

平成 30 年 5 月 16 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12704

研究課題名(和文) 指細小動脈スティフネスと内皮機能を総合的に査定する指細小動脈拡張能検査の開発

研究課題名(英文) Development of finger arterial dilatibility testing as a comprehensive assessment of the endothelial function and stiffness of finger artery

研究代表者

田中 豪一 (Tanaka, Gohichi)

札幌医科大学・医療人育成センター・准教授

研究者番号：10167497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化の早期診断に役立つ病院臨床と健康増進に広く応用できる、無侵襲で簡便な新しい血管内皮機能検査と細小動脈硬度検査として、2種類の指細小血管拡張能検査(ADA両手法と片手法)を開発し国内外の特許を登録するとともに、健常者の慢性ストレス評価と臨床診断への応用データを収集した。その結果、指先端部の全周囲を低圧で圧迫するプローブを採用したADA両手法と片手法検査と医学標準検査(Endo-PAT)との極めて高い一致性と互換性を確かめた。また、健常青年の慢性的ストレス、および、糖尿病、高血圧における動脈健康の評価に有用なことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Two kinds of finger arteriolar dilatibility testing (ADA) using one's hands and only one hand have been developed and registered as the domestic and international patent for comprehensive but simple non-invasive assessment of endothelial function and stiffness of finger artery which would be deteriorated by chronically accumulated stress in body and the early stage in arteriosclerosis.

In this study, the concurrent validity and consistency of the ADA with a finger probe weakly clamping the finger circumference to a medical standard test (Endo-PAT) were examined and their compatibility was confirmed using healthy young participants. Furthermore, significant associations were revealed between ADA and negative and positive personality traits of anger, depression, sense of coherence and subjective happiness in healthy young participants. In addition, ADA was useful for the evaluation of arterial health in clinical patients of diabetes and/or hypertension.

研究分野：心臓血管系生理心理学

キーワード：血管内皮機能 動脈スティフネス 指動脈 生活習慣病 慢性ストレス 心理社会的要因

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の予防は国の健康医療政策の最重要課題となった。近年の生活習慣病の急増を受けて、メタボリックシンドロームを対象にした特定健康診査・保健指導が平成 20 年度から開始された。中でも動脈硬化の先駆けとなる血管内皮機能障害の診断と介入は、心血管疾患と脳血管障害を予防するのに特に重要である。血管内皮機能が障害されるのに続いて細小動脈のスティフネスが亢進する。これら動脈硬化最早期の一連の過程をプレクリニカル段階で査定できれば、病院臨床のみならず健康増進を含む幅広い医療生活産業への応用が拓かれ、国民の医療と福祉に資する。

申請者グループは過年度の研究により、指細小動脈弾力指数 (FEI:登録特許)とその応用として指細小動脈スティフネス指数 (FSI) の検査法を發明した。続いて、血管内皮機能の新しい査定法として、細小動脈のコンプライアンスを標的にする指細小動脈内皮機能検査 (ADA コンプライアンス法)を開発した(特許登録済)。本研究課題では、これらを組み合わせる同一機会に両者を一体として検査する指細小血管拡張能検査の開発へと発展させる。

2. 研究の目的

本研究では ADA コンプライアンス法を改良した ADA 連続法を使用する。同法は、腕または指基部を駆血し、駆血前および充血時には指に弱い一定圧を加える指クランプを両手の 2 本の指で施工し、血圧、動脈容積、動脈スティフネスをも付加情報として同時に査定する新技术である(出願特許の原法: ADA 両手法)。本申請課題の基礎研究では、本法検査を片手の 2 本の指だけで施工する検査方法 (ADA 片手法)を開発する。内皮機能障害の典型的疾患である糖尿病、高血圧、性機能障害、睡眠時無呼吸症候群の患者を対象にして臨床研究を実施し、ADA 片手法の臨床的有用性を検証する。

3. 研究の方法

内皮機能検査の医学標準検査として、腕を駆血し指先端部の脈波をトノメトリー法で評価するエンドパット検査が確立している。ADA 連続法は駆血を腕または指基部で行うが、後者の場合には駆血指末節部と反対側の同指を対照部位にする ADA 両手法と駆血指と同側の隣接指を対照とする ADA 片手法がある。腕を駆血する腕駆血 ADA 法は両手法だけである。

いずれの ADA 法においても、光電容積脈波から得られる規準化脈波容積 (NPV) と血液量 (BV) はそれぞれ V と V の定量指標だが、駆血前に指クランプ圧を漸増させ一毎に BV と NPV を取得する。負の勾配をなす BV-NPV 回帰直線 (BN 線) 上の BV-NPV データ対の移動は経壁圧 (平均血圧 - クラ

ンプ圧) 依存だが、BN 線からの逸脱は血管トーン変動による。再還流時には一定のクランプ圧下で得た脈波について、任意拍の NPV と駆血前の NPV の差を NPV 指数 (NPVI), 同様に血液量の差を BVI とする。両者の差を NBD, 比を NBR とする。また、BVI-NPVI データ対から BN 線への垂線距離を距離指数 (DI) と定義し、統制側指での同値で基準化される。さらに、当該拍における駆血側と統制側それぞれの BVI-NPVI データ対間の直線距離を単純距離指数 (SI) と定義される。

検査装置に使用される指プローブは簡単な巻き付け型と指先端部の全周囲を圧迫する型とがあり、H27-28 年度には前者を、H29 年度には主に後者を用いて、その精度比較を実施した。

FEI 検査の理論はすでに発表済みであり (Tanaka et al. 2011), 指に加えるクランプ圧を増加させて経壁圧を変化させながら NPV の測定を行い、クランプ圧に対する NPV の回帰直線の勾配として算出される。検査は単独または ADA 連続法検査の直前に実施された。

研究計画は、ADA 連続法の妥当性を検証するための基礎実験と応用実験のために適切な被検者群を設定して実施した。その内容は以下の研究成果において簡潔に記載した。

基礎研究では医学標準法エンドパット検査 (Endo-PAT2000, Itamar Medical Co.) を用いた同時測定 (図 1: 研究 3-1 の例) を基本的方法として、それぞれの実験目的により一部変更して実施した。

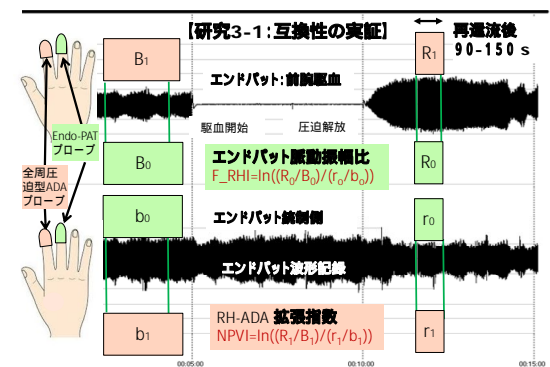


図1 腕駆血ADA両手法とエンドパット法の同時測定

応用研究の内、健常な青年を対象にした研究においては、慢性的ストレスと関連する心理社会的要因として人格特性と ADA 両手法の関係を調べた。身長、体重、肥満度 (BMI)、腹囲、腰囲、体脂肪率、食習慣・飲酒・運動習慣の生活調査、喫煙歴の有無を調査する。食習慣は独自開発の食行動尺度 (EBS: Horiguchi et al., 2014) により測定した。睡眠習慣はピッツバーグ睡眠調査票 (PSQI) を、人格変数等は標準化された心理検査を用い、怒りと敵意性 (STAXI2 および BAQ)、抑うつ (CES-D)、知覚されたストレス尺度 (PSS)、主観的幸福感、コヒアレンス感 (SOC)、心理的いきいき度、並びにそれらの下位尺度を測定した。さらに、肯定的人格

要因としてコヒアレンス感尺度，幸福感および楽観性を測定した。

4. 研究成果

(1) 巻付け型カフを用いた臨床研究

H27 年度には ADA 連続法を開発し，その妥当性と有用性を健常青年と動脈硬化性疾患患者において検証し，その結果を実施例として同法の特許出願を完了した。

【研究 1-1】

健常青年群(n=44)と糖尿病・高血圧群(n=27)においてエンドパット法(RH-PAT)と腕駆血 ADA 両手法を同時測定した。RH-PAT は左右第 2 指で測定しフラミンガム RHI 比(FRHI)を求めた。ADA 両手法では繰返し使用可能なカフ部を備えた試作機を用い左右第 3 指で測定した。ADA 両手法では，検査指標として距離指数(DI)，規準化脈波指数(NPVI)，単純距離指数(SI)を算出した。再還流 90-120s 区間において FRHI と NPVI の高い一致(健常群 $r=.80$ ，患者群 $r=.75$)を認めた。再還流 90-150s 区間について，RH-PAT では有意な群間差を認めなかったが，ADA 両手法では糖尿病・高血圧群の有意な減少を認めた(DI -33%，NPVI -51%，SI -54%)。

【研究 1-2】

研究 1-1 の糖尿病・高血圧群と，同年代で循環器系疾患のない泌尿器科前立腺がん患者(n=14)を比較した。前者は後者に比べて，DI(-53%)，NPVI(-58%)，SI(-47%)はいずれも有意に低値であった。

(2) 巻付け型カフを用いた基礎研究と応用研究

H28 年度には前年度に考案した ADA 片手連続法について，その妥当性と有用性を健常青年と動脈硬化性疾患患者において再検証するとともに，同法の国際特許 PCT 出願を完了した。

【研究 2-1】腕駆血 ADA 両手法と既存のエンドパット検査の一致性を，糖尿病患者で追試した結果，極めて高い一致を認めた($r=.97$ ， $n=12$)。

【研究 2-2】健常青年を被検者とし，ADA 法を片手で行う片手法とエンドパット検査との同時測定による妥当性検証を 3 つの実験($n=15,27,22$)で行った。実験 1 では，腕駆血と指基部駆血の駆血前後の血管拡張に極めて高い一致を認めた(再還流後経過時間により $r=.88 \sim .97$)。実験 2 では，2 指駆血両手法に対して 1 指又は 5 指対照の片手法の一致性は極めて高かった(それぞれ $r=.91, .95$)。実験 3 では，1 指を対照とする 2 指駆血片手法と両手 5 指のエンドパット検査を同時に行い，独立した 4 か所の値から相関を算出した結果，高い一致性を認めた($r=.88$)。

【研究 2-3】ADA 法における標準の検査指標 NPVI 以外の新しい評価指標の BVI,DI,SI も

含めて，その臨床的有用性を追試するため，糖尿病患者($n=14$)と動脈硬化のない対照としての前立腺がん患者($n=19$)を比較した結果，BVI と DI において有意性を認めた。片手法検査の指駆血は痛みのないため，痛みに関連する交感神経緊張の影響を排除できる点が原理的な利点であり，以上の基礎・臨床研究成果により，その臨床的有用性が再確認された。

【研究 2-4】ADA 検査(腕駆血両手法)と健常女子青年($n=40$ ， 19.7 ± 1.7 才)の慢性ストレス関連心理社会要因および生活習慣要因の相関関係を調べた結果，特に怒り感情に関連する心理特性との有意な相関関係を認めた。

【研究 2-5:慢性ストレス評価法としての FEI の応用研究】

健常青年男子を対象にした成果(Tanaka et al.,2017)を女子に拡張するため，健常女子青年($n=57$ ， 18.6 ± 0.6 才)の慢性ストレス関連心理社会要因および生活習慣要因の相関関係を調べた結果，FEI と有意な負相関を示した項目は，特性怒り($r=-.36$)，BAQ 短気(-.38)，自覚ストレス PSS(-.27)，ネガティブ気分(-.44)，入眠時間の長さ(-.44)，上腕部最高血圧(-.46)，脈圧(-.37)の否定的な感情特性，睡眠の質の悪さ，血圧であった。逆に正相関は，主観的幸福感(.41)とコヒアレンス感(.31)の肯定的感情と人格特性であった。

(3) 指部全周圧迫改良カフを用いた基礎研究と応用研究

H29 年度には指部全周圧迫可能な改良カフ部を新たに導入し，基準となる既存のエンドパット検査に対して ADA 連続法検査の互換性，妥当性，有用性を健常青年において再検証した。

【研究 3-1:内皮機能検査におけるトノメトリー法と光電容積脈波法の互換性の実証】

トノメトリー法を応用するエンドパット検査と光電容積脈波による ADA 法の内皮機能検査としての互換性を，健常青年 17 名の標

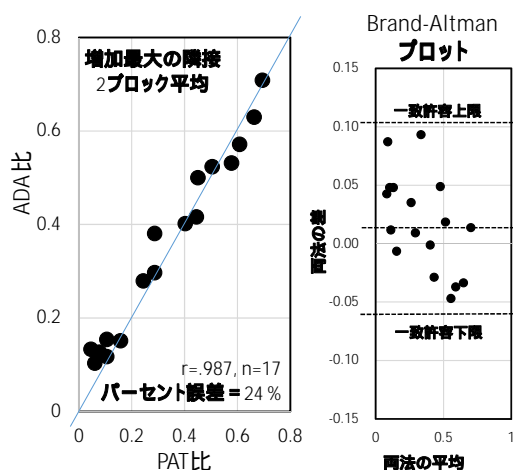


図2 腕圧迫ADA両手法とエンドパット法の相関と一致性

準検査（腕駆血）において分析した結果，極めて高い相関（ $r=.987$ ， $n=17$ ）を認め，Brand-Altman 分析で全例が一致許容限界内に含まれた（図 2）。検査間の一致性（差のパーセント誤差=24%）は検査指間一致性（差のパーセント誤差=38%）に比較して，誤差はより小さかった。エンドパット検査では検査指は 1 指を除いて任意に選択でき許容されているので，検査指間で許容される誤差を互換性の基準とすることが可能であり，以上の結果は両検査法の互換性を実証するものである。

【研究 3-2：指駆血 ADA 両手法の確立】

健常青年 9 名を被検者とし，腕駆血と反対側指基節部駆血を同時に行い左右同指（2 指）のそれぞれの安静時に対する充血時の増加比を比較した結果，充血反応の極めて高い相関（ $r=.983$ ）を認め（図 3），指を駆血し，駆血指末節を検査部位，反対側の同指末節を対照部位とする指駆血 ADA 両手法が新しい内皮機能検査として確立した。両者のパーセント誤差（42%）は，利き手対非利き手間一致性におけるパーセント誤差（96%）よりも少なかった。エンドパット検査では駆血の腕は任意の腕が許容されているので，上記のパーセント誤差の比較から腕駆血に対する指駆血の互換性は実証された。また，エンドパット検査と指駆血 ADA 両手法は，両法とも対照指は駆血と反対側の同指と同一であるから，両法における基準化比にも互換性が保証される。

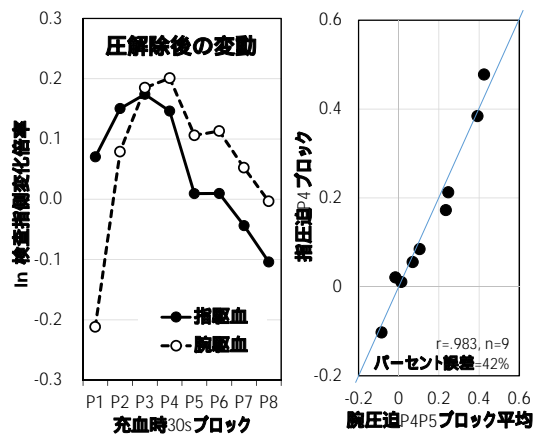


図3 腕圧迫と指圧迫における反応増加倍率の経過と相関（一致性）

【研究 3-3：指駆血 ADA 片手法の確立：ADA 両手法を基準とする片手法の一致性の評価】

指駆血 ADA 両手法を ADA 片手法に発展させるために片手法における対照指を健常青年 12 名で検討した。腕駆血を指駆血に替え左右 2 指で行うエンドパット検査を基準とし，駆血指と同側の対照指を 3・4・5 指で行う片手法を比較した結果，対照 3 指と 4 指の基準法との相関は極めて高かった（それぞれ $r=.950$ ， 984 ）。その結果，指駆血 ADA 片手法では

血 2 指と組み合わせて対照に 4 指を用いることに決定した。

次に，指駆血両手法検査を ADA プロブで行う指駆血 ADA 両手法を基準にして，駆血指と同側の 4 指を対象とする ADA 片手法の一致性を調べた結果，両方の相関は極めて高かった（図 4 に P4 ブロックにおける相関 $r=.955$ の散布図を示す）。また，P4 ブロックにおける対照 4 指への充血波及効果は片手法基準化比平均値に対して -3.3% であり有意性を認めなかった。しかし，両法の互換性の評価は今後の研究に残された。

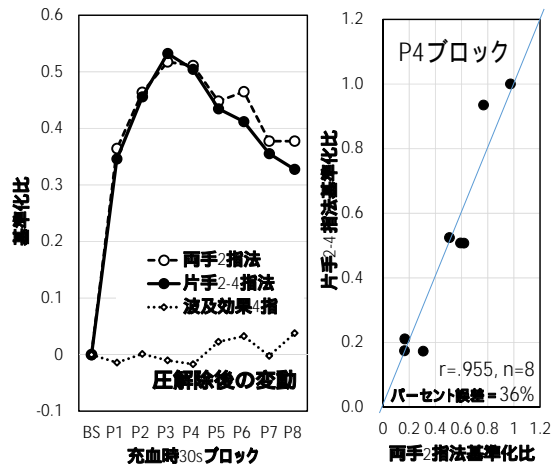


図4 基準化比の変動：両手2指法，片手2-4指法，対照4指への充血波及，および，圧解除後P4ブロックにおける相関（一致性）

【研究 3-4：慢性ストレス評価法としての腕駆血 ADA 両手法の妥当性】

ADA 検査（腕駆血両手法）と健常男女青年（ $n=71$ ）の慢性ストレス関連心理社会要因の相関関係を調べた結果，怒り感情の内心での表出特性との有意な相関関係を認め，例数を追加しても過年度の結果が再現された。

ADA 片手法を用いた応用研究は今後に残された。

< 引用文献 >

- Tanaka, G., Yamakoshi, K., Sawada, Y., Matsumura, K., Maeda, K., Kato, Y., Ohguro, H. (2011). A novel photoplethysmography technique to derive normalized arterial stiffness as a blood pressure independent measure in the finger vascular bed. *Physiological Measurement*, 32(11), 1869-1883.
- Horiguchi, M., Tanaka, G., Ogasawara, H., & Maruyama, R. (2014). Validation and gender-based comparison of the Eating Behavior Scale for Japanese young adults. *Psychology*, 5, 2173-2179.
- Tanaka G, Horiguchi M, Okamura H, Kato Y, Tsuda A. (2017) Association between chronic psychosocial stress and the finger arterial stiffness mediated by allostatic

load in healthy young men. In Evans G. (Ed.), *Chronic stress and health* pp.1-32. Nova Science Publishers.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

Horiguchi, M., Tanaka, G., Ogasawara, H., & Maruyama, R. (2016). Gender-based relationship between eating behavior and sense of coherence in Japanese young adults. *Social Behavior and Personality*, 44(1), 45-58. (査読有)DOI: <https://doi.org/10.2224/sbp.2016.44.1.45>

[学会発表](計13件)

田中豪一. 簡易血管健康評価法の開発と慢性ストレス研究への応用可能性—血管内皮機能検査としての指動脈拡張能連続法の併存的妥当性— **日本心理学会第81回大会** 2017年9/20~22 久留米シティプラザ(福岡県久留米市)

田中豪一・古本智夫. 新しい内皮機能検査としての指動脈拡張能片手連続法検査の開発とRH-PAT検査との一致性 **第49回日本動脈硬化学会学術集会** 2017年7月6日~7日 グランドプリンスホテル広島(広島県広島市)

田中豪一・古本智夫. 新規の指動脈内皮機能検査による血管健康評価と健康青年女子における生活習慣と怒り関連人格特性との関連性 **第58回日本心身医学会学術講演会** 2017年6月16日~6月17日 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

田中豪一・古本智夫. エンドパット法を基準とする指動脈拡張能片手法検査の併存的妥当性の検討 **第2回日本血管不全学会学術集会** 2017年04月16日 東京, KFC Hall & Rooms 国際ファッションセンター(東京都)

田中豪一. 新規の指動脈内皮機能検査の妥当性と健康青年女子の心理社会要因による血管健康の修飾 **第23回日本行動医学会学術総会** 2017年03月17日~2017年03月18日 沖縄科学技術大学院大学(沖縄県恩納村)

Tanaka, G., Mihara, K., Okamura, H., & Tsuda, A. (2016) A novel technology to measure finger arterial endothelial function and its relationship with anger, anger expression and sense of coherence in Japanese healthy youth. *International Journal of Psychology*, 51 (Supplement S1), 934. Special Issue: **31st International Congress of Psychology**, 24-29 July 2016, Yokohama, Japan. (国際学会)

Tanaka, G., Mihara, K., Okamura, H., Horiguchi, M., & Tsuda, A. (2016) Differential relationship of sleep disturbances and daytime dysfunction to the finger arterial endothelial function and arterial elasticity in healthy Japanese youth. *The 6th Asian Congress of Health Psychology*, 23-24 July 2016, Yokohama, Japan. (国際学会)

田中豪一・古本智夫・小林 皇 新規開発の指動脈拡張能検査を用いた健康青年・糖尿病・高血

庄・前立腺がん症例の比較 **第1回日本血管不全学会学術集会** 2016年04月17日 東京医科大学病院(東京都)

田中豪一・古本智夫・三原健吾・岡村尚昌・津田彰 心理社会的要因による血管健康の修飾:新規の指動脈拡張能検査を用いた健康青年における慢性ストレスの影響解析 **第1回日本血管不全学会学術集会** 2016年04月17日 東京医科大学病院(東京都)

田中豪一. 指細小動脈の拡張能を査定する装置開発事例と医療・健康分野への応用 ノーステック財団 **医療機器等参入・産学連携促進セミナー**(招待講演) 2015年12月17日~2015年12月17日 T K P 札幌駅カンファレンスセンター(北海道札幌市)

田中豪一・三原健吾・岡村尚昌・津田 彰. 血管内皮機能検査の開発・橋渡し研究と慢性ストレス査定法としての応用可能性 **第21回精神神経内分泌免疫学(PNEI)研究集会** 2015年11月14日~2015年11月14日 岩手県立大学アイーナキャンパス(岩手県盛岡市)

田中豪一・三原健吾・岡村尚昌・津田 彰. 指細小動脈拡張能検査の併存的妥当性 および人格特性との関係 **日本心理学会第79回大会** 2015年09月22日~2015年09月24日 名古屋国際会議場(愛知県名古屋)

Tanaka, G., Mihara, K., Okamura, H., & Tsuda, A. (2015) A novel technology to measure vascular response affected by psychosocial and biological stress. *The 7th International Conference of Indigenous and Cultural Psychology* (INVITED SYMPOSIUM: Challenges to manage stress and health by the multidisciplinary approach in Japan), 2015, Bandung, Indonesia. (招待講演)(国際学会) 2015年08月25日~2015年08月27日

[図書](計1件)

Tanaka, G., Horiguchi M., Okamura, H., Kato Y., Tsuda A. (2017) Association between chronic psychosocial stress and the finger arterial stiffness mediated by allostatic load in healthy young men. In Evans G. (Ed.), *Chronic stress and health* pp.1-32. Nova Science Publishers Inc. ISBN:978-1-53610-832-3

[産業財産権]

○出願状況(計2件)

- 名称:指細小動脈拡張能連続検査プログラム, 細小動脈拡張能連続検査装置および指細小動脈拡張能連続検査方法
発明者:田中豪一
権利者:北海道公立大学法人札幌医科大学
種類:特許
出願番号:PCT/JP2017/010414
出願年月日:2017年03月15日
国内外の別:国外
- 名称:指細小動脈拡張能連続検査プログラム

細小動脈拡張能連続検査装置および指細小動脈拡張能連続検査方法
発明者: 田中豪二
権利者: 北海道公立大学法人札幌医科大学
種類: 特許
番号: 特願2016-071167
出願年月日: 2016年03月31日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 3 件)

1. 名称: FINGER ARTERIOLAR DILATABILITY TESTING METHOD, FINGER ARTERIOLAR DILATABILITY TESTING DEVICE, AND FINGER ARTERIOLAR DILATABILITY TESTING PROGRAM
発明者: Gohichi Tanaka
権利者: 北海道公立大学法人札幌医科大学
種類: 特許
番号: ドイツ 602013021094.2
出願年月日: 2013/10/4
取得年月日: 2017/11/5
国内外の別: 国外
2. 名称: FINGER ARTERIOLAR DILATABILITY TESTING METHOD, FINGER ARTERIOLAR DILATABILITY TESTING DEVICE, AND FINGER ARTERIOLAR DILATABILITY TESTING PROGRAM
発明者: Gohichi Tanaka
権利者: 北海道公立大学法人札幌医科大学
種類: 特許
番号: 欧州 2904968 B1
出願年月日: 2013/10/4
取得年月日: 2017/10/5
国内外の別: 国外
3. 名称: 指細小動脈拡張能検査方法, 指細小動脈拡張能検査装置および指細小動脈拡張能検査プログラム
発明者: 田中豪二
権利者: 北海道公立大学法人札幌医科大学
種類: 特許
番号: 日本国第 6203737 号
出願年月日: 2013/10/4
取得年月日: 2017/9/8
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 豪一 (TANAKA GOHICHI)
札幌医科大学・医療人育成センター・
准教授
研究者番号: 10167497

(2) 研究分担者

加藤 有一 (KATO YUICHI)
札幌医科大学・医療人育成センター・講師

研究者番号: 90363689

小林 皇 (KOBAYASHI KOU)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号: 30404669

岡村 尚昌 (OKAMURA HISAYOSHI)
久留米大学・高次脳疾患研究所・助教
研究者番号: 00454918
(平成 29 年度より)

矢島 潤平 (YAJIMA JYUNPEI)
大分大学・文学部・教授
研究者番号: 30342421
(平成 29 年度より)