日腎会誌 2002；**44**(1)：34-43.

原　著

糖尿病性腎不全患者の周透析導入期における血清アルブミン濃度の変動と生命予後

岡田知也　中尾俊之　松本　博　日高宏実
吉野麻紀　篠　朱美　長岡由女　竹口文博
岩澤秀明　外丸　良

Serum albumin levels and prognosis after commencing chronic dialysis in diabetic patients with end-stage renal failure

Tomonari OKADA, Toshiyuki NAKAO, Hiroshi MATSUMOTO, Hiromi HIDAKA, Maki YOSHINO, Tamami SHINO, Yume NAGAOKA, Fumihiro TAKEGUCHI, Hideaki IWASAWA, and Ryo TOMARU

Department of Nephrology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

We investigated 1) the association between serum albumin levels (Alb) at the initiation of dialysis and survival after a mean follow-up period of 30.1±23.1 months following the commencement of chronic dialysis, and 2) the factors associated with hypoalbuminemia at the initiation of dialysis in diabetic patients with end-stage renal failure (ESRF). A hundred and thirty diabetic patients who were initiated on chronic dialysis in our department between January 1992 and November 2000 were studied. Alb and some variables were collected at 12, 6, 3, and 1 month before the initiation of dialysis (−12, −6, −3, −1 M), at the initiation of dialysis (0 M), and 1, 6, and 12 months after commencing chronic dialysis (1, 6, 12 M). Multivariate logistic regression analysis showed that hypoalbuminemia (less than 3 g/d*l*) at 0 M was significantly associated with an increase in urinary protein excretion per 1 g/day during −12 M and −1 M and total blindness due to diabetic retinopathy (Odds ratio 1.41, 8.83, p=0.01, 0.03). Cox's proportional-hazard model demonstrated that a decrease in Alb per 1 g/d*l* at 0 M was significantly associated with survival (Hazard ratio 3.69, p=0.03, adjusted age, sex, mode of dialysis, and urinary protein excretion during −12 M and −1 M). In addition, a decrease in Alb between −1 M and 0 M was significantly associated with elevated C-reactive protein at 0 M and a decrease in hematocrit between −1 M and 0 M.

In conclusion, hypoalbuminemia at the initiation of dialysis, from any cause other than proteinuria, was associated with a poor prognosis after commencing chronic dialysis in diabetic ESRF patients.

Jpn J Nephrol 2002；44：34-43.

Key words：serum albumin, diabetes mellitus, end-stage renal failure, survival, prognosis

緒　言

維持透析患者において，低アルブミン血症は独立した生命予後に対する危険因子として，多くの研究で明らかにされている[1~3]。また，維持透析期だけでなく，透析導入時における低アルブミン血症も導入後の生命予後に対する危険因子であると報告されている[4~6]。これらの報告は多様な原疾患の患者を対象に含んでおり，糖尿病透析患者のみを対象として血清アルブミン濃度と生命予後との関連を検討した報告は少ない。糖尿病性腎症患者では末期腎不全期においてもしばしばネフローゼ症候群を呈する場合があり，透析導入時における血清アルブミン濃度に大きな影響を与えると考えられる。また，糖尿病性腎症患者の透析導入時における血清アルブミン濃度は，蛋白尿以外にも多様

東京医科大学腎臓科

(平成13年12月19月受理)

な因子によって規定されていると考えられる。われわれは，糖尿病性腎不全患者において，1）周透析導入期(透析導入時の前後各12カ月(計24カ月))における血清アルブミン濃度の推移と生命予後との関連，2）透析導入時における低アルブミン血症に関連する因子について検討したので報告する。

対象・方法

対象は，東京医科大学病院にて1992年1月から2000年11月30日までの間に透析導入された糖尿病性腎不全患者のうち，透析導入時に非治癒の悪性腫瘍，肝硬変，重症感染症を有した患者を除外し，透析導入時において血清アルブミン濃度が測定されている130名である。対象患者の臨床背景，および透析導入時の検査所見をTable 1に示す。全対象患者は透析導入前に顕性蛋白尿を認め，糖尿病性網膜症を有していた。透析導入前1カ月以内に東京医科大学腎臓科で初めて診療が開始された18名の患者のうち，14名は初診時に緊急透析導入となった。それ以外の患者は当科外来において定期的に診察がなされ，外来担当医または入院主治医の判断により，患者の同意のもとに透析導入がなされていた。

対象患者のうち94名に，当科外来において蛋白制限の食事指導がなされていた。指導開始時の血清クレアチニンは3.6±1.4 mg/d*l*，指導内容はエネルギー30.1±2.1 kcal/kg/日，蛋白0.66±0.07/kg/日，塩分6.9±0.4 g/日であった。94名のうち77名が透析導入6カ月前より以前から食事指導がなされた。

対象患者の透析導入後の予後調査(生死，死因，透析導入1, 6, 12カ月後の血清アルブミン濃度)を，当院の診療録および維持透析病院43施設へのアンケート調査により行った。最終観察時は2001年4月31日までであり，平均観察期間は30.1±23.1カ月(1〜102カ月)である。

以下の臨床指標を検索した。項目は身長，透析導入12, 6, 3, 1カ月前，透析導入時の血清アルブミン濃度，尿蛋白量，透析導入1カ月前，透析導入時の体重，ヘマトクリット(Hct)，透析導入時の血清クレアチニン濃度，C-reactive protein(CRP)である。導入期以後の透析が当院以外でなされた患者の導入1, 6, 12カ月後の血清アルブミン濃度は43施設へのアンケート調査による数値を採用した。そのほかに，透析導入6カ月前より以前から当科外来において診療がなされ24時間蓄尿がなされた患者73名には，透析導入12, 6, 3, 1カ月前の尿中尿素窒素からMaroniの式[7]により推定蛋白摂取量を算出した。

Table 1.　Demographic characteristics of the subjects and laboratory findings at the initiation of dialysis

Age(years)(range)	60±11(27-85)
Male/Female(n)	99/31
Type of diabetes	
Type 1/Type 2(n)	3/127
Duration between initial diagnosis of diabetes mellitus and initiation of dialysis(years)	16.5±8.5(1-37)
Mode of chronic dialysis(n)	
Hemodialysis/Peritoneal dialysis	103/27
Body mass index(kg/m²)(range)	22.1±2.9(15.6-30.4)
Blood urea nitrogen(mg/d*l*)	90±25(46-212)
Serum creatinine(mg/d*l*)	9.8±3.1(3.9-20.0)
<5.0 / 5.0≦, <8.0 / 8.0≦, <12.0 / 12.0≦	4/35/66/25
Creatinine clearance(m*l*/min)*	7.1±2.6(2.4-18.4)
<5.0 / 5.0≦, <10.0 / 10.0≦	30/85/15
Urinary protein excretion(g/day)(n=80)	3.8±2.5(0.3-12.6)
Hematocrit(%)	24.1±3.6(15.5-33.0)
Serum albumin(g/d*l*)	3.3±0.5(1.9-4.6)
Hemoglobin A1c(%)	6.9±1.3(4.7-11.4)
C-reactive protein(mg/d*l*)(n=128)	1.7±4.1(<0.3-23.1)
<0.3 / 0.3≦, <3.0 / 3.0≦	74/41/13

*calculated by Cockcroft's equation

また，透析導入までの以下の合併症の有無を検索した。項目は虚血性心疾患(狭心症，心筋梗塞)，脳血管障害(脳梗塞，脳出血，一過性脳虚血発作)，閉塞性動脈硬化症(間欠性跛行，血管造影による診断，人工血管などの手術の既往)，足壊疽および足潰瘍，糖尿病性網膜症による片眼・両眼失明，悪性腫瘍，肺疾患(気管支喘息，慢性閉塞性肺疾患)，透析導入時の肺うっ血(PaO_2 80 Torr以下の低酸素血症があり，理学所見上Killip 2度以上の肺うっ血)である。

以下の項目について検討した。

1）透析導入12, 6, 3, 1カ月前，透析導入時，透析導入1, 6, 12カ月後の血清アルブミン濃度と，各時点における尿蛋白量との相関関係を調査した。透析導入1, 6, 12カ月後においては，透析導入時の尿蛋白量との相関関係を調査した。相関関係はPearsonの相関係数によって解析した。

2）前述の8時点において血清アルブミン濃度を知ることができた42名を対象に，血清アルブミン濃度の推移を調査した。統計解析はRepeated measures ANOVAにより行い，各時点間の変動の有意性はPost hoc test(Fisher's PLSD法)によって検定した。

3）全患者130名を透析導入時の血清アルブミン濃度3.0 g/dl以下3.1 g/dl以上に群分けし，臨床指標，合併症の頻度を比較した。群間の有意差検定はMann-Whitney検定，Fisherの直接法(期待値が5以上の場合はχ^2検定)を用いた。また，血清アルブミン濃度3.0 g/dl以下に関連する要因をロジスティック回帰分析によって検索した。

4）透析導入1カ月前，透析導入時，透析導入1カ月後の3時点において，血清アルブミン濃度を知ることができた83名を対象に，各時点における血清アルブミン濃度1 g/dlの低下による透析導入後の死亡リスクを，Cox比例ハザードモデルによって求めた。

5）透析導入1カ月前，透析導入時の2時点において血清アルブミン濃度が判明している患者は99名であった。これらの患者を，透析導入1カ月前から透析導入時までの血清アルブミン濃度の変化(Δalb；透析導入時血清アルブミン濃度－透析導入1カ月前血清アルブミン濃度)により3群に分けた(Δalb≦－0.5 g/dl，－0.5 g/dl＜Δalb≦0 g/dl，0 g/dl＜Δalb)。この3群間において臨床指標を比較した。群間の比較，有意差検定はOne-way ANOVA, Post hoc test(Fisher's PLSD法)を用いた。

6）透析導入後の死亡患者の死因を調査した。数値は平均±標準偏差値で表し，p値が0.05未満を有意とした。統計解析にはWindows版StatView 5.0を使用した。

結　果

1．透析導入前後の血清アルブミン濃度と尿蛋白量との相関関係(Table 2)

血清アルブミン濃度と尿蛋白量との間には，導入12，6，3，1カ月前，導入時の各時点において有意な負の相関関係を認めた。導入1カ月後においても導入時の尿蛋白量との間に有意な負の相関関係を認めたが，導入6，12カ月後ではその相関性は失われた。

2．透析導入前後の血清アルブミン濃度の推移(Fig.)

透析導入12, 6, 3, 1カ月前，透析導入時，透析導入1, 6, 12カ月後の8時点において血清アルブミン濃度を知ることができた42名について，血清アルブミン濃度は24カ月間全体で有意な変動を認めた。血清アルブミン濃度は透析導入時に，それ以前に比し有意に低下した。導入6，12カ月後ではそれ以前のすべての時点に比し有意に上昇していた。

Table 2. Correlations between serum albumin levels and urinary protein excretion during 24 months before and after initiation of dialysis

	r(n)	p
Before 12 months	−0.527(68)	＜0.0001
Before 6 months	−0.549(83)	＜0.0001
Before 3 months	−0.547(82)	＜0.0001
Before 1 month	−0.520(77)	＜0.0001
Initiation of dialysis	−0.333(72)	0.004
After 1 month	−0.337(59)	0.009
After 6 months	−0.037(55)	0.79
After 12 months	−0.204(46)	0.38

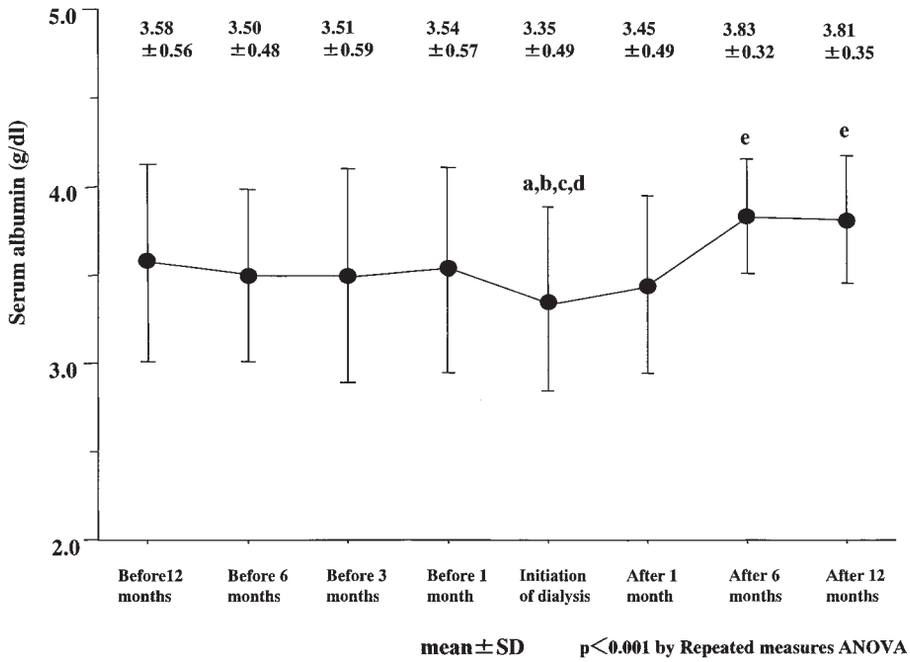
Pearson's correlation coefficient. At 12, 6, 3, and 1 month before and at the initiation of dialysis, correlations were analyzed between serum albumin and urinary protein excretion in each point. At 12, 6, 3, and 1 month after initiation of dialysis, correlations were analyzed between serum albumin in each point and urinary protein excretion at the initiation of dialysis.

3．透析導入時における低アルブミン血症の関連因子(Table 3～5)

対象患者を透析導入時の血清アルブミン濃度3.1 g/dl以上，3.0 g/dl以下に群分けし，臨床指標，合併症の頻度を比較した(Table 3, 4)。血清アルブミン濃度3.0 g/dl以下の患者群は3.1 g/dl以上の患者群に比し有意に透析導入前の尿蛋白量が多かった(p＝0.01)。導入時のHct, CRP, 血清クレアチニン，Body mass index, 導入1カ月前から導入時の間における体重変化率には両群間に有意差を認めなかった。透析導入6カ月以前より当科外来において診療がなされ，24時間蓄尿がなされた患者73名において，推定蛋白摂取量(導析導入12, 6, 3, 1カ月前の平均値)にも有意差を認めなかった。

合併症については，血清アルブミン濃度3.0 g/dl以下の患者群は3.1 g/dl以上の患者群に比し，有意に両眼失明の頻度が高かった(p＝0.01)。他の疾患については，その頻度に有意差を認めなかった。

血清アルブミン濃度3.0 g/dl以下に関連する要因をロジスティック回帰分析によって検索した(Table 5)。その結果，単変量解析においてp<0.2であった因子から変数選択を行った多変量解析では，透析導入前における尿蛋白量(12, 6, 3, 1カ月前の平均値)の1 g/日の増加，両眼失明が有意なリスク要因として残った(Odds比1.41, 8.83, p＝0.01, 0.03)。なお単変量解析では，推定蛋白摂取量の減少が有



a; p<0.001 vs before 12 months
b; p<0.05 vs before 6 months
c; p<0.05 vs before 3 months
d; p<0.01 vs before 1 month
e; p<0.001 vs before 12, 6,3,1 months, initiation of dialysis, and after 1 month
Post hoc tests (Fisher's PLSD)

Fig. Serial changes in serum albumin levels during 24 months before and after initiation of dialysis in 42 patients whose serum albumin levels have been completely recorded in each point

Table 3. Clinical variables in the patient groups with and without hypoalbuminemia at the initiation of dialysis

	Serum albumin ≦3.0 g/dl (n=34)	Serum albumin ≧3.1 g/dl (n=96)	p
Urinary protein excretion during 12 months before initiation of dialysis (g/day) (n=117)*	6.5±3.2 (n=31)	4.5±2.2 (n=86)	0.005
Changes in body weight from 1 month before initiation of dialysis (%)	0.3±8.4	−2.3±5.0	0.07
Hematocrit at the initiation of dialysis (%)	23.6±3.8	24.3±3.6	0.27
Protein equivalent of total nitrogen appearance during 12 months before initiation of dialysis (g/kg/day) (n=71)§	0.65±0.19 (n=14)	0.76±0.18 (n=57)	0.11
C-reactive protein at the initiation of dialysis (mg/dl)	2.3±4.6	1.7±4.1	0.68
Serum creatinine at the initiation of dialysis (mg/dl)	9.9±2.7	9.8±3.2	0.56
Body mass index at the initiation of dialysis (kg/m²)	22.2±3.4	22.0±2.8	0.72

Mann-Whitney test

*Mean values among those at 12, 6, 3, and 1 month before initiation of dialysis

§ Calculated by Maroni's equation, mean values among those at 12, 6, 3, and 1 month before initiation of dialysis

Table 4. Patient numbers with comorbid diseases in the patient groups with and without hypoalbuminemia at the initiation of dialysis

	Serum albumin ≦3.0 g/dl (n=34)	Serum albumin ≧3.1 g/dl (n=96)	p
Total blindness	6	3	0.01
Pulmonary congestion at the initiation of dialysis#	10	16	0.11§
Ischemic heart disease History or new onset at the initiation of dialysis	6	12	0.46§
History of cerebrovascular disease	4	7	0.48
Symptomatic peripheral vascular disease, foot ulcer or foot gangrene	4	11	>0.99
Healed malignancy	0	5	0.54
Blindness of one eye	2	12	0.35
Bronchial asthma, chronic obstructive lung diseases	0	3	0.66

Fisher's exact probability test

Hypoxemia with less than 80 Torr of PaO_2, and physical findings with more than grade 2 of Killip's classification,

§ Chi-square test

Table 5. Factors associated with hypoalbuminemia (less than 3.0 g/dl) at the initiation of dialysis in 130 diabetic patients with end-stage renal disease in the logistic regression analysis

Variables	Units	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Odds ratio (95 % CI)	p	Odds ratio (95 % CI)	p
Urinary protein excretion during 12 months before initiation of dialysis (n=117)*	increase of 1 g/day	1.34 (1.13-1.60)	0.001	1.41 (1.09-1.81)	0.008
Total blindness		6.64 (1.56-28.3)	0.010	8.83 (1.21-64.7)	0.032
Changes in body weight from 1 month before initiation of dialysis	increase of 1 %	1.09 (0.99-1.19)	0.082	1.08 (0.96-1.21)	0.206
Pulmonary congestion at the initiation of dialysis#		2.08 (0.84-5.18)	0.121	0.75 (0.13-4.43)	0.746
Protein equivalent of total nitrogen appearance during 12 months before initiation of dialysis (n=71)§	decrease of 0.1 g/kg/day	1.51 (1.02-2.25)	0.041	—	—

Variables of less than 0.2 of p value in the univariate analysis are shown in the Table.

*Mean values among those at 12, 6, 3, and 1 month before initiation of dialysis

Hypoxemia with less than 80 Torr of PaO_2, and physical findings with more than grade 2 of Killip's classification

§ Calculated by Maroni's equation, mean values among those at 12, 6, 3, and 1 month before initiation of dialysis

意なリスク要因であったが(Odds 比 1.51, p=0.04), 全対象患者の 55 %による解析結果であり, 多変量解析では除外した。

4. 血清アルブミン濃度 1 g/dl の低下による透析導入後の死亡リスク (Table 6)

Cox 比例ハザードモデルを用い, 性, 年齢, 透析方法(血液透析, 腹膜透析)により補正した, 透析導入時, 1 カ月後の血清アルブミン濃度 1 g/dl の低下による導入後死亡のハザード比は 3.44, 3.67 であり, いずれも死亡リスクとして有意であった。しかし, 透析導入 1 カ月前のハザード比は死亡リスクとして有意ではなかった。

血清アルブミン濃度に最も影響を与える蛋白尿の影響を除くために, 透析導入前における尿蛋白量(12, 6, 3, 1 カ月前の平均値)による補正を加えた。その結果, 透析導入時, 1 カ月後におけるハザード比は 3.69, 5.50 であり, いずれも死亡リスクとして有意であるが, 透析導入 1 カ月前にお

Table 6.　Decrease in serum albumin levels per 1 g/d*l* at 1 month before initiation of dialysis, at the initiation of dialysis, and at 1 month after initiation of dialysis, and risk for mortality after initiation of dialysis by Cox's proportional-hazard model in 83 patients whose serum albumin levels had been completely recorded in each point (adjusted age, sex, mode of dialysis, and urinary protein excretion during 24 months before initiation of dialysis)

	Adjusted age, sex, and mode of dialysis (n＝83)		Adjusted age, sex and mode of dialysis, and urinary protein excretion during 12 months before initiation of dialysis* (n＝75)	
	Hazard ratio (95 % CI)	p	Hazard ratio (95 % CI)	p
Before 1 month	1.32 (0.62-2.81)	0.47	1.35 (0.48-3.85)	0.57
Initiation of dialysis	3.44 (1.20-9.83)	0.02	3.69 (1.13-12.11)	0.03
After 1 month	3.67 (1.38-9.75)	0.009	5.50 (1.53-19.76)	0.009

*As urinary protein excretion, mean value among those at 12, 6, 3, and 1 month before initiation of dialysis was used in each patient.

Table 7.　Clinical variables in the patient groups classified by changes in serum albumin levels in 1 month before initiation of dialysis (Δalb ; serum albumin at the initiation of dialysis—serum albumin at 1 month before initiation of dialysis)

	Δalb≦－0.5 g/d*l* (n＝25)	－0.5 g/d*l*＜Δalb≦0 g/d*l* (n＝53)	0 g/d*l*＜Δalb (n＝21)
Serum albumin at 1 month before initiation of dialysis (g/d*l*)	3.5±0.5[a]	3.5±0.4[b]	3.2±0.6
Serum albumin at the initiation of dialysis (g/d*l*)	3.3±0.3	3.4±0.5	3.3±0.5
Serum creatinine at the initiation of dialysis (mg/d*l*)	9.7±4.0	10.3±3.1	9.5±2.1
C-reactive protein at the initiation of dialysis (mg/d*l*)	4.0±6.5[c,e]	1.4±4.1	0.5±0.6
Changes in body weight from 1 month before initiation of dialysis (%)	－0.8±4.0	－1.3±5.0	－2.6±7.9
Changes in hematocrit from 1 month before initiation of dialysis (%)	－4.0±4.4[d,e]	－2.0±3.4[b]	0.6±3.6
Hazard ratio for death after initiation of dialysis by Cox's proportional-hazard model (95 % CI)	4.41 (0.96-20.27) p＝0.06	3.04 (0.70-13.14) p＝0.14	1

One-way ANOVA and Post hoc tests (Fisher's PLSD)

a：p＝0.05 vs 0 g/d*l*＜Δalb，b：p＜0.05 vs 0 g/d*l*＜Δalb，c：p＜0.01 vs 0 g/d*l*＜Δalb，d：p＜0.001 vs 0 g/d*l*＜Δalb，e：p＜0.05 vs －0.5 g/d*l*＜Δalb≦0 g/d*l*

いては有意ではなかった。

また，透析導入時において尿蛋白量 1 g/日の増加による導入後死亡のハザード比は 0.93 であり，有意な死亡リスクにはならなかった（単変量解析，95 %信頼区間；0.78-1.09，p＝0.37）。さらに，透析導入 6，3，1 カ月前，透析導入時のいずれかの時点でネフローゼ症候群を呈する患者 57 名の導入後死亡のハザード比は 0.97 であり（ネフローゼ症候群を呈さない患者 58 名を 1 として，単変量解析，95 %信頼区間；0.48-1.97，p＝0.93），死亡リスクとして有意ではなかった。

5．透析導入 1 カ月前から透析導入時までの血清アルブミン濃度の変化（Δalb）別にみた臨床指標の比較（Table 7）

Δalb（透析導入時血清アルブミン濃度－透析導入 1 カ月前血清アルブミン濃度）≦－0.5 g/d*l* の患者群は，－0.5 g/d*l*＜Δalb≦0 g/d*l*，0 g/d*l*＜Δalb の患者群に比較し，有意に透析導入 1 カ月前からの Hct 低下率が高く，導入時 CRP も高値であった。

さらに 3 群間で Cox 比例ハザードモデルを用いた透析導入後の死亡リスクを検討した。その結果，0 g/d*l*＜Δalb

Table 8. Causes of death after initiation of dialysis

Causes	All patients (n＝39)	Patients with serum albumin levels≦3.0 g/d*l* at the initiation of dialysis (n＝12)
Myocardial infarction	6	2
Sudden death	5	0
Infectious disease	5	1
Cerebral hemorrhage	4	2
Cachexia	5	2
Congestive heart failure	4	2
Malignancy	3	0
Gastrointestinal hemorrhage	2	0
Subarachinoid hemorrhage	1	0
Others, Unkuown causes	4	3

の患者群におけるハザード比を1とすると，−0.5 g/d*l*＜Δalb≦0 g/d*l*，Δalb≦−0.5 g/d*l* の患者群におけるハザード比は3.04，4.41であり，後者において高値を示した（p＝0.06）。

6．透析導入後の死亡患者の死因（Table 8）

観察期間中39名が死亡し，このうち透析導入時の血清アルブミン濃度3.0 g/d*l* 以下の患者は12名であった。全患者で最も多い死因は心筋梗塞であった。導入時の血清アルブミン濃度3.0 g/d*l* 以下の患者の死因には特別な傾向を認めなかった。

考　察

1．導析導入前後の血清アルブミン濃度の推移と尿蛋白量との相関関係

血清アルブミン濃度を規定する因子として，アルブミンの合成と異化の速度，体外への喪失，体内における分布の変化があげられる[8]。維持透析患者では尿量が著しく減少し，ほぼ無尿となるためにアルブミンの体外への喪失は透析によるものだけになる。しかし，残腎機能がまだ十分に存在する透析導入時において，尿中への蛋白喪失の影響は非常に大きいと考えられる。本検討では，透析導入時，導入1カ月後において血清アルブミン濃度と透析導入時の尿蛋白量との有意な相関を認め，導入6カ月後には有意性は認められなかった。導入1カ月後以降では，各時点における尿蛋白量は調査できず，導入時の尿蛋白量との相関をみているという制限がある。しかし，この結果から，おそらく導入1カ月後においてもまだ蛋白尿が血清アルブミン濃度に大きな影響を及ぼしていると考えられる。同様の検討はGoldwasserらによってもなされており，この報告では多様な原疾患の患者を対象に含んでいるが，導入1カ月後までは導入時の尿蛋白量との有意な相関を認め，導入2カ月後以降では有意性は認められなかった[9]。同報告とわれわれの検討から，おそらく透析導入後の残腎機能の低下により，尿量の減少とともに尿蛋白量が減少し，透析導入2カ月後以降では，血清アルブミン濃度に影響を与える因子として蛋白尿の影響は非常に小さいと考えられる。しかし，同報告でも述べているように，透析導入後の尿蛋白量が，残腎機能の低下ないしは尿量の減少とともに実際に減少しているかどうかは十分に検討されていない。透析導入後の残腎機能の推移は，透析方法や導入時，導入後の状況（肺水腫の併発，腎毒性薬剤の使用など）によって患者間で異なると考えられる。このため，透析導入後の血清アルブミン濃度に与える蛋白尿の影響について，さらに詳細に検討する必要がある。

本検討では，透析導入前後24カ月間連続して血清アルブミン濃度を追跡できた42名において，血清アルブミン濃度は透析導入6カ月後に，それ以前のすべての各時点に比し有意に高値であった。透析導入後に血清アルブミン濃度が増加する理由として，前述のように尿蛋白量の減少が最も大きな影響を及ぼしていると考えられるが，それ以外の要因として蛋白摂取量の増加，アシドーシスの改善，血液透析における生体適合性の優れた透析膜の使用なども考える必要がある[9]。

2．透析導入時における低アルブミン血症の関連因子

本検討では，透析導入時における低アルブミン血症に関連する因子として，尿蛋白量のほかに両眼失明が有意な因子として取り上げられた。合併症のうち糖尿病性腎不全患

者に頻度が高い虚血性心疾患や，脳血管障害，閉塞性動脈硬化症は低アルブミン血症との関連は認められなかった。その理由として，本検討ではこれらの血管合併症の既往患者も数に入れており，透析導入前にすでに治療がなされている患者のなかに，治療後の経過が良好であるものが含まれていることが考えられる。糖尿病の血管合併症のうち，網膜症による両眼失明のみが低アルブミン血症に有意に関連したことについて，特別な理由を見出すのは難しい。しかし，両眼失明は糖尿病の血管合併症の高度な進行を示唆しており，合併症の重積やエネルギー，蛋白摂取の不足が低アルブミン血症に寄与しているのかもしれない。Rajala らは網膜症による視力障害と生命予後，特に心血管合併症死との関連を報告しており，両眼失明は生命予後にも関連している可能性が考えられる[10]。

単変量解析では，透析導入前における推定蛋白摂取量の減少は導入時における低アルブミン血症の有意なリスク要因となった。しかし，推定蛋白摂取量の評価は，透析導入6カ月以前より診療され，24時間蓄尿がなされた患者(全対象のうち55％)に限られていた。このため，蛋白摂取量の減少と低アルブミン血症，栄養障害との関連については十分な検討結果ではない。海外では慢性腎不全患者において，栄養障害を進行させるという観点から蛋白制限に否定的な意見の論文が散見される[11]。特に糖尿病性腎不全においては，腎不全進行抑制効果も十分な数の報告がなされず，栄養学的な安全性も十分な検討がなされていない[12,13]。このため，今後，蛋白制限ないしは腎不全の進行にしたがって認められる自然な蛋白摂取量の減少が，透析導入時における血清アルブミン濃度の低下や栄養障害に関与するかどうかについて検証していく必要がある。

そのほか，単変量解析では，導入1カ月前からの体重増加率も透析導入時における低アルブミン血症のリスク要因となる傾向を認めた($p=0.08$)。すなわち，透析導入期の体液過剰も血清アルブミン濃度の低下に関与していると考えられるが，その影響の度合いは非常に小さいと考えられる。

3．血清アルブミン濃度の低下と透析導入後の死亡リスクとの関連

過去の報告では，糖尿病透析患者の生命予後に対する導入時における危険因子として，年齢[14~17]，心血管合併症の存在[16~20]，血糖コントロール[21~23]，高脂血症[24,25]，喫煙[26]，左室肥大[17]などがあげられている。各報告の調査内容，解析方法が異なることにもよるが，透析導入時における低アルブミン血症が生命予後に対する危険因子であるという論文は，検索した限りでは Foley らの1編のみであった[17]。

本検討では，尿蛋白量の影響を除外しても透析導入時，導入1カ月後の低アルブミン血症は，生命予後と有意な関連性を認めた。また，透析導入時における尿蛋白量および導入前6カ月間のネフローゼ症候群の存在は生命予後との関連を認めなかった。したがって，低アルブミン血症を起こしうる蛋白尿以外の要因が生命予後に影響していると考えられる。

多くの研究によって，透析導入期の合併症の存在は生命予後に影響すると報告されているが[27,28]，特に糖尿病透析患者において，心血管合併症以外の合併症が生命予後に与える影響は明らかではない。Marcelli らの報告では，糖尿病透析患者における生命予後の不良因子として肝硬変をあげている[14]。本検討では，血清アルブミン濃度，および生命予後に明らかに影響すると考えられる合併症として肝硬変，非治癒の悪性腫瘍を有する患者を対象から除外した。

生命予後に対する危険因子には前述のように多様な因子があり，本検討では低アルブミン血症が生命予後に与える影響の独立性を必ずしも明らかにはしていない。今後，糖尿病透析患者において，透析導入時における低アルブミン血症は独立した生命予後の関連因子となるか，さらに検討する必要がある。また，透析導入時の合併症の存在が生命予後に与える影響について検討する必要がある。

4．透析導入1カ月前から透析導入時までの間における血清アルブミン濃度の低下

本検討では，透析導入1カ月前から透析導入時の間において，血清アルブミン濃度が低下する患者の群では有意に透析導入時の CRP が高値であり，Hct が導入1カ月前に比し低下していることが判明した。血清クレアチニン濃度の結果から，透析導入時の腎機能は導入直前の血清アルブミン濃度の低下に影響していないと考えられた。したがって，透析導入時の血清アルブミン濃度の低下を回避するために，腎機能がより高いレベルでの早期の透析導入は必ずしも有意義ではないと考える。一方，CRP の高値と Hct の低下は，透析導入時における何らかの炎症の存在を示唆しており，これに伴う erythropoietin の抵抗性の存在が考えられる。血清アルブミン濃度を規定する因子として炎症の存在が明らかにされている[8]。維持透析患者では血清アルブミン濃度と CRP は有意な負の相関を認めると報告されているが[8]，透析導入時においては蛋白尿や他の因子がさらに関与するために，必ずしも血清アルブミン濃度と CRP は関連しないと考えられる。本検討でも断面的な両

者の関係は有意ではなかった。しかし，導入1カ月前からの血清アルブミン濃度の変化をみることにより，CRPとの関連を認めた。透析導入時には肺うっ血のほかにもさまざまな合併症が発生し，その結果としてCRP高値となる患者がいると考えられる。本検討では透析導入時において明らかな急性感染症を併発した患者(肺炎，尿路感染症，菌血症)は除外されているが，対象のなかに何らかの感染を伴っていた患者が含まれていることは否定できない。したがって，本検討では安定した腎不全状態におけるCRP値を観察しているわけではない。維持透析患者ではCRPが生命予後の危険因子として報告されているが[29,30]，腎不全保存期を含めた透析導入期におけるCRPの意義，血清アルブミン濃度との関連について検討する必要がある。また，今後，透析導入にあたり血清アルブミン濃度が低下しない，または上昇することが生命予後の改善につながるかどうか検証する必要がある。さらに，透析導入時における新たな合併症の発生を回避することが，血清アルブミン濃度の保持，生命予後の改善につながるかどうかも検証する必要がある。

5．透析導入後の死因と低アルブミン血症との関連

日本透析医学会によれば，1999年度末の統計で，糖尿病透析患者の死因の第1〜6位は心不全，感染症，脳血管障害，心筋梗塞，悪液質，悪性腫瘍である。本検討においても同様の傾向を示しているが，突然死が多かった。正確な死因が同定できずに突然死とされている患者が含まれていると考えられ，このなかには心不全，脳血管障害，心筋梗塞であった患者が含まれている可能性は否定できない。本検討では，導入時における低アルブミン血症に関連した特別な死因の傾向は見出せなかった。死因は多岐にわたっており，心血管合併症以外の合併症の管理，予防も重要であると考えられた。

結果のまとめ

糖尿病性腎不全患者130名において，透析導入期における血清アルブミン濃度の推移と生命予後との関連，および透析導入時における低アルブミン血症に関連する因子について検討した。

1）血清アルブミン濃度は透析導入時に有意に低下し，導入6カ月以降にはそれ以前に比し有意に上昇した。
2）透析導入12カ月前から導入1カ月後の間では血清アルブミン濃度と尿蛋白量との間に有意な負の相関を認めた。
3）透析導入時の低アルブミン血症に関連する有意な因子として，尿蛋白量，両眼失明があげられた。
4）透析導入時，導入1カ月後の血清アルブミン濃度の低下によって導入後の死亡リスクの有意な増加を認めた。
5）透析導入1カ月前から導入時の間における血清アルブミン濃度の低下は，CRP高値，Hct低下と関連していた。

結　論

糖尿病性腎不全患者において，透析導入時以降における血清アルブミン濃度は生命予後と関連する。透析導入時の低アルブミン血症に尿蛋白量，両眼失明が関連しているが，低アルブミン血症を起こしうる蛋白尿以外の要因が生命予後に影響している。

謝　辞

透析導入以後における対象患者の予後調査にご協力いただきました43の維持透析病院の先生方，スタッフの方々に心より厚く御礼申し上げます。

本論文の主旨は第44回日本腎臓学会学術総会(平成13年5月，東京)において発表した。

文　献

1. Lowrie EG, Lew NL, Huang WH. Race and diabetes as death risk predictors in hemodialysis patients. Kidney Int 1992；42(Suppl 38)：S22-31.
2. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 1993；329：1001-6.
3. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998；31：997-1006.
4. Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. J Am Soc Nephrol 1995；6：1319-8.
5. Iseki K, Uehara H, Nishime K. Impact of initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1996；28：541-8.
6. Barret BJ, Prfrey PS, Morgan J, Barre P, Fine A, Goldstein MB, Handa P, Jindal KK, Kjellstrand CM, Levin A, Mandin H, Muirhead N, Richardson RMA. Prediction of

early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. Am J Kidney Dis 1997；29：214-22.
7. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. Kidney Int 1985；27：58-65.
8. Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. J Am Soc Nephrol 1998；9：2368-76.
9. Goldwasser P, Kaldas AI, Barth RH. Rise in serum albumin and creatinine in the first half year on hemodialysis. Kidney Int 1999；56：2260-8.
10. Rajala U, Pajunpaa H, Koskela P, Keinanen-Kiukaanniemi S. High cardiovascular mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy. Diabetes Care 2000；23：957-61.
11. Mehrotra R, Nolph KD. Treatment of advanced renal failure：low-protein diets or timely initiation of dialysis? Kidney Int 2000；58：1381-8.
12. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease：a meta-analysis. Ann Intern Med 1996；124：627-32.
13. Aparicio M, Chauveau P, Combe C. Are supplemented low-protein diets nutritional safe? Am J Kidney Dis 2001；37（Suppl 2）：S71-6.
14. Marcelli D, Spotti D, Conte F, Limido A, Lonati F, Malberti F, Locatelli F. Prognosis of diabetic patiens on dialysis：analysis of Lombardy Registry data. Nephrol Dial Transplant 1995；10：1895-900.
15. Sunagawa H, Iseki K, Nishime K, Uehara H, Toma S, Kinjo K, Fukiyama K. Epidemiologic analysis of diabetic patients on chronic dialysis. Nephron 1996；74：361-6.
16. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients：a prospective study in 412 subjects. Nephrol Dial Transplant 1997；12：2603-11.
17. Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. Diabetologia 1997；40：1307-12.
18. Chantrel F, Enache I, Bouiller M, Kolb I, Kunz K, Petitjean P, Moulin B, Hannedouche T. Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis. Nephrol Dial Transplant 1999；14：129-36.
19. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis：A 3.6-year follow-up study. J Diabetes Complications 2000；14：266-71.
20. Joki N, Hase H, Ishikawa H, Fukazawa C, Nakazawa C, Nakamura R, Imamura Y, Tanaka Y, Saijyo T, Fukazawa M, Yamaguchi T. Coronary artery disease as a definitive risk factor of short-term outcome after starting hemodialysis in diabetic renal failure patients. Clin Nephrol 2001；55：109-14.
21. Wu MS, Yu CC, Yang CW, Wu CH, Haung JY, Hong JJ, Fan Chiang CY, Huang CC, Leu ML. Poor pre-dialysis glycemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1997；12：2105-10.
22. Yu CC, Wu MS, Wu CH, Yang CW, Haung JY, Hong JJ, Fan Chiang CY, Leu ML, Huang CC. Pre-dialysis glycemic control is an independent predictor of clinical outcome in type II diabetics on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1997；17：262-8.
23. Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H, Ishimura E, Nishizawa Y. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. Diabetes Care 2001；24：909-13.
24. Koch M, Thomas B, Tschöpe W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. Diabetologia 1993；36：1113-7.
25. Tschöpe W, Koch M, Thomas B, Ritz E, and The German Study Group Diabetes and Uremia. Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance hemodialysis；results of a prospective study. Nephron 1993；64：354-8.
26. Biesenbach G, Zazgornik L. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. Diabetes Care 1996；19：625-8.
27. Kahn IH, Catto GRD, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, Macleod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. Lancet 1993；341：415-8.
28. Chandna SM, Schultz J, Lawrence C, Greenwood RN, Farrington K. Is there a rationale for rationing chronic dialysis？A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. BMJ 1999；381：217-23.
29. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1999；55（Suppl 38）：648-58.
30. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000；35：469-76.