

## 論文の内容の要旨

論文題目 近赤外分光法を用いた歩行運動時の静脈還流機能に関する検討

氏名 細井 温

### 緒言

静脈疾患に対する無侵襲的な還流機能評価法として、現在では duplex 超音波検査法や各種脈波法が広く用いられるようになり、その病態の解明が進んでいる。しかしながら、これら既存の検査法では、歩行運動時における測定は困難であるために、静脈疾患の動的状態における血行動態に関してはいまだ明らかではない。下肢の静脈機能においては、下腿筋ポンプは重要な要素の 1 つであり、その作用が運動時にもっとも発揮されることを鑑みれば、静脈疾患の病態を把握する上では、歩行運動時の静脈還流機能を評価することはきわめて重要であると考えられる。近赤外分光法 (NIRS) は、近赤外光が生体組織を良好に通過し、ヘモグロビンなどの組織酸素代謝に関連する物質においてのみ吸収されることを利用して、波長の異なる近赤外光の透過光量変化を測定することにより、組織酸素動態、組織血液量の変化を連続的かつ無侵襲的に計測可能な検査法である。NIRS は、歩行運動中においても下腿筋肉内の酸素化ヘモグロビン量 (OxyHb)、脱酸素化ヘモグロビン量 (DeoHb) の経時的変化量を安定して測定できるため、本法を静脈疾患に応用することにより、従来明らかでなかった運動中の下肢血行動態を評価しうる可能性があると考えられる。そこで、本研究では NIRS を用いて静脈疾患の歩行運動時における病態を解明することを目的として、以下の 4 点を中心に臨床的検討を行った。

- 1) NIRS の静脈還流機能評価法としての有用性
- 2) 下肢静脈瘤に対する機能的評価法としての NIRS と air plethysmography との比較
- 3) 深部静脈血栓症に対するスクリーニングテストとしての NIRS の有用性
- 4) 深部静脈血栓症発症後の postthrombotic syndrome における運動時静脈還流機能

### 対象と方法

各種静脈疾患を対象とし、以下の 4 つの項目について検討を行った。方法は、近赤外光の送受光ブロー

ブを患肢の下腿腓腹部内側に 4 cm 離して装着し、後方光散乱測定法にてトレッドミル運動負荷検査中の DeoHb の相対的変化量を測定した。運動負荷は、速度 2.4 Km/h、傾斜 12% の漸増負荷とし、歩行時間は原則として 5 分間とした。運動中に得られた DeoHb の経時的変化の波形より、基線からボトムまでの低下量 (E) とボトムからプラトーに達するまでの上昇量 (R) との比を求め、これを ambulatory venous retention index (AVRI) と定義し、歩行運動中の静脈うっ滞の指標とした (AVRI = R / E)。

## 結果

### 1. 慢性静脈不全に対する NIRS の静脈還流機能評価法としての有用性に関する検討

正常例 13 例 20 肢と一次性下肢静脈瘤例 59 例 72 肢を対象として、正常例と静脈疾患症例における NIRS の測定結果の相違を比較するとともに、臨床的重症度と AVRI との関連について検討した。

正常例では、全例で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 DeoHb 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した。一方、静脈瘤例では、運動開始直後は正常例と同様に DeoHb が減少するものの、運動中に逆流による静脈うっ滞が種々の程度に生じるために、DeoHb が上昇する波形を示し、両者の間に明らかな波形の相違がみられた。また、対象症例を重症度分類に基づき、正常群 (class 0; 20 肢)、軽症群 (class 2, 3; 50 肢)、中等症群 (class 4; 11 肢)、重症群 (class 5, 6; 11 肢) の 4 群に層別化し、各群の AVRI 値を比較すると、中等症群と重症群間を除くすべての群間で有意差を認め、臨床症状が重症であるほど平均 AVRI 値は有意に高値を示した

( $p < 0.02$ , Scheffe's F test)。さらに軽症群を細分類し、class 0, 2, 3 の 3 群で AVRI 値を比較すると各群間に有意差がみられ、軽症例においても静脈還流機能に相違があることが確認された ( $p < 0.01$ , Scheffe's F test)。

### 2. 下肢静脈瘤に対する機能的評価法としての NIRS と air plethysmography との比較検討

NIRS および air plethysmography (APG) による測定を施行しえた一次性下肢静脈瘤患者 96 例 136 肢を対象とした。対象を臨床的重症度により、mild 群 (class 2; 56 肢)、moderate 群 (class 3; 44 肢)、severe 群 (class 4-6; 36 肢) の 3 群に分類し、NIRS, APG により得られた各指標と臨床症状との関連について検討した。また、両検査の重症度判定における検出能の相違を検証するために各々の sensitivity, specificity を比較し、さらに指標相互の相関関係についても検討を加えた。NIRS 上の指標として AVRI を、APG 上の指標としては venous filling index (VFI)、ejection fraction (EF)、residual volume fraction (RVF) を用いた。

<各指標と臨床的重症度との関連> NIRS により得られる AVRI と APG 上の指標である VFI は、3 群間すべてにおいて有意差を認め、両指標ともに臨床症状が重症であるほど有意に高値を示した (AVRI;  $p < 0.001$ , VFI;  $p < 0.02$ , Scheffe's F test)。一方、APG の指標の中で、つま先立ち運動により得られる EF, RVF に関しては、各群間で有意差はみられず臨床症状との相関は得られなかった。

<重症度判定における検出能の比較> 臨床症状との関連がみられた AVRI と VFI に関して検出能の比較を行った。両指標において、class 4-6 の severe 群を検出する際の sensitivity および specificity の値から receiver-operating characteristic (ROC) curve を求めた結果、AVRI の方が VFI よりも鋭敏に重症肢を検出可能であった ( $p < 0.01$ , bivariate chi-square test)。

<指標相互の相関関係> NIRS 上の指標である AVRI と APG により得られる 3 つの指標との相関関係についてそれぞれ検討したところ、AVRI は VFI と弱い相関 ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.0001$ ) を示したが、EF とは相関を認めなかった ( $r = 0.12$ ,  $p = 0.15$ )。また双方ともに運動時の指標である AVRI と RVF との間にも相関関係はみられなかった ( $r = 0.02$ ,  $p = 0.84$ )。

### 3. 深部静脈血栓症に対するスクリーニングテストとしての NIRS の有用性に関する検討

臨床的に下肢深部静脈血栓症 (DVT) が疑われた 39 例 50 肢を対象として、静脈造影を reference standard とした場合の NIRS の sensitivity, specificity を APG と比較した。

膝窩静脈より中枢に病変を有する中枢型 DVT (26 肢) では、両検査ともに sensitivity は 100% で差は認められなかったが、下腿静脈に血栓が限局する下腿型 DVT (9 肢) においては、APG よりも NIRS の方が明らかに検出能が高いことが判明した (22% [2/9] vs 89% [8/9])。一方、specificity に関しては、両検査間に差はみられなかった (73% [11/15] vs 73% [11/15])。

#### 4. 深部静脈血栓症発症後の postthrombotic syndrome における運動時静脈還流機能に関する検討

DVT 発症後より 1 年以上経過した postthrombotic syndrome (PTS) 症例 45 例 51 肢を対象とし、PTS における臨床的重症度と AVRI との関連、および DVT 発症時の血栓部位によるその後の還流機能の相違について検討した。DVT 発症から NIRS 測定までの平均期間は 8.2 年であった。対象を PTS 症状の有無と皮膚変化の有無により、無症状群 (class 0; 17 肢)、軽症群 (class 1-3; 27 肢)、重症群 (class 4-6; 7 肢) の 3 群に分類し、この 3 群間で AVRI 値を比較した。DVT 発症時の血栓の部位および範囲の判定は静脈造影に行い、下肢静脈を、下腿静脈 (脛骨・腓骨静脈接合部より末梢の静脈)、膝窩静脈、大腿静脈 (浅大腿静脈および大腿深静脈)、腸骨静脈 (総大腿静脈および腸骨静脈) の 4 つの領域に分割し、各領域における初期病変の有無による AVRI の相違を比較検討した。

臨床的重症度別の AVRI の比較では、下肢静脈瘤の場合と同様にすべての群間において有意差を認め、臨床症状と静脈還流機能との間に相関がみられた ( $p < 0.01$ , Scheffe's F test)。初期病変の範囲により AVRI を比較すると、血栓が 2 つ以上の領域にまたがる複合病変例 (35 肢) の方が、1 つの領域にとどまる単独病変例 (16 肢) よりも有意に AVRI が高く、病変が広範であるほど静脈機能は損なわれていた ( $p = 0.005$ , Mann-Whitney U test)。初期病変の部位とその後の静脈還流との関連については、膝窩および大腿静脈領域において、血栓が存在した群の方が血栓がなかった群に比して有意に AVRI が高く、これら 2 つの領域に病変を有した場合には、その後の還流障害が強いことが判明した (膝窩;  $p < 0.0001$ , 大腿;  $p < 0.02$ , Mann-Whitney U test)。さらに、大腿静脈病変を認めた 35 肢を、同時に膝窩静脈病変も併存していた群 (23 肢) と併存していなかった群 (12 肢) に分けて比較したところ、膝窩静脈病変併存例の方が有意に AVRI が高値であった ( $p = 0.0005$ , Mann-Whitney U test)。このことより、膝窩静脈領域の血栓の存在が静脈還流機能の悪化に関与する最も重要な因子であることが判明した。

#### 考察とまとめ

NIRS トレッドミル運動負荷検査法は、現在まで測定が困難であった歩行運動時における下肢静脈うっ滞の程度を無侵襲的に測定可能であり、静脈疾患に対する従来の検査法とは原理的にも方法論的にも異なる新しい機能的検査法である。NIRS 法の最大の利点は、歩行運動時においても安定して結果が得られる点にある。特に、歩行運動時には筋ポンプ作用がリズムカルに機能している状態であり、筋ポンプ能も含めた運動生理学的側面から静脈疾患の病態を解明するという点で、本法は画期的であると考えられる。

また、下肢静脈瘤、DVT、PTS というそれぞれに病態の異なるすべての静脈疾患において、還流障害の重症度を同一の測定方法で評価可能であったことは、本法の有用性を強く示すものであると考えられる。特に、病態が複雑で従来の方法では評価が難しかった PTS 症例においても、NIRS により静脈還流機能を客観的に評価しえたことは臨床的意義が大きく、今後、本症における還流機能の経時的変化を本法を用いて観察することにより、治療効果や治療継続の必要性の判定、あるいは血栓の再発・進展の早期検出が可能であると思われる。

## 結語

- 1) NIRS 法は、従来の方法とは原理的に異なった新しい無侵襲的検査法であり、静脈疾患の歩行運動時における静脈還流機能に関する情報を提供しうる点で有用である。
- 2) NIRS は、APG よりも下肢静脈瘤における重症度の検出に優れており、本法により静脈瘤に対する客観的な重症度診断が可能である。
- 3) NIRS は、DVT におけるスクリーニングテストとして有用である。
- 4) NIRS は、従来評価が困難であった PTS 症例における静脈還流障害の程度を機能的側面から評価可能である。