

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 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500449

研究課題名（和文） 超音波血管機能検査装置の高度化と血流依存性血管拡張機序の解明

研究課題名（英文） Improvement of ultrasonic device for vascular diagnosis and investigation of flow-mediated dilation mechanism using improved device

研究代表者

新田 尚隆（NITTA NAOTAKA）

独立行政法人産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・主任研究員

研究者番号：60392643

研究成果の概要（和文）：

本研究では、血流依存性血管拡張反応における機序解明のための知見の獲得を目的として、FMD 検査装置を高度化し、血管拡張に対する刺激因子について検討した。装置の高度化では、刺激因子として血液性状の関与を検討すべく、血液粘度の推定方法を検討し、定量的な壁すり応力の算出が可能となった。当該装置を用いて血管拡張と血液特性・血流由来の刺激源との関係を調査した結果、刺激源としては、壁すり応力の寄与が最も高くなることを見出した。

研究成果の概要（英文）：

With the aim of attaining the information for clarifying mechanisms of flow-mediated dilation (FMD), this study improves the conventional FMD diagnosis device and investigates the stimulus sources inducing blood vessel dilation. In the improvement of the FMD diagnosis device, an estimation method of blood viscosity was added for investigating the involvement of blood property as the stimulus source. As the result, the quantitative wall shear stress became available. And then, the relation of blood vessel dilation and stimulus sources involving blood property and blood flow was investigated by using that device. As the result, the contribution of wall shear stress to the blood vessel dilation was highest.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：超音波医科学・血管機能・血流依存性血管拡張反応

1. 研究開始当初の背景

血流依存性血管拡張（Flow-Mediated Dilation、FMD）は、血管内皮細胞より産生される一酸化窒素によって平滑筋の弛緩にて血管径が拡張する反応である。FMD 検査ではこの血管拡張率（%FMD）が計測されるが、

刺激源である壁すり応力及びその他因子のばらつきが大きく、内皮機能の的確な評価に問題があった。内皮機能の的確な評価のために、血管拡張に対して寄与度の高い刺激因子を特定することで血流依存性血管拡張反応の機序を明らかにする必要があった。

2. 研究の目的

本研究では、血管拡張に対する刺激源の特定が可能になるよう FMD 計測装置を高度化した上で、当該計測装置を用いた被験者実験を通じて血管拡張に対する刺激因子を特定し、血流依存性血管拡張反応の機序解明のための知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

FMD 計測装置の高度化では、血管径及びずり応力を始めとする刺激因子の計測精度向上のための信号処理法の開発を行う。刺激因子としては、主に血流及び血液由来のものを扱い、具体的には、血流速度、血流量、粘度、ずり応力等の高精度計測が可能となるような信号処理法の検討を行う。

以上の高度化を行った後、被験者実験を行い、%FMD 値算出に必要な血管径トレンドと同時に刺激源候補のトレンドを取得し、特徴量を算出する。その後、統計学的処理に基づいて %FMD 値と刺激源候補の特徴量との相関を調査し、%FMD と最も高い相関を示す特徴量を刺激因子として特定する。さらに、血管内皮機能の定量評価を目的に、特定した刺激因子と %FMD 値との比を取る指標化を行い、ばらつきの抑制を評価する。

4. 研究成果

血液特性や血管径を同時計測する際は、血管の中心軸を通る長軸断面を捉える必要がある。そこで本研究では、図 1 に例示するように、短軸像と長軸像を同時に見ながら位置決めを行う方式を採用した。位置決め後、血管径計測用のエコーと血流計測用のエコーを取得し、以下の方法を並列的に適用することにより、血管径と血液特性を計測した。

(1) 血管径の計測

取得された血管径計測用エコーを用いて、図 2 に示すように血管内径を計測した。予め血管内腔位置を指定しておき、包絡線上を検索することで自動的に境界を定めた。

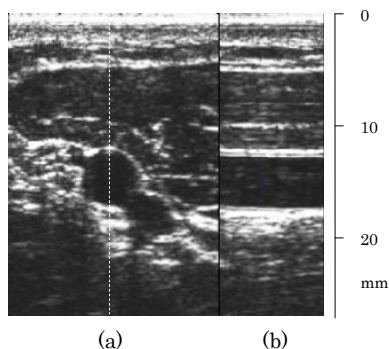


図 1 同時計測のための位置決め。(a) 短軸像、(b) 長軸像。

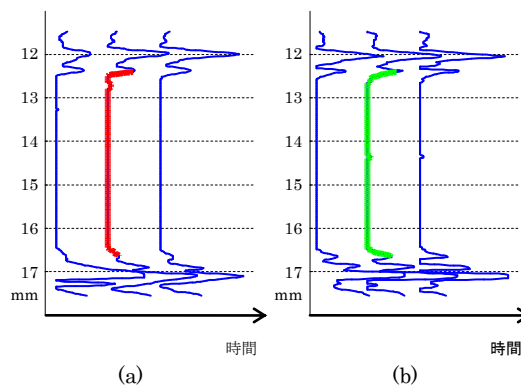


図 2 血管径の計測。(a) 安静時の計測例、(b) 駆血開放後における計測例。

(2) 血液特性・ずり応力の計測

図 3 は、全血におけるずり速度-粘度 (shear rate - viscosity) 関係を示した図である。本研究ではこれを SV 曲線と呼ぶ。一般に、全血は非ニュートン流体であり、ずり速度が小さい領域では粘度が高く、ずり速度が大きい領域では粘度が低い特性を持つ。

これまで我々は、SV 曲線の推定方法を検討してきたが、概要は以下ようになる。まず、ドプラ血流計測と非圧縮条件を利用して 2 次元速度ベクトル分布を求め、これをナビエ-ストークス方程式から導出された動粘度推定式に代入することにより、粘度を求める (密度一定と仮定)。これが粘度推定の基本となる。さらに非ニュートン特性を考慮するために、血管内腔領域をいくつかの ROI (region of interest) に分割し、各 ROI が独立した粘度を持つと仮定して粘度推定を行う。各 ROI のずり速度に応じた粘度が得られるとすると、壁付近で最小の速度を持ち、内腔中央で最大の速度を持つような流れ場においては、複数のずり速度に対応した粘度が得られることになり、最終的にこれらを集約すると、図 3 に示すような SV 曲線が再構成されることになる。

前述の SV 曲線を以下のようにモデル化す

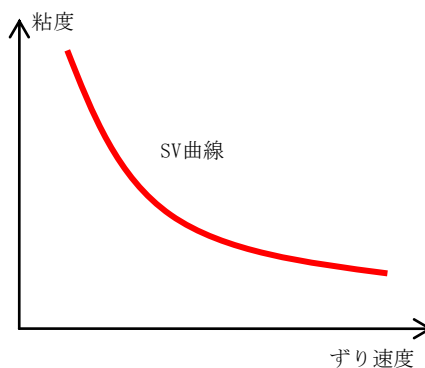


図 3 全血の SV 曲線。

る。

$$\mu = \alpha \cdot e^{\beta} \quad (1)$$

ここで、 μ と e は粘度とずり速度であり、 α と β はヘマトクリットのみによって決まる定数である。式(1)を用いて、壁ずり応力 σ_{wall} は、以下のように得られる。

$$\sigma_{wall} = \alpha \cdot (e_{wall})^{\beta+1} \quad (2)$$

ここで e_{wall} は壁ずり速度を指す。式(2)は、 α と β が事前に計算されていれば、壁ずり速度 e_{wall} から計算可能であることを意味する。従って、FMD計測において安静期と駆血開放後で α と β が不変であれば、例えば安静期の血流速度分布からSV曲線を求めて式(1)とのフィッティングにより α と β を求めておき、逐次計算される e_{wall} に作用させることで、式(2)に基づき壁ずり応力が計算される。

(3) ウシ血液を用いた検証

図4は、血液特性計測の妥当性を評価するために構築した実験システムを示す。ローター式ポンプを用いて内径4mmのシリコンチューブ内に、抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを添加した新鮮なウシ血液を37°C一定に保ちながら循環させた(平均流速:31.6 cm/s)。ヘマトクリットを変化させるために、ウシ血液を生理的食塩水で希釈し、47%~24%になるように調製した。なお、希釈した血液のヘマトクリットは、マイクロヘマトクリット法で求めた。

図5(a)は、ウシ血液におけるSV曲線推定結果の例を示す(青点)。また比較のため、回転式粘度計(Brookfield, LVDV-2+PRO)から得られたSV曲線を赤線として示した。両者は、同程度の推定結果として得られていることを確認した。図5(b)は、本手法により求められたずり応力(縦軸)と回転式粘度計により求められたずり応力(横軸)との比較を示している。これらの結果から、本手法による推定結果は、回転式粘度計で得られた計

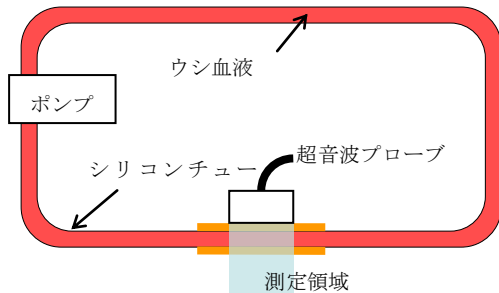
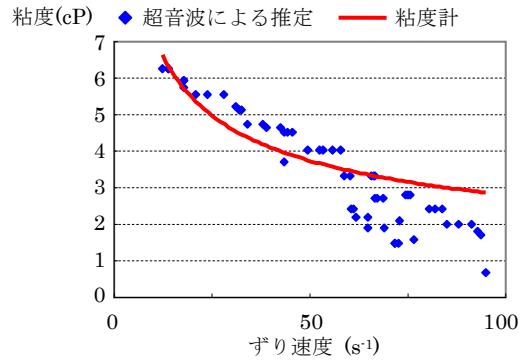
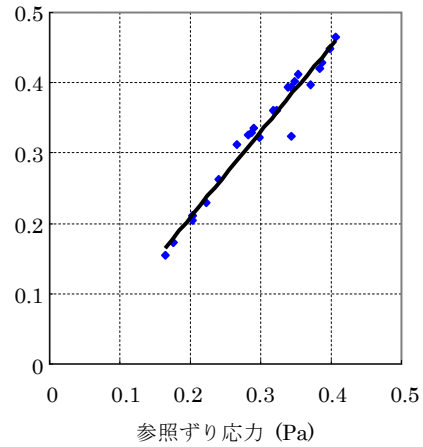


図4 実験システム



(a)

測定されたずり応力 (Pa)



(b)

図5 (a)SV曲線推定例、(b)ずり応力推定例

測結果と良好な相関を示すことが確認された。

(4) 被験者実験による検証

上記の血液特性・ずり応力測定を追加し高度化したFMD計測装置を用いて、健常者4名の上腕動脈を対象としてFMD計測を実施し、安静期と駆血開放後における血管径と血液力学特性の同時計測を行った。なお、本実験は産総研人間工学実験委員会の承認を受けて行われた(人2010-259A)。

①プロトコル

FMD計測におけるデータ収集は、安静期10秒、駆血期5分、駆血開放期2分で行われた。詳細な解析は、オフラインで行った。

②結果

血管内における、ずり速度、粘度、ずり応力各分布の推定結果を図6に示す。図6(a)-(c)は安静期におけるずり速度、粘度、ずり応力各分布、図6(d)-(f)は駆血開放後におけるずり速度、粘度、ずり応力各分布を示す。ずり速度は壁付近で最大値を示し、粘度は内腔中央で最大値を示した。これは、内

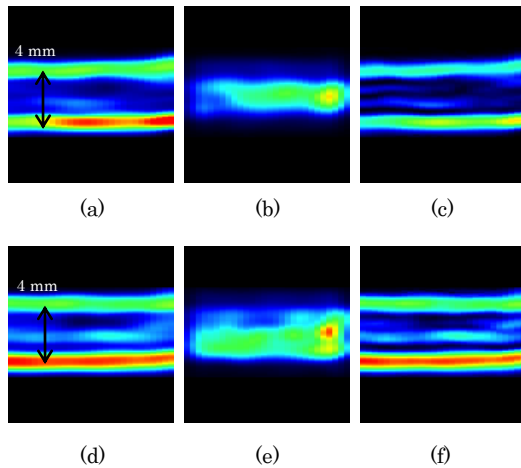


図6 上段(a)-(c)は安静期、下段(d)-(f)は駆血開放後。(a)(d) ずり速度、(b)(e) 粘度、(c)(f) ずり応力の各分布。

腔中央でずり速度が最小になるためと考えられる。また壁応力としては、駆血開放後の方が明らかに高値を示した。

図7 (a) (b)は、血管内径と壁ずり応力のトレンド例を示す。左側のプロット図は安静期のトレンド、右側のプロット図は駆血開放後のトレンドを示す。駆血開放後は、血管径が徐々に拡張して一定時間後に最大値を示す(図7 (a)では約60秒後)のに対し、壁ずり応力は、駆血開放直後に最大値を示した。

これらの特性を特徴化するため、血管径については式(3)のように従来の%FMD値を算出する一方、壁ずり応力については、式(4)のような指標 IR_{SS} (increasing rate of shear stress) の定義及び導入を試みた。

$$\%FMD = 100 \times \frac{\Delta d}{d_{rest}} \quad (3)$$

$$IR_{SS} = \frac{SS_{max}}{SS_{rest}} \quad (4)$$

ここでは、安静期の平均径と駆血開放後の最大径との差である。また IR_{SS} は、壁ずり応力について、安静期の平均値 SS_{rest} に対する駆血開放後の最大値 SS_{max} の比を表す。

4名の被験者における%FMD値と IR_{SS} の相関性を調べた結果を図8に示す。ここで、WSSは壁ずり応力を示す。IR (increasing rate; 増加率) は、壁ずり応力と同様、他の因子でも計算できるので、平均流速 (MV)、最大流速 (MAXV)、血流量 (FV)、壁ずり速度 (WSR)、粘度 (VSC) のIRも計算を試み、図8に併記した。図8における比較で、%FMD値と最も高い相関を示したのは壁ずり応力 (WSS) であった。これは、血流依存性血管拡張反応のメカニズ

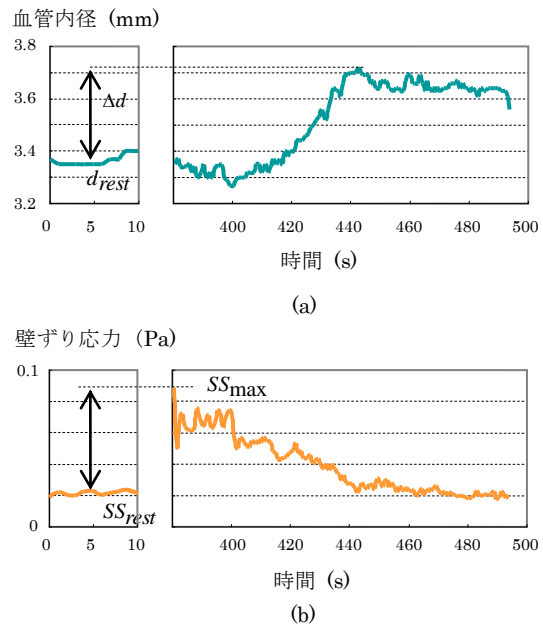


図7 (a) FMD計測における血管拡張トレンド例、(b) 同時計測された壁ずり応力トレンド例。

%FMD値と各増加率(IR)との相関 (R^2)

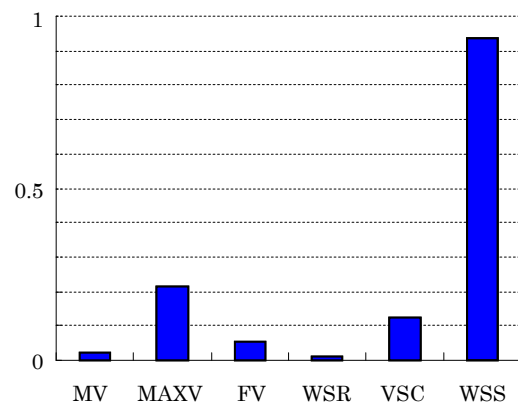


図8 %FMD値と各因子増加率 (IR) との相関性の評価

ムとして一般的に認知されている知見と一致するようと思われる。今後さらなる検討が必要であるが、血管内皮機能を因果的に評価できる可能性を示唆していると考えられる。

図9は、%FMD値と血管拡張の主たる刺激因子として特定された壁ずり応力との比を取る指標化 ($\%FMD/IR_{SS}$) を行い、内皮機能評価におけるばらつきの抑制について検討した結果を示す。比較対象は%FMD値のみを用いた場合とし、異なる単位系を持つ数値のばらつきを評価するために、変動係数 (coefficient of variance; CV) を用いた。この結果、%FMD値のみを用いた場合 (図9左) よりも、 $\%FMD/IR_{SS}$ を用いた場合 (図9右) の方が、ばらつきが抑制された。これは、刺激因子を含めた指標

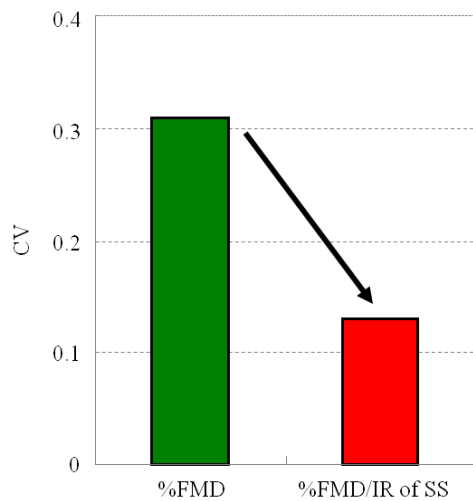


図9 壁ずり応力を考慮した指標化によるばらつき抑制

化によって、内皮機能評価における識別能の向上を示唆する結果と考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① 新田尚隆, Simultaneous Ultrasonic Measurement of Vascular Flow-Mediated Dilation and Quantitative Wall Shear Stress for Endothelium Function Assessment, BIOTECHNO 2013 Proceedings, 査読有, 1巻, 2013, 40-43, http://www.thinkmind.org/index.php?view=article&articleid=biotechno_2013_2_40_60083
- ② 新田尚隆, Experimental Verification of Blood Characterization Based on Ultrasonic Blood Flow Measurement, IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, 査読有, 1巻, 2012, 1379-1382, <http://ieeexplore.ieee.org/xpl/articleDetails.jsp?arnumber=6293451>

[学会発表] (計8件)

- ① 新田尚隆, Simultaneous Ultrasonic Measurement of Vascular Flow-Mediated Dilation and Quantitative Wall Shear Stress for Endothelium Function Assessment, BIOTECHNO 2013, 2013年3月27日, Mercure Lisboa (Lisbon, Portugal)
- ② 新田尚隆, 超音波を用いた血管機能評価技術の開発, 第4回マイクロ・ナノ医

療機器開発委員会, 2013年2月28日, 愛知県産業労働センター (愛知県)

- ③ 新田尚隆, 血液力学特性と血管拡張の同時計測における相関性評価, 日本超音波医学会平成24年度第4回基礎技術研究会, 2012年12月13日, 東北大学 (宮城県)
- ④ 新田尚隆, Experimental Verification of Blood Characterization Based on Ultrasonic Blood Flow Measurement, 2011 IEEE International Ultrasonics Symposium, 2011年10月20日, Caribe Royale (Orlando, FL, USA)
- ⑤ 新田尚隆, 超音波血流測定に基づく血液性状特徴化の実験的検討, 日本超音波医学会基礎技術研究会, 2011年8月5日, 北海道大学 (北海道)
- ⑥ 新田尚隆, A Novel Ultrasonic Evaluation System of Endothelium Function Based on Simultaneous Measurements of Flow-Mediated Dilation and Wall Shear Stress, 3rd Biomedical Engineering International Conference, 2010年8月27日, 京都大学 (京都府)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新田 尚隆 (NITTA NAOTAKA)

独立行政法人産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・主任研究員

研究者番号: 60392643