

18

透析治療—導入まで

CQ 1

透析導入を遅延するために、どの時期に専門医に紹介することが推奨されるか？

推奨グレードC1 CKD ステージ G3 区分以降 (遅くともステージ G4) においては、専門医が診療することで、腎機能低下速度が緩やかになり、透析導入すべき時期を遅延できる可能性があるため、腎臓専門医への紹介を推奨する。

背景・目的

CKD の早期はかかりつけ医が診療する 경우가多いが、末期腎不全となるかなり前から専門医との連携が必要といわれている^{ab)}。これについてCKD 診療ガイド2012年版では、年齢により多少の相違はあるものの、基本的にはeGFR 50 mL/分/1.73 m²以下で専門医への紹介を勧めている。この根拠としては、eGFR 50 mL/分/1.73 m²以下では心血管系イベント発症リスクが増大すること、および腎機能悪化速度が2倍に増加すること、さらに紹介により腎機能悪化速度が緩やかになるということがあげられている^{a)}。しかしどのCKD ステージにおいても、専門医への紹介・連携が本当に透析導入を遅延もしくは減少(不適切な導入遅延ではなく、適切な導入までの期間を延長させること、もしくは導入すべき患者数を減らすこと)させるか否かについては明らかではない。

解説

専門医への紹介により透析導入遅延または減少できるか否か直接的に検討した報告は見つけられなかった。システマティックレビューと思われる最近の総説においても同様の記述があり¹⁾、透析導入を

遅延させる直接的証拠は記載されていない。

一方、腎機能低下速度を緩やかにすることは、透析導入遅延につながる。専門医に紹介することで腎機能低下速度を緩やかにするとともにCKD ステージ進行を遅らせ、透析導入前の総死亡も減少させるという報告がある。Orlandoらは、紹介群ではCKD ステージ進展および死亡の複合エンドポイント達成率が非紹介群と比較してCKD ステージG3では平均80%に、ステージG4では平均75%に有意に減少するが、CKD ステージG1、2では相違がないことを報告している²⁾。国内でも後ろ向き研究ではあるが、早期に専門医紹介を受けた患者では、晚期紹介患者と比較して腎機能低下速度が緩やかであると報告されている³⁾。また対照群はないものの、CKD ステージG3以上の患者において、紹介後にeGFRの年間減少速度が有意に改善するという報告が複数ある^{4,5)}。腎機能の比較的保たれた糖尿病性腎症患者を対象としているが、前向き比較試験でも、専門医紹介群では非紹介群に比してeGFRの低下速度が緩やかになることが報告されている⁶⁾。このほか、専門医紹介によりCKD ステージG3以上の患者に関する透析導入前の総死亡が減少するという後ろ向き比較試験も報告されている⁷⁾。専門医の行う薬剤の調整としては、RA系阻害薬、スタチン、ESA製剤、目標血圧を維持するための降圧薬の開始、および

NSAIDsなど腎毒性薬剤の中止があげられている⁶⁾。さらに専門医のみならず看護師、栄養士など多職種介入がより腎機能低下速度を減少させることも報告されている⁸⁾。一方、専門医へ紹介され加療を開始したCKDステージG3およびG4患者に対する看護師介入の効果をみた無作為前向き試験では、その有用性を確認できなかったという報告もある⁹⁾。もちろん紹介時期は腎疾患の進行速度、尿蛋白量などの病状も参考に決定すべきであるが、実際の診療においては、地域における腎臓専門医の数も考慮する必要がある。今まで述べたように、これらの試験の質には不十分な面もあり、さらに確固たるエビデンスを示した報告が待たれる。一方、専門医へ紹介することでは腎機能低下速度を緩やかすることができなかったという報告は皆無である。したがって現時点では、エビデンスレベルは低いものの、専門医への紹介はCKDステージ進行を遅らせるという点において有用であると考えられ、委員間の合議により推奨グレードC1とした。

これら以外にも、保存期の早期紹介により透析導入後生存率の高まること、導入期における合併症発生率を軽減することが、いくつかの後ろ向き研究により報告されている^{3,7,10~12)}。透析導入遅延とは別の問題ではあるが、導入後の生命予後を考えても専門医紹介が遅くならないような工夫が必要である。

以上のように、CKDステージG3以降については専門医紹介により腎機能低下速度を緩やかにでき、かつ透析導入前の死亡率も減少させることができるという報告が少数例ながらあり、これは透析導入遅延につながるものと考えられる。この際、専門医のみならず栄養士など多職種介入がより望ましいようである。現在のCKD診療ガイドにおける病診連携

開始のタイミングはほぼこれに沿うものとなっており^{a)}、これによる更なる連携促進が透析導入遅延という目標に向けても重要である。

文献検索

PubMed(キーワード: early referral, dialysis, renal function, mortality, chronic kidney disease)で、2000年1月~2011年7月の期間で検索した。

参考にした二次資料

- a. 日本腎臓学会(編). CKD診療ガイド2012. 東京: 東京医学社, 2012
- b. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 東京: 東京医学社, 2009

参考文献

1. Black C, et al. Health Technol Assess 2010; 14: 1-184.(レベル4)
2. Orlando LA, et al. N C Med J 2007; 68: 9-16.(レベル4)
3. Nakamura S, et al. Circ J 2007; 71: 511-6.(レベル4)
4. Chen SC, et al. Nephrology (Carlton) 2008; 13: 730-6.(レベル4)
5. Jones C, et al. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2133-43.(レベル4)
6. Martinez-Ramirez HR, et al. Am J Kidney Dis 2006; 47: 78-87.(レベル3)
7. Jungers P, et al. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 2357-64.(レベル4)
8. Bayliss EA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 704-10.(レベル4)
9. Barrett BJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1241-7.(レベル2)
10. Kessler M, et al. Am J Kidney Dis 2003; 42: 474-85.(レベル4)
11. Kinchen KS, et al. Ann Intern Med 2002; 137: 479-86.(レベル4)
12. Roderick P, et al. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1252-9.(レベル4)

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

CQ 2

CKD において、生命予後に影響する透析導入の基準は何か？

- 尿毒症症状の出現のない eGFR 8~14 mL/分/1.73 m²程度での早期導入は、透析導入後の予後改善に寄与しない。一方で、症状がなくとも eGFR 2 mL/分/1.73 m²までに導入しないと生命予後が悪化する可能性がある。

背景・目的

腎代替療法導入後の生命予後改善のために、導入時の条件で重要、かつ、腎不全保存期診療において介入・改善可能であるポイントとして、①透析導入のタイミング(腎機能)、②透析導入時の腎不全に伴う併存合併症・導入時残存腎機能(≒尿量)があげられる。従来、早期透析導入が導入後の生命予後を改善する可能性が指摘され、海外においても eGFR が比較的高い段階で導入する傾向となっている。早期導入をせざるをえなかった患者群の除外ができていない観察研究主体の報告であったことが大きく影響していると考えられるが、近年、透析導入後の生命予後における早期透析導入の批判的な報告が相次ぎ、腎機能からみた透析導入時期については再検討がなされている。CKD 診療ガイドライン 2009 が刊行されたときには早期導入と晚期導入を比較した RCT (IDEAL 研究) が発表されておらず、本項ではその結果を踏まえて、上記 2 つの点を中心に解説する。

解説

1. 透析導入のタイミング

わが国の関係学会の協議、さらには海外の多くのガイドライン^{b-d)}で、進行性の腎障害があり、eGFR が 15 mL/分/1.73 m² 以下となり、尿毒症に基づく諸症状が出現した際には、透析導入が必要となる場合もあるとしている。一方、透析導入時腎機能を明確な cut off で決定することは難しいが、尿毒症に伴う臨床症状が出現していなければ、原疾患・年齢などを加味しながら eGFR 7~8 mL/分/1.73 m² 程度まで

は導入を待機しても、それ以上良好な腎機能での早期導入と比べて生命予後に差はない。また eGFR < 8 mL/分/1.73 m² での導入は観察研究では良好な予後と関連しているが、eGFR 2 mL/分/1.73 m² 未満では予後不良と関連する可能性が指摘されている。しかし、上記の数字基準は探索したエビデンス論文から求めたもので、新たなエビデンス論文ができれば将来変わる可能性がある。

ERA-EDTA レジストリーの前向きコホート研究によると、導入時 eGFR 8 mL/分/1.73 m² 未満群に対し、8~10.5 群は死亡の調整後ハザード比 1.17、10.5 以上の群はハザード比 1.38 であり、高い導入時 eGFR が高い死亡リスクと関連していた¹⁾。また、米国の USRDS レジストリーを用いた大規模後ろ向きコホート研究でも、導入時 eGFR が 5~10 mL/分/1.73 m² の群を対照として、5 以下の群の生命予後が、年齢、透析モダリティ、併存疾患の重症度別に検討しても有意に良好で、10 以上の群で有意に生命予後が不良であった²⁾。つまり近年の多数のコホート研究では、eGFR で 5~10 mL/分/1.73 m² 程度での導入の生命予後の優位性が証明されている。しかし、これまでの報告は観察研究あるいはコホート研究であり、さまざまなバイアスの関与が指摘されていた。そこで、2010 年に本テーマにおいての唯一の RCT である IDEAL 研究が発表された³⁾。オーストラリアおよびニュージーランドにおいて、Cockcroft-Gault 式での eGFR 10~14 mL/分/1.73 m² での『早期導入群』と 5~7 mL/分/1.73 m² での『晚期導入群』との間で生命予後を比較したものである。その結果、早期群は晚期群に比べて、総死亡のアウトカム改善効果は認められなかった。結論として、十分に管理され尿毒症症状の出現がない状態であれ

ば、eGFR 7 mL/分/1.73 m²程度までは導入を遅らせても導入後予後は変わらないとしている。

わが国からは、山縣らの日本透析医学会のレジストリーによる2007年新規導入患者の検討がある。導入時eGFR 4~6 mL/分/1.73 m²に対して、各種因子で調整した後も、8以上で12カ月死亡率は有意に高く、2未満でも統計学的に有意ではなかったが死亡リスクが増大する傾向にあった⁴⁾。

さらに、同じく日本透析医学会の検討^{a)}で、1988年、1989年に透析導入した患者において、導入時のeGFR 4~6 mL/分/1.73 m²を基準として、6以上で導入された患者は2005年末までの16年あるいは17年予後は有意に不良であった。ただし、当時の導入時平均年齢は現在と比べ約10歳低く、糖尿病性腎症が27%であるなど患者背景が異なり、解釈には注意を要する。

これら、IDEAL研究のCockcroft-Gault式による7 mL/分/1.73 m²を目指して導入しても、導入後予後が悪化しなかったという結果と、山縣らによる日本人の推算式を用いた透析導入患者でeGFR 8 mL/分/1.73 m²以上で予後が悪化したという結果とを踏まえ、eGFR 8 mL/分/1.73 m²を上限値として設定した。実際、現行の各国のガイドライン(The CARIガイドライン^{b)}、ERA-EDTAガイドライン^{c)}など)で示すように、尿毒症症状が出現していなくてもeGFR 6 mL/分/1.73 m²程度での導入は妥当であると考えられる。しかしeGFRは血清Cr濃度を利用する式で構成されており、高齢者や筋肉量が少ない患者ではeGFRを過大評価する傾向にあるため、解釈に注意を要する。eGFRなどの腎機能のみで画一的に導入を決定することは危険であり、従来通り、年齢、原疾患、臨床徴候、日常生活障害度などを重視して導入時期を決定すべきである。

IDEAL研究はRCTであるためエビデンスレベル2であるが、晩期導入群も尿毒症症状出現によって約75%は目標eGFRである7 mL/分/1.73 m²以上の導入となっており、結局は両群の導入時eGFRの差は1.8 mL/分/1.73 m²と有意差はあるものの少ないこと、早期導入群と晩期導入群で生命予後に差がなく、生命予後を改善させるような導入時腎機能を示した根拠とならないと考えられ本ステートメント

は、疫学的知見に基づいた記述であり、推奨グレードは設定しなかった。

2. 透析導入時併存合併症・導入時状態

1) 腎不全に伴う介入可能な併存合併症

透析導入後の生命予後に寄与する導入時併存合併症を検討したさまざまな研究によると、UK Renalレジストリーでは、年齢、人種、原疾患、透析モダリティ、糖尿病、CVDの既往、喫煙、貧血、血清アルブミン、Ca濃度などが⁵⁾、特に75歳以上の高齢者においてのフランスREINレジストリーでは、BMI、糖尿病、うっ血性心不全、末梢動脈疾患、不整脈、活動性悪性腫瘍、極度の行動制限状態、移乗困難、非計画的導入などが⁶⁾、スペインからの報告で腹膜透析導入患者の死亡リスクとなるのは、年齢、心血管疾患既往、PDの非自由選択およびnegative selectionが特定されている⁷⁾。糖尿病性腎症由来の腎不全や低栄養、多数の合併症(Charlson Comorbidity index高値)を併発していると予後不良であることは既存の事実であるが、非計画導入やADLが低いことも予後不良因子として認識すべきである。特に非計画導入とは、生命の危機に直面するような緊急的な透析導入⁶⁾や血管留置型カテーテルを用いての透析導入と考えられるが、CQ3に示すように、感染症の発症率が有意に高率になることが導入後生命予後不良に関与している可能性が高いと考えられる。腎不全に伴う介入可能な併存合併症については、腎臓専門医のもとで積極的な加療が推奨され、計画的な透析導入を進めることが望ましい。

2) 残存腎機能(≒尿量)

PDでは残存腎機能が生命予後に寄与する報告が多数存在するが、血液透析患者では不明であった。Shafiらは、血液透析導入患者の導入時尿量を1日コップ1杯(≒250 mL)以上出ているか否かで、導入後の総・心血管死亡へのリスクを前向きに検討しているが、導入時尿量は関係ないとしている。導入時に尿量が多い群は早期腎臓専門医紹介、利尿薬の使用率、貧血のコントロール、低い炎症反応などに関連していた⁸⁾。

一方で2006年12月31日現在の「わが国の慢性透析療法の現況」では、導入時尿量が1日600 mL以

下では予後が不良であり、1,200~1,400 mLの群が最も予後が良好であった^{a)}。つまり導入時尿量がある程度保たれていることも、良好な生命予後に関連する可能性がある。

この理由として、透析導入時死因および透析患者全体としての死因として、頻度の高いうっ血性心不全(=体液過剰)の発症と関連している可能性がある。実際に、わが国の透析医学会の1989年、1990年に透析を導入した患者の長期予後を見た山縣らの検討によっても、うっ血性心不全は不良な予後との関連が示されている⁹⁾。導入時尿量については、上記のように前向きコホート研究があるものの、生命予後には関連していなかった。わが国からの後ろ向きコホート研究では尿量の多いほうが生命予後が良好であることも示されており、血液透析患者においても、残腎機能が透析導入後の予後と関連する可能性がある。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: dialysis, initiation, mortality, survival, comorbidity)で、2008年1月~2011年7月の期間で検索した。文献4, 9に関しては、わが国の疫学研究の結果であり、検索対象期間外であったが採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. 日本透析医学会統計調査委員会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況(2006年12月31日現在). 2007; 45-53.
- b. Hemodialysis Adequacy Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S2-90.
- c. Kelly J, et al. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 46-60.
- d. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis. European Renal Association. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 7-15.

■ 参考文献

1. Stel VS, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3175-82.(レベル4)
2. Wright S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1828-35.(レベル4)
3. Cooper BA, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-19.(レベル2)
4. Yamagata K, et al. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 54-62.(レベル4)
5. Wagner M, et al. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 894-902.(レベル4)
6. Couchoud C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1553-61.(レベル4)
7. Portoles J, et al. *Perit Dial Int* 2009; 29: 150-7.(レベル4)
8. Shafi T, et al. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 348-58.(レベル4)
9. Yamagata K, et al. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 111-20.(レベル4)

CQ 3

透析導入後の生命予後を改善するために、推奨されるバスキュラーアクセス作製時期はいつか？

推奨グレード C2 中心静脈カテーテル(CVC)による透析導入は生命予後を悪化させる可能性があり、CVCによる透析導入を避けることが望ましい。

推奨グレード C1 CVCによる透析導入を避けるため、初回穿刺の30日以上前、少なくとも14日以上前に動静脈瘻または動静脈グラフトによるバスキュラーアクセスを作製することを推奨する。

背景・目的

バスキュラーアクセスは、血液透析治療には不可欠である。中心静脈カテーテル(CVC: central venous catheter)によるバスキュラーアクセスは、挿入直後から使用が可能であるが、動静脈瘻(AVF)あるいは動静脈グラフト(AVG)によるバスキュラーアクセスは作製後、実際の穿刺を行うまでに発達の期間が必要である。こうしたAVF、AVGの初回穿刺までの期間は、施設の診療パターンによる差や、国際的にも差が見られることが知られている。このため、主に開存率で表されるアクセスの予後と、バスキュラーアクセス作製から初回穿刺までの期間との間の関連性について検討した。

解説

バスキュラーアクセスの作製時期と生命予後との直接的な関連をみた報告は見当たらなかった。しかし、下記のようにCVCをアクセスとして使用した場合には不良な予後と関連がみられることから、CVCによる透析導入は推奨グレードをC2とした。一方AVF、AVGの作製から初回穿刺までの期間に関しては、その長短とアクセスの開存性との間には関連があるとの報告がみられた。さらに、AVF、AVGの閉塞はCVCによる導入あるいはその後のCVCの使用と関連するため、AVF、AVGの開存性が確保される穿刺までの期間が、生命予後にも好影響を与えると考えられた。このため、下記のようなエビデンスを基にして推奨グレードをC1とした。

1. アクセスの種類と生命予後との関連

CVCは発達の期間が不要であるが、複数の観察研究で、CVCをアクセスとした場合、それ以外のアクセスに比較して、不良な予後と関連することが示されている。

スペインの3透析施設で、導入患者538例を対象とした報告では¹⁾、CVCによる導入は全死亡(ハザード比1.75, 95%CI: 1.25-2.46)だけではなく、全入院、感染症関連入院、アクセス関連入院頻度が増加することとの関連が示されている。さらにUSRDSのデータを使用したWasseらの報告でも²⁾、90日目でAVFを持っている患者は、CVCをアクセスとしている患者と比較して、調整後に全死亡(ハザード比0.71, 95%CI: 0.62-0.82)、心血管死亡(ハザード比0.69, 95%CI: 0.56-0.84)の頻度が低かった。さらに、DOPPSの米国内のみのデータを使用した最新の報告³⁾においても、透析導入患者を6カ月間観察した検討で、CVCで導入された患者は、アクセスに関連する入院だけではなく、感染症入院を約2.3倍に、全入院を約72%増加させることが明らかになった。

以上のように、導入患者において、バスキュラーアクセスとしてCVCを使用することは、不良な予後と関連する。このため、CVCで透析を導入することは可能な限り避けるべきである。

2. 穿刺開始時期とアクセス開存性との関連

さまざまな検索を試みたが、穿刺開始時期と死亡率など生命予後との関連についての検討は見当たらなかった。一方、AVFやAVGもアクセス不全をき

たと、CVC を用いた透析が必要となり、生命予後の悪化と関連する可能性がある。こうした、アクセスの開存性と穿刺時期との関連については複数の検討が行われている。

導入期に AVF をアクセスとして使用された患者 894 例を対象として行われた穿刺時期とアクセス不全発症との関連についての検討⁴⁾では、作製後 43～84 日後に初回穿刺された患者を対照群とし、14 日未満で初回穿刺された患者ではアクセス不全発症のハザード比 2.27 ($p=0.02$) であった。特に、AVF 穿刺前に CVC を使用した患者では、アクセス不全の発症が効率であった(ハザード比 1.81, $p=0.01$)。さらに、イタリアの 3 透析施設で 446 例を対象とした検討⁵⁾では、作製後 30 日未満に穿刺を行うと、それ以降に穿刺した場合と比較して、初回アクセス不全のリスクは約 1.9 倍に増加した。さらに、最終的にそのアクセスが使用できなくなるリスクは、作製後 15 日以内に穿刺を行うことで約 2.1 倍に増加した。

さらに、医療経済的観点からも、台湾の 2 施設における 486 例の導入患者を対象とした報告において、導入後に AVF, AVG を作製した群と比較して、導入前にアクセスを作製した群で医療費が少なく、入院期間も短かった(1 カ月以上前の作製： $p<0.001$, 1 カ月未満の作製： $p<0.01$)。なお、この検討では、導入後 1 年間のアクセスの開存率は、各種因子で調整後は導入後作製群と比較して、他の 2 群間は差がみられなかったが、単変量生存解析では 1 カ月以上前に作製していた群で開存率が低かった。ただし導入後の開存率を比較しており、リードタイム・バイアスの可能性は否定できない⁶⁾。

なお施設解析では、非定的データが得られている。DOPPS の 309 施設、グラフト 2,730, AVF 2,154

を対象とし、各施設単位の一般的なアクセス使用開始時期と観察期間の中央値 4 カ月以内の各アクセスにおけるアクセス不全との比較では、いずれも差はみられなかった⁷⁾。このことは、施設単位の診療方針よりは、患者個人の血管の状況などが大きく影響する可能性を示唆している。

実際の臨床では、明確な導入時期を事前に決定することは困難で、原疾患・腎機能の低下速度を踏まえた慎重な作製時期の見極めが重要である。また、保存期の患者では上肢静脈の温存にも留意する必要がある。

文献検索

PubMed(キーワード: vascular access, dialysis, arteriovenous, survival, timing, vascular access type)にて、2000 年 1 月 1 日～2011 年 7 月の期間で検索を行い、コホート研究 7 件を選択した。なお、文献 3)については、刊行は 2011 年 11 月であるが、ウェブ上の公開が 2011 年 3 月であり、選択した文献に含めた。

参考文献

1. Lorenzo V, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 999-1007.(レベル 4)
2. Wasse H, et al. Sem Dial 2008 ; 21 : 483-9.(レベル 4)
3. Ng LJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 3659-66.(レベル 4)
4. Rayner HC, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 323-30.(レベル 4)
5. Ravani P, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 204-9.(レベル 4)
6. Wu LC, et al. Kaohsiung J Med Sci 2009 ; 25 : 521-9.(レベル 4)
7. Saran R, et al. Nephrol Dial Transplant 2004 ; 19 : 2334-40.(レベル 4)