

半世紀を迎えた透析療法

DOPPS が示す今後の方向性

東京女子医科大学 血液浄化療法科 花房規男

key words

透析の歴史, DOPPS, 高齢化, 個別化, 低栄養・消耗関連病態

I. はじめに

第50回九州人工透析研究会の開催大変おめでとうございます。50回という節目の会で講演の機会を与えていただいたことを感謝いたします。この講演では、こうした節目の会にあたり、透析の歴史から今後の方向性におけるDOPPSの役割についてお話をしたいと思います。

II. 透析の歴史

透析は、スコットランドの化学者であるThomas Graham (1805-1869) が1854年にセルロースに半透膜の性質があることを示し、コロイド溶液から溶質を除去することが可能となったことに端を発する。彼は、この作用をdialysisと名付け、医学の分野に応用できるのではないかと推論しているが、化学者のGrahamは実際の臨床応用は行わなかった¹⁾。

透析を生体に利用したのは1913年、Abelによってである。彼は、犬の実験で、セロファンを利用したチューブに血液を灌流し、拡散によって物質(サリチル酸)の除去が可能であることを示

した。彼は、この治療法をVividiffusionと名付けた²⁾。

尿毒症に対する血液浄化療法の最初の応用は、同じくAbelらによる犬に対する実験である。彼らは、両側の腎臓を摘出した犬から、1回あたり200mlの血液を取り出し、細胞外液で希釈、遠心後に上清を破棄、血球成分を細胞外液に浮遊させ再静注するという操作を繰り返した。体内血液量の2-3倍を数日間で処理することで、症状の改善、生存期間の延長を認めたとし、これを彼らは“Plasmapheresis”と名付けた³⁾。

一方、ヒトへの透析療法の実施は、Georg Haasにより、1926年にドイツGiessenで急性腎不全患者に対して行われた。数人の患者に試みられたが、残念ながら生存者はいなかった。尿素除去は2g/日と効率も低かったとされている⁴⁾。

透析療法による初めての生存患者は、Willem Kolffによって治療された患者である。彼は、1945年9月に急性腎不全によりKampen Hospitalに入院した67歳の女性を1週間にわたって治療を継続して救命・透析離脱した。6時間で35gの尿素を除去したとしており、Haasの方法よりずっと多くの尿素を除去することが可能であった^{5), 6)}。

透析療法が広く広まる契機になったのは、朝鮮戦争であった。朝鮮戦争の前線から70マイルにRenal Insufficiency Centerが設置。Kolffによる透析装置を改良したKolff-Brigham型透析装置等で治療。従来80-90%であった控減症候群の死亡率が、透析を受けた20人に限ると30%まで低下したことが報告され、血液透析の有用性が広く知られるようになった⁷⁾。

一方、慢性維持透析は1960年に米国シアトルで開始された。バッチ式のScribner Tank + Kiiil型ダイアライザを使用して行われたが、透析装置の不足から患者を選定する「覆面委員会」が組織され、実際に受ける患者が選定された。しかし、実際には、委員の大きな精神的苦痛を伴ったとされる⁸⁾。

慢性維持透析が可能となった大きな理由として、恒久的なバスキュラーアクセスの開発がある。Scribnerは維持透析のためのテフロンを使用した動静脈瘻である外シャントを公表した⁹⁾。

一方、Brescia, Ciminoらは自己血管を使用した動静脈瘻AVF(内シャント)の術式を開発し公表¹⁰⁾。実際のAVFの術式自体は、現在と大きな変更点はない。

ダイアライザの進歩も透析療法の発展では重要な位置を占める。Kolff型として始まったダイアライザであるが、Kiiil型・コイル型を経て、1968年に中空糸型ダイアライザが開発された。さらには、翌1969年には、合成高分子膜(AN69膜)が開発された。AN69の69は1969年に由来するとされる¹¹⁾。

一方、わが国における透析療法は、1954年の東京大学木本外科、群馬大学 渋沢らによる犬の実験に端を発する¹²⁾。その後、九州大学、慶應義塾大学、名古屋大学、北海道大学、千葉大学などの外科教室から急性腎不全に対する治療成績が報告された。1957年には、日本人工臓器学会の前身である人工内臓研究会が組織された。1963年に慢性透析例の報告(9カ月)がなされ、1965年にはボトル型市販透析液発売、国産コイル型人工腎臓の発売、さらには、1967年に慢性腎不全患者に対する健康保険が適用となった。また、

1972年には自己負担分の公費負担(更生医療の適用)が開始された。そのような中、1968年には日本透析医学会の前身である人工透析研究会が組織された。第5、16、22回は九州の地で学術集会が開催された¹²⁾。

透析治療の転換点となったのが、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)の開発であり、わが国では、1990年に市販が開始された。rHuEPOによって、従来の輸血依存からの脱却が可能となった¹³⁾。一方、新規、赤血球造血刺激因子(ESA)として開発されたのが、NESP(Novel Erythropoiesis Stimulating Protein)である。従来のエリスロポエチン分子内のN結合型糖鎖を3個から5個に増やすことで、epoetinに比較して血中半減期の延長(8.5→25.3時間)をもたらした¹⁴⁾。わが国でもいくつかの検討が行われており、血液透析患者でrHuEPOからDAへの変更によってHbの改善・維持を認めたA08試験¹⁵⁾、stage 5、非糖尿病患者の保存期CKD患者において、有意な腎保護効果を認めたA21試験¹⁶⁾が報告されている。ネスプは、2007年に発売されて以降、透析患者のみならず、保存期、骨髄異形成症候群と幅広い領域で広く使用されるに至っている。

Ⅲ. DOPPS: 国際的前向き観察研究

DOPPSは、Dialysis Outcome and Practice Patterns Studyの略で、国際的な前向き観察研究である。21年の歴史があるコホートであるが、国ごとの透析施設の経営形態、地理的要素を加味して施設を無作為抽出し、さらには、その調査施設の全患者調査(census)を基にして、施設規模に従って無作為に20-40人抽出するという二段階の無作為抽出によって、選択バイアスを排除している¹⁷⁾。さらに、調査票も共通のものを使用し、国際比較が可能としている。こうした調査を基にして、地域間の死亡リスクについて比較がなされており、欧米と比較して、わが国の透析患者

の死亡リスクが低い（欧州 RR 2.84, 米国 RR 3.78）ということが示された¹⁸⁾。DOPPSでは一つの観察期間（通常3年）をフェーズ（phase）と呼んでいる。DOPPSは21年の歴史を持ち、1996年から調査開始、当初7カ国であったが、phase IIから、参加国数が増加し12カ国となった。我が国は、1999年から参加し、どのphaseでも一貫して約60施設、2,500人の患者が調査されている。透析医学会からは、おおよそ20のガイドラインが公表されているが、そのうち、約半数のガイドラインで、DOPPSの結果が引用されている。こうしたことから、日本の透析医療に対するDOPPSの貢献が大きいことが見て取れる。一方、わが国からのDOPPS参加患者コホートであるJapan DOPPS (JDOPPS) コホートのDOPPS自体への貢献、さらには、日本人の研究者のDOPPSへの貢献も大きく、2017年には、10報の論文がJDOPPSから公表されている。

IV. DOPPS から得られた エビデンスの例：貧血管理

1. 貧血と予後との関連——ESA低反応性の重要性

DOPPSからも、ヘモグロビン（Hb）値と予後との関連について複数の報告がなされている。DOPPS phase Iを対象とし、観察開始時点でのHb値と死亡率あるいは入院との関連を、平均観察期間1年および2年間で検討した。その結果、生命予後とは <8 g/dlが、入院とは $Hb < 9$ g/dlがそれぞれ有意に不良な予後と関連することが示された¹⁹⁾。一方、JDOPPSにおいてもphase I-IIIの患者を対象として、ベースラインのHb値と平均1.5年間の観察期間における予後との関連が検討され、やはり $Hb < 8$ g/dlと不良な予後との関連が示された。さらに、施設レベルでも、施設内のHb中央値が 10.4 g/dl以上の施設では、死亡率は23%低いことが明らかになった²⁰⁾。さらに、最近注目されているのが、ESA低反応性である。DOPPSの検討ではないが、透析医学会年末調査

（2005年末）の95,460人を対象とした検討で、3群に分けたHb値（ <10 , $10-11.9$, ≥ 12 g/dl）、エリスロポエチン投与量と1年間の生命予後との関連が調べられた。その結果、特にHbが低い群で高用量のESAを使用している患者の予後が不良であり、このことは、ESA療法低反応性が不良な予後と関連する可能性を示している²¹⁾。最近、JDOPPSからもESA低反応性とスタチン内服との関連について報告がなされた。JDOPPS phase III-Vの3,602人の血液透析患者を対象として、スタチン内服群と、非内服群とで、ESA抵抗性指数（ESA resistance index, ERI）の平均値の比率が検討された。その結果、スタチン内服患者585人（16.2%）で有意にERIが低値であることが示された²²⁾。今後、スタチンがESA低反応性への一つの介入手段となる可能性がある。

2. ヘプシジンとESA低反応性

一方、ESA低反応性と鉄代謝との間の関連に注目が集まっている。ヘプシジンは、新規鉄代謝マーカーであり、鉄代謝を介したESA低反応性へ影響する可能性が示唆されている。ヘプシジンは、肝臓で合成されるアミノ酸25個からなる蛋白であるが、十二指腸上皮細胞、肝細胞、網内系マクロファージに存在し、細胞から鉄をくみ出すフェロポーチンという蛋白の発現を抑制することが知られている。腎不全患者ではヘプシジンが増加しており、細胞内に鉄が蓄積（フェリチン高値と関連）し、造血に鉄が利用できなくなる（鉄利用障害、鉄囲い込み現象）結果、ESA投与によってもHbが上昇しにくく、予後との関連も示唆されるESA低反応性の原因となる可能性が示唆されている。

ヘプシジンは、主に、貯蔵鉄、炎症、低酸素、ESAなどによって調整がなされている。鉄と炎症はそれぞれ直接的、あるいはサイトカインを介してヘプシジンの産生を亢進させるが、一方、低酸素とESAはヘプシジンの産生を抑えるという作用があることが知られている²³⁾。

こうした点から、鉄・ESAはいずれも貧血改善につながるが、ヘプシジンに対しては、それぞれ

逆の作用を持っており、ESA・鉄の適切な使用が、ヘプシジンを介して、ESA 低反応性、貧血の適切なコントロールに関与する可能性が考えられる。

たとえば、12人の維持透析患者を対象とした検討で、静注鉄製剤 100 mg を 10 回透析毎投与し、ヘプシジンおよびその前駆体であるプロヘプシジンの血中濃度を見た検討がある。その結果、鉄製剤の投与により、ヘプシジン、プロヘプシジンは有意に上昇を認めたとしている²⁴⁾。こうしたことから、過剰な鉄剤投与はむしろ鉄の困り込みを生じる可能性がある。

さらに、鉄剤投与量と予後との関連について、DOPPS から検討がなされている。DOPPS phase II～IV、HD 患者 3 万 2435 人を対象とした検討で、月あたりの鉄剤投与量と中央値 1.7 年の生命予後、死因別死亡との間の関連が検討された。その結果、鉄剤投与量が 300 mg/ 月以上で生命予後、特に心血管死亡との関連が見られた²⁵⁾。さらに、健常成人 (6 人) に rHuEPO を投与 (epoetin 5000IU) し、投与後の貧血・鉄マーカーの経過をフォローアップした検討で、血中エリスロポエチン濃度の上昇と一致して、ヘプシジンの顕著な低下を認め、約 1 週間抑制が継続した。このことから、ESA 投与はヘプシジン低下を介して鉄利用障害を改善する可能性が示される²⁶⁾。

一方、ESA の種類と鉄代謝・ヘプシジンとの関連についても、検討がなされている。28 人の HD 患者、1 年間は rHuEPO 使用、2、3 年目にダルベポエチン α (DA) に変更。Hb 10–11 g/dl、トランスフェリン飽和度 > 20%、フェリチン > 50 ng/ml を維持したところ、フェリチン値の低下がみられた。一方、6 人の HD 患者、28 日間は rHuEPO 9000 U/wk、その後 28 日間 DA に変更。Hb 10.5–11 g/dl を目標としたところ、ヘプシジンは DA で有意に抑制されたとしている²⁷⁾。

こうしてみると、血清ヘプシジン値に対して、ESA 投与による赤血球造血と、鉄剤使用による貯蔵鉄増加とは逆方向の作用を持っている。このため、同じ Hb 値でも、鉄剤が多く使用されると、ESA 低反応性から ESA の使用量が増加する可能性がある。この点は、米国と我が国との貧

血管理の違いにも表れている可能性がある。両国ともほぼ Hb 値は同等であるが、米国では鉄剤の使用量が多いため、ヘプシジンの高値から、ESA 低反応性、ESA 使用量の増加とともに、不良な予後と関連する可能性がある。一方、日本では、鉄剤の使用量が多くはないため、ヘプシジンが低く、ESA 反応性が高く、ESA 使用量が少なく、良好な予後と関連する可能性がある。

V. 貧血管理における個別化

貧血管理においても、患者の背景因子を考慮する必要がある可能性がある。例えば、原疾患、年齢、さらには性別である。JDOPPS の検討で、貧血と予後との関連を糖尿病 (DM, diabetes mellitus) 性腎症、非 DM 性腎症に分けて行った検討がある。その結果、観察期間の中央値 1.9 年間で、非 DM 群では、Ht と予後との間に関連がみられたが、DM 群ではみられなかったとしており、DM の有無で貧血と予後との関連が異なる可能性がある²⁸⁾。さらに、年齢も貧血と予後との関連に影響を与える可能性がある。JDOPPS III–IV の検討で、年齢別にヘモグロビン値と予後との関連をみた検討では、Hb 値が 9–10 g/dl の群では、75 歳未満の非高齢者のみで不良な予後と関連した²⁹⁾。このことは、臨床指標とアウトカムとの関連 (ヘモグロビンと予後との関連性) が年齢によって異なる可能性を示している。一方、性別についても関連性が異なる可能性がある。JDOPPS phase III–V、6,891 人を対象として、性別、観察開始時ヘモグロビン値 (5 群に分割) と中央値 2.6 年間の生命予後との関連をみた検討で、交互作用は有意ではなかったが、女性では単調減少傾向、男性では U 字の関連がみられた。このことは、性別により、ヘモグロビンと予後との関連が異なる可能性をも示している (Hanafusa N, et al. J Am Soc Nephrol 28: 884A, 2017)。

一方、貧血治療の目的についても、個人によって異なる可能性がある。つまり、高齢者において

表1 高齢者の持つ問題点

問題点	詳細
身体機能の低下 (身体的フレイル)	栄養関連病態：サルコペニア, ダイナペニア, protein energy wasting, 身体的フレイル
感覚機能の低下	
精神・認知機能の低下 (精神・心理的フレイル, コグニティブフレイル)	抑うつ状態, 認知症
社会経済的問題 (社会的フレイル)	独居, 経済的困窮, 他者とのかかわりの減少

も、高 Hb 値は良好な認知機能・活動度と関連する可能性がある。DOPPS phase Iにおいて、認知機能障害 (臨床的, 医療スタッフによる評価) との関連について検討を行うと、Hb <10g/dl は多変量で調整後も、OR 1.27 (95%CI 1.08-1.50) と有意な関連を認め、Hb 低値は、認知機能障害と関連する可能性が示唆される³⁰⁾。いずれにしても、患者の背景を考慮した、個別性 (患者背景, アウトカム自体) をもった貧血治療が重要な可能性がある。

VI. 透析患者の高齢化の影響

透析患者の年齢別患者数の推移によると、65歳未満はむしろ減少しており、透析患者数の増加は70歳以上の患者の増加であることが分かる。

高齢透析患者における問題点として、表に示すようなものが認められる。いずれもフレイルの要素である。フレイルは2014年に日本老年医学会が提唱した言葉であり、従来、「脆弱」などと訳されていた frailty の訳語である。高齢者におけるフレイルの重要性として、要支援・要介護に進行する可能性が高いこと、可逆性であり、しかるべき介入により再び健康な状態に戻ることが挙げられる。このため、生活機能の維持・向上のため、早期発見・介入が行われる。

一方、高齢者になるほど、実年齢と健康年齢 (見た目の年齢) との差が大きくなる。高齢者でより重要なのは、こうした健康年齢である可能性があり、高齢者の定義は、実年齢ではなく、健康年齢によるべきなのかもしれない。高齢者におけ

る不均一性については、消耗 (筋肉量・体蛋白の指標) と関連する臨床指標が、高齢者ほど不均一であったことから、消耗に関連する項目が、健康年齢 (高齢者の見た目の年齢) を決める上で考慮すべき指標と考えられる。こうした低栄養・消耗関連病態への介入が不均一性の改善、健康寿命の延伸につながる可能性がある³¹⁾。末期腎不全患者においては、非腎不全患者と比較して、臨床指標と予後との関連が異なる。例えば、血圧や BMI などと予後との関連で示されている。これらを、Kalantar-Zadeh らは、reverse epidemiology と呼んだ³²⁾。一方、透析患者においても、年齢が上昇するにつれて、臨床指標と予後との関連は異なる可能性があり、高齢者におけるもう一つの Reverse Epidemiology といえる³³⁾。

DOPPS は、DOPPS phase VI が2015年から開始されている。Phase VI では、高齢透析患者に対しても焦点が当てられている。よりよい透析を行うために何をすべきか。そもそも「よい透析」とは何なのか、予後なのか QOL なのか。多様性をもった患者集団に対する透析療法に対して、DOPPS が治療の方向性を指し示すことに期待がもたれる。

Abel の論文では、実際には犬は数日しか生存できていなかった。ヒルジンを使用していたが、血栓を形成したこと、また、凝固因子・アルブミンの除去による出血傾向から腹腔内巨大血腫を生じたイヌがみられたこと、さらには、効率不足でもあった。Abel らはその論文の結びで、彼らの実験の限界、問題点が克服されれば、将来腎不全の生存期間が延長できる可能性があるとしている³⁾。一方、Abel の「実験」からわずか100年後

には、すでに長期間にわたって腎不全患者の生命維持が可能となっている。このように、血液浄化療法の技術が享受されており、今後も更なる進歩を目指していきたい。

最後に DOPPS では、数多くのご施設にご参加いただいております。この場を借りてお礼を申し上げます。

参考文献

- 1) Graham T. The Bakerian Lecture: On Osmotic Force. *Phil Trans R Soc Lond.* 1854;144:177-228.
- 2) Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J Pharmacol Exp* 1914;5:275-316.
- 3) Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) first paper. *J Pharmacol Exp* 1914;5:625-41.
- 4) Haas G. Über Blutwaschung. *Klin Wochenschr.* 1928;7(29):1356-62.
- 5) Kolff WJ. First Clinical Experience with the Artificial Kidney. *Annals of internal medicine.* 1965;62:608-19.
- 6) Kolff WJ, Berk HTJ. The Artificial Kidney: a dialyser with a great area. *Acta Med Scand.* 1944;117:121-34.
- 7) Smith LH, Jr., Post RS, Teschan PE, Abernathy RS, Davis JH, Gray DM, et al. Post-traumatic renal insufficiency in military casualties. II. Management, use of an artificial kidney, prognosis. *The American journal of medicine.* 1955;18(2):187-98.
- 8) Alexander S. Medical miracle and a moral burden of a small committee. They decide who lives, who dies. *Life.* 1962;54:102-24.
- 9) Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans ASAIO.* 1960;6:104-13.
- 10) Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *The New England journal of medicine.* 1966;275(20):1089-92.
- 11) フレゼニウスメディカルケアジャパン株式会社. 血液透析の歴史 2010
http://www.fresenius.co.jp/pdf/no04_care.pdf.
- 12) 北岡建樹. わが国の透析療法の歴史-21世紀への伝言. In: 北岡建樹, editor. 人工透析研究会から日本透析医学会まで 1968年から2000年の記録. 大阪: メディカルレビュー社; 2001. p. 833-61.
- 13) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *The New England journal of medicine.* 1987;316(2):73-8.
- 14) Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(11):2392-5.
- 15) Akizawa T, Koshikawa S, Iwasaki M, Group KAS. Darbepoetin alfa effectively maintains hemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous rHuEPO in Japanese dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2007;11(3):220-6.
- 16) Tsubakihara Y, Akizawa T, Iwasaki M, Shimazaki R. High Hemoglobin Levels Maintained by an Erythropoiesis-Stimulating Agent Improve Renal Survival in Patients with Severe Renal Impairment. *Ther Apher Dial.* 2015;19(5):457-65.
- 17) Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Chen K, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int Suppl.* 2000;74:S74-81.
- 18) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(12):3270-7.

- 19) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004;44(1):94-111.
- 20) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, Saito A, Fukuhara S, Asano Y, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(11):3643-53.
- 21) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1):108-16.
- 22) Hasegawa T, Zhao J, Fuller DS, Bieber B, Zee J, Morgenstern H, et al. Erythropoietin Hyporesponsiveness in Dialysis Patients: Possible Role of Statins. *Am J Nephrol.* 2017;46(1):11-7.
- 23) Huang H, Constante M, Layoun A, Santos MM. Contribution of STAT3 and SMAD4 pathways to the regulation of hepcidin by opposing stimuli. *Blood.* 2009;113(15):3593-9.
- 24) Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Serum prohepcidin and hepcidin in hemodialyzed patients undergoing iron therapy. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(4):235-8.
- 25) Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015;87(1):162-8.
- 26) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica.* 2010;95(3):505-8.
- 27) Shoji S, Inaba M, Tomosugi N, Okuno S, Ichii M, Yamakawa T, et al. Greater potency of darbepoetin-alpha than erythropoietin in suppression of serum hepcidin-25 and utilization of iron for erythropoiesis in hemodialysis patients. *Eur J Haematol.* 2013;90(3):237-44.
- 28) Inaba M, Hayashino Y, Shoji T, Akiba T, Akizawa T, Saito A, et al. Disappearance of association in diabetic patients on hemodialysis between anemia and mortality risk: the Japan dialysis outcomes and practice pattern study. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(2):c91-c100.
- 29) Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, Nangaku M. Age and anemia management: relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2316-26.
- 30) Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(9):2543-8.
- 31) Hanafusa N, Sakurai S, Nangaku M. Heterogeneity of clinical indices among the older dialysis population - a study on Japanese dialysis population. *Ren Replace Ther.* 2017;3:1.
- 32) Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63(3):793-808.
- 33) Hanafusa N, Nitta K, Tsuchiya K. The characteristics of the older dialysis population — heterogeneity and another type of altered risk factor patterns. *Ren Replace Ther.* 2017;3:29.