

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21300193

研究課題名（和文）

生体透過光による指尖血液流動性検査の開発と臨床応用

研究課題名（英文）

The development and clinical significance of laboratory examination on finger blood volume with light emitting diode during a non-invasive static pressurization

研究代表者

谷口 信行 (TANIGUCHI NOBUYUKI)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：10245053

研究成果の概要（和文）：

動脈硬化における細動脈や毛細血管の病態に対するアプローチは重要であるが未開である。我々は指先を加圧して、指尖血管内ヘモグロビン量の移動（流動性）を、発光ダイオードによって定量的かつ低侵襲性に検査する方法を開発し、臨床的意義に関して研究した。本法による velocity pressure index (VPI) の再現性や変動係数は臨床的に容認されるレベルであった。特に糖尿病患者において VPI 値は健常群よりも有意に低く、また肥満や血清脂質のような動脈硬化危険因子と有意に正相関した。高血圧症合併糖尿病患者では過眠習慣の場合に VPI は有意に低値を示した。一連の成果は、生活習慣病における毛細血管病態に対する本検査法の有用性を示唆しており、実地応用に向けての更なる検討が期待される。

研究成果の概要（英文）：

It is important to understand the pathophysiology of micro-vessels in atherosclerotic diseases, but there have been no laboratory examinations for it. We have developed a novel method where the blood levels of finger capillary arteries, which were moved during a non-invasive static pressurization of the skin, were measured quantitatively based on the hemoglobin absorption by light emitting diode. The velocity pressure index (VPI) assessed by this method showed a clinically acceptable reproducibility and coefficient of variation. The diabetic patients exhibited a significantly lower VPI level than controls. The VPI level was significantly and positively correlated with several atherosclerotic risk factors such as obesity and serum lipids in these patients. The diabetic and hypertensive patients with longer sleep duration showed a significantly lower VPI level than those with adequate sleep duration. These data suggest that the present method we developed may be useful to observe the pathophysiology of capillary arteries in lifestyle-related diseases. Further studies are warranted to establish the utility of this examination in the clinical setting.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
--	------	------	----

2009年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2011年度	2,800,000	840,000	3,640,000
総計	11,500,000	3,450,000	14,950,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：動脈硬化，血管系検査，検査診断学，血管生物学，糖尿病，高血圧症，脂質異常症，生活習慣病

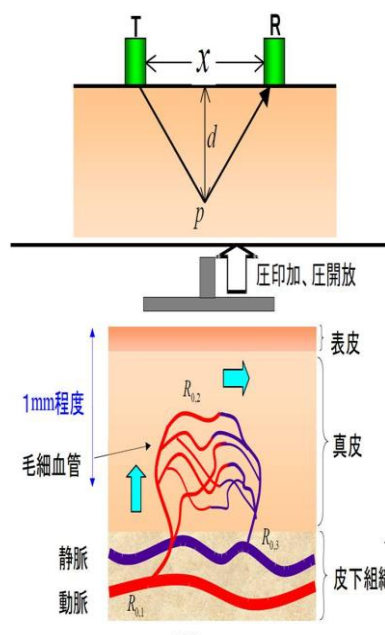
1. 研究開始当初の背景

本邦において，生活習慣病やそれに伴う動脈硬化性疾患の対策は医療社会的な重要課題であり，より一層の病態解明ならびに診断と治療に関する研究が行われてきた．大動脈・頸動脈といった太い血管の病変の検査については，既に脈波速度や超音波による壁厚計測が行われているが，動脈硬化と関わりが深いとされる細動脈や毛細血管レベルについては，適切な評価法が未だないのが現状である．動脈硬化性疾患対策のためには，この細動脈や毛細血管に対するアプローチ法の発展は希求される場所である．

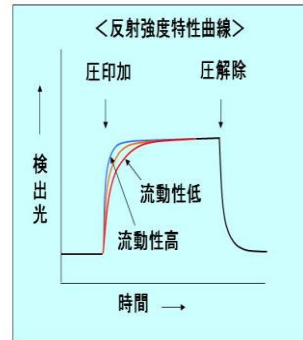
指先の皮膚には細血管，特に毛細血管が広く分布している．この部を圧迫すると赤みのある皮膚が蒼白になるように，外的圧迫によって容易に毛細血管の血液量を変化させることができる．我々は，指先を加圧すると毛細血管の血液が流動（指尖部から遠方周囲に流出）することを利用した検査方法を模索してきた．すなわち，指尖の圧迫によって毛細血管内血液を同部から完全に流出させ，この過程において皮膚表面から発光ダイオード（可視光）を照射し，その生体内部における透過伝播を測定すると，ダイオード光のうちの特に緑・青色光は血中へモグロビンでの吸収が大きいため，指先の血液量の減少（流出）はその反射強度の増加として捉えることができる（参考1）．指尖圧迫によるこの反射強度曲線は，血液と血管の性状に影響され，

毛細血管病態を反映すると考えられる（参考2）．本理論に基づいて，指尖加圧式のセンサー付き生体透過光照射型の装置を試作したところ，我々は末梢血管の血液流動性を定量化できる可能性を予備的に見出し，「指尖血液流動性検査」と呼称した．特性曲線から velocity pressure index (VPI) を作成し，検査指標として採用した．

参考1) 指先に光源 (T) とセンサー (R) を一定の距離 (x) で置き，その間に干渉物を設置して反射光の波長を計測する．計測可能な深さ (d) は組織による光の吸収を考慮すると 1～2 mm 程度であり，また，静脈は早期に圧排され，測定は加圧下で行われることを考慮すると，毛細血管またはごく細い血管に限って測定していることになる．

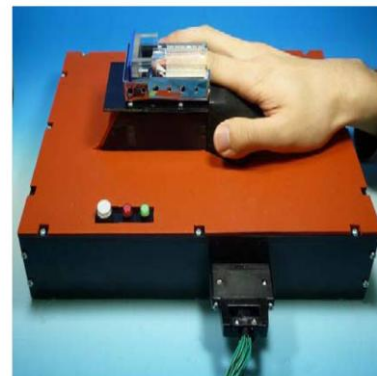
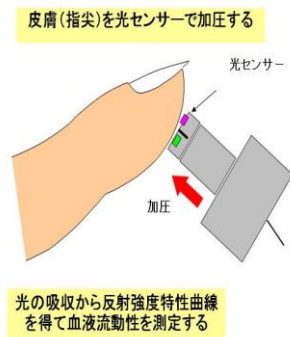


参考2) 反射受光強度(I_R)の計測は、送波光の強度(I_T)のほかに送波光の指向性(D_T)、伝播経路での減衰(A_L)、受波光の指向性(D_R)も影響するが、 A_L 以外はいずれも計測中は一定とみなすことができるため、反射受光強度の変化は減衰量を変化させるヘモグロビンの変化とみなせる。検出器で観測される受光強度 I_R は $I_R = I_T D_T A_L D_R$ で表すことができる。測定モデルは、毛細血管を含めた血管系の近似モデルとして電気回路に近似して考える。血液の粘性率を μ 、血管径 R とすると、血管抵抗 R_0 は $R_0 = 8\mu / \pi R^4$ で表せる。一方で、その中に蓄えられる血液量 Q は、血管の本数 n 、血管の平均の長さ l とすると、 $Q = n\pi l R^2$ で近似でき、2つの式から血管抵抗は $R_0 = 8\mu n^2 \pi l^2 \mu / Q^2$ と表せる。この式は、血管抵抗すなわち血液流動性が血液粘性 μ に比例し、さらに血液量に影響されることを表す。電気回路モデルによって、流出する血液量を電流 I 、外から加えた圧力を電圧 P 、血液流動性の抵抗を抵抗 R とすると、 $I = P/R = P \cdot Q^2 / 8\mu n^2 \pi l^2 \mu$ となり、ここで流出する血液量は $I = dQ/dt$ であるため、微分方程式として $dQ/dt = -\alpha Q^2$ が得られる ($\alpha = P/8\mu n^2 \pi l^2 \mu$)。さらに $dQ/dt = -\alpha Q^2$ の微分方程式は $Q = 1/(\alpha t + C)$ で表すことができる (C : 定積分定数)。



流動性を指標化する

なお、この「指尖血液流動性検査」は、非観血的で、侵襲も極めて少なく、複雑な操作や熟練度は不要で血圧測定に準じた座位で計測され、数分以内の短時間で定量的評価が可能という特長を有する。反復測定も可能である。装置(参考3)は大がかりではなく、安価に作成できる利点も有しており、臨床的汎用性が見込める(参考4)。動脈硬化性疾患は罹患人口が非常に多い。さらに、動脈硬化性疾患は予防の可能性が示されており、その予備群までを含めてのスクリーニング的活用も重要な視点である。これらに適う検査には、簡便性と低侵襲性が備わっていることが実地臨床における一要件である。



装置のイメージ図

参考4) 昨今の実地臨床において、非観血的で血管の動的な機能をみる検査としては、例えば、超音波装置を使った血流依存性血管拡張反応 (flow mediated dilation: FMD) 検査が挙げられ、その臨床的有用性に関する報告は多数みられる。他方で、腕の血管を締め付ける操作を伴うので侵襲が少ないとは言え、若干の苦痛を伴う。絶食や運動の禁止といった前処置が必要で、反復測定には向かない。装置は基本的に高価で、その設置には広いスペースが必要で、検査時間も比較的長く (少なくとも 10~20 分以上)、検査の精度や再現性は検査施行者の熟練度に依存している。このような欠点を考慮すると、FMD 検査の普及は現時点では限定的と言われている。

2. 研究の目的

本検討課題では、「指尖血液流動性検査」における測定装置の開発ならびに改良をすること、そして糖尿病や高血圧症といった重要な動脈硬化性疾患において本検査で得られる VPI の臨床的意義を検討することを主目的とした。すなわち、本検査の臨床的有用性の確立、ひいては臨床適応を目指すための基礎的かつ予備的データを得ることを目指した。

3. 研究の方法

本研究は自治医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した。

①測定装置の開発ならびに改良

検査においては、簡便性と低侵襲性を実現し、対象者への有害事象がないことを確認した。結果の再現性の検討として、健常者において検査間隔を連日で同時刻に設定して VPI を測定した。結果の再現性や変動係数ならび

に検査の測定方法の統一をもとに、装置の改良を行った。

②糖尿病における臨床的検討

病院の診療設定で糖尿病患者を対象とした。対象の選定においては、以下を除外基準とした：安定した病状 (慢性期)、重度の心血管疾患の保有、重度の肝・腎障害の保有、急性感染症の存在、この他に医師が研究に参加できない状況と判断した場合。

VPI に加えて、空腹時採血を実施し、一般健診レベルの検査項目 (体格指数、血圧、血清脂質、血糖、ヘモグロビン A1c) を測定し、VPI との関連を統計学的に調べた。

③高血圧症合併糖尿病における検討

②と同様の基準で対象を募った。高血圧症の定義は、診察現場での収縮期血圧が 140 mmHg 以上または拡張期血圧が 90 mmHg 以上、あるいは降圧薬服用中の場合とした。

睡眠時間 (平常時の 1 日の平均) の対面聴き取り調査を行い、既報に基づいて、短眠 (< 6 時間)、適眠 (6~9 時間)、過眠 (> 9 時間) の習慣に分類した。②と同様に VPI に加えて、空腹時採血を実施し、一般健診レベルの検査項目 (体格指数、血圧、血清脂質、血糖、ヘモグロビン A1c) を測定し、睡眠習慣とあわせて、VPI との関連を統計学的に調べた。

4. 研究成果

①測定装置の開発ならびに改良

健常者 (7 人: 男性 1 人、女性 6 人、平均年齢 32 歳) を対象に、侵襲性と有害事象をみたが、いずれもないことが確認された。後述の②と③の検討において、糖尿病あるいは高血圧症合併糖尿病患者集団に対しても測定し、同様に侵襲は極めて少なく、また有害事象のないことは確認された。

諸条件から、血圧測定と同様に座位とし、

室温で、数分間の安静を保持して測定することとした。この測定条件で、先の健常集団で再現性を確認した。連日の測定において、1日目のVPI (0.44 ± 0.22) と2日目 (0.47 ± 0.23) は有意な一致性 (Kendall's $W = 0.53$, $P < 0.05$) を示した。VPI 値の変動係数は13%であった。いずれも臨床的には容認されるレベルと判断した。

これらの結果を踏まえて測定を繰り返し、指尖装着ホルダーの安定化についての改良を行って、検査精度を高めるように努めた。また、装置自体の小型化に成功した。

②糖尿病における臨床的検討

糖尿病患者群 (全210人: 男性127人, 女性83人, 平均年齢58歳) について、VPI を測定した。本患者集団における健診レベルの検査項目の平均値は以下のものであった: 現在喫煙者62人 (30%), 体格指数 25.8 kg/m^2 , 収縮期血圧126 mmHg, 拡張期血圧76 mmHg, 血糖150 mg/dl, ヘモグロビンA1c8.6%, 総コレステロール197 mg/dl, 中性脂肪149 mg/dl, HDL コレステロール54 mg/dl, 糖尿病薬物治療者154人 (73%)。

本患者集団のVPI (0.23 ± 0.13) は健常群 (0.45 ± 0.22) に比べて有意に低い値を示した ($P < 0.05$)。このことは糖尿病の病態としての末梢血管機能障害を示唆している可能性があり、興味深い。

VPI と臨床的な動脈硬化危険因子との相関をみたところ、単変量解析で、年齢 ($r = 0.18$, $P < 0.01$) が有意に正相関を示した。VPI を従属変数にした多変量重回帰分析では、年齢 ($\beta = 0.28$, $P < 0.01$), 体格指数 ($\beta = 0.16$, $P < 0.05$), 中性脂肪 ($\beta = 0.21$, $P < 0.05$) がそれぞれ独立して有意に正相関した。これらのは糖尿病における末梢血管病態の促進因子である可能性があり、VPI は同病態の診

療に活用できる可能性が示唆された。

③高血圧症合併糖尿病における検討

高血圧症糖尿病患者群 (全121人: 男性76人, 女性45人, 平均年齢61歳) について、VPI を測定した。本患者集団における健診レベルの検査項目の平均値は以下のものであった: 現在喫煙者30人 (25%), 体格指数 27.1 kg/m^2 , 収縮期血圧133 mmHg, 拡張期血圧78 mmHg, 血糖148 mg/dl, ヘモグロビンA1c8.2%, 総コレステロール195 mg/dl, 中性脂肪152 mg/dl, HDL コレステロール52 mg/dl, 降圧薬物治療者104人 (86%)。

本患者集団のVPI は 0.24 ± 0.14 であり、睡眠時間は 6.8 ± 1.4 時間で、短眠26人, 適眠86人, 過眠9人に分類された。なお、この睡眠習慣分類別には性別、年齢といった他の要因に有意な差はみられなかった。VPI は、短眠で 0.23 ± 0.13 , 適眠で 0.30 ± 0.18 , 過眠で 0.13 ± 0.08 であり、適眠に比べて過眠のVPI は有意に低かった ($P < 0.05$)。このVPI と睡眠習慣の関連は、一般的な健診検査項目や薬物治療を調整しても、依然として有意な差を示した ($P < 0.05$)。

最近、睡眠と血管機能の関連は注目されている。短眠も過眠も心血管病や死亡の危険因子とされている。高血圧症を合併する糖尿病において、過眠習慣を有する場合には、適眠の場合と異なる末梢血管病態を示す可能性があり、VPI は、生活習慣と生活習慣病の連関における病態を反映している可能性が示唆され、興味深い。

以上のように、「指尖血液流動性検査」における測定装置の開発ならびに改良、さらに糖尿病や高血圧症といった重要な動脈硬化性疾患におけるVPIの臨床的意義に関する成果を報告した。

動脈硬化性疾患の診療において、大血管または中サイズの血管に対する検査法については既に臨床現場に登場してきているが、動脈硬化と関連する細動脈や毛細血管へのアプローチは新たな情報をもたらすと考えられながらもこれまで適当な検査はなかった。本研究で提案した検査法は、まさにこれに当たり、今回の成果を踏まえると、学究的には未だ医学の領域にはない“毛細血管学”の端緒となる可能性さえ展望される。また、本検査が、簡易で低侵襲性であることを考慮すると、日常診療以外にも、予防から疾病管理までの幅広い設定での適応が期待される。

他方で、介入研究のデータは不足しており、さらに毛細血管の病理学的裏づけなどにも課題を残しており、検討の蓄積は依然として必要である。本検査の臨床的有用性の確立を更に目指していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

(投稿中)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷口 信行 (TANIGUCHI NOBUYUKI)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号: 10245053

(2) 研究分担者

小谷 和彦 (KOTANI KAZUHIKO)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号: 60335510

山越 芳樹 (YAMAKOSHI YOSHIKI)

群馬大学・工学研究科・教授

研究者番号: 10174640

鯉渕 晴美 (KOIBUCHI HARUMI)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号: 20382848

松永 宏明 (MATSUNAGA HIROAKI)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号: 40569969

宮本 倫明 (MIYAMOTO MICHIAKI)

自治医科大学・医学部・研究員

研究者番号: 90458323