

氏名	植田 裕一郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 856号
学位授与年月日	令和 5年 12月 14日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 岩見 大基 (委員) 教授 宮下 洋 教授 秋元 哲

論文内容の要旨

1 研究目的

体液管理は血液透析（以下 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には限外濾過が不可欠である。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、腹腔内および肝臓内血液プーリングから大循環への血液の移行が重要な役割を果たしている。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、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。

近赤外分光法は、組織内酸素動態を反映する局所酸素飽和度 (以下 rSO_2) の算出に有用である。肝臓内 rSO_2 は低血圧を伴わない HD 患者で限外濾過を伴う HD において安定して維持されること、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、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されている。しかしながら、HD 患者において肝臓内 rSO_2 と臨床的因子との関連を調べた報告はほとんどなく、肝臓内 rSO_2 に影響を与える臨床的因子は不明である。本研究では、HD 患者の肝臓内 rSO_2 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 研究方法

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で 2013 年 8 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日の間に登録された患者 185 人 (男性 132 名、女性 53 名、平均年齢 68.3 ± 10.9 歳) を対象とした。健常対象群として 15 人の健常人 (男性 9 人、女性 6 人、平均年齢 38.2 ± 17.8 歳) を対象とした。今回の検討では、対象患者と健常人との肝臓内 rSO_2 の比較、さらに HD 患者の HD 前肝臓内 rSO_2 と関連する臨床的因子を明らかにするために単回帰分析および多変量解析を行った。

3 研究成果

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%、 $p < 0.001$)。単回帰分析では HD 前肝臓内 rSO₂ は、body mass index (以下 BMI)、平均血圧、透析間体重増加、ヘモグロビン (以下 Hb) 値、血清クレアチニン値、血清アルブミン値、膠質浸透圧 (以下 COP) 値、およびレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系阻害薬の服薬、カルシウム拮抗薬 (Ca 拮抗薬) の服薬と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。単回帰分析で HD 前肝臓内 rSO₂ と有意相関を認めた因子を使用した多変量解析では、肝臓内 rSO₂ 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) が有意な正の関連因子で、心血管疾患の既往 (標準化係数: -0.157) が有意な負の関連因子であった。さらに血清アルブミン値を COP 値に置換したモデルにおいても、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、心血管疾患の既往 (標準化係数: -0.166) が有意な負の関連因子であった。

4 研究考察

本研究では、HD 患者は健常人と比較して肝臓内 rSO₂ 値は低値を示す可能性が示唆された。さらに、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、COP 値と有意な正の関連を、心血管疾患の既往と有意な負の関連を示すことが明らかとなった。HD 患者ではこれらの臨床的因子を調整することで腹腔内循環および酸素需給バランスの改善を得ることができる可能性が示唆された。

肝臓内 rSO₂ と BMI の関連では、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いる。この原因として血清レプチンとの関連が推測されている。血清レプチンは心血管病の潜在的な危険因子であるが、HD 患者では、血清レプチン値は BMI および心機能と正の関連を示すこと、一方で血清 CRP 値、Malnutrition-Inflammation Score と負の関連を示すことが報告されている。したがって、HD 患者では 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に好影響を与える可能性が考えられる。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。これまでに、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。本研究でも、肝臓内 rSO₂ と Hb 値は有意な正の関連を示すことより、Hb は HD 患者の肝臓内および腹腔内循環動態と酸素需給バランスの維持・改善に寄与すると考えられた。

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現象、いわゆる 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。しかしながら、HABR の保護効果を超越した状態、例えば心タンポナーデによって引き起こされる心拍出量減少と平均血圧低下は肝動脈血流量減少を惹起し、肝臓内循環動態および酸素供給バランスの悪化につながることを報告されている。本研究で示された HD 前肝臓内 rSO₂ と平均血圧の正の関連、さらに心血管疾患の既往との負の関連は、平均血圧による腹腔内循環動態への直接的な影

響を介して、さらに心血管疾患の既往による心拍出量減少が肝臓内循環動態の悪化を介する形で、肝臓内酸素需給バランスの変化につながる可能性が示唆された。

また、本研究では血清アルブミン値は HD 前肝臓内 rSO₂ と有意な正の関連を示した。血清アルブミンは COP 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。特に、血清アルブミン濃度の増加は COP の上昇を介して脳内微小循環の維持・改善に寄与し、脳内酸素需給バランスを改善につながる事が知られている。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関連が COP を介した影響か、を判断するために、血清アルブミン値と COP 値を別々のモデルで解析した。その結果、血清アルブミン値、COP 値はそれぞれ肝臓内 rSO₂ 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の効果は、少なくともその効果の一部に関しては、COP の効果を介したものである可能性が考えられた。

Limitation として、サンプルサイズが比較的小さいこと、対象症例の心機能を評価できていないこと、残存腎機能の評価ができていないこと、さらに、本研究は横断的なデザインであるために、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と、などが挙げられる。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はさらなる検討が必要である。

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に、新たな臨床研究が必要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨：

血液透析患者における循環血液量・循環動態変化を代償する機構として重要と考えられる腹腔内および肝臓内血液プーリングからの大循環への血液移行 capacity の評価指標として肝 rSO₂ に着目し、その臨床的因子との関連を検討している。多変量回帰モデルにより BMI・平均血圧・Hb 値・血清アルブミンを独立な肝 rSO₂ 改善要因として見出し、これらの調整が HD 実臨床における腹腔内循環と臓器内酸素動態の維持・改善に有用であると結論づけた。本研究結果は、透析患者における循環動態の新たな評価法の確立に繋がる可能性がありとても興味深いものである。しかしながら本研究で検討しているのは血液透析を行っていない安静時のデータのみであり、本研究で判明した透析患者の安静時 rSO₂ とそれに影響を与える臨床因子が透析時の循環動態変化にどのような作用を及ぼすかは検討されておらず、本研究で解明されたデータの有用性は今後の追加研究の結果を待つ必要があるものの、新規性・独創性の観点から合格と判断してよいと思われる。

なお、学位論文についてはその価値を高めるために、以下の点を考慮し修正する必要がある。

1. 学位審査時における発表内容や publish された英語論文に比べると、学位論文の諸言で触れられている情報量が少ない。発表内容および英語論文と整合性を保ちつつ、関連事項等の追記が必要である。プレゼンスライドに示されたような研究背景・動機や勉強された内容を膨らませ、同研究分野を review する内容を序説として加えることを検討されたい。特に、問題としている rSO₂ の評価が、臨床的な HD 管理等の上でどのような意義があるのか、肝 rSO₂ と ESRD・HD 患者の outcome/prognosis との関連に関する知見等を含めて review する必要がある。また、肝臓内酸素飽和度を経時的に測定することで、腹腔内の循環動態の推移を評価することが可能かもしれないが、HD 前の肝臓内酸素飽和度測定値が腹腔内循環動態を必ずしも反映するわけでもないかと思われる。その点を明確したうえで、本研究で注目した HD 前の肝臓内酸素飽和度測定の意義について言及していただきたい。

2. 本研究における Control group は年齢が大きく異なり、その他の属性データも不明瞭なまま群間比較しているが、健常人との単純な 2 群比較は成り立たない。最低でも Control group の背景、可能な検査データを記載すべきである。N が少ないので matched comparison は不可能としても、少なくとも HD 群で独立した関連要因となった BMI・平均血圧、単相関で有意な負要因の年齢等のデータは把握されていると思われるので、それら+HD の有無を独立変数とする多変量モデルでの評価は試みる価値はあると思われる。

3. 表 1 に記載のある O₂ saturation が SpO₂ なのか BGA なのか不明瞭。その他の測定・検査データを含め測定法や測定条件を Methods に明記すべきである。rSO₂ は組織への「酸素供給」を反映するということが、この方法が測定しているのは、肝動脈の SO₂ ではなく組織の SO₂ ということなので、用語を「酸素需給バランス」等への変更が望ましい。

4. 結果、多変量解析について、表 2、表 3 では、単回帰分析で有意である因子を用いた重回帰モデルが示されているが、観察結果の理解をより容易にするため、いずれのモデルがより当てはまりがよいのかについての説明が必要である (r² 値、p 値の比較など)。多変量 (重回帰) モデルではモデルの適合性評価 (R² 等) が重要だが、記載がない。また、VIF 等の多重共線性の評価も記載が望まれる。また、関連がある因子については、散布図の提示が状況のよりよい理解のために必要と思われる。多変量解析の解析方法 (Stepwise 法、強制投入法 等) に関する記載が不十分なので、Method に追加が望まれる。表 2-3 の多変量モデルの表示では重回帰の強制投入モデルと Stepwise 法による有意な従属変数のみのモデルが混在しているように見える。

5. 結論について、学位論文の結論と、PLOS ONE で発表された英語論文の結論との間に齟齬があるように見受けられるので、整合性が保たれるよう記述の修正が必要である。また、少数例の横断研究による limitation が多いことから、今後の課題とそれに対する次の研究計画等についても記載が必要である。

試問の結果の要旨

血液透析患者における循環血液量・循環動態変化を代償する機構として重要と考えられる腹腔内および肝臓内血液プーリングからの大循環への血液移行 **capacity** の評価指標として肝 **rSO₂** に着目し、その臨床的因子との関連を検討している。多変量回帰モデルにより **BMI**・平均血圧・**Hb** 値・血清アルブミンを独立な肝 **rSO₂** 改善要因として見出し、これらの調整が **HD** 実臨床における腹腔内循環と臓器内酸素動態の維持・改善に有用であると結論づけた。

血液透析患者において、近赤外分光法により測定した肝臓内局所酸素飽和度がいくつかの臨床的因子と関連していることを明らかにした本研究結果は、透析患者における循環動態の新たな評価法の確立に繋がる可能性がありとても興味深いものである。

プレゼンテーションとしては適度なペースでわかりやすく、制限時間内に収めており、問題はなかった。質疑応答については審査員のすべての質問に対して、基本的に理路整然と対応できていた。

しかしながら、すでに **publish** 済みの論文と内容がかけ離れている、または論文でまったく言及しておらず研究内容として逸脱していると思われることが幾度か見受けられた。論文の内容、とくに **conclusion** との整合性に留意したプレゼンテーションが重要と考えられる。学位論文の評価でも言及されているとおり、**clinical question** とその解決のための研究モデルの構築、その結果と解釈については時折、整合性を失ったちぐはぐな部分が見受けられた。今後、改善の余地があると考えられた。

全体としては学位を授与するに値するプレゼンテーション能力および質疑応答能力があると判断した。