

氏名	藤堂 敦
学位の種類	博士（応用情報科学）
学位記番号	博情第 40 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）
論文題目	血液透析患者における循環動態と自律神経機能の関連性と生体情報モニタリングに関する研究
論文審査委員	（主査）教授 水野（松本） 由子 （副査）准教授 原口 亮 （副査）准教授 竹村 匡正

## 学位論文の要旨

正常な腎機能を代替する維持血液透析療法（透析）は、短時間で十分な透析量を確保するためのアクセスが必要となり、高流量の血流量を得るバスキュラーアクセス（vascular access: VA）は必須である。代表的な VA が人工的に動脈と静脈を吻合した自己血管使用皮下動静脈瘻（arteriovenous fistula: AVF）であり、AVF の作製、および日常の管理は、透析患者の生命線である。また、透析患者は体内に蓄積された余剰な水分を短時間に除去する必要があり、透析中の循環動態は、体外循環を実施するにあたり直接影響を受け、疾患によっては自律神経機能の関連性が指摘されている。これらのことから透析患者の AVF と循環動態の管理は、血液透析療法において重要な評価・管理項目といえる。しかしながら、従来からその評価や管理は容易ではなく、これまでに様々な方法が試行されているがいずれも十分といえない。

本研究では、透析患者の血液透析療法の導入期、維持期の循環動態と自律神経機能の関連性、血液透析中におけるモニタリングに着目し、システムの構築と安全管理方法を考案することを目的として行った。

第 1 章では研究全体の緒言と透析の現況について述べる。

第 2 章では、血液透析療法を導入するまでの期間、透析患者の VA の中でも最も多い自己血管使用皮下動静脈瘻（arteriovenous fistula: AVF）の作製までの患者背景について検討した研究成果について述べる。対象は、導入期の患者 48 例（男性 25 例、女性 23 例）とし、初回血液透析時にカテーテルを使用した群と AVF を使用した群に分類し、年齢、性別、糖尿病の有無などの患者状態や導入時の血液検査データについて比較検討した。また、AVF 作製群において、AVF 作製から穿刺までの期間、カテーテル平均留置日数、平均使用本数、および初回挿入部位について検討した。第一段階として、全症例を対象とした群を全

症例群（1群）とし、そのうちカテーテルを留置して透析導入した群を1-I群、AVFを作製後に透析導入した群を1-II群に分類した。第二段階として、対象年齢を合わせるため、透析導入患者数が全体の約7割を占める年齢層60-84歳を対象患者として、年齢抽出群（2群）とし、そのうちカテーテルを留置して透析導入した群を2-I群、AVFを作製後に透析導入した群を2-II群に分類した。全症例群における検討では、カテーテルを使用して血液透析療法を導入した症例数（1-I群）は、AVF作製後に導入した症例数（1-II群）と比較して有意に高齢であり（ $p < 0.01$ ）、緊急に血液透析を導入する割合が有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。平均入院期間は、AVF作製群では有意に短く（ $p < 0.0001$ ）、入院時の平均診療報酬も有意に低かった（ $p < 0.001$ ）。また血清アルブミン値、血清クレアチニン値、およびヘモグロビン値は、1-I群と1-II群、2-I群と2-II群を比較して、カテーテル使用群（1-I群、2-I群）でそれぞれ有意に低値を示した（ $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ）。BUN/Cr比は、1-I群は1-II群と比較して、有意に高値を示し（ $p < 0.05$ ）、2-I群のBUN/Cr比は、2-II群と比較して、高値を示す傾向がみられた（ $p < 0.1$ ）。また白血球数は、1-I群と1-II群との間に有意な差を示さなかったが、2-I群の白血球数は、2-II群と比較して有意に高値を示した（ $p < 0.001$ ）。このことから、カテーテル使用群は、AVF作製群と比較して、低栄養、筋力低下、炎症疾患併発などの病態を悪化させる要因の合併率が高いことを示しており、入院期間の長期化や医療費の増大が問題となると考えられた。本研究より、BUN/Cr比の増大しやすい糖尿病、心不全、低栄養などの病態を合併している患者では、早期透析導入が必要である可能性が高く、早期からの透析導入計画が必要である。

第3章では、導入期におけるAVF作製前後の超音波検査所見についてretrospectiveに解析し、作製後のAVFが良好に発育するためのAVF作製前の超音波検査所見の基準について検討した。対象は、導入期の患者27例（男性14例、女性13例）とし、AVF作製前の年齢、性別、原疾患、上腕動脈血管径、収縮期最高血流速度（peak systolic flow velocity:  $V_{peak}$ ）をAVF作製後の上腕動脈血流量（flow volume: FV）、血管抵抗指数（resistance index: RI）との関連性について相関解析、比較した。FVは年齢（ $r = -0.53$ ,  $p < 0.05$ ）、RI（ $r = -0.56$ ,  $p < 0.05$ ）、および上腕動脈血管径（ $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ）と相関関係を示した。RIは、 $V_{peak}$ （ $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ）と相関関係を示し、上腕動脈血管径は男性が女性と比較して有意に高値を示した（ $p < 0.001$ ）。FVが400mL/min以上の群はFVが400mL/min未満の群と比較して、年齢は有意に低値を示し（ $p < 0.05$ ）、上腕動脈血管径は有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）。RIが0.6未満の群はRIが0.6以上の群と比較して、年齢と $V_{peak}$ において有意に低値を示した（ $p < 0.05$ ）。本研究より、AVF作製前に患者背景、上腕動脈血管径、 $V_{peak}$ の評価をすることによりAVFの発育が予測できるため、AVF作製前の超音波検査所見の基準が必要であると考えられた。

第4章では、対象は、維持期のAVF作製されている患者50例（男性15例、女性35例）とし、聴診法で得られるAVFのシャント音の周波数特性と超音波検査所見で得られるFVについて比較した。超音波検査の結果を基にFVが500 mL/min以上の症例（31例）をI群、500 mL/min未満の症例（19例）をII群に分類した。また血管抵抗指数（resistance index: RI）が0.6未満の症例（36例）をA群、0.6以上の症例（14例）をB群に分類し、以下の3つの方法を用いてデータを解析した。（1）聴診法によるシャント音の聴取。（2）シャント音の解析。（3）測定時の環境音の解析。結果、I群はII群と比較して、A群はB群と比較して41-340Hzの周波数帯域のパワースペクトル値が有意に高値を示した。I群、およびII群における各周波数帯域のパワースペクトル値の群内比較において、121-160Hz帯域は、他のすべての周波数帯域と比較して有意に高値を示した。A群における各周波数帯域におけるパワースペクトル値の群内比較において、121-160Hz帯域は、他のすべての周波数帯域と比較して有意に高値を示した。II群における各周波数帯域のパワースペクトル値の群内比較において、121-140Hz帯域は、他のすべての周波数帯域と比較して有意に高値を示した。このことから、超音波検査によるFVの血流状態の違いをシャント音のみで評価できる可能性が示された。本研究より、シャント音からAVF機能を客観的に評価ができると考えられた。

第5章では、維持期における透析中の循環動態モニタリングについて様々なモニタリング項目を測定し、循環動態との関連性について検討した。対象は維持期の患者7例（男性1例、女性6例）とし、血液透析を5時間施行した際の透析開始前、開始時、開始後1時間毎、終了後のそれぞれにおける、身体組成値と一回心拍出量の測定を行い、比較対照として、hANP値、血清ドーパミン濃度、および血圧を測定し、解析した。細胞外液率および浮腫率は、透析開始前値と比較し、血液透析開始3時間値以降で有意に低値を示した（ $p < 0.05$ ）。また細胞外液率および浮腫率は、循環血液量変化率との間にそれぞれ正の相関関係を示した（ $r = 0.71$ ,  $r = 0.71$ ）。一回心拍出量は、透析開始前値と比較し、透析開始3時間値以降で有意に低値を示し（ $p < 0.05$ ）、循環血液量変化率との間に正の相関関係を示した（ $r = 0.66$ ）。血圧は、すべての身体組成値および一回心拍出量との間に、相関関係を示さなかった。脈拍数は、循環血液量変化率および一回心拍出量との間に、負の相関関係を示した（ $r = -0.56$ ,  $r = -0.74$ ）、血清ドーパミン濃度との間に正の相関関係を示した（ $r = -0.61$ ）。本研究の結果、身体組成分析装置、および非侵襲的心拍出量モニタは、循環血液量変化率と同様に血液透析中の循環動態をモニタリングできる簡便でかつ効果的な方法であると考えられた。また、これらの手法は透析の基準体重の設定にも有用なツールである可能性が示された。透析中の血圧変化は、身体組成値や一回心拍出量に対して速効的に変

動しないことが示され、脈拍数は、循環血液量変化率に対して、血圧よりも速効性に反応する性質がある可能性が示唆された。

第 6 章では、第 5 章で得られた結果を基に、維持期における透析中の循環動態と自律神経機能の関連性について、指尖容積脈波計を用いて脈波を計測し、循環動態モニタリング値との関連性について検討した。対象は維持期の患者 7 例（男性 2 例、女性 5 例）とし、透析 5 時間施行時の開始前、1 時間毎、終了後のそれぞれにおける脈波、身体組成値、一回拍出量、循環血液量変化率、血圧、脈拍数を測定した。脈波は脈波振幅値と脈波長に解析し、各モニタリング値と比較した。脈波振幅値は、開始 3 時間目まで有意に増加し ( $p < 0.05$ )、以降有意に減少した ( $p < 0.05$ )。脈波長は、透析中持続的に減少した。これらのことから、末梢側は開始 3 時間目まで副交感神経が優位に作用し、末梢血流量が増加し、3 時間目以降は、交感神経が優位に作用し、末梢血流量は減少したと考えられた。中枢側は、循環血液量が低下したことから交感神経が優位に作用したと考えられた。本研究より、脈波を解析することにより透析中の自律神経反応を評価することができ、循環動態が評価できると考えられた。

第 7 章では、透析中の循環動態を院内において遠隔モニタリングすることを目的とし、電子カルテシステムと透析支援システムを連携によって、患者情報管理と透析中の血圧や脈拍数などの循環動態、および装置情報を透析室内のみならず、救命救急センターなど透析室外で実施する血液浄化療法の安全性と業務効率について検討した。評価者は臨床工学技士 6 名、看護師 5 名。システム連携前後にモニタリングや機能に関する設問に回答し、評価した。結果、システム連携前後で使用感・操作性、および電子カルテシステムとの連携において有意に改善を示した。情報共有や安全面においては、改善に至らなかった。これらのことより、透析室内のみならず、透析室外においても、より安全な血液浄化療法を提供するためには、システム連携のみならずシステム機能の改善が必要である。また、システム連携内容を充実させることにより、さらに安全で効率的な血液浄化療法の提供が可能であると考えられた。透析医療においてもデータ活用をさらに進める必要性があり、在宅血液透析の導入が増える中、治療の安全性を高めるためにも遠隔モニタリング機能とシステムの構築が今後の課題であると考えられた。

これら本博士論文から得られた一連の知見は、現在の透析医療における循環動態と自律神経機能の解明が重要である。また昨今の在宅医療の推進により遠隔モニタリングの構築がより安全な透析療法の課題となっている。それら新たな管理方法を臨床研究で見出すことができたことが、本博士論文の成果である。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、透析患者の血液透析療法の導入期、維持期の循環動態と自律神経機能の関連性を、血液透析中におけるモニタリングにより評価し、さらに、システムの構築と安全管理方法を考案したものである。研究は6段階により構成されている。

第2章は、血液透析療法を導入するまでの期間、透析患者のVAの中でも最も多い自己血管使用皮下動静脈瘻 (arteriovenous fistula: AVF) の作製までの患者背景について検討した研究であり、BUN/Cr比の増大しやすい糖尿病、心不全、低栄養などの病態を合併している患者では、早期透析導入が必要である可能性が高く、早期からの透析導入計画が必要であることが示された。

第3章は、導入期におけるAVF作製前後の超音波検査所見について解析し、作製後のAVFが良好に発育するためのAVF作製前の超音波検査所見の基準について検討した研究である。その結果、AVF作製前に患者背景、上腕動脈血管径、 $V_{peak}$ の評価をすることによりAVFの発育が予測できることが示された。

第4章は、維持期のAVFが作製されている患者に対し、聴診法で得られるAVFのシャント音の周波数特性と超音波検査所見で得られるFVについて比較した研究である。その結果、超音波検査によるFVの血流状態の違いをシャント音のみで評価することが可能であると考えられた。

第5章は、維持期における透析中の循環動態モニタリングについて様々なモニタリング項目を測定し、循環動態との関連性について検討した研究である。その結果、身体組成分析装置、および非侵襲的心拍出量モニタは、循環血液量変化率と同様に血液透析中の循環動態をモニタリングできる簡便でかつ効果的な方法であると考えられた。

第6章は、維持期における透析中の循環動態と自律神経機能の関連性について、指尖容積脈波計を用いて脈波を計測し、循環動態モニタリング値との関連性について検討した研究である。その結果、末梢側は開始3時間目まで副交感神経が優位に作用し、末梢血流量が増加し、3時間目以降は、交感神経が優位に作用し、末梢血流量は減少したと考えられた。

第7章では、透析中の循環動態を院内において遠隔モニタリングすることを目的とし、電子カルテシステムと透析支援システムを連携によって、患者情報管理と透析中の血圧や脈拍数などの循環動態、および装置情報を透析室内のみならず、救命救急センターなど透析室外で実施する血液浄化療法の安全性と業務効率について検討した研究である。

本研究により、透析患者の血液透析療法の導入期、維持期における理想的な循環動態と自律神経機能を提案し、新たな管理方法を臨床研究で見出すことができた。これらは、今後の透析医療の発展につながる意義の高い知見であったと考えられる。

以上を総合した結果、本審査委員会では、本論文が「博士（応用情報科学）」の学位授与に値する論文であると全員一致により判定した。