レーザーダイオード色素計による 四肢微小循環の測定と応用

Measurement of Peripheral Microcirculation by A New Laser Diode Dye
Densitometer and Clinical Application

大原 到、田口喜雄、葛西森夫、芦 賢浩、鈴木隆之、稲場文男

東北大学医学部第二外科、東北大学電気通信研究所

Itaru Ohara, Yoshio Taguchi, Morio Kasai, Yoshihiro Ashi,
Takayuki Suzuki, and Humio Inaba

Second Department of Surgery Tohoku University School of Medicine
Sendai, Japan

内 容 要 旨

四肢の微小循環を測定する目的で、体内に静注された色素の濃度変化を持続的に測定するためのレーザーダイオード（以下LDと略す）色素計を試作した。従来のランプ型色素計と比較し、測定精度が良好であることが判明し、臨床応用を試みた。測定装置は光源として784 nmの光を出すAlGaAsレーザーダイオード、940 nmの光を出すGaAs発光ダイオードを用いた。受光素子として指向性±10°のSiフォトリソジスタを使用した。Transducerで信号を検出し、パルス電源、信号検出回路、増幅器からなる主装置およびA/D変換器を介してマイコンに表示、floppy disc駆動装置でデータを表示、またデータを蓄積した。記録はX-TレコーダーまたはX-Yプロッターで画記した。測定対象は末梢循環障害患者16例を被験者とした。診断はビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、下肢リンパ浮腫で、男10例、女6例、平均年齢51歳であった。測定方法は室温23.2°Cの恒温室内に10分以上安静臥位にさせた。測定部位（下腿、足背）に2つのtransducer（一つはLD型、他はランプ型）を隣接して装着し、これを夫々の色素計に連結した。前腕静脈よりインドシアニンググリーンを静注し、5分間色素曲線を反覆記録した。患側と健側、Ca²⁺拮抗薬静注前後、一定期間加療前後の循環状態を比較検討した。LD色素計とランプ型色素計と比較検討した結果前者は後者に比し光源のスペクトル巾が狭く、指向性があり、分解能が高く、出力が小さく、熱の影響がなく、受光部の感度が高い利点があった。また色素曲線の再現性がすぐれていた。末梢循環障害の程度は主幹動脈の閉塞の部位と範囲とは必ずしも一致せず、色素曲線であらわされる単位時間中の色素濃度の程度と希釈速度に左右されていた。薬剤、および外科手術などの治療前後の所見から末梢循環障害の改善評価に有用な測定方法であることが判明した。

Abstract

The peripheral microcirculation of the lower extremity was measured by a new laser diode (abbr. LD) dye densitometer. LD densitometer had various merits over the lamp dye densitometer, i. e., control of light direction, spatial fractionation, low power output, and less heat effect on tissues.

The transducer was composed of two light beams, i. e., 784 nm from AlGaAs LD, 940 nm from GaAs light emitting diode and Si phototransistor. The signals at the site of measurement of indocyanine green by the transducer were passed through a device with pulse generating power source and amplifier, which was connected with a microcomputer by an A/D converter. The information was stored in a floppy disc. 16 patients with peripheral vascular insufficiency were tested. They were diagnosed as arterial diseases, and lymphedema. LD recordings were reproducible with greater accuracy than by the lamp dye detector. The following results were obtained:

1) The degree of peripheral insufficiency depended on the amount of dye concentration and speed of dye dilution in a given time. 2) The response to drugs (Ca^{2+} antagonist) to improve peripheral circulation differed from cases. 3) Periodic recordings after the treatment was easy to evaluate the progress of disease.

はじめに

われわれは血流の状態を連続的に測定する目的で、生体内に色素を注入し、この色素の濃度変化を持続的に四肢で測定して、微小循環の状態を検討してきた¹⁾。本研究では従来用いていたランプ色素計の精度を向上させることを目的として、レーザーダイオード色素計を試作しその応用について報告する。

1. 測定装置

[測定原理] インドシアニングリーン(diagno-green[®])：第一製薬(株)社製)が赤色光から近赤外光の波長域に吸収があることを利用した。本色素を蒸留水に溶解した場合の吸収特性を調べた結果、入射光強度、透過光強度、光路長(cm)によって定まる吸収係数 α と波長領域との関係は、中心波長784nmはインドシアニンググリーンの吸収を強くうけるのに対し、中心波長940nmはインドシアニンググリーンの吸収が少ないことが判明した(図1)。

[信号検出の原理] 2つの光源を用いた。2つの光源から夫々発した光は体組織で反射し、この反射光を受光素子によって検出した。まず中心波長784nmで流血中のインドシアニンググリーンの色素濃度に応じた吸収による信号強度の変化を検出し、中心波長940nmは色素による信号強度の変化のみが含まれるとして、これを参照信号とした。それ故両者の光の波長の信号成分の差分をと

ることにより784nm波長の信号成分に含まれている色素濃度の変化以外の原因によって生じる信号の変化を除去できた。

[測定装置] 光源として可視域波長784nmの光を出すAlGaAsレーザーダイオード(以下LDと略)と近赤外域波長940nmの光を出すGaAs発光ダイオード(以下

図1 Laser DiodeとLEDによるインドシアニンググリーンの吸収特性

インドシアニンググリーンはAlGaAsレーザーダイオード(LED)より出る波長784nmでもっとも吸収され、GaAs発光ダイオード(LED)より出る波長940nmで吸収が低い。

縦軸：吸収係数 $\times (\text{cm}^{-1})$ 、横軸：波長(nm)

表1 レーザー(LD)色素計とランプ(LF)色素計との相違点

項目	LD	LF
1. 光源	レーザー・発光ダイオード	タングステンランプ
2. スペクトル巾	狭い (784 nm) (940 nm)	広い
3. 指向性	あり (15°)	なし (180°)
4. 空間分解能	高い	低い
5. 出力	2.4 mW	約 20 mW
6. 熱の影響	なし	あり
7. 皮膚透過率	11.1%	8.7%
8. 受光部	Si フォトトランジスタ	フィルター付 Si 光電池 (感度低い)

LEDと略)を用いた。受光素子として受光半直角10°のSiフォトトランジスタを使用した。フォトトランジスタを中心にその左右に各々LDとLEDの各ダイオードを置き、30°の傾きをもたせ、皮膚表面より約5mmうかせて組織を照射した。2つの発光素子からの光の信号成分をフォトトランジスタの出力信号として弁別するためにLDとLEDとはあらかじめそれぞれ位相を180°ずらせてパルス動作させ、同期検波回路で2つの信号を分離した。LDおよびLEDの光の変調周波数は各400Hz、duty 1:20のパルス動作をしており、出力光強度はピーク値で6mWである。出力信号は光源、検出素子、および組織の相対的な位置関係に左右された。装置のhardwareの構成は以下の通りである(図2)。1)前述の検出用transducerで信号を検出した。2)LD用定電流源およびパルス変調器でLDにパルス電流を供給した。3)主装置はLD、LEDのパルス電源、信号検出回路、増幅器からなっている。4)マイコン用のA/D変換器、X-Tレコーダー用の出力端子と高周波雑音を除去するactive filterから構成される部分、5)X-Tレコーダーおよびマイコン(FM-7かFM-77、富士通)、floppy disc駆動装置でデータを表示、蓄積した。

[レーザーダイオード色素計とタングステンランプ色素計の相違] 試作したレーザーダイオード色素計(以下LD色素計と略)は従来市販されているタングステンランプ色素計(以下LF色素計と略)に対していくつか違った特徴をもっている(表1)。主な点を列挙するとLD色素計はスペクトル幅の狭い光を出す発光素子を2個用い、光をパルス動作させ、同時に受光素子は感度の高いSiフォトトランジスタを使用した点である。LF色素計は光源としてスペクトル巾の広いタングステンランプ1個を連続動作させ、受光部に光導電セルを用い、これに可視光(波長約800nm)と近赤外光(波長約900

図2 レーザーダイオード色素計のブロックダイアグラム

nm)の別々のフィルターを用い規定の波長のみを選択透過させている。

皮膚の透過率をモルモットで平均1mmの厚さの皮膚で測定した結果、LD光のときは平均11.1%であったのに対し、LFでは平均8.7%であった。

2. 測定対象と測定方法

[対象] 末梢循環障害患者16例を被験者とした。診断はBuerger病4例、閉塞性動脈硬化症5例、下肢リンパ浮腫7例である。性別では男10例、女6例であった。平均年齢は51±12.8才であった。

[測定方法] 被験者を室温23.2°Cの恒温室内に10分以上安静臥位にさせたあと、測定をおこなった。測定部位(下腿、足背)にLDtransducerを組織を圧迫しない様軽く装着し、これを色素濃度計および記録装置に連結した。同時にこれと約4cm隣接してランプ型(以下LFと略)transducerをLDトランスジェーサーと同様に軽く組織に固定し、これを色素濃度計(Dye Densitograph, EN-80型:いずれもエルマ光学製)および記録計(EPR 221A:トーアエレクトロニクス製)に連結した。前腕皮下静脈より注射用蒸留水に溶解したインドシアニングリーン10mgを静注し、5分前後色素希釈曲線を反復4回まで記録した。記録の一つはCRT上に画出し、信号をフロッピーディスクに記録必要に応じX-Yプロッターで再現した。一方同時にX

図3 測定装置の全景

1. transducer 2. LD用定電流源 3. 主装置 4. active filter
5. レコーダー、マイコンなど 6. A/Dコンバータ用連結線

図4 足に於ける反覆LD色素曲線の相似パターン

症例：齊○，48才 男，診断：ビュルガー病，左腰交切後，特に症状はない。閉塞動脈：左前，後脛骨動脈，足のLD色素曲線の記録をX-Yプロッターで重ねて画記した。2つのグラフの再現性が良好である。

A.t.a.：前 骨動脈，A.t.p.：後脛骨動脈，-：閉塞，+：開存，縦軸：色素相対濃度，横軸：時間（分）。

-Tレコーダーにも画出した。また趾に光電脈波用のtransducerをつけ光電脈波計：PT-300と記録計：FD-23（いずれも福田電子製）に連結した。安静時および薬剤ジルチアゼム（CRD-401，田辺製薬）5-10mg 静注前後の記録を比較検討した。

3. 結果

〔LD色素計とLF色素計との比較〕同側の下腿または足の測定で特徴的なことは，第1回と第2回との色素

曲線でLD色素計の場合は色素の出現時間，peakの形，経時的な色素希釈の度合によって形成されるパターンが殆んど同じであった（図4）。これに対して下色素計では第1回と第2回とは異っていた。すなわち第1回に比し第2回ではpeakが高くなり，ついでpeakに引き続いて下降する色素希釈の速度が相対的に早くなっている傾向を示していた（図5-a，5-b）。安定性についてはLD色素計の方がLF色素計に比し振巾の揺れが少々大きくなる症例が観察された。しかしながらパターン変

図5-a LD色素計とランプ色素計による第1回足色素曲線

図4の症例(齊○, 48才, 男)についてレーザーダイオード(LD)色素計による色素曲線とランプ(LF)色素計による初回色素曲線とを比較すると両者にパターンの違いがみられた。

縦軸: 色素相対濃度, 横軸: 時間(分), LD: 出力100mV, LF: 出力50mV

図5-b 第2回足色素曲線

初回と第2回色素曲線との主たる違いは第2回では初回に比し、最高峯までの高さがLF曲線では高くなり、それに続く色素希釈が促進するパターンを示した。一方LD曲線のパターンは2回とも略。同じ型を示している。またLDとLFとの全体のパターン間には著しい相違はみられなかった。

図6 異なる部位と症状を示す末梢動脈閉塞状態における3例の足の色素希釈曲線

1) 症例, 阿○, 49才, ビュルガー病, 間歇性跛行がある。 2) 症例, 高○, 59才, 閉塞性動脈硬化症。特に自覚症状はない。 3) 症例, 佐○, 69才, 閉塞性動脈硬化症。間歇性跛行がある。

A.pop.: 膝窩動脈, A.t.a.: 前脛骨動脈, A.t.p.: 後脛骨動脈, -: 閉塞, +: 開存

図7 リンパ浮腫の有無による下腿色素曲線の違い

症例, 菊○, 50才, 女, 診断: 左下肢二次性リンパ浮腫。主訴: 左下肢の重圧感。

非浮腫側 (1) と浮腫側 (2) とでは色素曲線のパターンの相違がみられる。

化には大差はなく, 従来の LF 色素計による所見の解釈を LD 色素曲線に適用することができた。

[LD 色素計の応用]

以下 2~3 の記録とその応用について述べる。

1. 末梢動脈の閉塞と症状の影響

末梢主幹動脈の閉塞部位の高さ, 範囲, および末梢循環症状の程度によって色素曲線のパターンに変化がみられた。すなわち色素の出現時間, 色素の出現から peak に達するまでの時間, peak の高さ, 希釈速度などに違

いがみられた。記録の前半, 2 分半から 3 分までは血管床の大きさを反映し, それ以後は血流速度の状態をあらわしていると考えられる³⁾。図 6 についてみるとグラフの 1° の曲線は血管床は充分あったが色素希釈速度が遅く間歇性跛行があった。これに対し 3° の曲線では同様に膝窩動脈が閉塞していたが, 血管床は少なく, 色素希釈速度が早かった。一方 2° の曲線では下腿動脈の一つが閉塞していたが血管床が多く, かつ色素希釈が早く, とくに自覚的にも他覚的にも症状がなかった (図 6)。

図8 薬物投与による足背の色素曲線への影響

症例，高〇，59才，男，診断：閉塞性動脈硬化症腰部交感神経切除後。閉塞動脈：後脛骨動脈。本例は特に末梢循環障害の訴えや所見がなかった。右足の色素曲線(1)がジルチアゼム10mg 静注7分後，19分後に夫々注射前に比 初期峯が順次高くなるのが観察された。

Control：対照，D.p.7'：ジルチアゼム注射7分後，A.t.a.：前脛骨動脈，A.t.p.：後脛骨動脈，+：開存，-：閉塞

2. 患側肢と健側肢との比較および経時的变化の観察

症状の訴えがない部位あるいは健側と患側との色素曲線は通常異ったパターンを示した(図7)。これらの所見を応用して健側と比較して患側の症状の程度を推定できた⁵⁾。また治療によってどのように色素曲線が変化するかをみるため記憶装置から既知のデータを再現し，加療後の色素曲線と比較検討して治療の効果を評価することが可能であった。

3. 末梢循環改善剤の末梢循環におよぼす影響

末梢改善剤は血流量を末梢に増加させる目的で使用される。この際薬剤は血管床と血流速度のいずれか一方，または両方に影響を与えることによって血流量を増すと考えられる。例えば下腿動脈が閉塞している患者にジルチアゼムを静注した結果⁸⁾，血管床が主として増加しているが色素希釈速度が比較的緩やかな所見を示した症例(図8)や膝窩動脈が閉塞していた患者で同量の薬剤を注入して血管床のみが一時的に増えて希釈速度に影響があまりなかった症例などがみられた¹⁰⁾。これによって症例による薬剤の効果を評価できる。後者の例では色素曲線と同時に光電脈波を薬剤注入前後で記録したが，光電脈波の所見は色素曲線の所見程明確ではなかった⁸⁾。

4. 考案

末梢循環障害がある場合，通常支配動静脈に狭窄，閉塞あるいは側副血行路の多寡が病変の原因となっていると考えられている⁹⁾。かかる形態学的な病変のはかに血管内を流れる血液の性状に由来する血流速度の影響が注目を惹くようになってきた⁴⁾。末梢組織の血流の状態は肉眼的に識別される支配血管，すなわち直径0.2mm前後の大きさまでの血管の解剖からその中を流れる血流が推測される。しかしながらそれより末梢の血管網である細動脈，毛細血管などの微小血管構造内の血流は微小循環の研究から巨視血管内のそれとは必ずしも一致せず，異った現象を示すことが明かにされてきている^{2,3)}。

すなわち微小循環では血流の方向が一定方向のみならず，全く逆方向の流れが起きたり，停滞，促進，あるいは血球の連鎖形成，変形などが観察されている¹⁰⁾。これらの状態を臨床的に指，趾で測定することができないため間接的な測定方法として，一定部位のある時点の血圧，血流速度，組織当りの血流量の算定などデジタル値の変化を経時的にプロットする方法が採用されている。

かかる方法に比し，血管内に注入された物質の動きをみるRI曲線や本研究で示した色素曲線は血流の変化を反映しているため日常的に体験される流れの概念を把握しやすい利点がある。

LF 色素曲線の初回と第 2 回目とのパターンの違いは熱によるフィルターの特性の変化が関与していると考えられる。その点 LD は熱の影響がないので、こうした現象がおきないと考えられた。

おわりに

末梢循環を測定するためにレーザーダイオード色素計を試作した。本器はインドシアニングリーンに対し、吸収を強くうける波長 784 nm のレーザーダイオードと吸収をうけない波長 940 nm の発光ダイオードおよび受光素子としてシリコンフォトリランジスタを組み込んだ transducer を用い、パルス動作させた光を分離し、差動アンプ出力を記録装置に導くシステムより構成されていた。

末梢循環障害患者 16 例を被験者とした。インドシアニンググリーン静注後、下腿および足背で色素曲線をレーザーダイオード色素計と従来のタングステンランプ色素計の 2 つで同時に測定し前者の再現性が良好であることが判明した。2-3 の応用例を示し、その有用性を述べた。

本論文要旨は第 5 回血管に関する無侵襲診断法研究会（岡山，8 月 14 日 '85），第 24 回日本 ME 学会（札幌，7 月 4 日 '85），第 26 回日本脈管学会総会（千葉，11 月 2 日 '85）および第 27 回東北脈管研究会（仙台，11 月 16 日 '85）でそれぞれ発表した。

本機器試作開発には文部省科学研究費に負った。

文献

- 1) 大原 到：末梢循環障害（色素希釈）。塩野谷恵彦 大原 到，阪口周吉（編）：末梢血管疾患の無侵襲診断法，永井書店，大阪，p. 334～346. 1983.
- 2) 大原 到：四肢循環障害時における微小循環について，東北医誌，94：35～39，1981.
- 3) 大原 到：キニンと末梢循環障害。守屋 寛，阿部圭志編：カリクレイン・キニン，講談社サイエンティフィク，東京，180～193 頁，1982.
- 4) 塩野谷恵彦，大原 到，阪口周吉（編）：末梢血管疾患の無侵襲診断法，永井書店，大阪，1983.
- 5) 大原 到，佐々木久雄：難治性下肢リンパ浮腫に対する治療評価—色素希釈法の応用—，リンパ学，7(1)：31～34，1984.
- 6) 大原 到：末梢循環障害に対する Trimetazidine の知見補遺，薬理と治療，10(2)：6797～6809，1982.
- 7) 大原 到，佐々木久雄：麦角アルカロイド Dihydroergotoxine 徐放性製剤の末梢循環に及ぼす影響

医学と薬学，10(3)：1055～1009，1983.

- 8) 大原 到，佐々木久雄：レイノー症候群に対する Ca^{2+} 拮抗薬（Diltiazem）の末梢循環に及ぼす影響，薬理と治療，12 (Suppl. 7)：1469～1477，1984.
- 9) 大原 到（編）血管の外科，医学書院，東京，1976.
- 10) 東 健彦，土屋雅春，三島好篤：微小循環，中山書店，1979.