

特集：腎臓学この一年の進歩

血液浄化法

Progress in blood purification medicine in 2012

菅野義彦 吉田 理 林 松彦

Yoshihiko KANNO, Tadashi YOSHIDA, and Matsuhiko HAYASHI

透析療法の現況

2011 年末の統計調査においてわが国の慢性透析患者数は 304,592 人となり、初めて 30 万人を超えた。1990 年末に 10 万人、2000 年末に 20 万人を超えているので、ほぼ 10 年に 10 万人のペースで増加してきたが、前年度からの増加数は 6,340 人で、2002 年末より増加のペースが低下し続けている。新規導入患者も 2009 年(37,566 人)、2010 年(37,512 人)とわずかながら減少していたが、今年度は 38,893 人と 3 年ぶりに増加となった。これには統計調査の回収率改善が影響している可能性があるが、いずれにせよ従来の増加ペースとは明らかに変化していると思われる。2012 年は National Kidney Foundation から CKD の概念が提唱されて 10 年目にあたり、わが国における CKD キャンペーンの効果がみられつつあるものと解釈したい。こうした動向が今後どうなるかについて、中井らは、これまでの統計調査データから透析人口年間増加率を推定する回帰式を作成し、これに基づき将来の透析人口動態を予測している¹⁾。それによれば、わが国の透析人口は今後も増加を続けるもののそのペースはさらに低下し、今から 8 年後である 2021 年末の 348,873 人を最大として、その後減少に転じると推計された。その内訳を類推するための層別解析において、性別では女性の透析人口は早くも 2017 年に減少に転じるのに対し、男性の透析人口は全体が減少に転じた後の 2025 年でも増加傾向にあることが予想された。CKD の有病率でも男性が多いとされているため、今後の CKD 対策のポイントの一つと考えられる。

また、糖尿病性腎症を原疾患とする年間導入数も 2009 年をピークに減少が始まっているが、糖尿病性腎症由来の

透析人口も 2020 年より減少に転じる。これは、全体の透析人口が 2021 年にピークを迎えるのと並行した動きであり、向こう 10 年はやはり糖尿病性腎症の進行を抑制する対策が重要と言える。また、年齢については新規導入(平均年齢 67.8 歳)、人口全体(平均年齢 66.5 歳)も上昇の傾向が緩やかになっているが、これについては、75 歳以上の年齢層が 2021 年には減少すると予想されているのに対し、60~74 歳の層は今後も 2025 年に至るまで増加し続けると予想されている。この増加を支える世代の最後は 2025 年に 74 歳となる 1951 年生まれの人であるが、これより少し年上の年齢層というのはいわゆる団塊の世代にあたる。この世代に対して治療を集約することも透析人口の増加を抑制する一つの手段かもしれない。

CKD-MBD ガイドライン

2012 年の本誌でも触れられた CKD-MBD ガイドライン(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)が正式に発表された²⁾。2006 年に発表された透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインから 6 年ぶりの改訂である。カルシウム・リンの管理については旧版で示された 9 分割の図が継承されており、基本的な方針に変更はないが、治療のオプションとして、この 6 年間に普及している炭酸ランタンやシナカルセトが加わっている。この 9 分割図は、透析患者の透析前血清カルシウム値、リン値よりカルシウム・リンコントロールのバランスをわかりやすく示すもので、それぞれの状態に合わせて勧められる治療方針が記載されている。今回の改訂に伴って、この 9 分割図をさらに広く用いてもらうために、エクセル上で使用できるソフトウェアが透析学会会員に公開されている。これは、リン、カルシウム、intact PTH、ALP

入力フォーム

ID 2 施設

年月日 2012/11/19 (yyyy/mm/dd)

P 6.2

Ca 8.4

Alb 3.6

補正Ca 8.79999

Ca X P 52.07999

i-PTH

whole-PTH

ALP

P, Ca治療方法

7	4	1
8	5	2
9	6	3

判定

P, Ca治療方法 (2)

・Ca非含有P阻害薬、調整Caの開始/増量や、活性型ビタミンD製剤の増量/中止を検討する。調整PTH濃度が高値の場合には、シナカルセット投与量の増加/増量を考慮する。

2013/3/20

図 1 CKD-MBD ガイドライン活用ソフトの入力画面

の数値を入力すると、ガイドラインの 9 分割図のどの部分にあるのか、また、その際に調整すべき薬物についてのガイドが示される(図 1)。これだけであればソフトウェアなしでも自分で図を見ながら判断できるが、本ソフトウェア

では、継続的にデータを入力することにより、その患者のカルシウム・リンコントロールが 9 分割のどこにあるかという頻度が示され(図 2)、データの蓄積が無駄にならない。また、患者にとっても視覚的に自分の状態を捉えやすいので、食事や薬物のコンプライアンス向上が期待できる。

一方、副甲状腺機能の指標である intact PTH の目標値は旧版の 60~180 pg/mL から 60~240 pg/mL とややその範囲が広がった。これは、改訂までの間の 2009 年に発表された KDIGO のガイドライン³⁾で 120~580 pg/mL という非常に広い範囲が安全域として示されたことを考慮したものである。これは、旧版に従った治療が普及しているわが国の実情とかなり食い違うものであるが、元来、KDIGO のガイドラインはグローバルなもので、国際的な合意としての非常に大きな安全範囲(非危険域)を示すものであり、KDIGO のガイドラインを基にして各地域の事情に応じたいわばローカルガイドラインの策定が推奨されている。すなわち、わが国のガイドラインとしては旧版の上限 180 pg/mL が必ずしも不適切ではないという考えを維持しつつ、KDIGO が示した最新のグローバルエビデンスと、今回のガイドライン策定のためにわが国の統計資料で新たに解析した結果を踏まえて、上限が 240 pg/mL まで広がったものである。また、広く普及したシナカルセットの半減期が短く、intact PTH の日内変動が生じることから、シナカルセット内服患者の intact PTH 値は内服後 8 時間以上経過し

P, Ca治療管理[治療法]頻度集計

1	4	1
2	5	2
3	6	3

判定

120

2012/9/01

2012/11/01

120

2012/9/01

2012/11/01

1

2

図 2 CKD-MBD ガイドラインソフトの頻度表示画面

たものを評価対象とするという記載が添えられたほか、最近普及が進んでいる whole PTH も intact PTH=whole PTH \times 1.7 という換算式を用いることでこのガイドラインを使用できるとしている(活用ソフトウェアにもこれが反映されている)。

この領域に関しては、11月のアメリカ腎臓学会でシナカルセットに関する大規模研究の結果が発表された。学会での発表とほぼ同時に New England Journal of Medicine 誌に内容が掲載され⁴⁾、今回のアメリカ腎臓学会での主要トピックの一つであった。EVOLVE (EValuation Of cinacalcet hydrochloride therapy to Lower cardioVascular Events) 研究は、intact PTH が平均 693 pg/mL の中等度～重度二次性副甲状腺機能亢進症を呈する血液透析患者 3,883 例に対してシナカルセットの死亡、心血管イベントに対する抑制効果を検討したものである。約 21 カ月の追跡期間で一次エンドポイント(総死亡、心筋梗塞、不安定狭心症と心不全による入院)の発生数(シナカルセット群 1,935 例中 952 例、対照群 1,948 例中 938 例)に有意差はなく、シナカルセット群で低カルシウム血症や消化器系副作用が有意に多く発生したという結果になった。しかし本研究には本邦の現況といくつか異なる点があり、この結果をそのまま本邦でのシナカルセット治療に当てはめるには問題がある。まず 2 年以内に登録患者の半数近くが死亡していることであるが、本邦の血液透析患者での 2 年生存率はほぼ 80% で経過しており、透析医療そのものがかなり異なる可能性があり、シナカルセットそのものが本当に総死亡の発生に関与していたかどうか疑問が残る。元来、シナカルセットは副甲状腺機能亢進症に対する薬剤であり、少なくとも 2 年といった比較的短い期間では生命予後を左右するような効果を期待して投与する薬剤ではない。また、対照群のうち 440 例は市販のシナカルセットを服用しており、対照研究としても問題がある。少なくとも本研究結果により CKD-MBD ガイドラインに沿ったわが国の治療方針を継続することに問題は生じないと思われる。今後もこうした形で大規模スタディが発表されると思われるが、透析治療の内容、対象患者のプロフィールなどを本邦の現状に照らし合わせて日常診療に取り入れるかどうかを十分検討する必要がある。

診療報酬改定と血液透析の透析量に関する検討

2010 年の診療報酬改定では、在宅血液透析が大幅に加算されたほか、水質確保加算の新設など大きな動きがあったが、2012 年の改定では、人工腎臓慢性維持透析濾過(複雑

なもの)としていわゆる on-line HDF について、従来の人工腎臓点数に 50 点上乗せされる形で算定が可能になった。これに加えて適応症による治療制限が撤廃されたこと、on-line HDF が可能な機器は全自動での開始終了が可能であるため、今後急速に on-line HDF が普及していくことが予想される。また、水質確保加算が維持している水質のレベルによって二段階に分かれた。このことにより、従来は施設にもある程度の負担がかかっていた、より質の高い血液浄化を行うという方向に対して診療報酬が算定できるようになったため、この高い質を求める動きが加速して、前回の改定で注目された在宅血液透析といういわば透析量を増やす動きとともに、今後のわが国の血液浄化の進歩に 2 つの方向性が示されたと考えられる。

これについて、従来わが国では 1 回 4 時間週 3 回の血液透析が標準的に行われてきたが、患者の生活に合わせて透析量を調整する試みがいくつか報告されている。2012 年には透析量の多寡とその成績についての報告が多数みられた。わが国のデータからは、鈴木らが日本透析医学会統計調査委員会のデータを用いて、透析歴 5 年以上の患者 174,680 例では週当たりの透析時間が 240 分未満で 1 年後、5 年後の死亡リスクが上がり、270 分以上でリスクが低下することを示した⁵⁾。この傾向は層別解析でもみられ、年齢、ドライウエイト、血清アルブミン値、%クレアチニン産生速度、標準化蛋白異化率のいずれにもよらず、透析時間が死亡リスクに強く関連した。また血流量に関しては、180 mL/分以下で 1 年後、5 年後の死亡リスクが上がり、65 歳未満でドライウエイト 50 kg 以上の男性では 220 mL/分以上でリスクが低下することを示した。同様に Weinhandl らも、1,873 例の家庭透析患者(毎日透析)と 9,365 例の通院透析患者(週 3 回透析)を比較して死亡率がそれぞれ 19.2% と 21.7% であり、毎日透析を行うことにより総死亡のリスクを 13% 減らすことができるとしている⁶⁾。

Nesrallah らも同様に、週当たりの透析量による生命予後への影響を検討した。家庭透析群の平均透析時間は 1 回 7.4 \pm 0.9 時間の透析を週 4.8 \pm 1.1 回行っており、通院透析群では 1 回 3.9 \pm 0.3 時間と透析を週 3 回行っていた。家庭透析群では 338 例中 45 例(13%)が死亡したが、通院透析群では 1,388 例中 293 例(21%)が死亡しており、死亡に対するハザード比は 0.55 となった⁷⁾。さらに Lacson らは、同じ通院透析患者でも日中の 1 回 3.75 時間と夜間の 7.85 時間の透析を受けている患者群を比較した。2 年間の死亡率は日中の患者で 27% であったのに対し、夜間透析患者では 19% とハザード比が 0.75 となった⁸⁾。このように、透析

量の増加が生命予後に大きく関与する成績が示されたが、生命予後の改善効果ははっきりしないという同様の研究も報告されている。Suri らは、生命予後の改善には有意差を認めなかったが、QOL は大きく改善されたとしているが⁹⁾、Rocco らは、こうした効果もなくシャントトラブルが増加しただけという透析量の増加に対して否定的な考え方もみられた¹⁰⁾。鈴木らの報告を除けばすべて海外の成績であり、わが国の透析療法の現状と合わない部分も多いため、直接これをわが国の透析に当てはめるわけにはいかない。また、本来透析量に関しては「透析間に摂取した分を除去する」ものであるから、保存期腎不全期からの食事制限を継続することで透析回数を減らす試みもされているし、逆に食事制限をほとんど行わずに家庭透析や通院夜間長時間透析、さらには高血流量などで高透析量を提供する施設も増えつつある。現時点ではわが国からこうした透析量の増減による効果を大規模研究として行った報告はなく、各施設におけるさまざまな取り組みの結果が小規模で報告されているにすぎないが、こうした施設ごとの取り組みを何らかの形でまとめ上げることにより、従来一般的とされてきた 1 回 4 時間週 3 回の透析プロトコールと成績を on-line HDF も含めて比較検討する報告を期待したい。

血液浄化器の性能評価法 2012

2012 年に発表されたもう 1 つのガイドラインは血液浄化器の性能評価法である¹¹⁾。血液浄化療法に用いる種々の機器の進歩に平行して、1996 年以降、1999 年、2008 年に改訂されている。2008 年の改訂では 2006 年の診療報酬改定において透析膜が β_2 ミクログロブリンのクリアランス性能により I 型から V 型に分類されたが、透析医学会としては従来の内部濾過流量による分類を継続することとした。今回は診療報酬改定で on-line HDF が取り上げられたことを受け、性能評価に HDF を想定した性能評価を行う際の条件を提言している。また、血液回路や浄化器そのものの経時劣化に対しても言及しており、浄化器については実験開始 1 時間後に加えて、4 時間後の評価を義務づけるものとした。わが国の透析医療が高いレベルを保っている一つの要因は、性能が安定した浄化器が供給されていることであり、機器の進歩を支援する意味でも、機器の性能を正確に評価することの重要性は常に認識すべきである。

血液透析領域におけるその他の話題

透析領域における近年の話題としては、透析患者の糖尿病に対する治療に選択肢が加わったことがあげられる。数年前まではインスリンと一部の α グルコシダーゼ阻害薬以外の経口血糖降下薬は透析患者に使用できず、インスリンは透析日・非透析日での使い分けによるコンプライアンスの問題と低血糖の問題、 α グルコシダーゼ阻害薬については効果が不十分で副作用も多いことから、血糖コントロールの困難な症例が多く対応に苦慮することが多かった。しかしながらここ数年で、一部の速効型インスリン分泌促進薬（ミチグリニド、レパグリニド）、DDP (dipeptidyl peptidase)-4 阻害薬（ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン、アナグリプチン）といった経口血糖降下薬を使用することが可能になった。特に DDP-4 阻害薬の血糖降下作用は、血糖依存性であるために、単独使用においては低血糖を呈する可能性が少ないことが特徴であり、透析患者でも比較的安全に使用できると期待されている。実際に日本透析医学会総会でも、これらの経口血糖降下薬の投与により良好なコントロールが得られた報告、インスリン使用から離脱できた報告が小規模ながら多数みられた。もちろん長期予後に対する効果や長期使用に対する安全性については今後の検討が必要になってくるが、透析患者にとっては大きな朗報と言える。

また、糖尿病治療についての考え方についても少しずつ変化がみられている。特にこれまで血糖コントロールの指標として広く用いられてきたグリコヘモグロビンに代わるグリコアルブミンの有用性に注目が集まっている。ヘモグロビンもアルブミンも透析患者においては変動が大きいことから、血糖コントロールの指標として優れているのはグリコヘモグロビンなのかグリコアルブミンなのか、はたまた血糖値そのものなのかという議論が続けられてきたが、ようやくグリコアルブミンの使用を第一とする根拠となる報告¹²⁾がみられ、これを支持する方針が定まりつつある。また、こうした指標を用いたコントロールそのものについても、従来の高血糖を避けて厳格なコントロールを行うことよりも、低血糖によるリスクを重視するという方向転換がみられそうである。こうした流れについては、日本透析医学会より「血液透析患者の糖尿病治療ガイド」が発表される予定である。

2009 年度より厚生労働省の難治性疾患克服事業として調査が行われてきたカルシフィラキシスに関して診断基準が提示された(表)¹³⁾。カルシフィラキシスは稀少疾患であ

表 カルシフィラキス診断基準案

以下の臨床症状 2 項目と皮膚病理所見を満たす場合、または臨床症状 3 項目を満たす場合カルシフィラキスと診断される。

【臨床症状】

1. 慢性腎臓病で透析中、または糸球体濾過率 15 mL/min 以下の症例
2. 周囲に有痛性紫斑を伴う、2 カ所以上の皮膚の有痛性難治性潰瘍^{注1}
3. 体幹部、上腕、前腕、大腿、下腿、陰茎に発症する、周囲に有痛性紫斑を伴う皮膚の有痛性難治性潰瘍

【皮膚病理所見】

皮膚生検は、可能な場合に実施する^{注2}。臨床症状の 2 項目を満たす場合、他の疾患との鑑別困難な場合は、特に皮膚生検を行うことを推奨する。特徴的な皮膚生検所見は下記の通りである。

皮膚の壊死、潰瘍形成とともに、皮下脂肪組織ないし真皮の小～中動脈における、中膜、内弾性板側を中心とした石灰化、および、浮腫性内膜肥厚による内腔の同心円状狭窄所見を認める。

注：特に潰瘍、紫斑がきわめて強い疼痛を伴うことは重要な症状である。

注 1：有痛性紫斑で発症し、潰瘍を形成せずに消退する症例の報告もあるが、その場合は疼痛対策以外臨床で大きな問題とならないことから、潰瘍形成を診断基準とした。

注 2：皮膚生検自体が病変の増悪を生じる可能性があるため、慎重に行う必要がある。なお、治療として病巣搔爬を行う場合が多く、その際得られた皮膚標本で、通常は病理診断を実施可能である。

るが、その理由の一つとして疾患そのものが透析医にもほとんど認知されておらず、発見診断されていないということも考えられている。今回全国調査の結果 67 例が申告されたが、これを基に診断基準が提案されたことで、疾患概念が固定されるとともに認知度が高まり、今後は確実な診断により専門医受診が増加し、さまざまな知見が蓄積されていくと期待できる。また事業の一部として行われた症例対照研究では、ワルファリン内服歴と低アルブミン血症が強い危険因子として同定された¹⁴⁾。欧米の既報では血清カルシウム濃度やカルシウム・リン積などが危険因子として指摘されているものの、ワルファリンに関しては報告がなく、新たな知見として非常に注目されている。

もう一つトピックをあげるとすれば、L-カルニチンであろう。カルニチンは生体の脂質代謝に関与するビタミン様物質で、アミノ酸から生合成される誘導体であり、透析患者では摂取しづらい牛肉、羊肉に多く含まれている。また透析により除去されるため、従来より透析患者における低

カルニチン血症が指摘されていたが、製剤としては成人に対する保険適用はなく、一部の施設でサプリメントを購入する形で投与されてきた。今回透析患者の低カルニチン血症に由来する症状に対してカルニチン製剤の保険適用が認可されたため、保険診療としてカルニチン製剤を投与することが可能になった。これまでサプリメント製剤としてのカルニチン投与によりさまざまな効果が報告されているが、比較的古いものが多く、近年における高性能の透析療法における除去率も含め、今後の検討が必要とされている。実際に投与方法についても一定の見解が得られておらず、各施設においてさまざまな試みがなされており、その結果について本年度の日本透析医学会学術総会において多数の報告があった。筋症状や透析後半の血圧低下に対する効果が期待されているが、その効果は本年の報告を見る限りでは一定とは言えず、今後の検討が必要と思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 中井 滋, 若井建志, 山縣邦弘, 井関邦敏, 椿原美治, 日本透析医学会統計調査委員会, わが国の慢性維持透析人口将来推計の試み. 日透医会誌 2012; 45: 599-613.
2. 秋澤忠男, 平方秀樹, 友 雅司, 他. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 日透医会誌 2012; 45: 301-356.
3. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 00(Suppl): S1-130.
4. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012 Nov 3. [Epub ahead of print]
5. 鈴木一之, 井関邦敏, 中井 滋, 他. 透析条件・透析量と生命予後 患者背景別の検討. 日透医会誌 2012; 45: 143-155.
6. Weinhandl ED, Liu J, Gilbertson DT, Arneson TJ, Collins AJ. Survival in daily home hemodialysis and matched thrice-weekly in-center hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 895-904.
7. Nesrallah GE, Lindsay RM, Cuerden MS, et al. Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 696-705.
8. Lacson E, Xu J, Suri RS, et al. Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 687-695.
9. Suri RS, Lindsay RM, Bieber BA, et al. A multinational cohort study of in-center daily hemodialysis and patient

- survival. *Kidney Int* 2012 Sep 12. [Epub ahead of print]
10. Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis : the frequent hemodialysis network nocturnal trial. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 1080-1091.
 11. 川西秀樹, 峰島三千男, 平方秀樹, 秋澤忠男, 日本透析医学会学術委員会血液浄化療法の機能効率に関する小委員会. 血液浄化器の性能評価法 2012. *日透医会誌* 2012 ; 45 : 435-445.
 12. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes : effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 896-903.
 13. 林 松彦, 高松一郎, 吉田 理, 他. 全国調査に基づくカルシフィラキシス診断基準の提案. *日透医会誌* 2012 ; 45 : 551-557.
 14. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1580-1584.