

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6367016号
(P6367016)

(45) 発行日 平成30年8月1日(2018.8.1)

(24) 登録日 平成30年7月13日(2018.7.13)

| | | | | | |
|----------------|-------------|------------------|---------|------|---|
| (51) Int. Cl. | | F 1 | | | |
| A 6 1 B | 8/06 | (2006.01) | A 6 1 B | 8/06 | |
| A 6 1 B | 5/02 | (2006.01) | A 6 1 B | 5/02 | D |

請求項の数 5 (全 11 頁)

| | | | |
|-----------|-------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2014-118632 (P2014-118632) | (73) 特許権者 | 516315742 |
| (22) 出願日 | 平成26年6月9日(2014.6.9) | | 橋本 潤一郎 |
| (65) 公開番号 | 特開2015-231411 (P2015-231411A) | | 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉149 国立大学法人宮城教育大学内 |
| (43) 公開日 | 平成27年12月24日(2015.12.24) | (74) 代理人 | 110000796 |
| 審査請求日 | 平成29年5月26日(2017.5.26) | | 特許業務法人三枝国際特許事務所 |
| | | (72) 発明者 | 橋本 潤一郎 |
| | | | 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 |
| | | 審査官 | 富永 昌彦 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大動脈血流波形分析に基づく腎機能の評価

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験者の大動脈の血流データに基づいて算出された大動脈血流指標に基づいて、腎機能を示す腎機能指標を算出する腎機能指標算出手段を備え、

前記腎機能指標が、下行大動脈の逆行性血流 / 順行性血流比 (R/F 比) 又は特性インピーダンス (Z_0) である腎機能評価装置。

【請求項 2】

前記腎機能指標に基づいて、腎機能障害の有無又は程度を評価する評価手段をさらに備える請求項 1 に記載の腎機能評価装置。

【請求項 3】

前記腎機能障害が慢性腎臓病である請求項 2 に記載の腎機能評価装置。

【請求項 4】

コンピュータを、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の腎機能評価装置として機能させるためのプログラム。

【請求項 5】

請求項 4 に記載のプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

本発明は、大動脈血流波形分析に基づいて腎機能を評価するための装置、プログラム、及びコンピュータ記録媒体に関する。

【背景技術】

【0002】

本願発明者は以前の研究で、独自に大動脈血流波形分析を開発し、被験者の大動脈血流波形分析に基づいて動脈の硬化度を非侵襲的に評価する手法を見出した（非特許文献1）。

【0003】

一方、腎機能障害は加齢や大動脈硬化等の種々の要因に伴って生じることが一般に知られているが、腎機能障害と大動脈流の血行動態との関係については明らかではなかった。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】 Hashimoto J et al. 2013; Sep;62(3):542-549 Published online before print June 24, 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01318

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

非侵襲的かつ簡便な腎機能の評価が望まれている。本発明の目的は、かかる要望を満たす腎機能評価装置、プログラム、及びコンピュータ記録媒体を提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者は、腎機能障害が大動脈流の血行動態の変化に起因すると仮定して鋭意研究したところ、驚くべきことに、大動脈内の双方向性血流が腎機能障害と密接に関与することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 被験者の大動脈の血流データに基づいて算出された大動脈血流指標に基づいて、腎機能を示す腎機能指標を算出する腎機能指標算出手段を備えた腎機能評価装置。

30

[2] 前記腎機能指標に基づいて、腎機能障害の有無又は程度を評価する評価手段をさらに備える項1に記載の腎機能評価装置。

[3] 前記腎機能指標が、下行大動脈の逆行性血流/順行性血流比(R/F比)又は特性インピーダンスである項1又は2に記載の腎機能評価装置。

[4] 前記腎機能障害が慢性腎臓病である項2又は3に記載の腎機能評価装置。

[5] コンピュータを、項1~4のいずれか一項に記載の腎機能評価装置として機能させるためのプログラム。

[6] 項5に記載のプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【発明の効果】

【0008】

40

本発明によれば、ほとんどの医療機関で使用されている超音波装置を被験者の体表面にあてるのみで、簡便かつ安全な方法で大動脈の血流波形を記録し、これに基づいて腎機能障害を非侵襲的かつ簡便に評価又は予測することが可能である。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】腎機能評価システムの構成を示す略図。

【図2】腎機能評価装置の動作を示すフローチャート。

【図3】アンサンブル平均した下行大動脈血流速度のパルス波形の例。

【図4】慢性腎臓病(CKD)の正常群及び慢性腎臓病群における大動脈逆流/順流比を示すグラフ。P値はt検定により評価した(P<0.001)。

50

【発明を実施するための形態】

【0010】

以下、本発明の実施形態を図面を参照しながら説明する。

【0011】

図1は本発明の腎機能評価システム10の構成を示す。腎機能評価システム10は、被験者の血流を測定する血流測定装置12と、被験者の動脈の血圧を測定する血圧測定装置14と、被験者の動脈の血圧波形を計測する脈圧センサ16と、血流測定装置12、血圧測定装置14、及び脈圧センサ16から受信したデータを記憶及び処理するコンピュータ等からなる腎機能評価装置20とを備える。腎機能評価装置20は、血流測定装置12、血圧測定装置14、及び脈圧センサ16から受信した各種データ、内部で記憶又は生成したデータに基づいて演算又は判定等を行うCPU又はプロセッサである処理装置22と、各種のデータを記憶するハードディスク等の記憶装置38と、処理装置22における演算結果を表示する表示装置40とを備えている。

10

【0012】

処理装置22は、血流測定装置12から受信した血流データの所定期間のアンサンブル平均をとり、平均血流速度波形を生成する大動脈平均血流速度波形生成手段24と、血流測定装置12から受信した血流データ及び/又は大動脈平均血流速度波形生成手段24から受け取った波形データから大動脈の血流の状態を示す指標である大動脈血流指標を演算する大動脈血流指標演算手段26と、脈圧センサ16から受信した血圧波形データの所定期間のアンサンブル平均をとり、平均動脈波形を生成する動脈平均圧力波形生成手段28と、血圧測定装置14から受け取った血圧データ、脈圧センサ16から受信した血圧波形データ、及び/又は動脈平均圧力波形生成手段28から受け取った血圧波形データから動脈の血圧の状態を示す指標である動脈血圧指標を演算する血圧指標演算手段30と、大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標に基づいて、腎機能を示す腎機能指標を演算する腎機能指標算出手段32と、腎機能指標算出手段32で算出された結果に基づいて腎機能障害の有無又は程度を評価する評価手段34と、腎機能指標と腎機能障害の有無及び/又は程度を示す公知の指標との相関を分析する相関分析手段36とを備える。なお、「大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標に基づいて、腎機能を示す腎機能指標を演算する」とは、腎機能指標を演算するに当たって少なくとも大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標を用いるという意味であり、大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標のみに基づく場合、大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標と血圧指標演算手段30から受信した動脈血圧指標との両方に基づく場合、及び前記2者に加えてさらに別の指標を用いる場合を含む。

20

30

【0013】

血流測定装置12は、大動脈の血流を測定可能な任意の装置であってよく、例えば公知の変換器付き超音波装置(例えば超音波プローブ)が挙げられる。変換器付きの超音波装置の使用により、被験者の体表面から非侵襲的に大動脈の血流データ、特に経時的な血流速度変化の波形データを収集することが可能である。血流測定装置12は一定時間(例えば5~30秒間)血流速度ないし血流量を記録する。この記録は記憶装置38に保存され、ユーザは、表示装置40上に時系列軸上に表示された保存した血流データから、データが安定しているとユーザが判定した時間区域(例えば10秒間)を後の演算処理のために選択し得る。

40

【0014】

大動脈平均血流速度波形生成手段24は、血流測定装置12によって得られた瞬時血流速度をまず空間的及び量的に平均する。次いで、平均瞬時速度を時系列データとして等間隔(例えば100Hz)で補間する。さらに、収縮初期の立ち上がり(血流が最大に変化する時点)等を起点として、複数拍分の血流速度波形を重ね合わせることで、平均化した流速脈波の波形を得ることができる。通常は呼吸変動等を考慮して約5~20心周期または約5~20秒間のデータをアンサンブル平均し、一拍分の平均化波形を生成する(例えばHachimoto J et al., Hypertension. 2010;56:926-933参照)。この場合、平均脈血流波形は

50

動脈平均血流速度波形生成手段 2 4 により自動計測され、表示装置 4 0 に表示され得る。

【 0 0 1 5 】

大動脈血流指標演算手段 2 6 は、血流測定装置 1 2 又は大動脈平均血流速度波形生成手段 2 4 から受け取った血流データに基づいて、大動脈の血流の状態を示す指標又はパラメータである大動脈血流指標を演算する。そのような大動脈血流指標には収縮期順流ピーク速度 (V_{Fwd})、拡張期逆流ピーク速度 (V_{Rev})、拡張終期速度 (V_{ED})、時間平均化平均速度 (V_M)、順流ピーク時間 (T_{Fwd})、逆流ピーク時間 (T_{Rev})、下行大動脈の逆行性血流 / 順行性血流比 (R / F 比。以下、単に「逆流 / 順流比」と称する)、及びこれらの組み合わせが含まれる。これらの大動脈血流指標は公知であり、例えば Hashimoto J et al., Hypertension. 2010;56:926-933等に記載されている。

R / F 比は大動脈血流の逆行の程度を示し、

【 0 0 1 6 】

【数 1】

$$R/F \text{ 比} = \left| \frac{V_{Rev}}{V_{Fwd}} \right| \times 100 (\%) \quad \dots (1)$$

【 0 0 1 7 】

で表される。

【 0 0 1 8 】

血圧測定装置 1 4 は、動脈の血圧を測定可能な任意の装置であってよく、例えば公知のカフ式オシロメータが挙げられる。カフ式オシロメータで測定される動脈血圧としては、上腕動脈、橈骨動脈、及び / 又は下肢動脈などの動脈の収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び / 又は心拍が含まれる。かかる血圧測定法は公知技術であり、当業者には通常の実施可能である。血圧測定装置 1 4 で測定した血圧の記録は、記憶装置 3 8 に保存される。通常は医師又は看護師等の医療従事者である腎機能評価システム 1 0 の使用者 (以下、ユーザ) は、表示装置 4 0 上に表示された保存した血圧データから、安定しているとユーザが判定したデータを選択及び / 又は平均化し、後の演算処理のために用いることができる。

【 0 0 1 9 】

脈圧センサ 1 6 は、トノメトリ法により橈骨動脈、頸動脈、上腕動脈、大腿動脈及び / 又は足背動脈などの動脈からの血圧の波形を測定することが可能なセンサである。脈圧センサ 1 6 は一定時間 (例えば 5 ~ 30 秒間) 血圧波形を記録し、この記録は記憶装置 3 8 に保存され、ユーザは、表示装置 4 0 上に時系列軸上に表示された保存した血圧波形データから、データが安定しているとユーザが判定した時間区域 (例えば 10 秒間) を後の演算処理のために選択し得る。

【 0 0 2 0 】

動脈平均圧力波形生成手段 2 8 は伝達関数を含むプログラムであり、例えば脈圧センサ 1 6 で記録された橈骨動脈の脈動圧力信号を所定期間 (通常、5 ~ 20 周期) アンサンブル平均し、大動脈圧力波形に変換する。この場合、所定期間の平均脈圧力波形は動脈平均圧力波形生成手段 2 8 により自動計測され、表示装置 4 0 に表示され得る。

【 0 0 2 1 】

血圧指標演算手段 3 0 は、血圧測定装置 1 4 から受け取った血圧データ、脈圧センサ 1 6 から受信した血圧波形データ、及び / 又は動脈平均圧力波形生成手段 2 8 から受け取った血圧波形データに基づいて、血圧の状態を示す指標又はパラメータである動脈血圧指標を演算する。なお、「血圧データに基づいて算出された動脈血圧指標」と言う場合の「血圧データ」には、血圧測定装置 1 4 から受け取った血圧データ、脈圧センサ 1 6 から受信した血圧波形データ、及び / 又は動脈平均圧力波形生成手段 2 8 から受け取った血圧波形データが含まれる。

【 0 0 2 2 】

10

20

30

40

50

例えば、血圧指標演算手段30は、動脈平均圧力波形生成手段28で生成した大動脈圧力波形を上腕血圧の絶対値で較正することにより大動脈血圧の絶対値(推定値)を算出する。かかる演算結果は、表示装置40に表示され得る。

【0023】

動脈血圧指標には、大動脈収縮期血圧、大動脈脈圧(収縮期血圧と拡張期血圧の差)、大動脈増大圧、任意選択で所与の心拍に調節されてもよい大動脈増大係数、大動脈投射圧波高、大動脈-橈骨動脈間の脈圧増幅、大動脈-大腿動脈間の脈圧増幅、大動脈-大腿動脈間の脈波伝播速度(PWV_{C-F})、大動脈-橈骨動脈間の脈波伝播速度(PWV_{C-R})、大動脈-末梢の腎機能障害の勾配比である PWV_{C-F} 対 PWV_{C-R} の比(PWV_{C-F}/PWV_{C-R})、標準化 PWV_{C-F} 、及びこれらの組み合わせ含まれる。これらの動脈血圧指標は公知であり、例えば標準化 PWV_{C-F} 以外の上記の動脈血圧指標は、例えばHashimoto J et al., Hypertension. 2010;56:926-933; Weber T et al., J Hypertens. 2009;27:1624-1630.; Hashimoto J et al., Hypertension. 2011;58:839-846.に記載されている通りに演算可能である。標準化 PWV_{C-F} は公知の方法により計算可能である(Eur Heart J. 2010;31:2338-2350; Van Bortel LM et al., J Hypertens. 2012;30:445-448.)。

10

【0024】

腎機能指標算出手段32は、大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標に基づいて、腎機能を示す指標又はパラメータである腎機能指標を算出する。腎機能指標は、大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標そのものであってもよいし、大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標の関数として腎機能指標算出手段32にて生成された指標であってもよいし、大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標と血圧指標演算手段30から受信した動脈血圧指標との両方の関数として腎機能指標算出手段32にて生成された指標であってもよい。

20

【0025】

一つの実施形態では、腎機能指標は下行大動脈の逆行性血流/順行性血流比(R/F比)である。逆行性血流/順行性血流比(R/F比)は患者の血流データのみから取得できる点で有利であり、逆行性血流/順行性血流比(R/F比)のみでも腎機能障害を予測できることは予想外の知見である。

【0026】

別の実施形態では、腎機能指標は特性インピーダンス(Z_0)である。特性インピーダンス(Z_0)は、

30

【0027】

【数2】

$$Z_0 = \frac{P_{1h}}{V_{Fwd} \times \pi R^2} \quad (\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}) \quad \dots (2)$$

【0028】

あるいは

【0029】

【数3】

$$Z_0 = \frac{P_{1h}}{V_{Fwd}} \quad (\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-3}) \quad \dots (3)$$

40

【0030】

で表され、大動脈順流ピーク速度(V_{Fwd})、大動脈投射圧波高(P_{1h})、及び大動脈内半径(R)より時間ドメインで計算される。式(2)は血流量で定義したインピーダンス、式(3)は血流速度で定義したインピーダンスであり、いずれを用いてもよい。

【0031】

50

評価手段 3 4 は、腎機能指標算出手段 3 2 で算出された結果に基づいて腎機能、つまり腎機能障害の有無及び / 又は程度を評価する。腎機能障害には慢性腎臓病及び慢性腎不全が含まれる。一つの実施形態では、腎機能障害は慢性腎臓病である。慢性腎臓病には腎硬化症、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、及び腎炎が含まれるがこれらに限定されない。腎機能障害の程度には病期の進行度である段階（ステージ）が含まれる。

【 0 0 3 2 】

例えば、健常者又は腎機能障害を有する患者の上記腎機能指標の測定値に基づき、腎機能障害の有無及び / 又は程度の判定の基準値を閾値として設定し、記憶装置 3 8 に記憶する。

【 0 0 3 3 】

評価手段 3 4 は、ある被験者の腎機能指標を上記基準値と比較する比較手段と、比較結果に基づいて被験者における腎機能障害の有無及び / 又は程度を判定する判定手段とをさらに備える。評価手段 3 4 は、ある被験者の腎機能指標の値が、当該基準値以上か若しくはそれより小さいか、又は当該閾値以下か若しくはそれより大きいかを判定することにより、腎機能障害の有無及び / 又は程度を判定できる。

【 0 0 3 4 】

例えば、ある被験者の腎機能指標の値を、健常者から得た腎機能障害の測定値である基準値と比較し、当該被験者の腎機能指標の値が基準値よりも統計学的に有意（ $P < 0.05$ ）に大きい場合、当該被験者は腎機能障害に罹患している可能性が高いと判定できる。また、ある被験者の腎機能指標の値を、ある病期のステージにある患者の測定値である基準値と比較し、当該被験者の腎機能指標の値が基準値よりも統計学的に有意（ $P < 0.05$ ）に大きい場合、当該被験者はその病期のステージにある可能性が高いと判定できる。

【 0 0 3 5 】

相関分析手段 3 6 は、腎機能指標と、腎機能障害の有無及び / 又は程度を示す公知の指標との相関を分析する。腎機能障害の有無及び / 又は程度を示す公知の指標としては例えば推定糸球体濾過率（ $eGFR$ ）、糸球体濾過率（ GFR ）、尿素窒素（ BUN ）、クレアチニン（ Cre ）、尿酸（ UA ）、シスタチン C などが挙げられる。例えば横軸に腎機能障害の有無及び / 又は程度を示す公知の指標、縦軸に本願における腎機能指標をプロットし、表示装置 4 0 でグラフとして視覚化することで、医療従事者等は、2 つのパラメータの相関、並びに腎機能の評価する指標としての腎機能指標の精度を検討、確認することができる。

【 0 0 3 6 】

図 2 は、腎機能評価装置 1 0 の処理装置 2 2 の主な動作を示すフローチャートである。工程 S 1 で、大動脈平均血流速度波形生成手段 2 4 が血流測定装置 1 2 から受信した血流データから大動脈平均血流速度波形を生成する。工程 S 2 で、大動脈血流指数演算手段 2 6 が、血流測定装置 1 2 から受信した血流データ及び / 又は大動脈平均血流速度波形生成手段 2 4 から受け取った波形データから大動脈血流指標を演算する。工程 S 3 で、腎機能指標算出手段 3 2 が、大動脈血流指数演算手段 2 6 から受信した動脈血流指標に基づいて、具体的には動脈血流指標の関数として、腎機能障害に関連する指標を演算する。工程 S 4 で、評価手段 3 4 は、腎機能指標算出手段 3 2 で算出された腎機能指標に基づいて腎機能障害の有無及び / 又は程度を判定する。

【 0 0 3 7 】

代替的に、腎機能指標算出手段 3 2 で腎機能関連指標を算出する際に、動脈血圧指標をも用いる場合は、工程 S 2 の後に、工程 S 5 で、動脈平均圧力波形生成手段 2 8 が被験者の血圧パルス波形データから平均動脈圧力波形を生成し、次に、工程 S 6 で、動脈血圧指標演算手段 3 0 が、血圧測定装置 1 4 から受け取った血圧データ、脈圧センサ 1 6 から受け取った血圧波形データ、及び / 又は動脈平均圧力波形生成手段 2 8 から受け取った波形データから動脈血圧指標を演算する。そして、工程 S 3 で、腎機能指標算出手段 3 2 が、大動脈血流指数演算手段 2 6 から受信した動脈血流指標及び血圧指標演算手段 3 0 から受信した動脈血圧指標に基づいて、具体的には動脈血流指標及び動脈血圧指標の関数として

10

20

30

40

50

、腎機能障害に関連する指標を演算する。工程S4で、評価手段34は、腎機能指標算出手段32で算出された腎機能指標に基づいて腎機能障害の有無及び/又は程度を判定する。

【0038】

本発明は、コンピュータを上記の腎機能評価装置20として機能させるためのプログラムや、当該プログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体も包含する。

【0039】

以上のように、本発明によれば、血流の分析データを腎機能障害の予防や改善のためのマーカーとして使用でき、体表面に超音波装置をあてるのみで腎機能を非侵襲的かつ簡便に評価し得る。

10

【0040】

また、腎機能を評価するために大動脈血流指標をさらに非侵襲的な方法で得られた血圧指標と組み合わせてもよいが、この場合も被験者の身体的及び経済的負担が極めて少ない。このように、既存の医療機器を利用して、低額のソフトウェアを組み入れるだけで簡便かつ安全に血流波形の測定及び腎機能の評価が可能となる。本発明は既存の腎疾患の診断精度を高める支援ツールとしても使用できる。また本発明によれば、腎障害の早期検出又は治療における早期介入が可能となり、患者の生命予後の改善に寄与し得る。

【0041】

なお、上記の実施形態は、以下のように変更可能である。

腎機能指標は、大動脈血流指標演算手段26から受信した大動脈血流指標のみに基づいて算出されてもよく、血圧測定装置14、脈圧センサ16、動脈平均圧力波形生成手段28、及び血圧指標演算手段30は省略されてもよい。

20

腎機能指標算出手段32で腎機能指標を算出する場合に、大動脈血流指標演算手段26で算出された大動脈血流指標及び血圧指標演算手段30で算出された動脈血圧指標以外の指標を用いてもよい。

血圧データ(血圧波形データを含む)及び/又は血流データ(血流波形データを含む)を測定する場合、ユーザの操作により手動で測定時間を決定してもよいが、ある一定の時間区域(例えば5~30秒間)をプリセットとして用い、その時間区域で自動的に測定が開始及び終了されるよう、処理装置22によりすべての工程が自動計測されてもよい。また、手動と自動をユーザが切り替えられる構成であってもよい。

30

上記の実施形態では、血流データと血圧データを時系列(時間ドメイン)分析で測定しているが、周波数分析(周波数ドメイン)で測定してもよい。

血流と血圧を別個に計測する代わりに、被験者からの血流の測定と血圧の測定とを同時に行い、両データを時間的に同期させてパーソナルコンピュータに取り込んだ上で自動処理してもよい。この場合、より精密な測定が可能である。

上記の実施形態では、大動脈平均血流速度波形生成手段24及び動脈平均圧力波形生成手段28が、大動脈血流指数演算手段26及び血圧指標演算手段30と同じ処理装置22内に存在し、腎機能指標算出手段32も大動脈血流指数演算手段26及び血圧指標演算手段30と同じ処理装置22内に存在しているが、部材24,28は部材26,30とは物理的に離れた処理装置に存在してもよく、部材26,30と腎機能指標算出手段32も物理的に離れた処理装置に存在してもよい。つまり、処理装置22内の各部材が同一の処理装置内にある場合のみならず、異なる処理装置に存在する場合も本発明の範囲に含まれる。

40

【0042】

本明細書中に引用されているすべての特許出願および文献の開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0043】

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【実施例】

50

【 0 0 4 4 】

本発明者は、非侵襲的かつ定量的な方法 (Hashimoto J et al., Hypertension. 2010;56:926-933; Hashimoto J et al., Hypertension. 2011;58:839-846.) を用いて、高血圧患者における下行大動脈の血流脈波形を評価した。本発明者の目的は、大動脈の血流動態と慢性腎臓病との間の関係の調査である。

(方法)

1. 患者

東北大学病院で診察した成人高血圧患者 (男女222名、平均年齢 53 ± 13 歳) について調べた。除外基準は心不全、大動脈弁閉鎖不全を含む心臓弁膜疾患 (超音波グレード $> I^\circ$, Omoto R et al., Jpn Heart J. 1984;25:325-340)、大動脈炎症候群、大動脈瘤、心房細動、頸動脈狭窄、症候性脳卒中の既往、及び不十分な超音波シグナルの質とした。

2. 大動脈血流測定

血流速度は、3.5-MHzセクター型プローブを装備したデュプレックス (複式) 超音波装置 (Vivid i, GE Health care, 日本国東京) を用いて測定した。胸骨上窩アプローチを使用して近位下行大動脈から、2次元のリアルタイムBモード及び双方向パルスドップラー信号を取得した。詳細には、プローブを胸骨上窩に置き、血流に対する超音波入射角が 0° になるように長軸方向から見て下行大動脈を横切るように向けた。血管の管腔にわたり流速分布はほとんど変化しないため、ドップラーシフト信号を大動脈管腔の中心でサンプリングした。できるだけ遅い血流も含まれるように、できるだけ低いウォールフィルタを選択した。5.5mmのサンプル幅内で強度で重み付けしたドップラー信号の空間平均として、瞬時速度を計算した。空間平均した瞬時平均速度を16秒間連続して記録し、さらなる分析のため時系データとして記憶した。ドップラー記録と同じ部位でBモードにより下行大動脈の内径も測定した。

【 0 0 4 5 】

16秒間の血流速度データを100Hzでオフラインにて補間した (Mathematica version 4.0, Wolfram Research, 米国イリノイ州Champaign)。次に速度脈波形を、経時的な血流速度が収縮期の下から上向きに変わる立ち上がり点を基準点として用いて、10個の連続する心周期に関しアンサンブル平均した (Hashimoto J et al., Hypertension. 2010;56:926-933)。時間軸に対して、プローブに向かう速度は基準線より上に、またプローブから遠ざかる速度は基準線より下に示すようにプロットして平均流速波形を描き、以下のパラメータを計測した (図3) :

収縮期順流ピーク速度 (V_{Fwd});

拡張期逆流ピーク速度 (V_{Rev});

拡張終期血流速度 (V_{ED});

時間平均化平均血流速度 (V_M);

順流ピーク時間 (T_{Fwd});

逆流ピーク時間 (T_{Rev})。

【 0 0 4 6 】

下行大動脈血流速度に基づく逆流 / 順流比 (R / F 比) は百分率として上記の式 (1) から計算した。

3. 大動脈血圧測定及び動脈機能測定

一連の血圧測定は静かな温度制御環境下で公知の方法により行った (Hashimoto J et al., Hypertension. 2010;56:926-933; Hashimoto J et al., Hypertension. 2011;58:839-846.)。簡単に説明すると、患者を20分仰臥位にした後、上腕の血圧をカフ・オシロメトリック式圧力測定装置 (HEM-907, Omron Healthcare, 日本国京都) で測定した。その後、ペン型圧力センサープローブ (SPT-301, Millar Instruments, 米国テキサス州Houston) を用いて非侵襲的に橈骨動脈、頸動脈及び大腿動脈から脈動圧力信号を圧平法 (トノメトリ法) で記録した。記録した橈骨動脈の脈動圧力波形を11秒間アンサンブル平均し、一般化伝達関数 (SphygmoCor version 8.2, AtCor Medical, オーストラリア国Sydney) を用いて対応する大動脈圧力波形に変換した。平均化した橈骨動脈を上腕の収縮期圧

及び拡張期圧で較正し、曲線下面積より平均動脈圧を決定し、それにより大動脈収縮期圧及び拡張期圧を概算し、その差から大動脈脈圧を算出した。また、較正された大動脈波形を用いて大動脈投射波高 (P_{1h}) を計算し (Hashimoto J et al., Hypertension. 2010;56:926-933; Weber T et al., J Hypertens. 2009;27:1624-1630.; Hashimoto J et al., Hypertension. 2011;58:839-846.)、特性インピーダンス (Z_0) を (Dujardin JP et al., Med Biol Eng Comput. 1981;19:565-568; Lucas CL et al.; Nichols WW et al., McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. London: Hodder Arnold; 2011) の方法を参考として上記の式 (2) から決定した。

【 0 0 4 7 】

また、大動脈 - 橈骨動脈間の脈波伝播速度 (PWV_{C-F}) 及び大動脈 - 大腿動脈間の脈波伝播速度 (PWV_{C-R}) を計測した (Hashimoto J et al., Hypertension. 2010;56:926-933; Weber T et al., J Hypertens. 2009;27:1624-1630.; Hashimoto J et al., Hypertension. 2011;58:839-846)。

10

4 . 推定糸球体濾過量 (e G F R) の測定

上記の 1 . 患者222人の推定糸球体濾過量 ($ml/min/1.73m^2$) を、血清クレアチニン、年齢及び性別から計算し、CKD診療ガイド2012 (日本腎臓学会、日腎会誌 2012 ; 54 (8) : 1031-1189) の分類に従って、患者を正常群 (CKDステージがG1 ~ G2の者、eGFRが60ml/min/1.73m²以上、n=150) と慢性腎臓病群 (CKDステージがG3 ~ G5の者、eGFRが60ml/min/1.73m²未満、n=72) とに分類した。

5 . 統計分析

20

値は特段明記しない限り、平均 ± 標準偏差又はパーセンテージとして示す。適宜、t検定あるいはPearson相関係数を用いて単変量解析を行なった。独立した関連を評価するために、多変量線形回帰分析を使用した。P<0.05を統計学的に有意とみなした。

(結果)

下行大動脈の流速波形を測定したところ、222人のすべての被験者(100%)で、図3に示される、収縮期における順流(腹部大動脈方向への下向き血流)と拡張初期の逆流(大動脈弓方向への上向き血流)から成る、正のピークと負のピークを有する双方向の波形を示した(図3)。

【 0 0 4 8 】

すべての被験者の平均 e G F R は $66 \pm 27 ml/min/1.73m^2$ であり、e G F R は逆流 / 順流比 ($|V_{Rev}|/|V_{Fwd}|$) ($r=-0.25$)、 PWV_{C-F} ($r=-0.40$)、特性インピーダンス Z_{0F} ($r=-0.25$)、及び大動脈脈圧 ($r=-0.30$) とは有意な相関があるが、 PWV_{C-R} ($r=-0.06$) 及び平均動脈圧 ($r=-0.10$) とは相関がなく、逆流 / 順流比と大動脈脈圧のさらなる調整の結果、逆流 / 順流比は e G F R の最も強い決定因子であることが判明した。

30

【 0 0 4 9 】

また、正常群 (CKDステージ G1 ~ G2、n=150) と慢性腎臓病群 (CKDステージ G3 ~ G5、n=72) における逆流 / 順流比はそれぞれ $33 \pm 10\%$ 及び $38 \pm 11\%$ であり、慢性腎臓病群 (CKDステージ G3 ~ G5、n=72) では正常群に比べて有意に高かった ($P<0.001$ 、図4)。

【 0 0 5 0 】

以上の結果から、大動脈内の逆流の増加が腎機能の低下をもたらしており、逆流 / 順流比の測定により腎機能障害を評価できることが明らかとなった。

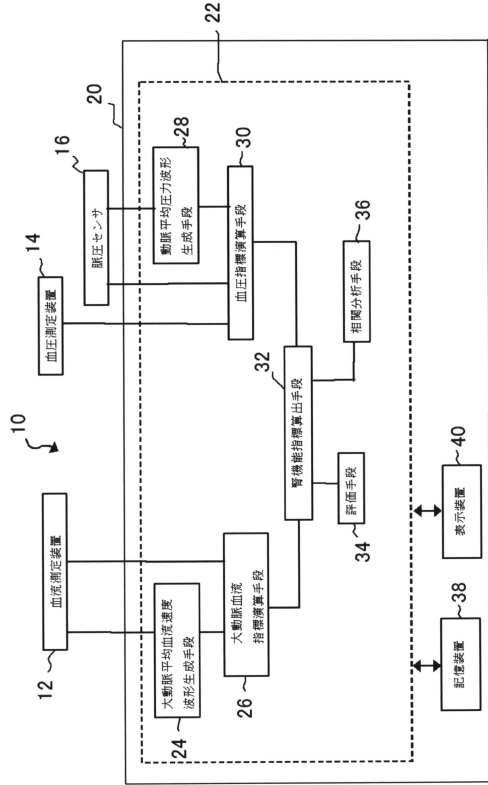
40

【 符号の説明 】

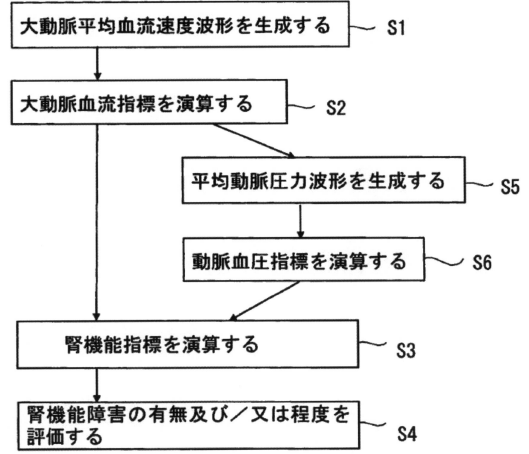
【 0 0 5 1 】

1 0 ... 腎機能評価装置、3 2 ... 腎機能指標算出手段 3 4 ... 評価手段、 Z_0 ... 特性インピーダンス、R / F ... 下行大動脈の逆流 / 順流比。

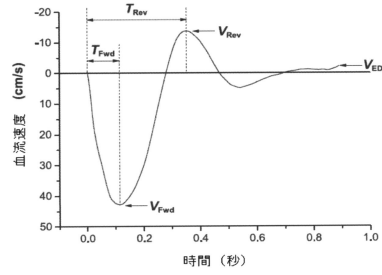
【図1】



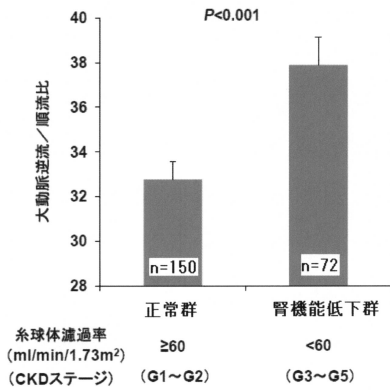
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平 1 1 - 3 1 8 8 3 3 (J P , A)
欧州特許出願公開第 0 0 9 4 7 9 4 1 (E P , A 2)
特開 2 0 1 3 - 1 6 5 8 4 4 (J P , A)
特表 2 0 0 9 - 5 0 9 6 5 0 (J P , A)
廣岡芳樹, 超音波による腎動脈病変の標準的評価法(案), 日本超音波医学会誌, 日本超音波医学会, 2 0 1 4 年 5 月 1 5 日, Vol.41 No.3, p.389-404
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 B 8 / 0 0 - 8 / 1 5
医中誌WEB
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)