

高齢者CKD診療のあり方に関する研究

研究分担者 守山 敏樹 大阪大学キャンパスライフ健康支援センター センター長・教授

研究要旨

高齢者CKD対策は、増加傾向の未だ持続する新規透析導入患者数の抑制にとって喫緊の課題である。本研究では、高齢者CKD診療のあり方を考察し、欧米諸国の動向を学びつつわが国の腎臓病診療においてその実践が可能となることを目指し、本研究において、現在の欧米における当該分野の進展について国際学会、国際学術誌を通じて情報を得て、わが国での普及啓発に資する資料を作成した。

A. 研究目的

高齢者CKD対策の柱の一つは、高齢者によりターゲットを絞ったCKD診療指針の策定である。わけでも、透析導入に関わる意思決定および、透析非導入という選択肢の存在を認識すること、さらに非導入を選択した際に行うべき医療・ケアについての指針を明確化することである。本研究では、わが国で未だ認知が十分とは言えない透析非導入という選択肢に対する診療指針策定を目的とし、その第一歩としての普及啓発のための資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

2019年11月開催された米国腎臓学会に出席し、関連したセッションに参加し情報収集につとめ、さらに文献検索にて、当該セッションの議論につき理解を深めた。これらの知見を元に、啓発に資する総説論文を作成した。

（倫理面への配慮）

該当しない。

C. 研究結果

以下、研究成果として、作成した総説論文を別添する。

D. 考察

保存的腎臓療法(conservative kidney management:CKM)の概念は腎臓内科領域で未だ認知は十分とは言えない。今後、本事業等を通じて、CKMに関する啓発に取り組み、わが国における高齢者CKD患者診療において選択肢の一つとして定着することを目指していく予定である。

E. 結論

高齢者CKD診療におけるCKMの意義について解説した。今後さらに診療指針策定なども必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 守山敏樹.日本腎臓学会・透析医学会合同企画シンポジウム「高齢化社会療法選択のポイントは？」高齢者ケアと透析療法.第64回日本透析医学会学術総会 令和元年6月29日 パシフィコ横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

<総説論文>

高齢者における conservative kidney management (CKM)

大阪大学キャンパスライフ健康支援センター

大阪大学大学院医学系研究科健康増進医学身体健康制御医学

守山敏樹

はじめに

維持透析療法の父である Belding Scribner は、透析導入の意思決定の複雑さを認識し、治療しないことを決定することの重要性と、いつ中止するかを決定する困難さの両者について 1971 年に述べている。Scribner は「The Courage to Fail : A Social View of Organ Transplants and Dialysis」の中で著者に次のように語っている：「選択・・・患者と彼の家族に、この治療は彼にふさわしくないとアドバイスするという形をとります。そして、一部の患者にとっては、通常、治療を中止するかどうかの苦痛を伴う決定があります。」[1]。ここにみるように、透析療法の開発以来、腎代替療法の開始または中止に関する決定は、腎臓病学の分野において大きな課題であり続けた。およそ 50 年前に Scribner によって提起されたこの問題は、わが国で通常治療としての位置づけを確立したと思われた維持透析療法において、社会全体の高齢化に伴う慢性腎不全患者の高齢化進行および医療全般の向上の結果ともいえる併存疾患の負担が増加している近年の状況の下、改めて重要性を増していると言える。

高齢者の進行性腎臓病治療選択における課題

進行性腎臓病を有する高齢者の治療法選択は、非高齢者と比較してその後への影響が大きいと考えられる。しばしば、高齢患者にとって、透析療法は、透析を実施しない保存的な管理と比較して生存への利益は限定的であり、高頻度に生活の質を低下させ、人生の終末期のケアをより濃厚なものへとする傾向がある。2016 年のシステマティックレビューでは、透析を受けている高齢患者 (> 75 歳) の年間生存率は 73.0% であると示された[2]。別の報告では、保存的な管理ではなく透析を選択した 80 歳以上の患者において、生存に関する益がないことが示されている[3]。しかし、日本そして米国においても多くの腎臓専門医は、進行性腎臓病の高齢患者の治療選択肢として保存的な管理を提示していない。したがって、透析の開始が「選択肢のひとつ」であると認識する患者はほとんどいない。透析開始に関する決定は、各患者の目標、併存疾患、および基礎となる機能状態を念頭に置いて、個別に行われることが医療の本来の姿ではないだろうか。進行した CKD 患者に対する保存的な管理は、現状ではあまり実施されていないが、CHF や CVD などの併存疾患を有する多くの高齢のフレイル患者には益となる可能性があることがもう少し認識される必要がある。

保存的腎臓療法(Conservative kidney management: CKM)の概念

すでに述べたように、透析療法による益(生命予後改善、patient-centered outcome(患者中心予後)の改善等)が多いとは言えない患者群が存在する。高齢、合併症、活動性の低下などがその患者群の特徴である。これらの背景を有する CKD 患者に対して非透析の保存的療法を提供することが実行可能で、かつ発展の余地がある治療法の一つであるという認識が高まっている。ここで、よく用いられる概念の関係について図示しておく。以下、概念を整理しておきたい。腎臓保存療法という語も用いられることがあるが、これは、いわゆる「腎保護」すなわち、腎機能保持を主たる目的とした保存期腎不全治療を第一義的に意味している。そして、CKD 進行に伴い、積極的腎保護に困難が伴うようになってきた場合に、比重を緩和治療に移行させるというイメージである。

保存的腎臓療法(CKM)は、腎代替療法(RRT)と対をなすものとして透析非導入という選択において実施される療法全体を包含するものであり、幅広い概念といえる。そして、尿毒症にともなう種々の症状を緩和することは、進行した CKD のケアにおいて重要である。さらに、腎不全がもう少し進行した状態となると、緩和医療の導入・併用が必要となってくる。次に緩和医療について述べる。

Palliative care、そして Palliative Nephrology

WHO は、palliative care (緩和ケア) を、生命にかかわる病気に関連する問題に直面している患者とその家族の生活の質を改善する包括的なケアと定義している [4]。特に、進行性慢性腎臓病 (CKD) および末期腎不全 (ESKD) の患者に対して、緩和ケアは、苦痛を伴う肉体的および感情的症状と複雑な治療の意思決定に対応する支援のフレームワークを提供することができる [5-7]。この観点から、近年は、Palliative Nephrology として、腎臓病領域における緩和ケアの重要性が認識されるようになってきている。特定の ESKD 患者に対する透析療法のメリットが必ずしも明確でないとされることもあるが、このような場面で、担当医、患者およびその家族が予後について話し合い、透析に関する意思決定を共有することを支援するための、エビデンスに基づいたモデルは現時点でも存在しない [6, 8]。海外での報告では、透析療法は、フレイルまたは複数の併存疾患のある高齢患者の生存期間を延長することはできず、生活の質と機能状態に悪影響を及ぼす可能性があることが示されている [9-12]。体液管理、貧血、血圧、電解質/酸塩基異常、および身体症状に対する非透析療法を含む保存的腎臓療法 (CKM) は、透析療法による恩恵が期待しづらい患者にとっては合理的な選択肢となりうる [13]。こうした患者群において、CKD 早期からの緩和ケアに基づくアプローチは、意思決定、CKM の実践、および Advance care planning (ACP: 事前ケア計画、人生会議)、ホスピスの使用、死別サポートなどの終末期のケア促進に役立つと考えられる [14]。

Shared Decision Making (SDM: 共有型意思決定)

患者が家族や臨床医の協力のもと、疾患や状態を理解し、情報に基づいた決定を下す前に治療の利点、リスク、制限、代替案、不確実性を理解すると、意思決定プロセスの共有が円滑に行える [15]。このコンセプトに沿った対話を通じて、最適な意思決定が促進され、患者の価値観と選好を聞き取ることができる。しかし、進行した CKD および ESKD を有する患者の透析意思決定に関する研究は未だ十分ではない [6, 16]。通常、腎臓専門医の臨床記録 (カルテ) の大部分は、患者の選好、価値観、人生経験ではなく、パターンナリスティックな診療スタイルの発露と透析の生物学的利益 (例えば臨床検査や尿毒症の症状の改善等) に重きをおいており、SDM の実践とはまだまだ隔たりがあるのが現状である。

わが国の腎臓病診療でも、緩和ケアにおける意思決定支援戦略の開発は今後の研究課題のなかで優先されるべきテーマの一つであると考えられる。早期の介入は、透析療法の利点が顕著でない患者とその家族の意思決定プロセスをすすめるに際し、特に有用である。SDM の推進によって患者の選好や価値観を病気のより早期の段階で取り入れることができ、臨床医は CKD 患者にとってのより良い意思決定支援をすることが可能となると期待される。

保存的腎臓療法 (CKM)

ESKD 患者の全生存率は最近改善されているが、透析開始後数年以内の死亡率は比較的高いままである。高齢でフレイル、複数の併存疾患を持つ ESKD 患者は、他の ESKD 患者と比較して、入院頻度が高く、透析開始後の死亡リスクが高いことが知られている [8, 11, 17-19]。慢性維持血液透析を受けた高齢患者と CKM を受けた高齢患者の生存率の差はあまり明確ではない [3, 18, 20, 21]。たとえば、Verberne らは、311 人の患者の後ろ向き生存分析を実施し、そのうち約 1/3 が CKM を選択した。結果として、80 歳以上の患者に透析療法を使用しても生存についてのメリットはなく、重大な合併症のある 70 歳以上の患者の生存率は低下していた [3]。さらに、他の研究では、生存に加えて、機能的状態、症状、生活の質などの緩和ケアに関連する患者因子と転帰を評価している。CKM で管理されている患者は、病気の自然な経過に伴い、苦痛を伴う肉体的および感情的症状、ならびに生活の質の低下を経験する可能性があるため、上記の検討は重要である [13, 22]。これらの研究を踏まえても、透析療法は、進行した CKD を有する高齢患者の症状負担または生活の質を改善しない可能性があることは現在明らかである [19, 23, 24]。上述した研究は海外のものであるが、今後わが国にお

いても同様の透析導入後の予後についての調査研究をすすめて、得られたエビデンスに基づく意思決定に資するツールの開発などが求められる。

さらに、CKMと緩和ケアは同時に実施される必要があり、その点の検討を以下に示す。CKMで管理された進行性CKD患者の生存、症状負担および生活の質に対する包括的な腎緩和ケアクリニックの影響を前向きに評価した[19]。このクリニックでは、緩和ケアの専門家と腎臓/緩和ケアの看護師が連携し、病気の経過の情報共有、標準的な腎臓クリニックと緩和ケアの調整、症状と生活の質の一連の評価を実施した。標準治療を受けた進行性CKD患者と比較して、腎緩和ケア患者は年齢が高く（平均年齢82歳 vs 67歳）、臨床的認知症の割合が高く、併存疾患が多く、栄養状態が不良であった。しかし、腎緩和ケアクリニックで管理されているCKM患者と標準治療を受けた患者の間で、生存、症状の軌跡、または生活の質に差は認められなかった[19]。この研究は、緩和療法とともに実施されたCKMは、透析療法を含む従来の腎臓病治療と比較して有効性において劣るとは言えず、緩和療法は通常行われるよりもはるかに早く腎臓病治療パラダイムに組み込まれることが可能であると示している。これは、標準治療を受けている患者と比較して生存率に加えて気分、対処、生活の質の改善に緩和ケアを早期に標準治療に取り入れることが効果的であることが証明されているがん治療などの他の医療専門分野の成果とも一致している。わが国においても、患者を中心にすえた種々のアウトカムとさらにはよい生存を効果的に達成するための早期緩和ケアを含む包括的な腎臓病ケアモデルのベストプラクティスを確立することを目指すことが重要と考えられる。

Advance Care Planning (ACP: 事前ケア計画、人生会議)と End-Of-Life Care (EOL: 終末期ケア)

透析中のESKD患者は、終末期に集中治療を受ける割合が高い。さらに、終末期の積極的なケアは、死期の近づいた生活の質の低下と強く関連しているとされる[25]。米国等の諸外国でESKD患者の透析の中止と死前のホスピスの使用は増加しつつあるが、悪性腫瘍等他の疾患と比較して、その頻度はまだ低いとされる。わが国ではさらに、これらのケアの提供はほぼされていないと言える。

緩和ケアを早期に取り入れることで、患者が終末期にケアの選択肢を検討し、自分の選好を臨床医や家族に伝える機会を確保できるが、そのためには適切な時期での議論が重要となる。EOLのケアの選好に関する議論と、生きていく意志やヘルスケアに関する委任状を含む書面での事前指示により、患者は重篤または重篤な病気の場合のケアを事前に計画できる。効果的な事前ケア計画により、患者のケアに対する満足度が向上し、ホスピスの利用率が向上し、院内死亡率が低下することは、特記すべきことである[25, 26]。わが国の腎臓病診療においても、今後は、腎臓専門医、患者、およびその家族の視点を取り入れ、構造化された学際的アプローチを備えた介入が、腎疾患の終末期におけるACPおよびその後のEOLへの関与を確保するための標準的なケアとなることが望まれる[6, 16]。

保存的腎臓療法実施中に生じる自覚症状と対処法

前節まで、CKMについて、その基本的な考え方、海外の現状と課題、そしてわが国ではまだまだその認知が不十分で導入には遠い現状であること、そしてわが国での観察研究、そしてそれを踏まえた診療指針づくりの必要性などを記した。以下には、末期腎不全を保存的に治療していく際によく見られる症状をとりあげ、現在有効とされる対処法について記載する[27]。

・尿毒症性そう痒症

尿毒症性そう痒症の病態生理学は完全には理解されておらず、複数の複雑なメカニズムが役割を果たす可能性が高い。尿毒症性ニューロパチー、慢性全身性炎症の一環としての皮膚または神経の炎症、および μ -オピオイド受容体の活性の増加が関係している。最近の系統的レビューでは、低用量のガバペンチンまたはプレガバリンが尿毒症性そう痒に有効であることが判明している。

尿毒症のむずむず足症候群（RLS）の正確な病因メカニズムは不明である。特発性 RLS について最も広く受け入れられている仮説は、ドーパミン作動系の機能不全、鉄欠乏症、および貧血である。血清リン濃度が高いことは、血液透析患者の RLS の存在とも独立して関連するとされる。特発性 RLS の第一選択治療はドーパミン作動薬である。ドーパミン作動薬は血液透析を受けている患者に有益性を示すが、その有益性は特発性 RSL に劣る。無症状の末梢神経異常が RLS に関係しているとされている。

末期腎不全では、ガバペンチンはプラセボおよびドーパミン作動薬レボドパと比較して RLS 改善効果を示した。著者らはガバペンチンを尿毒症性 RLS の第一選択治療として提案している。ベンゾジアゼピンは、その使用に関する限られたエビデンスおよび転倒、骨折、および認知機能の低下等の重大なリスクのために、腎臓病の保存療法を受けている患者における RLS には推奨されないが、もはや経口摂取が困難な患者にとって唯一の選択肢であり得る。患者が著しい睡眠障害を引き起こす難治性の RLS を経験している場合、またはベンゾジアゼピンが潜在的な併存症状（不安など）を治療し得る場合は使用を考慮してよい。

・吐き気と嘔吐

吐き気と嘔吐の管理については、一般的に使用されている多くの薬剤は腎不全患者において副作用リスクが高いため、非薬理的な管理を優先する。オンダンセトロンは便秘を惹起しうる。ハロペリドール、メトクロプラミド、およびオランザピンはすべてドーパミン拮抗薬であり、一緒に処方するべきではない。さらに、これらの薬剤は血液脳関門を通過し、錐体外路症状を引き起こし、RLS を悪化させる可能性がある。

メトクロプラミドは運動促進性の性質を持ち、胃不全麻痺のために吐き気や嘔吐のある患者のための第一選択薬と考えられる。オランザピンは錐体外路系症状を引き起こす危険性は低いが、体重増加や 2 型糖尿病などの代謝性副作用を引き起こすリスクがある。ハロペリドールは、メトクロプラミドとオランザピンよりも錐体外路症状のリスクが高い。

・慢性疼痛管理

非薬理的療法は、慢性疼痛管理の重要な位置を占める。非薬理的療法は独立した治療として、または薬理的治療を強化するために行われる。疼痛に対する適切な初期治療戦略の選択は疼痛の種類による。神経因性疼痛は、体性感覚神経系への損傷から生じ、一般的に灼熱感、刺すような痛み、などと表現される。侵害受容性疼痛は、感覚受容体の刺激を引き起こす組織損傷から生じ、そして鋭い、鈍い、または痙攣として表現される。

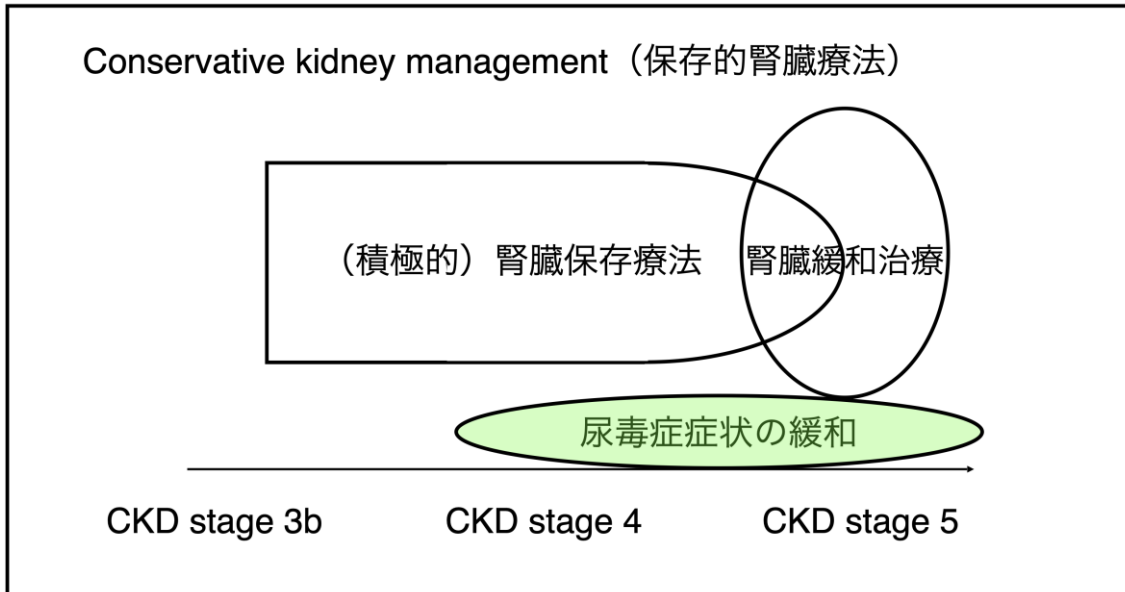
腎臓病の保存療法を受けている患者における神経因性疼痛の第一選択薬は、プレガバリンのようなカルシウムチャンネル $\alpha 2 \delta$ リガンドであり、トラマドールやオピオイド鎮痛薬は第二選択薬である。侵害受容性疼痛に対する第一選択薬は鎮痛薬である。このうち、オピオイドの推奨度は最も低く、低用量で開始され、副作用と全体的な利益について慎重にモニターしつつ用いるべきとされている。

・終末期特有の 5 症状、治療アルゴリズムも開発

終末期特有の 5 つの症状（息切れ、痛み、吐き気と嘔吐、呼吸器の分泌、ならびに興奮と落ち着きのなさ）のために治療アルゴリズムが開発されている（オンラインで閲覧可能）[28]。患者の状態が悪化するにつれて、例えば運動療法のように、ある種の非薬理的介入は現実的でなくなる。日常生活の活動を支援するために適切な支援が行われていること、および必要に応じて看護が利用可能であることを確認することは重要である。

「人生の終末期のケア」においては、緩和ケア専門チームへの紹介が適切な場合があることが強調されている。終末期においては、疾患の進行および／または投薬のために意識レベルの低下が認められるが、患者が安寧であるなら、それを好ましく受け止める患者および家族が存在することも知っておく必要があるだろう。

保存的（非透析）療法の概念



図

参考文献

1. Fox RC, Swazey JP. *The Courage to Fail: A Social View of Organ Transplants and Dialysis*. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1978.
2. Foote C, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, Brown M, Jardine M. Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(3): 241-253. doi:10.1111/nep.12586
3. VerberneWR, Geers AB, JellemaWT, Vincent HH, van Delden JJ, BosWJ. Comparative survival among older adults with advanced kidney disease managed conservatively versus with dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):633-640. doi:10.2215/CJN.07510715
4. World Health Organization. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Accessed 12 April 2016.
5. Bakitas M, Kryworuchko J, Matlock DD, Volandes AE. Palliative medicine and decision science: the critical need for a shared agenda to foster informed patient choice in serious illness. *J Palliat Med* 2011; 14:1109-1116.
6. MossAH. Revised dialysis clinical practice guideline promotes more informed decision-making. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2380 - 2383.
7. Moss AH. A new clinical practice guideline on initiation and withdrawal of dialysis that makes explicit the role of palliative medicine. *J Palliat Med* 2000; 3:253 - 260.
8. Scherer JS, MossAH. Practice change is needed for dialysis decision making with older adults with advanced kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 10:1732 - 1734.
9. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and non-agenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med* 2007; 146:177 - 183.
10. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009; 361:1539 - 1547.
- 11 Weisbord SD, FriedLF, Arnold RM, et al. Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2487 - 2494.

12. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:896 - 901.
 13. O' Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *J Palliat Med* 2012; 15:228- 235.
 14. Thomas BA, Rodriguez RA, Boyko EJ, et al. Geographic variation in black- white differences in end-of-life care for patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1171 -1178.
 15. Sheridan SL, Harris RP, Woolf SH. Shared decision making about screening and chemo prevention. a suggested approach from the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prevent Med* 2004; 26:56-66.
 16. Tamura MK, Meier DE. Five policies to promote palliative care for patients with ESKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1783 - 1790.
 17. Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, et al. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:912 - 921.
 18. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, et al. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1955 - 1962.
 19. Brown MA, Collett GK, Josland EA, et al. CKD in elderly patients managed without dialysis: survival, symptoms, and quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:260 - 268.
- (CKM)
20. Joly D, Anglicheau D, Alberti C, et al. Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1012 - 1021.
 21. Carson RC, Juszczak M, Davenport A, Burns A. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1611- 1619.

22. Johnston S. Symptom management in patients with stage 5 CKD opting for conservative management. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2016; 4:1 - 8.

23. Da Silva-Gane M, Wellsted D, Greenshields H, et al. Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:2002 - 2009.

24. Seow YY, Cheung YB, Qu LM, Yee AC. Trajectory of quality of life for poor prognosis stage 5D chronic kidney disease with and without dialysis. *Am J Nephrol* 2013; 37:231 - 238.

25. Wright AA, Zhang B, Ray A, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA* 2008; 300:1665 - 1673.

26. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, Silvester W. The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2010; 340:c1345.

27. Davison SN, Tupala B, Wasylynuk BA, Siu V, Sinnarajah A, Triscott J. Recommendations for the Care of Patients Receiving Conservative Kidney Management: Focus on Management of CKD and Symptoms. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:626-634.

28. Kidney Supportive Care Research Group: Conservative Kidney Management Care Pathway, 2016. Available at: www.ckmcare.com. Accessed September 20, 2017