

血液浄化療法施行時における脳内局所酸素飽和度測定の臨床的意義に関する研究

大河原晋

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科

key words : 血液浄化療法, 局所酸素飽和度, 脳内酸素代謝

要 旨

【背景】 維持血液透析（以下 HD）を受けている慢性腎臓病（以下 CKD）G5D 症例では HD 前の脳内酸素濃度の低下が知られている。しかしながら、治療中の脳内酸素動態の変化に関しては、その治療モードの相違の影響を含めて明らかではない。

【目的】 HD および血液透析濾過（以下 HDF）施行による脳内酸素動態の変化について観察し、その相違について検討する。

【対象および方法】 対象は安定維持血液浄化療法施行中の 63 例。うち、HD 施行は 44 例（男性 36 例、女性 8 例、平均年齢 67.0 ± 1.3 歳）、HDF 施行は 19 例（男性 12 例、女性 7 例、平均年齢 67.5 ± 2.5 歳）であった。脳内酸素動態の指標として脳内局所酸素飽和度（以下 rSO_2 ）を INVOS5100c モニターを用いて測定した。

【結果】 ①血液浄化療法に関するパラメーターの比較では有意差は認めなかったが、HDF 群で除水速度および循環血液量変化率が大きかった。②治療前後の脳内 rSO_2 の比較では、HD 群では有意な変化を認めなかったが（HD 前： $46.5 \pm 1.3\%$ 、HD 後： $46.8 \pm 1.3\%$ 、 $p=0.855$ ）、HDF 群ではわずかではあるが治療後に有意な上昇を認めた（HDF 前： $43.3 \pm 2.9\%$ 、HDF 後： $45.5 \pm 2.7\%$ 、 $p=0.012$ ）。

【結語】 HDF 施行による体液是正の適正化が脳内酸素動態の改善をもたらした可能性が考えられた。

1 研究背景および目的

透析症例における脳血管疾患による死亡は、近年減少傾向にあるものの依然として約 7% 程度を占め、死亡原因の第 4 位である¹⁾。また脳卒中に伴う片麻痺や嚥下障害、構音障害は透析患者の activities of daily living や quality of life を低下させる大きな要因の一つである。さらに血液透析（以下 HD）中における除水や低心機能からもたらされる不安定な循環動態により脳血流低下を引き起こすことが報告されており²⁾、HD 後の脳血流の減少度は頸動脈硬化や糖尿病を有する症例で著しい^{3,4)}。したがって、HD 患者は血管障害を介した脳血流低下により、脳内低酸素が引き起こされやすい状態にあると考えられる。

脳組織内における酸素飽和度を測定するための医用電子機器として、近年 near-infrared spectroscopy (NIRS) が用いられている。NIRS はこれまで集中治療領域、特に心臓血管外科領域において使用されてきた。NIRS で測定される regional oxygen saturation (rSO_2) は混合血における総ヘモグロビン (Hb) 量に対する酸化 Hb 量の割合を示しており、冠動脈バイパス術における脳内 rSO_2 を指標とした介入試験では、脳内 rSO_2 が合併症の発生率や入院期間と直接的に関連があることが報告されている⁵⁾。さらに私たちは、HD 症例における脳内 rSO_2 が、健常者に比べて有意に低いことを既に報告している^{6,7)}。しかしながら、HD を含む血液浄化療法中の脳内 rSO_2 の推移につい

てはほとんど検討がなされておらず、さらに治療モードの差異による影響については現在までのところ不明となっている。

本研究では、HD および血液透析濾過（以下 HDF）の二種類の治療モードにおいて脳内 rSO₂ を観察し、その差異について検討を行うことを目的とし、若干の知見を得たのでここに報告する。

2 方法

2-1 対象症例

本研究の対象症例は当センター透析部で HD もしくは HDF を施行している症例中、以下の除外基準に該当せず、本研究への参加に同意を得ることができた症例 63 例とした（表 1）。

[除外基準]

慢性心不全および慢性閉塞性肺疾患を有する症例

明らかな神経障害を有する症例

脳血管疾患を有する症例

認知症症例

収縮期血圧が 100 mmHg 未満の常時低血圧症例

血液浄化療法施行中に酸素吸入を必要とする症例

該当した 63 症例中、血液浄化療法として HD を施行した症例は 44 例（男性 36 例、女性 8 例、平均年齢 67.0±1.3 歳）であった。その原疾患は糖尿病性腎症 21 例、慢性糸球体腎炎 7 例、その他 16 例であった。同様に HDF を施行した症例は 19 例（男性 12 例、女性 7 例、平均年齢 67.5±2.5 歳）であり、原疾患は糖

尿病性腎症 13 例、慢性糸球体腎炎 4 例、その他 2 例であった。それぞれの症例は 1 回あたり 3 時間以上の血液浄化療法を週 2 回もしくは 3 回受けていた。

透析液の組成に関しては、Na⁺濃度 140 mEq/L、K⁺濃度 2.0 mEq/L、Cl⁻濃度 110 mEq/L、Ca²⁺濃度 3.0 mEq/L、Mg²⁺濃度 1.0 mEq/L、HCO₃⁻濃度 30 mEq/L、グルコース濃度 100 mg/dL であった。透析液の清浄化は日本透析医学会ガイドラインに準拠し⁸⁾、水生菌数およびエンドトキシン濃度はそれぞれ 0.1 CFU/mL 以下、0.001 EU/mL 以下に管理されていた。

両群における治療前の臨床的パラメーターには、収縮期および拡張期血圧、ヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度、さらには CRP を含めて有意な差異を認めなかった。ドライウエイトは HD 群で有意に重い結果であった（HD 群：58.6±1.4 kg、HDF 群：53.1±2.4 kg、p<0.046）。

2-2 脳内酸素飽和度 (rSO₂) の測定方法

脳内 rSO₂ は INVOS5100c モニター（コヴィディエンジャパン、東京）を使用し、測定用センサーを優位半球前額部に貼付して、その測定にあたった。本器機は体表面より生体組織に高い透過性を有する 2 種類（730 nm および 810 nm）の近赤外光を照射し、その反射光を二つの受光部を有するセンサーでそれぞれ感知することにより、深部組織および浅部組織からのシグナルデータを別々に得ることが可能になる。そのデータを用いて、深部組織シグナルより浅部組織シグナ

表 1 血液浄化療法前の臨床的パラメーターの比較

	HD	HDF	p
n	44	19	
men/women (n)	36/8	12/7	0.203
age (years)	67.0±1.3	67.8±2.5	0.750
HD duration (years)	6.2±1.1	8.5±1.6	0.279
Primary disease			
Diabetic nephropathy (n)	21	13	0.113
Chronic glomerulonephritis (n)	7	4	0.113
Others	16	2	0.113
Blood purification			
Dry weight (kg)	58.6±1.4	53.1±2.4	0.046
Treatment time (hours)	4.0±0.1	4.0±0.1	0.569
収縮期血圧 (mmHg)	144±3	144±5	0.964
拡張期血圧 (mmHg)	75±2	75±3	0.875
脈拍 (/min)	73±2	70±3	0.463
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	9.8±0.2	10.0±0.4	0.589
アルブミン濃度 (g/dL)	3.1±0.1	3.1±0.1	0.839
CRP (mg/dL)	2.2±0.7	1.8±0.5	0.741

ルを減算することで深部組織のみのシグナルを得ることが可能となる。得られたシグナルから、総ヘモグロビン、還元ヘモグロビンおよび酸化ヘモグロビンの比率を算出し、脳内 rSO₂ として評価することが可能となる^{9,10}。

本器機の rSO₂ 測定値に関する再現性に関してはすでに報告¹¹されており、得られた値は信頼性を有するものと考えられる。また、その測定においては治療前に安静臥床を 10 分間行ったうえで測定用センサーを当該部位に貼付し、治療終了まで脳内 rSO₂ の観察を行った。

2-3 血液浄化療法中の循環血液量変化率の測定¹²⁾

血液浄化療法中の循環血液量変化率は、日機装社製コンソールに内蔵されている Blood Volume 計（以下 BV 計）を用いて測定した。その測定原理は、BV 計内で血液回路に 805 nm の近赤外光を照射し、反射光を受光部で感知することにより、血液回路内を流れるヘモグロビン濃度の変化を捉えることが可能となる。

このヘモグロビン濃度変化に基づき、測定開始時を 0 点としてリアルタイムの循環血液量変化率を把握することが可能となる。この循環血液量の変化は血液浄化療法中の除水によって惹起すると考えられており、除水に対する大循環中の有効循環血液量の相対的变化を示すものと理解される。

2-4 HD 施行方法

本研究での HD において、透析液流量は一律 500 mL/min として施行した。

2-5 HDF 施行方法

本研究での HDF は前希釈法のオンライン HDF で施行した。前希釈による補液量は 38.6 ± 1.8 L/session であった。

2-6 統計学的検討方法

統計学的検討は、得られた値を平均値 ± 標準誤差

(mean ± SE) で示し、2 群間の差異に関しては対応のない t 検定およびカイ二乗検定を用いて検定を行い、群内比較は対応のある t 検定を行った。p < 0.05 をもって統計学的に有意差ありと判断した。

本研究は、自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理委員会の承認（臨第 14-114）を得たうえ、参加したすべての症例から書面および口頭での説明を行い、書面による同意を得た。

3 結果

3-1 血液浄化療法関連パラメーターの比較（表 2）

ドライウェイト 1 kg あたりの除水速度の比較では、HD 群で 10.0 ± 0.5 mL/kg/h、HDF 群で 11.3 ± 0.9 mL/kg/h と両群間に有意差を認めなかったが、HDF 群で大きい結果であった。さらに、治療中の循環血液量変化率の比較では、HD 群で -9.1 ± 0.7%、HDF 群で -11.2 ± 1.0% と両群間に有意差を認めなかったが、やはり HDF 群で大きい結果であった。

3-2 血液浄化療法施行前後の循環動態関連パラメーターの比較（表 3）

収縮期血圧は、HD 群および HDF 群ともに治療前に比し、治療後に有意に上昇を認めた（HD 群：前 144 ± 3 mmHg、後 153 ± 3 mmHg、p = 0.005、HDF 群：前 144 ± 5 mmHg、後 155 ± 5 mmHg、p = 0.026）。拡張期血圧および脈拍については、HDF 群で治療後の脈拍の有意な上昇（前 70 ± 3/min、後 75 ± 3/min、p = 0.026）を認めたが、その他の比較では有意な差異を認めなかった。

3-3 血液浄化療法前後における脳内 rSO₂ の推移の比較（表 4）

脳内 rSO₂ の推移に関して、HD 群ではその施行前後で有意な変化を認めなかった（HD 前：46.5 ± 1.3%、HD 後：46.8 ± 1.3%、p = 0.855）が、HDF 群ではわずかではあるがその治療後に有意な上昇を認めた（HDF

表 2 血液浄化療法関連パラメーターの比較

	HD 群 (n=44)	HDF 群 (n=19)	p value
除水速度 (mL/kg/hr)	10.0 ± 0.5	11.3 ± 0.9	0.159
循環血液量変化率 (%)	-9.1 ± 0.7	-11.2 ± 1.0	0.104

表3 血液浄化療法施行前後の循環動態関連パラメーターの比較

	治療前	治療後	p value
HD 群 (n=44)			
収縮期血圧 (mmHg)	144±3	153±3	0.005
拡張期血圧 (mmHg)	75±2	78±2	0.071
脈拍 (/min)	73±2	75±2	0.137
HDF 群 (n=19)			
収縮期血圧 (mmHg)	144±5	155±5	0.026
拡張期血圧 (mmHg)	75±3	79±3	0.875
脈拍 (/min)	70±3	75±3	0.026

表4 血液浄化療法前後における脳内 rSO₂ の推移の比較

	脳内酸素飽和度 (%)		p value
	治療前	治療後	
HD 群 (n=44)	46.5±1.3	46.8±1.3	0.855
HDF 群 (n=19)	43.3±2.9	45.5±2.7	0.012

前：43.3±2.9%，HDF 後：45.5±2.7%，p=0.012)。

4 考察

今回の研究は維持血液浄化療法施行中の症例を対象として、その方法の違いによる脳内 rSO₂ 推移の相違の有無を明らかにすることを目的として行われた。その結果、HD 症例ではその施行中において脳内 rSO₂ には有意な変化を認めなかったが、HDF 症例の脳内 rSO₂ はわずかではあるが、治療後に上昇することが明らかとなった。

HD 症例と脳内 rSO₂ の関連に関して、私たちは HD 症例における脳内 rSO₂ が、健常者に比べて有意に低いことを報告した^{6,7)}。このことは HD 症例では前頭葉において慢性的な低酸素状態を有することを示している。HD 症例の脳血流に影響を及ぼす因子に関しては、血管障害、総蛋白濃度、炎症、さらには酸塩基平衡等、多岐に渡ると推測される。そこで私たちは、HD 症例における脳内 rSO₂ 低下のメカニズムについて検討した⁷⁾。

HD 患者 54 名 (男性 38 名, 女性 16 名, 平均年齢 67.7±1.2 歳, 平均透析歴 6.6±0.9 年) の HD 前における脳内 rSO₂ 値を測定し、患者背景、血液検査値を含む臨床的背景との関連を検討した。脳内 rSO₂ 値と臨床的パラメーターの単変量解析では、脳内 rSO₂ 値は透析歴, pH, Hb 値, 動脈血酸素含有量, BUN 値, Na 値, K 値, Ca 値, P 値, 血清 Alb 値, 血漿浸透圧, 血糖値, および CRP 値といった複数の因子と有意な

相関関係を認めた。これらの因子を用いた多変量解析では、HD 前に測定される脳内 rSO₂ 値に対して、pH (負相関)、血清 Alb 濃度 (正相関)、透析歴 (負相関) が独立因子として抽出された⁷⁾。

この理由としては以下のようなものが考えられる。第一に、腎不全患者では体内が代謝性アシドーシスに伴うアシデミアに傾くことが多いが、そのことが脳血管拡張を介した脳血流増加をもたらすことが脳内 rSO₂ 値に反映されたものと推測される。次に、正相関を示した血清 Alb 濃度は膠質浸透圧形成物質であり、有効循環血漿量に影響を与える。また Alb 値は栄養状態の指標でもあり、HD 患者で認められる低栄養状態は、脳血流および酸素代謝状態の悪化に関与している可能性が考えられる。

さらに透析期間に関しては、すでに脳血流が透析期間と正相関することはすでに報告されており¹³⁾、脳内酸素代謝動態においても同様に関与するものと推察される。特に血管という観点からは、chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) 管理が腎不全患者特有の動脈硬化である中膜石灰化を進行させる重要な因子であり、そのような動脈硬化が脳血流低下にも関係しているのかもしれない。透析歴が長期にわたれば、脳は低酸素状態に長期間さらされている可能性があることを認識する必要があると思われる。

さらに、非透析患者において、動脈硬化の主要な要因としては糖尿病 (diabetes mellitus; DM) や脂質異常があげられる。私たちは HD 患者において、DM の有無による脳内 rSO₂ への影響についても検討を行った⁷⁾。DM 群と non-DM 群 (DM 群 27 名, non-DM 群 27 名) において、前述したような背景に差を認めず、違いのあった背景因子は、血糖と HbA1c (NGSP) のみであった (DM vs non-DM 血糖 (mg/dL) : 182±15 vs 132±6, HbA1c (%) : 6.6±0.2 vs 5.1±0.1, とともに

$p < 0.01$). 糖尿病パラメーター以外に差を認めないにもかかわらず、脳内 rSO_2 値は統計学的に DM 群で有意に低い結果であった。糖尿病という疾患の存在が、血管内皮障害や自律神経障害等複数の理由で脳内低酸素代謝に影響しているものと推測されるが、さらなる検討が必要であるものと考えている。

一方で、日常臨床においては、除水の施行により特に HD 後半に HD 時低血圧症を引き起こす症例が少ない。HD 時低血圧症は体液是正を一つの柱とする HD 療法においても忌々しき問題であることのみならず、患者本人の症状としても、下肢痙攣や腹痛、耳鳴といった苦痛を伴う症状を引き起こす。この HD 時低血圧症が重篤な場合には、血圧の低下とともに脳内 rSO_2 値も低下することを報告している¹⁴⁾。重篤な血管合併症を多く抱える HD 患者において HD 時低血圧症を起こさないことが、安定した脳内酸素代謝を維持するうえで重要であると推測される。

今回の検討では、HD 症例に比し HDF 症例でわずかではあるが治療後に脳内 rSO_2 は上昇することが確認された。その詳細な機序に関しては未だに不明ではあるが、HDF 症例では有意差はないものの、ドライウエイト 1 kg あたりの除水速度が大きく、治療前後の循環血液量減少も大きいとの結果より、より厳密に体液管理を行った影響により、脳内酸素動態への好影響があった可能性が考えられた。しかしながら、本検討は未だ少人数での検討の域を出ておらず、また、HD 群および HDF 群の背景にも若干の相違を有することより結論を得るまでには至らなかったと考えている。今後、症例を重ねて、さらなる検討を加える必要があると考えている。

5 結 語

HD 症例では、その施行中において脳内 rSO_2 には有意な変化を認めなかったが、HDF 症例の脳内 rSO_2 はわずかではあるが、治療後に上昇することが明らかとなった。しかしながら、その詳細に関しては未だに不明な部分もあり、今後、さらなる検討を加える必要がある。

平成 27 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は、現在、原著論文（英文）として投稿準備中であるために、二重投稿となることを避け、本報告

書ではその概要を総説的に記載した。

文 献

- 1) 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（2014 年 12 月 31 日現在）。日本透析医学会，2015。
- 2) Metry G, Wikström B, Valind S, et al. : Effect of normalization of hematocrit on brain circulation and metabolism in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 : 854-863.
- 3) Holzer H, Marguc K, Pogglichs H, et al. : The effects of haemodialysis on cerebral blood flow. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18 : 126-132.
- 4) Ishida I, Hirakata H, Sugimori H, et al. : Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 : 1096-1104.
- 5) Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al. : Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery : a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007; 104 : 51-58.
- 6) Hoshino T, Ookawara S, Goto S, et al. : Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2014; 126 : 57-61.
- 7) Ito K, Ookawara S, Ueda Y, et al. : Factors affecting cerebral oxygenation in hemodialysis patients : cerebral oxygenation associates with pH, hemodialysis duration, serum albumin concentration, and diabetes mellitus. *PLoS One* 2015; 10 : e0117474.
- 8) Kawanishi H, Akiba T, Masakane Y, et al. : Standard on microbiological management of fluids for hemodialysis and related therapies by the Japanese Society for Dialysis Therapy 2008. *Ther Apher Dial* 2009; 13 : 161-166.
- 9) Ferrari M, Mottola L, Quaresima V : Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004; 29 : 463-487.
- 10) Tobias JD : Cerebral oxygenation monitoring : near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3 : 235-243.
- 11) Lemmers PM, Toet MC, van Bel F : Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121 : 142-147.
- 12) Yoshida I, Ando K, Ando Y, et al. : BVM study group : A new device to monitor blood volume in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14 : 560-565.
- 13) Kanai H, Hirakata H, Nakane H, et al. : Depressed cerebral oxygen metabolism in patients with chronic renal failure : a positron emission tomography study. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 : S129-133.
- 14) Miyazawa H, Ookawara S, Tabei K : Aggravation of Cerebral Oxygenation due to Intradialytic Hypotension Induced by Blood Volume Reduction During Hemodialysis : A Case Report. *Ther Apher Dial* 2015; 19 : 525-527.