

[公募助成論文]

糖尿病性腎症による慢性腎不全におけるアセテートフリーバイオフィльтраーション (AFBF) の効果と血圧安定化機序の解明

庭山 淳*¹ 宮原隆明*² 芝田正道*² 佐中 孜*¹

*1 東京女子医科大学 東医療センター内科 *2 同血液浄化部

key words : 糖尿病, 透析困難症, アセテートフリーバイオフィльтраーション, 無侵襲連続モニタリング方法, レーザドップラー血流計

要 旨

糖尿病に起因する慢性腎不全患者の血液浄化療法施行例では、高齢化や飲水制限量を厳守できないための除水オーバーや、原疾患である糖尿病の管理限界による糖尿病性神経症などのため透析困難症となる場合がある。

今回われわれは透析困難症患者を対象に、アセテートフリーバイオフィльтраーション (AFBF) を施行した。施行中の細動脈における血流障害を視覚確認できるようリアルタイムに測定し、血液浄化療法施行中に血圧変動以外になが起っているのかを、レーザドップラー血流計 (LDF) を用いた無侵襲連続モニタリング方法 (NICOMM) で透析困難症の病態解明へのアプローチを行った。

その結果、非糖尿病性透析困難症 (non DM HP) に比較して糖尿病性透析困難症 (DM HP) の多くは頭部組織血流 (HBF) を保持することが困難な状態であり ($n=16$, $P<0.05$)、AFBF は HBF の保持に優れていることにより血圧低下を防いでいることが示唆された。

これらの検討結果は、HBF の保持血液浄化療法の必要性を示している。また、細動脈血流変動因子として、各種血管反応性内分泌機構の不適切反応も考えられた。

1 緒 言

糖尿病に起因する慢性腎不全の血液浄化療法施行例は、高齢化や飲水制限量を厳守できないための除水オーバーや、原疾患である糖尿病の管理限界による糖尿病性神経症などのため透析困難症となる場合がある。

しかも、わが国の新規血液透析導入患者の 30% が糖尿病患者であり、かつ導入年齢も高齢化し、透析困難症は今後大きな問題とされている。また、25 万人を超える血液透析患者のうち、糖尿病を起因とする透析患者は年々増加傾向にあり、医療財源を今後数十年にわたり支えるには困難な事である。

このような状況下において透析を行う現場では、限られた透析時間と可能な限りの効果的な薬剤を的確に使用して患者の QOL をいかに維持するかが求められ、それぞれの施設で厳重に治療方法の管理がされている。

たとえば、ドライウエイト (DW) の設定が正しく行われたとしても急激な血圧低下をきたす場合がある。また透析歴を重ねるにつれ常時低血圧となる患者例は、おそらくどの施設でも経験していると思われる。

そこでわれわれは、透析患者管理の新しい手法となりうる生体モニタの新規開発に取り組んできた。すなわち、血液浄化療法施行中の細動脈を含む組織血流の無侵襲連続モニタリング方法 (NICOMM) である¹⁾。

NICOMM システムは、LDF とオシロメトリック

Elucidation of an effect and blood pressure stabilization mechanism of asetatate free biofiltration (AFBF) in a chronic renal failure by a diabetic renal disease

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Jun Niwayama

Takaaki Miyahara

Masamichi Sibata

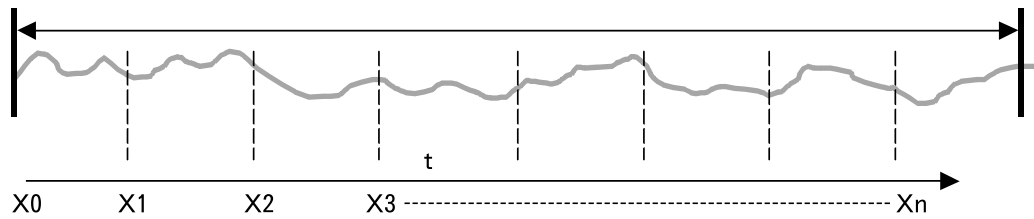


図1 頭部組織血流量 (head tissue blood flow)

自動血圧計を用い、記録並びに解析のためにパーソナルコンピュータ (PC) を利用したモニタリングシステムである。頭部組織血流 (HBF) 並びに下肢組織血流 (LBF) および平均動脈圧 (MAP) の測定結果より、患者の循環動態を直接リアルタイムで確認し適正透析であるか判断しうる事のできるシステムである。

HBF 並びに LBF の急激な低下は、透析施行中のショックときわめて関係が深いことが報告されている²⁾。また正常ボランティアでは、HBF は、変化することなく一定を維持し続けようとする自動調節機能が働き、一方 LBF は、血圧調整の因子の一つとなり MAP に正相関している³⁾。さらに血液透析 (HD) を施行した時の代表的な例では、HBF は除水に伴い徐々に低下し、LBF・MAP も低下し LBF と MAP は正相関となるパターンと、HBF は一定を維持し続けるが、末梢血管収縮により LBF は低下し、MAP は増加、または一定状態の負相関、または、非相関を示すパターンが報告されている⁴⁾。

今回われわれは、これ等の結果より HBF の安定化が生体における恒常性の重要なパラメータと仮定し、図1に示すように、stability index (SI) を下記の式より求め解析方法として用いた。

HBF SI とは、HD 開始から終了までの頭部組織血流の standard deviation (SD) を、mean で除した変動係数 (coefficient of variation; CV) である。

$$HBF\ SI = SHBF / MHBF$$

$$MHBF = \sum_{xi}^n Xi / n$$

$$SHBF = \sqrt{\sum_{xi}^n (Xi - \bar{X})^2 / n}$$

MHBF; mean of head tissue blood flow

SHBF; standard deviation of head tissue blood flow

X; head tissue blood flow

なお SI は、低値であれば安定しており、高値であ

表1 HD vs. AFBF 施行における測定対象

原疾患	non DM : 4 (male : 3 female : 1) DM : 4 (male : 3 female : 1)
平均年齢	59.3 ± 11 (years old)
透析歴	6.4 ± 1.6 (years)

れば恒常性が破綻を来し生体の不調を示すインデックスとなる事が、LDF を用いた糖尿病における自律神経失調症の評価パラメータとして報告されている⁵⁾。

また同様な解析方法で、透析施行中の患者において、経皮酸素分圧 (trans-cutaneous oxygen pressure; TcPO₂) を用い、四肢の組織血流を評価し血圧の低下の予測として、微分・平行移動分析法も報告されている⁶⁾。

2 対象・解析方法

外来維持非糖尿病性透析困難症 (non DM HP) 3 名と糖尿病性透析困難症 (DM HP) を対象とし、インフォームドコンセント後、1 患者に対して週 1 回、週末で除水量変動の少ない日を測定日とした。さらに計 3 回の測定を 1 単位として、HD 施行中の HBF, LBF, MAP を NICOMM システムでモニタリングし、同条件にて AFBF でのクロスオーバを行った (表 1)。

HD, AFBF で取得された NICOMM データは、分散解析法を用い、HBF, LBF を血流変化としての平均値に置き換え、MAP の平均値とで経過推移グラフとして比較を行った。さらに HBF・LBF 血流変化率の mean 値を、HD と AFBF で等分散検定を行い、比較し同様に MAP も比較を行った。

AVP においては、HD, AFBF 施行終了時に採血を行い non DM 群と DM に分け ADH を蛋白補正し、等分散検定を行い比較した。

また、HD, AFBF で取得された NICOMM データより SI 値を求め、non DM 群と DM 群に分け、一元配置分散解析法を用い、多群比較を行った。

3 結果

HD 施行時を破線にし、AFBF 施行時を実線にし、HBF、LBF を血流変化率の変化とし MAP の経過推

移をグラフ化した結果、HD 施行時に対して AFBF 施行時は、HBF、LBF、MPA が増加する傾向にある事が判明した (n=16, P<0.05) (図 2-a)。さらに、HBF・LBF 血流変化率の mean 値について HD と

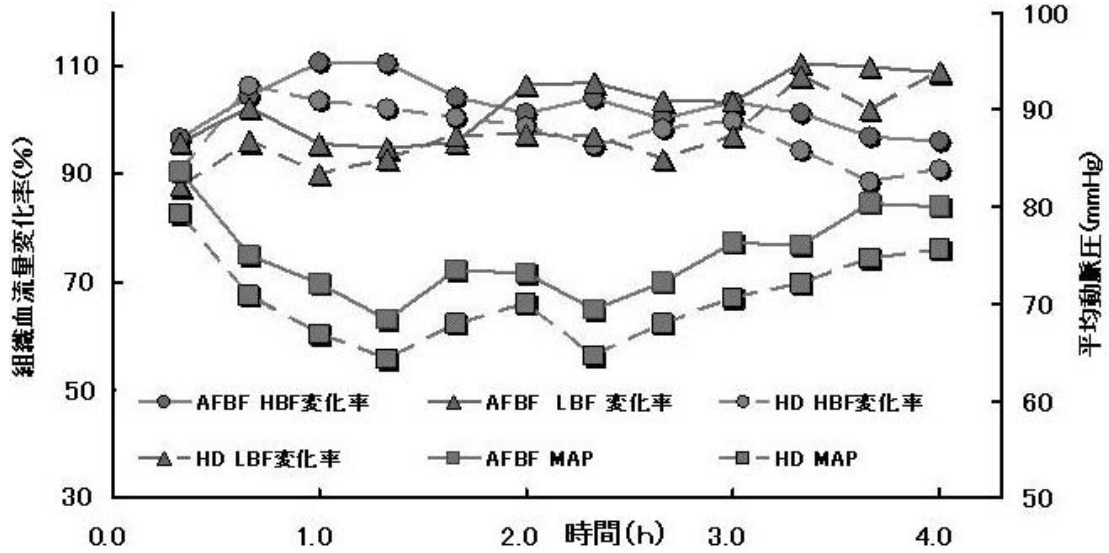


図 2-a HD vs. AFBF 施行時における HBF, LBF, MAP の経時的推移

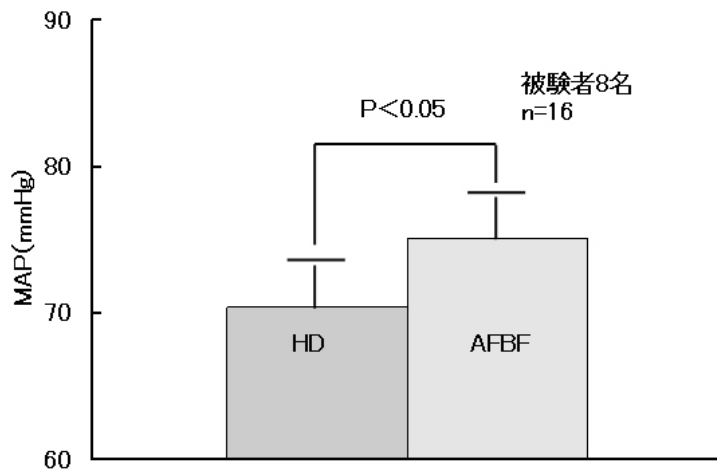


図 2-b HD vs. AFBF における MAP の2群比較

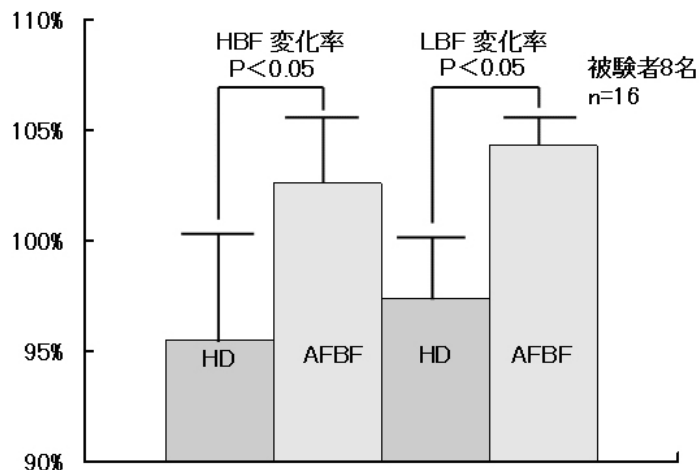


図 2-c HD vs. AFBF における HBF & LBF 変化率の2群比較

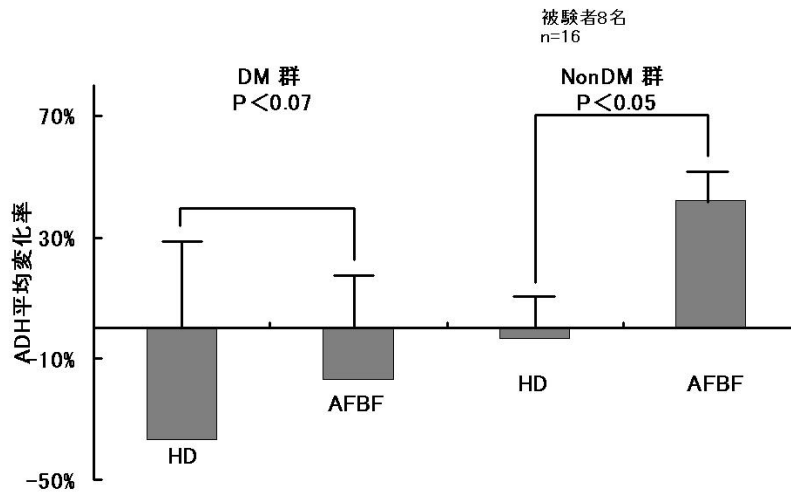


図 3-a HD AFBF 施行終了時における AVP の DM 群と non DM 群との比較

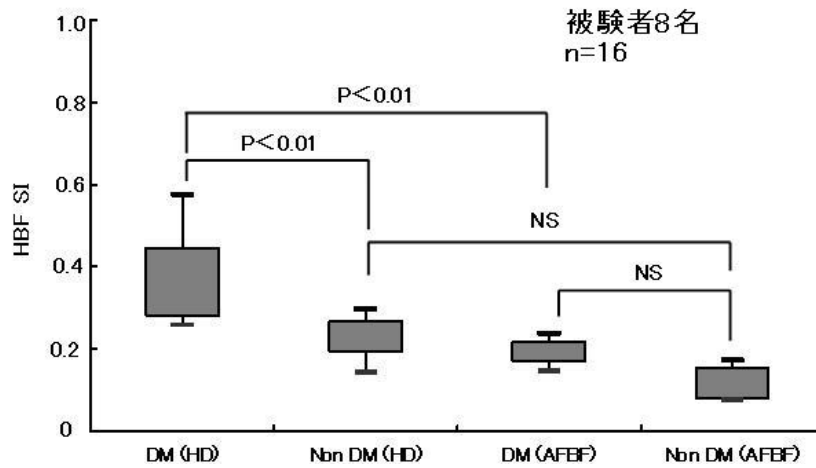


図 3-b HD vs. AFBF 施行時における HBF SI の DM 群と non DM 群との比較

AFBF 間で等分散検定を行い比較した結果、HD 施行時に対して AFBF 施行時は、有意に増加する傾向にある事が判明した (n=16, P<0.05) (図 2-b, 2-c).

AVP においては、HD、AFBF 施行終了時に採血を行い、non DM 群と DM 群に分け ADH を蛋白補正し、等分散検定を行い比較した結果、AFBF を施行した場合 non DM 群が有意に増加したが (n=16, P<0.05)、DM 群でも増加傾向が見られた (図 3-a)。

また、HD、AFBF で取得された HBF より、HBF SI 値を求め non DM 群と DM 群に分け、一元配置分散分析法を用い多群比較を行った結果、HD 施行時に対し DM 群では、有意な増加傾向を示した (n=16, P<0.01) (図 3-b)。

4 考察

今回われわれは、NICOMM システムを用いて透析患者の HD、AFBF 施行中の循環動態について調査を

行った。DM 群は、HD 施行中において non DM 群に対し HBF SI は高値であった。そして AVP の反応性については、DM 群で低値を認めた。一方 AFBF を施行した場合 HBF SI は低値を示し、AVP は、若干の増加を認めた (図 3-a, b)。

NICOMM で測定される部位は細動脈血流の変化であり、末梢組織での血液の pH、電解質、血糖の変化は約 20 秒で中脳腹側核の受容体にて感知され反応するとの報告がされている⁷⁾。透析療法では pH や電解質が変化をきたすので、透析当たりの感知回数を考えた場合、この 1 回当たりの透析負荷が年の単位で累積して行くものと推察でき、このことから神経障害を主軸に透析困難症を引き起こすことは十分考えられ、透析療法負荷そのものが病態に影響を及ぼしている可能性が示唆される。

なお、AVP の反応は、この細動脈で行われており、細動脈血流の変化障害が AVP の昇圧効果において不

適切反応をきたした可能性も考えられる⁸⁾。一般的に、1回の透析における負荷は患者自身の食事や飲水量、体調などの不確定因子と、透析療法負荷のバランスにより、およそ毎回変動し、実際一つとして同じ透析条件となる事はない事である。なかでも糖尿病を原疾患とする慢性腎不全群は、他疾患群に比べ飲水条件をコントロールする事が困難である。

さらに糖尿病による細動脈障害は解剖学的にも神経障害をきたしやすいことになる。これらの諸条件の結果、透析中の血圧低下に難渋する事は恐らくどの施設でも経験していることであろう。そしてこれらの結果が意味する事は、DM群では、non DM群に比較して血液浄化の侵襲による患者の循環動態への影響が強く反映されている事が考えられる(図3-a)。

透析困難症の対応としてAFBFは、無酢酸透析液と等張性炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃; Na 166 mEq/l)を補充液に用いる事で臨床の有効性が報告されている⁹⁾。AFBFを施行することは、頭部血流量を高いポテンシャルで保持し、血液浄化療法によるあらゆる負荷に対して影響を緩和し、脳血流自動調節能を正常化させる事が指摘されている^{4, 10)}。また重曹透析に比較して、糖尿病性腎不全患者の循環器および自覚症状を改善させるとの報告もされており^{11, 12)}、われわれの検討でもすべての結果で同様の結論を確認することができた。

最近注目されている再生医療は、今回NICOMMの測定部位である細動脈レベルの研究が多く、細動脈での血管作動性因子(VEGF, TGF- β , PDGF)および細動脈と神経成長のメカニズムが解明されつつある。今後血液浄化医療もこのレベルの検討が必要であり、細動脈、自律神経、血圧を含む病態解明は新たな血液浄化療法の鍵となるものと思われる³⁾。

さらに、NICOMMで測定された細動脈レベルの血流変動は、液流による血液レオロジー的ストレスを来していると考えられる。このことは血流の乱れが内皮細胞を刺激し動脈硬化をきたす原因になっていると考えられる。頭部でこの現象が長期間に渡り起こればマイクロレベルの動脈硬化をきたし、ひいては細動脈機能を損傷することとなりうる¹⁴⁾。

以上を総合した結果、脳血流自動調節能の破綻状態が、いわゆる透析困難症ではないかと考えられた。

5 結 論

- ① 糖尿病、非糖尿病性腎不全を問わず、血液浄化療法施行中HBFとLBF変動の観察は、急激な血圧変動を観察する上で有用である。
- ② 特にHBFの急激な変動は体血圧変動をきたすきっかけとなるばかりではなく、長期維持血液透析療法において、様々な弊害を起こすことになりうる。
- ③ HBF SIは、血液浄化療法における循環動態を反映している指標とすることが可能である。
- ④ DM HP群でAFBFによりHBFの保持が難しい症例では、AFBFの重曹中に含有される高ナトリウム(166 mEq/l)状態でのAVPの不適切反応も合併しており、これらの症例は自律神経など恒常性を維持する能力の欠如が考えられる。
- ⑤ 血液浄化療法施行中および日常生活での血圧安定化のためには、全身の細動脈血流量と自律神経および内分泌での反応安定化が必要と考えられる。

謝 意

本臨床検討のデータ解析にあたり、ご協力頂いた名港共立クリニック佐藤隆先生、並びに水戸住吉クリニック病院黒澤斌先生にこの場で謝意を申し上げます。頂きたく思います。

文 献

- 1) Niwayama J, Sanaka T: Development of a new method for monitoring blood purification: The blood flow analysis of the head and foot by laser Doppler blood flow meter during hemodialysis, *Hemodialysis International*, 9; 56-62, 2005.
- 2) 庭山 淳, 佐中 孜: 酸塩基平衡. *臨床透析*, 21(7); 33-39, 2005.
- 3) Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*, 39(2); 183-238, 1959.
- 4) 佐藤 隆, 宮原隆明, 庭山 淳, 他: レーザドップラー血流計(LDF)を用いた頭部および下肢組織血流量の測定—無侵襲連続生体モニタリング法(NICOMM)の臨床的有用性. *臨床透析*, 22(5); 25-32, 2006.
- 5) 畑中祐司, 前田裕一郎, 秦 文彦, 他: 糖尿病患者の微小循環恒常性の測定とその臨床的意義. *臨床病理*, 34(3); 343-347, 1986.
- 6) 阿岸鉄三, 坂内 誠, 星野敏久, 他: 急激な血圧低下に先行する組織酸素分圧の変動. *臨床透析*, 22(5); 61-66, 2006.
- 7) Gourine AV, Llaudet E, Dale N, et al.: ATP is a me-

- diator of chemosensory transduction in the central nervous system. *Nature*, 4367; 108-111, 2005.
- 8) Landry DW, Oliver JA : Still alast step before death for thousands of people, shock is shedding some of its medical mystery and becoming more treatable, *Scientific American*, 2; 36-41, 2004.
 - 9) Zucchelli P, Santoro A, Salvadeo S, et al. : Acetate-free biofiltration (AFBF). An attractive alternative to bicarbonate dialysis (BD). *Blood Purif*, 5(319); 1987.
 - 10) 佐藤 隆, 庭山 淳, 黒澤 斌, 他 : 透析困難症に対する無侵襲連続生体モニタリング法 (NICOMM) の臨床的意義—レーザドップラー血流計 (LDF) を用いた頭部 下肢血流量同時測定. 九州 HDF 検討会会誌, 11; 29-34, 2005.
 - 11) 佐藤 隆, 庭山 淳, 黒澤 斌, 他 : 透析困難症に対する acetate free biofiltration (AFBF) の有効性—レーザドップラー血流計 (LDF) を用いた頭部 下肢血流量の検討. 腎と透析 (別冊ハイパフォーマンスメンブレン 05) 59; 34-38, 2005.
 - 12) Verzetti G, Navino C, Bolzani R, et al. : Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy : a cross-over multicentric study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 7(13); 955-961, 1998.
 - 13) Campbell P, et al. : ANGIOGENESIS. *nature insight review*, 7070; 931-974, 2005.
 - 14) Tzima E, Delisser H, Schwartz A, et al. : A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature*, 43715; 426-431, 2005.
- (この研究は、日本透析医会公募助成)
(平成 17 年度)によって行われた)