

## 5.分担研究報告

### 課題 2.3

#### 慢性透析患者での四肢切断の現況、新規発生とその要因

- ・下落合クリニック 腎臓内科・透析内科 菊地 勘
- ・広島大学大学院医歯薬保健学研究院・統計学・疫学・疾病制御学 田中 純子

##### 【はじめに】

末梢血管疾患は動脈硬化性の血管疾患の一つであり、その多くを占める下肢動脈疾患は下肢切断による ADL の急激な低下や QOL の低下のみならず、それ自体が感染やその他の大血管疾患との密接な関係から生命予後にも大きな影響を与えている<sup>1)</sup>。血液透析患者はその原疾患が糖尿病、高血圧などの血管疾患のリスクが高い病態であることに加え、末期腎不全に伴う血圧コントロールの困難さやミネラル代謝異常により血管疾患のハイリスク症例である<sup>2)</sup>。特に透析患者における末梢動脈疾患のスクリーニング及び治療は非透析患者と比較し非常に困難であることが知られている<sup>3)</sup>。

血液透析患者において四肢切断をアウトカムとしてそのリスク因子を探索した大規模な臨床研究は少ない。また我が国の透析患者は他国と比較し様々な点で異なることが報告されており、特に生命予後が良好なことが知られている<sup>4)</sup>。

##### 【目的】

本研究の目的は我が国の透析患者における四肢切断の現状の把握及び四肢切断に至るリスク因子の探索である。

##### 【研究方法と対象】

日本透析医学会は、1968年から毎年末に、全国の透析療法施設を対象に統計調査を行っている。調査は、施設調査（透析ベッド数、スタッフ数、患者数などの施設背景に関する調査）と、患者調査票（個々の患者に関する調査）からなっている。例年の施設調査票の回収率は99%程度、患者調査票の回収率は96%程度と極めて高い回収率であり、わが国の慢性透析患者の現況を非常に良く把握している。

この日本透析医学会の統計調査のデータベースを使用して、下記の2つの調査を行った。

1. 2009 年末調査～2014 年末調査に登録されたすべての慢性透析患者を対象に、四肢切断患者数の推移を調査する（四肢切断は上肢下肢のいずれも含み、小切断も含まれる）。
2. 2012 年末調査及び2013 年末調査のデータベースを連結して(2012-2013 連結データ)いずれに年度にも登録されているすべての血液透析患者を対象として、新規四肢切断発症数とそのリスク因子を探索する。

2012-2013 連結データで、四肢切断に関する情報が欠損している症例を除外した、179,453 症例を対象に解析を行った。

2012 年末時点において四肢切断の既往がなく、かつ 2013 年末時点において四肢切断の既往があるものを新規四肢切断の発生と定義した。

2012 年から 2013 年に発生した新規四肢切断の発生数を検討して、1 年間の新規四肢切断発生率を計算した。

2012 年度末での患者背景を新規四肢切断群と四肢切断無群で群間比較を行ない、血管疾患のリスク因子と考えられるミネラル代謝異常(特にリン値)、コレステロールなどを層別に odds 比を求めた。また糖尿病などの既往合併疾患に関しては univariate logistic regression analysis を用いて四肢切断の発生との関連を検討し、四肢切断の発生のリスク因子を解析した。

## 【結果】

慢性透析患者の四肢切断数は 2009 年 6,486 人(全体に占める割合 2.9%)、2010 年 7,377 人(3.2%)、2011 年 7,996 人(3.4%)、2012 年 8,274 人(3.5%)、2013 年 8,634 人、2014 年 8,787 人(3.7%)であり、四肢切断数も全体に占める割合も上昇傾向にある(表 1)。

2012-2013 連結データから対象となった 179,453 症例のうち、1 年間で新規四肢切断を発生した症例は 1,640 人、新規四肢切断発生率は 1000 人あたり 9.1(1,640/179,453)人/年であった。

新規四肢切断群は四肢切断無群と比較して、患者背景では、年齢は高齢であるが、透析歴は短く、男性の割合が高く、原疾患が糖尿病性腎症の割合が高かった(表 2、3)。既往症では、新規四肢切断群は糖尿病の合併が高率であり、動脈硬化疾患である心筋梗塞と脳梗塞を高率に合併していた(表 3)。血液検査所見では、透析患者の血管石灰のリスク因子である高リン血症の影響が強く、リン値が 6.0mg/dl 以上で新規四肢切断のリスクが高率であった(図 1)。また、透析患者では、生命予後や動脈硬化疾患との関連が報告されている CRP 値では、新規四肢切断群では四肢切断無群の 2 倍程度の高い値であった(表 4)。一般人口において強い血管疾患のリスク因子と報告されている高コレステロール(non-HDL コレステロール)血症に関しては、180mg/dl 以上で有意なリスク因子となっていた(図 2)。

## 【考察】

本邦の透析患者の新規四肢切断発生率は欧米と比較し少ないことが報告されており、今回の大規模研究でも 0.91%/年と米国の 4.3%/年と比較して少なかった<sup>5)</sup>。しかし、一般人口における新規四肢切断発生率である 0.0013%/年と比較するとそのリスクは非常に高率であり、ハイリスクな集団であると考えられた。透析患者におけるその他の大血管疾患の新規四肢切断発生率は心筋梗塞 1.43%/年、脳梗塞 2.53%/年、脳出血 1.01%/年と報告されており、新規四肢切断群でもこれら疾患は同程度の発生率であった<sup>6)</sup>。他の動脈硬化疾患と同様に、

新規四肢切断の発生を予防するための透析管理が重要であると考えられた。

四肢切断のリスク因子としては米国の血液透析患者 4,706 例を対象とした横断研究において、男性、透析歴、低アルブミン血症などが報告されている<sup>7)</sup>が、前述の如く米国と本邦の透析患者においては生命予後が異なり、リスク因子も異なる可能性がある。今回、本邦の 179,453 例という大規模なコホート研究において、四肢切断のリスク因子を検討したところ、高リン血症が強く影響している可能性が示唆された。高リン血症は、透析患者特有の病態であるミネラル代謝異常の中で、最も血管疾患のリスクとなることが知られており、特にリン値が 6.0mg/dl 以上で、生命予後や心脳血管疾患のリスクが高率となることが報告されている<sup>8)</sup>。新規四肢切断においても、リン値が 6.0mg/dl 以上で発生のリスクが高率となることが確認され、他の血管疾患と同様に高リン血症の治療は重要であると考えられた。一方で、一般人口において血管疾患の強いリスク因子として報告されている高コレステロール血症は、non-HDL コレステロール 180mg/dl 以上の最も高い群でのみ有意なリスク因子となっていた。この結果は、透析患者での四肢切断以外の他の血管疾患のリスク因子を検討した研究と同様の結果で<sup>9)</sup>、高リン血症と比較して大きなリスク因子ではなかった。また、透析導入の原疾患及び既往症において、糖尿病は四肢切断に対して強い影響がある因子で、糖尿病合併透析患者は、四肢切断発生ハイリスクな症例としての管理が重要となる。しかし、今回の 2012 年末の日本透析医学会統計調査の患者調査項目に、HbA1c やグリコアルブミンなどの血糖管理指標が調査されていなかったため、この検査値と四肢切断発生との関係は不明であった。2013 年末に HbA1c とグリコアルブミンは調査されていることから、2013 年末の患者調査をもとに、2014 年末調査と連結したデータベースを使用して、新規四肢切断発生と糖尿病管理との関係を検討したい。

今後は透析患者が四肢切断のハイリスク症例であることを念頭に置き、糖尿病、心血管疾患、脳血管疾患などの合併症を持つ患者には、足病変の観察や下肢の血流評価など、特に注意して診療に当たることが重要と考えられた。また、四肢切断発生のリスク因子である高リン血症に対する介入が、四肢切断のリスクを軽減できるなどの透析管理との関係を検討するとともに、末梢動脈疾患による下肢虚血を早期発見して、血管内治療や血行再建などの早期介入を行うことで、四肢切断のリスクを軽減できるかなど検討していく必要がある。

#### 【結語】

透析患者が四肢切断のハイリスクグループであることを念頭に置き、新規四肢切断を予防するための透析管理などに留意することが重要である。

#### 【参考文献】

- 1) Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular

events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208

- 2) United States Renal Data System : Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Division of Kidney, Urologic, and Hematologic Diseases, pp 339-348, 2000
- 3) Okamoto K, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Moriya H, Ohtake T, Kobayashi S : Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis : Comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis* 48 : 269-276, 2006
- 4) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW Association of Comorbid Conditions and Mortality in Hemodialysis Patients in Europe, Japan, and the US :The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(DOPPS) *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003; 14: 3270-3277
- 5) O'Hare AM, Johansen K : Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2838-2847, 2001
- 6) Shoji T, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y; Committee of Renal Data Registry, Japanese Society for Dialysis Therapy. Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May;6(5):1112-20
- 7) O'Hare AM, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen KL. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Feb;13(2):497-503.
- 8) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2208-18.
- 9) Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48.

表1 2009～1014年の慢性透析患者の四肢切断

年度	慢性透析患者数 (切断有無の未記入除く)	四肢切断患者数	%
2014	237594	8787	3.7
2013	240318	8634	3.6
2012	238135	8274	3.5
2011	237101	7996	3.4
2010	233984	7377	3.2
2009	224171	6486	2.9

日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況(CD-ROM現況)より作成

表2 新規四肢切断発症群と無群の患者背景

	新規四肢切断群 1,640例	四肢切断無群 177,813例	P value
年齢(歳)	67.1±11.1	66.3±12.4	0.009
男性/女性(人)	1141/499	111761/66052	<0.0001
透析歴(月)	84.1±77.9	93.9±87.8	<0.0001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.9±4.2	22.6±3.9	<0.0001
sBP(mmHg)	154.6±25.0	151.7±23.6	<0.0001
dBp(mmHg)	76.7±14.6	78.22±14.2	<0.0001

表3 新規四肢切断発症と無群の既往症・原疾患の比較

	新規四肢切断群 1,640例	四肢切断無群 177,813例	P value
既往症(%)			
糖尿病	81.5	41.6	<0.0001
心筋梗塞	14.7	7.9	<0.0001
脳梗塞	24.3	15.3	<0.0001
原疾患(%)			<0.0001
慢性糸球体腎炎	15.1	34.8	
腎硬化症	5.9	9.3	
糖尿病性腎症	71.5	37.9	
その他	7.5	18	

表4 新規四肢切断発症群と無群の検査データ

	新規四肢切断群 1,640例	四肢切断無群 177,813例	P value
Hb(g/dl)	10.53±1.34	10.65±1.22	0.0002
Alb(g/dl)	3.56±0.45	3.68±0.40	<0.0001
BUN(mg/dl)	61.23±17.13	62.77±15.77	<0.0001
Cr(mg/dl)	9.36±2.73	10.32±2.92	<0.0001
Ca(mg/dl)	8.77±0.75	8.85±0.76	<0.0001
P(mg/dl)	5.41±1.52	5.23±1.41	<0.0001
CRP(mg/dl)	1.00±2.07	0.51±1.50	<0.0001
TC(mg/dl)	152.32±36.01	156.72±35.19	<0.0001
HDL-C(mg/dl)	44.96±15.78	48.78±16.56	<0.0001

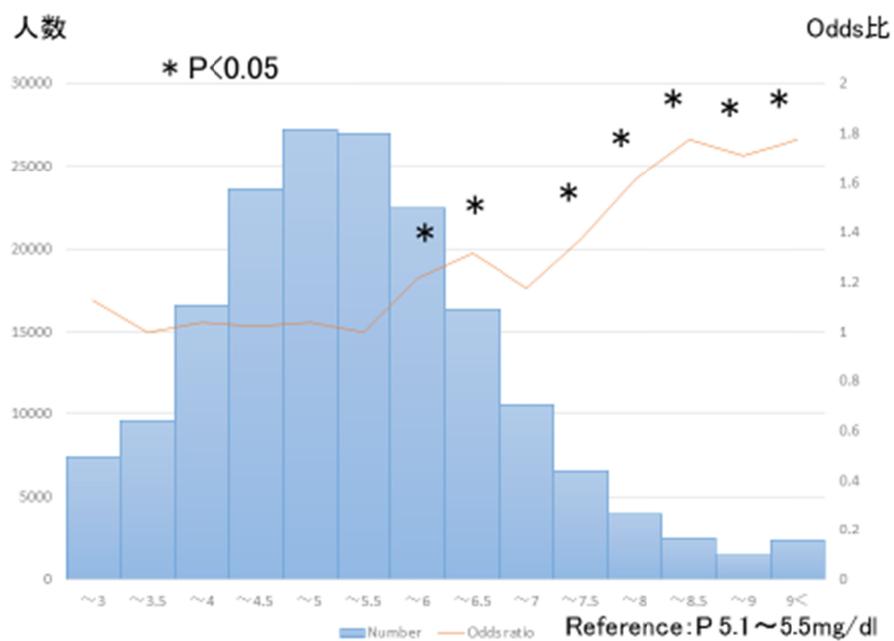


図1 新規四肢切断発症とPの関係

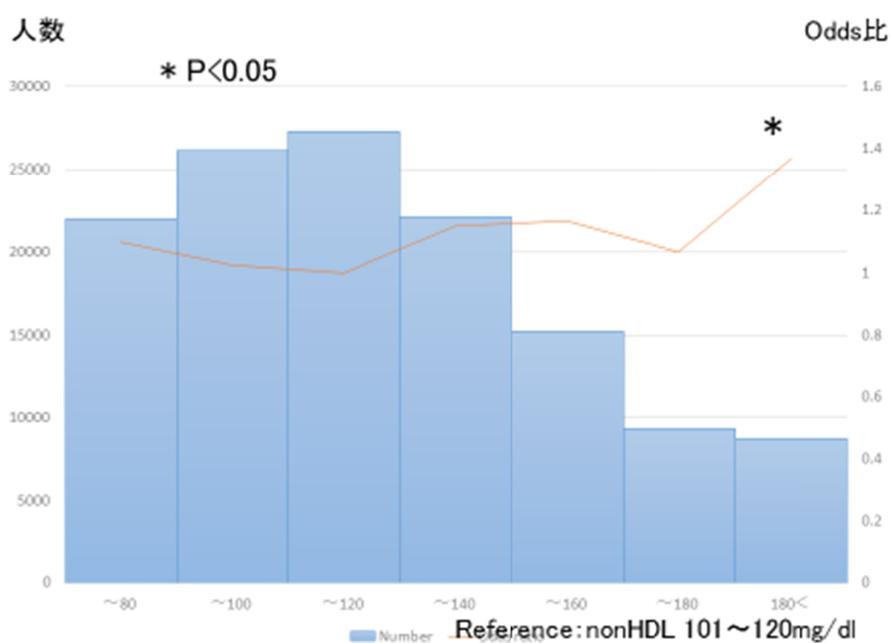


図2 新規四肢切断発症とnonHDLコレステロールの関係