日腎会誌 2009；**51**(7)：843-847.

特集：血液浄化法

# 透析導入期データと生命予後

山縣邦弘　佐藤ちひろ

## はじめに

わが国の透析導入においては，1992 年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書で示された慢性維持透析療法の導入基準が一つの目安として使用されてきた。しかしながら，透析導入患者の平均年齢は年々増加し，さらに透析導入の原疾患も，1983 年には 60 %以上を占めていた慢性糸球体腎炎が年々減少し，1998 年からは糖尿病性腎症が原疾患として 1 位となるなど，大きく変貌を遂げている。本稿では，このように透析導入原疾患や透析導入時年齢が変化する状況において，透析導入期の臨床検査値，特に残腎機能と透析導入後の生命予後との関連について，内外の報告ならびに日本透析医学会統計調査委員会の透析導入時調査の臨床検査データを中心に概説する。

## わが国の透析導入の現況

日本透析医学会の調査による 2008 年度の新規透析導入患者数は 37,671 人で，年々増加の一途をたどっている。性別では，男性が女性の 1.88 倍と圧倒的に男性の割合が高い。さらに男女別の年齢分布は**図 1** に示す通りであり，ピークは男性 70〜75 歳，女性 75〜80 歳に位置している。また主要な導入疾患別の平均年齢は，糖尿病性腎症が 65.62 歳(前年＋0.2 歳)，慢性糸球体腎炎が 66.86 歳(＋0.5 歳)，腎硬化症で 73.99 歳(＋0.4 歳)と腎硬化症が特に高齢であるが，どの疾患でも導入時の高齢化が認められている。

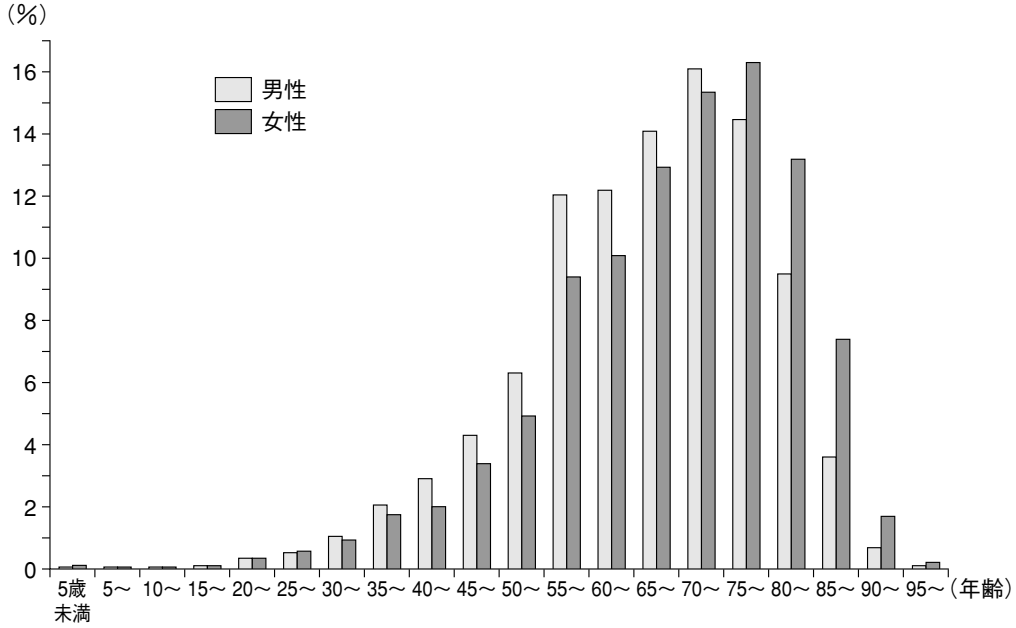


**図 1　導入患者の性別年齢**(文献 1 より引用)

*Effect of residual renal function and other laboratory values on survival after initiation of dialysis therapy*

筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野

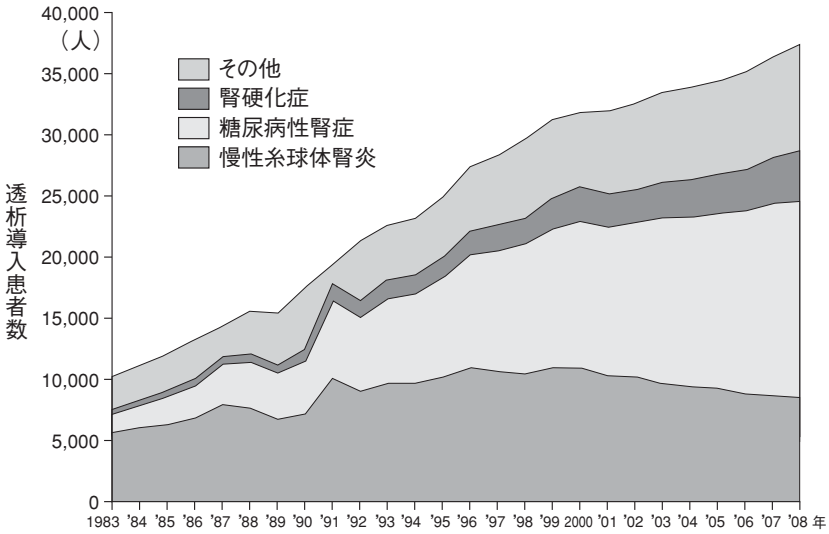


**図 2　透析導入患者数と透析導入原疾患の推移**（文献 1 より引用）

導入時年齢の高齢化，糖尿病性腎症の増加はともに透析導入患者の粗死亡率増加を懸念させるが，今のところ透析患者全体の粗死亡率は 1992 年以来 9.2〜9.7 %の範囲で推移しており，特定の傾向は示していない。

新規透析導入患者の原疾患としては，糖尿病性腎症が最多を占めるのは 1998 年以降不変で，糖尿病性腎症による透析導入患者数は増加しているものの，その割合は 2007 年度と比して 2008 年度は減少に転じ，頭打ちの傾向を示している。その他透析導入患者の高齢化とほぼ一致して，腎硬化症の割合が増加傾向を示している（**図 2**）。

## 透析導入のタイミング：導入時残腎機能の観点から

従来の救命が主とした目的であった透析導入では，透析導入のタイミングは，腎不全が進行し，さまざまな尿毒症症状の出現のため，そのままでは日常生活を行うのが困難と考えられるときであった。しかしながら，ESRD 患者の長期生存が当たり前のこととなると，透析導入のタイミングは透析導入後の生命予後を意識したものに変わってきた。尿毒症病態が長期的に持続することが生命予後に影響を与えることが危惧され，残腎機能の十分にある時期の透析導入のほうが生命予後が良いのではと期待されるようになってきた。Bonomini らは，透析導入時平均 Ccr 12.9 mL/min の早期導入群と 2.1 mL/min の遅れて導入した患者群の透析導入後 12 年での生存率を比較し，早期導入群 77 %に対し，遅れて導入した群では 51 %であったと報告している[2)]。さらに，CANUSA study における CAPD 患者のクリアランスデータと生命予後の関係が残腎機能との関連で強く注目されるようになった。すなわち，残腎機能を含めた全透析量として，週当たり Ccr が 5 L/week/1.73 $m^2$（6.94 mL/min/1.73 $m^2$）増えるごとに，透析導入後 2 年以内の死亡の相対危険度が 0.95 ずつ減少するとされたことである[3)]。このような残腎機能の余裕のあるうちに透析導入を行うことが，患者生命予後改善のために有効と考えられるようになった。

なお，現在用いられている透析導入の各国ガイドラインで，導入基準となる eGFR 値は，NKF-K/DOQI[4)] 2006：eGFR＜15 mL/min/1.73 $m^2$，カナダ[5)]：eGFR＜18 mL/min/1.73 $m^2$，ヨーロッパ[6)]：eGFR＜15 mL/min/1.73 $m^2$となっている。**表**に各国の透析導入ガイドラインをまとめた。表に示したごとく，これらの数値はあくまでもこの数値を満たしたうえで，尿毒症などの症状出現時に透析導入を行うとするものである。

ここで NKF/DOQI 1997 年度版では透析導入基準を eGFR＜10 mL/min/1.73 $m^2$としていたが，2006 年度版では＜15 mL/min/1.73 $m^2$と引き上げている。この理由としては，合併症の多くが eGFR＞15 mL/min/1.73 $m^2$の CKD ステージ 4 の時期から出現することや，透析導入時の腎機能が悪い群で生命予後が不良であるとする研究が引用されているが，一方で，残腎機能を eGFR のみで代用することの限界や，また透析導入時期による生命予後の差は，lead time bias を考慮すると統計的な有意差はないとする研究も紹介されている[7)]。特に透析導入患者の観察研究から得ら

表　諸外国の主な透析導入ガイドラインの概略

| souce | 国・地域 | 公表年 | GFR* | | その他の条件 |
|---|---|---|---|---|---|
| K/DOQI | 米国 | 2006 | ＜15 mL/min/1.73 $m^2$ | ＋ | 腎機能で栄養不良，蛋白異化亢進，尿毒症症状出現時 |
| ASN | 米国 | 1999 | ＜12 mL/min/1.73 $m^2$ | ＋ | 尿毒症症状出現，蛋白摂取量＜0.8 g/kg/day に低下，栄養不良出現 |
| | | | ＜6 mL/min/1.73 $m^2$ | | |
| EBPG | ヨーロッパ | 2005 | ＜15 mL/min/1.73 $m^2$ | ＋ | 尿毒症症状出現，血圧，水バランスのコントロール不能時 GFR＜6 mL/min/1.73 $m^2$に なるまで待たず GFR 8〜10 mL/min/1.73 $m^2$で導入 |
| | | | ＜6 mL/min/1.73 $m^2$ | | |
| 厚生労働省研究班 | 日本 | 1992 | ＜10 mL/min（Scre**＞8 mg/dL） | ＋ | 尿毒症症状，日常生活度などや年齢も加味して点数化 |
| | | | 10〜20 mL/min（Scre 5〜8 mg/dL） | ＋ | |
| | | | 20〜30 mL/min（Scre 3〜5 mg/dL） | ＋ | |

*：日本はクレアチニンクリアランス値，**Scre：血清クレアチニン

れる結果については，残腎機能が十分にある早期透析導入は，生命予後不良であるとする報告が多くみられる[8〜10]。それでも米国では新規透析導入患者の残腎機能が，1996 年は eGFR＞10 mL/min/1.73 $m^2$で導入された患者は全体の 25 %であったのに対して，2005 年には 54 %にまで増加しており，eGFR の比較的高い段階で導入する傾向が示されている。

しかしながら，残腎機能がまだ十分に保持されている状態でありながら，他の溢水などの合併症で早期に導入せざるをえない症例も日常の診療上では多く経験するところである。わが国の透析導入調査においても，透析時 eGFR が低いほど導入後の生命予後は良いとする結果が得られているが，真の生命予後を反映しているというよりは，感染，溢水，心不全などの重篤な合併症の有無を交絡因子としてみている可能性を否定できない[11,12]。そこで，2007 年の透析導入患者調査では，さまざまな疾患による入院患者の 1 年後の生命予後予測が可能とされる Charlson comorbidity index を用いて[13]，透析導入時の併発症をカールソンスコアで補正前後の eGFR 別生命予後を示したのが**図 3** である。カールソンスコアを共変量としてモデルに追加する前では，USRDS データを用いた米国の報告と同様[10]で，残腎機能の多い患者ほど生命予後が不良であった。しかしながら，カールソンスコアによる補正を追加することにより，さまざまな合併症，併発症状のために透析導入をせざるをえなかった状況が平均化されるため，透析導入後 1 年間の死亡のリスクが，補正前よりも残腎機能が多く残る群で改善し，残腎機能が少ない群では，死亡リスクが上昇，特に eGFR ＜2 mL/min/1.73 $m^2$では，4〜6 mL/min/1.73 $m^2$よりも有意に死亡リスクが高くなり，少なくとも残腎機能の点からも，＜2 mL/min/1.73 $m^2$で透析導入すると，生命予後は不良となることが明らかである（図 3）。

## 残腎機能以外の透析導入後生命予後に影響を与える透析導入時のパラメータ

透析導入時の残腎機能以外に生命予後に影響を与える因子として，体重，血清アルブミン（Alb）値に代表される栄養指標，炎症所見，貧血，腎透析専門医への late referral について，主に 2006 年，2007 年に日本透析医学会において実施された透析導入患者調査の結果[1,11]を基に検討する。

### 1．栄養指標

従来から，BMI 低値，体重減少は透析導入時の予後不良因子とされてきた。また，血清 Alb 値も強力な予後不良因子として知られる。血清 Alb については 3.5 g/dL 以上に維持すれば，3.0〜3.5 g/dL よりも 1.57 倍死亡のリスクは低下し，3.0 g/dL 未満では 3.3 倍に死亡リスクが跳ね上がる[1]。Canusa study の結果でも，血清 Alb 3.5 g/dL 以上での 2 年生存率 85 %，3〜3.5 g/dL で 75 %，3.0 g/dL 未満で 64 %である[3]。Ikizler らは Ccr 35 mL/min の患者 90 例をカリウム制限以外の栄養制限を一切行わず平均 16.5 カ月の経過観察を行ったところ，蛋白摂取量の進行性の低下を認め，Ccr 10 mL/min 未満では，蛋白摂取量 0.54 g/kg/day となって

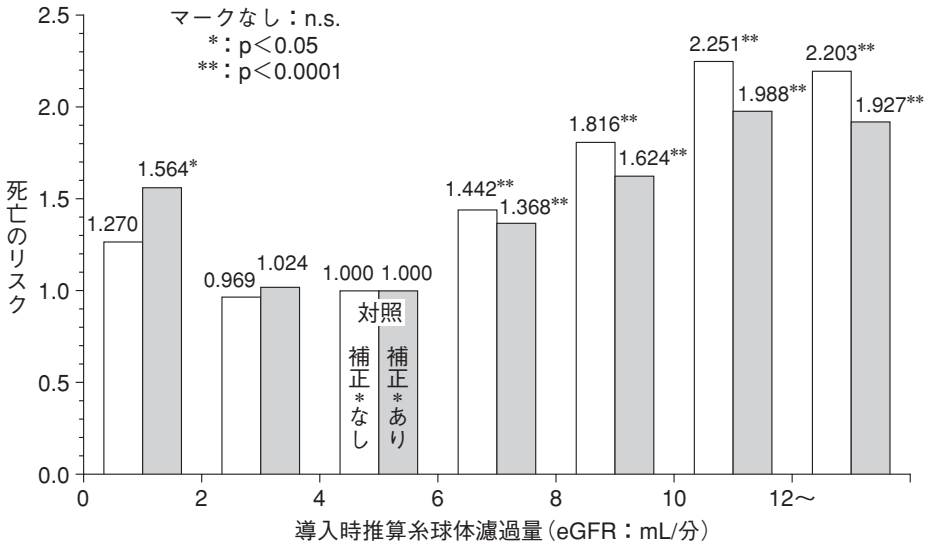


**図 3　Cox proportional hazard model による透析導入時腎機能別の透析導入 1 年生命予後**

■ 共変量は年齢，性別，原疾患（糖尿病，糸球体腎炎，その他）で調整済み。
□ さらにカールソンスコアを共変量として調整。

いた。併せて，体重も 10 mL/min の低下で 0.38 %減少することが明らかとなった[14]。このような栄養指標の維持には，この時期の栄養，生活指導がきわめて重要であり，腎機能そのものよりも，栄養指標の維持に努めることが，透析導入後の生命予後改善には必要である。また，透析患者では特に血清 Alb 値の低さは何らかの感染・炎症を反映している側面があるとされ[15]，感染症が死因の上位を占める現状を考え併せると興味深い。

**2．貧　血**

慢性腎不全保存期の貧血治療の Hb 目標値については 2004 年度版，2006 年度版の改正に相次ぎ，2007 年度版の K/DOQI では，Hb＞13 g/dL の群においては死亡リスク，心血管イベントの発症率が高まるとの CHOIR study の結果を受け，血清 Hb 値を 13 g/dL 以上にしないことを勧告している[16]。しかし，欧州の腎性貧血治療ガイドラインでは特に Hb 値の上限に関する勧告はなされておらず，少なくとも上限に関する統一された見解は現時点では定まっていない。一方でわが国の日本透析医学会による腎性貧血治療ガイドライン[17]では，透析患者の目標値は週始めの採血で Hb 10～11 g/dL，非透析患者では 11 g/dL 以上を目標としているが，特に厳密な上限は設定していない。JET study では，HD 導入時と導入 3 カ月後における Hb 平均値は，それぞれ 7.9±1.3 g/dL，10.4±1.4 g/dL との結果であり，導入時の平均 Hb 値は欧米に比較しかなり低い実態が示された[18]。またわが国の透析導入調査では，Hb 7 g/dL 以下の低 Hb 群，11 g/dL 以上の高 Hb 群において高い死亡リスクを認めている。高 Hb 群での死亡率上昇は透析合併症重症度の指標であるカールソンスコアでの補正後も変わらず[1]，その病的意義は不明である。しかし現時点で当面の課題としてあげられるのは，透析導入時の低い Hb 値であろう。

**3．CRP**

わが国のデータでは，透析導入時血清 CRP が高ければ高いほど死亡のリスクは高まる傾向にあり，CRP＜0.2 mg/dL を基準とすると，性別，年齢，主な現疾患，eGFR で補正した後も，死亡リスクは 0.2≦＜0.5 の群で 1.455 倍，1.0≦＜2.0 の群で 2.63 倍にもなる[1]。また海外の検討でも，CRP＞0.8 mg/dL では全死亡率および心臓血管疾患による死亡率が上昇することが示されている[19]。透析患者の CRP 値の解釈については，歯周炎などの持続的な感染状態や動脈硬化，心血管疾患自体，また残腎機能の低下と血清炎症マーカーの関連も指摘されており[20]，一元的な解釈を困難にしている。

一方で，持続的な炎症の持続による低栄養・ESA 不応性の貧血が，さらに全身状態を悪化させる MIA 症候群という概念も提唱されている。MIA 症候群はいったん悪循環のサイクルに入ってしまうとなかなか抜け出し難く，透析導入前からの十分な予防・対策が必要とされる。

**4．Late referral**

わが国の透析導入調査でも導入医療機関への紹介時期と

生命予後の関連が検討されており，透析導入の 6 カ月以上前に導入医療機関に初診している患者では，有意に死亡のリスクが低いという結果が得られている[1)]。これまでの諸外国の多くの報告でも，導入医療機関への紹介が遅いほど生命予後が悪く，また入院期間も長期化し，医療経済的にも不利であることが示されている。早期の専門医紹介により，適切な腎代替療法の選択，十分な準備期間をもったバスキュラーアクセスの作製が可能となるのに加え，末期腎不全期の種々の合併症の予防・コントロールもより容易となることは言を待たない。

## おわりに

透析導入期の臨床検査値と透析導入後の生命予後との関連について，日本透析医学会の統計調査委員会の透析導入時臨床検査データを中心に概説した。末期腎不全患者の病像は個人差が大きく，また，専門医が診察している例でも保存期治療に差が認められることが多いが，生命予後の観点から透析導入時のデータについて更なる検証が行われ，より適切な透析医療の基を築くことが求められている。

## 文　献


1. 日本透析医学会(編)．わが国の慢性透析療法の現況　2008 年 12 月 31 日現在．2009.
2. Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, Stefoni S. Benefits of early initiation of dialysis. Kidney Int 1985；17(Suppl)：S57-59.
3. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis：association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. J Am Soc Nephrol 1996；7：198-207.
4. Initiative NKFKDOQ. NKF-K/DOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy：Update 2006. Am J Kidney Dis 2006；48：S2-S90.
5. Clinical practice guideline for initiation of dialysis. Canadian society of nephrology. J Am Soc Neprol 1999；10：S289-S291.
6. European best practice Guideline for hemodialysis Ⅰ. When to start dialysis. Nephrol Dial Transplant 2002；17：S10-S11.
7. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol 2002；13：2125-2132.
8. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, et al. When to initiate dialysis：effect of proposed US guidelines on survival. Lancet 2001；358：1046-1050.
9. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. Am J Kidney Dis 2005；46：887-896.
10. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. J Am Soc Nephrol 2003；14：2305-2312.
11. 日本透析医学会．わが国の慢性透析療法の現況　2007 年 12 月 31 日現在．2008.
12. 日本透析医学会．わが国の慢性透析療法の現況　2006 年 12 月 31 日現在．2007.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies：development and validation. J Chronic Dis 1987；40：373-383.
14. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995；6：1386-1391.
15. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. J Ren Nutr 2009；19：127-135.
16. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease：2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007；50：471-530.
17. 2008 年版日本透析医学会. 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン．透析会誌 2008；41：661-716.
18. 鈴木正司　斎藤　明，下条文武，西沢良記，秋澤忠男，富野康日己，椿原美治，秋葉　隆，平方秀樹，渡邊有三，川西秀樹，別所正美，大橋靖雄．血液透析導入患者における患者背景と貧血治療の実態. 透析会誌 2008；41：251-254.
19. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1999；55：648-658.
20. Pecoits-Filho R HO, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm BPS. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. Am J Kidney Dis 2003；41：1212-1218.