

学 位 論 文 要 旨

氏 名

山本 尚平



論 文 題 目

「Impact of Physical Activity on Dialysis and Nondialysis Days
and Clinical Outcomes Among Patients on Hemodialysis

(血液透析患者における透析日・非透析日の身体活動量と心血管イベントおよび総死亡リスクとの関連性)」

指 導 教 授 承 認 印

松 永 篤 彦



Impact of Physical Activity on Dialysis and Nondialysis Days and Clinical Outcomes Among Patients on Hemodialysis

(血液透析患者における透析日・非透析日の身体活動量と心血管イベントおよび総死亡リスクとの関連性)

氏名 山本 尚平

【背景】

血液透析患者において、低い身体活動量は生活の質の低下、心血管疾患発症リスクの上昇、および総死亡リスクの上昇と関連することが先行研究（メタアナリシス）によって明らかにされている。ゆえに透析患者の長期予後改善のための疾病管理として、身体活動量を評価し、活動量を維持・向上させる効果的介入に繋げる必要性が提唱されている。

これまでに血液透析患者の身体活動量と長期予後との関連を検討した先行研究では、身体活動量を余暇時間のみ、もしくは非透析日のみに限定して評価していた。透析日の身体活動量に着目して長期予後との関連性を検討した縦断研究はこれまでにない。透析患者は非透析日と透析日とは全く異なる活動パターンで過ごしている。例えば、透析日は1回の治療で4-5時間を要する透析療法が原因で活動機会が時間的に制約されている。また、透析治療後に生じる極度の疲労感が身体活動の制限因子になっている。非透析日とは性質の異なる透析日の身体活動量が長期予後に与える影響がこれまで無視されてきたことは、透析患者の身体活動量を包括的に評価・管理するための戦略を練る上で重大なエビデンスの欠落である。

上記の問題に対処するために、本研究では、血液透析患者の身体活動量を透析日と非透析日で区別して評価し、それらと心血管イベント発生率ならびに総死亡率との関連を検討した。

【方法】

対象者と研究デザイン

本研究は後ろ向き観察コホート研究であり、2002年10月から2019年8月の期間に、東京都または神奈川県の外来透析クリニック2施設にて週3回の血液透析治療を3ヶ月以上行っていた患者の情報を収集した。これらの施設では、少なくとも年に1回、身体機能や身体活動量を定期的に評価している。我々は、観察期間中に初めて身体活動量が評価できた時点を各患者のベースラインと定義した。対象の除外基準は、ベースラインの3ヶ月以内に入院歴があった者、重度の心血管疾患・認知機能障害を有する者、歩行が自立していない者とした。

身体活動量

身体活動量は加速度計付き歩数計（Lifecorder ; Suzuken）を使用して評価した。対

象者は歩数計をウエスト部分に装着し、7日間（透析日3日間、非透析日4日間）普段通りに生活するように指示された。透析日3日間、非透析日4日間のそれぞれの平均歩数/日を算出し、それらの値を解析に使用した。

アウトカム

アウトカムとして、1) 総死亡、2) 心血管イベント（再発も含む）と総死亡の複合アウトカムの2つを採用した。アウトカムの情報は透析施設のカルテ情報から収集した。死亡日、転院日、腎代替療法の変更日（例：腎移植）、追跡不可能となった日、もしくは観察終了日（2019年8月）のいずれかが最初に発生した日を観察打ち切りとした。

共変量

カルテ情報より、ベースライン時点の年齢、性別、透析期間、body mass index、透析に至った主要原疾患、合併症、血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、CRP値、透析効率（Kt/V）を収集した。またベースライン時点の握力、歩行速度、筋肉量の情報を用いてサルコペニアを評価して共変量として用いた。

統計解析

透析日（hemodialysis day: HD）の身体活動量の中央値を用いて、対象者を2群ずつに分類した：高HD群(≥ 2371 歩/透析日)；低HD群(< 2371 歩/透析日)。同様に、非透析日（non-hemodialysis day: NHD）の中央値でも2群に分類した：高NHD群(≥ 3752 歩/非透析日)；低NHD群(< 3752 歩/非透析日)。また、これらの透析日と非透析日の各2群を組み合わせた4群にも分類した：高HD/高NHD；高HD/低NHD；低HD/高NHD；低HD/低NHD。

身体活動量と総死亡率との関連性を調べるために、Cox回帰モデルを使用してハザード比（HR）とその95%信頼区間（CI）を推定した。また、心血管イベント発生率との関連性を調べるために、負の二項回帰モデルを使用して発生率比（IRR）とその95%CIを推定した。

【結果】

解析には512例が含まれ、ベースライン時点の平均年齢は65.4歳、58%が男性、透析期間の中央値は33カ月であった。追跡期間は中央値（四分位範囲）で3.4（2.0–6.7）年で、136例の総死亡、414回の心血管イベントが観察された。

共変量で調整後のCox回帰モデルにおいて、低HD群と比較して高HD群は有意に総死亡リスクが低かった（HR: 0.59, 95%CI: 0.54–0.65）。また、低NHD群と比較して高NHD群も有意に総死亡リスクが低かった（HR: 0.84, 95%CI: 0.80–0.88）。さらに、高HD/高NHDと比較して、高HD/低NHD（HR: 1.20, 95%CI: 1.13–1.28）、低HD/高NHD（HR: 1.82, 95%CI: 1.53–2.17）、低HD/低NHD（HR: 1.83, 95%CI: 1.65–2.02）は有意に総死亡リスクが高かった。

共変量で調整後の負の二項回帰モデルにおいて、低HD群と比べて高HD群の心血管イベント発生リスクは有意に低く（IRR: 0.63, 95%CI: 0.50–0.78）、低NHD

群と比べて高 NHD 群の発生リスクも有意に低かった (IRR: 0.78, 95%CI: 0.62–0.97)。さらに、高 HD/高 NHD と比較して、高 HD/低 NHD (IRR: 1.51, 95%CI: 1.07–2.12)、低 HD/高 NHD (IRR: 1.95, 95%CI: 1.42–2.69)、低 HD/低 NHD (IRR: 1.87, 95%CI: 1.40–2.49) は有意に心血管イベントリスクが高かった。

【考察】

本研究から、透析患者の長期予後の悪化には非透析日の身体活動量だけでなく、透析日の身体活動量も負の関連を示すことが分かった。さらに、非透析日か透析日のどちらか一方の身体活動量が高いだけでは心血管イベントや総死亡のリスクは低下しないことが明らかとなった。本研究は透析日と非透析日の身体活動量を区別して評価し長期予後との関連性を調べた初めての報告である。

非透析日の身体活動量が総死亡率と負の関連を示した本研究結果はメタアナリシスの結果と一致している。これまでの多くの先行研究では身体活動量を質問紙で主観的に評価されており、客観的に歩数計を使用して本研究のような十分なサンプル数 (n=512) で検討した先行研究はほとんどない。このことから、我々は、誤分類バイアスが少ない状態で身体活動量とアウトカムの関連をより正確に示すことができた。また、我々は観察期間中に起こった全てのイベントを評価し、再発数も考慮したイベントアウトカムで評価するなど、より包括的に透析患者の心血管イベントの発生状況の評価し、身体活動量との関連性を示すことができた強みがある。

非透析日か透析日の活動量のみが高いだけでは長期予後は不良のままであったという本研究の結果から、身体活動による好影響よりも不活動による負の健康影響が上回っている可能性が示唆された。身体不活動は筋力低下や血中の炎症性サイトカインの増加、インスリン抵抗性の上昇など心血管疾患ならびに死亡リスクを高める様々な要因と関連することが分かっている。ゆえに、いかに不活動の時間を減らすかが重要といえる。非透析日に不活動時間が多い患者には社会・地域活動への参加を促すことや自宅での自主運動を指導することで活動量の増加を図る、透析日に活動性が低い患者には透析中の運動療法の処方をするなど、透析日と非透析日の両方を評価することで、透析患者個人ごとの身体活動パターンが初めて分かり、個人の特性に合った効果的な介入に繋げることができる。

【結論】

血液透析患者において、透析日と非透析日の身体活動量は心血管イベント発生率と総死亡率との間に負の関連があることが明らかとなった。また、透析日か非透析日のどちらか一方のみ身体活動量が高いだけではこれらのイベント発生リスクは低下しないことが分かった。身体活動量を透析日と非透析日で区別して評価・管理することが、血液透析患者の長期予後改善のための疾病管理戦略の一助となると考えられる。