

氏 名	村 上 琢 哉
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 643 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 15 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	血液透析患者における血液透析後浮腫値に關与する臨床学的因子の検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 森 下 義 幸 教 授 (委 員) 丹 波 嘉一郎 教 授 吉 村 浩太郎 教 授

論文内容の要旨

1 研究目的

血液透析患者の予後を改善するためには、血液透析時の適正な除水後目標体重（dry weight: DW）設定が重要である。これまで血液透析患者の DW 設定は、血液透析後の下大静脈径測定や、血清ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（human atrial natriuretic peptide: HANP）値など血管内体液量の評価が主な方法であった。本研究では、血液透析患者の透析後の血管外に存在する細胞外液に着目し、血液透析患者の血管外に存在する細胞外液の規定因子を検討した。

従来の検査方法では、血管外の細胞外液量を評価する有効な方法はなかった。しかし、生体の体組成分析に用いられるようになってきた BIA (bioelectrical impedance analysis) 法は生体内の電気抵抗を直接測定することで、総水分量 (total body water: TBW)、細胞内水分量 (intracellular water: ICW)、細胞外水分量 (extracellular water: ECW) を測定できる非侵襲的検査方法であり、生体内のより詳細な体液量評価に有用であることが報告されている。また BIA 法を用いれば浮腫値を「浮腫値 = ECW/TBW」の式で測定することが可能である。

一方、実臨床では BIA 法における適正 DW とされている浮腫値 0.38 の設定まで除水を試みても、浮腫は残存しているものの、血液透析中の血圧低下などにより、浮腫値 0.38 まで除水できない血液透析症例が少なからず存在している。

本研究では、上記問題を解決するため血液透析患者において、血液透析後の浮腫値に影響を与える臨床学的因子について、非 CKD 患者群を対照として比較検討した。

2 研究方法

本研究は横断研究である。外来で維持血液透析患者 159 名と、外来定期通院中の非 CKD 患者（尿蛋白陰性かつ、予測糸球体濾過率（eGFR）>60ml/min/1.73m²）385 名、合計 544 名を対象とした。

対象患者に、BIA 法測定器 InBody® (InBody Japan Inc.) を用いて測定した。また、血清総蛋白 (total protein: TP) 値、血清アルブミン (albumin; Alb) 値、ヘモグロビン (hemoglobin: Hb) 値、ヘマトクリット (hematocrit: Ht) 値、血中尿素窒素値 (blood urea nitrogen: BUN) 値、血清クレアチニン (creatinine: Cr) 値を含む血液検査を血液透析前後で測定した。採血タイミングと浮腫値測定タイミングが 1 年以上空いている場合、あるいは採血を行わなかった患者、肝機能異常患者、担癌患者は除外した。

除外後の血液透析患者 117 名、非 CKD 患者 303 名をそれぞれの群で、浮腫値を目的変数として、前述の採血項目に加え、筋肉量、Body mass index(BMI)値、および年齢、性別との関係を単変量解析で統計解析した。

血液透析患者群においては血液透析後血清 HANP 値、標準化透析量 (Kt/V)、標準化蛋白異化率(normalized protein catabolic rate;nPCR)、%Cr 産生率(creatinine generation rate;CGR)、透析歴と、浮腫値との相関関係も解析した。BIA 法による血液透析後の体液量測定、血清 HANP 値測定は、採血が行われた週で設定 DW まで除水が可能であった透析日の血液透析後に測定した。

浮腫値との単変量解析で有意差を得られた項目に対しては、ステップワイズ法による多変量解析をおこなった。ステップワイズ法では、両群それぞれで有意差が得られた全ての項目について多変量解析したものをモデル 1、両群の有意差が得られた共通項目について多変量解析したものをモデル 2 とした。

また、血液透析患者群、非 CKD 患者群の母集団間で年齢、性別、BMI に差が存在した場合は、これらの因子が浮腫値解析に影響を与える可能性を除外する目的で、年齢、性別、BMI について、傾向スコアマッチングで群間マッチングを実施した。

抽出された血液透析患者群・非 CKD 患者群について、マッチング前と同様に重回帰分析を行い、有意差が得られた項目について、前記と同様にモデル 1、モデル 2 を設定してステップワイズ法で多変量解析をおこなった。

3 研究成果

浮腫値は血液透析患者で有意に高値であった（浮腫値；非 CKD 患者群 0.385 ± 0.008 vs. 血液透析患者群 0.401 ± 0.011 , $p < 0.001$ ）。

浮腫値を目的変数として重回帰分析の結果は、非 CKD 患者群では、年齢、性別、BMI 値、筋肉量、Hb 値、Ht 値、血清 Alb 値、血清 Cr 値で有意相関を認め、血液透析患者群では年齢、BMI 値、筋肉量、血液透析前 Hb 値、血液透析前 Ht 値、血液透析前後の血清 TP 値、血清 Alb 値、血清 Cr 値、血液透析後血清 HANP 値、Kt/V、%CGR で有意相関を認めた。

ステップワイズ法による解析でモデル 1 では、非 CKD 患者群は年齢、性別、BMI、血清 Cr 値の順に、血液透析患者群では血液透析前血清 Alb 値、血液透析前血清 Cr 値、血液透析後 HANP 値の順に有意な影響因子であることが明らかになった。

モデル 2 による解析結果からは、非 CKD 患者群では年齢、血清 Cr 値、筋肉量の順に、血液透析患者群では血液透析前血清 Alb 値、血液透析前 Cr 値、血液透析前 Hb 値の順に有意な影響を認めた。

傾向スコアマッチングによる分析では、マッチング後の患者数は非 CKD 患者群 70 名、血液透析患者群 70 名となり、浮腫値を目的変数として重回帰分析による多変量解析を行った結果、非 CKD 患者群では、年齢、性別、BMI、筋肉量、Hb 値、Ht 値、血清 Alb 値、血清 Cr 値で有意相関を認めた。一方、血液透析患者群では、年齢、Hb 値、血液透析前 TP 値、血液透析前血清 Alb 値、血液透析前 Cr 値、血液透析後血清 Alb 値、血液透析後 Cr 値、血液透析後 HANP 値、%CGR で有意相関をみとめた。

マッチング後のステップワイズ法モデル 1 では、非 CKD 患者群は筋肉量、年齢の順に、血液透析患者群は透析前血清 Alb、Cr の順に有意な影響を認めた。

同様にモデル2では、非CKD患者群は年齢、Hb値、血清Cr値の順に、血液透析患者群は透析前血清Alb値、透析前血清Cr値の順に、浮腫値の有意な影響因子であることが明らかになった。

4 考察

本研究は、血液透析患者において血液透析後の浮腫値に影響を与える臨床学的因子について、非CKD患者群を対照として検討した。その結果、非CKD患者群では年齢が浮腫値に強く影響を与える一方で、血液透析患者群の血液透析後浮腫値は血液透析前血清Alb値および透析前血清Cr値により強く影響を受けることが明らかになった。

両群では年齢、性別、BMIの相違が背景に存在したため、これらの因子を排除するために傾向スコアマッチング法による検討を行った。マッチング後の浮腫値影響因子は、非CKD患者群では年齢、Hb値、血清Cr値の順に強い相関を認めたのに対して、血液透析患者群では透析前血清Alb値、透析前血清Cr値の順で強い相関が認められた。

今回の我々の研究結果は、血液透析患者の透析後浮腫値は低アルブミン血症に最も強く影響を受けている事を非CKD患者との比較検討で証明した。透析前血清アルブミン値の改善や筋肉量の変化などが浮腫値や透析患者の予後改善に繋がるか、本研究を元に今後も更に長期的に検討していきたい。

5 結論

血液透析患者の透析後浮腫値は、非CKD患者の浮腫値とは異なり、年齢や性別ではなく透析前血清Alb値および透析前血清Cr値により強く影響を受けることが判明した。

論文審査の結果の要旨

血液透析患者の予後を改善するためには、血液透析後に血管内外の体液量が適正となる除水後目標体重（dry weight: DW）設定が重要である。これまで血液透析患者のDW設定は主に血管内体液量を評価することしかできず、血管外の細胞外体液量を評価する有効な方法はなかった。BIA（bioelectrical impedance analysis）法は生体内の電気抵抗を直接測定することで、総水分量（total body water: TBW）、細胞内水分量（intracellular water: ICW）、細胞外水分量（extracellular water: ECW）を同時に測定できる非侵襲的検査方法であり、生体内のより詳細な体液量評価に有用であることが報告されており、血液透析患者においても体内水分量分布およびDWの設定に有効であるとの報告もなされている。またBIA法を用いれば浮腫値を以下の式（浮腫値＝ECW/TBW）で測定することが可能である。健常人では浮腫値の正常値は、0.38が基準値とされている。血液透析患者においても血液透析後浮腫値が0.38まで除水した際のDWが従来の方法で設定されたDWとよく相関することが報告されている。しかし実臨床現場では、血液透析患者において、浮腫値0.38まで除水できず、血液透析後に浮腫が残存している症例も少なからず認められる。申請者はこの血液透析後の浮腫値に相関する臨床的パラメーターを慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）ではない非CKD群と統計学的に比較解析し、血液透析患者で血液透析前血清Alb値および血液透析前Cr値が血液透析後浮腫値に相関していることを明らかに

した。本発見はこれまで報告されておらず新規性がある。また申請者らは、血液透析患者群と非CKD患者の背景を比較する方法として、傾向スコアマッチングを用いて研究の確度を上昇させている点は独創的である。

以上の結果を踏まえ、村上 琢哉 氏の論文は学位論文にふさわしい内容だと判断した。なお、「試問の結果」において記述した「論文の変更」は正しく行われた。変更後の最終論文を、学位論文にふさわしいと判断した。

最終試験の結果の要旨

申請者 村上 琢哉 氏の研究テーマは「血液透析患者における血液透析後浮腫値に關与する臨床学的因子の検討」であった。本研究では、血液透析患者において、BIA 法で測定した血液透析後の残存浮腫値と相關する臨床的パラメーターを統計学的解析により明らかにする目的で行われた。その結果、申請者は血液透析患者で血液透析前血清 Alb 値および血液透析前 Cr 値が血液透析後浮腫値に相關していることを明らかにした。

村上 琢哉 氏は、審査員の質問に真摯に応じており、学位審査の試問として問題はないと考えた。審査員から以下の点について質問および指摘があった。審査員からの質問、指摘と、それに対する村上 琢哉 氏の応答を以下に列挙した。

1. 論文の1 ページ目の下大静脈経は下大静脈径に正しく修正して下さい。

⇒同意され修正された。

2. 以下の重要な関連分野の論文を引用文献に含め、本研究との関連について考察して下さい。

Covic A, et al. Value of bioimpedance analysis estimated “dry weight” in maintenance dialysis patients: a systematic review and meta analysis. Int Urol Nephrol 2017; 49: 2231-2245

⇒同意され修正論文では、引用文献に加えられ、本研究結果との相違についても考察もされた。

3. 非CKD患者と血液透析患者の浮腫値（非CKD患者群 0.385 ± 0.008 vs. 血液透析患者群 0.401 ± 0.011 ）に大きな違いがないように見えるがその理由と臨床学的意義はどうか？

⇒血液透析患者では除水を行ったあとの残存浮腫であるため非CKD患者と数字的には大きな差がないように見えるかもしれないが、絶対量にすると血液透析患者ではかなりの体液量が浮腫として残存していることになるとの回答があった。

4. 浮腫値が血液透析後に測定されているので、血液透析後に採血した項目との相關も調べるべきではないか。

⇒血液後に測定した項目を解析に加えることに同意され、修正論文では、解析に追加された。

5. 血液透析後の浮腫値との相關において血液透析前の検査値を用いる妥当性について透析学的解析も含めて検討すべきである。

⇒血液透析前の検査値を用いる妥当性について解析、考察することに同意され修正論文では解析、考察に追加された。

6. 論文の背景、考察が研究内容と乖離している部分が多く、修正すべきである。

⇒論文の背景、考察について修正することに同意された。

以上、村上 琢哉 氏の応答の内容も鑑み、審査員一同合格に値すると判定した。