

DOPPS 最近の話題

秋澤忠男 J-DOPPS 研究会

和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター

key words : DOPPS, 予後, 入院, QOL, ブラッドアクセス

要旨

Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS) は血液透析患者の予後向上を目指した国際的共同研究で, 本研究により予後を規定する様々な要因が明らかにされた. 本研究の成果をわが国の透析医療にいかに取り入れ, 透析医療の向上を図るかが現在問われている課題である.

はじめに

DOPPS は血液透析患者を対象に, 治療方法の予後 (outcome) に与える影響を前向きに検討し, 予後を最も良好に保つ治療・管理方法を究明することを目的に実施された国際的な共同研究である. 本試験は観察研究であり, いかなる治療的介入も行っていない. 1996年から開始されたこの研究も, DOPPS phase I (1996~2001), DOPPS phase II (2002~2004) へと研究が進み, 現在 DOPPS phase III への準備と移行が進められている.

1 DOPPS の組織

米国のミシガン大学に隣接する University Renal Research and Education Association (URREA) に研究を企画し統括する Study Coordinating Committee を置き, 下部組織として Steering Committee, ないし Advisory Board が米国, 日本, ヨーロッパ, 豪州・ニュージーランドの各地域に設置されている.

さらに URREA 内には DOPPS Coordinating Center が置かれ研究の実務を統括している.

DOPPS phase I の研究参加国は, 日米欧 (英, 仏, 伊, 独, スペイン) の計 7 ヶ国であったが, 2002 年から開始された DOPPS phase II では, カナダ, スウェーデン, オランダ, 豪州, ニュージーランドの国々と地域が加わり, 計 12 ヶ国に拡大された.

2 DOPPS の研究方法

血液透析患者の予後には年齢, 性, 原疾患, 透析歴, 併存疾患などの患者背景に加え, 透析方法や併用療法などの治療形態が大きな影響を及ぼす. 患者背景には医療により変化を加えることは事実上困難であるのに対し, 治療形態には様々な改良や工夫を凝らすことが可能である. DOPPS の最大の目的はこの治療形態や様式の予後に及ぼす影響を解明し, 血液透析患者に最適の治療・管理形態を明らかにすることである. DOPPS では生存率, 入院率, QOL, 血管アクセスの予後の 4 点を患者予後の指標に設定している¹⁾.

研究にあたっては, DOPPS が前向き観察試験であることから試験施設や対象患者の選定が重要な要因となる. 患者の予後は国や地域, 診療施設の規模や形態・経営母体などの施設背景, 患者の年齢, 性, 原疾患, 合併症などの患者背景, 医療スタッフの数や経験などにより異なり, これらのバイアスを最小限にとどめ, 平均的, 代表的な対象を選び出すことが研究の客観性を規定するからである. このため, 研究対象施設の選

定には、各国あるいは地域で25名以上の血液透析患者を有する施設から、経営母体、人口分布など多種の要因を無作為化して抽出し、研究参加への同意を確認した後、同意が得られない場合は抽出操作を繰り返し、予定施設数に達するまでこの操作を反覆した。

対象患者については研究対象施設で治療を受けている血液透析患者全体を、まず生存率の調査対象とした。各施設は4カ月毎に全治療患者のリストを提出し、その間に死亡、転院・転出、ないし施設に転入した患者を登録した。また、転院・転出患者については、その予後ができるだけ正確に調査した。

透析方法や併用療法などの治療形態と入院率、QOL、ブラッドアクセスの予後などの詳しい検討は、各施設で治療を受けている患者の中から20~40名について、施設毎に無作為に抽出し、同意の得られた患者を試験対象とした。

検討項目は患者の背景、検査データと透析方法、処方、入院・他科受診の有無やブラッドアクセスの経時的变化、KDQOL アンケート調査などである。また、定期的に施設の診療管理責任者（医師）と透析部門で働くコメディカルの代表者を対象に、施設の概要、治療方針、治療形態、職員の数と教育程度、勤務形態などの調査を行い、これらの予後に及ぼす影響も検討した。

回収データはすべてDOPPS Coordinating Centerに送られ、データの質の管理と統計解析が行われた。データの管理においては、ハズレ値や疑問値、欠測値などが各地域のデータ回収者にフィードバックされ、データの信頼性の維持がはかられた。

これらの結果、DOPPS phase Iでは309施設から19,197名、23,595患者・年の、DOPPS phase IIでは340施設から約16,200例、21,000患者・年のデータが集積された。

3 DOPPS で得られた成果

DOPPSにより多くの研究成果が次々と報告されているが、最新のデータを含め以下に代表的な成績について述べる（表1）。

1) 患者の背景

各地域で患者の背景を比較すると、日本では年齢は最も若く、透析期間は最も長く、男性の割合が高い。

表1 DOPPS で示された生命予後向上のための介入因子

1. 透析療法 Kt/V 高値（限定的） 透析時間延長 限外濾過量低値	透析間体重増加を抑える 透析時間は短縮しない 高カリウム血症は避ける 栄養状態は良好に
2. ブラッドアクセス 自己血管内シャント	5. 治療体制 医師は患者と十分に接触する
3. 併用療法 Hb：適正高値 P：生理的レベル Ca：低値	患者ケアに十分なスタッフを充てる
Ca・P：低値	6. その他 高いQOLの保持
4. コンプライアンス 透析のスキップは避ける	心の健康

米国は人種の多様性、糖尿病性腎症、腎硬化症患者の割合、虚血性心疾患、うっ血性心不全、脳血管障害、末梢血管病変、肺病変、HIVなどの合併が高値であった。日本では手根管症候群、透析アミロイドーシスなどの合併が高値であった^{2,3}。透析導入時の腎機能には日、米、欧間で差はみられなかった。

DOPPS phase Iで集計した患者の死亡率は、補正前のデータで日本が6.6%に対し欧州17.1%、米国で23.5%と日本で最も低く、補正後の死亡のリスクでは、欧州で2.8倍、米国では3.8倍、日本より高値であった。しかしわが国の透析医学会（JSDT）の全国全数調査における粗死亡率は約9%であるので、DOPPS集計値の6.6%はJSDT調査値に比して明らかに小さく、DOPPS phase Iにおける対象患者のサンプリングが適切ではなかった可能性が指摘されている。これは、対象施設の選定にあたり、研究契約の取得が困難であった公的総合病院や大学病院が除外された結果と考えられ、DOPPS phase IIにおいては、これらの問題点は是正された。

2) 生命予後に影響を与える要因

生命予後に影響を与える要因としては高齢、冠動脈疾患、うっ血性心不全、脳血管障害、末梢血管病変、糖尿病、肺病変、悪性腫瘍、HIV、腸管出血、HCV、神経疾患などの合併は有意の予後悪化因子であった²。

modified subjective global assessment (mSGA)、BMI、血清アルブミン (Alb)、クレアチニン (Cr)などで評価した栄養状態も予後の予測因子で、これらが良好の群で生命予後は有意に長かった⁴。これらの指標でみると、日本の透析患者では栄養状態が比較的

良好に保持されており、特に mSGA による評価は諸外国に比して高値を示した。

3) 治療法

治療法の影響では、まず透析方法では、Kt/V は女性においては予後の規定因子で、Kt/V の増加につれて死亡のリスクは確実に低下した。しかし、これは男性患者には必ずしも当てはまらず、地域による差も認められる⁵⁾。日本のデータでは、Kt/V と生命予後には相関関係が認められている。Kt/V を日・米・欧で比較しても大きな差は見られず、少なくとも3極間の生命予後の差を Kt/V で説明することは困難である。

透析時間は米国で短く、日本や欧州各国間では大きな差異は認められない。血液流量は日本では極端に低値で、米国で最も高値である。Kt/V で補正した透析時間と生命予後の関係では透析時間の長いほうが予後は良好で、一方血液流量は高値で生命予後が良好となる傾向が認められた⁶⁾。後者については、高い血液流量に耐えられる患者は循環器系を含め全身状態が良好であることを意味する、とも考えられる。

Kt/V で補正しても透析時間と予後とに関連がみられた事実は、透析量以外の要因が生命予後に関与することを示し、限外濾過量の高値も予後の悪化因子となるという。限外濾過量、透析中の血圧低下なども透析時間の延長で減少することなどから、透析時間は新たな予後の規定因子として高い注目を集めている。日本のデータのみで解析しても、透析時間と予後には関連がみられ、長時間透析患者で生命予後は良好であった。

4) 患者管理

患者管理の影響については、まず血清リン・カルシウム管理と予後では、血清リン、カルシウム濃度が1 mg/dL 増加するごとに死亡のリスクは4、および10%有意に増加し、カルシウム・リン積は1 (mg/dL)² 上昇するごとにリスクは1%増加するという。

死因との関連では、特に心血管系病変による死亡との関連が強く認められた。リンとカルシウムについての影響はこれまで多数例での後ろ向き試験結果でも報告されてきたが、今回前向き試験でもその妥当性が確認された。また、KDOQI ガイドラインに定められた血清カルシウム・リン・PTH 管理基準の達成度はいづれの地域でもきわめて低く⁷⁾、本ガイドラインの達

成は世界的に大きな課題であることが理解された。

貧血管理については、DOPPS でも良好な Hb の維持が生命予後のみならず、入院のリスクの改善につながる事が明らかにされている⁸⁾。この結果は日本の患者のみの解析でも同様である。SF-36 で評価した QOL も維持 Hb レベルが高いほど良好である。日本の患者の貧血管理を諸外国と比較すると、維持 Hb、rHuEPO 投与量、鉄剤の投与頻度はほかの DOPPS 諸国に比して低値である。一方各国の維持 Hb と rHuEPO 使用量の間には有意の相関関係が認められ⁹⁾、日本の維持 Hb レベルの低い主因は、rHuEPO 投与量が少ないことに起因すると考えられる。

HCV と HBV 感染についても興味深いデータが示されている。HCV については日本の患者で陽性率 (14.8%)、新規陽性率 (3.0/100 例・年) とともに DOPPS 諸国中3番目の高値を示している¹⁰⁾。新規陽性率は施設での HCV 陽性率に応じて増加することから、なんらかの院内感染の可能性が払拭できないデータといえる。HBV 感染陽性率は2.1%、新規感染は1.0/100 例・年と DOPPS 諸国内では比較的低かった。HBV 陽性と透析期間、新規感染のリスクと HCV 感染との間には強い相関がみられ、HBV 感染患者の専用プロトコールには新規感染を防止する顕著な効果がみられたという¹¹⁾。

患者の透析治療に対する対応や、自己管理も生命予後の規定因子である。定められた透析治療を受けない「透析のスキップ」や透析時間の短縮は米国に多く、日本で最も少ない。スキップをする患者の生命予後はスキップのない患者に比して有意に悪く、透析時間の短縮や高カリウム血症も予後を悪化させる傾向を示す¹²⁾。先に述べた高リン血症や透析間の体重増加量の増加も有意の予後規定因子であり、透析間に体重の5.7%以上の増加を示した患者の割合は日本で最も多かった。

5) 診療形態および診療実態

診療形態や実態の影響では、医師が患者を診察する時間が増すと死亡のリスクが減る、直接患者ケアにあたる職員数が増えるほど血管アクセスの不良が減じる、などの興味深い成績も明らかにされた。血管アクセスは日本で自己血管内シャントの率が最も高く、米国では人工血管グラフト、カテーテルの割合が高い。人工血管グラフトやカテーテルの開存期間は自己血管内シ

ャントに比べて短く、カテーテルの使用は短い生命予後、低い維持Hb、感染による高い入院率と関連するという^{13, 14)}。

6) QOL

QOLに関しては、身体的、精神的QOLの両者が生命予後と密接な関連を持ち、QOLを良好に保つという診療努力が結果的に生命予後の改善につながる事が明らかにされた¹⁵⁾。また、精神状態、特に「うつ」は生命予後の悪化因子で、日本ではうつ診断率が欧米諸国に比べてきわめて低い。これは、日本でうつが少ないのではなく、なんらかの要因で診断率のみが低いことが、客観的なうつ診断スケールを用いた検討で明らかにされている¹⁶⁾。各国特有の社会、医学的な事情がこうした診断バイアスにも影響を及ぼしていると同時に、とかく見逃されがちである心の健康も、透析患者予後の向上に重要である事実が注目されよう。

おわりに

DOPPSについて最近のデータを含めて概説した。DOPPSにより得られた成果は多岐にわたり、世界の透析医療に強いインパクトを与えている。わが国でもその結果が広く理解され^{17, 18)}、結果に応じた適切な対応が早期にとられ、血液透析患者の予後向上を目指すという本研究の趣旨が生かされることを強く期待したい。

文 献

- 1) Young EW, Goodkin DA, Mapes D, et al.: The dialysis outcome and practice pattern study (DOPPS); An international hemodialysis study. *Kidney Int*, 57(Suppl-74); S 74-S 81, 2000.
- 2) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al.: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol*, 14; 3270, 2003.
- 3) 秋葉 隆, 秋澤忠男, 福原俊一, 他: 日本における国際血液透析患者調査 DOPPS の成績. *透析会誌*, 37; 1865, 2004.
- 4) Pifer TB, McCullough KP, Port FK, et al.: Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int*, 62; 2238, 2002.
- 5) Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, et al.: High dialysis dose is associated with lower mortality among female but not among males. *Am J Kidney Dis*, 43; 1014, 2004.
- 6) Bommer J: Dialysis dose and mortality risk. 37th Annual Meeting of Am Soc Nephrol; 2004.
- 7) Young EW, Akiba T, Albert JM, et al.: Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 44 (Suppl 2); 34, 2004.
- 8) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al.: Anemia management outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 44; 94, 2004.
- 9) Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, et al.: Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis*, 44(Suppl 2); 27, 2004.
- 10) Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al.: Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis unit from three continents. *The DOPPS. Kidney Int*, 65; 2335, 2004.
- 11) Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al.: Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*, 63; 2222, 2003.
- 12) Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, et al.: Nonadherence in hemodialysis: Associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int*, 64; 254, 2003.
- 13) Pisoni RL, Young EW, Mapes DL, et al.: Vascular access use and outcomes in the U.S., Europe, and Japan: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology News & Issues*, 17(6); 38, 2003.
- 14) Rayner HC, Besarab A, Brown WW, et al.: Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis*, 44(Suppl 2); 22, 2004.
- 15) Mapes DL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, et al.: Health-related quality of life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 44(Suppl 2), 54, 2004.
- 16) Lopes AA, Albert JM, Young EW, et al.: Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int*, 66(5); 2047, 2004.
- 17) 秋澤忠男, 浅野 泰, 黒川 清: Dialysis Outcome and

Practice Pattern Study. 腎と透析, 56; 807, 2004.

JSDT 調査へのメッセージ. 透析会誌 (印刷中).

18) 秋澤忠男, 浅野 泰, 黒川 清: DOPPS study からみた