

血流依存性血管拡張反応検査中の動脈壁粘弾性特性の推定

木原大輔*・平野陽豊**・平野博大*・栗田雄一**
 鶴川貞二***・高柳恒夫***・森本陽香***・中村隆治****
 佐伯昇****・東幸仁*****・河本昌志*****
 吉栖正生****・辻敏夫**

Estimation of Arterial Viscoelastic Properties during the Flow-mediated Dilatation Test

Daisuke KIHARA*, Harutoyo HIRANO**, Hiroki HIRANO*, Yuichi KURITA**, Teiji UKAWA***,
 Tsuneo TAKAYANAGI***, Haruka MORIMOTO***, Ryuji NAKAMURA****, Noboru SAEKI****,
 Yukihito HIGASHI****, Masashi KAWAMOTO****, Masao YOSHIZUMI**** and Toshio TSUJI**

The flow-mediated dilation (FMD) test is a method of evaluating the vascular endothelial function and has been popular as it is noninvasive and readily performed by a skillful ultrasound technician. The FMD test, however, evaluates only the maximal increase in vascular diameter mediated by the increases in blood flow after the release of the occlusive cuff and does not evaluate the arterial viscoelastic properties. Therefore, this paper proposes a new index, called log-linearized viscoelasticity, to evaluate the arterial viscoelastic properties using the arterial diameter and blood pressure measured in a beat-to-beat manner during the FMD test. To six healthy people, we performed the FMD test to measure the arterial diameter and blood pressure with ultrasound diagnostic imaging equipment and noninvasive continuous arterial blood pressure monitor. As a result, the maximal vasodilatation ratio of FMD (%FMD) was obtained after cuff occlusion. In comparison with the arterial viscoelastic characteristics before FMD test, the stiffness of the arterial wall β and the viscosity of the artery η temporarily decreased and increased, respectively. The change of log-linearized viscoelasticity after cuff occlusion may be caused by vascular endothelial function. Vascular endothelial function might thus be estimated using the arterial viscoelasticity β and η .

Key Words: flow mediated dilation test, vascular endothelial function, viscoelasticity

1. はじめに

血管は、血管内皮を含む内膜、平滑筋からなる中膜、そし

てその外側にある外膜の三層構造で構成されている。血管内皮は、一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) をはじめとするさまざまな血管拡張因子を産生することで血管の収縮や拡張を調整して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り動脈硬化が発症・進行し、やがて心筋梗塞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), 3)}。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。

近年、血管内皮機能を評価する方法がいくつか提案されている。たとえば、血管拡張物質の作用薬、拮抗薬を動脈に投与することによる血流量変化を評価する方法があり、プレチスマグラフィを用いて前腕動脈の血流量変化を計測する方法⁴⁾やフローワイヤを用いて冠動脈の血流量変化を計測する方法⁵⁾がある。しかし、いずれの方法においても、カテーテルを用いて侵襲的に薬物を注入する必要があるため患者の負担が大きいという問題点がある。一方、非観血な検査法として、血流依存性血管拡張反応 (Flow-mediated dilation: FMD) 検

* 広島大学大学院工学研究科 東広島市鏡山 1-4-1

** 広島大学大学院工学研究院 東広島市鏡山 1-4-1

*** 日本光電工業(株) 東京都新宿区西落合 1-31-4

**** 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 広島市南区霞 1-2-3

***** 広島大学原爆放射線医学科学研究所 広島市南区霞 1-2-3

* Graduate School of Engineering, Hiroshima University, 1-4-1 Kagamiyama, Higashi-Hiroshima

** Institute of Engineering, Hiroshima University, 1-4-1 Kagamiyama, Higashi-Hiroshima

*** Nihon Kohden Corporation, 1-31-4 Nishi-Ochiai, Shinjuku-ku, Tokyo

**** Institute of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima

***** Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima

(Received January 30, 2013)

(Revised July 3, 2013)

査^{6), 7)}がある。FMD 検査は、四肢の駆血開放後に起こる血管拡張反応を利用し、超音波診断装置で血管径の変化を計測することで非侵襲的に血管内皮機能を評価する方法である。しかしながら、血管平滑筋の形態的異常に基づいて生じる変化(器質的変化)に伴い、血管平滑筋の粘弾性特性が変化することが報告されており⁸⁾、血管内皮機能が正常であっても、血管平滑筋が傷害されれば血管拡張反応の低下が起こる⁹⁾。そのため、正常な血管内皮機能によって生じる FMD 検査中の動脈壁粘弾性特性を明らかにすることによって、血管内皮機能障害と血管平滑筋障害の有無を区別して評価できる可能性があり、従来からいくつかの研究が行なわれている^{10)~14)}。たとえば Ikeshita et al. は、超音波エコーを用いて計測した動脈壁厚の変形量と連続動脈血圧から FMD 検査中の撓骨動脈における剛性、粘性をそれぞれ推定している¹²⁾。しかし、剛性、粘性の推定は約 12 秒間隔であり、連続的に変化する FMD 検査中の剛性、粘性を推定、評価するには至っていない。さらに、被験者数はわずか 2 名で、FMD 検査結果との関係についても議論されていない。また Kutluk et al. は、血管壁の力学特性を表わす血管壁インピーダンスモデル¹⁵⁾を用いて、ストレインゲージプレチスマグラフィで計測した前腕の血管容積脈波と連続動脈血圧から剛性、粘性の推定をしているが^{14), 16)}、計測した血管容積脈波は腕全体の容積変化を反映したものであるため、推定結果には細動脈などの影響が含まれているという問題点があった。

そこで本論文では、FMD 検査中の駆血前後の血管壁粘弾性的変化を beat-by-beat で推定可能な FMD 計測システムを新たに提案し、FMD 検査中の血管力学特性変化の評価を行なう。そして、FMD 検査結果と血管粘弾性特性の関係を明らかにする。

2. FMD 検査中の動脈壁粘弾性特性推定法

2.1 FMD 検査^{6), 7)}

血管を収縮期血圧より高い圧で一定時間駆血した後に解放すると、駆血前に比べて血流量が急激に増加する。これが血管内皮に対するずり応力となって血管内皮細胞が刺激され、NO などの血管拡張因子が放出されることが知られている¹⁾。放出された NO は、血管平滑筋を弛緩させ、血管を拡張させる。このときの駆血解放後の血管拡張度から血管内皮機能を評価する方法が FMD 検査である。FMD 検査では、超音波診断装置を用いて上腕動脈の血管径を計測する。まず、被験者の前腕部にカフを装着し、収縮期血圧 + 50 mmHg まで加圧することで動脈の血流を完全に遮断する。そして、この駆血を 5 分間行ない、駆血解放後の血管径の変化を計測する。このとき、拡張期血管径は駆血解放後 45~60 秒後に最大になることが知られており、駆血前の血管径に対する駆血解放後の最大血管径増加率 (%FMD) を指標とし、(1) 式を用いて血管内皮機能を評価する。

$$\%FMD = \frac{d_{peak} - d_{base}}{d_{base}} \times 100 \quad (1)$$

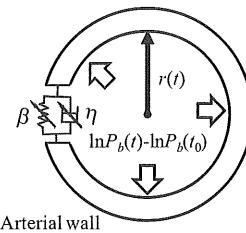


Fig. 1 Schematic model of arterial wall

ただし、 d_{base} は駆血前の最大血管径、 d_{peak} は駆血後の最大血管径を表わす。一般的に %FMD が大きいほど血管内皮機能が正常に機能していると考えられている。

2.2 動脈壁粘弾性特性推定法

本論文では、FMD 検査中の動脈壁粘弾性特性を心拍一拍内の脈動成分に基づく血管粘弾性インデックスから評価する。従来より、血管内圧と血管径の関係は非線形性を示すことが知られている¹⁷⁾ため、本論文では血圧を自然対数化した対数線形化血管粘弾性インデックス¹⁸⁾を用いて脈動成分を評価した。対数線形化血管粘弾性モデルは、血管の短軸断面が真円であり、血圧が角度に依存せず均一に分布していると仮定し、Fig. 1 のように表わされる。そして、このモデルの血管力学特性は (2) 式のように表現される¹⁸⁾。

$$\ln \left(\frac{P_b(t)}{P_b(t_0)} \right) = \beta \varepsilon(t) + \eta \dot{\varepsilon}(t) \quad (2)$$

ここで、 t_0 は心電図波形の R 波のタイミングで一拍ごとに切り出した各心拍の初期時刻、 $P_b(t)$ は時刻 t における血圧値、 $\varepsilon(t)$ 、 $\dot{\varepsilon}(t)$ は、それぞれ血管円周方向ひずみ、血管円周方向ひずみ速度であり、 β は剛性係数、 η は粘性係数を表わす。また、時刻 t における血管径を $r(t)$ とすると血管円周方向ひずみは (3) 式で与えられる。

$$\varepsilon(t) = \frac{r(t) - r(t_0)}{r(t_0)} \quad (3)$$

(2) 式のモデルを用いて最小二乗法によるフィッティングを行なうことで心拍一拍ごとに剛性 β と粘性 η を推定できる。この剛性 β 、粘性 η および粘性 η を剛性 β で除した補正粘性 $\tau = \eta/\beta$ (時定数に相当する) が対数線形化血管粘弾性インデックスである。

3. 実験方法

本論文の目的である FMD 検査中の動脈壁粘弾性特性を計測するためには、以下の 2 点を実験的に明らかにする必要がある。

(1) 5 分間の動脈駆血前後で、血圧脈波の拍動波形と血管径の拍動波形がどのように変化するか、定量的に明らかにすること。

(2) 5 分間の動脈駆血前後で動脈壁粘弾性特性を推定し、その変化を明確にすること。

上記の 2 点を達成するために行なった実験を以下に説明する。

2.2 節で説明した方法を用いて、FMD 検査中の動脈壁粘弾

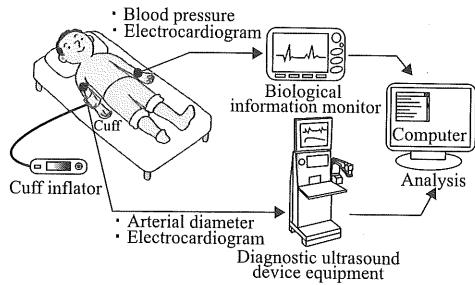


Fig. 2 Experimental setup

性特性推定実験を行なった。Fig. 2 に実験環境を示す。実験では被験者を仰臥位とし、超音波診断装置 (UNEXEF-18G, Unex) から心電図および右上腕動脈の血管径を装置の仕様であるサンプリング周期 13 ms で計測し、また、駆血は被験者の右前腕部に装着したカフを用いて行ない、カフ圧はポンプ (E20 Rapid cuff inflator, Hokanson) を用いて加えた。さらに、生体情報モニタ (BP-608, Omron Colin) から心電図および左橈骨動脈の連続動脈血圧をサンプリング周期 4 ms で計測した。連続動脈血圧の測定には、生体情報モニタのトノメトリ式連続血圧計を用いた。(2) 式を用いて粘弾性係数を推定するため、計測した血管径、連続動脈血圧をそれぞれ一次ホールドを用いて 1 ms にリサンプリングし、一拍中のデータ数を揃えた。その後、リサンプリング波形に対しフィルタ処理 (遮断周波数 10.0 Hz の IIR 型 2 次ローパスフィルタ) を施し、一心拍ごとに最小二乗法を用いて粘弾性係数を求めた。

FMD 検査では駆血中に右腕の動脈流を完全に遮断するため、連続動脈血圧の計測は逆の左腕から行なう必要がある。そこでまず、血管径と連続動脈血圧を異なる腕から計測する手法の妥当性を検討するために、駆血前後において左右上腕動脈から計測された血圧値を比較した。被験者は、健常な男性 7 名 (平均年齢土 S.D.: 37 土 18 歳) を対象とした。被験者の左右上腕にカフを装着し、生体情報モニタからオシロメトリック法¹⁹⁾により収縮期血圧、平均血圧、拡張期血圧を計測した。安静仰臥位で 6 回血圧を計測した後、右前腕部を 5 分間駆血し、駆血解放直後から 30 秒ごとに 6 回血圧を計測した。

つぎに、FMD 検査中の動脈壁粘弹性特性推定実験を行なった。被験者は、健常な男性 6 名 (平均年齢 土 S.D.: 33 土 15 歳, Sub. A–Sub. F) を対象とした。駆血前に心電図、左橈骨動脈連続血圧、右上腕動脈血管径を安静仰臥位で心拍 10 拍分計測した後、右前腕部を 5 分間駆血し、駆血解放直後から 3 分間各生体信号を計測した。本論文では FMD 検査中の動脈壁粘弹性特性を評価するため、対数線形化血管粘弹性インデックスは 2.2 節の (2) 式から推定した血圧波形と実測血圧波形の決定係数が 0.80 以上という条件のもとで、駆血前後の β , η , τ を比較した。なお、外乱などの影響を除くため、決定係数が 0.80 未満であった場合は結果から除外した。また、心拍一拍中の血管径変動量 Δd と積分値 I_A をそれぞれ (4) 式、(5) 式と定義して、駆血前後の Δd , I_A を比較した。ここで、

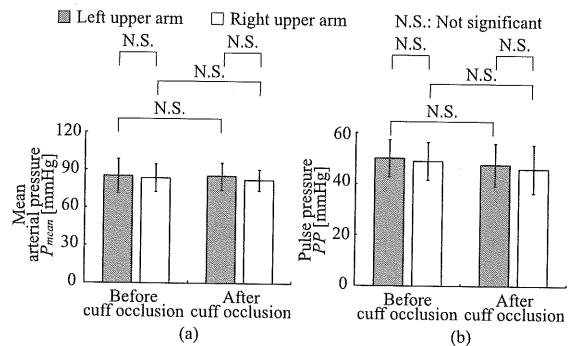


Fig. 3 Comparison of measurement results of left and right upper arm between before and after cuff occlusion:
(a) Mean arterial pressure, (b) Pulse pressure

右上腕動脈血管径を計測する際に用いた超音波診断装置は、Radio frequency 信号処理により血管径を連続的に計測可能であるが、装置内部のメモリ不足のため一拍中の血管径データの一部が保存されない。そのため、 Δd と I_A を計算する際には、血管径データの欠落部分の補間を行なった。補間アルゴリズムについては付録 A を参照されたい。

$$\Delta d = d_{sys} - d_{dia} \quad (4)$$

$$I_A = \int_{T_{dia}}^{T_{dia}+T} (d(t) - d_{dia}) dt \quad (5)$$

ここで、 $d(t)$ は時刻 t における血管径であり、 d_{sys} , d_{dia} はそれぞれ収縮期血管径、拡張期血管径である。 T_{dia} は拡張期血管径となる時刻を表わし、 T は T_{dia} からつぎの R 波が表われるまでの時間長に設定した。駆血前の評価は、 Δd , I_A , η , τ ではそれぞれ駆血前安静時の最大値 (Δd_{base} , I_{Abase} , η_{base} , τ_{base})、駆血後の最大値 (Δd_{peak} , I_{Apeak} , η_{peak} , τ_{peak}) を用いた。ただし、剛性 β では駆血前安静時の最小値 (β_{base}) および駆血後の最小値 (β_{bottom}) を用いた。駆血前と駆血後の 2 群間の比較には、対応のある t 検定を用い、危険率は両側 5%とした。

さらに、各指標の駆血前後の変化率を以下の (6)~(8) 式で定義し、血管内皮機能評価指標である %FMD との相関係数を算出した。

$$\% \beta = (\beta_{bottom} - \beta_{base}) \times 100 / \beta_{base} \quad (6)$$

$$\% \eta = (\eta_{peak} - \eta_{base}) \times 100 / \eta_{base} \quad (7)$$

$$\% \tau = (\tau_{peak} - \tau_{base}) \times 100 / \tau_{base} \quad (8)$$

ここで、% β , % η , % τ は、それぞれ β , η , τ の駆血前後の変化率を表わす。

なお、すべての実験はヘルシンキ宣言に則り、被験者のインフォームド・コンセントを得るとともに、日本光電工業社内の倫理委員会の承認を得た上で計測を実施した。

4. 実験結果

Fig. 3 に駆血前後に左右上腕から計測した平均血圧、脈圧の全被験者の平均値および標準偏差を示す。Fig. 3 より、上

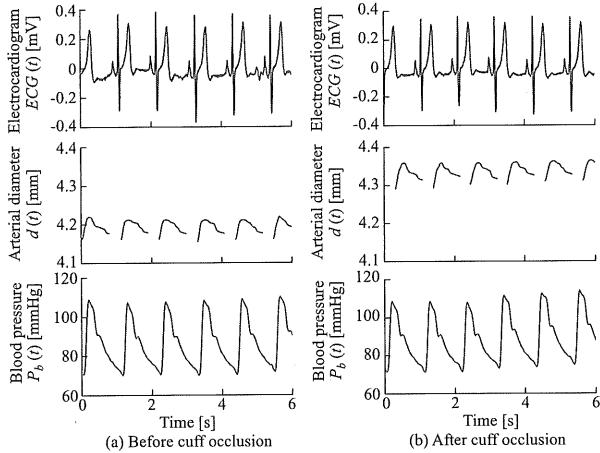


Fig. 4 Example of measured biological signals before and after cuff occlusion (Sub. E)

腕動脈の平均血圧と脈圧には、左右、駆血前後とも有意な変化は認められなかった。

Fig. 4 に被験者 1名 (Sub. E) に関する FMD 検査中に計測した駆血前後の生体信号の波形の一例を示す。上から心電図、血管径、動脈血圧である。また、Fig. 5 に Fig. 4 と同一被験者 (Sub. E) の FMD 検査中に計測した血管径、動脈血圧、平均血圧、脈圧および算出した心拍一拍ごとの血管径変動量 Δd 、積分値 I_A 、剛性 β 、粘性 η 、補正粘性 τ を示す。Fig. 5 中の点線 (A), (B), (C), (E), (F) は血管径 d 、血管径変動量 Δd 、積分値 I_A 、粘性 η 、補正粘性 τ がそれぞれ最大となる時間、点線 (D) は剛性 β が最小となる時間を示している。Fig. 4, Fig. 5 より、駆血解放後の血管径は駆血前に対して拡張しており、このときの最大血管径増加率 (%FMD) は、8.5%であった。また、駆血解放後に剛性 β は一時的に最小となる一方、血管径変動量 Δd 、積分値 I_A 、粘性 η 、補正粘性 τ は一時的に最大となることが確認できる。このときの % β 、% η 、% τ はそれぞれ、-7.9%，501%，657%であった。その後、緩やかに各指標が駆血前の値に収束していることがわかる。

Table 1 に各被験者の年齢、喫煙の有無、計測された駆血前血管径、駆血解放後最大血管径、駆血解放後に β_{bottom} となる時間、駆血解放後に最大血管径となる時間、%FMD を示す。Table 1 より、全被験者における%FMD の平均値は $7.48 \pm 2.35\%$ であり、駆血解放後、血管拡張していることがわかる。

Fig. 6 (a) に各被験者の駆血前後において算出した血管径変動量 Δd 、積分値 I_A の値を示す。ただし、駆血前の値は、駆血前安静時の最大値であり、駆血後の値は、駆血後最大値 (Δd_{peak} , I_{Apeak}) である。Fig. 6 (a) より、血管径変動量 Δd 、積分値 I_A は、全被験者において駆血解放後に増加した。また、Fig. 6 (b) に全被験者における駆血前後の各指標の平均値と標準偏差を算出した結果を示す。Fig. 6 (b) より血管径変動量 Δd 、積分値 I_A は駆血後にそれぞれ約 21%，約 22% 増加

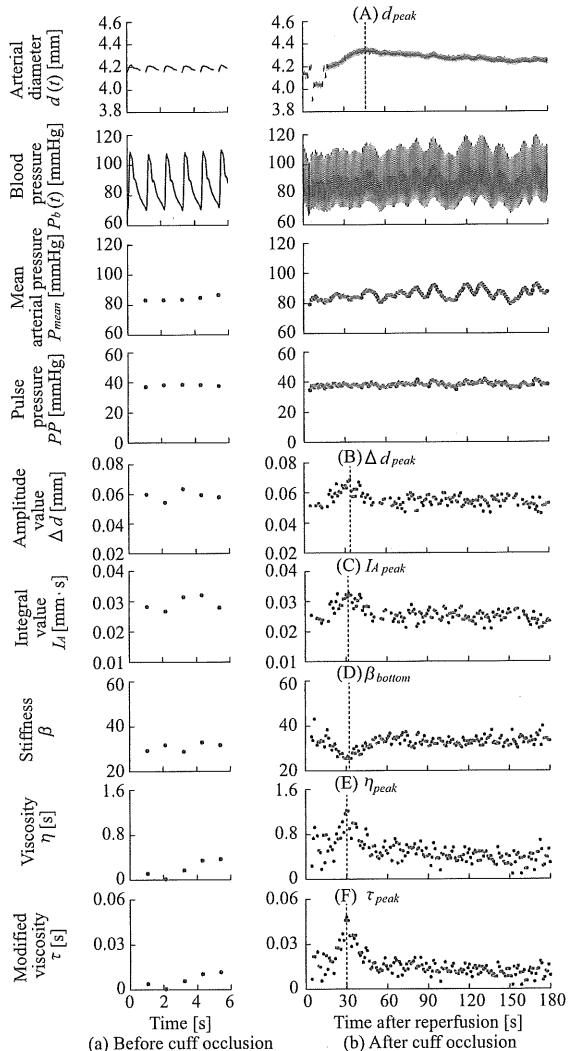


Fig. 5 Measured biological signals and estimated indices before and after cuff occlusion (Sub. E)

Table 1 Results of the FMD test

Indices	Sub. A	Sub. B	Sub. C	Sub. D	Sub. E	Sub. F
Age [yrs]	22	24	22	23	53	53
Smoking [+ or -]	-	-	-	-	-	-
Baseline diameter [mm]	4.19	3.87	3.88	4.47	4.15	3.78
Maximum diameter [mm]	4.41	4.07	4.25	4.73	4.33	4.18
%FMD [%]	5.3	5.2	9.5	5.8	8.5	10.6
Time to d_{peak} [s]	26.8	51.8	43.7	50.5	47.0	34.7
Time to β_{bottom} [s]	18.9	28.8	24.1	21.3	32.4	34.4

している (それぞれ $p = 0.013$, $p = 0.007$) ことを確認した。

Fig. 7 (a) に各被験者の駆血前後における対数線形化血管粘弹性インデックスの値を示す。ただし、駆血前の値としては η 、 τ はそれぞれ駆血前安静時の最大値、 β は駆血前安静時の最小値とし、駆血後の値は、 η 、 τ はそれぞれ駆血後の最大値 (η_{peak} , τ_{peak})、 β は駆血後の最小値 (β_{bottom}) とした。Fig. 7 (a) より、粘性 η および補正粘性 τ は、全被験者において駆血解放後に増加し、剛性 β は全被験者において駆血解放後

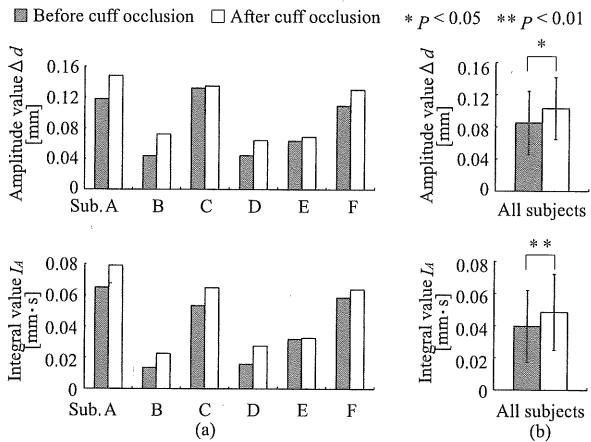


Fig. 6 Comparison of amplitude value and integral value between before and after cuff occlusion

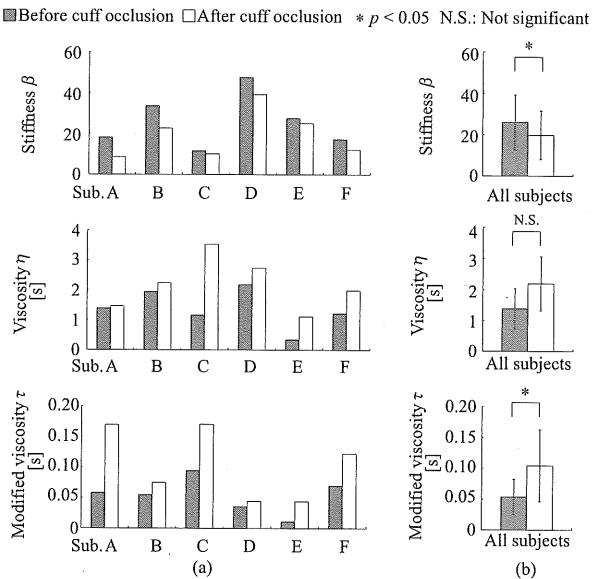


Fig. 7 Comparison of estimated indices between before and after cuff occlusion

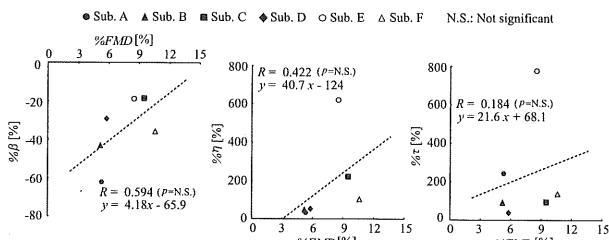


Fig. 8 Relationships between the estimated indices and the measured %FMD

に減少した。また、Fig. 7 (b) に全被験者における駆血前後の各指標の平均値と標準偏差を算出した結果を示す。Fig. 7 (b) より剛性 β は駆血後に約 24% 減少していること ($p = 0.011$) を確認した。また、粘性 η および補正粘性 τ は駆血後それぞれ約 59%，約 94% 増加していること（それぞれ $p = 0.060$, $p = 0.023$ ）を確認した。

Fig. 8 に %FMD に対する % β , % η , % τ の相関関係を示す。Fig. 8 より、%FMD と % β , % η , % τ の相関係数はそれ

ぞれ 0.446, 0.479, 0.178 であった。

5. 考察

5.1 駆血前後における動脈血圧と血管径の拍動波形

Fig. 3 は駆血前後に左右上腕から計測した平均血圧、脈圧の全被験者の平均値と標準偏差を示しており、健常被験者において駆血側（右腕）と非駆血側（左腕）の平均血圧、脈圧は駆血前後でほとんど差がなく、有意な差は認められなかった。このことより、本論文の被験者の異なる腕から計測した血管径と連続動脈血圧を用いて、FMD 検査中の動脈壁粘弾性特性が推定可能であることを確認した。ただし、動脈硬化の進行部位では血管壁の器質的変化により左右の血圧が変化することが報告されている²⁰⁾ため、本論文の計測法は両腕の血圧差がない被験者のみに限定されることに注意されたい。

Fig. 4 から、心電図、血管径、動脈血圧は駆血前、駆血後とも安定して計測できていることがわかる。また、駆血前後で血管径は約 0.12 mm 拡張しているが、心電図、動脈血圧に大きな変化は見られなかった。

Fig. 6 (a), (b) より血管径の拍動波形における血管径変動量 Δd 、積分値 I_A がともに駆血後有意に増加したことから駆血前後で血管径の拍動波形が変化していることが明らかになった。

5.2 駆血前後における動脈壁粘弾性特性

Fig. 5, Fig. 7 は駆血前後における各指標の変化を示している。一般に血管平滑筋が弛緩すると血管が拡張し、平滑筋よりもはるかに剛性の高いコラーゲン線維などに力がかかるため、かえって血管が硬くなることも考えられるが、Fig. 5, Fig. 7 より、駆血解放後、一時的に剛性 β が減少する傾向が明らかになった。駆血解放後の血流量増加に伴い血管内皮細胞から NO の産生が刺激された結果、血管平滑筋が弛緩し血管壁が柔かくなった可能性が示唆される¹⁾。また、Fig. 5, Fig. 7 より駆血解放後、一時的に粘性 η と補正粘性 τ が増加する傾向を示すことがわかる。この原因としては、駆血解放後の血管壁剛性低下に伴う血管拡張により、大きな粘性成分を有している血管平滑筋²¹⁾やコラーゲン線維などの影響が表出した可能性や、血管拡張に伴い血管壁が引き伸ばされ血管壁内部の摩擦が増大した可能性などが考えられるが、個人差がかなり大きいため、今後、より詳細に検討する必要がある。以上より、推定した心拍一拍の径変動成分、脈動成分から血管粘弾性特性を評価することで、駆血解放後の NO 放出による動脈壁の状態変化を定量化できることが明らかになった。

なお、先行研究において、FMD 検査中の駆血前後における血管力学特性変化を計測した結果が報告されている^{10)~14)}。本論文の実験結果では駆血前後において剛性 β が減少、粘性 η が増加したが、それらは先行研究で得られた弾性率・粘性率変化の傾向と一致していた。

Fig. 8 に示されている %FMD に対する % β , % η , % τ の散布図より、%FMD と % β , % η , % τ の間には有意な相関は認められなかった。Fig. 5 より駆血後最大血管径が得られ

る時刻と本論文で計測した粘弾性指標のピークが得られる時刻に差が生じている点、およびFig.8の相関に有意性が認められなかった点から、粘弾性指標は%FMDで計測しているものとは異なる情報を含んでいる可能性がある。この点については、今後、詳細に検討を行なう必要がある。

6. まとめと今後の課題

本稿では、FMD検査中の血管径と動脈血圧を連続的に計測可能なシステムを開発し、駆血前後の血管粘弾性特性(β , η , τ)を推定した。その結果、血圧脈波の拍動波形は駆血前後で変化しなかった。一方で、血管径脈波の拍動波形は駆血前後で変化し、血管径変動量と積分値が増加することを明らかにした。また、駆血前後で剛性 β は有意に減少したことから、駆血後のNO放出による動脈壁の状態変化を定量化できる可能性を示した。さらに、従来から用いられている%FMDと本稿で定義した粘弾性指標(% β , % η , % τ)との間には、有意な相関は認められなかった。

今後は、上腕動脈圧に左右差が生じている症例でFMD検査中の血管粘弾性を計測する方法を検討するとともに、提案した粘弾性指標の有効性を検証するために被験者数を増加し、各指標の再現性に関して検討する予定である。

参考文献

- 東 幸仁：血管内皮機能、Life Style Medicine, 2-1, 72/78 (2008)
- R. Ross: The Pathogenesis of Atherosclerosis, Mechanisms of Ageing and Development, 9-5, 435/440 (1979)
- R. Ross: Atherosclerosis: Inflammatory of Disease, N. Engl. J. Med., 340-2, 115/126 (1999)
- J.A. Panza, A.A. Quyyumi, J.E. Brush, Jr. and S.E. Epstein: Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension, N. Engl. J. Med., 323-1, 22/27 (1990)
- 島田建永：血栓と循環の検査法（第38回）血管内皮機能シリーズ（No.3）冠動脈における血管内皮機能測定、血栓と循環, 17-2, 220/225 (2009)
- M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin, D. Celermajer, F. Charbonneau, M.A. Creager, J. Deanfield, H. Drexler, M. Gerhard-Herman, D. Herrington, P. Vallance, J. Vita and R. Vogel: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery, J. Am. Col. Cardiology, 39-2, 257/265 (2002)
- M.E. Widlansky, N. Gokce, J.F. Keaney, Jr. and J.A. Vita: The clinical implications of endothelial dysfunction, J. Am. Col. Cardiology, 42-7, 1159/1160 (2003)
- 松沢佑次：概論—分子生物学的アプローチを中心に—、日本臨牀, 51-8, 1951/1953 (1993)
- 野間、東：血栓と循環の検査法（第46回）血管内皮機能シリーズ（No.11）内皮非依存性血管拡張反応（血管平滑筋機能）測定、血栓と循環, 19-2, 311/316 (2011)
- M. Sugimoto, H. Hasegawa and H. Kanai: Change in Elasticity Caused by Flow-Mediated Dilation Measured Only for Intima-Media Region of Brachial Artery, Jpn. J. Appl. Phys., 44-8, 6297/6301 (2005)
- T. Kaneko, H. Hasegawa and H. Kanai: Ultrasonic Measurement of Change in Elasticity due to Endothelium Dependent Relaxation Response by Accurate Detection of Artery-Wall Boundary, Jpn. J. Appl. Phys., 46-7B, 4881/4888 (2007)
- K. Ikeshita, H. Hasegawa and H. Kanai: Improvement in Accuracy of Ultrasonic Measurement of Transient Change in Viscoelasticity of Radial Arterial Wall Due to Flow-Mediated Dilatation by Adaptive Low-Pass Filtering, Jpn. J. Appl. Phys., 51-7, 07GF14-1/07GF14-7 (2012)
- K. Ikeshita, H. Hasegawa and H. Kanai: Flow-Mediated Change in Viscoelastic Property of Radial Arterial Wall Measured by 22MHz Ultrasound, Jpn. J. Appl. Phys., 48-7, 07GJ10-1/07GJ10-5 (2009)
- A. Kutluk, T. Minari, K. Shiba, T. Tsuji, R. Nakamura, N. Saeki, M. Kawamoto, H. Miyahara, Y. Higashi and M. Yoshizumi: A New Approach to Evaluation of Reactive Hyperemia Based on Strain-gauge Plethysmography Measurements and Viscoelastic Indices, International Conference on Biomedical Engineering, 23, 2059/2063 (2008)
- 坂根、柴、辻、三浦、福場：下肢血管インピーダンスの非観血モニタリング、バイオメカニズム学会誌, 30-3, 143/150 (2006)
- 柴、寺尾、辻、吉柄、東、西岡：ストレインゲージプレスチモグラムを利用した血管壁インピーダンスの推定、生体医工学, 45-1, 55/62 (2007)
- K. Hayashi, S. Nagasawa, Y. Naruo, A. Okumura, K. Moritake and H. Handa: Mechanical properties of human cerebral arteries, Biorheology, 17, 211/218 (1980)
- 堀内、A. Kutluk, 平野、栗田、辻、鶴川、中村、佐伯、東、河本、吉柄：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、計測自動制御学会論文集, 48-9, 563/570 (2012)
- JEITA: Handbook of Medical Electronic Equipments, 57/58, Koronasha (2005)
- 電子情報技術産業協会：改定新ME機器ハンドブック, 57/58, コロナ社 (2005)
- N. Toida and K. Uchizono: Textbook of Modern Physiology, 247/248, Igaku Shoin (1960)

付録

A. 血管径の推定

Fig. A.1に超音波診断装置より計測されたSub. Cの一拍分の血管径および心電図を示す。Fig. A.1中のSection A, Section BおよびSection A-Bは、それぞれ一拍中の前半部の血管径欠落区間、一拍中の後半部の血管径欠落区間、超音波診断装置によりデータ保存可能な区間を表わしている。Fig. A.1より一拍中の前半部において57 ms (Fig. A.1中のSection A)、また、一拍中の後半部において175 ms (Fig. A.1中のSection B)、血管径が欠落していることを確認した。一拍の長さR-R間隔 (Fig. A.1中のR-R interval: 765 ms)に対する血管径の前半部、後半部の欠落度を百分率で表わすとそれ

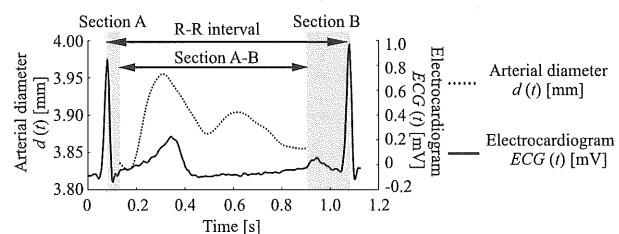


Fig. A.1 Example of a measured arterial diameter wave (Sub. C)

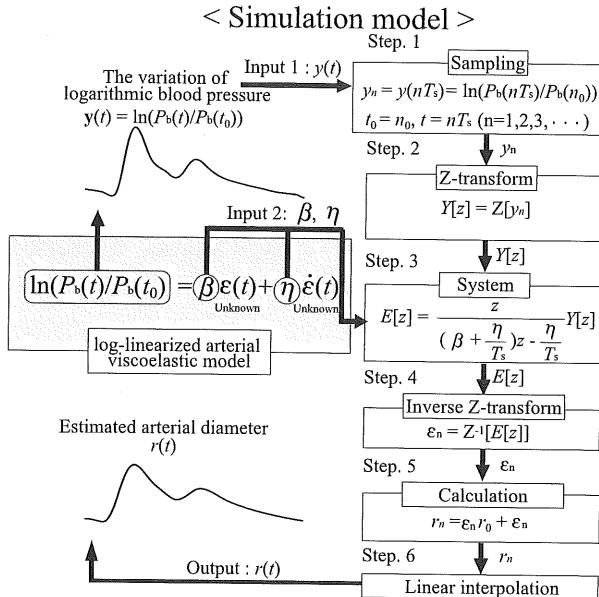


Fig. A.2 Flow chart to interpolate the missing arterial diameters by using the blood pressure, stiffness and viscosity

ぞれ 5.71%, 17.6% であった。全被験者において、駆血前後における血管径の前半部 (Section A), 後半部 (Section B) の欠落度の平均値および標準偏差は、それぞれ $5.78 \pm 0.91\%$, $23.6 \pm 4.26\%$ であった。また、血管径の前半部、後半部の欠落度の変動係数を求めるにそれぞれ 0.158, 0.181 であり、ほぼ一定の割合で血管径が欠落していることを確認した。以上より FMD 検査中において心拍一拍中の血管径変動量 Δd と積分値 I_A を求めるためには、血管径一拍中の欠落部分を補完する必要がある。

本論文では Fig. A.2 に示すフローチャートに従って、血圧と超音波診断装置より計測された血管径から推定した剛性 β 、粘性 η を用いて以下の手順で欠落部分の血管径を推定した。

Step. 1

時間 t の連続時間信号である自然対数化血圧変動量 $y(t)$ ($= \ln(P_b(t)/P_b(t_0))$) をサンプリング周期 T_s で標本化したものを、離散時間信号 $y_n = y(nT_s)$ ($n = 1, 2, 3, \dots$) と定義し、 $y(t)$ を y_n に変換する。

Step. 2

y_n を Z 変換したものを $Y[z]$ と定義し、 y_n を $Y[z]$ に変換する。

Step. 3

ひずみ $\epsilon(t)$ の離散時間信号 ϵ_n を Z 変換したものを $E[z]$ と定義すると、 $E[z]$ と $Y[z]$ の関係は (A.1) 式のように表わされる。
(A.1) 式を用いて $Y[z]$ を $E[z]$ に変換する。

$$E[z] = \frac{z}{(\beta + \frac{\eta}{T_s}) - \frac{\eta}{T_s}} Y[z] \quad (\text{A.1})$$

Step. 4

$E(z)$ を逆 Z 変換し、 ϵ_n を算出する。

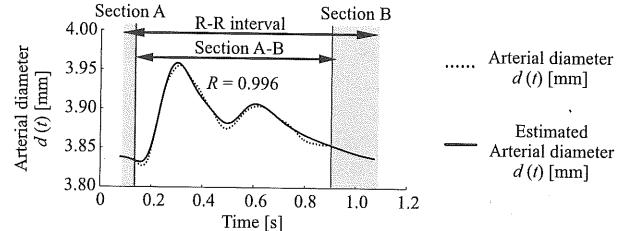


Fig. A.3 Comparison between the measured and interpolated arterial diameters

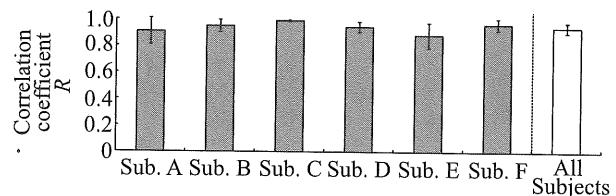


Fig. A.4 Correlation coefficients between the measured and interpolated arterial diameters

Step. 5

ϵ_n を ϵ_n と r_n の関係式 $r_n = \epsilon_n r_0 + \epsilon_n$ に代入し、血管径の離散時間信号 r_n を算出する。

Step. 6

r_n に対し線形補間を施し、連続時間信号 $r(t)$ に変換する。以上の手順を心電図一拍ごとに適用し、血管径 $r(t)$ を推定する。

Fig. A.3 に推定した血管径と超音波診断装置より計測した血管径を示す。Fig. A.3 中の記録された区間 (Fig. A.3 中の Section A-B) における相関係数は、0.996 であった。

Fig. A.4 に全被験者から推定した血管径と超音波装置により計測された血管径の相関係数を一拍ごとに算出し、血管径の五拍分の相関係数の平均値と標準偏差を求めた結果を示す。Fig. A.4 より各被験者において相関係数が 0.85 以上あり、全被験者の相関係数の平均値および標準偏差は、 0.939 ± 0.039 であることから、Fig. A.2 に示すアルゴリズムにより、血圧と剛性 β 、粘性 η から血管径を精度よく補間可能であることを確認した。

[著者紹介]

木原大輔



1988 年生。2011 年広島大学工学部第二類（電気・電子・システム・情報系）卒業、2013 年同大学大学院工学研究科博士課程前期システムサイバネティクス専攻修了。医用生体工学の研究に従事。

平野陽豊



1985 年生。2013 年広島大学大学院工学研究科博士課程後期システムサイバネティクス専攻修了。博士（工学）。同年より日本学術振興会特別研究員（PD），現在に至る。医用生体工学の研究に従事。IEEE, 電気学会, 日本循環器学会などの会員。

平野 博 大



1987年生。2011年広島大学工学部第二類（電気・電子・システム・情報系）卒業。現在、同大学大学院工学研究科博士課程後期システムサイバネティクス専攻に在学中。医用生体工学の研究に従事。IEEE 学生員。

栗田 雄一（正会員）



1977年生。2004年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科博士後期課程修了。博士（工学）。奈良先端科学技術大学院大学助教を経て、2011年より広島大学大学院工学研究院准教授。同年より科学技術振興機構さきがけ研究员を兼任。IEEE、日本ロボット学会などの会員。

鵜川 貞二



1956年生。80年早稲田大学理工学部応用物理学科卒業。同年日本光電工業（株）入社。2012年広島大学大学院工学研究科博士課程後期複雑システム工学専攻修了。博士（工学）。

高柳 恒夫



1969年生。92年東京工業大学工学部電気電子工学科卒業。同年日本光電工業（株）入社。

森本 陽香



1983年生。2009年関西学院大学大学院理工学研究科生命科学専攻博士課程前期修了。同年日本光電工業（株）入社。

中村 隆治



1973年生。99年広島大学医学部医学科卒業。2010年同大学大学院医学系研究科博士課程後期修了。同年同大学大学院医歯薬学総合研究科助教、現在に至る。博士（医学）。自律神経系機能のモニタリングなどに関する研究に従事。日本集中治療医学会、日本心臓血管麻醉学会、日本麻酔科学会などの会員。

佐伯 昇



1965年生。90年広島大学医学部医学科卒業。2000年同大学大学院医学系研究科博士課程後期修了。同年同大学大学院医歯薬学総合研究科助教、2011年同大学病院手術部講師、現在に至る。博士（医学）。血管内皮細胞・血管透過性、活性酸素と血管内皮細胞の相互作用、循環器モニタリングなどに関する研究に従事。日本麻酔科学会（JSA）、日本臨床麻酔学会の会員。

東 幸 仁



1961年生。88年広島大学医学部医学科卒業、同大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管生理医学助手、講師、准教授を経て2011年より広島大学原爆放射線医科学研究所教授、現在に至る。再生医療部部長兼任。博士（医学）。専門分野：循環器内科一般、高血圧、循環生理医学、再生医学。研究テーマ：循環器疾患における血管内皮機能の役割および血管・心筋再生の臨床的、実験的研究を行なっている。

河本 昌志



1953年生。79年山口大学医学部医学科卒業。同年広島大学医学部助手、92年同大学大学院医歯薬学総合研究科助教授を経て、2007年同教授、現在に至る。医学博士。麻酔と自律神経機能に関する研究に従事。日本蘇生学会、日本麻酔科学会、米国麻酔科学会などの会員。

吉栖 正生



1956年生。81年東京大学医学部医学科卒業。96年同大学医学部老年病科助手・医局長を経て、2002年より広島大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管生理医学教授、現在に至る。博士（医学）。血管生物学・動脈硬化、循環器学、老年医学などの研究に従事。日本循環器学会、日本動脈硬化学会、日本高血圧学会、日本老年医学会、日本内科学会などの会員。

辻 敏夫（正会員）



1959年生。85年広島大学大学院工学研究科博士課程前期修了。同年同大学工学部助手、94年同助教授を経て、2002年同大学大学院工学研究科教授、現在に至る。工学博士。人間とロボットの運動制御、ニューラルネットなどの研究に従事。IEEE、日本機械学会などの会員。