

## 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

### Non-invasive measurement of smooth muscle contractility and pressure-diameter relationship of human brachial artery through transmural pressure manipulation

○ 矢口俊之 (名工大) 長山和亮 (名工大, 現: 茨城大) 杉田修啓 (名工大)

塚原弘政 (ユネクス) 益田博之 (ユネクス) 松本健郎 (名工大)

Toshiyuki YAGUCHI\*, Kazuaki NAGAYAMA\*\*, Shukei SUGITA\*, Hiromasa TSUKAHARA\*\*\*, Hiroshi MASUDA\*\*, Takeo MATSUMOTO\*,

\*Nagoya Institute of Technology, \*\*Ibaraki University (current), \*\*\* UNEX Corporation

**Abstract:** A novel apparatus for non-invasive, in vivo evaluation of arterial mechanical properties was developed. A rigid airtight chamber with an ultrasound probe was attached to the upper arm to manipulate transmural pressure (TP) of the brachial artery by changing the pressure in the chamber. Function of smooth muscle cells was evaluated with their myogenic response, pressure-mediated contraction (PMC), i.e., spontaneous contraction of the artery following its stepwise passive dilation induced with stepwise application of negative pressure to the chamber. Furthermore, pressure-diameter relationship of the brachial artery was obtained by measuring the diameter with the probe while pressurizing and depressurizing the chamber over a wide range of TP. This apparatus may be useful to measure function of smooth muscle cells as their contractility as well as detailed mechanical properties of the arteries from their pressure-diameter relationship.

Key Words: Atherosclerosis, Smooth Muscle Cell, Pressure-diameter relationship, Bayliss effect

#### 1. 緒言

動脈硬化とは血管のしなやかさを損ない、血液の臓器への分配を損なわせ最終的には血管の狭窄、そして血栓塞栓症に至る病態である。さらに心筋梗塞や脳梗塞などの誘因となり、高血圧や心不全とも深く関連するなど、我々の健康に多面的で深刻な影響を及ぼす疾患である(1)。この疾患では、動脈内腔の狭窄・閉塞といった形態的变化よりも、血管の変形能の低下や各種の刺激に対する血管の能動的な拡張・収縮応答能の低下といった機能的な変化が先行して生じる。そこで、動脈硬化の早期診断のためには、病態が進行する前の機能的変化を発見することが重要となる。

代表的な初期段階の動脈硬化検査法である FMD (Flow-mediated dilation) 検査は、カフで前腕を駆血した後、解放し、血流の再開によるせん断応力増加に対する内皮細胞の NO (一酸化窒素) 産生能を評価する方法である。健康な内皮細胞はせん断応力の増加により NO 産生を増加させ、この NO が平滑筋細胞に作用し、弛緩させることにより血管径が拡張する。この血管径拡張が、NO 産生量、すなわち血管内皮機能を反映していると考えられている。しかし、血管径の変化には NO 産生量だけでなく、平滑筋機能の影響も考えられる。平滑筋機能の評価としては、ニトログリセリンを用いた血管拡張能評価法が用いられている。ニトログリセリンは強力な血管拡張作用があるため、わずかな平滑筋機能の低下は評価できないと考えられる。ゆえに、平滑筋機能の計測法開発が必要である。

また、血管の力学的評価も重要である。ヒト大動脈の圧力-コンプライアンス関係と動脈硬化の進行状況を調べた報告(2)では、生理的血压範囲 (80-120 mmHg) のコンプライアンスは、動脈硬化の初期段階で、健康な動脈より一旦増加する傾向にあり、その後、病変の進行と共に減少している。一方、150 mmHg 以上の高圧領域では動脈硬化の初期段階から病変の進行と共にコンプライアンスが単調減少している。すなわち、高圧領域のコンプライアンスに

は正常血压範囲のそれと比べて動脈硬化の変化が早く現れる可能性がある。よって血管の力学特性を幅広い圧力範囲で知ることが、動脈硬化の早期診断において重要と言える。

そこで我々は、計測部位を圧力容器に入れて加減圧することで、動脈の圧力-径関係を求めることができるのではないかと考えた。すなわち、容器内圧の変化により血管外圧が変化するので、血管壁内外の圧力差 (経壁圧) = (動脈圧) - (外部からの負荷圧力) を変化させることができる(3, 4)。これにより、実効的に幅広い圧力範囲での血管の力学特性計測が可能である。また、ステップ状の陰圧を負荷し平滑筋を受動的に伸展させ、それに対して生じる能動的な筋原性収縮を計測することで、平滑筋の機能を評価することも期待できる。

本研究では、平滑筋機能と圧力-径関係を経壁圧を変化させることで計測する装置を試作し、上腕動脈を対象として幅広い年代の被験者で計測を行ったので報告する。

#### 2. 実験方法

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密閉容器を作製した(図 1)。密閉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。上腕と密閉容器の隙間はシールと簡易弁によって気密性を保つ。陽圧負荷時には容器内に取り付けられた簡易弁が閉じ、チューブ状のシールが機能して気密を維持しつつ上腕を加圧する。陰圧負荷時には簡易弁が開き、密閉容器外側のシールが陰圧によって上腕に密着し気密を維持し、上腕周囲を減圧する。この機構により、陽圧から陰圧まで連続的に加減圧をすることが可能である。動脈径計測には、超音波画像診断装置 (UNEXEF, ユネクス) を用い、心電図に同期して拡張末期の超音波断層像ならびに血管径を 1 心拍毎に時間と共に記録した。

本計測法の評価のため、名古屋工業大学生命倫理審査委員会規程に基づき、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検者を対象に計測を行った(22~67歳, 男性28, 女性17名). 被験者が仰臥位の状態で密閉容器に右腕を挿入し, 上腕中央部が超音波プローブの直下に位置するよう調整した. 左手首と右足首には心電図計測用の電極を取り付けた. また, 計測前後に左上腕で自動血圧計(ES-R800SZ, テルモ(株))を使用して血圧を測定した. 血圧測定後, 密閉容器に対しステップ陰圧-50 mmHgを2分間負荷し, その間の血管径を計測した. 平滑筋機能はステップ陰圧負荷に対する平滑筋の能動的な収縮量として, PMC (Pressure mediated contraction) で定義した. ステップ陰圧負荷中の最大血管径を  $D_1$ , 最小径を  $D_2$  とし, %PMC を次式で算出した:

$$\%PMC = (D_1 - D_2) / D_1 \times 100 (\%) \quad (1)$$

圧-径関係計測では, 容器内圧を加減圧することで上腕動脈の経壁圧を制御した. 容器内圧は-100 mmHg から拡張末期圧の範囲で7 mmHg/sの負荷速度で変化させた. 始めに大気圧から拡張末期圧までリニアに負荷し, 大気圧までリニアに除荷した. 続けて-100 mmHg までリニアに陰圧負荷し, 大気圧までリニアに除荷した. 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. 結果および考察

図2に上腕動脈で計測したPMC計測結果の典型例を示す. 血管径はまずステップ陰圧負荷により受動拡張し, その後, 能動的に収縮し, ステップ陰圧除荷に伴いステップ状に収縮した. この能動的な径の収縮は, 血管平滑筋の性質であるBayliss効果による現象を捉えたと思われる(5). Bayliss効果とは, 平滑筋が血圧上昇などの外力増加により伸展させられると, 能動的に収縮し, 除荷されると逆に弛緩するという性質である. また得られたPMC値は40歳以上の被験者において, 年齢に対して有意な負の相関が確認できた( $P < 0.05$ ).

計測した経壁圧-径関係の一例を図3に示す. 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. また, 生理圧より高圧領域においては, 経壁圧上昇時より下降時の血管径が小さくなる場合や, 接線の傾きが負になる, すなわち圧の上昇に伴い径が小さくなる場合が確認された. このような変化は能動的な変形を伴わない限り生じえない現象である. この能動的な径の収縮も, Bayliss効果であると考えられる.

本試作装置により, 平滑筋収縮能をPMC計測で, また幅広い圧領域の力学特性を圧-径関係として評価可能であることが示唆された. 今後, 従来法であるFMD計測等も併せて計測を行い, 本手法の妥当性を検討してゆく予定である.

#### 謝辞

本研究の一部は, 愛知県「知の拠点」重点研究プロジェクトならびに日本学術振興会科研費24650295, 24700495および26560256の援助の下, 行われた. 記して謝意を表す.

#### 参考文献

- (1) Ross R, Atherosclerosis-an inflammatory disease, N Engl J Med. 340, pp. 115-126, 1999
- (2) Richter, HA, Mittermayer C, Volume elasticity, modulus of elasticity and compliance of normal and arteriosclerotic human aorta. Biorheology 21-5, pp. 723-34, 1984
- (3) T. Matsumoto, et al., US Pat#: US8,343,060 B2.

- (4) 矢口俊之, 武澤健司, 長山和亮, 益田博之, 松本健郎, ヒト橈骨動脈の圧-径関係の非侵襲計測法の確立とこれに対する平滑筋収縮状態の影響評価, ライフサポート, 25, pp. 143-50, 2013
- (5) Bayliss WM, On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure, J Physiol., 28(3), pp. 220-231, 1902
- (6) Shau et al., Noninvasive assessment of the viscoelasticity of peripheral arteries, Ultrasound Med Biol, 25, pp. 1377-88, 1999

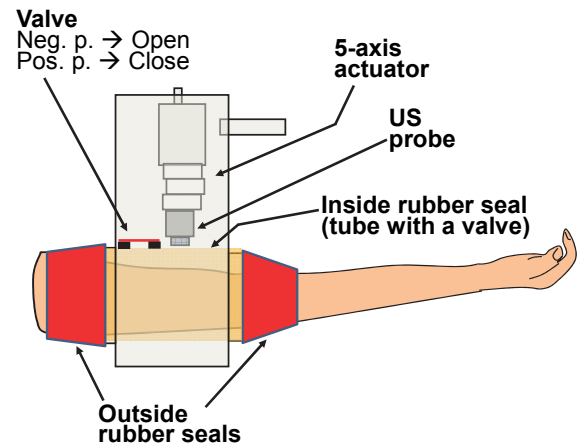


Fig. 1 Schematic diagram of the air-tight chamber for transmural pressure manipulation.

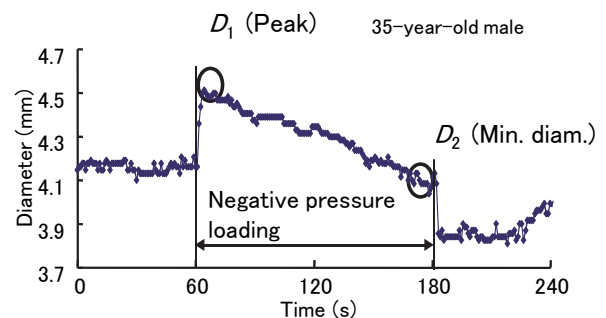


Fig. 2 Typical example of PMC response.

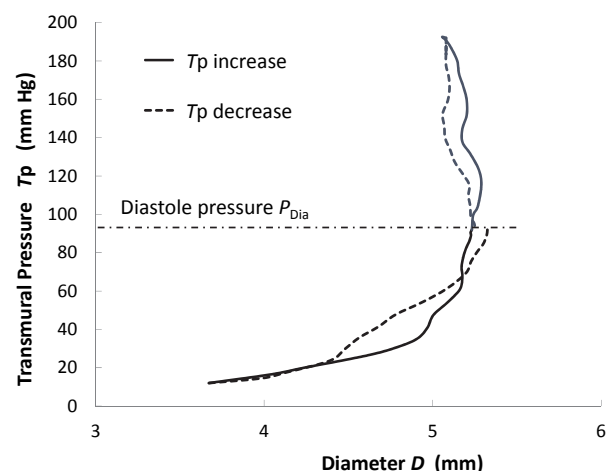


Fig. 3 Example of pressure-diameter curve.