

当院でも透析を行っており世界最新の動向を知りたかったのでまとめてみました。当院は僻地にある 80 床の病院で、診療だけではせいぜいよくてトントンです。診療部門に加え、透析と検診も行うことにより過去 20 年間ずっと黒字経営でした。透析により安定した収入となります。

観光客向けの一時透析も行っています。以前、病院駐車場で、透析をしているらしいやくざの「親分、こんなところに透析がありますよ」「おう、こりゃ助かるなあ」という会話を聞いてしまい、思わず身震いしました。

透析は 1 年目の研修医の頃、回ったのですが、大腿静脈穿刺なんてまだやったこともないのに、他に先生がいないからとやらされて、さっぱり入らず、小生にとって透析はほとんど恐怖体験でした。ただ婦長さんが美人でとてもやさしかったなあ。Dialyser のしくみも分からず泥縄で本を読んで不均衡症候群とか限外濾過とか必死で勉強した懐かしい思い出があります。

この NEJM の総説で一番驚いたのは、透析患者の 1 年死亡率の比較です。なんと、日本 6.6%、ヨーロッパ 15.6%、米国 21.7% ということです。日本の透析ってそんなに質が高いのか、米国の 1 年死亡率 21.7% ってまるで癌に罹るようなものだなあと驚きました。米国では、日本のように血管アクセスに AV fistula を使うのでなく人工血管を使うらしく、これが高い感染率、死亡率につながるようです。また米国の透析時間が短いことも一因のようです。

小生今まで、医学が発達すれば透析回数は当然、現在の週 3 日、1 日 4 時間から、週 1 日位になっていくのだろうと思いこんでいました。1980 年代に米国で、Kt/V urea (ケーティール・オーバー・ブイ : 患者の体水分量 V (ml) の何倍の体水分量が時間 t の間に完全浄化されたかを見る指標、普通 1.4 以上) を保ったまま透析時間を減らしてみたところ逆に患者の寿命を縮めることになったそうです。そして現在ではなんと、毎日 8 時間から 12 時間、寝ている間に夜間透析を行うという動きさえあるそうです。

この総説でもう一つ驚いたのは、米国では、「DFC: Dialysis Facility Compare」と言ってウェブで全米の透析施設の質を比較することができることです。

下記が DFC のサイトです。

<http://www.cms.gov/dialysisfacilitycompare/>

(Dialysis Facility Compare、全米の透析施設比較のサイト)

透析施設の質比較に一体、何を指標としているのだろうと調べたところ、驚いたことに以下の 3 つでした。

透析施設の質比較指標

- ・ 至適ヘモグロビン 10.0 から 12.0g/dl の間でない患者の比率。
- ・ UPR (尿素除去率) 65%以上である患者の比率
- ・ 患者生存率

なお UPR (尿素除去率) とは (透析前 BUN - 透析後 BUN) / 透析前 BUN 慢性疾患でヘモグロビン値は 11 から 12 の間でなければならないというのは、NEJM, March 10, 2005 の「慢性疾患の貧血 : Anemia of Chronic Disease」に詳しく書いてあります (TFC:080703010)。

これによると、透析患者 10 万人で Hb が 8 以下の患者と 10 から 11 死亡率の odds は倍にもなるそうで、透析患者では Ht を 33 から 36 に保つと死亡率は最も少ないとのこと。しかし Hb を決して正常値にしてはならないのだそうです (死亡率が逆に増加する)。だから「慢性疾患では Hb を 11 から 12 に ! それ以上でもそれ以下でも不可」だそうです。だから erythropoietin を投与しすぎてもいけないわけです。

小生、アメリカってグアムとサイパンしか行ったことが無い (情けない) ので、適当にマサチューセッツ州ボストンの 25 マイル圏内の病院で検索し、Brookline Dialysis という所と、天下の Massachusetts General Hospital で比較してみました。

- ・ ヘモグロビン 10 以下の患者の割合
全米平均 3%、
Massachusetts General Hospital 17%
Brookline Dialysis 3%

- ヘモグロビン 12 以上の患者の割合
全米平均 16%
Massachusetts General Hospital 0%
Brookline Dialysis 4%

- ・ UPR (尿素除去率) 65%以上の患者の割合

| | |
|--------------------------------|------|
| 全米平均 | 96% |
| Massachusetts General Hospital | 100% |
| Brookline Dialysis | 99% |

・患者生存率（2006年から2009年）

| | |
|---|------|
| 全米で優良病院 441 施設、平均並み 3995 施設、不良病院 562 施設 | |
| Massachusetts General Hospital | 平均並み |
| Brookline Dialysis | 平均並み |

今回の NEJM の総説で問題にしているのは増え続ける透析の医療費です。1972 年から透析をメディケアでカバーし始めたのですが、当初は低コストで済んでいました。ところが治療患者数は増加の一途をたどり、また利益優先の透析産業が台頭しました。透析患者の選択は甘くなり、老人比率の増加、糖尿病患者、多くの合併症を持つ患者が増えました。

腎機能がまだ保たれているのに透析を開始してしまうことも特に 75 歳以上の患者で見られ今後は、末期腎症に対し、透析でなく保存治療、対症療法を行う選択肢も考えるべきであろうと述べています。

2008 年にメディケア改善法案

（MIPPA: Medicare improvements for Patients and Providers Act）が通りました。現在、米国では透析費用は「まるめ：bundled payment」ですが、透析中の薬剤については別請求できます。2011 年からはすべてが「まるめ」になります。（日本では erythropoietin はまるめと聞きました）。

となると透析中の過剰処方を極力避ける方向に向かうことになります。つまり薬剤を極力使わなくて済む合併症のない患者を選択していく（cherry-picking：えり好み買い）ことになるだろうとこの総説では危惧しています。

NEJM 総説「血液透析」最重要点は以下の 16 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

NEJM 総説「血液透析」最重要点

1. 透析は「電気化学的濃度勾配による半透膜を通しての分子拡散」
2. 透析時間は普通 4 時間、週 3 回。
3. 血流速 200ml から 400ml/分
4. 透析液速度は血流速の 2 倍。
5. 限外濾過は 10ml/kg/h 以下とする。

6. Kt/V urea は 1.4 以上とする。
7. 体重増加は 5%未満とする。
8. Hb を 10 から 12 に保て！
9. 尿素は好脂性でも好蛋白性でもないので分布容積は体水分量を反映。
10. 尿素除去量は Kt/V urea で計算、透析量決定に用いる。

11. 尿素除去量を保って透析時間減らすと死亡率高くなる。
12. 透析時間長いと生命予後良好。
13. 週 3 回透析より毎日夜間透析の方が生命予後良好。
14. 全米の透析施設比較は <http://www.cms.gov/dialysisfacilitycompare/>.
15. 透析患者の 1 年当たり死亡率、日本 6.6%、ヨーロッパ 15.6%、米国 21.7%。
16. 米国死亡率高値の原因は短い透析時間、シャント未普及、ナースが少ない。

.....

血液透析

Hemodialysis (Review Article: Medical Progress)

NEJM, Nov.4, 2010

H23 .1 西伊豆早朝カンファランス 仲田和正

著者：

Jonathan Himmelfarb, M.D. ワシントン大学医学部腎臓科腎研究所、米国

T.Alp Ikizler, M.D. Vanderbilt 大学医学センター腎臓科、ナッシュビル、米国

50 年前ワシントン大学で Belding Scribner らがテフロンコートされた
プラスチックチューブで blood-access を開発した。

これにより尿毒症患者を繰り返し血液透析できるようになり生命維持が
できるようになった。

Scribner シャントはやがて様々な AV fistula やシャント手術の開発へと発展した。

血液透析は全世界の末期腎症の 100 万人以上の生存を可能とした。

また新たな科学である人工腎臓生理学を創出した。

1 . 血液透析のゴール

透析の定義は「電気化学的濃度勾配による半透膜を通しての分子拡散」である。血液透析の一次ゴールは正常腎臓がそうであるように細胞内外の環境の修復である。これは尿素のような溶質を血液から透析液 (dialysate) へ、重炭酸 (bicarbonate) を透析液から血液へ移動させることにより達成される。

尿素のような小分子の溶質は速やかに拡散するが、分画されている (compartmentalized) 物質や大分子、例えばリン (骨や細胞内にある)、 $2\mu\text{g}$ globulin、アルブミン、蛋白結合した p-cresol などの拡散は遅い。

拡散に加え水圧または浸透圧差を利用して膜孔通過を速める限外濾過 (ultrafiltration) がある。限外濾過が多すぎると透析中に低血圧を起こすので 10ml/kg/h 以下とする。

蛋白と結合した溶質の除去を促進するには、透析液の速さを上げる、大きな膜孔のダイアライザーの使用、透析液に sorbent を加えるなどの方法がある。

2 . 透析時の鍵となる因子

・ Dialyzer:

中空繊維 (hollow-fiber dialyzer) がその安全性から好まれる。

セルロース膜より合成膜の方が血液との反応が少ない。

High-flux membrane は大きな膜孔があり高分子、高重量の溶質がより除去できる。

この低分子溶質除去機能は、low-flux membrane と同様である。

・ 治療時間と頻度

透析時間は普通 4 時間、週 3 回。

時間が長いほうが除水量も多く低血圧も少ない。

リンのようなコンパートメント (骨、細胞内) 内の溶質もより除去できる。

しかし時間が長いとその他の溶質の除去は濃度が均衡に達して効率が悪くなる。

透析回数が多いほど溶質除去、除水ができるが QOL は悪くなる。

・ 血流速

普通 200ml から 400ml/分 である。血流速は blood-access のタイプと質による。

流速が早いほど溶質除去はよいが抵抗が大きくなると結局はクリアランス

が制限される。

・ 透析液 (dialysate) 速度

ふつう血流速の 2 倍とし、最大値に近い溶質除去を行う。

- ・ 限外濾過 (Ultrafiltration) 率
透析中の低血圧予防ため 10ml/kg/h 以下とする。
- ・ 透析液の Na (sodium)
130 から 145mmol/L とする。
Na 濃度が高いと低血圧のリスクは減るが喉の渇き、体重増加が起こる。
- ・ 透析液の K (potassium)
2 から 3mmol/L、透析液の K が低いと突然の心臓死を起こす。
透析中の K 除去は変動が大きく、透析後血清 K は 30% のリバウンドを起こす。
- ・ 透析液の Ca
1.25 から 1.75mmol/L とする。
蛋白と結合していないイオン化 Ca のみが除去できる。
透析液の Ca が多いと透析中の血圧が高くなる。
- ・ 透析液の Mg
0.5mmol/L。Mg の理想値はわかっていない。Mg の flux も予測しがたい。
- ・ 透析液の Alkaline buffers
30 から 40mmol/L。
重炭酸と少量の酢酸を用いる。重炭酸濃度は代謝性アシドーシスを補正できるように調節。
- ・ 透析液の Chloride
処方した透析液中の陽イオンと alkaline buffer できまる。
- ・ 透析液の Glucose
100 から 200mg/dl。高すぎると高中性脂肪血症を起こす。
- ・ 透析中の薬剤処方
エリスロポエチン、鉄、ビタミン D、抗生物質など
- ・ 抗凝固剤
ヘパリンなど

3 . 透析患者のケア

- ・ 透析量： single-pool Kt/Vurea>1.4
- ・ 除水量・体重： 体重増加は 5%未満とする。
- ・ 透析液の質：液のエンドトキシン、細菌をモニター、超純度 (ultrapure) 透析液で炎症が減る。

- ・ 貧血：ヘモグロビンを 10 から 12g/dl に保て！
エリスロポエチン大量投与を避けよ。
炎症や鉄欠乏によるエリスロポエチン抵抗性を評価せよ。
鉄欠乏があれば鉄剤投与。

- ・ 血管アクセス：極力 AV fistula(シャント)を使用しカテーテル使用を避けよ。
- ・ 骨、ミネラル：Ca は 8.4 から 9.5mg/dl、P は 3.5 から 5.5mg/dl に。
Intact PTH をモニターし正常値上限の 2 倍程度に抑えよ。
ビタミン D やカルシウム、phosphate binder で PTH を抑えよ。

- ・ 栄養：血清アルブミンを 4.0g /dl 以上にせよ。P、K、Na 摂取を制限せよ。
- ・ LDL を 100mg/dl にせよ。スタチンの利益は確認されていない。
- ・ 糖尿病コントロール：タイトなコントロールで低血糖起こすのでバランスを考えよ。
- ・ 腎移植：適する患者があればタイムリーに紹介せよ。

4 . 透析の頻度と妥当性 (Quantifying the dose and adequacy of dialysis)

透析の妥当性は尿素クリアランスと蛋白異化副産物に基づき正確に測定できる。
尿素は好脂性でも蛋白結合性でもないので尿素分布容積は体全体の水分量を反映する。
従って尿素は透析妥当性を数学的に計算するのに大変役立つ。
尿素的力学的モデルは他のいかなる溶質よりも病態、死亡率をよく予測できる。

尿素除去量は Kt/V_{urea} で計算され透析時間・回数の決定に用いる。
K はダイアライザーの尿素クリアランス (1 分あたりに尿素が完全に浄化された体水分量 ml) t は透析時間、 V_{urea} は尿素分布容積である。
(Kt/V_{urea} は、患者の体水分量 V (ml) の何倍の体水分量が時間 t の間に完全浄化されたかを見る指標)

中分子量 (500 から 30000 ダルトン) の溶質除去の重要性は長らく議論されてきた。
現在の high-flux 血液透析膜は膜孔が大きく分子量の大きな尿毒素を除去できる。

2microglobulin は測定が容易なので中分子溶質のマーカーとして用いる。いくつかの後ろ向き、観察研究では high-flux 血液透析と死亡率減少との相関がみられた。

しかし前向きランダム研究では中分子溶質除去が重要であるか否かはわかっていない。

5 . 透析時間と透析頻度

1980 年代、米国では尿素除去量を保ちながら透析時間を減らしてコスト削減が図られた。

しかし結果は思わしくなかった。ヨーロッパやアジアでは透析時間が長く、良好な結果が得られている。

1 回あたり 8 時間から 12 時間の夜間透析が注目を浴びている。

透析時間を長くすることにより血圧コントロール、リン除去が改善され、全体の溶質除去もやや改善される。

過去 40 年間血液透析の標準的スケジュールは設備とコストの関係で週 3 回であった。

最近、ランダムコントロールトリアルで、毎日の夜間透析と週 3 回透析とが比較された。

毎日透析群では左室容積が有意に減少し、血圧、血清 Ca、P 量、QOL に改善がみられた。

6 . 米国での血液透析の歴史

1972 年、末期腎症 (ESRD: End-Stage Renal Disease) の透析、腎移植コストをメディケアでカバーする立法にニクソン大統領がサインし、末期腎症治療の時代が始まった。

これはその他の臓器 (末期心疾患、末期肝臓疾患) の治療では見られないことである。

当初、少数だった末期腎症患者を低コストで治療することにより高率の社会復帰、社会利益がもたらせることから立法化されたのである。

ところが 1972 年以降、治療患者数は増加の一途をたどり透析中に使用される薬剤コストも急増し、メディケアのコストは着実に増加した。また利益優先の透析産業が台頭した。

透析患者の様相もドラマチックに変化した。透析患者の選択は甘くなり、

老人比率の増加、糖尿病患者、多くの合併症を持つ患者が増えたのである。

腎機能がまだ保たれているのに透析を開始してしまうことも特に 75 歳以上の患者で見られた。ナーシングホーム入居者の透析は実質的に体機能の低下、高い死亡率を伴う。今後は、末期腎症に対し、透析でなく保存治療、対症療法を行う選択肢も考えるべきであろう。

2008 年のメディケア改善法案

(MIPPA: Medicare improvements for Patients and Providers Act) は今後、メディケアの末期腎症(ESRD)治療を大きく変えるだろう。現在、米国では透析費用は「まるめ： bundled payment」になっているが、透析中の薬剤については別請求できる。2011 年からはすべてが「まるめ」になる。

となると透析中の過剰処方を極力避ける方向に向かうことになる。つまり薬剤を極力使わなくて済む合併症のない患者を選択していく (cherry-picking : えり好み買い) ことになるろう。

7 . 透析の質の改善と測定

2003 年、CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) は透析の質を高めるために血管アクセスとして arteriovenous fistulas を推奨し「Fistula First」のスローガンにより劇的に fistula 使用が広まった。また CMS はウェブサイト DFC (Dialysis Facility Compare)を開発し、患者が各透析施設の比較ができるようにした。

<http://www.cms.gov/dialysisfacilitycompare/>.

透析施設比較 (Dialysis Facility Compare)

8 . 米国内での透析アウトカムの傾向、国際比較

過去 20 年の透析手技、プロセスの改善により生存率は大きく改善したが、それでも維持透析が始まって最初の 2 年間の死亡率は年間 20%を超える。入院率も一定で年間 13 日の入院、入院 2 回/患者 1 名/年である。

米国の透析患者の死亡率はヨーロッパや日本と比較して常に高い。1996 年から 2002 年での 1 年あたり死亡率は日本が 6.6%、ヨーロッパ 15.6%、米国 21.7%である。

米国の死亡率が高い原因として考えられるのは、短い透析時間、AV fistule(シャント)の未普及、ナースより臨床工学技士がスタッフとして多いことなどがある。

米国でのトレンドの特徴として血管アクセスに tunneled catheter 使用が多いことがあげられる。

このようなカテーテル使用は敗血症を起こしやすく入院率、死亡率、コスト上昇の原因となる

9 . 透析治療、心血管リスクのコントロールトリアル

1970 年代に NCDS (the National Cooperative Dialysis Study) が行われ、尿素濃度と治療時間について研究された。その結果は尿素濃度が高いほど入院が増えるというものだった。

この結果に基づき、single-pool Kt/V urea (患者の体水分量 V ml の何倍の体水分量が時間 t の間に完全浄化されたかを示す指標) 1.2 がスタンダードとなった。

しかしこのスタディでは死亡率はアウトカムとして評価されなかった。

1990 年代のいくつかの大規模スタディでは透析時間が長いほど、また膜透過性が高いほど (higher permeability characteristics) 死亡率は低かった。

これらのスタディを総合すると、Kt/V urea を 1.4 以上に透析量を増やしてもアウトカムはプラトーになりそれ以上の利点はない。

しかしこれらのスタディは現在行われている透析の限界を示しており、透析のより革新的アプローチの必要性がある。

Homocysteine 低下剤、非カルシウム含有リン結合剤、erythropoietin でヘモグロビン値をより高くすることなどは効果がないか、あるいは害が多い。

心血管リスクも健常者と透析者では異なり、高コレステロール値、高血圧、肥満などは、健常者ほどリスク因子にならない。尿毒症患者では急性心筋梗塞よりも、心停止やうっ血性心不全の方が心臓死の原因として多い。

数多くのトキシン、例えば p-cresol sulfate、indoxyl sulfate、phosphate などは蛋白結合性だったり細胞内で隔離されており、

直接の心血管リスクになる。しかし従来の透析法では充分除去できない。

.....

NEJM 総説「血液透析」最重要点

1. 透析は「電気化学的濃度勾配による半透膜を通しての分子拡散」
2. 透析時間は普通 4 時間、週 3 回。
3. 血流速 200ml から 400ml/分
4. 透析液速度は血流速の 2 倍。
5. 限外濾過は 10ml/kg/h 以下とする。

6. Kt/V urea は 1.4 以上とする。
7. 体重増加は 5% 未満とする。
8. Hb を 10 から 12 に保て！
9. 尿素は好脂性でも好蛋白性でもないので分布容積は体水分量を反映。
10. 尿素除去量は Kt/V urea で計算、透析量決定に用いる。

11. 尿素除去量を保って透析時間減らすと死亡率高くなる。
12. 透析時間長いと生命予後良好。
13. 週 3 回透析より毎日夜間透析の方が生命予後良好。
14. 全米の透析施設比較は <http://www.cms.gov/dialysisfacilitycompare/>.
15. 透析患者の 1 年あたり死亡率、日本 6.6%、ヨーロッパ 15.6%、米国 21.7%。
16. 米国死亡率高値の原因は短い透析時間、シャント未普及、ナースが少ない。