

血液透析患者の生命予後決定因子

中井 滋¹⁾、新里高弘¹⁾、前田憲志¹⁾
山崎親雄²⁾、土屋 隆²⁾、平沢由平²⁾

〔要約〕

日本透析医会の災害時救急透析医療システムに登録されている血液透析患者30,804名のデータを用いて、日常的に測定されている種々のパラメータと1年間の生命予後との関係について、糖尿病患者と非糖尿病患者をそれぞれ別々に比例ハザードモデルを用いて解析した。生命予後要因として解析されたパラメータは、透析前血清クレアチニン濃度、血清総タンパク濃度、TIBC、血清コレステロール濃度、ヘマトクリット値、心胸比、及びHbA_{1c}である。解析の結果、非糖尿病性腎症患者の有意な生命予後決定因子は、12mg/dl未満の透析前血清クレアチニン濃度、150 μ g/dl未満のTIBC、6g/dl未満又は8g/dl以上の血清総蛋白濃度、150mg/dl未満の血清総コレステロール濃度、30%未満のヘマトクリット、及び50%以上の心胸比であった。

一方、糖尿病性腎症患者の有意な生命予後決定因子は、9mg/dl未満の透析前血清クレアチニン濃度、150 μ g/dl未満のTIBC、6g/dl未満又は8g/dl以上の血清総蛋白濃度、20%未満のヘマトクリット、及び55%以上65%未満の心胸比であった。

〔目的〕

我が国の透析患者の中で糖尿病性腎症を導入原疾患とする透析患者（以下、糖尿病患者）は毎年直線的に増加している¹⁾。従って糖尿病患者の適切な管理が今後ますます重要になると考

えられる。糖尿病は全身疾患であるので、糖尿病の透析患者の管理には非糖尿病の透析患者にはない配慮が必要であると考えられる。Lowrieらは日常的に測定される様々なパラメータと透析患者の生命予後との関係について報告している²⁾。しかし、この報告では糖尿病患者の生命予後要因と非糖尿病患者の生命予後要因が同一であるとする仮定に基づいている。従ってこの報告の結果は糖尿病患者の生命予後要因を必ずしも反映していない可能性がある。

さらにアメリカ人と日本人の間には人種の違いもあるので彼らの報告をそのまま日本の糖尿病患者に当てはめるのは適当ではないかもしれない。この研究の目的は、日本透析医会の災害時救急透析医療システムに登録されている患者のデータを用いて、日常測定される様々なパラメータが日本の透析患者の生命予後に与える影響を、糖尿病患者と非糖尿病患者についてそれぞれ別々に明らかにすることである。

〔対象〕

解析の基となるデータベースとして、日本透析医会の災害時救急透析医療システムに登録されている約32,672の透析患者のデータを用いた。このうち解析の対象としたのは1990年に透析を施行されており、且つ治療方法が血液透析であった患者30,804名である（表1、表2）。

1) 名古屋大学医学部附属病院分院内科

2) 日本透析医会

〔方法〕

上記の患者を対象に以下に掲げる諸因子と1990年から1991年までの1年間の生命予後との関連を解析した。解析した生命予後決定因子は、透析前血清クレアチニン濃度、透析前総蛋白濃度、透析前TIBC、透析前血清総コレステロール濃度、透析前ヘマトクリット、及び心胸比である。糖尿病患者に関しては更にHbA_{1c}についても解析した。それぞれの要因と生命予後との関係の解析には比例ハザードモデル³⁾を用いた。

生命予後要因の解析は2段階に分けて行われた。第1に、上述の対象患者全体に対して基礎的な生命予後要因である性別、年齢及び糖尿病と生命予後との関係を解析した。次に、糖尿病患者、非糖尿病患者のそれぞれを別々にして、前述の各検査データと生命予後との関係を解析した。この解析には、性、年齢、及び各検査データを予後要因とする比例ハザードモデルを用いた。年齢と生命予後との間にはlog-linearな関係が存在すると仮定して解析した。その他の各パラメータは生命予後との関係に応じて3群から6群に層別化された上で解析された。

〔結果〕

1) 基礎的な生命予後要因 (表3)

対象患者全体に対する性別、年齢、及び糖尿病のみを生命予後要因とする比例ハザードモデルによる解析の結果、女性は男性よりも低リスクであり、男性に対する女性の相対危険度は0.722倍であった。また、年齢が10歳増加する毎の相対危険度は1.913倍であった。性別及び年齢の与える影響が補正された上でも糖尿病患者は非糖尿病患者に対して2.082倍のリスクを負っていることが明らかとなった。

2) その他の生命予後要因

1. 非糖尿病患者 (表4)

a. 透析前血清クレアチニン濃度 (図1)

12mg/dl未満の透析前血清クレアチニン

濃度において1年間の死亡に対するリスクは増加していた。

b. 血清総蛋白濃度 (図2)

血清総蛋白濃度はその値が6g/dl未満と値が低くても、また8g/dl以上と極端に値が高くても1年間の死亡に対してリスクとなることが明らかとなった。

c. TIBC (図3)

150 μ g/dl未満の低いTIBC値は1年間の死亡に対する有意なリスクとなることが明らかとなった。一方、500 μ g/dl以上の高い値は有意なリスクとはならなかった。

d. 血清総コレステロール濃度 (図4)

150mg/dl未満の低い総コレステロール濃度は1年間の死亡に対する有意なリスクであることが明らかとなった。しかし、一般の健常人ではリスクになるとされる300mg/dl以上の高い総コレステロール濃度は有意なリスクとはならなかった。

e. ヘマトクリット (図5)

30%未満のヘマトクリット値では、その値が30%を下回って低くなるほど1年間の死亡に対するリスクは有意に増加していた。

f. 心胸比 (図6)

心胸比が50%以上になると値が大きいほど1年間の死亡に対するリスクは増加していた。

2. 糖尿病患者 (表5)

a. 透析前血清クレアチニン濃度 (図7)

糖尿病患者では、9mg/dl未満の血清クレアチニン濃度において1年間の死亡に対するリスクは有意に増加していた。

b. 血清総蛋白濃度 (図8)

糖尿病患者においても非糖尿病患者と同様に血清総蛋白濃度が6g/dl未満と値が低くても、また8g/dl以上と極端に値が高くても1年間の死亡に対して有意なリスクとなることが明らかとなった。

c. TIBC (図9)

糖尿病患者においても、150 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満の低いTIBC値が1年間の死亡に対する有意なリスクとなることが明らかとなった。一方、500 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の高い値は有意なリスクとはならなかった。

d. 血清総コレステロール濃度 (図10)

糖尿病患者においては血清総コレステロール濃度は1年間の生命予後に対する有意なリスクにはならなかった。

e. ヘマトクリット (図11)

糖尿病患者ではヘマトクリットが20%未満においてその値が低いほど死亡に対する相対危険度は有意に増加していた。

f. 心胸比 (図12)

糖尿病患者では、心胸比が55%を上回ると1年間の死亡に対する相対危険度が有意に増加していた。しかし、心胸比が65%以上では有意な相対危険度は得られなかった。

g. HbA_{1c} (図13)

HbA_{1c}は過去2～3ヵ月間の血糖値を反映する指標であり、糖尿病患者の血糖値の管理状態を測る際に有用な指標である。糖尿病患者についてHbA_{1c}の値が1年間の生命予後に与える影響を解析した結果、この値が10%以上と極端に高い値を示す患者は1年間の死亡に対するリスクが有意に高いことが明らかとなった。

[考察]

1. 基礎的な予後要因解析

1992年12月31日現在の資料を解析した透析医学会統計調査委員会の報告⁴⁾では、1991年に週3回の透析(血液透析、血液濾過、血液透析濾過、血液吸着透析、家庭血液透析)を施行されていた透析歴2年以上の患者に対して、今回の解析とほぼ同様の手法を用いて性、年齢及び糖尿病が1年間の生命予後に与える影響が解析さ

れている。表6に示すようにこの報告に記載されている性、年齢、及び糖尿病の相対危険度の値と、今回の解析で求められたそれぞれの要因の相対危険度の値とはほとんど一致する。従って、今回の解析結果は、日本全国の透析患者の実態をほぼ反映していると考えられる。

糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて1年間の死亡に対するリスクは約2倍であった。糖尿病は全身疾患であり種々の合併症を併発しやすいため死亡のリスクが高いものと考えられる。加齢とともに死亡のリスクが増加するのは当然である。性別に関するリスクでは、男性に比して女性のほうがリスクが低い結果が得られている。この理由は不明である。しかし、日本透析医学会の報告⁴⁾でも、またLowrieらの報告²⁾でも女性は男性に比べリスクが低いことが報告されており、今回の結果はこれらの報告に一致する。

2. その他の予後要因解析

1) 非糖尿病患者について

透析前血清クレアチニン濃度は患者の筋肉量を主に反映すると考えられ、透析患者の栄養状態を表す指標のひとつでもある。そして、透析前血清クレアチニン濃度が透析患者の生命予後と密接に関係することはすでにLowrieらにより報告されている²⁾⁵⁾。今回の解析においても透析前血清クレアチニン濃度は生命予後と極めて強く関係しており、12mg/dl未満から値が低いほど死亡に対するリスクは増加していた。これは患者の筋肉量が生命予後に影響することを示しているのかもしれない。

内蔵蛋白量を反映する指標と考えられる血清アルブミン濃度は、透析前血清クレアチニン濃度とともに透析患者の生命予後と強く関連する指標のひとつである²⁾⁵⁾。今回解析に使用したデータベースには血清アルブミン濃度が記載されていないため、今回の解析では血清アルブミン濃度が生命予後に与える影響を解析することはできなかった。しかし、今

回の解析では血清アルブミンの代わりに、血清総蛋白濃度及びTIBCと生命予後との関係を解析することができた。解析の結果、正常以下に低い血清総蛋白濃度及びTIBCは有意な死亡のリスクとなることが示された。血清総蛋白濃度やTIBCが正常以下に低い患者は、血清アルブミン濃度が低い患者と同様に、内蔵蛋白に不足を来すほどのかなり重い低栄養状態にあると考えられるかもしれない。従って、今回の結果は内蔵蛋白が枯渇するほどの低栄養状態にある患者の死亡するリスクが高いことを示しているのかもしれない。一方、血清総蛋白濃度が8 g/dl以上と正常以上に血清総蛋白濃度が高い患者も死亡に対するリスクが高かった。この理由は不明である。

血清総コレステロール濃度も透析患者の栄養状態を反映する指標のひとつである。今回の解析では、血清総コレステロール濃度が150 mg/dl未満の患者の死亡のリスクが有意に高かった。この結果も血清クレアチニン濃度や血清総蛋白濃度などともに患者の低栄養状態が生命予後に大きく影響することを示していると考えられる。健常者では高い血清総コレステロール濃度は動脈硬化などの原因となり、生命予後のリスクファクターとされている。

しかし、今回の解析では高い総コレステロール濃度は透析患者の生命予後のリスクとはならないことが示された。この理由は不明であるが、透析患者の生存期間が健常者に比べて短いために高い血清総コレステロール濃度の悪影響が出にくいかもしれない。Degouletらも透析患者の生命予後要因に関する研究の中で低い血清総コレステロール濃度が生命予後のリスクとなることを報告している⁶⁾。

ヒトエリスロポエチン製剤の開発により、透析患者の貧血は著しい改善を見ている⁷⁾。今回の解析の結果、ヘマトクリットもまた生命予後に密接に関連するパラメータであり、

ヘマトクリット30%未満ではその値が低いほど死亡に対するリスクが高いことが明らかとなった。この結果は、透析患者のヘマトクリットは30%以上に維持されるべきであることを示しているのかもしれない。

心胸比は主に透析患者のdry weightを決定する際に重要視される指標である。今回の解析の結果、心胸比は患者の生命予後にも密接に関係しており、心胸比が50%以上の患者は、その値が大きいほど死亡に対するリスクが高いことが明らかとなった。この結果は、大きな心胸比によって表されるvolume overloadが患者の生命予後に悪影響を与えることを示しているのかもしれない。

2) 糖尿病患者について

9mg/dl未満の低い血清クレアチン濃度、6g/dl未満の低い総蛋白濃度、150 μ g/dl未満のTIBC、及び150mg/dl未満の低い総コレステロール濃度は、糖尿病患者においても非糖尿病患者と同様に1年間の死亡に対する有意なリスクファクターであった。これらの指標はいずれも、患者の栄養状態が不良であることを示唆していると考えられる。従って、この結果は糖尿病患者においても非糖尿病患者と同様に低栄養状態が生命予後に悪影響を及ぼすことを示していると考えられる。

透析医学会では日本全国の透析患者の調査データに基づいて、urea kinetics から導かれるパラメータであるKt/Vやprotein catabolic rate (PCR)などのパラメータが1年間の生命予後に与える影響を、糖尿病患者と非糖尿病患者をそれぞれ別々に解析している⁴⁾。この解析の中で、0.9g/kg/day未満の低すぎるPCRは糖尿病患者の死亡のリスクとなることが報告されている。

PCRは透析患者の蛋白摂取量をほぼ正確に反映する指標であり、患者の栄養状態を反映する指標のひとつである。従って、この日本

透析医学会の解析結果も不良な栄養状態が糖尿病患者の死亡のリスクとなることを示していると考えられ、今回の解析で得られた結果に一致する。

さらに、日本透析医学会の報告では、1.3g/kg/day以上の高すぎるPCRは非糖尿病患者においては死亡のリスクとならなかったのに対して、糖尿病患者では有意な死亡のリスクとなったことを報告している。そして、蛋白摂取量と摂取カロリーが強く相関することから、糖尿病の透析患者は食事の摂取量が多すぎること生命予後に対して悪影響を与える可能性のあることを示唆している。

今回の解析の結果、HbA_{1c}濃度が10%以上である患者は1年間の死亡のリスクが有意に高いことが明らかとなった。もし、10%以上のHbA_{1c}が過剰なカロリー摂取を示しているとするならば、この結果は、過剰なカロリー摂取が死亡のリスクとなる可能性を指摘した透析医学会の解析結果と一致する結果であると言えるかもしれない。しかしながら今回の解析では、HbA_{1c}以外にはカロリー摂取が多すぎることが糖尿病患者の生命予後に対するリスクとなることを示唆する結果は得られなかった。

糖尿病患者においても非糖尿病患者と同様に55%以上且つ65%未満の心胸比は死亡の有意なリスクであった。しかし、非糖尿病患者においては死亡の有意なリスクであった50%以上55%未満、及び65%以上の心胸比は、糖尿病患者においては死亡の有意なリスクではなかった。この他にも、9mg/dl以上12mg/dl未満の透析前血清クレアチニン濃度、150mg/dl未満の血清総コレステロール濃度、及び25%以上のヘマトクリットなども、非糖尿病患者においては死亡の有意なリスクであったにもかかわらず、糖尿病患者においては死亡の有意なリスクではなかった。

非糖尿病患者に対して死亡の有意なリスクであった要因が、糖尿病患者においては有意なリスクとならなかった理由は不明であるが、以下の理由が考えられるかもしれない。第一の理由として糖尿病患者と非糖尿病患者のサンプルサイズの違いが結果に影響した可能性が考えられる。今回解析の対象とした糖尿病患者は4,139名であり、非糖尿病患者の26,665名の約6分の1である。すなわち、糖尿病患者のサンプルサイズは非糖尿病患者に比べて極めて小さい。従って、今回の解析対象となった糖尿病患者の統計学的な検出力は非糖尿病患者に比べてかなり小さいと考えられる。二つ目の理由として、糖尿病患者は糖尿病という生命予後に強い影響力をもつ生命予後要因を既に背負っているために、糖尿病以外の予後要因が生命予後に与える影響が相対的に小さくなってしまった可能性が考えられる。恐らく以上の二つの理由のために、非糖尿病患者においては有意なリスクとなった要因が糖尿病患者において有意なリスクとならなかったのではないかと考えられる。

従って、非糖尿病患者においては有意なリスクとなったにもかかわらず糖尿病患者においては有意なリスクとならなかった要因は、糖尿病患者において生命予後に影響しないと考えるべきではなく、むしろ非糖尿病患者と同様に生命予後に影響する可能性があると考えられるべきではないと思われる。

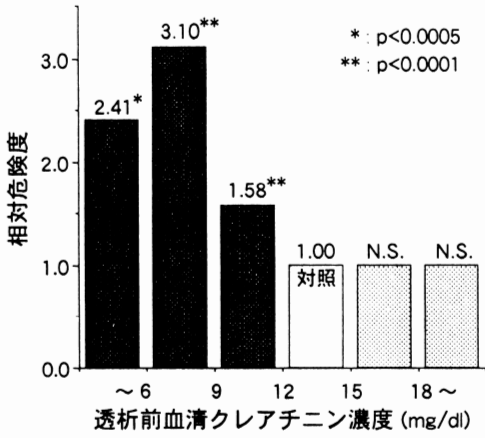


図1 透析前血清クレアチニン濃度の相対危険度
～非糖尿病患者～

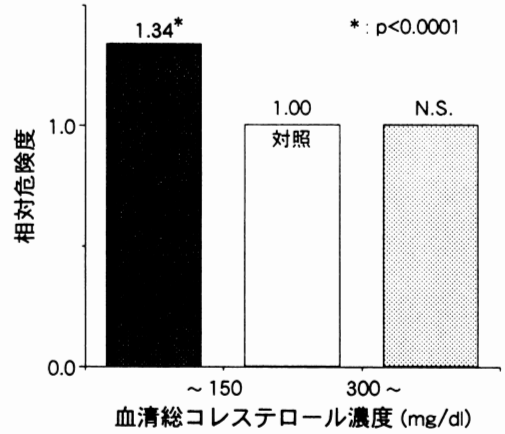


図4 血清総コレステロール濃度の相対危険度
～非糖尿病患者～

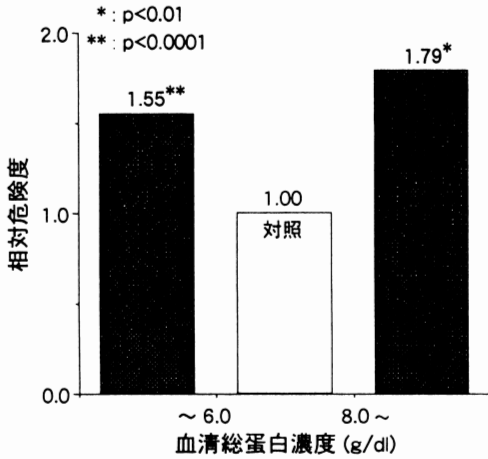


図2 血清総蛋白濃度の相対危険度
～非糖尿病患者～

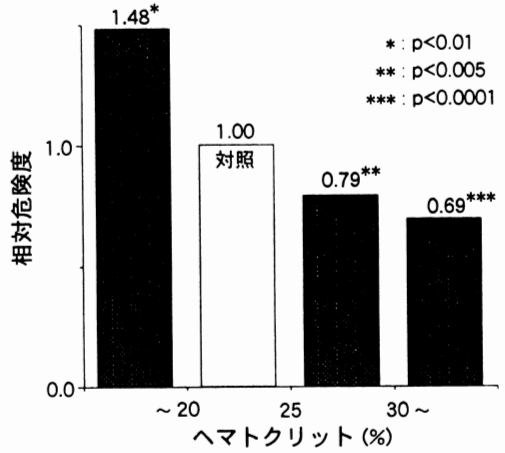


図5 ヘマトクリットの相対危険度
～非糖尿病患者～

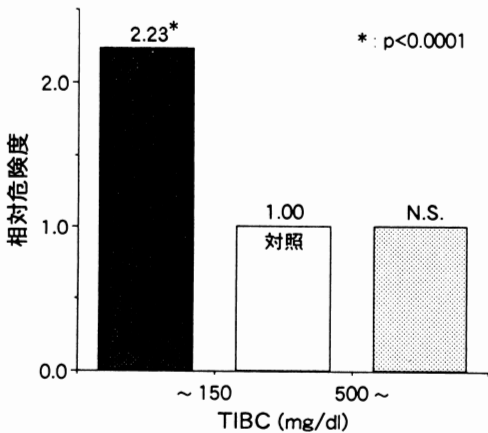


図3 TIBCの相対危険度
～非糖尿病患者～

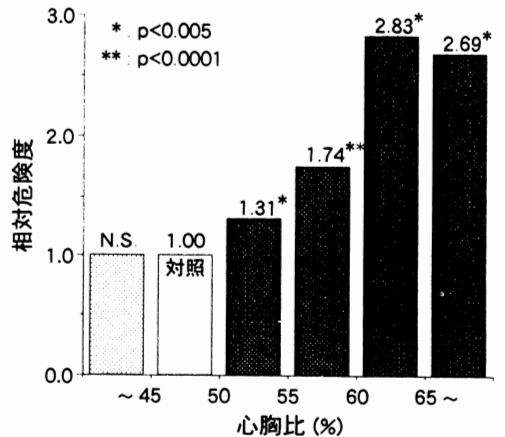


図6 心胸比の相対危険度
～非糖尿病患者～

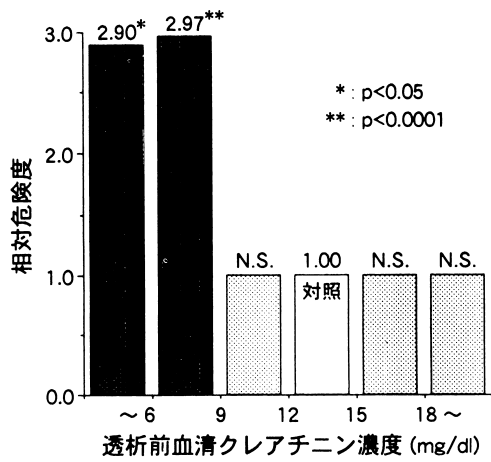


図7 透析前血清クレアチニン濃度の相対危険度
～糖尿病患者～

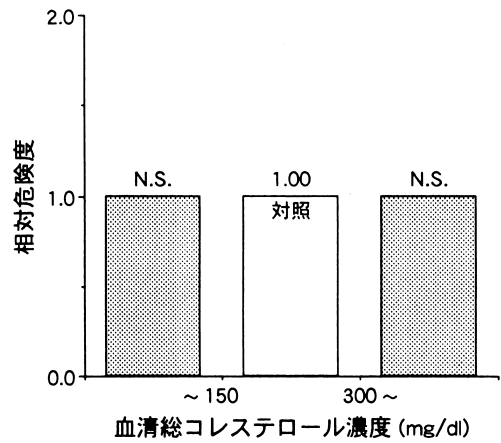


図10 血清総コレステロール濃度の相対危険度
～糖尿病患者～

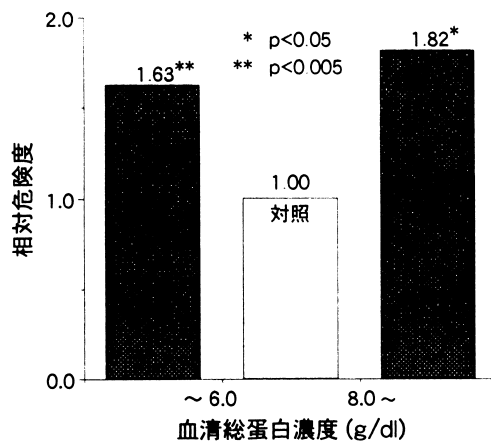


図8 血清総蛋白濃度の相対危険度
～糖尿病患者～

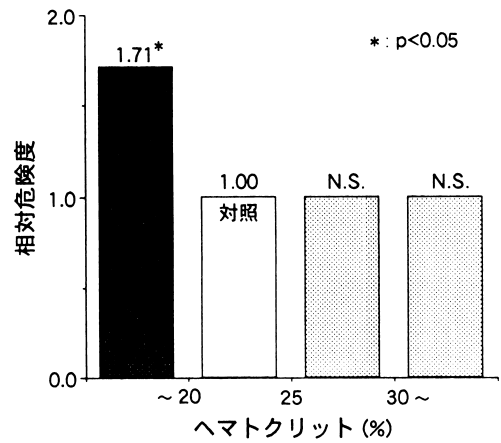


図11 ヘマトクリットの相対危険度
～糖尿病患者～

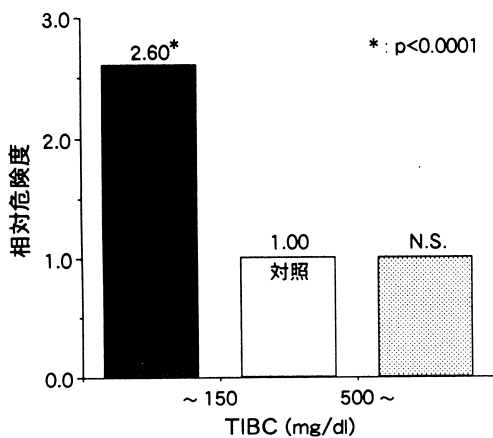


図9 TIBCの相対危険度
～糖尿病患者～

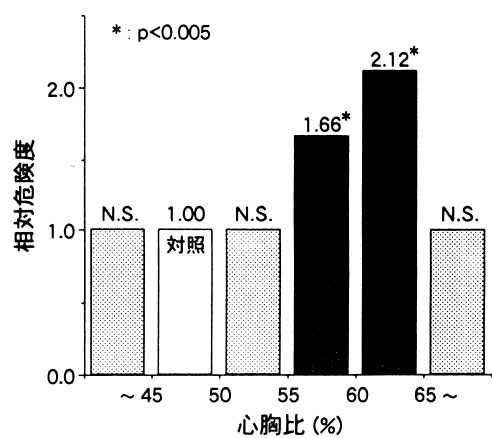


図12 心胸比の相対危険度
～糖尿病患者～

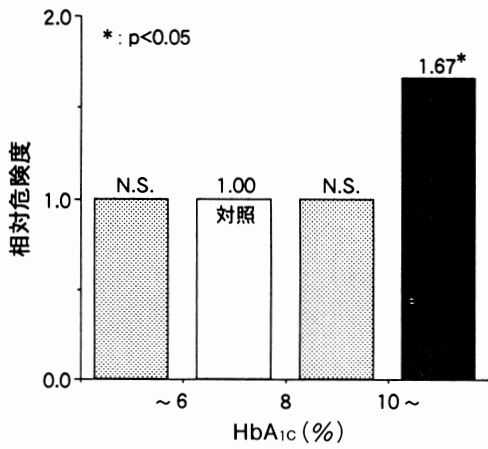


図13 HbA_{1c}の相対危険度
～糖尿病患者～

表1 解析対象患者

性別	男性	17,927名
	女性	12,690名
	記載なし	187名
原疾患	糖尿病	4,139名
	非糖尿病	26,665名
合計		30,804名

表2 各パラメータの平均値

	平均値	±標準偏差
年齢	54.0	±12.9歳
透析歴	5.9	±4.9 年
透析前血清クレアチニン濃度	12.1	±3.0 mg/dl
血清総蛋白濃度	6.7	±0.6 g/dl
TIBC	253	±69 μg/dl
血清総コレステロール濃度	164	±42 mg/dl
透析前血清リン濃度	5.8	±1.7 mg/dl
ヘマトクリット	27.5	±5.0 %
心胸比	49.2	±8.3 %
HbA _{1c} *	7.1	±1.9 %

*：糖尿病患者のみ

表3 基礎的な生命予後要因

生命予後要因	相対危険度	95%信頼区間	p-value
性別			

男性	1		対照
女性	0.722	0.641～0.812	<0.0001
年齢			
(10歳増加毎)	1.913	1.801～2.004	<0.0001
原疾患			
非糖尿病	1		対照
糖尿病	2.082	1.837～2.361	<0.0001

表4 非糖尿病患者の生命予後要因

生命予後要因	相対危険度	95%信頼区間	p-value
透析前血清クレアチニン濃度 (mg/dl)			
0 ≤ < 6	2.410	1.475～3.940	0.0005
6 ≤ < 9	3.103	2.425～3.970	<0.0001
9 ≤ < 12	1.576	1.290～1.926	<0.0001
12 ≤ < 15	1		対照
15 ≤ < 18	n. s.		n. s.
18 ≤	n. s.		n. s.
血清総蛋白濃度 (g/dl)			
0 ≤ < 6	1.553	1.296～1.861	<0.0001
6 ≤ < 8	1		対照
8 ≤	1.790	1.159～2.764	0.0086
TIBC (μg/dl)			
0 ≤ < 150	2.230	1.628～3.055	<0.0001
150 ≤ < 500	1		対照
500 ≤	n. s.		n. s.
血清総コレステロール濃度 (mg/dl)			
0 ≤ < 150	1.335	1.162～1.533	<0.0001
150 ≤ < 300	1		対照
300 ≤	n. s.		n. s.
透析前血清リン濃度 (mg/dl)			
0 ≤ < 4	1.331	1.120～1.582	0.0012
4 ≤ < 10	1		対照
10 ≤	1.895	1.250～2.873	0.0026
ヘマトクリット (%)			
0 ≤ < 20	1.479	1.100～1.987	0.0095
20 ≤ < 25	1		対照
25 ≤ < 30	0.790	0.673～0.927	0.0039
30 ≤	0.694	0.576～0.836	<0.0001

心胸比 (%)			
0 ≤ < 45	n. s.		n. s.
45 ≤ < 50	1		対照
50 ≤ < 55	1.311	1.092~1.575	0.0038
55 ≤ < 60	1.743	1.410~2.155	<0.0001
60 ≤ < 65	2.833	2.185~3.672	<0.0001
65 ≤	2.688	1.769~4.083	<0.0001

心胸比 (%)			
0 ≤ < 45	n. s.		n. s.
45 ≤ < 50	1		対照
50 ≤ < 55	n. s.		n. s.
55 ≤ < 60	1.664	1.182~2.343	0.0035
60 ≤ < 65	2.115	1.280~3.497	0.0035
65 ≤	n. s.		n. s.

表5 糖尿病患者の生命予後要因

生命予後要因	相対危険度	95%信頼区間	p-value
透析前血清クレアチニン濃度 (mg/dl)			
0 ≤ < 6	2.897	1.286~6.529	0.0103
6 ≤ < 9	2.968	1.964~4.487	<0.0001
9 ≤ < 12	n. s.		n. s.
12 ≤ < 15	1		対照
15 ≤ < 18	n. s.		n. s.
18 ≤	n. s.		n. s.

血清総蛋白濃度 (g/dl)			
0 ≤ < 6	1.626	1.202~2.200	0.0016
6 ≤ < 8	1		対照
8 ≤	1.818	1.041~3.176	0.0356
TIBC (μg/dl)			
0 ≤ < 150	2.598	1.678~4.022	<0.0001
150 ≤ < 500	1		対照
500 ≤	n. s.		n. s.

血清総コレステロール濃度 (mg/dl)			
0 ≤ < 150	n. s.		n. s.
150 ≤ < 300	1		対照
300 ≤	n. s.		n. s.

透析前血清リン濃度 (mg/dl)			
0 ≤ < 4	1.745	1.366~2.229	<0.0001
4 ≤ < 10	1		対照
10 ≤	n. s.		n. s.

ヘマトクリット (%)			
0 ≤ < 20	1.712	1.065~2.751	0.0263
20 ≤ < 25	1		対照
25 ≤ < 30	n. s.		n. s.
30 ≤	n. s.		n. s.

HbA1c (%)			
0 ≤ < 6	n. s.		n. s.
6 ≤ < 8	1		対照
8 ≤ < 10	n. s.		n. s.
10 ≤	1.665	1.052~2.635	0.0296

表6 日本透析医学会の報告による基礎的な予後要因の相対危険度

生命予後要因	相対危険度	95%信頼区間	p-value
性別			
男性	1		対照
女性	0.76	0.70~0.83	<0.0001
年齢			
(10歳増加毎)	1.97	1.90~2.04	<0.0001
原疾患			
非糖尿病	1		対照
糖尿病	2.03	1.85~2.22	<0.0001

[参考文献]

- 1) 日本透析療法学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況（1992年12月31日現在）。日本透析療法学会統計調査委員会，名古屋，1993
- 2) Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 15(5): 458-482, 1990.
- 3) SAS Technical Report J-117, SAS/STAT Software: LIFETEST, PHREG Procedure Release 6.04, 6.07. p55-92, 東京, SAS, 1993.
- 4) 日本透析療法学会統計調査委員会：わが国の慢性

透析療法の現況（1992年12月31日現在）．透析会誌27(1): 1-20, 1994

- 5) Lowrie EG, Lew NL, Huang WH: Race and diabetes as death risk predictors in hemodialysis patients. Kidney Int 42 (suppl. 38): s22-s31, 1992.
- 6) Degoulet P, Reach I, Aimè F, Rioux P, Jacobs C, Legrain M : Risk factors in chronic haemodialysis. Proc EDTA 17: 149-154, 1980.
- 7) 日本透析療法学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況（1990年12月31日現在）．日本透析療法学会統計調査委員会，名古屋，1991