

近赤外分光法の血管疾患への臨床応用

細井 温¹ 小野塚温子² 宮田 哲郎³ 重松 宏²

要 旨：近赤外分光法(NIRS)は、ヘモグロビンなどの酸素代謝関連物質の変化量を、酸素化状態も含めて無侵襲的に測定可能な検査法である。NIRSを血管疾患に応用することにより、動脈閉塞性疾患における運動時の機能的虚血や、静脈疾患における歩行中の静脈うっ滞が確認されている。本法は血管疾患に対する機能的診断法としての有用性が高く、今後もNIRSを用いた運動生理学的アプローチによるさらなる病態の解明が期待される。(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 153-157)

Key words: near-infrared spectroscopy, vascular diseases, noninvasive test, functional assessment

はじめに

血管疾患の領域では、画像検査などの形態学的診断に加えて、機能的側面からも評価を行うことの重要性が認識されており、足関節圧測定や脈波法などの従来の検査法以外に、さらに病態を客観的に評価しうる機能的診断法の確立が望まれていた。近赤外分光法(near-infrared spectroscopy: NIRS)は、無侵襲的に生体内の組織酸素代謝、組織血流量の変化を測定しうるという特徴を有しており、脳組織、骨格筋組織をはじめとして多くの分野で臨床応用が試みられてきている。われわれは、1993年よりNIRSとトレッドミル運動負荷検査を組み合わせ、運動中および運動負荷後のヘモグロビン量の経時的变化を観察することにより、下腿筋組織の酸素動態、組織血流量の変化を測定し、血管疾患の機能評価法として本法を用いてきた。本稿では、血管疾患における末梢循環障害に対するNIRSトレッドミル運動負荷検査法について、筆者らの検討結果を中心に概説する。

対象疾患と測定方法

動脈疾患としては間歇性跛行症状を有する閉塞性動脈硬化症(ASO)症例を、静脈疾患としては下肢静脈瘤、

静脈血栓後症候群症例をそれぞれ対象とした。NIRSによる測定には、島津製作所製のOM-100AまたはOM-220を用い、患肢の下腿腓腹筋部に近赤外光の送受光プローブを装着し、トレッドミル運動負荷検査(傾斜12%、速度2.4km/h)を施行した。運動負荷時間は原則として5分間とし、5分以内に疼痛のため歩行不能となった場合はその時点で負荷を中止とした。測定値は平均値±標準偏差で示し、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

動脈疾患に対するNIRSの臨床応用

(1)波形によるType別分類と回復時間

トレッドミル運動負荷中および負荷終了後のオキシヘモグロビン(HbO₂)、デオキシヘモグロビン(Hb)の経時的变化の波形から、症例を3つのTypeに分類した(Fig. 1)。すなわち、Type 0は運動前後を通じてHbO₂とHbが解離しないもの、Type 1は運動開始後にHbO₂が減少しHbが増加する解離を生じ、運動終了後に両者が交差し逆転するもの、Type 2はType 1と同様に運動中に解離を生じるが終了後のHbO₂の回復が遅延し、10分以上経過しても両者が交差ししないものである¹⁾。ASO症例120例の検討²⁾では、Type 0が14例、Type 1が83例、Type 2が23例であり、Type 1が全体の約2/3を占めていた。このうち、最大歩行時間が5分未満の症例を重症例とすると、Type 0には重症例はなく、Type 1で37例(45%)、Type 2

¹杏林大学心臓血管外科

²東京医科大学外科学第二講座

³東京大学血管外科

2009年1月23日受理

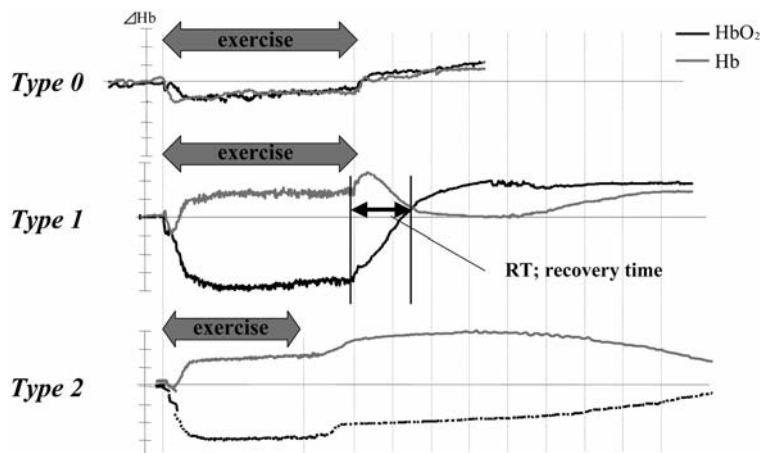


Figure 1 Patterns of serial changes in oxygenated hemoglobin (HbO₂) and deoxygenated hemoglobin (Hb). Three distinctive patterns were observed (Type 0-2).

で21例(91%)であり, NIRSによるType別重症度の進行に伴って重症例の割合が有意に多くなることが判明した($p < 0.0001$, chi-square test)。

さらに, 症例の大部分を占めるType 1 症例において, 運動終了後よりHbO₂とHbが交差するまでに要する時間を回復時間(recovery time: RT, Fig. 1)とし, 運動による下腿筋虚血の指標とした。その結果, 重症例(5分歩行不能例)のRTは軽症例(5分歩行可能例)のそれよりも有意に長いことが確認され(重症例: 3.20 ± 2.01 分, 軽症例: 1.08 ± 0.57 分, $p < 0.0001$, Mann-Whitney U test), RTが跛行肢における運動時虚血の客観的重症度を評価する指標として有用であることが示された³⁾。NIRS上の指標としてRTという時間軸を絶対値として用いることにより, ヘモグロビンの絶対量測定が困難であったNIRS法の欠点が克服され, かつ異なった症例間の比較検討が可能となった点で臨床的意義が大きいものと考えられる。これにより, 薬物治療の効果判定⁴⁾や手術前後の血行動態の改善度をより客観的に検討することが可能となり, 間歇性跛行肢に対する重症度評価法として本法が国内外で用いられるようになりつつある⁵⁻⁷⁾。

(2)空間分解法による運動時における筋酸素飽和度測定

従来の連続光を用いたNIRS機器では, ヘモグロビン量を絶対値として測定することは困難であった。このためわれわれは, 横軸である時間軸に着目することにより

運動負荷による虚血からの回復過程の指標としてRTを考案し, その有用性を検討してきた。RTは, 運動により生じる機能的虚血を間接的に反映する指標ではあるが, 運動中の筋酸素動態を直接的に評価しうるものではない。最近, パルス光による時間分解法(time resolved spectroscopy)や多点測定による空間分解法(spatially resolved spectroscopy: SRS), 変調光による測定法(phase modulated spectroscopy)など, 組織酸素飽和度を直接測定可能とされる理論に基づいた装置が開発され, 臨床応用されつつある。そこでわれわれは, 新しいSRS機器(OM-220, 島津製作所製)を用いて, トレッドミル運動負荷中の下腿筋組織酸素飽和度について検討した⁸⁾。ASO症例84例150肢を対象とし, 症例を運動中のヘモグロビン変化, 症状出現の有無, 症状出現までの時間により4群に分類した。すなわち, 正常群は運動中にHbO₂が低下せずに推移するものとし, 運動中にHbO₂が低下する症例のうち, 下肢症状を伴わずに5分間のトレッドミル負荷検査が完遂できるものを軽症群, 症状が出現するものの5分間歩行可能なものを中等症群, 下肢痛のため5分歩行が不可能なものを重症群とした。その結果, 立位安静時の下腿筋酸素飽和度の比較では4群間に差はみられなかったが, 運動終了時には跛行の重症度に応じて酸素飽和度が有意に低下していることが確認された($p < 0.01$, Fisher's protected least significant difference, Fig. 2)。

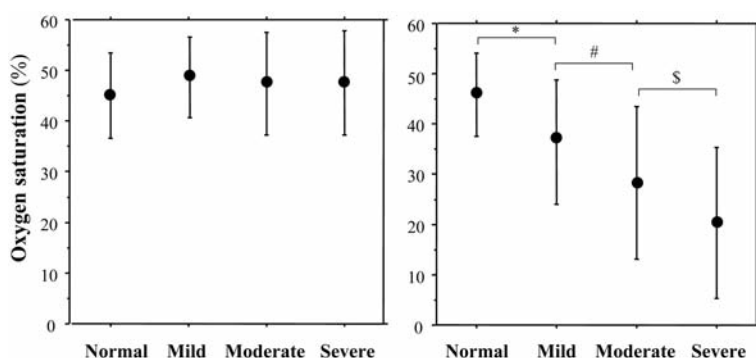


Figure 2 Muscle oxygen saturation at rest (A) and at the end of exercise (B) stratified according to the clinical severity. Error bars show standard deviation. *: Normal versus mild; $p < 0.01$, #: Mild versus moderate, $p < 0.01$, \$: Moderate versus severe, $p < 0.01$, Fisher's protected least significant difference.

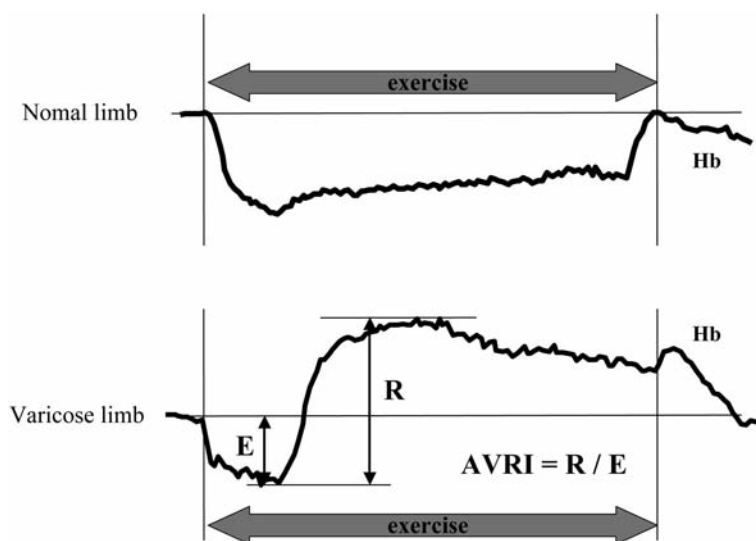


Figure 3 Patterns of serial changes in deoxygenated hemoglobin (Hb). A difference in waveform was apparent between the normal and varicose limb.

静脈疾患に対するNIRSの臨床応用

(1)NIRSの静脈機能検査法としての有用性に関する基礎的検討

下肢の静脈還流機能においては、下腿筋ポンプ作用は重要な要素の一つであり、筋ポンプが実際に機能している歩行運動時に下腿筋肉内の血行動態を評価することは静脈疾患の病態を把握するうえで極めて重要であると考えられる。そこでわれわれは、1995年よりNIRSトレッドミル運動負荷検査法を静脈疾患にも応用し、運動中のHbの変化に着目して運動時の静脈還流機能評価に用いてきた。その結果、正常例では運動開始直後に筋ポンプ作用による静脈還流の増加に伴いHbが減少し、運動

中も基線よりも低いレベルで推移した後、運動終了後に徐々に基線に戻る波形を示すのに対し、静脈瘤例では開始直後は正常例と同様にHbが減少するものの、運動中に逆流による静脈うっ滞が生じるためにHbが種々の程度に上昇する波形が観察され、両者の間に明らかな波形の相違がみられた(Fig. 3)⁹⁾。さらに、正常例13例20肢および下肢静脈瘤症例59例72肢を対象として、慢性静脈不全の臨床病期とNIRSの測定結果との相関について検討した。対象92肢を臨床的重症度により、正常群(CEAP分類¹⁰⁾のclass 0, $n = 20$), 軽症群(class 2-3, $n = 50$), 中等症群(class 4, $n = 11$), 重症群(class 5-6, $n = 11$)の4群に分類し、NIRS上の指標としてAVRI (ambulatory venous retention index) を算出して群間で比較検討した。AVRI

は、Hbの基線からボトムまでの低下量Eでボトムからプラトーに達するまでの上昇量Rを除いた値(Fig. 3)であり、AVRIが大であるほど運動中の静脈うっ滞が強いことを意味する。4群間の比較では、中等症群と重症群間を除いた他のすべての群間において有意差を認め、臨床症状が重症であるほどAVRIは有意に高値を示した(正常群: 0.41 ± 0.21 , 軽症群: 1.07 ± 0.56 , 中等症群: 2.48 ± 1.14 , 重症群: 2.47 ± 1.42 。正常群vs軽症群: $p = 0.015$, 軽症群vs中等症群: $p < 0.0001$, Scheffe's F test)⁹⁾。AVRIは、運動中の筋ポンプ能と逆流の双方を反映する本法独自の指標であり、動的状態下における静脈還流機能を評価するという点で有用であると考えられた。

(2)NIRSによる静脈血栓後症候群における運動時静脈還流機能の検討

深部静脈血栓症(DVT)発症後の晩期合併症として静脈血栓後症候群(postthrombotic syndrome: PTS)が知られている。PTSの病態としては、遺残血栓による閉塞と弁破壊に伴う逆流の二つの要素が同時に存在している場合が多く、その病態の複雑さゆえに、本症の重症度を総合的に評価しうる適切な方法がないのが現状であった。NIRSは、歩行運動中の静脈還流の状態を客観的に評価しうる検査法であり、本法を用いることによりPTSの病態が逆流であれ閉塞であれ、あるいは両者が混在した状態であっても、本症の還流障害の程度を運動中に生じる静脈うっ滞としてとらえることが可能であると推察される。そこで、DVT発症後1年以上経過し血行動態が安定していると考えられるPTS症例45例51肢を対象としてNIRSトレッドミル運動負荷検査を施行し、運動時の静脈還流機能を検討した¹¹⁾。NIRS測定時点における臨床的重症度により症例を無症状群(CEAP分類のclass 0, $n = 17$), 軽症群(class 1-3, $n = 27$), 重症群(class 4-6, $n = 7$)の3群に分類すると、AVRIはすべての群間において有意差を認め、臨床症状が重症であるほど有意に高値を示した(無症状群: 0.98 ± 0.36 , 軽症群: 1.94 ± 0.93 , 重症群: 3.10 ± 1.28 , $p < 0.01$, Scheffe's F test)。

おわりに

血管疾患に対するNIRS測定により現在までに得られた知見について、筆者らの検討結果をもとに報告した。

本法の最大の利点は動的状態下でも安定した測定が可能である点にあり、これにより運動生理学的な側面から血管疾患の詳細な病態を解明しうる可能性が大きく広がった。今後は、対象となる病態に応じて運動負荷の方法や強度を工夫することにより、さらにNIRSを用いた研究が発展することが期待される。

文 献

- 1) Komiyama T, Shigematsu H, Yasuhara H et al: An objective assessment of intermittent claudication by near-infrared spectroscopy. *Eur J Vasc Surg*, 1994, **8**: 294-296.
- 2) 細井 温, 重松 宏, 小見山高士 他: 近赤外線分光法を用いた間歇性跛行肢の筋肉内酸素動態評価法. *Ther Res*, 1995, **16**: 3106-3109.
- 3) Komiyama T, Shigematsu H, Yasuhara H et al: Near-infrared spectroscopy grades the severity of intermittent claudication in diabetics more accurately than ankle pressure measurement. *Br J Surg*, 2000, **87**: 459-466.
- 4) Komiyama T, Shigematsu H, Yasuhara H et al: An objective evaluation of muscle oxygen content in claudicants receiving drug therapy. *Int Angiol*, 1996, **15**: 215-218.
- 5) 市来正隆, 大内 博: 近赤外線分光法を臨床応用した間歇性跛行肢の重症度評価法. *脈管学*, 1995, **35**: 53-59.
- 6) 佐藤一喜, 金城正佳, 西巻 博 他: 間歇性跛行肢の客観的重症度評価法としての近赤外線分光法の有用性に関する研究. *日血外会誌*, 1998, **7**: 813-820.
- 7) Kooijman HM, Hopman MT, Colier WN et al: Near infrared spectroscopy for noninvasive assessment of claudication. *J Surg Res*, 1997, **72**: 1-7.
- 8) Komiyama T, Onozuka A, Miyata T et al: Oxygen saturation measurement of calf muscle during exercise in intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, **23**: 388-392.
- 9) Hosoi Y, Yasuhara H, Shigematsu H et al: A new method for the assessment of venous insufficiency in primary varicose veins using near-infrared spectroscopy. *J Vasc Surg*, 1997, **26**: 53-60.
- 10) Porter JM, Moneta GL: Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg*, 1995, **21**: 635-645.
- 11) Hosoi Y, Yasuhara H, Shigematsu H et al: Influence of popliteal vein thrombosis on subsequent ambulatory venous function measured by near-infrared spectroscopy. *Am J Surg*, 1999, **177**: 111-116.

Application of Near-infrared Spectroscopy to Vascular Diseases

Yutaka Hosoi,¹ Atsuko Onozuka,² Tetsuro Miyata,³ and Hiroshi Shigematsu²

¹Department of Cardiovascular Surgery, Kyorin University, Tokyo, Japan

²Department of Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

³Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Key words: near-infrared spectroscopy, vascular diseases, noninvasive test, functional assessment

Near-infrared spectroscopy is a recent technique that allows noninvasive and continuous monitoring of the state of tissue oxygenation and of the changes in blood volume, even in dynamic conditions such as walking. We have employed this modality to evaluate vascular diseases since the early 1990s. Our previous studies revealed that measurement of muscle oxygenation during exercise by NIRS differentiated the severity of intermittent claudication in patients with peripheral arterial disease. Moreover, for chronic venous diseases including varicose veins and post-thrombotic syndrome, the data indicated that NIRS could assess the magnitude of ambulatory venous retention. NIRS is useful as a functional diagnostic test, which will shed light on ambulatory hemodynamics in vascular diseases from the physiological aspect.

(J Jpn Coll Angiol, 2009, **49**: 153–157)