

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Association between intra and extra cellular water ratio imbalance and natriuretic peptides in patients undergoing hemodialysis
別タイトル	血液透析患者における細胞内外水分比の不均衡とナトリウム利尿ペプチドの関連について
作成者（著者）	中山, 侑泉
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：瓜田純久 / タイトル：Association between intra and extra cellular water ratio imbalance and natriuretic peptides in patients undergoing hemodialysis / 著者：Yui Nakayama, Yosuke Yamada, Shingo Ishii, Mai Hitaka, Keisuke Yamazaki, Motoyuki Masai, Nobuhiko Joki, Ken Sakai, Yasushi Ohashi / 掲載誌：Nutrients / 巻号・発行年等：15(5): 1274, 2023
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1082号
学位記番号	甲第747号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD87127114

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

中山侑泉より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 747 号

学位申請者 : 中^{なか} 山^{やま} 侑^ゆ 泉^い

学位論文 : Association between intra- and extra-cellular water ratio imbalance and natriuretic peptides in patients undergoing hemodialysis

(血液透析患者における細胞内外水分比の不均衡とナトリウム利尿ペプチドの関連について)

著者 : Yui Nakayama, Yosuke Yamada, Shingo Ishii, Mai Hitaka, Keisuke Yamazaki, Motoyuki Masai, Nobuhiko Joki, Ken Sakai, Yasushi Ohashi

公表誌 : Nutrients 15(5): 1274, 2023
DOI: 10.3390/nu15051274

論文内容の要旨 :

背景・目的: 慢性維持透析患者の体液組成は、老化とるい瘦に伴う細胞内水分量 (intracellular water; ICW) の減少と、ナトリウム貯留による細胞外水分量 (extracellular water; ECW) の増加により特徴づけられる。ナトリウムの貯留は、通常、細胞外容積の拡大と、心壁の伸張によるナトリウム利尿ペプチドの代償的な放出を引き起こす。一方、ナトリウム利尿ペプチドは低栄養患者で上昇するとの報告もある。我々は、体液量の不均衡を持つ個人は、余剰体液の蓄積に対する予備能力が異なる可能性があるという仮説を立てた。そこで、維持血液透析を受けている患者の体液蓄積予備能を評価するため、細胞内外水分量比 (ECW/ICW 比) とナトリウム利尿ペプチド値の関係を評価することを目的とした。

対象・方法: 研究同意を得た多周波数生体電気インピーダンス法による身体組成検査を行った、みはま病院、みはま佐倉クリニック、みはま成田クリニック、みはま香取クリニックの慢性維持透析患者 368 名 (男性 261 名、女性 107 名、年齢 65±12 歳) を対象とし、診療録から年齢、性別、糖尿病の有無、透析歴、体重、透析前後の血圧、胸部 X 線検査による CTR (Cardio thoracic ratio)、心臓超音波検査結果を抽出し、血清アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、尿酸、血糖、C 反応性蛋白、ヘモグロビン、副甲状腺ホルモン (iPTH)、透析前 NT-pro BNP (脳性ナトリウム利尿

ペプチド)、透析後 hANP(ヒト心房性ナトリウムペプチド)を測定した。得られた結果より老年栄養リスク指数 (geriatric nutritional risk index; GNRI) および左室心筋重量係数 (left ventricular mass index; LVMI) を算出した。測定値は中央値(四分位範囲)で表し、統計的有意性は連続変数を線形回帰モデル、カテゴリ変数を Pearson のカイ二乗検定を用いて評価した。変数間の相関は、Pearson の相関係数を用いて決定した。ECW/ICW 比と、hANP、NT-pro BNP、左室心筋重量係数との関連を明らかにするために、年齢、糖尿病の有無、冠動脈疾患歴、左室収縮機能低下、拡張期血圧上昇、低アルブミン血症、ヘモグロビン濃度低下を共変量に組み込み回帰分析を行った。

結果: ECW/ICW 比の四分位が高い患者群は、高齢で透析期間が長く、透析後の血圧が高く、BMI (body mass index)、限外濾過量、血清アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、リン、尿酸、ヘモグロビン、GNRI が低い傾向にあり、CTR、左房計が大きい傾向にあった($p < 0.05$)。ECW/ICW 比の増加は ICW の減少と有意に関連したが(男性: $r = -0.42$, $p < 0.001$; 女性: $r = -0.38$, $p < 0.001$)、ECW の増加には関連しなかった(男性: $r = -0.05$, $p = 0.60$; 女性: $r = -0.09$, $p = 0.13$)。特に体脂肪率が低くかつ ECW/ICW 比が高い患者群でナトリウム利尿ペプチド濃度の上昇を認めた。共変量で調整した後の ECW/ICW 比は、NT-Pro BNP ($\beta = 0.34$, $p < 0.001$ 、hANP ($\beta = 0.40$, $p < 0.001$) および、LVMI ($\beta = 0.20$, $p = 0.002$) の独立した関連因子であることが示された。

考察: ECW/ICW 比の上昇は細胞外容積の過剰よりも細胞内容積の減少に起因としているにもかかわらず、血液透析患者における ECW/ICW 比不均衡は、圧および体液量に反応して心臓から放出されるナトリウム利尿ペプチドと左室リモデリングの指標である LVMI と有意に関連していることが明らかになった。本研究結果は、血液透析患者における容積過多は、ナトリウム貯留による ECW 量の絶対的増加とともに、老化やサルコペニアによる ICW 量の減少に伴う相対的な ECW 量の増加によって特徴づけられる病態の存在を示唆していると考えられる。ICW 量の減少は、組織の細胞内領域を減少させ、そのエリアは間質領域に置換され、ナトリウム貯留がなくても ICW-ECW の含有量バランスのミスマッチを引き起こす。その結果、さらなる余剰体液の蓄積に対する予備力を減少させ、容易に心負荷を増大させうると考えられる。また、脂肪量の減少を伴う ECW/ICW 比の上昇はナトリウム利尿ペプチドの上昇の関連があり、これは脂肪組織は余剰体液の緩衝として働く可能性を示唆している可能性がある。

結論: 慢性維持透析患者における ICW と ECW の間の体液量の不均衡は、ナトリウム利尿ペプチド値と有意に関連していた。このような体液量の不均衡を有する患者は、体液蓄積に対する予備力が低下する可能性があり、体液量バランスの正常化には、余剰な細胞外液水分量の是正とともに、るい瘦を防ぎ、細胞内水分量を維持することが重要であり、このような体組成変化に対する理解は慢性維持透析患者の dry weight 設定に対する日常診療の助けになると考える。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 747 号	氏 名	中 山 侑 泉
学位審査担当者	主 査	瓜 田 純 久
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	本 多 満
	副 査	船 戸 弘 正
	副 査	関 戸 哲 利

学位論文の審査結果の要旨 :

慢性維持透析患者では加齢とともに栄養障害に伴う細胞内水分量 (ICW) 減少と、Na 貯留による細胞外水分量 (ECW) 増加がみられる。体液過剰は慢性維持透析患者に多いが、本論文では細胞内液に対する細胞外液の比率を指標とし、その乖離の程度から四分位数で分類し、慢性維持透析患者の病態を検討した。細胞内外水分量比 (ECW/ICW 比) と Na 利尿ペプチド値の関係を検討し、新たな余剰体液蓄積予備能の評価を試みた。

慢性維持透析患者 368 名を対象として、Inbody で求めた体液不均衡の指標である ECW/ICW 比の四分位数を求めて 4 群に分類し、年齢、性別、透析歴、体重、一般血液生化学検査、透析前 NT-pro BNP、透析後 hANP を比較した。Table1 に示すように ECW/ICW 高値群は有意に高齢で透析期間が長く、BMI、限外濾過量、血清 Alb、BUN、Cr、P、尿酸、Hb、GNRI が有意に低値であった。Table2 には心エコーで得られる指標について 4 群を比較している。左室リモデリングの指標である LVMI が Figure1 (a) (b) の上段に示すように、ECW/ICW 比 4 群では ICW と負の相関がみられたが、ECW とは相関がなく、ECW/ICW 比の増加は ICW の減少を反映していた。すなわち、透析患者においては Na 貯留に伴う ECW の絶対的増加に加え、加齢や低栄養による ICW 減少による ECW の相対的増加の関与が明らかとなった。ECW/ICW 比 4 群は NT-pro BNP、hANP とともに正の相関がみられた (Figure1 (a) (b) の下段)。Na 利尿ペプチドは心房心室の進展刺激により分泌され体液過剰の良い指標とされるが、ICW の低下する低栄養でも上昇するとの報告を支持する結果であった。Figure2 には ECW/ICW 比 (上段)、体表面積あたりの ECW (中段)、同 ICW (下段) と NT-pro BNP (左側)、hANP (右側) が示されている。ECW/ICW 比と栄養状態に影響する体表面積あたりの ECW は対数化した透析前 NT-pro BNP、透析後 hANP と相関したが、体表面積あたりの ICW は両者と相関がなかった。これは透析患者の体液過剰は ECW の絶対的かつ相対的増加であることを示している。また、脂肪組織の一部は細胞外液領域で構成されており、体液貯留がなくても肥満において ECW は増加することから、Figure3 に年齢四分位別脂肪率による体液不均衡と NT-pro BNP の関係を検討した。体脂肪率が低値かつ ECW/ICW 比高値群で NT-pro BNP の上昇しており、脂肪組織は余剰体液を緩衝する可能性が示唆された。共変量で調整した後の ECW/ICW 比は、NT-Pro BNP、hANP、LVMI との独立した関連因子であることが示された (Table3)。慢性維持透析患者においては栄養状態を維持して ICW を保ち、細胞内外の体液量の不均衡を是正することが重要であり、inbody による体液分布の把握が有用であった。

学位審査会は池田、本多、瓜田、さらに書面審査の船戸、関戸の 5 名で実施した。著者のプレゼンテーションに続き、質疑応答を行った。今回、ECW の絶対値ではなく、ECW/ICW を体液分布不均衡の指標としたこと、心エコー-LVMI の意義、心筋の浮腫、筋肉量と ICW の関連など活発な議論が行われた。申請者はそれぞれの質問に丁寧かつ正確に回答していた。約 30 分の質疑応答の結果、審査委員会は学位に相当する内容であることを確認し、審査会は終了した。