

透析患者の自覚症状とそれに基づく診療とは？

— KDIGO Controversy Conference on Symptom-Based Complications in Dialysis レポート

IMS 板橋中央総合病院 腎臓内科 塚本雄介

I. イントロダクション

血液透析または腹膜透析患者が経験する症状の頻度と負担がますます認識されてきた。さまざまな症状が報告されているが(図 1)、疲労、痛み、気分の低下、乾燥皮膚、睡眠障害、筋肉の痙攣などが最も一般的なものであり、この内疲労が最も多いが、痛みが最も重篤かもしれない¹⁾。身体的な症状に加えて、透析を受けている人の約 40% が不安の症状を抱えている²⁾。抑うつ症状の発症率は評価方法によって異なるが、抑うつ症状は食事、薬物、透析のアドヒアランスと関連しており、健康関連の生活の質(HRQOL)が低下し、入院頻度と死亡率が増加する³⁾。透析を受けている人々の症状の負担は、仕事や家族、社会生活への参加を制限し、最終的には生活満足度を低下させることにつながる。

一般的な症状評価は一般化または標準化されておらず、いくつかの要因により複雑になる。個々の症状は、いくつかの慢性的な病態や透析治療に関連する要因のいずれか、または複数の要因によって引き起こされる場合がある。多くの症状の病態生理は明らかにされておらず、症状の発生と重症度は時間によって異なることがある。症状が特定された場合でも、治療が開始されることは少ない。治療オプションは限界があり、エビデンスは不十分である。ポリ

ファーマシーや、追加された薬物がさらに症状の負担に加わる可能性があるため、多くの患者は追加の薬を服用することにためらいを感じる⁴⁾。地域や医療システムによっては、認知行動療法などの非薬物療法の代替治療へのアクセスが容易ではない。

透析を受けている人々が経験する症状と、腎臓専門医が特定する症状との間には大きな不一致があると考えられる。最近まで、臨床研究は主に数値目標や死亡などのアウトカムに焦点を当てており、症状のような患者報告アウトカムの有用性や適切さは制限されていると多くの患者が認識している可能性がある。

2018 年、KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) は透析に焦点を当てた一連のコントロヴァーシーカンファレンス(CC)を開催した。最初の 3 つの CC (透析の開始、透析モダリティの選択、アクセス、処方;透析における血圧と体液管理;家庭透析)は、腎代替療法に関する意思決定における患者の選好と人生の目標の重要性を強調した。そして 2022 年 5 月には、透析を受けている人々の症状に基づく合併症に焦点を当てた第 4 回の会議がベルリンでコロナ後初めて対面にて開催され、診断、管理、治療の最適手段を特定するために行われた(基調講演のウェビナーは <https://kdigo.org/conferences/symptom-based-complications-in->

患者個々人の症状クラスターの把握

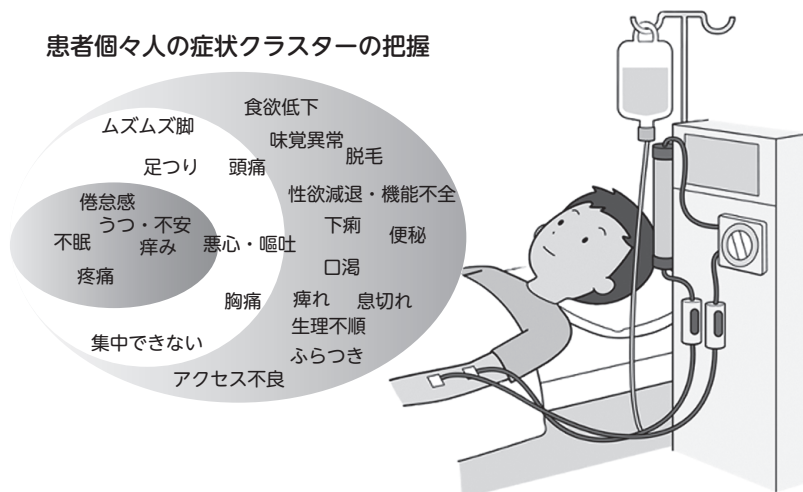


図1 血液透析患者を襲う様々な自覚症状（筆者の自作による図）

dialysis/で視聴可能）。参加者は多職種の透析チームと透析患者で構成された。

参加した透析患者（米国、英国、ドイツなど）は、症状の特定と対処に関連して2つの重要な点を指摘した。第1に、医師はしばしば透析患者に彼ら彼女らの健康状態、症状、日常機能 ADL について尋ねない。第2に、ADL や QOL に与えている症状の影響は、研究者が重視する頻度や重症度よりも患者にとって重要であるという点である。たとえば、持続的または頻繁な症状は、たまにしか起きない症状より容易に耐えられる。これらの問題を認識し、参加者は透析における症状に基づく合併症の特定と対処に関連する基本的な原則と合意点を明確にし、知識の欠如と研究の優先事項を示した。

II. 透析ケアの基本原則

1. 症状を治療するための原則は、患者の症状を個々人に合わせてアプローチする点にある。
2. 治療オプションの有無に関係なく、腎臓専門医を中心とした多職種のケアチームは、患者にとって最も重要な症状を認識し、それを解決することに注力すべきである。
3. 症状の評価と管理の戦略において、患者を取り巻く生物学的、心理的、社会的要因および現行の医療システムで利用可能な地域のリソースを考慮する必要がある。
4. 長期透析を受ける人々の症状評価と治療に取り

組むには、医療供給側と教育システムはその役割を果たし、それを実行する中で既存の臨床パスウェイ自体を改善していくことが重要。

III. 症状の特定と重要性の確立

定期的に症状をスクリーニングすることを実践すべきである。スクリーニングの主な目的は症状の特定と管理だが、治療オプションが限られている場合でも、症状を認識し、話し合うことは重要である。なぜなら、生命予後が短縮される疾患の患者にとって、聞かれ、理解されることこそが重要であり、それ自体が治療的な効果をもたらすからである⁵⁾。症状の定期的なスクリーニングは患者と医療提供者の対話を誘発し、患者にとって最も困っている症状に焦点を当てることにつながる。症状を明らかにするための単一のアプローチが存在しない場合、対話と教育を促進するために、医療提供者はオープンな形で質問して良い。「どう感じていますか?」「あなたの人生の目標にとって障害になっている症状はありますか?」「何か変化はありましたか?」「何が必要ですか?」「何が一番気になっていますか?」。透析患者が一般的に経験する症状のリストを患者に提示することで、症状の報告を適切なものにできるかもしれない。リストを提示することで、痛みや性的な症状、うつ症状など、タブー視されるかもしれない症状についても尋ねることができるということを患者に理解させる機会にもなる。

Ⅳ. 透析に関連する症状

長期透析患者が経験するとされる症状は少なくとも 30 種類ある。また、血液透析を受けている人々は平均 9 つの症状を訴えている⁶⁾。症状の負担は患者だけでなく、介護者や家族にも及ぶ。共存する傾向がある症状のクラスター（郡分け）を発見することは、臨床ケアにいくつかの潜在的な利点をもたらす。そうした利点とは、①医療提供者を患者に聞くべき隠れた症状に導く、②即応的な症状管理ではなく症状予防をサポートする、③病態生理学や治療に関する研究をガイドする（治療が複数の症状に対応する場合がある）、④経験したことがある症状を検証する、⑤症状が独立したものではなく相互連鎖的な影響をもつことを想起させる、などである。たとえば、うつ病は睡眠や食欲の変化を引き起こすし、不眠症は疼痛、不安、うつ症状の増加を結果する。さらに、うつ病と不安はしばしば共存する⁷⁾。ただし、クラスターを特定することには潜在的な欠点もある。クラスターを過剰にかつ厳密すぎて提示すると、患者の症状の報告が制約され、クラスターしない症状が無視される可能性があるので注意が必要である。

こうした症状の中でうつ病については、他の症状と比較して検証されたスクリーニングツールの使用に関するエビデンスがより充実している。うつ病と不安は、別々にまたは一緒に、患者の見方、認識、意思決定に影響を与えていることが認識されていないと考えられている。うつ病の認識の利点、薬物療法や非薬物療法の可能な利点を含めて、うつ病のスクリーニングを、PHQ9 などの定義済みのカットオフポイントを用い、潜在的なうつ病を示すための検証済みツールを使用して、すべての透析患者に提供することが推奨される⁸⁾。認知機能の患者全員へのスクリーニングについては、会議参加者の間でコンセンサスが得られなかった。多くの参加者は、そのようなアプローチを支持するためのデータが限られていると考えている。認知機能の一般的なスクリーニングに関しては、検証された評価ツールの不足、スクリーニングに際しての患者の不安、テストスコアと機能の関連の明確さ、および潜在的な介入手段の不足などが含まれる。

透析患者のアウトカムを改善するための定期的な症状評価の最適な頻度は決まっていない。1～3 カ月ごとの間隔という意見が一般的なものであった。定期的な症状スクリーニングの頻度は、ルーチンのスクリーニングか治療や介入の評価か、病状と経過、リソースの入手可能性、患者の選択および／または能力、使用されている具体的な評価ツールなど、いくつかの要因に依存する。症状評価は患者のカルテに組み込まれることが重要であり、全体的な臨床評価に統合されるようになっていること、また、腎臓専門医を含む多職種チームと患者の両方がアクセスできるようになっていることが望ましいとされた。

Ⅴ. 患者報告の結果尺度（PROM）

PROM は、臨床効果研究ですでに広く使用されている。うつ病のスクリーニングや健康関連生活の質（HRQOL）の評価など、一部は世界の一部でルーチン的に使用され、患者と医療提供者の関係を向上させ、コミュニケーションを改善し、共有意思決定をサポートすることができている⁹⁾。がんの文献では、特定の意思決定ポイントで PROM の使用をサポートするエビデンスも一部存在している。ただし現状の PROM では、症状が患者の生活に与える影響を判断するのに不十分であり、すべての優先事項を必ずしも特定できるわけではない。また、PROM による症状の検出が長期の透析において健康と福祉の有意な改善につながるというデータがまだない以上、PROM の費用対効果は現状では計算できない。この点については、現在、ランダム化試験が進行中であり、その結果が待たれる。

臨床現場で PROM を最適に活用するためには、実践とエビデンスの間のギャップを埋める必要があり、医療提供者と患者の両方から必要なリソースの価値を決定する必要がある¹⁰⁾。

透析において有用性を発揮するためには、PROM は腎不全に関連するエビデンスに基づき、リソースの負担が少なく簡潔であり、脆弱な患者（操作性が制限されている、視覚障害がある、虚弱性がある、認知機能障害がある、健康リテラシーが低い、異なる言語を話すなどの患者）にも適応できる必要がある。治療のモニタリングに使用される場合、PROM

は信頼性があり、症状の変化に対して感度がある必要がある。PROM には、PROM に含まれていない症状を明らかにするための少なくとも 1 つの自由回答形式または補完オプションを含めるべきである。PROM は研究調査のためではなく、患者の症状を把握する診療の一部であることを患者に理解してもらうことが重要である。PROM データの収集後は、患者と医療提供者の間で回答についての話し合いをするべきである。

VI. 透析処方

透析処方を個々の患者の目標に合わせることは重要だが、臨床的に有意な影響を持つ変数は明確になっていない。ただし頻回血液透析により身体症状がいくらか改善するといういくつかのエビデンスがあるが、透析の方式（血液透析または腹膜透析）が身体的または心理的な症状負担に対して有意な臨床的な影響を持つことには、良質なエビデンスはまだない¹¹⁾。

透析時間の延長が QOL の精神衛生コンポーネントに有意とはいえ不確実な臨床的利益をもたらすことが報告されている¹²⁾。

VII. 非薬物療法的アプローチ

非薬物療法的介入には認知行動療法や他の形態の心理療法、社会的な支援や同僚の支援、運動、食事や住居の不安定性などの社会経済的要因への対応、マインドフルネス、または瞑想なども含まれる。非薬物療法的アプローチにはいくつかの有利な特徴がある。これには、ほとんどまたはまったく副作用がなく、薬物との相互作用の可能性がなく、提供方法やアクセス性（透析間でも）の柔軟性があり、多剤投与の負担が軽減されるという点が含まれる。これらの多くの介入は一般集団でのエビデンスに限定されるが、透析患者におけるほとんどの非薬物療法的介入の効果、アクセス性、受容性に関するエビデンスは限られている¹³⁾。

既存のエビデンスは、認知行動療法などの心理的介入がうつ病の緩和に有効であることを示している¹⁴⁾。

ただし、物理的な問題やリソースの問題が行動療

法へのアクセスを制限する場合もあることが認識されている。小規模研究の結果からは、マインドフルネスや音楽、スピリチュアルな介入がうつ病症状の発生率を低下させる可能性が示唆されている¹⁵⁾。

限られたエビデンスは、マニュアル式の指圧が疲労とうつ病の補助療法として短期的な利益をもたらすことを示唆している¹⁶⁾。

メタアナリシスからの中程度の質のエビデンスは、有酸素運動が血液透析におけるうつ病症状負担を減少させることを示している¹⁷⁾。

したがって、透析を受ける人々の能力に応じて、有酸素運動を利用することがサポートされている。小規模研究のシステマティックレビューからのエビデンスは混合されているが、有酸素運動が血液透析を受ける人々の不安症状も改善する可能性があることを示唆している。また、音楽療法による動脈静脈フィスチュラの穿刺時の痛みの軽減についてのエビデンスもある¹⁸⁾。

VIII. 薬物療法的アプローチ

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）は一般集団におけるうつ病の管理に重要な役割を果たしている。しかし、血液透析患者において、SSRI を使用した既存の小規模な無作為化プラセボ対照試験はプラセボと比較して一貫した利益を示しておらず、特に胃腸系副作用が増加していることが報告されている。腹膜透析における SSRI の使用に関する無作為化対照臨床試験は存在せず、腎不全患者における不安の薬物療法についても取り組まれていない¹⁹⁾。

腎不全患者における SSRI の使用に関しては、さらなるエビデンスが必要である。SSRI は副作用プロファイルのため、処方する際には注意が必要。脆弱な患者における向精神薬の処方に関する原則は、腎不全にも適用される。効力と安全性を最優先に、治療的範囲未満の投与量を注意深く増量することが求められる。腎不全における QT 延長と代謝に関する薬物の特性も考慮すべきである²⁰⁾。

IX. システムアプローチと体制

医療体制は、患者にとって納得できる症状評価、

管理戦略、およびリソースを提供する必要がある。医療体制の観点から見ると、症状評価と治療のための活動は、患者—医療提供者間の経験、プログラムの改善、および集団の健康、といったカテゴリに分類される。実施のための主要なプロセスには、症状を明らかにすること、評価、治療、および医療提供者によるフォローアップも含まれる。すでに記したが、プロセスとアウトカムそれぞれのメトリクスに含まれることになる。プロセスメトリクスは、症状評価と管理プログラムが計画通りに実施されたかどうかを測定し、プログラムへの参加を希望する患者の割合やプログラムの完了率などを評価する。アウトカムメトリクスは、短期および長期の両方に適用され、患者アウトカムだけでなく、医療労働リソースへの影響にも焦点を当てるべきである。健康関連 QOL は、症状改善プログラムの効果評価のために行えるアウトカムメトリクスである。ケアモデルは、各国の医療システムに柔軟に適応可能である必要がある。

X. 将来の展望

症状の管理は腎不全における研究の優先事項とすべきである。研究は、設計から実施および一般化に至るまで、特に設計と開発に焦点を当て、すべての段階で関係者を巻き込む必要がある。関係者には、患者、介護パートナー、家族、透析クリニックのスタッフ、腎臓専門医療チームのメンバー、トレー

ナー、透析プロバイダー、支払い機関などが含まれる。症状評価を用いた試験には、SWIFT74, SMaRR T-HD75, EMPATHY76, HOPE (ClinicalTrials.gov NCT04571619), SLEEP-HD77, および TACCcare78 が進行中である。また、患者が報告する症状を特徴付けるための遺伝子型およびバイオマーカー解析も進行中である²¹⁾。

幸いにも、透析は新しい治療法の効果を評価するために最適な環境となっている。透析患者個人が医療提供者やシステムとの頻繁なやり取りを行うため、研究や臨床ケアの両方で効果を評価することが可能となっている。無作為化比較試験は臨床研究のゴールドスタンダードとされていますが、実世界のデータとエビデンスを活用して介入の効果に関する意思決定をサポートすることも可能となる。特に、症状改善戦略の相対的な効果については、患者にとって最も関連性の高いアウトカム（全体的な症状に伴う負荷、身体機能、HRQOL など）への影響について注意を向ける必要がある。

XI. あとがき

本レポートは KDIGO Controversy Conference 透析シリーズの 4 番目のカンファレンス報告を著者の 1 人として in press の段階で翻訳してまとめたもので、第 54 回九州人工透析研究会総会にて発表した内容の一部である。カンファレンスレポートの全文は Kidney International に掲載された²²⁾。

【参考文献】

- 1) Flythe JE, Hilliard T, Castillo G, et al. Symptom prioritization among adults receiving in-center hemodialysis: a mixed methods study. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 735-745
- 2) Palmer S, Vecchio M, Craig JC, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. Kidney Int 2013; 84: 179-191.
- 3) Weisbord SD, Mor MK, Sevic MA, et al. Associations of depressive symptoms and pain with dialysis adherence, health resource utilization, and mortality in patients receiving chronic hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 1594-1602.
- 4) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1089-1096.
- 5) Ingersoll LT, Saeed F, Ladwig S, et al. Feeling heard and understood in the hospital environment: benchmarking communication quality among patients with advanced cancer before and after palliative care consultation. J Pain Symptom Manage 2018; 56: 239-244
- 6) Weisbord SD, Fried LF, 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.

- 7) Cukor D, Donahue S, Tummalapalli SL, et al. Anxiety, comorbid depression, and dialysis symptom burden. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17: 1216-1217.
- 8) Kondo K, Antick JR, Ayers CK, et al. Depression screening tools for patients with kidney failure: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1785-1795.
- 9) Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier - the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1309-1312.
- 10) Boyce MB, Browne JP, Greenhalgh J. The experiences of professionals with using information from patient-reported outcome measures to improve the quality of healthcare: a systematic review of qualitative research. *BMJ Qual Saf* 2014; 23: 508-518.
- 11) Bonenkamp AA, van Eck van der Sluijs A, Hoekstra T, et al. Health-related quality of life in home dialysis patients compared to in-center hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med* 2020; 2: 139-154.
- 12) Jardine MJ, Zuo L, Gray NA, et al. A trial of extending hemodialysis hours and quality of life. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1898-1911.
- 13) Wang Y, Lin H, Wang L, et al. Clinical observation on the nursing effect of mindfulness-based stress reduction combined with solution-focused brief therapy in uremic peritoneal dialysis patients and influence on nutritional status. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 3751585
- 14) Duarte PS, Miyazaki MC, Blay SL, et al. Cognitive-behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76: 414-421.
- 15) Razzera BN, Adamoli AN, Ranheiri MF, et al. Impacts of mindfulness-based interventions in people undergoing hemodialysis: a systematic review. *J Bras Nefrol* 2022; 44: 84-96
- 16) Kim KH, Lee MS, Kim TH, et al. Acupuncture and related interventions for symptoms of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: Cd009440.
- 17) Hargrove N, El Tobgy N, Zhou O, et al. Effect of aerobic exercise on dialysis-related symptoms in individuals undergoing maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 560-574.
- 18) Inayama E, Yamada Y, Kishida M, et al. Effect of music in reducing pain during hemodialysis access cannulation: a crossover randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022.
- 19) Mehrotra R, Cukor D, Unruh M, et al. Comparative efficacy of therapies for treatment of depression for patients undergoing maintenance hemodialysis: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2019; 170: 369-379.
- 20) Assimon MM, Brookhart MA, Flythe JE. Comparative cardiac safety of selective serotonin reuptake inhibitors among individuals receiving maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30: 611-623.
- 21) Cashion AK, Gill J, Hawes R, et al. National Institutes of Health Symptom Science Model sheds light on patient symptoms. *Nurs Outlook* 2016; 64: 499-506.
- 22) Mehrotra R, Davison SD, Farrington K, et al. Managing the Symptom Burden Associated with Long-Term Dialysis: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* (2023) 104, 441-454