血液透析患者における体組成分析装置による 体液過剰・不足量 (OH) の検討

皆川 明大¹ 酒井 理歌¹ 福留 慶一¹ 久永 修一¹
年森 啓隆¹ 佐藤 祐二² 藤元 昭一³

¹古賀総合病院内科 ²宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部

³宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座

キーワード：体組成分析装置，血液透析，ドライ体重，心房性ナトリウム利尿ペプチド

〈要旨〉

血液透析患者において適正体液量の維持は心血管合併症や生命予後改善の点で重要である。今回われわれは、健常者および血液透析患者に体組成分析装置を用いて透析前後に体液過剰・不足量 (OH) の測定を行い、有用性の検証について横断的研究を行った。219名の健常者 (平均年齢 68.8 ± 8.4 歳，男性 69名) と 64名の慢性維持血液透析患者 (平均年齢 61.7 ± 12.8 歳，男性 37名) を対象とした。健常者平均 OH は 0.7 ± 0.8 L (平均 $\pm$ SD) であり，海外での健常者の OH 基準値 ($-1.1 \sim 1.1$ L) に相当した参加者は全体の 76.3% であった。血液透析患者の透析前平均 OH は 2.9 ± 1.5 L，透析後平均 OH は 0.6 ± 1.7 L であった。透析前後での OH 変化量と体重変化量は有意な相関関係を認めた ($r=0.61$, $p<0.05$)。一方，透析前あるいは透析後 OH と透析前血圧・心胸郭比との間には，有意な相関関係は認められなかった。透析後血中 ANP 濃度と透析後 OH 値との間に正の相関関係を認めた ($r=0.48$, $p<0.05$)。透析後血中 ANP 濃度で 3 群 (高値群 >60 pg/mL，中間群 $40 \sim 60$ pg/mL，低値群 <40 pg/mL) に分類し，透析後平均 OH を比較したところ，血中 ANP 濃度が高値になるほど OH も高値となった ($p<0.05$)。これらの結果から血液透析患者において，潜在的に体液過多となっている患者の存在が示唆された。目標体重検討の際に考慮する心胸郭比や血圧との有意な相関関係は認められなかったが，透析前後での劇的な OH の変化や血中 ANP 濃度との関係をみると，OH は血液透析患者の体液量の指標として有用な可能性がある。今後 OH と心機能との関連性など検証し，有用性についてさらに具体的に検討していく必要があると思われる。

Evaluation of overhydration (OH) in hemodialysis patients using bioimpedance device

Akihiro Minakawa¹, Rika Sakai¹, Keiichi Fukudome¹, Shuichi Hisanaga¹, Hirotaka Toshimori¹, Yuji Sato², Shouichi Fujimoto³

¹Department of Internal Medicine, Koga General Hospital, ²Dialysis Division, University of Miyazaki Hospital,

³Department of Hemovascular Medicine and Artificial Organs, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

Key words : bioimpedance device, hemodialysis, dry weight, atrial natriuretic peptide

〈Abstract〉

Maintenance of an appropriate body fluid volume in hemodialysis patients is important for reduction of the risk of CVD events and improvement of prognosis. We evaluated overhydration (OH) in healthy controls and hemodialysis (HD) patients using a bioimpedance spectroscopy device cross-sectionally. In the present study, 219 healthy controls (mean age 68.8 ± 8.4 years, 69 men) and 64 HD patients (61.7 ± 12.8 years, 37 men) were enrolled. The average OH of healthy controls was 0.70 ± 0.78 L, and 76.3% of them were within the healthy reference range ($-1.1 \sim 1.1$ L). Before and after HD, OH was 2.9 ± 1.5 L and 0.6 ± 1.7 L, respectively. The amount of ultrafiltration was significantly correlated with the absolute change of OH before and after HD ($r=0.61$, $p<0.05$).

Before and after HD, OH was not significantly associated with blood pressure or cardiothoracic ratio before HD. After HD, OH was significantly associated with ANP level after HD ($r=0.48$, $p<0.05$). Patients with HD were divided into 3 groups based on ANP level after HD (higher >60 pg/mL, median 40–60 pg/mL, lower <40 pg/mL); mean OH after HD was significantly different ($p<0.05$). In conclusion, these data suggest that a bioimpedance spectroscopy device could be useful to evaluate fluid status in patients with HD. We need to perform further studies to assess the relationship between OH and cardiac function. We also need to investigate the usefulness of OH in terms of evaluating over-volume regardless of cardiac function and predicted survival.

I. 緒言および目的

慢性腎臓病患者における透析治療では、体液管理が重要とされる^{1,2)}が、透析患者の適正体重は臨床所見や血液検査の数値などによって総合的に決定されており、医師の経験によるところが大きいのが現状である。Chamney ら³⁾は、人体を除脂肪組織量、脂肪組織量、過剰体液量の3分画からなる新しい体液組成モデルを提唱した。体液を健常人でも存在しうる「適正な」水分分画と存在しない「過剰な」水分分画、体液過剰・不足量（OH: overhydration）とに分類しており、OHとは、臨床的には浮腫といった形で表出する分画としている。体液分析装置（BCM[®]フレゼニウス メディカルケア ジャパン製）とは、さまざまな周波数の電流を組織に流した際に得られる電気抵抗を用いて、総体液量（total body water: TBW）、細胞外液量（extracellular water: ECW）および脂肪量、除脂肪量を測定し、これらの測定項目を元に OH を算出する装置である⁴⁾。

海外では、BCM[®]を用いて、血液透析患者の体液管理の指標とした報告がすでになされているが⁵⁾、本邦での使用報告はいまだない。今回、健常者および血液透析患者に体組成分析装置を用いて OH 測定を行った。結果を各種所見と比較し、体液量の指標として有用であるか検証を行った。

II. 方 法

1. 対 象

健常者は、当院に併設しているスポーツクラブに通っている 50 歳以上で研究参加への同意が得られた者を対象とした。脳卒中、心筋梗塞、腎不全の明らかな既往、妊娠の可能性のある者は対象外とした。血液透析患者は、20 歳から 85 歳の外来通院患者で、研究参加への同意が得られた者を対象とした。健常者は 219 名（男性 69 名、女性 150 名、年齢 68.8 ± 8.4 歳、平均身長 156.8 ± 8.2 cm、平均 BMI 22.6 ± 2.9 kg/m²）、

表 1 血液透析患者の背景

性別 (n)	男性	37
	女性	27
身長 (cm)	160.4 ± 7.9	
BMI (kg/m ²)	21.9 ± 3.2	
年齢 (歳)	61.7 ± 12.8	
透析歴 (月)	130.9 ± 92.6	
原疾患 (n)	慢性糸球体腎炎	31
	糖尿病腎症	18
	腎硬化症	9
	多発性嚢胞腎	1
	SLE 腎症	2
	ANCA 関連腎炎	2
	皮質壊死	1
透析時間 (n)	5 時間	5
	4.5 時間	7
	4 時間	51
	3 時間	1
合併症 (n)	糖尿病	21
	持続性心房細動	5

血液透析患者は 64 名（男性 37 名、女性 27 名、年齢 61.7 ± 12.8 歳、透析歴 130.9 ± 92.6 か月、平均身長 160.4 ± 7.9 cm、平均 BMI (Body Mass Index) 21.9 ± 3.2 kg/m²) であった。病歴上、持続性心房細動を有する患者は 5 名、糖尿病を有する患者は 21 名であった（うち 18 名は、糖尿病腎症が末期腎不全の原疾患である）。

原疾患、透析方法や合併症について表 1 に示した。また、透析間体重増加や透析低血圧などのために、OH を測定した透析セッションにおいて 64 名中 43 名は目標体重に到達できなかった。

なお、研究計画は Helsinki 宣言に則り作成され、当院倫理委員会の認可を得ており、被験者はインフォームドコンセント後に文書にて同意を得た者を対象として実施された。

2. 方 法

被験者は体重および血圧を測定した後に安静臥床させ、会話を禁じ携帯電話・テレビなどの電波を発する機器を遠ざけた上で、四肢に電極を貼付し実施した。測定タイミングは、フィットネスクラブに会場した健常者は運動前 30 分間の安静後に、血液透析患者は、週

はじめの透析セッションにおいて透析前 OH は 2 分間の安静臥床後に測定し、透析後 OH は透析終了後少なくとも 10 分経過した後に、2 分間安静臥床後に測定を行った。実際の透析後 OH の測定タイミングは透析終了後平均 16.5 ± 5.8 分であった。測定結果の信頼性については、製造販売元より、① 機器に示される cole-cole プロットに異常がない場合、② 測定精度値 80% 以上の場合、③ データ処理に要した時間が 5 分未満であった場合、の 3 者を満たす場合とされており、上記を参考として透析患者 2 名のデータを除外した（測定精度値不足）。また、胸部 X 線写真による心胸郭比は、1 か月以内に透析前に撮影した結果を使用した。血中 ANP (atrial natriuretic peptide) 濃度は OH 測定日の透析後に採取した血漿により測定した。

3. 統計

統計学的有意差の検討は、2 群間を比較する場合は t 検定、3 群間を比較する場合は一元配置分散分析を使用した。また群間の相関関係を検討する場合は、単回帰分析にて施行した。データは特に記載がない限り平均値 $\pm$ 標準偏差で記載した。また危険率は 5% 未満を有意とした。

Ⅲ. 結 果

1. 健常者における検討

図 1-1 に健常者 OH のヒストグラムを示す。平均 OH は 0.7 ± 0.8 L であった。男性は平均 0.6 ± 1.0 L、女性は平均 0.7 ± 0.6 L の結果であった。全体の 167 名 (76.3%) が海外での健常者 OH 基準値 ($-1.1 \sim 1.1$ L) に相当した。

2. 血液透析患者における検討

透析開始前の臥位血圧は、平均 $162 \pm 27/83 \pm 14$ mmHg であり、 $140/90$ mmHg 以上の高血圧を呈する患者は 50 名 (78%) 存在した。

透析前後の OH のヒストグラムを図 1-2、図 1-3 に示す。透析前 OH は平均 2.9 ± 1.5 L で 89% は OH 1.1 L を超えた数値を呈していた。透析後 OH は平均 0.6 ± 1.7 L で、61% は健常者 OH 基準値に入るが、1.1 L を超えていた患者は 30%、逆に -1.1 L を下回った患者は 9% であった。また、透析後平均血中 ANP 濃度は 76.2 ± 59.6 pg/mL であった。また糖尿病患者は淡色で示した。透析前も透析後も糖尿病群では高い OH を呈した。

糖尿病群 (21 名) と非糖尿病群 (43 名) を比較すると、平均血圧はそれぞれ $171.0 \pm 23.9/84.6 \pm 15.4$ mmHg、 $157.8 \pm 66.3/82.5 \pm 13.2$ mmHg であり、血中 ANP 濃度はそれぞれ 77.8 ± 44.1 pg/mL、 75.4 ± 66.3

1-1.

1-2.

1-3.

図 1 OH 値のヒストグラム

1-1 に健常者 219 名のヒストグラムを示す。OH 基準値 ($-1.1 \sim 1.1$ L) に 76.3% が含まれた。1-2 に血液透析患者 64 名の透析前 OH 値のヒストグラムを示す。平均 OH ($\pm$ SD) は 2.9 ± 1.5 L であった。1-3 に血液透析患者 64 名の透析後 OH 値のヒストグラムを示す。平均 OH は 0.6 ± 1.7 L であり基準値内には 61% が含まれた。

pg/mL と糖尿病群で収縮期血圧および血中 ANP 濃度がやや高値であったが、有意差は認めなかった。透析前 OH はそれぞれ 3.6 ± 1.9 L、 2.5 ± 1.2 L であり、透析後 OH はそれぞれ 1.6 ± 2.1 L、 0.1 ± 1.2 L と、どちらも糖尿病群で有意に高値であった。目標体重未到達者は糖尿病群で 16 名 (76%)、非糖尿病群で 27 名 (63%) 存在し、糖尿病群でやや頻度が多かったが、有意差は

表 2 糖尿病群と非糖尿病群の比較

	非糖尿病群	糖尿病群	p 値
総数	43	21	
目標体重非到達数	27	16	
除水量 (L)	2.9±0.8	3.0±0.9	0.79
透析前 OH (L)	2.5±1.2	3.6±1.9	<0.05
透析後 OH (L)	0.1±1.2	1.6±2.1	<0.05
透析後 ANP (pg/mL)	75.4±66.3	77.8±44.1	0.86
収縮期血圧 (mmHg)	157.8±27.8	171.0±23.9	0.06
拡張期血圧 (mmHg)	82.5±13.2	84.6±15.4	0.59

図 2 維持血液透析患者における透析前後の体重変化量と OH 変化量の相関

透析前後の体重と OH の変化量は有意な正の相関関係を認めた。

認めなかった (表 2)。

また、透析前後体重変化量と透析前後 OH 変化量の間に正の相関 ($r=0.61$, $p<0.05$) を認めた (図 2)。

透析前後の TBW, ECW, ICW (intracellular water) 変化量はそれぞれ 2.3 ± 1.6 L, 2.3 ± 0.9 L, -0.1 ± 1.2 L であった。透析前後体重変化量に対して、TBW 変化量 ($r=0.30$, $p<0.05$)、ECW 変化量 ($r=0.67$, $p<0.05$) はそれぞれ正の相関関係を認めた。

透析前 OH、透析後 OH と透析前収縮期血圧にて回帰分析を行ったところ、透析前 OH ($r=0.13$, $p=0.29$)、透析後 OH ($r=0.19$, $p=0.11$) とも有意な相関関係は認められなかった。また、心胸郭比も同様に相関関係は認められなかった (透析前 OH ($r=0.15$, $p=0.22$)・透析後 OH ($r=0.23$, $p=0.07$))。一方、透析後血中 ANP 濃度は透析後 OH と正の相関関係を認めた ($r=0.48$, $p<0.05$) (図 3)。持続性心房細動の患者を closed circle で示したが 5 名しか存在せず、非心房細動患者との明らかな差異は指摘できなかった。

透析後血中 ANP 濃度にて、3 群に分け (高値群 >60 pg/mL, 中間群 $40\sim60$ pg/mL, 低値群 <40 pg/mL),

透析前後 OH との関連を検討した。透析前 OH は ANP 低値群で 2.3 ± 0.9 L, ANP 中間群で 2.5 ± 1.5 L, 高値群で 3.3 ± 1.6 L であり、有意差を認めなかった ($p=0.052$)。透析後 OH は ANP 低値群で -0.5 ± 1.1 L, ANP 中間群で 0.1 ± 1.2 L, ANP 高値群で 1.4 ± 1.7 L であり、有意差を認めた ($p<0.05$)。Tukey 法を用いて多重比較を行うと低値群と高値群ならびに中間群と高値群の間に有意差を認めたが、低値群と中間群の間には有意差を認めなかった (図 4)。

IV. 考 察

血液透析患者において高血圧は心血管合併症の危険因子であり、適正な体液管理は血圧管理において重要であり、適正な血圧維持は予後改善に寄与する因子である^{6,7)}。体液量の定量的指標として血中 ANP 濃度が広く知られており、至適目標体重として透析後 ANP 濃度 $40\sim60$ pg/mL が提唱されている^{8,9)}。しかし、心房細動をはじめとする器質的心疾患を有する患者では高値を呈し、目標体重の明らかな指標とならないこと

図 3 透析後 OH 値と透析後 ANP 濃度との相関

透析後の OH 値は透析後 ANP 濃度と正の相関関係を認めた。持続性心房細動の患者は closed circle で示した。

もある¹⁰⁾。また、血中 ANP 濃度以外には、下大静脈径の計測¹¹⁾、浮腫率¹²⁾も定量的指標として報告されている。

今回、健常者での OH は 0.7 ± 0.8 L との結果が得られた。OH は理論上健常者ではゼロとなるべき値であるが、現実には体液量は日内変動などにも左右され完全にゼロとはならない。健常な白人 1,247 名での OH 測定結果で 10～90 パーセンタイルとなる値として、 $-1.1 \sim 1.1$ L が OH の基準値とされている¹³⁾。今回健常者のうち 76.3% がこの基準値内に入っていた。今回の健常者の OH はやや正にふれている印象はあり、健常者の選定にあたっては併存疾患の除外は自己申告にてなされており、使用している薬剤の有無も調査されておらず、完全に有病者を除外できていない可能性はあるが、基準値として、前述の値は使用可能であると判断した。また、実際に血液透析前後の体重変化量と OH 変化量の相関関係をみたところ有意な相関関係を認めており、体液量の評価方法として有用な指標になると考えられた。

そこで今回われわれは血液透析患者の OH について各種検査所見、特に血中 ANP 濃度との比較を行い、その臨床的有用性ならびに特性について検証を行った。OH は透析前後いずれの結果でも、透析開始時の血圧、心胸郭比ともに有意な相関関係を認めなかった。血圧は、体液量以外に心機能や降圧薬により修飾を受け、心胸郭比も心機能や心嚢液、胸水などの要因により修飾を受けるために、両因子ともに体液量を正確に反映する所見とはいえない⁸⁾。透析前 OH と血圧・心胸郭比の間に相関関係が得られない結果からは、潜在的に体液過多に陥っている症例が多く存在

図 4 透析後 ANP 濃度別の OH 値の比較

透析後 ANP 値で低値群、中間群、高値群に分類すると透析後 OH 値は図に示すように群間差を認めたが、透析前 OH は各群間に有意差を認めなかった。

し、血圧・心胸郭比といったパラメータのみで体液管理を行うことは困難と考える。次に透析後 OH と透析後血中 ANP 濃度との関連をみると、血中 ANP 濃度高値例では透析後 OH は高値である傾向を認めた。ANP は心房伸展刺激により分泌が促進されるペプチドであり、体液量を反映する有用な指標であるものの、心房細動に代表される心疾患合併例では、ANP は体液量以上に上昇することがあり、体液量の指標とするには困難な症例が存在する¹⁴⁾。OH は、理論上心機能に影響されない因子であり、特に心疾患を有する患者において、血中 ANP 濃度以上に体液量の有効な指標となる可能性がある。しかし、今回持続性心房細動は 5 症例のみであり確定的なことに言及できず、今後の検討が必要と思われた。

最後に、OH 以外のパラメータ (TBW, ECW, ICW)

について検討を行った。透析前後の TBW 変化量、ECW 変化量は、それぞれ体重変化量と正の相関関係を認めたが ICW 変化量については有意な相関関係を認めなかった。透析前後の体液組成変化は、ICW はほぼ不変で、ECW を中心に変化がみられた。この結果は Wabel ら¹⁵⁾の報告と同様であった。

しかし、今回の検討では下記のような limitation が存在した。第一に心機能の定量的評価がなされていないことが存在する。今回、糖尿病群は非糖尿病群と比較して、透析前、透析後いずれも OH は有意に高値であったが、血中 ANP 濃度には有意差がなく解離を示した。持続性心房細動症例が前例非糖尿病群に存在するなど、基礎となる心疾患が偏りを示した可能性はあるが、確定的な結論は出せなかった。次いで透析後 OH の測定タイミングの問題が存在する。透析患者の体液量変化を透析直後・30 分後・2 時間後の 3 点で検討した報告¹⁵⁾では、血管収縮などの問題より、透析直後ではなく 30 分後以降での測定が望ましいと報告されている。しかしわれわれの検討では、透析後平均 16.5 ± 5.8 分で測定が行われており、測定時間がやや早めであった可能性が否定できない。実際に、透析前後で OH が増加し、ICW が著明に増加していた症例（透析終了後 15 分で測定）が 1 名存在しており、測定時間の問題も原因として否定できない。今後 BCM 測定タイミングについても、検討が必要であると思われる。

今後、今回得られた知見・課題をもとに OH の臨床的意義をより検討していく必要があるものと思われる。

結 論

健常者 219 名、血液透析患者 64 名に対し体組成分析装置を用いて OH の測定を行った。OH は HD 患者において体液量を推測する上で有用な指標となる可能性がある。

謝辞：健常者の BCM 測定においてご協力をいただいたメディカルフィットネスフィオーレ（宮崎市）の林真一様、岩崎晃士様に感謝いたします。

文献

- 1) Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291-7.

- 2) Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KML. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in dialysis patients. *Blood Purif* 2004; 22: 55-9.
- 3) Chamney P, Wabel P, Moissl U, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 80-9.
- 4) Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif* 2009; 27: 75-80.
- 5) Moissl U, Arias-Guillén M, Wabel P, et al. Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 9: 1575-82.
- 6) K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1-153.
- 7) 水口潤, 友雅司, 政金生人, 他. 一般社団法人日本透析医学会維持血液透析ガイドライン 血液透析処方. *透析会誌* 2013; 46: 587-632.
- 8) 赤井洋一, 草野英二, 古谷裕章, 他. 透析患者の ANP は体液貯留の指標となりうるか? *透析会誌* 1991; 24: 1143-8.
- 9) 石井恵理子, 安藤康宏, 山本尚史, 他. 血液透析 (HD) 患者の血中心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 値によるドライウェイト (DW) の判断基準に関する検討. *透析会誌* 2004; 37: 1417-22.
- 10) 平方秀樹, 新田孝作, 友雅司, 他. 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. *透析会誌* 2011; 44: 337-425.
- 11) 妻谷憲一, 安川元信, 石田悦弘, 杉原清貴, 山田一, 本宮善恢. 維持血液透析患者における下大静脈径変化の検討. *透析会誌* 1999; 32: 205-10.
- 12) 佐々木信博, 上野幸司, 白石武, 他. 生体電気インピーダンス (BIA) 法による DW 設定基準 一高精度体成分分析装置 (InBody S20) による浮腫値 (ECW/TBW) での検討一. *透析会誌* 2004; 3: 1417-22.
- 13) Wabel P, Moissl U, Chamney P, et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2965-71.
- 14) 湯浅健司, 山中正人, 戦泰和, 他. 血液透析患者の心房性 Na 利尿ペプチドの臨床的意義. *透析会誌* 1991; 24: 1557-62.
- 15) Wabel P, Moissl U, Chamney P, et al. Accuracy of bioimpedance spectroscopy (BIS) to detect fluid status changes in hemodialysis patients (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: vi129.