

原著



積分カフ脈波拡張率に基づく血管内皮機能の非観血評価

辻 敏 夫* 鶴川 貞二*^{1,2} 久保 諒 祐*²
 平野 陽 豊*² 栗田 雄 一* 高柳 恒 夫*¹
 森本 陽 香*¹ 出井 尚 美*³ 東 幸 仁*⁴
 中村 隆 治*⁵ 佐 伯 昇*⁵ 河本 昌 志*⁵
 吉 栖 正 生*⁵

Noninvasive Evaluation of Endothelial Function Based on Dilation Rate of Integrated Air-Cuff Plethysmogram

*Toshio Tsuji**, *Teiji Ukawa*^{*1,*2}, *Ryosuke Kubo*^{*2}, *Harutoyo Hirano*^{*2},
Yuichi Kurita^{*}, *Tsuneo Takayanagi*^{*1}, *Haruka Morimoto*^{*1}, *Naomi Idei*^{*3},
Yukihito Higashi^{*4}, *Ryuji Nakamura*^{*5}, *Noboru Saeki*^{*5}, *Masashi Kawamoto*^{*5}
 and *Masao Yoshizumi*^{*5}

* Faculty of Engineering, Hiroshima University, *¹ Nihon Kohden Corporation,

*² Graduate School of Engineering, Hiroshima University,

*³ Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University,

*⁴ Research Center for Radiation Genome Medicine,

Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University,

*⁵ Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

Abstract

This paper proposes a method for evaluating endothelial function based on the dilation rate of an integrated air-cuff plethysmogram measured using an oscillometric approach. The method is not affected by blood pressure variations, and can be used to assess endothelial function quickly. In the study, the dilation rate of an integrated air-cuff plethysmogram was simulated to verify that the proposed method is suitable for evaluating arterial compliance changes related to endothelial function. The simulation results showed that changes in arterial viscoelastic characteristics can be assessed using the technique. Then, the proposed dilation rate for the integrated air-cuff plethysmogram and the value of percent flow-mediated vasodilation (%FMD) (a standard index used to evaluate endothelial function) were measured in the same subjects, with the results showing a significant correlation ($r=0.589$) between the two. In addition, receiver operation characteristics (ROC) analysis was conducted to verify the method's effectiveness in determining the risk of arteriosclerosis. The results showed that the area under the curve (AUC) of the proposed index was 0.914, which was greater than or equal to the %FMD value. It was therefore concluded that the proposed method has potential for clinical use.

* 広島大学大学院工学研究院

*¹ 日本光電工業(株)

*² 広島大学大学院工学研究科

*³ 広島大学大学院医歯薬総合研究院

*⁴ 広島大学原爆放射線医科学研究所
ゲノム障害医学研究センター

*⁵ 広島大学大学院医歯薬保健学研究院
(原稿受付：2012年2月2日)

1. はじめに

血管内皮は血管の最も内層に位置しており、一層の血管内皮細胞からなっている。血管内皮細胞は一酸化窒素（以下、NO）をはじめとするさまざまな血管拡張因子を産生し、血管の収縮や拡張を調整することで、血管の柔軟性を維持している¹⁾。しかし、糖尿病や高血圧などの危険因子が血管内皮の機能を低下させることによって動脈硬化が発症・進行し、やがて心筋梗塞や脳卒中などの循環器に関する疾患を引き起こすといわれている²⁾。したがって、血管内皮機能を定量的に評価することができれば、動脈硬化を早期発見できる可能性がある。

血管内皮機能を定量的に評価する研究は従来からおこなわれており、侵襲的な方法としては、NO作用薬や拮抗薬を投与することで生じる血流量変化をプレチスモグラフにより計測する方法がおこなわれている³⁾。しかし、侵襲的であるために被験者へのリスクや不快感があり、診断応用が制限されるという問題点がある。これに対し、最近では非侵襲的に血管内皮機能を評価する方法として、血流依存性血管拡張反応（Flow-Mediated Dilation：FMD）検査がよく用いられる⁴⁾。FMD検査では駆血解放後の血流量増加で生じるずり応力を利用して血管内皮に刺激を与え、産生されたNOがもたらす血管拡張反応を超音波診断装置により計測した血管径変化として評価する。しかしながら、超音波を用いた血管径計測は長時間安定して計測可能な技術を要求されるため検査者の習熟が必要であり、またFMD検査の結果が被験者の血圧値に依存するという問題が指摘されている⁵⁾。

そこで、筆者らの研究グループでは超音波診断装置による血管径計測のかわりに、市販の自動血圧計に用いられているオシロメトリック法⁶⁾を応用し、検査者の習熟が不要で簡便に血管内皮機能を評価する手法（enclosed zone FMD：ezFMD）を提案した⁷⁾。ezFMDでは上腕に装着したカフに生じる脈波（カフ脈波）を利用し、駆血前後にそれぞれ計測したカフ脈波の最大振幅の変化率（% ezFMD）から血管径拡張を推定し血管内皮機能を評価する。しかしながら、

駆血前後においてカフ脈波の形状が変化する力学的要因について解明されていないなど、ezFMDにはいくつかの問題点が残されている。

そこで本論文では、ezFMDの力学的な計測原理を解明し、その特徴を考慮した新しい血管内皮機能評価指標を提案する。具体的には、まず、オシロメトリック法で計測されたカフ脈波が血管径変化を近似可能であることを利用し、ezFMDが血管拡張反応を評価できることをモデルシミュレーションにより明らかにする。そして、FMD検査との比較実験をおこない、本論文で提案する新しい血管内皮機能評価指標の有効性を明らかにする。

2. 血管内皮機能の定量化に用いられている FMD 検査⁴⁾ について

血管を収縮期血圧より高い圧で一定時間駆血した後解放すると、反応性充血により血管内皮に対しずり応力が生じるため、血管内皮細胞が刺激され、FMDの成因に最も重要なNOなどの血管拡張因子をはじめとしたさまざまな生理活性物質が放出されることが知られている。産生されたNOは血管の中膜に存在する血管平滑筋を弛緩させ、血管径を拡張させる。この性質を利用して、血管内皮機能を評価する方法がFMD検査である。駆血は上腕部または前腕部に装着したカフを用いておこない、カフ圧は、駆血中に被験者の動脈流を完全に止めるために被験者の収縮期血圧に50[mmHg]を加えた圧が用いられる。FMD検査方法は、まず市販の超音波診断装置を用いて上腕動脈の血管径を計測する。その後5分間の前腕駆血をおこない、駆血解放後も血管径の変化を継続して測定する。前腕駆血前後における上腕血管径の計測結果より、血管径拡張率（%FMD）は(1)式で表現され、これを用いて血管内皮機能が評価される。

$$\%FMD = \frac{d_m - d_r}{d_r} \times 100 \quad (1)$$

ただし、 d_m は駆血後の最大血管径、 d_r は安静時血管径を示す。一般的に%FMD値が大きくなれば血管内皮機能が正常に機能し、血管のコンプライアンスが確保されていると考えられて

いる⁸⁾。上腕血管径は通常、駆血解放45~60秒後に最大となり、120秒後にはFMDが収束するため、血管径の変化を長時間継続して測定しなければならないが、FMD検査中の超音波による血管径計測は大変難しく、長時間安定計測するためには検査者の習熟が要求される点が課題として挙げられている。さらに、血圧が高くなると血管壁のコンプライアンスが低下する⁵⁾ため、FMD検査結果は被験者の血圧変動に影響されると考えられる。

以上の問題点を考慮し、著者らの研究グループでは、(i)血管径変化を推定可能で血管平滑筋の硬さ変化を定量化できること、(ii)超音波診断装置を用いず非侵襲で血管径変動を評価できること、(iii)短時間の計測で済むこと、(iv)被験者の血圧変動に影響されないことという4つの要件を満足する新しい血管内皮機能評価手法ezFMDを提案している。

3. 方 法

1) ezFMD法における計測システムの構成と原理

図1にezFMD計測システムを示す。本システムでは、FMD検査の血圧依存性および超音波検査による計測困難性を排除するために、オシロメトリック法の原理を用いて血管径および血圧波形を計測する計測部、計測した血管径および血圧波形にノイズ除去などのフィルタリングを施す処理部、そして処理した波形から%FMDに該当する指標を計算・評価する評価部の三段構成としている。

計測部では、被験者の上腕部にオシロメトリック法血圧計で採用されている規格のカフを装着し、このカフを用いてFMD検査と同じく

5分間の駆血をおこなう。駆血前後にはそれぞれ同カフを用いて血圧測定をおこなうものとする。オシロメトリック法はカフによる上腕動脈の圧迫後、カフ圧を徐々に減少させる。その過程においてカフ圧が平均血圧付近になると、血管の内外圧差がほぼなくなり、血管コンプライアンスが最大となる⁹⁾。このとき、血管壁の張力が最小となるため、脈圧に対する血管容積変化は最大となる。

処理部では、カフ脈波の振幅が最大となる1拍とその前後1拍の計3拍を抽出する。これは被験者の平均血圧にほぼ等しいカフ圧を与えたときのカフ脈波に相当し、これにより超音波装置と比較して計測に要する時間を短縮することができる。また、このとき計測したカフ脈波は血管容積変化にほぼ比例するため、カフ脈波から血管容積変化を推定することが可能となる。さらに、被験者の血圧に拮抗するカフ圧を外部から与えることで血圧の影響を除去でき、血圧に依存しない血管壁自身の特性を抽出することができる。以上より、ezFMDでは被験者の血圧変動に影響されない血管内皮機能の定量化を短時間でおこなうことが可能である。

評価部では、処理部で抽出した波形から血管内皮機能を反映した指標を算出する。駆血後に産生されるNOにより血管平滑筋が弛緩し、駆血前に比べて血管のコンプライアンスが上昇するため、脈圧に対する血管容積変化も大きくなり、駆血後の波形は駆血前に比べて増大すると考えられる。そこで、本論文では駆血後の波形増大を評価する指標として、平均血圧にほぼ等しいカフ圧 V_{th} を与えたときのカフ脈波3拍分における波形の積分値の平均値を算出した。さらに、血圧は最高血圧と最低血圧との間で周期的に変動しているため、血圧がカフ圧を下回る範囲では血管が閉塞する可能性がある。この血管閉塞の影響をできる限り抑制するため、血管内皮機能評価はカフ脈波の中から血圧がカフ圧を上回った範囲のみでおこなう。カフ脈波を $V(t)$ とし、血圧 $P_b(t)$ がカフ圧を上回る範囲を $P_b(t) > V_{th}$ とすると、カフ脈波積分値 I は次式により表現される。

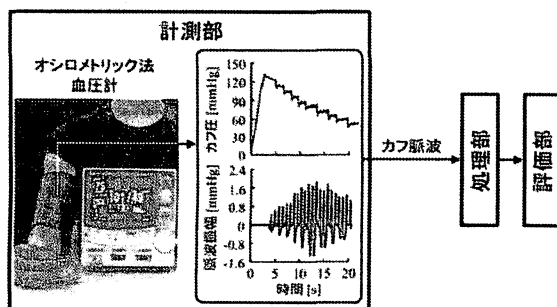


図1 ezFMD計測システム

$$I = \int_{t_1}^{t_2} (V(t) - V_{th}) dt \quad (2)$$

ここで、 t_1 , t_2 はそれぞれ $V(t)$ が V_{th} を上回った時刻、 $V(t)$ が V_{th} を下回った時刻である。なお、本論文では V_{th} は平均血圧と定義し、処理部で抽出した変動分 $\Delta V(t)$ が正となる範囲を用いて I を算出した。そして (2) 式の I を駆血前後にそれぞれ計測したカフ脈波に対して求め、さらに %FMDと同様に以下の式から算出した駆血前後の積分カフ脈波拡張率 %ezFMD₁を最終結果として算出する。

$$\%ezFMD_1 = \frac{I_m - I_r}{I_r} \times 100 \quad (3)$$

ここで、 I_m , I_r はそれぞれ駆血前と駆血後に計測したカフ脈波から算出した I である。

以上より、本論文では %ezFMD₁を駆血前後の血管のコンプライアンスの変化を評価するための指標として定義し、この指標を用いて血管内皮機能の定量化を試みた。

2) 対数線形化血管粘弾性モデルを用いた血管容積変化のシミュレーション解析

ezFMDでは血管容積変化を反映したカフ脈波を用いて血管拡張反応を評価する。そのためにはまず、血管容積変化からNO産出に伴う血管平滑筋のコンプライアンス変化が評価可能かどうかについて検討する必要がある。そこで、血管力学特性を表現する対数線形化血管粘弾性モデル¹⁰⁾を用いて駆血前後における血管容積変化をそれぞれ推定し、ezFMDの有効性の検討をおこなった。

対数線形化血管粘弾性モデル¹⁰⁾では、血管壁の任意の半径方向における力学特性を機械インピーダンスを用いて表現する。心周期の任意の時相(例えばR波タイミング)を基準とした時、自然対数化血圧変動量と径方向のひずみ量を用いて任意の時刻 t に対するインピーダンス特性を以下のように表現する。

$$\ln\left(\frac{P_b(t)}{P_b(t_0)}\right) = \beta \varepsilon(t) + \eta \dot{\varepsilon}(t) \quad (4)$$

ここで、 $P_b(t)$ はある時刻 t における血圧、 t_0 は各心拍のR波タイミング、 β , η はそれぞれ血管壁の剛性、粘性、 $\varepsilon(t)$, $\dot{\varepsilon}(t)$ はそれぞれある時刻 t における径方向ひずみ、径方向ひずみ

速度である。また、ある時刻 t における血管半径を $r(t)$ とする場合、 $\varepsilon(t)$ は次式で表現できる。

$$\varepsilon(t) = \frac{r(t) - r(t_0)}{r(t_0)} \quad (5)$$

一方、東らは動脈圧ラインを用いて駆血前後の動脈血圧を測定しており、反応性充血により血流量は増加するが、動脈血圧は変化しないことを報告している¹¹⁾。さらに、本研究グループでは対数線形化血管粘弾性モデルを用いてFMD検査中の血管粘弾性特性を推定しており、駆血前に対して駆血後に剛性 β は一時的に低下し、粘性 η は一時的に増加することを報告している¹²⁾。以上より、駆血前後の血管粘弾性の変化は径方向ひずみ $\varepsilon(t)$ に反映されると考えられる。

いま、被験者の腕に巻いたカフに平均血圧に等しい圧を与えたとき、剛性値、粘性値、血圧値が既知とすると、(4)式より $\varepsilon(t)$ は以下のように求めることができる。

$$\varepsilon(t) = C e^{-\frac{\beta}{\eta} x} + e^{-\frac{\beta}{\eta} x} \int_0^x \frac{e^{\frac{\beta}{\eta} x} \ln(\Delta P_b(t)/\Delta P_b(t_0))}{\eta} dx \quad (6)$$

ここで、 $\Delta P_b(t)$ はある時刻 t におけるカフ圧を引いた血圧であり、 C は積分定数である。以上より、時刻 t_0 における血管径、血管容積をそれぞれ $r(t_0)$, $V(t_0)$ とすると、(5)式を用いて血管容積変化 $V(t)/V(t_0)$ は以下の式で表現できる。

$$\frac{V(t)}{V(t_0)} = \frac{r^2(t_0)(1 + \varepsilon(t))^2 - r^2(t_0)}{r^2(t_0)} \quad (7)$$

そこで、(6), (7)式に木原らが計測したFMD検査中の血圧波形¹²⁾を1拍分入力し、算出される血管容積波形から駆血前後の血管粘弾性の変化が推定可能かを検討した。ここで、血管内圧が陰圧になることは考えられないため、 $\Delta P_b(t)$ の最小値は0とした。また、木原らが53歳の男性に対してFMD検査中の剛性 β 、粘性 η を推定した結果、駆血前では平均剛性 $\beta=19.09$ 、平均粘性 $\eta=0.979$ [s]であり、駆血解放後の最大血管径時刻から10秒間では平均剛性 $\beta=16.45$ 、平均粘性 $\eta=1.331$ [s]と駆血解放後に剛性 β が減少、粘性 η が増加するという結果を報告している¹²⁾ため、本論文では駆血前の

剛性 β_{after} を 0.3 倍まで減少, 粘性 η_{after} を 1.7 倍まで上昇させたときの血管容積波形を算出した。なお, 変化後の剛性 β , 粘性 η をそれぞれ β_{after} , η_{after} とする。

血管容積波形を用いた粘弾性変化の評価として, 全時間における積分値, 最大値までの振幅および立ち上がり時間をそれぞれ駆血前の値で正規化し, 各インデックスの駆血前の値に対する変化率を以下の式より算出した。

$$I_n = \frac{I_{\text{after}}}{I_{\text{before}}}, \quad A_n = \frac{A_{\text{after}}}{A_{\text{before}}}, \quad T_n = \frac{T_{\text{after}}}{T_{\text{before}}} \quad (8)$$

ここで, I_n , A_n , T_n は正規化された積分値, 振幅, 立ち上がり時間であり, I_{before} , A_{before} , T_{before} は駆血前, I_{after} , A_{after} , T_{after} は剛性 β , 粘性 η 変化後の血管容積波形より算出した積分値, 振幅, 立ち上がり時間である。

3) 提案指標 (% *ezFMD*₁) の % *FMD* との比較, ならびに臨床的有効性の評価

提案指標の血管内皮機能評価能力を検討するため, % *FMD* との比較実験をおこなった。被験者は成人 40 名 (年齢: 55.4 ± 32.6) を対象とし, 被験者の LDL コレステロール, HDL コレステロール, トリグリセライド, 血圧値, 血糖値により健常群を 9 名 (男性 5 名, 女性 4 名, 年齢: 36 ± 15), 動脈硬化ハイリスク群を 31 名 (男性 24 名, 女性 7 名, 年齢: 61.1 ± 29.1) と分類した。動脈硬化ハイリスク群は, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症のいずれか, あるいは重複している者とした。日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2009 年版」により, 収縮期血圧 140 mmHg 以上もしくは拡張期血圧 90 mmHg 以上, あるいは降圧薬を服用している者を高血圧と診断した。日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイドライン 2010 年版」により, 早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上, 75 g OGTT にて 2 時間値 200 mg/dL 以上, 随時血糖値 200 mg/dL 以上, HbA1c 値 6.1% 以上のいずれかを満たす者, あるいは血糖降下薬を服用している者を糖尿病と診断した。日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版」により, 空腹時の LDL コレステロール値 140 mg/dL 以上, HDL コレステロール値 40 mg/dL 未満, トリグリセライド値 150 mg/dL 以上のいずれかを

満たす者, あるいは脂質低下薬を服用している者を脂質異常症と診断した。FMD 計測には超音波診断装置 (UNEXEF 18G, UNEX) を用い, % *FMD* を計測した。一方, カフ脈波計測には生体情報モニタ (OPV 1510, 日本光電工業) を用いた。生体情報モニタからオシロメトリック法により計測した動脈血圧, カフ圧, カフ脈波をサンプリング周波数 125 [Hz] で装置内部の MMC メモリカード (Transcend) に保存した。ezFMD の測定プロトコルは, まず駆血前に 1 回の血圧測定をおこない, そのカフ脈波を基準に駆血圧力を同定する。その後, 同定した駆血圧力をもとに 5 分間駆血し, 駆血解放後は生体情報モニタの連続測定モードを用いて約 30 秒に 1 回の測定間隔で 5 回の測定をおこなった。

従来までに, 駆血解放後にカフ脈波を連続測定した結果, 3 回目頃よりカフ脈波の最大振幅が増加し, ピークを形成することが確認されている⁷⁾。そこで本論文では, 駆血解放後, 3 ~ 5 回目に測定したカフ脈波の I の平均値を算出し, これと駆血前に 1 回測定したカフ脈波の I との変化率を % *ezFMD*₁ とした。駆血前と駆血後の 2 群間の比較には全被験者の I の平均値を用い, Welch の方法による t 検定で有意水準 5 [%] の両側検定をおこなった。

提案指標の有効性の評価として, 全被験者から得られた % *FMD* に対する % *ezFMD*₁ の相関関係および回帰直線を求めた。また, 健常群と動脈硬化ハイリスク群間に対し, Welch の方法による t 検定で有意水準 5 [%] の両側検定をおこない, さらに, スクリーニング精度の評価手法として用いられている Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析¹³⁾ をおこなった。なお, 本実験はヘルシンキ宣言に則り, 被験者のインフォームド・コンセントを得た上で計測を実施した。

4. 結 果

1) 対数線形化血管粘弾性モデルを用いた血管容積変化のシミュレーション解析

図 2 に剛性 β , 粘性 η を変化させたときの血管容積波形を重ね描いた結果を示す。図 2 よ

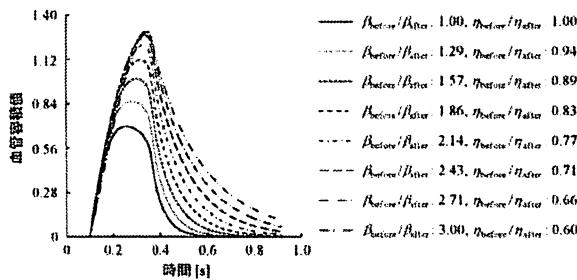


図2 剛性 β 、粘性 η 変化時の血管容積波形の比較

り、剛性 β が減少し、粘性 η が増加することで最大血管容積値が増加していること、および剛性 β 、粘性 η の変化を反映して血管容積波形が変化していることから、駆血による血管粘弾性の変化を血管容積波形によって評価可能であることがわかる。

図3に血管容積波形より算出した積分値 I_n 、振幅 A_n 、立ち上がり時間 T_n を示す。縦軸は I_n 、 A_n 、 T_n を示し、横軸は $\beta_{before}/\beta_{after}$ 、 $\eta_{before}/\eta_{after}$ を示している。図3より、積分値 I_n 、振幅 A_n 、立ち上がり時間 T_n が1よりも大きいことから、駆血後に各インデックスが増加していることがわかる。また、積分値 I_n は $\beta_{before}/\beta_{after}$ の変化とほぼ比例し、振幅 A_n 、立ち上がり時間 T_n は次第に比例関係から乖離していくことが確認できた。

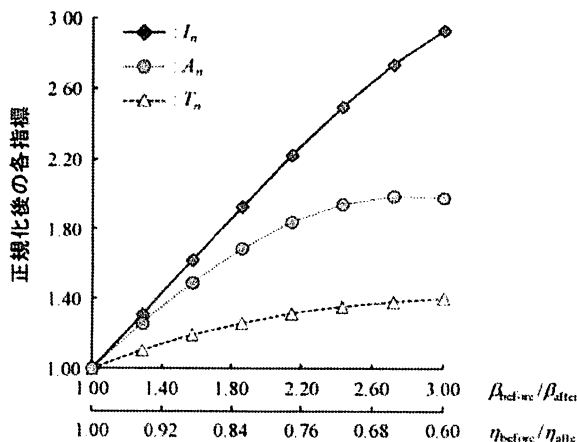


図3 血管容積波形から算出した積分値 I_n 、振幅 A_n 、立ち上がり時間 T_n の変化

2) 提案指標 (% ezFMD₁) の% FMDとの比較、ならびに臨床的有効性の評価

図4に動脈硬化ハイリスク群に分類された36歳の男性から計測した各信号を示す。上から、平均血圧、脈圧、カフ脈波積分値を示

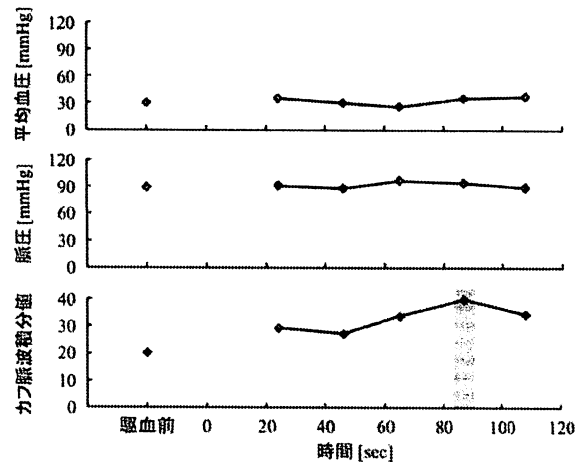


図4 計測信号の一例
(動脈硬化ハイリスク群、男性、36歳)

してあり、横軸は駆血前と駆血解放後の時間を示している。図4より、駆血前後において平均血圧、脈圧にほぼ変化がないことがわかる。一方、カフ脈波積分値は駆血前と比べて駆血後4回目にピークとして増加し(陰影部)、その後減少した。図5(a)、(b)にそれぞれ健常群、動脈硬化ハイリスク群の駆血前後におけるカフ脈波積分値の平均値および標準偏差を示す。健常群、動脈硬化ハイリスク群に関わらず、カフ脈波積分値が駆血に伴い増加し、

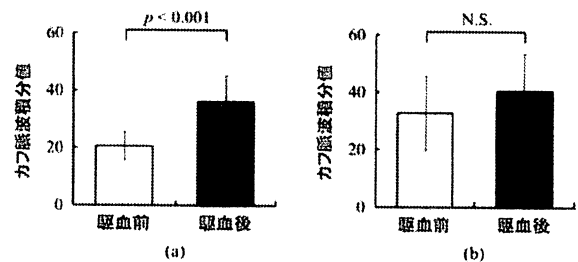


図5 駆血によるカフ脈波積分値の変化
(a) 健常群
(b) 動脈硬化ハイリスク群

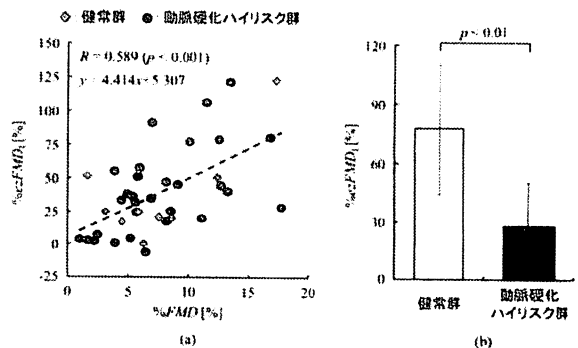


図6 全被験者の% ezFMD₁ 算出結果
(a) % ezFMD₁、% FMD間の相関関係
(b) 健常群と動脈硬化ハイリスク群の比較

健常群のみ有意差 ($p < 0.001$) を確認した。図6 (a) に全被験者から得られた %FMD に対する %ezFMD₁ の相関関係および回帰直線(破線)を示す。図6 (a) より、%ezFMD₁、%FMD 間の相関係数は 0.589 ($p < 0.001$) となった。また、図6 (b) に健常群と動脈硬化ハイリスク群の %ezFMD₁ の平均値および標準偏差を示す。健常群における %ezFMD₁ の平均値は 77.85 ± 33.47 [%]、動脈硬化ハイリスク群における %ezFMD₁ の平均値は 27.91 ± 22.56 [%] であり、健常群に比べ動脈硬化ハイリスク群の %ezFMD₁ が有意に減少した。図7 (a)、(b) に全被験者から得られた %ezFMD₁、%FMD の ROC 曲線ならびに曲線下面積 (Area Under the Curve: AUC) を算出した結果を示す。図7 (b) より、%ezFMD₁、%FMD の AUC はそれぞれ 0.914、0.808 となった。

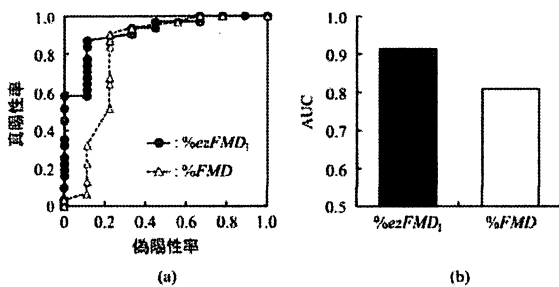


図7 ROC 解析結果
(a) ROC 曲線の比較
(b) AUC 算出結果

5. 考 察

図2より、剛性、粘性の変化を反映して血管容積波形が変化することを確認できる。駆血前後に動脈血圧は変化しないため、血管粘弾性の変化は血管容積変化に反映されるのである。ezFMDでは血管容積変化によって生じるカフ脈波を用いているため、NOが引き起こす血管のコンプライアンス変化を間接的に捉えることができると考えられる。図3より、積分値 I_n と $\beta_{\text{before}} / \beta_{\text{after}}$ の変化がほぼ比例関係にあることが確認できる。これは、積分値 I_n が血管容積波形の振幅情報と時間情報の双方を考慮することで、血管の剛性と粘性の変化を同時に捉えることができるためである。ここで、粘性が影響しない定常状態における血管径変化を考えると、

剛性 β の逆数 (コンプライアンス) によって血管径は決定する。積分値 I_n では $\beta_{\text{before}} / \beta_{\text{after}} = (1 / \beta_{\text{after}}) / (1 / \beta_{\text{before}})$ 、すなわち駆血前後のコンプライアンスの変化 (血管平滑筋に作用するNOによって引き起こされる) を線形的に捉えられることになり、血管内皮機能評価が可能となるのである。

図5より、駆血後に動脈硬化ハイリスク群のカフ脈波積分値は増加傾向を示したが、有意差は確認できなかった。これは、血管内皮機能の低下に伴って駆血後に産生されるNOが減少し、血管のコンプライアンスが変化しにくくなっているためである。

図6 (a) より、%ezFMD₁ が %FMD と有意な正の相関を示し、さらに、図6 (b) より、健常群に比べ動脈硬化ハイリスク群の %ezFMD₁ が有意に減少していることが確認できた。この理由は、%ezFMD₁ が血管のコンプライアンスの変化を精度よく評価でき、血管内皮機能障害の有無を識別できたためと考えられる。さらに、図7 (b) より、%ezFMD₁ が有する動脈硬化疾患の識別能力は %FMD と同等以上となり、従来指標に対してスクリーニング精度が向上したことが確認できた。以上より、%ezFMD₁ が有用な血管内皮機能評価手法となりうることを示された。

6. ま と め

本論文では、血管容積変化によって生じるカフ脈波を利用した血管内皮機能評価手法 (ezFMD) の力学的な計測原理を解明し、それを考慮した新しい血管内皮機能評価指標を提案した。提案指標は血管コンプライアンス変化を精度よく推定できるため、FMD検査と相関性を有した血管内皮機能評価をおこなうことができた。さらに、動脈硬化疾患の識別能力は %FMD と同等以上であったことから提案指標の有効性を示すことができた。

文 献

- 1) Paul M V. Endothelium and control of vascular function. Hypertension. 1989, Vol. 13, p. 658-667.

- 2) 大島哲也, 矢島陽子, 中島英勝ほか. 前腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Vasodilation: FMD) の評価法の確立. 臨床病理. 2004, Vol. 52, p. 158-161.
- 3) Julio A P.; Arshed A Q.; John E B. et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. The New England Journal of Medicine. 1990, Vol. 323, No. 1, p. 22-27.
- 4) 東 幸仁. FMD. Vascular Lab. 2009, Vol. 6, No. 4, p. 388-392.
- 5) 東 幸仁, 吉柄正生. 高血圧と血管内皮機能. 日本循環器学会専門医誌. 2004, Vol. 12, No. 1, p. 21-28.
- 6) 黒田善夫. オシレーション法による血圧計について. 医科器械学. 1983, Vol. 53, No. 11, p. 567-570.
- 7) 出井尚美, 東 幸仁, 藤井雄一ほか. 非侵襲的血管内皮機能評価の新技术について. Enclosed Zone Flow-Mediated Vasodilation (ezFMD). 第33回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集. 2010, Vol. 33, p. 399.
- 8) 橋本正良. 超音波による血管内皮機能の診断. 臨床医. 1998, Vol. 24, No. 5, p. 789-791.
- 9) 山越憲一, 戸川達男. 生体用センサと計測装置. コロナ社. 2000, p. 46-47.
- 10) 堀内徹也, Abdugheni Kutluk, 辻 敏夫ほか. 対数線形化血管粘弾性インデックスの提案と頸動脈超音波検査への応用. 第6回西日本血管機能研究会. 2010, p. 10.
- 11) 東 幸仁. 血管内皮機能検査<I>. Angiology Frontier. 2008, Vol. 7, p. 92-95.
- 12) 木原大輔, 堀内徹也, クトゥルクアブドゲニほか. 血流依存性血管拡張反応検査中の血管粘弾性インデックスの推定. 第43回日本人間工学会中国・四国支部大会講演論文集. 2010, p. 50-51.
- 13) Thomas A L.; Jui G B.; Kelly H Z. et al. The use of receiver operating characteristics curves in biomedical informatics. Journal of Biomedical Informatics. 2005, Vol. 38, p. 404-415.