

## 透析医療に係る評価の適正化

### 1 透析医療に係る現状

- 透析患者数は2004年12月31日現在約24.8万人(年間導入患者約3.5万人、死亡患者約2.3万人)
- 昼間透析約79%、夜間透析約17%、その他腹膜灌流約4%
- 平均年齢約63歳(導入患者平均約年齢67歳)

\* 詳細は別紙1のとおり

### 2 エリスロポエチンの使用状況等

- エリスロポエチンは透析患者の腎性貧血の改善に使用される薬剤である。
- エリスロポエチンの薬事法における用法・用量

投与初期1回3,000単位週3回貧血改善効果が得られたら、維持量として1回1,500単位週2~3回又は1回3,000単位週2回投与。

貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dl(ヘマトクリット値で30%)前後とする。

- エリスロポエチンの薬価(別紙2)
- 透析医療におけるエリスロポエチン使用割合は約84%

### 3 エリスロポエチンの包括的評価について

- 大部分の慢性維持透析患者(約84%)は、透析実施時にエリスロポエチン製剤の投与を受けている。
- 適切な透析の実施により一定程度貧血の改善が期待でき、エリスロポエチンの投与量を減少させることが可能であり、エリスロポエチンを包括的に評価することにより、適切な透析を実施するイ

ンセンティブを付与することとなる。(別紙3)

以上のことを踏まえ、人工腎臓について適正な評価を行う観点から、エリスロポエチン製剤について人工腎臓に含め包括的に評価することとする。

なお、エリスロポエチンの包括的評価など透析医療に係る評価の適正化については、次年度以降、その影響を医療技術評価分科会において専門的観点から検証することとする。

平成 18 年 2 月

厚生労働省保険局医療課  
課長 麦谷 眞里 殿

社団法人 日本透析医  
会長 山崎 親



平成 18 年度診療報酬改定に関する緊急のお願い

謹啓

今回の診療報酬改定に際しましては、良質で安全な透析医療の安定供給を前提にしたうえで、ご努力いただく様子を聞き及んでおり、心よりお礼申し上げます。

さて、透析医療は、従来、診療報酬改定の“原資”として利用され、年平均 2% の診療報酬低下が続き、平成 14 年の改定では、技術料引き下げを含め、8~10% の引き下げがあり、この時のマイナス影響は今も続いております。そこで、診療報酬改定に際して日本透析医会が望むことは、急激で大幅な削減は避けること、提供する医療の質の低下があってはならないことと、専門職として、技術料の切り下げは受け入れられないことにあります。

ところで、このたびの改定では、夜間・休日加算の点数切り下げ、包括検査点数（慢性維持透析患者外来医学管理料）の引き下げなどとともに、エリスロポエチンの人工腎臓への包括などが中医協で検討されていると理解しております。

われわれの調査では、エリスロポエチンは年々使用頻度が増加し、現在では、外来患者の 84% に使用され、今後もこの比率は増加するものと推測されます。また、透析医療費全体に占めるエリスロポエチン比率は 8.8% であり、ダイアライザーの 9.4% に匹敵するまでに至っております。

一方、その臨床使用に関しては、保険上あるいは保険審査上の制限もあって、欧米に比して極めて使用量が少なく、結果として得られるヘモグロビンやヘマトクリット値も著しい低値を示しています。

もともと、エリスロポエチンが使用される以前は、長時間透析を実施し、効率のよいダイアライザーを用い、水処理を徹底するなどしてできる限り良質な透析を提供することにより、貧血の改善を図ってきました。しかし、エリスロポエチンは、これらの努力の結果をはるかに超える効果を発揮しました。したがって、そうした努力を怠り、安易にエリスロポエチンの投与頻度や量が増加するという傾向がなかったとは言いきれません。反対に、良質な透析を提供することは、エリスロポエチンの使用量を減少させることにもなります。

そこで、以上のような背景をもとに、日本透析医会は、人工腎臓点数にエリスロポエチンが包括されることを強く望みます。その根拠は以下の通りです。

1. 80%以上の患者で使用されており、従来の診療報酬改定でも、水処理加算や除水調整期加算が、同様の理由で人工腎臓点数に組み入れられた。
2. エリスロポエチンを包括化することにより、原則的に使用量の制限がなくなり、ヘモグロビンなどの治療目標値上げることが可能となる。これは、患者にとって大変なメリットとなる。
3. 透析液の清浄化、長時間透析の実施、高機能ダイアライザーの使用など、十分な透析により、従来の貧血の程度を維持しつつ、エリスロポエチンの使用量を減少させることが可能となる（文献参照）。
4. したがって、包括により、より良質な透析が志向され、患者にとって大きなメリットであるとともに、総合的にはエリスロポエチン医療費を節約できることになる。

また、もしエリスロポエチンの包括がなく、必要な“原資”を純粹に技術料の削減に求めた場合、①透析液清浄化への努力を放棄し透析量を低下させる、②低下した透析効率による貧血亢進の改善のため、エリスロポエチンの使用量や使用頻度が増加する可能性もあると考えます。

ちなみに、エリスロポエチン包括後も、日本透析医学会が提示している貧血治療のガイドラインを遵守するなら、貧血が悪化し、患者に不利益をもたらすことはないと思われます。

さらに日本透析医会は、エリスロポエチンが人工腎臓に包括された場合には、改定前後の貧血治療の状況（エリスロポエチンの使用やヘモグロビン・ヘマトクリット値など）の変化を、独自に検証する計画を立案中です。

以上、現在議論されております人工腎臓点数へのエリスロポエチンの包括化が実現しますよう、日本透析医会は強く要望させていただきます。

謹白



一般演題 <血液浄化>

# 透析液清浄化とその効果 — EPO 使用量の比較 —

みはま病院、慈恵医大 腎臓・高血圧内科\*

○内野順司、武田稔男、河野孝史、吉田豊彦、重松 隆\*

## はじめに

Endotoxin (Et) は、グラム陰性桿菌細胞壁外膜の構成成分の一つで、分子量は数十万から数百万と言われている<sup>1)</sup>。この SIZE ならば基本的に透析膜の通過は不可能であるが、最近になりミセル集合体が解離したフラグメントの分子量が数千~数万であると報告<sup>2)</sup>され、II型ダイアライザ使用時に逆濾過、逆拡散により透析膜を通過し、生体に影響を及ぼす危険性があると推測されている。透析液に存在する Et によって引き起こされる生体反応のなかで、特に問題となるのは Et の長期的な刺激による炎症性サイトカインの産生亢進等である。つまり、汚染された透析液で長期間透析を行うと、重大な合併症の一つである透析アミロイドーシスの発現が助長される。逆に、Et フリーの透析液を使用すると血中  $\beta$ 2-ミクログロブリン濃度が低下する<sup>3)</sup>、手根管症候群の発症頻度が低下する<sup>4)</sup>及び貧血が改善されヒトエリスロポエチン製剤 (EPO) の使用量を抑えることが可能<sup>5)</sup>との報告もある。

そこで今回、EPO の使用量を、透析液の清浄化を厳重に施行してきた当院と透析医学会報告の場合と比較し、その効果を検討した。

## 対象及び方法

対象は、透析導入より6ヶ月経過した3回/週の慢性維持透析患者、男性101名、女性63名、計164名(表1)。検討期間は、2001年1月~12月。期間中の Ht 値と EPO 使用量を透析医学会報告(2000年12月31日現在)と比較した。

表1 対象

	Total	male	female
n	164	101	63
age	61.1±11.3	59.6±11.5	63.7±10.7
HDyears	9.9±7.3	9.3±7.4	10.8±9.3

mean±SD

透析液清浄化の主な方法は次の①~⑥とした。

- ① 逆浸透装置 (RO) の運用 1981年~  
ROBU<sup>13)</sup> (PUF) の設置 1992年~
- ② 夜間停滞方式(次亜塩素酸Na100ppm)の消毒法
- ③ B液タンクの消毒、洗浄(毎日)  
次亜塩素酸 Na 100ppm 使用 1987年~  
・B液自動溶解・洗浄・消毒装置の開発(Bタンク~供給装置間の消毒実施) 1991年~  
・B液自動溶解装置(DRY-01)の導入 1998年~  
・弱電解酸性水の導入 1998年~
- ④ Et 活性値測定装置の購入  
・Limulus HS, ES test ワコー 1987年~  
・エンドスペース Wellreader SK601 1997年~
- ⑤ パラレルシングルパス方式の配管と定期(約5年)交換
- ⑥ カプラの定期洗浄、その他詳細は文献<sup>9)</sup>を参照していただきたい。

現在の当院の透析能力は、3つの透析室を有し、透析液供給装置NCS400×2台にB液自動溶解・洗浄・消毒装置1台、DAB20C×2台にDRY-01 1台、患者監視装置72台である。Et活性値は、患者監視装置ダイアライザ入口部より定期的(1回/月)に採取し、院内で測定した3ヶ所の平均値を示した。

## 結果

透析液清浄化の過程と Et 活性値の推移を示す(図1)。1987年より Et 活性値を測定し1991年以降は

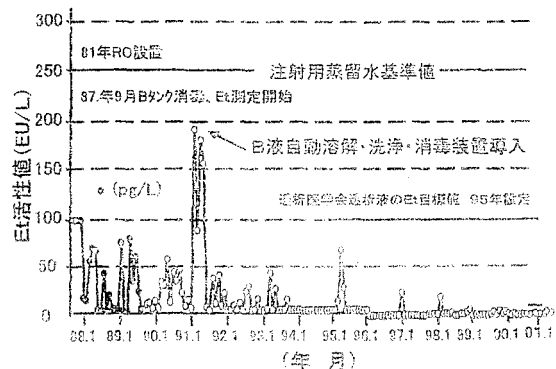


図1 Et 活性値の推移

50EU/L以下、1996年以降10EU/L以下。検討期間中は5EU/L～測定感度(1EU/L)以下に管理されている。

当院(2001年12月)と透析医学会報告(2000年12月)のHt値の比較を示す。男性は、当院30.77±3.77%、医学会30.72±4.23%、女性は、当院29.15±2.68%、医学会30.11±3.91%で同等にコントロールされていた(図2)。尚、対象中Ht値30%未満又は鉄剤使用者131名での血清鉄、鉄飽和度、血清フェリチン値はそれぞれ、61.4±19.8 μg/dl、27.3±9.4%、155.8±134.2ng/mlであった。EPOの貧血改善効果は鉄の充足度合によって影響されることが知られている。鉄充足度合がEPOの臨床効果に影響しない段階の鉄代謝の指標として、鉄飽和度≥20.0%、血清フェリチン値≥100ng/mlが薦められている<sup>11)</sup><sup>12)</sup>。今回の対象ではこれらの条件を満たしており、EPOの効果は鉄欠乏によって干渉されたとは考えられない。

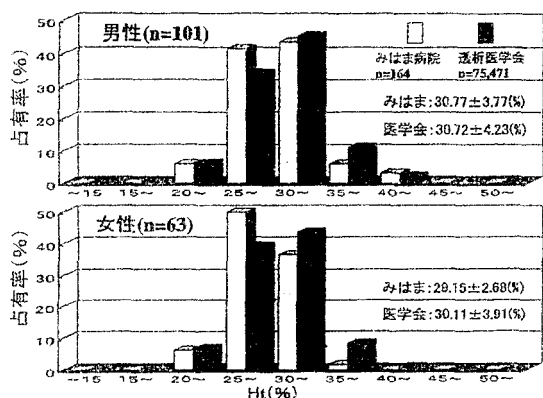


図2 Ht値の比較

検討期間中のEPO平均使用量の変化を示す(図3上段)。EPOの平均使用量は夏季に僅かに低下傾向を示し、12月に中間値を示した。また、12月のEPO使用量の分布を示す(図3下段)。EPO未使用者は、

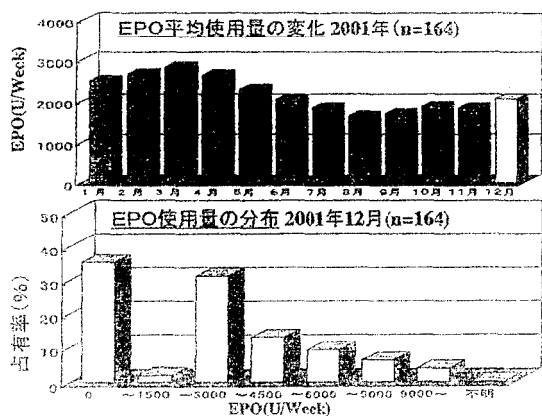


図3 EPO使用量

58名(35.4%)で1500U/週未満3名、3000U/週未満51名、4500U/週未満21名、6000U/週未満15名、9000U/週未満10名、9000U/週以上6名であった。

当院と透析医学会報告のEPO未使用と使用者の比率を示す(図4上段)。当院のEPO使用者は64.6%で透析医学会報告の82.9%に比し有意に少なかった。使用量の分布を比較しても、当院は男女ともEPO未使用と3000u/週未満に分布が集中していたが、透析医学会報告は各使用量に同等の分布を示しており、当院のEPO使用量が極端に少ないことが明らかとなった。

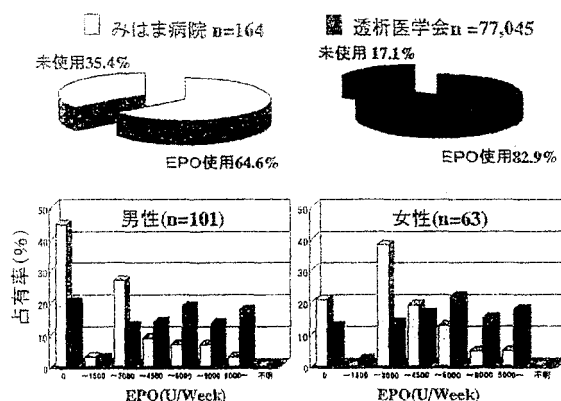


図4 EPO使用量の比較

### 考察

古くから透析患者の貧血の改善効果は、透析膜のpore sizeの大孔径化、透析量及び栄養状態に影響されている可能性が示唆されている。そこで対象期間中のKT/Vと蛋白異化率(PCR)を透析医学会報告のものと比較した(図5)。

KT/Vの分布は、当院が有意に高値を示し、決定的な透析量の多さが示唆された。PCRの分布には有意差は認められなかった。従って、EPO使用量の減

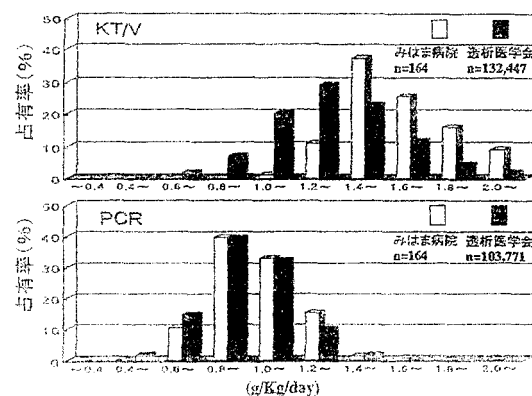


図5 KT/VとPCRの比較

少の要因として、透析液の清浄化のみならず透析量も関与していることが示唆された。また、水口は清浄化によるEPO使用量減少について、鉄代謝が改善しその結果としてHt値の上昇が起きる<sup>10)</sup>と述べているが、詳細な検討は行われておらず、今後のメカニズム解明が必要であると思われる。

## まとめ

透析液の清浄化と十分な透析量は、維持透析患者のEPO使用量を減少させる可能性が示唆された。

## 文献

- 1) 竹沢真吾編集：透析液エンドトキシンがよくわかる本、東京医学社、東京、1995
- 2) 田中重則：セミナーテキスト、エンドトキシン試験法の基礎・応用と日米間の比較、(株)技術情報協会、東京、1997
- 3) 中澤了一：High flux膜透析器とエンドトキシン逆濾過、臨床透析、Vol.6 No4,1990.405-411
- 4) 小室徹雄、中澤了一：デオキシコロール酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動による透析液中に存在する分子量の小さいエンドトキシンの検出、透析会誌 27 (7),1994.1025-1030
- 5) 政金生人、他：エンドトキシンフリー透析液で何が変わったか、日本透析医学会雑誌 30(suppl),1997.552
- 6) Baz M,Durand C,Ragon A,et al:Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome.Int J Artif Organs 14:681-685,1991
- 7) 松岡 潔、他：エンドトキシンフリーの透析液で血清β<sub>2</sub>-MGはどこまで低下したか、腎と透析別冊,HDF療法 '00.50-55,2000
- 8) 土田康博、他：透析液エンドトキシン濃度変化による臨床評価について、腎と透析別冊,49ハイパフォーマンスメンブレン '00.166-169,2000
- 9) 内野順司：透析液中エンドトキシン値低減化の実際、日本血液浄化技術研究会会誌,Vol.9,No1 2001.67-73
- 10) 水口潤：透析液清浄化による臨床効果、透析フロンティア Vol.8(Suppl)(No.35)1998.15-25
- 11) Mittman N.Iron replacement in rHuEPO-treated dialysis patients: DOQI and beyond.Am J Kidney Dis. 1999 Jul;34 (1):173-6.
- 12) NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative.Am J Kidney Dis. 1997 Oct;30(4 Suppl 3):S192-240.
- 13) 内野順司、他：Reverse Osmosis before Ultrafiltration(ROBU)システムの開発と評価、日本透析医学会雑誌 .27,1994JULY Supplement 1.870.
- 14) 尾張淳一、他：新しい水処理システムの評価 Reverse Osmosis Before Ultrafiltration(ROBU)システムを長期臨床使用して、日本透析医学会雑誌 .32,1999JUNE Supplement 1.793.

# 透析液清浄化でなにが変わったか

政金生人\*1 矢吹清一\*2 佐藤幸一\*2

## はじめに

近年、透析アミロイド症の予防や骨痛の改善を目的として、大孔径ダイライザーを使用したHDやHDF療法が一般化してきた<sup>1,2)</sup>。しかし大孔径ダイライザーの使用により、透析液側からの微生物菌体成分による汚染源の逆濾過、逆拡散という新しい問題がクローズアップされてきている<sup>3,4)</sup>。

われわれは1997年から、透析液の清浄化を行っただけで血清 $\beta_2$ MGが低下すること、貧血が改善すること、血清アルブミンが上昇することを報告し、透析液清浄化の重要性をアピールしてきた<sup>5,6)</sup>。今回は透析液清浄化2年を経過した時点で明らかになった、透析液清浄化の臨床効果をまとめてみた。

## I. 対象ならびに方法

### 1. 無エンドトキシン透析液

無エンドトキシン透析液は、1996年6月から使用を開始した。RO装置を含む供給装置の更新に加え、2種類の濾過型エンドトキシン除去フィルターを設置した。カプラ部汚染対策として、電解酸性水洗浄工程を付加した。その結果、末端の平均エンドトキシン濃度は329 EU/lから測定感度以下を維持するようになった。

### 2. 対象と調査項目

安定した維持透析患者80人を対象として、血清 $\beta_2$ MG、ヘマトクリット(Hct)、総蛋白を経時的測定した。同時にドライウエイト(DW)、昇圧剤の

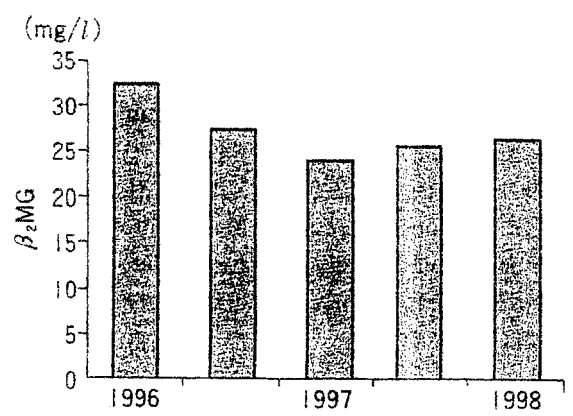


図1 血清 $\beta_2$ MGの経時的変化

使用頻度、シャント閉塞事故の発生件数、患者死亡数を調査した。

## II. 結果

### 1. 臨床検査値の変化

80例の維持透析患者で血清 $\beta_2$ MGのその後の変化をみてみると、前述のように1年後には前値の約70%にまで低下したが、その後プラトーに達し最近はやや上昇傾向にある(図1)。血清総蛋白は1年半後まで持続的に上昇し、その後7.0g前後で安定、Hctは3カ月後に上昇したが、その後30%前後でほとんど変化はなかった(図2)。Kt/V、PCRには一定の傾向は認めなかった。

### 2. エリスロポエチン投与量の変化

維持透析患者80名で、エリスロポエチン投与者は86%から1年後には80%に減少し、平均投与量も適当たり1年後4,350単位から3,975単位に減少した。しかし、その後再び上昇傾向にあり、長期的にはエリスロポエチンの使用量の低下は認められなかった(図3)。

\*1 山形大学医学部第1内科  
〔〒990-9585 山形市飯田西2-2-2〕  
\*2 矢吹病院



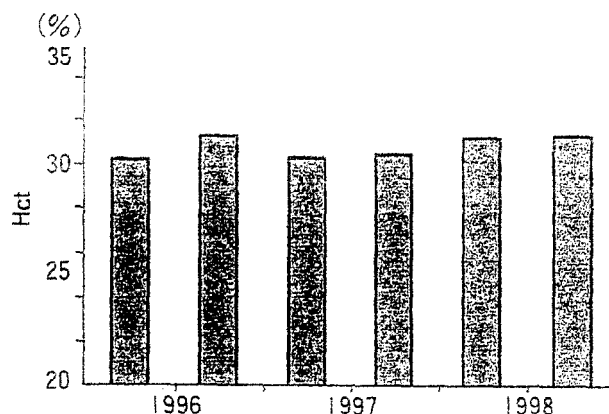
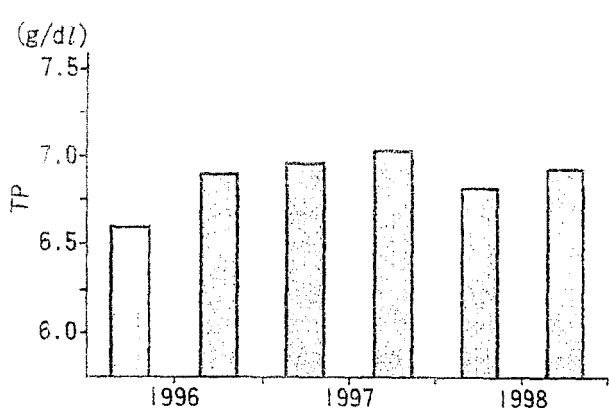


図 2 TP, Hct の経時的変化

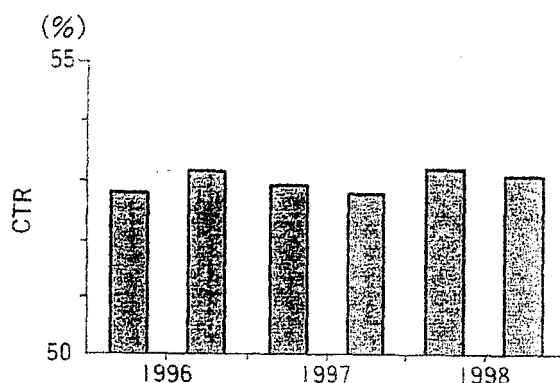
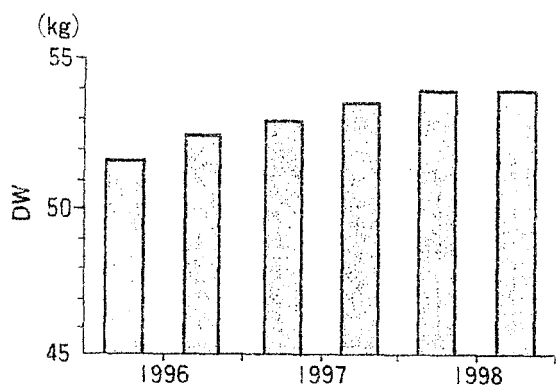


図 4 DW, 心胸比の経時的変化

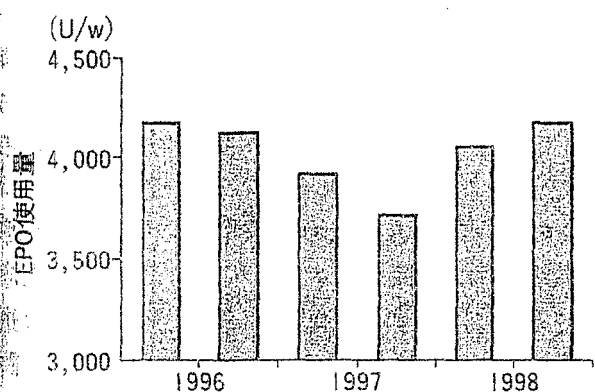


図 3 EPO 投与量の変化

### 3. DW, 心胸比の変化

透析液清浄化後 DW は徐々に増加し、2年間で平均2.1 kg 増加した。それにもかかわらず胸部レントゲン上心胸比は53%で、変化は認めなかった(図4)。

### 4. 透析低血圧, シャント閉塞事故発生件数の変化

透析時低血圧の緊急処置として昇圧剤の投与を1カ月の間に1度でも必要とした症例数の割合と、シャント閉塞事故の発生件数を経時的に比較した。透析液清浄化対策前は44%の患者に昇圧剤の処置を必要としたが、3カ月後には34%、最終的に0%にまで減少した。シャント閉塞事故発生件数は、6カ月平均6回から1,2回に減少した(図5)。

### 5. 患者死亡数の変化

透析液清浄化前後の患者数100人当たりの死亡者数をみると、年間平均12人前後から1996年は9.5人、1997年は9.1人、1998年は5.9人と減少傾向にあった(図6)。

## III. 考 察

透析液からのエンドトキシンの生体内流入は、

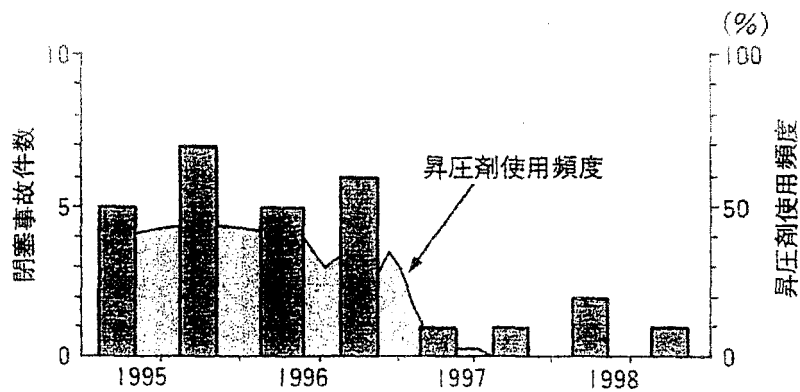


図5 昇圧剤使用頻度とシャント閉塞事故発生件数

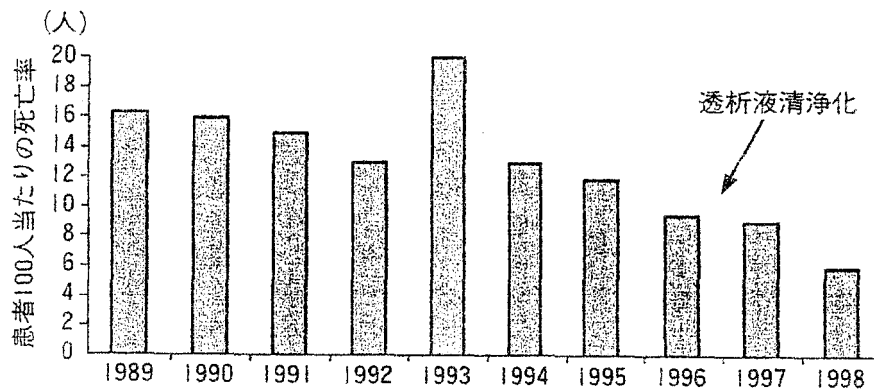


図6 患者100人当たりの死亡者数

微量でも単球を活性化し炎症性サイトカインを誘導して生体に慢性炎症性プロセスを誘導する<sup>7,8)</sup>。その結果として $\beta_2$ MGの産生亢進<sup>9)</sup>、貧血、低アルブミン血症がもたらされ、遠隔期合併症の発症母体となると考えられる。

われわれは、透析液を清浄化するだけで短期的に血清 $\beta_2$ MG、貧血、低蛋白血症が改善することを報告したが、はたしてそれが実際どれだけ患者のQOLに貢献しているか、これまで明らかではなかった。今回、清浄化後2年での臨床効果は、血清総蛋白の持続的上昇、DWの増加、それに伴い透析低血圧の解消、シャント閉塞事故の激減であった。透析時血圧の安定は、生体内流入エンドトキシンの直接的影響の消失、貧血の改善、血清アルブミンの上昇によるplasma refillingの改善などが総合してもたらされたものと推測している。透析による不安定な血行動態が解消され、血管収縮性の昇圧剤の影響がなくなったためシャント

閉塞事故が激減したものと考えられた。もちろん、透析液の清浄化は血清 $\beta_2$ MGの低下、慢性炎症の消退を通して透析アミロイド症を遅延させることはほぼ受け入れられていると考えてよいだろう<sup>10,11)</sup>。

このように、透析液の清浄化はより具体的な形で患者QOLに深くかかわっており、さらに生命予後改善に関与する可能性がある。われわれは透析液清浄化で死亡者数の減少傾向を認めたが、詳細は今後の検討を待たねばならない。

## 結 語

透析液清浄化2年を経て、以下の結論を得た。

1) 透析液清浄化は、直接的あるいは間接的に透析患者のQOL向上に寄与し、生存率の向上につながる可能性が示された。

2) 高性能膜を使用した透析が標準的な治療法になりつつある日本の透析医療において、透析液

の清浄化は必須である。

文 献

- 1) Floege J, Koch KM : Beta 2-microglobulin associated amyloidosis and therapy with high flux hemodialysis membranes. *Clin Nephrol* **42** : S 52, 1994
- 2) Aoike I, Gejyo F, Arakawa M : Learning from the Japanese Registry : how will we prevent long-term complications? Niigata Research Programme for beta 2-M Removal Membrane. *Nephrol Dial Transplant* **10** : 7, 1995
- 3) Bingel M, Lonnemann G, Shaldon S, et al : Human interleukin-1 production during hemodialysis. *Nephron* **43** : 161, 1986
- 4) Baurmeister U, Travers M, Vienken J, et al : Dialysate contamination and back filtration may limit the use of high-flux dialysis membranes. *ASAIO Transactions* **35** : 519, 1989
- 5) 政金生人, 矢吹清一, 石崎 允 : エンドトキシンフリー透析液で何が変わったか. *透析会誌* **30** (suppl) : 552, 1997
- 6) 政金生人, 松永智仁, 友池仁暢, 他 : 無エンドトキシン透析液は血清  $\beta_2$ MG を低下させ続けたか. *腎と透析* **44** 別冊 HDF 療法 '98 : 107, 1998
- 7) Knudsen PJ, Leon J, Ng AK, et al : Hemodialysis-related induction of beta-2-microglobulin and interleukin-1 synthesis and release by mononuclear phagocytes. *Nephron* **53** : 188, 1989
- 8) Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Ciancioni C, et al : In vivo induction of interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int* **35** : 1212, 1989
- 9) Campistol JM, Molina R, Bernard DB, et al : Synthesis of beta 2-microglobulin in lymphocyte culture : role of hemodialysis, dialysis membranes, dialysis-amyloidosis, and lymphokines. *Am J Kidney Dis* **22** : 691, 1993
- 10) Baz M, Durand C, Ragon A, et al : Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* **14** : 681, 1991
- 11) 政金生人, 矢吹清一, 斎藤幹郎, 他 : Ultra-pure 透析液は透析アミロイド症を抑制できるか. *透析会誌* **31** (suppl) : 542, 1998