

総 説

新型レーザドップラ血流計を用いた透析中末梢循環の連続モニタリング

住吉クリニック病院

ニワヤマ ジュン
庭山 淳

(受理 平成24年3月29日)

Continuous Monitoring of Peripheral Circulation during Dialysis Using a New Laser Doppler Flowmeter

Jun NIWAYAMA

Sumiyoshi Clinic Hospital

A shock state caused by an abrupt decrease in blood pressure during extracorporeal blood purification therapy not only affects a patient's survival outcome, but also creates problems during the routine care of patients receiving outpatient maintenance hemodialysis therapy. In patients with dialysis-related hypotension due to underlying factors such as diabetes and advanced age at dialysis initiation, continuous monitoring of circulatory dynamics including blood pressure is essential.

For continuous management of circulatory dynamics, we have developed a monitoring technique using a new laser doppler flowmeter (LDF), and applied it in various clinical situations. The results we have obtained have shown that this new method allows non-invasive continuous monitoring, and also permits prediction of a shock state by detecting a reduction of tissue blood flow due to any abrupt decrease of blood pressure during blood purification therapy. Introduction of this monitoring method into the dialysis management system may contribute to the development of fully automated dialysis therapy.

Key Words: diabetes, circulatory dynamics, laser doppler flowmeter, non-invasive continuous monitoring

はじめに

近年、糖尿病による慢性腎不全の増加や高齢化社会による血液浄化療法導入の高齢化が見られるようになってきた。これらに対する血液浄化療法例は、飲水制限を厳守できないための除水過剰や、原疾患である糖尿病の管理限界による糖尿病性神経障害などのため透析困難症となる場合がある。しかも、我が国の2010年時点における新規血液透析患者の43.6%が、糖尿病患者でありかつ導入年齢の高齢化による透析困難症は今後大きな問題となることが予測される。

血液浄化療法中の血圧低下によるショック状態は、透析困難症が単一の原因ではないが、心筋梗塞や、脳梗塞などの続発病態の引き金となっている。これらは患者の生命予後を左右する要因と考えられることから、治療中の血圧低下を予測し、早期に対応可能な生体モニタが必要とされる。

そこでわれわれは、透析患者管理の新しい手法となりうる生体モニタの新規開発に取り組んできた。

すなわち血液浄化療法中の細動脈の血流および組織血流を侵襲なく連続的にモニタリングする方法(無侵襲連続モニタリング方法 noninvasive continuous monitoring method: NICOMM)の開発である。NICOMMのシステムは、新型 laser doppler flowmeter(LDF)とオシロメトリック自動血圧計を用いて、パーソナルコンピュータ(PC)管理下で組織血流量を記録し、患者血流動態を管理するモニタリングシステムである。具体的方法は頭部(耳朶)組織血流(head blood flow: HBF)ならびに下肢組織血流(lower leg blood flow: LBF)を測定し、血圧計を用いて平均動脈圧(MAP)を測定する。これらの比較結果より透析患者の循環動態を直接リアルタイムに確認し現在の透析条件が適正であるかを確認できるシステムである。

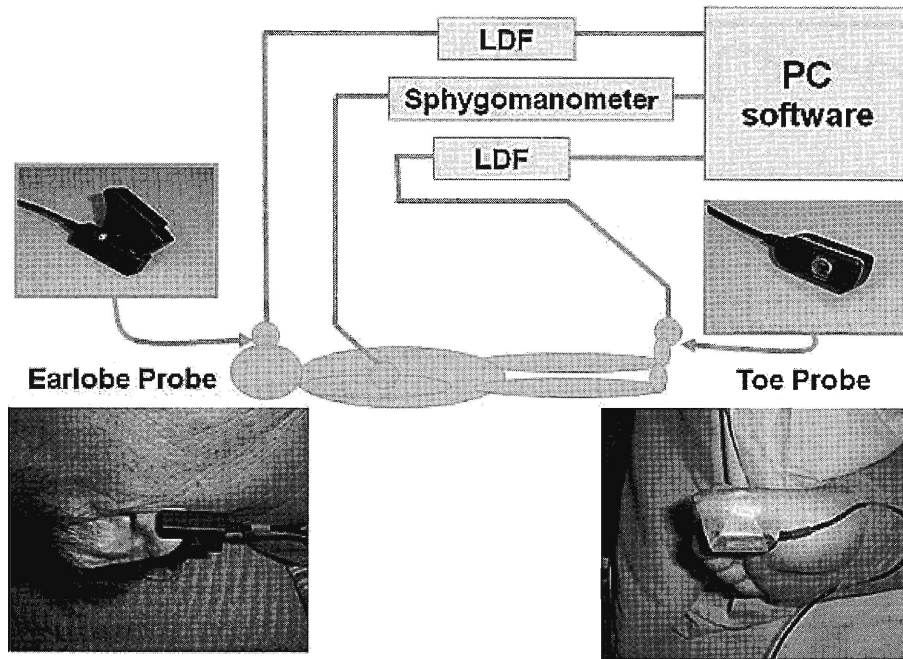


Fig. 1 Outline of the noninvasive continuous monitoring (NICOMM) System

A specific probe is attached to the tip of the toe and the earlobe (CDF-2000, Nexis Corporation). Records are taken of changes in tissue blood flow, i.e. LBF (lower leg blood flow) and HBF (head blood flow), measured with these two probes as well as changes in mean arterial pressure measured with the automated oscillometric sphygmomanometer. The data are analyzed with a special computer program, enabling comparison and evaluation of percent change and correlations among individual parameters and predicting shock arising from falling blood pressure.

1. NICOMM システムによる血圧モニタリング方法

NICOMM システムは、HBF と LBF そして平均動脈圧を同時測定することで得られるモニタリング方法である。HBF と LBF を測定する理由は、平均動脈圧が 60~120mmHg では脳血流量は一定に保たれるが、それ以外では両者間で正の相関関係になることを Lassen らが報告しており¹⁾、さらに Wiederhielm らが、下肢等の皮膚組織血流と平均動脈圧の間には正の相関関係があるのに対して、脳および腎の組織血流量は平均動脈圧の変動に関わらず一定に維持されることを証明している²⁾。これらのことから脳血流には平均動脈圧に規定される自動調節機能が働いていることが強く示唆される。

さらに Izumi らは、体幹部および皮膚の血流調節は交感神経による単一支配に対して、頭頸部では交感神経と副交感神経の二重支配により調節されていることを証明した³⁾。このように頭部血流量は平均動脈圧と自律神経二重支配により制御されている。

そこでわれわれは、NICOMM システムを用いて健康者の HBF と平均動脈間の関係を検討した。そ

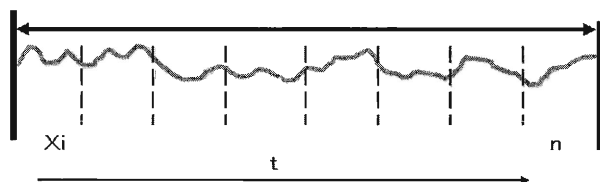
の結果、Lassen や Wiederhielm らの報告と同様に HBF は、血圧の変動に無関係で一定に維持されることと、さらに透析患者における透析中の血圧低下出現時には、HBF と平均動脈圧に相関性を認めたことから LDF によって得られた HBF の変化は間接的に頭部（脳）血流量を反映しているものと考えられることを報告した⁴⁾。これらの知見により HBF を連続的にモニタリングすることは、血圧低下によるショック状態の予測を可能にすると推察された。

NICOMM システムの構成 (Fig.1) を示す。

足趾先端および耳朶に専用のプローブを装着してネクシス社レーザドップラ血流計 (CDF2000) 2 台から得られる LBF と HBF の組織血流の変化とオシロメトリック自動血圧計から得られる平均動脈圧の変化を記録して、専用解析ソフトを介して各パラメータ間の変化率や相関性について比較検討することで、血圧低下によるショック状態の予測を可能としている⁵⁾。

2. 頭頸部組織血流量安定化指数 (head stability index : Head-SI) の意義

NICOMM システムから得られた頭部血流量変動



$$SI = SHBF / MHBF$$

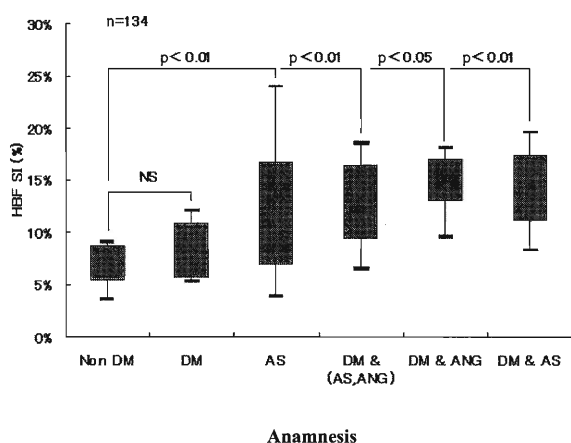
Mean of Head tissue blood flow (MHBF)

Standard deviation of Head tissue blood flow (SHBF)

Head tissue blood flow (X)

$$MHBF = \sum x_i \cdot n$$

$$SHBF = \sqrt{\sum x_i (x_i - \bar{x})^2 / n}$$



DM: diabetes, AS: arteriosclerosis, ANG: angina.

Fig. 2 Stability index

Stabilization of HBF is assumed to be an important parameter for preservation of homeostasis during dialysis. SI is the coefficient of variation (CV) calculated by dividing the standard deviation (SD) of HBF from the start to the end of hemopurification by its average.

は、結果的に Izumi³⁾らの示唆のように、血液透析療法の体外循環負荷が頭部血流量恒常性維持機能に過剰な負荷を与えていることが示唆された。透析現象と限外濾過負荷が、患者血流動態の許容量を超えず、適切に反応している時は、HBFの変動幅が小さくなっていることが見られた。このため Head-SI の必要性が生じた。

畑中らの報告では、糖尿病患者に対して LDF を用いた皮膚組織血流の stability index (SI) 検討では SI が自律神経障害の評価パラメータになりうるとの報告もある⁶⁾。

当然、血液透析療法施行中は除水量や体外循環負荷の影響を受けやすく、SI 変動幅が大きいと考えられる。一方、HBF はショック状態に陥らない限り自律神経の二重支配により一定に維持される。このことより、HBF の安定化は透析施行中の生体恒常性維

持における重要なパラメータと仮定して HBF の安定化指数 Head-SI を自律神経調節機能評価の指標と採用した。

Head-SI とは血液浄化療法施行開始から終了までの HBF の標準偏差 (standard deviation: SD) を平均値で除した変動係数 (coefficient of variation: CV) である (Fig. 2)。すなわち Head-SI が低値であれば HBF が安定しており、高値であれば恒常性の破綻・自律神経調節機能の不調を示す指標となる。

3. 透析施行中の組織血流量動態

血液透析療法を受ける患者の循環動態は、体外循環、除水や透析液の影響などに対してさまざまな因子が関与している。また、除水による体液量の減少に対しては末梢血管の収縮やプラズマリフィリングなどの生体反応によって血圧調節機能があると考えられている⁷⁾。このため、佐藤らは透析中の血圧変動が少ない安定した症例に対して NICOMM を用いて透析中の循環動態について検討しており、以下のことを報告している⁸⁾。

① HBF は、正常ボランティアと同様に平均動脈圧の変動に関わらず一定の値を維持し、双方の変化率に相関性は認めない。

② LBF と平均動脈圧の間に正の一次相関を示す場合はプラズマリフィリングによる血管内容量の増加によって血圧調節が行われている。

③ LBF と平均動脈圧の間に負の一次相関を示す場合は血管収縮による血圧調節が主体であることが推察された。

④ これら LBF と平均動脈圧の関係が、成り立つ場合 HBF が一定に維持されることが示唆された。

4. 透析中低血圧 (IDH) と組織血流量動態

一般的に IDH は、以下の通りの定義とされている。

① 透析導入前収縮期血圧が透析時 30mmHg 以上低下する場合。

② 透析時の低下が 30mmHg 以内であっても透析導入前収縮期血圧 100mmHg またはそれ以下の場合。

平均動脈圧が 60mmHg 以下に低下する場合には、HBF は血圧低下前に低下し、両者の変化間に有意な正の一次相関を認めた。以下詳細を述べる。

144 症例の透析施行を行った中で血圧低下を来した 17 症例より、頭部組織血流が一定状態から 10~50% 低下した時に平均動脈圧も 60mmHg 以下に低下した。この結果を基にアラートの閾値を設定した

Table Judgment by the alert function from the mean arterial pressure and head blood flow at the time of decrease in the mean arterial pressure to 60 mmHg or lower 17 patients

No.	Mean arterial pressure		Head blood flow		Judgment of alert
	BEFORE MAP (mmHg)	AFTER MAP (mmHg)	BEFORE HBF (mL/min/100 g)	AFTER HBF (mL/min/100 g)	
1	71	55	44.8	34.6	Alert
2	71	54	65.4	59.2	
3	72	54	22.1	15.8	Alert
4	66	59	27.9	25.8	Alert
5	76	57	29.7	18.5	Alert
6	73	58	44.4	36.6	Alert
7	64	51	32.1	19.4	Alert
8	73	30	41.7	28.7	Alert
9	67	49	32.9	24.7	Alert
10	69	39	37.2	15.9	Alert
11	75	52	25.4	19.3	Alert
12	77	43	36.0	14.5	Alert
13	79	59	18.9	16.4	Alert
14	68	47	33.5	24.2	Alert
15	79	44	45.1	22.4	Alert
16	67	54	29.4	18.9	Alert
17	70	59	17.0	15.1	Alert

The basal mean arterial pressure during 30 min between 10 min and 40 min after the beginning of dialysis (BEFORE MAP). The mean arterial pressure after setting the basal mean arterial pressure (AFTER MAP). The basal head blood flow during 30 min between 10 min and 40 min after the beginning of dialysis (BEFORE HBF). The head blood flow after setting the basal head blood flow (AFTER HBF).

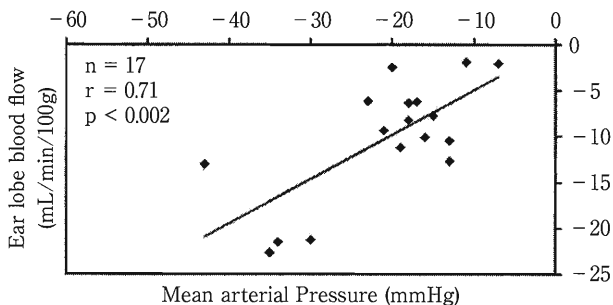


Fig. 3 Correlation

Correlation between changes in mean arterial pressure and those in head blood flow rate at the time of a decrease in mean arterial pressure to 60 mmHg or lower after setting the basal values of the mean arterial pressure and head blood flow during the 30 min period between 10 min and 40 min after the beginning of dialysis

(Table)⁹). またこの時の頭部組織血流と平均動脈圧の関係は、 $r=0.71$, $p<0.002$ と非常に高い正相関を示していることが判明した (Fig. 3)⁹).

これらのことより、HBF・LBFの血流変化の傾きから血圧低下の予測が可能であると判断し、3種類の血圧予測のアルゴリズムを考案した。これらを複

合化してアラートを表示し、著しい血流変化の時に血圧の自動測定を可能にした。

HBFの低下は、頭部に送る血流量の低下を示している。HBFの低下もしくは不安定状態は、血液透析療法施行中では患者意識状態の有無に関係なく観察され、血液透析療法の患者循環動態への過剰負荷により生じている。したがって、このHBF低下を放置した場合、われわれの観察した範囲では約5分以内にIDHとなっていた。これは、正常者または安定透析時に観察されたHBFの動向から逸脱するものであり血圧調節機構の破綻を意味する。

体血圧の低下とともに頭部血流が低下することは、経頭蓋超音波(transcranial doppler echo: TCD)により中大脳動脈の平均流速を検討した藤崎、平方らの報告と一致するものである¹⁰⁾。

5. 今後 NICOMM に期待される実用性と臨床的意義

NICOMM システムの現実的利用法として、さまざまな体外循環治療を行う際のショックモニタリングがある。

これはHBFの変動を察知し、その変化によって血圧低下を予測するとともにPC画面上でアラート

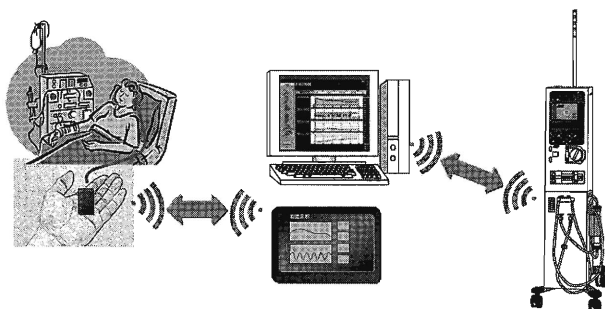


Fig. 4 NICOMM linkage system

Changes in HBF are perceived and blood pressure decrease is predicted on the basis of changes in HBF, with an alarm displayed on the PC screen. Linkage of the dialysis control system to a portable simple tablet type PC is one possible future application of this system.

表示し、将来的には透析集中管理システムと持ち運び用の簡易タブレット型PCとの連携も考えられている (Fig. 4).

また、下肢で連続記録された脈波の解析や組織血流量を比較することにより、末梢動脈疾患の存在や評価判定、薬効の確認や血漿交換療法施行時の治療効果判定が可能である。

海老原らは高コレステロール血症を伴う末梢性動脈疾患に対するLDLアフェレシスの治療効果判定にNICOMMを使用し、血流改善効果判定の有用性について報告している¹¹⁾。

現在、耳朶組織血流量と頭部組織血流量が同様の変化を呈し簡便に観察できることから、各種パラメータを解析することによって起立性低血圧、潜在性ステイール症候群の予測、血圧計を使用し駆血システムを組み込むことによる閉塞性動脈硬化症を対象にした皮膚再灌流圧測定 (SPP) を開発している (Fig. 5)。

さらに循環動態が未熟な新生児や未熟児の監視¹²⁾などに応用されている。

おわりに

NICOMMは、体外循環施行中のHBFならびにLBFを無侵襲連続的にモニタリングする方法である。HBFの低下は急激な血圧低下を来す可能性があるため、血圧低下前に血圧の低下を予測し十分な処置時間の確保が期待できる。

将来的には透析管理システムと持ち運び用の簡易タブレット型PCとの連携によりリアルタイムでのモニタリングによる血液浄化療法などの遠隔操作なども可能と考えられる。

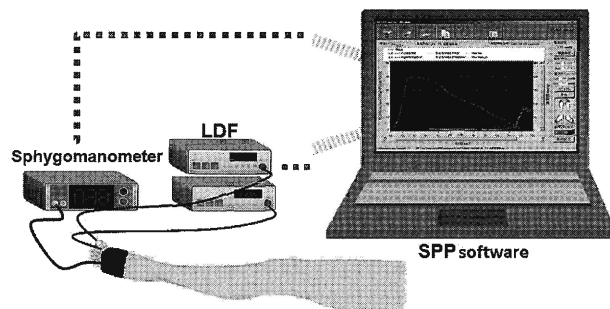


Fig. 5 SPP system

Through incorporation of a vessel compression system using a manometer, this system has also been used for physiological tests such as measurement of skin perfusion pressure (SPP) in patients with arteriosclerosis obliterans.

LDFで得られる連続データには、細動脈で行われる血管運動 (vasomotion) が反映されており、vasomotionは、物質交換に深い関係を示していることが報告されている¹³⁾。

これらのことからNICOMMにより得られたデータは、血圧低下のショック回避のみに使用されるものでなく末梢循環からの観察による適正透析をもたらすモニタリングシステムとしての可能性が考えられる。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* **39**: 183-238, 1959
- 2) Wiederhielm C, Weston BV: Microvascular lymphatic and tissue pressures in the unanesthetized mammal. *Am J Physical* **225**: 992-996, 1973
- 3) Izumi H, Karita K: Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilation in cat lip. *J Physiol* **450**: 191-202, 1992
- 4) Niwayama J, Sanaka T: Development of a new method for monitoring blood purification: The blood flow analysis of the head and foot by laser Doppler blood flowmeter during hemodialysis. *Hemodial Int* **9**: 56-62, 2005
- 5) Niwayama J, Sato T, Komatsu M et al: Analysis of hemodynamics during blood purification therapy using a newly developed noninvasive continuous monitoring method. *Ther Apher Dial* **10**: 380-386, 2006
- 6) 畑中祐司, 前田裕一郎, 秦 文彦ほか: 糖尿病患者の微小循環恒常性の測定とその臨床意義. *臨病理* **34**: 343-347, 1986
- 7) 江口 圭, 松嶋哲哉: 溶質除去を目的とした新しい試み (2) 末梢循環改善による溶質除去促進. *臨透析* **27**: 73-81, 2011

- 8) 佐藤 隆, 庭山 淳, 黒澤 斌ほか: レーザドップラ血流計 (LDF) を用いた頭部および下肢組織血流量の測定 無侵襲連続モニタリング法 (NICOMM) の臨床的有用性について. 臨透析 **22**: 537-544, 2006
 - 9) Niwayama J, Sato T, Kurosawa T et al: Prediction method for decreases in blood pressure during hemocatharsis therapy by arteriolar blood flow measurement. J Artif Organs **10**: 36-41, 2007
 - 10) 藤崎毅一郎, 平方秀樹: 血圧異常の対応. 腎と透析 **54**: 569-577, 2003
 - 11) Ebihara I, Sato T, Hirayama K et al: Blood flow analysis of the head and lower limbs by the laser doppler blood flowmeter during LDL apheresis. Ther Apher Dial **11**: 325-330, 2007
 - 12) Ohashi A, Kuroyanagi Y: Cerebral blood flow monitoring using a novel laser Doppler flowmeter in asphyxiated infant. Pediatr Int **51**: 715-719, 2009
 - 13) Sakurai T, Terui N: Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. Am J Physiol Heart Circ Physiol **291**: H1761-H1767, 2006
-