

10. 維持血液透析患者における透析後症状と 脳内局所酸素飽和度との関連

○今井 宗次郎 (南魚沼市民病院 臨床工学人工透析科)
服部 高志 (南魚沼市民病院 臨床工学人工透析科)
伊藤 聖学 (自治医科大学さいたま医療センター 腎臓内科)
大河原 晋 (自治医科大学さいたま医療センター 腎臓内科)
田部井 薫 (南魚沼市民病院 院長)

【研究目的】

維持血液透析 (Hemodialysis; HD) 患者は体位変化によって、めまい等の症状が透析後に起こりやすく、帰宅困難の原因となり得るが、今まで透析後症状の病態へのアプローチは十分になされていない。そこで私たちは酸素代謝に着目し、HD 後の体位変化によって脳内の局所酸素飽和度 (Regional saturation of oxygen; rSO₂) がどのように変化するか、また透析後症状と関連があるかについて検討することを目的とした。

【研究の必要性】

研究代表者の勤務する当南魚沼地域は都市部とは異なり、当院から半径 10 km 圏内に HD を受けられる医療機関が存在しない。そのため、HD 患者の通院負担は非常に大きい。また HD 患者では、HD 中の除水量や血圧低下に伴うふらつきやめまいといった透析後症状により帰宅困難となる症例も少なくない。そのため、通院 HD を継続していく中で、透析後症状をいかに少なくするかということは非常に重要な課題である。私たちはこれまで HD 患者の酸素代謝に着目し、臓器内の rSO₂ を観察することで、それらが様々な要因によって変化することを明らかにしてきた¹⁾²⁾。HD 患者における脳内 rSO₂ 値は健常人と比較し有意に低値であり、HD 患者は慢性的な脳内低酸素状態に置かれている³⁾ことが示唆された。そこで私たちは、めまいやふらつきといった透析後症状と脳内酸素代謝の関連に着目した。起立性低血圧の症状は、脳灌流障害の結果として脳内低酸素状態を引き起こす⁴⁾と考えられ、体位変化とともに起こる様々な透析後症状が脳内酸素代謝とどのような関連があるかについて検討した報告は我々が調べる限りない。そこで本研究では、HD 後の体位変化が脳内酸素代謝にどのような影響を与えるかについて検討することを目的とした。

【研究計画】

対象は当院の外来 HD 患者とした。方法は、HD 終了後、優位半球前額部に脳内 rSO₂ 測定センサー (ソマセンサー™) を貼付し、臥位および立位の状態で、血圧の変化と動脈酸素飽和度 (SpO₂)、脳内 rSO₂ の 2 分間の平均を測定した。脳内 rSO₂ の測定には、INVOS 5100c™ (Covidien Japan) を用いて行った。rSO₂ の測定は近赤外分光分析法 (Near-infrared spectroscopy; NIRS) を用いて行われており、皮膚から 3 cm 程度の組織飽和度を測定することが可能としている。脳内 rSO₂ の測定値の再現性・信頼性は、過去にも報告されている

通りであり、その方法論に問題はない^(5,6)。患者の背景因子に関しては、診療録を用いて確認した。研究参加者には、測定の開始にあたり、研究の内容について説明をし、測定の同意を得た。結果は平均土標準偏差で記載した。統計は、t検定を用い、脳内rSO₂との相関関係はピアソンの相関係数を用いて検討した。p < 0.05で有意差ありとした。

【実施内容・結果】

患者背景は以下のTable. 1に示す通りである。対象症例の血圧を含むバイタルサインと脳内rSO₂の変化はTable. 2の通りである。HD終了時の収縮期血圧は148±20 mmHgで立位施行後の収縮期血圧は134±26 mmHgと低下した(p < 0.05)。透析終了時拡張期血圧は80±12 mmHgで、立位施行後の拡張期血圧は78±19 mmHgと有意差はなかった(p = 0.31)。HD終了時の平均血圧は、102±13 mmHgで立位後の平均血圧は84±18 mmHgと低下を認めた(p < 0.05)。HD終了時の脈拍は71±14 mmHgで、立位施行後の脈拍は84±18 mmHgであった(p < 0.05)。HD終了時のSpO₂は97±2%で、立位施行後のSpO₂は96±3%であった(p < 0.05)。HD終了時のrSO₂は54±8%で、立位施行時のrSO₂は49±8%であった(p < 0.05)。体位変動後の収縮期血圧が20 mmHg以上の低下を認めた患者は全体の46%(23名)いた。また、脳内rSO₂が低下した症例は98%(49名)であった。脳内rSO₂とバイタルサインとの関連を検討したところ、収縮期血圧と有意(r=0.30, p < 0.05)に関連したが、他の項目で統計学的な有意差は認めなかった(Table. 3)。収縮期血圧の変化と脳内rSO₂の変化の関連についてFig. 1に示す。さらにFig. 1において、実際の測定の際にふらつきや立位困難等の透析後症状を訴える患者を黒丸で示した。透析後症状を訴えた患者は、糖尿病を有しており、他の症例と比較し血圧低下の程度が大きく、脳内rSO₂の低下の程度も大きい症例であった。

Table. 1. 患者背景

	n = 50
性別 (男/女)	28 / 22
年齢, 歳	65.3±12.3
BMI	22.9±4.9
透析歴, 年	8.1±8.5
透析方法 HD/HDF	39 / 11
除水量 (L)	2.8±1.0
原疾患, n (%)	
糖尿病性腎症	17 (34)
慢性糸球体腎炎	11 (22)
腎硬化症	5 (10)
多発性囊胞腎	4 (8)
その他	13 (25)
合併症, n (%)	
CVD	5 (10)
HF	8 (16)
CI/TIA	18 (9)
血液検査	
TP (g/dl)	6.5±0.6
ALB (mg/dl)	3.6±0.4
Hb (g/dl)	11.1±1.0
BUN (mg/dl)	61.3±11.7
Cr (mg/dl)	10.0±3.3
Na (mEq/L)	137±2.9
K (mEq/L)	4.8±0.6
Kt/V	1.2±0.2
内服薬, n (%)	
ARB/ACEI	28 (56)
CCB	29 (58)
β-Blocker	11 (22)
α-Blocker	2 (4)

CVD; Cardiovascular disease, HF;
Heart failure, CI/TIA; Cerebral
Infarction/Transient Ischemic
Attack.

Table. 2. 体位変化による血圧、動脈血酸素飽和度、脳内 rSO₂局所酸素飽和度の変化。

	臥位	立位	p
SBP	148±20	134±26	< 0.05
DBP	80±12	78±19	0.31
MBP	102±13	84±18	< 0.05
PULSE	71±14	84±18	< 0.05
SpO ₂	97±2	96±3	< 0.05
rSO ₂	54±8	49±8	< 0.05

SBP; Systolic blood pressure. DBP; Diastolic blood pressure. MBP; Mean blood pressure. SpO₂; Arterial oxygen saturation of pulse oximetry. rSO₂; Regional saturation of oxygen.

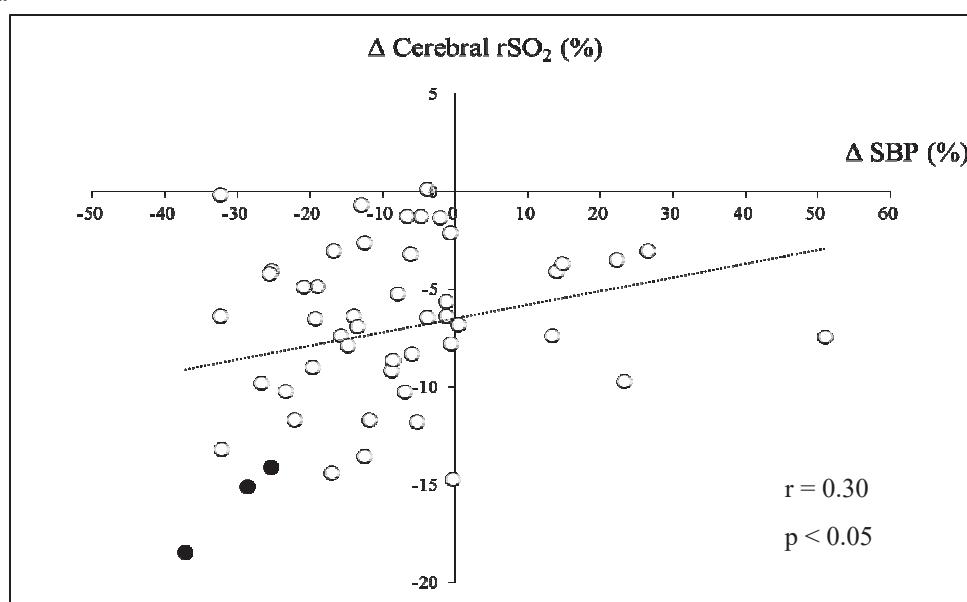


Fig. 1. Relationship between rate of change of systolic blood pressure by standing motion and rate of change of Regional saturation of oxygen in brain. Filled circles show postural control impossible and open circles show postural control stable. SBP; Systolic blood pressure. rSO₂; Regional saturation of oxygen.

Table. 3. 体位変化による血圧、動脈血酸素飽和度と脳内 rSO₂との相関関係。

	Rate (%)	r	p
SBP	-14±24	0.30	< 0.05
DBP	-2±14	0.22	0.12
MBP	-6±16	0.27	0.06
PULSE	13±15	-0.19	0.18
SpO ₂	-1±2	0.12	0.41
rSO ₂	-4±3	-	-

SBP; Systolic blood pressure. DBP; Diastolic blood pressure. MBP; Mean blood pressure. SpO₂; Arterial oxygen saturation of pulse oximetry. rSO₂; Regional saturation of oxygen.

【考察と今後の課題】

本研究では、HD 患者を対象として、HD 施行後の体位変化が脳内酸素代謝にどのような影響を与えるか検討した。HD 施行後の起立性低血圧は、めまいやふらつき症状の原因となり得ることから、時に帰宅困難の原因となる可能性がある。一般に起立性低血圧の原因は、起立後的心拍出量の減少や自律神経障害が要因として挙げられる⁷⁾。また、HD 施行後に発症する起立性低血圧は、HD 患者の死亡率を高める⁸⁾ことがわかっている。しかしながら、HD 患者における起立性低血圧発症時の脳内酸素代謝について、これまでのところ検討された報告はない。

起立性低血圧は、起立後 3 分以内に収縮期血圧が 20 mmHg 以上、拡張期血圧が 10 mmHg 以上の低下として定義される⁹⁾。本研究結果では、症例全体の 83 % の患者の収縮期血圧が低下し、全体の 46 % の患者が起立性低血圧の基準の 20 mmHg 以上の低下であった。また脳内 rSO₂ に関しては、ほとんどの患者で起立時に低下していた。さらに、収縮期血圧の低下度が大きく、脳内 rSO₂ の著明な低下を認めた患者の中に、立位困難等の透析後症状を示す患者がいた。また、体位変動に伴う収縮期血圧と脳内 rSO₂ は相関していた。これらの結果から、HD 中の除水操作により、HD 前と比べ循環血液量が少ない、いわゆる適正体重に近い状態の時、脳内 rSO₂ は低下し、脳内 rSO₂ が著しく低下する場合に透析後症状を生じると推測された。これらのメカニズムは、これまでの SPECT 等を用いた検討などから、血圧が低下し、さらに脳血流量が減少した¹⁰⁾結果として考えられている。脳血流の低下は脳内 rSO₂ の低下を引き起こすものと推測され、そのような症例の中で高度に脳内低酸素が引き起こされた症例の一部で、透析後症状を認める症例があると考えられる。

一般に脳には Autoregulation の機構が存在すると考えられ¹¹⁾、実際に HD 患者において血圧と脳内 rSO₂ の関係を検討した報告では、平均血圧が 60 mmHg から 150 mmHg 程度の範囲内では、ある程度脳内 rSO₂ は一定に保たれることと述べられている¹²⁾。また安定した HD 患者の透析中の rSO₂ の変化についても、大きな変化なく経過することも報告されている²⁾。一方で、HD 施行後の立位動作時の血圧変化は急激な変化であり、Autoregulation が破綻することが推測される。特に糖尿病患者では脳血流の低下がより起こりやすいことも報告されている¹³⁾。これらの結果から、本研究で得られた結果は、過去の検討とも矛盾がなく、妥当な結果であると考えられた。

今後はどのような透析方法が透析後症状を起こしにくいのか、昇圧薬を含む薬剤の使用により脳内低酸素の予防が可能であるのか等について、透析後症状と脳内酸素動態との関連について検討していきたいと考える。

【参考文献】

- 1) Ito K, et al. Factors affecting cerebral oxygenation in hemodialysis patients: cerebral oxygenation associates with pH, hemodialysis duration, serum albumin concentration, and diabetes mellitus. PLoS One 10.2 (2015): e0117474.
- 2) Ookawara S, et al. Differences in tissue oxygenation and changes in total hemoglobin signal strength in the brain, liver, and lower-limb muscle during hemodialysis. Journal of Artificial Organs 21.1 (2018): 86–93.

- 3) Hoshino T, et al. Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron Clinical Practice* 126.1 (2014): 57–61.
- 4) Novak V, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension. *Stroke* 29.1 (1998): 104–111.
- 5) Hyttel-Sorensen S, et al. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomedical optics express* 2.11 (2011): 3047–3057. e2.003047
- 6) Schmitz J, et al. Feasibility of long-term cerebral and peripheral regional tissue oxygen saturation measurements. *Physiological measurement* 35.7 (2014): 1349.
- 7) Freeman R, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research* 21.2 (2011): 69–72.
- 8) Shoji T, et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney international* 66.3 (2004): 1212–1220.
- 9) 井上博, 安部治彦, 尾辻豊. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）失神の診断・治療ガイドライン（2012 年改訂版）.
- 10) Odano I, et al. Evaluation of cerebral blood flow in patients with idiopathic orthostatic hypotension using Tc-99m HMPAO brain SPECT during postural testing. *Clinical nuclear medicine* 20.9 (1995): 807–809.
- 11) Strandgaard S, et al. Cerebral autoregulation. *Stroke* 15.3 (1984): 413–416.
- 12) MacEwen C, et al. Relationship between hypotension and cerebral ischemia during hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 28.8 (2017): 2511–2520.
- 13) Fujisaki K, et al. Midodrine hydrochloride and L-threo-3, 4-dihydroxy-phenylserine preserve cerebral blood flow in hemodialysis patients with orthostatic hypotension. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 11.1 (2007): 49–55.

【経費使途明細】

使 途	金 額
INVOS 専用 ソマセンサー × 20 個 (15,000 円/個)	300,000 円
合 計	
大同生命厚生事業団助成金	300,000 円