

血管新生療法の無侵襲的な客観的血流評価法について

松井 圭司¹ 村上 善昭¹ 島田 和幸¹
吉岡 徹² 鈴木 智裕² 池田 宇一²

要 旨：近年、骨髓単核細胞分画に将来血管内皮に分化する能力を持った血管内皮前駆細胞が存在することが明らかになり自己骨髓単核細胞による血管新生療法が臨床応用されるようになった。われわれは、2001年よりバイパスや経皮経管の血管形成術(percutaneous transluminal arterioplasty: PTA)が不可能な重症虚血肢に対して自己骨髓細胞移植による血管新生療法を行ってきた¹⁾。自己骨髓細胞移植によってできる血管は、血管造影では描出できないほど小さなものであるため、血管造影に代わる評価法が必要となる。本稿では、種々の無侵襲的な客観的血流評価法について長所と短所を列記して概説するとともに、当院における自己骨髓細胞移植の長期経過についても述べる。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 44-47)

Key words: angiogenesis, peripheral artery disease

種々の無侵襲的评价法

われわれは、自己骨髓細胞移植の治療効果を4種の無侵襲的方法で評価した。以下にそれぞれの方法の概要、長所、短所を述べる。

(1)足関節・上腕血圧比(ankle brachial pressure index: ABI)

概要 足関節における収縮期血圧を上腕部の収縮期血圧の左右いずれか高い方で割ったもの。正常値は0.9以上²⁾。

長所 簡便である。

短所 足関節より末梢に優位な病変では、異常値を示さないことがある。

(2)経皮的酸素分圧(trans cutaneous oxygen pressure: TcPO₂)

概要 皮膚から蒸発する酸素を特殊なプローブで検出する。血流が正常ならば、動脈血酸素分圧に一致するが、虚血部では酸素分圧が低下する³⁾。

長所 組織の酸素供給の状態を鋭敏に検出できる。

短所 測定にやや時間がかかる(1カ所約20分)。手掌や足底では安定した値が得られにくい。

(3)サーモグラフィー

概要 皮膚温を色の違いで表す装置。高温部は白から赤、低温部は青から黒で表される⁴⁾。

長所 視覚的に美しく、インパクトがある。

短所 気候の影響を受けやすく、夏は高めに、冬は低めに出る。

(4)10段階疼痛評価

概要 治療前の痛みを10として、治療後の相対的な痛みを患者に質問する。

長所 一切の装置を必要とせず、手軽で、患者の主観的な症状をよく反映する。

短所 客観性がない。

自己骨髓細胞移植後の各指標の長期経過(Fig. 1)

治療前と2週後の比較では、ABI: 0.47 ± 0.09 vs. 0.57 ± 0.08 , $p=0.03$, 皮膚温: 31.2 ± 0.7 vs. 32.1 ± 0.7 ,

¹自治医科大学循環器内科

²信州大学大学院臓器発生制御医学

2004年6月14日受付 2004年11月25日受理

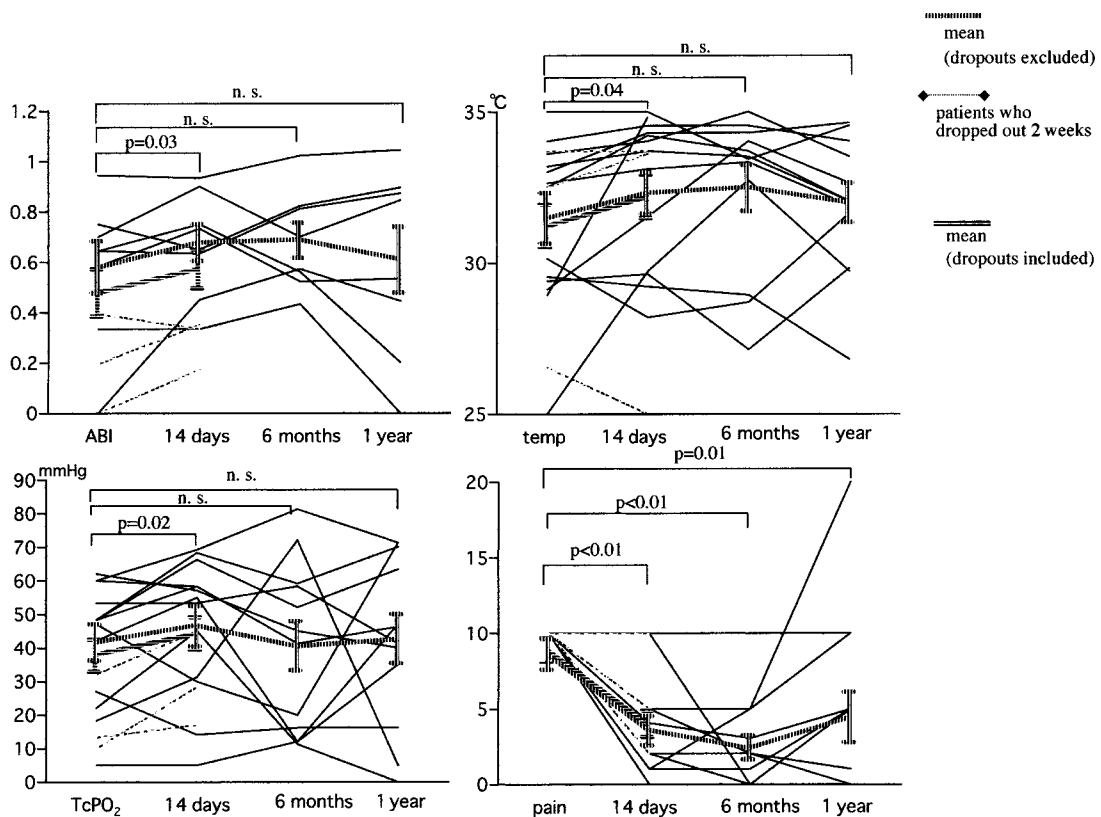


Figure 1 Long-term outcomes of autologous bone marrow transplantation. We determined ABI, skin temperature, TcPO₂, pain before and after transplantation. Two weeks after transplantation, all indices improved significantly, however, one year after transplantation, all but pain returned to baseline levels.

p=0.04, TcPO₂: 37.2±4.8 vs. 43.7±5.1, p=0.02, 疼痛: 8.8±0.9 vs. 3.9±0.9, p<0.01と全項目において有意な改善を認めた。ASOで移植を施行した7例中2例は2週目以降6カ月以内に下肢虚血が悪化して下肢切断を施行された。また、1例は5カ月後に脳梗塞で死亡した。したがってASO症例では1年間のデータを集められたのは7例中4例のみである。脱落例は図中点線で示した。

脱落例を除外した平均値で治療前と1年後を比較してみると、ABI: 0.57±0.10 vs. 0.60±0.13, n.s., 皮膚温: 31.4±0.8 vs. 31.9±0.7, n.s., TcPO₂: 41.0±5.4 vs. 42.1±7.2, n.s., 疼痛: 8.5±1.0 vs. 4.3±1.7, p=0.01となった。痛みを除く全項目で6カ月間は効果が持続しているが1年後にはほぼ治療前の値に復していた。なお、6カ月後は脱落による症例数の減少もあり痛み以外は有意差がなくなっている。

今後期待される評価法

(1) レーザードブラ

概要 皮膚表面にレーザー光線を照射し、ドブラ効果の原理から表面の血流を評価する⁵⁾。

長所 付属の解析ソフトによって、きめ細かな解析が可能。

短所 装置が高価である。

(2) 足趾・上腕血圧比(toe brachial pressure index: TBI) (Fig. 2)

概要 足趾における収縮期血圧を上腕部の収縮期血圧の左右いずれか高い方で割ったもの⁶⁾。正常値は0.6以上。

長所 足関節より遠位が主体で、ABIが正常となる例でも、異常を検出できる。



form PWV/ABI®

TBI



>0.6 is normal

Figure 2 Toe brachial pressure index.

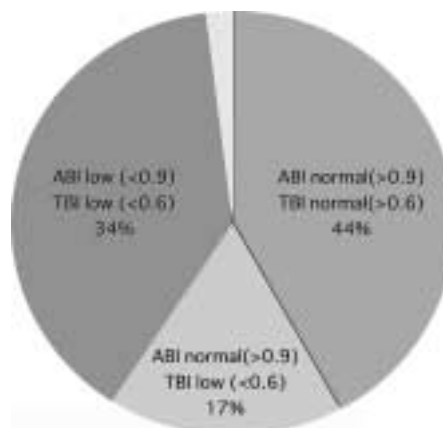


Figure 3 ABI and TBI in outpatient clinics. Seventeen percent of patients have normal ABI and lower TBI, who were not diagnosed with peripheral artery disease before.

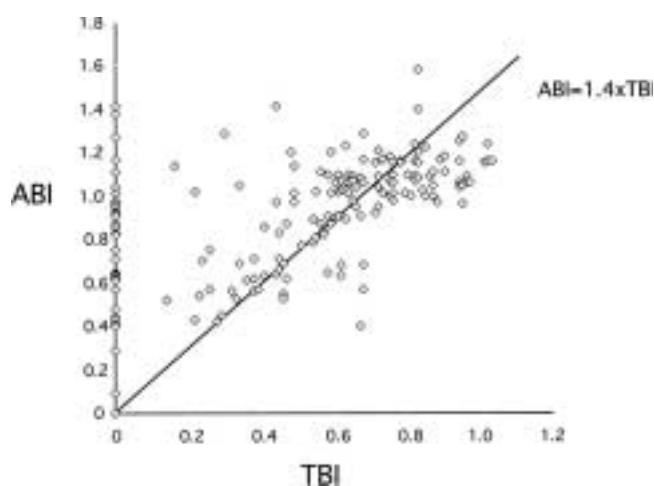


Figure 4 Scatter gram of ABI and TBI. Following equation is available: $ABI=1.4 \times TBI$. There are considerable population of the patients who have normal ABI and zero TBI. The zero TBI sign is a useful marker for detecting distal type lesions.

短所 第1趾に潰瘍や壊疽があったり、amputation後では測れない。

自治医科大学血管専門外来における TBI測定値の集計

自治医科大学血管専門外来では、外来受診患者全員にルーチンにABIとTBIを測定している(日本コーリン株式会社、フォルムを使用しオシロメトリー法で測定)。

全受診患者でABI, TBIともに正常であったものが44%, ABI, TBIともに低下していたものが34%, ABIは正常であったが, TBIが低下していたものが17%であった(Fig. 3)。したがって, 17%の症例は従来ABIのみでは検出できなかった末梢動脈病変が, TBIの併用によって初めて検出できるようになったことが分かる。ABIとTBIの測定値を散布図で示すと $ABI=1.4 \times TBI$ の関係で表せることが示された(Fig. 4)。また, ABIが

保たれているにもかかわらずTBIが測定不能となる群が少なからず存在していた。われわれは、これを「ゼロTBIサイン」と呼ぶことを提唱する。「ゼロTBIサイン」陽性例は、足関節より末梢に高度な灌流障害やチアノーゼを呈していた。

まとめ

本稿を以下のようにまとめる。

- ・ 各種の無侵襲的な血流評価法が存在し、おのおの長所・短所がある。
- ・ 血管新生療法後、各種の指標は半年間は改善傾向が続くが、1年後には治療前の値に戻っている。
- ・ レーザードブラやTBIは今後期待される評価法である。ABIが保たれているのにTBIがゼロとなる「ゼロTBIサイン」は足関節より末梢の高度灌流障害を示す有用な指標である。

文 献

- 1) 池田宇一, 村上善昭, 松井圭司他: 血管専門外来を開設して. 日本医事新報, 2001, **12**: 43–45.
- 2) Vogel RA, Benitez RM: Noninvasive assessment of cardiovascular risk: from Framingham to the future. Rev Cardiovasc Med 2000, **1**: 34–42.
- 3) de Graaff JC, Ubbink DT, Legemate DA et al: Evaluation of toe pressure and transcutaneous oxygen measurements in management of chronic critical leg ischemia: A diagnostic randomized clinical trial. J Vasc Surg 2003, **38**: 528–534.
- 4) Fujiwara Y, Inukai T, Aso Y et al: Thermographic measurement of skin temperature recovery time of extremities in patients with type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2000, **108**: 463–469.
- 5) Ubbink DT, Verhaar EE, Lie HK et al: Effect of beta-blockers on peripheral skin microcirculation in hypertension and peripheral vascular disease. J Vasc Surg 2003, **38**: 535–540.
- 6) Stevens MJ, Goss DE, Foster AV et al: Abnormal digital pressure measurements in diabetic neuropathic foot ulceration. Diabet Med, 1993, **10**: 909–915.

Non-invasive Evaluation for Therapeutic Angiogenesis

Keiji Matsui,¹ Yoshiaki Murakami,¹ Kazuyuki Shimada,¹
Toru Yoshioka,² Chihiro Suzuki,² and Uichi Ikeda²

¹Division of Cardiovascular Medicine, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

²Department of Organ Regeneration, Shinshu University Graduate School of Medicine, Nagano, Japan

Key words: angiogenesis, peripheral artery disease

Recently, it has been discovered that there are endothelial progenitor cells which demonstrate the potential to differentiate into blood vessels in bone marrow. Therapeutic angiogenesis by transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ischemic limbs are conducted in Japan. Because the vessels generated by therapeutic angiogenesis are too small to be visualized by angiographic imaging, alternative methods of evaluating the effectiveness of therapeutic angiogenesis are needed. We outline various non-invasive measurement of blood flow, and also show the long-term outcomes of therapeutic angiogenesis conducted in our institute. (J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 44–47)