

沖縄県透析患者 400 名の 10 年予後調査から得られた疫学的示唆

諸見里拓宏¹⁾，古波蔵健太郎^{2),3)}，井関邦敏^{2),4)}

1) 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター

2) OKIDS 研究班

3) 琉球大学医学部附属病院第三内科

4) 名嘉村クリニック臨床研究支援センター

I. 背景

沖縄県には、透析診療に携わる医療者が誇りとする「腎臓病や透析に関するデータ集積機構」が存在する。元琉球大学医学部第三内科の井関邦敏先生が、沖縄県内の医療者や保険協会等と連携して立ち上げられた機構で、40 年以上の歴史を持つ。その機構の柱であるコホートデータ『沖縄透析研究（Okinawa Dialysis Study, 以下 OKIDS と訳す）』は、数多くのエビデンス発信に貢献し、沖縄のみならず日本や世界の透析診療の質向上に貢献してきた^{1),2)}。

OKIDS は、2 つのデータベースを土台に構築されている。1 つ目には、沖縄県保険協会が主体となる『住民健診受診者データ』で、もう 1 つは沖縄県人工透析研究会が主体となる『透析患者コホート』である。『住民健診受診者データ』へは、1983 年から現在に至るまで、毎年 10 万人以上のデータが登録され続け、『透析患者コホート』へは、50 以上の透析施設から、1971 年以降の沖縄県下の慢性透析患者が登録され続けている。

歴史ある OKIDS の試みは最新のデータベースデザインに見劣りしない、先駆的な試みであったことを、沖縄県の透析診療に関わる医療者達は理解している。加えて、沖縄透析研究 OKIDS データベースは、データ収集時や入力時にバイアスやミスを除く

作業が一貫して行われ、科学的な正確性が付与されている。これらのデータを通じて、井関先生達の疫学チームは、後進の育成にも尽力し、解析に興味のある若者と共にデータを解析・発表し続けて来られた。井関先生達のご活動は、沖縄で透析診療に携わる医療者が、診療や学会発表を続けるための拠り所となっている。

その OKIDS を利用して、2006 年から 2011 年の間に、オクトパス研究（Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients under OKIDS : OCTOPUS）と呼ばれるランダム化比較試験が実施された²⁾。オクトパス研究は、アンギオテンシン受容体阻害剤（ARB）であるオルメサルタンを透析患者に降圧剤として使用すると、RAS 系阻害剤以外の従来の降圧治療と比較して、生命予後を改善させうるかを、5 年間の追跡で評価した研究である。結果、透析患者において、降圧効果以外に ARB による生命予後改善効果は認められなかった¹⁾。この研究は、その時に世界が感じていた最新の疑問を解決し、科学的議論を前に進めた貴重な研究となった（図 1）。

当総説でご紹介するのは、オクトパス研究に参加された患者様 461 人について質の高い患者基礎情報（研究参加時）と、研究終了後から 2018 年 7 月 31 日までの予後調査情報とを組み合わせたデータを解析した結果の一部である（図 2）。井関先生と県内の透

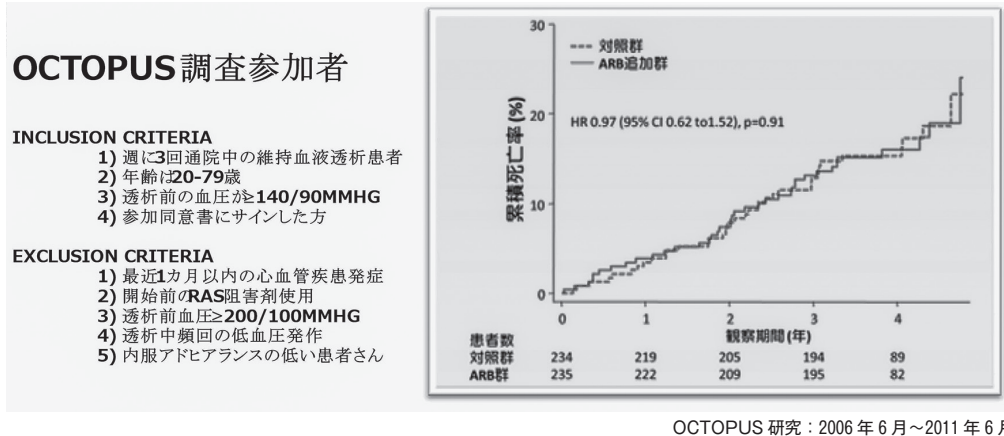


図1 オクトパス研究の参加者選択基準と主要結果 (カプランマイヤー曲線)

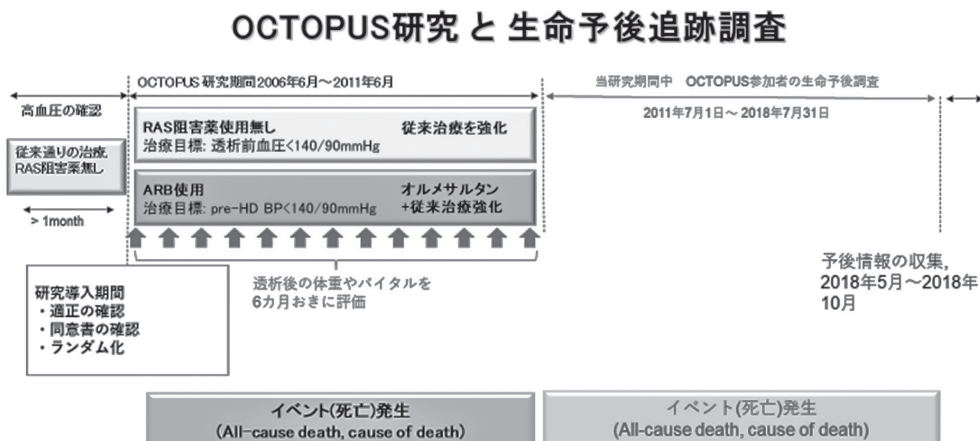


図2 オクトパス研究期間の情報収集プロセスと追跡予後調査のシェーマ

析施設の先生方のご尽力で追加予後調査が行われ、平均の追跡期間は 10 年以上に至った。これほど長期間にわたる透析患者の生命予後調査は世界でも稀な調査である。この研究を通じて、重要な臨床的疑問 (Clinical Question) に対する示唆をいくつも得ることができた。2022 年度に沖縄県で行われた九州人工透析研究会でご紹介した内容を主に共有する。

II. オクトパスデータにおける患者情報 (因子) 同士の相関性を図示する

まずは、集積された患者因子同士について、相関性の全体像について説明する。オクトパス研究においては、各患者の研究参加時と参加後半年おきに、詳細な患者臨床情報が収集された。最新のデータに登録されている情報は、延べ 179,000 程となり、様々な解析に耐えうる。情報量の多さ故、Post hoc 解

析時に全体像を捉えるには工夫が必要であった。

全体像を捉える 1 つの方法として、まずは固有ベクトルを用いたネットワーク分析でクラスタを検出し、因子同士の相関性の近さを確認した。その結果を図 3 に示す。図 3 から、研究参加時の血清リン値やアルブミン値の相関性の高さや、動脈硬化性疾患の存在の相関性の近さ等が示唆された。因子同士の相関における全体像を踏まえ、これまでに主に 4 つの臨床上の疑問 (Clinical Question) に対する示唆が得られたので次に紹介する。

III. 患者背景因子が、短期生命予後に与える影響と、長期生命予後に与える影響は異なるか？ (Clinical Question 1)

最初に、臨床的な疑問「患者基礎因子が、短期生

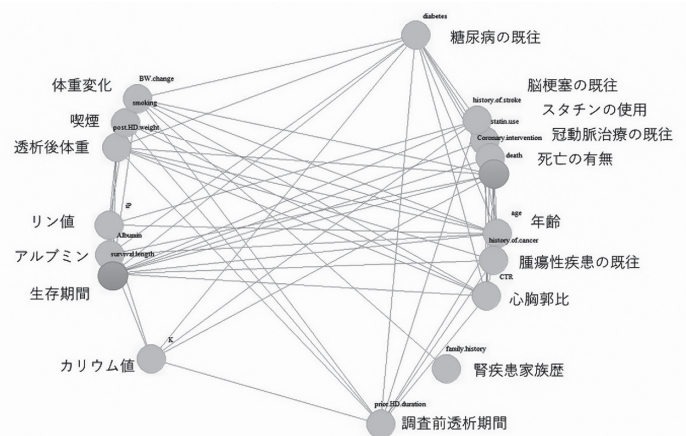
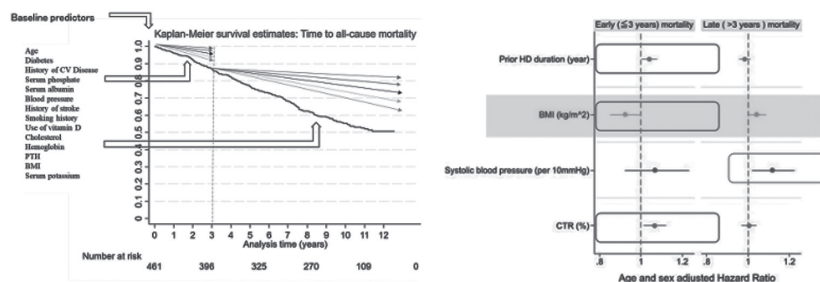


図3 オクトパス研究登録者の主要情報同士の相関性
(ネットワーク分析)

沖縄県透析患者 400 名の 10 年 予後調査から得られた疫学的示唆 (1) :
患者の現在の状態が、短期予後に与える影響と長期予後に与える影響は異なるか？



短期予後のみに影響：

四肢切断，低クレアチニン値，
心胸郭比，低カリウム血症

長期予後のみに影響：

脳梗塞既往，低ナトリウム血症，
高血圧，多血，高リン血症

短期予後と長期予後両方に影響：

糖尿病，低アルブミン血症，冠動脈疾患既往

図4 後予測因子の短期 (≤3 年) 総死亡と長期 (>3 年) 総死亡への影響の違い

命予後に与える影響と、長期生命予後に与える影響は異なるか？」について、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。より具体的には、患者の登録時の背景因子が、登録後から短期の生存予後 (≤3 年の総死亡) と長期の生存予後 (>3 年の総死亡) に与える影響は異なるかを比較した解析である (図4)。比例ハザードモデルの前提条件である比例ハザード性が保っていることを確認したことと、意義は類似している。

結果、次のような特徴を得ることができた。研究参加時の予後予測因子の中で、“糖尿病”や“低アルブミン血症”，“冠動脈疾患の既往”などは、安定して (患者のフォロー開始から3年以内でも、3年より後でも) 総死亡リスクの上昇と関係した。しかし、

“四肢切断歴”や“高い心胸郭比 (CTR>55%)”，“低カリウム血症”などは3年以内の生命予後のみと強く相関した。患者の近い未来 (3年未満) の死亡に関わる因子は、臨床現場における積極的介入の必要性が示唆される。一方、“脳梗塞既往”，“低ナトリウム血症”，“高血圧”，“多血”，“高リン血症”の存在は、3年より後の総死亡リスク上昇とのみ関係した³⁾。長期予後にのみ関係する因子に対しては、改善のための介入を粘り強く続ける必要性が示唆される。

解析結果の中で興味深かったのは、研究参加時の高BMIは、フォローから3年以内の総死亡リスク低下と関係していたが、フォローから3年より後は、総死亡リスク上昇と関係しており、関係性の逆転が

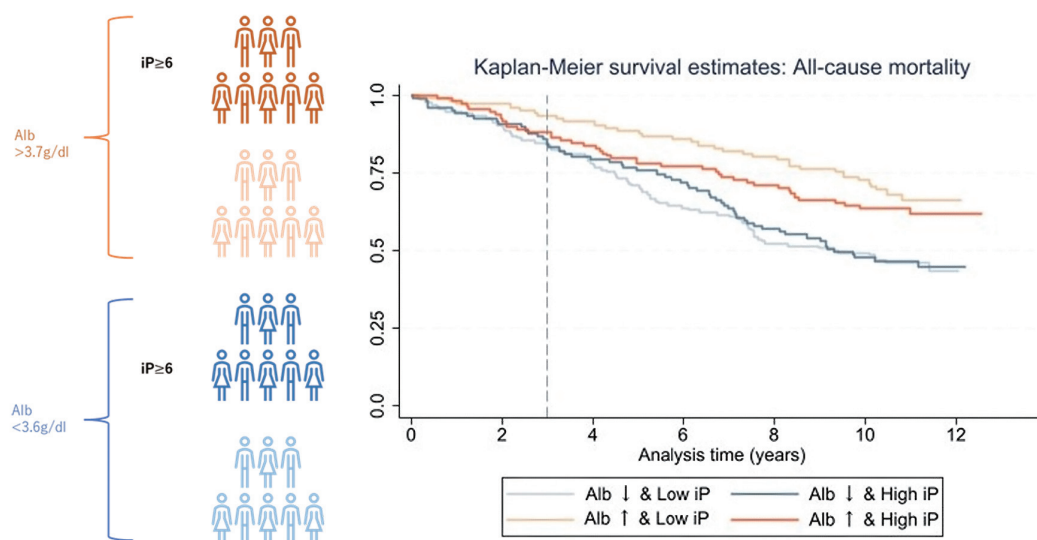


図5 血清リン値と血清アルブミン値の中央値で分けた四群の生存曲線

見られた。この関係性の逆転については、当総説のV節におけるクリニカルクエッションで、掘り下げて解析した。

IV. 血清リン値を下げるべきなのはどのような人？ (Clinical Question 2)

血清リン値が高くても、しっかり食べているから長生きできたと感じる患者さんを診ることは、実臨床では稀ではない。そのため、血清リン値を下げるべき対象を明確にしたい、という疑問が自然に生じた。

また、II節における、患者情報同士の相関図でも、血清リン値とアルブミン値の相関の近さが確認できたことなどから、まずはアルブミン値と血清リン値の交互作用をターゲットにして解析することとした。具体的には、オクトパス参加者を、参加時点の血清アルブミン値の中央値 (3.7 g/dL) と血清リン値の中央値 (6 mg/dL) により、4群に分類し、4群の生存予後をカプランマイヤー曲線で追跡した (図5)。

すると、血清リン値高値が総死亡に与える影響が、アルブミンの正常値群 (中央値以上の群) と低値群 (中央値より低い群) で、次のように逆転していた³⁾。血清アルブミン値が中央値より高い群 (図5の上方2群：赤色) では、血清リン値が中央値より低い群 (線が濃い群) が高い群 (線が薄い群) の平均生存期間がより長い。一方、血清アルブミン値が中央値より

低い群 (図5の下方2群：青色) では、血清リン値が中央値より高い群 (線が薄い群) が低い群 (線が濃い群) より平均生存期間が長いように見える。この関係性の逆転は、質的交互作用とも呼ばれる。

この結果を基にすると、アルブミンを指標にした栄養状態が悪い人は、血清リン値は高くても食べた方がよい可能性があり、アルブミンを指標とした栄養状態が良い人は、血清リン値は低い方が生存予後はよい可能性がある。この関係性の逆転を可視化した論文を発表した後に、世界の他地域から同様の方法 (カプランマイヤー曲線) で、透析患者におけるアルブミンとリン値の質的交互作用を可視化した論文が散見された⁴⁾。

V. 長期的な透析後体重の変化は、生命予後と関係するか？ (Clinical Question 3)

透析患者は、透析間の体重増加には着目されることが多いが、長期の体重変化について議論されることが少ない。オクトパス研究参加者は6カ月ごとに、バイタルと共に透析後の体重情報が集積されていた。2年以上の長期間、透析患者の体重変化を捉えたデータは少なく、且つ生命予後まで評価できるデータは、世界的にも希少である。また、III節において、高BMIは、3年以内の総死亡リスク低下と関係しているが、3年より後は、総死亡リスク上昇と関係し

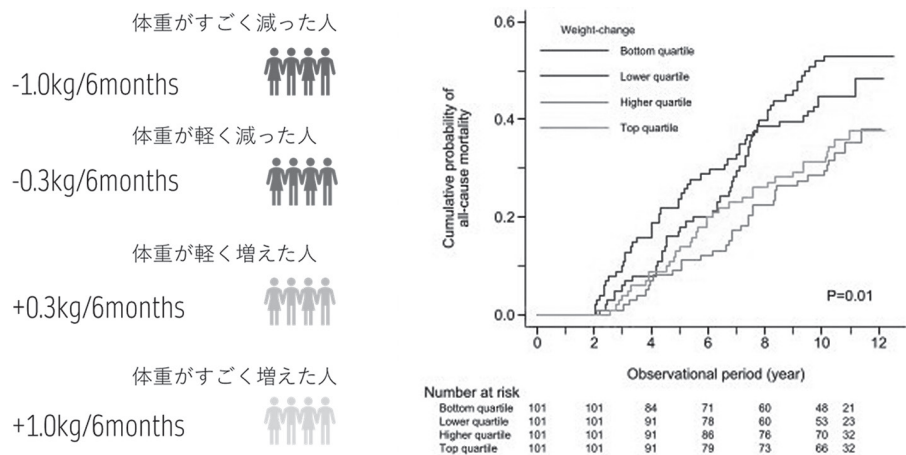


図6 体重変化の4分位で分割された4群のカプランマイヤー生存曲線

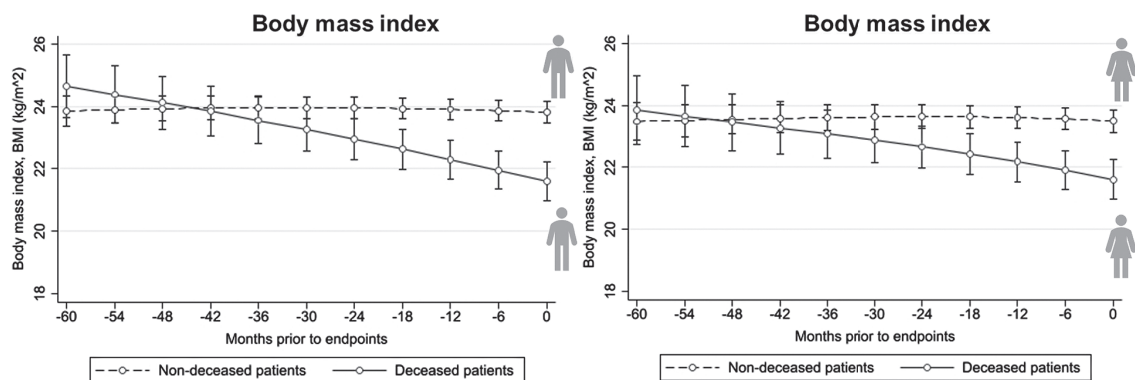


図7 アウトカム（死亡、生存もしくは打ち切り）前のBMIの変化（左図は男性、右図は女性）

ているという関係性の逆転が確認された。そこで、透析患者において「長期の透析後体重の変化が生命予後に及ぼす影響」を2つの方法で確認した⁵⁾。

1つ目に、ランダム解析という手法を用いた。研究参加後、2年間生存している透析患者に限り、2年間の体重変化の傾きを算出。その体重変化の傾きの分布を4分位で4群に分割。その4群の生存予後を追跡する方法である。

結果、透析後体重が6カ月で1 kg以上減少した群では、透析後体重が軽度増えた群（6カ月でおおよそ0.3 kg増えた群）よりも死亡ハザードが約2倍であることが確認できた（図6）。加えて、長期の体重変化で4分割された群の死因を確認したところ、体重減少を認める群では感染症死や原因不明の突然死が死因であることが多く、体重増加を認めた群では心血管死が多かった。

2つ目に、反復測定非線形混合モデルという手法で、アウトカム（死亡、生存、もしくは打ち切り）確認前の透析患者のBMI変化を後ろ向きに図示した（図7）。ここでの後ろ向きとは、アウトカムが確認された月を0ととり、その前の体重変化を半年ごとに後ろ向きに追跡したことを意味する。オクトパス期間中のみ体重変化が記録されていたので、オクトパス期間内だけの関係性を確認した。

結果、オクトパス期間中に死亡した群は、死亡のアウトカム前から体重の減少傾向が確認でき、生存もしくは打ち切りとなった群では、体重の減少傾向が確認できなかった。アウトカム毎に、アウトカム発症前の体重変化の傾向の違いを確認した。半年に1回、透析患者の透析後体重を記録することで、生命予後に影響する要素を捉えられる可能性が示された。

年齢と透析歴で層別化した性別調整ハザード比に基づいた人口寄与割合 Population attributable fractions (PAF)

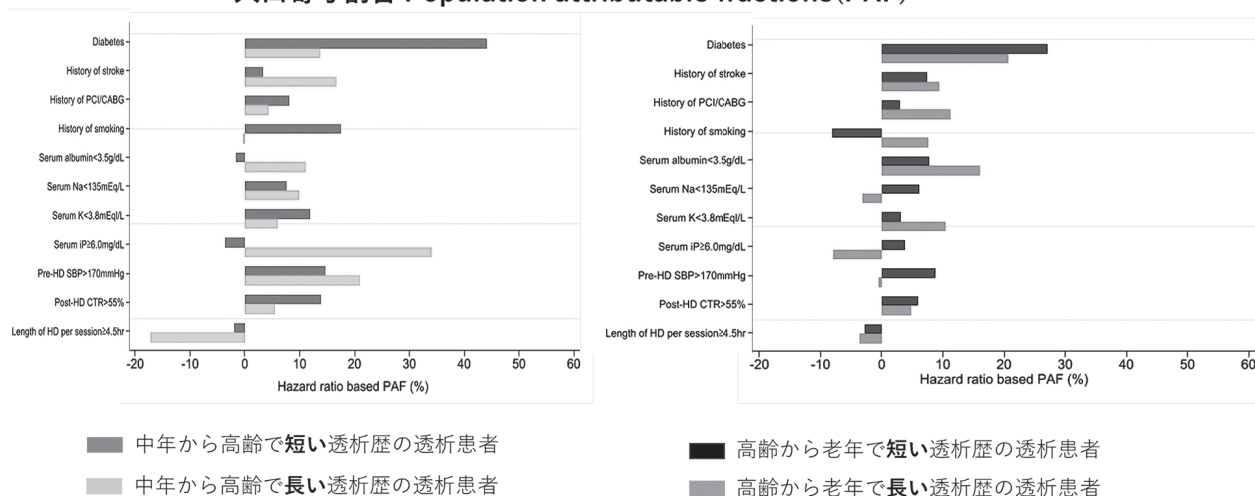


図 8 年齢と透析歴の中央値で層別化した 4 群における予後予測因子の人口寄与割合 (Population Attributable Fraction, PAF) の比較

VI. 予後因子の生命予後に対する影響は、年齢と透析歴別に変わる？ (Clinical Question 4)

年齢や透析歴で分割されたグループ別に、生命予後予測因子が総死亡に与える影響が異なるかを、死亡ハザード比と死亡ハザード比に基づいた人口寄与割合 (Population Attributable Fraction) を用いて確認した⁶⁾。

結果、①中年で透析歴が長い透析患者において、高リン血症や透析前収縮期高血圧 (≥ 170 mmHg) が総死亡リスクの上昇と関係している、②同様の群に対し、長時間透析は総死亡リスクの低下と関係している傾向を認める、③透析歴が長い患者において、低アルブミンと低カリウム血症が総死亡リスク上昇と関係する、ことなどが示された (図 8)。

VII. まとめ

オクトパス研究参加者の登録情報と追加予後調査を解析することで得られた結果は、Post hoc 解析ながら透析診療の質を改善するための示唆に富むものであった。当然のことだが、これらの結果は観察研究の解析結果であり、因果関係を示したものではないことに注意しながら応用していく必要がある。また、現在はコンピュータや統計ソフトの機能の目覚ましい発展により、以前では行えなかった解析も行える時代になった。しかし、「診療された方々やデータを打ち込まれた先人たちの労力や想いに支えられてこれらの解析が行えることへの感謝」を忘れてはならないことを、オクトパス研究の解析を通じて学ぶことができたことを共有したい。

【参考文献】

- 1) Iseki K., Arima H., Kohagura K., Komiya I., Ueda S., Tokuyama K., Shiohira Y., Uehara H., Toma S., Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under Okids Group: Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(6):1579-1589
- 2) Iseki K., Tokuyama K., Shiohira Y., Higa A., Hirano H., Toma S., Kohagura K., Ueda S.: Olmesartan clinical trial in Okinawan patients under OKIDS (OCTOPUS) study: design and methods. Clin Exp Nephrol 2009; 13(2):145-151
- 3) Moromizato T., Kohagura K., Tokuyama K., Shiohira Y., Toma S., Uehara H., Arima H., Ueda S., Iseki K.: Predictors of

- Survival in Chronic Hemodialysis Patients: A 10-Year Longitudinal Follow-Up Analysis. *Am J Nephrol* 2021; 52(2):108-118
- 4) Huang N., Li H., Fan L., Zhou Q., Fu D., Guo L., Yi C., Yu X., Mao H.: Serum Phosphorus and Albumin in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: Interaction and Association With Mortality. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:760394
- 5) Moromizato T., Sakaniwa R., Miyauchi T., So R., Iso H., Iseki K.: Long-term weight loss as a predictor of mortality in haemodialysis patients. *J Epidemiol* 2022
- 6) Moromizato Takuhiro, Sakaniwa Ryoto, Iseki Kunitoshi: MO902: Age-Specific Impacts of Risk Factors on All-Cause Mortality in Dialysis Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2022; 37(Supplement_3)