

氏 名	杉 山 倫 子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 694 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	血液透析患者における透析用内シャントが脳内および手指組織内局所酸素飽和度に及ぼす影響についての検討
論文審査委員	(委員長) 教授 岩 見 大 基 (委 員) 教授 山 田 俊 幸      教授 武 田 憲 彦

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

透析用内シャントは血液透析（Hemodialysis：HD）患者において、HD 治療のための脱血と返血を可能にするバスキュラーアクセスであり、一般的に上肢に作成される。自己血管を用いた動静脈吻合（Arteriovenous fistula：AVF）による透析用内シャントは、人工血管を用いた透析用内シャント等と比較して合併症が少なく、第一選択とされている。一方で、透析用 AVF は非生理的な無効循環を内在することから、体内循環動態の悪化や末梢組織の循環障害によるスチール症候群などを惹起する可能性がある。さらに、透析用 AVF のシャント化静脈は狭窄や閉塞を繰り返すことも多く、その治療の一つとして経皮的血管形成術（Percutaneous transluminal angioplasty：PTA）が広く行われている。PTA 治療の結果、シャント化静脈狭窄の解除により HD 治療時の十分な血流量の確保が可能となる一方で、PTA 施行後の非生理的血流量の増加が手指末梢組織や脳を含む他臓器にどのような影響を及ぼすのか、十分に解明されていない。近年、近赤外線分光法を用いた局所酸素飽和度（Regional saturation of oxygen：rSO<sub>2</sub>）の測定が日常臨床で行われている。HD 患者においても、脳内 rSO<sub>2</sub> の低値が認知機能障害と関連することが示され、その測定の有用性が示唆されている。しかしながら、AVF 枝の酸素動態に関する報告は極めて少なく、PTA 施行によるシャント血流量の変化が AVF 枝手指 rSO<sub>2</sub> や脳内 rSO<sub>2</sub> に与える影響について、また AVF 枝手指 rSO<sub>2</sub> がどのような因子によって規定されているか、詳細に検討した報告はない。

上記を踏まえ、本研究では、HD 患者において、透析用 AVF のシャント化静脈狭窄に対する PTA が、AVF 枝手指 rSO<sub>2</sub> および脳内 rSO<sub>2</sub> 値に与える影響について検討し、さらに PTA によるシャント化静脈狭窄解除後の、AVF 枝手指 rSO<sub>2</sub> に関与している臨床学的因子について検討することを目的とした。

### 2 研究方法

本研究では、透析用 AVF の PTA が必要な 20 歳以上の HD 患者で、かつ橈骨動脈に吻合されている AVF を有する患者 85 名（男性 59 名、女性 26 名、平均年齢 71.4±12.2 歳、平均 HD 歴 86.8±64.7 ヶ月）を対象とした。また、健常者 26 名（男性 8 名、女性 18 名、平均年齢 47.8±10.4 歳）を対照症例とした。

PTA 施行前後において、血圧、脈拍数、経皮的酸素飽和度、AVF 側の上腕動脈および同側の総頸動脈の血流量を仰臥位で測定した。血流量の測定には、超音波診断装置を用いた。同時に、無侵襲混合血酸素飽和度監視システム INVOS 5100c™を使用し、脳内および手指組織内  $rSO_2$  を PTA 施行前後で測定した。 $rSO_2$  測定センサーは患者の前額部（脳内  $rSO_2$ ）と AVF 肢母指球筋部（AVF 肢手指  $rSO_2$ ）に貼付した。健常対照者における血流量測定、手指  $rSO_2$  測定は左上肢で実施した。対象者の臨床的背景および血液検査結果は、診療録から収集した。

### 3 研究成果

PTA 施行前後の比較では、PTA 施行前と比較して PTA 施行後には AVF 肢上腕動脈血流量は有意に上昇し（PTA 前  $387.1 \pm 248.6$  ml/分 vs. PTA 後  $660.4 \pm 305.4$  ml/分、 $p < 0.001$ ）、AVF 肢上腕動脈血管抵抗は有意に低下した（PTA 前  $0.66 \pm 0.13$  vs. PTA 後  $0.54 \pm 0.09$ 、 $p < 0.001$ ）。さらに同側の総頸動脈血流量は PTA 施行後に有意に減少した（PTA 前  $326.9 \pm 96.5$  ml/分 vs. PTA 後  $310.3 \pm 89.8$  ml/分、 $p = 0.008$ ）。AVF 肢手指  $rSO_2$  値は PTA 施行前と比較して PTA 施行後に有意な低下を認めたが（PTA 前  $57.4 \pm 12.7\%$  vs. PTA 後  $53.5 \pm 12.0\%$ 、 $p < 0.001$ ）、脳内  $rSO_2$  値は PTA 施行前後で有意な変化を認めなかった（PTA 前  $55.3 \pm 7.4\%$  vs. PTA 後  $55.0 \pm 7.4\%$ 、ns）。

PTA 治療後の狭窄のない状態の AVF 肢手指  $rSO_2$  の関連因子として、ボディマス指数、ヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度、尿素窒素、血清クレアチニン値が AVF 肢手指  $rSO_2$  と有意な正の相関を示した一方で、年齢、抗血小板薬内服の有無と負の相関を認めた。多変量線形回帰分析を行った結果、血清クレアチニン値（標準化係数：0.296）とヘモグロビン濃度（標準化係数：0.249）が AVF 肢手指  $rSO_2$  に関連する因子として抽出された。

### 4 考察

HD 患者を対象とした本研究において、透析用 AVF のシャント化静脈狭窄に対する PTA により AVF 肢手指  $rSO_2$  が低下する一方で、脳内  $rSO_2$  値は維持されることが明らかになった。さらに、シャント化静脈狭窄が解除した PTA 施行後の透析用 AVF 肢手指の酸素化の維持には、血清クレアチニン値、ヘモグロビン濃度が関連することが明らかになった。

近年の HD 患者における臓器組織内  $rSO_2$  を測定した研究では、臓器の低酸素状態が各臓器の機能予後に影響を与える可能性が報告されている。AVF 肢手指  $rSO_2$  に関連して、本研究における AVF 肢手指  $rSO_2$  が PTA 施行前と比較して PTA 施行後に低下していた点は、既報と同様の結果であった。この機序として、PTA 施行によるシャント化静脈狭窄の解除に伴い、動脈側から動静脈吻合部を介してシャント化静脈へ流入する血流量が増加し、動静脈吻合部より末梢組織である手指への動脈血流量が PTA 施行前と比較して減少した結果である可能性が示唆された。本研究の結果から、透析用 AVF を有する HD 患者において、末梢組織の循環障害であるスチール症候群や無症候性であっても手指組織低酸素状態に対する留意が必要であると考えられる。さらに、透析用 AVF 血流量の変化と脳内  $rSO_2$  の関係では、シャント血流の一時的な遮断による全身の血流量分布の変化が脳内  $rSO_2$  値を上昇させることが報告されているが、本研究では PTA の施行により上腕動脈血流量の増加を認めたものの、脳内  $rSO_2$  値に変化を認めなかった。このように既報との相違について、既報における対象症例の AVF 血流量が約 1400 ml/分であったのに対し、本研

究における対象症例の PTA 施行後における AVF 血流量が約 660 ml/分と小さかったこと、さらに一時的なシャント血流の完全な遮断と比較して、PTA 治療での血流量の変化は約 270 ml/分と小さかったことが原因として推測された。本研究の結果から、AVF 血流量の変化が相対的に小さい場合、脳組織への血流変化も相対的に少なく、脳内 rSO<sub>2</sub> 値が保持されることによる脳内低酸素の回避、脳内酸素動態の維持に繋がることが推察された。

さらに、PTA 施行後の狭窄の解除された AVF 肢における手指 rSO<sub>2</sub> に関連する因子として、ヘモグロビン濃度と血清クレアチニン値が抽出された。酸素のトランスポーターであるヘモグロビンは HD 患者における脳内を含む他臓器内 rSO<sub>2</sub> と正の相関を示すことが報告されており、本研究の結果も先行研究と矛盾のない結果であった。さらに、血清クレアチニン値は HD 患者のような高度腎機能障害症例では筋肉量を反映するとされ、AVF 肢手指 rSO<sub>2</sub> と血清クレアチニン値の正の関連は筋肉量を反映したものと推察された。

## 5 結論

透析用 AVF のシャント化静脈狭窄に対する PTA 施行は脳内酸素動態には影響を与えないものの、AVF 肢手指の酸素動態の悪化につながる事が明らかとなった。さらに、PTA 施行後のシャント化静脈狭窄解除後での AVF 肢手指酸素動態はヘモグロビン濃度および血清クレアチニン値と正の関連を有することが明らかとなった。したがって、シャント化静脈狭窄に対する PTA 治療では治療後の AVF 肢手指の低酸素状態の誘発に注意すること、AVF 肢手指酸素動態を保つために適切なヘモグロビン濃度および筋肉量の維持が重要であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は血液透析患者において透析用の動静脈内シャント（AVF）の流出静脈狭窄に対する経皮的血管形成術（PTA）後の、脳内酸素動態およびシャントの末梢組織の酸素動態を明らかにすることを目的とした臨床研究である。

本研究を通して、PTA 後の変化として、脳内酸素動態は不変であるのに対し、AVF 肢手指酸素動態の悪化をきたすことが明らかになった。また PTA 施行後のシャント化静脈狭窄のない状態の AVF 肢手指酸素動態はヘモグロビン濃度および血清クレアチニン値と正の相関があることが明らかになった。

したがって本研究結果から、シャント化静脈狭窄に対する PTA では、AVF 肢手指酸素化低下に注意を要すること、シャント化静脈狭窄解除後の AVF 肢手指酸素動態を保つためにはヘモグロビン濃度の管理や筋肉量の維持が重要であると考えられた。以上より、血液透析患者におけるシャント PTA 施行時における注意点を明らかにしたという点で意義もあるものとする。

さらに、本研究はすでに Scientific Report において採択済みであり、すでに英文雑誌査読者より高い評価を得ている証左にもなっている。したがって、大学院の学位授与するための要件を満たしていると判断し、合格の判定をする次第である。

## 最終試験の結果の要旨

最終試験の状況について以下のごとく評価する。

申請者は、本研究について、理路整然とした流れで設定時間どおりにプレゼンテーションを行い、審査者からの質疑応答についても慎重かつ丁寧に的確な応答をしていた。

なお、申請者の学位審査においては審査者からは以下の問題点が提起された。

本研究では左撓骨動脈に作成された内シャント（AVF）に限定した解析となっているが、内頸動脈の血流に影響する度合いとして左右で解剖学的に血行動態が異なるため、右上肢の AVF では異なる結果となった可能性はどうか。考察に本研究の限界としてコメントを追加することが望ましい。

rSO<sub>2</sub> は既報および本研究どちらにおいても個人差が大きい。この検査値は臨床の虚血状態およびそれによる各臓器障害に関連するパラメータとして、測定値による異常値や、変化率など、基準となるものを提示することが重要と考えられる。

最後の多変量解析は、それまで PTA 前後の rSO<sub>2</sub> の変化量が解析対象であったのに対して患者個々の rSO<sub>2</sub> 値についての解析であり唐突感がある。言い換えると解析対象が変わってしまっている。rSO<sub>2</sub> 変化量の大小に関連する多変量解析を行うのが理想的と思われるので、そのような解析を追加するのが望ましい。

いずれの指摘に対しても、申請者は的確に回答し、のちの論文の改訂に反映させたと考えている。

したがって、本学位審査担当委員は申請者が学位を取得するに十分な資質を持っていると判断し、合格の判定をする次第である。