

[研究助成論文]

# 慢性透析患者における身体活動性や生命予後におよぼす要因に関する前向き長期多施設研究（中之島 Study）

勝二達也\* 北村温美\* 金子哲也\* 戸川雅樹\* 岡田倫之\* 椿原美治\* 藤井正満\*\*  
今井圓裕\*\*\*

\*大阪府立病院 腎臓内科 \*\*大阪厚生年金病院 腎臓内科 \*\*\*大阪大学医学部 病態情報内科学

## 要 旨

透析中の血圧低下や透析後の起立性低血圧と生命予後の関連を明らかにするために、28 透析施設による前向き共同研究（中之島 Study）を行った。平成 11 年末の時点で維持透析を行っている患者、1,381 例（平均年齢 59.6±10.0 歳）を対象とした。透析中の血圧変動と透析後の起立負荷試験時の血圧変動を平成 11 年末に調査した。平成 13 年末の予後が判明した 1,178 例を対象に、ロジスティック回帰分析を行って 2 年予後に影響を及ぼす因子を検討した。2 年後の死亡例数は 1,178 例中 141 例（12.0%）であった。性、年齢、原疾患（糖尿病の有無）、透析後体重、透析前血清クレアチニン値で補正しても、透析中の最低収縮期血圧は odd ratio 0.98（95% CI 0.972-0.996, p=0.010）と有意な危険因子であった。透析後起立時の収縮期血圧の降下度も odd ratio 0.99（95% CI 0.978-1.000, p=0.049）と有意な危険因子であった。死亡原因との関連をみると、脳梗塞、心筋梗塞は血圧低下が危険因子であることが示唆された。透析低血圧は、透析患者の 2 年生存に対して有意な危険因子である。

## 緒 言

透析医学会では毎年、全国規模の膨大な患者数を対象とした調査が行われている<sup>1)</sup>。さらに、沖縄県において cohort study が行われ、興味ある成績が報告されている<sup>2)</sup>。しかし、都市部における系統的な cohort study の成績は報告されていない。一方、血液透析患者の生命予後と血圧の関連については、透析前の拡張期血圧<sup>3, 4)</sup>や透析後の座位収縮期血圧<sup>5)</sup>が低いほど予後不良であると報告されている。しかし、透析中の血圧低下や透析後の起立性低血圧との関連を検討した報告はない。

そこで今回、透析中の血圧低下や透析後の起立性低血圧の程度と身体活動性や生命予後の関連を明らかにするために、中之島カンファレンス参加 28 透析施設の共同研究、中之島 study を行った。

## 1 対象・方法

本研究は、平成 11 年末の時点で中之島カンファレンス参加 28 施設で維持透析を行っている患者、1,381 例（平均年齢 59.6±10.0 歳）を対象として登録した。患者背景、検査データは日本透析医学会に提出する調査内容を使用した。さらに、透析中の血圧変動、患者の自覚症状や身体活動性を平成 11 年末の時

Intra-dialytic hypotension and orthostatic hypotension after dialysis are significant and in dent factors affecting mortality in hemodialysis patients

Department of Nephrology, Osaka Prefectural General Hospital  
Tatsuya Shoji

Department of Nephrology, Osaka Prefectural general Hospital  
Yoshiharu Tsubakihara

Department of Internal Medicine and Therapeutics  
Enyu Imai

表 1 患者背景

年齢 (歳)	59.7±12.8
性 (男/女)	605 / 471
原疾患	
慢性糸球体腎炎	537 (45.6%)
糖尿病	264 (22.4%)
透析継続年数 (年)	7.20±5.63
透析時間 (分)	239.0±23.0
ダイアライザー膜面積 (m <sup>2</sup> )	1.54±0.29
BMI	20.9±3.3
透析前 Hct (%)	31.0±3.6
透析後 Hct (%)	34.5±4.9
透析後体重 (kg)	52.8±10.2
除水量 (kg)	2.51±1.0
血清クレアチニン (mg/dl)	11.5±2.8
血液尿素窒素 (mg/dl)	77.5±18.0
血清アルブミン (g/dl)	3.78±0.40
CRP (mg/dl)	0.73±1.51
血清 GPT (U/l)	18.2±5.8

(mean±SD)

表 2 透析中の血圧変動

透析前立位		
収縮期血圧 (mmHg)		153.7±25.3
拡張期血圧 (mmHg)		77.7±13.3
心拍数 (/分)		79.2±10.9
透析前臥位		
収縮期血圧 (mmHg)		154.5±24.0
拡張期血圧 (mmHg)		77.4±11.7
心拍数 (/分)		76.0±9.8
透析中最低血圧		
収縮期血圧 (mmHg)		126.0±23.7
拡張期血圧 (mmHg)		71.0±11.6
心拍数 (/分)		76.1±10.2
透析後臥位血圧		
収縮期血圧 (mmHg)		142.4±25.6
拡張期血圧 (mmHg)		75.8±12.4
心拍数 (/分)		76.8±10.7
透析後立位血圧		
収縮期血圧 (mmHg)		126.3±28.4
拡張期血圧 (mmHg)		71.4±14.5
心拍数 (/分)		81.2±12.8

(mean±SD)

点で調査した。透析中の血圧変動は、週初めの透析の開始前立位、臥位、透析中の最低血圧、透析終了時の臥位、起立直後の5ポイントで測定した。患者の自覚症状や身体活動性については患者およびスタッフへのアンケート調査を行った。平成13年末に2年後の予後調査を行った。

対象患者1,381例のうち、137例は登録時のデータの不備により除外し、1,244例を研究対象として適格であるとした。2年後予後調査において転院等で転帰不明の症例が66例あり、予後の捕捉率は94.7%であった。今回は、2年後の予後が判明している1,178例を対象に、ロジスティック回帰分析を行って透析中の血圧低下や透析後の起立性低血圧が予後におよぼす影響について検討した。検討の対象とした1,178例の研究開始時の臨床背景および検査所見を表1に示す。

## 2 結果

### 1) 2年後の死亡原因

2年後の死亡例数は1,178例中141例で、2年死亡率は12.0%であった。主な死因は心筋梗塞17人(12.1%)、脳出血・脳梗塞13人(9.2%)、心不全11人(7.8%)、感染11人(7.8%)、肺水腫9人(6.4%)、悪性腫瘍8人(5.7%)、であった。

### 2) 透析中の血圧の変動

透析中の血圧変動を表2に示す。さらに、生存群と死亡群の透析中の血圧変動を図1に示した。生存群に比して死亡群では、透析時に測定した5点の血圧はいずれも低い傾向にあった。拡張期血圧は、すべて死亡群において有意に低かった。収縮期血圧は透析前の立位、透析中の最低血圧は死亡群が有意に低かった。透析前臥位、透析後の収縮期血圧は両群間の差は統計学的に有意ではなかった。

透析前の臥位と比べた透析中に最も血圧が下がった時点の血圧降下度、および透析後起立時の血圧降下度を両群で比較すると(図2)、いずれも死亡群で血圧降下度が大きい傾向にあったが、統計学的には有意差を認めなかった。

### 3) 血圧低下と自覚症状

患者に行ったアンケートによって、透析日および非透析日の自覚症状(眩暈や立ちくらみ、倦怠感、長時間立位困難、無気力、臥床ぎみ)の程度をスコア化し、このトータルスコアを2段階に分けて、透析に関連する自覚症状の強い群と弱い群に分類した。このスコアによる分類と2年生存との関連をみると、自覚症状の強い群509名中86名が死亡しているのに対し、自覚症状の弱い群の死亡は501名中28名に過ぎなかった。自覚症状の強い群は弱い群に比べて2年死亡の

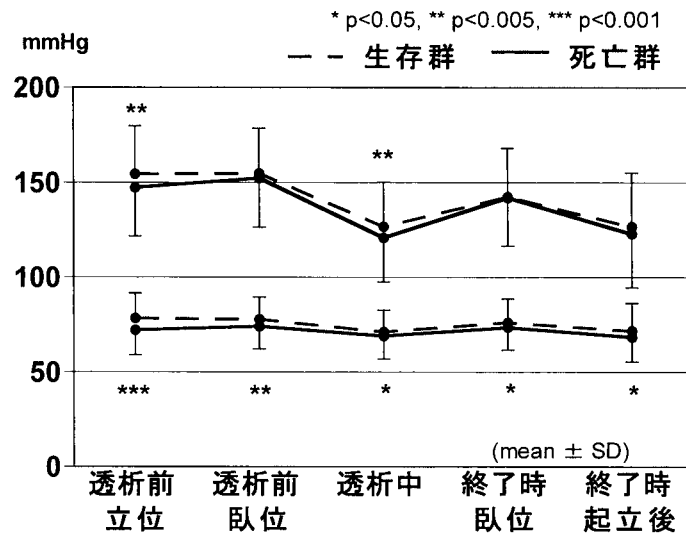


図1 透析中の血圧変動 (予後による比較)

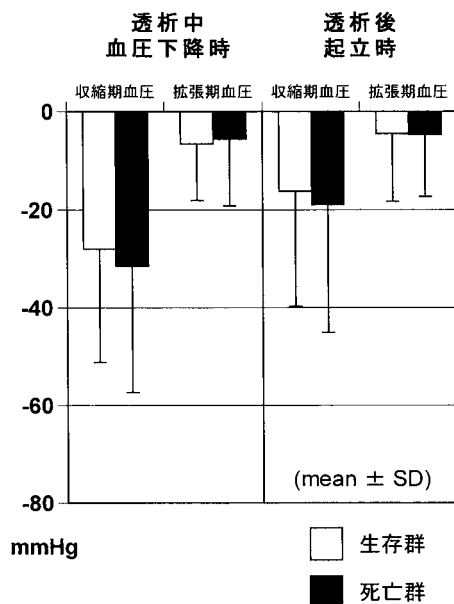


図2 透析時の血圧降下度 (予後による比較)

odd ratio は 3.44 倍と有意に高く (95% 信頼区間 2.20~5.38), このスコア化による分類が, 予後に関連する身体活動性の低下を反映しているものと考えられた。スコア化による自覚症状の強い群では, 透析中の血圧が低い傾向を認めた (図 3)。

#### 4) 2年生存に影響を与える因子 (単変量解析)

単変量解析によって透析中の血圧低下や透析後の起立性低血圧の程度と身体活動性や2年生存との関連が認められた。そこで, ロジスティック回帰分析を用いて既知の予後因子を補正して, 低血圧が2年生存に与えるリスクを検討することとした。まず, 表 3

に示すように, 単変量解析を行って様々なパラメータが透析患者の2年生存に与えるリスクを検討した。

単変量解析で得られた有意な危険因子は, 年齢, 原疾患(糖尿病の有無), Kt/V, PCR, 透析前体重, 透析後体重, 透析前血清クレアチニン値, 透析前 BUN 値, ヘマトクリット値の上昇度, Alb, CRP であった。治療については, 性別, 透析期間は単変量解析では有意な因子ではなかった。

これらの中から, 既知の危険因子として報告されている, 性別, 年齢, 原疾患, 透析前血清クレアチニン値をまずロジスティックモデルの予後因子として採用した。透析後体重と Kt/V は相関が強かったので, dry weight を反映する透析後体重を予後因子として採用した。PCR, Alb, CRP は欠損値のある症例が多く, 十分な症例数でモデルを検討できないため, 採用しなかった。

#### 5) ロジスティックモデルの構築

既知の予後規定因子で構築したロジスティックモデルを表 4 に示す。年齢, 性別, 透析前血清クレアチニン値が有意な予後因子と考えられた。糖尿病の有無, 透析後体重はこれらで補正すると, 有意な予後因子ではなかった。

次に, このモデルに加える変数として, 透析時に測定した収縮期血圧, 拡張期血圧の合計 6 個の因子について尤度比検定を行った (表 5)。従来の報告では透析前拡張期血圧や透析後座位収縮期血圧と予後との関連が報告されているが, 今回の検討では透析中の最

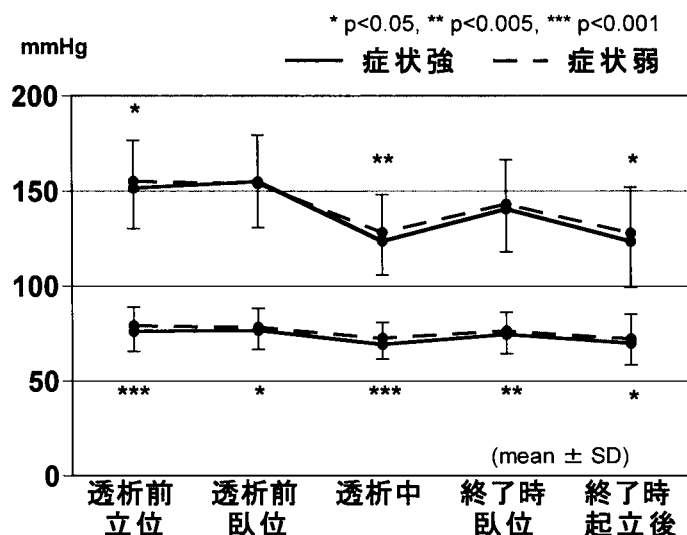


図3 透析中の血圧変動 (自覚症状の程度による比較)

表3 透析患者の2年生存に関する危険因子

項目	odd ratio	95% 信頼区間	p 値
性別 (男性)	1.05	(0.55-2.00)	0.894
年齢 (+1 歳)	1.06	(1.05-1.08)	<0.001
原疾患 (DM)	1.70	(1.15-2.53)	0.008
BMI	0.98	(0.88-1.09)	0.65
透析前体重 (kg)	0.97	(0.95-0.99)	0.003
透析後体重 (kg)	0.97	(0.95-0.99)	0.003
体重増加量 (kg)	0.85	(0.70-1.04)	0.112
透析前 Cr (mg/dl)	0.78	(0.72-0.83)	<0.001
透析前 BUN	0.98	(0.97-0.99)	0.001
透析前 Hct (%)	1.03	(0.98-1.09)	0.217
透析後 Hct (%)	0.98	(0.94-1.03)	0.379
dHct (%)	0.91	(0.85-0.99)	0.021
Alb (g/dl)	0.24	(0.14-0.43)	<0.001
T.cho (mg/dl)	1.00	(0.99-1.00)	0.339
GPT (IU/l)	1.00	(0.99-1.02)	0.441
Plt ( $\times 10^4/mm^3$ )	1.02	(0.98-1.07)	0.370
CRP (mg/dl)	1.20	(1.02-1.39)	0.018
HbA1c (%)	0.99	(0.70-1.40)	0.953
$\beta_2$ MG ( $\mu g/ml$ )	1.03	(1.002-1.05)	0.032
透析歴 (年)	0.99	(0.96-1.03)	0.584
喫煙の有無	0.83	(0.51-1.35)	0.456

表4 既知の予後因子で構築したロジスティックモデル

項目	odd ratio	95% 信頼区間	p 値
性別 (男性)	2.66	(1.45-4.86)	0.001
年齢 (+1 歳)	1.03	(1.01-1.06)	0.008
原疾患 (DM)	1.15	(0.66-2.01)	0.614
透析後体重 (kg)	0.97	(0.94-1.00)	0.071
透析前 Cr (mg/dl)	0.84	(0.76-0.93)	0.001

低収縮期血圧を加えるのが最も妥当と考えられた。これをモデルに加え、さらに、透析中の血圧降下度、透析後起立時の収縮期血圧、拡張期血圧の降下度の合計

表5 尤度比検定

	収縮期	拡張期
未採用因子の p 値 (透析中血圧, mmHg)		
透析前臥位	0.705	0.631
透析中最低	0.039	0.392
透析後臥位	0.653	0.890
未採用因子の p 値 (透析時の血圧降下度, mmHg)		
透析中	0.930	0.973
透析後の起立時	0.051	0.380

表6 透析患者の2年生存に関する因子 (ロジスティックモデル)

項目	odd ratio	95% 信頼区間	p 値
性別 (男性)	2.74	(1.45-4.86)	0.001
年齢 (+1 歳)	1.04	(1.01-1.06)	0.004
原疾患 (DM)	0.91	(0.50-1.65)	0.760
透析後体重 (kg)	0.97	(0.94-1.00)	0.069
透析前 Cr (mg/dl)	0.83	(0.75-0.92)	<0.001
透析中最低血圧 (収縮期, mmHg)	0.98	(0.97-0.996)	0.010
透析後起立時血圧降下度 (収縮期, mmHg)	0.99	(0.98-1.000)	0.049

4 個の因子について、同じく尤度比検定を行ったところ、透析後起立時の収縮期血圧の降下度を加えるのが妥当と考えられた。この因子も採用して、ロジスティックモデルを構築した。

6) 血液透析患者の2年生存に関する危険因子

既知の因子に透析中の血圧低下の因子を加えたロジスティックモデルで検討すると、年齢、性別、透析前血清クレアチニン値、透析中最低収縮期血圧、透析後



起立時の血圧降下度が、透析患者の2年生存に關与する有意な危険因子であった(表6)。透析中の最低収縮期血圧の odd ratio は 0.98 (95% CI 0.972-0.996,  $p=0.010$ ) であった。透析後起立時の収縮期血圧の降下度の odd ratio は 0.99 (95% CI 0.978-1.000,  $p=0.049$ ) と有意な危険因子であった。

このように、透析中の血圧低下、および透析後の起立性低血圧がそれぞれ独立した危険因子である可能性が示唆された。ただし、odd ratio の値からは、透析中の血圧低下が全死亡に与えるリスクは必ずしも大きいとは言えない。

### 7) 血圧と死亡原因

透析中の血圧低下と死亡原因との関連を検討した。

透析中の最低収縮期血圧の値によって、透析中最低血圧の高値群と低値群の二群に分けて、総死亡、そして主要な死因である心筋梗塞、脳卒中、感染、悪性腫瘍との関連を検討した。死因別では、心筋梗塞については、血圧低値群で心筋梗塞による死亡のリスクが高い傾向にあったが、 $p$  value が 0.060 と有意ではなかった。脳梗塞による死亡についても、血圧低値群で心筋梗塞による死亡のリスクが高い傾向にあったが、 $p$  value が 0.082 と有意ではなかった。感染、悪性腫瘍と血圧との間には、明らかな関連は認められなかった。

## 3 考察

中之島カンファレンス参加の28透析施設による前向き共同研究によって、1,178例の血液透析患者を対象に、透析中の血圧低下や透析後の起立性低血圧が身体活動性や2年生存に与える影響について検討した。単変量解析では、透析患者の身体活動性の低下をもたらす自覚症状や2年生存に透析中の血圧低下や透析後の起立性低血圧が関連していた。ロジスティック解析を行って性、年齢、原疾患、透析後体重、透析前血清クレアチニン値で補正しても、透析中の最低収縮期血圧、透析後起立時の収縮期血圧降下度は有意な危険因子であった。これらの結果から、透析中の血圧低下は、透析患者の2年生存に対して有意な危険因子であると考えられた。

従来の報告では、血液透析患者の生命予後と血圧の関連については、透析前の拡張期血圧<sup>3)</sup>や透析後の座位収縮期血圧<sup>4)</sup>が低いほど予後不良であると報告され

ている。今回、これらの血圧も同時に測定し、既知の予後因子で構築したロジスティックモデルにいずれの時点の血圧の因子を加えるのが妥当であるか、モデルの適合度を尤度比検定で検討したところ、透析前の血圧や透析後の臥位血圧に比べて、透析中の最低収縮期血圧を加えるのが妥当であると考えられた。さらに、透析時の血圧降下度の因子を加えたモデルを構築しても、透析中の最低収縮期血圧、透析後起立時の収縮期血圧降下度は2年予後に対して有意な危険因子であると考えられた。

血圧と死亡原因の関連の検討から、透析中の低血圧は心筋梗塞や脳梗塞において死亡のリスクを増大させている可能性が考えられた。今回の解析ではいずれも統計学的には有意な危険因子ではないが、死亡症例数が少ないことによる type 2 error の可能性も考えられる。これらの疾患においては、臓器灌流圧の低下が発症の要因となっているものと考えられ、今後さらに予後を追跡して検討する必要がある。

## 結 語

透析中の血圧低下は、透析患者の2年生存に対して有意な危険因子であると考えられた。特に、脳梗塞、心筋梗塞の死亡のリスクを増大するものと考えられた。

## 謝辞

本研究は、以下の中の島カンファレンス参加28施設による多施設共同研究として行いました。本稿掲載にあたり、末筆ながら、多忙にもかかわらず研究にご協力いただいた各施設関係者の方々に心より厚く御礼申し上げます。

堺近森病院、田仲北野田病院、赤垣クリニック、医療法人西診療所、医療法人好輝会梶本クリニック、中西クリニック、医療法人良秀会藤井病院、平野クリニック、医療法人裕生会裕生会クリニック、今井クリニック、済生会富田林病院内科、大阪厚生年金病院腎臓内科、友誼会総合病院、三上クリニック、清医会三上クリニック、三上会総合病院東香里病院、大阪船員保険病院内科、大阪労災病院腎臓内科、淀川キリスト教病院、国立大阪病院総合内科、国立大阪南病院、国立循環器病センター、関西労災病院内科、東大阪市立総合病院内科、豊中市立豊中病院、NTT西日本大阪病院透析センター、財団法人住友病院内科、大阪府立病院

## 腎臓内科 (順不同)

本論文の主旨は第46回日本透析医学会学術総会(平成13年6月24日, 大阪市)において発表した。また, 本研究は平成13年度日本透析医学会の研究助成金によってなされたものである。

## 文 献

- 1) 中井 滋, 新里高弘, 佐中 孜, 他: わが国の慢性透析療法の実況 (2000年12月31日現在). 透析会誌, 35; 1, 2002.

- 2) Iseki K, Kawazoe N, Osawa A, et al: Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int*, 43; 404, 1993.
- 3) Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, et al: Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 51; 1212, 1997.
- 4) Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al: Predialysis Blood Pressure and Mortality Risk in a National Sample of Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*, 33; 507, 1999.
- 5) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al: "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 54; 561, 1998.