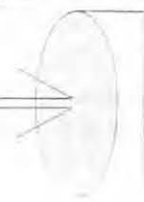


連載講座

血栓と循環の検査法

第48回



血管内皮機能シリーズ No.13

ezFMD による血管内皮機能測定

出井 尚美	広島大学大学院医歯薬総合研究科循環器内科学 Idei, Naomi
鶴川 貞二	日本光電工業株式会社 / 広島大学大学院工学研究科 Ukawa, Teiji
辻 敏夫	広島大学大学院工学研究院教授 Tsuji, Toshio
東 幸仁	広島大学大学院医歯薬総合研究科放射線ゲノム医科学講座ゲノム障害病理教授 / 広島大学病院再生医療部部長兼任 Higashi, Yukihito

はじめに

1980年にFurchgottらにより内皮依存性血管弛緩因子が発見され¹⁾、その後、1987年にIgnarroらにより内皮依存性血管弛緩因子の本体が一酸化窒素(NO)であると確認された²⁾。以後、血管内皮に関する膨大な知見が集積され、血管内皮よりNO、プロスタグランジンE₂、C型ナトリウム利尿ペプチド、内皮由来血管過分極因子などの血管拡張因子が産生・分泌され、さらにエンドセリン、アンジオテンシンII(Ang II)、プロスタグランジンH₂、トロンボキサンA₂などの血管収縮因子も産生・分泌されることが明らかとなった³⁾⁴⁾。

また、1990年にPanzaらにより、血管内皮機能が健常者に比べて高血圧患者において傷害されているという、生体での血管内皮機能に関する

初めての報告がなされた⁵⁾。その後、臨床ではさまざまな血管内皮機能の測定が試みられるようになった。臨床で行われている内皮機能検査は、侵襲的検査法としてプレチスモグラフィによる血流量測定、フローワイヤー法による血流測定や血管造影による血管径測定などが挙げられ、非侵襲的検査法として超音波装置を用いた血流依存性血管拡張反応(Flow mediated dilation:FMD)、グリアランス法による血流量測定や血中、尿中のバイオマーカー濃度測定などが挙げられる⁶⁾。侵襲的検査法は特異性が高いが、被検者の負担が大きく手技が煩雑である。反面、非侵襲的検査法は被検者の負担が小さく簡便であるが、やや特異性に欠ける。

現在、血管内皮機能評価に最も広く汎用されているのはFMDである。

FMD

血管内皮は血管壁の最内層に位置する一層の細胞層(血管内皮細胞)である。血管内皮細胞へ血流による平行な機械的刺激(シェアストレス)が加わり、恒常的にNOが産生されている。また、一過性の虚血から解放されるとシェアストレスが増加し、さまざまな生理活性物質が血管内皮細胞から放出される。

FMDとは、これらの生理活性物質により血流が増加し、血管が拡張する反応のことである。FMDに最も関与している物質はNOであることが知られている。駆血解除によるシェアストレスの増加がNOの産生を引き起こすといわれているが、その詳細な機序はまだわかっていない。

駆血解除直後の数十秒間はCa²⁺-activated Kチャンネルの解放によ

り Ca が細胞内へ流入し、細胞内 Ca 濃度が上昇して、内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) が活性化し、NO 産生が増加すると報告されている⁷⁾。その後の分単位で Ca 非依存性に Akt/PKB を介し、eNOS のリン酸化が惹起され eNOS 活性化機構が働くことが報告されている⁸⁾。

これまでの報告では、駆血解除後 5～10 秒後に前腕血流量はピークを示し、駆血解除後 45～60 秒後に前腕血管径はピークを示す⁹⁾。この反応は駆血解除による一過性の血流増加 (シェアストレスの増加) が NO 放出を引き起こし、その後の血管径の増加に参与していることが示唆される。

現在、血管内皮機能評価に最も広く汎用されているのは FMD であるが、高価な超音波測定装置が必要であり、安定した結果を得るために検者の熟練が必要といわれている⁹⁾。

よってわれわれは被検者の負担が小さく、かつ簡便な内皮機能検査法 Enclosed zone flow-mediated vasodilation (ezFMD) を考案した。

ezFMD

ezFMD は自動血圧計の測定原理であるオシロメトリック法を用いて血管内皮機能を測定する新たな検査方法である。自動血圧計は日本光電社製の OPV-1500 シリーズ (図 1) を用いた。簡便に計測するために測定姿勢は座位とした。われわれはこれまでに FMD 測定時の臥位と座位による姿勢の違いは、FMD の結果に影響を与えないことを報告している¹⁰⁾。

測定方法は、通常の血圧測定と同様の姿勢を座位でとり、血圧測定用

のカフを上腕に装着する。同様の姿勢で約 10 分の安静を保った後、OPV-1500 シリーズを用いて血圧測定を行う。その後、駆血後充血反応を得るために収縮期血圧に 50 mm Hg 加えた圧でカフを加圧し、5 分間上腕駆血を行う。駆血解除後、OPV-1500 シリーズを用いて速やかに連続で血圧測定を行う。それぞれの測定から得られたオシレーション振幅を取り出し、その変化率を ezFMD と定義した。

オシレーション振幅は駆血解除後、徐々に増加し、ピークを形成した後、徐々に減少する (図 2)。少人数の検討ではあるが、われわれはこれまでに ezFMD が健常群に比較して動脈硬化のリスクを有する疾患群で有意に低下していることを報告した¹¹⁾。また、Aloka 社製の e-Tracking システムを搭載した超音波装置を用いて、カフ直下の上腕動脈径を同時に測定した。血管径の変化とオシレーション振幅の変化は同様に起こって

いることを確認した (図 3)。

ezFMD は非侵襲的かつ簡便に内皮機能を評価できることが示唆された。現在、装置や測定姿勢の再検討などを行い、より簡便に、かつより正確に内皮機能を測定できるように改良しているところである。

おわりに

内皮機能障害は動脈硬化発症の端緒と考えられている。簡便な内皮機能測定法は、より早期の段階で内皮機能障害を診断でき、早い段階で動脈硬化に対して治療に介入することができる。これらにより将来的に心血管障害が発症するのを予防できる可能性がある。

現在行われている、血管内皮機能評価をサロゲートマーカーとした大規模試験により、内皮機能障害の評価法が確立されることが期待されている。ezFMD による血管内皮機能測定も大いに期待される。



図 1 OPV-1500 シリーズ (日本光電社製)

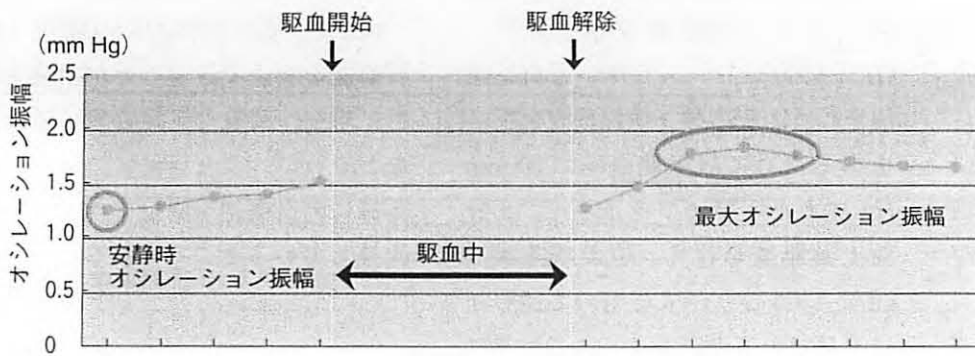


図2 ezFMD 測定の概要
 駆血解除後にオシレーション振幅の増大が起こる。

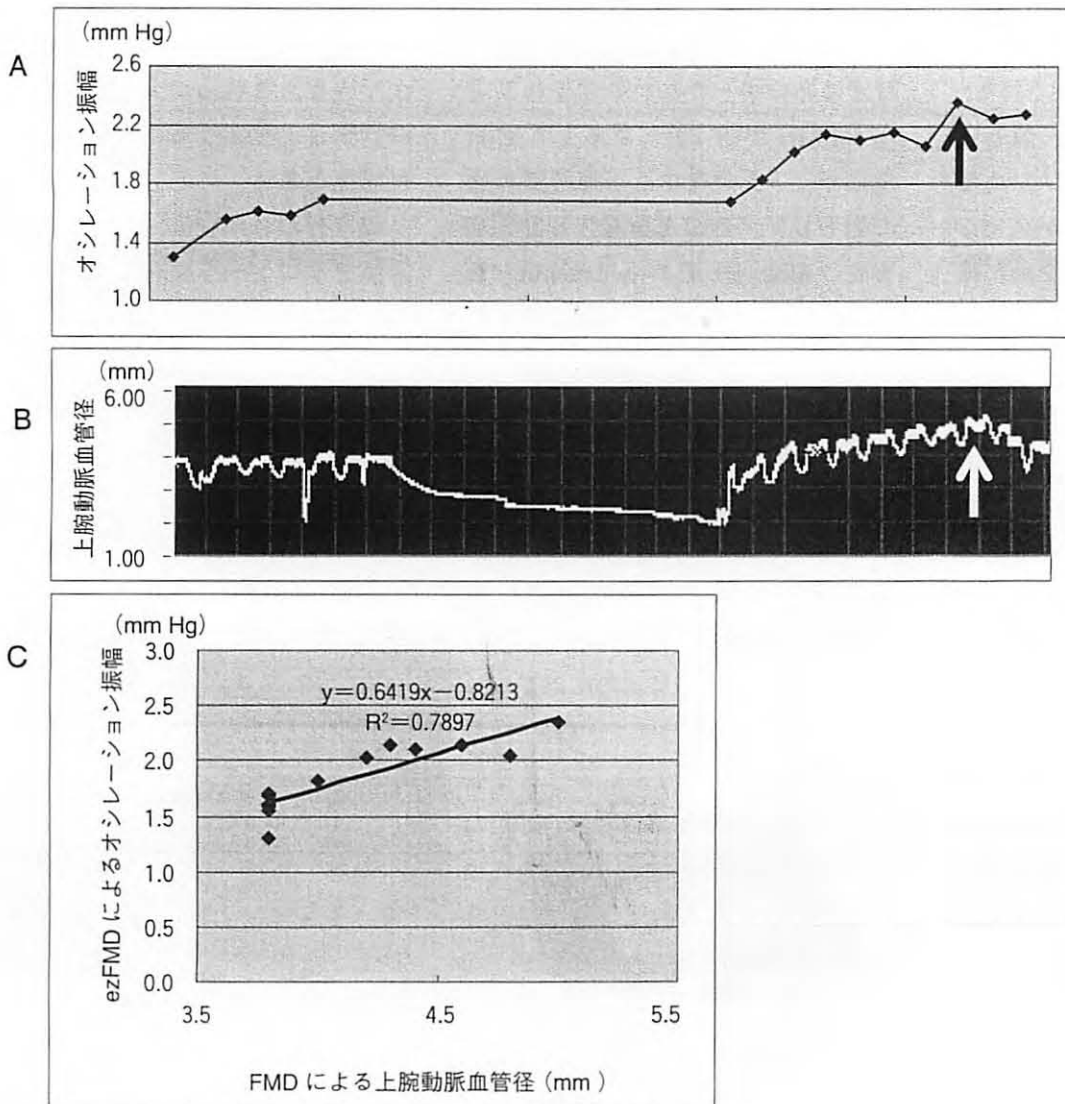


図3 ezFMD と FMD の同時測定

A: ezFMD によるオシレーション振幅の安静時トレンド、および駆血解除後のオシレーション振幅のトレンドを示している。

B: e-Tracking システム (Aloka 社製) による上腕動脈血管径の安静時トレンド、および駆血解除後の血管径変化のトレンドを示している。

C: 上腕動脈血管径とオシレーション振幅の相関図。

References

- 1) Furchgott RF, Zawadzki JV, The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**(5789) : 373-376, 1980
- 2) Ignarro LJ, Buga GM, Chaudhuri G, Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* **84**(24) : 9265-9269, 1987
- 3) Vanhoutte PM : Endothelium and control of vascular function. *State of the Art lecture. Hypertension*, **13**(6 Pt 2) : 658-667, 1989
- 4) Luscher TF : Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension? *Am J Hypertens*, **3**(4) : 317-330, 1990
- 5) Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al, Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* **323**(1) : 22-27, 1990
- 6) 東 幸仁 : 血管壁硬化の様々な評価法 : 血管内皮機能. *Mebio* **24** : 65, 2007
- 7) Olesen SP, Clapham DE, Davies, PF Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature* **331**(6152) : 168-170, 1998
- 8) Corson MA, James NL, Latta SE, et al : Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* **79**(5) : 984-991, 1996
- 9) Corretti MC, Anderson, TJ, Vogel R : 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* **39**(2) : 257-265, 2002
- 10) Soga J Nishioka K, Higashi Y : Measurement of flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a comparison of measurements in the seated and supine positions. *Circ J*, **71**(5) : 736-740, 2007
- 11) Idei N, Higashi Y, Kihara Y : A New Noninvasive Method for Assessment of Endothelial Function: Enclosed Zone Flow-Mediated Vasodilation (ezFMD). *Circ J* **75**(Suppl. 1) : p. 1651, 2011