京都大学	博士（社会健康医学）	氏名	大　西　剛　史
論文題目	Postdialysis Hypokalemia and All-cause Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis （維持血液透析患者における透析後低カリウム血症と全死亡の関連）		

（論文内容の要旨）

血液透析患者は突然死が多く、一因である高カリウム血症は重要な課題である。通常は透析前の血清カリウム値をモニタリングするが、血清カリウムは透析後に低下するため、透析後低カリウム血症による死亡リスクを過小評価する可能性がある。目的は維持血液透析患者の透析後低カリウム血症と全死亡との関連を明らかにすることである。

国際コホート研究 Dialysis Outcome and Practice Patterns Study 第 4，5 期 のうち日本のコホートを用いた観察研究である。参加施設は患者数 26 名以上の施設で、対象者は 18 歳以上の維持血液透析患者である。治療が週 8 時間未満の患者は除外した。研究期間は 2009-2012 年、2012-2015 年の 3 年間である。アウトカムは全死亡、要因は４か月毎に測定した透析後カリウム値である。打ち切りは転院・腎移植・観察期間の終了とした。

解析には時間依存性コックス比例ハザードモデルを用いた。透析後カリウム値は低値群 3.0mEq/L 未満、中低値群 3.0-3.4mEq/L、中高値群 3.5-3.9mEq/L、高値群 4.0mEq/L 以上のカテゴリー変数とした。研究開始時点の背景因子で調整したモデル１、透析前カリウム以外の時間変動因子を調整したモデル２、透析前カリウムでも調整したモデル３を作成した。さらに低カリウム血症を透析前 4.0mEq/未満、透析後 3.0mEq/L 未満で定義し、透析前後低カリウム血症の組み合わせを要因とした解析を行った。

参加者 4675 人、除外基準 708 名で、解析対象者は 3967 名であった。年齢は 65±12 歳で、2552 名 (64%)が男性であった。観察期間の中央値 2.6 年 (四分位範囲 1.3-2.8 年)、死亡者数 562 人 (14%)、死亡率 6.7/100 人年であった。各群の死亡率 (95%CI)は低値群 11.2 (9.1-13.6), 中低値群 6.0 (5.2-6.8), 中高値群 6.2 (5.4-7.2), 高値群 7.4 (5.7-9.7)/100 人年であった。

中低値群を対照とした低値群のハザード比は、モデル１で 1.41 (95%CI 0.97-2.05)、モデル２で 1.44 (95%CI 1.14-1.82)、モデル３で 1.10 (95%CI 0.84-1.44)であった。組み合わせ解析における各群のハザード比は、透析前後ともに低カリウム血症なし群を対照とし、透析後のみ低カリウム血症群で 0.82 (95%CI 0.51-1.32)、透析前のみ低カリウム血症群で 1.40 (95%CI 1.02-1.91)、前後とも低カリウム血症群で 1.71 (95%CI 1.35-2.19)であった。

交絡因子を調整したモデル２で透析後低カリウム血症は死亡と関連したが、透析前カリウム値を調整したモデル３では関連は認めなかった。この結果から、透析後低カリウム血症と生命予後の関連は、透析前カリウムに影響されることが示唆される。また組み合わせ解析は、透析前低カリウム血症に透析後低カリウム血症を合併するとより高い死亡と関連をすることを示した。

本研究の強みは 4 か月毎に測定した透析前後のカリウム値で、カリウムの継時変動を考慮した解析が可能であった。さらに時間依存性交絡によるバイアスを避けるため、一般化推定方程式で透析後カリウム値の測定より一時点前の交絡因子で調整した感度解析を行い、一致した結果であることを確認した。

本研究は、従来検討されていなかった透析後低カリウム血症と死亡の関連を示した。透析後低カリウムと死亡の関連は透析前低カリウムに依存し、透析前後カリウムをモニタリングする臨床的意義を示唆している。

（論文審査の結果の要旨）

透析患者の 45%が透析後カリウム値 3.5ｍＥｑ／L 未満を呈するが、透析後低カリウム血症の意義は十分に検討されていない。本研究は外来維持血液透析患者を対象とした J-DOPPS 研究を用いて、透析後低カリウム血症と全死亡の関連を検討した。

血液透析患者 3967 名を解析し、3 年間の観察期間中に 562 名が死亡していた。時間依存性コックス比例ハザード回帰モデルを用いた解析において、中低値群（3.0-3.4mEq/L）を対照とした透析後カリウム値の低値群（3.0mEq/L 未満）のハザード比は 1.44 (95%CI 1.14-1.82)と高値であった。モデルに透析前カリウム値による調整を追加すると 1.10 (95%CI 0.84-1.44)と低下し、透析後低カリウム血症と生命予後の関連は、透析前カリウムに依存していることが示された。また交絡因子と要因を時間的に明確に区別した一般化推定方程式における解析でも、同様の結果であることを確認した。さらに透析前後の低カリウム血症の組み合わせ解析では、透析前後に低カリウム血症を合併する対象者は、ハザード比 1.72 (95%CI 1.35-2.19)ともっとも高値を示した。

本研究は、透析後低カリウム血症は、透析前カリウム値以外の交絡因子とは独立して死亡と関連することを示した。透析前後に低カリウム血症を合併する対象者での、死亡リスクを示した。透析後カリウム値は従来評価されていなかった指標であり、生命予後との関連は新たな知見である。血液透析患者における低カリウム血症の予防介入が生命予後に与える影響を検討する必要性を本研究は示唆しており、血液透析患者におけるカリウム研究に寄与するものである。

したがって、本論文は博士（　社会健康医学　）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 10 月 31 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。