

令和元年6月19日現在

機関番号：13801

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21076

研究課題名（和文）下肢動脈硬化を早期発見する：オシロメトリック法を用いた下肢血管内皮機能計測法提案

研究課題名（英文）Early detection of arteriosclerosis for lower limbs: A novel measuring method of vascular endothelial function for lower limbs using oscillometric method

研究代表者

平野 陽豊 (Hirano, Harutoyo)

静岡大学・工学部・助教

研究者番号：50725679

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、家庭で広く普及している自動血圧計に用いられているオシロメトリック血圧計測法の原理を応用して、簡便に下肢の血管内皮機能を計測するシステムの実現を目指し研究を行った。その結果、単一の空気袋（カフ）を用いて下肢血管内皮機能に伴う血管径および血管弛緩変化を計測するシステムを開発し、精度よく下肢の血管内皮機能を計測することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下肢の血管内皮機能を非侵襲的に計測するシステムの開発は世界初の試みである。本システムが実用化されると、集団検診で下肢動脈硬化を早期発見できる可能性がある。また、動脈硬化から派生する疾患は非常に多く、本技術の実現によって動脈硬化を起因とする他の疾患に対しても予防する効果が期待できる。これは我が国全体の医療費削減の観点からも非常に重要な意義がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to produce of the simple measuring system of vascular endothelial function for lower limbs to detect initial arterioclerosis. We developed a novel measuring system of vascular endothelial function for lower limbs based on the oscillometric approach that measures cuff pressure and plethysmogram with a single air cuff. We demonstrated a measuring experiment of vascular endothelial function. The results indicated that the proposed system can estimate vascular endothelial function with high accuracy.

研究分野：生体医工学

キーワード：動脈硬化 血管内皮機能 Flow mediated dilation ezFMD オシロメトリック

## 1. 研究開始当初の背景

我が国の循環器疾患による死因は全体の約 25% に及んでおり、その主原因は動脈硬化であることが知られている。動脈は一度硬化が始まると二度と柔らかくはならないが、動脈硬化の初期症状である血管内皮機能障害は早期治療により完治する。血管内皮機能とは、血管最内層にある細胞層が有する機能であり、一酸化窒素などの血管に働きかける因子を放出し、血管壁の収縮および弛緩をコントロールする役割を有する。そのため血管内皮機能を非侵襲かつ定量的に計測する技術は動脈硬化早期診断のために非常に重要である。また、動脈硬化が進行すると末梢動脈の閉塞が生じることが明らかになっており、この症状は下肢での発症数が極めて多いため、動脈硬化は下肢の血管内皮機能から衰え始める可能性が示唆されるが、これまでに下肢血管内皮機能を非侵襲的に定量計測する方法は存在しない。血管内皮機能の最も標準的な非侵襲計測法として血流依存性血管拡張反応 (Flow-mediated dilation: FMD) 検査が臨床の場で行われている。FMD 検査は、超音波エコーを用いて血管の駆血前後の血管径拡張を計測することで血管内皮機能を評価する方法である。この方法では超音波エコーを用いて血管径を計測する技師の技術熟練が必須であることに加えて、血管が体深部に存在する下肢では超音波が血管に到達しないため、下肢の血管内皮機能計測が技術的に困難であることが課題になっている。また、FMD 検査で計測されている血管径変化と血管弛緩の関係が十分議論されていない。下肢血管内皮機能を正確に計測するためには、下肢血管の駆血前後における血管径変化および血管弛緩を非侵襲、定量的かつ簡便に計測可能な技術を開発する必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、下肢血管内皮機能について超音波を用いずに非侵襲、定量的かつ計測者技能に依存せず計測を行うために、家庭などで広く用いられている自動血圧計の計測原理であるオシロメトリック法を基にした下肢血管内皮機能計測法を提案する。本法では、オシロメトリック式血圧計に用いられている単一の空気袋(カフ)を用いて圧力変化および容積変化の 2 情報を計測し、血管内皮機能を推定する。本法を開発することができれば、特殊な手技が不要で下肢血管内皮機能を計測可能になるため、動脈硬化を起源とする他疾患の予防や循環器疾患のリスク管理に貢献できる可能性がある。実現するために、以下を課題とした。

(A) 下肢の最適な下肢駆血条件を明らかにすること

FMD 検査では 駆血解放後に生じる血流増加に伴い血管内皮にずり応力が発生する。その結果、血管内皮から一酸化窒素が産生されるが、下肢における最適な駆血条件は不明である。そこで、下肢におけるカフの駆血圧とずり応力の関係を調査し、最適駆血圧条件を同定する。

(B) 下肢血管内皮機能に伴う血管径変化を計測できること

駆血に伴う下肢の血管径変化を計測するために、まず下肢において血管駆血解放後の NO 産生による血管平滑筋弛緩に伴う血管径変化が計測できることを明らかにする。次に、下肢の血管径変化を最も計測しやすいカフの設計を行う。

(C) 駆血後の血管弛緩に伴う血管内皮機能が計測できること

血管弛緩を非侵襲計測するためには、血管にかかる力と運動を非侵襲で計測する必要がある。本研究では、カフから得られる情報のみを用いて血管にかかる力と運動を計測し、下肢血管内皮機能に伴う血管弛緩を推定する方法を新たに提案する。

## 3. 研究の方法

### (1) 血管内皮機能推定法

オシロメトリック法による血圧測定時には、血管の内圧である動脈圧とカフによる加圧がそれぞれ動脈の血管壁の内外にかかる (図 1)。血管壁にかかる内外の力が等しくなると、血管壁のコンプライアンスが最も大きくなり、収縮期血圧と拡張期血圧の差である脈圧に対する血管容積変化が最も大きくなる。カフの内圧変化であるカフ脈波は、血管容積変化に伴うカフ容積変化によって生じる。計測中のカフ内の温度を一定とすると、カフ容積  $V$ 、カフ圧  $P$  の間には、次の関係が成り立つ。

$$V \times P = \text{const.} \quad (1)$$

計測中に血管容積が  $\Delta V$  増加すると、血管容積増加に伴いカフが圧迫されるためカフ容積減少が生じ、カフ圧は  $\Delta P$  上昇する。カフ容積  $V$  とカフ圧  $P$  が一定である場合、カフ脈波振幅  $\Delta P$  は、血管の容積変化  $\Delta V$  に比例する。

$$\Delta P = \frac{\Delta V \times P}{V} \quad (2)$$

従来、ヒトの血管力学特性は血管径と血管内圧の関係が非線形性となることが知られている。研究代表者のグループも、以下に示す血管力学特性の非線形性を考慮したモデル(対数線形化血管粘弾性モデル)を提案してきた。

$$F(t) = \tilde{\mu}\ddot{r}(t) + \tilde{\eta}\dot{r}(t) + \exp\left(\tilde{\beta}dr(t) + F_{\tilde{\beta}_0} + F_{\tilde{\beta}_{nl}}r(t)\right) \quad (3)$$

ただし、 $F(t)$ 、 $F_{\tilde{\beta}_0}$ 、 $F_{\tilde{\beta}_{nl}}$ 、 $r(t)$ はそれぞれ任意時刻 $t$ における血管壁法線方向に作用する力、血管内圧の直流成分に起因する力成分、平均血圧以下で発生する $\tilde{\beta}dr(t)$ からの誤差成分である。 $\tilde{\mu}$ 、 $\tilde{\eta}$ および $\tilde{\beta}$ はそれぞれ血管壁の慣性、粘性および剛性である。 $dr(t)$ 、 $\dot{r}(t)$ 、 $\ddot{r}(t)$ はそれぞれ任意時刻 $t$ における血管径変化、径変化速度および径変化加速度である。この力学モデルはパルスオキシメータより得られる指尖容積脈波を用いて血管径変化に対して成立していたことに対して、本研究ではオシロメトリック法自動血圧計のカフ直下における血管の容積変化を検出しているため、血管容積ひずみと体積弾性率を用いて、(3)式の血管力学特性を以下のように表現する。

$$p(t) = \mu \frac{\ddot{V}(t)}{V} + \eta \frac{\dot{V}(t)}{V} + \exp\left(\beta \frac{dV(t)}{V} + p_{\beta_0} + p_{\beta_{nl}}\left(\frac{dV(t)}{V}\right)\right) \quad (4)$$

ただし、 $p(t)$ は血管壁法線方向に作用する圧力、 $p_{\beta_0}$ 、 $p_{\beta_{nl}}(dV(t)/V)$ はそれぞれ(3)式の $F(t)$ 、 $F_{\tilde{\beta}_0}$ 、 $F_{\tilde{\beta}_{nl}}r(t)$ に対応する成分である。 $\mu$ 、 $\eta$ 、 $\beta$ はそれぞれ血管壁の慣性、粘性および対数線形化された血管壁の剛性(体積弾性率)と定義する。 $d\ddot{V}(t)/V$ 、 $d\dot{V}(t)/V$ および $dV(t)/V$ はそれぞれ血管容積ひずみ、血管容積ひずみ速度および容積ひずみ加速度である。 $dV(t)$ は $p(t) = 0$ のときの血管容積 $V$ からの変化を表しており、オシロメトリック法ではこの血管容積変化 $dV(t)$ に応じてカフに微小な圧力変動であるカフ脈波 $P_{pulse}(t)$ が発生する。また、血圧計測中はカフ圧によって強く圧縮された状態にあること、かつ血管以外の組織は非圧縮性とみなせるため、血管壁の外側から内側にかかる圧はカフ圧と等しいと考えられる。以上より、血管壁に作用する圧力 $p(t)$ は血管内圧 $P_b(t)$ とカフ圧 $P_{cuff}(t)$ の差分で表現できる。一方、(2)式より血管容積変化 $dV(t)$ はカフ脈波 $P_{pulse}(t)$ にほぼ比例し、 $dV(t) = 0$ かつ $P_b(t)$ が平均血圧以上となるタイミングのみを考えると、(4)式に含まれる平均血圧以下で発生する圧力 $p_{\beta_{nl}}(dV(t)/V)$ は無視できる。血管壁の慣性 $\mu$ は微小な値のため無視すると、(4)式は以下のように表現できる。

$$P_b(t) - P_{cuff}(t) = \frac{k_r \eta}{V} \dot{P}_{pulse}(t) + \exp(p_{\beta_0}) \quad (5)$$

ただし、 $k_r$ は正の定数、時刻 $t$ はカフ脈波が0とクロスする時刻( $P_{pulse}(t) = 0$ )である。本研究では、このモデル式を用いて血管弛緩に基づく血管内皮機能を推定する。

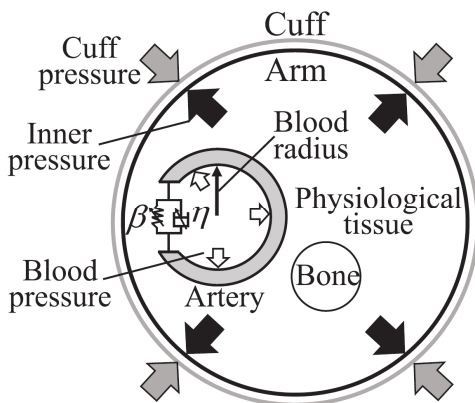


図1 血管モデル概略図

## (2) 血管内皮機能計測システム

下肢 ezFMD 測定システムは、オシロメトリック法の原理を用いてカフ脈波を計測する計測部、計測したカフ脈波から血管の特徴量を算出する解析部、指標から血管内皮機能の評価結果を提示する評価部の3部から構成されている(図2)。

計測部では、被験者が安静臥位時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被験者に装着しカフ脈波測定を行う。血管は収縮期血圧+50 [mmHg]以上の外圧で完全に閉塞されるため、駆血圧は収縮期血圧+50 [mmHg]以上に調整する。計測プロトコルは、駆血前に2回カフ脈波を測定し、駆血を5分間行なった後、駆血後30秒後から5回カフ脈波を測定する。

解析部では、まずFMD検査の血管系拡張に相当する物理量から血管内皮機能を推定するため、各計測ごとに振幅値が最大となる1拍の振幅値を抽出しその振幅値から以下の式を用いて振幅値変化(%ezFMD<sub>L</sub>)を計算する。

$$\%ezFMD_L = \frac{A_{post} - A_{pre}}{A_{pre}} \times 100 \quad (6)$$

ここで、 $A_{pre}$ 、 $A_{post}$ はそれぞれ駆血前の最大振幅値、駆血後の最大振幅値で、 $A_{pre}$ には1回目に測定したカフ脈波測定時の最大振幅値を用いる。また、血管拡張反応が生じる応答時間を考慮し

て、 $A_{post}$ には3~5回目に測定したカフ脈波測定時の最大振幅値の平均を用いる。駆血後に産生されるNOにより中膜の平滑筋が弛緩するため、血管容積変化は大きくなり、駆血前に対して駆血後のカフ脈波波形は増大すると考えられる。そのため、血管内皮機能が正常であれば、振幅値が駆血後に増大し、算出される変化率は正の値を示すことになると考えられる。次に、血管弛緩に基づく血管内皮機能を推定するために、(5)式を満たす時刻 $t$ のうち、カフ脈波が最大となる1拍とその前後1拍の計3拍の中からカフ脈波速度が最大となる拍の時刻 $t$ を抽出し、その抽出された脈波と(5)式を用いて線形最小自乗法的に $k_r\eta/V$ を計算する。得られた $k_r\eta/V$ から以下の式を用いて粘性変化( $\% \eta$ )を計算する。

$$\% \eta = \frac{\eta_{post} - \eta_{pre}}{\eta_{pre}} \times 100 \quad (7)$$

ここで、 $\eta_{pre}$ 、 $\eta_{post}$ はそれぞれ駆血前の $k_r\eta/V$ 値、駆血後の $k_r\eta/V$ 値である。

評価部では $\%ezFMD_L$ および $\% \eta$ を用いて血管内皮機能の評価を行う。本研究ではこの指標を用いて下肢の血管内皮機能の定量化を試みる。

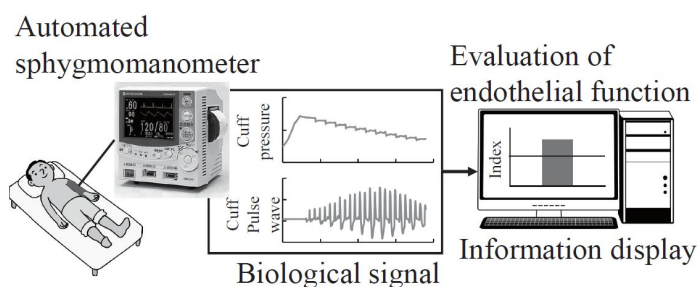


図2 血管内皮機能計測システム

#### 4. 研究成果

##### (A) 下肢駆血条件の同定

本システムを用いて駆血時に下肢血流を遮断でき、駆血解放後に下肢血管で反応性充血が生じることを確認するために、下肢 ezFMD 測定中の足背動脈の血流を観察した。本研究では、駆血条件を下肢の収縮期血圧+50mmHgとした。被験者は健康な男性8名(平均年齢 ± S.D.: 23.1 ± 0.8 [歳])とし、被験者は8時間以上の絶食を保った状態で計測を行なった。そして、5分間の安静後、超音波血流計を用いて下肢 ezFMD 測定中の足背動脈の血流速度を計測した。血流速度  $V_b(t)$  の計測には超音波血流量計(QFM-21, Hadecco)を用いた。一方、カフ脈波計測および駆血には ezFMD 測定装置(FMDtester, 日本光電工業)を用いた。血流速度、カフ圧、カフ脈波はサンプリング周波数 1000 [Hz] で計測し、AD コンバータ(CSI-360116, Interface)を介し PC に保存した。駆血前、駆血中、駆血後の血流速度の RMS について平均を算出し比較した。その結果、駆血中に血流が遮断されていること、駆血後に反応性充血に伴い血流が増加していることを確認できた(図3)。

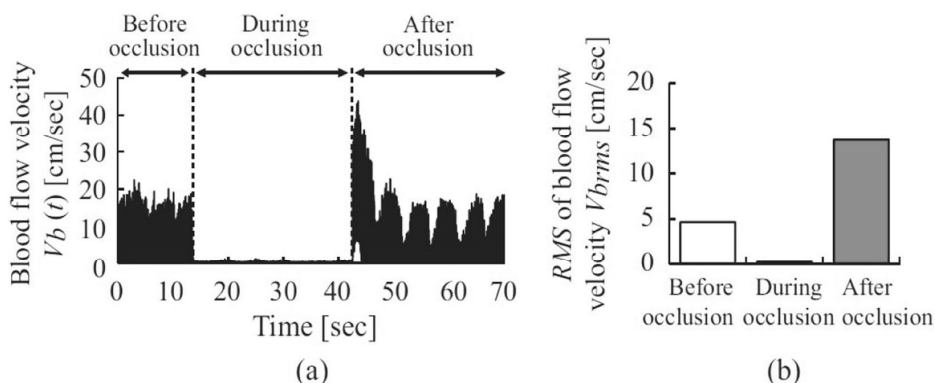


図3 下肢 ezFMD 中の血流変化

##### (B) 下肢血管内皮機能の計測

被験者は成人 327 名(男性 236 名, 女性 91 名, 平均年齢 ± S.D.: 55.9 ± 21.2 歳)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, 血管造影図により健常群を 87 名(男性 78 名, 女性 9 名, 平均年齢 ± S.D.: 30.8 ± 14.9 歳), 動脈硬化

ハイリスク群を 150 名 (男性 90 名, 女性 60 名, 平均年齢  $\pm$  S.D.:  $62.0 \pm 16.2$  歳), 動脈硬化疾患群 (CAD) を 90 名 (男性 68 名, 女性 22 名, 平均年齢  $\pm$  S.D.:  $70.2 \pm 10.3$  歳) と分類した。下肢の血圧測定には生体情報モニタ (OPV1510, 日本光電工業) を用いた。一方, カフ脈波計測および駆血には開発した ezFMD 測定装置 (FMDtester) を用いた。カフ圧, カフ脈波はサンプリング周波数 1000 [Hz] で計測し, AD コンバータ (CSI-360116, Interface) を介し PC に保存した。健常群, 動脈硬化ハイリスク群, CAD 群の %ezFMD<sub>L</sub> をそれぞれ平均し, Tukey-Kramer 法で有意水準 5% の多重比較検定を行なった。その結果, 3 群間においてそれぞれ有意な差が確認でき, 健常群, 動脈硬化ハイリスク群, CAD 群の順で %ezFMD<sub>L</sub> の平均値が減少することを明らかにした。

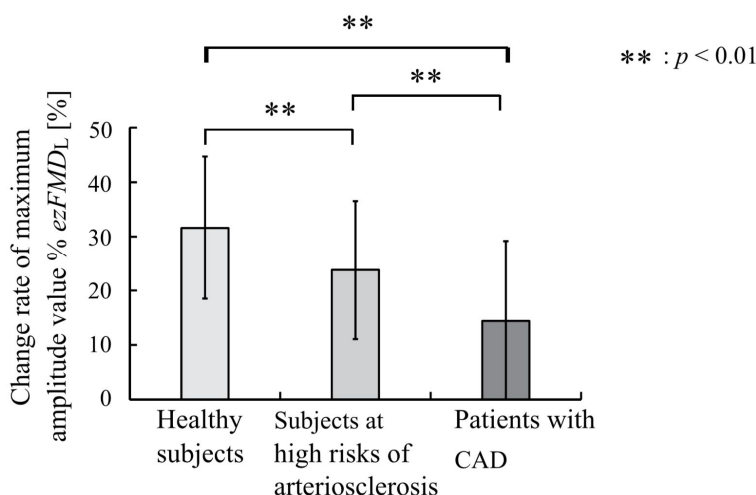


図 4 下肢血管内皮機能の計測結果

#### (C) 血管弛緩に伴う血管内皮機能評価

被験者は成人 43 名 (平均年齢  $\pm$  S.D.:  $34.9 \pm 20.9$  歳) を対象とし, 健常群を 29 名 (平均年齢  $\pm$  S.D.:  $21.1 \pm 1.9$  歳), 動脈硬化ハイリスク群を 14 名 (平均年齢  $\pm$  S.D.:  $63.6 \pm 9.2$  歳) と分類した。本実験のカフ圧とカフ脈波の計測には広く一般の臨床現場で使用されている自動血圧計 (OPV-1510, 日本光電工業, カフは YP-963T, 日本光電工業) を用いた。なお, 本実験は上腕静脈を対象とした。サンプリング周波数 125 [Hz] で装置内部の multi media card (Transcend) に保存された。被験者には仰臥位で十分な安静状態を確保した後に血圧計測を 1 回行い, 5 分間の駆血後に血圧計測を 5 回行なった。駆血前後の血管粘性から血管粘性変化率 % $\eta$  を算出し, 健常群と動脈硬化ハイリスク群で異なる傾向となるか比較した。統計処理は有意水準 5% のもとで Mann-Whitney の U 検定を行った。さらに, 血管粘性変化率 % $\eta$  による健常群と動脈硬化ハイリスク群の識別精度を検討するため, 従来の血管内皮機能評価指標である %FMD および %ezFMD と比較を行なった。各指標間の識別精度の比較は, スクリーニング精度の評価手法として知られる receiver operating characteristic (ROC) 解析を行い, それぞれの area under the curve (AUC) 値を用いて比較した。その結果, 動脈硬化ハイリスク群の粘性変化率は健常群と比較して有意に減少することが確認できた。また, ROC 解析の結果, 粘性変化率 % $\eta$  の識別能力は %ezFMD と同程度以上である成果が得られた。このことから, 将来 %ezFMD と粘性変化率を複合して血管内皮機能を評価することでより高精度な評価が実現できる可能性が期待される。

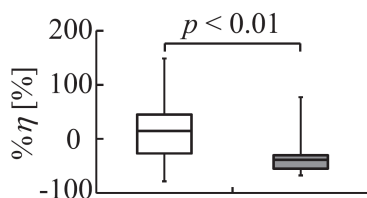


図 5 血管弛緩に伴う血管内皮機能の計測結果 (白: 健常群, 灰色: 動脈硬化ハイリスク群)

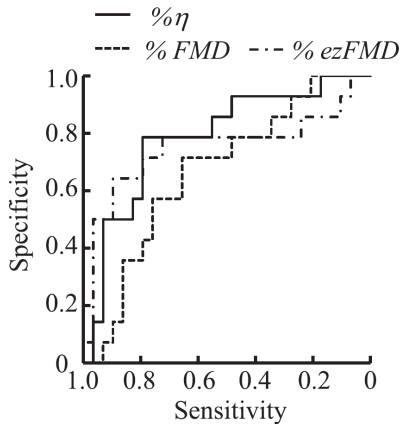


図6 ROC 解析結果

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. Hiroshi Tanaka, Akihisa Mito, Harutoyo Hirano, Zu Soh, Ryuji Nakamura, Noboru Saeki, Masashi Kawamoto, Yukihito Higashi, Masao Yoshizumi, Toshio Tsuji: Estimation of Arterial Viscosity Based on an Oscillometric Method and Its Application in Evaluating the Vascular Endothelial Function. Scientific Reports 2019; 9: Article number 2609 DOI: 10.1038/s41598-019-38776-4 ( 査読有 )
  2. 辻敏夫, 平野陽豊, 東幸仁, 吉栖正生: ezFMD: 医工連携研究による新しい血管内皮機能評価法の開発. 脈管学 2019; 59(4): 23-28 DOI: 10.7133/jca.19-00002 ( 査読有 )
  3. Harutoyo Hirano, Renjo Takama, Ryo Matsumoto, Hiroshi Tanaka, Hiroki Hirano, Zu Soh, Teiji Ukawa, Tsuneo Takayanagi, Haruka Morimoto, Ryuji Nakamura, Noboru Saeki, Haruki Hashimoto, Shogo Matsui, Shinji Kishimoto, Nozomu Oda, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi, Masashi Kawamoto, Masao Yoshizumi, Yukihito Higashi, Toshio Tsuji: Assessment of Lower-limb Vascular Endothelial Function Based on Enclosed Zone Flow-mediated Dilation. Scientific Reports 2018; 8: Article number: 9263 DOI: 10.1038/s41598-018-27392-3 ( 査読有 )
- 他 3 件

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 浜崎健太, 平野陽豊, 田中敬士, 曾智, 神谷諭史, 中村隆治, 佐伯昇, 河本昌志, 東幸仁, 吉栖正生, 辻敏夫, “オシロメトリック式自動血圧計と血管粘弾性モデルに基づく下肢血管内皮機能の評価”, 第 19 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 (SI2018), 2B4-01, pp. 1615-1619, 大阪工業大学梅田キャンパス, 大阪, 2018 年 12 月.
- 他 11 件

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 辻敏夫

ローマ字氏名: Tsuji Toshio

研究協力者氏名: 東幸仁

ローマ字氏名: Higashi Yukihito

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。