

# 近赤外分光法を臨床応用した虚血性間歇性跛行肢の無侵襲的評価法の確立

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9426">http://hdl.handle.net/2297/9426</a>

## 近赤外分光法を臨床応用した 虚血性間歇性跛行肢の無侵襲的評価法の確立

金沢大学医学部医学科外科学第一講座 (主任: 渡邊洋宇教授)

川 上 健 吾

これまで虚血性間歇性跛行肢の重症度は、患者の申告する跛行距離や、主幹動脈の血行動態である足関節上腕血圧比 (ankle-brachial pressure index, ABPI) により評価されてきたが、跛行の本態である歩行にともなう下肢筋肉の虚血状態を客観的に評価することは困難であった。本研究では、近赤外分光法 (near-infrared spectrophotometry) を臨床応用し、歩行負荷にともなう下肢筋肉内酸素代謝動態を測定することにより、跛行肢の重症度の客観的評価を試みた。下肢閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans) の患者を対象に、患肢の腓腹部において歩行負荷中、およびその前後での酸素化型 Hb (oxygenated-Hb) と脱酸素化型 Hb (deoxygenated-Hb) の負荷前初期値からの相対的変化量を近赤外分光法により経時的に測定した。この測定結果をもとに、重症度の指標として新しく 1/2 回復時間 (1/2 recovery time) を設定し、従来から用いられてきた最大歩行距離 (maximal walking distance), ABPI, 歩行負荷直後 ABPI 低下率 (ABPI reduction rate) との関係を検討した。また、動脈病変の程度や部位、あるいは治療の前後による検討も行った。その結果、1/2 回復時間は最大歩行距離 ( $r = -0.65$ ,  $p < 0.0001$ ), ABPI ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.0001$ ), および歩行負荷直後 ABPI 低下率 ( $r = 0.76$ ,  $p < 0.0001$ ) と有意に相関した。1/2 回復時間は単一領域病変肢群に比べて複数領域病変肢群で有意 ( $p < 0.05$ ) に長かった。血行再建術前後では、1/2 回復時間は術前に比べて術後で有意 ( $p < 0.0001$ ) に短縮したが、完全血行再建例でも潜在的に筋の虚血が残存する症例を検出することができた。Lipo-PGE<sub>1</sub> (lipo-prostaglandin E<sub>1</sub>) の連日投与前後では、1/2 回復時間は投与前に比べて投与後で有意 ( $p < 0.05$ ) に短縮した。以上の結果から、近赤外分光法は間歇性跛行肢の歩行負荷にともなう下肢筋肉内酸素代謝動態を直接的、経時的、無侵襲的に測定することができる新しい評価法であり、これにより間歇性跛行肢の重症度、潜在的な筋虚血、およびその治療効果を客観的に評価できることが明らかとなった。

**Key words** near-infrared spectrophotometry, noninvasive measurement, arteriosclerosis obliterans, intermittent claudication, ankle-brachial pressure index

近年、生活様式の欧米化、人口構成の高齢化が進み、本邦でも動脈硬化症患者は増加傾向にあり、その診療機会も今後ますます増えると考えられる。腎下部腹部大動脈以下の動脈硬化による狭窄性、あるいは閉塞性病変は下肢の虚血を種々の程度で惹起し、その重症度は Fontaine 分類<sup>1)</sup>により段階的に、しびれや冷感、間歇性跛行、安静時疼痛、潰瘍や壊死などに分類されている。このような下肢閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans, ASO) のなかでも、診療機会の最も多いのが Fontaine 分類 II 度の間歇性跛行を主訴とする患者である。

下肢 ASO の確定診断は動脈造影検査により行われ、臨床症状と併せて血行再建術、薬物療法などの治療方針が決定されるが、これまで間歇性跛行肢の重症度評価は、主として跛行出現までの歩行距離や下肢の血圧測定によりなされてきた。現在でもこれらは重要な評価基準であることに変わりはないが、跛行距離は患者の疼痛に対する閾値という主観が大きく関与する<sup>2)</sup>

ため、客観性、再現性に問題がある。また、血圧測定やそれから算出される足関節上腕血圧比 (ankle-brachial pressure index, ABPI) はあくまでも安静時の主幹動脈の血行動態であり、かつ動脈病変の程度、部位によっては必ずしも下肢筋肉への血流状態を反映しているとはいえない<sup>3)</sup>。さらに糖尿病患者などで動脈硬化性病変がびまん性に存在する場合は、その測定値が修飾される可能性がある。それらを補う方法としてドップラー血流計<sup>4)</sup>、経皮的酸素分圧<sup>5)</sup>、<sup>133</sup>Xe クリアランス法<sup>6)</sup>などによる評価法も試みられその有用性が報告されてきた。しかし、それぞれ安静時の下肢血行動態の測定を主眼としていること、侵襲的要素をふくむこと、などが問題点として指摘されてきた。

下肢 ASO 患者の間歇性跛行は、歩行による下肢筋肉の虚血性疲労によって引き起こされる。ゆえにその重症度評価には、歩行中の下肢の血行動態や酸素代謝動態などの機能的診断法も重要と考えられる。加えて検査による患者の負担を軽減するた

平成 11 年 4 月 5 日受付, 平成 11 年 5 月 26 日受理

Abbreviations : ABPI, ankle-brachial pressure index; ASO, arteriosclerosis obliterans; deoxy-Hb, deoxygenated-Hb; lipo-PGE<sub>1</sub>, lipo-prostaglandin E<sub>1</sub>; Mb, myoglobin; MWD, maximal walking distance; NIRS, near-infrared spectrophotometry; oxy-Hb, oxygenated-Hb; 1/2RT, 1/2 recovery time; %ABPIR, ABPI reduction rate

めには、より簡便で、かつ無侵襲的な方法が必要となる。そこで筆者は、組織内酸素代謝動態を直接無侵襲的に測定できる近赤外分光法 (near-infrared spectrophotometry, NIRS) に着目した。NIRSは、1977年に Jöbsis<sup>2)</sup> が実際に近赤外光をネコの頭やイヌの心臓に照射してその透過光の検出に成功し、さらに透過光量が動物の呼吸状態によって変動することを示して以来、新しい非観血的計測法として注目され開発が進み<sup>3)~28)</sup>、近年は小児科、心臓外科領域で脳保護を目的に臨床への応用が試みられている<sup>29)29)30)</sup>。

本研究では、歩行負荷にともなう虚血性間歇性跛行肢における下肢筋肉内酸素代謝動態をNIRSを用いて経時的に測定し、従来からの跛行距離や血圧測定と関連させて、重症度の客観的指標となりうるかを検討した。同時に、下肢血行再建術や薬物療法などの治療効果判定への応用についても検討を加えた。

対象および方法

I. 対象

1993年4月から1996年7月までに精査加療のため金沢大学医学部附属病院第1外科に入院した、腓腹部痛による間歇性跛行を主訴とする下肢ASOの患者43例66肢を対象とした。確定診断は全例動脈造影検査によって行った。片側肢症例は20例、両側肢症例は23例であった。年齢は47歳から82歳 (68.2±6.6歳)、性別は男性41例、女性2例であった。間歇性跛行の程度として、次項に述べる定量歩行負荷を完遂可能な症例に限った。コントロール不良な全身疾患、下肢静脈疾患、下肢関節障害、治療の必要な心疾患、呼吸器疾患を合併した症例は除外した。

なお健康成人5例10肢 (全例男性、29.2±2.5歳) におけるNIRSの測定成績を対照とした。本研究は健康対照を含め研究の主旨を理解し同意の得られた症例に対して実施した。

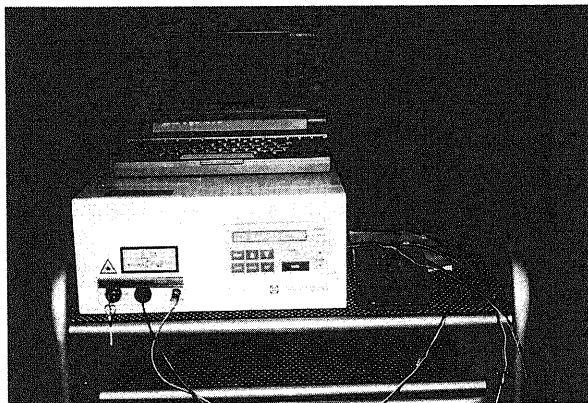
II. 測定項目とその方法、原理

1. NIRSによる測定

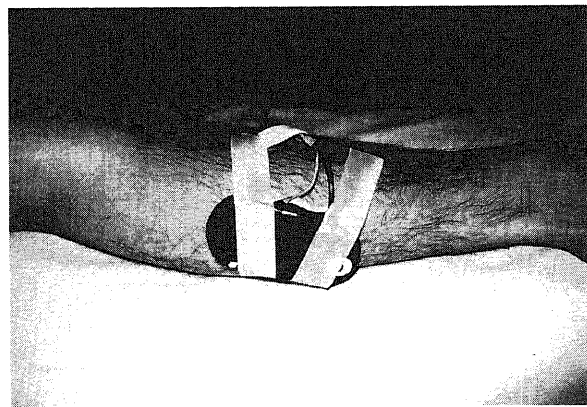
1) 装置、原理

OM-100A (島津製作所、京都) (図1A) を使用した。本装置は酸素化型Hb (oxygenated-Hb, oxy-Hb)、脱酸素化型Hb (deoxygenated-Hb, deoxy-Hb) の近赤外領域における吸収スペクトルの相違を利用している。すなわち780nm, 805nm, 830nmの異なる3波長の近赤外半導体レーザー光を送光用ライトガイドから時分割で生体内に照射し、各波長の透過散乱光の強度変化を受光用ライトガイド (シリコン・フォトダイオード) で検出することにより、経時的に筋組織内のoxy-Hb, deoxy-Hbの初期値からの相対的変化量をモニターしており、これは臨床応用の結果からも筋組織の酸素化状態を忠実に反映することが確認されている<sup>22)25)29)</sup>。各波長の透過散乱光の強度と、レーザー光を照射しないときのダークレベルの差を透過散乱光量 ( $\Delta OD_{780}$ ,  $\Delta OD_{805}$ ,  $\Delta OD_{830}$ ) とし、その値を以下の演算式に代入し総Hb (total-Hb), oxy-Hb, deoxy-Hbの相対的変化量を演算した<sup>24)</sup>。

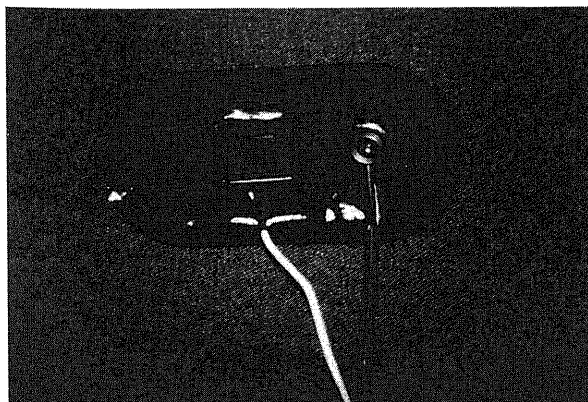
$$\begin{aligned} \Delta [\text{total-Hb}] &= 1.6 \Delta OD_{780} - 5.8 \Delta OD_{805} + 4.2 \Delta OD_{830} \\ \Delta [\text{oxy-Hb}] &= -3.0 \Delta OD_{805} + 3.0 \Delta OD_{830} \\ \Delta [\text{deoxy-Hb}] &= 1.6 \Delta OD_{780} - 2.8 \Delta OD_{805} + 1.2 \Delta OD_{830} \end{aligned}$$



A



C



B

Fig. 1. Instruments for NIRS measurement. (A) OM-100A, the instrument for NIRS. (B) An illuminating light guide (right) and a detecting light guide (left) fixed on the pad. (C) The pad attached to the applicant's calf. NIRS, near-infrared spectrophotometry.

送光用ライトガイドと受光用ライトガイドは3cmの距離をおいてパッドに固定した(図1B)。なお生体内での平均光路長はライトガイド間距離の4倍と仮定した<sup>31)</sup>。このパッドを十分に遮光され、かつ血流に影響しない程度に粘着テープで被検肢腓腹部に密着固定し(図1C)、負荷前安静時(立位)、歩行負荷中、負荷後安静時(立位)を通して経時的に測定した。

## 2) 歩行負荷

斜度を12% (約7度)としたトレッドミル上での歩行負荷を行った<sup>32)</sup>。患者の年齢(平均68.2歳)、体格を考慮し、速度毎時2kmで時間3分間(距離にして約100m)の定量負荷とした。

## 3) 波形の分類, および1/2回復時間の設定

図2に実際の測定結果を示す。健常対照例では全例で負荷前安静時、歩行負荷中、負荷後安静時を通じてoxy-Hb, deoxy-Hbはともに初期値の基線上を推移した。一方、間歇性跛行肢例では全例で負荷前安静時はoxy-Hb, deoxy-Hbともに初期値の基線上を推移したが、歩行負荷開始後よりoxy-Hbは低下、deoxy-Hbは上昇し、やがて両者はほぼ平行線をたどり歩行負荷中は解離した状態で推移した。そして歩行負荷終了時から両者とも基線に向かって集束しはじめ、全体として紡錘形を描いた。健常対照例でみられたoxy-Hbとdeoxy-Hbが始終解離しない波形をType A、間歇性跛行肢例でみられたoxy-Hbとdeoxy-Hbが解離する波形をType Bとした。Type Bにおいて、解離したoxy-Hbとdeoxy-Hbが負荷後安静時に集束するのに要する時間が血行再建術後に短縮することなど<sup>33)34)</sup>から、これを重症度の指標として以下のごとく設定した。すなわち、負荷後安静時に解離の幅が集束し、最大解離幅の2分の1になるまでの時間を歩行負荷終了時より起算して1/2回復時間(1/2 recovery time, 1/2RT)(秒)とした(図3)。なお、治療前後でType BがType Aになった例では1/2RTが0秒になったものとした。

## 2. 最大歩行距離の測定

NIRSの測定と同一の歩行負荷をかけ、患者が腓腹部の疼痛のため歩行の継続が困難であると訴えた時点での距離を最大歩行距離(maximal walking distance, MWD)(m)とした。両側症例は、片側が先行して疼痛が出現した場合はその肢のMWDとし、対側はこの測定対象から除外した。両側同時に疼痛が出現した場合は両側とも同じMWDとした。

## 3. 安静時ABPIの測定

安静時における足背動脈および後脛骨動脈の収縮期血圧をDoppler聴診器(Flowscope ES-501, ARS Inc.)でそれぞれ測定し、そのときの四肢収縮期血圧に対する比をもとめた。両者のうち高い方の比をその肢のABPIとした。

## 4. 歩行負荷直後ABPI低下率

NIRSの測定と同一の歩行負荷をかけ、その直後に測定したABPIの歩行負荷前安静時ABPIに対する低下率を百分率でもとめ、歩行負荷直後ABPI低下率(ABPI reduction rate, %ABPIR)とした。両者とも同一の方法および部位で測定した。歩行負荷前安静時ABPIが0の症例は除外した。

## 5. 動脈造影検査所見

経動脈性腹部大動脈-下肢動脈造影を施行した。病変の程度は、50%以上の狭窄を有意とした狭窄病変肢群、および閉塞病変肢群に分類した。病変の部位は鼠径韌帯を境界とし、大動脈-腸骨動脈領域病変肢群と、大腿-膝窩動脈領域病変肢群の各々単一領域病変肢群、および両者を合併した複数領域病変肢群に分類した。

## Ⅲ. 評価項目と対象

### 1. NIRSによる測定の再現性

Type Bを示す間歇性跛行肢10例10肢を対象とした。安静仰臥位による30分以上の休憩を挟んで2度にわたり同肢の測定を行い、1/2RTの再現性を検討した。

### 2. 各測定項目間の相関

MWD, ABPI, %ABPIR, 1/2RTについて各々、1) MWDとABPI, 2) MWDと%ABPIR, 3) 1/2RTとABPI, 4) 1/2RTと%ABPIR, 5) 1/2RTとMWDの間の相関を検討した。同一症例の同側肢であっても、治療の前後などで測定時期が異なる場合はそれぞれ別個の評価対象肢とした。

### 3. 動脈病変の程度, 部位による比較

ABPI, %ABPIR, 1/2RTについて各々、1) 狭窄病変肢群と閉

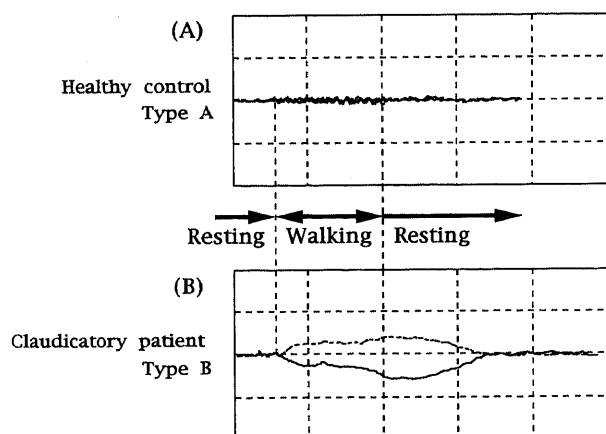


Fig. 2. Typical pattern of NIRS measurements for healthy controls (A) and claudicatory patients (B). (A) Type A is a common pattern for healthy controls. Oxy-Hb and deoxy-Hb remain at the initial levels during the resting, walking, and subsequent resting periods. (B) Type B is a common pattern for the claudicatory patients. Oxy-Hb decreases and deoxy-Hb increases during the walking period, and then they gradually return to their initial levels during the subsequent resting period. —, oxy-Hb; ----, deoxy-Hb. oxy-Hb, oxygenated-Hb; deoxy-Hb, deoxygenated-Hb.

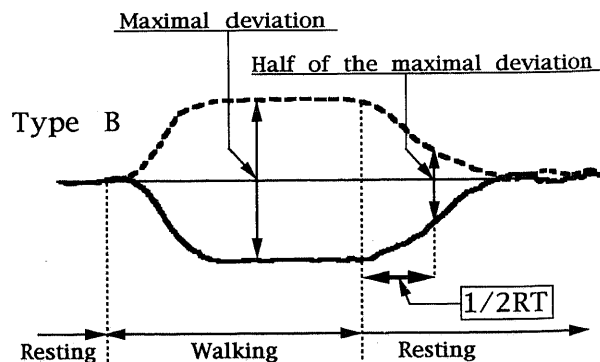


Fig. 3. Determination of 1/2RT. The duration from the time walking finishes until the time the deviation of oxy-Hb and deoxy-Hb becomes half of its maximum. —, oxy-Hb; ----, deoxy-Hb. 1/2RT, 1/2 recovery time.

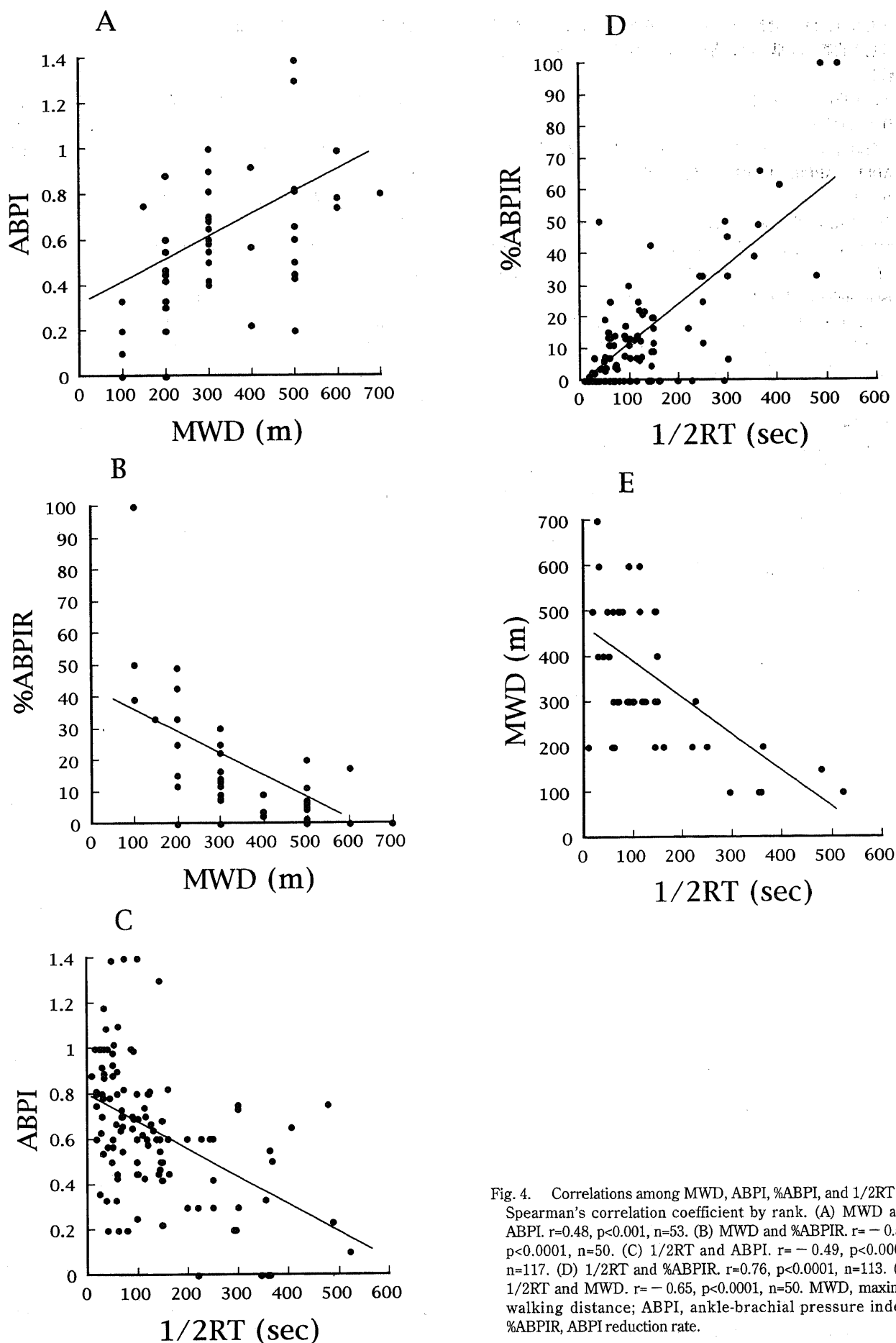


Fig. 4. Correlations among MWD, ABPI, %ABPI, and 1/2RT by Spearman's correlation coefficient by rank. (A) MWD and ABPI.  $r=0.48$ ,  $p<0.001$ ,  $n=53$ . (B) MWD and %ABPIR.  $r=-0.59$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=50$ . (C) 1/2RT and ABPI.  $r=-0.49$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=117$ . (D) 1/2RT and %ABPIR.  $r=0.76$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=113$ . (E) 1/2RT and MWD.  $r=-0.65$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=50$ . MWD, maximal walking distance; ABPI, ankle-brachial pressure index; %ABPIR, ABPI reduction rate.

塞病変肢群, 2) 大動脈-腸骨動脈領域病変肢群と大腿-膝窩動脈領域病変肢群, 3) 単一領域病変肢群と複数領域病変肢群の間で比較した。

#### 4. 治療前後での比較

##### 1) 血行再建術

下肢血行再建術を施行した症例を対象として, 術前後におけるABPI, %ABPIR, 1/2RTの変化を比較した。

##### 2) 薬剤投与

慢性動脈閉塞症の治療薬で, 血管平滑筋弛緩作用による血流量増加作用, 血小板凝集抑制作用などにより自覚症状の改善に有効とされるリポ-プロスタグランジン E<sub>1</sub> (lipo-prostaglandin E<sub>1</sub>, lipo-PGE<sub>1</sub>) (一般名, alprostadil alfadex) を使用した。1日量10 μgで5日間以上の連日静脈内投与をした症例を対象として, 投与前後におけるABPI, %ABPIR, 1/2RTの変化を比較した。投与後の測定は連日投与最終日の翌日に行った。

#### IV. 統計学的処理

得られた成績はすべて平均値±標準偏差 ( $\bar{x} \pm SD$ ) で表した。同一群間の平均値の差の検定にはWilcoxonの符号付順位検定を用い, 群間の平均値の差の検定にはMann-WhitneyのU検定を用い, ともに危険率5%未満で有意差ありとした。また, 各測定項目間の相関の有意性はSpearmanの順位相関係数の検定を用い, 危険率5%未満で有意な相関ありとした。

### 成 績

#### I. NIRSによる測定の再現性

同一肢における2回の測定では, 1回目の1/2RTが136.9±89.2秒, 2回目の1/2RTが138.3±97.7秒であり, 両者の間に有意差はなかった。

#### II. 各測定項目間の相関

##### 1. MWDとABPI

53肢が対象となった。両者の間に有意な正の相関を認め ( $r=0.48$ ,  $p<0.001$ ), ABPIが高い肢ほどMWDは長かった (図4A)。

##### 2. MWDと%ABPIR

50肢が対象となった。両者の間に有意な負の相関を認め ( $r=-0.59$ ,  $p<0.0001$ ), %ABPIRが大きい肢ほどMWDは短かった (図4B)。

##### 3. 1/2RTとABPI

117肢が対象となった。両者の間に有意な負の相関を認め ( $r=-0.49$ ,  $p<0.0001$ ), ABPIが低い肢ほど1/2RTは長かった (図4C)。

##### 4. 1/2RTと%ABPIR

113肢が対象となった。両者の間に有意な正の相関を認め ( $r=0.76$ ,  $p<0.0001$ ), %ABPIRが大きい肢ほど1/2RTは長かった (図4D)。

##### 5. 1/2RTとMWD

50肢が対象となった。両者の間に有意な負の相関を認め ( $r=-0.65$ ,  $p<0.0001$ ), 1/2RTが長い肢ほどMWDは短かった (図4E)。

#### III. 動脈病変の程度, 部位による比較

対象となったのは, 病変の程度では狭窄病変肢群が29肢, 閉塞病変肢群が23肢であった。病変の部位では単一領域病変肢群が41肢, そのうち大動脈-腸骨動脈領域病変肢群が23肢,

大腿-膝窩動脈領域病変肢群が18肢であった。複数領域病変肢群は12肢であった。

#### 1. 狭窄病変肢群と閉塞病変肢群での比較

ABPIは狭窄病変肢群で $0.62 \pm 0.23$ であったのに対し, 閉塞病変肢群では $0.49 \pm 0.24$ であり, 有意に低かった ( $p<0.05$ )。%ABPIRおよび1/2RTは両群間で有意差はなかった (表1)。

#### 2. 大動脈-腸骨動脈領域病変肢群と大腿-膝窩動脈領域病変肢群での比較

ABPI, %ABPIR, および1/2RTはいずれも両群間で有意差はなかった (表2)。

#### 3. 単一領域病変肢群と複数領域病変肢群での比較

1/2RTは単一領域病変肢群では $119 \pm 100$ 秒であったのに対し, 複数領域病変肢群では $216 \pm 149$ 秒であり, 有意に長かった ( $p<0.05$ )。ABPIおよび%ABPIRは両群間で有意差はなかった (表3)。

Table 1. Comparisons of each value between stenotic and obstructive lesions

Values	Stenotic lesion	Obstructive lesion
	n=29	n=23
ABPI	$0.62 \pm 0.23$	$0.49 \pm 0.24^*$
%ABPIR	$15.4 \pm 20.7$	$15.9 \pm 15.2^{ns}$
1/2RT (sec)	$121 \pm 111$	$160 \pm 125^{ns}$

The values are expressed as  $\bar{x} \pm SD$ . ns, not significant, \*  $p<0.05$  versus stenotic lesion by Mann-Whitney U test. ABPI, ankle-brachial pressure index; %ABPIR, ABPI reduction rate; 1/2RT, 1/2 recovery time.

Table 2. Comparisons of each value between aortoiliac and femoropopliteal lesions

Values	Aortoiliac lesion	Femoropopliteal lesion
	n=23	n=18
ABPI	$0.58 \pm 0.21$	$0.67 \pm 0.31^{ns}$
%ABPIR	$13.2 \pm 12.2$	$12.6 \pm 15.2^{ns}$
1/2RT (sec)	$101 \pm 76$	$140 \pm 116^{ns}$

The values are expressed as  $\bar{x} \pm SD$ . ns, not significant versus aortoiliac lesion by Mann-Whitney U test.

Table 3. Comparisons of each value between single and combined lesions

Values	Single lesion	Combined lesion
	n=41	n=18
ABPI	$0.58 \pm 0.21$	$0.43 \pm 0.29^{ns}$
%ABPIR	$13.9 \pm 13.8$	$23.4 \pm 30.9^{ns}$
1/2RT (sec)	$119 \pm 100$	$216 \pm 149^*$

The values are expressed as  $\bar{x} \pm SD$ . ns, not significant, \*  $p<0.05$  versus single lesion by Mann-Whitney U test.

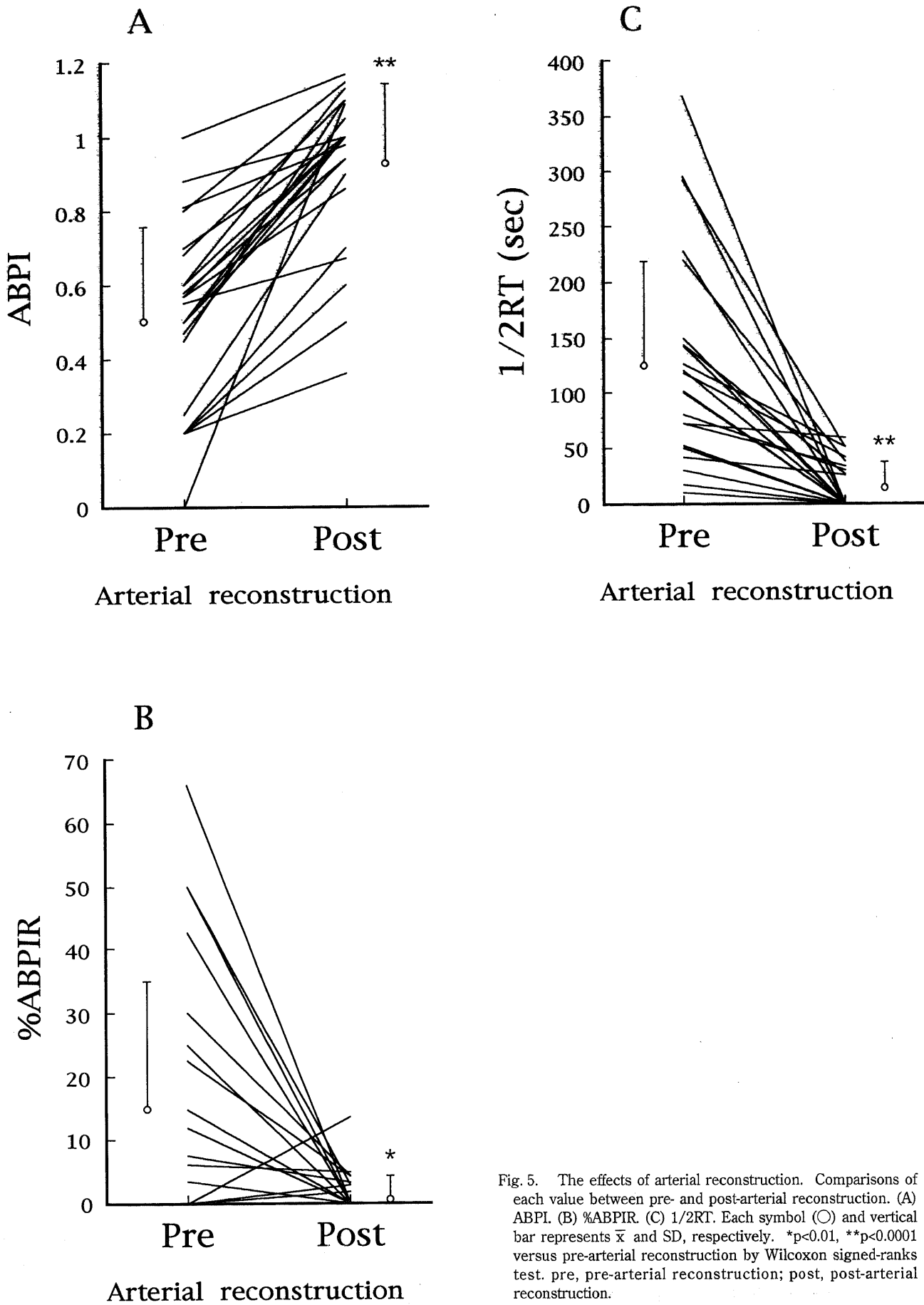


Fig. 5. The effects of arterial reconstruction. Comparisons of each value between pre- and post-arterial reconstruction. (A) ABPI. (B) %ABPIR. (C) 1/2RT. Each symbol (○) and vertical bar represents  $\bar{x}$  and SD, respectively. \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.0001$  versus pre-arterial reconstruction by Wilcoxon signed-ranks test. pre, pre-arterial reconstruction; post, post-arterial reconstruction.

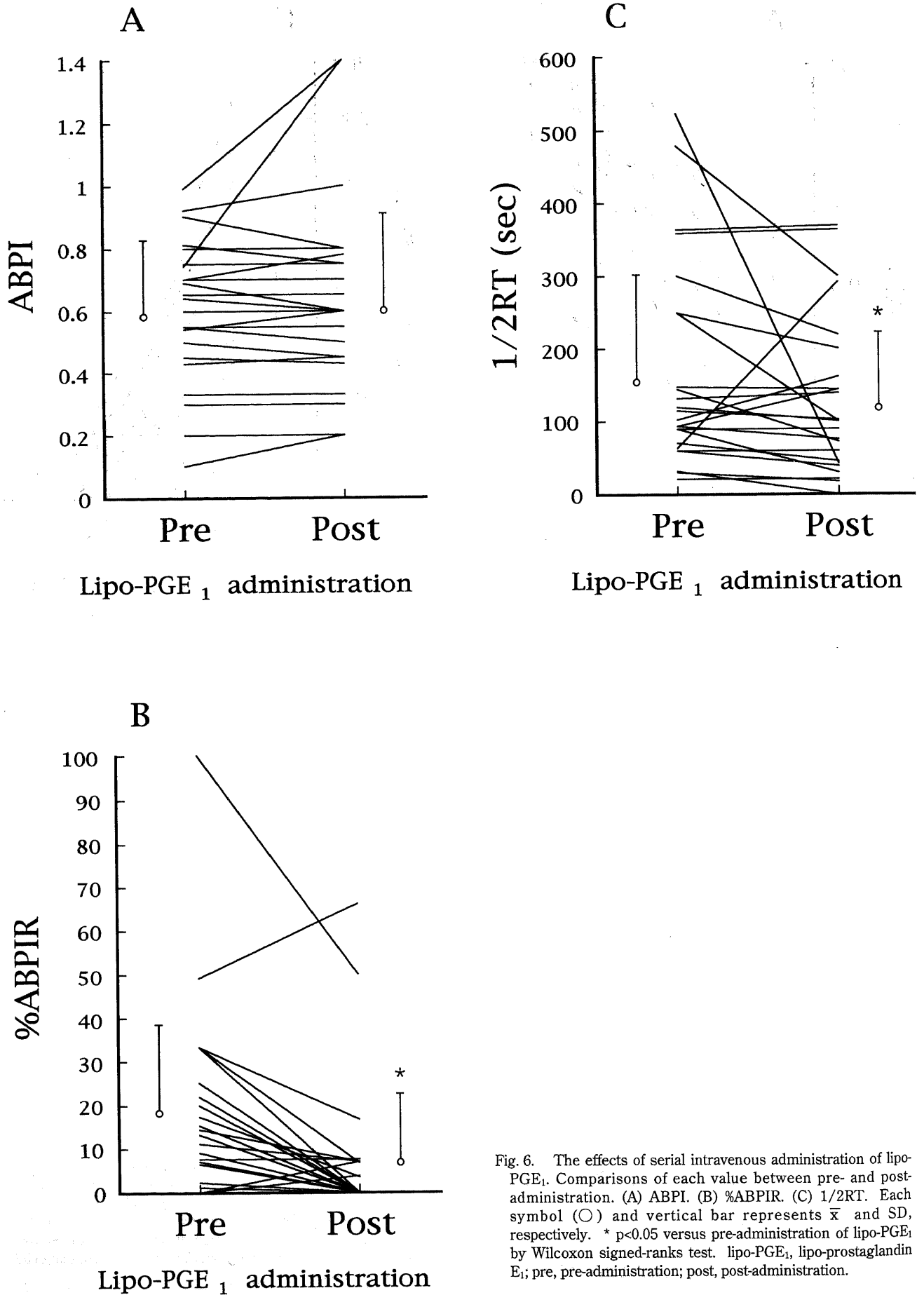


Fig. 6. The effects of serial intravenous administration of lipo-PGE<sub>1</sub>. Comparisons of each value between pre- and post-administration. (A) ABPI. (B) %ABPIR. (C) 1/2RT. Each symbol (○) and vertical bar represents  $\bar{x}$  and SD, respectively. \*  $p < 0.05$  versus pre-administration of lipo-PGE<sub>1</sub> by Wilcoxon signed-ranks test. lipo-PGE<sub>1</sub>, lipo-prostaglandin E<sub>1</sub>; pre, pre-administration; post, post-administration.



#### IV. 治療前後での比較

##### 1. 血行再建術

20例25肢に対して下肢血行再建術を施行した。大動脈-両側大腿動脈バイパス術が5例10肢、大動脈-腸骨動脈バイパス術が1例1肢、大腿動脈-膝窩動脈バイパス術が7例7肢、総大腿動脈-深大腿動脈バイパス術が1例1肢、腸骨動脈領域および大腿動脈領域における血栓内膜摘除術が各々1例1肢、3例3肢、腸骨動脈領域における経皮的血管形成術が2例2肢であった。ABPIは術前が $0.51 \pm 0.24$ に対し、術後は $0.93 \pm 0.21$ と有意に上昇した ( $p < 0.0001$ ) (図5A)。%ABPIRは術前が $14.5 \pm 20.1$ に対し、術後は $1.5 \pm 3.0$ と有意に低下した ( $p < 0.01$ ) (図5B)。1/2RTは術前が $124 \pm 94$ 秒に対し、術後は $16 \pm 21$ 秒と有意に短縮した ( $p < 0.0001$ ) (図5C)。

##### 2. 薬剤投与

17例27肢に対してlipo-PGE<sub>1</sub>を連日静脈内投与した。投与期間は5日間から29日間 ( $13.9 \pm 5.9$ 日間)であった。ABPIは投与前後で有意差はなかった (図6A)。%ABPIRは投与前が $17.6 \pm 21.2$ に対し、投与後は $6.8 \pm 15.8$ と有意に低下した ( $p < 0.05$ ) (図6B)。1/2RTは投与前が $155 \pm 139$ 秒に対し、投与後が $122 \pm 105$ 秒と有意に短縮した ( $p < 0.05$ ) (図6C)。

#### 考 察

NIRSを用いた組織内酸素代謝動態の測定法は、Jöbsis<sup>2)</sup>の報告以来急速に発展してきた<sup>8)~28)</sup>。近赤外光領域とは、可視光領域と赤外光領域の間で通常700~3000nmの波長域をさす。この領域の光は可視光と比較して散乱しにくく、生体物質による吸収減衰も少ないため、皮膚、筋肉、骨などの生体組織に対する透過性に優れている。このうち主要な計測領域である700~1300nmの範囲で特徴的な吸収帯をもつ生体物質は限られており、分光学的酸素濃度指示物質として通常の測定対象となっているのは、ほとんどが血液中のHb、ミオグロビン (myoglobin, Mb)、それにミトコンドリア内チトクロームオキシダーゼである。HbとMbは、この領域における吸収スペクトルにほとんど差がなく、酸素化型は930nmに、脱酸素化型は760nm、905nmに吸収のピークがあり、このスペクトルの変化が酸素飽和度の測定に利用される。またチトクロームオキシダーゼは、酸化型で830nm付近に銅由来する吸収のピークがあり、還元型になるとこの吸収がなくなる。この変化がミトコンドリア内酸素濃度の測定に利用される。

本研究でNIRSの測定に使用した装置 (OM-100A) は、780nm、805nm、830nmの異なる3波長近赤外半導体レーザー光による3波長分光方式を採用しており<sup>20)24)~26)29)35)</sup>、原理的にその測定値はこれらHb、Mbの酸素飽和度、およびチトクロームオキシダーゼの酸化還元状態によって経時的に変動する<sup>7)36)</sup>。しかし、2種の近赤外光 (760nm、800nm) をイヌの大腿薄筋に照射したWilsonら<sup>27)</sup>や、<sup>1</sup>H NMRを用いてMbの酸素飽和度を観察したWangら<sup>37)</sup>のデータを参考にすると、本研究の測定値にはMbの関与は少ないと考えられる。またチトクロームオキシダーゼの銅の酸素親和性は非常に高く、本研究の測定条件では、そのほとんどが酸化型として存在していると考えられる。したがって、ここで得た測定値の変化のほとんどは、組織のHbの酸素飽和度の変化を経時的に表していると考えられる。なお、本装置の近赤外半導体レーザー光の定格出力は100mW、クラス3Bであり、American National Standards Instituteでの基準<sup>38)</sup>以下

となっている。このようにNIRSの特徴は経時的に、かつ無侵襲的に生体組織の酸素代謝動態を測定できることにある。本研究ではこの特徴を利用し歩行負荷中、およびその前後における間歇性跛行肢の下肢筋肉内酸素代謝動態を測定した。

対象は、頻度が高いという点、および跛行の原因となる疼痛の出現部位が比較的限局していることが多いという点から、腓腹部痛による間歇性跛行肢症例とした。NIRSの測定部位は、跛行の原因となる疼痛の主座である腓腹部を選択した。疼痛は局所の筋肉の虚血性疲労によって引き起こされるため、同部における酸素代謝動態を測定するのが目的である。腎筋跛行症例や疼痛部位が不明確な症例に関しては、今後測定部位の検討が必要である。測定範囲には皮膚、脂肪、骨などの組織も存在するが、歩行による酸素代謝状態の変化は筋組織と比較して軽微であると考えられるため、測定値の変化のほとんどは筋肉内酸素代謝動態を表していると考えられる。トレッドミル上での歩行負荷の強度は、一般的にほとんどの間歇性跛行肢症例が完遂できる程度の定量負荷とした。歩行負荷量を軽くしたのは、負荷に耐えられない症例に対する歩行負荷検査そのものが侵襲的になることを避けるためである。MWDは、病歴聴取の際に患者の申告する跛行距離と同様に主観的要素の強い測定値ではあるが、NIRSの測定と同じ斜度と速度での正確な距離を測定しうるため測定項目とした。ABPIは、前脛骨動脈あるいは後脛骨動脈という主幹動脈の血行動態を表しており、また、びまん性の硬化病変により実際より高い値をとることがあるため、必ずしも下肢筋肉の血流を反映しているとはいえない。しかし臨床的に下肢虚血を論ずる際には必須の基準となるもっとも一般的な客観的評価法であり、現在も初期診断法としてきわめて重要な位置を占めるため測定項目とした。また、本研究は歩行負荷を用いたものであるため、前述したABPIの歩行負荷前後の変化を%ABPIRとして測定項目とした。歩行負荷により下肢筋肉への血流は増加するが、筋肉の栄養動脈より中枢側の動脈に狭窄や閉塞があると、足関節血圧は血液が筋肉へ盗血されることにより低下する<sup>39)</sup>。この歩行負荷による血圧低下の度合いが主幹動脈病変の程度を強調して表すことになる。

NIRSによる測定において健常対照例と間歇性跛行肢例ではoxy-Hbとdeoxy-Hbの動態に明らかな違いを認めた (図2, Type AおよびType B)。歩行負荷中の下肢筋肉における酸素消費量の増加は、心拍出量の増加による筋肉への血流量の増加、および筋組織での酸素摂取率の増加 (動静脈血酸素較差の増大) により充足される<sup>40)</sup>。百瀬ら<sup>41)</sup>によると、局所脳酸素消費量は、局所脳血流量、酸素摂取率、および動脈血中酸素含量の積により求められる。これを歩行負荷中の筋組織に置き換えてみると、まず歩行負荷により動脈血中酸素含量は変化しないと考えられる。また歩行負荷により筋組織での酸素消費量が増加すると、筋肉への血流量の増加と、静脈血酸素飽和度が減少することによる動静脈血酸素較差の増大がおこる。健常対照例では、筋組織での酸素消費量の増加に応じて局所筋血流量の増加が可能であるため、動静脈血酸素較差は大きく変化しないと考えられる。このため負荷前安静時、歩行負荷中、負荷後安静時を通じてoxy-Hb、deoxy-Hbはともに増減なく初期値の基線上を推移 (Type A) したと考えられる。一方、間歇性跛行肢例では、歩行負荷開始にともなう筋組織での酸素消費量の増加に対して局所筋血流量が十分に対応しきれず、その代償として健常肢例の場合よりも酸素摂取率が増加することにより、静脈血酸素飽

和度が低下しoxy-Hbが減少したと考えられる。さらに、筋肉内では歩行によりその代謝活動が高まる結果、二酸化炭素濃度、水素イオン濃度、および血液温度の上昇が起こり、Hb酸素解離曲線が右方移動し組織への酸素放出が促進されるが、間歇性跛行肢例では局所筋血流量の増加が十分でないため、これらに加えてカリウムイオン、乳酸などが蓄積しやすい。このためHb酸素解離曲線はさらに右方移動し静脈血酸素飽和度の低下に拍車がかかり、oxy-Hbの減少、deoxy-Hbの増加(oxy-Hbとdeoxy-Hbの解離)が助長されると考えられる。これらの変化は歩行負荷開始直後から始まり負荷中も継続してみられた。歩行負荷の終了とともに、蓄積した代謝物質は局所筋血流量に応じて徐々に排出され、動脈血酸素較差やHb酸素解離曲線も歩行負荷前の状態に復して行き、その結果としてoxy-Hb、deoxy-Hbは、ともに初期値の基線に向かって集束(Type B)したと考えられる。現時点でoxy-Hbとdeoxy-Hbは定量化されておらず、測定値はすべて負荷前初期値からの相対的変化量であるため、これを間歇性跛行肢の重症度の指標とすることはできない。そこで筆者は、Type Bにおいて歩行負荷終了時から始まるoxy-Hbとdeoxy-Hbの解離からの回復過程に注目し、前述した1/2RTを定義して検討を行った。

NIRSによる測定の実現性の検討では、間歇性跛行肢10例10肢の異時測定の結果、1/2RTに有意差はなく十分な再現性があると考えられた。従来からの血圧測定によるABPIおよび%ABPIRは、ともにMWDとの間に有意な相関を認めた。この結果は、血圧測定の間歇性跛行肢の重症度評価法としての妥当性を示すとともに、本研究の対象肢で膝窩部以下の動脈病変や、高度なびまん性硬化の頻度が少なかったことも一因と考えられた。一方1/2RTはABPI、%ABPIRおよびMWDとの間にそれぞれ有意な相関を認めた。この結果は、1/2RTが血圧測定と同様に間歇性跛行肢の客観的重症度を表すことを証明すると考えられた。また、膝窩部以下の筋肉を栄養する動脈閉塞や中膜のびまん性の石灰化を伴うような場合でも、筋肉血流の変化を捉えることができるという点でABPIや%ABPIRより優れていると考えられた。逆に静脈の閉塞や逆流がある場合には1/2RTは動脈病変のみを反映しなくなる欠点を有する。しかし、1/2RTは乳酸などの疼痛惹起物質の筋肉からの流出と相関すると考えられ、MWDとともに疼痛に関連した主観的な重症度も反映すると考えられた。

動脈病変の程度、部位による検討では、まず狭窄病変肢群と閉塞病変肢群での比較では、ABPIは狭窄病変肢群に対して閉塞病変肢群で有意に低く、%ABPIRおよび1/2RTは両群間で有意差はなかった。この結果は、本来ABPIが主幹動脈の血行動態をよく反映しているため、その開存の有無による差を反映していると考えられた。また、%ABPIRと1/2RTについては、狭窄病変のみでも歩行負荷による十分な血流増加が得られず、足関節血圧の低下と筋肉内酸素代謝障害をきたしたと考えられた。つぎに、大動脈-腸骨動脈領域病変肢群と大腿-膝窩動脈領域病変肢群という単一領域病変肢群内での比較では、ABPI、%ABPIR、および1/2RTはいずれも両群間で有意差はなかったが、単一領域病変肢群と複数領域病変肢群での比較では、1/2RTは単一領域病変肢群に対して複数領域病変肢群で有意に長かった。この結果は、下位領域の病変による血流の減少を代償する側副血行路の、より中枢側において病変が存在するために、歩行負荷を加えた場合の側副血行路による血流増加が十分

でなかったためと考えられた。ABPIおよび%ABPIRは両群間で有意差はなかったが、これは50%以上の狭窄を含めているために群内でのばらつきが大きいためと考えられた。

下肢血行再建術前後の比較では、ABPI、%ABPIR、および1/2RTはいずれも術前に対して術後に有意に改善した。1/2RTに関しては、完全血行再建例でも術後にType Bを示した症例や、逆に不完全血行再建例でも術後にType BがType Aになった(1/2RTが0秒になった)症例を認めた。いずれも術後に間歇性跛行症状は消失していたが、前者は筋枝レベル以下の動脈病変の潜在を、後者は不完全血行再建であっても歩行負荷による筋肉の酸素消費量の増大に見合うだけの血流量の増加をもたらしたことを示唆すると考えられた。

薬剤(lipo-PGE<sub>1</sub>)の連日投与前後の比較では、%ABPIRと1/2RTは投与前に対して投与後で有意に改善したが、ABPIは投与前後で有意差はなかった。この結果は、歩行負荷により病変の程度が強調されたことと、この薬剤が筋枝レベル以下の微小循環を改善したためと考えられた。慢性動脈閉塞症に対する薬剤の薬効評価は、これまでは主として重症例の虚血性潰瘍の治癒程度によって行われてきており、間歇性跛行肢症例に投与した際の適当な客観的評価方法はなかった。本研究では、投与前のABPIが0.7以上の症例に限ると、1/2RTのみが投与前に対して投与後で有意に改善しており、投与機会が多い比較的軽症例に対する薬効評価法としても期待できると考えられた。

以上、NIRSを臨床応用し、間歇性跛行肢の歩行負荷にともなう下肢筋肉内酸素代謝動態を経時的、無侵襲的に測定することができた。これにより、これまで困難であった跛行肢における筋虚血症状の客観的評価が可能となり、従来の血圧測定だけでは検出できなかった跛行肢に対する治療効果の評価も可能となった。現時点では、oxy-Hbとdeoxy-Hbは、負荷前初期値からの相対的変化量のみが測定可能であるが、今後はその定量化により虚血肢の絶対的評価も可能になると考えられた。

## 結 論

近赤外分光法を用いて、歩行負荷にともなう虚血性間歇性跛行肢の下肢筋肉内酸素代謝動態を測定し、以下の結論を得た。

1. 1/2RTは、患者の主観的重症度を反映するMWD( $r = -0.65$ ,  $p < 0.0001$ )、従来からの血圧測定により得られるABPI( $r = -0.49$ ,  $p < 0.0001$ )、および%ABPIR( $r = 0.76$ ,  $p < 0.0001$ )と有意に相関した。

2. 1/2RTは単一領域病変肢群に対して、側副血行路による血流増加が十分でない複数領域病変肢群で有意( $p < 0.05$ )に長かった。

3. 1/2RTは血行再建術前後の比較で、術前に対して術後で有意( $p < 0.0001$ )に短縮したが、術後に間歇性跛行症状の消失した完全血行再建例でも、潜在的に筋の虚血が残存する可能性のある症例を検出することができた。

4. 1/2RTは薬剤(lipo-PGE<sub>1</sub>)の連日投与前後の比較で、投与前に対して投与後で有意( $p < 0.05$ )に短縮した。

以上より、近赤外分光法は間歇性跛行肢の歩行負荷にともなう下肢筋肉内酸素代謝動態を直接的、経時的、無侵襲的に測定することができる全く新しい方法であり、これにより間歇性跛行肢の重症度、潜在的な筋虚血、およびその治療効果を客観的に評価することが可能であることが明らかとなった。

## 謝 辞

本稿を終えるに臨み、終始、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師渡邊洋宇教授に深甚なる謝意を表します。また、直接の御指導、御教示を戴きました浦山 博講師に深く感謝の意を表します。尚、本論文の一部は、36th. Annual World Congress, International College of Angiology (1994.7, New York), 第95回日本外科学会総会 (1995.4, 名古屋), 第15回血管無侵襲診断法研究会シンポジウム (1995.6, 福島) などにおいて発表した。

## 文 献

- 1) Fontaine VR, Kim M, Kieny R. Diechirurgische Behandlung der Peripheren Durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta* 21:499-533, 1954
- 2) Harris KA, Meads GE. A single treadmill exercise test does not accurately quantitate claudication. *Can J Surg* 30:446-448, 1987
- 3) 塩野谷恵彦, 平井正文, 河合誠一. 下肢動脈閉塞症における血圧測定の意味. *外科* 41:721-725, 1979
- 4) 草場 昭. 血管内血流量分布解析と血管外科. *脈管学* 21:85-91, 1981
- 5) Schmidt JA, Bracht C, Leyhe A, von Wichert P. Transcutaneous measurement of oxygen and carbon dioxide tension (TcPO<sub>2</sub> and TcPCO<sub>2</sub>) during treadmill exercise in patients with arterial occlusive disease (AOD) - stage I and II. *Angiology* 41:547-552, 1990
- 6) 片山隆司, 島田孝夫, 清水佳苗, 溝渕杏子, 磯貝行秀, 川上憲司. <sup>133</sup>Xe クリアランス法による糖尿病性末梢循環の評価と Lipo PGE<sub>1</sub> の効果. *糖尿病* 38:31-38, 1995
- 7) Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198:1264-1267, 1977
- 8) Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, Jöbsis FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: Preliminary observations. *Pediatrics* 75:217-225, 1985
- 9) Chance B, Dait MT, Zhang C, Hamaoka T, Hagerman F. Recovery from exercise-induced desaturation in the quadriceps muscles of elite competitive rowers. *Am J Physiol* 262:766-775, 1992
- 10) Hampson NB, Piantadosi CA. Near infrared monitoring of human skeletal muscle oxygenation during forearm ischemia. *J Appl Physiol* 64:2449-2457, 1988
- 11) Hazeki O, Tamura M. Quantitative analysis of hemoglobin oxygenation state of rat brain in situ by near-infrared spectrophotometry. *J Appl Physiol* 64:796-802, 1988
- 12) Kitagisi K, Hirao K, Negatama N. Relationship between energy metabolism measured by <sup>31</sup>P MRS and oxygen supply estimated by near infrared spectra on rat skeletal muscle. *Soc Magn Reson Med 9th Annu Meet Book of abstracts* 2:860, 1990
- 13) Mancini DM, Ferraro N, Nazzaro D, Chance B, Wilson JR. Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 18:492-498, 1991
- 14) Seiyama A, Hazeki O, Tamura M. Noninvasive quantitative analysis of blood oxygenation in rat skeletal muscle. *J Biochem* 103:419-424, 1988
- 15) Tamura M, Oshino N, Chance B, Silver IA. Optical measurements of intracellular oxygen concentration of rat heart in vivo. *Arch Biochem Biophys* 191:8-22, 1978
- 16) 田村 守, 檀木 修, 精山明敏. 代謝研究とその周辺の先端の技術, A 無侵襲的手法による代謝研究, 4) 近赤外分光による生体計測. *代謝* 23:377-385, 1986
- 17) 田村正秀, 鮫島夏樹. 光学技術を応用した無侵襲的酸素代謝測定を試み. *外科治療* 55:798-799, 1986
- 18) 田村正秀, 橋 秀光, 高木 勇, 久保良彦, 鮫島夏樹. 近赤外分光を用いる無侵襲生体計測. *日外会誌* 88:680-685, 1987
- 19) 田村正秀, 橋 秀光, 竹内章二, 久保良彦, 鮫島夏樹, 田村守, 山崎栄紀. 近赤外光を用いる脳代謝無侵襲測定の新しい試み. *呼吸と循環* 35:527-534, 1987
- 20) 田村正秀, 橋 秀光, 高木 勇, 久保良彦, 鮫島夏樹. 近赤外光を用いた脳, 筋肉代謝の無侵襲計測—その臨床応用をめざして. *人工臓器* 17:808-811, 1988
- 21) 田村正秀, 一色 学, 橋 秀光, 田村知己. 近赤外分光法を用いる無侵襲生体計測—特に新しい定量的測定法について. *呼吸と循環* 37:997-1002, 1989
- 22) 田村正秀, 一色 学, 橋 秀光, 久保良彦, 田村知己. 近赤外レーザー光を用いる無侵襲生体計測, とくに本法の臨床応用をめざして. *人工臓器* 18:1573-1580, 1989
- 23) Tamura T, Hazeki O, Takada M, Tamura M. Absorbance profile of red blood cell suspension in vitro and in situ. *Adv Exp Med Biol* 222:211-217, 1987
- 24) Tamura T, Eda H, Takada M, Kubodera T. New instrument for monitoring hemoglobin oxygenation. *Adv Exp Med Biol* 248:103-107, 1988
- 25) 田村知己, 江田英雄, 網沢義夫, 高田通之助, 田村正秀. 近赤外光を用いた生体計測. *光応用・視覚研究会資料*:15-20, 1991
- 26) 田村知己, 江田英雄, 網沢義夫, 高田通之助, 田村正秀. 近赤外分光法による脳代謝モニター. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「光を使って生体の機能を探る—近赤外生体計測法を主として—」抄録集 13, 1991
- 27) Wilson JR, Mancini DM, McCully K, Ferraro N, Lanoce V, Chance B. Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near-infrared spectroscopy in patients with heart failure. *Circulation* 80:1668-1674, 1989
- 28) Wiernsperger N, Sylvia AL, Jöbsis FF. Incomplete transient ischemia: A non-destructive evaluation of in vivo cerebral metabolism and hemodynamics in rat brain. *Stroke* 12:864-868, 1981
- 29) 星 詳子. 近赤外領域分光の生体計測への応用. *病態生理* 9: 892-898, 1990
- 30) 国原 孝, 明神一宏, 俣野 順, 田村正秀. 大血管・手術時における近赤外生体計測法を用いた脳酸素代謝測定の検討. *日血外会誌* 2:9-16, 1993
- 31) Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt TS, Reynolds EOR. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa<sub>3</sub> and haemoglobin for the noninvasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta* 933:184-192, 1988
- 32) Rutherford RB, Flanigan DP, Gupta SK. Suggested

standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 4:80-94, 1986

33) 川上健吾, 浦山 博, 石川紀彦, 笠島史成, 川筋道雄, 渡邊洋宇. 近赤外レーザー光を用いた間歇性跛行肢の無侵襲的評価. *血管無侵襲診断法研究会誌* 14:47-48, 1994

34) 川上健吾, 浦山 博, 渡邊洋宇. 近赤外分光法と運動負荷足関節圧比による間歇性跛行肢の評価. *血管無侵襲診断法研究会誌* 15:5-6, 1995

35) 戸苺 創. 近赤外光による脳血流量の測定. *小児科学* 23:223-248, 1990

36) Gianni L, Ferrari M, Carpi A, Fessela P. Rat brain monitoring by near-infrared spectroscopy: An assessment of possible clinical significance. *Physiol Chem Phys* 14:295-305, 1982

37) Wang DJ, Wang Z, Noyszewski E, Nioka K, Hirao K, Cheng-Du T, Chance B. Correlation of optical and  $^1\text{H}$  NMR of Hb and Mb deoxygenation in canine gastrocnemius. *Soc Magn reson Med 9th Annu Meet Book of abstracts* 1:175, 1990

38) American National Standards for the Safe Use of Lasers. New York, American National Standards Institute, Inc, Publication No. Z136.1, 1976

39) Sumner DS, Strandness DE. The relationship between calf blood flow and ankle blood pressure in patients with intermittent claudication. *Surgery* 65:763-771, 1969

40) James JS, John PK. 循環の生理 (村松 準監訳) 第2版: 240-269頁, 医学書院, 東京, 1989

41) 百瀬敏光, 佐々木康人. 脳血管障害のPET/三次元MRI. *内科* 72:426-431, 1993

**The Establishment of a Noninvasive Method for Evaluating Ischemic Intermittent Claudication by the Clinical Application of Near-infrared Spectrophotometry** Kengo Kawakami, Department of Surgery (1), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Juzen Med Soc.*, **108**, 360 — 370 (1999)

**Key words** near-infrared spectrophotometry, noninvasive measurement, arteriosclerosis obliterans, intermittent claudication, ankle-brachial pressure index.

#### Abstract

Since the severity of ischemic intermittent claudication has been usually estimated mainly by the subjective complaints of the patients, or by the ankle-brachial pressure index (ABPI), it is difficult to accurately assess the severity of muscular ischemia when the subject is walking. In an attempt to obtain an objective evaluation of the severity of ischemic intermittent claudication, near-infrared spectrophotometry (NIRS) was clinically applied in this study to measure oxygen consumption in the muscles of the lower leg during a treadmill exercise test. In the calves of claudicatory patients with arteriosclerosis obliterans (ASO), relative changes in oxygenated-Hb (oxy-Hb) and deoxygenated-Hb (deoxy-Hb) were recorded simultaneously using NIRS during the walking test and a subsequent resting period. As a new indication of severity, the value of 1/2 recovery time (1/2RT) was derived using the NIRS measurement, and its respective correlation with the maximal walking distance (MWD), ABPI, and ABPI reduction rate (%ABPIR) values was determined. Moreover, the different values were compared for different grades and locations of the arterial lesions, and also the change between the pre- and post-treatment values. The value of 1/2RT significantly correlated with each of MWD ( $r = -0.65$ ,  $p < 0.0001$ ), ABPI ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.0001$ ), and %ABPIR ( $r = 0.76$ ,  $p < 0.0001$ ). The value of 1/2RT was significantly longer ( $p < 0.05$ ) in patients with combined arterial lesions than in patients with single lesions. After arterial reconstruction, the value of 1/2RT became significantly shorter ( $p < 0.0001$ ), while in some asymptomatic patients, the value revealed the presence of further, remaining muscular ischemia. Furthermore, the value of 1/2RT became significantly shorter ( $p < 0.05$ ) after serial intravenous administration of lipo-prostaglandin  $\text{E}_1$  (lipo-PGE $_1$ ). This study demonstrated that NIRS is an original method allowing the objective evaluation of the severity of ischemic intermittent claudication, measuring directly, simultaneously, and noninvasively the metabolism of oxygen in the muscles during a walking test. Moreover, it also appears able to detect latent muscular ischemia and to assess the effects of surgical and pharmacological treatments.