

主論文の要旨

**Impact of old age on the association between in-center
extended-hours hemodialysis and mortality in patients
on incident hemodialysis**

〔 長時間血液透析と生命予後との関連における老齡の影響 〕

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)

岡崎 雅樹

【緒言】

近年、血液透析患者の高齢化に伴い、低栄養患者の増加が問題となっている。透析患者の低栄養の特徴は、食事制限の必要性に加えて、炎症や異化亢進が関与している点である。Protein-energy wasting と呼ばれる腎不全に特有の低栄養は、透析患者の死亡リスク上昇と関連する。一方で、1回あたり6時間以上の血液透析は長時間血液透析（長時間HD）と呼ばれ、従来の血液透析よりも十分な尿毒素除去と限外濾過が可能となり、結果として患者に厳しい食事制限を求めない自由食を実現することができる透析療法である。我々はこれまで、長時間HDと自由食を組み合わせた長時間透析療法によって患者の体格指数（BMI）が増加し、このBMI増加が良好な生命予後と関連することを報告してきた。これまで高齢の透析患者に対して長時間HDを実施し、従来透析法と生命予後を比較検討した研究は無い。本研究の目的は、長時間HDと生命予後との関連を、従来血液透析（従来HD）との比較によって明らかにすることである。

【対象および方法】

研究デザインは後方視的コホート研究である。対象は、北関東地域の長時間HD専門3施設にて2009年10月1日以降に長時間HD（透析時間 \geq 6時間/回）のみで治療された190名（長時間HD群）、および愛知県内の17施設にて2011年10月1日以降に従来HD（透析時間 $<$ 6時間/回）のみで治療された1363名（従来HD群）の新規透析導入患者である。主要アウトカムは総死亡である。外来通院透析の開始日をベースラインとし、最大5年間追跡した。

統計学的解析は、長時間HDと総死亡との関連についてCox比例ハザードモデルを用いて評価した。感度分析として、プロペンシティスコアを用いた多変量解析を行った。次に、推定された総死亡リスクについて、臨床的に重要な患者背景でカテゴリ化し層別解析を行った。

【結果】

年齢中央値は長時間HD群67.1歳、従来HD群70.7歳である（Table 1）。観察期間中、コホート全体で371例の総死亡イベントを認めた（Table 2）。粗死亡率は、長時間HD群が4.1/100人年、従来HD群が7.8/100人年であった。Cox比例ハザードモデルにて年齢、性別、体格指数、糖尿病、心血管病、肝疾患、悪性腫瘍、透析アクセス、降圧剤クラス数で調整後も、長時間HD群は従来HD群に対して有意に総死亡リスクが低かった（調整後ハザード比[aHR], 0.60 [95%信頼区間(CI), 0.39-0.91]）。70歳以上のサブグループにおいて、長時間HD群はより顕著に総死亡リスクが低かった（aHR, 0.35 [95%CI, 0.18-0.68]）。プロペンシティスコアを用いた感度分析においても、長時間HD群は総死亡リスクが低かった（1:4 Matched: aHR, 0.49 [95% CI, 0.28-0.84]）。

次に、従来HD群に対する長時間HD群の調整後ハザード比について、年齢、性別、糖尿病、心血管病、BMI カテゴリで層別解析を行った。各サブグループにおいて、長時間HD群は従来HD群に対して一貫して死亡リスクが低かった（Figure 1）。

【考察】

本研究は、高齢の血液透析患者に対して長時間 HD を実施し、従来 HD と比較して良好な生命予後と関連することを示した初めての研究である。

長時間 HD の従来 HD に対する生命予後を検討した既報では、主にオーバーナイト透析や家庭透析の分野で良好な予後が示唆されてきたが、既報が対象とした患者群の平均年齢は 50 歳代以下であり、本邦の日常の臨床現場で接する透析患者像とは大きく異なる。これまで無作為化比較試験 (RCT) では、長時間 HD の生命予後改善効果は証明されていないが、既報の RCT における対象者の平均年齢もまた 50 歳代以下であることから、長時間 HD による予後改善効果の感受性が高い患者群が含まれていなかった可能性が考えられる。本研究が対象とした 1553 名の新規透析導入患者の年齢中央値は、70.2 歳である。これは 2015 年末の日本透析医学会統計調査における新規透析導入患者の平均年齢である 69.2 歳に近く、本研究の強みがリアルワールドデータに基づいている点であると言える。

本研究の長時間透析療法には、3 つの治療特徴がある。最も大きな第一の治療特徴は、食事制限の撤廃である。本研究において、長時間 HD 群の患者は自由に食事を摂るよう指導されており、血液透析の治療中にも常食を摂取している。この食事摂取戦略が、末期腎不全患者の栄養障害の改善に寄与している可能性が考えられる。我々は既報で、長時間 HD と自由食の組み合わせにより透析患者の BMI が経時的に増加し、BMI の維持ないし増加が総死亡リスクの低下と関連することを報告している。実際に本研究の層別解析においても、BMI カテゴリーごとの長時間 HD の総死亡ハザード比は、ベースラインの BMI が最も小さい集団 ($BMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$) で最小となり、用量反応関係が観察された (Figure 1)。第二の治療特徴は、1 回の透析あたり 8 時間の治療時間を目指して、患者に治療時間の延伸を勧める点である。過去の研究では、透析時間不足による過大な除水速度は、生命予後の悪化のみならず、透析後の疲労感や Quality of Life の低下とも関連することが指摘されている。第三の治療特徴は、透析治療中の脱血速度が低いことである。第二、第三の治療特徴は、両者とも血液透析中の血行動態の安定化に寄与する。透析治療中の血圧低下は、心筋虚血や脳虚血と関連し、死亡リスクが上昇することが報告されている。さらに注目すべき点として、透析中血圧低下イベントの発生リスクは、患者が高齢化するほど高まることが指摘されている。

以上より、自由食・長時間・低血流の 3 つの治療特徴を有する長時間透析療法が、高齢の透析患者のアウトカムを改善する可能性が示唆された。我々が着目する長時間透析療法の治療効果について、今後さらなる前向き研究で検証されることが望まれる。

【結語】

長時間 HD は従来 HD と比べて、特に 70 歳以上の高齢透析患者において、優れた生命予後と関連した。