

# 肝臓内局所酸素飽和度と臨床的因子の関連について

大河原晋

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科

key words : 血液透析, 局所酸素飽和度, 肝臓内酸素動態, 平均血圧

## 要 旨

慢性腎臓病（以下 CKD）G5D 症例，特に血液透析（以下 HD）施行症例で，肝臓内酸素動態は循環動態の安定した HD 時には安定して推移するが，透析低血圧時には悪化することが知られている。しかしながら，現在まで，HD 症例における肝臓内酸素動態に影響を与える臨床的因子に関する検討は限られている。HD 施行中の症例において，HD 前の肝臓内酸素動態と臨床的因子の関連について明らかにする。対象は安定維持血液浄化療法施行中の 187 例（男性 134 例，女性 53 例，平均年齢  $68.1 \pm 11.1$  歳）であった。肝臓内酸素動態の指標として HD 施行前の肝臓内局所酸素飽和度（以下  $rSO_2$ ）を INVOS5100c モニターを用いて測定した。さらに健常人 15 例（男性 9 例，女性 6 例，平均年齢  $38.2 \pm 17.8$  歳）をコントロールとして肝臓内  $rSO_2$  の比較を行った。HD 前肝臓内  $rSO_2$  は健常コントロールで  $76.2 \pm 9.6\%$ ，HD 症例で  $56.4 \pm 14.9\%$  と，HD 症例で有意に低値を示した（ $p < 0.001$ ）。肝臓内  $rSO_2$  と臨床的因子との関連を検討した多変量解析では，肝臓内  $rSO_2$  は geriatric nutritional risk index（GNRI）（standardized coefficient : 0.279），ヘモグロビン濃度（同 : 0.254），心血管疾患の既往歴（同 : -0.164），血清クレアチニン濃度（同 : 0.159），および平均血圧（同 : 0.146）と有意な関連を示した。さらに， $GNRI \geq 91.2$  の HD 症例は  $GNRI < 91.2$  の HD 症例に比し，有意に肝臓内  $rSO_2$  は高値を示した（ $63.4\% \pm 12.3\%$  vs.  $53.2\% \pm 15.0\%$ ， $p < 0.001$ ）。維持 HD 症例の HD 前肝

臓内酸素動態は GNRI，ヘモグロビン濃度および血清クレアチニン濃度と正の関連を示すことより栄養状態の影響を強く受けることが明らかとなり，さらに平均血圧の直接的な影響をうけることが明らかとなった。

## 1 背景および目的

慢性肝疾患は肥満，2 型糖尿病，喫煙，さらには高血圧症と同様に慢性腎臓病（以下 CKD）増悪の危険因子として知られている<sup>1,2)</sup>。非アルコール性脂肪性肝疾患（以下 NAFLD）は単純な肝臓脂肪化から脂肪性肝炎を含む疾患概念であり，CKD の重症度およびその増悪に関与するために<sup>3)</sup>，CKD 診療領域において注目されている。NAFLD の発症頻度においては，血液透析（以下 HD）症例では 60% にも達するとの報告<sup>4,5)</sup>に対して，一般人では 30%<sup>6)</sup>と HD 症例で高いことが知られているが，その発症原因は未だに不明である。近年，閉塞型睡眠時無呼吸による間欠的低酸素状態が NAFLD の増悪に関与することが報告され<sup>7-10)</sup>，臨床的に注目を集めている。

near-infrared spectroscopy を用いた局所酸素飽和度（以下  $rSO_2$ ）は肝臓を含む臓器内酸素動態を表す指標として臨床で使用されている<sup>11,12)</sup>。HD 症例においては，透析低血圧症がない症例では肝臓内  $rSO_2$  は HD 中には安定維持されること<sup>13)</sup>，HD 中の輸血により有意に上昇すること<sup>14)</sup>が知られている。さらに透析低血圧発症に先立って肝臓内  $rSO_2$  は低下を示すことも報告されている<sup>15,16)</sup>。しかしながら，HD 患者の肝臓内  $rSO_2$  がどのような因子の影響を受けているのか，現

在までその検討は非常に限られており、HD 患者の肝臓内 rSO<sub>2</sub> を維持させる方法も未だに明らかではない。肝臓内酸素動態を安定させる臨床的因子が明らかになれば HD 症例の NAFLD の病態改善に介入できる可能性も考えられる。したがって、今回、安定維持 HD 症例を対象に、肝臓内 rSO<sub>2</sub> と臨床的因子との関連について検討を行うことを目的とした。

## 2 方法

### 2-1 対象症例

本研究では、以下の基準を満たす患者を対象とした。

- ① 20 歳以上であること
- ② HD で管理される CKD G5D 症例
- ③ 腹部超音波検査で、皮膚から肝臓表面までの距離が 20 mm 以下

#### 除外基準

- ① うっ血性心不全または神経障害を含む共存する主要な疾患
- ② 脳血管疾患の病歴

総計 224 人の患者が上記基準を満たし、研究に登録された。しかし、データ不足のために 37 人が分析から除外された。したがって、最終的には 187 症例が本研究に登録された（男性 134 人、女性 53 人、平均年齢 68.1 ± 11.1 歳、HD 期間の中央値 0.6 年、後述の表 1 参照）。

### 2-2 倫理的承認

すべての症例は本研究への参加に関して、書面によるインフォームドコンセントを提出した。本研究は自治医科大学附属さいたま医療センター（RIN 15-104, RINS19-HEN007）、および南魚沼市民病院（H29-11）の倫理委員会の承認のもと、ヘルシンキ宣言の規定（2004 年に東京で改訂されたもの）に則り行われた。

### 2-3 患者背景

患者背景およびその他の関連データはカルテから収集した。血圧と心拍数は、HD 前に仰臥位で測定した。

### 2-4 肝臓内酸素動態の評価方法

肝臓内酸素動態の評価方法である肝臓内 rSO<sub>2</sub> は、INVOS 5100c モニター（Covidien Japan, 東京, 日本）を使用して測定された。測定の詳細は最近の報告で記

載している<sup>14</sup>。簡潔に述べると、この機器は 2 波長（735 および 810 nm）の近赤外光を使用して、酸素化 Hb および還元 Hb を測定し、総 Hb（酸素化 Hb + 脱酸素化 Hb）信号強度に対する酸素化 Hb 信号強度の比率をもって rSO<sub>2</sub> と表現される<sup>11,12</sup>。さらに rSO<sub>2</sub> は体表面から 20~30 mm の深部組織を反映しており<sup>17,18</sup>、これらの測定は 6 秒間隔で行われた。

治療開始前に、患者は少なくとも 10 分間の安静臥床を行い rSO<sub>2</sub> に対する体位変換の影響を減らした。安静臥床の後に rSO<sub>2</sub> 測定センサーを患者の右季肋部の肝臓直上に貼付および 5 分間の測定を行い、平均 rSO<sub>2</sub> を各患者の肝臓内酸素動態の測定値とした。なお、右季肋部の肝臓直上部はセンサー貼付前に腹部超音波装置で確認をして貼付部位を決定した。

### 2-5 geriatric nutritional risk index (GNRI) の算出

GNRI は HD 患者のドライウェイト（以下 DW）、身長および血清アルブミン濃度から算出される栄養学的指標の一つであり、以下の式で算出される<sup>19</sup>。

$$\text{GNRI} = [14.89 \times \text{血清アルブミン濃度 (g/dL)}] + [41.7 \times (\text{DW/理想体重})]$$

なお、DW は HD 終了時体重、理想体重は、[身長 (m)]<sup>2</sup> × 22 (kg/m<sup>2</sup>) で算出される。また、(DW/理想体重) が 1 以上の場合、その値は 1 として算出した。栄養状態を反映する GNRI のカットオフ値は 91.2 とすることが報告されている<sup>19</sup>。

### 2-6 統計学的検討

得られた結果は平均 ± 標準偏差、もしくは中央値（四分位範囲）として表記された。GNRI で分けられた 2 群間の肝臓内 rSO<sub>2</sub> の比較は対応のない t 検定を使用して評価された。肝臓内 rSO<sub>2</sub> と臨床的因子の関連は線形単回帰分析によって評価され、p < 0.05 を示した臨床的因子を使用して多変量解析を行った。HD 期間と C-reactive protein（以下、CRP）は正規分布をとらないため、自然対数（以下 Ln）を使用して数値を変換して解析に用いた。すべての分析は、IBM SPSS Statistics for Windows バージョン 26.0（IBM, Armonk, NY, USA）を使用し、p < 0.05 をもって統計的に有意とみなした。

### 3 結果

HD 症例の肝臓内 rSO<sub>2</sub> は、健常人に比し有意に低値を示した (56.4 ± 14.9% vs. 76.2 ± 9.6%, *p* < 0.001). 次に, 表 1 に対象患者の背景と, 肝臓内 rSO<sub>2</sub> と臨床的因子の線形単回帰分析の結果を示す.

肝臓内 rSO<sub>2</sub> は body mass index, 平均血圧, ヘモグロビン濃度, BUN 濃度, 血清クレアチニン濃度, B 型肝炎ウイルス感染, 血清アルブミン濃度, HDL-cholesterol, GNRI, renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) inhibitors の使用, およびカルシウムチャンネル拮抗薬の使用と有意な正相関を認め, 年齢, 心血管疾患の既往, AST レベル, および Ln-CRP と有意

な負の相関を認めた. 特に肝臓内 rSO<sub>2</sub> は GNRI と有意な正相関を示した (肝臓内 rSO<sub>2</sub> = 0.83 × GNRI + 15.11, *r* = 0.507, *p* < 0.001). また GNRI ≥ 91.2 の HD 症例の肝臓内 rSO<sub>2</sub> は GNRI < 91.2 の HD 症例に比し, 有意に高値を示した (63.4% ± 12.3% vs. 53.2% ± 15.0%; *p* < 0.001).

多変量解析では GNRI との共線性を避けるために, body mass index および血清アルブミン濃度を除外したうえで, 肝臓内 rSO<sub>2</sub> と有意な相関を示す臨床的因子を使用して解析を行った. その結果, 肝臓内 rSO<sub>2</sub> は GNRI (standardized coefficient : 0.279), ヘモグロビン濃度 (同 0.254), 心血管疾患の既往 (同 -0.164), 血清クレアチニン濃度 (同 0.159) および平均血圧

表 1 対象症例の臨床的背景と肝臓内局所酸素飽和度と臨床的因子の関連について

	Mean ± SD	Simple linear regression vs. cerebral rSO <sub>2</sub> values	
		r	<i>p</i> value
Patient characteristics			
Number of patients, n (men/women)	375 (257/118)		
Hepatic rSO <sub>2</sub> (%)	51.0 ± 9.5		
Age (years)	68 ± 11	-0.03	0.61
HD duration (years)	5.4 ± 6.7	-0.27	<0.001*
Causes of chronic renal failure			
Diabetes mellitus, n (%)	164 (44)		
Chronic glomerulonephritis, n (%)	85 (23)		
Nephrosclerosis, n (%)	58 (15)		
Others, n (%)	68 (18)		
Body weight (kg)	59.8 ± 12.8	0.07	0.19
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 4.1	0.08	0.12
Mean blood pressure (mmHg)	99 ± 15	0.22	<0.001*
Heart rate (/min)	74 ± 14	-0.07	0.16
Use of erythropoiesis-stimulating agent, n (%)	337 (90)		
Erythropoiesis-stimulating agent (IU/week)	6,105 ± 4,616	-0.14	0.006*
Laboratory findings			
pH	7.37 ± 0.04	-0.24	<0.001*
pO <sub>2</sub> (mmHg)	85 ± 16	0.04	0.40
Sat O <sub>2</sub> (%)	95 ± 5	0.01	0.80
Hb (g/dL)	10.4 ± 1.5	0.32	<0.001*
Transferrin saturation (%)	25 ± 14	0.12	0.02
Serum ferritin (ng/mL)	147 ± 219	-0.05	0.31
BUN (mg/dL)	58 ± 17	0.19	<0.001*
Serum creatinine (mg/dL)	9.2 ± 2.7	0.20	<0.001*
Na (mEq/L)	138 ± 4	0.17	0.001*
K (mEq/L)	4.5 ± 0.7	0.23	<0.001*
Cl (mEq/L)	104 ± 4	0.14	0.006*
Ca (mg/dL)	9.2 ± 0.8	-0.20	<0.001*
P (mg/dL)	5.0 ± 1.3	0.18	<0.001*
Total protein (g/dL)	5.9 ± 1.7	0.18	<0.001*
Serum albumin (g/dL)	3.3 ± 0.6	0.36	<0.001*

Values are shown as mean ± standard deviation (SD) except where otherwise indicated.

\* : Statistically significant.

Abbreviations : rSO<sub>2</sub>; regional oxygen saturation, HD; hemodialysis, Hb; hemoglobin, BUN; blood urea nitrogen.

(同 0.146) と有意な正の関連を認めた。

#### 4 考察

肝臓内酸素動態の悪化につながる間欠的低酸素状態は、酸化ストレスやミトコンドリア機能不全を介して直接的に NAFLD の増悪に関連する<sup>10)</sup>。実際、睡眠時無呼吸症候群症例では、apnea-hypopnea index<sup>20)</sup>、酸素飽和度 90% 未満の総時間<sup>7)</sup>、oxygenated Hb desaturation index<sup>8)</sup>、夜間酸素飽和度平均もしくは最低値<sup>9)</sup> が肝臓内脂肪含有量と関連することが知られている。HD 症例においても NAFLD の頻度が高いことから<sup>4, 5)</sup>、肝臓内酸素動態は NAFLD の病態推移に重要な役割を担っている可能性も考えられる。本研究では、健常人に比し、HD 症例で肝臓内酸素動態の悪化を認めた。さらに肝臓内 rSO<sub>2</sub> は GNRI、ヘモグロビン濃度、心血管疾患の既往、血清クレアチニン濃度、平均血圧と独立して有意な関連を示した。

GNRI は栄養スクリーニング方法として簡便かつ正確な栄養評価法として提唱され<sup>21)</sup>、透析医療を含む実臨床において広く使用されている<sup>21)</sup>。さらに GNRI の年間変化量は HD 患者の全死亡率および心血管疾患死亡率を予測するのみならず、死亡率の予測精度の向上にもつながる可能性を有している<sup>22)</sup>。これまでの HD 症例での報告では、脂肪肝の重症度と血清アルブミン濃度は負の関連を示すとされ<sup>4)</sup>、栄養不良は NAFLD 増悪の一部に関与することが想定される。したがって、肝臓脂肪化、栄養状態および肝臓内酸素代謝の関連から、HD 患者の栄養状態の改善は肝臓内酸素代謝の改善をもたらす、NAFLD 重症度の改善につながる可能性が想定される。しかしながら、HD 患者における NAFLD と肝臓内酸素動態の関連に関する検討はなく、prospective cohort study を含めた今後の研究が必要と考えられる。

ヘモグロビンは肝臓を含む全身臓器内へも酸素運搬に重要な役割を担い、生体内酸素代謝はヘモグロビン濃度と関連すると考えられている。重度の貧血を合併した HD 症例では、肝臓内 rSO<sub>2</sub> は低値を示し、HD 中の輸血により有意に上昇を認めること、さらにその上昇は輸血後のヘモグロビン濃度の上昇と有意かつ正の関連を示すことが報告されている<sup>14)</sup>。本研究においても、ヘモグロビン濃度は肝臓内酸素代謝に正の関連を示すため、肝臓内酸素代謝の維持・改善の観点から

適正な腎性貧血の管理は重要であると考えられた。

さらに血清クレアチニン濃度は lean body mass の増加とともに上昇し<sup>23)</sup>、血清クレアチニン濃度が高いほど、HD 患者の生命予後が良好であることが報告されている<sup>24)</sup>。さらに、タンパク質摂取の上昇と良好な栄養状態は血清クレアチニン濃度の上昇と予後の改善につながることも知られている<sup>25)</sup>。したがって、本研究での肝臓内酸素代謝と血清クレアチニン濃度の関連は栄養状態の相違を反映しているのかもしれない。

また、肝臓内循環は門脈血と肝動脈の2種類の血液供給から成り立ち、お互いの血流変化を補う hepatic artery buffer response と称される調整機能が存在するが、心タンポナーデに伴う心拍出量低下や血圧低下の遷延はそのような調整機能を超えて、肝臓内酸素代謝の悪化につながることを報告されている<sup>26)</sup>。本研究においても、平均血圧は肝臓内酸素代謝に正の関連を、また心血管疾患の既往は負の関連を示したが、これらの結果は既報<sup>26)</sup>と同様の結果の反映なのかもしれない。

本研究には注意すべきいくつかの limitation がある。第一に、サンプルサイズが相対的に小さいことが挙げられる。二点目として、HD 症例の NAFLD の有無について、腹部超音波検査で確認することが重要であるが、本研究では全例で行えているわけではない。したがって、本研究では肝臓内酸素代謝と NAFLD の直接的な関連に言及することができない。第三に、心臓超音波検査を全例に施行していないために、心機能と肝臓内酸素代謝の関連について直接的に言及することができない。最後に、本研究は横断研究であることより、肝臓内酸素代謝と GNRI といった栄養指標を含む臨床的因子との関連については、今後の前向き研究を行って、その方向性について確認する必要があると思われる。

#### 5 結語

維持 HD 症例の HD 前肝臓内酸素動態は GNRI、ヘモグロビン濃度および血清クレアチニン濃度と正の関連を示すことより栄養状態の影響を強く受けることが明らかとなり、さらに平均血圧の直接的な影響をうけることが明らかとなった。

平成 30 年度日本透析医学会公募研究助成により得られた成果は、現在、原著論文（英文）として投稿中で

あるために、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

#### 文 献

- 1) Kazancioğlu R : Risk factors for chronic kidney disease : an update. *Kidney Int* 2013; 3(Suppl.) : 368-371.
- 2) Rustgi VK, Li Y, John T, et al. : Health care resource use and cost burden of chronic kidney disease in patients with chronic liver disease : A real-world claims analysis. *Hepatol Commun* 2020; 4 : 1404-1418.
- 3) Musso G, Gambino R, Tabibian J, et al. : Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *PLOS Med* 2014; 11 : e1001680.
- 4) Mikolasevic I, Lukenda V, Racki S, et al. : Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) – a new factor that interplays between inflammation, malnutrition, and atherosclerosis in elderly hemodialysis patients. *Clin Interv Aging* 2014; 9 : 1295-1303.
- 5) Yen YH, Chen JB, Chen BC, et al. : Using controlled attenuation parameter combined with ultrasound to survey non-alcoholic fatty liver disease in hemodialysis patients : A prospective cohort study. *PLOS ONE* 2013; 12 : e0176027.
- 6) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. : The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease : practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55 : 2005-2023.
- 7) Minville C, Hilleret MN, Tamisier R, et al. : Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleep apnea. *Chest* 2014; 145 : 525-533.
- 8) Cakmak E, Duksal F, Altinkaya E, et al. : Association between the severity of nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver damage. *Hepat Mon* 2015; 15 : e32655.
- 9) Qi JC, Huang JC, Lin QC, et al. : Relationship between obstructive sleep apnea and nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *Sleep Breath* 2016; 20 : 529-535.
- 10) Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra, A : Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199 : 830-841.
- 11) Tobias JD : Cerebral oxygenation monitoring : near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3 : 235-243.
- 12) Ferrari M, Mottola L, Quaresima V : Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004; 29 : 463-487.
- 13) Ookawara S, Ito K, Ueda Y, et al. : Differences in tissue oxygenation and changes in total hemoglobin signal strength in the brain, liver, and lower-limb muscle during hemodialysis. *J Artif Organs* 2018; 21 : 86-93.
- 14) Minato S, et al. : Differences in cerebral and hepatic oxygenation in response to intradialytic blood transfusion in patients undergoing hemodialysis. *J Artif Organs* 2019; 22 : 316-323.
- 15) Imai S, Ookawara S, Ito K, et al. : Deterioration of hepatic oxygenation precedes an onset of intradialytic hypotension with little change in blood volume during hemodialysis. *Blood Purif* 2018; 45 : 345-346.
- 16) Kitano T, Ito K, Ookawara S, et al. : Changes in tissue oxygenation in response to sudden intradialytic hypotension. *J Artif Organs* 2020; 23 : 187-190.
- 17) Hongo K, Kobayashi S, Okudera H, et al. : Noninvasive cerebral optical spectroscopy : depth-resolved measurements of cerebral haemodynamics using indocyanine green. *Neurol Res* 1995; 17 : 89-93.
- 18) Maslehaty H, Krause-Titz U, Petridis AK, et al. : Continuous measurement of cerebral oxygenation with near-infrared spectroscopy after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *ISRN Neurol* 2012; 2012 : 907187.
- 19) Yamada K, Furuya R, Takita T, et al. : Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 : 106-113.
- 20) Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, et al. : Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005; 41 : 1290-1296.
- 21) Xiong J, Wang M, Zhang Y, et al. : Association of geriatric nutritional risk index with mortality in hemodialysis patients : A meta-analysis of cohort studies. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43 : 1878-1889.
- 22) Yajima T, Yajima K, Takahashi H : Impact of annual change in geriatric nutritional risk index on mortality in patients undergoing hemodialysis. *Nutrients* 2020; 12 : 3333.
- 23) Noori N, Kovesdy C, Bross R, et al. : Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 : 130-139.
- 24) Molnar MZ, Streja E, Koverdy CP, et al. : Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2011; 11 : 725-736.
- 25) Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL, et al. : Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 : 37-49.
- 26) Jakob SM, Tenhunen JJ, Laitinen S, et al. : Effects of systemic arterial hypoperfusion on splanchnic hemodynamics and hepatic arterial buffer response in pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280 : G819-827.