

京都大学	博士（医学）	氏 名	清 水 さ や か
論文題目	Increased Mortality Rate after Hospitalization Among Chronic Hemodialysis Patients: A Prospective Cohort Study (維持血液透析患者では入院後に死亡率が増加する：前向きコホート研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>高齢化が進み、多くの併存症を持つ血液透析患者集団は、入院を繰り返しやすい。血液透析患者の入院理由としては、感染症、心血管疾患が半数を占める。入院を契機に身体機能や認知機能の低下を起こすことが知られており、これらはそれぞれ退院後の予後悪化につながる可能性がある。しかし、血液透析患者集団において、繰り返す入院が退院後の予後に与える影響は十分に検討されていない。本研究では、血液透析患者における入院の累積回数と退院後死亡の関連を検証した。</p> <p>Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (J-DOPPS) 第 3、4 期 (2005 年～2012 年) のデータを用いて、コホート研究を行った。J-DOPPS では、施設の地理的位置・施設種別を層とした層化二段無作為抽出が行われており、対象者は日本の外来血液透析患者を代表する集団である。J-DOPPS 各期における観察期間は最長 3 年間である。</p> <p>解析対象は成人血液透析患者とした。透析導入から 90 日未満の患者、観察開始前 3 カ月以内に入院歴がある患者を除外した。主たる要因は、観察期間中の累積入院回数とし、新たな入院が発生するごとに退院日で更新される時間依存性変数として扱った。主たるアウトカムは、全死亡までの期間とした。腎移植、転院などによるコホートからの離脱は打ち切りとして扱った。解析方法には時間依存性 Cox 回帰分析を用い、累積入院回数と全死亡の関連に関するハザード比 (HR) を推定した。調整に用いた交絡因子については、累積入院回数と死亡の中間因子になりうるため観察開始時点の値を用いた。副次解析として、入院原因別に要因を定義した解析を行った。</p> <p>3,359 名の解析対象者において、平均年齢 63 (SD 12) 歳、観察期間中央値 2.7 年、入院率 0.23/人年、死亡率 4.2/100 人年であった。観察期間中に 1 回以上の入院を経験したのは 873 人 (26%) であり、この中での入院回数の分布は中央値 1 (IQR 1～2) 回であった。時間依存性 Cox 回帰分析は、欠測の無い 3,188 名で行った。死亡の HR は、入院回数 0 回を基準として、1 回 1.41 (95% 信頼区間 0.99-2.00) 、2 回以上 2.27 (1.59-3.23) であった。原因別入院の影響を分析した副次解析では、原因毎の入院歴なしを基準として、感染症による入院歴ありの HR は 2.41 (1.32-4.41) 、悪性腫瘍による入院歴ありの HR は 2.70 (1.23-5.93) であった。</p>			

外来血液透析患者において、累積入院回数は退院後死亡に関連していた。また、原因別入院と退院後死亡の関連では、感染症による入院と悪性腫瘍による入院が同程度の HR を示した。血液透析患者において、入院回数の増加が退院後の死亡率増加につながる可能性がある。本研究は、入院回数の多い患者に対する慎重なフォローアップや、入院を予防するための早期介入についての重要性を示唆した。

(論文審査の結果の要旨)

高齢化が進み多くの併存症を持つ維持血液透析患者は、入院を繰り返しやすい。入院を契機に身体機能や認知機能の低下を起こすことが知られており、退院後の予後が悪い可能性がある。しかし、血液透析患者集団において、繰り返す入院とその後の死亡率の変化は、定量的には検討されていない。本研究では、日本の成人維持血液透析患者コホートにおいて、入院の実態を記述するとともに入院累積回数と死亡率の関係を検証した。

解析対象者において、入院率 0.23/人年、死亡率 4.2/100 人年であり、入院の原因疾患は、心血管疾患、バスキュラーアクセス、消化器疾患が上位を占めた。入院累積回数を時間依存性変数とした時間依存性 Cox 回帰の結果、死亡の HR は、入院回数 0 回を基準として、1 回 1.41(95%信頼区間 0.99-2.00)、2 回以上 2.27(1.59-3.23)であった。年齢別の解析で、65 歳未満では、1 回 1.63(0.89-2.99)、2 回以上 3.35(1.82-6.20)、65 歳以上では、1 回 1.33(0.85-2.07)、2 回以上 1.96(1.26-3.04)であった。時間依存性共変量を用いないランドマーク法を用いて、3 つのランドマーク(観察開始から 180、365、545 日)について追加解析を行った結果、HR はそれぞれ、65 歳未満では、1 回 1.26(0.53-3.00)、1.90(0.92-3.94)、1.07(0.42-2.71)、2 回以上 3.58(1.08-11.9)、3.95(1.59-9.80)、3.71(1.61-8.52)となり、65 歳以上では、1 回 1.79(1.15-2.79)、1.75(1.07-2.84)、1.43(0.78-2.61)、2 回以上 1.45(0.59-3.58)、1.43(0.72-2.85)、1.39(0.70-2.74)となった。本結果も考慮すると、65 歳未満では入院 2 回以上で死亡リスクが高くなる一方、65 歳以上では 1 回であってもリスクが高くなることが示唆された。

以上の研究は、日本の維持血液透析患者における入院の実態を明らかにするとともに、入院累積回数と死亡率の関係の解明に貢献し、維持血液透析患者のアウトカムの改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和元年 6 月 1 0 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。