

65pg/mL)では、骨代謝回転が保てず、低回転骨(骨の新陳代謝が遅いこと)となります。PTHの目標値はアメリカのガイドラインでは、i-PTH150~300pg/mLに設定されていましたが、日本透析医学会のガイドラインでは、日本の生命予後に関する調査の結果から、i-PTH 60~180pg/mLと低く設定されています。

高PTHは2HPTを意味し、骨では線維性骨炎を起こし、高回転骨(骨の新陳代謝が早いこと)となり、骨密度の減少、骨折、骨痛をひき起こします。全身的にも、異所性石灰化や心不全、かゆみの原因となります。一方、低PTHでは低回転骨となり、無形成骨症となります。無形成骨症では骨のCa緩衝作用がなくなり、容易に高Ca血症を来したり、異所性石灰化が起こりやすくなります。骨折が増加したという報告もあります。

### **C** アルカリフォスファターゼ

骨型アルカリフォスファターゼ(ALP)は、骨が形成されるときに骨芽細胞から出てくる酵素で、骨形成や骨代謝回転の状態を表します。肝障害や血液疾患がないときには、ALPが骨型ALPと同じように変化します。したがって、通常はALPを月1回測定します。ALPが上昇するのは、二次性副甲状腺機能亢進症による線維性骨炎が代表的です。また、骨回転が低下する無形成骨症では低下します。

## **4** 水分・塩分に関するデータ (表4)

透析患者では、水分・塩分の状態を正しく判断することが、心臓や血管の状態をよりよく保って心不全や高血圧などを防ぐためにも、また透析中に血圧を安定させるためにもたいへん重要です。水分と塩分には密接な関係があり、通常は体内の塩分(Na)濃度を一定に保つように調節されています。塩分をとりすぎると一時的に血液の塩分濃度(Na値)が上昇し、喉が渇いて水分を摂取するようになり、その結果、体内の水分が増加して一定の塩分濃度が保たれるというのも、その一例です。透析で体内の老廃物や水分を除去する際にも、水分と同時に塩分も体液と同じ濃度になるまで除去します。水分が増えすぎると、浮腫や心不全をひき起こします。また、透析中に除去できる水分量には限界があるため摂取水分量を制限しますが、摂取塩分量を制限しなければ実効性がないというのもこのためです。

### **A** 水分の評価

水分の評価には、体重測定がもっとも簡便で有用です。ドライウエイト(DW)は、浮腫、心不全などがなく、体の状態が良好に保てる最小限の体重のことです。実際の臨床の場では、著明な高血圧や浮腫を認めず、透析中に低血圧の訴えがな

表4 水分・塩分に関するデータ基準値・異常値

項目	基準値	基準値を超える場合	基準値を範囲する場合
透析間体重増加	体重の5%以内	水分・塩分摂取過剰	
CTR	男性50%以下、 女性53%以下	水分・塩分過剰 心不全、心機能低下 心外膜炎	
hANP	透析後50～70pg/mL以下	水分・塩分過剰 心不全	
血清Na濃度	135～145mEq/L	水分欠乏（摂取低下、意識障害、 発熱、熱中症、熱傷、下痢、嘔吐 など消化液喪失、過剰な除水） 塩分過剰（高Na透析、高張食 塩液、重曹）	水分過剰（水分過剰 摂取、心不全、非代 償性肝硬変） 塩分欠乏（嘔吐、下 痢など消化液喪失、 低Na透析） 偽性（高血糖、高脂 血症、高蛋白血症）

い状態で除水を行える最低体重をDWとして設定することが多いです。DWが低すぎると、透析中や透析後に血圧が低下しすぎたり、倦怠感や脱力が高度でQOLが損なわれます。

一方、DWが高すぎると、血圧が上昇したり、容易に心不全を起こします。心機能が低下している透析患者では、とくにDWの設定がむずかしくなります。つまり、心不全を起こさないようにしようとすると、血圧低下が起こりやすくなりますが、心不全を防ぐためには脱水気味にDWを設定する必要があるのです。透析間の体重増加は、尿量がない、または少ない透析患者では、摂取した水分・塩分を意味します。透析で安全に除水できる量を勧案すると、透析間の体重増加の許容量は体重の5%以内ですので、患者にはその範囲内にとどめるよう指導します。

心胸比（CTR）を計測するなど心臓の状態を観察することも、水分の評価にとって重要です。CTRは、一般的には50%以下（女性では53%以下）に保つことがすすめられていますが、同じ患者の変動を評価することのほうが重要です。高血圧や心疾患がある患者では、CTRが体内の水分の状態を反映していない場合もあるので、解釈には注意が必要です。そのような患者では、心エコー検査が水分および心臓の状態を正確に評価するときに有用となります。心エコーで下大静

脈径や左心室の大きさを測定して、水分の状態を評価します。

そのほかのマーカーとしては、血中の心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) も水分の状態を表す検査値であり、一部の施設で行われていますが、一般化はされていません。hANPは心房から出てくるホルモンで、水分が貯留すると心房が伸展して分泌が増加します。透析後の値は50～70pg/mL以下に保つのがよいとされています。

## **B** 塩分 (血清ナトリウム濃度)<sup>5)</sup>

血清ナトリウム (Na) 濃度の健常者における正常値は135～146mEq/Lですが、透析患者の透析前血清Naは水分で希釈されて、やや低めとなっています。透析後、水分が除去されると血清Naは上昇します。

血清Na濃度の異常は、多くの場合Naに比較して水分の変動が著しいときに認められます。したがって、低Na血症とはNaに比べて水分が過剰であることを、高Na血症はNaに比べて水分が不足している状態を意味することが多いです。

透析患者においては、低Na血症のほうが高Na血症よりも高頻度に起こります。低Na血症 (130mEq/L以下) は水分の過剰、および塩分の欠乏により起きますが、透析患者では前者が圧倒的に多いです。また、著明な高血糖があると血清浸透圧が上昇し、水分が細胞内から細胞外へ移動することにより、偽性低Na血症がみられます (血糖が100mg/dL上昇するごとに、Naは1.3mEq/Lずつ低下)。低Na血症では、脳細胞の中が濃くて脳細胞の外が薄い体液となるために、脳細胞外から脳細胞内に水分が移動して細胞内の水分過剰や脳浮腫を来し、中枢神経症状 (無力感、倦怠感、食思不振、意識障害、痙攣) を起こします。症状の強さは血清Na濃度の低下の程度、および低下速度に比例します。急激に血清Naが120mEq/L以下になると、昏睡を来して危険です。

高Na血症 (150mEq/L以上) は水分の欠乏、塩分の過剰により起きますが、水分の欠乏が原因であることが多いです。血清Naが上昇すると口渇が起きて飲水により補正されます。透析中の血圧低下を防ぐために透析液のNa濃度を上げることがありますが、透析後に高Na血症となり、結局は口渇が強くて飲水してしまうのはこのためです。高Na血症が持続する多くは、意識障害や運動障害がある場合です。おもな症状は、脳細胞内の脱水による中枢神経症状 (意識障害、痙攣など) です。血清Na濃度が160mEq/L以上では、危険な状態といえます。

## **5** 貧血に関するデータ (表5)

腎不全になると、腎臓から分泌されるエリスロポエチン (EPO) という造血に

表5 貧血に関するデータの基準値・異常値

検査項目	基準値(活動性が高い動脈硬化のない比較的年若者は)	基準値を超える場合	基準値を下回る場合
Hb	10~11g/dL	エリスロポエチン過剰、腎細胞癌	鉄欠乏性貧血、悪性貧血、透析不足、出血、慢性炎症
Ht	30~33%	同上	同上
MCV	80~100	悪性貧血(葉酸欠乏、ビタミンB <sub>12</sub> 欠乏)	鉄欠乏性貧血
血清鉄	60~210 μg/dL	鉄過剰、ヘモクロマトーシス、鉄芽球性貧血、再生不良性貧血、肝疾患	鉄欠乏性貧血、慢性炎症
TSAT	20~40%	鉄過剰、悪性貧血、再生不良性貧血、肝疾患	鉄欠乏性貧血
フェリチン	100~300ng/mL	鉄過剰、輸血過剰、ヘモクロマトーシス、慢性炎症、悪性腫瘍	鉄欠乏性貧血

関与するホルモンが不足し、腎性貧血となります。腎性貧血は透析患者の合併症として深刻なものでしたが、治療薬としての遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(rHuEPO)の登場により、その管理方法は大きく変化しました。貧血を適切に是正することによって、透析患者のQOLを改善させるのみでなく、心機能、中枢神経機能など全身的な改善効果がみられるようになったのです。

2004年には、日本透析医学会から「慢性血液透析患者における腎性貧血治療ガイドライン」<sup>6)</sup>が発表されています。

### A ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積

ヘモグロビン(Hb)は、赤血球内の蛋白質のほとんどを占める、鉄を含む蛋白質です。一方、ヘマトクリット(Ht)は血液に占める赤血球の容積の割合のことです。血球算定装置で実測されるのはHbで、Htは間接的に算出されます。世界的にはHbで議論されることが多く、ガイドラインではHbを貧血の指標にすることとなりましたが、Ht値も併記してあります。Hb値を3倍すると、Ht値に換算することができます。

HD患者で推奨されるHb値(Ht値)は、週はじめに臥位で測定したという条件では10~11g/dL(30~33%)です。Hb値(Ht値)が10g/dL(30%)未満となったら、EPO投与の適応となります。ただし、活動性が高く動脈硬化のな

い比較的若年者では、Hb値（Ht値）11～12g/dL（33～36%）が推奨され、EPO投与開始基準もHb値（Ht値）11g/dL（33%）未満とされています。これらの数値は、日本透析医学会の生命予後調査でもっとも良好なHb値（Ht値）から導かれたものです。欧米の貧血治療ガイドラインがHb値11～12g/dL、あるいはそれ以上となっていることとの相違の原因は、採血日が欧米では週半ばであることが多いのに対して、日本の場合はもっともHb値が低下する週ははじめであること、さらに採血の体位が欧米で標準的な坐位でなく臥位であるため、Hbが希釈されて低下しやすいこと、人種差などが考えられます。

平均赤血球容積（MCV）は、赤血球1個あたりの平均容積を絶対値で表したもので、赤血球の大きさを意味します。 $Ht \div \text{赤血球数（100万の単位）} \times 10$ で計算され、正常値は80～100です。その値により、貧血は大球性、正球性、小球性と区別され、鑑別診断の助けになります。鉄欠乏性貧血は小球性になりますが、それ以外の原因でも小球性となります。そのため、診断的価値は低くなりますが、診断のきっかけにはなります。MCV値により、さらに必要な検査を行うようにします。

## **B** 鉄代謝関連検査

鉄は赤血球の形成に必須の成分で、血清鉄とフェリチンは鉄の過不足を示す指標です。血清鉄は血清中の鉄自体を測定するもので、フェリチンは貯蔵鉄の量を表します。また、血清中の鉄はすべてトランスフェリンと結合しています。鉄と結合していない血清中のトランスフェリンを不飽和鉄結合能（UIBC）とよびます。そして、血清鉄とUIBCの和は血清中の鉄と結合できる能力の総和を意味し、総鉄結合能（TIBC）とよばれます。

透析患者では、ダイアライザへの残血や採血検査、また腎性貧血の治療に用いられるEPOによって鉄の必要量が増大しており、鉄欠乏になりやすい状態です。鉄欠乏になるとEPOの造血効果が減弱し、貧血が改善しにくくなります。一方、鉄欠乏性貧血では治療に静注鉄をよく使用するので、鉄の過剰にも気をつける必要があります。

鉄欠乏の診断は、血清鉄値のみでは下せません。それは、血清鉄の減少が鉄欠乏のみでなく、慢性炎症、悪性腫瘍、低栄養などの慢性消耗性疾患でもみられるからです。血清鉄/TIBCをトランスフェリン飽和率（TSAT）とよびますが、この指標は鉄欠乏状態を診断するときに有用です。TSATが20%以下、血清フェリチン100ng/mL以下で、鉄欠乏と診断します。

引用参考文献

- 1) 安藤亮一. “検査と診断”. 透析療法のリスクマネジメント. 飯田善俊ほか編. 東京, 中外医学社, 2002, 238-42.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2001年12月31日現在). 東京, 日本透析医学会, 2002.
- 3) Nakayama, E. et al. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. J. Am. Soc. Nephrol. 11 (10), 2000, 1896-902.
- 4) 日本透析医学会. 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. 日本透析医学会雑誌. 39 (10), 2006, 1435-55.
- 5) 安藤亮一. “ナトリウム (Na) / クロール (Cl)”. 透析患者の検査値ハンドブック. 改訂2版. 斎藤明編. 大阪, メディカ出版, 2006, 28-33.
- 6) 日本透析医学会. 慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン (2004年版). 日本透析医学会雑誌. 37 (9), 2004, 1737-63.

## 原 著

## 岩手県透析患者の悉皆的コホート研究： 2年間の追跡調査結果報告

大澤正樹\*<sup>1</sup> 加藤香廉\*<sup>2</sup> 藤島洋介\*<sup>2</sup>  
板井一好\*<sup>1</sup> 丹野高三\*<sup>1</sup> 近田龍一郎\*<sup>2</sup>  
中村元行\*<sup>3</sup> 岡山 明\*<sup>4</sup> 小野田敏行\*<sup>1</sup>  
坂田清美\*<sup>1</sup> 藤岡知昭\*<sup>2</sup>  
KAREN 研究グループ

**要 約** カレン研究は岩手県北部地域を対象とした成人透析患者の悉皆性コホート研究で、2003年6月から2004年3月までに登録調査を終えた。参加同意者の内1,214名(全体の81%)で血液検査を含めた登録調査を実施した。25透析施設を直接訪問して、1,214名の透析患者診療記録を1年ごとに閲覧した。平成19年4月の時点で、転院先での詳細な追跡調査が終了していないものが69名存在している。生存分析による解析は1,145名を対象に検討した。総観察人年は2,215人年であった。観察期間中に189名の死亡、214名の心不全発症、29名の急性心筋梗塞発症、107名の脳血管疾患発症を確認した。死亡率は85/1000人年で、死亡率に性差はなく、原疾患別で比較すると糖尿病性腎症患者の死亡率が高かった( $p < 0.01$ )。Cox回帰分析による検討では、死亡に影響していたリスク要因として、年齢(ハザード比(95%信頼区間):1.047(1.033-1.062))、糖尿病合併(1.502(1.096-2.058))、C型肝炎抗体陽性(1.546(1.015-2.356))、血清低アルブミン値(2.272(1.657-3.117))、血清高CRP値(1.907(1.403-2.591))、があげられ、これらの要因は、循環器疾患合併、悪性新生物合併の有無に関わらず、死亡の強いリスク要因であった。

**キーワード**：透析患者，死亡率，危険因子，心血管疾患，悉皆性コホート研究，カレン研究  
(日循予防誌 42：92 - 102, 2007)

### 1. 緒 言

日本の透析患者数は年々増加し、2006年の日本の透析患者総数は約26万人で、100万人あたりに換算すると2,070人と見込まれ、世界で最も多い<sup>1),2)</sup>。透析患者の増加は日本社会にとって、医療経済的にも大きな負担となっており、その対策は急務であり、透析患者の置かれている実態を解明し、具体的な対策を講じることが望まれる。

1990年代に井関らは、沖縄県で透析患者の地域悉皆性コホート研究を立ち上げ、日本人透析患者の実態を明らかにした<sup>3-15)</sup>。井関らの研究から10年が経過し、この間にわが国の透析患者の実態も大きく様変わりした。透析患者の透析導入原因疾患の1位は慢性糸球体腎炎から糖尿病性腎症へと変化し、透析患者の透析導入時年齢は年々高齢化し、透析患者に占める高齢者の割合も増加している。糖尿病患者と高齢の透析患者の増加が透析患者の死亡率を上げる要因となっており、透析技術の進歩にも関わらずわが国の透析患者の死亡率は近年9%前後で横ばいとなっている<sup>1),16)</sup>。

日本透析医学会では、全国の透析施設に郵便により透析患者情報収集を行い、現在の日本人透析

\*<sup>1</sup> 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座

\*<sup>2</sup> 岩手医科大学医学部泌尿器科講座

\*<sup>3</sup> 岩手医科大学医学部内科学第二講座

\*<sup>4</sup> 結核予防会 第一健康相談所

(〒020-8505 盛岡市内丸19-1)

受付・受理日 2007年10月12日

患者の実態を毎年ウェブ上で公開している<sup>1)</sup>。しかし、郵便による情報収集は精度管理に問題があること、集められる情報内容も概要に限られること、縦断研究ではないため患者の罹患率や死亡率を算出することが不可能であるといった点が、疫学情報としては不十分な点である。精度の高い登録調査を行い、かつ死因同定や疾患発症登録に関しての統一規準を設けた追跡調査で、地域ベースで多数の透析患者を対象とした研究が強く望まれる。

高度な精度管理下の研究で、透析患者の疾患罹患率、死亡率、死因を明らかにするとともに、死亡や発症に関わるリスク要因を明らかにすることを目的として、我々は平成15年度に岩手県中央部から北部地域にかけての全ての透析施設を対象として透析患者のコホート研究を開始した<sup>1)</sup>。平成20年度までの最低5年間の追跡調査を実施する予定である。本論文では、平成16年度、平成17年度の追跡調査データを基に成人血液透析患者の2年間の生命予後について検討したので報告する。

## II. 方 法

### 研究対象地域

カレン研究(末期腎不全患者に対する多面的な取り組みにより循環器疾患発症リスクを割り出す研究: Kaleidoscopic Approaches to patients with end-stage RENnal disease, KAREN 研究)の対象地域は岩手県北部から県中央部で、平成14年当時の域内には38市町村が含まれ、総人口は939,448人である。カレン研究では、20歳以上の成人透析患者を研究対象とした。透析施設は全部で26施設あり、成人透析患者総数は1,506名であった。人口100万人あたりでは透析患者は1,596名であった(図1-1)。登録調査は2003年6月に始まり、2004年3月ま

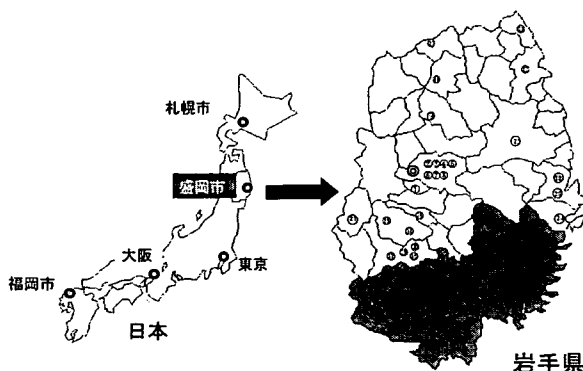


図1-1 カレン研究対象地域ならびに研究参加施設

で行った。本研究は岩手医科大学倫理審査委員会の承認を得て、ヘルシンキガイドラインに従って実施された<sup>1)</sup>。

### 研究参加者

研究参加者の内訳を図1-2に示す。25施設1,499名の透析患者の内、全身状態不良者または脳血管性認知症などにより意思疎通が困難だった27名は面会できなかった。残りの1,447名に面会し、1,260名から書面による同意(登録時調査ならびに1年毎の追跡調査に対する)を得た(同意受容率87.0%)。同意が得られた1,260名中21名は病状の悪化や転院により登録調査ができなかった。25名の患者では血液検査がなされなかった。1年ごとに25透析施設を直接訪問して、1,214名の透析患者診療記録を閲覧した。平成19年4月の時点で、転院先での追跡調査が終了していないものが69名存在している。本論文では、2年分の追跡調査が終了した1,145名を解析対象として検討した。

### 登録調査

登録調査は、調査員の面談による生活問診、血圧測定、身長測定、患者医療記録による患者医療情報収集、透析施行直前の採血による血液検査からなる。登録時調査の詳細については、すでに公表している論文を参照されたい<sup>1)</sup>。

### 追跡調査

直接透析施設を訪問して、患者診療記録ならびに死亡診断書を閲覧して、死亡と死亡原因、循環器疾患発症(冠動脈疾患、心不全、脳血管疾患)の有無、悪性新生物発症の有無について追跡調査を行った。カレン研究開始時に研究チームで協議して一定の基準を設けた<sup>1)</sup>。疾患定義は表1に示したとおりである。尚、脳卒中の診断基準において、脳出血、脳梗塞、くも膜下出血の診断は、画像診断で確認した

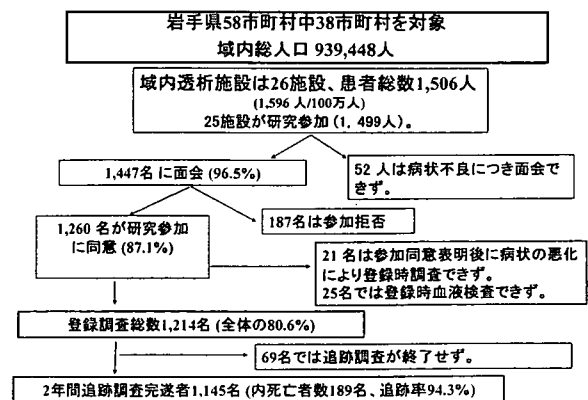


図1-2 研究参加者のフローチャート



表1 KAREN 研究腎不全原因疾患診断ならびに合併疾患、新規発症疾患診断基準

腎不全原因疾患診断基準 慢性糸球体腎炎	1 血尿 2 蛋白尿 (2+, 3+) 3 長期にわたる腎機能低下 上記臨床症状1~3を満たすもの、または腎生検診断されたものを慢性糸球体腎炎と定義する。	心筋梗塞症 1 心電図で最低二つの誘導で異常Q波の出現 2 心筋逸脱酵素の2倍以上の上昇 3 30分以上持続する胸痛 上記の1~3のうちいずれか2項目を含むもので、循環器専門医師の診断を受けているものを心筋梗塞の既往ありとする。
糖尿病性腎症	1 糖尿病と診断されている 2 蛋白尿 (300mg/日以上)・浮腫・高血圧・腎機能低下 (一つ以上) 上記の1と2を満たすもの、あるいは腎生検診断されたものを糖尿病性腎症と定義する。	脳卒中 1 突然生じた神経症状 (異症状) が医師により確認され、24時間以上持続 2 神経症状が脳血管疾患以外の病気であることが否定されている 3 CTまたはMRIによる脳梗塞または脳出血の確認 上記の1、2の両者を同時にみたすもの、または3があるものを脳卒中と診断する。
腎硬化症	1 蛋白尿 (±, +) 2 高血圧 3 長期にわたる腎機能低下 上記1~3を満たすもの、または腎生検診断されたものを腎硬化症と定義する。	閉塞性動脈硬化症 1 血管バイパス手術、血管形成術の存在 2 Ankle-arm systolic ratio $\leq$ 0.8 3 間歇性跛行・大腿部痛 上記の1~3のうちいずれか1項目を含むものを閉塞性動脈硬化症と診断する。
多発性嚢胞腎	腹部 US・CTにて両側に多発性嚢胞を認めるものを多発性嚢胞腎と定義する。	糖尿病 1 糖尿病治療中である 2 随時血糖 $\geq$ 200mg/dl 3 HbA1c $\geq$ 6.5%以上 上記の1~3のうちいずれか1項目を含むものを糖尿病と診断する。
膠原病に起因する腎炎	膠原病と診断された上で腎機能低下を認め、かつ腎生検診断されたものと定義する。	高血圧 1 高血圧治療中である 2 収縮期血圧 $\geq$ 140mmHg以上 3 拡張期血圧 $\geq$ 90mmHg以上 上記の1~3のうちいずれか1項目を含むものを高血圧と診断する。
その他	上記以外の原疾患 (薬剤性腎炎、先天性、感染性等)	脂質異常 1 高脂血症治療中である 2 高コレステロール血症 $\geq$ 220mg/dl 3 高LDL-コレステロール血症 $\geq$ 140mg/dl 4 低HDL-コレステロール血症 $<$ 40mg/dl 上記の1~4のうちいずれか1項目を含むものを脂質異常と診断する。
合併疾患、新規発症疾患診断基準 心不全	1 肺水腫または胸水貯留 (心機能障害の有無、uremic lungかどうかは問わず) を持って所見ありとする。 2 その他の心不全徴候に関しては、心不全に影響を及ぼす左室機能障害または弁膜症の存在の確認を必要とする。 心エコー図による左駆出率50%未満、大動脈弁または僧帽弁の狭窄または逆流が中等度以上をもって心機能異常ありとする。	

ものとした。転院した症例に関しては、転院先を訪問し、患者診療記録を閲覧して情報収集した。

### 統計ならびに解析手法

慢性糸球体腎炎患者と糖尿病性腎症患者の割合が大きく、3番目に多い高血圧性腎硬化症患者は10%以下であることから、本論文では慢性糸球体腎炎患者と糖尿病性腎症患者以外をその他の疾患としてまとめて解析した。登録時患者属性比較では、連続変数の比較にはt検定を用い、割合の比較では $\chi^2$ 乗検定を用いた。3群間の比較には分散分析を用い、多重比較にはBonferroniの修正式を用いた。観察期間は、イベント存在例では登録調査日からイベント発症（死亡、循環器疾患発症）までの年数（人年）を求め、イベントの無いものでは登録調査日から最終調査日時までの期間を観察期間（人年）とした。

性別、原疾患別に死亡数ならびに循環器疾患発症数を求め、1000人年あたりの粗死亡率と循環器疾患罹患率を算出した。性別・原疾患別の死亡率の比較には、カプランマイヤーの生存分析を用いて、ログランク法による有意差検定を行った。

Cox 比例ハザードモデルを用いて各危険因子の総死亡のハザード比と95%信頼区間を算出した。古典的循環器疾患危険因子を調整する目的で、年齢とbody mass index (BMI) を説明変数に用いた。尚、BMIの算出にあたり、体重はdry weightを用いた。収縮期血圧の4分位で対象者を分け、最低位カテゴリを血圧低値者群、最高位カテゴリを血圧高値者群と定義して、血圧低値と血圧高値をそれぞれ説明変数とした。脂質異常は、血清総コレステロール値が220 mg/dL以上、またはHDLコレステロール値が40 mg/dL未満、または抗高脂血症薬服用者と定義した。空腹時採血ではなかったため、中性脂肪値は定義基準に取り上げなかった。現在喫煙者を喫煙ありとして説明変数に用いた。週5日以上飲酒している者を常用飲酒者と定義した。血清アルブミンは4分位の最低位グループをアルブミン低値群と定義、血清CRP値は4分位の最高位グループを高CRP値群と定義して、説明変数としてそれぞれ多変量調整分析に用いた。また、合併疾患（心筋梗塞、脳卒中、悪性新生物、糖尿病）の有無も説明変数としてハザード比を求めた。次いで、循環器疾患（心筋梗塞症、脳卒中）または悪性新生物疾患合併患者270名を除いて、上記説明変数を調整してハザード比を求めた。解析では、強制投入法を用いて、有意性の有無に関わらず、全ての項目のハザード比を提示した。P値は

両側で5%未満を有意とした。統計解析にはSPSS Version 14を用いた。

### III. 結 果

表2は登録時の患者属性である。患者総数1,214名の平均年齢は61.2歳で最年少は22歳、最年長は95歳であった。男女で年齢の差はみられなかった。透析導入後の平均期間は7.0年であった。透析導入の原因腎疾患の割合をみると、慢性糸球体腎炎が29.8%、糖尿病性腎症が24.5%、腎硬化症が9.8%、多発性嚢胞腎が3.5%、病因不明が24.9%であった。日本透析医学会の報告と比較して原因不明が約25%と非常に多くなっていた。日本透析医学会報告では、腎不全原因疾患の診断は、臨床資料をもとに、限られた研究者が統一基準を基に診断するのではなく、各透析施設に診断が委ねられている。一方、当研究では、表1に示すように厳格に診断基準を設定し、診断基準に合致しないものは、原因不明と分類したことから腎不全原因不明が多くなったことが考えられる。また、病理診断が全体の11%でしか行われていないことも、腎不全原因不明が多かった理由に上げられる。

合併疾患の割合は、心筋梗塞が5.2%、脳卒中が13.1%、閉塞性動脈硬化症が16.1%、高血圧症が87.1%、脂質異常が45.6%であった。糖尿病は男性で32.1%、女性で23.7%であった。尚、透析患者の嗜好習慣をみると、男性ではおよそ4割が現在喫煙者で、一般地域住民と比べても決して低くない。禁煙者が35.7%もいることから、透析患者に対する禁煙指導は行われているものと思われるが、禁煙対策は十分とはいえないと考えられる。一方男性の常用飲酒者は9%で、男性の禁酒者は44%にも達していたことから、透析患者に対しての禁酒指導は厳しく行われていることが推測される。

表3は腎不全原疾患別に患者属性を比較したものである。平均年齢を見ると、慢性糸球体腎炎患者は、糖尿病性腎症患者やその他の腎不全患者より5歳若かった。平均の透析導入後の期間をみると、糖尿病性腎症患者が3.7年と短かった。また糖尿病性腎症患者は、男性患者が多かった。循環器疾患や悪性新生物疾患の合併疾患の有病率に関しては、原疾患の違いによって差はみられなかった。糖尿病性腎症患者は高血圧症有病率が高く、低HDLコレステロール値を含む脂質異常患者の割合が高かった。

表4は、2年間の追跡調査を終了した1,145名を

表2 性別の患者属性

	男性	女性	総数
人数	779	435	1214
年齢 (歳)	61.1±13.1	61.4±12.7	61.2±13.0
(最小—最大値)	(22.4—95.4)	(25.1—95.1)	(22.4—95.4)
透析導入時年齢 (歳)	54.1±16.0	54.3±15.3	22.4±15.8
(最小—最大値)	(15.0—90.0)	(8.0—89.0)	(22.4—95.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.2±2.9	20.2±3.1	20.8±3.0
維持透析期間 (年)	6.9±6.9	7.1±6.5	7.0±6.7
腎不全原因疾患			
慢性糸球体腎炎	29.1%	31.0%	29.8%
糖尿病腎症	27.5%	19.3%	24.5%
腎硬化症	9.9%	9.7%	9.8%
のう胞腎	3.2%	4.1%	3.5%
膠原病	0.0%	0.9%	0.3%
不明	23.9%	26.7%	24.9%
その他	6.4%	8.3%	7.1%
合併症			
心筋梗塞	5.4%	4.8%	5.2%
脳卒中	13.1%	13.1%	13.1%
閉塞性動脈硬化症	16.2%	16.1%	16.1%
高血圧症	88.2%	85.3%	87.1%
糖尿病	32.1%	23.7%	29.1%
脂質異常	48.1%	40.9%	45.6%
嗜好習慣			
現在喫煙	39.5%	7.8%	28.2%
禁煙者	35.7%	5.5%	24.9%
常用飲酒	9.1%	3.0%	6.9%
禁酒者	44.2%	12.0%	32.6%

(平均±標準偏差)または%で表示

表3 原疾患別の患者属性 (年齢、BMI、透析治療期間、合併症、嗜好)

		I	II	III	多重比較またはχ <sup>2</sup> 検定比較		
					糸球体腎炎	糖尿病性腎炎	その他
総数	(人)	362	298	554			
男性/女性	(人)	227/135	214/84	338/216	*		*
年齢	(歳)	57.7±12.9	62.8±11.0	62.5±13.6	**	**	
透析導入時年齢	(歳)	48.1±15.9	59.2±11.3	55.5±16.6	**	**	**
body mass index	(kg/m <sup>2</sup> )	20.5±2.8	21.3±3.0	20.8±3.1	**	**	**
透析導入後期間	(年)	9.6±7.7	3.7±3.3	7.1±6.7	**	**	**
合併症	(%)						
心筋梗塞		5.5	4.4	5.4			
脳卒中		10.8	14.1	14.1			
閉塞性動脈硬化症		19.1	15.1	14.8			
悪性新生物		7.2	6.7	8.3			
高血圧症		83.4	95.3	85.2	*		*
糖尿病		5.2	10.0	6.5	*		*
脂質異常		43.1	56.4	41.3	*		*
嗜好習慣	(%)						
現在喫煙		28.4	29.2	27.5			
常用飲酒		9.1	7.0	5.4			

(平均±標準偏差)または%で表示

\*\* : p<0.05 Bonferroniによる多重比較検定

\* : p<0.05 χ<sup>2</sup>検定

解析対象として、性別、原疾患別で2年間の総死亡数・心臓疾患死亡数・脳血管死亡数・悪性新生物死亡数・心不全発症数・心筋梗塞発症数・脳梗塞発症数・脳出血発症数と1,000人年あたりの粗死亡率と循環器疾患罹患率を表したものである。男女全体の粗死亡率は85/(1,000人年)であった。男性の総死

亡率は88、女性は80であった。心筋梗塞罹患率は男性で14.9、女性で10.0であった。脳卒中罹患率は男性で48.8、女性で47.4であった。2年間の追跡期間では、循環器疾患罹患率には明らかな性差はみられなかった。原疾患別で見ると、糖尿病性腎症患者の死亡率が125.4と他の2群(慢性糸球体腎炎

表4 性別・原疾患別主要死因別死亡数(粗死亡率)、循環器疾患発症数(粗罹患率)一覽

性別・原疾患別死因内訳	観察年	総死亡	心臓死	脳血管死	悪性新生物死
男性 (738名)	1,413.5	125 (88.4)	26 (18.4)	18 (12.7)	9 (6.4)
女性 (407名)	801.6	64 (79.8)	17 (21.2)	9 (11.2)	2 (2.5)
糸球体腎炎 (344名)	674.7	45 (66.7)	11 (16.3)	8 (11.9)	3 (4.4)
糖尿病性腎症 (281名)	526.3	66 (125.4)	16 (30.4)	8 (15.2)	4 (7.6)
その他の腎不全 (520名)	1,014.0	78 (76.9)	16 (15.8)	11 (10.8)	4 (3.9)
総数 (1,145名)	2,215.1	189 (85.3)	43 (19.4)	27 (12.2)	11 (5.0)

性別・原疾患別死因内訳	心不全発作	心筋梗塞発症	脳卒中発症	脳梗塞発症	脳出血発症
男性 (738名)	133 (94.1)	21 (14.9)	69 (48.8)	39 (27.6)	23 (16.3)
女性 (407名)	81 (101.0)	8 (10.0)	38 (47.4)	29 (36.2)	10 (12.5)
糸球体腎炎 (344名)	45 (66.7)	8 (11.9)	26 (38.5)	16 (23.7)	8 (11.9)
糖尿病性腎症 (281名)	67 (127.3)	9 (17.1)	30 (57.0)	21 (39.9)	10 (19.0)
その他の腎不全 (520名)	102 (100.6)	12 (11.8)	51 (50.3)	31 (30.6)	15 (14.8)
総数 (1,145名)	214 (96.6)	29 (13.1)	107 (48.3)	68 (30.7)	33 (14.9)

粗死亡率ならびに罹患率は(1/1,000人年)で表記

表5 死亡に影響する要因と調整ハザード比 (HR)

リスク要因	(1,145名を対象)				(875名を対象)			
	HR	(95.0% CI)		P	HR	(95.0% CI)		P
		下限	上限			下限	上限	
年齢	1.047	1.033	1.062	<0.001	1.050	1.032	1.068	<0.001
BMI	0.955	0.905	1.008	0.096	0.969	0.910	1.033	0.333
現在喫煙	1.021	0.700	1.490	0.914	1.102	0.700	1.735	0.675
常用飲酒	1.094	0.599	1.996	0.771	0.733	0.295	1.817	0.502
血圧低値	1.175	0.816	1.691	0.387	1.339	0.863	2.076	0.192
血圧高値	1.372	0.961	1.959	0.082	1.143	0.734	1.780	0.553
脂質異常	1.059	0.777	1.445	0.716	1.019	0.698	1.488	0.923
糖尿病	1.502	1.096	2.058	0.011	1.969	1.338	2.899	0.001
アルブミン低値	2.272	1.657	3.117	<0.001	2.196	1.502	3.210	<0.001
CRP高値	1.907	1.403	2.591	<0.001	2.178	1.498	3.168	<0.001
HCV抗原陽性	1.546	1.015	2.356	0.043	1.546	0.912	2.621	0.106
心筋梗塞既往	1.205	0.717	2.024	0.482	—	—	—	—
脳卒中既往	1.276	0.886	1.840	0.190	—	—	—	—
悪性新生物既往	1.128	0.703	1.810	0.618	—	—	—	—

説明変数には、年齢、BMI、現在喫煙、常用飲酒、血圧低値(4分位最下位)、血圧高値(4分位最上位)、脂質異常、糖尿病の有無、アルブミン低値(4分位最低位)、CRP高値(4分位最上位)、HCV抗体陽性、心筋梗塞の既往、脳卒中の既往、悪性新生物の既往を投入した。(右表では、心筋梗塞既往、脳卒中既往、癌の既往を有す270名を除いた875名を対象とし、説明変数から上記3変数を除いた)

66.7、その他の腎不全患者 76.9) に比べて高く、図3で示すようにカプランマイヤーの生存分析法による解析でも有意に糖尿病性腎症患者の死亡率が高かった ( $p < 0.01$ )。心筋梗塞罹患率も糖尿病性腎症患者で17.1と他の2群に比べて高かった。観察期間が2年間と短いことから、性別・疾患別に各死因別の死亡率の差を検定することは現時点で困難なものが多いが、各種死因別死亡率に性差はなさそうであること、原疾患別で見ると、糖尿病性腎症患者の各種死亡率、心不全発症率、脳卒中発症率が高い傾向にあった。

図2はカプランマイヤー法による生存曲線を、性別、原疾患別に求めたものである。死亡率に性差は見られなかった(図2-1)。原疾患別で見ると、糖尿病性

腎症患者の死亡率が高かった ( $p < 0.01$ 、図2-2)。

表5は、1,145名を対象としてCox比例ハザードモデルを用いて死亡に影響する要因について多変量調整ハザード比を求めたものである。死亡に有意に関連していた要因は、年齢、アルブミン低値、高CRP値、糖尿病合併、C型肝炎抗体陽性があげられた。心筋梗塞合併、脳卒中合併、悪性新生物合併より、栄養不良であること、炎症反応が亢進していることが、死亡への強いリスク要因であると考えられた。心筋梗塞、脳卒中、悪性新生物のいずれかを合併していた270名を除いて、死亡に影響する要因について多変量調整ハザード比を求めたものを右側に載せた。重症合併症のある者を除いても、死亡に強い影響を与えていたのは、低アルブミン血症と高CRP値、

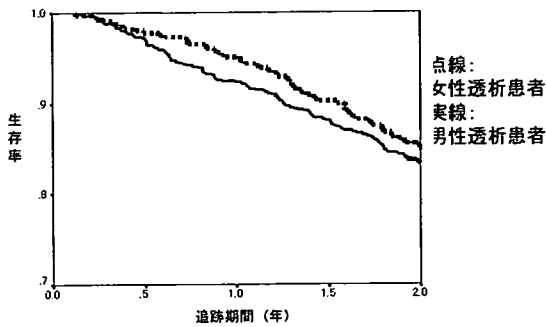


図 2-1 性別生存曲線

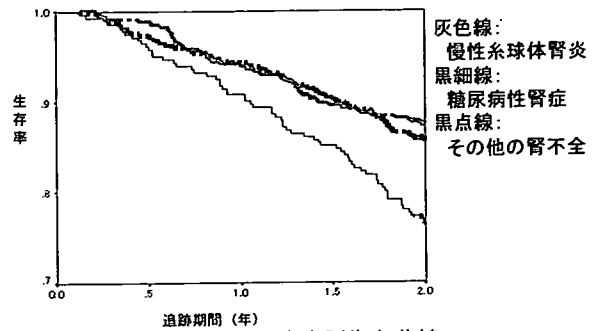


図 2-2 原疾患別生存曲線

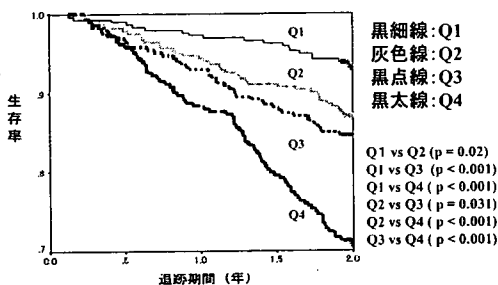


図 3-1 CRP 値 4 分位別の生存曲線

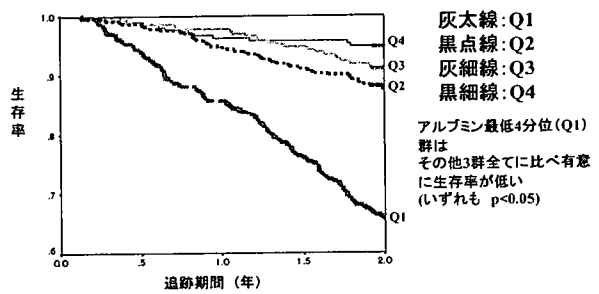


図 3-2 アルブミン値 4 分位別の生存曲線

糖尿病合併であった。

図 3 は、透析患者の死亡に強く影響していた血清アルブミン値と血清 CRP 値に着目し、4 分位別に Kaplan-Meier 法による生存曲線を求めたものである。血清 CRP 値と死亡との関連をみると、CRP が高くなるほど死亡率は高くなり、カテゴリが一つ上がるごとに有意に死亡率が上昇していた (図 3-1)。一方血清アルブミン値に着目すると、アルブミン低値 (血清アルブミン 3.5g/dl 以下) 者が他の 3 群に比べて有意に死亡率が高かった (図 3-2)。炎症反応が亢進していること、栄養不良であることが、強く死亡率を上げていることが示唆された。

#### IV. 考 察

本研究結果を要約すると、研究参加透析患者 1,214 名中 1,145 名で 2 年間の追跡調査を終え、189 名の死亡を確認した。死亡率は 1,000 人年あたり 85 で、2 年間で 16.5% の患者が死亡したことになる。死亡率の性差はみられず、糖尿病性腎症患者の死亡率がほかの腎不全患者に比べ高かった。

死因の内訳を見ると、心臓血管死亡が全体の約 3 割、脳血管疾患死亡が全体の約 1 割、感染症死亡が 17%、悪性新生物疾患死亡が 6% で、いわゆる循

環器疾患死亡は全体の 4 割を占めていた。欧米の報告を見ると、心疾患死亡、特に冠動脈疾患死亡が透析患者では多いことが報告され、我々のデータは、欧米の報告に比べ、循環器疾患死亡、特に心臓疾患死亡が少なかった<sup>2,18)</sup>。

死亡に影響している要因を、Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量調整ハザード比を求めると、フラミンガム研究で提示された古典的危険因子は、年齢と糖尿病をのぞくと、高血圧、高脂血症、肥満、喫煙はいずれもリスク要因とはいえなかった。一方死亡に強く影響していたのは、血清のアルブミン低値と CRP 高値であった。栄養不良と炎症反応亢進に関連するこの二つの要因は、ほかのどの要因に比べても強く死亡に影響し、循環器疾患・悪性新生物の既往よりも死亡に強く影響していたばかりではなく、上記疾患既往を有していない対象者に限定して行った解析でも、死亡に強く影響する要因であった。本研究では、透析患者の予後に影響する因子として、フラミンガム研究で示された古典的危険因子が候補に挙げられず、低栄養状態や炎症亢進が強いリスク要因であることが示されたが、これは欧米で行われた透析患者の縦断研究とよく一致している<sup>19-27)</sup>。

欧米で行われた透析患者のコホート研究では、古

典的危険因子が透析患者の予後に強く影響しないばかりか、古典的危険因子の中でも肥満、高血圧、高コレステロール血症はむしろ予後を改善する方向に働くことが示されてきた。一般住民を対象として行われた従来の疫学調査で確立された死亡リスクを高めている要因が、透析患者・老人・貧者などではむしろ死亡率を下げる方向に働いている現象に対して、reverse epidemiology との名称をつけた研究者もいる<sup>22)</sup>。我々のデータでも、有意性は認められなかったものの、BMIが高いほど、血清コレステロールが高いほど死亡率が低くなる傾向にあった。また、古典的危険因子の中で、死亡率に影響していたのは、年齢と糖尿病のみであった。死亡率に性差が認められないことも透析患者の大きな特徴である<sup>23)</sup>。健常人では、女性であることが循環器疾患発症リスクや悪性新生物発症リスクを低め、死亡率を下げる大きな要因となっているが、本研究結果によると女性透析患者の粗死亡率、循環器疾患罹患率は男性透析患者と比べて有意に低いわけではなかった。

本研究では、C型肝炎抗体陽性者の死亡リスクが高かった。死因内訳を見ると、肝不全死亡や肝癌死亡が多いわけではなく、C型肝炎抗体陽性者は、循環器疾患死亡や感染症死亡リスクが高かった。今回の検討では、C型肝炎抗体陽性者でなぜ死亡リスクが上がるのかについては十分な検討はできなかった。C型肝炎感染によって引き起こされる栄養不良や炎症亢進が死亡リスクを上げている可能性はある。しかし、今回の検討ではC型肝炎抗体陽性は血清CRP値や血清アルブミン値とは独立して死亡リスクをあげていたことから、なぜC型肝炎感染が死亡リスクを高めるかについて今後探求する必要がある。

本研究では、循環器疾患発症についても検討した。2年間の間に、約2割の患者が心不全を発症し、約1割の患者が脳血管疾患を発症していた。心筋梗塞発症率は13.1であり、脳卒中罹患率は48.3と、心筋梗塞罹患率の3-4倍であった。脳梗塞に限定しても罹患率は30.7であり、心筋梗塞罹患率の2倍以上であった。

一般住民を対象としたコホート研究では、欧米では心筋梗塞罹患率が脳血管疾患罹患率より高いのに比べ、日本人では脳卒中罹患率が数倍高い<sup>29)</sup>。一般人で観察されるこの現象は、透析患者でも同様に観察されるようである。罹患率データについては、透析患者の大規模集団で検討した例がないので、循環器疾患死亡率や循環器疾患有病率を代用して比較検討

してみると、透析患者でも、米国人は心筋梗塞死亡率や有病率が脳血管疾患死亡率や有病率より高いのにくらべ<sup>28,30)</sup>、我々の検討では、日本人透析患者の心筋梗塞死亡率は、脳血管疾患死亡率より低く、また有病率も低い。一般人の比較では、日本人は欧米人(特に北ヨーロッパや北米)に比べ、高血圧症の有病率が高いことが、日本人の脳血管疾患発症率が高い理由として考えられる<sup>29)</sup>。しかし、透析患者に限定すると、欧米人透析患者も我々が研究対象としている日本人透析患者も血圧がともに高く<sup>17,25)</sup>、血圧の違いが脳血管疾患罹患率に影響したとは考えにくい。欧米の透析患者と比較して、なぜ日本人透析患者の脳血管疾患罹患率が高く、心筋梗塞罹患率が低いのか、今後検討して明らかにする必要がある。

循環器疾患発症に影響する要因については、今回の検討では、2年間の短い期間であっても、糖尿病性腎症患者の心筋梗塞罹患率が高いことが示された。心不全発症や脳卒中罹患率についても、今後追跡期間を延ばして発症事例を増やし、罹患率の差を見出すことが期待される。また、追跡期間が長くなり、イベント発症事例が増えることで、各循環器疾患発症に影響する要因についての検討が可能となると考えられる。

(本論文の要旨は、第43回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会：一般演題において発表された)

## 研究助成

本研究の登録調査は、岩手県保健医療研究補助金助成を受けて実施した。透析患者コホート研究追跡調査は、科学研究費補助金事業「透析患者の循環器疾患発症・死亡のリスク要因に関する大規模コホート研究(課題番号18590568(H18年~H19年)、主任研究者 大澤正樹)」を受け実施した。また、透析患者の血清肝炎に関連する調査は、厚生労働省科学研究費補助事業分担研究「透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究(H18-肝炎-2)、主任研究者 秋葉 隆」を受けて実施した。

## 謝 辞

今回の研究を実施するにあたり、研究に快く参加していただいた岩手県内在住の透析患者さんならびに各透析施設の関係各位に深く感謝申し上げます。また追跡調査で多くの患者診療記録を閲覧して直接

の情報収集に当たった、株式会社 HITS 派遣研究看護師古沢智子さん、データ整理を担当していただいた栗林純子さんと谷本真佑さん、事務の吉田美貴子さん、山田静香さん、新里朋子さん、佐々木弓枝さんの献身的なご助力に改めて感謝を申し上げます。

### カレン研究グループ

研究代表者：藤岡知昭

(岩手医科大学泌尿器科学講座)

研究協力者：近田龍一郎、加藤香廉、藤島洋介(岩手医科大学泌尿器科学講座)；大澤正樹、丹野高三、板井一好、小野田敏行、坂田清美(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座)、中村元行(岩手医科大学内科学第二講座)；岡山明(結核予防会第一健康相談所)；藤島幹彦、中村裕子(矢巾クリニック)；山内文俊、清野耕治、上林多代(三愛病院)；佐藤倫郎(三島内科)；長澤茂、鈴木明(友愛病院)；山田行夫(山田クリニック)；岩動孝(いするぎ医院)；利部輝雄、沼里進(盛岡赤十字病院)；大日向充(大日向医院)；松坂純一(沼宮内クリニック)；青木光(二戸クリニック)；高田 耕、戸田忠夫(岩手県立一戸病院)；阿部 正、金子卓司(岩手県立久慈病院)；漆久保潔、笠月瑞子(国保種市病院)；小原紀彰(小原クリニック)；石原敬夫(宝陽病院)；後藤勝也、梶川恒夫(岩手県立北上病院)；齋藤和好、鈴木薫(北上済生会病院)；金沢重俊(日高見中央クリニック)；小池博之(きたかみ腎クリニック)；菅野千治、藤澤宏光(岩手県立宮古病院)；後藤康文、後藤康樹(後藤泌尿器科医院)；後藤尚(後藤医院)；柴野良博(岩泉済生会病院)

厚生労働省科学研究費補助金事業“透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究(H18-肝炎-2)”

主任研究者

秋葉 隆 東京女子医科大学血液浄化療法科

研究協力者

森兼 啓太 国立感染症研究所感染症情報センター

安藤 亮一 武蔵野赤十字病院腎臓内科

佐藤 千史 東京医科歯科大学保健衛生学科

藤岡 知昭 岩手医科大学医学部泌尿器科学講座

小林 光樹 東北大学医学部保健学科

### 文 献

1) 社団法人日本透析医学会ホームページ 図説わが国の慢性維持透析療法の現況 <http://www.jsdt.or.jp/>

overview\_confirm.html

- 2) Schulman G HJ. Hemodialysis. In: Brenner BM, ed. BRENNER & RECTOR'S The Kidney. 7 ed. Philadelphia: SAUNDERS; 2003:2563-624.
- 3) Iseki K, Kawazoe N, Osawa A, Fukiyama K. Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int* 1993;43:404-9.
- 4) Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993;44:115-9.
- 5) Iseki K, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22:308-13.
- 6) Iseki K, Nishime K, Uehara H, Osawa A, Fukiyama K. Effect of renal diseases and comorbid conditions on survival in chronic dialysis patients. *Nephron* 1994;68:80-6.
- 7) Iseki K, Uehara H, Nishime K, et al. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28:541-8.
- 8) Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, et al. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1212-7.
- 9) Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1956-60.
- 10) Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:820-5.
- 11) Iseki K, Fukiyama K. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1808-13.
- 12) Iseki K, Kimura Y, Wakugami K, et al. Comparison of the effect of blood pressure on the development of stroke, acute myocardial infarction, and end-stage renal disease. *Hypertens Res* 2000;23:143-9.
- 13) Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S.

- Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887-93.
- 14) Iseki K, Tozawa M, Takishita S. Effect of the duration of dialysis on survival in a cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:782-7.
  - 15) Iseki K, Tozawa M, Takishita S. Determinants of prescribed dialysis dose and survival in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2003;7:231-7.
  - 16) Akiba T, Nakai S, Shinzo T, et al. Why has the gross mortality of dialysis patients increased in Japan? *Kidney Int* 2000;57 Suppl. 74:S60-S5.
  - 17) Ohsawa M, Kato K, Itai K, et al. Cardiovascular Risk Factors in Hemodialysis Patients: Results from Baseline Data of Kaleidoscopic Approaches to Patients with End-stage Renal Disease Study. *J Epidemiol* 2005;96-105.
  - 18) Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (supple 5) S112-S9.
  - 19) Leavey S, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port F, Young E. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2386-94.
  - 20) Foley R, Parfrey P, Harnett J, Kent G, Murray D, Barre P. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728-36.
  - 21) Marcen R, Teruel J, de la Cal M, Gamez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. Spanish Cooperative Study of Nutrition in Hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2324-31.
  - 22) Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys M, Kopple J. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
  - 23) Ronco C, Brendolan A, Levin N, eds. *cardiovascular Disorders in Hemodialysis*. Basel: Karger; 2005.
  - 24) Duranti E, Imperiali P, Sasdelli M. Is hypertension a mortality risk factor in dialysis? *Kidney Int* 1996;Suppl. 55:S173-4.
  - 25) Foley R, Herzog C, Collins A, System USRD. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002;62:1784-90.
  - 26) Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58.
  - 27) Qureshi A, Alvestrand A, Divino-Filho J, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 1: S28-36.
  - 28) United States Renal Data System. *USRDS Annual Data Report 2006*. In: US Department of Health and Human Services, The National Institutes of Health; 2007. <http://www.usrds.org/adr.htm>
  - 29) Labarthe D. *Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases*. Gaithersburg, Maryland: Aspen Publishers, Inc.; 1998.
  - 30) Loscalzo J, London G, eds. *Cardiovascular Diseases in End-stage Renal Failure*. Oxford: Oxford University Press; 2000.



## ABSTRACT

**Mortality rate and cardiovascular incidence rate in hemodialysis patients.  
Results of 2-year follow-up data of the KAREN Study.**

Masaki Ohsawa\*<sup>1</sup>, Karen Kato\*<sup>2</sup>, Yosuke Fujishima\*<sup>2</sup>, Kazuyoshi Itai\*<sup>1</sup>,  
Kozo Tanno\*<sup>1</sup>, Ryuichiro Konda\*<sup>2</sup>, Motoyuki Nakamura\*<sup>3</sup>, Akira Okayama\*<sup>4</sup>,  
Toshiyuki Onoda\*<sup>1</sup>, Kiyomi Sakata\*<sup>1</sup>, Tomoaki Fujioka\*<sup>2</sup> and the KAREN Study Group

\*<sup>1</sup>Department of Hygiene and Preventive Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

\*<sup>2</sup>Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University

\*<sup>3</sup>Department of Internal Medicine II, School of Medicine, Iwate Medical University

\*<sup>4</sup>The First Institute of Health Service, Japan Anti-tuberculosis Association

A population-based cohort study of hemodialysis patients (The KAREN Study) has been carried out in the northern part of the main island of Japan since 2003. Follow-up studies were completed on 1,145 patients 2 years after initial registration. The total observation period was 2,215 patient-years. There were 189 deaths, 214 cases of congestive heart failure, 29 cases of myocardial infarction, and 107 cases of stroke. Crude mortality was 85 (/1000 patient-years). Incident rates of myocardial infarction and stroke were 13.1 and 48.3, respectively. Cumulative mortality was 16.5%. The difference of mortality between men and women was not significant. The mortality rate in patients with diabetic nephropathy was significantly higher than those in patients with other causes of renal failure (log rank  $p < 0.01$ ). Multivariate adjusted hazard ratios (HR) were determined by Cox regression analysis. Major risk factors for total mortality in hemodialysis patients were age (HR: (95%CI) : 1.047 (1.033-1.062)), diabetes mellitus (1.416 (1.045-1.919)), the presence of hepatitis C virus antibody (1.581 (1.043-2.395)), low levels of serum albumin (2.430 (1.785-3.308)), and elevated serum CRP levels (1.944 (1.442-2.621)). These factors independently contributed to increased mortality regardless of serious comorbid conditions such as myocardial infarction, stroke, and/or malignant disease

**Key Words :** *Hemodialysis, mortality, risk factors, cardiovascular disease, population-based cohort study,  
The KAREN Study*

Received • Accepted Oct. 12, 2007.

(JJCDP 42:92-102, 2007)

## 血液透析患者の心機能に対する C 型肝炎ウイルス感染の影響について

昆 吏規<sup>1</sup>, 大高徹也<sup>2</sup>, 小林光樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大学医学部保健学科 看護学専攻

<sup>2</sup>東北大学医学部保健学科 検査技術科学専攻

### Evaluation of Cardiovascular Measurements in Hemodialysis Patients with Hepatitis C Virus Infection

Satonori KON<sup>1</sup>, Tetsuya OOTAKA<sup>2</sup> and Koju KOBAYASHI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nursing, Tohoku University School of Health Sciences

<sup>2</sup>Department of Medical Technology, Tohoku University School of Health Sciences

Key words: C 型肝炎ウイルス, 心機能, 血液透析患者

Hepatitis C virus evokes various conditions in addition to chronic liver diseases in infected patients. Cardiovascular diseases are leading causes of poor prognosis in patients receiving hemodialysis. Since hepatitis C virus infection in hemodialysis patients is observed at as high as 10-20%, we evaluated cardiovascular functions by the results of heart ultrasonography, electrocardiogram and cardiothoracic ratio in 37 patients receiving hemodialysis. Hepatitis C virus infection was found in ten patients, and the other 27 patients were negative for anti-HCV nor serum HCV RNA.

Comparison of cardiovascular measurements between two groups showed no definitive differences in heart ultrasonography, electrocardiogram and cardiothoracic ratio. In conclusion, clinical evaluation with heart ultrasonography, electrocardiogram and cardiothoracic ratio revealed no evidence of cardiovascular damage induced by hepatitis C virus infection.

#### はじめに

慢性血液透析 (HD) 患者は、貧血、血清電解質異常、血圧異常、動静脈シャント、体液量の過剰や変動など、多くの心臓への負荷因子を有している<sup>1)</sup>。その結果、HD 患者の主な死亡原因は、心不全、脳血管障害、心筋梗塞などの心・血管系疾患であることが報告されている<sup>2)</sup>。従って、HD 患者の心機能の解析は重要な課題の 1 つである。

また、HD 患者の 10~20% は、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染が血清学的に証明されるとされている<sup>3)</sup>。最近、HCV 感染は、糖代謝異常<sup>4)</sup>、クリオグロブリンの出現をはじめとする免疫異常<sup>5,6)</sup> など肝臓以外にも全身の生体機能に影響を及ぼすことが知られるようになった。今回、HD 患者の心機能に対する HCV 感染の影響についての臨床的な検討を試みたので報告する。

対象と方法

本研究には、宮城県の A 病院で維持透析療を受けている慢性腎不全の HD 患者 90 例をエントリーし、このうち HCV 感染検査と心臓超音波検査、心電図検査すべての結果が評価可能な 37 例を対象とした。37 症例の内訳は、男性：22 名、女性：

15 名、年齢 42～68 歳（平均年齢：58 歳）であった。慢性腎不全の原疾患は、糖尿病性腎症 13 名、腎硬化症 8 名、慢性糸球体腎炎 6 名、ネフローゼ症候群 2 名、のう胞腎 2 名、逆流性腎症 1 名、リウマチ性関節炎 1 名、多発性動脈炎 1 名、不明 3 名であった。透析期間は 2 カ月から 9 年、平均 1 年 3 カ月であった。本研究は、東北大学医学部及び A

表 1. 心臓超音波所見の比較

計測項目 (単位)	Total (N=37)	HCV(+) (N=10)	HCV(-) (N=27)	統計検定 (p)
Ao (mm)	26.3±4.7	26.3±4.6	26.2±4.8	0.641
LA (mm)	38.9±6.8	37.0±5.9	39.5±7.1	0.365
EPSS (mm)	9.5±4.3	11.4±4.7	8.8±3.9	0.083
EF slope (mm/s)	56.9±22.3	54.0±19.9	61.9±29.6	0.625
IVSd (mm)	12.1±2.6	11.8±1.8	12.3±3.1	0.580
IVSs (mm)	15.1±3.4	13.8±1.8	15.9±4.1	0.101
PWd (mm)	14.0±8.1	11.7±2.1	14.8±9.2	0.331
PWs (mm)	17.8±4.7	15.7±2.1	18.8±5.2	0.110
LVDd (mm)	48.5±10.9	50.1±8.2	48.2±11.7	0.756
LVDs (mm)	31.9±7.6	34.0±7.6	31.2±7.2	0.438
EF (%)	62.9±12.1	60.8±10.7	63.9±12.8	0.479
FS (%)	36.5±7.1	33.9±7.2	37.7±7.1	0.508
RVDd (mm)	23.3±6.7	24.4±5.9	22.7±7.2	0.306
IVCd (mm)	10.7±3.9	9.5±3.7	11.2±4.0	0.539
IVCs (mm)	13.4±4.7	11.0±4.9	14.6±4.5	0.255
僧帽弁				
peak R (m/s)	0.7±0.3	0.6±0.1	0.8±0.4	0.252
peak A (m/s)	0.8±0.3	0.8±0.3	0.9±0.2	0.241
MVA (cm <sup>2</sup> )	3.6±0.9	3.6±0.8	3.6±0.9	0.585
DcT (m/s)	216.0±47.2	227.0±54.9	210.0±43.4	0.947
E/A	0.8±0.3	0.8±0.3	0.8±0.3	0.894
大動脈弁				
peak flow (m/s)	1.5±0.7	1.2±0.4	1.7±0.7	0.064
PG (mmHg)	10.4±8.1	7.2±5.9	11.6±8.3	0.188
三尖弁				
PG (mmHg)	28.5±11.5	24.5±12.6	31.5±10.2	0.607
肺動脈弁				
PG (mmHg)	5.8±2.5	5.6±4.1	5.9±1.1	0.965

表中の略語：Ao, 大動脈径；LA, 左房径；EPSS, 僧帽弁拡張期早期の前尖と心室中隔との距離；EF slope, 僧帽弁前尖後退速度；IVS, 心室中隔；PW, 左室後壁；LVD, 左室径；EF, 左室駆出率；FS, 左室内径短縮率；RVD, 右室径；IVC, 下大静脈径；MVA, 僧帽弁口面積；DcT, E 波の減速時間；E/A, 拡張早期波速 (E 波) と心房収縮波速 (A 波) の比；PG, 圧較差；d, 拡張終期；s, 収縮終期

病院の倫理委員会の承認を得た後に、研究に参加する各個人よりインフォームド・コンセントを得て実施した。

HCV 感染の判定は、HCV 抗体測定 (第 3 世代 HCV 抗体検査, ロッシュ・ダイアグノースティックス, 東京) 及び HCV RNA アンプリコア定量ハイレンジ法 (ロッシュ・ダイアグノースティックス) で行い, 両者ともに陽性の症例を HCV 感染者とした。

心機能の判定は, 心臓超音波検査の各指標, 心電図検査, 胸部レントゲン写真による心胸比 (CTR) を用い, HCV 感染者と非感染者の間で比較した。

また, 週の最初の血液透析の開始前に EDTA を加えた試験管に採血を行い, ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の血液濃度を CLEIA 法 (正常基準値: 18.4 pg/ml 以下) で測定し, 心循環動態の指標の一つとした。

統計学的有意差の検討には, SPSS ver. 15

(SPSS 社, 東京) を用い,  $p < 0.05$  を統計学的有意差と判定した。

## 結 果

対象 37 例のうち, HCV 抗体陽性患者 10 例 (男性: 7 名, 女性: 3 名, 平均年齢: 56.7 歳), HCV 抗体陰性患者 27 例 (男性: 15 名, 女性: 12 名, 平均年齢: 58.5 歳) で, 性別や年齢に両群間に有意差を認めなかった。

心臓超音波検査の所見の比較を表 1 に示す。超音波検査での各計測数値に有意差の見られたものはなかったが, HCV 感染群は, 僧帽弁拡張早期前尖心室中隔距離 (EPSS) が大きく, 大動脈弁 peak flow は少ない傾向が見られた。また, 超音波検査上の診断では, 表 2 に示すように「所見なし」が両群ともに 30% 程度で, 全体の 70% に何らかの所見が見られ, このうち弁逆流症と左室肥大 (LVH) が多く見られた。HCV 感染群において大動脈弁狭窄 (AS) と拡張型心筋症 (DCM) が多い

表 2. 心臓超音波検査に基づく診断の比較

診断名	Total (N=37)		HCV (+) (N=10)		HCV (-) (N=27)		統計検定 (p)
	症例数	症例数/総症例数	症例数	症例数/総症例数	症例数	症例数/総症例数	
僧帽弁閉鎖不全症 (MR)	10	27.0%	4	40.0%	6	22.2%	0.280
I°	{5}		{1}		{4}		
II°	{4}		{2}		{2}		
III°	{1}		{1}		{0}		
大動脈弁閉鎖不全症 (AR)	4	10.8%	0	0.0%	4	14.8%	0.197
I°	{2}		{0}		{2}		
II°	{2}		{0}		{2}		
三尖弁閉鎖不全症 (TR)	9	24.3%	4	40.0%	5	18.5%	0.176
I°	{5}		{3}		{2}		
II°	{3}		{1}		{2}		
III°	{1}		{0}		{1}		
肺動脈弁閉鎖不全症 (PR)	4	10.8%	1	10.0%	3	11.1%	0.923
大動脈弁狭窄 (AS)	1	2.7%	1	10.0%	0	0.0%	0.096
拡張型心筋症 (DCM)	1	2.7%	1	10.0%	0	0.0%	0.096
高血圧性心疾患 (HHD)	7	18.9%	2	20.0%	5	18.5%	0.919
虚血性心疾患 (IHD)	2	5.4%	0	0.0%	2	7.4%	0.376
心嚢水貯留 (PE)	1	2.7%	0	0.0%	1	3.7%	0.537
左室肥大 (LVH)	15	40.0%	3	30.0%	12	44.4%	0.427
左室運動低下 (LV hypokinesis)	4	10.8%	2	20.0%	2	7.4%	0.273
所見なし	11	29.7%	3	30.0%	8	29.6%	