

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659550

研究課題名(和文) 上腕動脈血管機能計測による動脈硬化症早期診断のための生理的機能診断システム構築

研究課題名(英文) Development of physiological vascular function measurements

研究代表者

吉永 恵一郎 (Yoshinaga, Keiichiro)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：30435961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：背景：新規開発した血管機能計測装置の有用性を検討するため、血管弾性率、血管断面積の計測を行い、上腕動脈超音波検査法と比較した。方法：血管弾性率、断面積は血管壁追従機能を備えた血管容積・圧検出装置にてオシロメトリック法で計測した。血管弾性率は以下の式にて算出した[ $Ve = \text{Pressure} / (100 \times \text{volume} / \text{volume}) \text{ mmHg} / \%$ ]。結果：安静時の血管断面積は超音波検査による血管径と有意な相関関係を示した。慢性腎臓病患者血管弾性率 $Ve$ は%FMD( $r = -0.43$ ,  $P = 0.02$ )と負の相関を認めた。結論：新規開発したオシロメトリック法の臨床的な有用性示唆される。

研究成果の概要(英文)：Background: We aimed to investigate whether VE and eA response to nitroglycerin (NTG) reflected endothelial and endothelial independent dysfunction related to chronic kidney disease (CKD). Methods: 13 CKD and 15 controls were studied. Rest VE and eA response to NTG were measured by novel automated oscillometric detector. eA was estimated using pressure-volume curves and VE was defined as follows [ $Ve = \text{Pressure} / (100 \times \text{area} / \text{Area}) \text{ mmHg} / \%$ ]. Ultrasound measurements of flow mediated vasodilatation (FMD) and NTG were used as standard. Results: Rest eA and VE showed good reproducibility (eA: ICC = 0.88, VE: ICC = 0.78). Rest  $Ve$  was negatively correlated with %FMD ( $r = -0.43$ ,  $P = 0.02$ ). Conclusions: This new automated vascular function measurement using oscillometric measurement reliably detected endothelial dysfunction related to CKD and has potential to detect endothelial independent vasodilator response.

研究分野：放射線医学

キーワード：オシロメトリック法 動脈硬化 血管内皮機能 血管径 超音波検査

## 1. 研究開始当初の背景

申請者らは生体内の生理的機能情報を非侵襲的に計測することができる核医学検査であるポジトロン断層撮影法(PET)を用いて心疾患の病態解明および治療効果評価に取り組んできた(Yoshinaga, et al. Curr Pharmaceutical Design 2005, Yoshinaga, et al. J Nucl Cardiol 2011)。

またポジトロン断層撮影検査を動脈硬化性疾患の早期検出および治療支援へ活用してきた(Yoshinaga, et al. J Nucl Cardiol 2003)。一方、動脈硬化スクリーニングは多くの対象者に簡易に実施することが必要であるが、血管機能を生理的かつ直接的に計測する普及可能な検査手法の応用は新しい概念である。

慢性腎臓病患者(CKD)は心血管障害合併が多く、血管内皮機能障害の存在が多く認められる。圧-容量曲線から得られる上腕動脈の Stiffness 指標である容積弾性率(Volume elastic modulus:  $V_E$ )は血管機能評価の指標となる可能性が示唆されている。

## 2. 研究の目的

本研究は生理的かつ普及可能な血管レベルの機能異常を早期に検出する上腕動脈血管機能診断法による基礎的研究を完成させ、新しい診断法の確立および治療薬の効果評価への応用に展開する研究を行う。研究期間内に以下のことを明らかにする。

上腕動脈の血管容積弾性率および血管径定量計測のアルゴリズムを開発し、検査施行者の技量に依存せずに生理的な血管機能が計測可能な計測法の開発を目指す。

慢性腎臓病患者を対象とし開発した上腕動脈進展性計測法を上腕動脈エコー図法 T と比較し、動脈硬化性病変を正確に検出可能であるか検証を行う。

上記について検討し、上腕動脈血管エコー法と合わせた血管機能診断システムを構築

する。

## 3. 研究の方法

(1) 機器の開発：超音波検査による計測妥当性の検証および計測再現性の検討

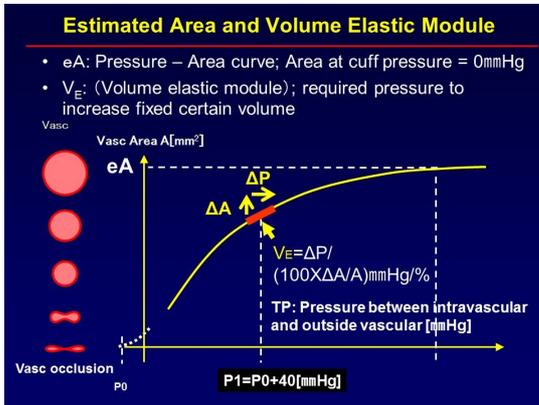
血管弾性率、断面積は血管壁追従機能を備えた血管容積・圧検出装置にてオシロメトリック法で計測した。血管弾性率は以下の式にて算出した

$[V_e = \text{Pressure} / (100 \times \text{volume} / \text{volume}) \text{ mmHg} / \%$ 。血管断面積は圧-容量曲線からカフ圧 = 0 mmHg と仮定した際に得られる断面積とした。

健常者 16 名(35.2 ± 13.1 歳)に対し安静時及び NTG 負荷時に自動計測と上腕動脈超音波検査を施行し比較を行った。オシロメトリック法による計測の再現性は 1 週間以内に 2 回検査を施行して比較を行った。

超音波検査は上腕動脈の血管径を 18 MHz の高周波探触子で計測を行った。血管径の計測は安静時に施行した。小児用カフを上腕に巻き 250 mmHg の加圧を 5 分間実施し加圧解除後の反応性充血による血管拡張反応を計測した。安静時の血管径と比較した血管拡張率を %FMD とした。15 分安静後に再度安静時データ収集を行った。次いでニトログリセリン 0.3 mg を舌下投与し 3 分後から血管径計測を実施した。ニトログリセリンに対する血管拡張反応は最大血管拡張反応と定義される。





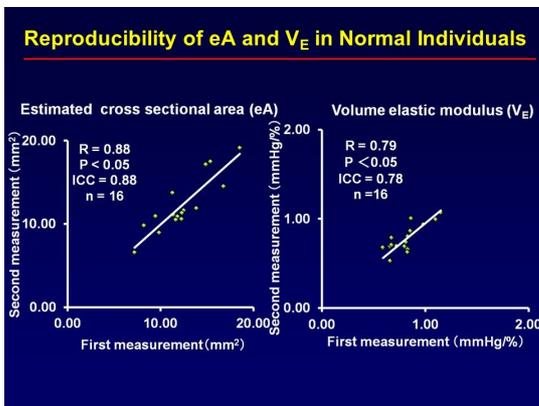
#### (2)慢性腎臓病患者における血管機能障害の検討

13例の中等から高度CKDと15例の健常者にて検討した(平均 estimated glomerular filtration rate [eGFR]:  $31.2 \pm 25.6$  vs.  $85.8 \pm 16.0 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )。容積弾性率は新規開発した血管容積・脈波検出装置にてオシロメトリック法で計測した。血管弾性率、血管断面積と上腕動脈超音波検査で得られる血管機能および eGFR との関連について検討した。

#### 4. 研究成果

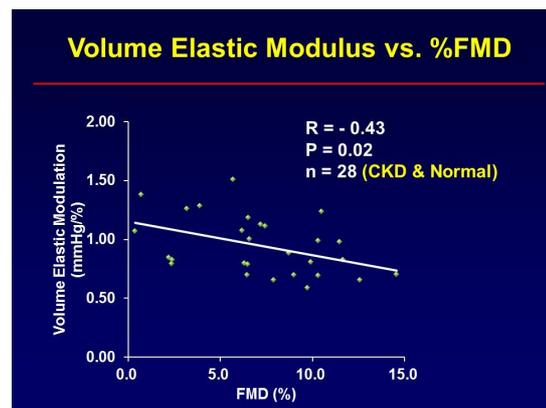
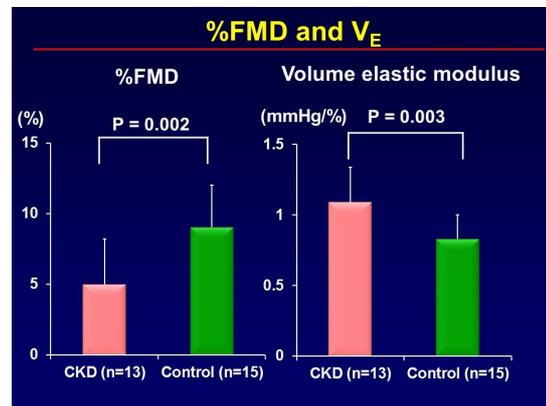
##### (1)検査妥当性の検証および再現性の検討

安静時の血管断面積は全被験者で超音波検査による血管径と有意な相関関係を示した( $r=0.77$ ;  $P<0.001$ )。血管断面積と血管弾性率(VE)は良好な再現性を示した( $ICC=0.88$ ,  $VE: ICC=0.78$ )。



#### (2)慢性腎臓病患者による血管機能障害の検出

安静時の血管断面積は超音波計測による血管径計測と有意な相関を認めた( $R=0.78$ ,  $P<0.001$ )。慢性腎臓病患者では%FMDが健常者に比較し有意に低下していた( $4.46 \pm 3.06$  vs  $7.88 \pm 4.04 \%$ ,  $P=0.018$ )。慢性腎臓病患者では血管弾性率の上昇が健常と比して認められた( $1.09 \pm 0.25$  vs  $0.80 \pm 0.16 \text{ mmHg/\%}$ ,  $P=0.002$ )。安静時の血管弾性率  $V_E$  は eGFR ( $r=-0.51$ ,  $P=0.005$ )および %FMD( $r=-0.43$ ,  $P=0.02$ )と負の相関を認めた。ニトログリセリンによる血管断面積の増加率は超音波による血管径の増加と有意な相関を認めた( $r=0.51$ ,  $P=0.005$ )。



#### (3)結論および考察

新規開発したオシロメトリック法での自動血管容積・圧検出計測は超音波計測と血管径の計測が相関していた。また今回開発した自動的計測装置は再現性が良好で正確な計測法と示唆される。

計測システムの構築および検証を終了した後に慢性腎臓病患者における臨床的有用

性について検討を進めた。慢性腎臓病患者では血管容積弾性率の異常、すなわち血管伸展性の低下を認めた。血管伸展性の低下はeGFR低下および上腕動脈の血管内皮機能障害と関連を認めた

上記の検討から今回構築した血管機能評価システムはオシロメトリック法を用いて検査施工者による精度のばらつきが生じることなく血管機能の計測を行うことが可能な方法である。従来動脈硬化の指標の一つである血管径は超音波検査法にのみ計測可能であったが、今回オシロメトリック法により血管径を絶対値として定量的に計測が可能となったことにより、動脈硬化リスク評価をより多くの対象へ普及することが可能となる。

慢性腎臓病患者における検討では患者群では超音波検査での反応性充血による血管拡張反応と同様に血管弾性率の低下を認め、更に両者に負の相関を認めた。よって本計測システムで計測される血管弾性率は血管内皮機能異常を反映していることが示唆される。本計測法はカフによる圧迫による計測であり、血管への負荷法が一部FMDと同様であることから血管内皮機能を反映した指標と考えられる。血管弾性率の臨床的意義付けについては引き続き検討を重ねている。

#### 結論

本検討にて簡略で普及可能な血管径の計測および血管の動脈硬化指標を反映している血管弾性率の計測システムの構築の基礎を確立した。

#### 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)

Tomiya Y, Yoshinaga K, Fujii S, Ochi N, Inoue M, Nishida M, Aziki K, Horie T, Katoh C, Tamaki N. and vascular volume elastic modulus using automated oscillometric measurements: comparison

with brachial artery ultrasound. Hypertens Res. 査読有, 2015, in press. doi:10.1038/hr.2015.6.

Yoshinaga K, Naya M, Shiga T, Suzuki E, Tamaki N. Ischaemic memory imaging using metabolic radiopharmaceuticals: overview of clinical settings and ongoing investigations. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 査読有, 2014 Feb;41(2):384-93. doi: 10.1007/s00259-013-2615-4.

Yoshinaga K, Tomiyama Y, Suzuki E, Tamaki N. Myocardial blood flow quantification using positron-emission tomography: analysis and practice in the clinical setting. Circ J. 査読有 2013;77(7):1662-71. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/77/7/77\\_CJ-13-0235/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/77/7/77_CJ-13-0235/_article)

〔学会発表〕(計 7件)

Yoshinaga K, Tomiyama Y, Fujii S, Nishio S, Matsuoka N, Ochi N, Katoh C, Inoue M, Nishida M, Ito YM, Nishibayashi H, Tamaki N, Novel simple and accurate quantitative endothelial function measurements using brachial artery vascular volume elastic modulus with automated oscillometric approach. 87<sup>th</sup> American Heart Association(AHA) Scientific Sessions, Nov.15-19, 2014 Chicago(USA).

吉永恵一郎、富山勇輝、西尾妙織、松岡奈央子、越智典樹、加藤千恵次、井上真美子、西田睦、伊藤陽一、西林秀郎、藤井聡、玉木長良、慢性腎臓病患者における上腕動脈容積弾性率低下は血管内皮機能障害と関連するが上腕-足首間脈波伝播側速度(baPW)とは関連しない。第62回日本心臓病学会学術集会、2014年9月27日-28日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

吉永恵一郎、卒後教育プログラム 基礎講座I 循環器領域における心筋PETの幕開け、第53回日本核医学会学術総会(招待講演)、2013年11月8日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)

富山勇輝、吉永恵一郎、越智典樹、井上真美子、西田睦、西尾妙織、藤井聡、玉木長良、オシロメトリック法による自動血管機能測定装置を用いた新たな血管反応性検出法、第36回日本高血圧学会総会、2013年10月24日-26日、大阪国際会議場(大阪府大阪市)

吉永恵一郎、富山勇輝、越智典樹、加藤千恵次、井上真美子、西田睦、西尾妙織、藤井

聡、玉木長良、新たな臨床的血管機能計測装置を用いた加齢に伴う血管断面積の増加および伸展性低下の検出、第 61 回日本心臓病学会学術集会、2013 年 9 月 20 日-22 日、ホテル日航熊本、熊本市現代美術館、パレア(熊本県熊本市)

吉永恵一郎、特別講演 PET を用いた心筋血流および虚血の評価：82 Rubidium 心筋血流 PET、第 23 回日本心臓核医学会総会・学術大会(招待講演) 2013 年 6 月 28 日- 29 日、東京コンファレンスセンター(東京都品川区)

Ochi N, Yoshinaga K, Katoh C, Inoue M, Nishida M, Manabe O, Tamaki N, The impact of smoking on peripheral artery and coronary endothelial function using brachial artery ultrasound and Oxygen-15 labeled water PET, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging(SNMMI) 2013 Annual Meeting, Jun.8-12, Vancouver(Canada)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

吉永 恵一郎 (YOSHONAGA Keiichiro)  
北海道大学・大学院医学研究科・客員研究員  
研究者番号：30435961

### (2)研究分担者

加藤 千恵次 (KATOH Chietugu)  
北海道大学・大学院保健科学研究院・教授  
研究者番号：10292012

山田 聡 (YAMADA Satoshi)  
北海道大学・北海道大学病院・助教  
研究者番号：80374320

西田 睦 (NISHIDA Mutsumi)  
北海道大学・北海道大学病院・副臨床検査技師長  
研究者番号：90404722

西尾 妙織 (NISHIO Saori)  
北海道大学・北海道大学病院・助教  
研究者番号：90463736