

第 18 章 透析治療—導入まで

他学会による査読意見

日本腎臓病薬物療法学会 (理事長・平田純生:熊本大学薬学部臨床薬理学分野)

◎ 4 ページ 3 行目:分 1.73m²→分/1.73m²

◎ 9 ページ 20 行目:効率→高率

回答:ご指摘ありがとうございました。修正いたしました。

日本透析医学会 (稲熊大城:名古屋第二赤十字病院腎臓内科)

CQ1:どの時期に専門医に紹介すれば透析導入遅延につながるのか?

◎ 腎臓専門医の紹介タイミングについては、eGFRによるステージ G3 以上と一律に決定することが妥当か?

かかりつけ医の立場からすれば、G3 以降とした方が明確ではあるが、進行性の腎障害か否かは臨床的に極めて重要である。原疾患、尿タンパクの有無ないし程度を加味した解説が望ましい。

回答:この点については、臨床では尿蛋白量、腎疾患の進行速度で代表される原疾患がその後の腎予後の予測においては重要であることは疑いのない事実です。実際、CKD 診療ガイド 2012 も GFR<50ml/min/1.73m² の基準以外に、高度蛋白尿、血尿を伴った蛋白尿を紹介基準としてあげています。しかし、過去の報告についても、紹介時期と腎予後との関連は eGFR によるステージとの間で検討がなされており、エビデンスという観点では蛋白尿の程度、進行速度別に、紹介時期と腎予後との関連をみた報告はありません。このようなことから、「勿論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。」という 1 文を追加しました。

◎ 腎臓病専門医？腎臓専門医？のいずれか用語の統一が必要である。

回答：腎臓専門医で統一しました。

◎ 2頁2-3行目 専門医の行う薬剤調整→今やRA系抑制薬やスタチンの開始は、多くの症例ですでになされていると考える。それよりも腎性貧血管理、目標血圧の達成ならびに心血管病リスクの評価と専門医（循環器内科や神経内科など）との連携などの方が現在寄与している部分が多いのではないかと。

回答：ご指摘のように、「ESA製剤、目標血圧を維持するための降圧剤」を追加しました。

◎ 腎臓専門医への紹介によって、上記項目（血圧管理や貧血の管理状況）が改善したという報告があればそれを示すのが良いと考える。（RA系抑制薬などの薬剤処方率ではなく、実際の管理状況が改善したデータ。）

回答：上記の点については、専門医へ紹介することによる臨床指標としては非常に重要ではありますが、検索した範囲内ではこうした結果は見あたりませんでした。今後検討すべき点であると理解しております。

CQ2：CKDにおいて、生命予後に影響する透析導入の基準は何か？

◎ 導入期の腎機能に関して、eGFRのみが用いられている。本ガイドラインは診療レベルの高い専門医を対象としているとのことであり、他の指標に関する解説が必要であると考えられる。例えば、血清シスタチンCやシスタチンCを用いたGFRなど。エビデンスレベルとしては、低いであろうが、今後の可能性について示す必要はないだろうか？

回答：Cys Cについては、特に低いGFRレベルでは精度が低い可能性が指摘されていて、エビデンス・有効性は乏しいと思います。一方推算GFRよりは、実測GFRの方がよかったという報告が近年なされています[AJKD 59: 829, 2012]が、期間が対象範囲外です。今後の改訂時にはこの論文も含めたさらなる議論・検討が必要と思われる。

- ◎ 導入時期を決定する因子として、eGFRのみではなく原疾患、尿毒症症状、年齢が重要であり、その点に関して十分記載がある。臨床的には、それらの因子に加え腎機能低下スピードを考慮する場合も多く、その点についてのコメントが必要ではないか？

回答：解説中に、他の二次資料の引用の形で、「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」「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、尿毒症にともな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」として、症状の重要性、原疾患、年齢について記載をしました。

- ◎ “介入可能な導入時合併症としては・・・積極的加療が推奨される。”とある。一方、解説中 6 頁 21 行目 “また併存合併症自体は修正不可能なものが多い。よってグレード C1 とした。”とある。修正不可能なものが多いが、積極的加療が推奨される。という部分に違和感を感じるので、文言の修正が必要である。

回答：推奨グレードを決定した根拠を「本 CQ で参照した文献内には導入時併存疾患に対する治療介入試験はなく、すべて観察研究やコホート研究での検討であり、推奨グレード C1 とした。」に変更しました。ステートメントについては、他のレビューアーからのご指摘も考慮し字句は修正しましたが、「介入可能な併存合併症については、腎臓専門医の元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。」とし、早期の段階で導入が必要とされる症状を出現させないことの重要性についての記載は保持しました。

- ◎ 非計画的導入の定義があいまいである。

回答：「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。」の記載を追加しました。

CQ3：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？

◎ 作成→作製

回答：修正しました。

◎ バスキュラーアクセス作製時期の検討では、導入前何日とか何ヶ月という観点で論じられることが多い。確かにバスキュラーアクセスの有無ないしは発達の状況が透析導入時期を決定するひとつの因子にはなっている。ところが、実臨床で症例を前向きに見ていく場合に、導入時期を設定することは、よほど計画的な場合を除き困難である。

したがって、eGFR なり腎機能を指標にした作製時期の決定という観点も必要ではないか？ただし、この指標も腎機能低下速度、原疾患などが大きく影響するため、確固たるコメントはできないと思われるが、解説に加えるべきではないか？

今回のステートメントで、“初回穿刺の 30 日以上前、少なくとも 14 日以上前に・・・”とあるが、その時期の腎機能などを調査した報告があれば参考になると考える。

回答：これは、後ろ向き検討の限界であろうと思います。「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」という 1 文を追記しました。

◎ AVF と AVG とが、同一のバスキュラーアクセスとして扱われている部分もあるが、9 頁 9 行目では、“AVF で透析を導入することが重要である。”とされ、AVG の記載がなくなっている。（引用された論文が AVF に関する内容だったことに起因すると思うが。）

AVF と AVG との差よりも AVF/AVG と CVC との差の方が、予後に与えるインパクトが違いうし、CQ3 の内容とは直接関連がないため、詳細な解説は不要かと思いますが、AVF の優位性に関するコメント、さらには保存期から静脈の温存に関してのコメントが必要ではないか？

回答：「AVF で透析を導入することが重要である」→「CVC による透析導入を避けることが望ましい」と変更いたしました。一方、「AVF もアクセス不全をきたすと、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。」→「AVF や AVG も...」に変更しました。AVF の優位性、静脈温存の重要性は疑いのない点ではありますが、作製時期とは関連がないため、直前の DOPPS の結果で導き出されている「血管の状況」が発達に大きな影響を与えたという点と関連づけて、静脈温存のみ記載いたしました。

- ◎ 10 頁 2 行目 個人の影響が大きい可能性を示唆している。→これは、患者の血管の状態など患者個人のことを示しているのか？

回答：「個人の影響が大きい可能性」→「患者個人の血管の状況などが大きく影響する可能性」と修正いたしました。

指定査読者の査読意見

渡邊有三:春日井市民病院内科

CQ1

- ◎ 慢性腎臓病の早期では、かかりつけ医が診療する機会が多いが、「高度の蛋白尿の存在、進行性の腎機能障害がある CKD 患者では、末期腎不全に至る前に専門医に紹介することが勧められている。」と修正してはどうか

回答：高度の蛋白尿の存在，進行性の腎機能障害が存在する場合には，専門医へ紹介することが必要であることには同意いたします。引用元の CKD 診療ガイド 2012 も $GFR < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ の基準以外に，高度蛋白尿，血尿を伴った蛋白尿を紹介基準としてあげています。しかし，この CQ は主に GFR 区分によるステージが主題となっていること，また過去の報告についても，紹介時期と腎予後との関連は eGFR によるステージとの間で検討がなされていて，蛋白尿・原疾患別の検討はなされていません。このようなことから，この文章は元のままとしております。なお，解説の中では「勿論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。」という 1 文を追加しました。

- ◎ 一方腎機能低下を緩やかにできれば、透析導入遅延につながると思われる。という文を、少し強めの文章に修正しても、「一方、腎機能低下を緩やかにできれば、残存腎機能の保持につながるので、透析導入を送らせることができるのは当然である。」と修正してはどうか。

回答：「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。」と書き換えました。

◎ ページ 2, 4 行目, 最後から 4 行目 多業種→多職種

回答：下記, 最後から 4 行目も併せて, 「多職種」へ変更しました。

◎ 「一方専門医へ紹介することで」→「しかし、専門医への早期紹介が腎機能低下速度緩徐化に対し無効であるとする報告は皆無である。」と修正してはどうか。

回答：「早期」「晚期」にかかわらず, 専門医への紹介が腎機能の低下速度を緩徐にしないという報告はありませんので, 両者を包含する意味でそのままにいたしました。

CQ2

◎ 2 行目：早期導入は、透析導入後の予後改善に寄与しない。

回答：「透析導入後の」を追記しました。

◎ 3 行目：一方、eGFR2 以下での導入は予後悪化につながる可能性があり、少なくとも 2 ml までに導入することが望ましい。

最初の部分で「原疾患、尿毒症症状、年齢などを加味しながら eGFR4-7 で導入する」という件があるが、

→7 という数字は IDEAL 研究に示されるものであり、わが国のコホート研究である統計調査委員会では 2、4、6、8 と区切って検討し、2 以下、8 以上の死亡率が高いことを報告している。

→腎臓学会、透析医学会、糖尿病学会、移植学会、腎移植研究会、小児腎臓病学会の協議で、透析導入開始基準が 15 以下とすることが基本方針でまとまっている。その値をどこかに示さないと、他学会との間で齟齬が生じる。

私案

「進行性の腎障害があり、eGFR が 15 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が、尿毒症症状の少ない eGFR7-14 程度での早期導入は、予後改善に寄与しない。日本人を対象とした研究では eGFR 2 以下、8 以上の導入で死亡リスクが

高まっている。したがって、原疾患、尿毒症症状、年齢なども加味しながら eGFR2-8 程度で導入することが、導入後の良好な生命予後につながる可能性がある。」

回答：ご指摘通り、eGFR<15 については、ご指摘の日本国内の学会、海外でも(KDOQI, EBPG, UK), eGFR 15 を透析導入の開始基準の区切りとしています。一方、CQ2 のステートメントは委員会内で、推奨グレードなしの疫学的結果の記載とすることと決定いたしました。このため、本文中に、eGFR<15 での導入について記載をいたしました。

さらに、解説中に導入のタイミングに関する eGFR の値についての記載を移動しましたが、この部分では、eGFR の cut-off を 7~8 としました。予後と導入時の eGFR について、わが国の透析患者における検討は、1989~90 年と 2006~7 年との 2 つの期間に導入された患者を対象として行われています。このうち現在の透析患者の患者背景に近い 2007 年導入患者を対象とした検討では、eGFR 8 (腎臓学会の eGFR 推算式)が予後と関連する閾値になっています。一方、IDEAL では 7(CG 法)が晩期導入群の上限、さらには実際に導入後に早期・晩期を分ける境界値として採用されています。どちらも推算 GFR ですので、実測の GFR との誤差は存在します。日本腎臓学会 eGFR は実測をやや過小評価傾向にあり、逆に CG 法は実測 GFR を過大評価気味にするので、IDEAL の 7 とわが国の 8 ではさらに差が広がると考えられます。このため、より包含する値であるということ、さらには日本人における検討であるということから 8 を選択しました。また未滿、以下については、明確な記載がなく『程度』としました。

さらに、これと併せて早期の基準を 8~14 としました。

◎ 2 番目のステートメントでは、

「介入可能な導入時併存合併症としては、高血圧、貧血、低栄養、P/Ca 代謝異常などが」
(最近の考え方としてカルシウム/リンで考えるならば、リンの方が主体を占めると思われますが、一方、世の中では Ca/P が一般的であったかもしれません)

回答：ステートメントを変更し、併存合併症として一括して記載させていただきました。

山縣邦弘:筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

ステートメントの1文1文が長い様に思います。ステートメントは多少大胆でも言い切りの形にした方が読みやすいと思います。

CQ1

◎ 「透析導入遅延」を，腎機能悪化スピード抑制と読み替えてもよいかもしれない。

回答：【解説】の2つめのパラグラフ冒頭に、「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。」と記載しております。

◎ 腎臓病専門医への「紹介」を推奨する。の部分については，CKD 診療ガイドに則り，ステージ G3 以降は，腎専門医との「併診」をすすめるでもよいかもしれない。

回答：CQ が「紹介」となっており，ステートメントも「紹介」のままとしました。

◎ 専門医受診後に，腎機能の悪化スピードが改善したというエビデンスを追記する。

回答：【解説】中，文献番号3～6を引用して，専門医受診で悪化スピードが緩やかになったという内容を記載しました。

◎ 字句の修正について，

様々な検索式を試みたが，→削除

できれば→することは

と考えられる。これに関して→削除

どの時期に専門医に紹介すれば透析導入遅延できるのかを直接調べた報告はない。しかし→削除

回答：いずれもご指摘いただいたように修正しました。

- ◎ 1 ページ, 26 行目 : CKD ステージ G1, 2 では相違がないことを報告している. とした 2 の文献は, この章では関係ないのではないか.

回答: 紹介タイミングを G2 以降ではなく G3 以降にした理由なので, そのままといたしました.

- ◎ 文献 3) は, 透析導入を遅らせることを示す報告ではないか.

回答: 「早期に専門医紹介を受けた患者では晩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. 」と変更しました.

- ◎ 多業種→多職種

回答: 修正しました.

CQ2

- ◎ 数値目標的に, 主題にある生命予後を意識するのであれば, 導入期の死因に触れていただき, その死因を効率的に回避できるものを示してください.

回答: バスキュラーアクセスとしてのカテーテルが感染症と関連する点, さらにはうっ血性心不全と予後との関連について記載をしました.

- ◎ 透析導入時期として, 65 歳男 : s-cre 7~11.5mg/dl, 65 歳女 : s-cre 5.3~8.8mg/dl を推奨するのでしょうか.

回答: ご指摘のとおり, eGFR をクレアチニンに換算するとこうした値になります. ただし, 従来の報告に基づき疫学的に腎機能と予後との関連を検討する際には, 指標としては eGFR を使用せざるをえません. eGFR をはじめとし, クレアチニンを元にした腎機能の指標は, 本文中にも記載したとおり, 「高齢者や筋肉量が少ない患者では eGFR は過大評価する傾向にあるために解釈に注意が必要」です. 一方, 今回のステートメントの元となったわが国の報告は, 2007 年の導入患者を対象としているため, こうした患者背景は「現代の」透析導入患者のそれを反映していると考えます. そのような状況下で導入時 eGFR が $>8\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ で不良な予後と関連しており, この値を採用しました. さらに, eGFR だけでは決定できないことを, 解説の中で「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, 」の一文を追記しました.

- ◎ 一つ目のステートメントについて、「原疾患，尿毒症症状，年齢などを加味しながら eGFR 4~7ml/分/1.73m² 程度で導入することが，導入後の良好な生命予後につながる可能性がある」だけではどうか.

回答：委員会内で，検討を行い，このステートメントについて，疫学的結果を示すステートメントに変更しました. その結果，「尿毒症症状の出現のない eGFR 8~14 mL/分/1.73m² 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 までに導入することが望ましい。」の2点のみの記載としました.

- ◎ 介入可能な導入時合併症としての貧血については，QOL 改善しても，予後改善の evidence は低いのではないか.
- 2 つめ，3 つめのステートメントは，「専門医のもとで，計画的な導入をすすめる」のみでよいかもしれない. 見直しを検討してください.

回答：ご指摘のとおり，具体的な併存合併症についての記載は削除し，「介入可能な併存合併症は」としてまとめて記載しました.

- ◎ 背景・目的：eGFR 高値の早期に透析等の治療を要した患者の生命予後が不良なのであって，早期導入そのものが予後不良とは異なるので，その点を明記すべきである.

回答：「早期導入をせざるを得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、」の一文を追加しました.

- ◎ 5 ページ 14 行目：MDRD 式→Cockcroft-Gault 式

回答：修正しました.

- ◎ 6 ページ 1~3 行目：患者の 75%が eGFR>7ml/分/1.73m² で症状が出て，透析導入を要したという事実. ここをどう解釈しますか？それでも 7 未満まで待つのが透析基準の数値とすると，矛盾しませんか？

回答：解説中に「尿毒症症状があれば 15 以下で導入可能、症状なければ<8 が良い可能性がある、症状に関係なく 2 では導入」と記載し、症状がある場合には、8 まで待たないことを記載しました。

- ◎ 6 ページ 8 行目：A:合併症：ステートメントでは、貧血，低栄養，リン・カルシウム代謝，非計画導入のみ挙げているが，その選択根拠が必要では？いずれも evidence はきわめて低いのでは？

回答：ご指摘のとおり，具体的な併存合併症についての記載は削除し，「介入可能な併存合併症は」としてまとめて記載しました。

- ◎ B：残存腎機能：前ページにも記しましたが，導入期の死亡原因を確認してください。尿量減少は，導入時最重症病態である，うっ血性心不全の合併を介して，予後を悪化させるのではないのでしょうか。この点，検討・追記をお願いします。

回答：バスキュラーアクセスとしてのカテーテルが感染症と関連する点，さらにはうっ血性心不全と予後との関連について記載をしました。

CQ3

- ◎ ステートメント：「中心静脈カテーテル(CVC)の使用は生命予後不良と関連するため，」→「血管留置型カテーテルでの透析導入は可能な限り避けて，」と修正した方がよい。

回答：CQ3 に対するステートメントは，2つの要素（「生命予後を悪化させる CVC による透析導入はさけることが望ましい」と，「CVC による透析導入をさけるため，あらかじめ AVF/AVG の作成が推奨される」）を含むため，これを分けて記載いたしました。

- ◎ 成熟→発達と修正した方がよい。

回答：修正いたしました

- ◎ CVC で導入された患者を 6 ヶ月間観察した検討で→透析導入患者を 6 ヶ月間観察した検討で、CVC で導入された患者は、

回答：修正いたしました

- ◎ AVF で透析を導入することが重要である→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。と修正した方がよい。

回答：修正いたしました

パブリックコメント(日本腎臓学会会員)

石川英二：三重大学医学部附属病院血液浄化療法部・腎臓内科

- ◎ 療法選択 (HD か PD か) および PD に関する記載が不足しているように思います。

回答：療法選択が重要であるのは疑いのない余地ではあります。しかし、今回の CQ における透析は CQ3 のバスキュラーアクセスを除けば HD, PD 両者を含んだ ESRD に対する腎代替療法としてとらえております。実際に IDEAL においても、半数近い患者が PD を受けています。以上のことから、敢えて PD のみを取り上げた解説はしませんでした。

- ◎ CQ1 解説に、腎臓専門医の絶対数が少なく (分布に偏りがある)、実際の診療にはまだ問題もあることをコメントいただいてもよいと思います。

回答：エビデンスがない点ではありますが、実際の臨床においては、非常に重要な点です。「勿論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。」という 1 文を追加しました。