

血液透析患者の内シャント狭窄予防における 遠赤外線照射治療の有用性

井尾浩章*1 中田純一郎*2 青山留未*2 井下博之*1 中野貴則*1 石坂匡則*1
福井光峰*3 富野康日己*3 鈴木祐介*2

*1 順天堂大学医学部附属練馬病院腎・高血圧内科 *2 順天堂大学医学部腎臓内科 *3 医療法人社団松和会

key words : 遠赤外線, 血液透析, 透析シャント, シャント狭窄, シャント治療

要 旨

【目的】 遠赤外線療法 (far infrared radiation therapy; FIT) のバスキュラーアクセス (VA) 二次開存率に対する有用性を検討した。

【方法】 VA 治療を1年間に2回以内施行の rare-VA 治療群 (r-VAT) と, 3回以上施行する必要があった frequent-VA 治療群 (f-VAT) に対して, 週3回の透析中に FIT を1回40分間, 1年間施行し, 治療間隔等を比較検討した。

【結果】 r-VAT では再治療なく経過し, f-VAT では VA の治療間隔は有意に延長した。r-VAT ではシャント静脈血管径が拡大し, 内膜肥厚は有意に改善した。血中酸化 LDL は有意に減少した。

【結論】 FIT は抗酸化作用による血管内皮増殖抑制作用も有することが示唆され, VA の二次開存率に対して有効と思われた。

1 目 的

血液透析 (HD) 患者の血管アクセス (内シャント: AVF) は, 維持血液透析を受けている患者に必要不可欠である。血液透析用血管アクセスの予後は, ①凝固性の亢進, ②血管内皮細胞障害, ③赤血球容積, ④いくつかの遺伝子 (ヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1)) の

多型¹⁾などに影響されると推測される。これら諸因子は薬剤または治療手段によって調節される可能性があり, 最近の AVF 研究の焦点となっている。血液透析患者のバスキュラーアクセス (VA) 機能不全の 80~85% は血栓形成を原因としており, その 80% 以上が既存の狭窄に起因している²⁾。赤外線は非可視の電磁波であり, 可視光線よりも長い波長を有する。遠赤外線 (FIR) は皮膚の血流改善作用を有するため, 外傷・糖尿病および末梢動脈疾患などに起因する皮膚の虚血性病変や壊死に使用されている。

FIR 療法 (FIT) が血管内皮機能を改善することや, 冠動脈疾患・心不全・不整脈の患者における内皮機能障害を減少させることを示唆する報告がある^{3,4)}。台湾からの先の報告では, FIR 療法が1回の HD で, これを施行しない患者と比較し, AVF 血流量を漸増させることが示された。対照群との比較において, 1年間 FIT を受けた患者群では, ①AVF 機能不全率は低く (12.5% 対 30.1%), ②AVF 血流量の漸増量は高く, ③一次開存率は優れていた (85.9% 対 67.6%)⁵⁾。

現在のところ, 遠赤外線療法の国内での臨床効果をみた研究はなく, また血管機能や動脈硬化性疾患の進展の指標である血中酸化 LDL コレステロール, ペントシジン, 血管内皮増殖因子 (VEGF) 濃度測定との検討報告もない。二次開存率への FIT の有効性につ

いて検討した報告もない。順天堂大学腎臓内科におけるHD導入患者の1年間のAVF一次開存率は64.0%であり、既報の日本透析医学会からの全国平均と相違はない。当院の外来HD患者における二次開存率への遠赤外線療法の有効性について検討する。

2 方法

研究機器は台湾製のWSTM Far-Infrared Therapy Unitを使用した。試験方法として、対象患者は、順天堂医院腎臓内科透析室に外来通院中の患者約70名中、複数回のシャント血管拡張術または再建術を施行されている18名に、専用の機器を用いて、週3回の血液透析施行中に40分間、シャント肢に皮膚から20~30 cm離して照射した。過去1年間にシャント狭窄によるpercutaneous trans-angioplasty (PTA)を施行された患者18名で、年間2回までのrare-VA治療群 (r-VAT) (13名)と、年間3回以上のfrequent-VA治療群 (f-VAT) (5名)で比較検討した (表1)。

遠赤外線療法の効果をみるために、本研究登録時・研究開始1カ月後・3カ月後・6カ月後・9カ月後・1年後に、次の検査を行った。血管超音波検査で透析施行前後にシャント血流量、血管内膜、狭窄度を測定。

表1 患者背景

	f-VAT 群	r-VAT 群
総数 (名)	5	13
性別 (男:女)	2:3	8:5
年齢 (歳)	70±12.7	69±12.8
糖尿病患者 (%)	66.7 うち1名は不明	0
抗凝固薬内服の割合 (%)	100 うち1名は不明	36

動脈硬化検査 (ankle brachial index; ABI) で動脈硬化度を測定。血液検査では、腎性貧血の指標としてHb, Ht, 血清鉄 (Fe), 総鉄結合能 (TIBC), フェリチン, 赤血球容積 (RDW)を測定し、動脈硬化性疾患の進展の指標として総ホモシステイン, 高感度C反応性蛋白 (hsCRP)濃度を測定した。酸化ストレスの指標として酸化LDLコレステロール, ペントシジンを測定し、血管内皮機能の指標として血管内皮増殖因子 (VEGF)を測定した。

統計解析はJMP[®]10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。全てのデータは平均±標準偏差で表示した。経時的変化は繰り返し分散分析で表示した。箱ひげ図の横棒は中央値, ダイヤモンドは平均と標準偏差である。

当研究の実施にあたり、順天堂大学の倫理委員会の承認 (13-085)とUMIN登録済み (UMIN000011965)であり、すべての対象患者に対して口頭と文書による説明をして署名による同意を得た。

3 結果

結果1:r-VATでは、再治療なく経過した。f-VATでは、治療間隔は62.9±27.3日から83.4±29.6日に有意に改善した (図1)。

結果2:r-VATではシャント静脈血管径が拡大し、全患者での内膜肥厚は有意に改善した (図2)。

結果3:血中VEGFに著変はなかったが、酸化LDLは有意に減少した (図3)。

結果4:全患者での上腕動脈 (BA)測定によるシャント血流量は増加傾向にあり、血管抵抗指数 (resistance index; RI, シャント狭窄の程度の指標)は減少

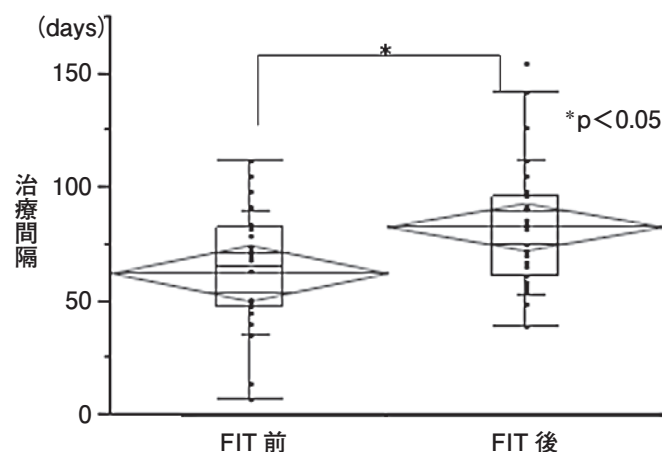


図1 FIT前後のPTA治療間隔 (f-VAT群)

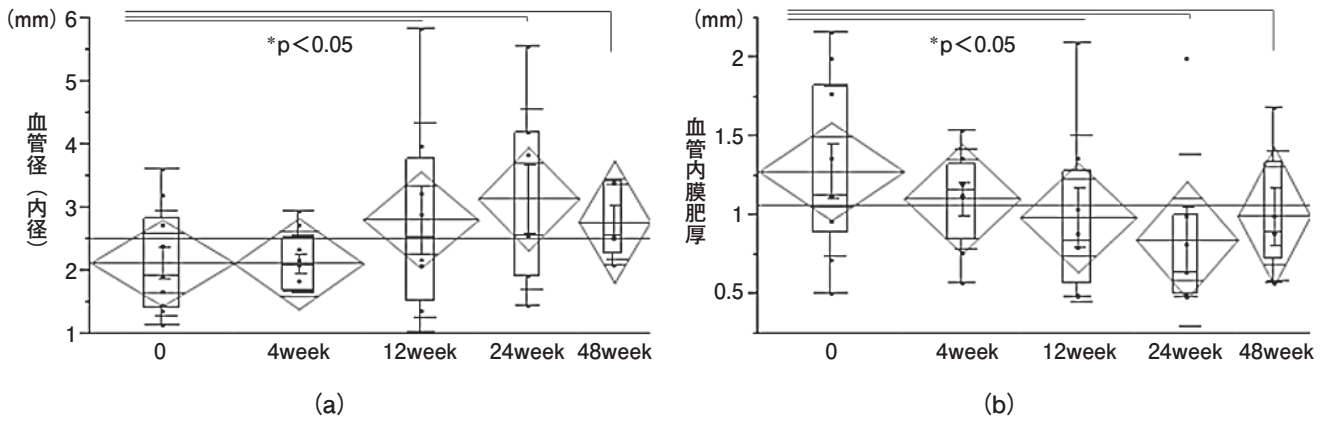


図2 FITの血管径 (a) と血管内膜肥厚 (b) (r-VAT 群)

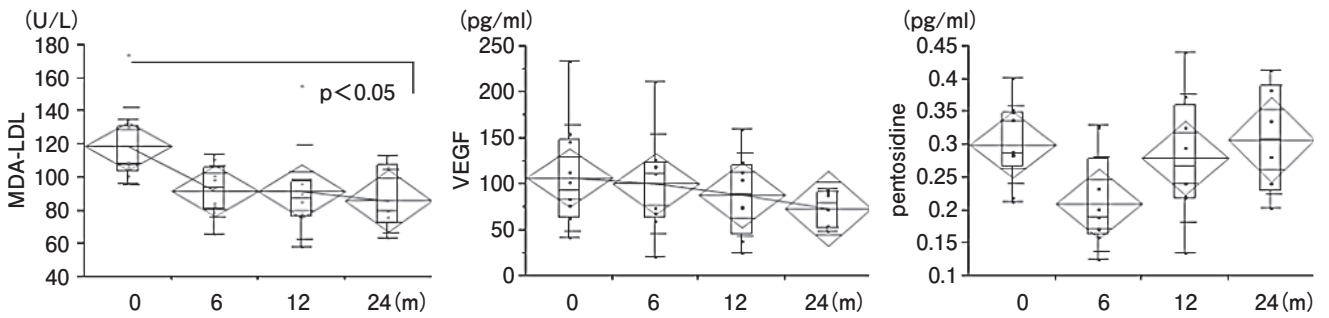


図3 FIT後の各因子の経過 (全患者)

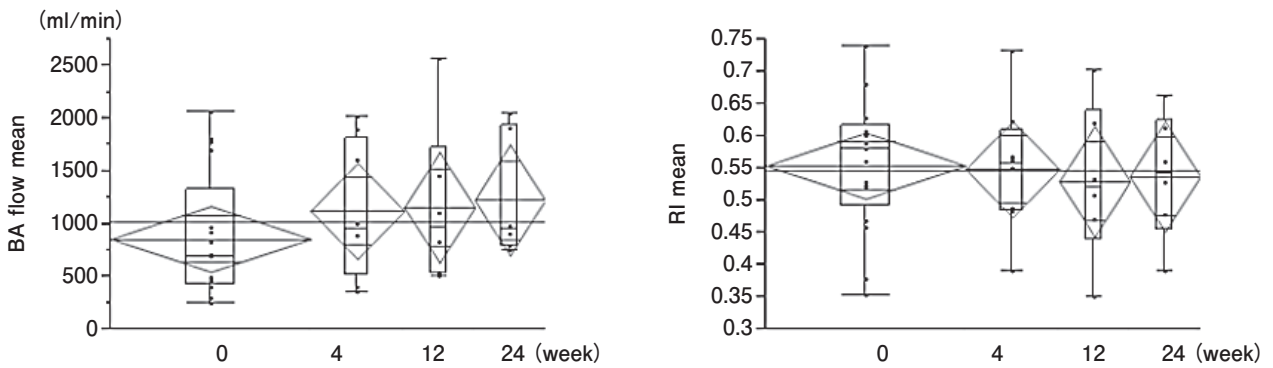


図4-1 FIT後のBA flowとRIの経過 (全患者)

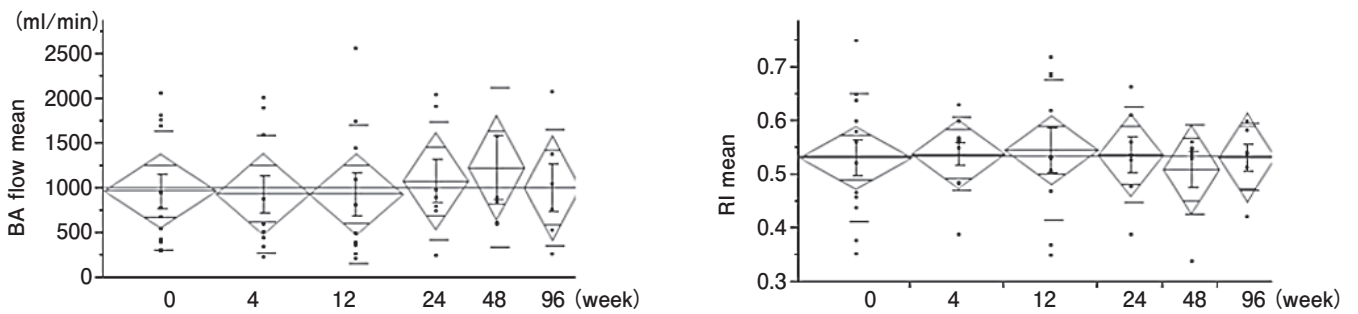


図4-2 FIT後のBA flowとRIの経過 (r-VAT 群)

傾向にあった (図4-1). r-VATではシャント血流量・RIとも著変なく経過した (図4-2).

4 考察

FITの作用機序としては、短期の温熱効果、および

長期の非温熱効果がアクセス血流量を増加させるものであり、二つの効果は相加的に作用すると報告がある⁵⁾。

FITの短期温熱効果は脈管の拡張とアクセス血流量の増加を惹起し、皮下10mmにおいて温度は4℃上昇する。皮膚から20cm離れた箇所からの30~60分照射により、皮膚温は漸増して38~39℃のプラトーに達する。非温熱効果については、動物実験および臨床研究でFITが内皮機能を改善する可能性が示唆されている。皮膚血流量の増加がLアルギニン/NO回路に関連していることを示唆する報告や、サウナ療法が有意に血管内皮機能を改善し、その結果、冠動脈疾患リスクのある患者において、上腕動脈の血流依存性血管拡張反応が4%から5.8%へ増加したことを示す報告などが散見されている。

さらに、FITの非温熱効果として、新生内膜過形成の抑制ならびに酸化ストレスの減少が考えられる。非侵襲性赤外線レーザー療法が血管平滑筋細胞の増殖を抑制することにより、ウサギのFIT後の新生内膜過形成を抑制することを見出した報告や、2週間の連日FITドライサウナ療法を45分間受けた患者では、8-epi-prostaglandin（酸化ストレスの指標）の尿中レベルが低下することを示した報告もある。FITがNF-E2-related factor-2 (Nrf2) に依存するHO-1発現を刺激し、同時にTNF- α が誘導する接着分子の発現を抑制することが報告され、HO-1の高発現がFITにおける血管内皮細胞の抗増殖効果、および抗炎症効果を説明するものであろうと考えられる⁶⁾。

血液透析用血管アクセスの開存性は、多くの機械的および医学的因子に影響される。FITはアクセス血流量を増加させ、さらに抗炎症作用により、AVFの一次開存率のみならず二次開存率も高めることが期待される。それらの既知の機序は、FIRの温熱効果とヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1) を介する血管内皮の増殖や、tumor necrosis factor (TNF) による接着分子の発現抑制による非温熱効果を介しているとの報告がある。

動脈硬化の指標（総ホモシステイン）や酸化ストレスの指標（酸化LDLコレステロール、ペントシジン）や血管内皮増殖因子（VEGF）を測定することは、シャント血管狭窄や血栓形成の原因究明とFITの効果機序の両方からの解明が期待される。FITはAVFの開

存率の向上のみならず、血管病変の合併症の抑制効果も期待されると考える。AVFの開存率の向上はシャント血流量の確保につながり、透析効率を保つことが可能となる。また頻回にシャントトラブル（VA不全）をおこす患者の精神的苦痛を和らげ、ADLの向上につながり、また医療費の削減にもつながると思われた。

5 結 論

FITは抗酸化作用による血管内皮増殖抑制作用も有することが示唆され、VAの二次開存率に対しても有効と思われた。

6 謝 辞

本臨床研究のため台湾WSTM社よりFar-Infrared Therapy Unitを無償提供受けましたことに深謝いたします。

平成25年度日本透析医学会公募研究助成により得られた成果は、原著論文として英文投稿予定のため、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総論的に記載した。

文 献

- 1) Lin CC, Chung MY, Yang WC, et al. : Length polymorphisms of heme oxygenase-1 determine the effect of far-infrared therapy on the function of arteriovenous fistula in hemodialysis patients : a novel physico-genomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 1-8.
- 2) Windus DW : Permanent vascular access : A nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 : 457-471.
- 3) Imamura M, Biro S, Kihara T : Repeated thermal therapy improves impaired vascular endothelial function in patients with coronary risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 : 1083-1088.
- 4) Yu SY, Chiu JH, Yang SD, et al. : Biological effect of far-infrared therapy on increasing skin microcirculation in rats. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22 : 78-86.
- 5) Lin CC, Chang CF, Lai MY, et al. : Far-Infrared Therapy : A Novel Treatment to Improve Access Blood Flow and Unassisted Patency of Arteriovenous Fistula in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 985-992.
- 6) Chen CF, Yang WC, Lin CC : An update of the effect of far infrared therapy on arteriovenous access in end-stage renal disease patients. *J Vasc Access* 2016; 4 : 293-298.