211　血圧計に組込可能な動脈硬化度計測装置の開発	松本　健郎

【目的】心筋梗塞や脳梗塞の原因となる動脈硬化は、初期状態であれば生活習慣の見直しによって改善できるため、早期発見が重要である。動脈硬化の早期診断に FMD（Flow Mediated Dilation）法が用いられている。本法では対象動脈の末梢側を 5 分程度駆血後、開放する。これにより動脈内の血流が増加し、血管内皮細胞に加わる壁せん断応力が上昇することで内皮細胞が分泌する NO 量が増大し血管が拡張する。この血管径の変化率%FMD を指標として血管内皮機能を評価するものである。%FMD は食事や運動、精神状態など様々な因子に影響を受けるため、一定の環境で繰返し計測することが望ましいが、血管径測定に超音波画像診断装置を用いるため一般家庭での実施は困難である。そこで我々はカフ式血圧計を応用して血管拡張率を測定する装置を開発している。本装置では、カフで上腕を圧迫し、上腕動脈を細くすることで数 10 秒間壁せん断応力を上昇させる。その後、カフを減圧し静脈圧より少し高い程度の圧力に保つ。ここで血管が拡張するとその分だけ腕も拡張することになるので、カフ圧が若干上昇する。この圧力上昇とカフ内の空気容量から血管拡張量を知ることができる。これにより超音波装置が不要となり、また装置も小型化できるため、一般家庭での使用が可能となる。また、自宅で随時検査できるため、食事や運動、精神状態などの条件を揃えやすくなり、ばらつきの減少が期待できることになる。しかし実際に血管拡張が生じている筈の区間での実際のカフ圧変化は単調増加にはならず、この波形から血管拡張量を推定するのは困難な場合が多かった。そこで本研究では、この手法の精度向上を目指し研究を進めることとした。

【方法】下図のカフ式血管拡張率測定装置を用いた。上腕に巻いたカフを加圧して上腕動脈を駆血後、徐々に減圧することで上腕動脈内腔に高せん断応力を負荷し、そのカフ圧を一定に保ち血管拡張率をカフ圧の変化から推定する装置である。ところがカフ圧変化は単調増加にはならなかった。この原因として、カフの素材の粘弾性特性、腕組織の粘弾性特性を考え、夫々の粘弾性によるカフ圧変化を補正する手法を確立した。そして、ボランティアを対象に、従来の超音波式 FMD 計測とカフ式 FMD 計測を行い、その相関を調べた。

【結果】カフの素材ならびに腕組織の粘弾性を考慮しないで得た従来型カフ式 FMD 値は超音波式 FMD 値と有意な相関を持たなかったが、両者の粘弾性を考慮して求めた改良型カフ式 FMD 値は超音波式 FMD 値と有意な相関を示した。カフならびに腕組織の粘弾性的変形を考慮することで、本装置による FMD 計測の精度向上を図ることができた。

現在試作中の血圧計型動脈硬化度計測装置



211. 血圧計に組込可能な動脈硬化度計測装置の開発

松本　健郎

名古屋大学 大学院工学研究科 機械システム工学専攻 バイオメカニクス研究室

Key words：動脈硬化，FMD 法，血管径計測，カフ式血圧計

緒　言

心筋梗塞や脳梗塞の原因となる動脈硬化は、初期状態であれば生活習慣の見直しによって改善できるため、早期発見が重要と言える。動脈硬化の早期診断のために FMD（Flow Mediated Dilation）法［1，2］が用いられている。FMD 法は対象動脈を数分間駆血、開放した際の血管径の拡張率（%FMD）を指標として血管内皮機能を評価する方法で、主に上腕動脈が対象として用いられる［3］。即ち、上腕動脈の直径を超音波で計測しつつ、前腕動脈を 5 分間駆血した後、開放する。この駆血で前腕から手掌にかけての領域が虚血に陥ることで末梢血管が拡張し、再灌流により上腕動脈の血流は正常時の約 2 倍まで増加する。この血流増加により血管内腔面に加わる壁せん断応力が上昇し、これに応じて血管内皮細胞が平滑筋弛緩物質の一酸化窒素（NO）を分泌し、血管が拡張する。%FMD が高いほど内皮細胞の NO 産生能が高く、また、平滑筋の NO 感受性や運動能も高いと考えられ、血管壁を構成する細胞が健全で、動脈硬化のリスクは低いと考えられている。FMD 法は最近、保険収載され、動脈硬化の早期診断方法として確立されつつあるが、問題点も少なくない。例えば、一連の計測には最低でも 15 分程度の時間が必要なため検診の項目に入れることが困難である点、血管径測定に超音波画像診断装置が必要で、一般家庭で行うのが困難である点、保険の関係上、計測は多くとも 1 ヶ月に 1 回に限られる点、また、% FMD は食事や運動、精神状態など様々な因子に影響を受け、計測結果がバラつく点などが挙げられる。

以上の欠点を解消するため、我々はカフ式血圧計を用いて血管拡張率を測定する装置を考案した。この方法では、カフを加圧して上腕を圧迫し、上腕動脈を細くすることで数 10 秒間壁せん断応力を上昇させる。これにより 5 分間の駆血が不要となり、計測時間を短縮できる。この後、カフを減圧し静脈圧より少し高い程度の圧力に保つ。ここで血管が拡張するとその分だけ腕も拡張することになるので、カフ内の空気容量が一定の場合、カフ圧が若干上昇する。この圧力上昇とカフ内の空気容量から血管拡張量を知ることができる。これにより超音波装置が不要となり、また装置も小型化できるため、一般家庭での使用が可能となる。また、自宅で随時検査できるため、食事や運動、精神状態などの条件を揃えやすくなり、ばらつきの減少が期待できることになる。

しかし実際に血管拡張が生じている筈の区間での実際のカフ圧変化は単調増加にはならず、この波形から血管拡張量を推定するのは困難な場合が多かった。そこで本研究では、この手法の精度向上を目指した研究を行った。

方法および結果

1. 血管拡張曲線の推定方法

LaView 社と共同で開発しているカフ式血管拡張率測定装置（血管ビュー）を用いた（図 1）。上腕に巻いたカフを加圧して上腕動脈を駆血後、徐々に減圧することで上腕動脈内腔に高せん断応力を負荷し、その後の血管拡張率を測定する装置である。具体的にはカフを収縮期血圧 P_{sys}＋20 mmHg まで加圧して 15 秒保持した後、18 mmHg まで降圧して 80 秒間保持し、その後、大気圧開放する。この間のカフ内の空気の出入りを流量計で精密に計測し、80 秒間保持する際のカフ容量と測定中のカフ圧変化を記録し、80 秒間の圧力保持前後のカフ圧と、この間のカフ容量からカフ式 FMD 値を算出した。

カフ式 FMD 値の以下の方法で算出した。まず通常の FMD 法では、超音波画像診断装置で計測した安静時血管径を D_1、駆血開放後の最大の血管径を D_2 として、%FMD を次式（1）で定義している：

$$\%FMD=（D_2-D_1）／D_1\times100\% \quad (1)$$

一方、本測定装置では血管径ではなくカフ圧とカフ容量を測定している。このため、式（1）を圧力と体積に関する式に置き換える必要がある。安静時血管容量を V_b、駆血開放後の血管径の増加量を ΔD_1、血管容量の増加量を ΔV_b、カフの長軸方向の長さを L として 2 次の微小量を無視すると、

$$\Delta V_b／V_b=\pi\{(D_1+\Delta D_1)^2-D_1^2\}L／(\pi D_1^2 L)=2\Delta D_1／D_1 \quad (2)$$

となるので、式（1）は

$$\%FMD=\Delta V_b／(2V_b)\times100\% \quad (3)$$

のように表すことができる。ここで、カフ圧とその増加量をそれぞれ P_c と ΔP_c、カフ容量そその減少量をそれぞれ V_c と ΔV_c とすれば、ボイルの法則より、

$$P_c\times V_c=(P_c+\Delta P_c)\times(V_c-\Delta V_c) \quad (4)$$

となるが、高次の微小量を無視すると、

$$\Delta P_c\times V_c=P_c\times\Delta V_c \quad (5)$$

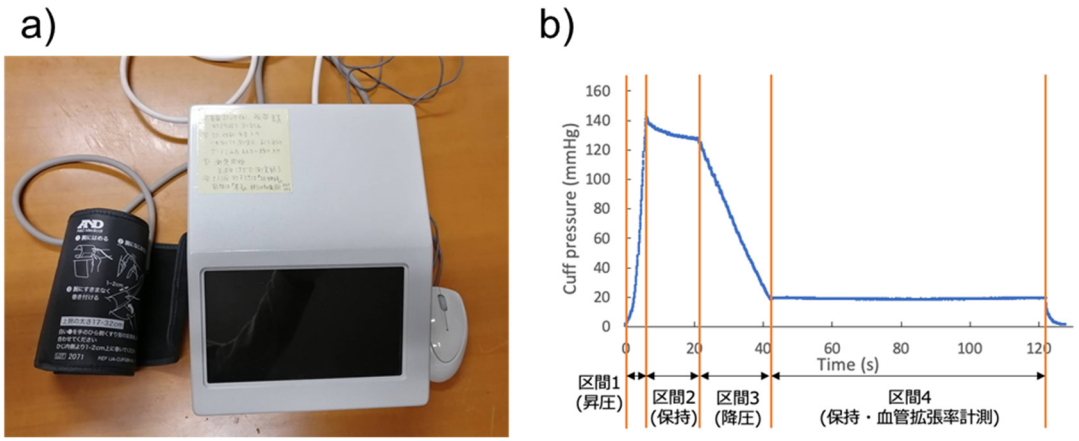


図 1. 我々が開発しているカフ式血管機能検査装置（a）とそのカフ圧波形（b）
血圧計類似の外観の装置（a）であるが、カフに流入する空気流量を精密に計測しつつ、圧力を図 2 に示すように変化させることで、血圧のみならず、低圧領域の血管の容積弾性率や FMD に相当する値を計測することが可能となっている。実際の計測では、カフ圧を（b）の様に変化させ、区間 3 で上腕動脈に高せん断応力を負荷し、その結果生じる血管拡張を区間 4 の圧力変化から計測している。

となる。ここで、血管拡張による腕の体積の増加量とカフ容量の減少量は等しいと考えて式（6）を変形すると、

$$\Delta V_b = \Delta V_c = \Delta P_c \times V_c / P_c \qquad (6)$$

となるので、%FMD はカフ圧と容積を使って

$$\%FMD = (V_c \times \Delta P_c) / (2V_b \times P_c) \times 100\% \qquad (7)$$

のように表される。このうち、ΔP_c、V_c、P_cは本装置から得られる。V_bは直接測定はできないが、血管が常に閉じたままであると仮定して推定した仮想的カフ容量–カフ圧曲線と、カフ圧が血圧以下の場合に血管が開く実際のカフ容量–カフ圧曲線とを比較し、両者のカフ容量の差をとることで求まる。

以上の方法でカフ FMD 値を求めることができるはずであるが、実際にカフ式血管拡張率測定装置で測定した血管拡張率はばらつきが大きく、精度が悪かった。原因を探ったところ、区間 4（図 1b）のカフ圧の変化が単純な血管拡張の際に想像される単調増加のカーブではなくて、図 2a に示すような複雑な変化を示すためである可能性が考えられた。このカーブはカフ圧が血管拡張以外の因子、即ち、カフや腕の粘弾性の影響を受けているためであると考えられた。そこで、カフ圧の変化は図 2b に示すように血管拡張 A、腕組織の粘弾性 T、カフの粘弾性 C の 3 つの因子による変化の重ね合わせであると仮定した。そして、腕の血管拡張率測定で得られる区間 4 のカフ圧－時間曲線を曲線 ATC4 とし、カフの粘弾性を示すカフ圧–時間曲線（曲線 C4）と腕組織の粘弾性を示すカフ圧－時間曲線（曲線 T4）を差し引くことで得られるカフ圧–時間曲線 A4 が血管拡張を示すものと考えた。曲線 C4 は腕の粘弾性や血管拡張がない状態でカフ圧を計測すれば求まる。そこで、剛体と見なしかつ上腕と直径が近い水筒にカフを巻いて測定した。このときのカフ圧–時間曲線は駆血時圧力 P_{max} や保持開始時の V_c によって値が変化することがわかったため、複数の条件で測定を行い、P_{max}、V_c の値を代入して各条件下での曲線 C が求まるようにした。また腕組織の粘弾性を表す曲線 T4 は、区間 2 の圧力減少曲線の時定数などから推定した。

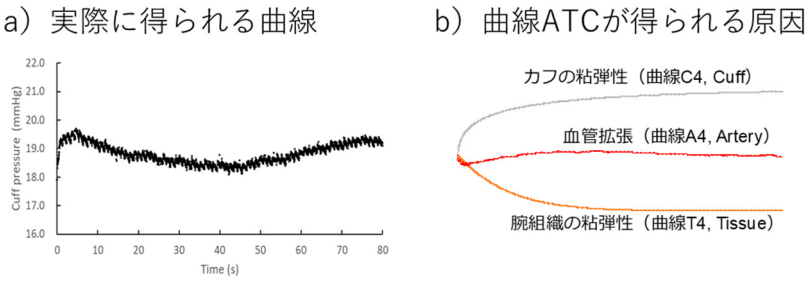


図 2. 実際に得られる区間 4 のカフ圧波形（a）とその原因（b）
血管径の拡張を計測する区間 4 のカフ圧波形（曲線 ATC4）は血管拡張に伴う単純な圧力上昇ではなかった。これはカフの粘弾性による圧力変化（曲線 C4）ならびに腕組織の粘弾性的影響によるカフ圧変化（曲線 T4）が重畳したものと考え、この 2 曲線を曲線 ATC4 から減じることで血管拡張による圧力変化（曲線 A4）が求まると考えた。

2. カフ式 FMD 値と従来型 FMD 値の比較

本法によるカフ式 FMD 値が従来法である超音波式 FMD 値とどの程度一致するか確かめるために、研究室内のボランティア 7 名を対象に測定を行った。具体的には、上腕動脈での超音波式 FMD 法による測定を 15 分の間隔を空けて 2 回行い、その後 5 分の間隔を空けてカフ式 FMD 測定を 1 回行った。

超音波式 FMD 測定では、計測開始前、被験者に対し年齢、身長、食事及びカフェイン摂取状況の聞き取りと体重測定ならびに血圧計測（ES-R800SZ、テルモ）を行った。被験者がベッドに仰向けに寝て右腕を水平横向きに伸ばした状態で、前腕に駆血用カフを巻き、上腕に超音波ゲル（トワゲル、東和テクノス）を塗布した後、超音波プローブを当てた。カフを収縮期血圧 P_{SYS}＋50 mmHg まで加圧して血流を遮断し、5 分後にカフ圧を解放して、血流を再開させた。超音波による血管径の計測は駆血開始の 30 秒前から駆血解放後 2 分後まで行った。複数回計測を行う際には 15 分以上の間隔を空け、血管径が安静時径に戻っていることを確認してから測定した。カフ式 FMD 測定では、被験者が座った状態で左腕にカフを巻き計測した。被験者には加圧開始から大気圧開放まで極力静止するよう指示した。

超音波式 FMD 値と現行カフ式 FMD 値（ccFMD、単純に式（7）から求めた値）の相関および超音波式 FMD 値と改良カフ式 FMD 値（icFMD、本研究における補正を加えて得られた値）の相関を図 3 に示す。超音波式 FMD 値と現行カフ式 FMD 値の間の相関係数は 0.37 で、有意な相関はみられなかったが、超音波式 FMD 値と改良カフ式 FMD 値の間の相関係数は 0.81 で、有意な正の相関がみられた。よって、改良カフ式 FMD 法は現行カフ式 FMD 法に比べて大きく精度が向上しているといえる。

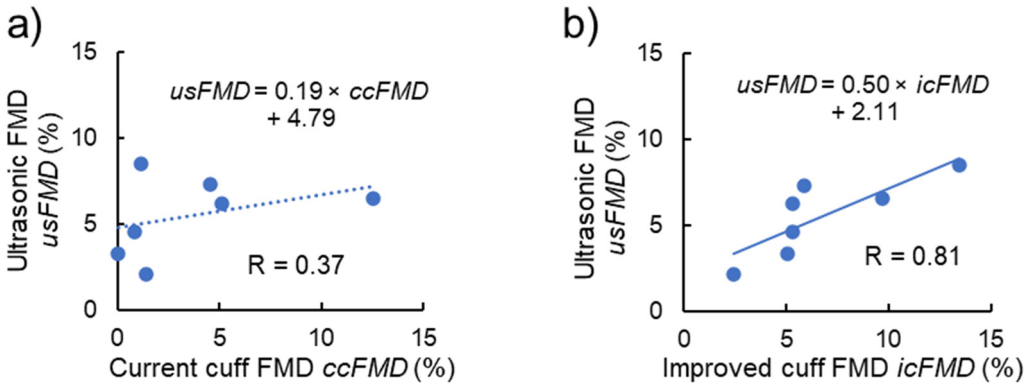


図 3. 従来のカフ式 FMD 値（a）と本研究で改良されたカフ式 FMD 値（b）
両パラメータの相関を Student の t test で評価した。従来のカフ式 FMD 値は同一人物における超音波式 FMD 値と有意な相関が見られなかった（a）が、本研究により改良されたカフ式 FMD 値は超音波式 FMD 値と有意な相関を示すことが示された（b）。

考　察

本研究では、カフ式 FMD 測定装置の精度向上を目指し、カフと腕の粘弾性の影響を取り除き、血管拡張の影響のみを示すと考えられるカフ圧ー時間曲線（曲線 A）を求める方法を検討した。その結果、本改良により、FMD 計測のゴールドスタンダードである超音波 FMD 値とカフ式 FMD 値が有意な相関を有することが確認できた。しかし、データ数がまだ少なく、本法で十分な改良が成されたかどうかはまだ不明である。被験者になるべく動かないように指示はするものの、無意識の筋肉の緊張やその他の要因により区間 4 のカフ圧が変動することは大いに考えられる。今後、このような腕の粘弾性以外のカフ圧変動も除去できるように計測方法やデータ処理方法を改良していく必要がある。

ところで我々は血管を強く圧平すると FMD 値が低下することを見出している。血管を圧平すると内腔面の内皮細胞同士が接触し、何らかのダメージを受けるために血管拡張が減少するのではないかと考えている。更に我々は、この FMD 値の低下が 20 代の健康な若者の場合には 1 日後に回復するが、加齢と共にその回復速度が遅くなることを見出している［4］。この現象は、血管内皮細胞の障害からの回復度合いを示す指標として用いること

ができる可能性があり、全く新しい動脈硬化の進行度の指標となることが期待される。実際、本研究でも当初はそれを目指していたが、本装置から得られるカフ式 FMD 値のバラツキが大きく、FMD の回復度合いを求めることはできなかった。

本研究により、カフ式 FMD 計測装置で測定する FMD 値の精度向上の道筋が立ったと言える。今後、本法で得られるカフ式 FMD 値と超音波式 FMD 値の比較を積み重ね、更なる精度向上を目指す予定である。今後、カフ式 FMD 値が正確に求められるようになり、内皮細胞の回復能を求めることが可能になることを期待している。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、LaView 株式会社の益田博之、名古屋大学大学院工学研究科の前田英次郎である。研究の遂行に当たっては、上原記念生命科学財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団の助成を受けた。実験および解析結果は名古屋大学大学院工学研究科機械システム工学専攻の稲荷裕哉君の熱意の賜物である。記して謝意を表する。

文　献

1) Laurent S、 Lacolley P、 Brunel P、 Laloux B、 Pannier B、 Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. Am J Physiol: Heart Circ Physiol. 1990 258(4 Pt 2):H1004-11. PMID: 2184678 DOI: 10.1152/ajpheart.1990.258.4.H1004

2) Celermajer DS、 Sorensen KE、 Gooch VM、 Spiegelhalter DJ、 Miller OI、 Sullivan ID、 Lloyd JK、 Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992 340(8828): 1111-5. PMID: 1359209 DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f

3) Corretti MC、 Anderson TJ、 Benjamin EJ、 Celermajer D、 Charbonneau F、 Creager MA、 Deanfield J、 Drexler H、 Gerhard-Herman M、 Herrington D、 Vallance P、 Vita J、 Vogel R. International Brachial Artery Reactivity Task Force: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol. 2002 39(2):257-65. PMID: 11788217 DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6

4) 下　兼司、矢口俊之、長山和亮、塚原弘政、益田博之、松本健郎. 血圧測定時の血管圧平がヒト上腕動脈の内皮機能に及ぼす影響. 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 2014 pp.165-6.