

博士学位論文

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

2017年3月

兵庫県立大学大学院 応用情報科学研究科

応用情報科学専攻

田 中 智 之

要約

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(strating 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dSBP_m、minSBP_m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、dSBP_mとminSBP_m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：dSBP_m ≥ 20 mmHg かつ minSBP_m < 110 mmHg、II群：dSBP_m ≥ 20 mmHg かつ minSBP_m ≥ 110 mmHg、III群：dSBP_m < 20 mmHg かつ minSBP_m < 110 mmHg、IV

群 : $dSBP_m < 20 \text{ mmHg}$ かつ $minSBP_m \geq 110 \text{ mmHg}$ 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、 $dSBP_m$ が高値、 $minSBP_m$ 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 $dSBP_m$ 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。

目次

第1章 序論.....	1
第2章 透析中低血圧に関連する基礎的事項.....	4
2.1 腎臓の働き.....	4
2.2 腎不全.....	4
2.3 代替療法としての血液透析.....	5
2.3.1 原理.....	5
2.3.2 透析膜.....	6
2.3.3 標準的な治療条件.....	8
2.4 血液透析と合併症.....	8
2.5 循環器の機能と血圧.....	8
2.5.1 心臓の構造と血液循環.....	8
2.5.2 心周期.....	9
2.5.3 スターリングの法則.....	10
2.5.4 心臓の調節.....	11
2.5.5 血圧.....	11
第3章 透析患者の血圧と透析中低血圧(IDH)について.....	13
3.1 透析患者の血圧.....	13
3.2 透析患者の血圧と予後.....	13
3.3 ガイドラインによる IDH の定義.....	15
3.4 IDH の一例.....	15
第4章 IDH に関する先行研究.....	18
4.1 IDH の発生頻度.....	18
4.2 IDH の予後に対する影響.....	19
4.3 IDH の原因.....	20
4.4 IDH の予防と治療.....	22
第5章 透析中低血圧の解析と指標の検討.....	24
5.1 A病院透析センターにおける IDH の状況.....	24
5.2 昇圧処置施行時の血圧の解析.....	24
5.2.1 目的.....	24
5.2.2 対象.....	25
5.2.3 倫理的配慮.....	25
5.2.4 方法.....	25

5.2.5	結果	26
5.3	開始時収縮期血圧と透析中最低値の差を指標にした解析	29
5.3.1	目的	29
5.3.2	方法	29
5.3.3	結果	31
5.4	dSBP の日間変動の解析	34
5.4.1	目的	34
5.4.2	方法	34
5.4.3	結果	35
5.5	考察	39
5.5.1	昇圧処置時の血圧の解析について	39
5.5.2	開始時収縮期血圧と透析中最低値の差を指標にした解析について	39
5.5.3	dSBP の日間変動の解析について	40
第6章	収縮期血圧低下幅と収縮期血圧最低値による患者分類とそれに関連する因子の解析	41
6.1	目的	41
6.2	方法	41
6.2.1	対象患者	41
6.2.2	分析対象パラメータ	42
6.2.3	IDH の患者分類と統計学的分析	43
6.3	結果	44
6.3.1	dSBP _m と各パラメータの相関分析	44
6.3.2	dSBP _m と minSBP _m による患者分類	44
6.3.3	I 群と他の群の比較	48
6.3.4	I 群における経腸栄養患者の割合	52
6.3.5	経腸栄養患者の血液検査データの検討	52
6.4	考察	54
第7章	透析中の血圧変動に基づく患者分類の経年推移に影響を及ぼす因子の分析	57
7.1	目的	57
7.2	対象と方法	57
7.3	結果	60
7.3.1	2012年8月から2013年2月にかけての分類の推移	60
7.3.2	2013年2月から2013年8月にかけての分類の推移	61
7.3.3	2012年8月から2013年8月にかけての分類の推移	62
7.3.4	不良群における不良継続群の患者の特徴分析	63

7.3.5	良好群における悪化群の特徴分析.....	67
7.3.6	不良継続群と良好継続群の判別分析.....	70
7.4	考察.....	71
7.4.1	2012年から2013年にかけての患者の所属群の推移について.....	71
7.4.2	不良群における不良継続群の患者の特徴分析について.....	71
7.4.3	良好群における悪化群の患者の特徴分析について.....	71
7.4.5	不良継続群と良好継続群の判別分析について.....	72
第8章	まとめと今後の課題.....	73
	謝辞.....	75
	参考文献.....	76
	付録1.....	i
	付録2.....	vi

第1章 序論

人体には体内で生じた不要な物質と水分を尿として排泄する機能が存在するが、その尿を生成するのが腎臓である。また、腎臓の機能には尿の生成の他に、造血に関わるホルモンの産生、酵素の代謝などがある。腎臓の機能の低下もしくは停止状態が腎不全であり、腎不全の患者は腎移植もしくは透析療法を必要とする。

2014年末時点でのわが国の慢性透析患者数は320,448人で、増加し続けている[1]。日本透析医学会統計調査に基づいた2012年時点での患者数の将来予測は、2021年に約35万人でピークを迎え、その後減少に向かうと推測されている[2]。透析療法はその方法から血液透析と腹膜透析に分かれるが、2014年時点でのわが国の腹膜透析患者の割合は3.0%と低く、血液透析患者が大多数である。腎不全の原疾患で最も多いのは糖尿病性腎症(38.1%)であり、2014年の透析導入患者の腎不全原疾患では43.5%が糖尿病性腎症であった。血液透析患者の平均年齢は67.2歳であり、透析医療は糖尿病と腎不全を合併した高齢者の医療という側面を持つといえる。透析患者の予後は不良であり、年間粗死亡率は1993年より2014年まで9%から11%の間で推移している。日本人の死亡原因の第1位は悪性腫瘍であるが、透析患者の死亡原因の第1位は心不全(26.3%)であり、脳血管障害、感染症、消化管出血の順で、悪性腫瘍は第5位である。透析患者の死亡原因として心不全と感染症が高い比率を示す傾向は1990年代より続いていると報告されているが[1]、これには腎不全による心臓機能の低下や免疫力の低下が原因であると推測されている[3]。

一方で、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[4]。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、透析液に含まれる成分による血管拡張や溶質除去による浸透圧低下などがある[5]。IDHを予防するための対策としては、長時間透析、血液透析濾過の導入などが考えられるが、わが国における透析患者数は増加する一方で、時間と医療資源が限られていることから、これらの実施は困難である。

透析従事者は、患者の血圧低下を起こさずに目標の除水量を達成するため、患者の血圧測定を行い、ときには除水速度の調整や生理食塩水の補液などの処置を行うが、患者の血圧変化の確実な予測を行うことは困難である。なぜなら、IDHの原因の同定を個々の患者について行うためには、特殊な検査装置を要する自律神経活性の評価や、患者への侵襲を伴う放射線を用いた心臓の冠動脈の狭窄の評価などが必要であり、また、透析中の血圧には前述したように様々な因子が複合的に関わるからである。

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[6-14], 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[15-18]. 具体的な取り組みの概要は以下の通りである.

IDH の定義として、日本透析医学会のガイドラインでは、収縮期血圧(systolic blood pressure : 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[19]. しかし、高血圧の患者の SBP の 20mmHg 以上の変動は頻繁にあり、症状を伴わないことも多い[20]. さらに他の論文でも IDH を持つ患者を定義するときの指標は様々である[5] [21-23]. また、透析中の血圧最低値や透析後の血圧も予後と関連すると報告されている[24][25]. これらの点を考慮し本研究では透析中の SBP の最低値にも注目し、SBP の低下幅と併せて IDH の指標とした. 透析開始時の SBP (starting SBP : sSBP)と透析中の SBP の最低値(minimum SBP: minSBP)の差を dSBP と定義した.

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で血液透析療法をしている患者とした. そして、電子カルテやそれに連携されている透析システムより透析記録、患者プロフィール、血液検査データ等を抽出した. これらの患者に対して透析中における dSBP とその最低値に基づき患者を 4 群に分類することを考案し、より重症な IDH となっている患者群の血液検査データ等を他群と比較しその特徴を検討した. さらに患者ごとに 1 年後の分類上の推移を追跡し、その経年変化に影響を及ぼす因子を分析することにより、患者の予後管理の一助することを試みた.

以降、第 2 章では血液透析の対象となる慢性腎不全の患者の病態、血液透析療法の原理および循環器と血圧について概説する. 第 3 章では血液透析患者の血圧に関する概説と IDH について述べる. 第 4 章では IDH の予後への影響、病態、そして対策に関する先行研究について述べる.

第 5 章では、まず対象病院の IDH の状況を分析する. つづいて、昇圧処置が行われたときの血圧の解析を行い、その妥当性を検討する. また、1 回の透析記録から dSBP を算出し、それと関連するパラメータを探る[6-9]. さらに、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するとともに、日間変動に関連するパラメータの解析を行う[10].

第 6 章では、透析中の dSBP について 1 ヶ月分の平均値を算出し、それと相関を示すパラメータの解析を行う. 透析中の dSBP と minSBP はそれぞれ予後に関連することが報告されていることから、それらを用いて患者を 4 群に分類することを提案し、dSBP の平均値が大きくかつ minSBP の平均値が低い群の血液検査データや基礎情報を分析する. また判別分析を用いて、各パラメータから透析中の血圧変動の予測を試みる[11-13].

第 7 章では、第 6 章で 4 群に分類した患者の 1 年後の転帰を観察し、その転帰の方向により患者をさらに分類する. 予後が不良とされる群から、良好状態に改善した群と改善しなかった群についての比較を行う. また、予後が良好とされる群について、良好状態を維

持した群と悪化した群との比較を行う。さらに、判別分析を用いて、各パラメータから群間推移の予測を試みる[14-18].

第8章では第5章から第7章までの結果のまとめの立場から、透析患者の血圧変動と他のパラメータとの関連について考察し、透析中の血圧変動の経年推移の改善と悪化について、パラメータとの関連を探るとともに、透析中の血圧変動の原因について分析する。さらに、今後の課題についても言及する。

第2章 透析中低血圧に関連する基礎的事項

本章では、透析中低血圧(Intradialytic hypotension: IDH) について述べる前に、それに関連する事項として、腎不全、血液透析、そして血圧についてその概要を述べる。

2.1 腎臓の働き

腎臓は腹腔後壁の上部に左右1対ある、ソラ豆の形をした長さ約10 cm、重さ約100 gの実質性臓器である。腎臓は体中の細胞から血液によって運ばれてきた老廃物と過剰な水分を血液から取出し、それを濃縮し、尿を産生する。腎臓の働きには、次の表2.1に示す通り、老廃物や薬物、有毒物質の排泄、体内水分量と電解質の調節、ホルモン産生などがある[26]。

2.2 腎不全

腎不全は腎臓の機能不全であり、表2.2に示すように様々な病態を示す。浮腫や尿毒症症状、貧血といった症状を伴う。腎不全には急性腎不全と慢性腎不全がある。このうち慢性腎不全は治療により腎機能が回復しない病態で、根治のためには他者の腎臓を移植する生体腎移植を行う必要があるが、我が国では生体腎移植の件数は少なく、大多数の慢性腎不全患者はその症状を緩和するための代替療法を一生涯にわたり行っている。

表 2.1 生体腎機能 [文献[26]を参考に作成]

排泄, 調節, 産生の3つの機能に分かれる。
① 排泄機能
● 体内に蓄積する尿素, クレアチニン, 尿酸などの代謝産物や体内老廃物の除去
● 水溶性薬物や肝臓で解毒された毒物の除去
② 調節機能
● 尿排泄による体内水分量の調節
● 電解質の血清レベルの調節
③ 産生機能
● エリスロポエチン(骨髄に作用して, 赤血球の産生を促す)
● 活性型ビタミンD(食物摂取後, 皮膚の脂肪組織で作られたビタミンDは肝臓と腎臓で水酸化され, 活性型となる。この活性型ビタミンDは腸管に作用してCa吸収を促進する。高Caの状態では不活性化型の割合が多くなりCa吸収作用は減弱する。)
● レニン(アンジオテンシンを介して, 末梢血管を収縮して昇圧作用をもたらす。一方で, 副腎皮質に作用し, アルドステロンの分泌を促進する。これによりNaと水分の体内貯留傾向が高まり, 体液量と循環血液量が増加する。)

表 2.2 腎不全の病態 [文献[26]を参考に作成]

① 排泄機能障害. 以下にその対象物質と症状を示す.
A 体内代謝産物, 老廃物: 尿素クレアチニン, 尿酸などの代謝産物や老廃物は体内に蓄積し血清レベルが上昇する.
B 薬物: 薬物も排泄されにくくなるため, 投与量, 投与法に注意を要する.
② 調節機能障害. 以下にその対象物質と症状を示す.
A 水分: 尿排泄量の低下により, 体重は増加する.
B 電解質: Ca, HCO ₃ ⁻ を除き, おおむね蓄積し, しばしば高K血症, 高P血症などに陥る. I: Ca: ビタミンDの不活性化により低いCa血症となり, しばしば骨病変を引き起こす. II: HCO ₃ ⁻ : 体内で産生された不揮発性の酸は, 通常腎臓から産生されるHCO ₃ ⁻ によって是正されるが, 腎機能低下に伴いHCO ₃ ⁻ の産生能も低下し, 酸(H ⁺)が体内に蓄積した代謝性アシドーシスの病態に陥る.
C 栄養
I: 糖: 末梢組織のインスリン抵抗性が上がり, 糖尿病様のパターンを示す. II: 脂質: しばしば高脂血症(HDL低下, 中性脂肪上昇)を呈する. III: タンパク質: 異常アミノ酸パターンを示す.
③ 産生分泌機能障害. 以下にその対象物質と症状を示す.
A エリスロポエチン: 分泌能低下により赤血球産生能低下, 貧血に結びつく(腎性貧血).
B 活性型ビタミンD: 不活性傾向が強くなり, しばしば低Ca血症となる.
C レニン: 亢進して高血圧に傾く, レニン依存性高血圧(腎性高血圧)と呼ばれる.

2.3 代替療法としての血液透析

腎不全に対する代替療法には透析療法があり, 透析療法には患者の腹膜を利用して, 老廃物や水分の排出を行う腹膜透析と, 人工透析膜を用いて老廃物や水分の排泄を行う血液透析がある. 血液透析は血液を体外へ大量に取出し, 中空糸膜を約1万本束ねた透析器(ダイヤライザ)の中へ通し, 体内へまた戻す治療法である. 透析器では血液と透析液が中空糸膜を介して接触し, 拡散の原理により老廃物の除去と電解質の補正を行い, また濾過の原理により血液中から水分を除去する. 我が国では2014年12月31日時点で約32万人が透析療法を受けており, その内約31万人が血液透析を受けている[27]. 血液透析を受けている慢性透析患者は依然として増加し続けているが, 増加率は減少している.

2.3.1 原理

血液透析に用いられている物理的原理は拡散(diffusion)と限外濾過(ultrafiltration)の2つであり, 生体腎が利用している原理である拡散, 吸収, 分泌とは大きく異なる[26].

A 拡散

溶質濃度が溶液中で不均一な状態にあるとき、溶質は高濃度の部分から低濃度の部分へ、溶媒である水は低濃度の部分から高濃度の部分へ、溶質濃度が均一になるまで自発的に移動する。前者を拡散、後者を浸透(osmosis)という。両者の推進力(driving force)は溶質の濃度差である。今図 2.1 の左図①のような組成の異なる 2 つの溶液の隔壁を図 2.1 の②のような細孔をもつ膜に置き換えたとすると、細孔より小さいすべての溶質は速度に違いはあるものの、溶質濃度が同じになるまで移動し続ける。一方、溶媒である水は膜不透過溶質が存在しない場合、浸透流は相殺されて見かけ上変化はないことになる。もし、細孔より大きい血漿タンパクなどの不透過溶質が存在すると、その溶質側へ溶媒による浸透流が発生し液面を上昇させ、ある高さで停止する。この時の静水位圧を浸透圧(osmotic pressure)という。細孔より小さい溶質の拡散速度は溶質の分子量が小さいほど速い。

B 限外濾過

図 2.1 の②の状態です溶液 A を押す（陽圧）か、溶液 B を引っ張る（陰圧）と溶液 A の一部が膜を透過し、溶液 B へ移動する（図 2.1 の③）。この現象を濾過(filtration)といい、半透膜を利用する濾過を限外濾過(ultrafiltration)という。

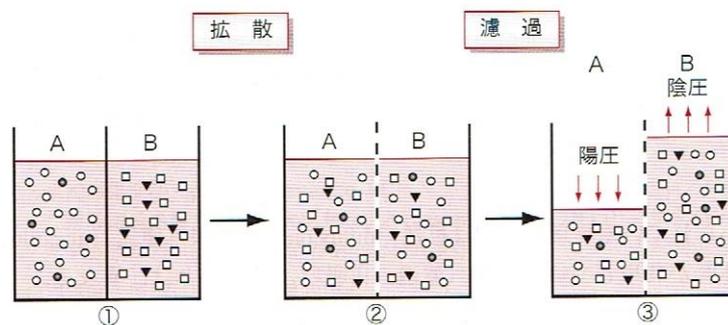


図 2.1 拡散と濾過の原理

[(社)日本生体医工学会 ME 技術教育委員会監修, ME の基礎知識と安全管理 改訂第 5 版, 南江堂, 2008, p.246 より引用][26]

2.3.2 透析膜

血液透析では透析膜の片側に患者血液を、反対側に電解質溶液である透析液を流し、拡散と限外濾過によって分離と物質交換が行われるが、図 2.2 に透析膜に要求される分離と

物質交換を示す。

- ① 患者血液中の赤血球(RBC)などの有形成分や大部分の血漿タンパクなどは、透析液側へ漏れ出させない。
- ② 透析液は滅菌されていないので、菌やその酸性毒素であるエンドトキシンの混入の恐れがあるが、患者血液中に侵入させてはならない。
- ③ 患者にとって欠乏傾向にあり、代謝性アシドーシスの原因となる HCO_3^- は透析液側から患者血液側へ必要量補給する。
- ④ 他の電解質は患者血清濃度を適正レベルにするために適度に交通させる。
- ⑤ 代謝産物を始め体内不要物質はできるだけ透析液側に移行させ除去する。

この不要物質としては、小分子から大分子まで多岐にわたるが、長期透析患者にしばしば合併する透析アミロイドーシスの原因タンパクの1つとして、 β_2 -ミクログロブリン(分子量 11,800)が同定されて以来、小分子たんぱく質領域も除去対象物質が存在すると考えられている。このうち①~②については透過できない程度の細孔をもうけ、③~⑤については目的を遂行せしめる組成を有する透析液を作成、供給すればよいことになる。透析液には高度に生成された水に Na, K, Ca, Mg, Cl, HCO_3^- 、およびブドウ糖が含まれている。透析膜の孔径は大きいほど膜透過性は高くなるが、患者にとっては有用なアルブミン分画まで透過しやすくなるため、適正なアルブミン漏出量との兼ね合いで決定される。透析膜のようにある溶質成分は透過させ、別のある溶質成分は阻止するようなふるい分け機能を持つ膜を、半透膜(semi-permeable membrane)という。透析膜に要求される条件は①高い溶質透過性、②高い透水性、③溶質透過性と透水性の適度なバランス、④高い機械的強度、⑤可滅菌性、⑥良好な生体適合性である。

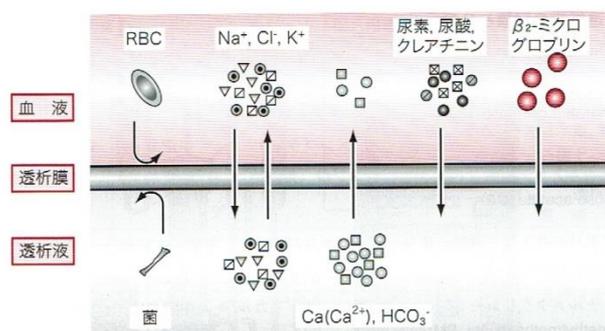


図 2.2 血液透析に求められる物質交換と分離

[(社)日本生体医工学会 ME 技術教育委員会監修, ME の基礎知識と安全管理 改訂第 5 版, 南江堂, 2008, p.247 より引用][26]

2.3.3 標準的な治療条件

維持的に血液透析を受ける患者の治療条件は、通常、週3回、1回4時間であり、透析時間、回数、ダイライザの種類、血流量などの条件は各々の患者状態や臨床検査データにより医師によって決定される。また過剰水分の除去量を決定するうえでドライウェイトが各患者につき決定される。

ドライウェイト(Dry weight : DW) とは「体液量が適正で、透析中に過度の血圧低下を生ずることなく、かつ長期的にも心血管系への負担が少ない体重」と定義され、体液量を反映する[19]。患者の体液量を正確に測定することは困難なため、心臓と胸郭の比(Cardio-Thoratic Rate: CTR) や血圧を目安に設定されるが、これが過度に低ければ、IDHの原因となる。

2.4 血液透析と合併症

透析患者の予後は不良である。また、日本人の死亡原因の第1位は悪性腫瘍であるが、透析患者の死亡原因の第1位は心不全(26.3%)である。これは腎不全が心臓機能の低下や免疫力の低下の原因となっていることが推測されている[3]。また、慢性腎不全の合併症としては貧血、高血圧、掻痒、動脈硬化、異所性石灰化などがあり、そのうち、貧血、高血圧、動脈硬化、異所性石灰化は心臓機能に悪影響を及ぼす。一方で、血液透析施行に伴う合併症として掻痒、筋痙攣、不整脈、感染症、IDHがあり、そのうちIDHはもっとも多い合併症であり、心臓機能に悪影響を及ぼす[4]。

2.5 循環器の機能と血圧

血圧は心臓と脈管系の機能を測定する指標の一つであるが、ここで、心臓と脈管系について述べる。

2.5.1 心臓の構造と血液循環

心臓は胸腔の左寄りに位置し、左右を肺に挟まれ、重量は250g前後である。図2.3に示すように心臓は左右の心房と心室、これらに連結する大静脈、肺動脈、肺静脈および大動脈からなり、血液の逆流を防ぐために三尖弁、肺動脈弁、僧房弁、および大動脈弁が備わっている。心筋組織への酸素などの供給は冠動脈によって行われる。三尖弁と僧房弁は心室の高い圧力で反転しないように腱索によって乳頭筋につなぎ止められている。動脈弁(大動脈弁と肺動脈弁)は3個のポケット状の半月弁からなる。左心室と心室中隔の壁(心筋)

は高い圧力で血液を拍出するために右心室に比べて約3倍厚く作られている。

左心室から出た血液は動脈、細動脈、毛細血管を通り末梢の組織に送られ、酸素や栄養物を供給する。末梢組織で発生した炭酸ガスなどの代謝産物は、毛細血管から吸収され、静脈、大静脈を経て右心房に戻る（体循環）。右心房に帰還した血液は右心室、肺動脈を通り、肺に送られ、そこでガス交換を行った後に、肺静脈を経て左心房に戻る（肺循環）。これらの血管系に加えて、組織の老廃物を回収するリンパ系があり、合わせて脈管系と呼ぶ[26]。

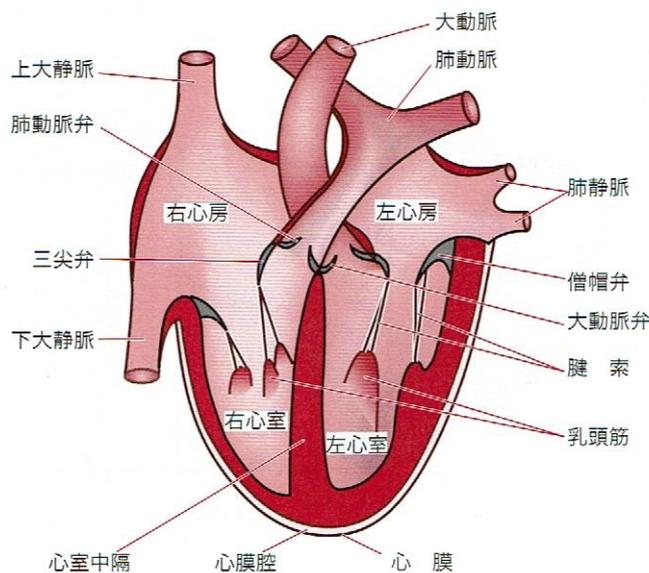


図 2.3 心臓の構造と大血管

[(社)日本生体医工学会 ME 技術教育委員会監修, ME の基礎知識と安全管理 改訂第5版, 南江堂, 2008, p.27 より引用][26]

2.5.2 心周期

図 2.4 で説明する。心電図の QRS 波に続いて心室筋が収縮すると心室内圧は上昇し、心室内圧が心房内圧を超えると房室弁が閉じられる。4 つの弁が閉じたまま収縮すると、さらに心室内圧が高まり、動脈弁が開いて心室内の血液は動脈側に駆出される。この時期を収縮期という(収縮期は等容性収縮期と駆出期からなる)。やがて、心室筋の弛緩が始まり、心室内圧が大動脈圧や肺動脈圧よりも低くなると動脈弁は閉鎖する。弁が閉じたまま弛緩すると、心室内圧はさらに下がり心房圧以下になると房室弁が開き、心房に貯まっていた血液が一気に心室に流入するが心室容積増大とともにその流れは緩徐になる。そして、心房が収縮し、開いている房室弁を通して心房内の残りの血液が心室に流入する。心室が充

満する時期を拡張期という（拡張期は等容性拡張期，急速流入期，緩徐流入期および心房収縮期からなる）．心臓の収縮と拡張（弛緩）の1回の経過を心周期と呼ぶ．冠動脈への血液の供給は主に拡張期に行われる．

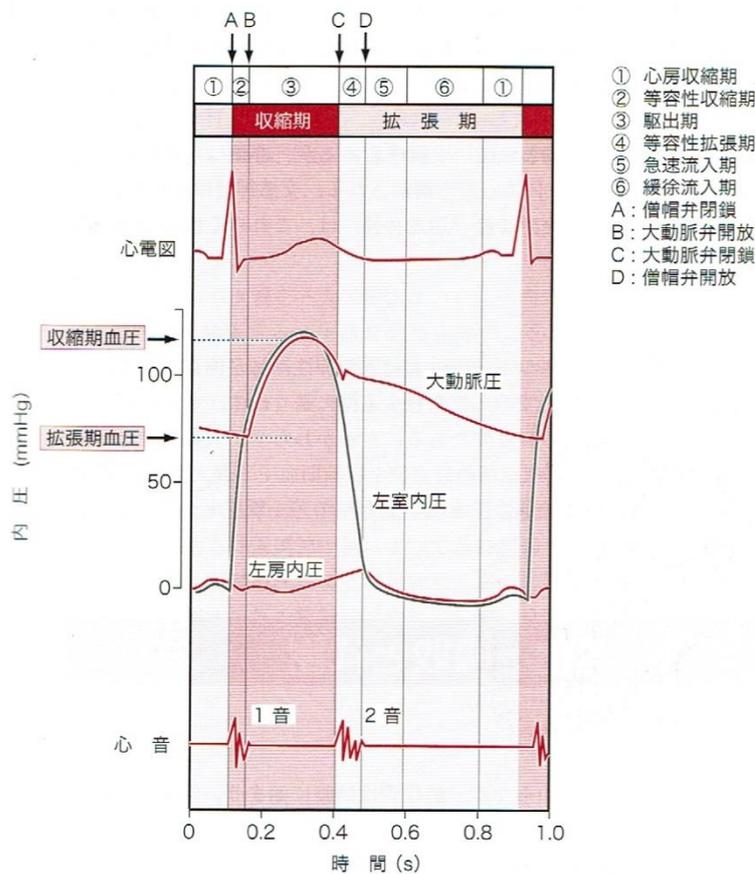


図 2.4 心臓活動に伴う心電図，心内圧の変化

[(社)日本生体医工学会 ME 技術教育委員会監修，ME の基礎知識と安全管理 改訂第 5 版，南江堂，2008，p.29 より引用][26]

2.5.3 スターリングの法則

右心房に戻ってくる血液量すなわち静脈還流量が増加すると，右心房圧が増加すると同時に拡張期の心室容積が増大する．そして心筋繊維が引き伸ばされて心筋の収縮力は増し，心拍出量も増大する，これにより，余分に還流して増加した血液は大動脈からより多く駆出され，心室内には一定量以上の血液は残らないように調節される．拡張期の心室容積が大きいほど心拍出量も増加する．この性質をスターリングの法則という．

2.5.4 心臓の調節

スターリングの法則は心臓そのものに備わっている機構であるが、心臓の機能は自律神経（交感神経と副交感神経）と液性因子（ホルモンなど）によっても調節される。交感神経は心拍数を上昇させ、心収縮力を強めて、心機能を促進する。副交感神経（迷走神経）は心拍数と心収縮力を低下させ、心機能を抑制する。

2.5.5 血圧

A 収縮期血圧と拡張期血圧

収縮期に心臓から拍出された血液（のエネルギー）は大動脈の弾性繊維が伸びることによって貯えられ、拡張期には弾性繊維が受動的に縮んで貯えた血液を末梢に送り出す。これによって左室内圧は図 2.4 に示されるように矩形波状の断続波であるにもかかわらず、大動脈では平滑化されて連続的な脈流となる。血圧波形において、収縮期の最高値を収縮期血圧(systolic blood pressure : SBP)、拡張期の最低値を拡張期血圧(diastolic blood pressure : DBP)と呼ぶ、SBP と DBP の差を脈圧という。1 心周期の血圧の時間的平均を平均血圧という。

平均血圧は式 1 によって表される。

$$\text{血圧} = \text{心拍出量} \times \text{末梢血管抵抗} \quad (1)$$

心拍出量は心臓に流入する血液量（静脈還流量）と心臓の拍出力により規定されており、心臓弁の異常があると心拍出量は減少する。末梢血管抵抗は自律神経や液性因子（ホルモン）により調節されている。

B 血圧の測定

圧トランスデューサを接続したカニューレを直接血管に挿入すれば、動脈系のいろいろな部位で血圧を測定することが可能であるが、一般的には上腕で間接的に測定される（聴診法、オシメトリック法など）。

C 血液の分布とその調節

正常成人の全血液量は約 5 L であるが、血液はすべての部位に均等に分布しているわけ

ではない。心臓と肺はそれぞれ、約 600 ml の血液を含み、動脈系には 500 ml、毛細血管系には 250 ml が含まれているが、残りの血液(3-3.5l)は静脈に存在する。このように静脈系は血液の貯留場所として働いており、それゆえ容量血管と呼ばれている。静脈の血液量は自律神経により支配される静脈平滑筋の収縮状態によって調節される。運動時心拍出量が増加すると静脈の緊張が亢進し、それによって静脈に貯留していた血液は運動している組織に分配するために移動させられる。また、多量出血などにより血液が欠乏すると、心臓や脳に必要な血液量を確保するため、骨格筋や内臓の静脈血液が心臓に還流する。

第3章 透析患者の血圧と透析中低血圧(IDH)について

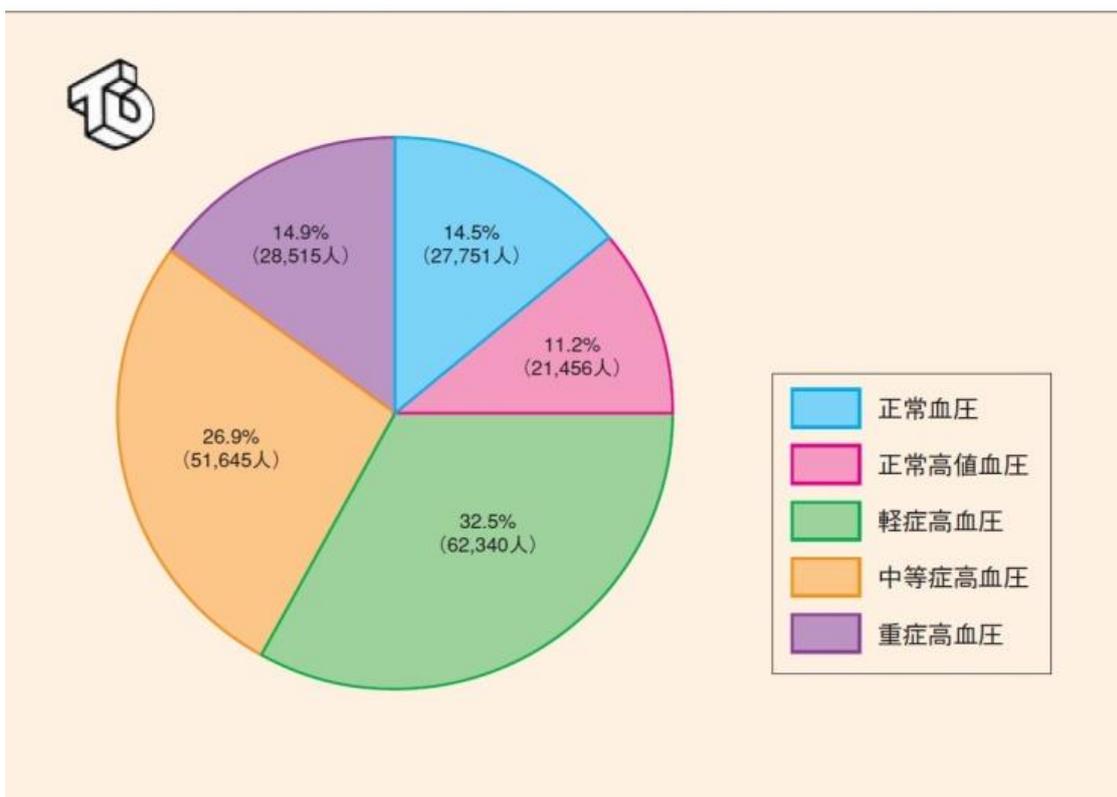
本章では透析患者の血圧の特徴と IDH について概要を述べる。

3.1 透析患者の血圧

透析患者は非透析患者と異なり、様々な血圧異常の病態が存在する。高血圧のほか、常時低血圧、IDH、起立低血圧がある。日本透析医学会統計調査委員会[28]の2005年度の調査で、血液透析患者の透析開始時の血圧、脈拍の分布が報告されている。透析開始時 SBP でもっとも多い分布は 140-160 mmHg の範囲であり、全体の 32.7% を占める。拡張期血圧では、60-100 mmHg の範囲が全体の 86.5% を占める。なお、脈拍では 60-90 回/min が全体の 82.0% を占めている。日本高血圧学会発行の高血圧治療ガイドラインによる血圧値の分類に準拠して分類された結果、図 3.1 で示すように SBP130 mmHg 未満かつ DBP85 mmHg 未満の正常血圧は全体の 14.5% を占め、全体の 6.8% が至適血圧のレベルにある。一方、SBP180 mmHg 以上または DBP110 mmHg 以上の重症高血圧は 14.9% を占める。全体の 52.4% は SBP が 140 mmHg 以上かつ DBP が 90 mmHg 未満の収縮期高血圧である。

3.2 透析患者の血圧と予後

日本透析医学会統計調査委員会[20]の統計調査における透析前後の血圧の生命予後に及ぼす影響を見ると、図 3.2 に示すように SBP140-160 mmHg を基準とした 1 年生存率は透析前の SBP が基準値以下では有意にリスクが高く、100 mmHg 未満の常時低血圧ではリスクは約 2.5 倍に達する。また透析後の SBP が 180 mmHg 以上になると有意にリスクが高くなる。また透析後の SBP が 120 mmHg 未満となると有意にリスクが高くなる。また、井関ら[29]は沖縄県の 1243 名の透析患者を対象に行った研究で、低い DBP の患者は死亡率が高いことを報告している。Zager ら[24]は透析後の SBP が 180 mmHg 以上もしくは 110 mmHg 未満の患者は有意に死亡リスクがあがると報告している。



分類	透析前収縮期血圧		透析前拡張期血圧		患者数	(%)
至適血圧	<120	かつ	<80		13,129	(6.8)
正常血圧	<130	かつ	<85		27,751	(14.5)
正常高値血圧	130 ~ 139	または	85 ~ 89		21,456	(11.2)
軽症高血圧	140 ~ 159	または	90 ~ 99		62,340	(32.5)
中等症高血圧	160 ~ 179	または	100 ~ 109		51,645	(26.9)
重症高血圧	≥180	または	≥110		28,515	(14.9)
収縮期高血圧	≥140	かつ	<90		100,362	(52.4)

図 3.1 透析患者における透析前血圧の高血圧学会基準による分類

[日本透析医学会統計調査委員会, 我が国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在), 日本透析医学会雑誌, 2007, Vol.40, p.29より引用][28]

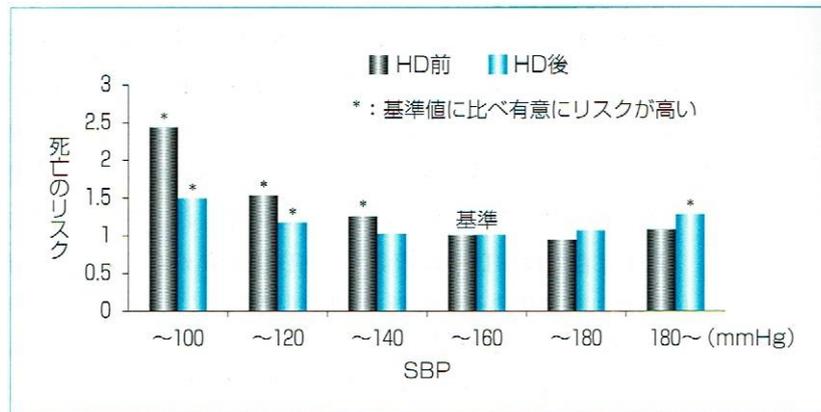


図 3.2 透析前後の臥位 SBP が 1 年生存に及ぼすリスク

[椿原美治, 低血圧, 浅野泰監修, 透析療法における心血管系合併症と対策 改訂第 2 版, 日本メディカルセンター, 2008, p.222 より引用][30]

3.3 ガイドラインによる IDH の定義

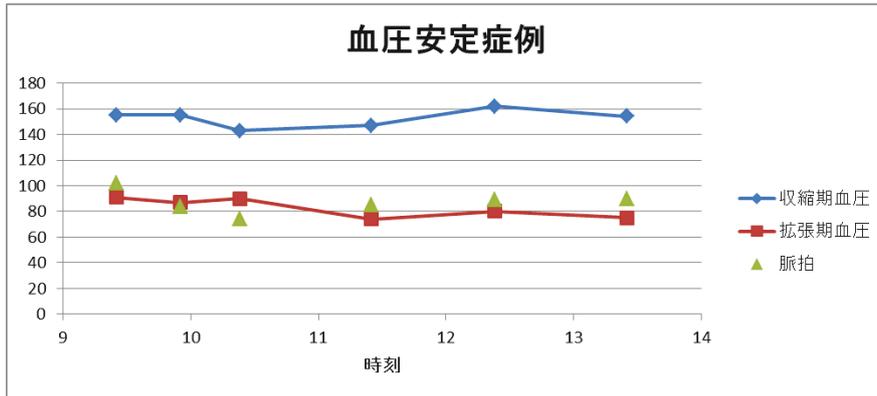
K/DOQI ガイドライン[31]では, 透析中の急激な血圧低下とは, 透析中に SBP が 20 mmHg 以上あるいは症状を伴って平均血圧が 10 mmHg 以上低下する場合と定義しているが, その根拠は明らかでない. 透析中の急激な血圧低下時には臓器・組織灌流が急激に低下し, 特に, 冠血流や脳血流の減少は致命的で危険な合併症である. わが国では, Shoji ら[25]の 1,000 例以上を対象とした観察研究でも, 透析中の急激な血圧低下 (SBP30 mmHg 以上)や透析終了後の起立性低血圧は予後不良と相関していることが報告されている. また, 透析中に説明困難な急激な血圧低下が生じた場合は, 心筋梗塞など急性冠症候群を鑑別する必要がある.

日本透析医学会[19]では IDH について「透析低血圧とは, K/DOQI ガイドラインと同様に, 透析中に血圧が SBP として 20 mmHg 以上, あるいは症状を伴って平均血圧が 10 mmHg 以上, 急激に低下した場合と定義している. このような血圧変動が頻繁に生じると DW をめざした除水が困難になるので, 透析低血圧例では, その発症原因を検索することが重要になり, 低アルブミン血症, 栄養障害, 貧血に対する治療は基本的な事項である. また, 心機能低下は重大な要因の一つで, 心臓超音波検査など非侵襲的な検査による評価, 循環器医へのコンサルテーションを勧めるべきである。」としている.

3.4 IDH の一例

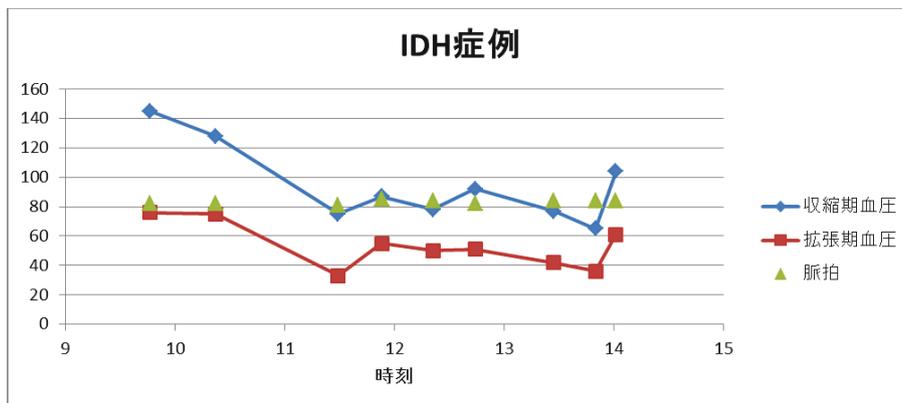
透析患者は透析開始前に体重を測定し, DW からの増加量から除水量が設定される. 血

圧は主にオシメトリック法で上腕動脈の血圧が測定される。透析開始前と透析開始時、透析終了時に血圧測定が行われる。透析中血圧が安定している患者は1時間毎に1回の血圧測定が行われるが、透析中に血圧が低下しやすい患者はその測定頻度が増加する。透析中に血圧低下した患者は昇圧のための処置が行われる。昇圧のための処置としては、下肢挙上、生理食塩水の注入、除水速度の下方修正、除水停止などがある。図 3.3 に透析中に血圧が安定している患者の透析記録の例を紹介する。この患者は透析中の血圧測定回数も少ない。図 3.4 に IDH の患者の透析記録の例を紹介する。この患者では透析中に血圧が低下しており、看護師もしくは臨床工学技士により昇圧のための処置が行われている。血圧測定回数も多い。



9:25	透析開始
13:25	透析終了

図 3.3 透析記録の一例（血圧安定症例）



9:46	透析開始
11:29	血圧低下の為下肢挙上する
12:21	血圧低下の為UFR=1.0L/hrに変更する
13:50	血圧低下のため生理食塩水100ml補液する
14:01	透析終了

図 3.4 透析記録の一例（IDH 症例）

第4章 IDHに関する先行研究

本章では IDH に関して、その頻度や病態に関する先行研究について述べる。

4.1 IDH の発生頻度

ガイドラインに基づいて IDH を定義し、その発生頻度を調査した報告はこれまでされていないが、日本透析医学会の統計調査委員会[20]が 2001 年末に行った統計調査では透析中の血圧変動を図 4.1 のように①安定、②低下・回復、③大低下・小回復、④低下・未回復の 4 種類に定義し、その分布を調査している。その結果、図 4.2 に示すように導入原疾患が糖尿病の場合は①安定患者が 18.5%で②、③、④の患者が合わせて 81.5%であり、導入原疾患が非糖尿病の場合は①安定患者が 25.6%で②、③、④の患者が合わせて 74.4%であったと報告している。すなわち、糖尿病患者では 81.5%が透析終了時まで開始時の 0.9 未満まで低下しており、非糖尿病患者では 74.4%が透析終了時まで開始時の 0.9 未満まで低下している。糖尿病患者ではより IDH の頻度が高いことが示唆されている。

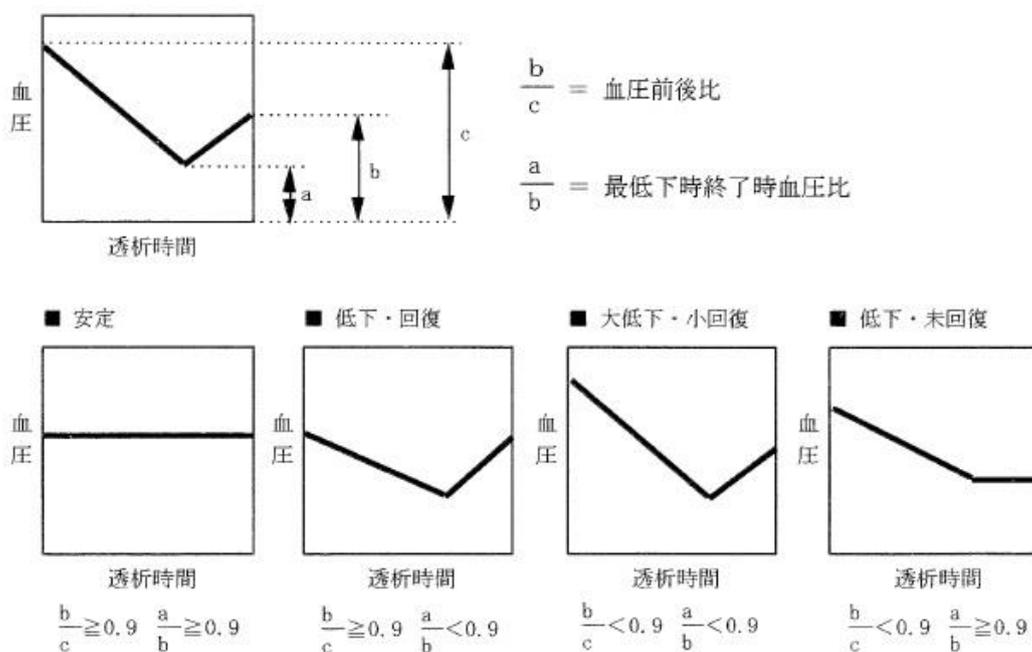


図 4.1 血圧変動パターンの各カテゴリーの概念図

[日本透析医学会統計調査委員会, 我が国の慢性透析療法の現況(2001年12月31日現在), 日本透析医学会雑誌誌, 2003, Vol. 36, p.3 より引用][20]

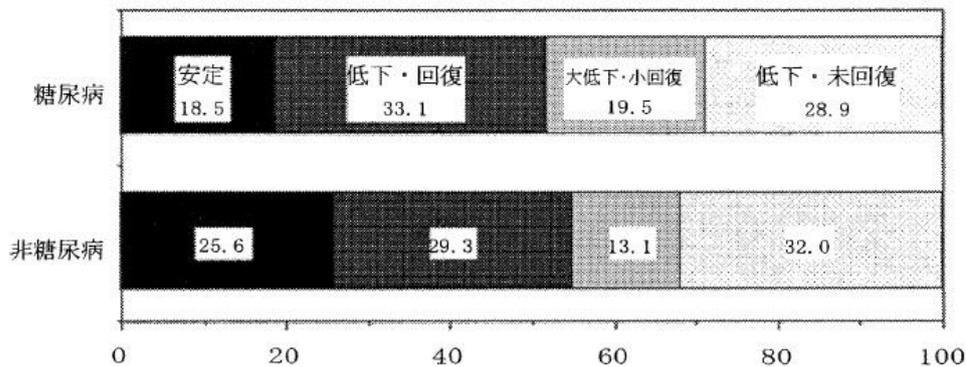


図 4.2 導入原疾患と血圧変動パターン

血液透析患者の最低時終了時血圧比（収縮期）と SBP 前後比から集計

[日本透析医学会統計調査委員会, 我が国の慢性透析療法の現況(2001年12月31日現在), 日本透析医学会雑誌, 2003, Vol.36, p.22 より引用][20]

4.2 IDH の予後に対する影響

Shoji ら[25]は, 週 3 回の維持透析を受ける 1200 例以上の通院透析患者を対象に, 透析前後の血圧が 2 年後の生命予後に及ぼす影響を検討した. その結果, ①生存者に比し死亡患者では透析中の SBP が有意に低く, DBP も低値であること, ②図 4.3 に示すように透析前の血圧に関わらず透析中の血圧降下が高い患者の死亡率は高いこと, ③透析中の SBP 最低値が 120 mmHg 未満, また透析中の DBP 最低値が 60 mmHg 未満になると有意に死亡リスクが高くなることを報告している.

また, Stefansson ら[32]は透析中の SBP の 20 mmHg 以上の低下があり, なおかつ除水調整などの処置が 90 日間に 1 回以上されている患者は有意に予後が悪く, また心血管イベントの発生の確率も有意に高いことを報告している. Flythe ら[33]は透析中の SBP が 90 mmHg 未満になると有意に死亡リスクが高くなることを報告している.

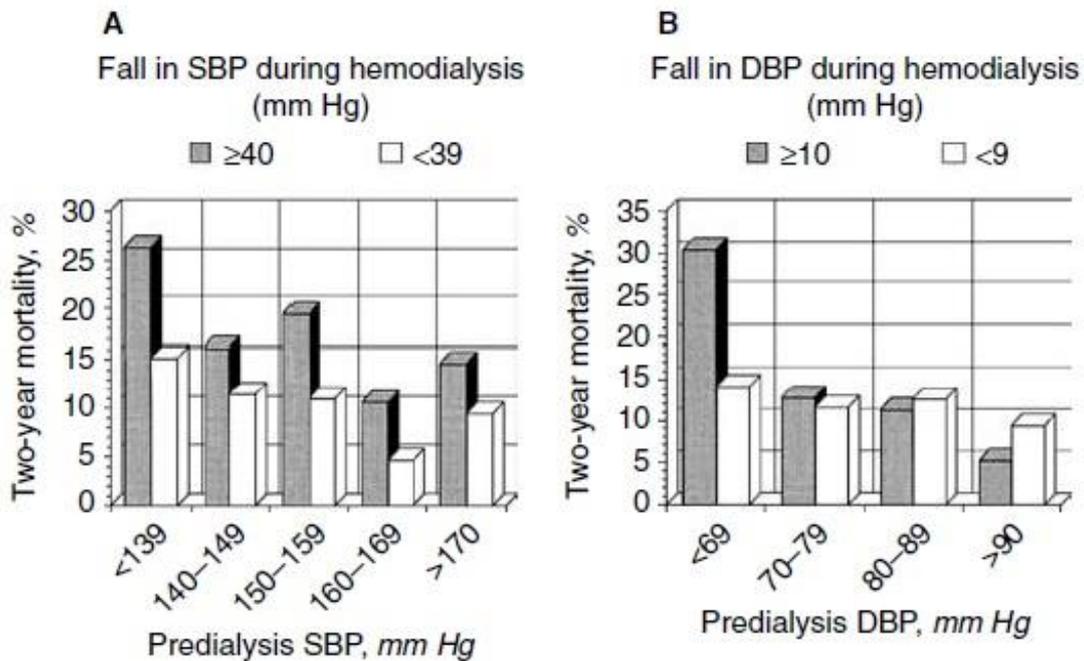


図 4.3 透析中の血圧降下が大きい群と小さい群の2年死亡率の比較

グラフの上に血圧降下幅のカットオフ値を示す. A: SBP B: DBP

[Shoji et al, Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis in hemodialysis patients. Kidney Int, 2004, Vol.66, pp.1212-1220 より引用][25]

4.3 IDH の原因

透析療法の施行方法そのものにも IDH の原因がある。図 4.4 に示すようにダイアライザを介して血液中の尿毒症物質と水分が除去されると間質から血液中へ尿毒症物質と水分が移動し、さらに細胞から間質へ尿毒症物質と水分が移動する。飲水により摂取した水分の大部分は血液と間質に蓄積されるが、その水分の比率は間質が高いと木村[34]は報告している。血液透析は間質からではなく、ダイアライザに入った血液中から水分を除去するため、血液量は減少するが、体内へ戻された血液は末梢循環系において、間質からの水分の補充(Plasma refilling)が行われるため、血液量は回復すると Metrics[35]は報告している。一般的な血液透析は1週間に3回、一回4時間行われるが、短時間に血液から大量の水分除去を行うため、血液量は減少しやすく、その結果として心臓から拍出される血液量が減少し血圧が下がる。また富野[36]はダイアライザや透析液と血液が接触することにより、補体、凝固線溶系の活性化が起こり、血管拡張物質が分泌され血圧低下が起こることもあると述べている。

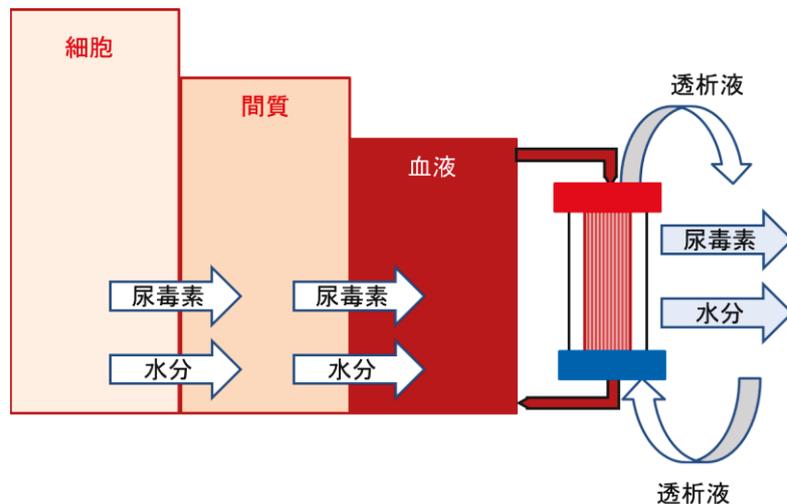


図 4.4 plasma refilling の模式図

[<http://www.slideshare.net/ringer21/section-2-theory-critline-iii-tqa> より改変][34]

Shoji ら[25]は低アルブミン血症と IDH の関連を報告している。アルブミンの低値は、血液の膠質浸透圧の低値を意味しており、このため透析による除水に対して Plasma refilling が進まず、循環血液量の低下を招くと考えられている。

生体には血液量の減少に対して、血圧を保つ機構が存在する。血圧は心拍出量と末梢血管抵抗の積であるが、自律神経は血液量の減少に際して、末梢血管の抵抗を増大させる。これは内臓、皮膚、筋肉、腎臓などの血管を収縮させることで血液流入が少なくなり、その分、心臓（冠動脈）や脳に血液を流れやすくする機構である。Daugirdas[37]は透析患者における血圧調節について次のように解説している。図 4.5 の A で示すように末梢抵抗血管が弛緩すれば容量血管床内に血液が鬱滞して静脈還流量が減少する。また図 4.5 の B で示すように抵抗血管が収縮すれば容量血管床（皮膚、腹部臓器など）への血液流入が少なくなり、容量血管内圧も低下し、plasma refilling も加わり、静脈還流量が増加する。これは DeJaeger-Krogh 現象として知られている。自律神経障害ではこのような代償機構が作動せず、山本ら[21]は IDH をおこす患者には自律神経障害があることを報告している。

Converse[23]らは左室内血流量の極端な減少が、左室後下壁にある mechanoreceptor を刺激して突然の交感神経の抑制が生じ、血管の拡張、心拍数の低下を生じることを報告している。Shinzato ら[38]は透析中の除水による腹部臓器血流の低下が、アデノシンの産生を誘導することを報告している。アデノシンは小動脈の拡張を促し、静脈血が静脈に鬱滞した結果として右室に変える血液が減少し、心拍出量が減少すると指摘している。また、ノルエピネフリンは副腎と神経の終末からでるホルモンで交感神経に働きかけ心拍数を増加させる作用を持つが、アデノシンはこのノルエピネフリンの分泌を抑制することでまた血圧

を下げると指摘している。Assimon ら[5]は図 4.6 に示すように IDH の透析に関連する原因として①ナトリウム濃度の低下②カルシウム濃度の低下③溶質除去による浸透圧低下④透析液の液温による血管拡張⑤酢酸透析液による血管拡張があり、患者に関連する要因として①降圧薬の服用②自律神経障害③透析中の食事摂取があり、循環器に関連する要因として①心血管障害②心嚢液貯留③末梢循環不全があり、体液量に関連する要因として①過度な除水速度②低すぎるドライウェイトがあり、患者状態に関連する要因として①貧血②低酸素血症③感染症があり、これらが循環血液量の減少に伴う心拍出量の減少を引き起こすとしている。

4.4 IDH の予防と治療

IDH の予防と治療法を表 4.1 に示す。低血圧を呈する合併症の治療（心不全，甲状腺，副腎機能低下など）の他に，透析不足の是正（透析量の評価），体重増加の抑制，貧血の改善，血液透析濾過，長時間透析，低温透析が予防として行うものであり，昇圧薬の使用，酸素投与が治療として行うものである。このうち血液透析濾過は近年 IDH の予防効果が報告されているが，専用の装置を必要とする[39-41]。

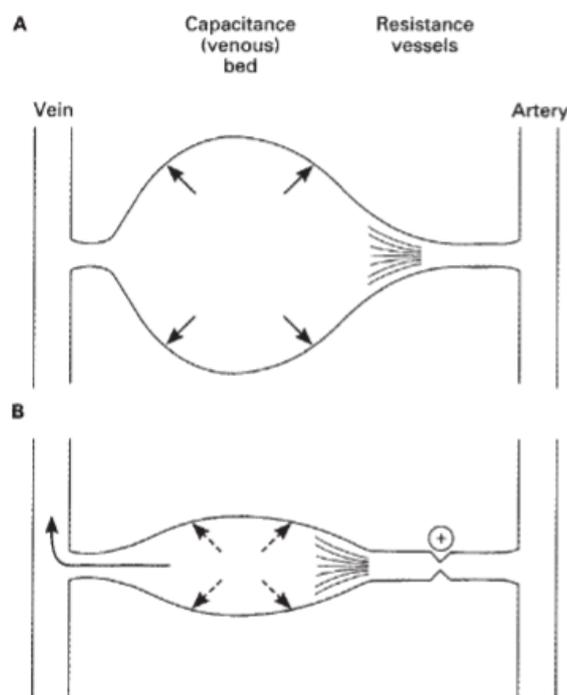


図 4.5 DeJaeger-Krogh 現象

[Daugirdas JT, Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int*, 1991, Vol.31, p.234, より引用][36]

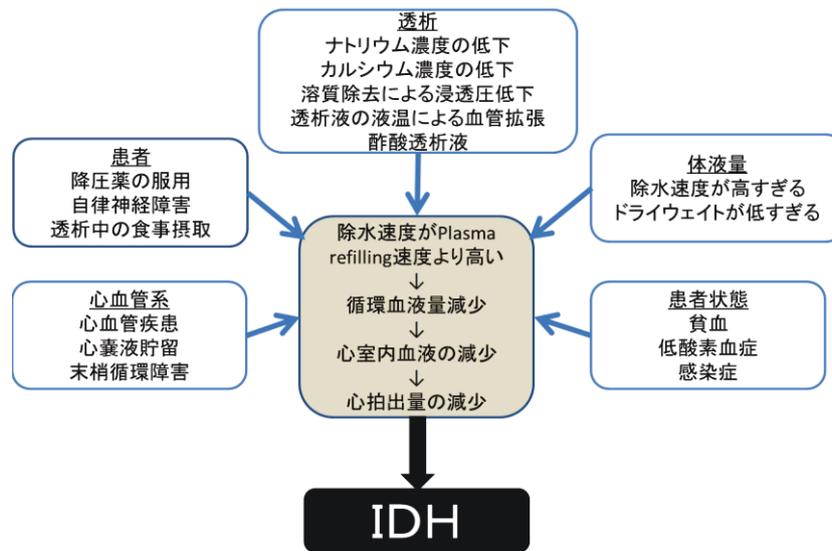


図 4.6 IDH の原因と病理

[Assimon et al, Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows and all that lies between, Am J Nephrol, 2015, Vol.42, p.341 より改編][5]

表 4.1 IDH の予防と治療法 [椿原らによる文献[30]を参考に作成]

1. 低血圧を呈する合併症の治療(心不全、甲状腺、副腎機能低下など)
2. 透析不足の是正(透析量の評価)
3. 体液バランスの保持
 - 体重増加の抑制
 - ドライウェイトの再設定
 - 等張補液(生理食塩水など)
 - 高張補液(10%NaCl, 50%ブドウ糖液など)
 - アルブミン製剤
 - 貧血の改善(造血薬、輸血など)
4. アンドーシスの改善
5. 交感神経刺激
 - 低温透析
 - 昇圧薬の使用
6. 降圧薬の選択や服用法の検討
7. 透析、除水法の検討
 - 血液透析濾過
 - 長時間透析
8. 酸素投与

第5章 透析中低血圧の解析と指標の検討

本章では IDH の解析を進めるにあたり、筆者の属する 300 床の療養型病院（以降 A 病院とする）透析センターにおける透析記録から、IDH の発生状況を確認し、IDH 発生時の各種パラメータ間の関係を解析するとともに、併せて IDH ならびに患者の血圧変動の指標としてどのようなものを用いるのが適当であるかを検討する[6-10]

5.1 A病院透析センターにおける IDH の状況

IDH は、気分不良、倦怠感、嘔気、意識消失といった症状を伴うことがあるため、血圧低下時に看護師や臨床工学技士（以下、スタッフと称する）が昇圧処置を行ったのち、血圧が上昇しない、あるいは症状が改善しない場合は、透析終了予定時間になる前に透析を中止する場合がある。本研究を開始した 2011 年 10 月の A 病院透析センターの患者数 104 名に対し透析件数は 1362 件であったが、そのうち IDH に伴う透析中止は 31 件（2%）あり、患者数は 104 名のうち 22 名(21%)であった。

5.2 昇圧処置施行時の血圧の解析

5.2.1 目的

透析室のスタッフは透析中の患者をモニタリングし、患者の血圧がある程度下がったときには IDH が発生したと判断し、昇圧のための処置を行う。処置には下肢挙上、生理食塩水の注入、除水速度の変更、昇圧薬の使用などがある。患者の血圧がどのようなになったときに処置を行うかについては、明確な基準はなく、スタッフそれぞれの経験に基づいて実施されている。

これについては日本透析医学会のガイドライン[19]があるものの、それでは IDH を SBP の 20 mmHg 以上の低下もしくは症状を伴う平均血圧 10 mmHg の低下としており、その根拠は K/DOQI のガイドライン（米国腎臓財団提唱の腎臓病予後改善対策のガイドライン）に準拠という以外は確認されなかった。そこで、ここでは IDH のガイドラインの妥当性を確認するため、A 病院透析センターの透析記録から、スタッフが昇圧のための処置を行った記録を抜粋し、そのときの血圧を検討した。

5.2.2 対象

A 病院透析センターで慢性維持透析を施行していた患者の 2012 年 1 月 23 日, 24 日の透析記録 (106 名分) を対象とした。

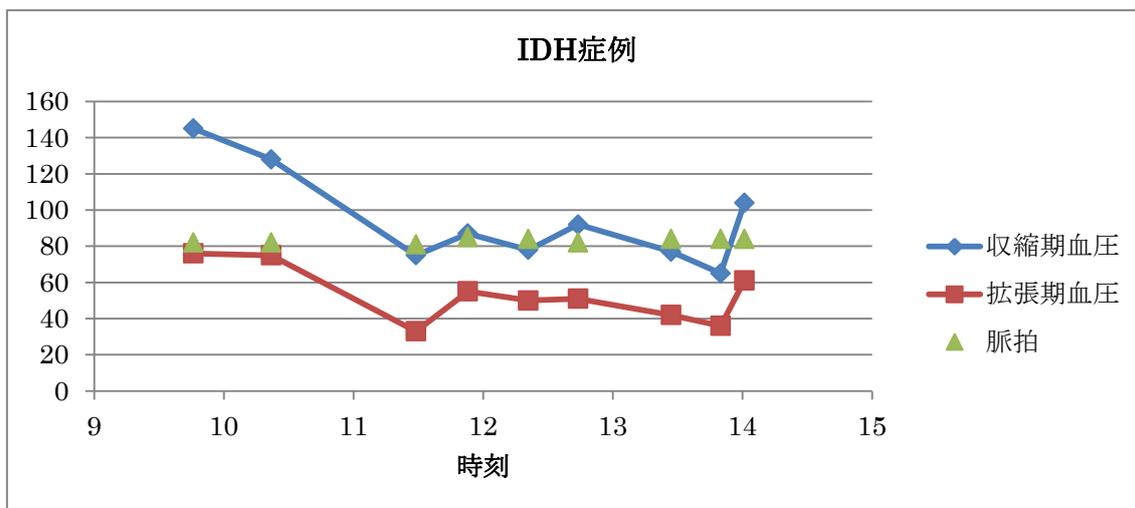
5.2.3 倫理的配慮

倫理的な配慮として, 症例の個人情報保護に十分に留意しながら, 個人を特定できる氏名, 生年月日, 住所等の情報を取り除いて, データベース化を行った。さらに, 作成したデータベースは原則として院内において保管し, 院外に持ち出す場合は統計処理をしたデータのみとした。なお, 本研究については兵庫県立大学大学院応用情報科学研究科研究倫理委員会の承認を得ている。

以降の第 6 章および第 7 章の研究についても同様の承認を受けている。

5.2.4 方法

透析記録には図 5.1 (第 3 章の図 3.4 の再掲) に示す通り, 患者の透析中の血圧と処置内容が記録されているが, ここでは各患者について, 透析開始からみて最初に昇圧処置が行われたときの血圧値の記録を抽出した。血圧には SBP と DBP と平均血圧があるが, 本研究ではより変動の大きい SBP に着目した。そして, 透析開始時の SBP を sSBP (starting systolic blood pressure), 透析中最初に処置が行われたときの SBP を処置時 SBP, 透析中の SBP 最低値を minSBP (minimum SBP) とした。処置時 SBP は通常 minSBP と考えられるが, 患者によっては処置後もそれより SBP が下降する者もいることから, そのような患者については最低値を minSBP とした。図 5.1 に一例を示す。この患者の透析記録では 11 時 29 分に透析開始時より最初に昇圧処置がされているが, その時の SBP は 75 mmHg であり, これを処置時 SBP とした。そして 13 時 50 分には SBP がさらに下降し, 62 mmHg であったが, これを minSBP とした。本章の 5.2.1 の目的で述べたように, 日本透析医学会のガイドラインでは IDH を SBP の 20 mmHg 以上の低下としていることから, sSBP と処置時 SBP の差である「sSBP-処置時 SBP」については 20 mmHg は昇圧処置をすべき境界値と考えられる。また, すでに 3.2 節で述べたように Zagar らは透析後 SBP < 110 mmHg で有意に死亡リスクがあると報告していることから, この血圧値は昇圧処置をすべき境界値と考えられる。そこで「sSBP-処置時 SBP」, 処置時 SBP, minSBP について, 各値の患者数を調べ, 平均値を算出した, そして, 処置時 SBP の平均値と minSBP の平均値の比較を行った。



9:46	透析開始
11:29	血圧低下の為下肢挙上する
12:21	血圧低下の為UFR=1.0L/hrに変更する
13:50	血圧低下のため生理食塩水100ml補液する
14:01	透析終了

図 5.1 IDH を発症した患者の透析記録の一部（第 3 章図 3.4 より）

5.2.5 結果

透析を受けた 106 名の患者のうち、それぞれの 1 回の透析記録によると、昇圧処置が行われたのは 50 名であった。「sSBP－処置時 SBP」, 「処置時 SBP」および minSBP のヒストグラムを図 5.2, 図 5.3, 図 5.4 に示す。「処置時 SBP」の平均値は 109.0 mmHg であった。44.5%の患者が SBP が 90 mmHg から 110 mmHg まで下降した時に処置を受けていた。「sSBP－処置時 SBP」の平均値は 34.5 mmHg であった。58%の患者が SBP が開始時より 20mm Hg から 40 mmHg 下降したときに処置を受けていた。また処置をうけた患者 50 名の minSBP 平均値は 104.4 mmHg であり、処置時 SBP 平均値と有意な差はなかった。

こうしたことから、「処置時 SBP」と「sSBP－処置時 SBP」は、昇圧処置が必要な IDH 発生に関する重要な指標と考えることができる。また、IDH 発生患者に対する昇圧処置を始める「処置時 SBP」は、minSBP としてよいと考えられる。昇圧処置を開始する「処置時 SBP」すなわち minSBP の平均値は 109.0 mmHg で、44.5%の患者が SBP が 90 mmHg から 110 mmHg まで下降した時に昇圧処置を受けていたことから、minSBP が最低でも 110 mmHg になった時点で IDH が発生して昇圧処置をするべきであると考えられる。またこの 110 mmHg が処置の実施に関わる境界値であり、minSBP がこれより低くなるほど IDH の

予後は悪いと考えることができる。

もう一方の指標と考えられる「sSBP-処置時 SBP」すなわち「sSBP-minSBP」は、その平均値は 34.5 mmHg であることから、「sSBP-minSBP」が約 30 mmHg になった時点で昇圧処置をすればよいと考えられる。これに関してはすでに述べたように、K/DOQI のガイドラインやそれに準拠した日本透析医学会のガイドラインでは、20 mmHg とされている。この値は、先に述べた昇圧処置の基準値より 10 mmHg 少ないが、「sSBP-minSBP」が 30 mmHg まで低下するより前の 20 mmHg 低下の時点で昇圧処置をすることは、臨床的には妥当といえる。こうした点から、ここでは、IDH 発生とこれに対する昇圧処置の指標である「sSBP-minSBP」の境界値を 20 mmHg とし、以下の解析を進めるものとする。

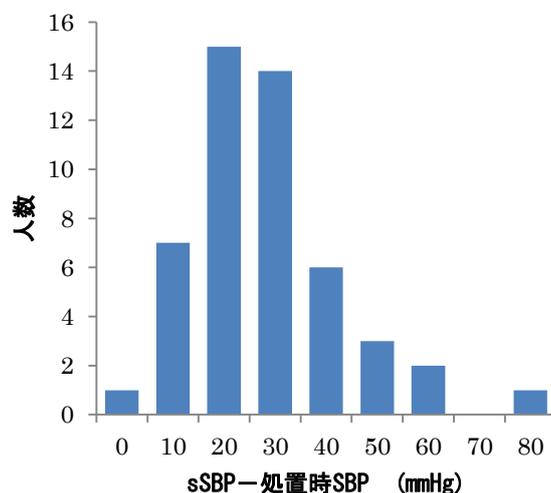


図 5.2 「sSBP- 処置時 SBP」の分布

横軸の値は各階級の下限值を示す。平均値 = 34.5 mmHg , SD = 17.2 mmHg, 中央値 = 31.7mmHg 最小値 = 0 mmHg, 最大値 = 94.6 mmHg

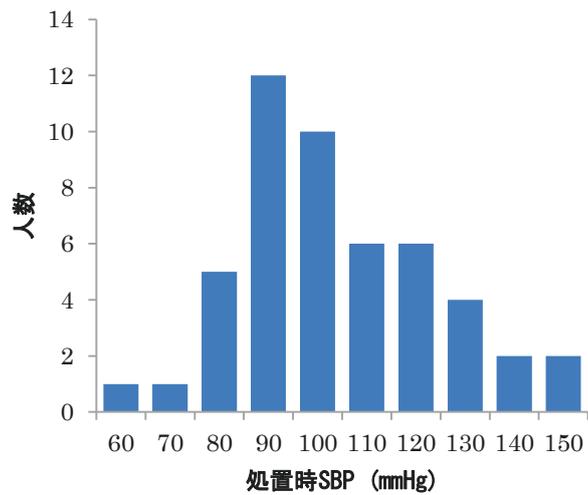


図 5.3 処置時 SBP の分布

横軸の値は各階級の下限值を示す. 平均値 = 109.0 mmHg , SD = 20.3 mmHg, 中央値 = 107.5 mmHg 最小値 = 67 mmHg, 最大値 = 157 mmHg

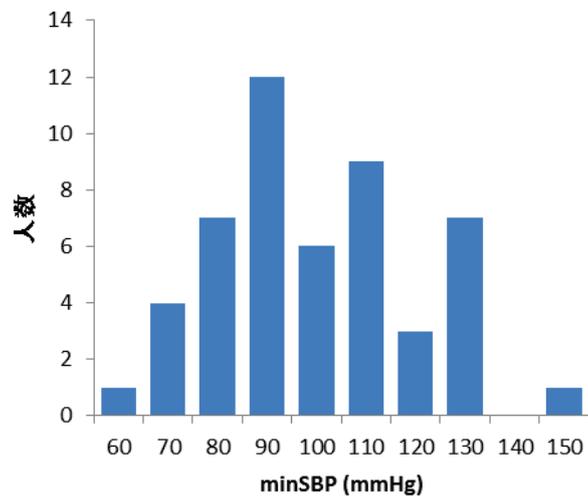


図 5.4 minSBP の分布

横軸の値は各階級の下限值を示す. 平均値 = 104.4 mmHg , SD = 19.7 mmHg, 中央値 = 103.5 mmHg, 最小値 = 68 mmHg, 最大値 = 150 mmHg

5.3 開始時収縮期血圧と透析中最低値の差を指標にした解析

5.3.1 目的

5.2.5 で述べたように、「sSBP－処置時 SBP」は、昇圧処置が必要な IDH 発生に関する指標と考えられ、また「処置時 SBP」と「minSBP」には有意な差がないことから、ここでは「sSBP と minSBP との差」に着目し、他のパラメータとの関連の解析を試みた。

5.3.2 方法

対象は 5.1 と同様に 2012 年 1 月 23 日と 1 月 24 日に A 病院透析センターにて透析を施行した患者で、うち、データが取得できた 101 名である。患者の特徴を表 5.1 に示す。

「sSBP－minSBP」との関連を解析するにあたって、対象となるパラメータは、性別、糖尿病の有無、透析前の降圧剤の使用、sSBP、開始時 DBP (sDBP : starting diastolic blood pressure)、開始時脈圧(sPP : starting pulse pressure)、年齢、BMI、除水量/DW、GNRI (geriatric nutrition risk index)、心胸比(CTR: Cardio thorax rate)、アルブミン(Alb: albumin)、尿素窒素(BUN: blood urea nitrogen)、クレアチニン(Cre: creatinine)である。心胸比は胸郭と心臓の大きさの比であり、体液量と正の相関を示す。アルブミンはタンパク質の一種で栄養の指標である。尿素窒素とクレアチニンは腎機能値で透析効率の指標である。

ここで GNRI は、Alb と BMI から算出される栄養状態の指標であり、式(2)に示す通りである。

$$\text{GNRI} = 14.89 \times \text{血清アルブミン値 (g/dl)} + 41.7 \times (\text{DW/IBW}) \quad (2)$$

*IBW は BMI=22 となる体重

*DW>IBW の場合は、DW/IBW=1 とする

図 5.5 に示すように、sSBP と minSBP の差を dSBP(difference of sSBP and minSBP)とする。dSBP の性差、糖尿病の有無、透析前投薬の有無による比較を行った。また、全患者を dSBP \geq 20mmHg と dSBP < 20 mmHg の 2 群に分け、各パラメータの比較を行った。さらに dSBP と各パラメータ間の単相関分析を行った。

表 5.1 対象患者の特徴

年齢 mean(SD)	74.0 (10.8) 歳
患者数(男性/女性)	56/45 名
透析年数 mean(SD)	6.9 (7.07) 年
糖尿病患者の割合	47%
透析前降圧剤服用患者の割合	26%
透析前昇圧剤服用患者の割合	28%
透析回数/週 mean(SD)	3.01 (0.17) 回
1回透析時間 mean(SD)	3.87 (0.33) 時間

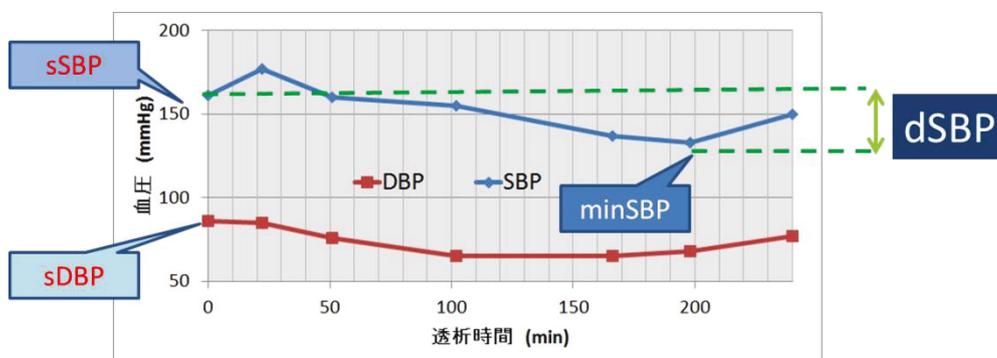


図 5.5 dSBP の概念

青線は SBP(mmHg), 赤線は DBP(mmHg)を示す.

5.3.3 結果

A 性差, 糖尿病の有無, 透析前投薬の有無による dSBP の比較

dSBP の性差, 糖尿病の有無, 透析前投薬の有無による比較を行った結果を図 5.6 に示す. いずれにおいても有意な差は見られなかった. 以下ではこれらの点について患者を区別せずに分析することとした.

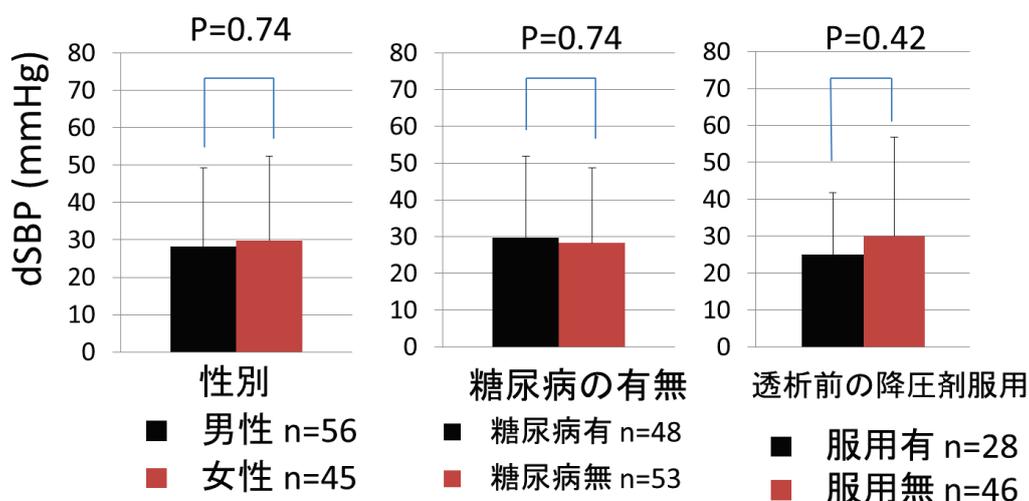


図 5.6 dSBP の性差, 糖尿病の有無, 透析前投薬の有無による比較

B dSBP \geq 20mmHg の患者群と dSBP < 20 mmHg の患者群の各パラメータの平均値の比較

全患者を dSBP \geq 20mmHg と dSBP < 20 mmHg の 2 群に分け, 各パラメータの比較を行った結果を表 5.2 に示す. dSBP \geq 20mmHg の患者群は, dSBP < 20 mmHg の患者群に比して sSBP と sPP が有意に高値であった. 他のパラメータについては有意な差は見られなかった. これより, sSBP と minSBP の差が大きい患者は, sSBP と sPP が大きいことがわかる.

表 5.2 dSBP が 20mmHg 未満と 20mmHg 以上の患者群間での各項目の比較

	dSBP < 20 mmHg (n=63) mean (SD)	dSBP ≥ 20 mmHg (n=59) mean (SD)	p value
sSBP (mmHg)	137.4 (23.0)	150.4 (24.2)	0.008 **
sDBP (mmHg)	69.1 (13.4)	73.6 (17.7)	0.14
sPP (mmHg)	68.4 (18.6)	76.5 (16.9)	0.03*
年齢	73.2 (9.9)	73.5 (12.4)	0.87
Dry weight (kg)	48.1 (9.7)	48.1 (12.1)	0.98
BMI (kg/m ²)	18.9 (3.1)	19.2 (3.9)	0.76
除水量/Dry weight (L/kg)	0.056 (0.020)	0.053 (0.020)	0.15
Alb (mg/dl)	3.42 (0.50)	3.35 (0.40)	0.46
TP(mg/dl)	6.46 (0.56)	6.44 (0.60)	0.87
GNRI	87.2 (14.8)	85.0 (8.7)	0.77
BUN (mg/dl)	60.9 (15.1)	63.9 (17.2)	0.36
CRE (mg/dl)	7.70 (2.67)	7.65 (2.65)	0.92
Ht (%)	32.1 (2.17)	32.0 (3.63)	0.84
CTR (%)	52.6 (6.0)	53.5 (5.6)	0.45

C dSBP と各項目の相関

dSBP と各パラメータ間の単相関係数を算出した結果を図 5.7 に示す。dSBP と sSBP, sDBP, sPP との間に有意な正の相関が見られた。ここで有意な相関を示したパラメータは B 節とほぼ同じである。

脈圧は SBP に比例するため、sPP/sSBP についても解析したが有意な相関はなく、またその他のパラメータも dSBP と相関がみられなかった。これらのパラメータの散布図を図 5.7 付録 1 に示す。また、全患者より透析前に降圧剤を服用している患者を除外して解析を行ったが、除外しない場合と結果はほとんど変わらなかった。以上の結果、sSBP の高い患者ほど dSBP が大きくなること、すなわち IDH の予後に影響すると考えられる。

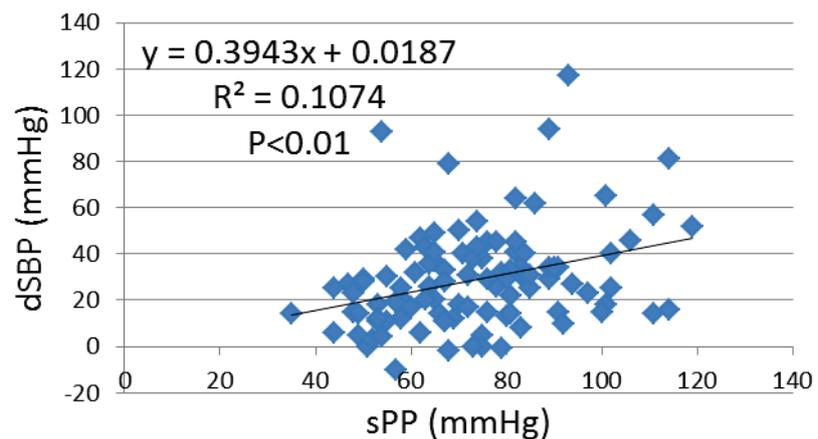
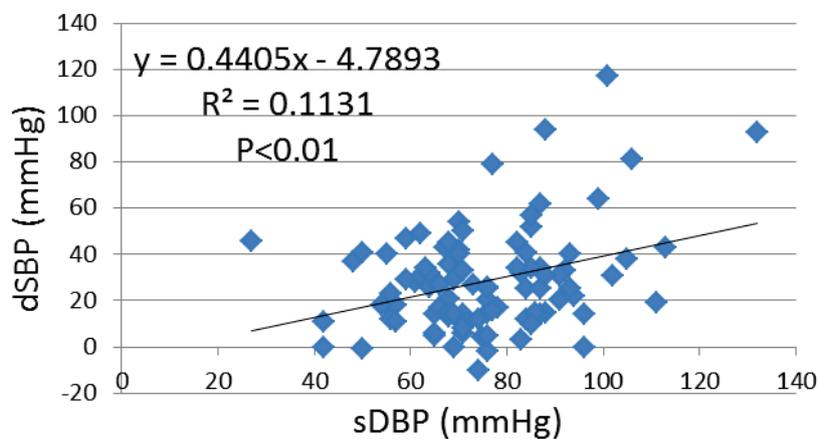
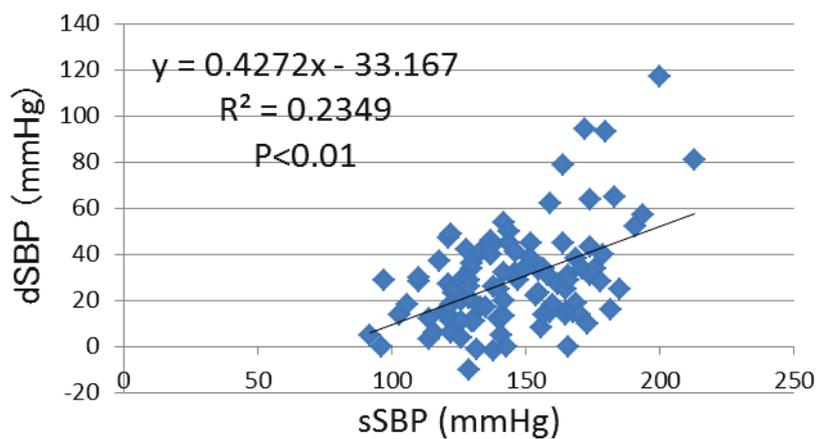


図 5.7 dSBP と各項目の相関

5.4 dSBP の日間変動の解析

5.4.1 目的

透析中の血圧変化は同一個人でも毎回の透析毎に変動するため、そのことが、患者間での血圧の安定性の評価を難しくしていると同時に、透析中の血圧低下の予想を困難にしていると思われる。そこで各患者について、透析中の血圧変化を透析毎に1ヶ月間の記録を用いて記録し検討した。ここで1ヶ月の回数は、医療保険で認められている1ヶ月の最大実施回数である14回とした。この平均を取ることで、大きな変動を避けながら透析中の血圧変化の傾向をより正確にとらえることができるのではないかと考えた。このような考え方のもとに、血圧変化の変動に影響を及ぼす因子を患者毎に分析した。

5.4.2 方法

対象患者は、2012年8月末から9月末までの間にA病院透析センターで維持透析を行っていた患者98名である。表5.3に患者背景を示す。2012年8月24日より2012年9月26日までの1ヶ月間にわたる計14回の透析記録より各パラメータを検討した。そして各患者のdSBPの平均値と標準偏差を求め、その分布をみた。dSBPが同透析日のsSBPに依存しているのか、またdSBPが同透析日の体重増加量（設定除水量）に依存しているのかを検証するため、各患者について単相関分析を行った。さらに、sSBPも透析日によって異なるが、これが体重増加量に依存するのかを検証するため、各患者について単相関分析を行った。

表 5.3 研究対象とした患者の特徴 n=98

年齢 mean(SD)	74.1 (10.6) 歳
患者数(男性/女性)	53/45 名
透析年数 mean(SD)	6.9 (7.07) 年
糖尿病患者の割合	48%
透析前降圧剤服用患者の割合	26%
透析前昇圧剤服用患者の割合	28%
透析回数/週 mean(SD)	3.01 (0.17) 回
1回透析時間 mean(SD)	3.87 (0.33) 時間

5.4.3 結果

A dSBP の平均と標準偏差の分布

14回のdSBPの平均値と標準偏差の分布を図5.8と図5.9に示す。dSBPは透析毎に異なり、そのばらつきも患者毎に大きく異なることが示唆された。

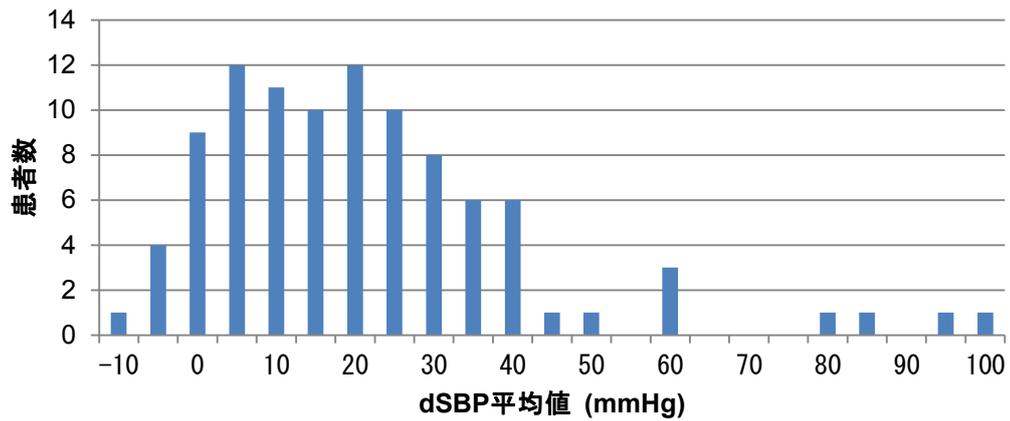


図 5.8 dSBP の平均値のヒストグラム

平均値=23.9 mmHg, 中央値=20.6 mmHg, 25%パーセンタイル値=8.7 mmHg, 75%パーセンタイル値=31.8 mmHg

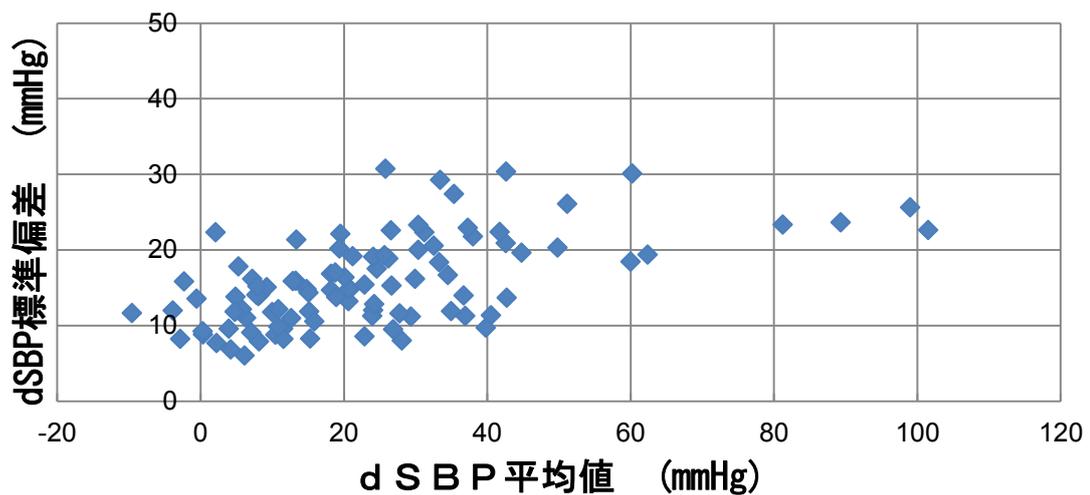


図 5.9 dSBP の平均値と標準偏差の分布

B 各患者における dSBP の変動と設定除水量, sSBP の相関分析

98 名のうち, 3 例の透析毎の変動を示す.

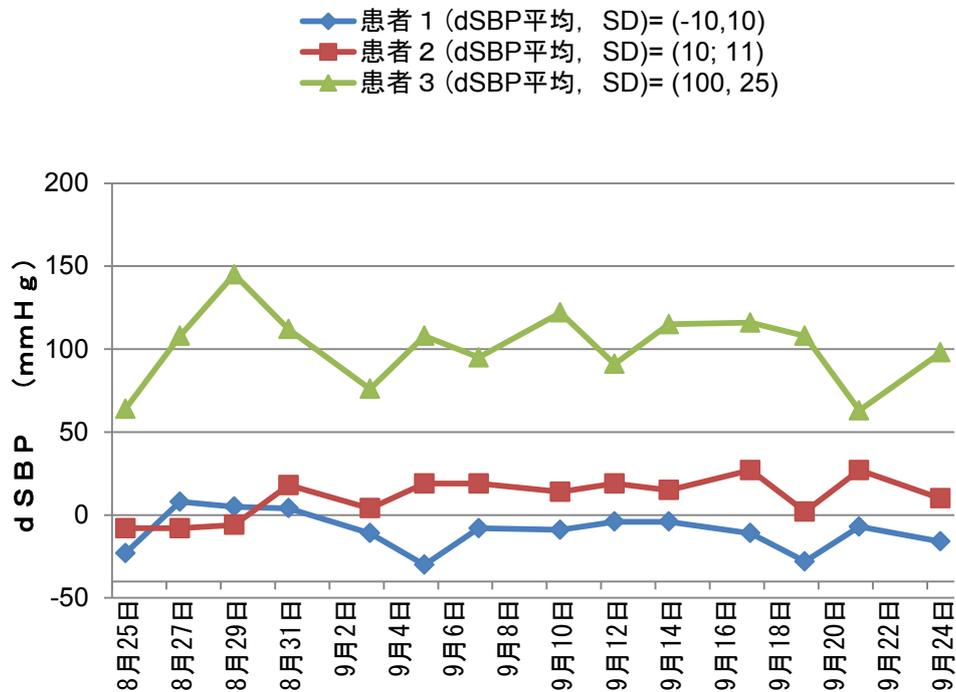


図 5.10 3 例の dSBP の日間変動

横軸は透析日 (2012 年 8 月 25 日から 9 月 24 日) を表す.

図 5.10 に示すように dSBP が透析日によって大きく異なる患者が存在した. この患者 2 について dSBP, sSBP, 設定除水量, 透析前体重の間の相関を調べた. その結果は図 5.10 に示すように, sSBP と dSBP, 設定除水量と dSBP, 透析前体重と sSBP に有意な正の相関がみられた.

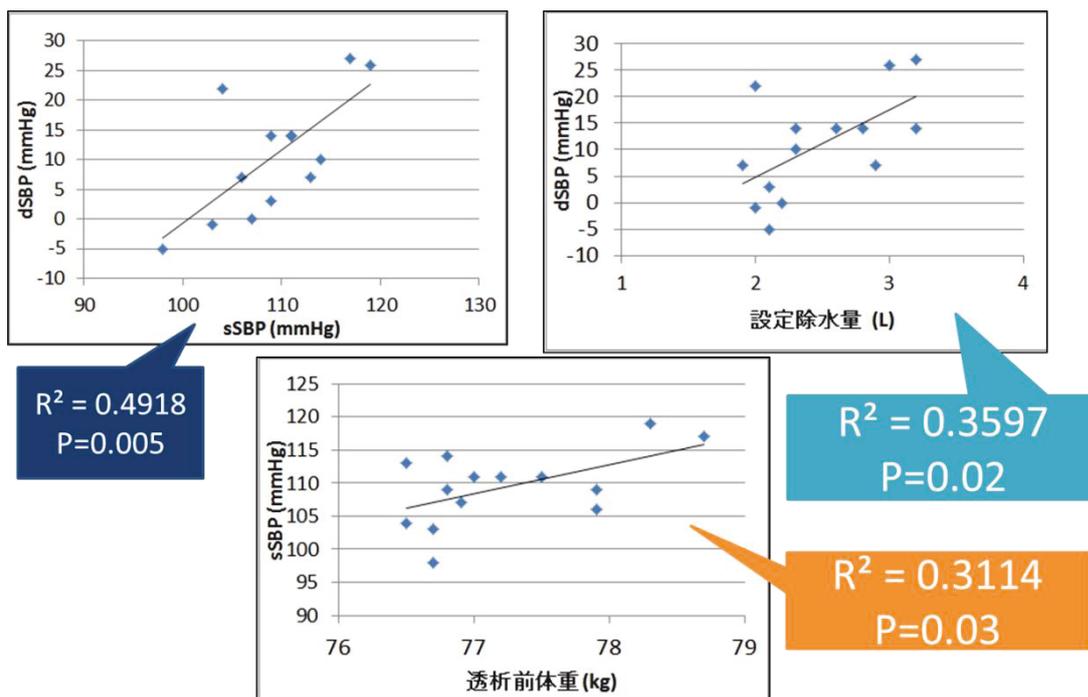


図 5.11 患者 2 における sSBP, dSBP, 設定除水量, 透析前体重間の関係

sSBP と dSBP の相関を各患者について調べたところ, sSBP と dSBP の相関係数の検定の P 値が 0.05 未満の患者が 61%, P 値が 0.05~0.1 の患者が 6%存在した. また相関係数の分布を図 5.12a に示す. 高い相関係数を示す患者が存在する一方と低い相関係数を示す患者も存在した.

透析前体重と sSBP の相関を各患者について調べたところ, 透析前体重と sSBP の回帰係数の検定の P 値が 0.05 未満の患者が 25%, P 値が 0.05~0.1 の患者が 11%存在した. また相関係数の分布を図 5.12b に示す. 高い相関係数を示す患者と低い相関係数を示す患者が存在した.

設定除水量と dSBP の相関を各患者について調べたところ, 設定除水量と dSBP の回帰係数の検定の P 値が 0.05 未満の患者が 23%, P 値が 0.05~0.1 の患者が 13%存在した. また相関係数の分布を図 5.12c に示す. 高い相関係数を示す患者と低い相関係数を示す患者が存在した.

また, sSBP と dSBP の相関, 透析前体重と sSBP の相関, 設定除水量と dSBP の相関について, 糖尿病の有無, 年齢との関係は確認されなかった.

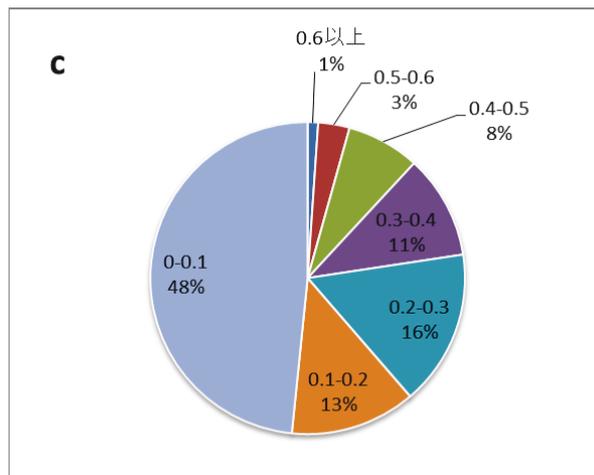
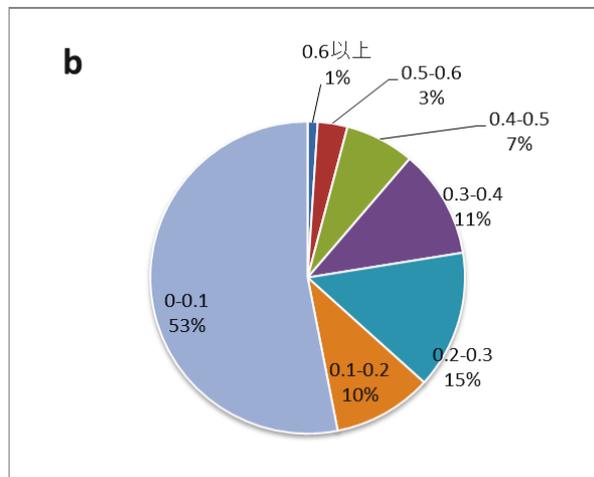
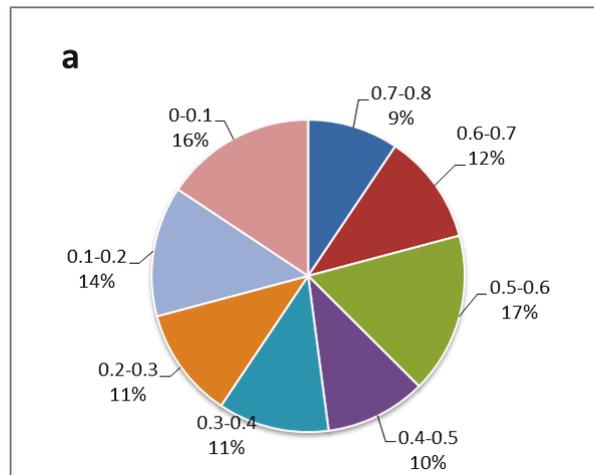


図 5.12 相関係数の分布

相関係数 r と対象患者全体における割合を示す. a: sSBP と dSBP の相関, b: sSBP と透析前体重の相関, c: 除水量と dSBP の相関

5.5 考察

5.5.1 昇圧処置時の血圧の解析について

A病院の透析センターの透析記録から昇圧処置施行時のSBP(minSBPとしてよい)について、ヒストグラムを作成したところ、90 mmHg から 110 mmHg までに昇圧処置の行われる頻度が多く、その平均値は 109 mmHg であった。これからしても、110 mmHg は IDH 発生に関する SBP の境界値と考えられ、これについてはすでに 5.2.5 で述べた通りである。

処置が行われたときの dSBP についてヒストグラムを作成したところ、20 mmHg から 40 mmHg までに昇圧処置の行われる頻度が高いことが示唆された。またその平均値は 33.4mmHg であることから、「sSBP-minSBP」(dSBP)が約 30 mmHg になった時点で昇圧処置をすればよいと考えられる。これに関してもすでに 5.2.5 において述べているが、以下に再度記すものとする。

K/DOQI のガイドラインやそれに準拠した日本透析医学会のガイドラインでは、dSBP については、昇圧処置が必要な IDH の境界値を 20 mmHg としている。この値は、先に述べた昇圧処置の基準値より 10 mmHg 少ないが、dSBP すなわち「sSBP-minSBP」が 30 mmHg まで低下するより前の 20 mmHg 低下の時点で昇圧処置をすることは、臨床的には妥当といえる。こうした点から、本研究では、IDH 発生とこれに対する昇圧処置の指標である dSBP の境界値を 20 mmHg としている。

実際に sSBP が高い患者では、dSBP が 40 mmHg を超えたときに処置が行われた患者もいたが、その患者の sSBP は高値であった。これに関して本研究の分析では、dSBP と sSBP の相関が高いことが示されている。また、dSBP が 20 mmHg 以上の患者の sSBP は、dSBP が 20 mmHg 未満の患者のそれに比し、有意に高いことが判明している。患者の血圧管理として、高血圧の是正が推奨されており、K/DOQI ガイドライン[31]では透析前で SBP < 140 mmHg かつ DBP < 90 mmHg、そして透析後では SBP < 130 mmHg かつ DBP < 80 mmHg が推奨されている。そのため、「sSBP-処置時 SBP」が高値の患者は sSBP がもともと高値であったと考えられる。また、「sSBP-処置時 SBP」が低値の患者はもともと sSBP が低値であったと考えられる。

以上の理由より、今回の解析そのものの意義について検討の余地はあるが、IDH の解析において、dSBP と minSBP に着目すべきであることが示唆された。

5.5.2 開始時収縮期血圧と透析中最低値の差を指標にした解析について

sSBP, sDBP, sPP が高いほど、dSBP も高いことが示唆された。日本透析医学会の統計

調査委員会の報告[20]によると、sSBP と minSBP との関係では、sSBP が高いほど、dSBP が大きい傾向が認められたとあり、本研究でも同様の傾向を示した。糖尿病の有無、心疾患の存在、栄養状態不良は IDH のリスクであるとガイドラインでは示されている。心疾患については解析できていないが、糖尿病の有無、栄養状態の指標である Alb, GNRI については IDH との統計学的な関連は示されなかった。血圧変動には自律神経やホルモン活性が関わっており、これらの代償作用により血圧変動が起きなかった患者が存在することが示唆された。sSBP は体液量のほかにも動脈の固さ（スティッフネス）が影響しており、透析による血液量の変動に対して、動脈の固い患者はより血圧が変動しやすいことが示唆された。

5.5.3 dSBP の日間変動の解析について

透析中の血圧は同じ患者であっても、日々変動することが示され、dSBP が高い患者ほどその日間変動が高いことが示された。IDH の解析にあたり、1 ヶ月間 14 回の平均値を用いることにより、極端な変動を抑えることができた。dSBP が sSBP と有意な相関を示す患者が 60%を超えたことから、5.3.3 で示した結果と同様に sSBP が高いほど dSBP すなわち、sSBP と minSBP の差が大きく IDH の予後に影響すると言えよう。設定除水量（体重増加量）は dSBP との相関が弱いため、IDH の予後には関係しにくいと考えられる。今回の検討によって、除水量の設定が透析中の血圧降下に大きく関与する患者とそうでない患者が存在することがわかった。しかし、多くはないが、dSBP と設定除水量との関係が強いもの、すなわち透析中の血圧降下に関与する患者もいることから、こうした患者には除水速度の軽減、透析時間の延長、DW を上げるといった介入を行うことが IDH の予防に有効であることが示唆された。dSBP に関係する sSBP についても透析前体重による影響をうける患者が存在したが、それが何に起因するのかについてはさらなる検討が必要である。

第6章 収縮期血圧低下幅と収縮期血圧最低値による患者分類とそれに関連する因子の解析

本章では収縮期血圧低下幅(dSBP)と収縮期血圧最低値(minSBP)による患者分類を試みるとともに、分類した各群の特徴を解析する[11-13].

6.1 目的

前章で述べたように、A病院透析センターにおける透析記録の分析結果では、昇圧処置を要する minSBP は 110 mmHg であることが示された。また第3章でも言及したように、透析後の SBP が 110 mmHg 未満になることは心血管死やそれ以外の死亡のリスクファクターとなることも報告されている[24].

K/DOQI ガイドライン（米国腎臓財団提唱の腎臓病予後改善対策のガイドライン）では IDH を透析中に 20 mmHg 以上の SBP の低下もしくは症状を伴う 10 mmHg 以上の平均血圧の低下と定義している。また、日本透析医学会のガイドラインでも K/DOQI ガイドラインと同様に IDH を定義しているが、これらについても前章で述べた通りである。上述のように、minSBP および透析中の SBP の低下幅すなわち sSBP と minSBP の差である dSBP は、どちらも IDH に関する重要な指標と考えられる。

IDH の原因の同定を個々の患者について行うためには、特殊な検査装置を要する自律神経活性の評価や、患者への侵襲を伴う放射線を用いた心臓の冠動脈の狭窄の評価などが必要である。そこで本研究では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患者の透析中の血圧低下に基づく患者の分類を試みるとともに、その分類と透析中の血圧変化の関連因子を検討した。

6.2 方法

6.2.1 対象患者

対象患者は第5章と同じく 2012年8月末から9月末までの間にA病院透析センターで維持透析中の98名であるが、ここから感染症のため、抗生剤とアミノ酸製剤を投与された患者11名と、重篤な疾患のためデータ収集後1ヶ月以内に他院転院もしくは死亡した患者4名を除いた83名である。感染症では、CRP（C性反応蛋白）や白血球数といった感染症のマーカーが上昇しやすく、また感染症に伴う炎症反応や食欲不振によりアルブミンや無機リンといった栄養状態のマーカーが減少しやすいためである。患者背景を表6.1に示す。

表 6.1 患者背景

年齢 mean(SD)	74.1 (10.6) 歳
患者数(男性/女性)	44/39 名
透析年数 mean(SD)	6.9 (7.07) 年
糖尿病患者 (%)	49 名 (48%)
透析前降圧剤服用患者 (%)	25 名 (30%)
透析前昇圧剤服用患者 (%)	28 名 (34%)
透析前に降圧剤も昇圧剤も服用していない患者 (%)	30 名 (36%)
透析回数/週 mean(SD)	3.03 (0.18) 回
1 回透析時間 mean(SD)	3.87 (0.33) 時間

6.2.2 分析対象パラメータ

対象となる血圧に関するパラメータは sSBP, sDBP, sPP, minSBP, dSBP である。ここで以下にそれぞれの定義を再掲する。sSBP(starting systolic blood pressure)は透析開始時 SBP, sDBP(starting diastolic blood pressure)は透析開始時拡張期血圧, sPP(starting pulse pressure)は透析開始時脈圧, minSBP(minimum systolic blood pressure)は透析中の SBP 最低値, dSBP (difference of sSBP and minSBP)は sSBP と minSBP の差である。

上記の値と除水量/DW(Dry weight)について、2012 年 9 月 26 日までの 1 ヶ月間にわたる計 14 回の透析記録よりそれぞれの 14 回の平均値を算出し、sSBP_m, sDBP_m, sPP_m, minSBP_m, 除水量/DW_m, dSBP_mとした。患者基礎情報として性別、年齢、糖尿病の有無、Body mass index(BMI), DW, 心胸比(Cardio Thoracic Ratio : CTR), 透析歴、各種薬剤の投与の状況を抽出した。また血液検査データとしてヘマトクリット(Ht), ヘモグロビン(Hb), 赤血球数, 白血球数, 総蛋白, アルブミン(Albumin:Alb), C 反応性蛋白(C reactive protein: CRP), グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(glutamic oxaloacetic transaminase: GOT:AST), グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(glutamic pyruvic transaminase: GPT: ALT), 乳酸脱水素酵素(lactate dehydrogenase: LDH), アルカリフォスファターゼ(alkaline phosphatase: ALP), 尿酸(uric acid: UA), アミラーゼ(amylase: Amy), 総コレステロール(total cholesterol: TCHO), 中性脂肪(triglyceride:TG), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), 尿素窒素(blood uric nitrogen: BUN), クレアチニン(creatinine: Cre), β 2-micro globulin(β 2-MG), カリウム(K), ナトリウム(Na), クロール(Cl), マグネシウム(Mg), 補正カルシウム(補正 Ca), 無機リン(inorganic phosphate :iP), ヒト心房性利尿ペ

プチド (human Atrial Natriuretic Peptide: hANP), インタクト副甲状腺ホルモン (intact-parathyroid hormone:iPTH), フェリチン, 血清鉄(Fe), 総鉄結合能(Total iron binding capacity: TIBC), 不飽和鉄結合能(Unsaturated iron binding capacity: UIBC), トランスフェリン飽和率 (transferrin saturation: TSAT)を抽出した.

Ht, Hb, 赤血球数は貧血の指標であり, 総蛋白, Alb, iP は栄養の指標, 白血球数, CRP は炎症の指標, GOT, GPT, LDH は肝機能の指標, Amy は膵臓に関する指標, TCHO, TG, HDL-C, LDL-C は脂質代謝の指標, BUN, Cre は腎機能の指標, hANP は体液量や心臓機能の指標, iPTH は骨代謝の指標, K, Na, Cl, Mg, 補正 Ca, は電解質の指標, フェリチン, Fe, TIBC, UIBC, TSAT は鉄代謝の指標である.

なお, 補正 Ca は式 3 で計算される.

$$\text{補正 Ca(mg/dl)} = \text{実測 Ca(mg/dl)} + 4 - \text{Alb (g/dl)} \quad (3)$$

これは臨床において, Ca の値を測定するときは血中にある全ての Ca を含めた濃度になっているが, その一部は Alb と結合していて生理活性を失っている. したがって, Alb が少ない場合は Alb と結合している Ca は減少し, 生理活性を持つ Ca は増えるからである.

6.2.3 IDH の患者分類と統計学的分析

まず単変量解析として, 各患者の血液検査データなどのパラメータ (以下, 各パラメータという) について, $dSBP_m$ との単相関係数を算出した. この際透析前に昇圧剤を服用している患者群, 透析前に降圧剤を服用している患者群, 透析前に昇圧剤や降圧剤を服用していない患者群に分け, それぞれの群について単相関分析を行った.

前章で述べたように, 透析中の SBP が sSBP よりも 20 mmHg 以上低下する IDH で, 透析後の SBP が 110 mmHg 未満になる症例は予後に悪影響を及ぼすことが報告されている. そこで患者全体を

I 群 : $dSBP_m \geq 20 \text{ mmHg}$ かつ $\min SBP_m < 110 \text{ mmHg}$

II 群 : $dSBP_m \geq 20 \text{ mmHg}$ かつ $\min SBP_m \geq 110 \text{ mmHg}$

III 群 : $dSBP_m < 20 \text{ mmHg}$ かつ $\min SBP_m < 110 \text{ mmHg}$

IV 群 : $dSBP_m < 20 \text{ mmHg}$ かつ $\min SBP_m \geq 110 \text{ mmHg}$

に分類した. I 群は予後が不良と考えられる群であり, IV 群は良好な群であるとしてよいと考えられる. そしてこの分類に基づき, I 群とその他の群の間で各パラメータの値の平均値の比較を行った. また透析前に昇圧剤や降圧剤を服用していない患者についても, 同様の比較を行った.

次に多変量解析法の一手法である判別分析を用いて, 予後が不良と考えられる I 群とそ

の他の群を判別することを試みた。この判別分析での変数選択は変数増減法と全変数法を用いた。変数増減法では p 値が 0.2 以上の変数を除外した。統計解析には Microsoft office excel, 社会情報サービスが提供するエクセル統計 2012 for Windows(R)を用いた。

6.3 結果

6.3.1 $dSBP_m$ と各パラメータの相関分析

患者の $dSBP_m$ と各パラメータ間の単相関係数を算出した結果を表 6.2 に示す。 $sSBP_m$, $sDBP_m$, sPP_m , 補正 Ca, Cl, Mg, アミラーゼが $dSBP_m$ と有意な相関を示した。透析前に昇圧剤や降圧剤を服用していない患者では補正 Ca と Mg が $dSBP_m$ と有意な正の相関を示した。除水量/ DW_m , Alb, hANP, および表 6.2 に示していないその他のパラメータについても, $dSBP_m$ と有意な相関を示さなかった。

6.3.2 $dSBP_m$ と $minSBP_m$ による患者分類

I 群～IV群の $dSBP_m$ と $sSBP_m$ の分布を図 6.1 に示す。図 6.2, 図 6.3, 図 6.4 に昇圧剤も降圧剤も服用していない患者(薬剤なし), 昇圧剤服用患者, 降圧剤服用患者の各分布を示す。昇圧剤服用患者と降圧剤服用患者に $dSBP_m$ が高値な患者が若干認められたが, 分布に大きな差は認められなかった。

表 6.2 dSBP_mに対する各パラメータの単相関分析

	全体 n=83		降圧剤 n=25		昇圧剤 n=28		薬剤なし n=30	
	r	p	r	p	r	p	r	p
sSBP _m	0.49	< 0.01 **	0.70	< 0.01 **	0.51	< 0.01 **	0.20	0.29
sDBP _m	0.35	< 0.01 **	0.30	0.15	0.46	0.01 *	0.35	0.06 †
sPP _m	0.40	< 0.01 **	0.75	< 0.01 **	0.42	0.02 *	-0.13	0.51
除水量/DW _m	0.06	0.57	0.07	0.73	0.21	0.27	-0.09	0.62
Alb	-0.09	0.39	-0.16	0.17	0.11	0.54	-0.25	0.34
補正Ca	0.26	0.02 *	0.39	0.08 †	0.02	0.74	0.47	< 0.01 **
CTR	0.14	0.21	0.39	0.05 †	0.10	0.61	-0.13	0.51
Mg	0.29	< 0.01 **	0.13	0.52	0.38	0.04 *	0.50	< 0.01 **
hANP	-0.12	0.26	-0.12	0.57	-0.30	0.12	0.04	0.84
Cl	-0.25	0.02 *	-0.52	< 0.01 **	-0.23	0.24	0.01	0.96
Na	-0.12	0.28	-0.52	< 0.01 **	-0.01	0.94	0.29	0.11
CRP	0.20	0.06 †	0.18	0.40	0.46	0.01 *	-0.07	0.72
白血球数	0.17	0.12	-0.07	0.74	0.54	< 0.01 **	0.05	0.80
総蛋白	0.16	0.15	-0.24	0.24	0.52	< 0.01 **	0.08	0.68
Amy	-0.25	0.02 *	-0.32	0.11	-0.36	0.06 †	-0.12	0.53
GPT(ALT)	0.02	0.85	-0.40	0.04 *	0.09	0.63	0.14	0.46

** : p < 0.01, * : p < 0.05, † : p < 0.1(sug)

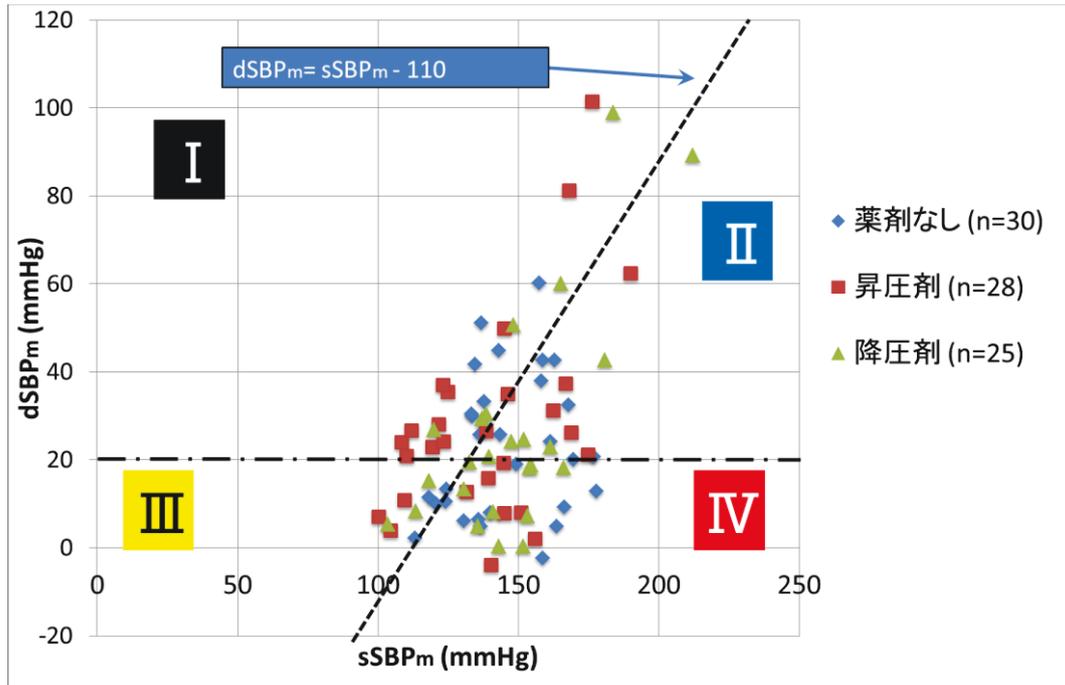


図 6.1 dSBP_m と sSBP_m による I 群～IV 群の分類(全体)

斜めの点線は $dSBP_m = sSBP_m - 110$ を示しており、斜め点線より左側の患者は $\min SBP_m < 110$ mmHg となり、斜め点線より右側の患者は $\min SBP_m \geq 110$ mmHg となる。

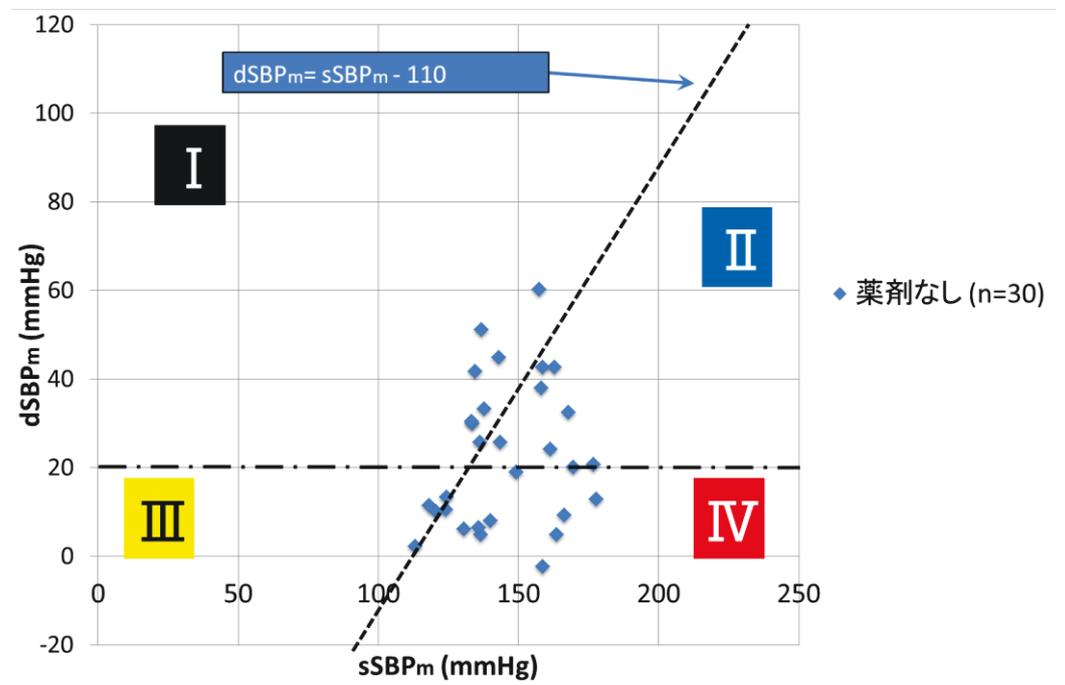


図 6.2 dSBP_m と sSBP_m による I 群～IV 群の分類(薬剤なし)

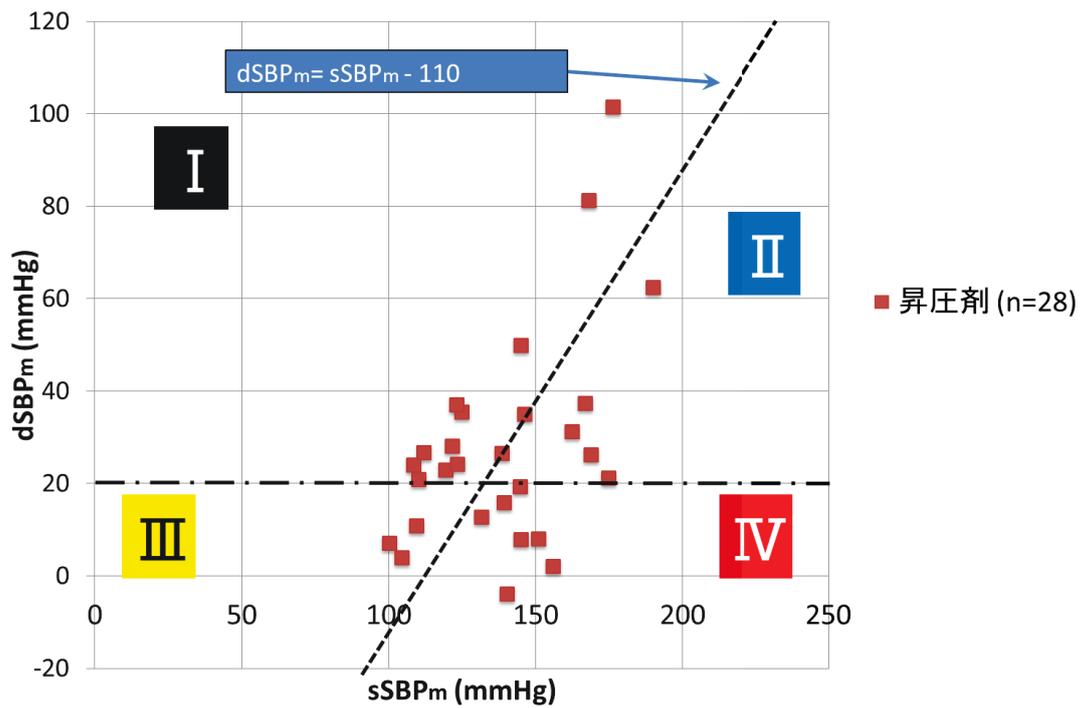


図 6.3 dSBP_m と sSBP_m による I 群～IV 群の分類(昇圧剤服用患者のみ)

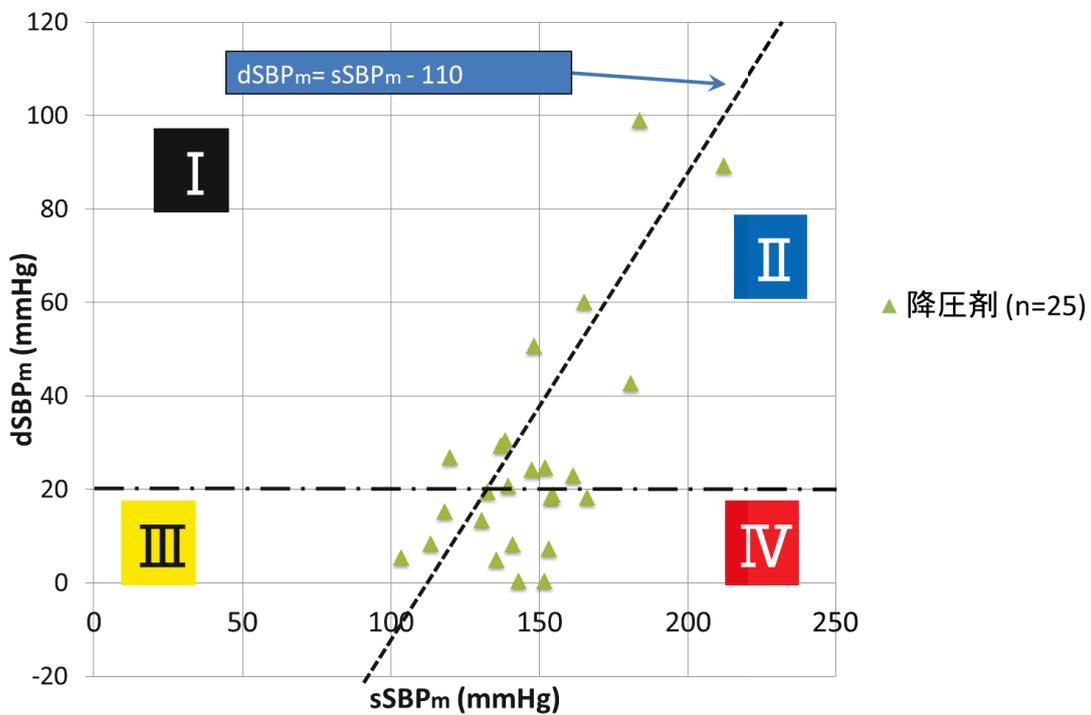


図 6.4 dSBP_m と sSBP_m による I 群～IV 群の分類(降圧剤服用患者のみ)

6.3.3 I 群と他の群の比較

先に行った I ~IV群の分類において I 群は $dSBP_m$ が 20 mmHg 以上かつ $minSBP_m$ が 110 mmHg 未満であり、他の群と比較して極めて予後が悪いと考えられる。そこで I 群とその他の群で各パラメータの平均値について比較を試みた。その結果を表 6.3 に示す。I 群は Alb と Cl が有意に低値を示し、補正 Ca と Mg が有意に高値を示した。Na については両群で有意な差はなかった。また透析前に昇圧剤や降圧剤を服用していない患者のみで I 群とその他の群を比較した結果を表 6.4 に示す。I 群では補正 Ca が有意に高値を示した。また統計的に有意ではないものの、Mg が高値を示す傾向がみられた。

I 群では補正 Ca と Mg が高値を示したが、薬剤の影響が考えられたため、Ca に影響を与えるとされる炭酸カルシウム、カルシウム代謝に関係する副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌を抑えるビタミンD, Mg に影響を与えるとされる酸化マグネシウムの服用率を調べた。その結果、炭酸カルシウムの服用率は I 群で 29%、その他の群では 47%で有意差はなかった。また、ビタミンDの服用率は I 群で 8%、その他の群では 32%で I 群が有意に低かったが、I 群とその他の群での $iPTH$ の平均値には有意な差は認められなかった。酸化マグネシウムの服用率は I 群で 16%、その他の群では 3%で有意差はなかった。これらの結果から、I 群の補正 Ca 高値と Mg 高値は薬剤の影響ではないことが示唆された。また、I 群と特に透析中の血圧が安定してるIV群で各パラメータの比較を行った結果を付録 2 の表 6.3a と表 6.4a に示すが、同様の結果であった。

予後に悪影響が予想される I 群とそれ以外の群を判別するため、先の分析で有意差が得られた Alb, Cl, 補正 Ca, Mg を説明変数に用いて判別分析を行った。変数増減法を用いて分析した結果を表 6.5a に示す。選択された変数は Mg, Cl, Alb で、Mg と Alb が有意な変数となった。判別式の p 値は 0.001 未満で、判別率的中率は表 6.6a に示すように 78.3%であった。Alb, Cl, 補正 Ca, Mg の全変数を用いて判別分析を行った結果、Mg と Alb が有意な変数となり、判別率的中率は 80.7%で、変数増減法と同様の結果であった。

また、透析前に昇圧剤も降圧剤も服用していない患者 30 名のみで判別分析を行った。変数増減法を用いて分析した結果を表 6.5b に示す。選択された変数は Mg, Alb, 補正 Ca で、Mg と Alb が有意な変数となった。判別式の p 値は 0.001 未満で判別率的中率は表 6.6b に示すように 90%ときわめて高値を示した。Alb, Cl, 補正 Ca, Mg の全変数法を用いて判別分析を行った結果、Alb と Mg が有意な変数となり、判別率的中率は 90.0%で、変数増減法と同様の結果であった。

表 6.3 I 群とその他の群間での各パラメータの平均値の比較

全体			
	I (n=24) mean (SD)	II, III, IV (n=59) mean (SD)	p value
Alb (mg/dl)	3.17 (0.2)	3.49 (0.13)	0.003**
Na (mEq/l)	133.6 (4.4)	134 (4.7)	0.46
Cl (mEq/l)	94.5 (3.9)	96.9 (4.0)	0.02*
補正Ca(mg/dl)	9.72(0.43)	9.22(0.61)	0.002**
Mg (mg/dl)	2.87 (0.86)	2.26 (0.41)	0.002**
除水量/DW _m (l/kg)	0.048 (0.014)	0.050 (0.015)	0.57
炭酸カルシウム投与	29%(7/24)	47%(28/59)	0.12
活性化ビタミンD投与	8%(2/24)	32%(19/59)	0.02*
酸化マグネシウム投与	16%(4/24)	3%(2/59)	0.09

** : p < 0.01, * : p < 0.05, † : p < 0.1(sug)

表 6.4 I 群とその他の群間での各パラメータの平均値の比較

薬剤なし			
	I (n=7)	II,III,IV (n=23)	p value
	mean (SD)	mean (SD)	
Alb (mg/dl)	3.04 (0.53)	3.4 (0.43)	0.12
Na (mEq/l)	135.2 (6.1)	134.3 (4.7)	0.74
Cl (mEq/l)	95.1 (6.79)	97.2(3.88)	0.45
補正Ca(mg/dl)	10.2(0.64)	9.34(0.57)	0.007**
Mg (mg/dl)	3.42 (1.1)	2.44 (0.47)	0.055 [†]
除水量/DW _m (l/kg)	0.045 (0.019)	0.049(0.016)	0.62
炭酸カルシウム投与	14%(1/7)	52%(12/23)	0.18
活性化ビタミンD投与	14%(1/7)	34%(8/23)	0.57
酸化マグネシウム投与	14%(1/7)	4%(1/23)	0.95

** : p < 0.01, * : p < 0.05, † : p < 0.1(sug)

表 6.5 判別式に含まれる変数

a: 全体 n = 83

変数	判別係数	標準化判別係数	p value
Mg	-1.4457	-0.8367	< 0.001**
Alb	1.5488	0.6068	0.002**
Cl	0.0827	0.3343	0.093 [†]
定数項	-9.7014		

b: 薬剤なし n = 30

変数	判別係数	標準化判別係数	p value
Mg	1.4442	0.8483	0.001**
Alb	-1.3057	-0.6026	0.025*
補正Ca	0.6197	0.3680	0.165
定数項	-5.2976		

** : p < 0.01, * : p < 0.05, † : p < 0.1(sug)

表 6.6 I 群とその他の群を分類するための判別式による判別結果

a: 全体 n = 83

		予測値		判別的中率
		I	II、III、IV	
観測値	I	13	11	54.17%
	II、III、IV	7	52	88.14%
全体				78.31%

b: 薬剤なし n = 30

		予測値		判別の中率
		I	II、III、IV	
観測値	I	6	1	85.71%
	II、III、IV	2	21	91.30%
全体				90.00%

次に前述の判別分析で選択された変数である Alb, Cl, Mg, 補正 Ca の相関分析を行った結果を表 6.7 に示す. Alb と Cl, Mg と補正 Ca の間に有意な正の相関がみられ, Alb と補正 Ca に有意な負の相関が見られた. なお, ここでは決定係数の定義として, $R^2 = 1 - (\text{残差平方和} / Y \text{ の総平方和})$ を用いた. この場合, 残差平方和が Y の総平方和より大きい場合は決定係数が負となるが, これは相関がかなり弱いときに起こりやすい.

表 6.7 各パラメータ間の相関 n=83

パラメータ1	パラメータ2	相関係数r	決定係数 R ²	p value
Alb	Cl	0.32	0.09	0.002**
Alb	補正Ca	-0.313	0.08	0.003**
Alb	Mg	0.014	-0.012	0.894
Cl	補正Ca	-0.025	-0.011	0.819
Cl	Mg	0.016	-0.012	0.881
補正Ca	Mg	0.459	0.201	<0.001**

** : p < 0.01, * : p < 0.05,

6.3.4 I 群における経腸栄養患者の割合

I 群とその他の群で経腸栄養患者の割合を調べた結果を表 6.8 に示す. I 群はその他に比べて有意に経腸栄養患者の割合が高値であった.

表 6.8 各群の患者数と各群における経腸栄養患者の割合

I 群	II、III、IV 群	p value
24名	59名	
20 % (5/24)	1% (1/58)	0.002

6.3.5 経腸栄養患者の血液検査データの検討

経腸栄養患者について, それ以外の患者と各パラメータの平均値の比較を行った結果を表 6.9 に示す. 経腸栄養患者は非経腸栄養患者に比して, Alb, Cre, GNRI, K, Cl, minSBP_m が有意に低値であり, Mg, 補正 Ca, β 2MG, dSBP_m が有意に高値であった. また統計的

に有意ではないものの、BUNが高値を示す傾向がみられた。

表 6.9 経腸栄養患者と非経腸栄養患者の各パラメータの比較 (平均値の比較)

	経腸栄養有 n = 6		経腸栄養なし n = 77		p value	有意性
	平均	SD	平均	SD		
年齢	81.3	6.1	73.6	10.7	2.306	
CTR (%)	54.2	4.8	53.5	6.4	2.447	
Ht (%)	35.0	4.3	32.3	3.2	2.571	
RBC (万個/mm ³)	373.0	46.4	355.8	44.9	2.447	
Alb (mg/dl)	3.1	0.3	3.4	0.4	0.024	*
iP (mg/dl)	4.3	1.3	4.9	1.4	2.447	
BUN (mg/dl)	73.3	13.7	61.6	16.1	0.096	†
Cre (mg/dl)	6.1	0.9	7.8	2.8	0.003	**
GNRI	76.4	8.2	86.8	8.9	0.025	*
補正Ca (mg/dl)	10.4	0.5	9.3	0.6	0.000	**
K (mEq/l)	3.6	0.7	4.4	0.7	0.026	*
Mg (mEq/l)	4.0	0.8	2.3	0.4	0.000	**
Na (mEq/l)	134.2	3.8	134.2	4.7	0.962	
Cl (mEq/l)	92.0	3.4	96.6	4.0	0.004	**
BS (mg/dl)	171.7	39.1	141.4	54.5	0.121	
β 2MG (mg/l)	35.4	5.5	29.0	7.2	0.032	*
UIBC(μ g/dl)	160.5	91.8	172.4	58.2	0.767	
sSBP _m (mmHg)	145.7	16.2	143.9	22.6	0.815	
sDBP _m (mmHg)	67.9	12.8	71.5	12.8	0.530	
sPP _m (mmHg)	77.8	9.0	72.4	16.6	0.234	
dSBP _m (mmHg)	48.4	20.5	23.7	20.6	0.029	*
minSBP _m (mmHg)	97.3	10.3	120.3	21.8	0.001	*

*: p<0.05, **: p<0.01, †: p<0.1(sug)

6.4 考察

米国の K/DOQI ガイドラインおよび日本透析医学会のガイドラインでは IDH の定義として、SBP の 20 mmHg 以上の低下もしくは症状を伴う平均血圧 10 mmHg 以上の低下としているが、同じ透析患者でも透析中の血圧低下の幅は日々異なる。本研究で収集したデータにおいても血圧降下幅 $dSBP$ のばらつきが大きく、変動の影響を抑えるために 1 ヶ月間にわたる 14 回のデータから血圧降下幅の平均値 $dSBP_m$ を算出し、それをもとに分析を行った。本研究ではまた、透析後の SBP が 110 mmHg 未満では予後が不良であることを考慮して、 $dSBP_m$ と透析中収縮期血圧最低値の平均値 $minSBP_m$ により患者を 4 群に分類して分析した。前述した $dSBP$ のばらつきの影響を抑える処理とこのような分類をした上で、IDH の関連因子について統計的分析を試みた報告は現在まで認められず、本研究が初めての試みである。

透析中の血圧低下の原因としては、第 4 章 3 節で述べたように患者側の因子として、自律神経障害、動脈硬化、心機能低下、低栄養状態、透析側の因子として、除水量、透析液中の酢酸、透析膜の生体適合性などが挙げられるが、本研究では血圧と臨床検査に関するデータを対象に統計学的分析を行った。その結果、 $dSBP$ や $minSBP$ に関連するパラメータとして、 $sSBP$ 、 $sDBP$ 、 sPP 、そして臨床検査データ (Alb, Mg, 補正 Ca, Cl) が見出された。

Shoji ら[25]は、透析中の血圧低下と相関した因子として Alb ($r=0.100$ $p<0.001$) を指摘しており、本研究における分析結果とも一致している。Alb の低値は、血液の膠質浸透圧の低値を意味しており、このため透析による除水に対して Plasma refilling が進まず、循環血液量の低下を招くと考えられている。

高 Ca 血症は生命予後に悪影響を及ぼすことが報告されている[42][43]一方で高 Ca 血症と IDH との関連はこれまで報告されていない。高 Ca 血症が高血圧の関連因子であることは報告されているが[29]、動脈硬化との直接的な関連はこれまで報告されていない。また Ca と Mg は PTH の分泌を抑制するとされている[44][45]。PTH の分泌を抑えるビタミン D の服用率は I 群で 8%、その他の群では 32% で I 群が有意に低かったが、I 群とその他の群での iPTH の平均値には有意な差は認められなかったことから、低 PTH 血症と低栄養、高 Ca 血症、高 Mg 血症との関連が示唆された。

Mg は心臓機能、神経伝達、血管収縮、骨代謝と関連する。また Mg が動脈硬化を抑制することを示唆する報告がされている。Liu ら[46]は、頸動脈内中膜複合体厚に対して Mg が負の相関を示すことや、低 Mg 群 (1.7mg/dL 未満) の患者は高 Mg 群 (2.3mg/dL 以上) の患者に比べて IDH を起こす割合が高いことも報告している。本研究では Mg 低値の症例が少ないため Mg 低値と IDH との関連に関する知見は得られなかった。Sakaguchi ら[47]の報告では Mg と総死亡の間に J-shape 現象が認められ、Mg が低値の患者の予後が悪い一方で、Mg が高値の患者の予後も悪かったとしている。予後が不良と考えられる I 群にお

いて Mg が有意に高値を示したが、この結果は Sakaguchi らの後者の知見と関連するものと考えられる。

Kyriazis ら[48]は Mg 濃度と Ca 濃度の低い透析液を用いて透析を行ったところ、患者の血圧低下の頻度が高かったことを報告している。また、透析液の Mg の濃度を低濃度、中濃度、高濃度の3種類に設定し透析を行ったところ、低濃度の透析液で血圧低下幅が増大したと報告している。血清 Mg や Ca は血管を収縮させる作用があり、透析により血清 Mg や血清 Ca の濃度が低下すると、血管の収縮性が低下し、結果として血圧が下がると考察している。本研究では血清 Mg や血清 Ca が高い患者に血圧低下の傾向がみられた原因として、透析により血清 Mg や血清 Ca 濃度が低下し(A 病院の透析センターで使用している透析液の Mg 濃度は 1.0 mEq/L である)、末梢血管抵抗が下がったことにより血圧低下が起こったとも考えられ、精査が必要である。

相関分析の結果では、患者全体について補正 Ca 濃度と Mg 濃度に相関関係が認められた。Ishimura ら[49]は Mg 濃度が 2.6mg/dl 未満の透析患者のグループは、2.6mg/dl 以上の透析患者のグループに比べて補正 Ca 値が有意に低いと報告しており、本研究の分析結果と一致した。

I 群は他の群に比べて経腸栄養患者の割合が有意に高値であったため、経腸栄養患者の血圧データと血液検査データの比較を行った。経腸栄養患者は dSBP 高値、minSBP 低値、Alb 低値、Cl 低値、補正 Ca 高値、Mg 高値であった(表 6.9)。このことから、経腸栄養患者は特に透析中の血圧低下が大きい患者であることが示唆された。経腸栄養患者の血圧が特に下降しやすい理由としては、栄養不良と Mg 高値の合併が考えられるが精査が必要となろう。また、慢性腎不全の経腸栄養患者の栄養学的な特徴については、これまで報告されておらず、なぜ経腸栄養患者の Cl が低値となり、補正 Ca、Mg が高値になるのかは不明である。Mg は栄養状態を反映することが報告されているが[50]、経腸栄養患者の栄養状態は不良であるため、Mg 高値の他の原因としては、服用薬剤の Mg 含有量もしくは、透析効率が考えられる。無尿の腎不全の患者では Mg の排泄経路は排便もしくは透析のみであり、経腸栄養患者の末梢循環は不良であると考えられるため、Mg の除去効率が低下している可能性があるが、今後、精査が必要である。

一般的に溢水状態の患者の Na 濃度は低く、Na は Cl と同じ挙動を示すとされている。高 Na 透析は IDH の対策として有効であるが[51]、本研究においては Na と Cl の両者が dSBP_m と相関を示したのは降圧剤服用患者のみであった。また I 群の患者では、Cl が低値を示したが、I 群の Na については有意に低い傾向は認められず、本研究においては溢水状態と IDH との関連は示されなかった。一方で Cl の低下が予後不良と関連するという報告がある[52]。Na に対して Cl が低い病態としては代謝性アルカローシスがあるが、代謝性アルカローシスと IDH の関連を示した報告はない。

除水量/DW_mは dSBP_m と相関せず、I 群の患者の除水量/DW_mは有意に高値とならなかつ

た。この理由として、除水による循環血液量の減少よりも、それに対する生体の反応の程度のほうが dSBP に影響を与えていると考えられるが、さらに詳しい解析が必要である。

本研究では多変量解析法の一つである判別分析を用いて、予後に悪い影響があると思われる I 群を幾つかのパラメータにより判別することを試みた。この分析から、全データでは Mg, Alb および Cl が dSBP と minSBP に関連することが示され、その判別式的的中率は 80%弱であった。また薬剤を使用していない患者のみのデータによる分析では、Mg, Alb および補正 Ca が dSBP と minSBP に関連し、その判別式的的中率は約 90%であり、透析前の昇圧剤や降圧剤の影響を除去した分析の方がより透析中の血圧変動の予測を正確にできることが示唆された。このように、判別分析など多変量解析法の応用により、予後のよくない IDH を予測しうる可能性が考えられた。今回の分析では動脈硬化、自律神経機能、心臓機能評価についての検討はしておらず、症例数も少ないため、分析方法については検討の余地があるものの、本論文で提唱した分類による分析により予後不良の因子と IDH との関連が示唆された。

第 7 章 透析中の血圧変動に基づく患者分類の経年推移に影響を及ぼす因子の分析

本章では、第 6 章で試みた患者分類を用いて、患者の経年推移の分析を行う。すなわち 4 群に分類した患者の 1 年後の転帰を観察し、その転帰の方向により患者をさらに分類する。そして、予後が不良とされる群から、改善した群としなかった群について比較を行う。また、予後が良好とされる群から維持した群と悪化した群について比較を行う[14-18]。

7.1 目的

透析中の血圧下降を予防するために透析条件、投薬、DW、モニタリング方法の検討等が必要である一方で、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。そのため、本研究では透析中の血圧変動より患者を分類するとともに、その経年変化を調べ、その経年変化に影響を及ぼす因子を分析することにより、患者予後の管理の一助とすることを試みた。

7.2 対象と方法

対象となる血圧のデータである sSBP, sDBP, sPP, minSBP, dSBP について本章でも再掲するが、sSBP(starting systolic blood pressure)は透析開始時収縮期血圧であり、sDBP(starting diastolic blood pressure)は透析開始時拡張期血圧、sPP(starting pulse pressure)は透析開始時脈圧、minSBP(minimum systolic blood pressure)は透析中の SBP 最低値、dSBP (difference of sSBP and minSBP)は sSBP と minSBP の差である。

対象患者は第 6 章と同じである。患者背景を表 7.1 に示す。第 6 章に示した方法に従い、2012 年 8 月の血圧変動のデータより患者全体を

I 群：dSBP_m ≥ 20 mmHg かつ minSBP_m < 110 mmHg

II 群：dSBP_m ≥ 20 mmHg かつ minSBP_m ≥ 110 mmHg

III 群：dSBP_m < 20 mmHg かつ minSBP_m < 110 mmHg

IV 群：dSBP_m < 20 mmHg かつ minSBP_m ≥ 110 mmHg

に分類した。I 群は予後が不良と考えられる群であり、IV 群は良好な群であるとしてよいと考えられる。

さらに、2013 年 8 月 1 日から 2013 年 8 月 31 日までの透析記録より、sSBP_m, sDBP_m, sPP_m, minSBP_m, 除水量/DW_m, dSBP_m を検討し 4 群に分類した。そして、2012 年 8 月から 2013 年 8 月の 1 年間で所属群の推移を転帰も含めて検討した。

表 7.1 患者背景

年齢 mean(SD)	74.1 (10.6) 歳
患者数(男性/女性)	44/39 名
透析年数 mean(SD)	6.9 (7.07) 年
糖尿病患者の割合	48%
透析前降圧剤服用患者の割合	30%
透析前昇圧剤服用患者の割合	34%
透析回数/週 mean(SD)	3.03 (0.18) 回
1回透析時間 mean(SD)	3.87 (0.33) 時間

この推移について影響を及ぼす因子を解析するため、図 7.1 のように推移の状態によって患者を分類した。ここでは IDH の指標となる $dSBP_m$ と $minSBP_m$ のいずれも問題がない IV群を予後良好群, IDH の指標となる $dSBP_m$ と $minSBP_m$ のいずれも問題である I 群を予後不良群とした。また $dSBP_m$ と $minSBP_m$ のどちらかが問題がある II 群 III 群については、患者管理の立場からは予後に問題であると考えられるため、予後不良に含めて検討した。そして、2012 年に I 群, II 群, III 群のいずれかに分類された患者のうち 2013 年に I 群, II 群, III 群のいずれかであった患者を不良継続群とし、2013 年に IV 群になった患者を改善群とした。また 2012 年に IV 群にいた患者のうち 2013 年に I 群, II 群, III 群のいずれかに移行した患者を悪化群とし、2013 年に IV 群に留まった患者を良好継続群とし、各群について平均値の差の検定を行った。値の分布が正規分布でない項目についてはマン-ホイットニーの U 検定を行った。危険率 p 値が低値であった変数を説明変数に用いて各群の判別分析を行った。変数増減法と全変数法を用い、変数増減法では p 値が 0.2 以上の変数を除外した。統計解析には Microsoft office excel, 社会情報サービスが提供するエクセル統計 2012 for Windows(R)を用いた。

検討データとしては患者基礎データとして性別, 年齢, 糖尿病の有無, 下肢切断の有無, 心臓疾患の既往, BMI(Body mass index), DW(Dry weight), CTR(Cardio Thoracic Ratio), 透析歴, 各種薬剤の投与の有無を抽出した。また, IDH の対策として DW の調整が行われることがあるため, 2012 年 8 月の DW を 2013 年 8 月の DW で除した値を DW 増減割合として DW 調整の指標とした。さらに 2012 年 9 月の検査データとして, Ht, Hb, 赤血球数, MCV, 白血球数, 総蛋白, Alb, CRP, GOT(AST), GPT(ALT), LDH, ALP, UA, Amy, TCHO, TG, HDL-C, LDL-C, BUN, Cre, K, Na, Cl, Mg, 補正 Ca, iP, hANP, β 2-MG, フェリチン, TSAT, iPTH を検討した。

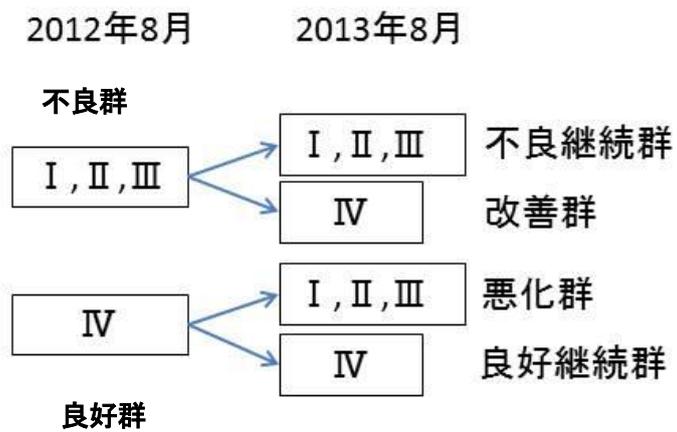


図 7.1 2012年から2013年にかけての所属群の推移に基づく患者の分類

7.3 結果

7.3.1 2012年8月から2013年2月にかけての分類の推移

2012年8月の時点における患者は、I群が24名、II群が22名、III群が7名、IV群が30名であった。対象患者83名のうち、2013年2月1日の時点で転院していた患者は5名、死亡した患者は4名(うちI群からは3名、II群からは1名)であった。最初の群に半年間留まり続けた患者がもっとも多かった。予後良好な群から予後不良な群への移動が見られる一方で、予後不良な群から予後良好な群への移動も見られた。特にIV群からII群への移動(9名)とII群からI群への移動(7名)が多く見られた。各群の患者の2012年8月から2013年2月にかけての分類の推移を表7.2に示す。表7.2の遷移表データに基づいてノード間の遷移図を表したのが図7.2である。

表7.2 各患者の半年間(2012年8月から2013年2月まで)の群間遷移表

		2013年2月					転院	合計
		死亡	I	II	III	IV		
2012年8月	I	3	12	5	2	1	1	24
	II	1	7	10	0	4	0	22
	III	0	2	0	2	3	0	7
	IV	0	2	9	1	14	4	30
合計		4	23	24	5	22	5	83

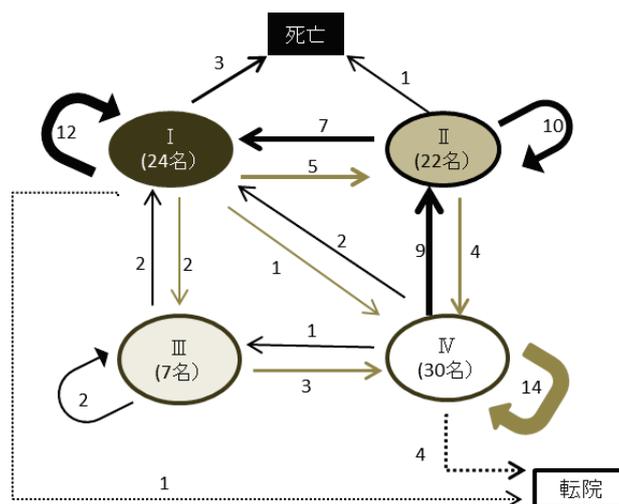


図7.2 各患者の半年間(2012年8月から2013年2月まで)の群間遷移図
数字は人数を表し、線の太さに対応させている。

7.3.2 2013年2月から2013年8月にかけての分類の推移

2013年2月の時点において、対象患者は74名となり、I群が23名、II群が24名、III群が5名、IV群が22名であった。2013年2月までに転院していた患者は6名、死亡した患者は8名(うちI群からは4名、II群からは4名)であった。最初の群に半年間留まり続けた患者がもっとも多かった。予後良好な群から予後不良な群への移動が見られる一方で、予後不良な群から予後良好な群への移動も見られた。特にIV群からII群への移動(3名)とII群からI群への移動(6名)が多く見られた。各群の患者の2012年8月から2013年2月にかけての分類の推移を表7.3に示す。表7.3の遷移表データに基づいてノード間の遷移図を表したのが図7.3である。

表 7.3 各患者の半年間(2013年2月から2013年8月まで)の群間遷移表

		2013年8月					転院	合計
		死亡	I	II	III	IV		
2013年2月	I	4	10	1	2	5	1	23
	II	4	6	8	1	4	1	24
	III	0	0	0	4	1	0	5
	IV	0	1	3	2	12	4	22
合計		8	17	12	9	22	6	74

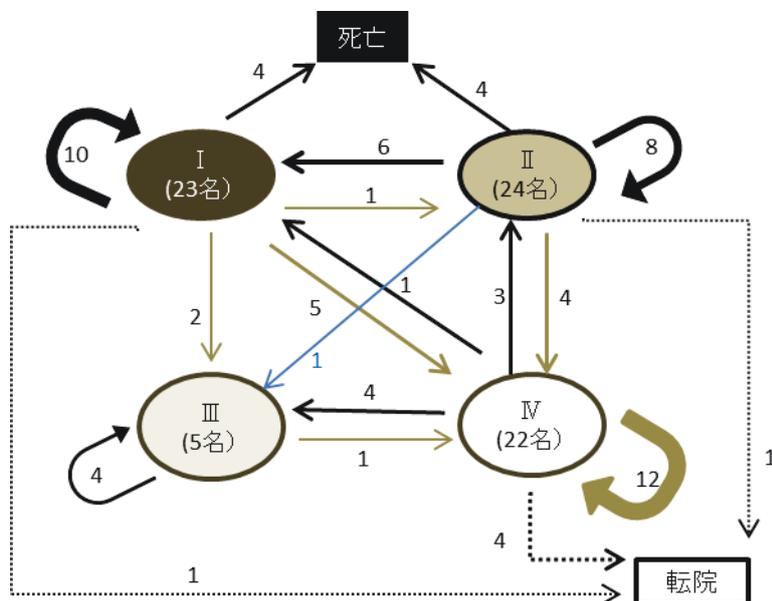


図 7.3 各患者の半年間(2013年2月から2013年8月まで)の群間遷移図
数字は人数を表し、線の太さと対応させている。

7.3.3 2012年8月から2013年8月にかけての分類の推移

2012年8月から2013年8月までの1年間での分類の推移を表7.4に示す。対象患者83名のうち、2013年9月1日の時点で転院していた患者は10名、死亡した患者は13名(うちI群からは5名、II群からは7名、IV群からは1名)であった。予後良好な群から予後不良な群や死亡への移動が見られる一方で、予後不良な群から予後良好な群への移動も見られた。表7.4の遷移表データに基づいてノード間の遷移図を表したのが図7.4である。いずれの遷移図でもノードIVからIIを経由してIに至る悪化のパスが示唆される。また、死亡患者はI群とII群からが多く見られた。

表 7.4 各患者の1年間(2012年8月から2013年8月まで)の群間遷移表

		2013年8月					転院	合計
		死亡	I	II	III	IV		
2012年8月	I	5	9	3	3	1	3	24
	II	7	7	3	0	4	1	22
	III	0	0	0	2	5	0	7
	IV	1	1	6	4	12	6	30
合計		13	17	12	9	22	10	83

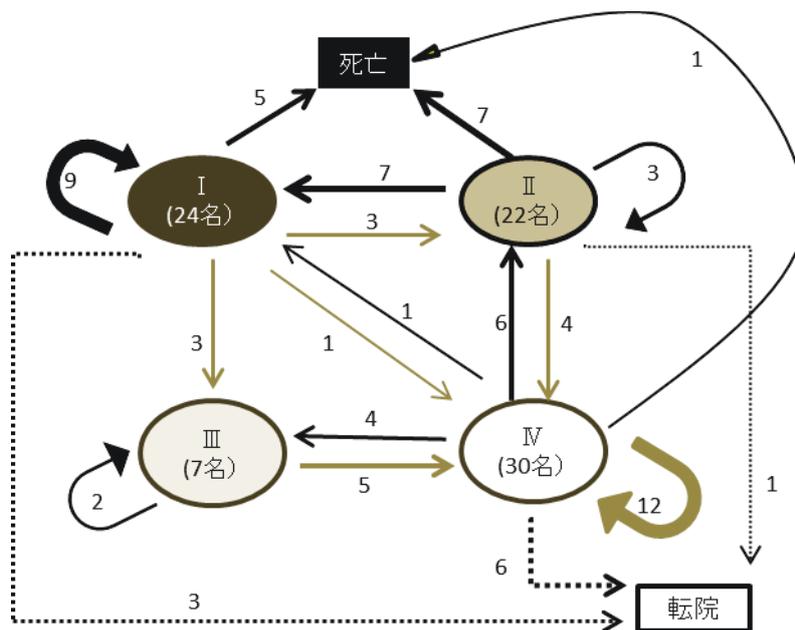


図 7.4 各患者の1年間(2012年8月から2013年8月まで)の群間遷移図
数字は人数を表し、線の太さに対応させている。

7.3.4 不良群における不良継続群の患者の特徴分析

I, II, III群の患者は予後不良な患者であり、昇圧のために介入が行われることが多い。介入がなされることを考慮した上で血圧の変動に関連する因子の探索を行うため、図 7.4 の所属群の推移に基づいて患者を分類し、各パラメータの比較を行った。2012年8月の時点では、I群 24名、II群 22名、III群 7名、合計 53名であったが、2013年8月までに12名が死亡、4名が転院し、生存は37名であった。2013年8月においてI群、II群、III群のいずれかの群に分類された不良継続群は27名、2013年8月にIV群に分類された改善群は10名となった。不良群のみの遷移を示したのが表 7.5 であり、表 7.5 の遷移表データに基づいてノード間の遷移図を表したのが図 7.5 である。

表 7.5 不良群のみの1年間(2012年8月から2013年8月まで)の遷移表

		2013年8月					転院	合計
		死亡	I	II	III	IV		
2012年8月	I	5	9	3	3	1	3	24
	II	7	7	3	0	4	1	22
	III	0	0	0	2	5	0	7
合計		12	16	6	5	10	4	53

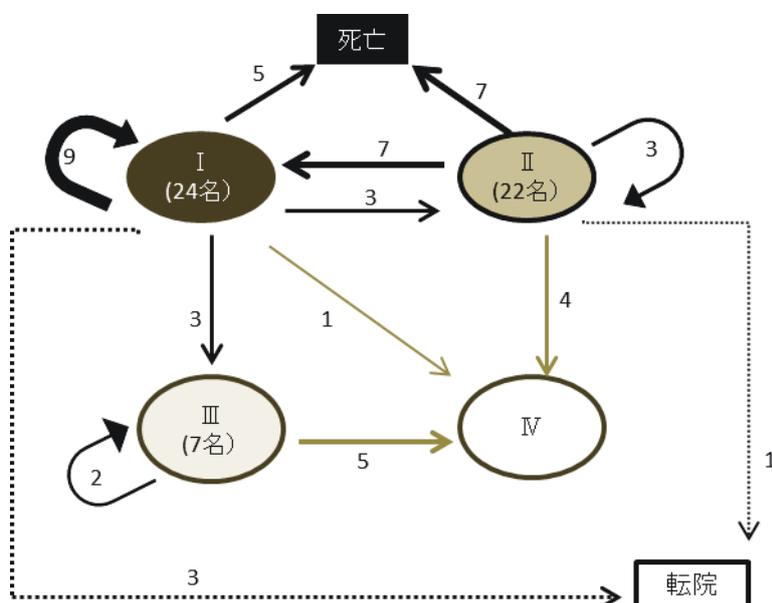


図 7.5 不良群のみの1年間(2012年8月から2013年8月まで)の遷移図

黒色線は不良継続群，灰色線は改善群の遷移を示す。数字は人数を表し、線の太さと対応させている。

この両群について基礎データや血圧，血液検査データを比較した結果を表 7.6 に示す．不良継続群は改善群に比べて iP が有意に低値であり， $dSBP_m$ が有意に高値であった．昇圧のための血圧調節薬の変更の有無，糖尿病の有無，心臓疾患の既往の有無について独立性の差の検定を行ったが，有意な差はみられなかった．

表 7.6 不良継続群と改善群のデータ比較

	不良継続群 (n=27)	改善群(n=10)	p value
	mean (SD)	mean (SD)	
年齢	72.7 (11.2)	72.2 (9.56)	0.88
DW増減割合	0.96 (0.09)	0.98 (0.04)	0.33
CTR (%)	54.6 (6.17)	52.82 (5.89)	0.41
Ht (%)	32.3 (3.7)	32.7 (2.9)	0.78
RBC (万個/mm ³)	360 (49.8)	356 (48)	0.81
Alb (mg/dl)	3.4 (0.45)	3.5 (0.21)	0.43
iP (mg/dl)	4.64 (1.09)	5.5 (1.05)	0.04*
Cre (mg/dl)	7.49 (2.83)	8.39 (3.33)	0.46
GNRI	86.3 (9.5)	89.0 (6.5)	0.34
補正Ca (mg/dl)	9.48 (0.81)	9.48 (0.50)	0.98
K (mEq/l)	4.34 (0.71)	4.58 (0.57)	0.31
Mg (mEq/l)	2.64 (0.78)	2.49 (0.58)	0.52
Na (mEq/l)	134 (4.8)	135 (4.29)	0.54
Cl (mEq/l)	96.1 (4.5)	97 (4.1)	0.57
BS (mg/dl)	137 (41)	142 (37)	0.7
β 2MG (mg/l)	28.7 (7.24)	29.46 (7.8)	0.79
UIBC(μ g/dl)	177.0(62.5)	209.0(49.9)	0.12
sSBP _m (mmHg)	145.8 (27.0)	130.0 (23.5)	0.09
sDBP _m (mmHg)	72.1 (13.9)	68.3 (9.8)	0.35
sPP _m (mmHg)	73.6 (18.3)	61.7 (18.1)	0.09
dSBP _m (mmHg)	38.8 (21.7)	19.7 (12.8)	0.003**
minSBP _m (mmHg)	107.0 (19.0)	110.2 (16.3)	0.61
Mann-WhitneyのU検定			
	不良継続群 (n=27)	改善群 (n=10)	p value
	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	
BMI	19 (13-30)	19.5 (14-30)	0.4
透析歴(年)	7(1-29)	5(2-35)	0.09
WBC (x10 ² /mm ³)	48(30-98)	52 (38-91)	0.22
CRP (mg/dl)	0.21 (0.02-3.41)	0.09 (0.01-1.99)	0.38
hANP (pg/ml)	84.1 (22.6-766.0)	83.3 (35.8-398.0)	0.91
HDL-C (mg/dl)	49 (23-87)	52 (30-65)	0.32
LDL-C (mg/dl)	93 (47-145)	95.5 (60-122)	0.82
TCHO (mg/dl)	163 (93-230)	162.5 (134-183)	0.93
TG (mg/dl)	110 (44-519)	108.5 (61-397)	0.79
iPTH (ng/ml)	70(10-350)	105.5(25-153)	0.86
フェリチン (ng/ml)	62 (7.8-3160)	23.8 (11.6-121)	0.07
Fe (μ g/dl)	49 (15-170)	52 (23-80)	0.78
TSAT (%)	20.9 (5.5-91.3)	20 (7.2-33.49)	0.37

*: p < 0.05, **: p < 0.01

不良継続群と改善群を判別するため、両群に差がないとする危険率 p 値が低値であった iP 、フェリチン、UIBC、 $dSBP_m$ を説明変数に用いて判別分析を行った。変数増減法の結果を表 7.7 に示す。選択された変数は iP と $dSBP_m$ であった。

得られた判別式は

$$Z = iP \times 0.824 + dSBP_m \times (-0.049) - 2.384$$

($Z \geq 0$ が改善群, $Z < 0$ が不良継続群)

となり、その p 値は 0.01 未満で、判別率の中率は 78.4% となった。 iP 、フェリチン、UIBC、 $dSBP_m$ を説明変数に用いて全変数法で判別分析を行った結果、有意であった変数は iP と $dSBP_m$ で、判別率の中率は 78.4% と変数増減法と同様の結果であった。以上の結果、予後不良な群において、予後不良な群に留まり続ける患者の血圧に関連するパラメータとして、 iP と $dSBP_m$ が示唆された。

表 7.7 不良継続群の判別関数と判別率の中率

変数	判別係数	標準化判別係数	p value
iP	0.8244	0.8927	0.0028**
$dSBP_m$	-0.0486	-0.9650	0.0011**
定数項	-2.3837		

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

		予測値		判別率の中率
		改善	不良継続	
観測値	改善	8	2	80.00%
	不良	6	21	77.00%
全体				78.38%

7.3.5 良好群における悪化群の特徴分析

2012年8月の時点ではIV群30名であったが、2013年8月までに1名が死亡、6名が転院し生存患者は23名であった。2013年8月にI、II、III群のいずれかに移行した悪化群の患者は11名、2013年8月の時点でもIV群のままであった良好継続群は12名であった。良好群のみの遷移を示したのが表7.8であり、表7.5の遷移表データに基づいてノード間の遷移図を表したのが図7.6である。

表 7.8 良好群のみの1年間(2012年8月から2013年8月まで)の遷移表

		2013年8月					転院	合計
		死亡	I	II	III	IV		
2012年8月	IV	1	1	6	4	12	6	30

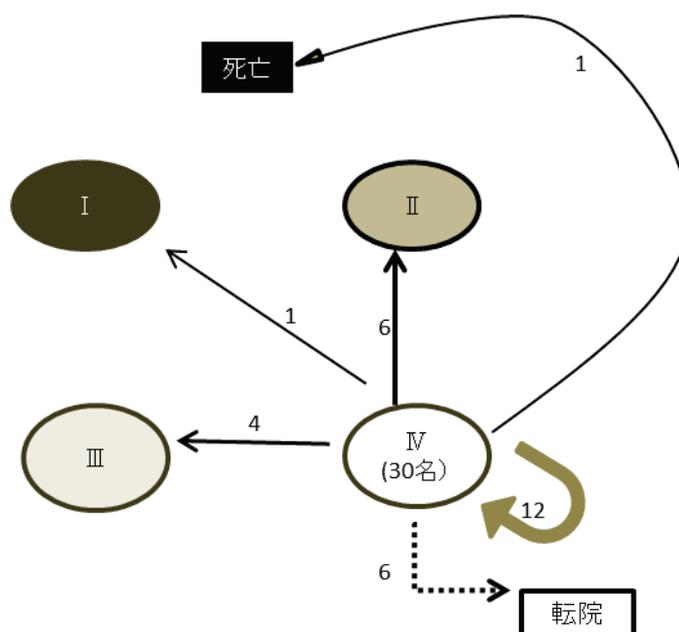


図 7.6 良好群のみの1年間(2012年8月から2013年8月まで)の遷移図

黒色線は悪化群，灰色線は良好継続群の遷移を示す。数字は人数を表し，線の太さと対応させている。

この両群について基礎データや血圧，血液検査データを比較した。その結果を表7.9に示す。その結果，悪化群は良好継続群に比べて，Cre が有意に低値であった。昇圧のための血圧調節薬の変更の有無，糖尿病の有無，心臓疾患の既往の有無について独立性の差の検定を行ったが，有意な差はみられなかった。

表 7.9 悪化群と良好継続群のデータ比較

平均値の差の検定			
	悪化群 (n=11)	良好継続群 (n=12)	p value
	mean (SD)	mean (SD)	
年齢	72.7 (10.5)	77.8 (7.5)	0.20
DW増減割合	0.95 (0.08)	0.98 (0.06)	0.30
CTR (%)	53.5 (5.4)	53.6 (5.1)	0.95
Ht (%)	32.3 (3.7)	32.7 (2.9)	0.78
RBC (万个/mm ³)	360 (44.3)	348 (16.8)	0.41
Alb (mg/dl)	3.39 (0.46)	3.53 (0.32)	0.40
iP (mg/dl)	4.52 (1.14)	5.40 (1.74)	0.16
Cre (mg/dl)	6.52 (1.82)	8.96 (2.92)	0.02*
GNRI	84.1 (9.2)	89.5 (8.5)	0.16
補正Ca (mg/dl)	9.26 (0.30)	9.03 (0.65)	0.29
K (mEq/l)	4.52 (0.87)	4.30 (0.80)	0.46
Mg (mEq/l)	2.1 (0.34)	2.2 (0.25)	0.28
Na (mEq/l)	132 (5.0)	134 (4.9)	0.29
Cl (mEq/l)	95.2 (4.7)	96.5 (3.6)	0.49
BS (mg/dl)	157 (42)	136 (23)	0.15
β 2MG (mg/l)	31.0 (7.1)	28.6 (5.5)	0.39
UIBC(μ g/dl)	160.9(57.3)	175(53.7)	0.52
sSBP _m (mmHg)	149.6 (18.3)	139.7 (11.2)	0.14
sDBP _m (mmHg)	72.1 (11.1)	65.6 (8.1)	0.13
sPP _m (mmHg)	77.5 (13.0)	74.1 (12.9)	0.53
dSBP _m (mmHg)	8.3 (0.1)	10.9 (5.8)	0.34
minSBP _m (mmHg)	141.3 (19.0)	128.8 (13.2)	0.08
Mann-WhitneyのU検定			
	悪化群 (n=11)	良好継続群 (n=12)	p value
	中央値(範囲)	中央値(範囲)	
BMI	17 (14-24.5)	20.5 (14-25)	0.14
透析歴(年)	9(0-27)	8(1-22)	0.97
WBC (x10 ² /mm ³)	53 (25-90)	54.5 (33-66)	0.64
CRP (mg/dl)	0.16 (0.01-2.17)	0.26 (0.03-1.03)	0.55
hANP (pg/ml)	162 (63.1-293.0)	81.4 (12.9-573.0)	0.17
HDL-C (mg/dl)	48 (31-74)	49 (30-88)	0.97
LDL-C (mg/dl)	87 (62-208)	92.5 (62-118)	0.71
TCHO (mg/dl)	164 (114-285)	159.5 (129-216)	0.64
TG (mg/dl)	93 (49-146)	88 (51-393)	0.66
iPTH (ng/ml)	103(16-562)	120(9-275)	0.87
フェリチン (ng/ml)	66.1 (14.1-783.0)	98.1 (11.5-529)	0.97
Fe (μ g/dl)	37.0 (21-100)	47.5 (16-102)	0.49
TSAT (%)	17.1 (12.5-58.8)	21.8 (6-50.4)	0.8

*: p < 0.05, **: p < 0.01

悪化群を判別するため、悪化群と良好継続群の比較で両群に差がないとする検定において、危険率 p 値が低値であった Cre, minSBP_m を説明変数に用いて判別分析を行った。変数増減法の結果を結果を表 7.10 に示す。選択されたパラメータは Cre であった。

求められた判別式は

$$Z = \text{Cre} \times 0.407 - 3.169 \quad (Z \geq 0 \text{ が良好継続群, } Z < 0 \text{ が悪化群})$$

となり、判別式の p 値は 0.01 未満で、判別的中率は 78.3% であった。Cre, minSBP_m を説明変数に用いて全変数法で判別分析を行った結果、Cre の p 値は 0.07 と有意ではなかったが、判別の中率は 78.4% と変数増減法と同様の結果であった。以上の結果、予後良好な群において、悪化群に移行する患者の血圧に関連するパラメータとして、Cre が示唆された。

表 7.10 悪化群の判別関数と判別の中率,

変数	判別係数	標準化判別係数	p value
Cre	0.4065	1.0000	0.0274*
定数項	-3.1640		

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

		予測値		判別の中率
		良好継続	悪化	
観測値	良好	9	3	75.00%
	悪化	2	9	81.82%
全体				78.26%

7.3.6 不良継続群と良好継続群の判別分析

不良継続群 27 名と良好継続群 12 名の判別分析を行った。説明変数として iP, b2MG, フェリチン, TSAT, 年齢, Ht, MCV, 補正 Ca, CTR, BMI, CRP, Cre, GNRI, HDL-C, LDL-C, Mg, Alb, BS を用いた。変数増減法の結果を表 7.11 に示す。選択されたパラメータは年齢, Cre, HDL-C, Mg であった。

求められた判別式は

$$Z = \text{年齢} \times 0.122 + \text{Cre} \times 0.456 + \text{HDL-C} \times 0.033 + \text{Mg} \times (-0.677) - 12.625$$

($Z \geq 0$ が良好継続群, $Z < 0$ が不良継続群)

となり、判別式の p 値は 0.01 未満で、判別率的中率は 84.6% であった。年齢, Cre, HDL-C, Mg を説明変数に用いて全変数法で判別分析を行った結果、年齢, Cre, HDL-C が有意なパラメータとなり、判別率的中率は 84.6% で変数増減法と同様の結果であった。以上の結果、年齢, Cre, HDL-C の低値と Mg の高値が不良継続に関連することが示唆された。

表 7.11 不良継続群と良好継続群の判別関数と判別率的中率

不良継続群と良好継続群の判別関数 n=39			
変数	判別係数	標準化判別係数	p value
年齢	0.1221	1.2619	0.0005**
Cre	0.4559	1.3051	0.0004**
HDL-C	0.0331	0.5704	0.0375*
Mg	-0.6766	-0.4553	0.0827
定数項	-12.6251		

*: p < 0.05, **: p < 0.01

		予測値		判別率的中率
		良好継続	不良継続	
観測値	良好	10	2	83.33%
	不良	4	23	85.19%
全体				84.62%

7.4 考察

7.4.1 2012年から2013年にかけての患者の所属群の推移について

2012年8月から2013年8月にかけて、I群とII群の患者に死亡が多く見られた。一方、III群の患者で死亡した患者は0人で、また、I群やII群への移動も見られなかった。Shojiら[25]は透析患者の血圧値と2年生存率を調べた研究において、minSBPが130 mmHg未満の患者は2年生存率が低いが、そのなかでも、minSBPが110~130 mmHgの患者とminSBPが110 mmHg未満の患者の生存率に差はないことを報告している。本研究では患者の予後にはminSBP_mに対して、sSBPとminSBPの差dSBPの平均値であるdSBP_mがより大きな影響を与えることが示唆された。

7.4.2 不良群における不良継続群の患者の特徴分析について

IDHの対策としては、昇圧剤の投与、DWの変更、透析時間の延長などがある。A病院においても不良群であるI群、II群、III群の患者について、昇圧のための介入が行われることが多い。I群、II群、III群の患者のうち、IV群に移動しなかった患者群すなわち改善が見られなかった患者群の特徴として、iPの低値が挙げられた。iPの低値は栄養状態の悪化と関連があるといわれており[42]、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。不良継続群のdSBP_mは改善群に比べて高値であった。このことから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。

7.4.3 良好群における悪化群の患者の特徴分析について

IDHの原因としては、動脈硬化、自律神経機能の低下、心機能低下が考えられる。山本ら[21]は、IDHを引き起こす患者は自律神経活性の低下と動脈硬化が進行している報告している。そして、CaやCRPの高値は動脈硬化に[43]、血糖値は自律神経機能低下に関与するといわれている。また、川端らは[3]反復する透析時の血圧低下、心室性不整脈の原因として冠動脈疾患の可能性を指摘している。動脈硬化の進行している患者では心筋や冠動脈の血流の低下が起りやすく、透析による循環血液量に対して、心拍出量の維持が困難になる。透析患者では、貧血、糖尿病、高血圧、脂質異常症、左室肥大など、古典的冠危険因子の合併率が高い。LDL-C高値、HDL-C低値、TG高値、Non-HDL-C高値は心筋梗塞発症の高リスクである。また、心臓弁の石灰化も心拍出量の低下の要因であり、森本ら[53]はその進展要因として加齢、透析期間、糖尿病、Ca・P積高値、高血圧、CRP上昇、カルシウム剤服用を挙げている。

本研究においては、補正 Ca, iP, CRP, 血糖, Ht, 脂質, 糖尿病の有無, 心疾患の有無については悪化群と良好継続群で有意な差はみられなかったが、一方で、悪化群は Cre が低値であった。Cre は透析効率の指標とともに、筋肉量の指標としても用いられている。Cre の低値の原因として、残存している腎機能も影響する。本研究の分析においても悪化群の中に透析導入後 1 年未満の患者を 1 名認め、その患者の Cre は低値ではあった。しかしながら悪化群と良好群の透析歴に差はなく、また悪化群の BMI が低値であったことから悪化群における Cre の低値は低い筋肉量を反映していると考えられた。Kalantar-Zadeh[54]らは筋肉量の低値は予後不良であることを報告しており、筋肉量が少なくなると動脈硬化につながる炎症がおこりやすいと考察している。

栄養状態の悪化は動脈硬化の要因となり、その病態は MIA(malnutrition inflammation atherosclerosis)症候群として知られている。また、悪化した患者について sSBP_m や sDBP_m, minSBP_m が比較的高値であったことから、動脈硬化の進行により透析中の血圧低下が起きやすくなることが示唆された。白崎ら[55]は高血圧の持続は左室肥大、虚血性心疾患、心不全および死亡の危険因子であると指摘しており、本研究の結果も同じ傾向を示した。

維持透析患者では、高率に栄養障害が発生し、国際腎疾患栄養代謝学会(International Society of Renal Nutrition and Metabolism : ISRNM), 国際腎臓学会(International Society Nephrology)[56]より、タンパク質・エネルギー消耗状態(protein-energy wasting : PEW)が提唱されている。PEW の判定基準は血液生化学値, BMI, 筋肉量, 食事摂取量の 4 つのカテゴリから成り立っており、そのうち 3 つに該当すると PEW と判定される。井上ら[57]は 409 例の透析患者の PEW の実態を調査し、PEW の患者の Alb, TP, BMI, iP, K, CRE, GNRI は低値であることを報告している。また、PEW の背景因子として、高齢、長い透析歴、高血圧があったと報告している。悪化群の患者も有意ではないものの、BMI, GNRI, iP が低い傾向を示していることから、悪化群の患者は PEW の状態にあるとも推測される。Alb は悪化群と良好維持群で差がなかったが、今回の検討では井上らの報告の対象患者(64 ± 11 歳)よりも平均年齢が高いため、異なった結果になった可能性があり、これについては追加の検討が必要である。

7.4.5 不良継続群と良好継続群の判別分析について

不良継続と良好継続を判別するうえで、年齢, Cre, HDL-C, Mg が関連することが示唆された。Cre は前述したように筋肉量を反映すると考えられ、不良継続群においても低筋肉量が関わることが示唆された。また HDL-C の低値は古典的冠危険因子であり、Mg の高値は第 6 章でも考察したように透析中の血清 Mg 濃度の低下に関わることが考えられた。一方、年齢について、透析医学会統計調査委員会の報告[20]とは逆に若年であるほど不良状態が継続することが示唆された。これについては追加の検討が必要である。

第 8 章 まとめと今後の課題

本研究では透析中低血圧(IDH)について着目し、多数の透析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分析を試みた。A 病院の患者を対象に、透析開始時の SBP と透析中最低血圧 minSBP の差の平均値である $dSBP_m$ と、minSBP の平均値 $minSBP_m$ を基準として I 群、II 群、III 群、IV 群に分類し、特に予後が不良であると考えられる IDH を示す患者群の特徴を調べた。ここで平均値については 14 回(1 か月分)の透析データについて算出することとした。さらに 4 つの群に分類した患者の 1 年後の転帰を観察し、その転帰の方向により患者をさらに分類した。予後が不良とされる群から、良好状態に改善した群としなかった群についての比較を行った。また、予後が良好とされる群について、良好状態を維持した群と悪化した群との比較を行った。その結果、以下のことが明らかになった。

第 5 章では、sSBP が $dSBP$ と有意な正の相関を示すことが観察された。また、スタッフによる昇圧処置が透析中に SBP が 90~110 mmHg まで下降したときに多くみられたことから、minSBP の境界値を 110 mmHg とした。 $dSBP$ は同じ患者であっても透析日毎に変動することが示され、その変動について、sSBP のみならず、設定除水量や透析前体重が関連すると考えられる患者が見られた。

第 6 章では、1 か月の $dSBP$ の平均値である $dSBP_m$ は Mg、補正 Ca と有意な正の相関を示した。 $dSBP_m = 20$ mmHg、 $minSBP_m = 110$ mmHg を基準に患者を 4 群に分類した。I 群： $dSBP_m \geq 20$ mmHg かつ $minSBP_m < 110$ mmHg、II 群： $dSBP_m \geq 20$ mmHg かつ $minSBP_m \geq 110$ mmHg、III 群： $dSBP_m < 20$ mmHg かつ $minSBP_m < 110$ mmHg、IV 群： $dSBP_m < 20$ mmHg かつ $minSBP_m \geq 110$ mmHg とした。もっとも予後が不良であると考えられる I 群とその他の群の患者の比較を行ったところ、Alb および Cl が低値、Mg および補正 Ca が高値であることが示された。また経腸栄養患者は、Alb および Cl が低値、Mg および補正 Ca が高値であり、 $dSBP_m$ が高値、 $minSBP_m$ が低値であることが示された。

Alb の低値については、血清浸透圧の低値による Plasma refilling 不全と考えられる。よって経腸栄養患者は栄養状態が不良なため、Plasma refilling が進みにくく、透析中に血圧が低値になりやすいという仮説が立てられる。この検証のためには Plasma refilling 速度の検討が必要であろう。また、一般的に Mg 低値は栄養状態の不良であると考えられるが、経腸栄養患者の Mg は高値であった。透析液の Mg 濃度は低値であるため Mg 高値の患者は透析により Mg 濃度の低下の幅は大きいと考えられる。透析中の Mg 濃度の低下が IDH に関連するという報告もある。また、経腸栄養患者は特徴的な血液検査データを示すことが観察されたため、透析中の血圧変化の予測については、経腸栄養患者を除外した分析の検討が今後の課題である。

第 7 章では、I、II、III 群を不良群とし、IV 群を良好群とし、不良群の患者のうち、1

年後に良好群への改善が見られなかった患者の特徴を分析した。その結果、良好群への改善が見られない患者は無機リンが低く、 $dSBP_m$ が高いことが示された。このことから $dSBP_m$ の高い重症な IDH の患者は改善しにくいこと、低栄養の患者は改善しにくいことが示唆された。良好群の患者のうち、1年後に不良群になる、すなわち $dSBP_m$ が高値になる、または $minSBP_m$ が低値になる患者の特徴を解析した。その結果、Cre の低値がそれに関わることを示した。Cre の低値は筋肉量の減少と考えられ、筋肉量の少ない患者では動脈硬化につながる炎症がおこりやすいことが推察されるが、さらなる精査のためには筋肉量の測定が必要である。筋肉量の測定は BIA 法を用いることで可能である。一方で、年齢、透析歴、Alb、脂質、糖尿病の有無といった透析患者の予後に関連するとされている因子については、今回の分析では関連は示されなかった。本研究の対象は血圧値の1年後の変動についてであり、今後症例数とともに観察年数を増やした多変量解析を行うなど、さらなる精査が必要である。

本研究では、IDH の要因を探索するため、透析中の患者の血圧変動とそれに影響を及ぼす因子について、日常診療から得られる患者基礎情報や臨床血液検査所見などを用い、統計学的処理によって解析を試みた。そして、その一環として $dSBP_m$ と $minSBP_m$ による患者の分類を考案したが、その I ~ IV 群の分類は、IDH の立場から見た患者の状態を識別するのみならず、その経年変化への着目を通じて患者の管理と予後の分析に有用であることが示唆された。また、栄養状態や筋肉量について、透析中の血圧変化との関連も示唆された。特に経腸栄養患者は極めて重症な IDH を示すことから、患者の QOL(Quality of life)を悪化させないための介入を行うことが、IDH の予防と予後の改善につながると考えられた。今後、透析患者に対して、栄養状態の改善につながる食事療法や運動療法の導入などの介入をどのように行っていくかが課題である。

謝辞

兵庫県立大学大学院応用情報科学研究科博士課程における研究生活において、懇切丁寧なご指導を賜りました西村治彦教授に深く感謝いたします。また本研究の遂行にあたりご助言、ご教授頂きました清恵会三宝病院透析センター濱田欣哉先生、清恵会三宝病院臨床工学科立花加光科長、清恵会向陵クリニック野毛豊文氏に厚く感謝いたします。そして私を支えて頂きました透析センターのスタッフの皆様および兵庫県立大学応用情報科学研究科西村研究室の皆様にも深く感謝いたします。

最後に本研究の遂行と論文の執筆にあたり、多大なるご指導を賜りました兵庫県立大学稲田紘名誉教授に深謝いたします。

平成 28 年 12 月 5 日

田中 智之

参考文献

- [1] 政金生人, 中井滋, 尾形聡, 木全直樹, 花房規男, 濱野孝行, 若井建志, 和田篤志, 新田孝作, わが国の慢性透析療法の現況(2014年12月31日現在), 日本透析医学会雑誌, Vol.49, No.1, pp.1-34, 2016
- [2] 中井滋, 若井建志, 山縣邦弘, 井関邦敏, 椿原美治, わが国の慢性維持透析人口将来推計の試み, 日本透析医学会雑誌, Vol.45, No.7, pp.599-613, 2012
- [3] 川端奈穂子, 長谷部直幸, 赤坂和美, 特集 透析患者における冠動脈疾患と心臓弁膜症の診断と治療 [総論]透析患者における冠動脈疾患と心臓弁膜症の成因および臨床像, Vol. 30, No.8, pp. 953-958, 臨牀透析, 2014
- [4] 熊谷裕生, 大島直樹, 山本浩二郎, 渡邊篤史, 内田貴大, 総論—CKD と血圧 高血圧の機序, Vol.27, No.9, pp. 157-1166, 臨牀透析, 2011
- [5] Assimon MM, Flythe JE, Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows and all that lies between, Am J Nephrol, Vol.42, pp.337-350, 2015
- [6] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 西村治彦, 稲田紘, 透析中の患者の血圧変動に影響を及ぼす因子の分析, 第32回医療情報学連合大会論文集, pp.650-651, 2012
- [7] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 西村治彦, 稲田紘, 透析中の血圧管理のための患者データの分析, 第80回大阪透析研究会抄録集, p. 53, 2013
- [8] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 西村治彦, 稲田紘, 透析中の血圧低下の要因に関する分析, 日本透析医学会雑誌, No.46, Supplement, 第58回日本透析医学会学術集会総会特別号, p. 986, 2013
- [9] Tanaka T, Tachibana M, Noge T, Hamada K, Nishimura H, Inada H, Analysis of factors related to patients' blood pressure changes during their hemodialysis. 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBC2013), Short paper No.2979, 2013
- [10] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 西村治彦, 稲田紘, 透析中の血圧低下の類型化とその要因分析, 第33回医療情報学連合大会論文集, pp.816-819, 2013
- [11] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 西村治彦, 稲田紘, 透析中低血圧の傾向を示す患者の特徴分析, 日本透析医学会雑誌, No.47, Supplement, 第59回日本透析医学会学術集会総会特別号, p. 76, 2014
- [12] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 西村治彦, 稲田紘, 透析患者の血液データと透析中低血圧の関係性の検討, 第34回医療情報学連合大会論文集, pp.346-347, 2014

- [13] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 西村治彦, 稲田紘, 透析中低血圧とその関連因子に関する統計学的分析, 医工学治療, Vol.27, No.3, pp.141-151, 2015
- [14] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 西村治彦, 稲田紘, 透析中の血圧変動に基づく患者分類とその経年変化への影響因子の分析, 第 22 回近畿臨床工学会プログラム予稿集, p.77, 2015
- [15] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 西村治彦, 稲田紘, 透析中血圧の経年変化に影響を及ぼす因子の分析, 第 11 回日本感性工学春季大会論文集, K4-3, 2016.
- [16] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 稲田紘, 西村治彦, 透析中の血圧変動に基づく患者分類の経年推移に影響を及ぼす因子の分析, 日本臨床工学技士会会誌, No.58, pp.78-84, 2016
- [17] Tanaka T, Tachibana M, Noge T, Hamada K, Nishimura H, Inada H, An analysis of factors influencing on patients' annual transitions among favorable and unfavorable prognosis groups in blood pressure states during hemodialysis, 34th Congress of International Society of Blood Purification (ISBP2016), Program & Abstracts, P10-05, 2016
- [18] 田中智之, 立花加光, 野毛豊文, 濱田欣哉, 稲田紘, 西村治彦, 透析中の血圧変動に基づく予後良好群と不良群の分類とその経年推移における要因分析, 第 23 回近畿臨床工学会プログラム/抄録集, p.85, 2016
- [19] 社団法人日本透析医学会, 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン, 日本透析医学会雑誌, Vol.44, No. 5, pp.337-425, 2011
- [20] 日本透析医学会統計調査委員会, 我が国の慢性透析療法の現況, 日本透析医学会雑誌, Vol.36, No.1, pp.1-31, 2003
- [21] 山本壹弥, 小林直之, 松永篤彦, 齊藤正和, 米澤隆介, 忽那俊樹, 石井玲, 松本卓也, 福田倫也, 守屋達美, 増田卓, 維持血液透析時に認められる過剰な血圧低下の出現機序に関する検討, 日本透析医学会雑誌, Vol.40, No. 1 pp. 897-906, 2007
- [22] 鈴木尚樹, 水野(松本)由子, 川崎由紀, 橘銀平, 押川千穂, 蓮池由紀子, 中西健, 血液透析施行中の血圧変動と二次微分脈波の波形変化, 日本透析医学会雑誌, Vol.47, No.11, pp. 671-677, 2014
- [23] Converse, Jr RL, Jacobsen T.N, Jost CM,. Toto R.D, Graybum PA, Obregon TM, Fouad-Tarazi F, Victor RG, Paradoxical Withdrawal of Reflex Vasoconstriction as a Cause of Hemodialysis-induced Hypotension, J. Clin. Invest, Vol.90, pp. 1657-1665, 1992
- [24] Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone

- J,Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH,Teredesai P, “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, Vol.54, pp.561-569, 1998
- [25] Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E, Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis in hemodialysis patients. *Kidney Int*, Vol. 66, pp.1212-1220, 2004
- [26] 日本透析医学会統計調査委員会, 我が国の慢性透析医療の現状(2014年12月31日現在), Vol.49, No.1, 日本透析医学会雑誌, 2015
- [27] (社)日本生体医工学会 ME 技術教育委員会監修, ME の基礎知識と安全管理 改訂第 5 版, 南江堂, 2008
- [28] 日本透析医学会統計調査委員会, 我が国の慢性透析療法の実況(2005年12月31日現在), 日本透析医学会雑誌, Vol.40, No.1, pp.1-30, 2007
- [29] Iseki K, S Nakai, Shinzato T, Morita O, Shinoda T, Kikuchi K, Wada A, Kimata N, Akiba T, Prevalence and determinants of hypertension in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial*, Vol.11, No.3, pp. 83-188, 2007
- [30] 椿原美治, 低血圧, 浅野泰監修, 透析療法における心血管系合併症と対策 改訂第 2 版, 日本メディカルセンター, pp.221-234, 2008
- [31] K/DOQI workgroup, K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients, *Am J Kidney*, Vol45(4 Suppl 3), S1-153 , 2005
- [32] Stefansson B, Brunelli S, Cabrera N, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, Jensen D., Stalhammar N, Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease, *Clin J Am Soc Nephrol*, Vol.4, pp. 914-920, 2014
- [33] Flythe JE, Xuc I, Lynch K, Curhan G, Brunelli S, Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*, Vol.26, pp.724-734, 2015
- [34] 木村玄次郎, ワンポイントノートで学ぶ透析療法の基本 改訂第 2 版, 東京医学社, 2009
- [35] Metrics H, In-service Training Manual Section2, Theory Crit-Line III TQA, <http://www.slideshare.net/ringer21/section-2-theory-critline-iii-tqa>
- [36] 富野康日己, これだけは知っておきたい透析ナースング Q&A, 総合医学社, 2007
- [37] Daugirdas J, Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis, Vol.39, pp.233-246 , *Kidney Int*, 1991
- [38] Shinzato T, Miwa M, Nakai S, Morita H, Odani H, Inoue I, Maeda K, Role of

- Adenosine in Dialysis-Induced Hypotension, *J.Am.Soc.Nephrol*, Vol.4, pp.1987-1994, 1994
- [39] Masakane I, High-quality dialysis : a lesson from the Japanese experimence, *NDT Plus* Vol 3(Suppl1) , i28-i35, 2010
- [40] Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martines-Castelao A for ESHOL Study Group, High-efficiency postdilution online hemodiafiltratoin reduces all-cause mortality in hemodialysis patients, *J AM Soc Nephrol*, Vol.24, pp.489-497, 2013
- [41] Locatelli F, Altieri P, Andrulli S., Bolasco P., Sau G, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di lorio BR, Memoli B, Cravero R, Battaglia G., Zoccali C, Heomofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD, *J Am Soc Nephrol*, Vol.21, pp.1798-1807, 2010
- [42] (社)日本透析医学会, 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン, 日本透析医学会雑誌, Vol.45, No.4, pp. 301-356, 2012
- [43] 庄司哲雄, カルシウム, リン代謝異常と高血圧, 臨床透析, Vol.27, No.9, pp. 1189-1196, 2011
- [44] 椎崎和弘, 秋澤忠男, 角門真二, 透析患者における低 PTH 症候群の意義, *Clinical Calcium*, Vol.14, pp.16-20, 2004
- [45] 鈴木正司, Ca・P・Mg 代謝異常, 透析療法における心・血管系合併症と対策[改訂第2版](監修 浅野泰 編集 草野英二, 田部井薫), 日本メディカルセンター, pp.57-72, 2008
- [46] Liu F, Zhang X, Qi H, Wang J, Wang M, Zhang Y, Yan H, Zhuang S, Correlation of serum magnesium with cardiovascular risk factors in maintenance hemodialysis patients –a cross-sectional study, *Magnes Res*, Vol.26, No.3, pp.100-108, 2013
- [47] Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H and Isaka Y, Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int*, Vol.85, pp.174-181, 2014
- [48] Kyriazis J, Kalogeropoulou K, Bilirakis L, Smirnioudis N, Pikounis V, Stmatiadis D, Liolia E, Dialysate magnesium level and blood pressure, *Kidney Int*, Vol.66, pp.1221-1231, 2004
- [49] Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M and Nishizawa Y, Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Manesum Res*, Vol 20, No 4, pp.237-244, 2007

- [50] 坂口悠介, 濱野高行, マグネシウム代謝, 腎と透析, Vol.80, No.3 pp 356-361, 2016
- [51] 久野務, 血圧管理の実際(2), 臨床透析, Vol 27, No 9, pp.1255-1231, 2011
- [52] 萬代新太郎, 内田信一, 食塩感受性高血圧と CI, 腎と透析, Vol.80, No.3, pp.327-330, 2016
- [53] 森本聡, 市原淳弘, 特集 透析患者における冠動脈疾患と心臓弁膜症の診断と治療 [各論]透析患者における心臓弁膜症(2) 保存的治療, 臨床透析, Vol.30, No.8, pp.1005-1009, 2014
- [54] Kalantar-Zadeh K, Streja, Streia E, Kovesdy CP, Oreopoulos A, Noori N, Jing J, Nissenson AR, Krishnan M, Kopple JD, Mehrotra R, Anker SD, The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and Muscle mass in patients receiving hemodialysis, Mayo Clin Proc, Vol.85, No.11, pp.991-1001, 2010
- [55] 白崎泰隆, 戸頃康男, 讓原光伯, 山口太郎, 井坂茂夫, 杉本徳一郎, 透析患者における冠動脈疾患と心臓弁膜症の診断と治療 [各論]透析患者における冠動脈疾患(3) 保存的治療, 臨床透析, Vol.30, No.8, pp. 975-984, 2014
- [56] Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease, Kidney Int, Vol.73, pp. 391-398, 2008
- [57] 井上啓子, 清水和栄, 平賀恵子, 吉川妙子, 梅村聡美, 大瀧香織, 高橋恵理香, 徳永千賀, 吉田久美子, 若山真規子, 水野晴代, 松村香里, 高井千佳, 加藤静香, 宇野千晴, 出口香菜子, 榊原知世, 高橋宏, 伊藤恭彦, 維持透析患者の protein-energy wasting の実態と食品群別摂取量の関連, 日本透析医学会雑誌, Vol.49, No.7, pp.493-501, 2016

付録 1

本論文の第 5 章 C 節において、透析中の血圧低下と関連するパラメータを探索するために dSBP と各パラメータの単相関分析を行った。その結果、sSBP, sDBP, sPP が有意な正の相関を示したが、本付録では、dSBP と有意な相関を示さなかったパラメータについて、dSBP を y 軸にとった散布図を示す。

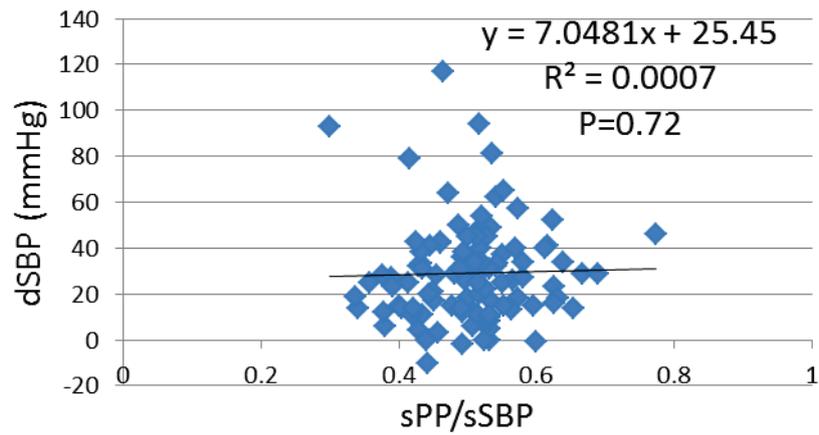


図 5.7(a) dSBP と sPP/sSBP の散布図

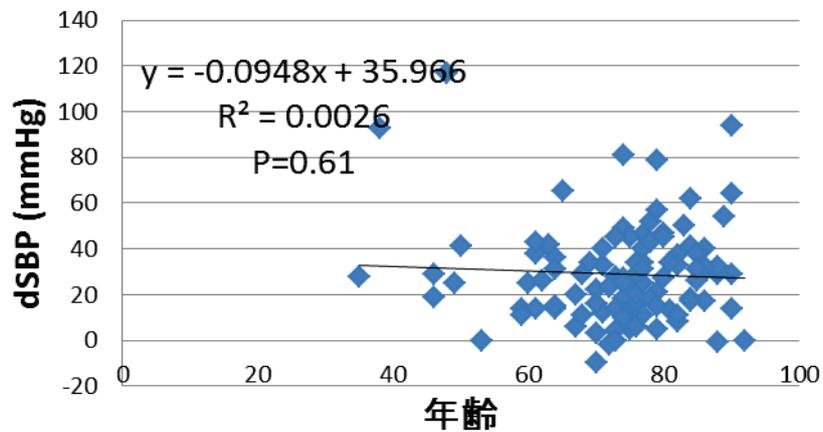


図 5.7(b) dSBP(b)と年齢の散布図

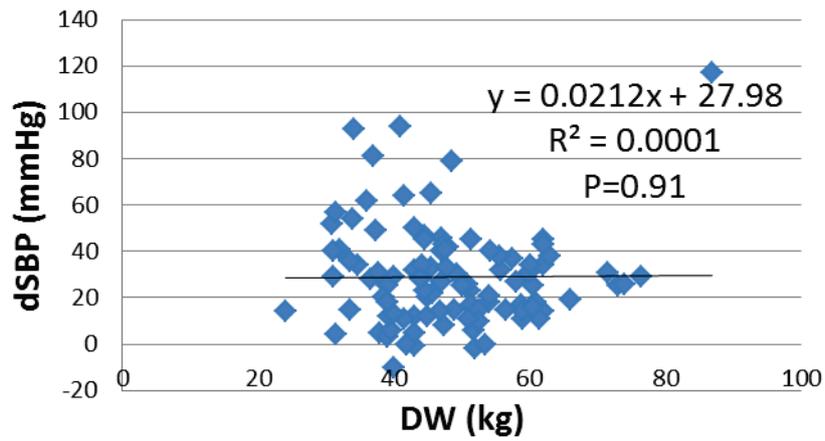


図 5.7(c) dSBP と DW の散布図

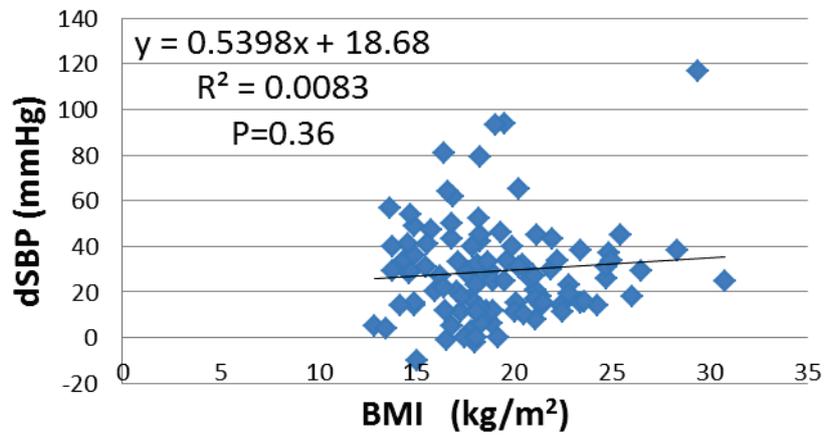


図 5.7(d) dSBP と BMI の散布図

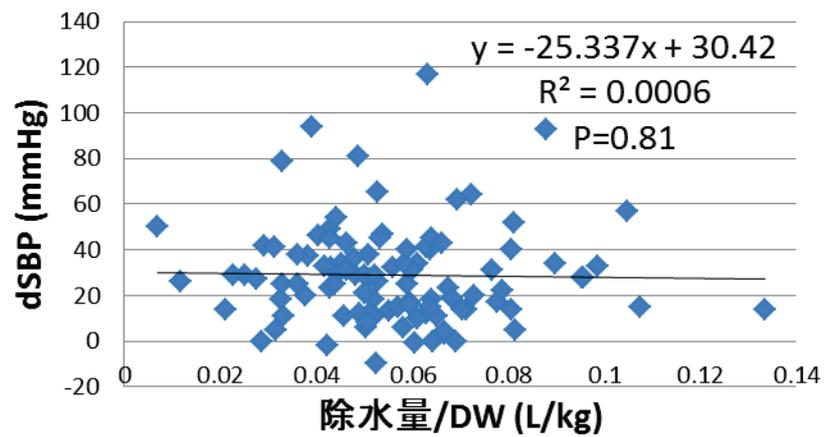


図 5.7(e) dSBP と 除水量/DW の散布図

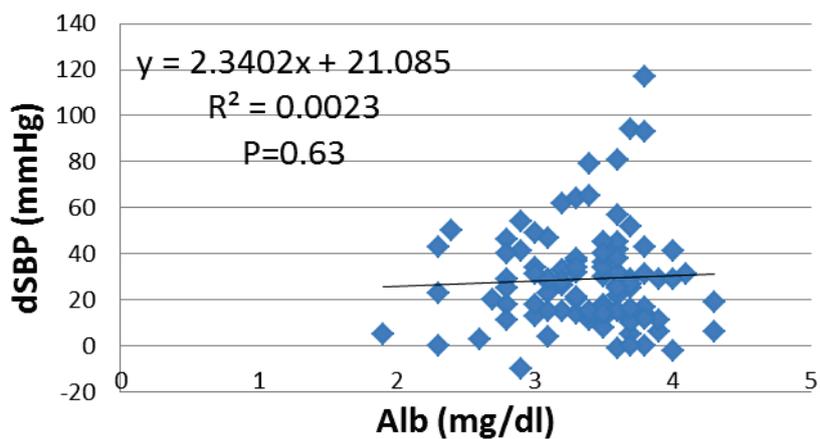


図 5.7(f) dSBP と Alb の散布図

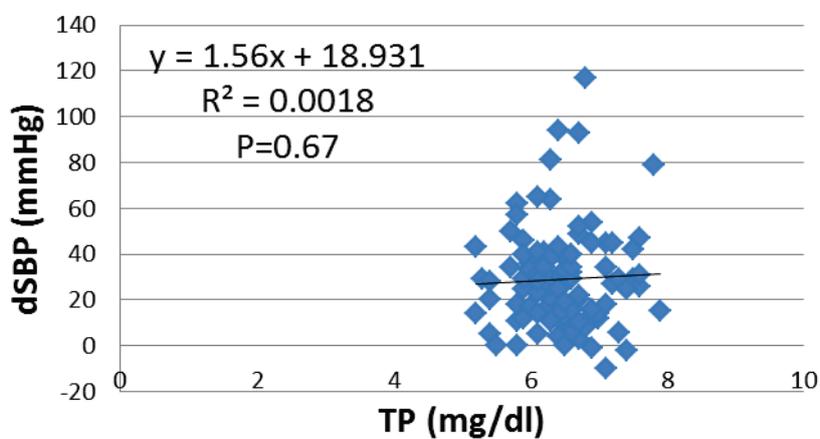


図 5.7(g) dSBP と TP の散布図

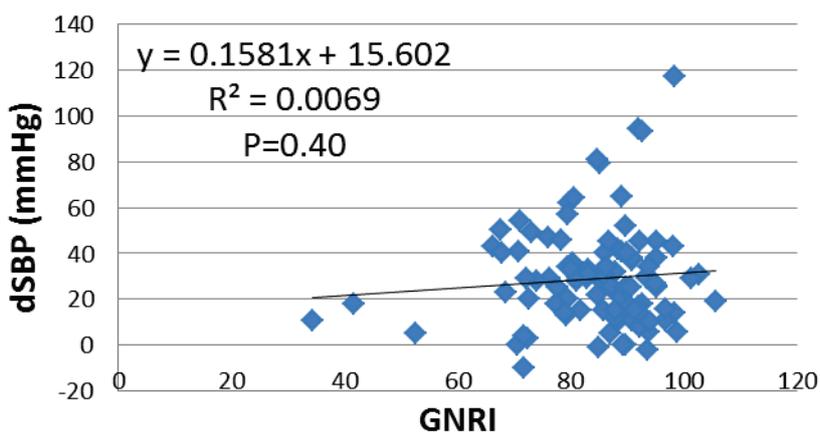


図 5.7(h) dSBP と GNRI の散布図

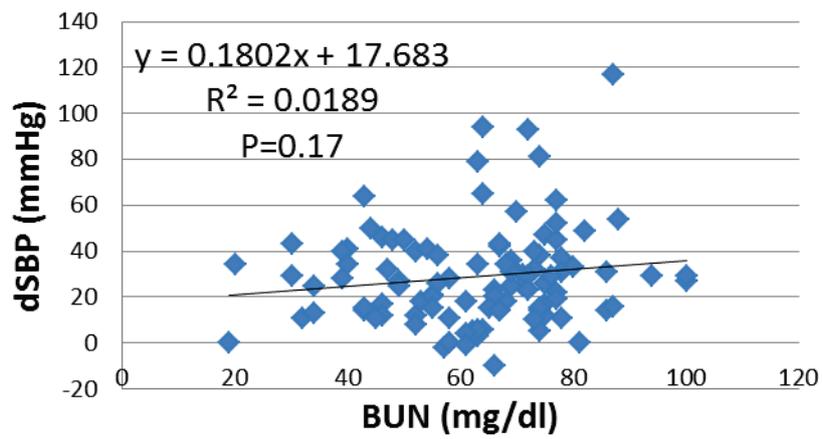


図 5.7(i) dSBP と BUN の相関

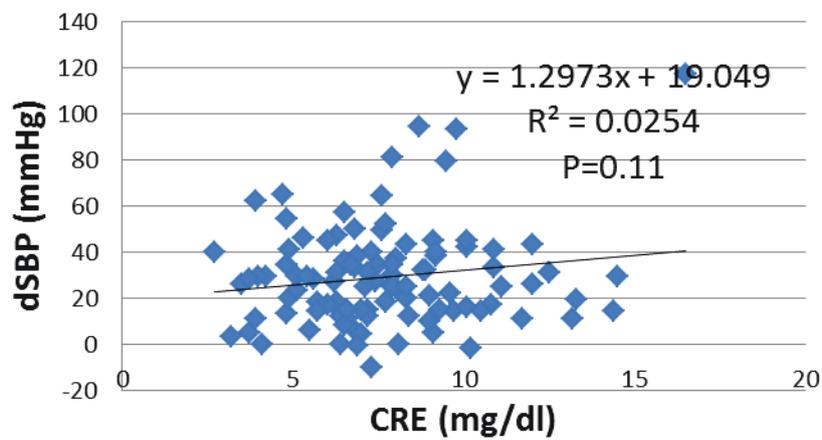


図 5.7(j) dSBP と CRE の散布図

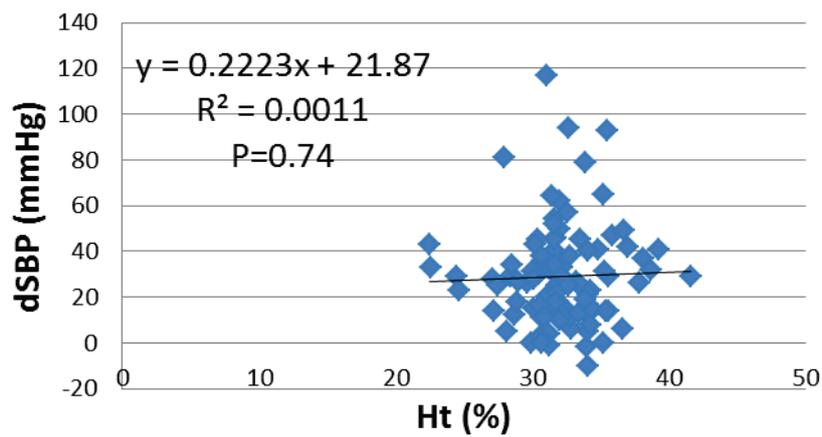


図 5.7(k) dSBP と Ht の散布図

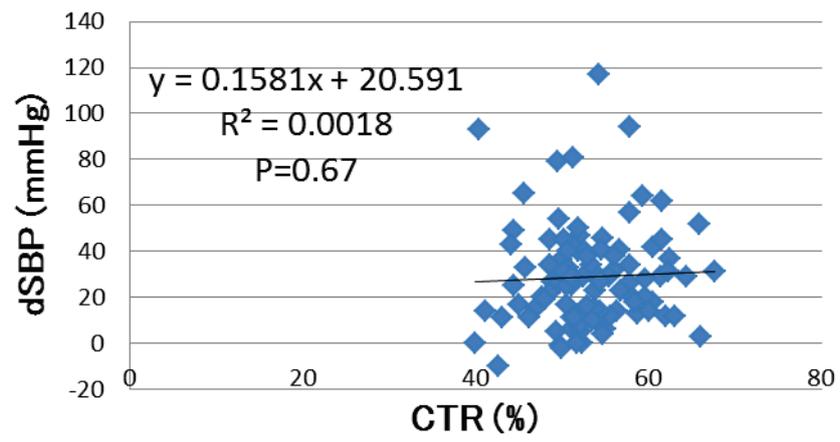


図 5.7(l) dSBP と CTR の散布図

付録 2

第 6 章の 6.3.3 で I 群とその他の群のパラメータの比較を行っているが, 本付録では I 群と IV 群の患者群の比較を行った結果を本付録 2 (表 6.3a, 表 6.4a) に示す.

I 群と IV 群を比較すると I 群は Alb が有意に低値を示し, 補正 Ca と Mg が有意に高値を示した. さらに透析前に昇圧剤や降圧剤を服用していない患者のみで I 群と IV 群を比較したところ, 補正 Ca と Mg が有意に高値を示した. この結果は I 群とその他の群の比較した結果と一致した.

表 6.3a I 群と IV 群間での各パラメータの平均値の比較

全体	I (n=24)	IV (n=30)	p value
	mean (SD)	mean (SD)	
Alb (mg/dl)	3.17 (0.44)	3.49 (0.36)	0.008**
Na (mEq/l)	133.6 (4.4)	134 (4.9)	0.71
Cl (mEq/l)	94.5 (3.9)	96.6 (4.1)	0.07 [†]
補正Ca(mg/dl)	9.72(0.43)	9.14(0.54)	0.002**
Mg (mg/dl)	2.87 (0.86)	2.2 (0.33)	0.001**

表 6.3b I 群と IV 群間での各パラメータの平均値の比較

血圧調節薬を服用していない患者のみ	I (n=7)	IV (n=13)	p value
	mean (SD)	mean (SD)	
Alb (mg/dl)	3.04 (0.53)	3.42 (0.38)	0.13
Na (mEq/l)	135.2 (6.1)	132.7 (4.8)	0.36
Cl (mEq/l)	95.1 (6.79)	96(4.16)	0.76
補正Ca(mg/dl)	10.2(0.64)	9.25(0.38)	0.005**
Mg (mg/dl)	3.42 (1.1)	2.21 (0.33)	0.025*

Patient Classification Based on Changes of Blood Pressure during Hemodialysis and Analysis of Factors Related to Intradialytic Hypotension

Tomoyuki Tanaka

For patients undergoing hemodialysis, intradialytic hypotension (IDH) is associated with unfavorable prognosis. It is important to investigate the cause of IDH and take measures for it. The author and the collaborators of this study define dSBP as the difference between starting systolic blood pressure (sSBP) and minimum systolic blood pressure (minSBP) during a hemodialysis session. Mean values of dSBP (dSBP_m) and minSBP (minSBP_m) are calculated from the data of 14 hemodialysis sessions of each hemodialytic patient in A hospital. Classification is made as follows : Group 1 : dSBP_m ≥ 20 mmHg and minSBP_m < 110 mmHg, Group 2: dSBP_m ≥ 20 mmHg and minSBP_m ≥ 110 mmHg, Group 3 : dSBP_m < 20 mmHg and minSBP_m < 110 mmHg, Group 4: dSBP_m < 20 mmHg and minSBP_m ≥ 110 mmHg. The data of Group I patients were compared to those of the other patients. The results revealed that albumin and Cl in the Group I patients were significantly lower than those in non-Group I patients and that Mg and Ca of the Group I patients were significantly higher.

The transitions of patients among the 4 groups a year later were followed. The author and the collaborators analyzed the factors influencing on whether the transition is favorable or not. The result revealed that the patients remained in the unfavorable prognosis groups had lower inorganic phosphate levels and higher dSBP_m compared to the patients transitioned to the favorable prognosis groups. It was also found that the patients moved from the favorable prognosis groups to the unfavorable one had lower serum creatinine than the patients remained in the favorable one. Nutritional and muscle mass states, that are important to improve QOL of patients, are suggested to affect the changes of blood pressure during hemodialysis.

In conclusion, it is suggested that proposed group classification of hemodialysis patients in this study is useful to support the IDH patients and analyze their prognoses.