

一般社団法人 日本透析医学会

維持血液透析ガイドライン：血液透析導入

JSDT “Guidelines for Maintenance Hemodialysis :
Hemodialysis Initiation”

序 文

1) 維持血液透析ガイドライン：血液透析導入作成の経緯

本邦では、透析導入に関する基準として、平成3年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究により作成された慢性維持透析療法の導入基準（厚生科研基準）¹⁾が長らく使用されてきた。この基準は、血清クレアチニンあるいはクレアチニンクリアランスを用いて腎機能の指標とし、臨床症状、日常生活障害度なども評価してこれらを点数化し、透析導入判定の一助とするものであり、高齢透析導入患者や、血管合併症などの原疾患の変化にも配慮した優れた導入基準として評価されてきた。しかしながら、平成3年からすでに約20年が経過し、透析導入患者の平均年齢が65歳を超え、糖尿病性腎症や腎硬化症などの全身性血管合併症をもつ頻度の高い原疾患の透析導入患者が50%を超えるなど²⁾、透析導入患者の現況は大きく変貌を遂げた。また透析方法も血液透析、腹膜透析、腎移植とそれぞれの方法が腎代替療法の導入時点での治療法として進歩を遂げており、それぞれの治療法の特徴を十分に認識した上で、最大限のメリットを享受できる最良の治療開始時期の設定が求められている。さらに国際的には、近年慢性腎臓病の概念が普及し、各種検査法や腎機能の評価法の標準化が進展し、諸外国からも透析導入ガイドラインなどが呈示されるようになってきている。このような中で、国際比較も可能な透析導入期の残腎機能、尿毒症症状の予後への影響などに関する新たな知見が国内外から数多く発表されている。

このように、慢性腎不全の透析導入に関する医学的エビデンスが蓄積される中で、本邦の透析導入基準の見直しの必要性が指摘されるようになってきた。そこで日本透析医学会では、関連学会からの協力も得て、日本透析医学会学術委員会の中に、血液透析療法ガイドライン作成ワーキンググループが結成された。本ガイドラインの骨子は血液透析導入ガイドラインタスクフォースにより作成され、血液透析療法ガイドライン作成ワーキンググループから選定された査読委員の意見、その後の議論により、最終稿とした。

2) 維持血液透析ガイドライン：血液透析導入の対象について

本ガイドラインの内容は、透析医療に携わるすべての医療者・関係者を対象者として記載されている。日常診療において有効に利用されることを望むものである。また、腎疾患患者の身体障害者認定、更正医療の認定においても、本ガイドラインの基準が新たに利用されることを期待する。しかし、適正な透析導入の判断に関しては未解決の問題点もあり、本ガイドラインではその点も明記し、次期ガイドライン改定への課題と今後の提言を示している。また本ガイドラインの対象は本邦の末期慢性腎不全による血液浄化療法の約 95% を占める血液透析を導入される患者である。急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の透析導入基準は慢性血液透析導入とは別途検討すべき課題であり、本ガイドラインでは扱わない。慢性腎不全の急性増悪に対しては、AKI の透析導入基準が適応となると考えられる³⁾。

近年世界的に慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者の増加が指摘されており、CKD のために末期腎不全に進行し腎代替療法を要する患者の増加も著しいことが知られている⁴⁾。このため、CKD の認知度向上、早期発見、早期治療開始による重症化予防を目的とした CKD 対策が世界的に活発に行われている⁵⁾。CKD 患者の早期発見、重症度の評価には簡便な糸球体濾過量の評価法が不可欠である。そこで日本腎臓学会では日本人を対象とした、血清クレアチニン、年齢、性別をもとに糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) を推算する eGFR 推算式が作成された⁶⁾。この式では 18 歳以上を対象として作成されており、日本透析医学会の透析導入調査報告においても、eGFR を基にした透析導入評価では 18 歳未満の症例は対象外とされている^{7,8)}。また小児慢性腎不全患者では小児特有の問題もあり、同一の基準での対応は不可能と考えられた。そこで小児患者の血液透析導入については、別項を設け、詳細に示すことになった。

腹膜透析 (peritoneal dialysis : PD) はその療法の特徴として、残腎機能の維持により小分子～中分子物質の除去効率が確保されることが長期の継続には不可欠である。したがって、血液透析に比べ、十分な残腎機能のある時期に開始されることが望まれる。以上から、その導入準備を含め、血液透析よりも早期に開始されることが想定される。日本透析医学会の 2009 年版「腹膜透析ガイドライン」⁹⁾に従いすすめられることが望まれる。

腎移植術後の透析再導入のタイミングについては、患者の心理的問題、免疫抑制薬による副作用、慢性拒絶反応などの要因も絡み、一般の慢性腎不全の透析導入基準は必ずしも当てはまらない¹⁰⁾。近年維持透析療法を経ずして生体腎移植を受ける先行的腎移植 (preemptive kidney transplantation) を希望する患者が増加しているが、その際の一時的透析導入の開始時期についても見解が一定していない。少なくとも全身麻酔を安全に実施可能な時期が先行的腎移植施行時期と考えられる。先行的腎移植症例に関しては、日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本小児腎臓病学会との協議の上、今後も検討することとし、本ガイドラインでは対象とはしていない。これらの治療法は腎機能低下、廃絶時の腎代替療法として位置づけられるので、今後は AKI, PD, 腎移植も網羅したガイドラインの策定が望まれる。

3) 「維持血液透析ガイドライン：血液透析導入」作成に係わった委員

日本透析医学会前理事長 秋澤忠男 昭和大学
 日本透析医学会理事長 水口 潤 川島病院
 学術委員会委員長 友 雅司 大分大学
 ガイドライン作成小委員会委員長
 政金生人 矢吹病院

維持血液透析療法ガイドライン作成ワーキンググループ長
 渡邊有三 春日井市民病院
 血液透析導入・非導入・継続中止に関するグループ長
 平方秀樹 福岡赤十字病院

血液透析導入ガイドラインタスクフォース長
 山縣邦弘 筑波大学

血液透析導入ガイドラインタスクフォース
 西 慎一 神戸大学
 花房規男 東京大学
 斎藤知栄 筑波大学
 服部元史 東京女子医科大学
 伊丹儀友 日鋼記念病院
 小松康宏 聖路加国際病院
 (顧問) 川口良人 神奈川県立汐見台病院

血液透析導入ガイドライン査読委員
 鶴屋和彦 九州大学病院
 椿原美治 大阪大学
 鈴木一之 かわせみクリニック
 酒井 謙 東邦大学
 川西秀樹 土谷総合病院
 稲熊大城 名古屋第二赤十字病院
 平方秀樹 福岡赤十字病院
 山本裕康 厚木市立病院
 武本佳昭 大阪市立大学
 森 典子 静岡県立総合病院
 岡田一義 日本大学
 幡谷浩史 東京都立小児総合医療センター
 秋葉 隆 東京女子医科大学
 井関邦敏 琉球大学

(敬称略)

利益相反情報について

一般社団法人日本透析医学会は、今後、本学会が作成する臨床ガイドラインについては、作成ワーキンググループのメンバーが中立性と公明性をもって作成業務を遂行するために、実際または予想されうる問題となる利益相反状態を避けることに最大限の努力をはらっている*).

すべてのワーキンググループのメンバーは可能性としてまたは実際に生じる利益相反情報の開示を行う書類(署名済み)を提出し、この書類は毎年更新され、情報は状況に応じて適宜変更される。これらのすべての情報は、以下のように「利益相反情報についての開示」に記載し、これを裏付けるすべての情報は日本透析医学会事務局が保管している。

文献

*日本透析医学会：日本透析医学会における医学研究の利益相反(COI)に関する指針。2011：
<http://www.jsdt.or.jp/jsdt/1236.html>

利益相反情報についての開示

秋澤忠男 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社)、中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社)、バイエル薬品(株)(医薬品、医療機器、動物用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社)、アステラス製薬(株)(医薬品の製造・販売および輸出入の会社)、田辺三菱製薬(株)(医療用医薬品を中心とする医薬品の製造・販売の会社)、第一三共(株)(医療用医薬品の研究開発・製造および販売の会社)、バクスター(株)(透析製品、血漿たん白製剤、薬剤投与システムの輸入、製造、販売の会社)、塩野義製薬(株)(医薬品、診断薬などの製造・販売の会社)、日本バーリンガーインゲルハイム(株)(医薬品の研究開発、輸入、製造、販売の会社)、Reata 製薬(米国)(医薬品の開発の会社)から研究補助金、団体の専門家としての報酬、講演等の謝礼、執筆等の原稿料および学会参加等の旅費を受領している。

秋葉 隆 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社)、日本たばこ産業(株)(タバコ、医薬、食品、飲料の製造および販売の会社)、東レ(株)(医薬品、医療製品の製造および販売の会社)、アステラス製薬(株)(医薬品の製造・販売および輸出入の会社)、中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社)、大塚製薬(株)(医薬品・臨床検査・医療機器の製造、販売、輸出ならびに輸入の会社)、東レ・メディカル(株)(医療機器・医療関連製品・医薬品の製造、販売および輸出入の会社)から研究補助金、講演等の謝礼および執筆等の原稿料を受領している。

井関邦敏 第一三共(株)(医療用医薬品の研究開発・製造および販売の会社)、帝人ファーマ(株)(医薬品・医療機器の研究開発、製造、販売の会社)、中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社)から研究補助金および講演等の謝礼を受領している。

伊丹儀友 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社)から講演等の謝礼を受領している。

岡田一義 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社)、塩野義製薬(株)(医薬品、診断薬などの製造・販売の会社)、第一三共(株)(医療用医薬品の研究開発・製造および販売の会社)から研究補助金および講演等の謝礼を受領している。

川西秀樹 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社)、バイエル薬品(株)(医薬品、医療機器、動物用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社)、協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社)、アステラス製薬(株)(医薬品の製造・販売および輸出入の会社)、日機装(株)(血液透析装置、ダイヤライザー、透析用血液回路セット、人工腎臓透析用剤、人工膀胱などの製造および販売、腹膜透析関連製品販売の会社)、日本たばこ産業(株)(タバコ、医薬、食品、飲料の製造および販売の会社)から治験の研究費および講演等の謝礼を受領している。

- 酒井 謙 (株) ジェイ・エム・エス (医療機器, 医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から執筆等の原稿料を受領している。
- 鈴木一之 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社), ガンプロ (株) (血液透析機械器具, およびその他の医療用機械器具の製造, 修理, 輸出入および販売の会社) から講演等の謝礼を受領している。
- 椿原美治 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 田辺三菱製薬 (株) (医療用医薬品を中心とする医薬品の製造・販売の会社), 旭化成ファーマ (株) (医療用医薬品, 診断薬用酵素, 診断薬, 流動食の製造・販売の会社) から研究補助金, 講演等の謝礼の受領および寄附講座に所属している。
- 鶴屋和彦 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社), 鳥居薬品 (株) (医薬品の製造・販売の会社), 扶桑薬品工業 (株) (医薬品・医療機器の開発・販売の会社), 武田薬品工業 (株) (医薬品, 医薬部外品等の製造・販売・輸出入の会社), バクスター (株) (透析製品, 血漿たん白製剤, 薬剤投与システムの輸入, 製造, 販売の会社) から産学協同研究助成金, 講演等の謝礼を受領および寄附講座に所属している。
- 友 雅司 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝礼を受領している。
- 西 慎一 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社), ノバルティスファーマ (株) (医薬品の開発, 輸入, 製造, 販売の会社), アステラス製薬 (株) (医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 田辺三菱製薬 (株) (医療用医薬品を中心とする医薬品の製造・販売の会社) から講演等の謝礼を受領している。
- 平方秀樹 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社), 日本たばこ産業 (株) (タバコ, 医薬, 食品, 飲料の製造および販売の会社) から講演等の謝礼を受領している。
- 政金生人 東レ・メディカル (株) (医療機器・医療関連製品・医薬品の製造, 販売および輸出入の会社), 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社) から講演等の謝礼を受領している。
- 水口 潤 日機装 (株) (血液透析装置, ダイアライザー, 透析用血液回路セット, 人工腎臓透析用剤, 人工膀胱などの製造および販売, 腹膜透析関連製品販売の会社), バイエル薬品 (株) (医薬品, 医療機器, 動物用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社) から講演等の謝礼を受領している。
- 山縣邦弘 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 大日本住友製薬 (株) (医療用医薬品, 診断薬等の製造および販売の会社), 第一三共 (株) (医療用医薬品の研究開発・製造および販売の会社), 塩野義製薬 (株) (医薬品, 診断薬などの製造・販売の会社), 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社) から研究助成金および講演等の謝礼を受領している。
- 山本裕康 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝礼を受領している。
- 渡邊有三 中外製薬 (株) (医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 協和発酵キリン (株) (医療用医薬品の製造および販売の会社) から講演等の謝礼を受領している。

(五十音順)

(ここにあげられていない委員には利益相反の事項は発生していない。)

4) 透析導入ガイドライン作成タスクフォース会議開催状況

| | | |
|--------------|---------------|--------------|
| 第1回タスクフォース会議 | 2010年 9月 25日 | 栃木県文化センター |
| 第2回タスクフォース会議 | 2010年 11月 27日 | 品川プリンスホテル |
| 第3回タスクフォース会議 | 2011年 3月 1日 | 筑波大学医学系学系棟 |
| 第4回タスクフォース会議 | 2011年 10月 9日 | オフィス東京 |
| 第5回タスクフォース会議 | 2012年 4月 14日 | ホテルニューオータニ大阪 |
| 第6回タスクフォース会議 | 2012年 9月 29日 | オフィス東京 |
| 第7回タスクフォース会議 | 2012年 11月 25日 | オフィス東京 |
| 第8回タスクフォース会議 | 2013年 3月 18日 | オフィス東京 |

公開討論（日本透析医学会コンセンサスカンファレンス）

- 2011年6月18日 横浜 第56回日本透析医学会学術集会
「血液透析導入と透析処方に関するガイドライン作成に向けて」
- 2012年6月22日 札幌 第57回日本透析医学会学術集会
「透析導入基準に関して」

公聴会

2013年9月8日 東京

5) エビデンスの質評価と推奨度

本ガイドラインにおけるエビデンスレベルの評価と推奨度は世界的に腎疾患の診療ガイドラインとして頻用されている KDIGO の 2006 年の position paper 「Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology」¹¹⁾ に準じ作成された日本透析医学会エビデンスレベル評価委員会の基準¹²⁾ (表 1) に準ずるものである。すなわちエビデンスの質については High (A), Moderate (B), Low (C), Very Low (D) にわけ、日本人のデータによるものは合議により 1 ランク加点を行うことも可能とした。

また推奨度は強 (1) と弱 (2) の 2 段階評価となっている (表 2)。

表 1

| エビデンスレベル評価と推奨度 WG 報告書 | | 2009 年 11 月 16 日 |
|---|--|------------------|
| WG 委員長：深川雅史 | | |
| WG 委員：久木田和丘, 塚本雄介, 椿原美治, 海津嘉蔵, 草野英二, 中山昌明 | | |
| ガイドライン作成小委員会委員長：友 雅司 | | |
| 学術委員会委員長：平方秀樹 | | |
| 総論 | | |
| (1) グローバルなガイドラインや地域のガイドラインが次々に発表されていることに鑑み, 概要を以下に示す方針とする。 | | |
| (2) ガイドライン本文のスタイル統一については, 今後の検討課題とする。 | | |
| (3) 理事会への報告, 承認の後, 詳細を WG 報告として, 日本透析医学会誌に公式に発表する。 | | |
| エビデンスレベルの評価について | | |
| (1) 基本的には, 現在の KDIGO のエビデンス評価法を踏襲する (Kidney International, 2006, 表添付)。 | | |
| (2) 以下のことは, 各ガイドラインの WG の責任で決定してよい。ただし, 明確に基準と理由を示すこと。 | | |
| (ア) 採用する研究論文の条件の制限 (規模, 期間等) | | |
| (イ) 評価のアップグレード, ダウングレード (場合によっては, 日本人のデータであることをアップグレードの条件としても良い) | | |
| (3) 日本語の論文は, WG の判断で, エビデンスレベルが評価できるものは採用してもよい。 | | |
| (ア) ただし, 採用した理由, エビデンスレベルの判断を明確に示すこと | | |
| (イ) 当該ガイドラインの英語版が出るまでに, 英文で出版出来るよう, 可能な限りのサポートをすること | | |
| (4) 抄録は原則として採用しない。 | | |
| 推奨度について | | |
| (1) 二段階とする (強, 弱) | | |
| (2) 表現として, 以下を採用する。 | | |
| (ア) …を推奨する…しないことを推奨する (強) | | |
| (イ) …が望ましい…しないことが望ましい (弱) | | |
| (ウ) 否定形の場合, 「…することを推奨しない, 望ましくない」は強い表現になるので, 「ルーチンには…」などの条件をつけて, 「しないことを推奨する, しないことが望ましい」を採用する。 | | |
| -3 エビデンスがない事項に関して, グレードなしの expert opinion をつけることが出来る。その場合, 当該 WG 全員の 2/3 以上が同意するもののみ採用する。 | | |

表 2 推奨度とエビデンスの質評価

| 推奨度 | | |
|---------|------|--------------------------------------|
| Level 1 | 強 | ……することをすすめる |
| Level 2 | 弱 | ……することが望ましい |
| エビデンスの質 | | |
| A | 高い | 真の効果が推測する効果に近いと確信できる |
| B | 中等度 | 真の効果が推測する効果に近いと考えられるが, 結果的に異なる可能性が残る |
| C | 低い | 真の効果が推測する効果に近いと考えられるが, 結果的に異なる可能性がある |
| D | 最も低い | 推測する効果は大変不明瞭で, しばしば真の効果とかけ離れることがある |

6) 略語一覧

| | | |
|-------------|--|----------------|
| AKI | acute kidney injury | 急性腎障害 |
| AVF | arteriovenous fistula | 自己血管使用皮下動静脈瘻 |
| AVG | arteriovenous graft | 人工血管使用皮下動静脈瘻 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| CAPD | continuous ambulatory peritoneal dialysis | 連続(持続)携行式腹膜透析 |
| CARI | Caring for Australasians with Renal Impairment | |
| Ccr | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CGN | chronic glomerulonephritis | 慢性糸球体腎炎 |
| CKD | chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| DMN | diabetic nephropathy | 糖尿病性腎症 |
| eCcr | estimated creatinine clearance | 推算クレアチニンクリアランス |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| ER | early referral | 早期紹介 |
| GFR | glomerular filtration rate | 糸球体濾過量 |
| HR | hazard ratio | ハザード比 |
| IDEAL study | A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis | |
| KDOQI | Kidney Disease Outcomes Quality Initiative | |
| LR | late referral | 晩期紹介 |
| mGFR | measured glomerular filtration rate | 実測糸球体濾過量 |
| NECOSAD | Nederlandse Coöperatieve Studie naar de Adequaatheid van Dialyse | |
| PCR | protein catabolic rate | 蛋白異化率 |
| PNA | protein equivalent of total nitrogen appearance | 蛋白窒素出現率 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| REIN study | Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie | |
| RRT | renal replacement therapy | 腎代替療法 |
| SGA | subjective global assessment | 主観的包括的評価 |
| VA | vascular access | バスキュラーアクセス |

7) ステートメント一覧

1. 透析導入期における腎機能の評価法

- ステートメント 1 血清クレアチニン単独で評価すべきでなく、血清クレアチニン値を基にした推算式にて行う (1A)。その上で、血清クレアチニンや GFR の経時的変化、患者の体格、年齢、性別、栄養状態などを総合的に判断して、血液透析導入時期の判断をする (1C)。
- ステートメント 2 透析導入期の正確な腎機能の評価は、イヌリンクリアランス試験、24 時間蓄尿によるクレアチニンクリアランス、クレアチニンクリアランスと尿素クリアランスの和 (Ccr+Curea)/2 など実測法により評価を行うことをすすめる (1C)。

2. 透析導入前の診療期間

- ステートメント 3 進行性に腎機能の障害がみられ GFR 15~30 mL/min/1.73 m²に至った時点で、保存的治療を含めた末期腎不全治療について詳細な説明と腎代替療法に関する情報を提供することをすすめる (1D)。
- ステートメント 4 透析導入が必要となる 6 か月以上前より、腎不全症候が出ないように診療を行うことは、透析導入後の生命予後の観点から望ましい (2C)。

3. 透析導入の準備

- ステートメント 5 透析導入の少なくとも 1 か月以上前の AVF、AVG の作製は、透析導入後の生命予後の観点から望ましい (2C)。

4. 血液透析導入のタイミング

- ステートメント 6 透析導入時期の判断は、十分な保存的治療を行っても進行性に腎機能の悪化を認め、GFR <15 mL/min/1.73 m²になった時点で必要性が生じてくる (1D)。ただし実際の血液透析の導入は、腎不全症候、日常生活の活動性、栄養状態を総合的に判断し、それらが透析療法以外に回避できないときに決定する (1D)。
- ステートメント 7 腎不全症候がみられても、GFR <8 mL/min/1.73 m²まで保存的治療での経過観察が可能であれば、血液透析導入後の生命予後は良好であった。ただし腎不全症候がなくとも、透析後の生命予後の観点から GFR 2 mL/min/1.73 m²までには血液透析を導入することが望ましい (2C)。

5. 透析導入後の注意点

- ステートメント 8 透析導入後であっても、悪性高血圧、急速進行性腎炎症候群、ループス腎炎、ネフローゼ症候群に合併する急性腎障害などでは、腎機能の回復により離脱の可能性があり、注意深い観察が必要である (推奨度：なし, D)。

6. 小児の慢性血液透析導入

1) 透析導入の準備

- ステートメント 9 GFR が 60 mL/min/1.73 m²前後に低下したら、保存期腎不全治療に精通した小児腎臓専門医へコンサルトすることが望ましい (2D)。
- ステートメント 10 GFR が 30 mL/min/1.73 m²前後に低下したら、腎代替療法 (RRT) に精通した小児腎臓専門医へコンサルトすることが望ましい (2D)。
- ステートメント 11 血液透析を選択した場合は、バスキュラーアクセス (VA) に関わるインフォームド・コンセントを行い、VA の選択と作製時期に関して十分に検討することが望ましい (2D)。

2) 透析導入のタイミング

- ステートメント 12 保存的治療に抵抗性の腎不全症候 (小児の場合は成長障害も加わる) が出現した場合、透析導入を考慮する (2D)。
- ステートメント 13 無症候であっても目安として GFR が 10 mL/min/1.73 m²未満に低下したら、透析導入を考慮する (2D)。

文献

- 1) 川口良人, 他. 慢性透析療法の透析導入ガイドライン作成に関する研究. 平成3年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書. 1992; 125-32.
- 2) Nakai S, Suzuki K, Masakane I, et al. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2008). *Ther Apher Dial* 2010; 14: 505-40.
- 3) Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1128-55.
- 4) Yamagata K, Iseki K, Nitta K, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 1-8.
- 5) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
- 6) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-92.
- 7) Yamagata K, Nakai S, Masakane I, et al. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation: from analysis of Japanese dialysis initiation survey. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 54-62.
- 8) Yamagata K, Nakai S, Iseki K, et al. Late dialysis start did not affect long-term outcome in Japanese dialysis patients: long-term prognosis from Japanese Society for Dialysis Therapy Registry. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 111-20.
- 9) 日本透析医学会. 2009年版日本透析医学会 腹膜透析ガイドライン. *透析会誌* 2009; 42: 285-315.
- 10) Steinman TI, Becker BN, Frost AE, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1189-204.
- 11) Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70: 2058-65.
- 12) 深川雅史, 塚本雄介, 椿原美治, 他. エビデンスレベル評価とガイドライン推奨度について. *透析会誌* 2010; 43: 347-9.

目 次

| | |
|------------------------------|------|
| 序 文 | 1109 |
| 1) 血液透析導入ガイドライン作成の経緯 | 1109 |
| 2) 血液透析導入ガイドラインの対象について | 1110 |
| 3) 「血液透析導入ガイドライン」作成に係わった委員 | 1111 |
| 4) 透析導入ガイドライン作成タスクフォース会議開催状況 | 1114 |
| 5) エビデンスの質評価と推奨度 | 1115 |
| 6) 略語一覧 | 1116 |
| 7) ステートメント一覧 | 1117 |
| 文献 | 1118 |
| 1. 透析導入期における腎機能の評価法 | 1121 |
| ステートメント | 1121 |
| 1) 血清クレアチニン単独による腎機能評価 | 1121 |
| 2) 透析導入期 GFR 測定法について | 1121 |
| 3) GFR 実測法と推算法の違い | 1123 |
| 文献 | 1123 |
| 2. 透析導入前の診療期間 | 1125 |
| ステートメント | 1125 |
| アブストラクトテーブル | 1127 |
| 文献 | 1129 |
| 3. 透析導入の準備 | 1131 |
| ステートメント | 1131 |
| アブストラクトテーブル | 1132 |
| 文献 | 1133 |
| 4. 血液透析導入のタイミング | 1134 |
| ステートメント | 1134 |
| 1) 従来 of 透析導入時期の判断 | 1134 |
| 2) 腎不全症候と日常生活の活動性 | 1135 |
| 3) 栄養状態 | 1135 |
| 4) 腎機能からみた血液透析導入の具体的タイミング | 1136 |
| 5) 他療法との比較 | 1139 |
| アブストラクトテーブル | 1140 |
| 文献 | 1144 |

| | |
|--------------------------|------|
| 5. 透析導入後の注意点 | 1147 |
| ステートメント | 1147 |
| 6. 小児の慢性血液透析導入 | 1148 |
| 1) 透析導入の準備 | 1148 |
| ステートメント | 1148 |
| 2) 透析導入のタイミング | 1149 |
| ステートメント | 1149 |
| アブストラクトテーブル | 1150 |
| 文献 | 1153 |
| 7. 今後のエビデンス補充のための推奨される研究 | 1155 |

1. 透析導入期における腎機能の評価法

- ステートメント1 血清クレアチニン単独で評価すべきでなく、血清クレアチニン値を基にした推算式にて行う(1A)。その上で、血清クレアチニンやGFRの経時的变化、患者の体格、年齢、性別、栄養状態などを総合的に判断して、血液透析導入時期の判断をする(1C)。
- ステートメント2 透析導入期の正確な腎機能の評価は、イヌリンクリアランス試験、24時間蓄尿によるクレアチンクリアランス、クレアチンクリアランスと尿素クリアランスの和(Ccr+Curea)/2など実測法により評価を行うことをすすめる(1C)。

本稿では、本来の一般的な腎機能を示す場合：GFR、推算式による推算GFRの場合：eGFR、蓄尿や薬剤負荷によるGFRを実測した場合：mGFR、と分けて使用している。

解 説

1) 血清クレアチニン単独による腎機能評価

透析導入のタイミングの判断として、わが国では平成3年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書による慢性維持透析療法の導入基準(以下：厚生科研基準)が示されている¹⁾。この基準では透析導入期の腎機能の評価法として血清クレアチニン値あるいはCcrが用いられている。厚生科学研究班基準が作成された平成3年の時点では透析導入患者の平均年齢が 56.9 ± 14.4 歳、糖尿病が原疾患の患者は29.3%であった。一方、平成23年のわが国の透析導入患者の平均年齢は 67.8 ± 13.4 歳と高齢化が進んでおり、糖尿病が原疾患の患者は44.3%と増加し、透析導入患者の背景が大きく変わってきている。

血清クレアチニン濃度は、加齢による筋肉量の減少、運動などによる筋肉量過多、性差、栄養状態など、腎機能以外の要因に影響されることから²⁾、血清クレアチニン濃度のみから腎機能を推定することには問題が生じる。特に透析導入期の血清クレアチニン値は、腎機能以外に、患者の体格、筋肉量を反映することが一般的に知られている。透析導入期の血清クレアチニン値が高値になるまで透析導入を待てる患者ほど、尿中クレアチニン排泄量(クレアチニン産生量)が高値で、血清クレアチニンのみを変数とするeGFRに比べ、Ccrは高値となるなどの矛盾が生じることが明らかとなっている³⁾。以上のように、現時点において透析開始を血清クレアチニン値のみで判断すべきでなく、また開始すべき血清クレアチニン値は規定できないと考えられる。

2) 透析導入期 GFR 測定法について

腎機能の評価として糸球体濾過量(glomerular filtration rate : GFR)は、腎臓の最も重要な機能である単位時間あたりの血液を濾過する量を規定したもので、腎機能評価の基本である。GFRの測定には、糸球体を通過すると自由に濾過され、尿細管で再吸収もさらなる排泄も受けない物質のクリアランスにより求められる。GFRを測定する方法としてわが国で実施可能な方法は、①イヌリンクリアランス(Cin)、②クレアチンクリアランス(Ccr)、③Ccrと尿素のクリアランス(Curea)の平均があげられる。また近年実測でなくさまざまなGFRを推算する式が開発されている。最も頻用されているのが、④日本腎臓学会の血清クレアチニンあるいはシスタチンCによるGFR推算式^{4,12)}である。次いで、⑤Cockcroft-GaultのCcr推算式⁵⁾があげられる。これ以外にも海外では、^{99m}Tc-DTPAやDextranによるGFR測定が実施される⁶⁾が、わが国では一般的でない。

①イヌリンクリアランスについては平成19年にイヌリンによるGFR測定が保険適応となった。イヌリンを点滴静注してのイヌリンクリアランスはGFR測定のゴールドスタンダードである。しかしながらイヌリンクリ

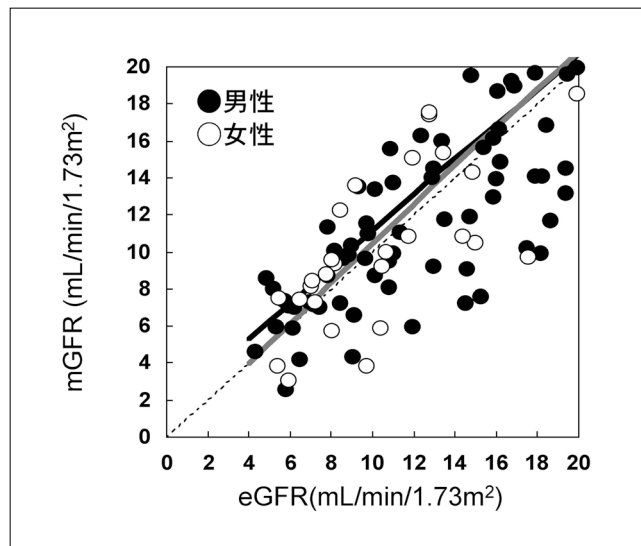


図 1 GFR<20 における eGFR と mGFR の関係 (文献 11 から引用)

アランスは測定手技として、持続点滴で一定時間以上血液中のインスリン濃度を保ち、さらに時間単位での採尿が必須であり、その手技が煩雑で透析導入を考慮するような時期に、繰り返し実施することは現実的でない。

②24 時間蓄尿による Ccr は、もともとヤッフェ法によりクレアチニンを測定した場合には GFR を近似できる方法であることが知られていたが、現在わが国で広く使用されている酵素法によるクレアチニン測定では、GFR の過大評価につながる。わが国のインスリンクリアランス同時測定時の Ccr の結果から $GFR = 0.715 \times Ccr$ (mL/分) の換算式が示されている⁷⁾。さらに腎機能の低下した時期には、無視できない量の尿細管からのクレアチニンの分泌がある。このため、GFR 40~80 mL/min/1.73 m²での Ccr と Cin の比は 1.57 ± 0.11 であるのに対し、GFR < 40 mL/min/1.73 m²では 1.92 ± 0.08 となり⁶⁾、腎機能の低下とともに、GFR との間大きな乖離が出るということが知られている^{2,6,8)}。

③Ccr と尿素のクリアランス (Curea) の平均は Ccr の上記の欠点を補うために使用されている⁹⁾。これは、腎機能低下時に尿素が尿細管で再吸収されるため、Curea は GFR よりも低値となり、Ccr と Curea の平均が GFR に近似するためである。しかしこの傾向も、GFR < 8 mL/min/1.73 m²では尿素も尿細管から分泌されるようになり、Ccr と Curea の平均は GFR を過大評価するようになることが報告されている¹⁰⁾。

④日本腎臓学会の GFR 推算式 ($eGFR = 194 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} (\times 0.739, \text{女性の場合})$) は簡便であり、かつ日本人の GFR をより正確に推測する方法として、知られている。この方法は GFR 15 mL/min/1.73 m²未満の患者に対しても eGFR がインスリンクリアランスで求めた mGFR 値を 30% 程度の正確度に推算することができる¹¹⁾。

ただし、図 1 をみても明らかなように、個々の症例では、eGFR 値と mGFR 値との間に明確な乖離がある。このような乖離が大きくなる要因としては低栄養、筋肉量の低下により血清クレアチニン値が実際の腎機能よりも低値となるためである³⁾。さらに血清シスタチン C を基にした、GFR 推算式 ($eGFR = 104 \times \text{血清シスタチン C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} (\times 0.929, \text{女性の場合}) - 8$) も提案されている¹²⁾。血清シスタチン C については、筋肉量、食事や運動の影響を受けず、軽度の腎機能低下時に血清クレアチニンよりも鋭敏に血液濃度の上昇があるものの、高度の腎機能障害では 5~6 mg/L で頭打ちになるため、透析導入期の腎機能指標としてふさわしくない。

⑤Cockcroft-Gault の Ccr 推算式 ($Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$;) は、あくまでも Ccr を推定する式である⁵⁾。血清クレアチニン検査をヤッフェ法で調べることにより、GFR に近似されるとされてきたが、わが国のように血清クレアチニン検査を酵素法で調べると、真の GFR にくらべて過大評価となる。

このほか腹膜透析で残腎機能の評価に用いられる、週あたりの Kt/V (UN) での検討もある¹³⁾が、一般的でない。

3) GFR 実測法 (mGFR) と推算法 (eGFR) の違い

以上の各 GFR 測定法は大きく分けて①~③の実測法 (mGFR) と、④⑤の推算法 (eGFR) がある。推算法では、腎機能の低下による変動は血清クレアチニン値の変動に依存している。したがって、eGFR の経時変化をみることは経時的な血清クレアチニン値の変化と実質的には差がないこと、極端な肥満ややせ、高蛋白食、長期臥床にともなう筋肉の廃用萎縮などでは、推算法の eGFR が本来の GFR とは全く異なる値となることへの認識が必要である。インスリンクリアランス (mGFR) = 10 mL/分/1.73 m² の患者の血清クレアチニン値は 2 mg/dL ~ 6.7 mg/dL の幅があった⁶⁾とされており、これを 65 歳男性に当てはめれば、eGFR では 7.3 ~ 27.4 mL/分/1.73 m² の幅があることになる。また血清シスタチン C は高度腎機能障害時には腎機能を反映しない。

近年多くの報告がみられる。透析導入時の腎機能別による透析導入後の予後の検討では、わが国の結果¹⁴⁾を含め、透析導入時 eGFR 高値の患者の透析導入後 1 年以内の死亡率が高い^{15~19)}。しかし、最近の検討では、Ccr と Curea の平均による実測から得られた mGFR を用いることにより、高い mGFR での透析導入が必ずしも予後不良にならないことが報告されている²⁰⁾。透析導入時の腎機能から予後を報告した 15 のコホート研究からのメタアナリシスでは、推算式により求めた eGFR でみると、eGFR 高値で透析導入を余儀なくされた患者の生命予後は不良であるが、実測法で mGFR を求めた場合には、mGFR 高値での透析導入後の生命予後は有意に良好であった²¹⁾。

以上から、透析導入期の腎機能評価については、正確な評価はインスリンクリアランスによる mGFR、次いで Ccr と Curea の平均による近似により把握すべきである。現実的には、これらの実測法が必ずしも全例、実施可能ではない。このような場合には血清クレアチニン値ではなく、eGFR により、まずは GFR < 15 mL/min/1.73 m² であることを確認する。その上で、経時的な血清クレアチニンや eGFR の変化、体重、尿量、尿毒症症状などにより総合的に透析導入期の腎機能低下と導入タイミングを評価する。

文献

- 1) 川口良人, 他. 慢性透析療法の透析導入ガイドライン作成に関する研究. 平成 3 年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書. 1992 ; 125-32.
- 2) Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function : new insights into old concepts. Clin Chem 1992 ; 38 : 1933-53.
- 3) Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al. Creatinine production, nutrition, and glomerular filtration rate estimation. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 1000-5.
- 4) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 982-92.
- 5) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976 ; 16 : 31-41.
- 6) Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985 ; 28 : 830-8.
- 7) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 982-92.
- 8) Jagenburg R, Attman PO, Aurell M, et al. Determination of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. Scand J Urol Nephrol 1978 ; 12 : 133-7.
- 9) Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 2 The initiation of dialysis. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20(Suppl 9) : ix3-ix7.
- 10) Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Renal function studies in man with advanced renal insufficiency. Am J Kidney Dis 1982 ; 2 : 30-5.
- 11) 堀尾勝, 今井圓裕, 安田宜成, 他. 糸球体ろ過量が 20 mL/min/1.73 m² 以下の症例における血清 Cr, Ccr, 推算 GFR と実測 GFR の関係. 透析会誌 2011 ; 44 : 55-8.
- 12) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. Am J Kidney Dis 2013 ; 61 : 197-203.
- 13) Rodrigo E, de Francisco AL, Escallada R, et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. Kidney Int 2002 ; (Suppl) : 11-7.
- 14) Yamagata K, Nakai S, Masakane I, et al. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation : from analysis of Japanese dialysis initiation survey. Ther Apher Dial 2012 ; 16 : 54-62.

- 15) Yamagata K, Nakai S, Iseki K, et al. Late dialysis start did not affect long-term outcome in Japanese dialysis patients : long-term prognosis from Japanese Society of Dialysis Therapy Registry. *Ther Apher Dial* 2012 ; 16 : 111-20.
- 16) Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2125-32.
- 17) Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, et al. Initiation of dialysis at higher GFRs : is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int* 2009 ; 76 : 257-61.
- 18) Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 700-7.
- 19) Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, et al. Early start of hemodialysis may be harmful. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 396-403.
- 20) Grootendorst DC, Michels WM, Richardson JD, et al. The MDRD formula does not reflect GFR in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1932-7.
- 21) Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59 : 829-40.

2. 透析導入前の診療期間

- ステートメント 3 進行性に腎機能の障害がみられ GFR 15~30 mL/min/1.73 m²に至った時点で、保存的治療を含めた末期腎不全治療について詳細な説明と腎代替療法に関する情報を提供することをすすめる (1D).
- ステートメント 4 透析導入が必要となる 6 か月以上前より、腎不全症候が出ないように診療を行うことは、透析導入後の生命予後の観点から望ましい (2C).

解 説

近い将来末期腎不全に至ることが予測される場合、患者および家族へ腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) に関する十分な説明と同意をもって、最適な RRT の治療選択ができる機会を提供する必要がある。その時期については現時点では前向きな検討はないものの、慢性腎臓病のステージ分類において、ステージ 4 程度、すなわち GFR が 30 mL/min/1.73 m²未満¹⁾、あるいはこの数値前後に到達した時期が適切であると考えられる。ただし、この時期においては、末期腎不全への進展を予防するための医学的管理と教育的介入である生活・食事指導をも合わせて十分に行い、将来的に透析導入を可能な限り回避できるための努力を怠ってはならない。また単に数値だけでなく、個々の患者の原疾患、腎機能悪化スピード、年齢、患者の性格など社会背景をも考慮し、説明の内容、説明開始のタイミングを考慮することも必要である。

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の進展防止、教育的介入の点からも、GFR < 50 mL/min/1.73 m²の時点で腎専門医への紹介を行い、それ以降は腎専門医と連携の上、診療することをすすめる。ただし 40 歳未満では GFR < 60 mL/min/1.73 m²で紹介を考慮すべきであり、腎機能が安定している 70 歳以上の場合は GFR < 40 mL/min/1.73 m²を紹介基準としてもよい²⁾。

慢性腎不全保存期の患者および家族への教育的介入は、透析導入への遅延効果だけでなく、透析導入後の生命予後も改善する^{3,4)}。また透析導入前の腎疾患専門医療機関での診療期間が、透析導入期の生命予後、透析導入時の入院期間などに影響を与えることが多くの検討から明らかとなっている。透析導入が可能な専門医への紹介に関しては、早期紹介 (early referral : ER) が晚期紹介 (late referral : LR) より良好な透析導入後の生命予後につながることを報告するエビデンスが認められる。ER により血圧や貧血の管理がより確実に行われるようになり、腎不全症候の発現や進行も抑えることが可能になる。1996 年のブラジルの報告では、腎専門医初診が透析導入 6 か月以上前の群は、初診が透析導入 1 か月以内の群に比べ血圧が低く、肺炎合併が少なく、ヘマトクリットが有意に高く、導入 3 か月後の死亡率が低かった⁵⁾。1999 年のイギリスの報告では、透析施設への紹介時期が導入 3 か月以上の群は、3 か月未満の群に比べ導入 1 年後およびそれ以降の生命予後が良好であった⁶⁾。2001 年のフランスの報告では、透析前の腎専門医通院期間を 6 か月未満、6~35 か月、36~71 か月、72 か月以上の 4 群に分け解析し、専門医通院期間が長いほど、血圧や貧血の管理も良好で、緊急透析カテーテル挿入回数が少なく、導入後 3 か月、1 年後、5 年後の生命予後も良好であった⁷⁾。2001 年のイギリスの報告でも、透析前の腎専門医通院期間が 3 か月以上の群は 3 か月未満の群より導入後 4 か月、1 年、5 年の生命予後が有意に良好であった⁸⁾。2002 年のオーストラリア、ニュージーランドの Registry では、透析前の腎専門医通院期間が 3 か月以上の群は 3 か月未満の群より導入 1 年後以降の生命予後が有意に良好で、導入 2 年目以降に腎移植を受ける割合も有意に高かった⁹⁾。2002 年のイギリスの報告では、透析施設への紹介時期が導入 1 か月未満、1~4 か月、4~12 か月、12 か月以上に区分し、導入 6 か月後の死亡率は導入前の紹介時期が 1 か月以上の群が 1 か月未満の群に比べ有意に低かった¹⁰⁾。2003 年の台湾の 2 型糖尿病患者のコホートでは、導入 1 年前に紹介された群は 1 年未満の群に比べ導入後の生命予後が良好であった¹¹⁾。2003 年のアメリカの報告では、腎専門医への紹介が導入 4 か月未満では 4 か月以上に比べ、導入 1 年後、2 年後の

生命予後が良好であり¹²⁾, propensity score で調整を行った上でも導入 1 年後の死亡リスクは高かった¹³⁾. 別の 2003 年のアメリカの報告では, 腎専門医への紹介が導入 3 か月以上前より 3 か月未満において, 導入後の死亡リスクは導入後 3 か月以内に限り高く, 導入後の早期死亡と関連した¹⁴⁾. 2005 年に米国腎臓データシステム (United States Renal Data System: USRDS) が 109,321 人の患者を対象とした報告では, 透析導入 6 か月以内, 24 か月以内の腎専門医への受診回数を検証し, 6 か月以内の受診回数の減少が導入時の入院日数増大や合併症発症率の増加を招き, 透析導入後の生命予後不良と関連した¹⁵⁾. 2006 年のドイツの報告では, 透析導入 8 週以上前に腎専門医を受診した群は 8 週未満の群に比べ導入後の死亡率が低かった¹⁶⁾. 2007 年の韓国の報告では, 透析導入 3 か月前の腎臓専門医への受診群は 3 か月未満の受診群に比べ導入 2 年後の生命予後が良好であった¹⁷⁾. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) 研究では, 導入 1 か月以上前からの腎専門医への受診は, 導入 1 年後の良好な生存率に関連した¹⁸⁾. 2010 年の台湾の報告では, 透析導入 6 か月以上前の腎専門医への受診群は, 6 か月未満の受診群に比べ, eGFR が 15 mL/min/1.73 m²時点からの生存時間は lead time bias を除外しても生存期間が有意に長かった¹⁹⁾. 2011 年の Nederlandse Coöperatieve Studie naar de Adequaatheid van Dialyse (NECOSAD) 研究²⁰⁾では, 透析導入までの期間を 0~3 か月, 3~12 か月, 12 か月以上と群分けし, 腎専門医通院期間が長いほど透析導入 1 年後の生命予後が良好であった.

一方, アメリカで 1996 年から 2006 年までに透析導入した 67 歳以上の患者を導入 3 か月以上前に腎専門医を受診した群と 3 か月未満に受診した群と比較し, 導入後 1 年間の生命予後は同等であったと報告している²¹⁾. 高齢者の透析導入前後では併存する合併症も生命予後に大きく影響するため, 今後さらなる調査が待たれるところである.

また ER は導入後の生命予後のほかにも効果があることが報告されている. 導入 3 か月以上前に腎専門医を受診した群では導入 3 か月以内に腎専門医を初診となった群に比べ, arteriovenous fistula (AVF) での導入率が高く, 導入時の入院期間も短縮した²²⁾. 導入 1 年前に腎専門医へ紹介された ER 群と 1 年未満の LR 群, さらに ER 群を初回透析が予定導入群と緊急導入群に分けたところ, ER 群で予定導入群では導入後の quality of life (QOL) が有意に良好であった²³⁾. また導入 4 か月前に腎専門医へ紹介された ER 群と 4 か月未満の LR 群では, 透析導入後の精神的健康度は ER 群で高かった²⁴⁾.

本邦における研究では, 透析導入の 6 か月以上前から専門医で診療を行った患者は, 6 か月未満の患者に比べ, 透析導入後の生存率が有意に高かった²⁵⁾. 日本透析医学会の透析導入患者調査においても, 導入 1 年後の生存率のリスクは, 透析導入前 1 か月から導入当日までに紹介された患者と比べ, 6~12 か月で 0.568 倍, 12~24 か月で 0.666 倍であり²⁶⁾, 6 か月以上の診療期間で有意に生存率の改善が認められる²⁶⁾.

以上のエビデンスにおいて, ER および LR の明確な定義がなく, ER については透析導入 1 か月以上前から数年前以上と幅広い期間による検討があった. 今後は統一された定義による検討が待たれるが, 多くのエビデンスは可能な限り早期に腎専門医で診療を受けるほうが透析導入期, 透析導入後の生命予後が良好であることを示している. 一方, アメリカの 67 歳以上の高齢者においては, ER および LR で予後に差がないとの報告もあった. すべての腎機能障害患者の診療を腎専門医が実施することは非現実的であり, CKD 診療ガイドに則り²⁾, 腎専門医とかかりつけ医の併診を行うことを基本とする. その上で, わが国の検討では透析導入 6 か月以上前からの診療が導入後の予後を改善していたことから, 本ガイドラインでは, 透析導入が必要となる 6 か月以上前より, 腎不全症候が出ないように診療を行うことが望ましい, と表現することとした.

文献検索

検索は, PubMed (キーワード hemodialysis, initiation, start, referral) にて 1996 年から 2012 年 11 月の期間で検索した. 検索した文献のなかから, 総説, 症例報告を除いた観察研究ならびに介入研究を選択し, さらにハンドサーチを行って選択した文献を採択した.

アブストラクトテーブル

| 文献番号 | 著者 雑誌 発行年 | 対象 | 方法 | 結果 | 結論 |
|------|--|--|--|---|-------------------------------------|
| 3 | Devins GM Am J Kidney Dis 2003 | カナダで1996年8月から1998年4月までの間、今後6~18か月のうちに透析導入が必要と予測される297人のCKD患者 | 通常診療群と心理教育的介入群に無作為に割付け、透析導入までの期間を比較 | 介入群では通常診療群に比べ、透析導入までの期間が有意に長かった(17.0か月対14.2か月)。 | 心理教育的介入は透析導入までの期間を延長する。 |
| 4 | Devins GM Am J Kidney Dis 2005 | カナダで1983年8月~1988年1月までの間、透析導入前に登録された335人 | 通常診療群と心理教育的介入群の2群を20年間にわたり追跡し、導入後の生命予後を比較 | 介入群では通常診療群に比べ、透析導入後の生存期間が平均8か月長かった。 | 心理教育的介入で透析導入後の生命予後が良好 |
| 5 | Sesso R Braz J Med Biol Res 1996 | ブラジルの1施設で1992年10月から1995年3月に透析導入した247人のうち、糖尿病、SLE、悪性疾患を除いた181人 | 腎専門医初診が、透析導入1か月以内と6か月以上の2群で、患者背景因子、死亡率を比較 | Late diagnosis群で、血圧が高く、肺炎合併が多かった。血液検査ではBUN, Cre, Kが高く、Htは有意に低かった。さらに導入後3か月以内の死亡率はlate群で22.9%, early群で6.7%であった。 | ER群は合併症が少なく、導入後の生命予後も良好 |
| 6 | Chandna SM BMJ 1999 | イギリスの2施設で1992年4月1日から1996年3月31日に透析導入した292人 | 導入時年齢、性別、透析施設への紹介時期(導入3か月未満か3か月以上か)、合併症の各因子が生命予後に与える影響を比較 | 導入3か月未満群は3か月以上の群に比べ生命予後が不良で、導入1年後以降もその差は広がった。 | ER群で導入後の生命予後が良好 |
| 7 | Jungers P Nephrol Dial Transplant 2001 | フランスの1施設で1989年から1998年に透析導入した1,057人 | 透析前の専門医通院期間を6か月未満、6~35か月、36~71か月、72か月以上の4群で、導入時点の状況・予後を比較 | 専門医通院期間が長いほど、血圧や貧血の管理も良好で、緊急透析カテーテル挿入が少なく、導入後3か月、1年後、5年後の生命予後も良好であった。 | ER群で血圧や貧血管理が良好で、VA作製率が高く、導入後生命予後も良好 |
| 8 | Stoves J Postgrad Med J 2001 | イギリスの1施設で1980年から1999年に透析導入した1,260人 | 透析前の専門医通院期間が90日以上と90日未満の両群で、導入時点の状況、予後を比較 | ER群では導入後4か月、1年、5年の時点においても、生存率がLR群に比べ有意に高かった。 | ER群で導入後生命予後が良好 |
| 9 | Cass A Med J Aust 2002 | オーストラリア、ニュージーランド(ANZDTR)で1995年から1998年に透析導入し、導入1年後以内の死亡例を除いた4,243人 | 透析導入の3か月以内に腎専門医へ紹介された群をLR、3か月以上前に受診した群をERとして、導入後の予後を検証 | LR群では導入1年後以上の生命予後が有意に不良であり、腎移植を受ける割合も有意に低かった。 | ER群で導入後生命予後が良好で、腎移植率も高い。 |
| 10 | Roderick P Nephrol Dial Transplant 2002 | イギリスの6施設で1996年6月1日から1997年5月31日に血液透析導入した411人 | 透析施設への紹介時期が導入1か月未満、1~4か月、4~12か月、12か月以上に区分し、導入前の紹介時期と、導入時背景、導入後予後について検証 | 導入6か月後の死亡率は導入前の紹介時期が1か月未満群が1か月以上群に比べ有意に高かった。 | 導入前1か月未満の紹介は導入後の生命予後が不良 |
| 11 | Lin CL Ren Fail 2003 | 台湾の1施設で1998年2月から、2001年6月までに2型糖尿病で6か月以上血液透析を受けた115人 | 腎専門医への6か月以上の受診の有無と、平均約5年間の死亡との関連を検討した。 | Cox比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、年齢(1.043:1.011~1.077)、良好な血糖管理(0.487:0.265~0.898)、Ccr(0.573:0.284~0.903)とともに、ERは有意に良好な予後と関連した(0.454:0.254~0.814) | ER群で導入後の生命予後が良好 |
| 12 | Stack AG Am J Kidney Dis 2003 | アメリカでDialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2に登録された、1996年から1997年に透析導入した2,264名 | 腎専門医への4か月以上の受診の有無と透析導入時の医療情報と導入後1年、2年の予後を比較した。 | ER群に比べLR群では調整死亡リスクが導入1年後(RR.1.68:1.31~2.15)、2年後(RR.1.23:1.02~1.47)と上昇した。 | LR群では導入後の生命予後が不良 |

| | | | | | |
|----|---|--|--|---|---|
| 13 | Kazmi WH Nephrol Dial Transplant 2004 | アメリカで Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2 に登録された, 1996 年から 1997 年に透析導入した 2,195 名 | 腎専門医への 4 か月以上の受診の有無と透析導入時の医療情報と propensity score で調整を行い, 導入後 1 年後の予後を比較した. | LR では導入 1 年後の死亡リスクが 44% 高く, propensity score で調整後もリスクは有意に高かった (1.42 : 1.12~1.80). | LR 群では propensity score で調整後も導入後の生命予後が不良 |
| 14 | Winkelmayer WC J Am Soc Nephrol 2003 | アメリカの多施設で 1991 年から 1996 年にかけて透析導入した 3,014 人 | 透析導入前 90 日以上に腎専門医を受診した群と, 90 日未満に受診した群で導入 1 年後の生命予後を検討した. | LR 群は ER 群に比べ, 導入後 3 か月以内の死亡に限りリスクが増加 (1.36:1.22~1.51)した. | LR 群では導入後 3 か月以内の生命予後が不良 |
| 15 | Khan SS Kidney Int 2005 | USRDS より抽出した 1995 年から 1998 年に透析導入した 109,321 人 | 透析導入前 24 か月以内と, 6 か月以内で, 腎専門医への受診の有無, 回数を調査し, 1 年予後との関連を検討した. | 導入前 6 か月以内に 3 回以上腎専門医を受診した群と比較して, 24 か月以内に受診がなかった群 (1.51 : 1.45~1.58), 6 か月以内に受診がなかった群 (1.28:1.20~1.36), 6 か月以内に受診回数が 1, 2 回の群 (1.22:1.18~1.29) は多変量で調整後も悪い予後と関連した. | LR になるほど導入後の生命予後が不良 |
| 16 | Schwenger V Nephrol Dial Transplant 2006 | ドイツの 1 施設で 1998 年から 2001 年に血液透析導入した 254 人 | 導入 8 週以上前に腎専門医を受診した群と 8 週未満の群, 75 歳以上と 75 歳未満の群で生命予後を比較した. | 75 歳以上の群は 75 歳未満の群に比べ 1 年後の死亡率が高く, いずれの群でも LR 群で死亡率が高かった. 多変量解析では紹介時期が最も予後に影響した. | 年代にかかわらず ER 群は導入後の生命予後が良好 |
| 17 | Shin SJ Nephron Clin Pract 2007 | 韓国の 1 施設で 1999 年 1 月 1 日から 2004 年 12 月 31 日までに血液透析導入した 119 人 | 透析導入 90 日以上前の腎専門医への受診群 (ER 群)と, それ未満の群 (LR 群) に対して, 導入時の心エコー, CRP, i-PTH, 導入後の生命予後を比較 | LR 群は導入時 CRP, i-PTH が高く, LVH も著明で, 導入 2 年後の生命予後も有意に不良であった. | LR 群で導入後生命予後が不良 |
| 18 | Hasegawa T Clin J Am Soc Nephrol 2009 | DOPPS I (1996~2001, 7 か国)DOPPS II (2002~2004, 12 か国) から抽出された 8,500 人 | 導入 1 か月以上前の腎専門医受診と, 1 年後の生存率との関連を検証 | 導入 1 か月以上前の腎専門医受診は, 良好な 1 年後の生存率に関連した (調整後 HR 0.57 [95% CI : 0.50~0.66]). | ER 群で導入後生命予後が良好 |
| 19 | Chen SC Am J Med Sci 2010 | 台湾の 2 施設で 1997 年 1 月から 2006 年 12 月までに血液透析導入した 192 人 | 透析導入 6 か月以上前の腎専門医への受診 (ER), それ未満 (LR) で, eGFR が 15 mL/min/1.73 m ² に到達した時点からの生存期間を測定 | ER 群は, lead time bias を除外しても生存期間が有意に長かった. | ER 群は eGFR 15 mL/min/1.73 m ² 以降の生命予後も良好 |
| 20 | de Jager DJ Nephrol Dial Transplant 2011 | オランダの NESCOSAD study で 1996 年 8 月から 2004 年 3 月までに透析導入した 18 歳以上の 1,438 人 | 紹介時期から透析導入までの期間が 0~3 か月を LR 群, 3~12 か月を ER 群, 12 か月以上を very ER 群と分け, 1 年後の生命予後を検討した. さらに糖尿病の有無, 年齢 (70 歳以上か未満か) で層別解析した. | 糖尿病の有無, 高齢の有無にかかわらず, 紹介時期が早いほど透析導入 1 年後の生命予後は良好であった. | ER 群で導入後の生命予後が良好 |
| 21 | Winkelmayer WC Arch Intern Med 2011 | アメリカの多施設で 1996 年 1 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日まで透析導入した 67 歳以上の患者 323,977 人 | 透析導入の 3 か月前以内に腎専門医を受診した患者とそれ以外の患者の導入 1 年後の生命予後を検討 | 3 か月以上前に紹介された患者とそれ以外の患者の 1 年後の生命予後は同等であった. | 67 歳以上の高齢者では ER 群と LR 群で導入 1 年後の生命予後は同等 |

| | | | | | |
|----|--|---|--|---|---------------------------|
| 22 | Goransson LG J Intern Med 2001 | ノルウェーの1施設で1984年から1988年に透析導入した242人 | 調査期間を5年ごとに分割し、導入3か月以内の腎専門医受診有無と各種背景因子、導入時検査所見、合併症との関連を検討 | ER群では、降圧剤、ビタミンD製剤、リン吸着薬使用が多く、重炭酸濃度も高かった。ER群では43%がAVFで導入されたが、LR群では、全例一時的アクセスでの導入であった(p<0.0001)。導入期の入院期間はERで7日、LRでは31日であった(p<0.0001)。 | ER群でVA作製率が高く、導入期の入院日数が短い。 |
| 23 | Caskey FJ Nephrol Dial Transplant 2003 | ヨーロッパ7か国、9つのセンターで1998年6月1日から、1999年10月31日に透析導入した262人 | 導入前1年でERとLRとに分け、ER群は、Cr>300μmol/Lおよび初回透析が緊急ではない群を予定導入群、それ以外を非予定導入群とし、QOL、SF-36との関連を検討した。 | ER群、予定導入群でQOLが高かった。一方、センター、合併症で補正後、ER群はQOLとの関連は有意ではなくなったが、予定導入群では、補正後も有意にQOLが良好であった。 | ER群かつ予定導入群でQOLが高い。 |
| 24 | Yokoyama Y Nephron Clin Pract 2009 | J-DOPPS (DOPPS I) より抽出した552人 | 透析導入前4か月以上腎専門医に受診している群をER群とし、それ未満のLR群との間で、透析導入後のSF-36の精神的健康度(MH score)を評価 | 透析後6~12か月、12~18か月の両時点において、LR群が有意にMH scoreが低かった。 | LR群で導入後の精神的健康度が低い。 |
| 25 | Nakamura S Circ J 2007 | 日本の1施設で1983年から2003年までに血液透析導入したCVD合併患者366人 | 透析導入6か月以上前の腎専門医への受診をER、それ未満をLRと規定、最長150か月(41±42か月に167名が死亡)観察し、予後との関連を検討した。 | ER群では、HD導入後の生命予後がLR群に比べ有意に良好であった。 | ER群で導入後生命予後が良好 |
| 26 | Yamagata K Ther Apher Dial 2012 | 日本透析医学会透析導入調査2007年1月1日から12月31日までに透析導入した患者9,790人 | 透析導入1か月以内の導入施設に紹介を受けた患者をreferenceとした場合の、6か月以前の1か月単位、6か月以上12か月、12か月から24か月、24か月以上までに紹介を受けた患者それぞれについて、透析導入時の腎機能、年齢、原疾患、併発症、治療開始時検査データで調整後の、生命予後への影響をみた。 | 各因子への調整前、後において、6か月以上前に紹介された患者は、有意に生命予後が良好であった。 | ER群で導入後の生命予後が良好 |

文献

- 1) Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Am J Kidney Dis 2006 ; 48(Suppl 1) : S2-90.
- 2) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド2012. 2012.
- 3) Devins GM, Mendelssohn DC, Barre PE, Binik YM. Predialysis psychoeducational intervention and coping styles influence time to dialysis in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 : 693-703.
- 4) Devins GM, Mendelssohn DC, Barre PE, Taub K, Binik YM. Predialysis psychoeducational intervention extends survival in CKD : a 20-year follow-up. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 1088-98.
- 5) Sesso R, Belasco AG, Ajzen H. Late diagnosis of chronic renal failure. Braz J Med Biol Res 1996 ; 29 : 1473-8.
- 6) Chandna SM, Schulz J, Lawrence C, Greenwood RN, Farrington K. Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. BMJ 1999 ; 318 : 217-23.
- 7) Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16 : 2357-64.
- 8) Stoves J BC, Newstead CG. Specialist follow up of patients before end stage renal failure and its relationship to survival

- on dialysis. *Postgrad Med J* 2001 ; 77 : 586-8.
- 9) Cass A, Cunningham J, Arnold PC, Snelling P, Wang Z, Hoy W. Delayed referral to a nephrologist : outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Med J Aust* 2002 ; 177 : 135-8.
 - 10) Roderick P, Jones C, Drey N, et al. Late referral for end-stage renal disease : a region-wide survey in the south west of England. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1252-9.
 - 11) Lin CL, Wu MS, Hsu PY, Huang CC. Improvement of clinical outcome by early nephrology referral in type II diabetics on hemodialysis. *Ren Fail* 2003 ; 25 : 455-64.
 - 12) Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 310-8.
 - 13) Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease : a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1808-14.
 - 14) Winkelmayer WC, Owen WF Jr., Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 486-92.
 - 15) Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1038-46.
 - 16) Schwenger V, Morath C, Hofmann A, Hoffmann O, Zeier M, Ritz E. Late referral--a major cause of poor outcome in the very elderly dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 962-7.
 - 17) Shin SJ, Kim HW, Chung S, et al. Late referral to a nephrologist increases the risk of uremia-related cardiac hypertrophy in patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2007 ; 107 : c139-46.
 - 18) Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Yamazaki S, et al. Greater first-year survival on hemodialysis in facilities in which patients are provided earlier and more frequent pre-nephrology visits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 595-602.
 - 19) Chen SC, Hwang SJ, Tsai JC, et al. Early nephrology referral is associated with prolonged survival in hemodialysis patients even after exclusion of lead-time bias. *Am J Med Sci* 2010 ; 339 : 123-6.
 - 20) de Jager DJ, Voormolen N, Krediet RT, et al. Association between time of referral and survival in the first year of dialysis in diabetics and the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 652-8.
 - 21) Winkelmayer WC, Liu J, Chertow GM, Tamura MK. Predialysis nephrology care of older patients approaching end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 1371-8.
 - 22) Goransson LG, Bergrem H. Consequences of late referral of patients with end-stage renal disease. *J Intern Med* 2001 ; 250 : 154-9.
 - 23) Caskey FJ, Wordsworth S, Ben T, et al. Early referral and planned initiation of dialysis : what impact on quality of life? *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1330-8.
 - 24) Yokoyama Y, Yamazaki S, Hasegawa T, et al. Impact of early referral to nephrologist on mental health among hemodialysis patients : a Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephron Clin Pract* 2009 ; 113 : c191-7.
 - 25) Nakamura S, Nakata H, Yoshihara F, et al. Effect of early nephrology referral on the initiation of hemodialysis and survival in patients with chronic kidney disease and cardiovascular diseases. *Circ J* 2007 ; 71 : 511-6.
 - 26) Yamagata K, Nakai S, Masakane I, Hanafusa N, Iseki K, Tsubakihara Y. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation : from analysis of Japanese dialysis initiation survey. *Ther Apher Dial* 2012 ; 16 : 54-62.

3. 透析導入の準備

●ステートメント 5 透析導入の少なくとも 1 か月以上前の AVF, AVG の作製は, 透析導入後の生命予後の観点から望ましい (2C).

解 説

血液透析導入に際して, 事前に評価しておくべき所見がいくつかある. VA の作製を円滑に進めるためには, 個々の状況に応じた VA の選択, VA 作製予定の前腕静脈の温存, AVF や AVG 作製に耐えうる心機能の評価が必要不可欠である. 日本透析医学会「慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン 2011 年版」¹⁾では, eGFR 15 mL/min/1.73 m²以下と腎不全症候を考慮し, VA 作製時期を判断することが推奨されている. さらに同ガイドラインでは, AVF では初回穿刺より最低でも 2~4 週間前に, AVG では初回穿刺より 3~4 週間前に作製されることが望ましいとされている. Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ガイドラインでは導入 6 か月前か, 少なくとも数か月以内の VA 作製を推奨している²⁾.

ER は LR に比べ, 計画導入が行えることで VA 作製率も上がり, 透析導入後の予後も改善する. 1999 年のイギリスの報告では, 透析導入時に恒久的 VA が存在した群のほうがカテーテルで導入した群より導入後 90 日以内の死亡率が低かった³⁾. 2004 年のスペインの報告では, 導入 3 か月以上前に受診した群が 3 か月以内の受診群よりも AVF 作製率が高く, さらに導入 1 年後, 2 年後の生存率が高く, また AVF 作製群がカテーテル挿入群よりも導入 1 年後, 2 年後の生存率も高かった⁴⁾. 2009 年の台湾の報告では, VA 作製が導入 1 か月以上前, 1 か月以内, 導入後の 3 群で医療費を比較し, 導入後作製が最も医療費が高く入院日数も長かった⁵⁾.

一方, CKD ステージ 4 で AVF 作製を行うより, 待機しカテーテルで導入するほうの期待余命がわずかに長い透析結果が報告されており, 早すぎる AVF の作製の問題点も指摘されている⁶⁾.

日本透析医学会の統計調査では, 透析導入後 1 年以内の死亡例では恒久的 VA 作製が透析導入前 0.7±3.8 か月であったのに対し, 生存例では 2.0±6.6 か月と有意に早期に透析用 VA が作製されており⁷⁾, 透析導入前 1 か月から導入当日までと比較し, 1~3 か月前に作製して導入した場合, 1 年以内の死亡リスクは 0.539, 3~6 か月前で 0.365 と有意に改善されることが明らかとなっている⁸⁾.

以上より, 透析導入の少なくとも 1 か月以上前の恒久的 VA の作製は, 導入後の生命予後の観点からも望ましい. この期間については, 患者の年齢, 原疾患, 腎機能の悪化速度, 心血管病合併の有無ならびに自己静脈の状況などにより個々に判断する.

ER 群であっても, 透析導入前に VA 作製ができていない場合は透析導入後の入院, 輸血, 生命予後は LR 群と差がなかったと報告されている⁹⁾. 一方, 透析導入前に RRT の説明や腎機能に応じた VA の準備や外科医との調整を含むプログラムに参加した患者は, VA の作製率が高く, 導入後 90 日以内の生命予後が良好であった¹⁰⁾. VA 作製を適切な時期に行うためには, 患者が透析導入を十分に理解し受容できるシステムや, VA 作製医との連携が不可欠である.

文献検索

検索は, PubMed (キーワード hemodialysis, initiation, predialysis care, vascular access) にて 1996 年から 2012 年 11 月の期間で検索した. 検索した文献のなかから, 総説, 症例報告を除いた観察研究ならびに介入研究を選択し, さらにハンドサーチを行って選択した文献を採択した.

アブストラクトテーブル

| 文献番号 | 著者 雑誌 発行年 | 対象 | 方法 | 結果 | 結論 |
|------|---|---|--|---|---|
| 3 | Chesser AM Clin Nephrol 1999 | イギリスの1施設で 1993年4月~1995年4 月に透析導入した185人 | 透析導入時に permanent access が存在していた群と、血管カテーテルで導入した群を比較 | 透析導入90日以内の死亡は、permanent access が存在していた群で51例中1例、血管カテーテルで導入した群で127例中25例であった。 | 恒久的VAで導入群はカテーテル導入群より導入後の生命予後が良好 |
| 4 | Lorenzo V Am J Kidney Dis 2004 | スペインの3施設で、 1996年7月~2001年7 月に血液透析導入した患者538人 | 導入3か月前の腎専門医受診の有無、VAの種類(AVFかカテーテル)と、導入後の累積生存率との関連を検討 | 導入3か月以上前に受診している群が3か月以内の受診群よりもAVF作成率が高く、導入1年後、2年後の生存率も高かった。またAVFがカテーテルよりも導入1年後、2年後の生存率が高かった。 | ER群でAVF作製率が高く、AVF作製群がカテーテル挿入群よりも導入後生命予後が良好 |
| 5 | Wu LC Kaohsiung J Med Sci 2009 | 台湾の2施設で2001~ 2003年に血液透析導入した486人 | VA作製が導入1か月以上前(Planned)、1か月以内(Delayed)、導入後(Urgent)の3群で医療費とVA開存を検証 | Urgent群が最も医療費が高く、入院日数が長かった。 | VA未作製での導入は医療費、入院日数ともに高い。 |
| 6 | Hiremath S PLoS One 2011 | CKDステージ4の70歳の患者をモデルに設定 | AVF作製群と待機群の2つのマルコフモデルを設定し、Life ExpectancyとQuality Adjusted Life Expectancy(QALE)を解析 | 待機群とAVF作製群ではLife Expectancy(66.6か月 vs. 65.9か月)、QALE(38.9か月 vs. 38.5か月)と、待機群で長かった。 | AVFの早すぎる作製は期待余命を長くしない。 |
| 7 | Yamagata K Ther Apher Dial 2012 | 日本透析医学会の透析導入調査。 2007年1月1日から12月31日までに透析導入した9,790人 | 透析導入1か月以内の導入施設に紹介を受けた患者をreferenceとした場合の、6か月以前の1か月単位、6か月以上12か月、12か月から24か月、24か月以上までに紹介を受けた患者それぞれについて、透析導入時の腎機能、年齢、原疾患、併発症、治療開始時検査データで調整後の、生命予後への影響をみた。 | 透析導入後12か月以内に死亡した患者のVA作製時期は平均で透析導入の0.7±3.8か月前、生存群では2.0±6.6か月前で有意に生存群が早期に作製していた。 | VA作製は透析導入の1か月以上前が導入後の生命予後からも望ましい。 |
| 8 | 日本透析医学会：図説わが国の慢性透析療法の現況(2008年12月31日現在) 2009 | 日本透析医学会より、 2007年1月1日から12月31日に透析導入した29,716人 | 透析アクセス作製から透析導入までの期間を0~1か月前、1~3か月前、3~6か月前、6~12か月前、12か月以上前に区分し、導入後1年の生命予後を検証 | 透析導入前1か月から導入当日までと比較し、1~3か月前に作製して導入した場合、1年内の死亡リスクは0.539、3~6か月前で0.365、6~12か月前で0.317と有意に改善した。 | 透析導入12か月前までは、VA作製が早期なほど導入後の生命予後が良好 |
| 9 | Mendelssohn DC Nephrol Dial Transplant 2011 | カナダのSTARTR studyで2006年7月1日から12月31日に血液透析導入した339人 | 透析導入12か月以上前の腎臓専門医への受診をER、それ未満をLRと規定、さらに導入時にアクセス作製が済んでいて、外来導入した場合をoptimal、そうでない場合をsuboptimalと区分し、死亡、輸血、入院の複合エンドポイントへの影響をみた。 | Suboptimal群では、有意に高いイベント発症と関連した(調整OR 2.04, 95% CI 1.38~3.01)。一方、suboptimal群内では、ER、LRの2群間にイベント発症率の差を認めなかった。 | ER群でも計画導入が行われなければ透析導入後の入院、輸血、生命予後はLR群と差がない。 |

| | | | | | |
|----|---|--|---|--|------------------------------------|
| 10 | Lacson E Jr Am J Kidney Dis 2011 | US の Freseius Medical Care で 2008 年 1 月 1 日～12 月 21 日までに透析導入した患者 | 腎代替療法に関するプログラム講習を受けた群と受けていない通常治療群から、年齢、性別、人種、糖尿病の有無、地域をマッチングさせた各 2,800 名について、透析療法の選択、VA 作製、透析導入後の予後について比較 | プログラム講習を受けた群で、家庭透析の選択が高く、HD 用カテーテル挿入が少なく、導入 90 日後の生命予後も良好であった。 | 腎代替療法に関するプログラム講習は透析導入後の生命予後を良好にする。 |
|----|---|--|---|--|------------------------------------|

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の作製および修復に関するガイドライン. 透析会誌 2011 ; 44 : 855-937.
- 2) Clinical practice guidelines for vascular access. Am J Kidney Dis 2006 ; 48(Suppl 1) : S248-73.
- 3) Chesser AM, Baker LR. Temporary vascular access for first dialysis is common, undesirable and usually avoidable. Clin Nephrol 1999 ; 51 : 228-32.
- 4) Lorenzo V, Martn M, Rufino M, Hernandez D, Torres A, Ayus JC. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients : an observational cohort study. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 999-1007.
- 5) Wu LC, Lin MY, Hsieh CC, et al. Planned creation of vascular access saves medical expenses for incident dialysis patients. Kaohsiung J Med Sci 2009 ; 25 : 521-9.
- 6) Hiremath S, Knoll G, Weinstein MC. Should the arteriovenous fistula be created before starting dialysis? : a decision analytic approach. PLoS One 2011 ; 6 : e28453.
- 7) Yamagata K, Nakai S, Masakane I, Hanafusa N, Iseki K, Tsubakihara Y. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation : from analysis of Japanese dialysis initiation survey. Ther Apher Dial 2012 ; 16 : 54-62.
- 8) 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況 2008 年 12 月 31 日現在. 2009.
- 9) Mendelssohn DC, Curtis B, Yeates K, et al. Suboptimal initiation of dialysis with and without early referral to a nephrologist. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 2959-65.
- 10) Lacson E Jr., Wang W, DeVries C, et al. Effects of a nationwide predialysis educational program on modality choice, vascular access, and patient outcomes. Am J Kidney Dis 2011 ; 58 : 235-42.

4. 血液透析導入のタイミング

- ステートメント 6** 透析導入時期の判断は、十分な保存的治療を行っても進行性に腎機能の悪化を認め、 $\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ になった時点で必要性が生じてくる (1D)。ただし実際の血液透析の導入は、腎不全症候、日常生活の活動性、栄養状態を総合的に判断し、それらが透析療法以外に回避できないときに決定する (1D)。
- ステートメント 7** 腎不全症候がみられても、 $\text{GFR} < 8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ まで保存的治療での経過観察が可能であれば、血液透析導入後の生命予後は良好であった。ただし腎不全症候がなくとも、透析後の生命予後の観点から $\text{GFR} 2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ までには血液透析を導入することが望ましい (2C)。

解 説

1) 従来の透析導入時期の判断

透析導入のタイミングの判断として、わが国では平成3年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書による慢性維持透析療法の導入基準（以下、厚生科研基準）が使用されてきた¹⁾。

本基準と予後との関連について、2006年、2007年導入患者での検討がなされており、年齢、性別、原疾患、eGFRで補正した後も、導入期の点数が高値であるほど1年予後が不良であることが示されている^{2,3)}。このことは、腎機能だけではなく、日常生活の障害、あるいは臨床症状の重要性を示している。当初導入基準が作成された時点における検討で全患者では60~80点における導入が、糖尿病患者においては60点における導入が良好な予後と関連するとした結果⁴⁾と一致する。

しかし、本基準の策定から20年が経過し、透析導入患者の背景は大きく変化した。先述の検討が行われた患者群⁵⁾の年齢は 56.9 ± 14.4 歳、原疾患においても慢性腎炎38.20%、糖尿病29.26%であり、現在の患者背景⁶⁾（年齢 67.8 ± 13.4 歳、慢性腎炎20.2%、糖尿病性腎症44.3%）とは大きく異なる。また、本基準は血清クレアチニン値を基準として利用しているが、透析導入患者の高齢化による筋肉量の低下を加味した指標が必要となってきた。さらに、身体障害者認定においても、血清クレアチニン値のみが認定の条件とされる傾向があり、現状にそぐわなくなっている。日本透析医学会の専門医を対象としたアンケート調査では、厚生科研基準により透析導入の判断を行っているのは36%程度の施設にとどまり⁷⁾、多くの施設では、個々の臨床的判断により透析導入のタイミングを決めている実態が指摘された。

こうした背景のもと、わが国の透析導入時の腎機能は、1989~1990年では平均 $\text{eGFR} 5.00 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ が⁸⁾、2007年には $6.52 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ に上昇したものの、 $\text{eGFR} > 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であったのは10.6%にすぎない⁹⁾。一方、海外においては、従来比較的早期に導入される傾向にあり、アメリカ人の透析導入時の腎機能は2008年には導入患者の52%が $\text{eGFR} > 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった¹⁰⁾。ヨーロッパ¹¹⁾、カナダ¹²⁾でも同様に、eGFRを腎機能の指標とした際、透析導入時期が早まっている。各国のガイドラインにおいても、透析導入基準は米国のK/DOQI 2006： $\text{eGFR} 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満¹³⁾、カナダ： $\text{eGFR} 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満¹⁴⁾、ヨーロッパ： $\text{eGFR} 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満¹⁵⁾、オーストラリアのCARI guidelineでは $\text{eGFR} 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満まで¹⁶⁾それぞれ腎機能が低下し、さらに栄養障害、尿毒症症状、体液異常などの諸症状出現時となっている。しかし、後述のようにこうした早期導入の流れは、複数の疫学的研究から見直されつつある。

表 3 腎不全症候

| | |
|-------|--|
| 体液貯留 | 浮腫, 胸水, 腹水, 心外膜液貯留, 肺水腫 |
| 体液異常 | 高度の低ナトリウム血症, 高カリウム血症, 低カルシウム血症, 高リン血症, 代謝性アシドーシス |
| 消化器症状 | 食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢 |
| 循環器症状 | 心不全, 不整脈 |
| 神経症状 | 中枢神経障害: 意識障害, 不随意運動, 睡眠障害 末梢神経障害: かゆみ, しびれ |
| 血液異常 | 高度の腎性貧血, 出血傾向 |
| 視力障害 | 視力低下, 網膜出血症状, 網膜剥離症状 |

表 4 透析導入期に出現する日常生活の活動度低下

| | |
|------|-------------------------|
| 家庭生活 | 家事, 食事, 入浴, 排泄, 外出などの支障 |
| 社会生活 | 通勤・通学, 通院の支障 |

2) 腎不全症候と日常生活の活動性

GFR と腎不全症候の出現には必ずしも明瞭な関係があるわけではなく、個々の症例の病態により、より早期の腎機能低下段階から顕著な腎不全症候が出現する場合もある。このような症例では、腎不全症候の重症度、緊急性に応じて透析導入の判断を優先する。一方、腎機能の低下が高度でも、腎不全症候が認められない、あるいは軽度な症例では、腎不全症候の出現と腎機能との双方を慎重に観察し透析導入を判断する。

腎不全症候は、表 3 に示すような、体液貯留、体液異常、消化器症状、循環器症状、神経症状、血液異常、視力障害などがある。これらの症状が保存的治療でコントロール困難である場合、腎機能と腎不全症候とを総合的に判断し透析導入を決定することが重要である。

日本透析医学会による統計調査の 2006 年末図説現況において 1989 年導入患者の導入時の腎機能・症状と予後との関連が示されている¹⁷⁾、1989 年導入患者の透析導入時に最も頻度が高い腎不全症候は消化器症状 (30.8%) と心不全または肺水腫 (21.1%) であった。一方、導入理由と 2005 年末までの生命予後との関連を解析した検討では、意識障害、難治性浮腫 (胸水, 腹水, 心外膜液貯留)、心不全または肺水腫、末梢神経障害が死亡リスクに対するハザード比の高い導入理由として指摘されており¹⁷⁾、これらは生命予後の観点からは透析導入を決定する過程において注意すべき腎不全症候と考えられる。

視力障害は、生活の質だけでなく、活動度とも関連する重大な腎不全症候の一つである。眼科的治療の進歩に伴い失明率は改善傾向にあるが、尿毒症性網膜症も含め、視力障害が急速に進行する時には、透析導入を判断する一条件ともいえる。

このほかに、日常生活の活動度低下も透析導入の決定に考慮すべき条件である。近年は、高齢でかつ脳血管疾患、心血管疾患、骨関節疾患を有する症例が透析導入者の主体を占める。したがって、尿毒症の進行によりさらにこれらの合併症が悪化し、家庭生活、社会生活における活動度が低下しつつある、あるいは低下することが予測される場合は、透析導入を考慮する目安となる (表 4)。

3) 栄養状態

保存的にコントロール不可能な腎不全症候の出現以外に、栄養状態の低下は、透析導入を考慮する指標の一つである。実際に各国のガイドラインでは導入の指標として栄養状態の悪化をあげているものが多い。K/DOQI ガイドラインでは、eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満に至らなくとも、体重減少、低栄養状態を認めたら透析導入を推奨するとしている¹³⁾。European best practice guideline¹⁵⁾でも、eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満で栄養状態の低下を認めたら透析を導入すべきとしている。Canadian Society of Nephrology のガイドラインでは¹⁴⁾、栄養状態として、血清アルブミン、除脂肪体重、主観的包括的評価 (subjective global assessment: SGA) の低下を認めたら透析を導入すべきとしている。UK renal association guideline は¹⁸⁾、eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満で腎不全症候や栄養状態、合

併症、健康状態や精神状態などを考慮して、透析導入を検討するよう提唱している。また、オーストラリアの The CARI Guidelines でも¹⁶⁾、透析導入に際して、窒素バランスの指標である蛋白異化率 (protein catabolic rate : PCR) あるいは、蛋白窒素出現率 (protein equivalent of total nitrogen appearance : PNA)、除脂肪体重、血清アルブミン、SGA を測定し、栄養状態を評価することを提唱している。このように各国の透析導入ガイドラインでは、導入時の栄養状態の評価を検討項目に加えている。さらにオランダの NECOSAD 研究では、導入時の SGA が透析導入後の死亡リスクと関連すると報告している^{19,20)}。その一方で非透析患者のみならず²¹⁾、透析患者における血清アルブミンは炎症の影響を受けるため、血清アルブミン単独で栄養状態の評価はできないことも報告されている²²⁾。

以上より、透析導入時の栄養状態は、SGA や除脂肪体重、血清アルブミン、PCR などを包括的に捉えて²³⁾評価することが望まれる。栄養状態の低下は腎不全症候や日常生活の活動性低下と並んで透析導入時に考慮されるべき所見であるが、具体的な指標や数値については今後の検討が必要である。

4) 腎機能からみた血液透析導入の具体的タイミング

a) 早期導入を推奨する従来の報告とその問題点

従来は透析導入のタイミングに関して、持続する腎不全状態によって生じる合併症の出現前の早期に透析導入することにより、つまり高い GFR の時点での透析導入が、さまざまな利点を持つ可能性が指摘されてきた。早期透析導入では、患者の生存期間を延長し、尿毒症による合併症を予防し、QOL を改善する可能性が指摘されている^{24~30)}。このような背景から、透析導入基準となる eGFR を K/DOQI ガイドライン 1997 年度版では eGFR 10 mL/min/1.73 m²未満としていたが³¹⁾、2006 年度版では 15 mL/min/1.73 m²と引き上げている¹³⁾。この理由として、腎不全症候は eGFR 15 mL/min/1.73 m²に到らない CKD stage 4 の時期から出現する可能性があることや、透析導入時の腎機能がより悪い群で生命予後が不良であるとする研究が引用されている¹³⁾。一方で残腎機能を eGFR のみで判断することの限界や、また透析導入時期による生命予後の差は lead time bias (早期に透析を導入した場合と、通常の時期に透析を導入した場合で、透析導入後の生存期間〈死亡までの透析期間〉は早期導入のほうが長くみえるバイアス) を考慮すると統計的な有意差はないとする研究も紹介されている¹³⁾。たとえば、オランダからの報告で、253 人の透析導入患者を対象とした前向き観察研究で、K/DOQI ガイドラインに従って透析導入した患者と、それよりも遅く透析導入した患者との比較がなされ、調整後生存期間は、透析導入後 3 年の時点で 2.5 か月 (1.1~4.0) だけ早期透析導入群が長く、透析を先延ばしてきた期間は、遅く導入した群でも 4.1 か月遅延したにすぎないとしている³²⁾。このような議論があるものの、米国で 1996 年には eGFR 10 mL/min/1.73 m²より高い値で導入された患者は全体の 19%であったのに対して、2005 年には 45%³³⁾、2008 年には導入患者の 52%¹⁰⁾にまで増加しており、eGFR の比較的高い段階で導入する傾向が示されていた。

早期透析導入は、慢性腎不全による合併症の一部を回避するかもしれないが、現状の透析治療の補助しうる腎機能は一部にすぎず、透析開始後には透析療法に関連する合併症やリスクも存在する。また、早期に生活スタイルの制限や、医療費の支出を増加させることになる。実際には、eGFR が高い段階で透析を始める場合はより高度の合併症を持っておりその合併症の尿毒症症状による悪化に耐えられない患者であることも指摘されている^{12,34~36)}。フランスの REIN study の結果では、11,685 人の透析導入患者で 2 年の生存率を検討した場合、粗死亡率に比較して、年齢、性別、糖尿病、心血管合併症、BMI、アルブミンなどで調整すると高い eGFR と不良な予後との関連が軽減した³⁷⁾。一方、高血圧以外に合併症を持たない、非糖尿病性腎症患者を対象とし、導入時点における eGFR と 1 年予後との関連を検討した報告においても、eGFR < 5 mL/min/1.73 m²に比較して、eGFR > 5 mL/min/1.73 m²ではいずれも有意に不良な予後を認めた。このことから、合併症のない比較的若年者においても、導入期の eGFR が高いことは予後不良と関連することが示された³⁸⁾。

b) 早期導入と不良な予後との関連を示す観察研究

こうしたことから、最近の観察研究の多くで、GFR が高い段階で導入する早期透析導入は生命予後が不良であるとする報告が多くみられる。Fink らは 1995 年 4 月 1 日から 1996 年 12 月 31 日までに、Maryland, Virginia で透析を導入した患者 5,388 人を対象として、導入時点での血清クレアチニン値、eGFR と平均 23.6 ± 0.2 か月間の観

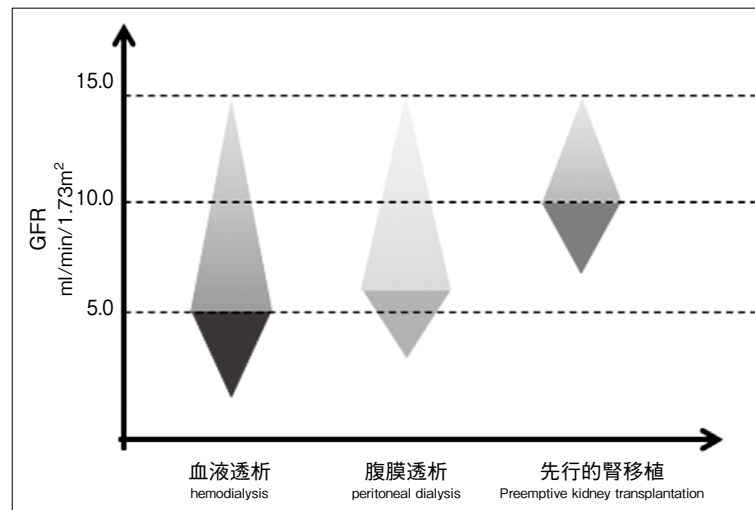


図 2 腎代替療法開始時期のイメージ

察期間中の生存率を検討した。クレアチニン値を5分位に分け検討を行うと、第三5分位 (Cre 8.3 ± 1.4 mg/dL) を基準として、これよりも低い血清クレアチニン値は予後が悪く、高い血清クレアチニン値は予後が良好であった。eGFRでも同様の結果であった³⁹⁾。単一施設の検討であるが、275人の患者で、導入時の推算クレアチンクリアランス (eCcr) の中央値である 8.3 mL/min/1.73 m² に達した時点からの生存期間をみた検討では、eCcr が中央値よりも低い群で生存率がよいという結果が得られている (HR 1.1; p=0.02)⁴⁰⁾。この検討では、lead time bias を排除できているが、観察研究であるという制約は回避できていない。Dialysis Morbidity Mortality Study Wave II のデータを用いた検討で、eGFR が 5 mL/min/1.73 m² 増えるごとに平均約2年の観察期間で全死亡は14%増加した (HR 1.14; p=0.002)⁴¹⁾。Center for Medicare and Medicaid Services のデータを使用した検討でも、導入時の eGFR が 10 mL/min/1.73 m² を超える群では、 5 mL/min/1.73 m² 未満の群に比較して、HR は 1.42 であった⁴²⁾。また、1999年から2003年に透析導入された11,472人を対象とした ERA/EDTA レジストリの結果でも、eGFR の 1 mL/min/1.73 m² の増加は、調整後も3%の死亡率の増加と関連する (HR=1.03; 95% CI 1.03~1.04) ことが明らかになった⁴³⁾。2010年に発表された台湾の報告でも、3,551人の患者を対象として、導入時の eGFR を5分位に分け、1年予後を検討したところ、eGFR 3.29 mL/min/1.73 m² 未満が最も予後がよいということが明らかになった⁴⁴⁾。

こうした結果を裏付ける2つのメタアナリシスが最近になって報告された。Susantitaphong ら⁴⁵⁾による15報の観察研究を含めたメタアナリシスでは、導入時の eGFR が 1 mL/min/1.73 m² 高くなるごとに、全死亡に対する HR 1.037 (95% CI 1.030~1.045, p<0.001) と有意に不良な予後と関連することが示されている。この結果は栄養マーカーでの調整の有無では変化せず、HD患者のみで有意な関連を認めた。同様の結果が10報の観察研究と下記の IDEAL study を含めたメタアナリシスでも報告されており、「早期」導入の全死亡に対するオッズ比は 1.33 (1.18~1.49) で有意に不良な予後と関連することが示された⁴⁶⁾。その他多くの観察研究で、早期導入が必ずしも良好な予後と関連しないことが示されている^{47~50)}。一方、残腎機能と関連する尿量については、アメリカの CHOICE study のサブ解析で、1年後の尿量の残存と、良好な予後との関連が示されている⁵¹⁾。

c) 導入時期の早期・晩期を介入ポイントとした介入試験

しかし、観察試験では、lead time bias などさまざまなバイアスを排除できないために、eGFR を基にした導入時期の決定について、オーストラリアとニュージーランドで多施設共同の RCT が行われた。CKD stage 5 の患者 628 人を対象とし、eGFR が $10\sim14$ mL/min/1.73 m² で開始する群 (早期開始群) と、eGFR が $5\sim7$ mL/min/1.73 m² で開始する群 (晩期開始群) とに分け、全死亡をプライマリーエンドポイント、心血管合併症、感染症、透析合併症をセカンダリーエンドポイントとし、中央値 3.6 年フォローアップした IDEAL study⁵²⁾ である。その結果、晩期開始群の 80% の患者が eGFR 7 mL/min/1.73 m² に満たず透析導入されたという限界や、平均年齢が 60 歳程度と比較

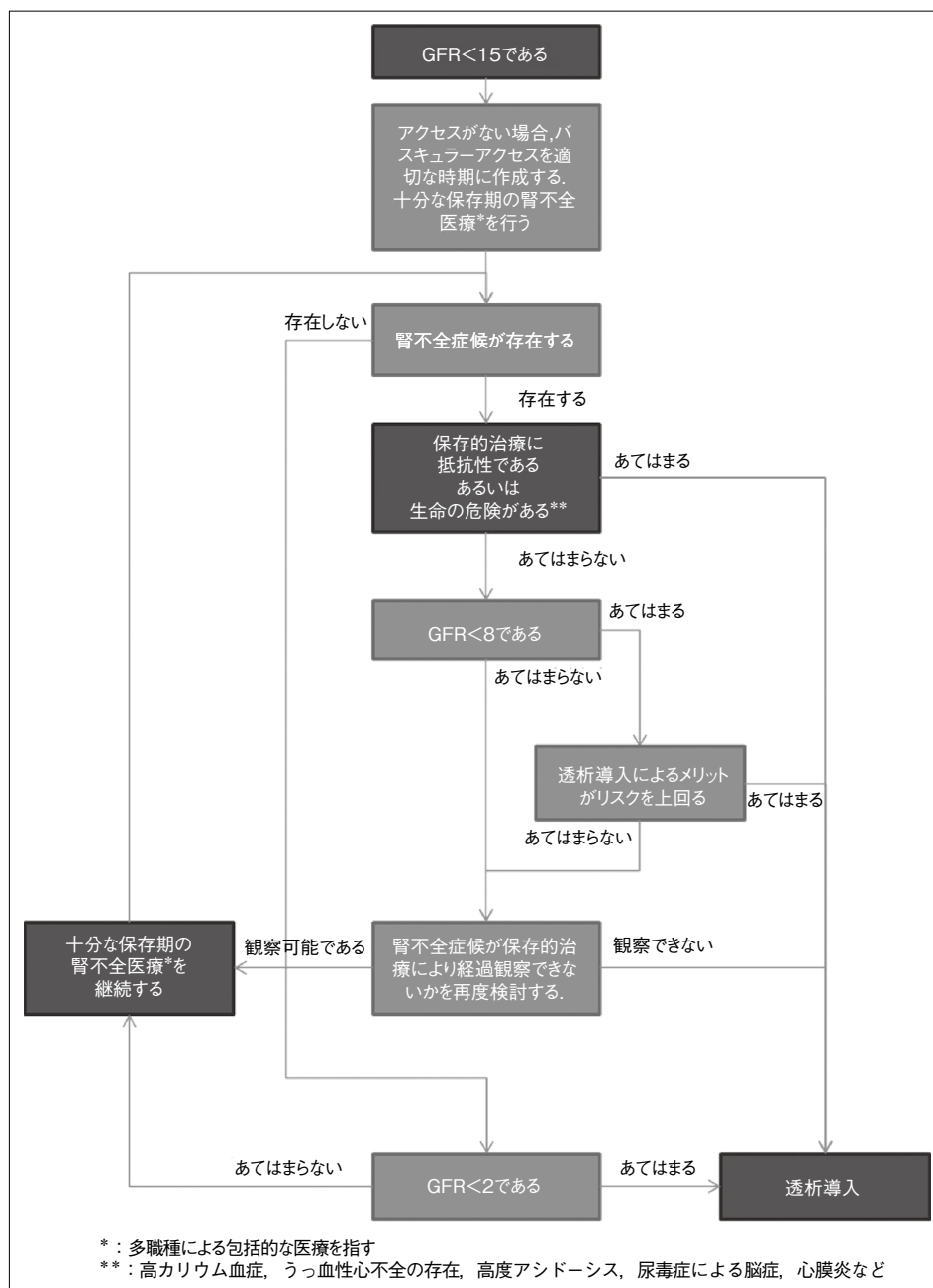


図 3 血液透析導入の判断

的若い集団であること、さらに半数以上が腹膜透析を計画されていたという適用する上で考慮すべき点はあるが、二群間でいずれのエンドポイントについても、差がみられなかった⁵²⁾。さらに、その後のサブ解析でも、統計学的には有意ではなかったが早期開始群のコストが高く、QOLで調整した予後についても差がみられなかった⁵³⁾。IDEAL studyの結果からは、症状が出なければ、eGFR 7 mL/min/1.73 m²まで透析を待つことができることを示している。

d) 保存期腎不全医療を継続することの重要性

さらに、保存期腎不全医療により、透析導入を先送りできる可能性も示されている。イタリアで eGFR 11 mL/min/1.73 m²に達した非糖尿病 CKD stage 5 の患者 30 人（平均 55.7 歳）を、eGFR 6 mL/min/1.73 m²で透析導入することを目標に、月 1 回の通院を行うことで 7 人の緊急導入を認めたと、約 1 年にわたって eGFR > 6 mL/min/1.73 m²が維持できたとする報告がある⁵⁴⁾。また、70 歳以上の非糖尿病 CKD で eGFR 5~7 mL/min/1.73 m²の患者

56 人ずつを直後から透析導入する群と、ケト酸、アミノ酸、ビタミンを補充した低蛋白食 0.3 g/kg/day に割り付けた群とで全死亡を比較し、低蛋白群で中央値 10.7 か月透析を先送りでき（導入時 eGFR 4.3 mL/min/1.73 m²）、死亡についても低蛋白群での非劣勢が示され、むしろ、入院の比率は直後に透析を開始した群で高かった (HR 1.50, 95%CI: 1.11~2.01) とする報告もある⁵⁵⁾。これら二つの報告は、非糖尿病患者のみの検討ではあるが、適切な腎不全治療を行うことで、安全に透析導入を待つことができることを示している。

e) わが国における導入時期と予後との関連についての検討

日本透析医学会の現況報告でも、透析時 eGFR が低いほど導入後の生命予後はよいとする結果が得られているが、真の生命予後を反映しているというよりは、感染・溢水・心不全などの重篤な合併症の有無を交絡因子としてみている可能性を否定できない⁵⁶⁾。そこで、2007 年の透析導入患者調査では、さまざまな疾患による入院患者の 1 年後の生命予後予測が可能とされる Charlson comorbidity index (CCI)⁵⁷⁾を用いて導入時の併発症を調整し、eGFR 別生命予後を検討した。その結果、eGFR 2 mL/min/1.73 m²未満では、4~6 mL/min/1.73 m²よりも有意に死亡リスクが高かった⁹⁾。また上記の CCI による補正に加え、透析導入時の貧血、アルブミン、CRP、血圧などの臨床所見での補正を追加すると、eGFR 2~8 mL/min/1.73 m²で透析導入された患者の透析導入後の 1 年以内の死亡には差がないことが明らかとなった⁹⁾。このため、導入後の生命予後の観点からも、腎不全症候がみられても患者の状態が許す場合には GFR 8 mL/min/1.73 m²未満まで透析導入を待つべきとされる。また、少なくとも残腎機能の点からも、2 mL/min/1.73 m²未満で透析導入すると、生命予後は不良となることが明らかである。

一方、無症状で透析導入することで、導入時の予後が改善する可能性を考え、無症状での透析導入を支持する意見もある。しかし、わが国で 1989 年、1990 年に無症状で透析導入された患者の平均 eGFR は 4.74 mL/min/1.73 m²であったが、無症状で透析導入した場合にも単変量解析では eGFR 4~6 mL/min/1.73 m²で透析導入された患者に比較し eGFR 6~8 mL/min/1.73 m²で HR: 1.94 (95% CI 1.10~3.39)、eGFR >10 mL/min/1.73 m²で HR: 2.92 (95% CI 1.69~5.07) で、有意に死亡のリスクが高かった。さらに、年齢、性別、原疾患で調整後も、eGFR 4~6 mL/min/1.73 m²で透析導入された患者に比べ eGFR >10 mL/min/1.73 m²で透析導入された患者は HR: 2.05 (95% CI 1.17~3.58) で、有意に死亡のリスクが高かった⁸⁾。したがって、無症状の患者で透析導入を推奨すべき GFR は明らかでないが、mGFR で評価し、上記の通り、無症状であっても GFR 2 mL/min/1.73 m²までには透析導入を考慮することを推奨する。

5) 他療法との比較

残腎機能による小分子物質等の除去が治療継続に重要な位置を占めるため、残腎機能の維持が期待される腹膜透析では、無症状であっても残腎機能の残された時期での開始が必要であり、現時点ではこの数値は GFR 6 mL/min/1.73 m²程度とされている⁵⁸⁾。一方、先行的腎移植 (preemptive kidney transplantation) では、腎代替療法開始のために全身麻酔下での処置が必須であり、腹膜透析導入よりも余裕のある時期での実施が求められる。血液透析導入については、残腎機能に依存する割合が少ないため、腹膜透析導入が必要とされる時期よりも遅い時期で、腎不全症候のコントロールが困難となった時点で考慮される。このように各腎代替療法で最も適切な開始時期は異なる可能性がある (図 2)。しかしながら現状の腎機能評価法では、正確な GFR を個々の患者で繰り返し評価することは不可能で、eGFR や血清クレアチニン値ではなく、mGFR、経時的な腎機能の評価や尿毒症、腎不全に伴う諸症状の出現を慎重に観察した上で判断することになる。そこで、図 3 に示すように腎機能を大まかに eGFR <15 mL/min/1.73 m²と判断したら、対症的に管理を続けながら、進行性に腎機能の低下 (血清クレアチニンの経時的上昇) を認める場合に腎代替療法の開始を考慮する。

文献検索

検索は、PubMed (キーワード hemodialysis, initiation, prognosis, mortality) にて 1996 年から 2012 年 11 月の期間で検索した。検索した文献のなかから、総説、症例報告を除いた観察研究ならびに介入研究を選択し、さらにハンドサーチを行って選択した文献を採択した。

アブストラクトテーブル

| 文献番号 | 著者 雑誌 発行年 | 対象 | 方法 | 結果 | 結論 |
|------|--|---|---|--|--|
| 9 | Yamagata K Ther Apher Dial 2012 | 日本透析医学会の透析導入調査（多施設、前向きコホート研究）。2007年1月1日～12月31日までに透析導入した患者9,790人 | 透析導入時 eGFR が4～6 mL/min/1.73 m ² の患者を reference とした場合の、0～2, 2～4, 6～8, 8～10, 12～の患者それぞれについて、透析導入施設紹介と導入までの期間、年齢、原疾患、併発症、治療開始時検査データで調整後の、生命予後への影響をみた。 | 全体の 39.1% が、eGFR 4～6 mL/min/1.73 m ² で透析導入されていた。透析導入時 eGFR 8 以上、2 未満で、各因子調整後の生命予後が有意に不良であった。 | 早期の透析導入だけではなく、遅すぎる導入も不良な予後と関連した。 |
| 12 | Clark WF CMAJ 2011 | カナダの多施設後ろ向きコホート研究。2001～2007年に透析導入された18歳以上の患者25,910人 | 導入時 eGFR ≤10.5, >10.5 mL/min/1.73 m ² の2群に分け、中央値2.3年にわたりフォローアップ。この期間中の死亡率を比較した。 | 導入時 eGFR >10.5 の群では、eGFR ≤10.5 未満の群に比べ死亡リスクが調整後も HR 1.18 (95%CI: 1.13～1.23) と高かった。特に、1年以内の死亡率の差が大きい傾向にあり、eGFR が高い時点で導入した群において死亡率が高いという傾向は経過中変化しなかった。 | 高い eGFR で導入した群で死亡率が高かった。この関連は患者背景のみでは説明できなかった。 |
| 20 | de Mutsert R Am J Clin Nutr 2009 | オランダの多施設前向きコホート研究 (NECOSAD-II study)。1997年以降に透析導入した18歳以上の患者1,601人 | 透析導入後3か月の栄養状態 (7点法の SGA, nPNA, PEW (protein-energy wasting)) および透析導入7年間の死亡を調査 | 時間依存解析で SGA 正常群に比較して、SGA 4～5点は HR 2.1 (95%CI 1.7～2.5)、1～3点は HR 5.0 (95%CI 3.8～6.5) であった。 | SGA は PEW の程度を識別する指標であり、透析導入後の死亡リスクと関連する。 |
| 30 | Kim SG Korean J Intern Med 2009 | 韓国の単一施設で2000～2005年に透析導入された210人 (HD 108名, PD 102名) | 導入時の残腎機能、eGFR と導入後平均約3年間の生存率を比較 | Kaplan Meier 法で、導入時 eGFR <5 mL/min 群は eGFR ≥5 mL/min 群に比較して有意に予後が不良であった (p < 0.05)。残腎機能との関連は差がみられなかった。 | 導入時残腎機能による生存率の差はなかったが、導入時 GFR が低いほど生存率が不良であった。 |
| 32 | Korevaar JC Lancet 2001 | オランダ (NECOSAD study)。1997年1月から1999年5月まで透析導入となった患者253人 | 1997年の DOQI ガイドラインに従い、renal Kt/Vurea が2.0/week 以上であれば適正透析とし、それ以外は nPNA 0.8 g/kg 以上か BMI 20 kg/m ² 以上でなければ遅延導入とした。適正導入群と遅延導入群とで生命予後を比較した。 | Ccr と Curea の平均で表される GFR は (体表面積補正)。適正導入群で 7.1 ± 2.4 mL/min/1.73 m ² 、遅延導入群で 4.9 ± 1.7 mL/min/1.73 m ² であった。導入2年後の生存数は2群間で有意差は認めなかった。導入3年後の推算生存時間は適正透析群が平均2.5か月長く、予後の改善よりは早期に透析導入した期間の差と考えられた。 | 早期の透析開始が導入後の予後を改善するのは、CKD の経過の早い段階で透析が開始されるためと考えられた。 |
| 36 | Wilson B Hemodial Int 2007 | 2001年3月から、2005年2月までに、カナダの第3次医療センター（単一施設）で透析導入となった患者350人 | 導入時の eGFR を3群 (eGFR <5.0, 5～10, >10 mL/min/1.73 m ²) に分け、1, 2年予後との関連を検討した。 | eGFR <5 mL/min/1.73 m ² を基準とした、eGFR と予後との関連は多変量で補正後には消失した。 | 晩期に透析導入する利点は、合併症など患者背景因子の影響が考えられた。 |
| 37 | Lassalle M Kidney Int 2010 コホート研究 | フランス多施設、後ろ向き観察研究 (REIN study)。2002～2006年に透析導入した16歳以上の患者11,685人 | eGFR 5 未満, 5～9, 10～14, 15～19, 20 以上の5群に分類、中央値21.9か月の間の生存率との関連を検討した。 | 導入時 eGFR は調整後も 5 mL/min/1.73 m ² あたり HR 1.08 (1.04～1.12) で不良な予後と関連した。導入時 eGFR と年齢、合併症に強い相関を認めた。 | 早期の導入は不良な予後と関連した。導入時期の決定には、全身状態が強く影響していた。 |

| | | | | | |
|----|---|--|--|--|---|
| 38 | Rosansky SJ Arch Intern Med 2011 | アメリカの多施設、後ろ向き観察試験。1996～2006年にHD導入となった、高血圧以外に糖尿病も含め合併症のない20～64歳の患者81,176人 | eGFR 5未満, 5～10未満, 10～15未満, 15以上の4群に分類し, 1年予後との関連を検討した。 | 導入1年後の死亡リスクは, eGFR<5 mL/min/1.73 m ² で導入した群に比べ, HRは5～10未満で1.27, 10～15未満で1.53, 15以上で2.18と高くなった。 | 合併症のない比較的若年群においても, 早期の透析導入は不良な予後と関連した。 |
| 39 | Fink JC Am J Kidney Dis 1999 | 1995年4月1日から1996年12月31日までに, Maryland州, Virginia州で透析を導入された5,388人 | 導入時のクレアチニン値を5分位に分け, 平均23.6±0.2か月間の観察期間中の生存率との関連を検討した。 | 第3, 5分位 (Cre 8.3±1.4 mg/dL) を基準として, これよりも低いクレアチニン値は予後が悪く, 高いクレアチニン値は予後が良好であった。調整後RR第1, 5分位 (4.6±2.7 mg/dL) : 1.45 (1.23～1.70) 第2, 5分位 (6.6±1.4 mg/dL) : 1.22 (1.04～1.43), 第4, 5分位 (10.1±2.1 mg/dL) : 0.89 (0.74～1.07), 第5, 5分位 (16.3±0.2 mg/dL) : 0.81 (0.66～0.99) | 導入時 eGFR 低値は不良な予後と関連した。 |
| 40 | Traynor JP J Am Soc Nephrol 2002 | イギリスの1施設で1987年より透析導入となった患者で, 導入前180日以内の late referralを除いた患者235人 | 導入時腎機能を平均値8.3 mL/minで2分し (早期導入群の eCcr は平均10.4 mL/min, 遅延導入群の eCcr は平均6.7 mL/min), 観察期間終了時 (2000年2月) までの生存率を比較。非糖尿病性患者184名に対する層別解析も施行 | 2群間の死亡数に有意差は認めず, 非糖尿病患者対象の層別解析では10年後の累積生存率は遅延導入群が低い傾向にあるも有意差は認めず, 非糖尿病患者で eCcr が20 mL/min 未満に達した時点からの10年後の累積生存率は両群で有意差を認めなかった。 | 早期の透析導入は予後を改善しなかった。 |
| 41 | Beddhu S J Am Soc Nephrol 2003 | USRDS DMMS II 中1995～1996年に透析導入した18歳以上の患者2,920人 | 導入時 eGFR と CrCl, 併発症, 導入後死亡との関連を検証 | 高い eGFR の時点での導入されやすさの指標 (propensity score) で調整する前, 後の双方で, eGFR 高値は高い死亡リスクと関連した (5 mL/min あたり HR は PS 調整前 : 1.36 [95%CI 1.28～1.44], PS 調整後 : 1.28 [1.12～1.46])。 | 早期の透析導入は不良な予後と関連した。導入に適切な GFR 値は不明である。 |
| 42 | Kazmi WH Am J Kidney Dis 2005 | 1996年より1999年までに透析導入となった18歳以上の患者302,287人 (USRDSのデータを使用) | 4分位に分けた導入時 eGFR (<5, 5～7.5, 7.6～10, >10 mL/min/1.73 m ²) と, 観察期間終了時 (2000年末) までの生存率との関連を検討した。高齢者 (67歳以上), あるいは低リスク群 (糖尿病, うっ血性心不全, 動脈硬化性心疾患のない群) での層別解析も行った。 | GFR>10 mL/min/1.73 m ² 群は GFR<5 mL/min/1.73 m ² 群に比べて死亡リスクが42%高かった。高齢者群や低リスク群に限っても, それぞれ25%, 39%高かった (eGFR 1 mL/min/1.73 m ² あたり HR は, 全体 : 1.034 [1.032～1.036], 高齢者群 : 1.028 [1.025～1.031], 低リスク群 : 1.031 [1.026～1.036]) | 早期の透析導入は不良な予後と関連した。この関連は合併症の有無では完全には説明できなかった。 |

| | | | | | |
|----|---|---|--|---|--|
| 43 | Stel VS Nephrol Dial Transplant 2009 コホート研究 | ERA-EDTA レジストリ (6 か国) で 1999 年, 2003 年に透析導入され た 11,472 人 | 導入時点での MDRD 式 による eGFR を 3 群あ るいは 7 群に区分し, eGFR と最大 2 年間の予 後との関連を検討した. | 3 群に分けた場合, 調整 後も eGFR<8 mL/min/ 1.73 m ² と比較して, eGFR 8~10.5, 10.5 以 上はいずれも不良な予後 と関連した. 一方, 7 群 に区分した場合, eGFR <5 mL/min/1.73 m ² と 比較すると, 患者背景 データによる調整では, eGFR>9 mL/min/1.73 m ² で不良な予後と関連 がみられ, 2003 年のデー タで合併症を調整する と, eGFR>15 mL/min/ 1.73 m ² で不良な予後と 関連した. | 早期の透析導入は 不良な予後と関連 した. |
| 44 | Hwang SJ Nephrol Dial Transplant 2010 | 台湾のレジストリデータ を使用. 2001 年 6 月か ら 2004 年 12 月に透析導 入となった患者 23,551 人 | eGFR 5 分位と 90 日以 降 1 年予後との関連を検 討した. さらに, 早期導 入 (eGFR の中央値より も高い eGFR) を予測す る propensity score で 2 群に分け, 各分位で late initiation らしい PS を持 つ患者に対する early ini tiation らしい PS を持 つ患者の予後を検討 | Q1 (eGFR<3.29) を基 準にとると, Q2: 1.18 (1.01~1.37), Q3: 1.21 (1.04~1.41), Q4: 1.66 (1.43~1.93), Q5: 2.44 (2.11~2.81) であった. PS での比較では, eGFR が低いほど, late initi ation らしい群に比較し て, early initiation らし い群のほうが, HR は高 かった (Q1: 2.64, Q2: 2.13, Q3: 1.72, Q4: 1.66, Q5: 1.56; いずれ も有意差あり) | 導入時 eGFR 低 値は不良な予後と 関連した. |
| 45 | Susantitaphong P Am J Kidney Dis 2012 | MEDLINE, Clinical- Traials. gov, Cochrane Central Register of Con trolled Trials, ASN ab stract | 14 報のコホートスタ ディ (n=1,079,917) で, 導入時の eGFR と全死 亡との関連についてメタ 解析を行った. | 導入時の eGFR 1 mL/ min/1.73 m ² の増加に対 する HR 1.037 (95%CI 1.030~1.045). Hetero genity は高かった. | 導入時の eGFR が高いことは, 高 い死亡率と関連し た. |
| 46 | Pan Y Nephron Clin Pract 2012 メタ解析 | Medline, EMBASE, clini caltrials. gov, Cochrane Controlled Clinical Tri als Register Database | 15 報の試験 (10 報: 後ろ 向き, 4 報: 前向きコホー トスタディ, 1 報: RCT; n=1,285,747) で, 早期 導入と全死亡との関連を 検討した. | 早期導入の定義が一定せ ず, Heterogeneity も高 かったが, 早期導入の HR は 1.33 (95%CI: 1.18~1.49) であった. | 早期導入は不良な 予後と関連する可 能性が示唆され た. |
| 47 | 佐藤賢 東女医大誌 2004 コホート研究 | 東京女子医科大学で 1994~2001 年に透析導 入した糖尿病性腎不全患 者 475 人 | 5 分位に分けた導入時 eGFR (2.09~5.53, 5.53~ 6.43, 6.43~7.10, 7.15~ 8.06, 8.06~15.65 mL/ min/1.73 m ²) と, 生命 予後との関連を検討し た. | 5 群の 5 年生存率は有意 差を認めず, 年齢, 性別, BMI, 血清アルブミン, ヘマトクリット, 冠動脈 疾患, 脳血管疾患, 下肢 潰瘍または壊疽, 慢性肝 疾患, 肺炎もしくは敗血 症, 悪性新生物の合併の 有無など各種合併症で多 変量 Cox 比例ハザード モデルを用いて調整を 行った後も有意な関連を 認めなかった. | 透析導入時の eGFR は予後と関 連しなかった. |
| 48 | Sawhney S Nephrol Dial Transplant 2009 | スコットランドとカナダ のプリティッシュコロン ビアの多施設で 2000~ 2005 年に透析導入され た 18 歳以上の患者 7,299 人 | eGFR 5 未満, 5~10 未 満, 10~15 未満, 15 以上 の 4 段階に分類し, 最長 5 年間にわたる予後との 関連を検討した. | 導入時 eGFR が高いほ ど生存予後は不良 (GFR <5 に比較した調整 HR (95%CI) は, GFR 5~ 10: 1.17 (1.02~1.34), GFR 10~15: 1.37 (1.19~ 1.59), GFR>15: 1.65 (1.39~1.95)) であった. | 導入には eGFR だけでなく臨床症 状, 年齢などの要 素も考慮する必要 がある. |

| | | | | | |
|----|--|--|--|---|--|
| 49 | Wright S Clin J Am Soc Nephrol 2010 コホート研究 | USRDS データを使用. 1995 年 1 月 1 日~2006 年 9 月 30 日に透析導入 された 18 歳以上の患者 896,546 人 | eGFR 5 以下, 5~10, 10~15, 15 より以上の 4 段階に分類し, 観察期間 中 (導入期間と同一) の 生存率との関連を検討し た. | eGFR 5 mL/min/1.73 m ² 以下で導入した後期導入 群は, eGFR 15 mL/min/ 1.73 m ² より上で透析導 入した早期導入群より生 存率が高く, 透析導入が 遅い群ほど生存率が高 くなること示された. ま た同様の結果が年齢・透 析方法・Charlson 併存疾 患指数で層別化した解析 や, Hb や Alb を共変量 に加えた解析でも認めら れた. | 遅い透析導入が良 好な予後と関連し た. |
| 50 | Evans M J Intern Med 2011 | スウェーデンの多施設, 前向きコホート研究. CKD 患者 (男性 Cr> 3.4 mg/dL, 女性 Cr> 2.8 mg/dL) を対象に 1996 年 5 月 20 日から 1998 年 5 月 31 日まで 組み入れられた 18~74 歳の 901 人 | 導入時 eGFR の値, 期間 中に透析治療を行われ たかと, 2003 年 6 月ま での平均 4.7 年のフォ ロアアップ期間の死亡 率との関連を検討した. | 導入時 eGFR 7.5 未満 の群は, eGFR 7.5 以上 の群に比べ死亡リスク が HR 0.84 (95% CI: 0.64~ 1.10) と低い傾向にあ った (有意差なし). 一 方, 透析を行われな かった患者に限ると, eGFR<7.5 の群は, eGFR 7.5~10 に比較 して, 有意に予後が 悪かった (HR 4.65: 95% CI 1.28~9.49). | 早期の透析導入に よる生命予後に与 える利点はみられ なかった. |
| 51 | Shafi T Am J Kidney Dis 2010 コホート研究 | アメリカの多施設, 前 向き観察試験 (CHOICE study) のサブ解析. 1995~1998 年, 80 施 設, 18 歳以上で HD 導 入 3 か月以内の患者 734 人 | 導入時および 1 年後 の 250 mL 以上の尿量 保持の有無と中央値 3.2 年間のフォロア アップ期間中の死亡 率, QOL, 炎症との 関連を検証した. | 導入時の尿量は生命 予後に影響を与えな い. 1 年後の尿量保 持は保持されている 群は生命予後が良好 (HR 0.70; 95% CI 0.52~0.93) で, 心 血管事故による死亡 も低い傾向にあった. 高い QOL, 炎症の抑 制, EPO 使用量の低 減につながった. | 1 年後の尿量の保 持は, 良好な予後 と QOL, 炎症の低 下, EPO 使用量の 低減と関連した. |
| 52 | Cooper BA N Engl J Med 2010 ランダム化比較 試験 | オーストラリア・ニュ ージーランド (IDEAL study). エントリー期 間は 2000~2008 年, 18 歳以上で eGFR 10~ 15 mL/min/1.73 m ² の患者 828 名 | eGFR 10~14 mL/min/ 1.73 m ² で透析導入を する群と, eGFR 5~7 mL/min/1.73 m ² で 透析導入する群の 2 群に対して, 平均 3.59 年追跡し, 生命予後, 合併症を比較した. | Late start 群の 75% は 症状悪化のため eGFR 7 mL/min/1.73 m ² 以上で透析導入したが, Early start 群の HR 1.04 (95% CI 0.83~ 1.30, p=0.75) で あった. | Early start 群, Late start 群で死亡率, 心血管イベント, 感 染症, 透析合併症で 有意差を認めな かった. |
| 54 | Di Micco L Nephrol Dial Transplant 2009 | イタリアの大学病院 の腎臓外来 (単一施 設) 2005 年 1 月から 2007 年 7 月まで eGFR <15 の 70 人をスク リーニング | 非糖尿病腎症の eGFR <11 mL/min/1.73 m ² の患者を eGFR<6 mL/min/1.73 m ² で 透析導入することを 目標に月 1 回通院 管理を行った. | 組み入れから中央値 21.8 か月の間に 21 人が透析を開始した. うち 14 人が中央値 8.8 か月で eGFR 6 mL/min/1.73 m ² に 達し, 7 人が中央値 8 か月で症状出現の ため透析導入とな った. 50% 腎生存 期間は 11.8 か月 であった. | eGFR 6 mL/min/ 1.73 m ² を導入目 標値と設定するこ とで, 透析導入ま での期間の延長, QOL の改善, 医療 費の削減につな がる可能性がある. |
| 55 | Brunori G Am J Kidney Dis 2007 | イタリア多施設共同 研究 2005 年 7 月ま での組み入れ期間 非糖尿病, 70 歳以上 の 118 人 | 組み入れ直後の透析 導入と, ケト酸, ア ミノ酸, ビタミンを 補充した超低蛋白 食 (0.3 g/kg/日未 満) との 2 群に割 り付け. 死亡率・入 院のリスクを比較 した. | 低蛋白群で中央値 10.7 か月透析を先 送りでき (導入時 eGFR 4.3 mL/min/ 1.73 m ²), 低蛋白群 での全死亡に対する 非劣勢が示され, 入 院は直後に透析開 始した群で高かつ た (HR 1.50, 95% CI: 1.11~2.01) | 糖尿病を持たない 高齢者では, 低蛋 白食で安全に透析 導入を遅延させる ことが可能であ った. |

文献

- 1) 川口良人, 二瓶宏, 平沢由平, 他. 透析導入ガイドラインの作成に関する研究. 平成3年度厚生科学研究: 腎不全医療研究事業報告書(班長: 三村信英). 佐倉: 国立佐倉病院. 1992: 125-32.
- 2) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2007年12月31日現在. 東京, 2008.
- 3) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2008年12月31日現在. 東京, 2009.
- 4) 川口良人, 和田孝雄. 慢性透析の導入基準と追跡調査による妥当性の検討. 平成6年度厚生科学研究: 腎不全医療研究事業報告書(班長: 三村信英). 佐倉: 国立佐倉病院. 1995: 84-7.
- 5) 川口良人, 和田孝雄. 透析導入ガイドラインの策定と追跡調査に関する研究. 平成4年度厚生科学研究: 腎不全医療研究事業報告書(班長: 三村信英). 佐倉: 国立佐倉病院. 1993: 156-64.
- 6) 中井滋, 渡邊有三, 政金生人, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2011年12月31日現在). 透析会誌 2013; 46: 1-76.
- 7) 土井俊樹, 佐田憲映, 西野克彦, 他. 透析導入基準(旧厚生省研究班作成)を透析医はいかに使用し, また評価しているか? 透析会誌 2009; 42: 879-84.
- 8) Yamagata K, Nakai S, Iseki K, et al. Late dialysis start did not affect long-term outcome in Japanese dialysis patients: Long-term prognosis from JSDT registry. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 111-20.
- 9) Yamagata K, Nakai S, Masakane I, et al. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation: from analysis of Japanese dialysis initiation survey. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 54-62.
- 10) Collins AJ, Foley R, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: S1-S320.
- 11) Stel VS, Tomson C, Ansell D, et al. Level of renal function in patients starting dialysis: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3315-25.
- 12) Clark WF, Na Y, Rosansky SJ, et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ* 2011; 183: 47-53.
- 13) Hemodialysis Adequacy Work G. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S2-90.
- 14) Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008; 179: 1154-62.
- 15) European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 7-15.
- 16) Kelly J, Stanley M, Harris D. The CARI guidelines. Acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10 (Suppl 4): S46-60.
- 17) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2006年12月31日現在. 東京, 2007.
- 18) Farrington K, Warwick G. Renal Association Clinical Practice Guideline on planning, initiating and withdrawal of renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract* 2011; 118(Suppl 1): c189-208.
- 19) de Jager DJ, Voormolen N, Krediet RT, et al. Association between time of referral and survival in the first year of dialysis in diabetics and the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 652-8.
- 20) de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 787-93.
- 21) Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 223-30.
- 22) Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P, et al. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1446-53.
- 23) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1251-63.
- 24) Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, et al. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int* 1985; 17(Suppl): S57-9.
- 25) Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.
- 26) Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 2 The initiation of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 9): ix3-ix7.
- 27) Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 899-906.
- 28) Tattersall J, Greenwood R, Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol* 1995; 15: 283-9.
- 29) Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1319-28.
- 30) Kim SG, Kim NH. The effect of residual renal function at the initiation of dialysis on patient survival. *Korean J Intern Med*

- 2009 ; 24 : 55-62.
- 31) NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : S15-66.
 - 32) Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. When to initiate dialysis : effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001 ; 358 : 1046-50.
 - 33) Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, et al. Initiation of dialysis at higher GFRs : is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int* 2009 ; 76 : 257-61.
 - 34) Kausz AT, Obrador GT, Arora P, et al. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 2351-7.
 - 35) Obrador GT, Arora P, Kausz AT, et al. Level of renal function at the initiation of dialysis in the U. S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2227-35.
 - 36) Wilson B, Harwood L, Locking-Cusolito H, et al. Optimal timing of initiation of chronic hemodialysis? *Hemodial Int* 2007 ; 11 : 263-9.
 - 37) Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 700-7.
 - 38) Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, et al. Early start of hemodialysis may be harmful. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 396-403.
 - 39) Fink JC, Burdick RA, Kurth SJ, et al. Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 694-701.
 - 40) Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2125-32.
 - 41) Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2305-12.
 - 42) Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 887-96.
 - 43) Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3175-82.
 - 44) Hwang SJ, Yang WC, Lin MY, et al. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident haemodialysis patients : a national cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 2616-24.
 - 45) Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59 : 829-40.
 - 46) Pan Y, Xu XD, Guo LL, et al. Association of early versus late initiation of dialysis with mortality : systematic review and meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 2012 ; 120 : c121-31.
 - 47) 佐藤賢, 馬場園哲也, 岩本安彦. 糖尿病性腎症患者における透析導入時の糸球体濾過値と予後との関連. *東女医大誌* 2004 ; 74 : 190-6.
 - 48) Sawhney S, Djurdjev O, Simpson K, et al. Survival and dialysis initiation : comparing British Columbia and Scotland registries. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3186-92.
 - 49) Wright S, Klausner D, Baird B, et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1828-35.
 - 50) Evans M, Tettamanti G, Nyren O, et al. No survival benefit from early-start dialysis in a population-based, inception cohort study of Swedish patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2011 ; 269 : 289-98.
 - 51) Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients : the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 348-58.
 - 52) Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 609-19.
 - 53) Harris A, Cooper BA, Li JJ, et al. Cost-effectiveness of initiating dialysis early : a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 707-15.
 - 54) Di Micco L, Torraca S, Pota A, et al. Setting dialysis start at 6.0 ml/min/1.73 m² eGFR--a study on safety, quality of life and economic impact. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3434-40.
 - 55) Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly : a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 569-80.
 - 56) Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2007). *Ther Apher Dial* 2009 ; 13 : 457-504.

- 57) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. J Chronic Dis 1987 ; 40 : 373-83.
- 58) 中山昌明, 川西秀樹, 友雅司, 他. 2009 年版 日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」. 透析会誌 2009 ; 42 : 285-315.

5. 透析導入後の注意点

- ステートメント 8** 透析導入後であっても、悪性高血圧、急速進行性腎炎症候群、ループス腎炎、ネフローゼ症候群に合併する急性腎障害などでは、腎機能の回復により離脱の可能性があり、注意深い観察が必要である（推奨度：なし，D）。

解 説

わが国の透析医学会の年末調査においても¹⁾、また、米国のレジストリにおいても約4%で²⁾、一旦透析を開始したが、透析を「離脱」する患者が存在する。この中には、全身状態が不良で、透析を行うことが差し控えられる患者、あるいは米国の場合には、自己の意志で透析を中止する患者が含まれる可能性もある。しかし、特に慢性腎不全の急性増悪では、その原因となった要因の除去により、再度腎機能が回復し、透析が不要となる例も経験する。また、悪性高血圧、急速進行性腎炎症候群、ループス腎炎、ネフローゼ症候群に合併する急性腎障害などでは、透析導入後も腎機能の回復により離脱の可能性があるが、その頻度などの実態は十分に解明されていない。

患者自身の生活、あるいは医療費に大きく影響するため、一旦、血液透析を導入した場合にも、常に、血液透析を離脱できないか観察することが必要である。

どの段階で、血液透析を離脱できるかについては、エビデンスは存在しない。透析の必要性については常に体液量のコントロールと溶質の除去（尿毒素、電解質補正）の観点から判断しなければならない。

体液量については、透析による除水が長期間にわたって不要である状況が継続する場合は考えられる。一方、溶質については、疾患は異なるが、急性腎障害における検討で、“spontaneous fall”という概念が提唱されている。海外の急性腎障害を対象とした検討で、安定している腎代替療法を行っていて、自然にクレアチニン値が低下することがある場合には、クレアチニンクリアランスを測定し、20 mL/min/1.73 m²以上ある場合には、離脱を試みるとしている。維持透析に直接当てはめるわけにはいかないが、参考になる可能性はある。

文献

- 1) Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2007). *Ther Apher Dial* 2009 ; 13 : 457-504.
- 2) USRDS. Section I ; patient survival. 2009 USRDS Annual data report. 2010 ; 671-716.

6. 小児の慢性血液透析導入

1) 透析導入の準備

- ステートメント 9 GFR が 60 mL/min/1.73 m²前後に低下したら、保存期腎不全治療に精通した小児腎臓専門医へコンサルトすることが望ましい (2D).
- ステートメント 10 GFR が 30 mL/min/1.73 m²前後に低下したら、腎代替療法 (RRT) に精通した小児腎臓専門医へコンサルトすることが望ましい (2D).
- ステートメント 11 血液透析を選択した場合は、バスキュラーアクセス (VA) に関わるインフォームド・コンセントを行い、VA の選択と作製時期に関して十分に検討することが望ましい (2D).

解 説

小児 CKD 治療のポイントは、①腎不全の進行抑制、②小児に特徴的な合併症である成長障害の軽減、③生命予後に深く関わる心血管疾患 (CVD) の合併予防、そして④生涯にわたる腎不全治療計画を立てることである。

GFR が 60 mL/min/1.73 m²を下回ると成長障害が明らかになってくるが¹⁾、その病態には、骨・ミネラル代謝異常 (mineral and bone disorder : MBD)、原疾患、腎不全発症年齢、エネルギー摂取不良、蛋白質・アミノ酸代謝異常、代謝性アシドーシス、電解質異常、貧血、そして内分泌系異常 (とくに成長ホルモン-成長因子系) などの多くの要因が関与している¹⁾。そのため、小児腎臓専門医による成長障害 (低身長) に対する適正な診断と、成長障害をきたす上記の各要因に対するきめ細かな治療が必要となる。

また、CKD ステージ 2 の早期時点から血清カルシトリオール濃度の低下が始まり、引き続いて線維芽細胞成長因子 23 (FGF23)、そして副甲状腺ホルモンが上昇し始めるとされる²⁾。さらに、GFR が 30 mL/min/1.73 m²を下回ると血清リン濃度は上昇し始め²⁾、代謝性アシドーシスも顕著になってくる³⁾。CKD 患者でみられるリン・カルシウムなどの異常を骨病変との関連のみでとらえるのではなく血管石灰化や生命予後と関連した病態として認識するとの CKD-MBD の概念は、成人と同様に小児にもよくあてはまる。実際、小児領域でも、心血管系の石灰化に関連する因子として、高カルシウム血症、高リン血症、二次性副甲状腺機能亢進症などの関与が示され、カルシウム、リン、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) などの適正なコントロールは、CKD-MBD の予防・治療のみならず、CVD 合併予防の点からも重要なことが明らかにされている⁴⁻⁶⁾。そのため CKD ステージの早い段階からの小児腎臓専門医による適正な CKD-MBD 治療が必要である⁷⁾。

実際、CKD ステージ 2~4 の小児を腎代替療法開始時まで腎不全治療に精通した小児腎臓専門医がフォローした場合には、残存腎機能の保持、血清リン値、血清カルシウム・リン積値、血清 PTH 値、血清ヘモグロビン値、そして緊急透析導入の頻度の点でコントロールが有意に優れていたことが報告されている⁸⁾。しかし実情は、GFR が 20 mL/min/1.73 m²以上の段階で専門医へ紹介されたのはわずか 41%にすぎず、紹介された患者の 31%は紹介後 1 か月以内に RRT を開始せざるを得なかったとの報告もあり⁹⁾、小児腎臓専門医へのコンサルトが遅くなりがちなのが現状である。

RRT 開始前には、小児に特有ないくつかの準備すべき事項があるため、GFR が 30 mL/min/1.73 m²前後に低下し、将来末期腎不全への進行が避けられないと判断された時期に、腹膜透析、血液透析、腎移植のすべてに精通した小児腎臓専門医へコンサルトする¹⁰⁾。腎移植の場合には、生ワクチン (麻しん、水痘、風しん、おたふくかぜ)、B 型肝炎ワクチン、肺炎球菌ワクチンなどのワクチン接種を済ませておく必要がある。また下部尿路障害を有する症例の場合には膀胱拡大術などの尿路再建術を、膀胱尿管逆流を認め移植後に尿路感染の危険性が高い場合には逆流を認める腎臓を移植前に摘出しておく必要がある¹⁰⁾。また先行的腎移植が実施可能かどうかについても十分に検討する必要があり、先行的腎移植に関する本人と家族の理解や生体ドナーの適正な評価に時間を要する¹⁰⁾。腹膜透

析の場合には、例えば胃瘻造設術などは腹膜透析導入前に実施しておく必要がある¹⁰⁾。

腹膜透析、血液透析、腎移植の三種類の RRT に関して、患者本人や家族に対して、それぞれの利点、欠点を偏りなく説明し、十分な理解を得た後に、RRT を選択する。それぞれの治療方法に絶対的な禁忌がなければ、患児の希望、家族の希望、介助者の有無なども考慮して選択することになる。腎以外の重篤な併発症・合併症など、患児の状態によっては RRT を導入しない選択もあり、日本透析医学会慢性血液透析療法導入と終末期患者に対する見合わせに関する提言（案）に準じて対応する¹¹⁾。

血液透析を選択した場合には、VA 作成についての検討が重要である¹²⁾。血液透析が長期間（目安として 1 年以上）に及ぶことが予想される場合には自己血管使用皮下動静脈瘻 (arteriovenous fistula: AVF) 作製が望ましい^{12,13)}。しかし、熟練したアクセス外科医がいない場合には、血管が細く AVF 作製が難しい小児には勧められない。無理に AVF 作製にこだわり血管を荒廃させ、成長して血液透析が必要となった際に AVF 作製に難渋するような状態は避けなければならない。なお、AVF 作製において 2.5 mm 以上の血管径は必要とされており¹⁴⁾、また AVF 作製に際しての体格の目安は体重 20 kg 程度以上とされている¹⁵⁾。AVF が発達するには数か月～半年を要する場合も多いため、十分な時間的余裕をもった治療計画が必要である¹²⁾。また、AVF を作製すると決めた場合には、AVF 側の血管を温存するなどの配慮も必要である。一方、体重 20 kg 未満の小児や四肢拘縮・骨格変形などの合併症のために AVF 作製が困難な小児の血液透析では、カフ型カテーテルを使用することになる^{12,15)}。カテーテルを使用した血液透析を実施する場合には、右内頸静脈の開存を確認しておくこと、また、腹膜透析への変更の可能性や今後の腎移植の実施予定をあらかじめ決めておくなど総合的な治療計画が必要である¹²⁾。また、将来の AVF 作製や腎移植を考慮して、鎖骨下静脈や大腿静脈へのカテーテル挿入は可能な限り避けるのが望ましい¹²⁾。カフ型カテーテル留置術の手順と留意点については、2011 年版社団法人日本透析医学会「慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン」¹⁶⁾を参照していただきたい。なお、カテーテルを使用した血液透析では、カテーテル関連感染症、カテーテルのねじれ (kinking)、血栓症、静脈損傷 (閉塞) が問題となり、一方、最大の利点は、穿刺への恐怖や痛みがないことである。

2) 透析導入のタイミング

- ステートメント 12 保存的治療に抵抗性の腎不全症候（小児の場合は成長障害も加わる）が出現した場合、透析導入を考慮する (2D)。
- ステートメント 13 無症候であっても目安として GFR が 10 mL/min/1.73 m²未満に低下したら、透析導入を考慮する (2D)。

解 説

エビデンスに基づいた明確な透析導入基準はない。NKF/KDOQI ガイドラインでは、GFR が 15 mL/min/1.73 m²以上の場合でも保存的治療でコントロール困難な腎不全症候が出現した場合には透析を開始するとされている¹⁵⁾。実際、オランダとベルギーからのデータによれば、2007 年 9 月～2010 年 12 月の期間中に RRT が開始された症例のうち 22% の症例において、GFR が 15 mL/min/1.73 m²以上の状態で RRT が開始されていた¹⁷⁾。さらに、透析導入後の高血圧や肺水腫による入院率を導入時の GFR 値で比較 (GFR が 15 mL/min/1.73 m²より高値群と 15 mL/min/1.73 m²以下群) した小児例での検討では、GFR 高値導入群のほうが透析導入後の入院のリスクが低かったとされている¹⁸⁾。このように明確な透析導入基準はないのが現状であるため、現時点では、保存的治療に抵抗性の腎不全症候 (代謝性アシドーシス、高カリウム血症、低カルシウム血症、高リン血症、高血圧、溢水症状、腎性骨異常栄養症、吐気・嘔吐、食欲低下、低栄養、そして成長障害など) が出現した場合や、日常生活の障害程度 (通園・通学困難など) を総合的に評価して透析導入を決めるのが適当と思われる。

一方、無症候でも GFR が 6 mL/min/1.73 m²未満となる前に透析導入するのがよいとのガイドラインがある^{19,20)}。

また、透析導入が遅れないように、GFR が 8~10 mL/min/1.73 m²の時点で透析導入を考慮すべきとするガイドラインもある²¹⁾。小児末期腎不全の原因疾患のなかで最も頻度が高い低・異形成腎症例を対象とした RRT 開始時期を後方視的な検討によれば、GFR が 10 mL/min/1.73 m²未満に進行しても血清カリウム値、リン値、重炭酸イオン濃度は比較的良好に保たれ、かつ無症候ではあったものの、急性上気道炎や胃腸炎を契機に緊急透析導入を余儀なくされた症例が少なからず認められた²²⁾。そのため、小児の場合には、無症候であっても目安として GFR が 10 mL/min/1.73 m²未満に進行したら透析導入を考慮するのが安全と思われる。しかし、明らかな腎不全症候を呈さずに適切に管理されている症例において、腎機能の観点のみから導入基準を設定する医学的根拠は不十分であり、今後さらに検討が必要な事項である。

文献検索

検索は、PubMed (キーワード: Children, Adolescent, Hemodialysis, Initiation, Glomerular filtration rate) にて 2005 年 1 月から 2012 年 11 月の期間で検索した。検索した文献のなかから、総説、症例報告を除いた観察研究ならびに介入研究を選択し、さらにハンドサーチを行って選択した文献を担当委員が協議のうえ採択した。

アブストラクトテーブル

| 文献番号 | 著者 雑誌 発行年 | 対象 | 方法 | 結果 | 結論 |
|------|---|---|--|--|--|
| 4 | Goodman WG N Engl J Med 2000 | 39 名の透析患者 [年齢 19±7 歳 (7~30 歳)] と 60 名の健常人 (20~30 歳) | CT で冠動脈石灰化の程度と臨床所見、血清 Ca、P その他の生化学指標との関連を検討 | 20 歳未満の透析患者では冠動脈石灰化は認めない。20~30 歳では 14/16 で石灰化あり。健常人で石灰化を示したものは 3/60 のみ。石灰化を示した患者は年齢が高く、透析歴も長い。また、血清 P 値、Ca・P 積、Ca 摂取量は石灰化を示した患者で高い。 | 若年成人の透析患者では冠動脈石灰化はよくみられる。 |
| 5 | Schroff RC J Am Soc Nephrol 2007 | 6 か月以上透析を継続している 5~18 歳の小児 85 名。 対照群: 年齢、性別をマッチさせた健常小児 40 名 | 頸動脈 intima-media 厚 (内膜中膜複合体厚)、脈波伝播速度 (PWV)、心臓 CT での石灰化スコアを比較 | 対照群に比し、透析患者群は内膜中膜複合体厚と PWV が高値。血管関連指標は血清 P 値と正の相関があり、内膜中膜複合体厚と心臓石灰化スコアは iPTH と相関がみられた。平均時間統合 iPTH 値が正常上限の 2 倍未満の患者 (n=41) では年齢調整した対照群と同等であったが、正常上限の 2 倍以上の患者 (n=44) では、内膜中膜複合体厚、血管の硬度、心臓石灰化スコアが対照群よりも高値であった。内膜中膜複合体厚が高値の患者は血管硬度ならびに心臓石灰化スコアが上昇していた。ビタミン D 投与量とすべての血管指標には用量依存性の相関があり、P 結合剤によるカルシウム摂取量は、内膜中膜複合体厚と弱い相関を認めた。 | 小児透析患者では、iPTH とビタミン D 投与量は血管傷害と石灰化に関連を認めた。 |

| | | | | | |
|----|--|--|--|---|---|
| 8 | Menon S Clin J Am Soc Nephrol 2009 | 1996 年から 2001 年の間、通常の腎臓内科クリニックに通院した 20 名と、2002 年から 2007 年に透析開始前 1 年間、多職種による包括的慢性腎臓病クリニックに通院していた 24 名 | 診療録を用いた後ろ向き観察研究。透析開始時の検査値、成長、透析アクセスのタイプを比較する。 | 多職種による包括的慢性腎臓病クリニックの患者のほうが、透析開始時の Hb 値は高値、iPTH と Ca、P 積は低値だった。通常の腎臓内科外来の患者のほうが、緊急透析の比率が高かった (50% 対 10.5%, $p < 0.05$)。多職種による包括的慢性腎臓病クリニックで治療を受けた小児は、透析導入時の検査値が良好で、K/DOQI 目標の達成率が高かった。また、透析アクセスを準備して予定透析となることが多かった。 | 多職種による包括的慢性腎臓病クリニックが有効である。 |
| 9 | van Stralen KJ Nephrol Dial Transplant 2010 | ESPN/ERA-EDTA レジストリの 14 か国、2002 年から 2007 年の間に、新規透析導入となった 18 歳未満の患者 938 名 | Schwartz 式から eGFR を計算。年齢、性別、治療法、原疾患、地域で調整 | 938 名の患者の eGFR 中間値は 10.4 mL/min/1.73 m ² (5th and 95th percentile : 4.0~26.9)。26 名 (2.8%) が eGFR levels > 50 mL/min/1.73 m ² で透析を開始しているが多くは Finnish タイプのネフローゼである。透析開始時の eGFR が低いことと、低年齢、女性、腎臓小児科医の通院期間が短いことに関連があった。原疾患によって eGFR の低下速度に差がみられたが、透析開始時の eGFR には差がなかった。 | 腎代替療法開始時の eGFR を決定する主要因子は年齢、性別、開始時治療法だった。 |
| 13 | Zaritsky JJ Pediatr Nephrol 2008 | 2 つの小児透析施設で維持透析を 3 か月以上継続している 25 歳未満、体重 20 kg 以上の小児 | 診療録をもとにした後ろ向き観察研究。透析アクセス関連合併症ならびに健康関連 QOL (HRQOL) を比較した。 | 30 名の中心静脈カテーテル、21 名の人工血管/内シャント (動静脈瘻) を使用した患者がそれぞれ 2,393 回、3,506 回の血液透析を実施した。感染合併率は中心静脈カテーテル群で高かった (入院率は中心静脈群 3.7 日/100 透析、人工血管/内シャント群 0.2 日/100 透析回数, $p < 0.01$)。中心静脈カテーテル群ではアクセス修復率が高かった (2.7 日/100 透析, 0.2 日/100 透析, $p < 0.01$)。HRQOL スコアは両群で差がなかった。 | 長期維持透析が予想される小児では、人工血管/内シャントを血液透析アクセスの第一選択とすべきである。 |

| | | | | | |
|----|---|--|---|--|---|
| 14 | Gradman WS Ann Vasc Surg 2005 | 1999年3月から2004年4月の間に自己血管を用いた透析アクセスを作製した47名の小児。女性16名、男性31名、平均年齢は14.6歳(レンジ5~20) | DOQIガイドラインは自家透析アクセス作製を推奨しているが小児では困難である。診療録を用いて後ろ向きに現状を総括する。 | 外科医が全患者に対し超音波を用いて静脈をマッピングした。アクセス作製部位は橈骨-橈側皮静脈(16件)、上腕-橈側皮静脈(15件)、transposed上腕-尺側皮静脈(7件)、transposedソケイ静脈(9件)。5件の橈側皮静脈はtransposedされた。ソケイ静脈は上肢の血管アクセスが閉塞した場合(7件)か、患者の好み(2件)による。初回作製の1.2年後の開存率は100%、98%であった。 | 自家血管を用いた透析アクセスは、術前の静脈マッピング、必要に応じた手術用顕微鏡の使用、上肢アクセスが不可能ないし好まれないときにソケイ静脈のtransposed使用を行うことである。 |
| 17 | Tromp WF Nephrol Dial Transplant 2012 | オランダ、ベルギーの全透析施設ならびに治療を受けた患者 | オランダ、ベルギーの9施設の治療方針と実際に実施された治療、ガイドラインの推奨とを比較する。治療方針はアンケートで調査し、実際に提供された治療とアウトカムは2007年から2010年の期間に前向きで登録した。 | 施設間の治療方針に差異があることが判明した(例、腎代替療法開始基準となるeGFR、腎代替療法の第一選択、腹膜透析カテーテルケア、血液透析の頻度とアクセス)。明文化された施設の治療方針と実際に行われている治療内容には差があった。大部分の治療方針にはエビデンスに基づくガイドラインの裏付けはなかった。 | 小児に腎代替療法を提供する施設間には治療内容に大きな差があった。提供されたケアは施設の明文化された治療方針と一致しないが、国際的に受け入れられているガイドラインが欠如している。 |
| 18 | Atkinson MA Pediatr Nephrol 2010 | 1995年から2002年の期間に新規透析導入となったUSRDSに登録された年齢1~18歳の患者4,772名 | 透析導入時のeGFR予測因子、高血圧や肺水腫での入院との関連を検討する。 | eGFR値をSchwartz式で計算し高値群(eGFR >15 mL/min/1.73 m ²)と低値群(≤15 mL/min/1.73 m ²)に分類。透析導入時のeGFRは20%が高値群だった。黒人と女兒は高値で導入することが少ない(調整オッズ比はともに0.71, p<0.001)。透析導入前にエリスロポエチン補充療法を受けていた患者はeGFRが高値で透析を開始することが多かった(調整オッズ比6.67, p<0.001)。高値で透析開始となった患者は入院リスクが21%低かった(調整ハザード比0.79, 95% IC 0.65~0.96, p=0.02)。 | これらの臨床的利益が心血管疾患による死亡率、合併症率の低下につながるかどうかは不明である。 |

| | | | | | |
|----|-----------------------|---|--|---|--|
| 22 | 本多貴実子 日児腎誌 2012 | 2005年6月から2010年6月に東京女子医科大学腎臓小児科で腎代替療法を開始した15歳以下の低異形性腎の症例 | 腎代替療法の種類、開始時期、開始時検査所見、開始直前の予期しない入院イベントを診療録を用いて後方視的に検討。透析開始群と先行的腎臓移植群で比較。 | 14例(男児9例)、診断時平均年齢 4.8 ± 5.7 歳(0.0~14.3歳)、腎代替療法開始時平均年齢 11.5 ± 5.8 歳(2.2~21.6歳)。腎代替療法開始時平均eGFRは 10.1 ± 3.1 mL/min/1.73 m ² (4.4~16.2)。腎代替療法の内訳は先行的腎臓移植7例、腹膜透析6例、血液透析1例。診断時年齢は先行的腎臓移植群と透析群で差はないが、腎代替療法開始時年齢は先行的腎臓移植群が有意に高かった。腎代替療法開始時eGFRは先行的腎臓移植群で有意に高かった。予定外の緊急透析導入は透析群が多かった。 | 無症候でもeGFRが10 mL/min/1.73 m ² 前後になったら透析を開始するのが安全である。 |
|----|-----------------------|---|--|---|--|

文献

- 1) Haffner D, Nisel R. Growth and puberty in chronic kidney disease. In : Geary DF and Schaefer F, eds. Comprehensive Pediatric Nephrology. Philadelphia : Mosby, 2008 ; 709-32.
- 2) Wesselin-Perry K, Salusky IB. Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder. In : Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. Pediatric Nephrology. Heidelberg : Springer, 2009 ; 1755-83.
- 3) Kraut JA, Madias NE. Consequence and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2011 ; 26 : 19-28.
- 4) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1478-83.
- 5) Schroff RC, Donald AE, Hiorns MP, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2996-3003.
- 6) Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. Nat Rev Nephrol 2009 ; 5 : 229-35.
- 7) 日本透析医学会. 社団法人日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイド. 透析会誌 2012 ; 45 : 301-56.
- 8) Menon S, Valentini RP, Kapur G, et al. Effectiveness of a multidisciplinary clinic in managing children with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1170-5.
- 9) van Stralen KJ, Tizard EJ, Jager KJ, et al. Determinants of eGFR at start of renal replacement therapy in paediatric patients. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 3325-32.
- 10) VanDeVoorde RG, Warady BA. Management of Chronic Kidney Disease. In : Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. Pediatric Nephrology. Heidelberg : Springer, 2009 ; 1661-92.
- 11) 岡田一義, 大平整爾, 伊丹儀友, 他. 慢性血液透析療法の導入と終末期患者に対する見合わせに関する提言(案). 透析会誌 2012 ; 45 : 1090-5.
- 12) Chand DH, Valentini RP, Kamil ES. Hemodialysis vascular access options in pediatrics : considerations for patients and practitioners. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 1121-8.
- 13) Zaritsky JJ, Salusky IB, Gales B, et al. Vascular access complications in long-term pediatric hemodialysis patients. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 2061-5.
- 14) Gradman WS, Lermer G, Mentster M, Rodrigues H, Kamil ES. Experience with autogenous arteriovenous access for hemodialysis in children and adolescence. Ann Vasc Surg 2005 ; 19 : 609-12.
- 15) National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 update : hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy, and vascular access. Am J Kidney Dis 2006 ; 48 : S176-S322.
- 16) 日本透析医学会. 2011年版社団法人日本透析医学会「慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン」. 透析会誌 2011 ; 44 : 857-937.
- 17) Tromp WF, Schoenmaker N, van der Lee JH, et al. Important differences in management policies for children with end-stage renal disease in the Netherlands and Belgium-report from RICH-Q study. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 1984-

92.

- 18) Atkinson MA, Oberai PC, Neu AM, et al. Predictors and consequences of higher estimated glomerular filtration rate at dialysis initiation. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1153-61.
- 19) European Best Practice Guidelines for hemodialysis Part 1. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17(Suppl 7) : S1-S111.
- 20) Rees L, Feather S, Schroff R. Haemodialysis clinical practice guidelines for children and adolescents. British Association for Paediatric Nephrology, 2008.
- 21) European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20(Suppl 9) : ix3-ix7.
- 22) 本多貴実子, 秋岡裕子, 菅原典子, 他. 低・異形成腎に対する腎代替療法の選択と開始時期の検討. *日児腎誌* 2012 ; 25 : 1-4.

7. 今後のエビデンス補充のための推奨される研究

本ガイドラインでは、可能な限り、客観的な血液透析導入のためのガイドラインとすべく、内外のエビデンスに基づいた記載を試みた。しかしながら、多くの参考とした論文が欧米からのものであり、わが国にそのまま当てはまるか、検証が必要な部分が多々存在するのも事実である。さらに今後、このガイドラインをより包括的、エビデンスに基づいたものにするために、表5のような研究が望まれる。また今後はすべての腎代替療法を網羅したガイドラインの策定が望まれる。

特に腎機能の高度障害時の正確な残存腎機能の測定法が可能になることにより、腎代替療法の開始すべき時期の明瞭な指標の開発が望まれる。現在、GFRの推算式にはいくつかの方法があるものの、それぞれに問題点がある。高度腎機能障害時に最も信頼性のあるGFR推算法を決定することは、透析導入のタイミングを示す指標として最も重要な研究課題である。また実際の腎代替療法の開始には、残腎機能だけでなく、個々の患者の塩分摂取量、水分摂取量、カリウム摂取量などの生活習慣ならびに心拍出量、心機能、浮腫の程度など患者個々の腎代替療法必要度を示す指標も必要である。

また教育介入などの開始時期などの客観的指標も、洗練されたデザインの下に実施された臨床研究、観察研究がわが国で実施されることが望まれる。

表5 今後のエビデンス補充のための推奨される研究

-
- ・簡易的で正確な末期腎不全期のGFRを測定する方法の開発
 - ・体内水分量、うっ血状態を客観的かつ容易に測定する方法の開発
 - ・教育的介入の時期についての、観察研究あるいは介入試験
 - ・腎臓専門医による診療開始時期を規定した介入試験
 - ・透析導入に関する症状について、どの症状が最も重要であるのかについての研究
 - ・栄養評価の指標。血液学的な指標について、透析導入に有用な指標の開発
 - ・早期導入と晩期導入について、IDEAL studyに続く介入試験。あるいはIDEAL studyのper protocolによる検討
 - ・CKD G5のコホート研究をわが国で実施する。
 - ・透析導入後の生命予後に及ぼす導入時腎機能および専門医療機関への紹介時の腎機能の生命予後に及ぼす影響を検討する。
 - ・超高齢者あるいは後期高齢者の透析導入基準に関する臨床研究
 - ・透析離脱患者のより詳細な検討、あるいは透析離脱時期に関するさらなる検討
-