

「血液透析患者の下肢末梢動脈疾患の早期発見に 有用な機器としてのレーザードップラー血流計:観察研究」

石井健夫^{1,2*}、高部静香¹、柳川有希¹、大島裕子¹、加川康浩¹、柴田厚子¹、大山邦雄¹

抄録

背景:医療現場では閉塞性動脈硬化症の検出方法の簡便化が求められている。レーザードップラーフローメトリー (LDF) は実施が容易で、皮膚灌流低下を正確に発見することができる。本研究では、血液透析患者を対象に LDF を実施し、下肢血流と末梢動脈疾患 (PAD) の相関性を検討した。

方法:今回のレトロスペクティブ研究では 128 名の血液透析患者を対象とした。患者を非 PAD 群 ($n=106$) と PAD 群 ($n=22$) に分類し、14 名の早期 PAD 患者を PAD 群に組み入れた。足底部と足背部の LDF を実施し、透析中に皮膚灌流圧 (SPP) を測定した。

結果:SPP-Dorsal Area 値は、非 PAD 群 82.1 ± 22.0 mmHg、PAD 群 59.1 ± 20.3 mmHg であった ($p<0.05$)。LDF-Plantar 血流 (Qb) 値は、非 PAD 群 32.7 ± 15.5 mL/min、PAD 群 21.5 ± 11.3 mL/min であった ($p<0.001$)。非 PAD 群の合計 21 名の患者で透析前と透析中に LDF を実施した。LDF-Plantar-Qb 値は、透析前 36.5 ± 17.6 mL/min、透析開始後 29.6 ± 17.7 mL/min であった ($p<0.05$)。PAD についてロジスティック回帰を用いて SPP と LDF を調整した結果、SPP-Dorsal-Area と LDF-P は PAD と有意に相関した ($p<0.05$)。受信者動作特性曲線解析の結果、透析中の LDF-Plantar-Qb のカットオフ値は 20.0 mL/min であった。

結論:LDF は早期 PAD を高感度に発見できる簡便な方法である。この評価方法により、医師は Fontaine 分類 II 度を含め臨床診療で早期 PAD を特定しやすくなり、迅速な治療が可能となる。

キーワード:末梢動脈疾患、皮膚灌流圧、レーザードップラーフローメトリー

©原著作者 2019 この作品は(原著作者)による『Laser Doppler blood flowmeter as a useful instrument for the early detection of lower extremity peripheral arterial disease in hemodialysis patients: an observational study』の日本語訳です。
オープンアクセス この記事は原著者とソースに適切な信用を与え、クリエイティブ・コモンズのライセンスへのリンクを提供し、変更が行われたかどうかを示す限り、クリエイティブ・コモンズ・アトリビュション 4.0 国際ライセンス (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)の条件の下で、任意の媒体での無制限の使用、配布、および複製を許可します。
クリエイティブ・コモンズパブリックドメイン免除は(<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>)特に明記がない限りこの資料は利用可能なデータとして適用されます。

背景

一般集団の重症下肢虚血 (CLI) の発生率は欧州と北米の集団では年間100万人あたり約500~1000人である。60~90歳の年齢層のCLIの推定有病率は約1.0% (範囲:0.5%~1.2%) である[1]。一方、DOPPS試験[2]において、末梢動脈疾患 (PAD) を有する糖尿病患者の6.0%が下肢切断術を受けた (範囲:2.0%未満 [日本]~10.0% [米国])。PADと下肢虚血の発見には多くの方法が用いられている[3,4]。Kovacsら[5]は、120名の患者を対象にPADの発見に運動時の足趾血圧と経皮酸素分圧測定 (TcPO₂) を使用したと報告した。その結果、運動時の足趾上腕血圧比 (TBI) でPADに対する信頼性の高い受信者動作特性 (ROC) 曲線が作成できることが示された。一方、Jalkanenら[6]はCrural Indexを用いて患者を5群に分けたところ、Crural Index IV群の患者は生存転帰が不良であった。Hardmanら[7]もアテローム性動脈硬化病変に基づいてPADの重症度を分類し、PADの重症度と治療処置の間には関連があるかもしれないと推察した。

皮膚灌流圧 (SPP) は、TcPO₂とともにPADの重症度の検出に有用なツールとされている[8]。SPPの欠点と言えば、時間がかかること、患者に使用する血圧測定用カフと下肢に加わる圧により不快感が生じること、比較的高額であることである。最近、Hijdenら[9]は、ボディ・マス・インデックスに基づいて患者を低、中、高ボディ・マス・インデックス群に分け、末梢動脈波測定法、レーザードップラーフローメトリー (LDF)、デジタル温度モニタリングを実施し、血管内皮機能を測定した。その結果、心血管系事象と血管内皮機能障害の有病率の予測にLDFを使用することが示唆された。

アテローム性動脈硬化症を有し下肢切断の既往がある割合の高い血液透析患者では、透析のたびに大量の血液が除去される。日本透析医学会 (JSDT) のガイドライン[10]では、CLIはFontaine分類III度又はIV度と定義された。しかし、PADの重症化を防ぐためには、Fontaine分類III度やIV度の安静時疼痛や潰瘍を伴うPADを診断したのでは遅すぎる。そのため、Fontaine分類II度のPADを早期に発見する必要があるが、透析患者には骨・関節障害が合併することが多く、Fontaine分類II度の間歇性跛行を評価することが難しい。そこで、我々はPADの早期発見を試み、今回初めてミニレーザードップラー血流測定法を用いて血液透析患者の下肢血流を測定した。このシステムは、レーザードップラープローブとノートパソコンを用いる小型の携帯用モニターから構成される (追加ファイル1:図S1a)。本研究では、早期のPADにおける血流低下との相関性を検討することを目的とした。今回、JSDTガイドラインとFontaine分類II度に該当するものをPADと定義した。今回得られた情報は、透析患者の下肢虚血の迅速な診断に役立つかもしれない。

方法

患者

今回のレトロスペクティブ研究は、2017年4月~2018年5月に善仁会グループのクリニックで血液透析療法を受けた末期腎不全 (ESRD) 患者128名を対象とした。血液透析開始から30分後にPAD4000® (カネカ、大阪、日本) を用いてLDFを実施した。これらの128名に対しては2017年4月~2017年9月に検査を実施し (表1)、非PAD群の患者21名 (表1) には2018年5月にSPPとLDFを再実施した (追加ファイル2:表S1)。LDFとSPP測定は、各患者に対し1週間以内の間隔を空けて実施した。SPPとLDFでは、足底部と足背部を測定部位とした。SPPとLDFの値は、Fontaine分類毎に評価した。この検査の1年後、非PAD群の患者21名に対してSPPとLDFを再度実施し、透析中の血流低下について評価した。これらの21名について透析前と透析開始30分後にLDFを実施し、対応のあるt-検定で透析前と透析中の値を比較した。透析患者の症状はすべてFontaine分類に従って評価した。PAD群と非PAD群における各Fontaine分類の患者の割合を評価し、血流を互いに比較した。16名の健康被験者に対してSPPとLDFを実施し、これらの値を透析群の値と比較した。

研究参加者に対して本研究について十分に説明した上で文書による同意を得た。患者と健康被験者は全員とも本研究に同意した (施設内倫理委員会承認:2017-006263)。

LDF の測定

測定にはジェイ・エム・エス社のポケット LDF® (株式会社ジェイ・エム・エス、東京、日本) を使用した。測定に際し、足背部と足底部の皮膚に LDF プローブを装着した (追加ファイル 1: 図 S1a)。次に、LDF プローブに取り付けられた半導体レーザーダイオードによりレーザー光を照射した。レーザー光は皮膚を透過して血管内の赤血球に衝突し、分散した。レーザー光はその後周波数の変動により散乱光に変換され (ドップラーシフト)、受光器により電気信号として認識された。下式から相対値 (Q) が示される [10-14]: $Q = K \int \omega \cdot P(\omega) \cdot d\omega / I^2$ (K: 定数、Q: 血流の相対値、 $P(\omega)$: ドップラー信号のスペクトル密度、I: 組織からの散乱光の強度) (追加ファイル 1: 図 S1a)。結果の表示単位は、血流 (Qb) は mL/min、パルス振幅 (PA) は mL/min、脈拍数は拍/分 (bpm) とした。PA は Qb データから算出し、Qb の振幅とした [15]。ポケット LDF® モデルはレーザー Doppler 血流計 (株式会社ジェイ・エム・エス) で構成された。

p.3

表 1 患者背景

Table 1 Patient characteristics

	Non-PAD (n = 106)			PAD (n = 22)			p
Age (year)	59.8	(50.0, 70.0)		71.8	(64.0, 81.0)		0.0004
Dialysis Vintage (years)	7.0	(3.0, 14.0)		9.0	(7.0, 11.0)		NS
BMI (kg/m ²)	23.2	±	4.4	22.1	±	4.5	NS
	Yes	No		Yes	No		
DM (y/n %)	30	76	28.30%	13	9	59.10%	0.0115
Sex (male/female)	19	87	82.10%	4	18	81.80%	NS
SBP (mmHg)	149.3	±	21.3	146.2	±	21.9	NS
DBP (mmHg)	81	±	13.7	71.3	±	13.5	0.0056
Online HDF (y/n)	16	106	15.10%	3	22	13.60%	NS
Total Fluid Removal (kg)	3.3	2.7	3.8	2.6	2.2	3.4	0.0134
KtV	1.4	(1.4, 1.5)		1.4	1.3	1.5	0.893
CGR (%)	104.8	(100.0, 109.6)		86.3	(78.3, 94.3)		0.0002
nPCR (g/kg/day)	0.9	(0.9, 1.0)		0.8	(0.8, 0.9)		0.006
Anticoagulant for dialysis n (%)	Hepaline	Low Molecular	Nafamostat	Hepaline	Low Molecular	Nafamostat	
	77 / 72.6%	22 / 20.8%	6 / 5.7%	11 / 50.0%	7 / 31.8%	6 / 5.7%	
Fontaine grade I n (%)	99			8			36.40%
Fontaine grade II n (%)	7			3			13.60%
Fontaine grade III n (%)	0			5			22.70%
Fontaine grade IV n (%)	0			6			27.30%
Hb (g/dL)	11.2	±	0.9	10.8	±	1.2	NS
Ht (%)	34.5	±	2.8	34	±	4.0	NS
Fe (µg/dL)	76.1	±	22.5	61.7	±	22.2	0.0114
Ferritin (ng/mL)	41.5	(20.3, 81.7)		60.3	(28, 106.3)		NS
TSAT (%)	26.8	(21.7, 33.9)		24.3	(16.5, 29.8)		NS
BUN (mg/dL)	68.2	(65.5, 70.9)		58.6	(51.8, 65.4)		0.0111
Cr (g/dL)	12.5	(11.9, 13.0)		9.5	(8.5, 10.5)		< 0.0001
UA (mg/dL)	7.6	(6.6, 8.5)		7.2	(5.6, 7.9)		0.0326
CRP (ng/mL)	0.2	(0.1, 0.4)		0.5	(0.1, 1.2)		0.0104
Na (mEq/L)	139.2	(137.3, 140.5)		137.5	(136.2, 139.2)		NS
K (mEq/L)	4.9	(4.5, 5.2)		4.4	(4.2, 4.8)		0.004
Cl (mEq/L)	101.7	(100, 103.3)		101.7	(100, 104.0)		NS
Pi (mg/dL)	5.6	(5.4, 5.9)		5.1	(4.6, 5.7)		0.1148
Ca (mg/dL)	8.5	(8.1, 9.2)		8.2	(7.9, 8.6)		NS
iPTH (pg/mL)	254.5	(224.4, 284.7)		264.9	(194.2, 335.6)		0.7828
Alb (g/mL)	3.7	(3.6, 3.7)		3.3	(3.1, 3.5)		0.0003
Ret (%)	16.1	(15, 17.1)		16.8	(13.5, 20.1)		0.6495
TP (g/dL)	7.0	(6.7, 7.2)		6.9	(6.7, 7.3)		NS

Tcho (mg/dL)	164.9	(158.7, 171.2)	137.8	(127.1, 148.4)	< 0.0001
TG (mg/dL)	143.1	(125.0, 161.3)	94.7	(74.3, 115.2)	0.0006
LDL (mg/dL)	88.0	(74.0, 114.5)	68.3	(58.8, 82.3)	0.003
HDL (mg/dL)	47.9	(45.1, 50.7)	45.8	(39.7, 51.9)	0.5126
β2MG (mg/L)	28.1	(26.9, 29.2)	31.1	(28.1, 34.1)	0.061
ESA dose (μg/week)	6.6	(3.0, 10.0)	11.3	(4.2, 17.8)	NS
Vitamin D (μg/week)	0.0	(0.0, 2.5)	0.0	(0.0, 2.5)	NS

p.4

表 1 患者背景 (続き)

Table 1 Patient characteristics (Continued)

	Non-PAD (n = 106)			PAD (n = 22)			p
	Yes	No	Yes (%)	Yes	No	Yes (%)	
Cinacalcet (mg/week)	0.0	(0.0350.0)		87.5	(0.0350.0)		NS
Ca antagonist (y/n)	62	44	58.50%	5	17	22.70%	0.0041
ACE/ARB (y/n)	30	76	28.30%	5	17	22.70%	NS
Alpha blocker (y/n)	5	101	4.70%	2	20	9.10%	NS
Alpha beta blocker (y/n) + B35	35	71	30.00%	6	16	27.30%	NS
Aspirin (y/n)	21	85	19.80%	9	13	40.90%	0.0506
Ticlopidine hydrochloride (y/n)	3	103	2.80%	0	22	0.00%	NS
Clopidogrel sulfate (y/n)	8	98	7.60%	4	18	18.20%	NS
Cilostazol (y/n)	1	105	0.90%	3	19	13.60%	0.016

収縮期 Bp、Alb、Cr 等の共変量は PAD 群で低下した。

SPP: 皮膚灌流圧、LDF: レーザードップラーフローメトリー、BMI: ボディ・マス・インデックス、SBP: 収縮期血圧、DBP: 拡張期血圧、Hb: ヘモグロビン、HT: 高血圧、TSAT: トランスフェリン飽和度、BUN: 血中尿素窒素、Cr: クレアチニン、UA: 尿酸、CRP: C-反応性タンパク、iPTH: インタクト副甲状腺ホルモン、Alb: アルブミン、TP: 総タンパク、Tcho: 総コレステロール、TG: トリグリセリド、LDL: 低比重リポタンパク、HDL: 高比重リポタンパク、β2MG: β2-マイクログロブリン、KtV: 透析量、CGR: クレアチニン産生速度、nPCR: 標準化タンパク異化率、ESA: 赤血球造血刺激因子製剤、DM: 糖尿病、ACE: アンジオテンシン変換酵素阻害剤、ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬、NS: 有意差なし、y/n: 該当/非該当。

データは n (%), 平均値±SD 又は中央値 (四分位範囲) で示す。

SPP の測定

SPPの測定には、Castronuovoら[16]の方法に従ってPAD4000®(カネカ、大阪、日本)を使用した。簡単に述べると、室温(約24℃)を維持した室内で患者を仰臥位にしてSPPを測定し、患者の足部にプローブを巻きつけた[3]。SPPは、先行研究[16-21]で確立された方法に従って測定した。血液透析開始から30分後にPAD4000®(カネカ、大阪、日本)を用いてLDFを実施した。LDFとSPP測定は、各患者に対し1週間以内の間隔を空けて実施した。足底部と足背部の血流を測定した。初回検査から1年後に非PAD群の患者21名に対してLDFを再度実施した。LDFは、透析前と透析開始30分後に実施した。両群のLDFの値を比較した。症状に基づきFontaine分類に従ってすべての透析患者を4群に分けた。各群を互いに比較した。

さらに、健康対照群に対してSPP測定とLDFを実施し、その値を透析群の値と比較した。

足背部と足底部について各1回測定を実施し、それぞれの左右の結果の平均値又は平均値の中央値として値を表示する。

Fontaine 分類の定義

本研究では1954年にFontaine[22]が発表した分類法を使用した。この分類法では、患者の臨床症状を4段階にグレード分けする[7]。すべての研究参加者をFontaine分類に従って次のように分けた:I度、無症状+不完全な血管閉塞;II度、軽度跛行+下肢痛又は200メートル超で出現する跛行;III度、安静時疼痛(主に足部);IV度、下

肢の壊死や壊疽。

PAD の診断

入手したPADに関するレセプトデータを用いて診断基準に従って下肢PADを診断した。さらに、少なくとも間歇性跛行の症状を有する透析患者のPADをFontaine分類II度と定義し、透析クリニックでの早期発見を促すためにFontaine分類のIII度とIV度も対象とした。これらのデータは、JSDTによる診断基準に基づいた[23]。簡単に述べると、診断に用いた基準と方法は、皮膚潰瘍を認めること、下肢動脈を触知できないこと、Ratschowのストレステスト、足関節上腕血圧比が0.9未満であること[24]、多列検出器型コンピュータ断層撮影法、下肢磁気共鳴画像法などであった[8]。

Fontaine分類II度以上及びJSDTの診断基準に該当する場合をPADと定義した目的は、透析患者のPADの予防的治療のためのPADの早期発見である。

統計解析

パラメトリックデータについては、対応のないt-検定を用いてPAD群と非PAD群を比較し、患者背景、臨床検査データ、SPP測定値の差を評価した。ノンパラメトリックデータについては、Mann-WhitneyのU検定を用いて、LDF、臨床検査データの差を評価した。分布の正規性を調べるため、Shapiro-Wilk検定を用いて各共変量のパラメトリック又はノンパラメトリックデータを評価した。

p.5

対応のあるt-検定を用いて、透析前後の検査結果を評価した。 $p < 0.05$ の場合を有意差ありとした。PADについての単変量及び多変量ロジスティック解析を実施した。ステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰にはSAS® (SAS, Cary, NY)を用いた。このロジスティック解析に基づいてカットオフ値を決定するためのROC解析を実施し、Youdenの方法[25-27]に従ってカットオフ値を決定した。転帰に関するロジスティック解析のため、ステップワイズ法で得られた共変量を用いたロジスティック解析に基づき、さらに共変量で調整したROC解析を実施した[27-30]。統計解析はすべてSAS 9.3 (SAS)を用いて実施した。

結果

患者背景

今回のレトロスペクティブ観察研究では合計128名の血液透析患者を対象とした。年齢、透析歴、BMI、収縮期血圧を記録した。非PAD群は106名、PAD群は22名であった。非PAD群の28.3%、PAD群の59.1%に糖尿病(DM)が合併していた($p=0.0115$)。Fontaine分類の内訳は、PAD群がI度36.4%、II度13.6%、III度22.7%、IV度27.3%、非PAD群がI度93.4%、II度6.6%であった。(表1)。

SPP の測定

足背部のSPP (SPP-Dorsal Area)の平均値は、非PAD群 82.1 ± 22.0 mmHg、PAD群 59.1 ± 20.3 mmHgであった($p < 0.0001$)。足底部のSPP (SPP-Plantar Area)の平均値は、非PAD群 80.1 ± 20.2 mmHg、PAD群 66.0 ± 24.3 mmHgであった($p=0.0161$) (表2)。健康被験者群のSPP-Dorsal Areaは 88.4 ± 11.8 mmHgであった(追加ファイル2:表S2)。

LDF の測定

足背部の血流値(LDF-Dorsal-Qb)は、非PAD群 10.7 mL/min ($8.5 \sim 14.6$ mL/min)、PAD群 12.0 mL/min ($8.1 \sim 16.3$ mL/min) (有意差なし)であった(図1)。足底部の血流値(LDF-Plantar-Qb)は、非PAD群 30.3 mL/min ($19.7 \sim 43.5$ mL/min)、PAD群 21.5 mL/min ($15.0 \sim 26.8$ mL/min) ($p=0.0019$)であった(表2、図2)。足背部のPA (LDF-Dorsal-PA)の平均値は、非PAD群 3.1 mL/min ($2.2 \sim 4.2$ mL/min)、PAD群 2.2 mL/min ($1.3 \sim 4.2$ mL/min) (有意差なし)であった(表2)。しかし、足底部のLDF-Plantar PAは、非

PAD群が7.9 mL/min (5.0~12.2 mL/min)であり、PAD群では5.2 mL/min (2.1~7.3 mL/min)と有意な低下 ($p=0.0031$)を示した(表2)。

Fontaine 分類

SPP-Plantar Areaの平均値は、I度、II度、III度、IV度の群でそれぞれ79.2、79.5、68.7、55.0 mmHgであった(追加ファイル2:表S3、図3a)。LDF-Plantar-Qbは、I度、II度、III度、IV度の群でそれぞれ32.8、24.5、17.3、18.0 mL/minであった(追加ファイル2:表S3、図3b)。Fontaine分類I度、II度、III度、IV度のPAD患者の割合はそれぞれ36.4%、13.6%、22.7%、27.26%であった(表1)。

透析前、透析中の測定

初回検査の1年後、21名の患者を対象として透析前と透析開始30分後にLDFを実施した。LDF-Plantar-Qbは、透析前31.0 mL/min (22.9~46.9 mL/min)、透析開始後22.5 mL/min (20.1~32.0 mL/min)であった(追加ファイル1:図S1g、追加ファイル2:表S1)。

表2 非PAD群とPAD群の透析患者の下肢の測定値

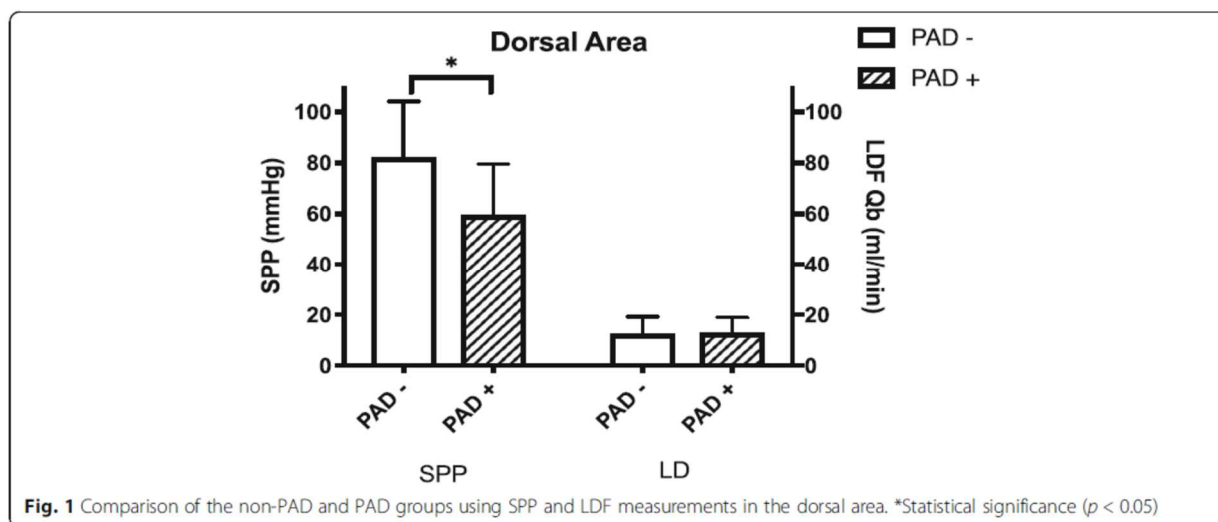
Table 2 Measurements of the lower limbs of dialysis patients in the non-PAD and PAD groups

SPP mmHg	PAD (-) (n = 106)		PAD (+) (n = 22)		p
	mean	sd	mean	sd	
SPP-Dorsal-Area	82.1	22.0	59.1	20.3	$p < 0.0001$
SPP-Plantar-Area	80.1	20.2	66.0	24.3	$p = 0.0161$
LDF	median	quartile range	median	quartile range	
LDF-Dorsal-Qb	10.7	(8.4, 14.6)	12.0	(8.1, 16.3)	NS
LDF-Plantar-Qb	30.3	(19.7, 43.5)	21.5	(15.0, 26.8)	$p = 0.0019$
LDF-Dorsal-PA	3.1	(2.2, 4.2)	2.2	(1.3, 4.2)	NS
LDF-Plantar-PA	7.9	(5.0, 12.2)	5.2	(2.1, 7.3)	$p = 0.0031$
LDF-Dorsal-PR	77.1	(70.7, 83.3)	79.2	(79.2, 72.9)	NS
LDF-Plantar-PR	74.3	(74.3, 66.6)	78.3	(78.3, 69.9)	NS

足背部と足底部について各1回測定を実施し、値を左右の平均値として示した。

PAD: 末梢動脈疾患、SPP: 皮膚灌流圧、D: 足背部、P: 足底部、LDF: レーザードップラーフローメトリー飽和度、Qb: 血流 (mL/min)、PA (mL/min): パルス振幅、PR (bpm): 脈拍数、NS: 有意差なし、CI: 信頼区間、SD: 標準偏差
データは平均値±SD 又は中央値 (四分位範囲)として示す。

p.6



1 足背部の SPP 及び LDF 測定値の非 PAD 群と PAD 群の比較。*有意差あり ($p < 0.05$)

図

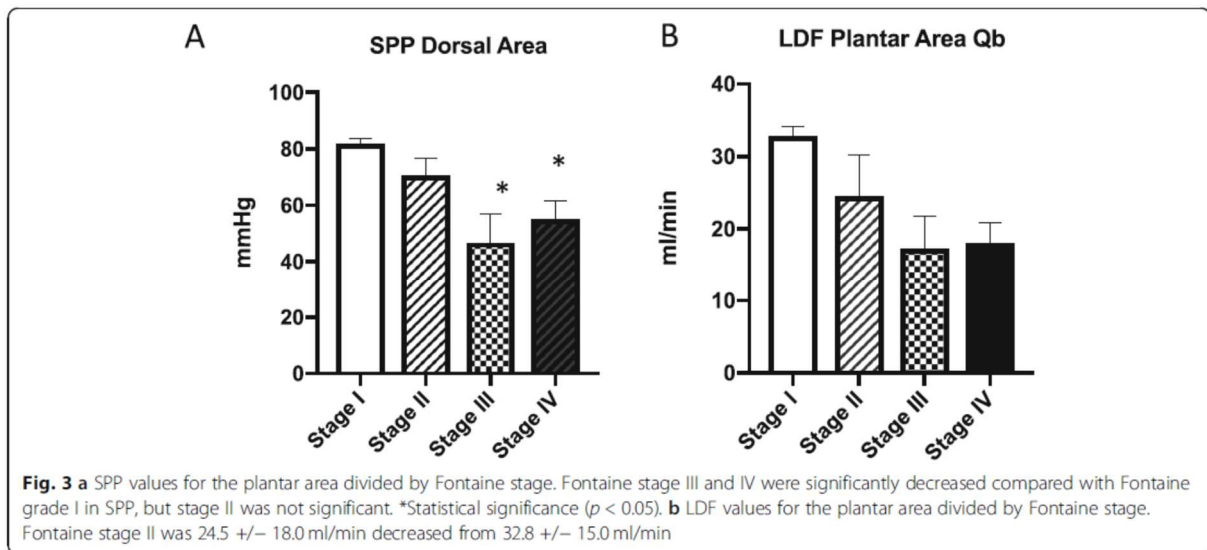
健康被験者との比較

健康被験者群のSPP-Dorsal Areaは88.4 ± 11.8 mmHgであった(追加ファイル2:表S2)。健康被験者群のLDF-Plantar-Qbは19.0 mL/min (9.9~29.0 mL/min)であった(追加ファイル2:表S2、追加ファイル1:図S1b, S1c)。

ロジスティック解析とROC 曲線

PADに関するすべての共変量の単変量ロジスティック解析を実施した結果、多くの共変量がPADと相関することが示された(追加ファイル2:表S5)。このロジスティック解析を安定させるため、単変量ロジスティック解析で $p < 0.05$ であった共変量を治療的介入を含めない多変量解析に選択した。多変量解析ではステップワイズ法を用いた。SPPとLDFは互いに交絡したため、ステップワイズ法を用いて分割解析を実施した。ステップワイズ法によるSPPのロジスティック解析では、SPP-Dorsal Area、クレアチニン、C-反応性タンパク、総塩素が共変量として選択され(SPP-Plantar Areaは選択されず)、これらの共変量がいずれもPADと有意に相関した($p < 0.05$)。SPP-Dorsal Areaに関するオッズ比は0.968 (95%信頼区間 [CI]: 0.94~0.995; $p = 0.024$)。ステップワイズ解析を実施した結果、LDF-Plantar-Qb、クレアチニン、C-反応性タンパク、総塩素が多変量ロジスティック回帰モデルの共変量として選択され(LDF-Dorsal-Qbは選択されず)、これらの共変量がいずれもPADと有意に相関することが示された($p < 0.05$)。LDF-Plantar-Qbに関するオッズ比は0.935 (95% CI: 0.874~0.985; $p = 0.026$)であった(表3)。ロジスティック回帰後、ステップワイズ法で選択されたものと同じ共変量(クレアチニン、C-反応性タンパク、総塩素)を用いて共変量で調整したROC解析を実施した結果、PADを判別するLDF-Plantar-Qbのカットオフ値は20.0 mL/minと決定された(追加ファイル2:表S4)(曲線下面積:LDで0.90)(図4)。

図2 非PAD群とPAD群の足底部のLDF-Qbの差。*有意差あり($p < 0.05$)



p.7

図 3a Fontaine 分類別の足底部の SPP 値。Fontaine 分類 III 度及び IV 度では Fontaine 分類 I 度と比較して SPP が有意に低下したが、II 度との間に有意差は認められなかった。*有意差あり($p < 0.05$)。b Fontaine 分類別の足底部の LDF 値。

Fontaine 分類 II 度では、32.8 +/- 15.0 ml/min から低下して 24.5 +/- 18.0 ml/min であった。

早期のPADにおけるLDF-Plantar-Qbのカットオフ値に関する感度分析を実施した。JSJTガイドライン[23]に従い、SPP 50 mmHg超の患者107名を早期のPADとして対象とし、PADを判別するカットオフ値を見つけるためにROC解析を実施した。Cr、CRP、Tchoで調整したこの群では、14名のPADに合併症が認められた。その結果、LDF-Plantar-Qbのカットオフ値は20.1 ml/min(感度0.8、特異度0.8)と決定された(追加ファイル2:表S6)。

考察

PADの有無を問わず透析患者の下肢についてLDFを用いて皮膚微小循環を評価して健康対照群の結果と比較し、透析中の皮膚血流の変化を詳細に検討したのは、我々の知る限り今回の研究が初めてである。透析患者では血流悪化、潰瘍、壊死、全身感染を防ぐためにPADの早期診断が極めて重要である。さらに、PADに関するサーベイランスも必要であるが、現在SPPの測定に用いられている技術は持ち運びができない大型の機械しかないので、診断には長時間を要する可能性がある。ポケットLDFは携帯用であり、ノートパソコンに対応した小型のセンサーを使用する。サイズが小さいため、このシステムはPADの診断のために様々なクリニックに簡単に運搬することができる。

表3 SAS®を用いたPADに関する多変量ロジスティック回帰(ステップワイズ法)

Table 3 Multivariate logistic regression (stepwise method) for PAD using SAS®

Multivariate logistic regression (SPP)				
Covariate	p	Odds ratio	Lower limit	Upper limit
SPP-Dorsal Area	0.0244	0.97	0.94	1.00
Cr	0.0095	0.72	0.56	0.92
CRP	0.0325	2.62	1.18	6.94
Tcho	0.0103	0.97	0.94	0.99
Multivariate logistic regression (laser Doppler)				
Covariate	p	Odds ratio	Lower limit	Upper limit
LDF-Plantar-Qb	0.026	0.94	0.87	0.99
Cr	0.0008	0.65	0.49	0.82
CRP	0.0221	3.08	1.27	8.74
Tcho	0.0176	0.97	0.94	0.99

多変量ロジスティック回帰(SPP)

皮膚灌流圧(SPP)とレーザードップラー(LD)は互いに交絡したため、分割回帰を実施した。

PAD:末梢動脈疾患、D:足背部、P:足底部、Cr:クレアチニン、CRP:C-反応性タンパク、Tcho:総塩素

p.8

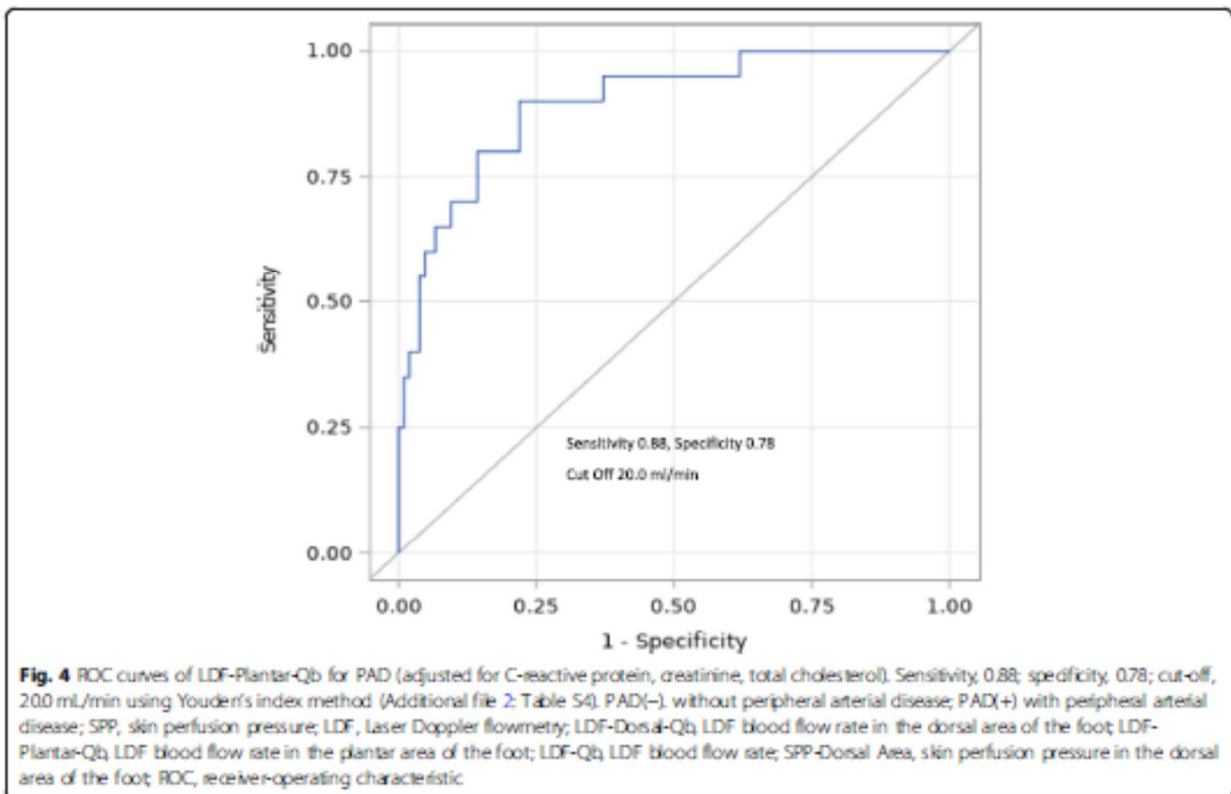


図4 PADを判別するLDF-Plantar-QbのROC曲線(C-反応性タンパク、クレアチニン、総コレステロールで調

整)。感度 0.88; 特異度 0.78; カットオフ値 20.0 mL/min (Youden の指標を用いる方法) (追加ファイル 2: 表 S4)。PAD(-): 末梢動脈疾患なし、PAD(+): 末梢動脈疾患あり、SPP: 皮膚灌流圧、LDF: レーザードップラーフローメトリ、LDF-Dorsal-Qb: LDF による足背部の血流量、LDF-Plantar-Qb: LDF による足底部の血流量、LDF-Qb: LDF による血流量、SPP-Dorsal Area: 足背部の皮膚灌流圧、ROC: 受信者動作特性

LDFと併せて、透析中に皮膚直下の毛細血管血流を測定するために使用する方法がこれまでに報告されている[28-30]。この方法は、皮膚表面の血流を測定し、自律神経機能を評価するために開発された。DMのある患者とならない患者でLDFにより測定した耳の血流を比較すると、自律神経機能障害を高感度に発見することができた。本研究では、透析患者のPADを発見し、足背部、足底部の皮膚表面の下肢血流を測定するため、小型で感度の高いシステムを使用した。ロジスティック回帰によると、SPP-Dorsal Areaが転帰と有意に相関したがSPP-Plantar Areaは相関せず、LDF-Plantar-Qbは転帰と有意に相関したがLDF-Dorsal-Qbとの有意な相関は認められなかった。そのため、SPP-Dorsal Areaでは足背部の動脈の血圧を検出でき、LDF測定は皮膚の微小灌流に対する感受性が高いと推測した。足背動脈は足底部よりも足背部表面に近い位置にある。そのため、SPPには足背部の微小循環の血圧の方が正確に反映されるが、その足背部は腱や毛根の毛球が多く、足底部よりも微小循環血流が少なく、足底部ではSPPよりも皮膚微小灌流の方が正確に反映される。

PADに関する単変量ロジスティック解析に基づき、 $p < 0.05$ の共変量(血清クレアチニン、C-反応性タンパク、総塩素、SPP-Dorsal Area、LDF-Plantar-Qb)を多変量解析に選択し、最終的な共変量とした。SPP-Dorsal AreaとLDF-Plantar-Qbの両方のカットオフ値の検討を試みた。実臨床のデータでは、転帰の評価には単変量ロジスティック解析でなく多変量解析を用いるであろう。しかし、ROC解析を用いて、単変量ロジスティック解析に基づき転帰を評価した。この方法に基づく場合、ROC解析を実施する際には多変量ロジスティック解析[31-34]を共変量で調整したROC曲線とすべきである。我々は、ステップワイズ法による多変量ロジスティック解析と同じ共変量(クレアチニン、C-反応性タンパク、総塩素)を採用した。単変量ROC曲線では、カットオフ値は28.5 mL/minであった(追加ファイル 1: 図 S1 d)。しかし、共変量で調整した場合、LDF-Plantar-Qbのカットオフ値は20.0 mL/minであった(図4)。一方、SPP-Dorsal Areaの調整ROC曲線は不明であり、転帰に関する同様のピークが多数存在していた(追加ファイル 1: 図 S1 e, f)。Fontaine分類III度のSPP-Dorsal Areaは 46.7 ± 23.2 mmHgと有意な低下を示したが(図3b)、I度とII度の差は11.1 mmHgで有意差はなかった(追加ファイル2: 表S3)。Fontaine分類IIでPADを発見する能力は、LDFよりSPPの方が低いと考えられる。

p.9

SPPの測定値はFontaine分類に従って分けた。先行研究によると、下肢切断が必要になるかどうかのSPPの閾値は40.0 mmHgであった[21]。今回の結果によると、Fontaine分類IV度の群はSPP-Dorsal Areaが55.1 mmHgであった。足底部のLDFも同様の傾向を示した。そのため、足底部の皮膚への血流は下肢、特に末梢部の血流を正確に反映しているのではないかと推察する。さらに、LDFによる足底部の皮膚血流の評価は診断上有用と考えられる。透析患者のSPP値が40.0 mmHgの場合、時期が遅すぎてPADに対する下肢切断術を回避できなかった。Fontaine分類II度は症状が伴う最初の分類である。血流悪化はPADの早期に予測し、Fontaine分類がII度に達する前に診断すべきである。LDF-Plantar-QbはFontaine分類I度からの低下を示した。LDF-Plantar-Qb値は、II度の群で 24.5 ± 18.0 mL/min、III度の群で 17.3 ± 0.1 mL/minであった。そのため、LDF-Plantar-Qbが20 mL/min未満の場合は、薬物療法を含めた治療的介入の開始を考慮すべきである(図4)。PAD群では血管内皮機能障害が示される可能性があるが、Qbではこの値に一貫性が認められたため、PAはQbにより示される可能性がある。この関連を評価するにはさらなる検討が必要である。全体として、非PAD群とPAD群のPAには有意差が認められた($p < 0.0019$) (表2)。

LDFの感度により、クリニックではPADを早期のうちに簡便に発見できるようになるが、この感度は測定結果のばらつきの原因にもなる。LDFの測定値は検査日の気温に影響される。LDFを実施する季節を通して室温を調節する必要がある。当院の透析室の温度は24℃に適切に調節されており、研究の大部分を4月と5月の間に実施した。研究を実施した季節に関係なく、患者は温度が適切に調節されている院内で検査前に40分~1時間待機していた。そのため、温度の差による結果のばらつきは少なかった。

健康被験者群では、SPPの平均値は足背部が 88.4 ± 11.8 mmHg、足底部が 96.3 ± 16.6 mmHgであった。これらの値はCastronuovoの報告[16]と同程度であった。健常対象群を設定した本研究では、PAD群のSPP-Dorsal Areaは非PAD群に比べて健常対象群でやや高かった(追加ファイル1:図1Sb)。さらに、対照群のLDF-Plantar-Qb値(23.7 ± 20.3 mL/min)は、透析を受けている非PAD群(32.7 ± 15.5 mL/min)に比べてやや低かった(追加ファイル1:図1Sc)。この理由のひとつとして、透析患者の53.1%がカルシウム拮抗薬を投与され、患者の27.3%がアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)を投与されていたことが考えられる(表1)。Debbabiら[35]の報告によると、レーザードップラー装置を用いて測定した皮膚血流は、ACE阻害薬を投与されている高血圧患者では対照群や他の薬剤を投与されている高血圧患者と比較して増加した。本研究の結果では、非PAD群の透析患者のLDF-Plantar-Qbは健常対象群と比較して高かったが、この結果にACE阻害薬/ARBの投与が影響を及ぼしたかどうかは不明である。別の理由として、末梢の皮膚領域における小さな毛細血管シャントが加齢、尿毒症、高血圧、糖尿病、脂質異常症、アテローム性動脈硬化により破綻することが考えられる。末梢の皮膚領域における終末細動脈と毛細血管・細静脈のシャントがこれらの要因により破綻すると、健康な若年の患者と比較して血流が増加すると考えられる。推測の域を出ないが、その他の理由として、LDFの測定を透析患者に対して実施したため、透析を受けていない対照群と比較して全身の体液量が増加したのではないかと考えられた。体液量については、皮膚の血流は血液透析の影響を受けると報告された[15]。除水に伴い、収縮期血圧の低下時にLDFによる足底部の血流が減少したことから、LDFによる血流は全身血流又は水分量を表していると推察された。

本研究では、非PAD群で透析前と透析開始後(30分後)にLDFによる血流測定を実施した。その結果、LDF-Plantar-Qbは透析開始後に有意に低下したが(追加ファイル1:図1Sg、追加ファイル2:表S1)、足背部では有意な低下は認められなかった。このことから、LDF-Plantar-Qbは主に全身水分量の影響を受けると推察される。これらの要因は組み合わせさせてACE阻害薬/ARB、加齢、尿毒症状態に影響を及ぼす可能性がある。さらに、除水開始後30分間の結果によると、透析前と透析中を比較した今回の研究でLDFによる2回目の検査に基づく値(透析中のLDF-Plantar-Qb: 22.5 mL/min [$20.1 \sim 32.0$ mL/min]) (追加ファイル1:図1Sg)は、健常対象群の値(23.7 ± 20.3 mL/min) (追加ファイル2:表S3)と近くなると思われる。そのため、この逸脱についてはさらなる検討が必要である。

p.10

今回使用した高感度システムはDM患者の喫煙状態の影響も受けた[35-37]。本研究では、下肢虚血を有する患者を含めDMの有無を問わずすべての透析患者を比較し、非DM群では 32.6 mL/min、DM群では 27.1 mL/minという結果を得た。皮膚の微小シャントの破綻により、DMの有病率はPAD群で有意に高かった(表1)。この結果からQb値は血管収縮と微小血管又は血管内皮機能障害の影響を受けると推察され、LDF-Plantar-PAがPAD群で有意に低下したことから、PAは血管内皮機能障害又はアテローム性動脈硬化を反映する可能性があるかと推察された。

本研究にはいくつかの限界があった。第一に、本研究は観察研究であり、PAD群と非PAD群を無作為に分けることはしなかった。しかし、これらの群は診断に関して迅速な判断を行う上で有用であった。第二に、初回検査から1年後にLDFを再測定するために、透析前と透析中を比較する研究をデザインした。しかし、季節と温度は同じ条件とした。第三に、カルシウム拮抗薬の処方頻度がPAD群で高かったが、カルシウム拮抗薬の投与頻度と皮膚血流の関連を示す証拠は得られなかった。第四に、透析間の期間に一貫性がなく、SPPとLDFの検査がわずか1又は2日後に実施された。最後に、併存疾患に関する情報として入手できたのはDMとESRDに関してのみであったため、その他の併存疾患は治療薬に基づいて調整した。

結論

本研究では、ESRD患者、場合によっては腎機能正常者における下肢虚血の早期診断に役立ち、ひいてはPADの有効な治療につながって下肢切断を回避するための有用な情報が得られた。LDFは簡単な方法であるが感度が高く、早期のPADの発見に使用することができる。足底部の皮膚灌流は足背部の皮膚灌流に比べて感度が高い。さらに、透析中の 20.0 mL/min未満のLDF-Plantar-Qbは、血液透析を受けているPAD患者の診断を判定するための閾値となる。