

指尖容積脈波測定による血液透析患者の 自律神経バランスおよび末梢血液循環分析の試み

能登宏光、嵯峨まゆ子、佐々木由美、佐藤啓子、佐々木佳奈、
羽賀繁子、金野裕介、白井良幸、岡崎 亨、若松公太郎
医療法人秋田泌尿器科クリニック

Analysis of Autonomic Nerve Balance and Blood Peripheral Circulation of the Hemodialysis Patients by Measurement of the Finger Plethysmogram

Hiromitsu Noto, Mayuko Saga, Yumi Sasaki, Keiko Sato,
Kana Sasaki, Shigeko Haga, Yusuke Konno, Yoshiyuki Shirai,
Toru Okazaki and Koutarou Wakamatsu
Akita Urologic Clinic

<緒 言>

指尖容積脈波 (Digital Plethysmogram: DPG) とは、心拍動に伴う指細動脈血管の容積変化であり^{1,2)}、DPGを二次微分した加速度脈波 (accelerated plethysmogram: APG)³⁾ を用いて血管老化度や動脈硬化の評価^{4,5,6)} を、また心拍変動 (Heart Rate Variability: HRV) から自律神経機能評価^{1,2,7,8)} が行われている。

一方、透析患者は、動脈硬化に関連する心・脳血管障害で死亡するリスクが高く⁹⁾、自律神経活動も正常者とは異なる周期的変化を示す¹⁰⁾ ことや、透析時血圧低下例では明らかな自律神経障害がある¹¹⁾ ことも報告されている。

私たちは今回、透析患者の動脈硬化と自律神経機能状態をDPG測定により評価し、若干の知見を得たので報告する。

<対象と方法>

対象は、当クリニックにおける維持透析患者44名。男性29名、女性15名、年齢51～86歳 (66.4 ± 9.6歳、mean ± SD)、透析歴 2 ヶ月～17年11ヶ月 (67.9 ± 54.4ヶ月、mean ± SD)、糖尿病は20名であった。

方法は、測定機器としてはパルスアナライザープラスビュー (TAS9 VIEW) を使用し、センサーは非シャント肢の第2指に装着して、透析開始前と開始1時間後、仰臥位安静状態でAPGとHRVを測定した。

APGの波形 (図1) にはa、b、c、d、eの変曲点があり、波形評価は各々をaで除した値、

b/a、c/a、d/a、e/aで行い、APGの分析から年齢との関係を検討すると共に、同時に測定した、CAVI (Cardio Ankle Vascular Index) 値と比較した。CAVIは、大動脈を含む心臓から足首までの動脈の硬さを反映する、動脈硬化の指標である。血圧に影響されない指標で、動脈硬化が進むと高値（正常値： <8.0 ）になる。

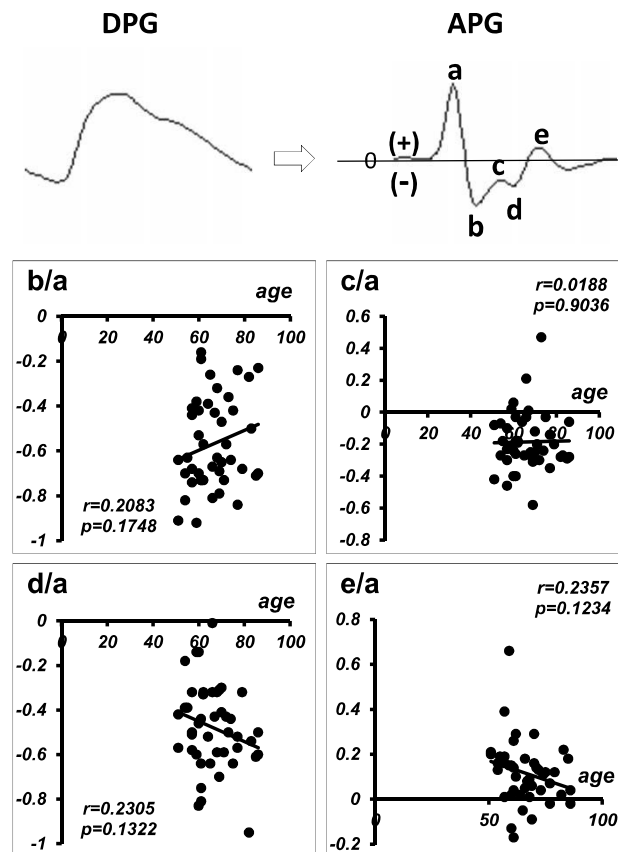


図1 APGの波形成分と年齢との関係

APGの波形成分は、収縮初期陽性波（a）、収縮初期陰性波（b）、収縮中期再上昇波（c）、収縮後期再下降波（d）そして拡張初期陽性波（e）からなり、波形解釈にはbからeをaで除した値（b/a、c/a、d/a、e/a）を用いる。通常、（b）は心拍出強度を示し加齢で増大、（c）は血管収縮以後の静脈内の残血量を示し加齢で減少、（d）・（e）は血管の柔軟性を示し加齢で減少する。

また、HRVの分析¹²⁾には、時間領域パラメータのSDNN (msec)、rMSSD (msec)、NN50 (count) 及びpNN50 (%) と、周波数領域パラメータのLnTP (ms^2)、LnLF (ms^2)、LnHF (ms^2) 及びLn (LF/HF) を用い、年齢、透析期間、糖尿病罹患の有無、及び透析開始前と1時間後の変化との関係から、透析患者の自律神経機能状態を評価した（HRVパラメータの意味を表1に示す）。

統計解析はystat2013を使用し、Wilcoxon t-test、Mann-Whitney U-test、 2×2 Chi square test (Fisher exact probability) で行った。

表1 年齢とHRVパラメータ

	<65 歳 (21例)	≥65 歳 (23例)	
SDNN (msec)	23.43±16.08	45.16±44.26	p = 0.2128
rMSSD (msec)	21.95±19.21	54.13±56.51	p = 0.0637
NN50 (count)	2.43±4.41	24.65±38.51	p = 0.0346
pNN50 (%)	1.19±2.14	14.65±25.26	p = 0.0181
LnTP (msec ²)	6.44±0.67	6.85±1.01	p = 0.1341
LnLF (msec ²)	3.52±1.78	3.86±2.20	p = 0.5341
LnHF (msec ²)	3.83±1.49	4.66±2.00	p = 0.1837
Ln (LF/HF)	0.94±0.36	0.82±0.23	p = 0.0774

時間領域パラメータ：SDNN (Standard deviation of all Normal-Normal intervals) (msec)；洞調律心拍RR間隔の標準偏差値、rMSSD (Root mean square of successive differences SDNN index) (msec)；隣り合った洞調律心拍間隔の差の二乗和平均の平方根、NN50 (Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms) (count)；隣り合った洞調律心拍間隔の差が50msec 以上ある総数、pNN50 (NN50 count divided by the total number of NN intervals) (%)；隣り合った洞調律心拍間隔の差が50msec 以上ある割合。

周波数領域パラメータ：LnTP (Ln Total Power) (msec²)；自律神経全体のパワーの自然対数、LnLF (Ln Low Frequency) (msec²)；0.05～0.20Hz、交感神経と一部副交感神経を反映、LnHF (Ln Hi Frequency) (msec²)；0.20～0.35Hz、副交感神経を反映、Ln (LF/HF)；交感神経の指標、1.0を超えると交感神経優位とされる。

<結 果>

(1) APG測定結果

APGの波形成分と年齢との関係を図1に示す。b/aは年齢と共に増大、d/aは減少、e/aは減少したが、共に推計学的に有意ではなかった。c/aは年齢に伴う変化が見られなかった。

CAVI値と加速度脈波波形成分との比較では、b/a、c/aおよびd/aはCAVI値と有意な相関関係がなかったが、e/aはCAVI値と負の相関 (p<0.05) があった (図2)。

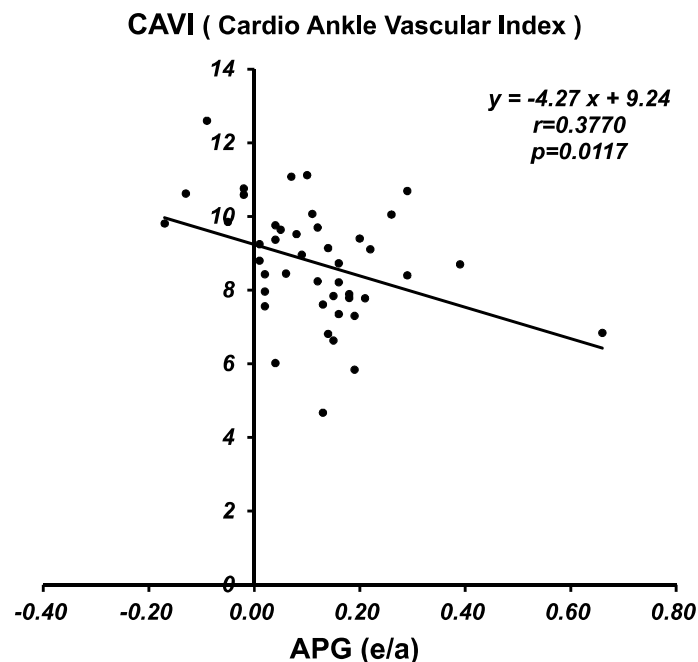


図2 CAVIとAPG (e/a) との関係

(2) HRV測定結果

年齢を65歳未満と65歳以上の例に分けてHRVパラメータを比較した結果を表1に示す。NN50とpNN50は65歳以上の高齢者群が有意に高値で ($p < 0.05$)、rMSSDとLn (LF/HF) も高値傾向 ($p < 0.1$) にあった。

年齢と透析期間とは負の相関関係 ($r^2 = 0.11$, $p = 0.0338$) があり、高齢者ほど透析期間が短かった。65歳前後に分けて比較すると、65歳未満の若年者群の透析期間は 92.6 ± 62.3 ヶ月だったのに対し、65歳以上の高齢者群は 45.3 ± 33.7 ヶ月と有意差 ($p = 0.0139$) があった。

透析期間とHRVの時間領域のパラメータとの間には、正の相関関係 ($p < 0.05$) があった (図3)。透析期間を5年未満と5年以上の例に分けてHRVパラメータを比較した結果を表2に示す。SDNN、rMSSD、NN50及びpNN50は、各項目とも透析期間5年以上の群が有意 ($p < 0.005$) に低値であった。LnTP、LnLF及びLnHFは、透析期間5年以上の群で有意 ($p < 0.005$, $p < 0.05$, $p < 0.005$) に低値であったが、Ln (LF/HF) は両者間に差が無かった。

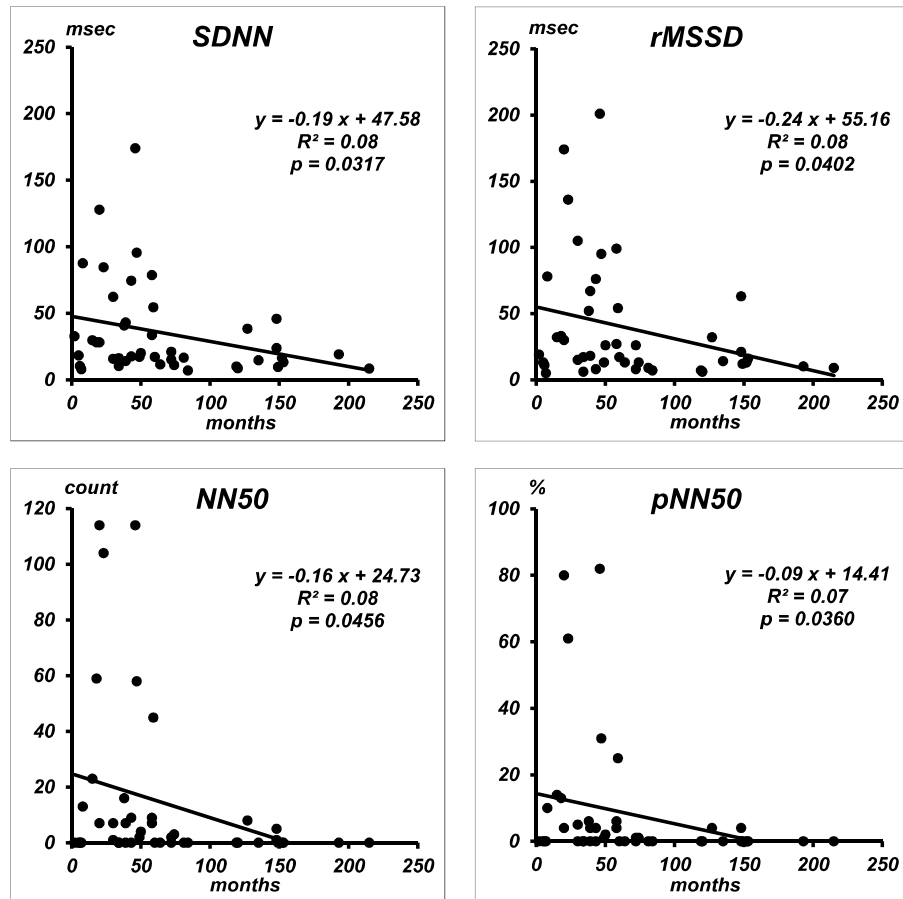


図3 透析期間とHRV時間領域パラメータとの関係

表2 透析期間とHRVパラメータ

	<5 years (26例)	≥5 years (18例)	
SDNN (msec)	47.05±41.04	17.09±10.26	p = 0.0027
rMSSD (msec)	54.23±53.19	16.40±13.49	p = 0.0042
NN50 (count)	23.04±36.45	1.06±2.21	p = 0.0038
pNN50 (%)	13.54±23.91	0.56±1.29	p = 0.0044
LnTP (msec ²)	6.95±0.99	6.24±0.47	p = 0.0044
LnLF (msec ²)	4.24±2.19	2.91±1.38	p = 0.0463
LnHF (msec ²)	4.91±1.93	3.34±1.12	p = 0.0044
Ln (LF/HF)	0.86±0.28	0.90±0.34	p = 0.4647

糖尿病の有無で検討すると、HRVパラメータは、非糖尿病患者よりも糖尿病患者で低値であったが、推計学的に有意差あるいは有意傾向があったのは、LnLF ($p < 0.1$) とLn (LF/HF) ($p < 0.05$) であった (表3)。

表3 糖尿病罹患の有無とHRVパラメータ

	DM (-) (24例)	DM (+) (20例)	
SDNN (msec)	37.81±41.82	31.17±25.88	p = 0.5925
rMSSD (msec)	42.79±54.13	33.95±33.06	p = 0.5211
NN50 (count)	20.63±38.39	6.15±10.90	p = 0.5165
pNN50 (%)	12.08±25.18	3.60±6.29	p = 0.5388
LnTP (msec ²)	6.72±1.05	6.59±0.65	p = 0.5416
LnLF (msec ²)	4.14±2.05	3.15±1.83	p = 0.0924
LnHF (msec ²)	4.38±1.96	4.14±1.64	p = 0.5351
Ln (LF/HF)	0.96±0.26	0.78±0.33	p = 0.0303

透析開始1時間後にもHRV測定を行った41例中、透析終了までに処置が必要な血圧下降が出現した患者は6例あった。血液透析開始から1時間後は、全員の穿刺とバイタルチェックが終わって、透析室が静かになる落ち着いた時間帯である。透析開始1時間後のHRVパラメータの変化をみると (表4)、SDNNとrMSSDは有意に増大し ($p < 0.0005$, $p < 0.01$)、NN50とpNN50は増大傾向 ($p < 0.1$) にあった。またLnTP、LnLF及びLnHFも有意に増大したが ($p < 0.0005$, $p < 0.0005$, $p < 0.001$)、Ln (LF/HF) は有意な変化がなかった。また、処置を要する血圧下降があった6例でHRVパラメータの変化をみたが、1時間後に増大する例、減少する例あるいは変化しない例が混在しており、一定の傾向を示さなかった (図4)。

表 4 血液透析開始前と1時間後のHRVパラメータ

	血液透析開始前	透析開始1時間後	
SDNN (msec)	30.27±27.56	43.08±37.44	p = 0.0002
rMSSD (msec)	34.00±38.79	45.76±46.15	p = 0.0061
NN50 (count)	10.54±25.45	12.93±23.19	p = 0.0879
pNN50 (%)	6.27±16.20	8.22±16.23	p = 0.0512
LnTP (msec ²)	6.62±0.78	6.99±0.99	p = 0.0001
LnLF (msec ²)	3.55±1.93	4.65±2.02	p = 0.0001
LnHF (msec ²)	4.17±1.74	4.92±1.92	p = 0.0009
Ln(LF/HF)	0.94±0.47	0.98±0.30	p = 0.2682

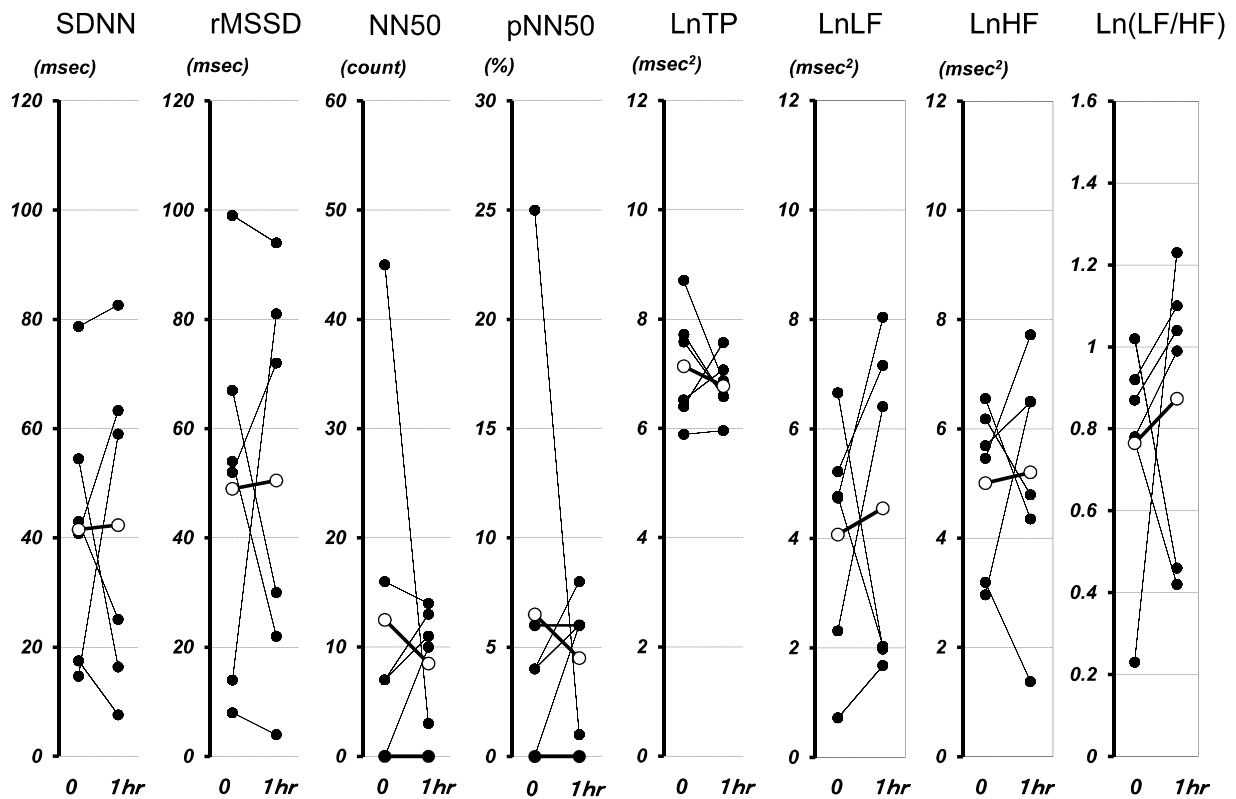


図4 透析時低血圧6例の透析開始1時間後のHRVパラメータの変化
○は平均値を示す。

逆に、透析中のHRVパラメータの変化から血圧の変化をみると、透析開始1時間後にLnTPとLnHFの両方が減少した患者は6例あったが、3例（50%）が透析中に処置を要する血圧下降があったのに対し、それ以外の35例中、要処置の血圧下降は3例（8.6%）のみあり、両者間に有意差（ $p < 0.05$ ）があった（図5）。

■ 処置を要する血圧下降あり □ 処置を要する血圧下降なし

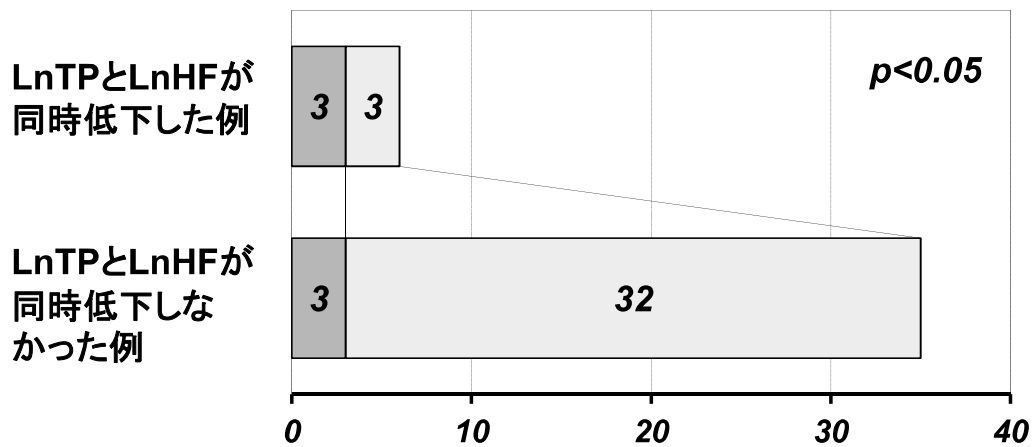


図5 透析時低血圧の有無とHRVパラメータとの関係

また、糖尿病罹患の有無と透析中のHRVの変化をみると、糖尿病患者は非糖尿病患者よりも、透析1時間後にLnTPとLnHFが減少する例が多かったが ($p < 0.1$, $p < 0.05$)、糖尿病だから血圧下降が多いとはいえなかった (表5)。

表5 糖尿病罹患の有無と透析1時間後のTP及びHFの変化

	LnTP _p の減少(－)	LnTPの減少(＋)
DM (－)	20	2
DM (＋)	12	7
($p = 0.0570$)		
	LnHFの減少(－)	LnHFの減少(＋)
DM (－)	20	2
DM (＋)	9	10
($p = 0.0047$)		
	LnTP・LnHFの同時減少(－)	LnTP・LnHFの同時減少(＋)
DM (－)	21	1
DM (＋)	14	5
($p = 0.0795$)		
	要処置血圧低下(－)	要処置血圧低下(＋)
DM (－)	20	2
DM (＋)	14	5
($p = 0.2189$)		

<考 察>

APG波形は、姿勢、温熱条件、寒冷条件、運動など種々の身体生理変化により変化することが知られており⁶⁾、通常安静時では、加齢に伴い b/a は上昇し、 c/a 、 d/a 及び e/a は低下するといわれている¹³⁾。

今回の検討では b/a は年齢と共に上昇、 d/a は低下、 e/a は低下したが、推計学的に有意ではなく、 c/a は年齢に伴う変化がなかった。透析患者では健常人と比べて動脈硬化が進行しているため、単純には年齢による変化が現れにくいものと考えられた。また、CAVIは大動脈を含む心臓から足首までの動脈の硬さを反映する指標であり、動脈硬化が進行するほど高値となるが、加齢により低下するとされる e/a とCAVI値との間には負の相関関係 ($p<0.05$) があった。血液透析患者におけるCAVI測定の有用性は、これまで私たちも報告してきたが^{14,15)}、波形分析の仕方によっては、APGもCAVIと同様に透析患者の動脈硬化の状態を評価するのに役立つと考えられる。一方、HRV測定は通常、心電図測定で行われていたが、Kageyamaら¹⁶⁾はDPG、高田ら¹⁷⁾はAPGからHRVを測定し、心電図と同様の結果が得られたと報告している。私たち^{18,19)}もこれまでは心電図測定からHRVを評価し、透析患者の自律神経機能に関して報告してきたが、今回はAPG測定によりHRVの検討を行った。

今回の検討におけるHRVの各パラメータは、Ln (LF/HF) を除いて高齢者群で高値を示し、HRVの指標は年齢と共に低下するという健常者での報告^{20,21)}とは異なっていた。しかし、透析期間が長くなると、Ln (LF/HF) を除いてHRVパラメータは低値を示し、透析期間は65歳以上の群が65歳未満群よりも有意に短かったことを考えると、透析患者では、加齢よりも透析期間が長いことの方が、自律神経機能低下と密接に関係していることが示唆された。

透析患者と健常人のHRVを比較した報告のreview²²⁾によると、報告者により多少パラメータに違いはあるが、透析患者では健常人に比してSDNN、rMSSD、TP、LF、HFなどが低下していると考えられている。また、Yamanakaら²³⁾は、同じ透析患者でも糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して、R-R間隔、LF、HF及びLF/HFが低値だったと報告している。今回の検討では、糖尿病罹患群は非罹患群よりもHRVパラメータの平均値は小さく、LnLFは有意に低値だった ($p<0.05$)。

HRVの透析による変化に関して、Yamanakaら²⁴⁾は、透析時低血圧が月に1度よりも少ないA群と4回以上あるB群に分けて透析前後のHRVを測定している。彼らによると、透析前のLF、HF及びエントロピーはAよりもB群が有意に低く、透析後はLF/HFも有意に低かったという。心拍変動のエントロピーとは心拍変動の乱雑さであり、心拍と心拍との間隔のバラツキの指標である。透析前後の比較では、A群はLF/HFが有意に高値となっていたのに対し、B群はLF、HF及びエントロピーが有意に低下したと報告している。一方、Tongら²⁵⁾は非糖尿病患者の検討で、透析前と比べて透析開始3時間目には、SDNNとLF/HFが有意に低下し、透析終了2時間目には元に戻っていたと報告している。今回の検討は透析開始前と1時間後の測定であるが、SDNN、rMSSD、LnTP、LnLF、LnHFが有意に増大し ($p<0.005\sim0.01$)、NN50とpNN50も増大傾向 ($p<0.1$) を示した。透析開始1時間目は除水量もまだ目標の $1/4\sim1/5$ 程度で、シャント穿刺や透析開始時のバイタルチェックや片付けの喧噪が一段落して落ち着いた状態であり、透析開始前後の緊張

感が解けたことも、各パラメータが増大に転じた一因であると考えられた。

透析時低血圧に関して、RobinsonとCarr²⁶⁾はreviewの中で、交感神経系の機能異常が原因とする報告が多いが、交感神経と副交感神経の双方の異常が相まって生じるとする報告もあることを示している。山本ら²⁷⁾は、血圧不変群は透析前と比べて透析中のHF、LF/HF及びエントロピーが有意に増大したが、血圧低下群はHFとLF/HFは有意に変化せず、エントロピーが有意な減少を示したと述べている。また、透析中のLF/HFとエントロピーは血圧低下群の方が有意に低値であったという。私たちの検討¹⁸⁾では、透析時に30mmHg以上血圧が下降する例は、下降が無い例と比べると透析前のTP、LF、HF及びSDNNが有意差は無いが低値で、rMSSD、NN50及びpNN50は有意に低値であった。また別の検討¹⁹⁾で、血圧非下降例は透析開始1時間後のHFとLF/HFは安定していたのに対し、血圧下降例ではHFが有意に減少し、LF/HFは大きく増大する例があり、不安定だった。

今回の検討では、処置を要する血圧下降があった6例の集計では、透析開始1時間目のHRVパラメータに、一定の有意な変化を来さなかった。しかし、6例中3例はLnTPとLnHFの両方が減少しており、透析による除水が進行する前でも、血圧下降例の半数は自律神経系に変化を来していることが示唆された。また、糖尿病患者は非糖尿病患者よりも透析開始1時間目に、TPやHFが低下する例が多く、それらの患者ではすでに糖尿病性自律神経機能異常が出現しているものと考えられた。

＜結 語＞

- (1) DPGを測定し、透析患者の末梢血管老化度評価と自律神経バランス分析を行った。年齢と血管老化度の相関は強くなかったが、動脈硬化の指標CAVI値とAPGのe波（e/a）には有意な相関があった。
- (2) HRVパラメータSDNN、rMSSD、NN50、pNN50は透析期間と負の相関を示し、SDNN、rMSSD、NN50、pNN50LnTP、LnLF及びLnHFは、透析期間の長い群が低値であった。また、糖尿病患者ではLnLFが低値傾向でLn（LF/HF）が低値であった。
- (3) 透析開始1時間後、SDNN、rMSSD、LnTP、LnLF及びLnHFは増大し、NN50とpNN50は増大傾向を示した。
- (4) 透析開始1時間後、LnTPとLnHFが共に減少した6例では50%に要処置の血圧下降が出現したが、それ以外の35例では血圧下降は8.6%だけであった。
- (5) 糖尿病患者では、透析開始1時間後にLnHFが減少する例が多く、LnTP減少例も多い傾向にあった。

文 献

- 1) 竹宮敏子：臨床脈波について、東女医大誌 46：1-12、1976
- 2) 三浦明子、竹宮敏子、丸山勝一：自律機能検査に利用した指尖容積脈波法、東女医大誌 51：729-751、1981
- 3) 佐野祐司、片岡幸雄、生山 匡、他：加速度脈波による血液循環の評価とその応用、労働科学 61：129-143、1985
- 4) 高澤謙二、伊吹山千晴：加速度脈波、現代医療 20：126-133、1988
- 5) 佐野祐司、片岡幸雄、生山 匡、他：加速度脈波による血液循環の評価とその応用（第2報）一波形定量化の試み一、体力研究 68：17-25、1988
- 6) 高田晴子：動脈硬化と脈圧 ②加速度脈波と加齢、血圧 9：1267-1272、2002
- 7) 五島史行、水足邦雄、國弘幸伸、他：指尖脈波解析を用いためまい患者の自律神経機能評価、Equilibrium Res 69：207-212、2010
- 8) 井川純一、志和資朗、中西大輔、他：心拍変動を用いた不安の自律神経機能評価に付いて、バイオフィードバック研究 37：98-103、2010
- 9) 福本真也、庄司哲雄、小山秀則、他：透析患者の動脈硬化、透析患者の合併症とその対策、日本透析医学会・合併症対策委員会編、P 1-12、日本透析医学会、東京、2005
- 10) 川瀬義夫、細井信吾、伊藤英晃、他：スペクトル解析を用いた透析患者の自律神経評価、透析会誌 29：37-44、1996
- 11) 山本壱弥、小林直之、松永篤彦、他：維持血液透析時に認められる過剰な血圧低下の出現機序に関する検討、透析会誌 40：897-906、2007
- 12) Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J 17: 354-381, 1996.
- 13) 加速度脈波：www.fukuda.co.jp/medical/support/blood_vessel/outline.html（最終アクセス2014/05/10）
- 14) 金野裕介、酒樹 勤、大谷 匠、他：慢性維持透析患者におけるCAVI（Cardio Ankle Vascular Index）の検討、秋田腎不全研究会誌 9：118-123、2006
- 15) 金野裕介、能登宏光、大谷 匠、他：当院維持透析患者におけるCardio Ankle Vascular Index（CAVI）の経時的変化、秋田腎不全研究会誌 10：125-129、2007
- 16) Kageyama T, Kabuto M, Kaneko T, et al.: Accuracy of pulse rate variability parameters obtained from finger plethysmogram: a comparison with heart rate variability parameters obtained from ECG. J Occup Health 39：154-155, 1997.
- 17) 高田幹夫、酒井靖史、榎原 毅：加速度脈波（APG）による心拍変動（HRV）解析の試み、産衛誌 50：20、2008

- 18) 金野祐介、能登宏光、能登 舞、他：心拍変動解析からみた血液透析患者の自律神経機能の検討、秋田腎不全研究会誌 12：28-32、2009
- 19) 金野祐介、能登宏光、佐藤永淑、他：心拍変動の透析前後の変化から透析時低血圧を予測出来るか、秋田腎不全研究会誌 13：120-124、2010
- 20) Hildreth CM: Prognostic indicators of cardiovascular risk in renal disease. *Front. Physiol*, 12 January 2012 | doi: 10.3389/fphys. 2011.00121.
- 21) Ivana A, Rogerio SDP, Alexandre RS, et al.: Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 93: 381-385, 2004.
- 22) Zhang J: Effect on age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther* 30: 374-379, 2007.
- 23) Yamanaka N, Aoyama T, Ikeda N, et al.: Characteristics of heart rate variability entropy and blood pressure during hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Hemodialysis International* 9: 303-308, 2005.
- 24) Yamanaka N, Kamata K, Aoyama T, et al.: A study regarding the relationship between the complexity of heart rate variability and hemodialysis-induced hypotension. *Kitasato Med. J* 34: 53-58, 2004.
- 25) Tong Y-Q and Hou H-M: Alteration of heart rate variability parameters in nondiabetic hemodialysis patients. *Am J Nephrology* 27: 63-69, 2007.
- 26) Robinson TG, Carr SJ: Cardiovascular autonomic dysfunction. *Kidney Int* 62: 1921-1932, 2002.
- 27) 山本壱弥、小林直之、松永篤彦、他：維持血液透析時に認められる過剰な血圧低下の縮減機序に関する検討、透析会誌 40：897-906、2007