

表題：血液透析患者における近赤外分光法による肝臓内局所酸素飽和度と臨床的因子との関連

論文の区分：論文博士

著者名：植田 裕一郎

所属：自治医科大学総合医学第1講座（腎臓内科）

担当指導教員氏名：森下 義幸

（自治医科大学大学院医学研究科 地域医療学系 専攻 内科系総合医学 教授）

令和5年8月15日申請の学位論文

目次

1. 緒言	page3
2. 対象と方法	
(1) 対象患者	page4
(2) 倫理承認	page5
(3) 患者の特性と臨床検査手法	page5
(4) 肝臓内局所酸素飽和度の測定	page6
(5) 膠質浸透圧の計算	page6
(6) 統計解析	page6
3. 結果	
(1) 患者背景と単回帰分析	page7
(2) 多変量解析	page10
4. 考察	page12
5. 結論	page15
6. 引用文献	page16

1. 諸言

体液管理は血液透析(HD)の主要な治療目的の一つであり、各患者の目標体重を達成するためには限外濾過の施行が不可欠である。限外濾過を伴う HD では循環血液量の減少と心拍出量および血圧の低下を補うために、間質から血管内への体液の移動に加えて、肝臓を含む腹腔内血液プーリングから大循環への血液の移行 (DeJager-Krogh 現象) が重要な役割を果たすとされている。これまでの研究においても、HD 中の限外濾過による大循環内有効循環血液量の減少を介した腹腔内赤血球量の減少や肝臓を含む腹腔内循環血流量の低下が報告されており^{1),2)}、近年、HD 患者の肝臓を含む腹腔内循環動態に注目が集まっている^{3),4)}。しかしながら、HD 療法における日常臨床においてそれらの循環動態の状態を評価することは容易ではなく、HD 患者における肝臓を含む腹腔内循環動態には不明な部分が多く残されている。

近赤外分光法は、組織内酸素需給バランスを反映する局所酸素飽和度 (regional oxygen saturation、以下 rSO₂) の算出に有用である^{5),6)}。肝臓内循環動態は肝動脈と門脈からのそれぞれの血液供給で構成されており⁷⁾、肝臓内 rSO₂ を観察することで、肝臓内循環への酸素需給バランスの変化を捉えることが可能となる⁸⁾。肝臓内 rSO₂ の日常臨床への応用として小児科領域では、肝臓内 rSO₂ は腹腔内の酸素化および血液灌流を反映する指標であること⁸⁾、心拍出量および全身血圧と有意な正の相関を示し、非侵襲的モニタリングとして循環動態を含む貴重な生体情報となり得ること、さらには心拍出量低下を認める症例では、肝臓内局所の酸素化と血流再分配に関する新たな知見が明らかとなることにより、早期の治療介入による患者の予後改善に寄与する可能性についても言及されている⁹⁾。一方、HD 療法の日常臨床では肝臓内 rSO₂ に関する報告は非常に限られている。現在までに、肝臓内 rSO₂ は循環動態の安定した HD 中では、限外濾過による循環血液量減少を伴う HD においてさえも維持されること¹⁰⁾、HD 中の輸血によるヘモグロビン(Hemoglobin、以下 Hb)値の上昇と伴に有意に増加すること¹¹⁾、透析低血圧発症時には著明な低下を示し、その低下は血圧低下に先行する可能性に関する報告もなされている^{12,13)}。しかしながら、小児科領域の報告とは違い、HD 患者を対象とした肝臓内 rSO₂ と腹腔内循環動態の関連についての検討は行われておらず、さらに HD 患者における HD 前の、いわゆる静的状態での肝臓内 rSO₂ に影響を与える臨床的因子に関する検討も未

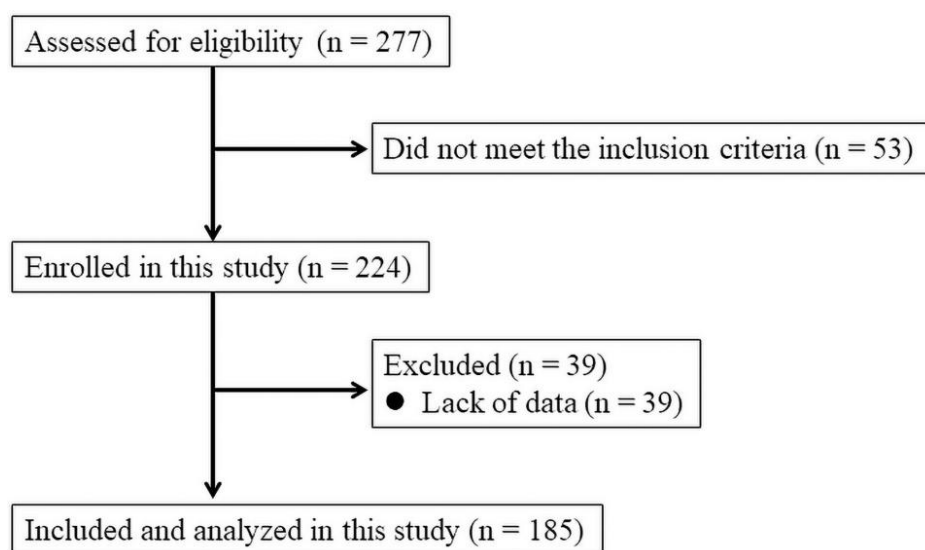
だになされていない。本研究では、HD 患者の肝臓内 rSO₂ の臨床的な意味とその成因を理解するために、HD 前のいわゆる静的な状態における肝臓内 rSO₂ 測定とそれに関連する臨床的因子を明らかにすることを目的とした。本研究を通じて、HD 患者の肝臓内を含む腹腔内循環および酸素需給バランスの維持もしくは改善の指針の一端が明らかになる可能性が考えられる。

2. 対象と方法

(1)対象患者

本研究は自治医科大学附属さいたま医療センターおよび南魚沼市民病院の二施設で実施され、以下の基準を満たす患者を登録した。(i)20 歳以上、(ii)HD を受けている末期腎不全、(iii)HD を開始して 1 か月以上、経過している、(iv)超音波検査で測定した右肋間領域体表面から肝臓表面までの距離が 20 mm 以下、(v)肝臓内 rSO₂ は INVOS 5100c 酸素飽和度モニターを使用して測定されていること。除外基準は、うっ血性心不全や重度の脳血管疾患、認知障害などの神経障害などの重篤な合併症を持つ患者とした。患者の登録と分析のフローチャートを図 1 に示す。2013 年 8 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日の間に、スクリーニングされた 277 人の患者のうち、選択基準を満たした 224 人を本研究に登録した。その後、さらに 39 人をデータ欠損のために登録から除外した。最終的に 185 人の患者(自治医科大学附属さいたま医療センター161 人、南魚沼市立病院 24 人) を本研究で解析した。さらに、対照群として 15 人の健常人(男性 9 人、女性 6 人、平均年齢 38.2 ± 17.8 歳)において肝臓内 rSO₂ を観察した。

図 1. フローダイアグラム



(2)倫理承認

全ての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得た。この研究は、自治医科大学附属さいたま医療センター(承認番号 RIN 15-104 および RINS19-HEN007)および南魚沼市立病院(承認番号 H29-11)の倫理審査委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言(2004 年に東京で改訂)の条項に準拠している。

(3)患者の特性と臨床検査手法

患者の背景と臨床データ、腎不全の原因疾患、併存する心血管疾患または脳血管疾患に関するデータは診療録から収集した。血圧と脈拍数は HD 前仰臥位にて測定された。血液検体は HD 前に内シャント、人工血管、HD 用カテーテルの HD 用アクセスから採取し、血算および生化学的パラメーターを室温にて測定した。各患者における O₂ saturation として、内シャントおよび人工血管を有する HD 患者ではシャント血酸素飽和度を、HD 用カテーテルを使用した HD 患者ではパルスオキシメーターを用いた経皮的動脈血酸素飽和度を測定した。さらに Hb は Sodium Laurly Sulfate を用いた Hb 濃度測定を使用し、血清クレアチニン値は酵素法を、総ビリルビンは化学酸化法を、alanine transaminase (以下 ALT)、aspartate aminotransferase (以下 AST) は JSCC 標準化対応法を、lactate dehydrogenase (以下 LDH) は IFCC 標準化対応法を、C 反応性

タンパク質(C-reactive protein、以下 CRP)値はラテックス凝集比濁法を、血清アルブミン値は BCP 改良法を用いて、それぞれの測定を行った。

(4)肝臓内局所酸素飽和度の測定

肝臓内酸素需給バランスの指標である肝臓内 rSO₂ は、INVOS 5100c 酸素飽和度モニター(Covidien Japan、Tokyo、Japan)を使用して測定した¹¹⁾。本装置は、二つの波長(735 および 810 nm)の近赤外光を送信する発光ダイオードと、酸化および還元 Hb を測定する光検出器として機能する 2 つのシリコンフォトダイオードを使用している。酸化 Hb と総 Hb (酸化 Hb + 還元 Hb) の信号強度の比率を算出し、パーセンテージとして rSO₂ を表している^{5),6)}。さらに、発光器から二つの検出器に至る光路は共通部分を共有しており、30 mm 検出器は表層組織を評価し、40 mm 検出器は深部組織を評価している。二つの検出器によって収集された信号を分析することにより、体表から 20 - 30 mm の距離の深部組織の肝臓内 rSO₂ を測定することが可能となる^{14),15)}。

体位の変化が rSO₂ に及ぼす影響を避けるために、患者は HD 前に最低 10 分間の安静臥床を行った。rSO₂ 測定センサーを各患者の肝臓直上の右肋間領域に貼付し、その測定を行った。HD 前に超音波検査を使用して、肝臓直上の右肋間領域を確認した。HD 前 5 分間の rSO₂ を測定し、その平均 rSO₂ を各患者の肝臓内 rSO₂ として算出した。

(5)膠質浸透圧の計算

血管内膠質浸透圧(Colloid osmotic pressure、以下 COP)は全身組織の微小循環を維持するために重要である。肝臓内 rSO₂ に対する COP の影響を確認するために、HD 前 COP 値を以下の式を用いて計算した¹⁶⁾。

$$\text{COP 値(mmHg)} = -7.91 + 5.64 \times \text{血清アルブミン(g/dL)} + 3.00 \times [\text{総蛋白(g/dL)} - \text{血清アルブミン(g/dL)}]$$

(6)統計解析

データは平均値±標準偏差、または中央値と四分位範囲で表した。HD 患者および健常人の肝臓内 rSO₂ の正規性は Shapiro-Wilk 検定を使用して評価し、両群ともに正規分布をとっていることを確認した。HD 患者と健常人との肝臓内

rSO₂の比較は対応のない t 検定を用いて評価した。HD 前肝臓内 rSO₂と臨床的因子の関連については線形単回帰分析により解析し、線形単回帰分析において肝臓内 rSO₂と有意な相関を示す項目を使用して、ステップワイズ法を用いた多変量解析を行った。HD 期間と CRP 値は非正規分布であったため、回帰分析では自然対数(Ln)を使用して変換し、解析に使用した。すべての解析は、IBM SPSS Statistics for Windows バージョン 26.0 を使用して行った。p < 0.05 を以って統計学的に有意とした。

3. 結果

(1)患者背景と単回帰分析

患者背景と、肝臓内 rSO₂と臨床的因子との単回帰分析結果を表 1 に示す。肝臓内 rSO₂は、健常人に比し HD 患者で有意に低値を示した(56.4 ± 14.9% vs. 76.2 ± 9.6%、p < 0.001; 図 2)。さらに、HD 前肝臓内 rSO₂と臨床的因子との単回帰分析の結果、body mass index、平均血圧、透析間体重増加、Hb 値、血清クレアチニン値、血清アルブミン値、COP 値、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAS)阻害薬の服薬、カルシウム拮抗薬(Ca 拮抗薬)の服薬と、それぞれ有意な正の相関を認め、年齢、心血管疾患の既往、AST 値、CRP 値と有意な負の相関を認めた (表 1)。さらに、肝臓内 rSO₂と BMI、平均血圧、Hb 値、血清アルブミン値および COP 値との相関について図 3 に示す。

表 1. 患者背景と HD 前肝臓 rSO₂ 値と臨床的因子との単回帰分析

		単回帰分析 vs 肝臓内 rSO ₂	
患者背景		r	p
患者数	185		
肝臓内 rSO ₂ (%)	56.4 ± 14.9		
男/女 (n)	132/53	-0.137	0.064
年齢 (歳)	68.3 ± 10.9	-0.209	0.004*
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 3.4	0.470	<0.001*
平均血圧 (mmHg)	97.6 ± 15.9	0.391	<0.001*
心拍数 (拍/分)	73.8 ± 15.4	0.019	0.792
O ₂ saturation (%)	95.1 ± 3.3	-0.077	0.298
腎不全の原疾患			
糖尿病 (n,%)	76 (41)	0.071	0.334
慢性糸球体腎炎 (n,%)	43 (23)	0.033	0.654
その他 (n,%)	66 (36)		
併存疾患			
心血管疾患 (n,%)	65 (35)	-0.249	0.001*
脳血管疾患 (n,%)	35 (19)	-0.048	0.513
透析関連パラメーター			
透析期間 (年, 中央値, 四分位範囲)	0.7 (0.1 - 6.0)	-0.103	0.164
透析時間 (時間)	3.7 ± 0.6	-0.018	0.812
透析間体重増加 (kg)	1.7 ± 1.0	0.178	0.016*
検査所見			
Hb (g/dL)	9.9 ± 1.6	0.470	<0.001*
尿素窒素 (mg/dL)	55.8 ± 18.1	0.137	0.064
クレアチニン (mg/dL)	8.4 ± 2.4	0.369	<0.001*
総ビリルビン (mg/dL)	0.4 ± 0.4	0.004	0.958
AST (IU/L)	17 ± 12	-0.185	0.012*
ALT (IU/L)	13 ± 10	0.006	0.936
LDH (IU/L)	222 ± 94	-0.076	0.302
CRP (mg/dL, 中央値, 四分位範囲)	0.3 (0.1 - 1.2)	-0.285	<0.001*

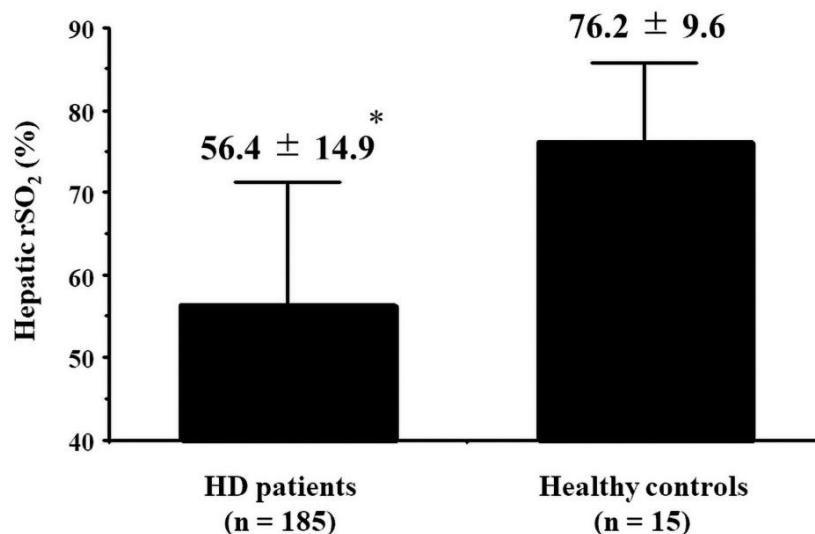
アルブミン (mg/dL)	3.2±0.5	0.371	<0.001*
COP (mmHg)	18.7±2.9	0.330	<0.001*
治療薬			
RAS 阻害薬 (n, %)	93 (50)	0.201	0.006*
Ca 拮抗薬 (n, %)	114 (62)	0.213	0.004*

数値は特に記載がない限り数(%)または平均値±標準偏差で記載

* 統計学的有意

略語 ALT, alanine transaminase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; COP, colloid osmotic pressure; CRP, C-reactive protein; HD, hemodialysis; LDH, lactate dehydrogenase; Ln, natural logarithm; O₂, oxygen; RAS, renin-angiotensin-aldosterone system; rSO₂, regional oxygen saturation.

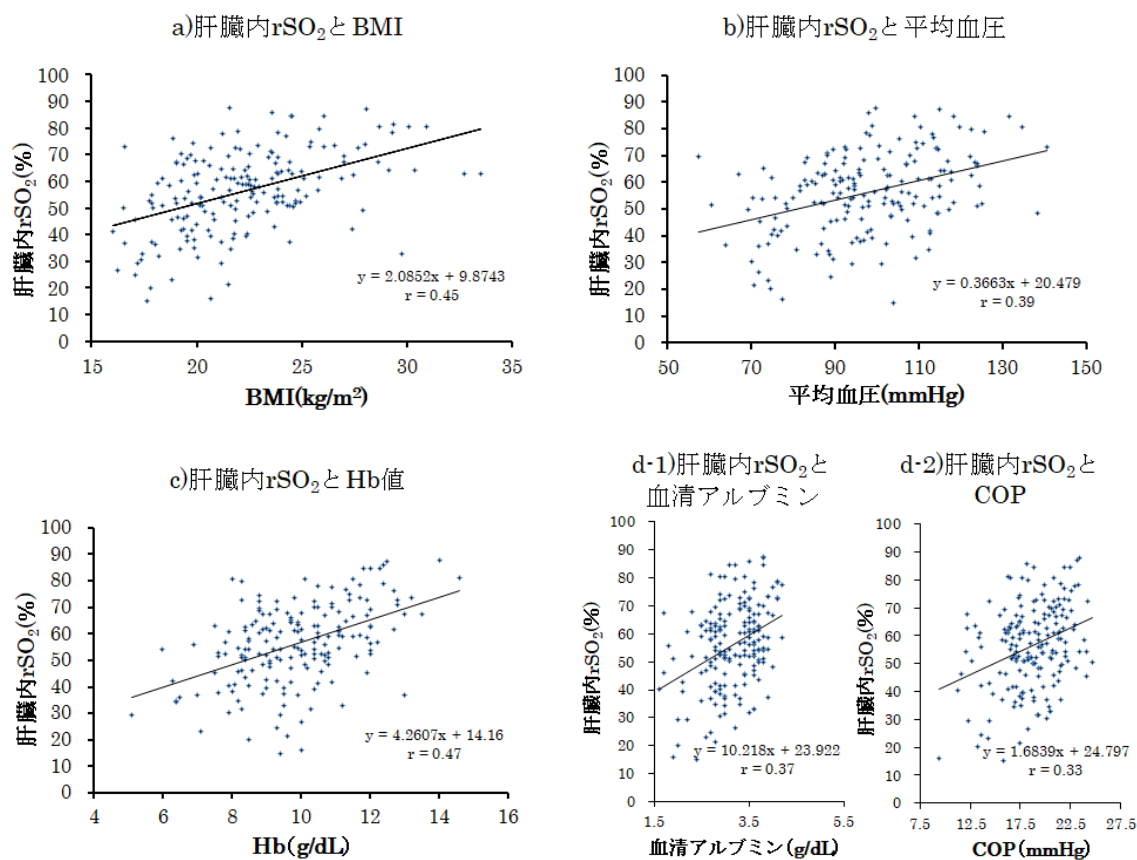
図 2. HD 患者と健常人の肝臓内 rSO₂ の比較



略語 HD, hemodialysis; rSO₂, regional saturation of oxygen.

*p < 0.001 vs. healthy controls.

図 3. 肝臓内 rSO₂ と各臨床的因子との単回帰分析結果



略語 BMI, body mass index; COP, colloid osmotic pressure; Hb, hemoglobin; rSO₂, regional oxygen saturation.

(2)多変量解析

単回帰分析で HD 前肝臓内 rSO₂ と有意な相関を認めた臨床的因子を用いて、ステップワイズ法を使用した多変量解析の結果を表 2 および表 3 に示す。モデル 1 として、年齢、BMI、平均血圧、心血管疾患の既往、Hb 値、血清クレアチニン値、血清アルブミン値、AST 値、Ln-CRP 値、RAS 阻害薬と Ca 拮抗薬の服薬を因子とした解析では、BMI (標準化係数: 0.294)、平均血圧 (標準化係数: 0.154)、Hb 値 (標準化係数: 0.294)、血清アルブミン値 (標準化係数: 0.150) が HD 前肝臓内 rSO₂ の有意な正の関連を示す因子であること、さらに心血管疾患の既往 (標準化係数: -0.157) が有意な負の関連を示す因子であることが明らか

となった(表 2)。モデル 2 では血清アルブミン値との共線性を避けるために、血清アルブミン値の代わりに COP 値を使用し、同様の解析を行った。その結果、BMI (標準化係数 : 0.377)、平均血圧 (標準化係数: 0.161)、Hb 値 (標準化係数 : 0.301)、COP 値 (標準化係数 : 0.134) が HD 前肝臓内 rSO₂ と有意な正の関連を示す因子であること、心血管疾患の既往 (標準化係数 : -0.166) が有意な負の関連を示す因子であることが明らかとなった(表 3)。自由度調整済み R² 値はモデル 1 およびモデル 2 それぞれで、0.455、0.452 と両モデルはほぼ同程度の適合度を示し、さらに中等度の適合度を有すると考えられた。また、それぞれの臨床的因子間の多重共線性の有無を明らかにするために Variance of Inflation Factor (VIF) を確認した (表 2 および表 3)。全ての VIF は 3.0 未満であり、多重共線性は存在しないと考えられた。

表 2. 血清アルブミン値を含めた多変量解析(モデル 1) : HD 患者の HD 前肝臓内 rSO₂ と相関を示す臨床的因子の検討

変数	係数	95%信頼区間	標準化係数	p 値	VIF
BMI	1.667	1.175-3.770	0.294	<0.001	1.062
平均血圧	0.145	0.035-0.255	0.154	0.010	1.195
心血管疾患の既往	-4.906	-8.317 - -1.494	-0.157	0.005	1.039
Hb	2.668	1.556-3.770	0.294	<0.001	1.282
血清アルブミン	4.114	0.017-0.760	0.150	0.017	1.289

略語 BMI, body mass index; Hb, hemoglobin; HD, hemodialysis; rSO₂, regional oxygen saturation; VIF, variance of inflation factor.

表 3. 膠質浸透圧(COP)値を含めた多変量解析(モデル 2) : HD 患者の HD 前肝臓内 rSO₂ と相関を示す臨床的因子の検討

変数	係数	95%信頼区間	標準化係数	p 値	VIF
BMI	1.671	1.179-2.164	0.377	<0.001	1.062
平均血圧	0.151	0.041-0.261	0.161	0.007	1.181
心血管疾患の既往	-5.183	-8.615 - -1.751	-0.166	0.003	1.046
Hb	2.726	1.625-3.826	0.301	<0.001	1.272
COP	0.686	0.029-0.072	0.134	0.029	1.248

略語 BMI, body mass index; COP, colloid osmotic pressure; Hb, hemoglobin, HD, hemodialysis; rSO₂, regional oxygen saturation; VIF, variance of inflation factor.

4. 考察

本研究では HD 患者は健常人と比較して、HD 前肝臓内 rSO₂ は有意に低値を示すことが明らかとなった。HD 患者の脳内 rSO₂ は健常人に比し、有意に低値であることが報告されており¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、その原因として腎性貧血の存在や低アルブミン血症など腎不全に合併する病態の関与が考えられている^{18),19)}。本研究における健常人は 15 例と非常に症例数も少なく、年齢および性別の割合もマッチしていない対照群であること、さらに年齢、性別以外の臨床的背景は明らかではない。したがって、HD 患者と健常人の肝臓内 rSO₂ の差異について断定的な言及は避けなければならないが、2 群間に肝臓内 rSO₂ の差異が存在する可能性が示唆され、今後、さらなる詳細な検討を行い、結論を得る必要があると考えられた。さらに、HD 前肝臓内 rSO₂ と正の関連を示す臨床的因子として BMI、Hb 値、平均血圧、血清アルブミン値および COP 値が、負の関連を示す臨床的因子として心血管疾患の既往が抽出された。したがって、HD 患者ではこれらの臨床的因子の調整が腹腔内循環動態および酸素需給バランスの改善につながる可能性が考えられた。

本研究では、BMI が肝臓内 rSO₂ と最も強い正の関連を示した。HD 患者では一般集団とは異なり、BMI が高いほど生存率が高いことが報告されており、こ

の現象は“Reverse epidemiology”として知られ^{20),21)}、さらに血清レプチンが“Reverse epidemiology”と関連していると報告されている²²⁾⁻²⁴⁾。血清レプチンは血管内皮機能不全を促進する炎症誘発効果、アテローム生成促進効果、および血栓形成促進効果、などにより、心血管疾患の潜在的な危険因子として知られている²⁵⁾。しかしながら HD 患者では、血清レプチン値は BMI、心機能と正の関連を示し^{24), 26)}、血清 CRP 値および Malnutrition-Inflammation Score と負の関連を示す^{23), 27)}ことが報告されている。これらの研究から HD 患者においては、BMI の増加を介した血清レプチン値の上昇が心機能および肝臓内を含む腹腔内循環動態の改善に寄与する可能性が考えられる。しかしながら本研究では血清レプチン値は測定しておらず、肝臓内酸素需給バランスと BMI との関連性への血清レプチンの影響については直接的に言及することはできず、今後の検討課題と考えている。

Hb は肝臓を含む全身の組織に酸素を供給する重要な役割を果たし、全身組織の酸素化は Hb 値と関連している。重度貧血の HD 患者の肝臓内 rSO₂ は低値を示すこと、輸血による Hb 値増加とともに著明な改善を認めること、さらに肝臓内 rSO₂ 変化は輸血による Hb 値の上昇と有意な正の関連を示すことが報告されている¹¹⁾。本研究では、肝臓内 rSO₂ と BMI との関連と同様に、Hb 値は肝臓内 rSO₂ 値と有意な正の関連を示した。HD 患者における目標 Hb 値は各種ガイドラインで設定されており²⁸⁾⁻³⁰⁾、適切な Hb 管理は HD 患者の肝臓内循環および酸素需給バランスの維持および改善に寄与すると考えられる。門脈血流量の減少を補うために肝動脈血流量が増加する hepatic artery buffer response (以下 HABR) は肝臓内循環動態を維持するのに重要な役割を果たしている^{31,32)}。しかしながら、HABR の肝臓内循環動態の保護効果を超越するような状況、例えば心タンポナーデによる心拍出量および平均血圧の持続的低下では肝動脈血流量減少を惹起し、肝臓内酸素需給バランスの悪化につながることを報告されている³³⁾。本研究では、平均血圧は HD 前肝臓内 rSO₂ と有意な正の関連を示し、心血管疾患の既往は有意な負の関連を示した。平均血圧は腹腔内循環動態に直接的な影響を与える可能性が考えられ、さらに心血管疾患の既往歴を有する HD 患者での心機能の評価は今回の検討では行われておらず直接的な言及はできないが、心血管疾患の既往による心拍出量減少が従来までの報告^{9,33)}と同様に肝臓内酸素需給バランスの悪化につながった可能性も考えられた。さらに、

本研究では血清アルブミン値は HD 前肝臓内 rSO_2 と有意な正の関連を示した。血清アルブミンは COP の形成や抗酸化作用、抗炎症作用など、osmotic および non-osmotic な作用を有する³⁴⁻³⁶⁾。特に、血清アルブミン値の増加は COP の上昇を介した脳内微小循環改善による脳内酸素需給バランスの改善につながることが報告されている¹⁹⁾。本研究では、肝臓内酸素需給バランスと血清アルブミン値の正の関連が COP を介した影響かどうかを判断するために、血清アルブミン値と COP 値を別々のモデルとして多変量解析を行った。その結果、血清アルブミン値、COP 値はともに肝臓内 rSO_2 と有意な正の関連を示した。したがって、肝臓内酸素需給バランスに対する血清アルブミン値の効果は血清アルブミンにより形成される COP の効果を少なくとも部分的には介したものと考えられた。

本研究にはいくつかの Limitation がある。まず、サンプルサイズが比較的小さいことが挙げられる。第二に、心臓超音波検査による心機能の評価は心血管疾患の既往歴と肝臓内 rSO_2 を含む腹腔内循環動態との関連を明らかにするために不可欠であるが、本研究では確認できていない。第三に、残存腎機能と利尿は HD 間体重増加の防止という観点から HD 患者の体液管理に重要な役割を果たしており、これにより積極的な限外濾過の必要性が減少し、肝臓内循環動態が安定する可能性がある。さらに、HD 患者であってもループ利尿薬をはじめとする利尿薬の使用によって尿量や塩分排泄量が増加するため³⁷⁾、利尿薬の使用状況を確認することは臨床的に重要である。しかし本研究では尿量測定は行っておらず、さらに利尿薬の使用量も確認できなかった。したがって、肝臓内 rSO_2 と利尿を含む残存腎機能との関連性を明らかにすることはできていない。第四に透析方法と HD 膜の相違が、透析液へのアルブミン喪失および血清アルブミン濃度の変化を介して、肝臓内 rSO_2 に影響を与える可能性が考えられる^{38,39)}。本研究の患者の透析方法は全て HD であったが、HD 膜に関する情報は収集できなかった。したがって、透析方法と HD 膜の相違は肝臓内酸素需給バランスに影響を与える可能性があり、今後、さらなる研究が必要と思われる。また、本研究の HD 患者の平均年齢は 68.3 ± 10.9 歳であるのに対し、日本人の HD 患者の平均年齢は 68.75 歳であると報告されている⁴⁰⁾。さらに、本研究の患者の慢性腎不全の原因の 41% が糖尿病性腎症、23% が慢性糸球体腎炎であり、日本人 HD 患者全体ではそれぞれ 39.0% と 26.8% と報告されている⁴⁰⁾。したがって、本研究

で解析された患者背景としての年齢および慢性腎不全の原因は国内の HD 患者を反映すると考えられた。しかしながら本研究の HD 期間の中央値は 0.7 年で、日本人患者の平均 HD 期間の 6.82 年⁴⁰⁾に比して短く、HD 期間の短さが肝臓内酸素需給バランスに影響を与えた可能性も考えられた。最後に、本研究は横断的研究であり、肝臓内 rSO₂ と臨床的因子との関連の方向性を評価することはできない。この方向性を確認するためには、BMI、Hb 値、血清アルブミン値、平均血圧と肝臓内 rSO₂ との関連においては今回の測定時点を基準として、一定期間、経過した後に再度、それらの項目を測定し、肝臓内 rSO₂ 変化と BMI、Hb 値、血清アルブミン値、平均血圧、それぞれの変化との関連を確認するといった前向き観察研究を行う、もしくは肝臓内 rSO₂ と血圧の関連では、例えば、透析低血圧を呈する HD 患者を対象に HD 開始時から HD 中の肝臓内 rSO₂ を連続的に観察し、透析低血圧発症時に肝臓内 rSO₂ 低下を伴うのかどうか、さらには透析低血圧発症時点から遡って肝臓内 rSO₂ 低下が血圧低下に先行するのかどうか、を確認する臨床研究を行うことにより、横断研究では得られない新たな知見が得られる可能性がある。したがって、肝臓内 rSO₂ と臨床的因子との関連を明らかにするために、さらなる幾つかの臨床的検討が必要であると考えられる。

5. 結論

HD 患者における HD 前肝臓内 rSO₂ は BMI、Hb 値、平均血圧、血清アルブミン値および COP 値と正の関連を示し、心血管疾患の既往と負の関連を示した。これらの臨床的因子の変化が HD 患者の腹腔内循環動態および肝臓内酸素需給バランスに影響を与えるかどうかを明らかにするために、新たな臨床研究が必要であると考えられる。

6. 引用文献

- 1) Yu AW, Nawab ZM, Barnes WE, Lai KN, Ing TS, Daugirdas JT. Splanchnic erythrocyte content decreases during hemodialysis: a new compensatory mechanism for hypovolemia. *Kidney Int.* 51: 1986-1990, 1997.
- 2) Ribitsch W, Schneditz D, Franssen CFM, Schlcher G, Stadlbauer V, Horina JH, Stadlbauer V, Rosenkranz AR. Increased hepatosplanchnic vasoconstriction in diabetics during regular hemodialysis. *PLoS ONE.* 10: e01454, 2015.
- 3) Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis.* 4(Suppl 4): S11-S17, 2001.
- 4) Daugirdas JT. Intradialytic hypotension and splanchnic shifting: integrating an overlooked mechanism with the detection of ischemia-related signals during hemodialysis. *Semin Dial.* 32: 243-247, 2019.
- 5) Tobias JD. Cerebral oxygenation monitoring: near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices.* 3: 235-243, 2006.
- 6) Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol.* 29: 463-487, 2004.
- 7) Harper D, Chandler B. Splanchnic circulation. *BJA Education.* 16: 66-71, 2016.
- 8) Goldshtrom N, Isler JR, Sahni R. Comparing liver and lower abdomen near-infrared spectroscopy in preterm infants. *Early Hum Dev.* 151: 105194, 2020.
- 9) Guyton PW Jr, Karamlou T, Ratnayaka K, El-Said HG, Moore JW, Rao RP. An elusive prize: transcutaneous near infrared spectroscopy (NIRS) monitoring of the liver. *Front Pediatr.* 8: 563483, 2020.
- 10) Ookawara S, Ito K, Ueda Y, Miyazawa H, Hayasaka H, Kofuji M, Uchida T, Ishii H, Shindo M, Kitano T, Aomatsu A, Hirai K, Kaku Y, Hoshino T, Tabei K, Morishita Y. Differences in tissue oxygenation and changes in total hemoglobin signal strength in the brain, liver, and lower-limb muscle during

hemodialysis. *J Artif Organs*. 21: 86-93, 2018.

11) Minato S, Ookawara S, Ito K, Miyazawa H, Hayasaka H, Kofuji M, Uchida T, Morino J, Kaneko S, Yanai K, Mutsuyoshi Y, Matsuyama M, Ishii H, Shindo M, Kitano K, Aomatsu A, Ueda Y, Hirai K, Hoshino T, Morishita Y. Differences in cerebral and hepatic oxygenation in response to intradialytic blood transfusion in patients undergoing hemodialysis. *J Artif Organs*. 22: 316-323, 2019.

12) Imai S, Ookawara S, Ito K, Kiryu S, Tabei K, Morishita Y. Deterioration of hepatic oxygenation precedes an onset of intradialytic hypotension with little change in blood volume during hemodialysis. *Blood Purif*. 45: 345-346, 2018.

13) Kitano T, Ito K, Ookawara S, Shindo M, Uchida T, Kofuji M, Hayasaka H, Ueda Y, Hirai K, Hoshino T, Morishita Y. Changes in tissue oxygenation in response to sudden intradialytic hypotension. *J Artif Organs*. 23: 187-190, 2020.

14) Hongo K, Kobayashi S, Okudera H, Hokama M, Nakagawa F. Noninvasive cerebral optical spectroscopy: depth-resolved measurements of cerebral haemodynamics using indocyanine green. *Neurol Res*. 17: 89-93, 1995.

15) Maslehaty H, Krause-Titz U, Petridis AK, Barth H, Mehdorn HM. Continuous measurement of cerebral oxygenation with near-infrared spectroscopy after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *I.S.R.N.Neurol*. 2012: 907187, 2012.

16) Ookawara S, Sato H, Takeda H, Tabei K. Methods for approximating colloid osmotic pressure in longterm hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 18: 202-207, 2014.

17) Prohovnik I, Post J, Uribarri J, Lee H, Sandu O, Langhoff E. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 27: 1861-1869, 2007.

18) Hoshino T, Ookawara S, Goto S, Miyazawa H, Ito K, Urda Y, Kaku Y, Hirai K, Nabata A, Mori H, Yoshida I, Tabei K. Evaluation of cerebral

oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 126: 57-61, 2014.

19) Ito K, Ookawara S, Ueda Y, Goto S, Miyazawa H, Yamada H, Kitano T, Shindo M, Kaku Y, Hirai K, Yoshida M, Hoshino T, Nabata A, Mori H, Yoshida I, Kakei M, Tabei K. Factors affecting cerebral oxygenation in hemodialysis patients: cerebral oxygenation associates with pH, hemodialysis duration, serum albumin concentration, and diabetes mellitus. *PLoS One.* 10: e0117474, 2015.

20) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, Greenland S. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis.* 46:489-500, 2005.

21) Park J, Ahmed SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 56: 415-425, 2014.

22) Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity.* 15: 1617-1622, 2007.

23) Ko YT, Lin YL, Kuo CH, Lai YH, Wang CH, Hsu BG. Low serum leptin levels are associated with malnutrition status according to malnutrition-inflammation score in patients undergoing chronic hemodialysis. *Hemodial Int.* 24: 221-227, 2019.

24) Nasri H. Serum leptin concentration and left ventricular hypertrophy and function in maintenance hemodialysis patients. *Minerva Urol Nefrol.* 58: 189-193, 2006.

25) Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, Hogas M, Gaipov A, Kanbay M, Covic A. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotropin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci.* 13: 897-913, 2017.

26) Dervisevic A, Subo A, Avdagic N, Zaciragic A, Babic N, Fajkic A, Lepara O, Hadzovic-Dzuvo A. Elevated serum leptin level is associated with body mass index but not with serum C-reactive protein and erythrocyte

sedimentation rate values in hemodialysis patients. *Mater Sociomed.* 27: 99-103, 2015.

27) Rastegari E, Nasri H. Association of serum leptin with C-reactive protein in hemodialysis patients. *J Nephropharmacol.* 1: 19-21, 2012.

28) Moist LM, Troyanov S, White CT, Wazny LD, Wilson JA, McFarlane P, Harwood L, Sood MM, Soroka SD, Bass A, Manns BJ. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 62: 860-873, 2013.

29) Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Horl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W. ERA-EDTA Advisory Board: kidney disease: improving global outcome guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 28: 1346-1359, 2013.

30) Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, Masakane I, Saito K, Nangaku M, Hattori M, Suzuki T, Morita S, Ashida A, Ito Y, Kuragano T, Komatsu Y, Sakai K, Tsubakihara Y, Tsuruya K, Hayashi T, Hirakata H, Honda H. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther.* 3: 36, 2017.

31) Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol.* 249: G549-G56, 1985.

32) Jakob SM. Clinical review: splanchnic ischaemia. *Crit Care.* 6: 306-312, 2002.

33) Jakob SM, Tenhunen JJ, Laitinen S, Heino A, Alhava E, Takala J. Effects of systemic arterial hypoperfusion on splanchnic hemodynamics and hepatic arterial buffer response in pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 280: G819-G827, 2001.

34) Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin. *J Crit Care.* 35: 161-167, 2016.

35) Carvalho JR, Machado MV. New insights about albumin and liver disease. *Ann Hepatol.* 17: 547-560, 2018.

- 36) Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 4: 302-311, 2014.
- 37) Lemes HP, Araujo S, Nascimento D, Cunha D, Garcia C, Queiroz V, Ferreira-Filho SR. Use of small doses of furosemide in chronic kidney disease patients with residual renal function undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 15: 554-559, 2011.
- 38) Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gomez M, Font MX, Molina A, Montagud-Marrahi E, Guillen E, Arias-Guillen M, Fonesere N, Rivera MV, Rico N. High-permeability alternatives to current dialyzers performing both high-flux hemodialysis and postdilution online hemodiafiltration. *Artif Organs.* 43:1014-1021, 2019.
- 39) Cozzolino M, Magagnoli L, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Effect of a medium cut-off (Theranova®) dialyser on haemodialysis patients: a prospective, cross-over study. *Clin Kidney J.* 14: 382-389, 2019.
- 40) Nitta K, Goto S, Masakane I, Hanafusa N, Taniguchi M, Hasegawa T, Nakai A, Wada A, Hamano T, Hoshino J, Joki N, Abe M, Yamamoto K, Nakamoto H. Annual dialysis report for 2018, JSDT Renal Data Registry: survey methods, facility data, incidence, prevalence, and mortality. *Renal Replacement Therapy.* 6: 41, 2020.