

博士〈臨床工学〉論文

生体電気インピーダンス法を用いた
血液透析患者の過剰体液量の簡便な推定法の考案と
その臨床的有用性の検討

2021年3月

安藤 誠

川崎医療福祉大学大学院
医療技術学研究科 臨床工学専攻

目 次

略語	1
要旨	3
第1章 はじめに	4
第2章 身体組成の基礎と生体電気インピーダンス法 (BIA) の原理	8
2.1 身体組成の 5 段階モデル	8
2.2 身体組成の計測法	8
2.3 生体の電気的特性	10
2.3.1 生体の受動的電気特性	10
2.3.2 生体組織の電気的等価回路	11
2.3.3 電気的特性の周波数依存性	11
2.4 BIA の原理と測定方式	13
2.4.1 BIA の原理の基礎	13
2.4.2 BIA の測定方式とその特徴	16
1) 単周波数生体電気インピーダンス法 (SF-BIA) の特徴	16
2) 多周波数生体電気インピーダンス法 (MF-BIA) の特徴と測定誤差の要因	17
2.4.3 MF-BIA で測定される ECW/TBW の生理学的意義	18
2.5 本研究で用いた MF-BIA による体成分分析装置の特徴と測定値の再現性	19
第3章 血液透析 (HD) 患者とドライウェイト (DW)	21
3.1 HD 患者の体水分量分布と DW の定義	21
3.2 DW を評価する指標とその問題点	22
3.2.1 理学所見	22
3.2.2 血圧	23
3.2.3 心胸郭比 (CTR)	24
3.2.4 生化学検査値 (ANP, BNP)	25
3.2.5 下大静脈 (IVC) 径	26
3.2.6 循環血液量の変化	26

3.3	BIA による DW の推定に関する既往研究報告における課題	28
3.3.1	ECW と体重の相関関係を用いた DW の推定法 (Chamney らの方法)	28
3.3.2	Chamney らの DW 推定法の課題	29
3.3.3	ECW/TBW と年齢との相関関係を用いた DW の推定法 (Lopot らの方 法)	29
3.3.4	Lopot らの DW 推定法の課題	30
3.3.5	BIA を用いた他の DW 推定法	31
3.4	本研究の意義と目的	32
第4章	MF-BIA で測定した HD 患者の体水分量分布の特徴	33
4.1	緒言	33
4.2	方法	33
4.2.1	対象	33
4.2.2	MF-BIA による身体組成値の測定	33
4.2.3	循環動態・体液量の評価指標の測定	34
4.2.4	定期検査での循環動態・体液量および栄養状態の評価指標	34
4.2.5	データ解析方法	34
4.2.6	統計解析方法	35
4.3	結果	35
4.3.1	身体組成値, 循環動態・体液量および栄養状態の評価指標	35
4.3.2	ECW/TBW と年齢, 身体組成値との相関関係	35
4.3.3	ECW/TBW と循環動態・体液量, 栄養状態の評価指標との相関関係	36
4.3.4	重回帰分析による ECW/TBW の関連因子	36
4.4	考察	36
4.4.1	ECW/TBW と年齢との関係	37
4.4.2	ECW/TBW と身体組成値との関係	37
4.4.3	ECW/TBW と循環動態・体液量の評価指標との関係	38
4.4.4	ECW/TBW と栄養状態の評価指標との関係	38
4.4.5	HD 患者の ECW/TBW の特徴	39

4.4.6	第 4 章における研究の限界	40
4.5	結語	41
第5章	MF-BIA で測定した健常成人の体水分量分布の特徴	42
5.1	緒言	42
5.2	方法	42
5.2.1	対象	42
5.2.2	MF-BIA による身体組成値の測定	42
5.2.3	データ解析方法	43
5.2.4	統計解析方法	43
5.3	結果	43
5.3.1	ECW と TBW および各測定値との関係	43
5.3.2	ECW/TBW と身体組成値との関係	44
5.3.3	ECW-TBW 相関式と ECW の分散	45
5.3.4	%FM と BMI でみた ECW/TBW に対する体脂肪の影響	45
5.4	考察	46
5.4.1	ECW と TBW および各測定項目との関係	46
5.4.2	ECW-TBW 相関式に対する ECW 測定値の分散の要因	47
5.4.3	ECW/TBW に及ぼす%FM と BMI の影響	47
5.4.4	ECW-TBW 相関式の臨床応用の可能性	48
5.5	結語	49
第6章	MF-BIA を用いた HD 患者の過剰体液量 (ExFv) 推定式の考案と臨床的有用性の検討	50
6.1	緒言	50
6.2	方法	51
6.2.1	対象	51
6.2.2	MF-BIA による身体組成値の測定	51
6.2.3	HD 患者の循環動態・体液量および栄養状態の評価指標	52
6.2.4	ExFv 推定式の考案と HD 患者への適用	52
6.2.5	統計解析方法	53
6.3	結果	53

6.3.1	ExFv 推定式の導出	53
6.3.2	DW 群と OH 群の身体組成値, 循環動態・体液量, 栄養状態の評価指標, および ExFv の比較	56
6.4	考察	57
6.4.1	臨床的な DW 群と OH 群における循環動態・体液量の評価指標	57
6.4.2	体水分量分布の指標としての ExFv の特徴と臨床的有用性	58
6.4.3	第 6 章における研究の限界	59
6.5	結語	60
第7章	結言	61
7.1	本研究の結果のまとめ	61
7.2	本研究の臨床的意義	62
7.3	本研究の限界と今後の展望	62
	謝辞	64
	参考文献	65
	表と注釈	77
	図と注釈	90
	業績	108

略語

Alb (serum albumin)	血清アルブミン
ANP (atrial natriuretic peptide)	心房性ナトリウム利尿ペプチド
BIA (bioelectrical impedance analysis)	生体電気インピーダンス法
BMI (body mass index)	体格指数
BNP (brain natriuretic peptide)	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CKD (chronic kidney disease)	慢性腎臓病
CI (collapse index)	大静脈呼吸性虚脱指数
CNP (C-type natriuretic peptide)	C型ナトリウム利尿ペプチド
CRP (C-reactive protein)	C反応性タンパク
CTR (cardiothoracic ratio)	心胸郭比
CV (coefficient of variation)	変動係数
DW (dry weight)	ドライウェイト
D-BP (diastolic blood pressure)	拡張期血圧
DM (diabetes mellitus)	糖尿病
DXA (dual-energy X-ray absorptiometry)	二重エネルギーX線吸収法
ECW (extracellular water)	細胞外水分量
eGFR (estimate glomerular filtration rate)	推算糸球体濾過量
ExFv (excess fluid volume)	過剰体液量
FFM (fat free mass)	除脂肪量
FM (fat mass)	体脂肪量
GNRI (geriatric nutritional risk index)	
HD (hemodialysis)	血液透析
Ht (hematocrit)	ヘマトクリット
ICW (intracellular water)	細胞内水分量
IVC (inferior vena cava)	下大静脈
MF-BIA (multi-frequency bioelectrical impedance analysis)	多周波数生体電気インピーダンス法
nPCR (normalized protein catabolic rate)	標準化蛋白異化率

OH (over-hydration)

%BV (% blood volume) 循環血液量変化率

%FM (% fat mass) 体脂肪率

PRR (plasma refilling rate) 血漿再充填速度

RI (resistance index) 抵抗指数

S-BP (systolic blood pressure) 収縮期血圧

SD (standard deviation) 標準偏差

SF-BIA (single-frequency bioelectrical impedance analysis) 単周波数生体電気インピー
ダンス法

TBW (total body water) 総体水分量

T-cho (total cholesterol) 総コレステロール

VI (volume index)

要旨

血液透析 (HD) 患者のドライウェイト (DW) を簡易的に定める手段の一つとして、多周波数生体電気インピーダンス法 (MF-BIA) により測定される、HD 患者と健常者の細胞外水分量 (ECW) と総体水分量 (TBW) から過剰体液量 (ExFv) を推定する式を考案し、その臨床的有用性を検討した。

まず、HD 患者と健常者について、男女毎に ECW と TBW の関係を調べた結果、健常者では、両者の間に強い相関が認められた (男性 : $r = 0.990$, 女性 : $r = 0.992$) が、HD 患者では ExFv に起因する体水分量分布の変動により相関が損なわれていた。また、ECW/TBW に着目したとき、HD 患者、健常者ともに、ECW/TBW は加齢に伴って上昇していた。さらに、HD 患者では、ECW/TBW と循環動態・体液量の評価指標との間には正の相関を、栄養状態の評価指標との間には負の相関を認めた。

次に、HD 患者の過剰な体液量はすべて ECW に貯留しているとして、任意の HD 患者より実測した ECW と TBW から、除水により低下する理論的な ECW と TBW の値が健常者の ECW-TBW 回帰直線上に位置するように除水量を求める式を導出し、これに年齢 (Age) 補正を施す形で、ExFv の推定式を男女別に次式のように導いた。

男性 (m) :

$$\text{ExFv}_m = \{ \text{ECW}_{\text{HD-m}} - (0.365 \times \text{TBW}_{\text{HD-m}} + 0.581) \} / 0.635 - (0.011 \times \text{Age} - 0.609)$$

女性 (f) :

$$\text{ExFv}_f = \{ \text{ECW}_{\text{HD-f}} - (0.384 \times \text{TBW}_{\text{HD-f}} + 0.088) \} / 0.616 - (0.006 \times \text{Age} - 0.361)$$

ただし、 ECW_{HD} と TBW_{HD} はそれぞれ HD 患者の諸量を示す。

最後に、上述した推定式を臨床的に評価した DW 群と体液量過剰群 (OH 群) に適用し、この式が臨床的知見に矛盾しないことを示すとともに、これにより算出される ExFv と循環動態・体液量の評価指標、栄養状態の評価指標との関連について考察し、本 ExFv 推定式が臨床的に有用であることを確かめた。

キーワード : 過剰体液量推定式, 血液透析, 多周波数生体電気インピーダンス法, 体水分量分布, ドライウェイト

第1章 はじめに

腎臓は、体内に蓄積した蛋白代謝産物などの老廃物の除去や水分、電解質などの調節、ホルモンの分泌による血圧の調節などを行う臓器であり、腎臓の機能が低下、あるいは廃絶した腎不全では、体内に老廃物、水分、電解質などが貯留する¹⁾。この腎臓の機能の一部を代行する腎代替療法として、本邦で中心的に行われているのが血液透析 (hemodialysis: HD) である²⁾。HD は、透析膜を介して血液と透析液を接触させ、拡散と限外濾過の原理によって体内に貯留した老廃物や過剰な水分の除去および電解質の調整などを行う治療法である³⁾。慢性維持 HD 患者は、週 3 回、1 回につき 4 時間の HD を行うことが一般的であり、HD の治療と治療との間に体内に貯留した老廃物と水分を治療の度に除去するという特殊な治療環境にある。

腎不全を根治するためには、腎移植が最も推奨されるべきであるものの、これまでのところ、わが国における腎移植は、移植を待機する患者数に対して提供臓器が不足しており、腎不全に対する治療法として広く普及するには至っていない。そのため、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPS 細胞) を用いて腎臓を発生させる腎再生医療や、ゲノム編集技術を用いた異種移植、あるいは体内埋め込み型の人工腎臓などの研究開発が進められている⁴⁾。しかし、それらの腎代替療法は未だ研究段階であり、現状では HD が腎不全の主要な治療法である。このため、HD に関連する合併症を予防し、予後の改善を目指すことが、HD 患者の生活の質 (quality of life: QOL) を高めることに繋がるものと考えられる。

日本透析医学会の調査⁵⁾によると、2018 年末現在、本邦では 339,841 名の患者が HD を中心とした慢性透析療法を受けており、全体の患者数の増加の程度は緩やかになっているものの、2017 年末時点における 334,505 名から、患者数が約 5,300 名増加している現状にある。2018 年の 1 年間で、新たに慢性透析療法を導入された患者は 40,468 名であり、その原因疾患は、1 位が糖尿病性腎症 (42.3%)、2 位が慢性糸球体腎炎 (15.6%)、3 位が腎硬化症 (15.6%) である。一方、死亡した患者は 33,863 名であり、死因の 1 位は、心不全 (23.5%)、2 位は感染症 (21.3%)、3 位が悪性腫瘍 (8.4%) と続き、死亡者数は年々増加傾向にある。

HD 患者の主な死因である心不全をもたらす心血管疾患には、高血圧が関与していると報告されており⁶⁾、高血圧を改善することが予後の改善に繋がるものと考えられる。そして、HD 患者の高血圧には体液量が大きく影響していると考えられ、過剰な体

液量を是正することにより、60%以上の患者で血圧を正常化できたことが報告されている^{7,8)}。

腎機能の破綻した HD 患者では、腎臓による体液量の調節ができず、体内に過剰な体液が貯留することから、細胞内外の水分量の分布状態、すなわち体水分量分布を正常な状態に維持することができない。HD 患者の体水分量分布を正常な状態に維持するには、摂取する水分量を管理するとともに、治療（限外濾過による除水）で目標とする体重であるドライウェイト（dry weight: DW）を適正な状態に維持する必要があるとされる⁹⁾。このため、HD 患者の血圧を正常な範囲に管理するためには、DW を適正な範囲に維持することによって、過剰な体液量を是正することが重要であると考えられる。

日本透析医学会は、「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」の中で、適正な DW を設定するための指針を示している⁹⁾。そこでは、DW は「体液量が適正で、透析中の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、その評価の指標として、**1) HD 中の顕著な血圧低下がないこと、2) HD 終了時の血圧が開始時の血圧より高くなっていないこと、3) 末梢に浮腫がないこと、4) 胸部 X 線で胸水や肺うっ血がなく、心胸郭比（cardiothoracic ratio: CTR）が 50%以下（女性では 53%以下）であること**の 4 つが一般的であると報告している。さらに、このガイドラインは、心房性ナトリウム利尿ペプチド（atrial natriuretic peptide: ANP）や下大静脈（inferior vena cava: IVC）径の計測に加え、連続的ヘマトクリット（hematocrit: Ht）測定装置による循環血液量変化率（% blood volume: %BV）の測定や生体電気インピーダンス法（bioelectrical impedance analysis: BIA）による体液量の測定についても言及している。しかし、それらの検査結果をどのように組み合わせて、DW を設定すべきかについては具体的には示されていない。さらに、現在用いられている循環動態・体液量の評価指標のいずれにおいても問題点が存在することから、それらの指標を単独で用いた評価では、DW を適切に設定することは困難であるとされており^{9,10)}、DW を設定あるいは評価するためのゴールド・スタンダードとなる指標は存在しないのが現状である。

それらの循環動態・体液量の評価指標の中で、近年、BIA が HD 患者の DW の設定に用いられてきており、数多くの報告がある¹¹⁻¹⁴⁾。BIA は、生体に微弱な電流を流し、その抵抗値から体水分量を推定する方法であり、健常者における体脂肪量（fat mass:

FM)を含む身体組成値の測定に広く用いられている¹⁵⁾。BIAの中でも、多周波数生体電気インピーダンス法 (multi-frequency BIA: MF-BIA) は、低周波数から高周波数の微弱な電流を体内に通電し、低周波数電流に対する身体抵抗値から細胞外水分量 (extracellular water: ECW) を、高周波数電流に対する身体抵抗値から総体水分量 (total body water: TBW) を高精度に推定することが可能であると報告されており^{15,16)}、一般の健常者¹⁵⁾のみならず、肥満者¹⁷⁾やスポーツ選手¹⁸⁾、あるいはHD患者^{9,19)}などの、体液の分布状態が一般の健常者と異なると考えられる対象の体水分量や栄養状態を評価する方法としても応用されてきている。

これまで、MF-BIAを用いたHD患者のDWの推定法に関する研究では、健常者で測定された身体組成値がDWを推定するための基準値とされてきた^{20,21)}。しかし、それらの報告において、HD患者のDWの基準として用いられている健常者の身体組成値は、いずれも対象者間で測定値のばらつきが大きく^{22,23)}、その身体組成値を基に推定されたDWと臨床的に設定されたDWとの乖離が大きいことが報告されている^{20,21)}。このため、HD患者のDWを設定するための基準には、対象者間でばらつきの少ない健常者の身体組成値を用いる必要があると考えられる。

DWの基準として用いられる体水分量分布の指標の1つに、MF-BIAで測定されるECWとTBWとの比率であるECW/TBWがある^{21,24)}。ECW/TBWは、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)、心不全、あるいは重篤な疾患を有する患者の過剰な体液量の貯留の程度を分類する指標としても用いられ、ECW/TBWの上昇が死亡率と関連することが報告されている²⁵⁾。このように、ECW/TBWは、体水分量分布の指標として有用性が示されているものの、指標として使用するには標準偏差 (standard deviation: SD) が大きく²²⁾、体液量が過剰な状態を判別する感度が低い²⁶⁾、あるいは体脂肪率 (% fat mass: %FM) に影響を受け、体水分量分布の指標として適していない可能性がある²⁷⁾、などの報告があり、HD患者のDWを設定するための指標としてのECW/TBWの臨床的有用性に関しては、統一された見解が得られていない。これは、HD患者および健常者におけるECW/TBWの特徴が十分に検討されておらず、ECW/TBWに変動をきたす要因や他の身体組成値との関係性が明らかでないため、健常者のECW/TBWをHD患者のDWを設定するための指標として用いる場合の基準値の設定が、困難であることが要因と考えられる。したがって、ECW/TBWをHD患者のDWを設定するための指標として用いるためには、HD患者と健常者の両者における

ECW/TBW の特徴を詳細に理解することが必要である。そして、健常者の体水分量分布の特徴に基づいた、対象者間で測定値のばらつきが少なく、かつ安定した身体組成値を基準値として、HD 患者の体液量の状態を簡便、かつ定量的に評価できる手法の開発が望まれる。

そこで、本研究では、適切な DW を設定するために必要な、HD 患者の体液量の状態を簡便かつ定量的に評価するための新たな方法を考案することを目的として、まず、HD 患者と健常者の両者について、MF-BIA で測定された体水分量分布、すなわち ECW/TBW の特徴を詳しく調べた。そして、得られた健常者の体水分量分布の特徴に基づいて、HD 患者の過剰体液量 (excess fluid volume: ExFv) を簡便かつ定量的に推定する式 (ExFv 推定式) を考案し、その臨床的な有用性を検討した。

本論文は、7つの章で構成されている。本章に続いて、**第2章**では、BIA の測定原理を理解する上で必要な身体組成について、その測定法の特徴を述べた。さらに、生体の電気的特性および BIA の原理と測定方式について概説し、体水分量分布の指標である ECW/TBW と身体抵抗値との関わりについて述べた。**第3章**では、HD の基礎および HD 患者の DW の定義について概説するとともに、DW を設定あるいは評価するために用いられている従来の循環動態・体液量の評価指標の特徴と問題点について述べた。**第4章**と**第5章**では、HD 患者、健常者それぞれについて、MF-BIA を用いて、体水分量分布を調査し、それぞれのデータの特徴について検討した。そして、**第6章**において、健常者の体水分量分布の結果に基づいた ExFv 推定式を考案するとともに、その臨床的な有用性を、HD 患者を対象として検討した。最後に、**第7章**において、本研究の臨床的な意義をまとめるとともに、今後の展望について言及した。

第2章 身体組成の基礎と生体電気インピーダンス法(BIA)の原理

この章では、本研究において、HD患者のDWの評価および健常者の身体組成値の測定に用いたBIAについて理解するために必要な、身体組成の基礎、およびBIAの基本原理について概説する。

2.1 身体組成の5段階モデル

HD患者の適切なDWと体水分量分布を考えるためには、まず、健常なヒトの身体組成について理解することが必要である。Wangらはヒトの身体組成を1)原子レベル、2)分子レベル、3)細胞レベル、4)組織レベル、5)全身レベルの5つのレベルで考える“5段階モデル”を提唱しており²⁸⁾、対象とする治療の領域によって必要とされるレベルのモデルを使い分ける必要があると述べている。1)原子レベルでは、原子または元素を人体の最も基本的な構成要素であると考えている。ヒトの身体からは、約50種類の元素が検出され、酸素、炭素、水素、窒素、カルシウム、およびリンの6種類の元素で体重の98%以上を占めるとされる²⁹⁾。2)分子レベルでは、脂肪、水分、ミネラルなどの成分によって身体組成を考え、FM、除脂肪量(fat free mass: FFM)の2つで分けた2成分モデル(2-component model)³⁰⁾と3つ以上に分けた多成分モデル(multi-component model)がある²⁸⁾。3)細胞レベルでは、身体を細胞(cell)、細胞外液(extracellular fluid)および細胞外固形物(extracellular solids)の3つで構成している。4)組織レベルでは、身体を筋肉と脂肪組織、骨、血液、その他の要素で構成している。そして、5)全身レベルでは、身体を個体数として取り扱う²⁸⁾。これらの身体組成モデルは、各種の身体計測法の基礎となっており、身体組成を理解する上で重要な概念である。

2.2 身体組成の計測法

身体組成の計測法には、密度計測法、化学的水分法、ホールボディ・カウント法、二重エネルギーX線吸収法(dual-energy X-ray absorptiometry: DXA)、そしてBIAなどがある³¹⁾。以下に各計測法の特徴について概説する。

密度計測法は、人体の密度を計測することにより%FMを算出する方法であり、身体を水中に沈め、置換された水量、水中での体重、空気中での体重、水の密度から身体

の体積を算出する“水中秤量法”³²⁾と、密閉された一定容積のチャンバ内に被験者を入れ、理想気体の状態方程式を用いて体容積を測定する“空気置換法”³³⁾とがある。いずれの方法も、測定した体容積と体重から人体の密度を算出し、既知の脂肪組織や除脂肪組織の密度を基にした推算式を用いることにより、身体密度から%FMを推定する³⁴⁾。この密度計測法は、身体組成計測法のゴールド・スタンダードと考えられている。しかしながら、いずれの計測法も高額な計測機器、あるいは計測システムが必要な上、被験者の身体的負担が大きいため、日常の診療で用いることは困難である³⁵⁾。

化学的水分法は、体液全体に分布する標識物質を体内に投与し、その投与量と希釈濃度から体液量を測定する方法である。TBWの測定には $^3\text{H}_2\text{O}$ （トリチウム）、 $^2\text{H}_2\text{O}$ （重水）、アンチピリンなどの標識物質が用いられ、ECWの測定には ^{23}Na 、イオタラム酸、チオ硫酸塩、イヌリンなどが用いられる。細胞内水分量（intracellular water: ICW）は、それらの標識物質から算出されたTBWとECWの差から算出される。標識物質には、測定したい体液量の区画だけに均一な濃度で分布することに加え、それら標識物質の濃度が平衡状態に達する時間は短く、その間に代謝されないことなどの前提条件（仮定）が要求される。このため、使用される標識物質の生体内での動態が、測定精度に影響を与える可能性が考えられる³⁶⁾。また、体内へ標識物質を投与する必要があることに加え、標識物質の濃度を侵襲的に測定する必要があるため、日常の診療で簡便に実施することは困難である。

ホールボディ・カウント法は、体内の放射性カリウムをホールボディ・カウンタで測定し、身体細胞量、FFMを推定する方法である³⁷⁾。体内のカリウム40（ ^{40}K ）とFFMとの相関関係を基に、体内の活性組織量が算出される³⁸⁾。体内のカリウムの測定精度は高いが、体内のカリウムの絶対量に関しては十分には確立されていないとされている。また、体内から放射される微弱な放射線を測定するため、周囲をコンクリートの厚い外層と金属の内壁で遮蔽された部屋に測定装置を設置する必要がある³⁹⁾。これらの要件を満たすのは容易ではないことから、日常の診療で簡便に利用することは困難である。

二重エネルギーX線吸収法（DXA）は、エネルギーレベルの異なる2種類のX線を人体に照射した際のX線の減衰係数から、FMや骨塩量、それ以外の軟部組織重量を求める方法である。DXAは、測定される%FMが、水中秤量法による測定値と高く一致し、全身スキャンに要する時間が5~30分程度と検査時間が比較的短く、被験者の身

体的負担が少ない上、骨ミネラルの個人差を考慮できることが特徴である。さらに、3-component model 以上の多成分モデルでの FM の推定ができることから、水中秤量法に替わって、FM を測定するスタンダードな方法とされている⁴⁰⁾。しかし、全身の約 3 分の 2 にあたる骨と重ならない部分では、2 種類の X 線の減衰率から軟部組織中の脂肪の比率が決定できるのに対して、残りの 3 分の 1 の骨と重なる部分では、脂肪の分布を推定する必要があるため、推定式が異なる装置間では測定結果に違いを生じることが知られている⁴¹⁾。また、DXA は、大型の測定装置であり、X 線被曝の問題もあることから、日常の診療で簡便には利用できない。

以上、概説した身体組成の計測法は、いずれも高精度な身体組成の計測が可能であるものの、日常の診療で簡便には利用しにくい。そのため、これらの問題を解決する方法の 1 つとして、非侵襲的かつ簡便に身体組成値を測定することのできる BIA が、健康診断や日常の診療で広く用いられるようになってきている⁴²⁾。

2.3 生体の電気的特性

2.3.1 生体の受動的電気特性

BIA は、身体に微弱な電流を印加した時の身体抵抗値から身体組成値を推定する方法であり、その理解には生体の電気的特性に関する知識が必要である。

生体の電気的特性は、能動特性と受動特性の 2 面から考えることができる。神経の興奮や筋肉の収縮に伴う電気現象は生体の持つ能動的な電気特性である。一方、外部から生体に直流や交流の電圧を加えた場合に示す生体の電気的特性を受動特性という。BIA の測定原理を理解するためには、生体の電気的特性の中でも特に受動特性の理解が必要となる。

生体に電流を流した場合、生体組織は抵抗体や誘電体のような素材とみなし、細胞や組織を単純にモデル化することができる。細胞は、細胞膜に取り囲まれた細胞内液の中に核を持つ。その他に、ミトコンドリアや小器官などの構造物が存在するものの、受動的電気特性を考える場合には、導電性の電解質液である細胞内液が細胞膜によって隔離されたものとして取り扱う⁴³⁾。

細胞膜の構造は膜の外側が親水性、内側が疎水性となるようにリン脂質分子が 2 層に密に並んだ構造をしており、厚さが 7.5~10 nm 程度である。そして、細胞膜にはタ

ンパク質が存在し、膜を貫通する内在性タンパク質と片側の膜の表面だけにある表在性タンパク質が存在する⁴⁴⁾ (図 2-1)。疎水性の部分は電気を通さないため、細胞膜のコンダクタンスは $0.1 \sim 2 \text{ mS/cm}^2$ 程度と小さい。一方、親水性の部分はよく電気を通し、その構造は 2 枚の電極が絶縁体を挟んだコンデンサに似た状態となっている。細胞膜の厚さは極めて薄いので静電容量は大きくなり、筋肉細胞では $1 \mu\text{F/cm}^2$ から $10 \mu\text{F/cm}^2$ 以上になるといわれている⁴⁵⁾。すなわち、細胞は絶縁体の細胞膜の中に電気伝導性の高い細胞内液が存在する構造であり、コンデンサと同じ電気的特性を持つと考えられる。

2.3.2 生体組織の電氣的等価回路

生体組織は、細胞内液、細胞外液、細胞膜の 3 要素により構成されるが、個々の電氣的等価回路は、いずれもコンダクタンス G と電気容量 C の並列回路で表される⁴⁵⁾。実際の生体組織では細胞が積み重なった構造をしているので、その等価回路は図 2-2 のように示される。 G_i , G_o および G_m は、それぞれ、細胞内液、細胞外液および細胞膜のコンダクタンスであり、 C_i , C_o および C_m は、それぞれ、細胞内液、細胞外液および細胞膜のキャパシタンスである。しかし、生体組織に電流が流れるとき 6 個の電気定数が常に必要かという点、必ずしもそうでない。加える電圧の周波数により異なり、中庸の周波数では図 2-3 の 3 つの電気素子で十分である。すなわち、前項の通り、細胞膜はコンデンサとしての特性を持つため、直流電流あるいは低い周波数の交流電流をほとんど通さず、高い周波数の交流電流を通過させる。このため、低周波数の電流は細胞膜の間にある細胞外液のみを通過し、高周波数の電流は細胞膜を貫通して細胞外液および細胞内液の両方を通過する⁴³⁾ (図 2-4)。以下の議論は図 2-3 の等価回路 b を対象とする。

2.3.3 電氣的特性の周波数依存性

まず、議論を単純化するために、細胞膜と細胞内液の二重層の等価回路の周波数特性について整理する。この二重層に角周波数 ω の正弦波交流電圧 $v = V_m \sin \omega t$ を加えた場合、電流 i は v より位相が進む。このときの進み位相を θ とすれば、 $i = I_m \sin(\omega t + \theta)$ で表される。但し、 V_m , I_m は、それぞれ電圧と電流の最大値である。

虚数単位 j を導入し、位相の表現に $e^{j\theta} = \cos\theta + j\sin\theta$ を用いる。 $e^{j\theta}$ は大きさ 1 で θ

だけ位相が進むベクトルを表すので、 v および i の実効値を、それぞれ $V (=V_m/\sqrt{2})$ および $I (=I_m/\sqrt{2})$ とすれば、 v 、 i のベクトルはそれぞれ、 V 、 $I \cdot e^{j\theta}$ と表現できる。

したがって、上述した二重層のインピーダンス Z は次の式で示される。

$$Z = v/i = V/(I \cdot e^{j\theta}) = (V/I) \cdot (\cos\theta - j\sin\theta) = R - jX \quad \dots \text{(式 2-1)}$$

ここで、 $R = (V/I) \cdot \cos\theta$ は抵抗であり、 $X = (V/I) \cdot \sin\theta = 1/\omega C$ はリアクタンスである。

また、インピーダンス Z の逆数をアドミタンス Y とすれば、 Y は次式で表される。

$$Y = 1/Z = (I/V) \cdot e^{j\theta} = (I/V) \cdot (\cos\theta + j\sin\theta) = G + jB \quad \dots \text{(式 2-2)}$$

ここで、 $G = (I/V) \cdot \cos\theta$ はコンダクタンスであり、 $B = (I/V) \cdot \sin\theta (= \omega C')$ はサセプタンスである。

続いて、 R と X の関係を調べるために、これらと G 、 B の関係を式 2-1 と式 2-2 から求めると、次の4式が得られる。

$$G = R/(R^2 + X^2) \quad \dots \text{(式 2-3)}$$

$$B = X/(R^2 + X^2) \quad \dots \text{(式 2-4)}$$

$$R = G/(G^2 + B^2) \quad \dots \text{(式 2-5)}$$

$$X = B/(G^2 + B^2) \quad \dots \text{(式 2-6)}$$

簡単化のために G と C を定数とみなした上で、 B を消去すると、

$$\left(R - \frac{1}{2G}\right)^2 + X^2 = \left(\frac{1}{2G}\right)^2 \quad \dots \text{(式 2-7)}$$

が得られる。この結果によれば、 R 、 X 座標を考えたとき、 (R, X) の軌跡は図 2-5 に示すように半径 $1/2G$ の半円となる。同図において、 \vec{OP} はインピーダンスベクトルであり、周波数 f をゼロから無限大に変化させた場合、 \vec{OP} は半円上を移動する。この

ときの \overrightarrow{OP} の描く軌跡は，“コール曲線”と呼ばれる^{45,46)}。特に， $f=0$ においては， $B=0$ となるため，式 2-6 より $X=0$ となり，この結果，式 2-5 より $R=1/G$ となる。また， $f=\infty$ においては， $B=\infty$ となるため，式 2-6 より $X=0$ となり，この結果， $R=0$ となる。

最後に，上述した議論を拡張し，細胞外液の特性を付加したときのインピーダンスの振舞いを，特に極めて低い周波数と極めて高い周波数の電圧を印加したときに焦点を当てて考える。細胞外液の特性が付加された等価回路（図 2-3 の等価回路 b）に極めて低い周波数の交流電流を印加した場合，細胞膜（ C_m ）と細胞内液（ G_i ）には電流はほとんど流れず，細胞外液（ G_o ）のみ電流を流れる。このため，印加した電圧と流れる電流から得られるインピーダンスは次式で近似される。

$$R_{low} = 1/G_o \quad \dots \text{ (式 2-8)}$$

ただし， R_{low} は極めて低い周波数の交流電流を印加したときのインピーダンスである。また，極めて高い周波数の電流を印加した場合には，細胞外液（ G_o ）への電流は，極めて低い周波数の交流電流を印加した場合と同様に流れるが，このときの電流は細胞膜（ C_m ）を貫通し細胞内液（ G_i ）にも流れる。このため，印加電圧と電流により得られるインピーダンスは次式で近似される。

$$R_{high} = 1/(G_i + G_o) \quad \dots \text{ (式 2-9)}$$

ただし， R_{high} は極めて高い周波数の交流電流を印加したときのインピーダンスである。

2.4 BIA の原理と測定方式

2.4.1 BIA の原理の基礎

BIA は，1962 年にフランスの生理学者 A. J. Thomasset が，交流電流を 2 本の針電極を介して体幹に印加することにより得られる身体抵抗値から，体水分量を推定できることを立証したことに始まる⁴⁷⁾。ここでは，この BIA の原理について整理する。

図 2-6a のように，体幹を長さ L [m]，断面積 S [m²] の均質な円柱と仮定した場合，生体の体積 V [m³] は，次式で表される¹⁵⁾。

$$V = S \times L \quad \dots \text{ (式 2-10)}$$

また、この円柱の体幹に交流電流を通電して得られる身体抵抗値（インピーダンス）を $R [\Omega]$ とすると、 R は L に比例し、 S に反比例する。このとき、生体の電気抵抗率を $\rho [\Omega \cdot \text{m}]$ とすると、 R は次式で表される。

$$R = \rho \cdot (L/S) \quad \dots \text{ (式 2-11)}$$

式 2-10 と式 2-11 から、 S を消去すると、次式が得られる。

$$V = \rho \cdot (L^2/R) \quad \dots \text{ (式 2-12)}$$

この結果、 ρ が既知である前提のもとで L と R を測定すれば、体幹の体積が求まることになる。そして、体幹の体積が総体水分量を表しているとすれば、総体水分量（TBW）を求めたことになる。特に、上式における L^2/R は抵抗指数（resistance index: RI）と呼ばれ、体内水分量を反映する指標とされている⁴⁸⁾。

次に、総体水分量（TBW）と細胞外水分量（ECW）を分離して測定する手法について述べる。理解を容易にするために、体幹を ECW と ICW とに分けた模式図を図 2-6b に示す。ただし、脂肪組織は“電気を通さない絶縁物”であることから、上式の V は脂肪組織を含まない諸量と考える。図 2-6b において左側が ECW、右側が ICW である。 $V_{(\text{ECW})}$ は ECW の量を示し、 $V_{(\text{TBW})}$ は TBW (= ECW + ICW) の量を示す。 S_{ECW} は ECW に対応した断面積で、低周波電流の通電時に対応した S_{low} に等しい。また、 S_{TBW} は TBW に対応した断面積で、高周波電流の通電時に対応した S_{high} に等しい。さらに、 ρ_{low} は低周波電流の通電時に対応した ρ 、 ρ_{high} は高周波電流の通電時に対応した ρ である。このとき、

$$\rho_{\text{high}} = R_{\text{high}} \cdot (V_{(\text{TBW})}/L^2) \quad \dots \text{ (式 2-13)}$$

が成立し、これより、

$$V_{(TBW)} = \rho_{\text{high}} \cdot (L^2 / R_{\text{high}}) \quad \dots \quad (\text{式 2-14})$$

が得られる。また、

$$\rho_{\text{low}} = R_{\text{low}} \cdot (V_{(ECW)} / L^2) \quad \dots \quad (\text{式 2-15})$$

が成立し、これより、

$$V_{(ECW)} = \rho_{\text{low}} \cdot (L^2 / R_{\text{low}}) \quad \dots \quad (\text{式 2-16})$$

が得られる。ここで、式 2-8 と式 2-9 より、

$$V_{(TBW)} = \rho_{\text{high}} \cdot L^2 \cdot (G_i + G_o) \quad \dots \quad (\text{式 2-17})$$

$$V_{(ECW)} = \rho_{\text{low}} \cdot L^2 \cdot G_o \quad \dots \quad (\text{式 2-18})$$

が得られる。さらに、式 2-17 と式 2-18 より、

$$\begin{aligned} V_{(ECW)} / V_{(TBW)} &= \{ \rho_{\text{low}} \cdot (L^2 / R_{\text{low}}) \} / \{ \rho_{\text{high}} \cdot (L^2 / R_{\text{high}}) \} \\ &= (\rho_{\text{low}} / \rho_{\text{high}}) \cdot (R_{\text{high}} / R_{\text{low}}) \quad \dots \quad (\text{式 2-19}) \end{aligned}$$

となる。ここで、細胞内液と細胞外液の電気抵抗率が等しい ($\rho_{\text{low}} = \rho_{\text{high}}$)⁴³⁾とみなせば、 $R_{\text{high}} = 1 / (G_i + G_o)$ 、 $R_{\text{low}} = 1 / G_o$ であるから、

$$V_{(ECW)} / V_{(TBW)} = ECW / TBW = R_{\text{high}} / R_{\text{low}} = G_o / (G_i + G_o) \quad \dots \quad (\text{式 2-20})$$

が得られる。さらに、L と G_i 、 G_o は既知であるため、 ρ の値を推測できれば、式 2-14 より $V_{(TBW)}$ 、式 2-16 より $V_{(ECW)}$ の値を求めることができる。

他方、これに成体哺乳類の体水分量は除脂肪体重 (FFM) の 73% であるという生理

学的な研究報告⁴⁹⁾を勘案すれば、FFM および体脂肪量 (FM) は、それぞれ、式 2-21 および式 2-22 で与えられる。

$$\text{除脂肪体重 (FFM)} = \text{TBW} / 0.73 \quad \dots \text{(式 2-21)}$$

$$\text{体脂肪量 (FM)} = \text{体重} - \text{FFM} \quad \dots \text{(式 2-22)}$$

2.4.2 BIA の測定方式とその特徴

BIA には、単一周波数の交流電流を用いる単周波数 BIA (single-frequency BIA: SF-BIA) と多周波数の交流電流を用いる MF-BIA がある¹⁵⁾。さらに、測定する部位の違いによって分類した場合、全身を1つの円柱として全身の身体抵抗値を測定する whole-body 方式の BIA、全身を左右の腕、足および体幹の5つの円柱の集合体として、それぞれの部位における身体抵抗値を測定する segmental 方式の BIA などの方法がある²³⁾ (図 2-7a, b)。

1) 単周波数生体電気インピーダンス法 (SF-BIA) の特徴

SF-BIA では、一般的に 50 kHz の周波数の交流電流が用いられ、片側の手と足に取り付けた電極によって測定が行われる。SF-BIA では、ICW と ECW を含めた TBW および FFM を推定することができるが、ICW と ECW を区別して測定することはできない¹⁵⁾。

50 kHz の交流電流を用いた SF-BIA で測定した TBW と重水希釈法で測定した TBW とを比較した報告⁵⁰⁾では、大多数の被検者において双方の TBW は良く一致するものの、腰の周囲径や四肢の長さが、平均的な身体形状から逸脱する対象において、TBW の測定値の差が大きくなることが示されている。また、TBW が最も多く存在する体幹部分は断面積が大きく、かつ身体抵抗値が小さいため、whole-body 方式の SF-BIA を用いた場合には、身体抵抗値が体幹の TBW の含有量を正確に反映しない可能性が指摘されている^{51,52)}。さらに、SF-BIA に用いられる 50 kHz の単一周波数の交流電流は、細胞膜を完全に貫通できず、細胞内外を含めた身体抵抗値を正確に反映しない可能性も指摘されている^{53,54)}など、SF-BIA で測定される身体組成値の正確性、信頼性に関しては疑問点がある。

これまでに、SF-BIA を用いて、HD 患者の DW を推定する試みが多数報告されている^{12,55-57)}ものの、HD 患者のような体水分量分布が健常者と異なる対象では、SF-BIA による体水分量の測定精度は MF-BIA に比べて劣ることが報告されている^{58,59)}。

2) 多周波数生体電気インピーダンス法 (MF-BIA) の特徴と測定誤差の要因

MF-BIA では、数 kHz~1 MHz 程度の低周波数から高周波数の交流電流を使用することで ECW と TBW を区別して測定することが可能であることが SF-BIA にない大きな特徴である¹⁵⁾。その原理は前項で述べた通りであるが、この方法において、測定精度の劣化を引き起こす要因は次のようにいくつか挙げられる。

一つ目は、測定姿勢の影響である。全身を 1 つの円柱とみなして体水分量を推定する whole-body 方式の MF-BIA では、身体組成値の測定時の姿勢が、体水分量の測定値に影響することが報告されている⁶⁰⁾。立位から臥位へ体位を変換した場合には、体位変換直後から 10 分の間に、MF-BIA で測定される身体抵抗値が 3~5%程度上昇することが報告されている⁶⁰⁾。これは、立位から臥位への急激な体位変換によって下肢の ECW が体幹へ移動することで、下肢の体液量が減少することが原因であると考えられる。

二つ目は、人種の影響である。BIA では、標識物質希釈法や DXA などの方法で測定された特定の人種における体水分量と身体抵抗値との相関関係を基にして、体水分量の推定が行われていることから、推定に参照した対象群と被検者との人種の違いが、個々の装置において反映されることとなり、これが推定される体水分量に違いを引き起こす可能性がある⁶¹⁾。しかし、本研究で用いた 8 点法の測定電極による segmental 方式の MF-BIA と同じ測定装置を用いて、ヒスパニック、黒人、白人それぞれの群で測定された%FM と DXA で測定された%FM とを比較した研究では、人種による差は認められなかったことが報告されており⁶²⁾、MF-BIA で測定される身体組成値に対する人種の影響は小さい可能性がある。

この他に、身長、体重などの体格差、性差および年齢が影響するとの報告があるが^{63,64)}、詳細については十分に明かにされていない。

以上述べたように、BIA による体水分量の測定には様々な測定誤差やばらつきの要因がある。本論文ではこれらに対して次のように取り扱うこととした。Zhu らによれ

ば、身体を上肢、体幹、下肢、それぞれの部位に分けて体水分量を測定する segmental 方式の MF-BIA では、測定時の姿勢が体水分量の測定値に影響を及ぼさないと報告されている⁶⁵⁾。このことから、本研究では、segmental 方式の MF-BIA を採用し、姿勢が及ぼす影響の低減を図っている。また、身長、体重などの体格差については、後述するように、基準化された評価尺度を採用することにより影響を低減できると考えている。人種による影響については、SF-BIA に比較するとその影響は小さいことから、本研究では考慮の対象外としているが、体格差と性差については不明な点が多く、本研究の中で検討して議論した。

2.4.3 MF-BIA で測定される ECW/TBW の生理学的意義

HD 患者の体水分量分布の状態を評価し、DW を設定するための基準として用いられる指標の 1 つとして、MF-BIA で測定される ECW と TBW との比率である ECW/TBW があることは、第 1 章で述べた。上述したように、MF-BIA は、身体に通電した低周波数の交流電流に対する身体抵抗値から ECW を推定し、高周波数の交流電流に対する身体抵抗値から TBW を推定する。このため、MF-BIA で測定される ECW/TBW は、細胞内外の体水分量分布の状態を身体抵抗値の比率として示す指標⁶⁶⁾と考えることができる。

健常成人では、細胞内外の体水分量分布はほぼ一定に保たれており、相対的な ECW の上昇は、身体の浮腫を引き起こすことが報告されている⁶⁷⁾。すなわち、ECW/TBW は、生理学的には体内全体に分布する水分量 (TBW) に対する血管内および間質に存在する水分量 (ECW) の比率であって、この値の上昇は血管内および間質に存在する水分量が相対的に増加していることを意味する。

これまでに、ECW/TBW は、CKD、心不全あるいは重篤な疾患を有する患者の死亡率と関連する過剰な体液量の貯留の程度を分類する指標として用いられてきた²⁵⁾。また、MF-BIA で測定される健常者の ECW/TBW は、体水分量の自己調節ができない HD 患者の DW を推定するための体水分量分布の基準としても用いられている^{21,24)}。ECW/TBW の測定上の特徴を考えたとき、ECW と TBW のそれぞれは、原理的に被検者の身長や体重などの体格により大きく影響を受けるため^{63,64)}、被検者個人の ECW や TBW の推移などを考える上では問題は生じないが、被検者間で比較する場合には個人差の影響を受ける。これに対して、ECW/TBW では、被検者の体格による個人差

の影響が吸収されている，すなわち，ECW/TBW では身長 (L) と体重 (L×S) の基準化が図られているため，被検者間での比較においても特別な問題は生じないと考えられる。

2.5 本研究で用いた MF-BIA による体成分分析装置の特徴と測定値の再現性

本研究では，InBody 社 (InBody Japan Inc., Tokyo, Japan) 製の体成分分析装置 InBody[®] 730 (図 2-8) および InBody[®] S20 (図 2-9) を用いた。これらの装置は，両側の手掌に 2 点，両側の足底部 (InBody[®] 730) あるいは内外果付近 (InBody[®] S20) に 2 点ずつの計 8 点の測定電極を装着し，低周波数から高周波数までの 6 つの周波数 (1, 5, 50, 250, 500 kHz, および 1 MHz) の 250 μ A の交流電流を体内に通電し，それぞれの周波数の電流に対する身体抵抗値を，両側の腕と下腿，および体幹の 5 つの部位それぞれについて測定する，segmental 方式の MF-BIA を採用しているのが特徴である^{68,69)}。各部位の身体抵抗値は次のように測定される。

図 2-10 のように，右手中指 (E1)，右足底 (E5)，左手中指 (E3) および左足底 (E7) に印加電極を取り付け，右手拇指 (E2)，右足足踵 (E6)，左手拇指 (E4) および左足足踵 (E8) に測定電極を取り付ける。印加電極 E1 と E5 の間に通電した場合，右腕から体幹を経て右下腿に電流が流れる。このとき，右腕の先端にある測定電極 E2 と左腕の先端にある測定電極 E4 の間には，(R_{LA} には電圧は生じていないので) 右腕 (R_{RA}) による電圧降下分のみが反映される。また，右下腿の先端にある測定電極 E6 と左足足踵に位置する測定電極 E8 の間には，(R_{LL} には電圧は生じていないので) 右下腿 (R_{RL}) による電圧降下分のみが反映される。さらに，左手拇指に位置する測定電極 E4 と左足足踵に位置する測定電極 E8 の間には，(R_{LA} と R_{LL} には電圧は生じていないので) 体幹 (R_T) による電圧降下分のみが反映される。したがって，このときの電流と電圧により R_{RA} ， R_{RL} ，および R_T の値が得られる。同様に，左腕および左下腿の身体抵抗値 (R_{LA} ， R_{LL}) は，それぞれ，身体左側の印加電極 E3 と E7 の間に通電したときの測定電極 E2 と E4，および E6 と E8 の間の電圧と電流値から算出される⁶⁸⁾。

本研究では，MF-BIA で測定される身体組成値を，対象者間で比較検討することから，測定値の高い再現性と測定の安定性が要求される。健常成人 (男性 5 名，女性 5 名) を対象にして，InBody[®] S20 を用いて，それぞれの対象者に測定電極の脱着を含め

た連続5回の測定を行った場合の身体組成値 (ECW, TBW, ECW/TBW) の測定結果を表 2-1a, b に示す. ECW, TBW, および ECW/TBW の測定値の変動係数 (coefficient of variation: CV) は, それぞれ, 健常男性で, $0.22 \pm 0.22 \%$, $0.29 \pm 0.12 \%$, $0.16 \pm 0.07 \%$, 健常女性で, $0.24 \pm 0.22 \%$, $0.34 \pm 0.15 \%$, $0.24 \pm 0.06 \%$ であり, 本研究で用いた MF-BIA 装置における身体組成の測定値の再現性は極めて高く, 安定した測定が可能であることが確認された.

第3章 血液透析（HD）患者とドライウェイト（DW）

この章では、本研究で対象とする HD 患者の DW とその評価方法について述べる。

3.1 HD 患者の体水分量分布と DW の定義

腎機能の廃絶によって体液の恒常性の維持が破綻した HD 患者では、過剰な体液の貯留によって、適正な体重を維持することができなくなり、体水分量分布に異常をきたす⁷⁰⁾。HD 患者の過剰な体液は、間質や血管内などの細胞外スペースに貯留し、細胞外水分量、すなわち ECW が増加する⁷¹⁾。体内の総水分量（TBW）は、細胞内水分量（ICW）と ECW との総計であるため、ECW の増加は ICW と ECW とのバランスに不均衡をきたし、相対的な ECW の増加、すなわち ECW/TBW の上昇を引き起こす。そのため、HD 患者では、個々の患者に適した体重を設定し、HD の治療の度に、除水によって過剰な ECW を是正する必要がある。ここで、HD 患者にとって最適な体重は「ドライウェイト（dry weight : DW）」と呼ばれ、適正な体水分量分布が維持される体重であるとともに、血圧管理、薬剤管理、栄養管理など、HD 患者の治療や自己管理と深く関連する重要な設定項目でもある。しかしながら、統一された DW の設定法は未だ確立されていない。これは、日常の診療において、体液量や体水分量分布の状態を簡便かつ正確に評価できるゴールド・スタンダードとなる検査法が存在しないことが大きな理由である⁹⁾。また、多くの HD 患者が抱える心血管疾患などの合併症は、循環動態や体液量の評価指標に大きな影響をもたらす⁷²⁾、DW の設定を一層困難にしているものと考えられる。すなわち、HD 患者の体水分量分布は、健常者と異なり、HD 治療時の除水によってコントロールされる DW に依存する特殊な環境下にあると同時に、その評価も困難であると考えられる。

一般的に、HD 患者の DW は、「血液量の減少に起因する血圧の低下や過剰な体液の貯留による症状の発現を来たさない HD 後に到達可能な最も低い体重」であると定義される⁷³⁾。また、日本透析医学会の「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」では、「体液量が適正で、HD 中に過度の血圧低下を生ずることがなく、かつ長期的にも心血管系への負担が少ない体重」と定義されており⁶⁾、いずれも体内に過剰な体液の貯留がないことが DW の基準とされている。したがって、DW の状態にある HD 患者では、体液量が適正な状態であり、かつ体水分量分布が適正に維持されている必要がある。しかし、HD 患者の DW は、健常者の体重のように

自然に到達する体重とは異なり、医師の診断に基づいて、医療者側が個々の患者に応じて設定する体重である。そのため、医療者側が設定した体重（設定された DW）が、必ずしも個々の HD 患者にとって“最適な体重”に一致しているとは限らないことが課題である。もし、“設定された DW”が“最適な体重”よりも過大であった場合、過剰な体液が体内に貯留し、体水分量分布に異常をきたすとともに、高血圧から予後の悪化をもたらす可能性がある⁷⁴⁾。一方、“設定された DW”が“最適な体重”よりも過少であった場合には、HD 中の血圧低下を引き起こす要因となる⁶⁾。したがって、DW を適切に設定し、体水分量分布を適正な状態に維持することが、HD 中の合併症ならびに予後の改善につながるものと考えられる。

3.2 DW を評価する指標とその問題点

現在、HD 患者の DW の設定は、身体の浮腫の有無などの理学所見に加え、血圧、CTR、ANP や脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide: BNP）などの血液生化学検査、超音波検査での IVC 径の測定など、様々な検査のデータに基づいて行われている。日本透析医学会では、「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」²⁾および「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」⁶⁾の中で、HD 患者の DW の評価指標として、**1)** HD 中の著明な血圧低下がないこと、**2)** HD 終了時の血圧が開始時血圧より高くなっていないこと、**3)** 末梢に浮腫がないこと、**4)** 胸部 X 線で胸水や肺うっ血がなく、CTR が 50%以下（女性では 53%以下）であることの 4 項目を提示している（第 1 章 参照）。これらの評価項目は ECW の増減に関連した循環動態・体液量の評価指標であり、間接的に体水分量分布の状態を反映するものと考えられる。

以下に、これまで日常の診療で用いられている、DW を設定するための循環動態・体液量の評価指標について、それぞれの特徴と問題点を概説する。

3.2.1 理学所見

一般的に観察される理学所見には、下肢や眼瞼などの浮腫の状態、頸動脈怒張の程度などがある。

浮腫とは、組織に体液量が過剰になった状態を示し、ICW の区分に生じた浮腫は細胞内浮腫、ECW の区分に生じた浮腫は細胞外浮腫と呼ばれ、細胞外浮腫を生じること

が多い⁷⁵⁾。

細胞内浮腫の生じる原因の 1 つに、血流の低下による組織への酸素と栄養素の供給の減少が挙げられる。血流量が細胞の正常な代謝を維持できないほどに減少すると、細胞膜の膜タンパク質であるナトリウムポンプの機能が抑制される。そのため、細胞外へ汲み出されるはずのナトリウムイオンは細胞内に過剰に貯留する。細胞内に過剰に存在するナトリウムイオンは水を細胞内へ浸透させ、組織細胞の容積を増加させる。また、細胞内浮腫は炎症組織でも生じる。炎症は細胞膜に直接影響し、細胞膜の物質透過性を高めることでナトリウムイオンと他のイオンが細胞内へ拡散し、細胞内への水の浸透を生じることにより細胞内浮腫を引き起こす⁷⁵⁾。

細胞外浮腫は、細胞外液スペースに過剰な体液が貯留した状態であり、血漿が毛細血管を介して間質スペースに異常に漏出する場合と、リンパによって体液を間質から血液に戻すことのできなくなった場合に生じる⁷⁵⁾。日常の臨床では、HD 患者の体液量の多寡は、下肢などの末梢に生じる細胞外浮腫の程度で評価することが多い⁷⁶⁾。しかし、浮腫には多くの原因が存在し、HD 患者に対する過大な DW の設定による過剰な体液量の貯留だけが浮腫の原因であるとは限らない。また、それらの理学所見には観察者の主観的評価の側面が強く含まれており、浮腫の程度を定量的に評価することは難しく、HD 患者の DW を評価すること、あるいは適切な値に設定することは困難である。

3.2.2 血圧

一般的に、血圧は心拍出量と末梢血管抵抗の積で表される⁷⁷⁾。つまり、心拍出量と末梢血管抵抗の増大は血圧の上昇をもたらす。心拍出量には心臓の収縮力と脈拍数、循環血液量が大きく影響する。HD 患者の高血圧には、腎臓の水・ナトリウム排泄障害に基づく体液貯留にともなう循環血液量の増加（体液量依存性高血圧）と、レニン・アンギオテンシン系の活性亢進による末梢血管抵抗の増大とが関与すると考えられている⁷⁸⁾。中でも、HD 患者は、体液量依存性高血圧の頻度が高く、ECW の増加が関連しているとされる⁷⁸⁻⁸⁰⁾。すなわち、過剰な ECW の貯留は高血圧を引き起こす。

HD 患者の血圧と死亡率との間には U 字型の関係が認められており、血圧が低い群および高い群で死亡率が上昇することが報告されている⁸¹⁾。低血圧群には低栄養で状態の悪い患者が多く含まれていることが、死亡率の高い要因とされる。一方、低血圧

の症例に比べると、高血圧の症例の方が、予後が良いとされるものの、過度の高血圧は予後の悪化をもたらすことから、日本透析医学会のガイドラインでは HD 前の収縮期血圧（systolic blood pressure: S-BP）／拡張期血圧（diastolic blood pressure: D-BP）が 140／90 mmHg 以下を目標とすることが推奨されている。しかし、この基準値は、明らかな心機能低下のない、安定した状態の外来 HD 患者を対象として設定されており、HD 患者に併存する疾患を考慮した場合の基準値を設定するにはエビデンスが不足している⁶⁾。

以上のことから、DW の設定の良否は血圧に大きく影響すると考えられ、過剰な体液の貯留による高血圧とともに、過少な体液量が引き起こす低血圧も心血管系合併症につながる危険因子となる可能性がある⁶⁾。しかし、血圧値に影響を及ぼす因子は体液量だけではないことに加え、血圧コントロールの目標レベルも明確でないことから、血圧値のみで HD 患者の DW を設定あるいは評価することは困難であると考えられる。

3.2.3 心胸郭比（CTR）

CTR は日常の診療で定期的に測定され、HD 患者の DW の評価指標の 1 つとして用いられている。CTR は胸部 X 線画像から心臓の拡大傾向を知る指標であり、胸郭横径に対する心臓横径の比率を示す。日本透析医学会のガイドライン「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」によると、HD 患者の DW を設定あるいは評価する基準として、CTR は男性で 50%以下、女性で 53%以下が推奨されている⁶⁾。CTR は、体重 1 kg の増加につき、変化率として 1.5%上昇することが報告されており⁸²⁾、HD 前の CTR が 50%以上では、CTR が大きくなるほど死亡のリスクが高くなることも報告されている⁸³⁾。CTR を用いて導入期の HD 患者の DW を評価した報告によると、導入期の体重と DW に達した体重とから算出した溢水率と CTR が相関し、CTR が 50%以上で溢水を認めたとされる⁸⁴⁾。さらに、CTR は高血圧患者で左室肥大や心機能障害と独立した関連が見られるとの報告⁸⁵⁾や、慢性心不全患者の突然死の予測因子となることも報告されている⁸⁶⁾。これらの報告から、CTR が HD 患者の体液量の状態や予後を推測する指標として有用であることが示唆されている。

CTR は簡便に測定されるが、胸部 X 線画像撮影時の吸気不足や高度の便秘、腹水が貯留している患者、多発性嚢胞腎の患者、あるいは腹膜透析患者で透析液が腹腔内へ貯留している場合などでは、横隔膜の挙上により CTR が増大する可能性があると考え

る⁸⁷⁾。また、肺気腫や膨張性の肺疾患がある場合には、溢水があっても CTR に反映されにくい場合がある⁸⁷⁾ため、測定値の評価には注意が必要である。さらに、HD 患者の総死亡と心血管死亡の要因として、CTR が関連しなかったとの報告⁸⁸⁾もあることから、CTR を単独で用いた DW の設定あるいは評価には限界があると考えられる。

3.2.4 生化学検査値 (ANP, BNP)

HD 患者の DW を設定あるいは評価するための循環動態・体液量の評価指標として用いられる生化学検査値に、ナトリウム利尿ペプチドがある。ナトリウム利尿ペプチドには、ANP, BNP, および C 型ナトリウム利尿ペプチド (C-type natriuretic peptide: CNP) の 3 つのタイプが存在し、ナトリウム利尿作用, 血管拡張作用を有する。これらの中で ANP と BNP が、HD 患者の DW を設定あるいは評価する指標として用いられている⁸⁹⁾。

ANP は主に心房内で産生され、心筋の伸展刺激や障害, あるいは虚血により産生, 分泌が誘導され, さらにはエンドセリン, バソプレッシン, カテコラミンなどのホルモンによっても分泌が促進されることから, 心房負荷を反映すると考えられている⁸⁹⁾。わが国では, ANP が DW を設定あるいは評価する指標として用いられることが多いが, 透析膜の材質や心機能不全, 高血圧などの影響を受けるため, HD 患者の体液量の状態を正確に評価するには有用ではないとの報告もある⁹⁰⁾。そのため, ANP だけで DW を設定あるいは評価することは困難であり, 他の指標とともに用いる必要があると考えられる。

BNP は心室内で産生され, 心室への慢性的な容量負荷によって上昇するとされる⁹¹⁾。HD 患者の体水分量分布と循環動態・体液量および栄養状態の評価指標との関連性を調べた研究においても, MF-BIA で測定された体水分量分布 (ECW/TBW) の上昇に伴って BNP が上昇することが確認されており, BNP が体液量の貯留の程度を反映している可能性が示唆されている¹⁹⁾ (第4章 参照)。また, BNP は, 心血管系に関連した死亡を予測する因子として有用であることが報告されているものの⁹²⁾, ANP に比べて体液量の変化を鋭敏に反映しない⁸⁹⁾など, 循環動態・体液量の評価指標としての有用性に関しては, 未だ議論の的となっている。したがって, BNP を単独で用いて DW を設定あるいは評価することは困難であると考えられる。

3.2.5 下大静脈 (IVC) 径

超音波診断法によって測定される IVC 径は中心静脈圧を反映し、循環血液量の指標となることが報告されている⁹³⁾。IVC 径は呼吸に伴って変化し、呼気時に最大径 (安静呼気時最大径: IVCe) をとり、吸気時に最小径 (安静時吸気吸気最小径: IVCi) をとる。この呼吸性の IVC 径の変動は下大静脈呼吸性虚脱指数 (Collapse Index: CI = (IVCe - IVCi) / IVCe) で表され、IVCe が 8~10 mm, CI が 0.8 以上、または IVCe が 16 mm 未満となるように DW を設定する必要があるとされる⁹⁴⁾。

日本透析医学会のガイドライン⁶⁾では、IVC 径は、肝静脈合流部から遠位 2 cm の位置で描出するとしている。一方、アメリカ心エコー学会のガイドライン⁹⁵⁾では、IVC 径は、右心房との結合部から 1.0~2.0 cm の位置で描出し、1.7 cm 以下を正常としている。このように、IVC 径は、各学会のガイドラインの間で測定部位が統一されていない上、測定者の測定技術によって測定値が変動する可能性があることから、DW の基準値としての定量性に問題があると考えられる。したがって、IVC 径を単独で用いて DW の設定あるいは評価を行うことは困難であると考えられる。

3.2.6 循環血液量の変化

HD 中の除水によって血液から液性成分 (血漿) が除去されると、間質から血管内への水分移動がおこる。これを血漿再充填 (plasma refilling) という。HD 中の循環血液量の変化は、除水速度と血漿再充填速度 (plasma refilling rate: PRR) との差として現れる。つまり、循環血液量の変化は、除水速度と plasma refilling とのバランスの上に成り立っており、除水速度が PRR よりも大きい場合には、循環血液量は減少する。

plasma refilling は、毛細血管で起こる現象である。毛細血管の内外では、血漿成分の濾過と再吸収が行われており、動脈側の毛細血管では間質に向けて濾過され、逆に静脈側では、血管内に再吸収されている。正常状態では、この濾過される量と再吸収される量との間には動的な平衡が成り立っている (Starling の理論)。毛細血管での濾過と再吸収の流量は、毛細血管および間質の静水圧、血液および間質液の膠質浸透圧、毛細血管壁の透過性を表す濾過係数によって規定される⁹⁶⁾。すなわち、毛細血管の静水圧と間質液の膠質浸透圧の上昇は、毛細血管から間質への体液移動を促進し、逆に、間質の静水圧と血液の膠質浸透圧の上昇は、間質から毛細血管内への体液移動を促進する。

このように、HD中の循環血液量は、毛細血管で起こる plasma refilling の影響を受け、それを規定する因子は血管内外の静水圧と膠質浸透圧の変動である。除水によって循環血液量が減少すると、血液中の蛋白質が濃縮されることによって血液の膠質浸透圧が上昇し、その結果、間質から血管内への水分移動が促進され、plasma refilling によって循環血液量が維持される。

循環血液量の測定法には、放射性同位元素でラベルしたアルブミンや赤血球を用いた希釈法がある^{97,98)}。この方法は、侵襲的で簡便性に欠けるとともに、リアルタイムに連続測定ができないことから、日常の診療で使用されることはほとんど無い。この問題を解決する方法として、HD中の循環血液量の変化を非侵襲的に測定する方法が開発され、臨床で用いられている。その中でも、HD中のHtの変化から%BVを定量的かつ連続的に測定する方法⁹⁹⁾と、HD前後の血清蛋白濃度の変化率から循環血漿量の変化を評価する方法¹⁰⁰⁾の2つが代表な方法として挙げられる。これらの方法では、HD開始時を基準として、除水による循環血液量あるいは循環血漿量の相対的な変化(変化率)を測定することにより、plasma refilling の程度を評価することができる。

血管内への plasma refilling は、体液量が過剰な状態で高く、体液量が過少な状態で低値を示すことが報告されており^{101,102)}、plasma refilling によって体液量の多寡を評価することができる。しかし、除水量が多いほど循環血液量の変化が大きくなることから、除水量の多寡に影響されずに plasma refilling の程度を評価するためには、循環血液量あるいは%BVを除水量で標準化する必要がある。

Agarwalらは、plasma refilling を利用したHD患者のDWの評価指標として、HD終了時における%BVを、HD時間とHD後の体重あたりの除水量(除水率)で標準化した volume index (VI) を考案し、VIがHD患者における過剰な体液量の貯留を判別する指標として有用であることを報告している¹⁰³⁾ (第4章 4.2.3 ; 式 4-1 参照)。また、田部井らは、HD前後の血清蛋白濃度の変化率を除水率で標準化した plasma body weight index (PWI) が、HD患者のDWが適正であるかどうかを判断する指標として有用であることを報告している¹⁰⁰⁾。しかし、いずれの指標も、HD中に除水を行わなかった場合、すなわち除水率がゼロの場合には、数値として算出できず、評価を行うことができない。また、生理食塩水や高張液の補液など、HDの治療中にHtや血清蛋白濃度に影響を与える処置を行った場合には、正確な評価が困難となる可能性がある。さらに、plasma refilling は、ECWの一部である血管内の循環血液量の変化から限定的に評

価されており、間質液を含めた ECW 全体の状態を評価することはできない。したがって、循環血液量の変化に基づく DW の評価指標は、測定上の制約が存在することに加え、血管内の血液量に限局した評価指標であることから、全身の体液の状態を評価することはできず、循環血液量のみで DW を設定あるいは評価することは困難であると考えられる。

上記の検査法は、いずれも体液量の状態を評価する指標として有用性が認められているものの、それぞれの検査法に特有の問題点が存在し、各検査法単独で体液量の状態を評価することは困難である。したがって、いくつかの検査結果を基にして、総合的に判断することによって、HD 患者の DW を設定あるいは評価しているのが現状である^{9,104)}。

3.3 BIA による DW の推定に関する既往研究報告における課題

本節では、これまでに報告された MF-BIA を用いた HD 患者の DW 推定法に関する研究における方法と課題について述べる。

3.3.1 ECW と体重の相関関係を用いた DW の推定法 (Chamney らの方法)

Chamney らは、MF-BIA で測定した健常者の ECW が、体重と強い正の相関関係にあることを基にして、ECW と体重との比率が健常者の比率と一致する、すなわち、HD 患者の ECW が体重に見合った健常者の ECW と一致するように、除水によって過剰な ECW を除去することで、DW を達成する方法を考案した²⁰⁾。

まず、68 名 (男性 35 名, 女性 33 名) の健常者に対して、MF-BIA 装置 (Hydra; XiTRON Technologies, Inc., San Diego, CA, USA) で測定した ECW と体重との相関式の傾き S_{NV} (男性 : $S_{NV} = 0.239 \text{ L/kg}$; $R^2 = 0.732$, 女性 : $S_{NV} = 0.214 \text{ L/kg}$; $R^2 = 0.705$) を求める。次に、HD 患者に対して、1 回の HD 治療につき 0.5~2.0 kg の除水を行い、2~6 週間の期間をかけて、降圧薬の内服量が減少し、臨床的に過剰な体液量がない状態になるまで徐々に体重を落としていく。そして、最初の HD 治療前から最終時の HD 治療後までの間に測定した ECW と体重を、横軸を体重、縦軸を ECW としたグラフにプロットし、最初と最終時にプロットされた 2 点を結んだ ECW と体重の相関式の傾きを S_{HV} とする。この時、除水による体重の減少量と ECW の減少量が等しいと仮定し、 S_{HV} を 1 L/kg と設定する。そして、治療前の ECW と体重を通り、1 L/kg の傾きを持つ HD 患者

の ECW と体重との相関式と、 S_{NV} の傾きを持つ健常者の ECW と体重との相関式の 2 つの相関式の交点を求める。すなわち、HD 患者と健常者のそれぞれにおける ECW と体重との相関式の傾き S_{HV} と S_{NV} から、HD 患者の ECW と体重との関係が健常者に一致する体重を求め、それを DW としている。

この方法によって推定された DW は、臨床的な評価によって到達し得た体重（臨床的な DW）に比べ、平均で 0.87 L 過剰であり、DW が過大評価される傾向にあったことが示されている。また、推定された DW が、臨床的な DW に比べて、4.3 kg も過剰な症例もあるなど、推定された DW と臨床的な DW との間には大きな乖離を認めており、そのばらつきも大きいことが報告されている²⁰⁾。

3.3.2 Chamney らの DW 推定法の課題

Chamney らは、上記の方法で推定された DW は、%FM が高い対象で過大に評価される傾向にあると考察している。健常者で得られた ECW と体重との相関式の分散は、ECW として、男性で 1.46 L、女性で 1.38 L と大きく、個々の対象者の %FM の違いが、この分散の要因であるものと考えられる²⁰⁾。また、HD 患者の S_{HV} は 1 L/kg、すなわち、1 kg の体重の減少が 1 L の ECW の減少をもたらすと仮定されている。HD 中に行う除水は、ECW の一部である血液中から血漿成分を除去するため、急激な ECW の減少が ICW から ECW への体液の移動を引き起こし、ECW と ICW とのバランスである体水分量分布に変化をもたらす可能性がある。すなわち、除水によって除去される水分量は、TBW の減少量に等しく、概ね体重の減少量に等しいと考えられるものの、除水と同量の水分量が全て ECW から除去されるかどうかは明らかではない。したがって、HD 患者の S_{HV} が 1 L/kg と設定したことが、DW の推定誤差の要因である可能性も考えられる。つまり、HD 患者の S_{HV} を設定する場合には、血液中からの水分の除去（除水）が、ECW と ICW からの水分移動に及ぼす影響についても考慮する必要があると考えられる。

3.3.3 ECW/TBW と年齢との相関関係を用いた DW の推定法（Lopot らの方法）

Lopot らは、MF-BIA で測定された健常者の ECW と TBW との比率である ECW/TBW が加齢に伴って上昇するという相関関係を基にして、HD 患者の ECW/TBW を

年齢に応じた健常者の ECW/TBW に近づけるために必要な除水量を推算することにより DW を設定する方法を考案している²¹⁾。

まず、MF-BIA 装置 (4200Hydra; XiTRON Technologies, Inc., San Diego, CA, USA) を用いて、53 名 (男性 19 名, 女性 34 名) の健常者から得られた ECW/TBW と年齢 (Age) との相関式 ($ECW/TBW = 0.3835 + 0.00118 \times Age$, $r = 0.52$) を基にして、HD 患者の年齢に応じた ECW/TBW (n_{opt}) を推定する。次に、HD 前に測定した ECW_{pre} と TBW_{pre} から ECW_{pre}/TBW_{pre} ($=n_{pre}$) を算出する。HD による除水によって、除水量 (UF) の全てが ECW から除去されると仮定した場合、TBW も除水量 (UF) と同じ量だけ減少することから、HD 後に到達する最適であろうと考えられる ECW_{opt}/TBW_{opt} ($=n_{opt}$) は、 $n_{opt} = (ECW_{pre} - UF) / (TBW_{pre} - UF)$ として推測される。そして、この n_{opt} の式を変換して、HD 後に、最適であろうと考えられる ECW/TBW にするために必要な除水量 (UF) を、 $UF = (ECW_{pre} - n_{opt} \times TBW_{pre}) / (1 - n_{opt})$ から推算する。推算した除水量 (UF) を HD 前の体重から除去することにより、目標とする DW を達成することが可能としている。この方法によって推算した量の除水を 70 名の HD 患者 (患者選択条件なし) に対して行った場合、HD 後で測定された ECW/TBW は、推定された最適であろうと考えられる ECW/TBW ($=n_{opt}$) に対して、 $1.02 \pm 6.28\%$ 過剰であったと報告されている²¹⁾。すなわち、推算した DW に到達した HD 後において、実際に測定された ECW/TBW の平均値は、最適であろうと推算された ECW/TBW に近い値を示したものの、実測値と推定値との乖離に大きなばらつきを認め、推算された ECW/TBW に到達していない症例が多かったことが示されている²¹⁾。

3.3.4 Lopot らの DW 推定法の課題

Lopot らの DW 推定法²¹⁾は、ECW/TBW が年齢に伴って上昇するというヒトの生理的な特徴に基づいて、年齢に応じた最適な ECW/TBW を DW 推定の基準としたことが特徴である。しかし、基準として用いた健常者の ECW/TBW と年齢 (Age) との相関は、 $r = 0.52$ と相関係数が高くなく、同じ年齢の対象者間で ECW/TBW の偏差がおおよそ ± 0.05 と非常に大きかった。本研究でも、健常者の ECW/TBW と年齢 (Age) との間には、Lopot らの報告と同様の関係を認めており、ECW/TBW と年齢 (Age) との相関式の分散が大きいことを確認している (第 5 章 5.3 参照)。したがって、分散の大きな健常者の ECW/TBW と年齢との相関関係を HD 患者の体水分量分布の基準

とした場合、推定される除水量にも大きな誤差を生じる可能性があると考えられる。また、対象とした健常者の人数が 53 名と少ない上に、体水分量分布の状態が異なる可能性のある男性と女性をひとまとめにして、ECW/TBW と年齢との相関関係が評価されているなど、健常者の体水分量分布の特徴に関する調査が十分に行われておらず、ECW/TBW を DW 推定の基準として用いるのには問題がある。さらに、3.3.1 で示した Chamney らの DW 推定法と同様に、HD による除水量の全てが ECW から除去され、減少した ECW に等しい量（除水量）だけ TBW が減少すると仮定している。つまり、除水が全て ECW から行われることを前提としており、HD による急激な除水が、ECW と ICW とのバランス、すなわち ECW/TBW (TBW = ICW + ECW) に不均衡をもたらし、体水分量分布に影響を与える可能性について考慮されていないことも問題点として挙げられる。

3.3.5 BIA を用いた他の DW 推定法

上記の Chamney ら²⁰⁾と、Lopot ら²¹⁾の報告以外にも、MF-BIA を用いた DW 推定法がいくつか報告されている。

Lee らは、除水による HD 前後の ECW/TBW の変化率を用いて、DW を推定する方法を報告している²⁴⁾。まず、臨床的に体液量が適正な状態にあると考えられる HD 患者群において、除水量と、除水による HD 前後の ECW/TBW の変化率との相関式を求め、DW を推算する上での基準とする。次に、体液量の状態が不明な HD 患者について、除水量と HD 前後での ECW/TBW の変化率を測定し、それらの相関式が、体液量が適正な状態にある HD 患者群の相関式と同じ傾きを持つものと仮定して、相関式を求める。そして、それらの 2 者から得られた相関式を基に、体液量の状態が不明な HD 患者の ECW/TBW の変化率が、体液量が適正な状態にある HD 患者の変化率と等しくなるために必要な除水量を算出する。最後に、その除水量を HD 患者の HD 前の体重から除去することによって DW を推算する。この方法は、HD 患者の ECW/TBW の測定データのみを用いることで、簡便に DW を推定することが可能である。しかし、DW の基準として、体液量が適正な状態にあると臨床的に評価された HD 患者群のデータが用いられていることが、DW の推定に影響を及ぼすことが考えられる。すなわち、前節で述べた通り、HD 患者の体液量が適正な状態にあることを、臨床的に正しく評価することは困難であるため、体液量の状態が不明確な HD 患者の ECW/

TBW を基準とした推定法から得られる DW の推定値の正確性には問題があると考えられる。

Zhu ら¹⁰⁵⁾は、MF-BIA を用いて、ECW を反映する身体抵抗値 (R) をふくらはぎで測定し、HD 前における身体抵抗値 (R_0) に対する HD 中の身体抵抗値 (R_t) の比率 (R_0/R_t) を HD 開始から終了まで連続的に測定した。HD 中の R_0/R_t は、除水によって直線的に低下し、ある時間経過した時点で一定値をとる曲線を描いた。この、 R_0/R_t の曲線が、一定値を示した時の体重を DW としている。この方法は、身体抵抗値の測定範囲を限局することによって、身体各部位の長さの違いなどの個々の被験者の体格の違いがもたらす身体抵抗値の測定誤差を最小にできる利点がある。しかし、体重が DW に到達した場合以外にも、HD 中に除水を停止した場合や、静脈血栓やリンパ管浮腫をきたした場合には R_0/R_t の曲線が一定値になることから、その評価には注意が必要であると報告されている。さらには、HD の治療中に、連続的に身体抵抗値を測定する必要があることから、日常の診療で簡便には用い難い。

3.4 本研究の意義と目的

以上をまとめると、これまでに報告されている MF-BIA を用いた HD 患者の DW 推定法は、その推定結果の正確性が十分でない、あるいは日常の診療で簡便に使用できないなど、それぞれに問題点を抱えており、いまだ改善の余地が残されている。これは、DW を推定する前に、HD 患者の体液量あるいは体水分量分布の状態を簡便かつ正確に評価する方法が確立されていないことに起因するものと考えられる。したがって、HD 患者の DW の推定精度を高め、MF-BIA の臨床的有用性を高めるためには、健常者と HD 患者それぞれについて、MF-BIA で測定される身体組成値および体水分量分布の特徴を十分に調査した上で、HD 患者の体水分量分布の状態を簡便かつ定量的に評価できる方法を新たに考案する必要がある。

そこで、本研究では、MF-BIA を用いて 1) HD 患者と 2) 健常者の両者について、身体組成値を詳細に調査することにより、その体水分量分布の特徴を明らかにすることを試みた (HD 患者、第 4 章; 健常者、第 5 章)。さらに、3) それらの調査から得られた健常者の体水分量分布の特徴を基にして、HD 患者の体水分の分布状態を簡便かつ定量的に評価するための新たな方法を考案し、その臨床的有用性を検討した (第 6 章)。

第4章 MF-BIA で測定した HD 患者の体水分量分布の特徴

4.1 緒言

MF-BIA を用いた HD 患者の DW の推定法は、推定の正確性に問題を抱えており、HD 患者の体水分量分布を正確に評価する方法が確立されていないことが、その要因であることを第3章で述べた。そこで、本章では、MF-BIA で測定される ECW/TBW が、HD 患者の体液量の状態を評価するために必要な、体水分量分布の指標として有用であるかどうかを確認するとともに、HD 患者の ECW/TBW と身体組成値、循環動態・体液量および栄養状態の評価指標との関連性を調査し、その特徴を明らかにする。

4.2 方法

4.2.1 対象

週3回、1回につき4時間のHDを実施している安定した外来維持HD患者60名（男性30名、女性30名）を対象として、体液量評価のために、1) MF-BIAによる体成分分析と、2) %BVの測定を同時に実施した患者を後ろ向きに調査した。対象患者の年齢は43歳から90歳（平均年齢：67.7±10.4歳）であり、透析歴は12.5±9.7年であった。原疾患は、慢性糸球体腎炎17名、糖尿病性腎症15名、多発性嚢胞腎7名、腎硬化症5名、急速進行性糸球体腎炎4名、IgA腎症4名、腎盂腎炎3名、その他5名であった（表4-1）。なお、1) 入院中の患者、2) HDを導入して3ヶ月未満の患者、3) 血圧低下などのHD中に起こる合併症のために治療の継続が困難であった患者および4) 肝機能に異常を認める患者は除外した。

本検討は、倉敷中央病院倫理委員会（臨床研究承認番号：第1923号）および川崎医療福祉大学倫理委員会（研究承認番号：16-087）の承認を得て実施した。

4.2.2 MF-BIAによる身体組成値の測定

HD終了後に、仰臥位にて10分以上安静にした後、MF-BIAを用いた体成分分析装置（InBody[®] S20; InBody Japan Inc., Tokyo, Japan）で体成分分析を実施し、BMI, FM, %FM, ICW, ECW, TBWおよびECW/TBWを測定した。FFMは体重とFMの差から算出した。

4.2.3 循環動態・体液量の評価指標の測定

体成分分析と同時に、HD 中の%BV を連続的 Ht モニタ (CRIT-LINE[®]; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, v.d.H., Germany) を用いて連続的に測定した。動脈側血液回路のダイアライザー直前に装着した専用のチャンバにセンサーを取り付け、HD 開始 5 分後から HD 終了直前まで%BV を測定した。

HD 終了直前の%BV と HD 時間、除水量および HD 後の体重から、plasma refilling の程度を反映する循環動態・体液量の評価指標として volume index (VI) を算出した (式 4-1)。なお、VI > -0.22 を体液量過剰状態とした¹⁰³⁾。

$$\begin{aligned} \text{Volume index (VI) } [(\%/hr)/(mL/hr/kg)] \\ = (\%BV[\%] / \text{HD 時間}[\text{hr}]) / (\text{除水量}[\text{mL}] / \text{HD 時間}[\text{hr}] / \text{HD 後体重}[\text{kg}]) \\ \dots \text{ (式 4-1)} \end{aligned}$$

%BV の測定に合わせて、HD 開始前後での S-BP および D-BP、心拍数を測定した。なお、降圧薬の使用の有無についても調べた (表 4-2)。

4.2.4 定期検査での循環動態・体液量および栄養状態の評価指標

体成分分析および%BV の測定を実施した体液量評価日と同じ月内で最も近い時期に実施された定期検査から、循環動態・体液量の評価指標として、HD 後の CTR, BNP を調べた。また、栄養状態の評価指標として、HD 前後の血清アルブミン (serum albumin: Alb) と総コレステロール (total cholesterol: T-cho), HD 前の Alb から算出した geriatric nutritional risk index (GNRI)¹⁰⁶⁾、標準化蛋白異化率 (normalized protein catabolic rate: nPCR) を調べた。加えて、栄養状態と関連するとされる炎症状態の評価指標として C 反応性タンパク (C-reactive protein: CRP) を調べた¹⁰⁷⁾。なお、Alb, GNRI, nPCR, T-cho および CRP は、同一日の定期検査の結果を用いた。

4.2.5 データ解析方法

ECW/TBW と年齢、身体組成値 (身長, 体重, BMI, FM, %FM), 循環動態・体液量の評価指標 (%BV, VI, HD 前後の S-BP と D-BP, CTR, BNP), 栄養状態の評価指標 (Alb, GNRI, nPCR, T-cho) および CRP との相関関係を全対象で調べ、性別によ

る特徴の違いを男性群と女性群のそれぞれで調べた。さらに、測定項目の中から性別、糖尿病（diabetes mellitus: DM）の有無、年齢、体格（BMI）、循環動態・体液量の評価指標（VI）および栄養状態の評価指標（HD 後の Alb）の 6 項目を選び、全対象群において ECW/TBW に関連する因子を調べた。

4.2.6 統計解析方法

統計解析には、データ解析ソフト（PASW Statistics 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA）を用いた。ECW/TBW と測定データとの相関には、一次回帰分析を用い、男女群間および検査値の平均値の比較には、Student's t-検定を用いた。また、6 項目（性別、DM の有無、年齢、BMI、VI、HD 後の Alb）を説明変数として、stepwise 法による重回帰分析を用いて、全対象群における ECW/TBW の関連因子を調べた。なお、検査値は全て平均値（mean）±SD で表し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

4.3 結果

4.3.1 身体組成値、循環動態・体液量および栄養状態の評価指標

表 4-3 に全対象群、男性群、女性群それぞれの身体組成値、循環動態・体液量および栄養状態の評価指標の測定値を示す。年齢と透析歴、除水量、除水率、TBW、ECW/TBW、BMI、および FM は、男性群と女性群との間で有意差を認めなかった。身長と HD 前後の体重、ICW、ECW は、女性群に比べて男性群で有意に高値であり、%FM は女性群に比べて男性群で有意に低値であった。循環動態・体液量の評価指標（%BV、VI、S-BP、D-BP、CTR、BNP）、栄養状態の評価指標（Alb、GNRI、nPCR、T-cho）および CRP は、いずれも男女群間で有意差を認めなかった。また、 $VI > -0.22$ を示した症例は、男性 6 名、女性 7 名であった。DM 症例は男性 11 名、女性 4 名であった。降圧薬を服用している症例は男性 15 名、女性 14 名であり、男女間で差を認めなかった（表 4-2）。

4.3.2 ECW/TBW と年齢、身体組成値との相関関係

全ての群で ECW/TBW と年齢との間に有意な正の相関を認め、男性群に比べて女性群でより強い相関を認めた（表 4-4、図 4-1）。しかし、男性群、女性群ともに ECW/TBW と透析歴との間に有意な相関は見られなかった。

全対象群において、ECW/TBW と身長との間に有意な負の相関を認めたが、男性群、あるいは女性群では有意な相関は見られなかった。一方、全対象群と男性群で、ECW/TBW と HD 前後の体重、BMI、FM、%FM との間に有意な負の相関を認めたが、女性群では、有意な相関を認めなかった (表 4-4)。

また、痩せ (%FM \leq 15% ; 男性 6 名, 女性 5 名) および肥満 (%FM \geq 30% ; 男性 11 名, 女性 15 名) の群で比較した場合、男女ともに痩せの群に比べて、肥満の群で ECW/TBW は、低値の傾向 (男性 : 0.40821 ± 0.01148 vs. 0.39458 ± 0.01074 , $p < 0.05$, 女性 : 0.40365 ± 0.01692 vs. 0.39993 ± 0.01028 , $p = 0.662$) を、VI は有意な低値 (男性 : -0.17 ± 0.09 vs. -0.32 ± 0.06 , $p < 0.01$, 女性 : -0.20 ± 0.09 vs. -0.34 ± 0.09 , $p < 0.05$) を示した (図 4-2)。

4.3.3 ECW/TBW と循環動態・体液量, 栄養状態の評価指標との相関関係

ECW/TBW と %BV, VI, CTR, BNP との間には、全ての群で有意な正の相関を認めたが、ECW/TBW と血圧との間では、全対象群の HD 後の S-BP でのみ、有意な正の相関を認めた (表 4-4, 図 4-3)。

ECW/TBW と HD 前後の Alb, GNRI および nPCR との間には、全ての群で有意な負の相関を認め、HD 後の Alb との相関が最も強かった。しかし、ECW/TBW と T-cho との間には、男性群でのみ有意な負の相関を認めた。さらに、全ての群で nPCR と HD 前後の Alb との間に、有意な正の相関関係を認めた (data not shown)。また、全ての群で ECW/TBW と CRP との間には、有意な相関を認めなかった (表 4-4, 図 4-4)。

4.3.4 重回帰分析による ECW/TBW の関連因子

ECW/TBW を目的変数とし、性別、DM の有無、年齢、BMI、VI、HD 後の Alb の 6 項目を説明変数とした場合の stepwise 法による重回帰分析の結果を表 4-5 に示す。年齢、VI および HD 後の Alb が、全対象における ECW/TBW の関連因子として抽出され、性別、DM の有無、BMI は、ECW/TBW との間に関連を認めなかった。

4.4 考察

本検討では、MF-BIA で測定された HD 患者の ECW/TBW と循環動態・体液量および栄養状態の評価指標との間に、強い相関関係が認められた。

4.4.1 ECW/TBW と年齢との関係

Lopot らは、健常者と同様に HD 患者の ECW/TBW が、加齢に伴った上昇を示すことを報告しており²¹⁾、本検討においても、**図 4-1** に示す通り、ECW/TBW は、男性群、女性群ともに加齢に伴って上昇することを認めた (**第 3 章 3.3.2 参照**)。ただし、ECW/TBW と年齢 (Age) との相関式は、全対象で $ECW/TBW = 0.00061 \times Age + 0.35631$ ($r=0.543$, $p<0.001$) であり、Lopot らの報告 ($ECW/TBW = 0.00066 \times Age + 0.4052$, $r=0.35$) とは、わずかな違いを認めた。これは、**1)** 測定装置や測定電極の違い²¹⁾に加え、**2)** 対象とした HD 患者の体液量の状態の違いが影響しているものと推測された。過剰な体液を有する HD 患者を多く含む集団では、ECW/TBW と年齢 (Age) との相関式の切片が上昇することが推測される。本検討の対象は、体液量が過剰と考えられる $VI > -0.22$ の症例が 21.6%であり、男女とも体液量が過剰な症例が比較的少なかったものと考えられた。

健常者では、加齢に伴って ICW に対する ECW の比率 (ECW/ICW) が、上昇することが報告されている¹⁰⁸⁾。また、FFM の含有水分率を表す ICW/FFM は加齢に伴って低下し、ECW/FFM は加齢に伴って上昇する¹⁰⁹⁾ものの、TBW/FFM は約 73%で、成人でほぼ一定値を示すことが報告されている¹¹⁰⁾。本検討でも HD 患者の年齢と ICW/FFM、ECW/FFM および TBW/FFM との間に同様の関係が確認された。さらに、体液量が過剰な症例を除外した $VI \leq -0.22$ の症例群では、男女ともに ECW/TBW と年齢との相関が向上することを確認している (data not shown)。重回帰分析においても、年齢が ECW/TBW に強く関連した因子であることが示され、加齢に伴う ECW/TBW の相対的な上昇は、健常者と HD 患者のいずれにも共通したヒトの身体組成の生理的特徴を示していると示唆された。

4.4.2 ECW/TBW と身体組成値との関係

男女ともに、身長および体重それぞれの上昇に伴って ECW/TBW は低下したが、その傾向は女性群に比べて男性群で強かった。しかし、重回帰分析では、全対象群において BMI が ECW/TBW の関連因子とならなかったことから、体格が ECW/TBW に与える影響は小さいものと考えられた。

一般的に、女性に比べて男性は、加齢に伴う筋肉量の低下の割合が大きいとされる¹¹¹⁾。ICW は筋肉量を反映し、その変動は ECW/TBW の変動につながると考えられる。

本検討では、男性群の ICW のばらつきが、女性群に比べ有意に大きく ($p < 0.05$, 表 4-3), 男性対象者の体格や筋肉量のばらつきが、ECW/TBW と年齢との相関に影響した可能性が考えられた。一方、DM を有する HD 症例では、ECW/TBW が上昇すると報告されており¹¹²⁾、女性群に比べて DM 症例の割合が高かった男性群では、DM の有無が ECW/TBW のばらつきに影響を与えた可能性も否定できない (表 4-2)。しかし、全対象において DM の有無が ECW/TBW の関連因子とならなかったことから、ECW/TBW と DM との関連についてさらに検討する必要があるものと考えられた。

4.4.3 ECW/TBW と循環動態・体液量の評価指標との関係

VI¹⁰³⁾、CTR¹¹³⁾、BNP¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾は、いずれも HD 患者の循環動態・体液量を反映する指標とされる。本検討において、男性群、女性群ともに、ECW/TBW と%BV、VI、CTR、および BNP との間に有意な正の相関関係を認めたことから、ECW/TBW が循環動態および体液量に関連することが示唆された。また、重回帰分析の結果から、VI が ECW/TBW に強く関連する説明変数であることが示されたことから、ECW/TBW が HD 患者の循環動態および体液量の状態を反映する指標の 1 つとなり得る可能性が示唆された。

4.4.4 ECW/TBW と栄養状態の評価指標との関係

ECW/TBW と栄養状態の評価指標である Alb、GNRI、nPCR、T-cho との関係では、全対象群、男性群、女性群いずれにおいても HD 後の Alb が最も強い相関を示した。HD 後の Alb 濃度は、除水による血管内血漿量の低下の程度を反映しているとともに、栄養状態を反映するものと考えられる。また、GNRI は Alb と標準体重を基にして算出されるため、Alb 濃度に強く依存する指標である¹⁰⁶⁾。すなわち、ECW/TBW は、HD 終了時点での血管内血漿量と栄養状態に関連する血液中の Alb 含有量¹¹⁷⁾の両方に関連すると考えられる。健常者では加齢に伴う Alb 濃度の低下を認めると報告されていることから¹¹⁸⁾、HD 患者においても、栄養状態に加え、加齢に伴う Alb 濃度の低下が、ECW/TBW の上昇に関与したものと考えられた。また、本検討では、肝機能に異常のない HD 患者を対象としたが、それ以外の血液中の Alb の低下をもたらす病態では、サードスペースの水分量の増加から ECW/TBW の上昇をきたす可能性も考えられる。Stenvinkel らは、炎症状態にある慢性腎不全の患者で血清 Alb 濃度が低下してい

ることを報告しているが¹⁰⁷⁾, 本検討の対象者の CRP は低値であったため, ECW/TBW と CRP との間に有意な相関関係を認めなかったものと考えられた. 一方, HD 患者の栄養失調のマーカーとしての可能性が報告されている T-cho は¹¹⁹⁾, 女性 HD 患者の ECW/TBW と有意な相関を認めなかった. これは, 男性に比べて女性対象者の %FM が高く, T-cho の低下を伴う低栄養の患者が少なかったことが原因であるかも知れない. また, 蛋白摂取量を反映する nPCR¹²⁰⁾と Alb 濃度が強く関連していることが報告されており¹²¹⁾, 本検討においても, 全対象で nPCR と Alb との間に有意な相関を認めた. 重回帰分析によって Alb が ECW/TBW の関連因子であると示されたことから, ECW/TBW が HD 患者の栄養状態を強く反映する指標であることが示唆された.

以上の結果から, HD 患者の ECW/TBW は, 男女間で多少の違いを認めるものの, HD 患者全体では性別による違いよりも年齢, 循環動態・体液量および栄養状態を反映し, 加齢とともに上昇する指標であると考えられた.

4.4.5 HD 患者の ECW/TBW の特徴

身体組成モデルを用いた検討では, これまでに, 健常者の ECW/TBW は, %FM の上昇に伴って上昇することが報告されているものの²⁷⁾, HD 患者を対象とした本検討では逆の傾向を認めた. %FM の高い肥満の HD 患者は, %FM の低い痩せの HD 患者に比べて, ECW/TBW が低い傾向を認め, VI は有意に低値であった. すなわち, 肥満の HD 患者では, ECW/TBW が低下する傾向にあり, HD 中の plasma refilling の低下 (血管内脱水) が, 顕著であることが示唆された. これは ECW/TBW が, 循環動態・体液量および栄養状態の評価指標と強く関連していることから考察できる. 日常の診療では, 浮腫の有無などの理学所見や臨床症状に加え, 血圧値, CTR, IVC 径, 尿性ナトリウム利尿ペプチドなど複数の指標を総合的に評価して DW が設定される⁹⁾. しかし, 多くの指標を用いて, DW の評価を頻回に行うことは困難であるため, 日々変化する病態や栄養状態に伴う体液量の変化をリアルタイムに DW に反映させることは難しい. そのため, 設定された DW が必ずしも“最適な体重”, すなわち, “最適な体水分量分布となる体重”に一致しているとは限らない. 栄養状態の悪化によって, “最適な体重”が低下すると, 設定された DW との間に乖離が生じ, その乖離の程度に応じて, ECW/TBW が上昇するものと推測される. それに加え, 加齢に伴う栄養状

態の低下も ECW/TBW の上昇をもたらすものと考えられる¹¹²⁾。逆に、良好な栄養状態は、FM および%FM の上昇から、“最適な体重” の上昇をもたらし、設定された DW と“最適な体重”との乖離が小さくなることによって、ECW の低下を引き起こし、ECW/TBW が低下すると推測される。

さらに、肥満の HD 患者では、FM の上昇に伴って相対的に ECW が低下しているため、ECW に対する除水量の割合が、同じ体重の非肥満者よりも高くなり、血管内脱水をきたしやすいと考えられる。このため、極度に%FM の高い肥満の HD 患者の場合には、血管内脱水による HD 中の血圧低下に注意する必要がある。実際の診療では、肥満の HD 患者の ECW/TBW を高めに維持する必要があるかもしれない。今後、HD 患者の%FM と ECW/TBW との関連性について、さらに詳しく検討する必要がある。

以上をまとめると、HD 患者の ECW/TBW は、栄養状態によって変化する“最適な体重”と設定された DW とのギャップに密接に関連していると考えられ、設定された DW が、“最適な体重”から乖離している場合、HD 患者の ECW/TBW は、健常者とは異なる特徴を持つことが推測される。もし、HD 患者の体液量の状態を健常者と同じ適正な状態に維持できたとしたら、HD 患者の ECW/TBW は健常者と同じ特徴を示す可能性がある。

4.4.6 第4章における研究の限界

本検討は対象者の数が少なく、対象とした男女間の体格の違いが、重回帰分析および一回帰分析の結果に影響した可能性は否定できない。また、ECW/TBW および VI の測定と同一時点で血液検査を実施しておらず、測定タイミングによる体重や栄養状態の違いが結果に影響した可能性がある。

本検討は、HD 患者の ECW/TBW の特徴を幅広く調べる目的で、対象者の疾患および DW の状態を厳密に選択していない。そのため、ECW/TBW の適正範囲や疾患との関連性について検討することはできなかった。また、安定した外来維持 HD 患者を対象としているため、腹水や胸水などのサードスペースへの水分の貯留の有無を厳密に評価しておらず、それらが ECW/TBW に及ぼす影響については明らかにできていない。今後、より多くの症例で ECW/TBW と疾患との関連あるいは DW の状態における HD 患者の ECW/TBW の特性について検討する必要がある。

4.5 結語

MF-BIA で測定した HD 患者の ECW/TBW は循環動態・体液量および栄養状態を反映すると同時に、加齢により上昇する指標であると考えられた。また、肥満の HD 患者では、ECW/TBW が低い傾向にあり、血管内脱水を引き起こしやすい傾向を認めた。HD 患者の ECW/TBW は健常者のそれとは異なり、栄養状態によって日々変化する“最適な体重”と設定された DW との乖離の程度を示す可能性が示唆された。以上の結果から、ECW/TBW は、HD 患者の体液量の状態を評価するために必要な、体水分量分布の指標として有用であると考えられた。

第 5 章 MF-BIA で測定した健常成人の体水分量分布の特徴

5.1 緒言

健常者の ECW/TBW は、加齢に伴って上昇する²¹⁾、あるいは、男性に比べ女性で高値を示すことが報告されており¹²²⁾、ECW/TBW が、年齢や性別、体格などのヒトの生理的な特徴を反映する可能性のある指標であることが示唆されている。しかし、いずれの報告も 150 名以下の比較的少ない対象者数であることに加え、男女間の違いが評価されていない²¹⁾、あるいは 60 歳以上の高齢者のみを対象としている¹²²⁾など、健常者の ECW/TBW の特徴が極めて限定的に評価されている。したがって、これまでに、多人数の健常者に対して、MF-BIA で測定された ECW と TBW および身体組成値との関係は詳細に検討されておらず、健常者の ECW/TBW の特徴は、十分には明らかにされていない。

そこで、本章では、MF-BIA で測定された多人数の健常成人の ECW と TBW との関係を詳細に調べ、健常者の ECW/TBW の特徴を明らかにする。

5.2 方法

5.2.1 対象

過去に倉敷中央病院 総合保健管理センターで健康診断を受診した人の中から、推算糸球体濾過量 (estimate glomerular filtration rate: eGFR) が、60 mL/min/1.73 m² 未満¹²³⁾ の受診者を除外した 957 名 (男性 487 名、平均年齢 56.6 ± 11.5 歳; 女性 470 名、平均年齢 56.5 ± 10.2 歳, p = N.S.) を腎機能が正常で体液の分布状態に異常のないと考えられる健常成人として、MF-BIA で測定した身体組成値を後ろ向きに調査した (表 5-1)。

なお、本検討は、倉敷中央病院倫理委員会 (臨床研究承認番号: 第 2229 号) および川崎医療福祉大学倫理委員会 (研究承認番号: 16-087) の承認を得て実施した。

5.2.2 MF-BIA による身体組成値の測定

身体組成値の測定には、MF-BIA による体成分分析装置 (InBody[®] 730; InBody Japan Inc., Tokyo, Japan) を使用した。本装置は、6 つの周波数 (1, 5, 50, 250, 500 kHz, および 1 MHz) を用いた 8 点法の測定電極によって、両腕、体幹、および両足の 5 つの部分ごとに体水分量を推定する segmental 方式を採用している。本装置に身長、年齢、

および性別を入力し、立位にて体重, BMI [kg/m²], ICW [L], ECW [L], TBW [L], ECW / TBW [-], FFM [kg], FM [kg], および%FM [%]を測定した。

5.2.3 データ解析方法

まず、1) 年齢, 身長に加えて, MF-BIA で測定された身体組成値および eGFR について, 男性群と女性群との間で比較した。次に, 2) ECW と TBW および各測定項目との相関を調べ, ECW と TBW との相関式 (ECW-TBW 相関式) を求めるとともに, ECW / TBW と各測定項目との相関を調べた。さらに, 3) 測定された ECW (測定 ECW) と, 測定された TBW に基づいて, ECW-TBW 相関式から得られた ECW (推定 ECW) との差を Δ ECW (= 測定 ECW - 推定 ECW) として, ECW-TBW 相関式に対する ECW の測定値のばらつきの要因を, 重回帰分析を用いて解析した。また, 4) 体脂肪量あるいは肥満の程度が ECW / TBW に与える影響を評価するために, 年齢層別に%FM に基づいて群分けした“痩せ群”(男性:%FM \leq 15%; 女性:FM \leq 20%) と“肥満群”(男性:%FM \geq 30%; 女性:%FM \geq 35%) との間で, ECW / TBW を比較した。加えて, 5) BMI を用いて, 全対象を男女別に“非肥満群”(18.5 \leq BMI < 25 kg/m²) と“軽度肥満群”(Class I-II; 30 \leq BMI < 40 kg/m²) に分け¹²⁴⁾, 2群間で ECW / TBW を比較した。

5.2.4 統計解析方法

統計解析には, データ解析ソフト (PASW Statistics 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いた。ECW および ECW / TBW と各測定項目との相関の解析には, 一次回帰分析を用いた。 Δ ECW の要因解析には, stepwise 法による重回帰分析を用い, 各説明変数に共線性を認めず, かつ決定係数の最も大きいモデルから得られた説明変数の中で, 男女両群に共通する説明変数を ECW の変動に関連する主な要因とした。また, 2群間のデータの比較には, Student's t-検定を用いた。なお, 測定値および検査値は, 全て mean \pm SD で表し, p < 0.05 を有意差ありと判断した。

5.3 結果

5.3.1 ECW と TBW および各測定値との関係

表 5-1 に年齢, 身長, MF-BIA で測定した身体組成値, eGFR および ECW と各測定

項目との相関係数を示す。身長、体重、BMI、ICW、ECW、TBW、およびFFMは、男性群で有意に高値であった。一方、ECW/TBWと%FM、eGFRは、女性群で有意に高値であった。両群ともに、ECWと年齢、身長、体重、BMI、ICW、TBW、FFM、およびFMとの間に有意な相関を認め、その中でも、ECWとTBWとの間に認めた強い正の相関関係（ECW-TBW相関）（男性： $r=0.990$ ， $p<0.001$ ；女性： $r=0.992$ ， $p<0.001$ ）は、他の測定項目との相関と比較して、最も高い相関係数を得た（表 5-1；図 5-1a, b；式 5-1A, 5-2A）。そして、ECW-TBW 相関式の両辺を TBW で除して、ECW/TBW に関する相関式（式 5-1B, 5-2B）を得た。

健常男性群（m）：

$$ECW_m = 0.365 \times TBW_m + 0.581 \quad (r = 0.990, p < 0.001) \quad \dots \text{ (式 5-1A)}$$

$$ECW_m / TBW_m = 0.365 + 0.581 / TBW_m \quad \dots \text{ (式 5-1B)}$$

健常女性群（f）：

$$ECW_f = 0.384 \times TBW_f + 0.088 \quad (r = 0.992, p < 0.001) \quad \dots \text{ (式 5-2A)}$$

$$ECW_f / TBW_f = 0.384 + 0.088 / TBW_f \quad \dots \text{ (式 5-2B)}$$

一方、男性群では ECW と ECW/TBW との間で、女性群では ECW と %FM、eGFR との間で有意な相関を認めたが、いずれの相関係数も小さかった（表 5-1）。

5.3.2 ECW/TBW と身体組成値との関係

表 5-1 に ECW/TBW と各測定項目との相関係数を示す。男女両群ともに ECW/TBW と年齢（Age）との間に有意な正の相関を認め、他の測定項目との相関と比べて、最も高い相関係数を得た（表 5-1；図 5-2a, b；式 5-3, 5-4）。

健常男性群：

$$ECW_m / TBW_m = 0.00035 \times \text{Age} + 0.36081 \quad (r = 0.618, p < 0.001) \quad \dots \text{ (式 5-3)}$$

健常女性群：

$$ECW_f/TBW_f = 0.00024 \times \text{Age} + 0.37307 \quad (r = 0.450, p < 0.001) \quad \dots \text{ (式 5-4)}$$

5.3.3 ECW-TBW 相関式と ECW の分散

ΔECW は、男性群で $0.01 \pm 0.24 L$ 、女性群で $-0.01 \pm 0.15 L$ であり、両群ともに ECW-TBW 相関式に基づいて得られた推定 ECW と測定 ECW との乖離（差）は、 $\pm 0.2 L$ 程度の狭い範囲内であった。

次に、 ΔECW を従属変数として、7 項目の測定値（年齢、身長、体重、BMI、FM、%FM、eGFR）を説明変数とした重回帰分析の結果を表 5-2a, b に示す。得られたモデルの中から、説明変数の共線性を考慮した場合、男性群では ΔECW の関連因子として年齢、身長、および eGFR が、女性群では年齢と体重が抽出され、両群ともに ΔECW と年齢が強く関連していた。また、 ΔECW と年齢（Age）との一次回帰直線（図 5-3a, b; 式 5-5, 5-6）を求めたところ、その相関係数は ECW/TBW を除いた各測定項目との相関の中で最も高い値を示した（表 5-1）。

健常男性群：

$$\Delta ECW_{m-age} = 0.011 \times \text{Age} - 0.609 \quad (r = 0.522, p < 0.001) \quad \dots \text{ (式 5-5)}$$

健常女性群：

$$\Delta ECW_{f-age} = 0.006 \times \text{Age} - 0.361 \quad (r = 0.411, p < 0.001) \quad \dots \text{ (式 5-6)}$$

5.3.4 %FM と BMI でみた ECW/TBW に対する体脂肪の影響

表 5-3a, b に年齢層別に %FM で分類した痩せ群と肥満群の ECW/TBW を示す。60 歳代の男性群では、肥満群に比べて、痩せ群の ECW/TBW が有意に高値を示したが、それ以外では、男女両群ともにいずれの年齢層においても痩せ群と肥満群の間で ECW/TBW に有意差を認めなかった。

次に、全ての対象を BMI で非肥満群（男性 304 名、女性 337 名）と軽度肥満群（Class I-II）（男性 18 名、女性 11 名）に分類した場合の測定値を表 5-4 に示す。男性群の中では、軽度肥満群に比べて、非肥満群の方が ECW/TBW と平均年齢が有意に高かったが、女性群ではいずれも有意な差を認めなかった。

5.4 考察

本検討では、MF-BIA で測定された健常成人の ECW と TBW が強く相関し、その相関のばらつきは、年齢に依存することが明らかとなった。また、ECW/TBW が体脂肪の影響を受けにくい指標である可能性を示した。

5.4.1 ECW と TBW および各測定項目との関係

健常成人では、細胞内外の体水分量分布は、ほぼ一定に保たれており、相対的な ECW の上昇は、身体に浮腫を有することを示すと報告されている⁶⁷⁾。そのため、TBW に対する ECW の増減を見ることにより、体水分量分布の変化を理解できると考えられる。本検討において、ECW は TBW との間で最も強い相関を認めた。また、ECW-TBW 相関式を変形して得られた式 5-1B および式 5-2B から、平均的な ECW/TBW は、測定された TBW から推定することができ、男性群で 0.365、女性群で 0.384 の一定値に、それぞれ 0.581/TBW、0.088/TBW を加えた範囲で変動する値であった。TBW は、男性群で 38.2 ± 4.5 L (33.7~42.7 L)、女性群で 27.3 ± 3.2 L (24.1~30.5 L) であることから、ECW/TBW の変動幅は男性群で 0.379~0.382、女性群で 0.387~0.388 であると推定される。したがって、平均的な ECW/TBW を男女間で比較すると、男性群では低値で変動幅が広く、女性群では高値で変動幅が狭かった。一般的に男性に比べて女性は筋肉量が少ないため、ICW が少なく¹¹⁾、相対的に ECW が増加し、ICW と ECW との総和である TBW に対する ECW/TBW が、相対的に高くなると考えられた。

年齢との関連については、Lopot らの報告²¹⁾と同様に、男性群、女性群ともに ECW/TBW は、年齢 (Age) が増加するに従って上昇することが示され、特に年齢 (Age) による ECW/TBW の変動は男性で大きかった (図 5-2a, b)。両群ともに、ICW と ECW の比 (ICW : ECW) は、高年齢層になるほど低下する傾向を認め、男性群でその傾向はより強く見られた (表 5-3a, b)。このことから、加齢に伴う筋肉量の低下が、相対的な ECW の上昇を引き起こし、ECW/TBW の上昇につながったものと考えられた。そして、特に加齢に伴う筋肉量の低下が大きい男性群¹¹⁾で、ECW/TBW の変動幅が大きく表れたものと考えられた。

5.4.2 ECW-TBW 相関式に対する ECW 測定値の分散の要因

ECW-TBW 相関式に対する Δ ECW の変動幅は ± 0.2 L であり、TBW に対する ECW のばらつきは、比較的小さいことが確認された。さらに、重回帰分析の結果から、 Δ ECW の変動の主な要因は、年齢であることが示唆された。 Δ ECW は年齢と相関し、ECW-TBW 相関式から推定された ECW は、実際に測定された ECW に比べて、若年者では高い値を、高齢者では低い値を示し、年齢が 1 歳上がるごとに Δ ECW が男性群で 0.011 L、女性群で 0.006 L 変化することが確認された。また、 Δ ECW の上昇の結果として、ECW/TBW は、年齢が 1 歳変化するごとに男性群で約 0.0003、女性群で約 0.0002 の変動をきたすと考えられた (式 5-3, 5-4)。

5.4.3 ECW/TBW に及ぼす%FM と BMI の影響

脂肪組織中の水分量を FFM に含めた 3 コンパートメントの身体組成モデルを用いた Chamney らの報告²⁷⁾では、健常者の ECW/TBW は、%FM の上昇に伴って上昇するとされ、体水分量分布の指標として ECW/TBW を一定値とした場合に、体水分量分布の評価にバイアスが生じる可能性が指摘されている。これは、脂肪組織の多い肥満者では脂肪組織中に含まれる水分量が多く、FFM に含まれる ECW が増加することにより ECW/TBW が上昇するためであると考えられる。しかしながら、本検討では、女性群で ECW/TBW と%FM との間に有意な正の相関を認めたものの、その相関係数は 0.110 と小さく、60 歳代以外の男性群と、女性群の全ての年齢層において、%FM の違いによる ECW/TBW の差は認められなかった。これは、対象者の%FM が 6.3~51.5%までの範囲にあったものの、%FM が 40%を超える高度肥満の対象者数が、男性群で 3 名、女性群で 32 名と少なかったことから、脂肪組織に含まれる水分量が ECW/TBW に大きな影響を及ぼさなかった可能性がある。このことから、本検討で対象とした男女両群ともに、%FM が 40%程度までの範囲内においては、ECW-TBW 相関に対する%FM の影響は少ないものと考えられた。

また、BMI で分類した非肥満群と軽度肥満群との間で、ECW/TBW は女性群で有意な差を認めず、男性群では軽度肥満群の ECW/TBW が有意な低値を示し、Chamney らの報告²⁷⁾と異なる結果が得られた。本検討の対象群では、女性の非肥満群と軽度肥満群との間で、年齢に有意差を認めなかったのに対し、男性の非肥満群で年齢が有意に高かった。このことから、ECW/TBW は、BMI で評価される肥満の程度による影響

は少なく、年齢による影響を強く受けている可能性が示唆された。

しかし、BMI は、筋肉量の多い対象でも上昇するため、必ずしも肥満の程度を正確に反映していない可能性がある¹²⁵⁾。本検討では、男女の軽度肥満群の間で、BMI に有意差を認めなかったのに対して、女性群に比べて男性群で有意に%FM が低かった(表 5-4)。これは、男性群では BMI が高い場合でも FM が少なく、逆に FFM が多いことを示している。筋肉量が多く、BMI が高値である対象が多く含まれる群では、ICW が多いことにより相対的に ECW/TBW が低くなる可能性があり、BMI が高値の男性群で ECW/TBW が低値を示した可能性もある。さらに、本検討の対象は BMI ≥ 40 kg/m² の高度肥満者が 40 歳代の女性 1 名であり、高度肥満者において、BMI が ECW/TBW に与える影響については評価できなかった。今後、高度肥満者を対象として、体脂肪が ECW/TBW に与える影響について、詳しく検討する必要がある。

以上のことから、本検討では、高度肥満の健常者における ECW/TBW に対する体脂肪の影響は評価できなかったものの、痩せから軽度肥満までの範囲内にある健常者の ECW/TBW は、%FM あるいは BMI の影響を受けにくい指標であると考えられた。

5.4.4 ECW-TBW 相関式の臨床応用の可能性

ECW-TBW 相関式から得られる健常成人の平均的な ECW と TBW との比率 (ECW/TBW) は、ECW のばらつきとして ± 0.2 L 程度の狭い範囲で維持されていることが示されたことから、この“正常範囲”からの逸脱を見ることにより、体水分量分布の状態を定量的に評価できる可能性がある。例えば、ECW が過剰に蓄積している対象において、まず、測定された TBW を基にして、ECW-TBW 相関式から“理想的な ECW”を推定する。次に“測定された ECW”と“理想的な ECW”を比較することで、対象の ECW が、健常者の平均的な ECW からどの程度乖離しているか評価する。この方法により、過剰な ECW を定量的に評価することが可能となると考えられる。さらに、加齢による ECW の増加を加味することにより、年齢に応じて、より正確に過剰な ECW を推定できると期待される。そして、この方法は HD 患者のみならず、CKD、心不全、あるいは重篤な疾患を伴った、体水分量分布に異常をきたす患者^{25,67,126)}の過剰な ECW を定量的に評価できる可能性がある。この点について、次章で詳しく検討する。

5.5 結語

MF-BIA で測定した健常成人の ECW は、TBW との間に強い相関を示し、測定 ECW と推定 ECW との間で、 ± 0.2 L の狭い範囲内での相関のばらつきを認めた。そして、その主な要因は、加齢による ECW の相対的な増加であると考えられた。また、ECW /TBW は TBW と年齢によって変動するものの、その変動幅は狭く、痩せから軽度肥満の範囲内では、体脂肪の影響を受けにくい、体水分量分布の指標であることが示唆された。

第 6 章 MF-BIA を用いた HD 患者の過剰体液量 (ExFv) 推定式の考案と臨床的有用性の検討

6.1 緒言

MF-BIA で測定した健常者の身体組成値に基づいて、HD 患者の DW の推定を試みたこれまでの報告^{21,27)}では、推定した DW と臨床的に評価された DW との間に乖離が見られ、また、乖離の程度にも大きなばらつきが認められている。その原因として、DW の基準として用いた健常者の ECW と体重、あるいは ECW/TBW と年齢との相関式に対する測定値の残差が大きく、それらの相関が個々の対象者の筋肉量や FM の程度、すなわち肥満の程度に影響を受けることが推測されていることを第 3 章で述べた (第 3 章 3.3.1, 3.3.2 参照)。また、脂肪組織に含まれる十数%の水分量¹²⁷⁾が、ECW/TBW を上昇させることから、%FM の異なる“痩せ”と“肥満”の対象者間で、ECW/TBW を比較することは困難である可能性²⁷⁾も指摘されており、ECW/TBW の体水分量分布の評価指標としての適切性が議論的となっている。

近年、体脂肪の影響を考慮した体水分量分布の評価方法として、健常者の脂肪組織 (adipose tissue) と除脂肪組織 (lean tissue) の水分含有量を考慮した身体組成モデルに基づいて過剰な体液量を推定する方法が報告された²⁷⁾。この方法に基づいた MF-BIA 装置は、脂肪組織に含まれる水分量を ECW に加味することで、より正確に過剰な体液量を推定することが可能²⁷⁾であると考えられており、その臨床的有用性が報告されている¹²⁸⁾。しかし、市販されている多くの MF-BIA 装置は、装置ごとに体水分量の推定方法が異なり¹⁵⁾、脂肪組織の含有水分量を考慮した過剰な体液量の推定には専用の装置を用いる必要がある。したがって、体脂肪などの体格に影響されることがなく、いずれの MF-BIA 装置でも応用可能、かつ簡便な評価方法を開発して、HD 患者の過剰な体液量を定量的に推定することができれば、DW を設定するための手法としての MF-BIA の有用性が高まるものと期待される。

過剰な体液量は、通常、細胞外液に貯蔵される余剰な細胞液として定性的に考えられているものの (第 3 章 3.1 参照)、定量的には、定かな定義はない。そこで、ここでは、次のように考える。まず、健常者の体液量分布はすべて適切な範囲にあるとみなした上で、健常者における ECW-TBW の関係を回帰直線で表現する (第 5 章 参照)。そして、HD 患者における体液量の過剰が細胞外液 (ECW) の過剰に起因するとして、TBW と ECW の値が回帰直線上に位置するように除水したときの除水量を過剰な体液

量と定義する。以下、このときの過剰な体液量を、誤解の恐れのない限り過剰体液量 (ExFv) という。

本章では、HD 患者の ExFv を簡便かつ定量的に推定する手法を提案するとともに、その臨床的有用性を検討することを目的とする。

6.2 方法

6.2.1 対象

過去に DW 評価のための検査を受けていた、週 3 回、1 回あたり 4 時間の HD を実施している外来維持 HD 患者 36 名 (男性 18 名, 女性 18 名, 平均年齢 67.0 ± 10.4 歳) を対象として、ExFv 推定式の臨床的有用性を検討した (表 6-1)。なお、**1)** 入院中の患者、**2)** HD を導入して 3 ヶ月未満の患者、**3)** 血圧低下などの HD 中に起こる合併症のために治療の継続が困難であった患者および **4)** 肝機能に異常を認める患者は除外した。

ExFv 推定式を考案するための基準として必要な健常者のデータには、957 名の健常成人 (男性 487 名, 女性 470 名, 平均年齢 56.5 ± 10.9 歳) を対象にした体水分量分布の特徴に関する第 5 章の検討の結果を用いた¹²⁹⁾。

なお、本検討は、倉敷中央病院倫理委員会 (臨床研究承認番号: 第 2229 号) および川崎医療福祉大学倫理委員会 (研究承認番号: 16-087) の承認を得て実施した。

6.2.2 MF-BIA による身体組成値の測定

HD 患者の身体組成値の測定には、6 つの周波数 (1, 5, 50, 250, 500 kHz, および 1 MHz) を用いた 8 点法の測定電極によって、両腕, 体幹, 両足の 5 つの部分ごとに体水分量を推定する segmental 方式の MF-BIA である体成分分析装置 (InBody[®] S20; InBody Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

HD 終了後、10 分間以上安静にした後、本装置に身長, 体重, 年齢, および性別を入力した上で、仰臥位にて ICW [L], ECW [L], TBW [L], ECW/TBW [-], FM [kg], %FM [%], および FFM [kg] を測定した。また、入力された身長と体重から BMI [kg/m^2] を算出した。

一方、健常者の ECW と TBW は、HD 患者の測定に用いたものと同じ測定方式の体成分分析装置 (InBody[®] 730; InBody Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いて、立位にて測定

した¹²⁹⁾.

6.2.3 HD 患者の循環動態・体液量および栄養状態の評価指標

HD 患者は、MF-BIA による身体組成値の測定と同時に、連続的 Ht モニタ (CRIT-LINE[®]; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, v.d.H., Germany) を用いて、HD 中の%BV [%]を連続的に測定した。動脈側血液回路のダイアライザー直前に装着した専用のチャンバにセンサーを取り付け、HD 開始 5 分後から HD 終了直前まで%BV を測定した。

HD 終了直前の%BV、HD 時間、除水量および HD 後の体重から plasma refilling の程度を反映する循環動態・体液量の評価指標として $VI [(\%/hr)/(mL/hr/kg)]^{103}$ を、式 4-1 に従って算出した (第 4 章 4.2.3 参照)。

同時に、%BV の測定に合わせて、HD 開始から終了まで 1 時間ごとに S-BP [mmHg]、および D-BP [mmHg] を測定した。また、身体組成値および%BV の測定と同じ月内に実施された定期検査から、循環動態・体液量の評価指標として、胸部 X 線画像による HD 後の CTR [%] と BNP [pg/mL] を調べた。さらに、栄養状態の評価指標として、nPCR [g/kg/day]、T-cho [mg/dL]、および Alb [g/dL] を調べた。

6.2.4 ExFv 推定式の考案と HD 患者への適用

まず、第 5 章で検討した健常者の ECW と TBW との相関関係¹²⁹⁾を基に、その相関式に対する ECW の残差と年齢との関係 (ΔECW_{age})、および HD 患者の ECW/TBW の特殊性を考慮することによって、HD 患者の ExFv の推定式 (ExFv 推定式) を考案した。

次に、推定式から得られた HD 患者の ExFv の推定値の臨床的な適用性を検討するために、臨床的に DW の状態にあると考えられる HD 患者群 (DW 群) と体液量が過剰状態にあると考えられる HD 患者群 (over-hydration: OH 群) の 2 群間で ExFv を推算して比較した。

ここで、臨床的な DW 群と OH 群を選別する指標には、日本透析医学会のガイドライン¹¹³⁾に基づいて、CTR と BP を用いた。それらに加えて、体液量の過剰状態を評価する指標として VI^{103} を用いた。

DW 群は、下記の 3 つの条件を同時に満たし、浮腫などの理学所見を認めず、HD 中に症状を伴う血圧低下をきたさなかった HD 患者群とした^{103,113)} (表 6-1)。

- 1) $CTR \leq 50\%$ (男性), $\leq 53\%$ (女性)
- 2) $S\text{-BP (pre-HD)} < 140$ [mmHg]かつ $D\text{-BP (pre-HD)} < 90$ [mmHg]
- 3) $VI \leq -0.22$ [(%/hr)/(mL/hr/kg)]

OH 群は, 下記の 3 つの条件を同時に満たす HD 患者群とした^{103,113)} (表 6-1).

- 1) $CTR > 50\%$ (男性), $> 53\%$ (女性)
- 2) $S\text{-BP (pre-HD)} \geq 140$ [mmHg]
- 3) $VI > -0.22$ [(%/hr)/(mL/hr/kg)]

なお, ExFv 以外にも, DW 群と OH 群との間で, 循環動態・体液量の評価指標 (VI, %BV, HD 前後の S-BP と D-BP, CTR, BNP) および栄養状態の評価指標 (nPCR, T-cho, Alb) を比較した.

6.2.5 統計解析方法

統計解析には, 統計解析ソフト (PASW Statistics 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いた. 2 群間のデータの平均値の比較には Student's t-検定を用いた. なお, 測定値および検査値は, すべて $\text{mean} \pm \text{SD}$ で表し, $p < 0.05$ を有意差ありと判断した.

6.3 結果

6.3.1 ExFv 推定式の導出

ここでは, 6.1 で定義した ExFv の推定式を男女毎に, かつ, それぞれに年齢による補正を加える形で導く.

まず, 男性に関する推定式について述べる. 基準としての ECW_m - TBW_m の回帰直線は, 第 5 章 5.3.1 で述べた式 5-1A ($ECW_m = 0.365 \times TBW_m + 0.581$) を用いる. この式を基にした $ExFv_m$ の推定論理を図 6-1 で説明する. 但し, 単純化のため, この図では, 年齢による補正は考慮していない.

図 6-1 において, 横軸は TBW_m を示し, 縦軸は ECW_m を示している. 直線は回帰直線で, 式 5-1A より傾き a は 0.365 であり, 縦軸の切片 b は 0.581 である. HD 患者から得られた TBW および ECW を, それぞれ, TBW_{HD-m} および ECW_{HD-m} とすると, この

患者の座標は A 点である。B 点は TBW_{HD-m} に対する回帰直線上の点 ($0.365 \times TBW_{HD-m} + 0.581$) であって、 ΔECW は A 点と B 点における ECW の差である。ここでは、次の手順で除水量を求める。

まず、 ΔECW だけ除水すると、 $TBW = ICW + ECW$ より、 ECW_{HD-m} が ΔECW 減少するとともに TBW_{HD-m} も ΔECW 減少し、C 点に移動する。D 点は、 $(TBW_{HD-m} - \Delta ECW)$ に対応した回帰直線上の点であって、C 点と D 点における ECW_m の差は、 $\Delta ECW \times a$ ($a=0.365$) となる。続いて、 $\Delta ECW \times a$ を除水すると E 点に移動する。同様に、このような操作を繰り返せば、移動する点は最終的に回帰直線に漸近する。漸近したときの TBW と ECW が HD 患者にとって“理想的”な値であると考え、その座標を ($i-TBW_{HD-m}$, $i-ECW_{HD-m}$) とすれば、

$$i-TBW_{HD-m} = TBW_{HD-m} - (\Delta ECW + a \Delta ECW + a^2 \Delta ECW + a^3 \Delta ECW \cdots + a^n \Delta ECW) \quad \dots \text{(式 6-1)}$$

$$i-ECW_{HD-m} = ECW_{HD-m} - (\Delta ECW + a \Delta ECW + a^2 \Delta ECW + a^3 \Delta ECW \cdots + a^n \Delta ECW) \quad \dots \text{(式 6-2)}$$

が成り立ち、このときの総除水量を $ExFv_m'$ とすれば、

$$\begin{aligned} ExFv_m' &= \Delta ECW + a \Delta ECW + a^2 \Delta ECW + a^3 \Delta ECW \cdots + a^n \Delta ECW \\ &= \Delta ECW \sum_{i=0}^n a^i \quad \dots \text{(式 6-3)} \end{aligned}$$

と表現できる。この式の右辺は等比数列の加算であるから、次式のように極限をとることにより、

$$ExFv_m' = \lim_{n \rightarrow \infty} (\Delta ECW \sum_{i=0}^n a^i) = \frac{\Delta ECW}{1-a} \quad \dots \text{(式 6-4)}$$

が得られる。

年齢による補正は、式 5-5 に示される ECW_m に及ぼす年齢の影響分 ΔECW_{m-age} を単純に減算する形で表現することにした。この結果、 $ExFv_m$ は次式のように示すことが

できる.

$$\text{ExFv}_m = \{ \text{ECW}_{\text{HD-m}} - (0.365 \times \text{TBW}_{\text{HD-m}} + 0.581) \} / 0.635 - (0.011 \times \text{Age} - 0.609) \quad \dots \text{(式 6-5)}$$

次に、女性に関する推定式について述べる. 基準としての ECW-TBW の回帰直線は第 5 章 5.3.1 で述べた式 5-2A ($\text{ECW}_f = 0.384 \times \text{TBW}_f + 0.088$) を用いる. また、年齢による補正には式 5-6 の関係式を用いる.

ExFv_f の推定論理を説明するための図は図 6-1 において、ECW_m-TBW_m の回帰直線を式 5-2 に置き換えるとともに、各パラメータに記されている添え字 m を f に変更する以外同じである. 推定論理は同じであって、i-TBW_{HD-f}、i-ECW_{HD-f}、ExFv_f' は次式で表現される.

$$i\text{-TBW}_{\text{HD-f}} = \text{TBW}_{\text{HD-f}} - (\Delta \text{ECW} + a \Delta \text{ECW} + a^2 \Delta \text{ECW} + a^3 \Delta \text{ECW} \cdots + a^n \Delta \text{ECW}) \quad \dots \text{(式 6-6)}$$

$$i\text{-ECW}_{\text{HD-f}} = \text{ECW}_{\text{HD-f}} - (\Delta \text{ECW} + a \Delta \text{ECW} + a^2 \Delta \text{ECW} + a^3 \Delta \text{ECW} \cdots + a^n \Delta \text{ECW}) \quad \dots \text{(式 6-7)}$$

$$\begin{aligned} \text{ExFv}_f' &= \Delta \text{ECW} + a \Delta \text{ECW} + a^2 \Delta \text{ECW} + a^3 \Delta \text{ECW} \cdots + a^n \Delta \text{ECW} \\ &= \Delta \text{ECW} \sum_{i=0}^n a^i \quad \dots \text{(式 6-8)} \end{aligned}$$

また、男性の場合と同様に極限をとれば、

$$\text{ExFv}_f' = \lim_{n \rightarrow \infty} (\Delta \text{ECW} \sum_{i=0}^n a^i) = \frac{\Delta \text{ECW}}{1-a} \quad \dots \text{(式 6-9)}$$

となり、

$$\text{ExFv}_f = \{ \text{ECW}_{\text{HD-f}} - (0.384 \times \text{TBW}_{\text{HD-f}} + 0.088) \} / 0.616 - (0.006 \times \text{Age} - 0.361) \quad \dots \text{(式 6-10)}$$

が得られる。

すなわち、ExFv 推定式 (式 6-5, 6-10) は、HD 患者の ECW と TBW の値を、基準とした健常者の ECW-TBW 相関式上に位置する“理想的”な ECW と TBW に一致させるのに必要な除水量を推算し、加齢による ECW の上昇を補正することによって、年齢に応じた HD 患者の過剰な体液量を推定することができる。

6.3.2 DW 群と OH 群の身体組成値、循環動態・体液量、栄養状態の評価指標、および ExFv の比較

表 6-2 に DW 群と OH 群の身体組成値、循環動態・体液量および栄養状態の評価指標を示す。DW 群は 20 名 (男性 10 名, 女性 10 名, 平均年齢 67.4 ± 9.4 歳) であり、OH 群は 16 名 (男性 8 名, 女性 8 名, 平均年齢 66.5 ± 11.8 歳) であった。

身長, 体重, ICW, ECW, TBW, および FFM は, 女性 HD 患者群に比べ, 男性 HD 患者群で有意に高値を示したが, いずれも男女両群ともに DW 群と OH 群との間で有意差を認めなかった。また, 年齢, 除水量, および除水率は, 男女両群ともに DW 群と OH 群との間で有意な差を認めなかった。一方, ECW/TBW は, HD 患者の男女両群間で有意差はなかったが, 男女両群ともに DW 群に比べ, OH 群で有意な高値 (男女両群とも, $p < 0.001$) を示した。また, FM と %FM は, HD 患者の男女両群間で有意差を認めなかったが, 男女両群ともに, DW 群に比べて OH 群で FM と %FM が低い傾向にあった。

VI, HD 前後の S-BP, CTR は, 男女両群ともに DW 群に比べて, OH 群で有意に高値であった。また, BNP は男女両群ともに DW 群に比べて, OH 群で高値であり, 女性群で有意差を認めた。nPCR および T-cho は, HD 患者の男女両群ともに DW 群に比べて, OH 群で低い傾向を示した。HD 前の Alb は, 男女両群ともに, DW 群と OH 群との間で有意差を認めず, HD 後において, OH 群で有意に低値を示した。

ExFv は, DW 群の男性 HD 患者群で 0.17 ± 0.31 L, 女性 HD 患者群で 0.12 ± 0.29 L であった。一方, OH 群では, 男性 HD 患者群で 1.28 ± 0.48 L, 女性 HD 患者群で 0.87 ± 0.30 L と, 男女両群ともに, DW 群に比べて有意に高い値を示した ($p < 0.001$, vs. DW 群) (表 6-2)。

6.4 考察

本検討では、MF-BIA で測定された健常者の ECW-TBW 相関式に、年齢補正を加えることによって、HD 患者の過剰な体液量を算出する ExFv 推定式を考案した。そして、得られた“推定 ExFv”が、臨床的な DW 群でゼロに近い値を示し、OH 群で有意に高値を示した。

6.4.1 臨床的な DW 群と OH 群における循環動態・体液量の評価指標

男女ともに、DW 群と OH 群で年齢に有意差はなく、加齢による ECW/TBW の上昇が両群の循環動態・体液量の評価指標に影響を与えていないものと考えられた（第 4 章 参照）。さらに、MF-BIA で測定される身体組成値に影響を与える可能性のある身長、体重にも、男女両群の DW 群と OH 群との間で有意な違いを認めなかった。また、除水量と除水率は、男女ともに DW 群と OH 群で有意な違いはなく、HD の治療条件が両群の循環動態・体液量の評価指標に影響を与えていないものと考えられた（第 2 章 2.4.2 参照）。

循環動態・体液量の評価指標である %BV, VI, S-BP (pre-HD, post-HD), および CTR は、HD 患者の男女両群ともに、DW 群に比べて、OH 群で有意な高値を認めた（表 6-2）。また、BNP は男女両群ともに OH 群で高い傾向が見られたが、測定値のばらつきが大きく、女性 HD 患者群でのみ有意差を認めた。BNP は、心不全などの基礎疾患が測定値へ与える影響が大きいため⁷²⁾、患者間で測定値に大きなばらつきが認められた可能性が考えられたが、本検討では、対象患者の心機能や合併症については精査しておらず、BNP に与える影響については評価できなかった。しかし、BNP 以外の循環動態・体液量の評価指標（%BV, VI, S-BP, CTR）が、DW 群よりも OH 群で有意に高値を示したことから、本検討で設定した臨床的な DW 群と OH 群を選別する基準によって、両群の循環動態・体液量の状態を、有意差を持って区別することが可能であった。

一方、栄養状態の評価指標である nPCR¹²⁰⁾、T-cho¹¹⁹⁾および Alb¹¹⁷⁾は、男女両群ともに OH 群で低い傾向にあり、同時に FM と %FM の低下を認めたことから、体液量の過剰な HD 患者は、栄養状態の低下を伴っている傾向にあることが示唆された。この傾向は、HD 患者の体水分量分布と栄養状態との関連性を調査した第 4 章の結果とも一致していた¹⁹⁾。

6.4.2 体水分量分布の指標としての ExFv の特徴と臨床的有用性

第 3 章でも触れた通り、MF-BIA で測定した健常者の ECW と体重との相関関係を HD 患者の DW の基準に用いた Chamney らの DW 推定法²⁰⁾や、健常者の ECW/TBW と年齢との相関関係を基準に用いた Lopot らの DW 推定法²¹⁾は、いずれも基準とした相関関係における測定値の分散が大きく、その原因として体格や体脂肪の影響を受けている可能性が報告されている (第 3 章 3.3 参照)。また、第 5 章では、健常成人の ECW と体重の相関式に対して、ECW が ± 0.8 L 程度の偏差を有している (data not shown) ことに加え、ECW/TBW と年齢 (Age) との相関が、男性で $ECW/TBW = 0.00035 \times Age + 0.36081$ ($r = 0.618$; 式 5-3), 女性で $ECW/TBW = 0.00024 \times Age + 0.37307$ ($r = 0.450$; 式 5-4) であり、いずれも相関性が低いことを確認している¹²⁹⁾ (第 5 章 5.3.2 参照)。

一方、本検討で示した ECW-TBW 相関式は、MF-BIA で測定した多人数の健常成人の ECW と TBW のデータに基づいており、ECW-TBW 相関式に対する ECW の偏差 (ECW-TBW 相関式の分散) が ± 0.2 L と非常に狭い範囲にあることを確認している。そして、本研究で考案した ExFv 推定式は、同じ TBW で健常者と HD 患者を比較したときに示される HD 患者の ECW の相対的な乖離 (ΔECW) を基に、HD 患者の ECW と TBW の値を健常者の ECW-TBW 相関式上に位置させるのに必要な除水量を理論的に算出できることが特徴である。また、実際の HD 治療では、過剰な体液量を除水によって段階的に除去することにより、体液量を適正化する手法が用いられるため、健常者と HD 患者で乖離している ECW (ΔECW) を段階的に除去した場合を仮定することによって求めた本 ExFv 推定式は、臨床的な治療に即した推定法であると考えられる。さらに、加齢による相対的な ECW の増加 (ECW/TBW の上昇) を考慮することにより、基準とする健常者の体水分量分布をより厳密に推定できることが示唆されている¹²⁹⁾ (第 5 章 参照) ことから、年齢補正によって、被検者の年齢に応じた、より正確な ExFv を推定できるものと考えられる。

また、第 5 章に示した通り、健常者の ECW-TBW 相関式は、“痩せ” から“軽度肥満” (WHO class I-II) までの範囲内において、%FM や BMI の影響を受けにくいことを確認しており¹²⁹⁾、FM の影響を受ける可能性のある ECW と体重との相関関係²⁰⁾に比べて、HD 患者の体水分量分布の基準として適していると推測される。したがって、本 ExFv 推定式は、Chamney らによる FM の含有水分量を考慮した過剰体液量の推定法

27)と異なり、MF-BIA 装置を用いて事前に健常者の ECW-TBW 相関式を調査する必要があるものの、専用の測定装置を用いる必要がなく、簡便に HD 患者の過剰な体液量を推定できると考えられる。

本検討において、ExFv は、男性 HD 患者の DW 群で 0.17 ± 0.31 L、女性 HD 患者の DW 群で 0.12 ± 0.29 L であった。この結果は、健常成人の ECW-TBW 相関式から得られた“理想的”な i-ECW と DW 群の HD 患者の ECW がほぼ等しく、それらの乖離の偏差もわずかであることを示している。一方、OH 群の ExFv は、男性 HD 患者群で 1.28 ± 0.48 L、女性 HD 患者群で 0.87 ± 0.30 L であり、同年齢層の健常成人の ECW よりも有意に高値を示し、0.5 L 以上過剰であることが示された。これらの結果は、ExFv 推定式から算出された ExFv が、これまでの臨床的な知見と矛盾しておらず、それ単独で用いた場合でも、HD 患者の体液量の状態を簡便かつ定量的に評価できる可能性を示唆しているものと考えられた。

以上の結果から、本検討で考案した ExFv 推定式から算出される ExFv は、HD 患者の体液量が健常者のそれからどの程度乖離しているかを簡便かつ定量的に評価することができ、“痩せ”から“軽度肥満”の範囲内において、体脂肪の影響が少ない体水分量分布の評価指標として、臨床的に有用であるものと考えられた。

6.4.3 第 6 章における研究の限界

本検討で設定した、VI, BP, CTR の 3 つの循環動態・体液量の評価指標を用いた臨床的な DW 群あるいは OH 群の選択基準の全てを満たす HD 患者数が少なく、対象者数が少なかったことが、統計解析の結果に影響を及ぼした可能性がある。また、それらの指標は、いずれも体液量が過剰な状態を判別するための指標であるため^{9,103,113}、体液量が過少な状態については、正確に判別できなかったことが考えられ、DW 群の中に体液量が過少な患者が含まれていた可能性がある。そのため、今後、より多くの HD 患者を対象として、体液量が適正な状態と過少な状態とを判別するための検討が必要である。

また、ExFv 推定式で算出される ExFv は、健常者のデータを基にした理論的な推定値であるため、実際の治療において、ExFv に基づいた除水を行うことで、HD 患者の ECW を“理想的”な i-ECW、すなわち健常者の ECW/TBW に一致した ECW に到達することができ、DW の状態を達成することができるかどうかについて、臨床的な検

証が必要である（第3章 3.3 参照）。

なお、本検討では、MF-BIAによる身体組成値の測定時の姿勢が、HD患者（臥位）と健常者（立位）との間で異なっていたものの、測定時の姿勢の違いがExFvの推定値に及ぼす影響については検討していない。第2章 2.4.2で述べた通り、segmental方式のMF-BIAは、測定時の姿勢が身体組成の測定値に与える影響は小さいとされるが¹³⁰⁾、ExFv推定式の臨床的有用性をより厳密に評価するためには、MF-BIAの測定姿勢がECW/TBWに及ぼす影響について詳細に検討する必要があるかもしれない。

6.5 結語

MF-BIAで測定した健常成人のECWとTBWとの相関関係を基に、加齢によるECW/TBWの上昇を考慮した相関式から、HD患者の過剰な体液量を算出するExFv推定式を考案した。本推定式で算出されたExFvは、臨床的なDW群でゼロに近い値を示し、OH群で有意に高い値を示した。したがって、ExFvは、HD患者の体水分量分布の状態を簡便かつ定量的に評価する指標として臨床的に有用であることが示唆された。

第7章 結言

7.1 本研究の結果のまとめ

本研究では、MF-BIA で測定される ECW と TBW の比率である ECW/TBW を体水分量分布の指標として用いることにより、HD 患者の DW を設定するために必要な、循環動態・体液量の状態を簡便かつ定量的に評価する新たな方法を考案し、その臨床的有用性を検討した。

まず、第4章において、HD 患者の ECW/TBW の特徴を詳細に調査し、HD 患者の ECW/TBW が循環動態・体液量の評価指標と正の相関を示し、栄養状態の評価指標と負の相関を示すことが確認された。低栄養の HD 患者では、設定された DW と本来の“適正な体重”との間の乖離が大きくなることによって ECW/TBW が上昇する可能性が示唆され、ECW/TBW が HD 患者の体水分量分布の状態を定量的に評価し得る指標であることを明らかにした。

次に、第5章において、多人数の健常成人を対象として、MF-BIA で測定される ECW/TBW と年齢や身体組成値との関係を詳細に検討し、HD 患者の DW を設定、あるいは評価するために必要な体水分量分布の基準値となる、健常成人の ECW/TBW の特徴を明らかにした。健常成人の ECW/TBW は、非常に狭い範囲内で変動し、その変動は年齢と相関した。さらに、“痩せ”から“軽度肥満”までの範囲内では、体脂肪による影響を受けにくい指標であることが示唆された。また、ECW と TBW が非常に強い相関関係 (ECW-TBW 相関式) にあることを基にして、加齢に伴う ECW/TBW の上昇を加味することで、健常成人の ECW と TBW との関係を ECW-TBW 相関式から、正確に推定できる可能性を示した。

最後に、第6章において、第5章で得られた健常成人の身体組成値の特徴である ECW-TBW 相関式を基に、HD 患者の過剰な体液量 (ExFv) を簡便かつ定量的に推定する式 (ExFv 推定式) を新たに考案し、その臨床的有用性を検討した。まず、TBW を X 軸、ECW を Y 軸とする平面座標を考え、測定された HD 患者の TBW に対応した、健常者の ECW-TBW 相関式上に位置する ECW と、HD 患者の ECW との乖離 (Δ ECW) を求めた。そして、HD 患者の過剰体液量がすべて ECW に貯留しているとして、 Δ ECW をゼロにする、すなわち、任意の HD 患者より実測した ECW と TBW を健常者の ECW-TBW 相関式上の座標に一致させるために必要な除水量を理論的に推算する方法を考案した。さらに、推算した除水量から、年齢に伴う ECW の増加量 (健常者の ECW-TBW 相関式に対する ECW の残

差)を補正することにより、年齢に応じた ExFv 推定式を導出した。この、ヒトの生理的な身体組成の特徴に基づく ExFv 推定式から算出された ExFv は、従来の循環動態・体液量の評価指標を基に設定した臨床的な DW 群と OH 群との間で有意差を認めるとともに、DW 群でゼロに近い値を示し、OH 群で有意に高い値を示したことから、ExFv が臨床的知見と矛盾しておらず、HD 患者の過剰な体液量を定量的に評価できる体水分量分布の指標として臨床的に有用である可能性を示した。

以上の検討の結果から、MF-BIA で測定される ECW/TBW は、HD 患者の循環動態・体液量の評価指標として有用であることに加え、健常者の ECW-TBW 相関式を基準とした ExFv 推定式から算出される ExFv は、“痩せ”から“軽度肥満”の範囲内において、HD 患者の過剰な体液量を簡便かつ定量的に評価できる体水分量分布の指標として臨床的に有用であることが明らかとなった。

7.2 本研究の臨床的意義

本研究で考案した ExFv 推定式は、健常者における ECW と TBW との相関関係 (ECW/TBW) を基準として、簡便かつ定量的に HD 患者の過剰な ECW を推定する方法であり、算出された ExFv は、これまでの循環動態・体液量の評価指標を複数用いて評価された、臨床的に DW の状態にある HD 患者群と OH の状態にある HD 患者群の両群の体液量の状態を、有意差を持って区別することが可能であった。このことから、ExFv 推定式から算出される ExFv は、それ単独で用いた場合でも、HD 患者の体液量の状態を簡便かつ定量的に評価できる可能性が示唆された。すなわち、本 ExFv 推定式は、血圧、CTR、VI などの、日常診療で用いられている従来の循環動態・体液量の評価指標で示される臨床的知見と矛盾することなく、的確に体液量の状態を評価できる手法として、HD 患者の DW の設定あるいは評価の一助となるものと期待される。

7.3 本研究の限界と今後の展望

本 ExFv 推定式において、ExFv を算出するための基準として用いた健常者の ECW/TBW は、身体抵抗値に強く依存することから、MF-BIA 装置における電極の装着方式や身体抵抗値の測定方式 (whole-body あるいは segmental 方式) の違いによって異なる測定値を示す可能性が考えられる。したがって、本研究で用いた装置と異なる測定方式

の MF-BIA 装置に本 ExFv 推定式を適用することは困難である。そのため、身体抵抗値の測定方式の異なる MF-BIA 装置それぞれについて健常者の ECW-TBW 相関式を調査し、使用する測定装置に適した ExFv 推定式を導出する必要がある。また、本 ExFv 推定式の基準として用いた健常成人の ECW-TBW 相関式は、日本人のデータから得られた相関式であり、日本人と異なる人種に適用する場合には、その評価に注意が必要な可能性がある。さらに、HD による除水や血液中の電解質濃度の変化、測定時の姿勢が MF-BIA で測定される身体抵抗値に及ぼす影響、あるいは合併症が HD 患者の体水分量分布に及ぼす影響については、本研究では検討できておらず、今後の検討課題である（第 2 章 2.4.2 参照）。

今後、本研究で用いた装置以外の MF-BIA 装置においても、本研究と同じ手法を用いて、ExFv 推定式を作成し、その臨床的有用性を評価する必要がある。さらに、過剰体液量の評価法として、様々な人種や、体水分量分布に異常をきたす可能性のある、HD 患者以外の幅広い対象へ適用することができれば、本研究で考案した手法が、体水分量分布の標準的な評価法となり得るものと考えられる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、多くのご支援とご教授を賜りました川崎医療福祉大学大学院 医療技術学研究科 臨床工学専攻 望月精一教授に深く感謝いたします。同じく、工学的な基礎理論に関するご指導ならびに論文の作成に関して多くの助言を頂きました同 大学院 軸屋和明教授、小笠原康夫教授ならびに小野淳一准教授にも心よりお礼を申し上げます。また、臨床データの調査に多大なご支援を賜りました、倉敷中央病院 腎臓内科 主任部長 浅野健一郎先生をはじめ、同 部長 島田典明先生、倉敷中央病院 予防医療プラザ 所長 菊辻徹先生、ならびに倉敷中央病院 人工透析センターおよび予防医療プラザのスタッフの皆様に深く感謝いたします。最後に、長きに渡り、陰ながら研究活動を支えてくれた家族にも心より感謝します。

参考文献

1. Arthur C. Guyton, John E. Hall. UNIT V 体液と腎臓. 御手洗玄洋, 小川徳雄, 永坂鉄夫, 伊藤嘉房, 松井信夫, 間野忠明 監訳. ガイトン生理学 原著第 11 版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2013; 303-434.
2. 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. 日本透析医学会雑誌. 2013; 46(7): 587-632.
3. 峰島三千男, 阿岸鉄三, 太田和夫. 血液透析. BME. 1988; 2(10): 683-91.
4. 松本啓, 横尾隆. 腎臓の再生と移植. 移植. 2017; 52(1): 13-19
5. 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 後藤俊介, 阿部雅紀, 中井滋, 谷口正智, 長谷川毅, 和田篤志, 濱野高行, 星野純一, 常喜信彦, 三浦健一郎, 山本景一, 中元秀友. わが国の慢性透析療法の現況 (2018 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会雑誌. 2019; 52(12): 679-754.
6. 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. 2011; 44(5): 337-425.
7. Zucchelli P, Santoro A, Zuccala A. Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. Semin Nephrol. 1988; 8(2): 163-8.
8. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. Hypertension. 2009; 53(3): 500-7.
9. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(2): 392-403.
10. Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KM. Wet or dry in dialysis--can new technologies help? Semin Dial. 2009; 22(1): 9-12.
11. Jian Y, Li X, Cheng X, Chen Y, Liu L, Tao Z, Zuo L. Comparison of bioimpedance and clinical methods for dry weight prediction in maintenance hemodialysis patients. Blood Purif. 2014; 37(3): 214-20.
12. Alijanian N, Naini AE, Shahidi S, Liaghat L, Samani RR. The comparative evaluation of patients' body dry weight under hemodialysis using two methods: Bioelectrical impedance analysis and conventional method. J Res Med Sci. 2012; 17(10): 923-7.
13. Celik G, Kara I, Yilmaz M, Apiliogullari S. The relationship between bioimpedance analysis,

- haemodynamic parameters of haemodialysis, biochemical parameters and dry weight. *J Int Med Res.* 2011; 39(6): 2421-8.
14. Abreo AP, Chertow GM, Dalrymple LS, Kaysen GA, Johansen KL. Association of bioimpedance spectroscopy-based volume estimation with postdialysis hypotension in patients receiving hemodialysis. *Hemodial Int.* 2015; 19(4): 536-42.
 15. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; 23(5): 1226-43.
 16. Bedogni G, Malavolti M, Severi S, Poli M, Mussi C, Fantuzzi AL, Battistini N. Accuracy of an eight-point tactile-electrode impedance method in the assessment of total body water. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56(11): 1143-8.
 17. Sartorio A, Malavolti M, Agosti F, Marinone PG, Caiti O, Battistini N, Bedogni G. Body water distribution in severe obesity and its assessment from eight-polar bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59(2): 155-60.
 18. Moon JR. Body composition in athletes and sports nutrition: an examination of the bioimpedance analysis technique. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67 Suppl 1: S54-9.
 19. Ando M, Suminaka T, Shimada N, Asano K, Ono J, Jikuya K, Mochizuki S. Body water balance in hemodialysis patients reflects nutritional, circulatory, and body fluid status. *J Biorheol.* 2018; 32(2): 46-55.
 20. Chamney PW, Krämer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int.* 2002; 61(6): 2250-8.
 21. Lopot F, Nejedlý B, Novotná H, Macková M, Sulková S. Age-related extracellular to total body water volume ratio (Ecv/TBW) -- can it be used for "dry weight" determination in dialysis patients? Application of multifrequency bioimpedance measurement. *Int J Artif Organs.* 2002; 25(8): 762-9.
 22. Park JH, Jo YI, Lee JH. Clinical usefulness of bioimpedance analysis for assessing volume status in patients receiving maintenance dialysis. *Korean J Intern Med.* 2018; 33(4): 660-9.
 23. Kuhlmann MK, Zhu F, Seibert E, Levin NW. Bioimpedance, dry weight and blood pressure

- control: new methods and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14(6): 543-9.
24. Lee SW, Kim DY, Lee SH, Cho HC, Kwon SH, Song JH, Kim MJ. New method of predicting dry weight using bioelectrical impedance analysis in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2009; 14(8): 705-11.
 25. da Silva AT, Hauschild DB, de Almeida Oliveira LD, de Fragas Hinnig P, Franco Moreno YM, Wazlawik E. Association of hyperhydration evaluated by bioelectrical impedance analysis and mortality in patients with different medical conditions: Systematic review and meta-analyses. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 28: 12-20.
 26. van de Kerkhof J, Hermans M, Beerenhout C, Konings C, van der Sande FM, Kooman JP. Reference values for multifrequency bioimpedance analysis in dialysis patients. *Blood Purif*. 2004; 22(3): 301-6.
 27. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, Fuller NJ. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(1): 80-9.
 28. Wang ZM, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*. 1992; 56(1): 19-28.
 29. 小宮秀一. 身体組成に関する研究史と研究分野. *健康科学*. 1998; 20: 1-8.
 30. Heymsfield SB, Waki M. Body composition in humans: advances in the development of multicompartiment chemical models. *Nutr Rev*. 1991; 49(4): 97-108.
 31. Heymsfield SB, Wang ZM, Withers RT. 身体組成分析の多成分分子レベル・モデル. 小宮秀一 監訳. *身体組成研究の基礎と応用*. 東京：大修館書店, 2001; 139-158.
 32. 北川薫, 桜井佳世, 田原靖昭, 佐藤光毅. 密度法による日本人成人男女の身体組成. *体力科学*. 1993; 42(2): 209-18.
 33. McCrory MA, Gomez TD, Bernauer EM, Molé PA. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 27(12): 1686-91.
 34. Going SB. 密度計測法. 身体組成研究の基礎と応用. 小宮秀一 監訳. 東京：大修館書店, 2001; 13-33.
 35. 設楽佳世, 袴田智子, 大西貴弘, 池田達昭. 身体組成の評価方法間にみられる身体密度および体脂肪率の差の検討. *体力科学*. 2017; 66(5): 369-82.

36. Schoeller DA. 化学的水分法. 小宮秀一 監訳. 身体組成研究の基礎と応用. 東京: 大修館書店, 2001; 35-54.
37. Ellis KJ. ホールボディ・カウント法と中性子放射化法. 小宮秀一 監訳. 身体組成研究の基礎と応用. 東京: 大修館書店, 2001; 55-72.
38. ANDERSON EC, LANGHAM WH. Average potassium concentration of the human body as a function of age. *Science*. 1959; 130(3377): 713-4.
39. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000; 80(2): 649-80.
40. Lohman TG. 二重エネルギーX線吸収法. 小宮秀一 監訳. 身体組成研究の基礎と応用. 東京: 大修館書店, 2001; 73-90.
41. 山東勤弥. Dual energy X-ray absorptiometry(DEXA)の原理と実際. *医学のあゆみ*. 2001; 198(13): 986-90.
42. 山内健. BIA の原理と体組成評価. *外科と代謝・栄養*. 2019; 53(4): 123-130.
43. 池田研二. I -2. 生体の受動的電気的特性. 池田研二, 嶋津秀昭. *臨床工学ライブラリーシリーズ 2. 生体物性/医用機械工学*. 東京: 秀潤社, 2000; 18-25.
44. Arthur C. Guyton, John E. Hall. 第2章 細胞とその働き. 御手洗玄洋, 小川徳雄, 永坂鉄夫, 伊藤嘉房, 松井信夫, 間野忠明 監訳. *ガイトン生理学*. 原著第11版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2013; 11-27.
45. 金井寛. 生体物性 (2) 電気特性. *医用電子と生体工学*. 1975; 13(5); 307-15.
46. Cole KS, Cole RH. ELECTRIC IMPEDANCE OF ASTERIAS EGGS. *J Gen Physiol*. 1936; 19(4): 609-23.
47. THOMASSET A. Bio-electric properties of tissues. Estimation by measurement of impedance of extracellular ionic strength and intracellular ionic strength in the clinic. *Lyon Med*. 1963; 209: 1325-50.
48. Van Loan MD, Mayclin PL. Use of multi-frequency bioelectrical impedance analysis for the estimation of extracellular fluid. *Eur J Clin Nutr*. 1992; 46(2): 117-24.
49. Wang Z, Deurenberg P, Wang W, Pietrobelli A, Baumgartner RN, Heymsfield SB. Hydration of fat-free body mass: new physiological modeling approach. *Am J Physiol*. 1999; 276 (6 Pt 1): E995-E1003.
50. Haas V, Schütz T, Engeli S, Schröder C, Westerterp K, Boschmann M. Comparing single-frequency bioelectrical impedance analysis against deuterium dilution to assess total body

- water. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66(9): 994-7.
51. Zhu F, Schneditz D, Wang E, Martin K, Morris AT, Levin NW. Validation of changes in extracellular volume measured during hemodialysis using a segmental bioimpedance technique. *ASAIO J.* 1998; 44(5): M541-5.
 52. Abbas SR, Zhu F, Kaysen GA, Kotanko P, Levin NW. Effect of change in fluid distribution in segments in hemodialysis patients at different ultrafiltration rates on accuracy of whole body bioimpedance measurement. *J Appl Physiol.* 2014; 116(11): 1382-9.
 53. 大河原一憲, 田中喜代次, 中田由夫, 李東俊, 魏丞完, 中塘二三生. 単周波数および多周波数 BI 法における身体組成評価の比較検討. *体力科学.* 2003; 52(4): 443-53.
 54. Gray DS, Bray GA, Gemayel N, Kaplan K. Effect of obesity on bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr.* 1989. 50 (2): 255-60.
 55. Jian Y, Li X, Cheng X, Chen Y, Liu L, Tao Z, Zuo L. Comparison of bioimpedance and clinical methods for dry weight prediction in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2014; 37(3): 214-20.
 56. Basile C, Vernaglione L, Di Iorio B, Bellizzi V, Chimienti D, Lomonte C, Rubino A, D'Ambrosio N. Development and validation of bioimpedance analysis prediction equations for dry weight in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(4): 675-80.
 57. Donadio C, Consani C, Ardini M, Bernabini G, Caprio F, Grassi G, Lucchesi A, Nerucci B. Estimate of body water compartments and of body composition in maintenance hemodialysis patients: comparison of single and multifrequency bioimpedance analysis. *J Ren Nutr.* 2005; 15(3): 332-44.
 58. Raimann JG, Abbas SR, Liu L, Zhu F, Larive B, Kotanko P, Levin NW, Kaysen GA; FHN Trial. Agreement of single- and multi-frequency bioimpedance measurements in hemodialysis patients: an ancillary study of the Frequent Hemodialysis Network Daily Trial. *Nephron Clin Pract.* 2014; 128(1-2): 115-26.
 59. Raimann JG, Zhu F, Wang J, Thijssen S, Kuhlmann MK, Kotanko P, Levin NW, Kaysen GA. Comparison of fluid volume estimates in chronic hemodialysis patients by bioimpedance, direct isotopic, and dilution methods. *Kidney Int.* 2014; 85(4): 898-908.
 60. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64 (3 Suppl): 423S-427S.

61. Heyward VH. Evaluation of body composition. Current issues. Sports Med. 1996; 22(3): 146-56.
62. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. Am J Clin Nutr. 2008; 87(2): 332-8.
63. Kim M, Kim H. Accuracy of segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis for assessing whole-body and appendicular fat mass and lean soft tissue mass in frail women aged 75 years and older. Eur J Clin Nutr. 2013; 67(4): 395-400.
64. Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. Nutrition. 2009; 25(1): 25-32.
65. Zhu F, Schneditz D, Levin NW. Sum of segmental bioimpedance analysis during ultrafiltration and hemodialysis reduces sensitivity to changes in body position. Kidney Int. 1999; 56(2): 692-9.
66. Cha K, Chertow GM, Gonzalez J, Lazarus JM, Wilmore DW. Multifrequency bioelectrical impedance estimates the distribution of body water. J Appl Physiol. 1995; 79(4): 1316-9.
67. Sergi G, Lupoli L, Volpato S, Bertani R, Coin A, Perissinotto E, Calliari I, Inelmen EM, Busetto L, Enzi G. Body fluid distribution in elderly subjects with congestive heart failure. Ann Clin Lab Sci. 2004; 34(4): 416-22.
68. Malavolti M, Mussi C, Poli M, Fantuzzi AL, Salvioli G, Battistini N, Bedogni G. Cross-calibration of eight-polar bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of total and appendicular body composition in healthy subjects aged 21-82 years. Ann Hum Biol. 2003; 30(2): 132-9.
69. Ling CH, de Craen AJ, Slagboom PE, Gunn DA, Stokkel MP, Westendorp RG, Maier AB. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. Clin Nutr. 2011; 30(5): 610-5.
70. Javed F, Savkin AV, Chan GS, Mackie JD, Lovell NH. Recent advances in the monitoring and control of haemodynamic variables during haemodialysis: a review. Physiol Meas. 2012; 33(1): R1-R31.

71. Alvarez-Lara MA, Martín-Malo A, Espinosa M, Rodríguez-Benot A, Aljama P. Blood pressure and body water distribution in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 Suppl 1: 94-7.
72. Chazot C, Rozes M, Vo-Van C, Deleaval P, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Zaoui E, Jean G. Brain Natriuretic Peptide Is a Marker of Fluid Overload in Incident Hemodialysis Patients. *Cardiorenal Med.* 2017; 7(3): 218-26.
73. Agarwal R, Weir MR. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(7): 1255-60.
74. Wizemann V, Wabel P, Chamney P et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(5): 1574-9.
75. Arthur C. Guyton, John E. Hall. 第 25 章 体液区分: 細胞外液と細胞内液; 間質液と浮腫. 御手洗玄洋, 小川徳雄, 永坂鉄夫, 伊藤嘉房, 松井信夫, 間野忠明 監訳. *ガイドン生理学 原著第 11 版.* 東京: エルゼビア・ジャパン, 2013; 303-19.
76. Chou JA, Kalantar-Zadeh K. Volume Balance and Intradialytic Ultrafiltration Rate in the Hemodialysis Patient. *Curr Heart Fail Rep.* 2017; 14(5): 421-7.
77. Arthur C. Guyton, John E. Hall. 第 14 章 循環の概要: 圧, 流量, 抵抗の医用物理学. 御手洗玄洋, 小川徳雄, 永坂鉄夫, 伊藤嘉房, 松井信夫, 間野忠明 監訳. *ガイドン生理学 原著第 11 版.* 東京: エルゼビア・ジャパン, 2013; 169-78.
78. 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(4): 291-7.
79. Charra B, Terrat JC, Vanel T, Chazot C, Jean G, Hurot JM, et al. Long thrice weekly hemodialysis: the Tassin experience. *Int J Artif Organs.* 2004; 27(4): 265-83.
80. D'Amico M, Locatelli F. Hypertension in dialysis: pathophysiology and treatment. *J Nephrol.* 2002; 15(4): 438-45.
81. 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. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney Int.* 1998; 54(2): 561-9.

82. 原沢博文, 山崎親雄, 伊藤 晃, 増子和郎. 長期透析患者の溢水の指標としての心胸郭比および心横径の有用性. 日本医学放射線学会雑誌. 1989; 49(2): 191-8.
83. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(1995年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌. 1997; 30(1): 1-25.
84. 原口京子, 大石育子, 宇都宮正子, 西村昌美, 今田聰雄. 血液透析導入初期における心胸比を用いた目標体重の概算法. 日本透析療法学会雑誌. 1993; 26(1): 71-5.
85. Rayner BL, Goodman H, Opie LH. The chest radiograph. A useful investigation in the evaluation of hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 507-10.
86. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Brooksby WP, Shah AM, Flapan A, Prescott RJ, Andrews R, Batin PD, Eckberg DL, Gall N, Zaman AG, Lindsay HS, Nolan J. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Heart*. 2004; 90(10): 1137-43.
87. 伊西洋二. 第9章 14. 心胸比, 下大静脈径. 黒川清 監修. 透析患者の検査値の読み方 改定第2版. 東京: 日本メディカルセンター, 2002; 405-6.
88. 吉田典世, 緒方浩顕, 山本真寛, 竹島亜希子, 武重由依, 衣笠えり子, 秋澤忠男, 穴戸寛治. 血液透析患者における心胸郭比と総死亡および心血管死亡リスクとの関連. 昭和学会雑誌. 2013; 73(5): 451-8.
89. 藤井秀毅, 深川雅史. 第5章 8. ANP, BNP, CNP. 黒川清 監修. 透析患者の検査値の読み方 改定第2版. 東京: 日本メディカルセンター, 2002; 225-7.
90. Franz M, Woloszczuk W, Hörl WH. N-terminal fragments of the proatrial natriuretic peptide in patients before and after hemodialysis treatment. *Kidney Int*. 2000; 58(1): 374-83.
91. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332(6159): 78-81.
92. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS; Creed Investigators. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(7): 1508-15.
93. 安藤康宏, 田部井薫, 椎名明, 浅野泰, 細田瑛一. 超音波断層法による血液透析中の下大静脈内径変化の検討. 特に除水量との関係について. 人工透析研究会会誌. 1985; 18(2): 173-9.
94. Hirayama S, Ando Y, Sudo Y, Asano Y. Improvement of cardiac function by dry weight

- optimization based on interdialysis inferior vena caval diameter. *ASAIO J.* 2002; 48(3): 320-5.
95. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18(12): 1440-63.
96. E. Witzleb. 第20章 血管系の機能. R. F. シュミット, G. テウス 編, 佐藤昭夫 監訳. スタンダード 人体生理学. 東京: シュプリンガー・フェアラーク東京, 1994; 486-546.
97. Dasselaar JJ, Huisman RM et al : Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(10): 2043-9.
98. 森本武利, 伊藤俊之. 特集 透析患者と水分 I 体液水分量の測定法とその問題点. 臨床透析. 1993; 9(4): 399-403.
99. Steuer RR, Leyboldt JK, Cheung AK, Senekjian HO, Conis JM. Reducing symptoms during hemodialysis by continuously monitoring the hematocrit. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(4): 525-32.
100. 田部井薫, 黒田豊, 高野隆一, 増永義則, 井上真, 赤井洋一, 浅野泰. 除水による蛋白濃縮度の意義の検討. *日本透析医学会雑誌.* 1999; 32(7): 1071-7.
101. Wizemann V, Leibinger A, Mueller K, Nilson A. Influence of hydration state on plasma volume changes during ultrafiltration. *Artif Organs.* 1995; 19(5): 416-9.
102. Tabei K, Nagashima H, Imura O, Sakurai T, Asano Y. An index of plasma refilling in hemodialysis patients. *Nephron.* 1996; 74(2): 266-74.
103. Agarwal R, Kelley K, Light RP. Diagnostic utility of blood volume monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(2): 242-54.
104. Dekker MJE, Kooman JP. Fluid status assessment in hemodialysis patients and the

- association with outcome: review of recent literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018; 27(3): 188-93.
105. Zhu F, Kuhlmann MK, Sarkar S, Kaitwatcharachai C, Khilnani R, Leonard EF, Greenwood R, Levin NW. Adjustment of dry weight in hemodialysis patients using intradialytic continuous multifrequency bioimpedance of the calf. *Int J Artif Organs*. 2004; 27(2): 104-9.
106. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(4): 777-83.
107. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999; 55(5): 1899-911.
108. Silva AM, Wang J, Pierson RN Jr, Wang Z, Heymsfield SB, Sardinha LB, Heshka S. Extracellular water: greater expansion with age in African Americans. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 99(1): 261-7.
109. Lesser GT, Markofsky J. Body water compartments with human aging using fat-free mass as the reference standard. *Am J Physiol*. 1979; 236(3): R215-20.
110. Schoeller DA. Changes in total body water with age. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50(5 Suppl): 1176-81.
111. Steen B. Body composition and aging. *Nutr Rev*. 1988; 46(2): 45-51.
112. Lee JE, Jo IY, Lee SM, Kim WJ, Choi HY, Ha SK, Kim HJ, Park HC. Comparison of hydration and nutritional status between young and elderly hemodialysis patients through bioimpedance analysis. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 1327-34.
113. Hirakata H, Nitta K, Inaba M, Shoji T, Fujii H, Kobayashi S, Tabei K, Joki N, Hase H, Nishimura M, Ozaki S, Ikari Y, Kumada Y, Tsuruya K, Fujimoto S, Inoue T, Yokoi H, Hirata S, Shimamoto K, Kugiyama K, Akiba T, Iseki K, Tsubakihara Y, Tomo T, Akizawa T; Japanese Society for Dialysis Therapy. Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for management of cardiovascular diseases in patients on chronic hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2012; 16 (5): 387-435.
114. Sivalingam M, Vilar E, Mathavakkannan S, Farrington K. The role of natriuretic peptides in volume assessment and mortality prediction in Haemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2015;

- 16: 218.
115. Çelik G, Silinou E, Vo-Van C, Jean G, Chazot C. Plasma BNP, a useful marker of fluid overload in hospitalized hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2012; 16(1): 47-52.
116. Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ. Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(6): 1257-66.
117. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990; 15(5): 458-82.
118. Veering BT, Burm AG, Souverijn JH, Serree JM, Spierdijk J. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol.* 1990; 29(2): 201-6.
119. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA.* 2004; 291(4): 451-9.
120. Borah MF, Schoenfeld PY, Gotch FA, Sargent JA, Wolfsen M, Humphreys MH. Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int.* 1978; 14(5): 491-500.
121. Jones CH, Akbani H, Croft DC, Worth DP. The relationship between serum albumin and hydration status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2002; 12(4): 209-12.
122. Malczyk E, Dzięgielewska-Gęsiak S, Fatyga E, Ziółko E, Kokot T, Muc-Wierzgon M. Body composition in healthy older persons: role of the ratio of extracellular/total body water. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016; 30(3): 767-72.
123. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(6): 982-92.
124. Pert I; The problem of overweight and obesity. In: *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894: i-xii, 5-34.
125. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32

Suppl 3: S56-9.

126. Tai R, Ohashi Y, Mizuiri S, Aikawa A, Sakai K. Association between ratio of measured extracellular volume to expected body fluid volume and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a retrospective single-center cohort study. *BMC Nephrol.* 2014; 15: 189.
127. Wang J, Pierson RN Jr. Disparate hydration of adipose and lean tissue require a new model for body water distribution in man. *J Nutr.* 1976; 106(12): 1687-93.
128. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif.* 2009; 27(1): 75-80.
129. Ando M, Shimada N, Asano K, Kikutsuji T, Ono J, Jikuya K, Mochizuki S. Characteristics of body water distribution in healthy adults measured by multi-frequency bioelectrical impedance analysis. *J Biorheol.* 2019; 33(1): 13-20.
130. Zhu F, Schneditz D, Levin NW. Sum of segmental bioimpedance analysis during ultrafiltration and hemodialysis reduces sensitivity to changes in body position. *Kidney Int.* 1999; 56(2): 692-9.

表と注釈

表 2-1. MF-BIA における健常者の身体組成測定値の変動

a : 男性健常者

a

健常男性	年齢 [歳]	身長 [cm]	体重 [kg]	ECW [L]	TBW [L]	ECW/TBW [-]
				CV [%]	CV [%]	CV [%]
A	28	167.8	57.8	14.40 ± 0.00	38.48 ± 0.05	0.37422 ± 0.00044
				0.00	0.12	0.12
B	24	164.0	87.5	16.86 ± 0.06	45.86 ± 0.15	0.36764 ± 0.00033
				0.33	0.33	0.09
C	30	163.0	47.5	11.24 ± 0.06	29.7 ± 0.1	0.37820 ± 0.00076
				0.49	0.44	0.20
D	32	164.0	58.5	13.20 ± 0.00	34.16 ± 0.09	0.38642 ± 0.00101
				0.00	0.26	0.26
E	36	171.0	80.8	15.92 ± 0.05	41.60 ± 0.12	0.38269 ± 0.00046
				0.28	0.29	0.12
CV 平均値 [%]	—	—	—	0.22 ± 0.22	0.29 ± 0.12	0.16 ± 0.07

表 2-1. MF-BIA における健常者の身体組成測定値の変動

b : 女性健常者

b

健常女性	年齢 [歳]	身長 [cm]	体重 [kg]	ECW [L]	TBW [L]	ECW/TBW [-]
				CV [%]	CV [%]	CV [%]
F	34	151.0	47.0	9.60 ± 0.00	24.62 ± 0.05	0.38993 ± 0.00071
				0.00	0.18	0.18
G	26	154.6	50.0	10.70 ± 0.00	27.46 ± 0.06	0.38966 ± 0.00078
				0.00	0.20	0.20
H	34	158.0	60.0	11.12 ± 0.05	29.16 ± 0.09	0.38134 ± 0.00076
				0.40	0.31	0.20
I	34	157.5	58.0	10.88 ± 0.05	28.28 ± 0.13	0.38473 ± 0.00115
				0.41	0.46	0.30
J	30	165.0	55.0	12.18 ± 0.05	31.8 ± 0.17	0.38254 ± 0.00122
				0.37	0.53	0.32
CV 平均値 [%]	—	—	—	0.24 ± 0.22	0.34 ± 0.15	0.24 ± 0.06

測定条件：1 人の対象に対して，MF-BIA の測定電極を 1 回ずつ着脱し，連続して 5 回の測定を実施。

表 4-1. 対象者数と原疾患（参考文献 [19]；Ando M, et al. J Biorheol. 2018.）

原疾患	対象患者数 [人]	
	男性群 (n = 30)	女性群 (n = 30)
慢性糸球体腎炎	7	10
糖尿病性腎症	11	4
多発性嚢胞腎	3	4
腎硬化症	2	3
急速進行性糸球体腎炎	2	2
IgA 腎炎	2	2
腎盂腎炎	1	2
その他	2	3

表 4-2. VI, DM の有無, 降圧薬の使用の有無で分類した対象者数 (参考文献 [19]; Ando M, et al. J Biorheol. 2018.)

	対象患者群		
	全対照群 [人]	男性群 [人]	女性群 [人]
	(n = 60)	(n = 30)	(n = 30)
VI > -0.22 [(%/hr)/(mL/hr/kg)]	13	6	7
VI ≤ -0.22 [(%/hr)/(mL/hr/kg)]	47	24	23
DM	15	11	4
降圧薬の使用	29	15	14

表 4-3. 身体組成値と循環動態・体液量および栄養状態の評価指標 (参考文献 [19]; Ando M, et al. J Biorheol. 2018.)

測定項目	全対象群 (n = 60)	男性群 (n = 30)	女性群 (n = 30)
年齢 [歳]	67.7 ± 10.4	67.2 ± 10.9	68.1 ± 10.0
透析歴 [年]	12.5 ± 9.7	11.9 ± 10.4	13.1 ± 9.2
身長 [cm]	159.8 ± 8.9	166.2 ± 10.9**	153.1 ± 6.9**
体重 [kg] (pre-HD)	55.2 ± 10.8	60.1 ± 10.3**	50.2 ± 9.0**
体重 [kg] (post-HD)	53.2 ± 10.5	58.0 ± 10.0**	48.4 ± 8.8**
除水量 [L]	2.0 ± 0.7	2.1 ± 0.8	1.9 ± 0.6
除水率 [%]	3.6 ± 1.1	3.5 ± 1.2	3.7 ± 1.0
ICW [L]	17.1 ± 3.6	19.5 ± 3.2**	14.7 ± 2.1**
ECW [L]	11.2 ± 2.1	12.7 ± 1.7**	9.7 ± 1.3**
TBW [L]	28.3 ± 5.7	32.2 ± 4.8	24.4 ± 3.4
ECW/TBW [-]	0.39783 ± 0.01175	0.39627 ± 0.01244	0.39939 ± 0.01099
BMI [kg/m ²]	20.8 ± 3.5	20.9 ± 3.0	20.7 ± 4.0
FM [kg]	14.9 ± 7.3	14.5 ± 6.4	15.3 ± 8.2
%FM [%]	27.2 ± 10.7	24.2 ± 9.1*	30.3 ± 11.5*
%BV [%]	-10.49 ± 4.55	-9.83 ± 4.23	-11.15 ± 4.83
VI [(%/hr)/(mL/hr/kg)]	-0.29 ± 0.10	-0.28 ± 0.11	-0.29 ± 0.10
S-BP [mmHg] (pre-HD)	137.8 ± 24.2	139.7 ± 27.0	136.0 ± 21.4
D-BP [mmHg] (pre-HD)	74.0 ± 16.1	74.1 ± 15.6	73.8 ± 16.9
心拍数 [beat/min] (pre-HD)	81.6 ± 13.3	82.1 ± 15.9	81.1 ± 10.2
S-BP [mmHg] (post-HD)	136.3 ± 26.1	137.7 ± 27.0	134.9 ± 25.5
D-BP [mmHg] (post-HD)	71.7 ± 13.2	71.1 ± 12.0	72.3 ± 14.5
心拍数 [beat/min] (post-HD)	75.9 ± 14.5	75.2 ± 17.8	76.5 ± 10.7
CTR [%]	49.6 ± 5.4	48.4 ± 4.4	50.7 ± 6.2
BNP [pg/mL] (post-HD)	407.0 ± 674.8	504.2 ± 858.2	313.2 ± 427.5
Alb [g/dL] (pre-HD)	3.4 ± 0.4	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.3
Alb [g/dL] (post-HD)	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.6	3.8 ± 0.4
GNRI [-]	89.9 ± 9.0	89.2 ± 9.2	90.7 ± 9.0
nPCR [g/kg/day]	0.84 ± 0.14	0.81 ± 0.12	0.87 ± 0.16
T-cho [mg/dL] (pre-HD)	158.3 ± 31.0	153.3 ± 34.3	163.2 ± 26.9
CRP [mg/dL] (pre-HD)	0.66 ± 1.67	0.96 ± 2.30	0.36 ± 0.55

男性群 vs. 女性群 * : p < 0.05, ** : p < 0.001

表 4-4. ECW/TBW と身体組成値, 循環動態・体液量および栄養状態の評価指標との単
 相関 (参考文献 [19]; Ando M, et al. J Biorheol. 2018.)

測定項目	全対象群 (n = 60)		男性群 (n = 30)		女性群 (n = 30)	
	相関係数	p-値	相関係数	p-値	相関係数	p-値
年齢 [歳]	0.543	< 0.001	0.432	< 0.05	0.678	< 0.001
透析歴 [年]	0.176	0.179	0.266	0.156	0.046	0.809
身長 [cm]	-0.321	< 0.05	-0.360	0.051	-0.342	0.064
体重 [kg] (pre-HD)	-0.552	< 0.001	-0.724	< 0.001	-0.340	0.066
体重 [kg] (post-HD)	-0.539	< 0.001	-0.724	< 0.001	-0.311	0.095
除水量 [L]	-0.431	< 0.001	-0.321	0.084	-0.566	< 0.01
除水率 [%]	-0.157	0.232	-0.013	0.946	-0.371	< 0.05
ICW [L]	-0.476	< 0.001	-0.582	< 0.001	-0.441	< 0.05
ECW [L]	-0.253	0.051	-0.285	0.127	-0.140	0.461
TBW [L]	-0.396	< 0.01	-0.484	< 0.01	-0.332	0.073
BMI [kg/m ²]	-0.395	< 0.01	-0.688	< 0.001	-0.157	0.409
FM [kg]	-0.344	< 0.01	-0.610	< 0.001	-0.141	0.457
%FM [%]	-0.395	< 0.01	-0.445	< 0.01	-0.041	0.829
%BV [%]	0.503	< 0.001	0.554	< 0.01	0.521	< 0.01
VI [(%/hr)/(mL/hr/kg)]	0.462	< 0.001	0.650	< 0.001	0.380	< 0.05
S-BP [mmHg] (pre-HD)	-0.033	0.806	-0.061	0.749	0.032	0.866
D-BP [mmHg] (pre-HD)	-0.107	0.417	-0.235	0.211	0.027	0.888
S-BP [mmHg] (post-HD)	0.327	< 0.05	0.336	0.069	0.339	0.067
D-BP [mmHg] (post-HD)	0.105	0.423	0.082	0.668	0.120	0.527
CTR [%]	0.409	< 0.01	0.418	< 0.05	0.381	< 0.05
BNP [pg/mL] (post-HD)	0.443	< 0.001	0.434	< 0.05	0.595	< 0.001
Alb [g/dL] (pre-HD)	-0.467	< 0.001	-0.502	< 0.01	-0.474	< 0.01
Alb [g/dL] (post-HD)	-0.702	< 0.001	-0.717	< 0.001	-0.714	< 0.001
GNRI [-]	-0.575	< 0.001	-0.773	< 0.001	-0.388	< 0.05
nPCR [g/kg/day]	-0.438	< 0.001	-0.379	< 0.05	-0.582	< 0.001
T-cho [mg/dL] (pre-HD)	-0.242	0.062	-0.442	< 0.05	-0.022	0.908
CRP [mg/dL] (pre-HD)	0.170	0.197	0.214	0.265	0.292	0.118

表 4-5. 重回帰分析 (stepwise 法) による ECW/TBW に影響する因子の解析 (参考文献 [19]; Ando M, et al. J Biorheol. 2018.)

説明変数	偏回帰係数 (B)	標準誤差 (SE B)	標準化偏回帰係数 (β)
性別	—	—	—
DM の有無	—	—	—
年齢 [歳]	0.000468	0.000113	0.414**
BMI [kg/m ²]	—	—	—
VI [(%/hr)/(mL/hr/kg)]	0.0482	0.0105	0.419**
Alb [g/dL] (post-HD)	-0.0082	0.0032	-0.260*
重決定係数 (R ²)		0.515**	

* : p < 0.05, ** : p < 0.001

表 5-1. 身体組成値および ECW, ECW/TBW, ΔECW と各測定項目との相関係数 (参考文献 [129]; Ando M, et al. J Biorheol. 2019.)

測定項目	男性群 (n = 487)				女性群 (n = 470)			
	測定値	相関係数 (r)			測定値	相関係数 (r)		
		ECW	ECW/TBW	ΔECW		ECW	ECW/TBW	ΔECW
		との相関	との相関	との相関		との相関	との相関	との相関
年齢 [歳]	56.6 ± 11.5	-0.304***	0.618***	0.522***	56.5 ± 10.2	-0.261***	0.450***	0.411***
身長 [cm]	168.7 ± 5.8†	0.680***	-0.157***	0.056	155.7 ± 5.8	0.652***	-0.061	0.008
体重 [kg]	67.2 ± 9.9†	0.823***	-0.200***	0.038	53.2 ± 9.1	0.805***	0.001	0.082
BMI [kg/m ²]	23.5 ± 3.1†	0.560***	-0.147**	0.010	21.9 ± 3.5	0.565***	0.024	0.086
ICW [L]	23.7 ± 2.9†	0.974***	-0.366***	0.081	16.7 ± 2.0	0.979***	-0.174***	-0.088
ECW [L]	14.5 ± 1.7†	—	-0.149**	0.147**	10.6 ± 1.2	—	0.028	0.115*
TBW [L]	38.2 ± 4.5†	0.990***	-0.288***	0.003	27.3 ± 3.2	0.992***	-0.097	0.010
ECW/TBW [-]	0.38057 ± 0.00647†	-0.149***	—	0.948***	0.38679 ± 0.00552	0.028	—	0.989***
FFM [kg]	51.6 ± 6.1†	0.982***	-0.314***	-0.026	37.0 ± 4.3	0.986***	-0.118*	-0.032
FM [kg]	15.7 ± 5.9	0.366***	-0.012	0.091*	16.2 ± 6.2	0.501***	0.082	0.141**
%FM [%]	22.6 ± 6.2†	0.075	0.086	0.104*	29.6 ± 6.8	0.177***	0.110*	0.135**
eGFR [mL/min/1.73m ²]	78.7 ± 13.2†	-0.011	-0.061	-0.073	82.4 ± 14.3	-0.114*	0.040	0.027

男性群 vs. 女性群, † : p < 0.001

* : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

表 5-2. 重回帰分析 (stepwise 法) による Δ ECW の要因分析 (参考文献 [129]; Ando M, et al. J Biorheol. 2019.)

a : 男性群, **b** : 女性群

a

説明変数	偏回帰係数 (B)	標準誤差 (SE B)	標準化偏回帰係数 (β)
年齢 [歳]	0.014	0.001	0.677**
身長 [cm]	0.012	0.001	0.289**
体重 [kg]	—	—	—
BMI [kg/m ²]	—	—	—
FM [kg]	—	—	—
%FM [%]	—	—	—
eGFR [mL/min/1.73m ²]	0.002	0.001	0.108*
重決定係数 (R ²)	0.357**		

b

説明変数	偏回帰係数 (B)	標準誤差 (SE B)	標準化偏回帰係数 (β)
年齢 [歳]	0.005	0.001	0.337**
身長 [cm]	—	—	—
体重 [kg]	0.007	0.001	0.373**
BMI [kg/m ²]	—	—	—
FM [kg]	—	—	—
%FM [%]	—	—	—
eGFR [mL/min/1.73m ²]	—	—	—
重決定係数 (R ²)	0.216**		

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.001$

表 5-3. 年齢層別の痩せ群と肥満群における ECW/TBW の比較 (参考文献 [129]; Ando M, et al. J Biorheol. 2019.)

a : 男性群, b : 女性群

a

年齢層 [歳]	男性 (n = 487)				p-値
	痩せ群 (%FM ≤ 15%) (n = 52)		肥満群 (%FM ≥ 30%) (n = 62)		
	ECW/TBW	ICW : ECW	ECW/TBW	ICW : ECW	
≤ 39 (n = 39)	0.35700 ± 0.00518 (n = 13)	1.67 : 1	0.37433 ± 0.00416 (n = 3)	1.67 : 1	0.824
40-49 (n = 97)	0.37733 ± 0.00498 (n = 15)	1.65 : 1	0.37567 ± 0.00531 (n = 12)	1.66 : 1	0.414
50-59 (n = 127)	0.38429 ± 0.00582 (n = 7)	1.60 : 1	0.37944 ± 0.00642 (n = 16)	1.64 : 1	0.098
60-69 (n = 167)	0.38730 ± 0.00380 (n = 10)	1.58 : 1	0.38253 ± 0.00534 (n = 19)	1.61 : 1	< 0.05
70-79 (n = 54)	0.38686 ± 0.00367 (n = 7)	1.59 : 1	0.38658 ± 0.00438 (n = 12)	1.59 : 1	0.886
80 ≤ (n = 3)	— (n = 0)	—	— (n = 0)	—	—

b

年齢層 [歳]	女性 (n = 470)				p-値
	痩せ群 (%FM ≤ 20%) (n = 34)		肥満群 (%FM ≥ 35%) (n = 103)		
	ECW/TBW	ICW : ECW	ECW/TBW	ICW : ECW	
≤ 39 (n = 18)	— (n = 0)	—	0.38100 ± 0.00141 (n = 3)	1.62 : 1	—
40-49 (n = 107)	0.38417 ± 0.00415 (n = 12)	1.60 : 1	0.38694 ± 0.00380 (n = 16)	1.58 : 1	0.083
50-59 (n = 163)	0.38400 ± 0.00469 (n = 13)	1.60 : 1	0.38597 ± 0.00571 (n = 39)	1.59 : 1	0.226
60-69 (n = 128)	0.38967 ± 0.00455 (n = 6)	1.57 : 1	0.38741 ± 0.00542 (n = 34)	1.58 : 1	0.309
70-79 (n = 49)	0.38350 ± 0.01061 (n = 2)	1.61 : 1	0.39280 ± 0.00365 (n = 10)	1.55 : 1	0.436
80 ≤ (n = 5)	— (n = 1)	—	— (n = 1)	—	—

表 5-4. BMI で分類した非肥満群と軽度肥満群における身体組成値の比較 (参考文献 [129]; Ando M, et al. J Biorheol. 2019.)

測定項目	男性			女性		
	非肥満群 (n = 304)	軽度肥満群 class I - II (n = 18)	p-値	非肥満群 (n = 337)	軽度肥満群 class I - II (n = 11)	p-値
	(18.5 ≤ BMI < 25)	(30 ≤ BMI < 40)		(18.5 ≤ BMI < 25)	(30 ≤ BMI < 40)	
年齢 [歳]	56.9 ± 11.4	49.5 ± 11.1	< 0.05	56.5 ± 9.8	56.2 ± 10.5	0.916
身長 [cm]	168.8 ± 5.7 ^{†††}	169.3 ± 5.6 ^{***}	0.698	155.6 ± 5.9	155.7 ± 3.1	0.972
体重 [kg]	63.4 ± 6.0 ^{†††}	90.1 ± 6.7 ^{***}	< 0.001	52.2 ± 5.2	78.4 ± 7.6	< 0.001
BMI [kg/m ²]	22.2 ± 1.6 ^{†††}	31.4 ± 1.9	< 0.001	21.5 ± 1.7	32.3 ± 2.2	< 0.001
ICW [L]	23.0 ± 2.4 ^{†††}	27.9 ± 2.5 ^{***}	< 0.001	16.7 ± 1.7	20.1 ± 2.5	< 0.01
ECW [L]	14.2 ± 1.4 ^{†††}	16.9 ± 1.5 ^{***}	< 0.001	10.5 ± 1.0	12.8 ± 1.5	< 0.001
TBW [L]	37.2 ± 3.7 ^{†††}	44.7 ± 3.9 ^{***}	< 0.001	27.2 ± 2.7	32.9 ± 4.1	< 0.001
ECW/TBW [-]	0.38110 ± 0.00608 ^{†††}	0.37711 ± 0.00619 ^{***}	< 0.05	0.38648 ± 0.00532	0.38973 ± 0.00564	0.086
FFM [kg]	50.2 ± 5.0 ^{†††}	60.7 ± 5.2 ^{***}	< 0.001	36.8 ± 3.7	44.4 ± 5.4	< 0.001
FM [kg]	13.3 ± 3.8 ^{†††}	29.5 ± 4.1 ^{**}	< 0.001	15.4 ± 3.5	34.0 ± 3.4	< 0.001
%FM [%]	20.7 ± 5.1 ^{†††}	32.6 ± 3.6 ^{***}	< 0.001	29.3 ± 5.1	43.3 ± 2.7	< 0.001
eGFR [mL/min/1.73m ²]	79.1 ± 12.5 [†]	84.8 ± 27.0	0.387	81.2 ± 13.3	87.8 ± 21.9	0.342

非肥満群：男性群 vs. 女性群, † : p < 0.05, †† : p < 0.01, ††† : p < 0.001
 軽度肥満群：男性群 vs. 女性群, * : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

表 6-1. 対象患者の原疾患

原疾患	男性 HD 患者群 (n = 18)	女性 HD 患者群 (n = 18)
慢性糸球体腎炎	5	11
糖尿病性腎症	4	2
多発性嚢胞腎	1	1
腎硬化症	1	2
急速進行性糸球体腎炎	3	0
IgA 腎症	3	1
その他疾患	1	1

表 6-2. DW 群と OH 群の ExFv, 身体組成値, 循環動態・体液量および栄養状態の評価指標

測定項目	男性 HD 患者群 (n = 18)			女性 HD 患者群 (n = 18)		
	DW 群 (n = 10)	OH 群 (n = 8)	p-値	DW 群 (n = 10)	OH 群 (n = 8)	p-値
ExFv [L]	0.17 ± 0.31	1.28 ± 0.48	<0.001	0.12 ± 0.29	0.87 ± 0.30	<0.001
年齢 [years]	68.9 ± 7.5	62.3 ± 14.7	0.272	65.8 ± 11.1	70.8 ± 6.3	0.253
身長 [cm]	164.9 ± 4.7***	167.8 ± 4.1†††	0.176	153.5 ± 5.6	151.1 ± 5.2	0.355
体重 [kg] (pre-HD)	59.4 ± 8.7*	55.1 ± 5.6††	0.224	49.2 ± 10.6	44.7 ± 5.7	0.262
体重 [kg] (post-HD)	56.9 ± 8.7*	53.1 ± 5.4††	0.265	47.3 ± 10.2	42.7 ± 5.5	0.241
BMI [kg/m ²]	20.9 ± 2.3	18.9 ± 1.6	<0.05	20.1 ± 4.6	18.7 ± 1.7	0.371
除水量 [L]	2.5 ± 0.3*	2.1 ± 0.9	0.227	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.5	0.956
除水率 [%]	4.3 ± 0.8	3.7 ± 1.7	0.415	4.0 ± 0.8	4.4 ± 1.0	0.299
ICW [L]	18.4 ± 2.6**	19.2 ± 2.3††	0.502	14.9 ± 2.5	15.1 ± 2.0	0.873
ECW [L]	11.8 ± 1.4**	13.3 ± 1.7††	0.068	9.6 ± 1.4	10.5 ± 1.2	0.161
TBW [L]	30.3 ± 4.0**	32.5 ± 4.0††	0.246	24.5 ± 3.8	25.5 ± 3.2	0.526
ECW/TBW [-]	0.39146 ± 0.00812	0.40909 ± 0.00604	<0.001	0.39240 ± 0.01002	0.41052 ± 0.00889	<0.001
FFM [kg]	41.0 ± 5.4**	43.7 ± 5.3††	0.290	33.2 ± 5.2	34.5 ± 4.3	0.575
FM [kg]	16.0 ± 4.8	9.4 ± 5.1	<0.05	14.1 ± 8.2	8.3 ± 4.5	0.075
%FM [%]	27.7 ± 5.8	17.4 ± 9.0	<0.05	28.5 ± 11.4	18.8 ± 8.8	0.059
%BV [%]	-14.28 ± 3.04	-4.82 ± 2.45	<0.001	-12.43 ± 3.10	-6.22 ± 1.90	<0.001
VI [(%/hr)/(mL/hr/kg)]	-0.32 ± 0.08	-0.13 ± 0.05	<0.001	-0.30 ± 0.06	-0.14 ± 0.04	<0.001
S-BP [mmHg] (pre-HD)	122.3 ± 13.5	155.1 ± 11.2	<0.001	118.9 ± 13.3	160.3 ± 23.2	<0.001
D-BP [mmHg] (pre-HD)	66.4 ± 10.5	83.3 ± 18.0	<0.05	65.0 ± 14.4	76.6 ± 9.0	0.054
S-BP [mmHg] (post-HD)	123.7 ± 14.9	161.1 ± 18.8	<0.001	117.0 ± 25.9	167.1 ± 21.6	<0.001
D-BP [mmHg] (post-HD)	67.4 ± 8.7	76.9 ± 16.1	0.164	61.3 ± 13.1	76.9 ± 11.4	<0.05
CTR [%] (post-HD)	46.1 ± 2.7	53.2 ± 1.1†	<0.001	48.6 ± 3.2	58.3 ± 4.3	<0.001
BNP [pg/mL] (post-HD)	233.7 ± 262.3	956.4 ± 1095.4	0.102	139.7 ± 56.8	791.5 ± 594.4	<0.05
nPCR [g/kg/day]	0.91 ± 0.19	0.76 ± 0.17	0.099	0.93 ± 0.15	0.78 ± 0.12	<0.05
T-cho [g/dL] (pre-HD)	179.4 ± 28.4	130.9 ± 31.9	<0.01	159.4 ± 21.4	141.9 ± 25.0	0.051
Alb [g/dL] (pre-HD)	3.4 ± 0.4	3.1 ± 0.5	0.250	3.6 ± 0.3	3.3 ± 0.5	0.181
Alb [g/dL] (post-HD)	4.0 ± 0.6	3.3 ± 0.6	<0.05	4.0 ± 0.4	3.5 ± 0.6	<0.05

DW 群 ; 男性 HD 患者群 vs. 女性 HD 患者群, * : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

OH 群 ; 男性 HD 患者群 vs. 女性 HD 患者群, † : p < 0.05, †† : p < 0.01, ††† : p < 0.001

図と注釈

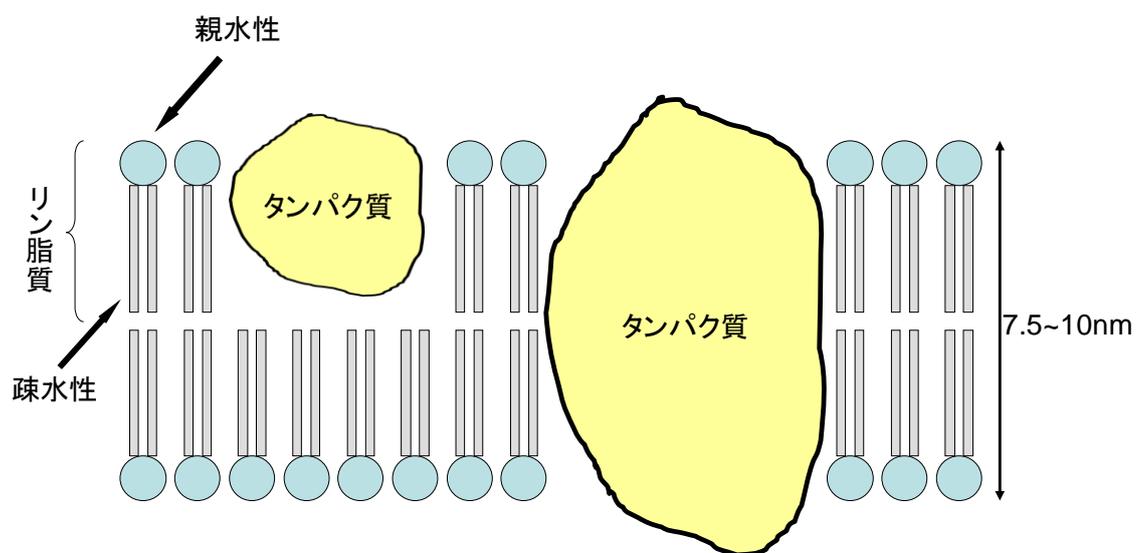


図 2-1. 細胞模構造模式図

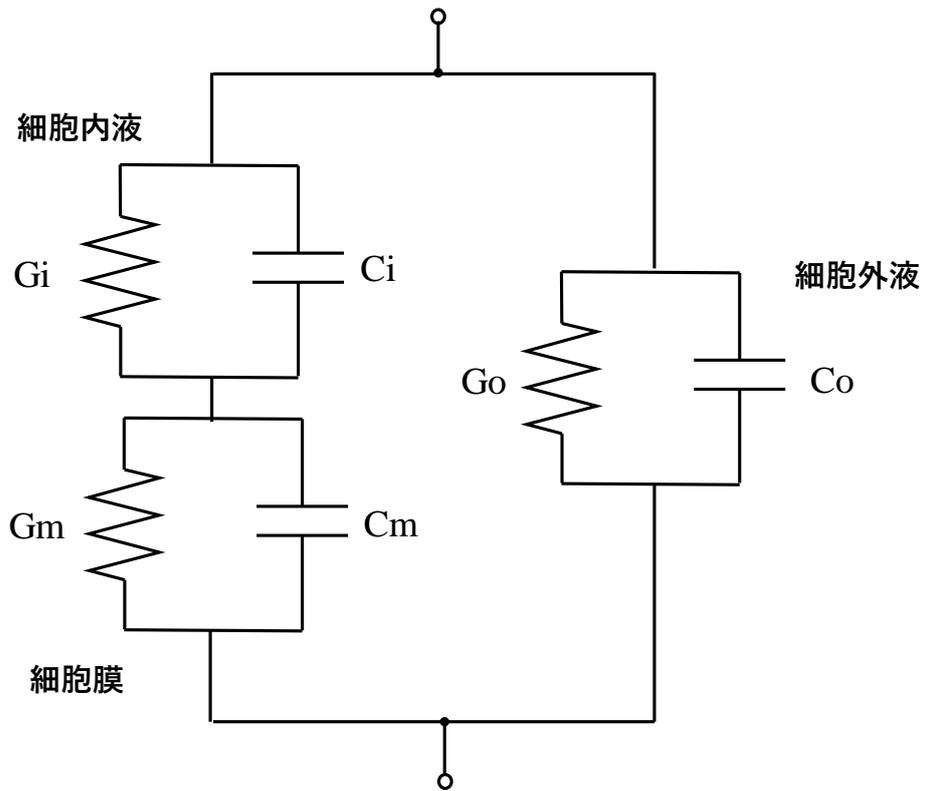


图 2-2. 等価回路 a

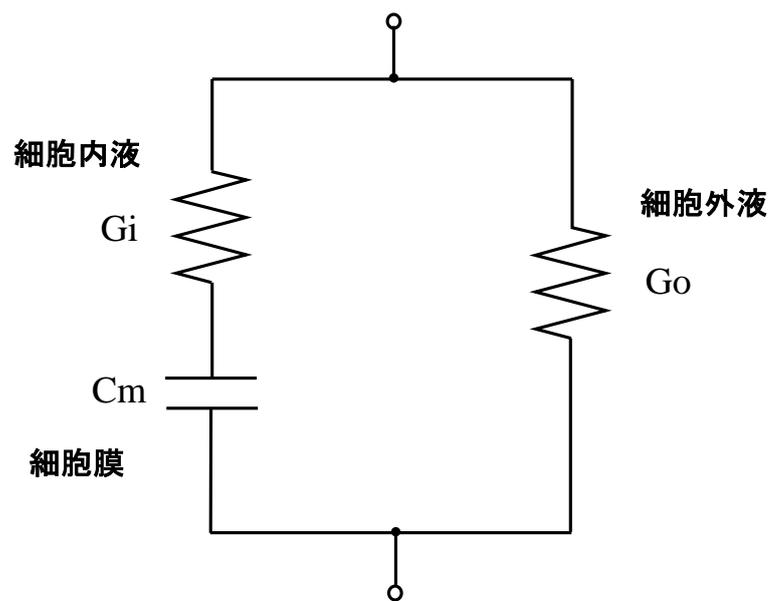


图 2-3. 等価回路 b

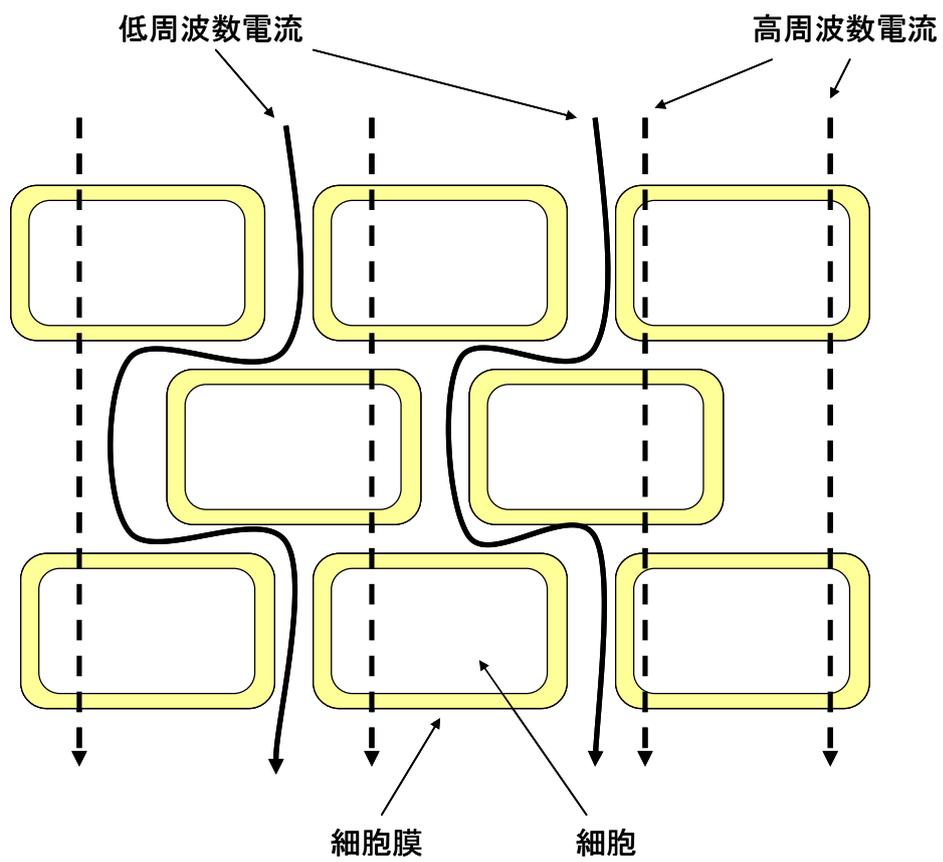


図 2-4. 生体組織の電気物性モデル

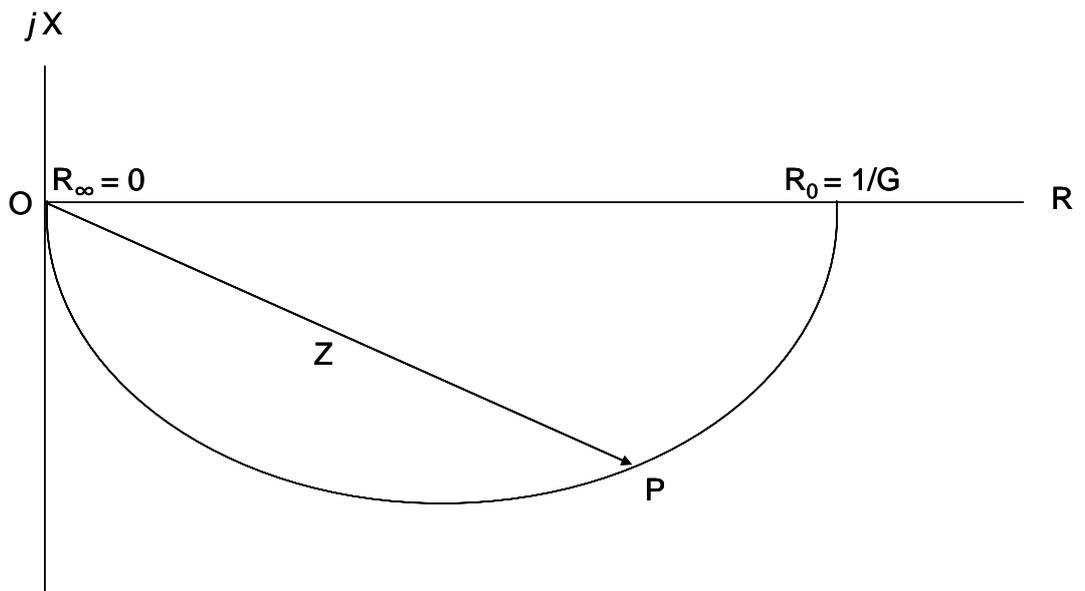
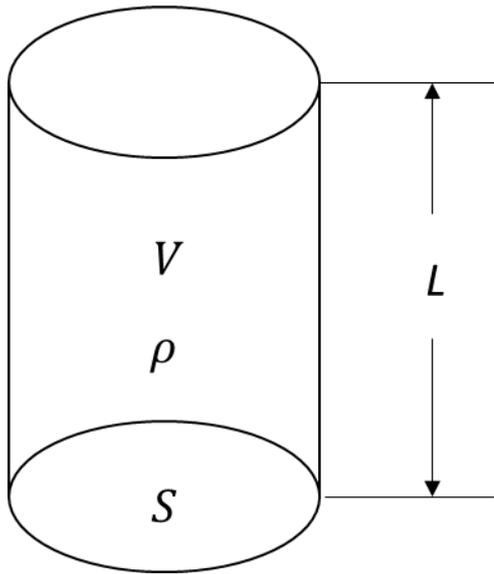


図 2-5. インピーダンスベクトル基本図 (コール曲線)

a



b

$$V_{(TBW)} = S_{high} \cdot L$$

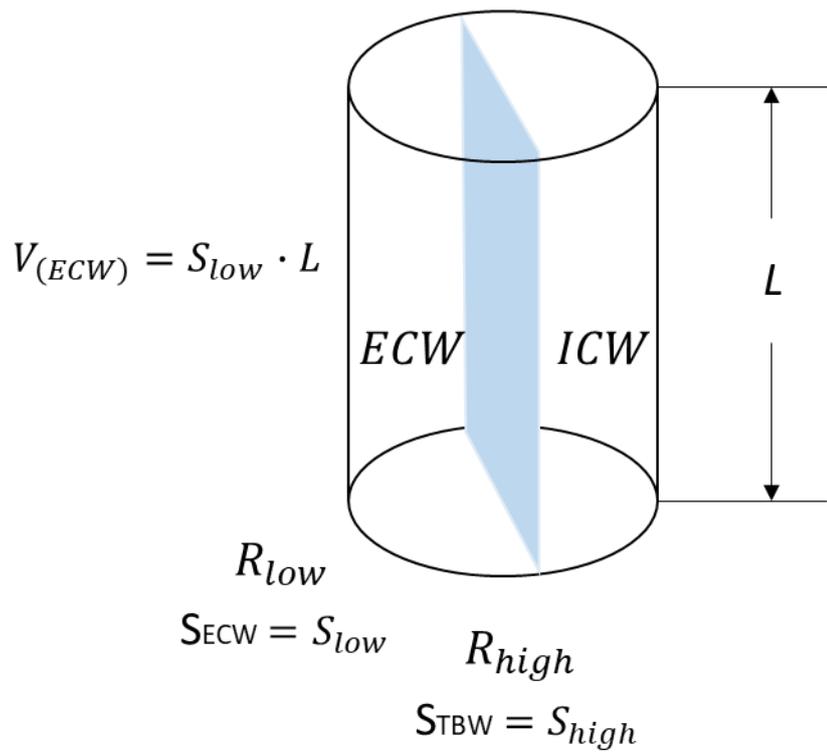


図 2-6. 体幹のモデル

a : 単一の体幹モデル, **b** : ECW と ICW を分離した体幹モデル

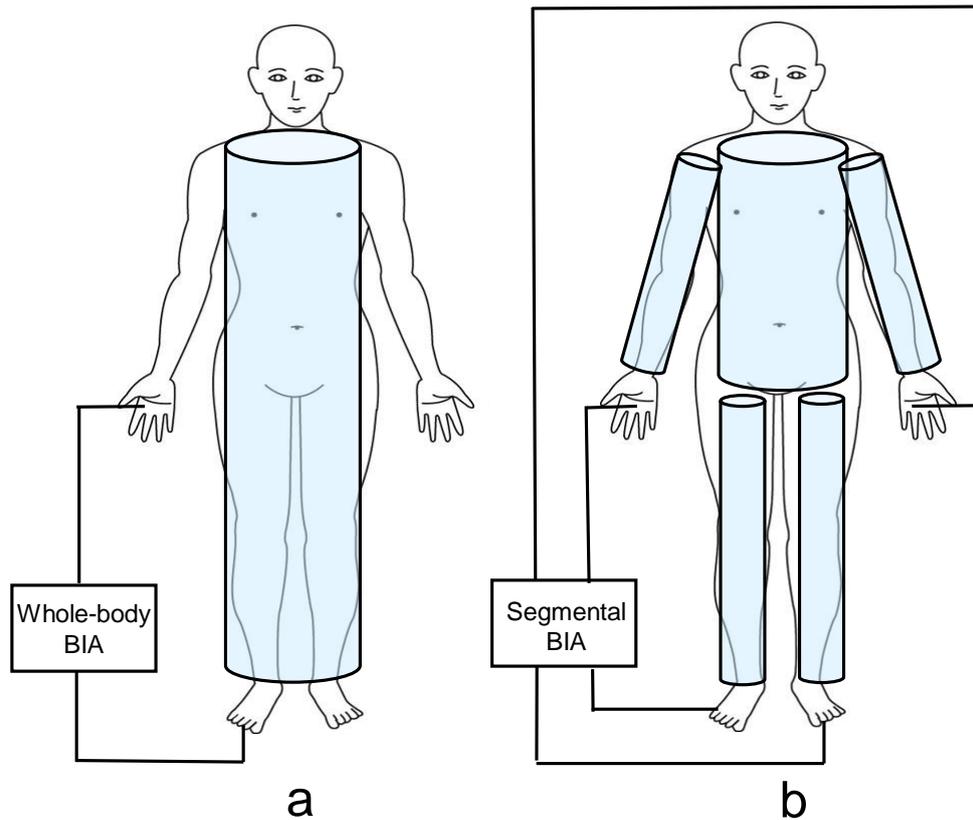


図 2-7. whole-body BIA と segmental BIA の概念図

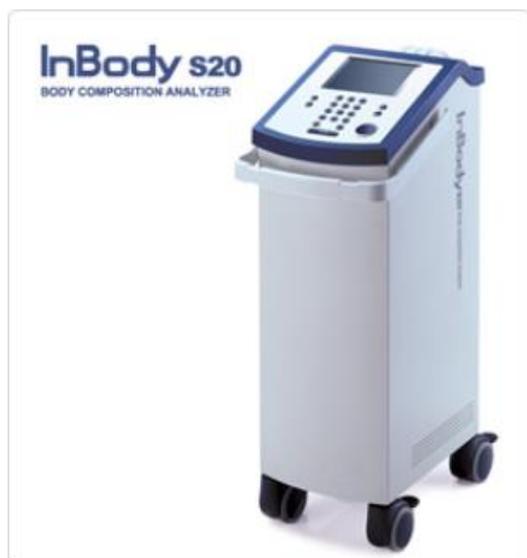
a : whole-body BIA, **b** : segmental BIA

whole-body BIA は、身体を 1 つの円柱と仮定して、片側の手と足に配置した印加電極と測定電極との電極間で測定される身体抵抗値を基に、全身の体水分量を推定する。

segmental BIA は、身体を両側の四肢と体幹の 5 つの円柱から構成されていると仮定して、両側の手と足に配置された印加電極と測定電極との電極間で測定される四肢と体幹の身体抵抗値から、5 つの部位それぞれの体水分量を推定する。



図 2-8. 体成分分析装置 Inbody® 730 の外観と測定姿勢 (InBody Japan 社 製品カタログより転載)



患者の微細な体水分の変化も
正確に感知します

InBodyS20は最高レベルの精度で応えます



BIOSPACE

図 2-9. 体成分分析装置 Inbody® S20 の外観と測定姿勢 (InBody Japan 社 製品カタログより転載)

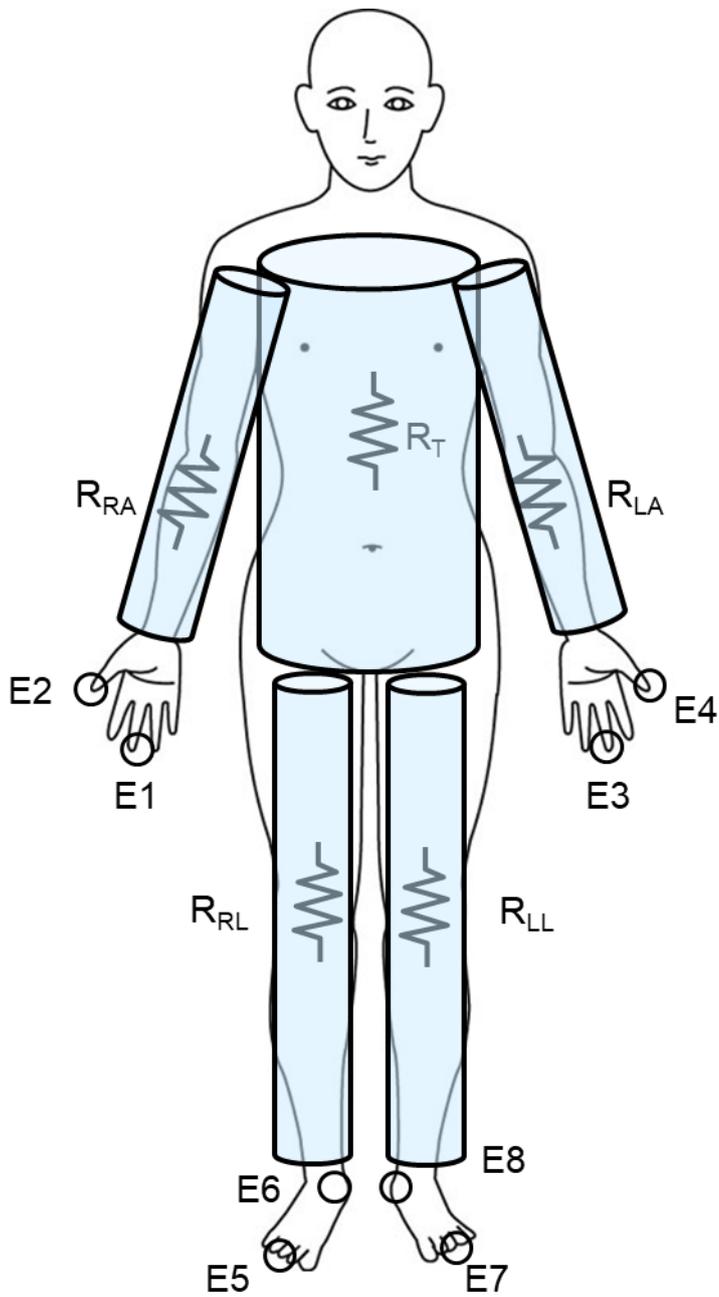


図 2-10. InBody®における印加電極と測定電極の装着位置

E1, 3, 5, 7 : 印加電極, E2, 4, 6, 8 : 測定電極

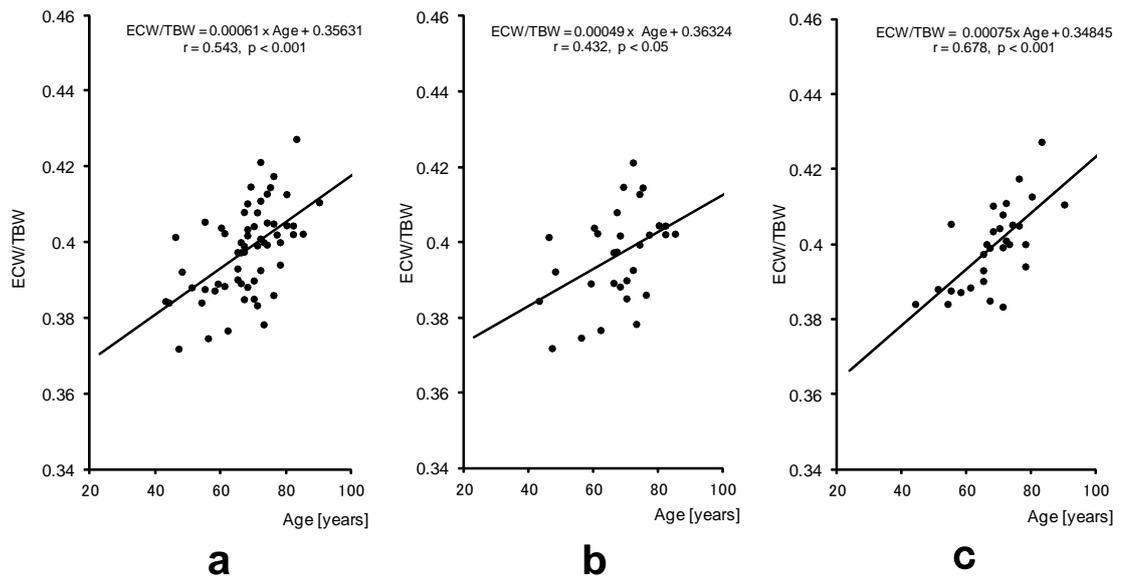
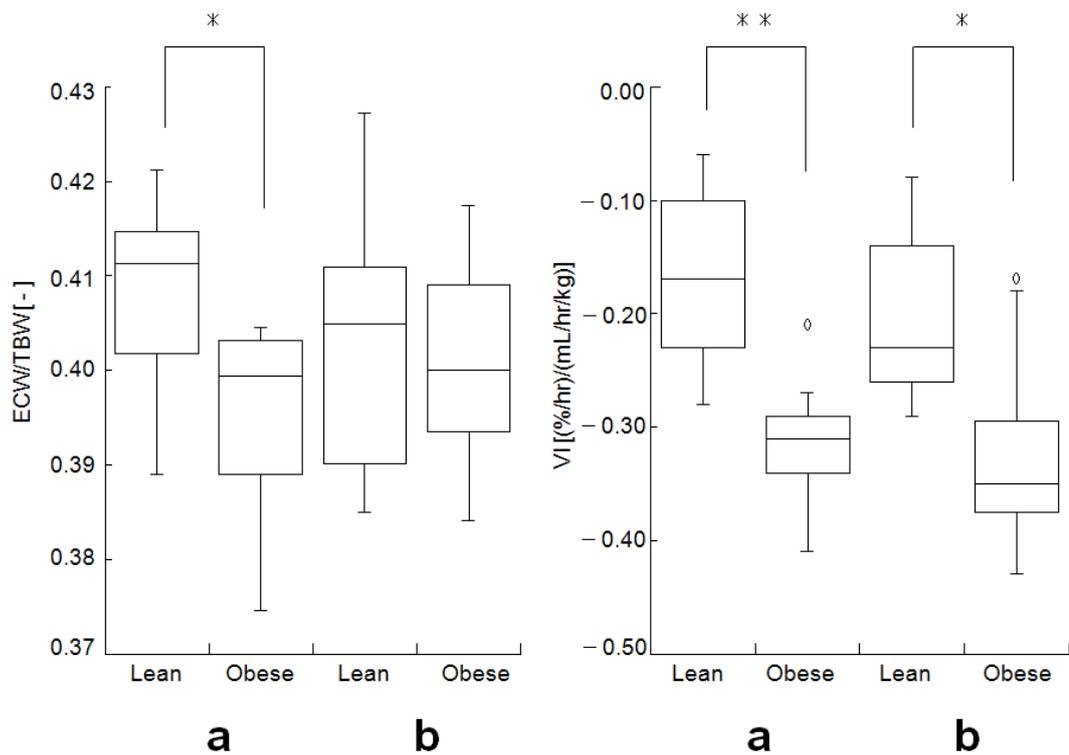


図 4-1. ECW/TBW と年齢 (Age) との相関関係 (参考文献 [19]; Ando M, et al. J Biorheol. 2018.)

a : 全対象群, **b** : 男性群, **c** : 女性群



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

図 4-2. 痩せと肥満の HD 患者の ECW/TBW と VI (参考文献 [19]; Ando M, et al. J Biorheol. 2018.)

a : 男性群, **b** : 女性群

Lean : 痩せ, Obese : 肥満

箱は 25-75 パーセンタイル (inter quartile range: IQR), 箱中の線は中央値 (median) を示す. ひげは 25 および 75 パーセンタイルから $\pm 1.5 \times \text{IQR}$ の範囲を示す. 丸印は外れ値を示す.

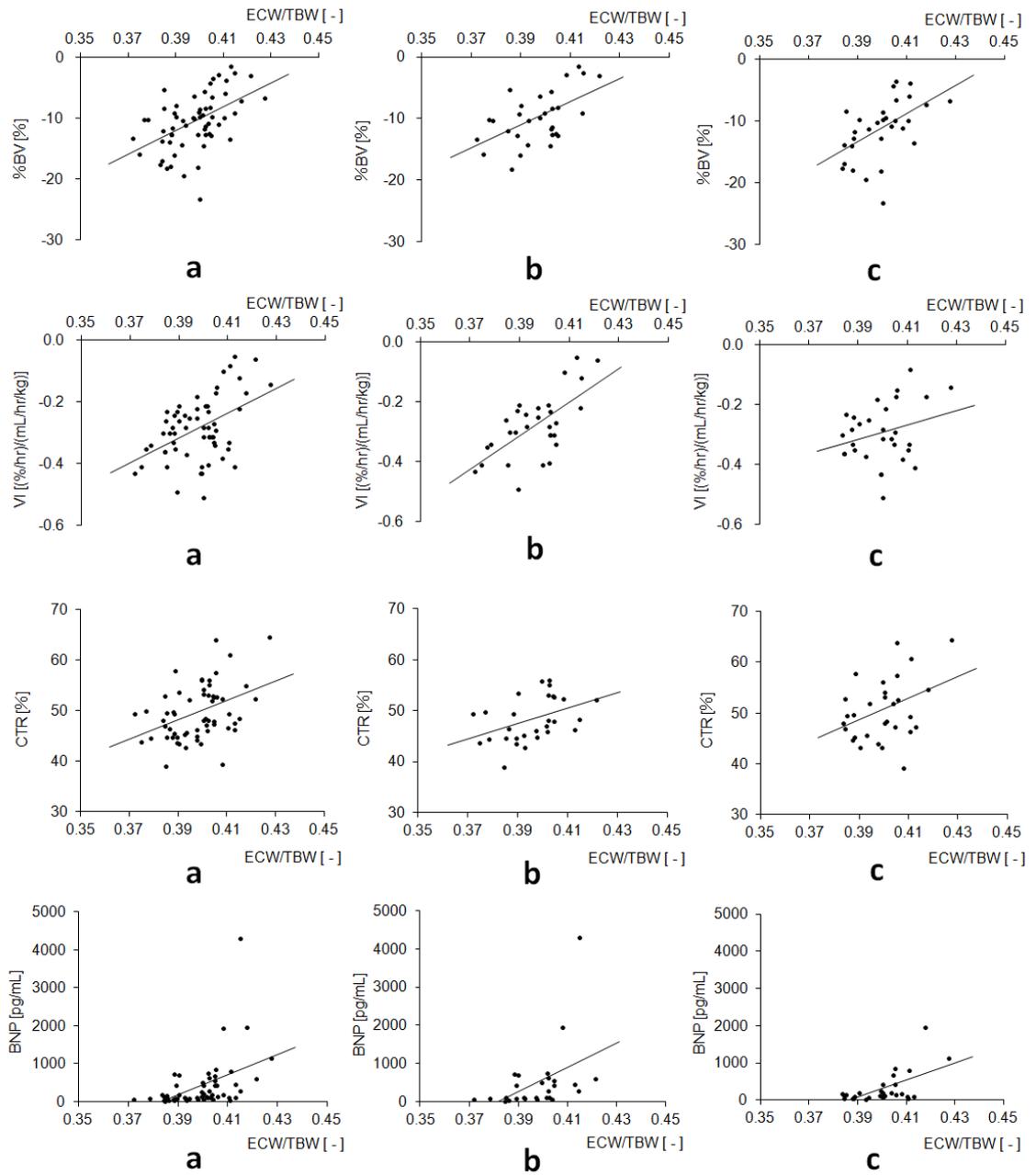


図 4-3. ECW/TBW と循環動態・体液量の評価指標との相関関係 (参考文献 [19]; Ando M, et al. J Biorheol. 2018.)

a : 全対象群, b : 男性群, c : 女性群

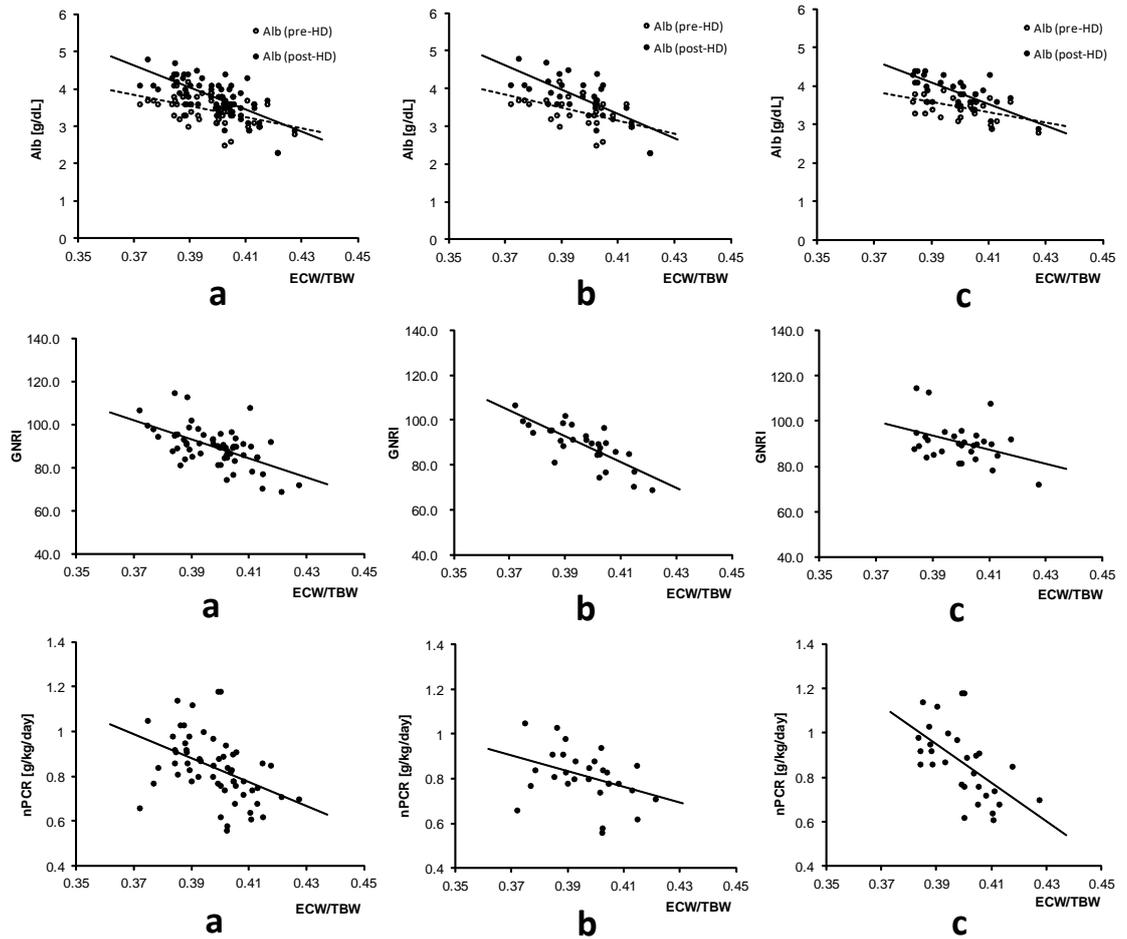
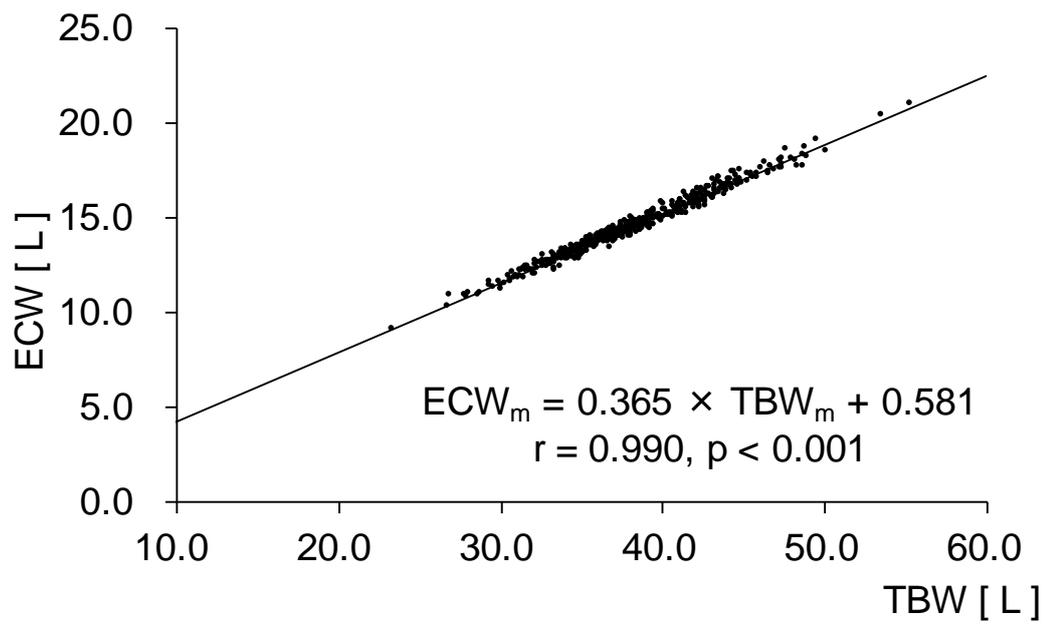


図 4-4. ECW/TBW と栄養状態の評価指標との相関関係 (参考文献 [19]; Ando M, et al. J Biorheol. 2018.)

a : 全対象群, b : 男性群, c : 女性群

実線は ECW/TBW と HD 前 (post-HD) の Alb との回帰式, 破線は ECW/TBW と HD 後 (pre-HD) の Alb との回帰式

a



b

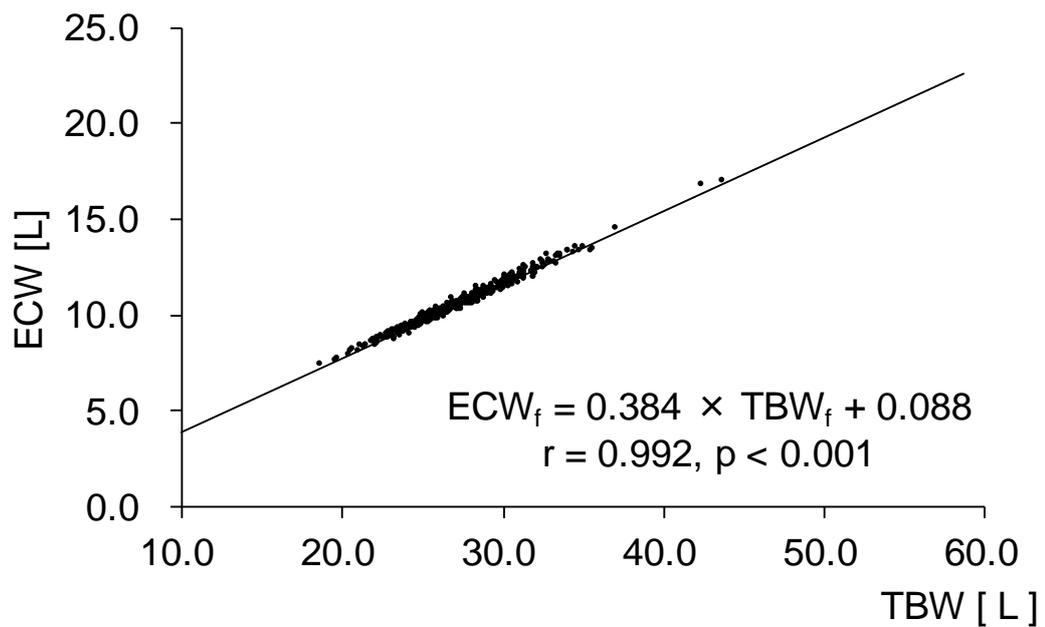
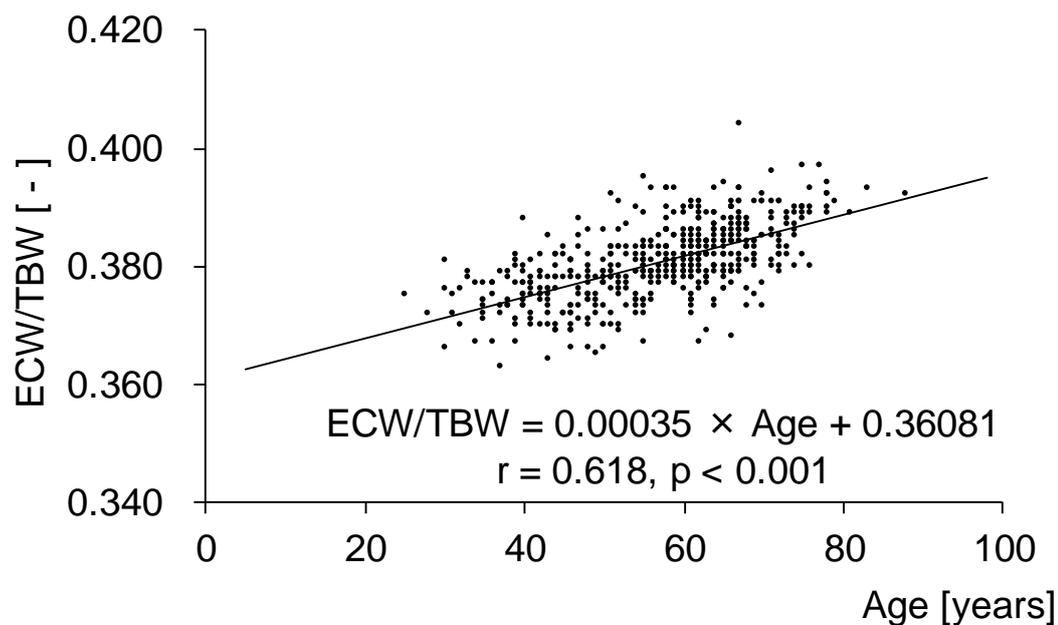


図 5-1. ECW と TBW との関係 (参考文献 [129]; Ando M, et al. J Biorheol. 2019.)

a : 男性群, **b** : 女性群

a



b

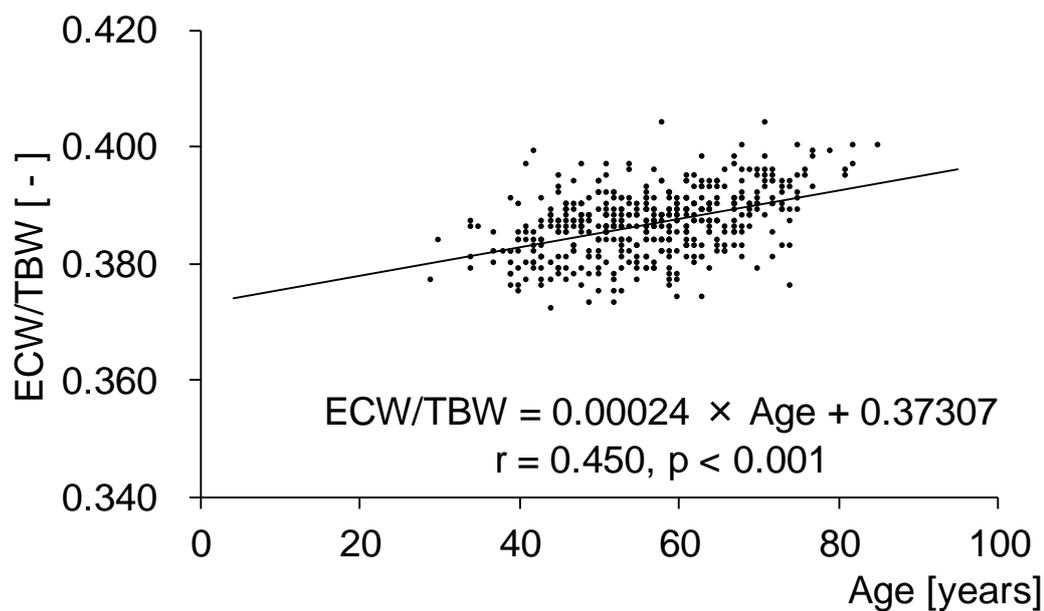
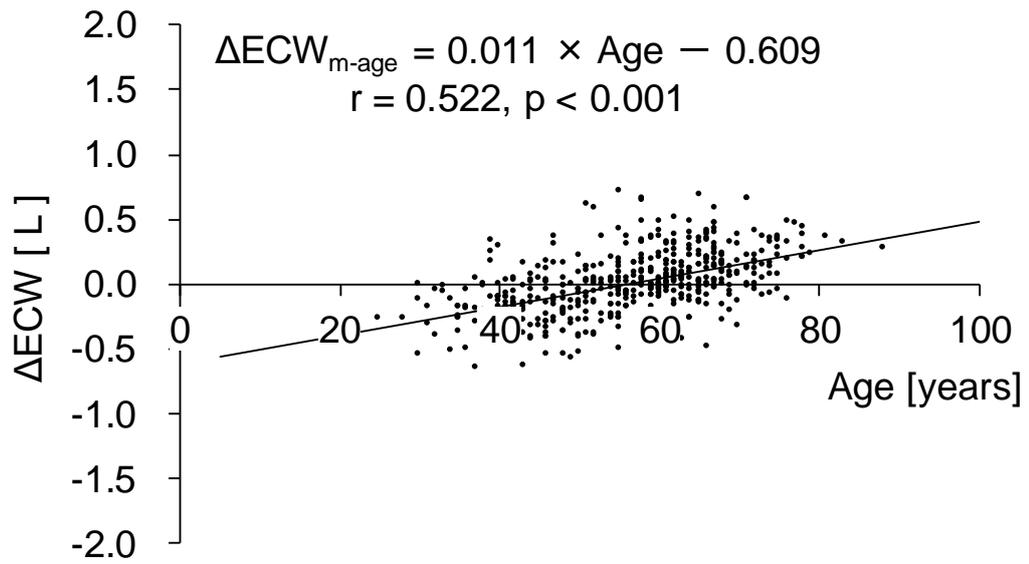


図 5-2. ECW/TBW と年齢 (Age) との関係 (参考文献 [129]; Ando M, et al. J Biorheol. 2019.)

a : 男性群, **b** : 女性群

a



b

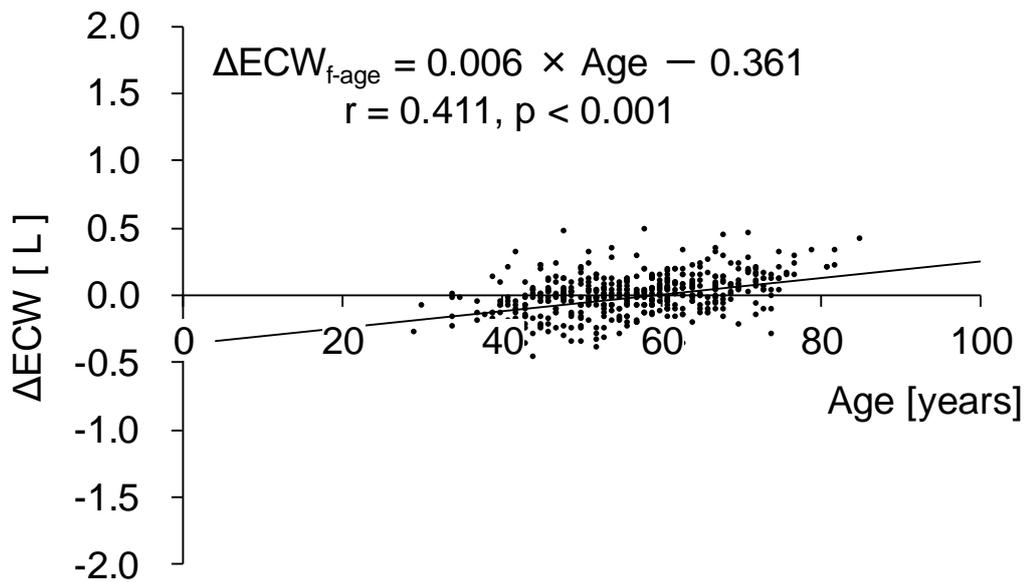


図 5-3. ΔECW と年齢 (Age) との関係 (参考文献 [129]; Ando M, et al. J Biorheol. 2019.)

a : 男性群, **b** : 女性群

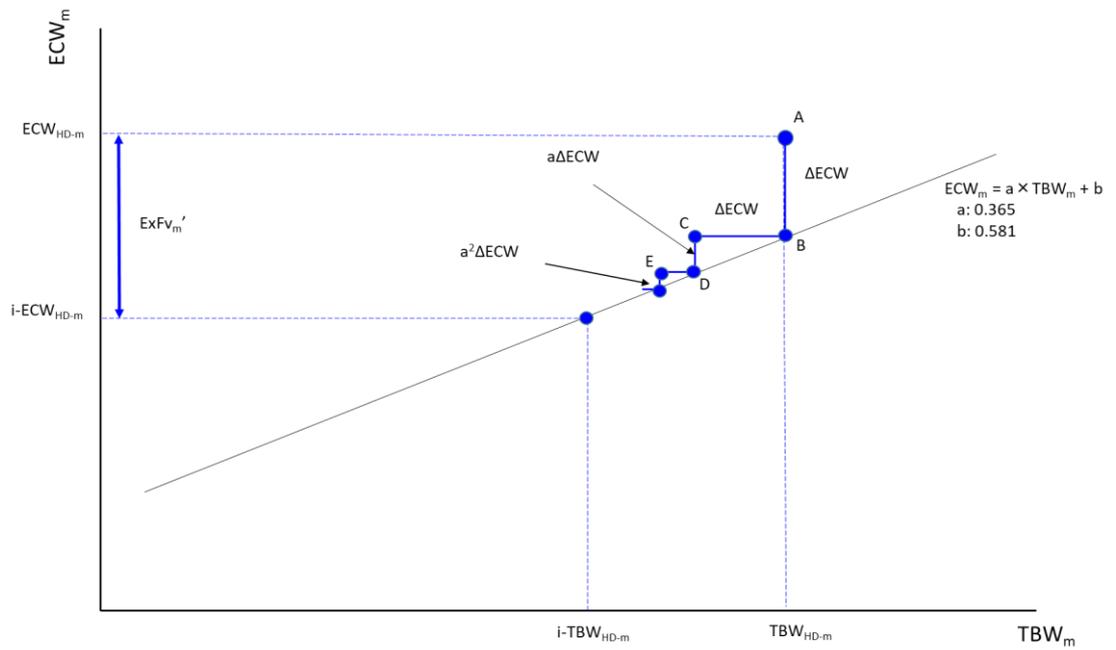


図 6-1. HD 患者（男性）の過剰体液量（ $ExFv_m'$ ）の算出原理

a : 健常者（男性）の ECW - TBW 相関式の傾き, b : 健常者（男性）の ECW - TBW 相関式の切片, ECW_{HD-m} : HD 患者（男性）の TBW と ECW - TBW 相関式から推定される ECW , $i-ECW_{HD-m}$: HD 患者（男性）の“理想的”な ECW , $ExFv_m'$: 過剰体液量, TBW_{HD-m} : HD 患者（男性）の TBW , $i-TBW_{HD-m}$: HD 患者（男性）の“理想的”な TBW

業績

学会発表

- ・ 安藤誠. 身体組成の基礎と体液量モニタリング. 第 43 回日本血液浄化技術学会学術集会・総会. 2016 年 5 月 1 日 (岡山市) (口演)
- ・ Makoto Ando, Tomota Suminaka, Noriaki Shimada, Kenichiro Asano, Jun-ichi Ono, Kazuaki Jikuya, Seiichi Mochizuki. Estimation of optimal dry weight of hemodialysis patients based on a positive correlation between extracellular water to total body water volume (ECW/TBW) ratio and ages. 34th Congress of the International Society of Blood Purification (ISBP). 2016 年 9 月 9 日 (広島市) (ポスター)
- ・ 安藤誠. 見えそうで見えない身体組成～適正体重の評価指標と設定のポイント～. 第 18 回岡山県臨床工学技士会血液浄化セミナー. 2016 年 9 月 25 日 (岡山市) (口演)
- ・ 安藤誠, 隅中智太, 島田典明, 浅野健一郎, 小野淳一, 軸屋和明, 望月精一. 生体電気インピーダンス法で測定した血液透析患者の体内水分量バランスと循環動態および栄養状態との関連性. 第 40 回日本バイオレオロジー学会年会. 2017 年 5 月 28 日 (倉敷市) (口演)
- ・ 安藤誠, 隅中智太, 島田典明, 浅野健一郎, 小野淳一, 軸屋和明, 望月精一. 多周波数生体電気インピーダンス法で測定した血液透析患者の体内水分量バランスの特徴. 第 63 回日本透析医学会学術集会・総会. 2018 年 6 月 29 日 (神戸市) (ポスター)
- ・ 安藤誠, 島田典明, 浅野健一郎, 菊辻徹, 小野淳一, 軸屋和明, 望月精一. 多周波数生体電気インピーダンス法で測定した健常成人の体水分量分布の特徴. 第 42 回日本バイオレオロジー学会年会. 2019 年 6 月 1 日 (北九州市) (ポスター)

論文 (査読あり)

- ・ Ando M, Suminaka T, Shimada N, Asano K, Ono J, Jikuya K, Mochizuki S. Body water balance in hemodialysis patients reflects nutritional, circulatory, and body fluid status. J Biorheol. 2018; 32(2): 46-55.

- Ando M, Shimada N, Asano K, Kikutsuji T, Ono J, Jikuya K, Mochizuki S. Characteristics of body water distribution in healthy adults measured by multi-frequency bioelectrical impedance analysis. *J Biorheol.* 2019; 33(1): 13-20.
- Ando M, Shimada N, Asano K, Kikutsuji T, Mochizuki S. Simple estimation of excess fluid volume in hemodialysis patients based on multifrequency bioelectrical impedance analysis data. *J Biorheol.* 2020; 34(2): 55-60.