

修士学位論文要約 (平成21年 3月)

高周波超音波を用いた血流依存性血管弛緩反応時の橈骨動脈壁粘弾性特性 変化の非侵襲的計測法に関する研究

池下 和樹

指導教員：金井 浩， 研究指導教員：長谷川英之

High-Frequency Ultrasound-Based Measurement of Transient Change in Viscoelasticity of Radial Arterial Wall due to

Flow-Mediated Dilation

Kazuki Ikeshita

Supervisor: Hiroshi KANAI, Research Advisor: Hideyuki HASEGAWA

The endothelial dysfunction is considered to be an initial step of atherosclerosis. Additionally, it was reported that the smooth muscle, which constructs the media of the artery, changes its characteristics owing to atherosclerosis. Therefore, it is essential to develop a method to assess the *regional* endothelial function and mechanical property of the arterial wall. To evaluate the endothelial function, there is a conventional technique of measuring the transient change in the diameter of the brachial artery caused by flow-mediated dilation (FMD) after the release of avascularization. However, this method can not evaluate the mechanical property of the wall. In this study, the viscoelasticity of the arterial wall was estimated from the measured stress-strain relationship using the least-square method and the transient change in the mechanical property of the arterial wall was revealed. From the *in vivo* experimental results, the stress-strain relationship showed a hysteretic property and viscoelasticity was estimated by the proposed method. In this study, the variance in estimates was evaluated by *in vivo* measurement for 10 minutes. The temporal decrease of static elasticity after recirculation due to FMD is much larger than the evaluated variance. These results show a potential of the proposed method for the thorough analysis of the *transient change in viscoelasticity* due to FMD.

1. はじめに

Rossらによって提唱された障害反応仮説によると、動脈硬化症は血管の内側(内皮)から進行するとされている[1]。さらにその初期段階では、血管中膜を構成している平滑筋細胞タイプが変化することも報告されている[2]。ゆえに、動脈硬化症の早期診断のためには、血管最内層を覆う一層の内皮細胞の機能や、血管壁に粘弾性効果を与えている平滑筋の力学的特性の計測・評価が重要となる。

現在、血管内皮機能評価法として内皮依存性弛緩反応(FMD)に伴う血管内直径の拡張を超音波で計測する手法がある[3]が、この手法では単に血管径の変化の有無を判定しているだけで中膜平滑筋の粘弾性特性は評価することはできない。このような課題を解決するために、著者らは橈骨動脈において、壁の応力-ひずみ特性を非侵襲的に *in vivo* 計測する手法を開発した[4]。本論文では橈骨動脈において、内皮依存性弛緩反応時の局所的な粘弾性特性の変化を詳細に検討するために、内皮反応時の血管壁応力-ひずみ特性から、最小二乗法を用いて粘弾性係数の推定を行った。

2.1 最小二乗法を用いた粘弾性係数算出の原理

最小二乗法を用いた血管壁内中膜領域の粘性率 η および弾性率 E_s 算出の方法について説明する。

平滑筋は主に血管中膜を構成し、血管壁に粘弾性特性を与える。この平滑筋を含む内中膜領域を一つ

の粘弾性体と考え、内中膜領域における応力 $\tau(t)$ とひずみ $\gamma(t)$ との関係について、Voigtモデルを仮定し、以下のように表す。

$$\hat{\tau}(t) = E_s \gamma(t) + \eta \dot{\gamma}(t) + \tau_0 \quad (1)$$

ここで、 $\dot{\gamma}(t)$ はひずみ速度、 E_s と η はそれぞれ静的弾性率と粘性率である。また、本研究で *in vivo* 計測を行う場合、ひずみは最低血圧からの増分応力によるひずみであるため、(1)式では最低血圧に対応する応力 τ_0 を加えてある。(1)式をもとに、応力に関する実測値 $\tau(t)$ (血圧波形)とモデル $\hat{\tau}(t)$ との二乗誤差の平均値 α が最小となるように静的弾性率 E_s 、粘性率 η 、最低血圧に対応する応力 τ_0 を推定する。

$$\alpha = E_t \{[\tau(t) - \hat{\tau}(t)]^2\} \quad (2)$$

α を最小とするパラメータ E_s 、 η 、 τ_0 を決定するために、この α を E_s 、 η 、 τ_0 に関して偏微分して零とおいた。

$$\frac{\partial \alpha}{\partial E_s} = 0, \quad \frac{\partial \alpha}{\partial \eta} = 0, \quad \frac{\partial \alpha}{\partial \tau_0} = 0 \quad (3)$$

2.2 計測方法

本論文では、35歳健康常男性の右橈骨動脈において計測を行った。計測には超音波診断装置(Dynamic Imaging, Diasus)の中心周波数22MHzのリニアタイププローブを使用した。超音波ビームの本数は

128本、フレームレートは約170 Hzである。取得したRF信号はサンプリング周波数66.5 MHzで標本化される。橈骨動脈において、安静時の2分間の心電図波形とRF信号を約2秒間ずつ、20秒間隔で計測した。その後、右前腕部をカフ圧250 mmHgで5分間駆血し、内皮反応時の計測として駆血解除後の3分間の心電図とRF信号を約2秒間ずつ、約12秒間隔で計測した。血圧はトノメトリ血圧計(Colin, Jentow7700)を用いて左橈骨動脈上において連続計測し、RF信号取得時の血圧波形をフレームレートで標本化した。脈圧で較正されたトノメトリ血圧計からの出力血圧波形は、フィルタなど血圧計由来の遅延時間の補正(25 ms)を行った[4]。また、複数回の計測における再現性の評価のために、安静時の約10分間の心電図波形とRF信号、および血圧波形を約2秒間ずつ、1分間隔で計測し、それぞれのデータにおいて25~30本のビームから得られたパラメータの標準偏差を算出した。

3. ヒト橈骨動脈における応力-ひずみ特性および粘弾性特性の *in vivo* 計測

内皮反応時の動脈壁の応力とひずみの関係を明らかにするために計測した、内皮反応時における一心拍内の血圧(応力) $p(t)$ と内中膜層の厚み変化(ひずみ) $\Delta h(t)$ の関係の時間推移を図1に示す。こうして得られた、橈骨動脈壁応力-ひずみ特性は壁の持つ粘弾性から、ヒステリシスループを描き、その傾きや形状が血管反応時において徐々に変化していることも分かる。曲線の傾きは弾性率と対応しており、内皮反応時において徐々に小さく(軟らかく)なっていることが分かる。

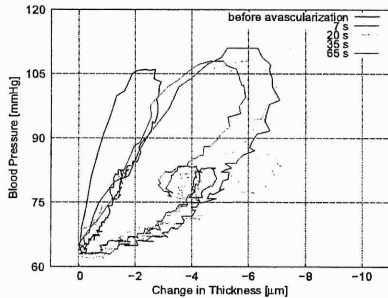


図1: 内皮反応時の橈骨動脈壁応力-ひずみ特性 ($\tau(t) - \gamma(t)$) の時間推移。

図2に、得られた応力-ひずみ特性から最小二乗法を用いて推定した橈骨動脈における内中膜領域静的弾性率 E_s と粘性率 η の平均値と標準偏差(超音波ビーム5本分)の時間推移を示す。図2より、ヒステリシスループの傾きの減少と同様に、壁の一時的な弛緩を表す静的弾性率 E_s の低下が計測されていることが分かる。安静時の平均値と比較すると、約36% (360 kPa) の減少が確認できた。また、粘性率 η においても駆血解除直後の一時的な増加が確認できた。安静時の平均値と比較すると、約73% (11 kPa·s) の増加が確認された。

図3に安静時約10分間の計測を行ったときの、静的弾性率 E_s と粘性率 η の平均値と標準偏差のそれぞれの計測結果を示す。

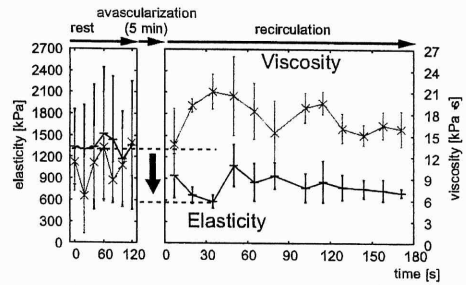


図2: 最小二乗法を用いて推定した橈骨動脈における内中膜領域粘性率 E_s と η の時間推移。

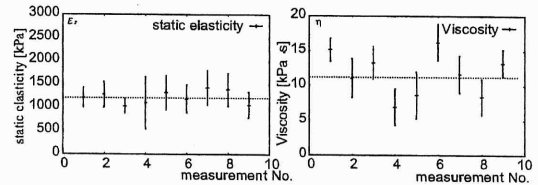


図3: 橈骨動脈における静的弾性率 E_s と粘性率 η の平均値と標準偏差の複数回の計測。

静的弾性率 E_s および粘性率 η において、平均値からの最大の差はそれぞれ約200 kPa, 5 kPa·sとなっていた。一方、内皮反応時に得られたそれぞれのパラメータの変化は、約360 kPa, 約11 kPa·sと、安静時のばらつきよりも大きくなっていることが確認できた。これらの結果より、本計測において内皮反応時の橈骨動脈壁粘弾性特性変化が計測できていることが分かる。

4. 結論

本論文では、ヒト橈骨動脈における *in vivo* 計測の結果より、血管壁の応力-ひずみ特性が粘弾性特性を示すヒステリシスループを描くことを示した。また、得られた応力-ひずみ特性から最小二乗法を用いて非侵襲的に粘弾性パラメータを取得できることを示した。さらに、この手法を用いた *in vivo* 計測によって、駆血解除後に得られる一時的な変化が安静時のばらつきよりも大きいことを示し、内皮反応時の平滑筋特性の変化を計測・評価できる可能性を示した。

本手法を用いることで、従来法では *in vivo* 計測できなかった血管壁の粘弾性特性を計測して中膜平滑筋の特性を評価できると同時に、血管反応によって血管壁は柔らかくなると考えられることから、粘弾性特性の変化の有無により内皮機能も評価できる可能性がある。

文献

[1] R. Ross, *N. Engl. J. Med.*, Vol. 340, No. 2, pp. 115-126, 1996.
 [2] 松沢 佑次, *日本臨床*, Vol. 51, No. 8, pp. 1951-1953, 1993.
 [3] M. C. Corretti, *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Vol. 39, No. 2, pp. 257-267, 2002.
 [4] K. Ikeshita, *et al.*, *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 47, pp. 4165-4169, 2008.