値、血漿浸透圧、血糖値、および CRP 値といった複数の因子と有意な

相関関係を認めた。これらの因子を用いた多変量解析では、HD 前に測定される脳内 rSO₂ 値に対して、pH (負相関)、血清 Alb 濃度 (正相関)、透析歴 (負相関) が独立因子として抽出された⁷⁾。

この理由としては以下のようなものが考えられる。第一に、腎不全患者では体内が代謝性アシドーシスに伴うアシデミアに傾くことが多いが、そのことが脳血管拡張を介した脳血流増加をもたらすことが脳内 rSO₂ 値に反映されたものと推測される。次に、正相関を示した血清 Alb 濃度は膠質浸透圧形成物質であり、有効循環血漿量に影響を与える。また Alb 値は栄養状態の指標でもあり、HD 患者で認められる低栄養状態は、脳血流および酸素代謝状態の悪化に関与している可能性が考えられる。

さらに透析期間に関しては、すでに脳血流が透析期間と正相関することはすでに報告されており¹³⁾、脳内酸素代謝動態においても同様に参与するものと推察される。特に血管という観点からは、chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) 管理が腎不全患者特有の動脈硬化である中膜石灰化を進行させる重要な因子であり、そのような動脈硬化が脳血流低下にも関係しているのかもしれない。透析歴が長期にわたれば、脳は低酸素状態に長期間さらされている可能性があることを認識する必要があると思われる。

さらに、非透析患者において、動脈硬化の主要な要因としては糖尿病 (diabetes mellitus; DM) や脂質異常があげられる。私たちは HD 患者において、DM の有無による脳内 rSO₂ への影響についても検討を行った⁷⁾。DM 群と non-DM 群 (DM 群 27 名、non-DM 群 27 名) において、前述したような背景に差を認めず、違いのあった背景因子は、血糖と HbA1c (NGSP) のみであった (DM vs non-DM 血糖 (mg/dL) : 182±15 vs 132±6, HbA1c (%) : 6.6±0.2 vs 5.1±0.1, とともに

p<0.01). 糖尿病パラメーター以外に差を認めないにもかかわらず、脳内 rSO₂ 値は統計学的に DM 群で有意に低い結果であった。糖尿病という疾患の存在が、血管内皮障害や自律神経障害等複数の理由で脳内低酸素代謝に影響しているものと推測されるが、さらなる検討が必要であるものと考えている。

一方で、日常臨床においては、除水の施行により特に HD 後半に HD 時低血圧症を引き起こす症例が少ない。HD 時低血圧症は体液是正を一つの柱とする HD 療法においても忌々しき問題であることのみならず、患者本人の症状としても、下肢痙攣や腹痛、耳鳴といった苦痛を伴う症状を引き起こす。この HD 時低血圧症が重篤な場合には、血圧の低下とともに脳内 rSO₂ 値も低下することを報告している¹⁴⁾。重篤な血管合併症を多く抱える HD 患者において HD 時低血圧症を起こさないことが、安定した脳内酸素代謝を維持するうえで重要であると推測される。

今回の検討では、HD 症例に比し HDF 症例でわずかではあるが治療後に脳内 rSO₂ は上昇することが確認された。その詳細な機序に関しては未だに不明ではあるが、HDF 症例では有意差はないものの、ドライウエイト 1 kg あたりの除水速度が大きく、治療前後の循環血液量減少も大きいとの結果より、より厳密に体液管理を行った影響により、脳内酸素動態への好影響があった可能性が考えられた。しかしながら、本検討は未だ少人数での検討の域を出ておらず、また、HD 群および HDF 群の背景にも若干の相違を有することより結論を得るまでには至らなかったと考えている。今後、症例を重ねて、さらなる検討を加える必要があると考えている。

5 結 語

HD 症例では、その施行中において脳内 rSO₂ には有意な変化を認めなかったが、HDF 症例の脳内 rSO₂ はわずかではあるが、治療後に上昇することが明らかとなった。しかしながら、その詳細に関しては未だに不明な部分もあり、今後、さらなる検討を加える必要がある。

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、現在、原著論文 (英文) として投稿準備中であるために、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) 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 (2014 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会, 2015.
- 2) Metry G, Wikström B, Valind S, et al. : Effect of normalization of hematocrit on brain circulation and metabolism in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 : 854-863.
- 3) Holzer H, Marguc K, Pogglichs H, et al. : The effects of haemodialysis on cerebral blood flow. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18 : 126-132.
- 4) 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.
- 5) Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al. : Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery : a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007; 104 : 51-58.
- 6) Hoshino T, Ookawara S, Goto S, et al. : Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2014; 126 : 57-61.
- 7) Ito K, Ookawara S, Ueda Y, et al. : Factors affecting cerebral oxygenation in hemodialysis patients : cerebral oxygenation associates with pH, hemodialysis duration, serum albumin concentration, and diabetes mellitus. *PLoS One* 2015; 10 : e0117474.
- 8) Kawanishi H, Akiba T, Masakane Y, et al. : Standard on microbiological management of fluids for hemodialysis and related therapies by the Japanese Society for Dialysis Therapy 2008. *Ther Apher Dial* 2009; 13 : 161-166.
- 9) Ferrari M, Mottola L, Quaresima V : Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004; 29 : 463-487.
- 10) Tobias JD : Cerebral oxygenation monitoring : near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3 : 235-243.
- 11) Lemmers PM, Toet MC, van Bel F : Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121 : 142-147.
- 12) Yoshida I, Ando K, Ando Y, et al.; BVM study group : A new device to monitor blood volume in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14 : 560-565.
- 13) Kanai H, Hirakata H, Nakane H, et al. : Depressed cerebral oxygen metabolism in patients with chronic renal failure : a positron emission tomography study. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 : S129-133.
- 14) Miyazawa H, Ookawara S, Tabei K : Aggravation of Cerebral Oxygenation due to Intradialytic Hypotension Induced by Blood Volume Reduction During Hemodialysis : A Case Report. *Ther Apher Dial* 2015; 19 : 525-527.

透析アミロイドーシスの臨床重症度分類スコアの確立に関する研究

星野純一*1 川田真宏*2 今福 礼*2 三瀬広記*1 住田圭一*1 平松里佳子*2
 長谷川詠子*2 早見典子*1 山内真之*1 諏訪部達也*1 澤 直樹*2 乳原善文*1
 高市憲明*2

*1 虎の門病院分院腎センター *2 虎の門病院腎センター

key words : アミロイドーシス, スコアリング, 透析, 身体機能, SF-36

要 旨

患者身体機能をもとにした透析アミロイドーシス(DRA)臨床重症度分類の作成を目的とした。

対象は外来維持透析患者140名(年齢 64 ± 11 歳,透析期間 16 ± 12 年)である。DRA診断は厚生労働省診断基準に従い、DRA主要5症状(多関節痛・バネ指・手根管症候群(CTS)・透析脊椎症・骨嚢胞)を評価項目とした。身体機能はSF-36 version 2にて評価した。

結果：DRA診断は身体機能低下と強く相関した。特にSF-36における身体機能と疼痛スコアの低下が顕著であり、諸因子補正後も同様であった。次に各DRA主要5症状の諸因子補正後の身体機能への影響を検討し、その β 係数をもとに、多関節痛と透析関連脊椎症が3点、バネ指と手根管症候群が2点、合計10点のDRA臨床重症度スコア(A-score)を作成した(軽度 ≤ 4 点,中等度5~7点,重度8~10点)。最後に臨床因子にA-scoreを加えた時の、身体機能低下の予測能を検討した。臨床因子(年齢,心血管病既往,アルブミン)にA-scoreを加えた時のc-statisticsは0.665(0.560, 0.769)から0.749(0.652, 0.845)に向上し、本スコアの有用性が示唆された。

1 目 的

透析アミロイドーシス(DRA)は長期透析患者の重

大な合併症であり、生活レベルの著しい低下を招く¹⁾。わが国は世界に稀に見る長期透析大国であり、DRA患者を早期に診断し治療することは大変重要である。また透析技術は飛躍的に進歩し、わが国における新規手根管症候群(CTS)の発症は、1998年から2010年の12年間で1.77%から1.31%に減少していることが明らかとなり²⁾、今後はDRA発症予防とともに発症後の病態進展抑制も視野に入れた治療が必要となる。

現在、DRAの診断に関しては厚生労働省アミロイドーシス研究班による診断基準案が臨床応用され、CTS、透析脊椎症、バネ指、骨嚢胞など客観的評価とともに自覚症状(多関節痛)による複合的な診断が行われている。一方、DRAに対して様々な治療法が行われているものの、治療効果の評価に関しては、疼痛^{3,4)}や骨嚢胞⁵⁾など、単一的な指標による評価に留まっており、全身にわたり症状を示すDRAを正しく評価しているとはいえない。今後DRAの治療効果を正しく評価していくためには、臨床病態をスコア化し、臨床重症度分類を確立していくことが求められている。

DRAの診断は画像診断と自覚症状をもとに行われているが、これらの所見が実際の患者QOLにどのような影響を与えているかは明らかでない。全身性疾患であるDRAの全体を捉えた臨床重症度の評価基準(amyloid clinical stage; A-stage)が作成できれば、今後さまざまな治療法の評価が可能となり、治療法の発

展に繋がる可能性がある。今回の研究では、①DRAの各病像（自覚症状・画像所見）が患者QOLに与える影響を評価し、②臨床重症度分類のためのスコアリングシステムを確立し、③実際の臨床応用の可能性を検討すること（妥当性と有効性の検証）を目的とした。

2 方法

対象は、虎の門病院本院・分院等にて外来維持透析を施行中の患者。疼痛を有する悪性腫瘍や膠原病、重度心血管障害患者、四肢切断後の患者は除外した。

Step 1：DRAの診断/評価と臨床情報の取得

診断は、厚生労働省透析アミロイド診断基準に従い、DRA主要5症状（多関節痛・バネ指・CTS・透析脊椎症（脊柱管狭窄症もしくは破壊性脊椎症）・骨嚢胞）のあり/なしを評価対象項目とし、主要症状を二つ以上認めるものをDRA例とする⁶⁾。患者QOLはSF-36 version 2を用い、国民標準とも比較する。バネ指・CTSの有無は医師が診察し、画像評価はX線 and/or MRIにて整形外科または放射線科医師が行う。患者臨床情報や投薬状況・検査値（アルブミン、ヘモグロビン、intact PTH, CRP）は電子カルテより取得した。

Step 2：DRA有無における患者QOLの比較

Step 1にて厚生労働省診断基準に従って診断したDRA群と、非DRA群の2群に対し、SF-36 version 2における八つの尺度（身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康）を、日本人一般集団にて標準化された norm-based scoring (NBS) を用

いて比較検討した。

Step 3：患者身体機能に及ぼす因子の検討

Step 1にて集めたデータをもとに、患者身体機能を従属変数、年齢、透析歴、性別、labo data、DRA診断基準の各項目を説明変数とする多変量回帰モデルを作成し、患者身体機能低下に影響する因子を解析する。身体機能低下をSF-36の身体機能NBS<30と定義し、交互作用項は統計的に処理した。

Step 4：DRA臨床重症度評価基準の作成

身体機能に影響を及ぼすDRA各因子の影響を、step 3の β 係数をもとに重み付けを行い、そのnet effectをAmyloid Clinical Score (A-score)とする。患者ごとにA-scoreを算出し、DRA診断例、非診断例のcut-off値や、身体機能のNBS値に従い、患者群を軽症・中等症・重症の3群に分類し、各群のA-score値のcut-off値を求めた。

3 結果

175名の対象患者のうち、140名（DRAの診断基準を満たすもの44名、満たさないnon DRA 96名）を研究対象とした。SF-36による患者QOL評価では、DRA群のphysical function, role physical, bodily painが著明に低下していた（図1）。

次に、最も有意に低下していたphysical functionにDRA診断関連5因子がどの程度影響するか、多変量解析にて、年齢・性・透析歴・DM・心血管病の既往・アルブミン・ヘモグロビン・CRPについて補正を行い検討した。その結果、多関節痛-7.6（-15.3,

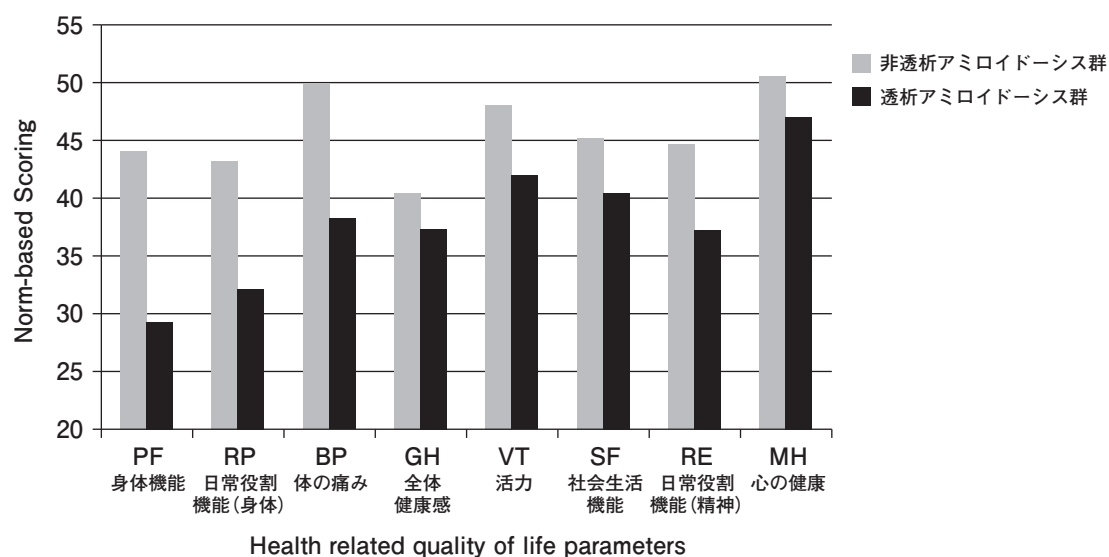


図1 透析アミロイドーシスの有無における患者QOLの比較

表1 Amyloid Clinical Score (A-score)

Component	Score
Polyarthralgia	3
Trigger finger	2
Carpal tunnel syndrome	2
Dialysis-related spondyloarthropathy	3
Total	10

0.01; $p=0.05$); バネ指 -4.5 ($-13.0, 4.0$; $p=0.3$); 手根管症候群 -6.1 ($-15.0, 2.9$; $p=0.18$); 透析関連脊椎症 -9.0 ($-15.2, -2.9$; $p=0.004$); 骨嚢胞 2.6 ($-6.1, 11.2$; $p=0.56$) となり, $-(\beta$ 係数)/3 を score とする A-score を作成した (表1).

次に SF-36 の身体機能評価と A-score の関連性を検討した. その結果, A-score ≤ 4 (mild), 5~7 点 (moderate), 8~10 (severe) とした場合の相関性が良好であった.

最後に, 臨床因子に A-score を加えた時の身体機能低下の予測能を検討した. Model 1 (年齢, 心血管病既往, アルブミン) に A-score を加えた時の c-statistics は 0.665 (0.560, 0.769) から 0.749 (0.652, 0.845) に向上した.

4 考察

日常臨床において, DRA 診断は旧厚生労働省研究班案をもとに行われているが, 臨床的重症度を評価するスコアリングシステムは今まで存在しなかった. 治療対象群の明確化, および治療効果判定を行っていくためには, 重症度を客観的に評価する指標が必要であった. 例えば関節リウマチの治療においては, DAS28 などの臨床重症度スコアの確立により⁷⁾, その後の生物学的治療の発展につながっている.

今回の検討では, いくつかの新たな知見が明らかとなった. 一つ目は, 今回の SF-36 を用いた QOL 評価により, DRA 診断基準を満たす患者群では, 身体的・精神的スコアが低い点である. 二つ目は, 骨嚢胞の存在は DRA の存在を強く示唆するが, 身体機能低下の有意な因子ではなかった. 骨嚢胞は関節痛の原因になりうるが, 身体機能低下との直接的な相関関係は低いと考えられた. 三つ目は本スコアが DRA に関する初めてのスコアリングシステムであることである. 他集団における検証作業が必要となるが, 今後, 病勢評価や治療効果判定に有用となる可能性がある.

本研究の限界は, 横断研究であり患者予後との関連性は不明である点と, 当院における維持透析患者コホートは平均透析歴 16 ± 12 年, 糖尿病有病率率 13.6% と, 全国平均 (平均透析歴 8.8 ± 6.8 年, 糖尿病有病率 37.1%) とは異なる患者集団である点があげられる. しかし, DRA は長期透析合併疾患であることを考慮すると, 我々のコホートは DRA 発症集団としては適当である可能性もある.

5 結論

今回の検討で, DRA を有する透析患者は患者 QOL が著しく低下しており, 特に身体機能関連項目の低下が顕著であった. また, 旧厚生労働省研究班による DRA 診断基準の各要素は, 骨嚢胞を除き, おおむね DRA 患者の身体機能低下を評価するうえで有意な因子であった.

今回, これらの各因子の身体機能低下に対する影響を考慮した臨床重症度スコアを作成した. 患者背景因子に加え, 本スコアを加味したほうが身体機能低下予測能に優れていた. 今後更なる多数例を用いた有用性の検証を行っていききたい.

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 *Clinical Experimental Nephrology* 誌に投稿したため, 二重投稿となること避け, 本報告書ではその概要を総論的に記載した.

なお, 原著論文は 2016 年 6 月に下記論文として公表された.

A clinical staging score to measure the severity of dialysis-related amyloidosis.

Hoshino J, Kawada M, Imafuku A, Mise K, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Hayami N, Yamanouchi M, Suwabe T, Sawa N, Ubara Y, Takaichi K.

Clin Exp Nephrol. 2017; 21(2) : 300~306

文献

- 1) Lonnemann G, Koch KM : Beta (2)-microglobulin amyloidosis : effects of ultrapure dialysate and type of dialyzer membrane. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1) : S72-77.
- 2) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al. : Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(4) : 595-602.

- 3) 下条 文, 天野 泉, 安藤 哲, 他 : わが国の透析アミロイド症に対する β 2M吸着カラム治療の有効性に関する多施設調査. 腎と透析 2012; 73(5) : 741-748.
- 4) Chertow GM, Trimbur T, Karlson EW, et al. : Performance characteristics of a dialysis-related amyloidosis questionnaire. J Am Soc Nephrol 1996; 7(8) : 1235-1240.
- 5) Kazama JJ, Maruyama H, Gejyo F : Reduction of circulating beta2-microglobulin level for the treatment of dialysis-related amyloidosis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(Suppl 4) : 31-35.
- 6) 山田 正 : アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 2010 : 27-31.
- 7) Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. : Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38(1) : 44-48.

高齢者のCKD診療を考える

守山敏樹

平成28年10月2日/静岡県「第48回静岡県腎不全研究会」

1 はじめに

進行するわが国の高齢化を反映して、新規導入維持透析患者に占める85歳以上の超高齢者の比率は今や10%を超えている。慢性腎炎の早期発見、早期治療による透析導入遅延/回避が主眼であった腎臓病診療は、特にCKDという観点からは、最近では糖尿病、高血圧、(+加齢)を基盤とする生活習慣病診療が主となっている。

この状況下で、高齢CKD患者の治療ゴールをどのように考えるかは、以前にも増して重要な課題となっている。特に透析医療はその本質が延命治療でもあり、患者の高齢化とあいまって、透析治療の開始、継続にあたって苦慮する場面が増えていると思われる。この状況を受けて、日本透析医学会より「維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」が公表されている¹⁾。これを臨床の現場で実践するための一つのアプローチとして『高齢者ケアと人工透析を考える—本人・家族のための意思決定プロセスノート—』が上梓された²⁾。私もその作成に関わっている。

本講演では、高齢CKD患者の診療について、保存期から透析導入期にかけて、上記プロセスノートの紹介なども交えて話題提供し、皆様の日々の臨床の実践に一助となることを期待している。

2 慢性維持透析患者の増加と高齢化

慢性維持透析患者は増加傾向を示し、2014年末に

は324,986名、平均年齢は男性67.07歳、女性69.28歳、年齢・性別判別患者中65歳以上が65.1%、75歳以上で32.02%と、高齢化が明白である。また新規導入患者では2014年中の新規導入患者36,792名(平均年齢:男性68.4歳、女性71.0歳)では65歳以上で70.0%、75歳以上36.6%、80歳以上24.4%、85歳以上10.3%と、維持透析患者との比較においても、導入患者の高齢化が顕著である。ちなみに同年の平均寿命は男性80.5歳、女性86.8歳である³⁾。

3 高齢者透析導入にさいしての留意点

Crewsらは、高齢CKD患者において、より早期からの透析導入はむしろ害をなす可能性があることを示し、また下記のshared decision makingを透析導入にあたって実施することで、より患者中心のケアが行え、そしてこのプロセスを経た高齢者は透析導入を控える傾向があることを明らかにした⁴⁾。

この過程はshared decision making(情報共有モデルに基づく意思決定プロセス)と呼ばれ、米国ではRenal Physicians Association(PRA)から「Shared Decision Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis, 2nd Edition」としてガイドラインが刊行されている⁵⁾。清水らによるshared decision making(情報共有—合意モデル)を図1に示す⁵⁾。

また、我が国でも高齢者への透析導入にあたって患者とともに考えるプロセスノートが作成されており、こちらも参考になると思われる²⁾。

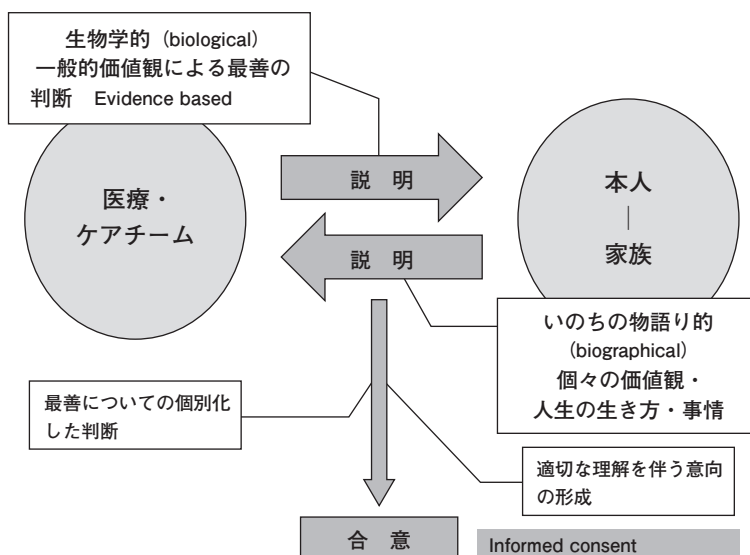


図1 情報共有-合意モデル (意思決定のプロセス)
(文献5より)

今後、診療の場でこのような観点から、高齢者CKD患者の血液浄化療法の治療適応を考える機運が一層進展することを期待したい。

文 献

- 1) 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：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.
- 2) 大賀由花, 斎藤 凡, 三浦靖彦, 他：高齢者ケアと人工透析を考える—本人・家族のための意思決定プロセスノート—. 東京：医学と看護社, 2015.
- 3) 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 2014年12月31日現在. 日本透析医学会, 2015.

- 4) Crews DC, Scialla JJ, Liu J, et al. : Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness (DEcIDE) Patient Outcomes in End Stage Renal Disease Study Investigators : Predialysis health, dialysis timing, and outcomes among older United States adults. J Am Soc Nephrol 2014; 25(2) : 370-379.
- 5) 清水哲朗：臨床倫理エッセンシャルズ. 改訂第3版, 東京大学大学院人文社会系研究科死生学・応用倫理センター上廣講座臨床倫理プロジェクト, 2013.

参考 URL

‡1) 「Shared Decision Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis, 2nd Edition」<https://www.renalmd.org/catalogue-item.aspx?id=682>

* * *

透析患者の末梢動脈疾患

佐々木 茂

平成 28 年 11 月 20 日/宮城県「第 45 回宮城県腎不全研究会」

はじめに

平成 28 年度の診療報酬改定で、下肢末梢動脈疾患 (PAD) 指導管理加算が開始となった。背景には、透析患者に PAD を合併している割合が大きいことと、PAD 合併症例の予後の悪さがあげられる。さらに PAD が悪化して虚血肢になると、救肢できずに下肢大切断になる可能性も大きくなり、下肢切断にいたった透析患者の生命予後は著しく悪い。本稿では、加算内容を解説するとともに、PAD の治療と、足壊疽の予防のためのフットケアについても述べたいと思う。

1 下肢末梢動脈疾患指導管理加算の内容

① すべての患者に対し、リスク評価を行う

リスク評価の内容は、入院も含む全患者に対して下肢動脈の触診、または下肢挙上試験、下肢下垂試験を行い、その中で下肢末梢動脈の虚血性病変が疑われる場合には、ABI (足関節上腕血圧比)、または SPP (皮膚還流圧) の測定を行う。

② リスク評価の結果をもとに、すべての患者に指導管理等を行う

ABI \leq 0.7 または SPP \leq 40 mmHg のときは、患者の了解を得たうえで、専門医療機関への紹介を行う。しかし触診で PAD の疑いがあるが、ABI \geq 0.7 のときなどは対応が微妙である。この場合は、後述する無症候性 PAD の治療を開始すべきである。

③ 臨床所見、検査日、検査結果、指導内容を記録する

記録の他にも、連携した専門医療機関の名称と標榜する診療科の院内掲示が必要である。

2 下肢末梢動脈疾患の治療

透析患者の PAD は、さまざまな要因で治療困難な症例が多いが、治療方法は一般的な世界基準のガイドライン (TASC II) にのっとって行う。その治療方針は、PAD の病期によって決定される。

① 無症候性 PAD

治療方針は PAD を悪化させるリスクファクターを改善させることである。具体的には、禁煙指導、高脂血症の治療、高血圧症の治療、糖尿病の治療、抗血小板薬の内服開始などである。これらは、それぞれの透析施設の医師の判断で治療を開始しても問題ない。

② 間歇性跛行

リスクファクターの改善の他に、動脈閉塞病変が近位病変であれば血行再建の施行が勧められている。動脈病変が末梢側であれば、保存的療法を開始し、改善がなければ血行再建を施行する。つまり間歇性跛行があれば血行再建を行うのが基本方針なので、紹介条件を満たさなくても専門機関に紹介したほうがよい。

③ 重症虚血

重症虚血とは、虚血による難治性創傷や皮膚潰瘍、壊疽が発生している状態のことで、血行再建可能なケースはこれを行う。もともと下肢が機能していなかったり、高度認知症などの場合は血行再建の候補にならない。血行再建をしない場合は、薬物療法で現状維持を目指すか、疼痛抑制や感染抑制が限界になってきた

ときは大切断となる。

3 足壊疽予防のためのフットケア

足壊疽になる原因は、PAD だけではない。PAD 以外の足壊疽の原因となるリスクについても、定期的なチェックを行うことが望ましい。足壊疽予防のためのフットケアの中でも、特に重要な4項目について記述する。

第1の項目は今回の加算の対象である血流障害の評価で、対応は上記の通りである。

第2の項目は足の変形の評価である。外反母趾や強剛母趾、クロートゥなどの変形があると、同じ場所に胼胝や靴ずれができるようになる。対策としては、頻繁に足をチェックしてケアを行う必要があるが、スキンケアだけでは不十分な場合は、傷を予防する靴やインソールなどの作製が必要になるので、専門医療機関に紹介することが望ましい

第3の項目は、巻き爪や肥厚爪、胼胝などの爪や皮膚の異常である。発見が遅れると壊疽が拡大している場合があるので、異常がある患者はリスク保持者とし

て定期的にチェックとケアを行うことが望ましい。爪や胼胝などの処置については、研修を受けた看護師が行うことができるので、自施設でケアができるようになることが理想である。

第4の項目は、神経障害の評価である。神経障害があれば、傷が放置されやすいため、重症感染になってから受診するケースが多い。対策は、足に傷を作らないように生活の指導を行い、治りにくい傷ができたなら速やかに専門の医療機関に紹介することである。

さいごに

欧米では、歯が悪くなったら歯科を受診するように、足の異常があれば足病科を受診するのが当たり前なので、日本よりも足壊疽の早期発見、早期治療が可能となっている。日本では、足病医がいないだけでなく、医療教育機関でも足病の科目がなく、専門に医師を育成している教室もない。今回、透析患者への加算が実現したことをきっかけに、全国の透析施設から、日本の足病治療の水準を上げていければ、理想的だと考えている。

* * *

透析医療の災害対策

赤塚東司雄

平成 29 年 1 月 28 日/大阪府「大阪透析医会講演会」

1 我が国における災害

我が国の災害に関して、大阪を含む近畿地方の災害対策の根幹である南海トラフにおける海溝型地震と、最も直近に発生した巨大地震である南海トラフの北部線状につながる中央構造線の起点で発生した熊本地震について、地震の概要と透析医療における影響と対策について概説した。

2 南海トラフ巨大地震

南海トラフに発生する巨大地震は、その震源の分布地域から東海地震・東南海地震・南海地震に分類される。いずれの南海トラフ地震も、津波による被害が大部分を占めており、地震のゆれそのものによる被害(震害)は非常に少ないのが特徴とされる。津波被害に対しては、沿岸部に集中する被害を、内陸部が支援する形が想定されている。

3 透析医療における災害支援

— 震害への対策

このように幾多の災害に見舞われる我が国において、災害対策の重要性は透析医療において古くから議論が続けられてきた。透析医療は、電気・水道などライフラインの安定的な供給により成り立つ医療である。そしてそれを脅かす災害、とりわけその発生が突発的で、しかも破壊的な影響力をもつ巨大地震に対して、ライフラインは脆弱なものとなっている。そのため、あらゆる医療の中でも、災害対策の重要性が高くなってい

る。

4 災害対策二方向のアプローチ

災害対策の取り組みは大別すると二方向に分類される。一つは災害対策の広域化である。東日本大震災を除く大多数の地震災害が、多くの場合、半径 30 km 程度内に被害をもたらす局地現象であることから、支援の輪を広げた広域化による対処が有効なものと認識され、その組織化が目指された。それが日本透析医会による災害時情報ネットワークの設立運用である。

もう一つの方向は、個々の施設単位での自助確立による減災である。そしてその減災の最大目標は、透析室が無事であることの一点に絞られる。それらを実現するものとして、過去の震災の事例を詳細に検討した結果、以下の四つの対策を赤塚は提唱してきた。

1981 年の新耐震基準を満たした耐震建築物にある透析室では、

- ① 患者監視装置のキャスターはフリーにする
- ② 透析ベッドのキャスターはロックしておく
- ③ 透析液供給装置、RO はアンカーボルトなどで床面に固定する
- ④ 透析液供給装置、RO と機械室壁面との接合部は、フレキシブルチューブを使用する

ことで、震度 6 強までの揺れに対して、透析室インフラをほぼ保護することが可能となる。この四つの対策が有用であることが、2013 年に発行された『東日本大震災学術調査報告書』において証明された。

5 東日本大震災学術調査報告書

この報告書作成にあたっては、日本透析医学会に所属する全会員に四つの対策の実施率をアンケート形式で調査を行った。そこで得られた結果では表1に示すごとく

- ① 操業不能原因の80%は、ライフラインの毀損である
- ② 15%は地震津波による施設の損壊である

ことがわかった。両方で95%以上を占めることから、災害対策はこの二つを検討することが重要であることがわかる。

次に、表2に示す通り、東日本大震災で大きな被害を受けた宮城県、福島県、茨城県の3県のすべての透析施設における詳細な震度階を調査し、それを平均して各県の透析機関が実質的にどれだけの震度で揺れたかを評価した。宮城県は6.15＝震度6強、福島県は5.68＝震度6弱、茨城県は5.38＝震度5強で揺れたことがわかった。宮城県と茨城県の平均震度は震度階で2段階違うことがわかる。さらに、四つの対策の実施率と透析機器の損壊率を算出した(表3)。これにより、宮城県と茨城県の機械損壊率はほぼ同じであるこ

表1 操業不能原因(日本透析医学会所属の全会員)

大原因	施設数	%
地震・津波による施設の損壊	72	15.8
津波・原発による事象	15	3.3
ライフラインの毀損	357	78.3
供給能力の毀損	12	2.6

表2 3県の震度階別施設数

	震度階						平均震度
	震度 (<4.0)	震度 5弱 (<4.5)	震度 5強 (<5.0)	震度 6弱 (<5.5)	震度 6強 (<6.0)	震度 7 (<6.5)	
宮城県			4	12	35	3	6.15 (6強)
福島県		6	15	24	18		5.68 (6弱)
茨城県	1	6	11	44	17		5.38 (5強)

表3 四つの対策実施率と機械の損壊率

(%)

	四つの対策実施率				機械の損壊率
	RO・供給装置固定	配管フレキシブルチューブ化	監視装置	患者ベッド	
宮城県	92.5	92.5	87.8	85.2	14.3
福島県	73.2	58.9	90.9	86.2	26.4
茨城県	43.8	50.0	85.8	93.3	11.4

とがわかる。

これらをすべて比較検討し、有意差を出したところ、宮城県は平均震度階で2段階、茨城県より大きかったのに、機械の損壊率は有意差がなく、これは予想される被害を大きく下回ったことを示している。その原因は、四つの対策をほぼすべて完璧に実施していた宮城県の対応が優れていたことを示しており、特にRO供給装置の固定と配管フレキシブルチューブ化の実施は、全国一優秀な実施率であったことが関係していることが、調査の分析により明らかになった。

6 熊本地震

熊本地震により熊本県の透析施設は被災し大きな被害を受けた。この未曾有の事態下において、各透析施設は十分な震災対応を行い、被害を最小限にいとめた。透析不能施設は30施設(恒久的透析不能施設2、一時的透析不能施設28)を数え、延べ2,611名の透析患者が透析継続不能となった。支援透析は熊本県内53施設、県外7施設により実施され、透析不能による死者を1人も出すことなく、事態を収束させるに至った。

今回、日本透析医会、熊本県透析施設協議会、熊本県臨床工学技士会が主体となり、熊本県全施設に対し、平成28年熊本地震への対応がどのように行われたかについての詳細なアンケート調査を実施した。熊本県全施設の献身的な協力により、詳細かつ有益な結果を得ることができた。以下、アンケート調査の結果を報告する。

表4に平成28年熊本地震で得られた新たな知見を

表4 平成28年熊本地震で得られた新たな知見

1. 停電はほぼなかったか、発生してもごく短時間であった。透析不能の主たる原因は断水と施設損壊であった。
2. 電話を含む通信手段がすべて使用可能であった。(SNSへの分散、電話基地局の能力増強など、混雑輻輳が解消した)
3. 災害時情報ネットワークへの迅速かつ、詳細な書き込みが多数行われた。(支援先の選択、依頼その他の情報伝達をすべて実施した)
4. 厚生労働省・熊本県等公的機関の迅速な支援。→災害時情報ネットワークへの書き込みを見て、断水支援をもとめる書き込みをした施設へ直接電話で事情聴取し、即時熊本自衛隊に要請し、断水施設への給水を指示。3週間の断水の中、自衛隊と県の給水を持続的に実施することで、透析操業回復した。
5. JHAT (Japan Hemodialysis Assistance Team of Disaster) のボランティア活動

示す。今回の地震では、被災透析施設への支援は有効に働いた。原因は表に示すとおりであるが、特に通信手段の円滑な使用が可能となった点は、特筆に値する。これまで災害時の支援の力をそぐ主要原因であった通信手段の遮断が、ほぼ解消されたという点で大きな意義がある。厚生労働省の迅速な支援も、施設間連絡による支援体制の構築も、さらにはJHATの迅速な投入が可能になったのも、すべてはこの円滑な通信手段の確保によるといってもよい。この状況が熊本地震に特徴的なものであるのか、今後の震災すべてについて当てはまるのかは、不明である。しかし、通信手段そのものの進化に加え、SNSへの一次通信網の爆発的な移行による、電話回線への負担軽減効果、および通信手段多重化の達成効果を考慮すると、今後の震災においても通信障害は軽減されることが期待される。

7 透析医療における災害支援

—津波への対策

南海トラフ巨大地震への対策において、最も重要なものは津波対策であることは明らかである。しかし、津波対策とはいうものの、結局のところ事前に手を打つのであれば、高台避難となるし、それができないので

あれば、つなみてんでんこ(津波が来たら、みなばらばらに逃げる)以外にない。

しかし、繰り返される津波被害と、そのたびに発生する津波による死者を思えばこの対策は、誰にでもできるようなものではないことも明らかである。実際そのような理由で透析施設を移転するというのも、特に大阪や神戸のような都市部で、ほぼ津波被害など数百年にわたって発生していない地域においては、到底現実的とは思われない。講演においては、津波発生とともに、隣接する5階建ての病院へ全員一致で迅速に避難した透析クリニックの避難状況について、実際の写真を交えて解説を行った。

8 総括

以上、現在のわれわれが対応すべき震災について、その黎明期である阪神淡路大震災以降の調査研究と対策の策定について紹介した。

我が国においては世界で発生する地震の10%が毎年発生しており、今後とも災害から無関係に生活していくことも、透析を継続していくこともできない。われわれは、常に有用な対策を日々研究・考案してゆく必要があると考えている。

* * *

透析患者の下肢重症化予防

——「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」の意義——

大浦紀彦 匂坂正信 関山琢也 森重侑樹

平成 29 年 2 月 19 日/東京都「第 45 回東京透析研究会」

この度、平成 28 年度診療報酬改定において、透析患者の「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」100 点/月が新設された。日本下肢救済・足病学会が中心となって、日本透析医学会を含む 8 つの学会から「下肢足病治療の向上と重症化予防の対策、整備の要望書」を政府に提出したことがきっかけである。

この加算新設の背景にあるのは、透析患者の重症下肢虚血 (CLI: chronic limb-threatening ischemia) 患者の増加と手遅れの重症化症例の増加がある。足病が重症化して下腿・大腿が切断されるとどうなるのであろうか。杏林大学の 91 例の検討では 1 年生存率が 48%、5 年生存率が 11% であった。さらに、大切断されて義足をつけて歩行できる患者の割合は、10% であった。つまり、大切断は生命予後も QOL も悪く、できる限り避けなければならないことが明らかになった。

それでは重症化させないためにはどうしたらいいのであろうか。透析患者は CLI などの下肢末梢動脈疾患におけるハイリスク群である。透析によって起こる動脈の石灰化は CLI の血行再建も困難にする。CLI における切断や死亡に至るリスク因子として感染、透析と関係が深い低栄養や ADL 低下がある。このような透析の CLI においては、日ごろからフットケアを行い、足病変の早期発見・早期介入によって感染を回避し、重症化予防を行うことが重要である。

一方でこの加算は、足病変の血流評価と連携に対しての診療報酬でもある。初めて診療科間で連携することを算定できるようになったのである。この制度では、血流評価においては ABI (ankle brachi-

al index) と SPP (skin perfusion pressure) で評価することになっている。透析患者においては石灰化の影響から、ABI は高値となり false negative と評価されることも多いため、SPP の使用が推奨されている。

この加算にも課題がある。この加算によって CLI のスクリーニングとフットケアは加速すると予想されるが、CLI のリスク因子である低栄養や運動にまで踏み込んで言及していない点である。これらは、足だけではなく透析患者の自然予後にも関連する因子でもある。これらの因子は足病変の発見後に治療に関与する循環器、形成外科医などの専門病院では、患者がすでに食べられなくなり、歩行もできない状態であることが多いので対応できない。是非、足病変ができる前の比較的元気な時に、栄養と運動に基づく全身管理を透析専門医にお願いしたい。今後、腎臓リハビリテーション学会などとの連携強化も必要なのではなかろうか。

もう一つの問題点は、医政局に届出を行う連携先の専門病院 (透析導入病院を含む) が下肢救済に尽力している病院とは限らないという点である。つまり厚生労働省の示した循環器内科、血管外科、形成外科 (創傷外科) の 3 領域の診療科を包含する病院が、足病治療を積極的に取り組んでいない可能性がある。せっかく透析クリニックがスクリーニングをして重症化する前の患者を専門病院に送っても専門病院が適切な受け皿にならず、今までと同様に大切断などを容易に選択するケースが考えられる。したがって、透析クリニックも紹介した患者の転機や治療結果をよく把握して、専門病院を創傷治療・血行再建の見地から適切に選択

する必要がある。

透析医学会とも連携を密にし、ひとりでも多くの透析

今後も透析患者の下肢重症化の予防のために、是非、

患者の足を救済し、歩行維持に努めていきたい。

*

*

*

「説明と同意」と「自己決定（権）」に関わる小考察

大平整爾

札幌市内のある外科クリニック診察室（大学院1年目、アルバイトで医局長が週に1~2度生活費を稼がせてくれていた）。

「お腹のどこが痛いのかな」とK先生が尋ねると、診察台に横たわっていた小学6年の子は「ここ！」と右下腹部を指さした。K先生は最初静かにゆっくりとその部位を押してみても「どうかな」と男児に問う。「少し痛い」との答えを得た後、K先生は前より強く指で腹部を押し急にその指を離れた。「あっ！痛い！」と男児が叫ぶ。rebound tenderness（反跳圧痛）を診ていると知る。K先生は悠然と患児と母親に向かって、「盲腸だね、手術」と言う。母親が無言で頷くと、K先生は次の患者へ向かう。すこぶる無駄のない会話とでも言えようか。溢れる外来患者を捌いていくうえで生まれたやむをえない方式であったのかもしれない。ただし、この続きは、診察室の外で外来主任看護師と母親の間で行われるのが常であった。

患児の母親には聞いて確認したい事柄は山ほどあるわけで、それを捌くのが看護師であり、時にはベシュライバー（書記役）の私が駆り出されることもあった。K先生がこの事後処置を知らないわけではないのだが、初めてこの診察風景を見た折には大きな驚きであった。都下立川市にあったアメリカ空軍病院のインターンとして、アメリカ人医師が外来で時間をかけ自分でよく説明する診察風景を経験していたからである。昔々、もう半世紀も前の話である。

K先生は決して寡黙な人ではなかったが、現代の医師のように「説明と同意」を強要される時代ではなく、

その当時としてはごく平均的な外来風景であったと想起するのである。「手術はいやだ」という患者にはいたが、啄木が謳ったように「そんならば 命が惜しくないのかと 医者に云われて 黙りし心」に収まる患者や家族が圧倒的に多かった。この当時、説明も同意も医師からの目線で言葉少なく、まるで「剛毅木訥 仁に近かし」か「巧言令色^{すくな} 鮮し仁」を金科玉条としているがごとくであった。

時代は移り変わって、自己決定の時代が到来した。「患者は自分の受ける医療を自分で決められる」という理念が、現代医療の根幹として、至極当然なこととして医療界でも一般社会でも捉えられているふしがある。言うまでもなく、この自己決定権を容認する一般社会は、医療者にしかるべく適正な説明を患者に与えて、相互の質疑応答のうえで、患者から自主的な同意というプロセスを採ることを要求している。

医師はもはや寡黙ではいられない。医師に言語表現能力の豊かさが求められる時代になっていることを、自覚しなければなるまい。渡辺淳一の『神々の夕べ』（1978年出版）に、乳がん末期で強い疼痛を訴える婦人とその娘が登場する。母親の苦しみをそばで見続けてきた娘は「人を生かすのも医者だが、殺すのも医者だろう。（生死の判断を患者本人や家族に委ね）万事相手のせいにして、傍観者として自分（医者）はそとにいる」と担当医を詰る場面がある。医学部出のこの作家は患者の生死に対する医療者の関わり方がどうあるべきかを問うており、確かに「患者の自己決定（権）を隠れ蓑として医療者がまったくの他者たりえない」

のであって、絶妙な介入度（お節介度）が要求される微妙なシーンであろう。

同時に患者側は、生殺与奪の権を自らの手から完全に手放すことは許されないのであろう。医師が己の最も信ずる、または可能な治療法のみを患者側に示して、他の選択肢を無視したいいわゆる父権主義には大いに問題があった。しかし、刑法学者が「……医師の判断はあくまでも医学的な治療の有効性などに限られるべきである。医師があるべき死の迎え方を患者に助言することはむろん許されるが、それはあくまでも参考意見に止めるべきであって、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」と論述していようと、苦しむ患者の最も近くにいる医療者が当該患者に「最も望ましい死の迎え方」を用意することは義務であり、許されえることであろう。既述の「絶妙な介入度」がむろん考慮されなければならない。自己決定とは「自分で決めていいのですよ」ということなのだが、これには「自己責任」を容認する強い自意識・自律心が必須となる。

「自分で決めていいのですよ」が「自分で決めてください」という自己決定への強制になりがちなことへの反省の弁を、2012年のN Engl J Med¹⁾で見かけると意外感を持つ。たしかに、独立心が旺盛で個人主義が謳歌されるアメリカであるが、自分の行く末をあらかじめ決めておく事前指示書（AD）の作成率は30%程に止まっている。日本のこの比率は約3%であるから、彼我に大きな差異はあるが、30%ではアメリカ人の大部分がADを作成しているなどとは言い難い。

2004年頃発表のMarsha Garrisonの『自己決定権再考』を読むと、「患者は、自己決定権の理念が前提としているほどに、自らの治療に関する運命を決定したいと思っていないし、また、そうする能力も有していない²⁾」とあって、アメリカの実態を知る。アメリカを非難しているのでは決してないし、ADの不要さや不備さを言い募っているわけではない。生き死にという重大な局面でそう易々とは自己決定ができないことが多かろうと、正直に危惧するのである。医師が患者や家族に多くの選択肢を提示したうえで「さあ、ご自分の命に関することです。どの道に行くかを自分でお決めなさい」といういい方や態度は公平でもっともらしく見えるが、重大な決定の責任を医師から患者や家族に転じており、患者の自主性はendless choiceと

同義ではないとLamasらは警告している。

常識的なところ、患者の自己決定権を尊重しつつ、患者のわからないところや迷いに対して、医療側が公平な立場で支援しつつ、共同的意思決定を行うという仕儀になろうか。当の患者の意向を引き継いで、または付度して代理判断を余儀なくされる事態も、実臨床では少なくない。しかし、ここにも拭いきれない曖昧さが残ってしまって、医療の現場を預かる者を苦しめる。重篤な病態を迎えつつある患者、現に重篤な病態にある患者と彼等の逝く末を語り合うことは双方にとって、容易な作業ではない。医師が終末期患者と実のある対話をかわすことは難行であり、シャントの作製や心エコーの読影などと同様に一つの明確な医療の一領域であるとして、各医師が訓練と反省を積まなければなるまい³⁾。

「自己決定の許容範囲」がまた、大きな問題である。自分のことならなんでも自分で決めてよいのか、決められるのかという大問題である。例えば、「死にたい」と述べる患者の意向をどう取り扱えばいいのだろうか。「はい」と言って死への幫助をしていいのか、「否」と拒否してなお生きること、生きる意義を説くべきなのか。自己決定権はわが国でも憲法第13条（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）が保障するとされている。この条文は「包括的基本権」と称され、いわゆる「自己決定権」はこれを根拠とする。自己決定権の及ぶ範囲はきわめて広く、尊厳死・安楽死・人工妊娠中絶・結婚・離婚・避妊・服装/髪型の自由・同性愛/飲酒/喫煙の自由などに関連する複合的権利である。日本のそれは実効法を欠いている点でアメリカと大きな差異がある。

一般的に患者の自己決定権は「公共の福祉に反しない限り尊重される」とされるところで一定の歯止めが課せられているが、個々の事例に及ぶと不明確さは否めない。実効法を有さない日本の自己決定権は言わば道義的・倫理的な規範として尊重されてきたのであったが、先刻ご承知のエホバの証人事件（不同意輸血事件）で最高裁判決（2000年）が医療側の人格侵害と治療拒否権違反とを承認して以来、自己決定権はわが国でも強い個人的な権利と見なされている。命に関わる出血があっても、医師が患者の信条に反して輸血を

行うことは患者の人格と治療拒否権の双方を侵害することになり、患者が医療側から見て適切な選択を行わないとしても強い信念から出た不退転の決意であれば、医療側はこの決定に従わなければならないということである。「愚行権の承認」とも言われる事態である。

一方で、医療側にも自己決定権は存在するのであり、したがって、患者の選択を受諾するか否かは、①医療者自身の信条を損なわず、かつ、②公序良俗（社会常識）に反しない範囲で、③第三者（行政・司法・学会・一般社会など）が許諾する範囲で決められる。①～③の範囲を逸脱した要求が患者（側）から出れば、他医への紹介義務は残るかもしれないが、これを拒否できるとされている。

先に述べたように、意思決定者には理性的・論理的な強い自我が要求されるが、「自己決定（権）」から涌出する問題点は次のように要約できる。

- ① 与えられた情報への理解度
 - 疾病による見当識障害・痛み・不安
 - 統計的な判断の訓練不足
 - 基礎的な用語への理解度
- ② 欲しい情報の質や範囲
 - 自分のことであっても、すべての時間を「医療」に割けない
 - 絶望的な情報は欲しくない
- ③ 決定に対する他者の関与
 - 誰かの関与を望む
- ④ 十分な情報を得たとしても、「合理的な決定」

が必ずしも下されない

- 患者は自分に好都合な情報を継ぎ合わせがちである

⑤ 自己決定権は自立性のない者を保護できるか

日常的に患者と接する私共医療スタッフはさまざまな医療行為を意識的・無意識的に行ってきたが、すべては選択・自己決定という作業の連続の結果である。患者側・医療側の自己決定の重さを自覚して、その基盤となる説明に誠意を込めることを銘記したい。

自己決定・自己決定と医療界でしばしば言われはするが、多くの事例が現状では医療者側と患者側との共同の意思決定（shared decision making）となると予想されることから、対峙する医療者にはこの領域への学習、覚悟と備えと支える力量が必要となることを自覚したい。EBM が声高に叫ばれる今日、医療を目指す若手に対して、早期から患者の心理精神面に関する適正な教育が行われることが望まれることを痛感している老医の一人である。

文 献

- 1) Lamas D, Rosenbaum L : Freedom from the Tyranny of Choice — Teaching the End-of-Life Conversation. *N Engl J Med* 2012; 366 : 1655-1657.
- 2) 樋口範雄：ケーススタディ 生命倫理と法, Session 14 : 自己決定権 (ジュリスト増刊号). 有斐閣, 2004: 230-241.
- 3) Mandel EI, Bernacki RE, Block SD : Serious Illness Conversations in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Dec 28. pii: CJN.05760516. doi: 10.2215/CJN.05760516

神田秘帖

「2. 早すぎる透析導入」

山崎親雄

2017年3月、初代日本透析医会会長稲生綱政先生が亡くなりました。日本透析医会の法人化は、東大医科研教授であった先生抜きには語れません。当時の透析医会は、金儲けの集団と誤解され認識されていた部分もあって、学研肌の稲生先生は、日本透析医会が堂々たる学術・専門集団であることの証でした。日本透析医会法人化5周年の厚生省（当時）挨拶に、「絹のハンカチ（東大教授）を泥（日本透析医会）で汚してまで」という稲生先生に対する表現がこの状況を物語っていると言えます。

また、2016年4月には、最後まで日本透析医会雑誌に随筆をお書きいただいた杉野信博先生がお亡くなりになりました。昭和45年ごろと思いますが、私が当時所属していた名古屋大学分院内科へ、社会保険三島病院の菅野寛也先生（その後日本透析医会静岡県支部長を長きにわたり努めていただきました）から、うっ血性心不全の透析患者に対するECUMの治療要請があり、先輩の前田憲志先生と出掛け、偶然指導に来られておりました杉野日大教授にお会いしました。ECUMによりうっ血が急速に改善する様子を見られ、お褒めの言葉を頂いたのを覚えています。

さて、その稲生先生と杉野先生が、書簡のやり取りをした記録が神田にありました。内容は、あの有名な「早すぎる透析開始」に関するものでした。この事件の経緯に関しては、日本透析医学会誌（2016年49巻3号211-218頁）に、政金生人、中井滋先生の総説として詳記されており、参照してください。

もともと各地では、急激に増加する透析患者と、これに伴う透析医療機関の高収益に対し、「やらなくてもいい患者を透析しているのでは」という、いわれなき中傷があったことは間違いありませんでした。たとえば日本透析医会昭和62年度事業計画には、「導入時期の地域審議システムの確立に関する調査研究」があり、当初の62年度には、更生医療申請内容を審議することによって、透析新規導入の妥当性を審査する委員会の設立を10県に要請し、例えば栃木県は、まだそれが継続された事業となっていることを、最新号（32巻1号）の日本透析医会雑誌の中で報告されています。なにはともあれ、新聞報道されたこのフレーズはあつという間に流布され、やっぱり透析は悪いことをしていたかという負の評価を将来にまで定着させました。

そこで日本透析医会は、同じ専門的職能集団としてこれを見逃すわけには参らず、抗議と善処を求める働きかけをするという議論がありました。しかし会員は共通でも、違う組織への内部干渉は許されるべきではなく、当時問題とされていた学会自身の運営の民主化をも含め、それらは学会会員という立場から進めるべき問題であると結論づけられました。したがって、この新聞報道に対しては、日本透析医会稲生会長から、当時の杉野日本透析療法学会（当時）理事長あてに、1989年7月26日付で質問状が提出されることになり

ました。

その内容を要約しますと、

- ① 学会理事会が関与または了解したものか？
- ② 「10～20% が透析不必要」という内容は、統計調査委員会で検討された内容か？ またその根拠は？
- ③ 多くの会員が被った迷惑に対する責任は？

というものでした。これに対し杉野理事長は、個人的見解として、

- ① 小高学会長の新聞への記事提供には、学会も理事会も関与していなかった、
- ② 「10～20%」という数字についての根拠は不明、
- ③ 新しく統計調査委員長に澤西謙次理事（京都大学）を任命し、再調査を実施し、その結果を学会誌やマスコミなどに公表し、誤解を正したい、

と28日付文書で回答されました。

なお日本透析医会は、この質問状と同時に、提供された新聞記事の内容が非科学的であること、これによる風評被害に対し、

- ① かねてより準備してきた独自の適正導入基準を早期に提示できるよう作業を早めること、
- ② 当会の目的である患者と会員の擁護を強化し、
- ③ 透析医療と医療サービスのための研究調査と資料の収集を強化する……

とした声明を提示しました。

引き続き日本透析医会は、新聞報道があった7月6日からわずか4カ月後の同年11月に、「適正な透析導入のあり方」というシンポジウムを開催し、原疾患別および特殊病態での透析導入状況およびクレアチニン8未満での透析導入例とその妥当性などについて検討され、最終的に「慢性腎不全適正透析導入ガイドライン」が報告されました。このガイドラインの原案は杉野先生が作成したものであり、このガイドラインはその後、川口良人先生（慈恵医大）による厚生省班研究での透析導入ガイドラインに反映されたものと推測されます。ちなみにこのシンポジウムのすべては、日本透析医会雑誌5巻3号（1989）に掲載されています。

ところでこの事件の翌年の日本透析医学会統計調査では、回答率が激減しました。その原因は日本透析医学会会員が意図的に回答を拒否したためとされています。しかし、その後統計調査の集計を手伝った感触からしますと、一般的にこのアンケートの回答率は、締切期限内で40～50%、地域協力委員などからの督促により80～90%、最後に委員会から直接施設へ連絡し一紙分だけでも提出して頂いて99%前後の回答率になると記憶しており、あまりに急な統計調査委員長交代により、施設への督促が十分できなかったことも関係するかと思いますがいかがでしょう。

日本透析医会名誉会長/増子クリニック 昂

透析医のひとりごと

「腎移植を中心に取組んで」 平野哲夫

学園紛争などのためもあり、医学部卒業後の展望が混沌とする中で、どうにか医師免許を取得、泌尿器科を専攻し47年になります。当時の北大泌尿器科学教室は、いくつかの研究テーマの一つに慢性腎不全の治療があり、諸先輩の大変な苦勞の中で透析（血液・腹膜灌流）と腎移植への臨床が始まったばかりでした。有効な末期腎不全の治療法がなく、長期の在院患者の大部屋から個室への移床は死を意味し、患者さんはまさに「座して死を待つ」絶望的な状態でした。

1969年当時は、外シャントによる連日の手術室での血液透析治療であり、腹膜灌流も腹壁からのストレーターの挿入、腎移植もHLAタイピングによる組織適合性検査という概念が導入され始めた時代でした。個人で透析機を購入し病院に寄付し治療を受けるなど多難な時代から、医学研究の進歩・医療関係者の多大な取組・患者組織の大きな運動などで、現在の、世界で最高水準といわれるわが国の透析治療法の進歩・確立、更生医療などの公的医療が、現在の32万人を超える医療の実現に至っていると考えています。

末期腎不全時の代替療法に取組みほぼ47年、透析医の立場でものをいうのは少し口幅ったいのですが、根拠的治療法の一つである腎移植を中心に取組んできた経験から発言させていただきます。

昨年9月、某テレビ局アナウンサーが、「自業自得の人工透析患者なんて全員実費負担にさせよ。無理だと泣くならそのまま殺せ！」とブログに書きこみ、最初は批判に対し罵倒・開き直りをしましたが、結局、謝罪したと報じられています。その中で、「人工透析を受けている患者さんの8~9割が自業自得」、「そんな奴、生きているのが嫌になるまで叩け」、「殺せ」、「徹底的に駆逐しなければ、害虫は増える」とまで表現したとされています。

最近、各界で不適切な発言・謝罪が続発していますが、結局はその発言者の日常の考え方が偶々出たもので、単なる謝罪・一部取り消しでは解決されない本質的な問題を含んでいると考えられます。また、同様に考える人々が存在していると思われ、絶対に見過ごしにできず、社会保障全体の見直しなどが計られる中で、ヒトの生きる権利も含め、自分が取組んできた経験から今後に重大な危機感を持っています。

私自身は、医師免許取得後5年目頃から腎移植に取り組む事が中心となり、ラット腎移植手術実験などに取り組む中で、組織適合性・免疫抑制などの重要性を認識し臨床に結びつける事から始まりました。長年の慢性腎不全治療という漠然とした取組みの中で、慢性腎臓病（CKD）の提唱と末期腎不全の代替療法が確立し、腎移植の移植腎生着率・患者生存率の向上は目覚ましいものがあります。

わが国の年間腎移植件数は2016年で1,617例、生体ドナー提供件数が1,440例（89,1%）・献腎（心停止

下提供) 61 例 (3.8%)・献腎 (脳死下) 116 例 (7.2%) と生体腎提供がほぼ 90% を占めています。我々の経験でも、生体腎移植の増加の背景には、配偶者間提供 (生体提供の 60% 近く)、透析を経ない先行的腎移植、ABO 不適合間腎移植、糖尿病性腎症への腎移植の拡大などがあげられますが、透析療法のデメリットを十分に補うことが可能な腎移植の推進が非常に重要と考えています。

もちろん、40 年近く取り組んできた死後 (脳死下・心停止下) の献腎移植件数は未だ少なく、その推進にさらに頑張っていきたいと考えています。献腎移植症例数がなかなか増加せず、献腎移植希望登録から腎移植手術実現まで平均十数年の待機が必要という残念な状況で、長期待機が長期透析による種々の合併症を作り腎移植成績の低下原因となっています。腎移植を希望して外来を受診し、早急な腎移植が希望であれば、生体腎移植を選択するしかないとまず初めに説明せざるをえない現状です。

慢性腎臓病患者が、将来、末期腎不全の代替療法の必要性が予想される段階で、早期に透析治療と共に腎移植の選択があることを、慢性腎臓病治療に携わる医師に是非インフォームしていただきたいと思います。まもなく引退を考える、腎移植を中心に取り組んだ医師の立場からのお願いです。

市立札幌病院腎臓移植外科 (北海道)

透析医のひとりごと

「Legend 透析医」のひとりごと

……「透析医は優れた総合医」であるべき ————— 鈴木正司

44年間のいわゆる「大病院」の内での腎臓内科・透析治療の現場を離れ、平成27年4月より本院の関連施設である老健・特養と、それに併設する診療所勤務に身を置くことになって、はや2年を経過した。故平澤由平先生の下へ押しかけ入門し、透析医療の黎明期から普及・発展期をこの病院での診療に明け暮れし、腎臓内科医として好きなように勉強させて戴いたことは、真に幸運であった。腎臓内科医時代に受け持ち患者の69例を剖検する機会を得たことは、今更ながら個人的な大きな財産と感じている。多くはCTやMRIのような診断手段がなかった時代での経験例ではあるが、現在でも臨床医にとっての剖検の意義は失われていないはずである。

当然ながら老健・特養への入所者はすべてが高齢者であり、認知症を筆頭に多彩な併存症・合併症を有していることから、いわゆるなんでも診る医師が要求されている。私の場合にはこれまでは「大病院」の内にいて、他分野に関わる併存症・合併症には院内の該当科の医師へ依頼すれば事足りた。それが「施設の1人医師」になり、すべてを自分で診なければならぬ立場となった。50年前の研修医時代に仕入れた知識・手技を拠り所にし、それに加えてこれまでの40余年の腎臓内科・透析医としての「実臨床」の経験を総動員して奮闘しているところである。

さらに「他分野の最近の医学常識」を仕入れるために、これまではあまり参加することもなかった分野の講演会や勉強会にもできるだけ参加するようになった。同時に、国の基本的な医療政策である「在宅医療の推進」に沿って、病院と開業医・診療所との医療連携（病診連携）の強化が聲高に叫ばれている社会状況にある。そこで各種の関連する会合にも参加し、「診療所の1人医師」としての立場から積極的に発言するように努めている。

翻って、透析医療の実臨床分野では、患者のメンタルから身体に関わる問題、循環器・末梢血管疾患、骨病変・骨折、眼の問題、齲歯・味覚低下・口腔乾燥症、癢痒症・乾皮症、服用する薬剤の問題、食事の問題、安全・安心な治療モードや透析液の選択、家族あるいは社会的な問題、医療費の問題や社会資本の活用、臓器移植など多岐にわたる内容が論じられている。透析医たる者は、それら諸問題のエッセンスは少なくとも理解し、自己の知識として保有していることが求められる。つまり……併発症や合併症を精神科・循環器科・整形外科・眼科・歯科・皮膚科などの他科の医師に、さらには看護師・薬剤師・栄養士・臨床工学技士・メディカルケースワーカー・移植コーディネーターにそれぞれを依頼したとしても、最終的に患者を総合的に診るのは透析医である。

このようなことから、ある意味で「透析医は総合医」たることが求められている。とすれば、「優れた透析医」とは「優れた総合医」であるべき……と今更ながら考える次第である。「施設の1人医師」の立場になった現在では、この44年間の腎臓内科・透析医としての経験は、きわめて役立つ財産であると確信はしているものの、恥じ入る点が多々あることもまた事実である。

「施設の1人医師」ながらも、腎臓内科医としての臨床感覚をもう少しだけ維持するために、若い研修医達からは「legend」と呼ばれつつも、毎週1回の本院での検討会・抄読会には欠かさず参加するように努めている。

信楽園あかつか診療所（新潟県）

千葉県支部だより

入江康文

今回は、事務局から千葉県透析医会の紹介をするようにとの連絡を頂きましたので、簡単ですがご報告致します。

小生が初めて透析医療に携わったのは、昭和45年母校の鹿児島大学においてでありました。昭和50年、郷里の千葉県に帰省、千葉社会保険病院（現JCHO千葉病院）に就職し引き続き腎疾患の治療に従事、その後開業して現在に至っています。

昭和54年4月に日本透析医会の前身である都道府県透析医会連合会が設立されました。それから約9年後の昭和63年3月26日に故鈴木満先生、吉田豊彦先生を中心として（小生も末席にいましたが）、千葉県透析医会の設立総会を行いまして、当時帝京大学市原病院内科の教授をしておられた小出圭三先生を初代の会長に選出しました。その後、元国立佐倉病院院長だった横山健郎先生が2代目の会長、現みはま病院理事長の吉田豊彦先生が長い間、第3代会長をお務めされた後、現在は小生が任にあたっています。現在の会

員施設は74、会員数は102名となっています。

吉田豊彦先生は長い間、日本透析医会の理事をされておられ、特に災害時の対策の構築に尽力されましたが、千葉県の医会もその流れを引き継いでおり活動のメインとなっています。東北大震災のときの避難透析者の受け入れや、インフルエンザ流行時には具体的な対応を取ることができました。医会活動のもう一つは、会員のために産業廃棄物の処理に関する情報提供を行っており、これも設立以来連綿と続けています。これらの点について、非会員施設との連携をどうするのかという問題があり、非会員施設の入会を勧めています。

小生は千葉市の医師会長を8年前から務めておりまして、毎年医師会の代議員会と日本透析医会の地区会長会議と日程が重なってしましまして、会長会議には一回も出席できておりません。この場を借りて深くお詫び致します。

全国の会員の皆様には、ご容赦頂くとともに、今後とも千葉県透析医会をよろしくお願い致します。

奈良県支部だより

——奈良県における透析医療サービス——

吉田克法

はじめに

現在、透析療法においては種々の医療支援サービスがありますが、最近、奈良県において独自の制度が成立いたしました。一つは「障害者手帳認定基準改定」で、あと一つは「障害者通院支援事業」です。

さて、全国各都道府県には透析患者の会が存在していますが、奈良県にも「NPO 法人 奈良県腎友会」があります。多数の透析患者が入会しており、日常的に活発な活動をしています。講演会の開催、透析医療に関わる国会への請願活動、各透析施設間の意見交換などその活動内容は多岐にわたっています。二つの事業の成果は、奈良県腎友会の熱心な奈良県議会への陳情により、県当局と長期にわたる検討を重ねたうえで達成されました。他の県に先駆けて、この制度が成立したことは、奈良県における3千数百名の透析患者への恩恵になると思います。下記に成立までの経緯などを述べます。

1 障害者手帳認定基準改定

腎機能が悪化して慢性腎臓病になると、その腎機能の程度により腎臓病身体障害手帳が交付されることとなります。成人の場合の身体障害者1級の基準は血清クレアチニン値（血清Cr値）が8.0 mg/dL以上となっています。腎炎などの原疾患がある場合は、ほとんどの患者がこの基準で透析導入となり身体障害者1級となります。しかし、最近増加している糖尿病を原疾患として透析療法に導入された場合は、尿毒症症状や

肺うっ血などで透析導入される場合が多く、その大多数が血清Cr値8.0 mg/dL未満での透析導入となっているのが現状です。

さらに、これらの患者は維持透析されることにより、血清Cr値が8.0 mg/dLをなかなか超えることはありません。したがって、これらの患者は長期透析となっても身体障害者4級か3級のままであり、1級の患者と比較して、身体障害者医療サービス上での不公平が生じていたのが実情でした。

このような状況を鑑みて、奈良県腎友会と奈良県医師会透析部会では慎重に協議をしたうえで、奈良県腎友会として障害者手帳等級における不公平是正を奈良県当局に陳情しました。その結果、平成21年10月に開催された奈良県議会厚生委員会で「身体障害者認定基準（腎機能障害）に関する請願書」が採択され、本会議で「障害者手帳認定基準案」が可決成立しました。

この制度の可決により、平成22年10月1日から「1年以上継続して透析している者はすべて腎臓身体障害者手帳1級」に認定されることになり、身体障害者手帳4級と3級の透析患者にとって恩恵となりました。奈良県で長い間腎臓身体障害者手帳4級と3級となっていた透析患者が1年以上透析を継続している場合は身体障害者手帳1級となり、障害者手帳上の不公平はなくなったこととなります。現在、私が奈良県における等級更新の認定医になっておりますが、毎月3～5名の透析患者が身体障害4級、3級から1級へ変更認定となっております。

この身体障害者手帳に関する医療サービスは各都道

恒常的に通院を必要とする障害のある人への通院支援事業について

●事業の概要

市町村が現在実施している地域生活支援事業の一つである移動支援事業を活用し、恒常的に通院を必要とする障害のある人の移動支援サービス利用を補助対象として、通院支援を行う市町村に対して補助を行います。

●ご利用の流れ

①市町村は、介護サービス事業所又は福祉サービス事業所を指定。

②利用者（*）は、市町村に利用申請し、支給決定後、指定事業者と利用契約を締結。

（*）身体障害者手帳の交付を受け週3回以上医療機関に通院していることや、世帯全員の所得が市町村民税非課税であり、本人年金収入などが80万円以下であること等条件があります。

③利用者は、契約指定業者のサービスを受け、事業者へ自己負担額（1割）を支払う。

（実際に通院支援を受けるためには、各市町村における制度化が必要となります。）

●補助割合（基本スキーム）

国、県は事業に要した費用の一部を市町村に補助（国 1/2、県 1/4、市町村 1/4）

図1 奈良県における通院支援事業の内容

府県自治体に委ねられており、全国画一された制度ではありません。この「障害者手帳認定基準案」が奈良県議会で可決されたことは、奈良県の患者会である奈良県腎友会の熱心な活動が実を結んだ結果と思われ、全国の先駆けとなったと判断しています。

2 障害者通院支援事業

血液透析患者はそのほとんどが週3回の血液透析が必要であり、外来透析している患者は必ず通院する必要があります。特に奈良県では、地理的な事情により、遠隔地からの通院が必要な人も多数おり、その手段としては各透析施設独自の送迎サービス、家族の運転で通院、公共交通やタクシーを利用するなど様々であり、特に高齢透析患者にとっては、その経費も含めて通院が最も困難な事情ともなっています。また、この恒常的通院に関する行政よりの支援も画一的なものではなく、各市町村で異なっており、様々の問題が生じていたのも実情であります。

このような状況下で、上述の奈良県腎友会が平成24年よりこの問題を取り上げ、患者本人に様々な項目についてアンケート調査をした結果、奈良県では高齢者と低所得者が多く、患者にとって通院にかかる費用が大きな負担となっていることがわかりました。その結果を基に、平成25年に「透析患者の通院交通費

助成に関する請願書」が提出されましたが、他疾患患者との兼ね合いなどの問題もあり成案とはなっていませんでした。

しかし、平成28年の奈良県予算で「障害者通院支援のあり方検討事業」で障害者の通院に関する実態調査が認められ、奈良県は透析患者自身に対する通院実態調査、透析施設を対象とした送迎サービス実態調査、奈良県内の公共交通サービスや福祉サービスの実情などを調査し検討してきました。その結果、平成29年3月に障害者福祉支援法に基づき、奈良県の各市町村の実施している「地域生活支援事業」を活用する事により、恒常的に通院を要する障害のある人にも対象が拡大されることになりました。すなわち、実質的にはある一定の条件はありますが、透析患者通院交通費助成案が可決したことになりました。

図1に、奈良県健康福祉課より「NPO法人奈良県腎友会冊子（ばんび）」に掲載された「奈良県からのお知らせ」を記載します。

このように奈良県の透析医療サービスは、一定の条件はありますが、奈良県独自の方法で透析患者の支援が行われていることは評価されることと判断されます。奈良県でも透析患者の高齢化が進み、十分な透析医療が受けられるためには、上述のような透析医療支援サービスがますます必要になるものと思われます。

常任理事会だより

山川智之

本稿では、前号で報告後、平成29年3月24日、4月21日、5月20日、6月23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. 通常総会の開催および役員交代、役職の変更について

5月21日、日本透析医会通常総会が開催されました。今年も研修セミナーと同時開催とさせていただきますが、多数のご出席をいただきありがとうございました。

総会の日をもって役員任期（2年）が満了になりました。それに伴い、秋澤会長はじめ20名の先生が重任され、甲田豊先生、安藤亮一先生、今田直樹先生、加藤明彦先生、亀川隆久先生、久木山厚子先生、佐藤壽伸先生、鈴木都美雄先生、百武宏幸先生が理事に加わりました。また鈴木正司副会長、相澤孝夫理事、上山達典理事、清瀬隆理事、指出昌秀理事、新里健理事が退任となりました。長らく医会の運営にご尽力いただきありがとうございました。総会後に理事会が開催され、鈴木副会長の後任には専務理事であった篠田俊雄先生が就任、専務理事には宍戸寛治先生が就任、また甲田豊先生が新たに常務理事に就任しました。なお、役員名簿につきましては、当会ホームページに掲載しております。

今回、大きく役員構成が変わりましたが、これまで以上に役員が力を合わせて透析医療が直面する課題に取り組んでいく所存です。皆様のご指導、ご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。

2. 2018年診療報酬改定への対応について

2018年の診療報酬改定は、介護報酬との同時改定となり、医療と介護の大幅な一体改革がなされることが想定されていますが、一方で透析医療が今回の改定で狙い撃ちされるのではないかと、とうかなり信憑性の高い情報が伝わってきました。これらも踏まえ4月24日に厚生労働省保険局医療課を訪問、質を担保しない乱暴な診療報酬削減は、悪貨が良貨を駆逐することになりかねないことなどを説明、専門家の関与の必要性を訴えました。今後も日本透析医学会など関係各団体との連携を図りながら、透析医療全体の質を維持するべきという観点で、様々な形で努力していく所存です。

3. 第22回透析保険審査委員懇談会について

日本透析医学会学術集会の期間中の6月16日に、横浜におきまして全国の透析関連の保険審査委員、支部長の先生などにご出席いただき第22回透析保険審査委員懇談会が開催され、長時間にわたり活発な議論が行われました。例年お忙しいところご出席いただいた先生方には御礼申し上げます。詳細につきましては12月発刊予定の日本透析医会雑誌32巻3号でご報告の予定です。

4. 第18回災害時情報ネットワーク会議について

日本透析医学会学術集会開催期間中の6月16日に、横浜におきまして第18回災害時情報ネットワーク会議を開催しました。特別講演には東北大学の宮崎真理子先生に「災害対策：コミュニケーションと受援計画を中心に」というテーマでお話頂きました。また各地域の災害対策関係者に多数出席いただき、今年も活発な議論が行われました。ご多忙中参加していただきました先生方には厚く御礼申し上げます。会議の内容については、12月発刊予定の日本透析医会雑誌32巻3号でご報告させていただきます。

5. 日本透析医会創立30周年記念講演会・日本透析医会研修セミナーについて

例年地方で開催しておりました今秋の研修セミナーはなく、日本透析医会創立30周年記念講演会を10月21日（土）に開催予定となっております。以後、研修セミナーについては、2018年5月20日（日）に総会と東京で同時開催、2018年秋は仙台での開催を予定しております。

学会案内

<p>第 55 回 日本人工臓器学会大会</p> <p>開催日：平成 29 年 9 月 1 日（金）～9 月 3 日（日）</p> <p>大会長：山下明泰 （法政大学生命科学部環境応用化学科）</p> <p>会場：法政大学 市ヶ谷キャンパス内 （東京都千代田区）</p> <p>連絡先：運営事務局 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 株式会社プランニングウィル内 TEL 03-6801-8084 FAX 03-6801-8094 E-mail jsao55@pw-co.jp URL http://www.pw-co.jp/jsao2017/</p>	<p>第 44 回 東北腎不全研究会</p> <p>開催日：平成 29 年 9 月 2 日（土）～9 月 3 日（日）</p> <p>会長：成田一衛（新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 腎・膠原病内科学）</p> <p>会場：朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター （新潟県新潟市）</p> <p>連絡先：事務局 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原 病内科学分野内 〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 757 番地 TEL 025-227-2200 FAX 025-227-0775 URL http://admedic.jp/tjk44/about.html</p>
<p>第 53 回 日本移植学会総会</p> <p>開催日：平成 29 年 9 月 7 日（木）～9 月 9 日（土）</p> <p>会長：古川博之（旭川医科大学外科学講座消化器病 態外科学分野）</p> <p>会場：アートホテル旭川，旭川トーヨーホテル （北海道旭川市）</p> <p>連絡先：大会事務局 旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分 野 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1 TEL 0166-68-2503 FAX 0166-68-2193 URL http://www2.convention.co.jp/53jst/</p>	<p>第 89 回 大阪透析研究会</p> <p>開催日：平成 29 年 9 月 10 日（日）</p> <p>会長：伊藤哲二（医療法人宝生会 PL 病院泌尿器科）</p> <p>会場：大阪国際会議場（グランキューブ大阪） （大阪府大阪市）</p> <p>連絡先：運営事務局 日本コンベンションサービス株式会社 関西支社内 田附/松野木 TEL 06-6221-5933 FAX 06-6221-5938 E-mail osdt@convention.co.jp URL http://plaza.umin.ac.jp/odm/kenkyukai/annai.htm</p>
<p>第 82 回 日本泌尿器科学会東部総会</p> <p>開催日：平成 29 年 9 月 15 日（金）～9 月 18 日（月）</p> <p>会長：小川良雄（昭和大学医学部泌尿器科学講座）</p> <p>会場：品川プリンスホテル（東京都港区）</p> <p>連絡先：総会事務局 昭和大学医学部泌尿器科学講座 〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8 URL http://www2.convention.co.jp/ejua82/</p>	<p>第 39 回 日本小児腎不全学会学術集会</p> <p>開催日：平成 29 年 9 月 21 日（木）～9 月 22 日（金）</p> <p>会長：香美祥二（徳島大学大学院医歯薬学研究部医 学部小児科学）</p> <p>会場：淡路夢舞台国際会議場（兵庫県淡路市）</p> <p>連絡先：学会事務局 徳島大学大学院医歯薬学研究部小児科学 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3 丁目 18-15 TEL 088-633-7135 FAX 088-631-8698 URL http://www.convention-w.jp/jsprf39/</p>

学会案内

第 28 回 日本急性血液浄化学会学術集会

開催日：平成 29 年 9 月 23 日（土）～9 月 24 日（日）
 会 長：山下芳久
 （埼玉医科大学保健医療学部医用生体工学科）
 会 場：ラフレさいたま（埼玉県さいたま市）
 連絡先：学会事務局
 埼玉医科大学国際医療センター
 ME サービス部 事務局長 塚本功
 〒350-1298
 埼玉県日高市山根 1397-1
 TEL 042-984-0564 FAX 042-984-0564
 URL <http://jsbpcc28.umin.jp/>

第 95 回 東海透析研究会

開催日：平成 29 年 9 月 24 日（日）
 当番幹事：鶴田良成
 （社会医療法人明陽会明陽クリニック）
 会 場：愛知県産業労働センター
 ウィンクあいち大ホール（愛知県名古屋市中区）
 連絡先：公益財団法人愛知腎臓財団 島田昭代
 〒460-0001
 愛知県名古屋市中区三の丸 3-2-1
 TEL 052-962-6129 FAX 052-962-1089

第 23 回 日本 HDF 研究会学術集会・総会

開催日：平成 29 年 9 月 30 日（土）～10 月 1 日（日）
 大会長：阿部貴弥（岩手医科大学医学部泌尿器科学講座 腎・血液浄化療法学分野）
 会 場：アイーナ いわて県民情報交流センター
 （岩手県盛岡市）
 連絡先：運営事務局 株式会社メディカル東友
 コンベンション事業部
 〒243-0012
 神奈川県厚木市幸町 9-10
 第 2 ファーメルビル 2F
 TEL 046-220-1705 FAX 046-220-1706
 E-mail hdf23@mtoyou.jp
 URL <http://www.mtoyoyou.jp/hdf23/index.html>

第 23 回 日本腹膜透析医学会学術集会・総会

開催日：平成 29 年 10 月 7 日（土）～10 月 8 日（日）
 大会長：田村雅仁（産業医科大学病院腎センター）
 会 場：北九州国際会議場，西日本総合展示場 AIM
 （福岡県北九州市）
 連絡先：事務局 産業医科大学腎センター
 〒807-8556
 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1
 TEL 093-603-1611 FAX 093-691-7336
 URL <http://www.congre.co.jp/jspd2017/>

第 47 回 日本腎臓学会西部学術大会

開催日：平成 29 年 10 月 13 日（金）～10 月 14 日（土）
 大会長：柏原直樹（川崎医科大学腎臓・高血圧内科学）
 会 場：岡山コンベンションセンター（岡山県岡山市）
 連絡先：運営事務局
 株式会社日本旅行
 中四国コンベンショングループ
 〒700-0023
 岡山県岡山市北区駅前町 2-1-7
 JR 西日本岡山支社ビル 1 階
 TEL 086-259-5578 FAX 086-250-7682
 E-mail jinseibu47@wjcs.jp
 URL <http://www.convention-w.jp/jsnseibu47/>

第 38 回 日本アフェレシス学会学術大会

開催日：平成 29 年 10 月 19 日（木）～10 月 21 日（土）
 大会長：池田志孝（順天堂大学医学部皮膚科）
 会 場：東京ディズニースター・ホテルミラコスタ
 （千葉県浦安市）
 連絡先：事務局
 順天堂大学医学部皮膚科
 〒113-8421
 東京都文京区 2-1-1
 URL <http://jsfa38.umin.jp/>

学会案内

<p>第 21 回 日本アクセス研究会学術集会・総会</p> <p>開催日：平成 29 年 10 月 21 日（土）～10 月 22 日（日） 大会長：松岡哲平（医療法人社団大誠会） 会場：長良川国際会議場・岐阜都ホテル （岐阜県岐阜市） 連絡先：事務局 〒501-0236 岐阜県瑞穂市本田 174 番地 1 サンシャイン M & D クリニック内 事務局長 方山晴良 TEL 058-329-5522 FAX 058-329-5602 E-mail jsda2017@taiseikai.jp URL http://www.taiseikai.jp/jsda2017/</p>	<p>第 20 回 日本腎不全看護学会学術集会・総会</p> <p>開催日：平成 29 年 10 月 21 日（土）～10 月 22 日（日） 大会長：遠藤ミネ子（医療法人社団恵仁会 三愛病院） 会場：マリオス（盛岡地域交流センター） アイーナ（いわて県民情報交流センター） （岩手県盛岡市） 連絡先：運営事務局 株式会社ピーシーオーワークス 〒101-0048 東京都千代田区神田司町 2-4-2 神田アーバンビル 2 階 TEL 03-3291-3636 FAX 03-3291-3635 E-mail jann20@pcoworks.jp URL http://pcoworks.jp/jann20/</p>
<p>第 47 回 日本腎臓学会東部学術大会</p> <p>開催日：平成 29 年 10 月 28 日（土）～10 月 29 日（日） 大会長：深川雅史（東海大学医学部腎内分泌代謝内科） 会場：パシフィコ横浜（神奈川県横浜市） 連絡先：事務局 東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科 豊田雅夫・和田健彦 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 TEL 0463-93-1121 FAX 0463-91-3350 URL http://www.mtoyoy.jp/jsneast47/</p>	<p>American Society of Nephrology Kidney Week 2017 (ASN)</p> <p>開催日：平成 29 年 10 月 31 日（火）～11 月 5 日（日） 会場：NewOrleans, Louisiana, United States 連絡先：URL https://www.asn-igh.com/Home.aspx</p>
<p>第 69 回 西日本泌尿器科学会総会</p> <p>開催日：平成 29 年 11 月 9 日（木）～11 月 12 日（日） 会長：三股浩光（大分大学医学部腎泌尿器科学講座） 会場：iichiko 総合文化センター 大分オアシスタワーホテル（大分県大分市） 連絡先：総会事務局 大分大学医学部腎泌尿器外科学講座 〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1 TEL 097-586-5893 FAX 097-586-5899 URL http://www.congre.co.jp/wjua2017/</p>	<p>第 20 回 在宅血液透析研究会</p> <p>開催日：平成 29 年 11 月 11 日（土）～11 月 12 日（日） 大会長：角田隆俊（東海大学医学部附属八王子病院腎内分泌代謝内科） 会場：ワークピア横浜（神奈川県横浜市） 連絡先：事務局 東海大学医学部附属八王子病院 腎内分泌代謝内科 〒192-0032 東京都八王子市石川町 1838 URL http://www.mtoyoy.jp/jshhd20/</p>

学会案内

第 92 回 北海道透析療法学会学術集会

開催日：平成 29 年 11 月 12 日（日）
 当番幹事：滝沢英毅，古井秀典（未定）
 （医療法人溪仁会手稲溪仁会病院腎臓内科，
 医療法人社団札幌朗愛会札幌朗愛会病院）
 会場：札幌コンベンションセンター（北海道札幌市）
 連絡先：佐藤史絵
 〒060-0061
 北海道札幌市中央区南 1 条西 16-1-246
 ANNEX レーベンビル 5F
 TEL 011-590-0789 FAX 011-590-0789
 URL <http://www.dotoseki.net/>

第 13 回 長時間透析研究会

開催日：平成 29 年 11 月 25 日（土）～11 月 26 日（日）
 大会長：陣内彦博（医療法人社団瑛会東京ネクスト内科・透析クリニック）
 会場：都市センターホテル（東京都千代田区）
 連絡先：大会事務局
 医療法人社団瑛会東京ネクスト内科・透析クリニック
 〒116-0013
 東京都荒川区西日暮里 2-22-1
 ステーションプラザタワー 2 階
 TEL 03-5615-1566
 URL <http://choujikantouseki13th.kenkyuu-kai.jp/special/?id=21764>

第 50 回 九州人工透析研究会総会

開催日：平成 29 年 12 月 3 日（日）
 会長：鶴屋和彦（九州大学大学院医学研究院 包括的腎不全治療学）
 会場：ヒルトン福岡シーホーク（福岡県福岡市）
 連絡先：事務局
 九州大学病院 腎疾患治療部
 〒812-8582
 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
 URL <http://www.congre.co.jp/toseki50/>

第 8 回 腎不全研究会

開催日：平成 29 年 12 月 9 日（土）
 会長：深川雅史（東海大学医学部腎内分泌代謝内科）
 会場：全社協・灘尾ホール（東京都千代田区）
 連絡先：運営事務局
 株式会社メディカル東友
 コンベンション事業部
 〒243-0012
 神奈川県厚木市幸町 9-10
 TEL 046-220-1705 FAX 046-220-1706
 E-mail kidney@mtoyou.jp
 URL <http://www.mtz.co.jp/renal/news.html>

日本透析医学会雑誌執筆規定

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. 執筆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会誌編集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
執筆者は、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会誌編集委員会で決定する。
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、頁数の変更(増減)、図版の移動をしない。再校以後は会誌編集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、それを超える分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、その都度会誌編集委員会で決定する。
 - (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。カラー写真の印刷にかかる費用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、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。

- (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

日本透析医会雑誌第32巻2号をお届けできる運びとなりました。本号は日本透析医会の広報委員会が会誌編集委員会と改名されて最初の号となります。本号の企画は透析医療に関わる広範囲な内容で、是非ご一読頂きたい各分野の最新情報が満載された大変充実した内容となっています。執筆ならびに発刊に御尽力くださった方々に深く御礼申し上げます。

この編集後記を執筆中に、福岡、大分での記録的な大雨洪水のニュースが飛び込んできました。今回の水害は線状降水帯の発生に伴う局地的な集中豪雨が原因とされています。最近このような異常気象による局地的な集中豪雨に伴う水害、土砂災害等が増加しており、各地で繰り返し発生しています。自然災害は仕方がないと諦めず、人類の英知を結集した最新の科学技術の応用による精度の高い気象情報、気象情報から危険を予知する最新技術と情報の周知徹底、被害を未然に防ぐための迅速な対応、早期の確実な避難を促す行政の防災無線、緊急速報メールなど緊急避難情報の充実などが益々重要となっています。また被害を最小限に防ぐためには、日頃からの洪水ハザードマップの公表と周知徹底、災害弱者に対する適切な避難訓練の実施などの危機管理が重要であることは言うまでもありません。日本透析医会では、ご承知のように以前から災害対策に注力し取り組んでおります。まだ詳細な情報は入っていませんが、今回の洪水での透析患者への影響がないことを祈ってやみません。

会誌編集委員 久野 勉

会誌編集委員

久保 和雄 (委員長)	甲田 豊 (副委員長)
山川 智之 (担当理事)	今田 直樹
大平 整爾	久野 勉
佐藤 壽伸	篠田 俊雄
原田 孝司	

日本透析医会雑誌

Vol. 32 No. 2 2017

平成 29 年 8 月 31 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