

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 田中 智之   |
| 学位の種類   | 博士 (応用情報科学)                                       |
| 学位記番号   | 博情第 42 号  |
| 学位授与年月日 | 平成 29 年 3 月 22 日                                  |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士)                           |
| 論文題目    | 透析中の血圧変動に基づく患者分類と透析中低血圧に関連する因子の分析                 |
| 論文審査委員  | (主査) 教授 西村治彦<br>(副査) 教授 水野(松本)由子<br>(副査) 准教授 竹村匡正 |

## 学位論文の要旨

血液透析施行に伴う合併症である透析中低血圧(Intradialytic hypotension: IDH)は心筋の壁運動低下を引き起こし、脳細胞に不可逆的なダメージを与え、生命予後に影響を及ぼすとされている。IDH の原因としては、患者に起因するものと透析療法そのものに起因するものがある。患者に起因する原因としては自律神経活性の低下、低栄養、心不全などがあり、透析療法に起因する原因としては、過度な除水、透析膜や透析液に含まれる成分による血管拡張などがある。IDH の原因は複合的であり、個々の患者において IDH の原因を特定し対処することは困難である。

そこで本研究では、個々の患者に着目した IDH の予測という立場からではなく、多数の患者の日常の診療データより IDH に関連する因子を探索するという観点から、透析患者の透析中の血圧変動に着目して患者を分類し、その分類に関連する因子を日常の診療データを用いて分析するとともに、患者分類の経年推移に影響を及ぼす因子を分析することを目的とした。対象は大阪府の療養型病院である A 病院の透析センターの患者 83 名で、透析記録、患者プロフィール、血液検査データ等を抽出した。また、透析開始時の収縮期血圧 (starting systolic blood pressure: sSBP) と透析中の収縮期血圧の最低値 (minimum systolic blood pressure: minSBP) の差を dSBP と定義し以下の検討を行った。

第 1 章では序論として本研究の目的について述べた。第 2 章では血液透析の対象となる慢性腎不全の病態、血液透析療法の原理、循環器と血圧について述べた。第 3 章では透析中の血圧と IDH について述べ、第 4 章では IDH の予後に対する影響と病態に関する先行研究について述べた。

第5章では、透析中にSBPが90~110 mmHgまで下降したときにスタッフによる昇圧処置が多く行われることを確認した。そしてdSBPを算出し、sSBPと正の相関のあることを示した。また、透析中の血圧変動には日間変動があるため、その平均値とばらつきを確認し、dSBP、minSBPについて1ヶ月(計14回)の平均値を算出した(それぞれdSBPm、minSBPmとする)。IDHの定義として、日本透析医学会のガイドラインでは、SBPの20 mmHg以上の低下もしくは、症状を伴う平均血圧の10 mmHgの低下としている。しかし、高血圧の患者では頻繁にSBPの20 mmHg以上の変動があり、透析中の血圧最低値も予後に関連すると報告されているため、本研究では透析中のminSBPにも注目した。具体的にはdSBP = 20 mmHg、minSBP = 110 mmHgをIDHの境界値とした。

第6章では、dSBPmとminSBPmの組み合わせにより透析患者を4群に分類することを試みた。すなわちI群:dSBPm $\geq$  20 mmHgかつminSBPm $<$  110 mmHg、II群:dSBPm $\geq$  20 mmHgかつminSBPm $\geq$  110 mmHg、III群:dSBPm $<$  20 mmHgかつminSBPm $<$  110 mmHg、IV群:dSBPm $<$  20 mmHgかつminSBPm $\geq$  110 mmHgとした。重症なIDHを示すI群は、その他の群に比してアルブミン(Alb)およびクロール(Cl)が低値、マグネシウム(Mg)および補正カルシウム(Ca)が高値であった。I群とその他の群を判別する判別式を求めたところ、MgとAlbが有意な変数となり、78.3%の判別率の中率が得られた。経腸栄養患者は、AlbおよびClが低値、Mgおよび補正Caが高値であり、dSBPmが高値、minSBPmが低値であった。Alb、Mg、Ca、Clはそれぞれ予後に関連すると報告されており、予後不良の因子とIDHとの関連が示唆された。

第7章では、各群の患者の1年後の推移を検討した。重症なIDHを呈するI群はもとより、それに準じて予後が不良であると考えられるII群、III群の患者は、昇圧のための介入が行われることが多い。また、透析中に血圧が安定していた患者でも、透析歴が長くなればIDHが出現する場合もある。そこで、各群の患者を1年後の推移によってさらに分類し、各群の各パラメータの平均値の比較及び判別分析を行った。I群、II群、III群の患者のうちIV群に移動しなかった不良継続群の患者は、IV群に移動した改善群の患者に比して無機リンの低値とdSBPmの高値が示された。そして栄養状態の悪化が介入による改善の妨げとなることが示唆された。また、透析中の血圧低下が大きい患者ほど、改善の方向に進みにくいことが示唆された。一方、予後良好なIV群から1年後にI群、II群、III群に移動した悪化群の患者は、1年後もIV群に留まった良好継続群の患者に比して、クレアチニン(Cre)が低値であった。悪化群におけるCreの低値は低い筋肉量を反映していると考えられた。

最後に、第8章においてまとめと今後の課題について述べた。本研究で示した患者分類に基づいた解析によりAlb、Cl、補正Ca、Mg、無機リン、CreとIDHとの関連が示された。患者の生活の質(QOL)を高めるために重要である栄養状態と筋肉量は、透析中の血圧変動

に影響を及ぼすことが示唆された。これらの指標を改善するための介入が透析中に IDH をおこす患者の管理に有用であると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、患者の生命予後に影響を及ぼすとされる、血液透析施行に伴う合併症の透析中低血圧 (Intradialytic hypotension: IDH) に対して、個々の患者に着目した IDH の予測という立場からではなく、多数の患者の日常の診療データ (透析記録, 患者プロフィール, 血液検査データ等) より IDH に関連する因子を探索するという新たな観点から、透析患者の透析中の血圧変動に着目して患者を分類し、その分類に関連する因子を日常の診療データを用いて分析するとともに、さらに患者分類の経年推移に影響を及ぼす因子の分析と評価まで実証的に展開している。

序章に次ぐ第 2 章では血液透析の対象となる慢性腎不全の病態, 血液透析療法の原理, 循環器と血圧について、第 3 章では透析中の血圧と IDH について、その概要が的確に述べられている。続く第 4 章では IDH の予後に対する影響と病態に関する主要な先行研究についての的確に説明されている。第 5 章では、透析開始時の収縮期血圧 (sSBP) と透析中の収縮期血圧の最低値 (minSBP) の差を dSBP とし、A 病院の透析センターの患者 83 名に関して dSBP を算出し、透析中の血圧変動には日間変動があるため、更にその平均値とばらつきをチェックし、そこから dSBP, minSBP について 1 ヶ月 (計 14 回) の平均値 (それぞれ dSBPm, minSBPm とする) を評価尺度とすることを新規に導いている。また、IDH の定義として、日本透析医学会のガイドラインでの SBP の 20 mmHg 以上の低下だけでなく、透析中の血圧最低値も予後に影響する点を考慮して、dSBP = 20 mmHg, minSBP = 110 mmHg を IDH の境界値とした点も注目に値する。

第 6 章では、dSBPm と minSBPm の組み合わせにより透析患者を 4 群に分類することを提案し、重症な IDH を示す I 群はその他の群に比してアルブミン (Alb) およびクロール (Cl) が低値、マグネシウム (Mg) および補正カルシウム (Ca) が高値であること、I 群とその他の群の判別分析では、Mg と Alb が有意な変数となり、78.3% の判別の中率が得られることが示された。第 7 章では、各群の患者を 1 年後の推移によってさらに分類し、各群の各パラメータの平均値の比較及び判別分析を通して、I 群、II 群、III 群の患者のうち IV 群に移動しなかった不良継続群の患者は、IV 群に移動した改善群の患者に比して無機リンが低値で dSBPm が高値であり、栄養状態の悪化が介入による改善の妨げとなること、一

方、予後良好なⅣ群から1年後にⅠ群、Ⅱ群、Ⅲ群に移動した悪化群の患者は、1年後もⅣ群に留まった良好継続群の患者に比してクレアチニン(Cre)が低値であり、低い筋肉量を反映しているであろうことが明らかにされた。

以上の検討結果を通して、本研究で展開された患者分類に基づくアプローチは新たな評価手法として十分有用であると判断される。IDH を起こす患者の有効な管理へと今後発展していくことが大いに期待される。

以上を総合して本審査委員会は、本論文が「博士(応用情報科学)」の学位論文に値するものと全員一致で判定した。