

● 巻 頭 言 ●

透析医療費と社会保障教育——日本透析医会常務理事 甲 田 豊 395

● 透析医療における Current Topics 2018 (東京開催) ● (2018.5.20)

糖尿病の診断——東京女子医科大学糖尿病センター内科 馬場園 哲也 396

糖尿病治療の新たな展開——金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学 古 家 大 祐 398

糖尿病・糖尿病性腎臓病を病む患者の心理と行動
——奈良県立医科大学糖尿病学講座 石 井 均 403

糖尿病性腎臓病患者の透析導入とその後の課題
——東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 山 本 裕 康 409

透析患者の心疾患—最近の動向—
——東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科 常 喜 信 彦 田 中 友 里 415

● 医療制度・医療経済 ●

第 23 回透析保険審査委員懇談会報告
——日本透析医会医療保険委員会 宍 戸 寛 治 太 田 圭 洋 421

2018 年 3 月改訂版「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイド
ライン」—背景にある倫理的考え方—
——東北大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 圓 増 文
大 北 全 俊 浅 井 篤 435

平成 30 年診療報酬改定における腹膜透析関連改定内容の経緯
——埼玉医科大学総合診療内科 中 元 秀 友 441

日本臨床工学技士連盟の現況と展望——日本臨床工学技士連盟 肥 田 泰 幸 452

● 医療安全対策 ●

第 19 回災害時情報ネットワーク会議および情報伝達訓練実施報告
——日本透析医会災害時情報ネットワーク 森 上 辰 哉 岡 田 直 人
日本透析医会災害時透析医療対策委員会 山 川 智 之 462

透析医療におけるリスクマネジメント—効率性追求に潜む罠—
——電気通信大学大学院情報理工学研究科 田 中 健 次 475

● 実 態 調 査 ●

長崎県透析施設における末梢動脈疾患の現状—アンケート調査結果から—
——長崎腎病院 原 田 孝 司
前田医院 前 田 兼 徳
宮崎内科医院 宮 崎 正 信
長崎大学病院腎臓内科 西 野 友 哉
光晴会病院 大 坪 俊 夫 480

● 臨床と研究 ●

保存期慢性腎臓病および血液透析患者における血清亜鉛濃度測定の意義

日高病院腎臓病治療センター/東京女子医科大学東医療センター	永野 伸郎	
日高病院腎臓病治療センター	伊藤 恭子	筒井 貴朗 484
血液透析患者の貧血治療における至適鉄状態を再考する		
前田記念腎研究所/バイオマーカー研究会	小川 千恵	前田 国見
東京女子医科大学血液浄化療法科/同		土谷 健 492
慢性腎臓病における FGF23-Klotho 系の役割		
東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科	駒場 大峰	499
透析患者に潜む多発性骨髄腫とその診断アプローチ		
仙台病院腎臓疾患臨床研究センター	水野 真一	504
血液透析患者の入院時の認知症の程度と生命予後の関連		
東京女子医科大学第四内科/東都三軒茶屋クリニック血液浄化療法科	葛原 信三	
	大坪 茂	
同/関川病院腎臓内科	川地 慧子	
関川病院腎臓内科	井上 英行	
東京女子医科大学第四内科/三軒茶屋病院腎臓内科	伴野 麻悠子	
	曾我 明日華	小林 園実
関川病院バスキュラーアクセス科	葛原 敬八郎	
関川病院循環器内科	梶本 克也	
東京女子医科大学第四内科	新田 孝作	510

● 公募研究助成 ●

***25 年度

〈報告書〉

透析患者特異的な病態に関する尿毒素の同定

ブリガム&ウィメンズ病院リウマチ科	秋山 泰利	
東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野	阿部 高明	514

***27 年度

〈報告書〉

透析患者における骨ミネラル代謝異常の進展および治療効果を規定する遺伝子多型の同定

大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学	山口 慧	
	難波 倫子	猪阪 善隆
同/カリフォルニア大学アーバイン校腎高血圧部門	小尾 佳嗣	
大阪大学大学院医学系研究科腎疾患臓器連関制御学	濱野 高行	坂口 悠介
大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学/カリフォルニア大学アーバイン校移植部門	下村 明弘	
東香里病院内科	三上 聡司	
西診療所	西 紀	
あけぼのクリニック	田中 元子	
双葉クリニック	嘉元 章人	
小尾クリニック	小尾 靖江	
エムシープロット・バイオテクノロジー	友杉 直久	
滋慶医療科学大学院大学	椿原 美治	521

***28 年度

〈論文〉

血液透析システムにおける透析液品質の維持向上に関するシステム消毒後の細菌の

生態制御学的研究

—(A) 透析液汚染細菌の加熱および過酸化水素処理による損傷菌の発生—

大阪府立大学研究推進機構微生物制御研究センター	小池 佳都子	527
	坂元 仁 土戸 哲明	
同/大阪府立大学大学院工学研究科	古田 雅一	
越谷大袋クリニック/日本医科大学微生物免疫学教室	大藪 英一	527

—(B) 配管内バイオフィルムの消毒後一過性の培養不能な損傷の評価法—

越谷大袋クリニック/日本医科大学微生物免疫学	大藪 英一 野呂瀬 嘉彦	
越谷大袋クリニック	本田 和美 井上 有紀	
	市村 恭子 鎌野 千佐子	
日本医科大学微生物免疫学	高久 俊 新谷 英滋	
	駒込あおば内科 岡松 健太郎	
大阪府立大学研究推進機構微生物制御研究センター	土戸 哲明	536

〈報告書〉

慢性腎臓病における平滑筋での慢性炎症と血管石灰化

慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター	吉田 理	543
----------------------	------	-----

● 各支部での特別講演 ● 講演抄録

***29 年度

《愛知》慢性腎臓病対策と腎不全医療

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科	伊藤 恭彦	547
--------------------	-------	-----

***30 年度

《青森》透析回避は高望み？—当院「CKD 教育入院」の効き目—

聖隷佐倉市民病院	鈴木 理志	550
----------	-------	-----

《鹿児島》私が行ってきた透析管理—バスキュラーアクセスから貧血まで—

あさおクリニック	前波 輝彦	553
----------	-------	-----

《熊本》平成 30 年度（第 29 回）熊本県透析施設協議会スタッフ講習会報告

熊本赤十字病院 腎センター	宮田 昭	554
---------------	------	-----

《大阪》しっかり透析とオンライン HDF

すずきクリニック	鈴木 一裕	556
----------	-------	-----

● 透析医のひとりごと ●

私が受けた透析医療は「在宅血液透析」

富田クリニック	富田 耕彬	558
---------	-------	-----

「君の臓臓をたべたい」で思い出したある急性膵臓炎患者さんとの出会い

江戸川病院/メディカルプラザ市川駅	佐中 孜	560
-------------------	------	-----

腎臓医となって 46 年を振り返って—何故、チーム医療による腎機能改善外来を

始めたのか？—	新北九州腎臓クリニック 海津 嘉蔵	562
---------	-------------------	-----

● 神田 秘 帖 ●

6. 悲願の日本透析医会法人化

日本透析医会名誉会長/増子クリニック 昴	山崎 親雄	564
----------------------	-------	-----

● た よ り ●

北海道透析医会の現況

北海道透析医会会長	久木田 和丘	566
-----------	--------	-----

常任理事会だより

日本透析医会常務理事	山川 智之	569
------------	-------	-----

編集後記

会誌編集委員	佐藤 壽伸	576
--------	-------	-----

学会案内（2019 年 1 月～4 月） 571

執筆規定 573

お知らせ

通常総会について

日本透析医会研修セミナー「透析医療における Current Topics 2019（東京開催）」（2019.5.19）について

メールアドレスの登録について（お願い）

所属施設・登録会員等の変更について（お願い）

透析医療費と社会保障教育

(公社) 日本透析医会

常務理事 甲田 豊

何人も生きていく限り、病気、障害、失業、死亡など様々なリスクを一定の確率で負う。健康で長生きしたいが、自分の寿命は知る由もなく、長生きすればするほど人の手を借りなければならず生活は厳しくなる。これは「長生きリスク」ではなく「長生き事故」とも呼ばれる。年金や医療費などの社会保障費も増加し、それは経済成長を妨げるのか、下支えに貢献するのか議論のあるところであるが、年金や医療費の削減圧力は近年特に強い。日本の借金の膨大さがメディアで強く喧伝されると、対応の厄介な優生思想という考えに染まった者は、社会保障費を使うものを排除しようとする行動に出る。極端な例として、思い出すことすら胸中苦しさを覚える「相模原障害者殺傷事件」がある。

日本の公的年金は防貧的な程度であるが生涯支給が保証されている、しかし、少子高齢化による先細り不安が扇動されると未納の若者が増える。そのような若者は受給資格を失うことになるが、自らの障害リスクに対応する障害年金の存在も知らないし、年金の一部に自分の税が投入されていること、つまり結果として将来損することも理解できていない。何歳まで生きるかわからないのに、年金は自分で準備する「積立制度」がよいのか、若者から高齢者への仕送りともいえる「賦課制度」がよいのか、あるいは「肩車型」扶養を迫られる現代の若者は損をすることになるのか、などについて正しく理解されていないと思う。将来の経済・社会状況は誰にも予測できず、自国中心主義や石油を供給する中東の火種は世界を震撼する経済状態を招くかもしれない。そのとき預貯金の価値は棄損され、生産物（現物）以外意味をなさなくなる。個人の力で備えることに限界のある生活上のリスクに、世代を超えて社会全体で支えあう制度の必要性は、少なからぬ医師を含めた新自由主義的勝ち組には理解が乏しいようである。

そして医療費増加については、その犯人捜しが数年前より始まり、ターゲットになったのが人工透析である。財政当局は糖尿病性腎症の自己責任論、都市伝説のような英国の透析導入年齢制限説（NHS 憲章は否定している）などを持ち出しては、メディアとともに透析医療費に圧力をかける。医療政策において、財政主導か理念主導か、効率か公正か、ネオリベラル（新自由主義）かリベラルか、そのせめぎ合いは今後も激しく続くであろう。そしてそれは診療報酬に直ちに反映される。その点で診療報酬は思想であると思う。10%消費増税も間近であるが、日本人は租税抵抗が強い。低負担・中福祉の状態から均衡ある中負担・中福祉へ移行できるだろうか。財源調達を以って誰が無駄遣いしているのかという中傷合戦は止めたいものだ。誰もが社会保障の受益者となりうるという制度設計は、世代間、所得階層間、病者・健康者間の対立を防止できると思う。これらの問題解決には社会保障はなぜ必要なのか、公平・公正とは何か、を問う原理・理念にまで遡った教育は甚だ重要と考える。厚生労働省の「社会保障の教育に関する検討会」は平成26年の現状報告的内容で終了しているようである。再開と継続を望む。

糖尿病の診断

馬場園哲也

東京女子医科大学糖尿病センター内科

要 旨

糖尿病とは、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群と定義されており、その診断基準は日本糖尿病学会から示されている。すでに糖尿病性腎症がわが国における透析患者の原疾患の第1位となって久しいが、最近では、糖尿病性腎症を原疾患としない糖尿病透析患者が増加している可能性が示されている。ただし、このような患者の予後、糖尿病診断の是非、さらにはその対策については不明であり、今後の課題である。

はじめに

糖尿病とは、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群と定義されており^{1,2)}、その病態として、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両者が相まって発症する。単に高血糖を呈するのみならず、腎症などの慢性血管合併症を引き起こすことが臨床問題となる。平たく言うと、糖尿病とは、血糖を下げるインスリンというホルモンが足りないために血糖値が上がり、いろいろな余病を引き起こす病気ということになる。

本稿では糖尿病診断の最近の動向について述べ、透析医療における糖尿病診断の意義について私見を述べたい。

1 糖尿病の診断

糖尿病診断の手引きについては、上述の委員会報告¹⁾および糖尿病治療ガイド2018-2019²⁾を参照していただきたい。要約すると、一過性ではなく持続性の高血糖を証明することで糖尿病と診断される。

具体的には、①早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、②75 g OGTT での2時間値あるいは随時血糖値が 200 mg/dL 以上、あるいは③HbA1c 6.5% 以上、のいずれかが日をおいた2回の検査で確認された場合、または同日に測定された血糖値と HbA1c が上記の基準を満たす場合に糖尿病と診断される。ただし、HbA1c 6.5% 以上のみの再現性の確認のみでは糖尿病と診断されず、少なくとも1回は、高血糖の証明が必須となる。

2 糖尿病の病型

糖尿病は、①1型糖尿病、②2型糖尿病、③その他の特定の機序・疾患によるもの、および④妊娠糖尿病の4型に分類される^{1,2)}。このうち最も多いのは2型糖尿病である。

2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に、過食、特に高脂肪食や運動不足などの生活習慣や肥満が環境因子として加わって発症するとされている。

1型糖尿病は古典的に、主に自己免疫機序によって膵β細胞の破壊が起こり、比較的若年で、肥満や生活習慣とは無関係に、急性の高血糖で発症し、直ちに

インスリン治療を要する。ただし最近では、1型糖尿病の発症様式によって、上に述べた古典的な急性発症1型糖尿病³⁾に加え、劇症1型糖尿病⁴⁾、緩徐進行1型糖尿病⁵⁾の3重型に分類される。いずれも日本糖尿病学会から診断基準が発表されている³⁻⁵⁾。

その他の特定の機序・疾患による糖尿病とは、以前は二次性糖尿病といわれたカテゴリーであり、遺伝因子として遺伝子異常が同定されたものや、他の疾患、例えば膵疾患や内分泌疾患によるもの、ステロイドなど、耐糖能異常をきたす薬剤の副作用としておこるものがある。妊娠糖尿病は、妊娠中にはじめて発見または発症し、糖尿病に至っていない糖代謝異常と定義され、妊娠時に診断された明らかな糖尿病は含まれない。わが国の全国調査によると、妊娠糖尿病の頻度は7～9%と推定されている^{‡1)}。

3 透析患者における糖尿病診断

透析医療においては、すでに糖尿病性腎症がわが国で透析を受けている患者および年間あたりの導入患者の原疾患として第1位となっていることは周知の通りである^{‡2)}。

糖尿病性腎症患者の透析導入後の予後は、慢性糸球体腎炎などに比べて明らかに不良である。一方、透析患者のなかで、原疾患が糖尿病性腎症ではなく、糖尿病の既往あるいは現在糖尿病を合併した患者も存在する。この中には、透析導入以前から糖尿病があったものの、透析に至った原疾患としては、腎硬化症と考えられる場合や、透析導入後に糖尿病を発症したものが含まれる。

日本透析医学会の統計調査によると、原疾患が糖尿病性腎症であったものに糖尿病の既往、あるいは現在糖尿病を合併した患者を併せると、全透析患者の53.4

%と過半数を占めることが明らかになった^{‡3)}。さらにこの割合が過去数年間で増加していることや、糖尿病の合併がない透析患者に比べて、糖尿病合併透析患者では、心筋梗塞、脳梗塞、四肢切断の既往が多いことも併せて報告された。

この統計調査の背景には、透析導入後に糖尿病を新規発症した患者が増加している可能性が示唆されている。ただし、このような患者の予後、糖尿病診断の是非、さらにはその対策については不明であり、今後の課題である。

文 献

- 1) 清野 裕，他：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）。糖尿病 2012；55：485-504.
- 2) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド2018-2019. 文光堂, 2018.
- 3) 川崎英二，他：急性発症1型糖尿病の診断基準（2012）の策定—1型糖尿病調査研究委員会（劇症および急性発症1型糖尿病分科会）報告一。糖尿病 2013；56：584-589.
- 4) 今川彰久，他：1型糖尿病調査研究委員会報告—劇症1型糖尿病の新しい診断基準（2012）。糖尿病 2012；55：815-820.
- 5) 田中昌一郎，他：緩徐進行1型糖尿病（SPIDDM）の診断基準（2012）—1型糖尿病調査研究委員会（緩徐進行1型糖尿病分科会）報告一。糖尿病 2013；56：590-297.

参考 URL

- ‡1) 日本糖尿病・妊娠学会 <http://www.dm-net.co.jp/jsdp/qa/c/q01/> (2018/11/26)
- ‡2) 日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況2016年12月31日現在」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2018/11/26)
- ‡3) 日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況2015年12月31日現在」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2018/11/26)

糖尿病治療の新たな展開

古家大祐

金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学

key words : 糖尿病, 血糖, 低血糖, DPP-4 阻害薬, SGLT-2 阻害薬

要 旨

我が国における糖尿病患者数は増加の一途を辿り、約 1,000 万人と推計されている。さらに、大きな特徴は患者が高齢化してきていることである。したがって、安易にインスリン分泌促進薬であるスルフォニル尿素薬やインスリンにより血糖管理を薬物療法にて行うと、重症低血糖が生じてくるが多くなってきた。つまり、低血糖を起こすことなく、糖尿病腎症を含む血管合併症の発症・進展阻止には HbA1c 7% 未満を目指す時代になってきた。そこで望ましい糖尿病治療薬が、低血糖起こすことなく血糖管理ができる DPP-4 阻害薬と SGLT-2 阻害薬に大きな期待がかかっている。実際に、DPP-4 阻害薬は、維持透析糖尿病患者にも使用可能である。また、SGLT-2 阻害薬であるエンパグリフロジンとカナグリフロジンは、心血管疾患の既往のある患者において心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死性脳卒中を、プラセボと比べて有意に低下させたことが示された。さらに興味あるのは、糖尿病腎症の進行を阻止できることも示された。これら結果から、低血糖を生じることなく厳格な血糖管理を目指せるだけでなく、各都道府県の市町村で始まった「糖尿病性腎症の重症化予防」の対策として、重要な臨床的意義を示す可能性が出てきた。

はじめに

糖尿病腎症は、長期の糖尿病罹病期間の後に、微量

アルブミン尿にて発症し、持続性蛋白尿を呈する顕性腎症、さらに慢性腎不全へと至る。目標は、早期腎症の発症阻止、早期腎症から顕性腎症への進行阻止、顕性腎症から透析療法期への進行遅延であり、病期に応じた治療戦略が望まれる。目標達成には、厳格な血糖および血圧コントロール、レニン-アンジオテンシン系抑制薬の投与が有効である。治療効果の判定は、経時的な腎機能低下の阻止および尿アルブミン、あるいは尿蛋白量の減少によって判断できる。

顕性腎症においても、厳格な血糖および血圧コントロールを行い、生活習慣修正として食塩制限とたんぱく摂取の制限も行う。この病期の高血圧は治療抵抗性であり、レニン-アンジオテンシン系阻害薬に加えて、カルシウム拮抗薬あるいは少量の利尿薬を併用して目標血圧 130/80 mmHg 未満を目指す。

本稿では、血糖管理を主体に、新たな糖尿病治療薬そのものに血糖非依存性に腎保護作用があることも含めて紹介したい。

1 診 断

糖尿病腎症の早期診断には、尿の検査が必須である。まず、採尿して尿試験紙法にて尿蛋白が-から+/-であれば、たとえ初診の2型糖尿病患者であっても尿アルブミンの定量が必須である。その値が、30~299 mg/gCr であれば早期腎症、つまり糖尿病腎症第2期であり、30 mg/gCr 未満であれば正常、つまり第1期である。300 mg/gCr あるいは蛋白尿定量にて 0.5 g/

表 1 糖原病性腎症病期分類 (改訂)^{注1}

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr) あるいは 尿蛋白値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (ml/分/1.73 m ²)
第 1 期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30 未満)	30 以上 ^{注2}
第 2 期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30~299) ^{注3}	30 以上
第 3 期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿 (300 以上) あるいは 持続性蛋白尿 (0.5 以上)	30 以上 ^{注4}
第 4 期 (腎不全期)	問わない ^{注5}	30 未満
第 5 期 (透析療法期)	透析療法中	

注 1: 糖尿病性腎症は必ずしも第 1 期から順次第 5 期まで進行するものではない。本分類は、厚労省研究班の成績に基づき予後(腎、心血管、総死亡)を勘案した分類である (URL: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>, Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya Y, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura, H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct 17. [Epub ahead of print])

注 2: GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満の症例は CKD に該当し、糖尿病性腎症以外の原因が存在し得るため、他の腎臓病との鑑別診断が必要である。

注 3: 微量アルブミン尿を認めた症例では、糖尿病性腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行った上で、早期腎症と診断する。

注 4: 顕性アルブミン尿の症例では、GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満から GFR の低下に伴い腎イベント (eGFR の半減、透析導入) が増加するため注意が必要である。

注 5: GFR 30 ml/分/1.73 m² 未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値に拘わらず、腎不全期に分類される。

しかし、特に正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は、糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である。

【重要な注意事項】本表は糖尿病性腎症の病期分類であり、薬剤使用の目安を示した表ではない。糖尿病治療薬を含む薬剤特に腎排泄性薬剤の使用に当たっては、GFR 等を勘案し、各薬剤の添付文書に従った使用が必要である。

(2013 年 12 月 糖尿病性腎症合同委員会)

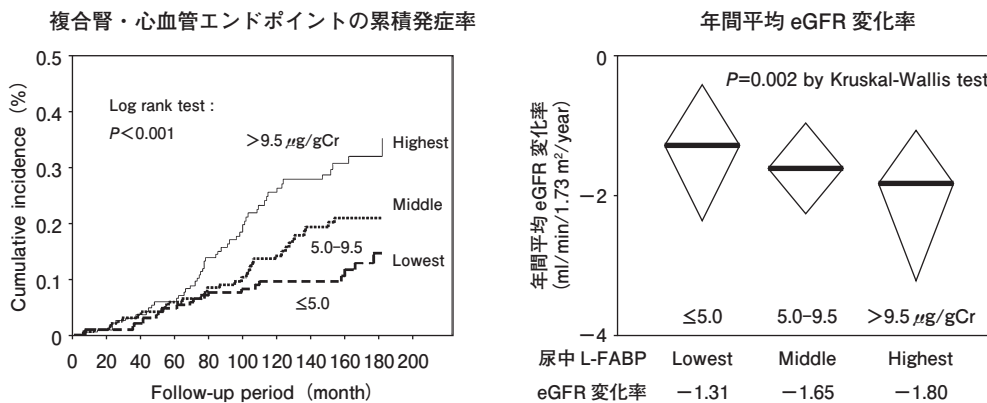


図 1 L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) と心血管イベント・年間 eGFR 変化率

近位尿細管に発現する L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) 尿中排泄量が、正常および微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者の腎機能低下・心血管疾患発症の予測因子 (中央値 12 年)。

(文献 2 より)

gCr 以上であれば顕性腎症期、つまり第 3 期である。第 4 期は、尿アルブミン値、あるいは蛋白尿の値がいかなる値であっても推算 GFR 値 (eGFR) < 30 ml/分/1.73 m² にて判定する (表 1)¹⁾。

また、先に述べたアルブミン尿の値、あるいは蛋白尿の値を経時的に診ていくことはきわめて重要である。つまり、なんらかの治療を開始してから尿アルブミン

量か尿蛋白量が経時的に減少すると、それらの治療が腎保護効果を発揮していることを知る事ができる。さらに、年間の eGFR 値の推移を診ることも忘れてはならない。通常、健常人においても 0.5~1 ml/分/1.73 m²/年の腎機能低下があるが、腎症が発症・進展すると年間 2 ml/分/1.73 m²、特に進行性に 5 ml/分/1.73 m² 以上の腎機能低下を呈する糖尿病患者もいる。し

たがって、年間の eGFR 値の推移から、進行性と判断されれば腎専門医との連携も必要となる。

「尿細管機能障害を伴う腎疾患」の早期診断に有用な L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) は、腎症の予後および eGFR 低下リスクを知るマーカーである。図 1 に示すように、1 回 L-FABP を測定して 3 分位に分け中央値で 12 年コホート研究を行うと、L-FABP 値の高い群は複合腎心血管イベントを将来発症するハイリスク群であるとともに、年間 eGFR 低下速度も速いことが明らかとなった。したがって、L-FABP 測定によって、アルブミン尿と eGFR の推移に加えて、臨床的に重要な情報を知る事ができる²⁾。

2 治療

2-1 治療の基本

治療であるが表 2 に示すように、生活習慣の修正 (減量, 運動指導, 食塩制限, アルコールの過剰摂取制限, 禁煙指導) を基盤として、HbA1c < 7% を目指す厳格な血糖, および BP < 130/80 mmHg の血压管理, そして脂質異常があればその管理も重要である。また、腎症の病期が進行すると吸着炭の処方, 低たんぱく質の食事指導に加えて、重炭酸ナトリウムの処方も腎機能低下を遅延できる。

また、治療を行ううえで重要なポイントはチーム医療の実践である。我々医師が外来で診察して糖尿病治療薬を処方するだけでなく、様々な医療従事者 (看護師, 管理栄養士, 薬剤師, 運動療法士, 臨床心理士など) が患者と顔を合わせてかわりを持つことが、治療の向上に繋がるとともに、患者の満足度を高める。つまり、患者あるいは家族を含めて我々医療従事者が同じ輪を構築することが重要であることも強調しておきたい。本稿では、特に血糖管理の可能性を紹介した

表 2 糖尿病腎症の治療戦略

- | |
|---|
| 1. 生活習慣の改善 |
| ● 減量, 運動, 食塩・アルコール制限, 禁煙 |
| 2. 厳格な血糖コントロール (HbA1c < 7.0%) |
| 3. レニン-アンジオテンシン系阻害薬 (ACE 阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) の使用 |
| ● BP < 130/80 mmHg になるよう増量 |
| 目標血压値が達成できない場合 |
| ● Ca 拮抗薬, 利尿薬 |
| 4. スタチン/フィブラート, 活性型ビタミン D |
| 5. たんぱく質制限食, 吸着炭, 重曹 |

い。

2-2 血糖管理

まず、血糖管理であるが、我が国では様々な治療手段、つまりインスリン、GLP-1 受容体作動薬、経口血糖降下薬によって加療することができる。糖尿病学会から推奨されているように、経口血糖降下薬に関しては個々の患者の病態に応じて、適切に薬剤を選択するようになっている。我々の施設での糖尿病患者の特徴は、平均年齢が 65.6 歳であり、かつ 65 歳以上の高齢者が 58% を占め、いわゆる高齢化が進んである。さらに、平均 HbA1c 値は 7.27% であり、HbA1c > 7% の患者が 62.3% を占める。つまり、現状の治療ではなかなか 7% 未満の HbA1c の達成は厳しいと言える。

さらに、厳格な血糖管理を目指すあまり、重症低血糖にて入院する患者数も増加の一途を辿っている。低血糖はブドウ糖内服、あるいは注射によって改善すればいいのか？ この 10 年ほどで明らかになってきたように、重症低血糖は、認知症の発症や悪化、さらには合併症の進展と心血管死のリスクを高めることが明らかにされてきた。つまり、現状の治療法にて低血糖を起こすことなく厳格な血糖管理を目指すべき時代になってきた。したがって、自己インスリン分泌 (血清 C ペプチド測定, 24 時間尿 C ペプチド測定にて判定) があれば、なるべくインスリン、あるいはインスリン分泌促進薬 (SU 薬, グリニド薬) をさけて治療することが重要である。

2-3 DPP-4 阻害薬および SGLT-2 阻害薬

実際、すでに我が国における処方頻度がきわめて高い DPP-4 阻害薬、また、SGLT-2 阻害薬はそれぞれ単独では低血糖も生じることなく、厳格な血糖管理を目指せる薬剤である。

我々の行った 1 型糖尿病モデルマウスの実験では (1 型糖尿病に DPP-4 阻害薬の保険適応はない)、血糖の改善は見られないが、最後の 4 週間だけリナグリプチンで治療を行うと腎線維化が顕著に改善することを見出した (図 2)³⁾。つまり、血糖非依存性に DPP-4 阻害薬であるリナグリプチンに腎保護効果を発揮する可能性を見出した。つまり、他の低血糖を生じることのない経口糖尿病治療薬と組み合わせることによって、厳格な血糖管理とともに腎保護効果も期待できると考

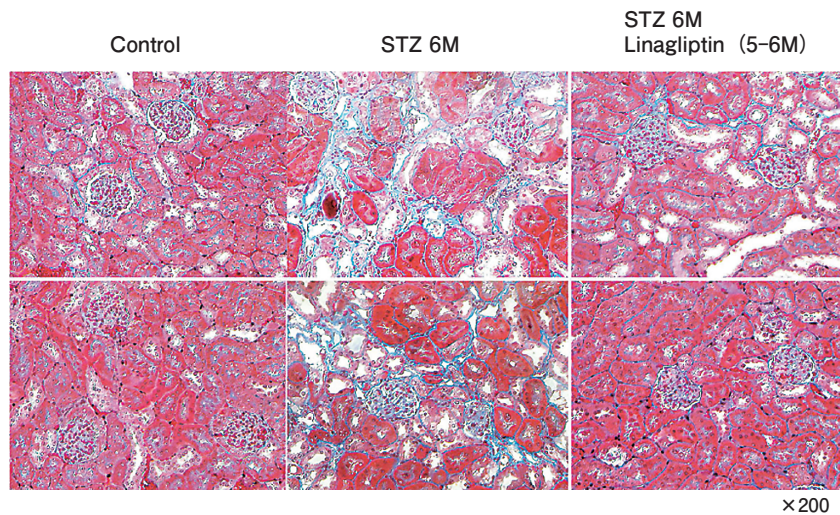


図2 DPP-4 阻害薬の効果

1型糖尿病マウスの既に障害されている腎病変が、DPP-4 阻害薬投与で改善する。(文献3より)

表3-1 EMPA-REG OUTCOME の対象患者の概要

	プラセボ (N=2,333)	エンパグリフ ロジン 10 mg (N=2,345)	エンパグリフ ロジン 25 mg (N=2,342)
心血管疾患の既往 (%)	2,307 (98.9)	2,333 (99.5)	2,324 (99.2)
脳卒中の既往	553 (23.7)	535 (22.8)	549 (23.4)

文献4より。

表3-2 EMPA-REG OUTCOME の結果

- 主要評価項目の3P-MACE (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) は14% のリスク減少させた。
- 心血管死においても38% リスク減少させた。
- 非致死的心筋梗塞および非致死の脳卒中についても標準治療群との差は認められなかった。
- 総死亡は32% のリスク減少が認められた。
- 忍容性に関してはこれまでのデータ同様良好であった。

えている。

さらに、SGLT-2 阻害薬は、血糖が改善するのみならず、体重の減少、尿酸値の減少、中性脂肪の低下、HDL-C 増加、Ht 上昇に加えて、血圧の低下作用や異所性脂肪蓄積の減少効果も有する薬剤である。我が国における処方頻度は未だ20% 弱程度であるが、画期的なエビデンスも2015年に発表された⁴⁾。つまり心血管疾患の既往がほぼ100% 近い2型糖尿病患者に対して、プラセボとエンパグリフロジン10 mgあるいは25 mgが投与され、プラセボに比べて中央値3年間に非劣性のみならず、エンパグリフロジンの優越性が明らかにされた。表3-1、3-2のように、糖尿病治療薬のなかで世界で初めて画期的な成果として、心血管死の抑制と総死亡の抑制効果とともに、3-point mace

表4 糖尿病腎症の重症化予防対策のまとめ

1. 重症化予防には必須
 - 尿アルブミン値の増加を防ぐ、eGFR 低下速度を抑制
 - 尿 L-FABP にて腎機能低下例を抽出
2. 糖尿病腎症の血糖管理
 - 残された血糖管理の課題：低血糖なく HbA1c<7%
 - SGLT2i は、心・腎連鎖を克服できる可能性

(death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) 改善効果が明らかにされた。もちろん、有害事象は性器感染症が治験データと同様に、プラセボに比べて優位にエンパグリフロジン服用者で多かったとは報告されている。さらに、腎症の重症度の症例数は少ないもののエンパグロフロジンの腎保護作用も報告された⁵⁾。同様の結果が、カナ

グリフロジンの臨床研究においても報告された⁶⁾.

以上, 本日の講演内容を表4にまとめた.

文 献

- 1) Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, et al. : A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014 : a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Investig* 2015; 6 (2) : 242-246.
- 2) Araki S, Haneda M, Koya D, et al. : Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 2013; 36(5) : 1248-1253.
- 3) Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. : Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes* 2014; 63(6) : 2120-2131.
- 4) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22) : 2117-2128.
- 5) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4) : 323-334.
- 6) Neal B, et al. for the CANVAS program collaborative group : Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 : 644-657.

糖尿病・糖尿病性腎臓病を病む患者の心理と行動

石井 均

奈良県立医科大学糖尿病学講座

key words : 糖尿病性腎臓病, 心理, 行動, 医師—患者関係

要 旨

糖尿病患者にとって腎症は自覚症状が少なく、治療効果も実感しにくいので不適応を起こしやすい。したがって、医師からの治療意義の説明、効果の説明が治療意欲を維持する重要なポイントとなる。患者を脅すような説明ではなく、患者がその時点でやれることを一緒に見つけていく、本人の選好や価値観を尊重する、そのうえでポイントを伝えていくという医師—患者関係が重要である。

1 はじめに

【症例 1】

音を立てて水を飲んでみたい。

頭の中はそればかり。

明けても暮れても。

今でも後悔する。アホやったなど。

これは、糖尿病性腎症から透析に至った 50 歳代の

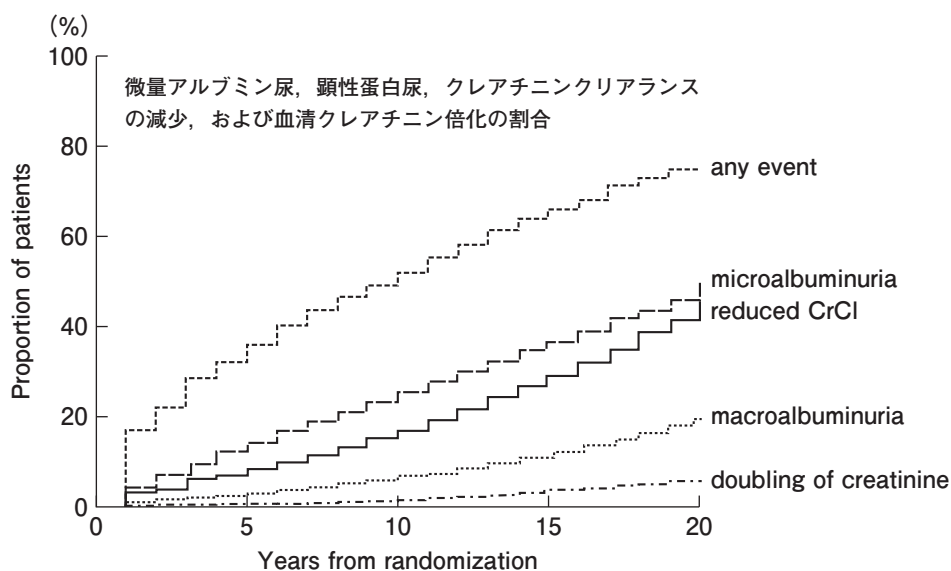


図 1 2 型糖尿病診断後の経過年数と腎症の進展 (UKPDS 74 より引用)

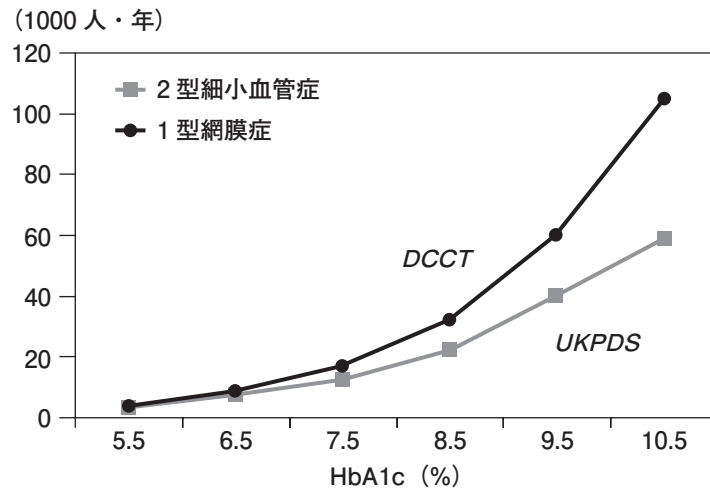


図2 糖尿病合併症は血糖コントロールの関係

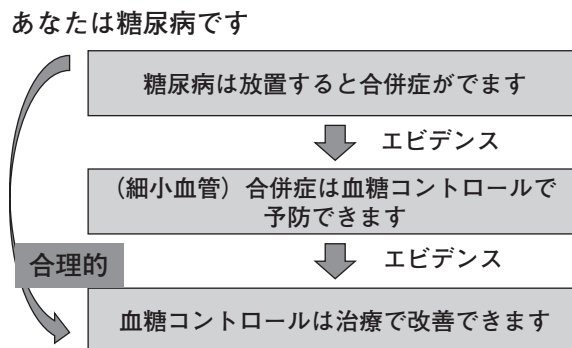


図3 糖尿病治療の3原則：エビデンス—統計学の力
(石井均, 最新医学 2016)

方が、診察室で語られた言葉である。糖尿病をもつ人の血糖コントロールの不良が続けば、何年か後には腎症が進行し、透析に至る可能性があることは多くのエビデンスが示している¹⁾(図1)。そのような科学的データを超えて、ひとり一人の患者の語りは大きな迫力をもって、私たちの胸に届き、生き続ける。

糖尿病治療に関するエビデンスは、同時に、血糖(および血圧)を適切にコントロールしていけば、腎症の進行を予防すること、および回復させることも示している²⁻⁴⁾(図2)。これに基づいて、糖尿病患者には図3に示すような医学的論理で療養(自己管理)を推奨される。もし、糖尿病をもつ人がこの論理に従って療養を実行すれば、腎症進行リスクはかなり低くなる(図2)。医学的論理は、「科学的に正しいことは実行される」という合理的人間の存在を前提としている。

しかしながら、糖尿病を原因とする腎症悪化、あるいは人工透析導入者は統計的にも多く、また、冒頭のような経過を取る症例もある。すなわち、糖尿病をも

つ人が必ずしも合理的な行動をするとは限らない—不合理な行動あるいは治療不適応を起こすことになる。それでは、どのような原因で治療不適応が起こるのであろうか。

2 療養行動(自己管理行動, セルフケア行動)に影響する要因

療養行動(食事, 運動, 薬物, その他)は大きく3つの要因の影響を受ける。環境(外的)要因, 心理的(内的)要因, 結果要因である⁵⁾(図4)。それらを構成している要因のバランスによって、適切な行動をとるか—とらないかが決まる。

外的要因とは環境からの刺激をいう。例えば、食べ物やアルコールが身近にあるかどうか、家族が適切に励ましてくれるかどうかなどである。

内的要因とは、どう考えるか、どう感じるかである。糖尿病治療が自分にとって大切と思うかどうかなどである。

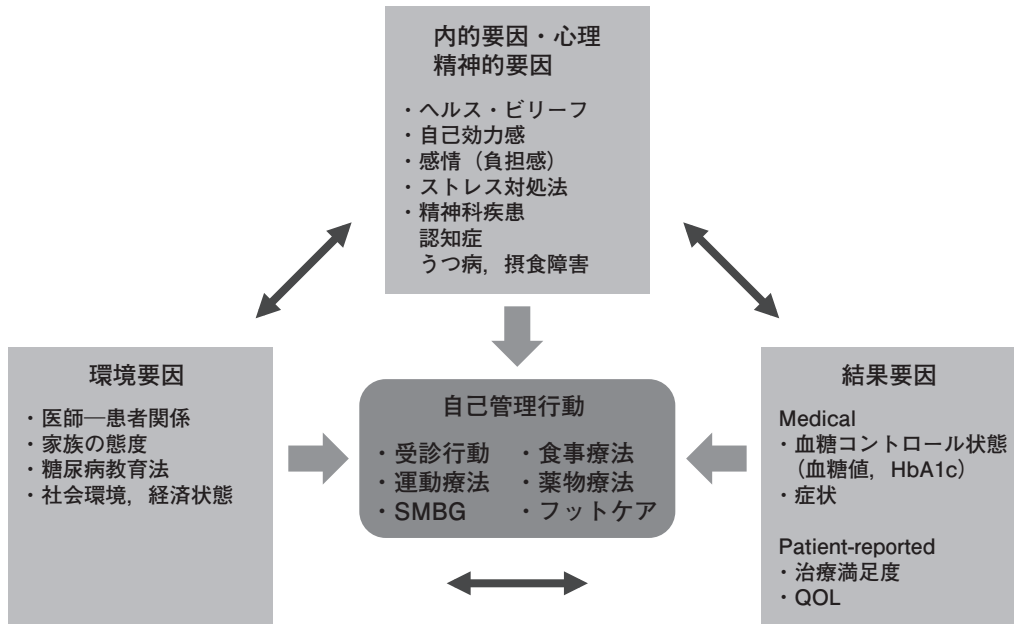


図4 糖尿病療養行動に影響する心理社会的要因 (文献5より引用)

結果要因とは、行動を起こした結果どのようなことが起こったかをいう。食事療法をして体重が減ったことなどであり、再びその行動が起こるかどうかに影響力を持つ。

以下にそれぞれの要因について解説する。

2-1 環境 (外的) 要因

(1) 医療者—患者関係

医療者主導型の療養行動の一方向的伝達はライフスタイルの改善への効果が低い。また、指示内容を守らせようと強制的な姿勢で臨むほど、血糖や血圧管理がうまくいかないことが報告されている。逆に、患者の考えを中心に据えて、相談によって療養法を組み立てていくという患者中心型アプローチ (patient centered approach) の効果が高い。

(2) 家族 (あるいは重要な他者) の影響

家族の結びつきが強いこと、互いに感情を素直に表現できること、家族が支援してくれていると患者が感じられることなどが糖尿病コントロールに良い影響を与える。腎症治療において、食事—例えば塩分制限—に、家族の協力は大きな力となる。

(3) 糖尿病教育

「糖尿病を持ち治療していく主体は患者であるから、

患者が自己管理の最終的な決定者であり、結果に対して責任を持つ」という考え方に立脚し、解決能力を高くむ方法が考案され、効果をあげている。これをエンパワーメント法 (empowerment approach) とよんでいる。

2-2 心理的 (内的) 要因

糖尿病やその治療に対する考え方や感情は、療養行動の開始と維持に影響を与える。

(1) 考え方と知識

① ヘルス・ビリーフ

a. 糖尿病の脅威に関する認識

i) 糖尿病の重大性 (ここでは腎症とその進行) の認識

ii) 合併症へのなりやすさ (脆弱性: ここでは腎症とその進行) の認識

これらが強いと療養行動が起こりやすい。

b. 糖尿病治療の有用性に関する認識

i) 治療の利益

ii) 治療の障害

利益と障害の認識の強さ、およびその差 (利益—障害) が療養行動の程度と関連する。

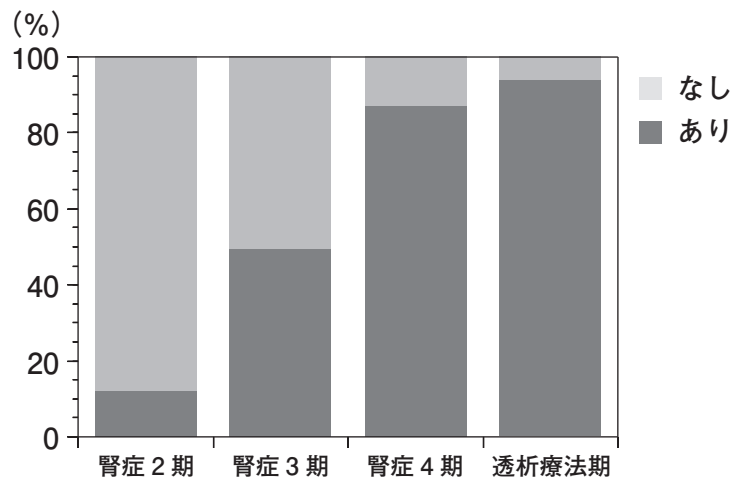


図5 糖尿病性腎症の病期と患者の認識

(石井均 天理よろづ相談所病院外来通院患者 400 名データ：論文未発表)

【症例 2】 40 歳代 2 型糖尿病，糖尿病性腎症 2 期の患者の語り。

- 症状ないので病気と思わない。
- 職場の上司や同僚から食事に誘われると断れない。
- 腎臓のことはわからない，甘くみている。
- HbA1c 8% 以上。

腎症の重大性，進行の危険性，治療の利益の認識が不十分であって，しかも治療の障害となる誘いがしばしばある（環境要因でもある）という症例である。腎臓の機能やそれが障害されることの結果について理論的に説明しても，なかなかイメージにつながりにくいこと，自覚症状に乏しいことなどが，腎症の重大性やリスクの認識の妨げになっていると思われる。

20 年以上前の古いデータであり，論文未発表のものであるが，腎症の時期と患者の腎症の有無の認識を調べた結果を図 5 に示す。医療者側の説明不足の要素ももちろんあるが，患者が腎症を意識することの難しさを示している。最近の調査で，腎症の程度を患者の糖尿病手帳にすべて記入されている施設においても，腎症の認識が低いというデータが報告されていた（論文未発表）。

② セルフエフィカシー（self-efficacy：自己効力感）

特定の状況で，特定の行動を遂行できるという認識を「自己効力感」と呼んでいるが，この認識の程度が高いほど，その行動が起こる可能性が高い。症例 2 において，「職場の上司や同僚から食事に誘われると断

れない」と話しているが，これは自己効力感が低いということを示している。

(2) 感情

考え方や認識とともに，セルフケア行動に影響する重要な要素は「感情」である。感情は「糖尿病に対する感情」，「治療に対する感情」，「周囲に対する感情」の 3 要素に分けることができる。それぞれの要素についての強い否定的感情は療養行動への障害となる。

2-3 結果要因

行動をすることによってもたらされる結果は，その行動の開始や継続に影響する。

(1) 症状

療養によって自覚する症状が軽快したかどうか。

(2) 検査指標（生化学，生理学的指標）

療養の結果，血糖コントロール（血糖値），尿中アルブミン量，尿蛋白，クレアチニン（eGFR），体重が改善するか。

(3) Quality of life (QOL)

糖尿病およびその治療の結果が，患者が通常行っている日常活動や社会的活動あるいは心理状態に及ぼす影響がどうか。

腎症の治療は，利尿薬による浮腫や溢水の軽減を除くと，症状が改善するという自覚に乏しい。また，検査指標については，血糖以外はただちに改善するもの

ではなく、効果が実感しにくい。QOLも同様であり、蛋白制限などはむしろQOLを低下させる要因になる可能性がある。

3 透析直前の心理

【症例3】 50歳代2型糖尿病。血清クレアチニン6.5 mg/dl。透析直前症例の語り。

- 悪いという実感はないです。クレアチニンが上がっていると言われても危機感がない。
- 怖がらせることを言われても自分は悪くならない方に入れる。喫煙で癌にならない人もいる。浮腫が強かったけど歩けるし、一般人にもある。朝にはましになっている。
- 軽く軽く考えたい。

受け入れてしまうと大きな心理的混乱が生じることを避けるために現実を認めない（否認 denial）という心理反応を起こしている。しかし、いずれ身体症状が強くなり、状態を受け止めざるを得なくなると、大きな混乱（悲嘆 grief）が起こる。

4 糖尿病性腎臓病を病む患者の心理と行動

— 不適応が起こる理由

腎症進行の過程で治療への不適応がおこる心理的な大きな理由として、臨床経験から筆者は以下の3点を考えている。

- 1) 症状の欠如、生活への影響の少なさ。
- 2) 治療効果のわかりにくさ。
- 3) 治療効果の不確実性。

表1 Process of adjusting to DKD (Diabetic Kidney Disease) : Three super-ordinate themes

- (1) Coming to an understanding over time
 - (i) No frame of reference,
 - (ii) Suddenly, reality hits you,
 - (iii) Struggling with acceptance.
- (2) Managing the impact of DKD
 - (i) Asserting control,
 - (ii) Support from others,
 - (iii) Cognitive strategies (Denial).
- (3) Facing the future
 - (i) Uncertainty,
 - (ii) Inevitable decline

文献6より改変引用。

糖尿病を含めて腎臓病を病む患者の心理と行動についての論文は乏しい。そのなかの一篇は腎臓病とその治療への適応過程の課題を以下のようにまとめている⁶⁾(表1)。

5 医療者側の課題と医師—患者関係

先に、患者の治療不適応が起こる理由として3点を挙げた。1) 症状の欠如、生活への影響の少なさ、2) 治療効果のわかりにくさ、3) 治療効果の不確実性である。

近年、これらの中で、少なくともある時期までは治療の効果（進行防止あるいは寛解）が明らかになってきた。その指標は尿中アルブミン量である。糖尿病性腎症の診断には尿中アルブミン測定が必須であり、これが治療効果の指標になる。

しかしながら、この糖尿病腎症の診断と治療のカギとなる尿中アルブミンの測定率が低い。

奈良県の調査では、糖尿病患者で年一回測定された割合は29%である⁷⁾。明らかな腎症患者は適応外で分母から除かねばならないが、それにしても低値である。全国的にはもっと低いことが推定される。

「測定しても治療法は同じ」、「レセプト審査ではねられた」などの意見を聞くことがあるが、正しく測定条件を理解し、その意義を理解していただき、測定率を上げることを提案している。

1) の自覚症状がすくないことも考慮すると、医師からの治療意義の説明、効果の説明が重要なポイントとなる。決して患者を脅す（透析になりますよ）ような説明ではなく、患者がその時点でやれることを一緒に見つけていく、本人の選好や価値観を尊重する、そのうえで医師として重視するポイントを伝えていくという医師—患者関係が慢性腎疾患の治療においては重

表2 慢性疾患における医師—患者関係

治療参加促進、自律性の支援、治療同盟
 医師の指示を患者が順守する（パターナリズム—コンプライアンス）モデルは糖尿病治療に適切でならず、患者が積極的に治療に参加し、自律性を持つことが血糖コントロールにつながることを証明されている。
 エンパワーメント（empowerment）
 従来の糖尿病教育にみられた一方的な知識提供ではなく、患者の自己管理能力を育て援助するというかわり方。
 患者中心アプローチ（Patient centered approach）
 患者の選好、要求、価値観を尊重し、それに応えるようなケアを提供するという方針。

要である⁵⁾(表 2).

文 献

- 1) Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al.; UKPDS Study Group : Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes : U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55 : 1832-1839.
- 2) Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329 : 977-986.
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 12; 352 : 837-853.
- 4) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 : 103-117.
- 5) 石井 均, 糖尿病医療学入門 : こころと行動のハンドブック. 医学書院, 2011.
- 6) Reid K, Morris M, Cormack M, et al. : Exploring the process of adjusting to diabetic kidney disease. *J Ren Care* 2012; 38 Suppl 1 : 30-39.
- 7) 岡田定規, 赤井靖宏, 中島拓紀, 他 : 奈良県における糖尿病患者の腎障害の実態~2014年奈良県糖尿病診療実態調査の結果から~. *糖尿病* 2017; 60 : 279-287.

糖尿病性腎臓病患者の透析導入とその後の課題

山本裕康

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words : 糖尿病性腎臓病, 透析, 血糖管理, 血圧管理, 感染症

要 旨

糖尿病は、インスリンの相対的/絶対的不足により細胞内へのブドウ糖の取り込みが低下し、細胞障害が惹起されることが特徴であり、糖尿病性腎臓病を呈した段階で心血管系を含めた様々な病変が進展している。糖尿病 (DM) 合併症の進展予防には血糖管理と血圧管理が有用であるが、透析導入時にはすでに病変が進行しているため、これらの効果は明確ではなく、低血糖あるいは低血圧の回避や感染症のリスクを念頭においた管理が重要である。

はじめに

わが国の透析導入患者における原疾患の中で糖尿病性腎症 (diabetic nephropathy; DN) の増加は著しく、日本透析医学会 (JSDT) の統計調査によれば、1998年に慢性糸球体腎炎 (CGN) を抜いて第1位となり、この10年間は43~44%台で推移している¹⁾。その結果、透析患者全体でも2011年にDNが第1位となり、2016年末では33.8%を占めるに至っている。DM患者に認められる典型的なDNの臨床経過は、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿を経てネフローゼ症候群となり、腎機能が低下して透析導入に至るわけだが、最近ではDM治療の進歩やレニン・アンジオテンシン系阻害薬の治療などで、顕著な蛋白尿を呈さずに腎機能低下が進行する症例も稀ではなくなっている。このような症例は、高血圧性腎硬化症も疑われるが、DNとの境界

はあいまいであるため、これらを包括した概念として糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease; DKD) が提唱されている。JSDT統計調査におけるDNには、DKDとすべき症例が相当数含まれていると思われるので、本稿ではDKDに統一して扱うこととし、心疾患や血管合併症を除いたDKD透析患者の課題について概説する。

1 糖尿病性腎臓病の病態的特徴

DMの基本的病態は、インスリンの相対的あるいは絶対的不足により、細胞内へのブドウ糖の取り込みが低下し、細胞障害が惹起されることにある。この細胞障害は全身の各臓器で認められるため、DKDを呈する状態であるならば、神経障害や網膜症のみならず、全身の大血管・末梢血管障害が進展し、重篤な併存症を有する患者が多くなることも必然と言えよう。このような病態は、腎臓のみに臓器障害が限定されることが主であるCGNとは大きく異なっており、透析患者の予後に関する臨床研究において、原疾患別の特徴を検証するさいにDMと非DMがしばしば比較される所以である。したがって、DKD患者の臨床的特徴を把握し、問題点に対して適切に対応することは、DKD患者の予後改善につながると考えられる。

透析患者の臨床的問題点を明確にするため死亡原因に注目してみると、約40%が心血管合併症 (心不全・脳血管障害・心筋梗塞) で占められていることがわかる。透析導入時点での冠動脈病変の有無を評価し

た研究では、DKD 患者の約 80% に病変が認められ、非 DKD 患者と比較して圧倒的に多く、症状がない患者でも同様であることが示されている²⁾。また、DKD 患者では、早期より心機能における拡張障害を認めることが多く、心不全を念頭においた管理が重要である。

わが国の透析患者の平均余命は、同性同年齢の一般人口の平均余命と比較すると約半分である。また、原疾患別に評価すると、DKD 透析患者の生命予後は非 DKD 患者に比して不良であることが示されている³⁾。このような事実から、虚血性心疾患の適切な診断が重要であり、様々なリスク因子を考慮しつつ、臨床症状や心電図変化などで少しでも心血管系疾患が疑われたら、循環器専門医との連携を図り迅速に対応することが肝要である。

2 糖尿病性腎臓病の一般的予防策

DKD 患者の病態的特徴で述べたように、CGN 患者とは異なり、透析導入となった時点で心血管系を含め全身諸臓器に多くの合併症を有していることから、DM を悪化させない、あるいは心血管系病変を合併しないための対策が重要となる。これまでに DM の合併症予防策として多くの臨床研究がなされているが、広くその有効性が認められている治療戦略が二つある。それが血糖コントロールと血圧コントロールであり、特に厳格な血糖管理が DM 患者の予後を改善するための基本と位置づけられてきた。

例えば UKPDS など 1990 年代に発表された研究では、強化療法群は通常治療群と比較して、全死亡・DM 関連死・細小血管症などを有意に低下させるとの報告が多かった⁴⁾。わが国で行われた 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto Study でも、強化療法による血糖コントロールにより、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進行が有意に抑制されることが示されている⁵⁾。また、DN に対する進展防止策として高血圧治療の有効性を検討した報告も多く、その結論として、早期からの適切な降圧治療により腎症（アルブミン尿）の発症・進展を抑制できるとしている⁴⁾。しかしながら、腎症の進行した DM 患者、ましてや DKD による透析患者に対する血糖コントロール、あるいは血圧コントロールの意義を RCT で明確に示した臨床研究はいまだにないのが現状である。

3 血糖コントロールの意義と限界

DM に伴う合併症の予防策として最重要視されているのは血糖コントロールであるが、腎機能が高度に低下した DKD 患者に対するエビデンスは不足していると言わざるをえない。そのような背景から、日本腎臓学会が策定した「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」では、早期腎症での目標 HbA1c 値 7.0% 未満としたものの、腎機能低下例においては、厳格な血糖コントロールが有効かどうかについては十分なエビデンスがなく、明確な治療目標は定められていない、としている⁶⁾。また、日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド 2016-2017」でも、合併症を予防するための目標として HbA1c 値 7.0% 未満を示しているが、DKD 患者について詳記されておらず、低血糖の危険性等を考慮して個別に目標値を設定する必要があるとしている⁷⁾。これらの記載から推定されることは、積極的な血糖コントロールによるメリットは、残念ながら DKD 患者あるいは DKD による透析患者では確認できないため、強く勧めることはできないということであろう。

最近、血糖コントロール目標に関する議論が米国で盛んになっている。これまで、成人患者を対象とした各国のガイドラインでは、低血糖などの薬物有害事象がない限り、軒並み 6.5~7% 未満の目標値が主に推奨されていた。しかし、2018 年に米国内科学会（APC）が非妊娠成人の 2 型糖尿病ガイダンスを改訂し、ほとんどの成人における目標 HbA1c 値は 7~8% を推奨、そして 80 歳以上の高齢者や比較的重度の基礎疾患を合併する患者は、「HbA1c 目標の設定をしない」ことを推奨したのである⁸⁾。さらに注目すべき事として、「HbA1c 6.5% 未満」に対しては治療強度を緩めることも推奨している。この背景には、HbA1c 7% 以下を達成しようとする治療において、死亡、体重増加、低血糖、その他の有害事象のリスクが高まる可能性があること、HbA1c 7% 未満を達成したいくつかの臨床試験で、全死亡や心血管死の有意な減少が見られなかったこと、などがあげられる。

この APC ガイダンスに準拠した場合、透析患者の DM 管理目標はあえて設定する必要がないことになるが、本当にそれでよいのだろうか？ ここまで革新的な記述を支持するだけの根拠はないが、従前より示さ

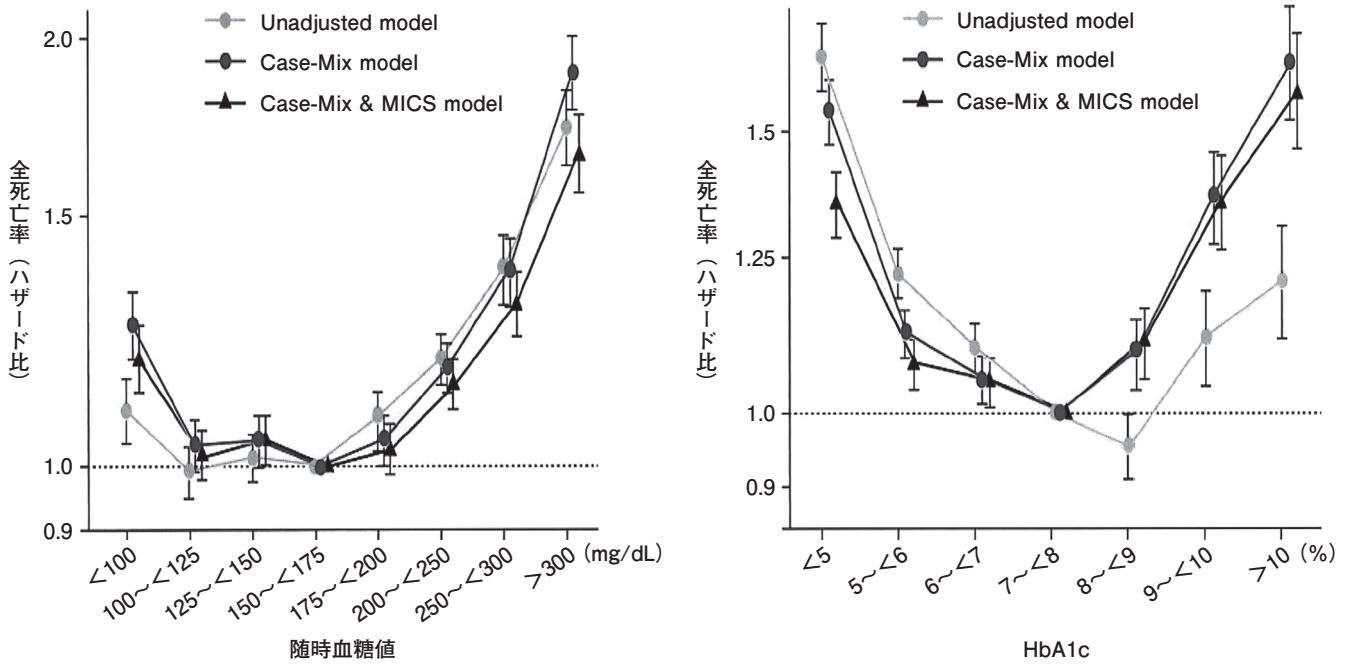


図1 透析患者における血糖管理と生命予後との関係 (文献9より)

れてきた厳しい管理目標の妥当性に懸念があることは否めない。そこで、透析患者を対象とした観察研究に着目してみたい。

図1は、透析患者の随時血糖値ならびにHbA1cと全死亡率を示したものであるが、血糖管理不良で予後が悪化するのにはHbA1c 9%を超えてからであり、その一方でHbA1cが6ないし7%以下でも悪化するU字カーブが示されている。これは随時血糖値でも同様であり、250 mg/dl 以上または100 mg/dl 未満で予後悪化を示している⁹⁾。これはあくまで観察研究であるので目標値を明確に示唆するものではないが、この透析患者を対象として全死亡率を評価した研究をみると、HbA1c 7~9% 程度の血糖コントロールが無難なのかもしれない。

日本透析医学会が策定した「血液透析 (HD) 患者のDM 治療ガイド2012」では、貧血やその治療のためにHbA1cでは過小評価につながるため、グリコアルブミン (GA) を指標にすることを推奨しており、随時血糖値で180~200 mg/dl, GAで20% 未満を提案している¹⁰⁾。ただし、心血管系イベントの既往歴を有し低血糖傾向の場合は24% 未満を提案しており、低血糖のリスクを回避しつつ生命予後の向上を目指した目標値を総合的に判断し設定すべき、としている。

CKD 患者の血糖管理にさいして、低血糖発作を経

験することは稀ではなく、DM 治療薬の中で禁忌あるいは嚴重注意となるものが多いのはそのためである。低血糖発作は重篤な副作用として認識されており、生命予後にも影響することがあることは前述の研究でも推察できるが、高齢DM 患者においては、低血糖発作回数が増加すると認知症のリスクが高まるとの報告¹¹⁾もあり、透析医療従事者としては高齢のDM 透析患者が増加していることから、このことは十分意識しておいたほうがよいだろう。

以上から、すでに多くの病変を抱えるDKD 透析患者においては、過度な血糖コントロールは予後を悪化させることにつながるリスクが高くなるため、ほどほどの血糖管理がよいようである。

4 血圧コントロールの意義と限界

次に、DM 合併症に対する第二の予防策である血圧コントロールの有用性について考えてみたい。

高血圧治療は、DM 患者の微小血管障害の進展予防として重要視されている治療戦略であり、様々な研究において、早期からの適切な降圧により、腎症 (アルブミン尿) の発症・進展を抑制できることはすでに認知されている。問題は、この血圧コントロールにより末期腎不全となったDKD 透析患者の生命予後を改善できるのか、あるいは合併症を予防できるのか、とい

うことである。残念ながら、この命題に対して明確な管理目標値を示す RCT は未だない。

透析患者全般に関しての診療指針として日本透析医学会が策定した「血液透析 (HD) 患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では、心機能低下のない安定した HD 患者での透析前血圧は 140/90 mmHg 未満としながら、あくまでもオピニオンであり明確な根拠に基づくものではないとしている。これを DKD 透析患者に絞り込んだ前出の「HD 患者の DM 治療ガイド 2102」では、起立性低血圧に対する注意事項はステートメントとして明記されているが、具体的な血圧管理目標値に関しては記載されていない。臨床的には、間欠的な血液浄化療法である HD では、透析という短時間の治療により急激な体液量の是正を行うため、HD 前に高血圧であっても除水後の血圧低下が問題となることが多い。このような特殊性から、体液量がほぼ一定の通常の高血圧患者と同じように管理目標を設定することは、事実上困難と言わざるをえないのであろう。

血圧は、血管内のボリュームと血管抵抗により規定される。このうち血管内ボリュームは、腎機能が良好であれば体液量の是正により適正化されるはずであるが、透析患者ではこの体液量の是正を医療者が判断し

行わなければならない。心不全にもならず脱水でもない状態に維持することは必ずしも容易ではないが、HD 後の血管内脱水による低血圧を回避できる適正体重を維持することが重要である。また、血管抵抗を緩和することでも血圧をコントロールすることができるため、薬物療法が重要となる。強力な血管拡張作用を有するカルシウム拮抗薬は、体液量依存性の高血圧である透析患者の治療として有効であるが、レニン・アルドステロン系抑制薬もまた異なる機序として有力である。残腎機能を有する HD 患者の場合、レニン・アルドステロン系抑制薬による残腎機能保持を介して死亡率を低下させるなどの報告¹²⁾もあり、総合的な観点から投与する薬剤を決定することが重要であろう。

5 糖尿病網膜症

DM の 3 大合併症は腎症・網膜症・神経障害であるが、透析導入となった DKD 患者において増殖網膜症の合併は高頻度であり、約半数がすでに視力障害を呈している。増殖網膜症の進展防止には血糖コントロールが重要であるが、生命予後の観点から厳格な血糖管理が必ずしも最良と断言できないため、網膜症の管理は容易ではない。また、体外循環を要する HD 患者ではヘパリンなど抗凝固薬が必要なため、硝子体出血を

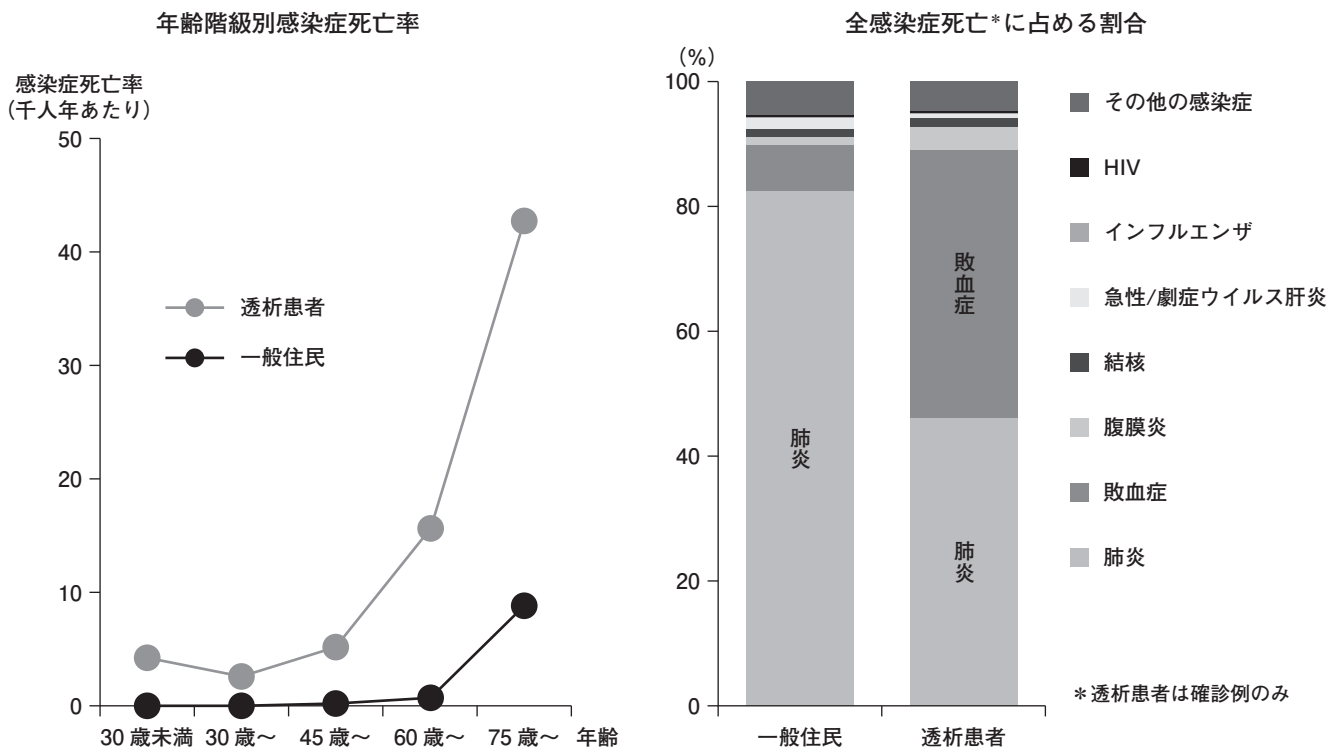


図2 透析患者と一般住民における感染症死亡率およびその原因の比較 (文献 13 より)

含め網膜症の進展リスクとなりうる。このような問題から、透析導入後も DM 網膜症が進展することを常に念頭において、定期的な眼科専門医による診察を促し、適切な治療のタイミングを逃さないよう配慮すべきである。

6 透析患者と感染症

わが国の維持透析患者の中で DKD が最も多いことはすでに述べた通りであるが、一般住民と比較して透析患者の感染症死亡率が約 7 倍と きわめて多いとの報告がなされているので、DKD に限定したことではないが紹介させて頂く。

この研究は日本透析医会の助成を得て若杉らがまとめたものだが、図 2 のごとく、感染症死亡率はどの年齢においても一般住民と比較して透析患者が高く、高齢化するほど高率になることがわかる¹³⁾。また、その死因は一般住民では肺炎が 80% 以上と圧倒的に多いのに対し、透析患者では肺炎とともに敗血症がきわめて高率であった。呼吸器感染症のみならず、多様な疾患を基盤として敗血症に進展する危険性を透析患者が有していることを示唆しており、透析管理において感染症に対する早期対応の重要性を再認識していただければと思う。

7 透析患者と腎性貧血

腎性貧血は CKD における代表的合併症の一つであり、透析患者においては必発と言ってもよいほど高率に認められる。貧血管理により臓器障害の進展を防止し予後を改善しようとの観点から、諸外国を含め腎性貧血治療ガイドラインが策定されており、わが国でも 2015 年に 2 回目の改定がまとめられた。この中で、HD 患者の治療目標としてヘモグロビン (Hb) 値 10~12 g/dl が示されている。しかし、年齢や原疾患による層別解析等を行われておらず、DKD 透析患者について言及することは困難である。

この課題を明確にするため、Hanafusa らは、わが国の HD 患者を対象に、高齢者における Hb 値および DM の影響を検討した。その結果、75 歳未満では Hb 値 < 10 g/dl、75 歳以上では Hb 値 < 9 g/dl で死亡リスクが悪化し、特に 75 歳以上では DM 患者で Hb 値低下の影響が大きいことが示された¹⁴⁾。このことから、高齢者の貧血管理はやや緩やかでも許容させるがその

下限は Hb 値 9 g/dl であり、DM 患者においては特に注意すべき、と理解できそうである。今後、このような研究が集積され貧血管理目標値を病態毎に提示できるようになることを希望している。

おわりに

DKD 患者数は増加しており、透析患者の半数を占めるに至っている。おそらくこの傾向は今しばらく続くであろうことから、DKD 患者の病態を理解し、予後に影響を及ぼすリスクを減らす、あるいはできるだけ早期に発見し適切な対応をする必要がある。残念ながら、問題となる病変は透析導入時点ですでに完成していることも少なくないが、その病変を進展させないよう工夫する余地はまだ残されている。諦めない医療者に支えられる患者や家族がいることを忘れてはなるまい。

文 献

- 1) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 (2016 年 12 月 31 日現在)。透析会誌 2108; 51: 1-51.
- 2) 長谷弘記：透析導入時における冠動脈疾患スクリーニングの重要性。臨牀透析 2008; 24: 445-449.
- 3) Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, et al.: Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Dia-betologia* 2007; 50: 1170-1177.
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
- 5) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al.: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: B21-B29.
- 6) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社.
- 7) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂, 2016.
- 8) Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, et al.: Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2018; 168: 569-576.
- 9) Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al.: Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes* 2012; 61: 708-715.
- 10) 日本透析医学会編：血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 透析会誌 2013; 46: 311-357.
- 11) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al.: Hypoglycemic epi-

- sodes and risk of dementia in older patients with Type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009; 301 : 1565-1572.
- 12) Moist LM, Port FK, Orzol SM, et al. : Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2000; 11 : 556-564.
- 13) Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, et al. : High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients : A comparison with the general population in Japan. TAD 2012; 16 : 226-231.
- 14) Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, et al. : Age and anemia management : relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2014; 29 : 2316-2326.

透析患者の心疾患

——最近の動向——

常喜信彦 田中友里

東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科

key words : 心筋梗塞, 心臓突然死, 致死性不整脈, QT 延長

要 旨

我が国のデータでは、透析患者の心臓死の主因は心不全死であるとされている。この事実は、欧米諸国の心臓死の主因が突然死、ないし致死性不整脈死が主因であることと大きく異なっている。なぜこの違いが生まれるかについては、明確な答えは出ていない。近年、日本の透析患者を登録したいくつかの臨床研究の成果を参考にすると、心不全死とともに突然死も高頻度であることが明らかとなってきた。今一度、透析患者の心疾患について知識を整理する必要があるのかもしれない。

はじめに

American heart association から“慢性腎臓病が心血管疾患のリスク”であるとのステートメントが公表されてから 15 年ほどが経過している。腎機能低下による体内環境の変化は、多くの動脈硬化危険因子の集積状態になる。Go らが、eGFR が低下するとともに、心血管イベントのリスクが指数関数的に上昇すると報告した¹⁾事実は、その多くが冠動脈硬化に由来するイベントが主であるかのごとく考えられていた。

しかし、近年の循環器診療の変化も寄与していると考えられるが、透析開始時の有意冠動脈狭窄病変は減少傾向になりつつある²⁾。この現象は、心筋梗塞後の短期予後の改善³⁾に関連している可能性がある。一方

で長期予後の改善は期待したほど得られておらず³⁾、診療の変化による予後改善効果は、慢性腎臓病患者に対しては限定的なものにとどまると言わざるをえない。改めて末期腎臓病患者の心疾患の本態を再確認する必要がある。

透析患者の心疾患の最近の動向について、特に心筋梗塞と心臓突然死に焦点を当ててサマリーしてみる。

1 透析患者の心筋梗塞

透析患者に対する循環器診療は劇的に進歩した。Renalism⁴⁾といわれた、腎臓病患者に対する積極的介入治療の消極性も透析患者に対しては軽減していると考えられる。一方で米国のレジストリーデータによれば、透析患者の心筋梗塞数は増加している⁵⁾。さらに興味深いことは、心筋梗塞のタイプが大きく変遷してきている点である。

心電図変化から発症病態を分けたとき、すなわち ST 上昇型 (STEMI) の心筋梗塞と非 ST 上昇型 (NSTEMI) の心筋梗塞の二つのタイプに分けて考えたとき、時代の変遷とともに大きな変化が確認できる。米国のレジストリーデータを基に、1993 年から 2008 年までを 4 時代に分けて検証してみると、STEMI が激減し、NSTEMI が激増している⁵⁾。昨今では、透析患者の心筋梗塞の特徴は NSTEMI であり、非特異的な心電図所見⁶⁾をとることが珍しくないと表現されるに至っている。

2 主病名と副病名からみた心筋梗塞の特徴

同様に、米国のレジストリーデータは退院時の病名コードから別の解析を行っている。いわゆる主病名として心筋梗塞であると診断された症例と、主病名は他の疾患とされており、副病名として心筋梗塞と診断された症例の時代別の推移を同様に行っている。

興味深いことに、全心筋梗塞中の主病名心筋梗塞の割合は時代とともに減少しており、逆に副病名の心筋梗塞が激増している⁵⁾。このことは、一見、心筋梗塞は減少しているとも捉えられかねないが、別の見方をすれば、前項の記述と合わせて考えると、副病名のNSTEMIが増加していることを意味している。捉え方によっては、心筋梗塞に診断が困難な症例が増え続けていると言えなくもない。さらにこの傾向を飛躍して解釈すると、入院時には診断できなかった心筋梗塞が、入院後に顕在化し心筋梗塞だったと判明するケースが増えているのかもしれない。

3 症状、心電図所見からみた心筋梗塞の特徴

Herzogらは、心筋梗塞を起こした患者の特徴を、透析患者と非透析患者の間で比較検討している⁶⁾。症状では胸痛や胸部圧迫感ではなく、心不全症状、すなわち呼吸苦や呼吸困難感を訴えることが多いことを示している。ただしこの事実はすでに過去の論文でも確認されており、その論文内では、腎臓病患者の呼吸器症状は心筋梗塞と強く関連するものの、胸痛や胸部圧迫感は心筋梗塞とは関連しないとしている⁷⁾。

一方、心電図所見でも両者には興味深い違いが報告されている。STEMIは透析患者では少なく、NSTEMIが多いこと、そして非特異的心電図所見が半分を占めるとされている⁶⁾。こういった、健常人とは異なる所見が初期診断の遅れとなり、予後悪化につながっている可能性は否定できない。

4 STが上がらない心筋梗塞の背景は？

欧米のガイドライン⁸⁾をひも解いてみると、心筋梗塞は発症病態から、Type 1から5まで五つに分類することが示されている。昨今、この中のType 1と2を比較する研究が相次いで報告されている⁹⁻¹³⁾。

Type 1はいわゆる粥腫の破裂に起因する自然発症の心筋梗塞と定義され、ST上昇型の心筋梗塞をとる

ことも珍しくない。すなわち冠動脈の狭窄や閉塞と深くかかわる心筋梗塞である。

一方、Type 2の心筋梗塞は冠動脈の狭窄とは独立して発症する心筋梗塞で、2次的な要因により起こるものである。心筋酸素需給バランスの破綻によって発症する心筋梗塞と定義されている。重度の高血圧やショック時、徐脈や頻脈性の不整脈時、あるいは呼吸不全や貧血などが合併した時に発症するタイプと定義されている。また左室肥大の潜在により、心筋酸素需要が高まっている背景もType 2発症に良く認められる傾向にある。つまり、心筋酸素需要が高まっている病態に、供給が低下する誘因が加わって発症する2次的な心筋梗塞である。このType 2心筋梗塞は、Type 1に比し非ST上昇型の心筋梗塞をとることが高頻度であることが報告されている。非ST上昇型心筋梗塞を示すことが多い透析患者と、非ST上昇型心筋梗塞を示すことが多いType 2の心筋梗塞を結びつけて、透析患者の心筋梗塞はType 2が多いと考えることは飛躍しすぎであろうか。

5 心筋酸素需給バランスの破綻をきたしやすい背景

透析患者の約7~8割に左室肥大が合併することが報告されている¹⁴⁾。心筋重量が多いことは、心筋が多くの酸素を必要としていることを意味しており、左室肥大は、心筋酸素需要が高くなる一つの心背景として重要である。また、生理学の教科書には、心筋酸素需要に関わる因子として、心収縮力、心拍数に加えて最も重要な因子として壁応力が記載されている。壁応力は左心室の内壁にかかる力のことで、左室内腔と左室内圧が大きくなるほど壁応力も高まることがわかっている。

血液透析患者では、血液透析直前の壁応力が高まることは想像にたやすい。体重過増加時に高血圧が加われば内腔、内圧ともに高い状態となる。透析直前に高頻度に心イベントが発症することも、この壁応力が高まっていることも一因と考えられる。つまり、左室肥大に加え、常に壁応力増加を繰り返して心筋酸素需要が亢進している状態にあるのが血液透析患者の特徴である。透析中には除水の影響もあり、血圧低下、ショックを認めることも珍しくない。これらは酸素供給の破綻につながる要因となりうる。さらに、透析患者の死因の重要な因子である肺炎による低酸素血症や貧血

も心筋への酸素供給が不利になる要因となる。すなわち、透析患者の日常は心筋酸素需給バランスの破綻となりうる因子と常に隣り合わせであり、非常に不安定な心筋であると言える。

また、透析中に心筋血流 PET を行った研究では興味深いことが報告されている。冠動脈に有意狭窄病変のない血液透析患者を対象に心筋血流を確認したところ、透析中に約 30% の血流量低下を認めている¹⁵⁾。このような現象も、Type 2 心筋梗塞の一要因として考えてもいいのかもしれない。しかしながら、現在までに透析患者では健常人に比して Type 2 心筋梗塞が高頻度であることを明確に証明した報告はない。

6 Type2 心筋梗塞の特徴

この項では、透析患者からはなれて、Type 2 心筋梗塞の研究報告から一般的に言われているその特徴について触れてみる。

前述のごとく、Type 1 と Type 2 を比較した研究がここ数年散見される。Type 2 の心筋梗塞患者の特徴は、Type 1 に比して高齢であること、胸痛が少なく呼吸苦を訴えること、eGFR や Hb 値が低めであることが報告されている。また、梗塞範囲は Type 2 のほうが小さいこと、うっ血性心不全を合併することが多いこと、さらに、梗塞範囲が小さいにもかかわらず予後が悪いことも報告されている^{13,16)}。Type 1 心筋梗塞がその予防や治療指針が確立しているのに対し、2 次的に発症する Type 2 心筋梗塞はその要因が多岐にわたるため、予防や加療方針が定まらないことも予後の悪い一因かもしれない。また、Type 2 心筋梗塞は高齢者を代表に、多くの基礎疾患が存在する可能性が高いことも予後不良の一因かもしれない。

このような Type 2 の背景を確認してみると、透析患者の心筋梗塞と多くの部分で一致するところが多く、やはり、透析患者には Type 2 心筋梗塞が多いのかもしれない。

7 冠血行再建後の心臓突然死

近年報告された我が国の透析患者を対象とした多施設共同研究¹⁷⁾では、我々が認識している以上に心臓突然死が多いことが示唆されている。この研究では、死亡全体に占める心臓突然死の比率は 16% と報告されており、約 10% と報告されている心不全死よりも高

率であった。今後、我々は、心不全死と心臓突然死を並行して対策する必要があるのかもしれない。

心臓突然死と最も結びつく病態は、健常人では急性冠症候群といった虚血性心疾患であるが、透析患者においても同様に、虚血性心疾患が心臓突然死と強い関連があることが報告されている。しかしながら、透析患者と健常人の虚血性心疾患と心臓突然死の関連の違いは、冠血行再建後の成績に顕著に現れる。通常、健常人においては冠血行再建後 5 年間の累積心臓突然死の発症率は 2~5% と言われている^{18,19)}。一方、透析患者では、冠血行再建後 2 年間の累積発症率が 13% と、著しく高率であることが報告されている²⁰⁾。やや飛躍した見解かもしれないが、冠動脈病変の再建が成功したとしても、透析患者の心筋虚血は完全には解決するわけではなく、したがって、高い心臓突然死発症率が残存しているのかもしれない。

そこで、残りの紙面を利用して、透析患者の心臓突然死について、最近の知見を簡単に概説しておく。

8 血液透析の周期と心臓突然死の関連

心臓突然死の病態を把握しようとするとき、いつ、どのタイミングで高率に起こるのかを知ることは重要な手がかりとなる。心臓死が中 2 日明けの日に多いことは多くの論文が報告している^{21~23)}。すなわち、月水金のサイクルであれば月曜日に、火木土であれば火曜日に心臓死が高率であることを示唆している。必然的に心臓突然死も多いことは言うまでもない。このことは、もっとも尿毒素が蓄積し体液過剰となる透析直前に心イベントが多いと常識的に考えがちである。

Bleyer らは、血液透析サイクルと突然死のリスクを、1 回の血液透析開始後から 12 時間ごとに区分けをして比較検討している²⁴⁾。中 2 日直前の 12 時間が突然死のリスクが最も高いことは過去の報告通りであるが、興味深いことに透析開始から 12 時間、仮に透析時間 4 時間として、透析後 8 時間までの突然死のリスクが高いことも指摘している。このことは、血液浄化による短時間の電解質や pH の変化、除水による交感神経亢進も致死性不整脈発症に関与している可能性を示唆している。

9 心臓突然死の原因としての致死性不整脈

心臓突然死の原因は、いうまでもなく心室頻拍、心

室細動 (VF) といった心室性の頻脈性不整脈が原因であると常識的に考えている節がある。血液透析患者では、高率に潜在する心疾患に加えて、周期的に体液や血行動態・電解質の変動がおり、特に中2日直前の体液や尿毒素の過剰な状態や高K血症、あるいはその後の透析による急激除水による交感神経系の興奮、透析後の低K血症や低Ca血症など、致死性不整脈をきたしやすい環境が整っている。

近年、透析患者の心臓突然死の原因を探索する目的で、植え込み型モニター (ループレコーダー) を用いた研究の報告がなされ衆目を集めている²⁵⁾。オーストラリアの血液透析患者50例を登録した本研究では、5例の心臓突然死症例についてループレコーダーの解析を行っているが、ほとんどの症例において死亡直前に心室性頻脈性不整脈は確認されておらず、重篤な徐脈性不整脈や心停止を呈していたとする報告である。少数例報告ではあるが、当たり前と考えていた心室性頻脈性不整脈が心臓突然死直前のモニター記録に認められなかったことは、注目すべき点かもしれない。

透析患者の死亡解剖の症例報告では、洞結節や房室結節の石灰化から重度の徐脈性不整脈により死亡したケースが散見される²⁶⁾。今後は、透析患者の心臓突然死を考えると、徐脈、刺激電動系の石灰化といった観点から、臨床診療や研究を進めていく必要があるのかもしれない。

10 透析前後と致死性不整脈の特徴

前述のごとく、中2日の透析直前と透析直後が心臓突然死発症の高リスク時間帯であることがわかっている。それぞれの時間帯で起こる致死性不整脈に違いはあるのだろうか。

Davisらは興味深い報告²⁷⁾をしている。透析患者の心停止の原因をVFとnon-VFに分けて、その発症頻度を透析前・中・後に分けて記載している。この報告によれば、どちらの不整脈もその多くが血液透析中に発症することである。もう一つの特徴は、VFは透析後に偏り、non-VFは透析前に偏っていることである。non-VFが仮に致死性の徐脈性不整脈と仮定したならば、透析前に高頻度に認められる高K血症をその原因として考えたい。実際に臨床現場では透析前に高度の徐脈性不整脈を認め、その患者のK値が異常高値を示していることも珍しくない。また、透析患者の

死亡解剖の症例報告では、洞結節や房室結節の石灰化から重度の徐脈性不整脈により死亡したケースが散見される²⁶⁾。今後は、透析患者の心臓突然死を考えると、徐脈、刺激電動系の石灰化といった観点から、臨床診療や研究を進めていく必要があるのかもしれない。

一方、透析後のVFからは、やはり昨今報告が相次いでいる、透析前後のKやCa値のシフトによる2次性QT延長や交感神経興奮が誘因となりVT (Torsades de Pointes) VFからの心停止を考えたい。

11 血液透析とQT延長

QT延長症候群とは、心電図のQT時間が通常よりも長くなる一連の病態、原因を包括した表現である。QT時間は心筋活動電位持続時間に一致するが、その心収縮後の再分極が遅延することによって、Torsades de Pointesに代表される致死性の心室頻拍の発症リスクを高める心臓疾患を意味する。

QT時間の計測は、QRS波の開始点からT波終末点を計測するが、QRSの開始点は比較的わかりやすいが、一方でT波の終末点の同定は容易ではない。実臨床の現場でのT波の終末点の決定法は、医師や技師による目視によるものと、コンピューターによるデジタル認識法による。

QT時間に最も影響を及ぼす因子として心拍数がある。したがって、その延長の有無はBazettの式 ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$) により心拍数の平方根で補正した QT_c で判断するのが一般的である。基準値は QT_c (男性) : 350~440 msec, QT_c (女性) : 360~450 msecとされている。なお最近の心電計は自動計測により QT_c が解析されていることが多い。個人的には、この数値をスクリーニング目的で使用してもよいと考えている。

2次性にQT延長をきたし致死性不整脈を起こした報告は多岐にわたる。大きく①薬剤性、②電解質異常、③代謝異常、④心疾患、⑤徐脈、⑥中枢神経疾患に分けることができる。また特に高齢の女性に生じやすいことも留意すべきである。この中でも、透析医療に深くかかわる、KとCaの電解質異常について簡単に触れておく。

透析液のCa濃度、K濃度と透析中のQT時間を検証した報告がある²⁸⁾。透析液K濃度2および3 mmol/L、Ca濃度1.25, 1.5, 1.75 mmol/Lのそれぞれの組み合わせで血液透析を行った時のQT時間の変化を検証し

ている。透析液 Ca 濃度が下がるほど、また透析液 K 濃度が下がるほど QT 時間が延長することが示されている。また、K、Ca とともに、4 時間の透析において、そのバランスが負となるほど、QT が延長することも確認されている²⁸⁾。興味深いことに、透析前の患者の Ca 値と透析液の Ca 濃度のギャップが大きいほど、心臓突然死のリスクが高くなることも報告されており²⁹⁾、今後は、心疾患が潜在するような突然死ハイリスク透析患者においては、透析中の QT 延長をも意識した透析液の選択が求められるのかもしれない。

おわりに

透析患者の診療をあえて健常人の考え方と分ける必要があるのかについては、議論の残るところである。ただし、多くの臨床実感や研究成果を紐解いてみると、健常人とは分けて考えたほうがよい面もたくさん見えてくる。特に、今回テーマにあげた心筋梗塞や心臓突然死はその代表かもしれない。今まで当たり前と思っていたアプローチでは解決しない問題が山積していることを肝に銘じなければならない。

文 献

- 1) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004; 351(13) : 1296-1305.
- 2) Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, et al. : Declining prevalence of coronary artery disease in incident dialysis patients over the past two decades. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21(6) : 593-604.
- 3) Nauta ST, van Domburg RT, Nuis RJ, et al. : Decline in 20-year mortality after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: evolution from the prethrombolysis to the percutaneous coronary intervention era. *Kidney Int* 2013; 84(2) : 353-358.
- 4) Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ: "Renalism" : inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9) : 2462-2468.
- 5) Shroff GR, Li S, Herzog CA : Trends in Discharge Claims for Acute Myocardial Infarction among Patients on Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(5) : 1379-1383.
- 6) Herzog CA, Littrell K, Arko C, et al. : Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116(13) : 1465-1472.
- 7) Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, et al. : Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(3) : 378-384.
- 8) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., Writing Group on the Joint ESCAAHAWHFTFfitUDoMI, Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. : Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 2012; 33(20) : 2551-2567.
- 9) Gupta S, Vaidya SR, Arora S, et al. : Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(4) : 348-358.
- 10) Baron T, Hambraeus K, Sundstrom J, et al., group T-As: Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *The American journal of medicine* 2016; 129(4) : 398-406.
- 11) Shah AS, McAllister DA, Mills R, et al. : Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *The American journal of medicine* 2015; 128(5) : 493-501.
- 12) Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen AC, et al. : Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *The American journal of medicine* 2014; 127(4) : 295-302.
- 13) Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. : Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *The American journal of medicine* 2013; 126(9) : 789-797.
- 14) Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. : Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(1) : 125-134.
- 15) McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. : Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1) : 19-26.
- 16) Baron T, Hambraeus K, Sundstrom J, et al., group T-As : Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart (British Cardiac Society)* 2015; 101(2) : 101-106.
- 17) Moroi M, Tamaki N, Nishimura M, et al. : Association between abnormal myocardial fatty acid metabolism and cardiac-derived death among patients undergoing hemodialysis: results from a cohort study in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(3) : 466-475.
- 18) Holmes DR, Jr., Davis KB, Mock MB, et al. : The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1986; 73(6) : 1254-1263.

- 19) Holmes DR, Jr., Kip KE, Kelsey SF, et al. : Cause of death analysis in the NHLBI PTCA Registry: results and considerations for evaluating long-term survival after coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30(4) : 881-887.
- 20) Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, et al. : Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(8) : 2629-2633.
- 21) Fotheringham J, Fogarty DG, El Nahas M, et al. : The mortality and hospitalization rates associated with the long interdialytic gap in thrice-weekly hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015; 88(3) : 569-575.
- 22) Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG: Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55(4) : 1553-1559.
- 23) Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, et al. : Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2011; 365(12) : 1099-1107.
- 24) Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. : Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69(12) : 2268-2273.
- 25) Wong MC, Kalman JM, Pedagogos E, et al. : Bradycardia and asystole is the predominant mechanism of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65(12) : 1263-1265.
- 26) Henderson RR, Santiago LM, Spring DA, et al. : Metastatic myocardial calcification in chronic renal failure presenting as atrioventricular block. *The New England journal of medicine* 1971; 284(22) : 1252-1253.
- 27) Davis TR, Young BA, Eisenberg MS, et al. : Outcome of cardiac arrests attended by emergency medical services staff at community outpatient dialysis centers. *Kidney Int* 2008; 73(8) : 933-939.
- 28) Genovesi S, Dossi C, Vigano MR, et al. : Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2008; 10(6) : 771-777.
- 29) Pun PH, Horton JR, Middleton JP: Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(5) : 797-803.

第23回透析保険審査委員懇談会報告

中央寛治 太田圭洋

要旨

第23回透析保険審査委員懇談会を平成30年6月29日（金）、18～20時、神戸商工会議所で開催し、100名近い全国の透析審査委員が参加した。事前に行ったアンケート調査をもとに討論した内容をまとめた。

はじめに

この懇談会は毎年、日本透析医学会総会時に開催し、全国の透析審査の地域間差異の是正に役立てることを目的に行っているが、この懇談会は日本透析医会からは干渉を受けない独立した自由な会であり、またそのさいの討論結果が、全国都道府県の社保・国保審査委員会の独立性を損なうものではないことを付記しておく。

1 主要検討事項

例年通り診療行為別に討論を行った。なかには明確な適否の結論が出なかった事例も多く、その場合の討論経過をできるだけ詳しく報告する。

1-1 基本診療料

- ① 訪問看護指示料が査定となります。問い合わせをすると通院による療養が困難な患者に対し算定するので、透析に月13回通院できているので査定と言われました。透析は、送迎バスで外来通院をしなくてはいけないレベルで自身で通院できる状態ではありません。訪問看護指示が出せなくな

ると多くの患者が在宅で生活できなくなっています。

- ② 透析患者の訪問看護指示書が査定されてくるが、月に13回通院していても非透析日に訪問看護が必要なケースがあるため考慮してもらいたい。例えば、褥瘡処置やインスリン自己注射困難。

〔討論内容〕

透析に通院できるかどうかではなく、日常の状態判断すべきであり、一律に査定するのはおかしいという意見が多数ありました。これに対して、県の担当者から厚生局と相談したいとの答弁がありました。ただし、施設総管とか在医総管など在宅の管理料が必要か否かについては、場合によって問題になってくる可能性はあるとの意見もありました。

1-2 医学管理料

- ① 慢透と特定疾患療養管理料の併算定について、国保の算定は認められたが社保は今後どうなるのか。

〔討論内容〕

過去の懇談会でも様々議論され、当初少なかったが最近では算定を認める都道府県が大半となっています。これは併算定できるかという議論と同時に、主病は一つなのか複数なのかという議論があります。厚生労働省も複数の主病を容認しているが、高血圧および糖尿病を原疾患とする慢性腎不全の場合は不可とする課長通達があったとの報告もありました。ただし、その他の主病を多数持つ透析患者では、大半の患者で併算定

は可能と解釈されるとの意見が大半でした。しかし、まだ一部の県では、主病は一つであり、現段階では併算定は認めていないところがありました。

1-3 検査・画像

(1) シヤントエコー

- ① 透析患者に施行するシヤント超音波検査は、支払基金より「シヤントに対する超音波検査は手術とともに請求される場合のみ可」と通知があったが、シヤント機能低下時にはシヤント超音波検査は不可欠と考えているので、手術に至らない場合でも算定できるようにしていただきたい。
- ② シヤントの狭窄部位や狭窄度合いを診断するため、時々超音波検査を行っていますが、ほとんど査定されています。透析シヤント狭窄という病名に対しての超音波検査は、算定できないでしょうか。
- ③ 上肢シヤント部に対する「断層撮影法による超音波検査 (350点)」が「末梢血管血行動態 (20点)」に査定された。理由はシヤント狭窄等による診断のためとされた。透析患者特有の病名診断による査定で平等性に欠けた審査内容と考えられ、明確に納得できる理由を頂戴したい。

〔討論内容〕

シヤントエコーの請求がここ2、3年かなり増加傾向です。過去の懇談会では、シヤント手術に伴い、その適応や結果の評価を行うような場合には350点に加え、ドップラー加算200点の合計550点を認めている都道府県がほとんどでした。

シヤントエコーの回数に関しては、手術前後でやっても月1回としている県が多いようですが、一部の県では手術当日も前後のエコー検査を認めているとのこと。しかし、これは、手術当日は一連として認めていない県が多いようです。

また、連月～3カ月に1回のスクリーニングで請求してくる施設も少なくありませんが、これに関しては、全例にやっているような場合は、末梢血管血行動態(20点)でもよいのではないかと、一方で、頻回のPTAを必要とするような症例を選んでやっている場合には、基本的に認めてもよいのではないかと意見がありました。この20点に関しては、検査法として意味がないとの意見も少なからずありました。これに対して、

審査上、症例を選択せずに全例に施行する施設を排除する必要があってやっており、症例を選択してしっかりと評価がされている場合は、ドップラー加算も認めているとのことでした。ドップラー加算に関しては大半の県で認めているようです。

最近、エコー下穿刺も増えているようですが、穿刺は人工腎臓手技料に含まれることから請求できないと解釈され、認められないとの意見が大半でした。

(2) レグパラ・パーサビブ・パルス療法関連検査

- ① エテルカルセチド(パーサビブ)もシナカルセト(レグパラ)と同様に使用開始後、3カ月間のCa・P・PTHの測定・算定は認められてもよいのではないのでしょうか。また、PTHの測定は3カ月間を過ぎても認めてほしい。

〔討論内容〕

パーサビブは、発売時より医学会などから要望書を提出していますが、まだ医科点数表の慢透の項に記載されていませんでした。オルケディアもそうですが、レグパラと同様、開始3カ月間のCa, P, PTHの算定は認めている県が大半のようです。レグパラからパーサビブ、オルケディアへの切り替えの時も変更日から3カ月は算定を可能とすかどうかについては、二重の拡大解釈につながるのだから認めるのはいかがなものかとの意見もありましたが、認めている県も少なくないようでした。

また、パルス療法と違って開始から3カ月という制限がついている件、およびパーサビブ、オルケディアが医科点数表に記載されていない件については、医会保険担当理事より、今後、厚生労働省に働きかけていきたいとの発言がありました。

- ② 副甲状腺機能亢進症に対し、パルス療法施行中の患者に対し、PTHを月2回施行した場合、1回に減点されます。必要性もレセプトに記載して請求していますがなぜでしょうか。

〔討論内容〕

2回以上施行した場合に1回のみ慢透に追加で請求できるルールですので、1回への減点は当然だと思われれます。慢透でない出来高請求の場合は2回の請求の必要性が認められれば、認めるべきだと思われれます。

1-4 投薬・注射

(1) CKD-MBD 薬

- ① ロカルトロール静注+パーサビブ静注について
疑義照会。VitD パルス+パーサビブ静注の留意
点などがありますか。ガイドラインに準拠して使用
していますが、レグパラ内服をまず考えるべき
など治療法の優先順位等あるのでしょうか。
- ② 二次性副甲状腺機能亢進症の方にマキサカルシ
トール注とパーサビブ注を併用していることに関
し、理由を詳記するよう求められる事が数度あっ
た。ルールを決めていただきたい。

〔討論内容〕

ビタミン D2 種（経口を含め）、レグパラとパーサ
ビブの併用は認められませんが、ビタミン D とレグ
パラ、パーサビブの併用は作用機序が異なり、問題な
いと思われず、むしろ、大半の患者で併用となって
いると思われず。

- ③ オルケディアは、添付文書上 1 mg から開始と
なっているが、高容量のレグパラからの切り替え
の場合、3 mg 以上での開始を認めてはどうか。

〔討論内容〕

用量効果比は、オルケディア 1 mg はレグパラ 12.5
mg に相当するとされており、レグパラ 75 mg は、オ
ルケディア 6 mg に相当することからの提案と思われ
ます。添付文書上は 2 mg での開始は認められていま
すが、通常 1 mg 開始となったのは 2 mg 開始で低 Ca
血症が多かったためであり、高容量での開始は注意が
必要とは思われます。

しかし、レグパラ高容量からオルケディア 1 mg に
切り替えると、PTH, Ca の上昇をきたす可能性があり、
これは認める方向で考えているという意見がありまし
た。

また、逆にパーサビブは添付文書上 5 mg 開始とな
っていますが、2.5 mg での開始を査定している県は
ないようでした。

- ④ 4 月より支払基金は、P 吸着剤は透析患者の 80
% 以上に使用されるため、病名なしでも認める
ことにしたようですが、各県の対応はいかがでし
ょうか。

〔討論内容〕

支払基金の審査委員から、支部間差異をなくし収斂
すべきだとの考え方から本部決定したとの説明があり

ました。国保だけでなく、支払基金の審査員にも病名
なしで通すのは抵抗があるという意見が多くありまし
たが、支払基金は本部決定ですので査定はしないこと
になったようです。各県内の国保と対応が異なる事態
を避けたいということで支払基金と同様にするかどう
か、まだ対応を決めかねている国保が多いようです。

(2) Lカルニチン

- ① Lカルニチンの血中濃度の測定が本年より可能
となったが、使用基準が明確になっておらず、未
だに施設の大多数に使用している施設が見られる。
使用開始時には血中濃度が 20 以下なのか、40 以
下なのかも明確ではない。それとも臨床症状で決
めるべきなのか、他の都道府県でどのような取り
扱いをしているかご教示願いたい。

また、血中濃度の測定は 1 回/6 カ月ですが、
現在使用中の患者に対しどのように継続し、どの
ように減量していくのかご教示願いたい。

- ② エルカルチンの投与につきまして、今回の改定
で、カルニチンの測定が保険適用されましたが、
エルカルチン投与開始にさいし、カルニチンの測
定が必須となるのでしょうか。
- ③ 検査「遊離カルニチンおよび総カルニチン」に
ついて、平成 30 年 2 月 1 日付で保険適用となり
ました。同日に両方した場合の算定可否、適応病
名、検査間隔（期間）など留意点あればご教示下
さい。また、現状として SRL の検査方法は 1 項
目のみの対応はしておらず、カルニチン分画が代
用されるため 2 項目分の検査代となっている。併
算定できないのであれば持ち出しの検査となって
しまいます。
- ④ 施設において、エルカルチンを大部分の患者に
使用している場合の取り扱いはどうすべきか（全
例認めるか？ 注釈が必要か？）。
- ⑤ エルカルチンを多数の患者に年余にわたり、週
3 回、継続投与している施設がある。返戻すると、
まだ ESA が減量できていない、倦怠感が残るので
継続するとの返事。全例で貧血などの症状が改
善するわけではなく、そのような施設には査定も
している。

〔討論内容〕

カルニチンの血中濃度については、アシルカルニチ

ンと遊離カルニチンの比率も重要であることから、2項目認めるのが当然であると思われます。投与開始時のカルニチン血中濃度には、明確な基準はありませんが、透析患者では80~90%以上が基準値以下となりますので、この血中濃度だけで投与を開始するとなると大半の患者で投与が必要ということになります。

エルカルチンの適応はカルニチン欠乏症であり、カルニチン欠乏とそれによる症候を確認して投与すべきで、高用量を長期間投与することは避け、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続しないと記載されています。漫然と多数の患者に年余にわたり週3回の投与をしている施設には、血中濃度や症候の確認をすべきとする意見がありました。血中濃度と臨床症状の相関や維持量、減量、中止の基準についても統一見解がなく、各県でも対応に苦慮しているようでした。

一番の問題は、エルカルチンの薬価であるとの指摘もありました。オプジーボで問題になりましたが、わが国では薬価を下げるシステムがなかったので、オーファン指定のときに出た薬価がそのまま適応拡大されても維持される。エルカルチンも1,000 mgで1,000円の薬価がついており、これが他のビタミン剤や鉄剤のような薬価ならば、これほど問題にはならないと思われます。また、亜鉛（ノベルジン）についても、同様に今後問題となる可能性も指摘されました。

(3) アルブミン製剤、アミノ酸製剤、ブドウ糖

- ① 透析患者でのアルブミン静注について疑義照会。高齢者で食事摂取が十分でなく経口栄養剤、脂質製剤静注、アミノ酸製剤静注を行っても低アルブミンが続き、透析中に低血圧が生じるケースです。月3回までのアルブミン静注をやむをえず行っているが、何か留意点などありますでしょうか。
- ② 担癌患者のHDを行うさい、アルブミン製剤を使用したところ、A査定となった。（血清アルブミン1.4~1.7 g/dlで、HD中の血圧保つためと注記記載していたが）

〔討論内容〕

アルブミン製剤の適応は、Alb値急性期3.0、慢性期2.5 g/dl以下で、胸腹水や循環不全を伴う場合との内規があります。単なる栄養補給や血清アルブミン濃度の維持のための使用は認めず、1回25 g、3日間を

上限としています。各県もこのような基準でやっているようでした。Alb値の記載と胸腹水や循環不全の病名が必須と思われます。

- ③ 腎不全にて透析中の患者へのエンシュア処方査定されています。高齢で、るいそうが強く、栄養状態不良の患者に対して、体重増加・水分摂取を抑制しながら改善をはかるためには必要です。薬価の適応にも腎不全患者は対象とあります。禁忌対象の末期腎不全の患者とは、透析導入前の末期の患者と認識しています。

- ④ 嘔吐・食欲不振による体重減少・終末期の透析患者へ、栄養改善目的にてブドウ糖50%、200 ml施注したが査定された（入院・外来）。

※減点事由：D判定 前各号の他不適当又は不必要と認められるもの

〔討論内容〕

アミノ酸製剤やブドウ糖、経口栄養剤は、近年栄養障害の患者が増加しており請求が結構みられますが、病名があれば認めているようです。ブドウ糖単独の場合、生食などと同様、手技料に包括されるとされて査定された可能性があります。イントラリポスなどの脂肪製剤については、高脂血症、DICなどで禁忌となっていますが、高脂血症もスタチンなどでコントロールされていれば容認している県が少なくないようでした。

(4) 静注プロスタグランジン製剤

- ① パルクス連続投与は、何か月認めるべきか。
- ② 静注プロスタグランジン製剤が切られることがあるので注意しています。

〔討論内容〕

この問題も過去何度も議論されましたが、古い病名や長期漫然投与は査定されることも少なくないようです。適応は、慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍、安静時疼痛（Fontaine分類III、IVに相当）や糖尿病性皮膚潰瘍であり、糖尿病性皮膚潰瘍では、4週間連日投与し効果が認められない場合には他の適切な治療に切り替えることと記載されています。原則として1カ月までの県や2カ月を超えての長期連用は返戻または査定という県もありますが、およそ半数の県では特に規制していないようです。

(5) 降圧剤

- ① 重症高血圧の治療のさいに降圧剤多剤併用が必須となる。副作用、禁忌等の問題で、Ca拮抗剤の2~3剤併用が必要となる例もある。Ca拮抗剤の併用を認めてほしい。

〔討論内容〕

Ca拮抗剤2剤はいかなる場合も認めない県が1県ありましたが、大半の県は、Ca拮抗剤以外の降圧剤が投与され、重症、悪性、薬剤拮抗性などの病名・コメントがあれば2剤までは認めているようです。

(6) サムスカ

- ① 透析患者に対するサムスカ治療は認められるか。

〔討論内容〕

eGFR<15(多発性嚢胞腎)、無尿では禁忌ですが、尿量のある透析患者では禁忌とはなっていません。基本的に透析患者の体液貯留は透析で是正すべきと考え、認めていない県も少なくないようです。

(7) ワーファリン

- ① ワーファリン：不相当で査定。病名は「心原性脳梗塞」「多発性脳梗塞」。再審査請求中。
- ② ワーファリン処方への査定に関して：透析患者へのワーファリン処方が、「不相当又は不必要と認められるもの」として、平成29年5月分(国保)より突然査定されています。病名は、慢性心房細動あるいは発作性心房細動の患者です。透析患者へのワーファリンの適応については、医学的にも議論のあるところと承知していますが、循環器内科医へのコンサルトのうえ、PT-INRを厳密に1.6~2.0程度へコントロールしながら処方しています。ワーファリン処方についてのルールを明確にしていきたいと思えます。

〔討論内容〕

ワーファリンは添付文書上禁忌となっており、コンピュータ審査で機械的にチェックされることが最近増えています。しかし、代替薬がなく、必要と判断される場合には、禁忌薬剤でもほとんどの県が認めているようです。NSAIDsに関しても事務チェックがかかりますが、事務と話し合っただけでチェックを外して頂いた都道府県もあるようです。

(8) 緊急時ブラッドアクセス留置カテーテル

- ① 緊急時ブラッドアクセス留置カテーテル挿入手技料が、「中心静脈注射用カテーテル挿入に準じて算定する」となっていることから、療養病棟は注射項目が包括となっているため手技料は算定できない。ただし、カテーテル費用は、透析処置の医療材料として算定していたが、平成29年10月診療分から査定されるようになった。支払基金に問い合わせたところ、医療材料においても透析処置材料ではなく注射項目とするとのことだった。手技料はともかく、処置で使用する医療材料なのですが、なぜ認められないのでしょうか。

〔討論内容〕

緊急時ブラッドアクセス留置カテーテル挿入は、G005-2中心静注用カテーテル挿入に準じて算定する(平成30.3.5保医発)となっており、処置ではなく注射項目となっているためであり、認めている県はありませんでした。しかし、緊急時ブラッドアクセス留置カテーテルは、処置に使用するものであり、処置料で算定できるように保険局医療課に働きかけていきたいと医療保険委員会委員より発言がありました。

- ② 長期留置カテーテルでウロキナーゼを漫然と投与してくる医療機関があります。当県ではやむなく月3回までは認めています。他県ではどのような取り扱いになっているのでしょうか。

〔討論内容〕

この問題は、2016年にも討論されました。2回まで認めている県、1回で十分との意見もありました。一切認めない県もありました。認めている県でもその必要性がわかるようなコメント、病名が必要との意見が多数でした。漫然と継続的な使用は認められず、2回、3回あたりで線を引き、それ以上は過剰ということで査定している県が多いようでした。

1-5 処置

(1) 下肢末梢動脈疾患指導管理加算

- ① 「下肢末梢動脈疾患指導管理加算(100点)」は、慢性維持透析を実施している患者全員に対し、評価、指導管理を行っていることとなっていますが、評価予定日以前に、急な転院等で評価ができなかった場合は、1人の患者ができなかったがために、他の患者の点数も算定できなくなるのでしょうか。

- ② 適時調査で下肢末梢動脈疾患指導管理加算の算定要件として、全患者に評価しているかを詳しく確認されました。

〔討論内容〕

維持透析患者全例にというのは、昨年、一昨年も本懇談会で問題になりました。保険医協会の疑義解釈として、リスクの有無にかかわらず全例に算定、算定する患者を選択できないとなっています。しかし、転院や短期入院の場合は継続的に透析を実施する医療機関が算定するか、慢透と同様、両医療機関の話し合いにより決めることになると思います。また、どうしても下肢チェックを拒否する患者もいると思いますので認めるべきとの意見がありました。また、この加算はすべての患者の足に注目して診ましようという趣旨で認められたものであり、画一的に検査、チェックするのではなく、個々の患者の事情を踏まえて足の所見をカルテに記載しておけば、問題はないとの意見もありました。

- ③ 病院の適時調査のさいに、下肢末梢動脈疾患管理加算の返還命令があった。理由は電子カルテ上の記載者が医師ではなく看護師であったため。

〔討論内容〕

個別指導や適時調査では、この下肢末梢動脈に限らず、指導管理加算の算定要件、カルテ記載を重点的にチェックします。2号用紙の医師の記載が必須となります。

(2) ESA

- ① 月に14回を超える透析に関して、エリスロポエチン・ダルボポエチンが過剰で査定されます。診療報酬の点数表に認めるとありますが、「過剰」として認めないのであれば、その理由を開示して頂きたい。
- ② 他透析施設から転院した患者で、エポジン、ネスプの併用事例あり。

〔討論内容〕

以前も何度か議論されてきました。ルール上は算定可能と思われませんが、本来14回までの手技料にESAコストが包括されており、週3回製剤なら週4回目になる可能性があり、15回目以降に月1~2製剤の高容量のミルセラを請求してくる施設も少なくなく、認めていない県が大半のようです。

同月のレセプトに複数のESAが使用されている場合、ミルセラ投与日から2週以内、ネスプ1週以内の他のESAは認められません。

(3) ダイアライザ

- ① オンラインHDF+フサンを施行。フサンの注記を入力し、人工腎臓（その他）で算定したところ、ヘモダイアフィルターが査定された。どのような算定の方法で提出したらよいか教えてください。

〔討論内容〕

オンラインHDFを人工腎臓（その他）で算定するとHDFと理解されず、ヘモダイアフィルターが査定されたものと思われます。算定法はこれで正しいと思います。本年の改定から維持透析濾過加算50点を算定することになったので、誤解されにくいと思います。ただ、ヘモダイアフィルターが算定できるのは、人工腎臓1~4で慢性維持透析濾過加算を算定した場合と、人工腎臓4でのオフラインHDFとなります。したがって、慢性維持透析濾過加算の算定を忘れるとヘモダイアフィルターが査定される可能性があり、注意が必要です。

- ② 凝血した場合、1日に2本使用することがありますが。この場合、1本しか算定できないのでしょうか。また、患者都合で破棄した場合、算定はできないでしょうか

〔討論内容〕

これも毎回のように出てきます。コメントがあっても認めない県が多いようですが、少数の県では認めているようでした。後者は認めている県はありませんでした。

(4) 障害者加算

- ① J038（注3）障害者等加算の「エ」について、最近、インスリン以外の注射を行っている透析患者も増えており、インスリンを使用していなければ「エ」に該当しないとのことであるが、各委員の意見を聞きたい。
- ② 人工腎臓の障害者加算「エ」の適応を明確にして頂きたい。
- ③ 人工腎臓の障害者加算（120点/回）対象に「エ透析中に頻回の検査、処置を必要とするインスリ

ン注射を行っている糖尿病の患者」の場合算定できますが、「ヒトGLP-1アナログ製剤」はどのような判断になりますでしょうか。当該製剤も血糖自己測定に基づく指導を行うために血糖測定器を使用し、インスリン製剤の自己注射を行っているものに準じて血糖自己測定器加算を算定可とあります。この場合でも加算を算定できるでしょうか。

〔討論内容〕

GLP-1アナログ製剤は、血糖自己測定器加算は算定可となっていますが、頻回に検査を必要とする障害者加算に該当しないとのことで、算定を認めていない県が大半のようです。

頻回の検査・処置に関しては明確な定義がありません。1回ではなく、少なくとも2回以上でしょうか。審査上はわかりませんので、指導のさいに問題となります。これに関して明確なルールを定めている県はありませんでした。

- ④ 今回の改定を受けて3月頃より障害者加算の算定が増加している。外来患者で心不全、透析アミロイド、認知症、入院患者で心不全、胸水貯留、認知症など算定基準があいまいな項目が多い。
- ⑤ 障害者加算の算定に施設ごとのバラツキが大きすぎる。
- ⑥ 障害者加算について、高齢の認知症、糖尿病の患者が増え、障害者加算が必要なケースが増えていきます。施設当たり何パーセントまで等、上限はありますか。

〔討論内容〕

障害者加算の算定率が地域、施設により大きなバラツキがあるとの指摘が会計検査院よりあり、平成28年の改定時に問題になるかとの情報がありました。今回の改定でも算定要件の検討の依頼が医会にありましたが、今回の処置料に関する大改定のうねりの中で、結局、算定条件の厳格化なしの増点となっており一応おさまっています。

しかし、今後また大きな問題となる可能性を秘めており、算定要件を検討しておく必要があるかもしれません。

(5) CAPD

- ① 腹膜透析と血液透析を併施している場合、血液透析にて来院時に出口部洗浄を行ったさいに使用

する生理食塩液の査定が多く見られます（国民健康保険にて）。

〔討論内容〕

生理食塩液は、人工腎臓に包括されているため査定されたものと思われます。最近、コンピュータ審査でヘパリンや生食がチェックされます。コメント記載すれば認められると思われます。

(6) その他

- ① Wルーメンより透析している患者のヘパリン（血液凝固）が減点されます。再審査で復活するのですが、しないケースもあります。（Wルーメンが必要な症状詳記記載あり）

〔討論内容〕

長期留置カテーテルの患者が増加し、コンピュータ審査でヘパリン、生食が事務チェックされるため増加しています。ヘパリンロック用のヘパリン、生食、シリンジ、消毒液は認めている県が多数でした。また、創傷処置を請求してくる施設がありますが、出口部感染などがあって処置をしているなど特別の理由がない限り認められないと思います。

- ② 在宅透析の患者で1カ月に25～27回の透析を施行している医療機関があり、請求もすべて認めています。当県では1カ月のダイアライザ分のみ認めています。他の県の取り扱いをご教示ください。

〔討論内容〕

質問者に確認したところ、ダイアライザ以外の透析液、生食なども認めているようです。在宅血液透析で回数や材料費の制限をしている県はありませんでした。以前、ある県で透析回数に関して議論になりましたが、在宅血液透析は頻回透析が可能な唯一の治療モードなので、ぜひ認めていただきたいとの意見が出されました。

1-6 手術

(1) CAPD 関連

- ① PDカテ抜去について、現在PDカテ抜去を施行したさいには、その都度厚生局へ内議し回答を得て請求を行っているため、手術または処置項目にPDカテ抜去術が新設されることを希望する。

〔討論内容〕

県によっては、K-0003 創傷処理—筋肉、臓器に達するもの（長径 10 cm 以上）または（長径 5 cm 以上～10 cm 未満）を適用しています。CAPD カテーテル出口部変更術および長期留置カテーテル抜去術は、K-0005 創傷処理—筋肉、臓器に達しないもの（長径 5 cm 以上 10 cm 未満）を適用しています。各県でも同様の対応のようでした。

(2) シヤント

- ① シヤント PTA の間隔を 3 カ月以上空けなければいけないこと。

〔討論内容〕

これは 3 の要望事項にも多数みられます。

- 1) 手術は外保連マターである。
 - 2) 3 カ月以上のしばりをなくすこととひきかえに点数が大幅に下がる可能性がある。
 - 3) 透析業界での方向性の合意形成ができていない。
- 以上の理由により、日本透析医会としてはこの点に関して中医協、厚労省に要望事項は出していませんでした。シヤント PTA は 3 カ月に 1 回を 1 連として認める考え方があったから、逆に点数を下げられなかったので、3 カ月に 1 回はやむをえないとの意見、どこの施設も 10% 程度は 3 カ月以内の PTA が必要な患者がいるが、それでも現在の点数ならば損はないとの意見が出され、今後もこれに関しては触れないことが得策との意見が大勢でした。しかし、次のような情報提供がありました。手術料は、外保連試算を元に改定が行われるが、今回 K616-4 経皮的シヤント拡張術・血栓除去術が新設され、四肢の血栓拡張術よりかなり安価なコストが出ていました。今回の改定では点数の見直しがなかったものの、今後下げられる可能性があり、そうなれば当然回数の件について厚労省に働きかけが必要である。

2 今回の改定に関する問題点

2-1 施設基準による点数設定

- ① 今回の改定で、透析用監視装置の台数とそれに対する患者数に応じた点数設定となった。同じ医療行為を行っているにもかかわらず、患者数によって点数が下げられるのは不合理である。これを布石に今後、他の医療行為も同様の点数設定になりかねない。診療報酬削減のためにあらゆる手段

を使う国のやり方は、医療を行っているものへの侮辱であり、患者生命を脅かすものと危惧される。

- ② 慢性維持透析 1, 2, 3 の設定については、都道府県単位での透析施設数を把握したうえでの設定なのでしょうか。地方は透析施設が少ないため、透析監視装置 1 台あたり、3.5 人未満というのは公的施設以外では厳しいところが多いと予想されます。当然、どの施設でも、点数の高い方法を選択したいのは周知のごとくと思われますが、この考え方は“要治療患者を引き受けなくてもよい”の方向への指導なのでしょうか。“慢性維持透析 1 でいきます”という施設は、余裕があったとしても透析依頼があっても「当院はいっぱいの状況です。」の“受け入れ拒否”の発生が危惧されます。
- ③ 慢性維持透析に関わる施設基準で、患者数÷透析ベッド数 3.5 以下の基準はおかしい。社会復帰推進のため、火土日の夜間透析を行うと 4 となり、処置料が減額されてしまう。
- ④ 透析台数別に、その使用回数に応じて基本料金が変わるのは暴挙である。工場での生産と異なり、一人一人対応が異なり、いわゆるスケールメリットなどの考えは医療に当てはまらない。
- ⑤ 透析コストの複雑な変更、大幅な減算が問題点であると考えます。
- ⑥ 人工腎臓の届出が新しく加わり、施設基準管理や事務処理に時間を要することが多くなりました。その割に一番点数が高い人工腎臓 1 を算定することとなっても、改定前よりも点数が下がり減収となっているため、せめて点数を維持してほしかった。
- ⑦ 今回、規模の大きな施設、治療の回転のよい施設の透析手技料が下がった。多くの透析治療を必要とする患者に医療を提供している施設に対して適正な改定ではないと感じた。この改定では規模を縮小する施設が増えて透析を近くで受けられなくなる患者が発生するのではないか。
- ⑧ 災害時に被災透析患者を数週間以上に渡り受け入れるようなケースで、透析ベッド 1 台あたりの患者数が増えて、その後 1 年に渡り、透析手技料が下がってしまう恐れがある。
- ⑨ 人工腎臓 1 の届出における施設基準が今回以上

に厳しい内容とならず点数の評価を下げないでほしい。

- ⑩ 新しく届出項目を設定するのであれば、施設基準の解釈を曖昧なものせず具体的に理解できる内容としてほしい。
- ⑪ 今回の改定で大きな見直しが行われ、施設基準となり、点数が引下げとなった。患者への医療費自己負担について影響はないが、患者数が多く、回転率の高い透析クリニックなどでは、大きな減収が予想され、人員などの環境に影響が生じるのではないかと懸念する。
- ⑫ 透析機器台数に対しての患者数での点数設定のため、受け入れ患者数に制限が懸かってしまうのではないか。
- ⑬ 透析監視装置台数に対する患者割合を増やしてほしい。夜間透析を行っている医療機関にとっては平成30年度改定での減点は厳しい。(どうしても台数に対する割合が高くなってしまう)
- ⑭ 人工腎臓に係る点数が減算されているのは疑問。原因の多くは生活習慣病であり、その対策が整い透析導入件数が減少傾向であれば理解できるが、まだまだ効果がでない(透析患者が減っていない)なか、減算するのはあまりにも早計ではないでしょうか。この度、医会の先生方が頑張っていたお陰で「この程度」の減算ですんだと聞きます。
- ⑮ 効率よく透析を施行する病院・クリニックの点数が低く設定されているのかはどのように解釈すればよいでしょうか。

[医療保険委員会より]

総じて、なぜこのような訳のわからない区分が診療報酬に入ったのかという意見が多く、日本透析医会としてもまったくその通りと思います。今後、撤廃に向けて動いていきます。

支部長会において各都道府県に事前アンケートを行いました。想定した以上に首都圏で3.5以上の施設が出ていました。東京で22施設、神奈川でも10施設が確認されています。また、東北地方のある施設では、3.95であり、あと1人患者が来たら、4.0になってしまうのでしたらよいのかというような悲痛な訴えもありました。関東地方のグループ施設間で患者の移動を行っているとの情報もありました。このように、

患者に不利益となるような影響が出ていることが確認されましたので、この点数区分を撤廃する方向で動いていきたいと思っております。

2-2 導入期加算・慢透加算

- ① 「導入期加算 2. イ. 区分番号「C102」在宅自己腹膜灌流指管理料を過去1年間で12回以上算定していること」に対して基準が厳しい。
- ② 腹膜透析の実績のない医療機関にとってとても厳しい改定となった。
- ③ 療法選択外来の設置を導入期加算の必須条件とするというのが、次期診療報酬改定における既定路線であると聞いております(H30年4月改定の方向性をさらに進める形です)。
- ④ 療法選択算定(100点)のPD療法説明案件、移植療法説明案件の具体例、同じく導入期加算(400点)の移植説明案件が不詳不備です。
- ⑤ 保存期腎代替としてのCAPDをすすめるのはおかしいのではないか。
- ⑥ 導入期加算2の施設基準要件として、腎移植に向けた手続きを行った患者への具体的なサポート内容(相談内容など)が明記されておらず曖昧な届出項目となっている。
- ⑦ 慢性維持透析患者・外来医学管理料導入加算に対する施設基準について、腹膜透析を施行できる施設であるにもかかわらず、過去1年間に腹膜透析患者がいらないというだけで、加算が算定できないのはいかがなものでしょうか。
- ⑧ 当院では、数百メートル離れた二つの施設で保存期外来と透析専門クリニックを分けているが、同じ建物ではないので、腎代替療法実績加算が算定できないという解釈でしょうか。
- ⑨ 腎代替療法説明外来自体への点数をつけていただきたい(透析に関する点数はありませんが)。

2-3 時間区分・長時間加算・夜間加算

- ① HD時間による診療報酬が頻回に変更されるのが困る。
- ② HD時間の長さによる区別はコストに対して適当であるのか。
- ③ 患者希望で短時間となるケースも多々あるため、長時間のみ有利になる改定はいかがなものか。

- ④ 6時間以上の透析に対する評価が不十分.
- ⑤ オーバーナイト透析についてもそれなりの評価を希望.
- ⑥ 夜間透析の加算が少し上がったが、まだ不十分である.
- ⑦ 6時間以上HDを行った場合、長時間加算(150点/1回)が算定可能ですが、この場合6時間を必要とした理由を摘要欄に記載する必要はありますか.

2-4 水質確保加算

- ① 水質確保加算の減点. 無菌かつ無エンドトキシンは重要であり、水質管理には検査費用やETRFの交換が必要.
- ② 水質加算Iがなくなったこと.
- ③ 水質確保加算が一律10点になったので、以前の20点に戻してほしい.

2-5 障害者加算

- ① 今回の改正で以前より要望していた障害者加算や管理困難な患者への加算点が見直されてよかったです.

2-6 その他

- ① ダイアライザの償還も下がり、診療報酬も30~35点減となり、水質も10点減となっていて、月8%の減収となる.
- ② ダイアライザとヘモダイアライザの薬価差が大きすぎる.

3 要望事項

今回も多数の要望が各都道府県支部から出されました。以下、代表的な要望に関して診療行為別に記します。医療保険委員会で協議し、次回改定要望の参考としたいと思います。

3-1 基本診療料

- ① DPC入院において、JO38人工腎臓3その他の場合において、保険医療材料の算定を認めていただきたい.
- ② 入院の包括のため、新薬をはじめ、ロカルトロールなどの点数が高いため考慮してほしい.

- ③ DPC・急性期病棟での算定は、人工腎臓(その他)による分岐にて算定を行っていますが、地域包括病棟では、人工腎臓(その他)算定時の材料および薬剤が包括の対象となっているため、材料・薬剤の出来高算定を要望します.
- ④ 看護必要度の基準値をさげていただきたい.
- ⑤ 地域包括診療料の要件のハードルはまだ高いように感じます.

3-2 医学管理

- ① これ以上、慢性透析管理料・人工透析処置料を下げないこと.
- ② 糖尿病合併症管理料170点について、糖尿病患者に限らず透析患者も足病変に罹患するリスクは高く、透析患者に対するフットケアが算定できるようにしていただきたい.
- ③ 同一の保険医療機関において、同一月内に入院と入院外が混在する場合、または人工腎臓と自己腹膜灌流療法を併施している場合、慢性維持透析患者外来医学管理料を算定できないことになっており、「安定した状態にある慢性維持透析患者」に含まれる要件の緩和を要望致します.
- ④ 別の疾患(肺炎等)にて撮影した胸部X-Pは、写真診断・撮影も算定可にしてほしい.

3-3 検査・画像

- ① パーサビブ投与時のCa, P, PTHの検査について、医科点数表の慢透の文書にはエチルカルセチド(パーサビブ)の記載がなく、今回改定より該当項目を選択しなくてはならなくなったため、医科点数表に追加していただきたい。シナカルセット同様に使用後3カ月間のCa, P, PTHは認めていただきたい.
- ② シャントエコーに対するドップラー加算の見直し.
- ③ 透析医療における感染対策の観点から、透析患者に対する感染症検査(HIV・ATLなど)の保険適用を認めていただきたい。現在は、病院負担で行っている.

3-4 投薬・注射

- ① ノバスタンHI注は、現在の適応が脳血栓とな

っていますが、シャント血栓の溶解剤としても非常に有効です。適応拡大をお願いします。

- ② 湿布と軟膏をできる限り多くほしがる患者にたいしては、一定以上は自費にするなどの対応が必要と思われる。当院では一定以上は自費にしているが、他の医療機関との差が出てしまっている。
- ③ リクセル、パルクスなどの使用期間について明文化を願いたい。
- ④ 投薬7種制限の緩和。
- ⑤ 内科医が1年間にわたり同一眠剤を同一処方で処方したときにペナルティを課せられるのは理不尽。患者にあった処方であれば問題ないはずである。
- ⑥ 副甲状腺機能亢進症治療薬は将来包括化しないでほしい。

3-5 処置

(1) 下肢末梢動脈疾患指導管理加算

- ① 下肢末梢動脈疾患指導管理加算について、管理・指導に要する時間に対して評価が低い。
- ② 下肢末梢動脈疾患指導管理加算について、現在月1回100点の点数となっていますが、下肢末梢動脈疾患重症化予防のため、下肢の炭酸浴等も行っており、保険点数の考慮もしくは下肢の炭酸浴の保険点数化の検討をお願いしたい。
- ③ 下肢末梢動脈疾患指導管理加算の評価をあげてほしい。

(2) ESA

- ① ESAは患者によって使用量が違うため出来高に戻してもらいたい。
- ② 貧血の患者がとても多い。エリスロポエチンの包括をなくしてほしい。
- ③ 透析日のエリスロポエチン・ダルベポエチン製剤の算定を可能にしてほしい。
- ④ 人工腎臓の手技料に透析液、血液凝固阻止剤、生理食塩液、エリスロポエチン製剤およびダルベポエチン製剤の費用を包括していることに関して：前3項目（透析液、血液凝固阻止剤、生理食塩液）は血液透析において必須の材料であり包括を理解できるが、エリスロポエチン製剤は全例に用いるものでなく、これを包括してしまうことに

常々疑問を感じている。現場でエリスロポエチンの使い控えが起きて患者に被害が及んでいないかと危惧する。また、腎性貧血同様に末期腎不全で問題となる二次性副甲状腺機能亢進症に対しては、静注ビタミンD製剤や静注カルシミメテックス製剤が算定できるのに、腎性貧血に対するエリスロポエチン製剤が包括されてしまうのは整合性を欠くと考えている。エリスロポエチン製剤のバイオシミュラーも普及している現在においては、手技料に合併症治療薬の費用を包括するのはやめるべきと考える。

(3) ダイアライザ

- ① ダイアライザには血液回路を含むとなっており、改定毎の引き下げによりダイアライザ・血液回路の差額が狭まってきております。ダイアライザ・血液回路を別とした価格の設定をお願いします。
- ② ダイアライザとヘモダイアフィルターの償還価格を引き上げてほしい。メーカーが新製品を開発できるように価格に反映させてほしい。
- ③ 人工腎臓用特定保健医療材料（回路を含む）について、ダイアライザと回路を合わせると保険点数より実際の納入価格のほうが高くなっているため、次期改正にて保険点数の考慮をお願いしたい。

(4) 障害者加算

- ① 今後、高齢者増加が予想されている。認知症など手のかかる患者も増加すると考えられるので、障害者加算の点数を上げてほしい。
- ② 認知症のない高齢者も加算の算定をお願いしたい。
- ③ 胸水、腹水貯留、末期癌合併の患者は、入院に限らず外来でも算定できるようにしてほしい。
- ④ 感染症患者の加算を新設してほしい。専用エリア、専用透析装置、対応消毒剤、セーフティー針、防護具、スタッフのワクチン接種など多くの対応策をとる必要がある。
- ⑤ 高齢者の透析導入が増えているため、導入するさいのリスク等を考え、導入期加算とは別に加算を検討してほしい。
- ⑥ 近年、高齢者の透析導入、認知症関連の増加等、現場の管理が非常に大変となってきている。認知

症患者については障害者加算が算定できるようにはなっているが、ADLが低下している患者や多くの疾患を抱え自立できない患者が増えており、大変さだけが増えてきている。このような現状を踏まえ点数に反映していただきたい。

- ⑦ 著しく透析困難な状況であるにもかかわらず、可能理由から算定できない患者もいる。今回点数はあがっているが、介助等が必要な患者等、具体的算定可能範囲を広げてほしい。
- ⑧ 患者の高齢化、合併症等によるADLの低下で、通院困難者が増加している問題があるので、その取り組みに関する加算を検討してほしい。(障害者等の加算の該当項目へADL評価点数での条件追加等)
- ⑨ 障害者加算の算定要件のひとつである末期癌の合併について、末期癌の定義があまりないので、例えばステージIV以上など、はっきりした条件を示してほしい。
- ⑩ 障害者加算に介護認定度を加えてほしい。認知症ではないが、高齢や長期透析患者の身体介護を要する患者に対する加算を新設してほしい。

(5) CAPD

- ① PDバッグ交換の適応拡大(ヘルパーにも許可)と、併用療法のPD/HDの別施設での施行を算定可能としたい。HIV感染患者に加算をつけてはどうか。
- ② 当院には、維持血液透析がなく、腹膜透析の併用療法のさい、PD・HDが同一施設でもなくとも保険請求ができるようにしていただけると助かります。

(6) リハビリ

- ① 腎臓リハビリテーションに対する診療報酬をわずかでもいいので認めてほしい。
- ② 慢性腎臓病および血液透析患者に対する腎臓リハビリテーション加算を認めてほしい。現在は、糖尿病透析予防指導管理料、高度腎機能障害患者指導加算(100点)である。
- ③ 透析中の廃用予防運動器リハビリテーションに対して、保険点数を認めていただきたい。

(7) 水質加算・慢性維持透析濾過加算

- ① 慢性維持透析濾過加算(50点)の増点、通常の血液透析とは異なり、特殊な機械を使用しているため、100点位でもよいのではないか。
- ② ETRFエンドトキシン捕捉フィルタの費用が請求できるように加算を要望する。
- ③ 水質加算を復活してほしい。
- ④ 透析液水質確保加算の点数をこれ以上上げずに、もう少し上げて頂きたい。水質管理の検査をするにあたってコストがとてもかかるため、割に合わないと感じている。
- ⑤ HDF加算を50点から100点に増やしてほしい。

(8) 透析回数・時間区分

- ① 時間区分を30分ごとにしてほしい。
- ② 透析時間加算をやめること(ただし、最低の透析時間のラインは設定する。4時間以上など)。
- ③ 血液透析の月当たりの回数を増していただくと幸いです。週4回(中1日の透析)を必要とする方が多くはないですがいます。
- ④ 15回以上の透析手技料の算定の緩和(妊婦中の患者しか認められていない)。
- ⑤ 月の回数制限の撤廃。

(9) その他

- ① 長期生存患者(例えば30年以上)に関する加算を新設してほしい。
- ② 今後も透析関連、特に人工腎臓の点数を下げられると、診療を維持するものままならなくなるのではないかと危惧しています。
- ③ 重症患者・導入期患者に対する加算をさらに手厚くしてほしい。
- ④ フサン使用範囲の緩和(他院眼科等の指示で長期使用)。
- ⑤ 病棟と同様に、人数の定数(看護師、臨床工学士)を設けて、それに対し報酬があるべきではないでしょうか。

3-6 手術

- ① PTAの短期入院の変動幅が大きすぎる。
- ② AVG(人工血管を用いたアクセス)に、血管内ステント挿入をしたさいの手技料を設けてほしい。

- ③ シヤント PTA 3 カ月以内の再手術時に手術費はだめでも材料費は認めてもらいたい。
- ④ 経皮的シヤント血管拡張術の3 カ月縛りを撤廃すべきである。高齢透析患者が大部分を占めている現在、動脈硬化のために内シヤントの狭窄・閉塞は頻繁に起こっている。シヤントが閉塞した場合に、医療現場では、前回の血管拡張術施行から3 カ月目を待ち、その間はカテーテルを留置するなどして対応することも少なからず起きており、留置カテーテルの管理のために多くの場合は入院となっている。カテーテル留置に伴う合併症リスクを負わせるばかりでなく、患者の生活を大きく制限してしまっており、医療費ばかりでなく社会的な損失も大きい。経皮的血管拡張術の手技料を下げても3 カ月縛りを撤廃し、日帰り手術でシヤント修復術を行った場合に加算ができるようにしていくべきである。
- ⑤ PTA 算定の3 カ月ルールについて、当院で維持透析中の患者のシヤントが閉塞し、肘部～腋窩静脈の PTA が必要になりました。当院では治療困難なためにセンターの血管外科に依頼しましたが、2 カ月前に当院で PTA を施行しているため、2 カ月前の当院のレセ請求を取り下げよう申し出がありました。このような例は年間依頼 60 例で 1~2 例ありましたが、これまでこのような申し出はありませんでした。他院で3 カ月以内に PTA を施行されていて、当院で追加 PTA を行った場合、当院から他院に取り下げ申し入れを行ったことはありません。お互い様と思っています。シヤント・PTA を多数依頼されているセンター病院、シヤント・PTA 専門医療機関はこのような問題をどのように取り扱っておられるのでしょうか。提案として、医療機関ごとに3 カ月ルールを適応する、すなわち他施設からの依頼は3 カ月ルールから除外する、あるいは材料費は請求できるなど、ルールを改変していただければ病診連携を脅かすこのような問題の解決になるのではないのでしょうか。
- ⑥ ブラッドアクセス適正管理加算、スコアリング・圧測定・エコーでの評価や、週5 日以上シヤント PTA やシヤント手術が行える施設への加算。
- ⑦ シヤント PTA の3 カ月ルールにおける期間の

短縮、高齢化などに伴い、シヤントトラブルも増加し、シヤントメンテナンスや再形成が困難になっています。特に、他院でのシヤント PTA がうまくいかず紹介された場合、3 カ月经過していないと対応が困難な場合があります。

3-7 その他

- ① 査定・減点理由について具体的に記載がないのでわかりづらい。
- ② 高齢者他、ADL 低下による通院困難者の交通費負担の増大が問題となる予想。介護保険では福祉タクシー費用を賄いきれず、在宅療養のうえで家族の負担が多大になっている。今後、要介護者への通院費用支援が望まれる。現状では、併設の施設へ入所せざるをえない患者が増える一方である。
- ③ 収入に応じて、ある程度の透析療法以外の患者負担はやむをえないと考えます。
- ④ 患者送迎費用を介護保険でまかなってもらいたい。
- ⑤ 透析に至る原疾患別に患者負担をさせるべきと考える。特に自己管理をできない糖尿病性腎症の患者は少なくとも何割かは負担をするべきだと思う。
- ⑥ 透析施設の今後の在り方（地域包括ケアシステムとの連動性）を明確化してほしい。
- ⑦ 福祉医療助成制度の変更についての説明がわかりづらく、直近まで患者へ説明がはっきりできませんでした。
- ⑧ 医療従事者の負担軽減につながる取り組みに対し評価する仕組み、もしくは経営者側が負担軽減をしないと損をするような仕組みをつくるべきと考える。
- ⑨ 消費税の取り扱いについて考慮してほしい。変更点をわかりやすくあげてほしい。急激なマイナス改定は避けてほしい。安全に透析医療を提供できる点数設定をしていただければと思います。
- ⑩ 介護や看護の必要度加算。高齢者導入による介護必要度に応じた加算。以前に比べ、明らかに車椅子利用者が増加し、看護師やヘルパーまたは事務員の負担が増加しています。また、合併症増加による看護必要度が高い患者への加算もあればと

願っています。

- ⑪ 透析施設感染対策加算。感染対策委員会を設け、肝炎や流行性感染症に対する勉強会を開催し、感染対策を講じている施設への加算。プレフィルド製品の積極的な導入。
- ⑫ 身体障害者手帳申請において Ccr 値が 10 ml/分以上、または血清 Cr 濃度が 8.0 mg/dl 未満であっても透析療法を必要とする患者がいるので、詳しい病状詳記などを条件に認定していただきたい。

2018年3月改訂版「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」

—背景にある倫理的考え方—

圓増 文 大北全俊 浅井 篤

東北大学大学院医学系研究科医療倫理学分野

key words：人生の最終段階における医療，プロセス・ガイドライン，共同の意思決定，アドバンス・ケア・プランニング，事前指示

要 旨

2018年3月14日に「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」（以下「ガイドライン」と表記）が改訂版として厚生労働省から公表された。さらに、2018年度の診療報酬改定では「国民の希望に応じた看取りの推進」の観点から、看取りに関連した報酬の算定要件として、同ガイドラインに沿った対応が追加された。ガイドラインに沿った対応をとるためには、その前提にある考え方を理解することが不可欠であるだろう。本稿では、ガイドライン策定および改訂の前提にある倫理的な考え方を明らかにする。

1 ガイドライン策定の社会背景

「ガイドライン」は、2007年に策定された「終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン」の最新改訂版である。このガイドライン策定の契機となったのは、2006年、富山県射水市民病院で起きた人工呼吸器取り外し事件である。この事件では、終末期の患者7名から人工呼吸器を取り外した医師が書類送検され、それをきっかけに、生命維持治療の差し控えと終了（中止）をめぐる問題への社会的な関心が高まった。同ガイドラインは、延命維持治療の差し控えや終了という選択の可能性を視野に入れて策定されたものである。その後、2016年の同ガイドライン改訂では、名称

の「終末期医療」が「人生の最終段階の医療」へと変更された。

策定から10年経って行われた今回の改訂では、さらにガイドラインの名称に「ケア」が追加された。在宅医療や介護施設でのガイドライン活用を念頭においての変更である。それ以外にも、今回の改訂では、いくつかの点で変更が加えられている。具体的にどのような変更が加えられているのか、そして変更の前提にはどのような倫理的な考え方があるのかを見る前に、まず、これまでのガイドラインの改訂のなかで一貫して採用され続けている基本方針を確認しておきたい。そのうえで、今回の改訂での主な変更点の一つとしてアドバンス・ケア・プランニング（advance care planning; ACP、以下「ACP」と表記）の概念を取り上げ、背景にある倫理的な考え方を解説する。

2 ガイドラインの基本方針

2-1 プロセス・ガイドライン

「ガイドライン」の名称「……のプロセスに関するガイドライン」の部分が表しているように、このガイドラインは、いわゆる「プロセス・ガイドライン」である。この点は、2007年の策定以降今回の改訂に至るまで変わることはない。プロセス・ガイドラインは、同じ治療方針に関わるガイドラインでも、いわゆる「診療ガイドライン」とは性質が大きく異なる。一般に診療ガイドラインは、問題となる患者の症状や病態

それぞれについて、エビデンスを基にして、推奨される医学的処置や治療方針が提示されるという形をとる。これに対し、プロセス・ガイドラインでは、どのようなプロセスを経て治療方針を定めていくべきかが提示される¹⁾。

人生の最終段階にある患者の治療方針をめぐる問題に関して——とくに延命治療の差し控えや終了という選択肢が倫理的に許されうるのか否かの問題に関して——かつて米国では、診療ガイドラインと同じタイプのガイドラインの策定をしようとする試みがあったものの、現在、米国を含め国際的に広く影響力をもっているのは、プロセス・ガイドラインである²⁻⁴⁾。

人生の最終段階の医療に関して、このように広くプロセス・ガイドラインが重視される前提には、「人生の最終段階の医療にあつて重要なのは、一人ひとりの患者が最期まで尊厳をもって自分らしくその人生を全うすることができるよう、患者と家族をサポートすることだ」という考え方がある⁵⁾。そのようなサポートのためには、患者の病態・病状に応じた一律の対応をとることよりも、むしろ患者の病態・病状を踏まえつつも、さらに患者一人ひとりの生活スタイルやこれまでの生き方、また患者自身の考え方などを踏まえ、「その患者」にとっての最善の個別的な対応をとることが重要となる。一定の意思決定のプロセスはそうした個別的な対応のために不可欠なものとして位置づけられるのである。

したがって、一般にプロセス・ガイドラインにおいて示されているのは、「患者がどのような病態・症状になったら、延命維持治療の差し控えや終了が推奨されるか」や「差し控えや終了を実施した医療者が免責されるか」ではなく、むしろ「そうした選択肢を含めた患者の治療方針を、どのようなプロセスを経て誰が決めることが推奨されるか」である。

では、具体的にどのような決定のプロセスが推奨されているのか。以下ではその点を、「ガイドライン」の文章に即して、確認していきたい。

2-2 ガイドラインの基本方針

「ガイドライン」の基本方針は下記の3点にまとめられる^{1,5)}。

- ① 医療者側の判断は医師単独で行うのではなく、医師だけで対応するのではなく、看護職やソーシ

ヤルワーカーなど多職種を含めたチームによって行うこと。

- ② 患者の意思を尊重すること。

- ③ 患者本人と家族への緩和ケアを充実させること。

ここではこのうち②の基本方針に着目し、この方針に基づいて具体的にどのようなプロセスが推奨されているのかを、前提にある倫理的な考え方と併せてみていきたい。

「ガイドライン」冒頭「1 人生の最終段階における医療・ケアの在り方」の①では、決定プロセスの基本原則について次のように述べられている。

「医師等の医療従事者から適切な情報の提供と説明がなされ、それに基づいて医療・ケアを受ける本人が多専門職種の医療・介護従事者から構成される医療・ケアチームと十分な話し合いを行い、本人による意思決定を基本としたうえで、人生の最終段階における医療・ケアを進めることが最も重要な原則である」

一部用語の変更はあるものの、この原則は2007年の策定以降、一貫して採用されてきたものである。つまり、医療の方針を定めるプロセスにおいては、患者の意思を尊重すること、さらに、その患者の意思が適切な情報に基づいたものだと確認することが重視されている。これは、いわゆるインフォームド・コンセントの考え方を表している。1990年代以降、日本に導入されたこの考え方は、自由や自律と呼ばれる価値、すなわち「誰しも自分の生き方を自分で決める自由を認められなくてはならない」という仕方で表現される価値を根拠としている。ただし、ここで求められるプロセスは、いわゆる「説明と同意」と同じではない。

しばしばインフォームド・コンセントは「説明と同意」と訳されることがあるが、「説明と同意」といった場合、通常イメージされるのは、医療者側が説明し、患者側が同意を与えるプロセスであるだろう。しかし、上記の文章に「……本人が多専門職種の医療・介護従事者から構成される医療・ケアチームと十分な話し合いを行い……」とあるように、「ガイドライン」が求めるプロセスでは、医療者側だけが説明するのではなく、患者の側も（時には家族が代わって）、自身の生活スタイルや考え方、希望など、治療方針の決定に影響することについて説明し、さらに、患者と医療者の両者が互いの説明を踏まえて、合意に向けて話し合い

を行う。つまり、「ガイドライン」が推奨する決定のあり方は、単に「患者が決めたことだから、医療者側は受け入れる」というものではない。推奨されているのは、医療者と患者とが「何が患者にとって最善の方針か」を話し合い、決定の根拠（理由）となる事実や考え方を共有したうえで、一緒に決定を導いていくことなのである。このような意思決定は一般に、「共同の意思決定（shared decision-making）」と呼ばれている⁶⁾。

当事者間の話し合いと合意を重視するという方針は、患者の意思が明確ではない場合においても維持されている。ガイドライン「2 人生の最終段階における医療・ケアの方針の決定手続」の(2)では、本人の意思の確認ができない場合の決定の手順が示されている。簡単に述べるなら、それは「本人にとって最善の方針が何であるかについて、〔患者〕本人の推定意思を考慮しつつ、家族と医療・ケアチームが十分に話し合い、合意を形成する」という手順である。つまり、患者の意思が明確ではない場合には、患者に代わって、家族の役割が重視されることになるのだが、ただその場合でも、「ガイドライン」が推奨するのは「家族に決定を委ねる」という決定のあり方ではない。「患者にとって何が最善なのか」について医療者側と家族とが話し合いを重ね、合意を目指していくという、共同の意思決定のプロセスを経ることが推奨されているのである。

「ガイドライン」では、患者が最期まで尊厳をもって自分らしくその人生を全うするためには、このような合意を目指した当事者間の話し合いのプロセスが不可欠だと考えられている。したがって、もしある患者について延命措置の差し控えや終了の方針が倫理的に認められる（あるいはむしろ倫理的に推奨される）としたら、その根拠はそうした方針がまさにこのようなプロセスを経て導かれたものだという点に求められる。

3 ACP 概念にまつわる議論と課題

次に、今回の改訂での主な変更点を見ていくことにしたい。厚生労働省は今回の改訂の主なポイントとして五つの点をあげている¹⁾。ここでは、そのうち「心身の状態の変化等に応じて、本人の意思は変化しうるものであり、医療・ケアの方針や、どのような生き方を望むか等を、日頃から繰り返し話し合うこと（＝

ACPの取組）の重要性を強調」という点に注目して、ACPの概念が登場した背景にある倫理的な考え方を確認する。

「ACP（アドバンス・ケア・プランニング）」とは、advance care planningの略語であり、患者と家族が医療ケアスタッフと相談しながら医療とケアに関して意思決定していくプロセスを指す⁷⁾。この概念は、事前指示の欠点を補うものとして、近年、人生の最終段階に関わる医療の様々な領域において注目されている。ここでいう「事前指示（advance directive）」とは、意思決定能力の低下や喪失に備えて、十分な能力があるうちに自分の意思を、文書もしくは口頭により表示しておく方法のことである^{8,9)}。

こうした事前指示の概念は、歴史的には1970年代以降、自由や自律に対する個人主義的な理解を根拠として、米国を中心に発展、浸透してきたものである。先に触れたように、自由や自律とは、「誰も自分の生き方を自分で決める自由を認められなくてはならない」という形で表現される価値であるが、より具体的に何をもって自由と見なすのかについて、西洋社会の伝統ではこれまで様々な解釈が出されてきた⁸⁾。

このうち特に米国でこれまで支配的だったのは、「個々人が周囲の人間や社会（とくに国家）からの介入を受けずに自分で決めること」をもって自由とみなす理解である。自由のこのような個人主義的な理解に照らすなら、医療の方針を決めるのは、医療者でも患者の家族でもなく、患者自身なのであり、人生の最終段階における医療でもこの点は変わらない。人生の最終段階にあって患者が自身で自分のことを決められないという可能性があるのだとしたら、そうした場合に備え「予め自分で決めておくこと（あるいは決めておいてもらうこと）」が、その人の自由が尊重されるために不可欠である——事前指示の概念が発展してきた背景にはこのような考え方の影響がある⁶⁾。

事前指示の概念が誕生した米国では、事前指示の法的効力を認める法律がすべての州で設けられている⁹⁾。日本では、そうした事前指示にまつわる法制度はないが、例えば日本救急医学会・日本集中治療医学会・日本循環器学会による「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン」¹⁰⁾や、日本医師会による「終末期医療に関するガイドライン」¹¹⁾のように、人生の最終段階に関するガイドラインのなかには事前指

示に言及しているものがある。

しかし他方で、事前指示に関して、これまでいくつかの課題が国内外において指摘されてきた^{6,9,10)}。例えば、自らの死期が近づいた時、人が冷静ではいられず、これから先のことについて思い悩み、環境や症状のわずかな変化でも気持ちや意思が揺れ動くことは当然考えられることだろう。事前指示という方法では、そうした変化に対応することができない可能性がある。また、本人がせっかく事前指示書を作成したとしても、その内容や作成した事実を家族が共有していなかった場合、必要な時に事前指示書を見発見できなかったり、文書を読んでも家族が患者の真意を理解できなかったりする可能性がある。その他にも様々な問題点が指摘されているが、ACPはこうした事前指示の問題点を補う形で、発展してきたものである。

事前指示を作成するさいに関心を向けられるのは、例えば延命措置を継続するか否かといった、人生の最終段階における医療のあり方に関する事柄が中心となるのに対し、ACPを行うさいに関心が向けられるのはそうした事柄にとどまらない。2018年3月に日本医師会によって作成されたパンフレット「終末期医療アドバンス・ケア・プランニング（ACP）から考える」では、ACPで話し合うことの例として、家族構成や暮らしぶりといった患者の状況、これまでの暮らしで大事にしてきたこと等の患者の人生観や価値観、そして、これから経験してみたいことや大切な人に伝えておきたいことといった希望があげられている³⁴⁾。

こうしたACPの理論的な根拠としてよく引き合いに出されているのが、先に触れた「共同の意思決定」という考え方である。この考え方は、自由に対する個人主義的な理解を批判する議論のなかで形成され発展してきたものであり、患者側と医療者側双方の話し合いと合意形成を重視するという点に特徴がある。

例えば清水哲郎はこのような考え方を「情報共有—合意モデル」という形で擁護している。彼によると、医療者側は患者の身体とその生命に注目し、医学的な見地から、患者に説明を行い、一定の選択肢を推奨する。しかし、どのような治療方針がその患者にとって最善かということは、こうした医学的な情報のみに基づいて決まるわけではない。問題となるその患者のこれまでの人生についての情報や、これからの生き方や価値観についての情報も患者にとって最善の治療方針

を選ぶうえで重要な情報なのであり、これらは基本的に患者の側から提供されるものである。そこで、情報共有—合意モデルによると、患者側と医療者側とが互いに情報を提供し合い、それらを共有し、何がある人にとって最善の治療方針であるかについて話し合うことを通じて、決定が導かれることになる¹¹⁾。「共同の意思決定」という言葉が指しているのは、このようなプロセスそれ自体なのである。

こうした共同の意思決定に基づくなら、ACPにおける話し合いの結果として事前指示書の作成が期待されるにしても、より重要なのは、話し合うというプロセスそのものである。患者にとっては、日ごろから繰り返し話し合うことによって、人生の最終段階の生き方にまつわる自身の価値観や考え方を自覚し、治療方針に関する自身の希望や意思を明確にしていくことが可能になる。また、医療者や患者の家族からすると、事前指示書では表しつくすことのできない患者の価値観や考え方、希望を、繰り返しの話し合いを通じて共有することができ、それによって、患者の意思が確認できなくなった時でも、複雑な事態に柔軟に対応することが可能になる。さらに、ACPによって、日常的な医療やケアに対する患者とその家族の満足度が向上するとも言われている⁹⁾。つまり、最終的に事前指示書が作成されるかどうか、そして指示書通りに看取りを行うかどうかといった問題とは別に、ACPのプロセスを踏むということは、それ自体で、患者の自由を尊重することの表れと捉えることができる。

先に述べたように、「ガイドライン」が一貫して採用してきた基本方針にはすでに共同の意思決定の考え方が示されている。この点を踏まえるなら、今回の改訂は、そのような従来からの基本方針をより明確、かつ具体的に示す方向での改訂だと言ってよいだろう。最新版ガイドライン「1 人生の最終段階における医療・ケアの在り方」の①には、新たに下記のような文言が追加される形で、ACPの考え方が示されている。

「また、本人の意思は変化しうるものであることを踏まえ、本人が自らの意思をその都度示し、伝えられるような支援が医療・ケアチームにより行われ、本人との話し合いが繰り返し行われることが重要である。さらに、本人が自らの意思を伝えられない状態になる可能性があることから、家族等の信頼できる者も含めて、本人との話し合い

が繰り返し行われることが重要である。」

4 透析医療での ACP の実践に向けて

人生の最終段階の医療に関して透析医療で提起される倫理的課題のひとつに「医学的には透析が有効である患者に対し、透析開始を見合わせる（またはいったん開始した透析の継続を見合わせる）ことが倫理的に許されるか否か」という問題がある。例えば、日本医師会の「医の倫理について考える—現場で役立つケーススタディ」では、こうした問題にまつわる事例として、三事例があげられている⁴⁵⁾。また、いくつかの学術論文でも、このような問題に関わる事例が紹介されている^{12~14)}。

透析見合わせの是非をめぐることは、すでに2014年、日本透析医学会から発表された「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」において一定の見解が示されており、それは、患者の意思を基本としつつ、患者と医療チームとが共同の意思決定を行うというプロセスを重視するものである点で、「ガイドライン」が一貫して採用してきた基本方針と一致する。すなわち、同提言に示されている見解とは、患者と医療チームとが共同の意思決定のプロセスを通じた結果としての透析見合わせであれば、そのような方針は患者にとって最善の治療方針でありうるとする見解だと言える。しかし、今回の厚生労働省のガイドライン改訂によって何より強調されているのは、透析の見合わせの是非の問題が生じてから初めてガイドラインに則ったプロセスを踏むというよりも、むしろ、そうした問題が生じる以前から、さらに、そうした問題が生じる見込みがあるか否かとは関わりなく、個々の患者の必要に応じてACPのプロセスを踏むことの重要性である。

近年、ACPの日常的な実践に向けて、研修プログラムの開発・実施やツールの開発など、様々な取り組みがなされている。透析医療に関しては、高齢CKD患者に特化した意思決定支援ツールが開発されており、それをを用いたACPの実践も考えられる¹⁵⁾。こうした様々な取り組みを通じて、今後ACP実践は広まることが期待される。

他方で、ACPの実践にあたっては様々な点で配慮を必要とする。例えば、医療者側がACPを急ぐあまり、患者やその家族の受け入れ態勢が整っていない中

で、あるいは彼らとの信頼関係が十分形成されていない中でACPが開始された場合、かえってACPは患者やその家族にとって害となる可能性がある。また、ACPの実践は早すぎても遅すぎても十分な効果を得ることはできず、適切なタイミングでの実施が重要だという指摘がある¹⁶⁾。具体的にどのようにACPを実践していくのが適切なのかということは、まだまだ検討の必要があるだろう。ただ、最後に今一度強調しておく、ACPを実践していくうえでの根幹をなすのは、目の前にいるその患者の意思を尊重し、それを通じて、最期まで尊厳を保ちつつその人らしい生をまっとうできるように、個々の患者の生活を支えていこうという倫理的な姿勢なのである。

文 献

- 1) 会田薫子：高齢者の平穏な最期を支援する医療のあり方。死の臨床 2017; 40(1) : 30-31.
- 2) 香川知晶：死ぬ権利。東京：勁草書房、2006：224-228.
- 3) Berlinger N, Jennings B, Wolf SM : The Hastings Center Guidelines for Decisions on Life- Sustaining Treatment and Care Near the End of Life- Rev. and Expanded, 2nd ed. Oxford : Oxford University Press, 2013 (前田正一監訳：ヘイスティングス・センター ガイドライン 生命維持治療と終末期ケアに関する方針決定。京都：金芳堂、2016)。
- 4) British Medical Association : Withholding and Withdrawing Life-prolonging Medical Treatment, Third Edition. Oxford: Blackwell Publishing, 2008.
- 5) 樋口範雄：続・医療と法を考える 終末期医療ガイドライン。東京：有斐閣、2008.
- 6) 会田薫子：意思決定を支援する。清水哲郎、会田薫子編。医療・介護のための死生学入門。東京：東京大学出版会、2017：75-111.
- 7) 会田薫子：ACPの背景にある臨床倫理の問題・課題。がん看護 2017; 22(7) : 698-701.
- 8) 圓増 文：自律は「尊重の対象」なのか：生命倫理における自律概念の再検討。エティカ 2014; 7 : 101-126.
- 9) 樋口範雄：終末期医療と法的課題。清水哲郎、会田薫子編。医療・介護のための死生学入門。東京：東京大学出版会、2017：197-225.
- 10) 清水哲郎：事前指示を人生の最終段階に関する意思決定プロセスに活かすために。日本老年医学会雑誌 2015; 52(3) : 224-232.
- 11) 清水哲郎：臨床死生学の射程。清水哲郎、会田薫子編。医療・介護のための死生学入門。東京：東京大学出版会、2017：31-74.
- 12) 藤倉恵美，大内雄太，宮崎真理子，他：患者本人が決断した維持血液透析の見合わせについて—維持血液透析の開始

と継続に関する意思決定プロセスについての提言——を運用するうえでの課題. 透析会誌 2015; 48(12): 705-712.

- 13) 石川英昭: 慢性腎臓病治療における終末期医療に関わる諸問題. Geriatric Medicine (老年医学) 2018; 56(2): 145-148.
- 14) 三浦靖彦, 桑野稔啓, 山田高広, 他: 倫理カンファ・各科のケース 透析医療の倫理的側面と臨床倫理コンサルテーション. Modern Physician 2018; 38(1): 37-40.
- 15) 大賀由香, 斎藤 凡, 他: 高齢者ケアと人工透析を考える. 東京: 医学と看護社, 2015.
- 16) Billings JA, Bernacki R: Strategic Targeting of Advance Care Planning Interventions. JAMA Internal Medicine 2014; 174(4): 620-624.

参考 URL

- ‡1) 厚生労働省 「人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン」の改訂について」 <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000197665.html> (2018/8/24)
- ‡2) 日本救急医学会・日本集中治療医学会・日本循環器学会 「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン——3学会からの提言——Q&A集」 http://www.jaam.jp/html/info/2014/pdf/info-20141104_02_03.pdf (2018/8/24)
- ‡3) 日本医師会 第X次生命倫理懇談会 「終末期医療に関するガイドラインについて」 http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikai/ken/20080227_1.pdf (2018/8/24)
- ‡4) 日本医師会 「終末期医療 アドバンス・ケア・プランニング (ACP) から考える」 https://www.med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/006612.html (2018/8/24)
- ‡5) 日本医師会 「医の倫理について考える—現場で役立つケーススタディー」 http://dl.med.or.jp/dl-med/doctor/rinri_cs.pdf (2018/8/24)

‡1) 厚生労働省 「人生の最終段階における医療の決定プロセ

平成 30 年診療報酬改定における 腹膜透析関連改訂内容の経緯

中元秀友

埼玉医科大学総合診療内科

key words : 高齢化社会, 地域包括ケア, 透析医療, 腹膜透析, 生命予後

要 旨

我が国の高齢化は世界に例をみない速度で進行している。このような状況下、わが国では近い将来、人口構造が大きく変化して「超少子高齢化」社会がくる事が予測されている。このような超高齢化社会の到来に合わせて、今後、国が進めていこうとする診療政策に「地域包括ケアシステム」がある。地域包括ケアシステムでは、各地域がその実状に合わせて地域の医療体制を構築していく。その根本は、超高齢者を含む高齢者の生活の場は地域の自宅であり、透析医療に関しても在宅が前提となる。自宅から通院で透析を行う血液透析は問題ないが、入院で血液透析を行っている高齢者の患者も自宅へ戻ることが推奨される。

地域包括ケアシステムを考えれば、透析医療としての在宅透析は最も推奨すべき透析方法であり、在宅療法で自由度が高い腹膜透析 (PD) は、今後、国が最も推奨していく透析方法の一つとなりうる。その流れの一つとして、2016 年以後、重症者管理加算として、PD 患者でも訪問看護管理療養費の算定日数制限が緩和された。この流れも、地域包括ケアとして PD を積極的に推奨しようとする厚生労働省の方向性に準じたものと思われる。

2018 年度の診療報酬改定では「II 新しいニーズにも対応でき、安心・安全で納得できる質の高い医療の実現・充実」の項目のトップの「1. 重点的な対応が求められる医療の充実」の 6) として「適切な腎代替

療法の推進」が提示された。これは、これまでの診療報酬では適切な腎代替療法を提供していなかったことを国が指摘している事を示している。特に別表として「適切な腎代替療法推進の考え方」を明記している。

ここに明記されていることは「(2) 日本は諸外国と比べ、腹膜透析や腎移植が普及していない」、「(3) 施設の規模や、透析装置と患者数の比には、ばらつきがあるが、同一の診療報酬となっている」とある。これに対応することとして、「腹膜透析や腎移植に資する取り組みや実績等を評価」、さらに「血液透析の診療報酬を、施設の効率性等を踏まえた評価となるよう適正化」と明記した。これに準じた診療報酬の改訂が行われている。今後の診療報酬改訂でもこの方向性は維持されるものと思われる。

今回の診療報酬改定の基本は、あくまで「適切な療法選択」を行うことにある。自己管理が可能で PD を望む患者に PD を行うことは重要である。しかしながら、自己管理が十分行えず、家族の負担になるような場合には HD を選ぶことは当然の流れであろう。家族の負担等も十分に考慮し、家族を交えた説明を行い、最終的な療法を選択すべきである。

より良い日本の透析療法を維持し、最高の医療を患者に提供できるよう、日本透析医学会と日本透析医会は今後も協力し合い、透析医療のあり方を考えていく事が重要であろう。

はじめに

内閣府の報告^{※1)}によれば、先進諸国の高齢化率の比較で我が国は1980年代までは下位、90年代にはほぼ中位であったが、平成17(2005)年には最も高い水準となった。また、高齢化の速度について、高齢化率が7%を超えてからその倍の14%に達するまでの所要年数(倍加年数)によって比較すると、フランスが126年、スウェーデンが85年、比較的短いドイツが40年、イギリスが46年であるのに対し、我が国は昭和45(1970)年に7%を超えると、その24年後の平成6(1994)年には14%に達している。このように、我が国の高齢化は世界に例をみない速度で進行している。地域別に高齢化率の今後の推移をみると、これまで高齢化が進行してきた先進地域はもとより、開発途上地域においても、高齢化が急速に進展すると見込まれている(図1)^{※1)}。

このような状況から、わが国では近い将来、人口構造が大きく変化して「超少子高齢化」社会がくる事が予測されている。今後、高齢者は急激に増加し、老年人口は2010年の2,948万人から2035年には3,741万人に、さらに75歳以上の後期高齢者人口は2010年の1,419万人から2035年には2,278万人に1.6倍に増加する事が予測されている。このような「超少子高齢化」に合わせて人口の減少も予測されており、対照的に医療費や税金を負担する生産年齢人口の大幅な減少が予測されている。

日本は世界で最も急速に高齢化が進行している医療先進国である。その結果、わが国は現在すでに高齢化社会に直面しており、今後は超高齢化社会が現実のものとなってくる。さらに、わが国では少子高齢化に伴う生産年齢人口の減少に直面しており、それに伴い高齢化社会に向けた医療のあり方が問題となっている。しかしながら同様な現象は今後世界中で生じ、高齢化

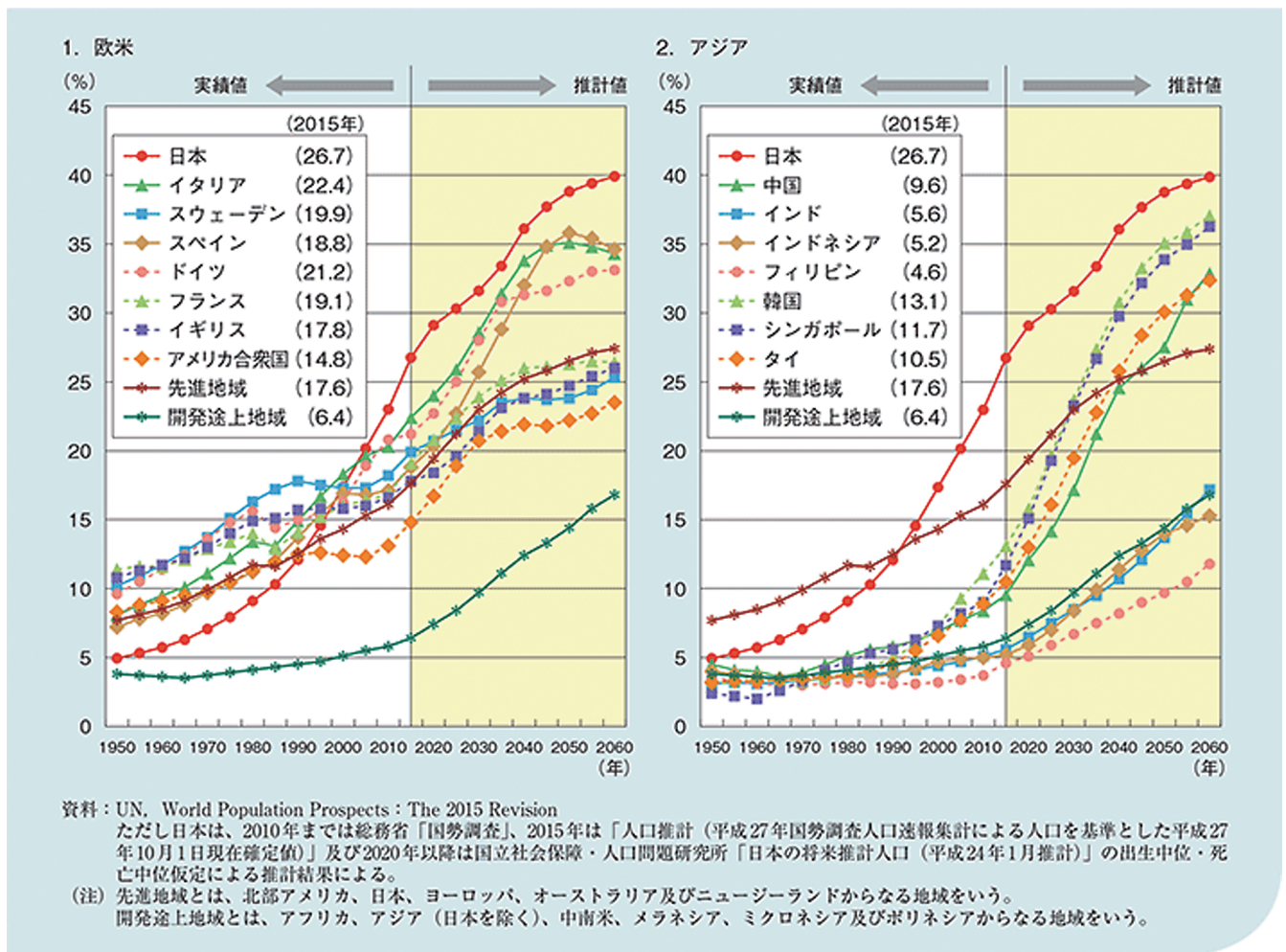


図1 近年の世界の高齢化率の推移
(参考URL ※1より)

社会に伴う医療費の高騰は、今後、世界各地で問題となる可能性がある。わが国の未来は世界の医療の未来を示すものと考えられている。

このような状況下、わが国の透析医療の特徴として透析患者の高齢化、特に透析導入患者の高齢化が現実になっている。今後の透析医療を考える場合、透析患者の高齢化は重要なポイントとなる。

1 超高齢化社会の到来と地域包括ケア

このような超高齢化社会の到来に合わせて、今後、国が進めていこうとする診療体系の政策に「地域包括ケアシステム」がある（図2）。地域包括ケアシステムという用語が初めて使われるようになったのは2005年の介護保険法の改定後であり、今後、少子高齢化社会の進行に伴い予想される多くの問題を緩和するための方策であった。その手始めに、地域住民の介護や医療に関する相談窓口である「地域包括支援センター」の創設が打ち出されたのが最初であった。

その後、2011年の同法改正（同法の施行は2012年4月より）では、条文中に「自治体が地域包括ケアシステム推進の義務を担う」と明記され、システムの構築が義務化された。2015年の同法改正では、地域包括ケアシステムの構築に向けた在宅医療と介護の連携推

進、地域ケア会議の推進、さらに新しい「介護予防・日常生活支援総合事業」の創設などが取り入れられ、国は地域包括ケアの推進にさらに力を入れている。2018年の診療報酬改定においても、今後の目指す医療体制として「地域包括ケアシステムの推進」が明記されており、今後の診療報酬改定も「地域包括ケアシステムの推進」が前提となることが明らかである。では地域包括ケアとはどのようなシステムなのであろうか？

地域包括ケアシステムとは、超高齢者が住み慣れた環境である地域の自宅で、日常生活を送っていく事を前提とするシステムである（図2）^{※3}。超高齢者は多くの疾患を持病として持つ患者も多く、また自力での生活維持が困難な患者も多い。このような高齢者を効率よくサポートするために、家族、地域の医療機関、介護施設、さらに自治体等が協力して状況に応じて助け合いながら、サポートしていく事を目的としている。特に「住まい」「医療」「介護」「予防」「生活支援」といった五つのサービスを一体的に提供できる体制を構築しようとするものが、地域包括ケアシステムである。

地域包括ケアシステムは繰り返して述べているように、厚生労働省が強く推奨するシステムであり、各地域がその実状に合わせて構築していくことを前提とし

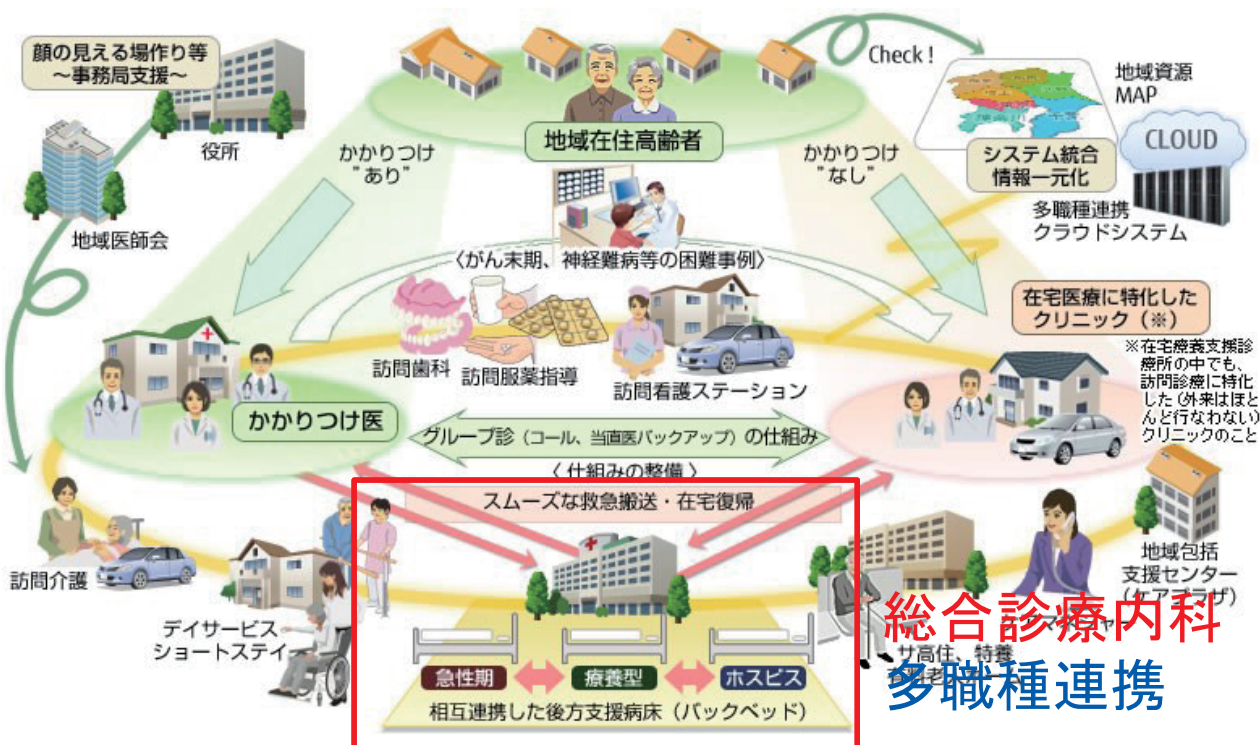


図2 患者や家族にシームレスな在宅療養サービスを提供（地域包括ケアネットワーク）

（参考 URL ^{※3}より一部改変）

ている。その前提の根本は、超高齢者を含む高齢者の生活の場は地域の自宅であり、在宅での治療が基本となる(図2)。

透析医療に関しても、地域包括ケアシステムが前提となる。したがって、今後の透析医療の基本は在宅が基本である。自宅から通院で透析を行う血液透析は問題はないが、入院で血液透析を行っている高齢者の患者も自宅へ戻ることが推奨される。地域包括ケアシステムを考えれば、透析医療としての在宅透析は最も推奨すべき透析方法であり、在宅療法で自由度が高い腹膜透析(PD)は今後、国が最も推奨していく透析方法となりうる。

2 本邦の透析医療の現状と問題点

—2016年12月31日現在の日本透析医学会統計調査より

図3には、日本透析医学会の統計調査委員会の結果^{※2}から、2016年度末の本邦透析患者の現状を示す。2016年12月31日現在で329,609人の患者が透析を行っており、2015年12月31日と比較して4,623人(+1.4%)の増加であった。わが国の透析患者の特徴として現在なお着実に増加しているものの、その増加率は減少している。その理由は、国民の高齢化に伴い透析患者が高齢化していること、さらに導入理由が慢性腎炎から糖尿病や腎硬化症に変化していることがある。

本邦の現状は、人口の高齢化に伴い透析患者の高齢化も急速に進んでいる。日本透析医学会の統計調査報告によれば、2016年12月31日末現在^{※2}で、新規透析患者の導入時平均年齢は女性71.19歳、男性68.57歳、男女合計では69.20歳と、女性は71歳を超え、全体

の導入期平均年齢も70歳に迫る状況である。維持透析患者全体でも平均年齢は女性69.61歳、男性67.34歳、合計68.15歳に達している。透析導入の原因疾患は1998年以後、糖尿病が第1位を占め、2016年では43.2%が糖尿病、第2位の慢性腎炎は16.6%と減少している。また第3位の腎硬化症が14.2%と着実に増加している。糖尿病を原因疾患とする透析患者では、心血管合併症等を有する比率が高く、糖尿病患者の増加に伴い合併症を有する患者が増加していることも、近年、透析患者の傾向といえる。一方、原因疾患の最近の傾向として糖尿病の増加は鈍り、腎硬化症の比率が急速に高まっているが、これは人口の高齢化によるものと推測される。

本邦の透析患者数はすでに中国に抜かれたものの、現在の対100万人あたりの透析患者数としては2,596.7人と世界で最も多く世界第1位である。これは本邦の透析医療の成績が優れており、圧倒的に死亡率が低いこと、さらに本邦の腎臓移植数が圧倒的に少ない事によるものと推測される。また本邦の特徴として、腹膜透析(PD)患者数が少なく、2016年12月31日現在9,021人であり、透析患者中でのPD比率は全透析患者のわずか2.7%である。この比率は前年度に比べて0.2%減少しており、この数年PD患者数の減少が続いている。本邦の末期腎不全患者の腎代替療法の選択は圧倒的に施設での血液透析であり、PDならびに移植患者が少ない事は本邦透析医療の特徴である。

3 わが国の透析医療費の変遷と現状

本邦で透析医療に対して健康保険が適応されたのは昭和42年(1967)からである。初期には健康保険本人に対しては10割給付であったが、健康保険家族には7割給付、国民健康保険では5割給付に制限されていた。

当時の自己負担は月に10万円以上の場合が多数あった。その後、昭和48年から自己負担の限度額が設定されたものの、それでも毎月15,000円から50,000円の支払いが必要であった。そのため、高額な医療費を支払うために家を売る、借金をする、生活保護を受けるために離婚する、などの実態が明らかとなり、昭和46年に透析患者による全腎協が組織され、医療費の控除にむけて積極的な活動を行った。その積極的な患者会の活動の結果、透析医療費に関しては月々20,000円を限度として国庫負担となった。現在では医療制度

透析施設数:	4396施設(16施設減、0.4%増)
慢性透析患者数:	329609人(4623人増)
血液透析(HD):	258374人(79.5%)
血液透析濾過(HDF):	76836人(23.3%)
血液濾過(HF):	26人(0.0%)
在宅血液透析患者数:	635人(0.2%)
腹膜透析患者数:	9021人(2.7%)
新規導入患者数:	39462人(1135人増、3.0%増)
HD(F)での導入:	37398人、PDでの導入: 1946人(5.6%)
死亡患者数:	31790人(722人増、2.3%増)
腹膜透析患者内訳:	腹膜透析単独患者数 7190人
	HD+HD併用療法 1831人
	総計9021人

図3 我が国の慢性透析療法要約(2016年12月31日現在)
(参考URL 註2より一部改変)

をきちんと利用すれば（身体障害者申請など）、ほとんどの患者は自己負担なく平等に透析医療を受けることができる。このような制度は世界でも類がなく、きわめて優れた医療保険制度と評価されている。

先に示したように、本邦の透析患者の死亡率は、欧米と比べて圧倒的に低値である。本邦の透析患者の予後が欧米に比べて格段に優れているのは、本邦の透析医療レベルが高い事に加え、この保険制度によってすべての透析患者が優れた透析医療を享受できるためと考えられる。今後も本邦の良好な透析医療の成績を示すためにも、この保険制度は維持すべき制度である。

しかしながら、高齢者の増加、さらに合併症を有する透析患者の増加等により、医療費が年々増加している事も検討すべき重要な課題である。透析患者数が30万人を超えた現在で、透析医療費の総額は年間1兆5千億円以上と言われている。

4 これまでの本邦の診療報酬の変遷

このような医療環境の下、透析医療の診療報酬は年々低下している。図4には本邦の透析医療費の変遷を示す。

人工腎臓処置料は2000年以後確実に低下している。さらに2006年にはESAが包括化され、透析の収益性

は一層悪化した。その後の診療報酬改定においても人工腎臓処置料については減額であり、厳しい方向性が認められてきた（図4）。

以下に述べる2018年の改訂では、これまでの時間区分に加えて、施設の規模、すなわち透析用監視装置の台数、それに監視装置台数に対する人工腎臓算定人数によって透析施設を三つに区分し、個々の診療報酬を別途規定した。これは「施設の規模と効率性を踏まえた診療報酬体系」として新たな規定であった。算定3の施設、すなわち規模が大きく人工腎臓算定人数が多い施設での診療報酬は110点から125点の減点であり、きわめて厳しい算定となった（図5）。6時間以上の長時間透析への加算の新設、夜間・休日換算の増額等があったものの、大規模施設にとって厳しい算定状況となった。

それに比較してPDの診療報酬は、2010年に導入期加算が100点から500点に増額、さらに2012年に、在宅自己腹膜灌流指導管理料は3,800点から4,000点に増額された。さらに2016年の改訂では、訪問看護管理療養費の算定日数の制限を緩和している。改訂以前には訪問看護管理療養費の算定は月12日までを限度としていた。これらの患者では、月13日以上訪問看護を行っていたとしても、訪問看護管理療養費を算

		回数/月	2000年	2002年	2004年	2006年	2008年	2010年	2012年	2014年	2016年	
HD	人工腎臓	4時間未満	1633	↑			↓ 2117	↓ 2075	↓ 2040	↓ 2030	↓ 2010	
		4-5時間	2110	↓ 1960	1960	※2250	↓ 2267	↓ 2235	↓ 2205	↓ 2195	↓ 2175	
		5時間以上	2210	↓			↑ 2397	↓ 2370	↓ 2340	↓ 2330	↓ 2310	
		慢性維持透析濾過	-	-	-	-	-	-	↑ 2255	2245	↓ 2225	
		慢性維持透析濾過 加算	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		夜間・休日加算	0~13	500	500	500	500	↓ 300	300	300	300	300
		導入期加算	0~13	300	300	300	300	300	300	300	300	300
		障害者加算	0~13	120	120	120	120	120	120	120	120	120
		透析液水質確保加算	13	-	-	-	-	-	↑ 10	1,8 0,20	1,8 0,20	1,8 0,20
		内シャント外シャント設置術	-	10700	10700	10700	10700	10700	↑ 13910	↑ 18080	18080	18080
	経皮的シャント拡張術・血栓除去術	-	-	-	-	-	-	-	↑ 18080	18080	18080	
	慢性維持透析患者外来医学管理料	1	2800	↓ 2670	↓ 2460	↓ 2305	2305	2305	2305	↓ 2250	2250	
PD		在宅自己腹膜灌流指導管理料	1	3800	3800	3800	3800	3800	3800	↑ 4000	4000	4000
		頻回加算	0~2	1900	1900	1900	1900	↑ 2000	2000	2000	2000	2000
		紫外線殺菌器加算	0~1	400	↓ 360	360	360	360	360	360	360	360
		自動腹膜灌流装置加算	0~1	2700	↓ 2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500
		連続携行式腹膜灌流	0	330	330	330	330	330	330	330	330	330
		導入期加算	14	100	100	100	100	↑ 500	500	500	500	500
		乳幼児加算	~14日	-	-	-	-	-	-	-	↑ 1000	↑ 1100
	15~30日		-	-	-	-	-	-	-	500	↑ 550	
		カテーテル留置加算	-	1300	1300	1300	-	-	-	-	-	-
		カテーテル留置術(手術)	0	-	-	-	↑ 12000	12000	12000	12000	12000	12000

*ESA包括化

図4 2016年診療報酬改定までの透析関連診療報酬の推移

項目	2017年	2018年改定		
		慢性維持透析1	慢性維持透析2	慢性維持透析3
人工腎臓 4時間未満	2010	↓ 1980	↓ 1940	↓ 1900
人工腎臓 4-5時間	2175	↓ 2140	↓ 2100	↓ 2055
人工腎臓 5時間以上	2310	↓ 2275	↓ 2275	↓ 2185
人工腎臓 6時間以上加算	新設	↑ 150	↑ 150	↑ 150
慢性維持透析減過	2225	廃止	廃止	廃止
慢性維持透析減過 加算	新設	↑ 50	↑ 50	↑ 50
水質確保加算	4,8 円,20	↓ 10	↓ 10	↓ 10
障害者加算	120	↑ 140	↑ 140	↑ 140
慢性維持透析患者外来医学管理料	2250	2250	2250	2250
慢性維持透析患者外来医学管理料 加算	新設	↑ 100	↑ 100	↑ 100
導入期加算	300	廃止↓	廃止↓	廃止↓
導入期加算1	新設	300	300	300
導入期加算2	新設	400	400	400

* 導入期加算には腎代替療法の説明のあり方や腎臓移植と在宅腹膜透析の普及に係る施設基準を設けられた
 * 新設の慢性維持透析患者外来医学管理料の加算は導入期加算2の施設基準全てを満たす事が要件とされた

図5 2018年度診療報酬改定

定できなかった。2016年以後、重症者管理加算として、PD患者でも訪問看護管理療養費の算定日数制限が緩和された。この流れも地域包括ケアとしてPDを積極的に推奨しようとする厚生労働省の方向性に準じたものと思われる。

5 平成30年度の診療報酬改定の基本方針

平成30年度の診療報酬改定が本年3月に発表された。今回の診療報酬改定の基本方針^{3,4)}として以下の3項目が明確に示された(図6)。

改定に当たった基本認識

- ▶ 人生100年時代を見据えた社会の実現
- ▶ どこに住んでも適切な医療・介護を安心して受けられる社会の実現(地域包括ケアシステムの構築)
- ▶ 制度の安定性・持続可能性の確保と医療・介護現場の新たな働き方の推進

改定の基本的視点と具体的方向性

<p>1 地域包括ケアシステムの構築と医療機能の分化・強化、連携の推進</p> <p>【具体的方向性の例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・地域包括ケアシステム構築のための取組の強化 ・かかりつけ医の機能の評価 ・かかりつけ歯科医の機能の評価 ・かかりつけ薬剤師・薬局の機能の評価 ・医療機能や患者の状態に応じた入院医療の評価 ・外来医療の機能分化、重症化予防の取組の推進 ・質の高い在宅医療・訪問看護の確保 ・国民の希望に応じた看取りの推進 	<p>2 新しいニーズにも対応でき、安心・安全で納得できる質の高い医療の実現・充実</p> <p>【具体的方向性の例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・緩和ケアを含む質の高いがん医療の評価 ・認知症の者に対する適切な医療の評価 ・地域移行・地域生活支援の充実を含む質の高い精神医療の評価 ・難病患者に対する適切な医療の評価 ・小児医療、周産期医療、救急医療の充実 ・口腔疾患の重症化予防、口腔機能低下への対応、生活の質に配慮した歯科医療の推進 ・イノベーションを含む先進的な医療技術の適切な評価 ・ICT等の将来の医療を担う新たな技術の導入、データの収集・利活用の推進 ・アウトカムに着目した評価の推進
<p>3 医療従事者の負担軽減、働き方改革の推進</p> <p>【具体的方向性の例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・チーム医療等の推進等(業務の共同化、移管等)の勤務環境の改善 ・業務の効率化・合理化 ・ICT等の将来の医療を担う新たな技術の導入(再掲) ・地域包括ケアシステム構築のための多職種連携による取組の強化(再掲) ・外来医療の機能分化(再掲) 	<p>4 効率化・適正化を通じた制度の安定性・持続可能性の向上</p> <p>【具体的方向性の例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬価制度の抜本改革の推進 ・後発医薬品の使用促進 ・医薬品の適正使用の推進 ・費用対効果の評価 ・効率性等に応じた薬局の評価の推進 ・医薬品、医療機器、検査等の適正な評価 ・医療機能や患者の状態に応じた入院医療の評価(再掲) ・外来医療の機能分化、重症化予防の取組の推進(再掲)

20171213 第378回中医協 資料②-1より一部改変

図6 平成30年度診療報酬改定の基本方針(概要)

まず第 1 項目として「人生 100 年時代を見据えた社会の実現」、第 2 項目として「どこに住んでいても適切な医療・介護を安心して受けられる社会の実現（地域包括ケアシステムの構築）」、さらに第 3 項目として「制度の安定性・持続可能性の確保と医療・介護現場の新たな働き方の推進」であった。この基本方針で驚かされたことは、厚生労働省が人生 100 年を明確に示した事である。これまでの「人生 80 年」から、一挙に 20 年延長され「人生 100 年」となった。さらにこの「人生 100 年」は現実のものとして、「安定、さらに持続的に国民に医療・介護を提供」できる診療体制を組んでいくとの宣言、その基本的なシステムは「地域包括ケアシステム」であることを明記した。

その診療報酬改定の基本方針に基づき、今回の透析医療に関して具体的な方向性として、「きちんとした療法選択説明を行う事」、さらに「PD ならびに移植を実際に行っている透析施設の取り組みを評価する」ことであった。この流れは、今後の透析医療の方向性を明確に示したものであり、我々としても今後の透析医療のあり方を考えていく基本となる。

6 平成 30 年度の診療報酬改定にみる透析医療費

2018 年 4 月に行われた診療報酬改定^{※5)}の概要を図 7 に示す。

今回の診療報酬改定では、「II 新しいニーズにも対応でき、安心・安全で納得できる質の高い医療の実現・充実」の項目のトップの「1. 重点的な対応が求められる医療の充実」の 6) として「適切な腎代替療法の推進」を提示されたことである。これは、これまでの診療報酬では適切な腎代替療法を提供していなかったことを国が指摘している事を示している。特に別表として「適切な腎代替療法推進の考え方」を明記している（図 8）。ここに明記されていることは「(2) 日本は諸外国と比べ、腹膜透析や腎移植が普及していない」、 「(3) 施設の規模や、透析装置と患者数の比には、ばらつきがあるが、同一の診療報酬となっている」とある。これに対応することとして、「腹膜透析や腎移植に資する取り組みや実績等を評価」、さらに「血液透析の診療報酬を、施設の効率性等を踏まえた評価となるよう適正化」と明記した。これに準じた診療報酬の改訂が行われている。今後の診療報酬改訂でもこの

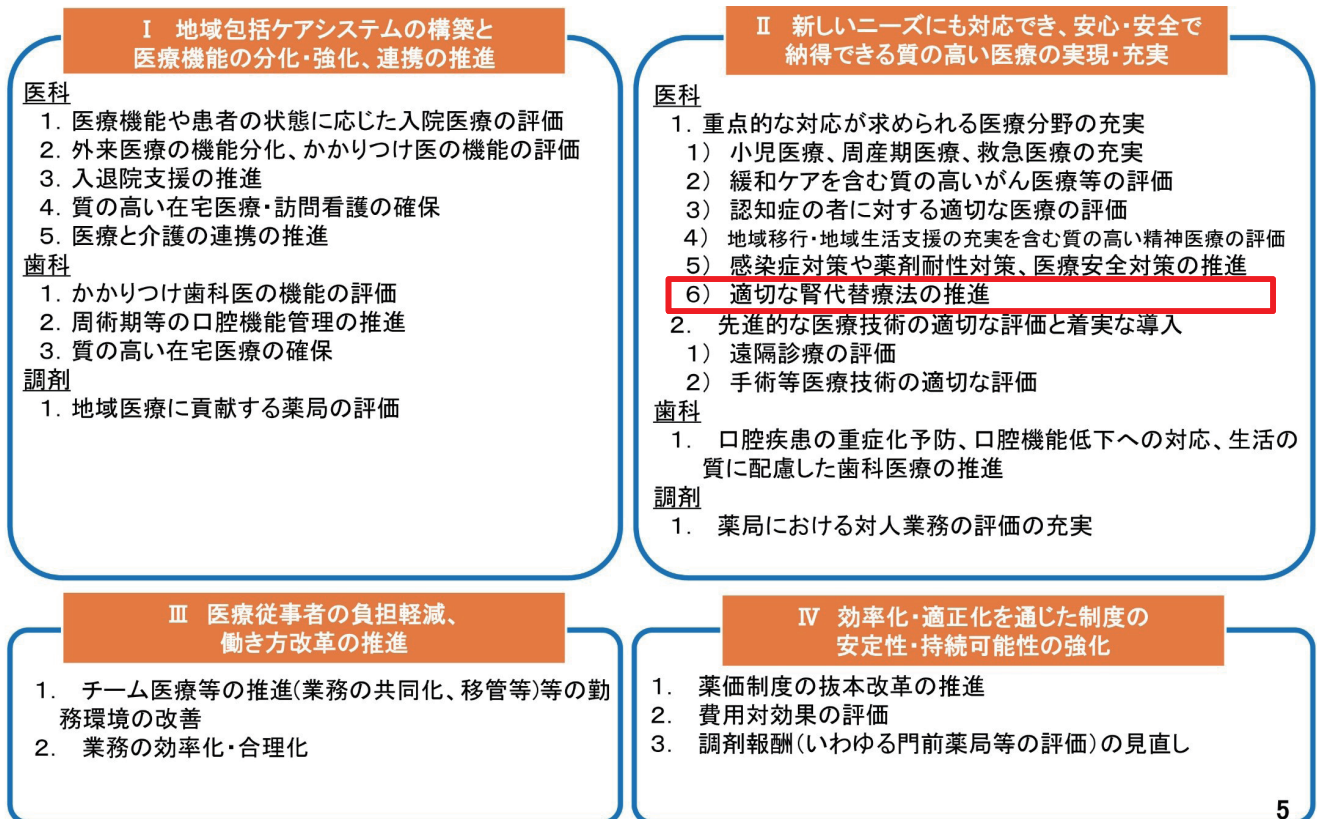


図 7 平成 30 年度診療報酬改定の概要

(厚生労働省：平成 30 年度診療報酬改定について（平成 30 年 3 月 5 日）より一部改変)

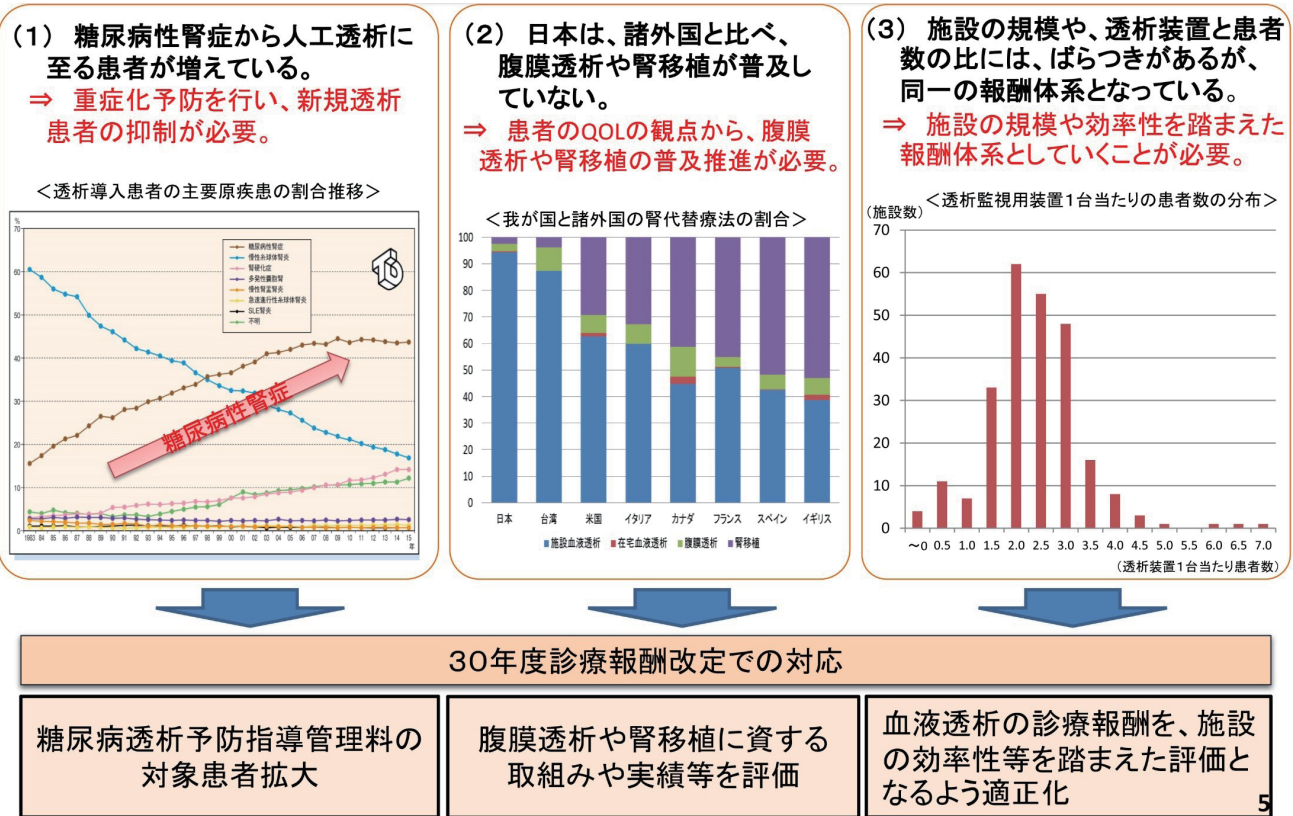


図8 適切な腎代替療法推進の考え方
(厚生労働省：平成30年度診療報酬改定について（平成30年3月5日）より）

方向性が維持されるものと思われる。

今回の改訂について示す。まず一番の改訂ポイントとして、透析施設の規模によって人工腎臓処置料の診療報酬の算定が大きく異なる事である。透析機器の台数と、透析患者の回転数で3群に分け、最も小規模施設「台数が一定以下、患者数一定未満」の「慢性維持透析を行った場合1」で30～35点（1.5～1.6%）の削減、中規模の「台数が一定以上、患者数が一定の範囲内」の「慢性維持透析を行った場合2」で70～80点（3.4～3.5%）の削減、最も大規模の「慢性維持透析を行った場合3」は、1と2のいずれにも該当しない場合に算定するもので110～125点（5.4～5.5%）の削減であった。

一方、削減が多かったぶん加算は高額となり、さらにいくつかの新たな加算が認められた。夜間・休日加算は300点より380点に増額され、障害者加算は120点から140点に増額された。さらに6時間以上の長時間透析に対して150点の新たな診療報酬が認められた。これらの加算の増額は、今回の基本となる人工腎臓処置料は減額でも、長時間透析や障害者加算、夜間・休日加算などの透析を積極的に行うことで収益性は維持

されることを示している。しかしながらこれらの加算算定条件は厳しく、加算を取れる患者数には限界があることから、総合的な収益性は厳しくなったと言わざるをえない。

さらに今回の注目すべき加算として「腹膜透析や腎移植に資する取り組みや実績等を評価」する事を明確に示した加算が導入期加算である。導入期加算は、「腎代替療法について患者に適切な説明を行うこと」を施設基準に加えて、300点の「導入期加算1」に変更された。さらに腹膜透析の指導管理実績や腎移植推進の取り組み実績を要件として、400点の「導入期加算2」を新設した（図9）。これらはいずれも適切な療法選択を推奨するための政策である。すなわち、現在、本邦ではきわめて少ないPD、ならびに腎臓移植を積極的に増加させようとした試みであり、本邦透析医療の将来を物語る流れである。

さらに今回の改訂が真剣にPDおよび移植を推進しようとしている事実を示す項目として、「導入期加算2」を算定できる施設では、すべての血液透析患者に対して月1回100点の腎代替療法実績加算が認められたことである。すなわちPDならびに移植に積極的に

➤ 腹膜透析や腎移植の推進に資する取組みや実績等を評価する。

1. 導入期加算を見直し、患者に対する腎代替療法の説明を要件化するとともに、腹膜透析の指導管理や腎移植の推進に係る実績評価を導入する。

現行	改定後
【人工腎臓】	【人工腎臓】
導入期加算 300点	(改) 導入期加算1 300点
	(新) 導入期加算2 400点

【施設基準】なし

【施設基準】

導入期加算1

関連学会の作成した資料又はそれらを参考に作成した資料に基づき、患者毎の適応に応じて、腎代替療法について、患者に対し十分な説明を行うこと

導入期加算2

- ① 在宅自己腹膜灌流指導管理料を過去1年間で12回以上算定していること
- ② 腎移植について、患者の希望に応じて適切に相談に応じており、かつ、腎移植に向けた手続きを行った患者が過去2年で1人以上いること
- ③ 導入期加算1の施設基準を満たしていること

2. 慢性維持透析患者外来医学管理料の加算を新設し、導入期加算と同様な評価を導入する。

(新) 腎代替療法実績加算 100点 (1月につき)

【施設基準】 導入期加算2の施設基準を全て満たしていること

➤ 腹膜透析を推進するため、腹膜灌流に係る費用の入院料への包括を見直す(別途算定可)。

【見直す入院料】 回復期リハビリテーション病棟入院料、地域包括ケア病棟入院料、特定一般病棟入院料



図9 腹膜透析や腎移植の推進に資する評価

(厚生労働省：平成30年度診療報酬改定について(平成30年3月5日)より一部改変)

取り組んでいる施設に対して、別途の血液透析患者への加算を認めたものである。PDを行っていることの基準として、「過去の1年間に12回以上在宅自己腹膜透析灌流指導管理料を請求していること」、移植を行っていることの基準として「患者の希望に応じて適切に相談に応じていること、かつ腎移植に向けて手続きを行った患者が過去2年間に1人以上いること」であり、この基準は継続的にPDや移植に取り組んでいない限りは算定できないものである。この加算は、今後、実際にPD患者数や移植実施数が増加しない限りは認められるものと推測される。さらに、施設の取り組み状況が不十分であればこの算定はさらに厳しくなる可能性がある。

その他にも、今回の診療報酬改定で大きな変化として「腹膜透析を推進するため、腹膜灌流に係る費用の入院料の包括を見直す(別途算定可)」が明記されたことがある。これは、見直す入院料として「回復期リハビリテーション病棟入院料、地域包括ケア病棟入院料、特定一般病棟入院料」に関しては、腹膜透析の管理料が別途算定できることを示す。これらの病棟は、いずれも社会復帰をして地域包括ケアに結びつけるた

めの病棟である。国はPD患者を今後の地域包括ケアでの管理を目的とし、高齢者末期腎不全患者の在宅でのケアを前提とした方向性を示すものである(図9)。

今回の診療報酬改訂で大きく変化したこととして、今後はクリニックや地域の診療所でもPD、移植への取り組みが推進されるものと思われる。

7 今回の診療報酬改訂に向けての日本透析医学会と日本透析医会の連携

以前より指摘されている本邦の末期腎不全医療の特徴として、腹膜透析(PD)患者数の比率が全透析患者の2.7%と少ない事、さらにPD患者数が年々減少していることが指摘されている(図3)¹⁻⁶⁾。本邦のPD患者数は1980年代に急速に増加したものの、被嚢性腹膜硬化症(EPS)の危険性が報告された1990年代以後はほぼ横ばいであり10,000人を越えていない。本邦のPD患者数の割合は永く3%台を維持していたが、この数年は3%以下の状況であり、透析療法を行っている国々の中で最も少ない。世界のPD療法は8%程度を維持しており、香港やメキシコでは30%を越えている。

本邦でPD療法が増加しない理由としていくつかの可能性が指摘されている¹⁻⁵⁾。一般的に言われている理由は以下である。

- ① 本邦ではHD療法の成績がよく、また多数のHD施設があり、PD療法のメリットが生きないこと
- ② 医師、看護師ともにPD療法の専門家が少なく十分な教育が行われていないこと
- ③ そのため、患者にPDの情報伝達が十分に行われていないこと
- ④ エビデンスが少ないこと
- ⑤ PDが医療施設において金銭的なメリットが少ないこと
- ⑥ 腹膜劣化のためにPDの長期継続が難しいこと
- ⑦ 合併症として被嚢性腹膜硬化症（EPS）の危険性があること
- ⑧ 在宅療法としてPDのバックアップ体制が十分でない
- ⑨ 家族への負担がある
- ⑩ 高齢者に向かない

しかしながら、本邦では2000年以後、世界に先駆けてすべてのPD透析液が中性化され、腹膜への透析液の影響は劇的に改善した。それに伴いPDの合併症であるEPSの危険性は減少した。また、金銭的にもPD療法はHDと遜色なく、また在宅療法としてPDへの介護は認められている。PD療法の残存腎機能維

持のメリット、さらに生活の質（QOL）維持のメリット、さらに満足度の高さはよく知られており、末期腎不全療法としてもその地位、メリットはよく知られている¹⁻⁶⁾。

一方、腎移植患者が増加しないことも本邦の末期腎不全医療の特徴である。その理由としてドナーの少なさは知られているが、その他にも、末期腎不全の療法説明が十分に患者側に伝わっていないこともその一因と言われている。そのためにも患者教育、情報伝達の重要性はよく知られている。

このような療法説明の重要性は、これまでも日本移植学会の先生たちと議論してきた。この議論は、国会の参議院議員である秋野公造先生とも何度か議論をしていた。2017年7月に秋野公造先生、日本移植学会の湯沢賢治副理事長、聖マリア病院移植外科の谷口雅彦医師と会談を持つ機会があり、「日本透析医学会と日本移植学会が協力して厚生労働省へ療法選択外来への診療報酬加算を要望できないか？」との議題が提案された。患者の視点に立った療法選択を行うべきだ、との考えであった。この件に関して、シンポジウムを企画して共同意見として要望書を出す事で効果があるのでは、との意見があった。

2017年10月の日本腹膜透析医学会で、我々は、秋野公造参議院議員と協力して8学会緊急シンポジウムを企画し（[図10](#)）、療法選択外来への医療保険適応の必要性を合意事項として結論した。8学会とは日本透



図10 第34回日本腹膜透析医学会緊急シンポジウム

析医学会, 日本透析医会, 日本腎臓学会, 日本臨床腎移植学会, 日本腹膜透析医学会, 日本腎不全看護学会, 日本臨床工学技士会, さらに日本 HDF 研究会である。8 学会合意のもと, 療法選択外来や患者教育への診療報酬加算の必要性を緊急シンポジウムの結論としてまとめた。その結果を秋野公造参議院議員と連携して厚生労働省に要望書として提出した。

その結果, 平成 30 年度の診療報酬改定において, 「腹膜透析や腎移植は, 血液透析に比べ, 患者の QOL が高いことから, 透析医療に係る診療報酬において, 腹膜透析や腎移植の推進に資する取組みや実績等を評価してはどうか。」と明記された。実際に導入期加算を見直ただけでなく, 患者に対する腎代替療法の説明を要件化するとともに, 腹膜透析の指導管理や腎移植の推進に係る実績評価を導入し, 腹膜透析や腎移植の実績のある施設に対しては, 腎代替療法実績加算(月に HD 患者毎に 100 点を加算)を実現した。

さらに回復期リハビリテーション病棟, 地域包括ケア病棟, 特定一般病棟の入院料における PD に係る費用の包括を見直し, 別途算定できるように変更した。これらの改訂は, PD が地域包括ケア病棟や回復期リハビリテーション病棟で広く行われる可能性を示唆し, 今後 PD 患者の在宅への移行を強く推進する力となる。今後の診療報酬改定においても, この傾向は維持されるものと思われる。

今後の超高齢化社会において, 国は地域包括ケアにあった PD 療法を強く推進していくことが明確に示された診療報酬改定であった。今回の診療報酬改定に関しては, 秋野公造先生との共著「やさしい腎代替療法」⁷⁾に詳細に記載している。興味ある方は, 参照して頂きたい。

おわりに

— 今後の診療報酬改訂に向けて

今回の診療報酬改定は, 今後の高齢化社会において透析医療のあるべき方向性を示している。高齢者医療の基本は地域包括ケアシステムであり, 透析医療もその方向性を見ていくことは重要である。高齢者が自宅で, 地域の先生たちや介護施設と連携して生活を維持していくのが基本となる。在宅透析として PD, さらに移植のよい点を見直していく方向性は理解できる。そのために患者に対して十分な療法説明を行い「適切

な療法選択」を行っていくことは重要である。

しかしながら今回の診療報酬改定の基本は, あくまで「適切な療法選択」を行うことにある。自己管理が可能で PD を望む患者に PD を行うことは重要である。しかしながら, 自己管理が十分行えず, 家族の負担になるような場合には HD を選ぶことは当然の流れであろう。家族の負担等も十分に考慮し, 家族を交えた説明を行い, 最終的な療法を選択すべきである。

よりよい日本の透析療法を維持し, 最高の医療を患者に提供できるよう, 日本透析医学会と日本透析医会は今後も協力し合い透析医療の方向性を考えていきたい。

文 献

- 1) 中元秀友, 西山 強, 佐藤 忍, 他: 腹膜透析 (PD) の医療経済性—PD 療法は収益性の低い治療法なのか? 日透医誌 2013; 28: 408-422.
- 2) 中元秀友, 西山 強: 第 4 章 透析医療の社会経済 3 腹膜透析の医療経済性. 平方秀樹監修. 全人力科学力透析力 for the people 透析医学. 医薬ジャーナル社, 2014: 296-306.
- 3) Nakamoto H: Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS)—A clinician's approach to diagnosis and medical treatment—. Perit Dial Int 2005; 25 (Suppl 4) : S30-S38.
- 4) 中元秀友: 医療経済性からみた腹膜透析 (PD) 療法—PD の診療報酬について—. 日本腹膜透析医学会編. 腹膜透析 2017. 東京医学社, 2017: 51-54.
- 5) 中元秀友, Marshall M, Deenitchina S, 他: 現在の収益性から PD の未来を予測する. 日本腹膜透析医学会編. 腹膜透析 2018. 東京医学社, 2018 (in press).
- 6) 中元秀友: 第 3 章各種透析方法 2. CAPD 1. 腹膜透析 (PD)—最新の知見—. 新田孝作監修. 最新透析医療: 先端技術との融合. 東京: 医薬ジャーナル社, 2016: 236-246.
- 7) 中元秀友, 秋野公造: やさしい腎代替療法. 東京: 西村書店, 2018.

参考 URL

- ‡ 1) 「内閣府報告」 http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/zenbun/s1_1_5.html
- ‡ 2) 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状 2016」 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
- ‡ 3) FUJITSU 「特集これからの日本に求められる“地域包括ケア”とは?」 <http://jp.fujitsu.com/solutions/cloud/elderly-care/teamcare/chiiki-houkatsu/>
- ‡ 4) 厚生労働省「平成 30 年度診療報酬改定の基本方針」 <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000187430.htm>
- ‡ 5) 厚生労働省「診療報酬改定について」 <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000106602.html>

日本臨床工学技士連盟の現況と展望

肥田泰幸

日本臨床工学技士連盟

key words : 臨床工学, 医療安全, 診療補助業務, 超高齢化社会, 第4次産業革命

要 旨

医師会をはじめ職能団体としての連盟は、公益団体での活動が望ましくないとされる政治活動（選挙運動）を、すみ分ける形の政治団体として存在する。他の医療職能団体と連盟が巧妙に連携を取りつつ、職域拡大と社会貢献を図る中で、臨床工学技士の連盟は今まで存在しなかった。チーム医療の推進に始まり、超高齢化社会による社会構造の変化、テクノロジーの進化により高度・複雑化する医療現場、働き方改革による高度プロフェッショナル制度の創設など、チーム医療の一員として、激変する時代に乗遅れないよう、2013年7月に日本臨床工学技士連盟を創設した。政治活動の知識・経験不足や財政困難な状況下で、どうか継続してきた5年間を振り返るとともに、時代に対応した臨床工学技士としての進化と、資質向上を目指す今後について、活動目標を設定した。

1 はじめに

臨床工学技士は国家資格として1987年に誕生し、平成29年（2019年）で30年を迎えた。現在では、臨床工学技士の95%が血液浄化業務に従事しており¹⁾、透析は最も縁の深い業務である。

公益社団法人日本透析医会の歴史を紐解くと、平成27年（2015年）で30年が経過した²⁾とあり、臨床工学技士は透析医療に携わる先生方の、背中を追いながら道を歩んできた経緯が窺える。一方、30年間の歴

史の中では、業である生命維持管理装置だけに留まらず、医療機器全般の保守管理と、診療補助業務の拡大を図ってきた。工学的な技術の進化は凄まじく、医療現場のいたる所で高度・複雑な医療機器が設置され、医師や看護師が本来の臨床業務に集中するためには、それら機器の専門家が必要であり、少なからず我々が活躍できる場所であると考えられる。さらに、IT・IoTなどの電子技術も台頭し、情報と技術がネットワークで接続され、総合的なシステムの編成によって診療が成立する時代となっており、この分野においても、安心・安全な診療行為を安定して実施可能にするために、我々が役に立ちたいと考えている。

しかし、現在でも臨床工学技士の知名度と社会的認識はきわめて低く、診療報酬として算定されている技術料は30年経過した現在でも皆無に近い。いかに意欲旺盛で技術や知識を身につけたとしても、医療機関の経営に寄与する貢献ができていなければ、身分保障においても不安材料となることは否めない。国民皆保険である我が国の健康保険の一部は、年金同様の賦課方式によって支えられており、国の歳入出にあたる税金によって補われているため、税金の再分配によって、診療報酬が補てんされているという論理が成立する。「政治とは、私たちが国家や社会について重要と考えるものを、議会で決定される法律・条例や予算などにより決めていくということ」³⁾とある。それを決定するのが政治となると、主権者である国民として積極的に関わるべきである。

日本臨床工学技士連盟は2013年に創設された。職能団体である公益社団法人日本臨床工学技士会の活動が及ばない政治の領域を補う形で存在する。他の医療職能団体もほとんどが同様な形態で活動を行っており、先人に学びながら手探りで活動を行ってきた。その現状と今後について展望を述べたい。

2 当連盟の目標

連盟創設当時の内閣であった安倍政権のアベノミクス3本の矢に習って、当連盟も三つの目標を掲げた(図1)。

2-1 質の向上（臨床工学技士の育成と教育の充実・臨床工学技術と知識の向上）

まず強調したいことは、昨年まで臨床工学技士の養成校に国公立大学は1校もなかったことである。今年(2018年)、小松短期大学が4年制の公立小松大学として保健学部臨床工学科を開設したのが全国初である。昨今、国公立大学の授業料値上げが話題となり、私立大学との格差が以前ほどなくなったとはいえ、学費の負担は一般家庭において大きな問題であり、優秀な学生が学費の安い国公立大学へと流動しがちである。医療技術職を目指す学生は、志望先として医療技術職全体を包括的に捉えており、国公立大学に臨床工学技士の養成校がなければ、他の医療技術職へと目標転換することも数多く見受けられる。臨床工学を目指す意欲の高い学生が経済的な理由で目標転換するのは、大変残念なことである。

真面目で丁寧、勤勉で正直な国民性が作り出す自動車産業や、電気・機械関連産業製品が、戦後我が国の経済を支えてきたが、医療機器に関しては国産は

決して多くない。政府は成長戦略として「医療機器産業ビジョン」を掲げ、平成15年から取り組みを行っている。これまで国内経済を牽引してきた代表的な産業分野と同様、世界に誇る技術力に加え、医療界が求めるニーズに対応して開発した医療機器は、疾病の診断・治療等に使用されることにより、人々を健康にし、生活の質の向上をもたらすと同時に、社会の生産性の向上、ひいては国力の増強にも寄与することから、高い付加価値を兼ね備えた産業でもあると期待されている⁴⁾とされる。学問においても、専門的知識と技術を兼ね備えた人材の育成が求められるため、この分野の教育強化を熱望すると同時に、今年度より開設された、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻先進臨床工学共同研究講座にも大きな期待を寄せる。

また、冒頭で述べた凄まじい電子技術の進歩に伴い、利便性と生産性の向上を進めていく裏側で、その技術を悪用するケースが見られるようになった。この問題はサイバーセキュリティと呼ばれ、あらゆる産業分野で注視されるとともに、政府も内閣サーバーセキュリティセンター(National center of Incident readiness and Strategy for Cybersecurity; NISC)を設置して対策を急いでいる。

この問題を医療環境で考えると、文章や画像など単なるデータとしての情報だけでなく、ネットワーク接続される医療機器のモニタリングや遠隔操作にまで影響が及ぶため、例えば手術室や集中治療室など、高度な医療機器や通信機器が複雑に絡み混在する医療現場で、システムチックにかつ安全に運用されるためには、総合的に管理できる人材が必要となる。これらは過去に存在しなかった新しい技術であるため、現状では教育も対策も整備されているとは言い難い。さらにネッ

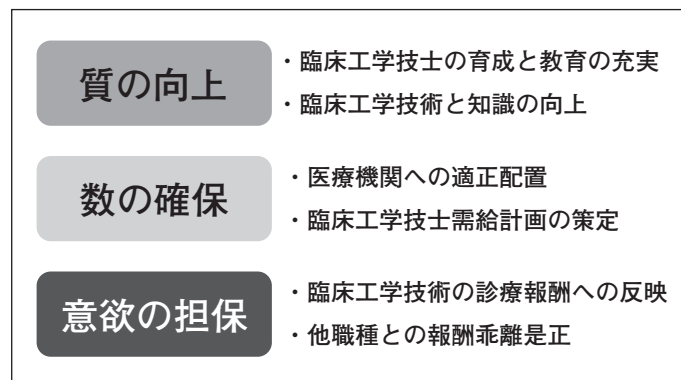


図1 日本臨床工学技士連盟の目標
出典：日本臨床工学技士連盟（2018年）

トワーク接続は世界規模で進んでいるため、縁もゆかりもない外国人から、ハッキングや遠隔操作にさらされるリスクがあるため、世界を視野に入れた対策を行わなければならない。諸外国では陸・海・空軍に加えて、宇宙軍やサイバー軍の装備が進められていて、我が国は出遅れていると耳にする。もちろんここまできると、臨床工学技士ごときが力になれるとは思っていないが、医療業界の中ではこれらの問題に対し、比較的近い立ち位置にいと認識し、日常的な現場レベルの対策でお手伝いできればと思っている。

2-2 数の確保（医療機関への適正配置・臨床工学技術需給計画の設定）

2018年現在、臨床工学技士の国家資格の累計取得者数は43,550名で、近年は約2,000名の新たな資格取得者が誕生している（図2）。そのうち業務に従事している者の数が20,379名と約半数である^{※1)}。1988年から5年間、現任者救済措置として、無資格者が国家資格を取得するための移行期間が設定されたさいに、他の医療技術職がダブルライセンスという形で取得を目指した経緯が、資格取得者数と業務従事者数が乖離している要因のひとつだと思われる。

それでは臨床工学技士は充足しているのか？ 医師や看護師はその数が医療法に規定されているため、そ

の規定に基づいた充足率として厚生労働白書^{※2)}等に適時掲載されている。その他の医療職種については、看護補助者と管理栄養士を除いて“適当数”としか載っておらず^{※3)}、基準がないため、充足しているのか評価が難しい。歴史的経緯や経済情勢など時代背景があるにせよ、医療機関で実業務を行う当事者としては“適当数”とは寂しい限りである。チーム医療が推進され医療行為も多種多様に展開されるようになり、工学的な技術も応用されるようになったうえ、情報ネットワークやシステム全体の安全を確保する観点から捉えると、もはや医師や看護師だけで医療が成立するとは言い難く、従事者数だけで充足率を評価するのではなく、診療が滞りなくまっとうに成立するという観点から評価されたい。

事実、血液浄化分野においては、前述のとおり臨床工学技士のほとんどが業務に深く携わっており、人数の面でも技術の面でも大きく貢献している実態がある。また、集中治療室や手術室においては、高度で複雑な機器が最も集約されて使用される環境であり、工学分野の基礎知識を学んだ臨床工学技士の存在があって相応しいと考える。その意味では2014年（平成26年）の診療報酬改定において、特定集中治療管理料の施設基準として、専任の臨床工学技士が、常時、院内に勤務していることが明記されたことは、我々にとって歴

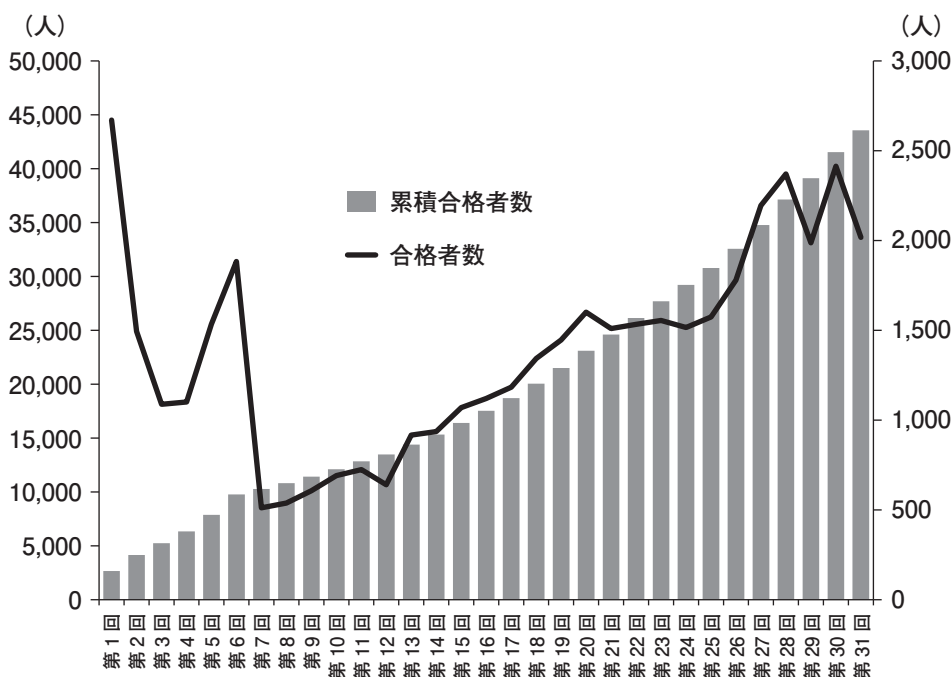


図2 臨床工学技士有資格者数の推移

出典：公益社団法人日本臨床工学技士会（2018年）

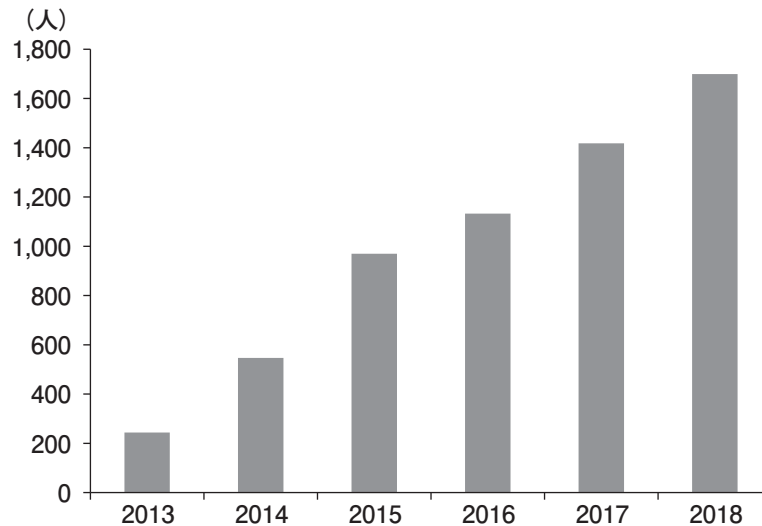


図3 日本臨床工学連盟会員数の推移
出典：日本臨床工学技士連盟（2018年）

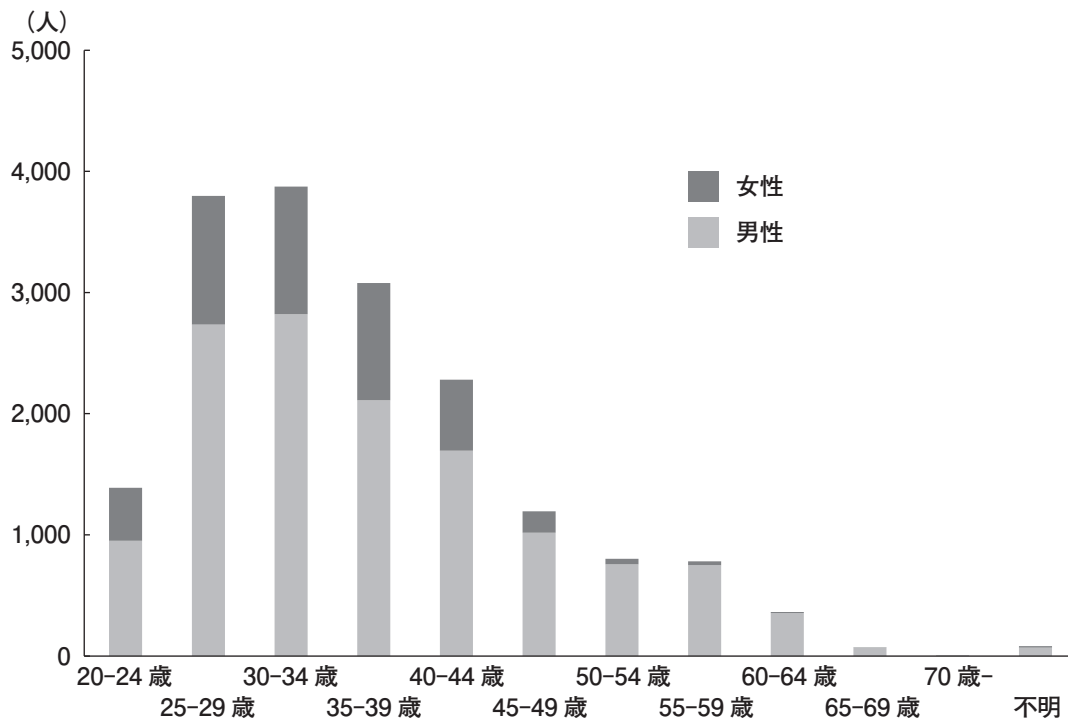


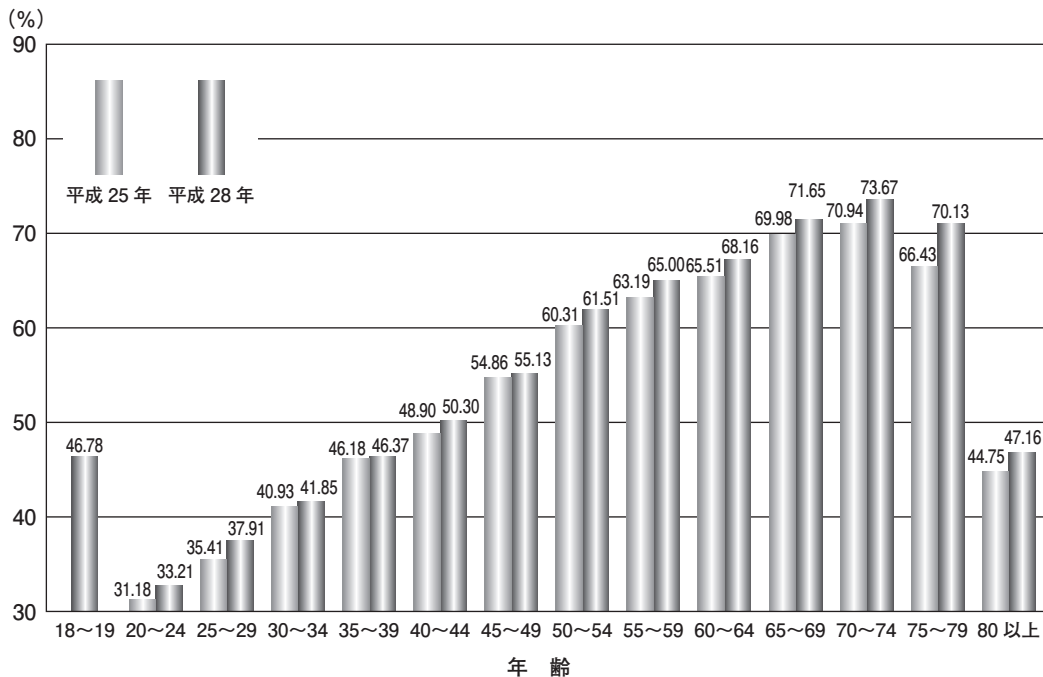
図4 日本臨床工学技士会年齢別正会員数
出典：公益社団法人日本臨床工学技士会（2016年）

史的な改正となった。法定人員や施設基準に規定されるということは、そのまま身分保障にもつながることになり、労働者側の観点からも重要な問題となる。まさにこのあたりは政治的な力学が働く案件であると認識する。

2018年における連盟会員登録は1,699名である(図3)。公益社団法人日本臨床工学技士会の会員数が同時期に19,221名であるため、入会率は8.8%となる。決して高い入会率とは言えないが、母体を組織する年

齢分布(図4)と、近年の参議院通常選挙の年齢別投票率^{※4)}を照し合せると(図5)、この伸び率は健闘しているとは言えないか。予算や政策がより多くの意見によって優先順位をつけ決定されるとなると、数の確保は絶対的な条件である。しかし、2013年7月に連盟を創設し、全国行脚で普及啓発活動を続けたが、反応は芳しくない。必要性は理解しているものの政治活動を敬遠する風潮は、当連盟に限らず、我が国全体の空気とも感じられる。なぜ、主権者である一国民とし

●参議院議員通常選挙（選挙区）



※全国の投票区の中から抽出した 188 投票区の平均。
 ※平成 28 年より選挙権年齢が 18 歳以上に引き下げとなったため、18 歳～19 歳を追加。（当該年は全数調査。）

図 5 参議院通常選挙年代別投票率
 出典：総務省目で見える投票率（2017 年）

てその権利を遂行し、自らがより良い国創りに貢献する行動を起こさないのか。様々な要因が考えられるが、筆者は根深い政治への懐疑的な先入観が根底にあると考える。雑音に流されず、この国の主権者であり主人公である自覚をしっかりと持ち、特にこれからを担う若者の、政治への積極参加を期待する。

2-3 意欲の担保（臨床工学技術の診療報酬への反映・他職種との報酬の乖離是正）

三つめの目標を意欲の担保とした。内閣府の「我が国と諸外国の若者の意識に対する調査」⁵⁾によると、日本の若者（満 13 歳から満 29 歳まで）のうち、「将来に希望がある」と答えた人は 61.6% にとどまり、7 カ国の比較で見ると、アメリカとスウェーデンは「希望がある」が 9 割以上、英国・韓国・フランス・ドイツも 8 割以上を占めていて、日本が最も低い割合だった。希望と意欲は直結する心理であり、年齢が若い層で構成されている当会にとって、若者に意欲が感じられないとなれば致命的である。

政治学者の施光恒氏は、「日本人は、自立性・主体性を欠き、同調主義である。個が確立しておらず、集団主義的であり、政府などの権威に依存する傾向も高

い。こうした日本人の悪しき人間類型を改造し、欧米のような自立した個人にしなければならない。（中略）グローバル化が喧伝される中、欧米型自立性の理念を無批判に受け入れ、構造改革戦略を選択してきた結果、日本社会が苦境に陥った」と論説している⁵⁾。主張される理念が影響しているかは定かではないが、若者に限らず、日本社会の個人至上主義は明らかに進展しているように思う。終戦までは天皇のために、戦後は家族のためにとんちんかんの核を中心に集団を形成し、調和を形成してきた日本人が、馴染まない欧米型自立性の進展に己を見失い、迷走しているような気がする。

団体活動で結果を出すには、数が必須条件である。その必要性を唱え必死に啓発活動を行っても、せいぜい共感するところまでで、協力行動まで発展することはきわめて困難である。まさに、日本型同調主義と欧米型自立主義の迷走によって、自立性・主体性の欠如が進展したことが影響しているように思う。会員登録を依頼すると、まず、何のメリットが得られるのかとインセンティブを問われる。それは一個人との見返りであって、すべての臨床工学技士や医療業界、社会全体の視野でとらえていないことが寂しい。J.F.ケネディの「国が何をしてくれるかではなく、自分が国に何

ができるかを考えなさい」が回想される。

ただ、臨床工学技士に与えられている診療報酬は皆無に等しく、他職種とのバランスも整っていない。チーム医療の一員として臨床業務に従事する中で、社会保障の一翼を担い税の再分配という観点からも、他職種との乖離を少しでも縮めたいと願い、その結果から個々の意欲向上につなげる活動を積極的に行いたい。

3 これまでの活動

2013年7月に創設された当時は、会員数は疎か資金もゼロ、知識もゼロという無い無い尽くしでのスタートだった。資金に関しては政治資金規正法によって厳しく管理されているし、縁も所縁もない国会議員や中央官庁との渉外は困難を極め、蔓延している政治への懐疑的先入観も手伝って、その後も強い逆風を感じながらの活動であった。その中で唯一可能な活動は、わずかな人脈を通じて接点を持った、国会議員へのロビー活動であった。手探りで活動を進める中、徐々に議員主催勉強会や各党主催の政策懇談会への参加依頼が届くようになった。2014年2月に、当時の佐藤茂樹厚生労働副大臣との面談が実現したのもその一つで、特定集中治療管理料の施設基準として、臨床工学技士の名称が明記されたことの一助となった。

並行して組織力の向上を目指し、全国展開を進める中で都道府県独自の活動も活発となり、2018年5月24日に「臨床工学技士の資質向上を求める議員連盟」が自民党に創設されることとなった(図6)。臨床工学技士は、「医師の指示の下に、生命維持管理装置の操作及び保守点検を行うことを業とする者をい



図6 臨床工学技士の資質向上を求める議員連盟設立総会
出典：日本臨床工学技士連盟（2018年）

表1 臨床工学技士の資質向上を求める議員連盟役員名簿

氏名	役職	衆参
野田 毅	会長	衆議院議員
麻生太郎	顧問	衆議院議員
尾辻秀久	顧問	参議院議員
河村建夫	顧問	衆議院議員
細田博之	顧問	衆議院議員
鴨下一郎	顧問	衆議院議員
田村憲久	顧問	衆議院議員
武見敬三	顧問	参議院議員
吉田博美	顧問	参議院議員
丸川珠代	顧問	参議院議員
木村義雄	会長代行	参議院議員
羽生田たかし	副会長	参議院議員
橋本 岳	幹事長	衆議院議員
福岡資麿	幹事長代行	参議院議員
後藤茂之	幹事長代理	衆議院議員
古川俊治	幹事	参議院議員
石井みどり	幹事	参議院議員
富岡 勉	幹事	衆議院議員
大家敏志	幹事	参議院議員
中西健治	幹事	参議院議員
福山 守	幹事	衆議院議員
三ッ林裕巳	幹事	衆議院議員
今枝宗一郎	幹事	衆議院議員
大隅和英	幹事	衆議院議員
安藤高夫	幹事	衆議院議員
国光あやの	幹事	衆議院議員
自見はなこ	事務局長	参議院議員
鬼木まこと	事務局次長	衆議院議員

(敬称略)

う。」と法律で定められており、医師抜きに臨床工学技士は語れない。議員連盟の役員として、医師の先生方にも多数名を連れて頂いたことは、本当に有り難いことである(表1)。

4 これからの方針

4-1 医師の働き方改革に伴う業務負担軽減

政府が進める働き方改革の高度プロフェッショナル制度において、医師はその中心である。志望者の減少が著しく、危機的状況にあると危惧される外科領域では(図7)、労働時間の短縮に必要な対策として、Physician Assistant (PA)、Nurse Practitioner (NP)、特定看護師といった医師と看護師の中間職種の創設による、抜本的なタスクシフトが期待されている(図8)。麻酔科領域でも同様の期待がされており、高度複雑な医療機器が混在している、治療分野の領域で、工学的な基礎知識を学んだ臨床工学技士が、医師の負担軽減

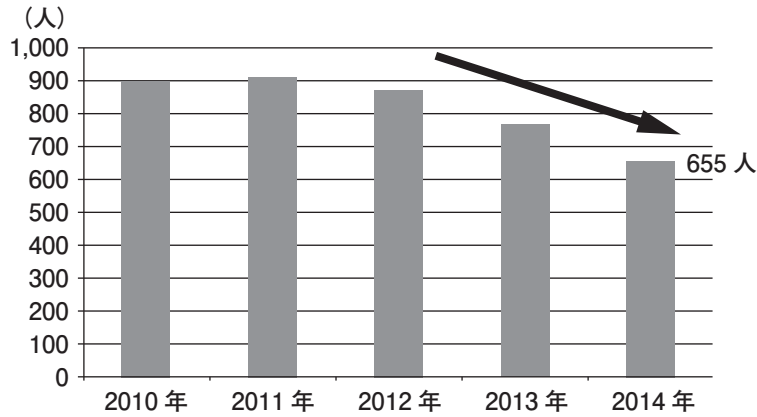
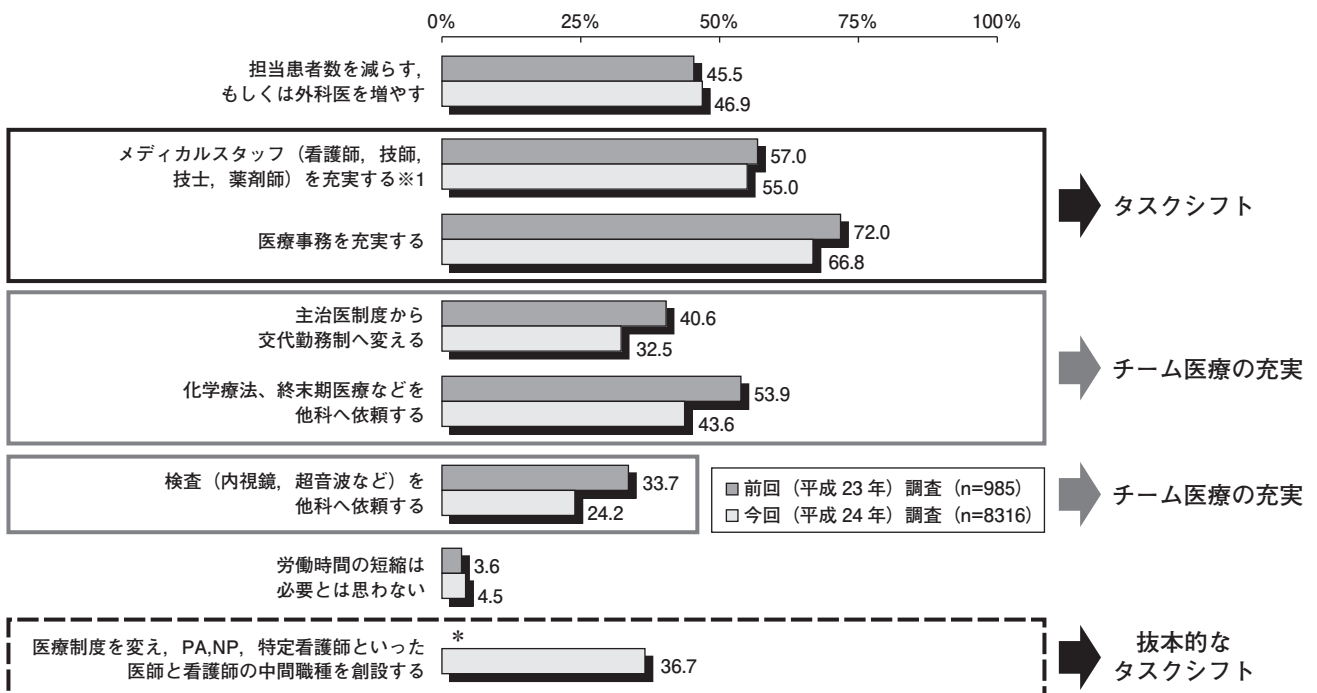


図7 外科後期研修を選択した医師数の推移
(日本外科学会集計)
出典：日本外科学会 (2014年)



※1 前回調査は「コメディカル (看護師、技師、薬剤師) を充実する」
* 前回調査なし

図8 外科医の労働時間の短縮に必要な対策

(平成24年度日本外科学会会員の労働環境に関するアンケート調査)
出典：日本外科学会 (2012年)

の役に立つことを願っている。

4-2 地域包括ケアと在宅介護

医療は目前に迫る超高齢化による社会情勢の波をもろに受ける。税と社会保障の一体改革が平成25年12月に成立し、地域包括ケアが推進されるなかで、医療機器を装着したまま、医療・介護を必要とする対象者も増加している。医療の発達によって生まれた医療的ケア児⁶⁾も話題となっており、今後、医療や介護の

観点からみて整備がされていない環境の中で、医療や介護が行われることも予想される。物理的な環境整備と医療行為のコーディネーターとして、臨床工学技士をぜひ活用していただきたい。

4-3 第五次医療法改正に伴う医療機器の安全対策

平成19年4月に施行された第5次医療法の改正で⁷⁾、医療安全の確保が明確に示された。これにより、医療機器の保守点検に関する計画の策定、および保守

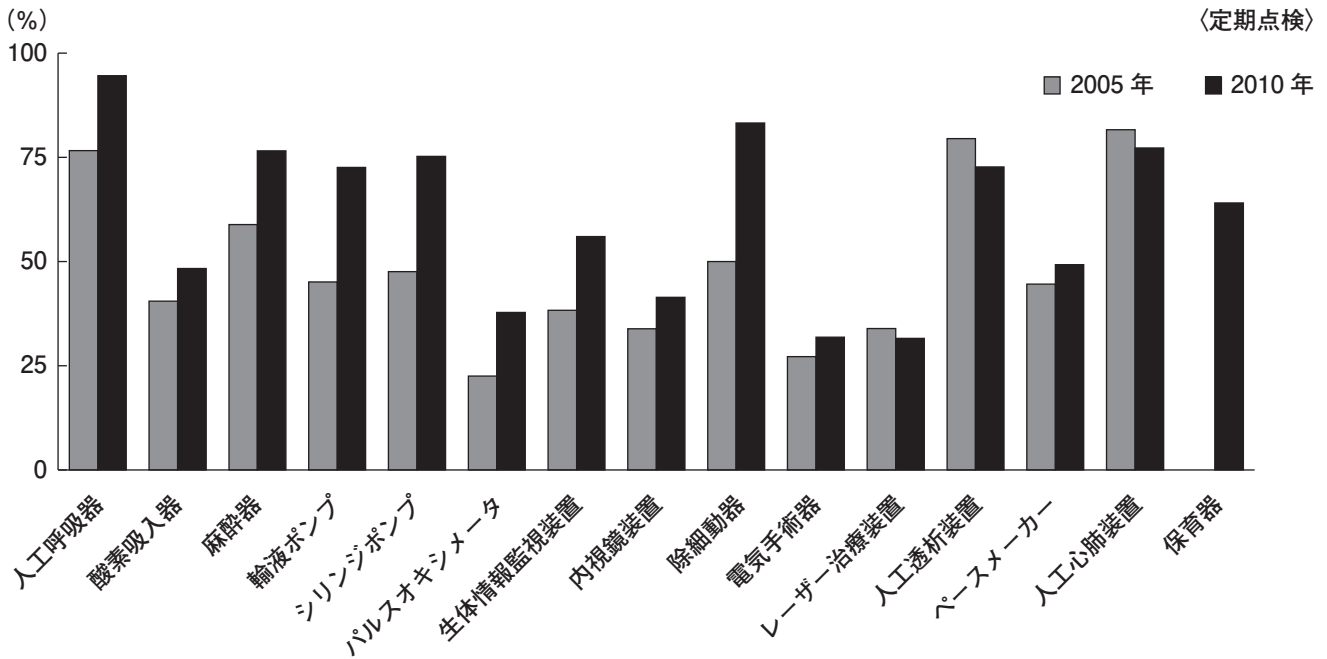


図9 医療法改正前後における点検実施状況の変化

法改正後は、多くの機器で実施割合が増加していた。特定機器以外は改正後も実施割合が低く、50%以下も認めた。大阪府内の全病院（約550施設）が対象。回収率…2005年：70.1%，2010年：47.7%。

〔大阪府：病院における医療機器の使用及び保守点検状況等に関する調査結果報告書〕から編集）

出典：公益社団法人日本臨床工学技士会（2010年）

点検がより強化されるよう推奨されたが、医療法改正前後における点検実施状況（図9）では、未だに評価に値する実施割合とは言えない。これは、中小の医療機関で臨床工学技士の配属がない施設が多く存在することが影響している。外部委託で賄う医療機関も見受けられるが、臨床工学技士の適正配置を行うか、大規模病院との地域包括的な連携を強化することが、安全対策として望ましい。

また、自動車の車検制度のような法規制は医療機器には存在しないため、劣化した脆弱な状態で生命維持管理装置が使用されることも起こりうる。少なくとも機器の機能に障害が生じた場合に、生命や健康に重大な影響を与えるおそれがある高度管理医療機器については、車検制度に匹敵する法の規制を望みたい。

4-4 医療機器産業ビジョンと医工連携事業

政府の成長戦略として掲げられた医療機器産業ビジョン⁴⁾に触発され、高度な技術により精密な工業製品を開発した企業による、医療機器業界への参入が盛んである。真面目で丁寧、勤勉で正直な国民性が作り出す製品は、ものづくり日本の基幹産業として世界に誇

る技術であって、これに関する取り組みは、医工連携事業として全国各地で盛んである。しかし、その技術が生かされるためには、専門的知識と医療現場での豊富な経験が実用的な製品開発の近道となる。ここでも両者のコーディネーターとして、臨床工学技士の活用をお願いしたい。

4-5 サイバーセキュリティ対策

インターネットなど通信インフラの整備により、利便性は飛躍的に向上している。ITからIoTへ、そしてIoHT（Internet of Health Things）へと利用の拡大が図られる状況は、末端機器が通信機能を装備したシリンジポンプやペースメーカーなどの医療機器であって、一方的に情報を吸い上げるモニタリング機能に加え、双方向通信を可能にした遠隔操作をも実現している。その一方で、その技術を悪用した事例が報告されており⁵⁾、性急な対策が求められている。対策には高度な知識と専門性を必要とするが、同時に人海戦術でしかなしえない実用レベルでの対策も実在するため、微力でも貢献できる方策を会として積極的に検討している。

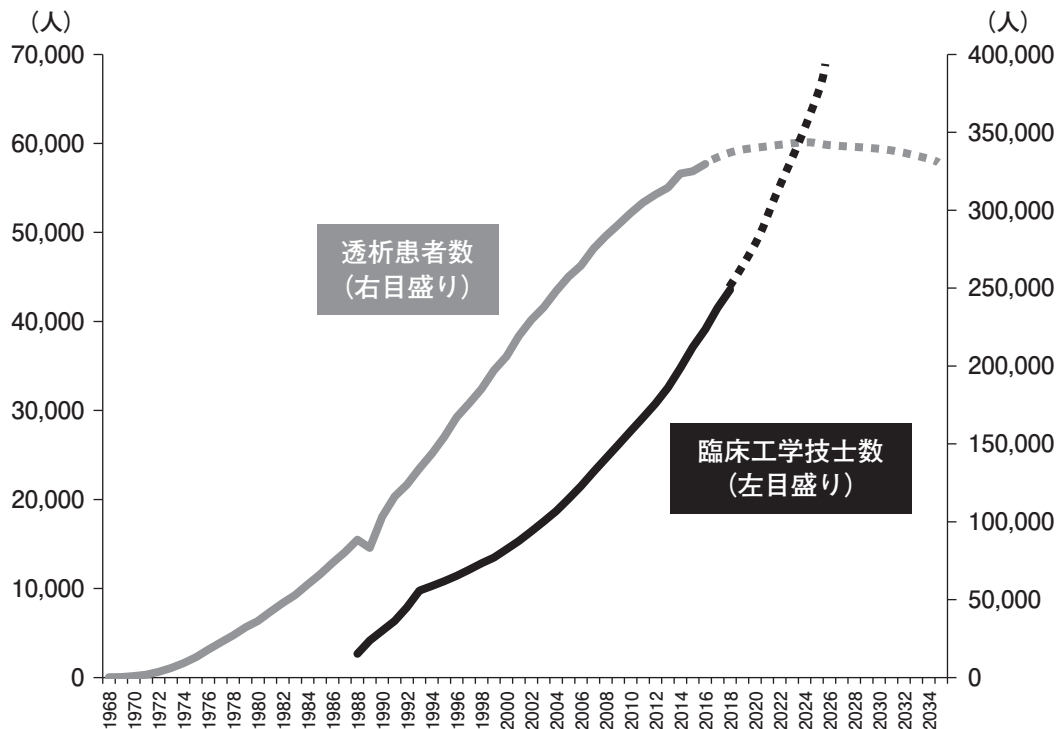


図10 透析患者数と臨床工学技士数の推移
出典：日本臨床工学技士連盟（2018年）

5 おわりに

現在、第4次産業革命⁹⁾の入口はすでに通過している時代と考える。AIやビッグデータというキーワードを毎日のように耳にし、過去の三度の産業革命とは根本的に異なる革命と言われ⁶⁾、近未来に社会が激変する様相は想像にやすい。スーパーコンピューターが処理速度を飛躍的に向上させ、従前とは比べ物にならない速さでデータを分析し¹⁰⁾、製品を完成させる。世界中がネットワークで接続され、一瞬にして情報が拡散され、テクノロジーの進化に法律が追いつかない状況下で、激しい国際競争の波にさらされる。資本主義が終焉を遂げ、価値主義へ変遷し、お金という概念が必要なくなるという説もある⁷⁾。農業や工業、電気・ガス・水道などのインフラ、情報通信・金融・運輸・小売・サービスなど、すべての産業に影響を及ぼし効率化が図られることで、倫理観、価値観、道徳観や人生観も変化していくだろう。世界規模での変化になるため、資本主義 vs 社会主義、クローバリズム vs ナショナリズムの思想など、国の在り方までも問われる時代である。飛躍してしまったが、決して他人事ではすまない現実が目の前に訪れていると思う。

これまで臨床工学技士は、透析患者数の増加とともに

に、透析医会の先生方の指導を受けながら、血液浄化業務と共に道を歩んできたと言っても過言ではない。今後、透析患者数は横ばいになり、その後減少に転じると予想されている一方で、臨床工学技士の輩出は継続する（図10）。我々もまた大きな転換期を迎えている。第4次産業の波は決して“風”ではないが、これまで得た知識と経験を活かしつつ、世界で唯一の“臨床工学”という学問を究め、視野を拡大した診療補助業務と医療安全に貢献し、幸せな国民生活の一助になる存在でありたいと心から願っている。引き続き先生方の格別な指導、ご鞭撻をお願いしたい。

最後に、小生のような者に、歴史と権威ある日本透析医会雑誌へ投稿の機会を与您にいただき、誠にありがとうございました。心より感謝申し上げます。稿を閉じさせていただきます。

文 献

- 1) WILL こども知育研究所：10代の君の「知りたい」に答えます。臨床工学技士の日。保育社、2017；67。
- 2) 秋澤忠男：日本透析医会の今後の展望。日透医誌 2018；33：39-43。
- 3) 総務省、文部科学省：私たちが拓く日本の未来—有権者として求められる力を身に付けるために—。2015；4。
- 4) 厚生労働省：医療機器産業ビジョン2013、～次元の違う

取組で、優れた医療機器を迅速に世界の人々に届ける～、第1章ビジョン策定の趣旨・目的、2013、

- 5) 施 光恒：本当に日本人は流されやすいのか、角川書店、2018：6-7、
- 6) クラウス・シュワブ：第4次産業革命—ダボス会議が予測する未来—、日本経済新聞社、2016、
- 7) 佐藤航陽：お金2.0—新しい経済とルールの生き方、幻冬舎、2017：155、

参考 URL

- ‡1) 厚生労働省「平成28年（2016）医療施設（動態）調査・病院報告の概況」<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/16/dl/gaikyo.pdf>
- ‡2) 「厚生労働白書平成29年版（平成28年度厚生労働行政年次報告）—社会保障と経済成長—」<https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/17/dl/all.pdf>
- ‡3) 厚生労働省「医療法に基づく人員配置標準について「資料2」」<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0323-9b.pdf>
- ‡4) 総務省「目で見える投票率：平成29年1月」http://www.soumu.go.jp/main_content/000365958.pdf
- ‡5) 内閣府「平成25年度我が国と諸外国の若者の意識に関する調査報告書」http://www8.cao.go.jp/youth/kenkyu/thinking/h25/pdf_index.html
- ‡6) 全国医療的ケア児者支援協議会 <http://iryu-care.jp/about/>
- ‡7) 厚生労働省「医療法改正の概要」<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/11/dl/s1105-2b.pdf>
- ‡8) Cnet japan 「心臓ペースメーカー 46.5万台が米で「リコール」—セキュリティに脆弱性」<https://japan.cnet.com/article/35106651/>
- ‡9) 内閣府「第4次産業革命のインパクト」http://www5.cao.go.jp/keizai3/2016/0117nk/n16_2_1.html
- ‡10) 総務省「ICTがもたらす世界規模でのパラダイムシフト」<http://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h26/html/nc131110.html>

第19回災害時情報ネットワーク会議 および情報伝達訓練実施報告

森上辰哉*1 岡田直人*1 山川智之*2

要旨

第19回日本透析医会災害時情報ネットワーク会議は、各都道府県災害時情報ネットワーク関係者など99名が出席し、特別講演を行ったのち、昨年度の活動報告および今後の活動方針について議論した。

特別講演では、「日本透析医会埼玉県支部の設立まで」と題して、さいたま赤十字病院腎臓内科部長、雨宮守正先生にお話いただいた。

引き続き、2017年度におけるJHAT活動報告、医会各支部活動報告、および災害時情報ネットワーク活動報告があった。

2018年9月1日に行った災害時情報伝達訓練では、直接本部ホームページに入力いただいた施設、および都道府県または地域で独自に行った訓練の参加施設数は、42都道府県で計1,947施設となり、昨年を上回る参加施設数であった。

はじめに

2017年は、4度発生した震度5強以上の地震による被害は少なかったが、2017年7月に福岡県筑豊・筑後地方および大分県全域に発生した豪雨水害と、2018年2月に発生した福井県の豪雪被害など、地震被害よりもむしろ豪雨・豪雪による被害が透析施設に深刻な被害をもたらした。

風水害等においては、地震時とは異なった対応が求められることも経験し、これら治療に影響を及ぼす災害に備えて、日本透析医会では組織的支援活動が円滑

に行えるよう、これまでの経験も踏まえて組織形態を構築中である。

本稿では、2018年6月に開催された第19回日本透析医会災害時情報ネットワーク会議のおもな内容と、同年9月1日に実施した情報伝達訓練の結果について報告する。

1 第19回災害時情報ネットワーク会議報告

第19回日本透析医会災害時情報ネットワーク会議は、日本透析医会災害時透析医療対策委員会の山川智之委員長の司会で開催された(表1)。本会議には全国都道府県災害時情報ネットワーク担当者をはじめ、関係各位99名が出席した。

以下、会議内容について報告する。

1-1 特別講演

特別講演は、「日本透析医会埼玉県支部の設立ま

表1 会議プログラム

I 特別講演	
「日本透析医会埼玉県支部の設立まで」	
	さいたま赤十字病院腎臓内科部長 雨宮守正
II 報告事項	
1. JHAT活動報告	JHAT事務局 森上辰哉
2. 支部活動報告	各支部代表
3. 平成29年度活動報告	
III 協議事項・その他	
1. 平成30年度活動計画	
2. 第19回情報伝達訓練等実施について	

全国都道府県災害情報ネットワーク担当者等、関係各位99名が出席

で」と題して、さいたま赤十字病院腎臓内科部長，雨宮守正先生にお話しいただいた。その講演要旨を示す。

(1) 講演要旨

埼玉県では医会支部を作る以前から災害対策はあり，行政も保健所を中心にマニュアルを作成していた。東日本大震災発生時には支援することを近隣の施設に声掛けしたが，具体的活動はあまり行われず，実際には栃木，東京および千葉などでの支援が実施された。基幹病院で働いているにもかかわらず，支援に携われなかったことに無力感を感じつつ，この経験を契機にその意識はさらに高まった。

以来，埼玉県の災害対策は，連携をとって顔の見える関係作りを埼玉県の透析医会，透析医学会および臨床工学技士会で進めてきた。具体的な活動内容は県内ブロック毎の最低年 1 回の活動報告，MCA 無線導入による連絡網の構築，患者情報を各自携帯するように啓蒙することなどであった。

ブロック分けについては，それぞれのブロックの中に基幹病院を置き，そこの代表の先生にブロックを管轄していただく仕組みを作った。これらの中で重要なことは，窓口の一本化を進めることと行政の介入である。行政の介入については，担当者の短期交代や，たて割り行政の仕組みが障壁となり，連携は難しい。そこで，まずは事前に骨組みをつくっておき，あとから行政に旗を振ってもらう方向で活動を続けた。

それ以外の対応としては，県に対して強い発言力のある県医師会の透析担当の災害対策委員に登用いただき，患者会には署名を集めるなどの方法で県知事に直訴していただいた。また，行政を動かさなければならぬので，さいたま市の保健所長，消防署長，または市議会議員に会い，透析医療の災害対策の必要性を説明した。約 2 年間そんな活動を地道に進めていたが，ようやく県知事から透析災害コーディネーターの任命状が下りることになった。

医療災害対策部門である，医療整備課が中心となり県の災害時透析医療確保マニュアルを作って継続的に災害対策をすることになった。マニュアルでは県内を災害拠点病院がある七つのブロックに再編成を行い(図 1)，各ブロックの代表には災害拠点病院の先生を任命した。マニュアル作成委員会は，県行政関係および県内医療団体代表者などをメンバーとした(表 2)。

マニュアルについて一番重要なことは，埼玉県の透析災害対策は県の政策だということである。演者が透析担当のコーディネーターであることと，対策は県の政策として遂行されることを，保健所や各医療機関に周知していただく活動を行った。

情報収集については，埼玉県は基本的には広域災害救急医療情報システム (Emergency Medical Information System; EMIS) を用いることになっているが，EMIS だけでは透析に関する情報源としては非常に不安定なので，それ以外に災害時情報ネットワークや

県で任命：やる気，フットワーク，知名度，医師会，根回し力，住所，補佐官の有無などで人選

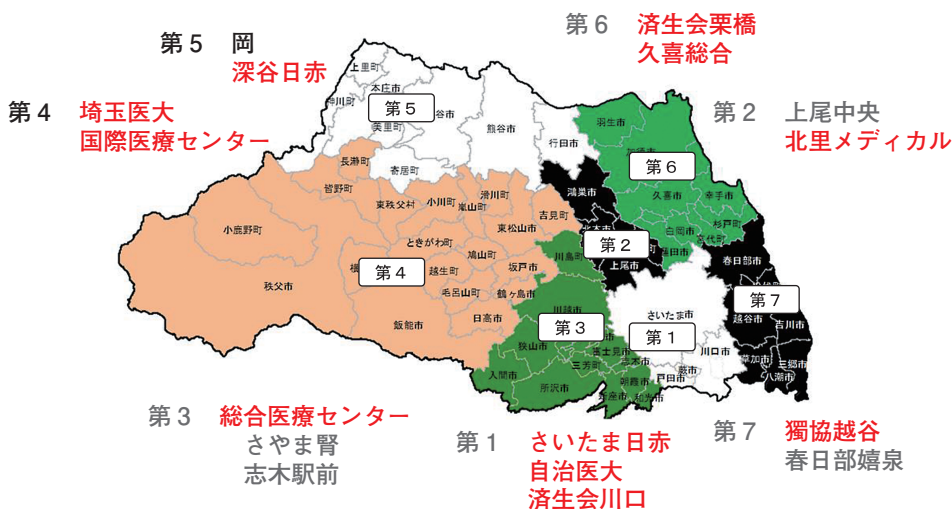


図 1 県内のブロック分け (赤字は災害拠点病院)

表2 マニュアル作成委員会

- 埼玉県医療整備課
- さいたま市消防局代表
- 保健所代表
- 県医師会常任理事
- 埼玉県透析医会会長
- 埼玉透析医学会会長
- 埼玉県臨床工学技士会代表
- 各ブロックリーダー
- 透析災害医療コーディネーター

MCA無線を用い、県と共有する準備を進めている。

本災害対策委員会は、埼玉県透析医学会または埼玉県透析医会の完全な下部組織ではなく、「埼玉県透析災害対策協議会」という名称で運営開始されたところである。今後の課題は、とにかく对患者への対策も未整備であるし、周囲との連携を取って顔の見える関係づくりが重要である。

1-2 日本災害時透析医療協働支援チーム (JHAT)

活動報告 (森上辰哉: JHAT 事務局)

現在 JHAT では、約 200 名の隊員登録があり、これら登録者を中心に養成研修会を開催 (年 2 回) している。登録隊員の内訳は、47 都道府県中 14 県でまだ登録していない県があるので、47 全都道府県に担当者を配置することを目標とする。

JHAT の活動は全国組織となるが、地域での活動も非常に重要である。現在、北海道の JHAT の隊員が自

主的に地域の団体との交流を深め、関係を密にしている活動を行っている。医療関連企業への説明や正式な参画の方法について、第 3 回の JHAT 隊員研修会に合わせてメーカーの方々を呼んで説明会を行った。

また、JHAT のホームページを充実させ、有事のさいには JDMS (JHAT Disaster Management System) というシステムが起動する。その中では派遣希望者一覧、状況一覧、活動報告、マップ類が確認できるようにプログラムされている (図 2)。これらを用いて情報共有を図り、効率的な支援活動に繋げていく。

JHAT 研修会については、第 3 回が本年 7 月 14、15 日に大阪で開催され、第 4 回が来年 2 月 23、24 日に名古屋で開催予定である。研修内容は隊員の 3 大業務である視察隊 (先遣隊) による被災地の情報収集業務、医療業務支援、および支援物資供給のコーディネートを行うことに加えて、これら JDMS の活用方法について研修する。

[JHAT 活動報告に対するコメント①] (北海道 JHAT 隊員: 真下泰氏)

北海道の隊員は 10 名登録している。看護師の隊員が中心になり戸澤先生の協力を得て、技士会と看護関連学会と戸澤先生を中心に立ち上げて活動していく準備をしているところである。



図2 JHAT 隊員専用情報伝達システム

表 3 平成 29 年度災害時情報伝達の実施

- 2017 年 6 月 20 日
大分県豊後水道で震度 5 強の地震
- 2017 年 6 月 25 日
長野県南部で震度 5 強の地震
- 2017 年 7 月 5 日
福岡県筑豊・筑後地方および大分県全域に大雨特別警報発令
- 2017 年 7 月 11 日
鹿児島県で震度 5 強の地震
- 2017 年 9 月 8 日
秋田県内陸南部で震度 5 強の地震
- 2018 年 2 月 5 日～
福井県の豪雪による交通障害

1-3 平成 29 年度活動報告（森上辰哉委員）

(1) 第 18 回災害時情報ネットワーク会議

昨年のネットワーク会議は、特別講演として東北大学の宮崎真理子先生にご講演いただいた。その他の報告事項として JHAT の活動報告、支部活動報告、および平成 29 年度の災害時情報ネットワークの活動報告を行った。本会議関係各位 78 名の参加をいただいた。

(2) 第 18 回災害時情報伝達訓練

災害時情報伝達訓練の参加施設は 43 都道府県で、総参加数は 1,915 施設であった。

(3) 平成 29 年度の災害時情報伝達活動

平成 29 年度に災害時情報ネットワークが稼働した災害は 6 件あった（表 3）。福岡県の豪雨被害、本年 2 月の福井県の豪雪以外は地震が 4 件あった。これらの地震は 4 件とも震度 5 強であり、大きな被害はなかった。一方、大雨や豪雪時には患者の通院など、交通障害が発生した。これらが今後考えていかなければならない新たな問題点となった。

1-4 協議事項

(1) 災害時情報ネットワーク活動開始基準（震度）見直しの件（山川智之委員長）

災害時情報ネットワークは最大震度 5 強で立ち上げるルールでやってきたが、これまでの実績から震度 5 強で被害があったケースはなかった（表 4）。震度 5 強ではほとんど透析施設の被害自体がない。まして医会レベルでコーディネーションが必要な状況にはなかったことがない。ちなみに先日の大阪府北部地震も最大震度 6 弱であった。被災ありの書き込みが 6 施設あり、

表 4 震度 5 強以上の地震アナウンス

過去 5 年間（2013 年度～2017 年度）で災害時情報ネットワークにてアナウンスした件数	
震度 5 強：12 回	
震度 6 弱：5 回	
震度 7：1 回	
震度 5 強で書き込みがあった件数	被災有り：0
	被災無し：244
震度 6 弱で書き込みがあった件数	被災有り：1
	被災無し：257
震度 7 で書き込みがあった件数	被災有り：5
	被災無し：845

透析ができなくて支援透析を実施したが、この程度が実際に複数の施設が被災して透析に影響があるような状況ではないか。

これらの実績を踏まえて、今年度より、災害時情報ネットワークの立ち上げ基準を震度 6 弱に引き上げることを提案させていただく。

[コメント①]（赤塚東司雄副委員長）

震度 5 強で実際に被災があったのは 1978 年の宮城県沖地震のみである。そのときの仙台市内の被害は 1 件だけで、それ以降では震度 5 強未満では被害が出ていない。

[採択]

災害時情報ネットワーク活動開始基準（震度）について、これまでの震度 5 強から震度 6 弱に引き上げることが会議出席者賛成多数で採択された。今年度より適用する。

1-5 平成 29 年度各支部活動報告

【福島県】

1. 平成 29 年度第 1 回福島県透析医療災害対策連絡協議会（福島腎不全研究会）

- ① 各地区活動報告
 - ② 第 4 回福島県透析医療災害対策連絡会議災害時情報伝達訓練計画案
- #### 2. （公社）日本透析医会第 18 回災害時情報伝達訓練
- #### 3. 第 4 回福島県透析医療災害対策連絡会議災害時情報伝達訓練

- ① MCA 無線を用いた情報伝達訓練
- ② 衛星電話を用いた情報伝達訓練

③ FAX を用いた情報伝達訓練

4. 第1回合同情報伝達訓練〈宮城・山形・福島〉
(衛星回線利用)

各県事務局

- ・福島県立医科大学附属病院臨床工学センター
- ・JCHO 仙台病院臨床工学部
- ・天童温泉矢吹クリニック

コーディネーター：星総合病院医療技術部臨床工学科 氏家憲一

オブザーバー：東北大学病院腎・高血圧・内分泌科
宮崎真理子

5. 平成29年度第2回福島県透析医療災害対策連絡協議会(福島腎不全研究会)

① 第4回福島県透析医療災害対策連絡会議災害時情報伝達訓練結果報告

② 第1回合同情報伝達訓練〈宮城・山形・福島〉結果報告

6. 第2回合同情報伝達訓練〈宮城・福島〉(衛星回線利用)

各県事務局

- ・星総合病院医療技術部臨床工学科
- ・JCHO 仙台病院臨床工学部

コーディネーター：星総合病院医療技術部臨床工学科 氏家憲一

オブザーバー：東北大学病院腎・高血圧・内分泌科
宮崎真理子

7. 研究会「災害時の透析医療を考える会」開催

福島県では、毎年2回開催される福島腎不全研究会にあわせて福島県透析医療災害対策連絡会議を行い、各地区での災害対策についての報告と、年1回開催される災害時情報伝達訓練の結果報告を行っている。

毎年9月1日に開催される(公社)日本透析医会災害時情報伝達訓練にあわせて、年1回のMCA無線を用いた災害時情報伝達訓練と衛星電話を用いた災害時情報伝達訓練、FAXを用いた災害時情報伝達訓練を行った。

平成29年9月1日の日本透析医会災害時情報ネットワーク情報伝達訓練に合わせ、被災地から被災地外への情報発信を想定した衛星回線を利用した三県合同情報伝達訓練を行い、他県の情報を日本透析医会災害時情報ネットワークへ書き込む訓練を行った。

平成30年3月9日、宮城県災害時情報伝達訓練と、

福島県県中地区災害時情報伝達訓練に合わせ、2県合同の地域外情報伝達訓練を行った。

【茨城県】

平成29年2月に日本透析医会災害時情報ネットワークへの未登録施設に対し、その原因を精査するためアンケート調査を茨城県臨床工学技士会により実施し、その集計結果をまとめた。回収率は64%で未回収は14施設であった。回答内容は、g-mailの確認・意識不足・確認忘れが最も多く、ついで登録手順の理解不足であった。その他には、マンパワー不足、アドレスの不備などの回答が得られた。今後、各施設の環境整備をお願いすることとした。

平成29年4月、茨城県庁保健予防課により、県内の人工透析医療機関への災害の備えについてのアンケートが実施され、茨城県内のすべての透析医療機関の施設、患者、従事者の実態を確認、データ更新が行われた。

平成29年9月1日、防災の日に茨城透析医災害対策連絡協議会と(一社)茨城県臨床工学技士会で災害時情報ネットワーク訓練を行った。参加施設55施設であり、平成28年の47.9%から59.8%の増加による参加率であった。引き続きの参加登録を推進することとした。

平成29年10月5日に茨城県庁において、定例の茨城県保健福祉部災害対策マニュアルに基づく「災害時における透析医療に関する検討会議」が開催された。会議では、前述の防災訓練の報告と参加率向上に向けた取り組みの協議、未登録施設へのアンケート結果の報告がなされた。また、新たに災害対策マニュアルに記載された日本災害時透析医療協働支援チームJHATについての周知が行われた。

県保健福祉部より、災害時における情報共有の観点から、クリニック規模の透析施設においても広域災害救急医療情報システムEMISの登録を推進していきたい旨の説明があった。今後、茨城透析医災害対策連絡協議会として日本透析医会災害時情報ネットワークを主体としたEMISの併用を検討することとなった。

【栃木県】

1. 栃木県災害時情報ネットワーク訓練(2017年9月1日)

2. 関東臨床工学協議会災害時情報伝達訓練（2018年4月28日）

1都6県（栃木県、埼玉県、千葉県、茨城県、群馬県、神奈川県、東京都）で訓練を行った。

〈訓練の内容〉

東京都臨床工学技士会より依頼を受けて、東京都全域と神奈川県川崎市の支援透析を行うという内容で、災害時情報ネットワーク、メーリングリスト、Skypeなどを併用して訓練を行った。

〈結果〉

受け入れ可能人数：491人、参加施設数：35施設

【埼玉県】

本年度より、埼玉県透析災害対策協議会として埼玉支部を設立した。埼玉支部の特徴は、行政との密接な協力関係である。

本年度の活動として、まずは県の企画する9都県市合同災害訓練に透析部門として参加した。また、3カ月に一度、県からの司令でEMISを使用しての災害連絡訓練を行っている。

協議会が企画または参加する訓練としては、3カ月に一度のMCA無線による県内の連絡訓練、臨床工学技士会が企画する関東地方の1都6県災害連絡訓練がある。

埼玉県は行政指導により七つのブロックに別れている。各々のブロックでは独自に運営会議、講演会や親睦会などを企画しており、なかでも、さいたま市・川口市・戸田市のエリアでは、水道局より給水車を派遣していただき、合計7カ所の施設で給水訓練を行った。

その他、協議会企画ではないが、15社のメーカーや卸で構成する埼玉腎不全医療資材研究会がある。

【千葉県】

1. 災害対応

活動なし。

2. 災害時情報伝達訓練

① 関東臨床工学技士協議会災害時情報伝達訓練

本年度から神奈川県臨床工学技士会が加わり、関東1都6県すべての技士会が集結したことで、「関東臨床工学技士協議会災害時情報伝達訓練」と名称を改めた。訓練は、4月28日に県内の84施設（参加率：50.6%）が参加して行われ、茨城県から千葉県への透

析要請は3施設147名で、受け入れは順調に実施することができた。

② 日本透析医会と同時災害時情報伝達訓練、9都県市合同防災訓練

9月1日に実施した日本透析医会と同時災害時情報伝達訓練は、県内の113施設（参加率：71.1%）が参加して行われ過去最高の参加率になった。また、同日に行ったDMATとの9都県市合同防災訓練では、急性期血液浄化の患者1名の情報伝達がスムーズに実施できた。

今回の訓練で透析患者の受け入れ態勢について次のような問題点が発生した。透析要請は施設単位で発生するため多くの患者受入れが必要となる。しかし、受入れ側は通常の治療体制での受入れを想定しているため、余った座席での数名程度の受入れ情報しか入ってこないことが明らかになった。今後、災害時の受入れ側の態勢についても検討する必要があると考えられた。

3. その他

① 6月28日、千葉県健康福祉部医療整備課主事と面会を行い、災害時情報ネットワークの活動と関東臨床工学協議会災害時情報伝達訓練の結果報告を行った。

② 7月19日、DMATとの情報交換会を日本医科大学千葉北総病院1階会議室で開催し、県庁で行う訓練に参加し、ネットワークをつないでいくこととした。

【東京都】

東京都の災害時透析ネットワークとしては、区部では7ブロックで構成された東京都区部災害時透析医療ネットワーク（4月より秋葉隆、飯野靖彦両代表世話人から酒井謙、菊地勘両代表世話人に変更となった）が、多摩地区では、5ブロックで構成された多摩腎疾患治療医会災害時ネットワーク（要伸也理事長、杉崎弘章災害対策委員長）があり、それぞれがネットワークを通じて活動している。

2018年1月に東京都透析医会が設立されたのを契機に、東京都透析医会の事業として、都区部と多摩地区の両ネットワーク、および東京都臨床工学技士会の委員より構成された東京都透析医会災害対策委員会（花房規男委員長、菊地勘担当幹事）が組織され、東京都としての災害時ネットワークのまとまりが形とし

てできてきた。

本年9月2日に東京都透析災害対策セミナーを、東京都透析医学会をはじめとした各団体の共催で予定している。東京都透析医学会災害対策委員会、三多摩腎疾患治療医会、都区部災害時透析医療ネットワークの三者と東京都との連絡体制も構築しはじめている。

【神奈川県】

2016年に神奈川県透析医学会を設立し、2017年11月に第1回総会を災害対策をテーマに、日本透析医学会山川常務理事を特別講演者に招聘して開催した。そのさい、神奈川県内で各地区の災害対策の進捗状況に大きな差異があることが判明した。特に遅れている川崎市では、4月に行政、医師会、透析施設が参加する川崎市透析災害対策会議を設立し、遅ればせながら災害対策を進めているところである。本年11月に予定されている第2回総会で神奈川県内各地区の災害対策の進捗状況を報告し、神奈川県全体の災害対策について議論する予定である。

【長野県】

当会災害時救急透析医療対策検討委員会は平成29年7月30日、平成29年11月18日と2回開催され、主に平成29年9月1日開催の第18回長野県透析医学会災害時情報伝達訓練について議論がなされた。

昨年度の訓練参加施設は過去最高74施設（非会員施設11施設を含む）であった。訓練は北信地区を被災設定として実施したが、情報伝達がスムーズにいかず終了時間が大幅に遅れてしまったことや、タイムテーブル・案内文書がわかりにくいとの意見もあったため、反省点を次年度に活かしたい。

また、「災害緊急時透析情報カード」については要望があればその都度配布している。なお、以前より着手していたマニュアル「災害時透析の対策（2017年11月改訂）」が完成し、会員施設63施設に配布した。災害時にはもちろんのこと、平時からいつでも多くのスタッフや透析患者に参考にしてもらえるような内容となっている。今後も必要に応じて改定していく。

【富山県】

9月1日の災害時情報伝達訓練において、富山県の参加施設は富山県全体で42/42施設（100%）であっ

た。毎年、テーマを明確にして改善に繋がるように訓練を行っている。平成29年度は、①すべての透析施設で入力情報の定義を統一する、②施設内でまとめた情報を正確に入力する、の2点とした。事前に「富山県透析医学会災害時情報ネットワーク送信入力マニュアル」を各施設に配布し、また、あらかじめ地域ごとの被災状況を設定しておき、被災状況に応じた情報発信を依頼した。しかし、入力内容が乏しい施設や設定内容とは異なった内容を入力している施設もあり、全施設が的確な情報を入力できるような体制作りを検討することとなった。

また、平成30年3月11日に第12回富山県透析医学会講演会を開催し、一般演題2題の他に、JHAT本部事務局長の神奈川工科大学の山家敏彦教授に「JHATの活動と被災地連携のあり方」と題して特別講演をしていただいた。

【奈良県】

奈良県では過去に大きな震災はないが、台風による水害は多く経験している。最近では平成23年の台風12号による奈良県南部の豪雨災害で死者行方不明12名の大災害となり、橋の倒壊などにより透析患者が透析施設へ行けず、防災ヘリで被災していない病院へ搬送された経験がある。このような状況を踏まえて、透析施設と県当局は災害時における透析災害対策を検討し、県内の透析施設のネットワークを構築してきた。

また、奈良県南部はほとんどが山間部であり、この地区で透析を施行している患者は隣の和歌山県で透析している方もあり、正確な透析患者数が把握できていなかった。そのため、まず山間部7村での正確な透析患者数を把握した。その後、平成30年1月15日に通信網の確立のために各村役場より奈良県庁への衛星携帯電話の通信訓練を実施し、被災時の迅速な連絡体制を構築した。

【島根県】

2018年4月9日午前1時32分に島根県大田市を震源とする最大震度5強の地震が発生した。午前8時34分に岡山県災害時情報管理者より情報確認のメールを頂き、9時には震源近くの透析施設を有する大田市立病院、大田姫野クリニックの被災状況を報告。10時には厚生労働省へ県内の被災状況を報告した。10時

20分には島根県担当者より大田市近辺（大田市立・大田姫野・邑智病院）の透析施設の被災はないことを確認し、島根県透析医会事務局へメールにて状況報告を行った。

後日、当日の対応を振り返ると、災害ネットワークへの登録が島根県の32施設中14施設しかできていなかったため、メーリングリストの整備の目的で、臨床工学技士の担当者宛にメーリングリストの内容の更新作業を依頼した。また、7月には災害ネットワーク登録訓練を予定している。

【岡山県】

1. 新規事項

今年度よりスマートフォンを用いた災害対策システムの開発に着手している。システムは透析施設、職員、患者、透析関連企業を対象とし、専用のスマートフォンアプリより、被災状況や不足資材を岡山県透析災害対策本部に送信するものである。3月20日に一部透析施設に対して説明会を行い、現在テスト運用を開始している。来年度中には岡山県内の透析施設で運用開始できるように準備を進めている。

2. 継続事項（毎年）

① 岡山県透析関連企業連絡会議（5月25日）

主にスマートフォンシステムの内容に関する協議を行った。

② 情報伝達訓練（8月31日）

中国5県を対象とし、既存のWebシステムによる情報収集を行った。

③ 役員三者懇談会（10月19日）

県腎協、県庁、透析医部会による、災害時の対応の協議を行った。

④ 中国5県合同透析医療災害対策会議（11月4日）

- ・各県の活動状況の報告
- ・岡山県は、主にスマートフォンシステムの内容の説明を行った。

⑤ 岡山県透析施設防災責任者会議（11月16日）

県内の透析施設の防災責任者に対して、スマートフォンシステムの内容の説明を行った。

【広島県】

広島県では、平成16年8月に広島県災害時ネットワークメーリングリストを作成した。同年より、中国

地区合同透析医療災害対策会議が立ち上げられ、この会議が中心となって、中国ブロック5県合同ホームページが開設されている。

平成27年7月、広島県の透析災害対策を強化するため、広島県透析連絡協議会傘下に災害対策会議を設置した。災害対策会議では、県下の全透析施設（98施設）を対象とし、現状把握のための透析災害対策アンケートを実施し、同時に施設情報の更新と防災責任者（実務担当コメディカルスタッフ）の選定を依頼した。また、広島県担当者に面会し透析災害対策への取り組みを報告、広島県からは災害対策会議との具体的な連携を推進することについて合意を得た。

8月31日に行われた第18回災害時情報伝達訓練（日本透析医会）では、広島県は全登録92施設のうち39施設の参加で、参加率42.4%であった。11月4日には、第14回中国地区合同透析医療災害対策会議を開催した。

【高知県】

1. 高知県透析医会名簿改訂（施設担当者、メールアドレス更新）

定期的に更新を行い、施設の情報把握も行っている。

2. 高知県内透析患者実態調査（2017年4月）

前年に引き続き、高知県とともに透析施設毎に患者の実態調査を行い、施設単位での自力通院、車いす搬送、寝たきり患者数の把握をした（施設単位での詳細は非公表）。これをさらに行政単位での居住地域毎に振り分け、災害時に搬送などの対応必要患者数の基礎データとして把握した（公表、2018年度も継続）。

3. 平成29年度災害透析コーディネーター連絡会（2017年7月18日開催）

2015年度から、高知県内を5ブロックに分け、ブロック毎に災害透析コーディネーターを2~3名を設置している（高知県知事よりの委嘱）。

① 高知県内透析患者実態調査結果（2017年4月）について

② 災害透析コーディネーターの連絡網について

③ 災害透析研修会・情報伝達訓練について

上記について検討を行った。なお、各ブロックコーディネーターは、担当ブロックでの災害対策支部の検討会に参加もしている。

4. 災害時情報伝達訓練に参加（2017年9月1日）

日本透析医学会の災害時のネットワーク利用に慣れ、発災時に施設毎に入力可能な人員を増やすように指導している。本年は40施設中33施設の参加にとどまった。

5. 平成29年度高知県災害透析研修会の開催（2017年11月5日）

高知県と共同で研修会を開催した。

① 「JHATの活動と南海トラフ巨大地震への模索」
日本災害時透析医療協働支援チーム（JHAT）本部事務局長/神奈川工科大学工学部臨床工学科教授 山家敏彦先生

② 「南海トラフ地震時の透析医療体制情報伝達訓練」
机上型シミュレーション訓練

6. 第44回高知県透析研究会の開催（2018年2月25日）

災害対策として、透析医療従事者向けに特別講演を行った。

「透析医療の災害対策」

医療法人社団赤塚クリニック院長 赤塚東司雄先生

【福岡県】

2017年7月5日に発災した九州北部豪雨において、福岡県朝倉市の森山内科が断水のために、入院透析患者10名を除く69名の外来透析患者を、周辺の12施設に転院させざるをえなくなった。福岡県透析医学会は森山内科と頻回に連絡を取り合い、さらに日本透析医学会災害時情報ネットワーク、厚生労働省健康局癌疾病対策課、福岡県庁医療指導課、福岡県医師会とも情報共有を行い、スムーズな患者転院、自衛隊による迅速な給水に貢献する事ができたと思っている。

災害翌日に連絡が取れない患者が数名いたが、県庁医療指導課を介して福岡県保健福祉事務所を通じて安否確認をすることができた。これらはひとえに、日頃の行政との連携、日本透析医学会災害時情報ネットワークの使用訓練、福岡県透析医学会会員間の連絡網の構築が役に立っているものと考えられる。なお、詳細は日本透析医学会雑誌第33巻1号に掲載している。

【長崎県】

平成29年度の長崎県の災害は特に目立ったものはなく、災害ネットワークを働かせた事例はなかった。

災害の日に例年通り訓練のみ実施した。

【大分県】

1. 平成29年7月九州北部豪雨災害

大分県下で透析不可能に至る施設の損害はなく、透析不可能患者の発生もなかった。立地条件が幸いした。

2. 大分県透析施設災害対策マニュアル

公益財団法人大分県臨床工学技士会、大分県腎臓病協議会、大分県透析医学会、大分県人工透析研究会の4団体が中心となり、大分県福祉保健部健康づくり支援課の協力を得て完成した。大分県を七つの地区ブロックに分け、地区毎に取りまとめ医療機関と責任医師、担当者を決めた。アクションカードや患者カードを作成し、各施設の状況に応じて活用することにしている。

3. ネットワークへの入力訓練

「日本透析医学会災害時情報ネットワーク」と大分県の「おおいた医療情報ほっとネット」への入力訓練を行った。

【宮崎県】

1. 施設間の連絡網に関して

臨床工学技士会と連携して災害時の情報収集とトリアージを行う。

現在、防災メールを利用した透析メール（携帯電話メール）による患者、家族、スタッフへの情報伝達網を整備した。施設のメルアド収集に加え、施設責任医師の携帯電話番号を収集中。

2. ライフラインに関して

大規模施設へ出向き大規模災害時の水対策の必要を説明し、地下水プラントの建設を提案。さらに行政へそのための補助を請願した。

3. 連絡手段に関して

停電時や携帯電話の輻輳発生に備え、非常用連絡手段としてIP無線の配備を行っている。現在、県全施設の約1/3施設が購入。

4. 対行政に関して

宮崎県庁と年に数回、透析医療における災害対策について話し合いを行っている。

内閣府主催の広域防災訓練（平成30年8月）では、災害対策本部でのシミュレーションに透析医学会として参加予定。

5. 大規模災害時発生時の対応

透析患者受け入れ要請に備え、隣県透析医会とワーキンググループの結成を目指していく。

【鹿児島県】

当支部は平成29年度の災害活動として、7月11日に発生した鹿児島湾を震源地とした震度5強の地震、8月7日の台風5号、8月24日に発生した鹿児島湾を震源地とした震度4の地震、9月19日の台風18号の被害状況収集を実施した。

また、9月1日に日本透析医会主催の災害時情報伝達訓練に参加し、当支部では25施設が訓練に参加した。大規模災害に備えて、事業継続計画（BCP）も随時更新中である。

その他、平成30年3月6日に鹿児島県医師会主催の第4回災害医療講習会で、講師として、「災害時の人工透析患者への支援体制について」というテーマで、鹿児島県透析医会の災害時情報ネットワークシステムや災害対策本部の活動について報告をしている。

【沖縄県】

1. 取り組み

沖縄県ではこれまで県の災害医療マニュアルが未策定であったが、平成29年4月に「沖縄県災害医療マニュアル」を策定。沖縄県透析医会は検討会議から参加し、災害時医療体制・組織図への透析医会の立場・役割を明示した。

2. 災害時情報伝達訓練・沖縄県総合防災訓練

平成29年9月1日「第18回災害時情報伝達訓練」書き込み訓練、および9月2日「県総合防災訓練（北部圏域12市町村）」に透析医会北部ブロックが参加。「災害時情報伝達訓練」では63施設中37施設の書き込みがあった。

3. 災害報告

台風を含め災害による透析施設への被災はなかった。

4. その他

① 平成29年8月31日、沖縄県透析医会、沖縄県技士会、沖縄県保健医療部地域保健課の三者が参加した第二回沖縄県透析災害対策連絡協議会を開催。

② 県内透析施設による災害訓練の実施。平成29年9月2日、災害時拠点病院の県立南部医療センターを中心に、5透析施設で、透析施設のクロノ

ロジー型災害訓練を行った。

③ 沖縄透析医会主催で、平成29年10月19日に、熊本中央病院の有園健二先生を招き「熊本地震の現状と課題」、沖縄赤十字病院救急部部长・沖縄県災害医療コーディネーターの佐々木秀章先生に「沖縄県の災害対策の現状について」と題した講演をしていただいた。

④ 平成30年1月7日、沖縄県主催、災害医療ACT研究所による「災害医療コーディネーター研修」へ沖縄県透析医会より2名参加。

【支部活動報告追加発言】（山川智之委員長）

本年6月18日に発生した、大阪府北部地震は最大震度6弱であったが、被災の規模としてはそれほど大きなものではなかった。やはり都市直下地震ということで話題になったが、交通が大混乱して出勤できない人が続出したのが大きな問題であった。

施設被害については、結果的に6施設で当日透析ができずに他施設に支援透析をお願いした。透析施設の密度が大きい大都市大阪に地震が起これば、たとえ震度6弱程度の地震でも被害がこの程度（6施設）は起こると考えられる。ただ、この程度の地震であっても情報収集は大変だということをあらためて確認した。今後は臨床工学技士会とも連携して、情報収集体制の精度を上げていきたい。

【支部活動報告に対するコメント①】（福井県透析医会：宮崎良一先生）

福井県の豪雪時、2月6日から約1週間が一番大変で、福井県には約1,600人の透析患者がいるが、アンケートの集計（回収率約95%）で、106の方が一番ひどかったのは水曜日（2月7日）であった。そのとき、6.2%の患者は透析できず、大部分は透析日をシフトして翌日に回して週3回やる形と、週2回透析でやることで対応した。幸いなことに、豪雪に伴い亡くなった患者は1人もいなかった。

【支部活動報告に対するコメント②】（東京都透析医会：花房規男先生）

東京都にも医会支部がなかったが、本年1月に東京都透析医会が発足して、日本透析医会の支部ということで活動を開始した。

会長は安藤亮一先生に就任いただき、主要な事業の一つとして災害対策委員会を立ち上げ、第1回の委員会を6月に開催した。従来、東京都に区部ネットワークと三多摩のネットワークがあり、また都臨床工学技士会との連携とりながら委員会を立ち上げている。

[支部活動報告に対するコメント③] (愛知県透析医会：大田圭洋先生)

愛知県は透析医会の災害対策委員会でいろいろと新たな世代交代をして活動を始めているが、情報を多重化する目的でビジネストランシーバを導入した。

[コメント③に対する追加発言①] (愛知県透析医会：伊藤功先生)

民間施設の加入率は85.3%と、かなり参加していただくことができた。公立の総合病院については、設立母体の自治体などの問題もあり参加率は若干低いが、それでも全体で約75%の参加率であった。

ビジネストランシーバのコストは月2,200円で、導入初期費用は7~8万円だが、そのうちの約半分の補助金を出した。

現時点では使っていないルートなので、輻輳はほとんど起きない。

[支部活動報告に対するコメント④] (東京都透析医会：菊地勘先生)

災害対策セミナーを東京都の福祉保健局などの協力もいただき活動している。

特に東京都は日本の10分の1程度の透析患者がおり、物流や機材が問題になるので、東京透析医会や区部ネットワークで、ダイアラライザや水などを配送できるシステムを構築した。

1-6 平成29年度活動計画

森上辰哉委員から、平成30年度の活動計画(表5)について報告があった。

表5 平成30年度活動計画

- | |
|--|
| ● 第19回災害情報ネットワーク会議 |
| ● 第19回情報伝達訓練 |
| ● 災害時情報伝達活動 |
| ● 災害時情報共有体制の整備について |
| ● 日本透析医療災害支援チーム「JHAT」の準備活動について
(隊員養成研修会の実施) |
| ● その他 |

例年通り日本透析医学会開催期間に合わせて開催する災害時情報ネットワーク会議、9月1日の災害の日に行う情報伝達訓練、および災害発生時に災害時情報伝達活動を開始する。

災害時情報共有体制の整備について、昨年に引き続き行っていく。

JHAT活動についても、今年は隊員養成研修会第1回目を実施したが、引き続き第2回目、第3回目、そして制度の立法化を含む、公的機関への働きかけを行っていきたいと考えている。

また、日本透析医会が担当者に16台配置していた衛星携帯電話は使い勝手の悪さがはっきりしてきたこと、他の連絡手段もかなり進歩してきたこと、さらに維持費の問題が大きかったので、日本透析医会の常任理事会に諮ったところ、更新しない旨が決議された。

本年5月をもって衛星電話は災害時情報ネットワークから外す形になったことをご了承いただきたい。

[活動計画に対する質問①] (秋田泌尿器科クリニック、能登宏光先生)

秋田県の場合は医会支部がなく、秋田腎不全研究会があり、大学を中心に県の臨床工学技士会と連携し、行政も含めて災害ネットワークマニュアルを作っている。九つのブロックを作り、そこに一つずつ入っている基幹病院がブロックを統括して有事のさいはまとめる役割を担う。

まずは地域内でなんとか対処し、それが駄目なときは本部に連絡して、本部からほかの地区に連絡する形をとる。

実際の訓練では、ある地区が震度5強で被災したと想定し、被災の程度を洗い出してそれをほかの地区がまとめるという訓練を行っている。

一昨年は日本透析医会の訓練に参加していたが、昨年は秋田県独自の訓練に参加して、日本透析医会の訓練には参加しなかった。

もし震度6強程度で被災した場合は、国が直接動くという認識である。このような場合、国から日本透析医会へ情報伝達されるのか。

[質問①の回答] (山川智之委員長)

現在、国(厚生労働省)においては、がん・疾病対策課が透析に関する災害対策を受け持つ部署ということになっている。さらに各都道府県の透析に関する部

署と連携して対応する仕組みになっている。その仕組みの中で、日本透析医会の災害時情報ネットワークがひとつのツールとして位置づけられる。

また、例えばEMISは総務省管轄なので、直接日本透析医会とつながらないが、少なくとも厚生労働省管轄で行っている透析の災害対策では、災害時情報ネットワークを使わなくていいという見解は出ないと思う。

[質問①に関するディスカッション]

能登：そういった意味ではなく、透析医会が実際に災害が起こったときに動き出すので掲示板を秋田でも利用したらどうかと話したら、まず秋田単独の訓練で実際動いているので、もし県内で処理できないようなときは、行政を通じて情報提供をいただく方向で考えている。

山川：行政が責任を持って透析の災害状況に関して情報収集するということがか。

能登：行政が責任を持つという意味ではなく、行政も動き、秋田県の災害ネットワークの中で一緒に関係を持っているところの部署が国に働きかけるのではないかということをお聞きしたい。

山川：現実問題として、例えば一昨年の熊本地震や先般の大阪北部地震の場合は、国が直接被害状況を日本透析医会に求めてくる。これは別に医会の支部でなくてもいいし、誰かが責任を持ってとりまとめて国と情報共有できればよい。

[活動計画に対する質問②] (宮城県 JCHO 仙台病院、木村朋由先生)

コーディネーターの件でお伺いしたい。昨年2回、宮城県は全施設の訓練を行ったが、それと同時に隣県の山形、福島と合同で訓練を行った。

そのさい、宮城県の取り決めとしては、県内の全施設をまとめるのは県の拠点病院の JCHO 仙台病院が行い、他県や行政とは東北大学がコーディネーターで連絡をとるという分担をしているので、各県の合同の訓練のときは山形、福島とは東北大学がコーディネーターとして連絡を取る形でやろうとした。

しかし、もともと臨床工学技士の連絡網はかなり強固なものがあり、その強固な連絡網では宮城県は JCHO が連絡を取ることにしているので、今回、事務局は従来どおり JCHO 仙台が受け持ったことになった。宮城県でのコーディネーターの役割は、行政や他県との

情報交換をやろうと立ち上げたが、それぞれの県では異なる。

[質問②に関するディスカッション]

山川：各都道府県の状況が医会支部のないところも含めて違いがかなりあり、日本透析医会レベルでコーディネーターはこういう役割だということを、まだきっちりフィックスしにくい段階かと考えている。それらを踏まえて、臨床工学技士会のネットワークと連携を先行させていただいたが、今後検討させていただく。

木村：現状発災時には、隣県からは JCHO 仙台に連絡がくることが予想されるので、今回は JCHO 仙台が受け、これらの情報を JCHO 仙台から東北大学に送る形にしたが、東日本大震災のとき情報が一番錯綜したのが問題となったので、受け手がいっぱいになってしまうと大変になってしまうので統一したかった。実際他県と連絡を取ったら、いきなり統一されていないという実情に当たってしまった。

山川：発災時にこれらのことを意識して連絡するのは難しいのでは。どちらかといえば、県内でどこに連絡が入ってもうまく機能するようになる形のほうがいいように思う。

2 第19回情報伝達訓練実施報告

平成30年9月1日(土曜日)に第19回情報伝達訓練

表6 災害情報伝達訓練参加施設数

実施回	実施年月日	参加都道府県数	参加施設数
第1回	2000年7月7日	18	99
第2回	2001年7月6日	23	190
第3回	2002年9月3日	19	131
第4回	2003年9月3日	25	275
第5回	2004年9月2日	28	488
第6回	2005年9月1日	29	614
第7回	2006年8月31日	35	601
第8回	2007年9月4日	32	743
第9回	2008年9月2日	41	902
第10回	2009年9月1日	42	1,151
第11回	2010年9月1日	40	1,180
第12回	2011年9月1日	42	1,249
第13回	2012年8月31日	45	1,440
第14回	2013年8月30日	41	1,564
第15回	2014年9月1日	41	1,574
第16回	2015年9月1日	44	1,658
第17回	2016年9月1日	47	1,959
第18回	2017年9月1日	43	1,915
第19回	2018年9月1日	42	1,947

表7 都道府県別参加施設数

北海道	= 14	富山県	= 40	島根県	= 18
青森県	= 0	石川県	= 17	岡山県	= 62
岩手県	= 9	福井県	= 1	広島県	= 67
宮城県	= 59	山梨県	= 32	山口県	= 30
秋田県	= 0	長野県	= 71	徳島県	= 18
山形県	= 28	岐阜県	= 29	香川県	= 17
福島県	= 71	静岡県	= 19	愛媛県	= 0
茨城県	= 68	愛知県	= 123	高知県	= 19
栃木県	= 44	三重県	= 25	福岡県	= 146
群馬県	= 0	滋賀県	= 2	佐賀県	= 10
埼玉県	= 133	京都府	= 51	長崎県	= 10
千葉県	= 115	大阪府	= 92	熊本県	= 76
東京都	= 88	兵庫県	= 42	大分県	= 44
東京都 (三多摩)	= 63	奈良県	= 4	宮崎県	= 0
神奈川県	= 61	和歌山県	= 20	鹿児島県	= 23
新潟県	= 19	鳥取県	= 20	沖縄県	= 47

練を実施した。方法は例年通り、地域における情報伝達網を活用して、地域情報伝達用ホームページまたは本部ホームページ [http://www.saigai-touseki.net/] に施設情報を登録した。結果は以下の通りである。

① 参加施設数

参加施設は、直接本部ホームページに入力いただいた施設、および都道府県または地域で独自に行った訓練の参加施設を加えると、42 都道府県で計 1,947 施設となり、昨年度の 1,915 施設を上回る参加施設数であった (表 6, 表 7)。

② 状況

訓練中、熊本県支部の入り口が複数出現する不具合が発生したが、大きな支障はなく訓練を続行できた。今回の不具合については、管理会社に早急に対応していただいた。

その他、支障なく訓練を実施できた。

おわりに

日本透析医会災害時透析医療対策委員会担当理事の戸澤先生より以下の内容の閉会挨拶があった。

「先般、政府の地震調査委員会から今後 30 年以内に震度 6 弱以上の揺れの確率が発表された。全国ですべて発生確率は上がった。日本中どこの地区においても、いつ来るかわからないということを自覚し、十分な備えと対策を今後とも練っていただきたい」と締めくくった。

ここ数年、豪雨・豪雪被害など災害が頻繁に発生しており、これらにともなう交通障害等、新たに明るみになった被害の形態も、日本透析医会として今後対応していかなければならない。

文 献

- 1) 森上辰哉, 岡田直人, 山川智之, 他: 第 18 回災害時情報ネットワーク会議および情報伝達訓練実施報告. 日透医誌 2017; 32: 460-471.

透析医療におけるリスクマネジメント

——効率性追求に潜む罠——

田中健次

電気通信大学大学院情報理工学研究科

key words : 効率性, 作業変更, エビデンス, 現状把握, 予測

要 旨

作業を進めるにあたり、効率性を追求するための工夫や変更は歓迎すべきことである。しかし、経験に基づくそれら作業改善が思わぬ問題を引き起こすことがある。作業変更に伴い検討すべき観点の一部が見落とされているからである。確認を忘れやすい三つの観点、①効果の evidence を確認していない、②現状把握・理解を怠っている、③予見・予測を怠っている、のそれぞれについて、社会で発生したトラブル事例を紹介しながら考えてみたい。

1 はじめに

多様な状況の中での作業では、経験に基づく適応的な作業変更が効率性アップにつながり、作業軽減につながることも少なくない。しかし、その妥当性を吟味することなく、経験を妄信し、思い込みでローカルルールとして採用することには危険が伴う。よかれと思った工夫が事故につながることは少なくない。経験に基づく作業変更の提案自体は歓迎すべきことだが、そのさいに確認すべきことがいくつか存在するのである。

2 観察は理論負荷的

他での経験を生かそうとするとき、あるいは何か工夫をしようとするとき、忘れてならないことがある。我々は常に対象全体を把握しているのではなく、ある側面から対象を観察し認識しているにすぎないという

前提である。

科学哲学では、1900年代に論理実証主義が定着しており、「先入観念にとらわれない注意深い観察が科学知識を生み出す」という考え方が基本にあった。しかし、ハンソンは「人は、経験や知識に基づいて対象を観察するものであり、観察は理論負荷的である」と異論を唱えた¹⁾。図1で示すように、人は様々な知識や経験を通して対象を理解しようとする。ある知識を基にした認識枠組みにより対象を円で把握すると、「球か？」あるいは「円柱か？」と考えるが、さらに異なる観点から三角形に見えれば、「円錐か？」と理解が変わる。複数の側面、すなわち複数の経験知識を基に観察することで、対象の理解度はより正確度を増すことになる。それは同時に、少ない経験を基にするときには、様々な可能性を想定しないと、思い込みで勝手な解釈をしてしまうリスクがあることを示唆している。

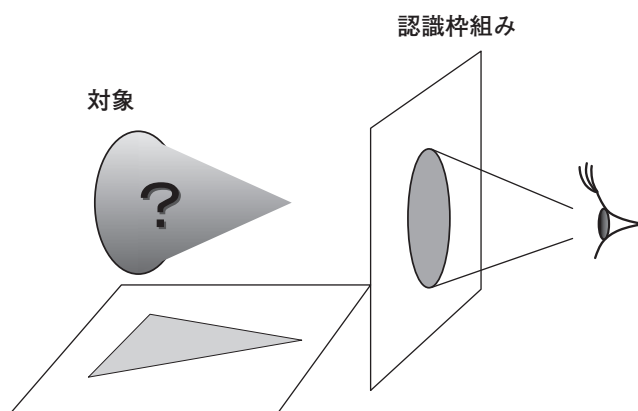


図1 対象を把握する認識枠組みは知識や経験に依存

3 確認を忘れやすい三つのポイント

これまでに産業界や医療界で発生した、経験に基づく判断の失敗によるトラブル、作業変更や新規方法の導入時に発生したトラブルを調べてみると、その要因には、大きく三つの検討忘れが浮かび上がってくる(図2)。

- ① 効果の evidence を確認していない
 - ② 現状把握・理解を怠っている
 - ③ 予見・予測を怠っている
- これらについて、考えてみたい。

3-1 効果の evidence を確認していない

医療事故報告書の原因の欄には、「ダブルチェックをしているにも関わらずスルーしてしまった」という記述がしばしば見られ、その対策に「3重チェックを採用する」という方法が採られることも少なくない。しかし、チェック回数を増やすことで真に効果が得られるのか、どの程度検討されているのだろうか。実際、確認の多重化を増やすことが必ずしもエラー発見に効果を上げるとは限らないことが、我々の研究室実験で確

かめられている²⁾。図3は、確認の多重度を増やしたときのエラー発見率を示す。多重度3とは、3人による確認を意味する。図の折れ線は、多重度1(1人)での実発見率データ65%をベースに、独立性を仮定した多重効果の計算値と実験値との比較を表している。思い込みに惑わされることなく、真の効果根拠を確認して作業変更を採用しなければ、この例のように逆効果になることさえありえる。

とはいえ、効率性や確実性を上げるために新しい対策を導入するさい、実験で検証することが難しいことも多いだろう。その場合には、シナリオ分析で効果を確認することが一つの方法である。現実起こりえる状況を順を追って想定し、そこで有効に働くことを確認するものである。下記はそれを怠った事故例である。

【操作場内での新幹線暴走事故】

1997年、操作場に入った新幹線が、停止位置で止まることなくレール止めを突き進み、市道を通り越して隣接する土地まで暴走し停止するという信じ難い事故が発生した(図4)。強制的に外から停止させるATC装置が設置されていたが、そのセンシング装置がレール終端の3m手前に設置されていた。たとえATC装

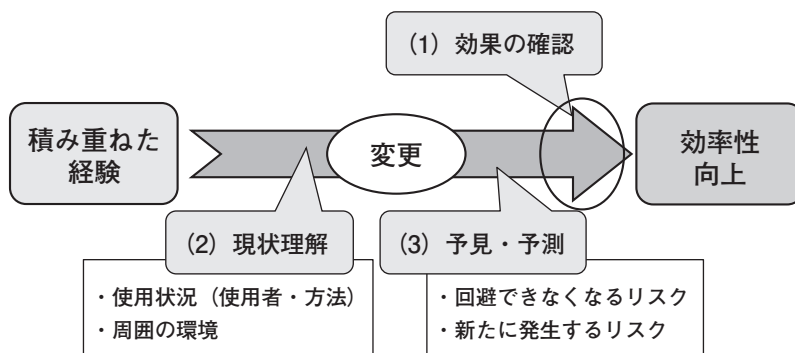


図2 経験を基に効率性向上を目指した変更

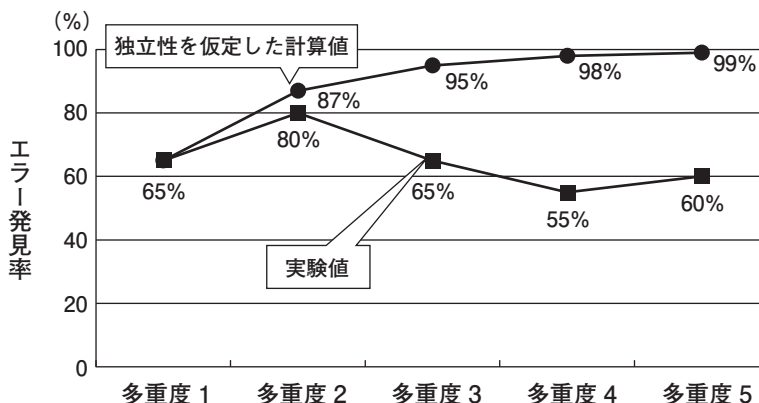


図3 確認の多重化によるエラー発見率の変化

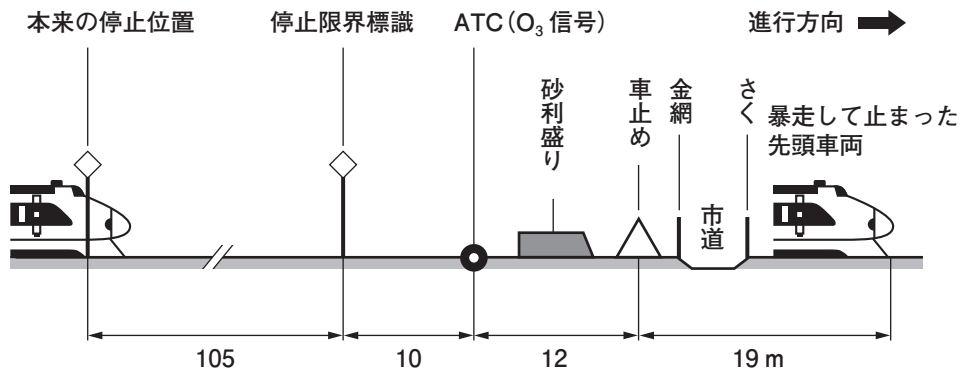


図4 新幹線暴走事故

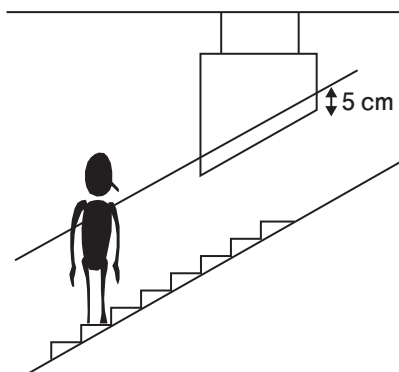


図5 エスカレータでの挟まれ事故

置が働いても、強制的に止めるまで30mは必要な装置である。なぜ3m手前に設置したのか、シナリオ分析をすれば回避できた誤りである。

シナリオ分析は頭の中で考える方法のため、容易にできるが限界もある。実際、想定上は働くはずであった安全装置が働かなかった事故例として、下記がある。

【エスカレータでの挟まれ事故】

神奈川の某スーパーのエスカレータの脇には、頭を挟むことを防ぐためのアクリル板が吊り下げられていた。しかし、それにもかかわらず、少年が頭を挟んで重症を負う事故が2007年に発生した。調査の結果、アクリル板が短すぎたことが原因と判明した。手すりより20cm以上長く設置することが建築基準法で義務付けられていたが、5cmしかなく、効果を発揮しなかったのである(図5)。

装置を付けると働くものと思込んでしまうが、それが真に効果のあることを確かめるためには、検証が必要である。実際にその装置が働く場面を設定し、上記の事故例であれば頭を出してその効果を確かめるべきだった。そのさい、利用者層を考え、子供、高齢者

とあらゆるケースを実験で確かめることが望まれる。

3-2 現状(状況)把握・理解を怠っている

経験上うまくいっている方法を水平展開し採用しようとする姿勢は評価すべきものである。しかし、採用する場の状況が経験上の状況と同じであることを確認することが必須となる。他の病院、他の部署での成功例を水平展開する場合も同様である。

そのさい、次の二つの観点に着目すべきであろう。第一に、使用状況(使用者・使用方法)が経験上の場合と同じか。使用者層が変われば、同じ方法が必ずしも効果があるとは限らない。例えば、大人に効果のある対策が、身長の子供にも有効な対策になるとは限らない。

【自動回転ドアに挟まれた事故】

2004年、六本木のビルで、大型自動回転ドアに子供が挟まれ死亡する事故が発生した。監視センサが付いていたが、高さ120cmの場所に設置されていたため、身長117cmの子供をキャッチできなかったのである。

大人が使用しているビルであれば問題ない高さでも、複合施設的なビルで子供が入り出すビルであれば、センサの位置を変更するなどの検討が必要となる。使用者層が変われば、安全対策にも変更が必要であることを示唆する事故と言える。

さらに、使用方法に変化はないか、水平展開のさいに注意が必要となる。次に示す横浜で発生したマンション傾斜の事件が示唆的である。

【マンション傾斜問題】

2007年に完成した横浜のマンションが2015年に傾斜し始めていることが発見された。調査した杭の28

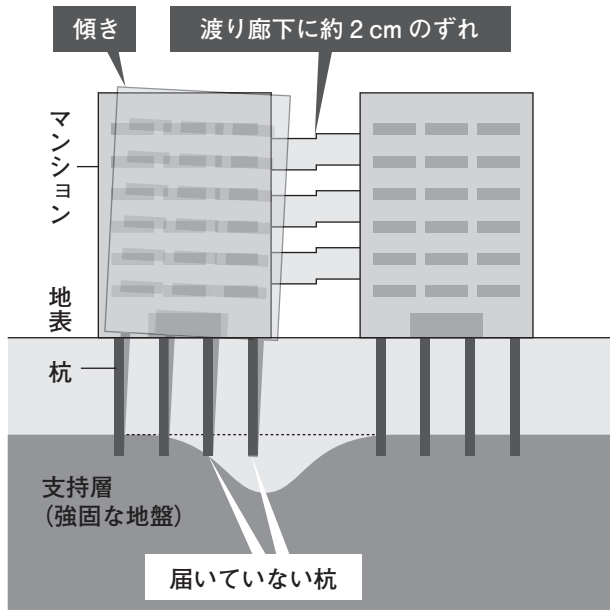


図6 マンション傾斜問題

本中6本が強固な地盤に届いていないことが判明、さらにその事実を知りながら隠し通し、データ改ざんでごまかしていた(図6)。

この背景には、過去にも別の複数の建築物で同様の改ざんによる隠蔽をしてきたが事故が発生したことはない、という根拠のない経験則があったとみられる。マンションはすべて形状や使用形態が異なり、1階に店舗や自動車のディーラーが入ることすらある。マンションの重量はすべて異なるため、それらを考慮しない経験則はまったく意味をなさない。

第二に、使用環境、すなわち周囲の環境は同じ、という点も重要な確認点となる。同じ機器でも、周囲に新しい機器が置かれたために、効果が出なくなること

がある。

【JR新幹線での信号故障】

1974年、東京-品川間にある、車両基地につながる出庫線との分岐ポイント手前で、こだま号がATC装置により自動停止した。信号が青信号に変わったが、前方のポイントが出庫線に繋がっていることに気づいた運転手が出発を見合わせて事故を防いだ。青信号は誤信号だった。

誤信号の原因は、変電室の2階に設置された信号機器が、変電室にて発生した磁場による誘導電流により誤信号を発したものとわかった(図7)。1964年の信号機器設置時から10年間はまったく発生しなかった現象がなぜ発生したのか。その後の調査で、新たに変電室に接続された洗浄機の排水ポンプ室配電盤に進相コンデンサが使われ、それが影響したものと判明した。信号機器そのものには何の変化もなかったが、周囲の電気系統に新たな接続が生まれ、その影響で誤信号が発信したものである³⁾。

間接的な相互作用は予測が難しいが、これまでとは異なる周囲環境が存在する場合には、その影響の可能性を考える癖をもつことが望まれる。

3-3 予見・予測を怠っている

三つ目は最も見落とされやすい観点と言えるかもしれない。検討している作業変更に伴うリスク発生の予測である。一口に予測と言っても、大きく二つの場合に分かれる。

第一に、これまで回避していたリスクが、作業変更により回避できずに発生する可能性である。作業変更

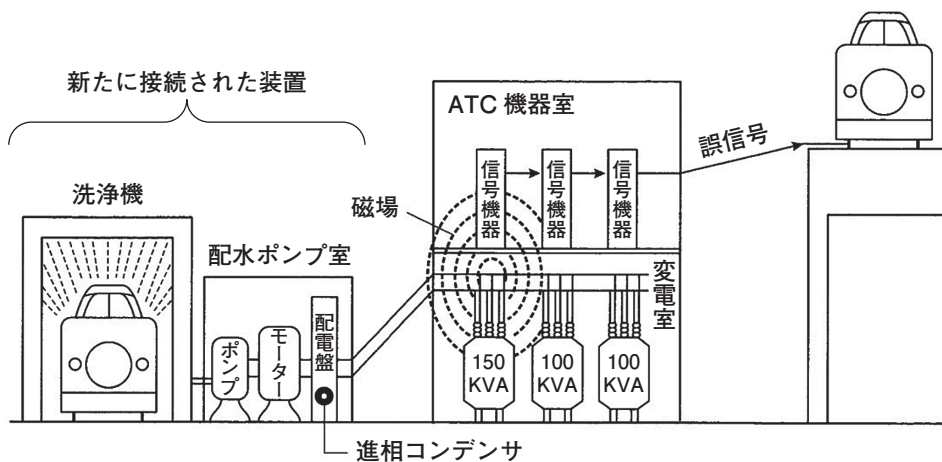


図7 新幹線での信号故障事故の発生原因

が効率性アップに効果があっても、変更前の現作業方法では回避できていたリスクが発生するようになるのは問題である。

【患者誤認事故①】

1999年、大学病院にて患者誤認事故が発生した。毎朝の手術室への患者搬送において、従来は看護師1人が患者1人を搬送する慣習だったが、軽くなったストレッチャー、2人を同時に運べる広いエレベータの整備により、エレベータからは患者2人を1人の看護師が同時搬送し、1人は病棟に戻るといった効率的方法が日常化し始めていた。このため、2人の患者を手術室入り口で手術室看護師に順番に渡すさいに、患者が入れ替わってしまったのである。

患者2人を同時に搬送することで、患者が入れ替わるリスクが発生することを予想できなかったのか、皆がやっていることだから、と予想すらしなかったのか、あるいは予想はしたが確認さえ行えば回避できるとの思い込みにはまり込んだのだろうか。1人を搬送することで回避していたリスクを踏まえて、2人を同時搬送する方法を選ぶか否かを検討すべきだった。

第二に、作業変更により新たに発生するリスクの可能性を予測することも重要となる。

【患者誤認事故②】

上記の患者誤認事故後、リストバンドを使った患者確認方法が広まったが、リストバンドの使用を開始するにあたり、新たに発生した問題がある。リストバンドの付け間違いである。導入時には多くの患者のバンドを作る必要があり、一度に作成したため、患者に装着するさいに別の患者のバンドを付けてしまった。その間違いに気がつかず、バンドのみを信じて別の患者に投与すべき薬を投与し続けていたという事故である。

当初は、バーコードのみで名前の明記がなかったため、一度装着すると、それが本人のものか否かは見た目ではわからなかった。今では必ず名前が印刷されており、看護師が正しい装着を確認できると同時に、患者自身も自分の名前を確認することができる。最近では、生年月日もあり、顔写真を付けているものもある。

新たなリスクの発生を予測するのは簡単ではないが、大事なことは発生するリスクを予見しようとする姿勢をもつことである。シングルチェックをダブルチェックに変更する場合でも、1人で2回確認する方法に比較し、2人で確認する方法を選択すると、2人目を探し、依頼し、呼び寄せる時間が必要になり、病院全体では想像以上に多くの時間が費やされる。さらに2人目の協力者には作業中断が発生し、そこに新たな作業省略などのリスク⁴⁾が生まれる。

新しい機器の導入では、機器による効率性向上が期待され、その効用にのみ目が向けられがちだが、接続誤りや不完全な接続などの新しいトラブル（接点事故⁵⁾）が発生する可能性を予測することも必要である。

4 さいごに

効率性追求は望ましい姿だが、上記で示したように、経験を活用するさいには経験してきた状況との違いに注意しつつ、作業変更にも真の効果があり、新しいリスクが発生しないことを確認した後に、作業変更を導入すべきであろう。そのさい、ローカルルールとしてのクローズドな変更・採用ではなく、オープンな場で変更提案することで、三つの観点に見落としがないことを多くの目でチェックし、フォーマルな作業として定着させるべきであろう。

なお本稿での事例の多くは拙書⁵⁾にて解説したものであり参考にされたい。

文 献

- 1) Charmers, AF: What is this thing called Science? Univ. of Queensland Press, 1982 (高田, 佐野訳: 新版科学論の展開, 恒星社厚生閣, 1985).
- 2) 田中健次: ダブルチェックの方法とその選択. 看護管理 2014; 24(5): 426-431.
- 3) 柳田邦男: 新幹線事故. 中公新書, 1977.
- 4) 稲葉 緑, 田中健次, 宇佐美稔, 他: 医療現場での作業中断によるヒューマンエラーの分類と要因. 医療の質・安全学会誌 2011; 6(3): 313-331.
- 5) 田中健次: システムの信頼性と安全性. 朝倉書店, 2014.

長崎県透析施設における末梢動脈疾患の現状

— アンケート調査結果から —

原田孝司*1 前田兼徳*2 宮崎正信*3 西野友哉*4 大坪俊夫*5

*1 長崎腎病院 *2 前田医院 *3 宮崎内科医院 *4 長崎大学病院腎臓内科 *5 光晴会病院

key words : 末梢動脈疾患, 重症下肢虚血, フットケア, 血管内治療, バイパス術

要旨

長崎県透析医会として長崎県透析施設の末梢動脈疾患の現状と下肢末梢動脈疾患指導管理加算の現状のアンケート調査を行った。

透析患者の生命予後に大きく関わっている末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease; PAD) の重症化予防のためには、多職種によるフットケアが重要で、PADを如何に早期に診断し、適切な治療のために専門医療機関とどのように連携してゆくかが課題であると考えられた。

はじめに

透析患者の高齢化および糖尿病性由来の透析患者の増加により末梢動脈疾患の頻度が増加しており、透析患者の四肢切断率も経年的に増加している。重症下肢虚血で切断術を余儀なくされた場合には、その予後はきわめて不良であることが報告されている¹⁾。特に透析患者においては膝関節以下の末梢に病変がみられ、特徴として高度の石灰化を伴うことが多く、特に糖尿病透析患者は非糖尿病患者より PAD 発症が高いことが明らかになっている²⁾。したがって、PAD の早期発見および早期治療介入のためにフットケアが重要であることが認識されてきた³⁾。2016 年新設された下肢末

梢動脈疾患指導管理加算は、すべての人工透析患者の足を日頃からチェックし、重症度が高い虚血がみられる人をスクリーニングして、下肢救済を行う専門病院へ紹介することにより算定が可能となった⁴⁾。

このことを踏まえて、長崎県透析医会として長崎県透析施設の末梢動脈疾患の現状と下肢末梢動脈疾患指導管理加算の現状のアンケート調査を行ったので報告する。

1 アンケート調査項目

今回行ったアンケート調査項目を以下に示す。

維持透析患者数 (2017 年 12 月末)

- 切断歴のある患者数：足趾切断人数、下腿切断人数、大腿切断人数
- フットケア：定期的に施行、症状のある患者のみ、施行していない
- フットケアの職種：医師、看護師、多職種、その他
- フットケア指導士 (学会認定)：在籍、不在
- 下肢血流検査方法 (複数回答)：ABI, TBI, SPP, 血管造影, その他
- 下肢血流障害疑い時の紹介先 (複数回答)：循環器内科, 血管外科, 整形外科, 形成外科, 皮膚科
- 末梢動脈疾患の治療歴：血管内治療, バイパス術

Peripheral arterial disease in hemodialysis patients —from questionnaire in Nagasaki—

Nagasaki Kidney Hospital

Takashi Harada

Maeda Clinic

Kanenori Maeda

Miyazaki Medical Clinic

Masanobu Miyazaki

- 下肢末梢動脈疾患指導管理加算の算定：算定している，算定していない

2 アンケート結果

アンケートを送付した透析施設数は59施設で回答施設は32施設で回収率は54.2%であった。回答施設の総透析患者数は2,547名であった。

切断歴がある患者数は84名(3.3%)で、その内訳は足趾切断：37名(44%)，下肢切断：25名(30%)，大腿切断：22名(26%)であった。切断歴で一番多かったのは、足趾切断であり、次に下肢切断であった(図1)。

フットケアを施行している対象患者は、定期的に全員に施行している施設が23施設(72%)，症状がある患者に施行している施設が7施設(22%)，施行していない施設が2施設(6%)であった(図2)。

フットケアを行っている職種は、看護師が18施設(58%)，多職種が10施設(32%)，医師が18施設(10%)であった(図3)。

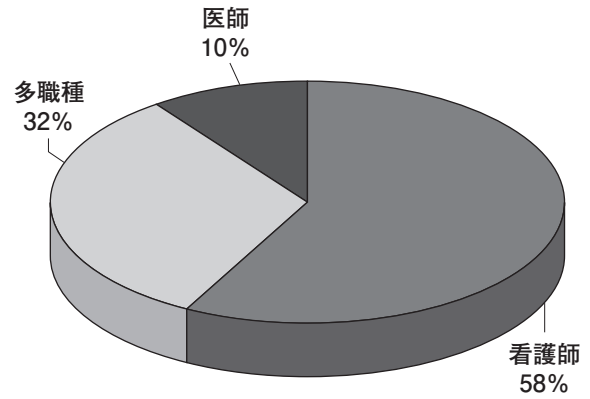


図3 フットケアの職種

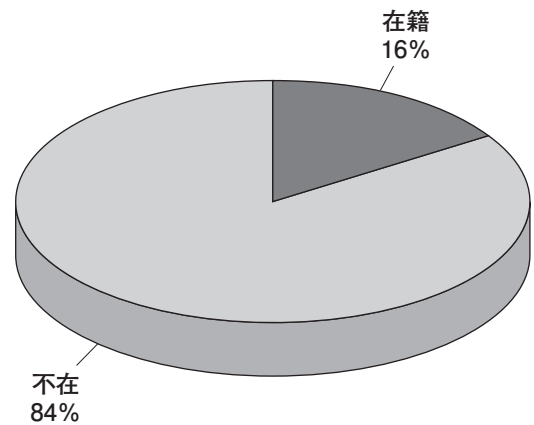


図4 フットケア指導士(学会認定)

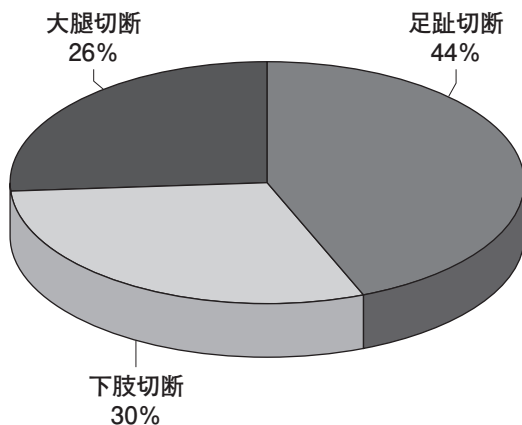


図1 切断歴のある患者数(複数回答)

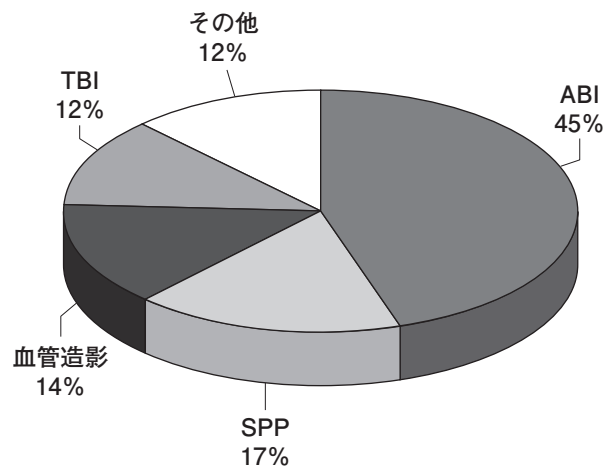


図5 下肢血流検査方法(複数回答)

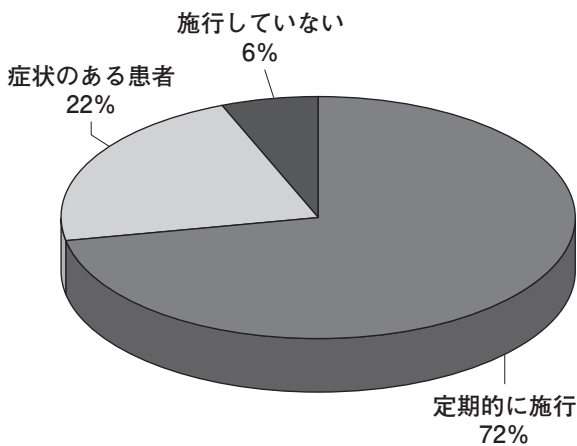


図2 フットケア

%)であった(図3)。看護師のみならず多職種がフットケアを行っていた。

フットケア学会が認定しているフットケア指導士が在籍している施設は、5施設(16%)のみで多くの施設には在籍していなかった(図4)。

施行している下肢血流検査方法(複数回答)は、ABIが23施設(45%)，SPPが9施設(17%)，血管造影が7施設(14%)，TBIが7施設(12%)，その他

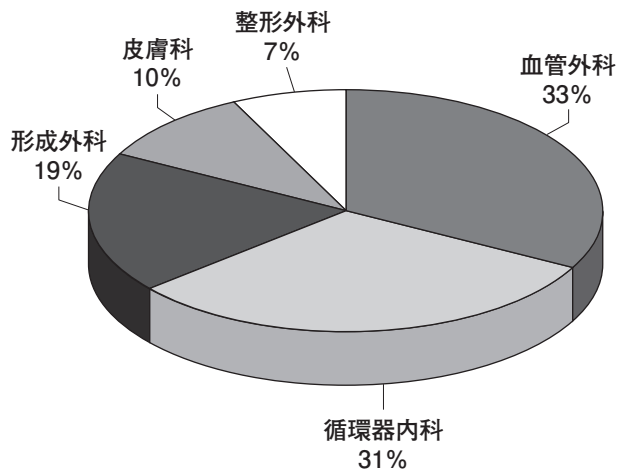


図6 下肢血流障害疑い時の紹介先

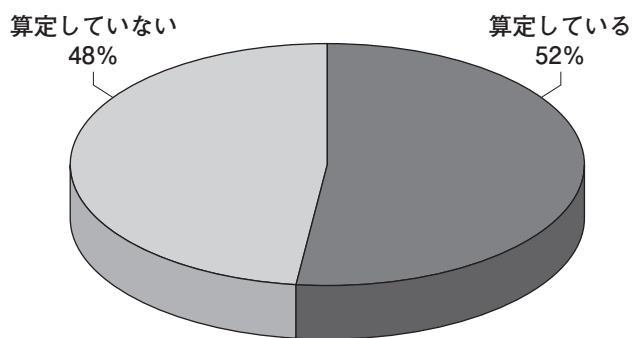


図7 下肢末梢動脈疾患指導管理加算の算定

であった (図5)。

下肢血流障害が疑われた時の紹介先 (複数回答) は、血管外科が23施設 (33%)、循環器内科が21施設 (31%)、形成外科が13施設 (19%)、皮膚科が7施設 (10%)、整形外科が5施設 (7%) であった (図6)。

末梢動脈疾患の治療歴 (複数回答) は血管内治療が93例 (3.7%)、バイパス術が18例 (0.7%) であった。

下肢末梢動脈疾患指導管理加算の算定に関しては、算定している施設は17施設 (52%)、算定していない施設は16施設 (48%) であった。約半数が指導管理加算を算定していた (図7)。

3 考察

今回のアンケート調査の結果から明らかになったことは、透析患者の切断歴がある患者の頻度は3.3%であり、菊池らが報告している東京都における下肢切断既往の有病率の3.3%と一致した⁵⁾。

切断歴がある患者では、足趾切断が一番多く、下肢の温存を図っていることがうかがえた。

フットケアを施行している対象患者は、全員に施行

している施設が多いことより多くの施設が定期的にフットケアを行っていた。

フットケアを行っている職種としては、看護師のみならず多職種がフットケアを行っていた。フットケア学会が認定しているフットケア指導士が在籍している施設は少なく、今後フットケア指導士が増加することが望ましいと考えられた。

施行している下肢血流検査方法は、ABIが多かったが、透析患者は血管石灰化が強いことを考慮すると、SPPの活用が望まれる。下肢血流障害が疑われた時の紹介先は、血管外科、循環器内科が多く、まずは血管内治療やバイパス治療の適応を検討し、整形外科および形成外科には最終的な切断の依頼となっていた。

末梢動脈疾患の治療歴は、血管内治療が多く、バイパス術が少ないのは、透析患者のPADは石灰化が強く、特に末梢のバイパス術施行が困難な例が多いと考えられた。

2016年新設された下肢末梢動脈疾患指導管理加算の算定に関しては、すべての人工透析患者の足を日頃からチェックし、重症度が高い虚血がみられる人をスクリーニングして、下肢救済を行う専門病院へ紹介することが算定基準になっているが、算定している施設が約半数に留まっていた。地域によっては管理加算申請施設数に差があり、専門医療機関とどのように連携してゆくかが課題であると考えられた。

まとめ

透析患者の生命予後に大きく関わっているPADの重症化予防のための多職種によるフットケアの重要性を認識し、PADをいかに早期に診断し、適切な治療法を選択し、下肢切断に至る患者の減少に努めることが急務であると考えられた。

今回、長崎県の透析施設：59施設にアンケートをお願いし、以下の32施設から回答を頂いた。ここに深く感謝申し上げます。

アンケート協力施設 (順不同)

長崎済生会病院、井上病院、長崎みなとメディカルセンター、和仁会病院、大石共立病院、虹ヶ丘病院、新里クリニック、長崎大学血液浄化センター、川富内科、しもまえ泌尿器科クリニック、佐世保総合医療センター、まつお内科医院、横山内科医院、前田医院、

田中クリニック, すみれ腎クリニック, 宮崎病院, 原口医院, 諫早総合病院, 黒木医院, くすもと内科クリニック, 市立大村市民病院, 長崎医療センター, 浦クリニック, 五島中央病院, 柿添病院, 平戸市民病院, 西海医療センターさいかいクリニック, 平井内科医院, 波佐見病院, 泉川病院, 長崎腎病院, 長崎腎クリニック.

文 献

- 1) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. : Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease

(TASC II).

- 2) 石岡拜啓, 日高寿美, 小林修三 : PAD 予防のための方策—透析患者の PAD の特徴とその治療. 臨牀透析 2015; 31 : 763-770.
- 3) 河野茂夫 : フットケアのあり方 (1) フットケアをより効果的に行うために. 臨牀透析 2015; 31 : 55-63.
- 4) 大浦紀彦, 匂坂正信, 関山琢也, 他 : 下肢末梢動脈疾患指導管理加算の意義と透析施設の留意点. 日本フットケア学会誌 2017; 15 : 155-159.
- 5) 菊池 勘 : 透析患者における末梢動脈疾患の管理および下肢血流評価に関するアンケート. 日本フットケア学会誌 2017; 15 : 167-172.

保存期慢性腎臓病および血液透析患者における血清亜鉛濃度測定の意義

永野伸郎*1,2 伊藤恭子*1 筒井貴朗*1

*1 日高病院腎臓病治療センター *2 東京女子医科大学東医療センター

key words : 血清亜鉛濃度, 亜鉛欠乏症, 血清鉄濃度, ESA 抵抗性, 痒痒症

要 旨

亜鉛は多くの生命現象に関与する必須微量元素であり、欠乏時には多彩な症状を呈する。「亜鉛欠乏症の診断基準」における血清亜鉛値に従えば、当院の CKD および HD 患者の半数が亜鉛欠乏症に該当した。CKD 患者では亜鉛は鉄よりも ESA 抵抗性と強く関連し、HD 患者では亜鉛と ESA 抵抗性の負の関係は TSAT により修飾された。また、HD 患者の血清亜鉛値と痒痒の程度に弱いながらも負の関係が認められた。亜鉛製剤を治療介入することにより、種々の症状や合併症の予防・改善に繋がることが期待される。

はじめに

カルシウム (Ca) およびリン (P) はヒトの必須微量元素であるものの、腎機能が廃絶した血液透析 (HD) 患者において、高 Ca 血症および高 P 血症は予後不良因子となる。現在では、骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) 診療ガイドライン¹⁾の浸透、線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) の発見、新薬ラッシュの影響もあり、Ca・P 代謝は CKD-MBD における一大関心事となっている。また、必須微量元素であるマグネシウム (Mg) も、日本人 HD 患者における死亡リスクや骨折リスクとの関係が明らかにされ、衆目を集めている。さらには、必須微量元素である鉄 (Fe) も、腎性貧血治療ガイドラインにおいて、「赤血球造血刺

激因子製剤 (ESA) 低反応性の原因と考えられる因子」の「造血に必要な要素の不足」に位置づけられるとともに²⁾、ヘプシジンの発見や Fe 含有 P 吸着薬の上市も手伝い、熱い視線が注がれている。

亜鉛は、ヒトにおいては Fe の次に多い必須微量元素である。腎性貧血治療ガイドラインでは、「ESA 低反応性の原因と考えられる因子」の「その他の因子」に分類されてはいるものの²⁾、意外にも腎不全医療従事者からはあまり着目されず、マイナーなミネラルとして受け止められてきた感がある。そのような中、20 種類以上存在するとされる亜鉛トランスポーターの機能解明に加え、2016 年に日本臨床栄養学会より「亜鉛欠乏症の診断基準 2016」が発表され³⁾、2018 年には「亜鉛欠乏症の診断基準 2018」へと改訂されている⁴⁾。さらには、2017 年に酢酸亜鉛製剤の適応疾患が「低亜鉛血症」に拡大されたことも加わり、今後は亜鉛にも脚光が当たるものと予想される。

本稿では、亜鉛の生理作用や体内動態を概説後、当院の慢性腎臓病 (CKD) および HD 患者における血清亜鉛濃度分布の実態、ならびに ESA 抵抗性との関係を中心に紹介する。

1 亜鉛の生理作用

亜鉛は原子番号 30 の第 12 族の遷移金属である。亜鉛イオン (Zn^{2+}) は正四面体型の四つの配位座を有する二価陽イオンであり、ヒスチジンのイミダゾール

環の窒素 (N) やシステインのチオール基の硫黄 (S) と配位することで、タンパク質の立体構造を安定化させる。実にヒト遺伝子の約 1 割が亜鉛結合ドメインをコードしており、約 2,800 個のタンパク質が生体内で亜鉛と結合することが推定されている⁵⁾。亜鉛は 300 種類以上の酵素に加え、ホルモン、サイトカイン、転写調節因子の DNA と結合するジンクフィンガータンパク質の構造の安定化や活性発現に必須となる⁴⁾。

活性中心に亜鉛を有する亜鉛酵素は、反応別に、① DNA・RNA ポリメラーゼ、②ペプチダーゼ、③アルカリフォスファターゼ、④炭酸脱水素酵素、⑤脱水素酵素に大別できる。ホルモンではインスリンを例にあげると、インスリンの 6 量体形成に亜鉛は必須であり、貯蔵、分泌、インスリン抵抗性にも関与する。また、ステロイドや甲状腺ホルモンなどの核内受容体ファミリーや、造血幹細胞・造血前駆細胞の増殖維持にかかわる転写因子 GATA2、ならびに赤血球・巨核球の分化を誘導する転写因子 GATA1 は、いずれもジンクフィンガー構造を有する。さらに最近では、細胞内の Zn^{2+} 自体がシグナル伝達物質として働くことや、標的分子の機能を制御することも次第に明らかにされている。

2 亜鉛の体内動態

2-1 体内分布

成人の亜鉛含量は 1.5~3 g であり、筋肉 (60%)、骨 (20~30%)、皮膚・毛髪 (8%)、肝臓 (4~6%)、消化管・膵臓 (2.8%)、脾臓 (1.6%)、その他 (~1%) の順で分布する⁴⁾。血液中の亜鉛は少量であり、赤血球 (80%)、血清 (20%)、血小板・白血球 (3%) に分布し、血清中では大部分 (60~80%) がアルブミン (Alb) と、残りは α_2 -マクログロブリン、トランスフェリン、クエン酸などと結合して存在する⁴⁾。

血中の亜鉛の多くが Alb と結合するため、当院の解析においても、血清亜鉛値は、ネフローゼ症候群 (ネ症) 患者でより低値となること⁶⁾、CKD および HD 患者で血清 Alb 値と正相関すること^{6,7)}、HD 患者よりも血液透析濾過 (HDF) 患者でより低値であることを認めている⁷⁾。一方、亜鉛は赤血球に多く含まれているため、溶血血清では測定上、高値となる。HD により亜鉛は少量ながら喪失するものの⁸⁾、血清亜鉛値は HD 前に比較して HD 後に上昇するという現象は、溶血などを介した赤血球由来の亜鉛が一部加味されてい

る可能性が考えられている⁹⁾。

2-2 摂取

亜鉛は、牡蠣、牛肉、レバー、魚介類、穀類、豆類、種実類、チーズなどに多く含まれている。日本人の摂取推奨量は、成人男性；10 mg/日、女性；8 mg/日とされているが、実際の摂取量は推奨量よりもやや低値となっている⁴⁾。また、CKD 患者では、タンパク制限食下で亜鉛摂取不足になるとともに、HD 患者では、健常者よりも亜鉛摂取量が少ないことに加え、病院給食の「透析食」に含まれる亜鉛含量は特に男性において不足している。

当院の HD 患者において、血清 Alb 値および P 値が低亜鉛血症を予測する独立した因子であるという結果が得られており、血清亜鉛値は食事摂取量や栄養状態を反映しているとも考えられる⁷⁾。一方、亜鉛欠乏が味覚障害の原因になることはよく知られているため⁴⁾、味覚障害により食欲が低下し、さらなる亜鉛欠乏をきたすという悪循環も想定される。海外の研究では、HD 患者への亜鉛補充により、血清亜鉛値の上昇とともに、蛋白異化率 (PCR)、エネルギー摂取量、血清コレステロール値、血清中性脂肪値、小児においては Body Mass Index (BMI) が上昇することが報告されている^{10~13)}。

2-3 吸収

亜鉛の吸収率は 20~40% である⁴⁾。摂取した亜鉛は、主として十二指腸および空腸の粘膜上皮細胞管腔側に発現する亜鉛トランスポーター (ZIP4) により細胞内に取り込まれ、門脈血管側に発現するトランスポーター (ZnT1) により血中に入る。ZIP4 タンパクは亜鉛吸収の律速となり、*zip4* 欠損マウスは胎生致死となることから、亜鉛は胎仔発育に必須であることが再確認できる¹⁴⁾。また、ZIP4 発現は、亜鉛欠乏食で高発現し、亜鉛補充で速やかに減少する。

穀類や豆類に含まれるフィチン酸、Ca、食物繊維、タンニン、アルコールや亜鉛をキレートする薬剤により、亜鉛の吸収が阻害される⁴⁾。一方、肉類や魚類に多く含まれる動物性タンパク質 (ヒスチジン、グルタミン)、クエン酸、ビタミン C は亜鉛の吸収を促進する⁴⁾。我々は、亜鉛の吸収に影響することが知られている薬剤ならびに影響する可能性が推察される薬剤と、

CKD および HD 患者の血清亜鉛値との関係を解析したが、関連性のある薬剤は認められていない^{6,7)}。

2-4 排泄

腸管吸収されなかった亜鉛に加え、唾液、胆汁、腸粘膜細胞由来として、摂取量とほぼ同量の亜鉛が糞便中に排泄される (5~10 mg/日)⁴⁾。一方、尿中排泄量はきわめて少なく、健常者で 0.5 mg/日であるため、腎機能が低下しても P のように血中濃度の上昇にはつながらない。また、発汗によっても尿中排泄量とほぼ同量の亜鉛が喪失するため、過度のスポーツにより亜鉛欠乏性貧血を呈することがある⁴⁾。

亜鉛のバランススタディーの結果、健常者ではポジティブバランスであるのに対し、HD 患者では便中亜鉛排泄量が増加しているため、ネガティブバランスになることが示されている⁸⁾。その原因として、経口亜鉛負荷試験により、HD 患者においては唾液や胆汁による亜鉛の腸管分泌が亢進しているのではなく、腸管吸収が低下していることが明らかとされている¹⁵⁾。

3 亜鉛欠乏による症状

「1 亜鉛の生理作用」で述べた通り、亜鉛は生命現象に必須のミネラルであるため、欠乏時にはあらゆる器官や組織で多彩な症状を呈する。亜鉛欠乏時には、

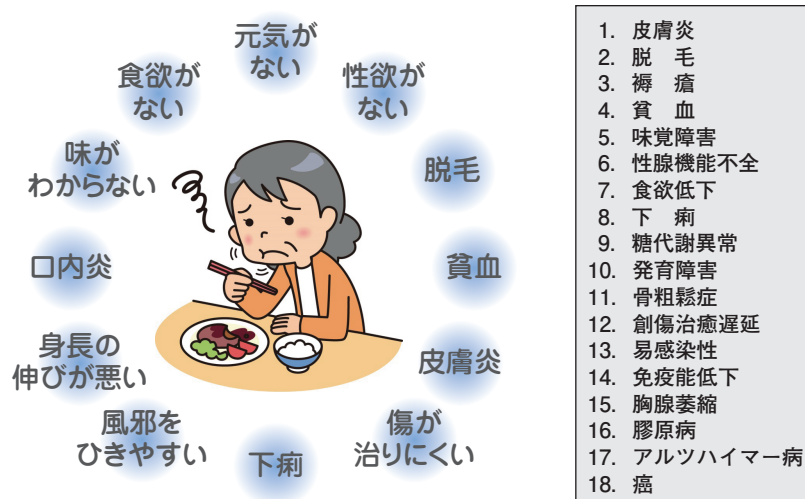


図1 亜鉛欠乏で生じる主な臨床症状
(ノーベルファーマ (株) の図版を基に加筆改変)

表1 日本臨床栄養学会ミネラル栄養部による「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」における「亜鉛欠乏症の診断基準」

- 下記の症状/検査所見のうち1項目以上を満たす
 - 臨床症状・所見 皮膚炎、口内炎、脱毛症、褥瘡(難治性)、食欲低下、発育障害(小児で体重増加不良、低身長)、性腺機能不全、易感染症、味覚障害、貧血、不妊症
 - 検査所見 血清アルカリフォスファターゼ(ALP)低値
注：肝疾患、骨粗鬆症、慢性腎不全、糖尿病、うっ血性心不全などでは、亜鉛欠乏であっても低値を示さないことがある。
- 上記症状の原因となる他の疾患が否定される
- 血清亜鉛値

3-1 : 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満 : 亜鉛欠乏症
3-2 : 60~80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満 : 潜在性亜鉛欠乏
3-3 : 80~130 $\mu\text{g}/\text{dL}$: 基準値

 血清亜鉛は、早朝空腹時に測定することが望ましい
- 亜鉛を補充することにより症状が改善する

Probable : 亜鉛補充前に1.2.3.を満たすもの。亜鉛補充の適応になる。

Definite (確定診断) : 上記項目の1.2.3-1.4をすべて満たす場合を亜鉛欠乏症と診断する。上記項目の1.2.3-2.4をすべて満たす場合を潜在性亜鉛欠乏症と診断する。

下線部分は「亜鉛欠乏症の診断基準 2016」³⁾には記載がなく、新たに加筆された部分。「3-3 : 80~130 $\mu\text{g}/\text{dL}$: 基準値」は文献4を基に著者が加筆。
文献4を一部改変。

亜鉛酵素の活性が低下するとともに、タンパク合成全般が低下するため、タンパク合成が盛んで、かつサイクルの速い細胞・臓器で障害が生じやすい。主な症状を図1および表1に示す。

4 亜鉛欠乏症の診断基準

日本臨床栄養学会のミネラル栄養部会が策定した「亜鉛欠乏症の診療指針2018」では、「亜鉛欠乏症の診断基準」が公表されている⁴⁾(表1)。この中では、血清亜鉛値の測定が最も広く用いられている。血清亜鉛値には日内変動があり、午前から午後に20%程度低下すること、食後に低下すること、ストレスにより増加することが知られているため、早朝空腹時の採血が推奨されている⁴⁾。一方、我々の検討では、CKDおよびHD患者において、採血時間帯と血清亜鉛値との関係は認められていない^{6,7)}。これらの患者群では、亜鉛の日内変動が減弱・消失している可能性や、もともと血清亜鉛値が低値であるために差が認められにくい可能性などが考えられる。

「亜鉛欠乏症の診断基準」では、亜鉛酵素の一つである血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 低値を亜鉛欠乏の指標として推奨している^{3,4)}。一方、当院の低亜鉛血症を呈するCKDおよびHD患者において、血清ALP値の低下は認められず、むしろHD患者では上昇が認められており、これらの患者において、ALPは亜鉛欠乏の指標とはならないと考えられる^{6,7)}。ま

た、システマティックレビューにおいても、ALPは亜鉛状態の有用なマーカーではないことが指摘されている¹⁶⁾。したがって、「亜鉛欠乏症の診療指針2018」では、2016年版にはなかった「肝疾患、骨粗鬆症、慢性腎不全、糖尿病、うっ血性心不全などでは亜鉛欠乏であっても血清ALPは低値を示さないことがある」という注釈が追記されている⁴⁾。

5 CKD患者と亜鉛

CKD患者では、CKDステージの進行と並行して血中亜鉛値が低値となり、腎機能 (eGFR) と血清亜鉛値は正の単相関関係を示すことが報告されている¹⁷⁾。その理由として、CKD下での腸管吸収低下、タンパク制限食下での亜鉛摂取不足、ネ症では尿中への喪失などが関与すると考えられている。また、血清亜鉛値は、赤血球数、ヘモグロビン (Hb) 値、ヘマトクリット、網状赤血球数と正相関することや、亜鉛補充により血清亜鉛値が正常化するとともに、Hb値が上昇することが報告されている¹⁷⁾。

当院のCKD患者の解析では、血清亜鉛値から判定した亜鉛欠乏症患者の割合は50%であり(図2)、CKDの進行例やネ症の患者割合が多かった⁶⁾。重回帰分析の結果、血清亜鉛値を説明する正の因子はAlbおよびHbであった。興味深いことに、ESA抵抗性指数は鉄代謝マーカーとはなんら関連しないのに対し、血清亜鉛値が高ければESA抵抗性指数は低くなるとい

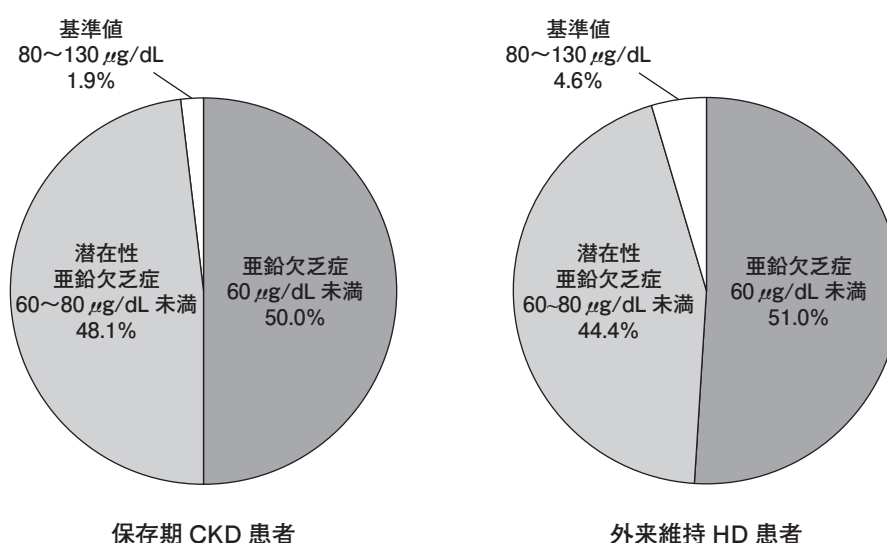


図2 当院のCKD患者および外来維持HD患者の血清亜鉛値の分布

日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会による「亜鉛欠乏症の診療指針2018」における「亜鉛欠乏症の診断基準」⁸⁾に当てはめた場合の各患者割合。

(文献6および7を一部改変)

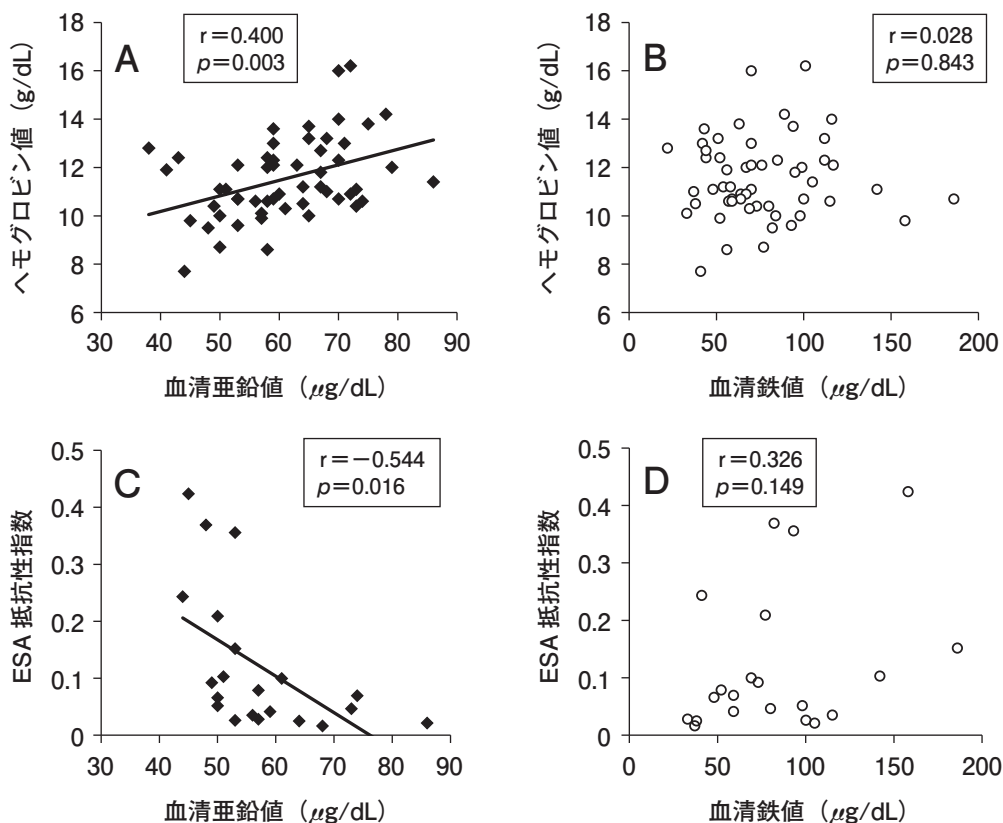


図3 CKD患者における血清亜鉛値および血清鉄値とHb値およびESA抵抗性指数との関係
 ESA抵抗性指数=4週間当たりのESA処方量合計(μg)/(Hb濃度(g/dL)×体重(kg))
 で算出。便宜的にNESPとエポエチンベータペゴルの4週間当たりの投与量換算比を等
 価と仮定し、ESA抵抗性指数として併合して解析。Spearmanの順位相関係数。
 (文献6を一部改変)

う負の単相関関係が認められた(図3)。

6 HD患者と亜鉛

HD患者の血清亜鉛値は、CKDステージ5よりも高値であることが報告されており¹⁷⁾、その理由として、HD導入によりタンパク制限食が解除されることが考えられている。しかしながらメタアナリシスによっても、HD患者の血清亜鉛値は健常者よりも低値であることが示されており¹⁸⁾、その原因は先述の通りである。

腎性貧血治療ガイドラインにおいて、亜鉛は、「ESA低反応性の原因と考えられる因子」の「その他の因子」に分類されている²⁾。実際に、血清亜鉛低値のHD患者に対し、亜鉛製剤の投与により、血清亜鉛値の上昇に付随した貧血の改善やESA抵抗性の低下が報告されている¹⁹⁻²²⁾。

当院のHD患者の解析では、血清亜鉛値から判定した亜鉛欠乏症患者の割合は51%とCKD患者とほぼ同様であった⁷⁾(図2)。血清亜鉛値は、年齢、性別、BMIとは関連せず、透析歴が長くなると低値となり、

HD療法よりもHDF療法の患者でより低値であった。また、HDF療法、P低値、Alb低値は亜鉛欠乏症の独立したリスク因子であることが判明した。

一方、ダルベポエチンアルファ(NESP)抵抗性指数は、血清Fe値との間に負の単相関関係が認められたのに対し、血清亜鉛値との間に有意な関係は認められなかった⁷⁾(図4)。すなわち、HD導入を境に、ESA抵抗性に対する亜鉛と鉄の重要性が交代(保存期では鉄よりも亜鉛が、HD期では亜鉛よりも鉄が強く関与)する可能性が示唆された。その原因として、

- ① CKD進行過程で、亜鉛欠乏は鉄欠乏に先んじる可能性
- ② 早朝空腹時採血の結果ではないため、血清亜鉛値が体内亜鉛量を正確に反映していない可能性
- ③ HD患者ではHDによる溶血で赤血球から亜鉛が供給され、造血に使われた可能性
- ④ HD患者のほうがCKD患者よりもESA投与量が多量
- ⑤ 亜鉛のESA抵抗性は鉄の充足度に影響を受け

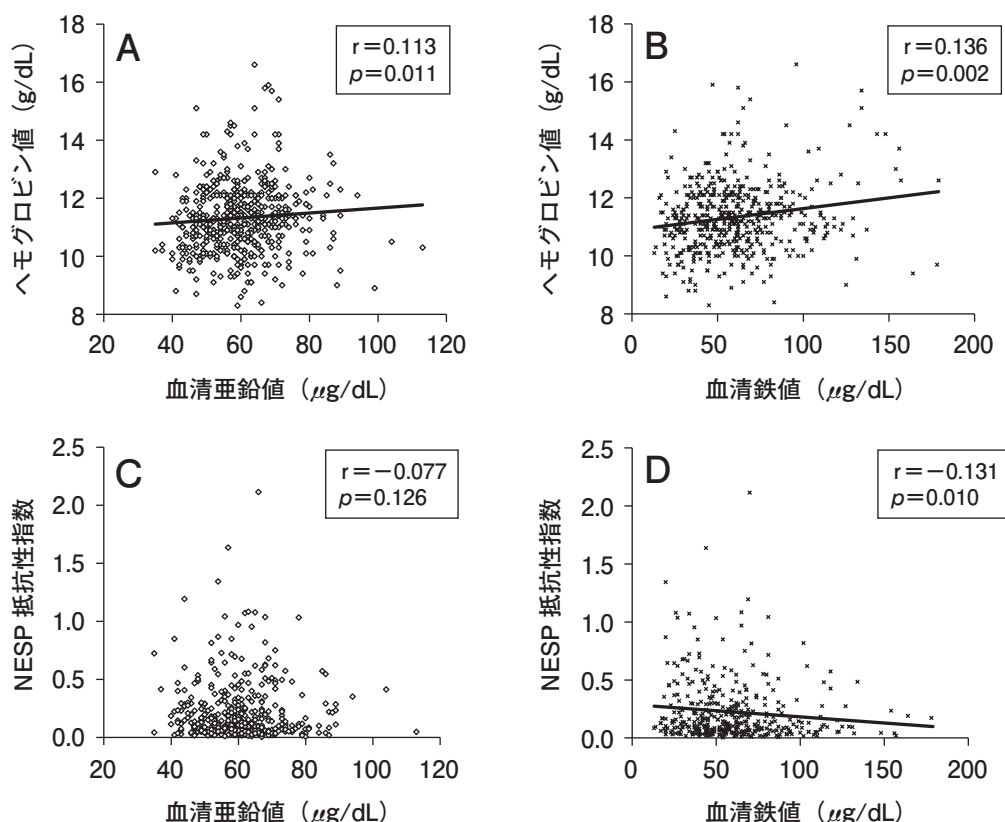


図4 HD患者における血清亜鉛値および血清鉄値とHb値およびNESP抵抗性指数との関係

CおよびDは文献7の再解析結果。文献7では、NESP抵抗性指数=月間NESP処方量合計(μg)/Hb濃度(g/dL)で算出したが、図3との整合性をとるため、ここではNESP抵抗性指数=月間NESP処方量合計(μg)/(Hb濃度(g/dL)×ドライウエイト(kg))で算出。Spearmanの順位相関係数。

表2 鉄充足度別にみた血清亜鉛値とNESP抵抗性指数との単相関関係

	第1三分位	第2三分位	第3三分位		第1三分位	第2三分位	第3三分位
TSAT (%)	12.1 (9.3~15.7)	22.5 (19.9~25.2)	35.1 (31.2~43.1)	フェリチン値 (ng/mL)	19.4 (13.9~28.4)	55.8 (43.8~68.6)	147.5 (107.9~200.7)
例数(人)	139	132	130	例数(人)	131	133	138
相関係数(r)	-0.050	-0.239	0.053	相関係数(r)	-0.167	0.022	-0.061
p値	0.556	0.006	0.547	p値	0.057	0.802	0.477

文献7の追加解析結果。NESP投与患者において、TSAT(左)および血清フェリチン値(右)を三分位に分けて、血清亜鉛値とNESP抵抗性指数との単相関関係を解析。有意差が認められた項目を灰色で示す。Spearmanの順位相関係数。

る可能性

⑥ HD患者では亜鉛よりも鉄が造血の律速となる

可能性

などが考えられた。

そこで、⑤の可能性を探るため、トランスフェリン飽和度(TSAT)および血清フェリチン値を三分位に分けて、血清亜鉛値とNESP抵抗性指数との関係を解析した。その結果、TSATの第2三分位群で、CKD患者と同様の有意な負の単相関関係が認められ(表2)、亜鉛のESA抵抗性は鉄の充足度に影響される可能性が示された。今後のより詳細な検討が課題である。

7 亜鉛補充療法

亜鉛欠乏症は、亜鉛を豊富に含む食材を摂取する食事療法だけでは改善しない場合が多く、亜鉛補充療法が必要となる⁴⁾。従来、亜鉛欠乏症に対する亜鉛介入時には、「胃潰瘍」を保険適応疾患としたポラプレジック(プロマック[®])が用いられてきた。一方、先天性銅(Cu)代謝異常症である「ウィルソン病」治療薬として用いられていた酢酸亜鉛製剤(ノバルジン[®])の保険適応疾患が、2017年に「低亜鉛血症」に拡大されている。したがって、「亜鉛欠乏症の診療指針

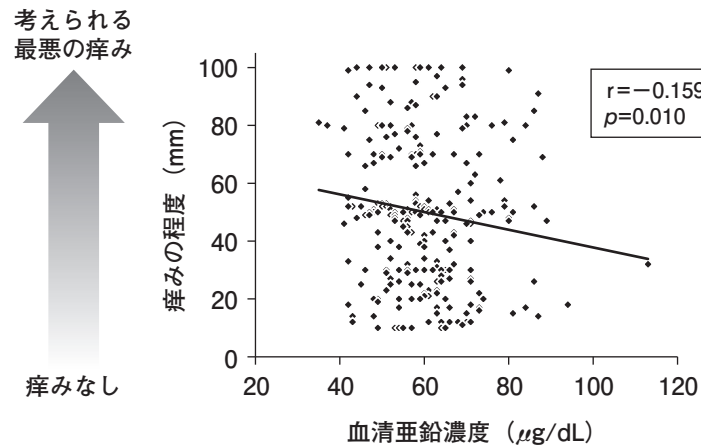


図5 HD患者における血清亜鉛値と痒みの程度との関係

血清亜鉛値を測定した518人⁷⁾中427人において、「最近1週間で痒みが一番強かった時の痒みの程度」をVAS値を用いて調査した。痒みの調査は亜鉛測定と同時期に実施した。VAS値<10mmであった168人を除いた259人の解析結果。Spearmanの順位相関係数。

2018⁴⁾を参考にしながら、より多くの亜鉛欠乏患者に容易に亜鉛を介入できる時代が到来したといえよう。

ここで留意すべきは、亜鉛はCuの腸管吸収を抑制するという点である。Cu欠乏では、亜鉛欠乏と同様に貧血が生じることや、神経障害が生じるため、亜鉛投与中には血清亜鉛値とともに、血清Cu値を経時的(数カ月ごと)に測定することが必要である⁴⁾。

8 将来展望

CKDおよびHD患者は慢性炎症および酸化ストレス下におかれている。抗酸化作用を有するスーパーオキシド・ディスムターゼ(SOD)は亜鉛酵素である。また、亜鉛は細胞性免疫能の維持に必須であり、亜鉛欠乏により易感染性となる。さらには、培養細胞系への亜鉛添加は炎症性サイトカインの産生を抑制することや、健常者やHD患者に亜鉛を介入することにより、血中C反応性タンパク(CRP)や炎症性サイトカインが低下することが示されている²³⁻²⁵⁾。

基礎試験ではあるが、高P条件下の培養血管平滑筋細胞の石灰化や²⁶⁾、Klotho/腎不全/ビタミンD₃負荷マウスの血管石灰化が亜鉛補充により抑制されることが報告されている²⁷⁾。また、HD患者において、亜鉛補充により血清ホモシステイン値が減少することや²⁸⁾、血清亜鉛値と骨吸収マーカーが負の相関を示すことより²⁹⁾、亜鉛が石灰化を含めた心血管疾患を予防する可能性も考えられる。以上より、亜鉛補充は生活の質(QOL)や日常生活動作(ADL)を改善するのみならず、HD患者の死因の上位を占める感染症や心

血管疾患に対しても保護的に働く可能性が期待される。

おわりに

CKDおよびHD患者は様々な症状や合併症を呈しており、それらの多くに亜鉛欠乏が潜在していると推定される。一例として、我々はHD患者の痒みの程度をVisual Analogue Scale(VAS値)で評価した結果、弱いながらも血清亜鉛値と痒みの程度との間に有意な負の単相関関係を認めている(図5)。また、亜鉛補充により、HD患者の瘙痒症が改善することも示されている³⁰⁾。したがって、なんらかの症状と亜鉛欠乏との関係が疑われる場合は、まず血清亜鉛値を測定し、60あるいは80μg/dL未満の場合は亜鉛製剤を投与後、症状の改善を確認していただくことが推奨されている⁸⁾。そのさいには、亜鉛補充により、当該症状以外の様々な症状が改善する可能性もあることを念頭に置くべきである。

CKDおよびHD領域における亜鉛研究の今後の発展を期待しながら稿を閉じる。

COI開示

永野伸郎; 協和発酵キリン, 鳥居薬品(講演料)他の共著者は開示すべきものなし。

文献

- 1) 日本透析医学会: 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン。透析会誌 2012; 45: 301-356.
- 2) 日本透析医学会: 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療の

- ガイドライン. 透析会誌 2016; 49 : 89-158.
- 3) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 他 : 亜鉛欠乏症の治療指針 2016. 日臨栄会誌 2016; 38 : 104-148.
 - 4) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 他 : 亜鉛欠乏症の治療指針 2018. 日臨栄会誌 2018; 40 : 120-167.
 - 5) Andreini C1, Banci L, Bertini I, et al. : Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res* 2006; 5 : 196-201.
 - 6) 筒井貴朗, 伊藤恭子, 角田千恵, 他 : 慢性腎臓病患者において亜鉛は鉄よりも ESA 抵抗性と強く関連する. *日腎会誌* 2018; 60 : 609-618.
 - 7) 永野伸郎, 伊藤恭子, 大石裕子, 他 : 透析患者の血清亜鉛濃度分布の実態—低亜鉛血症と関連する因子—. *透析会誌* 2018; 51 : 369-377.
 - 8) Mahajan SK, Bowersox EM, Rye DL, et al. : Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. *Kidney Int* 1989; 27 : S269-273.
 - 9) 江藤りか, 田川秀明, 船越 哲 : 透析治療における亜鉛の動態. *日透医誌* 2007; 22 : 389-393.
 - 10) Jern NA, VanBeber AD, Gorman MA, et al. : The effects of zinc supplementation on serum zinc concentration and protein catabolic rate in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10 : 148-153.
 - 11) Chevalier CA, Liepa G, Murphy MD, et al. : The effects of zinc supplementation on serum zinc and cholesterol concentrations in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2002; 12 : 183-189.
 - 12) Roozbeh J, Hedayati P, Sagheb MM, et al. : Effect of zinc supplementation on triglyceride, cholesterol, LDL, and HDL levels in zinc-deficient hemodialysis patients. *Ren Fail* 2009; 31 : 798-801.
 - 13) El-Shazly AN, Ibrahim SA, El-Mashad GM, et al. : Effect of zinc supplementation on body mass index and serum levels of zinc and leptin in pediatric hemodialysis patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2015; 8 : 159-163.
 - 14) Dufner-Beattie J, Weaver BP, Geiser J, et al. : The mouse acrodermatitis enteropathica gene *Slc39a4* (*Zip4*) is essential for early development and heterozygosity causes hypersensitivity to zinc deficiency. *Hum Mol Genet.* 2007; 16 : 1391-1399.
 - 15) Abu-Hamdan DK, Mahajan SK, Migdal SD, et al. : Zinc tolerance test in uremia. Effect of ferrous sulfate and aluminum hydroxide. *Ann Intern Med* 1986; 104 : 50-52.
 - 16) Lowe NM, Fekete K, Decsi T : Methods of assessment of zinc status in humans : a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 : 2040S-2051S.
 - 17) 福島達夫, 堀家英之 : 慢性腎疾患 (CKD) における亜鉛欠乏性貧血. *亜鉛栄養治療* 2011; 1 : 65-73.
 - 18) Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, et al. : Trace elements in hemodialysis patients : a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2009; 7 : 25.
 - 19) 瀬崎良三, 中島 貴, 杉浦泰浩, 他 : 亜鉛の経口投与が維持血液透析患者の貧血に及ぼす効果. *Thera Res* 2007; 28 : 1711-1715.
 - 20) Fukushima T, Horike H, Fujiki S, et al. : Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2009; 13 : 213-219.
 - 21) 大河原晋, 伊藤淳一, 武田 隆, 他 : Polaprezinc を用いた亜鉛補充により貧血および栄養状態の著明な改善を認めた維持血液透析症例. *透析会誌.* 2011; 44 : 1171-1176.
 - 22) Kobayashi H, Abe M, Okada K, et al. : Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. *Nutrients* 2015; 7 : 3783-3795.
 - 23) Bao B, Prasad AS, Beck FW, et al. : Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 : 1634-1641.
 - 24) Rashidi AA, Salehi M, Piroozmand A, et al. : Effects of zinc supplementation on serum zinc and C-reactive protein concentrations in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2009; 19 : 475-478.
 - 25) Mousavi SM, Djafarian K, Mojtahed A, et al. : The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol* 2018; 834 : 10-16.
 - 26) Shin MY, Kwun IS : Zinc restored the decreased vascular smooth muscle cell viability under atherosclerotic calcification conditions. *Prev Nutr Food Sci* 2014; 19 : 363-366.
 - 27) Voelkl J, Tuffaha R, Luong TTD, et al. : Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- κ B. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29 : 1636-1648.
 - 28) Pakfetrat M, Shahroodi JR, Zolghadr AA, et al. : Effects of zinc supplement on plasma homocysteine level in end-stage renal disease patients : a double-blind randomized clinical trial. *Biol Trace Elem Res* 2013; 153 : 11-15.
 - 29) 塩田 潤, 泉 治紀, 笠原 仁, 他 : 血液透析患者において亜鉛 (Zn) は破骨細胞活性を抑制する. *腎と骨代謝* 2012; 25 : 161-166.
 - 30) Najafabadi MM, Faghihi G, Emami A, et al. : Zinc sulfate for relief of pruritus in patients on maintenance hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012; 16 : 142-145.

血液透析患者の貧血治療における 至適鉄状態を再考する

小川千恵*1,3 土谷 健*2,3 前田国見*1,3

*1 前田記念腎研究所 *2 東京女子医科大学血液浄化療法科 *3 バイオマーカー研究会

key words : 血清フェリチン, TSAT, ヘプシジン 25, 血液透析, 貧血治療

要 旨

血液透析患者の貧血治療における鉄管理基準値はヘモグロビン (Hb) 上昇, 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 減量を主眼にして検討されてきており, 安全性が担保されたものではない。鉄は生体に不可欠だが, 強い毒性を持っており, 生体内で厳密な調整を受けている。

鉄代謝を尊重した至適鉄状態の検討が, 安全かつ良好な鉄利用効率をもたらす鉄管理に繋がると考えられる。当院における至適鉄状態の検討では, 日本透析医学会が示した鉄補充療法の基準より低い血清フェリチン値を示した。

はじめに

腎性貧血とは, 赤芽球系細胞の増殖・分化を促すエリスロポエチン (EPO) 産生能低下を原因とする貧血である。1990年から遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) が, さらに, 現在では長時間作用型 ESA も投与可能となり, EPO 補充という意味において, 血液透析患者の貧血治療は大きな進歩を遂げている。しかし, 残念ながら Hb 合成に必須の鉄において, 至適鉄状態が不明のままである。

鉄は生体にとって諸刃の剣で, 生命活動において必要不可欠の元素であると同時に高い毒性も有する。

本稿では血液透析患者における安全かつ有効な鉄管理を目指し, 至適鉄状態について再考したい。

1 生体の鉄代謝

1-1 総 論

鉄は生命の起源から生命維持システムに組み込まれていたが, 地球上に酸素が出現すると, 酸素と結びついて, 酸素を全身に運搬するという, エネルギー産生の重要な役割を担うようになった。その代表が Hb であり, 長い進化の過程を経て獲得したのが, 現在の生体における鉄代謝である。

生体内の総鉄量は 3~5 g で, 約 70% が Hb, 骨髄, 網内系マクロファージなど網内系に存在し, 約 30% 弱が肝臓や脾臓にフェリチンとして, 残りはミオグロビンとして筋肉内に貯蔵されている。そして, 1日の鉄の出納は 1~2 mg とわずかな量で, 腸管からの吸収に対して, 排泄は皮膚, 腸管粘膜細胞の脱落により生じるのみである。つまり, 鉄代謝は積極的な排泄経路を持ち合わせておらず, 半閉鎖回路の形態を取っている。

したがって, 血中への鉄供給は, 網内系マクロファージからの再循環や, 肝細胞からの補充といった体内の鉄の再利用により大部分が賄われており, 腸管上皮細胞からの吸収はごく一部ということになる。そして, これらの細胞から血中への鉄供給はフェロポルチンを

Reconsideration of the optimal iron status for anemia treatment in hemodialysis patients

Maeda Institute of Renal Research

Chie Ogawa

Kunimi Maeda

Department of Blood Purification, Tokyo Women's Medical University

Ken Tsuchiya

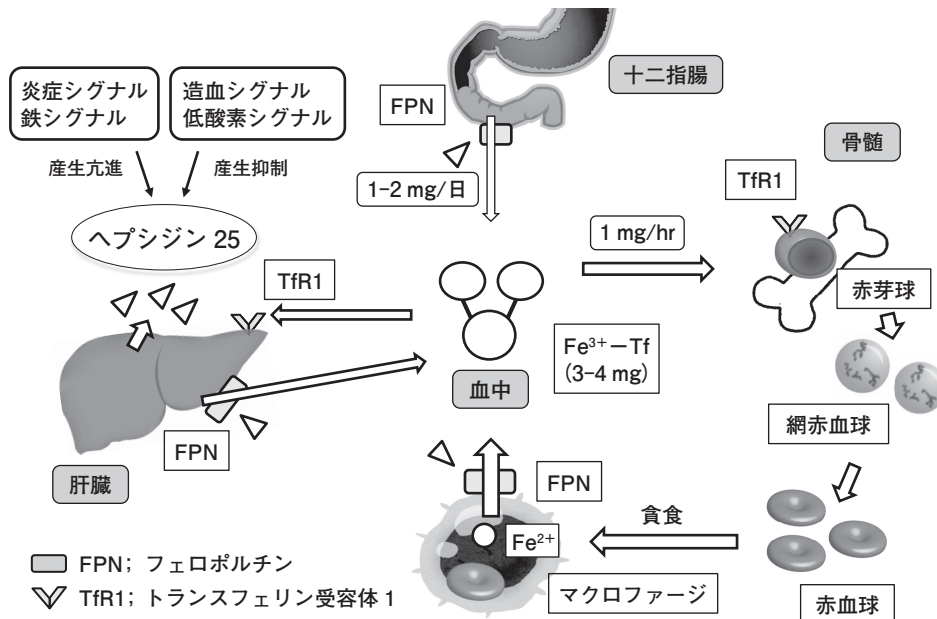


図1 生体の鉄代謝

腸管上皮細胞，網内系マクロファージ，肝細胞から血中への鉄供給はフェロポルチンを介して，赤芽球，肝細胞への鉄の取り込みはトランスフェリン受容体1 (TfR1) を介して行われる。ヘプシジン 25 がフェロポルチンに結合することにより，フェロポルチンは分解される。したがって，血中への鉄供給はヘプシジン 25 により規定される。

介してのみ行われ，その量を調節しているのが，ヘプシジン 25 という肝臓で産生されるペプチドである。フェロポルチンにヘプシジン 25 が結合するとその結合体は分解され，フェロポルチンが再合成されるまでの2~3日間は細胞からの鉄供給が停止するのである。ヘプシジン 25 の産生は鉄シグナル，炎症性シグナルで亢進し，造血シグナル，低酸素シグナルで抑制される。したがって，過剰鉄や炎症状態はヘプシジン 25 の上昇を招き，体内に十分量の鉄を所有しているにもかかわらず血中へ鉄の供給ができない，いわゆる，鉄の囲い込み状態となる (図1)。

一方，鉄の細胞への取り込みは，主に三価鉄+トランスフェリン (Tf) 結合体が，細胞表面に発現されたトランスフェリン受容体 (TfR1) と結合して行われる。細胞の中で三価から二価に還元された鉄はミトコンドリアに輸送され，Hb合成，エネルギー産生，酵素反応等の生命維持システムに使われる。

ヘプシジン 25 でのコントロールは個体レベルでの鉄量調節になるが，鉄制御蛋白-鉄反応エレメント系と呼ばれる細胞内レベルでの調節機構もあり，鉄は生体内で厳密な制御を受けている。

1-2 造血と鉄の再循環

造血に使用される鉄の90%は網内系の再循環によって賄われている。脾臓や肝臓で網内系マクロファージは古くなった赤血球を捕捉，貪食する。細胞内でHbを分解，鉄を取り出し，フェリチンとして貯蔵したものを必要に応じて血中に供給するという仕組みである。

フェロポルチンを介して血中へ輸送された二価鉄は，血清中のセルロプラスミンにより酸化され，イオンのままでは毒性が高いため，Tfに結合して存在する。Hb合成は前赤芽球に始まり網赤血球で終わるが，主には赤芽球で行われている。1時間に1.0mgの鉄がこれらの細胞にTfR1を介して取り込まれ，ヘム鉄の合成に使われる。血清鉄は3~4mgと体内鉄総量の1/1,000にすぎず，Hb合成には安定した鉄の再循環が必須と考えられる (図1)。

2 鉄による毒性

鉄は生体にとっては必須の微量元素であるが，わずかな量でも non-transferrin bound iron (NTBI) や labile iron pool (LIP) のような自由鉄が存在すると，Fenton反応により，活性酸素の中で最も毒性の高いヒドロキシラジカルを産生し，酸化ストレスを惹起する。

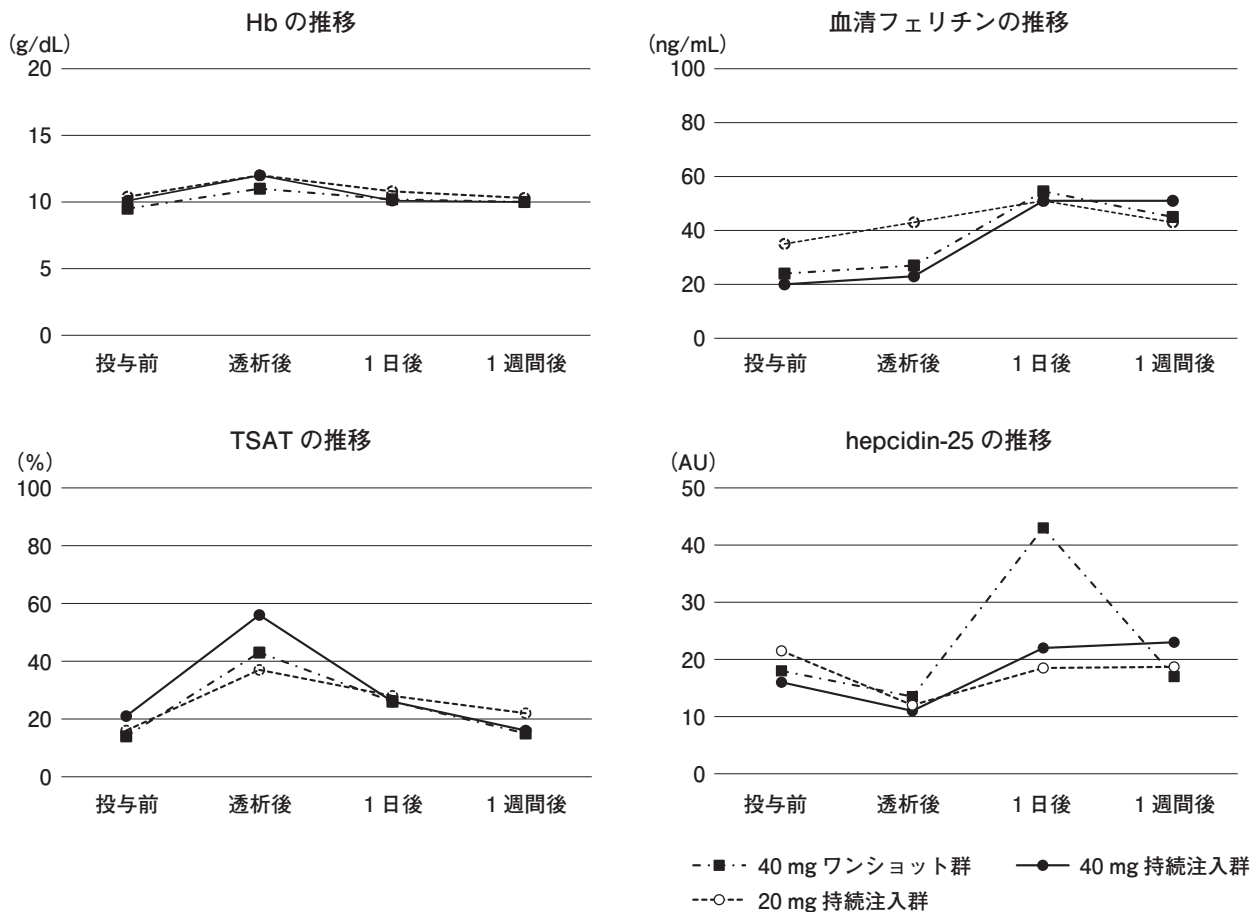


図2 静注鉄剤1回投与の比較

静注鉄剤40 mg ワンショット群では、1日後に有意なヘプシジン25の上昇を認めた。各群 n=5。
 (文献16を改変)

また、多くの病原体は増殖に鉄を要するため、過剰鉄状態では繁殖しやすい環境になる。これまで、過剰鉄が心血管障害、悪性腫瘍、肝障害、感染症に関与している報告が見られている。

血液透析患者において静脈内投与による鉄補充療法が推奨されていたが、静注鉄剤自体に毒性の高い二価鉄が0.8~12.2%含有されていること¹⁾や、静注鉄剤投与による自由鉄誘導^{2,3)}、advanced oxidation protein product (AOPP) や8-OHdGの酸化ストレスの惹起などの報告^{4,5)}がある。また、高容量の鉄剤投与による好中球貪食の低下⁶⁾、200 mg/月を超える静注鉄剤投与による感染リスクの増加⁷⁾などの報告もある。

現在、日本で承認されている静注鉄剤は含糖鉄しかないが、この鉄含有量は40 mgであり、血清鉄の10倍になる。厳密にコントロールされている鉄代謝に対して、この量を短時間で投与することが生体にとって有益か疑念が残る。我々の検討では酸化ストレスは測定できていないが、含糖鉄を透析後に40 mg投与した

群では持続投与した群と比較し、有意なヘプシジン25の上昇が見られ、1週間後のTSATは低くなっていた(図2)。静注鉄剤投与の用法、用量には検討の余地があり、投与量も最小限に留めたほうが良いと思われる。

3 現在の鉄管理とガイドライン

現在、鉄管理基準の指標としてガイドラインで推奨されているのは、血清フェリチンとトランスフェリン飽和度(TSAT)である。しかし、貯蔵鉄の指標となる血清フェリチンは慢性炎症、感染症、悪性腫瘍等で高値を示すため、過大評価に陥る可能性がある。また、利用可能な鉄の指標となるTSATも炎症や栄養状態の影響を受けやすく、日内変動もあり、絶対的な評価にならない。

血液透析患者の鉄管理は議論を残すところであるが、血液透析患者自身が炎症や低栄養などをきたしやすく、現在指標とされる血清フェリチンやTSATに影響を及

ばしやすい病態であること、それに加えてESAの使用が解明を難しくしていると思われる。欧米でのガイドラインでは、Hb上昇、ESAの減量を指標に鉄管理基準値を作成しているが、血清フェリチン ≥ 500 ng/mLの鉄過剰状態でも静注鉄剤にてHb上昇を認める報告もあり⁸⁾、Hbの上昇反応が必ずしも鉄補充が必要な状態とは言えない。

2015年度版の日本透析医学会のガイドラインは過剰鉄の弊害を考慮し、かつ、「血清フェリチン100 ng/mL以上の症例では脳・心血管系合併症、感染症のリスクが上昇する」というKuraganoらが行った前向き観察試験での結果⁹⁾を受けて、「ESA投与下で目標Hb値が維持できない患者において、血清フェリチン値 < 100 ng/mLかつ/またはTSAT $< 20\%$ の場合、鉄補充療法を推奨/提案する。」と鉄補充療法の基準を示した。そして、「血清フェリチン値 ≥ 300 ng/mLとなる鉄補充療法は推奨しない。」と併記された。これは、KDIGOが「TSAT $\leq 30\%$ 、血清フェリチン ≤ 500 ng/mL」で貧血の改善やESA減量を望む場合に鉄剤投与を推奨していることに比べると低い管理基準値となっ

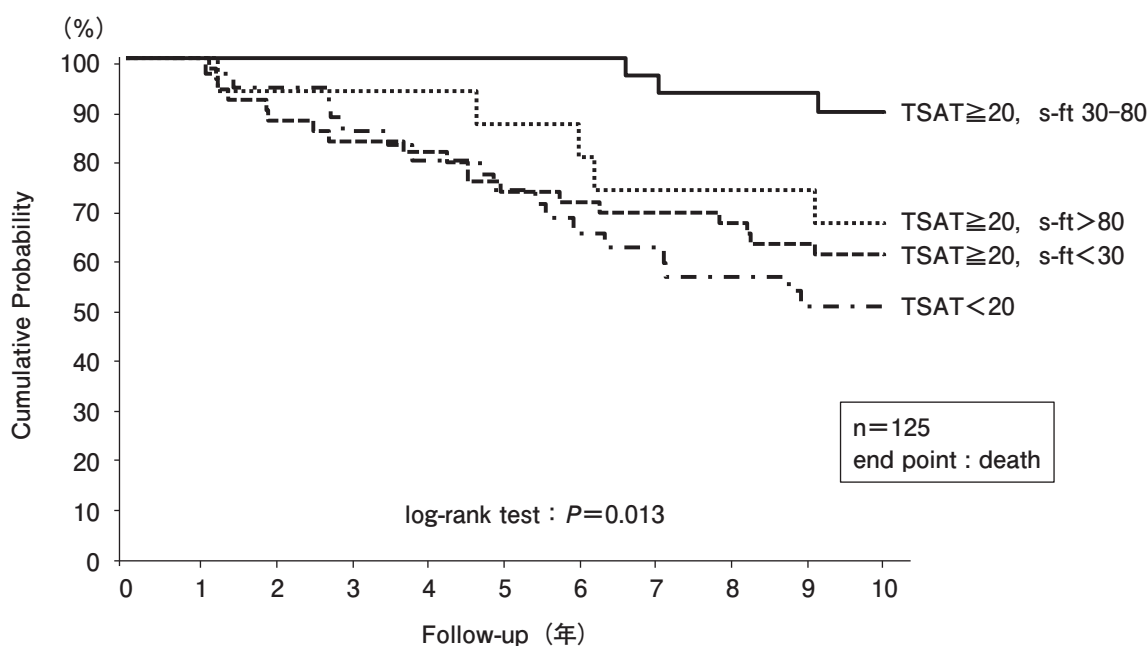
ている。

しかしながら、Eschbachらの検討では、ESA未使用ではあるが、血液透析患者の腸管からの鉄吸収は健常人とほぼ一致しており、血清フェリチンが60 ng/mLでほぼ0%となった¹⁰⁾。日本鉄バイオサイエンス学会において、健常人の絶対的鉄欠乏の基準値が血清フェリチン < 12 ng/mLであることを考えると、血清フェリチン100 ng/mLで鉄補充が必要なのか、ましてや300 ng/mLまで許容範囲であるのかは疑問が残るところである。

4 至適鉄状態と予後の検討

至適鉄状態とは、長期安全性の担保が絶対条件と考える。我々は後ろ向き観察研究ではあるが、ESA使用した125例の外来血液透析患者で10年予後を検討した。結果、「TSAT $\geq 20\%$ かつ血清フェリチン30~80 ng/mL」群で最も予後良好で、「TSAT $< 20\%$ 」の群で予後不良となった¹¹⁾ (図3)。

TSATに関しては、韓国の879人の血液透析患者の前向き観察研究から、TSAT 20~40%が心血管系、死



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TSAT < 20	34	32	29	27	25	22	21	19	17	17	
TSAT ≥ 20 , s-ft < 30	15	14	14	14	13	12	11	11	11	10	
TSAT ≥ 20 , s-ft 30-80	28	28	28	28	28	28	27	26	26	25	
TSAT ≥ 20 , s-ft > 80	48	42	40	39	35	34	33	32	30	29	

図3 Kaplan-Meier 生存曲線法

10年予後をみた生存曲線では「TSAT $\geq 20\%$ かつ血清フェリチン30-80 ng/mL」群で最も予後良好で、「TSAT $< 20\%$ 」の群で予後不良となった。

TSAT (%), s-ft: serum ferritin (ng/mL)

(文献11より)

亡のリスクが低いというデータが出ている¹²⁾。

一方、血清フェリチンの検討では、前向き観察研究として Kuragano らの報告の他、韓国の 946 名の血液透析患者を対象とした研究で、血清フェリチンの中央値が 80.4 ng/mL の群で心血管系と死亡のリスクが最も低いという報告もある¹³⁾。加えて、後ろ向き観察研究ではあるが、「血清フェリチン<100 ng/mL」群で予後良好であった報告¹⁴⁾や、JDOPPS の 2,606 名のデータを用いた研究で、CRP<0.3 mg/dL の症例において、死亡、心血管系の入院のリスクが最も低かったのは、それぞれ「血清フェリチン 50~99 ng/mL」、「血清フェリチン<50 ng/mL」と低めの血清フェリチン群であった報告もある¹⁵⁾。

これらの研究から、やはり予後を考えると炎症を抑え、「TSAT \geq 20% かつ血清フェリチン<100 ng/mL」でコントロールするのがよいのではないと思われる。

5 至適鉄状態と造血の検討

rHuEPO を使用した血液透析患者において、良好な鉄利用効率を呈する鉄状態を探知すべく、Hb と網赤血球ヘモグロビン含量 (CHr) を指標に鉄状態との関係を検討した。

当院では、先に行った Hb, CRP, IL-6, ヘプシジン 25 を用いた検討から「血清フェリチン<60 ng/mL かつ TSAT \geq 20%」を理想的鉄状態と考え¹⁶⁾、鉄補充療法は必要最小限かつ生理的な経口投与を第一選択とした鉄管理を行ってきた。静注鉄剤は鉄過剰状態でも Hb を上昇させるため、その使用下において Hb 値は生理的な鉄代謝を反映しているとは言い難い。当院の検討では「血清フェリチン<90 ng/mL かつ TSAT \geq

20%」群は「血清フェリチン \geq 90 ng/mL かつ TSAT<20%」群に対して 46.75 倍と有意に高い Hb \geq 10 g/dL の達成率を示した¹⁷⁾(表 1)。そして、日本透析医学会の 14 万人のデータでも、血清フェリチン<100 ng/mL かつ TSAT \geq 20% で Hb 値は高値であった。

また、CHr はごく直近の造血に使用された鉄量を鋭敏に、他の因子に修飾されることなく反映すると考えられる。さらに、ある鉄量までは、CHr は鉄量に依存するが、鉄量が一定以上に達すれば、CHr は増加しない事が報告されている¹⁸⁾。つまり、CHr が増加しない状態では造血における鉄量が充足していると考えられる。

我々の検討では、血清フェリチン>50 ng/mL と TSAT>24% で、CHr は血清フェリチン、TSAT にはほとんど影響されない結果となった。さらに、CHr とヘプシジン 25 の関係では、ヘプシジン 25 \leq 20 ng/mL では CHr はヘプシジン 25 と正の相関を示したが、ヘプシジン 25>70 ng/mL では逆に負の相関を示した(投稿中)。対象の CRP は低く抑えられていることから、ヘプシジン 25 は鉄量に依存していると考えられる。ヘプシジン 25 \leq 20 ng/mL に対応する鉄量では造血に対する鉄量が不足しているが、ヘプシジン 25>70 ng/mL に対応する鉄量では鉄の困り込みが生じている可能性が示された。ちなみに、ヘプシジン 25 と血清フェリチンは強い相関を取り、ヘプシジン 25 が 20, 70 ng/mL に相当する血清フェリチンは 60, 155 ng/mL であった。

これら検討から、至適鉄状態は日本透析医学会のガイドラインで示された値よりも低めの管理がよい可能性が示唆された。

表 1 ロジスティック回帰モデル

「Ferritin \geq 90 ng/mL かつ TSAT<20%」群を reference とし、各群の Hb \geq 10 g/dL となるオッズ比を検討した。オッズ比は「Ferritin<90 ng/mL かつ TSAT \geq 20%」群で 46.75 と最も高くなった。

Variables	No. of Patients	No. of Hb \geq 10g/dL (%)	Univariable analysis		
			Unadjusted Odds ratio	95% CI	P-value
Ferritin	TSAT				
\geq 90	<20	15	4 (26.7)	1.00	
\geq 90	\geq 20	65	46 (70.8)	6.66	(1.88-23.54) 0.003
<90	<20	38	30 (78.9)	10.31	(2.58-41.19) <.001
<90	\geq 20	90	85 (94.4)	46.75	(10.89-200.70) <.001

Ferritin (ng/mL), TSAT (%) CI; confidence interval 文献 17 より。

しかし、我々の検討はいずれも単施設での後ろ向き観察であり、ESAとしてHuEPO使用時の検討しかできていない。長期間作用型ESAではHuEPOと比較して造血時に必要な鉄量が多く、ESA投与間隔の中で血清フェリチンやTSATの変動が大きいこと、ヘプシジン25の抑制が強いことが報告されており^{19,20)}、今後、さらなる検討が必要と思われる。

6 経口鉄剤の安全性

ヘプシジン25による調節のため、経口による鉄摂取では不要な鉄吸収は生じない、いわゆる、mucosal blockと言われているが、疑問を投げかけるデータが存在する。

アフリカ、バンツー族では100 mg/日以上長期鉄摂取により、鉄沈着症を発症している。また、クエン酸第二鉄内服で平均血清フェリチン500 ng/mL、TSAT 30%以上の症例において、血清フェリチン、TSATともに上昇を認めた報告もある²¹⁾。これらの報告において、ヘプシジン25の上昇は明らかであり、mucosal blockにも限界があることを示唆している。

ラットの研究で、mucosal blockは十二指腸のみでしか起こらないことが示された²²⁾。つまり、空腸以下まで到達した鉄は鉄充足状態であっても、吸収される可能性が十分にある。ヒトでも同様のことが起こっているのかもしれない。また、経口鉄剤や200 mg/日を超える鉄サプリメント摂取による死亡リスク上昇の報告もある^{9,23)}。

おわりに

生体内の鉄代謝の大きな特徴は「半閉鎖回路であること」、「厳密な制御を受けていること」である。鉄は生体にとって、必須の元素である反面、毒性も高い。当院の検討は、血液透析患者の至適鉄状態は日本透析医学会のガイドラインが示した鉄管理基準よりも低い可能性を示した。Hb上昇、ESA減量のみを求めて、生体にとって不利益な鉄剤投与が行われないよう、安全性、鉄代謝を考慮した早急な至適鉄状態の検討が必要と思われる。

COI開示：開示すべきものなし。

文 献

- 1) Gupta A, Pratt RD, Crumbliss AL : Ferrous iron content of intravenous iron formulations. *Biometals* 2016; 29 : 411-415.
- 2) Scheiber BM, Lutzky B, Schaufler R, et al. : Non-transferrin-bound iron in the serum of hemodialysis patients who receive ferric saccharate : no correlation to peroxide generation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6) : 1648-1655.
- 3) Schaller G, Scheiber BM, Wolzt M, et al. : Intravenous iron increases labile serum iron but does not impair forearm blood flow reactivity in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68 : 2814-2822.
- 4) Anraku M, Kitamura K, Shintomo R, et al. : Effect of intravenous iron administration frequency on AOPP and inflammatory biomarkers in chronic hemodialysis patients : A pilot study. *Clin Biochem* 2008; 41 : 1168-1174.
- 5) Maruyama Y, Nakayama M, Yoshimura K, et al. : Effect of repeated intravenous iron administration in haemodialysis patients on serum 8-hydroxy-20-deoxyguanosine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 : 1407-1412.
- 6) Deicher R, Ziai F, Cohen G, et al. : High-dose parenteral iron sucrose depresses neutrophil intracellular killing capacity. *Kidney Int* 2003; 64(2) : 728-736.
- 7) Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, et al. : Infection Risk with Bolus versus Maintenance Iron Supplementation in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 1151-1158.
- 8) Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al.; DRIVE Study Group : Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 975-984.
- 9) Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al. : Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014; 86 : 845-854.
- 10) Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, et al. : Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977; 87 : 710-713.
- 11) Ogawa C, Tsuchiya K, Kanda F, et al. : Low levels of serum ferritin lead to adequate hemoglobin levels and good survival in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2014; 40(6) : 561-570.
- 12) Koo HM, Kim CH, Doh FM, et al. : The relationships of initial transferrin saturation to cardiovascular parameters and outcomes in patients initiating dialysis. *PLoS ONE* 2014; 9 : e87231.
- 13) Park SK, Ryu WG, Jhee HJ, et al. : Serum ferritin predicts mortality regardless of inflammatory and nutritional status in patients starting dialysis : A prospective cohort study. *Blood Purification* 2015; 40 : 209-217.
- 14) Hasuike Y, Nonoguchi H, Tokuyama M, et al. : Serum ferritin predicts prognosis in hemodialysis patients : the Nishi-

- nomiya study. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14 : 349-355.
- 15) Shoji T, Niihata K, Fukuma S, et al. : Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(4) : 685-693.
- 16) 前田貞亮, 村上辰和嘉, 友杉直久 : 血液透析患者の鉄の至適指標は低フェリチン高TSAT—血清 hepcidin, 血清 ferritin, TSAT から—。 *日透医誌* 2007; 22 : 242-249.
- 17) Ogawa C, Tsuchiya K, Tomosugi N, et al. : Low levels of serum ferritin and moderate transferrin saturation lead to adequate hemoglobin levels in hemodialysis patients, retrospective observational study. *PLoS One* 2017; 29; 12(6) : e0179608.
- 18) Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, et al. : Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52(1) : 217-222.
- 19) Shoji S, Inaba M, Tomosugi N, et al. : Greater potency of darbepoetin- α than erythropoietin in suppression of serum hepcidin-25 and utilization of iron for erythropoiesis in hemodialysis patients. *Eur J Haematol* 2013; 90 : 237-244.
- 20) Onuma S, Honda H, Kobayashi Y, et al. : Effects of Long-Term Erythropoiesis-Stimulating Agents on Iron Metabolism in Patients on Hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2015; 19 : 582-589.
- 21) Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al.; Collaborative Study Group : Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 493-503.
- 22) Nakanishi T, Hasuike Y, Nanami M, et al. : Novel iron-containing phosphate binders and anemia treatment in CKD : oral iron intake revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(10) : 1588-1594.
- 23) Mursu J, Robien K, Harnack LJ, et al. : Dietary supplements and mortality rate in older women : the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011; 171(18) : 1625-1633.

慢性腎臓病における FGF23-Klotho 系の役割

駒場大峰

東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科

key words : FGF23, Klotho, 活性型ビタミン D, 二次性副甲状腺機能亢進症,
慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常

要旨

慢性腎臓病患者において、FGF23 は尿中リン排泄を促すことにより高リン血症の出現を防ぐ一方、活性型ビタミン D 産生の抑制を介して二次性副甲状腺機能亢進症の発症・進展に関与する。FGF23 は PTH 産生を抑制する作用も有するが、腎不全患者では副甲状腺における FGF 受容体-Klotho 複合体の発現低下のため、著しい高値を示す FGF23 によっても PTH 分泌は抑制されない。FGF23 は総死亡リスク、心血管リスクにも強い相関を示すことが複数報告されているが、近年、この相関を説明する機序として、FGF23 に左室肥大の惹起に代表されるさまざまな off-target effects があることが示され、注目を集めている。

はじめに

腎臓はリンを尿中に排泄することに加え、活性型ビタミン D (1,25-dihydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D) の産生臓器として、腸管でのカルシウム、リン吸収や骨代謝の維持にも深く関与している。このため、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者では、腎機能の低下とともに、高リン血症、1,25(OH)₂D 低下、二次性副甲状腺機能亢進症などのミネラル代謝異常を生じ、骨病変や血管石灰化を介して生命予後に深刻な影響をもたらされる。このような病態は CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD) と総称され、その管理は CKD 患者の予

後改善を図るうえで最も重要な課題の一つとされる¹⁾。

CKD-MBD の病態には、腎機能低下に伴う種々の代謝異常が複雑に関与しているが、近年、fibroblast growth factor 23 (FGF23) とその共受容体を構成する Klotho に関する知見が糸口となり、われわれの病態理解は大きく前進した。本稿では、CKD-MBD の病態における FGF23 と Klotho の役割について、近年の知見を交えて概説する。

1 FGF23-Klotho 系の発見

FGF23 は骨細胞によって産生される液性因子で、元々は細胞の分化や増殖を調節する FGF ファミリーの最後のメンバーとして同定された²⁾。その後、この因子が X 染色体優性低リン血症性くる病 (X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia; XLH)³⁾などの低リン血症性疾患の原因因子であることが明らかとなった。

FGF23 は、近位尿細管の 2a 型および 2c 型ナトリウム-リン共輸送体の発現を抑制することにより、尿中へのリン排泄を促す。さらに、1 α -hydroxylase 発現を抑制するとともに 24-hydroxylase 発現を促進することにより、腎臓での 1,25(OH)₂D を抑制する⁴⁾。FGF23 がこのような生理作用を発揮するためには、標的臓器の細胞に FGF 受容体とともに Klotho の発現が必要となる⁵⁾。

Klotho は元々、その変異マウス (*kl/kl* マウス) が血管石灰化や骨病変、寿命の短縮など老化を示唆する

表現型を示したことから、ギリシャ神話の生命の糸を紡ぐ女神 Klotho にちなんで名付けられた⁶⁾。しかし、FGF23 ノックアウトマウスが *kl/kl* マウスと同様の表現型を示したことが契機となり、FGF23 がその生理作用を発揮するうえで Klotho が必須の因子であることが明らかとなった⁵⁾。*kl/kl* マウスが老化に類似する表現型を示すのは、現在では Klotho 発現の著しい低下のために FGF23 の生理作用が十分に発揮されず、高リン血症、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 上昇を生じることが主因であると考えられている⁷⁾。Klotho は腎臓や副甲状腺体など、限られた組織に発現していることから、Klotho 発現は FGF23 の臓器特異性を決定すると考えられている。

2 CKD-MBD における FGF23-Klotho 系の役割

CKD 患者では、ステージ進行とともに PTH 分泌が亢進する。このような病態は二次性副甲状腺機能亢進症と呼ばれ、腎機能低下に伴う高リン血症、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生低下、そしてこれらの結果としての低カルシウム血症のために、PTH 分泌が刺激されると理解されてきた⁸⁾。これらの要因の中で、高リン血症と低カルシウム血症は CKD 末期に至るまで出現しないことから、早期における二次性副甲状腺機能亢進症の発症には $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低下が中心的役割を果たしていると考えられる。従来、このような $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生の低下は腎萎縮に伴う 1α -hydroxylase 低下によるものと考えられてきたが、実際には、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の低下は非常に早期の段階から出現することが観察されており、腎萎縮のみではこの時期の $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の低下を説明することはできない。また高リン血症も 1α -hydroxylase 活性を抑制することが知られているが、早期の段階では高リン血症もまだ出現していない。

このため、CKD 早期から $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度が低下する本質的な病態はなにか、ということは長らく不明であったが、近年、FGF23-Klotho 系に関する知見が糸口となり、病態理解は大きく前進した。さまざまな研究グループにより多くの成績が発表され、現在、CKD-MBD における FGF23-Klotho 系の役割は以下のように理解されている。

すなわち、CKD 患者では、腎機能低下に伴うリン排泄量の低下を代償するため、早期から FGF23 分泌は亢進しており、この作用により血清リン値は正常範

囲に保たれる。しかし FGF23 は、同時に腎臓での $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生も抑制するため、これが早期からの $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低下と PTH 分泌亢進の要因となる^{9,10)}。実際、CKD ラットに抗 FGF23 中和抗体を用いて FGF23 作用を阻害すると、リン蓄積に対する代償機構が消失し、高リン血症が顕在化する一方、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低下は改善し PTH 産生は低下する¹¹⁾。CKD ステージがさらに進行すると、FGF23 や PTH によるリン排泄促進は限界を迎え、血清リン値が上昇し始めるとともに、腎臓での $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生もさらに低下するため、CKD 末期には高リン血症と二次性副甲状腺機能亢進症がより顕著になると考えられる¹²⁾。

3 二次性副甲状腺機能亢進症と FGF23 抵抗性

CKD 患者では、FGF23 は $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生を抑制することにより、二次性副甲状腺機能亢進症の発症に関与するが、その一方、FGF23 は副甲状腺細胞の Klotho-FGFR 共受容体を介して直接的にも作用し、PTH 合成・分泌を抑制する¹³⁾。すなわち、FGF23 は間接的には $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生抑制を介して PTH 分泌を促進するが、直接的には PTH 分泌を抑制する。しかし実際には、CKD 患者では腎機能低下とともに上昇する FGF23 によって PTH 分泌は抑制されない。特に透析患者では、腎臓での $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 産生は廃絶しており、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低下を介する間接的作用は消失するにもかかわらず、著しい高値を示す FGF23 は PTH 分泌を抑制しえない。

このような二次性副甲状腺機能亢進症の FGF23 抵抗性には、副甲状腺細胞における Klotho-FGFR 共受容体の発現低下が関与している可能性が考えられている¹⁴⁾。CKD ラットを用いた検討でも、副甲状腺の Klotho-FGFR 共受容体の発現は低下しており、FGF23 を投与しても PTH 分泌が抑制されないことが示されている¹⁵⁾。以上の知見より、腎不全患者では FGF23 は著しい高値を示すが、Klotho-FGFR 共受容体の発現低下による FGF23 抵抗性のために PTH 分泌は抑制されないと考えられている。

近年、遺伝子改変マウスを用いた検討において、副甲状腺細胞特異的に Klotho をノックアウトしても PTH 分泌は影響を受けなかったことが示され¹⁶⁾、副甲状腺細胞における Klotho の役割に改めて大きな関心が向けられている。しかし、副甲状腺細胞特異的に

カルシウム受容体 (calcium-sensing receptor; CaSR) と Klotho をダブルノックアウトすると, CaSR 単独でノックアウトした場合と比較し, PTH 分泌と副甲状腺過形成が大きく亢進したことが示されている¹⁷⁾. すなわち, CaSR による調節を排除した状況では, FGF23 による PTH 分泌抑制が顕在化したものと考えられる. 別のグループの検討では, 通常の状態では FGF23 投与により PTH 分泌は抑制されるが, 低カルシウム血症の状態では FGF23 を投与しても PTH 分泌は抑制されなかったことが示されている¹⁸⁾.

以上の知見より, FGF23 は Klotho-FGFR 共受容体を介して PTH 分泌を確かに抑制するが, 細胞外カルシウム濃度の変化は CaSR を介してより強力に PTH 分泌を制御するため, FGF23 が及ぼす影響は相対的に弱いものと考えられる. 腎不全患者ではさらに Klotho-FGFR 共受容体の発現が低下するために, 著しい高値を示す FGF23 によっても PTH 分泌は抑制されないと考えられる. 一方, CaSR による PTH 分泌制御はより強力であるために, 副甲状腺細胞における CaSR 発現が低下した状況にあっても, CaSR 作動薬は効果的に PTH 分泌を抑制することができると理解される.

4 FGF23 と心血管リスクの関連性

CKD-MBD の病態における役割に加え, 近年, FGF23 の血中濃度が CKD 患者の総死亡, 心血管イベントのリスク上昇に関連することが相次いで報告されている. 最初に報告されたのは透析導入患者を対象とする検討で, 透析導入時の FGF23 値の上昇が血清リン値にかかわらず, 死亡リスクの上昇と非常に強く関連することが示された¹⁹⁾. 同様の報告は保存期 CKD 患者を対象とする検討でも示され, やはり血清リン値とは独立した関連性が示された²⁰⁾.

以上の結果より, FGF23 値は血清リン値よりも鋭敏なリン代謝マーカーとなるという仮説が当初提唱された. すなわち, 血清リン値が正常範囲にあっても潜在的なリン過剰状態にある患者が存在し, FGF23 によってこのような患者を検出して治療を行うことにより, 死亡リスクを低減できるかもしれない, という見方である.

しかしその後, FGF23 は Klotho を発現しない細胞にも非特異的に作用し, さまざまな off-target effects を示すことが基礎研究で示され, FGF23 値と心血管

リスクとの関連性を説明するものとして注目を集めている. このような FGF23 の off-target effects の中でも代表的なものが心筋細胞への作用であり, FGF23 が左室肥大を惹起することが報告されている²¹⁾. しかし, 近年, 心筋梗塞モデルや心肥大モデル²²⁾で FGF23 産生が亢進していることが示され, 従来の想定とは因果関係が逆であった可能性も考えられている.

FGF23 は他にも, 貧血, 免疫不全, 炎症を惹起することも示されているが, このような作用が実際の患者においても存在するのか, あるいは臨床的に意味のある作用なのかどうかは未検証の問題である. 近年, 低リン血症性くる病に対する抗 FGF23 抗体の臨床応用が始まっており, これを透析患者に用いることの是非も議論されている. 基礎研究の知見を臨床に橋渡しするためには, 未だ多くの課題が残されていると考えられる.

5 分泌型 Klotho の役割

Klotho の主たる役割は, 膜蛋白として FGF23 の共受容体を形成することである²⁵⁾, 細胞外ドメインが遊離することにより, 分泌型 Klotho として血中を循環していることが知られている. 分泌型 Klotho はホルモンとして生理作用を発揮すると考えられており, リン再吸収抑制, カルシウム再吸収促進, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナル抑制, Wnt シグナル抑制²³⁾, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) シグナル抑制, 腎線維化抑制, 血管石灰化抑制²⁴⁾, FGF23 分泌促進²⁵⁾など, その多面的作用は枚挙に暇がない.

さらに近年, 分泌型 Klotho も膜型 Klotho と同様に, FGF 受容体と複合体を形成し FGF23 の共受容体となることが示された²⁶⁾. この発見は, 分泌型 Klotho の存在下ではすべての細胞が FGF23 の標的となることを意味する. しかし, この細胞実験で用いられた分泌型 Klotho の濃度は生理的血中濃度の約 2,000 倍であり, このような現象が実際に体内で起こっているかどうかは未だ明らかではない.

このように分泌型 Klotho の作用解明が進む中, CKD における役割にも関心が向けられている. CKD モデルマウスでは, 免疫沈降とウェスタンブロッティングを組み合わせた方法により, 分泌型 Klotho が低下していることが報告されている²⁴⁾. しかし, ELISA 法で分泌型 Klotho を測定した検討では, 必ずしも CKD 患

者で分泌型 Klotho の血中濃度は低下しているわけではなく、透析患者でも軽度の低下に留まることが示されている²⁷⁻²⁹⁾。腎臓は分泌型 Klotho を産生するだけでなく、尿中に排泄する役割も担っていることから³⁰⁾、腎機能低下は分泌型 Klotho の産生と排泄の両方に影響を及ぼすものと考えられる。

このように、現状では、CKD における分泌型 Klotho に関するデータは未だ確定的ではなく、その全容解明にはさらなる研究が望まれる。分泌型 Klotho にはリン、カルシウム代謝への影響の他、血管石灰化や FGF23 分泌に影響するとの報告もあり、CKD-MBD の病態になんらかの関与がある可能性は十分考えられる。今後さらなる研究により分泌型 Klotho の CKD-MBD における役割が明らかになることを期待したい。

おわりに

CKD-MBD の病態における FGF23-Klotho 系の役割について最新の知見を解説した。近年の研究成果により、FGF23-Klotho 系は CKD-MBD の病態において非常に重要な役割を担っていることが明らかとなった。しかし、FGF23 の off-target effects の臨床的意義、分泌型 Klotho の役割など、未解明の課題も多く残されている。今後、この分野の研究がさらに進展し、新たな治療標的の開発、CKD 患者の予後改善につながることを期待したい。

利益相反自己申告：駒場大峰：協和発酵キリン（講演料、寄附講座）

文 献

- 1) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group : KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; 7(Suppl) : 1-59.
- 2) Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N, et al. : Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277 : 494-498.
- 3) Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. : Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; 348 : 1656-1663.
- 4) Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. : FGF-23 is a po-

- tent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19 : 429-435.
- 5) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. : Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444 : 770-774.
- 6) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. : Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390 : 45-51.
- 7) Ohnishi M, Razzaque MS : Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging. *FASEB J* 2010; 24 : 3562-3571.
- 8) Slatopolsky E, Delmez JA : Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 3) : 130-135.
- 9) Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. : Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 : 250-256.
- 10) Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. : Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 : 2205-2215.
- 11) Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al. : Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78 : 975-980.
- 12) Komaba H, Fukagawa M : FGF23-parathyroid interaction : implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 : 292-298.
- 13) Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. : The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117 : 4003-4008.
- 14) Komaba H, Goto S, Fujii H, et al. : Depressed expression of Klotho and FGFR1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010; 77 : 232-238.
- 15) Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, et al. : Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 : 211-218.
- 16) Olauson H, Lindberg K, Amin R, et al. : Parathyroid-specific deletion of Klotho unravels a novel calcineurin-dependent FGF23 signaling pathway that regulates PTH secretion. *PLoS Genet* 2013; 9 : e1003975.
- 17) Fan Y, Liu W, Bi R, et al. : Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115 : E3749-E3758.
- 18) Mace ML, Gravesen E, Nordholm A, et al. : Fibroblast growth factor (FGF) 23 regulates the plasma levels of parathyroid hormone in vivo through the FGF receptor in normocal-

- cemia, but not in hypocalcemia. *Calcif Tissue Int* 2018; 102 : 85-92.
- 19) Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. : Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359 : 584-592.
- 20) 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 : 2432-2439.
- 21) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. : FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121 : 4393-4408.
- 22) Matsui I, Oka T, Kusunoki Y, et al. : Cardiac hypertrophy elevates serum levels of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int* 2018; 94 : 60-71.
- 23) Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, et al. : Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* 2007; 317 : 803-806.
- 24) Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. : Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 : 124-136.
- 25) Smith RC, O'Bryan LM, Farrow EG, et al. : Circulating α -Klotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *J Clin Invest* 2012; 122 : 4710-4715.
- 26) Chen G, Liu Y, Goetz R, et al. : α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature* 2018; 553 : 461-466.
- 27) Seiler S, Wen M, Roth HJ, et al. : Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83 : 121-128.
- 28) Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, et al. : Association between soluble klotho and change in kidney function : The Health Aging and Body Composition Study. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 : 1859-1866.
- 29) Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, et al. : Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble Klotho in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 : E652-E658.
- 30) Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. : Renal production, uptake, and handling of circulating α -Klotho. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 : 79-90.

透析患者に潜む多発性骨髄腫とその診療アプローチ

水野真一

仙台病院腎臓疾患臨床研究センター

key words : 多発性骨髄腫, 癌と onconeurology, CRAB 症状, 新規薬, 全人的アプローチ

要 旨

近年, onconeurology という概念が提唱された。透析患者が罹患する悪性腫瘍のうち, 多発性骨髄腫は他の固形癌とは異なり, 透析患者では見逃しやすい癌のひとつでもあり, いかにも日々の定期検査の結果などから骨髄腫を疑えるかが課題でもある。特に透析導入して間もない患者では, 腎不全の原疾患として骨髄腫を一度は評価すべきである。治療は新規薬が使用可能だが全人的なアプローチも重要である。

1 はじめに

透析の診療を行う医師の中でも, その多数と考えられる腎臓内科は数ある診療科の中でも癌との接点が少ない科である。しかしながら, 現代社会において, 「2人に1人は癌に」とメディアでも騒がれているように, 超高齢化社会に突入したわが国では, 癌医療はすでにどの診療科においても避けられず, 透析医療においても腎癌を筆頭に癌を合併した透析患者を経験することは多くなっていると考えられる。そのため, 近年, 新たに「oncology」と「nephrology」を組み合わせた onconeurology という概念が提唱され¹⁾, 慢性腎臓病と癌医療という分野が注目されるようになった。今回はその中でも血液悪性腫瘍である多発性骨髄腫 (multiple myeloma; MM) と腎不全・透析との関連や, 検査値の見方および診療アプローチについて解説する。

2 透析患者と癌罹患率

わが国における一般人口の死亡原因の第1位は悪性腫瘍であるが, 2016年末における透析患者の死亡原因の第1位は心不全 (25.7%) で, 悪性腫瘍は感染症について第3位の死亡原因であり, ここ数年は透析人口死亡者の9%台で推移している²⁾。しかし, 癌に罹患した透析患者が心不全や感染症で死亡する場合も多く, 決して透析患者が一般住民に比して癌になりにくいというわけではない。

我が国の透析患者の癌罹患率を前向きに調査した大規模な研究は, 海津ら³⁾の報告のみと考えられ, この研究によれば, 一般人口に対する透析人口の癌罹患率の標準化罹患比は, 男性で1.07, 女性で1.41であり, 一般人口に比べて透析患者の癌罹患率は高いことがわかる (表1)。また男女ともに若年の透析患者において, その傾向が強いため, 一般的に癌は高齢者の病気と思われがちであるが, 透析患者においては, 若年層の悪性腫瘍スクリーニングが重要と考えられる。なおこの海津らの研究では, さらに透析導入後に癌と診断されるまでの期間とその患者数も調査しており, 導入半年未満で癌と診断される患者が圧倒的に多く, 癌と診断された患者における1年目での癌の累積発症率は44.7%と報告されている。つまり透析患者で癌が発症しやすいという解釈よりは, 透析導入前の段階から癌が発症していることが多いとも捉えることができる。このため, 各クリニックにおいて, 導入患者が紹介され

表1 血液透析導入患者における前向き調査での癌罹患率の標準化罹患比

部 位		40～64 歳	65 歳～	全 体
男性	全癌	1.90 (1.67-2.14)*	0.93 (0.86-1.00)	1.07 (1.00-1.14)*
	胃	0.79 (0.49-1.15)	0.67 (0.54-0.81)	0.68 (0.57-0.82)
	結腸	2.11 (1.39-2.97)*	0.72 (0.54-0.93)	0.93 (0.74-1.15)
	直腸	0.66 (0.27-1.23)	0.61 (0.39-0.89)	0.63 (0.42-0.87)
	肺・気管支	1.09 (0.62-1.69)	0.45 (0.35-0.58)	0.52 (0.41-0.64)
	肝	2.15 (1.39-3.07)*	0.76 (0.55-1.01)	1.00 (0.78-1.26)
	腎	6.75 (4.23-9.85)*	2.89 (2.10-3.82)*	3.59 (2.77-4.51)*
	膀胱	0.55 (0.07-1.52)	1.30 (0.91-1.76)	1.21 (0.86-1.63)
	前立腺	1.15 (0.53-2.02)	0.61 (0.46-0.77)	0.65 (0.50-0.80)
	骨髄腫	4.24 (0.88-10.22)*	3.22 (1.84-4.98)	3.35 (2.01-5.01)*
女性	全癌	2.23 (1.79-2.66)*	1.28 (1.13-1.43)*	1.41 (1.27-1.56)*
	乳房	0.88 (0.44-1.47)	0.80 (0.45-1.23)	0.83 (0.55-1.17)
	子宮	1.58 (0.68-2.84)	2.20 (1.32-3.29)*	1.97 (1.30-2.78)*

*P<0.05

文献3より引用.

た場合は、癌を示唆する所見や訴えがないか一度は再確認することも重要であろう。

わが国の2016年の導入患者における原疾患の第1位は、糖尿病性腎症が43.2%であるが、一方で今回のテーマである多発性骨髄腫はわずか0.4%である²⁾。しかしながら、癌を罹患した透析患者においては、標準化罹患比の部位別でみると(表1)、男性では腎癌について、意外にもMMの標準化罹患比が高いことがわかる。我々にとっては、癌といえば腎・尿路系や消化器系の癌を想定したスクリーニングを行うことが多いと考えられるが、透析患者の癌スクリーニングにおいては、今後はMMも念頭に置いていただきたい。

3 多発性骨髄腫とは

MMの診断基準を表2に示す⁴⁾。日々、透析業務に携わっていれば、この診断基準がいかに腎臓病とかかわりが強い気づかされるのではないだろうか。血清カルシウム(Ca)や骨に関しては、CKD-MBDとして、貧血は腎性貧血として、腎障害に関しては述べるまでもなく、日常的に定期検査で評価している項目ばかりである。これらは各症状の頭文字をとってCRAB症状(hypercalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesion)とも呼ばれる。現在は骨髄腫診断事象と総称され、新たに表2のCRABの下に表記されているバイオマーカーが診断基準に追加された。その中でも血清遊離軽鎖(free light chain; FLC)は感度が非常に高

表2 多発性骨髄腫の診断基準

以下の2項目を満たす

- ①骨髄のクローナルな形質細胞 $\geq 10\%$
- ②以下の骨髄腫診断事象の1項目以上を満たす

骨髄腫診断事象

- 臓器障害(従来のCRAB症状)
 - C:高カルシウム血症:血清カルシウム >11 mg/dl
 - R:腎障害:クレアチンクリアランス <40 ml/分
or 血清クレアチニン >2 mg/dl
 - A:貧血:ヘモグロビン <10 g/dlもしくは正常下限より2 g/dl低い
 - B:骨病変:溶骨性病変が1カ所以上(X線, CT, PET-CT)
- 進行するリスクが高いバイオマーカー
 - 骨髄のクローナルな形質細胞 $\geq 60\%$
 - 血清遊離軽鎖(FLC)比(腫瘍性FLCと非腫瘍性FLCの比) ≥ 100
ただし腫瘍性FLCは100 mg/Lを超える
 - MRIで局所性の骨病変(径5 mm以上) >1 個

文献4より引用.

い保険適用のある検査であり、MMを疑う場合は積極的に検査する。

軽鎖には κ 鎖と λ 鎖があり、重鎖と軽鎖でできた完全型の免疫グロブリンとは別に余分に40%産生されるのがFLCである。MMでは軽鎖のどちらか片方が異常に産生される特徴があるため、これらの比(κ/λ :基準値0.26~1.65)をみることで、スクリーニングを行う。また血清 β_2 ミクログロブリン(β_2 -MG)が異常高値を示すのも特徴であり、かつ予後因子でもあるため⁹⁾、疑う症例では評価すべきであるが、腎不全では同検査値はすでに高値を示すため、腎不全だけで説明がつく値かどうか、検査値の妥当性を慎重に評価する。

4 多発性骨髄腫の病態と全身症状

MMは他の固形癌とは異なり、全身疾患としての側面をもち、CRAB症状以外にもあらゆる全身症状を呈する(図1)。MMの病態は骨髄の形質細胞が異常に増殖し(>10%)、その形質細胞がM蛋白という役に立たない免疫物質(抗体)を通常1種類のみ単増殖性に産生する。患者の主訴は多岐にわたることから、最終的な診断に至るまでに時間がかかり、発見が遅れる傾向にある。M蛋白がアミロイドを形成するパター

ンの場合、もともと高血圧の患者が低血圧傾向になり、心不全も悪化し、透析困難症の一因にもなりうる。

5 多発性骨髄腫と腎障害の関係

MMの診断基準の「R」で規定されているように、腎障害は重要な合併症であり、MMと診断された時点で20~50%の患者は腎障害を合併しているとされている^{6,7)}。腎障害の病態の典型例は、尿細管に円柱を形成する円柱腎症(骨髄腫腎とも呼ばれる)であり、急性腎不全で発症する症例が多く、MM診断時に約10%の患者はすでに透析が必要ともされている⁸⁾。そのほかにもAL型アミロイドーシスや軽鎖沈着症、直接的な腫瘍浸潤、高Ca血症による腎障害などMMの腎不全の原因は多岐にわたる。

腎障害は、MMの予後規定因子ともされており、従来、腎不全患者の生存率は1年未満ともいわれ⁹⁾、治療選択肢が少なく、診断されても無治療となる例も少なくなかった。しかし2000年代になると新規薬が相次いで登場し、その予後は腎不全患者であっても3年以上に改善され¹⁰⁾、今もなおMMの予後は改善傾向で、慢性疾患化しつつある。ただし診断時の腎不全の程度が悪いほど、早期死亡率も高まるため¹¹⁾、いかに腎不全が早期の段階でMMと診断し治療介入できる

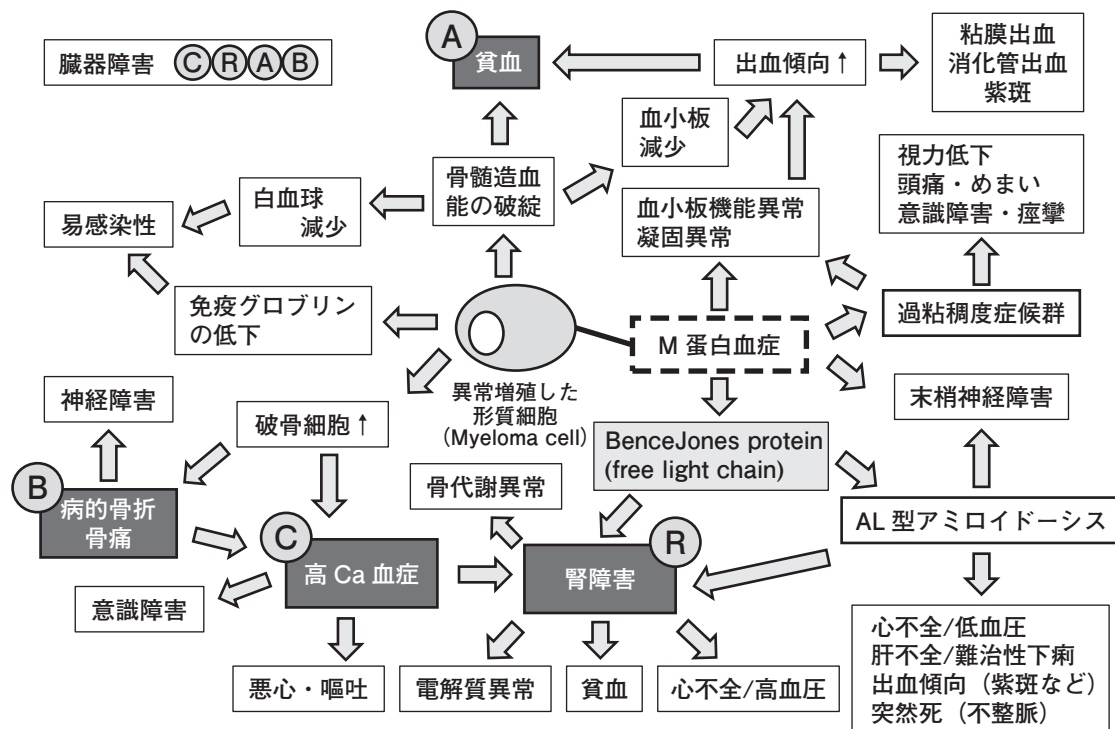


図1 多発性骨髄腫の病態と多彩な全身症状
(筆者作図)

かが重要である。また、MMやアミロイドーシスなどのM蛋白疾患が原因で透析となった患者の生存率は中央値で18.3カ月と一般的な透析患者より有意に悪く、その主な死因は悪性腫瘍(34.4%)、心血管疾患(18%)、感染症(13.3%)と報告されている¹²⁾。

6 実際の症例からみた検査値のポイント

【症例】 70歳代、男性

【病歴】 X-15年に糖尿病と診断、加療開始され、同時期にIgGλ型MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)も指摘。X-7年前に糖尿病性腎症由来の腎不全で血液透析を導入され、近医で通院維持透析となる。X-3年に骨髄検査を行ったさいには形質細胞10%未満で再度MGUSと診断。X-1年冬頃より徐々に貧血が進み、エリスロポエチン製剤抵抗性でHb7g/dlまで低下し、胃カメラで胃粘膜の発赤を認めたため、X年5月に消化管出血疑いで当院紹介となった。

【検査値(透析翌日)】 Na:133 mEq/L, K:4.4 mEq/L, Cl:97 mEq/L, Ca:8.5 mg/dl, P:4.5 mg/dl, BUN:36 mg/dl, Cr:4.93 mg/dl, β₂-MG:44.8 mg/L, TP:10.9 g/dl, Alb:2.5 g/dl, iPTH:176 pg/ml, CRP:1.02 md/dl, Fe:90 μg/dl, TIBC:186 μg/dl, Ferritin:300 ng/ml, WBC:2410 /μl, RBC:190 ×10⁴ /μl, Hb:6.5 g/dl, Plt:8.8×10⁴ /μl, MCV:109 fl.

本症例は、MGUSの既往、および透析患者というだけでは説明できない血清β₂-MGの異常高値、TPとAlb値の乖離、骨髄抑制および治療抵抗性の貧血の進

行(CRABの「A」)を認めた。骨髄検査では形質細胞が30%以上増殖しており、血清IgGは6g/dlを超え、それ以外の免疫グロブリンはすべて抑制されていた。また血清FLCのκ/λ比は110/3,150=0.03と異常比であり、MMの診断に至った。しかし発見時点ですでに末期のMMであり、診断後3カ月後に亡くなった。

なお透析患者では前述した血清β₂-MGの妥当性という難しさ以外にも、続発性副甲状腺機能亢進症により、CRABの「C」であるCa値が上がりにくい背景もあり、「A」の貧血が進んでも腎性貧血と考えられてしまうため、腎機能正常者に比べCRAB症状の判断が難しく発見が遅れがちとなる。表3に透析患者の検査値のポイントを示す。該当する項目が複数あれば、MMを鑑別にいれて検査を行い、疑わしい場合は専門医への紹介を検討いただきたい。

7 多発性骨髄腫の治療適応

MMは前段階として、臓器障害がなく、M蛋白量や形質細胞の増殖が少ないMGUSから、M蛋白量や形質細胞はMM同等レベルに増殖しているが、CRAB症状を満たさないくすぶり型骨髄腫へと進展し、最終的にMMへと進展するとされている¹³⁾。なお化学療法の治療適応となるのは、原則、CRAB症状を伴うMMのみとされる。つまり他の固形癌と異なり、腫瘍量が増大しているだけでは治療適応にはならないところがポイントである。ただし最近では、くすぶり型骨髄腫の段階でも表2のバイオマーカーの基準を満たす場合は、ハイリスク症例として治療介入が検討され始めている。

表3 透析患者における多発性骨髄腫(MM)を見分けるポイント

【透析患者でMMを疑う参考所見】

- 治療抵抗性の貧血
- 血清TPとAlb値の乖離
- 血清β₂-MG>40 mg/dl
- 血清Ca値の絶対的もしくは相対的高値
(ビタミンDおよびCa製剤に非依存性、長期臥床がない)
- 病的骨折や骨痛(骨粗鬆症のみでは説明不可)
- 過去のM蛋白血症の指摘

【MMを疑う場合に行う追加検査】

血清FLC検査、血清免疫電気泳動、血清免疫固定法、
免疫グロブリン(IgG/IgA/IgM値のバランスの異常がないか)
全身骨CTもしくはMRI、骨髄検査(専門医レベル)

複数該当する場合や1つでも該当しMMが否定できない患者は、表の追加検査もしくは血液専門医などの総合病院へ紹介を検討する。
(筆者作成)

MGUS から治療が必要な MM およびアミロイドーシスへの進展率は 1%/year であるが、くすぶり型骨髄腫からの進展率は最初の 5 年間では 10%/year であり、その 15 年間の累積進展率は 70% を超えている¹³⁾。そのため、前述した症例のごとく、過去に M 蛋白血症の指摘がある透析患者では、最低でも年に 1 度以上は、骨髄腫への進展がないか再評価すべきである。

8 透析患者に対する治療アプローチ

MM の治療は、一般的に年齢が 65 歳未満であれば、末梢血幹細胞移植が優先されるが、透析患者の場合は臓器障害が高度と判定されるため、移植治療が実施されることは稀であり、メインは化学療法となる。

MM 由来の透析患者は、一般的な透析患者よりも透析離脱率は有意に高く（特に円柱腎症が原因の場合）、これは新規薬が登場した近年においてその傾向が特に強いため¹²⁾、保存期腎不全の期間が比較的短い患者や円柱腎症による急性腎不全で導入された患者の場合は、あきらめず積極的な化学療法を検討いただきたい。表 4 に示す通り、透析患者においても MM の新規薬は使用可能であり、作用機序が異なる新規薬を併用したり、従来薬であるシクロフォスファミドやメルファラン、デキサメサゾンなどと併用した doublet や triplet

therapy を行う⁶⁾。しかしながら、臨床試験での重度腎不全患者のエビデンスは n 数が非常に少なく、主な患者層は円柱腎症による急性腎不全が原因のフレッシュな重度腎不全患者（透析含む）で、なおかつ臨床試験の厳しい基準に適応した、いわばエリート腎不全患者でのエビデンスである。そのため、目の前の MM に罹患した透析患者の年齢やフレイルの程度、社会背景、心血管イベントの既往などを考慮し、化学療法に耐えられるエリート患者かどうかを適切に評価し、透析医と血液専門医との密接な連携医療が必須となる。なお実臨床では表 4 に示した量よりも低用量もしくは投与スケジュールの調整も検討し、忍容性を確認してから dose up するほうがより安全と考えられる。

また、患者・家族の心理的側面や死生観も十分配慮し、進行抑制を目標にした比較的マイルドな化学療法の選択や、緩和医療への転換も視野に入れたインフォームドコンセントも必要となる。特に透析自体はすでに延命治療という側面を併せ持つ治療であり、特殊な心理環境下で患者は生活しているため、告知後の癌に対する受容段階も適切に評価することは忘れてはならない。

表 4 骨髄腫の新規薬の通常用量および腎不全患者での用量設定

	薬剤 (商品名)	投与経路	通常用量	重度腎障害	透析患者	透析性
第 1 世代 IMiDs	サリドマイド (サレト®)	内服	100 mg/日	100 mg/日	100 mg/日	不明
第 2 世代 IMiDs	レナリドマイド (レブラミド®)	内服	25 mg/日	15 mg/隔日 (慎重投与)	5 mg/日 (慎重投与)	あり
	ボマリドマイド (ボマリスト®)	内服	4 mg/日	4 mg/日 (慎重投与)	4 mg/日 (慎重投与)	あり
第 1 世代 PI	ボルテゾミブ (バルケイド®)	皮下注 (注射)	1.3 mg/m ²	1.3 mg/m ²	1.3 mg/m ²	可能性 あり?
第 2 世代 PI	カーフィルゾミブ (カイプロリス®)	注射	27 mg/m ² (+Rd) 56 mg/m ² (+d)	27 mg/m ² (+Rd) 56 mg/m ² (+d)	27 mg/m ² (+Rd) 56 mg/m ² (+d)	不明
	イキサゾミブ (ニンラーロ®)	内服	4 mg/日	4 mg/日 (慎重投与)	4 mg/日 (慎重投与)	なし
抗 SLAMF7 抗体	エロツズマブ (エンブリシティ®)	注射	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	なし
抗 CD38 抗体	ダラツムマブ (ダラザレックス®)	注射	16 mg/kg	16 mg/kg	16 mg/kg	不明

2018 年 9 月現在の国内の添付文書および国際骨髄腫ワーキンググループによる報告⁶⁾ からの推奨量をもとに作成。ただし、年齢およびフレイルの程度や多臓器合併症を考慮した上で減量や投与間隔の調整は必要であり、特に慎重投与の記載の薬剤は開始時は減量も考慮し安全性を確認しながらの使用が望ましい。なお表の投与量は原則は 1 回もしくは 1 日あたりの用量であり、投与スケジュールなどはガイドラインなどを確認いただきたい。
IMiDs : immunomodulatory drugs, PI : proteasome inhibitor, SLAMF7 : signaling lymphocyte activation molecule family member 7, +Rd : Revlimid (Lenalidomide) + dexamethasone 併用時, +d : dexamethasone 併用時

9 まとめ

MMは透析患者における癌スクリーニング検査において鑑別にあげるべき疾患である。患者の訴えや日々の定期検査だけでもMMを疑うことは可能である。新規薬のほとんどが透析患者でも使用可能であるが、治療に耐えうる状況か、そして患者の受容段階を適切に評価し、全人的なアプローチをすべきである。

COI

講演料：ヤンセンファーマ株式会社
セルジーン株式会社

文 献

- 1) Salahudeen AK, Bonventre JV : Onconephrology : the latest frontier in the war against kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 26-30.
- 2) 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（2016年12月31日現在）。*透析会誌* 2018; 51 : 1-51.
- 3) 海津嘉蔵, 徳井教孝, 田中寧子：透析患者における悪性腫瘍の疫学。秋澤忠男, 衣笠えり子, 小岩文彦, 他編。変革する透析医学。東京：医薬ジャーナル社, 2012; 333-340.
- 4) 日本骨髄腫学会編：多発性骨髄腫の診療指針 第4版。東京：文光堂, 2016.
- 5) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. : Revised International Staging System for Multiple Myeloma; A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33 : 2863-2869.
- 6) Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. : International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016; 34 : 1544-1557.
- 7) Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. : Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2011; 154 : 32-75.
- 8) Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, et al. : The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011; 79 : 1289-1301.
- 9) Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, et al. : Renal failure in multiple myeloma : presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 158 : 1889-1893.
- 10) Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, et al. : Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015; 5 : e296.
- 11) Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al. : Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol* 2014; 25 : 195-200.
- 12) Decourt A, Gondouin B, Delaroziere JC, et al. : Trends in Survival and Renal Recovery in Patients with Multiple Myeloma or Light-Chain Amyloidosis on Chronic Dialysis. *Clin J Am Nephrol* 2016; 11 : 431-441.
- 13) Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. : Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356 : 2582-2590.

血液透析患者の入院時の認知症の程度と 生命予後の関連

葛原信三*^{1,2} 大坪 茂*^{1,2} 川地慧子*^{1,3} 井上英行*³ 伴野麻悠子*^{1,4} 曾我明日華*^{1,4}
小林園実*^{1,4} 葛原敬八郎*⁵ 梶本克也*⁶ 新田孝作*¹

*1 東京女子医科大学第四内科 *2 東都三軒茶屋クリニック血液浄化療法科 *3 関川病院腎臓内科 *4 三軒茶屋病院腎臓内科
*5 関川病院バスキュラーアクセス科 *6 関川病院循環器内科

key words : 血液透析, 認知症, 生命予後

要 旨

わが国では急速な高齢化が進んでおり、それに伴い認知症患者も増加している。一方で、末期腎不全患者は認知症の合併の頻度が高い。当院は長期療養目的で入院になる維持血液透析患者が多く、高率に認知症を合併している。今回、入院時の認知症の程度と生命予後について検討した。新規入院慢性透析患者 102 例を対象に、厚生労働省による認知症高齢者の日常生活自立度に従って入院時の認知症のランクを調べた。生命予後をエンドポイントとし、認知症の程度が及ぼす影響をコックス比例ハザードモデルにて解析した。平均年齢 77.7±9.5 歳、平均透析歴 5.9±6.8 年でランク IV 以上 80 例、ランク III 以下 22 例であった。平均観察期間 465±539 日で、観察期間中に 64 例の死亡を認めた。単変量解析において、ランク IV 以上と血清アルブミン値が有意差を示し、それぞれリスク比 2.03 (1.35~3.43), $P<0.001$, およびリスク比 0.53 (0.34~0.81), $P=0.003$ であった。認知症の程度と血清アルブミン値での多変量解析でも、ランク IV 以上はリスク比 2.02 (1.34~3.42), $P=0.004$ と、血清アルブミン値とは独立した死亡のリスク因子であった。入院時ランク IV 以上の認知症を合併する透析患者は、生命予後が不良であった。

緒 言

わが国では急速な高齢化が進んでおり、2025 年以降には団塊の世代が 75 歳以上の後期高齢者になり、4 人に 1 人が 75 歳以上という超高齢社会が到来する。そして、高齢者の増加に伴い認知症患者も増加しており、末期腎不全患者は認知症の合併が多いといわれている¹⁻³⁾。また、海外にて認知症は生命予後と関連があることも報告されている^{3,4)}。一方、当院は長期療養目的で入院になる患者が多く、認知症を合併した患者が多い。そこで入院時の認知症の程度と生命予後について検討した。

1 対象・方法

2009 年 12 月から 2017 年 10 月の新規入院血液透析患者のうち、認知症の分類等のデータを調べられた 102 例を対象に、入院時の患者背景、生化学、血算値を調べた。また、厚生労働省による認知症高齢者の日常生活自立度に従って、入院時の認知症のランクを調べた。

すべての原因による死亡をエンドポイントとし、生命予後に対する危険因子の解析にコックス比例ハザードモデルを使用し、入院時の各パラメーターにおいて解析した。

また、認知症の程度で群分けし、生命予後を Kaplan-Meier で解析し、ログランク検定で比較した。

データは平均±SDで示し、連続変数の比較にはスチューデントのt検定を使用した。二群間の定性的変数間の比較はカイ二乗検定を使用して行った。解析はJMP 5.1を使用し、カプランマイヤーはStat viewを使用して作図した。P値0.05未満を有意とした。なお、本研究は関川病院の倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。

2 結果

102例中、認知症のランクIV以上は80例で、ランクIII以下は22例であった。平均観察期間は465±539日で、観察期間中に64例の死亡を認めた。

表1に患者全体と認知症のランク別の患者背景を示した。全体で男性49例、女性53例で、平均年齢77.7±9.5歳であった。平均年齢はランクIV以上で78.5±8.8歳、ランクIII以下で74.6±11.5歳と、ランクIV以上で高い傾向を示したが有意差には至らなかった(P=0.084)。透析歴はランクIV以上で6.7±7.3年、ラン

クIII以下で3.2±3.6年とランクIV以上で有意に長期であった(P=0.035)。原疾患は糖尿病性腎症がどの群でも最多であった。ランクIV以上では経過中59例(73.8%)に死亡例を認めたのに対し、ランクIII以下では5例(22.7%)と有意にランクIV以上では死亡例が多かった(P<0.0001)。採血結果は両群に差は認めなかった。表2に死因別分類を示した。最も多かったのが心血管病関連死で33例、ついで感染症の26例であった。ランクIII以下では感染症による死亡が最多で、ランクIV以上では心血管病による死亡が最多であった。

図1にランクIII以下とランクIV以上のそれぞれの生存曲線を示した。ランクIV以上で有意に生存率が低値であった(P=0.001)。

表3に死亡に対するコックス比例ハザード分析を示した。単変量解析において、ランクIV以上が死亡に及ぼす影響はリスク比2.03(1.35~3.43)、P<0.001であった。また、血清アルブミン値はリスク比0.53

表1 患者背景

	Total (n=102)	ランクIV以上 (n=80)	ランクIII以下 (n=22)	P value
Gender (M/F)	49/53	39/41	10/12	NS
Age (year)	77.7±9.5	78.5±8.8	74.6±11.5	NS
Duration of HD (year)	5.9±6.8	6.7±7.3	3.2±3.6	0.035
Primary Cause of ESKD, n (%)				
Chronic glomerulonephritis	9 (8.8)	7 (8.8)	2 (9.1)	
Diabetic Nephropathy	46 (45.1)	37 (46.3)	9 (40.9)	
Nephrosclerosis	31 (30.4)	23 (28.8)	8 (36.4)	
Unknown and others	16 (15.7)	13 (16.3)	3 (13.6)	
Death, n (%)	64 (62.7)	59 (73.8)	5 (22.7)	<0.0001
Albumin (g/dL)	3.1±0.7	3.1±0.7	3.2±0.6	NS
Urea nitrogen (mg/dL)	47.5±21.3	47.3±21.2	48.4±22.3	NS
Creatinine (mg/dL)	5.76±2.51	5.75±2.46	5.79±2.74	NS
Uric acid (mg/dL)	5.6±1.8	5.5±1.8	6.0±1.6	NS
Sodium (mEq/L)	136±4.7	136±5	136±4	NS
Potassium (mEq/L)	4.3±0.9	4.4±0.9	4.2±0.7	NS
Chloride (mEq/L)	100±6	100±5	100±7	NS
C-reactive protein (mg/dL)	2.28±4.13	2.61±4.55	1.00±0.24	NS
Hemoglobin (g/dL)	11.2±7.9	11.4±8.8	10.3±2.4	NS

HD : hemodialysis, ESKD : end stage kidney disease
Mean ± SD

表2 死因原因

死 因	Total (n=64)	ランクIV以上 (n=59)	ランクIII以下 (n=5)
感染症, n (%)	26 (40.6)	22 (37.3)	4 (80.0)
心血管病, n (%)	33 (51.6)	32 (54.2)	1 (20.0)
悪性腫瘍, n (%)	4 (6.3)	4 (6.8)	0 (0)
その他, n (%)	1 (1.6)	1 (1.7)	0 (0)

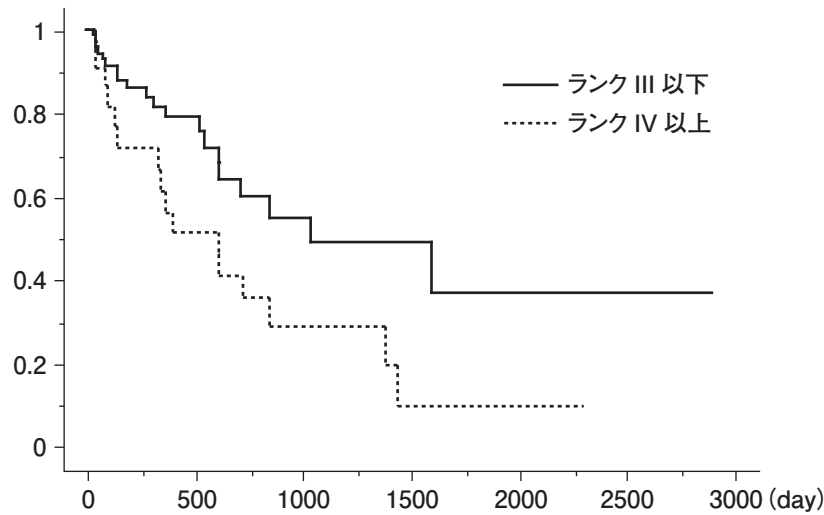


図1 認知症の程度別生命予後

表3 死亡に対するコックス比例ハザード分析 (単変量)

	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Age (year)	1.01 (0.99~1.04)	NS
Duration of HD (year)	1.00 (0.96~1.03)	NS
Dementia (IV≤)	2.03 (1.35~3.43)	<0.001
Diabetic Nephropathy (presence)	0.98 (0.76~1.26)	NS
Albumin (g/dL)	0.53 (0.34~0.81)	0.003
Urea nitrogen (mg/dL)	1.01 (0.99~1.02)	NS
Creatinine (mg/dL)	1.00 (0.91~1.11)	NS
Uric acid (mg/dL)	0.93 (0.79~1.09)	NS
Sodium (mEq/L)	0.98 (0.94~1.04)	NS
Potassium (mEq/L)	1.02 (0.75~1.37)	NS
Chloride (mEq/L)	0.96 (0.92~1.00)	NS
C-reactive protein (mg/dL)	1.05 (0.99~1.10)	NS
Hemoglobin (g/dL)	1.04 (1.00~1.06)	NS

表4 死亡に対するコックス比例ハザード分析
(多変量：認知症+アルブミン)

	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Dementia (IV≤)	2.02 (1.34~3.42)	<0.001
Albumin (g/dL)	0.55 (0.35~0.83)	0.004

表5 死亡に対するコックス比例ハザード分析
(多変量：年齢+アルブミン+クレアチニン+糖尿病性腎症+認知症)

	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Age (year)	1.01 (0.98~1.04)	NS
Albumin (g/dL)	0.45 (0.27~0.73)	0.0010
Creatinine (mg/dL)	1.11 (0.97~1.28)	NS
Diabetic Nephropathy (presence)	1.01 (0.77~1.33)	NS
Dementia (IV≤)	2.01 (1.32~3.44)	0.0005

(0.34~0.81), $P=0.003$ で、アルブミン低値は死亡に対する危険因子であった。単変量解析で有意差を認められた認知症の程度と血清アルブミン値での多変量解析でも、ランク IV 以上はリスク比 2.02 (1.34~3.42), P

=0.004 と、血清アルブミン値とは独立した死亡のリスク因子であった (表4)。さらに年齢、クレアチニン、糖尿病性腎症の合併を加えた 5 因子での多変量解析でも、認知症ランク IV 以上はこれらの因子とは独

立した死亡に対する危険因子であった (表5).

3 考察

血液透析患者において、入院時ランク IV 以上の認知症を合併する透析患者は生命予後が不良であった。透析患者の脳血管性認知症は、糖尿病や高血圧に伴う動脈硬化や透析中の急激な血圧の変動と関与しているといわれている⁵⁾。さらに、冠動脈を含む全身性の atherosclerotic calcification は認知症の進行に関与すると報告されている⁶⁾。近年、韓国より、認知症は虚血性の脳心血管イベントと生命予後に関連していることが報告されている⁷⁾。さらに、腎不全患者において、尿毒物質による神経障害により認知症が進行している可能性もいわれている。今回、我々は、認知症の程度が進行している患者は生命予後が悪いことを確認し、死因としてランク IV 以上の患者では心血管病関連死が最多であった。

また、透析療法は脳虚血および浮腫につながる急速な血圧および浸透圧の変化を引き起こすことがあり、その反復暴露により、認知症が進行する可能性も指摘されている⁸⁾。そのため、透析歴が長くなると認知症が進行すると考えられている。一方では透析によってアミロイドβが除去されることが示されており、透析療法自体がアルツハイマー病の予防になっている可能性も報告されている⁹⁾。剖検にて脳組織内のアミロイドβ沈着は同年齢では透析患者のほうが非透析患者に比し少ないという報告もある¹⁰⁾。透析によって認知症の進行が抑えられたという報告もある^{11,12)}。われわれの検討では、認知症のランク IV 以上の患者の透析歴はランク III 以下に比較して長期であった。

本研究の限界としては、単施設での検討であり、認知症の原因疾患としてアルツハイマー病や脳血管性認知症などの分類ができなかったことや、長谷川式などの細かな分析ができなかったことがあげられる。

結語

入院時ランク IV 以上の認知症を合併する透析患者は生命予後が不良である。

利益相反：申告すべきものはない。

この研究の要旨は第 63 回日本透析医学会総会にて発表した。

文献

- 1) Kurella M, Chertow GM, Luan J, et al. : Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 : 1863-1869.
- 2) Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, et al. : Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology* 2013; 80 : 471-480.
- 3) Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. : Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006; 67 : 216-223.
- 4) Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, et al. : Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 : 41-49.
- 5) Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, et al. : Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron* 2002; 91 : 344-347.
- 6) Bos D, Vernooij MW, de Bruijn RF, et al. : Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2015; 11 : 639-647.
- 7) Jung SM, Kim CT, Kang EW, et al. : Dementia is a risk factor for major adverse cardiac and cerebrovascular events in elderly Korean patients initiating hemodialysis : a Korean national population-based study. *Nephrol* 2017; 18 : 128.
- 8) Lin YT, Wu PH, Kuo MC, et al. : Comparison of dementia risk between end stage renal disease patients with hemodialysis and peritoneal dialysis—a population based study. *Sci Rep* 2015; 5 : 8224.
- 9) Kato M, Kawaguchi K, Nakai S, et al. : Potential therapeutic system for Alzheimer's disease: removal of blood Aβs by hemodialyzers and its effect on the cognitive functions of renal-failure patients. *J Neural Transm* 2012; 12 : 1533-1544.
- 10) Sakai K, Senda T, Hata R, et al. : Patients that have undergone hemodialysis exhibit lower amyloid deposition in the brain : evidence supporting a therapeutic strategy for ad by removal of blood amyloid. *J Alzheimers Dis* 2016; 51 : 997-1002.
- 11) Nakai S, Wakai K, Kanda E, et al. : Is hemodialysis itself a risk factor for dementia? An analysis of nationwide registry data of patients on maintenance hemodialysis in Japan. *Renal Replacement Therapy* 2018; 4 : 12.
- 12) Kitaguchi N, Hasegawa M, Ito S, et al. : A prospective study on blood Aβ levels and the cognitive function of patients with hemodialysis : a potential therapeutic strategy for AD. *J Neural Transm* 2015; 122 : 1593-1607.

透析患者特異的な病態に関する尿毒素の同定

秋山泰利*1 阿部高明*2

*1 プリガム&ウイメンズ病院リウマチ科 *2 東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野

key words : 尿毒素, キャピラリー電気泳動質量分析 (CE-MS)

要旨

維持透析患者における尿毒素の血中濃度や透析による除去効率を明らかにし、透析患者特異的な病態に關与する尿毒素を同定するため、キャピラリー電気泳動質量分析 (CE-MS) にて、維持透析患者 11 名の血清中の代謝性物質濃度を網羅的に測定し、非透析慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease; CKD) 患者の血中濃度と比較した。検出された 122 物質のうち 38 物質で、透析前において CKD stage G5 より有意な蓄積が認められた。逆に 23 物質は透析前後とも CKD stage G5 より有意に低値であった。保存期 CKD 患者と比較し有意に蓄積または欠乏していたこれらの物質は、透析患者特異的な病態に關与している可能性があると考えられた。

1 目的

維持透析患者は、貧血、骨ミネラル代謝異常、心血管系疾患などの合併症の発症が長期予後を悪化させる要因となっている。これらの病態に尿毒素の關与が想定されているが^{1,2)}、透析患者における各種尿毒素の血中濃度はほとんど知られておらず、また透析患者の代謝動態が保存期腎不全患者と比較しどのように変化しているのかもほとんど明らかになっていない。質量分析をはじめとした測定技術の進歩に伴い、透析患者を含む CKD 患者における様々な代謝性物質の血中濃

度に関する報告も増えてきてはいるものの^{3~7)}、定性的あるいは半定量的な測定系であるものも多く、正確な血中濃度に関する情報は未だ少ないのが現状である。

本研究は、維持透析患者の透析前後の代謝性物質の血中濃度を CE-MS にて網羅的に測定し、これを同一の測定系で算出した非透析 CKD 患者の血中濃度⁸⁾と比較することで、透析患者における代謝性物質のプロファイルを明らかにし、透析患者に特異的に蓄積する尿毒素および代謝性物質を同定することを目的とした。加えて、透析により除去され欠乏に陥りやすい物質を明らかにすることで、生体に有益な代謝性物質や栄養素の喪失が透析患者の病態に關与している可能性を検討した。また透析前後の血中濃度を比較し除去率を算出することで、透析により除去されやすい物質とされにくい物質を明らかにし、現行のダイアライザーの尿毒素除去の特性および課題を明らかにすることも目的とした。

2 方法

標準的な血液透析 (IV 型 PS 膜ダイアライザーにて週 3 回、各 4 時間) を施行中の 11 名の患者 (女性 6 名、男性 5 名、平均年齢 61.8 ± 6.3 歳、平均透析期間 8.1 ± 8.2 年) の血液透析前後の血清を採取し、キャピラリー電気泳動質量分析 (CE-MS) にて 500 種以上の代謝性物質の血中濃度を網羅的に測定し^{8~10)}、結果を、以前われわれが報告した非透析 CKD 患者 (stage

G3 : 11 名, stage G4 : 17 名, stage G5 : 13 名) の血中濃度⁸⁾と比較した. 特に CKD stage G5 の平均血中濃度と透析前の平均血中濃度を比較することで, 透析患者に特異的に蓄積, または欠乏する物質を同定した.

さらに各物質の除去率を算出し, 透析による血中濃度の変動のプロファイルを網羅的に明らかにした. 加えて透析により各物質が有意に除去されたかを検討した. 除去率は $1 - (\text{平均透析前濃度} / \text{平均透析後濃度})$

で算出した. CKD stage G5 の血中濃度と, 透析前および透析後の血中濃度の比較には Dunnett 検定を用い, 透析前後の比較には paired t 検定を用いた. また, Benjamini-Hochberg 法にて多重比較の調整を行い, false discovery rate (FDR) < 0.05 を有意とした.

本研究はヘルシンキ宣言に基づき計画し, 東北大学倫理委員会の承認を受け行われた.

表 1 CKD stage G5 患者と比較し透析患者で有意な蓄積を示した 38 物質

	血清中濃度 (μM)			除去率	
	CKD stage G5	透析前	透析後		
A	<i>N</i> -acetylneuraminate	N.D.	13.37 \pm 4.12	6.01 \pm 1.66	55.1% ^{††}
	adipate	0.87 \pm 0.47	2.17 \pm 0.82	1.57 \pm 0.47	27.9% ^{††}
	benzoate	N.D.	49.03 \pm 21.93	41.70 \pm 24.01	15.0%
	fumarate	1.40 \pm 0.58	2.65 \pm 0.69	2.58 \pm 0.42	2.5%
	malonate	1.91 \pm 0.32	3.82 \pm 0.68	4.06 \pm 0.54	-6.1%
	decanoate	2.87 \pm 2.68	5.18 \pm 1.45	6.71 \pm 1.99	-29.6% ^{††}
	ADMA	0.65 \pm 0.10	2.84 \pm 0.83	1.52 \pm 0.38	46.7% ^{††}
	tyrosine	19.29 \pm 7.26	37.15 \pm 7.84	31.72 \pm 7.01	14.6%
	glutamate	32.52 \pm 13.86	56.49 \pm 18.25	72.59 \pm 29.74	-28.5%
	glycerophosphorylcholine	3.33 \pm 1.00	6.46 \pm 1.93	13.61 \pm 4.12	-110.8% ^{††}
B	phthalate	0.19 \pm 0.06	0.62 \pm 0.65	0.08 \pm 0.17	87.1%
	<i>N</i> -acetylglutamate	0.60 \pm 0.18	1.26 \pm 0.55	0.31 \pm 0.19	75.6% ^{††}
	gluconate	37.72 \pm 14.35	59.78 \pm 12.66	14.98 \pm 5.42	74.9% ^{††}
	<i>trans</i> -aconitate	3.40 \pm 1.27	9.08 \pm 4.62	2.51 \pm 0.81	72.4% ^{††}
	pimelate	1.54 \pm 0.61	8.31 \pm 8.07	2.58 \pm 2.72	68.9% ^{††}
	glycerophosphate	1.46 \pm 0.52	2.47 \pm 1.42	0.83 \pm 0.11	66.3% ^{††}
	saccharate	0.55 \pm 0.66	10.45 \pm 15.10	2.96 \pm 4.04	65.9%
	hippurate	31.67 \pm 19.89	179.45 \pm 152.46	63.47 \pm 51.48	64.6% ^{††}
	2-isopropylmalate	0.35 \pm 0.22	1.12 \pm 0.59	0.43 \pm 0.17	61.1% ^{††}
	<i>N</i> -acetylaspartate	1.26 \pm 0.47	3.07 \pm 1.04	1.29 \pm 0.35	57.9% ^{††}
	glutarate	3.52 \pm 1.55	9.50 \pm 1.62	4.26 \pm 1.04	55.2% ^{††}
	citramalate	2.60 \pm 0.91	5.28 \pm 4.18	2.66 \pm 1.31	49.6% [†]
	<i>cis</i> -aconitate	5.01 \pm 1.12	9.23 \pm 1.97	4.77 \pm 1.17	48.3% ^{††}
	3-indoxyl sulfate	65.57 \pm 33.84	134.30 \pm 49.18	95.88 \pm 35.95	28.6% ^{††}
	ophthalmate	0.51 \pm 0.24	1.04 \pm 0.38	0.27 \pm 0.12	74.1% ^{††}
	<i>S</i> -adenosylhomocysteine divalent	0.18 \pm 0.04	0.71 \pm 0.29	0.24 \pm 0.10	66.7% ^{††}
	trimethylamine <i>N</i> -oxide	59.13 \pm 28.10	159.91 \pm 69.00	58.48 \pm 38.66	63.4% ^{††}
	creatinine	365.49 \pm 84.78	724.76 \pm 149.62	329.32 \pm 86.25	54.6% ^{††}
	7-methylguanine	0.25 \pm 0.11	0.47 \pm 0.21	0.22 \pm 0.14	52.7% ^{††}
	<i>N</i> -acetylglucosamine	3.19 \pm 0.70	6.05 \pm 1.07	3.08 \pm 0.60	49.1% ^{††}
indole-3-acetate	3.55 \pm 0.59	11.33 \pm 4.79	6.70 \pm 2.66	40.9% ^{††}	
sarcosine	2.70 \pm 0.59	4.44 \pm 1.08	2.68 \pm 0.69	39.6% ^{††}	
cytosine	0.39 \pm 0.13	0.74 \pm 0.36	0.45 \pm 0.21	38.6% ^{††}	
5-oxoproline	35.72 \pm 7.10	50.12 \pm 11.55	32.33 \pm 5.52	35.5% ^{††}	
C	isethionate	9.53 \pm 2.26	17.45 \pm 4.14	5.23 \pm 2.15	70.0% ^{††}
	γ -butyrobetaine	2.70 \pm 0.42	4.87 \pm 0.88	1.87 \pm 0.48	61.6% ^{††}
	<i>N</i> - ϵ -acetyllysine	0.61 \pm 0.10	0.87 \pm 0.11	0.46 \pm 0.09	46.8% ^{††}
	1-methyladenosine	0.35 \pm 0.06	0.45 \pm 0.07	0.28 \pm 0.04	38.1% ^{††}

A : 透析前後とも有意に高値を示した 10 物質. B : 透析前は有意な蓄積を示したが, 透析後は同程度まで減少した 24 物質. C : 透析前は有意な蓄積を示したが, 透析後は有意な低値を示した 4 物質.
透析により有意な血中濃度変化が認められたかを paired t-test により検定し, 有意差を認めた物質は † ($p < 0.05$) および †† ($p < 0.01$) で示した. N.D. : 検出限界未満, ADMA : asymmetric dimethylarginine

3 結果

3-1 透析患者に有意に蓄積する物質

検出された122物質のうち、38物質が透析前においてCKD stage G5患者と比較し有意な血中濃度高値を示した(表1)。多くの物質は透析によりCKD stage G5と同程度、もしくはCKD stage G5より低値にまで血中濃度が低下していたが、10物質(*N*-acetylneuraminate, adipate, benzoate, fumarate, malonate, decanoate, asymmetric dimethylarginine (ADMA), tyrosine, glutamate, glycerophosphorylcholine)は、透析後においても、CKD stage G5と比較し有意な高値を示した(表1 A)。透析患者は非透析CKD患者と比較し、これらの物質に常に高濃度で暴露されている可能性が示唆された。

3-2 透析患者において有意に減少する物質

透析患者特異的な病態は尿毒素の蓄積だけではなく、生体に有益な物質の欠乏でも起こりうるとの仮説のもと、透析患者において有意に低値となる物質の同定も

行った(表2)。透析前後ともにCKD stage G5より低値を示す物質として23物質が同定された。このうち9項目(oxamate, 4-hydroxy-3-methoxybenzoate, heptanoate, 2-hydroxyoctanoate, pentanoate/3-methylbutanoate, allantoin, piperazine, 5-methyltetrahydrofolate, butanoate)は、透析患者では、透析前後とも検出限界未満であった。

3-3 透析患者に特異的な物質

非透析CKD患者と維持透析患者の代謝性物質のプロファイルの相違をより明確にするため、同定した物質を、①非透析CKD患者におけるeGFR低下との相関、および、②透析患者における蓄積および減少、の2項目で6グループに分類し表3に示した。eGFRとの相関は、われわれが以前41名のCKD患者を対象に行なった解析⁸⁾を用いた。

グループA~Cは透析患者で有意な高値を示した物質であり、グループAに分類された26項目は非透析患者と透析患者ともに蓄積傾向を示し、透析患者において有意に高濃度を示した物質である。グループBの

表2 CKD stage G5患者と比較し透析前後ともに有意な低値を示した23物質

	血清中濃度 (μ M)			除去率
	CKD stage G5	透析前	透析後	
<i>N</i> -acetyl- β -alanine	12.26 \pm 2.69	5.72 \pm 3.65	2.15 \pm 1.61	62.4% ^{††}
mucate	9.83 \pm 4.25	5.89 \pm 3.79	2.94 \pm 1.78	50.0% ^{††}
lactate	1157.84 \pm 606.72	443.01 \pm 177.55	415.96 \pm 151.39	6.1%
succinate	15.44 \pm 4.39	11.81 \pm 1.60	11.14 \pm 1.77	5.7%
citrate	122.37 \pm 37.39	86.84 \pm 30.98	82.99 \pm 20.73	4.4%
pelargonate	5.94 \pm 0.89	4.51 \pm 0.61	4.72 \pm 0.86	-4.5%
homoarginine/ <i>N</i> 6- <i>N</i> 6- <i>N</i> 6-trimethyllysine	4.52 \pm 1.65	2.93 \pm 0.67	0.87 \pm 0.28	70.3% ^{††}
<i>o</i> -acetylcarnitine	8.84 \pm 2.30	3.89 \pm 2.57	1.19 \pm 0.64	69.5% ^{††}
SDMA	2.70 \pm 0.96	0.77 \pm 0.10	0.47 \pm 0.06	38.7% ^{††}
lysine	182.11 \pm 39.37	127.47 \pm 28.22	89.61 \pm 13.98	29.7% ^{††}
methionine sulfoxide	2.55 \pm 0.43	1.94 \pm 0.44	1.37 \pm 0.17	29.6% ^{††}
histidine	82.03 \pm 18.25	65.60 \pm 13.62	49.04 \pm 8.50	25.2% ^{††}
glutamine	565.78 \pm 86.35	523.76 \pm 60.64	399.95 \pm 40.11	23.6% ^{††}
methionine	25.15 \pm 8.36	18.20 \pm 4.50	15.53 \pm 3.32	14.7%
oxamate	5.61 \pm 3.41	N.D.	N.D.	N.A.
4-hydroxy-3-methoxybenzoate	449.21 \pm 91.23	N.D.	N.D.	N.A.
heptanoate	1.46 \pm 0.14	N.D.	N.D.	N.A.
2-hydroxyoctanoate	0.54 \pm 0.35	N.D.	N.D.	N.A.
pentanoate/3-methylbutanoate	8.52 \pm 2.77	N.D.	N.D.	N.A.
allantoin	24.61 \pm 4.92	N.D.	N.D.	N.A.
piperazine	24.23 \pm 2.44	N.D.	N.D.	N.A.
5-methyltetrahydrofolate	1.11 \pm 0.36	N.D.	N.D.	N.A.
butanoate	7.43 \pm 2.06	N.D.	N.D.	N.A.

透析により有意な血中濃度変化が認められたかを paired t-test により検定し、有意差を認めた物質は†† ($p < 0.01$) で示した。N.D.: 検出限界未満, N.A.: 検出限界未満のため除去率算出不能, SDMA: symmetric dimethylarginine

表3 透析患者特異的に蓄積および減少する物質

	CKD stage G5 と比較した、透析患者における透析前血中濃度	
	高 値	低 値
eGFR の低下に伴う 変化	↗ グループ A: 透析患者において有意に蓄積した 26 物質 adipate*, malonate*, ADMA*, phthalate, N-acetylglutamate, gluconate, trans-aconitate, pimelate, hippurate, 2-isopropylmalate, N-acetylaspartate, glutarate, citramalate, cis-aconitate, 3-indoxyl sulfate, isethionate, ophthalmate, trimethylamine N-oxide, creatinine, 7-methylguanine, N-acetylglucosamine, indole-3-acetate, cytosine, γ -butyrobetaine, N- ϵ -acetyllysine, 1-methyladenosine	グループ D: 透析患者において有意に低濃度を示した 8 物質 N-acetyl- β -alanine, succinate, citrate, SDMA, methionine sulfoxide, oxamate [†] , 4-hydroxy-3-methoxybenzoate [†] , allantoin [†]
	→ グループ B: 透析患者特異的に蓄積した 10 物質 N-acetylneuraminatinate*, benzoate*, fumarate*, decanoate*, glycerophosphorylcholine*, glycerophosphate, saccharate, S-adenocylhomocysteine divalent, sarcosine, 5-oxoproline	グループ E: 透析患者に特異的に減少した 14 物質 mucate, pelargonate, homoarginine/N6-N6-N6-trimethyllysine, o-acetylcarnitine, lysine, histidine, glutamine, methionine, heptanoate [†] , 2-hydroxyoctanoate [†] , pentanoate/3-methylbutanoate [†] , piperazine [†] , 5-methyltetrahydrofolate [†] , butanoate [†]
	↘ グループ C: eGFR の低下に伴い減少するが、透析患者 では減少しない 2 物質 tyrosine*, glutamate*	グループ F: eGFR の低下に伴い減少し、透析患者でより低濃 度を示した 1 物質 lactate

非透析 CKD 患者との比較で有意差を認めた 61 物質を、透析患者における血中濃度と、非透析 CKD 患者における eGFR との相関 (文献 8) をもとに 6 グループに分類した。

↗: eGFR の減少とともに蓄積する物質, →: eGFR と相関を示さなかった物質, ↘: eGFR の減少とともに減少する物質。

*: 透析前後とも CKD stage G5 と比較し高濃度を示した物質, †: 透析前後ともに検出限界未満だった物質。

ADMA: asymmetric dimethylarginine, SDMA: symmetric dimethylarginine.

10 項目は非透析 CKD 患者では eGFR が低下しても有意な変化を認めなかった物質であり、透析患者特異的に蓄積する傾向があると言える。グループ C の 4 項目は eGFR の低下により減少するものの、透析患者においては非透析患者のような減少は認められなかった物質である。

次に、透析前後ともに低値だった項目をグループ D~F に分類した。グループ D は非透析 CKD 患者において eGFR の低下に伴い蓄積する項目である。これらの物質は CKD stage G5 と比較し蓄積が軽度であることが示唆された。グループ E は非透析患者では明らかな変動を示さず、透析患者で有意に低値を示した物質であり、これらの物質は透析患者で特異的に減少しやすい傾向があると考えられた。グループ F に分類された lactate は eGFR の低下とともに減少傾向を示し、透析患者では CKD stage G5 よりさらに低値を示した物質である。

3-4 除去率

除去率は物質ごとにさまざまな値 (87.1~260.1%) を示したが (表 1, 2 および data not shown), 122 項目中 70 項目は透析により有意な血中濃度の低下を認めた。しかしながら 47 項目は透析前後で有意な除去を認めず、さらに 5 物質 (decanoate, laurate, 4-methyl-2-oxopentanoate, glycerophosphorylcholine, tryptophan) は透析により血中濃度の有意な上昇を認めた。

4 考 察

本研究は透析患者特異的な病態に関わる尿毒素の同定を第一の目的とした。CE-MS による網羅的測定により、透析前において非透析 CKD 患者に対して有意に高濃度を示す 38 物質を同定した。これらの物質は非透析 CKD 患者より高濃度になりうることから、透析患者特異的な病態に関与する可能性があると考えられた。

尿毒素は一般的に、非透析 CKD 患者において腎機能の低下とともに蓄積する代謝性物質（腎不全物質）のうち生体に対し毒性を持つものと定義される。しかしながら本研究において、eGFR の低下と有意な相関を示さなかった物質の中でも、維持透析患者に有意に蓄積する物質があることが明らかとなった（表3グループB）。特に *N*-acetylneuraminic acid および benzoate は非透析 CKD 患者では CKD stage G5 においても測定検出限界未満であった。これらの物質は透析患者特異的な腎不全物質と言えると考えられた。一方、表3グループAに分類される物質は、非透析 CKD 患者において eGFR の低下とともに蓄積する物質であり、非透析 CKD 患者と透析患者に共通した腎不全物質であると言える。

本研究で同定した物質の大半は生理的な機能が明らかとなっておらず、透析患者において有意な蓄積を示した物質が、実際に尿毒素として病態に関与するかを明らかにするためにはさらなる検討が必要である。しかしながら、維持透析患者において高濃度を示した38物質のうち、hippurate, 3-indoxyl sulfate, ADMA, trimethylamine-*N*-oxide, indole-3-acetate などは毒性が報告されており、尿毒素として分類されている¹¹⁻¹⁴。またわれわれは、*trans*-aconitate が腎機能の低下とともに蓄積し *in vitro* および *in vivo* で毒性を示すことを報告している¹⁵。維持透析患者はこれらの尿毒素に CKD stage G5 患者より高濃度でさらされており、病態の形成にこれらの尿毒素が関与している可能性が考えられる。

本研究では、維持透析患者において有意に低濃度を示す23物質も同定した。表3のグループDに示した8物質は、腎機能の低下とともに蓄積する腎不全物質のうち、透析患者において有意に低濃度を示した物質である。これらの中で SDMA は、心血管障害との関連および単球における酸化ストレス産生などが報告されている¹⁶。維持透析患者は非透析 CKD 患者と比較し SDMA の毒性が低減している可能性がある。また、透析患者において低濃度を示した物質においては、欠乏による悪影響も考慮する必要がある。表3のグループEに示した14物質は、非透析 CKD 患者では腎機能の低下に伴う有意な変化はなく、透析患者特異的に減少を認めた物質である。これらの欠乏も透析患者における病態に関与している可能性があると考えられる。

例えば 5-methyltetrahydrofolate は血中を循環する葉酸の主要な誘導体であり、DNA 合成や細胞分裂に深く関わる補酵素であるが¹⁷、透析患者では透析前後ともに検出限界未満であった。血中葉酸濃度の低下がただちに葉酸欠乏を反映するわけではないものの¹⁸、本結果は維持透析患者が葉酸欠乏に陥りやすい可能性を示唆していると考えられた。

また butanoate（酪酸）は炭素数4の短鎖脂肪酸として知られている。短鎖脂肪酸群は腸内細菌叢によって産生され、特に butanoate は colonocyte の主要な栄養源であることが報告されている¹⁹。維持透析患者は butanoate 産生酵素を持つ腸内細菌叢が減少しているという報告があり²⁰、本結果は透析患者における腸内細菌叢の変化を反映している可能性が考えられる。その他の短鎖脂肪酸では、炭素数6の hexanoate の血中濃度は CKD stage G5 と同程度であり、透析による血中濃度の変動も認められなかったが（data not shown）、炭素数5の pentanoate/3-methylbutanoate（表2）および炭素数7の heptanoate（data not shown）は、butanoate と同様に、透析患者においては透析前後ともに検出限界未満であった。短鎖脂肪酸は colonocyte の維持だけでなく抗炎症作用、抗腫瘍作用、抗菌作用など生体に有益な多彩な機能が報告されており²¹、本結果は維持透析患者において短鎖脂肪酸の欠乏が病態に関与する可能性を示唆するものと考えられた。

本研究では各物質の除去率も算出した。今回行った CE-MS の対象となる物質の分子量は500未満であり、アルブミンなどに結合しないフリーの状態が存在すれば、理論上ダイアライザーを容易に通過し、透析により除去される。したがって、本研究で得られた除去率は各物質の蛋白結合能をある程度反映しているものと考えられる。例えば、3-indoxyl sulfate（インドキシル硫酸）は蛋白結合型の尿毒素として知られており、除去率は28.6%と比較的低値を示した。一方、可溶性（非蛋白結合型）の尿毒素として知られる guanidino-succinate の除去率は76.7%と高値であった（data not shown）。しかしながら、透析後の組織から血中への物質の再分布なども血中濃度の変化に影響を与えることが示唆されている^{22, 23}。本研究では透析液排液の解析は行っておらず、透析による正確な除去量を算出することは不可能である。透析による代謝性物質除去のプロファイルを明らかにするためにはさらなる検討が

必要である。

5 結論

維持透析患者の透析前後の血清を CE-MS を用いて網羅的に測定することにより、非透析 CKD 患者と比較し有意に蓄積する 38 物質、および有意な減少を認める 23 物質を同定した。透析患者において有意に蓄積した 38 物質のうち 10 物質 (*N*-acetylneuraminate, adipate, benzoate, fumarate, malonate, decanoate, ADMA, tyrosine, glutamate, glycerophosphorylcholine) は、透析後においても CKD stage G5 と比較し有意に高濃度であり、透析患者はこれらの物質に常に高濃度でさらされていることが示唆された。また透析患者において有意に蓄積した 38 物質中 10 物質 (表 3 グループ B)、および有意な減少を認めた 23 物質中 14 物質 (表 3 グループ E) は非透析 CKD 患者において有意な変動を示さなかったことから、これらは透析患者に特異的な変化であることが示唆された。これらの物質の蓄積および欠乏が透析患者特異的な病態に関与している可能性があると考えられた。

本研究は、維持透析患者における病態および尿毒素の動態の特異性を明らかにするだけでなく、より高効率に尿毒素を除去し、かつ有益な物質の漏出を防ぐ新規ダイアライザーの開発のためにも非常に有益な情報となりうると考えられた。

平成 25 年度日本透析医会公募研究助成により得られた結果は原著論文として投稿中であり、二重投稿となることを避けるため、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

文 献

- 1) Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P : The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome — the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 11) : 28-31.
- 2) Depner TA : Uremic toxicity : urea and beyond. *Semin Dial* 2001; 14 : 246-251.
- 3) Tanaka H, Sirich TL, Plummer NS, et al. : An Enlarged Profile of Uremic Solutes. *PLoS One* 2015; 10 : e0135657.
- 4) Sato E, Kohno M, Yamamoto M, et al. : Metabolomic analysis of human plasma from haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2011; 41 : 241-255.
- 5) Rhee EP, Souza A, Farrell L, et al. : Metabolite profiling identifies markers of uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 1041-1051.
- 6) Kikuchi K, Itoh Y, Tateoka R, et al. : Metabolomic analysis of uremic toxins by liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878 : 1662-1668.
- 7) Duranton F, Cohen G, De Smet R, et al. : Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 : 1258-1270.
- 8) Toyohara T, Akiyama Y, Suzuki T, et al. : Metabolomic profiling of uremic solutes in CKD patients. *Hypertens Res* 2010; 33 : 944-952.
- 9) Soga T, Ohashi Y, Ueno Y, et al. : Quantitative metabolome analysis using capillary electrophoresis mass spectrometry. *J Proteome Res* 2003; 2 : 488-494.
- 10) Akiyama Y, Takeuchi Y, Kikuchi K, et al. : A metabolomic approach to clarifying the effect of AST-120 on 5/6 nephrectomized rats by capillary electrophoresis with mass spectrometry (CE-MS). *Toxins (Basel)* 2012; 4 : 1309-1322.
- 11) Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. : Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472 : 57-63.
- 12) Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. : An update on protein-bound uremic retention solutes. *J Ren Nutr* 2012; 22 : 90-94.
- 13) Niwa T : Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *J Ren Nutr* 2010; 20 : S2-6.
- 14) Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, et al. : Vascular incompetence in dialysis patients — protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction. *Semin Dial* 2011; 24 : 327-337.
- 15) Toyohara T, Suzuki T, Morimoto R, et al. : SLCO4C1 transporter eliminates uremic toxins and attenuates hypertension and renal inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 : 2546-2555.
- 16) Schepers E, Glorieux G, Dhondt A, et al. : Role of symmetric dimethylarginine in vascular damage by increasing ROS via store-operated calcium influx in monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 : 1429-1435.
- 17) Crider KS, Yang TP, Berry RJ, et al. : Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr* 2012; 3 : 21-38.
- 18) Lee EY, Kim JS, Lee HJ, et al. : Do dialysis patients need extra folate supplementation? *Adv Perit Dial* 1999; 15 : 247-250.
- 19) Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. : The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011; 13 : 517-526.
- 20) Wong J, Piceno YM, Desantis TZ, et al. : Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal micro-

- biota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014; 39 : 230-237.
- 21) Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. : The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121 : 91-119.
- 22) Rogachev B, Ohayon S, Saad A, et al. : The effects of hemodialysis on blood glutamate levels in chronic renal failure : implementation for neuroprotection. *J Crit Care* 2012; 27 : 743 e1-7.
- 23) Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. : Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease : relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 : 594-600.

透析患者における骨ミネラル代謝異常の進展および治療効果を規定する遺伝子多型の同定

山口 慧*¹ 小尾佳嗣*^{1,2} 濱野高行*³ 坂口悠介*³ 下村明弘*^{1,4} 難波倫子*¹
三上聡司*⁵ 西 紀*⁶ 田中元子*⁷ 嘉元章人*⁸ 小尾靖江*⁹ 友杉直久*¹⁰
椿原美治*¹¹ 猪阪善隆*¹

*1 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 *2 カリフォルニア大学アーバイン校腎高血圧部門 *3 大阪大学大学院医学系研究科腎疾患臓器連関制御学 *4 カリフォルニア大学アーバイン校移植部門 *5 東香里病院内科 *6 西診療所 *7 あけぼのクリニック *8 双葉クリニック *9 小尾クリニック *10 エムシープロット・バイオテクノロジー *11 滋慶医療科学大学院大学

key words : 血液透析, 天然型ビタミンD, コレカルシフェロール, ヘプシジン, rs11568820

要 旨

天然型ビタミンDは健常人のヘプシジンを減少させ、保存期CKD患者のPTHを抑制する。96名の維持透析患者に対してコレカルシフェロール9,000単位/週とプラセボのRCTを行い、貧血とCKD-MBDへの影響を調べた。コレカルシフェロールはヘプシジンを抑制しなかったが、ビタミンDに関わる遺伝子多型によらず、25(OH)D、1,25(OH)₂D濃度を上昇させ、活性型ビタミンD製剤の投与量を減らした。

緒 言

血液透析療法は、末期腎不全患者の生命予後を大きく改善する優れた治療法であるが、依然として心血管疾患や骨・ミネラル代謝異常など合併症の克服が重要な課題である。各種薬剤や外科的な介入が行われているが、さらなる対策が必要である。これらの合併症の発症や進展、ビタミンDや赤血球造血刺激因子製剤などの薬剤の効果については個人差が大きく、環境要因とともに遺伝的な背景が関与していると考えられる。さらに近年の透析関連医療費の増大から、費用対効果の視点も含めた管理方法が必要とされている。

ビタミンD₃は、コレステロールが生合成されるさ

いの代謝産物である7デヒドロコレステロール(コレステロールの1段階前の代謝物)に紫外線が照射されることで起こる光化学反応と、その後の体温によって起こる熱異性化反応によって生成され、この反応は皮膚表面で進行する。このビタミンD₃は、肝臓で代謝を受けて25水酸化ビタミンD [25(OH)D] となったのち、さらに腎臓で代謝されて強力な活性体である1,25水酸化ビタミンD [1,25(OH)₂D] へと変化する。

従来、25(OH)Dは腎臓で活性化を受けて1,25(OH)₂Dになる前の前駆体にすぎないと考えられてきたが、弱いながらもビタミンD受容体との結合能をもち、1,25(OH)₂Dに比し、非常に高い濃度で血中に存在していることから、慢性腎臓病(CKD)における25(OH)D欠乏が骨・ミネラル代謝異常(MBD)の進展に関与している可能性がある¹⁾。実際、血清25(OH)D濃度とPTHには負相関の関係があり²⁾、保存期CKD患者に対する天然型ビタミンDの投与はPTHを抑制する^{3,4)}。これは、副甲状腺細胞に1 α 水酸化酵素が存在し、細胞内で25(OH)Dが1,25(OH)₂Dに変換され、これが局所のVDRを刺激し、結果的にPTHを抑制することで説明される⁵⁾。

天然型ビタミンDには動物性のビタミンD₃(コレカルシフェロール)と植物性のビタミンD₂(エルゴ

Impact of genetic variants in DBP, CYP2R1, CYP24A1, and VDR on serum 25-hydroxyvitamin D levels and cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients

Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine

Satoshi Yamaguchi

Division of Nephrology and Hypertension, University of California Irvine

Yoshitugu Obi

Department of Inter-Organ Communication Research in Kidney Disease, Osaka University Graduate School of Medicine

Takayuki Hamano

カルシフェロール)が存在する。ヒトが効率的に利用できるビタミンDは大部分がビタミンD₃である。エルゴカルシフェロールよりコレカルシフェロールのほうがPTHの抑制作用は強い⁶⁾。天然型ビタミンD製剤は、活性型ビタミンD製剤より高Ca血症をきたしにくいという特性を持っている。海外では、天然型ビタミンD製剤は、活性型ビタミンD製剤より安価でありよく使われている。本邦では、活性型ビタミンD製剤が医薬品として二次性副甲状腺機能亢進症に対する適応があり頻用されている一方で、天然型ビタミンDは適応となっておらず、患者に処方できず、市販のサプリメントの購入を推奨することも一般的に行われていない。血液透析患者におけるエビデンスは乏しいものの、二次性副甲状腺機能亢進症における臨床の有効性を評価するに十分値すると考えられ、KDIGOガイドラインにおいても臨床試験による検証が推奨されている⁷⁾。

さらに最近の報告で、天然型ビタミンDがヘプシジンの産生を抑制することが基礎研究と健常人において示された。機序としては、1,25(OH)₂DがビタミンD受容体を介してヘプシジンの転写活性を抑制すると考えられている⁸⁾。ヘプシジンは肝臓で産生される鉄代謝を調整するホルモンである。細胞(肝細胞、腸管)内の鉄は、鉄輸送膜蛋白であるフェロポルチンにより血清中に供給される。ヘプシジンはフェロポルチンの鉄輸送を制御しており、ヘプシジンの増加は鉄を細胞内に囲い込む。なお、ヘプシジンは鉄負荷により上昇⁹⁾、炎症性サイトカインのIL-6により著明に亢進する¹⁰⁾。またエリスロポエチンはヘプシジンを抑制する¹¹⁾。腎不全患者では炎症の存在や腎排泄能の低下からヘプシジン濃度が上昇しており、主要な合併症である腎性貧血の増悪因子として知られている。

腎性貧血は患者の身体活動性や生活の質を低下させることから、赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agents; ESA)によって治療が行われているが、ヘプシジン濃度が高いことによって鉄が囲い込まれ機能性鉄欠乏を呈することで、ESA治療に対して抵抗性を示すと考えられている。この抵抗性のために健常人と同程度まで貧血を改善させるためには大量のESAが必要となり、かえって心血管疾患の発症が増加することが示されており^{12,13)}、腎性貧血治療における大きな問題点となっている。透析患者に対する天

然型ビタミンDの投与によって血中ヘプシジン濃度を低下させることができれば、ESAに対する抵抗性が軽減し、ESAの投与量が減少することによって、より安全な治療の実施や医療コストの減少が可能となりうる。

1 目的

上記の背景から、我々は血液透析患者を対象として、天然型ビタミンDの一種であるコレカルシフェロールの貧血、および骨代謝マーカーに対する効果を検討する多施設共同・二重盲検・ランダム化比較試験を実施した(CHAMBER試験: ClinicalTrials.gov登録番号NCT02214563)。

この試験では、貧血や骨ミネラル代謝異常に関連する項目を詳細に調査しつつ参加者をフォローアップした。そこで、この試験に参加した患者を対象として、東北メディカル・メガバンク機構との共同研究によって、日本人に特徴的な塩基配列を持つ約67.5万カ所の一塩基多型(SNP)の中から、二次性副甲状腺機能亢進症(SHPT)の進展度に関わる遺伝子、および天然型ビタミンDに対する反応に関連する遺伝子を明らかにすることも目的とした。これにより、将来的に予後や薬剤に対する反応の予測に基づいた最適な個別治療の提供を目指した。

2 方法

CHAMBER試験のデザインは多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験である。

週3回の維持透析を受けている血液透析患者で、ESAの投与を受けている患者を対象とした。除外基準は、①エポエチンベータペゴルを投与中(エポエチンベータペゴル自体がヘプシジンを長期間抑制するため)、②天然型ビタミンDを内服中、③高Ca血症(補正Ca \geq 10.5 mg/dL)の合併、④経静脈的に鉄剤を投与中、とした。基準を満たした患者を、「コレカルシフェロール3,000単位・週3回投与群」「プラセボ・週3回投与群」「コレカルシフェロール9,000単位・月1回投与群」「プラセボ・1回投与群」の4群に、コレカルシフェロール群とプラセボ群がそれぞれ2:1となるように無作為に割り付けた。

背景因子に関しては、天然型ビタミンD群(コレカルシフェロール群)とプラセボ群別に、頻度分布や

基礎統計量を求めた。またカテゴリー変数に関しては、カイ二乗検定もしくは Fisher の正確検定、正規分布の連続変数に関しては t 検定、非正規分布の連続変数に関しては Wilcoxon の順位和検定を用いた。

試験開始 3 カ月、6 カ月後の 25(OH)D、1,25(OH)₂D 濃度、試験開始 2 日後、3 カ月後のヘプシジン濃度、血清インターロイキン 6 (IL-6)、TNF α 濃度、試験期間中の血清カルシウム、リン、intact PTH 濃度、ESA 抵抗性指数 (erythropoietin resistance index; ERI) 変化率、6 カ月後の BAP、TRACP-5b 濃度を評価した。各評価項目について、割付け群と、各項目の登録時データを共変量とした一般化線形モデルを用いた。

また、ビタミン D に関連する遺伝子の解析に関しては、文書にて同意を得た。CHAMBER 試験参加者 96 名から提供された末梢血約 2 mL を研究委託先の東芝ヘルスケア社に送付し、抽出した DNA を用いて「ジャポニカアレイ[®]」により、約 67.5 万カ所の一塩基多型 (SNP) に関して解析を行った。結果は共同研究契約を締結する東北大学東北メディカル・メガバンク機構に送られ、全ゲノム構造を疑似的に再構成した。SNP としては、特に一般人口においてビタミン D 結合蛋白と関連している遺伝子 (rs7041, rs12512631, and rs2282679)、肝臓におけるビタミン D の水酸化酵素である CYP2R1 と関連している遺伝子 (rs10741657 and rs2060793)、1,25(OH)₂D の代謝酵素である CYP24A1 と関連している遺伝子 (rs2209314)、およびビタミン D 受容体と関連している遺伝子 (rs11568820) に注目し、これらの遺伝子の Allele と、①SHPT の進展度、および、②コレカルシフェロールの効果との関連を以下のように検討した。

① SHPT の進展度に関連する SNP の同定

ベースラインデータを用いて、各症例の年齢・性別・透析歴・血清カルシウム・血清リン・シナカルセト投与量から予測される PTH 値を求め、これと実際の PTH 値との比を SHPT の進展度として、各 SNP の頻度との間の相関を横断的に検討した。

② コレカルシフェロールの効果に関連する SNP

の同定

ヘプシジン、ESA 抵抗指数、骨代謝関連マーカー (intact PTH, BSAP, TRACP-5b)、25(OH)D に対するコレカルシフェロールの効果をもつ SNP で層別化して検討し、SNP の有無によって効果が修飾されるかどうかを検討する。

3 結果

計 96 人の患者がエントリーされ、コレカルシフェロール・週 3 投与群に 32 人、月 1 投与群に 30 人、プラセボ群に 34 人がランダムに割り付けられた。3 カ月までに 3 人、3 カ月から 6 カ月までに 4 人が脱落した。エントリーされた患者の年齢は中央値 67 歳で、男性が 64% を占めており、透析歴は中央値約 5 年であった。

ベースラインの血清 25(OH)D 濃度は低く、症例全体で 11 (8~14) ng/mL であった。ビタミン D 受容体と関連している rs11568820 の T allele は血清 25(OH)D 濃度が 12% 高いことと関連していたが、他の Allele と血清 25(OH)D 濃度の間には有意な関連は認められなかった。なお、rs11568820 と血清アルブミン濃度には有意な関連は認められなかった。また SHPT の進展度と、いずれの遺伝子の SNP とも有意な関連は認められなかった。

各群における投薬開始後の 25(OH)D 濃度の推移は、表 1 の結果であった。

ベースラインの 25(OH)D 濃度はプラセボ群のほうが有意に高値であった (P=0.01)。ベースラインの値で補正すると、25(OH)D 濃度は、天然型ビタミン D 群でプラセボ群に比べ 3 カ月後 (P<0.001)、6 カ月後 (P<0.001) ともに有意に高値であった。血清 25(OH)D 濃度に対する天然型ビタミン D の効果と各 SNP との関連を検討したところ、いずれの SNP とも関係なく同様の上昇が認められた。

1,25(OH)₂D 濃度の結果を表 2 に示す。

1,25(OH)₂D 濃度も、天然型ビタミン D 群のほうがプラセボ群より 3 カ月後 (P=0.03)、6 カ月後 (P=

表 1 25(OH)D 濃度の推移

	ベースライン (ng/mL)	3 カ月後 (ng/mL)	6 カ月後 (ng/mL)
天然型ビタミン D 群	10 (8~12)	24 (20~28)	23 (20~29)
プラセボ群	12 (10~15)	13 (11~17)	13 (12~16)

表2 1,25(OH)₂D 濃度の推移

	ベースライン (ng/mL)	3カ月後 (ng/mL)	6カ月後 (ng/mL)
天然型ビタミンD群	15 (10~20)	17 (14~20)	14 (13~20)
プラセボ群	14 (9~21)	15 (10~18)	13 (10~17)

表3 ヘプシジン濃度の推移

	ベースライン (ng/mL)	2日後 (ng/mL)	3カ月後 (ng/mL)	6カ月後 (ng/mL)
天然型ビタミンD群	23 (5~43)	15 (6~31)	22 (9~50)	22 (4~41)
プラセボ群	18 (8~54)	13 (2~25)	18 (9~42)	20 (14~42)

0.01) ともに有意に高値となった。天然型ビタミンD群では、血清カルシウム、リン濃度やPTH, BAP, TRACP-5bは有意な変化は認めなかった。しかし、6カ月時点で活性型ビタミンDの使用量が減少した患者は天然型ビタミンD群で有意に多かった(天然型ビタミンD群31%, プラセボ群10%, $P=0.02$)。

ヘプシジン濃度は、表3の結果であった。

ベースラインのヘプシジン濃度で補正すると、2日後時点では、天然型ビタミンD群のほうがプラセボ群に比べ有意に高かった。3カ月後時点では有意差は消失した。月1投与群、週3投与群ともにヘプシジンは抑制されなかった。3カ月後時点で天然型ビタミンD群のヘモグロビン濃度、TSAT、フェリチン、炎症性サイトカインであるTNF α 、IL-6はプラセボ群と有意な差はなかった。ベースラインで補正した解析では、6カ月時点ではヘプシジンは天然型ビタミンD群で有意に低値であった($P=0.04$)が、ESA投与量のベースラインからの変化率で補正すると、この関係は有意ではなくなった。またヘプシジンとESA投与量の変化率は有意な負相関を示した($P=0.01$)。また、ERIのベースラインからの変化率は天然型ビタミンD群のほうが高い傾向であった($P=0.07$)。

4 考察

健常人での結果とは異なり、透析患者ではコレカルシフェロールは投与3日後のヘプシジンを抑制しなかった。Meredithらも、小児の保存期CKD患者に対してコレカルシフェロール(4,000単位/日)を投与したが、本研究と同様にヘプシジンは減少しなかったと報告している¹⁴⁾。この研究と本研究の結果からは、健常人で見られた天然型ビタミンDのヘプシジン抑制効果は、CKD患者においては認められないと考えられ

る。この結果の理由にはいくつかの可能性が考えられる。CKD患者では残腎機能の低下に伴う近位尿細管での25(OH)Dの活性化の低下が想起される。これは健常人との大きな違いである。本研究でコレカルシフェロールを投与した患者の透析歴は約5年であるが、血清1,25(OH)₂D濃度が上昇していることから、内分泌学的な観点からも残腎機能の存在が示唆された。しかし、統計学的に有意な差ではあるものの、その上昇度は低く、そのためにヘプシジンが抑制されなかった可能性は残る。

一方で、Bhupeshらは、CKD stage 3,4の患者に対してカルシトリオール0.5 μ g/日を6週間投与したがヘプシジンは減少しなかったと報告しており¹⁵⁾、1,25(OH)₂Dが臨床的に十分に上昇してもCKD患者ではヘプシジンが抑制されない可能性もある。具体的には、CKD患者においては慢性炎症や鉄剤投与⁹⁾等の様々な要因により複合的にヘプシジンが強く誘導されており、この環境下では1,25(OH)₂Dによる抑制効果が認められないのかもしれない。Miskulinらは、透析患者のRCTでエルゴカルシフェロールはESA量もCRPも減らさなかったと報告している¹⁶⁾。Miskulinらの研究ではヘプシジンは測定されていないが、少なくともエルゴカルシフェロールによる炎症反応の改善を介したESA抵抗性の改善効果は否定的であり、ヘプシジンも減少していないと推測される。

本研究でもTNF α やIL-6の有意な減少は認めず、慢性炎症が抑制されなかったことも、天然型ビタミンD投与によるヘプシジン抑制効果が観察されなかった原因の可能性もある。また、月1投与群でも週3投与群でも結果は同様であり、月1投与群では9,000単位/週相当量を1回で投与していることを考えると、コレカルシフェロールの1回投与量を増やして

もヘプシジンの抑制効果はないことが示唆された。

天然型ビタミンDがヘプシジンを抑制しなかった他の理由として、維持透析患者ではヘプシジンの値がESAにより修飾された可能性がある。既報でも、維持透析患者において、ESA投与によりヘプシジンは減少し、ヘプシジン濃度とエリスロポエチン投与量は負相関するという報告もある¹⁷⁾。本研究においても、6カ月後時点ではコレカルシフェロール群でヘプシジンは有意に低い、エリスロポエチン抵抗性指数(ERI)はむしろ高い傾向であった。すなわち、ESAの投与量は多かった。ESA投与量の変化率で補正すると両群間のヘプシジンの有意差はなくなるため、6カ月時点でのヘプシジン低下はコレカルシフェロールの効果ではなく、ESA増量に伴うものと考えられる。TSAT、フェリチンは有意な変動はなく、ERI増悪の原因として鉄欠乏は否定的であった。

天然型ビタミンDの投与は透析患者の貧血管理に関しては利点が示されなかったが、SHPTの管理を同等に維持しつつ活性型ビタミンDの投与量を減らしたことは特筆すべきである。天然型ビタミンDは活性型ビタミンDより安価であり、透析医療の医療費を減少させることが期待される。今後、本邦でも天然型ビタミンD製剤が上市され治療の選択肢が増えることが期待される。

遺伝子多型に関しては、rs11568820のT alleleはベースラインの高い25(OH)D濃度と関連していた。体内に存在するビタミンDには、摂取した食物由来のものと日光暴露により皮膚で合成されたものと2種類が存在し、いずれも肝臓で25(OH)Dに代謝される。つまりは、25(OH)Dは栄養状態と屋外での活動度を反映する。栄養状態に関しては、血清アルブミン濃度とrs11568820のSNPは関連を認めなかった。そこで、身体的活動度にrs11568820のSNPが関連していたという仮説を立てた。

活動度に関連する機序としては、ビタミンDの筋への作用が考えられる。筋にもVDRが発現しており、ビタミンDは筋力を増強させる¹⁸⁾。つまりは、血清25(OH)D濃度が高いと筋力が増強する。それによって、活動度が上昇し日光暴露が増え、さらに血清25(OH)D濃度は上昇すると考えられる。この血清25(OH)D高値と筋力増強の相乗効果が、rs11568820のT alleleをもつ患者では、より強く発現されている可

能性が考えられる。rs11568820のT alleleの表現型は明らかではないが、rs11568820のG>A変異が高いVDR転写活性と関連していると報告されている¹⁹⁾。そこから類推すると、rs11568820のT alleleがあると、VDRの転写活性が強くビタミンDの筋への作用が発現しやすい可能性が考えられる。一方、健常人での既報では、rs11568820のC>T変異と25(OH)D濃度は関連を認めていない²⁰⁾。CKD患者は健常人よりフレイルの側面が強いことから²¹⁾、本研究では25(OH)Dの筋力への作用が観察しやすかった可能性が考えられる。この点も、rs11568820のSNPが活動度と関連しているという上記の仮説と矛盾しない。

5 結 論

透析患者で頻度の高いビタミンD欠乏症に対する天然型ビタミンDを用いた介入は、ヘプシジンを抑制しなかった。しかし、ビタミンD代謝に関わる遺伝子多型によらず一定の血清25(OH)D濃度を上昇させ、活性型ビタミンDの使用量を節約できる効果があると考えられる。一方で、SHPTの進展や天然型ビタミンDによる骨代謝マーカーの効果に対して、これらの遺伝子による有意な影響は認められなかった。

平成27年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は、原著論文として他誌に投稿中であり、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。なお、一部の内容はAmerican Society of Nephrology Kidney Week 2016にて発表した。

文 献

- 1) Dusso AS, Tokumoto M : Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79(7) : 715-729.
- 2) LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. : Prevalence of calcidiol deficiency in CKD : a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(6) : 1026-1033.
- 3) Dogan E, Erkok R, Sayarlioglu H, et al. : Effect of Depot Oral Cholecalciferol Treatment on Secondary Hyperparathyroidism in Stage 3 and Stage 4 Chronic Kidney Diseases Patients. *Ren Fail* 2008; 30(4) : 407-410.
- 4) Chandra P, Binongo J, Ziegler T, et al. : Cholecalciferol (Vitamin D₃) Therapy and Vitamin D Insufficiency in Patients with

- Chronic Kidney Disease : A Randomized Controlled Pilot Study. *Endocr Pract* 2008; 14(1) : 10-17.
- 5) Ritter CS, Haughey BH, Armbrrecht HJ, et al. : Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 130(1-2) : 73-80.
 - 6) Wetmore JB, Kimber C, Mahnken JD, et al. : Cholecalciferol v. ergocalciferol for 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) repletion in chronic kidney disease : a randomised clinical trial. *Br J Nutr* 2016; 116(12) : 2074-2081.
 - 7) Moe SM, Drüeke TB, Block GA, et al. : KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int (Suppl)* 2009; 76(113) : S1-130.
 - 8) Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, et al. : Suppression of Iron-Regulatory Hepcidin by Vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(3) : 564-572.
 - 9) Ganz T, Nemeth E : Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2012; 1823(9) : 1434-1443.
 - 10) Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. : IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113(9) : 1271-1276.
 - 11) van der Putten K, Jie KE, van den Broek D, et al. : Hepcidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(9) : 943-950.
 - 12) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74(6) : 791-798.
 - 13) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(12) : 1146-1155.
 - 14) Atkinson MA, Juraschek SP, Bertenthal MS, et al. : Pilot study of the effect of cholecalciferol supplementation on hepcidin in children with chronic kidney disease : Results of the D-fense Trial. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(5) : 859-868.
 - 15) Panwar B, McCann D, Olbina G, et al. : Effect of calcitriol on serum hepcidin in individuals with chronic kidney disease : a randomized controlled trial. *BMC Nephrol* 2018; 19(1) : 35.
 - 16) Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H, et al. : Ergocalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients With Vitamin D Deficiency : A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6) : 1801-1810.
 - 17) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. : Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009; 75(9) : 976-981.
 - 18) Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al. : The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle : Form, Function, and Metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34(1) : 33-83.
 - 19) Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M, et al. : The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res* 2001; 16(7) : 1256-1264.
 - 20) Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, et al. : Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors. *J Invest Dermatol* 2015; 135(2) : 378-388.
 - 21) Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, et al. : Frailty and chronic kidney disease : A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; 68 : 135-142.

血液透析システムにおける透析液品質の維持向上に関するシステム消毒後の細菌の生態制御学的研究

— (A) 透析液汚染細菌の加熱および過酸化水素処理による損傷菌の発生 —

小池佳都子*1 坂元 仁*1 古田雅一*1,2 大藪英一*3,4 土戸哲明*1

*1 大阪府立大学研究推進機構微生物制御研究センター *2 大阪府立大学大学院工学研究科 *3 越谷大袋クリニック
*4 日本医科大学微生物免疫学教室

key words : 血液透析, 透析液汚染菌, 加熱, 過酸化水素, 損傷菌

要 旨

血液透析システムから分離した好気性の従属栄養性グラム陰性桿菌でかつ通性低栄養性汚染細菌の中から、とくに非凝集性の *Pelomonas saccharophila* A5 株を選抜し、その殺滅のための加熱処理および過酸化水素処理感受性を調べた。本菌は大腸菌や透析液汚染菌の A2 と A4 株よりも双方の処理に感受性で、45℃、40 分の加熱処理で生存数が 2 桁低下、0.02%、30 分の過酸化水素処理で 3 桁低下した。両処理によって発生する損傷菌を、二つの方法による二重平板法で計数した。一つ目の方法は、殺菌処理した細菌細胞が処理後の培養時に発生する過酸化水素に感受性となる損傷菌である。R2A 培地に含まれるピルビン酸ナトリウム (NaP) の濃度 (0.03%) を低下させて過酸化水素の発生を評価した。0.005% と 0.01% に低下させた場合、加熱処理では通常濃度のもと変わらず、後培養時に細胞あるいはその近傍で発生するとみられる過酸化水素に対する消去能低下に由来する損傷菌は生じないとみられたが、消毒目的で添加した過酸化水素による処理では、NaP の添加濃度が 0.005% と 0.03% との間で明らかな差が現れた。もう一つの方法は、平板培地中の塩化ナトリウム (NaCl) 感受性化で判定した細胞質膜 (内膜) 損傷と、デオキシコール酸ナトリウム (NaDC) 感受性化で判定した外膜の損傷による損傷菌の発生で

ある。グラム陰性細菌の細胞表層損傷が、内膜と外膜のどちらに強く現れるかを検討した。この化合物感受性化による損傷菌発生の評価法によれば、45℃ 加熱処理では 0.5% NaCl 感受性化損傷菌は少なく、0.01% NaDC 感受性化損傷菌が 2 桁近く出現すること、0.02% 過酸化水素処理では 0.5% NaCl 損傷菌は 1 桁ほどあり、0.01% NaDC 損傷菌でも 2 桁近く生じることが判明した。さらに、45℃ 加熱と 0.02% 過酸化水素の併用処理では顕著な相乗殺菌効果が得られ、多くの NaCl 損傷菌とさらに多くの NaDC 損傷菌の発生が示された。透析汚染菌においては殺菌処理はもちろん、これら選択能をもつ化合物への感受性も高いことが明らかとなり、その従属低栄養性の特徴に鑑み、損傷菌発生に着目した検出計数法および制御法の開発が期待される。

はじめに

血液透析は 2016 年末現在、日本において約 32 万人が受けており、今後の高齢化社会では一層増加するものと推測されている。我が国ではこの透析液はその設備をもつ医療機関で調製され、日本透析医学会などの関係学会・団体のガイドラインに従って配管や製造装置についてその定期的な清浄化・無菌化への努力がなされている。しかし、それでも生残菌が検出されるケースがあり、その科学的な制御方法の開発が急務である¹⁾。

Studies of the ecological control of bacterial flora after system disinfection toward the improvement of the quality of dialysate in hemodialysis system (A) Occurrence of injured cells of a bacterium contaminated in dialysate by treatments with heat and hydrogen peroxide
Research Center for Microorganism Control, Organization for Research Promotion, Osaka Prefecture University

Katsuko Koike
Jin Sakamoto
Masakazu Furuta

殺菌・消毒処理の定期的な実施にもかかわらず生残菌が検出される例においては、いくつかの要因が考えられる。最も有力なものとしては、透析液の製造・送達システム内付着菌によるバイオフィルムの生成が想定される。細菌の付着やバイオフィル形成は、一般にその種々の殺菌処理に対する抵抗性を高めることが知られており²⁻⁴⁾、ひとたび固着した場合にはその根絶が困難になりがちである。大菌ら⁵⁾は、とくにシステムのインストール時からの混入細菌のバイオフィルムの存在の可能性を指摘している。富岡ら^{6,7)}も、単離された透析液汚染細菌が凝集性やバイオフィルム形成性の特性を持つことを示している。

その別の要因として、殺菌処理後の生残菌検出に関わる損傷菌の存在があげられる。これまでに大腸菌など多くの細菌の加熱や薬剤処理によって損傷菌が生じ、殺滅しきれずに生残し、通常の検出法ではそれらの一部が検出されず、のちになって問題を誘起する可能性がある⁸⁻¹¹⁾。とくに透析液汚染菌には従属栄養細菌の中でも低栄養細菌（貧栄養細菌）のものが主体で、健常菌でも発育が遅いうえに損傷すると回復にさらに時間を要し、検出が不能あるいは遅れがちとなる。また低栄養細菌には通常の濃度の構成成分を含む培地では発育できないが、それを100倍、1,000倍に希釈したかなり低栄養条件の培地で発育できる偏性低栄養性のもののほかに、これら希釈培地と希釈無しの原液培地の双方で発育可能な通性低栄養細菌の存在が知られている^{12,13)}。このような低栄養細菌が損傷を受けたときには、栄養要求性や阻害性化合物感受性がさらに強くなる可能性がある。このような低栄養細菌における損傷菌発生については、蛍光染色法によってこれを検出した大菌ら¹⁴⁾の報告を除き、著者らの知る限りこれまで検討例はあまり見当たらない。

前報¹⁵⁾において、著者らはグラム陰性で凝集性透析液汚染細菌の *Caulobacter vibrioides* A2 と *Sphingomonas koreensis* A4 の加熱と過酸化水素への感受性について検討した。その感受性の評価では、それらの細菌の凝集性に鑑みて Takano and Tsuchido¹⁶⁾ の提唱による液体培地使用の発育遅延解析法により生残性を検討した。しかしこの方法では、損傷菌を含む場合に生残性を過小評価することになるため、その後 Tsuchido¹⁷⁾ が提唱した差分後培養法ではこの方法とともに生残数計数に損傷菌蘇生強化措置を導入した強化平板法を併

用し、これら二つの後培養法で得た生存値の差によって損傷菌数を求める手法が出されている。この強化法としては、発育培地の栄養性の向上（アミノ酸、ビタミンや天然培地などの添加）や抗酸化対策（NaP の添加）があげられる。

またその一方で、従来からの古典的な損傷菌計数法として、非凝集性の細菌にしか適用できないが、非選択培地と選択培地を用いる二重平板法がある。この場合の選択原理は、比較的高濃度の塩化ナトリウムやデオキシコール酸などの阻害性化合物への感受性化であり、非損傷菌、損傷菌および死菌をそれぞれの選択法に基づいて求める評価法である。

今回は、透析液汚染菌の加熱と過酸化水素による殺菌処理後、どのような損傷菌がどの程度発生するのか、その特性を明らかにするため、差分後培養法としての二重平板法の利用によって評価することを試みた。

1 方法と材料

1-1 使用菌株と培地および菌懸濁液の調製

既報⁶⁾研究で使用してきたグラム陰性人工透析液汚染細菌5株のうち、非凝集性でかつ比較的増殖速度が大きい株を使用することとし、*Pelomonas saccharophila* A5 株を選定した。この菌の保存用 Reasoner's Assay no.2 agar, pH7.0（以下 R2A）培養平板から1白金耳を5 ml の Reasoner's Assay no.2 broth, pH 7.0（以下 R2B）を含む180 mm 試験管に接種し、30℃ で16時間前培養した（OD₆₅₀ は0.06 付近で対数増殖期後期に相当）。その2 ml を18 ml の R2B 培地を含む100 ml 容フラスコ中、30℃ で24時間本培養した（OD₆₅₀ は0.14 付近で定常期前の直線期に相当）。これを集菌、50 mM リン酸カリウム緩衝液（pH 7.0, 以下 KPB）で2回洗浄して濃縮し、新鮮 KPB に懸濁後、OD₆₅₀ が約0.3 になるよう KPB で希釈した。

1-2 添加化合物

過酸化水素、ピルビン酸ナトリウム（NaP）、塩化ナトリウム（NaCl）、デオキシコール酸ナトリウム（NaDC）は和光純薬株式会社製のものを使用した。一部の実験ではカタラーゼ（和光純薬工業社製）も用いた。化合物の濃度はすべて最終濃度で、%（w/v）で表わした。

1-3 加熱処理

前報¹⁴⁾と同様に、9 ml の KPB を含む 100 ml 容フラスコを予め各所定温度に予熱しておき、それに上記の菌懸濁液 1 ml を注入して加熱処理を開始した。経時的に試料 0.5 ml を採取し、KPB で 10 倍に希釈して氷上で冷却した。初発生菌数は実験ごとに変動するが、 $6 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ の範囲である。

1-4 過酸化水素処理

前報¹⁴⁾と同様に、各最終濃度となるよう調製した過酸化水素水（市販 30% 液を適宜作製）を含む KPB 9 ml 入りの 100 ml 容フラスコを予め 30°C に保温しておき、それに上記のように調製した菌懸濁液の 1 ml を注入した。処理中、経時的に試料 0.5 ml を採取し、0.1% ピルビン酸ナトリウム溶液で 10 倍に希釈して殺菌反応を停止した。初発生菌数は前項と同様である。

1-5 併用処理

上記 1.3 と 1.4 の併用による処理で、過酸化水素処理時の温度を高温にして行った。

1-6 生存菌と損傷菌の計数

健常菌および死菌の測定では R2A 寒天（日本製薬製、pH 7.0~7.4）平板を用いた。損傷菌計数のための損傷菌検出原理を添加ピルビン酸ナトリウム（以下 NaP）の濃度差とする場合には、その濃度を変化させた平板（R2A/NaP）を調製した。この場合、NaP は市販の R2A に 0.03%（w/v）含まれているため、NaP 以外の各組成成分を個別に入手し、これに低濃度（0.005, 0.01, 0.03%）の NaP（無菌ろ過）と寒天を添加した。なお R2A 培地の組成は、0.05% ペプトン、0.05% 酵母エキス、0.05% カザミノ酸、0.05% ブドウ糖、0.05% 可溶性デンプン、0.03% リン酸一水素カリウム、0.005% 硫酸マグネシウム（7水塩）である。また阻害剤感受性化による損傷菌の計数には塩化ナトリウム（NaCl）とデオキシコール酸ナトリウム（NaDC）をそれぞれ添加した R2A 平板（それぞれ、R2A/NaCl, R2A/NaDC）も用いた。試料を表面塗抹した平板を、30°C で静置培養した。コロニー計数は培養 4 日後に行い、計数値はコロニー形成単位（CFU）で表わした。カタラーゼ添加平板の調製においては、個別調製培地を使用し、NaP は除いた。

各実験は少なくとも 2 回繰り返して再現性を確認した。ただ、各回の結果の全体的な傾向はほぼ類似していたが、生存数の値は回ごとに全体的に変動したため典型的な結果を採用した。

2 実験結果

本研究では、透析汚染菌の殺菌・消毒の目的で比較的低温の加熱と過酸化水素処理を行い、それらによる損傷菌の発生と計数を、二重平板法に基づいて行った。さらに両処理の併用殺菌効果も検討した。

2-1 加熱および過酸化水素感受性

使用した *P. saccharophila* A5（以下 A5 株）の加熱処理と過酸化水素処理耐性を調べた。当初、処理条件は損傷菌の発生と最終的な両処理の併用を考慮して比較的温和な効果を示すよう、加熱では 43~45°C で 20 分、過酸化水素では 0.005~0.02%，20 分とした。R2A 培地における平板法によって得た生存性の結果をそれぞれ **図 1** と **図 2** に示した。この結果から、半桁~1 桁程度の生残数低下を示した。45°C、40 分の加熱処理と 0.02%、30 分の過酸化水素処理を以降の基本処理条件に設定した。

次に、この設定処理条件下での生残数低下の経時変化を調べた。45°C での加熱処理、0.02% の過酸化水素処理とも処理時間とともに生残数は低下したが、その生残曲線はともに上に凸の形状を示した（**図 3**）。以下、この生残菌のうちどれくらいの割合を損傷菌が占めるのか、損傷菌の発生について検討した。

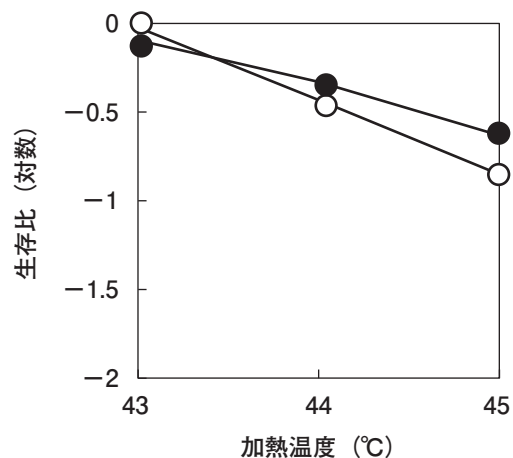


図 1 *P. saccharophila* A5 の熱感受性

異なる調製 R2A 培地中、30°C で 24 時間発育させた細胞を、リン酸緩衝液中 43~45°C で 20 分間加熱処理した。○：構成成分個別調製培地、●：市販培地

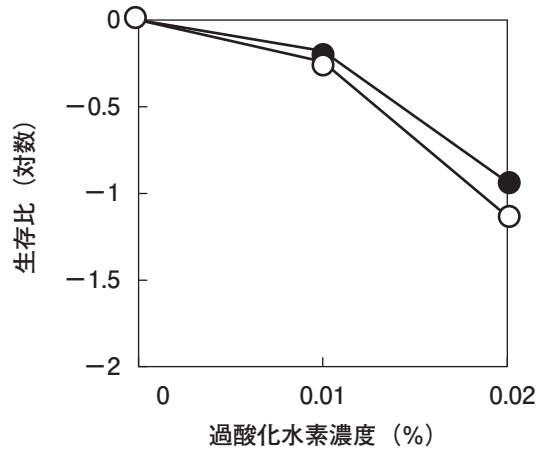


図2 *P. saccharophila* A5 の過酸化水素感受性

図1と同様に調整した細胞を、30℃保温下0.01および0.02%の過酸化水素で20分間処理した。その後、カタラーゼ溶液(12,000 U/ml)塗布(○)または0.03% NaP混合R2A平板(●)に処理菌液を塗布した。

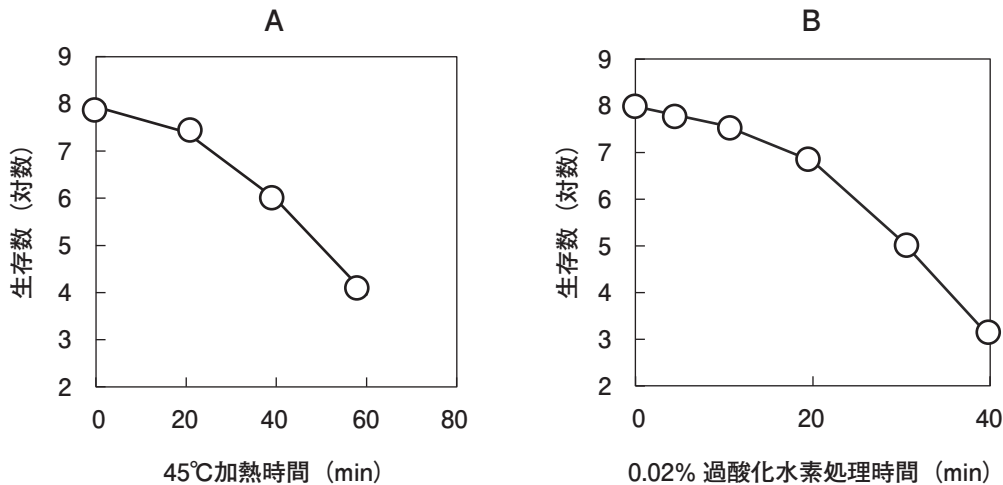


図3 *P. saccharophila* A5 の加熱(45°C)処理および過酸化水素(0.02%)処理による死滅の経時変化

2-2 ピルビン酸ナトリウム依存性蘇生法による損傷菌

別途大腸菌で報告¹⁸⁾しているNaPの細胞内で発生した過酸化水素の消去による損傷菌蘇生効果を本菌についても検討するため、その濃度を変化させて生残性を調べた。市販のR2A培地には0.03%のNaPが含まれており、通性低栄養細菌とみられるA5株はNaPが含まれていないとほとんど発育できない。したがって、培地内のNaPの濃度が低下すると、本来これに依存する損傷菌の一部は発育が低下することが期待される。また逆に、この含有濃度以上に上げた場合には、大腸菌でその存在が認められた¹⁷⁾ように、殺菌処理後の後培養過程で発生する2次損傷によって、最終的に死菌集団に含まれる潜在的な損傷菌が復活できるようになって、結果的に生残菌数が通常濃度での生菌数よりも

増加する可能性もありうる。

この実験を行うためには、市販のR2A培地中のNaPを除き、新たに低濃度のNaPを添加する必要がある。そこで、R2A中の各成分を入手、混合して調整した自家調製培地でA5株の熱耐性を調べたところ、図1に示すように、やや差があるもののほぼ市販の培地と同様な結果が得られた。

そこで、NaP濃度を0.005, 0.01, 0.03%と変化させたR2A平板上でのA5株の45℃での加熱処理と、0.02%の過酸化水素処理後の生存性を検討した。加熱処理の結果を図4に、過酸化水素処理の結果を図5に示す。これらの結果から、加熱処理ではほとんどその存在は認められないが、一方の過酸化水素処理では0.005% NaP添加培地で生存性が低下したことから、NaP依

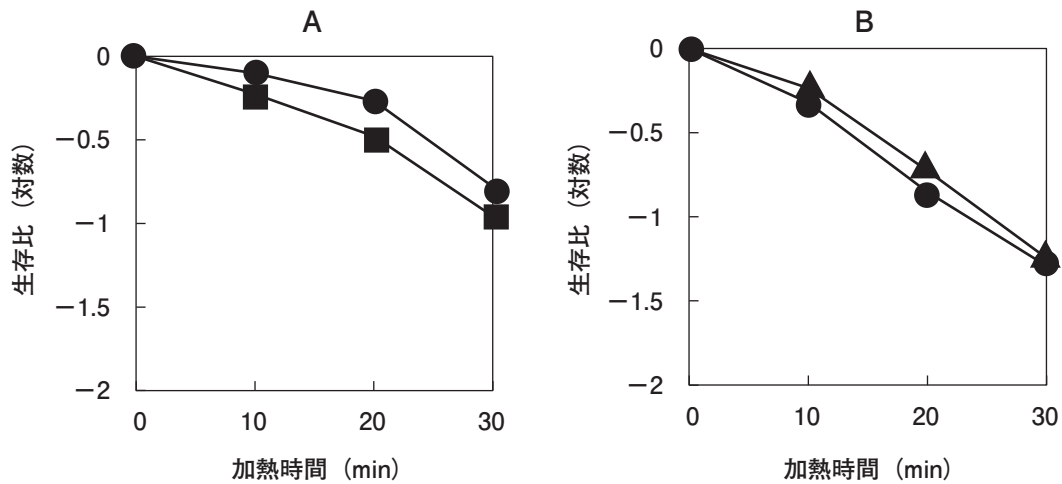


図4 *P. saccharophila* A5 の45°Cでの熱死滅に対するR2A平板培地中のピルビン酸ナトリウムの濃度の影響
 ■ : 0.005%, ▲ : 0.01%, ● : 0.03%

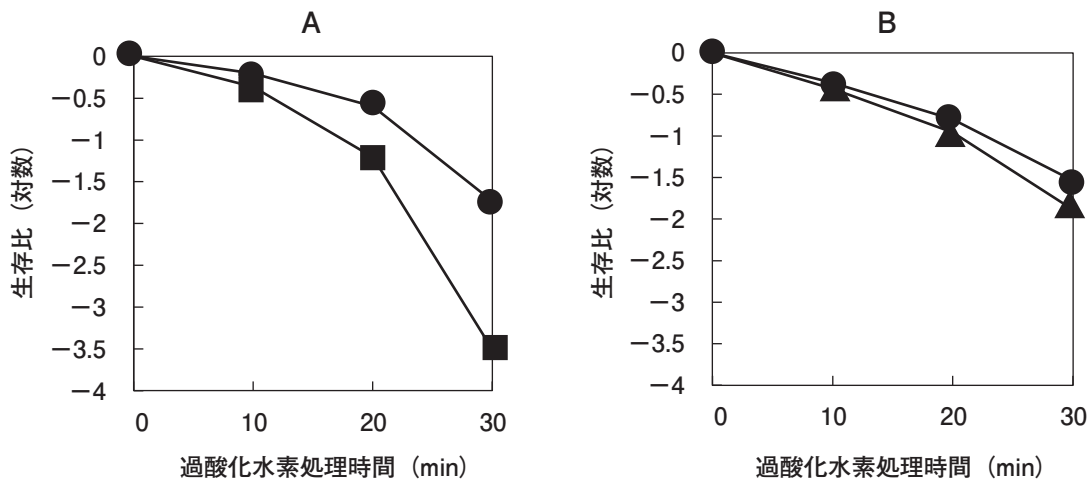


図5 *P. saccharophila* A5 の0.02%過酸化水素に対するR2A平板培地中のピルビン酸ナトリウムの濃度の影響
 ■ : 0.005%, ▲ : 0.01%, ● : 0.03%

存的な蘇生を示す損傷菌が生じることが示唆された。なお、NaPの添加効果は、カタラーゼ(1,200 U/ml)によってもほぼ同等の効果が得られた(図2)。

2-3 塩化ナトリウムおよびデオキシコール酸ナトリウム感受性化法による損傷菌

ほぼ同等の殺菌効果を示す45°C、40分の加熱処理と0.02%、30分の過酸化水素処理についてR2AとR2A/NaClおよびR2A/NaDCの2種類の寒天培地を併用する二重平板法によってNaCl感受性化損傷菌とNaDC感受性化損傷菌を計数した。

図6に示すように、NaClの濃度をそれぞれ変動させた平板培地上でのCFUは、加熱処理では無添加培地で約1桁低下、NaCl0.5%添加培地でそれよりさら

に少し低下、過酸化水素処理では無添加培地で約1桁半低下、同濃度NaCl添加培地でさらに1桁程度低下した。したがって、無添加培地とNaCl添加培地とのCFU差がNaCl感受性化損傷菌数に相当する。0.6%NaClおよび結果は示さないが、それ以上1%までのNaCl濃度添加培地では未処理菌でもまったく発育できなかった。

NaDC添加培地の場合は、図7に示したように、加熱処理では無添加培地で約1桁低下、NaDC0.005%添加培地でそれよりさらに約1桁低下、0.01%添加でもさらに約2桁低下し、過酸化水素処理では無添加で約1桁半低下、NaDC0.005%添加培地でそれよりさらに約1桁低下、0.01%では同じく約2桁低下した。これらの結果に基づき、NaDC感受性化損傷菌の数を

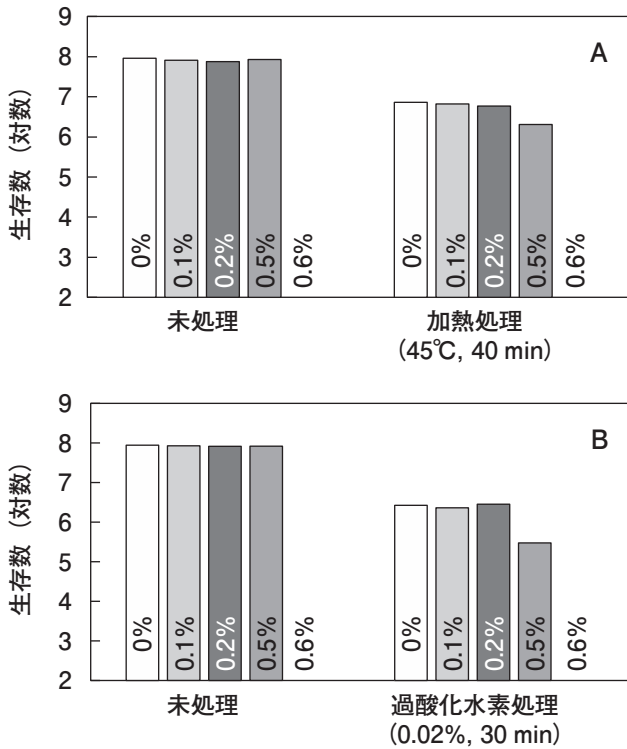


図6 *P. saccharophila* A5の加熱処理 (A) と過酸化水素処理 (B) による平板培地中の塩化ナトリウム感受性化
加熱処理は45°C, 40分, 過酸化水素処理は0.02%, 30分, 各バー内の数字は塩化ナトリウムの添加濃度。

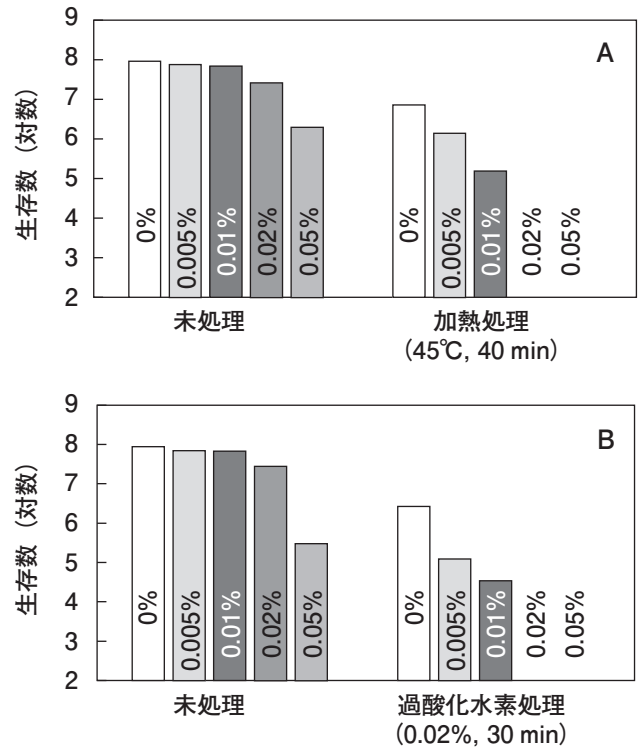


図7 *P. saccharophila* A5の加熱処理 (A) と過酸化水素処理 (B) による平板培地中のデオキシコール酸ナトリウム感受性化
加熱処理は45°C, 40分, 過酸化水素処理は0.02%, 30分, 各バー内の数字はデオキシコール酸ナトリウムの添加濃度。

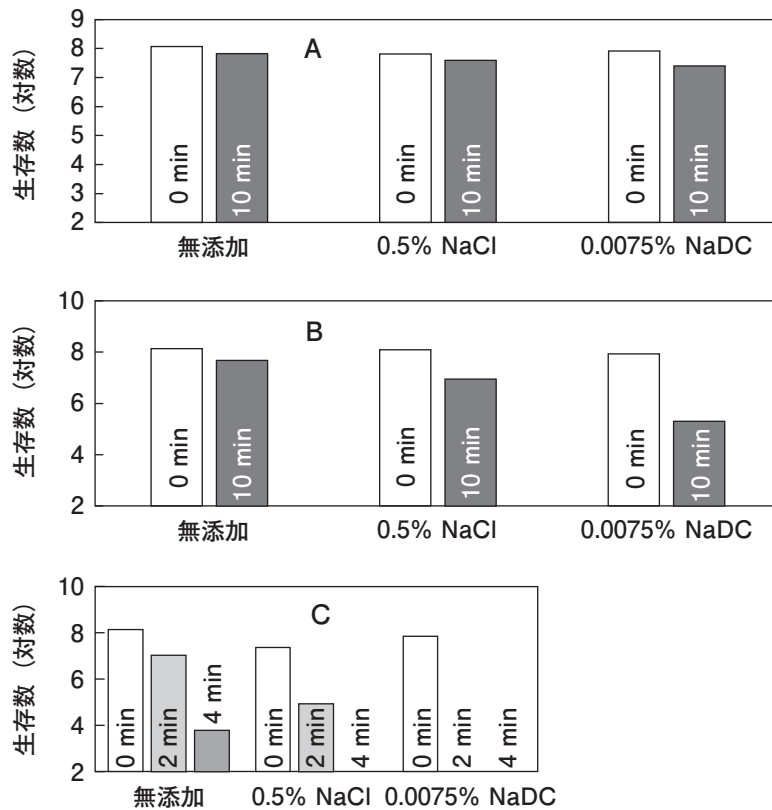


図8 *P. saccharophila* A5の加熱処理 (A) と過酸化水素処理 (B) およびそれらの併用処理 (C) による平板培地中の0.5% 塩化ナトリウムおよび0.0075% デオキシコール酸ナトリウム感受性化
加熱処理は45°C, 過酸化水素処理は0.02%, 各バー内の数字は処理時間。

無添加培地と NaDC 添加培地との CFU 差から求めることができる。0.02% と 0.05% の NaDC では未処理菌の CFU も低下し、加熱および過酸化水素処理菌では損傷菌も検出不能となった。

2-4 加熱および過酸化水素併用処理効果

加熱処理と過酸化水素処理との併用における A5 株の死滅と損傷について検討し、結果を図 8 に示した。この場合、対照となる加熱単独および過酸化水素単独処理は生存数低下があまり生じない温和な条件とするため、加熱温度と過酸化水素濃度は上述の基本処理条件と同一にしたが、処理時間を共に 10 分間の処理とした。そしてこれらの併用処理の場合は処理時間を 2 分と 4 分の短時間とした。

検討の結果、これらの併用処理によってきわめて短時間に生残数が低下し、相乗的な殺菌効果が確認された。NaCl 感受性化損傷菌と NaDC 感受性化損傷菌とも、加熱単独処理による発生は軽微であるが過酸化水素の場合は明確に現れ、併用処理では前者の損傷菌で相乗的な損傷作用の増大が認められるとともに、後者の損傷菌の発生はさらに顕著となった。

3 考察

血液透析液汚染菌の特徴については既報論文⁶⁾で報告したが、ここで用いた *P. saccharophila* A5 も前報¹⁴⁾と本研究の結果から、加熱や過酸化水素などの殺菌処理に対して大腸菌など通常の細菌よりも弱い傾向が示された。透析液は窒素源を含まないため、これに対して飢餓状態にあるとみられ、通常細菌の飢餓状態では高栄養条件下よりも殺菌処理への抵抗性が上昇することが想定されるが、本菌ではそれでもなお抵抗性が低いとみられる。単離浮遊状態では殺菌処理に感受性であることから、定期的な殺菌消毒処理でも生残する場合にはその特性が指摘されているように、透析システム内ではバイオフィルムを形成して生息しているものと推察される。

他の透析液汚染菌も同様とみられるが、A5 株は従属栄養性かつ低栄養性とみられる。既報⁶⁾実験で示した通り、これらの汚染菌は通常濃度の nutrient broth でも発育可能なことから、高低双方の栄養条件下で発育可能な通性低栄養性細菌¹²⁾とみられる。低栄養細菌の別の特性として、イオン強度に感受性であることが

知られている¹⁹⁾。本研究においても、A5 株は大腸菌が十分発育できる 0.6~1% 程度の NaCl 濃度ではまったく発育できないこと（図 6）はこの特性によるものと推察される。

NaP はリステリアやカンピロバクターなどの一般的な食中毒細菌用の市販培地に添加されており、大腸菌などでも補添された培地が市販されているが、その目的は培養とそれに伴う種々の操作過程で発生する過酸化水素の消去にあると考えられる²⁰⁾。岩田ら²¹⁾は、大腸菌の加熱損傷菌の天然培地平板上への NaP 添加が蘇生効果を高めることを報告しているが、A5 株でも市販 R2A 培地中の NaP が含有 0.03% の濃度では健常菌では十分であっても損傷するとこの濃度や、さらに低濃度の NaP では、抗酸化能が不十分となって発育不能となる可能性が想定される。本研究ではこの想定に基づいて検討したが、本菌の加熱処理ではこの濃度差による損傷菌発生は見出せなかった。一方の過酸化水素処理では NaP の濃度差による生存の差が認められ、これは損傷菌自身のもつ消去能の低下が原因の一つとみられた。なお、NaP は過酸化水素と直接反応する捕捉剤であるが、適用過酸化水素濃度の 0.02% は処理後の希釈液中に含有させた反応停止用の 0.1% NaP により消去されるはずで、後培養時の R2A 平板上での NaP は処理後に発生する過酸化水素による損傷を消去しているものと推測される。

グラム陰性細菌である A5 株は細胞質膜と外膜をもち、健常菌では双方の膜は物質透過性を適正に制御している。しかし、それらが殺菌処理によって損傷すると、NaCl は細胞質膜を透過できるようになり、NaDC は外膜透過性となる。本研究結果において、NaCl 感受性化で検知した損傷菌は、その 0.5% の濃度において実質的な殺菌効果が現れる程度の過酸化水素処理ではある程度発生することが認められたが、加熱処理では比較的軽微であった。一方の NaDC 感受性化については、0.01% の濃度で加熱、過酸化水素双方の処理とも NaCl 以上に明確な差が現れ、外膜損傷の発生が強く示唆された。このことから、調べた条件下では、A5 株の加熱処理では大腸菌とはやや様相を異にして細胞質膜よりも外膜のほうの損傷が顕著であり、過酸化水素による損傷は双方の膜で生じる可能性が示唆された。加熱処理によって外膜のブレッピング（風船状構造形成）とその後の膜胞化による遊離現象は大腸菌

で Katsui ら²²⁾が報告しているが、過酸化水素による細胞表層損傷はあまり知られていない。外膜にはエンドトキシンであるリポ多糖が含まれていることから、細胞が死滅しても外膜に損傷が発生するとすれば、エンドトキシンを遊離させる可能性があり留意すべき点と言える。

加熱と過酸化水素の相乗殺菌効果は広く知られている²³⁻²⁵⁾が、透析液汚染菌の A5 株でも併用による明らかな死滅促進が確認された。これに伴い、定量的な比較はできないが、NaCl と NaDC 感受性化も短時間の処理で上昇し、外膜と細胞質膜双方の損傷の拡大が生じていると推察される。この結果は、透析汚染菌の制御にこれらの併用処理が有効である可能性を示唆しており、人工透析システムにおけるそれらの付着菌やバイオフィルムを対象とした併用殺菌の効果検証が期待される。

本研究は、平成 28 年度日本透析医会の研究助成を受けて行われた。関係各位に謝意を表する。

利益相反：本研究における申告すべき COI はありません。

訂正

本研究で使用した A5 株 (*Pelomonas saccharophila* A5) は、初期の研究の研究報告 (日本透析医会雑誌, 28 (1), 181-197, 2013 年) の表 5 内の同定結果欄内で、前報で用いた A4 株 (*Sphingomonas koreensis* A4) と入れ替わっていることが判明した。お詫びして訂正する。

文 献

- 1) 秋澤忠男, 峰島三千男 (共編): 透析液清浄化に向けて. 医薬ジャーナル社, 2010.
- 2) Stewart PS: Antimicrobial tolerance in biofilms. Ghannoum M, Parsek M, Whiteley M, et al. (eds.), *Microbial Biofilms* 2nd edn., Washington DC: ASM Press, 2015; 269-285.
- 3) Gilbert P, Rickard AH, McBain AJ: Biofilms and antimicrobial resistance. Fraiese AP, Lambert PA, Maillard J-Y (eds.), *Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization*, 4th edn., Oxford UK: Blackwell Publishing Ltd., 2004.
- 4) 土戸哲明: 付着細菌とバイオフィルムの薬剤・熱抵抗性と食品における制御. 防菌防黴誌 2000; 28: 623-633.
- 5) 大菌英一, 富岡敏一, 井上有紀, 他: 血液透析システムに

- おける透析液品質の維持向上に関する細菌叢の生態制御学的研究 (B) 透析機器設置後 1 年間の微生物汚染状況の追跡調査. 日透医誌 2016; 31: 209-216.
- 6) 富岡敏一, 大菌英一, 坂元 仁, 他: 血液透析システムにおける透析液品質の維持向上に関する細菌学的研究 (A) 透析液中に棲息する菌の生理学的群集解析. 日透医誌 2013; 28: 181-197.
 - 7) 富岡敏一, 大菌英一, 坂元 仁, 他: 血液透析システムにおける透析液品質の維持向上に関する細菌叢の生態学的研究 (A) 透析液中に棲息する菌の増殖温度依存性および付着に及ぼす基材の影響解析. 日透医誌 2014; 29: 301-304.
 - 8) Busta FF: Introduction to injury and repair of microbial cells. *Adv Appl Microbiol* 1978; 23: 195-201.
 - 9) Wesche A, Gurder JB, Marks BP, et al.: Stress, sublethal injury, resuscitation, and virulence of bacterial foodborne pathogens. *J Food Prot* 2009; 72: 1121-1138.
 - 10) 土戸哲明: 加熱殺菌において発生する損傷菌とその生理学. 防菌防黴誌 2002; 30: 105-110.
 - 11) 土戸哲明, 坂元 仁: 損傷菌の特性, 発生機構と検出・計数. 日本食品科学工学会誌 2018; 65: 73-79.
 - 12) 服部 勉: 微生物の基礎. 学会出版センター, 1986; 35-54.
 - 13) 吉永郁生, 片野坂徳章, 上野雄介: VBNC 海洋細菌の分子生物学的検討. *Microbes Environ* 1999; 14: 123-129.
 - 14) 大菌英一, 野呂瀬嘉彦, 高久 俊, 他: 透析機器の搬入前汚染対策に有効な施設据付後の初期洗浄法. *Bact Adher Biofilm* 2017; 30: 101-105.
 - 15) 小池佳都子, 坂元 仁, 古田雅一, 他: 血液透析システムにおける透析品質の維持向上に関する細菌叢の生態制御学的研究 (A) 凝集性透析液汚染細菌の加熱および過酸化水素感受性の評価. 日透医誌 2016; 31: 204-208.
 - 16) Takano M, Tsuchido T: Availability of growth delay analysis for the evaluation of total injury of stressed bacterial populations. *J Ferment Technol* 1982; 60: 189-198.
 - 17) Tsuchido T: A novel double subculture method and its theory for the enumeration of injured cells in stressed microbial population. *Biocontrol Sci* 2017; 22: 131-135.
 - 18) 岩田吏世, 坂元 仁, 中村一郎, 他: 平板法と発育遅延解析法を併用した「固液発育活性差分法」による細菌の損傷菌数評価とその加熱損傷への応用. 日本防菌防黴学会大会要旨集. 2015.
 - 19) 服部 勉, 服部黎子: 微生物の生育と栄養条件—低濃度栄養性細菌を中心として—. 化学と生物 1977; 15: 535-541.
 - 20) 和田彰浩, 小池佳都子, 富井恵奈美, 他: 大腸菌の熱耐性と加熱損傷菌発生における発育・回復培地および抗酸化系化合物の影響. 日本農芸化学会大会要旨集. 2018.
 - 21) 岩田吏世, 和田彰浩, 富井恵奈美, 他: 損傷大腸菌のコロニー形成時における二次的酸化損傷の発生とその防御能の蘇生特性. 日本損傷菌研究会損傷菌セミナー要旨集, 2017.
 - 22) Katsui N, Tsuchido T, Hiramatsu R, et al.: Heat-induced

- blebbing and vesiculation of the outer membrane of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1982; 151 : 1523-1531.
- 23) Block SS : Peroxygen compounds. Block SS (ed), *Disinfection, Sterilization, and Preservation*, 4th edn. Lea & Febiger, 1991; 167-181.
- 24) McDonnell GE : *Chemical disinfection. Antisepsis, Disinfection, and Sterilization. Types, Action, and Resistance*. Washington DC : ASM Press, 2007; 79-148.
- 25) Lin C-M, Moon SS, Doyle MP, et al. : Inactivation of *Escherichia coli* O157 : H7, *Salmonella enterica* serotype Enteritidis, and *Listeria monocytogenes* on lettuce by hydrogen peroxide and lactic acid and by hydrogen peroxide with mild heat. *J Food Prot* 2002; 65 : 1215-1220.

血液透析システムにおける透析液品質の維持向上に関するシステム消毒後の細菌の生態制御学的研究

— (B) 配管内バイオフィームの消毒後一過性の培養不能な損傷の評価法 —

大園英一*^{1,2} 本田和美*¹ 井上有紀*¹ 市村恭子*¹ 鎌野千佐子*¹ 野呂瀬嘉彦*^{1,2}
高久 俊*² 新谷英滋*² 岡松健太郎*³ 土戸哲明*⁴

*1 越谷大袋クリニック *2 日本医科大学微生物学免疫学 *3 駒込あおば内科

*4 大阪府立大学研究推進機構微生物制御研究センター

key words : 熱水洗浄, 過酢酸, 次亜塩素酸, 蛍光二段染色法, 損傷菌

要 旨

血液透析システムの微生物汚染は、機器が医療機関に納品される以前から存在するバイオフィームに由来する。培養法では、洗浄消毒によりいったん菌の検出が陰性化するが、数時間～数日で同一菌種・株の菌が再度分離されるようになる。これはメーカーが推奨する洗浄消毒法ではバイオフィーム内の菌叢は完全には殺滅されず、一過性の培養不能な損傷菌が一過性に誘導されたためである。一方、DNA 蛍光染色を用いると、洗浄消毒後も総菌数や生菌数には変化がないことから、同法は損傷菌の存在を推定し適正に汚染度を評価しうる可能性が示された。

序

通常、透析液・透析用水中の微生物汚染は、R2A 培地か TGEA などの標準寒天培地を用いた生菌数試験のコロニー形成数で評価される。さらに同じ試験法を用い「菌が検出されないこと」で超純粋透析液およびオンライン血液透析ろ過 (HDF) 補充液の無菌性を保証している¹⁾。洗浄消毒は、エンドトキシン捕捉フィルター (ETRF) による膜ろ過と共に透析液製造系の清浄度の維持に不可欠とされ²⁾、菌数の低減に寄与している。しかし一旦菌が陰性となった部位から再度菌が

検出された場合、汚染源を考慮して対処されることは少ない。

これまでの検討で、透析液製造とメンテナンスなどの機器取扱いで汚染防止操作が順守されると、ETRF 上流側の非滅菌 (バイオバーデン) 部透析液から分離される菌の種類と株が年単位で固定すること³⁾、納品時の透析機器にすでに存在する菌が年単位で分離され、その起源が配管壁のバイオフィームであること⁴⁾を証明した。今回、バイオフィームの存在を踏まえたうえで、バイオバーデン部から分離される菌の動向と血液透析システムに対して行われた洗浄消毒とを併せて検討し、消毒による水棲菌損傷が検査結果に与える影響を観察した。

目的：培養法による菌の検出に洗浄消毒が影響しているか検討した。

1 方法と材料

1-1 透析用水・透析液の採取と通常培養⁴⁾

埼玉県内の利根川水系の施設 A、都内の三園-三郷水系および金町-三郷水系の施設 B・C の、バイオバーデン部の透析用水・透析液を、透析終了後洗浄直前に清潔操作で採取した。三施設とも日常的な透析液製造やメンテナンスを汚染防止操作で清潔に行っている⁵⁾。今回観察の対象とした施設 A の中央供給装置～

Studies of the ecological control of bacterial flora after system disinfection toward the improvement of dialysis fluid quality in hemodialysis system. (B) Evaluation method for bacterial contamination in the middle of transient inability of bacterial culture after disinfection of biofilm in dialysis fluid related piping

Koshigaya Ohbukuro Clinic

Eiichi Osono

Kazumi Honda

Yuki Inoue

患者監視装置末端部は、透析終了後90分水洗置換したあと、週4日次亜塩素酸200 ppm・週3日過酢酸300 ppmで60分洗浄し、翌朝まで8時間消毒薬を滞留させた。施設Bの逆浸透（RO）装置は週1回、後に週2回Ao（80℃換算-秒）値900で熱水洗浄を行いその前後の経過を追い、施設Cで連日行われているROタンク下流の次亜塩素酸10 ppm封入夜間滞留前後の経過を、施設Aで年4回行われるROモジュール以下の過酢酸（PAA、ミンケア：DVS、東京）450 ppm消毒前後の経過を追った。

採取後直ちにφ50 mm フィルター（ミリフレックス：Merck Millipore Japan, Tokyo）でろ過し（メンブレンフィルタ法：MF法）、ろ過後同量の滅菌蒸留水で洗浄した後に、専用のR2A培地上に密着させた。初回通水時など生菌数が多いことが予測される場合にはR2A培地に直接塗抹した。培地を転倒・遮光して25℃の恒温室の中で培養した。出現したコロニーの数と色調・性状を培養開始後3・7・10・14日目と経時的に観察し、グラム染色の結果と併せて記録した⁶⁾。

1-2 全菌検索

培養系との対比のためにジアミノフェニルインドールカルボキサマイド（DAPI）を用いた菌の直接染色を行った⁴⁾。検体採取後すぐに3 mlを注射用水（大塚製薬工場、徳島）で均一にろ過できる容量（10 ml前後）にして、φ37 mmのフィルター（クオリティーモニター、Pall Japan、東京）でろ過した。同量の注射用水で洗浄してからフィルターを取り出し、遮光・室温で1,000倍希釈したDAPI試薬（Dortide、同仁化学、熊本）を透過し5分染色後、裏面を水洗した。遮光したまま4%パラホルムアルデヒド（PFA：和光純薬、大阪）で固定し、風乾後、UV励起下460 nm波長を蛍光顕微鏡（Microphoto-FXA：Nikon、大阪）で観察した。

観察の汎用化を考え、微生物迅速測定装置（バイオプロウラ：光洋産業、東京）とその染色キットを用いる方法も行った。菌が損傷を受けている場合、通常の二重染色ではヨウ化プロピジウム（PI）の染色性が強くなり、DAPIによる総菌数を死菌数が上回る問題がある⁷⁾。そこで採取した検体3 mlを専用のフィルターでろ過後、DAPI染色で総菌数を計測してから同じフィルターをPI染色し、陽性数の比から死菌数を割出

し、両者の差から生菌数を算出する二段染色法を行った。

1-3 菌種・菌株の同定^{3,4)}

培養後培地をBSL2の施設に移送し、コロニーの形状ごとに釣菌し、R2A培地で2~3代継代して純化を確認した。菌のゲノムDNAを精製（QIAMP DNA mini kit, QuiAgen, Hilden, Germany）し、16SrRNA遺伝子解析用ユニバーサルプライマー（*E. coli* 8Fおよび1510r⁸⁾）を用いてPCRで増幅した。得られたバンドを精製（Nucleospin gel and PCR clean-up, Machery-Nagel, Duren, Germany）後、5'側の8F Primerを用い、自動解析装置（Applied Biosystems 3730 DNA analyser, Fostercity, CA, USA）で塩基配列を決定した。~810塩基が解析され、DDBJ BLASTおよびNCBI GenBank Blastを用いて塩基配列を系統解析し、配列の相同性（Maximum Identification）が99%以上で菌種を、90%以上で菌属を判定した。さらにその候補の中から各菌種・属のBergey's Manual上の記載と培養中の性状が最も一致したものを選択した。

パルスフィールドゲル電気泳動法（PFGE：Bio Rad, Hercules, CA, USA）による制限酵素処理ゲノムの遺伝子型（genotype）の相同性から菌株を同定した。2014年3月~17年8月の間に単離した菌を-40℃でストックし、再度培養後アガロースゲル中に包埋し、リゾチームおよびProtease Kで溶菌後、制限酵素（Spe I, New England Biolabs Japan, 東京）で処理した。PFGEで展開しDNA断片のバンドパターンの偏位が3バンド未満の場合、同一の菌株と判定した。ゲノムパターンから判定して、経時的観察と合わせてその菌の起源を推定した。

2 結果

2-1 透析機器のPerformance Qualification (PQ) 期の分離菌の起源

新規に納品された透析監視装置の上流にUF膜を設置し、洗浄液・透析液から菌が検出されない条件で初期洗浄を行った。臨床に使用を開始してからは、日常工程のPerformance Qualification (PQ) として、4週毎にメンブレンフィルター法による培養を行うと、26台中15台から菌が分離された⁹⁾。その後60~80週観察を継続すると、いずれも搬入後初期洗浄時の10³~

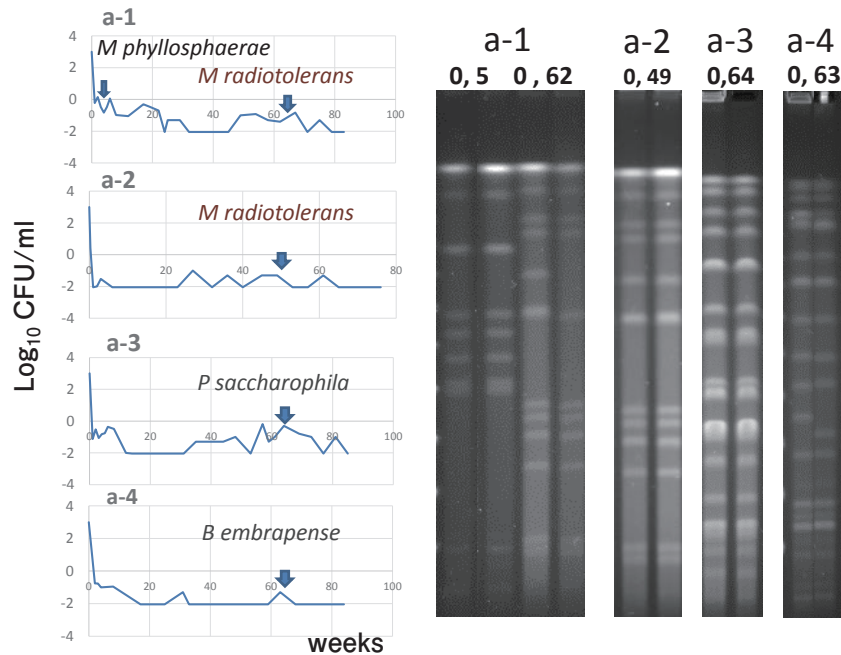


図1 透析監視装置の納品後初期洗浄 (Installation Qualification) から臨床使用中 (Performance Qualification) までの ETRF1 次側の透析汚染菌数の推移とその起源
 左：0～80 週の培養法によるコロニー形成数の推移と分離菌種。どの装置も納品時の汚染が最も高度であったが、台ごとに推移は異なった。PQ 期に分離された菌は納品時にも観察されていた。矢印：PQ 期の試料採取時期。
 右：PFGE 法による制限酵素処理ゲノムの遺伝子型の同一性。どの台も納品時と長期経過後に分離された菌の PFGE で展開したゲノム DNA 断片のバンドパターンが同一、もしくは偏位が3 バンド未満 (a-4) であり、同一の菌株と判定した。

10^4 CFU/ml から 10^{-2} ～ 10^0 CFU/ml に減少した。一旦菌が分離し始めると、陽性が20週以上継続するものが2台認められた (図1左 a-1, a-3) が、多くは一過性であった。

台ごとにコロニー性状が一定で、分離菌で最も多かったものはコロニーが赤色の *Methylobacterium* 属 (図1左 a-1, a-2) で、他にベージュの *Pelomonas saccharophila* が1台、黄色の *Bradyrhizobium* 属が2台から分離された。いずれの菌も初期洗浄時 (0 週) と長期経過後に分離されたものとで制限酵素処理をした遺伝子パターンが同じで、機器納品時に観察された菌と同一の株と考えられた (図1右)。菌が年余に渡り継代生存していくことを示していて、透析液の流れる配管壁に、駆逐されないバイオフィルムとして存在していることが想定⁴⁾される。なお設置後、初期洗浄開始時の数時間を除きエンドトキシン活性は常に定量限界未満であった。

2-2 洗浄消毒前後の培養法によるコロニー形成数と DNA 蛍光染色による菌数の推移

図2左は、Ao (80℃ 換算時間-秒) 900 で熱水洗浄を土曜日に施行する前と翌月曜日、および次の熱水洗浄処理前と経時的に観察したものである¹⁰⁾。翌週の初めには培養法で陰性となったが、次の洗浄前にはまた菌が分離された。どちらも *Delftia acidovorans* で同一の菌種であった。膜ろ過した検体を DAPI 染色し、蛍光顕微鏡を用いて観察した全菌検索では、100～200 cells/ml と変化が見られなかった。菌株の確認のために行った Spe I 処理した遺伝子の PFGE 法によるバンドパターンは一致し、両者は同じ遺伝子を持つ同一の菌であった。つまり新たに汚染が生じたのではなく、培養法では菌が見え隠れしたと考えられる。

同様に、RO タンクに夜間低濃度 (10 ppm) 次亜塩素酸封入を行った場合、採取時間を朝から消毒をする直前に変更すると菌が分離されるようになった。RO タンク後の透析用水を、消毒前・翌朝・翌日消毒前で連続計測した (図2右)。朝一番の採取検体では生菌は分離されなかったが、消毒直前は両日とも陽性で菌

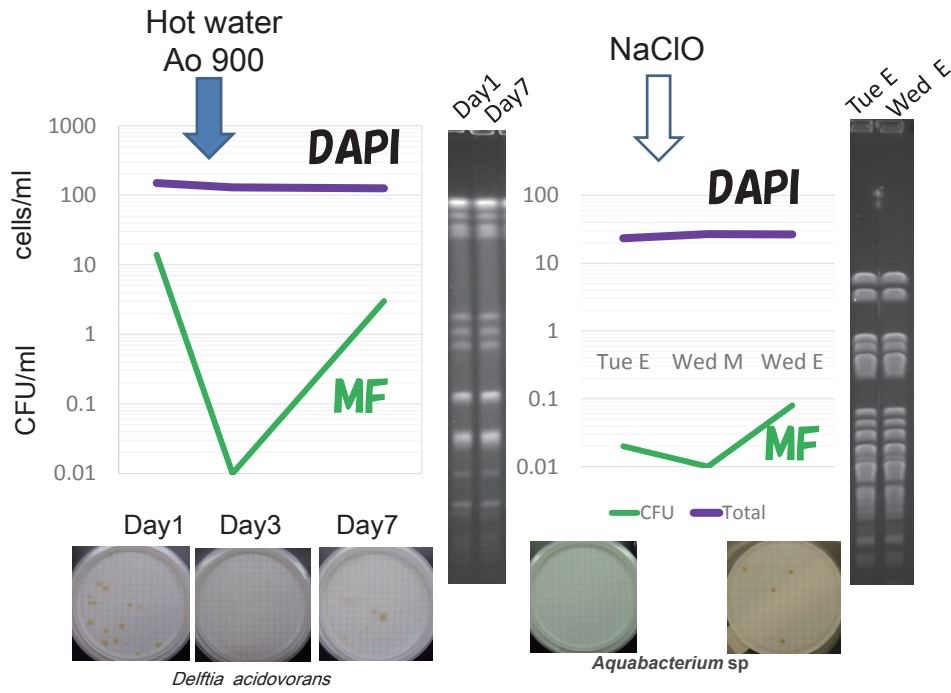


図2 洗浄消毒前後の培養法によるコロニー形成数 (MF) と DNA 蛍光染色 (DAPI) による菌数の推移
 左：熱水洗浄前後・次回熱水洗浄前、右：次亜塩素酸 (NaClO) 封入前・翌朝水洗後・翌日封入前、便宜的に培養陰性を 0.01 にした。

種も同一、PFGE 法による菌株も同一であった。しかし DAPI 蛍光染色での菌数は 20~30 cells/ml と一定であり、生菌数の変動とは乖離した。

2-3 洗浄消毒前後の培養法によるコロニー形成数と

DAPI/PI 二段染色による総菌数・死菌数の推移

自動計測により蛍光染色による菌数の定量性を向上させる目的で、膜ろ過した検体を、DAPI 染色で総菌数を測定した後に PI で染色して死菌数を計測する二

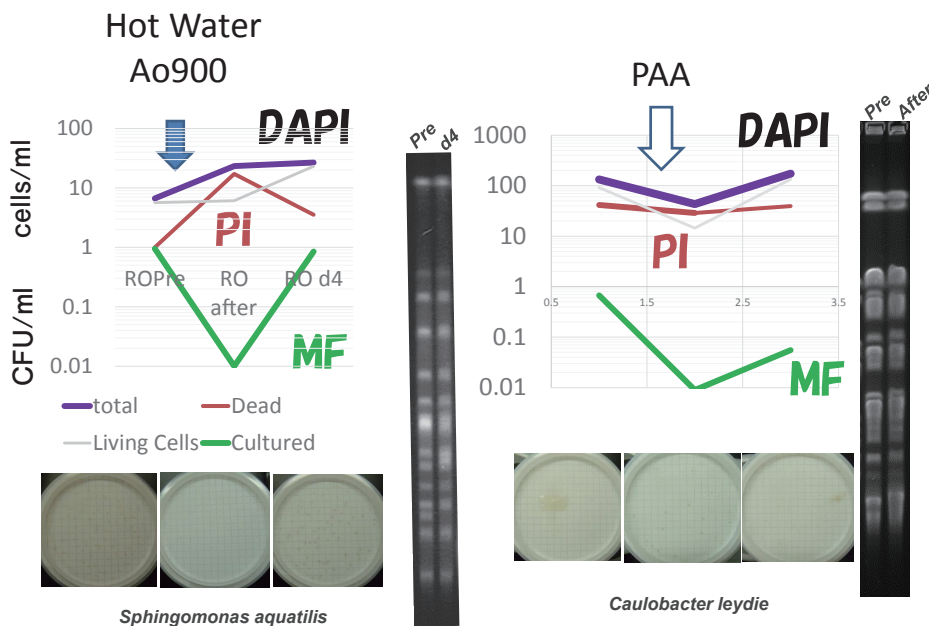


図3 洗浄消毒前後の培養法によるコロニー形成数と DAPI/PI 二段染色による総菌数・死菌数の推移
 左：熱水洗浄前後・次回熱水洗浄前、右：過酢酸 (PAA) 洗浄前・3 日後・10 日後、便宜的に培養陰性を 0.01 にした。

段染色法を採取後直ぐに行い、消毒の菌への影響を見た。熱水洗浄で末端コンソールのAo900に設定した透析用水を、熱水洗浄直前・水洗冷却後および次の熱水洗浄前で採取した(図3左)。熱水洗浄直後は培養陰性となったが、DAPIによる総菌数はむしろ増加傾向にあった。PIによる死菌数も増加傾向にあり、洗浄直後が最多となっているが、両者の差で見た生菌数は横ばい～増加傾向にあり、洗浄後の溶液中の菌数と培養によるコロニー形成数には乖離が見られた。このケースも洗浄前後で検出された菌のコロニー性状は同等で、前後の菌種・菌株も同一であった。

過酢酸(PAA)による洗浄消毒は日曜日に施行し、毎水曜日の採取で消毒前週、翌週、翌々週の観察で、消毒後に同様のコロニー形成の消失が見られた。推移はDAPIで1/3、生菌数で1/5に低下し、その後、同等に復帰する唯一異なる推移パターンを示した。しかし前後の菌種は *Caurobacter leydie*³⁾で、PFGEによる菌株は同一であった。

3 考察

日常的な透析液製造やメンテナンスを汚染防止操作で行うと⁵⁾、バイオバーデン部の透析液・透析用水から分離される細菌は、機器納品時と同一の菌種でかつ遺伝子型で見た菌株も同一(図1)のものが年単位で確認された。この事象は、透析用水供給装置からベッドサイド供給装置まで、どのメーカーの機器⁴⁾でも観察され、汚染は機器納品時に既に存在するバイオフィルムを起源としている(図4)と考えられる¹¹⁾。

透析液・透析用水中から分離される菌はその配管壁のバイオフィルムから出立(departure)、あるいは出芽(budding out)したものであり、菌数が少ないため確率論的に培養法によるコロニー形成が陽性となる場合とならない場合が生じた⁴⁾と考えられる。この状況の推定には、バイオバーデン管理として、生菌数の他に菌の種類を見る必要があるが、生化学法ではいわゆる従属栄養菌は同定できず、当研究で採用した16SリボゾームDNAの相同性の検討は汎用性に乏しい。

近年、外部検査会社で質量分析(MALDI-TOFI:BML, 川越)を用いて水棲菌を同定し、生菌数と一緒に結果が報告されるようになった。同一菌種であれば、新たな汚染ではなく汚染源が配管内のバイオフィルムであることが推定可能となり、対処の選択に有力な情報を与えてくれると思われる。

一方、消毒前後でコロニー形成数は変動し消毒前の状態に回復した(図2,3)。これも前述のように(図1)、菌の殺滅により検出されなくなったとも考えられるが、半日～数日で状態は回復する。そこでDNA染色法を、迅速法としてのみならず菌数(生菌数)を別の角度から評価する方法として同時に行った。低濃度次亜塩素酸封入(図2右)・熱水洗浄(図2左・図3左)ともその前後でDAPI総数に大きな変化はなく、消毒直後のみ蛍光法での陽性数とコロニー形成数の差が拡大した。PAA消毒では死菌がcluster形成する傾向にあり⁷⁾総菌数、DAPI-PIの差による生菌数とも減少したが、前後の菌種菌株は同一であった(図3右)。

今回の検討は、洗浄消毒後・消毒薬を水洗し、RO

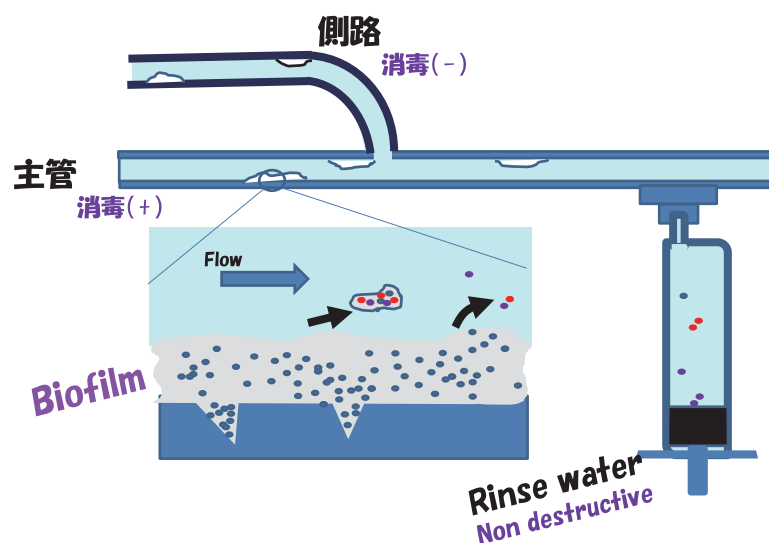


図4 配管内バイオフィルムと消毒損傷菌の起源

水で完全に置換あるいは常温になるまで放置して透析用水として使用可能な状態となってから行っており、配管内の溶液中に消毒薬は残っていない(図4)。つまり、バイオフィームがこれらの洗浄・消毒の影響を受ける部位にあったために菌が修飾を受けて培養不能となったと考えられる。DAPI単独、もしくはDAPI-PIの二段染色の併用で、菌が殺滅に至らず一過性の培養不能な損傷状態であることを明らかにすることが可能となった。

各機器の取扱説明書に記載されている洗浄消毒法の順守が推奨¹⁾されている。これは試験菌懸濁法¹²⁾という浮遊菌に対する消毒薬の効果比較のための試験を根拠にしている。比較的低濃度・短時間で芽胞形成菌も殺滅するが、この方法では機器から菌は駆逐されない¹¹⁾。経験則で行われている対応に限界を迎えた理由の一つは、配管内の菌叢がバイオフィームであるという認識に欠けていることにあると考えられる。

次亜塩素酸は15時間かけても100 μ m以上のバイオフィームの深部まで進達せず¹³⁾、PAAも高分子ポリマー製の部品の劣化を理由に、化学滅菌薬としての濃度が許容されない。熱水洗浄も、松尾ら¹⁴⁾の報告以降広く導入されたが、厳格な製造工程の清潔管理を基に施行した結果であることはあまり知られていない。Ao値3,000を滅菌同等と扱うのも浮遊菌に対するものであり、24時間連続で80 $^{\circ}$ C以上が維持されている製薬工場の注射用水でも成り行きで温度が低下すると菌が検出されるようになる¹⁵⁾のは、バイオフィームとして存在するからである。壁在の菌叢に日常的に洗浄消毒を行うことで、爆発的な菌数の増加を防いでいる。しかし、いわゆるCIP(cleaning in place, 配管系を分解せず設置したままで洗浄消毒する方法)では、バイオフィームの形成を完全に防ぐことも形成されたバイオフィームを根絶することもできない²⁾。

現在多くの施設でプライミングや返血用の補充液・オンライン補充液としてETRFを透過した透析液を数〜数十リッター患者に投与している。ろ過法による滅菌¹²⁾を模しているが、ETRFを6カ月再生利用するうに、分子分画6,000前後以上でもエンドトキシン捕捉と称し、全ろ過(デッドエンドフロー)で本来のクロスフローで用いていない¹¹⁾。ろ過後に菌の漏出はないとしても、ろ過前のバイオバーデン部の汚染が透析液の質に影響を及ぼす¹⁶⁾。AJKDのEditorialで、日

本のエンドトキシン測定法の精度をどう正すか指摘を受けた¹⁷⁾のと同様に、生菌数試験も見かけ上の培養不能に惑わされない大量輸液としての精度管理¹⁸⁾が必要である。

本来、迅速法であるDNA蛍光染色法を併用することで、消毒損傷の有無を見ることが可能になると思われた。

本研究は、平成28年度透析医会公募研究助成によってなされた。

利益相反：本研究における申告すべきCOIはありません。

文 献

- 1) 峰島三千男, 川西秀樹, 阿瀬智暢, 他: 2016年版透析液水質基準. 透析会誌 2016; 49: 697-725.
- 2) ISO: Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. ISO 23500: 2014.
- 3) 大藪英一, 富岡敏一, 井上有紀, 他: 血液透析システムにおける透析液品質の維持向上に関する細菌叢の生態学的研究(B)透析液中に棲息する菌の経時的観察と全菌検索との比較. 日透医誌 2014; 29: 301-304.
- 4) 大藪英一, 富岡敏一, 本田和美, 他: 血液透析システムにおける透析液品質の維持向上に関する細菌叢の生態制御学的研究(B)透析機器設置後1年間の微生物汚染状況の追跡調査. 日透医誌 2016; 31: 209-216.
- 5) 本田和美, 熊谷拓也, 根岸秀樹: 透析液の水質管理 最重要ポイント きれいに作る 透析液製造. 透析スタッフ 2014; 2(4): 21-27.
- 6) 大藪英一, 葉山修陽: 透析室で可能なメンブレンフィルタ法. 峰島三千男編. 透析液清浄化に向けて 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル, 2015: 206-215.
- 7) 大藪英一, 井上有紀, 本田和美, 他: DNA蛍光染色法による消毒損傷菌の検出. 腎と透析 2018; 85(別冊HDF療法'18): 213-216.
- 8) Weisberg WG, Barns SM, Pelletier DA, et al.: 16S ribosomal DNA amplification for phylogenetic study. J Bacteriol 1991; 173: 697-703.
- 9) 大藪英一, 野呂瀬嘉彦, 本田和美, 他: 人工透析用透析液製造システムの微生物汚染の起源. Bacterial Adherence & Biofilm 2016; 30: 95-99.
- 10) 大藪英一, 本田和美, 井上有紀, 他: 臨床使用中の人工透析機器から検出される菌の動向. Bacterial Adherence & Biofilm 2017; 31: 43-48.
- 11) 本田和美, 大藪英一: 血液透析の医療現場におけるバイオフィーム形成の問題点と解決への糸口. 松村信吉編. バイオ

- フィルム制御に向けた構造と形成過程. 東京：シーエムシー出版, 2017; 123-136.
- 12) 厚生労働省：第十七改正日本薬局方. 参考情報 G4 微生物関連. 消毒法及び除染法 2411-7, 滅菌法及び滅菌指標体 2429-2434, 2016.
- 13) Lee WH, Wahman DG, Bishop PL, et al. : Free chlorine and mono-chloramine application to nitrifying biofilm: comparison of biofilm penetration, activity, and viability. *Environ Sci Technol* 2011; 45: 1412-1419.
- 14) 松尾賢三, 松山玲子, 中本雅彦：熱水消毒によるバイオフィルムの制御. *臨牀透析* 2007; 23 : 613-620.
- 15) 中島隆規, 小松未佳, 平山重光：無菌製剤関連のフィルター, 製薬用水システムおよび洗浄バリデーション. *PHARM TECH JAPAN* 2009; 25 : 2865-2875.
- 16) 大藪英一：透析の安全性とその舞台裏の脆弱性. *防菌防黴* 2013; 41 : 439-445.
- 17) Meyer KB : Dialysate fluid endotoxin : assaying claims to cleanliness. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 : 817-819.
- 18) 藤古真人：輸液剤等の大量輸液製剤の無菌性保証. 佐々木次雄, 棚元憲一, 川村邦夫編. *新 GMP 微生物試験法第 2 版*. 東京：じほう, 2013; 454-462.

慢性腎臓病における平滑筋での慢性炎症と血管石灰化

吉田 理

慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター

key words : 慢性腎臓病, 血管石灰化, リン, 慢性炎症, NF- κ B

要 旨

慢性腎臓病における血管石灰化は、生命予後を左右する重要な合併症である。慢性腎臓病における高リン血症は、血管平滑筋細胞を骨様の細胞に形質変換させることで石灰化を進行させることが知られているが、慢性炎症に伴う NF- κ B 経路の持続的活性化も病態に関与している可能性がある。今回、我々は、血管平滑筋細胞特異的 NF- κ B 抑制マウスとコントロールマウスのそれぞれに慢性腎臓病を誘導して、血管石灰化の状態を検討した。大動脈の石灰化を検討したところ、コントロールマウスでは慢性腎臓病、かつ高リン食給餌時に血管石灰化が認められた。一方で、血管平滑筋細胞特異的 NF- κ B 抑制マウスでは、コントロールマウスと比較して血管石灰化が減弱していた。この変化は、平滑筋分化マーカー、骨分化マーカーの発現の変化としても確認された。これらの結果は、平滑筋細胞における NF- κ B 経路の活性化が血管石灰化に重要な役割を果たすことを示している。

1 目 的

慢性腎臓病では、メンケベルグ型と呼ばれる動脈中膜の石灰化が高頻度に認められ、心血管病の発症・進展に関与することが知られている¹⁾。動脈中膜における石灰化が血管壁の硬化をもたらすことで、血流の脈波速度は上昇し、また収縮期高血圧が生じる。これらの変化は左室肥大や心筋虚血を誘導し、結果として心

血管イベントが生じる。

これまでの研究によって、慢性腎臓病に伴う高リン血症は血管石灰化に重要な役割を果たすことが判明している^{2,3)}。高リン刺激が血管平滑筋細胞を骨様の細胞に形質変換させるメカニズムによって血管石灰化が進行する。

分子レベルで見ると、平滑筋細胞では高リン刺激によって、SM α -actin, SM22 α といった平滑筋分化マーカーの発現が低下し、代わりに Runx2, osteopontin, alkaline phosphatase といった骨分化マーカーの発現が誘導される。我々もこれらの変化を培養血管平滑筋細胞、および慢性腎臓病モデルのラットで確認しており、転写因子 KLF4 がこれらの変化に関与することを報告している³⁾。さらに、慢性腎臓病患者や動物モデルを対象とした研究によって、高リン血症治療薬は血管石灰化の進行を減弱させることが示されている^{4~6)}。

これらの知見は、慢性腎臓病において、高リン血症が血管石灰化の強力な促進因子であることを示している。しかし、高リン血症は末期腎不全にきわめて近い、高度に腎機能の低下した状態でもようやく認められる⁷⁾。疫学的に、慢性腎臓病の早期段階から血管石灰化病変および心血管合併症が有意に多く認められる点を考慮すると、高リン血症以外の因子も石灰化病変形成に強く関与していることが推察される。

NF- κ B は、免疫系細胞だけでなく多くの種類の細胞に分布している転写因子である。tumor necrosis factor- α や interleukin-1 β といったサイトカインの刺激に

反応して炎症のシグナルを伝達する役割を果たしている。慢性腎臓病患者では、これらのサイトカインの血清濃度が高値を示すことが知られている⁸⁾。高サイトカイン血症がNF- κ B経路の持続的活性化を誘導することで、血管に慢性炎症状態をもたらしている可能性がある。しかし、血管局所におけるそのような慢性炎症と血管石灰化との関連については、これまでのところ報告がない。

最近、我々は、細胞特異的にNF- κ B経路を抑制することが可能なマウスを作製した^{9,10)}。例えば、このマウスを利用して血管平滑筋細胞特異的NF- κ B抑制マウスを作製すると、血管傷害に対して新生内膜形成が減少するという結果が得られた⁹⁾。これは、内膜肥厚型動脈硬化に対してNF- κ Bが重要な役割を果たすということを示唆している。また、腎臓のポドサイト特異的にNF- κ B経路を抑制したマウスでは、アドリアマイシン腎症におけるアルブミン尿が有意に抑制された¹⁰⁾。これらの結果は、細胞特異的なNF- κ B抑制マウスを用いることで、細胞局所におけるNF- κ Bの疾患への関与を解析できることを示している。

今回、我々は、血管平滑筋細胞特異的NF- κ B抑制マウスに慢性腎臓病を引き起こした場合、コントロールマウスと比較して、大動脈における血管石灰化がどのように変化するかを検討することとした。通常のマウスは血管石灰化に抵抗性を示すために、マウスのバックグラウンドをC57BL/6からDBA/2に変更することで検討を行った¹¹⁾。

2 方法

血管平滑筋細胞特異的にCre recombinaseを発現するマウスとCre-LoxPシステムによりNF- κ Bを持続的に抑制可能なI κ B Δ Nを過剰発現するマウスのそれぞれを、8世代以上のバッククロスによって、遺伝的背景をC57BL/6からDBA/2に変更した。変更後にそれらを交配することで、血管平滑筋細胞特異的NF- κ B抑制マウスを作製した。同腹の陰性マウスをコントロールマウスとした。血管平滑筋細胞特異的NF- κ B抑制マウスとコントロールマウスのそれぞれに、慢性腎臓病を誘導し、そのうえで2%リン含有餌（高リン食）を給餌した。誘導から10週間後にマウスを屠殺し、血管の石灰化を検討した。

3 結果と考察

コントロールマウスにおいて慢性腎臓病を誘導しない場合、正リン食（1%リン含有餌）を投与しても、高リン食を投与しても、いずれにおいても血管石灰化は認めなかった。慢性腎臓病を引き起こした場合でも、正リン食の給餌では血管石灰化を認めなかった。しかし、慢性腎臓病を誘導して、かつ高リン食を給餌した場合、高度な血管石灰化が生じた（図1）。一方、血管平滑筋細胞特異的NF- κ B抑制マウスでは、慢性腎臓病を誘導して、かつ高リン食を給餌した場合、血管石灰化は認められたものの、石灰化の程度は有意に減弱するという結果が得られた。

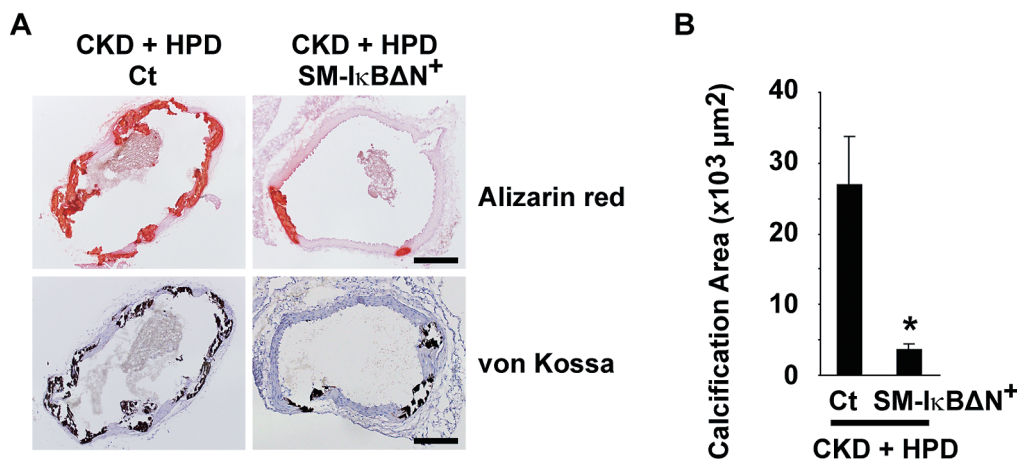


図1 高リン食を給餌した慢性腎臓病マウスにおける血管石灰化像

コントロールマウス (Ct) と血管平滑筋細胞特異的NF- κ B抑制マウス (SM-I κ B Δ N⁺) のそれぞれに、慢性腎臓病を誘導して高リン食を給餌した。A: 大動脈におけるAlizerin Red染色とvon Kossa染色を示す。Bar: 200 μ m。B: 大動脈の石灰化面積。*P<0.05, コントロールマウスと比較した。高リン食 (HPD)。

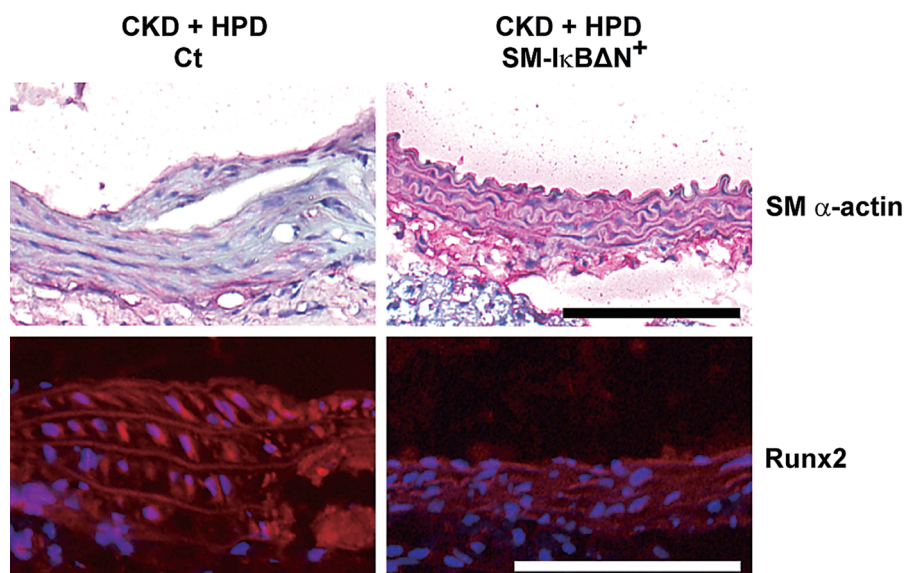


図2 高リン食を給餌した慢性腎臓病マウスにおける平滑筋分化マーカーと骨分化マーカーの発現

コントロールマウス (Ct) と血管平滑筋細胞特異的 NF- κ B 抑制マウス (SM-I κ B Δ N⁺) のそれぞれに、慢性腎臓病を誘導して高リン食を給餌した。SM α -actin の発現 (赤色) と Runx2 の発現 (赤色) を免疫染色で検討した。Bar : 100 μ m.

さらに、血管における平滑筋分化マーカーの変化、骨分化マーカーの変化を検討した。慢性腎臓病を誘導して、かつ高リン食を給餌したコントロールマウスでは、平滑筋分化マーカーである SM α -actin と SM22 α の発現が低下しており、骨分化マーカーである Runx2, osteopontin の発現が亢進していたが、慢性腎臓病を誘導して、かつ高リン食を給餌した血管平滑筋細胞特異的 NF- κ B 抑制マウスでは、これらの変化は減弱していた (図2)。

これらの結果は、高リン食が慢性腎臓病において血管石灰化を誘導する重要な因子であることを再確認する結果であるが、同時に血管平滑筋局所における NF- κ B による炎症経路も、血管石灰化に重要な役割を果たしていることを示している。平滑筋における炎症病態をコントロールすることで、慢性腎臓病における血管石灰化を制御できる可能性を示唆した。

平成28年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果の一部は、原著論文として「Journal of the American Heart Association」に投稿したため、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。なお、原著論文は平成29年11月に下記論文¹¹⁾として公表された。

文 献

- 1) Hruska KA, Mathew S, Lund R, et al. : Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74 : 148-157.
- 2) Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, et al. : Arterial calcification in chronic kidney disease : key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011; 109 : 697-711.
- 3) Yoshida T, Yamashita M, Hayashi M : Krüppel-like factor 4 contributes to high phosphate-induced phenotypic switching of vascular smooth muscle cells into osteogenic cells. *J Biol Chem* 2012; 287 : 25706-25714.
- 4) Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62 : 245-252.
- 5) Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, et al. : Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis : a pilot randomized controlled trial. *Nephrology* 2011; 16 : 290-298.
- 6) Katsumata K, Kusano K, Hirata M, et al. : Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 2003; 64 : 441-450.
- 7) Kuro-o M : Klotho and the aging process. *Korean J Intern Med* 2011; 26 : 113-122.
- 8) Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, et al. : Plasma levels of IL-1 β , TNF α and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45 : 890-896.
- 9) Yoshida T, Yamashita M, Horimai C, et al. : Smooth muscle-selective inhibition of nuclear factor- κ B attenuates smooth muscle phenotypic switching and neointima formation follow-

- ing vascular injury. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 : e000230.
- 10) Yamashita M, Yoshida T, Suzuki S, et al. : Podocyte-specific NF- κ B inhibition ameliorates proteinuria in adriamycin-induced nephropathy in mice. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 : 16-26.
- 11) Yoshida T, Yamashita M, Horimai C, et al. : Smooth muscle-selective nuclear factor- κ B inhibition reduces phosphate-induced arterial medial calcification in mice with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 : e007248.

慢性腎臓病対策と腎不全医療

伊藤恭彦

平成 29 年 11 月 26 日/愛知県「愛知県透析医会講演会」

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) とは、①腎障害を示唆する所見 (検尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など) の存在, ②GFR 60 mL/分/1.73 m² 未満のいずれか, または両方が 3 カ月以上持続することにより診断される。現在, CKD 患者が 1,330 万人といわれ, そのなかでも stage G3b より高度な約 150 万人が透析予備軍と認識されている。

1 CKD 患者における慢性炎症

透析患者の予後を規定する因子の一つとして, 慢性炎症に関連した栄養障害¹⁾があり, protein energy wasting (PEW) と呼ばれている。PEW に陥ると生命予後が不良であり, 心血管疾患や感染症も増加する²⁾。実際に血液透析患者を含む CKD 患者では, 炎症マーカーの CRP, IL-6 高値がしばしば観察され³⁾, 我々の検討でも, CRP, アルブミン, BMI が心血管予後, 生命予後を予測する因子と報告し, その因子数が増えることより予後が悪くなることを観察している⁴⁾。CKD 患者における慢性炎症は克服すべき重要な課題であるが, そのメカニズムについては不明な部分が多い。

1-1 CKD 患者と塩分

CKD 患者の食塩摂取量の推奨量は 6 g/日である。CKD 患者は減塩が守られていないことも多く, 腎排泄も低下していることから Na が蓄積しやすい状態にある。腎不全患者の食塩摂取過多は血圧上昇に関連し

ていることはよく知られているが, 近年 Na が皮膚軟部組織に蓄積し, かならずしも摂取した Na が排泄されているわけではないといったことが示された。さらに, 高血圧患者や血液透析患者の下腿の皮膚や筋肉に Na⁺が蓄積しているという報告や, 高塩分摂取は Na⁺の蓄積に伴い, 局所浸透圧の刺激でリンパ管新生や免疫応答がおきているといった報告がされている⁵⁾。今日まで, 腎不全状態における塩の臓器毒性に関しては, ほとんど研究がされていない。

1-2 食塩負荷と炎症の関係

我々は食塩負荷が全身性あるいは局所の炎症の惹起に関わっているのか, その進展メカニズムはなにかを検討した。

腎不全マウスを作製し, 1% 食塩液を使用する群 (腎不全/塩群) と水道水の群 (腎不全/水群) で群分けを行い, 4 週間後に解析した。血圧, 腎機能, 血清 IL-6 は正常腎機能群に比較して増加しているものの, 両群に有意な差は認めなかった。しかし腎不全/塩群では, 心臓, 腹壁や大動脈周囲に有意なマクロファージ浸潤を伴い, IL-6, MCP-1, Tonicity-responsive enhancer-binding protein (TonEBP) mRNA も有意に増加していた。この機序として, 腎不全における高食塩摂取は, 高浸透圧 (high-tonicity) 下で誘導される TonEBP を介して局所のマクロファージ浸潤を誘導する TonEBP-MCP-1 pathway の関与を報告した⁶⁾。腎不全の予後を規定する炎症は, 腎不全に加え, 塩分負荷に密接に関連することを明らかにした。臨床的にこの

説を支持するように、CKD 患者の皮膚に蓄積している Na 濃度は心重量と相関していることが示された⁷⁾。

今後、塩分制限は、血圧、循環動態だけでなく、炎症といった観点からも考えていく必要があると考える。

2 高齢化と assisted PD

国民の高齢化とともに、透析患者の高齢化も顕著である。これに伴い通院困難な血液透析 (HD) 患者は増加しており、透析のため長期入院を余儀なくされる場合も少なくない。厚生労働省が在宅療法を推進するなか、高齢者の透析医療も在宅療法を中心に検討すると、腹膜透析 (PD) は高齢者に適した透析方法との見解をもつ医師が多い。

近年、高齢者において在宅で PD を行い、家族と一緒に幸福で充実した老後・終末期を迎えることができたという報告が多くみられる。実際、筆者らも PD 継続中の後期高齢者 (80 歳代, 90 歳代) を診療し、そのような経験を持つことで PD の有用性を実感している。工夫次第で高齢者の ADL, QOL の改善も期待ができる。本人が PD を自己管理できない時、このような形の “assisted PD” を行うことが、近年、世界的に提唱されている。しかしながら、本邦においては assisted PD を継続するためにはまだまだ克服すべき点が多いと考える。以下にその点につき述べる。

2-1 高齢者対策のサポートシステム、地域連携の確立

assisted PD が成功するためには、多種職連携がキーワードとなる。訪問看護師、在宅医師、病院看護師・スタッフ、介護士の連携がなければ在宅で診ることは難しい。現時点では、介護士のバッグ交換は認められていないので、訪問看護師の役割が最も重要となる。

我々が行った愛知県訪問看護ステーションへのアンケート調査では、PD の看護経験を持っている看護師は 30% に満たない。PD に対応できる訪問看護ステーションを調査、平成 25 年度から教育セミナーを開催し、平成 27 年度から名古屋大学のホームページ上でその対応可能な施設リストを一般公開とした。PD をケアできる訪問看護ステーションは限られており、患者にとって適切なステーションを探すことにしばしば苦労がある。本リストを参考にすることで、患者・患者家族と情報共有ができ、腎代替療法選択時にも PD 紹介が容易となり、さらに、PD には地域におけるサ

ポート体制があるという情報発信にもつながった。訪問看護ステーションのモチベーションアップ、体制作りの強化等のメリットがあることも確認された。

2-2 教育

下記にとりあげるような様々な方面への教育が重要となる。

(1) 訪問看護師への教育

訪問看護ステーションが、PD の受け入れをできないと答えた理由として、PD 教育をうける場がなく適切に対応できるか心配であるためというのが最も多い理由であった。教育セミナー、病院との間の勉強会を実施する必要性が明らかになり、名古屋地区では関連病院とともに繰り返して行っている。

(2) 高齢者へのバッグ交換における教育の問題点、高齢者のためのツールの作成と共有

高齢者の PD 導入時に安全に効率的に指導するための患者教育補助ツールの開発を関連病院と連携して行ってきた。高齢者は、なかなか手技を覚えることができないことがある。高齢者は手技を記憶するのではなく、1 手技 1 枚のツールで確認しながらバッグ交換をすることのほうが確実に安全であることを確認した。また、適切なツールの開発、使用により、導入期における医療スタッフ、患者の負担軽減が期待され、普及への促進が期待される。

(3) 病院スタッフへの教育

この問題は、PD の普及という点と直結すると考える。PD を取り入れている病院とそうでない病院、PD を実施しても脱落が多い施設、トラブルに対して的確な診断・治療ができていない施設とさまざまである。透析導入病院において PD の経験がないため導入を回避される場合もあり、チーム医療である PD をすすめるためには、医師のみならずスタッフ全体の教育、啓発活動が重要となる。

2-3 在宅療法へのモチベーションを高めるための

啓発活動

慢性腎臓病 (CKD) という言葉が浸透したように、PD を利用してより多くの高齢者を在宅で治療する as-

sisted PD の概念も社会へ広めていく必要がある。一般医師にこのような治療法，治療体系があることを知ってもらうため，講演会，書物，雑誌，マスコミを通じて広く紹介していくことが重要となる。一般市民向けに市民公開講座で取り上げることも有用な手段と考える。

2-4 行政への提言と連携

厚生労働省への情報提供，共有は重要である。本年までに，厚生労働省科学研究，日本医療研究開発機構 (AMED) に6年間継続して他大学病院と共同研究を行っている。筆者はこのプロジェクトに参加しているが，これらを通じての提言，連携を重ねている。

2-5 企業への提言

今日使用されている PD の医療機器の中で，高齢者に使用勝手が悪いものが存在している。高齢者に優しい PD 用品とはいいがたいものもある。これらの改善を進めることも assisted PD 普及に繋がっていくことが期待される。

おわりに

本講演では，慢性腎臓病対策と腎不全医療の注目点，

問題点につき概説した。

文 献

- 1) Stenvinkel P : Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001; 19 : 143-151.
- 2) Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. : A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73 : 391-398.
- 3) Menon V, Greene T, Wang X, et al. : C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 : 766-772.
- 4) Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, et al. : Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. *Am J Nephrol* 2012; 36 : 136-143.
- 5) Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. : Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009; 15 : 545-552.
- 6) Sakata F, Ito Y, Mizuno M, et al. : Sodium chloride promotes tissue inflammation via osmotic stimuli in subtotal-nephrectomized mice. *Lab Invest* 2017; 97 : 432-446.
- 7) Schneider MP, Raff U, Kopp C, et al. : Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 : 1867-1876.

*

*

*

透析回避は高望み？

—— 当院「CKD 教育入院」の効き目 ——

鈴木理志

平成 30 年 6 月 3 日/青森県「第 42 回青森人工透析研究会」

はじめに

2007 年に CKD 診療ガイドが発表され、腎専門医へ紹介するタイミングの一つとして「eGFR<50」が提唱された。このことが徐々に世間に浸透してきたことは画期的な出来事ではあるものの、紹介を受けた側のわれわれ腎専門医は、相変わらず透析阻止のための決定打を持ち合わせていない。

今回われわれは、長年取り組んできた保存期教育入院プログラムと、ESA（赤血球造血刺激因子製剤）の腎保護効果につき検証したので報告する。

1 当院での取り組み

1-1 現在までの経緯

私達の病院では、前身である国立佐倉病院時代の 1987 年に腎教育入院プログラムを発足させ、2004 年に現病院へと移譲後も「CKD 教育入院」として継続している。

1-2 CKD 教育入院プログラム

当院のプログラムは基本 2 週間を入院期間とし、入院中は医師・看護師・栄養士・薬剤師がそれぞれの立場から、腎の基本事項、腎保護に必要な生活の知恵、急性増悪予防のためのコツ等を、独自の資料およびビデオを活用しつつ、患者レベルに応じた教育を行っている。また実際の腎臓食を食べて慣れ、日々の飲水量と尿量のバランスを体感会得してもらうことにも注力している。

2 CKD 教育入院の実態

2004 年 3 月から 2017 年 6 月までの間、1,212 名の新規教育入院を施行した。その内訳は男性 839 名、女性 373 名で、ともに 60~70 歳代に多く分布し、原疾患は DM28%、高血圧 39%、腎炎 16% であった。原疾患ごとに集計すると、

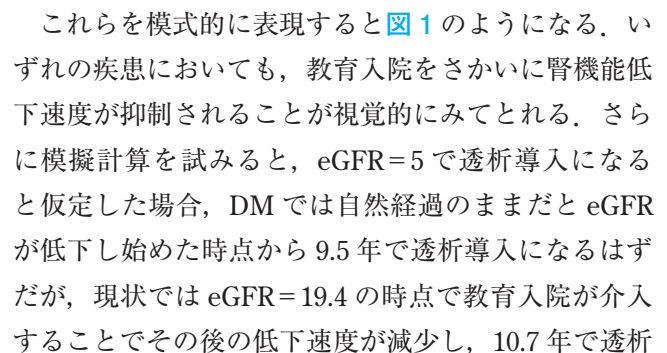
- ① 入院時 eGFR (ml/min) : DM19.4, 高血圧 25.7, 腎炎 21.8
- ② 入院前 1 年以上のデータが判明している症例での eGFR 年間減少速度 (Δ eGFR/年) は DM-10.0, 高血圧-4.3, 腎炎-4.1

だった。

3 腎保護効果の検証

3-1 CKD 教育入院による腎保護効果

上記症例群に CKD 教育入院を施行し、その後 1 年以上観察しえた 558 例での教育入院後 Δ eGFR/年は、DM-5.5, 高血圧-1.5, 腎炎-2.2 と、いずれも入院前の減少速度に比して有意な抑制効果がみられた。

これらを模式的に表現すると  のようになる。いずれの疾患においても、教育入院をさかいに腎機能低下速度が抑制されることが視覚的にみてとれる。さらに模擬計算を試みると、eGFR=5 で透析導入になると仮定した場合、DM では自然経過のままだと eGFR が低下し始めた時点から 9.5 年で透析導入になるはずだが、現状では eGFR=19.4 の時点で教育入院が介入することでその後の低下速度が減少し、10.7 年で透析

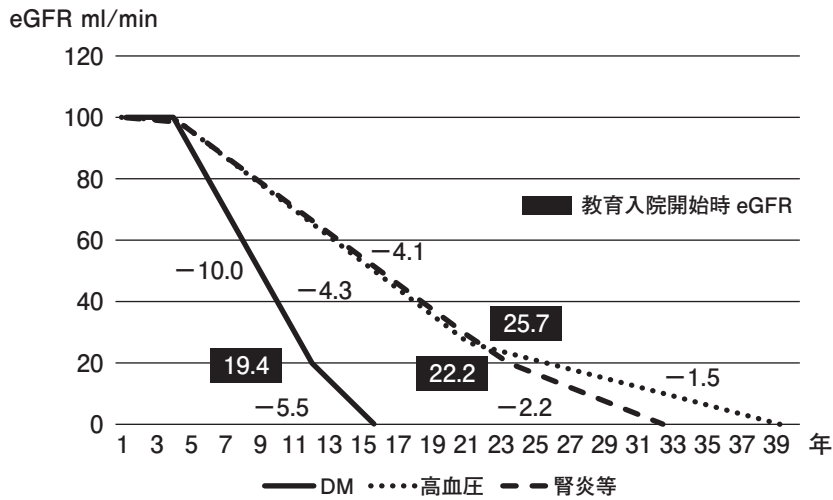


図1 CKD 教育入院を境にした腎三大疾患の eGFR 経過概略図

導入に至る。つまり、差し引き 1.2 年分透析導入を遅らせることが可能となった。仮に教育入院の介入を eGFR=50 時点に早められたとしたら、透析導入までの期間は 13.1 年へと延長できる。つまり、差し引き 3.6 年分の得が生じる。同様の計算を腎炎で当てはめると、現状で 3.5 年、eGFR=50 へ早めれば 9.2 年、高血圧にいたってはそれぞれ 9.3 年、20.2 年の延長が得られ、実質上存命中の透析回避が可能になるであろう。

3-2 ESA による腎保護効果

当院での CKD 教育入院施行例のうち ESA を使用した 342 例を用いて、使用後の Hb 値による腎生存率の差を検証した (図 2)。ESA 開始後の Hb g/dl 推移を <10, 10~11, 11~13 の 3 群に分け、ESA 開始時点での CKD Stage ごとに腎生存率を検討した。その

結果、Stage 3 では腎生存率に明確な差違はみられなかったが、Stage 4, 5 においては、ESA 開始後の Hb が 10~11 よりも 11~13 で推移した群で腎保護作用がより効果的であることが判明した。

3-3 CKD 教育入院効果と ESA 効果の独立性

以上、CKD 教育入院と ESA の腎保護効果をそれぞれに示したが、実際には両療法が混在する場合が多く、CKD 教育入院独自の効果を検証するのはむずかしい。そこで図 3 に示す方法で検討した。すなわち

- ① 教育入院前 1 年以上にわたる eGFR 推移が追跡でき
 - ② 教育入院後 1 年以上の経過ののち ESA を使用し
 - ③ その後 1 年以上の経過にわたり Hb11~13 g/dl で推移した症例
- を用い、それぞれの期間での $\Delta eGFR/\text{年}$ を比較した。

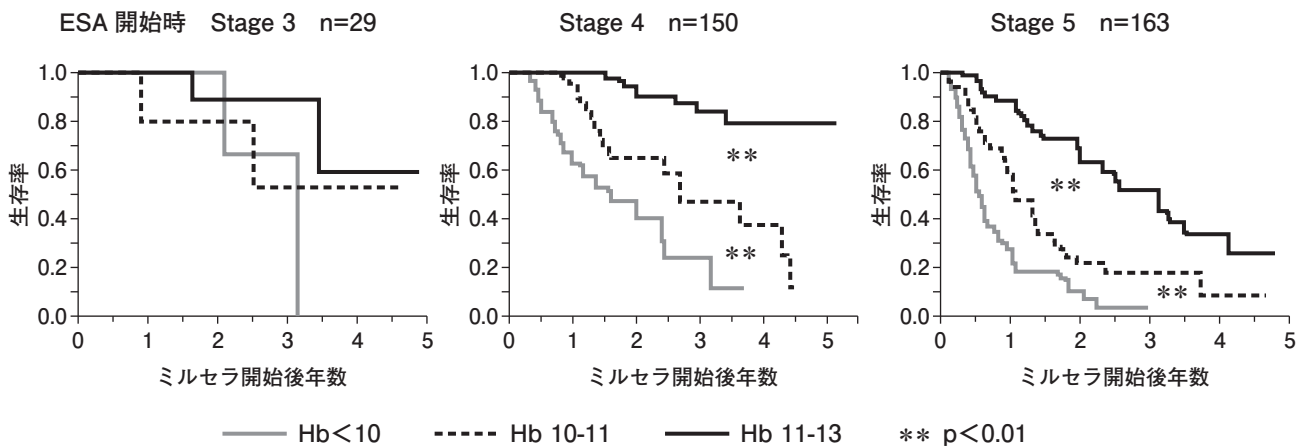


図2 ESA 使用による腎保護効果

CKD 教育入院施行例のうち ESA を使用した 342 例で、その後の Hb 値 (g/dl) 推移によって腎生存率に差違が生じるかを検討。

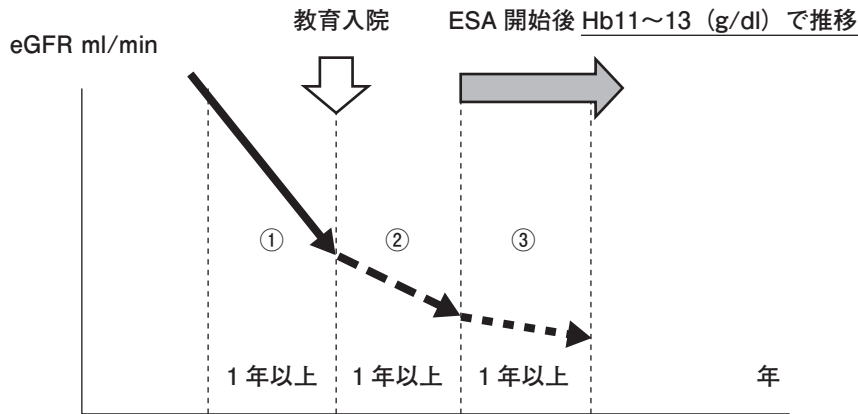


図3 教育入院効果の検討 (1)

教育入院前①, 教育入院後②, ESA 開始後③のいずれの期間も1年以上を満たす例での eGFR の推移を検討.

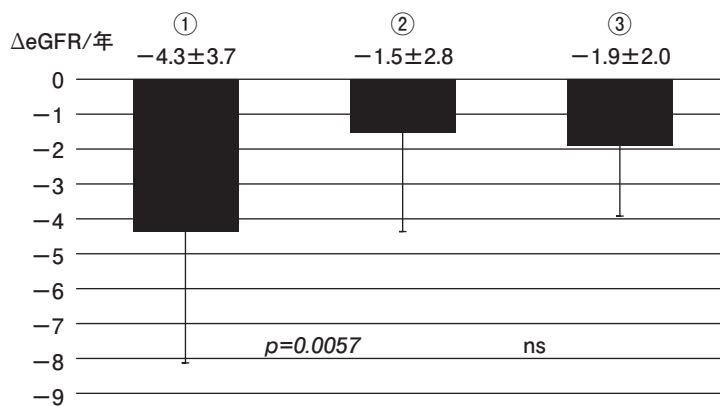


図4 教育入院効果の検討 (2)

図3で示した①, ②, ③期間中の ΔeGFR/年を比較 (n=31).

この条件を満たす症例は31例にすぎなかったものの、[図4](#)で示すように、ESAの使用前にすでにeGFRの低下速度を抑制しており、CKD教育入院は独自の腎保護効果を持つものと考えた。

4 CKD 教育入院の問題点と今後の課題

2018年4月「腎臓病療養指導士」がスタートし、いわゆる多職種連携によるチーム医療で腎保護を目指す動きが活発化した。しかし、新しい資格制度を創設しようとも、各職種からメンバーを参集させようとも、実効性のある中身に作り上げていく道筋は容易ではない。当院ではすでに30年以上にわたりこの課題に取り組んでいるが、いまだ納得できるシステムの完成に

至っていない。患者それぞれの年齢・知識レベル・生活様式、さらには氾濫するマスメディア情報によって組み込まれてしまった患者の先入観や誤解を察知し、かたや年々入れ替わるコメディカルスタッフの練度・患者対応力など多岐にわたる不均質性を克服し、チーム全体で患者個々に対するニュアンスを共有し、外来通院においても患者の軌道修正に適正な指導力を発揮できるか、など難題山積である。

この人文学的要素に満ち満ちた分野ではあるが、日本中の腎施設がそれぞれの環境や事情に応じた独自の手法を編み出し、1人でも多くの患者が透析回避につながることを願ってやまない。

* * *

私が行ってきた透析管理

—バスキュラーアクセスから貧血まで—

前波輝彦

平成30年7月26日/鹿児島県「鹿児島県透析医会学術講演会」

血液透析（HD）にはバスキュラーアクセス（VA）が必要不可欠である。HD患者は、穿刺が上手くいくと透析が終わったように感じる反面、穿刺や血管痛に悩む患者も存在する。問題となる穿刺痛について、当院の透析スタッフによる、リドカイン・プロピトカイン配合クリーム（エムラ[®]クリーム）を用いた効果について紹介する。

VAトラブルは透析効率低下をはじめ、HD患者の最多入院の原因でもあるため、早期発見、治療が重要な鍵となる。私は、VA作製・管理に携わって38年が経過し、長期HDを見据えて、可能な限り一側肢を用いるというポリシーで、VAに対応してきた。平成15年4月にあさおクリニックを立ち上げ、平成17年末までのVA管理は、手術2,281件、PTAは7,084件を数え、スタッフと共に日々スキル向上に努めてきた。

VA管理については、STS（シャントトラブルスコアリング）が、透析スタッフの経験や技術に差があっても簡便にVAを評価できる秀逸なモニタリングツールと考え、STSを活用し、独自の評価項目を加えて、あさおクリニック改訂STSの普及に努めてきた。STS3点以上で医師の診察を行った結果、VAトラブルの早期発見、治療につながり、緊急手術・PTAが大幅に減少した。STSをはじめとして、VAトラブルへの対応、すなわちVAIVT、外科的修復、人工血管適応か、個々の患者特性やADL、経済面をも考慮に入れて行って

きた私のVA管理について述べる。

また、透析患者における貧血管理はきわめて重要である。貧血の進行は、患者のQOL・ADLの低下だけでなく、死亡率の上昇にもつながることが知られている。1990年にESA（erythropoiesis stimulating agent）が登場し、貧血治療に革新をもたらした。その後、2011年にヒトエリスロポエチン（rHuEPO）をポリエチレングリコール（PEG）で修飾した、エポエチンベータペゴル（CERA）が上市された。静脈・皮下投与ともに150時間を超える半減期を有し、4週に1回の投与でHb値改善が可能とされた。しかし、本邦のHDセンターでは月に2回臨床検査を行っており、Hb値に即したESA投与が可能である。

そこで、独自のアルゴリズムを作成し、4週に1回の半量を2週に1回のCERA投与を開始し、3年にわたり観察してきた。その結果、非常に良好なHb値コントロールを得ることができた。一方で、Hb値が上限値を超えた際にCERAを休薬すると、その後の立ち上がりが悪くなる症例を経験し、2週に1回のCERA投与は可能な限り休薬を避けるほうがよいと思われた。本年、CERAに12.5 μ gという少量規格が加わり、アルゴリズムで休薬が必要な症例でも、休薬せずに少量投与が可能となった。2週に1回のCERA投与による良好な貧血管理への期待についても述べる。

* * *

平成 30 年度（第 29 回）熊本県透析施設協議会 スタッフ講習会報告

宮田 昭

平成 30 年 7 月 29 日/熊本県「平成 30 年度（第 29 回）熊本県透析施設協議会スタッフ講習会」

平成 30 年度（第 29 回）熊本県透析施設協議会スタッフ講習会が、済生会熊本病院において、熊本県透析施設協議会主催、熊本県臨床工学技士会と熊本県腎不全看護研究会の共催により開催されました。臨床工学

技士と看護師を中心に 154 名が参加し、講義内容に即した基本的な設問を集めたプレテストから始まり、2 回の休憩と昼食をはさんで、8 人の専門家からそれぞれの分野における透析治療について講義を受けました



図 1 プレテスト風景



図 2 受講風景



図 3 心理カウンセラーによる講義

表 1 講義内容

講義① 慢性腎不全の療法選択（9：30～9：55）
熊本赤十字病院腎センター看護師 橋本亜紀（はしもとあき）先生
講義② 検査結果の見方と合併症～循環器～（9：55～10：20）
熊本大学附属病院腎臓内科 栗原孝成（くわばらたかしげ）先生
講義③ 腎性貧血（10：35～11：00）
国立病院機構熊本医療センター腎臓内科 梶原健吾（かじわらけんご）先生
講義④ 透析患者の栄養（11：00～11：25）
熊本中央病院栄養科 村岡まき子（むらおかまきこ）先生
講義⑤ バスキュラーアクセス（11：25～11：50）
熊本市市民病院腎臓内科 宮中 敬（みやなかけい）先生
講義⑥ 透析患者さんとの接し方——コミュニケーションロールプレイ（12：50～14：20）
くまもと心理カウンセリングセンター 岡崎光洋（おかざきみつひろ）先生
講義⑦ 透析患者に使う薬の知識（14：35～15：00）
済生会熊本病院薬剤部 柴田啓智（しばたあきとも）先生
講義⑧ 抗凝固剤・ダイアライザー（15：00～15：25）
済生会熊本病院臨床工学科 吉田 豊（よしだゆたか）先生

(図 1～3).

講義内容は表 1 のとおりでした。

今回の講習会は血液透析治療に関することばかりでなく、慢性腎不全の療法選択を適切に行うよう治療法のメリット・デメリットに関する講義から始まりました。このセッションでは、慢性腎不全の進行をできるだけ抑制する努力が重要であることから始まり、腹膜透析、血液透析、在宅透析、そして腎移植までの一連の治療についての概論と療法選択について講義が行わ

れました。

また、例年行われている臨床心理士によるロールプレイングの手法を用いた（時として困難を認める）透析患者さんとのコミュニケーションの重要性と、透析医療従事者の心の在り方について参加者に学んでもらいました。主に講義形式で、また一部参加型で、日曜日の日中一日を費やして非常に熱心な講習会となりました。終了時には終了証の授与とポイントの付与が行われました。

*

*

*

しっかり透析とオンライン HDF

鈴木一裕

平成 30 年 8 月 4 日/大阪府「大阪透析医会講演会」

1 しっかり透析

当院では、平成 20 年の開院以来、透析時間の延長と高血流、そしてオンライン HDF を「しっかり透析」と位置づけて透析診療を行ってきた。目標とする透析時間は 5 時間以上であり、血流量（以下 QB）は 300 mL/min 以上としている。しっかり透析は、透析量を増加させることで貧血やミネラル代謝などのデータを改善させているが、高血圧の是正についての効果も優れている。

当院に通院し血液透析を受けていた 52 名に対して、24 時間血圧計を用いて家庭血圧の測定を行い、透析時間、QB、Kt/V を群分けして、収縮期血圧と降圧薬の内服数について検討した。透析時間別の収縮期平均血圧では、4 時間以下群に比べ 24 時間、及び昼間にて有意に 5 時間群の収縮期平均血圧が低く、降圧薬内服数でも 5 時間群が優れている結果であった。また、高血流になるほど収縮期平均血圧は低く、Kt/V が高くなると収縮期平均血圧は有意に低くなっていた。降圧薬内服数では、Kt/V 低値群で多剤内服患者数の割合が高く、内服無しの患者が少なかった。

今回の検討では 30 分の時間延長でも血圧を改善させていた。QB も上げると高血圧は改善した。長時間透析が優れていることは知られているが、5 時間程度の透析時間でも透析量を上げることで高血圧が改善する可能性があると思われた。

2 リンの出納を考える

透析患者に適切だと考えられている蛋白摂取量は、標準体重 1 kg 当たり 1.0~1.2 g と考えられている。60 kg の患者で 1.0 g/kg の蛋白摂取量とすると、1 日 60 g、1 週間で 420 g の蛋白摂取量となる。蛋白 1 g に含まれるリンは約 15 mg であり、1 週間で $420 \text{ g} \times 15 \text{ mg} = 6,300 \text{ mg}$ のリンが摂取される。リンの吸収率は 60~80% なので、6,300 mg の 70% である 4,410 mg のリンが 1 週間で摂取されると仮定する。4 hr QB 250 mL/min の透析条件では、1 回 1,000 mg、週 3 回の透析で 3,000 mg のリンが除去される。つまり、 $4,410 \text{ mg} - 3,000 \text{ mg} = 1,410 \text{ mg}$ のリンが体内に蓄積する。これに対し、5 hr QB 400 mL/min の透析条件では、1 回 1,400 mg、週 3 回の透析で 4,200 mg のリンが除去される。 $4,410 \text{ mg} - 4,200 \text{ mg} = 210 \text{ mg}$ であり、4 hr QB 250 mL/min の透析条件に比べリンの体内へ蓄積する量は大幅に少なくなる。

ここで、4 hr QB 250 mL/min の透析条件で血清リン値が正常な患者では、週当たりのリン摂取量は $3,000 \div 0.7 = 4,286 \text{ mg}$ となる。蛋白摂取量に換算すると、1 週間の蛋白摂取量が 286g となり、1 日 40 g となってくる。これは、60 kg の患者では体重 1 kg 当たり 0.67 g のリン摂取量となり、適切と考えられる蛋白摂取量よりかなり少なくなってくる。つまり、4 時間透析でリン吸着薬を内服せずに血清リン値が正常な患者は、自己管理がよいのではなく食べられていない可能性があるということを考慮すべきである。

3 オンライン HDF の臨床効果

オンライン HDF 療法の臨床効果として、川西らは、①除去効率の増加、②透析液清浄化、③透析低血圧の防止、④生命予後の向上をあげている。透析液清浄化はオンライン HDF に特有なものではない。ESHOL study では、HD 群と比較して、オンライン HDF 群で 30% 死亡リスクが低下したと述べている。しかし、ESHOL study ではオンライン HDF 群で後希釈オンライン HDF を行っているため、HD 群より血流が高く、補液量分の総透析液流量も多くなっており、高血流と透析液流量の増加がオンライン HDF 群の生存率を高めた可能性は否定できない。

最近の検討では、高置換液量のオンライン HDF が HD よりも生命予後がよいという論文が散見される。しかし、オンライン HDF を行えば HD よりも生命予後がよいというエビデンスはないと考えている。オンライン HDF は低分子蛋白を積極的に除去する事がで

きて、その効果により様々な愁訴が改善できる治療法である。オンライン HDF はそのターゲットをきちんと決めて行う事で患者愁訴が軽減できる治療法であり、その使い方が重要である。

4 高血流オンライン HDF

前希釈オンライン HDF は、ヘモダイアフィルタ内に血液が流入する前に希釈されるため、溶質濃度が低下し、拡散を用いた溶質クリアランスは低下する。また、透析液の一部を補液に使用するために、総透析液流量を一定にすれば透析液流量は減少して拡散効率は低下し、小分子量物質の除去能は低下してくる。そのため、前希釈オンライン HDF では通常の HD 以上に QB を増加させる意義があり、可能な症例は高血流で行うべきである。

以上、しっかり透析とオンライン HDF について要点をまとめた。

* * *

透析医のひとりごと

「私が受けた透析医療は「在宅血液透析」」——富田耕彬

2016年末の透析医学会の統計では、全国の透析患者数は約33万人弱ですが、このうち在宅血液透析患者数はいまだ633人で、わずか0.2%にしかすぎません。私のいる滋賀県の透析患者数は3,183人ですが、このうち在宅血液透析患者数は30人で、ほぼ1%に近く、比率からすると全国1位です。欧米ではかなりの患者さんがこの治療法を選択していますが、残念ながら日本ではなかなか広まりません。何故でしょう。

日本人の気質としてよく言われるものにパターナリズムというものがあります。これは日本語でいうと親権主義といって、たとえば治療のために病院などへ行ったとき、説明を受けた後に治療法を医者などと一緒に考えるのではなく、先生にすべてお任せしますといった具合に、他力本願的に行動することが多いようです。自分の生命に関わることなのに自分で判断せず、いまだに、すべて医者任せにしてしまう人が多いのが実情です。

日々の透析医療に関しても同じです。透析ベッドに横になって、そのままシャント肢を投げだせば、すべてのことはスタッフがやってくれる、開始から終了までただベッドで横になっているだけでいい、そう考えている患者さんは少なからずおられます。

透析液の清浄化、O-HDFなど、確かに近年の透析技術の向上は素晴らしいものですが、1回4~5時間で、週3回の透析医療を受けるだけでは長期透析合併症は避けられません。10年、20年と経過するうちに全身にアミロイドが沈着し、骨がもろくなる、あるいは全身の関節痛が現れたりして、やがて歩けない状態になります。それ以外にも、血管の動脈硬化が進み、狭心症や心筋梗塞などの命に関わる心臓病、あるいは脳卒中なども起こりやすくなります。こうしたことを避けるには、長時間で、しかも中2日を作らないような透析療法が必要です。

(医) 富田クリニックでは、本院と第二富田を合わせて230名の透析患者さんのうち、現在20名の方が在宅血液透析を実践しておられますが、このうち実に17名の方が夜間の睡眠時間を利用したオーバーナイト透析をしています。

具体的には1日の仕事や家事が終わったあと、夕食やお風呂、あるいは家族との団らんなどをゆっくりと過ごした後で、夜の10~11時ごろに透析を開始、朝の6~7時ごろに終了します。寝ている間に透析するので、体感する透析時間は1時ぐらいに短く感じるとのこと。また、ゆっくり時間をかけて透析するので透析中に血圧が下がることはなく、終了後の倦怠感もなく、元気で仕事に出かけることが可能です。昼間に十分な時間がとれるので、ほとんど健常人のように活動できるなど利点がたくさんあります。

生き生きと生活されている実際の患者さん方を見ていると、これ以上の治療法は腎移植以外にはないと、いつも実感しています。仮に私の腎臓が悪くなるようなことがあれば、私自身はためらいなくこの在宅血液透析を選択します。自由度の高い、活気のある日常生活を送ることが可能で、しかも将来の合併症を減らすことができるのをなにより知っているからです。私が受けたい透析医療は「在宅血液透析」だと、声を大にして言いたいです。

富田クリニック（滋賀県）

透析医のひとりごと

「君の膵臓をたべたい」で思い出した ある急性膵臓炎患者さんとの出会い

佐中 孜

「君の膵臓をたべたい」、今、この衝撃的なタイトルの単行本が話題になっている。2017年は映画にもなった。翌年の8月19日にはテレビ初放映も行われたという。住野よるという小説家のデビュー作とのことである。相当多数の人々の心を捕まえたのだろう。2016年の本屋大賞2位に輝き、累計発行部数は200万部を超えたとか。

ここで、この小説の読後感や衝撃的なタイトルの意味を論じるつもりはない。率直に思い出したのは、今から30年以上前に経験した急性膵臓炎のある患者さんの治療にまつわる一部始終である。断っておくが、この患者さんに「君の膵臓をたべたい」と言われたわけではない。ただし、この患者さん御自身はフランス料理、イタリア料理、ホルモン焼きは相当お好きであったようで、今更確認はできないが、いわゆるシビレと呼ばれるウシ、ヒツジ、ブタの膵臓はお好きだった可能性がある。

この当時、私自身が在籍していた東京女子医科大学腎臓病総合医療センターにおいて、急性腎不全合併あるいは基礎病態として慢性腎不全を有した患者の急性膵臓炎12例を経験しており、これらをもとにして3編の論文にまとめている。それらのうちの1例がこれから紹介する思い出の患者さんである。年齢、性別はあえて伏せることにする。

思い出の患者さんは相当の多忙と大食大酒をきっかけとして悪心、嘔吐、腹痛が出現。近医にて、血清アミラーゼ値2,307 IU/lの急性膵臓炎と診断されていたが、第3病日より、乏尿となり、急性腎不全として当院に転院し、私が受け持ち医となったものである。当院入院時の検査成績は、白血球増多症、貧血、高血糖、高LDH血症、高尿素窒素血症、低Ca血症、代謝性アシドーシスなどRanson's scoreで評価すると7点がつき、多臓器不全を合併した重症型急性膵臓炎であることが示唆されていた。

当然のことながら、型のごとく絶飲、絶食、経静脈栄養とし、蛋白分解酵素阻害薬、抗生物質の投与とともに、血液透析療法が開始された。しかしながら、まもなく、確かに血清尿素値は低下したものの、血清アミラーゼ値は上昇の兆しささえ認められ、悪化傾向さえ認められた。

壊死性膵臓炎であり、いずれ腹膜炎を含む感染症も合併し、膵嚢胞も形成するようになると直感した私達は、直ちに腹腔洗浄も兼ねて腹膜灌流法を追加、ないしは、単独実施に変更、それも今で言うところの1日24時間、20~30L電解質液による洗浄灌流で、50~60日間に及ぶ連続的、持続的な腹膜灌流である。結果は無論、目論み通りで、本法によって汎発性腹膜炎を惹起することなく、1日2,000~18,000単位のアミラー

ゼが除去され、血清アミラーゼ値も正常値へと回復したのである。

その後、小規模ながらも膵炎の再発もあったし、腹膜灌流排液の血性化、黄疸の出現もあったが、膵嚢胞に対する後腹膜ドレナージ、さらには、胆嚢瘦造設術などを経て、約9カ月後に無事退院の運びとなった。この間、文字通り一般病室をICUにみたてての濃厚治療であった。

患者さん御自身もさぞ辛くも不安な日々だったと推察するが、寡黙で、弱音を吐くことのない、この方の作品の主人公通りの方だったのを思い出す。作品名も敢えて伏せることにする。ご家族の方々も本当にしっかりした方々だった。付き添いの方（性別が判別できるので、ここでは敢えてこのように表現する）はほぼ毎日、患者さんを静かに擦ったり、退院に備えてなのか手仕事をなさっていた。検査値をはじめとする病状に対する私の説明にも的確にご理解下さっていたこともあらためて思い出し、感謝もし、感心している。

退院時に患者さんが私達に送ってきたVサインも、本文を書きながらあらためて鮮明に思い出す。

その後、今日に至るまで、本患者さんのような重症型急性膵炎を診察する機会もなくなったのか、20年以上遭遇していないような気がする。薬剤の進歩、生活習慣の健全化もさることながら、今回思い出として紹介した経験については経過図、CT画像も添えて3編の論文にまとめているので、これらが役に立ったと自惚れてもみたい。また、CAPDが在宅医療としての普及の緒についたのが1964年であったことを思うと、わずか2年後にその特性を他疾患に適用した我々の先見性、応用力に対しての自画自賛をお許しいただけるとすれば、望外の幸せと言わざるをえない。

この方の作品の主人公の生き方に感化された若者も多いのではないかと思うと、当時の若者が「君の膵臓をたべたい」の主人公と奇しくも同世代だということにも何か繋がりを感じる。重症型急性膵炎に対する治療法としての持続的腹膜灌流法を後世に伝えることができたのもこの患者さんのお陰かもしれない。

最後に、今回紹介した患者さんの社会的な背景、年齢、性別、発表論文名は敢えて申し述べませんでした。本文を最後までお読みになられた方には秘密厳守をお誓い頂いたうえで、内緒にお伝えしますので、ご対面のさいには耳打ちして下さい。

江戸川病院（東京都）/メディカルプラザ市川駅（千葉県）

透析医のひとりごと

「腎臓医となって46年を振り返って ——何故、チーム医療による腎機能改善外来を始めたのか？——」 海津嘉蔵

私は、昭和47年日本大学医学部、昭和51年同大学大学院を卒業し、同大学第2内科（当時大島研三教授）で腎臓病学の臨床と研究を始め、現在、なお現場に身をおいております。早いもので、卒業後46年目になります。私の腎臓医としての、この46年を振り返り、“ひとりごと”を語ってみたいと思います。

従来、腎臓病は心臓病や消化器疾患のように、それほど注目される病気でも、そして派手な病気でもありませんでした。有病率も低い疾患でした。当時、米国には nephrologist という存在はあったものの、我国では認知されておらず、診療科としても内科の中の一部の存在でした。その腎臓病が我国で、そして、世界でも大きく注目されるようになったのは何故でしょうか？ それは腎臓病学に素晴らしい発見があったわけでもなければ、治療法の開発でもありません。その主な理由は、慢性腎不全患者数とそれに伴い医療費が急増しているからです。しかも、原疾患の糖尿病性腎臓病と高血圧性腎臓病患者が増加しているので、今後も、腎不全患者がなお増え続け、医療費がかかり、財政が圧迫されるようになると予想されるからです。

患者数と医療費の増加、確かにこれは重要な事で看過できません。日本腎臓学会はCKDという名称を採用し、eGFRを導入しました。国や自治体は特定健診にCKDを入れ、早期発見のシステムを作りました。また、保健師による受診勧奨を始めています。

では、それだけで腎不全患者は減るのでしょうか？ 多くの腎臓病治療薬、ESA、活性型VD₃、ACE-I、ARB、リン吸着薬、糖尿病治療薬等、多くの有力な治療薬が登場したにもかかわらず、一向に腎不全の患者が減少しないのは何故でしょうか？

上述の疑問を以前から持ち続けていた私は、2004年、“腎臓医が十分にCKDを治療できていないから、腎不全患者が減らない”という仮説を立て、自分の腎臓医としての力量を検証するという意味も含めて、当時、社会保険横浜中央病院において腎機能改善外来を開設しました。チーム医療という手法を導入し、治療目標を立て、安全かつ厳格に目標を達成する事を目指しました。可能な限り24時間蓄尿してもらい、24h Ccr・1日尿蛋白量・食塩摂取量・蛋白質摂取量等を参考に、家庭血圧や服薬記録をみて、医師が指示を出し、看護師・栄養士・薬剤師等がチーム医療で患者と家族を指導し、患者自らを自分の主治医にするという外来（腎機能改善外来）であり、診療を開始したのです。

恐らく日本で初めてCKD診療にチーム医療を取り入れた外来であり、この考えは2008年に創立された第

1 回日本 CKD チーム医療研究会（於：品川プリンスホテル）として松尾清一先生（当時日本腎臓学会理事長）の協力のもと具体化され、現在も続いています。

横浜での9年間の腎機能改善外来の治療成績を第56回日本腎臓学会シンポジウムで発表しました。血清クレアチニンが8 mg/dl に到達するまでの期間を非糖尿病性 CKD は8年11カ月、糖尿病性 CKD では2年6カ月遅延させると推定されました。この結果は、少なくとも私自身の今までの CKD の外来治療が充分でなかった事を示しています。この研究は RCT ではありませんし、患者数も限られていますので、単に1施設の1人の医師の介入成績にすぎません。学術的エビデンスレベルとしても低いのです。しかし、この小さな試みから得られた結果は、腎臓医が、今以上に厳格な治療を行えば、CKD の進行を阻止できることを示しています。そして、それを達成するには、①患者の自己管理力向上とチーム医療の必要性、②保存期 CKD の治療をする腎臓医と患者指導力をもったスタッフの存在、③通常の CKD 外来診療の構造的改革が必要であることが読み取れると思います。

かかる診療方式は大病院よりも、むしろ、小さなクリニックのほうがよいと考え、平成28年、定年を契機に CKD 外来診療専門クリニックを開業しました。この施設は、チーム医療を実施するために設計し、集団指導のための講堂も備えています。まだ、充分、機能しているとは言えませんが、治療成績の結果を出すべく、スタッフと一緒に頑張っているところです。このような外来は経費がかかり、経営的には採算がとれません。国は CKD 進行阻止の目標達成に最も核心の部分に十分な支援を考えてみるべきでしょう。

さて、腎臓医となって46年を経た今、CKD 診療についての思いをまとめると、それは盆栽作りに似ていると思えてまいりました。盆栽作りは、毎日の天気を肌で感じつつ、木の状態を観察し、木の意思と我思いとの折り合いをつけながら、長期にわたり枝葉を丹念に手入れして、ある形を作り上げます。CKD ガイドラインがあれば誰でも治療できるわけではありません。ガイドラインを参考に、個々の症例で異なった対応が必要となる。すなわち、盆栽作りと同様、各々、細やかな観察と折り合いをつけた加療が必要です。諦めて手を抜けば、たちまち枯れてしまう（透析になってしまう）といえます。

私は、CKD 治療は内科医らしい治療と思っています。CKD は全身性疾患であり、内科の知識と診療力が必要とされます。そして、患者との信頼関係を基礎として成立するものであります。

そして、透析予防に最も大切な事、今、喫緊に求められている事は腎臓医の CKD 診療のあり方を抜本的に見直し、メディカルスタッフとチーム医療を組む体制を構築する事であると確信しています。

こんなに長い年月を経てやっとわかってきた自身の非力さを実感しつつ、オフタイムなく働いている毎日です。

透析医ならぬ腎臓医の46年を振り返ってのつぶやきでした。今後とも宜しく御指導ください。

新北九州腎臓クリニック（福岡県）

神田秘帖

「6. 悲願の日本透析医会法人化」 山崎親雄

神田秘帖3で、都道府県透析医会連合会（以下連合会）の発足について、昭和53年12月に、“日本透析医会”発起人が東京で開催され……としましたが、「昭和53年12月02日、那覇で開催された第22回日本透析研究会で、設立説明会が開催された（長谷川辰寿：愛知）」という一文を発見しました。これこそが設立準備のための最初の会議であったと思われ、訂正します。

さて、連合会当初の目的であった昭和56年06月の診療報酬改定対応が不首尾であったことにより、連合会の執行部再編、活動見直しが内部的に提起されたことは必然だったと思われ、昭和57年4月18日の総会では、透析医療の本質に立脚した事業展開、社団法人化を第一の目標とするなどが会員に提示され承認されました。

早速、同年07月22日には法人設立準備委員会が開催され、法人化のための精力的な活動が始まりました。また、将来の法人化を目指して、組織の名称が日本透析医会とされ、その事業活動の一部として日本透析医会雑誌の発行が始まりました。

昭和60年10月30日発行のVol.1（No.1）では連合会から日本透析医会への推移が、昭和63年03月20日発行のVol.2（No.3）通算6号は法人化記念特集号とされ、稲生綱政会長が「私の日記帳より」と題して、法人化までの60回以上に及ぶ会議と関係団体との折衝について回顧録を執筆され、また平澤由平副会長は、社団法人日本透析医会誕生までの歩みと題し、折衝の具体的内容や、問題点とこれからの事業について詳細に述べておられます。さらに鈴木満常務理事は、具体的な委員会活動について書かれており、災害時救急透析医療委員会がここから始まったことと、維持透析における薬剤や医療材料、および定期検査の適正かつ標準的な使用、および実施について述べておられます。後者についてはその後、診療報酬上での包括へつながっており、すでにこの時点から問題になっていたものと推測します。

いずれにしましても、連合会時代から始まった法人化運動は、幾多の紆余曲折を経たのち、最終的には、日本医師会の了解と、厚生省の承認が鍵となっていました。

まず、最初の花岡日本医師会会長との面談では、活動実績が不足しているうえに組織率60%の低さが問題とされ、併せて、限られた透析医ではあったがいくつかの不祥事に参与したことを反省し、今後こうしたことが二度と生じないような自浄作用を持つことと、透析医の地域医師会への参加が求められました。ほぼ4年を経て、日本医師会の提示した問題の解決に努力したことが認められ、昭和62年02月03日付で日本透析医会の法人化について、当時の羽田春兔会長名で承認され、賛同が得られたことになりました。

一方、厚生省との折衝では、昭和60年04月02日付の厚生省保健医療局結核難病課窪木外造課長より連合会平澤由平会長あてに、法人化のためには

- ① 会員の組織率を80%以上とし、地域偏在がないようにすること
- ② 今後の事業実績等を報告すること
- ③ (社)日本医師会と随時協議し、できるだけ早い時期に(社)日本医師会の同意を得ること

という3条件が提示されました。最終的には、昭和63年3月20日付の保健医療局結核難病感染症課による日本透析医会の法人化についての見解では、

- ① 会員組織率について、60年04月765人(58.8%)が61年10月1,160人(89.1%)と改善されたこと
- ② 日本透析医会雑誌の発行など事業実績報告を継続していること
- ③ 日本医師会の同意済み

が確認され、

- ① 法人化に長年努力してきたこと
- ② 法人化3条件を満足するに至ったこと
- ③ 今後、腎不全対策を推進するにあたり、腎不全の予防及び腎移植の推進を含め、同会に参加する透析医の協力を確保することが必要・不可欠であることから、同会の申請を受け、認可手続きを進めることとしたい

という文書連絡があり、昭和62年07月21日付け厚生省取健医171号で、斎藤十朗厚生大臣名で、社団法人日本透析医会の設立を民法(明治29年法律第89号)第34条の規定により許可する旨の設立許可証書が提示されました。

ちなみに、58年8月から始まった法人基金としての預託金の募集は、昭和62年03月31日現在で210,980,000円に達していました。

ここに、昭和58年以来の悲願であった社団法人日本透析医会が設立されました。

ちなみに、神田秘帖は公式記録(日本透析医会雑誌)にはない、事務局保管の文書を中心に執筆してきており、今しばらくはこれを続けるつもりでいます。次号では、法人化前後で取り組まれた臨床工学技士誕生について書きます。

日本透析医会名誉会長/増子クリニック 昴

北海道透析医会の現況

久木田和丘

北海道透析医会会長を長年お務めになられた偉大な透析医の重鎮、大平整爾先生は平成 29 年 9 月 5 日ご逝去されました。非常に残念であり、今もそれが実感として湧いてはきていません。北海道透析医会は平成 30 年 1 月 25 日、ホテルオークラ札幌で臨時役員会と総会を開催し、この会で私は、大平先生の後任として、北海道透析医会の会長に選任されました。この重責を担えるか憂慮いたしますが、昔から励ましていただいた大平先生のお言葉を思い出しながらできる限り職責を全うしたいと考えます。

1 北海道における透析医療の歩み

本邦の透析の歴史では昭和 30 年頃に人工腎臓が臨床使用されたようです。北海道の黎明期では、昭和 34 年に、北海道大学医学部第一外科で膜型人工内臓における体外循環の研究が始まり、同年、札幌医科大学麻酔科でコルフ型人工腎の試作と透析による中毒治療の研究が行われ、また同年、北海道大学医学部泌尿器科で木本外科式人工腎による急性腎不全の治療が行われました。その翌年には北海道大学医学部第一外科で、ポータブル型人工腎臓の試作と急性腎不全への臨床応用が行われております。まだこの頃は長期使用のバスキュラーアクセス (VA) はなく、治療は急性期疾患に対してだけでありました。

世界の透析と VA を見ると、Kolff が急性腎不全に対して回転式ドラム式人工腎臓を用いて治療に成功したのは、1945 年 (昭和 20 年) でした。当時は VA としては長期に使用するものがなく、手術により四肢の適

当な動・静脈を露出し、カテーテルを留置して施行するものであり、長期の治療は不可能でした。その後 15 年経過した 1960 年 (昭和 35 年)、Quinton と Scribner により、長期に VA として使用可能な外シャントが発表されました。これにより慢性腎不全に対する長期透析が可能となり、それが本邦でも応用されるようになりました。外シャントは血栓を形成しやすいため頻回の血栓除去が必要とされ、また抜去や感染の危険性が高いのが欠点でした。1966 年 (昭和 41 年) にその欠点を克服した Brescia と Cimino の内シャントが発表され日本でも応用されるようになり、現在の血液透析療法の隆盛を招きました。

経済的には自費でしか受けられなかった血液透析が、本邦では昭和 43 年に健康保険適応となり、多くの末期腎不全の患者の救命、生存が可能となりました。それを受けるべく同年、旭川市で石田病院が、札幌では北辰病院が透析室を開設しました。さらに昭和 45 年には岩見沢市立病院、昭和 46 年には札幌市で渡井医院、また市立三笠病院、および札幌市立病院の透析施設が開設されております。その後も増加数は若干減少したものの透析患者の増加に伴い、現在も開設されているところがあります。

北海道透析医会は昭和 54 年に発足し、初代会長は渡井医院を開設された渡井幾男先生 (昭和 54 年～平成元年)、二代会長は猪野毛健男先生 (平成元年～平成 6 年)、三代会長は今忠正先生 (平成 6 年～平成 25 年)、四代会長は大平整爾先生 (平成 26 年～平成 29 年) の諸先生が歴任されてきました。私で平成 30 年、

五代になります。

2 北海道透析医会の活動

2-1 熊本地震と胆振東部地震

北海道透析医会では近年は年に1回の総会のほか、外部講師を招請し、札幌市透析医会と合同で学術講演会を開催しております。最近は平成30年8月25日、熊本県透析施設協議会の宇土中央クリニック院長、久木山厚子院長をお迎えし、平成28年4月14日と16日に発生した最大震度7の熊本地震の顛末についてお話を伺いました。

そのお話では、電源の復活は2時間であったこと、水要因（断水、水質汚濁）は3日で回復したとの事でした。地震発生後2日目には日本透析医会を通じて、福岡県から必要であればそちらでの透析を引き受けると連絡があったことは心強かったようです。厚生労働省も近年は災害に対して敏感な対応をし、4月17日に給水船が熊本港に到着し、透析施設に優先的に給水がされたとのことでした。

ところが、あろうことかその講演会の12日後の9月6日、午前3時8分に北海道でのちに胆振東部地震と名付けられた地震がおきました。就寝中でありましたが札幌も突然の大揺れ、ギョットして起き上がりあわてて筆筒を抑えました。筆筒の転倒を心配して布団を居間に移しました。北海道勇払郡厚真町が震源とのテレビの情報で病院の崩壊はないと考えました。まもなく停電。久木山厚子先生のお話の中に、ライフラインで重要な位置を占める電気の事がありました。2時間で復旧したと聞いており、病院は自家発電で持つだろうという計算をしていました。しかし、朝7時過ぎ病院に行くときまだ停電が続いており、少々計算が狂っていたことを知りました。東日本大震災の事も思い出されました。

2-2 東日本大震災の記憶

東北地方太平洋沖地震と気象庁より名前をつけられた災害は、その後、津波被害と原子力発電所被害も加わり、地震とは別に、政府は東日本大震災と名前をつけました。

平成23年3月11日、金曜日、地震当日、私は東京で会議があるため東京モノレールに乗っていましたが、午後2時48分整備場駅で停車いたしました。モノレ

ール列車の横揺れがあり「あー揺れているな」程度しか思いませんでしたが、一部の人はあわてて駅に降り立ちました。半分くらいの人たちはまだ座席に座ったままで、本を読んだりしていました。1週間ほど前に娘のいる岩手で地震があったので、携帯電話をかけましたがつながりません。メールで「地震あり、そっちは大丈夫？」と入れておき、これは届くようでした。札幌の自宅への携帯もつながらず、メールで安否を聞くと盛岡は停電、ただ事ではないようです。数分たってもモノレールは動かず、乗務員の指示で駅に降ろされました。駅も高いところがあるので階段をおりて改札口の近くまで降りましたが、人が多かったため一時的にと駅外に出してくれました。その後は東京の多くの帰宅難民に混ざって歩き回りました。日帰りの予定でしたから午後7時30分の航空券がとってありましたが、モノレールもストップのままで空港へも行けません。モノレールの改札口には閉鎖中の知らせが貼ってあったままでした。どこも宿泊できる場所はありませんでした。

当日歩くこと15,000歩、またモノレールの天王洲アイル方向に行きました。午後8時頃第一ホテル東京にたどり着きました。レストランでわずかに残っていたものを注文し、そのままフロントの椅子で座りこんでいました。しばらくして、ホテルのスタッフが宴会場で横になってもよい旨教えてくれ、シーツと毛布を貸してくれ一夜を明かしました。幸い次の日は帰宅できました。自分の事はその程度でした。しかしその後のニュースで、大震災であることが少しずつわかってきました。

阪神淡路大震災後、いろいろな所でその対応策が考えられていましたが、透析に携わっている私は、透析患者のことを考える必要がありました。大平整爾先生と札幌市透析医会会長戸澤修平先生、そして当院の古井秀典先生と話し合いを行い、北海道透析医会、札幌透析医会、北海道透析療法学会が合同してその件について至急対策を練りました。東北大学で宮崎真理子先生たちが寝る暇もなく、1回2時間の透析で、ほぼ1日中透析を回しているとの情報が入りました。戸澤先生が日本透析医会と密接に連絡を取り、多くの患者を北海道に受け入れることとし、その後80名の透析患者を自衛隊機で緊急避難として空輸し、札幌市内の透析施設に送り届けました。

2-3 胆振東部地震のその後

東日本大震災の記憶から、今回の胆振東部地震においても、停電が長引けば緊急避難の要請が必要かとも思っていました。幸いなことに約40時間で少しずつ停電は解決し、なんとか透析難民は出さずに済みました。今回は、断水は少なく9月のあまり寒くないこと

が不幸中の幸いでした。

日本透析医会は透析患者の安全確保に全力をささげ、なるべく活動を行っています。また透析患者の不利益に対しても対策を講じています。北海道透析医会もその趣意に同調して活動していけるよう努力したいと考えます。

常任理事会だより

山川智之

本稿では、前号で報告後、平成30年7月27日、9月28日、10月19日（9月はWeb会議）に開催された計3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. 災害対応について

今年は災害が大変多く、透析医療に影響を与えた災害も少なくありませんでした。

- ① 2018年6月18日 大阪府北部地震。7施設が一時的に透析不能となる。
- ② 2018年7月6日～平成30年7月豪雨。岡山、広島施設が大きな被害。
- ③ 2018年9月4日～平成30年台風21号。大阪、兵庫で停電が多発。
- ④ 2018年9月6日 北海道胆振東部地震。広域停電により北海道のほぼすべての透析施設が影響を受ける。
- ⑤ 2018年9月30日～台風24号。愛知、静岡で停電。

それぞれ、日本透析医会は行政と連携しながら、災害対応にあたってまいりました。被害状況、対応の詳細につきましては、2019年4月発刊予定の日本透析医会雑誌34巻1号でご報告させて頂く予定です。

その中でも平成30年7月豪雨災害は、広島県、岡山県を中心に透析医療に大きな被害をもたらしました。これを踏まえ、東日本大震災、熊本地震と同様、日本透析医会として支援金を募りましたところ、関係各方面より多大なご支援を賜り総額53,461千円の支援金をお預かりさせていただきました。支援金の配賦については、現地視察なども参考に、被災施設の修繕に多額の費用を要することを勘案、岡山県医師会透析医部会、広島県透析連絡協議会に厚く配分させていただくことになりました。詳細につきましては、ホームページをご参照ください。

2018年10月2日には健康局がん・疾病対策課長および担当者と面談させて頂き、行政と医療者が連携した透析医療の災害対策の今後の方向性を中心に意見交換させて頂きました。

2. 支部設立について

9月の常任理事会において日本透析医会群馬県支部および福井県透析施設ネットワークより、また、11月の常任理事会において琵琶湖透析医会より支部設立についての申請があり承認されました。

現時点での支部のない県は二つ（鳥取，愛媛）となりました。

3. 日本透析医会研修セミナーについて

2018年11月11日に仙台・江陽グランドホテルにて，研修セミナー「透析医療における Current Topics 2018（仙台開催）」を開催しました。テーマは「今日の透析療法—抱える諸問題と解決への模索—」としました。多数の方に参加頂きありがとうございました。

来年度は，春は2019年5月19日（日）に総会と東京で同時開催，2019年秋は11月3日（日），熊本での開催を予定しております。

学会案内

<p>第17回 日本フットケア学会年次学術集会</p> <p>開催日：2019年2月9日（土）～2月10日（日）</p> <p>会 長：佐藤元美 （新城市民病院腎臓内科・人工透析センター）</p> <p>会 場：名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）</p> <p>URL：http://www.mtoyoy.jp/footcare17/index.html</p>	<p>第9回 透析運動療法研究会</p> <p>開催日：2019年2月10日（日）</p> <p>大会長：森山善文（医療法人偕行会 名古屋共立病院 ウェルネスセンター）</p> <p>会 場：名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）</p> <p>URL：http://www.exercise2019.jp/index.html</p>
<p>第52回 日本臨床腎移植学会</p> <p>開催日：2019年2月13日（水）～2月15日（金）</p> <p>会 長：仲谷達也（大阪市立大学大学院医学研究科 泌尿器病態学）</p> <p>会 場：ナレッジキャピタル コングレコンベンション センター（大阪府大阪市）</p> <p>URL：http://www.congre.co.jp/52jsrct/index.html</p>	<p>日本医工学治療学会第35回学術大会</p> <p>開催日：2019年2月22日（金）～2月24日（日）</p> <p>大会長：金子岩和（東京女子医科大学臨床工学部）</p> <p>会 場：御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター 1F, 2F（東京都千代田区）</p> <p>URL：http://jste35.jp/</p>
<p>The 24th International Conference on Advances in Critical Care Nephrology (AKI & CRRT 2019)</p> <p>開催日：2019年2月26日（火）～3月1日（金）</p> <p>会 場：Manchester Grand Hyatt （San Diego, California）</p> <p>URL：http://crrtonline.com/crrtconference/</p>	<p>第3回 日本CKD-MBD研究会学術集会・総会</p> <p>開催日：2019年3月2日（土）</p> <p>会 長：宮本賢一（徳島大学医科栄養学科）</p> <p>会 場：御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター （東京都千代田区）</p> <p>URL：http://ckdmbd.jp/meeting/index3.html</p>
<p>第92回 大阪透析研究会</p> <p>開催日：2019年3月3日（日）</p> <p>代表者：高橋延行（関西医科大学香里病院）</p> <p>会 場：大阪国際会議場（大阪府大阪市）</p> <p>URL：http://plaza.umin.ac.jp/odm/</p>	<p>第9回 日本腎臓リハビリテーション学会学術 集会</p> <p>開催日：2019年3月8日（金）～3月10日（日）</p> <p>大会長：武居光雄（医療法人光心会 諏訪の杜病院）</p> <p>会 場：B-ConPlaza（別府国際コンベンションセンタ ー）（大分県別府市）</p> <p>URL：http://www2.convention.co.jp/9jsrr/</p>

学会案内

第34回 日本ハイパフォーマンス・メンブレン研究会

開催日：2019年3月9日（土）～3月10日（日）
 会長：水口 潤（川島病院）
 会場：日本消防会館 ニッショー・ホール
 （東京都港区）
 URL：http://www.hpm-net.jp/01_news.html

国際腎臓学会（the ISN World Congress of Nephrology）

開催日：2019年4月12日（金）～4月15日（月）
 会場：Melbourne, Australia
 URL：<http://www.isnwc2019.org>

第107回 日本泌尿器科学会総会

開催日：2019年4月18日（木）～4月21日（日）
 会長：市川智彦
 （千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学）
 会場：名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）
 名古屋学院大学白鳥学舎クラインホール
 （愛知県名古屋市）
 URL：<http://www.congre.co.jp/jua2019/index.html>

第46回 日本血液浄化技術学会学術大会・総会

開催日：2019年4月19日（金）～4月21日（日）
 大会長：村上 淳（東京女子医科大学臨床工学部）
 会場：御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター
 （東京都千代田区）
 URL：<http://46thjstb.jp/>

第116回 日本内科学会総会・講演会

開催日：2019年4月26日（金）～4月28日（日）
 主宰会長：長谷川好規（名古屋大学呼吸器内科学分野）
 会場：ポートメッセなごや（愛知県名古屋市）
 URL：<http://www.naika.or.jp/meeting/116-info/>

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、原則として原著、総説は12,000字、短報は3,200字までとし、図表1枚につき400字を減ずる。ただし、会誌編集委員会から依頼した原稿はこの限りではない。
 - (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。なお、末尾には利益相反状況を明記する。
 - 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) 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「医薬品の薬価取載等について」
<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

33巻（2018年）も最後の3号が発刊されました。今回も恒例のカレントトピックス、実態調査報告、臨床研究などいずれも著者の方々渾身の報告です。忙しいこととは存じますが、会員の皆様には是非ご一読くださいますようお願い申し上げます。

また、今回の33巻3号では診療報酬改定に関する報告もごぞいます。最近の診療報酬改定は年々、厳しくなっていますが、本年の診療報酬改定では効率的施設運営に対する評価が通常とは真逆になり、困惑している先生方が多いのではないのでしょうか。特に看護師、臨床工学技士など人的資源を含む医療資源が限られ、住民、患者さんの高齢化が著しい田舎では、透析医療の安全性が損なわれ、透析治療が破綻、崩壊しかねない危うい改定です。

我々透析にかかわる医療者の倫理性が疑われた結果なののでしょうか？ いずれ、社会保障審議会医療保険部会および医療部会、中央社会保険医療協議会のメンバーの皆様には、厚生労働省保険局医療課医療指導監査室編集の「保険診療の理解のために」に記載されている医療法の目的「医療を受ける者の利益の保護及び良質かつ適切な医療を効率的に提供する体制の確保を図り、もつて国民の健康の保持に寄与する」を思い起こしてもらいたいものです。

会誌編集委員 佐藤 壽伸

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
伊丹 儀友	久野 勉
小岩 文彦	佐藤 壽伸
篠田 俊雄	原田 孝司

日本透析医会雑誌

Vol. 33 No. 3 2018

平成 30 年 12 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