

小型レーザドップラ血流計による血行動態測定と循環調節機能評価への応用

Measuring hemodynamics using a mini laser Doppler blood flowmeter for assessing the cardiovascular regulatory ability

郷間 雅樹, 木村 義則

Masaki Goma, Yoshinori Kimura

要旨 我々が開発した小型レーザ血流計(miniLDF)は、非侵襲連続測定、体動ノイズフリー、小型、そしてウェアラブルを特長としている。外部環境ストレスに対する人間の生理反応の可視化は、生体センサの応用において重要な目的の一つである。今回我々はminiLDFを用いて起立ストレスに対する血行動態を健常者において調査した。起立直後の耳朶血流は血圧と同期して一過性の減少・回復反応を示し、またその回復にかかる時間は両者で同等であった。これらの結果から、耳朶血流測定を行うことで自律神経による血圧調節能を間接的に評価できる可能性が示唆され、本法は循環調節機能評価への応用可能性を有すると考えられる。

Summary A mini laser Doppler flowmeter (miniLDF) is capable of non-invasive measurement, free of artifact noise, small, and wearable. Visualization of the human physiological response to external environmental stress is an important use of the biological sensor. In this study, we examined the hemodynamics during orthostatic stress by measuring the earlobe blood flow (EBF) using a mini LDF in healthy subjects. After standing, EBF revealed a transient decreasing and recovering response that was synchronized with arterial blood pressure (ABP), and each recovery time was comparable. These results suggest that the regulatory ability of ABP on the basis of autonomic function can be evaluated with EBF measurement. Our new approach may be utilized to assess the cardiovascular regulatory ability.

キーワード: レーザドップラ血流計, 循環調節, 自律神経, 耳朶血流, 血圧, 起立テスト

1. はじめに

未曾有の高齢化が進む中、医療や健康管理にはこれまでになく高い関心が集まっている。血流は血圧と並んで重要な循環指標であるが、中でも皮膚血流といった微小循環血流は、生体への外部刺激に応じた情報や自律神経機能に関する情報が得られる指標である。当社は、長年培った半導体レーザ技術と光ディスクの読み取り技術を応用し、小型レーザドップラ血流計(以下miniLDFと呼ぶ)を開発した⁽¹⁾。その特長は、非侵襲連続測定、体動ノイズフリー、小型、そしてウェアラブルである。

人間は常に様々な外部刺激、いわゆるストレスを受けており、とりわけ心不全といった心臓血管系イベントのリスクとの関係は、医療・健康分野において関心のあるテーマである。そのようなストレスに対する生体反応の可視化と評価は、生体センサ応用において重要である。

一方、ストレスの種類は多岐に渡るが、重力環境もその一つである。我々は日常、当たり前のように座ったり立ったりしているが、その間にも血圧は変動しており、体内の循

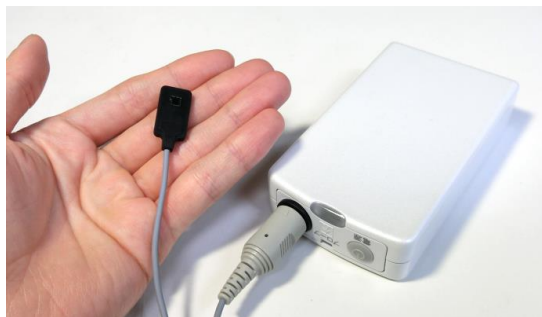
環系は血圧を保つ複雑な機構が働いている。例えば、起立時には重力による血液の下方シフトによって血圧低下が起こっている。我々は普段それを意識することなく日常生活を送っているが、それは自律神経による血圧調節機能が上手く機能しているからに他ならない。しかしながら、自律神経機能の低下が起これば、血圧調節機能が低下し、血圧を保つことが困難になり大きな血圧低下を引き起こす。いわゆる起立性低血圧(OH)である⁽²⁾。特に血圧調節機能が破綻すると、血圧低下が大きくなり⁽²⁾、場合によっては脳虚血を伴って失神等を引き起こしかねない⁽³⁾。OHをもたらす自律神経機能異常は本人の生活の質(QOL)を低下させることにもつながる。さらには、OHは心臓血管イベントの独立危険因子となり、患者の生命予後にも悪影響を与えることが知られている⁽⁴⁾。また、このような自律神経機能異常は、近年増加の一途をたどっている糖尿病の合併症としても起こり、臨床で見逃されやすいという問題もある⁽⁵⁾。従って、自律神経系による循環調節機能を可視化することは、臨床から日常の健康管理において意義があるものと

考えられる。しかしながら、現在簡便に評価することができる手段がない。

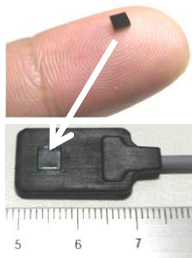
そこで、本研究では、miniLDFを用いた能動起立時の血行動態測定を考案し、循環調節機能評価への応用可能性に対する基礎検討を行った。本論文では、miniLDFを簡単に紹介した後、健常者による基礎検討結果を報告する。

2. miniLDFの概要

miniLDFは、従来のレーザドップラフローメトリ[®]という原理に基づき、生体にレーザを照射しその散乱光から皮膚毛細血管血流量を測定している。皮膚血流は、主に体温調節を担っているが、様々な物理的ストレス(深呼吸や痛み、体位変化)や心理的ストレス(情動、精神的負荷など)によっても大きな変化を生じることが特徴である。このため、人間へ与えられる外部刺激に応じた情報や自律神経機能に関する情報が得られると考えられている。mini LDFは研究用試作機であり、本体部(105×62×25mm; 144g)は、小型・軽量で、センサプローブ(20×12×3.6mm; 21g)は、波長850nmの半導体レーザとフォトダイオードからなる血流センサチップから構成されている(図1)。なお、光ファイバレスであるため、アーチファクトノイズを低減でき、動的環境下での計測に大変有利である。本体はバッテリー駆動が可能で、血流量はBluetoothでPCへ転送でき、専用ソフトでリアルタイムグラフ表示・データ収録が可能である。



(a) 本体とプローブ



(b) 血流センサチップ(上)とセンサプローブ(下)

図1 miniLDF外観

図2は測定原理を示している。レーザ光が皮膚に照射されると、入射した周波数 f_0 ($f_0 = c/\lambda$, c : 光速, λ : 光の波長)のレーザ光は、生体組織に浸透し、皮膚や皮下組織などの静止生体組織によって周波数 f_0 を保って散乱される。一方で、血管中を移動する赤血球によって散乱されたレーザ光は、その移動速度に応じて僅かな波長シフト Δf を受ける。その波長シフト量はドップラー効果によって決定され、静止組織により散乱された散乱光(周波数 f_0)と、移動する血球によって散乱されドップラシフトを生じた光($f_0 + \Delta f$)の干渉により、差周波 Δf が光ビートとして生じる。この光ビート周波数は血球の速度に比例し、フォトダイオードで検出することで血流量を演算している。なお血流量は血球の量×速度として算出される。

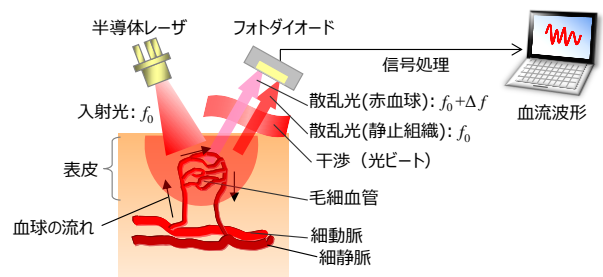


図2 測定原理

3. 起立負荷時の血行動態

図3は、健常者において所定時間のスクワット姿勢から能動起立を行った際の血圧と血流の変化(1被験者例)を示している。血圧は連続血圧計で測定し、血流は耳朶において測定した耳朶血流の結果である。起立直後には両者とも一過性の減少を示し、所定時間経過後に回復する反応が観察されている。

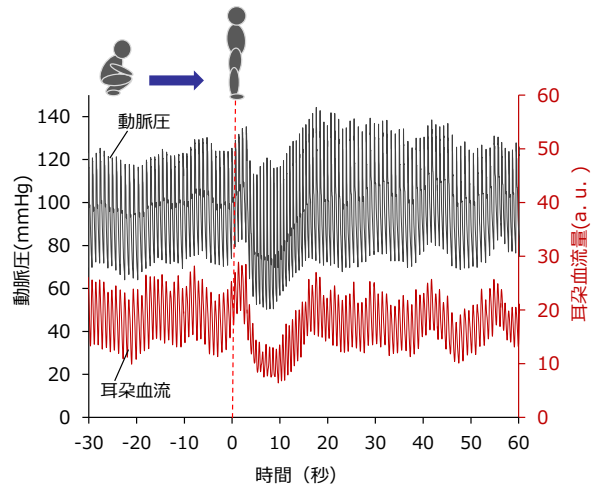


図3 起立時の血圧と耳朶血流

耳朶は指先と異なり、交感神経支配が少ない⁷⁾。このため、耳朶においては交感神経刺激による交感神経性皮膚血流反応⁸⁾の影響が少ないと思われ、体位変化などのダイナミックな変化による血流反応を良く捉えられると考えられる。従って血圧と耳朶血流は良く連動した一過性の起立反応を示しやすくなったのではないかと推測される。

起立負荷時の血行動態について詳細を観察するために、健常者10名において耳朶血流と血圧、心拍出量、1回拍出量、心拍数、総末梢血管抵抗を測定して観察を行った。また、新たに起立テストのプロトコールとして、足台を用いた起立方法⁹⁾を考案し(図4)、この方法で起立前後の循環動態を測定した。手順は、座位にて2分間安静の後、足台に両足を乗せて抱え込む姿勢を1分間維持し、その後床に起立し1分間起立を維持させて行った。起立の際には呼吸を軽く吐いて止めて起立を行い、血圧・血流の回復とともに呼吸を再開させて行った。なお、本実験は被験者に実験内容を説明し、同意を得た後に実施した。

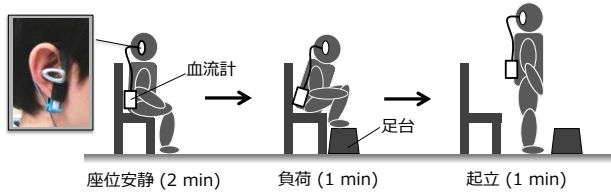


図4 起立テストプロトコール

図5は足台起立プロトコールを実施した際の血行動態の様子を示している。起立を行うと、血圧が一過性に減少していることがわかるが、血圧とともに同期して耳朶血流も一過性の減少を示していることがわかる。どちらも10秒程度で回復する様子が観察されている。一回拍出量はやや低下するが、心拍数の上昇により起立後の心拍出量は増加して保たれている。一方、総末梢血管抵抗は減少した後、上昇している。これらより、頸動脈洞圧受容器反射¹⁰⁾による頻脈と末梢血管収縮(総末梢血管抵抗の上昇)^{11,12)}に伴って血圧が回復する様子がわかる。このような能動起立の血圧低下は、総末梢血管抵抗の減少による影響が大きいと考えられる。おそらく下肢の屈曲開放によって血液が一度に下方へ移動することで、物理的に血管抵抗が大きく減少したと推測される。他の実験において、被験者の大腿部に巻かれたカフによって加圧・リリースを行って大腿部圧迫解放による体液シフトを起こし血圧低下を誘引した際にも、耳朶血流は血圧に同期して一過性の減少反応を示すことが確認されている¹³⁾。一方で、起立によって下肢筋肉が収縮して静脈還流の上昇が起こり、右心房圧上昇に伴う心肺圧受容器反射による減圧機序¹⁴⁻¹⁶⁾により血圧低下が起こっている可能性もある。しかしながら、本実験において総末梢血管抵抗が血圧と同時に即座に減少してい

るため、時間的にも心肺圧反射による神経調節の影響というよりは、下肢の屈曲開放に伴う物理的な血管抵抗低下の効果が大きかったのではないかと考えられる。

従来、スクワットからの起立を行うと血圧低下を大きく誘引することができ、起立負荷の評価に対して有効であるという報告もあるが^{2,10,17)}、高齢者を対象とした検査を考慮した場合、スクワット姿勢をとることは足関節の痛みを伴うため、高齢被験者にとって負担が大きく困難である。本研究で使用した足台起立テストは、従来のスクワットからの起立に対して同等の血圧低下を誘引するとともに、起立後の心拍上昇を抑えることができ、被験者の心負担も軽減できるというメリットを有した起立テストであることが我々の実験でわかっている⁹⁾。

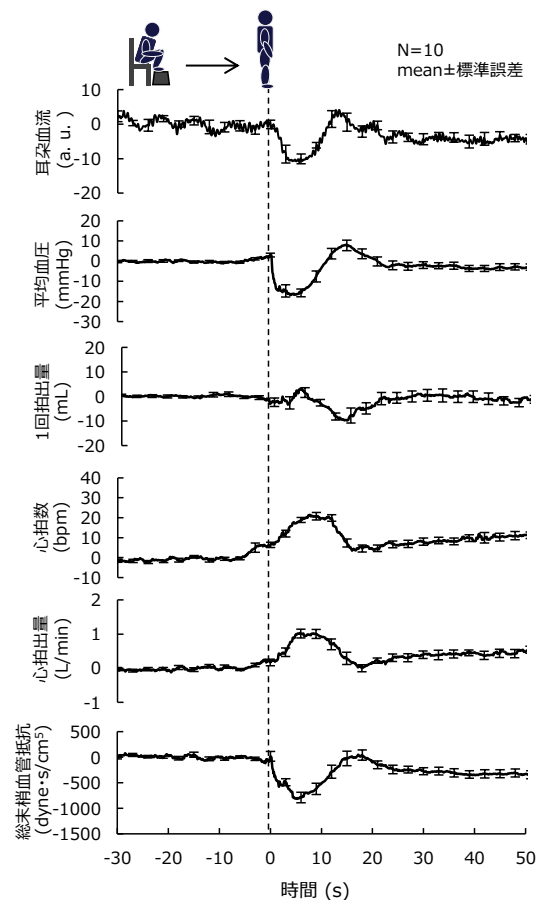


図5 起立時の循環動態

このように、起立時には血圧調節のために循環動態は大きく変化しており、自律神経系を介した圧受容器反射による頻脈や末梢血管収縮によって即座に血圧を保つ機構が働いている。また、耳朶血流は血圧に連動して変化することが新たにわかった。回復時間をみると、耳朶血流が 10.6 ± 0.4 秒、平均血圧が 10.1 ± 0.8 秒(平均 \pm S.E)で、両者において有意差はなかった($P=0.552$)。従って、耳朶血流の応答性を評価することで、間接的に血圧の回復状態を知ることができ、自律神経系による血圧調節能の観察に

有用である^(9,18)。血圧の1拍ごとの連続測定は、従来の非観血連続血圧計で測定可能であるが、連続カフ加圧による被験者への負担、装置自体が極めて高価といった理由で導入が容易でなく、広く普及していない。miniLDFはこれらの課題をクリアでき、血行動態を簡便に測定することが可能である。

以上より、起立時の耳朶血流反応は血圧調節の結果を良く反映することが明らかになり、miniLDFによって血行動態を評価することで、循環調節機能を簡便に評価できる可能性が見出された。

4. おわりに

miniLDFの応用として、起立負荷時の循環調節機能の評価に焦点を合わせて検討した結果を紹介した。耳朶は血流測定において重要な部位であると考えており、起立負荷のような循環調節能を評価する上で、血圧との連動性からも有効な測定方法であると考えられる。現在、血流は血圧などの生理指標のように広く一般に知られた指標ではない。しかしながら、血流は人間に与えられるストレスに対する応答性を可視化できる指標の一つであり、本研究のように循環調節機能を簡便に可視化することができるものと考えられる。今後、疾患との因果関係について研究がなされ、将来的にこれまでわからなかった病態が明らかになることで、異常の早期発見・QOL改善・健康寿命の良化に貢献できることを期待したい。

5. 謝辞

本研究を行うにあたり、実験の御指導・御協力を頂いた東洋大学理工学部生体医工学科寺田信幸教授に深く感謝いたします。

参考文献

- (1) Goma M, Mori S, Ito A, Hashimoto S, Ishihara H, Tateishi K, Kimura Y. The Development of Small Laser Doppler Blood Flow Sensor. *PIONEER R&D*. 2012;21:30–37. (in Japanese).
- (2) Wieling W, Krediet CTP, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112:157–165.
- (3) Lipsitz L. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med*. 1989;321:952–957.
- (4) Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tataschiere A, Di Nicola M, Zimarino M, De Caterina R. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;36:1609–1617.
- (5) Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553–1579.
- (6) Bonner R, Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl Opt*. 1981;20:2097–2107.
- (7) Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat*. 2002;15:35–37.
- (8) Low P, Neumann C, Dyck P, Fealey R, Tuck R. Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin Proc*. 1983;58:583–592.
- (9) Goma M, Kimura Y, Shimura H, Kaneshige M, Kobayashi T, Kikuchi M, Terada N. Orthostatic response of cephalic blood flow using a mini laser Doppler blood flowmeter and hemodynamics of a new active standing test. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115:2167–2176.
- (10) Rossberg F, Penaz J. Initial cardiovascular response on change of posture from squatting to standing. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57:93–97.
- (11) Philips JC, Scheen AJ. Squatting test: A posture to study and counteract cardiovascular abnormalities associated with autonomic dysfunction. *Auton Neurosci*. 2011;162:3–9.
- (12) Scheen AJ, Philips JC. Squatting test a dynamic postural manoeuvre to study baroreflex sensitivity. *Clin Aut Res*. 2012;22:35–41.
- (13) 臼井龍徳, 郷間雅樹, 木村義則, 寺田信幸. 新たな循環調節機能検査システムの開発. 生体医工学シンポジウム2014講演予稿集:2A-04.
- (14) Borst C, Brederode J van, Wieling W, Montfrans G van, AJ Dunning. Mechanisms of initial blood pressure response to postural change. *Clin Sci (Lond)*. 1984;67:321–327.
- (15) Sprangers R, Wesseling K, Imholz A, Imholz B, Wieling W. Initial blood pressure fall on stand up and exercise explained by changes in total peripheral resistance. *J Appl Physiol*. 1991;70:523–530.

- (16) Tanaka H, Sjöberg BJ, Thulesius O. Cardiac output and blood pressure during active and passive standing. *Clin Physiol.* 1996;16:157–170.
- (17) Rickards C, Newman DG. A comparative assessment of two techniques for investigating initial cardiovascular reflexes under acute orthostatic stress. *Eur J Appl Physiol.* 2003;90:449–457.
- (18) 郷間雅樹, 木村義則, 志村浩己, 金重勝博, 小林哲郎, 寺田信幸. 起立性循環調節障害の簡易診断に向けた小型レーザドップラ血流計の応用可能性に関する基礎検討. 第67回日本自律神経学会総会講演抄録集. 2014:108

著者紹介

郷間 雅樹(ごうま まさき)

新規事業部 研究開発部 第三研究部 研究一課に所属。入社以来、レーザ血流計の研究開発に従事。日本自律神経学会、日本臨床検査医学会会員。博士(医科学)。

木村 義則(きむら よしのり)

新規事業部 研究開発部 第三研究部部長。GaN系青色半導体レーザ、青/赤二波長集積レーザの研究開発を経て、レーザ血流計の研究開発に従事。応用物理学会会員。博士(工学)。