

Body fluid volume calculated using the uric acid kinetic model relates to the vascular event

*¹医療法人有会大幸医工学研究所, *²Volumetric Dialysis Conference

中井 滋*^{1,2}, 伊藤 孝仁*², 柴田 和彦*², 小澤 潔*², 松岡 哲平*², 前田 兼徳*²,
大橋 靖*², 濱野 高行*², 花房 規男*², 新里 高弘*², 大河原 晋*², 政金 生人*²
Shigeru NAKAI, Takahito ITO, Kazuhiko SHIBATA, Kiyoshi OZAWA, Teppei MATSUOKA,
Kanenori MAEDA, Yasushi OHASHI, Takayuki HAMANO, Norio HANAFUSA,
Takahiro SHINZATO, Susumu OOKAWARA, Ikuto MASAKANE



1. 目的

極性分子である尿酸分子は、リン脂質二重膜である細胞膜を単純拡散では通過できない¹⁾。したがって、尿酸分布容積は細胞外液量 (ECV) に一致すると考えられる。これを用いて我々は、血液透析前後の血清尿酸濃度から患者の ECV を算出する URic Acid Kinetic model method (URAK 法) を開発した²⁾。一方、尿素分布容積は総体液量 (TBW) に等しい。これにより、透析前後の尿素濃度から TBW を算出することができる。この TBW から URAK 法による ECV を差し引くことで細胞内液量 (ICV) を算出できる³⁾。

この研究の目的は、URAK 法による ECV および ICV と維持血液透析患者の予後との関係を明らかにすることである。

2. 方法

1) 対象・研究デザイン

2021年1月、国内13施設に対して本後ろ向きコホート研究を実施した。すなわち、これら13施設の慢性維持透析患者2,208人から、2019年12月31日時点の臨床データと2020年12月31日時点の転帰情報を入手した。

本受賞レポートの対象論文はJ Artif Organs誌に掲載されています。Nakai S, Ito T, Shibata K, et al. J Artif Organs 27: 253-60, 2024

■ 著者連絡先

医療法人有会大幸医工学研究所
(〒457-0862 愛知県名古屋市南区内田橋2-10-8リバーサイドクリニック内田橋内)
E-mail. s-nakai@mta.biglobe.ne.jp

2) 解析対象の選択条件

以下の条件を満たす1,298人を解析対象とした。

【2019年末時点の選択条件】

- ・週3回の血液透析あるいは前希釈 on-line 血液透析濾過 (HDF) で治療されている。
- ・有効な尿酸モデル指標を算出できる。
- ・心筋梗塞, 脳梗塞, 脳出血, そして肢切断の4種の血管イベント既往の全てに“なし”または“あり”の回答がある。
- ・透析歴が2年以上である。

【2020年末時点の選択条件】

- ・前述の4種の血管イベント既往全てに“なし”または“あり”の回答がある。

3) 複合血管イベント定義

2019年末～2020年末の1年間に、前述の4種の血管イベントの“いずれか1つ以上”の新規発生を“複合血管イベント発生”として定義した。ただし、これらに関連する死因による死亡もイベント発生として定義した。“新規発生”の判定は、“2020年末の既往”から“2019年末の既往”を“差し引く”ことにより行った。

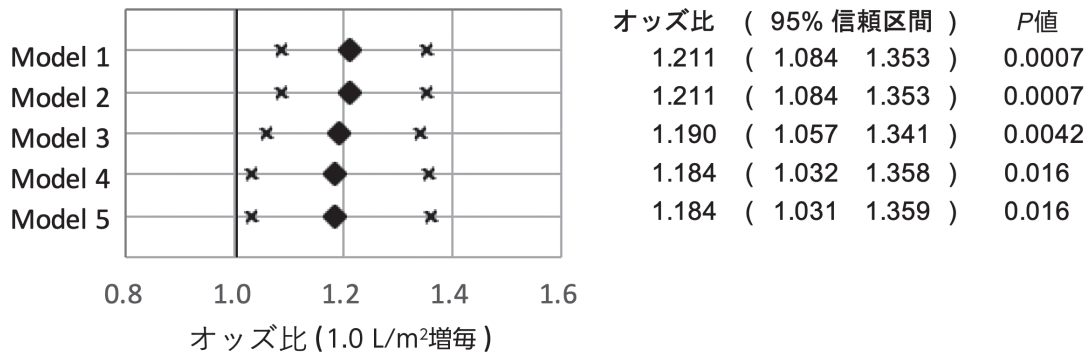
対象1,298人のうち、複合血管イベント発生は71人で、死亡は9人であった。

4) 解析方法

予後解析にはロジスティック回帰分析を用いた。予後決着点は複合血管イベント新規発生である。主解析指標は、URAK 法による透析後 ECV 値と ICV 値である (各体表面積補正值)。解析には、次の5つの補正因子セットを用いた。

- ・ Model 1 (基礎因子モデル) : 性別, 年齢, 透析歴, 糖尿病の有無
- ・ Model 2 (+ 血圧) : Model 1 + 透析前収縮期血圧

a) 細胞外液量 (ECV) の複合血管イベント新規発生リスク



b) 細胞内液量 (ICV) の複合血管イベント新規発生リスク

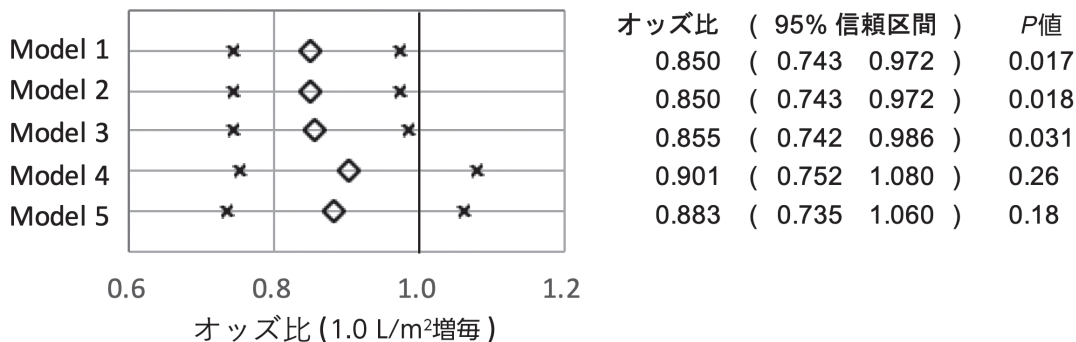


図1 URAK法による ECV・ICVと複合血管イベント発生リスク

Reprinted from J Artif Organs 27: 253-60, 2024 with permission.

- ・ Model 3 (+栄養) : Model 2 + 身長, body mass index, 透析前血清アルブミン値, 透析前ヘモグロビン値 (Hb), 透析前尿酸値, 標準化蛋白異化率, 体重減少率
- ・ Model 4 (+透析処方) : Model 3 + 透析時間, Kt/V
- ・ Model 5 (+投薬) : Model 4 + 尿酸硬化剤・経口降圧剤・経口昇圧剤・静注カテコラミン剤の各使用の有無

5) 感度分析

感度分析として, 全死亡を予後決着点とする生命予後解析を行った。予後補正には前述の Model 5 を用いた。

3. 結果

1) ECVの複合血管イベント発生リスク

Model 1~5の全てにおいて, 大きなECVに有意に高いリスク値を認めた(図1)。ただし, 各モデルのリスク値はほぼ同じ値であった。

2) ICVの複合血管イベント発生リスク

Model 1~3では, 大きなICVに有意に低いリスク値を認めた(図1)。しかし, Model 4以降でICVのリスク値は統計学的有意性を失った。ただし, 算出されたりリスク値はModel 1~5でほぼ同じ値であった。

3) 感度分析(死亡リスク)

高いECVに有意に大きなリスクを認めた(オッズ比 1.61, 95% 信頼区間 1.26~2.06, $P < 0.0001$)。しかし, ICVには有意なリスクを認めなかった(オッズ比 0.80, 95% 信頼区間 0.58~1.12, $P = 0.20$)。

4. まとめ

URAK法による ECVが大きい患者に, 高い複合血管イベントおよび死亡のリスクを認めた。これは, 生体インピーダンス法 (BIS) による先行研究結果と一致する⁴⁾。ICVでは, Model 1~3においては大きなICVに有意に低いリスクを認めた。これも BISによる先行研究結果と一致する⁵⁾。しかし, Model 4以降のICVには有意なリスクを認めなかった。ただし, その絶対値はほぼ同等であった。生命予後解析のリスク値も同様であった。この背景に血清尿素素 (SUN) 値の測定精度が影響した可能性がある。

本研究の対象患者のうち, SUNが小数点第1位までであった患者625人について, 小数点第1位までのSUNを使用して計算されたECV値およびICV値を, 小数点第1位で四捨五入して整数化したSUNを用いて算出された値と比較した。その結果, ECV値はほとんど影響を受けなかった

が、ICV値には多くのランダム誤差が含まれた。

本研究の結果は、URAK法による体液量指標 (ECV, ICV) が、血液透析患者の予後評価に一定程度有用であることを示している。

5. 独創性

血液透析患者の血液検査結果から ECV と ICV を算出できる。そしてそれは予後と関係する。

利益相反の開示

中井 滋：【研究費・寄附金】ニプロ株式会社
小澤 潔：【役員・顧問職】ニプロ株式会社 (アドバイザー)
新里高弘：【役員・顧問職】ニプロ株式会社 (本法の特許申請, ソフトウェア開発)
政金生人：【講演料など】ニプロ株式会社, 日機装株式会社, 東レ・メディカル株式会社, 株式会社ヴァンティ
ブ, 日本メドトロニック株式会社

その他の著者には規定された COI はない。

文 献

- 1) Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Protein-free lipid bilayers are highly impermeable to ions. Membrane transport of small molecules and the electrical properties of membranes. In: Molecular biology of the cell. 5th ed. New York: Garland Science, 651-3, 2008
- 2) Shinzato T, Nakai S, Ito T, et al: Uric acid distribution volume calculated by kinetic modeling and extracellular volume predicted by bioimpedance method. Int J Artif Organs **23**: 391398820909835, 2020
- 3) Aoki T, Nakai S, Uchino J, et al: Comparison of Body Fluid Volumes Determined by Kinetic Modeling and by Bioimpedance Spectroscopy. Blood Purif **51**: 866-74, 2022
- 4) Wang Y, Gu Z: Effect of bioimpedance-defined overhydration parameters on mortality and cardiovascular events in patients undergoing dialysis: a systematic review and meta-analysis. J Int Med Res **49**: 3000605211031063, 2021
- 5) Koon-Yee Lee G, Chun-Ming Au P, Hoi-Yee Li G, et al: Sarcopenia and mortality in different clinical conditions: A meta-analysis. Osteoporos Sarcopenia **7** (Suppl 1): S19-27, 2021