

(2) 2007年末大腿骨頸部骨折の既往に関連する因子に関する解析

緒言

2007年末調査では、骨代謝に関連するアウトカム指標として、大腿骨頸部骨折の既往が初めて調査された。ここでは、大腿骨頸部骨折の既往（以下、骨折既往）の有無に関連する因子について、ロジスティック回帰分析¹⁾を用いて多変量解析を試みた。

今回、骨折既往に関連する可能性のある因子として解析されたのは、骨折既往と同時に調査された因子である。このため、この解析で、ある因子が骨折と関連することが示されたとしても、その因子が骨折の原因として関連しているかどうかを明らかにすることはできない。しかし、透析患者の骨折に関連する因子に関して、今回のように8万人以上もの多数の患者のデータに基づいて解析した報告は過去に例が無く、この解析によって得られた知見には十分な意義があると考えられる。

対象

2007年末に週3回の施設血液透析を実施されていた患者155,464人のうち、解析に必要な条件を満たした81,337人である。解析対象患者に必要とされた条件を以下に示す。

- ・以下の項目（2007年末調査項目）に全て回答が得られた患者
性別、年齢、透析歴、原疾患、Body Mass Index (BMI)、Kt/V²⁾、normalized protein catabolic rate (nPCR)²⁾、透析前血清クレアチニン濃度、血清アルブミン濃度、透析前血清カルシウム濃度、透析前血清リン濃度、そして血清インタクトPTH濃度。
- ・2007年末の透析歴が2年以上であった患者
今回nPCRの算定に用いた方法は残存腎機能を考慮していない。このため、残存腎機能が廃絶していると考えることがほぼ可能な透析歴2年以上の患者のみを対象とした。
- ・大腿骨頸部骨折の既往が「なし」か「あり」と回答された患者
同調査項目に回答の無かった患者、あるいは「不明」と回答された患者は解析対象から除外された。
上記の条件を満たして解析の対象となった81,337人の背景因子を表1、表2に示す。

表1 解析対象患者の背景因子（解析対象患者全体）

因子	患者数（人）	平均	標準偏差
年齢（歳）	81,337	64.6	12.4
透析歴（年）	81,337	8.44	6.44
Body Mass Index (BMI, kg/m ²)	81,337	21.0	3.3
透析前血清クレアチニン濃度 (mg/dL)	81,337	11.0	2.7
血清アルブミン濃度 (g/dL)	81,337	3.77	0.39
Kt/V (single pool)	81,337	1.42	0.28
Kt/V (equibrated)	81,337	1.24	0.25
蛋白異化率 (nPCR, g/kg/日)	81,337	0.91	0.18
%クレアチニン産生速度	81,337	100	24
透析前血清リン濃度 (mg/dL)	81,337	5.33	1.47
透析前血清カルシウム濃度 (実測値, mg/dL)	81,337	9.11	0.85
透析前血清カルシウム濃度 (補正値, mg/dL)	81,337	9.39	0.84
血清インタクトPTH濃度 (pg/mL)	81,337	201	215

表2 解析対象患者の背景因子（男女別）

因子	男性			女性		
	患者数（人）	平均	標準偏差	患者数（人）	平均	標準偏差
年齢（歳）	49,697	63.9	12.2	31,640	65.7	12.5
透析歴（年）	49,697	8.18	6.33	31,640	8.9	6.6
Body Mass Index（BMI, kg/m ² ）	49,697	21.4	3.1	31,640	20.5	3.5
透析前血清クレアチニン濃度（mg/dL）	49,697	11.7	2.7	31,640	9.8	2.2
血清アルブミン濃度（g/dL）	49,697	3.79	0.40	31,640	3.74	0.39
Kt/V（single pool）	49,697	1.33	0.24	31,640	1.55	0.29
Kt/V（equibrated）	49,697	1.17	0.21	31,640	1.35	0.26
蛋白異化率（nPCR, g/kg/日）	49,697	0.90	0.17	31,640	0.93	0.18
%クレアチニン産生速度	49,697	101	24	31,640	100	24
透析前血清リン濃度（mg/dL）	49,697	5.37	1.49	31,640	5.26	1.43
透析前血清カルシウム濃度（実測値, mg/dL）	49,697	9.06	0.85	31,640	9.18	0.84
透析前血清カルシウム濃度（補正值, mg/dL）	49,697	9.33	0.84	31,640	9.49	0.83
血清インタクトPTH濃度（pg/mL）	49,697	199	210	31,640	205	224

予後追跡決着点（end point）

予後解析における予後追跡決着点（end point）は、「大腿骨頸部骨折の既往の有無」とした。対象患者の頸部骨折の既往を表3に示す。

表3 対象患者の大腿骨頸部骨折の既往

大腿骨頸部骨折の既往	性別		合計
	男性	女性	
なし	49,015	30,682	79,697
(%)	(98.6)	(97.0)	(98.0)
あり	682	958	1,640
(%)	(1.4)	(3.0)	(2.0)
合計	49,697	31,640	81,337
(%)	(100.0)	(100.0)	(100.0)

解析方法

予後解析にはロジスティック回帰分析¹⁾を用いた。予後解析対象とした予後危険因子は、性別、年齢、透析歴、原疾患、BMI、Kt/V、nPCR、透析前血清クレアチニン濃度、血清アルブミン濃度、透析前血清カルシウム濃度、透析前血清リン濃度、そして血清インタクトPTH濃度である。ただし、透析前血清カルシウム濃度は以下の補正式を用いて補正された。

血清アルブミン濃度が4.0g/dL以下の場合において、

補正血清カルシウム濃度（mg/dL）＝実測血清カルシウム濃度（mg/dL）＋（40－血清アルブミン濃度（g/dL））

各因子は表に示すように3～7群に層別化され、解析された。年齢のみは連続変量として解析に組み入れた。

解析は2段階に分けて行った。第1に、性別に起因する骨折のリスクを明らかにするために、対象患者全体について、性別、年齢、透析歴、及び糖尿病の有無を独立変数とする解析を行った。男性と女性では、ホルモン環境の違いのために骨代謝が質的に異なることが知られている。そこで、第2の解析として、男性と女性のそれぞれについて、前述の危険因子全てを因子として含む予後解析を行った。

解析結果

対象患者全体に対する解析

今回の対象患者全体を対象として、性別、年齢、透析歴、そして糖尿病の有無を予後危険因子として含む解析を行った。その結果を以下に示す。

女性は男性に比べて、骨折既往を持つリスクが有意に高いことが示された。加齢もまた骨折既往と有意に関連していた。透析歴が15年以上になると、透析歴が長くなるに従って骨折既往を持つリスクが増大することが示された。特に透析歴が25年以上においてリスク増大が著しい。本邦における活性型ビタミンD製剤の医療保険収載は1981年である。従って、今回の所見は、活性型ビタミンD製剤が使用できない時期に透析療法に導入された患者で骨折既往を持つリスクが高いことを示唆している。糖尿病患者は、糖尿病ではない患者に比べて骨折既往を持つリスクが有意に高いことが示された。

表4 基礎的な因子と骨折の既往を持つリスク

危険因子	骨折既往を持つリスク	(95%信頼区間)	p値
性別			
男性	1.000	(対照)	対照
女性	2.104	(1.929 ~ 2.295)	<.0001
年齢			
1歳増加毎に	1.056	(1.051 ~ 1.060)	<.0001
透析歴 (年)			
2 ~	0.910	(0.818 ~ 1.012)	0.0822
5 ~	1.000	(対照)	対照
10 ~	1.127	(0.985 ~ 1.290)	0.0815
15 ~	1.246	(1.040 ~ 1.492)	0.0169
20 ~	1.412	(1.125 ~ 1.773)	0.0030
25 ~	3.528	(2.847 ~ 4.371)	<.0001
30 ~	11.57	(9.370 ~ 14.29)	<.0001
導入原疾患			
非糖尿病	1.000	(対照)	対照
糖尿病	1.418	(1.288 ~ 1.562)	<.0001

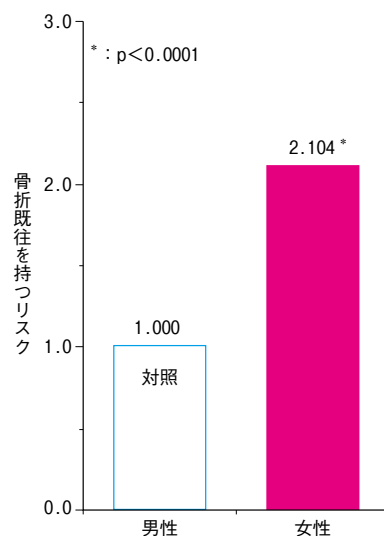


図1 性別と骨折既往を持つリスク

男女別解析

男女それぞれに対して、今回検討した全ての因子を含む解析を行った。

男性のみ

はじめに、男性のみについて解析した結果を示す。

加齢、長期透析、糖尿病は、先の患者全体による解析結果と同様に、骨折既往と有意に関連していた。1.0未満の低いKt/Vで有意に骨折の既往を持つリスクは増大している。これは、透析不足が、生命予後のみならず、骨折既往とも関連する可能性を示唆している。栄養に関連する指標では、低い血清クレアチニン濃度、低いBMI、そして低い血清アルブミン濃度で骨折既往を持つリスクは有意に増大しており、低栄養と骨折とが強く関連することを示唆している。しかし、nPCRだけは逆に高いnPCRで骨折既往を持つリスクが増大している。

今回の解析では、骨代謝に直接関連すると考えられる指標と骨折既往との間には強い関係を認めていない。血清カルシウム濃度は骨折既往との間に強い関係を認めなかった。唯一、11mg/dL以上の高い血清カルシウム濃度において有意に高いリスクが認められたのみである。血清リン濃度も、血清カルシウム濃度と同様に骨折既往との間にあまり強い関係を認めなかった。唯一、3mg/dL未満の低い血清リン濃度において、骨折既往との間に有意な関連が認められたのみである。さらに、血清インタクトPTH濃度は骨折既往との間に全く有意な関係を認めなかった。

今回の解析において骨代謝関連指標と骨折の既往との間にほとんど関連を認めなかった理由は明らかではない。今回の解析でend pointとされたのは、「骨折の発症」ではなく、「過去の骨折の既往」である。従って今回の解析結果は、過去に骨折の既往があることと、現在の骨代謝環境が関連しないことを示している、と解釈できるかもしれない。

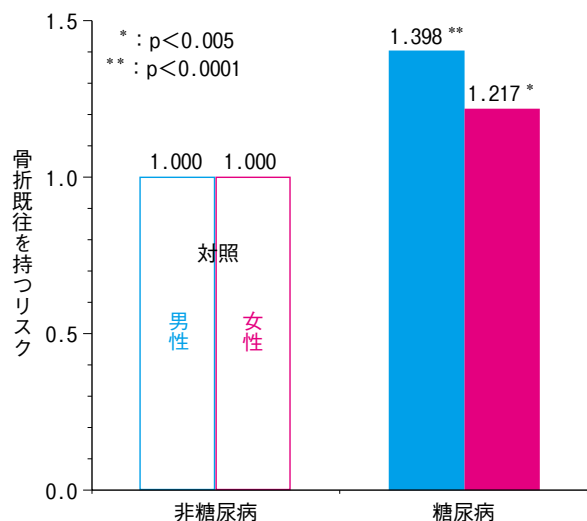


図2 糖尿病の有無と骨折既往を持つリスク

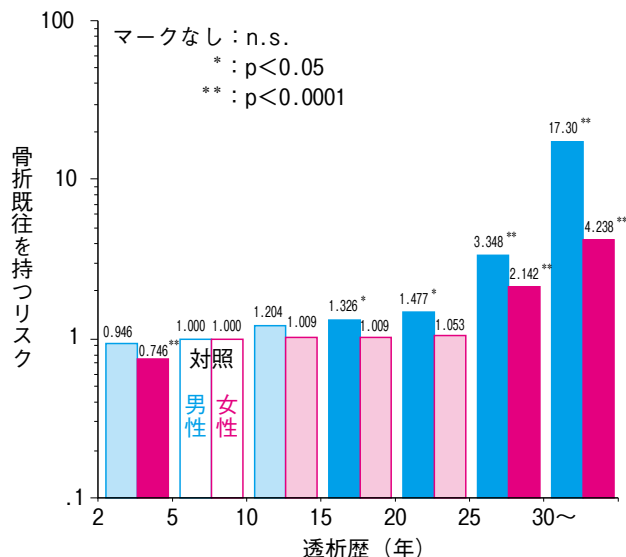


図3 透析歴と骨折既往を持つリスク

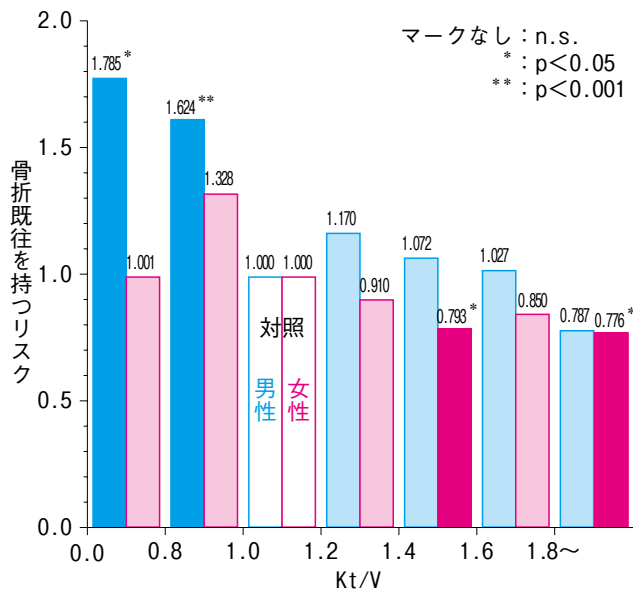


図4 Kt/Vと骨折既往を持つリスク

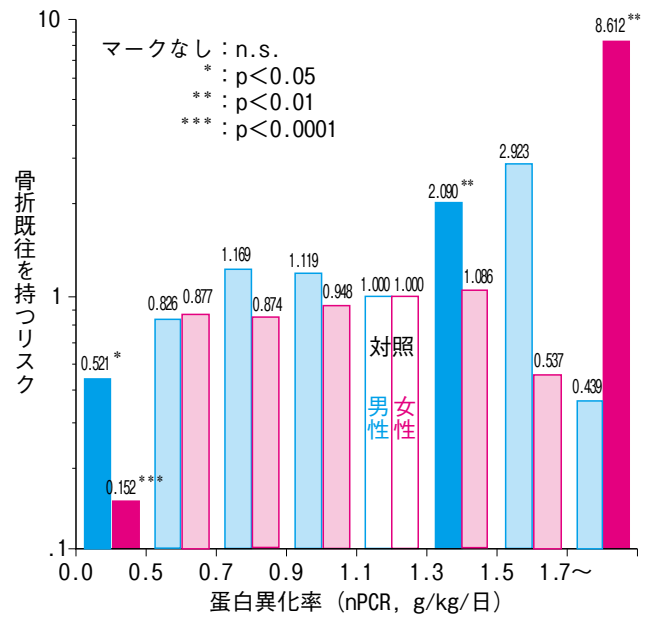


図5 蛋白異化率 (nPCR) と骨折既往を持つリスク

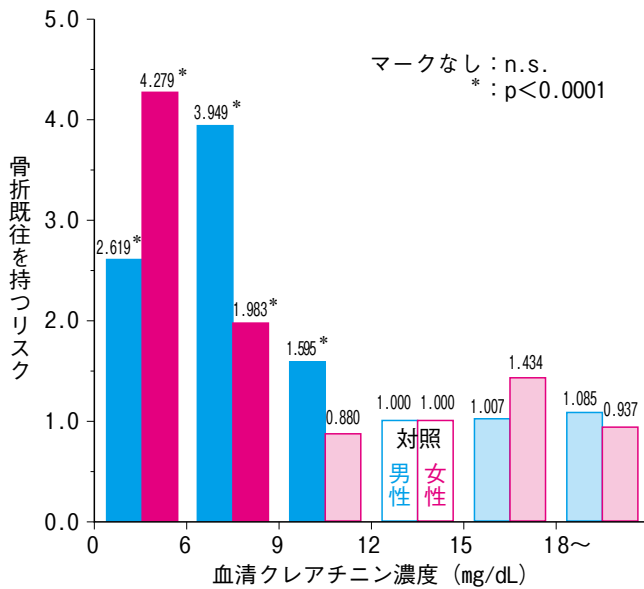


図6 血清クレアチニン濃度と骨折既往を持つリスク

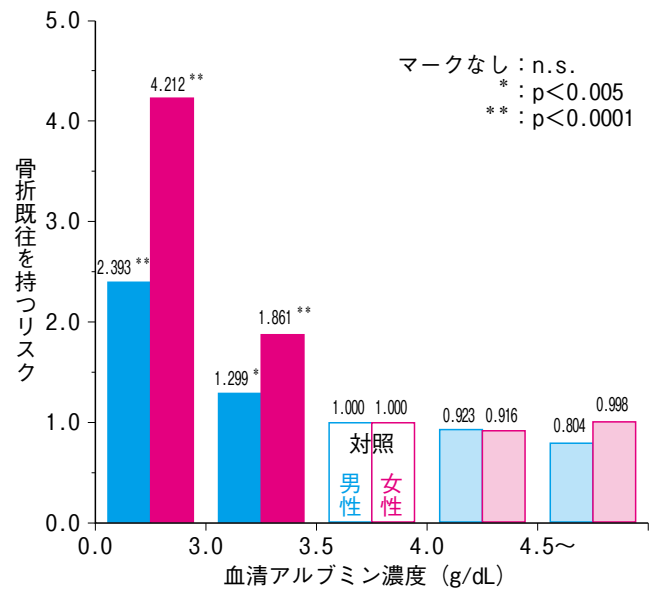


図7 血清アルブミン濃度と骨折既往を持つリスク

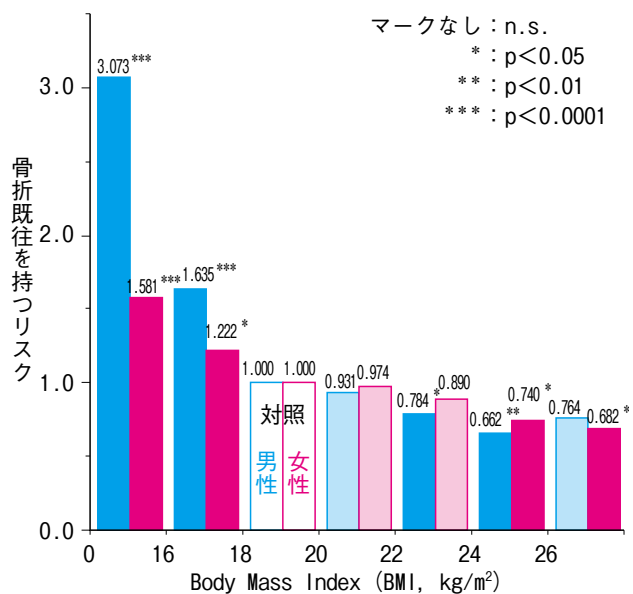


図8 Body Mass Indexと骨折既往を持つリスク

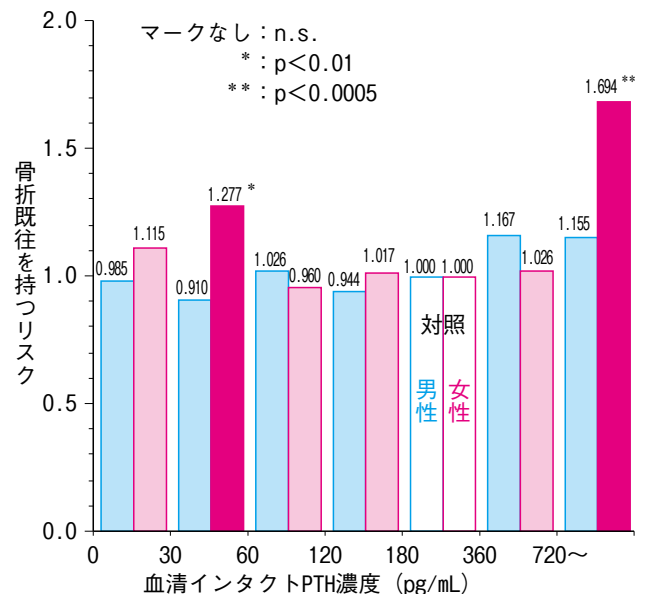


図9 血清インタクトPTH濃度と骨折既往を持つリスク

表5 大腿骨頸部骨折の既往に関連する因子 (男性のみ)

関連因子	骨折既往を持つリスク	(95%信頼区間)	p値	関連因子	骨折既往を持つリスク	(95%信頼区間)	p値
■年齢				■Body Mass Index (kg/m²)			
1歳増加毎に	1.024	(1.017 ~ 1.031)	<.0001	<16	3.073	(2.444 ~ 3.863)	<.0001
■透析歴 (年)				16≤<18	1.635	(1.364 ~ 1.959)	<.0001
2 ~	0.946	(0.808 ~ 1.108)	0.4923	18≤<20	1.000	(対照)	対照
5 ~	1.000	(対照)	対照	20≤<22	0.931	(0.779 ~ 1.112)	0.4283
10 ~	1.204	(0.988 ~ 1.468)	0.0659	22≤<24	0.784	(0.632 ~ 0.972)	0.0268
15 ~	1.326	(1.016 ~ 1.732)	0.0378	24≤<26	0.662	(0.489 ~ 0.896)	0.0076
20 ~	1.477	(1.061 ~ 2.056)	0.0208	26≤	0.764	(0.534 ~ 1.094)	0.1411
25 ~	3.348	(2.427 ~ 4.618)	<.0001	■血清アルブミン濃度 (g/dL)			
30 ~	17.30	(13.22 ~ 22.65)	<.0001	<3.0	2.393	(1.906 ~ 3.005)	<.0001
■導入原疾患				3.0≤<3.5	1.299	(1.111 ~ 1.519)	0.0011
非糖尿病	1.000	(対照)	対照	3.5≤<4.0	1.000	(対照)	対照
糖尿病	1.398	(1.215 ~ 1.608)	<.0001	4.0≤<4.5	0.923	(0.776 ~ 1.098)	0.3646
■Kt/V for urea				4.5≤	0.804	(0.473 ~ 1.366)	0.4198
<0.8	1.785	(1.096 ~ 2.906)	0.0199	■蛋白異化率 (nPCR, g/kg/日)			
0.8≤<1.0	1.624	(1.236 ~ 2.136)	0.0005	<0.5	0.521	(0.277 ~ 0.978)	0.0424
1.0≤<1.2	1.000	(対照)	対照	0.5≤<0.7	0.826	(0.609 ~ 1.121)	0.2201
1.2≤<1.4	1.170	(0.973 ~ 1.407)	0.0960	0.7≤<0.9	1.169	(0.907 ~ 1.508)	0.2281
1.4≤<1.6	1.072	(0.880 ~ 1.307)	0.4884	0.9≤<1.1	1.119	(0.869 ~ 1.441)	0.3847
1.6≤<1.8	1.027	(0.804 ~ 1.313)	0.8299	1.1≤<1.3	1.000	(対照)	対照
1.8≤	0.787	(0.553 ~ 1.119)	0.1823	1.3≤<1.5	2.090	(1.261 ~ 3.462)	0.0042
■透析前血清クレアチン濃度 (mg/dL)				1.5≤<1.7	2.923	(0.899 ~ 9.50)	0.0746
<6	2.619	(1.814 ~ 3.781)	<.0001	1.7≤	0.439	(0.011 ~ 17.5)	0.6612
6≤<9	3.949	(3.172 ~ 4.916)	<.0001	■インタクトPTH (pg/mL)			
9≤<12	1.595	(1.313 ~ 1.938)	<.0001	<30	0.985	(0.793 ~ 1.224)	0.8912
12≤<15	1.000	(対照)	対照	30≤<60	0.910	(0.730 ~ 1.135)	0.4022
15≤<18	1.007	(0.695 ~ 1.458)	0.9707	60≤<120	1.026	(0.855 ~ 1.231)	0.7813
18≤	1.085	(0.358 ~ 3.291)	0.8851	120≤<180	0.944	(0.775 ~ 1.150)	0.5690
■補正透析前血清カルシウム濃度 (mg/dL)				180≤<360	1.000	(対照)	対照
<7	0.432	(0.106 ~ 1.750)	0.2394	360≤<720	1.167	(0.926 ~ 1.472)	0.1914
7≤<8	0.745	(0.492 ~ 1.129)	0.1653	720≤	1.155	(0.784 ~ 1.701)	0.4664
8≤<9	0.881	(0.758 ~ 1.025)	0.1003	■透析前血清リン濃度 (mg/dL)			
9≤<10	1.000	(対照)	対照	<3	2.017	(1.613 ~ 2.520)	<.0001
10≤<11	1.044	(0.883 ~ 1.233)	0.6156	3≤<4	1.009	(0.829 ~ 1.228)	0.9302
11≤	1.377	(1.046 ~ 1.813)	0.0227	4≤<5	1.000	(対照)	対照
				5≤<6	1.014	(0.854 ~ 1.203)	0.8764
				6≤<7	1.035	(0.842 ~ 1.272)	0.7444
				7≤<8	0.918	(0.673 ~ 1.252)	0.5885
				8≤<9	1.037	(0.651 ~ 1.652)	0.8795
				9≤	1.355	(0.793 ~ 2.315)	0.2659

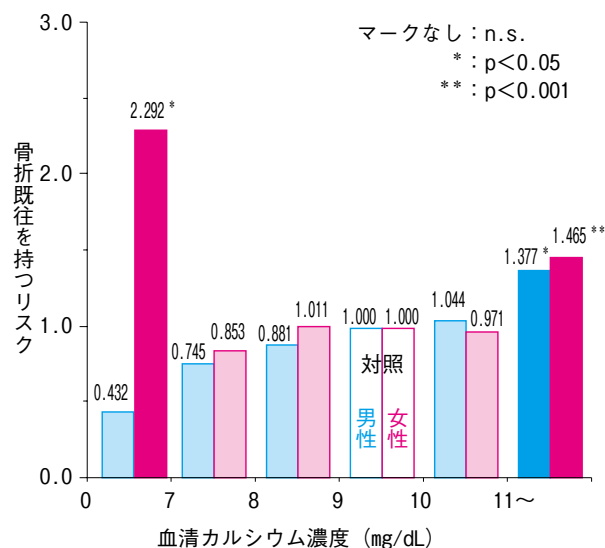


図10 血清カルシウム濃度と骨折既往を持つリスク

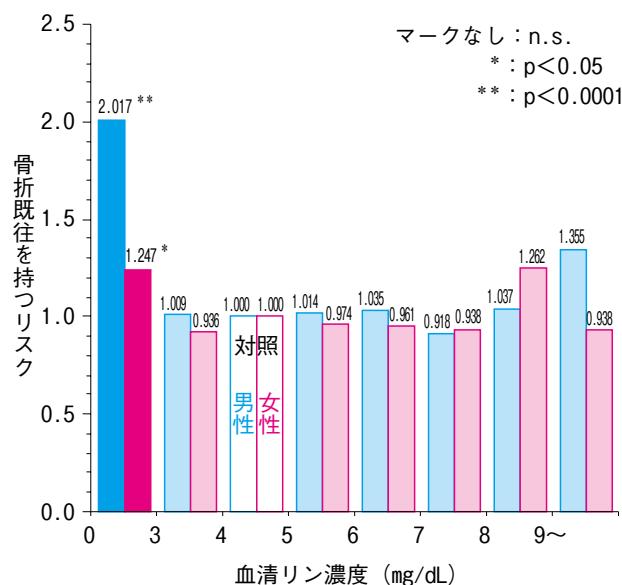


図11 血清リン濃度と骨折既往を持つリスク

女性のみ

次いで、女性のみを対象とした解析の結果を示す。男性における解析結果と概ね同様の結果である。男性と異なる点を以下に列記する。

- ・Kt/Vは、低いKt/Vでリスクが高いのではなく、1.8以上の高いKt/Vでリスクが低い。
- ・血清カルシウム濃度は、11mg/dL以上の高い血清カルシウム濃度でリスクが高いだけでなく、7mg/dL未満の低い血清カルシウム濃度においても有意に高い。
- ・血清インタクトPTH濃度では、30～60pg/mLの低い濃度と720pg/mL以上の高い濃度の両方でリスクが高い。

表6 大腿骨頸部骨折の既往に関連する因子（女性のみ）

関連因子	骨折既往を持つリスク	(95%信頼区間)	p値	関連因子	骨折既往を持つリスク	(95%信頼区間)	p値
■年齢				■Body Mass Index (kg/m ²)			
1歳増加毎に	1.041	(1.034 ~ 1.047)	<.0001	<16	1.581	(1.318 ~ 1.897)	<.0001
■透析歴(年)				16≤<18	1.222	(1.045 ~ 1.429)	0.0122
2～	0.746	(0.653 ~ 0.854)	<.0001	18≤<20	1.000	(対照)	対照
5～	1.000	(対照)	対照	20≤<22	0.974	(0.828 ~ 1.147)	0.7554
10～	1.009	(0.853 ~ 1.192)	0.9209	22≤<24	0.890	(0.729 ~ 1.087)	0.2534
15～	1.009	(0.808 ~ 1.261)	0.9346	24≤<26	0.740	(0.567 ~ 0.967)	0.0275
20～	1.053	(0.794 ~ 1.397)	0.7182	26≤	0.682	(0.504 ~ 0.924)	0.0135
25～	2.142	(1.617 ~ 2.838)	<.0001	■血清アルブミン濃度 (g/dL)			
30～	4.238	(3.013 ~ 5.961)	<.0001	<3.0	4.212	(3.484 ~ 5.092)	<.0001
■導入原疾患				3.0≤<3.5	1.861	(1.631 ~ 2.123)	<.0001
非糖尿病	1.000	(対照)	対照	3.5≤<4.0	1.000	(対照)	対照
糖尿病	1.217	(1.073 ~ 1.381)	0.0023	4.0≤<4.5	0.916	(0.775 ~ 1.081)	0.2987
				4.5≤	0.998	(0.576 ~ 1.731)	0.9950
■Kt/V for urea				■蛋白異化率 (nPCR, g/kg/日)			
<0.8	1.001	(0.531 ~ 1.886)	0.9987	<0.5	0.152	(0.076 ~ 0.303)	<.0001
0.8≤<1.0	1.328	(0.954 ~ 1.848)	0.0925	0.5≤<0.7	0.877	(0.693 ~ 1.108)	0.2710
1.0≤<1.2	1.000	(対照)	対照	0.7≤<0.9	0.874	(0.721 ~ 1.060)	0.1710
1.2≤<1.4	0.910	(0.740 ~ 1.120)	0.3752	0.9≤<1.1	0.948	(0.786 ~ 1.142)	0.5719
1.4≤<1.6	0.793	(0.647 ~ 0.971)	0.0245	1.1≤<1.3	1.000	(対照)	対照
1.6≤<1.8	0.850	(0.689 ~ 1.048)	0.1288	1.3≤<1.5	1.086	(0.730 ~ 1.614)	0.6850
1.8≤	0.776	(0.619 ~ 0.972)	0.0276	1.5≤<1.7	0.537	(0.158 ~ 1.83)	0.3209
				1.7≤	8.612	(1.870 ~ 39.7)	0.0057
■透析前血清クレアチニン濃度 (mg/dL)				■インタクトPTH (pg/mL)			
<6	4.279	(3.141 ~ 5.830)	<.0001	<30	1.115	(0.920 ~ 1.352)	0.2680
6≤<9	1.983	(1.519 ~ 2.588)	<.0001	30≤<60	1.277	(1.067 ~ 1.529)	0.0077
9≤<12	0.880	(0.681 ~ 1.137)	0.3291	60≤<120	0.960	(0.815 ~ 1.130)	0.6220
12≤<15	1.000	(対照)	対照	120≤<180	1.017	(0.854 ~ 1.211)	0.8465
15≤<18	1.434	(0.563 ~ 3.651)	0.4502	180≤<360	1.000	(対照)	対照
18≤	0.937	(0.003 ~ 343.9)	0.9828	360≤<720	1.026	(0.830 ~ 1.268)	0.8102
				720≤	1.694	(1.276 ~ 2.249)	0.0003
■補正透析前血清カルシウム濃度 (mg/dL)				■透析前血清リン濃度 (mg/dL)			
<7	2.292	(1.140 ~ 4.608)	0.0199	<3	1.247	(1.008 ~ 1.543)	0.0422
7≤<8	0.853	(0.553 ~ 1.314)	0.4699	3≤<4	0.936	(0.794 ~ 1.105)	0.4361
8≤<9	1.011	(0.879 ~ 1.163)	0.8772	4≤<5	1.000	(対照)	対照
9≤<10	1.000	(対照)	対照	5≤<6	0.974	(0.840 ~ 1.130)	0.7283
10≤<11	0.971	(0.843 ~ 1.118)	0.6829	6≤<7	0.961	(0.801 ~ 1.153)	0.6692
11≤	1.465	(1.173 ~ 1.829)	0.0008	7≤<8	0.938	(0.715 ~ 1.229)	0.6405
				8≤<9	1.262	(0.851 ~ 1.871)	0.2469
				9≤	0.938	(0.519 ~ 1.697)	0.8333

参考文献

1. SAS Institute Inc.,The Logist Procedure, In : SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Volume 2. Cary, NC : SAS Institute Inc : 1071-1126, 1989
2. Shinzato T, Nakai S, Fujita Y, Takai I, Morita H, Nakane K, Maeda K : Determination of Kt/V and protein catabolic rate using pre-and postdialysis blood urea nitrogen concentrations. Nephron 67 (3) : 280-290, 1994