透析患者における酸塩基平衡の特殊性 —スペクトル解析の立場より—

和田 孝雄 陣 内 真 橋 本 裕 明 小 森 正 樹 井 田 家 美 晶
篠 田 昌 幸 稲 本 元 山 吉 亘 村 井 勝
慶応大学腎臓センター

(昭和 60 年 9 月 28 日受付)

key words : 酸塩基平衡, ホメオスターシス, 貧血, スペクトル解析

〈要旨〉

透析患者の酸塩基平衡の特殊性を明らかにするために, 新しい統計学的手法であるスペクトル解析法を用いて研究を行った。その結果, 透析患者の血液ガスおよび重炭酸の変化には, 蛋白・アミノ酸の代謝をはじめとするきわめて多因子が影響を及ぼしている事が明らかにされた。また電解質の変動は, それ自体としてはあまり直接的な因子とは考えられず, むしろ他の代謝網の変動を介する間接的なものが主である可能性が示唆された。またインパルス応答の結果により, 代謝性アシドーシスが貧血や血圧に対しても影響するという成績が得られた。

Peculiarities of acid-base balance in hemodialysis patients from the point of view of spectral analysis

Takao Wada, M. D., Makoto Jinnouchi, Hiroaki Hasimoto, Masaki Komori, Yosiaki Itaya, M. D., Masayuki Shinoda, M. D., Hajime Inamoto, M. D., Wataru Yamayoshi, M. D. and Masaru Murai, M. D.
Kidney Center, Keio University Hospital

In order to investigate the peculiarities of acid-base balance in hemodialysis patients, a new statistical method, an autoregressive approach to spectral analysis, was adopted. It was found that the multivariate feedback system is involved in the regulation of acid-base balance in hemodialysis patients. Major factors for inducing metabolic acidosis in these patients included the protein and the amino acid metabolisms. Although electrolyte metabolism is also involved in the regulation of acid-base balance in these patients, its role seemed to be secondary to those of other intracellular metabolisms. Analysis with impulse response function strongly suggested that metabolic acidosis can become a trigger of anemia and hypertension in these patients.

緒言

透析患者において, 酸塩基平衡が重要な役割を演じていることは推察に難くないが, それが患者の代謝機能にどう影響しているかという事になると, 不明な点が多い。

そこで, 今回の研究では, スペクトル解析法という全く新しい手法を用いてこの問題に取り組んだ。この解析法は赤池がセメントキルンのコンピュータ制御に用いて, 大きな成功をおさめたもので¹⁻³⁾, これを和田, 赤池らが生体内の代謝のネットワークに利用し得る事を明らかにしたものである⁴⁻⁷⁾。

方法

慶応大学病院腎臓センターに通院中の慢性透析患者の

7~10 年間にわたる血液データに関して, 自己回帰モデルを用いてスペクトル解析を行った。

自己回帰モデルを用いたスペクトル解析法の原理を以下に示す。

まず, 自己回帰モデルの基本的な式は次のごとくである。

$$X(S) = \sum a(m) X(s-m) + n(s)$$

この式の意味は, ある変数の現在値はその変数の過去の値の線形結合および確率雑音との総和によって表されるという事である。

これを多変量フィードバック系にあてはめるために赤池が考案した式が次のようなものである。

和田 孝雄 慶応大学別館腎臓センター

〒 160 新宿区信濃町 35 (03-353-1211)

$$X_i(s) = \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^K a_{ij}(m) X_j(s-m) + n_i(s) \quad (i = 1, 2, \dots, K)$$

この式における係数 $a_{ij}(m)$ は最少自乗法を用いて求める事ができる。そのためには残査部分 $n_i(s)$ の自乗値の $a(m)$ に関する偏微分がゼロとなることが要求される。そこで以下の式が成り立つ。

$$\frac{\partial}{\partial a_{ij}(m)} (X_i(s) - \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^K a_{ij} X_j(s-m))^2 = 0 \quad (i = 1, 2, \dots, K)$$

この結果、次のごとき Yule Walker の式が得られる。

$$\sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^K a_{ij}(s) R_{jh}(s-m) = R_{jh}(s), \quad (i, h = 1, 2, \dots, k; s = 1, 2, \dots, M)$$

ここで R_{jh} は以下のごとく $X_j(s)$ と $X_h(s)$ の共分散である。

$$R_{jh}(m) = 1/N \sum_{s=1}^{N-m} x_j(s+m) x_h(s)$$

上記 Yule Walker の式を解くことによって $a_{ij}(m)$ が得られ、それをフーリエ変換することによって $a_{ij}(f)$ が得られる。

$$a_{ij}(f) = \sum_{m=1}^M a_{ij}(m) e^{-2\pi f m (\text{SQRT}(-1))}$$

$a_{ij}(f)$ の行列 $A(f)$ と、残査部分の共分散行列 (s_{ij}) を用いて変数 i のパワースペクトル p_{ii} および変数 i および j 間のクロススペクトル q_{ij} が得られる。

$$P(f) = (p_{ii}(f)) \\ = (A(f))^{-1} (s_{ij}) (A(f)^T)^{-1}$$

n_j と n_i の間の相関がゼロであると仮定すると s_{ij} はゼロと見なせるから、パワースペクトル p_{ii} は以下のごとく簡略化される。

$$p_{ii}(f) = \sum_{j=1}^K q_{ij}(f) = \sum_{j=1}^K \left(a_{ij}(f)^{-1} \right)^2 s_{jj}^2$$

ここでクロススペクトル q_{ij} は以下のごとく表現される。

$$q_{ij}(f) = \left(a_{ij}(f)^{-1} \right)^2 s_{jj}^2$$

この p_{ii} と q_{ij} の比、 r_{ij} がパワー寄与率と呼ばれるものである。

$$r_{ij}(f) = \frac{q_{ij}(f)}{p_{ii}(f)}$$

このパワー寄与率はある変数の変動のパワースペクトルに対して他の変数からのクロススペクトルがいかなる割合で寄与しているかという程度を表す。なおこの計算過程の詳細に関しては文献 2) を参照されたい。

図 1 透析患者の検査データにおける時系列的变化

結果

図 1 にはある症例の BUN, 血清 Cl, 血清重炭酸の時系列的変化を示した。これに見るごとく、三者は時間のずれを伴ってある種の相関関係を保ちながら、上昇、下降を繰り返している。これらの変動は速い動き、遅い動きとまざりあった複雑な合成波となっている。そこでこれらを単純なサインカーブからなる各コンポーネントに分解し、そのコンポーネント同志の相互関係を調べることとする。

図 2 は同症例の血清重炭酸濃度の時系列的変化に対して、各種臨床パラメータのスペクトルがどの程度寄与しているかを、パワー寄与率の面から調べたものである。この図において、X 軸はその各コンポーネントの周波数を示す。単位は cycle/week となっている。

また Y 軸は血清重炭酸の変動スペクトルを 1 とした場合における、各パラメータのスペクトルの寄与率を累積的に示したものである。したがって、累積合計は 1.0 となるが、各パラメータの累積によって説明されない不足分は、血清重炭酸自身の固有な変動分として表現されることになる。

この図に見るごとく、0.1 cycle/week の周波数において、各パラメータの寄与率の累積が約 7 割に達しており、約 10 週に 1 度ぐらいの動きが代謝過程において、重要な役割を演じていることがわかる。また、この累積部分の内容を検討してみると、Cl, K, Mg, P などの血清電解質の寄与はあまり高くはなく、むしろより有機質の代謝が重要な寄与を行っていると考えられる。ことにガンマ GTP, LAP, GOT などの寄与率の高いのは、おそらくアミノ酸の代謝などが、重炭酸の動きに重要な役割を演じていることを示唆するものである。

図 3, 4 には P_{CO_2} , P_{O_2} の変動に対する各種パラメータの寄与の割合を示す。 P_{CO_2} の場合には、累積寄与率が

図 2 透析患者の血清重炭酸濃度変化に対する各種臨床パラメータのパワー寄与率

あまり高くなく、これらの代謝網によってはその変動を必ずしもうまく説明できないことがわかった。これに対して、 P_{O_2} の変動は比較的によく代謝網の変動によって説明される。

さてこれらの事から考えて、蛋白やアミノ酸の代謝を含む多因子が代謝性アシドーシスの発生に関与している事がわかったが、これが、実際に患者の健康状態にどう影響するかを知ることが必要となる。そこで赤池モデルを用いて得られた自己回帰係数行列からインパルス応答関数を算出した。

図 5 は重炭酸濃度の変化をインパルスとして、入力した場合の系の応答を図示したものである。このインパルスは高さが無限大で、幅はゼロ、積分すると 1 になるようなものとして定義されている。これを入力すると、血液のヘモグロビン濃度は 3～4 日ぐらい低下し、約 1 週間で回復し、その後オーバーシュートしてもとにもどるまでに約 20 週ぐらいを要する。

図 6 は同じく重炭酸濃度のインパルスに対して、血圧がいかに応答するかを見たものである。この場合には、血圧がいったん 1 週間ぐらい下降し、4 週間ぐらいでもとにもどる。

これらの事から考えて、代謝性アシドーシスの程度は、あきらかに生体内の代謝システムに大きな影響を与えていることはまちがいないと考えられる。

考察

赤池の自己回帰モデルを用いて生体内のホメオスタシスを解析する試みは、ごく最近、和田、赤池らによって行われたものである⁴⁻⁷⁾。これによって、従来の方法では不可能であった生体内のネットワーク解析が可能となった。

本研究では、この手法を用いて透析患者の酸塩基平衡が、患者の健康維持にいかに関与しているかを知る手懸

図 3 透析患者の血液炭酸ガス濃度の変化に対する各種臨床パラメータのパワー寄与率

図 4 透析患者の血液酸素濃度の変化に対する各種臨床パラメータのパワー寄与率

かりが得られた。

研究結果によれば、透析患者の代謝性アシドーシスが非常に多くの因子のネットワークの動きによってもたらされている事が明らかである。特に、血清の電解質よりは、蛋白・アミノ酸の代謝によって大きな影響を受けている可能性が示唆された。もっともそれだからといって、K, Mg, P などの細胞内イオンの動向が重要でないとはいえない。ただこれらのイオンが血清内の動きから推察するかぎりにおいては、直接的に大きな役割を演じているという証拠が得られなかったにすぎない。しかし、細胞内外の水素イオンの出入りに対して、これらのイオン

図5 重炭酸濃度の変化に対する血液ヘモグロビン濃度のインパルス応答

図6 重炭酸濃度の変化に対する血圧のインパルス応答

は重要な影響を与えると思われるので、蛋白やアミノ酸の代謝などを介して、少なくとも間接的な役割を演じている可能性は否定できない。

この点を確認するために、我々は現在いろいろなパラメータを系に加えたり、外したりすることによる累積寄与率の変化を検討中である。その予備的成績もほぼ上記の説明に合致している。

さて、今回の成績でもっともユニークなものは、インパルス応答の結果である。それによれば、代謝性アシドーシスは貧血や高血圧の原因となる可能性が示唆された。

実際、血清重炭酸を変化させた時に、生体はどう反応するかを明らかにした研究報告はほとんどない。もし重炭酸を与えたとしても、Na 投与の影響も生じるため、これを直接的に確かめることは大変むずかしい。したがって、我々の成績も現時点では仮説にとどまらざるを得ない。しかし、このような数学的手法の妥当性が次第に確認され、しかも各種の知見が積みかさねられるにしたがって、この問題も解決に近付くと思われる。この点に関して、現在我々が小児科領域の研究者と共同で進めている酸塩基平衡のスペクトル解析の成績の有用性が期待される。

文献

- 1) Akaike, H. : Some problems in the application of the cross-spectral method. In Spectral Analysis of Time Series, B. Harris, editor, John Wiley, New York, 1967, p 81-107.
- 2) Akaike, H. : On the use of a linear model for the identification of feedback systems. Ann. Inst. Statist. Math. 20 : 425-439, 1968.
- 3) Akaike, H. : Information theory and an extension of the maximum likelihood principle, Proc. 2nd Int. Symp. on Information Theory (Petrov, B. N. and Csaki, F. eds.), Akademiai Kiado, Budapest, 1973, p 267-281.
- 4) Wada, T., Akaike, H., and Kato, E. : Autoregressive models provide stochastic descriptions of homeostatic processes in the body. Jap. J. Nephrol. In press.
- 5) Wada, T., Akaike, H. : Frequency dependency of causal factors for hypertension in hemodialysis patients. submitted for publication.
- 6) 和田孝雄, 安達 直: 免疫修飾剤によって惹起された脾臓内代謝網の振動とその解析. 医用電子の生体工学 22 (特別号) : 862-863, 1984.
- 7) 和田孝雄: ある透析症例のアシドーシスに関するスペクトル解析. 臨床体液 12 : 57-60, 1985.