

導入時高齢患者の予後

谷澤雅彦*1,2 柴垣有吾*2 長谷川毅*3 花房規男*3

*1 名古屋第二赤十字病院移植・内分泌外科 *2 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 *3 日本透析医学会統計調査委員会

key words : 高齢者, 導入, 予後

要旨

高齢透析患者の医学的問題点は透析導入後の生命予後の悪さ, 導入後の ADL/QOL の急速な低下である。透析非導入率が極端に少ない本邦において, 臨床医の印象で短期予後, 導入後の ADL/QOL の改善が不良と予想される場合にも透析導入せざるをえないケースが多いと考えられる。現在のところ本邦の高齢透析導入患者における, 導入後短期予後規定因子についてはわかっていない。そこで, 日本透析医学会統計調査委員会のデータを使用した結果から, 導入時高齢透析患者の予後・問題点について検討していく。

はじめに

一般人口のみならず透析患者の高齢化も著しく進み, 透析医学会統計調査委員会の発表した 2011 年末透析患者の平均年齢は 66.5 歳, 同年の透析導入患者の平均年齢は 67.8 歳と, 「前期高齢者」の定義である 65 歳以上を超えている。特に「後期高齢者」と言われる 75 歳以上 (から 80 歳まで) の導入が男女とも最も多い年齢層であり, さらには「平均寿命を迎えるような 80 歳」を超える超高齢者の透析導入は年々増加し, 2011 年末調査では全導入患者の 19.8% を占めるに至っている (2005 年は 15.0%)¹⁾。

このような高齢透析患者の問題点は透析導入後の生命予後の悪さ, 導入後の ADL/QOL の急速な低下とい

う医学的な問題と, 高い介護度や医療介入のための医療費高騰という社会的な問題に集約されるであろう。

欧米ではこの問題に関する多数の報告があり, 予想以上に透析導入後の肉体的・精神的機能が悪化する実態を示している。本邦においてはこのような報告はほぼ皆無であり, 欧米人と日本人では一般人口の平均寿命も異なり, 特に透析患者の生命予後の差は著しい状況で, 欧米のデータを当てはめるのは適切ではないと考えられる。そこで, 本稿では本邦の高齢透析患者の予後について, 欧米諸国と比較しつつ, 透析医学会統計調査のデータベースの結果から問題点をあげていきたい。

1 新規透析導入高齢患者の導入後予後

— 欧米からの報告

イギリスからの多施設前向きコホート研究では, 70 歳以上で透析導入となった高齢者の導入後予後を調査しているが, 75 歳以上の 3 カ月, 1 年死亡率はそれぞれ 14.3%, 31%, 80 歳以上では 14.2%, 46% であり, 合併症が増えれば増えるほど予後は悪化することが示されている²⁾。米国からは, USRDS (United States Renal Data System) の 1996~2003 年に透析導入された 80 歳以上の患者 83,996 人の予後調査が行われているが, 80 歳以上の導入後 1 年死亡率は 46% とやはり同様の結果であった。また同年代の一般人口の平均余命と導入後の余命を比較しているが, 80~84 歳での透

析導入患者では導入後の平均余命が15.6カ月であるのに対し、同年代の一般人口では105カ月と著明に悪い。つまり、欧米では80歳以上の透析導入患者の3カ月死亡率は約15%、1年死亡率は約50%であり、導入後の早期死亡が目立つ傾向にある³⁾。

また高齢者に限ったことではないが、導入時の併存疾患（心血管疾患、末梢動脈疾患、鬱血性心不全、Charlson index score など）の有無が予後に強く影響することが知られている^{2,4,5)}。フランスの75歳以上の導入後6カ月以内の死亡に関与する導入時要因を特定したコホート研究では、全体の6カ月死亡率は19%であった。年齢は早期死亡には関連しておらず、BMI<18.5、糖尿病、鬱血性心不全 NYHA 3~4、末梢動脈疾患、不整脈、活動性悪性腫瘍、重症な行動障害、移乗に全介助を要する状態、非計画導入が6カ月というのが、導入後早期死亡の独立した危険因子であると特定された⁶⁾。他の報告でも、ADLや社会的状況も予後に強く影響する傾向にあり、これらは高齢者特有の問題点であると言える^{3,5)}。

2 本邦における高齢透析患者・新規導入高齢患者の予後

まず本邦における若年者も含めた維持透析患者全体としての生命予後は欧米諸国と比較してどうだろうか。DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) のデータでは、日本人透析患者の死亡に対する相対危険度を1とした場合に、欧州では2.84倍、米国では3.78倍の死亡リスクが上がる⁷⁾。また導入後の透析患者全体としての予後も、2004年における日本人の1年生存率は86.4%、同年米国人の1年生存率は74%であり、明らかに良好である¹⁾(USRDS annual data report 2012)。

次に高齢透析患者の平均余命はどうであろうか。日本透析医学会調査によると、80歳の維持透析患者の平均余命は3.82年であり、同年代一般人口の8.26年に比較すると当然悪い結果であった。しかし、80歳の維持血液透析患者でも約4年の平均余命を保持していることは、本邦の透析医療の質の高さを物語っているとも言える⁸⁾。

本邦からは、透析導入後の死亡に影響する導入時要因について単施設からの報告がある。平均74歳の高齢透析導入患者の、透析導入後退院できず死亡した症

例と導入後退院した症例を比較検討したコホート研究では、入院中に退院できず死亡した症例であるために導入後生存期間中央値は35日（範囲：15~178日）であった。このような患者群では多変量解析の結果、緊急導入、低アルブミン血症、脳血管疾患の既往が独立した危険因子として特定された⁹⁾。

3 本邦の高齢透析患者の予後においてわかっていること、わかっていること

以上のように、本邦の維持透析患者全体および高齢透析患者においてわかっていることは

- ① 維持透析患者全体としての生命予後は欧米と比較して圧倒的に良好である
- ② 新規透析導入患者全体としての導入後予後も米国と比較して圧倒的に良好である
- ③ 維持高齢透析患者の平均余命は一般人口と比較すると当然悪いが、米国ほどの乖離はない

である。逆にわかっていることは、「高齢透析導入患者の導入後予後」であり、透析患者としての生命予後が明らかに良好な本邦においても、高齢導入患者の導入後予後が本当に良好であるかどうかは不明である。

4 日本透析医学会透析調査委員会データを用いた導入時高齢患者の導入後予後調査

そこで、我々はその疑問を調べるために、日本透析医学会統計調査委員会のデータを用いて、導入時高齢患者の導入後予後について検討した。

データは、日本透析医学会統計調査委員会データセット (JRDR-09005) から、2007年に透析導入した患者の、①基礎情報、②転帰、③導入時要因、を用いた。①基礎情報には年齢、性別、透析の modality、導入年月日、②転帰には生死、死亡年月日、死亡原因、③導入時要因には原疾患、導入時採血所見、導入時腎機能、併存合併症、日常生活障害度、vascular access の種類、導入前の腎臓専門医への紹介のタイミング等が含まれている。

4-1 検討1

(1) 目的

80歳以上の高齢透析患者の疫学（原疾患・死亡原因・死亡率）を調べる。

(2) 対象・方法

対象は最大1年間予後追跡が可能であり、転帰が判明している2007年に血液透析導入された20歳以上の患者30,467人(図1のコホート1)。研究デザインは記述疫学研究であり、評価項目は20歳から64歳、65

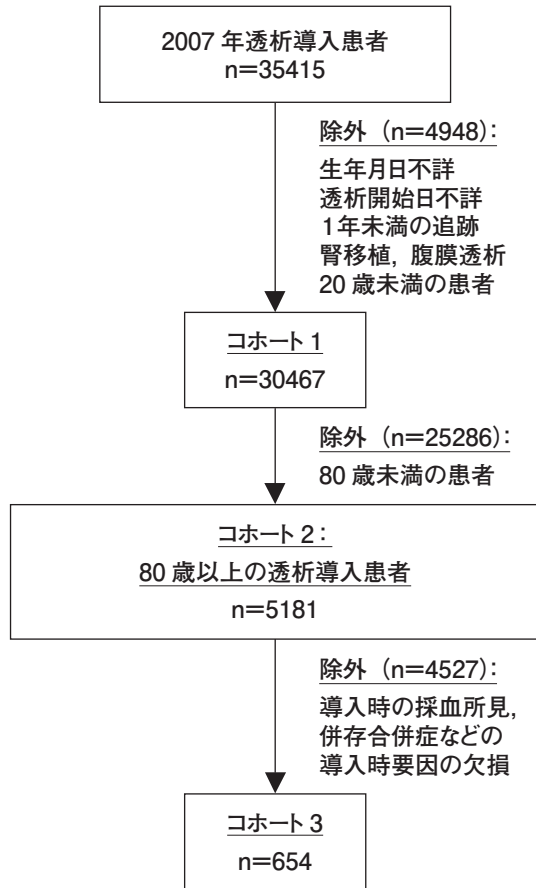


図1 対象患者

歳から79歳、80歳以上の各年齢階層における、3・6・12カ月死亡割合、死因、原疾患について検討した。

(3) 結果

2007年に透析導入した全患者の1年死亡割合は14.7%であった。特に80歳以上の超高齢者の1年死亡割合は30.0%であった。そのなかでも3カ月死亡割合は15.8%と、1年以内に死亡する患者の約半数は3カ月という超早期に死亡していることがわかった。

原疾患では80歳を超えると糖尿病性腎症での導入が減り、慢性糸球体腎炎26.9%、糖尿病性腎症25.6%、高血圧に起因する腎硬化症が21.1%であった(図2)。79歳以下の分布と比較して明らかに糖尿病性腎症の割合が減少し、腎硬化症の割合が著増する。また頻度は少ないが、80歳以上では急速進行性糸球体腎炎の割合が2.1%と増加する。1年以内に死亡する患者の死因では、全年齢では感染症が心不全を抜いて第1位である。80歳以上では心不全での死亡が感染症による死亡より多い。しかし3カ月以内の死亡となると各年齢層とも感染症による死亡の割合が増加する。

4-2 検討2

(1) 目的

80歳以上の高齢透析導入患者における、超早期死亡(3カ月以内死亡)に影響を与える導入時要因を調べる。

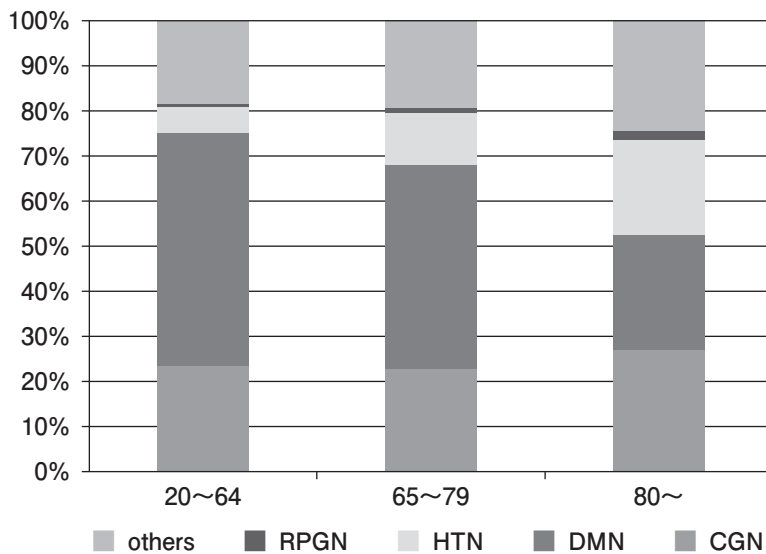


図2 各年齢階層の導入時原疾患の割合

CGN:慢性糸球体腎炎, DMN:糖尿病性腎症, HTN:腎硬化症, RPGN:急速進行性糸球体腎炎, others:その他

(2) 対象・方法

最大1年間予後追跡が可能であり、転帰が判明しており、導入時要因が充足している導入時年齢が80歳以上の患者654人(図1のコホート3)。研究デザインは過去起点コホート研究であり、評価項目は3カ月以内に死亡する早期死亡群と4カ月以上生存した非早期死亡群の両群間の導入時要因の比較と、そこから得られた結果より早期死亡に影響を与える導入時要因を多変量解析を用いて特定した。

(3) 結果

早期死亡群は非早期死亡群に比べて有意に高齢で、原疾患の分布が異なり(急速進行性糸球体腎炎が多い)、一時留置カテーテルでの導入が多く、日常生活障害度が高度障害されている割合が高いことがわかった。導入時検査所見では低アルブミン血症(血清ALB<3.0 mg/dl)の割合が多く、導入時腎機能は高い腎機能で導入されている割合が高かった。また収縮期血圧が低かった。導入時併存合併症では認知症、消化管潰瘍、片麻痺、悪性腫瘍の有病率が有意に高かった

表1 早期死亡群(導入後3カ月以内)と非早期死亡群(4カ月以上生存)の導入時要因の比較

	早期死亡群	非早期死亡群	P値
患者, n	99	555	
年齢	84.0 (四分位範囲 82.0, 88.0)	83.0 (四分位範囲 81.0, 86.0)	0.02
性別, n(男性/女性)	48/51	284/271	0.66
原疾患			<0.001
CGN, n(%)	19(19.2)	157(28.3)	
DMN, n(%)	17(17.2)	148(26.7)	
HTN, n(%)	26(26.3)	137(24.7)	
RPGN, n(%)	11(11.1)	10(1.8)	
Others, n(%)	26(26.2)	103(18.6)	
バスキュラーアクセス種類			<0.001
AVF, n(%)	22(22.2)	314(56.6)	
一時留置カテーテル, n(%)	74(74.7)	209(37.7)	
その他, n(%)	3(3.0)	32(5.8)	
日常生活障害度			<0.001
軽度, n(%)	6(6.1)	172(31.0)	
中等度, n(%)	36(36.4)	286(51.5)	
重度, n(%)	57(67.7)	97(17.5)	
晩期紹介, n(%)	67(67.7)	295(53.2)	0.007
検査所見			
Hb, <10 g/dl, n(%)	78(78.8)	466(84.0)	0.20
血清ALB, <3.0 g/dl, n(%)	63(63.6)	174(31.4)	<0.001
導入時eGFR(ml/min/1.73 m ²)			0.002
1st tertile, n(%)	37(37.4)	189(34.1)	
2nd tertile, n(%)	18(18.2)	195(35.1)	
3rd tertile, n(%)	44(44.4)	171(30.8)	
収縮期血圧			<0.001
<100 mmHg, n(%)	11(11.1)	8(1.0)	
101~140 mmHg, n(%)	47(47.5)	167(30.1)	
>141 mmHg, n(%)	41(41.4)	380(68.5)	
併存合併症			
心筋梗塞, n(%)	17(17.2)	60(10.8)	0.07
鬱血性心不全, n(%)	39(39.4)	175(31.5)	0.13
脳血管障害, n(%)	28(28.3)	130(23.4)	0.3
認知症, n(%)	32(32.3)	110(19.8)	0.005
消化管潰瘍, n(%)	15(15.2)	36(6.5)	0.003
糖尿病, n(%)	26(26.3)	177(31.9)	0.27
片麻痺, n(%)	12(12.1)	18(3.2)	<0.001
悪性腫瘍, n(%)	14(14.1)	40(7.2)	0.02

CGN:慢性糸球体腎炎, DMN:糖尿病性腎症, HTN:腎硬化症, RPGN:急速進行性糸球体腎炎, others:その他, AVF:自己血管内シャント, eGFR:estimated glomerular filtration rate, 1st tertile:中央値3.64(四分位範囲2.98, 4.06), 2nd tertile:中央値5.37(4.89, 5.88), 3rd tertile:中央値8.67(7.44, 11.1)

表2 早期死亡に影響を与える導入時因子の多変量解析

変数	相対リスク	95% 信頼区間	P 値
原疾患			
DMN (vs CGN)	0.88	0.40~1.95	0.76
HTN (vs CGN)	1.28	0.61~2.66	0.51
RPGN (vs CGN)	13.2	3.94~44.4	<0.001
Others (vs CGN)	1.17	0.54~2.53	0.69
バスキュラーアクセス種類			
一時留置カテーテル (vs 自己血管内シャント)	2.24	1.25~4.03	0.007
血清 ALB<3.0 g/dl (vs ≥ 3.0 g/dl)	1.84	1.08~3.12	0.03
100 \leq 収縮期血圧<140 mmHg (vs <100 mmHg)	0.23	0.07~0.78	0.02
収縮期血圧 ≥ 140 mmHg (vs <100 mmHg)	0.09	0.03~0.32	<0.001
悪性腫瘍あり (vs なし)	2.23	1.01~5.00	<0.05
eGFR tertile			
2nd (vs 1st)	0.45	0.22~0.93	0.03
3rd (vs 1st)	1.36	0.76~2.46	0.3
日常生活障害度			
中等度 (vs 軽度)	2.45	0.95~6.35	0.07
高度 (vs 軽度)	10.6	4.00~28.0	<0.001

(表1).

上記の有意変数と性別などで調整した多変量解析の結果、導入時高齢透析患者において、導入後3カ月以内の早期死亡に影響を与える独立した導入時要因は、急速進行性糸球体腎炎（慢性糸球体腎炎と比較して）、一時留置カテーテルによる導入（自己血管内シャントと比較して）、低アルブミン血症（血清ALB ≥ 3.0 mg/dlと比較して）、低血圧、悪性腫瘍の併存、日常生活障害度の悪化であり、導入時腎機能は中央値5.37（四分位範囲4.89, 5.88）ml/min/1.73 m²程度の群（中央値3.64群と比較して）が最も良好であった（表2）。

5 導入時高齢患者の予後および考察

- ① 本邦の80歳以上の導入患者の導入後1年以内に死亡する割合は、欧米諸国と比較すると良好であるが、3カ月以内に死亡する超早期死亡の割合はほぼ同等で悪い。

先に述べた欧米からの報告では導入後3カ月死亡率は約14%であり、本研究の結果では約15%であったためほぼ同等であると考えられる。一方、1年予後と比較すると欧米諸国の約50%に対し本邦では約30%であり、明らかに良好である。特に本邦においては、1年以内に死亡する約半数が導入後3カ月以内で死亡するために、導入期に注意が必要であると考えられる。その原因として、超早期死亡群には今回の結果より一時的カテーテルの使用、つまり緊急導入が必要であった症例が有意に多く、透析導入初年度の死因で多い感

染症と強く関連していると考えられる。実際カフなしカテーテルの菌血症に対するリスクは、自己血管を用いた内シャントと比較して35倍のリスクがあると報告されている¹⁰⁾。

② 保存的加療（透析非導入）との比較

本研究の結果より、本邦においても高齢透析導入患者の予後は悪く、早期死亡が予想されるような高齢者には保存的加療の選択肢が必然的に出てくると考えられる。では高齢者において保存的加療を選択した場合の予後はどうであろうか。欧米からの報告では、各報告によって試験組み入れの状況（主に腎機能）が異なるために平均生存期間がバラバラであるが、保存的治療を選択した後の生命予後は6カ月から24カ月と幅がある。

次に、透析導入群と保存的加療群で比較した研究によると、当たり前のことだが透析導入群の生命予後がよい。GFR 10.8 ml/min/1.73 m²となった時点からの生存期間を、保存的加療群と、その後に透析導入した導入群で比較した試験では、透析導入群では平均生存期間は37.8カ月であり、保存的加療は13.9カ月であった。しかし完全に病院にこない日（hospital free days）に関しては、両群間に差は認めなかった¹¹⁾。つまり、生命予後は透析導入したほうが良好であるが、QOLや生活の質を考えると、特に高齢者、かつ導入後の短期予後が悪いと予想されるような患者は保存的加療の選択も考慮しなければならないと考えられる。しかし、

本邦の透析非導入率は欧米諸国と比較すると著しく低く、英国・カナダでは約16%、米国では5%以下、日本（北海道）では3.2%であった¹²⁾（大平先生 personal communication）。これには様々な理由があると考えられるが、本邦においては国・学会レベルでのガイドラインが存在しないために、今後、日本透析医学会で慢性血液透析の非導入と継続中止に関するワーキンググループから提言という形で指針が作成される予定である。

- ③ 一般的に予後不良と考えられている糖尿病性腎症や腎硬化症は超早期死亡の危険因子ではない。急速進行性糸球体腎炎は頻度こそ少ないが高齢者に多い疾患である。また80歳を超える集団であれば年齢は予後に影響しない。

中井らの報告によると、75歳以上の高齢透析導入患者の導入後予後を原疾患別で比較した結果、慢性糸球体腎炎、腎硬化症、糖尿病性腎症ともまったく差を認めなかった。一方で45～59歳の若年群では糖尿病性腎症が明らかに予後不良であり、腎硬化症も慢性糸球体腎炎に比べて予後が悪い¹³⁾。本研究でも同様の結果となり、超高齢者においては、糖尿病性腎症や腎硬化症などの頻度の高い原疾患では導入後生命予後の影響は少ないと考えられる。

また年齢は多変量解析の結果、独立した早期死亡の危険因子ではなかった。このことは透析導入、非導入を年齢のみで判断できないことにつながり、超高齢者においては暦年齢より医学的な肉体的年齢を重視すべきであると考えられる。

- ④ 日常生活障害度が超早期死亡を予測する独立した危険因子である。

日常生活障害度はほぼADL (activities of daily living) を意味しているが、旧厚生省研究班作成の慢性腎不全透析導入基準の中の1項目である。我々が日常生活障害度の度数をつける際に、患者の外観・様子つまり「見た目」で決定しているのではないかと推測される。もちろん日常生活障害度は様々な併存疾患や患者特性によっても強く影響を受けると考えられるが、本研究においては高度障害が独立した導入後予後に影響する結果であった。実際に「Would I be surprised if this patient died in the next year? (この患者が1年以内

に死亡したら驚くだろうか?)」という「見た目」を中心とした印象の質問である surprise question (SQ) を、医療従事者が「驚かない」と答えた患者は、1年予後あるいは6カ月予後の有意な予測因子となることが示されている^{14,15)}。

また、高齢者においては透析導入自体が著明にADLを低下させることが知られており、導入後1年の時点で導入前ADLを維持できている割合は1/8程度しか認めなかった。この研究では多変量解析の結果、透析導入自体がADL低下の危険因子であると結論している。特に導入後6カ月以内にADLの低下のみならず死亡率も急増していることが示されており、導入前のADLのみならず導入後に急激にADLが低下する高齢者も早期死亡の高リスクであることがわかる¹⁶⁾。

まとめ

透析患者の生命予後が良好である本邦においても、平均寿命を迎えるような超高齢者の導入後超早期予後は欧米並に悪い。特に低栄養、低血圧、カテーテルを用いた緊急導入や日常生活障害度の低下した高齢者の予後が悪いことがわかった。透析非導入が極端に少ない本邦において、導入後早期死亡が予想される超高齢者においては保存的加療を選択することも考えなければならない。

なお、本研究は平成21年度日本透析医学会統計調査委員会公募研究で採択されたものである。

謝 辞

札幌北クリニック大平整爾先生、認定NPO法人健康医療評価研究機構木戸亮先生、聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科教授木村健二郎先生には本研究にさいし多大なる助言・ご指導をいただきました。この場をお借りして深く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) 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2011年末調査、日本透析医学会、2012。
- 2) Lamping DL, Constantino N, Roderick P, et al. : Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis : a prospective cohort study. *Lancet*. 356; 1543-1550, 2000.
- 3) Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, et al. : Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *An-*

- nals of Internal Medicine, 146; 177-183, 2007.
- 4) Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, et al. : Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5; 72-79, 2010.
 - 5) Joly D, Anglicheau D, Alberti C, et al. : Octogenarians reaching end-stage renal disease : cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol*, 14; 1012-1021, 2003.
 - 6) Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, et al. : A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 24; 1553-1561, 2009.
 - 7) Goodkin DA, Braqq-Gresham JL, Koeniq KG, et al. : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United State : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol*, 14; 3270-3277, 2003.
 - 8) 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 2005 年末調査, 日本透析医学会, 2006.
 - 9) 藤巻 博, 粕谷 豊, 各務志野, 他 : 高齢の腎不全例における透析導入後の転帰の規定要因. *日本老年医学会雑誌*, 40: 368-374, 2003.
 - 10) Tokars JI, Miller ER, Stein G : New national surveillance system for hemodialysis-associated infections : initial results. *Am J Infect Control*, 30; 288-295, 2002.
 - 11) Carson RC, Juszczak M, Davenport A, et al. : Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol*, 4; 1611-1619, 2009.
 - 12) Germain MJ, Cohen LM, Davison SN : Withholding and withdrawal from dialysis : what we know about how our patients die. *Semin Dial*, 20; 195-199, 2007.
 - 13) 中井 滋 : 特集 : 実践 : 高齢者透析 Q & A 高齢者透析患者の実態と問題点について教えて下さい. *腎と透析*, 66: 769-776, 2009.
 - 14) Moss AH, Ganjoo J, Sharma S, et al. : Utility of the "surprise" question to identify dialysis patients with high mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3; 1379-1384, 2008.
 - 15) Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, et al. : Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5; 72-79, 2010.
 - 16) Tamura MK, Convisky KE, Chertow GM, et al. : Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *New Engl J Med*, 361; 1539-1547, 2009.