

動脈硬化度の精密測定を目指した多角的血管機能評価装置のご紹介

名古屋工業大学・機械工学科・バイオメカニクス研究室
教授 松本 健郎 (takeo@nitech.ac.jp)

1. はじめに

ヒトは血管とともに老いると言われていました。心筋梗塞、脳梗塞、腎不全などは動脈硬化を中心とする血管の機能不全が原因であり、こうした疾患の予防には動脈の機能評価による早期発見と対策が必須です。さて、血管はしなやかに収縮・拡張することにより、心臓からの血液の拍出を受け止め、血圧を余り上昇させることなく効率よく全身に血液を送っています。従って、動脈硬化により血管が硬くなることにより血圧が上昇し、心臓にかかる負荷が増大するなどの問題が生じます。また、血管は硬化すると共に内腔面にコレステロール等が沈着してプラークを形成します。これが成長して内腔を狭める、あるいはプラークが破壊するなどして血流が止まると、その末梢側の組織は壊死する（梗塞）こととなります。一方、血管は単なる受動的な管ではなく、内部の血流量に応じて能動的に直径を変化させるインテリジェントなパイプです。この機能は血管壁内面を一層に覆う内皮細胞が血流を検知し、これを血管壁内の平滑筋細胞に一酸化窒素(NO)を介して伝えることで生じます。そして、このような細胞の機能変化は血管の内腔狭窄などの形態的变化よりもかなり早い段階で生じることが判ってきています。また、血管の硬さの変化も内腔狭窄よりは早い段階から発生します。従って、血管機能の評価では、血管の硬さとともに、内皮細胞の血流検知機能と平滑筋細胞の収縮・弛緩機能を調べるのが有効です。そこで我々は血管の硬さを幅広い圧力範囲で調べられると共に、血管壁の内皮細胞・平滑筋細胞の機能を細かく調べることのできる多角的血管機能評価装置の開発を勧めています。

2. 血管の硬さを幅広い圧力で調べる

血管の健康度は、ひとつには血管の管としてのしなやかさ（力学特性）から評価できます。力学特性には、血管内の血圧波形の伝播速度や、血管のコンプライアンス（1心拍中の“血管径変化/血圧変化”などで表される血管の膨らみやすさ）などが使われていますが、これらの指標は通常、検査時の血圧範囲での値しか得られません。一方、血管壁の弾性特性は血圧に大きく依存するため、ごく限られた血圧範囲のデータでは血管壁の特性を十分に把握することが困難です。実際、血管のコンプライアンスは、動脈硬化の初期段階では生理的血圧範囲（80-120mmHg）では変化が現れないのに対し、150mmHg以上の高血圧領域では初期から変化が現れるとする報告もあり、特に高血圧領域での血管の力学特性を知ることが重要と言えます。このような考えから我々は、血管の外部を加減圧することにより、経壁圧（＝血管内圧－血管外圧）を変化させ、等価的に内圧を変化させたのと同じ状態を作り出し、血管の力学特性を幅広い圧力範囲に互って調べる方法（血管外圧負荷法）を考案し、その実現可能性を確かめています（図1，2）。

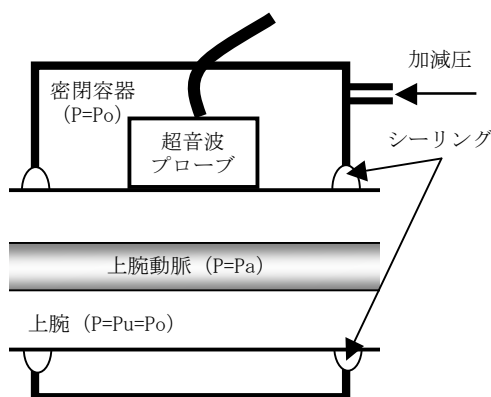


図1 血管外圧負荷法の原理

上腕を密封容器で覆い、内部に血管径計測用の超音波プローブを設置する。上腕動脈の直径を連続的に計測しつつ、容器内圧 P_o を変化させる。密封容器の幅が腕の直径に比べて十分長ければ、容器中心部付近の上腕組織内圧 P_u は P_o に等しくなる（カフ法による動脈血圧測定方法の原理と同じ）。血管の直径、すなわち円周方向の伸張量は血管内圧 P_a ではなく、経壁圧（血管内外の圧力差 $P_a - P_u = P_a - P_o$ ）で決まるので、 P_o を変化させることにより、実効的に血圧－血管径関係を求めることができる。

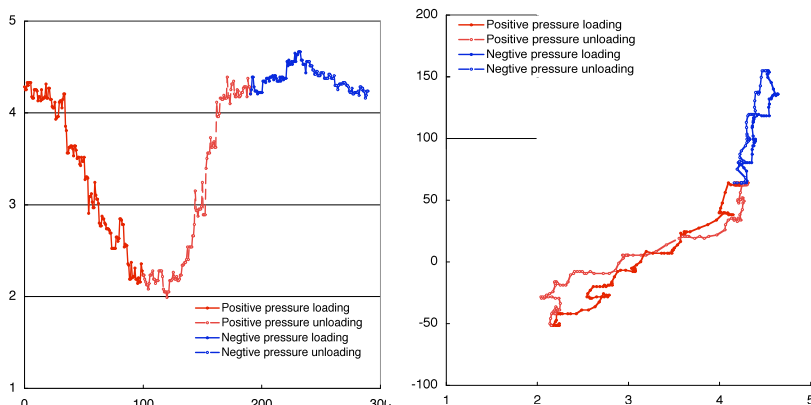


図2 計測例

左に容器内圧の加圧（赤）、減圧（青）時の血管径の時間変化、右に内圧—直径関係を示す。低圧領域では径変化が大きく、圧が上昇すると変形が小さくなる血管の特徴が良く捉えられている。

3. 内皮細胞と平滑筋細胞の機能を別々に調べる

一方、血管の健康度は血管壁の細胞の健全さからも評価できます。この方法として注目されているのが FMD (Flow-mediated dilatation) 検査です (図 3)。FMD 検査では主に上腕動脈を対象とし、まず前腕にカフを巻き加圧することで、上腕動脈に血圧がかかった状態で血流を遮断した後、5分経過後にカフを解放して血流を再開し、その後の血管拡張量を調べます。前述のように、血管壁内面には内皮細胞が存在し、血流により自らに加わる剪断応力 (血管をこする力) を検知しています。剪断応力が増加すると血管弛緩因子である一酸化窒素(NO)の分泌を増やして血管を拡張させ、剪断応力を低下させようとします。即ち、血流再開により NO の分泌が増えることで生じる血管拡張 (FMD) の大きさを血管の細胞の健全さの指標とする検査です。

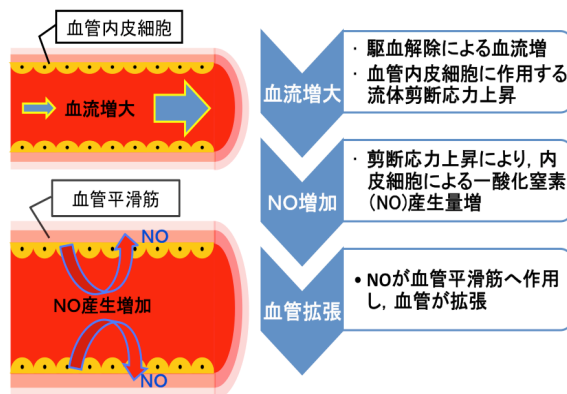


図 3 FMD の原理

この FMD 検査は動脈硬化進行度の検査として広く使われ始めているのですが、得られる FMD 値は同一被検者でもバラツキが大きい場合が少なくありません。この原因のひとつとして、我々は FMD が複数の要因に支配されている点を考えています。即ち、FMD は内皮細胞が剪断応力により NO を分泌し、分泌された NO により血管が拡張する現象です。血管拡張は血管壁内の平滑筋細胞が NO により弛緩することで生じる。つまり、血管拡張は内皮細胞の NO 産生能と平滑筋細胞の収縮・弛緩能 (運動能) の両方に支配されていることとなります。ですから **FMD 値が低下した際に、それが内皮細胞の機能低下に依るのか、平滑筋細胞の機能低下に依るのかは判りません。** そこで、我々はこの2つの因子を分離して計測するために、平滑筋のベイリス効果を用いることを考えました。ベイリス効果とは血管平滑筋が引張られるとそれに対抗するように能動的に収縮し、除荷されると逆に弛緩するという現象で、その大きさは平滑筋の運動能の指標となります。即ち、生理的な血管のベイリス効果の大きさを測定し、これと FMD 値を比べることで、血管の健全性を内皮細胞と平滑筋細胞の両方の側面から定量化できるのではないかと考えました。そこで我々が考案したのが PMC (Pressure-mediated contraction) 検査です。PMC 検査の際には、上腕に血管径測定用の超音波プローブが取り付けられた密閉容器 (図 4) を装着し、容器内に陰圧を負荷します。腕の周囲が陰圧に曝されると経壁圧が増加することにより、上腕動脈が拡張します。ところで血管平滑筋にはベイリス効果がありますから、一旦、拡張した血管は徐々に径が収縮します (図 5)。この収縮量を平滑筋機能の指標とするのが PMC 検査です。我々の予備的検討から、PMC が加齢により有意に低下することが示されています。

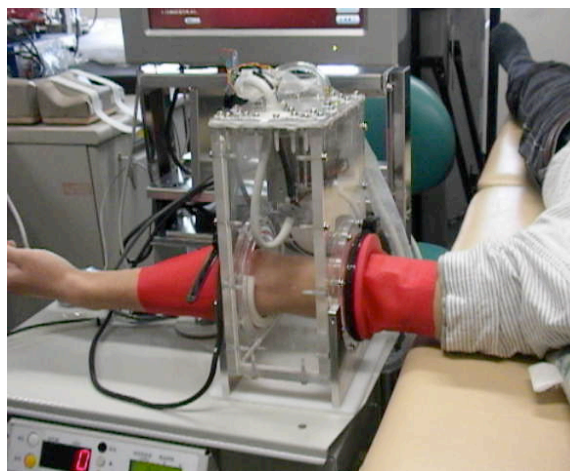


図 4 開発中の PMC 検査装置。腕をボックスの中に挿入し、陰圧を負荷して上腕動脈を拡張させます。血管径の変化はボックス内の超音波プローブで計測します。

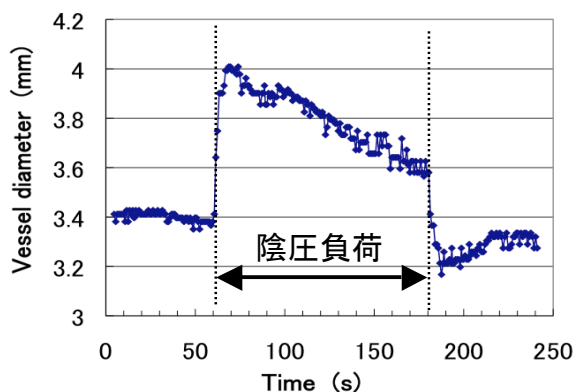


図 5 PMC 応答の例。上腕に装着した容器内に陰圧を負荷すると上腕動脈は一旦拡張するが、その後、ベイリス効果により収縮する。

4. 装置開発の現状

2006 年より FMD 検査装置の世界唯一の専門メーカーである (株) ユネクス (愛知県名古屋市) と共に本装置の研究開発を進めています。2010 年度にこのシステムの開発が愛知県の『知の拠点』重点研究プロジェクトに採択され、実用化に向けた研究開発を急ピッチで進めているところです。