

主論文の要旨

**Survival Benefit of Maintained or Increased Body
Mass Index in Patients Undergoing Extended-
Hours Hemodialysis Without Dietary Restrictions**

〔 長時間透析と自由食による治療を受ける患者における
Body Mass Index維持もしくは増加に伴う生存予後の改善 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

菱田 学

【緒言】

維持血液透析患者において、栄養状態の悪化は生存予後に影響する重要な問題として認識されている。実際に、低 Body Mass Index (BMI) は生存予後におけるリスクファクターであると報告されており、栄養状態を良好に保つことの重要性が指摘されている。しかし維持血液透析患者は電解質バランスや体液量管理のため、非常に厳格な食事制限が求められ、栄養状態の悪化を来す症例が多い。

かもめクリニックが施行する「長時間透析と自由食による治療」は、1回あたり6～8時間の緩徐で十分な血液浄化療法により電解質バランスや体液量を管理することで、患者が制限のない十分な食事を摂取することを可能とする新たな治療方針である。この治療を受ける患者において、BMIは維持もしくは増加する可能性がある。またBMIの推移が予後と関連する可能性がある。

今回、我々は「長時間透析と自由食による治療」を受ける患者において、BMIの変化と予後との関連を検討した。

【方法】

本研究は2002年10月から2016年4月までにかもめクリニックに転入し、1か月以上在籍した229名によるコホートデータを使用した後方視的研究である。年齢、性別、腎不全の原疾患などの患者基本情報は、転入時の紙カルテおよび転入後の診療記録から抽出した。また透析後適正体重（ドライウエイト）の推移は透析記録を遡って抽出した。BMIは体重(kg)÷身長(m)²で求められた。コホートに含まれる患者のうち、転入後12か月間の体重推移が不明な患者(23名)、身長が不明な患者(14名)、透析時間が6時間未満であった患者(5名)、腎移植を施行された患者(0名)を除外し、187名を解析対象とした。患者はかもめクリニックへの転入後、3か月から12か月までのBMIの差により減少群と、維持もしくは増加群に割り振られた。アウトカムは全死亡とした。転入後12か月を生存解析の観察開始点とし、アウトカムの発生、他院への転出あるいは観察期間終了(2016年4月)まで追跡した。統計的手法は生存時間解析にCox比例ハザードモデルを使用し、年齢、性別、観察開始時のBMI、透析歴、糖尿病性腎症、心血管疾患の既往歴、フェリチンを共変量とした多変量解析を行い、BMI減少群に対するBMI維持もしくは増加群のハザード比を得た。結果の頑健性を確認するため、サブグループ解析を追加した。またロジスティック回帰分析を行いBMI維持もしくは増加に関わる因子を探索した。

【結果】

解析対象患者の観察開始時の要約をTable1に示す。全患者の観察開始時の年齢は61.0(四分位範囲53.4 - 69.6)歳、43%が女性であった。平均BMIは転入後に増加し、12か月で22.9±3.8 kg/m²であった。138名の患者でBMI維持もしくは増加が認められ、49名の患者でBMIの減少が認められた。BMI維持もしくは増加群は、女性の割合と腎不全の原疾患に占める糖尿病性腎症の割合が高く、転入前の透析歴が長い傾向

がみられた。

4.9 (3.0 - 8.6) 年の観察期間中、BMI 維持もしくは増加群の BMI は、減少群と比較して高く推移した。BMI 維持もしくは増加群では 23 名 (17%) が死亡し、BMI 減少群では 14 名 (29%) が死亡した。BMI 減少群に対する BMI 維持もしくは増加群のハザード比は単変量解析で 0.45 (0.23 - 0.87)、多変量解析で 0.35 (0.17 - 0.75) であった (Table2)。サブグループ解析では、非糖尿病性腎症の患者におけるハザード比が 0.11 (0.03 - 0.45) であったのに比べ、糖尿病性腎症の患者のハザード比は 0.75 (0.23 - 2.43) で、BMI 維持もしくは増加による予後改善効果は糖尿病性腎症の有無により修飾されることが示された (交互効果の P-value : 0.007)。しかし概して年齢、性別、糖尿病性腎症、心血管疾患の既往による全てのサブグループで BMI 維持もしくは増加による死亡リスクの低減に働くことが示された。ロジスティック回帰分析では転入前の透析歴のオッズ比が 1.09 (1.01 - 1.18) であり、転入前の透析治療期間が長いことが転入後の BMI 維持もしくは増加と関連することが示された (Table3)。

【考察】

本研究では転入後 3 か月から 12 か月の間に 74% の患者で BMI の維持もしくは増加を認め、「長時間透析と自由食による治療」による BMI の増加効果が想定された。また BMI 維持もしくは増加を認めた患者は、BMI が減少した患者と比較して、65% 程度の死亡リスク低減の効果が認められ、この予後改善効果はサブグループ解析でも頑健であった。

透析時間の延長は、透析中の血行動態の安定や十分な溶質除去を目的とした対処方法として認知されている。しかし維持透析患者に十分な栄養を摂取させることを目的とした「長時間透析と自由食による治療」はこれまでに報告がない革新的な治療法である。

この治療方針のもと、BMI 維持もしくは増加を認めた患者の予後が良好であった潜在的な理由を考察する。第一に、維持透析患者では低栄養などの患者背景をもとに慢性炎症が高頻度に認められ、これによって protein-energy wasting の病態が促進されることが考えられている。「長時間透析と自由食による治療」は通常の透析と比較して栄養状態の改善に有用である可能性があり、実際に BMI の維持もしくは増加を認めた患者において慢性炎症の改善を介して生命予後の改善効果が顕著であった可能性がある。第二に、透析治療中に認められる血圧低下は、心筋虚血の誘因となり生命予後を悪化させることが報告されている。長時間透析は緩徐な除水を可能とするため透析治療中の血圧低下の回避に有用である可能性がある。また体重の大きな患者では透析中の血圧低下が少ないという報告もあり、自由食により BMI の維持もしくは増加を認めた患者において、より血行動態の安定と生命予後の改善が見られた可能性がある。

BMI 維持もしくは増加による生命予後改善効果が糖尿病性腎症の患者で限定的であった理由について考察する必要がある。BMI の増加が必ずしも生命予後の改善に関連しないことは従来の透析患者を対象とした研究からも報告されている。理由の一つと

して糖尿病患者に十分な栄養摂取を促した場合に合併症の発症、悪化を来す可能性があるが、詳細なメカニズムについてはさらなる検討が必要である。

また、転入後に BMI 維持もしくは増加を来す要因として転入前の透析歴が長いこととの関連が示された。転入前に従来の透析治療を長く受けた患者では、厳格な食事制限のもと、栄養状態の悪化が顕著であった可能性がある。実際に、転入時の BMI は透析期間が長い患者ほど低値であった。これらの患者において、「長時間透析と自由食による治療」は BMI の維持もしくは増加により有効であった可能性がある。従来の透析を長く受けた患者においても本治療法は有効であることが示されたと考えられる。

【結論】

「長時間透析と自由食による治療」を受けた患者において、治療開始後 12 か月までに BMI の増加を認めた。また BMI 維持もしくは増加は生命予後の改善との関連が見られた。従来の透析治療の歴が長い患者でも本治療による BMI 維持もしくは増加と生命予後改善効果を得られる可能性が示された。BMI の増加と生命予後改善について、より詳細なメカニズムの解明が今後の課題である。