

学位論文要旨

氏名 村上 佳弥



論文題目

「squared frequency Kt/V：慢性透析療法における新たな指標
—コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値での検討—」

指導教授承認印

小林 弘祐



squared frequency Kt/V：慢性透析療法における新たな指標
—コンピュータシミュレーションを用いた各溶質濃度値での検討—

DM13037 村上 佳弥

【背景】

本邦の慢性透析療法の患者数は 329,609 人（2016 年末現在）であり、その 96.6%が施設血液透析である。施設血液透析患者の約 70%が週 3 回×4 時間 =12 時間の透析治療を受けており、これが標準的な透析スケジュールである。健常腎が週 7 回×24 時間 =168 時間でおこなっている処理量を施設血液透析の治療時間 12 時間で代替するには非常に短く、患者によっては透析不足となる。透析不足は透析合併症の一因とされ、透析量の増加が透析合併症の軽減に有効であると報告されている。透析量を増加させるため、短時間頻回透析（週 6 - 7 回×2 - 3 時間 =14~21 時間）、長時間透析（週 3 - 7 回×6 - 8 時間 =18~56 時間）など、非標準的な透析スケジュールによる治療がおこなわれている。

本邦の慢性透析療法の治療評価は、Kt/V 値（K: クリアランス; t: 1 回の透析時間; V: 総体液量）が最も汎用されている。Kt/V 値は週 3 回の治療であることを前提とした指標であり、透析頻度の異なる治療での評価は難しい。そのため、異なる透析スケジュールでの治療評価には、Hemodialysis Product (HDP= $n \times t$, n: 週あたりの透析日数; t: 1 回の透析時間)が用いられることがある。HDP は患者の臨床症状とよく一致しており、70 以上が目標値であると報告されている。しかし、その理論的な背景は明らかになっておらず、患者情報（患者の体格、クリアランス）が考慮されていないという問題点がある。これらのことから、患者情報を考慮した新たな指標を作成する必要があると考えた。

【目的】

本研究では、患者情報を反映する各溶質の週最大濃度および時間平均濃度が HDP とどのように関連するかを明らかにし、その結果をもとに作成した新たな指標の有用性を検討した。

【方法】

検討 1. 各溶質濃度と週あたりの合計透析時間および HDP の相関関係とその比較

週あたりの透析回数(2~7 回/週)および 1 回の透析時間(2~8 時間/回)で任意の 34 通りの透析スケジュールで、小分子物質、中分子物質における 1 週間の各溶質濃度の経時変化を算出した。一般的に使用されているシミュレーションモデルを用い、小分子物質は 1 コンパートメントモデル、中分子物質は 3 コンパートメントモデルでシミュレーションをおこなった。

シミュレーション結果から各溶質の週最大濃度および時間平均濃度を求めた。週あたりの

合計透析時間および HDP との相関を比較し、モデル適合性の評価として決定係数 R^2 値と赤池情報量基準(AIC)を算出して比較した。また、最小自乗法によって計算された近似曲線とシミュレーションによって計算された値との間の差の絶対値について、Wilcoxon 符号付順位和検定をおこない、 p 値が 0.05 未満である場合を統計学的に有意とみなした。

検討 2. 各溶質濃度と HDP および新たな指標 (sf-Kt/V) の相関関係とその比較

HDP と各溶質濃度値の関連性の結果をもとに、患者情報を考慮した新たな指標 squared frequency Kt/V (sf-Kt/V)を作成した。sf-Kt/V はクリアランスを含んだ式であるため、異なるクリアランスでの各溶質濃度値を用いて評価した。小分子物質では 4 種類のクリアランス (90, 120, 150, 180 mL/min)、中分子物質では 3 種類のクリアランス (40, 60, 80 mL/min) における 1 週間の各溶質濃度の経時変化を算出した。比較対象は、HDP と関連性の高かった小分子物質の週最大濃度および中分子物質の時間平均濃度とした。

HDP および sf-Kt/V と各溶質濃度値のモデル適合性の評価を R^2 値および AIC を算出して比較した。また、likelihood ratio test をおこない、 p 値が 0.05 未満である場合を統計学的に有意とみなした。

【結果】

検討 1. 各溶質濃度と HDP の相関関係

—①週最大濃度における週あたりの合計透析時間および HDP の相関関係とその比較

小分子物質、中分子物質の週最大濃度の R^2 値は、HDP のほうが週あたりの合計透析時間と比べて高かった[小分子物質 ($HDP=0.8617$, 週あたりの合計透析時間= 0.6709)、中分子物質 ($HDP=0.8067$, 週あたりの合計透析時間= 0.5426)]。小分子物質、中分子物質における週最大濃度の AIC は、HDP のほうが週あたりの合計透析時間と比べて小さかった[小分子物質 ($HDP=229.4$, 週あたりの合計透析時間= 280.1)、中分子物質 ($HDP=164.1$, 週あたりの合計透析時間= 203.9)]。

また、HDP と週最大濃度の相関は週あたりの合計透析時間と週最大濃度の相関と比べて、小分子物質、中分子物質のすべてで有意に相関が高かった[小分子物質 ($n=34$, $p=0.0034$)、中分子物質 ($n=34$, $p=0.0171$)]。

—②時間平均濃度における週あたりの合計透析時間および HDP の相関関係とその比較

小分子物質の時間平均濃度の R^2 値は、週あたりの合計透析時間のほうが HDP と比べて高かった。小分子物質の時間平均濃度の AIC は、週あたりの合計透析時間のほうが HDP と比べて小さかった。また、週あたりの合計透析時間と時間平均濃度の相関は HDP と時間平均濃度の相関に比べて、小分子物質について有意に相関が高かった[小分子物質 ($n=34$, $p=0.0004$)]。

中分子物質の時間平均濃度の R^2 値は、HDP のほうが週あたりの合計透析時間と比べ、1

に近かった。中分子物質の時間平均濃度の AIC は、HDP のほうが週あたりの合計透析時間と比べて小さかった。また、HDP と時間平均濃度の相関は週あたりの合計透析時間と時間平均濃度の相関に比べて、中分子物質について有意な差はなかった[中分子物質 (n=34, $p=0.6261$)]。

検討 2. 各溶質濃度と新たな指標 (sf-Kt/V) の相関関係

—①新たな指標の作成

検討 1 の結果から、HDP は小分子物質、中分子物質における週最大濃度と関連性が高いことがわかった。そこで、週最大濃度に影響を与える因子を考慮し、新たな指標として squared frequency Kt/V (sf-Kt/V) = n^2 Kt/V を作成した。sf-Kt/V は患者情報を考慮できるという理由から、HDP よりも有用な指標と考えられる。

—②HDP および新たな指標 (sf-Kt/V) の相関関係とその比較

小分子物質の週最大濃度の R^2 値は sf-Kt/V ($R^2=0.8900$) のほうが HDP ($R^2=0.8176$) と比べて 1 に近く、AIC は sf-Kt/V (AIC=971.1) のほうが HDP (AIC=1065.5) と比べて小さかった。中分子物質の時間平均濃度の R^2 値は sf-Kt/V ($R^2=0.9118$) のほうが HDP ($R^2=0.8052$) と比べて 1 に近く、AIC は sf-Kt/V (AIC=463.9) のほうが HDP (AIC=519.5) と比べて小さかった。sf-Kt/V は HDP に比べ、異なるクリアランスにおいても、小分子物質の週最大濃度 (n=136, $p<0.001$) および中分子物質の時間平均濃度 (n=102, $p<0.001$) で有意にモデルの適合性が高かった。

【考察】

検討 1 の結果より、HDP が特に反映している患者情報は週最大濃度であることがわかった。HDP が患者の臨床症状とよく一致していることから、小分子物質、中分子物質の週最大濃度は患者の臨床症状と関係している可能性が考えられる。しかし、HDP は透析スケジュールが同じであれば、クリアランスに関わらず同じ値となってしまう。それに対し、sf-Kt/V は、クリアランスを反映できる指標となっているため、異なる透析条件や透析スケジュールにおいても違いを数値化できるという点で有用であると考えられる。また、検討 2—②の結果から、sf-Kt/V が HDP よりも患者の治療条件の評価する上で有用であることを確かめることができた。

sf-Kt/V を用いることで、患者の体格に見合った透析スケジュールを提案したり、透析スケジュールをもとにダイアライザの選定、血流量の設定をしたり、除去したい溶質量から必要とされるクリアランスや透析時間などを設定したりすることが可能となる。これらは、本邦の標準的な透析治療である施設血液透析に限らず、現在普及しつつある在宅血液透析においても有用な指標となり得る。

現在の sf-Kt/V の課題として、細胞内外または血管内外における溶質移動速度に個人差が

あることが挙げられる。また、 $sf\cdot Kt/V$ は溶質（クリアランス）ごとに基準値が異なるため、どの溶質に着目していく必要があるかまたは指標としての基準値の設定について検討する必要がある。そのため、この2点の課題を解決するためには、今後臨床データでの検討が必要である。

【結論】

$sf\cdot Kt/V$ は患者情報を反映でき、異なる治療条件を評価できる点で有用な指標である。