

## 4. 血液透析導入のタイミング

- ステートメント 6** 透析導入時期の判断は、十分な保存的治療を行っても進行性に腎機能の悪化を認め、 $\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ になった時点で必要性が生じてくる (1D)。ただし実際の血液透析の導入は、腎不全症候、日常生活の活動性、栄養状態を総合的に判断し、それらが透析療法以外に回避できないときに決定する (1D)。
- ステートメント 7** 腎不全症候がみられても、 $\text{GFR} < 8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ まで保存的治療での経過観察が可能であれば、血液透析導入後の生命予後は良好であった。ただし腎不全症候がなくとも、透析後の生命予後の観点から  $\text{GFR} 2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ までには血液透析を導入することが望ましい (2C)。

### 解 説

#### 1) 従来の透析導入時期の判断

透析導入のタイミングの判断として、わが国では平成3年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書による慢性維持透析療法の導入基準（以下、厚生科研基準）が使用されてきた<sup>1)</sup>。

本基準と予後との関連について、2006年、2007年導入患者での検討がなされており、年齢、性別、原疾患、eGFRで補正した後も、導入期の点数が高値であるほど1年予後が不良であることが示されている<sup>2,3)</sup>。このことは、腎機能だけでなく、日常生活の障害、あるいは臨床症状の重要性を示している。当初導入基準が作成された時点における検討で全患者では60~80点における導入が、糖尿病患者においては60点における導入が良好な予後と関連するとした結果<sup>4)</sup>と一致する。

しかし、本基準の策定から20年が経過し、透析導入患者の背景は大きく変化した。先述の検討を行われた患者群<sup>5)</sup>の年齢は $56.9 \pm 14.4$ 歳、原疾患においても慢性腎炎38.20%、糖尿病29.26%であり、現在の患者背景<sup>6)</sup>（年齢 $67.8 \pm 13.4$ 歳、慢性腎炎20.2%、糖尿病性腎症44.3%）とは大きく異なる。また、本基準は血清クレアチニン値を基準として利用しているが、透析導入患者の高齢化による筋肉量の低下を加味した指標が必要となってきた。さらに、身体障害者認定においても、血清クレアチニン値のみが認定の条件とされる傾向があり、現状にそぐわなくなっている。日本透析医学会の専門医を対象としたアンケート調査では、厚生科研基準により透析導入の判断を行っているのは36%程度の施設にとどまり<sup>7)</sup>、多くの施設では、個々の臨床的判断により透析導入のタイミングを決めている実態が指摘された。

こうした背景のもと、わが国の透析導入時の腎機能は、1989~1990年では平均 $\text{eGFR} 5.00 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ が<sup>8)</sup>、2007年には $6.52 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ に上昇したものの、 $\text{eGFR} > 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であったのは10.6%にすぎない<sup>9)</sup>。一方、海外においては、従来比較的早期に導入される傾向にあり、アメリカ人の透析導入時の腎機能は2008年には導入患者の52%が $\text{eGFR} > 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった<sup>10)</sup>。ヨーロッパ<sup>11)</sup>、カナダ<sup>12)</sup>でも同様に、 $\text{eGFR}$ を腎機能の指標とした際、透析導入時期が早まっている。各国のガイドラインにおいても、透析導入基準は米国のK/DOQI 2006： $\text{eGFR} 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満<sup>13)</sup>、カナダ： $\text{eGFR} 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満<sup>14)</sup>、ヨーロッパ： $\text{eGFR} 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満<sup>15)</sup>、オーストラリアのCARI guidelineでは $\text{eGFR} 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満まで<sup>16)</sup>それぞれ腎機能が低下し、さらに栄養障害、尿毒症症状、体液異常などの諸症状出現時となっている。しかし、後述のようにこうした早期導入の流れは、複数の疫学的研究から見直されつつある。

表 3 腎不全症候

体液貯留	浮腫, 胸水, 腹水, 心外膜液貯留, 肺水腫
体液異常	高度の低ナトリウム血症, 高カリウム血症, 低カルシウム血症, 高リン血症, 代謝性アシドーシス
消化器症状	食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢
循環器症状	心不全, 不整脈
神経症状	中枢神経障害: 意識障害, 不随意運動, 睡眠障害 末梢神経障害: かゆみ, しびれ
血液異常	高度の腎性貧血, 出血傾向
視力障害	視力低下, 網膜出血症状, 網膜剥離症状

表 4 透析導入期に出現する日常生活の活動度低下

家庭生活	家事, 食事, 入浴, 排泄, 外出などの支障
社会生活	通勤・通学, 通院の支障

## 2) 腎不全症候と日常生活の活動性

GFR と腎不全症候の出現には必ずしも明瞭な関係があるわけではなく、個々の症例の病態により、より早期の腎機能低下段階から顕著な腎不全症候が出現する場合もある。このような症例では、腎不全症候の重症度、緊急性に応じて透析導入の判断を優先する。一方、腎機能の低下が高度でも、腎不全症候が認められない、あるいは軽度な症例では、腎不全症候の出現と腎機能との双方を慎重に観察し透析導入を判断する。

腎不全症候は、表 3 に示すような、体液貯留、体液異常、消化器症状、循環器症状、神経症状、血液異常、視力障害などがある。これらの症状が保存的治療でコントロール困難である場合、腎機能と腎不全症候とを総合的に判断し透析導入を決定することが重要である。

日本透析医学会による統計調査の 2006 年末図説現況において 1989 年導入患者の導入時の腎機能・症状と予後との関連が示されている<sup>17)</sup>、1989 年導入患者の透析導入時に最も頻度が高い腎不全症候は消化器症状 (30.8%) と心不全または肺水腫 (21.1%) であった。一方、導入理由と 2005 年末までの生命予後との関連を解析した検討では、意識障害、難治性浮腫 (胸水, 腹水, 心外膜液貯留)、心不全または肺水腫、末梢神経障害が死亡リスクに対するハザード比の高い導入理由として指摘されており<sup>17)</sup>、これらは生命予後の観点からは透析導入を決定する過程において注意すべき腎不全症候と考えられる。

視力障害は、生活の質だけでなく、活動度とも関連する重大な腎不全症候の一つである。眼科的治療の進歩に伴い失明率は改善傾向にあるが、尿毒症性網膜症も含め、視力障害が急速に進行する時には、透析導入を判断する一条件ともいえる。

このほかに、日常生活の活動度低下も透析導入の決定に考慮すべき条件である。近年は、高齢でかつ脳血管疾患、心血管疾患、骨関節疾患を有する症例が透析導入者の主体を占める。したがって、尿毒症の進行によりさらにこれらの合併症が悪化し、家庭生活、社会生活における活動度が低下しつつある、あるいは低下することが予測される場合は、透析導入を考慮する目安となる (表 4)。

## 3) 栄養状態

保存的にコントロール不可能な腎不全症候の出現以外に、栄養状態の低下は、透析導入を考慮する指標の一つである。実際に各国のガイドラインでは導入の指標として栄養状態の悪化をあげているものが多い。K/DOQI ガイドラインでは、eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満に至らなくとも、体重減少、低栄養状態を認めたら透析導入を推奨するとしている<sup>13)</sup>。European best practice guideline<sup>15)</sup>でも、eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満で栄養状態の低下を認めたら透析を導入すべきとしている。Canadian Society of Nephrology のガイドラインでは<sup>14)</sup>、栄養状態として、血清アルブミン、除脂肪体重、主観的包括的評価 (subjective global assessment: SGA) の低下を認めたら透析を導入すべきとしている。UK renal association guideline は<sup>18)</sup>、eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満で腎不全症候や栄養状態、合

併症、健康状態や精神状態などを考慮して、透析導入を検討するよう提唱している。また、オーストラリアの The CARI Guidelines でも<sup>16)</sup>、透析導入に際して、窒素バランスの指標である蛋白異化率 (protein catabolic rate : PCR) あるいは、蛋白窒素出現率 (protein equivalent of total nitrogen appearance : PNA)、除脂肪体重、血清アルブミン、SGA を測定し、栄養状態を評価することを提唱している。このように各国の透析導入ガイドラインでは、導入時の栄養状態の評価を検討項目に加えている。さらにオランダの NECOSAD 研究では、導入時の SGA が透析導入後の死亡リスクと関連すると報告している<sup>19,20)</sup>。その一方で非透析患者のみならず<sup>21)</sup>、透析患者における血清アルブミンは炎症の影響を受けるため、血清アルブミン単独で栄養状態の評価はできないことも報告されている<sup>22)</sup>。

以上より、透析導入時の栄養状態は、SGA や除脂肪体重、血清アルブミン、PCR などを包括的に捉えて<sup>23)</sup>評価することが望まれる。栄養状態の低下は腎不全症候や日常生活の活動性低下と並んで透析導入時に考慮されるべき所見であるが、具体的な指標や数値については今後の検討が必要である。

#### 4) 腎機能からみた血液透析導入の具体的タイミング

##### a) 早期導入を推奨する従来の報告とその問題点

従来は透析導入のタイミングに関して、持続する腎不全状態によって生じる合併症の出現前の早期に透析導入することにより、つまり高い GFR の時点での透析導入が、さまざまな利点を持つ可能性が指摘されてきた。早期透析導入では、患者の生存期間を延長し、尿毒症による合併症を予防し、QOL を改善する可能性が指摘されている<sup>24~30)</sup>。このような背景から、透析導入基準となる eGFR を K/DOQI ガイドライン 1997 年度版では eGFR 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満としていたが<sup>31)</sup>、2006 年度版では 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>と引き上げている<sup>13)</sup>。この理由として、腎不全症候は eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>に到らない CKD stage 4 の時期から出現する可能性があることや、透析導入時の腎機能がより悪い群で生命予後が不良であるとする研究が引用されている<sup>13)</sup>。一方で残腎機能を eGFR のみで判断することの限界や、また透析導入時期による生命予後の差は lead time bias (早期に透析を導入した場合と、通常の時期に透析を導入した場合で、透析導入後の生存期間〈死亡までの透析期間〉は早期導入のほうが長くみえるバイアス) を考慮すると統計的な有意差はないとする研究も紹介されている<sup>13)</sup>。たとえば、オランダからの報告で、253 人の透析導入患者を対象とした前向き観察研究で、K/DOQI ガイドラインに従って透析導入した患者と、それよりも遅く透析導入した患者との比較がなされ、調整後生存期間は、透析導入後 3 年の時点で 2.5 か月 (1.1~4.0) だけ早期透析導入群が長く、透析を先延ばしてきた期間は、遅く導入した群でも 4.1 か月遅延したにすぎないとしている<sup>32)</sup>。このような議論があるものの、米国で 1996 年には eGFR 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>より高い値で導入された患者は全体の 19%であったのに対して、2005 年には 45%<sup>33)</sup>、2008 年には導入患者の 52%<sup>10)</sup>にまで増加しており、eGFR の比較的高い段階で導入する傾向が示されていた。

早期透析導入は、慢性腎不全による合併症の一部を回避するかもしれないが、現状の透析治療の補助しうる腎機能は一部にすぎず、透析開始後には透析療法に関連する合併症やリスクも存在する。また、早期に生活スタイルの制限や、医療費の支出を増加させることになる。実際には、eGFR が高い段階で透析を始める場合はより高度の合併症を持っておりその合併症の尿毒症症状による悪化に耐えられない患者であることも指摘されている<sup>12,34~36)</sup>。フランスの REIN study の結果では、11,685 人の透析導入患者で 2 年の生存率を検討した場合、粗死亡率に比較して、年齢、性別、糖尿病、心血管合併症、BMI、アルブミンなどで調整すると高い eGFR と不良な予後との関連が軽減した<sup>37)</sup>。一方、高血圧以外に合併症を持たない、非糖尿病性腎症患者を対象とし、導入時点における eGFR と 1 年予後との関連を検討した報告においても、eGFR < 5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>に比較して、eGFR > 5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>ではいずれも有意に不良な予後を認めた。このことから、合併症のない比較的若年者においても、導入期の eGFR が高いことは予後不良と関連することが示された<sup>38)</sup>。

##### b) 早期導入と不良な予後との関連を示す観察研究

こうしたことから、最近の観察研究の多くで、GFR が高い段階で導入する早期透析導入は生命予後が不良であるとする報告が多くみられる。Fink らは 1995 年 4 月 1 日から 1996 年 12 月 31 日までに、Maryland, Virginia で透析を導入した患者 5,388 人を対象として、導入時点での血清クレアチニン値、eGFR と平均 23.6 ± 0.2 か月間の観

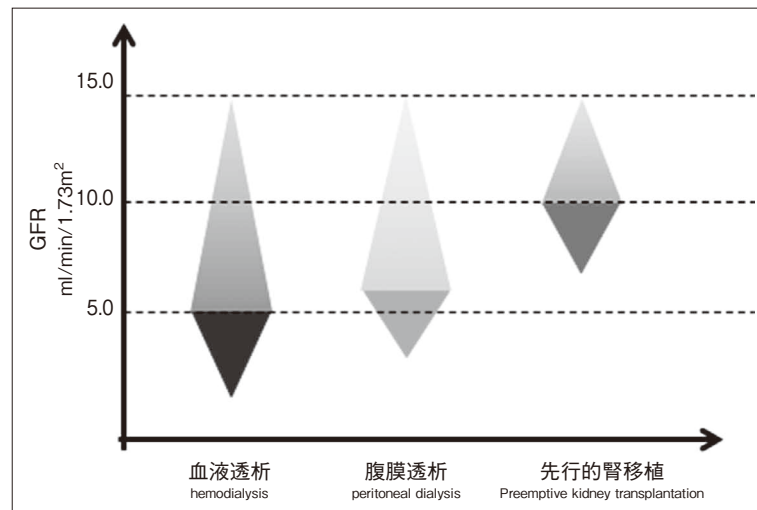


図 2 腎代替療法開始時期のイメージ

察期間中の生存率を検討した。クレアチニン値を5分位に分け検討を行うと、第三5分位 (Cre  $8.3 \pm 1.4$  mg/dL) を基準として、これよりも低い血清クレアチニン値は予後が悪く、高い血清クレアチニン値は予後が良好であった。eGFRでも同様の結果であった<sup>39)</sup>。単一施設の検討であるが、275人の患者で、導入時の推算クレアチンクリアランス (eCcr) の中央値である  $8.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> に達した時点からの生存期間をみた検討では、eCcr が中央値よりも低い群で生存率がよいという結果が得られている (HR 1.1;  $p=0.02$ )<sup>40)</sup>。この検討では、lead time bias を排除できているが、観察研究であるという制約は回避できていない。Dialysis Morbidity Mortality Study Wave II のデータを用いた検討で、eGFR が  $5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 増えるごとに平均約2年の観察期間で全死亡は14%増加した (HR 1.14;  $p=0.002$ )<sup>41)</sup>。Center for Medicare and Medicaid Services のデータを使用した検討でも、導入時の eGFR が  $10$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> を超える群では、 $5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の群に比較して、HR は 1.42 であった<sup>42)</sup>。また、1999年から2003年に透析導入された11,472人を対象とした ERA/EDTA レジストリの結果でも、eGFR の  $1$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の増加は、調整後も3%の死亡率の増加と関連する (HR = 1.03; 95% CI 1.03~1.04) ことが明らかになった<sup>43)</sup>。2010年に発表された台湾の報告でも、3,551人の患者を対象として、導入時の eGFR を5分位に分け、1年予後を検討したところ、eGFR  $3.29$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満が最も予後がよいということが明らかになった<sup>44)</sup>。

こうした結果を裏付ける2つのメタアナリシスが最近になって報告された。Susantitaphong ら<sup>45)</sup>による15報の観察研究を含めたメタアナリシスでは、導入時の eGFR が  $1$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 高くなるごとに、全死亡に対する HR 1.037 (95% CI 1.030~1.045,  $p<0.001$ ) と有意に不良な予後と関連することが示されている。この結果は栄養マーカーでの調整の有無では変化せず、HD患者のみで有意な関連を認めた。同様の結果が10報の観察研究と下記の IDEAL study を含めたメタアナリシスでも報告されており、「早期」導入の全死亡に対するオッズ比は 1.33 (1.18~1.49) で有意に不良な予後と関連することが示された<sup>46)</sup>。その他多くの観察研究で、早期導入が必ずしも良好な予後と関連しないことが示されている<sup>47~50)</sup>。一方、残腎機能と関連する尿量については、アメリカの CHOICE study のサブ解析で、1年後の尿量の残存と、良好な予後との関連が示されている<sup>51)</sup>。

### c) 導入時期の早期・晩期を介入ポイントとした介入試験

しかし、観察試験では、lead time bias などさまざまなバイアスを排除できないために、eGFR を基にした導入時期の決定について、オーストラリアとニュージーランドで多施設共同の RCT が行われた。CKD stage 5 の患者 628 人を対象とし、eGFR が  $10\sim14$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で開始する群 (早期開始群) と、eGFR が  $5\sim7$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で開始する群 (晩期開始群) とに分け、全死亡をプライマリーエンドポイント、心血管合併症、感染症、透析合併症をセカンダリーエンドポイントとし、中央値 3.6 年フォローアップした IDEAL study<sup>52)</sup> である。その結果、晩期開始群の 80% の患者が eGFR  $7$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> に満たず透析導入されたという限界や、平均年齢が 60 歳程度と比較

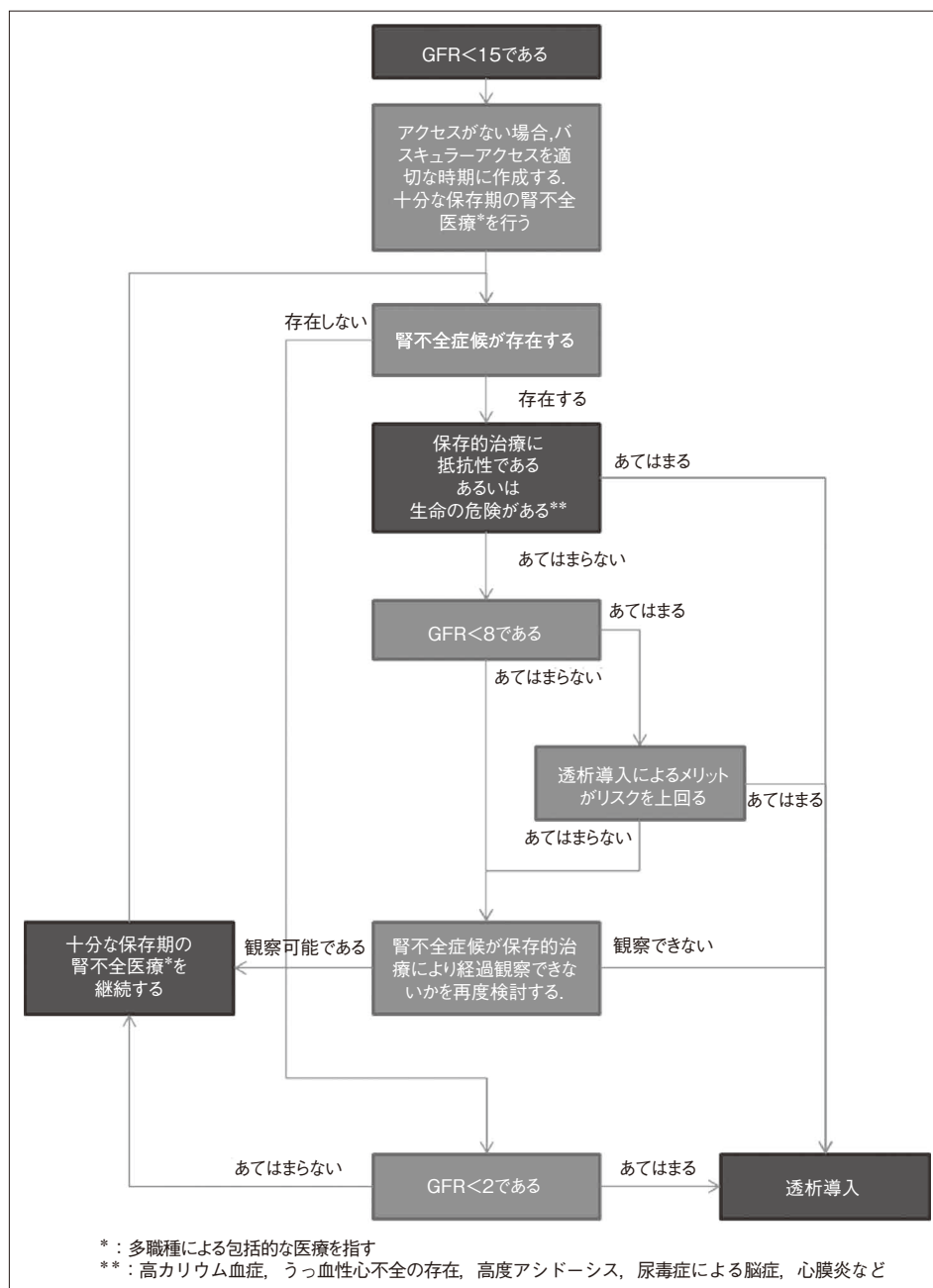


図 3 血液透析導入の判断

的若い集団であること、さらに半数以上が腹膜透析を計画されていたという適用する上で考慮すべき点はあるが、二群間でいずれのエンドポイントについても、差がみられなかった<sup>52)</sup>。さらに、その後のサブ解析でも、統計学的には有意ではなかったが早期開始群のコストが高く、QOLで調整した予後についても差がみられなかった<sup>53)</sup>。IDEAL studyの結果からは、症状が出なければ、eGFR 7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>まで透析を待つことができることを示している。

#### d) 保存期腎不全医療を継続することの重要性

さらに、保存期腎不全医療により、透析導入を先送りできる可能性も示されている。イタリアで eGFR 11 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>に達した非糖尿病 CKD stage 5 の患者 30 人（平均 55.7 歳）を、eGFR 6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で透析導入することを目標に、月 1 回の通院を行うことで 7 人の緊急導入を認めたと、約 1 年にわたって eGFR > 6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>が維持できたとする報告がある<sup>54)</sup>。また、70 歳以上の非糖尿病 CKD で eGFR 5~7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の患者

56 人ずつを直後から透析導入する群と、ケト酸、アミノ酸、ビタミンを補充した低蛋白食 0.3 g/kg/day に割り付けた群とで全死亡を比較し、低蛋白群で中央値 10.7 か月透析を先送りでき（導入時 eGFR 4.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）、死亡についても低蛋白群での非劣勢が示され、むしろ、入院の比率は直後に透析を開始した群で高かった（HR 1.50, 95%CI: 1.11~2.01）とする報告もある<sup>55)</sup>。これら二つの報告は、非糖尿病患者のみの検討ではあるが、適切な腎不全治療を行うことで、安全に透析導入を待つことができることを示している。

#### e) わが国における導入時期と予後との関連についての検討

日本透析医学会の現況報告でも、透析時 eGFR が低いほど導入後の生命予後はよいとする結果が得られているが、真の生命予後を反映しているというよりは、感染・溢水・心不全などの重篤な合併症の有無を交絡因子としてみている可能性を否定できない<sup>56)</sup>。そこで、2007 年の透析導入患者調査では、さまざまな疾患による入院患者の 1 年後の生命予後予測が可能とされる Charlson comorbidity index (CCI)<sup>57)</sup>を用いて導入時の併発症を調整し、eGFR 別生命予後を検討した。その結果、eGFR 2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満では、4~6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>よりも有意に死亡リスクが高かった<sup>9)</sup>。また上記の CCI による補正に加え、透析導入時の貧血、アルブミン、CRP、血圧などの臨床所見での補正を追加すると、eGFR 2~8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で透析導入された患者の透析導入後の 1 年以内の死亡には差がないことが明らかとなった<sup>9)</sup>。このため、導入後の生命予後の観点からも、腎不全症候がみられても患者の状態が許す場合には GFR 8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満まで透析導入を待つべきとされる。また、少なくとも残腎機能の点からも、2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満で透析導入すると、生命予後は不良となることが明らかである。

一方、無症状で透析導入することで、導入時の予後が改善する可能性を考え、無症状での透析導入を支持する意見もある。しかし、わが国で 1989 年、1990 年に無症状で透析導入された患者の平均 eGFR は 4.74 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であったが、無症状で透析導入した場合にも単変量解析では eGFR 4~6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で透析導入された患者に比較し eGFR 6~8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で HR: 1.94 (95% CI 1.10~3.39)、eGFR >10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で HR: 2.92 (95% CI 1.69~5.07) で、有意に死亡のリスクが高かった。さらに、年齢、性別、原疾患で調整後も、eGFR 4~6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で透析導入された患者に比べ eGFR >10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で透析導入された患者は HR: 2.05 (95% CI 1.17~3.58) で、有意に死亡のリスクが高かった<sup>8)</sup>。したがって、無症状の患者で透析導入を推奨すべき GFR は明らかでないが、mGFR で評価し、上記の通り、無症状であっても GFR 2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>までには透析導入を考慮することを推奨する。

## 5) 他療法との比較

残腎機能による小分子物質等の除去が治療継続に重要な位置を占めるため、残腎機能の維持が期待される腹膜透析では、無症状であっても残腎機能の残された時期での開始が必要であり、現時点ではこの数値は GFR 6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>程度とされている<sup>58)</sup>。一方、先行的腎移植 (preemptive kidney transplantation) では、腎代替療法開始のために全身麻酔下での処置が必須であり、腹膜透析導入よりも余裕のある時期での実施が求められる。血液透析導入については、残腎機能に依存する割合が少ないため、腹膜透析導入が必要とされる時期よりも遅い時期で、腎不全症候のコントロールが困難となった時点で考慮される。このように各腎代替療法で最も適切な開始時期は異なる可能性がある (図 2)。しかしながら現状の腎機能評価法では、正確な GFR を個々の患者で繰り返し評価することは不可能で、eGFR や血清クレアチニン値ではなく、mGFR、経時的な腎機能の評価や尿毒症、腎不全に伴う諸症状の出現を慎重に観察した上で判断することになる。そこで、図 3 に示すように腎機能を大まかに eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>と判断したら、対症的に管理を続けながら、進行性に腎機能の低下 (血清クレアチニンの経時的上昇) を認める場合に腎代替療法の開始を考慮する。

## 文献検索

検索は、PubMed (キーワード hemodialysis, initiation, prognosis, mortality) にて 1996 年から 2012 年 11 月の期間で検索した。検索した文献のなかから、総説、症例報告を除いた観察研究ならびに介入研究を選択し、さらにハンドサーチを行って選択した文献を採択した。

## アブストラクトテーブル

文献番号	著者 雑誌 発行年	対象	方法	結果	結論
9	Yamagata K Ther Apher Dial 2012	日本透析医学会の透析導入調査（多施設、前向きコホート研究）。2007年1月1日～12月31日までに透析導入した患者9,790人	透析導入時 eGFR が4～6 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> の患者を reference とした場合の、0～2, 2～4, 6～8, 8～10, 12～の患者それぞれについて、透析導入施設紹介と導入までの期間、年齢、原疾患、併発症、治療開始時検査データで調整後の、生命予後への影響をみた。	全体の 39.1%が、eGFR 4～6 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> で透析導入されていた。透析導入時 eGFR 8 以上、2 未満で、各因子調整後の生命予後が有意に不良であった。	早期の透析導入だけではなく、遅すぎる導入も不良な予後と関連した。
12	Clark WF CMAJ 2011	カナダの多施設後ろ向きコホート研究。2001～2007年に透析導入された18歳以上の患者25,910人	導入時 eGFR ≤10.5, >10.5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> の2群に分け、中央値2.3年にわたりフォローアップ。この期間中の死亡率を比較した。	導入時 eGFR >10.5 の群では、eGFR ≤10.5 未満の群に比べ死亡リスクが調整後も HR 1.18 (95%CI: 1.13～1.23) と高かった。特に、1年以内の死亡率の差が大きい傾向にあり、eGFR が高い時点で導入した群において死亡率が高いという傾向は経過中変化しなかった。	高い eGFR で導入した群で死亡率が高かった。この関連は患者背景のみでは説明できなかった。
20	de Mutsert R Am J Clin Nutr 2009	オランダの多施設前向きコホート研究 (NECOSAD-II study)。1997年以降に透析導入した18歳以上の患者1,601人	透析導入後3か月の栄養状態 (7点法の SGA, nPNA, PEW (protein-energy wasting)) および透析導入7年間の死亡を調査	時間依存解析で SGA 正常群に比較して、SGA 4～5点は HR 2.1 (95%CI 1.7～2.5), 1～3点は HR 5.0 (95%CI 3.8～6.5) であった。	SGA は PEW の程度を識別する指標であり、透析導入後の死亡リスクと関連する。
30	Kim SG Korean J Intern Med 2009	韓国の単一施設で2000～2005年に透析導入された210人 (HD 108名, PD 102名)	導入時の残腎機能、eGFR と導入後平均約3年間の生存率を比較	Kaplan Meier 法で、導入時 eGFR <5 mL/min 群は eGFR ≥5 mL/min 群に比較して有意に予後が不良であった (p < 0.05)。残腎機能との関連は差がみられなかった。	導入時残腎機能による生存率の差はなかったが、導入時 GFR が低いほど生存率が不良であった。
32	Korevaar JC Lancet 2001	オランダ (NECOSAD study)。1997年1月から1999年5月まで透析導入となった患者253人	1997年の DOQI ガイドラインに従い、renal Kt/Vurea が2.0/week 以上であれば適正透析とし、それ以外は nPNA 0.8 g/kg 以上か BMI 20 kg/m <sup>2</sup> 以上でなければ遅延導入とした。適正導入群と遅延導入群とで生命予後を比較した。	Ccr と Curea の平均で表される GFR は (体表面積補正)。適正導入群で 7.1 ± 2.4 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , 遅延導入群で 4.9 ± 1.7 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> であった。導入2年後の生存数は2群間で有意差は認めなかった。導入3年後の推算生存時間は適正透析群が平均2.5か月長く、予後の改善よりは早期に透析導入した期間の差と考えられた。	早期の透析開始が導入後の予後を改善するのは、CKD の経過の早い段階で透析が開始されるためと考えられた。
36	Wilson B Hemodial Int 2007	2001年3月から、2005年2月までに、カナダの第3次医療センター（単一施設）で透析導入となった患者350人	導入時の eGFR を3群 (eGFR <5.0, 5～10, >10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) に分け、1, 2年予後との関連を検討した。	eGFR <5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> を基準とした、eGFR と予後との関連は多変量で補正後には消失した。	晩期に透析導入する利点は、合併症など患者背景因子の影響が考えられた。
37	Lassalle M Kidney Int 2010 コホート研究	フランス多施設、後ろ向き観察研究 (REIN study)。2002～2006年に透析導入した16歳以上の患者11,685人	eGFR 5 未満, 5～9, 10～14, 15～19, 20 以上の5群に分類、中央値21.9か月の間の生存率との関連を検討した。	導入時 eGFR は調整後も 5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> あたり HR 1.08 (1.04～1.12) で不良な予後と関連した。導入時 eGFR と年齢、合併症に強い相関を認めた。	早期の導入は不良な予後と関連した。導入時期の決定には、全身状態が強く影響していた。

38	Rosansky SJ Arch Intern Med 2011	アメリカの多施設、後ろ向き観察試験。1996～2006年にHD導入となった、高血圧以外に糖尿病も含め合併症のない20～64歳の患者81,176人	eGFR 5未満, 5～10未満, 10～15未満, 15以上の4群に分類し, 1年予後との関連を検討した。	導入1年後の死亡リスクは, eGFR<5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> で導入した群に比べ, HRは5～10未満で1.27, 10～15未満で1.53, 15以上で2.18と高くなった。	合併症のない比較的若年群においても, 早期の透析導入は不良な予後と関連した。
39	Fink JC Am J Kidney Dis 1999	1995年4月1日から1996年12月31日までに, Maryland州, Virginia州で透析を導入された5,388人	導入時のクレアチニン値を5分位に分け, 平均23.6±0.2か月間の観察期間中の生存率との関連を検討した。	第3, 5分位 (Cre 8.3±1.4 mg/dL) を基準として, これよりも低いクレアチニン値は予後が悪く, 高いクレアチニン値は予後が良好であった。調整後RR第1, 5分位 (4.6±2.7 mg/dL) : 1.45 (1.23～1.70) 第2, 5分位 (6.6±1.4 mg/dL) : 1.22 (1.04～1.43), 第4, 5分位 (10.1±2.1 mg/dL) : 0.89 (0.74～1.07), 第5, 5分位 (16.3±0.2 mg/dL) : 0.81 (0.66～0.99)	導入時 eGFR 低値は不良な予後と関連した。
40	Traynor JP J Am Soc Nephrol 2002	イギリスの1施設で1987年より透析導入となった患者で, 導入前180日以内の late referralを除いた患者235人	導入時腎機能を平均値8.3 mL/minで2分し (早期導入群の eCcr は平均10.4 mL/min, 遅延導入群の eCcr は平均6.7 mL/min), 観察期間終了時 (2000年2月) までの生存率を比較。非糖尿病性患者184名に対する層別解析も施行	2群間の死亡数に有意差は認めず, 非糖尿病患者対象の層別解析では10年後の累積生存率は遅延導入群が低い傾向にあるも有意差は認めず, 非糖尿病患者で eCcr が20 mL/min 未満に達した時点からの10年後の累積生存率は両群で有意差を認めなかった。	早期の透析導入は予後を改善しなかった。
41	Beddhu S J Am Soc Nephrol 2003	USRDS DMMS II 中1995～1996年に透析導入した18歳以上の患者2,920人	導入時 eGFR と CrCL, 併発症, 導入後死亡との関連を検証	高い eGFR の時点での導入されやすさの指標 (propensity score) で調整する前, 後の双方で, eGFR 高値は高い死亡リスクと関連した (5 mL/min あたり HR は PS 調整前 : 1.36 [95%CI 1.28～1.44], PS 調整後 : 1.28 [1.12～1.46])。	早期の透析導入は不良な予後と関連した。導入に適切な GFR 値は不明である。
42	Kazmi WH Am J Kidney Dis 2005	1996年より1999年までに透析導入となった18歳以上の患者302,287人 (USRDSのデータを使用)	4分位に分けた導入時 eGFR (<5, 5～7.5, 7.6～10, >10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) と, 観察期間終了時 (2000年末) までの生存率との関連を検討した。高齢者 (67歳以上), あるいは低リスク群 (糖尿病, うっ血性心不全, 動脈硬化性心疾患のない群) での層別解析も行った。	GFR>10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 群は GFR<5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 群に比べて死亡リスクが42%高かった。高齢者群や低リスク群に限っても, それぞれ25%, 39%高かった (eGFR 1 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> あたり HR は, 全体 : 1.034 [1.032～1.036], 高齢者群 : 1.028 [1.025～1.031], 低リスク群 : 1.031 [1.026～1.036])	早期の透析導入は不良な予後と関連した。この関連は合併症の有無では完全には説明できなかった。



43	Stel VS Nephrol Dial Transplant 2009 コホート研究	ERA-EDTA レジストリ (6 か国) で 1999 年, 2003 年に透析導入され た 11,472 人	導入時点での MDRD 式 による eGFR を 3 群あ るいは 7 群に区分し, eGFR と最大 2 年間の予 後との関連を検討した.	3 群に分けた場合, 調整 後も eGFR<8 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> と比較して, eGFR 8~10.5, 10.5 以 上はいずれも不良な予後 と関連した. 一方, 7 群 に区分した場合, eGFR <5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> と 比較すると, 患者背景 データによる調整では, eGFR>9 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> で不良な予後と関連 がみられ, 2003 年のデー タで合併症を調整する と, eGFR>15 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> で不良な予後と 関連した.	早期の透析導入は 不良な予後と関連 した.
44	Hwang SJ Nephrol Dial Transplant 2010	台湾のレジストリデータ を使用. 2001 年 6 月か ら 2004 年 12 月に透析導 入となった患者 23,551 人	eGFR 5 分位と 90 日以 降 1 年予後との関連を検 討した. さらに, 早期導 入 (eGFR の中央値より も高い eGFR) を予測す る propensity score で 2 群に分け, 各分位で late initiation らしい PS を持 つ患者に対する early in itiation らしい PS を持 つ患者の予後を検討	Q1 (eGFR<3.29) を基 準にとると, Q2: 1.18 (1.01~1.37), Q3: 1.21 (1.04~1.41), Q4: 1.66 (1.43~1.93), Q5: 2.44 (2.11~2.81) であった. PS での比較では, eGFR が低いほど, late initia tion らしい群に比較し て, early initiation らし い群のほうが, HR は高 かった (Q1: 2.64, Q2: 2.13, Q3: 1.72, Q4: 1.66, Q5: 1.56; いずれ も有意差あり)	導入時 eGFR 低 値は不良な予後と 関連した.
45	Susantitaphong P Am J Kidney Dis 2012	MEDLINE, Clinical- Traials. gov, Cochrane Central Register of Con trolled Trials, ASN ab stract	14 報のコホートスタ ディ (n=1,079,917) で, 導入時の eGFR と全死 亡との関連についてメタ 解析を行った.	導入時の eGFR 1 mL/ min/1.73 m <sup>2</sup> の増加に対 する HR 1.037 (95%CI 1.030~1.045). Hetero genity は高かった.	導入時の eGFR が高いことは, 高 い死亡率と関連し た.
46	Pan Y Nephron Clin Pract 2012 メタ解析	Medline, EMBASE, clini caltrials. gov, Cochrane Controlled Clinical Tri als Register Database	15 報の試験 (10 報: 後ろ 向き, 4 報: 前向きコホー トスタディ, 1 報: RCT; n=1,285,747) で, 早期 導入と全死亡との関連を 検討した.	早期導入の定義が一定せ ず, Heterogeneity も高 かったが, 早期導入の HR は 1.33 (95%CI: 1.18~1.49) であった.	早期導入は不良な 予後と関連する可 能性が示唆され た.
47	佐藤賢 東女医大誌 2004 コホート研究	東京女子医科大学で 1994~2001 年に透析導 入した糖尿病性腎不全患 者 475 人	5 分位に分けた導入時 eGFR (2.09~5.53, 5.53~ 6.43, 6.43~7.10, 7.15~ 8.06, 8.06~15.65 mL/ min/1.73 m <sup>2</sup> ) と, 生命 予後との関連を検討し た.	5 群の 5 年生存率は有意 差を認めず, 年齢, 性別, BMI, 血清アルブミン, ヘマトクリット, 冠動脈 疾患, 脳血管疾患, 下肢 潰瘍または壊疽, 慢性肝 疾患, 肺炎もしくは敗血 症, 悪性新生物の合併の 有無など各種合併症で多 変量 Cox 比例ハザード モデルを用いて調整を 行った後も有意な関連を 認めなかった.	透析導入時の eGFR は予後と関 連しなかった.
48	Sawhney S Nephrol Dial Transplant 2009	スコットランドとカナダ のプリティッシュコロン ビアの多施設で 2000~ 2005 年に透析導入され た 18 歳以上の患者 7,299 人	eGFR 5 未満, 5~10 未 満, 10~15 未満, 15 以上 の 4 段階に分類し, 最長 5 年間にわたる予後との 関連を検討した.	導入時 eGFR が高いほ ど生存予後は不良 (GFR <5 に比較した調整 HR (95%CI) は, GFR 5~ 10: 1.17 (1.02~1.34), GFR 10~15: 1.37 (1.19~ 1.59), GFR>15: 1.65 (1.39~1.95)) であった.	導入には eGFR だけでなく臨床症 状, 年齢などの要 素も考慮する必要 がある.

49	Wright S Clin J Am Soc Nephrol 2010 コホート研究	USRDS データを使用. 1995 年 1 月 1 日~2006 年 9 月 30 日に透析導入 された 18 歳以上の患者 896,546 人	eGFR 5 以下, 5~10, 10~15, 15 より以上の 4 段階に分類し, 観察期間 中 (導入期間と同一) の 生存率との関連を検討し た.	eGFR 5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以下で導入した後期導入 群は, eGFR 15 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> より上で透析導 入した早期導入群より生 存率が高く, 透析導入が 遅い群ほど生存率が高く なることが示された. ま た同様の結果が年齢・透 析方法・Charlson 併存疾 患指数で層別化した解析 や, Hb や Alb を共変量 に加えた解析でも認めら れた.	遅い透析導入が良 好な予後と関連し た.
50	Evans M J Intern Med 2011	スウェーデンの多施設, 前向きコホート研究. CKD 患者 (男性 Cr> 3.4 mg/dL, 女性 Cr> 2.8 mg/dL) を対象に 1996 年 5 月 20 日から 1998 年 5 月 31 日まで 組み入れられた 18~74 歳の 901 人	導入時 eGFR の値, 期間 中に透析治療を行われ たかと, 2003 年 6 月ま での平均 4.7 年のフォ ロアアップ期間の死亡 率との関連を検討した.	導入時 eGFR 7.5 未満 の群は, eGFR 7.5 以上 の群に比べ死亡リスク が HR 0.84 (95% CI: 0.64~ 1.10) と低い傾向にあ った (有意差なし). 一 方, 透析を行われなかつ た患者に限ると, eGFR<7.5 の群は, eGFR 7.5~10 に比較して, 有意に予 後が悪かった (HR 4.65: 95% CI 1.28~9.49).	早期の透析導入に よる生命予後に与 える利点はみられ なかった.
51	Shafi T Am J Kidney Dis 2010 コホート研究	アメリカの多施設, 前 向き観察試験 (CHOICE study) のサブ解析. 1995~1998 年, 80 施設, 18 歳以上で HD 導入 3 か月以内の患者 734 人	導入時および 1 年後 の 250 mL 以上の尿量 保持の有無と中央値 3.2 年間のフォロアアップ 期間中の死亡率, QOL, 炎症との関連を検証 した.	導入時の尿量は生命 予後に影響を与えない. 1 年後の尿量保持は保 持されている群は生命 予後が良好 (HR 0.70; 95% CI 0.52~0.93) で, 心血管事故による死亡 も低い傾向にあった. 高い QOL, 炎症の抑制, EPO 使用量の低減につ ながった.	1 年後の尿量の保 持は, 良好な予後 と QOL, 炎症の低 下, EPO 使用量の 低減と関連した.
52	Cooper BA N Engl J Med 2010 ランダム化比較 試験	オーストラリア・ニュ ージーランド (IDEAL study). エントリー期 間は 2000~2008 年, 18 歳以上で eGFR 10~15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> の患 者 828 名	eGFR 10~14 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> で透析導入を する群と, eGFR 5~7 mL/ min/1.73 m <sup>2</sup> で透析導 入する群の 2 群に対し て, 平均 3.59 年追跡し, 生命予後, 合併症を比 較した.	Late start 群の 75% は 症状悪化のため eGFR 7 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上 で透析導入したが, Early start 群の HR 1.04 (95% CI 0.83~1.30, p=0.75) であった.	Early start 群, Late start 群で死亡率, 心血管イベント, 感 染症, 透析合併症で 有意差を認めなかつ た.
54	Di Micco L Nephrol Dial Transplant 2009	イタリアの大学病院 の腎臓外来 (単一施設) 2005 年 1 月から 2007 年 7 月まで eGFR<15 の 70 人をスクリーニ ング	非糖尿病腎症の eGFR< 11 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> の患者を eGFR<6 mL/ min/1.73 m <sup>2</sup> で透析導 入することを目標に月 1 回通院管理を行った.	組み入れから中央値 21.8 か月の間に 21 人 が透析を開始した. う ち 14 人が中央値 8.8 か月で eGFR 6 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> に達し, 7 人が 中央値 8 か月で症状出 現のため透析導入とな った. 50% 腎生存期間 は 11.8 か月であった.	eGFR 6 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> を導入目 標値と設定すること で, 透析導入までの 期間の延長, QOL の 改善, 医療費の削減 につながる可能性が ある.
55	Brunori G Am J Kidney Dis 2007	イタリア多施設共同 研究 2005 年 7 月までの組 み入れ期間 非糖尿病, 70 歳以上 の 118 人	組み入れ直後の透析 導入と, ケト酸, アミ ノ酸, ビタミンを補 充した超低蛋白食 (0.3 g/kg/日未満) との 2 群に割り付け. 死亡率 ・入院のリスクを比 較した.	低蛋白群で中央値 10.7 か月透析を先送りでき (導入時 eGFR 4.3 mL/ min/1.73 m <sup>2</sup> ), 低蛋白 群での全死亡に対する 非劣勢が示され, 入院 は直後に透析開始し た群で高かった (HR 1.50, 95% CI: 1.11~ 2.01)	糖尿病を持たない 高齢者では, 低蛋白 食で安全に透析導 入を遅延させること が可能であった.

## 文献

- 1) 川口良人, 二瓶宏, 平沢由平, 他. 透析導入ガイドラインの作成に関する研究. 平成3年度厚生科学研究: 腎不全医療研究事業報告書(班長: 三村信英). 佐倉: 国立佐倉病院. 1992: 125-32.
- 2) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2007年12月31日現在. 東京, 2008.
- 3) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2008年12月31日現在. 東京, 2009.
- 4) 川口良人, 和田孝雄. 慢性透析の導入基準と追跡調査による妥当性の検討. 平成6年度厚生科学研究: 腎不全医療研究事業報告書(班長: 三村信英). 佐倉: 国立佐倉病院. 1995: 84-7.
- 5) 川口良人, 和田孝雄. 透析導入ガイドラインの策定と追跡調査に関する研究. 平成4年度厚生科学研究: 腎不全医療研究事業報告書(班長: 三村信英). 佐倉: 国立佐倉病院. 1993: 156-64.
- 6) 中井滋, 渡邊有三, 政金生人, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2011年12月31日現在). 透析会誌 2013; 46: 1-76.
- 7) 土井俊樹, 佐田憲映, 西野克彦, 他. 透析導入基準(旧厚生省研究班作成)を透析医はいかに使用し, また評価しているか? 透析会誌 2009; 42: 879-84.
- 8) Yamagata K, Nakai S, Iseki K, et al. Late dialysis start did not affect long-term outcome in Japanese dialysis patients: Long-term prognosis from JSDT registry. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 111-20.
- 9) Yamagata K, Nakai S, Masakane I, et al. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation: from analysis of Japanese dialysis initiation survey. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 54-62.
- 10) Collins AJ, Foley R, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: S1-S320.
- 11) Stel VS, Tomson C, Ansell D, et al. Level of renal function in patients starting dialysis: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3315-25.
- 12) Clark WF, Na Y, Rosansky SJ, et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ* 2011; 183: 47-53.
- 13) Hemodialysis Adequacy Work G. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S2-90.
- 14) Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008; 179: 1154-62.
- 15) European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 7-15.
- 16) Kelly J, Stanley M, Harris D. The CARI guidelines. Acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10 (Suppl 4): S46-60.
- 17) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2006年12月31日現在. 東京, 2007.
- 18) Farrington K, Warwick G. Renal Association Clinical Practice Guideline on planning, initiating and withdrawal of renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract* 2011; 118(Suppl 1): c189-208.
- 19) de Jager DJ, Voormolen N, Krediet RT, et al. Association between time of referral and survival in the first year of dialysis in diabetics and the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 652-8.
- 20) de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 787-93.
- 21) Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 223-30.
- 22) Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P, et al. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1446-53.
- 23) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1251-63.
- 24) Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, et al. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int* 1985; 17(Suppl): S57-9.
- 25) Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.
- 26) Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 2 The initiation of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 9): ix3-ix7.
- 27) Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 899-906.
- 28) Tattersall J, Greenwood R, Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol* 1995; 15: 283-9.
- 29) Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1319-28.
- 30) Kim SG, Kim NH. The effect of residual renal function at the initiation of dialysis on patient survival. *Korean J Intern Med*

- 2009 ; 24 : 55-62.
- 31) NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : S15-66.
  - 32) Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. When to initiate dialysis : effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001 ; 358 : 1046-50.
  - 33) Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, et al. Initiation of dialysis at higher GFRs : is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int* 2009 ; 76 : 257-61.
  - 34) Kausz AT, Obrador GT, Arora P, et al. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 2351-7.
  - 35) Obrador GT, Arora P, Kausz AT, et al. Level of renal function at the initiation of dialysis in the U. S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2227-35.
  - 36) Wilson B, Harwood L, Locking-Cusolito H, et al. Optimal timing of initiation of chronic hemodialysis? *Hemodial Int* 2007 ; 11 : 263-9.
  - 37) Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 700-7.
  - 38) Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, et al. Early start of hemodialysis may be harmful. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 396-403.
  - 39) Fink JC, Burdick RA, Kurth SJ, et al. Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 694-701.
  - 40) Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2125-32.
  - 41) Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2305-12.
  - 42) Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 887-96.
  - 43) Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3175-82.
  - 44) Hwang SJ, Yang WC, Lin MY, et al. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident haemodialysis patients : a national cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 2616-24.
  - 45) Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59 : 829-40.
  - 46) Pan Y, Xu XD, Guo LL, et al. Association of early versus late initiation of dialysis with mortality : systematic review and meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 2012 ; 120 : c121-31.
  - 47) 佐藤賢, 馬場園哲也, 岩本安彦. 糖尿病性腎症患者における透析導入時の糸球体濾過値と予後との関連. *東女医大誌* 2004 ; 74 : 190-6.
  - 48) Sawhney S, Djurdjev O, Simpson K, et al. Survival and dialysis initiation : comparing British Columbia and Scotland registries. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3186-92.
  - 49) Wright S, Klausner D, Baird B, et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1828-35.
  - 50) Evans M, Tettamanti G, Nyren O, et al. No survival benefit from early-start dialysis in a population-based, inception cohort study of Swedish patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2011 ; 269 : 289-98.
  - 51) Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients : the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 348-58.
  - 52) Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 609-19.
  - 53) Harris A, Cooper BA, Li JJ, et al. Cost-effectiveness of initiating dialysis early : a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 707-15.
  - 54) Di Micco L, Torraca S, Pota A, et al. Setting dialysis start at 6.0 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> eGFR--a study on safety, quality of life and economic impact. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3434-40.
  - 55) Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly : a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 569-80.
  - 56) Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2007). *Ther Apher Dial* 2009 ; 13 : 457-504.

- 57) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. J Chronic Dis 1987 ; 40 : 373-83.
- 58) 中山昌明, 川西秀樹, 友雅司, 他. 2009 年版 日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」. 透析会誌 2009 ; 42 : 285-315.