

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：33916

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560256

研究課題名(和文) 上腕動脈スティフネス計測の生理圧範囲外への拡張の試みと動脈硬化超早期診断への応用

研究課題名(英文) Development of a novel apparatus for evaluation of arterial stiffness of the brachial artery in the extra-physiological pressure range and its application for early diagnosis of atherosclerosis

研究代表者

矢口 俊之 (YAGUCHI, Toshiyuki)

藤田保健衛生大学・保健学研究科・講師

研究者番号：70385483

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)：過去の血管力学特性計測データより、動脈硬化の初期段階では、生理血圧範囲で血管に硬化が現れなくとも、高圧領域において硬化が現れる可能性に気付いた。そこで上腕動脈を対象として高圧領域の力学特性を計測する方法を確立し、この仮説を検証した。上腕に密閉容器を装着し、容器内圧を変化させて上腕動脈の経壁圧を制御し、これにより非侵襲的に経壁圧-血管径関係を求め、幅広い圧力範囲の血管のスティフネスを算出した。その結果、生理圧範囲では変化が無いが、高圧領域では血管に硬化が生じている場合のあることが確認された。以上より高圧領域でのスティフネス評価が初期の動脈硬化の診断法として有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We noticed that the stiffness of an aorta increased in the early stage of atherosclerosis in high-pressure ranges. In this study, we have thus established a new method in which the transmural pressure ( $T_p$ ) of the brachial artery is manipulated to determine the pressure-strain elastic modulus ( $E_p$ ) of the artery in a high-pressure range.

A rigid airtight chamber is attached to the upper arm to manipulate the  $T_p$  of the brachial artery by changing the pressure in the chamber. The  $E_p$  of the artery is obtained by measuring the diameter change immediately after the stepwise application of negative pressure inside the chamber. Artery stiffness was significantly higher in a high-pressure range than in the physiological pressure range in subjects elder group but not in subjects younger group. These results indicate that the arteries become stiffer in a high-pressure region with aging. Stiffness in high-pressure regions might be a good index to detect the early stage of atherosclerosis.

研究分野：生体医工学

キーワード：動脈硬化 スティフネス 上腕動脈 FMD

## 1. 研究開始当初の背景

粥状動脈硬化症（以下、動脈硬化）は初期状態であれば生活習慣の改善で回復可能である。よって、初期の動脈硬化度を手軽に客観的な指標で示すことができれば、生活習慣改善のインセンティブとなり、動脈硬化の改善、ひいては医療費の削減に大きく貢献することが期待できる。

動脈硬化の初期段階の評価法として FMD (Flow-mediated dilation) 検査がある。これは内皮機能を評価する方法で、前腕を5分間駆血・解放した後の上腕動脈の血管径変化を計測する。血流によるせん断応力増加により内皮細胞が NO(一酸化窒素)を産生し、これが平滑筋を弛緩させることにより血管径が拡大する。この拡大量を内皮の健康度(FMD値)として利用するものである。動脈硬化因子を持つ群ではFMD値が有意に低下することが報告されている。しかし、計測時に5分間の駆血が必要であり、計測時間として合計10分程度が必要であること、駆血を苦痛に感じる人もいることなどから、一般検診の通常項目に取り入れるのは難しい。

ところで我々は、動脈硬化の初期段階では、生理血圧範囲で硬化が見られずとも、生理血圧範囲を超えた高圧領域では硬化している可能性に気付いた(引用文献)。また我々も過去の家兔胸大動脈の力学特性データを見直して動脈硬化の進展とともに血管は高圧領域から有意に硬化することを見出した(引用文献)。血管の力学特性は数分間で計測することが可能であり、これから動脈硬化の初期状態を評価することができれば、「動脈硬化の見える化」に大きく貢献すると期待できる。そこで本研究では、広い血圧範囲での血管力学特性を非侵襲的に計測するための技術開発を行うとともに、特に高圧領域のスティフネス評価が動脈硬化の初期段階の指標に鳴り得るか検討した。

## 2. 研究の目的

本研究では、以下を目的として研究を実施した。

- (1) 広い血圧範囲での血管力学特性を非侵襲的に計測するためのシステム開発
- (2) 生理血圧範囲外における経壁圧-径関係の計測
- (3) 高圧領域におけるスティフネス評価

## 3. 研究の方法

本研究ではより簡便に、短時間で初期の動脈硬化を診断する方法の確立を目指すため、初期動脈硬化血管における高圧領域のスティフネス上昇に着目した。そしてその計測法として経壁圧制御法を用いて、高圧領域の血管壁のスティフネスを計測する手法の確立に挑むことにした。即ち図1のように腕部へ密閉容器を装着し、容器内圧を加減圧して血管周囲の圧力を変化させることで経壁圧(血

管の内外圧差)を制御し、これにより血管拡張、収縮を生じさせる方法である(特許第5176020号, 第5277374, US Pat#: US8,343,060 B2)。本研究では経壁圧制御システムと血管径計測部の試作と評価を行い、ボランティア被験者へのスティフネス計測を実施した。そして蓄積したデータに対し、加齢と血管スティフネスの関係や、FMD値との相関等について検討した。

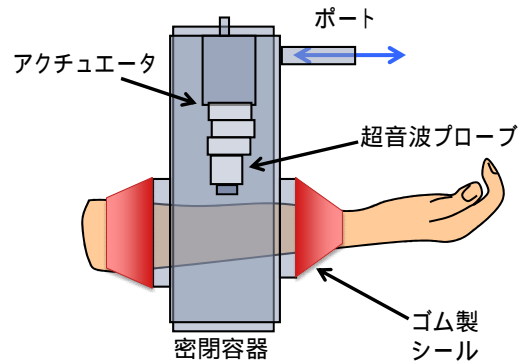


図1 密閉容器

(1) 広い血圧範囲での血管力学特性を非侵襲的に計測するためのシステム開発

測定部位である上腕周囲の圧力を変化させるために、上腕を入れるための圧力容器を作製した(図1)。圧力容器内部にはアクチュエータを介して超音波プローブが取り付けられており、気密を維持したまま外部から超音波プローブの位置制御が可能である。圧力容器の装着は、圧力容器を貫通するように取り付けられたゴム製のシールへ腕を挿入する。上腕と圧力容器の隙間はシールによって気密性を保つ。

動脈径計測には、超音波画像診断装置(UNEXEF, ユネクス)を改造して用いた。本診断装置は動脈の血流依存性血管拡張反応(Flow mediated dilatation, FMD)を計測する装置であり、心電図に同期して拡張期の超音波断層像ならびに血管径を1心拍毎に時間、圧力容器内圧と共にコンピュータへ記録することができる。ここでは被験者の心電図を撮像トリガとし、圧力容器内に取付けられた超音波プローブで上腕動脈の超音波断層像を観察しつつ、圧力制御システムにより加減圧を行い、これに伴う血管断層像の変化を記録した。

(2) 生理血圧範囲外における経壁圧-径関係の計測

本計測法の評価をするため、研究の目的、方法および被る可能性のあるリスク等を詳細に説明し同意を得た被験者を対象に計測を行った。被験者の左手首ならびに右足に心電図計測用電極を取り付けた後、図1に示した圧力容器に右上腕を差し入れ、測定対象である上腕動脈の超音波画像が鮮明に撮像できるようプローブ位置を調整した。そして一心拍ごとの動脈断面の超音波画像を超音

波画像診断装置に記録しながら、圧力制御システムによって容器内の圧力をおよそ 100 mmHg～-100 mmHg の範囲で時間とともに直線的に変化させた。圧力変化速度は 2, 3, 7 および 10 mmHg/s を検討した。始めに大気圧から+100 mmHg まで直線的に負荷し、大気圧まで直線的に除荷した。続けて-100 mmHg まで同様に陰圧負荷し、大気圧まで除荷した。計測終了後、記録したデータから圧力値とその時の超音波画像における血管径を画像計測により求め、経壁圧-径関係を決定した。

### (3) 高圧領域におけるスティフネス評価

血管のスティフネス評価として圧力ひずみ弾性係数  $E_p$  を計測した。計測方法は前述した 2) の方法から、圧力負荷条件を変更して行った。生理血圧領域および生理血圧範囲外の高圧領域として容器内圧力をそれぞれ -50 および -100 mmHg と定義した。設定した陰圧をステップ状に負荷し、負荷後 10 秒以内の最大径を計測した。圧力負荷前の血管径をベース径  $D_0$ 、陰圧負荷圧を  $P$ 、陰圧負荷中の血管径増加量を  $D$  として以下の式より求めた。

$$E_p = P / (D / D_0) \quad (\text{kPa}) \quad (1)$$

## 4. 研究成果

### (1) 広い血圧範囲での血管力学特性を非侵襲的に計測するためのシステム開発

経壁圧制御システムについては、経壁圧を正確に制御するため、既存の空圧制御システムの改良を行った。本システムは血管径計測部の制御 PC により制御し、設定した圧波形を密閉容器に印加する。想定した設計指標値である圧範囲  $\pm 150$  mmHg、リニアな圧変化速度 2～10 mmHg/s、圧波形としてステップ波、三角波を出力可能な仕様とした。また、これらは大気圧を挟んだ陽 陰圧を連続的に負荷可能とすることで、低圧領域から高圧領域までを含む生理圧範囲外での血管壁力学特性評価を可能とした。密閉容器は、対象とする上腕動脈周囲を加減圧して経壁圧を制御するため、上腕部を直径 150 mm の範囲で密閉できるサイズとした。密閉容器内部には 5 自由度でリモートコントロールできるアクチュエータを介し、H 型に超音波探触子を配置した超音波画像診断用のプローブを備え付けた。上腕と密閉容器間の気密にはラバー製シールを用いた。血管径計測部については、H 型超音波プローブを用いたことにより、長軸および短軸の超音波像を得ることができ、血管径計測精度の向上に寄与していると考えられる。予備実験として上腕に密閉容器を装着し、容器内圧を変化させた際、圧変化により血管の位置が変化するが、H 型プローブによって多くの場合、短軸像は撮像可能であった。

### (2) 生理圧範囲外における経壁圧-径関係の

## 計測

計測した経壁圧-径関係では、動脈に特徴的な力学特性を示す下に凸の関係を得ることができた。若年の被験者に対する基礎計測では、負荷圧力の変化速度について検討した結果、比較的遅い  $\pm 2$  mmHg/s 程度の場合、血管径の能動的な収縮、拡張が大きく現れやすく、 $\pm 10$  mmHg/s 程度では経壁圧-径関係の曲線を描くためのデータ数が不足するため、 $\pm 7$  mmHg/s 程度が適していることが確認できた。しかし、平滑筋の能動的な収縮、拡張の影響は除去し切れないため、本法は血管壁のスティフネスを計測するためには適していないことが確認された。

### (3) 高圧領域におけるスティフネス評価

加齢により動脈に変化が現れ始めると思われる中高年ボランティアを対象として、試作した動脈硬化進行度計測システムを用い、血管の硬さを現す圧力ひずみ弾性係数  $E_p$  の計測を行った。その結果、生理圧範囲では変化が無いが、高圧領域では血管に硬化が生じている場合のあることが確認された。このことから、高圧領域でのスティフネス評価は初期の動脈硬化を検出することが可能であること、また経壁圧制御を用いた本法の有用性が示唆された。

## <引用文献>

H.A. Richter and C. Mittermayer, Volume elasticity, modulus of elasticity and compliance of normal and arteriosclerotic human aorta, *Biorheology*21(5) (1984) 723-34.

K. Hayashi, K. Ide, T. Matsumoto: Aortic Walls in Atherosclerotic Rabbits - Mechanical Study, *ASME Journal of Biomechanical Engineering* 116-3 (1994) 284-293.

## 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)

[学会発表](計 11 件)

窪田健人, 狩野雅史, 矢口俊之, 宮城英毅, 杉田修啓, 益田博之, 松本健郎, ヒト上腕動脈における平滑筋機能の非侵襲計測を旨とした心電図同期チョッパ圧負荷法の開発, 日本機械学会第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 2016.1.9-10, 東京工業大学 (東京都・目黒区)

窪田健人, 狩野雅史, 矢口俊之, 杉田修啓, 益田博之, 松本健郎, 心電図同期チョッパ圧負荷法によるヒト上腕動脈の平滑筋能動収縮・弛緩応答の非侵襲計測, 平成 27 年度日本生体医工学会東海支部学術集会, 2015.10.17, (株)スズケン本社 (愛知県・名古屋市)

宮城英毅, 叢雅琳, 矢口俊之, 杉田修啓,

益田博之, 松本健郎, 筋原性収縮現象を用いた喫煙者における血管平滑筋機能評価, 平成 27 年度日本生体医工学会東海支部学術集会, 2015.10.17, (株)スズケン本社 (愛知県・名古屋市)

窪田健人, 狩野雅史, 矢口俊之, 杉田修啓, 益田博之, 松本健郎, 心電図同期チョッパ圧負荷法によるヒト上腕動脈の平滑筋機能の非侵襲計測に関する研究, 第 54 回日本生体医工学会大会, 2015.05.07-09, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

矢口俊之, 河口磨紀, 杉田修啓, 長山和亮, 安達栄治郎, 松本健郎, 家兔総頸動脈における in situ FMD 再現系の構築, 第 54 回日本生体医工学会大会, 2015.05.07-09, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

矢口俊之, 狩野雅史, 杉田修啓, 益田博之, 松本健郎, ヒト上腕動脈平滑筋運動能の評価に向けた心電図同期によるチョッパ圧負荷法の開発, 平成 26 年度日本生体医工学会東海支部学術集会, 2014.10.18, 株式会社スズケン本社 (愛知県・名古屋市)

矢口俊之, 狩野雅史, 杉田修啓, 長山和亮, 益田博之, 松本健郎, 心電図同期チョッパ圧負荷によるヒト上腕動脈平滑筋運動能の評価, 日本機械学会第 25 回バイオフロンティア講演会: 2014.10.03-04, 鳥取大学 (鳥取県・鳥取市)

矢口俊之, 長山和亮, 杉田修啓, 塚原弘政, 益田博之, 松本健郎, 経壁圧操作によるヒト上腕動脈の平滑筋機能と圧-径関係の計測, LIFE 2014 (生活生命支援医療福祉工学系連合大会 2014), 2014.09.24-26, ルスツリゾート (北海道・虻田郡)

Yaguchi T, Sugita S, Nagayama K, Tsukahara H, Masuda H, Matsumoto T, Non-invasive measurement of pressure-diameter relationship of human brachial artery through transmural pressure manipulation: Toward rupture risk estimation of aortic aneurysms, The 4th Japan-Switzerland Workshop on Biomechanics: 2014.09.01-04, Shima (Japan)

Yaguchi T, Nagayama K, Tsukahara H, Masuda H, Matsumoto T, Non-invasive measurement of pressure-diameter relationship and smooth muscle contractility of human brachial arteries through transmural pressure manipulation, 7th World Congress of Biomechanics: 2014.07.06-11, Boston, MA (USA)

矢口俊之, 長山和亮, 塚原弘政, 益田博之, 松本健郎, 経壁圧操作によるヒト上腕動脈の圧-径関係とスティフネスの非侵襲計測, 第 53 回日本生体医工学会大会, 2014.06.24-26, 東北大学(宮城県・仙台市)

Matsumoto T, Sugita S, Yaguchi T, Springer, Advances in Metallic Biomaterials: Tissues, Materials and Biological Reactions (Niinomi M, Narushima T, Nakai M, eds), (2015), 71-98

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 生体血管状態測定装置

発明者: 松本健郎, 狩野雅史, 矢口俊之, 益田博之, 塚原弘政

権利者: 名古屋工業大学, ユネクス

種類: 特許権

番号: 特願 2014-163986

出願年月日: 平成 26 年 8 月 11 日

国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

矢口 俊之 (YAGUCHI, Toshiyuki)

藤田保健衛生大学・保健学研究科・講師

研究者番号: 70385483

### (2) 連携研究者

松本 健郎 (MATSUMOTO, Takeo)

名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 30209639

### (3) 研究協力者

益田 博之 (MASUDA, Hiroshi)

(株)ユネクス・社長

〔図書〕(計 1 件)