

新規導入した血液透析患者と腹膜透析患者における生命予後についての比較： 傾向スコアマッチングによる5年間の前向きコホート研究

宮崎 真美

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

腎代替療法（RRT）を受けている患者数は、世界では2019年の時点で340万人以上に達し、国内では2020年に約347,000人とされている。RRTのうち、日本人患者の多くは血液透析（HD）と血液濾過（HDF）を受けており、腹膜透析（PD）は2020年にはわずか2.9%、約10000人である。PDを受けた患者は、透析開始後1年以内にHDを受けた患者と同等かそれ以上の生存率を示したという過去の研究結果から、PDは患者の残存腎機能を維持するのに有利であり、PDはRRTを必要とする末期腎不全患者の第一選択治療、いわゆる「PD-first」方針として提唱されている。腎代替療法を受けている日本人患者の生存率は、1年、5年、10年でそれぞれ89.9%、60.8%、35.9%と米国および欧州の患者よりも高いが、透析様式による予後への影響については明らかになっていない。

心血管疾患（CVD）は、透析を受けている患者の主な死因として十分に認識されている。CVDに関連した死亡リスクは、透析患者では一般集団の10倍から20倍高いと報告されている。CVDの中でも、うっ血性心不全（CHF）は腎代替療法を受けている日本人患者の最も多い死因であり、その集団の全死亡の22.4%を占めている。

観察研究ではグループ間の共変量が不均衡であることが選択バイアスの原因となり、臨床現場では腎代替療法を必要とする患者をHDまたはPDに無作為に割付することは困難である。傾向スコア（PS）マッチング解析は、観察研究において準ランダム化に用いられる。本研究では、PSマッチング解析により患者背景を合わせ、新規導入したHD患者とPD患者の5年全生存率、心血管疾患（CVD）関連生存率、および非CVD関連生存率の比較を行った。さらに、予後に影響を与える関連因子について検討した。

【方法】

<研究デザイン>

2012年1月から2018年3月までにHD（n=646）およびPD（n=72）を新規導入した患者の生存率を比較するため、19の関連施設で多施設前向きコホート研究を行った。すべての施設でHDとPDの両方を導入することが可能であった。導入後の追跡期間が3ヶ月未満の患者は除外した。最終的に、HD患者とPD患者のそれぞれ621人と71人を解析した。本研究ではintention-to-treat解析を行い、2019年5月まで追跡調査を行った。観察期間中に死亡、腎移植を実施または他施設へ転院した時点で打ち切りとした。

<統計解析>

多変量ロジスティック回帰モデルを用いて HD を受ける確率を傾向スコアとして算出し 1:1 最近傍マッチングを実施した。共変量は、年齢、性別、原発性腎疾患、DM 歴、CVD 歴、肥満度、収縮期血圧、ヘモグロビン、アルブミン、尿酸、アルブミン補正カルシウム、リン、non-HDL コレステロール、CRP、喫煙状況とした。マッチングモデルの精度において c 統計量 0.74 を適用した。Kaplan-Meier 法によって累積生存率を算出し、log-rank 検定によって有意差を評価した。多変量 Cox 比例ハザードモデルにより予後に関連する因子についてハザード比を算出した。

【結果】

PS マッチング前の 692 人の患者の平均年齢は 74±13 歳であり、70%が男性、51%が糖尿病、20%が CVD を有していた。追跡期間中央値は 41 ヶ月（四分位範囲：24 ヶ月～66 ヶ月）であった。HD を受けている患者が 90%を占めていた。PS マッチング後、HD 患者 65 人と PD 患者 65 人を解析した。観察期間終了時まで PD を継続した患者は 81.5%（53 例）、PD から HD へ完全移行した患者は 15.4%（10 例）、PD+HD 併用療法へ移行した患者は 3.1%（2 例）であった。血液透析濾過は HD 群 19 例（29%）、イコデキストリン透析液は PD 群の 33 例（51%）で使用された。

5 年全生存率は HD 群で 72.5%、PD 群で 74.1%と両群間に有意差は認めなかったが（ $P=0.97$ ）、PD では CVD 関連生存率が良好であった（ $P=0.03$ ）。PD と比較して HD 導入による全死亡および CVD 関連死亡の調整ハザード比はそれぞれ 0.99（95%信頼区間 [CI]：0.49-1.99, $P=0.97$ ）および 3.92（95%CI：1.05-14.7, $P=0.04$ ）であった。全死亡の独立したリスク因子は年齢（HR 1.08；95%CI, 1.04-1.12, $P<0.001$ ）および透析開始時の中心静脈カテーテル（CVC）の使用（HR 2.34；95%CI, 1.15-4.77, $P=0.02$ ）であったが、CVD 関連死亡のリスク因子は CVC の使用（HR 4.51; 95% CI, 1.41-14.4, $P=0.01$ ）のみであった。

【考察】

全生存率について

先行研究において、HD と PD の両方に関する転帰が時間経過とともに改善してきていることを報告している。本研究では、HD を受けた患者と PD を受けた患者の導入時の年齢がそれぞれ 73 歳と 72 歳であったにもかかわらず、5 年生存率は両群で約 70%であった。これらの結果から、導入時の年齢が上昇しても、過去の報告と比較して死亡率は低下していることが示された。死亡率と独立に関連する臨床的要因については、本研究では高齢であることが全死亡率と関連していた。DM は透析患者の死亡率が高くなる危険因子としてよく知られているが、本研究では全死亡率にも CVD 関連死亡率にも関連しなかったことから、透析を受けている高齢患者の死亡率には DM の存在は影響しないことが示唆された。このように、本研究では先行研究よりも死亡率が低だけでなく、危険因子も異なっていた。

CVD 関連生存率について

本研究では、5 年全生存率は HD 患者と PD 患者の間で有意差を認めなかった。PS マッチングを行った他の研究では、PD を受けた患者は、透析開始後 2 年以内に、HD を受けた患者よりも死亡リスクが 51%低かったとされている。本研究でも、PD 患者よりも HD 患者の方が 2 年以内の全死亡率が明らかに高く、5 年後も CVD 関連死亡率が高いままであることが観察された。先行研究によると、透析を受けていない CKD 患者は、造影剤による腎障害を避けるために冠動脈形成術を控える傾向がある。それ故に、患者の半数は、RRT 開始時にすでに冠動脈疾患を有していることが報告されている。従って、CVD 関連イベントは RRT 開始後数年以内に発生する可能性が高く、PD はそのようなイベントの予防により適していると考えられる。

【結論】

5 年全生存率に有意差を認めなかったが、CVD 関連生存率においては PD が優位である可能性が示唆された。