

● 巻 頭 言 ●

日本透析医会の今後の課題について—委員会活動の活性化および組織率向上—

日本透析医会副会長 隈 博 政 1

● 透析医療における Current Topics 2020 (WEB 開催) ● (2020 年 10 月)

当院のバスキュラーアクセス (VA) 治療と心機能も含めた評価

横浜第一病院バスキュラーアクセスセンター 笹 川 成 3

どうかわる? ..腎性貧血治療—大阪急性期・総合医療センター

林 晃 正 9

どこまでできる? ..透析診療に遠隔医療

福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座/福島県立医科大学病院人工透析部 風 間 順 一 郎 18

どこまで広がる? ..腹膜透析—現状と課題—

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 伊 藤 恭 彦 24

どう対応する? ..多発・多様化する災害の影響—白鷺病院

山 川 智 之 28

新型コロナウイルス感染症対策—下落合クリニック

菊 地 勘 34

● 医療制度・医療経済 ●

第 25 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

穴 戸 寛 治

太 田 圭 洋 40

● 医療安全対策 ●

2019 年度災害時情報ネットワーク活動報告および 2020 年度の活動計画

日本透析医会災害時情報ネットワーク/日本透析医会災害時透析医療対策委員会 森 上 辰 哉

日本透析医会災害時情報ネットワーク 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 54

令和 2 年 7 月豪雨について—熊本県における対応—

熊本県臨床工学技士会/嘉島クリニック 西 村 典 史

熊本県臨床工学技士会/朝日野総合病院 浦 田 浩 史

熊本県臨床工学技士会/熊本機能病院 山 田 佳 央

嘉島クリニック/熊本県透析施設協議会 嶋 田 英 敬

熊本県透析施設協議会/済生会熊本病院 副 島 一 晃 57

委員会報告「透析排水管理に必要な除害施設の導入：東京都 23 区内を例として」を

公開するにあたって—日本透析医学会学術委員会透析排水管理ワーキンググループ 61

透析排水管理に必要な除害施設の導入：東京都 23 区内を例として

日本透析医学会学術委員会透析排水管理ワーキンググループ委員長 峰 島 三 千 男

同 委員/日本透析医学会学術委員会委員長 友 雅 司

日本透析医学会理事長 中 元 秀 友

日本透析医学会学術委員会透析排水管理ワーキンググループ委員/日本透析医会 穴 戸 寛 治

日本透析医会会長 秋 澤 忠 男

日本透析医学会学術委員会透析排水管理ワーキンググループ委員/日本臨床工学技士会 内 野 順 司

日本臨床工学技士会理事長 本 間 崇 63

● 実態調査 ●

透析患者に対する鉄含有リン吸着薬使用に関するアンケート調査

—————	兵庫県透析医学会学術統計委員会	河野 圭志	
	藤森 明 吉矢 邦彦	米本 佐代子	
	山本 貴敏 荒川 俊雄	永井 博之	
	齊藤 雅文 石井 洋治	平林 俊明	68

● 臨床と研究 ●

新しい機序の慢性心不全治療薬と腎障害患者における使い方

—————	熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学	向山 政志	76
-------	---------------------	-------	----

透析患者の心房細動治療はどこまで行うべきか

—————	信楽園病院	池上 龍太郎	
		松原 琢	
	みつまクリニック	三間 渉	84

透析患者において検出された悪性腫瘍の多くは透析前の時期から持ち越されている

—国レベルで行われた前向き疫学研究の分析からみえた新知見—

—————	新北九州腎臓クリニック	海津 嘉蔵 田中 寧子	90
-------	-------------	-------------	----

ネフロン数とCKD—なぜ日本人に透析患者が多いのか?—

—————	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	坪井 伸夫	100
-------	-------------------	-------	-----

腸内細菌と腎不全

—————	東北大学病院腎・高血圧・内分泌科/東北大学東北メディカル・メガバンク機構	菊地 晃一	
	東北大学病院腎・高血圧・内分泌科/東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野		
	/医学系研究科病態液性制御学分野	阿部 高明	107

● トピックス ●

日本腎臓病協会の目指すところ—日本透析医会との関連性—

—————	島根大学医学部附属病院腎臓内科	伊藤 孝史	
	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科CKD・CVD 地域連携包括医療学	内田 治仁	
	川崎医科大学腎臓・高血圧内科	柏原 直樹	114

在宅血液透析管理マニュアル改訂の経緯と論点

—————	日本透析医会腎不全対策委員会在宅血液透析部会/白鷺病院	山川 智之	125
-------	-----------------------------	-------	-----

● 各支部での特別講演抄録 ●

***2年度

《静岡県》 HIV感染透析患者の受入れとネットワークの構築について

—————	国立国際医療研究センター病院腎臓内科	日ノ下文彦	131
-------	--------------------	-------	-----

《神奈川県》 新型コロナウイルス感染症の現状と透析施設における感染対策

—————	日本透析医会新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ委員長		
	/医療法人社団豊済会理事長/下落合クリニック院長	菊地 勘	133

● 公募研究助成 ●

***26年度

〈論文〉

腹膜透析患者における腹膜障害と心血管病イベント発症予測因子としての新規マーカー：

Pentraxin 3 (PTX3) に関する研究

	順天堂大学医学部腎臓内科	神田 怜生 中田 純一郎	
		富野 康日己 鈴木 祐介	
	順天堂大学医学部腎臓内科/順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科	井尾 浩章	135

***30 年度

〈報告書〉

ヘミンは CLEC-2 と GPVI/FcR γ を介して血小板を活性化し、横紋筋融解による

急性腎障害を悪化させる——山梨大学医学部附属病院検査部 大竹 志門

山梨大学医学部臨床検査医学 大石 沙織 築地 長治

佐々木 知幸 白井 俊光

山梨大学医学部人体病理学 大石 直輝 近藤 哲夫

山梨大学医学部附属病院輸血細胞治療部 高野 勝弘

山梨大学医学部附属病院検査部/山梨大学医学部臨床検査医学 井上 克枝 141

● 透析医のひとりごと ●

私と透析医療—多くの人に導かれて、最後のささやき—

みやぎ清耀会緑の里クリニック 穴戸 洋 146

● 神田秘帖 ●

13. 学術刊行物——日本透析医会名誉会長/増子クリニック 山崎 親雄 152

● たより ●

島根県透析医会だより——島根大学医学部附属病院腎臓内科/島根県透析医会会長 伊藤 孝史 155

福島県支部だより——日本透析医会福島県支部支部長 熊川 健二郎 158

常任理事会だより——日本透析医会常務理事 山川 智之 161

● 事業計画・収支予算 ●

令和3年度事業計画・収支予算—— 165

投稿規程—— 174

編集後記——会誌編集委員 原田 孝司 178

お知らせ

通常総会について *i*

春期研修セミナー（WEB開催）について *ii*

研修セミナーの開催予定について *iii*

透析医療の自主機能評価指標の公開について（お願い） *iii*

令和3年度日本透析医会公募研究助成金の申請について *iv*

メールアドレスの登録について（お願い） *v*

会員情報の変更について（お願い） *v*

2021年度年会費納入について（お願い） *v*

透析患者の医療・福祉ニーズに関する調査のご協力について（お願い） *vii*

令和3年度透析療法従事職員研修のお知らせ（日本腎臓財団） *viii*

日本透析医会の今後の課題について

——委員会活動の活性化および組織率向上——

(公社) 日本透析医会

副会長 隈 博政

2005年の福岡県西方沖地震を契機として山崎親雄前会長時代に常任理事に就任、2009年より12年間副会長の任を務めて参りましたが、その間、災害対策や感染対策では、SARS、新型インフルエンザ、HIV、感染性廃棄物などに取り組み、診療報酬関係では自立支援医療費（更生医療）や特定疾患療養管理料の算定など、そして最も困難であった日本透析医会の組織改編と定款変更を行った事が、昨日の事のように思われます。しかしながら残された課題が委員会活動の活性化、および組織率向上です。

委員会活動の活性化については、2017年4月号（Vol. 32, No. 1）の巻頭言に、「法人設立30周年を迎えるにあたり～委員会組織の再構築～」と述べましたが、その一部を再掲致します。

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

新たな業務を担当する委員会を設置して、委員会活動の活性化に取り組むこととした。

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

また、問題意識が高く立派な活動をしているが、1人医師での開業のためこれらの委員会活動に参加しにくい透析医も、全国には多数おられることと思う。Web会議のシステムを導入することで、熱意のある会員の積極的な参加をお願いしたい。」

組織率向上については、当会の会費を下げた上で、日本透析医学会の定款に「日本透析医学会の医師会員は、日本透析医会の会員であること。」を加えていただくよう、日本透析医学会の斎藤理事長に直接お願いしたこともありました。

日本医師会の組織率向上に向けた具体的な方策が参考になると考えています。つまり、①入会のメリットを示す「入会勧誘ツール」とその活用、②各都道府県支部における成功事例の収集・共有と検証、③日本透析医会未入会の支部会員解消に向けた各都道府県支部への働き掛けの強化、④会費額・会費区分定義の見直しに向けた検討、等が挙げられています。また、⑤「医師会」というブランド力の向上、を掲げています。

①の入会のメリットについては、各都道府県において日本透析医会会員のみでの連絡網・会合が形成され、有益な情報の共有化を行う事が重要であり、更にスピード感が必要でメーリングリストの活用などが考えられます。

会員へのメールは、今回のコロナ対策でも活用されています。このたび、新型コロナウイルス感染症対策を兼ねて、理事のメーリングリスト、支部長のメーリングリストを作成いたしました。理事

会、支部長会議の活性化を通じて、組織率向上に寄与すれば幸いです。

医療事故に際しては、中小病院や診療所の院内事故調査の支援など医療安全への取り組みや、医療訴訟への支援などを通じて、日本透析医会は「会員を守る」ことができるということを示し続ける必要があります。

②の各都道府県支部における成功事例の収集・共有と検証については、北海道（札幌）、愛知県、大阪府、福岡県が参考になると考えています。

福岡県では、県行政が運営している災害メール「まもる君」への医療機関登録の権限を福岡県透析医会が有しており、会員の医療機関のみを登録しているため、組織率はほぼ100%です。さらに、福岡県透析医学会会員は福岡県透析医会会員であること、という会則を設け若手透析医の入会を促進しています。

この福岡県透析医会会員を日本透析医会に入会していただく勧誘を、福岡県透析医学会の開催会場で毎年行っています。さらに、福岡県透析医会の理事は日本透析医会へ入会する事、となっています。理事を徐々に交代させながら、日本透析医会会員を増加させる仕組みを作っています。

③の日本透析医会未入会の支部会員解消に向けた各都道府県支部の活動の強化については、各都道府県支部に組織強化担当理事・事務局の設置が望まれます。

最後になりますが、医会活動の方向性は「会員および患者のためになる」のか、「組織率向上になる」のか、を念頭に置けば自ずと定まり、具体的な企画も浮かんでくると思います。

後進の方々のご活躍を期待して、巻頭言とさせていただきます。

当院のバスキュラーアクセス (VA) 治療と心機能も含めた評価

笹川 成

横浜第一病院バスキュラーアクセスセンター

key words : シヤント閉鎖術, 過剰血流, 血流抑制術, VA 外来紹介時必要書類

要 旨

透析患者は高齢化しており, 死亡原因の第1位は心不全となっている。シヤントは動静脈を吻合することにより完成するが, 動脈圧により静脈壁が引き延ばされ血流量が増加する。心不全を合併する前にシヤント閉鎖または血流抑制術を行う必要がある。シヤント閉鎖術を行った症例は全観血的手術 1,632 例中 27 例, 過剰血流抑制手術では全観血的手術数 1,632 例中 12 例であった。シヤント閉鎖術後死亡に至った症例の EF は 45.9% であったが, 生存症例は 40.4% と乖離があった。また過剰血流手術の術前, 術後 CTR 変化では 12 例中 6 例が減少したが 3 例は増大しており, 人工血管内挿術 7 例中, 2 例で CTR が増大していた。心機能は臨界点を超えると収縮能が低下し, CTR の改善には至らなかったためと思われる。高齢透析患者, 長期透析患者の増えている現在, 改めて適正な心機能評価と時機を失さない血流抑制や閉鎖術が必要である。

緒 言

透析患者は高齢化しており, 死亡原因の第1位は心不全となっている。シヤント (arteriovenous fistula; AVF, arteriovenous graft; AVG) は一般的に 500~1,200 ml/分の血流があり, 心拍出量に影響を及ぼすため作製から修復には心機能の評価が欠かせない。透析バスキュラーアクセスインターベンション治療 (VAIVT) 治療後数日で再開塞や夜間心不全にて来院する症例も年間数例存在したことから, 作製から治療

を行う場合, クリニックからの情報を明確化し総合的に評価をしている。また独自のバスキュラーアクセス (vascular access; VA) 加療に対する中止基準を設け, それに従って VA 治療を行っている。

当院で行った AVF, AVG 閉鎖に至った症例と血流抑制術を施行した症例の検討を行った。

1 対象症例・観察期間

2018 年 4 月~2020 年 3 月で, シヤント (AVF, AVG) 閉鎖術を行った 27 症例, 及び過剰血流手術を行った 12 症例である。

2 結 果

シヤント閉鎖術を行った症例は全観血的手術 1,632 例中 27 例であった。内訳は内シヤント 24 例, 人工血管 3 例であった。AVF, AVG 閉鎖術の原疾患は慢性糸球体腎炎 33%, 糖尿病 15%, 腎硬化症 11%, 多発性嚢胞腎 7%, 腎尿路腫瘍 4% であった。透析導入からシヤント閉鎖までの平均日数は 4,998.3 日 (13.6 年) で心不全症状を呈していた症例は 12 例であった。これらの患者の平均の CTR は 57.3%, EF は 43.0% であった。また追加手術として上腕動脈表在化術を行った症例は 16 例, カフ型カテーテル留置術を行った症例は 11 例であった (表 1)。

シヤント閉鎖術を行った症例で生存症例と死亡症例の比較を行った。死亡は 10 例で, 平均年齢は 76.4 歳に比し生存 17 例の平均年齢は 69.6 歳であった。左室駆出率 (ejection fraction; EF) は死亡症例の 45.9%

表1 シヤント閉鎖術

観察期間	2018年4月～2020年3月
閉鎖術件数/手術件数	27件/1,632件
内シヤント：人工血管	24：3
男女比	14：13
平均年齢	72.2歳（52～90歳）
透析導入からシヤント閉鎖までの平均日数	4,998.3日（13.6年）
心不全症状を呈していた症例	12例
追加手術	
上腕動脈表在化術	16例
カフ型カテーテル留置術	11例
平均CTR	57.3%
平均EF	43.0%

表2 シヤント閉鎖術（生存症例と死亡症例の比較）

	数 (例)	平均年齢 (歳)	CTR (%)	EF (%)	導入から 結紮(日)	糖尿病	大動脈弁 狭窄症	肺高血圧
死亡	10	76.4	57.8	45.9	3,720	1	5	0
生存	17	69.6	54.6	40.4	5,750	3	2	3

CTR：心胸比，EF：左室駆出率

表3 過剰血流抑制術

観察期間	2018年4月～2020年3月
血流抑制手術/手術件数	12件/1,632件
男女比	7：5
平均年齢	64.7歳（51～82歳）
透析導入からシヤント血流抑制術までの平均日数	4,390.3日（約12年）
人工血管内挿術	7例
橈骨動脈バンディング術	2例
人工血管バイパス術	1例
シヤント縫縮術	2例
術後死亡症例（2020/09まで）	0

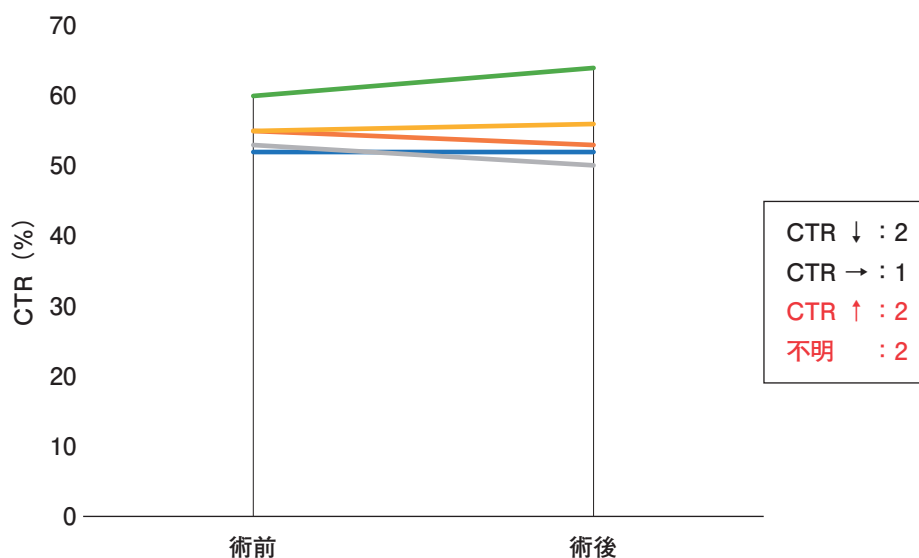


図1 人工血管内挿術によるCTRへの影響

に対して生存症例は40.4%と低かった。また死亡症例では、糖尿病症例は1例で生存症例は3例であり、大動脈弁狭窄症は死亡症例では5例、生存症例では2例であった(表2)。

当院にて行った過剰血流抑制手術では、全観血的手術数1,632例中12例であった。血液透析導入からシャント血流抑制手術までの平均日数は4,390.3日(約

12年)であった。内訳は人工血管内挿術7例、橈骨動脈バンディング術2例、人工血管バイパス術1例、シャント縫縮術2例であった。術後死亡症例はなかった(表3)。

人工血管内挿術では術前、6カ月後のCTRで縮小した症例は2例で、拡大した症例は2例であった(図1)。内挿した人工血管は全例延伸ポリテトラフルオロ

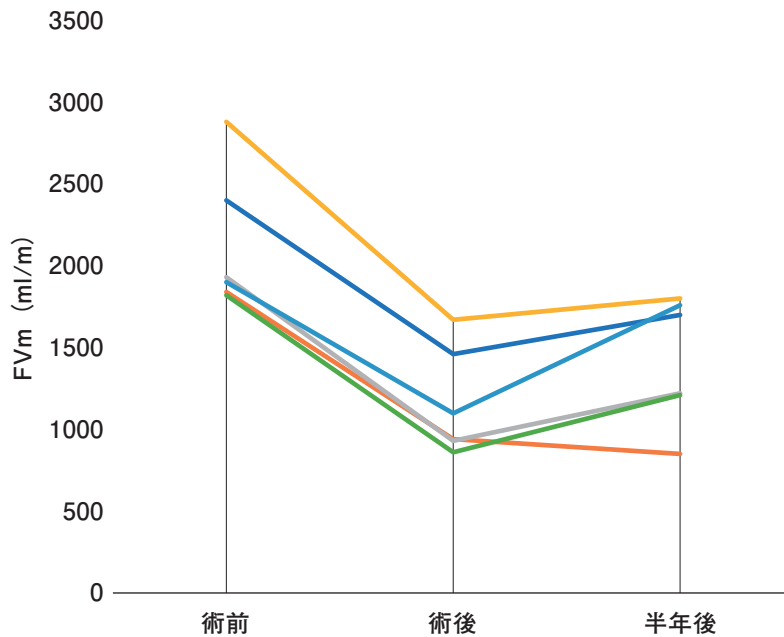


図2 人工血管内挿術の術前、術後、半年後のFVm (ml/m)
平均人工血管長 6.75 cm, 制御率は術直後 53.9%, 半年後 66.9%.

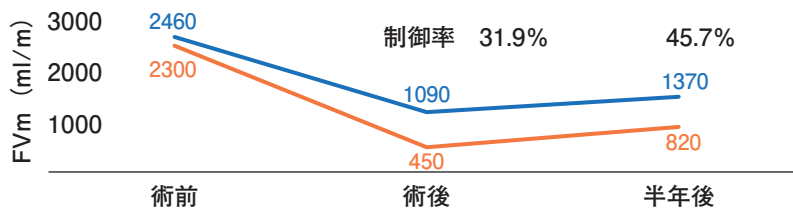


図3 橈骨動脈バンディング術による上腕動脈血流量

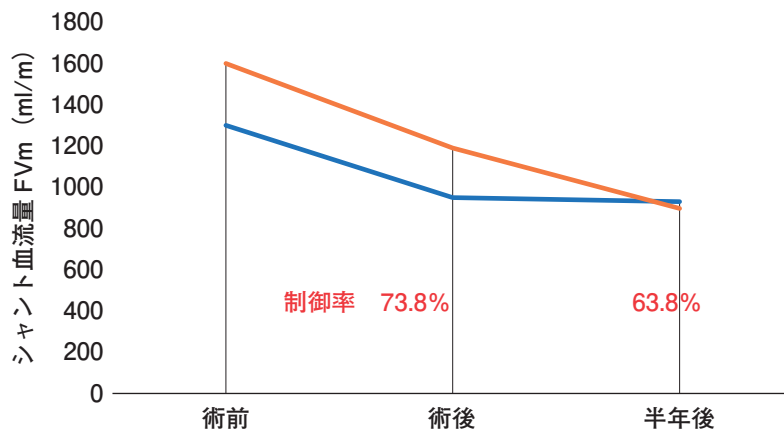


図4 シャント縫縮術による上腕動脈血流量

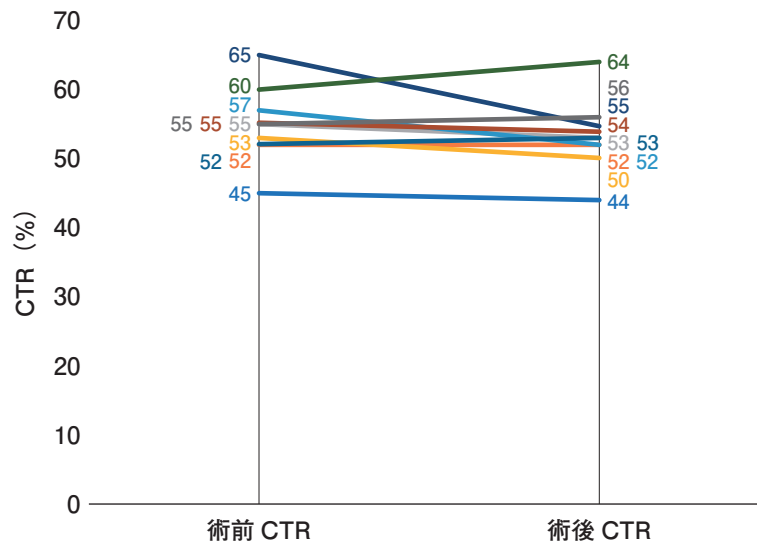


図5 過剰血流手術前後におけるCTRの変化

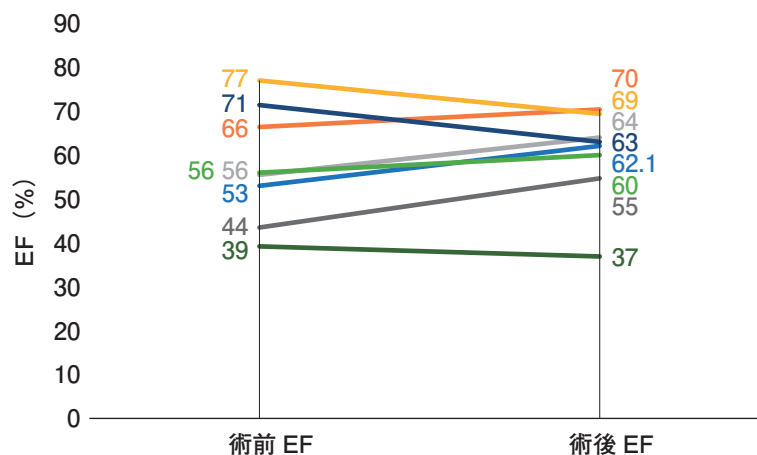


図6 過剰血流手術の術前・術後におけるEFの変化

エチレン (ePTFE) で、平均人工血管長は 6.75 (4~9 cm) cm であった。血流制御率は術直後 53.9% で 6 カ月後は 66.9% であった (図 2)。また EF は 10.9% の改善を認めた。

人工血管バイパス術は 1 例であったが、半年後の CTR は改善し、血流制御率は術直後 42.9%、3 カ月後は 39.2% であった。

橈骨動脈バンディング術は 2 例で、CTR が縮小した症例は 1 例、血流制御率は術直後 31.9%、3 カ月後 45.7% であった (図 3)。

シャント縫縮術の血流抑制率は術直後で 73.8%、6 カ月後は 63.8% であった (図 4)。

過剰血流手術術前、術後の CTR 変化では増大した症例は 3 例、不変 1 例、減少した症例は 6 例であった (図 5)。過剰血流手術の術前、術後における EF 変化では、12 例中 5 例は改善、3 例が悪化した (図 6)。

3 考 察

当院では年間約 5,400 件の VA 手術を行っている。内訳は VAIVT 4,727 件、内シャント 230 件、人工血管 151 件、上腕動脈表在化 50 件、カフ型カテーテル 89 件である。

内シャント (AVF, AVG) 閉鎖術原疾患では慢性糸球体腎炎が 33% と最多で、次いで糖尿病 15%、腎硬化症 11% であった。透析導入時原疾患や透析患者原疾患から糖尿病患者が多いと予測していたが多くはなかった。透析導入から閉鎖までの平均日数が 4,998.3 日 (13.6 年) であり、現在から逆算するとまだ慢性糸球体腎炎が低下傾向ではあるとはいえ原疾患の第 1 位であり、糖尿病は第 2 位³⁾であったことから妥当な数値と言える。追加手術は 16 例が上腕動脈表在化術で 11 例がカフ型カテーテル術であった。これは返血

静脈の有無で選択した。平均 CTR 57.3% で EF 43.0% であったが、日本透析医学会のバスキュラーアクセス作製および修復に関するガイドラインによれば、「内シヤントの適応は著明な溢水がないにもかかわらず、EF が 30% 以下の著明な心機能低下を認める場合は、AVF や AVG 以外の VA の作製を考慮する。人工血管の適応は心負荷に耐え末梢循環不全もないが、AVF を作製することができない症例、上腕動脈表在化術の適応は内シヤントによる心負荷に耐えられないと予想される症例 (EF が 30~40% 以下) カフ型カテーテルの適応は高度の心不全症例」とされている¹⁾。

シヤント閉鎖術 生存者と死亡者の比較では死亡症例 (10 例) の平均年齢は 76.4 歳で、平均 CTR 57.8%、大動脈弁狭窄症を合併していた症例は 5 例であった。これは生存例と比較して妥当な数値と言えるが、生存症例 (17 例) 中平均 EF 40.4% に比して死亡症例では 45.9% であった。心不全が進行している場合には、シヤント閉鎖は心不全改善につながらないため^{2,3)}と思われる。

死亡症例では透析導入から 3,720 日 (約 10 年) で糖尿病原疾患が慢性糸球体腎炎を超える時期であり、生存例 5,750 日 (約 15 年) はまだ慢性糸球体腎炎が多かった時期であった。今後は、糖尿病原疾患が増えているため、シヤント閉鎖の時期を失すると死亡症例も増えることが予想される。また生存症例は大動脈弁狭窄症が死亡症例に比して少ないことも影響していると思われる。死亡症例では平均年齢が生存症例よりも 6.8 歳高く CTR も 3.2% 大きく、高齢、保有心血管合併症が考えられた。

VA 血流消失により心筋の酸素需要、供給バランスが改善し、生命予後も改善される²⁾ため時機を逸さないシヤント閉鎖が望まれる⁴⁾。

AVF, AVG は一般的に 500~1,200 ml/分の血流があり、心拍出量に影響を及ぼすため修復には心機能の評価が欠かせない。シヤントは人工血管に比べ静脈が引き延ばされ血流が多くなることを経験する。この際、過剰血流を起こす可能性が高い。心拍出量とシヤント流量の関係は杉本らのグラフでわかるとおり、シヤント血流量が増えれば心拍出量も増えるが心拍出量の限界に達すると組織血流量が減少する。透析年月が長くなればなるほどカフ型カテーテルの手術件数や上腕動

脈表在化術の件数は増える。ダーシーの法則・ハーゲンポアズイユの法則によると、小さい半径を長くしてあげることで血流を落とせることになる。

過剰血流に対する血流抑制術には

- ① 動脈/静脈バンディング
- ② 中枢動脈結紮術
- ③ 静脈縫縮術
- ④ 隔壁形成術
- ⑤ 人工血管内挿術 (wrapping 法, 吹き流し法)
- ⑥ 人工血管移植
- ⑦ Miller 法
- ⑧ revision using distal inflow (RUDI) 法

がある。

今回は 動脈バンディング法, 静脈縫縮法, 人工血管内挿術 (wrapping 法, 吹き流し法), 人工血管移植法を比較検討したが、症例数が少ないため術式による術指呼の優劣は評価できなかった。過剰血流手術の術前, 術後 CTR 変化では 12 例中 6 例が減少したが 3 例は増大しており、人工血管内挿術 7 例中、2 例で CTR が増大していた。心機能は臨界点を超えると収縮能が低下し、CTR の改善には至らなかったためと思われる。

野島が推奨する GIT (人工血管内挿+ラッピング, graft inclusion technique) 法では遠隔期の制御率 42% であった⁵⁾が、当院では 66.2% と多かった。人工血管長は野島より長かったが中枢静脈の太さや柔軟性が関係していたと思われる。

過剰血流抑制術式は多数あり、多施設で検討をすることで心機能温存のためのスタンダード術式決定が可能と思われる。

以前はクリニックからのシヤント音減弱, 脱血不良, 止血困難, 静脈圧上昇などの症状・兆候があった場合には診察し、表在超音波検査, 血管造影検査を行い治療方針を決定していた。しかしながら、VAIVT 治療後数日で再閉塞や夜間心不全にて来院する症例も年間数例存在したことから、クリニックからもらう情報を増やし、総合的に評価してから治療することとした。

内容は

- ① 診療情報提供書
- ② 内服薬 (他院処方も)
- ③ 最新の採血結果 (血算, 生化学, HBs, HCV, ワ氏)

- ④ 直近 3 回分の透析経過表・透析条件
- ⑤ 心臓超音波検査（半年以内の検査結果）
- ⑥ 禁忌薬剤・アレルギー既往の有無
- ⑦ 直近のバスキュラーアクセス手術記録
- ⑧ ワーファリン服用者は PT-INR, 直近 3 カ月の心胸比（画像は不要）

等である。これにより治療の効果は上がった。

また独自の VA 加療に対する中止基準を設け、それに従って VA 治療を行っている。VA 治療の絶対的中止基準は

- ① 推定右室収縮期圧（RVSP）50 mmHg 以上
- ② severe AS
- ③ 胸部 XP にて肺うっ血
- ④ 在宅酸素療法（HOT）を除く低酸素血症
- ⑤ 最終透析後体重が DW + 2.0 kg 以上

である。

相対的中止基準は

- ① 推定右室収縮期圧（RVSP）40 mmHg 以上
- ② moderate AS
- ③ CTR 60% 以上
- ④ EF 35% 以下
- ⑤ 過去の VA 治療にて心不全発症
- ⑥ 最終透析後体重 DW + 1.5 kg 以上
- ⑦ 収縮期血圧 220 mmHg 以上
- ⑧ 収縮期血圧 80 mmHg 以下
- ⑨ 心拍数 120 回/分以上持続
- ⑩ 心拍数 40 回/分以下持続

である。なお、相対的基準に当てはまる場合は適宜、胸部 XP, UCG や ECG を施行し絶対的中止基準に当てはまらないかをチェックする。これらを術前に評価

をすることで術後心合併症を防いでいる。

結 語

当院のシャント閉鎖を要する症例の検討と心機能保護のための血流抑制術を検討した。高齢透析患者、長期透析患者の増えている現在、改めて適正な心機能評価と時機を失さない血流抑制や閉鎖術が必要である。VA 診察, シャント閉鎖, 血流抑制術に対して明確な診断基準が無いため、今後、多施設による検討が必要と思われた。

利益相反

申告すべき COI はありません。

文 献

- 1) 日本透析医学会：慢性血液透析用バスキュラーアクセス作製及び修復に関するガイドライン。透析会誌 2011; 44(9) : 855-937.
- 2) Timmis AD, et al. : The influence of hemodialysis fistulas on circulatory dynamics and left ventricular function. Int J Artif Organs 1982; 5 : 101-104.
- 3) Kurita N, et al. : Arteriovenous access closure in hemodialysis patients with refractory heart failure : a single center experience. Ther Apher Dial 2011;
- 4) Bos WJ, et al. : Effects of arteriovenous fistulas on cardiac oxygen supply and demand. Kidney Int 1999; 55 : 2049-2053.
- 5) 野島武久, 他 : 過剰血流シャントに対する graft inclusion technique 術式の詳細と従来法の比較。腎と透析 2012; 72 (別冊アクセス 2012) : 152-154.

参考 URL

- ‡1) 「日本透析医学会統計資料」<https://docs.jsdt.or.jp/overview/file/pdf/02.pdf> (2020/10/9)

どうかわる？・・・腎性貧血治療

林 晃正

大阪急性期・総合医療センター

key words : erythropoiesis stimulating agents (ESA), 目標ヘモグロビン, ESA 低反応性, hypoxia inducible factor (HIF), HIF-PH 阻害薬

要 旨

わが国における腎性貧血治療の歴史は、まさに erythropoiesis-stimulating agents (ESA) の歴史であり、1990 年、recombinant human erythropoietin (rHuEPO) 製剤の使用が可能となって以降、2020 年でちょうど 30 年となる。目標ヘモグロビン (Hb) については、1998~2009 年に発表された大規模臨床試験の結果から、Hb の正常化は心血管イベントならびに死亡リスクの増加に繋がるとされた。しかし、これらの大規模臨床試験の事後解析の結果、ESA 低反応性の病態自体とそれに対する高用量 ESA 投与が、心血管疾患発症ならびに死亡リスクを増加させたと考えられている。

2019 年には低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor; HIF) の水酸化を阻害する薬剤、すなわち prolyl hydroxylase (HIF-PH) 阻害薬が登場した。HIF-PH 阻害薬は、エリスロポエチン (EPO) 産生刺激に加えて鉄の造血系への動員を促進させる。現在 5 種類の HIF-PH 阻害薬が開発されており、phase II・III の臨床試験では従来の ESA と同等の貧血改善効果が認められている。一方、HIF-PH 阻害薬による、癌の増殖、網膜症増悪、肺高血圧症、血栓塞栓症、血圧上昇など造血系以外への好まざる影響が懸念される。

上記のごとく、今後の腎性貧血治療においては、ESA 低反応性の評価と原因精査、ESA 低反応性患者に対する最適な ESA 投与量と目標 Hb 値の設定、さらには HIF-PH 阻害薬適応患者の見極めと長期にわた

る実臨床での安全性の評価が重要となる。

はじめに

わが国において、慢性腎臓病 (CKD) に合併する腎性貧血に対する治療は、遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤 (recombinant human erythropoietin; rHuEPO) が、1990 年に透析患者に対して、そして 1994 年より保存期 CKD 患者に対して使用可能となった時期に遡る。当初、目標ヘモグロビン (Hb) 値は 10g/dL 前後とされたが、次第に Hb 値の正常化が議論されるようになった。残念ながら、1998~2009 年に発表された Normal Hematocrit Cardiac Trial, CHOIR, TREAT などの大規模臨床試験の結果は一貫して Hb 値の正常化は心血管イベントならびに死亡率増加に繋がるというものであった^{1~3)}。しかし、これらの大規模臨床試験の事後解析の結果、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agents; ESA) 反応性不良の患者に対して、高用量の ESA を使用しても Hb 値が正常化しなかった患者の予後が不良であることが示された^{4~6)}。さらに ESA 投与量の減量目的あるいは目標 Hb 値を達成するために ESA に併用されてきた鉄剤についても、酸化ストレスの増大⁷⁾に加え貯蔵鉄による感染症リスクの増加⁸⁾、さらには機能的鉄欠乏による ESA 低反応性への関与⁹⁾などが指摘された。それ故、生理的 EPO 濃度で造血を刺激し、鉄代謝を改善し、鉄の造血への有効利用を可能とする貧血治療薬の開発が望まれてきた。

1992 年低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor;

HIF) の発見¹⁰⁾以降, HIF の分解に関与する HIF プロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase; PH) を安定化させる HIF-PH 阻害薬が新たな腎性貧血治療薬として注目されている¹¹⁾. Phase II・III の臨床試験では, 従来の ESA と同等の貧血改善効果が認められており, 同時にヘプシジンの低下, トランスフェリンの増加など, 鉄が造血に有効利用されることも示されており^{12~15)}, 従来反応性が不良とされる炎症存在下においても, ESA に比して優れた貧血改善効果を示す¹⁶⁾. 一方, HIF-PH 阻害による, 癌の増殖, 網膜症増悪, 肺高血(圧)ならびに全身血圧上昇, 血栓塞栓症など造血系以外への臓器や組織に対する好まざる影響が懸念されることから¹⁷⁾, 実臨床においてより長期の安全性について検証する必要がある.

1 ESA 治療における目標ヘモグロビン値

ESA の臨床使用が始まった 1990 年代当初, 血液透析患者については透析後の血液濃縮, 保存期 CKD 患者については血圧上昇による腎機能増悪等への懸念から, ESA 治療における目標 Hb 値は 10 g/dL 程度 (partial correction) が推奨されていた. その後多くの観察研究や小規模な介入研究において, Hb 値を正常に近づけることで, 腎機能や左室肥大さらには QOL が改善すること, さらには Hb 値が高く維持されている患者の生命予後が良好であることなどが示された^{18~21)}.

2000 年代に入ると, ESA による Hb の正常化 (normalization) と partial correction の心血管イベントや死亡といったアウトカムに対する影響を比較検討した大規模な無作為化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) が実施された. 1998 年に発表された Normal Hematocrit Cardiac Trial では¹⁾, 虚血性心疾患あるいはうっ血性心不全の既往のある血液透析患者を対象に, エポエチンアルファによりヘマトクリットの正常化を目標とする群と 30% を目標とする群で, 死亡あるいは心血管イベントの発症頻度が比較された. 残念ながら, 正常化を目標とした群で有意にイベント発生が多く, 中間解析の結果試験が中止された. 2006 年に発表された保存期 CKD ステージ 3~4 の患者を対象とした CHOIR 試験では²⁾, エポエチンアルファにより Hb 13 g/dL 以上を目標とする群において, Hb 10.5~11 g/dL を目標とする群に比して死亡を含む心血管イベント発症が有意に多く, やはり中間解析の結果, 試験が中止された. 2009 年に発表された TREAT では³⁾, 2 型糖尿病を合併した保存期 CKD ステージ 3~4 の患者を対象に, ダルベポエチンアルファにより Hb 13 g/dL を目標とする群とプラセボ群で, 死亡ならびに心血管イベントの発症頻度が比較された. その結果, 死亡や心血管イベントについては, 両群において有意差を認めなかったが, Hb 13 g/dL を目標とした群において, 脳卒中の発症が有意に増加した. これ

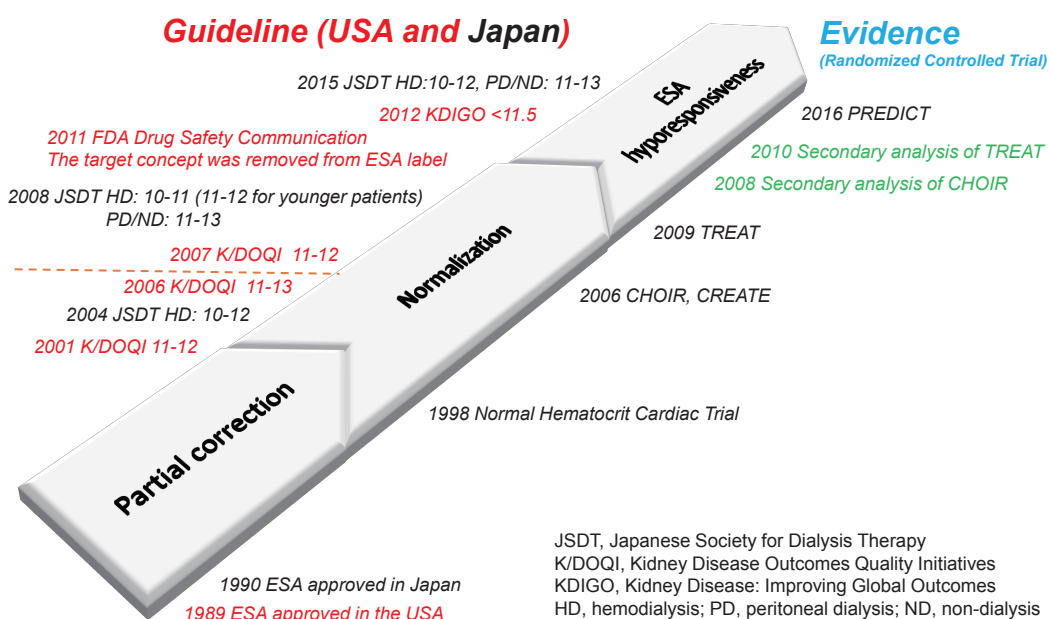


図 1 腎性貧血治療における目標ヘモグロビン値の変遷 (著者作成)

らの大規模 RCT の結果が発表される中、K/DOQI のガイドラインは、2006 年に設定した目標 Hb の上限 13 を翌 2007 年にすぐさま 12 に下方修正し²²⁾、2011 年には FDA は ESA のラベルから「目標 Hb 10~12 g/dL」という記述を削除し²¹⁾、2012 年 KDIGO のガイドラインは、目標 Hb の上限を 12 から 11.5 とさらに下方修正した²³⁾ (図 1)。

一方、2015 年版日本透析医学会のガイドラインでは、上述の海外のエビデンスやガイドラインを参考にしつつも、保存期 CKD 患者や PD 患者における目標値は Hb 11~13 g/dL、HD 患者では Hb 10~12 g/dL と高く設定している²⁴⁾。それは後述する ESA 反応性の差やそれによる ESA 使用量の差が大きく異なること、さらには動脈硬化の程度や心血管疾患合併症の頻度が大きく異なるという患者背景の差を考慮してのことである。

2 ESA 低反応性

2-1 大規模 RCT の事後解析

2008 年さらには 2010 年にそれぞれ CHOIR 試験と TREAT の事後解析の結果が発表された。CHOIR 試験において、Hb 正常化群に割り付けられた患者が、4 カ月と 9 カ月の時点で実際に達成した Hb 値と心血管イベントの発生頻度、週当たり 2 万単位という高用量の ESA を使用した患者の割合をみると、いずれの時点においても実際に目標を達成した患者群すなわち反応良好群では、目標を達成できなかった反応不良群に

比して、明らかに心血管イベントが少なくなっており、さらに反応不良群では高用量の ESA を使用された患者の割合が高くなっていた⁵⁾ (図 2)。

TREAT も同じような視点から事後解析が行われており、ダルベポエチンアルファを 0 週と 2 週の 2 回投与し、4 週後の Hb の変化量を四分位に分け、最も反応が不良であった最低四分位の患者群と、他の 3 つの四分位グループをまとめた患者群、そしてプラセボ群の 3 群間で死亡あるいは心血管イベントの発生状況が比較された。その結果、上述の CHOIR 試験の事後解析同様、最も反応が不良であった患者群が他の患者群に比して明らかに死亡あるいは死亡を含む心血管イベントの発症が高率であった。さらに、ダルベポエチンアルファ開始後 12 週以降において、最も反応が悪い患者群では目標 Hb 13 g/dL を達成するために、最も反応が良い患者群に比して、約 2 倍のダルベポエチンアルファが使用されていた⁶⁾。

CHOIR 試験や TREAT の事後解析の結果、目標 Hb 値を正常に近づけることよりも、反応性の悪い患者に高用量の ESA を使用することが予後を悪化させる可能性が示されたことにより、ESA 低反応性という概念が注目されるようになった。

これまでの各国のガイドラインでは、ESA 低反応性は「一定量の ESA 使用下でも目標 Hb に達しない場合」と定義されていたが、これらの定義はあくまで主観的なものであり、少なくとも予後不良と関連した定義ではなかった。一方、2012 年に発表された KDIGO

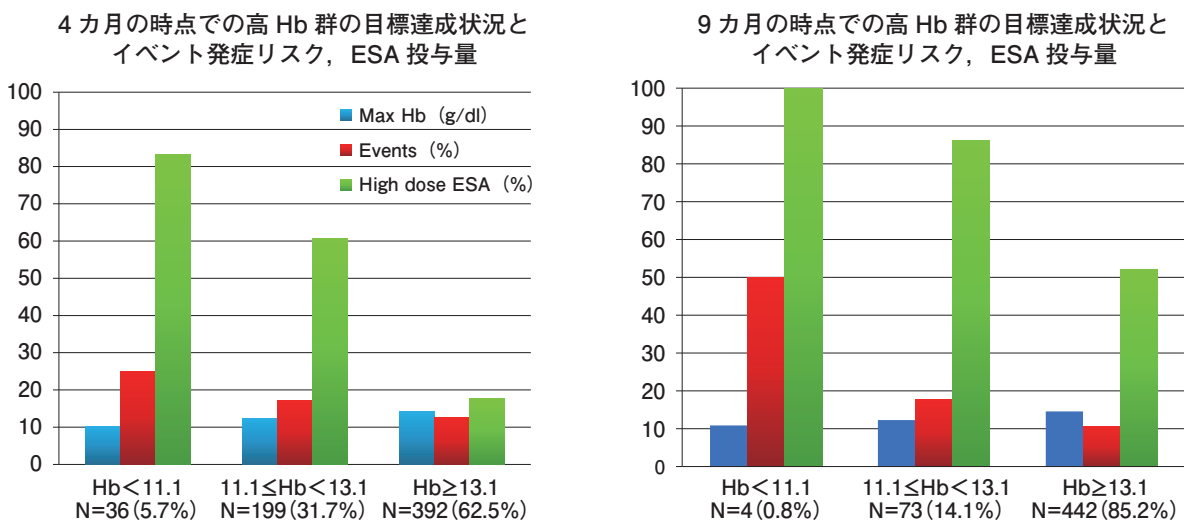


図 2 CHOIR 試験の事後解析—ESA 反応性と予後—
 ESA : erythropoiesis stimulating agents, Hb : hemoglobin
 (文献 5 より引用・著作作図)

ガイドラインでは、先ほどの TREAT の事後解析結果を踏まえ、ESA 投与開始後 1 カ月の時点で Hb の上昇を認めない場合を低反応性と定義した²³⁾。これは、この定義にあてはまる患者群が明らかに死亡や心血管イベント発症リスクが高いというエビデンスに基づいたものであった。

2-2 わが国における ESA 反応性の実態と患者予後

TREAT に参加した患者は、2 型糖尿病を合併し、動脈硬化も高度に進行しており、約 6 割の患者が心血管合併症を有していたことなど、我が国の CKD 患者とは背景を異にすることから、上述した KDIGO の「低反応性」の定義をそのままわが国の CKD 患者にあてはめることはできない。そこで、2015 年版日本透析医学会の腎性貧血治療ガイドラインでは、ESA 低反応性の定義について以下のように記載されている²⁴⁾。

- ① ESA 低反応性は、一定の指標（初期反応性の場合、体重当たり一定量の ESA を投与し、一定期間後の Δ Hb 値から算出）を用いて、予後との関連について検討された前方視的試験の結果で定義されるべきであるが、現時点でそのようなデータが存在しない。したがって、ESA 低反応性を明確な数字をもって定義することは困難である。
- ② わが国の保険診療上認可されている用法・用量で Hb 値が上昇しないか、あるいは目標 Hb 値が維持できない場合は「ESA 低反応性」である可能性がある。

ここで、「保険診療上認可されている用量」は決し

て通常用量を意味するのではなく、上述の CHOIR 試験や TREAT で使用されたかなりの高用量の ESA の使用まで認められているということに注意しておく必要がある。

そこで、わが国の CKD 患者において、ESA 低反応性を予後と関連した明確な指標で定義するために、BRIGHTEN が計画・実施された²⁵⁾。全国 168 施設から腎性貧血を合併し、ESA 未使用の CKD 患者 1,980 名が登録され、ダルベポエチンアルファ投与後 2 年間前向きに観察され、腎イベントや心血管イベントが記録された。本試験の最終解析結果は現在論文化の途中であるが、この BRIGHTEN のデータを用いて、ダルベポエチンアルファ投与開始後 12 週の時点における初期反応性の実態、ならびに初期反応性に関与する因子について解析が行われた²⁶⁾。

その結果、解析対象者 1,695 名中 225 名（13.3%）の患者において、12 週の時点で Hb が不変あるいは低下していた。BRIGHTEN は観察研究であり、ダルベポエチンアルファの投与量や投与間隔はあくまでも担当医の判断に委ねられているということを考慮すべきではあるが、反応性不良の患者が一定数存在することが明らかとなった。さらに、多変量解析の結果、ダルベポエチンアルファに対する初期反応性不良に関与する因子として CRP 高値、NT-proBNP 高値、尿蛋白高値が同定された。すなわち ESA 開始の際、これらの因子が存在する場合、まずはその原因を精査・治療することで ESA 反応性が改善する可能性が期待できる。

また、ダルベポエチンアルファの市販後調査として

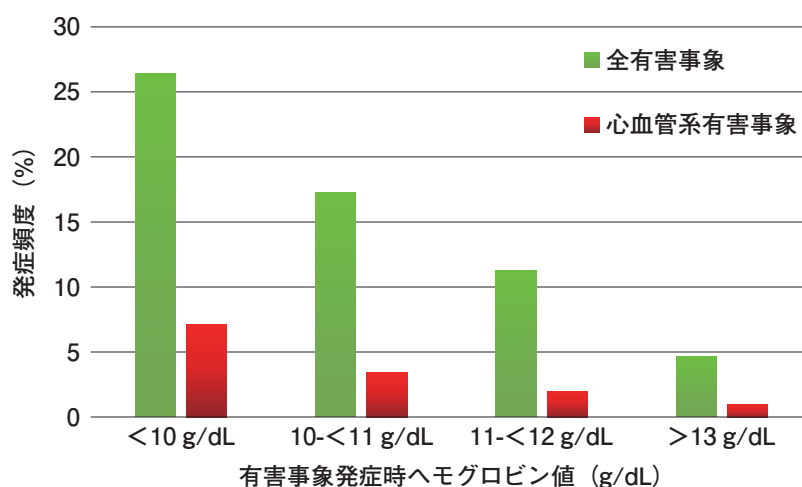


図3 有害事象発症頻度と発症時のヘモグロビン値 (DREAM-J)

Patients in the safety analysis set with available Hb values ($n=5517$) were subject to analysis.

(文献 27 より引用・著者作図)

実施された DREAM-J は、全国 966 施設から登録された約 5,600 名に対しダルベポエチンアルファが投与され、3 年間前向きに様々なイベントが記録された²⁷⁾。有害事象発症頻度を有害事象発症時の Hb 値で層別化すると、Hb 値が低い患者群において有害事象の発症頻度は高くなっており (図 3)、心血管イベントについても同様であった。つまり、ESA に対する反応性が不良である程、心血管イベントを含めた有害事象の発症頻度が高くなるということを示唆している。

3 HIF-PH 阻害による腎性貧血治療

3-1 HIF-PH 阻害薬の貧血改善効果とその特徴

HIF には α と β の 2 つのサブユニットがあり、HIF- α は恒常的に合成されているが、通常酸素状態ではプロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylases; PH) により直ちに水酸化され分解される。一方、低酸素状態では PH の活性が低下するため、HIF- α は核内に移行し、エリスロポエチン (EPO)、EPO 受容体、トランスフェリン、トランスフェリン受容体、腸管の divalent metal transporter 1 (DMT1) や duodenal cytochrome b (DCYB) などの遺伝子の発現を促進させヘプシジンの産生も低下することで、鉄の有効利用を伴った造血が亢進することから (図 4)、HIF-PH を阻害する薬

剤 (HIF-PH 阻害薬) が腎性貧血治療薬として期待されている。

ロキサデュスタットの臨床試験では、エポエチンアルファで Hb 値が維持されている血液透析患者ならびに ESA 未投与の保存期 CKD 患者に対して、ロキサデュスタットを週 3 回投与することにより、用量依存性に Hb 値が上昇し、ヘプシジンは低下することが示されている (図 5)^{12,13)}。ヘプシジンを低下させ鉄を造血に動員しやすくするのが HIF-PH 阻害薬の第一の特徴である。また、血液透析患者ならびに保存期 CKD 患者において、ロキサデュスタット投与後の内因性 EPO 濃度のピーク値は、健常人の高地順応あるいは急性出血時の内因性 EPO 濃度と同程度であり、エポエチンアルファを静脈内投与した値の約 1/5 程度)^{12,13)}、生理的 EPO 濃度で造血が可能であるというのが、HIF-PH 阻害薬の第二の特徴である。

ロキサデュスタットは 2018 年、世界に先駆けて中国の透析患者に対して使用が認可された。その中国におけるロキサデュスタットの臨床試験 (Phase 3) において、使用されたロキサデュスタットならびにエポエチンアルファの投与量と維持 Hb 値を CRP 値で層別化した解析によると (図 6)¹⁶⁾、エポエチンアルファでは CRP 高値群において正常群に比して維持 Hb

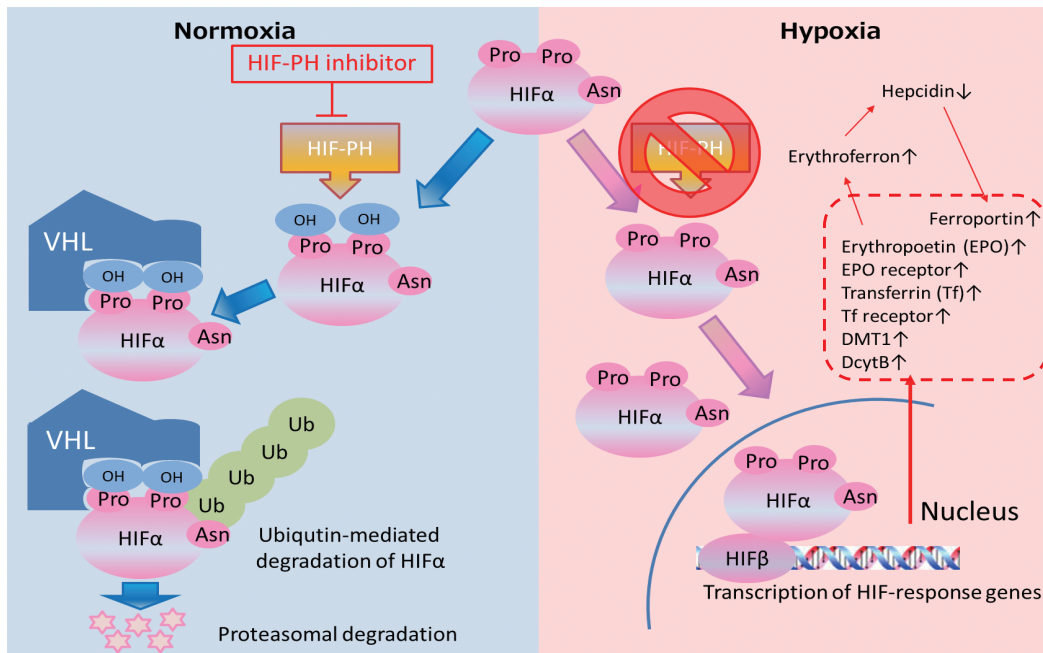


図 4 HIF 経路と HIF-PH 阻害による造血作用

HIF : hypoxia inducible factor, PHD : prolyl hydroxylase, OH : hydroxyl group, Pro : proline residue, Asn : asparagine residue, VHL : von Hippel-Lindau protein, Ub : ubiquitin, EPO : erythropoietin, DcytB : duodenal cytochrome B, DMT1 : divalent metal transporter (著者作成)

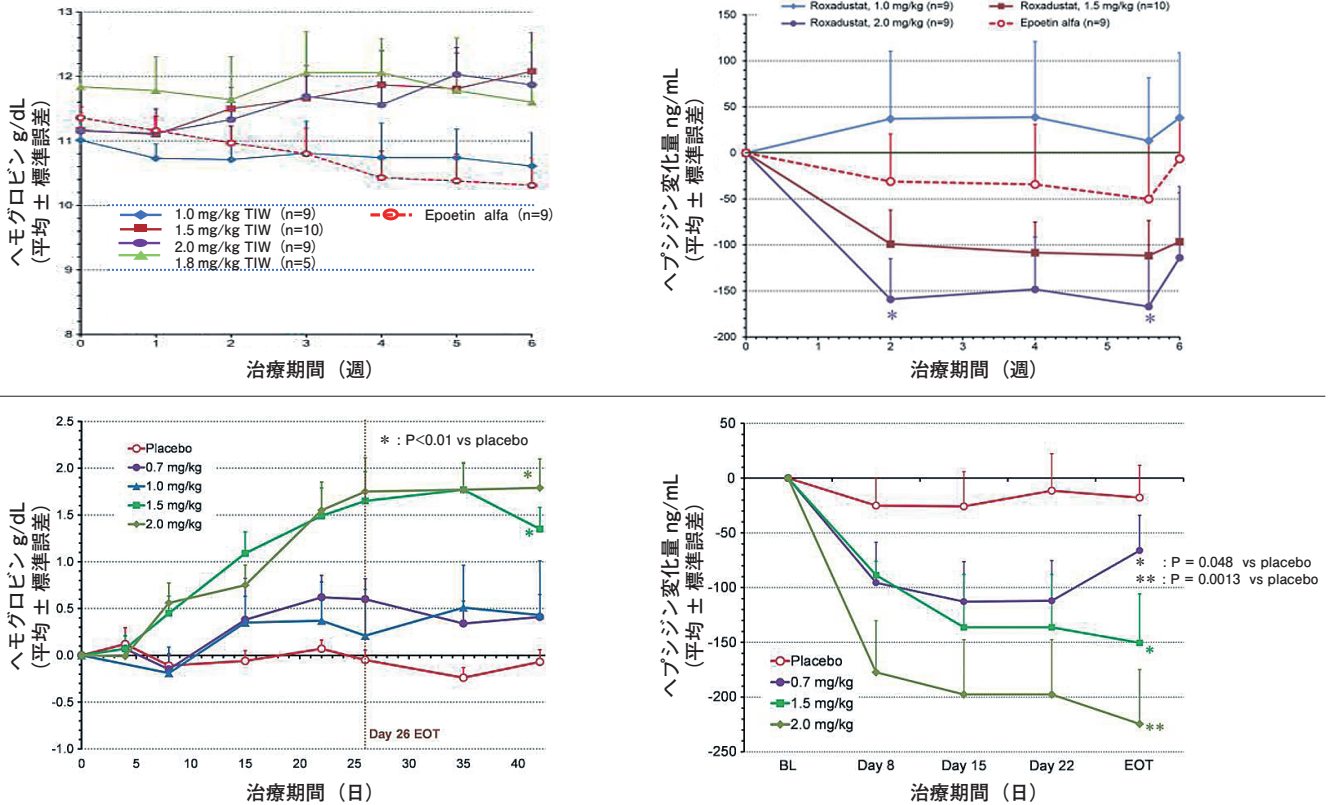


図5 血液透析患者（上段）ならびに保存期CKD患者（下段）におけるロキサデュスタット投与後のヘモグロビンならびにヘプシジンの変化
（文献 12, 13 より引用）

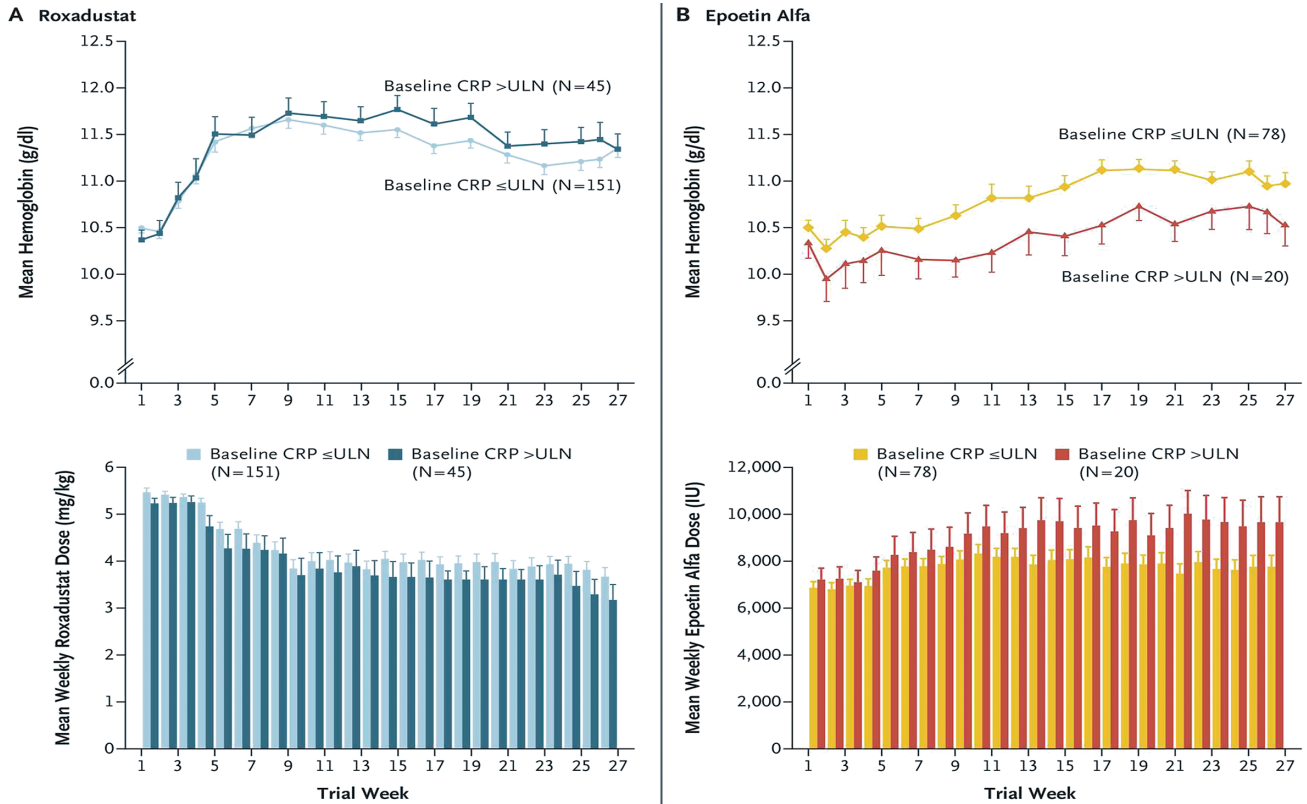


図6 CRP値別にみたロキサデュスタットとエポエチンアルファの平均投与量と維持Hb値の推移
ULN : upper limit of normal range
（文献 16 より引用）

表 HIF-PH 阻害薬の利点と使用にあたっての注意点

1. 利点
<ul style="list-style-type: none"> • 生理的内因性 EPO 濃度で貧血改善効果が得られる • ヘプシジン低下により、機能的鉄欠乏において鉄の造血への利用を促進させる • 炎症があっても用量をあまり増加させずに貧血改善効果が得られる • 経口の腎性貧血治療薬であり、注射のための来院が不要
2. 注意点
<ul style="list-style-type: none"> • 血栓・塞栓症の懸念 • 血管新生による網膜疾患の悪化への懸念 • 悪性腫瘍に対する悪影響（増殖や転移）への懸念 • 細菌感染症増悪への懸念 • 低酸素シグナル亢進による心血管系に対する長期的影響への懸念 • 血糖・尿酸代謝への懸念

著者作成

値が低く、投与量は逆に多くなっている。すなわち、CRP 高値群ではエポエチンアルファに対する反応性が低下している。一方ロキサデュスタットの場合、CRP 高値であっても投与量を増加させることなく Hb 値が維持されており、炎症のある状況つまり ESA 反応性が低下する状況でも十分な造血効果が発揮できており、これが HIF-PH 阻害薬の第三の特徴である。

ダプロデュスタットについても、わが国での臨床試験 (Phase 3) においてダルベポエチンアルファに対する非劣勢が示されているが、同時に erythropoietin resistance index (ERI) 別のそれぞれの薬剤の投与量と維持 Hb 値が解析されており¹⁴⁾、Hb 11 g/dL 前後を維持するため、ダルベポエチンアルファでは ERI が高くなると投与量もそれに比例して多くなるが、ダプロデュスタットではその傾向は緩徐であり、前述のロキサデュスタット同様、ESA に対する反応性不良の患者に対しても、あまり用量を増加させることなく貧血改善効果が得られる。

3-2 HIF-PH 阻害薬使用における注意点 (表)

HIF は多くの遺伝子の転写を促進させるため、造血系以外の臓器や組織への影響は未知数である。特に vascular endothelial growth factor (VEGF) 産生亢進による網膜疾患の増悪や悪性腫瘍の増殖・転移促進は最も懸念される。

ダプロデュスタット開発時のデータによると、造血を刺激するのに十分な投与量において VEGF の上昇は見られていないが²⁸⁾、HIF-PH 阻害薬投与開始時ならびに投与中は眼科の定期受診と悪性疾患の定期スクリーニングは必須と考えられる。また、長期投与によ

る慢性の低酸素シグナル亢進が全身血圧や肺血管抵抗を含めた心血管系にどのように影響するのかについても多少懸念される。

実臨床のデータは存在しないが、心臓特異的に PHD2 と PHD3 の発現を抑制したマウスの 5 週齢の時点における心臓の形態的・機能的変化、ならびに心筋細胞におけるミトコンドリアの変化について評価した研究によると、PHD2 と PHD3 の発現を共に抑制すると、左室後壁が薄くなり、拡張末期径が増大し、収縮能は低下し、ミトコンドリアの面積ならびに DNA が低下する。これは慢性的な HIF の安定化がミトコンドリアの変性を介して虚血性心筋症様病態を誘導する可能性を示している²⁹⁾。

ただし、遺伝子改変マウスと PHF-PH 阻害薬内服による PIH-PH 阻害のレベルは全く異なっており、ヒトにおける HIF-PH 阻害薬の慢性的な影響について現時点では不明と言わざるを得ない。

おわりに

今後の腎性貧血治療においては、ESA 低反応性の評価と原因精査、ESA 低反応性患者に対する最適な ESA 投与量と目標 Hb 値の設定、そして HIF-PH 阻害薬の適応患者の見極めが重要となる。さらに HIF-PH 阻害薬の長期安全性については、今後実臨床においてきわめて慎重な観察が必要である。

利益相反申告

講演料 (中外製薬)

文 献

- 1) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. : The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339 : 584-590.
- 2) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2085-2098.
- 3) Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361 : 2019-2032.
- 4) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al. : Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 : 1077-1083.
- 5) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-a dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74 : 791-798.
- 6) Solomon SD, Uno Hajime, Lewis EF, et al. : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1146-1155.
- 7) Breuer W, Ronson A, Slotki IN, et al. : The assessment of serum nontransferrin-bound iron in chelation therapy and iron supplementation. *Blood* 2000; 95 : 2975-2982.
- 8) Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, et al. : Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 : 655-663.
- 9) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. : Thresholds of Iron Markers for Iron Deficiency Erythropoiesis. Finding of The Japanese Nation-wide Dialysis Registry. *Kidney Int* 2015; 5 (Suppl.) : 23-32.
- 10) Semenza GL, Wang GL : A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12 : 5447-5454.
- 11) Gupta N, Wish JB : Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors : A potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 : 815-826.
- 12) Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. : Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis : A phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 : 912-924.
- 13) Besarab A, Provenzano R, Hertel J, et al. : Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 1665-1673.
- 14) Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, et al. : Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia : A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15 : 1155-1165.
- 15) Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, et al. : Clinical Trial of Vadadustat in Patients with Anemia Secondary to Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2017; 45 : 380-388.
- 16) Chen N, Hao C, Liu BC, et al. : Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381 : 1011-1022.
- 17) Sanghani NS, Haase VH : Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia : Current clinical experience. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26 : 253-266.
- 18) Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, et al. : Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function : a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66 : 753-760.
- 19) Akaishi M, Hiroe M, Hada Y, et al. : Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease. *J Cardiol* 2013; 62 : 249-256.
- 20) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2071-2084.
- 21) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. : Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006) : results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 3643-3653.
- 22) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease : 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 : 471-530.
- 23) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; (Suppl 2) : 279-335.
- 24) 日本透析医学会 : 2015年版「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.
- 25) Kato H, Nangaku M, Hirakata H, et al. : Rationale and design of observational clinical research in chronic kidney disease patients with renal anemia: renal prognosis in patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agents, darbepoetin alfa (BRIGHTEN Trial). *Clin Exp Nephrol* 2018; 22 : 78-84.
- 26) Hayashi T, Kato H, Tanabe K, et al. : Initial responsiveness to darbepoetin alfa and its contributing factors in non-dialysis chronic kidney disease patients in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2020; <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01969-7>.
- 27) Tanaka T, Nangaku M, Enyu Imai E, et al. : Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis pa-

- tients with chronic kidney disease : a post-marketing surveillance study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23 : 231-243.
- 28) Hara K, Takahashi N, Wakamatsu A, et al. : Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of single, oral doses of GSK1278863, a novel HIF-prolyl hydroxylase inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2015; 30 : 410-418.
- 29) Moslehi J, Minamishima YA, Shi J, et al. : Loss of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in cardiomyocytes

phenocopies ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122 : 1004-1016.

参考 URL

- ‡ 1) FDA Drug Safety Communication : Modified dosing recommendations to improve the safe use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in chronic kidney disease -2011- <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm> (2020/6/15)

どこまでできる？・・透析診療に遠隔医療

風間順一郎

福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座/福島県立医科大学病院人工透析部

key words : 遠隔医療, 地域医療, 維持血液透析, 透析専門医, 集約化

要 旨

わが国の医師不足の主因は、医療の高度な専門化・細分化にある。このために医師の運用はきわめて非効率的になり、医師の実数が少ない地方ばかりでなく、数はいるとされる都市部においても医師の供給は需要に追いついていない。維持血液透析もまた、専門医の監修を要する専門医療である。しかし、患者が週に3回通院しなければならない透析施設は、都市に集約化することができず、究極の地域医療でもある。専門医療と地域医療という相容れない二つを共立させるためには、地域における専門医療へのジェネラリストの参加と、これに対するスペシャリストの遠隔支援が最良の解である。地域の維持透析にもこのスキームが導入されるべきだ。この考えに基づいて、福島県立医大病院は、東日本大震災後に透析難民が続出した南相馬市立総合病院を嚆矢として、福島県内の中小病院の透析室とVPN回線で接続することによってリアルタイムで情報を共有し、透析診療を遠隔支援する試みを開始した。2020年には病院内に「透析遠隔支援室」が設置され、パートナーは3施設となった。2021年中には少なくとも5施設に増える予定である。この透析遠隔支援によって福島県内の過疎地域の透析をバーチャルで福島県立医大病院に集約できれば、少ない専門医の数で県内全域に質の高い透析医療を提供できるのみならず、大学勤務医の経験値の維持や、学生・初期研修医の透析教育の実現化などの副次的効果も期待できるだろう。

はじめに

わが国の地域医療は崩壊している。2021年になって全国各地の医療はCOVID-19のアウトブレイクに伴って崩壊の危機を迎えているが、地域ではそんな突発的事象が起きる前から崩壊していた。これは教育・研修も含めた近代のわが国の医療システムに大きく由来しているものと考ええる。

1 なぜ医師不足なのか

わが国は医師不足であるとしばしば指摘されている。確かに国民人口当たりの医師数はOECD諸国平均の2/3程度にとどまり、ビリから数えた方が早い。それでいて医療機関や病床の数はトップレベルなのだから、確かに医師は働きづめで「足りない」と考えるのも道理である。この状況は、実は改善されているはずなのだ。わが国の人口当たり医師数は、この20年くらい右肩上がりが増え続けており、その上昇スピードは諸外国に引けをとるものではない。ところが、である。この20年の間に、我々が実感する医師不足は解消傾向にあったか？明らかに否である。特に過疎地域の医師不足はますます拍車がかかっている感がある。

これをもって医師不足の本体は「不足」ではなく「局在の不均衡」であるとする意見もあるが、筆者はそれにも賛同しない。「局在の不均衡」が医師不足の本体であるなら、「不足している」地域と同時に「余っている」地域がなければならない。どこにそんな地域があるだろうか？例えば厚生労働省は潜在的に医

師が過剰となる地域を対象として、専攻医の募集数にシーリングをかけるという政策を開始した。本当にその地域でその診療科の医師が余っているなら、シーリングは諸手を挙げて歓迎されるはずだ。ところが、どこの地域もこのシーリングを苦々しく思っており、様々な抜け道を探ってこれに抵抗している。なぜならば、医師過剰とレッテルを貼られた地域でも、専攻医の人手は不足しているからだ。

そう、医師の数は足りないのである。養成しても養成してもまだ足りないのである。筆者は、その背景に、今日の異常に専門化・細分化した医療の姿があると考えている。

2 突き進む専門医療化と地域医療

筆者が臨床医になってから30年以上経過したが、この間、医療は専門化・細分化に突き進んできた。医療界には専門医が溢れている。というか、ほとんど全ての医師が狭い領域のスペシャリストになっているか、それを目指して研鑽している。医育機関もこの傾向に適合し、学生や研修医の期間が終わると、自然とスペシャリストになるように誘導している。指導医がそうなのだから仕方がない。そして指導医は自分の経験、特に自分の成功体験をもとに若手を指導する。狭く深く専門に特化した医師こそが成功する環境で育ってきた指導医は、心から若手のことを気遣って、彼らもまた狭く深いスペシャリストに育て上げようとする。昨今、厚生労働省は総合医などのジェネラリストの育成にも力を入れ始めてきたが、指導医の世代にこのような認識があるうちはなかなか思い通りには進まないだろう。

実は、社会もそれを容認し、これに拍車をかけるように振る舞ってきた。いま、疾患は基本的にその疾患の専門医が診る。確かに医学・医療の発達は日進月歩であり、自分が専門と考える分野の進歩にもキャッチアップしていくことは容易でない。しかし、そう考える医師が嫌がる前に、専門外の分野の診療はまず患者が回避する。医療の結果はあくまでも確率であり、全ての患者に良好な予後がもたらされるわけでもない。しかし、そこに携わった医師が「専門医ではなかった」場合、不良な予後に至れば、最悪の場合は訴訟沙汰に発展することも想定される。疾患をその領域のスペシャリスト以外が診ることは、いま別の意味でリス

クとなってしまったのである。

かくして、疾患はその疾患の専門医が診る。総合医は全ての領域を広く浅く診ることができるが、同時にどの疾患も深くは診ることができないので、結果的にいかなる疾患をも診ることができない。多くの疾患を抱えた患者は、苦しい身体に鞭うちながら、同時に何人も専門医の診療を受けなければならない。ギャグではない。これが現実だ。

個人的には、この狂った現状は人工知能=AIの普及でかなり改善されると予想している。しかし、それは未来の話だ。この歪んだ専門医偏重システムは今日の医療を現在進行形で苛んでいる。その最大の被害者が過疎地域である。

疾患はその疾患の専門医が診る。だからある医療圏で診療を完結させるには、そこに全ての疾患にわたるフルセットの専門医団が必要になる。これは過疎地域にとってクリアすることが限りなく困難なハードルだ。これが賄えないために過疎地を含む多くの地方の医療圏は医療崩壊と呼んでも的外れでないレベルの機能不全に陥っている。

だが、困っているのは地方だけではない。フルセットの専門医団が揃っている都市部であっても、そこにはそれ以上に住民が住んでいる、すなわち医療需要は多いので、それぞれの医師は忙しいのだ。一方、地方は、誰か1人は専門医がいてくれないと医療が成り立たないのだが、患者の数自体は決して多くないので、1人の専門医が診る専門疾患の患者数自体は少ない。そういう地域で専門医療をしても経験は積めないのでキャリアアップにならない。だから専門医は需要の多い都市部に行くのだ。そして地方には1人の専門医も赴任せず、医療は崩壊するのだ。すなわち、今日の行き過ぎた専門医偏重型医療システムでは、医師の運用はきわめて非効率的になり、大勢の医師がいるはずの都市部であっても需要が満たされることはなく、ましてや地域、特に過疎地には絶対に恩恵が行き渡らないようになっている。

3 地域の医療を守るための遠隔医療

というわけで、スペシャリストは都市部にいて当然なのだ。地方にはゲートキーパーである総合医こそが必要なのだ。ただ、それでは専門医療が担保できない。広く浅くトータルに「患者」を診る総合医は、現代医

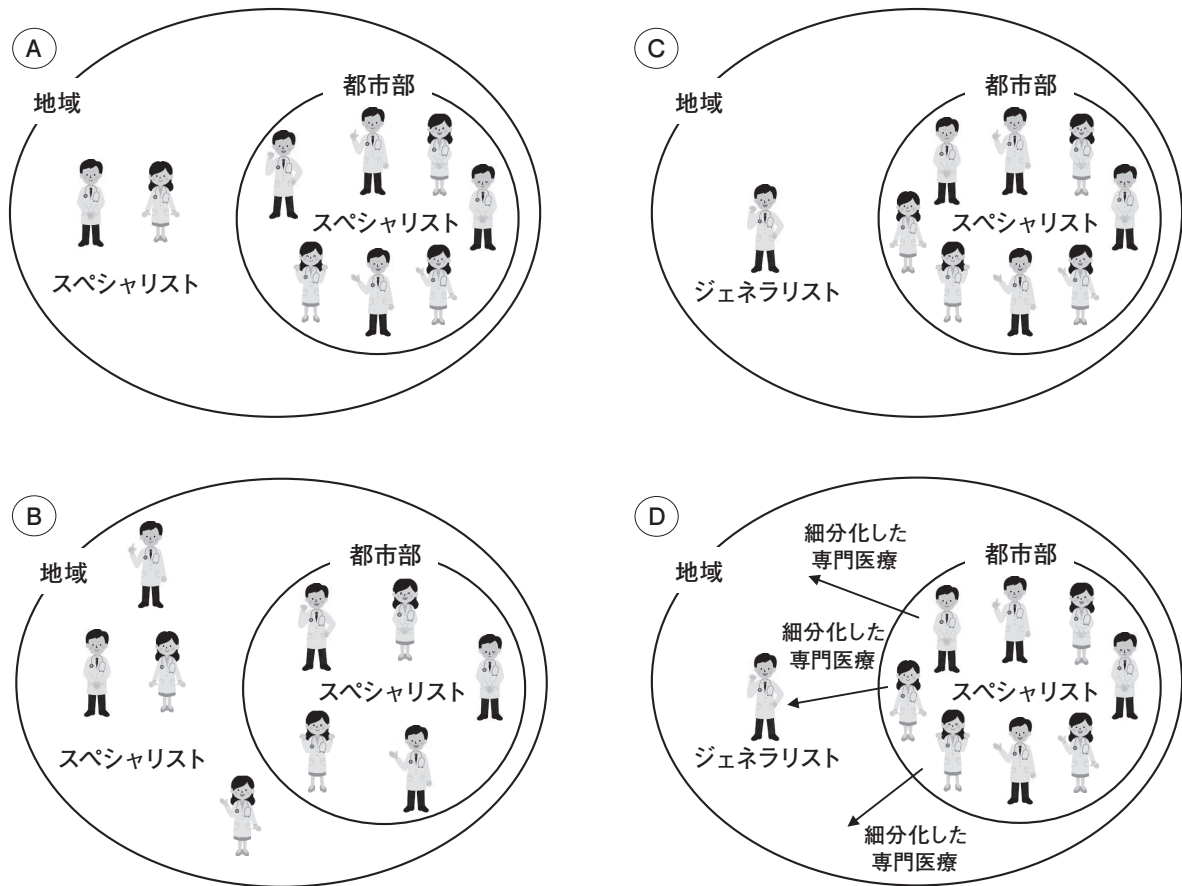


図1 どうすれば過疎地域の医療を維持できるか

A: 現状では、疾患を診るためには地方であれ都市部であれそのスペシャリストが対応する必要がある。しかし、過疎地域では全ての疾患領域のスペシャリストを揃えることができないので、その分野の医療は崩壊する。B: それでは地域にも全ての領域のスペシャリストを配備しようとしたらどうなるだろうか。都市部も地域も同様にスペシャリストは配備されるが、都市部には患者が多いので医師は多忙を極める一方、地域には患者数が少ないので派遣医のキャリア形成にならない。これが派遣医を増やして地域医療を再興させようとする現状の戦略である。C: 故に、スペシャリストは都市部に常勤し、過疎地域は間口の広いジェネラリストがゲートキーパーとなるのが好ましい。D: そして、都市部のスペシャリストが通信手段を用いてジェネラリストに細分化された専門領域についてのサポートを行えばよいのである。これでジェネラリストも最低限のリスクで「疾患」を診療することが可能になる。D to D 型の遠隔医療である。

療では「疾患」を診ることができない。何のサポートもなく総合医が「疾患」を診ることは、今日では彼らに大きなリスクを負わせてしまう。

ならば、都市部のスペシャリストが、大学などのハブ病院に勤務しながら、地方の総合医に専門医療についてサポートすれば良い。医師-医師間、すなわちいわゆる D to D 型の遠隔医療である (図1)。このスキームこそが、現時点の枠組みで過疎地域の医療をサルベージするための切札であろう。

などと言うは易いが、抵抗は強い。最大の抵抗勢力は、地元、特に議会や首長である。どうしても常勤医師の派遣に拘り、それを断念することに直結する遠

隔医療を拒絶するのだ。気持ちはわからなくもない。しかし、総合医はともかく、スペシャリストの過疎地域での常勤は全く現実的でない。それでも要請が止まないで、面倒くさいから医局は「今は派遣できないが、人員が増えたら考える」などと解決するつもりもない返答をするのである。地元もそれでその場は引き下がってくれる。置き去りにされるのは住民である。これが無責任の極みであることに、いつ気づいてもらえるだろうか。

4 地域における維持血液透析の位置づけ

ここで話題を透析医療に転換しよう。我が国の維持

透析患者の総数は年々増加を続け¹⁾、2020年の段階では35万人に迫ると試算される。国民の350~400人に1人であり、決して稀な病態ではない。透析患者の数が多し何よりも理由は、患者が死なないことである。腎臓は臓器死に至ってもそれが臓器死に直結しない唯一の臓器であり、多くの透析患者は天寿を全うする。維持血液透析を受ける権利は、今日、国民の生存権を担保するための重要なツールとなったと言えよう。これは他分野の追従を許さない圧倒的な偉業である。我々透析医療の従事者ですら時に忘れがちになるが、このように維持血液透析とは、iPS細胞も裸足で逃げ出すぶっ飛んで未来型の高度先進医療なのである。

この高度先進医療たる維持透析施設を安全かつ有効に遂行するためには、尿毒症病態、血液浄化、体外循環、アクセス管理、保健行政や法令などの知識や経験を備えた医師の監修が不可欠である。その役割を担うのが透析専門医である。日本透析医学会は「(透析専門医は)全国の透析施設すべてに1名以上勤務することを目標(とする)」と表明している²⁾。全く正論である。

一方、維持血液透析患者の圧倒的多数は透析施設に週3回通院しなければならない。従って、維持透析施設は全ての居住圏からほど近いところに散在しているべきである。さもないと、週に3回も通院を余儀なくされる透析患者の生活は破綻してしまう。しかし、何しろ国民の350~400人に1人である。人口500人程度の過疎地にも透析患者は居住しているのだ。だから、他の多くの高度先進医療とは異なり、維持透析は都市部に集約できない。究極の地域医療なのである。

実際には、全ての居住圏からほど近いところに透析施設を設置することなど難しい。過疎地域では、片道数十キロの道のりを透析のためだけに通わなければならないケースなど珍しくもない。筆者はいまそのような透析施設に定期的に診療支援に行っているが、その施設の透析患者は不自然に若い。過疎地域といえば超高齢化が進んでいることが常であるが、透析患者だけがなぜか若い。ここは高齢者が透析を受けながら生きていけるほど甘い環境ではないのだ。国民の生存権が、その居住地によって守られていない。住民の安全保障がなされていない。そんな地域に、人が住み続けられるだろうか。かくして、過疎化にまた拍車がかかるのである²⁾。

筆者も透析屋である。なんとしても、人が居住する地域には質の高い透析医療を提供したい。しかし、質の高い透析を提供するためには透析専門医の監修が必要である。それができないから過疎地では透析施設が運営できない。透析による安全が保障されない地域の慢性腎臓病患者は見捨てられる。となれば、前章で考察したように、これは遠隔医療で切り抜けるしかあるまい。

5 事例

以上のような背景で、福島県立医大は2018年から福島県内の地方中小半公立病院の維持血液透析を遠隔デバイスを用いて支援している。

その第1号は南相馬市立総合病院であった。南相馬市は福島県北東部太平洋岸に位置する地方都市である。東日本大震災時に事故を起こした福島第一原子力発電所に比較的近く、市街の大半には避難が勧告されるには至らなかったものの、市民生活は大きくダメージを受けた。その一つの現れが透析医療の供給不足であり、南相馬市には市内で透析施設に受け入れてもらえない、いわゆる「透析難民」が多発した³⁾。この事態を受けて、それまで透析診療を行っていなかった南相馬市立総合病院が新たに血液透析部門を開設することになり、これを福島県立医大病院の人工透析室が遠隔サポートすることにしたのである⁴⁾。

体制の概要を図2に記す。南相馬市立総合病院透析室には専任の看護師と臨床工学技士が常勤し、日常診療と処置にあたる。南相馬市立総合病院に透析専門医は常勤しないが、そのかわりに総合医が透析室の担当医となる。そしてこの総合医は福島医大人工透析室からの定期的/リアルタイムのサポートを受けながら透析診療を行うのである。この二つの施設間をVPN回線によって繋ぎ、電子カルテ、透析オペレーションシステム、通信システムをそれぞれ独立に接続するのである。これによって二つの施設の透析室では患者の記録、透析の進行経過をリアルタイムに共有しながら、音声、画像、文字による通信が可能になる。このうち透析のスペシャリストが常在しているのは福島医大病院なので、イメージとしては福島医大病院の透析当番医が南相馬市立総合病院のバーチャル透析当番も兼務していると考えてもらえばよいだろう。このバーチャル透析当番は、南相馬市立総合病院側のモバイル端末

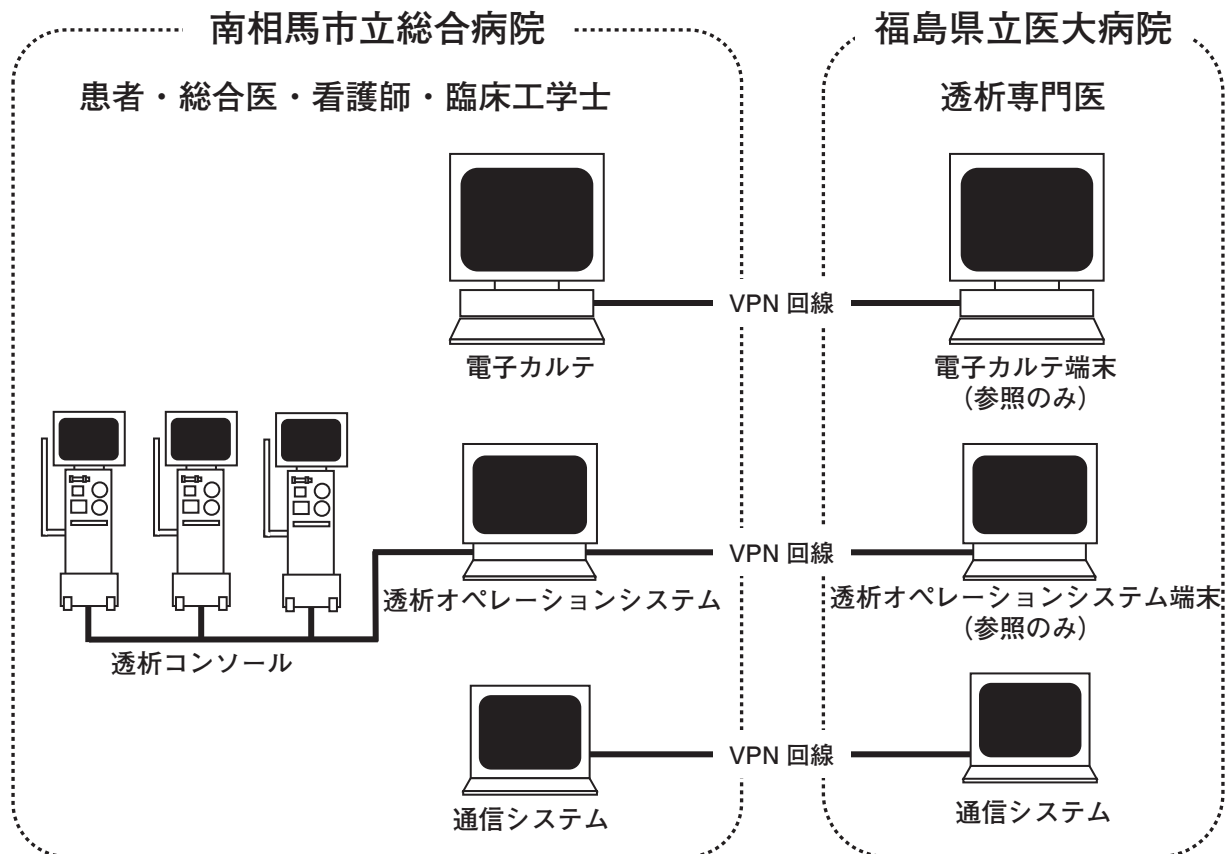


図2 遠隔透析サポートのスキーム

南相馬市立総合病院透析室には専任の看護師と臨床工学技士、及び透析室を担当する総合医が常勤する。この総合医は福島医大人工透析室に常勤する透析専門医から定期的/リアルタイムのサポートを受けながら透析診療を行う。この2つの施設は電子カルテ、透析オペレーションシステム、通信システムが、VPN回線を介してそれぞれ独立して接続されている。このうち電子カルテと透析オペレーションシステムの福島県立医大側の端末機能は閲覧のみに制限されている。

を使ってリモート患者回診を行うことも可能である。更に、週に1回のリモートクリニカルカンファランスを開催して、各患者の診療方針を両病院のスタッフで共有する。

この体制がスタートしてから間もなく3年になるが、診療は順調に進行している。遠隔診療サポートに関連したトラブルはなく、相馬地区に溢れていた「透析難民」の解消にも大きく貢献した。想定していた救命処置を要する緊急事態は、幸いなことに未だ発生していない。

この事例を嚆矢として、いま福島県立医大病院が遠隔サポートする透析施設は三つにまで増えた。2021年中には少なくとも五つにまで増える予定である。正直に言えば、後から参入してきた施設は、今のところ南相馬市立総合病院ほどには円滑に運用できていない。透析施設にはそれぞれ独自の慣習やルールのようなものがあるので、まずはそれを把握することが肝要なの

だ。時間をかければ、これらの問題も解決していくと思われる。

2020年には福島県立医大病院内に独立した部署である「透析遠隔支援室」が設置された。このプロジェクトは今後も推進していく予定である。

6 将来の展望

多くの遠隔医療・オンライン診療では、まず機器の開発と法令の整備があり、そのルールの上でニーズが探索されていく。これに対して我々の透析遠隔支援プロジェクトは真逆であり、まずニーズがあって、それを満たすために手元にあるものを使ってみた、というスタンスである。従って、プロジェクトに特化したデバイスの開発を伴っておらず、用いているデバイスは既存の汎用型モデルのみである。今後、より質の高い透析遠隔支援を実現させるためには、カスタマイズされたデバイスを積極的に導入する必要があるだろう。

これを視野に入れ、2021年度には福島県立医大医学部にこれを目的とする寄付講座を設置する運びとなった。アイデアを持つメーカーの参入は大歓迎である。

今後、福島県立医大が遠隔支援する地方の透析施設はさらに増えていく見込みである。最終的には、福島県立医大病院内に設置したオペレーションセンターに過疎地域の透析診療をバーチャルで集約したいと考えている。この構想が実現すれば、限られた専門医の数で福島県民の全てに専門的透析診療を供給できる体制が確立できる。これは福島県に限らず医師不足に悩む地域の医療を再生させるためのモデルケースとなるかもしれない。そのためにも、人的資源を合理的に活用できるような規制の緩和が強く望まれる。

大学病院への過疎地域の透析診療の遠隔的集約には、更に副次的効果が期待される。一つは、大学病院における透析医の経験値上昇効果である。福島県立医大に限らず、多くの大学病院ではあまり維持血液透析診療を行っていない。せっかく専門医のライセンスを持っていても、あたかもペーパードライバーのような宝の持ち腐れになってしまう。ところが、遠隔地の透析施設のバーチャル当番をしたりオンラインカンファレンスを繰り返すことで、そのあたりの臨床勘はそこそこ維持できることがわかってきた。正直に言って予想以上の効果であった。

これをさらに拡大して学生や初期研修医の教育に繋げることが、期待されるもう一つの副次効果である。今日、維持透析患者は国民の350~400人に1人である。全然珍しい病態ではない。にもかかわらず、大学医学部における維持血液透析の教育はきわめて手薄である。その主な原因は、今日、全国の医育機関たる大学病院で管理されている維持透析患者数がきわめて少ないことにあるように思う。その結果、いま育成されつつある臨床研修医のほとんどが、透析を「知らない」という異常事態を引き起こしている。遠隔医療による透析診療の大学病院への集約化は、この問題を解決するための実現可能な対策となると期待している。

おわりに

本稿に与えられたタイトルは「どこまでできる?…

透析診療に遠隔医療」であった。はっきり言って、どこまでできるかどうかはわからない。そういう発想で始めたプロジェクトではないのだ。遠隔医療でも導入しないことには、いま、地域の透析診療を担保できない。藁をも掴む思いで始めたことがこの透析遠隔支援であり、我々がどこまでできるものなのか、問いたいのは我々自身である。しかしそんなことをぼやいていても仕方がない。地方の問題を解決することが地方大学医学部の第一の責務である。現状維持こそが最悪だ。なんとかなる、と、楽天的に考えながら、試行錯誤を続けていきたい。

謝 辞

本プロジェクトを遂行するにあたってご協力いただいた南相馬市立総合病院、福島県立南会津病院、川俣済生会病院および福島県立医大病院の医療スタッフ、管理・経営部門、福島県庁、ニプロ株式会社、日機装株式会社の皆様に御礼申し上げます。

利益相反

申告すべき利益相反状況はない。

文 献

- 1) Masakane I, Nakai S, Ogata S, et al. : An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (As of 31 December 2013). *Ther Apher Dial* 2015; 19(6) : 540-574.
- 2) 風間順一郎 : 地域安全保障型透析施設. *日透医誌* 2019; 34 : 117-121.
- 3) Koshiba T, Nishiuchi T, Akaihata H, et al. : Evaluating the Imbalance Between Increasing Hemodialysis Patients and Medical Staff Shortage After the Great East Japan Earthquake: Report From a Hemodialysis Center Near the Fukushima Nuclear Power Plants. *Ther Apher Dial* 2016; 20(2) : 127-134.
- 4) 風間順一郎, 小田 朗, 青柳佳子, 他 : 遠隔医療による維持透析診療支援の試み. *日本遠隔医療学会雑誌* 2019; 15(1) : 39-42.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会「専門医制度について」<https://www.jsdt.or.jp/specialist/2113.html> (2021/3/2)

どこまで広がる？・・腹膜透析

——現状と課題——

伊藤恭彦

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

key words : 腹膜透析, 教育, ガイドライン, assisted PD, shared decision making

要 旨

腹膜透析 (PD) が臨床の場へ導入され 40 年近くが過ぎた。1995 年ころまで PD 患者数は増加したが、被嚢性腹膜硬化症の問題が発生し以後低迷を続けた。しかしながら、この 2 年間、PD への導入患者数は増加している。PD の健全な普及のための条件は何かというと、①医学生、腎臓専門医、看護師を含めた教育が十分できていること、②患者が適切な腎代替療法の説明を受け選択することができること、③治療が標準化され質の高い PD を提供できること、④高齢社会の PD を支える各地域における体制が整っていること、⑤被嚢性腹膜硬化症を克服できるか、が必要条件と考える。腹膜透析ガイドラインの改訂が 10 年ぶりに行われ、標準的治療の普及が一層進んだ。透析患者の高齢化は顕著で、それに伴い通院困難な患者も増加し、長期入院を余儀なくされる患者も増加している。PD は透析に伴う身体的苦痛が少ない在宅療法であり、高齢者に適した穏やかな透析方法であるという考え方が広がっている。高齢化社会における大きな課題として、患者、家族の支援をする assisted PD や地域連携などの整備が様々な地区で進められ、活用が次第に広がってきている。また、Shared Decision Making による腎代替療法の選択、診療報酬の改定もあり、より PD が着目され実施される機会も増え、その利点が追及されるようになってきている。

1 我が国における腹膜透析の現況

腹膜透析 (PD) が臨床の場へ導入され 40 年近くが過ぎた。1983 年に承認、薬価収載されたことにより臨床の場において使用が可能となり、在宅医療として保険適応となった。我が国の慢性維持透析患者数は増加の一途をたどり 34 万人を超え、透析大国となった。日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況」によると、2019 年末の慢性維持透析患者総数は 344,640 人であり、その内訳は血液透析 (HD) が 97.1%、PD が 2.9% となっている。1995 年頃までは PD 患者数は 1 万人に達する勢いで増加したが、被嚢性腹膜硬化症 (EPS) という大きな合併症の問題が発生し、1997 年をピークに以後は横ばいから減少傾向となり、2017 年末で 9,090 人に留まった。しかしながら 2018 年より増加に転じ、2019 年末には 9,920 人となり、2 年間増加傾向にある¹⁾。

PD の健全な普及のための条件は何かというと、

- ① 医学生、研修医、腎臓専門医、看護師を含めた教育が十分できること
- ② 患者が適切な腎代替療法の説明を受け選択することができること、さらにそれに対応できる施設であること
- ③ 腹膜炎を含めた合併症予防とその対策と治療の標準化ができ、質の高い PD を提供できること
- ④ 高齢社会の PD を支える各地域における体制が整っていること
- ⑤ 被嚢性腹膜硬化症 (encapsulating peritoneal

sclerosis; EPS) を克服できるか

が必要条件と考える。これらが整っていないと良好な持続的な普及に繋がらないと考えるが、近年、これらの整備はかなりすすんできていると考える。

今日、普及の推進に関わっている要因について議論する。

2 教育における腹膜透析

大学病院、教育病院における教育の欠如はこれまで普及のためにとっては大きい問題であった。大学におけるPD活用の重要性は、診療のみならず教育においても重要と認識されてきている。教育は、腎代替療法の選択、高い質をめざした治療という点でも極めて重要な課題と考える。これらの問題は、近年、様々な教育セミナーの広がりもあって教育の機会は増していると考える。学会、大学、研修病院がPD教育を推進している点は大きい推進力となる。

3 適切な腎代替療法の説明を受け選択

PDの普及率が低く、腎代替療法選択時の説明に施設間で大きい偏りがあるため、腎代替療法説明やPD実績が2018年より診療報酬に反映されるようになった点はPD普及においてその効果が大きいと思われる。時を同じくして、Shared Decision Making (SDM) 推進協会^{4,5)}が立ち上げられ、腎代替療法選択におけるSDM「医療者と患者が協働して医療上の決定を下すプロセス」を形成する活動が推進された点も強い推進力となっている。患者へ、最も適した腎代替療法を協働決定していくといったプロセスは、社会的にも極めて重要な進歩と考える。これらには人手と時間が費やされるので、腎代替療法説明に対し診療報酬がついたことは喜ばしいことと考える。

4 腹膜透析治療の標準化に向けた取り組み

PD療法の位置づけと治療の標準化を目的として2009年に日本透析医学会(JSDT)から腹膜透析ガイドラインが初めて策定された。「導入」「適正透析」「栄養管理」「腹膜機能」「被嚢性腹膜硬化症(EPS)回避のための中止条件」の5項目について指針が示された²⁾。今回、10年ぶりにJSDT腹膜透析ガイドライン改定が行われた³⁾。今回の改定では、Part 1, Part 2に分け、従来の記述形式をPart 1としてPD全体を理

解できるよう配慮した。

Part 1は、近年、定められたガイドラインの定義からは必須ではなかったが、臨床現場でガイドラインを活用する医師、看護師を含めたコメディカルのためにも必要と考え作成することとなった。Part 1は、これまでの5章に加え、「腹膜炎管理」、「カテーテル・出口部管理」を追加し、「腹膜透析ガイドライン2019」では、Part 1でほぼすべてのPD分野の管理を網羅する形となった³⁾。また、すべての項目について小児の項目を設け、全PD患者を対象としたガイドラインとした。

Part 2は、本来のガイドラインのコアとなる部分であり、6つの臨床疑問(clinical question; CQ)をあげ、エビデンスの検証からシステマティックレビュー(systematic review; SR)、さらに「利益と害の評価」に基づいて「患者ケアを最適化」するための「推奨」をパネル会議により決定した。パネル委員は、専門医、専門看護師、在宅医師、さらに患者にも入ってもらい投票を行い、様々な視点から推奨度を議論し決定した。

今回、JSDTにとって初めてのGRADEシステムを取り入れたガイドライン作成であった。外部委員の先生等の指導をもらいながら、困難な点は多かったが、SRチームも可能な限りエビデンスを精査し、パネル会議も推奨されるメンバー構成で実施した。また、作成に関しては透明性も重視した。本ガイドラインが広く使用されることで、治療の標準化が進むことを強く願っている。

もう一つの標準化への大きい進歩は、世界のPD治療の標準化をめざすPeritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS)が進められていることである^{4,5)}。PDは自由度が高い治療法といえる。しかしながら、何がベストで最も望ましいpracticeかを検討し、設定し、目標にすることは治療の標準化という観点から極めて重要と考える。参加国によってPD治療において独自の点があることも判明した。今後、PDOPPSデータを参考にしてわが国における標準化を作り上げ、ガイドラインへ反映させていくことが重要な課題といえる。

5 高齢化社会における腹膜透析の役割

国民の高齢化とともに透析患者も高齢化している。腹膜透析は透析に伴う身体的苦痛が少なく、環境の変

化が少ない在宅療法であり、高齢者に適した「穏やかな透析方法」であるという考え方が広がっている。高齢化社会における大きな課題として、患者、家族の支援をする assisted PD や地域連携などの整備が様々な地区で進められ、活用が次第に広がってきている。

2019年透析導入患者の平均年齢は70.4歳で、最も割合が高い年齢層は男性では70~75歳、女性は75~80歳、全透析患者の平均年齢も69.1歳となっている¹⁾。この傾向は持続しており、人口構成からも今後大きく変わることがないと予想される。それに伴い通院困難なHD患者も増加し、透析のために長期入院をせざるを得ない患者も増加している。導入患者の平均年齢をみると、導入時、半数はすでに腎移植の適応から外れることになる。1980年代、勤労者透析シフトである夜間HD患者数は増加したが、現在激減している。この40年間、腎代替療法として通院HDが行われてきたが、今日多くのHDセンターで通院HDが困難になってくる患者が増え、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。

高齢者にとってのPD療法のメリットは何かというと、身体的には、循環器系への負担が少なく体に優しい「穏やかな透析」という点である。また、残腎機能が保持され少ない透析量で可能、尿が長い間出るので

水分制限が少なく、カリウム制限が緩やかで果物、野菜を食べることができる等が挙げられる。残腎機能低下に合わせて透析液量を増やすインクリメンタルPDの有用性もほぼ確立してきた。精神的には、生きることの尊厳が保たれ自立能力を活かせる。在宅医療であり治療を受容しやすい点もある。しかしながら独居の高齢者も多く、PDの在宅治療としての継続については訪問看護ステーションをはじめとする患者支援連携が必須と考える^{6,7)}。地域によっては、すでに広く訪問看護ステーションと連携をとり高齢者の在宅支援システムを構築しているところもあるが、まだほとんど進んでいない地域もある。国が「地域包括ケアシステム」作りを地域単位で推進する中、PD患者に適した環境作りは大きい課題となる^{8,9)}。この中で、病院、訪問看護ステーション、在宅医師と連携するための情報交換ツールの開発・実用化はこのシステム作りをサポートする上で重要と考える。

6 被嚢性腹膜硬化症 (EPS) の病因解明へ取り組み

EPSの克服は、PD普及に避けて通れない。我々は、PDカテーテル抜去時に得られた83例の腹膜組織を検討し、EPS発症の予測因子の検討を行った。この中で血管内皮細胞障害がEPSの発症予測因子であることを

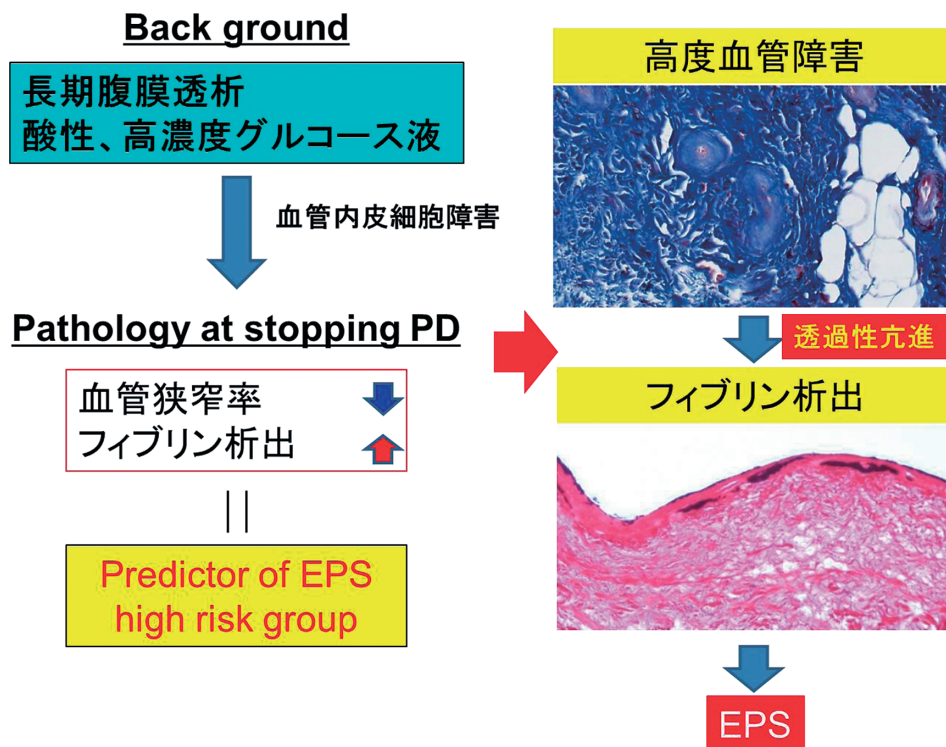


図1 酸性液におけるEPS発症機序
(文献8より)

報告した⁸⁾。次に、長期PDによる酸性液群 (n=54) と中性液群 (n=73) との腹膜障害の差を約10年間治療した腹膜カテーテル抜去症例で検討した。酸性液群のほとんどの症例で重度の血管障害を認めたが、中性液群では血管新生は全例軽いものであった⁹⁾。

今回、あかね会土谷総合病院で行ったEPS手術時に採取された腹膜組織全例の比較による検討では、EPS発症の病理学的所見が酸性液と中性液で異なることが明らかとなった¹⁰⁾。血管障害が、長期の酸性液で治療された患者のEPSの発症に重要な役割を果たしていた。

これら3つの検討から、酸性液による長期PD治療によって引き起こされる血管内皮細胞障害が血管透過性を亢進し、血漿成分・フィブリン滲出、そして新生被膜を生じEPSに至ることが推測された (図1)。対照的に、中性液を使用している患者の間では、PD期間は短く腹膜劣化とは関係なく、腹膜炎による癒着プロセスがEPSの発症における重要な要因であることが明らかになった。現在の中性液における発症は極めて低く、腹膜炎を予防すれば現在の透析液でEPS発症を回避でき10年間の治療も可能と考える。

おわりに

このようにPDの質の向上、活性化、社会への活用の方向性が見えてきた中、2019年9月に国際腹膜透析学会アジア太平洋部会が開催された。国内外から約1,200名が参加し、活発な議論が行われた。国際化の中、日本の役割も見えてきた。上述の条件が整う中、今後、質の高い腹膜透析、高齢者対策のシステム作りが進むことでさらなる社会への活用が期待されている。

利益相反自己申告：本内容に関して申告すべきものなし

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の

現況 (2019年12月31日現在)。透析会誌 2020; 53: 579-632.

- 2) 日本透析医学会：腹膜透析ガイドライン2009.
- 3) 一般社団法人日本透析医学会学術委員会腹膜透析ガイドライン改訂ワーキンググループ編：腹膜透析ガイドライン2019. 医学図書出版, 2019.
- 4) Boudville N, Johnson DW, Zhao J, et al. : Regional variation in the treatment and prevention of peritoneal dialysis-related infections in the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34 : 2118-2126.
- 5) Perl J, Fuller DS, Bieber BA, et al. : Peritoneal Dialysis-Related Infection Rates and Outcomes : Results from the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). *Am J Kidney Dis* 2020; 76 : 42-53.
- 6) 伊藤恭彦, 水野正司, 鈴木康弘, 他 : assisted PD とは? それを成功させるためには? *臨床透析* 2016; 32 : 1231-1236.
- 7) 伊藤恭彦, 鬼無 洋, 北川 渡, 他 : 高齢者の腹膜透析と地域包括ケアシステム. *腎と透析* 2019; 86 : 799-802.
- 8) Tawada M, Ito Y, Hamada C, et al. : Vascular Endothelial Cell Injury Is an Important Factor in the Development of Encapsulating Peritoneal Sclerosis in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. *PLoS One* 2016; 11 (4) : e0154644.
- 9) Tawada M, Hamada C, Suzuki Y, et al. : Effects of long-term treatment with low-GDP, pH-neutral solutions on peritoneal membranes in peritoneal dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23 : 689-699.
- 10) Tawada M, Ito Y, Banshodani M, et al. : Vasculopathy plays an important role during the development and relapse of encapsulating peritoneal sclerosis with conventional peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 21 : gfaa073. doi: 10.1093/ndt/gfaa073.

参考 URL

- ‡1) Shared Decision Making (SDM) 推進協会 <https://www.ckdsdm.jp/> (2021/1/2)
- ‡2) 厚生労働省「地域包括ケアシステム」https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/kaigo_koureshisa/chiiiki-houkatsu/ (2021/1/2)

どう対応する？・・多発・多様化する災害の影響

山川智之

白鷺病院

key words : 情報共有, 停電, 断水, 災害時情報ネットワーク, 火山災害

要 旨

透析医療に影響を与える災害には様々なものがあるが、その中でも日本に住む以上備えておかなければいけないものに、火山災害がある。日本は世界有数の火山大国であり、また火山噴火が社会に与える影響は大きく、社会インフラに大きく依存する透析医療への影響は甚大となり得る。2011年の東日本大震災、さらに2016年の熊本地震において、透析医療の災害対策は日本透析医会災害時情報ネットワークを中心に被災・支援情報を共有し公民一体で対応する、という考え方は広く認知され、透析医療における地震対応については、概ねコンセプトとしては確立したと言えるだろう。近年、豪雨、台風災害によって透析医療に影響を与えるケースが増えている。地震災害と豪雨、台風災害の災害対応の大きな違いは、被害地域が散在し、より情報収集が困難になるという点である。このため地域単位での情報共有のためのネットワークがより重要になると言える。どのような種類の災害においても、広域支援が必要かどうかということと、行政の支援が必要かどうか、の2点は情報共有におけるポイントである。様々な災害においても災害想定を知ることは重要である。一方で、想定通りにやってくる災害はまずなく、情報に基づくその都度の的確な判断が必要となる。

はじめに

近年、豪雨や台風のような地震とは違うタイプの災害が日本列島を襲い、透析医療にも少なくない影響を

与えた。また2018年に起こった北海道胆振東部地震も、局所的な地震で北海道全域がブラックアウトするというもので、いずれも地震対応を主に経験することで積み上げてきた我々の災害対策の常識を覆すものであった。

災害の種類は様々であるが、大きく分けると自然災害と人為災害に分けられる。近年 CBRNE と呼ばれる特殊災害の概念が提唱されているが、これは専らテロや戦争を想定した災害とされる (表1)。実際、地下鉄サリン事件のようなテロも過去にはあったわけで、このような災害にも備える必要がある。

あらゆる災害はその確率と被害の大きさで評価する必要がある。日本透析医会災害時情報ネットワークの情報収集基準である震度6弱以上の地震は、1911年から2020年の100年間で71件(うち2000年以降に53件)発生している。また阪神・淡路大震災のよう

表1 災害の種類

- | | |
|-----------------|---|
| 1. 自然災害 | 暴風・豪雨・豪雪・洪水・高潮・地震・津波・噴火・その他 |
| 2. 人為災害 | <ul style="list-style-type: none"> 都市災害 (火災や大気汚染など) 労働災害 (産業災害) (勤務中の傷病) 交通事故 (車や飛行機などの事故) 管理災害 (管理の不備や操作ミスなど) |
| 3. 特殊災害 (CBRNE) | <ul style="list-style-type: none"> 化学 (Chemical) (化学兵器や有害物質の漏洩) 生物 (Biological) (病原体や生物兵器) 放射性物質 (Radiological) (放射性物質の漏洩や原子力事故) 核 (Nuclear) (核兵器を使ったテロ) 爆発 (Explosive) (テロや事故による爆発) |

な数千人の死者が生じる地震は、数十年に1回程度発生している。ただ災害は地震だけではない。例えば1913年から2013年までの100年間に確認された日本国内隕石の落下は20回あったという¹⁾。もっとも落下隕石の全てが災害になるわけではなく、直径10m以上の小惑星が地球に落下した場合に大きな災害となり得るが、このような小惑星の落下は過去100年間に全世界で9件確認されており、これは無視していいと言えるほどの確率とは言えないだろう。6,550万年前の恐竜絶滅は大きさ10~15kmの小惑星がメキシコ・ユカタン半島に衝突したことが原因という説が現在有力であるが、このような規模の天体落下になると人類存亡の危機であり、通常の意味での災害対策は意味をなさないが、その確率は低く無視せざるを得ない。

一方で、火山災害は特に火山が多い日本においては隕石落下よりも確率は高く、ある程度対策も可能な注意すべき災害であるが、必ずしも今の日本で十分な警戒がなされているとは言い難いのが現状である。

1 火山災害の恐ろしさ

東京都小笠原諸島にある西之島は、東京の南方、約1,000kmに位置する絶海の火山島であり有史以来噴火を繰り返しているが、2013年11月に当時の西之島の南南東で始まった噴火により新しい島が出現した。その後、噴火活動が続き溶岩を噴出し続けた結果、元あった島と一体となり、2020年の時点で元々あった島の約10倍にまで島が拡大、今もなお噴火活動が活発に続いている。これにより日本の領土や排他的経済水域が広がったと喜んでいる向きもあり、確かに絶海の孤島の火山活動である限りにおいて大きな問題は起こらないのも事実である。しかし、このような火山活動が仮に富士山のような本土にある火山で起これば、その影響はきわめて甚大なものになる。

実際、富士山が噴火する可能性は決して低いものではない。富士山は比較的若い活火山で、大量の溶岩を噴出して現在の姿になったのは約1万年前とされている。記録にある過去約2,000年に限っても活発な活動があり、その中でも800~802年にかけての延暦大噴火、864~866年の貞観大噴火、1707年の宝永大噴火は特に大きい噴火として知られる。1707年10月28日、南海トラフを震源とする東日本大震災規模の巨大地震である宝永地震が発生、太平洋岸に大きな津波被害を

与えたが、宝永大噴火はその49日後、1707年12月16日に東南側の山腹から噴火が始まった。宝永大噴火は大量の溶岩を噴出した延暦大噴火、貞観大噴火とは違い、溶岩の流下はなかった一方で、大量の噴石と火山灰を噴出したのが噴火としての特徴であった。この噴火による火山灰は西風に乗って関東平野に広く降りそそぎ、富士山の麓には約1m、横浜付近では15cm、東京でも2~5cmの火山灰が降ったという。噴火は約2週間続き、12月31日に終わった。以後、富士山の噴火活動は現時点までの約300年間ないが、宝永大噴火以前も度々噴火していた歴史を踏まえれば、この約300年は例外的な時代という見方もできる。

火山噴火による被害は様々なものがある。2014年の御嶽山の噴火では58名もの死者が出たが、これらの犠牲者の多くは噴火口から飛んできた噴石の直撃を受けたことによるものだった。幸い、噴石は何十キロと飛ぶものではなく飛散範囲は火口からせいぜい4kmまでとされる。ただ、避難までの猶予はなく噴火口近辺にいた場合の危険性はきわめて高い。マグマが液性の溶岩として地表に噴出したものを溶岩流というが、これは条件によっては火口から数十kmに達する場合がある。スピードは遅く避難は容易であるが、高温であるため、溶岩流に接した建造物などは火災を起こし破壊される。

火砕流は火山災害の中でももっとも危険なものの一つである。火砕流は、高温のマグマの細かい破片が水蒸気や火山ガスとともに流れ下る現象で、スピードは100km/時以上を超え、条件や規模によっては100km以上の範囲に達し、海を越えることもある。1991年の雲仙普賢岳の噴火では火砕流により取材中の報道陣を中心に44名の犠牲者が出た。また古代イタリアの都市ポンペイを79年に滅ぼしたのも、約10km離れたヴェスヴィオ火山噴火による火砕流である。

火山灰被害は、火山被害の中で最も遠方まで影響をあたえるものであり、大規模な噴火では、降灰が数百キロ先に達することもある。火山灰という名前はあるが、その正体は直径2mm以下のマグマの破片であり、木をもやしたときにできるような灰とは根本的に違い、普通の灰よりははるかに厄介な問題を引き起こす。

まず人体に対する直接的な影響としては、肺などに直接入ることによる呼吸器障害、目や鼻などの感覚器

に対するものがある。水を含むと重くなるという性質があるため、建物に積もった火山灰が降雨後に建物倒壊を引き起こし、また河川の氾濫、土石流の原因となる。ここまでは江戸時代にも起こったことであるが、現代社会における火山灰の影響はインフラに大きなダメージを与えるという意味でより深刻である。道路は数mmの降灰でスリップの危険が生じ通行不能となり、鉄道は、降灰により導電不良によるシステム障害が起こる。さらに飛行機は、火山灰が飛行機のエンジンに深刻な障害を起こすので、火山灰が空気中にある状態では運航はできない。2010年にアイスランドのエイヤフィヤトラヨークトル噴火による火山灰により一時は30カ国で空港が閉鎖になるなど、その航空業界への影響は2001年の同時多発テロを超えるものであったという。

また上下水道、あるいは電気・通信に対する影響も懸念される。浄水場の処理能力を上回る火山灰が流入した場合給水不能になり、また下水道に大量の火山灰が流入すると閉塞する。更に火山灰は水を含むと導電性を持つため、漏電、停電の原因になる。その他、火山灰が入り込むことによる様々な精密機器の故障、農業、林業などに対する影響も大きなものになる可能性がある。

以上のように、火山灰の影響は現代社会のインフラにきわめて影響を与えるものであり、これはインフラに大きく依存する透析医療において、火山災害がきわめて大きな脅威であることを意味する。

他にも火山噴火はさまざまな被害を引き起こす。1792年5月に起きた雲仙火山の噴火では、山体崩壊によって大量に土砂が海になだれ込み、対岸の熊本に巨大津波を発生させた。この被害は15,000人とされ、有史以降最大の日本における火山災害とされている。

日本には阿蘇カルデラをはじめ多数のカルデラ地形が知られているが、これは巨大噴火により地下のマグマだまりに山体が落ち込む形で形成されたものである。カルデラを形成するような大規模な噴火（カルデラ噴火）が起きた場合、その影響は国家の存続も揺るがすものになると想像される。日本で最後に起こったカルデラ噴火は7,300年前、鹿児島県の薩摩半島の約50kmの海底にある鬼界カルデラで起こった。この噴火による火砕流は海上を走り南九州に到達、また波高30mに及ぶ津波を発生させ、九州の縄文人を壊滅さ

せたという。更に西日本全域から東北にまで火山灰を降らせ、その影響は日本列島全体に及んだと思われる。このようなカルデラ噴火は日本列島においては、7,000年から10,000年に1回程度の頻度で起こっており、6万年前の箱根火山の噴火では火砕流は横浜に達し、9万年前の阿蘇山の噴火では火砕流は海を越え現在の山口県にまで達したことが分かっている。

地球規模で見れば更に大規模な噴火が過去にはあった。インドネシア・スマトラ島のトバ火山の約7万年前の噴火は過去10万年最大のもので、その規模は、前述の鬼界カルデラ噴火の約50倍、9万年前の阿蘇噴火の10数倍という凄まじいもので、その後数千年、地球全体で劇的な寒冷化が続いたという。遺伝子の多様性の分析から現世人類の祖先は全世界で2千~2万人に減少した時期があったとされるが、その原因がトバ火山の噴火によるものという仮説があるほどである（トバ・カタストロフ理論）。この規模の火山噴火になると、もはや文明存亡の危機であり一般的な災害対策は意味をなさない。

一方、全ての火山噴火に対する対策に意味がないわけではない。北海道の有珠山は2000年3月27日に火山性地震が始まり、その2日後の3月29日には専門家が「遅くとも1週間以内に噴火する」と発表し、行政は付近住民に避難指示を出した。有珠山は3月31日噴火し、全壊234戸、半壊217戸の住宅被害が出たが、16,000人の住民は既に避難しており、1人の犠牲者も出さなかった。

また海外に目を向けると、フィリピンにあるピナトゥボ火山の1991年に起きた噴火は20世紀最大規模であった。同年4月に最初の水蒸気爆発が起き、その後爆発的な噴火が起きる可能性が予知され、段階的に避難が進められた。6月の最大規模の噴火の時点で火口から30km以内の6万人すべての住民が避難した結果、噴火による直接の人的被害はなかった。約800人の死者のほとんどは火山灰による建物倒壊によるものであった。

このように大規模な火山被害ではあらゆるインフラが崩壊し、透析治療ができず患者搬送もできないという事態がありうるが、一方で噴火活動については予知の実績があり、早め早めの対応によって、火山災害による被害を最小限に抑えられる可能性がある。

2 東日本大震災以降の日本透析医会の災害対策

2000年に運用を開始した日本透析医会災害時情報ネットワークは、1995年の阪神・淡路大震災の経験も踏まえ、被災施設がどのように被害を受け、透析患者への対応のために何を必要としているかを、できる限り早急に支援側に広く情報共有する、ということを経験を基本的なコンセプトに設計されたものである。このシステムは、その後厚生労働省や自治体の透析担当部署にも情報共有を広げる形で発展した。

2011年の東日本大震災においては、きわめて被災地域が広い範囲に及び、停電により情報共有に大きな障害がある中で、日本透析医会の災害時情報ネットワークを中心に被災・支援情報を共有し情報共有のハブとしての役割を果たした。また宮城から札幌への80名の患者避難を自衛隊機の協力で果たし、日本透析医会と行政が情報共有および連携することで、透析医療の災害対応において、必要があれば国レベルでの行政からの支援が可能である事を示し、透析医療の災害対策は公民一体で対応する、という考え方は広く認知されるに至った。一方、災害対応の過程で、被災・支援情報の収集および集約機能には大きな地域差があることが判明した。東日本大震災におけるこれらの経験も踏まえ、透析医療の災害対策についていくつかの点で改善を試みた。

一つは、臨床工学技士の災害対応への大幅な参画である。2013年、筆者は日本臨床工学技士会の川崎忠行会長（当時）に依頼し、各都道府県に原則3人の情報コーディネーターを任命して頂き、災害時情報メーリングリストに参加していただくことになった。日本透析医会の支部活動は地域差が大きく、なかなか地域レベルでの情報共有体制の構築が難しかったことから、各都道府県に支部があり活動も活発な臨床工学技士会に依頼するに至った。被災時にリーダーとしての役割を求められる医師は情報発信する余裕がないことがしばしばある一方、現場に近い臨床工学技士は被災状況をより早く把握できるという点からも、臨床工学技士が災害情報ネットワークに参加して頂くことは合理的であり、その後の災害対応では欠かせないものとなった。2019年には日本臨床工学技士会の情報コーディネーターを各都道府県3人から原則20人に増員することになり、その存在感は一層高まっている。

また2015年12月に日本災害時透析医療協働支援チーム（Japan Hemodialysis Assistance Team in disaster; JHAT）が発足したことも透析医療の災害対策を語る上で一つの大きな出来事であった。JHATは日本透析医会、日本臨床工学技士会、日本腎不全看護学会および日本血液浄化技術学会の4団体を中核とした団体で、従来からわが国で構築されてきた災害時の情報共有を有効に活用するために活動するための組織として発足した。JHATの機能・任務は、①先遣隊による被災状況の調査、②被災地における業務の支援、③被災地における支援物資の供給、としている。これらは、東日本大震災の経験から支援の必要性が高い支援業務として考案された。

JHATの最初の活動は2016年4月に起こった熊本地震であった。JHATの発足は2015年12月であり、まだ準備が十分とは言えない状況であったが見切り発車的に活動を行った。

熊本地震においては停電がほとんどなく、電話、通信の障害が起らず情報の遮断がほとんどなかったため必要はなく、先遣隊の必要性はなかったため、JHATの活動は支援物資の供給と業務支援を中心に行われた。被災施設に対する支援は要請のあった施設に対し、4月18日から5月14日まで行われ、計37名が派遣された。支援物資センターはこれと別にのべ72名がボランティアとして参加した。JHATの活動は高く評価され、その後の災害においても、透析医療の災害対応における実働部隊として存在感を見せるに至っている。

また東日本大震災以降、日本透析医会の支部がかなりの未設置都県で新たに設置されたことも大きな動きの一つであった。東日本大震災の時点で38の日本透析医会支部が設置されていた。9都県で支部が設置されていなかったが、東日本大震災以降、7つの支部が新たに設置され、支部未設置の県は鳥取と愛媛を残すのみとなった。この背景には、行政の日本透析医会を中心とした災害対策に対する認識と理解の向上がある。それぞれの地域の透析医療の災害対策において、日本透析医会支部が中心的役割を求められていることが、支部の設置に繋がったと考えられる。

3 地震以外の災害に対する対応

近年、豪雨や台風のような地震とは違うタイプの災害が日本列島を襲い、透析医療にも少なくない影響を

表2 近年の災害の透析施設に対する影響の原因

	種類	発災年月	停電	断水	浸水	津波	施設損壊
阪神・淡路大震災	地震	1995年 1月	◎	◎	×	×	◎
東海豪雨	豪雨	2000年 9月	○	×	◎	×	×
中越地震	地震	2004年 10月	○	○	×	×	◎
東日本大震災	地震	2011年 3月	◎	◎	×	◎	○
熊本地震	地震	2016年 4月	×	◎	×	×	○
平成30年7月豪雨	豪雨	2018年 7月	×	◎	◎	×	×
平成30年台風21号	台風	2018年 9月	◎	×	×	×	×
北海道胆振東部地震	地震	2018年 9月	◎	×	×	×	×
令和元年台風15号	台風	2019年 9月	◎	×	×	×	×
令和元年台風19号	台風	2019年 10月	○	○	◎	×	×

◎大きく影響を与えた ○影響を与えた可能性がある ×起こらなかった・影響はなかった

与えた。また2018年に起こった北海道胆振東部地震も局所的な地震で、北海道全域がブラックアウトするというもので、いずれも地震対応を主に経験することで積み上げてきた我々の災害対策の常識を覆すものであった。とはいうものの被災施設がどのように被害を受け、透析患者への対応のために何を必要としているかを、できる限り早急に支援側に広く情報共有するという基本的な考え方は、最近多い豪雨や台風災害においても大きく変わるものではない。

これらの災害は直接には停電、断水、浸水、津波、施設損壊のいずれか、あるいは複数の原因により透析施設が治療の継続を困難にした。どの災害がどのような原因で透析施設に影響を与えたかを表2に示す。

地震災害と豪雨、台風災害の災害対応の大きな違いは、地震が基本的に震源から離れるほど震度は小さくなり被害も少なくなるため、被災の大きな施設が推定しやすく、情報収集のフォーカスを集中させることができるのに対し、豪雨、台風災害では、被害地域が散在し、より情報収集が困難になるという点である。一方で、基本的に停電等による通信障害は起こりにくい。日本透析医会では、以前より、地域単位での被災情報の情報共有および自治体との折衝のために、都道府県単位での災害対応能力の強化を呼びかけているが、豪雨、台風災害のような、被災地域が散在するようなケースでは、地域の情報共有のためのネットワークがより重要になると言える。

過去の災害は、直接には停電、断水、浸水、津波、施設損壊のいずれか、あるいは複数の原因により透析施設における治療の継続を困難にしたが、この透析治療を困難にする原因によって、災害対応は異なる。

停電は災害の種類にかかわらず、様々な原因で生じ

るがその規模は様々である。阪神・淡路大震災では大規模な停電が生じたが、地震としてはほぼ同じ規模であった2016年の熊本地震では停電はごく小規模なものであった。北海道胆振東部地震では、震源に近い火力発電所が停止したことから北海道全体の停電に波及、2019年台風15号では、強風による鉄塔、電柱の倒壊やケーブルの寸断により千葉県下の広域停電を引き起こした。停電は通信障害の原因となり、情報共有における大きな障害になる。東日本大震災では、福島以北で地震直後から停電となり、発災後約3日間は電話、インターネットが全く通じない地域があった。一方、2016年の熊本地震では停電がほぼ生じなかったため、情報共有における障害はほとんどなかった。

従って停電のあるなしで、災害発生時の情報収集の戦略は大きく異なる。通信障害のほぼなかった熊本地震では、日本透析医会災害時情報ネットワークが最大限に活用されたが、東日本大震災のような深刻な通信障害があるケースでは、被災施設近隣のパーソナルなつながり、被災施設の出入り業者からの情報など、あらゆる手段を用いて情報を集める必要がある。

被災した透析施設があると想定される場合の情報共有における大きなポイントは、広域支援が必要かどうかということと、行政の支援が必要かどうか、である。狭い地域で支援透析を行う場合は、被災施設と近隣の支援施設の関係で支援が完結するため、災害時情報ネットワークレベルでの情報共有の必要性は高くない。

行政の支援が必要なケースは、

- ① 断水に対する給水支援
- ② 停電に対する電源車の支援
- ③ 広域支援透析のための多数(数十人以上)の患者搬送

④ 遠隔地での支援透析における患者の生活支援などがある。日本透析医会災害時情報ネットワークは、行政の担当者も参加していることが大きな特徴であり、また最近では行政の担当者の災害時支援に対する認識も深まっていることから、被災情報のうち特に断水、停電に関しては平時から行政の担当者との情報共有することが望ましい。

おわりに

災害想定を知ることは災害対応において重要な備え

である一方、想定通りにやってくる災害はまずなく、災害対応は常に応用問題であることを我々は認識する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 高橋典嗣：隕石落下のリスク評価—100年間の落下隕石—, Jour ASTEROID 2014; 23: 99-103.

新型コロナウイルス感染症対策

菊地 勸

下落合クリニック

key words : SARS-CoV-2, COVID-19, ワクチン, 新型コロナウイルス感染症, 血液透析

要 旨

2020年11月よりはじまった第3波では、一般人口の急速な感染者数の増加により、透析患者においても急速に感染者数が増加し、11月20日から12月18日までの4週間で、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）透析患者数は335人から475人（新規感染者数140人）に増加した。いまだに確立された有効な治療薬は無く、透析患者での致死率は高率であることから、感染対策が極めて重要である。ワクチン開発の動向として、本邦での臨床適用が近い新型コロナウイルス

（SARS-CoV-2）に対するワクチンは、ファイザー株式会社のmRNAワクチン、米バイオ製薬モデルナのmRNAワクチン、アストラゼネカ株式会社のウイルスベクターワクチンである。いずれのワクチンも第3相試験で、高齢者を含むすべての年代で高い有効性が確認されている。

はじめに

2019年12月に中国湖北省武漢市から発生した新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019; COVID-19）は急速に世界中に蔓延し、世界保健機関

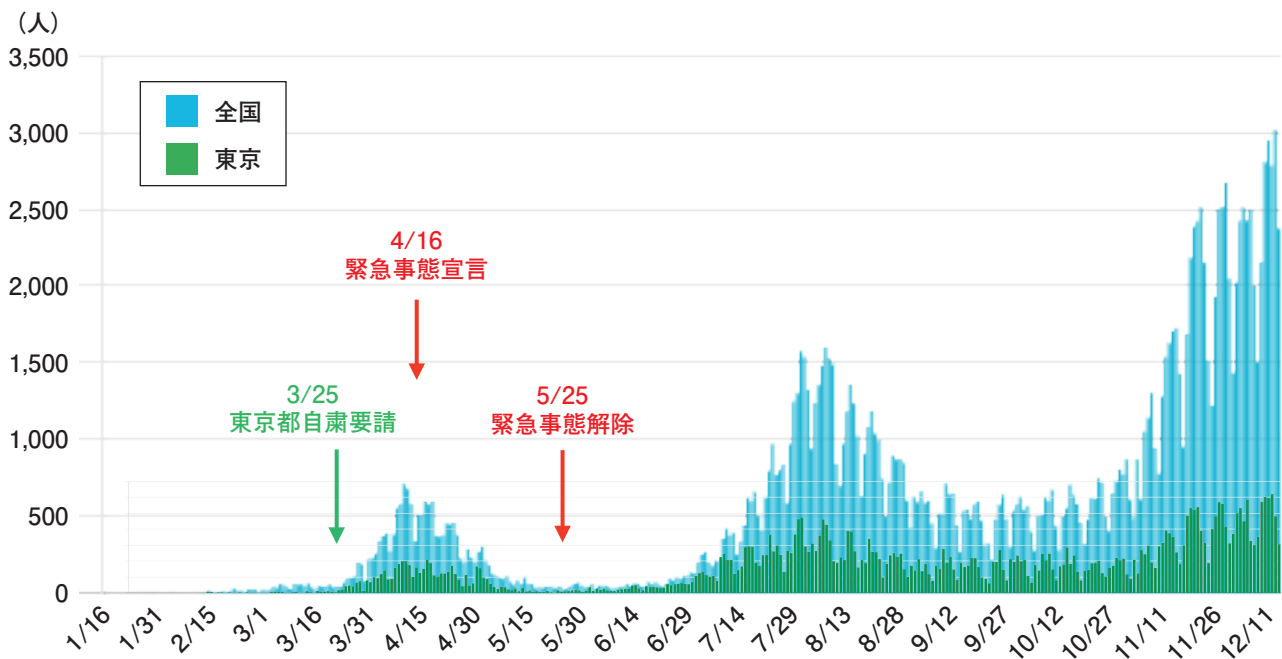


図1 全国と東京都における新規感染者数の推移 (2020年12/14時点)
(参考 URL ②および③より作成)

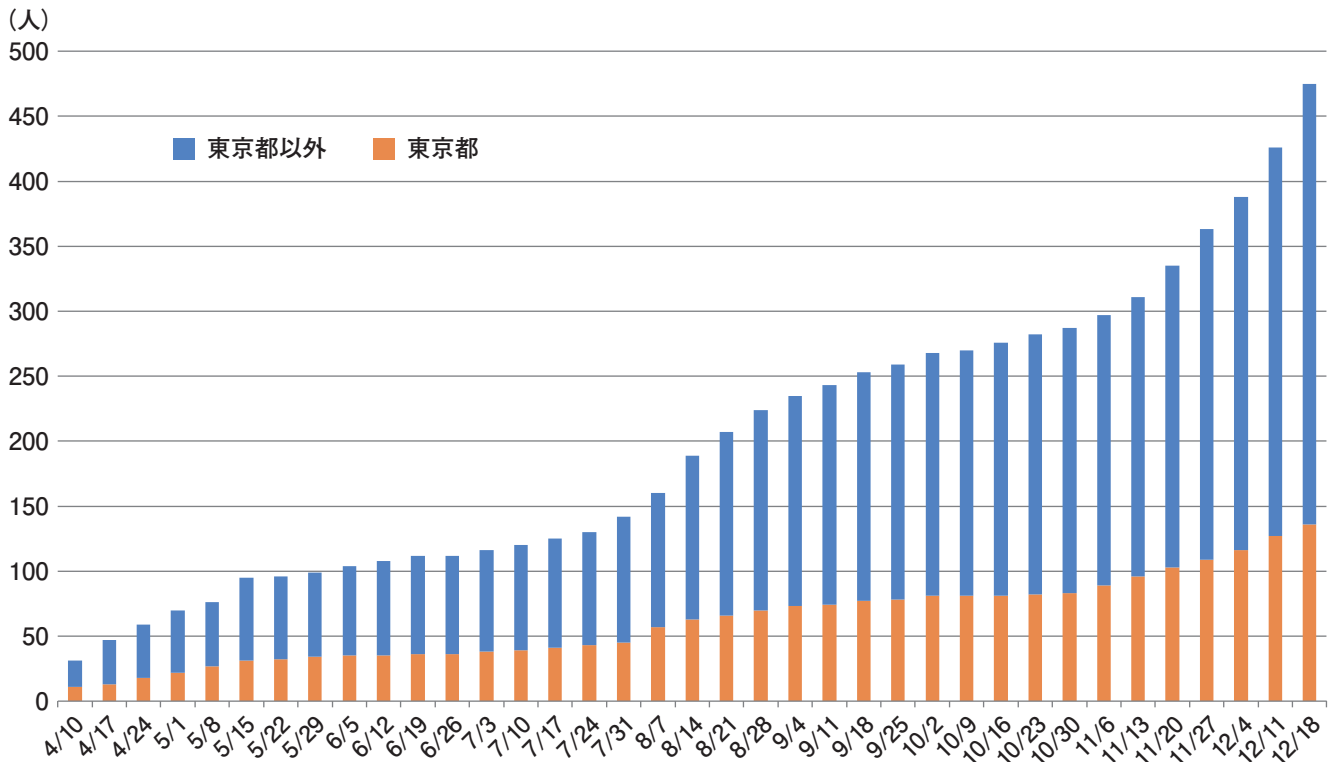


図2 透析患者における新型コロナウイルス感染者数 (2020年12月18日時点)
(参考URL 註4より作成)

は、2020年3月11日にパンデミックに該当すると宣言した。この原稿を記載している2020年12月20日時点で、世界のCOVID-19患者は74,299,042人、死者数は1,669,982人に達し、感染は222の国や地域に拡大している^{註1)}。

日本では、2020年1月16日に武漢市に渡航歴のある肺炎患者から新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) が検出、3月下旬よりCOVID-19新規患者数の急激な増加を認め、4月16日に全国を対象に緊急事態宣言がなされ、5月25日に緊急事態宣言が解除された。その後、第2波である新規患者数の増加が7月より始まったが、7月末をピークに患者数は徐々に減少傾向にああった。しかし、第2波のはっきりとした終息を見る前に、11月より第3波である新規患者数の急激な増加を認め、主要都市を中心に入院床がひっ迫する状況となった^{註2, 註3)} (図1)。

一方、2020年3月1日に国内で最初のCOVID-19透析患者が発生、COVID-19透析患者の調査を開始した4月10日時点で31人、第2波までの10月30日時点では287人であり、COVID-19透析患者数は徐々に増加した^{註4)} (図2)。従来から透析施設では、「透析施

設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」に準拠した^{註5)}厳格な感染対策が行われていることから、密接した空間での集団治療にもかかわらず、急激な感染者数の増加は抑えられてきた。しかし、11月よりはじまった第3波では、一般人口の急速な感染者数の増加により、透析患者においても急速に感染者数が増加し、12月18日時点で475人にまで増加した。

本稿では、透析患者におけるCOVID-19の現況と感染対策について記載する。

1 日本の透析患者におけるCOVID-19感染の現況 (2020年12月18日時点)

1-1 COVID-19透析患者数と死者数^{註4)}

12月18日時点の患者数は475人 (男性338人、女性127人、情報なし10人) であり、男性の感染者が多い。特に11月20日から12月18日までの4週間で、COVID-19透析患者数は335人から475人 (新規感染者数140人) と急速に増加している。

透析患者の致死率は13.9% (66/475) であり、12月16日時点の一般人口の致死率1.3% (2,249/170,289) と比較して^{註4)}非常に高率である (図3, 4)。特に、転

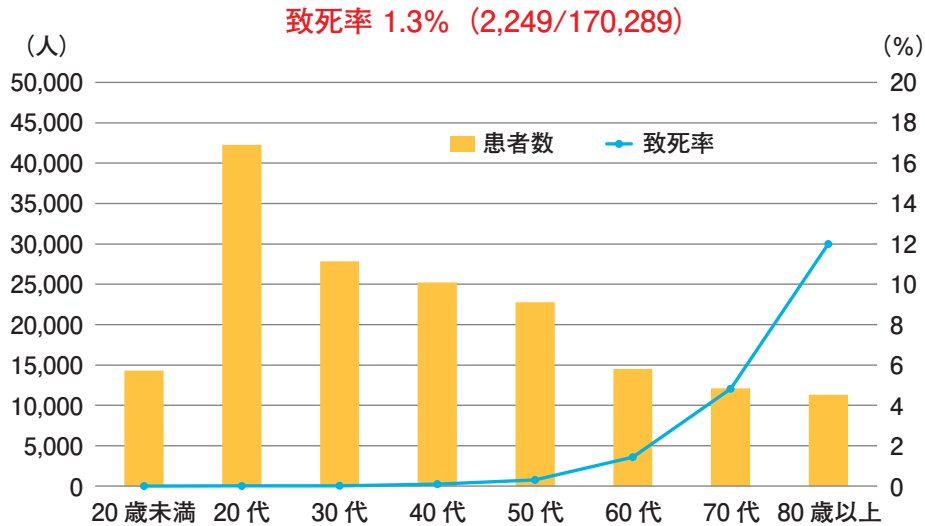


図3 国内の年代別の感染状況 (2020年12月16日時点)
 (厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000645700.pdf> より)

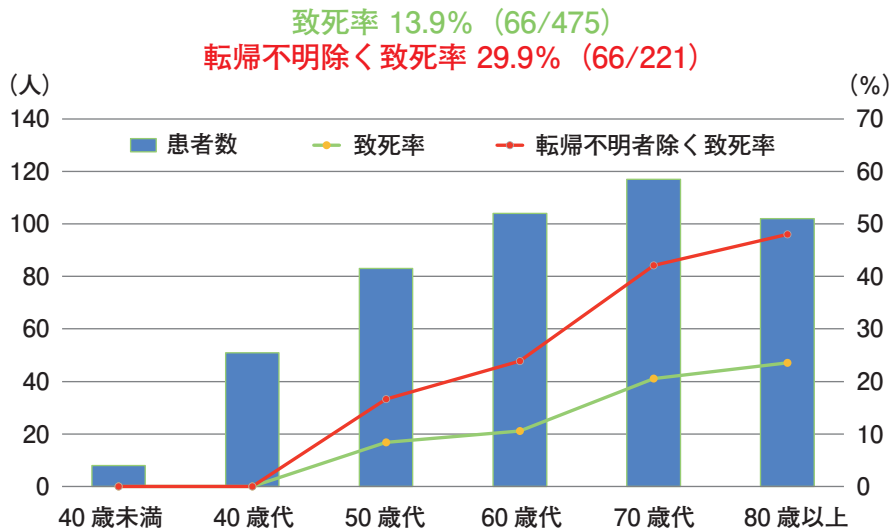


図4 国内透析患者での年代別の感染状況 (2020年12月18日時点)
 (日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会「透析施設における COVID-19 感染症例報告」より作成 (2020年12月18日午前8時時点))

帰不明 (入院中や未報告) を除く致死率は 29.9% (66/221) と非常に高率である。ただし、一般人口の感染者数は 20 代未満が中心であるが、透析患者は 60~80 代の患者が中心で、高齢の患者が多いことが致死率の高い原因の 1 つである。

1-2 症状と画像検査および酸素投与について^{※4)}

37.5℃ 以上の発熱は 83.5% (不明である患者を除く 431 人中 360 人) の患者で認めており、次いで咳嗽は 55.2% (不明である患者を除く 417 人中 230 人) に認める症状である。流行期に発熱や咳のある患者では、COVID-19 を疑って抗原検査や PCR 検査を行い、

COVID-19 に罹患しているかどうか精査する必要がある。CT 検査で特徴的な肺炎像を認めたのは 86.2% (不明や未施行の患者を除く 282 人中 243 人) であり、CT 検査が COVID-19 の診断のサポートに有用となる。

酸素投与が 153 人、人工呼吸器の使用が 63 人、ECMO 使用が 6 人と、低酸素血症に対する治療が半数程度に行われており、透析患者は中等症から重症の患者が多い傾向にある。このため、PCR 検査陽性または抗原検査陽性の COVID-19 透析患者は入院加療を基本としており、重症化を見逃さないように管理する必要がある。

2 COVID-19の特徴

COVID-19の主な感染経路は飛沫感染と接触感染であるが、環境条件により空気感染様の感染経路が報告されている。

初期症状はインフルエンザや感冒に似ており区別するのは難しい。国立感染症研究所の感染症発生動向調査（2020年2月1日～8月5日）の29,601例（患者25,802例、無症状病原体保有者3,764例、感染症死亡者の死体35例）によると、発熱72.3%、咳38.9%、重篤な肺炎4.1%と報告されている⁵⁾。ただし、これは症状から検査を受けた症例が中心であり、実際の無症状者は30～50%程度存在すると報告されている¹⁾。しかし、先述したように、透析患者では高齢者が多数を占めること、診断時に半数程度は肺炎所見を認めることなどから、37.5℃以上の発熱や咳嗽を認める患者が多く、無症状や軽症者は一般人口より少ない。

唾液中のSARS-CoV-2は、発症早期より非常に高いことが報告されている。本邦からの報告では、早期より $10^4\sim 10^6$ gene copies/mLと、唾液1 mL中に非常に多くのウイルスが存在しており²⁾、食事中はマスクができないことから、この唾液中の高ウイルス量が、食事や会話などで容易に感染が伝播する原因となっている。また、COVID-19は発症する数日前より感染性があり、COVID-19発症前後での2次感染（他人にうつす）が非常に多いことが報告されている³⁾。発症する前より感染性があることから、すべての患者およびスタッフが感染している可能性があると考え、常時マスクを着用し手指衛生を励行する必要がある。

また、発症の10日程度まで感染性のあるウイルスを排出するが、それ以降はウイルス量が少なく感染性が低下するとされており⁴⁾、一般的な退院基準は発症日から10日が経過し、かつ、症状軽快後72時間経過した場合となっている。

現時点では有効なワクチンはなく、確立された治療方法は存在しないことから、感染予防が重要な対策となる。

3 飛沫感染と接触感染に対する対策

SARS-CoV-2は、空气中浮遊した状態では感染性が長時間持続することが報告されている⁵⁾。このため、適切な換気を行い、飛沫やマイクロ飛沫を落下させる

ことが重要な対策となる。環境表面に落下したSARS-CoV-2は、48～72時間の感染性の持続が確認されており⁵⁾、環境表面の適切な消毒薬を使用した清拭が重要となる。「透析医療における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（五訂版）」で推奨する環境消毒薬⁵⁾、0.05～0.1%次亜塩素酸ナトリウムまたはアルコール系消毒薬を使用することにより、ウイルスが1分以内に不活化することが報告されており⁶⁾、ガイドラインに準拠した清拭が重要となる。

また、マスクを着用することにより、飛沫やマイクロ飛沫の飛沫距離と飛沫量が極端に減少することが確認されており、飛沫感染を他人に伝播させないために、マスクの着用は非常に重要である。そして、飛沫感染・接触感染対策には、マスクに加えて、手指衛生を行うことが重要であることが報告されている。インフルエンザに対するマスクと手指衛生に関するランダム化介入研究では⁷⁾、研究参加者はマスクと手指衛生（349人）、マスクのみ（392人）、コントロール（370人）に割り付けられ、6週間の研究期間中に確認されたインフルエンザ症状とインフルエンザA/Bの感染が調査された。マスクのみではインフルエンザの予防はできなかったが、マスクと手指衛生を行うことでインフルエンザの罹患リスクが、6週間で75%低下したことが報告されている。

COVID-19の感染を防ぐための対策として、物理的な距離をとること、フェイスマスクとアイガードの効果がメタアナリシスで確認されLancet誌に報告されている⁸⁾。物理的な距離を1 m以上確保することによって、1 m未満と比べるとadjusted odds ratio (aOR) 0.18 [95% CI: 0.09-0.38]であり、距離をとるほどにリスクの低減効果が認められた。また、フェイスマスクはaOR 0.15 [95% CI: 0.07-0.34]、アイガードはaOR 0.22 [95% CI: 0.12-0.39]と、いずれもCOVID-19の感染リスクの低減効果が認められた。

以上より、飛沫感染対策として、適切な換気を行うこと、飛沫距離である1～2 m以上の物理的距離をとること、マスクを着用して飛沫距離と飛沫量を抑えること、接触感染対策として、手指衛生を行うこと、アイガード（フェイスシールドやゴーグル）を着用すること、環境消毒を行うことが非常に重要である。

4 透析室における COVID-19 感染対策

4-1 患者教育の徹底

患者には、毎日の体温測定と健康状態の把握を指示する。発熱や咳、嘔吐や下痢などの症状がある場合、来院前に透析施設に必ず連絡するように指導する。患者から連絡を受けた場合、医師が総合的に判断して COVID-19 を疑う場合、自施設で診療を行うか、診療・検査医療機関または地域外来・検査センターを紹介する。院内に感染症を持ち込まないことが極めて重要となる。

また、常時マスクを着用すること、定期的な手指衛生を行うことなどの協力を依頼する。そして、COVID-19 の流行期には、不要不急の外出や旅行、集団での会食は控えるように教育する。

4-2 医療従事者への注意

毎日の体温測定と健康状態の把握を行い、発熱や体調不良のある医療従事者は出勤を停止して、十分な経過観察を行う。常にマスクを着用し、診療のたびに手指衛生の徹底をする。また、スタッフ自身が感染源とならないように、院内でも院外でも「3つの密（密閉、密集、密接）」が同時に重なる場を徹底して避ける。食事場所や休憩室でマスクをはずして飲食をする場合、他の従事者と一定の距離を保ち、極力マスク無しでの会話を控える。また、無症状の職員もいることから、新型コロナウイルス接触確認アプリ（COCOA）を使用するなど、職員の健康観察には十分に注意する。

4-3 COVID-19 疑い患者への感染対策の徹底

COVID-19 が疑われ抗原検査や PCR 検査の対象となった場合でも、検査結果の報告までに数日かかる地域がある。COVID-19 疑い患者においても、結果報告があるまでの 1~2 回程度、自施設で透析を施行する必要がある。透析施行の際には、日本透析医会作成の「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について」²⁾を参考に、空間的あるいは時間的隔離を行い、感染対策する。なお、抗原検査や PCR 検査の陽性が判明した場合、症状の有無にかかわらず、透析患者は入院の対象となる。

4-4 個人防護具の着用と環境表面の清掃・消毒の徹底

「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」³⁾では、平時より穿刺や返血などの手技は、デイスポーザブルガウンまたはプラスチックエプロン、サージカルマスク、ゴーグルあるいはフェイスシールドを着用すること、透析室での器具の清掃および環境表面の消毒には、0.05~0.1% 次亜塩素酸ナトリウム、ペルオキソ-硫酸水素カリウム配合剤、アルコール系消毒薬のいずれかを使用することが推奨されている。透析室では平時の感染対策を遵守することが COVID-19 への感染対策にも繋がるので、平時からのガイドラインを遵守した感染対策の徹底が重要である。なお、患者の COVID-19 が判明した場合、発症 2 日前より濃厚接触となるが、個人防護具の適切な着用が、濃厚接触者とならないために非常に重要となる。

なお、COVID-19 の透析室における感染予防策については、「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について（第 5 報）」⁷⁾と「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（五訂版）」⁵⁾を参考にされたい。

おわりに

感染対策は基本をよく理解して、その基本を繰り返すことが重要である。いくら優れた対策をたてても、それを実施する患者やスタッフが全員で取り組まなければ、守らない患者やスタッフから感染が拡大する。各施設で個々の患者やスタッフに十分な指導を行うとともに、各施設の確実な感染対策の取り組みが、感染拡大の予防に極めて重要である。

利益相反：本論文に関連した開示すべき COI は無し。

文 献

- 1) Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, et al. : Int Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). J Infect Dis 2020; 94 : 154-155.
- 2) Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, et al. : Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. J Infect Dis 2020; S0163-4453(20) : 30349-2.
- 3) He X, Lau EHY, Wu P, et al. : Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med 2020; 26 (5) : 672-675.

- 4) Walsh KA, Jordan K, Clyne B, et al. : SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect Dis* 2020; 81 (3) : 357-371.
- 5) van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. : Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020 Apr 16; 382(16) : 1564-1567.
- 6) Kampf G, et al : Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection* 2020; 104 : 246-251.
- 7) Aiello EA, Perez V, Coulborn MR, et al. : Facemasks, Hand Hygiene, and Influenza among Young Adults : A Randomized Intervention Trial. *PLoS One* 2012; 7(1) : e29744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029744>.
- 8) Chu DK, Akl EA, Duda S, et al.; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors : Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020; 27; 395 (10242) : 1973-1987.

参考 URL

- ‡1) WHO 「Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic」 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (2020/12/20)
- ‡2) 東京都「都内の最新感染動向 | 東京都新型コロナウイルス感染症対策サイト」 tokyo.lg.jp (2020/12/20)
- ‡3) 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症について」 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html (2020/12/20)
- ‡4) 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染症対策合同委員会「透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 Microsoft Word-37-1. P1・12月18日掲載 COVID-19の感染者数」 touseki-ikai.or.jp (2020/12/20)
- ‡5) 日本透析医会「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (五訂版)」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/07_manual/doc/20200430_infection%20control_guideline.pdf (2020/12/20)
- ‡6) 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症診療の手引き (第3版)」 <https://www.mhlw.go.jp/content/000668291.pdf> (2020/12/20)
- ‡7) 日本透析医会 新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について (第5報)」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/20201008_action_for_covid19_v5.pdf (2020/12/20)

第 25 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 25 回透析保険審査委員懇談会を令和 2 年 10 月 3 日（土）に web 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ていましたが、今年は新型コロナウイルス感染症対策により総会が延期となったため、10 月 3 日（土）の日本透析医学会支部長会後の開催となりました。Web 開催、時間の制約もあり、①HIF-PHD 阻害薬、②ウロキナーゼ、③人工腎臓 4（その他）の算定、④手術（バスキュラーアクセス関連）の 4 項目について討論しました。

本懇談会は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ますが、日本透析医学会からは干渉を受けない独立した自由な会です。懇談会の討論結果が、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きます。

1 主要検討事項

1-1 HIF-PHD 阻害薬

- ① エベレンゾ® に対する診療報酬改定の説明不足
- ② エベレンゾ® 投薬に関する減点

〔討論内容〕

人工腎臓 1-3 のイロハに「別に厚生労働大臣が定める患者に限る」とあり、この文言が分かりにくいのか

もしれません。全症例ニホへを算定している施設もありました（その施設はエベレンゾ® の院外処方なし）。厚労省告示第 59 号に人工腎臓に規定する患者は HIF-PHD 阻害剤を院外処方している患者以外の患者とありますので、HIF-PHD 阻害薬を院外処方している患者はニホへ、それ以外はすべてイロハとなります。

このような文言になった経緯については「当初の中医協答申の段階ではイロハは ESA 使用患者となっており、ESA を使用していない患者はニホへの算定となってしまうため、透析医会が厚労省と交渉し、このような文言になった。」と太田常任理事より説明がありました。

また、いつからイロハからニホへに変更するかについても混乱があるようです。当初 2 月 7 日の中医協資料では「イからハマでを算定した週においては、ニからハマでを別に算定できない」との文言がありました。3 月 5 日の官報では削除されていました。透析医会から厚労省に通知を出すように申し入れをしていますが、未だ正式な通知は出ていません。したがって、HIF-PHD 阻害薬を服用開始した日からニホへに変更し、院外処方が切れた日からイロハに変更するのが妥当であるとの意見で落ちつきました。副作用などで中止した場合でも処方期間はニホへで算定することになりますが、そのコストを全部医療機関が負担することになり、いかなるものかという異論もありました。この点についても正式な疑義解釈通知が厚労省から発出されることを要望したいと思います。

1-2 ウロキナーゼ

- ① シヤント閉塞に対するウロキナーゼを認めるか。
- ② シヤント血栓に対してウロキナーゼの使用期間は、添付文書：動静脈血栓発症後10日以内
- ③ カフ付き長期留置型カテーテルの血栓症へのウロキナーゼ使用量（回数）について制限を設けているか。HD毎〈6万単位×13回/月〉請求してくるケースがある。

〔討論内容〕

この問題は過去の懇談会で何度も議論されましたが、近年留置カテーテル患者の増加に伴いウロキナーゼの算定が増加傾向であり、医療機関や審査員からの問い合わせが多いためとりあげました。

シヤント閉塞に対しては、ウロキナーゼは末梢動静脈閉塞（発症後10日以内）に適応がありますので認められると思います。問題はカテーテル脱血不良に対する投与です。過去の懇談会でもカテーテルに対しては適応外であり認めないとする県、また適応外使用のまま使用しているのが問題であり、学会から厚労省に上げて認めてもらうようにすべきであるとの意見もありました。いずれも正論ではありますが、実臨床上、手術室でのカテーテル閉塞解除やカテ入れ替えはなかなか困難であり、ウロキナーゼ投与は容認せざるを得ないとも思われます。

今回、改めてウロキナーゼの投与を一切認めていない県を確認しましたが、数県のみでした。また、投与回数に関しては添付文書に発症後10日以内とありますので2～3回までとしている県が多いようでした。

- ④ 最近、透析カテーテル症例が増加し、カテーテルが血栓閉塞したために血栓溶解術を行うことが多くなってきました。その手術に合った手術手技料がないため困っています。
- ⑤ カフ付き長期留置型カテーテルの血栓閉塞に対し、ガイドワイヤーを使用した血栓除去術の施行が増加しているが、どの手技名で算定すべきか。（現在、請求通り四肢の血栓除去術22,590点で認めているが、手技内容に対し過大評価と考えている）

〔討論内容〕

カテーテルの血栓除去術に該当する手術手技料について議論しました。四肢の血栓除去術、内シヤント血

栓除去術は算定不可で、しいてあげればK608-2外シヤント血栓除去術（1,680点）が近似しているとも考えましたが、令和2年の診療報酬改定で削除されました。この点数に近似するものとしてK0002創傷処置（1,680点）の提案もありましたが、準用は困難と思われまます。したがって、現時点では準用する手術手技項目がないため算定困難と思われまます。しかし、近年長期留置カテーテルが増加しており、各都道府県で検討し、情報を頂きたいと思われまます。

1-3 人工腎臓4（その他）の算定

- ① 慢性維持透析の患者について、同一日に血液透析（4時間）とECUM（1時間）を実施した場合の算定方法は「人工腎臓（慢性維持）5時間以上」で良いでしょうか。また、非透析日にECUMのみ実施した場合の算定方法は「人工腎臓（その他の場合）」に選択式コメント「ウ：血液濾過又は血液透析濾過を実施」で良いでしょうか。

〔討論内容〕

ECUMに関しては元々診療報酬に記載がありませんが、補充液を必要としない血液濾過として人工腎臓4（その他、算定要件ウ）で算定します。4時間透析+1時間ECUMでは主体が透析であり、返血時5時間を超過していればハ（5時間以上）でよいと考えまます。維持透析患者では心不全や体液過剰などの病名は必要ありませんが、人工腎臓（その他）を算定するため適要欄にコメントの記載が必要です。救急患者や循環器疾患で行う場合（急性）腎不全+（うっ血性）心不全の病名が必要です。

- ② オンラインHDFを施行している患者で、生体不適合のためヘモダイアフィルターが使用できず、やむを得ず透析用のダイアライザーを使用した際に、慢性維持透析濾過加算（50点）を算定したところ査定されました。透析医会として審査機関に説明したところ、ダイアライザーを使用せざるを得ない理由を記載すれば認めるとの回答を頂きました。

〔討論内容〕

オンラインHDFについては、J038-注13に「人工腎臓1-3までについては、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に

届け出た保険医療機関において慢性維持透析濾過（複雑なものに限る。）を行った場合には、慢性維持透析濾過加算として、所定点数に50点を加算する。」とあります。「複雑なもの」は施設基準の届出、水質確保加算、ヘモダイアフィルターの使用が必要条件となっているため、通常濾過加算は認められません。一方、人工腎臓4（その他）のウ（血液濾過又は血液濾過透析（注13の加算を算定する場合を除く））ではヘモダイアフィルターの使用は必須ではありませんので、これで算定可能ですが、濾過加算は認められません。青森県では認めるとのことですが、他県からは同様の報告はありませんでした。しかし、ダイアラライザーはより安価であり、この場合認めてもよいのではないかとの意見がありました。ECUM 単独の場合ダイアラライザーを使用すると思いますが、濾過加算は算定できません。

- ③ 慢性維持透析濾過加算について、「透析液水質確保加算」の施設基準を満たし届け出た医療機関で慢性維持透析加算（複雑なもの）を行った場合に算定可能とあるが、4 その他の場合に加算ができないのは疑問に思う。
- ④ 導入期1月以内のために人工腎臓（その他）で算定している場合、HDFで透析実施したにもかかわらず、慢性維持透析濾過加算が算定できないこと。

〔討論内容〕

前項にも記しましたが、J038の注13に「人工腎臓1から3までについては、所定点数に50点を加算する。」の文言がありますので、算定できないと解釈せざるを得ません。しかし、オンラインHDFが30%を超えている現状を考慮すると、人工腎臓4（その他）を算定する場合も一定数あると思われ、この矛盾を解消する方向で厚労省に要望していきたいと思います。

1-4 手術（バスキュラーアクセス関連）

- ① シヤント閉塞に対して、PTAまたは、血栓除去術を行い、うまくいかず、シヤント手術をしたとき、両方の点数を請求できるか？
- ② シヤント手術をしたとき、うまくいかず、対側に再度手術をしたとき、両方の点数を請求できるか？

③ シヤント閉塞に対して、血栓除去術とPTAを2日に分けて施行した場合、両方の点数を請求できるか？

④ 内シヤント手術を実施したが、残念ながら同月に閉塞してしまった症例をもう一度手術したことがある。その際に「症状詳記」を要求されたが、保険指導には矛盾していないと思う。

〔討論内容〕

シヤント造設術には90日などの規定はなく、別日であれば算定可能と思われます。同日では対側に行っても一連とみなされ算定不可と思われます。しかし、①、③の場合は、2日に分けて行わなければならない明確な理由が無ければ返戻、査定になると思います。

昨年、支払基金では同月2回以上のシヤント手術に関して「術後1回も透析できない場合は一連とみなし、高額の1回のみ認める」と通達が出たようで議論となりました。しかし、この通達は全国の支払基金に発出されたものではなく、一部の県の支払基金の独自解釈だったようです。この点も踏まえて再度月2回以上のシヤント手術に関して議論しました。「作製後、流れなかった場合は血管結紮術となるが、一旦流れてその後詰まった場合は認める。2回は認めるが、3回は絶対認めない。」「2回目は血管結紮術に査定する」などの意見の一方、「原則認める」との県もあり各県、各審査員によりかなり対応が異なるようでした。

⑤ 経皮的シヤント拡張術・血栓除去術時、末梢血管用ステントグラフトは人工血管内シヤントの静脈吻合部狭窄病変に使用した時のみ算定できるとされている。人工血管内シヤントの他部位病変や自己血管内シヤントの狭窄病変への使用を認めるか。

〔討論内容〕

今回初めてグラフト静脈吻合部狭窄病変に限定して認められました。他部位や自己血管内シヤントへの使用について議論しました。必要性が分かる詳記があれば認める県と絶対認めない県に二分されましたが、認めない県の方が多い印象でした。しかし、鎖骨下静脈など中枢側へのステント使用は医学的に認めてもよいのではないかとの意見が少なからずありました。

⑥ 「K616-4」経皮的シヤント拡張術・血栓除去術

について、「1」は3月に1回限り算定するとあり、令和2年4月16日の疑義解釈資料問14に「この3月とは算定した日を含め、当該算定日から90日を指す」とあります。特掲診療科通則2の「月の初日から月の末日までの1カ月を単位とする」でなく、90日でよいのでしょうか。

- ⑦ K616-4 経皮的シャント拡張術・血栓除去術が初回手から3カ月以内の実施が条件付きで認められたが、その次の手技が認められるのはいつか。
- ⑧ 経皮的シャント拡張術・血栓除去術における3カ月以内に1回の限度しほりがある。透析患者においてシャント作成は必要不可欠なものであり、なくしていただきたい。(3カ月に3回以上行った場合は、特定保険材料も算定不可となる)。

〔討論内容〕

これは、昨年秋にK616-4の点数を下げるとの情報が入り、それならば3カ月しほりを撤廃してほしいと厚労省に要望しました。単純な撤廃には難色を示したため、透析医会より3カ月以内のPTA件数のデータを示し、一定の要件を満たせば可能となるように交渉をした結果、K616-4の2(3月以内に実施)が新設されました。K616-4の1は3月に1回(その後の疑義解釈で90日となった)に限る、また2は1回を限度として算定するとあり、90日間で3回算定することはできません(特定保険材料も)。⑥の通則との関係についてはその通りであり矛盾していますが、疑義解釈で90日という暦日に変更したものと思われる。

- ⑨ シャントPTAについて、エコー評価でのRI値が要件となっているが、評価者によるさじ加減で変動するため、適切でない。
- ⑩ シャントPTA等の治療適応診断のため超音波検査D215-2-ロ-(3)+ドプラ加算150点が必要だが、今まで社保にてドプラ加算が算定できないです。今回シャントPTA適応判断の際、FV、RI測定が必須となっており、ドプラ法が必要であるのに加算がとれないのは疑問です。
- ⑪ PTAを当月にするか、翌月でも日にちが決まっていなくてドプラ加算は認められず、請求していませんが、他府県で違うと聞きましたので如何なものでしょうか。

〔討論内容〕

3カ月以内のPTAの要件として、シャントPTAの適応の診断をエコーで行っている施設が多いため、血流量400ml以下、RI0.6以上としました。シャント造影で高度狭窄の件も要望したのですが採用されませんでした。したがって、この文言だけで解釈するとエコー所見がないと認められませんが、審査の運用上PTAが必要と認められる詳記があれば認める方向で検討して頂きたいと思います。また、シャントエコー、ドプラ加算については、少なくともPTA適応の診断と書かれていなければ認めざるを得ないと思われま

最後に、常任理事より以下の要請がありました。「今回、中医協でこの問題が議論された時に月間のPTA件数が発表されており、3カ月しほりを緩めたことによりPTA件数が著増するようだと問題になる可能性があります。各都道府県で適切なPTAが実施されるよう指導していただきたい。」

- ⑫ PTAバルーンカテーテルの使用本数

- ⑬ 経皮的シャント拡張術に対して、バルーンを複数本使用する場合、複数本請求することは可能でしょうか。(i)徐々に血管を広げるため、先に小さいバルーン⇒次に大きいバルーンを使用する場合、(ii)2カ所つまりがある場合、(iii)1回では広げきれず、2本を使用する場合

〔討論内容〕

この質問も毎年出てきますが、シースイントロデューサー、ガイドワイヤー、PTAバルーンカテーテル、血栓除去用カテーテルについては1個の使用は認めますが、それ以上の使用には詳記が必要で、無い場合は返戻又は査定するのが一般的と思われる。シース2本(末梢側と中枢側)、ガイドワイヤー2本、PTAカテ2本(病変が複数で内径が異なる場合)の請求は詳記があれば認めている県が多いようです。⑬の場合、常習的に2本以上の使用となり、不適切と思われる。シャントPTAを多数施行している施設では2本の請求はほとんどありません。

- ⑭ シャントPTAに際して、(i)微細血管造影用ガイドワイヤー、(ii)血管造影用今井黒カテーテル、(iii)異物除去用カテーテルの使用を認めるかどうか、認めるなら何本までか。

⑮ マイクロカテーテルや貫通用カテーテルなどの使用を詳記があれば認めていますか？

⑯ アクセス手術時、フィブリン糊やデンプン由来糊の使用は、詳記があれば全例に認められていますか？ またはAVG時にのみ認められていますか？

⑰ シースイントロデューサー（蛇行血管用）の使用を認めるか。

〔討論内容〕

⑭の微細血管造影用ガイドワイヤーはPTAカテーテル（特殊型）使用時に用いられることが多く、詳記があれば認めています。それ以外は冠動脈やシャント以外の末梢動脈、大血管の治療時に使用するもので、適応外であり認めない県が多いようです。⑯のフィブリン糊なども大血管手術時に使用するものであり、人

工血管手術時も認めないとする県が大勢を占めました。シャント手術時のパパベリン塩酸塩[®]、プロスタグランジンの使用は認めている県が多いようです。

最後に、今回のバスキュラー関連の改定に関して外科系の医師より「PTAの点数切り下げは納得できるが、内シャント設置術の切り下げや、動脈表在化（5,000点）が低いままなのは納得しかねる」との発言がありました。私も同感ですが、これは外保連マターであり、簡単ではありませんが、昨年透析医学会も外保連に入会しましたので、働きかけていきたいと思ひます。

2 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。次ページより診療行為別に記します。

各都道府県からの診療報酬に関する検討事項・要望事項

項 目	問題点・疑問点・提案・保険指導等について
I. 検討事項	
1. 基本診療料	
	救急医療管理加算の 1 と 2 とがあるが、1 と 2 の請求を認める基準を設けている県はあるか、(1 と 2 の差は何か)
2. 医学管理料	
(慢性維持透析患者外来医学管理料)	<p>透析導入時または転入時にガイドラインにて推奨されているスクリーニングの感染症検査 (B 型肝炎, C 型肝炎, HIV) について、病名記載 (HIV 疑い等) を求めているか。</p> <p>同様に、感染予防に関するガイドラインにて 6 カ月ごとの HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体, HCV 抗体の測定が推奨されているが、病名記載やコメント記載を求めているか。</p> <p>(1, 2 とともに通常病名なしでも認めているが、合議には至っていない)</p> <p>透析 15 回目以降の外来管理加算の算定について人工腎臓の点数を算定しない日であって、医師へ直接の診察等要件を満たしても算定できないのか。</p> <p>慢性維持透析患者外来医学管理料について、同月に転医等で 2 ヶ所の診療所に受診があった場合、主たる透析回数にて判断するものなのか基準となる例を頂きたい。</p> <p>α1-マイクログロブリン (140 点) は慢性維持透析患者外来医学管理料に包括されず出来高で算定可能かと思いますが、請求時の注意事項などありますでしょうか。(定期検査に組み込む場合、年に何回まで請求可能でしょうか)</p>
3. 検査・画像	
1) シヤントエコー	<p>(シヤント血管エコー)</p> <p>今回ドップラー加算が引き下げになりましたが、シヤント血流量、血管抵抗指数の評価に必要なものであり、点数引き下げを見直すべきだと思います。</p> <p>シヤント PTA 等の治療適応診断のため超音波検査 D215-2-ロ-(3)+ドブラ加算 150 点が必要だが、今まで社保にてドブラ加算が算定できないでいます。今回シヤント PTA 適応判断の際、FV, RI 測定が必須となっており、ドブラ法が必要であるのに加算がとれないのは疑問です。</p> <p>PTA を当月にするか、翌月でも日にちが決まっていなくてドブラ加算は認められず、請求してないですが、他府県で違うと聞きましたので如何なものでしょうか。</p> <p>内シヤント狭窄に対するエコードップラー加算はどのくらいの間隔をあげればいいのか？ 血流量 (20 点) に査定されることがある。</p>
2) パルス療法関連検査	慢性維持透析患者外来医学管理料を算定している患者の Ca, P の月 2 回以上の測定の算定を可能とする「パルス療法」の定義は。
3) PAD	<p>下肢末梢動脈疾患の評価に適宜検査として ABI や SPP を行いますが、定期検査として ABI と SPP を併用する場合、検査間隔はどの程度開けるべきでしょうか。</p> <p>大分県社保では ABI (通常の下肢血流量の評価のみ) は 130 点ではなく、血管抵抗性 (100 点) で査定するとの情報がある。本来 ABI の 130 点は心機能と合わせての検査であるとの意見です。</p>
4) その他	<p>コロナの事もあり、SaO₂ を毎回算定することは可能でしょうか。(現在、毎回算定)</p> <p>「慢透」で胸部 X-P が透析とは別の疾病 (肋骨骨折, 肺炎など) でも算定できないこと。</p> <p>血管伸展性検査や HCV 抗体検査が病名にあるのに減点された。</p> <p>検体検査の血液学的検査 D006 出血・凝固検査のうち、D006-2 プロトロビン時間 (PT) 検査について、国保連合会からの査定があった。理由は、同検査は月 2 回 (2 週間に 1 回) を限定とするとのことであった。社保支払基金からの査定や点数記載はない。</p> <p>末梢血液一般検査は、透析患者様のヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の有無を調べるためにも、血小板数等の値を診るための重大な必要検査ですが、減点になります。減点になる理由を教えてください。(初診患者)</p> <p>他医療機関より転医にて、ABO 血液型 Rh (D) 検査は、血液透析初診時に必要な検査です。減点になりますが、理由を教えてください。</p>

項 目	問題点・疑問点・提案・保険指導等について
4. 投薬・注射	
1) ウロキナーゼ	<p>カフ付き長期留置型カテーテルの血栓症へのウロキナーゼ使用量（回数）について制限を設けているか。（HD 毎〈6万単位×13回/月〉請求してくるケースがある）</p> <p>シャント閉塞に対するウロキナーゼを認めるか。</p> <p>シャント血栓に対してウロキナーゼの使用期間は、添付文書：動静脈血栓発症後10日以内</p>
2) カルニチン	<p>Znの検査は3ヶ月のスパン、カルニチン分画は6ヶ月のスパンでの検査が認められていますが、カルニチンについては臨床的には3ヶ月程度での検査が必要な場合があります。3ヶ月での検査を認めていただけないでしょうか。</p>
3) その他	<p>続発性副甲状腺機能亢進症の病名を付けているにもかかわらず、オキサロールが査定されることがあります。再審査に提出しても、なぜだめなのかの回答がないため、対応に困ることがあります。</p> <p>甲状腺機能低下症でチラージンを投与している患者に、沈降炭酸カルシウムを併用している症例の査定が1例ありました。他県ではどのような状況でしょうか。</p> <p>クレナフィン爪外用液を爪白癬の診断から2年後に再処方したところ、鏡検していないとの理由で査定された。</p> <p>薬剤溶解用の生食が査定されることがある。現在、プライミングも透析液使用であることを書いて再審査に提出すると復活することが多いが、時間の無駄。</p> <p>透析時に使用する注射薬剤について、透析回路を使用せず、（抜針後）投与した生食は算定可能であるか。</p> <p>エベレンゾ投薬に関する減点</p> <p>アルプロスタジル注の4ヵ月日以降の長期投与について、全身の高度閉塞性動脈硬化症のため長期投与が必要な場合、注射添付のうえ請求しても査定となる。</p> <p>長期療養目的に入院されている方が院内発症の感染症、誤嚥による肺炎などのため、割と長期間補液投与を行わなければならない状況が起こりえます。その際、審査が通らないことがあります。</p> <p>検査・投薬等が患者様によって又は月によって減額されたり、されなかったりするのはどうしてでしょうか？ 何か基準となるものがあるのでしょうか？</p> <p>エベレンゾに対する診療報酬改定の説明不足</p>
5. 処置	
1) 導入期加算	<p>（導入期加算2の施設基準の腎移植に係る取組の状況）</p> <p>前年に腎移植に向けた手続きを行った患者数3人以上は厳しいのでは…</p>
2) リクセル	<p>オンラインHDFとリクセルの併用は認められるのか、認められないのか統一見解は？</p> <p>透析アミロイドーシスに対して、オンラインHDFとリクセルの併用は可能か</p>
3) 人工腎臓その他	<p>J038人工腎臓には医療機関の規模や効率性を踏まえた評価とするため、慢性維持透析を行った場合1・2・3と点数の区分がされているが、その他の場合になると点数が一律1,580点になっている。</p> <p>何故その他の場合は、医療機関による評価がされないのか。</p> <p>別部位・別疾患に対して、同一疾病また起因する病変ではない処置なのに査定されてしまう。</p> <p>人工腎臓という「処置」中に行われる（必要に応じて）心拍監視は「処置」の中に含まれるとの解釈が成りたつのかどうか？</p>
4) 慢性維持透析濾過加算	<p>オンラインHDFを施行している患者で、生体不適合のためヘモダイアフィルターが使用できず、やむを得ず透析用のダイアライザーを使用した際に、慢性維持透析濾過加算（50点）を算定したところ査定されました。青森県透析医会として審査機関に説明したところ、ダイアライザーを使用せざるを得ない理由を記載すれば認めるとの回答を頂きました。</p> <p>慢性維持透析濾過加算について、「透析液水質確保加算」の施設基準を満たし届け出た医療機関で慢性維持透析加算（複雑なもの）を行った場合に算定可能とあるが、4その他の場合に加算ができないのは疑問に思う。</p>

項 目	問題点・疑問点・提案・保険指導等について
	<p>導入期 1 月以内のために人工腎臓（その他）で算定している場合、HDF で透析実施したにもかかわらず、慢性維持透析濾過加算が算定できないこと。</p>
	<p>慢性維持透析の患者について、同一日に血液透析（4 時間）と ECUM（1 時間）を実施した場合の算定方法は「人工腎臓（慢性維持）5 時間以上」で良いでしょうか。また、非透析日に ECUM のみ実施した場合の算定方法は「人工腎臓（その他の場合）」に選択式コメント「ウ：血液濾過又は血液透析濾過を実施」で良いでしょうか。</p>
5) その他	<p>J039 血漿交換療法について、ABO 血液型不適合間の同種腎移植において、実施回数は一連につき術前 4 回、術後 2 回を限度として、二重濾過法のみ算定可能とあるが、支払基金より単純血漿交換法も算定可能の傾向があるとのことだったので、その詳細を診療報酬に明記してほしい。</p> <p>穿刺時にリドカインテープ等の貼付用局所麻酔剤を使用しておりますが、稀に効果不十分で、キシロカインゼリーを使用する場合があります。その際、キシロカインゼリーは併せて算定可能でしょうか。</p> <p>吸着式血液浄化法の評価の見直しがされ、算定要件アで次のいずれかの項目を満たすこととあるが、①②は抗菌薬が投与されている場合は同定できないことがあり、また、③は DIC になるまで待つことになる。患者救命の観点から疑問がある。 (参考)</p> <p>① 細菌感染症を疑ってから当該治療が終了するまでに、エンドトキシン選択除去用吸着式血液浄化法の開始前までに行った区分番号「D018」細菌培養同定検査の「3」血液又は穿刺液血液（血液に限る。）において、グラム陰性桿菌の陽性が確認されている場合。</p> <p>② 細菌感染症を疑ってから当該治療が終了するまでに、他の保険医療機関においてグラム陰性桿菌の感染が疑われ抗菌薬投与が行われていたことが証明されている患者であって、当該医療機関において初回に実施した区分番号「D018」細菌培養同定検査の「3」血液又は穿刺液血液（血液に限る。）が陰性である場合。</p> <p>③ 細菌感染症を疑ってから当該治療が終了するまでに、当該医療機関において初回に実施した区分番号「D018」細菌培養同定検査の「3」血液又は穿刺液血液（血液に限る。）が陰性であるものの、グラム陰性桿菌による敗血症性ショックであることが区分番号「D018」細菌培養同定検査の「3」血液又は穿刺液血液（血液に限る。）以外の細菌培養同定検査において強く疑われ、日本救急医学会急性期 DIC 診断基準が 4 点以上の場合又はこれに準ずる場合。</p> <p>長期留置カテーテルの挿入部の処置料算定は、国保では認められているが、社保では認められず減点されることが多い（査定されない場合も稀にあるが）、統一してほしい。</p> <p>エンドトキシン吸着について、グラム陰性桿菌の検出が要件となっているが、処置開始時を要する時点で判明している訳がなく、現実的でない。</p> <p>リドカインテープの使用枚数について 3 枚以上が査定となる。</p>
6. 手術	
1) バスキュラーアクセス関連	<p>シャント閉塞に対して、PTA または、血栓除去術を行い、うまくいかず、シャント手術をしたとき、両方の点数を請求できるか？</p> <p>シャント手術をしたとき、うまくいかず、対側に再度手術したとき、両方の点数を請求できるか？</p> <p>シャント閉塞に対して、血栓除去術と PTA を 2 日に分けて施行した場合、両方の点数を請求できるか？</p> <p>カフ付き長期留置型カテーテルの血栓閉塞に対し、ガイドワイヤーを使用した血栓除去術の施行が増加しているが、どの手技名で算定すべきか。（現在、請求通り四肢の血栓除去術 22,590 点で認めているが、手技内容に対し過大評価と考えている）</p> <p>経皮的シャント拡張術・血栓除去術時、末梢血管用ステントグラフトは人工血管内シャントの静脈吻合部狭窄病変に使用した時のみ算定できるとされている。人工血管内シャントの他部位病変や自己血管内シャントの狭窄病変への使用を認めるか。</p> <p>「K616-4」経皮的シャント拡張術・血栓除去術について、「1」は 3 月に 1 回限り算定するとあり、令和 2 年 4 月 16 日の疑義解釈資料問 14 に「この 3 月とは算定した日を含め、当該算定日から 90 日を指す」とあります。特掲診療科通則 2 の「月の初日から 3 月の末日までの 1 ヶ月を単位とする」でなく、90 日でよいのでしょうか。</p>

項 目	問題点・疑問点・提案・保険指導等について
	シャント PTA について、エコー評価での RI 値が要件となっているが、評価者によるさじ加減で変動するため、適切でない。
	内シャント手術を実施したが、残念ながら同月に閉塞してしまった症例をもう一度手術したことがある。その際に「症状詳記」を要求されたが、保険指導には矛盾していないと思う。
	<p>シャント PTA に際して、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・微細血管造影用ガイドワイヤー ・血管造影用今井黒カテーテル ・異物除去用カテーテル <p>の使用を認めるかどうか、認めるなら何本までか</p>
	アクセス手術時、フィブリン糊やデンプン由来糊の使用は、詳記があれば全例に認められていますか？ または AVG 時にも認められていますか？
	マイクロカテーテルや貫通用カテーテルなどの使用を詳記があれば認められていますか？
	PTA ならびに内シャント設置術の点数が 2/3 まで低下したことは、経営的にも非常に厳しい。PTA パルーンカテーテルの使用本数
	経皮的シャント拡張術に対して、バルーンを複数本使用する場合、複数本請求することは可能でしょうか。①徐々に血管を広げるため、先に小さいバルーン⇒次に大きいバルーンを使用する場合 ②2か所つまりがある場合 ③1回では広げきれず、2本を使用する場合
	経皮的シャント拡張術を実施する方で、術前（手術日より前）に超音波検査にてシャント血流量 400 ml 以下又は RI 0.6 以上を認め、その後経皮的シャント拡張術を施行し、術後（手術より後の日）に再度超音波検査を行い、状態を確認する。この場合、術後の超音波検査についても医学上の必要性を追記等すれば保険請求時の審査は可能でしょうか。
	k616-4 経皮的シャント拡張術・血栓除去術が初回手から 3 ヶ月以内の実施が条件付きで認められたが、その次の手技が認められるのはいつか。
	シャント狭窄、人工血管血栓におけるシャント PTA が頻回に必要な事例が増えている。経皮的シャント拡張術・血栓除去術における 3 か月以内に 1 回の限度しりがある。透析患者においてシャント作成は必要不可欠なものであり、なくしていただきたい。（3 か月に 3 回以上行った場合は、特定保険材料も算定不可となる）
7. その他	無料送迎は許されているのかどうか疑問です。
	<ul style="list-style-type: none"> ① 診療録 3 号用紙に患者からの徴収する一部負担金の徴収額が適正に記載されていない。 ② 電話再診について治療上必要適切な指示をした内容を診療録に記載していない。
II. 要望事項	
1. 基本診療料	改定後の点数減少傾向に対し、大変厳しく感じています。
	消費税増税に伴う材料の償還価格が十分に反映されていない。
	手技料について、改定の都度、引き下げが行われているが、減収の影響が多大となっているため、引き上げを要求する。加算が多様化しており、出来高算定と包括算定を整理の上、届出や算定方法の簡素化を検討していただきたい。
	透析患者人数に対する透析職員人数の基準を設け、報酬を行って頂きたい。
2. 医学管理料	
1) 医学管理料	今後、高齢者の増加が予想されます。介護の必要な患者も増加しています。認知のない高齢者、介護の必要な高齢者も加算の対象とする等の検討をお願いします。
	下肢末梢動脈疾患指導（月 1 回 100 点）について、管理や指導に要する時間に対しての評価があればよいと思います。
	感染症対応加算が必要。新型コロナウイルス感染症をはじめとする指定感染症に対応した場合に加算が必要と考えます。（疑い例を含む）
	追加の機器が必要な場合の加算が必要。体重測定にリフトスケールが必要な場合など、機器も高価であり安全確保のためスタッフも数名で対応する必要があることから加算が適切だと思います。

項 目	問題点・疑問点・提案・保険指導等について
	<p>標準的 PPE 使用が可能な対 COVID-19 感染対策加算が必要。ガイドラインに従えば、感染対策費は加算の必要性大。</p> <p>一般の透析室において、人工呼吸管理中の患者やカテコラミン投与中の患者を透析した際の加算を検討頂きたい。HCU 並みの看護師数を確保するなど、コストがかかっている。</p> <p>COVID-19 に罹患した患者、結核、麻疹、水痘などの感染症患者の透析に関して加算を検討して頂きたい。また、陰圧透析室などの対策をとっている場合は評価される仕組が望ましい。</p> <p>災害時に備え自家発電装置や給水車などを有するクリニックに対する評価があってもよいと考えます。</p> <p>CKD G5 期の指導管理料が算定できるよう申請をお願いしたい。</p> <p>週 1 回・週 2 回透析に対する指導管理料を新たに申請をお願いしたい。</p> <p>透析室、コロナ対策施行時の、点数加算などご検討頂きたい。</p> <p>高齢透析患者が増加傾向にあり、介助が必要な患者が多い。ADL 評価等により、介助量の必要な方への加算の新設又は、障害加算の見直しをしていただきたい。又、介護施設等へ入所中の患者も増えており、介護施設入所の家族において医学管理料等を算定できるようにしていただきたい。</p> <p>コロナ等指定感染症等の患者がいる際に、加算等の新設を検討してほしい。</p> <p>下肢末梢動脈疾患指導管理加算を算定する際、慢性維持透析を実施している全ての患者に対し、リスク評価・指導管理を行った場合に算定できるとあるが、旅行透析やシャント手術のために短期間の透析施行の患者にも評価・指導管理を行っているが、「全ての患者の条件」を緩和できないか。また、拒否や暴言などでスムーズに検査できないことが多く、5～10 点の点数増をお願いしたい。</p> <p>慢性維持透析患者外来医学管理料に含まれる検査以外の検査を別に算定した場合にその必要性について記載しているが、病名もついていることから、必要性の記載を無くしていただきたい。</p> <p>慢性維持透析患者外来医学管理料に包括される検査の見直し。肝炎ウイルス関連検査 (HBs 抗原, HBs 抗体, HCV 抗体定性・定量) は外してもよいのではないか。</p> <p>慢性維持透析患者外来医学管理の加点及び入院患者も対象とする。</p> <p>透析導入の IC における診療報酬を新規に申請したい。</p>
2) 導入期加算	腎代謝療法実績加算など、腎移植に向けた要件をこれ以上厳しくしないで欲しい。
3. 検査・画像	<p>臨床工学技士のシャントエコー実施について、医療行為としての確立。定期的なシャントエコーも含めて点数があるとスムーズかと思う。</p> <p>心疾患がある患者に対して透析中、呼吸心拍監視の減点。</p> <p>転入・導入時の感染症・血型チェックの血型のみ算定になります。</p> <p>自院の透析患者に対する COVID-19 抗原検査を特別な契約なしに保険請求できるようにお願いしたい。来院してしまった発熱患者 (透析患者) を全て隔離対応はできないため、新型コロナ・インフルエンザの除外診断を自院で行いたいため。</p> <p>穿刺困難な患者に対してのエコー下穿刺の算定を可能にしてほしい。</p> <p>心不全予防の体液量確認に、NT-proBNP を 3 か月に一度はできれば認めてほしい。急性期を作らないための検査をさせていただければ。</p>
4. 投薬・注射	<p>血液透析患者で、甲状腺機能低下症を発症した方にチラージン S を投与開始し、甲状腺機能をコントロールした。カルタン錠を継続投与していたが、甲状腺機能低下症にカルタン錠は禁忌との指摘があった。カルタン錠を認めてもらえないか。</p> <p>ニュープロパッチ (9 mg) に対する対象疾患が現在パーキンソン病のみだが大柄な患者様 (100 kg を超えているなど) への特別な場合での下肢静止不能症候群への処方も認めて頂きたい。</p>

項 目	問題点・疑問点・提案・保険指導等について
	<p>DPC ではカフなしカフ型カテーテル挿入は注射の項の為包括となり、材料費 手技料が算定できない。手術の項に入れるべき。</p> <hr/> <p>入院患者の透析における薬剤について 例えばマキサカルシトール静注透析用やフェジン静注など透析による二次性疾患に対する薬剤は、その患者に算定している入院料にかかわらず、算定可能としてほしい。 同様にリドカインテープなどの円滑な透析の実施に寄与する薬剤や「4 その他の場合」で算定できる透析液や血液凝固阻止剤についても入院料に左右されることなく算定を認めてほしい。</p> <hr/> <p>アミカシン血中濃度（抗生剤の薬剤血中濃度）、本来入院適応の方で諸事情によりあえて在宅療養、通院管理としている事例において、保険請求が認められない。</p> <hr/> <p>降圧剤について、通常の投与量上限を超えた処方もコメントで認めてほしい。度々難治性高血圧がある。</p> <hr/> <p>点滴ルートの取れない血液透析患者にはメドレニック 2A/日の投与を認めてもらえれば、低亜鉛血症や低血清銅の治療に時間がかかる場合が多い。</p> <hr/> <p>亜鉛補給薬であるノベルジンの適正使用を透析医学会から発信できないか。</p> <hr/> <p>貧血の治療に関して、内服と注射の点数について今後（近々）変更があるかどうか？</p>
5. 処置	
1) 人工腎臓	<p>診療報酬改定の度に透析医療機関にとっては厳しくなりつつあるのが現状ですが、消費税引き上げに伴い人工腎臓の手技料に包括されている透析液等の薬剤料を補填するためにも透析の技術料を引き上げていただきたい。</p> <hr/> <p>人工腎臓の点数の引き上げ。透析液水質確保加算の引き上げ。</p> <hr/> <p>人工腎臓の処置料を下げないでほしい。</p> <hr/> <p>施設内以外の水質汚濁の場合の水質加算の増額をご検討頂きたい。</p> <hr/> <p>今回「人工腎臓」が大幅に引き下げられたが、患者の高齢化に伴い透析のみ実施していれば良いという時代ではなくなっている（送迎や転倒の危惧あり院内エスコートスタッフの雇用も必要となっている）。これ以上の引き下げは止めていただきたい。</p> <hr/> <p>HIF-PHD 阻害薬の発売およびエリスロポエチン製剤等のバイオ後発品発売を踏まえた人工腎臓の点数の見直し。</p> <hr/> <p>人工腎臓の HIF-PHD 阻害剤を院外処方時に技術料引き上げを行った点数がわかりにくい。一律に点数設定を高くすべきと思います。</p> <hr/> <p>人工腎臓の点数のこれ以上の細分化はしてほしくない。</p> <hr/> <p>病院 通常の透析についても点数を確保してほしい。</p> <hr/> <p>下肢末梢動脈疾患指導管理加算の加点</p> <hr/> <p>O-HDF に対する水質加算の加点</p> <hr/> <p>これ以上技術料を下げるのは止めてほしい。透析患者が減少に転じるまで下げ続けるのでしょうか。</p>
2) 透析回数	<p>人工腎臓は、妊娠中の患者以外は 14 回に限り算定可能であるが、妊娠中の患者以外でも患者の状態により 15 回以上も算定できるようにしてほしい。</p> <hr/> <p>人工腎臓の上限回数（14 回）について 「月・水・金」又は「火・木・土」で暦月で 14 回/月の月については、上限回数 15 回/月としてほしい。</p> <hr/> <p>併用療法（PD+HD）の週 2 回 HD までの診療報酬を申請したい。</p> <hr/> <p>透析の 15 回目 使用薬剤は請求していますが、処置に関しては自費で請求はしていません。自費で 15 回いくらと決めている病院があると聞きます。教えてください。よろしく願います。</p> <hr/> <p>15 回以上の透析手技料の算定の緩和</p> <hr/> <p>改定毎に、慢性維持透析の点数が引き下がっており、加算に関する点数を引き上げていただきたい。</p>

項 目	問題点・疑問点・提案・保険指導等について
3) 障害者加算	<p>人工腎臓の障害者加算について、「ス、入院中の患者であって腹水・胸水が貯留しているもの」とあるが外来患者も対象にしてほしい。</p> <p>末期癌、重症感染症、胸水腹水等、在宅管理となっている人が通院透析を受ける場合、障害者加算の対象にしてほしい。</p> <p>「HD 手技」障害者加算の要件を増やして頂きたい。寝たきり患者や末期癌患者（外来も）など管理が大変な患者へ付けて欲しい。</p> <p>高齢者透析が増えていて看護も手がかかる。高齢者加算など配慮が求められる。</p> <p>介護の必要な方の点数をつけてほしいです。障害者加算の項目を増やして欲しいです。</p> <p>高齢者への援助加算を設けて頂きたい。又は障害者加算の加算。</p>
4) リハビリ	<p>透析中、又は後のリハビリテーションを診療報酬に入れて欲しい。</p>
5) CAPD	<p>腹膜透析を行いながら血液透析を併用する患者が増えていますが、週 1 回まで血液透析ならば算定可能となっています。ただ、週 1 回では不足で 2 回行っている患者も少なくなく、現在は仕方なく、腹膜透析は管理料なしに材料の処方のみ算定しています。あくまでも腹膜透析を補完する血液透析ですので、週 2 回まで認めていただきたいです。</p> <p>腹膜灌流について、在宅腹膜灌流指導管理料を算定している患者が同月内に入院した場合、週 1 回に限り算定。→実施時はすべて算定できるよう要望する。</p>
6) ESA, フサン	<p>エリスロポエチン製剤のバイオ後発品等の実勢価格を踏まえ人工腎臓の点数が下げられましたが、ダルベポエチンの薬価は据え置きとなり、実質かなりの減収となっています。</p> <p>リクセル・フサンなどの使用期間の見直し。</p> <p>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。</p> <p>入院中のエポエチン製剤の使用を出来高として頂きたい。</p>
7) その他	<p>現在、腎瘻カテーテル交換は、J043-5 尿路ストーマカテーテル交換法（画像診断等を用いた場合）で算定しているが、今後、腎瘻カテーテル交換（拡張を含む）として新規項目を設定していただきたい。（100 点以上希望）</p> <p>ダイアライザーの償還価格が低すぎるのではないだろうか。回路を含む価格が約 1500 円に設定されているが、性能に見合った価格を設定しより良い透析を目指した新製品の開発が進む状況を作っていただきたい。</p> <p>感染症対策として発熱等の症状のある患者様に対し手厚い看護などを行った場合、障害者加算のような加算が算定できるように検討頂きたい。</p> <p>療養病棟入院基本料を算定している透析患者のオキサロールが査定された。包括外処置である透析治療の一環として算定可とするべきである。</p> <p>IHDF・オンライン HDF とリクセル併用について、必要な症状詳記の下で算定を認めるよう要望したい。</p> <p>オンライン HDF で置換液を多く使いたいのがコスト的に難しい。特に出来高請求の場合は、透析液を多く認めるべきだと思う。またマルメの場合は、透析液使用量が多くなっていることをアピールする必要がある。</p>
6. 手術	<p>K616-4 経皮的シャント血管拡張術・血栓除去術について、3 か月に 3 回以上実施した場合、3 回目以降の手術に伴う薬剤料・特定保険医療材料の算定を認めてほしい。</p> <p>シャント PTA 時にステント留置した場合の明確な手技を設けてはいかがでしょうか。（経皮的シャント拡張術や四肢の血管拡張術とは別に評価された点数の設置。）</p> <p>最近透析カテーテル症例が増加し、カテーテルが血栓閉塞したために血栓溶解術を行うことが多くなってきました。その手術に合った手術手技料がないため困っています。</p> <p>「PTA」3 カ月ルールの撤廃、30 日へ変更して欲しい。より算定基準を厳しくしてもよいと思う。</p> <p>内シャント作成術の値段が安くなっているが、準備から片づけも含めると手術室を占拠する時間はたとえ 30 分の手術でも 1.5～2 時間はかかり、医師の占有時間も 1-1.5 時間以上となります。よほど簡素化した手順で効率よくこなすクリニックならば引き下げ後の値段でも経営上成り立つかもしれませんが、病院のような大きな施設では不可能です。もとの点数に戻していただきたいです。</p>

項目	問題点・疑問点・提案・保険指導等について
	PTA時の3ヵ月ルールは撤廃されたが、アクセス関連の診療報酬が大幅に引き下げられた。患者への負担は少ないが、手技的には他の血管手術と大きく変わらず、これ以上の引き下げは止めていただきたい。
	内シャント設置術の点数の改善、せめて手術（AVF）の点数UPをお願いしたい。
	PTA、シャント手術に対しての点数が下がりすぎだと思います。
	経皮的シャント拡張術、血栓除去術について、初回実施後、3ヶ月以内1回のみ算定では、血管狭窄および閉塞を生じやすい患者への算定時マイナス面が多い。
	PTA、シャント手術の点数の是正を希望します。
	内シャント造設術の増点、経皮的シャント血管拡張術の期間3ヶ月の撤廃。
	経皮的シャント拡張術、血栓除去術の3ヶ月の撤廃及び点数見直しによる評価をしていただきたい。今回のマイナス改定は、収益に影響します。
	長期留置カテーテル挿入の手術への編入
	K612-1 内シャント造設術 イ 単純なもの 12,080点 K616-4 経皮的シャント拡張術・血栓除去術 12,000点 これらがほぼ同点であることは、外科手技軽視ではないか、外科手技料のUP見直しをお願いしたい。
	K612-1 内シャント造設術 ロ 静脈転位を伴うもの 15,300点での静脈を長さ15cm以上遊離とあるが、現実的ではない。削除等をお願いしたい。
	腹膜透析カテーテル留置についてはK635-3があるがカテーテル抜去手術が設定されていない。カテーテル抜去術の新設をお願いしたい。
	(経皮的シャント拡張術・血栓除去術) シャントの狭窄・閉塞を繰り返す患者として、今回の改定でシャントPTA3月に1回算定可となったが初回の点数がかなり下がった。「改定前」18,080点→「改定後」12,000点 次期の改定では、これ以上の引き下げは行わないでいただきたい。
7. その他	
	患者都合による急な透析日の変更にもとない、ダイアライザー等を廃棄した場合の取り扱いをどのようにしていますか。(同一患者が頻回に起こす場合を含む。)
	CAPDを実施していない医療機関は差別されていると思います。夜間透析をしている方が働いている透析患者のために役立っていると思います。
	現在の透析の算定ルールがあまりにも複雑すぎるので、ルールの単純化・明確化をしてほしい。
	例1 手技料と共に算定できる薬剤の明確化(二次性疾患など) 例2 入院料ごとにばらつきのある包括除外薬剤の統一と明確化 例3 検査・画像の算定ルールの簡略化(必要性の記載とか管理料に包括されるとか複雑すぎるので、とにかく月1回まで、とするなど)
	令和2年度の診療報酬改定での点数減の影響がたいへん大きいので、点数増を強く要望する。
	1. 可能なら、月1回のPCRを、患者もスタッフも行う。 行政検査でなく、通常の保険医療で可能 (ただし、国保、社保にはその旨の連絡をしておかないと返戻されます)
	2. 新型コロナウイルス感染患者受け入れ病院は、 時限的にすべての診療点数(新型コロナウイルス感染患者毎でなく)を2倍に、
	3. 新型コロナウイルスの行政検査を行う医療機関は、 時限的にすべての診療点数を医院は1.2倍、病院は1.5倍に。
	上記(3)に関連して)
	4. アビガンの効果は? 自宅待機、宿泊施設での観察になった場合、 アビガン投与の必要性はないのか? その場合、どこで透析をするのか? →新型コロナウイルス専門病院が必要ではないのか。 →特別な点数評価(最低2倍)が必要と考えます。
	厚生労働省からのコメントマスターにより作成されたレセコンソフトが必要のないコメント記入を指示する例があり、国保連合会と支払基金に必要な旨の確認をとり4月分は請求しております。

項 目	問題点・疑問点・提案・保険指導等について
	人件費や設備等の経費は変わらない中、透析関連の診療報酬が改定のたびに下がり経営を圧迫するので、たまには引き上げてほしい。
	働き方改革を進める中で人員補充分の診療報酬が確保できないどころか点数がさがってしまった。次期改定には透析職員の特別な勤務を考慮した改正を要望したい。
	算定・減点理由について具体的に記載してほしい。
	新型コロナの対応で備品の入手が難しく割高になっている。現在ランニングコストがどうなるかの見通しが立てにくく、ある程度状況が安定するまでは無理な点数削減を控えてもらえれば。
	コメント電算コードについての要望です。この度の 2020 年度改定で大量にコメント電算コードが追加され、その内容は単に算定した日付記載のコードや他医療機関の入院期間等を入力する内容が見受けられます。オンライン上でレセプトを照らし合わせればわかるであろうものであり、にも関わらず、このコメント電算コード入力義務に関して、全国の医療機関は大変苦慮しています。レセプト上わかるもの、フリーコメントでわかるであろう内容に関しては削除見直しをどうかお願いします。
	事務作業の繁雑化の軽減。点数が下がると運営が困難となる。

2019 年度災害時情報ネットワーク活動報告 および 2020 年度の活動計画

森上辰哉*1,2 岡田直人*1 山川智之*2

要 旨

本年度第 21 回日本透析医会災害時情報ネットワーク会議は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の状況に鑑み会議は中止となったが、2020 年 6 月 24 日にメールにて災害時透析医療対策委員会を開催し、2019 年度活動報告及び 2020 年度活動計画が承認された。2019 年に災害時情報ネットワークが立ち上がった災害は、6 月の山形県沖地震、8 月の九州地方豪雨、9 月の台風 15 号（令和元年房総半島台風）、及び 10 月の台風 19 号（令和元年東日本台風）と比較的少ない件数であったが、特に風水害が透析医療継続に大きく影響した。2020 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では、46 都道府県から参加があった。合計も 2,282 施設となり、過去最高の参加施設数となった。また、今年度は、厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）として、災害時情報ネットワークに関するアンケート調査を含めた事業を行うこととしている。

はじめに

2019 年に災害時情報ネットワークが立ち上がった災害は、6 月の山形県沖地震、8 月の九州地方豪雨、9 月の台風 15 号（令和元年房総半島台風）、及び 10 月の台風 19 号（令和元年東日本台風）と比較的少ない件数であったが、特に風水害が透析医療継続に大きく影響した。

2018 年、透析医療は地震よりもむしろ風水害に脆弱であることを感じ始めた年であったが、引き続いて 2019 年も風水害によって多くの施設で治療継続不能の事態に陥った。しかし、その支援対応は日本透析医会や日本災害時透析医療協働支援チーム（Japan Hemodialysis Assistance Team in disaster; JHAT）に委ねることなく、地域単位で完結されつつある印象であった。

本稿では、2019 年度活動報告と、2020 年度活動計画及び 2019 年 9 月 2 日に実施した災害時情報伝達訓練の結果について報告する。

1 2019 年度災害時情報ネットワーク活動報告

1-1 第 20 回災害時情報ネットワーク会議

第 20 回日本透析医会災害時情報ネットワーク会議（2019 年 6 月 28 日開催）は、各都道府県災害情報ネットワーク関係者など 97 名が出席した。

(1) 特別講演

特別講演①として、東京女子医科大学、花房規男先生に「東京都における災害対策の取り組み」と題して、現在東京都で進めている情報伝達システムについてお話しいただいた。

特別講演②として、西崎内科医院、藤本孝義先生に、「平成 30 年 7 月豪雨災害、岡山県の対応と問題点」と題して、2018 年、特に中国地方に甚大な被害をもたらした西日本豪雨発生時の県の対応についてお話しいただいた。

表1 2019年度に災害情報伝達活動を行った災害

災害名	発生月	状況
山形県沖地震	2019年6月	山形県沖で発生したM6.7の地震。新潟県村上市で震度6強を観測したほか、観測史上初めて山形県内で震度6以上の揺れを記録した。
九州地方豪雨	2019年8月	九州北部地方において2019年8月下旬に豪雨が発生し、気象庁は2019年8月28日に佐賀県と福岡県、長崎県の市町村に大雨特別警報を発表。透析関連施設への直接的な影響は確認されていないが、病院機能を損なわれた施設が発生した。
台風15号（令和元年房総半島台風）	2019年9月	関東地方に上陸したものとしては観測史上最強クラスの勢力で、千葉県を中心に甚大な被害を出した。この台風により、受入依頼施設総数36施設、患者総数1,263名について、県内で支援透析を実施した。
台風19号（令和元年東日本台風）	2019年10月	関東地方や甲信地方、東北地方など広域に及ぶ地域で記録的な大雨となり、甚大な被害をもたらした。台風15号発生時と同様、多くの支援透析が実施された。

(2) JHAT 活動報告

報告事項として、JHAT事務局、山家敏彦事務局長にJHATの活動報告をいただいた。

2019年にJHATとしては、2019年9月の千葉県南房総地方に長期停電による被害をもたらした台風15号発生時に先遣隊として4名の隊員を派遣した。10月に発生した台風19号では、浸水被害にあった福島県の透析施設へ6名の業務支援要員を派遣したというものであった。また、隊員管理や有事の際の情報伝達を支障なく行うために、JHAT隊員専用情報伝達システム（JHAT Disaster Management System; JDMS）を構築し、現在も整備を進めているところである。

1-2 第20回災害時情報伝達訓練

2019年度の第20回災害時情報伝達訓練の参加施設は44都道府県で、参加総数は2,029施設であり、これまでの最高の参加数であった。

1-3 2019年度の災害時情報伝達活動

2019年度に災害時情報ネットワークが稼働した災害は4件あった（表1）。そのうち地震災害は1件のみで、台風による災害が3件あった。これらの4件の災害は災害時情報ネットワークによる情報収集を行ったが、実際に支援に赴いたのは1件であった。

2 2020年度活動計画

表2に2020年度活動計画を示す。

2020年度の活動計画としては、9月に行われる第21回災害時情報伝達訓練、有事の際の災害時情報伝達活

表2 2020年度活動計画

1. 第21回災害時情報ネットワーク会議（web開催）
2. 第21回災害時情報伝達訓練
3. 災害時情報伝達活動
4. 災害時情報共有体制の整備について
5. 日本透析医療災害支援チーム「JHAT」活動への協力（隊員養成研修会の実施等）
6. 厚生労働科学研究（腎疾患政策研究事業）

表3 厚生労働科学研究（腎疾患政策研究事業）令和2年度研究工程

1. 災害時の透析医療の継続に必要な条件に関する検討
2. 過去の支援透析を要した大規模災害に関する文献的レビュー
3. 災害時情報ネットワークシステムに関するアンケート調査
4. PD患者の東日本大震災時の状況調査
5. 日本災害時透析医療協働支援チーム（JHAT）活動報告

動を行い、また、災害時情報共有体制を整備し、他団体との交流を深めていく。さらに日本透析医療災害支援チーム「JHAT」活動への協力をこれまでどおり行う。

そして、本年は新たな事業として、厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）による災害時情報ネットワークに関するアンケート調査を実施する予定である（表3）。

3 第21回災害時情報伝達訓練実施報告

2020年9月1日（月曜日）に第21回災害時情報伝達訓練を実施した。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に施設情報を登録した。結果は以下のとおりである。

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

表4 災害時情報伝達訓練参加施設数 (2020年9月1日)

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
第20回	2019年9月2日	44	2,029
第21回	2020年9月1日	46	2,282

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、46都道府県から参加があった。合計も2,282施設となり、過去最高の参加施設数であった(表4, 表5)。

② 状況

訓練に際して、特に大きな支障もなく訓練を実施できた。しかし、参加施設数は過去最高を更新したものの、まだ都道府県別の参加施設数に格差がある。

中国5県については、独自の地域システムへの入力も含めて205施設(重複差し引き済)であった。

おわりに

本年は会議が開催できなかったため、災害に関する

表5 都道府県別参加施設数

北海道	= 27	富山県	= 47	島根県	= 27
青森県	= 2	石川県	= 1	岡山県	= 61
岩手県	= 8	福井県	= 4	広島県	= 70
宮城県	= 63	山梨県	= 31	山口県	= 28
秋田県	= 0	長野県	= 74	徳島県	= 18
山形県	= 35	岐阜県	= 40	香川県	= 10
福島県	= 46	静岡県	= 39	愛媛県	= 1
茨城県	= 70	愛知県	= 140	高知県	= 19
栃木県	= 56	三重県	= 13	福岡県	= 158
群馬県	= 61	滋賀県	= 24	佐賀県	= 1
埼玉県	= 123	京都府	= 53	長崎県	= 19
千葉県	= 108	大阪府	= 50	熊本県	= 83
東京都	= 177	兵庫県	= 48	大分県	= 45
東京都(三多摩)	= 60	奈良県	= 4	宮崎県	= 55
神奈川県	= 151	和歌山県	= 7	鹿児島県	= 55
新潟県	= 40	鳥取県	= 19	沖縄県	= 11

十分な議論ができなかった。そんな中で、2018年・2019年に発生した災害は、地震災害よりも風雨災害が多くみられたことから、対応方法を整理する必要があるということ、多くの方々が一一致する見解であろうかと思う。

日本透析医会災害時情報ネットワークでは、あらゆる種類の災害を想定して、対応力を強化して、来るべき災害に備えておかなければならない。

論文執筆に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文献

- 1) 森上辰哉, 岡田直人, 山川智之: 第20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 2019; 34: 462-474.

令和2年7月豪雨について

—熊本県における対応—

西村典史*1,2 浦田浩史*1,3 山田佳央*1,4 嶋田英敬*2,5 副島一晃*5,6

*1 熊本県臨床工学技士会 *2 嘉島クリニック *3 朝日野総合病院 *4 熊本機能病院 *5 熊本県透析施設協議会
*6 済生会熊本病院

key words : 人吉, 水害, 透析施設, COVID-19

要旨

令和2年7月豪雨では、日本各地で河川の氾濫が相次ぎ人的被害や物的被害をもたらした。熊本県内でも7月4日の未明から複数の地域で水害が発生し、多くの医療機関も被災した。熊本県透析施設協議会（施設協議会）ならびに熊本県臨床工学技士会（県技士会）では発災直後から情報収集を開始し、県内の透析施設の被災状況の確認を行った。その結果、複数の透析施設が被災により透析不可となっていることが判明した。八代水俣ブロックでは1施設が被災し、同法人の別施設等で透析を継続することとなっていた。そして、球磨ブロックでも複数の施設が被災し、透析再開まで数日を要する状況であった。これらの状況から施設協議会と県技士会では、人的支援や物的支援の要否について検討し準備を開始した。また、この時期は全国でcoronavirus disease 2019（COVID-19）の感染者数が再び増加しはじめた時期でもあり、支援が必要となれば初動は施設協議会と県技士会で実施し、被災地への県外からの人的支援は避けるようにと決定した。発災から3日後、被災地から発信された情報から支援の必要性が高まったと判断し、被災地への支援物資の搬送と視察を開始した。発災から8日後、支援物資の搬送を兼ねた被災地視察の結果、支援の必要性が低くなったと判断し、7月12日を最後に情報収集および支援活動は一旦休止とした。

はじめに

熊本県透析施設協議会（施設協議会）ならびに熊本県臨床工学技士会（県技士会）では、平成17年に隣県である福岡県に大きな被害をもたらした福岡西方沖地震を目の当たりにし、災害対策への取り組みが必要と感じ、平成19年に熊本県透析施設協議会災害対策分科会を設立した。

このときに県内の全透析施設を網羅した名簿を作成し、県内を地域ごとに13のブロックに分けるとともにブロック長を決め、このブロックを災害対策における各地域の共助組織と定めた。令和2年7月豪雨では、このうち2ブロックの5施設から被災が報告された。

今回、これらの経過および施設協議会と県技士会の対応について報告する。

1 令和2年7月豪雨の概要

令和2年7月3日から8日にかけて、梅雨前線が華中から九州付近を通って東日本にのびてほとんど停滞した。前線の活動が非常に活発で西日本や東日本で大雨となり、特に九州では4日から7日は記録的な大雨となった。気象庁は熊本県、鹿児島県、福岡県、佐賀県、長崎県、岐阜県、長野県の7県に大雨特別警報を発表し、最大級の警戒をよびかけた。

この大雨により球磨川や筑後川、飛騨川、江の川、最上川といった大河川での氾濫が相次いだほか、土砂災害、低地の浸水等により、人的被害や物的被害が多く発生した。気象庁は顕著な災害をもたらしたこの一

連の大雨について、災害の経験や教訓を後世に傳承することなどを目的として「令和2年7月豪雨」と名称を定めた^{※1)}。

2 熊本県下における水害の発生と情報収集、被災状況

2-1 7月4日(土)の状況

未明に熊本県の各所で河川が氾濫するなどの水害が発生した。これに対し、施設協議会および県技士会では早朝から施設協議会のメーリングリスト(ML)を使用し、日本透析医会災害時情報ネットワーク(情報ネットワーク)への書き込みを呼びかけて情報収集を開始した。そして、テレビなどメディアの情報から被害が予想される八代水俣ブロック、球磨ブロック、天草ブロックの情報を重視した。また、同時に情報ネットワークのMLなどを通じて県内外の関係組織に情報収集を開始する旨を発信した。

この時点で把握できていた情報は以下の通りである。

- 八代水俣ブロック

芦北町を流れる佐敷川の氾濫により、七浦てらさきクリニックが復旧の見通しがつかないほど壊滅的な被害を受け、透析は同法人の別施設で対応している。

- 球磨ブロック

情報ネットワークへの入力が全くない。これは人吉市を流れる球磨川の氾濫により被災しており、情報入

力ができない状況であると判断した。

- 天草ブロック

全施設と連絡がとれ問題ない。

以後、情報が不足している球磨ブロックの情報収集に注力した。施設協議会のMLや県技士会会員個人の情報ネットワーク等を通じて、被災地の情報提供や被災して情報発信ができない施設に代わり、連絡が取れた個人が施設の許可の下に情報ネットワークへ代行入力を行っていただくようお願いしたところ、若干の情報入力があった。この日、被災地では固定電話はもちろん携帯電話もほとんど不通の状況ではあったが、球磨ブロック全6施設中3施設までの状況が把握できた。

2-2 7月5日(日)の状況

氾濫していた球磨川流域の浸水は解消へと向かっていた。この日も早朝から施設協議会のメーリングリストおよび情報ネットワークを使用し、情報収集を実施した。その結果、球磨ブロック全6施設の状況を把握することができた。各施設における被災状況と発災から1週間までの透析稼働状況について経日的にまとめたものを表1に示す。球磨ブロックでは発災直後から人吉中央温泉病院、外山病院、堤病院の3施設が浸水

表1 各施設における被災状況と発災から1週間までの透析稼働状況

	7月4日(土) 発災		7月5日(日)	7月6日(月)	7月7日(火)	7月8日(水)	7月9日(木)	7月10日(金)
	主な被災	透析の状況						
八代・水俣ブロック 寺崎会七浦てらさきクリニック	1F 浸水 停電	不可 同法人の別施設で対応	→	→	→	→	→	→ 復旧の見通し立たず
球磨ブロック 蘇春堂人吉中央温泉病院	1F ほぼ水没 停電	不可	同法人の別施設で対応	たかみや医院に支援透析を要請	→	→	→	入院患者や車椅子患者を除き再開
球磨ブロック 愛生会外山病院	1F 浸水 停電	不可 同法人の別施設で対応	再開	→	→	→	→	→
球磨ブロック 回生会堤病院	1F 浸水 停電	不可	再開	→	→	→	→	→
球磨ブロック JCHO 人吉医療センター	1F 浸水	維持透析は無し	→	→	→	→	→	→
球磨ブロック 清藍会たかみや医院	被害なし	可 通常透析	→	支援透析受け入れ	→	→	→	通常透析
球磨ブロック 球磨郡公立多良木病院	被害なし	可 通常透析	→	→	→	→	→	→

や停電により透析不可となったが、それぞれ同法人の別施設やブロック内の他施設で支援することで透析を継続させ、透析難民は発生していなかった。

各施設の透析稼働状況および患者状況のある程度把握でき、次に医療従事者への支援の必要性を検討する必要があるため、医療従事者の被災状況や生活状況の情報収集を開始した。その結果、以下の情報が得られた。

- 人吉市中心部ではコンビニエンスストアが2件、ドラッグストアが1件営業している。
- A施設では自宅が被災したスタッフは2割、出勤可能スタッフは7割、自家用車が水没したスタッフは5割、現時点では不足して困っているものは特に無い。

この日の夜、県技士会の理事数名で緊急会議を開催し、球磨ブロックへの支援について以下を決定した。

- 現時点では早急な支援は見合わせる。
- 県外から支援の要否に関する問い合わせが複数件きているが、九州内でも coronavirus disease 2019 (COVID-19) の感染者数が急増しており、行政からも県外からのボランティアを控えるよう広報されているため、支援が必要となれば初動は施設協議会と県技士会で実施する。

2-3 7月6日(月)の状況

この日は被災地でも携帯電話が通じはじめてきており、医療従事者の被災状況や生活状況について、それまでは人伝えやなど間接的な情報であったが、被災地の医療従事者から県技士会の理事まで直接的な情報が入りはじめようようになってきていた。そして、物資が不足しているとの情報が多かった。

この日の夜、熊本県内の日本災害時透析医療協働支援チーム (JHAT) の隊員および県技士会の理事を招集して緊急会議を開催し以下を決定した。

- 早急な支援は見合わせるとしていたが、支援の必要性が高まってきたので現地に入り、詳細な情報収集および支援物資配布を実施する。
- 県内の JHAT 隊員だけでは人員が足りないため、緊急対応として県技士会の会員から JHAT 協力メンバーとして募り先遣隊を構成する。
- 費用については県技士会の災害用予備費を使用する。

- 災害時の規制除外車両の登録については事前申請が必要であり間に合わないので断念する。
- 国内旅行保険について加入が可能か検討する (翌日、JHAT 事務局へ状況報告および相談し、緊急措置として JHAT を通じて加入させていただくことができた)。

3 被災地視察および支援物資の搬送

3-1 7月7日(火)の状況

支援物資のリスト作成および調達を行った。この日、被災地の B 施設から以下の情報が得られ、支援の必要性をより裏付けるものとなった。

- 透析職員は全 20 名
- 自宅被災 5 名
- 出勤不可 3 名
- 自宅完全水没 2 名
- 自宅床下浸水 2 名
- 自宅床上浸水 1 名
- 道路寸断で一時孤立 2 名
- 一部断水、水道は煮沸して使用している。
- コンビニエンスストア、スーパーマーケットは断続的に開いているが水や食料はすぐに売り切れて不足している。
- 透析資材の納品が滞ってきた。固定電話が使えず苦慮している。

3-2 7月8日(水)から7月12日(日)までの状況

[7月8日(水)] 第1班の3名が被災地へ出発し、球磨ブロックの全6施設を訪問し支援物資の配布および情報収集を実施した。支援物資の内容は飲料水、食料、衛生用品などであった。

[7月9日(木)] 第2班の3名が被災地へ出発し、第1班と同様に支援物資の配布および情報収集を実施した。この際、第2班が収集した情報として、自宅が被災し衣類が無くなった、または復旧作業で衣類が汚れて着替えが無いなど、衣類に困っているスタッフが複数人いるということであり、この情報は第3班へ引き継がれた。

[7月12日(日)] 第3班の3名が被災地へ出発し、第2班が収集した情報をもとに、支援物資の内容を飲料水や食料から衣類を中心とした内容へ切り替えて配布を実施した。そして、第3班が収集した情報から以

下が共有された。

- 被災施設はまだまだ復旧の途ではあるが、透析は自力または法人内で対応できている。
- 人的支援の要請はない。
- 飲食店やスーパーマーケットなど多くの店舗が営業を再開しており、物的支援のニーズも低くなってきている。

以上の情報から、第3班をもって情報収集および支援活動は一旦休止と判断した。

おわりに

今回、被災地へ支援に向かうと判断した根拠は被災した医療従事者から「困っている」と我々に向けて直接発信された情報であった。また、被災地へ赴き被災者から直接ニーズを聞くことで、それに合わせて支援の内容も即座に変化させることができた。いずれにおいても、十分な支援を受けるには、被災者は情報発信すら困難な状況であると思われるが、可能な限り明確かつ直接的に支援者へ情報を発信し、支援者はその情報を確実に受信することが重要であると再認識した。

そして、もう一つ今回の災害への対応において特筆すべきこととして COVID-19 が挙げられる。災害が発生した7月初旬は全国で感染者数が再び急増し、いわゆる第2波の兆しが見え始めた時期であった。被災地が支援を必要とする一方で、感染拡大を防ぐため人の

流入を制限する必要がある、支援の方法については慎重に検討を重ねた。その結果、今回の災害に対する初動は県内で実施するが、事態の長期化などにより県内だけでは対応が困難となったときは県外へ直接支援を要請することも想定しておくなど、いかなる状況でも臨機応変に対応していくことを念頭に活動した。しかし、実際には県内の力だけで活動したわけではなく、透析医療にかかわる多くの組織や個人の方々の情報網による情報の収集や整理など、多大なバックアップを受けての活動となった。

今回の経験が今後の透析医療における災害対策の一助になればと思う。

謝 辞

今回の災害対応において、情報の収集や整理の面でバックアップして頂いた組織や個人の皆様、および国内旅行保険への加入など臨機応変に対応して下さった JHAT の皆様に本紙面をお借りして深く感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

参考 URL

- ‡1) 「気象庁 HP」 <https://www.data.jma.go.jp/obd/stats/data/bo-sai/report/2020/20200811/20200811.html> (2020/12/30)

委員会報告「透析排水管理に必要な除害施設の導入：東京都 23 区内を例として」を公開するにあたって

日本透析医学会学術委員会透析排水管理ワーキンググループ

透析排水の適正管理に関して、透析関連 3 団体である日本透析医学会、日本透析医会及び日本臨床工学技士会では「透析排水管理ワーキンググループ（以下、WG）」を設立し、関係団体の協力のもと具体的な対策の立案等に向けて検討してきました。当 WG と議論を重ねてきた東京都下水道局（東京都 23 区内を管轄）から、このたび WG 長あてに「透析医療機関への排水指導について」の書面が届き、東京都 23 区内透析医療機関を対象にした排水指導についての周知依頼がありました。本委員会報告は其中で特に重要と思われる透析医療機関向けの「除害施設の新設・変更の流れ」と「簡易中和処理による暫定的な対応の流れ」について記載したもので、都市部の透析医療機関の排水管理にきわめて有用なものと考えています。

なお、東京都下水道局の排水指導は本年 2 月よりすでに開始されており、除害施設を設置していない既存の透析医療機関に対して、除害施設の設置を引き続き指導し、また、新規に開業する場合は、あらかじめ除害施設の設置をお願いするとのことです。場所が確保できない等の理由により除害施設の設置が困難な場合は、アルカリ性の薬剤を流して排水管中で中和させる簡易的な処理法である「簡易中和処理」を、除害施設を設置するまでの暫定的な対応として扱うとのことです。しかしながら当局は基本的に「簡易中和処理」は除害施設に該当しないと考えていることから、除害施設の設置が可能となった時点で速やかに移行する必要があります。

さらに当局は除害施設等の管理状況や排水の水質を確認するため、下水道事務所の職員が透析医療機関に対し下水道法第 13 条に基づく立入検査を実施するとのことです。その結果、排水の水質が下水排除基準を超過した場合、当該透析医療機関に対し水質の改善を促すための行政指導文書を交付するとのことです。ただし、除害施設等の設置に要する期間を考慮して、交付開始時期は令和 4 年度以降とのことです。

下水排除基準を超える透析医療機関においては、除害施設等の導入を含め、下記「2019 年版透析排水基準」を参考に適正な排水管理に努めて下さい。

峰島三千男，友 雅司，中元秀友，宍戸寛治，秋澤忠男，内野順司，本間 崇：
「2019 年版透析排水基準」透析会誌 2019；52(10)：565-567

今回東京都下水道局より示された届出の流れと暫定的な対応としての簡易中和処理は、東京都に限らず都市部での透析排水対策のモデルとしてきわめて有効なものと思われます。ただし、排水管理にあたっては自治体ごとに下水排除基準や届出方法が異なりますので、確認をお願いします。

なお、除害施設（中和装置）ならびに簡易中和処理装置に関しては下記の文献等をご参照下さい。

- 1) 血液浄化に関する報告書 | 臨床工学技士, 医療従事者の方へ | 公益社団法人 日本臨床工学技士会 (ja-ces.or.jp),
2019年版透析排水基準達成のための手順書 Ver 1.00
日本臨床工学技士会ホームページより
<https://www.ja-ces.or.jp/for-ce-medical-staff/publication/reports-on-blood-purification/>
- 2) 透析排水処理装置 : 血液浄化機器 2020, 臨床透析 8月増刊号, 2020; 36(9) : 976-983

透析排水管理に必要な除害施設の導入： 東京都 23 区内を例として

峰島三千男*1 友 雅司*2,3 中元秀友*4 宍戸寛治*2,5 秋澤忠男*6 内野順司*2,7
本間 崇*8

はじめに

2017 年 11 月、都内透析医療機関からの下水排除基準を著しく逸脱した酸性排水によってコンクリート製の下水道管が損傷する事故が発生した¹⁾。

これに対し、透析関連 3 団体である日本透析医学会、日本透析医会及び日本臨床工学技士会で早速実態調査を実施したところ²⁾、透析排水管理に関して不十分な透析医療機関が多数存在することが明らかになった。3 団体では早速「透析排水管理ワーキンググループ（以下、WG）」を設立し、関係団体の協力のもと具体的な対策の立案等に向けて検討してきた。その結果を「2019 年版透析排水基準」にまとめ³⁾、会員等へ透析排水管理の必要性について啓発活動を展開してきた。その主たる内容は（1）水素イオン濃度 pH、温度等の排水基準を順守すること、（2）適正な消毒剤・洗浄剤を選択・使用すること、（3）適正な排水管理が日常的に必要なことの 3 点である。

（1）の pH 基準「5 を超え 9 未満」を達成するには除害施設の導入が不可欠である。その設置のための届出はやや煩雑であり、都市部のビル内透析医療機関などでは除害施設の導入そのものが困難なケースも想定される。

透析排水の適正管理に関して、今日まで当 WG と議論を重ねてきた東京都下水道局（東京都 23 区内を管轄）から、このたび当 WG 長あてに「透析医療機関への排水指導について」の書面が届き、東京都 23 区内透析医療機関を対象にした排水指導について周知をお願いしたい旨依頼があった。本稿ではその中で特に重要と思われる透析医療機関向けの「除害施設の新設・変更の流れ⁴⁾と「簡易中和処理による暫定的な対応の流れ」について紹介する。

なお、東京都 23 区以外の地域においては各自治体による条例や自治体所管の下水道担当部局による届出制度があるため地域ごとにそれを順守すべきであるが、今回提示された東京都下水道局の例は都市部における透析排水管理に関する一つの有効なモデルとなりうると考え、委員会報告としてここに紹介することとした。

1. 透析医療機関向け除害施設の新設・変更の流れ

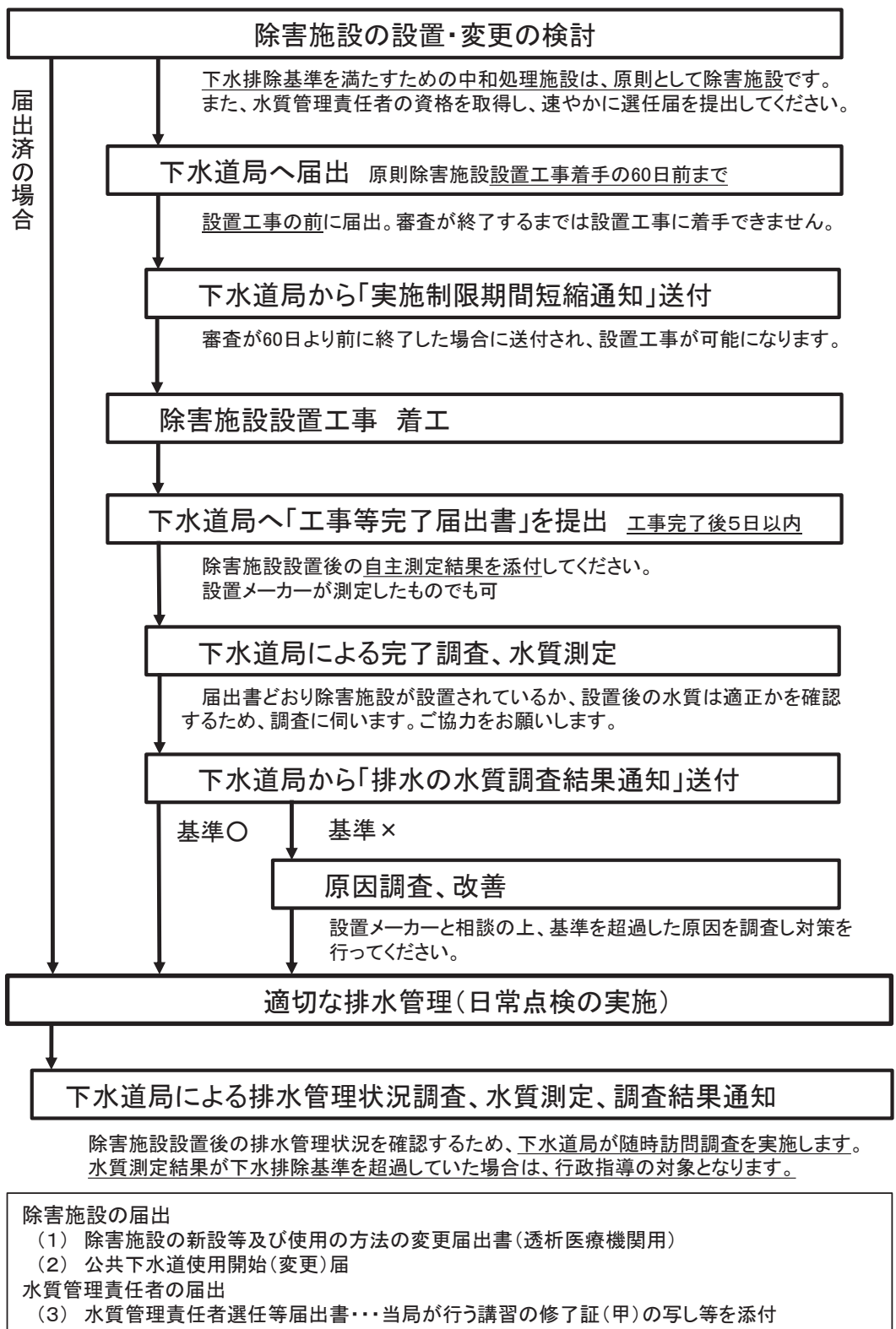
東京都下水道局が今回示した「透析医療機関向け除害施設の新設・変更の流れ」を [図 1](#) に示す。

下水排除基準を満たすための中和処理システムは原則として「除害施設」として扱われる。この除害施設の新設・変更を行う場合、設置工事に着手する 60 日前までに東京都下水道局への届出が

*1 日本透析医学会学術委員会透析排水管理ワーキンググループ委員長 *2 同 委員 *3 日本透析医学会学術委員会委員長

*4 日本透析医学会理事長 *5 日本透析医会 *6 日本透析医会会長 *7 日本臨床工学技士会 *8 日本臨床工学技士会理事長

除害施設の新設・変更の流れ(透析医療機関向け)



(R3.2)

図1 透析医療機関向けの除害施設の新設・変更の流れ(東京都下水道局)

必要であり、審査が終了するまでは工事に着手することはできない。ただし、審査が 60 日より前に終了した場合は、東京都下水道局より「実施制限期間短縮通知」が送付され速やかな着工が可能となる。

また工事完了後 5 日以内に東京都下水道局へ「工事等完了届出書」を提出する必要がある。この際、設置後の自主測定結果（pH 値）を添付する必要があるが設置メーカーが測定したものでも差し支えないとされている。

次いで、東京都下水道局による立ち入り調査（完了調査）が実施され、設置後の排水の水質が適正か否かを確認し、後日東京都下水道局より「排水の水質調査結果通知」が送付される。もし測定値が基準を逸脱した場合、透析医療機関は設置メーカーと協議の上、その原因を究明し速やかに改善策を講じなければならない。

通知の受理後も適切な日常管理が不可欠である。東京都下水道局も随時立ち入り検査を実施し、水質管理が適切に行われているかを確認することになる。

なお東京都下水道局では、「除害施設」の届出の際、「水質管理責任者選任等届出書」の提出を求めている。水質管理責任者の業務、資格要件については東京都下水道局のパンフレット⁵⁾に詳しく記述されているので参照されたい。なお、東京都下水道局では水質管理責任者になるための資格を授与する講習会を開催しており、確認テストを経て修了証を発行することになっている。透析医療機関においてはスタッフの中から水質管理責任者を選任し、「除害施設」の管理を適切に行う必要がある。

なお、ちゅう房や入浴施設等を備えた 300 床以上の病床をもつ病院は、水質汚濁防止法で定める「特定施設」に該当し、特定施設設置の届出が開設時に必要となる。

2. 透析医療機関向け簡易中和処理による暫定的な対応の流れ

本 WG が東京都下水道局と議論してきた「透析医療機関向け簡易中和処理による暫定的な対応の流れ」を図 2 に示す。下水排除基準を満たすための中和処理システムは、原則として除害施設であるが、この暫定的な対応はテナントビルのため除害施設の設置場所が確保できない等、除害施設の設置がどうしても困難な場合に配慮したものであり、酸性排水に対する応急措置として簡易中和処理システムによる対応を可能としている点が特徴である。ただし、東京都下水道局は除害施設に原水槽、中和槽及び放流槽を備えていること、中和を制御できることを求めていることから、本システムは「暫定的な対応」として扱われる。このため、除害施設の設置が可能となった時点で速やかに除害施設に移行しなければならない。また、新規に開業する場合は除害施設を設置しなければならない。

なお簡易中和処理システムの設置後は、自主分析結果（pH 値）を記載した「水質改善報告書」と「水質管理責任者選任等届出書」を東京都下水道局へ提出する必要がある。

また設置後、東京都下水道局による立ち入り調査が実施され、「排水の水質調査結果通知」が後日送付されることになっている。もし、酸性側基準（pH 5）を逸脱した結果が得られた場合、透析医療機関は設置メーカーと協議の上、その原因を究明し速やかに対策を講じなければならない。

通知の受理後も適切な日常管理が不可欠である。東京都下水道局も随時立ち入り検査を実施し、水質管理が適切に行われているかを確認することになる。

3. 東京都 23 区以外の地域における除害施設の導入について

下水道が普及している地域においては基本的に除害施設を設置しなければならない。ただし、具体的な届出方法等は自治体によって異なるので確認が必要である。

簡易中和処理による暫定的な対応の流れ(透析医療機関向け)

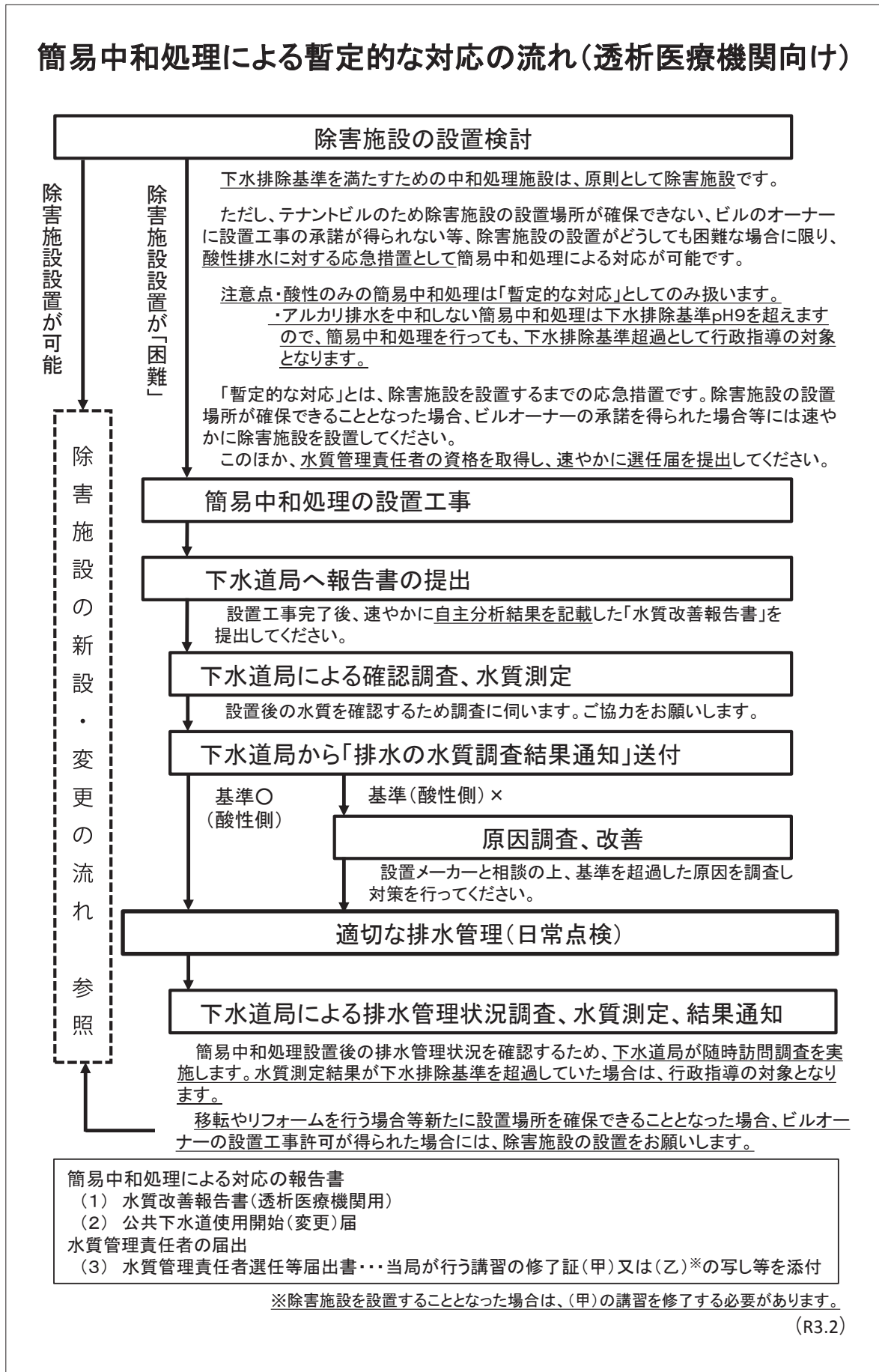


図2 透析医療機関向けの簡易中和処理による暫定的な対応の流れ(東京都下水道局)

下水道が未普及の下水道供用区域外ではし尿、雑排水は浄化槽によって処理されるが、透析排水は浄化槽以外の排水処理設備で処理されなければならない。この場合、水質汚濁防止法に基づき各自治体が条例で定める排水基準が適用され、pHだけでなく、BOD（生物化学的酸素要求量）なども対象となる。したがって中和処理装置の他に生物学的排水処理プロセスからなる排水処理設備が必要となる。この場合の中和処理に関しては除害施設と同等の機能が必要と考えられ、具体的な届出方法等は自治体によって異なるので確認が必要である。

おわりに

適正な透析排水管理を目指し除害施設の導入を検討している透析医療機関は多いと推測されるが、具体的にどのように導入すべきか、スペースの問題で導入が困難など対応に苦慮している機関も少なくないと思われる。今回、東京都下水道局から透析医療機関向けの届出の流れが示され、届出用紙そのものも透析医療機関向けに記入しやすい書式が用意されている。また、暫定的な対応とはいえ簡易中和処理（酸性側のみ処理）が認められたことは、都市部での現実的な透析排水対策を見据えた画期的な判断と思われる。ただし東京都下水道局は、簡易中和処理システムは除害施設には該当しないと考えており、除害施設の設置が可能となった時点で速やかに移行しなければならない。

今回東京都下水道局より示された届出の流れと暫定的な対応としての簡易中和処理は、東京都に限らず都市部での透析排水対策のモデルとしてきわめて有効なものと思われ、他の地域においても効果を発揮するものと期待される。関連する自治体においてはぜひ参考にされることを切に望む次第である。

文 献

- 1) 東京都下水道局：ホームページ <https://www.gesui.metro.tokyo.lg.jp/topics/touseki/index.html>
- 2) 内野順司，峰島三千男，友 雅司，宍戸寛治，本間 崇，中元秀友，秋澤忠男：委員会報告「透析システムからの排水に関する調査報告」透析会誌 2019；52(7)：387-395
- 3) 峰島三千男，友 雅司，中元秀友，宍戸寛治，秋澤忠男，内野順司，本間 崇：「2019年版透析排水基準」透析会誌 2019；52(10)：565-567
- 4) 東京都下水道局：ホームページ https://www.gesui.metro.tokyo.lg.jp/topics/pdf/dialysis_flowchart.pdf
- 5) 東京都下水道局：一快適な水環境をめざして― 事業場排水 水質規制のあらまし，東京都下水道局パンフレット，2019

透析患者に対する鉄含有リン吸着薬使用に関するアンケート調査

河野圭志 藤森 明 吉矢邦彦 米本佐代子 山本貴敏 荒川俊雄 永井博之 齊藤雅文
石井洋治 平林俊明

兵庫県透析医学会学術統計委員会

key words : 透析患者, 鉄含有リン吸着薬, 鉄剤

要 旨

【背景】 近年, 鉄含有リン吸着薬の登場により, 透析患者のリン管理方法は変化しつつある. 本剤は, リン代謝のみならず, 鉄代謝にも関与するため, 鉄・貧血管理へも大きな影響を与えている.

【方法】 兵庫県透析医学会の全会員 (268 名, 140 施設) にアンケート調査を送付し, 透析患者における鉄剤と鉄含有リン吸着薬 (iron-based phosphate binders; IPB) の使用・管理方法に関する比較質問を行った.

【結果】 94 名 (35.1%) から回答が得られた. IPB は, リン吸着薬としても, 鉄補給としても, 3~4 番手として使用していると回答する者が多かった. しかし, 鉄剤と IPB 開始・中止時にそれぞれ日本透析医学会の腎性貧血治療ガイドラインをどの程度参考にするかを「あまり参考にしない (①)」から「とても参考に (⑤)」の 5 段階 (①~⑤) で比較質問したところ, ④~⑤と回答した割合は, 鉄剤は 72% に対して, IPB は 52% であった.

【結論】 鉄含有リン吸着薬は, リン管理のみならず鉄・貧血管理にも影響を与えることが知られているものの, その意識はまだ十分ではない可能性がある.

緒 言

リン吸着薬は, カルシウム (calcium; Ca) 含有と非含有に大別される. Ca 含有リン吸着薬は, Ca の生体への負荷が心血管疾患や生命予後と関連することが

知られ, 投与を控えることが推奨されている¹⁻³⁾. 近年, Ca 非含有リン吸着薬の種類が増え, 鉄含有リン吸着薬 (iron-based phosphate binders; IPB) もその一つである. IPB は高リン血症のみならず, 当初予期していなかった鉄負荷による貧血への副次的な効果が明らかとなっている⁴⁾. 2015 年に日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」が改定され, 貧血・鉄診療も変わりつつある⁵⁾. これを受けて, 兵庫県透析医学会に参加する透析施設での鉄剤と IPB 使用の現況についてアンケート調査を行うこととした.

1 対象と方法

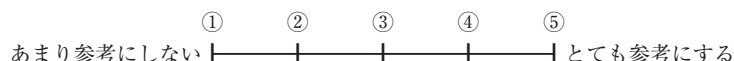
兵庫県透析医学会に参加する全会員 268 名 (会員施設数 140 施設) を対象として, 透析患者における鉄剤と IPB の使用状況について比較質問を行った. 鉄剤は経口鉄 (クエン酸第一鉄など) と静注鉄 (含糖酸化鉄など), IPB はクエン酸第二鉄とスクロオキシ水酸化鉄と定義した. 回答方法は, 郵送または Web で行い, 調査期間は 2017 年 11 月 17 日~2017 年 12 月 8 日とした. 本研究は原泌尿器科病院の臨床研究倫理審査委員会にて研究実施の承認を得ている (番号: 17-1109-4). 本研究は, 世界医師会によるヘルシンキ宣言を基礎とし, 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠している.

〈調査項目〉(表)

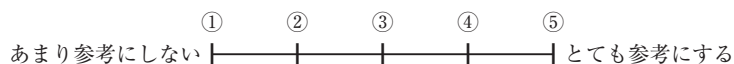
① 回答者の専門科, 所属施設の種類, 診療してい

表 アンケート調査内容

- 1) 先生の御専門に○をつけてください 腎臓内科/腎臓内科以外の内科/泌尿器科/外科/その他
- 2) 先生の診療されている施設の種類の種類に○をつけてください 総合病院/透析専門病院・クリニック/その他
- 3) 診療されている透析患者数（月当たり平均）を教えてください
- 4) 定期採血検査の頻度についていずれかに○をつけてください ①毎週 ②2週毎 ③1か月毎 ④その他
- 5) 鉄評価についてお聞きます
- 5A) 項目は何を測定していますか？ いずれかに○をつけてください ①TSAT ②フェリチン ③TSATとフェリチン ④その他
- 5B) 全患者に定期的に鉄評価をしていますか？ ①はい ②いいえ ※いいえと答えた方は5B1, はいと答えた方は5B2~5B4をお答えください
- 5B1) どのような患者に鉄評価をしますか？（複数回答可） ①Hb低下時 ②ESA低反応性貧血時 ③小球性貧血 ④鉄剤投与時 ⑤鉄含有リン吸着薬投与時 ⑥その他
- 5B2) 定期的鉄評価の頻度をいずれかを選んでください ①毎週 ②2週毎 ③1か月毎 ④2か月毎 ⑤3か月毎 ⑥6か月毎 ⑦その他
- 5B3) “鉄剤（静注鉄またはクエン酸第一鉄）”投与中では鉄定期評価の頻度は変わりますか？ ①はい ②いいえ ※①を選んだ方は, 5B2から選んでください
- 5B4) “鉄含有リン吸着薬”投与中では上記の鉄定期評価の頻度は変わりますか？ ①はい ②いいえ ※①を選んだ方は, 5B2から選んでください
- 6) “鉄剤（=静注鉄もしくはクエン酸第一鉄）”開始・中止基準についてお聞きます
- 6A) “鉄剤（=静注鉄もしくはクエン酸第一鉄）”の投与・中止について日本透析医学会の貧血ガイドラインをどの程度参考にしていますか？ 下記の5段階でいずれかに○をつけてください



- 6B) “鉄剤”を開始する目安として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に記入してください（最大4位）
①フェリチン ②TSAT ③Hb ④ESA投与量
- 6C) “鉄剤”を中止する目安として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に記入してください（最大4位）
①フェリチン ②TSAT ③Hb ④ESA投与量
- 6D) “鉄剤”を中止するフェリチン値をいずれかに○をつけてください ① ≥ 200 ng/mL ② ≥ 300 ng/mL ③ ≥ 400 ng/mL ④ ≥ 500 ng/mL ⑤その他 ⑥上限値設定なし
- 6E) “鉄剤”を開始するHb値をいずれかに○をつけてください ① < 9 g/dL ② < 10 g/dL ③ < 11 g/dL ④ < 12 g/dL ⑤その他 ⑥Hb値基準なし
- 6F) “鉄剤”を中止するHb値をいずれかに○をつけてください ①10-11 g/dL ②11-12 g/dL ③12-13 g/dL ④ > 13 g/dL ⑤その他 ⑥Hb値基準なし
- 7) 鉄補充方法についてお聞きます
- 7A) 鉄補充方法として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に番号を記入してください（最大4位）
①クエン酸第一鉄 ②静注鉄 ③クエン酸第二鉄 ④スクロオキシ水酸化鉄
- 7B) 7A) で選んだ鉄補充方法のうち、鉄過剰となった際にはどのような順で中止しますか？ 優先順に番号を記入してください（最大4位）
- 8) MBD診療と鉄診療についてお聞きます
- 8A) リン吸着薬として使用中のものをすべて○で選び、頻度順に番号を記入してください（最大6位）
①炭酸カルシウム ②炭酸ランタン ③塩酸セベラマー ④ピキサロマー ⑤クエン酸第二鉄 ⑥スクロオキシ水酸化鉄
- 8B) “鉄含有リン吸着薬”の投与・中止について日本透析医学会の貧血ガイドラインをどの程度参考にしていますか？ 下記の5段階でいずれかに○をつけてください



- 8C) “鉄含有リン吸着薬”を開始する目安として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に番号を記入してください（最大4位） ①フェリチン ②TSAT ③Hb ④ESA投与量
- 8D) “鉄含有リン吸着薬”を中止する目安として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に番号を記入してください（最大4位） ①フェリチン ②TSAT ③Hb ④ESA投与量
- 8E) “鉄含有リン吸着薬”を中止するフェリチン値をいずれかに○をつけてください ① ≥ 200 ng/mL ② ≥ 300 ng/mL ③ ≥ 400 ng/mL ④ ≥ 500 ng/mL ⑤その他 ⑥上限値設定なし
- 8F) “鉄含有リン吸着薬”を開始するHb値をいずれかに○をつけてください ① < 9 g/dL ② < 10 g/dL ③ < 11 g/dL ④ < 12 g/dL ⑤その他 ⑥Hb値基準なし
- 8G) “鉄含有リン吸着薬”を中止するHb値をいずれかに○をつけてください ①10-11 g/dL ②11-12 g/dL ③12-13 g/dL ④ > 13 g/dL ⑤その他 ⑥Hb値基準なし

る血液透析患者数

- ② 定期採血頻度, 鉄評価
- ③ 腎性貧血治療ガイドライン参考割合と鉄剤と IPB の開始・中止基準
- ④ 鉄補充方法とリン吸着薬毎の使用頻度

2 結果

2-1 回答者の専門科, 所属施設状況, 診療している透析患者数

回答者は, 94 名 (35%) で, 回答者の専門科は, 腎臓内科 59 名 (63%), その他の内科 16 名 (17%), 泌尿器科 12 名 (13%) であった。所属施設は, 透析専門クリニック 48 名 (51%), 総合病院 33 名 (35%) であった。また, 医師 1 人当たりが診療している血液透析患者数は月当たり平均で 85 名であった。

2-2 定期採血頻度, 鉄評価

定期採血頻度は, 2 週毎が 67 名 (71%) と最も多く, 次いで 1 週毎 22 名 (23%) であった。全回答者が全患者に定期的に鉄評価を行うと回答し, 鉄評価項目は, トランスフェリン飽和度 (transferrin saturation; TSAT) とフェリチン値の両者を選択した者が 75 名 (80%) と最も多く, 次いでフェリチン値のみが 14 名 (15%) であった。また, 定期的な鉄評価頻度については, 1 カ月毎が 54 名 (57%) と最も多く, 次いで 3 カ月毎が 24 名 (26%) であった。鉄剤使用中の鉄評

価頻度は, 定期的な鉄評価頻度と変わらないと回答した者が 74 名 (79%) であった。IPB 使用中の鉄評価頻度については, 定期的な鉄評価頻度と変わらないと回答した者が 74 名で, IPB 非使用者 6 名を除いた 88 名中では 84% を占め, 鉄剤使用時と比較して若干高い傾向にあった。一方, 鉄剤使用中ならびに IPB 使用中の鉄評価頻度が定期鉄評価頻度と異なるという回答した者は, 全て定期鉄評価間隔よりも短い間隔を選択していた。

2-3 腎性貧血治療ガイドライン参考割合と鉄剤と IPB の開始・中止基準

鉄剤投与開始・中止時, ならびに IPB 開始・中止時に日本透析医学会の腎性貧血治療ガイドラインをどの程度参考にしているかの質問 (「あまり参考にしない (①)」から「とても参考にする (⑤)」の 5 段階 (①~⑤)) には, 鉄剤では⑤が 36 名 (38%), ④が 32 名 (34%) と回答したのに対し, IPB では⑤が 23 名 (24%), ④が 26 名 (28%) と意識が低い結果であった (図 1)。

鉄剤, IPB 開始時の指標として, 鉄剤開始時ではヘモグロビン (hemoglobin; Hb) 値やフェリチン値を 1 位に挙げる者が多く, 2 位に TSAT とする者が多かったが, IPB では鉄剤と同じ傾向にあったものの, 鉄剤と比較して Hb 値や赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) 投与量などを指標と

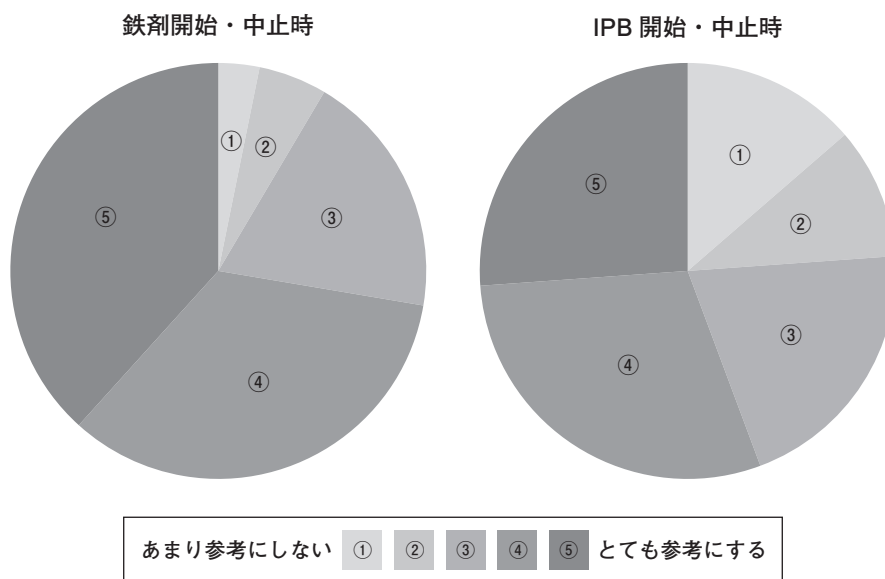


図 1 貧血ガイドライン参考割合の比較
(鉄剤 : N = 94, IPB : N = 88)

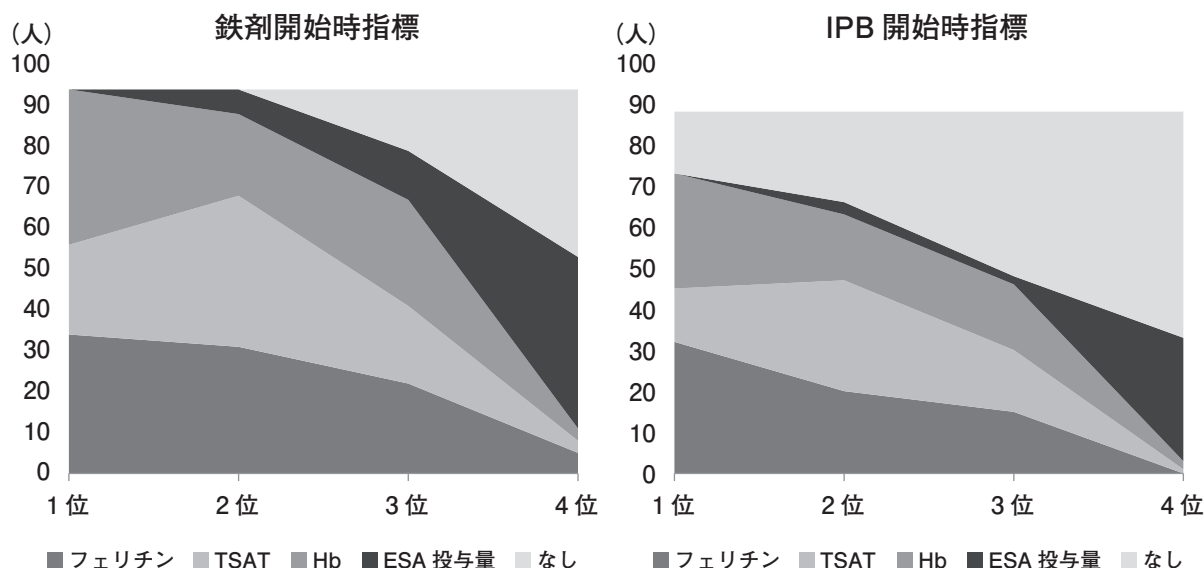


図 2A 鉄剤・IPB 開始時指標の比較
(鉄剤：N=94, IPB：N=88)

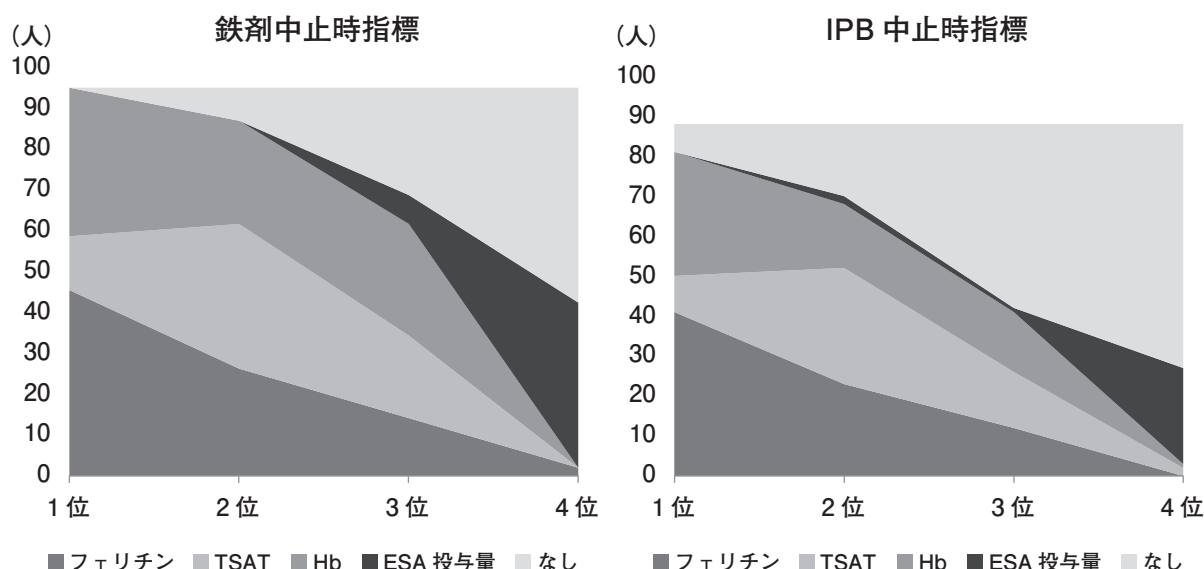


図 2B 鉄剤・IPB 中止時指標の比較
(鉄剤：N=94, IPB：N=88)

する割合は低く、指標なしと回答した者が多かった (図 2A)。

鉄剤、IPB 中止時の指標についても同様で、どちらも 1 位に Hb 値やフェリチン値、2 位に TSAT と回答した者が多く、鉄剤中止時と比較して、鉄動態、Hb 値、ESA 投与量などを指標としないと回答した人が IPB 中止時では多かった (図 2B)。

薬剤中止時フェリチン値については、鉄剤中止時、IPB 中止時ともに ≥ 300 ng/mL が最も多く、次いで ≥ 200 ng/mL であった。鉄剤中止時は、 ≥ 300 ng/mL が 36 名 (38%)、 ≥ 200 ng/mL が 35 名 (37%) と同程度

であったのに対し、IPB 中止時は、 ≥ 300 ng/mL が 41 名 (44%)、 ≥ 200 ng/mL が 26 名 (28%) と IPB 中止時でややフェリチン値が高い傾向にあった。また、IPB 中止時のフェリチン値の基準値なしと回答した者は 7 名 (8%) だった。

薬剤開始時と中止時の Hb 値については、鉄剤開始時は、 < 10 g/dL が 44 名 (47%) と最も多く、次いで < 9 g/dL が 18 名 (19%) であったのに対し、IPB 開始時にも < 10 g/dL が最も多かったが、25 名 (27%) と鉄剤と比較して低く、基準値なしと回答した者が 22 名 (23%) であった。一方、鉄剤中止時の Hb 値につ

いては、12~13 g/dLが37名(39%)と最も多く、次いで11~12 g/dLが24名(26%)であったのに対し、IPB中止時にも同様に12~13 g/dLが34名(36%)と最も多く、次いで11~12 g/dLが16名(17%)であった。また、IPB中止時のHb値の基準値なしと回答した者が、19名(20%)と多かった。

2-4 鉄補充方法とリン吸着薬毎の使用頻度

鉄補充・中止ともに、静注鉄が1位でクエン酸第一鉄を2位と回答した者が最も多く、IPBは、3~4位と選択した者が多かった(図3)。

リン吸着薬毎の使用頻度については、炭酸ランタンを使用すると回答した者が最も多く、次いで炭酸カルシウムであった。IPB(クエン酸第二鉄、スクロオキシ

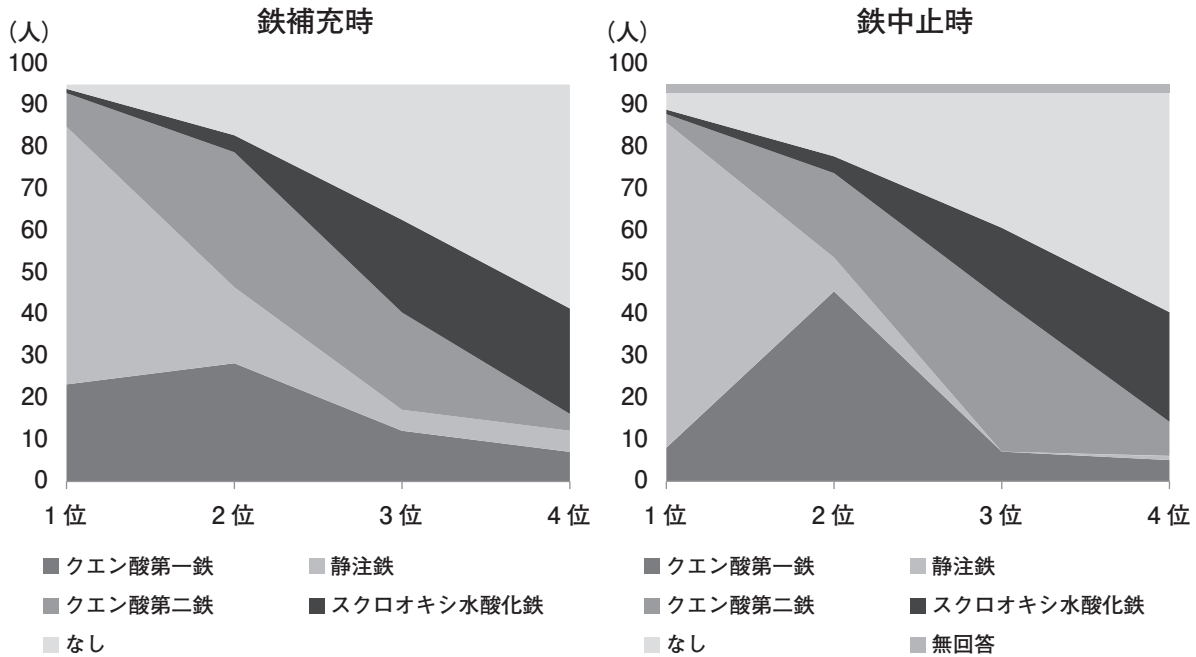


図3 鉄補充・中止時の優先順位 (N=94)

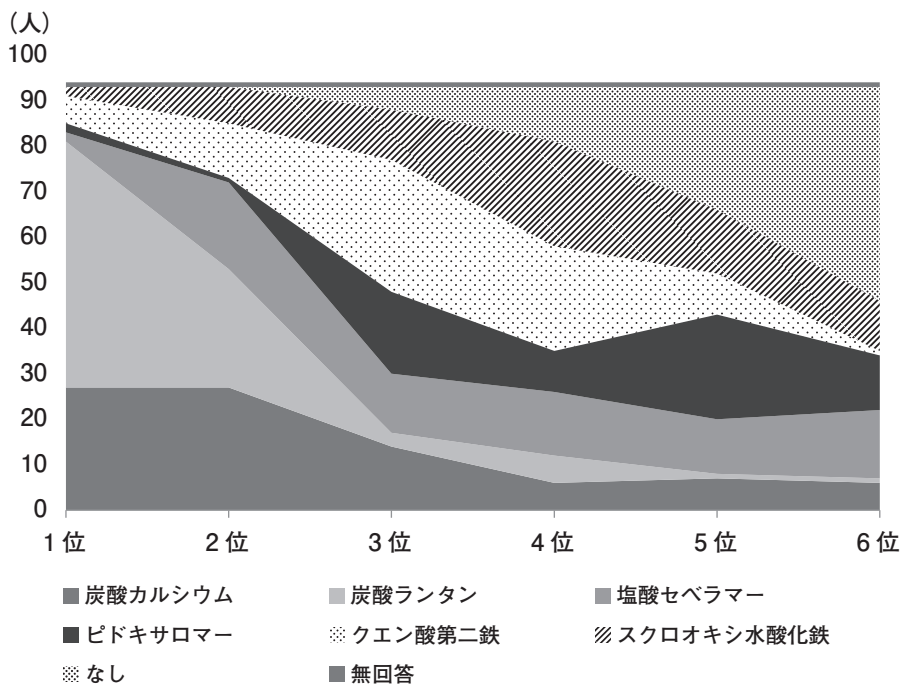


図4 リン吸着薬別使用頻度 (N=94)

シ水酸化鉄)は、3~4位と選択した者が多かった(図4)。

3 考察

本アンケート調査結果から、以下が示された。①IPB使用時の鉄動態評価頻度は、鉄剤使用時と同様に1カ月毎が最も多かった、②IPB開始・中止時には、鉄剤開始・中止時と比較して腎性貧血治療ガイドラインへの意識は低かった、③IPB使用時には、鉄剤使用時と同様にHb値やフェリチン値を参考にする割合が多い一方で、鉄動態、Hb値やESA投与量を指標にしないと回答した割合は鉄剤使用時と比較して多かった、④IPB中止時のフェリチン値を300 ng/mLと回答した割合は鉄剤中止時より多く、8%が基準値なしと回答した、⑤IPB開始時と中止時にHb値の基準値なしと回答した者の割合が多かった、⑥IPBは、リン吸着薬としても鉄補給としても3~4番手としての位置づけで使用されていた。

慢性腎臓病患者、特に透析患者では、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD)の管理が重要であり、その中でも、リン管理は生命予後の観点からも特に重要であることは言うまでもない⁶⁾。リン吸着薬のうち、Ca含有リン吸着薬は血管石灰化への影響が指摘されており、Ca非含有リン吸着薬でのコントロールが推奨されている¹⁾。Ca非含有リン吸着薬には、塩酸セベラマーやピキサロマーなどのポリマー系と、炭酸ランタンなど金属を含有する非ポリマー系に大別される。非ポリマー系に近年、IPBが加わり、リン管理が変化しつつある。今回のアンケート結果からも、リン吸着薬の中での使用頻度は、炭酸ランタンや炭酸カルシウムが多いが、IPBはそれに次ぐ位置づけで使用されていることがわかる。一方で、IPBの効果はCKD-MBDのみならず、貧血や鉄動態の管理にも影響を与えることが知られている。

本邦のIPBには、クエン酸第二鉄とスクロオキシ水酸化鉄の2種類がある。クエン酸第二鉄は、食事からのリン酸と第二鉄(Fe^{3+})が結合して、腸管からのリン吸収を阻害する⁷⁾。スクロオキシ水酸化鉄は、多核性の酸化水酸化鉄と炭水化物(デンプン、スクロース)で構成されている水酸化鉄で、炭水化物が消化されたのちに多核性の酸化水酸化鉄が遊離される。遊離後の

酸化水酸化鉄とリン酸が配位子交換することで、消化管内でのリン排泄を促す⁸⁾。いずれのIPBも鉄の吸収が認められるが、製剤間で異なる可能性は指摘されている。スクロオキシ水酸化鉄は、消化管内にて鉄は電離せず構造体として維持されることから、鉄は比較的吸収されにくいとされている^{7,8)}。これまでの報告から、IPBは投与開始後約半年間は、フェリチン値やTSATが上昇を続けて、それ以降は定常状態になるとされている⁹⁻¹²⁾。従って、特にIPB投与開始後は、鉄過剰に注意しながら定期的に鉄動態のモニタリングが必要である。本研究の結果からは、IPB投与中も鉄剤使用時と同様に1カ月毎に検査されている割合が多かったため、鉄動態の評価頻度は慎重に判断されていると考えられた。

IPBにおける鉄代謝への影響は、いずれのIPBにおいても投与前のフェリチン値によって鉄の吸収率が変化することが知られている^{10,13)}。これには、肝臓で合成されるヘプシジンが、鉄の再利用や消化管からの吸収量を調整する因子として知られている。鉄過剰状態となれば、肝臓でのヘプシジン産生が亢進し、腸管からの鉄吸収を阻害する。一方で、鉄欠乏状態となれば、ヘプシジンの産生が低下し、腸管からの鉄吸収を亢進させる¹⁴⁾。特に、日本人は、欧米人と異なり、鉄不足の患者が多いため、IPBによる鉄代謝や貧血への影響が出やすい可能性はある^{10,15,16)}。しかし、本研究結果からは、IPB使用時には貧血ガイドラインを参考にする割合が鉄剤と比較して低く、鉄代謝や貧血に与える影響への意識はまだ低い可能性が考えられた。さらに、IPB開始時と中止時の指標を詳細に質問してみると、鉄剤と同様にHb値やフェリチン値と回答した者が多かった一方で、鉄動態、Hb値やESA投与量を指標にしないと回答した割合は鉄剤と比較して多かった。これらの結果からは、意識して使用している者の中では、鉄動態を意識して慎重に使用していることが示唆されたが、鉄剤と比較するとその意識はまだ低い可能性が考えられた。さらに、今回の研究からは、IPB開始時のHb値は、最も多く選択されたのが <10 g/dLであったが、鉄剤と比較してその割合は低く、参考にしないが23%であった。一方、IPB中止時にもHb値を参考にしないと回答した者が、20%であった。IPB使用中の鉄吸収によるHbへの効果により、ESA投与量の減少がみられることが知られている^{17,18)}。しかし、

IPB 使用中に ESA 投与量の調整が適切に行われなければ、Hb が overshoot する可能性もあり得る。従って、鉄剤使用時と同様に、鉄動態に合わせて Hb 値や ESA 投与量の推移も注視しておくことが望ましいと考えられるが、まだ意識は低い可能性がある。

また、鉄負荷は、フリーラジカルの生成源となることや、細菌感染症に対するリスクになることが知られている^{19~21)}。本邦のガイドラインでは、IPB 発売に伴い鉄過剰を懸念して、フェリチン値の上限値を 300 ng/mL としてガイドラインに明記された⁵⁾。本研究では、IPB 中止時のフェリチン値を 300 ng/mL と回答した割合は、鉄剤中止時より多かった。また、IPB は、リン吸着薬としても鉄補充としても 3~4 番手として使用されている。これらの結果も合わせて考えると、IPB は、リン吸着薬としての役割を主として使用し、鉄代謝への副次的効果を意識して、ガイドラインのフェリチン値上限を遵守していることを反映していると考えられる。しかし、一方でフェリチン値を参考にしないと回答した者が 8% いた。経口投与であっても、長期投与にて鉄過剰状態となる症例も報告されていることから、IPB 使用中には鉄剤使用時と同様に、定期的な鉄動態のモニタリングを行うことが安全性の観点からも望ましいと考えられる。

前述の通り、日本人では鉄不足の患者が多いため、IPB の鉄代謝や貧血に与える影響は大きい可能性がある。IPB 中止時のみならず開始時や使用中にもこれらの副次的効果に目を向けて診療を行うことが望ましい。低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素含有蛋白質 (hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase; HIF-PH) 阻害薬の登場により、貧血診療は今後さらなる変遷を迎える。HIF-PH 阻害薬は、ESA と異なり、鉄利用の改善効果も期待されており²²⁾、IPB が与える影響は益々大きくなる可能性も予想され、今後も IPB の鉄代謝・貧血に与える影響に対してさらに意識を高める必要がある²³⁾。

本研究の限界点としては、診療パターンに関するアンケート研究であるため、実際の患者データを反映した結果ではないことを注意して結果を解釈する必要がある。また、本研究は、ESA 時代に行った研究であり、HIF-PH 阻害薬による貧血診療での診療パターンを反映した結果ではない点に注意が必要である。

結 語

IPB は、リン管理のみならず鉄・貧血管理にも影響を与えることが知られているものの、その意識はまだ十分ではない可能性がある。本研究は、ESA 時代に行ったものであるが、今後、HIF-PH 阻害薬の登場により貧血診療の変化を迎えるにあたり、HIF-PH 阻害薬の薬剤特性からは、IPB の鉄代謝・貧血への影響が益々大きくなる可能性もあり、これまで以上に意識を高める必要があるかもしれない。

謝 辞

本研究にご協力いただいた兵庫県透析医会の会員、会員施設、ならびに事務局福西京子様へ深く感謝する。本研究内容の一部は、第 63 回日本透析医学会学術集会・総会 (2018 年 6 月、神戸) において発表した。

利益相反：著者および共著者に、本研究に関連した開示すべき利益相反 (COI) はない。

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) Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. : Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2013; 382: 1268-77.
- 3) Fujii H, Kono K, Nakai K, et al. : Effects of lanthanum carbonate on coronary artery calcification and cardiac abnormalities after initiating hemodialysis. Calcif Tissue Int 2018; 102: 310-320.
- 4) Pergola PE, Fishbane S, Ganz T : Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2019; 26: 272-291.
- 5) 日本透析医学会：2015 年版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.
- 6) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. : Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2013; 17: 221-228.
- 7) 徳本正憲：鉄を用いたリン吸着薬開発の歴史。透析療法ネクスト XXII 2017; 47-55.
- 8) 中島理美, 丸山之雄, 横山啓太郎：鉄含有リン吸着薬を取り巻く最新的话题。腎・高血圧の最新治療 2017; 6: 61-65.
- 9) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. : Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-

- 751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 2014; 24 : 261-267.
- 10) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. : Evaluation of changes in ferritin levels during sucroferric oxyhydroxide treatment. *Clin Kidney J* 2018; 12 : 294-299. Covic AC, Floege J, Ketteler M, et al. : Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 : 1363-1372. SO
- 11) Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al. : Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 493-503. FC
- 12) Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. : A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014; 86 : 638-647.
- 13) Covic AC, Floege J, Kettler M, et al. : Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 : 1330-1338.
- 14) Ganz T : Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102 : 783-788.
- 15) 濱野高行 : 臨床試験から得られた鉄動態をどのように解釈するか? 透析療法ネクストXII 2017: 83-89.
- 16) Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. : Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 1037-1046.
- 17) Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. : Randomised clinical trial of ferric citrate hydrate on anaemia management in haemodialysis patients with hyperphosphataemia : ASTRIO study. *Sci Rep* 2019; 9 : 8877. doi: 10.1038/s41598-019-45335-4.
- 18) Umanath K, Jalal DI, Greco BA, et al. : Ferric citrate reduces intravenous iron and erythropoiesis-stimulating agent use in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 2578-2587.
- 19) Ichii H, Masuda Y, Hassanzadeh T, et al. : Iron sucrose impairs phagocytic function and promotes apoptosis in polymorphonuclear leukocytes. *Am J Nephrol* 2012; 36 : 50-57.
- 20) Sonnweber T, Theurl I, Seifert M, et al. : Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 977-87.
- 21) Nakanishi T, Kuragano T, Nanami M, et al. : Misdistribution of iron and oxidative stress in chronic kidney disease. *Free Radic Biol Med* 2019; 133 : 248-253.
- 22) Gupta N, Wish JB : Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors : a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 : 815-826.
- 23) 内田啓子, 南学正臣, 阿部雅紀, 他 : 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation (2020年9月29日版). *日腎会誌* 2020; 62(7) : 711-716.

新しい機序の慢性心不全治療薬と腎障害患者における使い方

向山政志

熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学

key words：心腎症候群，ARNI（アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬），SGLT2 阻害薬，MR 拮抗薬，イバブラジン

要 旨

近年，わが国における慢性心不全の有病率は増加を続け，その対策が急務となっている．2018年には「急性・慢性心不全診療ガイドライン」が発行され，左室駆出率の低下した心不全における標準治療薬として，レニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE 阻害薬ないし ARB）， β 遮断薬，ミネラルコルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor; MR）拮抗薬，利尿薬の4種類が推奨されている．しかし，これらの治療にても十分な効果が得られない場合もしばしば経験され，とくに腎障害の合併（心腎症候群と呼ばれる）は治療抵抗性や予後悪化の最も重要な因子と考えられる．

最近，新しい機序の慢性心不全治療薬が登場し，注目を集めている．ARNIは，アンジオテンシン受容体遮断とともに，ナトリウム利尿ペプチド分解酵素のネプリライシンを阻害し，それらの増強効果をもたらす．臨床試験では心不全に対する良好な効果とともに，腎保護的に働く可能性が示された．糖尿病治療薬のSGLT2 阻害薬は，糖尿病のみならず非糖尿病患者の心不全に有用であることが示され，現在，一部の薬剤に心不全が適応追加された．またその腎保護作用も期待されている．さらに，新たな非ステロイド性のMR拮抗薬や，HCN チャネルを阻害するイバブラジンも登場し注目されている．今後，心腎連関を考慮した心不全病態の理解とそれに対する介入の考え方がより重要になるとともに，これらの薬剤を適切に使用することによって，腎不全合併を含めたより広い臨床応用が

期待される．

はじめに

現在わが国において，超高齢化社会の進行とともに慢性心不全患者数は増加の一途をたどり，医療経済的にも重要な課題となっている．日本心臓財団によると，わが国での新規発症心不全患者は年間およそ35万人に達するとされており，「心不全パンデミック」とも称される．厚生労働省による人口動態統計においても，主な死因別にみた死亡率の年次推移において，心不全に代表される心疾患は2000年に入って常に増加を続け，悪性新生物に次ぐ第2位の位置を堅持している．

この流れとともに，慢性心不全の病態および治療に関する研究が進められ，同時に心不全の診療ガイドラインが作成・改訂されてきた．わが国では2018年，それまでの「慢性心不全」と「急性心不全」とに分けて作られてきたガイドラインを統一し，「急性・慢性心不全診療ガイドライン」として発行された．その中ではわが国でのエビデンスや実臨床の経験も取り入れ，より実地診療に役立つガイドラインとして整備された．腎障害を伴う患者については「CKD・心腎症候群」の項で述べられている．しかし，透析患者を含むステージ4～5の高度腎機能障害患者については極端にエビデンスが少なく，まだ十分なコンセンサスが得られていないのが実情である．

そのような中，最近新しい機序の慢性心不全治療薬が登場してきた．本稿では，これらに焦点を当てながら，特に腎機能障害時の使い方について概説する．

1 慢性心不全の病態と薬物療法

1-1 慢性心不全の病態と分類

心不全とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される¹⁾。このように心不全は種々の原因による臨床症候群であり、進行につれて無症候性から症候性に至るとともに寛解・増悪を繰り返す病態と理解され、ステージ分類の考え方が導入された(図1)。さらに、明らかな症状や兆候が出る以前からの早期治療介入の有用性が確認されている現在、急性・慢性の分類の重要性は薄れている¹⁾。

心不全の分類としては、左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF)の程度で分け、LVEFが40%未満の場合をLVEFの低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)、LVEFが50%以上の場合をLVEFの保たれた心不全(HF with preserved ejection fraction; HFpEF)と分けるのが一般的である¹⁾。さらに、LVEFが40%以上50%未満をHF with mid-range EF (HFmrEF)ということ

がある。これらは心不全の重症度を意味するのではなく、HFpEFの予後はHFrEFと比較してほぼ変わらないと報告されている¹⁾。また、HFpEFは全心不全患者の半数あるいはそれ以上を占め、高齢化とともにさらに増加すると考えられており、今後一層重要性が増すと思われる。

1-2 心不全の経過と標準的薬物療法

心不全の経過は多くの場合、慢性・進行性である。大多数の心不全は急性心不全として発症するが、代償化されて慢性心不全(ステージC心不全ステージ)に移行する¹⁾。その後は慢性に進行するが、急性増悪を反復することにより徐々に重症化していき、ステージDへと進展する(図1)。心不全は病態生理学的には神経内分泌因子の調節破綻が重要であり、交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(rein-angiotensin-aldosterone; RAA)系が活性化して左室拡大や収縮力低下、すなわち左室リモデリングが生じると考えられ、したがって、これら神経内分泌系を阻害して左室リモデリングを抑制することが治療の中心となっている¹⁾。心不全の治療では予防の段階(ステージB)から連続的に行う必要があるが、慢性心不

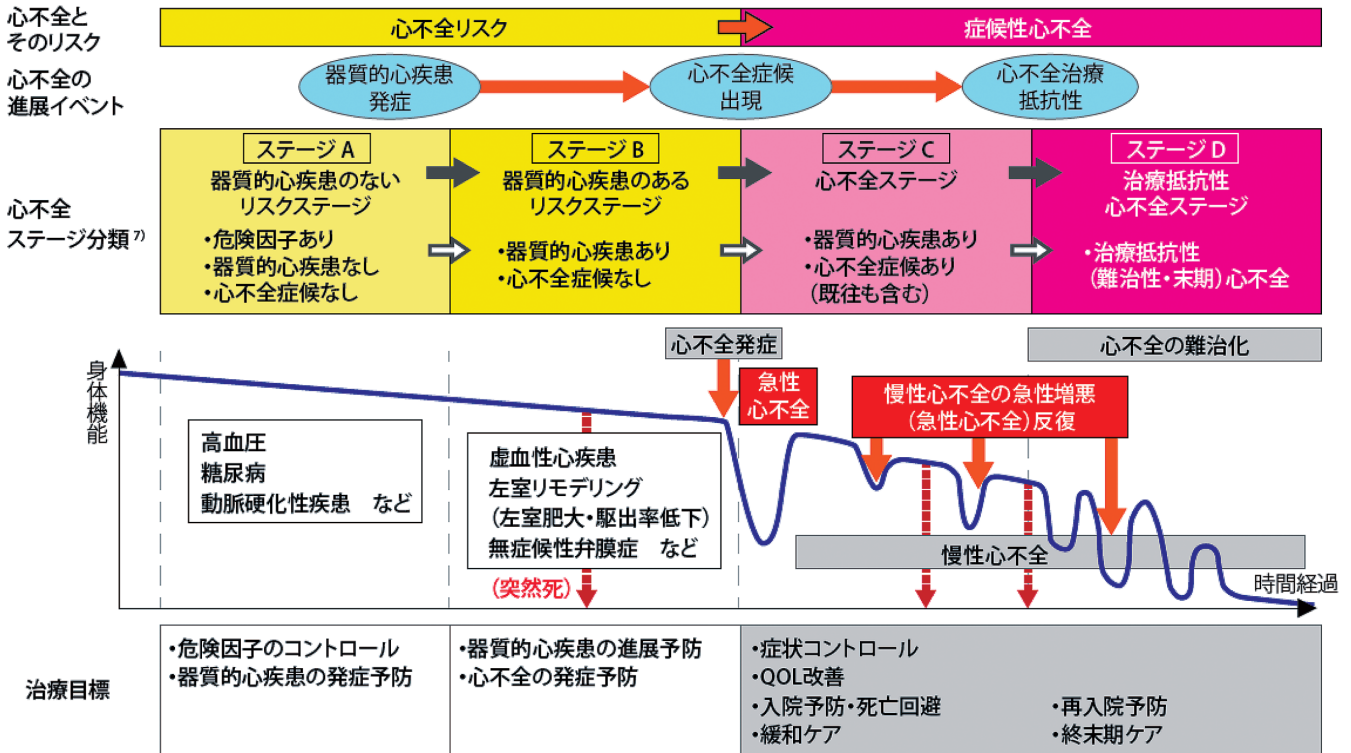


図1 心不全とそのリスクの進展ステージ
(文献1より引用)

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ACE阻害薬				
禁忌を除くすべての患者に対する投与（無症状の患者も含む）	I	A	A	I
ARB				
ACE阻害薬に忍容性のない患者に対する投与	I	A	A	I
ACE阻害薬との併用	IIb	B	C2	II
β遮断薬				
有症状の患者に対する予後の改善を目的とした投与	I	A	A	I
無症状の左室収縮機能不全患者に対する投与	IIa	B	A	II
頻脈性心房細動を有する患者へのレートコントロールを目的とした投与	IIa	B	B	II
MRA				
ループ利尿薬、ACE阻害薬がすでに投与されているNYHA心機能分類II度以上、LVEF<35%の患者に対する投与	I	A	A	I
ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬				
うっ血に基づく症状を有する患者に対する投与	I	C	C1	III

図2 HFrEFにおける治療薬の推奨とエビデンスレベル
MRA：MR拮抗薬
(文献1より引用，推奨クラスIについてのみ抜粋)

全の薬物療法としてはステージCが重要であり，これまで主にHFrEFに対して多くの臨床試験が行われてきた。

現在，HFrEFにおける標準治療薬として最も推奨されているものは，レニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬，すなわちアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬ないしアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）のいずれか，および β 遮断薬，ミネラルコルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor; MR）拮抗薬，さらに利尿薬の4種類である¹⁾(図2)。ACE阻害薬は禁忌を除くすべての患者に対して投与が推奨され，ARBはACE阻害薬に忍容性のない患者に投与するとされている。また，利尿薬はループ利尿薬を基本としてうっ血に基づく症状を有する患者に投与するとされ，単独で十分な利尿が得られない場合はサイアザイド系利尿薬，ないしバソプレシンV₂受容体拮抗

薬（トルバプタン）の併用を試みてもよいとしている。しかし，利尿薬は心不全の症状を軽減するものの，予後改善のエビデンスはなく（ループ利尿薬ではむしろ悪化），Minds推奨グレードではC1となっている¹⁾。一方，HFpEFに対する薬物療法としては，これまで前向き介入研究で明確に予後改善効果が示されたものはなく，現段階では原疾患および心不全症状に対する治療が中心であり¹⁾，今後さらに研究の進展が必要である。

1-3 腎機能障害と心不全治療

心不全では腎機能低下を合併していることが多く，急性心不全・慢性心不全ともに腎機能低下が最も重要な予後規定因子となっている²⁾。また，慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）においても，心不全を含む心血管イベントが最も頻度の高い死亡原因である¹⁾。このような心臓病と腎臓病の双方向的な悪循環は心腎連関，または心腎症候群（cardio-renal syndrome）と称され³⁾，その臨床的重要性がますます注目されている。

CKD合併（蛋白尿を伴う）の高血圧治療において，RA阻害薬が第一選択であることは論をまたない。一方，CKD（推算糸球体濾過量[eGFR]<60 mL/分/1.73 m²）を合併した慢性心不全症例についてはエビデンスが少ないものの，大規模臨床研究のサブ解析などいくつかみられ，それらをもとに治療方針が定められた¹⁾。基本的にHFrEFの標準的薬物療法と大きな違いはなく，推奨クラスとエビデンスレベルが示されている(図3)。ただし，CKDステージ4~5については極端にエビデンスが少ないため，個々の症例の治療選択については主治医の裁量に委ねられるところが大きい。特に，ACE阻害薬やARBは，CKDステージ4~5の症例や高齢者では投与開始時に腎機能悪化や高カリウム血症をきたす危険性があるため，少量から開始するなど注意が必要である¹⁾。これらでは肝代謝の薬剤（ACE阻害薬の一部とARBのすべて）を選択することも重要である。また，MR拮抗薬（スピロラクソン，エプレレノン）についてもCKDステージ4~5でのエビデンスはほぼなく，高カリウム血症や腎機能悪化に注意を要する¹⁾。なお，エプレレノンは添付文書上，クレアチニンクリアランス30 mL/分未満の患者では禁忌となっている。

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
CKD ステージ3 (eGFR 30~59 mL/分/1.73m²)				
β遮断薬	I	A	A	I
ACE阻害薬	I	A	A	I
ARB	I	B	A	II
MRA	I	A	A	I
ループ利尿薬	I	C	C1	VI
CKD ステージ4~5 (eGFR < 30 mL/分/1.73m²)				
β遮断薬	IIa	B	B	II
ACE阻害薬	IIb	B	C1	III
ARB	IIb	C	C1	IVb
MRA	IIb	C	C2	V
ループ利尿薬	IIa	C	C1	VI

図3 CKD 合併心不全に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル (文献1より引用)

また、急性心不全や急性増悪時には、カルペリチド (ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド; hANP) が使用されることが多く、その腎保護作用を期待する考えもあるが、画一的に腎保護効果を示すか否かは結論が出ていない¹⁾。V₂受容体拮抗薬のトルバプタンもときに使用されるが、ステージ4を含む腎障害患者で比較的安全に使用できるとされている。このように、心不全薬物療法のガイドラインの整備が進む中、新たな薬剤が登場し注目を集めている。

2 アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬 (ARNI)

心臓ホルモンである心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP) は、それぞれ主に心房と心室から分泌されて強力な利尿・Na利尿・血管拡張作用を発揮し、心保護的に作用する⁴⁾。これらの血中半減期は数分 (ANP)~20分程度 (BNP) と短く、クリアランス受容体を介した代謝とともに、中性エンドペプチダーゼ 24.11 (neutral endopeptidase; NEP) あるいはネプリライシン (nepilysin) と呼ばれる酵素による分解が重要である⁵⁾。これまで、分解系を標的とし内因性 ANP, BNP を増強する創薬が試みられて

きたが、臨床応用には至らなかった。

サクビトリルバルサルタン (sacubitril/valsartan, LCZ696) は、1分子中に NEP 阻害薬のプロドラッグであるサクビトリル (AHU-377) と ARB のバルサルタンを 1:1 で結合させた化合物で、アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬 (ARNI) と呼ばれる新規薬剤である。NEP 阻害による ANP・BNP 増強効果とともに、カウンター作用として亢進する (一部 angiotensin II の分解抑制も関与する) RA 系の活性化を ARB によって阻害する⁶⁾ (図4)。

ARNI はもともと降圧薬として開発され、8週間の治験期間中に心配された血管浮腫はなく、ARB の効果を上回る良好な成績が示された⁷⁾。一方、これとほぼ並行して行われた HFrEF を対象とした治験 (PARADIGM-HF 試験) において、ACE 阻害薬と比べ明らかな生命予後改善効果が認められた⁸⁾。そのため、この後は心不全治療薬として開発が進められ、まず欧米において HFrEF への適応が認められた。現在、欧米のガイドラインでは、標準治療でなお症状が認められる HFrEF 患者でクラス I の治療薬として推奨されている。

一方、HFpEF を対象とした PARAGON-HF 試験では、心不全入院は ARNI 群でバルサルタン群に比し低下傾向を示したものの、心血管死と合わせた複合エンドポイントの発生率はわずかに有意差に及ばなかった⁹⁾。なお、サブグループ解析では、女性、CKD 群 (eGFR < 60 mL/分/1.73 m²)、また LVEF ≤ 57% の群では ARNI 群で有意に良好であった⁹⁾。わが国では適応承認のための PALALLEL-HF 試験の結果を受け、2020年、標準治療を受けている慢性心不全 (HFrEF, HFpEF) 患者で RA 系阻害薬からの切り替えとして認可された。

腎機能障害での ARNI の使い方については、添付文書上慎重投与となっており、CKD ステージ4~5ではほぼデータがない (上記の治験では eGFR 30 未満を除外)。しかし注目すべきデータとして、PARADIGM-HF 試験腎サブ解析の結果 (開始時平均 eGFR 70 mL/分/1.73 m², 33% が CKD 群)、ARNI 群がエナラプリル群に比して eGFR の経時的悪化を有意に抑制することが示された¹⁰⁾。一方、尿アルブミン排泄は ARNI 群で軽度上昇がみられた。また、心血管系複合エンドポイントにおける ARNI の優位の効果は CKD の有無に関わらず認められ、さらに、絶対的リスク低下は CKD

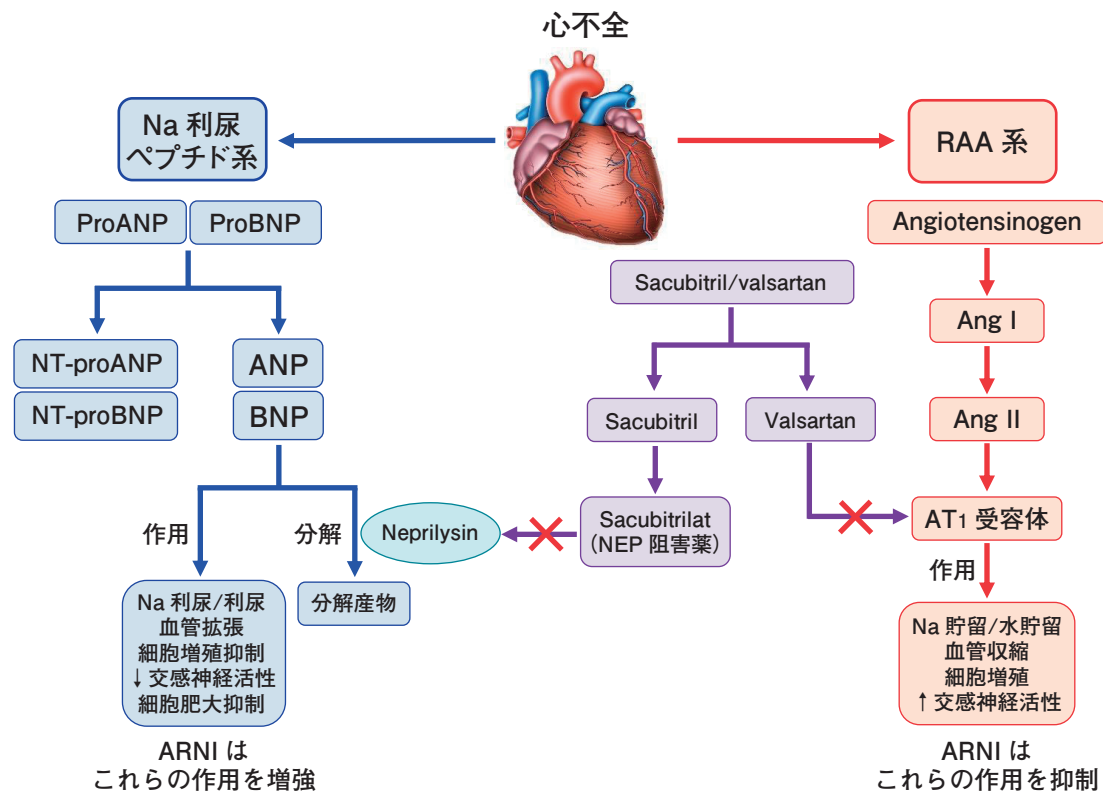


図4 ARNIの作用機序

RAA：レニン・アンジオテンシン・アルドステロン，NEP：中性エンドペプチダーゼ
(文献6を参考に作図)

群でより大きかった (-3.7人/100人・年 vs. -2.1人/100人・年)¹⁰⁾。安全性には差異がなく、以上から、ARNIはむしろCKDステージ3では推奨される可能性がある。

最近、韓国から末期腎不全におけるARNI使用の予備的検討結果が報告された。HF_rEF合併透析患者23人に対して平均4.5カ月間ARNIを投与し、4人で収縮期血圧<100mmHg、1人で眩暈を認めるも脱落例はなく、安全に使用可能であったとしている¹¹⁾。今後さらに症例を増やして検証する必要があると思われる。

3 ナトリウム-グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬

糸球体から濾過されたブドウ糖は通常、近位尿管S1セグメントに存在するナトリウム-グルコース共輸送体 (sodium-glucose cotransporter; SGLT) 2でその約90%が再吸収され、残りの約10%がS3セグメントに存在するSGLT1で再吸収される。糖尿病ではこれらの再吸収量が増大することも知られている。SGLT2阻害薬は、この再吸収を阻害して血糖低下をきたす薬剤である。

米国食品医薬品局 (FDA) が新規の糖尿病治療薬の承認に心血管アウトカム試験の実施を課したのが契機となり、SGLT2阻害薬を含む薬剤の大規模臨床試験の結果が報告されるようになった。対象者は心血管高リスク2型糖尿病患者であり、必ずしも心不全患者とは限らないが、複数の重要な知見がもたらされた¹⁾。なかでも、エンパグリフロジン (EMPA-REG OUTCOME試験)¹²⁾、およびカナグリフロジン (CANVAS試験)¹³⁾は、心血管高リスク2型糖尿病患者の心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中からなる複合主要心血管イベントおよび心不全入院を明らかに低下させた。この知見をもとに、心不全合併糖尿病の治療にSGLT2阻害薬を優先的に使用している (図5)。また、これらの試験の腎サブ解析において、経時的なeGFRの低下が有意に軽減すると報告された。さらに、引き続いて実施された顕性アルブミン尿を伴う2型糖尿病性腎症患者 (eGFR 30~90) を対象としたCREDESCENCE試験では、カナグリフロジン群で末期腎不全・血清クレアチニン倍化・腎死または心血管死からなる複合主要腎イベントが明らかに抑制された¹⁴⁾。

このようなSGLT2阻害薬の腎保護・心保護作用は

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
食事や運動など一般的な生活習慣の改善も含めた包括的なアプローチ	I	A	A	I
SGLT2阻害薬 (エンバグリフロジン*, カナグリフロジン**)	IIa	A	B	II
チアゾリジン薬	III	A	D	I

図5 心不全を合併した糖尿病に対する治療の推奨とエビデンスレベル

- * EMPA-REG OUTCOME 試験 (エンバグリフロジン)¹²⁾では、全例が心血管病既往例であった。
 - ** CANVAS 試験 (カナグリフロジン)¹³⁾では、全体の34%が心血管高リスク一次予防症例で、66%が心血管病既往例であった。また同試験では、わが国未承認用量も含まれていた。
- (文献1より引用)

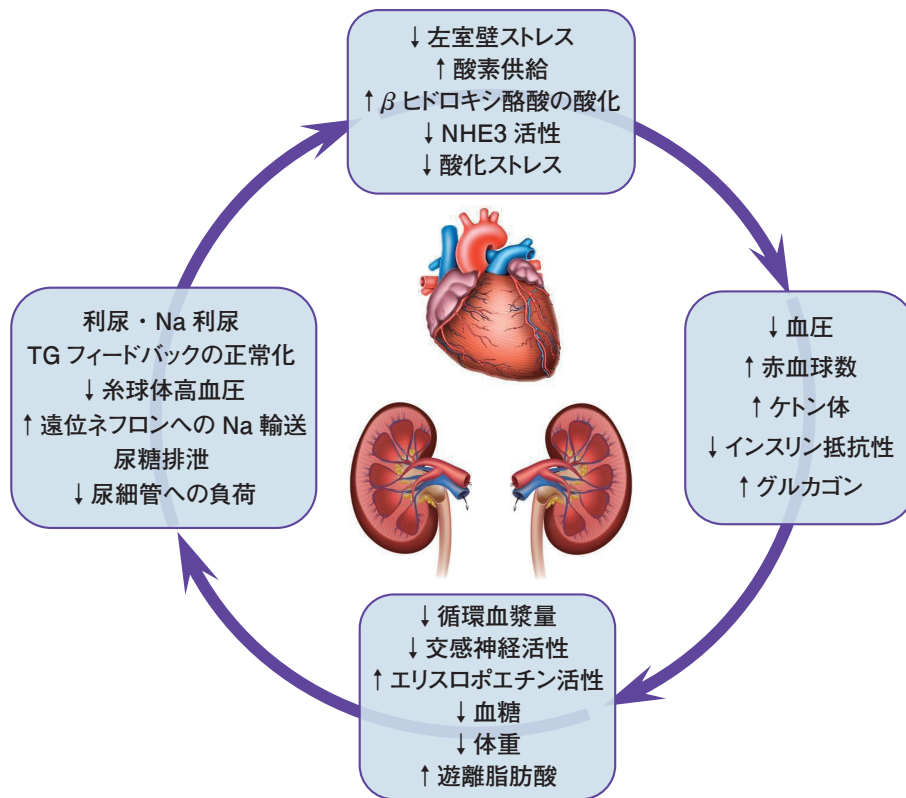


図6 心腎連関からみた SGLT2 阻害薬の作用機序と臓器保護の可能性

NHE3: Na^+/H^+ 交換輸送体3, TG フィードバック: 尿細管-糸球体フィードバック
(文献16を参考に作図)

class effect と考えられるが、その機序については血糖改善・インスリン抵抗性改善などの代謝を介した作用を超えて、様々な仮説が提唱されている。特に腎臓では、利尿・Na利尿作用、降圧作用、尿細管-糸球体フィードバックを介した糸球体内圧低下作用、尿細管上皮細胞の酸素需要減少と貧血改善による酸素供給増

大、抗炎症作用、心保護を介した腎血流増加作用など、多面的作用が考えられている¹⁵⁾。心保護に関しては、交感神経活性抑制やケトン体増加を含め、心腎連関の観点からみた多面的効果の可能性が提唱されている¹⁶⁾ (図6)。

このような効果が血糖に依存するか否かを検討する

ため、非糖尿病患者を対象とした治験も進められた。その結果、約6割が非糖尿病患者である HFrEF 患者を対象とした DAPA-HF 試験が実施され、心不全悪化・心血管死の複合主要イベントに対して糖尿病の有無に関係なく、ダパグリフロジン群で明らかな抑制効果（26% のリスク低下）を認めた¹⁷⁾。そしてわが国では2020年、ダパグリフロジンに慢性心不全の適応追加が承認された。さらに、エンパグリフロジンも非糖尿病 HFrEF 患者を対象とし、有意の左室機能改善効果を認めたと報告された¹⁸⁾。

一方、腎保護においても非糖尿病 1/3 を含む CKD 患者を対象とした治験（DAPA-CKD 試験、eGFR 25～75）が実施され、ダパグリフロジンは糖尿病の有無に関係なく、複合腎イベント抑制作用（プラセボに対して39% のリスク低下）を示す結果となった¹⁹⁾。特に、非糖尿病で50% のリスク低下、eGFR 45 未満でも37% のリスク低下がみられた。現在、SGLT2 阻害薬は脱水や尿路感染のリスクもあることから、高度腎機能障害（eGFR 30 mL/分/1.73 m² 未満）では原則禁忌とされており、また血糖低下作用の観点から eGFR 45 未満の腎機能低下患者での使用については推奨されていない。今後、これらの知見を踏まえて、腎障害時における使用法が見直される可能性も考えられる。

4 その他の薬剤

4-1 新たな MR 拮抗薬

これまで、MR 拮抗薬としてスピロラクトンとエプレレノンが使用されてきたが、副作用や適制限などでやや使いづらい側面もあった。最近、非ステロイド構造を有する選択的 MR 拮抗薬が登場し、注目を集めている。

わが国で開発されたエサキセレノンは、適応は高血圧症のみであるが、微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病では RA 系阻害薬への追加投与で有意の抗蛋白尿効果が認められた²⁰⁾。高血圧合併慢性心不全患者に関しても臨床試験が進められており、少数例ながら BNP 低下に有効であったという報告もある²¹⁾。また、現在治験中のフィネレノン（わが国では未発売）は、2型糖尿病ないし CKD を合併する HFrEF 患者を対象とした治験（ARTS-HF 試験）において、エプレレノンと比べてより有効に心不全マーカー NT-proBNP を低下させた²²⁾。最近、蛋白尿を伴う2型糖尿病 CKD 患

者約5,700人を対象とした試験（FIDELIO-DKD 試験、eGFR 25～75）が報告され、フィネレノンはプラセボに比し有意に CKD の進行を抑制するとともに、心不全入院を含む心血管イベントにも有効であった²³⁾。

このように、新たな MR 阻害薬は糖尿病ないし CKD 合併心不全に有用である可能性があり、今後の研究結果が注目される。ただし、エサキセレノンは eGFR 30 未満は禁忌となっており、フィネレノンを含め CKD ステージ 4～5 での有用性は不明である。

4-2 イバブラジン

イバブラジンは、洞結節において HCN チャネルを阻害することで心拍数を低下させ、心保護作用を発揮する新しいタイプの心不全治療薬である。欧米において、LVEF 35% 未満で心拍数 70 回/分以上の HFrEF 患者を対象とした SHIFT 試験で、有意に死亡および心不全入院を減少させた²⁴⁾。わが国では第 III 相臨床試験（J-SHIFT 試験）²⁵⁾に基づいて、β 遮断薬を含む標準治療下で心拍数 75 回/分以上が適応とされる。

イバブラジンは肝代謝が主なため、腎機能による調節は必要とされていない。しかし、透析患者は臨床試験に含まれていないため安全性は担保されておらず、今後の検討が必要である。

おわりに

わが国では超高齢化社会の到来とともに、「心不全パンデミック」の時代を迎えている。これまで多くの臨床試験において、慢性心不全患者の QOL 改善や長期予後に対する薬剤の効果が検証され、ガイドラインが整備されてきた。にもかかわらず、心不全患者は増加の一途を辿り、予後についてもまだ不十分といわざるを得ない。とりわけ、腎障害の合併は予後悪化に大きな影響をもたらす。一方、最近次々と上市された ARNI や SGLT2 阻害薬などの新しい機序の薬剤は、心不全に対する効果のみならず、腎保護の可能性も指摘されている。今後、心腎連関を考慮した心不全病態の理解とそれに対する介入の考え方がより重要になるとともに、腎不全患者を含めたより広い臨床応用が期待される。

利益相反自己申告

田辺三菱製薬（株）、中外製薬（株）、第一三共

(株)より講演料を、また中外製薬(株)、協和キリン(株)、アステラス製薬(株)、武田薬品工業(株)、第一三共(株)、鳥居薬品(株)、大塚製薬(株)、バイエル薬品(株)より奨学寄附金を受領している。

文 献

- 1) 日本循環器学会, 他: 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018.
- 2) Damman K, Valente MA, Voors AA, et al.: Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455-469.
- 3) Ronco C, Haapio M, House AA, et al.: Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539.
- 4) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al.: brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412.
- 5) Potter LR: Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J* 2011; 278: 1808-1817.
- 6) Haynes R, Zhu D, Judge PK, et al.: Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 558-564.
- 7) Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al.: Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375: 1255-1266.
- 8) McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
- 9) Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609-1620.
- 10) Damman K, Gori M, Glaggett B, et al.: Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Failure* 2018; 6: 489-498.
- 11) Lee S, Oh J, Kim H, et al.: Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease. *ESC Heart Failure* 2020; 7: 1125-1129.
- 12) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- 13) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
- 14) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306.
- 15) Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al.: Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94: 26-39.
- 16) Tuttle KR, Brosius III FC, Cavender MA, et al.: SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2021; 77: 94-109.
- 17) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- 18) Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al.: Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 243-255.
- 19) Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.
- 20) Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al.: Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1715-1727.
- 21) Naruke T, Maemura K, Oki T, et al.: Efficacy and safety of esaxerenone in patients with hypertension and concomitant heart failure. *Hypertens Res* 2021; Jan. 8, published online, doi: 10.1038/s41440-020-00606-w.
- 22) Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al.: A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016; 37: 2105-2114.
- 23) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.: Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229.
- 24) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
- 25) Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, et al.: Efficacy and safety of ivabradine in Japanese patients with chronic heart failure: J-SHIFT Study. *Circ J* 2019; 83: 2049-2060.

透析患者の心房細動治療はどこまで行うべきか

池上龍太郎*1 三間 渉*2 松原 琢*1

*1 信楽園病院 *2 みつまクリニック

key words : 心房細動, 血液透析, 抗凝固療法, ワルファリン, カテーテルアブレーション

要 旨

近年、心房細動 (atrial fibrillation; AF) の治療は直接経口抗凝固薬 (direct oral anti-coagulants; DOAC) やカテーテルアブレーションの普及により大きく変化してきた。血液透析患者における AF 有病率は高いが、特有の病態やリスクから非透析患者とは異なる治療戦略が求められ、至適治療について議論が続いている。ワルファリンによる抗凝固療法は一律的な導入は推奨されず、塞栓症既往や弁膜症の有無を考慮し、必要性が高いと判断される症例のみに限定すべきという意見が強い。抗不整脈治療について心拍数コントロールが第一選択であるが、症状や血行動態から洞調率維持が必要な症例では薬物治療やアブレーションも選択される。今後のエビデンスの蓄積が待たれるとともに、個々の患者ごとに病態や塞栓症・出血リスクに基づく治療を行っていくことが求められる。

はじめに

心房細動 (atrial fibrillation; AF) は実臨床で遭遇する最も一般的な不整脈であるが、直接経口抗凝固薬 (direct oral anti-coagulation; DOAC) の登場やカテーテルアブレーションの進歩・普及により、この10年で国内外の診療ガイドラインは大きな変貌を遂げてきた。特に、DOACの使用に際し患者の腎機能を考慮することが必須となり、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の有無により治療方針が左右されることが少なくない。AFは加齢とともに有病率が上昇

するが、高血圧や糖尿病、肥満などの合併疾患により発症リスクが上昇することが知られており、これらはCKDのリスク因子と重複するため両者の合併率は高くなる。また、CKDそのものがAFの発症リスクになることも報告されており、交感神経賦活化や慢性炎症を背景とした構造的リモデリングが共通の病態基盤として存在すると考えられる。

保存期CKD患者のAF合併例では、抗凝固療法の有用性が多くの研究により支持されている。メタ解析では、ワルファリン服用群の方が非服用群より死亡率と脳梗塞発症率が有意に低いことが示されている^{1,2)}。また、ワルファリンと各DOACを比較した五つの大規模臨床試験 (RE-LY study, ARISTOTLE study, ROCKET-AF study, J-ROCKET-AF study, ENGAGE AF-TIMI 48study) のCKD例のみを抽出したメタ解析は、DOAC群はワルファリン群より全脳卒中および塞栓性イベント発生率が19%低く、さらに出血性脳卒中や頭蓋内出血は約50%低かったことを報告している³⁾。したがって、保存期CKDのAF患者の場合、非CKD患者と同様に脳梗塞リスクを評価し、DOACもしくはワルファリンによる抗凝固療法導入を検討することが推奨される。保存期CKD患者のリズムコントロールや心拍数コントロールについては、腎機能障害の程度により選択する薬剤や投与量を慎重に検討する必要がある。

一方、血液透析患者のAF合併例では、出血合併症のリスクの高さ、薬剤の透析性、体外循環による心負荷など透析特有の要因を踏まえ、保存期CKDとは異

なる治療戦略が求められる。

本稿では、血液透析患者に合併した非弁膜症性AFについて、病態や予後、ガイドラインの現状、そして抗凝固療法やカテーテルアブレーションの最近の動向を紹介し、血液透析患者におけるAF治療について概説する。

1 血液透析患者の心房細動

透析患者におけるAFの有病率は10~25%と報告されており、一般の有病率1~2%よりも著しく高い^{4,5)}。筆者らの施設の解析でも、血液透析患者におけるAF有病率は19%であり、年齢、透析期間、虚血性心疾患やうっ血性心不全などの基礎心疾患の有無に相関して高かった⁶⁾。維持透析患者では、糖尿病や高血圧など従来の心房細動危険因子の合併率の高さに加え、透析に起因する体液や電解質の変動、神経液性因子の賦活化、心筋線維化の進行、慢性炎症や酸化ストレスの惹起など、複数の要因が交絡的に関係していると考えられる。

AFを合併した透析患者の生命予後は非合併患者よりも悪く、死亡率が約2倍高いことが示されている⁵⁾。一方で、非透析患者と異なりAFの有無が脳梗塞の発症率に寄与しない、もしくは与える影響は限定的という研究結果が数多く報告されている。Findlayらによると、透析患者におけるAFの有無は脳梗塞発症率に影響を与えなかった⁷⁾。Wizemannらは、AF合併透析患者の脳血管障害の発生率は非合併患者よりも有意に高かったものの、非透析患者のデータと比較して脳梗塞リスクになりにくいとしている⁴⁾。

筆者らの施設でも、Mitsumaらが、血液透析患者423人（平均年齢65.2±12.4歳、平均透析期間139±124カ月）をAF合併（AF群）82名と非合併（非AF群）341名に分けて、後ろむきに解析した結果を報告している（図1）。全死亡および心血管死の発生率は、AF群では非AF群より2倍高く（全死亡：AF群43% vs 非AF群19%、 $P < 0.001$ 、心血管死：AF群16% vs 非AF群8%、 $p = 0.004$ ）、心不全の発症率も同様であった（うっ血性心不全：AF群17% vs 非AF群8%、

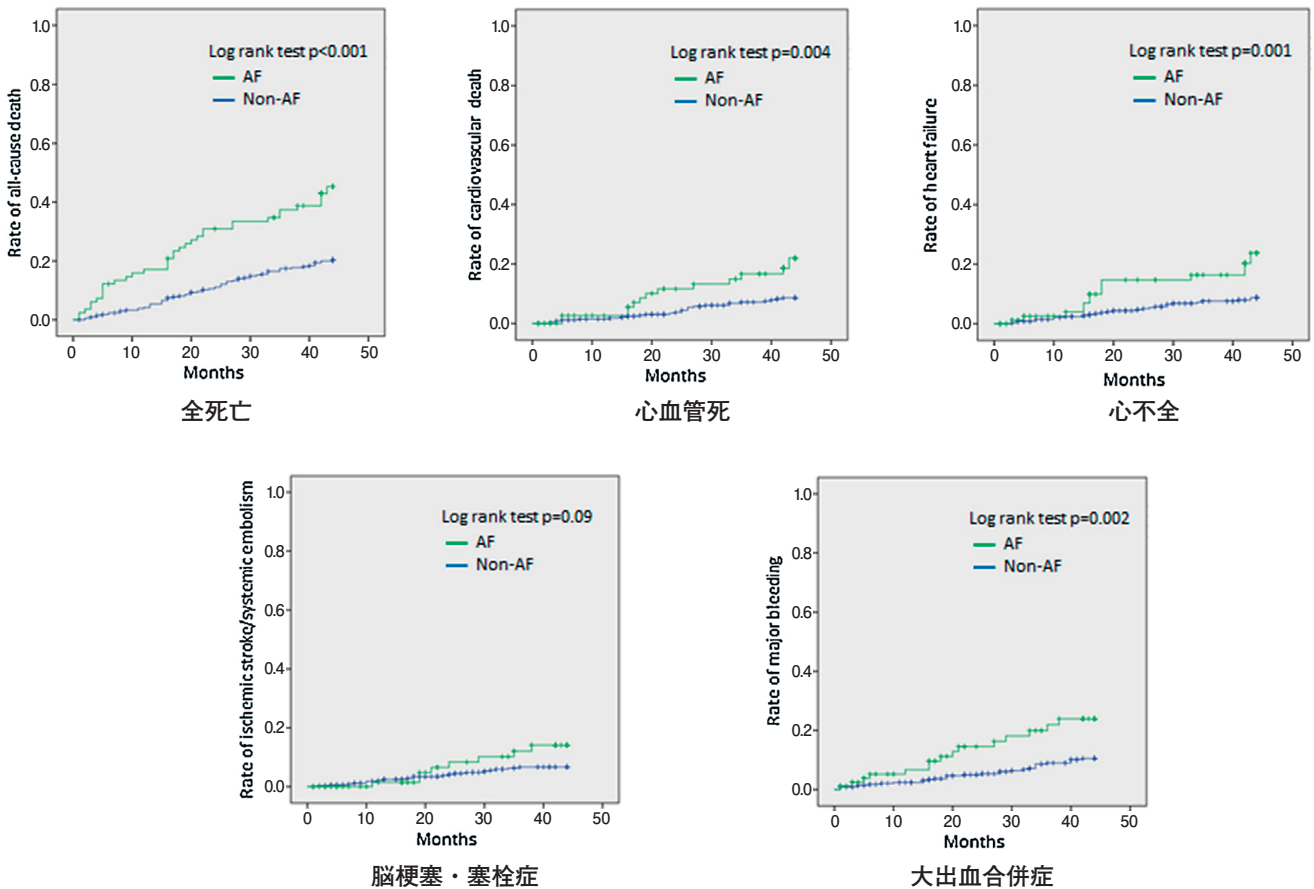


図1 心房細動合併血液透析患者の予後とイベント発生率
AF: 心房細動合併群, Non-AF: 心房細動非合併群
(文献6より引用)

P=0.001)。しかし、脳梗塞・塞栓症の発症は両群で有意差を認めなかった(脳梗塞・塞栓症: AF 群 10% vs 非 AF 群 6%, P=0.09)⁶⁾。AF 合併透析患者では、心イベントリスクが高いため脳梗塞が予後に与えるインパクトは相対的に小さい可能性がある。

また、こうした報告の多くがワルファリンによる抗凝固療法が導入されている患者を含んでおり、出血合併症が予後に影響している可能性が考えられる。当院の解析でも、AF 群 33% (n=27) にワルファリンが導入されており、大出血イベントの発生率は 2 倍であった(大出血イベント: AF 群 18% vs 非 AF 群 9%, P=0.002)⁶⁾。

CKD は出血リスク要因の一つとして、HAS-BLED などの出血リスク評価スコアの項目に列挙されている。透析患者の場合、抗凝固療法を導入されていなくても出血合併症を起こす頻度は 9.7%/年との報告が存在する⁸⁾。腎機能障害で出血イベントが増える機序として、持続的な尿素濃度上昇がグリコプロテインと von Willebrand 因子の結合を阻害し血小板凝集が抑制されることや、血小板機能不全が惹起されること、透析患者では定期的にヘパリン投与が行われていることなどが考えられる。

以上より、透析患者では抗凝固療法のベネフィットとリスクが非透析患者と異なる事実を踏まえ、AF 治療を選択していくことが求められる。

2 血液透析患者の抗凝固療法

2-1 ワルファリン

AF 合併血液透析患者へのワルファリン投与の是非は未だ議論されており、結論に至っていない。有効性に否定的な報告として、カナダの AF 合併透析例 1,626 人(うちワルファリン内服 756 人)を対象とした解析で、ワルファリン内服は脳梗塞リスクを減少させなかったが、出血性合併症のリスクを 44% 上昇させた⁹⁾。当施設からの報告でも、ワルファリン服用群(27 例)と非服用群(55 例)の比較において、全死亡、虚血性脳梗塞、出血合併症に有意差を認めなかった⁶⁾。また、AF 非合併患者とワルファリン非服用 AF 患者を比較したサブ解析でも、脳梗塞発症に有意差を認めず、ワルファリンの有効性は否定的であった¹⁰⁾。Dehalらのメタ解析では、ワルファリンによる全死亡および虚血性脳梗塞の有意なリスク低下を示さず、出血性合併

症のリスクは上昇させるとしている¹⁾。

一方で、ワルファリンの有効性を示す報告も存在する。4,286 名の血液透析患者(うちワルファリン投与 989 例)を対象とした後ろ向き解析では、ワルファリン投与群で総死亡と虚血性脳梗塞の発症リスクは有意に低く、出血性脳卒中や消化管出血の発症リスクには差がなかったとしている¹¹⁾。

こうした報告を踏まえ、いずれの学会も強いエビデンスレベルの提言を出すには至っていない。しかし、現時点では血液透析患者にワルファリン投与を推奨しないガイドラインが多い。最新の米国心臓協会(American Heart Association; AHA)ガイドラインでは、CHA₂DS₂-VASc スコア 2 点以上の AF 合併末期腎不全患者では、PT-INR 2.0~3.0 にコントロールされたワルファリン投与を Class IIb としている¹²⁾。欧州心臓病学会(European Society of Cardiology; ESC)のガイドラインでは、2015 年まではビタミン K 拮抗薬(vitamin K antagonist; VKA)を推奨していたものの、それ以降はエビデンス不足として推奨治療を提言していない¹³⁾。我が国では、「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療におけるガイドライン」(日本透析医学会 2011 年)がワルファリン投与を原則禁忌とし、脳梗塞の再発予防、左房内血栓の存在、人工弁置換術後、僧帽弁狭窄症の合併などの場合に PT-INR 2.0 以下にコントロールして使用することが検討される、としている¹³⁾。日本循環器学会もこれに追従した内容となっている¹⁴⁾。

実際の臨床現場では、これらのガイドラインを踏まえ、主治医が個々の透析患者の病歴や病状を考慮し、十分なインフォームドコンセントを行った上で方針を決定しているのが現状のようである。欧州不整脈学会および透析腎移植学会が会員の循環器内科医・腎臓内科医(50 カ国, 306 人)を対象に行った合同調査では、AF 合併血液透析患者に対し、CHA₂DS₂-VASc スコアで導入を決定していると答えたのは循環器内科医 26.5%、腎臓内科医 10.2% であった一方、必要な情報提供を行い個々の患者で異なる対応をしていると答えた循環器内科医・腎臓内科医はともに半数であった¹⁴⁾。

血液透析患者における抗凝固療法について、エビデンスが観察研究のみで無作為化比較試験が存在しないことが課題となっている。現在、CHA₂DS₂-VASc スコア 2 点以上の AF 合併透析患者を対象に VKA 投与に

よる塞栓症と出血合併症を比較する無作為化比較試験 (AVKDIAL 試験：2023 年終了予定) が進行中であり、結果が注目される。

2-2 DOAC

本邦を含め透析患者に対する DOAC の使用は多くの国で未承認であるが、米国ではアピキサバンのみ FDA により承認されている。透析患者を対象にワルファリンとアピキサバンを比較した研究では、アピキサバンで有意に出血合併症が少なく、通常容量のアピキサバン (10 mg/日) はワルファリンより全死亡および塞栓症を有意に減少させ、出血合併症の増加も認めなかった¹⁵⁾。アピキサバンは DOAC の中で最も腎排泄率が低く、末期腎不全患者における安全性が担保されやすいと考えられる。AHA ガイドラインでは、CHA₂DS₂-VASc スコア 2 点以上の透析患者に対し、アピキサバンによる抗凝固療法をワルファリンと同様の Class IIb としている¹²⁾。海外では透析患者における DOAC を用いた臨床試験が進行中であり、結果次第では透析患者へ適応を広げる国が増えることも考えられ、今後の動向が注目される。

3 抗不整脈治療

3-1 リズムコントロールと心拍数コントロール

非透析患者では、リズムコントロールと心拍数コントロールの治療群の間に、全死亡率や脳梗塞発症率な

どの予後に差がないことが示されている¹⁶⁾。また、基礎心疾患を有する症例への不用意な I 群抗不整脈薬の使用は死亡率の上昇につながることを示されている¹⁷⁾。透析患者のエビデンスは乏しいが、血中濃度を至適に調節することが難しく副作用のリスクが高いこと、またリズムコントロールそのものが困難な症例も多いことから、抗不整脈薬の投与はより慎重であるべきであり、通常は心拍数コントロールが第一選択になるであろう。日本透析医学会ガイドラインでは、抗不整脈薬の投与が必要と判断される場合、血中濃度が定常状態に達したと考えられるタイミングで心電図と血中濃度測定を行い、安定後も定期的なモニタリングを推奨している¹³⁾。

3-2 アブレーション治療

近年、AF に対するアブレーションは広く普及し、薬物療法に代わる治療選択肢として地位を確立しつつある。多くの無作為比較試験で薬物治療より洞調律維持率が高いことが示されている。日本循環器学会のガイドラインでは、症候性 AF に対するアブレーションは抗不整脈薬に代わり第一選択になりうるとして、Class IIa に位置付けている¹⁸⁾。一方、透析患者に対するアブレーションについて検討した研究はわずかであり、多くが本邦からの報告である。

滝川らの報告では、透析患者の初回アブレーション後の洞調律維持率は、1 年 42.3%、3 年 37.6%、5 年

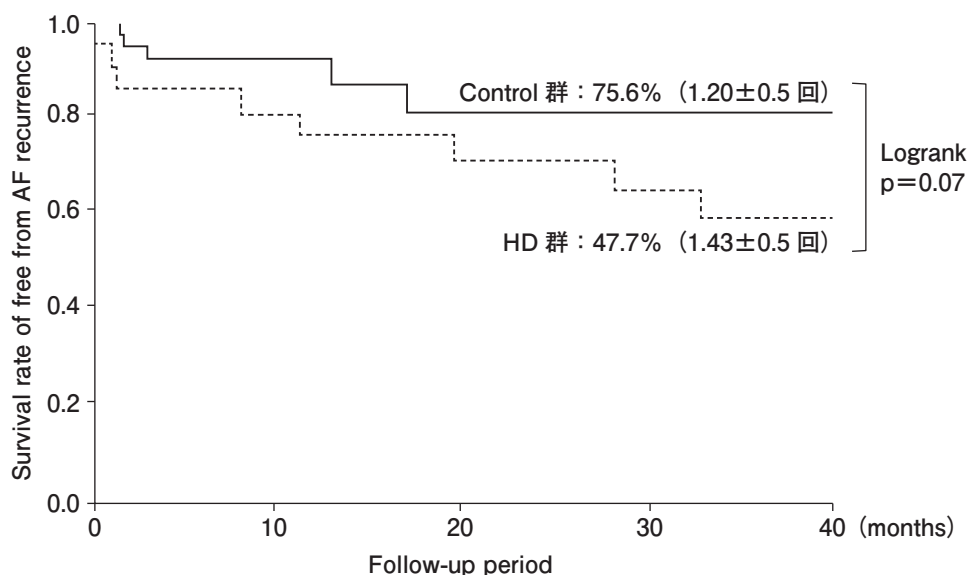


図 2 心房細動合併透析患者におけるカテーテルアブレーション後の洞調律維持率
Control 群：非透析患者，HD 群：血液透析患者
(文献 19 より引用)

19.7%であり、非透析患者（1年73.2%、3年66.8%、5年61.7%）と比べると有意に悪かった¹⁸⁾。しかし、複数回アブレーションを施行した透析患者では、5年洞調律維持率47.1%（平均1.4±0.5回施行）であったと報告している。小堀らも、透析患者におけるアブレーション後の洞調律維持率は47.7%（平均1.46±0.5回施行）と報告している（図2）¹⁹⁾。

これらの結果は、透析患者において複数回のアブレーションが必要になる可能性があるものの、半数程度で長期的な洞調律維持が可能であり、一定の有効性を示唆していると言える。さらに近年では、イリゲーションカテーテルやバルーンカテーテルなど様々な通電方式が登場しており、技術の進歩に伴った最新の報告も待たれる。透析患者を対象にしたアブレーションについてステートメントを出しているガイドラインは少ないが、自覚症状が強い、血行動態が不安定、心不全合併例など、洞調律維持が重要と判断される患者には積極的に検討されうる治療と考える。

おわりに

本稿では、血液透析患者におけるAF治療のエビデンスについて、これまで報告されている知見をもとに概説した。なお、腹膜透析例を対象とした報告が極めて少なく、血液透析例のみについて論じた。今後、無作為比較試験を含め、さらなるエビデンスの蓄積が望まれるとともに、個々の患者の病態や塞栓症・出血リスクを踏まえた治療選択を行っていくため、透析医と循環器内科医の連携が求められる。

COI：開示すべきCOIはありません

文 献

- 1) Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. : Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease : A meta-analysis of observational studies. *Chest* 2016; 149 : 951-959.
- 2) Providência R, Marijon E, Boveda S, et al. : Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114 : 646-653.
- 3) Kimachi M, Fukukawa T, Kimachi K, et al. : Direct oral anti-coagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic

- kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11(11) : CD011373.
- 4) Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. : Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77 : 1098-1106.
- 5) Zimmerman D, Sood M, Rigatto C, et al. : Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 : 3816-3822.
- 6) Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, et al. : Clinical characteristics of hemodialysis patients with atrial fibrillation : the RAKUEN (Registry of atrial fibrillation in chronic kidney disease under hemodialysis from Niigata) study. *Journal of Cardiology* 2016; 68 : 148-155.
- 7) Findlay MD, Thomson PC, Fulton RL, et al. : Risk factors of ischemic stroke and subsequent outcome in patients receiving hemodialysis. *Stroke* 2015; 46 : 2477-2481.
- 8) Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. : Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014; 11 (10) : 1752-1759.
- 9) Shah M, Tosadok AM, Jackevicius AC, et al. : Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129 : 1196-1203.
- 10) Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, et al. : Atrial Fibrillation Had Less Impact on the Risk of Ischemic Stroke in Non-anticoagulated Patients Undergoing Hemodialysis : Insight from the RAKUEN study. *Intern Med* 2018; 57(16) : 2295-2300.
- 11) Kai B, Bogorad Y, Nguyen NL, et al. : Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14 : 645-651.
- 12) January CT, Wann LS, Calkins H, et al. : 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019; 140(2) : e125-e151.
- 13) 「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」作成委員会編：血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン。透析会誌 2011; 44 : 337-425.
- 14) Potpara T, Ferro C, Lip YHG, et al. : Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice : a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace* 2020; 22(3) : 496-505.
- 15) Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. : Outcomes associated

- with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138 : 1519-1529.
- 16) Gelder I, Hagens EV, Bosker AH, et al. : A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *Engl J Med* 2002; 347(23) : 1834-1840.
- 17) Echt DS, Libson PR, Mitchell LB, et al. : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Engl J Med* 1991; 324(12) : 781-788.
- 18) Takigawa M, Kuwahara T, Takahashi A, et al. : The impact of hemodialysis on the outcomes of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16(3) : 327-334.
- 19) 小堀敦志, 高橋 淳, 桑原大志, 他 : 慢性維持透析患者における心房細動カテーテルアブレーション治療. *心電図* 2012; 32 : 333-339.

参考 URL

- ‡1) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 「2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) : The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.」 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612> (2020/12/28)
- ‡2) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン「不整脈薬物治療ガイドライン 2020 改訂版」 https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Ono.pdf (2020/12/28)
- ‡3) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン「不整脈非薬物治療ガイドライン 2018 改訂版」 https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2018_kurita_nogami.pdf (2020/12/28)

透析患者において検出された悪性腫瘍の多くは 透析前の時期から持ち越されている

—国レベルで行われた前向き疫学研究の分析からみえた新知見—

海津嘉蔵 田中寧子

新北九州腎臓クリニック

key words : 透析患者, 悪性腫瘍, 疫学調査, CKD, がん検査

要 旨

近年、透析患者の実態が変化してきた。維持透析患者の高齢化及び長期透析患者の増加である。かかる透析患者の実態の変化は、透析患者における悪性腫瘍の重要性を示唆する。この事は透析患者の死因の変化が示している。すなわち、第1位の心不全及び心筋梗塞や脳血管障害などが減少しているのに対し、悪性腫瘍が徐々に増加している。従って、今後、高齢で長期透析患者の増加と共に悪性腫瘍の重要性が高まると推測される。しかしながら、透析患者の悪性腫瘍の研究は内外共に少なく、不明な点が多い。本稿では著者の行った我国初の透析導入患者の悪性腫瘍に関する全国的な前向き調査研究を内外の報告と合わせて検討し、透析患者の悪性腫瘍について考察した。透析患者の死因と標準化死亡比（SMR）は一般人口に比し明らかに高い。同様に標準化罹患比（SIR）も高い。透析患者のがんは透析導入後1年目から高い。しかし、その後のがんの頻度はがんを検出する医療環境によって異なるものと推定される。従って、透析患者のがんは保存期慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）からの持ち越しであり、CKD はがんリスクが高いと推定される。がん検査は透析導入前に実施すべきである。がんの種類は一般人口と異なる。男性では腎臓癌、多発性骨髄腫、肝癌、大腸癌、女性では子宮癌が多い。また、国や地域によってがんリスクが異なる可能性がある。透析患者のがん検査はCKD 特有のがんを主として対象とし、

保存期から定期的実施する事を提案する。

はじめに

腎臓医/透析医の最も重要な仕事の1つは透析患者の生命の延長を図り、良好な日常生活動作（activities of daily living; ADL）を保ちつつ、出来るだけ健康人に近い生活を確保する事である。

近年、透析患者の実態に変化が生じている。確かに維持透析患者の増加の程度が小さくなったとはいえ、依然として増加傾向は続いており、患者の年齢構成に大きな変化が生じている¹⁾。すなわち、透析導入年齢が上昇し、かつ、透析患者の生存率の向上により長期透析患者が増加し、高齢長期透析患者が増加している。かかる状況下で透析患者の管理をしている実臨床現場では、従来の心血管合併症だけでなく、悪性腫瘍も見逃さないように注意を払うようになってきている。限られた医療資源と厳しくなっている診療報酬制度の中で悪性腫瘍の検査をする努力が求められている。また、透析患者の悪性腫瘍症例が増加し、抗がん剤治療も積極的に試みられている。ところが、透析患者における悪性腫瘍に関する研究が極端に少ない。透析患者における悪性腫瘍に関する問題点/疑問点を表1にまとめた。疫学的には透析患者にどのがんが多いのかどうか、また、透析導入や透析期間との関係や地域差等が課題となる。一方、実臨床では透析患者をいつ、どのがんを対象にどんな検査でスクリーニングすべきかという事が問題となる。

Most of malignancies detected in dialysis patients were carried over from pre-dialysis period—A new insight from analysis of prospective country-wide epidemiological studies—

Kazo Kaizu, Yasuko Tanaka

表1 透析患者における悪性腫瘍に関する問題点/疑問点

1. 維持透析患者に悪性腫瘍発生率は高いか？
2. 高い場合、どの悪性腫瘍が多いか？
3. 好発年齢は？
4. 性差は？
5. 腎不全の原疾患との関係は？
6. 地域差は？
7. 透析歴との関係は？
8. 血液浄化療法の種類との関係は？
9. 発見契機は？
10. 予後は？

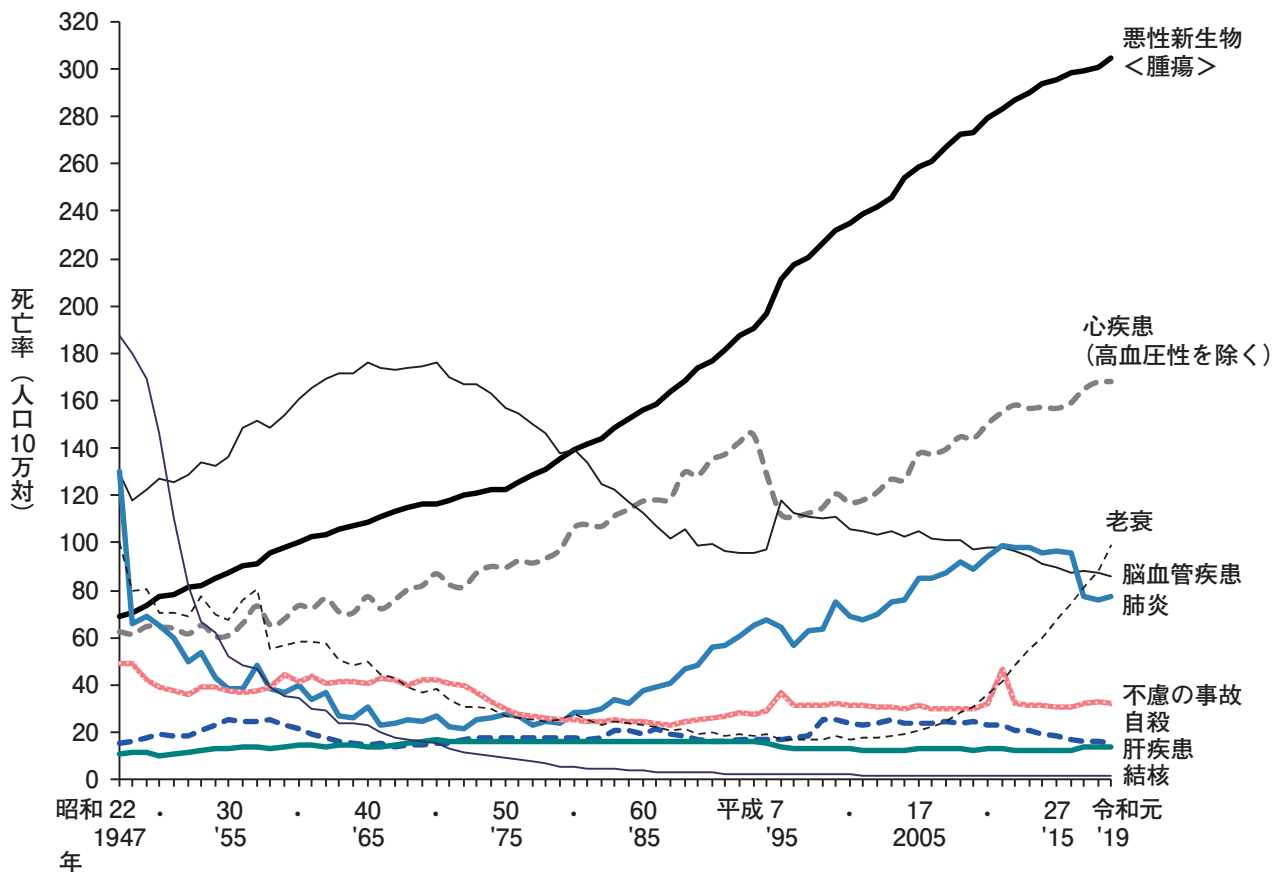
本稿では、我国で初めて行われた透析患者の大規模前向き悪性腫瘍疫学調査を基に、海外での報告との比較から、透析患者の悪性腫瘍の実態を可能な限り明らかにし、日常診療での悪性腫瘍スクリーニング検査について考えたい。

1 我国における一般人口と透析患者の死因としての悪性腫瘍

1-1 一般人口と透析患者の死因における悪性腫瘍の位置づけ

我国の一般人口における主要死因は男女共悪性腫瘍が1980年代初めから第1位となり、2019年では27.3%を占める。ちなみに第2位は心疾患15.0%、第3位は老衰8.8%、第4位は脳血管疾患7.7%である(図1)¹⁾。しかも、死因の悪性腫瘍は今なお急速に増加している。

一方、慢性透析患者の1983年の死因第1位は心不全、第2位脳血管障害、第3位感染症、第4位悪性腫瘍であった²⁾。しかしながら、最近、死因にも変化がみられてきた。すなわち、2019年の第1位と第2位は同じであるが、第3位に悪性腫瘍が入り、脳血管障



注：1) 平成6年までの「心疾患（高血圧性を除く）」は、「心疾患」である。
 2) 平成6・7年の「心疾患（高血圧性を除く）」の低下は、死亡診断書（死体検案書）（平成7年1月施行）において「死亡の原因欄には、疾患の終末期の状態としての心不全、呼吸不全等は書かないでください」という注意書きの施行前からの周知の影響によるものと考えられる。
 3) 平成7年の「脳血管疾患」の上昇の主な要因は、ICD-10（平成7年1月適用）による原死因選択ルールの特異性によるものと考えられる。
 4) 平成29年の「肺炎」の低下の主な要因は、ICD-10（2013年版）（平成29年1月適用）による原死因選択ルールの特異性によるものと考えられる。

図1 一般人口における主要死因別にみた死亡率（人口10万対）の推移（文献1より）

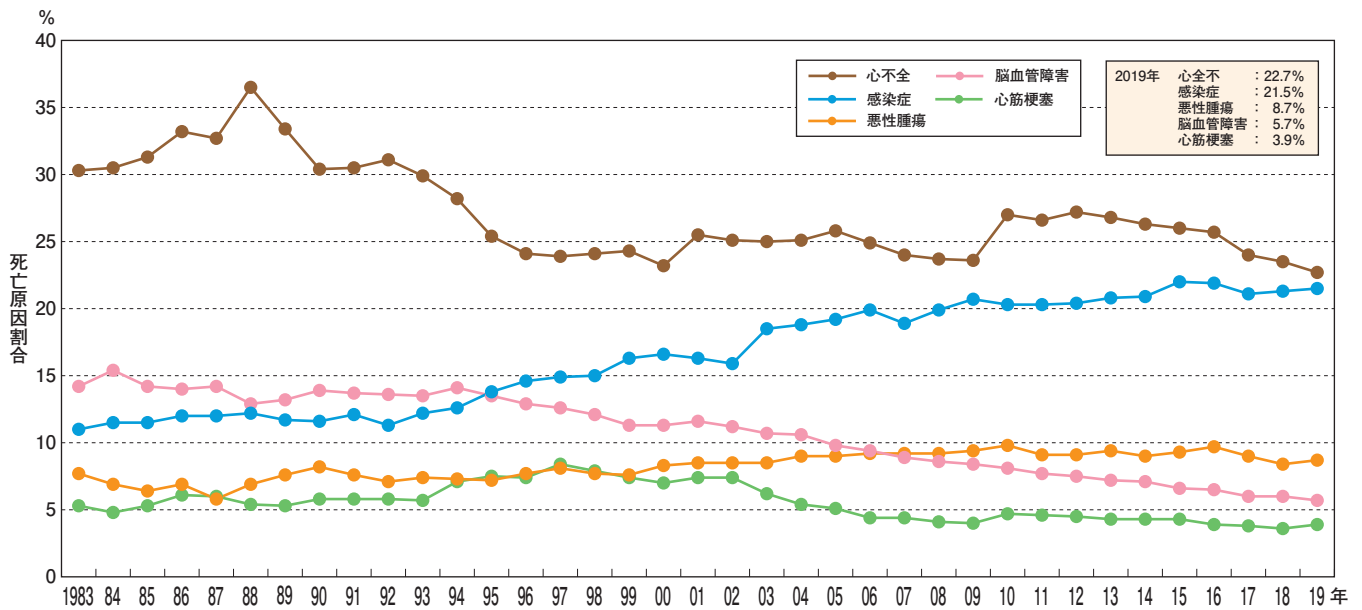


図2 慢性透析患者：死亡原因割合の推移（1983～2019）
（文献2より）

害が第4位に下がって悪性腫瘍が増えている（図2）。この変化は透析導入患者の死因をみるとより顕著である。既に1999年には悪性腫瘍は、第1位の心不全、第2位の感染症に次いで第3位であり、年々増加し2019年導入患者の死因の9.7%を占めるまで増加している。

1980年代、一般人口の死因の第1位は悪性腫瘍であったのに対し、透析患者は心血管疾患であった。しかし、2019年には悪性腫瘍が増える傾向にあるといえよう。しかし、単純に一般人口と透析患者の悪性腫瘍の死因を結論するのは早計である。両者の統計は別々であり、対象となった母集団の年齢や性などが補正されていないため、直接比較する事はできない。そこで母集団を補正した両集団の死因としての悪性腫瘍の比較が必要となる。

1-2 死因としての悪性腫瘍の年齢、性を補正した透析患者群と一般人口群との比較

Isekiらは、沖縄の一般人口と透析患者のがんによる死亡率を比較している³⁾。透析患者の標準化死亡比（standardized mortality ratio; SMR）は2.96と、透析人口がん死亡率が有意に高いと報告している。しかも、若年層で加齢と共に漸減するという。一方、中井ら⁴⁾は1997年の日本透析医学会統計調査資料を用いて、我国の悪性腫瘍のSMRを算出している⁴⁾。この報告によると、我国の透析人口における悪性腫瘍死のSMR

は1.58である。しかもIsekiら³⁾の報告と同様に若年層ほど悪性腫瘍死のSMRが高い。

以上より、透析患者の死因としての悪性腫瘍は一般人口より高いと考えられる。しかし、透析患者における悪性腫瘍の臨床的意義は単に死因だけではない。膨大な維持透析患者を管理している実臨床現場では、いつ、どこで、どんな悪性腫瘍を検査してスクリーニングするのかという問題に直面するからである。従って、透析患者の悪性腫瘍の発症という側面からの検討が必要となった。

2 慢性腎不全・透析患者における発症としての悪性腫瘍疫学調査研究

2-1 がんの頻度

一般人口に比し、透析患者に悪性腫瘍が多いという報告は海外からなされてきた。しかし、一方では透析患者に悪性腫瘍は多くないとする報告もあって一致した結論が得られていなかった⁵⁾（表2）。主な理由の一つは、各々の報告での対象患者数にバラツキがあり、多くは対象患者数が少なかったためと考えられる。その後、対象患者数が多い報告が行われた（表3）。

Maisonneuveら⁶⁾は、米国、オーストラリア/ニュージーランド、ヨーロッパの3大陸で831,804人という膨大な患者数を2.2～2.9年間追跡調査した。相対危険度1.8で一般人口に比し、透析患者のがんが多いとし

表2 末期腎不全患者に発症する悪性腫瘍に関する報告

著者名	報告年	増 加				著者名	報告年	不 変			
		相対比	患者数	悪性腫瘍	%			相対比	患者数	悪性腫瘍	%
Inamoto	1991	1.4	23,209	112	0.5	Port	1989	1.1	4,161	14	0.3
Pecqueux	1990	22.6	317	36	11.4	Kantor	1987	0.9	28,049	405 ^{*2}	1.4
Herr	1990	3.8	499	15	4.9	Bush	1984	0.45	834 ^{*1}	7	0.8
Robles	1990	2.8	474	20	4.2	Kinlen	1980	1.3	1,651	8	0.5
Sheil	1985	2.5	7,638	116	1.5	Slifkin	1977	1.0(M) 1.1(F)	712	23	3.2
Linder	1981	2.5	153	14	9.2						
Jacobs	1981	2.4	39,386	500	1.3						
Sundweland	1977	10.0	120 ^{*1}	4	3.3						
Miach	1976	21.0	67	6	9.0						
Matas	1975	7.0	646	10	1.5						
		7.6±7.9	72,509	833	4.7±3.9			0.98±0.3	35,407	457	1.2±1.2

*1 保存期腎不全患者: s-Cr>2.5 mg/dL
 *2 除去: 腎・子宮頸癌, 多発性骨髄腫と非メラノーマ皮膚癌
 文献5より.

表3 対象患者数の多いCKD患者におけるがん発症頻度に関する主なコホート研究

報告年	著者名	国	対象	人数	追跡期間(年)	癌数	年齢(才)	男/女比
1999	Maisonneve	オーストラリア・NZ	ANEDATA ^{*1}	13,492	2.6	500	49	1.26
		ヨーロッパ	ERA-EDTA ^{*2} Registry	296,903	2.9	6,849	52	1.40
		USA	USRDS ^{*3}	521,404	2.2	17,695	58	1.15
2006	Vajdic	オーストラリア	ANEDATA ^{*1}	24,926	2.7	870	54	1.31
2013	海津	日本	日本	31,953	2~7	1,169	—	1.7

*1 NEDATA: Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
 *2 ERA-EDTA: European renal association and European Dialysis Transplant Association
 *3 USRDS: US Renal Data System
 Stengel, B: J Nephrology 2010 を参考に改変.

ている。特に若年者35歳未満が3.68と高く、加齢と共に減少する。

一方、我国での大規模前向き研究は海津ら⁵⁾の報告だけである。この研究は新規透析導入患者における悪性腫瘍発症の前向き研究で、2~7年間追跡調査である。九州・沖縄から北海道までの39道府県で2001~2006年まで新規透析導入患者の悪性腫瘍を追跡調査したものである。対象患者31,953名のうち、悪性腫瘍罹患の有無が判明した24,590名の中で1,169名(対象の4.8%)に悪性腫瘍が認められた。悪性腫瘍の標準化罹患比(standardized incident ratio; SIR)は男性1.07、女性1.41といずれも高かった。年齢別では男性40~64歳で1.90、65歳以上では有意差がなかった。一方、女性40~64歳で2.23、65歳以上で1.28と年齢に拘らず高かった。従って、我国では透析患者に男女共ががんが有意に多いといえる。

2-2 悪性腫瘍の種類

がんの種類別では、男性においては第1位腎癌、第2位多発性骨髄腫、第3位肝癌、第4位大腸癌である。一方、女性では第1位子宮癌であった⁵⁾(表4)。腎癌のSIRは若年群、高齢群共に有意に高く、特に若年群が高かった。多発性骨髄腫は第2位と高かったが、これは腎不全の原因疾患であった可能性が考えられる。肝癌と大腸癌は若年群に多い特徴があった。女性では高齢群にのみ子宮癌が有意に高かった。

2-3 発症時期

Maisonneuveらは、透析導入後の期間とがん発症との間に関係はないとしている⁶⁾が、我々のデータは異なった結果を示していた(図3)⁵⁾。即ち、透析導入後1年以内が最も多く、発症患者の44.7%であり、以後、経年的に減少するという結果であった。5年以内の発症は88.3%と全癌患者の殆ど大半を示していた。透

表4 透析導入患者における前向き調査での悪性腫瘍の標準化罹患比 (SIR)

部 位		40~64 歳	65 歳~	全 体
男性	全がん	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)
	多発性骨髄腫	4.24 (0.88-10.22)*	3.22 (1.84-4.98)*	3.35 (2.01-5.01)*
女性	全がん	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)*

* <0.05
文献5より。

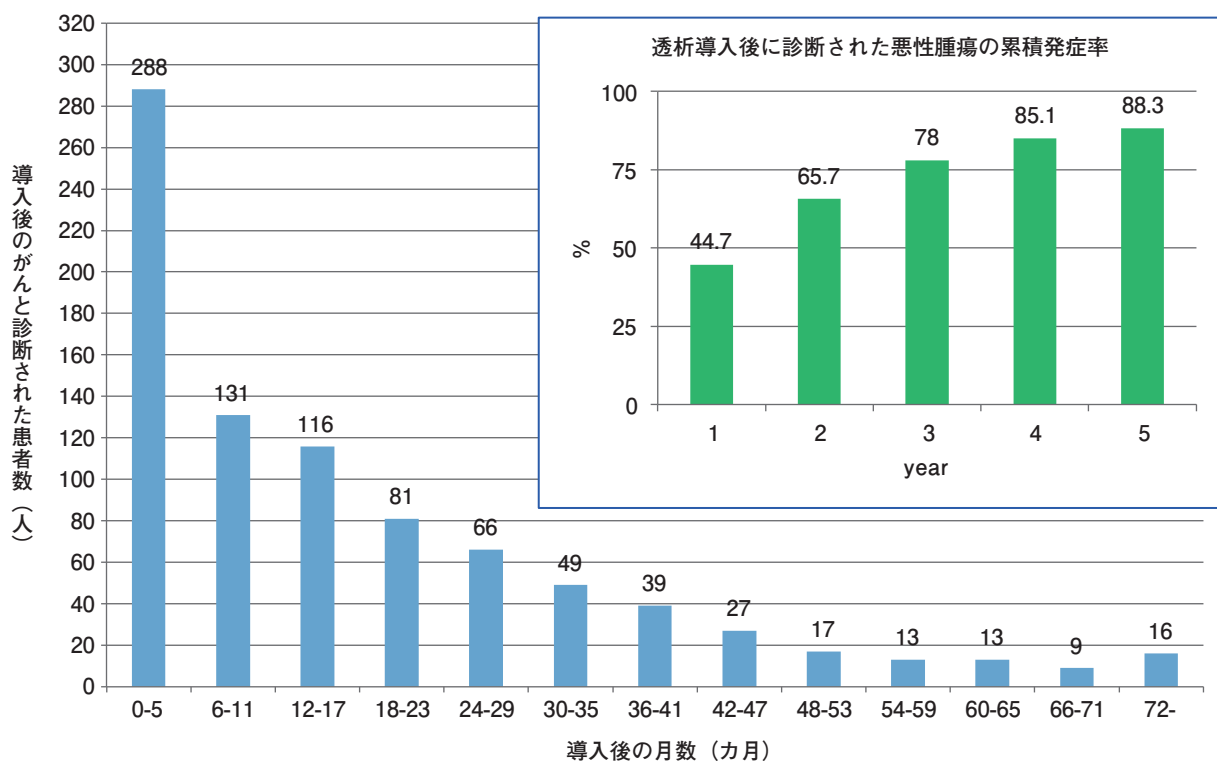


図3 透析導入後がんが診断された患者数と悪性腫瘍の累積発症率
(文献5より)

析患者における悪性腫瘍の発症時期に関する主な報告を表5-1, 2, 3, 4に示した。ちなみにVajdicら⁷⁾は透析期間と関係なく高いとしており、Linら⁸⁾は透析導入1年以内が最多でSIR 8.3, 2年目3.9, 3年目2.9と、我々のデータと同様である。

何故、このような異なった結果が出たのであろうか。まず、透析導入1年目が多いかどうかについてデータをみると、どの報告のSIRも1.0以上で高いという共通点が見られる。次は導入後の年数との関係でみると、

均等に高いという報告 (Maisonneuve⁶⁾, Vajdic⁷⁾) と、1年目が多いという報告 (海津⁵⁾, Lin⁸⁾) に分かれる (表6)。筆者はその理由を以下のように理解している。即ち、まず、透析導入1年目が多いという事実は共通であるので、透析導入時のがんが既に存在した事であり、これは明らかに透析導入前のがんの持越しである。従って、CKD患者にがんが多かったと判断される。1年以後のがんの発症については、がんの発症つまり incidence と考えるのではなく、検出 (診断) detec-

表 5-1 透析患者の悪性腫瘍の透析導入後の期間と SIR (Maisonneuve)

透析期間 (年)	オーストラリア ニュージーランド	ヨーロッパ	アメリカ
1	2.3 (2.0-2.6)	1.2 (1.1-1.2)	1.2 (1.1-1.2)
2	1.5 (1.3-1.9)	1.1 (1.0-1.1)	1.3 (1.2-1.3)
3-5	1.8 (1.5-2.1)	1.0 (1.0-1.1)	1.3 (1.2-1.3)
6-10	1.4 (1.1-1.9)	1.0 (0.9-1.0)	1.3 (1.2-1.3)
>10	1.0 (0.4-2.6)	0.9 (0.8-1.1)	1.4 (1.2-1.5)

文献 6 より.

表 5-2 透析患者の悪性腫瘍の透析導入後の期間と SIR (Vajdic)

透析期間 (年)	SIR (95% 信頼区間)
<1	1.46 (1.29-1.65)
1-4	1.27 (1.15-1.39)
5-9	1.50 (1.25-1.77)
≥10	1.27 (0.77-1.99)

文献 7 より.

表 5-3 透析患者の悪性腫瘍の透析導入後の期間と SIR (Lin)

透析期間 (年)	SIR (95% 信頼区間)
1	8.3 (7.6-9.0)
2	3.9 (3.6-4.2)
3	2.9 (2.7-3.1)
4	2.0 (1.9-2.2)
5	1.6 (1.5-1.8)
6-8	1.0 (0.9-1.1)
>8	0.3 (0.2-0.3)

文献 8 より.

表 5-4 透析患者の悪性腫瘍の透析導入後の期間と 発症率 (海津)

透析期間 (年)	発症率 (%)
<1	44.7
<2	21.0
<3	12.3
<4	7.1
<5	3.2

文献 5 より.

表 6 透析患者におけるがんの種類と SIR (国際比較)

	Over-All	Kidney	Bladder	Uterus	Liver	Colon	Thyroid	M. Myelo- ma	Hodgikin's lymphoma	Lung	Stomach
Maisonneuve											
A & N	1.8 (1.7-2.0)	9.8 (7.7-12.3)	4.8 (3.6-6.2)	4.0 (3.4-6.6)	1.5 (0.5-4.6)	1.1 (0.9-1.5)	5.9 (3.3-10.7)	3.2 (1.8-5.8)	4.7 (1.8-12.5)	1.4 (1.1-1.8)	1.2 (0.7-2.2)
Europe	1.1 (1.0-1.1)	3.3 (3.1-3.6)	1.5 (1.4-1.7)	1.6 (1.3-1.8)	1.2 (1.0-1.4)	0.9 (0.9-1.0)	1.9 (1.5-2.3)	3.7 (3.3-4.2)	1.0 (0.7-1.5)	0.9 (0.8-0.9)	0.7 (0.7-0.8)
USA	1.2 (1.2-1.2)	3.7 (3.5-3.9)	1.4 (1.3-1.5)	2.5 (2.2-2.8)	1.5 (1.3-1.7)	1.2 (1.1-1.2)	2.4 (2.1-2.8)	5.2 (5.0-5.3)	1.6 (1.3-2.1)	1.1 (1.1-1.2)	1.3 (1.2-1.4)
Vajdic	1.4 (1.3-1.5)	5.6 (4.5-7.0)	2.2 (1.7-2.9)	0.9 (0.7-1.1)	2.3 (1.3-3.8)	1.2 (0.9-1.5)	9.2 (6.5-12.7)	≐ 10.0	high	1.1 (0.7-1.5)	2.2 (1.7-2.9)
Lin	1.4 (1.3-1.4)	7.2 (5.7-8.9)	8.2 (6.7-9.9)	0.9 (0.7-1.1)	1.4 (1.2-1.5)	1.0 (0.9-1.0)	2.2 (1.5-3.1)	—	0.9 (0.1-6.3)	0.5 (0.5-0.7)	0.9 (0.7-1.1)
海津 M	1.90 (1.67-2.14)	6.75 (4.23-9.85)	0.55 (0.07-1.52)	—	2.15 (1.39-3.07)	2.11 (1.39-2.97)	—	4.24 (0.88-10.22)	—	0.45 (0.35-0.58)	0.67 (0.54-0.81)
F	1.41 (1.27-1.56)	—	—	2.20 (1.32-3.29)	—	—	—	—	—	—	—

A & N : Australia & New Zealand, M : Male, F : Female

A & N, Europe, USA は Lancet 1999 より, Vajdic は JAMA 2006, Lin は NDT 2012 より, 海津は著者の研究.

tion と捉えるとより分りやすくなる。つまり、がんの検出には各報告者に相違があったと捉えるべきであろう。

例えば、我国では透析患者は毎週3回血液透析に来院し、3回医師の回診を必ず受け、毎回、医療スタッフの問診を少なからず受けている。また、毎月2回は血液検査、更に原則毎月1回胸部レントゲン検査を受ける。年に少なくとも1回は便潜血検査を受け、時に腹部エコーやCT検査を受ける。このような状況下の医療環境の我国に対し、米国やヨーロッパでは、必ずしも皆保険ではなく、透析患者は移植治療が出来なかった患者が多いという状況下で、透析医療も必ずしも充分満足な環境ではなく、透析患者の予後も悪いため、たとえがんが発見されたとしても、がんの手術や抗がん剤治療も適応がないと考えられている傾向がある。さらに、がん検査もあえて積極的にしない施設や国柄もあるという状況下でのがん検出時期は大いに差があつて当然であろう。

従って、各報告のデータが異なっても不思議ではなく、むしろ我国のようにしっかり透析医療をやっている国のデータを信じてよいのではないだろうか。

2-4 地域差 (国際比較と国内比較)

(1) 国際比較

透析患者のがんを、全がん及び各臓器別 SIR で大規模研究の海外報告と比較した (表6)。各報告の全悪性腫瘍の SIR は 1.4~1.9 で大きな差はみられず、いずれも一般人口に比し透析患者でがんが多いという結果で SIR もほぼ同様であった。我々の研究での透析患者のがん発症の SIR は 1.9 と最も高かった。

がんの種類別では、腎癌が最も高い点は各報告者、共通していた。同様に多発性骨髄腫と肝癌、甲状腺癌も共通して高かった。対照的に我々と大きく異なっていたのは膀胱癌と甲状腺癌、Hodgikin リンパ腫、肺癌、胃癌であった。特に膀胱癌と甲状腺癌は我々以外は極めて高値であった。Hodgikin リンパ腫はオーストラリアとニュージーランド、米国で高いのに対し、日本や台湾では低かった。肺癌は唯一我国でむしろ発症が少ないという結果であった。女性では Maisonneuve⁶⁾ と海津⁵⁾が高いが、Vajdic⁷⁾と Lin⁸⁾は高くなかった。胃癌は米国と Vajdic で高いが他はそうではなかった。興味ある事に肺癌は海津と Lin ではむしろ一般人口より低

表7 地区別の透析患者の全悪性腫瘍罹患リスク

地区	ハザード比*	95% 信頼区間	
北海道、東北地区	1.48	1.136	1.933
関東地区	1.27	0.934	1.712
甲信越・北陸地区	1.30	0.938	1.789
東海・近畿地区	1.38	1.114	1.715
中国・四国地区	1.13	0.875	1.447
北部九州地区	1.00	—	—
南部九州地区	0.83	0.661	1.052

* 性、年齢を調整したハザード比。

かった。

内外の四つの異なった報告で共通した結果は、即ち腎癌と多発性骨髄腫、肝癌は透析患者に多いと考えて間違いのないであろう。報告によって異なった結果は、各国各々の医療環境で検査実施状況が異なっている事で、各臓器がんの検出にバイアスがあったと考ええると理解しやすいのではないだろうか。今後の研究が待たれる。

(2) 国内比較

我国においてがん発症に地域差があるかどうかは興味あるテーマである。全国の透析導入を登録した患者の悪性腫瘍を地域別に分け、比例ハザードモデルを用いて性、年齢を補正した各地区のハザード比を算出した (表7)。

その結果、北海道・東北地区と東海・近畿地区が有意に高かった。がんの種類別では腎癌だけが有意に高かった。がん発症に地域差が出た理由ははっきりしないが、がん検出のための検査を常に実施している医療施設の多さも関係している可能性がある。ちなみに、国別差、地域差を論じた報告はない。

2-5 透析患者の喫煙歴と HCV 抗体陽性のがんとの関係

喫煙が肺癌と関連する事は周知であるが、透析患者ではその関連はなかった (表8-1)。また、肺癌の SIR は有意に低かった。表6で示した如く、肺癌の SIR が有意に低かったのは海津⁵⁾と Lin⁸⁾の報告のみである。原因ははっきりしないが、透析導入前に多くは喫煙を中止しているのではないかと推察される。禁煙の効果が出た結果と考えられる。

一方、HCV 抗体陽性患者で肝癌は男性 16.1%、女性 14.3% と高率であり、一般人口と同様に多い (表8-2)。透析患者では、輸血による影響が殆どないにも

表 8-1 喫煙歴と悪性腫瘍および HCV 抗体陽性との関係

	男性 (N=13774)		女性 (N=8018)	
	罹患率 (%)	非罹患率 (%)	罹患率 (%)	非罹患率 (%)
悪性腫瘍				
喫煙者	20.7	18.9	21.1	18.8
元喫煙者	29.0	25.6	24.3	25.3
禁煙者	50.3	55.6	54.7	55.9
HCV 抗体陽性	10.6	10.6	12.2	10.2

表 8-2 肝癌患者の HCV 陽性率

男性	16.1%
女性	14.3%

拘らず HCV 抗体陽性の患者が多く、肝癌発症の原因となっているのは重大な問題である。HCV 抗体陽性の透析患者は肝癌の検査を積極的に行うべきであろう。

2-6 透析導入前に使用された治療薬 (ESA 製剤・免疫抑制剤等) との関係

CKD の一部には治療薬として種々の免疫抑制剤を使うことが多い。例えば、プレドニン、シクロスポリン、イムラン等の免疫抑制製剤には発癌リスクがある。また、ダルベポエチン投与群で癌病歴を有する患者における死亡が多いという報告がある⁹⁾。以上の理由か

表 9 透析導入前の ESA 製剤、免疫抑制剤使用歴の悪性腫瘍罹患リスク

	オッズ比 (95% 信頼区間)*
ESA 使用歴	
有り/無し	0.77 (0.46-1.29)
免疫抑制剤使用歴	
有り/無し	0.82 (0.33-2.06)

* 喫煙歴、飲酒歴を調整した相対危険度

ら、がん発症透析患者の導入前の CKD 治療薬としての薬剤とがん発症の関係を検討した (表 9)。かかる研究はこれまで全くない。

表 10 部位別がんの発見契機

		0-5 年	6-10 年	11 年-	合計
胃癌	自分自身	22 (66.6)* ¹	4 (12.1)	7 (21.2)	33 (100.0)
	%	23.1* ²	18.1	36.8	24.2
	その他	73 (70.8)	18 (17.4)	12 (11.6)	103 (100.0)
	%	76.8	81.8	63.1	75.7
結腸	自分自身	10 (83.3)	2 (16.6)	0 (0.0)	12 (100.0)
	%	38.4	33.3	—	37.5
	その他	16 (80.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	20 (100.0)
	%	61.5	66.6	—	62.5
直腸	自分自身	10 (76.9)	1 (7.6)	2 (15.3)	13 (100.0)
	%	47.6	20.0	33.3	40.6
	その他	11 (57.8)	4 (21.0)	4 (21.0)	19 (100.0)
	%	52.3	80.0	66.6	59.3
大腸	自分自身	13 (52.0)	5 (20.0)	7 (28.0)	25 (100.0)
	%	32.5	27.7	58.3	35.7
	その他	27 (60.0)	13 (28.8)	5 (11.1)	45 (100.0)
	%	67.5	72.2	41.6	64.2
肝臓	自分自身	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	%	1.7	0.0	0.0	1.2
	その他	56 (68.2)	17 (20.7)	9 (10.9)	82 (100.0)
	%	98.2	100.0	100.0	98.8

*1 () 内の数値は各疾病に罹患した合計数に対する比率 (%) をあらわす。

*2 発見の契機別に対する比率をあらわす。

対象患者は症例群 570 名、非症例群 920 名によるマッチド症例対照研究を行った結果、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) 使用歴、免疫抑制剤使用歴の悪性腫瘍罹患リスクは喫煙歴、飲酒歴を補正して検討しても有意な関連はなかった。

2-7 各種消化器癌の発見契機

消化器癌について発見契機を透析歴毎に調査 (表 10) したところ、胃癌では全体で 24.2% が自分で何らかの異常を感じていた事がわかる。しかも、透析歴の長さに大きな差はないようである。結腸癌でも全体では 37.5% が自分で気付いており、透析歴の短い群も 38.4% と多かった。直腸癌では全体で 40.6% と高率の人が自分で気付いており、透析歴とは無関係であった。直腸癌は自分で気付くやすいと思われる。大腸癌でも全体で 35.7%、肝臓癌は 1.2% と最も自分で気付いている人が少なかった。恐らくは肝機能検査、エコー及び CT, MR などの検査で診断されたと推察される。

2-8 悪性腫瘍と検査

(1) 検便 (便潜血) 検査と消化器癌

消化器癌検査に頻用されている便潜血検査は透析患者にも用いられている。消化器癌 (胃癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌) と診断された場合の便潜血陽性率を表 11 に示した。便潜血検査で検出された癌はやはり直腸癌と大腸癌が多く、61.1%、51.6% と極めて高率である。簡単に出来る検査であり、維持透析患者に対して定期検査に入れる事が望ましい。

表 11 消化器癌と検便

	胃 癌	結腸癌	直腸癌	大腸癌
総数	173	36	36	89
検便	84	12	22	46
%	48.5	33.3	61.1	51.6

表 12 胃癌および大腸癌と検査

	件数 (%)
胃癌 (N=173)	
胃透視	7 (4.0)
胃カメラ	85 (49.1)
大腸癌 (N=89)	
大腸ファイバー	28 (31.4)
注腸	0 (0.0)

(2) 胃透視および胃内視鏡と胃癌

胃内視鏡検査の方が胃透視よりも圧倒的に陽性率が高い事が明らかになった (表 12)。

(3) 大腸ファイバーおよび注腸検査と大腸癌 (表 12)

大腸癌は大腸ファイバー検査で 31.4% が診断されており、注腸で診断された例はなかった。

3 まとめ

今回、透析患者の悪性腫瘍を、一般人口との比較から、大規模前向き疫学調査研究に絞って内外の結果を比較検討し、以下の点が明らかになった。

- ① 母集団を補正した死因は、一般人口に比し透析患者に、しかも若年者に多い。
- ② 発症報告も一般人口に比し多い。しかも、透析導入後早期が最も多い。この事は、保存期 CKD から持ち込まれたがんが維持透析医療機関で発見される事が多いためと考えられた。つまり、透析患者のがんは実は CKD のがんであり、CKD ががんのリスクと考えられた。これを裏付けるデータは日本透析医学会の統計調査から読み取れる。すなわち、透析導入患者の死因で悪性腫瘍の上昇が顕著である事は我々の推測の妥当性を示している。海外で透析導入と関係がないとしているのは、がんの検出のための検査が十分にされていないという医療環境の差が原因と考えられた。
- ③ がんの種類については透析に関連した一般人口とは全く異なるがんであった。腎癌、多発性骨髄腫、大腸癌、肝癌、子宮癌などである。一方、少ないがんもあった (肺癌)。また、我国でみると地域差があり、今後、その原因について検索の必要がある。

おわりに

透析患者に検出された悪性腫瘍の多くは透析前の時期から持ち越されたものと考えられた。CKD はがん発症のリスクであろう。一般人口と明らかに異なる CKD 特有の悪性腫瘍を中心に、透析導入前の CKD の時期にスクリーニングすべきである。

謝 辞

透析患者の悪性腫瘍前向き研究のアンケート調査に

協力いただいた全国の透析施設の担当者の皆様、および徳井教孝教授（元産業医科大学産業生態科学研究所健康予防科学）に感謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 厚生労働省：国民衛生の動向2020/2021. 2020; 67(9) : 61.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会：我国の慢性透析療法の実況（2019年12月31日現在）. 透析会誌 2020; 53(12) : 579-632.
- 3) Iseki K, Osawa A, Fukiyama K : Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. Am J Kid Dis 1993; 22 : 308-313.
- 4) 中井 滋：透析患者の悪性腫瘍—透析患者に多発するのか(1). 臨牀透析 2005; 21 : 399-404.
- 5) 海津嘉蔵, 田中寧子, 徳井教孝：血液透析患者とがんの関係. 診断と治療 2013; 101 : 1071-1076.
- 6) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. : Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease : an international collaborative study. Lancet 1999; 354(9173) : 93-99.
- 7) Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, et al. : Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA 2006; 296(23) : 2823-2831.
- 8) Lin HF, Li YH, Wang C, et al. : Increased risk of cancer in chronic dialysis patients : a population-based cohort study in Taiwan. Nephrol Dial Transplant 2012; 27 : 1585-1590.
- 9) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, et al. : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. NEJM 2009; 361(21) : 2019-2032.

ネフロン数とCKD

—なぜ日本人に透析患者が多いのか?—

坪井伸夫

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words : ネフロン数, 慢性腎臓病, 低出生体重, 加齢, 肥満

要旨

腎臓病の多くは緩徐進行性であり、その本質は機能ネフロン数が減少する過程に他ならない。したがって、少ネフロン数は原因によらず慢性腎臓病（CKD）と腎不全発症のリスクとなる。これまでの剖検研究によって、ヒトのネフロン数には健常者間においてもかなりの個体差が存在することが明らかとなっている。最近、日本人のネフロン数が他人種と比較して少ないことが示され、本邦でCKDの罹患率と透析患者数が多いこととの関連性が考えられるようになった。母胎栄養環境の悪化はネフロンの正常発生を妨げ、成人後の生活習慣病や正常加齢によっても機能ネフロン数は減少する。若年女性のやせ願望、肥満や生活習慣病の増加、人口の超高齢化など、現代の我が国が直面している社会的な趨勢はいずれも日本人のネフロン数をさらに減少させる危険性を孕んでおり、多角的なアプローチによる対策が必要と考えられる。

はじめに

近年、全世界的な透析患者の増加傾向は明らかであり、医療経済上も大きな問題となっている。このような傾向は本邦において特に著しく、全人口あたりに透析患者の占める割合は、台湾に次いで世界で2番目に多い。透析患者の増加の背景にはCKD罹患率の上昇傾向が大きく関与しており、その対策が急務である。

ヒトの腎臓は、ネフロンと呼ばれる機能単位で構成されている。健常者には「おおよそ100万個/腎」の

ネフロンが同等に備わっていると信じられていたが、近年の剖検研究から、実際にはその数には大きな個体差があることが明らかになった。一方で、少ネフロン数と関連することが知られる低出生体重が、成人後の高血圧、心血管病や慢性腎臓病（CKD）の発症と関わる危険因子であることを示す証拠が蓄積されるにつれ、ネフロン数への関心は益々高まっている。

本稿では、最近のヒトネフロン数に関する研究成果について概説し、さらに、ネフロン数との関連という視点から本邦におけるCKD罹患率と透析患者数の増加傾向について考察する。

1 ヒトのネフロン数計測に関する報告

腎臓はその機能単位であるネフロンの集合体からなる臓器である。総ネフロン数を推計する方法として、古くはSchweigger-Seidel（1865年）が提案した酸軟侵法とMiller（1895年）が提案した切片ペア観察法がある。前者は酸処理を施した腎臓組織から単離された糸球体数を、後者は腎臓組織の連続ペア切片標本中に観察される糸球体の比較を繰り返しおこない、それぞれ計測する方法である。いずれも一つのネフロンには一つの糸球体が備わっているという前提のもとに総糸球体数を総ネフロン数として計測している。今日では切片ペア観察法を応用し、糸球体の体積密度と総腎皮質容積から総ネフロン数を計測する方法であるDisector/Fractionator（D/F）法が剖検腎を用いる際のネフロン数の標準的な推計法となっている¹⁾。このような2次元的な切片標本に基づいて3次元的な構造の情報

表1 ヒトネフロン数計測の主な報告

人種	計測法	サンプル数	ネフロン数(/腎)*	報告年	文献
デンマーク人	剖検 (D/F 法)	37	617,000	1992	3
ドイツ人	剖検 (D/F 法)	正常血圧 10 高血圧 10	1,429,200 702,379	2003	4
豪州アボリジニ	剖検 (D/F 法)	17	683,174	2006	5
米国白人	剖検 (D/F 法)	正常血圧 55 高血圧 32	901,011 841,069	2008	6
セネガル人	剖検 (D/F 法)	39	937,967	2010	7
日本人	剖検 (D/F 法)	正常血圧 9 高血圧 9	640,399 392,108	2017	8
米国人腎ドナー (白人 92.7%)	造影 CT+腎生検	1,638	873,696	2017	9
日本人腎ドナー	造影 CT+腎生検	44	650,000	2019	10

* ネフロン数は非硬化糸球体数を提示
DS: Disector/Fractionator
著者作成.

を得るための方法論はStereologyと呼ばれ、ネフロン数の推算には欠かせないものとなっている。

これまでに、剖検腎をD/F法によって推計した総ネフロン数の解析結果として、デンマーク人、ドイツ人、豪州アボリジニ、セネガル人、米国白人、米国黒人、日本人を対象とした研究報告がある²⁻¹⁰⁾(表1)。これらの研究によって様々な知見が集積され、腎臓の解剖学的基本単位の数を知るという普遍性の高い命題に一定の見解が得られつつある。ヒトの総ネフロン数には正常腎機能であっても大きな個体差が存在し、その差は210,000~2,700,000/腎と、最大で約10倍以上ともいわれ、さらに、総ネフロン数は出生時体重と正相関を示すことなどが明らかとなっている²⁾。

2 日本人のネフロン数

最近までに、本邦を含むアジア諸国において黄色人種を対象として総ネフロン数を計測した研究は皆無であった。総ネフロン数の差異は個人間の腎機能低下に対する感受性の違いのみならず、人種間で認められるCKDや末期腎不全の罹患率の違いにも影響すると考えられる。これまでの欧米の研究は、対象に多人種が混在しており、単一民族を対象とした検討は少ない。したがって、島国である我が国において、ほぼ単一民族とみなされる日本人を対象として総ネフロン数を計測する意義は大きい。

我々は、同分野で多くの業績を有する豪州 Monash 大学の Bertram 教授の協力を得て、日本人の剖検腎臓

(日本医科大学清水章教授よりご提供)を解析し、D/F法による総ネフロン数の推算を行った。その結果、正常血圧の日本人の総ネフロン数は約64万個と、年齢を一致させた米国白人の約90万個と比べて明らかに低値であることが示された^{8,11)}(表1)。日本人のネフロン数はこれまでに報告された中で、デンマーク人や豪州アボリジニとともに最も少ない群に属することがわかった。この新知見は、本邦でCKDの有病率が高いこととの関連性を示唆する重要な知見と考えられる。

3 ネフロン数とCKD

腎臓病の多くは本質的に緩徐進行性である。原疾患の種類に依らず罹患者の一部のみが腎不全に至るといった共通点があるが、その理由はよく分かっていない。近年、ヒトのネフロン数に大きな個体差があることが判明し、同じ原疾患や臨床背景であっても腎予後が大きく異なる原因の一つとして、個人に生来備わったネフロン数の違いによる「潜在的な腎予備能の差」の重要性が認識されるようになった。我々の腎臓には本来、様々な環境変化による身体へのストレスや併存疾患の罹患によっても直ちに総腎濾過機能の減少をきたすことなく恒常性を維持するための予備能がある。少ネフロン腎では、腎機能が正常範囲にあってもこの腎予備能が低下するため、腎機能障害に対する感受性が高くCKDや腎不全を呈しやすい¹²⁾。

少ネフロン数と密接に関連する低出生体重は、高血

圧や心血管病の発症とも関連することが報告され、心腎連関を軸とするCKDの疾患概念に合致することからも、総ネフロン数を研究する意義が広く認識されるようになった。しかしながら、腎不全の発症はそれ自体がネフロン数の減少の結果であることから、出生時に備わったネフロン数との関連を剖検研究によって直接的に証明することはできない。したがって、これまでの研究は、出生時体重と剖検腎ネフロン数の相関、出生時低体重と腎不全の発症との関連を検討したコホート研究、あるいは、低出生体重児の腎生検所見におけるネフロン数密度や糸球体代償性肥大の形態計測研究など、いずれも間接的なエビデンスにとどまっている^{13,14)}。

4 ネフロン数と高血圧

高血圧と腎障害は病的に密接な関わりがある。CKD患者では高血圧の合併頻度が高く、また、血圧の適正管理がCKDにおける腎予後の重要な規定因子となる。また、ネフロンは高血圧の病態と深い関わりのある塩分排泄の主要な担い手でもある。したがって、ネフロンの視点から高血圧とCKDの病因・病態を論じることは理にかなっている。

過去の複数の大規模疫学研究は、出生時低体重が本態性高血圧の発症と関連することを示している¹⁵⁾。2003年には、剖検腎の解析によって本態性高血圧患者と少ネフロン数との関連を示した研究結果が報告された⁴⁾。この研究では、事故死した平均40歳代のドイツ人の剖検腎をD/F法により解析している。年齢を一致させた各10人の高血圧群と正常血圧群を比較した結果、高血圧群の総ネフロン数は対照群のおよそ半数程度であったと報告された。その後の研究では、総ネフロン数は、米国白人では高血圧と関連するが、米国黒人では高血圧と関連しないことが報告されるなど、総ネフロン数と高血圧との関係は人種差を超えた普遍的なものではない可能性が指摘されている^{2,7)}。

前述の日本人を対象とした剖検研究では、腎機能が正常の高血圧例のネフロン数は正常血圧例よりも少ないことが示されている⁸⁾。ただし、高血圧を有する日本人の機能ネフロン数は相対的に少ないものの、横断的剖検研究による結果であることから、ネフロン数の減少がもとで高血圧がもたらされたのか、あるいは高血圧による糸球体硬化および硬化糸球体の消失の結果

を反映しているのかについては未解決である。

既報の基礎研究は、少ネフロン数と関連して潜在的に血圧異常を呈しうる様々な機序（糸球体濾過面積の減少と体液容量の増加、腎の塩分感受性亢進、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化、交感神経活性化、血管収縮反応性の異常など）が存在することを示唆している¹⁶⁾。しかしながら、少ネフロン数が高血圧の発症と関連する機序は未だ十分に解明されているとはいえない。

5 ネフロン数を規定する因子

ヒトのネフロン数は胎生後期までに決定され、出生以降は増加しないとされる。また、出生時体重と総ネフロン数が相関することから、胎生期の生育環境がネフロン数の決定に大きく影響するのではないかと考えられるようになった。表2にこれまで少ネフロン数との関連性が示唆されている臨床的指標をまとめた。このような研究経緯により、動物モデルを用いた一連の研究が行われ、ネフロン数の決定に関わる胎生期のさまざまな環境要因の重要性が示されてきた。これまで、母体の栄養状態や特定のビタミンまたはミネラルの不足、さらには薬物または有害物質への曝露がネフロンの正常な発達を阻害する可能性が指摘されている¹⁷⁾。また、ネフロンの発生に関わる特定のヒトの遺伝子多型が、総ネフロン数に影響することも示されている¹⁸⁾。

胎生期の生育環境がのちの疾患発症に関与するとする考え（成人疾患の胎生期プログラム仮説（developmental origin of health and disease））は、腎臓領域のみならず、近年多方面から注目を集めている¹⁹⁾。社会

表2 少ネフロン数と関連する母胎環境要因・臨床的特徴

1. 母胎環境要因
母体痩せ/低栄養
母体妊娠高血糖
胎盤機能不全
ミネラル・ビタミン不足
薬剤：ステロイド/レニン・アンジオテンシン系阻害薬など
低出生体重
早期産
2. 臨床的特徴
低身長
腎形態異常/尿路奇形
低腎体積
ネフロン発生関連遺伝子多型：PAX2, RET
末期腎不全家族歴

著者作成。

情勢の悪化に伴う劣悪な環境は、栄養摂取不良、精神的ストレスや疲労などを生じ、その結果として妊娠母胎環境に悪影響を及ぼす可能性がある。歴史上、社会情勢の悪化に伴い多くの飢餓死亡を発生した事件の際に母胎として暴露し出生したコホートの追跡調査では、肥満、高血圧、精神疾患等が多発している事が報告されている²⁰⁾。本邦で第二次大戦が終戦となった1945年に出生した国民は現在75歳となっていることを考えると、近年の高齢者の透析導入の増加は、単に高齢者の割合が増加しているということのみに起因するのではなく、終戦当時の本邦における妊娠母胎環境の悪化を一部反映している可能性も考えられる。

6 ネフロン数研究の進歩

これまでヒトの総ネフロン数を計測する方法は専ら腎臓全体の詳細な解剖学的解析に依存し、その適応は剖検例に限定されていた。剖検研究によるネフロン数計測はバイアスが少なく正確である一方で、様々な限界が存在する。剖検腎臓の解析では、腎臓を多数細切し膨大な数の標本を作製して解析するために、多大な労力を必要とし解析できる例数も限られる。また、剖検例ではしばしば詳細な臨床情報を欠く例が多いことに加え、得られた知見と将来の疾患発症との因果関係を追跡することは不可能である。このような背景から、MRIなどの画像検査技術を応用した生体におけるネフロン数計測法が動物モデルにより模索されてきたが、糸球体の微細構造の描出には未だラベリング処理が必要であり、臨床応用には程遠い。一方で、腎生検標本を用いた糸球体サイズやネフロン数（糸球体数）密度などの腎生検標本計測は、ネフロン数のサロゲートマーカーとして有用と考えられるものの、総ネフロン数の計測指標としては腎臓全体を反映できないという限界があった^{14,17)}。

近年、米国 Mayo Clinic の Rule らのグループは、血管造影CT検査と腎生検組織から Stereology の方法論に基づき、臨床的に総ネフロン数を推定する方法を報告した⁹⁾。同グループは、造影CT3次元構築画像から腎皮質体積を求め、腎生検組織計測によって得られた糸球体体積密度を掛け合わせることでネフロン数を算出した。米国人1,638名の生体腎臓移植ドナーの検討では、非硬化（機能）糸球体総数の低値と独立して関連する因子として、高齢、低身長、末期腎不全

の家族歴、高尿酸血症、低実測GFR値が同定されている。さらに、総糸球体濾過率（GFR）を総ネフロン数で除することで得られる平均単一ネフロンGFR（SNGFR）を算出し報告した²¹⁾。この進歩によって、これまで動物モデルによる実験腎臓病学の域を超えることのなかったSNGFRの概念を初めて臨床現場で評価することが可能となった。SNGFRの上昇は糸球体腫大、年齢に見合わない糸球体硬化および細動脈硬化の進展、さらには190cm以上の高身長、肥満、末期腎不全の家族歴と関連することが示された。

最近では、CT画像と腎生検を組み合わせた方法を日本人の腎移植ドナーで検証した成績も報告され、日本人剖検腎による解析結果に近似する成績が得られている¹⁰⁾。「CT+腎生検」を用いたネフロン数計測はさらに改良され、非造影CTデータを用いた臨床応用が現在進行中である。造影剤の使用が適さない疾患腎患者においてネフロン数とSNGFRが解析され、各種病態や治療反応性への関与が示されつつある^{22,23)}。

7 総人口の高齢化とネフロン数

我が国の総人口（2020年9月15日現在推計）は、前年に比べ29万人減少した一方で、65歳以上の高齢者人口は3,617万人と、前年（3,587万人）に比べ30万人増加し、総人口に占める割合は28.7%と過去最高となった。加齢と深く関わる腎硬化症は、透析導入の原因疾患としても年々増加傾向にある。腎硬化症では腎臓内動脈系血管の硬化性病変の進行によって、腎血漿流量の減少、腎灌流圧の自己調節機能の低下などの結果として、腎表在皮質優位の糸球体硬化が認められる²⁴⁾。

前述の米国人生体腎臓移植ドナーの検討では、加齢に従って非硬化糸球体総数は20歳代では990,661/腎であったのに対して、70歳代では520,410/腎であった⁹⁾。注目すべきことに、糸球体総数（非硬化糸球体と全節性硬化糸球体の合計）は、70歳以上では生涯で約345,000/腎のネフロン数が減少していることが示され、これは同年代で観察される全節性硬化糸球体数の2.5倍に相当した。年齢層別に出生時のネフロン数に差がないと仮定すると、年間6,200/腎の割合でネフロンが腎臓から消失した計算になる。これらの結果は、加齢により失われたネフロンのかかなりの部分が瘢痕化後に腎組織に吸収され消失することを示唆してい

る。機能ネフロン数の消失は、高血圧や糖尿病、腎疾患などの併存下でさらに加速する²⁵⁾。消失したネフロン(missing nephrons)は同定することができないため、特に高齢者やネフロン数の減少と関連する併存疾患の長期罹患歴のある例では、実際の腎組織中に観察されるネフロン数はもともと備わったネフロン数よりもかなり少なくなっていると考えられる。

8 食生活の変化と肥満の影響

白人種と比較して日本人のネフロン数が少ないという知見は、体格の需要に見合った臓器機能の差を捉えていると考えることもできる。すなわち、白人種よりも体格の小さい日本人にとっては、生体の恒常性を維持するためには少ないネフロン数でも本来は十分ということなのかもしれない。しかし、近年では飽食の時代となり、本邦においても国民のうち特に中年以降の肥満傾向が著しい。

肥満は既存の腎疾患の進展危険因子となるばかりでなく、CKDの新規発症の独立したリスク因子であることも明らかになっている。肥満によって腎血漿流量が増加し、糸球体濾過や尿細管再吸収が亢進することが知られている²⁶⁾。これらの変化は片腎摘時の生体反応に類似しており、肥満によって体格とネフロン数と

の相対的なミスマッチが生じる可能性が示唆される。40歳以降はネフロン数の減少が顕著になるとされ、この傾向がさらに助長される。元来、高塩食を好む日本人においては、塩分および体液貯留による修飾によって肥満による腎臓の機能的、構造的変化はさらに悪化する可能性がある。

このように、少ネフロン数の捉え方として、胎生期の環境要因に依存する生来備わった「潜在的なネフロン数減少」に加え、未成熟な臓器に見合わない正常な体格成長(catch-up growth)や、肥満による全身の代謝需要の増加によって生じる「相対的なネフロン数減少」、さらには、後天的な腎疾患や生活習慣病の罹患、正常加齢によって生じる「絶対的なネフロン数減少」を想定することができる(図1)。再生能に乏しい腎臓においては、これらのいずれもがCKDおよび末期腎不全発症のリスクとなる可能性がある。

9 出生時体重の減少傾向とネフロン数

本邦の出生児体重は減少傾向にあり、近年では男児で全体の8%、女児で全体の10%を超える新生児が、その出生児体重が2,500gに満たない低生体体重児である。このような傾向の背後には若年女性のやせ願望があると考えられている。

近年、本邦における若年女性の摂取カロリーは年々減少しており、20歳代の女性のうちBMI 18.5 kg/m²未満のやせ体型の割合は20%前後にまで達している。15歳から16歳の2,417人の日本人男女を対象とした調査では、出生時体重が2,500g未満であった割合は年々増加傾向にあり、CKD病期1からCKD病期2への移行の割合も増加傾向にあること、さらに、CKD病期の進行は出生時低体重と関連していたことが報告された²⁷⁾。若年女性のやせ願望は母胎環境における低栄養と少ネフロン数児の増加、さらには将来的なCKD患者の増加にもつながることが危惧されている。こういった観点からも社会啓発的なアプローチによる対策が必要と考えられる。

10 なぜ日本人に透析患者が多いのか？

ネフロン数に関連する近年の様々な研究成果によって、透析導入患者数に国際的な差がみられる理由の一つに、生来備わったネフロン数が人種によって異なることが関与している可能性が考えられるようになった。

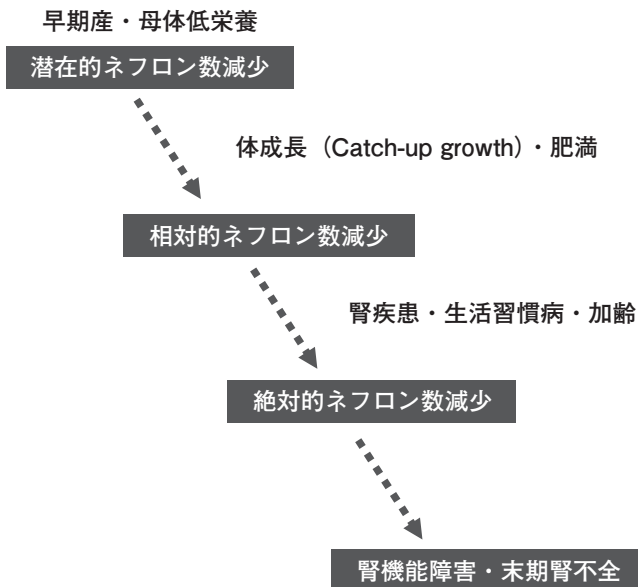


図1 様々なネフロン数減少と腎不全への進行との関係

個人に生来備わった「潜在的なネフロン数減少」に加え、正常な体格の成長や肥満による体格-腎臓ミスマッチによって生じる「相対的なネフロン数減少」と、腎疾患の罹患や正常加齢によって生じる「絶対的なネフロン数減少」が想定される。これらはいずれもCKD発症と腎不全進行のリスクとなる。

(著者作成)

事実、出生時低体重の割合が多く、生活習慣病や腎不全の発症率が高いことが知られている豪州アポリジニのネフロン数は他人種と比較して少ない⁵⁾。

このような仮説は、本邦における人口あたりの透析患者数が他国よりも多く、日本人のネフロン数が他人種と比較して最も少ない群に属することとも整合する。近年、増加傾向にある肥満や生活習慣病といった腎障害を惹起しうる要因が、日本人全体としてのネフロン数の相対的または絶対的な減少を生じさせ、腎機能障害および末期腎不全の発症リスクを高めている可能性も考えられる。さらに、正常加齢に伴うネフロン数の経年的減少は、本邦において近年特に著しい高齢者の透析導入の増加に関与した可能性が高い。

一方で、現在も多くの発展途上国では腎不全の診断すらままならず、透析を受けることなく死亡している患者が数知れず存在している²⁸⁾。日本は諸外国と比較しても医療体制が充実しており、透析医療のレベルも高く透析導入後の余命も長い。さらに、人口当たりの腎臓専門医数は100万人あたり34人と、米国、ドイツや英国など他の先進国と比較しても多い²⁹⁾。すなわち、本邦では腎疾患の罹患を認識し、腎不全の代替として透析を受ける機会が諸外国と比較しても多い。このような医療レベルの背景の違いは、少なからず、人口当たりの透析患者数の割合に影響していることは想像に難くない。

本邦国内におけるレジストリーを用いた研究では、人口当たりの腎臓医数と透析導入の原因疾患として依然多くを占めるIgA腎症の生検診断時臨床的重症度との逆相関が認められ、腎臓専門医数自体が早期介入を促進する重要な因子の一つと考えられた³⁰⁾。将来的に透析導入患者数の実質的な減少を目指すためには、進行リスクの高い少ネフロン腎患者を早期に認識し、対人口リスクに見合った腎臓専門医数を確保することも重要と考えられる。

おわりに

本邦におけるCKD罹患率と透析患者の増加傾向について、特にネフロン数という視点から概説した。個人のネフロン数は、生理的腎機能や病的状況での腎の適応反応の根幹に関わる因子であり、CKDの病態を考える上でも重要である。これまでの剖検腎の解析を主体としたネフロン数研究は限られた例数の解析にと

どまっており、腎疾患の新規発症や疾患予後との関連の解明などに限界がある。また、画像検査と生検を組み合わせた方法は、詳細な臨床情報を絡めた解析や疾患予後の追跡への応用が期待されるが、侵襲を伴うという最大の欠点が残されている。

この分野においては、画像解析による新規評価方法の開発やバイオマーカーの探索的研究などにも大いに発展の余地がある。膨大な数が存在するCKDや高血圧といった国民病のスクリーニングやモニタリングへ応用するためには、生体においてネフロン数の評価を可能とする非侵襲的かつ簡便な方法が確立されることが望まれる。

謝 辞

本研究の一部は以下の研究助成によって行われたものです。誌面を借り深謝申し上げます。

1. 平成24年度 日本腎臓財団若手研究助成
Stereologyを用いた日本人におけるネフロン数の推計
研究代表者：坪井伸夫
2. 平成25年度 科学研究費補助金（基盤研究C；JP25461236）
日本人におけるネフロン数の推計
研究代表者：坪井伸夫
3. 平成28年度 科学研究費補助金（基盤研究C；JP16K0936）
日本人の総ネフロン数の推算と腎・心血管病罹患に関する人種間比較
研究代表者：坪井伸夫
4. 平成30年度 公益財団石橋由紀子記念基金助成
日本人における単一ネフロン糸球体濾過率の推算と臨床応用
研究代表者：坪井伸夫

利益相反自己申告：申告すべきことなし

文 献

- 1) Bertram JF : Counting in the kidney. *Kidney Int* 2001; 59(2) : 792-796.
- 2) Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, et al. : Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(3) : 258-265.
- 3) Nyengaard JR, Bendtsen TF : Glomerular number and size

- in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232(2) : 194-201.
- 4) Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. : Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348(2) : 101-108.
 - 5) Hoy WE, Hughson MD, Singh GR, et al. : Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian Aborigines : a group at high risk for renal disease and hypertension. *Kidney Int* 2006; 70(1) : 104-110.
 - 6) Hughson MD, Gobe GC, Hoy WE, et al. : Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(1) : 18-28.
 - 7) McNamara BJ, Diouf B, Douglas-Denton RN, et al. : A comparison of nephron number, glomerular volume and kidney weight in Senegalese Africans and African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(5) : 1514-1520.
 - 8) Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, et al. : New insights on glomerular hyperfiltration : a Japanese autopsy study. *JCI Insight* 2017; 2(19) : e94334.
 - 9) Denic A, Lieske JC, Chakkerla HA, et al. : The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1) : 313-320.
 - 10) Sasaki T, Tsuboi N, Kanzaki G, et al. : Biopsy-based estimation of total nephron number in Japanese living kidney donors. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(5) : 629-637.
 - 11) Tsuboi N, Kanzaki G, Shimizu A, et al. : Counting biomarker for success. *Science Impact* 2019; 62-64.
 - 12) Chawla LS, Ronco C : Renal Stress Testing in the Assessment of Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2016; 5; 1(1) : 57-63.
 - 13) Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, et al. : Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000; 22; 160(10) : 1472-1476.
 - 14) Koike K, Ikezumi Y, Tsuboi N, et al. : Glomerular Density and Volume in Renal Biopsy Specimens of Children with Proteinuria Relative to Preterm Birth and Gestational Age. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(4) : 585-590.
 - 15) Barker DJ, Osmond C, Golding, et al. : Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298(6673) : 564-567.
 - 16) Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM : Adult hypertension and kidney disease : the role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47(3) : 502-508.
 - 17) Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, et al. : Clinicopathological assessment of the nephron number. *Clin Kidney J* 2014; 7(2) : 107-114.
 - 18) Quinlan J, Lemire M, Hudson T, et al. : A common variant of the PAX2 gene is associated with reduced newborn kidney size. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6) : 1915-1921.
 - 19) Gage SH, Munafò MR, Davey Smith G : Causal Inference in Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) Research. *Annu Rev Psychol* 2016; 67 : 567-585.
 - 20) Kyle UG, Pichard C : The Dutch Famine of 1944-1945 : a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(4) : 388-394.
 - 21) Denic A, Mathew J, Lerman LO, et al. : Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *N Engl J Med* 2017; 376 : 2349-2357.
 - 22) Okabayashi Y, Tsuboi N, Sasaki T, et al. : Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Patients with Obesity-related Glomerulopathy. *Kidney Int Rep* 2020; 5(8), 1218-1227.
 - 23) Sasaki T, Tsuboi T, Marumoto H, et al. : Nephron Number and Time to Remission in Steroid-Sensitive Minimal Change Disease. *Kidney Medicine* 2020; 2(5), 559-568.
 - 24) Okabayashi Y, Tsuboi N, Kanzaki G, et al. : Aging Vs. Hypertension : An Autopsy Study of Sclerotic Renal Histopathological Lesions in Adults With Normal Renal Function. *Am J Hypertens* 2019; 11; 32(7) : 676-683.
 - 25) Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD : Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(10) : 2838-2844.
 - 26) Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, et al. : The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Rep* 2017; 2(2) : 251-260.
 - 27) Murai-Takeda A, Kanda T, Azegami T, et al. : Low birth weight is associated with decline in renal function in Japanese male and female adolescents. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(12) : 1364-1372.
 - 28) Ashuntantang G, Osafo C, Olowu WA, et al. : Outcomes in adults and children with end-stage kidney disease requiring dialysis in sub-Saharan Africa : a systematic review. *Lancet Glob Health* 2017; 5(4) : e408-e417.
 - 29) Sharif MU, Elsayed ME, Stack AG : The global nephrology workforce : emerging threats and potential solutions! *Clin Kidney J* 2016; 9(1) : 11-22.
 - 30) Okabayashi Y, Tsuboi N, Amano H, et al. : Distribution of nephrologists and regional variation in the clinical severity of IgA nephropathy at biopsy diagnosis in Japan : a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018; 31; 8(10) : e024317.

腸内細菌と腎不全

菊地晃一*1,2 阿部高明*1,3

*1 東北大学病院腎・高血圧・内分泌科 *2 東北大学東北メディカル・メガバンク機構

*3 東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野/医学系研究科病態液性制御学分野

key words : 慢性腎臓病, 腸腎連関, 尿毒素, 腸内細菌叢, ディスバイオーシス

要旨

ヒトの腸管内には約 100 兆個の腸内細菌が常在し腸内細菌叢を形成しており, 腸内細菌叢は腸疾患以外にも様々な全身疾患の病態に関与している。腎臓病でもその病態と腸管, 腸内細菌叢は相互に関係しており腸腎連関が着目されている。慢性腎臓病では腸内環境はディスバイオーシスに変化する。腎機能の低下とともに体内に蓄積し生体毒性を有する代謝物を尿毒素と呼ぶ。インドキシル硫酸やパラクレシル硫酸, トリメチルアミン N オキシド (trimethylamine N-oxide; TMAO) といった代表的尿毒素は食事由来の成分を原料にして腸内細菌叢の代謝によって産生され, 慢性腎臓病下では腸内細菌叢の変化によりこれらの産生菌が増加している。尿毒素の蓄積は腎障害を促進し, さらに尿毒素が蓄積するという悪循環に陥る。腸腎連関の概念をもとに腸管や腸内細菌をターゲットとした腎臓病治療の可能性が検討されている。プレバイオティクスやプロバイオティクス, 吸着剤による尿毒素低減効果が報告されている。また腎不全モデル動物を用いた検討では, ある種の緩下剤など腸管に作用点を持つ既存薬の中にも尿毒素低減効果を有することが報告されている。今後は尿毒素を低減するための介入や, 治療の腎保護効果や腎不全に合併する心血管合併症の抑制効果の有無に関して, ヒト患者における臨床的ハードポイントでのエビデンスの構築により, 臨床の場に還元できるような腸内細菌叢をターゲットとした腎不全治療法の確立が期待される。

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は今や本邦の成人の 8 人に 1 人が罹患する国民病である¹⁾。CKD は糖尿病, 高血圧, 慢性糸球体腎炎などを原疾患として慢性の経過で徐々に腎機能が低下する進行性の病態で, 最終的には永続的な腎代替療法を必要とする末期腎不全 (end stage renal disease; ESRD) に至る。ESRD に至ると患者の QOL が著しく低下するだけでなく脳卒中や心筋梗塞など致命的になり得る心血管疾患の発症率も増加する。CKD から ESRD へ進行し慢性維持透析に至る患者数は年々増加しており, 毎年約 4 万人が新規に透析導入となり透析患者の総数は 34 万人を超えており, CKD 治療および ESRD への進展予防は医療経済的にも重要な課題となっている。近年, 他の生活習慣病と同様に, CKD の病態においても免疫機能や尿毒症物質, 食塩感受性高血圧等に腸内細菌叢が関わっていることが明らかとなってきている。

本稿では腸内細菌が CKD・ESRD の病態に及ぼす影響ならびに, 「腸内細菌」という観点から CKD の新たな治療選択肢の可能性について述べる。

1 CKD における腸内細菌叢の変容

ヒトの腸管内には約 100 兆個の腸内細菌が常在し腸内細菌叢を形成している。腸内細菌は健常時には宿主のヒトにとって栄養面や免疫制御をはじめ種々の有益な機能を果たしている。したがって, 何らかの原因でひとたび健常な腸内細菌叢のバランスが破綻すると

様々な疾患を引き起こし、その病態を修飾しうる。近年の次世代シーケンサーを用いた菌叢解析や代謝物の網羅的メタボロミクスなど解析技術の飛躍的向上に伴い腸内細菌に関する研究は目覚ましく進歩しており、腸疾患以外にも全身の病態との関与が続々と報告されてきている。腎臓病もその例外ではなく、その病態と腸管ならびに腸内細菌叢が相互に関与する「腸腎連関」が着目されている。

疾患に関連するような宿主生体にとって好ましくない腸内細菌叢の状態を「ディスバイオーシス (dysbiosis)」と呼ぶ。CKD 患者においても腸内細菌叢が変容しディスバイオーシスが生じていることが患者検体や腎不全動物モデルの糞便、腸管内容物を用いた検討から報告されてきた²⁾。具体的にはCKDにおける腸内細菌叢では *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bifidobacteria* など一般的にいわゆる善玉菌と呼ばれる菌種の割合が減少しているという報告が多く、一方でCKDの腸内細菌叢で増加する菌種としては腎不全患者サンプルの検討から *Brachybacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae* などが報告されている³⁾。CKDでディスバイオーシスが生じる明確な機序は未だ解明されていないが、腎不全の進行に伴う体内への尿毒症物質の蓄積とそれによって生じる代謝性アシドーシス、経口鉄剤やカリウム、リンなどの各種キレート剤などCKDで使用される治療薬が腸管に及ぼす影響、腸管機能の低下、食物繊維の摂取不足、さらにはCKD患者で高

率に合併する便秘による腸内容物移動時間の延長⁴⁾などがCKDにおける腸内細菌叢の変化の原因として挙げられる。

2 腸内細菌由来尿毒素と腎不全

腎臓病の病態と腸内細菌叢が相互に関連する腸腎連関の重要な要素の一つが尿毒素である。腎臓は生体内で生じた様々な老廃物を尿中へ排泄する機構を有しており、生体の恒常性を維持している。しかしCKDなどにより慢性的に腎機能が低下した病態では、本来尿中へ排泄されるべき種々の代謝物が血中や生体内に蓄積するようになる。このようにCKDで血中に蓄積する物質を総称して「腎不全物質」と呼び⁵⁾、その中でも生体に毒性を発揮する物質を特に「尿毒素 (uremic toxin)」と称する。尿毒素の蓄積は腎機能をさらに悪化させるため、腎機能低下→尿毒素の蓄積→さらに腎機能低下という悪循環に陥る⁶⁾。さらに尿毒素の蓄積は腎障害のみならず心血管合併症、骨代謝異常、筋萎縮、神経症状、糖代謝異常など腎不全時に出現する全身の諸症状にも関与する⁷⁾(図1)。

現在、尿毒素としては100種以上の代謝物が報告されており⁵⁾、そのなかでも代表的尿毒素としてインドキシル硫酸、パラクレシル硫酸、トリメチルアミンNオキシド(TMAO)が挙げられる。これら三つの尿毒素はいずれも腸内細菌叢の代謝を介して生体内で産生される代謝物であり、かつCKD患者の腎予後のみならず

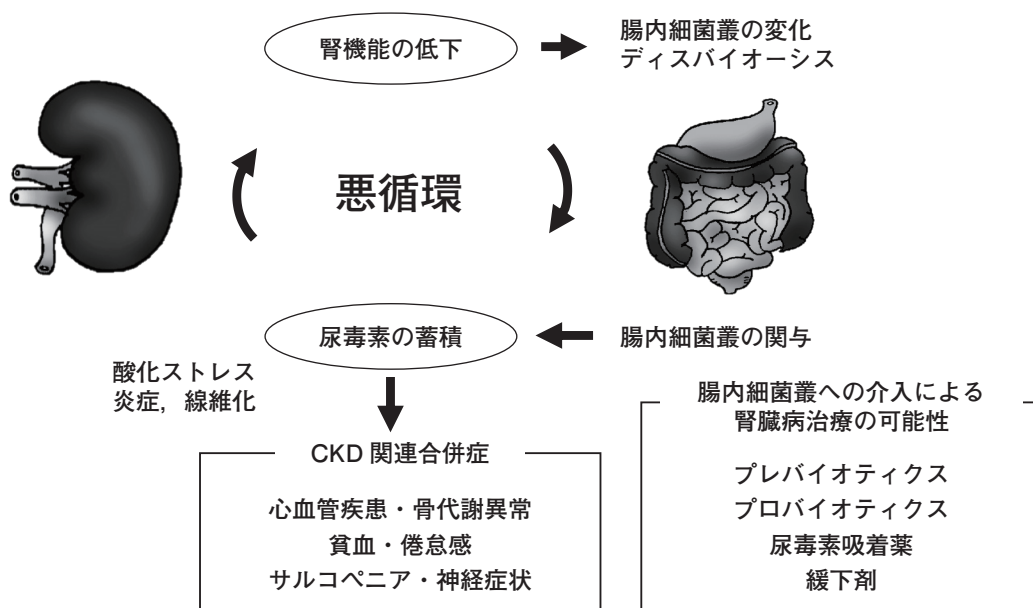


図1 腎臓病における腸腎連関 (著者作成)

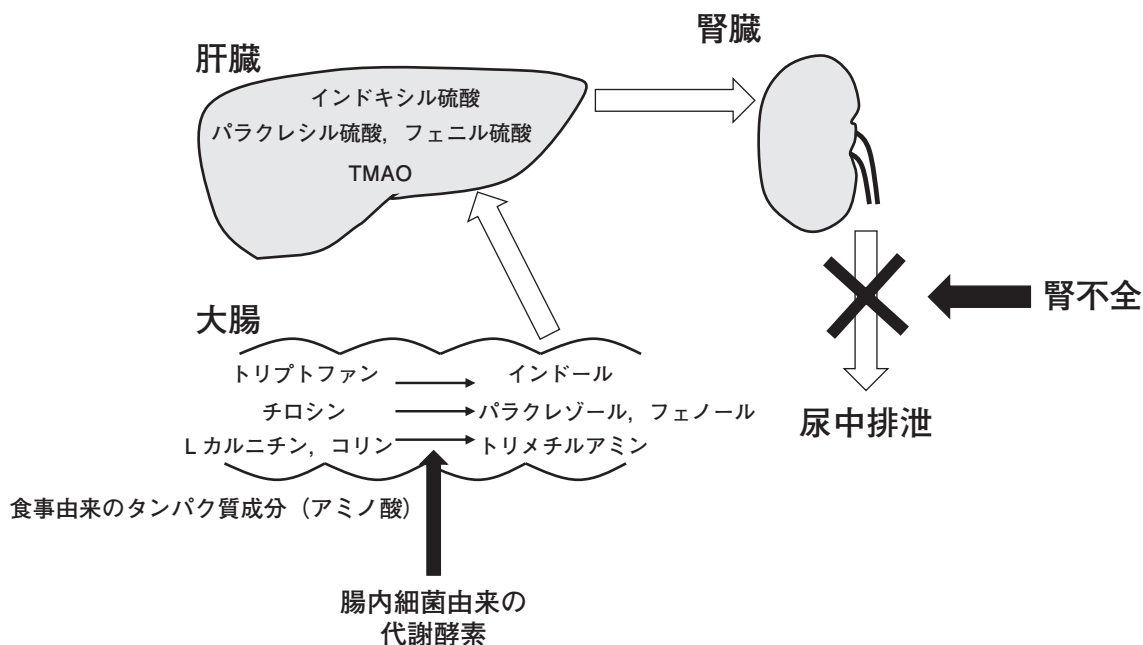


図2 腸内細菌叢代謝による尿毒素産生
(著者作成)

らず心血管合併症の発生率や総死亡率への関与など、患者の生命予後にも密接に関連することが報告されている。したがって、これらの腸内細菌由来尿毒素はCKD進展の病態を考える上で重要な代謝物であり、腎機能障害進行のリスクを見極める一種のマーカーにもなりうる。

前述の腸内細菌由来尿毒素の原料となるのが食事に含まれるタンパク質成分である。すなわち食事由来のトリプトファン、チロシン、Lカルニチンやコリンが小腸で体内に吸収されきれずに大腸まで到達すると、腸内細菌が有する代謝酵素の働きにより、それぞれインドール、パラクレゾール、トリメチルアミンに変化する。その後、これらが腸管から生体に吸収され肝臓で代謝されることでインドキシル硫酸、パラクレシル硫酸、TMAOといった尿毒素に変化する(図2)。

我々は無菌環境で飼育することで腸内細菌を全く有さない無菌マウスを用いた腎不全誘発実験を通して、無菌マウスでは腎不全状態でもインドキシル硫酸やパラクレシル硫酸が血中から全く検出されないことを確かめ、これらの尿毒素は完全に腸内細菌叢の代謝に依存した代謝物であることを示した⁸⁾。これらの尿毒素は腎機能が正常であれば生体内で産生されてもすぐに尿中へと排泄され血中濃度は低値に保たれるが、eGFRが50 ml/分/1.73 m²程度の時期から腎機能低下による尿中への排泄クリアランスの低下によって血中濃度が

上昇していく。加えて、CKD患者では腸内細菌叢が健常人と比較してディスバイオーシスに変化しており、特に尿毒素の産生に関与するタンパク質発酵を行う菌種が増加し⁹⁾、その結果として尿毒素の前駆体となるインドールやパラクレゾールの腸管内産生がCKD患者では増加している。したがって、CKDでのこれらの尿毒素の血中濃度の上昇には、腎臓でのクリアランス低下だけでなく腸内細菌叢の変化そのものも影響していると考えられている。

3 腸内細菌由来尿毒素の生体毒性

インドキシル硫酸とパラクレシル硫酸は酸化ストレスの惹起、組織の線維化促進作用、炎症誘発作用を有することが知られている¹⁰⁾。さらに我々は近年、腎不全マウスを用いた解析から、インドキシル硫酸とパラクレシル硫酸はCKD時に血中濃度が上昇するだけでなく、心臓や脳、骨格筋などの全身の諸臓器の組織中にも蓄積していることを明らかにした¹¹⁾。とりわけ骨格筋におけるインドキシル硫酸の影響はミトコンドリア機能の低下とエネルギー代謝経路の変化をもたらし、CKDに合併する筋萎縮であるウレミックサルコペニアの一因となることを報告した¹²⁾。また臨床的にも、CKD患者におけるインドキシル硫酸とパラクレシル硫酸の血中濃度は、心血管イベント発生率や死亡率と相関があることが知られている^{13,14)}。

TMAO はそれ自体に強い動脈硬化促進作用があり、タンパク質成分である L カルニチンやコリンを原料に腸内細菌叢の代謝によって産生される他、深海魚など魚肉中に含まれる代謝物で CKD 時に蓄積する尿毒素でもある^{15,16}。TMAO はマクロフェージ泡沫化による動脈硬化促進や血栓形成促進作用を有しており、血中 TMAO 濃度の高値は心血管疾患の原因になると報告されている。疫学的にも血中 TMAO 濃度と心血管疾患発症の相関の報告がなされている¹⁷。また TMAO は腎臓の線維化進行作用の報告もある¹⁷。CKD では腎機能が低下するにつれて血中 TMAO の血中濃度も上昇するが、この血中濃度上昇の原因としては、インドキシル硫酸同様に尿中クリアランスの低下に加えてトリメチルアミン代謝に関わる腸内細菌叢が増加するようなディスバイオーシスによる産生増加も要因となる¹⁸。このことは、CKD 患者の糞便をマウスに糞便移植すると、健常人の糞便を移植されたマウスよりも TMAO の血中濃度が高値になることから示されている¹⁸。

このようにインドキシル硫酸、パラクレシル硫酸、TMAO といった腸内細菌由来の尿毒素は腎不全時の腎障害進行に関与し腎障害の進行リスクや予後を予測するマーカーになりうるだけでなく、様々な全身合併症の発症に密接に関与していることが明らかになっている。

4 腸内細菌叢をターゲットとした腎不全治療法の可能性

CKD 患者では、前述の主要腸内細菌叢由来尿毒素の血中濃度が高いと心血管疾患発症率上昇、腎予後悪化、低い生存率と相関することが知られている。したがって、これらの血中濃度が腎障害進行の予後予測マーカーになりうるると同時に、CKD の新たな治療選択肢の一つとして血中尿毒素濃度低減の有用性が検討されている。

尿毒素の低減方法の一つとしてプロバイオティクスやプレバイオティクス、あるいは両者を併用したシンバイオティクスが挙げられる。プロバイオティクスは人体に良い影響を与えると考えられる腸内細菌またはそれらを含む製品や食品の総称である。CKD 患者にプロバイオティクスとしてビフィズス菌製剤や乳酸菌製剤を投与することでインドキシル硫酸、パラクレシ

ル硫酸の血中濃度減少効果が報告されている¹⁹。一方で、プレバイオティクスは生体に有益な腸内細菌叢の増殖を促進させる作用を有する食品成分（難消化性食物繊維など）であり、同様に CKD 患者における腸管由来尿毒素の低減効果が報告されている²⁰。

尿毒素の吸着薬である AST-120（クレメジン[®]）は尿毒素を腸管内で吸着し、便中に排泄することで尿毒症症状や ESRD への進展を遅らせる効果を有する。また腎不全モデル動物を対象とした研究で、AST-120 投与によるウレミックサルコペニアに対する改善効果が報告されている。AST-120 投与が 5/6 腎摘マウスの血中インドキシル硫酸濃度を減少させ、運動能・ミトコンドリア生合成を改善させることも明らかとなっており²¹、尿毒素の低減が腎機能障害に対する効果だけでなく腎不全に伴う全身症状の改善にも寄与する可能性が示唆されている。

CKD や ESRD 患者では、腸管蠕動機能の低下や内服薬の影響などにより便秘の有病率が高い。便秘による大腸内での腸管内容物の滞留時間延長は腸管内での腐敗反応を促進させ、腸内環境の悪化や腸内細菌由来尿毒素の産生を促進させ腎障害進行の要因となる。実際に非 CKD 患者を対象とした疫学研究では、便秘を合併する群は非便秘群と比較して CKD への移行率および ESRD に陥る危険性がより高く、さらに便秘の重症度と eGFR 低下速度の相関性が示されている⁴。これらの事実から、CKD 患者では便秘への介入による排便管理の適正化も腎機能低下に対する治療選択肢となりうる。

我々は腎不全マウスを用いた実験的検討から、腸管上皮機能の変容作用を持つ便秘治療薬ルビプロストン（アミティーザ[®]）が腸管環境改善効果を介して CKD 病態での尿毒素低減作用があることを明らかにした²²。同じく便秘症治療薬であるリナクロチド（リンゼス[®]）は、腎不全マウスにおいて、尿毒素の中でも特に TMAO の低減効果を伴って腎障害および心筋線維化の抑制効果を有することを示した²³。また、他の研究グループから、便秘症治療薬であるラクツロースが腎不全マウスで腎障害進行抑制効果を示したことが報告されている²⁴。

さらに血糖降下薬の SGLT 阻害薬の一つであるカナグリフロジン[®]は、SGLT2 の阻害能に加えて小腸上皮でのグルコース吸収を担う SGLT1 への阻害能も有し

ている薬剤である。我々は腎不全マウスへのカナグリフロジン投与が腸管のSGLT1阻害作用を介して、腸管内グルコースの遠位腸管へのエスケープをもたらすことで腸内細菌叢の組成を変化させるとともに、腸内細菌由来尿毒素の低減効果があることも報告した²⁵⁾。このように、腸管への影響をおよぼす既存薬剤の中にも尿毒素蓄積の低減効果を有する薬剤があり、実際のCKD患者における腎臓および心血管疾患に保護的に作用するか否かの検証が期待される。

5 短鎖脂肪酸の腎保護効果

CKD患者の腸内細菌叢はディスバイオーシスに陥り、生体にとって有害な尿毒素の産生に関与することでCKDの病態に悪影響を及ぼしている。一方で、本来、腸内細菌叢は短鎖脂肪酸などの腎障害に対して保護的な役割を有する代謝物の産生にも寄与している。

酢酸や酪酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸は難消化性食物繊維成分が大腸内で腸内細菌叢によって分解発酵することで産生され、腸管内で産生された短鎖脂肪酸は腸管上皮のエネルギー源として利用されるほか腸管の免疫制御にも作用する。酪酸やプロピオン酸は過剰な免疫応答を抑制する制御性T細胞の分化増殖促進作用がある²⁶⁾。一方、CKDにおける腎障害の進行には腎臓内および全身での慢性炎症が関与することが知られており、この短鎖脂肪酸による抗炎症的な免疫制御作用が腎保護に寄与している可能性がある。実際に急性腎障害の動物モデルを使用した研究で短鎖脂肪酸の投与は腎障害を軽減する効果があることが報告されている²⁷⁾。またCKD患者の腸内細菌叢では短鎖脂肪酸の産生に関与する菌種が減少しており、CKDでは短鎖脂肪酸による腎保護効果が減弱していることも推測される。さらに短鎖脂肪酸の腎保護効果としては、抗炎症作用に加えて、腎不全で上昇しているヒストン脱アセチル化酵素の活性を酪酸が低下させることによるDNAメチレーションの制御の関与も報告されている。

6 腸管上皮バリア機能の破綻

腸管上皮細胞は異物侵入を制限し細胞間のtight junctionは細胞からの浸透による侵入を防ぐ役割をしている。tight junctionを形成するZO-1はいわゆる細胞接着を制御しており、アクチン・ミオシン複合体は

細胞間の透過性を制御している。CKD患者ではこのtight junctionが破綻することにより腸管由来のエンドトキシン血症を引き起こし血中CRPの上昇や死亡率増加を引き起こす。またESRD患者の20%で腸内細菌叢由来のDNAが血中で検出されることが知られており、腎不全の病態では腸管上皮の正常なバリア機能が破綻していることが予測されている。

Vazzriらによって、CKDモデルラットでは胃、小腸、大腸と腸管全体でZO-1の発現が低下していること²⁸⁾、そしてNrf2誘導物質dihydro-CDDO-trifluoroethyl amide (dh404)を投与すると、局所および全身性の炎症が軽減すると共にclaudin1, occludin, ZO-1の発現が保持されることでtight junctionの崩壊が改善することが報告されており、腸管上皮バリア機能破綻の改善はCKD治療の選択肢になりうることが示唆された。

7 糖尿病性腎臓病と腸内細菌叢

糖尿病性腎臓病(diabetic kidney disease; DKD)は本邦の透析導入患者の最多原疾患であるため、どの糖尿病患者がDKDを発症、重症化するリスクが高いかを早期から見極め積極的に介入することは、ESRDを減らすことだけでなく医療の効率化の面からも非常に重要である。

アルブミン尿やeGFRはDKDをフォローする上での標準的な指標である。腎硬化症などの緩やかにeGFRが低下していく経過と比較して、DKDではある一定の時期までは腎機能が比較的保たれアルブミン尿もそれほど多く出ないが、ある時期を境に加速度的にeGFRが低下しアルブミン尿が増えるといった経過をとる例が多いとされる。また反対に、アルブミン尿はほとんど出ないままでeGFRが下がっていくような非典型的な症例も少なくないことが近年わかってきた。それゆえ、アルブミン尿やeGFRといった既存の指標とは独立した新たなDKDのマーカーが求められている。

近年、我々は腸内細菌由来尿毒素の一つでもあるフェニル硫酸の血中濃度がDKDの新たな予後予測マーカーであることを報告した²⁹⁾。フェニル硫酸はインドキシル硫酸やパラクレシル硫酸と同様に無菌腎不全マウスの血中からは検出されず、100%腸内細菌によって産生される尿毒素である。食事中に含まれるチロシンから腸内細菌由来のチロシン-フェノールリアー

ゼによってフェノールが産生され、さらに生体内に吸収されたフェノールが硫酸抱合されフェニル硫酸が産生される。

さらに実際のヒト糖尿病患者において、フェニル硫酸がDKDとどのような関わりを持つかを糖尿病患者コホートで解析した。岡山県内を中心とした8施設から糖尿病患者を集めたU-CARE study (n=362人)の解析から、血中フェニル硫酸濃度は患者のアルブミン尿と有意に相関し、さらに積極的に治療介入を行うことが重要とされている微量アルブミン尿期の糖尿病患者では、血中フェニル硫酸濃度は2年後のアルブミン尿の悪化を予測する因子であることを見出した。

さらに、フェニル硫酸は予後予測マーカーだけでなく、それ自身がDKDの悪化要因である可能性がある。糖尿病モデルの動物実験やヒト糸球体細胞を用いた検討から、フェニル硫酸は糸球体障害と糸球体基底膜の肥厚を惹起しアルブミン尿を増悪させることを我々は見出した。さらにフェニル硫酸産生に関わる腸内細菌の酵素であるチロシンフェノールリアーゼ (tyrosine-phenol lyase; TPL) の阻害剤をDKDモデルマウスに経口投与するとフェニル硫酸の血中濃度が減少し、その結果、アルブミン尿の減少効果も認めた。以上から腸内細菌叢がDKDの治療標的となる可能性が示唆された。また、他の研究グループから1型糖尿病患者の腎障害進行を予測する因子の一つとしてフェニル硫酸が報告されている³⁰⁾。

また近年、糖尿病性腎症患者の腸内細菌叢の組成は、健常者や腎症を合併していない糖尿病患者のいずれとも異なり、また生活環境や食事内容によらず糖尿病自体が腸内細菌叢の変化に関与していることが報告されている。以上のことからDKD診断や予後予測、治療を考える際、腸内環境や腸内細菌叢といった要素が大きく発展していくことが予想される。

おわりに

腎不全で蓄積する代表的尿毒素は、食事成分を由来に腸内細菌代謝を経て産生されるため、食事内容や腸内環境がその血中濃度にも大きく関与する。しかしながら尿毒素を低減させる介入や治療が、実際のヒト患者における臨床的ハードエンドポイントでの有効性を示した質の高いランダム化比較試験の報告は未だ少ない。今後の研究によって臨床の場に還元できるような

腸内細菌叢を標的とした治療のエビデンスのさらなる構築が期待される。

利益相反自己申告：アステラス製薬

文 献

- 1) Jha V, et al. : Chronic kidney disease : global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382 : 260-272.
- 2) Ramezani A, et al. : Role of the Gut Microbiome in Uremia : A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 : 483-498.
- 3) Vaziri ND, et al. : Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013; 83 : 308-315.
- 4) Sumida K, et al. : Constipation and Incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 : 1248-1258.
- 5) Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G : What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* 2008; 23 : 1211-1221.
- 6) Lekawanvijit S, Kompa AR, Wang BH, et al. : Cardiorenal syndrome : the emerging role of protein-bound uremic toxins. *Circ Res* 2012; 111 : 1470-1483.
- 7) Vanholder R, et al. : Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 : 360-373.
- 8) Mishima E, et al. : Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int* 2017; 92 : 634-645.
- 9) Wong J, et al. : Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014; 9 : 230-237.
- 10) Niwa T, et al. : Uremic toxicity of indoxyl sulfate. *Nagoya J Med Sci* 2010; 72 : 1-11.
- 11) Sato E, et al. : Impact of the Oral Adsorbent AST-120 on Organ-Specific Accumulation of Uremic Toxins : LC-MS/MS and MS Imaging Techniques. *Toxins (Basel)*. 2017; 10.
- 12) Sato E, et al. : Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2016; 6 : 36618.
- 13) Barreto FC, et al. : Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 : 1551-1558.
- 14) Meijers BK, et al. : p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 1182-1189.
- 15) Koeth RA, et al. : Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19 : 576-585.
- 16) Zhu W, et al. : Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016; 165 :

- 111-124.
- 17) Tang WH, et al. : Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* 2015; 116 : 448-455.
- 18) Xu KY, et al. : Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Sci Rep* 2017; 7 : 1445.
- 19) Koppe L, et al. : Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88 : 958-966.
- 20) Vitetta L, et al. : Uremia and chronic kidney disease : the role of the gut microflora and therapies with pro- and prebiotics. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57 : 824-832.
- 21) Nishikawa M, Ishimori N, Takada S, et al. : Ast-120 ameliorates lowered exercise capacity and mitochondrial biogenesis in the skeletal muscle from mice with chronic kidney disease via reducing oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 934-942.
- 22) Mishima E, et al. : Alteration of the Intestinal Environment by Lubiprostone Is Associated with Amelioration of Adenine-Induced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1787-1794.
- 23) Hara-Nanto F, et al. : The guanylate cyclase C agonist linaclotide ameliorates the gut-cardio-renal axis in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(2) : 250-264. doi : 10.1093/ndt/gfz126.
- 24) Sueyoshi M, et al. : Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23 : 908-919.
- 25) Mishima E, et al. : Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 315 : F824-F833.
- 26) Furusawa Y, et al. : Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504 : 446-450.
- 27) Andrade-Oliveira V, et al. : Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1877-1888.
- 28) Vaziri ND, et al. : Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia : a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 : 2686-2693.
- 29) Kikuchi K, et al. : Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease. *Nat Commun* 2019; 10 : 1835.
- 30) Niewczas MA, et al. : Circulating modified metabolites and a risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2017; 40 : 383-390.

日本腎臓病協会の目指すところ

——日本透析医会との関連性——

伊藤孝史*1 内田治仁*2 柏原直樹*3

*1 島根大学医学部附属病院腎臓内科 *2 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学
*3 川崎医科大学腎臓・高血圧内科

key words：慢性腎臓病，腎疾患対策検討会報告書，腎臓病療養指導士，Kidney Research Initiative-Japan（KRI-J）

要旨

平成30年7月に発出された「腎疾患対策検討会報告書」の全体目標は、自覚症状に乏しい慢性腎臓病（CKD）を早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続することにより、CKD重症化予防を徹底するとともに、CKD患者（透析患者及び腎移植患者を含む）のQOLの維持向上を図ることであり、個別目標として、①普及啓発、②地域における医療提供体制の整備、③診療水準の向上、④人材育成、⑤研究開発の推進という5本柱を挙げている。腎臓病に関する普及・啓発、疾患克服、社会貢献を目的として、連携の核となり、プラットフォームを構築すべく、「特定非営利活動法人（NPO）日本腎臓病協会（Japan Kidney Association; JKA）」が設立され、同報告書の目標を達成するために、①全国での慢性腎臓病（CKD）対策（普及・啓発、診療連携体制の構築）、②腎臓病療養指導士制度の運営、③産官学連携のプラットフォームであるKidney Research Initiative-Japan（KRI-J）の運営、④患者会・関連団体との連携、を主な事業として活動している。CKDはシームレスな病気であり、日本腎臓病協会は日本透析医会ともシームレスに繋がり、CKD患者（透析患者及び腎移植患者を含む）のQOLの維持向上に尽力していきたいと考えている。

はじめに

本邦では、生活習慣の変化や高齢化を背景として腎臓病が増加している。腎臓病は脳卒中、心臓病、認知

機能障害とも関係しており、国民の健康寿命を脅かす要因の一つであり、その克服には、医療者、行政、市民が連携して、総力を挙げて取り組む必要がある。そこで、腎臓病に関する普及・啓発、疾患克服、社会貢献を目的として、連携の核となり、プラットフォームを構築すべく、「特定非営利活動法人（NPO）日本腎臓病協会（Japan Kidney Association; JKA）」を設立し^{※1}、平成30年2月1日に法人として認可された。目標は「腎臓病の克服」である。

主たる事業は以下の4つとなっている（図1）。

- ① 全国での慢性腎臓病（CKD）対策（普及・啓発、診療連携体制の構築）
- ② 腎臓病療養指導士制度の運営



図1 日本腎臓病協会の4つの事業
(日本腎臓病協会ホームページより)

③ 産官学連携のプラットフォームである Kidney Research Initiative-Japan (KRI-J) の運営

④ 患者会・関連団体との連携

平成 30 年 7 月 16 日に東京医科歯科大学鈴木章夫記念講堂において設立記念式典を実施した。加藤勝信厚生労働大臣（当時）、秋澤忠男日本透析医会会長をはじめとして、各界の有識者の方々の記念講演があり、多くの参加者を得た^{※2)}。疾患克服を目的に据えた活動の道程は平坦でも直線的でもなく、らせんを描きながら漸進的に深化して行くと考えている。未来を遠望し次世代を育成しつつ、倦むことなく、組織として前進して行きたいと考えている。

1 腎疾患対策検討会報告書

厚生労働省は平成 19 年 10 月から、我が国における腎疾患対策のあり方について腎疾患対策検討会で検討を行い、腎疾患対策の方向性をとりまとめ、「今後の腎疾患対策のあり方について」を平成 20 年 3 月に報

告した。「腎機能異常の重症化を防止し、慢性腎不全による透析導入への進行を阻止すること」、更に「慢性腎臓病（CKD）に伴う循環器系疾患（脳血管疾患、心筋梗塞等）の発症を抑制すること」が目標に設定された。それから 10 年が経過し、新規透析導入患者数は横ばいとなり、年齢調整後の新規透析導入率の減少を達成するなどの成果は出ているものの、透析患者数が減少傾向になるまでには至っていない。そこで、目標達成度等を評価し、今後の腎疾患対策のあり方についての検討を行うため、平成 29 年 12 月、新たな腎疾患対策検討会が立ち上がり、平成 30 年 7 月に「腎疾患対策検討会報告書 ～腎疾患対策の更なる推進を目指して～」(以下、報告書)がとりまとめられ、全国自治体、関連学会・団体あてに発出された^{※3)}。

同検討会は日本腎臓学会理事長柏原直樹が座長をつとめ、透析医学会理事長中元秀友氏、透析患者会の代表として全国腎臓病協議会会長馬場亨氏、日本看護協会常任理事川本利恵子氏らが構成員として加わってい

全体目標

自覚症状に乏しい慢性腎臓病（CKD）を早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続することにより、CKD重症化予防を徹底するとともに、CKD患者（透析患者及び腎移植患者を含む）のQOLの維持向上を図る。

達成すべき成果目標（KPI）

- ① 地方公共団体は、他の行政機関、企業、学校、家庭等の多くの関係者からの参画を得て、腎疾患の原因となる生活習慣病対策や、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの活用等も含め、地域の実情に応じて、本報告書に基づく腎疾患対策に取り組む。
- ② かかりつけ医、メディカルスタッフ、腎臓専門医療機関等が連携して、CKD患者が早期に適切な診療を受けられるよう、地域におけるCKD診療体制を充実させる。
- ③ 2028年までに、年間新規透析導入患者数を35,000人以下に減少させる。(2016年の年間新規透析導入患者数は約39,000人)

実施すべき取組

1. 普及啓発

- ① 対象に応じた普及啓発資料の開発とその普及
- ② 糖尿病や高血圧、心血管疾患等と連携した取組
- ③ 地域での取組の実施状況等を把握し、活動の効果の評価、効果的・効率的な普及啓発活動の共有、横展開

2. 医療連携体制

- ① かかりつけ医から腎臓専門医療機関等や糖尿病専門医療機関等への紹介基準の普及
- ② 定期的な健診受診を通じた、適切な保健指導や受診勧奨
- ③ 地域でCKD診療を担う医療従事者や腎臓専門医療機関等の情報共有・発信
- ④ かかりつけ医等と腎臓専門医療機関等が連携したCKD診療連携体制の好事例の共有と均てん化

3. 診療水準の向上

- ① 関連学会等が合同で協議し、推奨内容を合致させた、ガイドライン等の作成
- ② 利用する対象を明確にしたガイドライン等の作成・普及
- ③ 関連する疾患の専門医療機関との連携基準等の作成・普及

4. 人材育成

- ① 腎臓病療養指導士等のCKDに関する基本的な知識を有するメディカルスタッフの育成
- ② かかりつけ医等と腎臓病療養指導士等との連携、また、関連する療養指導士等との連携推進

5. 研究の推進

- ① 関連学会との連携による、データベース間の連携構築
- ② 研究及び診療へのICTやビッグデータの活用
- ③ 国際共同試験を含めた臨床試験の基盤整備
- ④ 病態解明に基づく効果的な新規治療薬の開発
- ⑤ 再生・オミックス（ゲノム等）研究の推進
- ⑥ 腎臓病の基礎研究や国際競争力の基盤強化

図2 腎疾患対策検討会報告書（概要）（腎疾患対策の更なる推進を目指して）
（厚生労働省ホームページより引用）

る。透析患者、移植後患者も腎臓病患者であることは自明である。透析患者、腎移植患者もCKDと把握し、良質な医療提供の方策を示すのが、本報告書のポイントとなっている。

平成28年度に糖尿病性腎症重症化予防プログラムが策定されるなど、腎疾患対策のうち糖尿病性腎症対策の重要性の認識は広まりつつある。一方、CKDは原疾患を問わない概念であり、血圧、血糖の管理や減塩指導等の治療原則も共通である。年々増加傾向である腎硬化症を含めた生活習慣病対策と、若年者や長期透析患者も少なくない慢性糸球体腎炎等の難病対策も含めたCKD対策を行うことで、より効果的・効率的な対策につながることを期待される。

報告書は「腎疾患対策の更なる推進のために」から始まり、最初に対策の全体目標が示され、ついで個別対策として、①普及啓発、②地域における医療提供体制の整備、③診療水準の向上、④人材育成、⑤研究開発の推進という5本柱ごとに今後実施すべき取組み等が整理された(図2)⁴⁾。

「対策の全体目標」は、自覚症状に乏しい慢性腎臓病(CKD)を早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続することにより、CKD重症化予防を徹底するとともに、CKD患者(透析患者及び腎移植患者を含む)のQOLの維持向上を図ることである。また、2028年までに、年間新規透析導入患者数を35,000人以下に減少させる(2016年度は約39,000人)という成果目標も設定された。中でも、CKDを広義にとらえ、透析患者および腎移植患者のQOLの維持向上も企図されているのが特徴となっている。

報告書では、目標を達成するため、国や関連学会等が報告書に基づく対策の進捗管理を実施することを推

奨している。地方公共団体は、他の行政機関・企業・学校・家庭等の多くの関係者からの参画を得て、腎疾患の原因となる生活習慣病対策や糖尿病性腎症重症化予防プログラムの活用等も含め、地域の実情に応じて腎疾患対策に取り組むべきであり、かかりつけ医・メディカルスタッフ・腎臓専門医療機関等は連携してCKD患者が早期に適切な診療を受けられるよう、地域におけるCKD診療体制を充実させることが必要としている。

2 日本腎臓病協会の事業

報告書の「個別対策」を遂行していくために、日本腎臓病協会で行っている4つの事業について述べる。

2-1 慢性腎臓病(CKD)の普及・啓発、医療提供体制の整備(図3)

報告書では、CKDの普及啓発活動に関して、

- ① CKDが生命を脅かし、患者数も多い疾患であること、治療可能であること、早期発見・早期治療が重要であること等のCKDの正しい認識及び知識が十分普及していないということ
- ② 普及啓発活動の実施状況の把握や効果の評価・検証が十分とはいえず、効果的な普及啓発活動が実施されていないこと
- ③ 医療従事者、関連学会及び行政機関等において好事例の共有が不十分で、好事例の横展開が進んでいないこと

などの課題を示しています。

そこで、

- ① 医療従事者、行政機関に対してのみならず、国民全体にCKDについて普及啓発を行い、より多

1. 全国各地域でCKDの啓発
2. 診療連携、行政との連携体制の構築
3. 各地に核(司令塔)を構築する
→ブロック代表・都道府県代表の選任
4. 厚生労働省腎疾患政策研究班と協働
5. 各地の普及・啓発活動：市民公開講座、セミナー等を支援



図3 CKD対策部会(J-CKDI)によるCKDの啓発、診療体制の整備(著者作成)

くの方が腎疾患対策を実践する体制を構築すること

- ② より計画的、効率的・効果的な普及啓発活動を実施すること
- ③ メディカルスタッフ等の協力のもと、紹介・逆紹介、2人主治医制など、かかりつけ医等と腎臓

専門医療機関等の連携を推進することで、CKDを早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続できる診療体制を構築することが目的にあげられています。

報告書の目標を達成するために、

- ① 地域において、かかりつけ医、専門医、行政の

慢性腎臓病(CKD)は私達の生活をおびやかす新たな「国民病」です！

CKD対策は できてますか？

最近、慢性腎臓病(CKD)という新しい病気の概念が注目されています

慢性腎臓病(CKD; Chronic Kidney Disease)とは？

① 蛋白尿など、腎臓の障害がある

② 糸球体濾過量(GFR)が60未満に低下している

CKDは①か②のいずれかが3カ月以上持続した状態で

1. 慢性腎臓病(CKD)は透析を要する腎不全の予備軍！
慢性腎臓病(CKD)が重症化すると透析治療が必要になります。日本の透析患者さんは約33万人、国民の約400人に1人です。透析患者さんの増加は、世界共通の問題です。
2. 慢性腎臓病(CKD)は心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患に対する重大な危険因子！
中程度の腎機能低下や、蛋白尿があると、心筋梗塞や脳卒中といった心血管疾患の危険が高まることが分かってきました。慢性腎臓病(CKD)では心血管疾患の発症率が約3倍と報告されています。
3. 慢性腎臓病(CKD)推定患者数は約1330万人！
自覚症状のない“新たな国民病”
慢性腎臓病(CKD)は自覚症状がないため、ほとんどの慢性腎臓病(CKD)患者さんは自分が病気になることを知りません！必ず健康診断を受けましょう！

成人の人口に 8% 慢性腎臓病(CKD)

©熊本市

制作：厚生労働行政推進調査事業「慢性腎臓病CKDの診療体制構築と普及・啓発による医療の向上」研究班

毎年、3月第2木曜日は「世界腎臓デー」

世界6大陸100か国以上の国々で啓発キャンペーン実施中

「あなたの腎臓、大丈夫？」

CKDは早期発見が大事！必ず健康診断を受けましょう！

①尿検査、②血液検査、③血圧測定、がCKDの診断・管理に重要です。

GFR(糸球体濾過量)とは？

腎臓は毎日約150リットルの尿の元を作っています。そのうち必要なものは再利用されて、毒素などの不要なものが最終的に1~2リットルの尿に溶けた形で体外に排泄されます。尿の元をつくる働きがGFRです。血液検査のうち、クレアチニン値から特別な式で計算します。元氣な人のGFRはおおよそ100ですから、自分の腎機能が何%くらいか理解ができます。60未満は、要検査です！

自分の腎臓の働きをホームページでチェック！

<https://j-ka.or.jp/ckd/check.php>

こんな人は要注意です！

高齢者

高齢者は毎日約150リットルの尿の元を作っています。そのうち必要なものは再利用されて、毒素などの不要なものが最終的に1~2リットルの尿に溶けた形で体外に排泄されます。尿の元をつくる働きがGFRです。血液検査のうち、クレアチニン値から特別な式で計算します。元氣な人のGFRはおおよそ100ですから、自分の腎機能が何%くらいか理解ができます。60未満は、要検査です！

高血圧や糖尿病、肥満などの生活習慣病やメタボリックシンドロームがある

過去に心臓病や腎臓病になったことがある

腎臓などでたんぱく尿が見つかったことがある

家族に腎臓病の人がいる

たばこを吸っている

CKDは治療ができます

慢性腎臓病(CKD)と診断されたら

1. きちんとかかりつけ医の先生の診察を受けましょう。
2. 禁煙し、肥満を正して、規則正しい生活をしましょう。
3. 血圧を適切にコントロールしましょう。減塩が大切です。血圧の管理目標は130/80mmHg未満です。
4. 糖尿病や脂質異常症も、しっかりと治療しましょう。
5. 腎機能が高度に低下すると食中毒などの問題を生じるので、腎臓専門医の診察を受けましょう。
6. 腎機能が低下するとお薬の確認が必要です。薬剤師さんにも相談しましょう。

NPO法人 日本腎臓病協会
〒113-0033 東京都文京区本郷3-28-8 日内会館
一般社団法人日本腎臓学会内

<https://j-ka.or.jp/>

図4 日本腎臓病協作成のちらし

Q.1 腎臓について正しくないものはどれでしょう？

- A 握りこぶしくらいの大きさで、そら豆のような形をしている
- B 腰のあたりに2個ある
- C おしっこをつくり、いらなくなったものを体の外に出すはたらきがある
- D 心臓からでる血液の3%くらいが腎臓に流れる
- E からだのなかの環境を微調整している

答え D 心臓からでる血液の3%くらいが腎臓に流れる

まちがいです！

- A 腎臓はそら豆(写真)に似ていますので、私たちのマスコットキャラクター「そらめめ君」でもそら豆(写真)にも似ています。英語では赤豆は「kidney bean: 腎臓豆」と言います。
- B 腎臓は腰のあたりに2個ありますから○です。2個あるので、腎臓病の家族に片方の腎臓をあげることでもできます(生体腎移植と言います)。生まれつき腎臓が1個しかなかったり、2個の腎臓がなくなつて両の脇のような形の腎臓(高腸腎と言います)の人もいます。
- C おしっこ(尿)は腎臓で作られます。ですから○です。腎臓は尿は体の中の不要物を溶かし、体の外に捨てます。健康なら尿にはバイ菌はいませんから、本当は尿はきれいなんです。
- D 腎臓には心臓から出る血液のうち約20%が流れますから×です。心臓は1分間に4~5リットルの血液を体中に送ります。そのうち腎臓には1分間に800~1200ミリリットルくらいの血液が流れます。体の中では腰のあたりにたくさん血液が流れているといわれています。腎臓の大きさは約150g、2個でも300gですが、1300gくらいある豚よりもたくさん血液が流れます。
- E 腎臓はみなさんの体の状態を常に同じに保つ働きがありますから○です。みなさんがたくさんジュースを飲むと、おしっこをしたくなります。体の中の水分が多すぎれば腎臓は尿を作ります。尿を作るときは、おしっこをたくさん作ります。よって、これは腎臓が尿を作らなからいからです。尿を詳しく調べることで、みなさんがどれだけ水分を飲んだか、塩やタンパク質を食べたかが分かります。魚などの海の中の生物に比べて、私たちの腎臓は地上で生きていくためにすぐ調整しているんです。

腎臓ってすごいね。

20% ~ 25%

図5 日本腎臓病協作成のクイズパネル



図6 日本腎臓病協合作成の懸垂幕

連携を構築する“核”あるいは“司令塔”を決定し、その司令塔を中心に地方公共団体と連携して普及啓発活動を推進すること

- ② 国及び地方公共団体が好事例を共有し効果的・効率的な普及啓発活動の横展開を行うこと

などを推奨しています。

そこで、JKAの第一の事業として、慢性腎臓病対策部会(Japan CKD Initiative; JCKD-I)を組織し、全国的なCKD対策のネットワーク構築に取り組んでいる。全国を12のブロックに分割しブロック代表を選任し、さらに都道府県毎に代表を選任した。現在、このブロック代表、都道府県代表のリーダーシップのもとで、各地でCKD普及・啓発(市民公開講座、セミナー開催、啓発イベントなど開催)が進められている。また、その際に使用する資材の作成も行なっている(図4~7)。

地域における医療提供体制の整備に関しては、報告書で述べられている通り、CKDは患者数が多いため、腎臓専門医療機関のみで診療を行うことは困難である。一方で、軽症のうち、血圧や血糖の管理や減塩指導等の一般的な内科診療が中心だが、重症化すると、合併症予防や最適な腎代替療法の選択や準備など、専門性の高い診療が必要となるという特徴がある。そのため、メディカルスタッフ等の協力のもと、紹介・逆紹介、2人主治医制など、かかりつけ医等と腎臓専門医療機関等の連携を推進することで、CKDを早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続

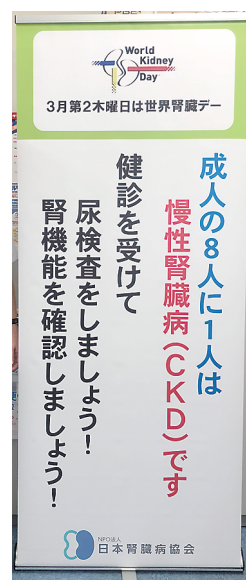


図7 日本腎臓病協合作成のロールアップバナー

できる診療体制を構築することが目的となっている。

実際に、かかりつけ医等から腎臓専門医療機関等に紹介すべき基準の周知が十分とはいえないし、各地域においてかかりつけ医等が連携すべき腎臓専門医療機関等の周知も十分とはいえない。かかりつけ医等と腎臓専門医療機関等の連携における好事例が行政機関、関連学会や関係団体等において十分共有されておらず、医療提供体制の均てん化も進んでいないということが課題としてあげられている。

報告書では、関連学会や関係団体等が国や地方公共団体と連携し「かかりつけ医から腎臓専門医・腎臓専門医療機関への紹介基準」(図8)などをCKD診療を

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
			30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常 (-)	軽度蛋白尿 (±)	高度蛋白尿 (+~)
			0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73m ²)	G1	正常または高値	≥90	血尿+なら紹介、 蛋白尿のみならば生活指導・診療継続	紹介
	G2	正常または軽度低下	60~89	血尿+なら紹介、 蛋白尿のみならば生活指導・診療継続	紹介
	G3a	軽度~中等度低下	45~59	40歳未満は紹介、 40歳以上は生活指導・診療継続	紹介
	G3b	中等度~高度低下	30~44	紹介	紹介
	G4	高度低下	15~29	紹介	紹介
	G5	末期腎不全	<15	紹介	紹介

上記以外に、3ヶ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は速やかに紹介。
上記基準ならびに地域の状況等を考慮し、かかりつけ医が紹介を判断し、かかりつけ医と専門医・専門医療機関で逆紹介や併診等の受診形態を検討する。

腎臓専門医・専門医療機関への紹介目的(原疾患を問わない)

- 1) 血尿、蛋白尿、腎機能低下の原因精査。
- 2) 進展抑制目的の治療強化(治療抵抗性の蛋白尿(顕性アルブミン尿)、腎機能低下、高血圧に対する治療の見直し、二次性高血圧の鑑別など。)
- 3) 保存期腎不全の管理、腎代替療法の導入。

原疾患に糖尿病がある場合

- 1) 腎臓内科医・専門医療機関の紹介基準に当てはまる場合で、原疾患に糖尿病がある場合にはさらに糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - 2) それ以外でも以下の場合には糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - ① 糖尿病治療方針の決定に専門的知識(3カ月以上の治療でもHbA1cの目標値に達しない、薬剤選択、食事運動療法指導など)を要する場合
 - ② 糖尿病合併症(網膜症、神経障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患など)発症のハイリスク者(血糖・血圧・脂質・体重等の難治例)である場合
 - ③ 上記糖尿病合併症を発症している場合
- なお、詳細は「糖尿病治療ガイド」を参照のこと。

図8 かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準

平成30年2月27日に日本腎臓学会および日本糖尿病学会HPに公開。(作成：日本腎臓学会、監修：日本医師会)

【尿蛋白に関する判定と対応の分類例(血清クレアチンを測定していない場合)】

健診判定		対応
異常 ↑ ↓ 正常	尿蛋白 陽性(1+/2+/3+)	① 医療機関の受診を
	尿蛋白 弱陽性(±)	② 生活習慣の改善を
	尿蛋白 陰性(-)	③ 今後も継続して健診受診を

【尿蛋白及び血清クレアチンに関する判定と対応の分類例】

健診判定 (eGFRの単位: ml/min/1.73m ²)		尿蛋白(-)	尿蛋白 (±)	尿蛋白(1+)以上
異常 ↑ ↓ 正常	eGFR < 45	① すぐに医療機関の受診を		
	45 ≤ eGFR < 60	③ 生活習慣の改善を	② 生活習慣の改善を	
	60 ≤ eGFR	④ 今後も継続して健診受診を		

厚生労働省HP 標準的な健診・保健指導プログラム【平成30年度版】をもとに、がん・疾病対策課作成

図9 CKDに関する健診判定と対応の分類例

担う関係者に広く普及すること、定期的な健診受診を通じて、「CKDに関する健診判定と対応の分類例」(図9)などを参考にしながら、各々の健診実施機関が適切な保健指導や受診勧奨を行うこと、関連学会や関係団体が国や地方公共団体と連携してかかりつけ医

等と腎臓専門医療機関等の情報を共有・発信してその連携を図ること、などを推奨している。

JKAとしては、ブロック代表、都道府県代表のリーダーシップのもとで、可能な範囲からの連携体制の構築を進め、最終的にはかかりつけ医、専門医、行政と

の連携体制の構築をめざしている。さらには、薬剤師会、看護協会、栄養士会などとの連携も模索している。

2-2 腎臓病療養指導士制度

CKD 診療を担うメディカルスタッフとして看護師/保健師、管理栄養士、薬剤師が挙げられるが、その数は不足しており、CKD 診療を担うメディカルスタッフと CKD に関連する疾患の診療を担うメディカルスタッフとの連携も十分と言える状況ではない。そこで、報告書では、腎臓病医の不足や偏在の中、CKD に関する基本的な知識を有する看護師/保健師、管理栄養士、薬剤師等の人材を育成し、腎臓病医以外の医師とも連携することにより、CKD 診療に携わる医療従事者数の増加を図り、CKD 診療体制を充実させることを目的とし、特に腎臓専門医療機関等が少ない地域では、療養指導士等とかかりつけ医等との連携により、CKD 診療体制の充実につながることを期待されている (図 10)。

腎臓病診療には多職種によるチーム医療の実現が必要となる。2017年に日本腎臓学会、日本腎不全看護学会、日本栄養士会、日本腎臓病薬物療法学会が連携して、「腎臓病療養指導士制度」を立ちあげ、その後 JKA が運営を行うことになった。

腎臓病療養指導士は「CKD とその療養指導全般に関する標準的かつ正しい知識を持ち、保存期 CKD 患

者に対し、一人ひとりの生活の質および生命予後の向上を目的として、腎臓専門医や慢性腎臓病に関わる医療チームの他のスタッフと連携をとりながら、CKD の進行抑制と合併症予防を目指した包括的な療養生活と自己管理法の指導を行い、かつ腎代替治療への円滑な橋渡しを行うことのできる医療従事者」と定義されている。対象となる職種は、看護職 (看護師、保健師)、管理栄養士、薬剤師の 3 職種である¹⁾。

腎臓病療養指導士に求められるコアスキルは、他の職種との相互理解のもと、チーム医療を実践するためのコミュニケーション力である。これは、従来の職種別の専門的人材育成においてはあまり重視されてこなかった点だが、患者中心の真のチーム医療を実践するには、自分と異なる職種に対し敬意を払い、同じ目線からサポートしあう姿勢を身に付けることが何よりも重要だと考えているためである。

腎臓病療養指導士の資格取得のためには、療養指導の実務経験、研修、講習会受講が必要となるが、他施設での研修を行うことが困難な人のために、代替ビデオ研修 (症例研修 e-learning) を準備した。認定試験用代替研修や更新単位取得の場合には有料となるが、ビデオは無料で公開しているので、自己学習にも使ってもらえればと思う。平成 30 年 1 月に実施した第 1 回認定試験の合格者は 734 人 (看護師 434 人 (59%)、管理栄養士 154 人 (21%)、薬剤師 146 人 (20%)) で、

腎臓病療養指導士の定義

CKDの療養指導に精通した医療職 (看護職・管理栄養士・薬剤師)

- ・ CKDの療養指導に関する職種横断的な基本的知識をもつ
- ・ 生活・栄養・服薬と療法選択の療養指導を実践できる
- ・ 医師をサポートし、チーム医療の一員として行動できる
- ・ 医療連携の橋渡し役になれる

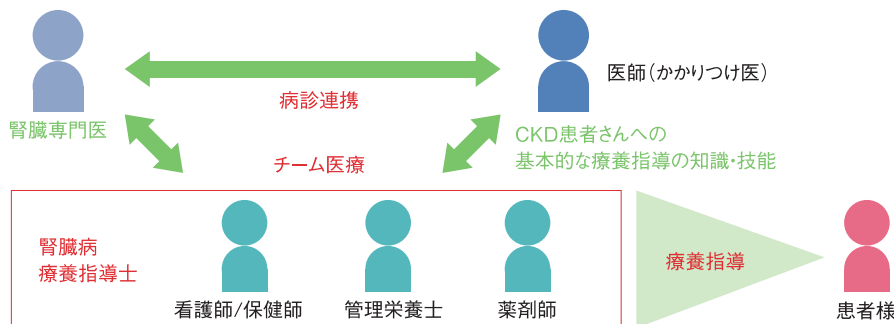


図 10 腎臓病療養指導士制度の運営

(日本腎臓病協会ホームページより引用、一部改変)

平成31年1月に実施した第2回認定試験の合格者は317人（看護師189人（60%）、保健師3人（3%）、管理栄養士57人（18%）、薬剤師68人（21%））だった。令和元年1月に実施した第3回認定試験の合格者は405人（看護師238人（59%）、保健師1人（0.2%）、管理栄養士77人（19%）、薬剤師89人（22%））だった。

腎代替療法（血液透析、腹膜透析、腎移植）の適切な選択も腎臓病療養指導士の重要な役割となる。現在、設立準備中である「腎代替療法医療専門職（一般社団法人日本腎代替療法医療専門職推進協会）」は医師、看護師、臨床工学技士、薬剤師、管理栄養士、移植コーディネーターを対象としている。多忙な医療職が複数の資格を取得・維持することは必ずしも容易なこと

ではない。腎臓病療養指導士資格を有することで、腎代替療法医療専門職の資格取得要件が緩和されるなどの配慮が必要と考えている。

2-3 Kidney Research Initiative-Japan (KRI-J)

(1) KRI-J の構築

報告書では、研究開発を関連学会、国、地方公共団体、企業等が密接に連携してオールジャパン体制で推進することなどを推奨している。特に、関連学会との連携強化によるデータベース間の連携構築、研究及び診療へのICTやビッグデータの活用、病態解明に基づく効果的な新規治療薬の開発、再生・オミックス（ゲノム等）研究の推進などを重視し、平成30年度科学技術白書で日本の基礎研究力の低下に警鐘が鳴らさ

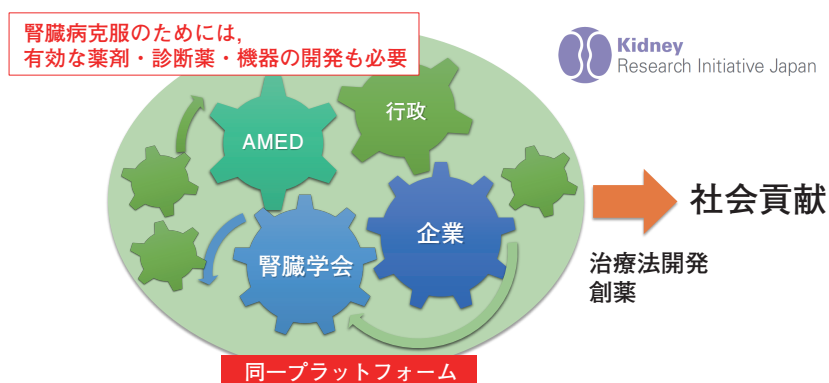


図11 Kidney Research Initiative-Japan（腎臓病分野におけるオールジャパン体制の構築）
（日本腎臓病協会ホームページより）

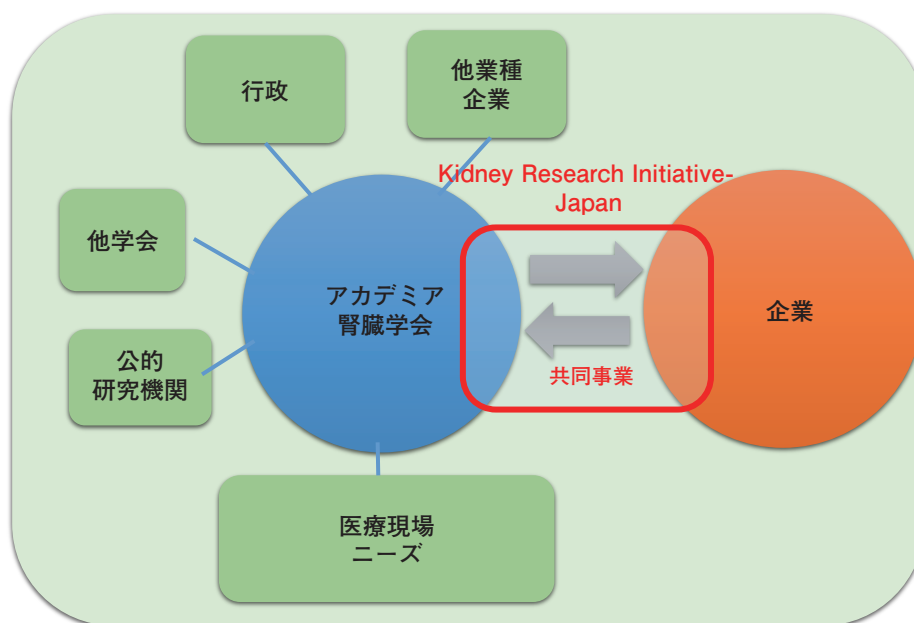


図12 日本腎臓病協会が提案する新たな産学連携モデル
（日本腎臓病協会ホームページより）

れる中、腎臓病の基礎研究や国際競争力の基盤強化の重要性を指摘している。

JKAでは、腎臓病克服ためには有効な薬剤・診断薬・機器開発が必要であることに着目し、アカデミア、企業、関連機関、行政等が連携しうるプラットフォームとして「Kidney Research Initiative-Japan (KRI-J)」を立ちあげた。これは腎臓分野におけるオールジャパン体制の構築を企図したものである(図11)。これらの全てのステークホルダーが課題を共有し、同一の目標に向かうことで、研究開発が加速され、最終的には社会貢献ができることを期待している。「同じ風景を見る」ことが大切であると考えている。これまでのアカデミアと企業の連携は、大学、教室、研究者単位で行われ、共同研究、受託研究、寄付講座設置、オープンイノベーションプログラムの設定等、様々だった。日本腎臓学会は他学会、行政、患者会等多くの団体とつながっているため、KRI-Jをハブとして見なすことで企業にとってもアドバンテージがあると考えている(図12)。

長く腎臓分野は有効な薬剤開発が遅れ、治療満足度の低い領域と目されてきたが、近年急速に創薬機運が高まりつつある。海外企業に有望な腎臓病のパイプラインを有する企業も少なくない。KRI-Jが創薬の各段階で、当該領域の有識者によるコンソーシアムの形成・提供、治験実施、当局への申請に至る各段階におけるアドバイザー機能の提供などができると考えている。また日本腎臓学会ではすでに、「J-CKD データベース」を構築している。これは、電子カルテからelectronic health record (EHR)を自動的に抽出して構築したデータベースで、現在その規模は14万人以上となっている。リアルワールドデータであり、このビッグデータを介した協働も視野に入れているところである。

(2) 企業との連携

現在、KRI-Jと企業との連携事業の一部を以下に示す。

① 慢性腎臓病の普及・啓発、診療連携体制の構築：協和キリン株式会社との共同事業

協和キリン株式会社は、JKAが掲げている事業の一つである「腎臓病対策の普及啓発・診療体制の整備」に基づき、腎臓病の疾患啓発活動に関する連携協定を

2019年5月16日に締結した。腎臓病克服には、医療者、行政、関連企業、市民が連携して総力を挙げて取り組む必要がある。今回締結した協定に基づき、協和キリンとJKAは腎臓病の疾患啓発と対策活動に協力して取り組んでいくことになっている(DIAMOND Project)。

② ADPKDに関する包括連携協定：大塚製薬との共同事業

大塚製薬株式会社は、腎臓の難病・希少疾病である常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の疾患啓発および診療水準のさらなる向上を図るため、JKAとの包括連携協定を締結した。指定難病の1つであるADPKDについては、早期発見、適切な診断、正しい疾患知識の普及啓発など、医療従事者、行政、企業が連携して総力で取り組む必要があると考え、協定締結に至った。

③ SGLT2阻害薬の腎保護メカニズム解明：田辺三菱製薬との共同事業

田辺三菱製薬とJKAは共同事業契約を締結し、KRI-Jプラットフォームを活用し、CKDに関する基礎研究に関する共同事業に着手した。カナグリフロジンの腎保護メカニズムの解明を研究テーマに設定し、公募により4件が採択された。

④ 慢性腎臓病の新規創薬ターゲットに関する研究または腎臓創薬における基盤技術：大塚製薬との共同事業

大塚製薬株式会社とJKAは表記に関する基礎研究を共同して実施することとした。次世代の腎臓研究者の育成を念頭におき、腎臓分野における若手研究者(対象は45歳以下)の革新的な基礎研究の実用化を目標として、公募により5件が選出された。

⑤ 創薬支援：ノバルティスファーマとの共同事業
これまで有効な薬剤が少ない領域であった腎臓指定難病に対しても創薬が進みつつある。IgA腎症は本邦では最多の慢性糸球体腎炎であるが、ノバルティスファーマ株式会社はIgA腎症を対象としたLNP023の第二相試験を実施しており、JKAは治験責任医師、治験参加施設の選定等に協力している。

⑥ 適切な腎代替療法普及に関する共同事業：バクスター株式会社との共同事業

腎代替療法には血液透析、腹膜透析、腎移植の3つの方法がある。3つの方法が本邦において適切に実施されるためには、人材育成が重要と考え、必要な知識、



図 13 患者会・関連団体との連携
(著者作成)

スキルの普及事業を共同で実施している。

今後も共同研究を広げていく予定にしており、是非とも JKA のホームページを見てほしいと思う (<https://j-ka.or.jp/krij/>)。産官学連携の強化に取り組む KRI-J 活動は途についたばかりであり、可能性を探究すべく多くの組織、人々との連携機会を望んでいる。

2-4 患者会・関連団体との連携

疾患の多くは不条理であり、患者と家族の声に傾聴し、事業に反映していきたくと考えている。現在は全国腎臓病協議会、多発性嚢胞腎財団日本支部、全国ファブリー病患者と家族の会との連携を行っているが、今後はさらに拡大していきたくと考えている (図 13)。patient centered medicine を実現するために、定期的に患者会代表者と協議の場をもち、課題を共有し、課題解決に取り組みを始めた。「病氣と闘うあなたをひとりにしない」を JKA の価値観として掲げている。

関連団体の公益財団法人日本腎臓財団、NPO 法人腎臓サポート協会、腎臓病 SDM 推進協会とも連携し、腎臓病患者を様々な角度からサポートしていきたくと考えている。

3 日本透析医会との関連性

透析患者、腎移植患者も「腎臓病患者」であること

は自明なことである。報告書の全体目標は、「CKD 患者 (透析患者及び腎移植患者を含む) の QOL の維持向上を図ること」に設定されている。全国腎臓病協議会も、「すべての腎臓病患者の医療と生活の向上を目的として結成された透析患者を中心とする腎臓病患者の組織」である。また、透析患者を日々診療している透析医の団体である公益財団法人日本透析医会の重要な事業は、透析医療及び腎不全対策の進歩・普及や、医療安全・感染防止対策の推進、大規模災害時の透析医療体制の確保である。

CKD はシームレスな病気であり、日本腎臓病協会は全国腎臓病協議会、日本透析医会ともシームレスに繋がり、「CKD 患者 (透析患者及び腎移植患者を含む) の QOL の維持向上を図ること」に尽力していきたくと考えている。

おわりに

切実な日々を生きる人々を支え、様々な活動を通して腎臓病の克服に立ち向かって行きたいと考えている。「腎臓病の克服」のゴールを遠い未来に設定するのではなく、今できることに最善を尽くすことで、疾患の克服につながるのではないかと考えている。

利益相反自己申告：協和キリン (株)、中外製薬 (株) より講演料を受領している。

文 献

- 1) 要 伸也：腎臓病療養指導士制度とチーム医療，日腎会誌
2018； 60： 1-5.

参考 URL

- ‡1) 日本腎臓病協会ホームページ <https://j-ka.or.jp/> (2020/
12/19)
‡2) 日本腎臓病協会ホームページ <https://j-ka.or.jp/newsinfo/>

2018/06/npo-20187-1.php (2020/12/19)

- ‡3) 厚生労働省腎疾患対策検討会 (平成 30 年 7 月 12 日)
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000172968_00002.html
(2020/12/19)
‡4) 厚生労働省腎疾患対策検討会 (平成 30 年 7 月 12 日)「腎
疾患対策検討会報告書～腎疾患対策の更なる推進を目指し
て～」 [https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000332760.](https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000332760.pdf)
pdf (2020/12/19)

在宅血液透析管理マニュアル改訂の経緯と論点

山川智之

日本透析医会腎不全対策委員会在宅血液透析部会/白鷺病院

key words : 介助者, 非自己管理型在宅血液透析, 適応, 中止基準, 有責性

要旨

2010年の診療報酬改定の際に日本透析医会を中心に作成した「在宅血液透析管理マニュアル」は、透析患者の増加、多様化に伴い、実態にそぐわない部分があるなどの意見が寄せられるようになった。また高齢者住宅や介護施設などで患者教育を行わず医師不在で透析を行い、これを在宅血液透析として診療報酬を請求する（いわゆる非自己管理型在宅血液透析）施設の出現も問題となった。そこで、日本透析医会は実際に在宅血液透析を施行している医療者の意見を参考にしながら改定作業を行った。基本的には在宅血液透析の安全性を重視することを大前提とする一方、安全性や治療の合理性を損ねる恐れのある制約は減らすこととした。介助者の必要性については大きな論点となったが、今回の改訂にあたっては、安全性の観点から介助者は必要という結論となった。また非自己管理型在宅血液透析については、改訂版では、本マニュアルでは扱わない、と明記した。今後も遠隔モニタリングや医療技術の進歩、あるいは在宅血液透析に関わる医療者の考え方を踏まえ、関係者と議論を継続しながら、必要があれば再度のマニュアル改訂も考慮したい。

はじめに

在宅血液透析（HHD）は1998年に正式に診療報酬が認められ、2010年の診療報酬改定で大幅増点となった。2010年の診療報酬改定にあたって日本透析医会を中心に作成した「在宅血液透析管理マニュアル」

が作成された。在宅血液透析の増点はHHD施行施設に経済的メリットももたらし、HHD患者の増加に寄与してきたが、一方でマニュアル作成後数年が経過した頃からマニュアルの内容が実態にそぐわない部分もある、などの意見がしばしば聞かれるようになった。またサービス付き高齢者住宅などの高齢者住宅や介護施設などで、高齢透析患者を対象に患者教育を行わず医師不在で透析を行い、これを在宅血液透析として診療報酬を請求する（いわゆる非自己管理型在宅血液透析）施設の出現も問題となった。そこで、日本透析医会は、在宅血液透析研究会（現日本在宅血液透析学会、以下JSHHD）の会員等、実際にHHDを施行している医療者の意見を参考にしながら、日本透析医会在宅血液透析部会を中心に改訂作業を行い、2020年8月に改訂版を発表した¹⁾。

本稿では、在宅血液透析管理マニュアルの改訂の経緯につき論点を含め概説する。

1 「在宅血液透析管理マニュアル」作成の経緯

2000年前後までは全国で100名程度であった在宅血液透析患者は、2000年代後半になり急速に増加し、2018年末の在宅血液透析（HHD）患者は、日本透析医学会の調査では720名まで増加してきている¹⁾。HHDは自由度が高く社会復帰にも有利であることは過去から知られていたが、カナダから夜間長時間・頻回在宅血液透析の成績が報告されるなど、HHDによる長時間透析・頻回透析の治療効果が、就労世代の透析患者を中心に知られるようになったことが、HHD

表 1 在宅血液透析関連診療報酬の規定 (抜粋)

C102-2 在宅血液透析指導管理料
注
1 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、在宅血液透析を行っている入院中の患者以外の患者に対して在宅血液透析に関する指導管理を行った場合に算定するものとし、頻回に指導管理を行う必要がある場合には、当該指導管理料を最初に算定した日から起算して2月までの間は、同一月内の2回目以降1回につき2,000点を月2回に限り算定する。
通知 (5)
2012年4月～2018年3月
関係学会のガイドラインを参考に在宅血液透析に関する指導管理を行うこと。
2018年4月～
関係学会のガイドラインに基づいて患者及び介助者が医療機関において十分な教育を受け、文書において在宅血液透析に係る説明及び同意を受けた上で、在宅血液透析が実施されていること。また、当該ガイドラインを参考に在宅血液透析に関する指導管理を行うこと。
C156 透析液供給装置加算
注
在宅血液透析を行っている入院中の患者以外の患者に対して、透析液供給装置を使用した場合に、第1款の所定点数に加算する。
通知
透析液供給装置は患者1人に対して1台を貸与し、透析液供給装置加算には、逆浸透を用いた水処理装置・前処理のためのフィルターの費用を含む。

※下線は筆者による

の患者の増加に寄与していると考えられる。

また、2010年の診療報酬改定におけるHHDの診療報酬の大幅増点も、HHD患者の増加の追い風になった。1998年に設定されたHHD関連の保険点数は、在宅血液透析指導管理料が月3,800点、透析液供給装置加算が月8,000点であったが、これは実際に要するコストと比べれば低いと言わざるを得なかった。そこで、2010年の診療報酬改定に際して日本透析医会がHHD関連の診療報酬の増点を要望した。この時には、名古屋の新生会第一病院のHHD治療における患者の教育やメンテナンスに要する費用も含めた実際のコストを算出し、資料として提出している。その結果、2010年の診療報酬改定では、在宅血液透析指導管理料が月8,000点、透析液供給加算が月10,000点と大幅な増点となった²⁾。

この改定で、在宅血液透析指導管理料の算定条件として「関係学会のガイドラインを参考に在宅血液透析に関する指導管理を行うこと」と明記され(表1)、厚生労働省からHHDの安全性を確保するためのマニュアルの作成を指示された。そこで日本透析医会が中心に、日本透析医学会、腎不全看護学会、臨床工学技士会、在宅透析研究会(現日本在宅透析学会)からなる委員で急遽在宅血液透析管理マニュアル作成委員会

を構成し、「在宅血液透析管理マニュアル」(以下旧マニュアル)を診療報酬改定に間に合うよう短期間の集中的検討の上で、2010年2月に作成した。

2 在宅血液透析管理マニュアル改訂の経緯

旧在宅血液透析管理マニュアルが作成された2010年以降、HHD患者は増加し、HHD施行施設も増えるに従い、現行のマニュアルの記載内容に対する意見が聞かれるようになった。2017年11月の在宅血液透析研究会幹事会で、年齢制限の問題、介助者の必要性や位置づけなどについて議論され、現行の在宅血液透析管理マニュアルの内容についても見直しの必要性も含め議論された。

この議論を踏まえ、旧マニュアルが、日本透析医会が中心となって作ったものであることから、JSHHDの幹事でもある筆者がマニュアルの内容の見直しについて、JSHHD会員の意見を聞いて今後のマニュアルの見直しに反映させるためのワーキンググループ(WG)を設置し、筆者がそのグループ長になることを提案、幹事会で了承された。

筆者を含めJSHHD幹事6名からなる「マニュアル検討WG」が設置され(表2)、WGでJSHHD会員に対するアンケート案を決定し、2018年8月に在宅血

表 2 委員会等名簿

・日本透析医会腎不全対策委員会在宅血液透析部会		
委員長	山川智之	仁真会白鷺病院
副委員長	政金生人	清永会矢吹病院
担当理事	太田圭洋	名古屋記念財団
委員	大濱和也	埼玉医科大学病院臨床工学部
	小川洋史	新生会第一病院
	篠田俊雄	つくば国際大学医療保健学部医療技術学科
	中井 滋	藤田医科大学医療科学部臨床工学科
	松岡哲平	大誠会
・「在宅血液透析管理マニュアル」改訂に向けたワーキンググループ		
委員長	山川智之	仁真会白鷺病院 (日本透析医会)
委員	大濱和也	埼玉医科大学病院臨床工学部 (日本在宅血液透析学会・日本臨床工学技士会)
	小川洋史	新生会第一病院 (日本透析医会)
	川西秀樹	あかね会土谷総合病院 (日本透析医学会)
	篠田俊雄	つくば国際大学医療保健学部医療技術学科 (日本透析医会)
	深澤瑞也	山梨大学医学部附属病院血液浄化療法部 (日本透析医学会)
	古菌 勉	近畿大学生物理工学部医用工学科 (日本在宅血液透析学会)
	馬上和久	全国腎臓病協議会理事 (全国腎臓病協議会)
	政金生人	清水会矢吹病院 (日本在宅血液透析学会)
	宮下美子	新生会第一病院 (日本腎不全看護学会)

() 内は委員推薦学会名

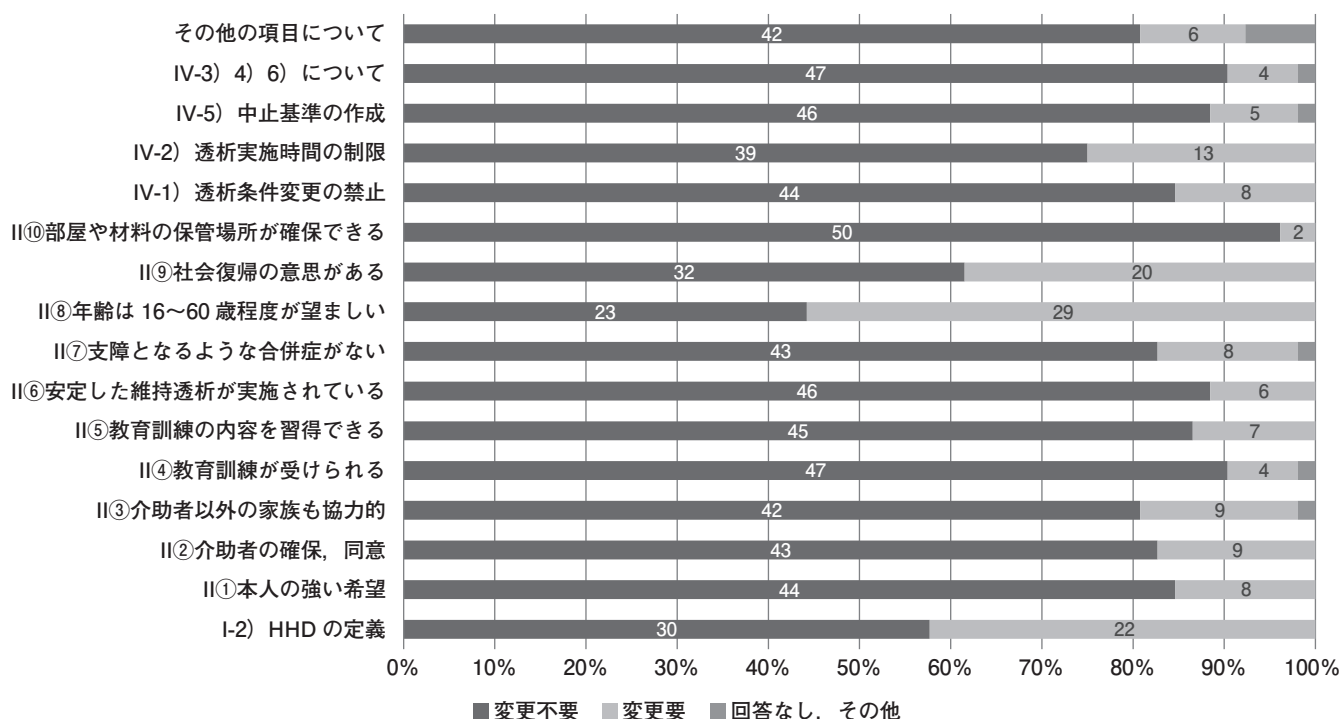


図 1 在宅血液透析管理マニュアルの項目別変更の要・不要アンケート回答結果 (N=52)

液透析を行っていると事務局で把握している 91 施設を対象にマニュアルの改訂内容についてのアンケートを行った。52 施設が回答 (回答率 57.1%) であった。アンケート結果のうち、マニュアルの各項目の変更の必要・不必要についての回答を図 1 に示す。

2018 年 11 月に大阪で開催された第 21 回在宅血液

透析研究会で、WG セッション 3「現行の在宅血液透析管理マニュアルの問題点を考える」を開催、筆者からはアンケート結果を報告した。このセッションでは特に年齢制限、介助者の問題、及びマニュアルの見直しのプロセスを中心に議論がなされた。

2019 年 3 月 29 日に日本透析医会腎不全対策委員会

在宅血液透析部会を開催し、JSHHDにおけるアンケート結果も含めたここまでの経緯を報告し、同部会および新たに部会に設置する「在宅血液透析管理マニュアル」改訂に向けたワーキンググループ（以下改訂WG）」において、マニュアルの改定作業を進めていくことが決まった。改訂WGの委員は日本透析医学会、在宅血液透析研究会、日本臨床工学技士会、日本腎不全看護学会、全国腎臓病協議会の各団体から推薦頂いた。構成メンバーを表2に示す。

改訂WGは2019年7月12日と9月13日に2回開催し、その後は主にメール上で議論を行った。改訂WGおよび在宅血液透析部会の委員を集約した改訂案を作成、2020年6月26日の日本透析医学会常任理事会にて改訂案は承認を受け、関連各団体の承認を受けた上で、2020年8月末に正式に改訂案としてリリースされた。

3 在宅血液透析管理マニュアル改訂における論点

3-1 適応における年齢、社会復帰の意思

2018年8月に在宅血液透析施行施設に対し行ったマニュアルの改訂内容に関するアンケート結果で、改訂が望ましいと答えた項目の上位の第1位は年齢制限、第3位が社会復帰の意思であった（図1）。

年齢については、「年齢でなく自己判断能力の有無で決めるべきではないか」「60歳とする根拠がない」「ADLや身体能力、支援体制で決めるべき」「もう少し高い年齢でいいのではないか」などの意見があった。また、社会復帰の項目についても、「退職後の患者、主婦も特に制限する必要はない」「社会復帰の定義が不明確」などの意見があった。いずれの項目も、在宅血液透析患者の増加と適応拡大に伴い、年齢や社会復帰の意思の有無で適応を決めるのは合理的でないという判断で、いずれの項目も最終的に主治医の責任で判断することを前提に削除した。

3-2 介助者の必要性和役割

在宅血液透析を希望しながら介助者がいないことで在宅血液透析を断念せざるを得ないケースが相当数あることから、今回の改訂において介助者の必要性和役割については大きな議論になった。

旧マニュアルにおいては、「I. 在宅血液透析」の概要「2）在宅血液透析 在宅血液透析は、患者及び介

助者が、医療施設において十分な教育訓練を受けた上で、医療施設の指示に従い、1人に対して1台患者居宅に設置された透析機器を用い、患者居宅で行う血液透析治療である」、および「II. 在宅血液透析」の適応「②介助者が確保され、同意していること。介助者は、患者がどうしてもできないところを補助し、患者から指示を受けて操作を行う。患者が指示を出せないような緊急事態が発生した時は、血液ポンプを止めて病院へ連絡するなどの役割を担う。1~2名を限定し、患者と共に教育訓練を受ける必要がある」の2カ所で介助者の必要性和役割について記載があった。

介助者に関するこれらの記載について、前述のアンケートでは、「介助者が開始から終了まで付き添う必要はない」「介助者の役割についてチーム医療を想定したフレキシブルな内容にすべき」「介助者不在の場合のHHD施行には異なるルールを条件にしてはどうか」など現在の介助者のあり方を変えるべきではないかという意見や提案があった。

介助者不在のHHDについては、在宅血液透析研究会の中でも海外のHHDの状況も踏まえ議論されたが、在宅血液透析は安全に施行されることを最優先とすべきであるという前提、介助者不在のために事故に至るケースでの責任の所在の問題、日本における医療に対するゼロリスクを期待する風潮なども鑑み、介助者がいない場合に生じるリスクは単純に患者の自己責任としてよい、という結論にはならなかった。

改訂版では介助者は必要とすることを前提に、その役割を「患者がどうしてもできないことを補助し、患者の依頼を受けて機器の操作を行う。また、患者もしくは機器にトラブルが発生した場合には、直ちに対処、もしくは治療を中止し病院へ連絡するなどの役割を担う」と明確に定義した。モニタリング技術などの進歩により状況が変わる可能性もあり、今後もHHDにおける介助者の問題については継続的な議論が必要であると思われる。

3-3 HHDの適応

前述の年齢、社会復帰、介助者の問題も含め全般に議論したが、HHD開始後、自己管理ができない、あるいは医療者の指示を無視した患者の自己判断で医療者とトラブルになるケースがあることも踏まえ、「患者本人に自己管理能力があること」「医療者と患者

各々が治療に対する責任があることを理解していること」を条件として明記した。

またあくまで列記した基準は、あくまで適応を判断する要素であり、HHDの適応については患者および介助者の年齢、病状、能力、意思、環境等の条件を総合的に検討した上で、最終的には主治医の責任で判断されるべきものであることを「在宅血液透析の適応」の項の冒頭に明記した。

3-4 いわゆる「非自己管理型在宅血液透析」の問題

(1) 問題点および我々の主張

2010年のHHDの診療報酬引き上げ後、高齢者住宅に入居している透析患者に、施設内で血液透析を行い、HHDとして保険請求する施設が現れた。これは通院困難な高齢者を高齢者住宅に入居させ、透析施設のスタッフが穿刺、回収時に出向き透析を行うというものであった。中には住宅の共用施設として透析室を設置し透析機器を共有しながら、1人1台の透析機器であることが大前提である透析液供給装置加算を請求する施設もあったという。

旧マニュアルでは、HHDを「患者及び介助者が、医療施設において十分な教育訓練を受けた上で、医療施設の指示に従い、1人に対して1台患者居宅に設置された透析機器を用い、患者居宅で行う血液透析治療である」と定義している。すなわち、旧マニュアルは患者に対する教育訓練を前提に、患者の自己管理と治療における有責性を在宅血液透析の必要条件としているが、我々が「非自己管理型在宅血液透析」と称する高齢者住宅の入居者が医療スタッフの穿刺、回収、機械操作を行うようなやり方では、患者に治療における有責性を求める事はできないのは明らかである。

なお、フランスなどで普及しているリミテッドケア透析も医師不在で行われているが、リミテッドケアは斉藤によれば「患者自身が穿刺、回収、終了など透析操作を含めて中心的に行う透析。患者自身が管理する部分を増やした「自己管理透析」であり、非自己管理型HHDとは本質的に全く異なる。

このような非自己管理型HHDが診療報酬上在宅血液透析として請求されることを黙認し、その結果として本来の患者と医療者が治療に対し共に責任を持つHHDと同一視されるような事態になれば、HHDの大きな長所である頻回透析に制限がかけられる可能性も

高くなる。また非自己管理型HHDにおいては、施設透析に比べ、安全性が十分担保されないのは明らかであり、体外循環を伴う治療に対し安全対策に腐心してきた施設透析のあり方にも影響を与える可能性がある。

日本透析医会は非自己管理型HHDを在宅血液透析および施設血液透析のあり方を根本的に歪める大きな問題として早くから認識し、厚生労働省訪問時には「非自己管理在宅血液透析は我々の定めたガイドラインの条件をみたすものでなく、大きな問題がある」ことを指摘し対応を求めた。また日本透析医学会の執行部とも連携を取り、2015年1月に、日本透析医学会の役員と共に厚生労働省を訪問し、「もし行政として、非自己管理型HHDを認める方向で考えるのであれば、安全性の確保と治療の責任の担保を明確化、関わる医師やスタッフの質を学会等で担保すること、従来のHHDとは異なるカテゴリーであることを明確化するなど、いくつかの条件が必須であること」を透析の専門家の立場から主張した。

また、同年2月に日本透析医会として在宅血液透析部会を開催した。非自己管理型HHDは安全性などに様々な問題があり、現状は許容できる状況ではないこと、少なくとも現行の在宅血液透析とは別物であることの確認がほぼ参加者の全会一致でなされた。

日本透析医学会はこの問題に対し、「高齢化社会に向けた在宅医療の検討小委員会」を保険委員会の下に設置、2015年11月に会議を開催し日本透析医学会としても医会と同様の見解であることが確認された。

(2) 2016年診療報酬改定における変更点

これらの様々な活動の結果、2016年の診療報酬改定において、在宅血液透析指導管理料の運用を厳格化するという判断が行政よりなされた。具体的には、従来「関係学会のガイドラインを参考に在宅血液透析に関する指導管理を行うこと」とされていた在宅血液透析指導管理料の記載が「関係学会のガイドラインに基づいて患者及び介助者が医療機関において十分な教育を受け、文書において在宅血液透析に係る説明及び同意を受けた上で、在宅血液透析が実施されていること。また、当該ガイドラインを参考に在宅血液透析に関する指導管理を行うこと」となった(表1)。これにより、患者自身が在宅血液透析について教育を受けることができる能力がある透析患者のみが、在宅血液透析

指導管理料を算定することとされ、診療報酬上もいわゆる非自己管理型 HHD では、在宅血液透析指導管理料は事実上請求できないことが明確化された³⁾。しかしながら、現時点でも、未だ高齢者住宅において血液透析を行い、在宅血液透析指導管理料を請求している施設があるという情報もある。

前述のような問題意識から、在宅血液透析管理マニュアル改訂版においては、在宅血液透析の定義の項で、「高齢者住宅等の医療施設外における血液透析は、本マニュアルで定義する在宅血液透析とは一線を画する。安全性と責任の所在についての議論が十分になされていない現時点では、透析患者に教育訓練を行わない高齢者住宅等の医療施設外における血液透析は、本マニュアルでは在宅血液透析として扱わない」と記載した。

少なくとも既存の HHD と非自己管理型 HHD は別の概念として扱われなければいけない一方で、将来的に安全性や治療の質を厳密に担保した形での非自己管理型 HHD について既存の HHD と別に認められることを全面的に否定するものではない、という考え方を踏まえ、本マニュアルでは非自己管理型 HHD を在宅血液透析としては扱わない、と明記した。これにより、現在の HHD の診療報酬上の条件として挙げられている「関係学会のガイドライン (=在宅血液透析管理マニュアル) を参考に在宅血液透析に関する指導管理を行うこと」を満たさない非自己管理型 HHD は、在宅血液透析として診療報酬を請求することはできない建付となる。

3-5 HHD の実施体制

患者の自己判断による透析条件変更について、旧マニュアルは事故に繋がりにくいと厳しく禁止している。しかし、これは厳しすぎるのではないかという意見があり、禁止という文言に代え「原則主治医が処方した透析条件で行う義務がある」という表現とし、患者の自己判断による条件変更についても、事後報告を条件に認めることとした。

また HHD の実施時間を、管理施設の緊急往診体制が確保されている時間帯に限るとした旧マニュアルの制限は現状に合っていないことから、改訂版では、患者が HHD 施行中に随時管理施設に連絡できる体制を HHD を行う条件とし、実施時間はオンコール対応ができる時間帯に限るとした。

3-6 HHD の中止基準

旧マニュアルでは、在宅血液透析の実施体制の中に「在宅血液透析の中止基準の作成」という項目があり中止基準の例は挙げられていたが、実際には、管理施設が HHD を継続できる状況でないと判断しているにもかかわらず、患者側が中止を受け入れないというケースが少なからずあり、旧マニュアルの中止基準例では不十分であり、また HHD 中止の基準はより明確化すべきであるという意見が出された。これを踏まえ、改訂版では、在宅血液透析の中止の項目を独立し、中止基準についても見直した。

おわりに

旧マニュアルは、限られた時間で、限られた施設の経験と方法論に基づき作成されたものであったが、今回の改訂版では、HHD を実施する多くの施設の関係者の人々の意見を踏まえ作成することができた。治療の責任の所在の問題、およびそれに大きく関わる介助者の問題については多くの時間を費やして議論したが、今回の改訂版においては、基本的には旧マニュアルの考え方を踏襲するものとなった。このあたりの論点については、改訂版の「おわりに」にも記したように、遠隔モニタリングや医療技術の進歩、あるいは HHD に関わる医療者の考え次第で変わりうるものとする。今後も、関係者と議論を継続しながら、必要があれば再度のマニュアル改訂も検討したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2018年12月31日現在)。透析会誌 2019; 52: 679-754.
- 2) 太田圭洋：在宅血液透析の歴史。腎と透析 2016; 81: 731-736.
- 3) 山川智之：2016年度診療報酬改定と透析医療。日透医誌 2016; 31: 267-276.

参考 URL

- ‡1) 日本透析医会「在宅血液透析管理マニュアル (改訂版)」
http://www.touseki-kai.or.jp/htm/05_publish/doc_m_and_g/20200831_home_hemodialysis.pdf (2021/2/25)

HIV 感染透析患者の受入れとネットワークの構築について

日ノ下文彦

令和2年10月11日/静岡県「第56回静岡県腎不全研究会」

要 旨

血液透析（HD）導入となるヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus; HIV）感染患者は少しずつ増えている。しかし、HIV 感染透析患者の受入れは十分に進んでおらず、その主な原因はいまだに続く HIV 感染症に対する誤解や偏見、認識不足にあると言える。厚労省「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究班」は、HIV 感染患者を受入れてくれる維持透析施設を確保するため、全都道府県で HIV 透析ネットワークを構築していく方針を打ち出し、その呼びかけに応じた都府県ではネットワーク構築が進みつつある。

1 HIV 感染患者の維持透析導入の増加

わが国の HIV 感染者数は累計で約 3 万人以上となっており^{※1}、慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）が進行して、HD 導入される患者が増えている。首都圏のような人口密集地域だけでなく、静岡県のような地方でも HIV 感染者数は比較的多く、過去に判明しているだけで 800 人はいる。

抗ウイルス療法の進化により、HIV 感染症の生命予後は著明に改善しているうえ、HIV 感染患者の CKD 合併率が高いため、将来、HD 導入となる患者はますます増加するものと考えられる。そこで、厚労省「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究班」（以下、研究班）は、受入れ促進のため各都道府県で HIV 透析ネットワークを構築する方針を打ち出したが、比較的 HIV 感染者数が多い静岡県でも是非構築して頂きたいと考えている。

2 HIV 感染患者の受入れと HIV 透析ネットワーク構築について

2017 年の全国調査では、HIV 感染患者の受入れがなかった 1,571 の HD 施設のうち、「今後は受入れる方針」と回答した施設が 22.3%、「今後、受入れを検討する」と回答した施設が 33.2% と受入れに前向きな施設が過半数を超えた。また、「受入れることは難しい」とした施設は 44.2% であった¹⁾。同様の 2011 年の調査では、「今後は受入れる方針」と回答した施設が 15.7%、「今後、受入れを検討する」と回答した施設が 30.7% だったので、受入れは少し進んだ印象である²⁾。

HIV 感染 HD 患者の受入れがそれほど進まない理由として、HIV 感染症に対する誤解や偏見、認識不足がまだあることが挙げられる。実際、2016 年から 2017 年に HIV 感染 HD 患者の受入れに関

する講演会場（全国8カ所）で実施したアンケートによると、聴講者の52.0%が「HIV感染症の実態について思い違いをしていた」と回答した。また、講演開始時の段階で「HIV感染患者の受入れに否定的だった」回答者の28.3%が、講演後には受入れに肯定的となっていた³⁾。つまり、HIV感染症の予後が治療の進歩により格段に改善して致命的な疾患ではなくなったこと、HIV感染患者に対するHDの手順が標準的予防策を遵守さえしていれば問題ないこと、HD医療従事者が万一HIVの血液に曝露しても、曝露後予防（post-exposure prophylaxis; PEP）により感染の危険性がないこと^{4,5)}、などを十分に理解できれば、誤解や偏見、不安は払拭されることがわかる。

研究班では、HIV感染者を受入れてくれるサテライトを確保するため、各都道府県でHIV透析ネットワークを構築する方針を打ち出した。そして、2019年、日本透析医会の協力により各都道府県支部会にネットワーク構築を依頼し、既にネットワークが構築されていた北海道⁶⁾、群馬県⁷⁾以外に、少なくとも25都府県が遅くとも2022年度までにネットワークを構築するとの回答を得た。

東京都透析医会では、2019年以降、ネットワーク構築に着手し、現在、ネットワークはほぼ目標に近い形で完成しつつある。今後は、東京都や北海道などで蓄積されたノウハウを活かし、静岡県を含む各府県でネットワーク構築が進展し、HIV陽性の維持HD患者が市中のサテライトで支障なくHDを受けられるようご協力をお願いしたい。

本文の内容は、第56回静岡県腎不全研究会における講演をまとめたものである。また、本研究および活動は、厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」により実施された。

文 献

- 1) 日ノ下文彦, 秋葉 隆: HIV感染患者における透析医療の推進に関する第2次調査. 透析会誌 2019; 52: 23-31.
- 2) 秋葉 隆, 日ノ下文彦: HIV感染患者における透析医療の推進に関する調査. 透析会誌 2013; 46: 111-118.
- 3) 日ノ下文彦, 勝木 俊, 照屋勝治, 他: HIV感染透析患者受入れのための講演会の意義について—アンケートの結果報告. 透析会誌 2018; 51: 313-319.
- 4) HIV感染患者透析医療ガイド改訂版策定グループ: HIV感染透析患者医療ガイド改訂版. 東京, 厚労省エイズ対策政策研究事業 HIV感染症の医療体制の整備に関する研究班, 2019.
- 5) 日本透析医会「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」改訂に向けたワーキンググループ: 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (五訂版). 東京, 日本透析医会, 2020.
- 6) 遠藤知之, センテノ田村恵子, 渡部恵子, 他: 北海道 HIV 透析ネットワークの構築とその有効性の検討. エイズ会誌 2018; 20: 199-205.
- 7) 小川孔幸, 柳澤邦雄, 永井康男, 他: 群馬県の HIV 感染者受け入れに関する透析施設向けアンケート調査. エイズ会誌 2015; 17: 174-178.

参考 URL

- ‡1) 厚生労働省エイズ動向委員会「令和元(2019)年エイズ発生動向年報(1月1日~12月31日)」<https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/nenpo.html> (2020/12/31)

新型コロナウイルス感染症の現状と 透析施設における感染対策

菊地 勘

令和2年11月21日/神奈川県「第4回神奈川県透析医会総会・学術講演会」

1 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行状況

日本では、2020年1月16日に武漢市に渡航歴のある患者がCOVID-19と診断され、3月下旬よりCOVID-19新規患者数の急激な増加を認め、4月16日に全国を対象に緊急事態宣言がなされ、5月25日に緊急事態宣言が解除された。その後、第2波である新規患者数の増加が7月より始まったが、7月末をピークに患者数は徐々に減少傾向となった。しかし、第2波の終息を見る前に、11月より第3波である新規患者数の急激な増加を認め、主要都市を中心に入院床がひっ迫する状況となった。2021年1月7日の全国における新規感染者数は7,571人、東京都における新規感染者数は2,447人であり、1日の感染者数は日増しに急増している。感染拡大に歯止めがかからず医療提供体制がひっ迫、一部地域では崩壊していることから、東京、神奈川、埼玉、千葉の首都圏を対象として、1月8日から2月7日までの1カ月間、「緊急事態宣言」の再発令がなされた。その後、緊急事態宣言の対象地域は拡大され、1月14日から2月7日までの25日間、大阪、愛知、福岡など合わせて7つの府県が対象に追加されている。

一方、2020年3月1日に国内で最初のCOVID-19透析患者が発生、透析患者におけるCOVID-19は、4月10日時点で31人、第2波までの10月30日時点では287人であり、COVID-19透析患者数は徐々に増加している。従来から透析施設では、「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」に準拠した、厳格な感染対策が行われていることから、密接した空間での集団治療にもかかわらず、急激な感染者数の増加は抑えられてきた。

しかし、11月より始まった第3波では、一般人口の急速な感染者数の増加により、透析患者においても急速に感染者数が増加している。令和2年12月31日から令和3年1月21日までのたった3週間に287人もの患者が増加、昨年の総患者数の約50%に相当する新規患者が発生している。特に東京での患者数増加が著しく、この3週間で86人と急増している。また、第3波では数カ所の地域で、COVID-19透析患者が10人以上発生する、大規模なクラスターが確認された。

2 透析患者におけるCOVID-19の現況（2021年1月21日時点）

2021年1月21日時点の透析患者の致死率は11.1%（99/894）であり、1月6日時点の一般人口の致死率1.3%（4,245/330,608）と比較して、非常に高率となっている。そして、まだ入院治療中や経過が未報告の患者を除き、はっきりとした改善と死亡がわかる351人の感染者に限定すると、

致死率は28.2% (99/351) と、更に高率である。透析患者では、一般人口と比較して、70歳以上の高齢者が多いことや、糖尿病や心臓病などの合併症が多いことが原因と考えられる。現時点では確立された治療方法は存在しないことから、感染予防が極めて重要な対策となる。

透析患者における症状と重症度については、37.5℃以上の発熱は81.2% (744人中604人) の患者で認めており、次いで咳嗽は55.1% (711人中392人) に認める症状である。一般でも熱や咳は多い症状だが、約半数が無症状者と報告されているので、透析患者は症状のある方の割合が高い。流行期に発熱や咳のある患者は、必ず維持透析施設に事前連絡をして、担当医がCOVID-19を疑う場合には抗原検査やPCR検査を行い、COVID-19に罹患しているかどうか精査する必要がある。

また、胸部CT検査で特徴的な肺炎像を認めるのは82.9% (469人中389人) であり、発症早期から肺炎像を認めている。そして、酸素投与が245人、人工呼吸器の使用が83人、ECMO (人工肺とポンプを用いた体外循環回路による治療) の使用が7人と、低酸素血症に対する治療が非常に多くの患者に行われている。一般では約80%が、自宅療養やホテル療養可能な無症状者や軽症者だが、透析患者は中等症から重症の患者が多い傾向にある。このため、PCR検査陽性または抗原検査陽性のCOVID-19透析患者は、入院加療を基本としており、重症化を見逃さないように管理する必要がある。

腹膜透析患者における腹膜障害と心血管病 イベント発症予測因子としての新規マーカー： Pentraxin 3 (PTX3) に関する研究

神田怜生*¹ 井尾浩章*^{1,2} 中田純一郎*¹ 富野康日己*¹ 鈴木祐介*¹

*¹ 順天堂大学医学部腎臓内科 *² 順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科

key words : Pentraxin 3, 腹膜透析, 腹膜障害, 心血管イベント, 心肥大

要 旨

【目的】

腹膜透析施行中の患者における排液中 Pentraxin 3 (PTX3) 値の腹膜機能障害との関連および血清 PTX3 値の心肥大との関連性について検討した。

【対象・方法】

非糖尿病性腎臓病による末期腎不全で外来維持腹膜透析を受けている患者 12 名を対象とした。腹膜透析開始 1 年後の腹膜機能検査時の排液中 PTX3 値, D/Pcre, 排液中 IL-6 値, 排液中 MMP-2 値, 血清 PTX3 値, 血清 IL-6 値, 血清 MMP-2 値を測定した。また, 心臓超音波検査により左心室心筋重量係数 (left ventricular mass index; LVMI) を測定した。

【結果】

排液中 PTX3 値は, D/Pcre および排液中 IL-6 値, 排液中 MMP-2 値と有意な相関を認めた。血清 PTX3 値は, LVMI と有意な相関がみられた。

【結語】

排液中 PTX3 は腹膜機能と関連している可能性が示され, 血清 PTX3 は心肥大の指標となることが示唆された。

緒 言

Pentraxin 3 (PTX3) は, Interleukin-1 β (IL-1 β) の刺激により誘導される pentraxin family に属する急性炎症性蛋白としてクローニングされた。構造上 short pentraxin と long pentraxin に分類され, C reactive

protein (CRP) は前者に, PTX3 は後者に属する^{1,2)}。CRP が様々な一次炎症刺激に反応し主に肝臓で産生されるのに対し, PTX3 は血管内皮細胞やマクロファージ, 線維芽細胞, 平滑筋細胞, 樹状細胞で産生され炎症刺激依存性にその発現が増強するため, 極めて局所の炎症を反映するマーカーである³⁾。

局所的な心収縮障害を認めた血液透析患者において, 透析前の PTX3 と高感度 CRP が高値であるとの報告がある⁴⁾。一方, 強皮症患者においては血管内皮細胞や線維芽細胞に PTX3 が発現しており, 強皮症の重症度と血清 PTX3 値とは強い相関をもっているとの報告⁵⁾もみられるように, PTX3 は心血管病変のみならず様々な炎症性疾患において, その有用性が確認されている。また, 透析患者の心血管病イベントにおける新規マーカーとして血清 PTX3 が期待されている。

腹膜透析患者における重大な合併症として被嚢性腹膜硬化症 (Encapsulating Peritoneal Sclerosis; EPS) がある。EPS は, 組織学的には腹膜中皮細胞の変性・消失や中皮細胞下結合組織の肥厚, 血管の硝子様変化に加え被膜の新生が特徴である^{6~8)}。この被膜新生が腸管癒着の直接的な原因となり, 広範囲に及ぶ腸閉塞となる。これは, 極めて難治性で致死的になることもあり EPS を回避することは, 腹膜透析を行っていくうえで極めて重要である。2009 年に日本透析医学会より腹膜透析ガイドラインが発表された。そのなかで EPS の発症には腹膜の劣化が関わっていると考えられており, 腹膜劣化のマーカーとして腹膜平衡試験 (peritoneal equilibration test; PET) による排液中 cre-

表 1 患者背景

N (% 男性, 男性:女性)	83.3% (10:2)
年齢 (歳)	58.1±11.9 (38-77)
維持透析期間 (月)	12.0±0.0
% 糖尿病性腎臓病 (糖尿病性腎臓病:非糖尿病性腎臓病)	0.0% (0:12)

atinine/血清中 creatinine 比 (D/Pcre) のほかに、排液中の液性因子や癌抗原 125, ヒアルロン酸, マトリックスメタプロテアーゼ (MMP-2), IL-6, 血管内皮細胞増殖因子, 凝固線溶因子などの有用性が報告されている。さらに血中 $\beta 2$ ミクログロブリン値の上昇や終末糖化産物受容体 (RAGE) の遺伝子多型が組織障害に関与しているとの報告もある⁹⁻¹³⁾。いくつかの報告で、組織学的変化と中皮細胞診, 腹膜機能, 液性因子との相互の関連が示されている。しかし、一つの検査のみで EPS に繋がる腹膜劣化を判定することは難しく、単独では絶対的な診断方法とはならない。感度・特異度が高く、かつ簡便で再現性の高い検査法を確立することは極めて重要な課題となっているが、現状では複数の所見を総合的に判定することが推奨されている。

今回私たちは、腹膜透析患者における PTX3 値と腹膜障害並びに心血管病イベントとの関連性について、腹膜機能および既報の腹膜劣化マーカー、心機能検査も含め検討した。

1 対象

2015年6月から2017年3月までに順天堂大学医学部附属順天堂医院で外来腹膜透析が行われた患者のうち、同意が得られた腹膜透析開始1年後の12名を解析対象とした。末期腎不全の原疾患は全例非糖尿病性腎臓病であった(表1)。なお、1) 6カ月以内に腹膜炎がみられた患者および、2) 悪性腫瘍や炎症性疾患、敗血症を呈している患者は解析から除外した。当院の倫理委員会にて本研究の承認を得た(承認番号14-095号)。

2 方法

腹膜障害の評価を行うため、血清および夜間8時間以上貯留された腹膜透析の排液を採取した。腹膜平衡試験(peritoneal equilibration test; PET)を実施しD/Pcreを測定した。PETの評価は、腹膜透析開始1

年後に行った¹⁴⁾。

評価項目は、Hemoglobin (Hb), Blood urea nitrogen (BUN), 血清 creatinine (serum-Cre), C-reactive protein (CRP), 血清 albumin (Alb), alkaline phosphatase (ALP), calcium (Ca), phosphorus (P), total cholesterol (T-Cho), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), 中性脂肪 (Triglyceride; TG) 貯蔵鉄 (Ferritin), 総鉄結合能 (total iron binding capacity; TIBC), 血清鉄 (Fe), intact parathyroid hormone (i-PTH), brain natriuretic peptide (BNP), 血清 Pentraxin 3 (serum PTX3), 血清 matrix metalloproteinase 2 (serum MMP-2), 血清 Interleukin6 (serum IL6), 排液中 PTX3 (PTX3 in peritoneal effluents), 排液中 MMP-2 (MMP-2 in peritoneal effluents), 排液中 IL6 (IL6 in peritoneal effluents) である。また、心臓超音波検査を施行し左心室心筋重量係数 (left ventricular mass index; LVMI) を測定した。統計は、スピアマンの順位相関解析で行い $P < 0.05$ を有意差ありとした。

3 結果

3-1 腹膜透析1年後の各臨床検査値

腹膜透析開始1年後の各臨床検査値を表2に示した。排液中 PTX3 値は、D/Pcre と有意な相関を認めた ($r = 0.5934$, $n = 12$, $P = 0.0419$, 図1A)。また、排液中 PTX3 値は排液中 IL-6 値とも有意な正の相関がみられ ($r = 0.8510$, $n = 12$, $P = 0.0004$, 図1B)、排液中 MMP-2 値とも有意な正相関が認められた ($r = 0.8696$, $n = 12$, $P = 0.0002$, 図1C)。

3-2 血清 PTX3 値と心血管病イベントとの関係

血清 PTX3 値は、LVMI と有意な正の相関を認めた ($r = 0.6182$, $n = 11$, $P = 0.0426$, 図2A)。LVMI と BNP 値には有意な正相関が認められた ($r = 0.6455$, $n = 11$, $P = 0.0320$, 図2B)。しかし、血清 PTX3 値は血清 IL-6 値および血清 MMP-2 値とは有意な相関はみられなかった (各々 $P = 0.7292$, 図2C, $P = 0.2170$, 図2D)。

表 2 腹膜透析 2 年目 (試験開始時) の各臨床検査値 (平均±SD)

検査項目	開始時	検査項目	開始時
Hb (g/dL)	10.8±1.26	i-PTH (pg/mL)	203.4±95.4
BUN (mg/dL)	68.4±11.6	BNP (pg/mL)	88.2±60.1
血清 Cre (mg/dL)	12.1±2.58	LVMI (g/m ²)	125.7±30.6
TSAT (%)	31.4±7.39	CRP (mg/dL)	0.26±0.39
Ferritin (ng/mL)	145.9±91.1	D/Pcre	0.85±0.14
ALP (U/L)	221.7±86.5	血清 PTX3 (ng/dL)	4.12±1.68
Alb (g/dL)	3.3±0.3	血清 IL-6 (ng/mL)	8.33±10.8
補正 Ca (mg/dL)	9.5±0.5	血清 MMP-2 (ng/mL)	1,408±397.0
P (mg/dL)	5.6±0.9	排液中 PTX3 (ng/dL)	0.33±0.51
T-Cho (mg/dL)	203.2±39.2	排液中 IL-6 (ng/mL)	170.0±235.8
LDL-C (mg/dL)	114.3±35.7	排液中 MMP-2 (ng/mL)	387.9±257.4
TG (mg/dL)	124.4±71.8		

Abbreviations : Hb, Hemoglobin; BUN, Blood urea nitrogen; Cre, creatinine; TSAT, Transferrin Saturation; ALP, alkaline phosphatase; Alb, albumin; Ca, calcium; P, phosphorus; T-cho, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, Triglyceride; i-PTH, intact parathyroid hormone; BNP, brain natriuretic peptide; LVMI, Left ventricular mass index; CRP, C-reactive protein; PTX3, Pentraxin3; IL-6, Interleukin6; MMP-2, matrix metalloproteinase2

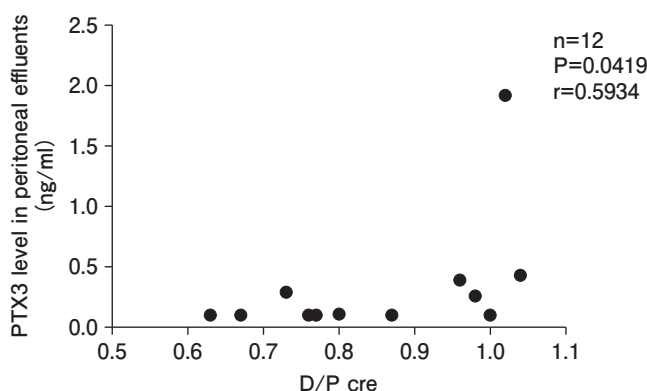


図 1A 排液中 PTX3 値と D/Pcre の相関

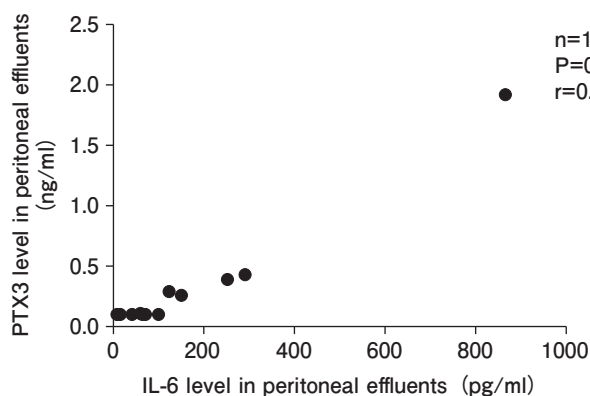


図 1B 排液中 PTX3 値と排液中 IL-6 値の相関

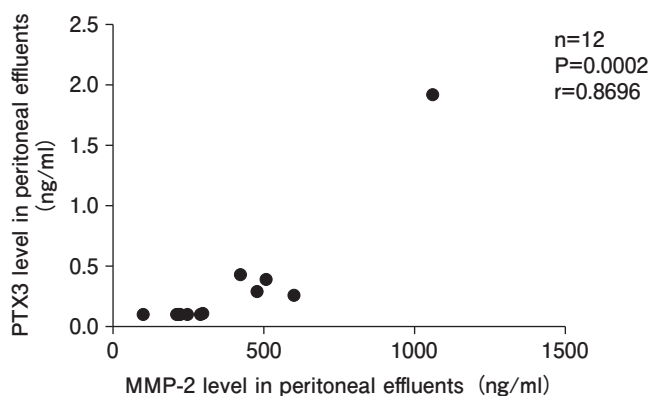


図 1C 排液中 PTX3 値と排液中 MMP-2 値の相関

4 考察

PTX3 は、臨床において有用な極早期の炎症マーカーである可能性が期待され 2 つの特徴がある。1 つは、PTX3 が血管内皮細胞や線維芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞、滑膜細胞、上皮細胞などの全身の様々な細胞か

ら直接産生され、局所の炎症に反応しやすいことである³⁾。もう 1 つは、PTX3 が CRP などの炎症マーカーに比べて血清値が急速に上昇することである。PTX3 は病原認識細胞やその膜上の Toll-like receptor などよりも直接的に全身の細胞より産生される。既報によれば血清 PTX3 は正常な状態では低値か測定できないこ

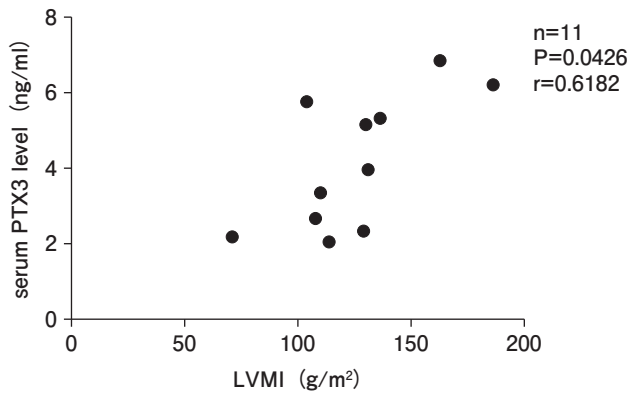


図 2A 血清 PTX3 値と LVMI の相関

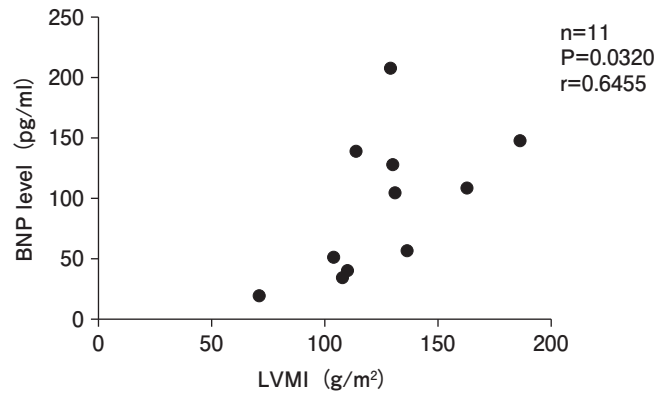


図 2B LVMI と BNP 値の相関

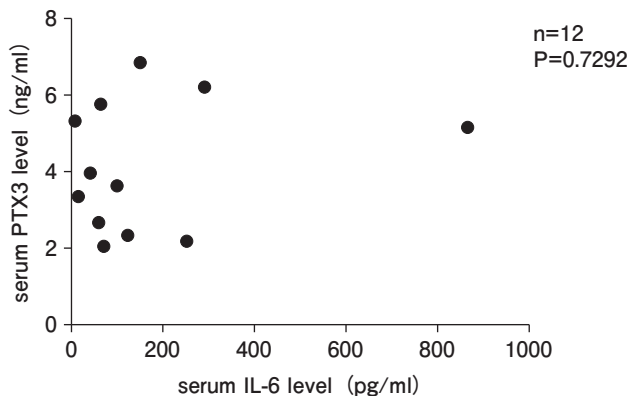


図 2C 血清 PTX3 値と血清 IL-6 値の相関

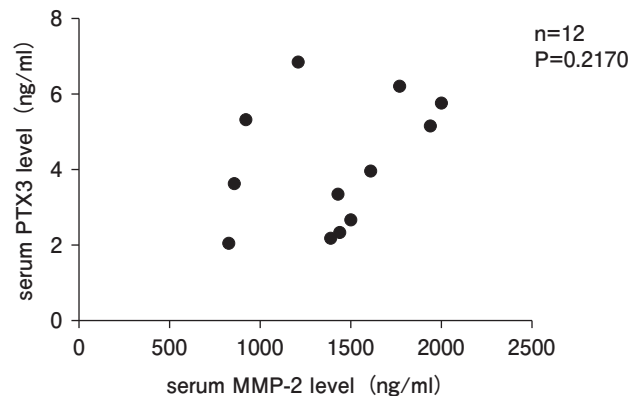


図 2D 血清 PTX3 値と血清 MMP-2 値の相関

とが多いが、感染症や自己免疫性疾患、心血管疾患などでは疾患活動性に関連していることが期待されている^{15~17)}。Muller ら¹⁷⁾は他疾患に比べ敗血症患者において血清 PTX3 値が相対的に高く、またその値が高い患者ほど予後が不良であることを報告した。腹膜透析患者の腹腔内には、血管内皮細胞や線維芽細胞、脂肪細胞など多数の細胞が存在していることから、排液中 PTX3 値が腹腔内の炎症反応を鋭敏に反映することが期待される。また、EPS の発症には基本的に腹膜の劣化が関わっており、腹膜炎の発症を回避できても腹膜透析液の生体非適合性による影響は否定できない。

本検討では、非糖尿病性腎臓病による末期腎不全で腹膜透析が導入され、開始 1 年後の患者を解析対象とした。その結果、排液中の PTX3 値は D/Pcre、腹膜劣化のマーカーとして期待される IL-6 値・MMP-2 値と正の相関を認めたことから、新たなマーカーとしての可能性が示された。しかしながら、血清 PTX3 は前述のように正常な状態では低値が測定できないことが多く、腹膜透析 1 年後の排液中の PTX3 値はほとんどの症例で低値を示していた。PTX3 が炎症刺激依存性

にその発現を強く認めることを考えれば PTX3 値が低値の場合は、腹膜透析療法が適正になされている結果と推察される。また、図 1B・1C において排液中 PTX3 値が微増した症例は、排液中 IL-6 値・MMP-2 値が増加していたことから、腹膜の劣化を回避するためには既報の腹膜劣化マーカーと総合的に判断することが望ましい。D/Pcre は腹膜の透過性亢進を示しており、また、腹膜透析導入時の腹膜生検所見の検討でマクロファージの浸潤程度が腹膜透過性と有意な相関を示すことが報告されている¹⁸⁾。PTX3 はマクロファージからも産生されるため、今回の検討結果は PTX3 が腹膜透析導入早期症例の腹膜機能を評価する有用なマーカーとなる可能性が考えられる。排液中 PTX3 値は、腹腔内の血管内皮細胞や線維芽細胞などで発現し腹膜局所の炎症や腹膜線維化を反映する可能性はあるが、腹膜透析中止後も継続する腹膜炎を予測する因子となる可能性については今回の検討からは不明であった。そのため、今後同一症例での継続的な排液中 PTX3 値のモニタリングが必要である。

わが国における透析患者の死因の第 1 位は心不全で

あるが、心疾患は虚血性心疾患や心臓弁膜症、高血圧性心筋症、代謝性心筋症など多彩であることから、心血管病イベントの評価を簡便に行うことが重要である。血清 PTX3 値は、急性心筋梗塞や心不全、心停止症例で速やかに上昇することが報告されており、循環器領域では新たな心血管病イベントのマーカーとして期待されている¹⁹⁾。また、透析患者における LVMI は心血管病イベントと関連すると報告されているが²⁰⁾、肥大型心筋症を対象とした報告²¹⁾や高血圧に伴う左心室肥大を対象とした報告²²⁾では、LVMI は BNP と正の相関が認められている。今回の検討では血清 PTX3 値が LVMI と有意な正の相関を示した。このため、血清 PTX3 値が透析患者の心血管病イベントのマーカーとして有用である可能性が考えられる。一方、血清 IL-6 値は狭心症に対するステント留置後の再狭窄症例では、再狭窄のない症例に比べ有意に低値であることが報告されており²³⁾、血清 IL-6 値と血清 PTX3 値とは負の相関を示すと予想されたが、今回の検討結果では有意な差は認めなかった。PTX3 の産生は、IL-6 ではほとんど誘発されないため PTX3 は独立した炎症マーカーになると思われる^{24, 25)}。また、血清 MMP-2 値も高血圧性心筋症や虚血性心疾患などに有用なマーカーではあるが²⁶⁾、血清 PTX3 値とは相関は認められなかった。MMP-2 は主に線維芽細胞で産生され、その発現は高血圧や虚血による心肥大で強く認められている。PTX3 も線維芽細胞からも産生されるが、動脈硬化病変においては主にマクロファージや血管内皮細胞、平滑筋細胞から産生されるためと考えられる²⁷⁾。今回の検討では、臨床上明らかな心血管病イベントを認めていない症例を対象としていたが、腹膜透析患者における血清 PTX3 値の心機能への影響については、多彩な心疾患を併発している症例についても検討する必要がある。

5 結 語

非糖尿病性腎臓病による末期腎不全で腹膜透析施行中の患者について排液中の PTX3 による腹膜障害および血清 PTX3 による心肥大との関連性についての評価を行った。排液中 PTX3 は腹膜機能と関連する可能性が示めされ、血清 PTX3 は心肥大の指標になることが示唆された。

本研究は、2014 年度日本透析医会公募研究助成に

よって行った。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, et al. : Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992; 267 : 22190-07.
- 2) Lee GW, Lee TH, Vilcek J : TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentraxin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993; 150 : 1804-1812.
- 3) Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, et al. : Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23 : 337-366.
- 4) Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, et al. : Establishment of high sensitivity plasma assay for human pentraxin 3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 : 161-167.
- 5) Iwata Y, Yoshizaki A, Ogawa F, et al. : Increased serum pentraxin 3 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36 : 976-983.
- 6) Dobbie JW. Morphology of the peritoneum in CAPD. *Blood Purif* 1989; 7 : 74-85.
- 7) Pollock CA, Ibels LS, Eckstein RP, et al. : Peritoneal morphology on maintenance dialysis. *Am J Nephrol* 1989; 9 : 198-204.
- 8) Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al. : Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan : a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 : 729-737.
- 9) Yamagata K, Tomida C, Koyama A : Intraperitoneal hyaluronan production in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 : 131-137.
- 10) Kawanishi H, Fujimori A, Tsuchida K, et al. Peritoneal Effluent Study Group Japan : Markers in peritoneal effluent for withdrawal from peritoneal dialysis : multicenter prospective study in Japan. *Adv Perit Dial* 2005; 21 : 134-138.
- 11) Hirahara I, Inoue M, Okuda K, et al. : The potential of matrix metalloproteinase-2 as a marker of peritoneal injury, increased solute transport, or progression to encapsulating peritoneal sclerosis during peritoneal dialysis—a multicentre study in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 : 560-567.
- 12) Yokoyama K, Yoshida H, Matsuo N, et al. : Serum beta2microglobulin (beta2MG) level is a potential predictor for encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2008; 69 : 121-126.
- 13) Numata M, Nakayama M, Hosoya T, et al. : Possible pathologic involvement of receptor for advanced glycation end prod-

- ucts (RAGE) for development of encapsulating peritoneal sclerosis in Japanese CAPD patients. *Clin Nephrol* 2004; 62 : 455-460.
- 14) Johnson DW, Mudge DW, Blizzard S, et al. : A comparison of peritoneal equilibration tests performed 1 and 4 weeks after PD commencement. *Perit Dial Int* 2004; 24 : 460-45.
- 15) Ismail SM, Abd-ELWahab MK, Mohamed MS : Serum Levels of Pentraxin 3 and Interlukin36 in Patients with Systemic Lupus and their Relation to Disease Activity. *Egypt J Immunol* 2018; 25 : 81-91.
- 16) Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al. : Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110 : 2349-2354.
- 17) B Muller, G Peri, A Doni, et al. : Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29 : 1404-1407.
- 18) Sawai A, Ito Y, Mizuno M, et al. : Peritoneal macrophage infiltration is correlated with baseline peritoneal solute transport rate in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 2322-2332.
- 19) Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, et al. : Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Front Immunol* 2019; 10 : 823.
- 20) Io H, Tomino Y, Suzuki Y, et al. : Relationship among left ventricular hypertrophy, cardiovascular events, and preferred blood pressure measurement timing in hemodialysis patients. *J Clin Med* 2020; 9 : 3512.
- 21) Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, et al. : Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88 : 372-380.
- 22) Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. : Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92 : 29-34.
- 23) Jiang F, Zhang X, Lu YM, et al. : Elevated level of miR-17 along with decreased levels of TIMP-1 and IL-6 in plasma associated with the risk of in-stent restenosis. *Biosci Trends* 2019; 13 : 423-429.
- 24) Basile A, Sica A, d'Aniello E, et al. : Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX3. Role of NF-kappaB in tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulation. *J Biol Chem* 1997; 272 : 8172-8178.
- 25) Alles VV, Bottazzi B, Peri G, et al. : Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84 : 3483-3493.
- 26) Shirakabe A, Asai K, Hata N, et al. : Clinical significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 in patients with acute heart failure. *Int Heart J* 2010; 51 : 404-410.
- 27) Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, et al. : Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 : 10-14.

ヘミンは CLEC-2 と GPVI/FcR γ を介して血小板を活性化し、横紋筋融解による急性腎障害を悪化させる

大竹志門*¹ 大石沙織*² 築地長治*² 大石直輝*³ 佐々木知幸*² 白井俊光*²
高野勝弘*⁴ 近藤哲夫*³ 井上克枝*^{1,2}

*1 山梨大学医学部附属病院検査部 *2 山梨大学医学部臨床検査医学 *3 山梨大学医学部人体病理学
*4 山梨大学医学部附属病院輸血細胞治療部

key words : CLEC-2, GPVI, 横紋筋融解症, 急性腎障害

要 旨

血小板は一次止血において中心的な役割を担うが、近年の研究により、血小板が免疫、炎症、がんの転移など、幅広い病態にも関与していることが示されている。最近、横紋筋融解による急性腎障害において、血小板が一定の役割を持つことが明らかになった。この機序は、横紋筋細胞から放出されたミオグロビン由来のヘムにより活性化された血小板が、マクロファージ細胞外トラップを誘導し、尿細管障害を介して腎機能障害の増悪に寄与すると説明されている。しかし、ヘムがどのように血小板を活性化しているのかは不明である。私たちは、ヘムに似たポルフィリン化合物が、血小板活性化受容体 C 型レクチン様受容体-2 (C-type lectin-like receptor 2; CLEC-2) に結合し、そのリガンドとの結合を阻害することから着想を得て、ヘムが CLEC-2 に結合して血小板を活性化するという仮説をたてた。その結果、ヘムが血小板上の受容体である CLEC-2 と Glycoprotein VI (GPVI) に直接結合し、ヒトおよびマウスの血小板を活性化することを確認した。さらに、血小板上からこれらの分子を除去したマウスでは、横紋筋融解症モデルにおける腎機能の増悪、尿細管損傷、細胞外トラップ形成が有意に抑制されていた。以上のことから、本モデルにおける急性腎障害について、血小板上の CLEC-2 と GPVI の両方が重要な役割を果たしていることが示唆された。

1 緒 言

横紋筋融解症は、骨格筋の挫滅により筋由来成分が血中に流入することで生じ、重症の場合は急性腎障害 (Acute kidney injury; AKI) を合併し致命的となる¹⁾。筋挫滅が外傷による場合はクラッシュ症候群と呼ばれ、災害犠牲者にしばしばみられる。血液透析を含む対症療法が行われるが、災害現場では透析設備が稼働できない状況も想定され、合併する AKI の治療法開発は重要である。横紋筋融解症における AKI (Rhabdomyolysis-induced AKI; RAKI) 増悪の機序は、以下の通り説明されている。まず、損傷を受けた骨格筋から放出されたミオグロビンに由来するヘムは、直ちに血中でヘミンに変換される²⁾。ヘミンは炎症、細胞損傷、内皮活性化などの複数の病態を誘導し、その結果として活性酸素種を発生させるため、ヘミンによる酸化ストレスは AKI を直接的に悪化させると考えられている^{3,4)}。近年の研究で、活性化された血小板を介したマクロファージの細胞外トラップ (Macrophage extracellular traps; METs) 放出が、腎尿細管障害を促進し、腎機能障害を引き起こすという、RAKI の新しいメカニズムが提案されているが、この血小板活性化の機序についてその詳細は明らかになっていない⁵⁾。血小板は、コラーゲン、アデノシン二リン酸 (Adenosine diphosphate; ADP) およびトロンビンなどの複数の物質によって活性化され、対応する受容体および下流のシグナル伝達カスケードを有することが知られている。たと

えば、血小板活性化受容体のうち、C型レクチン様受容体-2 (C-type lectin-like receptor 2; CLEC-2) と Glycoprotein VI (GPVI) は、それぞれ内因性リガンド (ポドプラニンとコラーゲン) が異なるが、下流のシグナル伝達分子の Spleen tyrosine kinase (SYK), SH2 domain-containing leukocyte protein (SLP-76), phospholipase C γ 2 (PLC γ 2) を共有している。さらに、CLEC-2 と GPVI は、血栓症だけでなく、免疫、炎症、がんの進行など様々な病態に関与していることが多くの論文で報告されている⁶⁻⁸⁾。私たちはこれらの受容体を中心に RAKI の病態への関与について検討を進め、CLEC-2 と GPVI が共に血小板を活性化する新規ヘミン受容体であり、RAKI に関与していることを新たに示した。

2 方法

2-1 血小板凝集実験

ヒトおよびマウス洗浄血小板 (2.0×10^8 /mL) を調製し、0~10 μ g/mL のヘミン (ナカライテスク, 日本) で刺激した。ヘミン刺激の5分前に 0.2 mM RGDS (ペプチド研究所, 日本), 50 μ M PP2 (メルク, ドイツ) を洗浄血小板に添加した。血小板凝集は、HEMATRACER 712 (LMS, 日本) を用いて評価した。

2-2 ウェスタンブロッティング

リン酸化ヒト SYK (Y525/526) (CST, MA), ヒト SYK (サンタクルスバイオテクノロジー, TX), リン酸化ヒト PLC γ 2 (CST) およびヒト PLC γ 2 (サンタクルスバイオテクノロジー) に対する抗体を用いて各蛋白を検出した。

2-3 表面プラズモン共鳴分光法

ヒト CLEC-2-ヒト Fc, ヒト GPVI-ヒト Fc およびヒト Fc 組換えタンパク質を、まず CM チップ (GEヘルスケア, 英国) に共有結合させた。組換えタンパク質でコーティングされたチップにヘミンを灌流し、共鳴単位 (Resonance Unit; RU) の変化を記録した。ヘミン-CLEC-2 またはヘミン-GPVI 相互作用を示す RU の曲線は、ヒト CLEC-2-ヒト Fc またはヒト GPVI-ヒト Fc の RU からヒト Fc の RU を差し引くことによって得た。

2-4 横紋筋融解症モデルマウス

純水により希釈した 50% グリセロール (Sigma, MO) 7.5 mL/kg 体重を、マウス大腿四頭筋に注入した。血小板上から CLEC-2 を除去するために、抗マウス CLEC-2 抗体 (8 mg/kg 体重) をグリセロール注入の1週間前に静脈内に注入した。腎機能、尿細管損傷および METs 形成は、血清クレアチニン、PAS 染色および F4/80 (Thermo Fisher Scientific, MA), Citrullinated Histone H3 (Abcam, UK) の免疫組織化学によって評価した。

2-5 統計的解析

統計解析は、GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc, CA) を用いて、Student の t 検定または Tukey の多重比較検定を用いて行った。

2-6 倫理面への配慮

本研究は、山梨大学倫理委員会の承認 (承認番号: A1-18) を受けており、学内における動物実験等の実施に関する基本指針に準拠している。

3 結果と考察

RAKI における血小板の役割について、ヘム (ヘミン) 添加により血小板が活性化するか検討したところ、ヘミンはヒト洗浄血小板の光透過率を用量依存的に増加させた (図 1A)。その一方で、インテグリン介在性血小板凝集抑制ペプチドである RGDS は、ヘミンによる光透過率の上昇をほぼ完全に阻害した (図 1B)。また、ヘミン誘導血小板凝集は、SFK (Src family tyrosine kinase) 阻害剤である PP2 によっても阻害された (図 1C)。さらに、ウェスタンブロッティングでは、SYK および PLC γ 2 のリン酸化レベルがヘミンによって高まり、その変化は PP2 によって阻害された (図 1D)。これらの結果から、ヘミンが SFK-SYK-PLC γ 2 経路を介してヒト血小板を活性化することを推察できる。血小板活性化受容体の中で、CLEC-2 と GPVI は血小板活性化に SFK-SYK-PLC γ 2 シグナルを必要とすることから⁹⁾、ヘミンがヒト CLEC-2・GPVI に直接結合しているかどうか、表面プラズモン共鳴現象を用いた Biacore システム (GEヘルスケア) により調べた。興味深いことに、ヘミンはヒト CLEC-2 とヒト GPVI の両方に結合することが確認された (図 1E)。以上の

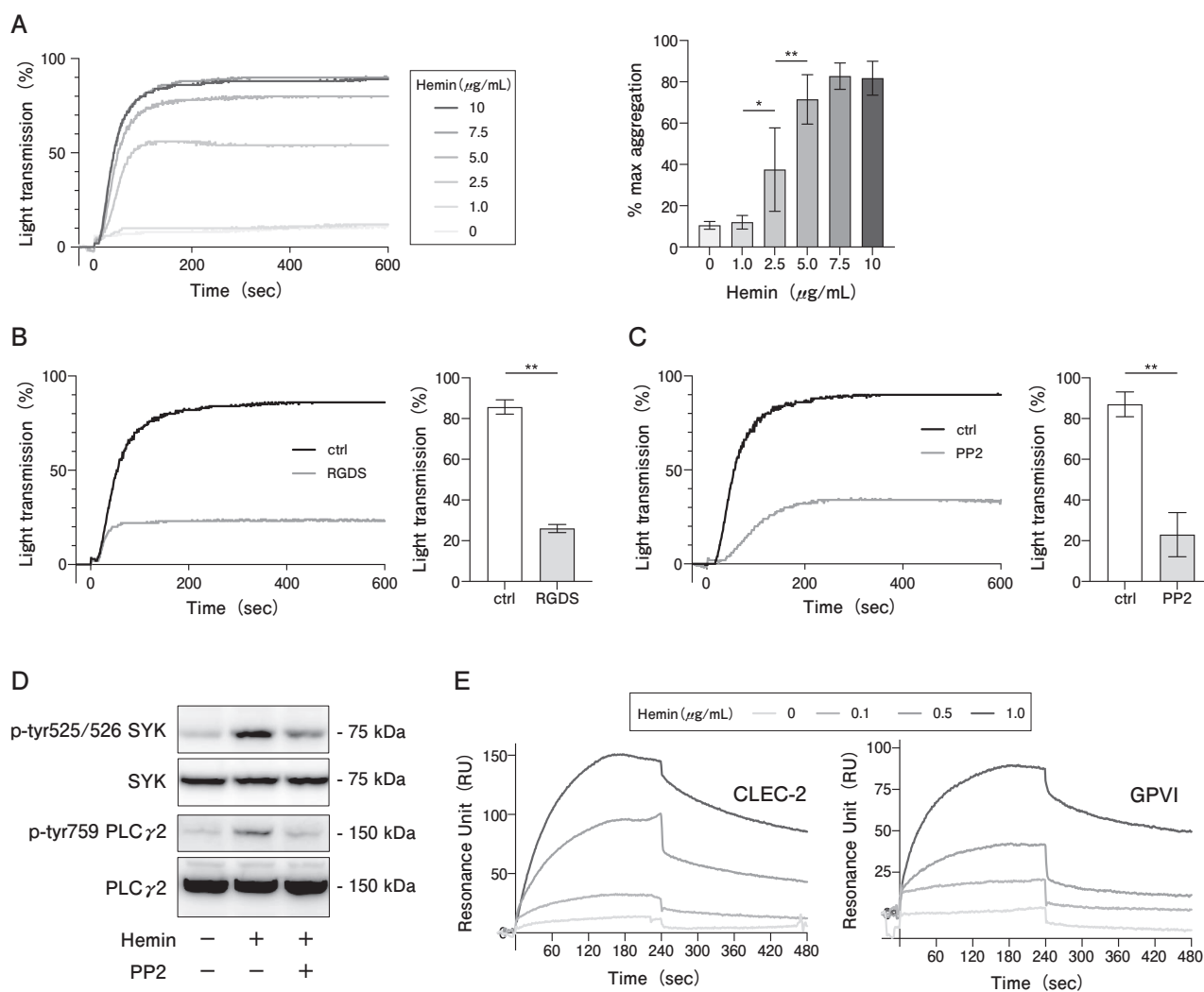


図1 In vitro におけるヘミンと CLEC-2・GPVI の相互作用

ヘミンは、SFK-SYK-PLC γ 2 経路を介してヒト血小板を活性化し、CLEC-2 と GPVI の両方に直接結合する。

結果から、ヘミンは CLEC-2 と GPVI に直接結合して血小板を活性化することが判明した。

次に、マウスにおけるヘミンによる血小板凝集や血小板活性化が、CLEC-2・GPVI にどれほど依存しているかを調べた。ヘミンは、野生型マウスにおいて、ヒトと同様のヘミン濃度の範囲で血小板凝集を誘導した (図 2A)。同様の実験を、1. CLEC-2 欠損血小板、2. GPVI 発現を欠損している Fc 受容体 γ (Fc receptor γ ; FcR γ) 欠損血小板、3. CLEC-2 欠損 FcR γ 欠損 (double knockout; DKO) 血小板を用いて行った。ヘミンによる血小板凝集は、野生型と比較して CLEC-2 欠損血小板ではわずかながら有意に減少し、FcR γ 欠損血小板ではより減少した (図 2B)。さらに、DKO 血小板では、5.0 μ g/mL のヘミンによる血小板凝集は完全に抑制され、最高濃度として設定した、10.0 μ g/

mL のヘミンでもわずかな凝集しか誘導されなかった (図 2B)。これらの知見は、ヘミンによる血小板活性化が、CLEC-2 と GPVI の両方に大きく依存していることを意味している。ヘミンがヒトおよびマウスの血小板を活性化すること、ヒト CLEC-2 およびヒト GPVI の両方に結合すること、さらに、マウスにおいてヘミンによる血小板活性化が CLEC-2 および GPVI の発現に依存していることが確認されたことから、血小板上の CLEC-2 および GPVI の両方が、RAKI に関与していると考えてさらに検討をすすめることにした。RAKI モデルマウスとして、大腿四頭筋ヘグリセロールを注入するモデルを選択し、野生型マウスと DKO マウスにおける RAKI が病態に影響を及ぼすかを確認した。このモデルでは、腎臓についての肉眼的所見の比較のほか、血清クレアチニン値、尿細管損傷、および

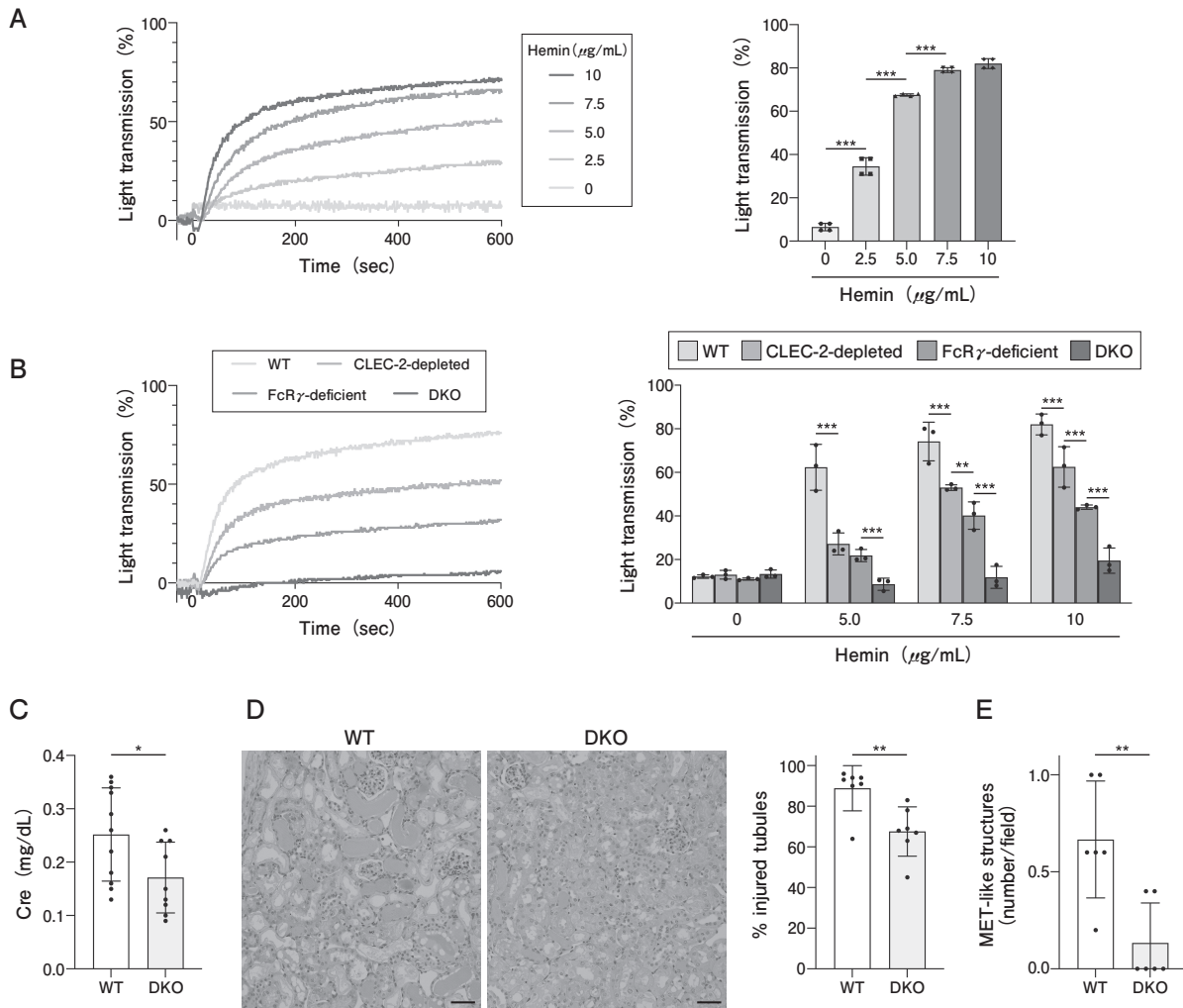


図2 In vivoにおけるヘミンと CLEC-2・GPVI の相互作用

ヘミンは CLEC-2 と GPVI/FcR γ を介してマウス血小板活性化を誘導し、RAKI の増悪に寄与する。

WT: 野生型, DKO: ダブルノックアウト (CLEC-2 欠損 FcR γ 欠損), MET: Macrophage extracellular trap

METs 形成が変化するかどうか評価した。グリセロールを投与した野生型マウスでは、両側腎とも重度の組織虚血を示唆する淡赤色の腎臓が観察されたが、DKO マウスではこれらの所見は認めず、概ね野生型の正常個体と同様の色調の腎臓が観察された。さらに、DKO マウスの血清クレアチニン値は野生型に比べて有意に低値を示した (図 2C)。組織学的解析では、DKO マウスにおいて尿細管損傷と METs 形成の両方が減少していることが明らかになった (図 2D および 2E)。これらの結果は、血小板上の CLEC-2 と GPVI が RAKI の増悪に重要な役割を果たしていることを強く示唆している。以上の結果から、ヘミンが CLEC-2/GPVI と結合することで血小板を活性化し、この経路が RAKI の病態増悪に関与していることが示唆された。CLEC-2

や GPVI に対する阻害剤がヘミンによる血小板活性化と引き続く腎機能障害を抑制するかどうかについてはさらなる検討が必要であるが、横紋筋融解症患者に合併する重篤な AKI を回避するための新たな戦略として、抗 CLEC-2 薬や抗 GPVI 薬は有望であると考えられた。

4 結語

本研究の結果、血小板上の受容体である CLEC-2 と GPVI が新規ヘミン受容体であり、RAKI の病態増悪に関与していることが示唆された。これらの受容体を阻害することがヘミンによる血小板活性化と腎機能障害を阻害するかどうかについてはさらなる検討が必要であるが、横紋筋融解症患者に合併する重篤な AKI を回避するための新たな戦略として、これらの受容体

を阻害するという新たな介入方法が示唆された。

本研究は、平成30年度日本透析医会公募研究助成によるものである。この成果については他医学雑誌に原著論文として投稿中のため、二重投稿となることを避ける目的でその概要について総説的に記載した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Bosch X, Poch E, Grau JM : Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361 : 62-72.
- 2) Cannon JB, Yunker MH, Luoma N : The effect of aggregation inhibitors and antioxidants on the stability of heme solutions. *PDA J Pharm Sci Technol* 1995; 49 : 77-82.
- 3) Chiabrando D, Vinchi F, Fiorito V, et al. : Heme in pathophysiology : a matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes. *Front Pharmacol* 2014; 5 : 61. doi: 10.3389.
- 4) Bolisetty S, Zarjou A, Agarwal A : Heme Oxygenase 1 as a Therapeutic Target in Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 : 531-545.
- 5) Okubo K, Kurosawa M, Kamiya M, et al. : Macrophage extracellular trap formation promoted by platelet activation is a key mediator of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nat Med* 2018; 24 : 232-238.
- 6) Suzuki-Inoue K, Tsukiji N, Shirai T, et al. : Platelet CLEC-2 : Roles Beyond Hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44 : 126-134.
- 7) Rayes J, Watson SP, Nieswandt B : Functional significance of the platelet immune receptors GPVI and CLEC-2. *J Clin Invest* 2019; 129 : 12-23.
- 8) Suzuki-Inoue K : Platelets and cancer-associated thrombosis : focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. *Blood* 2019; 134 : 1912-1918.
- 9) Ozaki Y, Suzuki-Inoue K, Inoue O : Novel interactions in platelet biology : CLEC-2/podoplanin and laminin/GPVI. *J Thromb Haemost* 2009; 7 Suppl 1 : 191-194.

透析医のひとりごと

「私と透析医療—多くの人に導かれて、最後のささやき—」—— 宍戸 洋

はじめに

私が透析医療に関わってから40年以上が過ぎました。今般日本透析医会の方から、執筆の依頼がありましたので、この機会にこれまでの歩みを振り返ることにしました。これまでに問いかけてきたものの一部を末尾に示しますので、参考にして下されば幸いです^{1~4)}。さらに残された課題を記し、後継の人々の前進を期待することにしました。一つ目は「津久井やまゆり園殺傷事件」を考える中で得られた、高齢透析患者への透析の導入や継続についての問題です。もう一つは透析患者の食・栄養の問題です。また、多忙の中での息つきとなった画家との巡り合いを紹介します。

この間多くの人々に大変お世話になりました。その中には思い出の患者さんと恩師が含まれます。この場をかりまして厚く御礼を申し述べます。

私と透析医療

初めに私と透析医療の出合いを述べます。小さな地方の病院での研修時、上司の外科医師山川至先生が以前透析患者を診ており、透析室を新設するのでその手伝いを指示されたのが始まりでした。

当時は尿毒素の除去性能に限界があり、1~2年余りで多くは脳内出血、心不全で亡くなったのです。私は、このことをずっと背負ってきました。新しい治療方法が開拓された時、「あの時の方々が今生きていれば喜んでもらえるかな」といつも考えました。最近になり当時の人々の懐かしい顔が鮮明に思い出されます。これまでは彼らに背中を押された毎日であったのかもしれませんが。

あの当時、昼食後は多くの場合血圧が下がり、せつかく食べたものが空しくも嘔吐されるのが日常でした。透析終了後全く除水ができていないこともありましたが、患者さんは苦笑いをしながら「明日又来るから」と言ったものです。そこには不平も不満も存在しませんでした。黎明期では医師、スタッフ、患者は無言で一体化し、その心は通いあっていたのです。そこでは患者さんとの数多くの出会いがあり、それなりの信頼を寄せられましたが、結果は散々でした。その患者さんへの弔いの気持ちと悔恨が、私のその後の歩みを決めたのです。

次に勤務した宏人会では関野宏理事長に出会い多くの透析患者を診療しました。石崎允先生にも師事し大きな財産になりました。又、当時宮城県の透析患者の臨床面を支えていた門間弘道先生にもお世話になり、

粘り強く、優しく患者さんに接している診療態度に胸を打たれました。

緑の里クリニックにおける透析医療

その後 H3 年 12 月、仙台市の南 20 km の私の生まれ故郷の岩沼市で、有床診療所の緑の里クリニックをスタートさせましたが、まもなく 30 年目を迎えます。

開設後まもなく、透析液の清浄化や On-line HDF が注目され始めました。当時の北九州ネフロクリニックの金成泰先生の提案を参考にして 5 つの C (①クリアランス Clearance, ②透析の頻度, 時間 Cycle, ③透析液清浄度 Cleanliness, ④生体適合性 Compatibility, ⑤合併症管理 Complication) の実践に努め、透析時間を 4.5~5.5 時間の中間的透析時間とし、On-line HDF を多数の人に行ってきました。問題意識は「HDF で筋萎縮は防げるか」でした。その後この 5 つの C に Cost と Care が加わり、7 つの C とされましたが、Care は北海道と合同で行われた第 29 回東北腎不全研究会で「心のケア, 高齢者ケア, 体のケア~運動療法, 食事のケア」として私が提案したものです。この 7 つの C はそれぞれが独立したものではなく、深くからまりあいお互いに補完するものです。その後 chemistry (酸化ストレス亢進の是正) を入れることが提案され、これで 8 策が完成しました。これまで 7 つの C に基づいた透析医療の実践を行ってきましたが、依然として筋萎縮・透析アミロイドシスは防げず、平均余命は健康人の半分であり、やり残しが沢山あります。この問題は後進に託すしかありません。

研究会, 学会活動を振り返って

研究会, 学会活動の一部を紹介します。

2011 年には「透析医療における一部患者のモンスター化についての考察」¹⁾を発表しました。そこでは「透析医療は医師のみならず看護師, 技士, 栄養士などによるチーム医療であり, その中心に患者がいることが望ましい。しかし, 透析医療が過去の悲惨なものから, 当り前のものに発展した今日, 患者・家族の意識は変化し一部はクレーマー化した」ことを指摘し「患者が当事者意識を喪失し, 感謝の気持ちを忘れてしまった結果, 共同体の破壊も辞さない, 度を越えた要求をする」ことに対する警告を發しました。その背景として, 一部医療者の言う「患者様」の呼称が, 患者の顧客意識を強くさせ, 常に上位にあり, 神様として客体化させてしまい, その結果, 患者の主体は喪失し患者を中心としたチーム医療は崩壊に至ったことを指摘しました。

このことを踏まえて, 私は患者自身が治療の主体となり, 患者の「道」を獲得することを呼びかけました。それを古来から日本に存在してきた茶道や花道などと同様の「患者道」として提案し, そのためには生老病死に裏付けられた無常観 (形あるものは必ず滅び, この世にあるもので永遠なるものは何一つ存在しないこ

と)が大切であるとの試論を行ったのです。

日本のサイコネフロロジーの創設者の春木繁一先生に、2011年と2012年の計2回にわたり岩沼の地で講演をしていただきました。

講演のタイトルは「フーテンの寅さんが、年をとって糖尿病性腎症透析患者になったら、どうなるか?」でした。先生は“寅さんの物語は私生児として生まれた寅さんの永遠の母親探しの旅であり、人間にはいかに母親の存在・愛情(母性)が必要であり、母子共生・分離個体化のプロセスが大切である”ことを解説すると共に、同時に父性(医師)原理の大切さも強調したのです。そこでは人の行動には必ず背景があり、そこに接近しない限り、問題解決には至らないこと、悩める患者の病歴を含む個人史を知る必要があることを私に問いかけたのです。

春木先生の意見を基に、その後『透析患者と甘え』³⁾を著わしました。そこでは土居健郎の著書、“甘え”の構造”で考察されてきた「甘え」をキーワードとし、透析医療における患者と医療者の関係性を分析し、透析室を擬似家庭とみなした時の患者の「母子共生・分離個体化」の検討を行いました。土居は「甘え」という言葉は日本語に特有な特別に親しい二者関係(例えば親子、夫婦、師弟、友人等)を前提とした非言語的なコミュニケーションであり、その代表は母子関係-母性への密着であると述べています。小さい時に母親の見返りを求めない、限りない愛情の下で「甘え」ることができた子供は母親を信頼し、その結果、自己の存在感をつかみ、自己を大切に、愛するようになり自立に向かうとされていますが、これが「母子密着-分離個体化」です。私は、透析医療の黎明期、スタッフは情動的母性的な共感をもって患者に接し、かつ医師がそれを父性をもって包み込み支えておりその中で、死を目前にした患者は厚みのある人生観に到達していたとの認識を示しました。

2015年には『近々の透析医療の現場で思うこと—ギリシア神話「プロメテウスの火」と物理学者朝永振一郎に学ぶ—』⁴⁾を世に問いました。ノーベル賞受賞者の朝永振一郎が、原子力の平和利用—原発の是非を巡っての論争の中で、ギリシア神話—「プロメテウスの火」(それは「プロメテウスが太陽から火を盗んで人間に与えたことでゼウスの怒りをかい、コーカサスの山に鎖でつながれ、大鷲に肝臓をつつかれて食べられ、永遠の罰を受けた」というもの)を引用しつつ、「人間は科学に対する原罪、畏怖の念を持つ必要がある」と述べたことを紹介しました。そして、透析医療では、患者はそれまでは必ず死が訪れた病において「ヒトの自然の摂理に抗って生きる」ことへの畏怖の念を持つこと、同時にそれに関わって生業をなせる私達の謙虚さ倫理観の大切さを訴えたのです。

画家香月泰男との出会い

香月泰男は山口県が生んだ画家です。画家としての一番大切な時期に、中国戦線に招集され絵筆を銃に置

き換えさせられ、かつ戦後シベリア抑留生活を余儀なくされました。その時の光景と亡くなった戦友への鎮魂の思いをシベリアシリーズ 57 作に込めて描いています。

香月は「一瞬一生」という言葉を残しています。若い時に遭遇した一瞬の出来事が一生を決めることがある、一生が一瞬に思えることがあるという意味ですが、これは私と透析医療の関係そのものと言えます。私は香月の絵をみると不思議に力が湧き、力を貰ってきました。

私は香月泰男の「私のシベリア」の中に書かれている、「シベリアで私は真に絵を描くことを学んだ」「当然のことと前提にしていた絵を描くことが出来るということが、何物にもかえがたい特権であることを知った。それが失われた時はじめて私は水を失った魚のように自分の命を支えていたものを知ったのだ」「モチーフはどこにでもある。私がいるところにモチーフもあるのだ」「以前は苦勞して求めていたモチーフが、泉のように無限に自分の中から湧いてくるのだった」。との言葉に大いに触発されました。

相模原殺傷事件が問いかけていること

第 28 回サイコネフロロジー研究会（H29 年）で「相模原殺傷事件から考える」を発表しました。そこでは社会的弱者への眼差しを持ちつつ障害者の生存権をもとに、植松死刑囚の見解、「重複障害者が家庭内の生活や社会活動が極めて困難な場合、保護者の同意を得て安楽死できる世界が私の目標」「障害者は不幸を作ることしかできない」「生きるに値しない生命の抹殺」についてまとめ、ナチスの行った障害者安楽死政策・T4 作戦との関係を分析しました。

私達は内部障害者たる透析患者を診ていますが、今回の事件で何を感じたのか、その主体的考察が求められていると思います。一方、当事者たる透析患者・全腎協は何を感じたのか、怒りの声明を出すべきではないのか、全腎協のレゾンデートルが問われているのではと考えたのです。

昨年、「透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」が発表されています。また、ある ALS 患者に対する医師による囑託殺人事件が起き、様々な討論がなされました。

高齢者が圧倒的に多い今日、透析医療の現場での悩みはとて深まっています。「提言」とはいえ、最終的な形として頼ってしまいます。オランダは積極的安楽死を合法化した国の 1 つですが、最近、法制化に尽力してきた中心的な医師の中から「自分達は当初、終末期で耐えがたい苦痛のある人のために、その救済策として安楽死を合法化した。しかし、時間経過とともにどんどん対象者が広がっている。こんなはずじゃなかった」との警告が発せられているとのこと。このことは「すべり坂」理論と言われています。オランダでは実際認知症、精神、知的発達障害の方に対象が広がり「救命出来ない人」から「QOL が低い人」に指標が移り変わっており、それに伴って生きるに値する命と、値しない命との間に線引きが社会的に広がり共有されていく「すべり坂」もあるのではとの意見が出されています。（児玉真美氏）

植松死刑囚は人間の闇を見てしまった、坂を真先にすべってしまった人なのかもしれません。香月が見た人間の生と闇との共通性を感じさせます。人間は最後の形をつくれますが、できるだけそこにいかないよう努力することが大切なのでしょう。私は透析の非導入や継続の差し控えの場面での臨床上の決断は、植松死刑囚の考え方と紙一重ではないかとの危機感を提示しましたが、是非に討論すべき点と思います。

大平整爾先生からは後日「総論としては多くの世人が抱く感情ですが、但し表面的な正義論に墮してはならないでしょう。先生が指摘しているように、人の心の中には種々の障害者を敬遠し、嫌悪し・排斥しようとする気持ちが少ないとは言え無意識の中に存在するように考えます。この心（感情）を理性が押さえつけて命の平等性を強制するのでしょう。命の尊さ・平等性が自然な感情の発露として受け入れられることが必要なのですね。治療の非開始や継続中止はあくまでも患者本人の安寧を考えたいことではなければならないのですが、貴兄が懸念するように障害者への嫌悪感や差別感に動機づけられたものであってはならないのだと痛感します。そこに厳密な区分がなければならぬわけで、その点の先生のご指摘は的を得ておりましょう」との御意見を頂戴しました。

透析食を巡る問題について

最後に食の問題について述べます。人間の楽しみ、生き甲斐とは何か、特に透析患者では何かを考えてきました。やはり食が基本であり、快食、快便、快眠あるいはスッキリした排尿感を基礎に置くこと、文化・芸術に親しむこと、スポーツを楽しむことであろうと考えました。

私は透析食は温かくて美味しいものを提供することを第一番目の目標としてきました。一週間の食事は21回ですが、そのうちの透析中の3回の食事に特別な意味があると考えました。丁寧に手作りで作った調理師の真心と、患者の手許まで運ぶスタッフの気持ちがこもったものです。

透析中の食事では患者さんとスタッフの会話が自然と増え、殺伐としがちな治療現場は温かみのある空間に変わります。それは家庭における食事風景と重なります。透析室内の雰囲気や擬似家庭と捉えますと、食事には母性の役割があるものと思います。

最近、透析中に食事をとることが本当に少なくなってきました。宮城県における最近の調査では、透析施設はこの10年で44から62施設に増えているものの、食事を提供している施設は34から12施設に減っています。患者数では58%から24%に激減していました。

血液透析でアミノ酸が喪失することは自明のことです。それゆえ透析を受けるたびに筋肉からアミノ酸が血液側に移行してしまい、それはサルコペニアの促進に繋がります。そのため、私は食事が摂れていない方や高齢者に透析中のアミノ酸の経静脈投与を積極的に行ってきましたが、保険診療上の査定が多くなり、八方塞がりの状態です。透析中の食事摂取を論じることが殆んどないのに、なぜか、フレイルを扱う演題が多

いことは繋がらない事態と思います。とても寂しいことです。かつて平沢由平先生が「透析液へのアミノ酸の添加が夢」であると話されていたことを格別なこととして思い出します。

おわりに

私が歩んで来たことを中心にお話しを進めてきました。最近になり、私が提案した「患者道」が、春木先生が言う所の「悲嘆のプロセス」そのものであることに気付きました。10年かかりました。今後の透析医療の発展を祈るのみです。多くの人に感謝致します。

文 献

- 1) 宍戸 洋：透析医療における一部患者のモンスター化についての考察，日透医誌 2011； 26：540-544.
- 2) 宍戸 洋：患者会活動：全腎協への意見—先行きが心配である—，日透医誌 2013； 28：281-283.
- 3) 宍戸 洋：透析患者と甘え，Modern Physician 2013； 33：1154-1156.
- 4) 宍戸 洋：近々の透析医療の現場で思うこと—ギリシア神話「プロメテウスの火」と物理学者朝永振一郎に学ぶ—，日透医誌 2015； 30：558-560.

みやぎ清耀会緑の里クリニック（宮城県）

「13. 学術刊行物」

山崎親雄

(公社)日本透析医会の事業といえば、診療報酬改定対応や災害情報ネットワークのほか、事故対策マニュアルや感染予防に関するガイドラインも知られている。しかし、それ以外でも、研修セミナーの開催や日本透析医会雑誌の発行のほか、合併症対策委員会による「透析患者の合併症とその対策」と、腎不全予防医学調査研究会による「腎不全治療マニュアル」が刊行されてきた。今回は使命を果たして今や終了したその刊行物について記す。

1 腎不全治療マニュアル

腎不全進展予防医学の確立は日本透析医会法人化以前からの事業の一つである。会員は、透析導入患者を減らしたり、少しでも導入を遅らせたり、あるいは安全に透析に導入するという日常臨床にも関与するべきで、今年度の事業計画にもなお引き継がれている。

マニュアルの第1版は、杉野信博委員長の指示で1990年11月に出版され、最終の第5版は2007年7月に小椋陽介委員長の下で上梓された。この時期は、丁度わが国でもCKDという概念が根付こうとしていた時期で、日本人に特化したeGFRが提唱される直前であった。治療マニュアルとあるものの、疫学から始まってCKD患者の社会復帰に至る膨大な内容が網羅されており、執筆には斯界の第一人者があたり、当時としては最も充実した、格調高い教科書であった。考えてみれば、本来なら日本腎臓学会が編纂してしかるべきものであっただろう。実際、日本腎臓学会は、2007年に「CKD診療ガイド」を出版し、2008年、厚労省が呼び掛けて腎疾患対策研究会が活動を始めると、その研究成果として「エビデンスに基づくCKDガイドライン」を上梓した。その後も新しい知見を加え改訂され、最終は2018年に発行されている。こうした事情から、日本透析医会の腎不全治療マニュアルの改訂は凍結されたと思われる。

2 透析患者の合併症とその対策

1989年(法人化された2年後)、藤田嘉一委員長の下で、「骨関節障害の診断から治療まで」と題した1号が出版され、その後毎年1号ずつテーマを変えて発行され続けた。最終は、2011年、下条文武委員長による20号「透析患者の皮膚合併症」の発行をもってその使命が終わったとされ、現在では委員会もなくなっている。こうした透析合併症関連のテーマは、多くの月刊商業誌が取り上げることになったことも、この事業が終了した背景にあると思われる。

全 20 号の中には、同一のテーマで特集されたものもあり、骨関節合併症・循環器合併症・貧血・感染症・肝炎がそれにあたる。ここでは、医療の進歩を実感するために複数回取り上げられた合併症について記す。

2-1 骨関節合併症

1989 年発行の 1 号では β 2-MG と手根管症候群 (CTS)、アルミニウム (Al) と骨軟化症が取り上げられ、現在のような高リン (P) 血症と血管石灰化については全く言及されていない。1996 年の 6 号は透析アミロイドーシスの特集で、吸着カラム、オンライン HDF による β 2-MG の除去についても検討されている。2007 年の 16 号では、透析の腎性骨異常栄養症という骨合併症に焦点を当てた考え方から、血管石灰化を含む CKD-MBD (骨ミネラル代謝異常) というパラダイムシフトが見られ、あの 9 分画で有名な P・Ca 治療管理図も示されている。ただ、なお、カルシウム受容体作動薬 (Ca-mimetics) 出現直前の時代である。

2-2 循環器合併症

1990 年の 2 号の循環器合併症の特集は、うっ血性心不全が主で、虚血性心疾患や弁膜疾患についての言及は、2002 年の 11 号まで待つことになる。2 号では閉塞性動脈硬化症 (ASO) についての記載もあるが、例えば Mönckeberg タイプの動脈硬化についての記載は見られず、これは、2005 年 14 号の特集で取り上げられた。この号では、治療としての LDL アフェレーシスやフットケアについても記載されている。2006 年の 15 号は、虚血性心疾患・心筋障害についても述べられているが、弁膜疾患についての詳細は記載がない。最も重点的に取り上げられた内容は、血圧と血管石灰化による動脈硬化で、後者については高 P 血症の問題が強く指摘されおり、まさに現在まで続くテーマである。なおこの時点では、炭酸ランタン製剤や鉄を含んだ P 吸着剤は開発されていない。

2-3 貧血

EPO は、1988 年のソウルオリンピックのドーピング薬剤として使用されたという何かの記事を読んだことがある。わが国では 1990 年に薬価収載された。2001 年の 10 号で最初の特集が組まれたが、圧倒的な貧血改善効果を発揮し、透析患者の日常生活動作 (ADL) と予後が大きく改善されたとしている。ちなみにわが国の貧血治療目標は、日本透析医学会の統計調査結果より、Ht 値で 30~35% とされていた。一方、欧米の目標値は Hb 値が用いられており、これを契機としてわが国でも貧血に関する評価を Hb へとシフトさせたと理解している。2009 年の 18 号は、透析技術料に EPO が包括された後のもので、鉄剤の使用が急増しており、鉄過剰に対する警鐘も鳴らされている。これとは逆に、鉄剤を用いて積極的に貧血を改善することが、心機能の維持・改善と腎機能の低下による心血管死を減少させるという心腎貧血症候群 (cardio-renal anemia syndrome) についても言及されている。また、骨髄での鉄の利用効率を評価する指標として、ヘプシジンについて解説されている。なお、将来の低酸素誘導因子 (HIF) の臨床応用について、期待を持った記述もあった。

2-4 感染症

1999 年の 8 号では、当時透析患者死因の第 3 位であった感染症がとりあげられたが、菌血症とシャント感染は当然として、結核と帯状疱疹および HIV 感染が取り上げられていたのは、企画者の高い見識によるところかと推測される。ちなみにこの時点では、水痘ワクチンの帯状疱疹発症予防についてはいまだ認知されておらず、ワクチンによる予防に関しては言及されていない。HIV 感染では、汚染事故と事故防止について解説されているが、現在でも AIDS 透析患者の受け入れ先を探すのが困難という話も聞く。2010 年の 19

号では、新型インフルエンザの特集が最も興味深い。なぜなら、ワクチンと濃厚接触者に対する予防薬がないことを除けば、現在の新型コロナ対応と全く同じであることに気づかされることによる。毎年繰り返される透析室のインフルエンザ対応が、この記事をもとに実行される限り、透析室の集団院内感染は防止可能で、透析室での新型コロナクラスターの発生防止が可能であることになる。

2-5 肝 炎

ウイルス肝炎は1995年の5号と、2000年の9号で取り上げられている。9号では、わが国ウイルス肝炎研究のメッカとも呼ぶべき自治医科大学所属の斯界の泰斗が総説を書いておられ、透析室ウイルス肝炎の全てはこれに尽きる。ちなみにこの中で、B型肝炎血液汚染事故時に、抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)とB型肝炎ワクチンを併用することにより、感染発症をブロックするという論文が引用されているが、これは筆者が所属する施設での臨床研究で、後にこの予防法が医療従事者のB型肝炎汚染事故に対して労災として使用することになった基礎論文である。また9号では、厚生省厚生科学特別研究事業報告書として作成された「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル」も掲載されている。蛇足ではあるが、9号ではAST/ALTが用いられるようになっている。

最後に、ウイルス肝炎に関しては、B型肝炎については透析患者とスタッフにワクチン投与が実施され、C型肝炎については内服治療によりウイルス除去が可能となり、集団感染事故についても、ヘパリンなど個人使用のprefilled syringe製剤が使用されることになり、激減したことから、今後は透析合併症として大きく取り上げられることは無くなるかもしれない。

附 日本透析医会雑誌

日本透析医会雑誌についても言及しておく。

日本透析医会雑誌は、まだ法人化前の1985年に1号が刊行された。筆者は途中でこれを手伝うこともあったが、原稿を集めるのが大変であったのを覚えている。実際にその体裁が整うようになったのは、1998年からの奥田健二広報委員長時代からで、1999年からの飯田喜俊広報委員長時代には、学術的な総説が多く掲載されるようになり、雑誌の体裁・デザインも変更され現在の雑誌のスタイルとなった。

2001年から今日に至るまでは、久保和雄広報委員長が担当(2017年から会誌編集委員会・委員長に改組)されている。現在の日本透析医会雑誌は、原著論文こそ少ないものの、研究助成された報告書はほぼ原著に近く、依頼された総説は商業誌を含めて他の雑誌の追随を許さないほど高度な内容で、調査事業報告も他に類を見ないものとなっており、総合的には最も充実し、読み応えのある透析関連の雑誌と考えている。

日本透析医会名誉会長/増子クリニック 昴

島根県透析医会だより

伊藤孝史

1 島根県透析医会の概要

島根県透析医会は2002年12月15日、会員10名で発足しました。初代会長はおおつかクリニック院長の鈴木恵子先生、二代目会長は2017年4月から島根大学医学部泌尿器科学講座の椎名浩昭教授、2019年7月からは伊藤孝史が三代目会長に就任しました。現在では、会員数は49名、参加透析施設は26施設（島根県全体で30施設）です。

島根県透析医会役員

会 長	伊藤孝史	島根大学医学部附属病院腎臓内科
副会長	草刈万寿夫	松江腎クリニック
幹 事	北村健二郎	北村内科クリニック
幹 事	滋野和志	太田姫野クリニック
幹 事	森脇健史	森脇医院
監 事	漆谷義徳	松江赤十字病院膠原病・腎臓内科
監 事	金 聲 根	島根県立中央病院腎臓科

2 島根県透析医会の活動

2-1 島根県透析医会学術講演会

2008年に第1回が開催され、以降年に2回開催しています。1回目は4月はじめに開催する島根県透析医会総会の際に行い、テーマは「災害対策」が中心で開催しています。もう1回は冬期に開催し、当番世話人がタイムリーなテーマを考えることとしています。

2-2 透析医療の明日を考える会

2008年に第1回が開催され、以降年に2回開催していましたが、2017年からは秋に1回のみ開催しています。この会の前身は、「出雲透析カンファレンス」であり、透析スタッフの勉強と日頃の透析施設間の患者の紹介・逆紹介等で連携しているスタッフ同士の顔の見える交流を目的に開催され、当初は症例検討会や病院・クリニックの紹介などを行っていました。

2-3 透析医療災害対策

中国5県では1998年に「中国地区災害ネットワーク連絡協議会」が発足し、2002年の第5回会議で中国5県合同防災訓練が提案され、2003年9月に日本透析医会による災害時情報伝達訓練と並行して中国ブロック5県合同防災訓練が実施されました。2003年からは「中国地区合同透析医療災害対策会議」と名称を変え、毎年中国腎不全研究会の開催に併せて開催され、各県での災害対策の取り組み状況や9月に実施される「中国5県合同災害時情報伝達訓練」の結果が報告されています。

島根県透析医会としては、発足後直ちに透析医療の災害対策に乗りだしました。2003年には中国5県の情報ネットワークに入り、学術講演会では災害対策の話題を取り上げました。また同年には中国ブロック5県合同防災訓練に参加しました。

2-4 島根県慢性腎臓病対策協議会の支援

2011年に発足した島根県慢性腎臓病対策協議会は、慢性腎臓病（CKD）の普及啓発活動を年2回（3月の第2木曜日の世界腎臓デーにあわせた街頭キャンペーン、9月頃に開催されるCKD対策市民公開講座）行っています。島根県透析医会は本協議会の活動の後援を行っています。

2-5 新型コロナウイルス感染対策

2020年4月14日、厚生労働省から各都道府県あてに「新型コロナウイルス感染症に対応したがん患者・透析患者・障害児者・妊産婦・小児に係る医療提供体制について」の通達がありました。これに基づき、「透析患者が感染した場合は、軽症であればまずは感染症指定医療機関へ入院し、その後、中等症または重症化する傾向が見られた段階で島根大学病院等の重症管理指定医療機関への搬送」とする島根県の基本指針が示されました。一方、感染拡大に伴い、上記指定医療機関のみでは収容できず、受け入れ可能な医療機関に依頼せざるを得ない状況に陥る危険性も念頭におき、島根県透析医会は2020年4月から月1回独自にCOVID-19感染症対策に係る透析医療機関アンケート調査票を実施しています。

島根県内全透析施設に（1）透析の実施状況、（2）感染疑い患者（濃厚接触者も含む）や軽症患者を隔離透析するための対応、（3）緊急時の透析患者の入院受け入れに関して、（4）自院での感染者の発生や感染者を受け入れた場合の非感染者の他院への転院について、（5）透析スタッフの感染等により、自院での透析が困難になった場合の対応、（6）旅行透析の受け入れの可能性とその条件等、（7）COVID-19対策マニュアルの整備に関して、（8）ガウン、フェイスシールド、手袋、マスクの備蓄数、についてアンケート調査を行っています。

第三波が襲来し、これからの季節はインフルエンザの流行にも備える必要があります。日本透析医学会、日本透析医会、日本腎臓学会から提案された「無症状の透析患者に対するSARS-CoV-2のPCR検査の適応基準」に加えて、新型コロナの特性、すなわち発症前の高い感染性を考慮し、保健所経由の行政検査以外にPCR検査を行いうる体制の整備・構築に重点を置く必要があります。透析施設ではPCR検査に基づく早期診断と隔離に重点を置く「感染拡大の防止」、「診療機能の抑制・停止の回避」など、総合的なリスクマネジメントが要求されますが、島根大学病院では島根県全域にわたるPCR検査の委託検査を開始し、必要時にタイミングを逃すことなく実施できるPCR検査体制を構築しました。島根県透析医会でもその情報を共有し、各施設に有事に迅速に対

応できるよう体制整備を依頼しました。

前述の厚生労働省からの通達の中には「各都道府県においては、新型コロナウイルス感染症対策を協議する協議会に透析医療の専門家等を参画させ、透析患者が新型コロナウイルスに感染し、入院治療が必要となった場合や新型コロナウイルス感染症が重症化した場合を想定し、透析治療を行うことができる新型コロナウイルス感染症の入院患者、重症患者受入医療機関の設定を行うなど病床の確保に努めることとする」との記載があり、島根県透析医会会長が島根県広域入院調整本部における透析医療のリエゾンとして活動するよう要請がありました。島根県では2020年12月25日現在、コロナウイルス感染透析患者を受け入れた施設はなく、実際に発生した際の患者フロー、施設間の患者搬送、施設での受け入れ態勢、施設内のゾーニングなど定期的に確認・検討すべき事項が散在することも事実であり、上記アンケート調査で県下30施設の状況を把握し、各施設間、島根県健康福祉部、広域入院調整本部と情報共有し、透析患者や透析スタッフにコロナウイルス感染が発症した際には、適正な透析医療を提供していきたいと思えます。

おわりに

近年の透析医療には、透析患者の高齢化、メンタルケア、透析施設の経営などの様々な問題点があり、そこに新型コロナウイルス感染症拡大という更なる危機が迫ってきています。島根県透析医会は引き続き施設間の連携を良くし、島根県全体で困難に立ち向かっていく体制を整えていきたいと考えています。日本透析医会の会員の先生方におかれましては、今後とも島根県透析医会に対してご指導、ご支援賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

福島県支部だより

熊川健二郎

1 はじめに

今年は東日本大震災より丸10年になります。当時、携帯電話が繋がらず、連絡に困難がありました。この10年間で一番変化したのは、画像をとりこめ、かつ地震速報を発するスマホが普及し、災害時の通信手段として利用できるということでしょうか。震災後、通信手段は何が一番良いかということで、衛生電話、MCA無線を日本腎臓学会の義援金にて各施設の希望に応じて配布。更に日本透析医会の義援金でライトカード（透析条件、感染症、禁忌薬などが記載されている）を配布しました。年2回、福島県透析医療災害対策連絡会議を開催し、訓練実施内容、MCA無線のバッテリーの交換状況など報告しています。

令和元年10月の台風19号の水害時対応について当事者の先生に経験談を話していただき、電源の確保、災害に特化した自衛隊の力強い援助、地域の対策本部との日頃の繋がり的重要性を学びました。

郡山市の日東病院で昭和45年血液透析が開始され、同年、福島県腎臓病協議会が発足50周年に当たります。令和2年5月17日に全国腎臓病協議会が開催予定でしたが、新型コロナウイルスの影響で中止となりました。

2 活動報告

令和2年7月に予定していた福島県透析医会の開催が、新型コロナウイルスの影響で中止となりました。そのため、令和2年10月3日にWEB開催された日本透析医会支部長会報告の一部、福島県透析医会のCOVID-19対応策（鈴木一裕先生報告）、透析保険診査員懇談会の抜粋を送付しました。予定していた草津総合病院の西尾利樹先生の特別公演は令和3年の7月頃にWEB講演会の予定としました。

コロナ禍の中で、WEB会議や講演という新たな手段を得たのは不幸中の幸いというべきでしょうか。

そんな中で、令和2年11月10日「第6回災害時の透析医療を考える会」では会員である谷病院の谷良裕先生に「令和元年台風19号による浸水被害を経験して」を講演していただき会員への水害対策について非常に参考となりました。台風19号での福島県内の被害は断水、停電などで計5

病院が被災しました。ちなみに前回の支部だよりでは平成26年5月15日の県中地区透析施設災害対策会議、福島県臨床工学技士会、日本透析医会福島県支部の共催による「第一回災害時の透析医療を考える会」の報告をしました。(VOL.30 No.1 182~183)今回は第1回~5回までの演題名を記載します。

“災害時の透析医療を考える会”

第1回 平成26年5月15日 震災時、透析医療を陰で支えてくれた方々の声

- | | |
|---------------------------|--------|
| ① 医薬品卸の役割と震災時の状況と対応 | 恒和薬品 |
| ② 東日本大震災時の医療機器物流状況と対応について | サンセイ医機 |
| ③ 東日本大震災時の経験~災害時の物流対応と対策 | ニプロ |

第2回 平成27年9月15日

- | | |
|-----------------------------|--------|
| ① 東日本大震災における保健所の対応 | 郡山市保健所 |
| ② 東日本大震災における対応及び今後の対策について | 郡山市水道局 |
| ③ 震災時のライフライン対応~東日本大震災の経験から~ | 東北電力 |

第3回 平成28年4月14日

震災時におけるマスコミの対応

- | | |
|-----|---------|
| 新聞 | 福島民報社 |
| テレビ | 福島中央テレビ |
| ラジオ | ラジオ福島 |

第4回 平成29年3月16日

- | | |
|---------------------|---------|
| ① 東日本大震災における生産復旧対応 | トーアエイヨー |
| ② 震災時の調剤薬局としての対応と役割 | ふたば薬局 |
| ③ 震災時の病院薬局としての対応と役割 | 寿泉堂総合病院 |

第5回 平成30年3月15日

特別講演

熊本地震における JHAT の活動と課題

- | |
|-------------------|
| 神奈川工科大学工学部臨床工学科教授 |
| 山家 敏彦先生 |

3 おわりに

コロナ禍の中で透析患者さんと職員をどう守るのか、我々に与えられた使命は大きいが会員の力を結集して乗り越えましょう。

最後に透析医会福島県支部の歴史と平成11年~令和2年迄の特別講演演題を提示しました。

日本透析医会福井県支部 特別講演演題表

設立総会	平成 8 年 6 月 8 日 (土) (社) 日本透析医会福井県支部会則制定 会長：阿部幸男 副会長：白岩康夫 事務局 加藤義朋 特別講演なし 透析保険審査に関する懇談会に出席 白岩康夫
第 1 回 支部総会	平成 10 年 7 月 25 日 (土) 第 1 回日本透析医会福井県支部総会開催 役員改選 会長：白岩康夫 副会長：金田 浩 事務局：加藤義朋 特別講演なし 透析保険審査に関する懇談会報告
特別講演 第 1 回	平成 11 年 10 月 30 日 (土) (社) 日本透析医会常任理事 鈴木 満先生 『透析医療の課題』
第 2 回	平成 12 年 2 月 26 日 (土) 順天堂大学腎臓内科教授 富野康日己先生 『透析患者の心のケア』
第 3 回	平成 12 年 11 月 18 日 (土) 永人会病院腎センター 石橋 充先生 『血液透析の至適性』
第 4 回	平成 13 年 11 月 10 日 (土) 医療法人宏人会理事長 関野 宏先生 『要介護透析患者への対応』
第 5 回	平成 14 年 8 月 24 日 (土) (社) 日本透析医会会長 山崎 親雄先生 『これからの透析と透析医会活動』
第 6 回	平成 15 年 7 月 26 日 (土) (株) 医療経営戦略研究所所長 桜堂 渉先生 『今後の医療経済と透析医療』
第 7 回	平成 16 年 7 月 17 日 (土) (医) かもめクリニック理事長 金田 浩先生 『長時間透析の臨床効果』
第 8 回	平成 18 年 9 月 16 日 (土) (株) 医療経営戦略研究所所長 桜堂 渉先生 『透析医療環境変化に伴う組織戦略～診療報酬改定と今後の対応～』
第 9 回	平成 19 年 6 月 9 日 (土) 府中腎クリニック院長 赤塚東司雄先生 『巨大災害と透析医療 その対策と進化』
第 10 回	平成 20 年 6 月 7 日 (土) みはま病院 ME 部部长 武田 稔男先生 『災害時の透析医療ネットワークとその活動報告』
第 11 回	平成 21 年 3 月 28 日 (土) 札幌北クリニック院長 大平 整爾先生 『透析患者の生と死 透析導入, 非導入, 継続ならびに中止』
第 12 回	平成 21 年 7 月 4 日 (土) 増子クリニック院長 山崎 親雄先生 『透析医療提供システムの維持』
第 13 回	平成 22 年 3 月 13 日 (土) 秋田大学医学部腎置換医療学講座教授 佐藤 滋先生 『CKD・透析・腎移植の最近の話題』
第 14 回	平成 22 年 7 月 17 日 (土) (株) 医療経営戦略研究所代表取締役 桜堂 渉先生 『透析医療経営・システムの未来—診療報酬抑制下における未来のシナリオ』
第 15 回	平成 24 年 7 月 29 日 (日) 明楽会くまクリニック院長 隈 博政先生 『災害時の人工透析医療提供制度の確保』
第 16 回	平成 25 年 7 月 27 日 (土) 特定医療法人仁真会理事長 山川 智之先生 『透析医療を取り巻く医療情勢～今後の透析医療についての考え方～』
第 17 回	平成 26 年 9 月 28 日 (日) 東京慈恵医科大学附属病院腎・高血圧 横山啓太郎先生 『CKD-MBD について』
第 18 回	平成 27 年 7 月 21 日 (日) 医療法人豊済会理事長 菊地 勘先生 『透析患者の死因第 2 位である感染症～透析施設の必要な感染対策とは～』
第 19 回	平成 28 年 7 月 10 日 (日) 独立行政法人地域医療機能推進機構 佐藤 元美先生 『透析患者の末梢動脈疾患に対する取り組み』 中京病院腎臓内科・透析センター長
第 20 回	平成 29 年 7 月 9 日 (日) 医療法人社団大誠会サンシャイン M & D クリニックデンタル副院長 毛利 謙三先生 『透析患者の口腔健康管理～最近の歯科トピックを踏まえて～』
第 21 回	平成 30 年 7 月 22 日 (日) 知邑舎メディカルサテライト岩倉透析 長尾 尋智先生 『わかりやすい I-HDF の原理と臨床効果』 室長・看護部長
第 22 回	令和元年 7 月 28 日 (日) 大阪大学大学院医学系研究科腎疾患臓器連関制御学寄付講座助教 坂口 悠介先生 『透析患者のマグネシウムの fine tuning を目指して』

常任理事会だより

山川智之

本稿では、前号で報告後 2020 年 11 月 20 日, 12 月 18 日, 2021 年 1 月 22 日, 2 月 26 日 (いずれも WEB 開催) に開催された計 4 回の常任理事会の内容のうち主なものをお伝えするとともに, 日本透析医会の主な活動について, 執筆時点の 2021 年 3 月下旬までの当会の動きとして報告させていただきます。

1. 新型コロナウイルス感染症に対する対応について

前回, 本欄でご報告した 11 月上旬時点は第 3 波が始まり患者が急増しつつあった状況でしたが, その後第 1 波, 第 2 波をはるかに上回る感染者数の増加により都市部の医療機関は, 極めて逼迫した状況となりました。

COVID-19 透析患者も 11 月以降急増, 年末以降は 1 週間で 100 人前後の増加が続きました。透析患者については, 症状の程度に関わらず入院が原則となっておりますが, 都市部では透析患者の入院調整が極めて困難な状況となりました。

この間, 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会新型コロナウイルス感染対策合同委員会では行政と連携, 協議しながら対応するとともに, 再三透析施設および透析医療従事者に対する注意喚起をメール, ホームページ等で行いました。

幸い 1 月 13 日の緊急事態宣言発令以降, 全体の感染者数は減少し, COVID-19 透析患者についても 2 月の後半になりようやく減少傾向を見せるようになりました。透析医療施設における徹底した感染対策が功を奏したと思われます。会員施設を始めとする透析医療機関の努力に対する感謝とともに, 今後もクラスター発生防止のために引き続き対応をよろしくお願い申し上げます。

以上を含めた日本透析医会および新型コロナウイルス感染対策合同委員会の活動の詳細を別表にお示しします (2021 年 3 月末までを報告)。

2. 日本透析医会研修セミナーについて

例年であれば, 2021 年 5 月 16 日 (日) に開催される日本透析医会総会と同時に春の研修セミナーを東京で開催することになっておりましたが, COVID-19 の状況が未だ見通せないことから, 今年の春の研修セミナーについても WEB 配信で行うこととなりました。詳細については, ホームページに掲載しております。

また、秋の研修セミナーについては、現時点では10月3日（日）に京都で開催予定としておりますが、COVID-19の状況によっては変更となる可能性があります。これについても決定次第、ご案内させていただきます。

3. 日本透析医会公募研究助成

日本透析医会は、例年、腎臓病、腎不全医療研究者に対する研究公募助成を行っておりますが、令和2年度の公募研究助成については、22件の応募があり、2021年1月22日開催の研究助成審査委員会において外部委員を含め厳正、慎重に審査し、2月26日開催の理事会で承認を経て、12課題に対し総額17,130千円を助成することといたしました。詳細については、ホームページに掲載しております。

別表 新型コロナウイルス感染症への取組状況

年月日	日本透析医会 新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ	日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会
11月 3日	【論文紹介 17】 「欧米の腎不全患者における COVID-19 の発生率と致死率について」(HP)	
6日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 (2020年11月6日時点)(HP)
10日	【論文紹介 18】 「COVID-19の感染を防ぐための物理的距離、フェイスマスク、およびアイガードの効果」(HP)	
13日	COVID-19の第3波に備えた透析施設での感染対策の徹底について(お願い)(HP)	透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 (2020年11月13日時点)(HP)
17日	【論文紹介 19】 「高齢者における BCG ワクチンの感染症に対するランダム化試験」(HP)	
19日		COVID-19 新規感染者数急増に伴う透析施設での感染対策の徹底について(お願い)(HP)
20日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 (2020年11月20日時点)(HP)
24日	【論文紹介 20】 「米国における COVID-19 重症患者の死亡に関連する因子」(HP) 日本医学連合会 COVID-19 expert opinion の公開について(HP)	
27日		COVID-19 透析患者の急増に伴う透析施設での患者教育および対策の徹底について(お願い)(HP) 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 (2020年11月27日時点)(HP)
28日		太田圭洋先生が合同委員会委員に就任
12月 1日	【論文紹介 21】 「SARS-CoV-2 感染入院患者における血清 25 (OH) D 濃度」(HP)	
4日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 (2020年12月4日時点)(HP)
8日	【論文紹介 22】 「ベルギーの血液透析施設における SARS-CoV-2 感染者の3か月間にわたる血清学的抗体価の推移」(HP)	
11日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 (2020年12月11日時点)(HP)
15日	【論文紹介 23】 「COVID-19 における急性腎障害の有病率と影響」(HP)	

年月日	日本透析医会 新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ	日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会
18日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 (2020年12月18日時点) (HP) COVID-19透析患者の新規感染者数急増に対する対策 へのご協力のお願い (HP)
22日	【論文紹介 24】 「集中治療室に入室する COVID-19 の転帰と既存の腎 疾患の関係について」 (HP)	
25日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 (2020年12月25日時点) (HP)
28日	東京区部災害時透析医療ネットワーク Web 区民公開 講座 「透析患者様における新型コロナウイルス感染の現状 と対策」 (HP)	
2021年		
1月 8日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の 登録数 (2021年1月7日時点) (HP) COVID-19透析患者の新規感染者数急増に対する対策 へのご協力について (お願い)
12日	【論文紹介 25】 「米国の透析患者の血清を用いて SARS-CoV-2 に対す る抗体陽性率を調査し、患者属性ごとの特徴を調べた 横断研究」 (HP)	
15日	新型コロナウイルス感染症の透析患者に対する医療提 供体制の整備について (お願い) (HP)	透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の 登録数 (2021年1月14日時点) (HP)
18日	感染症対策 e-ラーニング動画 「透析施設における感染症対策—飛沫感染・接触感染 の予防—」 (HP)	
19日	【論文紹介 26】 「COVID-19 を対象とした感染予防は透析用中心静脈 カテーテル関連感染症の劇的な減少と関連がある」 (HP)	
20日	【症例報告 4】 「COVID-19 に罹患した未入院中の外来通院血液透析 患者に緊急避難的に Oseltamivir (オセルタミビル) にて治療を試みた 1 例」 (HP)	新型コロナウイルス感染症透析患者の透析医療の確保 についての提言 (HP)
22日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の 登録数 (2021年1月21日時点) (HP)
26日	【論文紹介 27】 「米国透析患者における COVID-19 の危険因子と予後」 (HP)	
29日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の 登録数 (2021年1月28日時点) (HP)
2月 2日	【論文紹介 28】 「腹膜透析患者のケースシリーズ研究」 (HP)	
5日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の 登録数 (2021年2月4日時点) (HP)
9日	【論文紹介 29】 「COVID-19 と季節性インフルエンザの比較 背景情 報・罹患率・致死率—国民データベースによる後ろ向 きコホート研究—」 (HP)	
12日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の 登録数 (2021年2月11日時点) (HP)
16日	【論文紹介 30】 「COVID-19 に対する実験的治療：非盲検対照研究」 (HP)	
19日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の 登録数 (2021年2月18日時点) (HP)
22日		クラスターの発生防止のための感染対策徹底のお願い (HP)

年月日	日本透析医会 新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ	日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会
24日	【論文紹介 31】 「COVID-19 入院患者における RAS 阻害薬の中止と継続の効果の比較」(HP)	
26日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数(2021年2月25日時点)(HP)
3月 2日	【論文紹介 32】 「ファイザー社のメッセンジャー RNA ワクチンの効果と副反応を報告した論文」(HP) 透析施設における新型コロナウイルス感染症例報告について(支部長あてメール)	
5日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数(2021年3月4日時点)(HP)
9日	【論文紹介 33】 「Covid-19 患者に対するトシリズマブの効果～2つの臨床試験の結果から～」(HP)	
12日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数(2021年3月11日時点)(HP)
16日	透析施設における新型コロナウイルス感染症の症例報告様式の一部変更について(支部長あてメール) 【論文紹介 34】 「退院した患者における COVID-19 発症 6 ヶ月後の健康への影響：コホート研究」(HP)	透析施設における新型コロナウイルス感染症の症例報告様式の一部変更について(HP)
19日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数(2021年3月18日時点)(HP)
23日	【論文紹介 35】 「BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン効果の国家規模での調査」(HP)	
26日		透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数(2021年3月25日時点)(HP)
30日	【論文紹介 36】 「ICU に入室した重症 COVID-19 患者における静脈血栓塞栓症と大出血、早期の抗凝固療法の効果についての大規模観察研究」(HP)	

● 事業計画・収支予算 ●

令和3年2月26日（金）に開催された日本透析医会通常理事会において、令和3年度事業計画及び収支予算が承認されたので、その内容を掲載する。

令和3年度事業計画

公1 透析医療及び腎不全対策に関する調査研究、普及、教育研修事業

1. 調査研究事業

(1) 標準透析療法委員会

標準的な透析治療の質的向上に関する調査研究を行う。

- ① 透析療法に関する情報交換・共有を行うため支部長会を開催する。
- ② 透析療法の診療実態を調査し、診療向上のための対策を策定する。

(2) 腎不全対策委員会

CKD（慢性腎臓病）の早期発見のための社会システム作り、及びCKDに対する保存療法、透析（腹膜、血液）療法、腎移植まで広範に教育・啓発活動を行う。

1) CKD（慢性腎臓病）対策部会

- ① CKDの教育、普及・啓発に向けて関係団体及び関係機関と連携・協力して活動する。
- ② 全国腎臓病協議会、透析医療研究会と協同で血液透析患者の実態調査、及びその分析研究を行う。
（血液透析患者実態調査検討ワーキンググループ）

2) 在宅血液透析部会

多様化に対応した在宅血液透析の役割とそれに伴う諸問題について検討する。

- 通院困難な透析患者に対する治療の質と安全性を担保した在宅血液透析の在り方について、関連学会・研究会と連携し検討する。

(3) 医療経済委員会

透析医療に関する経済的、経営的な調査分析を行い、透析医療制度に関する調査研究を行う。

1) 制度調査部会

透析医療制度に関する調査研究を行う。

- 第25回透析医療費実態調査を実施する。

2) 経営検討部会

透析医療施設の経営問題に関して調査・検討を行う。

- ① 透析医療機関経営・施設実態調査（2年に1回）を実施する。
- ② 過疎地の透析医療機関の状況に関して情報収集を行う。
- ③ 透析排水管理に関する諸問題に関して検討を行う。

(4) 医療保険委員会

医療保険の透析療法に及ぼす影響調査を行う。

- ① 第26回透析保険審査委員懇談会を開催する。
- ② 今後の透析診療報酬の論点の検討を行う。

(5) 介護保険委員会

令和2年版高齢社会白書によると、令和元年10月1日現在、65歳以上の高齢者の割合は28.4%で、世界で最も高い高齢化率となっており、後期高齢者の割合は14.7%に達している。透析患者においては、高齢化はさらに深刻で、平成30年末時点で、透析患者の平均年齢は68.8歳、高齢化率67.9%、後期高齢者の割合は35.4%と報告されている。要介護問題を含め、高齢者腎不全患者の抱える問題を明らかにし、高齢腎不全患者が幸せな生活を送れる医療・介護体制構築に向けて、提言を行う。

(6) 透析医療の中長期的な在り方検討委員会

透析医療の現状を踏まえ、将来的に良質で効果的な透析医療提供体制の確保に向けて中長期的な将来構想等を検討する。

- ① 透析室における医師業務のタスクシフティングに関する検討を引き続き行う。
(透析におけるチーム医療に関する検討ワーキンググループ)
- ② 過疎地、人口減少地域等における透析医療の提供体制について、中長期的な視点から検討する。
(過疎地等の透析医療提供体制に関するワーキンググループ(仮称))

2. 普及事業

(1) 会誌編集委員会

透析医療にかかわる経済的問題・制度、及び医療安全・災害・感染症等への対策を中心に、また日常のタイムリーな問題を重要課題として提供することにより、透析医療の普及活動を目的としている。

- ① 機関誌（日本透析医会雑誌）の発行
 - ・年3回（4月、8月、12月）の定期的刊行
- ② 機関誌の充実
 - ・透析医療経済と災害対策問題を最重要課題として掲載
 - ・透析医療に関する最新・話題の学術論文の提供、各種実態調査報告・感染症等のタイムリーな掲載
 - ・一部図表のカラー化（病理組織、災害写真状況等）
- ③ 各種学術情報の提供
 - ・研修セミナー、医療制度等
- ④ その他
 - ・本会の公募研究助成による論文の発表
 - ・各支部での特別講演の掲載
 - ・時宜に適った特集号・別冊の発行

3. 教育研修事業

(1) 研修委員会

本会の目的に則り、春期（通常総会と同時開催）、秋期（地方での開催）の研修セミナーを主催する。更に各支部（都道府県透析医会）での研修に対して支援を行う。

① 研修セミナーの開催

春期（東京）及び秋期（京都）で開催し、講演内容は全て日本透析医会雑誌へ掲載する。

• 春期研修セミナー

新型コロナウイルス感染症の動向を踏まえ、WEB（動画配信）で開催する。

• 秋期研修セミナー

期日：令和3年10月3日（日）

会場：京都ブライトンホテル（京都府京都市）

② 関係学会・団体との教育研修協力

③ 地域医療システム確立のための都道府県単位で開催される研修会への支援

公2 透析医療及び腎不全対策に関する研究助成事業

1. 研究助成事業

(1) 研究助成審査委員会

- 腎不全医療、特に透析医療を推進する学術研究を広く公募し、研究助成を行う。

公3 透析医療及び腎不全対策に関する安全対策事業

1. 災害対策事業

(1) 災害時透析医療対策委員会

災害時情報ネットワークシステムの拡充・運用による災害時透析医療の体制整備を図るとともに、当システムの運用状況等を踏まえて、その課題、問題点等を抽出したうえで、システムの全面的見直しの検討を行う。

① 厚生労働省防災業務計画に基づく災害時協力体制の整備

② 災害時における緊急透析医療システムの運営

③ 「災害時情報ネットワーク」を軸とした災害時情報共有体制の整備・運営

- 第22回災害時情報ネットワーク会議開催及び情報伝達訓練

- サーバーの管理

- メーリングリストの運営

④ 透析医療災害対策マニュアルの作成を検討

⑤ 日本災害時透析医療協働支援チーム（JHAT）への参画、協力

2. 医療安全対策事業

(1) 医療安全対策委員会

透析医療にかかわる安全対策、特に感染防止対策及び医療事故対策の充実・強化を図る。

1) 感染防止対策部会

透析施設における新型コロナウイルス感染対策について、日本透析医会新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ、及び日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会新型コロナウイルス感染対策合同委員会を中心に、感染対策の徹底に努めるとともに、透析医療の確保を図る。

2) 医療事故対策部会

2013年12月に透析医療事故に関する実態調査を当部会が主体で行ったが、その後8年が経過し、透析医療の内容も変化している中で、再び医療事故調査アンケートを実施するため、前回アンケートの見直しを行い、全国の施設に送付し、その回答を分析し、透析医療の安全対策に資する。

令和3年度収支予算

正味財産増減予算書（令和3年4月1日から令和4年3月31日まで）

（単位：円）

勘定科目	令和3年度予算額 (A)	前年度予算額 (B)	対前年度比較増△減 (A) - (B)
I 一般正味財産増減の部			
1. 経常増減の部			
(1) 経常収益			
① 研究助成事業基金運用益 研究助成事業基金受取利息	20,000	20,000	0
② 受取入会金 受取入会金	120,000	300,000	△ 180,000
③ 受取会費 受取会費	88,750,000	90,200,000	△ 1,450,000
④ 受取寄付金 受取寄付金	12,700,000	20,000,000	△ 7,300,000
⑤ 事業収益 研修セミナー共済金	500,000	500,000	0
研修セミナー参加費	1,000,000	1,000,000	0
⑥ 雑収益 受取利息	1,000	1,000	0
経常収益計	103,091,000	112,021,000	△ 8,930,000
(2) 経常費用			
事業費			
調査研究, 普及, 教育研修事業	56,635,000	53,580,000	3,055,000
給与手当	8,610,000	8,460,000	150,000
法定福利費	1,280,000	1,340,000	△ 60,000
退職給付費用	203,000	464,000	△ 261,000
福利厚生費	40,000	40,000	0
会議費	1,310,000	1,450,000	△ 140,000
旅費交通費	5,095,000	5,350,000	△ 255,000
通信運搬費	1,495,000	1,645,000	△ 150,000
事務消耗品費	880,000	880,000	0
印刷製本費	12,420,000	13,000,000	△ 580,000
水道光熱費	100,000	100,000	0
家賃	1,810,000	1,685,000	125,000
原稿料	1,500,000	2,726,000	△ 1,226,000
講演料	1,112,000	—	1,112,000
諸会費	20,000	20,000	0
警備等委託費	400,000	400,000	0
ホームページ管理費	400,000	360,000	40,000
透析医療費実態調査費	2,000,000	2,500,000	△ 500,000
日本臓器移植ネットワーク会費	100,000	100,000	0
調査研究費	5,420,000	600,000	4,820,000
研修セミナー開催費	10,200,000	10,200,000	0
研修会等助成費	2,000,000	2,000,000	0
雑費	240,000	260,000	△ 20,000
研究助成事業	27,470,000	28,535,000	△ 1,065,000
給与手当	4,304,000	4,260,000	44,000

(単位：円)

勘定科目	令和3年度予算額 (A)	前年度予算額 (B)	対前年度比較増△減 (A) - (B)
法定福利費	640,000	640,000	0
退職給付費用	102,000	232,000	△ 130,000
福利厚生費	20,000	20,000	0
会議費	40,000	40,000	0
旅費交通費	60,000	60,000	0
通信運搬費	110,000	110,000	0
事務消耗品費	440,000	440,000	0
印刷製本費	60,000	100,000	△ 40,000
水道光熱費	50,000	50,000	0
家賃	904,000	843,000	61,000
謝金	250,000	250,000	0
諸会費	10,000	10,000	0
警備等委託費	200,000	200,000	0
ホームページ管理費	200,000	180,000	20,000
研究助成費	20,000,000	21,000,000	△ 1,000,000
雑費	80,000	100,000	△ 20,000
安全対策事業	15,379,000	17,507,000	△ 2,128,000
給与手当	2,152,000	2,130,000	22,000
法定福利費	320,000	320,000	0
退職給付費用	51,000	116,000	△ 65,000
福利厚生費	10,000	10,000	0
会議費	590,000	690,000	△ 100,000
旅費交通費	900,000	1,200,000	△ 300,000
通信運搬費	1,144,000	1,144,000	0
事務消耗品費	220,000	220,000	0
印刷製本費	830,000	1,850,000	△ 1,020,000
調査研究費	4,000,000	5,000,000	△ 1,000,000
水道光熱費	25,000	25,000	0
家賃	452,000	422,000	30,000
原稿料	300,000	0	300,000
諸会費	5,000	5,000	0
警備等委託費	100,000	100,000	0
ホームページ管理費	600,000	90,000	510,000
システム管理費	2,500,000	3,000,000	△ 500,000
災害発生時対応諸経費	1,100,000	1,100,000	0
雑費	80,000	85,000	△ 5,000
事業費計	99,484,000	99,622,000	△ 138,000
管理費			
給与手当	6,457,000	6,390,000	67,000
法定福利費	960,000	960,000	0
退職給付費用	152,000	348,000	△ 196,000
福利厚生費	30,000	30,000	0
会議費	50,000	500,000	△ 450,000
謝金	100,000	90,000	10,000
常任理事会費	3,600,000	3,600,000	0
理事会費	2,200,000	2,200,000	0
総会費	1,300,000	1,000,000	300,000
旅費交通費	100,000	1,000,000	△ 900,000
通信運搬費	150,000	150,000	0

(単位：円)

勘定科目	令和3年度予算額 (A)	前年度予算額 (B)	対前年度比較増△減 (A) - (B)
事務消耗品費	660,000	660,000	0
印刷製本費	90,000	150,000	△ 60,000
水道光熱費	75,000	75,000	0
家賃	1,357,000	1,265,000	92,000
会計委託費	1,100,000	1,100,000	0
警備等委託費	300,000	300,000	0
租税公課	2,000	2,000	0
慶弔費	50,000	50,000	0
諸会費	15,000	15,000	0
ホームページ管理費	300,000	270,000	30,000
雑費	120,000	135,000	△ 15,000
管理費計	19,168,000	20,290,000	△ 1,122,000
経常費用計	118,652,000	119,912,000	△ 1,260,000
当期経常増減額	△ 15,561,000	△ 7,891,000	△ 7,670,000
2. 経常外増減の部			
(1) 経常外収益			
経常外収益	0	0	0
経常外収益計	0	0	0
(2) 経常外費用			
経常外費用	0	0	0
経常外費用計	0	0	0
当期経常外増減額	0	0	0
当期一般正味財産増減額	△ 15,561,000	△ 7,891,000	△ 7,670,000
一般正味財産期首残高	192,015,805	199,906,805	△ 7,891,000
一般正味財産期末残高	176,454,805	192,015,805	△ 15,561,000
II 指定正味財産増減の部			
当期指定正味財産増減額	0	0	0
指定正味財産期首残高	0	0	0
指定正味財産期末残高	0	0	0
III 正味財産期末残高	176,454,805	192,015,805	△ 15,561,000

正味財産増減予算書内訳表（令和3年4月1日から令和4年3月31日まで）

科 目	公益目的事業会計					小 計	法人会計	内部取引消去	合 計
	調査研究、普及、教育研修事業	研究助成事業	安全対策事業	公益共通					
I 一般正味財産増減の部									
1. 経常増減の部									
(1) 経常収益									
研究助成事業基金運用益	0	20,000	0	0	0	20,000	0	0	20,000
研究助成事業基金受取利息	0	0	0	0	0	0	0	0	0
受取人会費	0	0	0	84,000	0	84,000	36,000	0	120,000
受取会費	0	0	0	0	0	0	0	0	0
受取寄付金	0	0	0	62,125,000	0	62,125,000	26,625,000	0	88,750,000
受取寄付金	0	0	0	0	0	0	0	0	0
事業収益	0	0	0	12,700,000	0	12,700,000	0	0	12,700,000
研修セミナー共催金	500,000	0	0	0	0	500,000	0	0	500,000
研修セミナー参加費	1,000,000	0	0	0	0	1,000,000	0	0	1,000,000
雑収益	0	0	0	0	0	0	0	0	0
受取利息	0	0	0	1,000	0	1,000	0	0	1,000
経常収益計	1,500,000	20,000	0	74,910,000	0	76,430,000	26,661,000	0	103,091,000
(2) 経常費用									
事業費									
給与手当	8,610,000	4,304,000	2,152,000	0	0	15,066,000	0	0	15,066,000
法定福利費	1,280,000	640,000	320,000	0	0	2,240,000	0	0	2,240,000
退職給付費用	203,000	102,000	51,000	0	0	356,000	0	0	356,000
福利厚生費	40,000	20,000	10,000	0	0	70,000	0	0	70,000
会議費	1,310,000	40,000	590,000	0	0	1,940,000	0	0	1,940,000
旅費交通費	5,095,000	60,000	900,000	0	0	6,055,000	0	0	6,055,000
通信運搬費	1,495,000	110,000	1,144,000	0	0	2,749,000	0	0	2,749,000
事務消耗品費	880,000	440,000	220,000	0	0	1,540,000	0	0	1,540,000
印刷製本費	12,420,000	60,000	830,000	0	0	13,310,000	0	0	13,310,000
水道光熱費	100,000	50,000	25,000	0	0	175,000	0	0	175,000
家賃	1,810,000	904,000	452,000	0	0	3,166,000	0	0	3,166,000
謝金	0	250,000	0	0	0	250,000	0	0	250,000
原稿料	1,500,000	0	300,000	0	0	1,800,000	0	0	1,800,000
講演料	1,112,000	0	0	0	0	1,112,000	0	0	1,112,000
諸会費	20,000	10,000	5,000	0	0	35,000	0	0	35,000
警備等委託費	400,000	200,000	100,000	0	0	700,000	0	0	700,000
ホームページ管理費	400,000	200,000	600,000	0	0	1,200,000	0	0	1,200,000
透析医療費実態調査費	2,000,000	0	0	0	0	2,000,000	0	0	2,000,000
日本臓器移植ネットワーク会費	100,000	0	0	0	0	100,000	0	0	100,000
調査研究費	5,420,000	0	4,000,000	0	0	9,420,000	0	0	9,420,000
研修セミナー開催費	10,200,000	0	0	0	0	10,200,000	0	0	10,200,000
研修会等助成費	2,000,000	0	0	0	0	2,000,000	0	0	2,000,000
研究助成費	0	20,000,000	0	0	0	20,000,000	0	0	20,000,000

(単位：円)

公益社団法人日本透析医会雑誌投稿規程

1. 本誌は、公益社団法人日本透析医会の機関誌であり、透析医療及び腎不全対策並びにその関連領域の進歩と公益に寄与することを目的とする。
 2. 投稿資格

筆頭著者は当会の会員とする。ただし、当会の会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. 本誌への投稿は、原著、総説、実態調査報告、公募研究報告、短報、症例報告、編集者への手紙、その他とする。
 4. 著作権について

本誌に掲載後の著作物に関する権利は、公益社団法人日本透析医会に帰属するものとする。

論文の内容については、著者が責任を負う。
 5. 原稿送付

原稿は、e-mail添付による投稿とする（e-mail: info@touseki-ikai.or.jp）。もしくは、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。

(送付先)

〒101-0041

東京都千代田区神田須田町 1-15-2 淡路建物ビル 2F

公益社団法人日本透析医会事務局
 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、原著、総説及び実態調査報告は12,000字、公募研究報告は8,000字、短報は3,200字、編集者への手紙は1,000字までとする。ただし、図表1枚につき400字を減ずる。
 - なお、症例報告は、以下のとおりとする。
 - ・症例報告は6,000字以内とし、要旨(600字以内)、緒言、症例、考察、結語、倫理的配慮、利益相反、文献の形式とする。
 - ・個人情報に配慮し、個人を特定できないよう十分な匿名化を行う。
 - ・倫理的配慮には、患者及び家族より文書同意を得ていることを記載する。
 - ・医薬品の適応外使用や未承認治療を行った報告は、倫理審査を経ていることを記載する。
- (2) 原稿は、邦文とし、横書き、口語体、平仮名、当用漢字、現代仮名使いを使用する。
 - ① 原著として投稿する場合は、要旨(600字以内)、緒言、対象・方法、結果、考察、結語、利益相反、文献の形式とする。
 - ② 総説、その他は、特に形式を定めないが、最初に要旨(600字以内)を記載する。総説の引用文献は、読者に教育的で有用なものを選ぶ。
 - 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、総説、公募研究報告には題名、著者名に英文を併記する。
 - (3) 邦文の標題を、図は下方に、表は上方に付ける。表中では縦線は入れない。各図表には簡潔な説明を付け、そこに表中で使用されている略語のフルスペルを記載する。

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) 図表は本文中に入れ込まず、挿入箇所を本文中に明記する。
 - (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。

なお、薬剤名は一般名とし、必要な場合は商標名を括弧内に記載する。
 - (7) 度量衡は国際単位(SI)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) 略語を使用する場合には、初出の箇所で正式名称を用いた後に括弧書きでフルスペルを記載し、略語を定

義する。要旨にも略語を用いることができるが、本文で同じ略語を用いる場合においても、本文の初出時に再度定義する。

(例) 慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD)

(9) 引用文献数は、原則として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名以上の場合は3名まで記載し、以下は「他」、または「et al.」として省略)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名以上の場合は3名まで記載し、以下は「他」、または「et al.」として省略)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(外国雑誌はIndex Medicus, 邦文雑誌は出典雑誌の定める略名)で記載する。ただし、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 電子ジャーナルの引用は、雑誌に準じ最後に、論文番号. doi:(アクセス日)を付記する。

④ 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)の順に記載する。

(例) 厚生労働省「医薬品の薬価収載等について」
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/01/dl/s0114-7a.pdf> (2009/2/12)

12. 倫理

(1) ヒトを対象とする調査研究は、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」を遵守すること。その他、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「研究機関

等における動物実験等の実施に関する基本指針」等、最新の文部科学省・厚生労働省の医学研究に関する倫理指針に準拠していることを論文中に明記する。また、倫理委員会より承認を得た場合は、その旨及びその承認番号を論文中に明記する。

(2) 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「日本透析医会雑誌:自己申告による利益相反(COI)報告書」(別紙1)を提出する。また、本文の末尾にも記載する。申告すべきものがない場合は、「利益相反自己申告:申告すべきものなし」と記載する。

共著者がいる場合、筆頭著者は論文提出時に全員の出版合意「筆頭著者ならびに共著者の同意書」(別紙2)及び「日本透析医会雑誌:自己申告による利益相反(COI)報告書」を取りまとめて提出する。

14. 多重投稿(出版), 盗用, 及び捏造

多重投稿(出版), 盗用, 及び捏造が認められた場合には、掲載を取り消すことがある。

総説などにおいて、すでに投稿(出版)された論文と内容・構成が著しく重複する場合には、投稿の際にその旨を会誌編集委員会に申告する。また、新たに加筆修正されたものであれば、その旨を論文末尾に記載する。その論文を多重投稿(出版)とみなすか否かは会誌編集委員会で決定する。

附則

1. 本規程は、平成31年2月22日から施行する。
(平成31年2月22日理事会決議)

附則

1. 本規程は、令和2年2月28日から施行する。
(令和2年2月28日理事会決議)

附則

1. 本規程は、令和3年2月26日から施行する。
(令和3年2月26日理事会決議)

別紙 1

日本透析医会雑誌：自己申告による利益相反（COI）報告書

（著者全員について、投稿又は発表時点の前の年から過去3年間分及び投稿又は発表時点までの期間を対象に、発表内容に関係する企業・組織又は団体との利益相反状態を1人ずつ、1年ごとに責任著者が取りまとめて提出）

申告期間： 年 月 日 ～ 年 月 日（年は1月1日～12月31日とする。）

著者名：

論文題名：

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100万円以上）	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100万円以上）	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	

（本報告書は、申告日より5年間保管されます。）

（申告日） 年 月 日

申告者（署名捺印）

㊞

別紙2

年 月 日

筆頭著者ならびに共著者の同意書

日本透析医会 会誌編集委員会委員長 殿

論文カテゴリー：該当欄に☑を記載

- | | | |
|---------------------------------|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 原 著 | <input type="checkbox"/> 総説（研修セミナー講演報告書を含む。） | |
| <input type="checkbox"/> 実態調査報告 | <input type="checkbox"/> 委員会・会議報告書 | <input type="checkbox"/> 公募研究助成報告 |
| <input type="checkbox"/> 短報 | <input type="checkbox"/> 症例報告 | <input type="checkbox"/> 支部の特別講演抄録 |
| <input type="checkbox"/> 支部だより | <input type="checkbox"/> 編集者への手紙 | <input type="checkbox"/> その他 |

タイトル： _____

筆頭著者氏名（自筆）： _____

代表著者氏名（筆頭著者と同じ場合は記載不要）： _____

上記論文の日本透析医会雑誌への掲載にあたり、論文の内容と投稿に同意すること、また著作物に関する権利は公益社団法人日本透析医会に帰属することなどについて、共著者全員の同意を得ていることを証明するため、共著者全員の自筆署名を提出いたします。

共 著 者 氏 名	署名日（ 年 月 日）
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	

（共著者が10名を超える場合には余白に記載してください。）

編集後記

この1年近くコロナ禍の中で学会，講演会がWEB開催になっており，最新の研究や新しい医療の情報収集もままならず，もどかしい今日この頃であります。

そのような中で，日本透析医会の例年行われています Current Topics 2020 が2020年10月にWEB開催（配信期間：10月15日～11月6日）されました。本号にその内容を掲載しています。透析医療のいろいろな現状としてVA治療，腎性貧血，腹膜透析，遠隔医療，災害の影響などに加え，今回は特に新型コロナウイルス感染症対策について解説いただきました。透析患者にもコロナ感染者が増加し，重症化し，亡くなる方がいることから大変参考になると考えます。医療安全の最近の問題として，東京都における透析排水管理に関する報告をしていただきました。臨床と研究として，心不全，悪性腫瘍，腸内細菌，ネフロン数とCKDなど臨床的に重要で大変興味がある論文を頂きました。

コロナ禍は第三波に見舞われましたが，コロナワクチン接種がいきわたらない限り，また変異株の出現も見られ，今後も第4波，第5波に見舞われることが予想されます。日頃の感染対策はもとより，ワクチン接種の徹底およびコロナ治療薬の確立が強く望まれます。

会誌編集委員 原田孝司

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. 36 No. 1 2021

令和3年4月30日 発行

発行人 秋 澤 忠 男
事務局 〒101-0041 東京都千代田区神田須田町 1-15-2
淡路建物ビル 2F
TEL 03-3255-6471
FAX 03-3255-6474
E-mail info@touseki-ikai.or.jp
ホームページアドレス
<http://www.touseki-ikai.or.jp/>

印刷所 (株)三秀舎
〒101-0047 東京都千代田区内神田 1-12-2
TEL 03-3292-2881
FAX 03-3292-2884