

氏名	宮澤 晴久
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 776 号
学位授与年月日	令和 元年 8 月 22 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	慢性腎臓病患者における脳内局所酸素飽和度の検討
論文審査委員	(委員長) 教授 齋藤 修 (委員) 教授 藤本 茂 講師 瀬原 吉 英

論文内容の要旨

1 研究目的

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) 患者では、腎機能低下による尿毒症物質の蓄積、腎性貧血によるヘモグロビン濃度の低下、合併する血管病変に伴う虚血、利尿不全に伴う体液過剰、電解質異常、低アルブミン血症などの臨床的因子により、虚血や酸素代謝障害を介した臓器局所酸素飽和度低下が生じ、臓器機能障害と関連していることが報告されている。このことから、CKD 患者の脳内においても、様々な臨床的因子により局所酸素飽和度低下が惹起され、認知症に代表される脳機能障害と関連していることが推測される。しかし、これまで脳内局所酸素飽和度を測定することが困難であったため、CKD 患者の脳内局所酸素飽和度と関連する臨床的因子は十分検討されていない。

近年、近赤外分光法 (Near InfraRed Spectroscopy : NIRS) を用いた局所酸素飽和度 (regional Saturation of Oxygen : rSO₂) 測定器が開発された。NIRS による rSO₂ 値は実臨床で頻用されているパルスオキシメーターと同様に近赤外光を含む 2 波長の吸光度の比率から酸化ヘモグロビンの割合を推定するものであるが、動脈血だけでなく、組織内の静脈血の成分も反映したものである。光源からの距離が異なる 2 つの受光部でシグナルを検出することで、深部のシグナルから浅部のシグナルを差し引き、頭蓋骨や軟部組織などの脳組織以外のシグナルを取り除くことを可能にしている。

我々はこの検査を血液透析 (Hemodialysis : HD) 患者に用いて、HD 患者の脳内 rSO₂ 値は健康人に比し有意に低値であること、さらに pH、HD 継続期間、血清アルブミン濃度、糖尿病の有無に影響を受けることを過去に報告した。

本研究は、NIRS により保存期 CKD 患者の脳内 rSO₂ 値を測定し、脳内 rSO₂ 値に影響を与える臨床的因子を同定し、脳内 rSO₂ による認知機能への影響の有無を評価することを目的とした。

2 研究方法

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科の外来を定期受診している透析療法を受けていない保存期 CKD 患者計 40 名 (男性 26 名、女性 14 名、平均年齢 61.0 ± 2.7 歳) を対象とした。

INVOS 5100C 無侵襲混合血酸素飽和度監視システム (Covidien Japan, Tokyo, Japan) を用いて利き手と反対側の優位半球と考えられる前額部で脳内局所酸素飽和度を測定した。脳内 rSO₂ 値を測定した同日の臨床検査値を解析に使用し、認知機能は Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて評価した。

保存期 CKD 患者の脳内 rSO₂ 値に影響を与える臨床的因子を単回帰分析により解析した。また、単回帰分析において脳内 rSO₂ 値と統計学的に有意な相関を示した項目に関して重回帰分析を行った。加えて、MMSE スコアについて、単相関が判明した脳内 rSO₂ 値に加え、認知機能に影響することが既知の年齢および推算糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Rate : eGFR) を説明変数として重回帰分析を行った。

3 研究成果

保存期 CKD 患者群 (40 例) では脳内 rSO₂ 値は $63.8 \pm 1.5\%$ であったのに対し、HD 患者群 (33 例) では $44.9 \pm 2.2\%$ であり、保存期 CKD 患者では HD 患者に比べ有意に脳内 rSO₂ 値が高値であった。また、健常人 (28 例) の脳内 rSO₂ 値は $68.9 \pm 1.6\%$ であり、本研究の保存期 CKD 患者では健常人と比較して脳内 rSO₂ 値は有意に低下していた。

保存期 CKD 患者の脳内 rSO₂ 値と臨床的因子との単回帰分析の結果、脳内 rSO₂ 値は eGFR、ヘモグロビン、血清ナトリウム濃度、血清アルブミン濃度と正相関を示し、年齢、Ln (natural logarithm) - C 反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP) および Ln-尿蛋白排泄量と負の相関を示した。これらの項目の中で、脳内 rSO₂ 値と最も相関の強かったのは eGFR であった ($r = 0.696$, $p < 0.001$)。

単回帰分析において脳内 rSO₂ 値と統計学的に有意な相関を示した臨床的因子に関して重回帰分析を行った。その結果、eGFR (標準化係数 0.530)、血清アルブミン濃度 (標準化係数 0.365)、血清ナトリウム濃度 (標準化係数 0.224) が脳内 rSO₂ 値に関与する独立した臨床的因子であることが明らかになった。

保存期 CKD 患者において脳内 rSO₂ 値と認知機能検査 (MMSE) のスコアは有意な正相関を示し ($r = 0.624$, $p < 0.001$)、脳内 rSO₂ は MMSE スコアに有意に関連する因子であり、MMSE スコアで表される認知機能は脳内 rSO₂ 値低下とともに悪化することが判明した。

4 考察

本研究で保存期 CKD 患者の脳内 rSO₂ 値と独立して関連する臨床的因子として、eGFR、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度が抽出された。中でも eGFR が最も関連が強い臨床的因子であった。さらに、脳内 rSO₂ 値は認知機能 (MMSE スコア) と有意な正相関を示した。以上の結果から、保存期 CKD 患者では脳内 rSO₂ 値は腎機能、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度に影響を受け、さらに認知機能と関連していることが明らかになった。

我々は過去に健常人に比し HD 患者で脳内 rSO₂ 値が有意に低下していることを明らかにしたが、これは HD 患者の脳内の低酸素状態を反映しているものと考えられた。さらに、HD 患者の脳内 rSO₂ 値と臨床的因子の解析から、脳内 rSO₂ は pH、HD 継続期間、血清アルブミン濃度に独立して影響を受けることも報告している。

本研究で eGFR が脳内 rSO₂ 値に影響を及ぼす最も強力な臨床的因子であることが明らかにな

ったが、HD 患者と比較して保存期 CKD 患者で脳内 rSO₂ 値が有意に高値であったことも eGFR（腎機能）が脳内 rSO₂ 値に強く影響を与える臨床的因子であることを裏付けていると考えられる。さらに、脳内 rSO₂ 値と MMSE スコアには有意な正相関を認め、MMSE スコアで表される認知機能は脳内 rSO₂ 値の低下とともに悪化することが明らかになった。

本研究の結果から、保存期 CKD 患者において eGFR 低下、低アルブミン血症、低ナトリウム血症といった臨床的背景により、脳内 rSO₂ の低下を介して認知機能障害が惹起される可能性が示唆された。脳内 rSO₂ 値の測定は CKD 患者における認知症のスクリーニング検査として有用な可能性があり、脳内 rSO₂ 低下例については、今後、より特異度の高い脳血流シンチグラフィ等の追加検査を行っていくことが必要と考えられる。

本研究では、CKD 患者で特徴的にみられる血管の石灰化を含む血管障害の評価は行われていないが、CKD は大動脈石灰化促進に関与し、大動脈石灰化進行に伴う脳内微小循環障害が脳内への酸素供給減少に関与していることも推測される。今後、保存期 CKD 患者における脳内酸素動態の詳細を明らかにし、認知機能低下に関与する臨床的因子と機序についてさらに検討することが必要である。

5 結論

保存期 CKD 患者では脳内 rSO₂ は腎機能、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度に影響を受け、認知機能と関連している。

論文審査の結果の要旨

本研究は、保存期慢性腎臓病患者における局所脳血流量と、高次脳機能の関連について、近赤外分光法（Near InfraRed Spectroscopy : NIRS）と高次脳機能検査法 Mini-Mental State Examination（MMSE）を用いて検討されている。これまでも、保存期腎不全患者の高次脳機能低下を証明した研究は発表されているが、現象論としての高次脳機能低下が解明されている一方で、その原因や腎機能低下との因果関係、機序に関する検討はまだ十分に明らかになっていない。

本研究では胸部大動脈瘤や頸動脈、脳外科での手術の際に術中脳血流の評価に用いられている NIRS を使用して、保存期腎不全患者の脳血流を評価した点は、斬新であり、これまで一般的に用いられている SPECT 等の脳血流シンチグラフィによる評価より、簡便で非侵襲的検査である点は新たな試みとして大いに評価できる。

しかし、その一方で、NIRS を用いた短期的な局所脳血流の評価に対する有用性は、これまでも多数報告があるものの、長期的な影響があるのか、また、果たして高次脳機能に及ぼすかどうかについての検討が、非慢性腎臓病患者でも十分に証明されていない。このため、本来であれば SPECT 等の長期的な脳血流評価に適するとされている検査との比較検討が成されることが望ましく、この点は本研究のリミテーションとしてあげられる。また、本研究の NIRS 測定は、優位半球のみを対象として行われているが、通常 NIRS 測定は前額部に左右対称に 2 枚極板を貼付

し測定することから、可能であれば優位、劣位半球両方の血流とも評価することが望ましいと考えられた。

高次脳機能検査の評価については、本研究では MMSE を用いて評価が行われているが、MMSE は簡便な検査法である一方、高次脳機能、特に認知症については検出能力や特異度の点から適切な検査法であったかどうか、問題としてあげられた。

研究方法としては、本検討は後方視的観察型研究であるが、症例数が 40 名と限られており、この点を補完しつつ、今後は腎機能、高次脳機能の経時的变化と NIRS 結果についての、経時的な検証を続けていくことが望まれた。また、どのような高次脳機能が局所脳血流量低下で影響されやすいかを解析する上でも、他の高次脳機能検査方法との比較検討なども今後更に検証していくことが望まれた。

これらのリミテーションはあるものの、NIRS のような非侵襲的検査が透析導入前の保存期腎不全患者のスクリーニング検査として、十分役立つ可能性があることを証明した本研究の価値は大いに評価できる。特に、MMSE に対する影響を調べた重回帰分析の結果では、eGFR よりも局所酸素飽和度 (regional Saturation of Oxygen : rSO₂) と年齢がより強い影響を与えることを証明しており、高齢、保存期腎不全患者の認知症危険因子として rSO₂ 測定がスクリーニング検査として有効である可能性を示した点は、今後の同様な研究の礎になる検討であった。

発想の独創性や、先進性さらには実臨床への実用性などの面からも本研究は自治医科大学医学博士号授与に相当する研究結果であり、既に、英文医学誌にもこの研究結果を発表しており、世界的にも十分衆知、認証を得られている研究である。これらのことから、審査員全員一致で本学位論文を合格と判定する。

試問の結果の要旨

研究内容のプレゼンテーションは要所的に説明できており、審査員からも理解しやすい説明であったとの評価が得られた。

検査の測定手技に関する質問も詳細な部分まで回答できており、実際に自らが測定を行い研究してきた姿が容易に想像でき、好感が持てた。

統計解析についても、解析手法に関する質問に対して、明確に返答できており解析結果だけではなく、データ処理や解析手法に対する知識および、その実践応用力を遺憾なく発揮し説明できていた。

本研究の根幹を成す、局所脳血流測定と高次脳機能の関連性については、特に高次脳機能の面で、更に知識を深めて評価していく必要性が散見された。また腎機能の経時的变化と高次脳機能の変化など時間経過による検討が本研究で話されていない点は、今後の課題としてあげられた。

今回の試問では、症例数の更なる蓄積や、新たな高次脳機能の評価法などを含め、今後、克服、改善すべき点も発表、質疑応答の中で明確にすることが出来ており、その点からも、プレゼンテーションとしては満足できる結果であり、審査員全員一致で合格と判定した。