近赤外光手指透過血管画像を用いた血流依存性拡張反応の計測
(上腕足首間脈波伝播速度との比較)嶋脇 聡^{*1}, 吉田 和樹^{*2}, 中林 正隆^{*1}Measurement of flow-mediated dilatation using near-infrared transmission images of finger
blood vessels
(Comparison with brachial-ankle pulse wave velocity)Satoshi SHIMAWAKI^{*1}, Kazuki YOSHIDA^{*2} and Masataka NAKABAYASHI^{*1}^{*1,*2} Department of Mechanical and Intelligent Engineering, Utsunomiya University

7-1-2 Yoto, Utsunomiya-shi, Tochigi 321-8585, Japan

Received: 19 February 2017; Revised: 3 July 2017; Accepted: 8 November 2017

Abstract

Arterial endothelial function is known as a factor that correlates with progression of arteriosclerosis. This is measured by flow-mediated dilatation (FMD) testing. This test is performed by measuring the brachial artery diameter with an ultrasound system or by measuring digital pulse volumes. Technical and cost-related problems have been pointed out for both methods. We came up with an idea to apply the near-infrared light-based vascular visualization to the measurement of changes in vessel diameter. So, at first, we investigated whether the FMD reaction can be detected with near-infrared transmission images. Next, we derived the estimated values that is considered to correspond to the FMD reaction from the vascular image change. We aimed to determine if these estimated values correlate with brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), which is related to arteriosclerosis. In 50 adult males varying in age, the right upper arm was compressed with a cuff at 200 mmHg for 5 min to cause the FMD reaction after the cuff release. In a 11-min period including time points before and after the cuff compression, near-infrared (wavelength: 850 nm) transmission images near the bilateral finger joints were taken with a CCD camera. The mean brightness was calculated from the images. While no major temporal changes in mean brightness were observed before cuff release, the mean brightness of the hyperemic finger sharply decreased after cuff release. This result suggested that the FMD reaction can be detected with near-infrared transmission images. When the brightness decrease ratio (BDR1) before and after cuff release were compared among age groups, BDR1 at age 50 over years group was significantly smaller than that at age 20-29 years group ($p < 0.05$). BDR1 showed a significant negative correlation with baPWV ($R = 0.34$). This measurement method is considered to have a possibility of estimating FMD reaction and arterial endothelial function.

Keywords : Arteriosclerosis, Biomedical measurement, Blood vessel, Endothelial function, FMD, Medical assistance, Medical engineering, Near-infrared light, Optical engineering, PWV

1. 緒 言

2015年の日本における死亡数の2位(心疾患)と4位(脳血管疾患)において、それらの死因の一部は動脈硬化などによる虚血性疾患であり、このことから動脈硬化の早期発見に関心が高まっている。動脈硬化の進行と相関がある因子として、主に、血管硬さと血管内皮機能が知られている(Duprez and Cohn, 2007; Lerman and Zeiher, 2005)。血管硬さの検査方法の一つに、血管内を伝わる脈波の速度である脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity: PWV)

があり、検査などでよく使用されている (McVeigh et al., 2002). 一方、血管内皮機能とは、血管内皮細胞が血管の収縮・拡張を制御する物質を分泌するなどの能力であり (Vanhouste, 1989; Luscher, 1990), その検査方法の一つに、血流依存性拡張反応検査がある. 例えば、上腕を収縮期血圧より高いカフ圧力で5分間圧迫した後にカフを開放すると、その近傍および末梢における血流が増大し、故に壁面ずり応力が増加する. ずり応力の影響を受けた血管内皮細胞から血管拡張物質 (一酸化窒素 NO など) が放出され、血管径が増加する (Celermajer, 1997; Butler et al., 2000). これが血流依存性拡張 (Flow-mediated dilation: FMD) 反応である. 血管内皮機能が低下すると NO などの産生が低下して、血管の拡張などが弱くなる (Kinlay et al., 2001). FMD の非侵襲な検査方法として、上腕動脈径を超音波画像測定装置にて直接計測する方法 (Corretti et al., 2002) と、両側示指末・中節部の容積脈波を計測する方法 (Bonetti et al., 2003) がある. 両者の間には良い相関があることが知られている (Kuvin et al., 2003).

前者の血管径を超音波画像診断装置にて直接計測する方法では、肘関節より近位の上腕動脈を計測できる位置に超音波プローブを設置する (Raitakari and Celermajer, 2000). 前腕をカフで5分間圧迫させて、圧迫前の安静時からカフ開放後5分後までの上腕動脈内径を超音波画像から直接計測する (Mullen et al., 2001). 安静時血管径 D_b と最大拡張時血管径 D_h から血管径変化比%FMD ($= (D_h - D_b) / D_b$) を算出する. 血管径の変化を直接計測しているため、信頼性は高い. しかしながら、超音波画像診断装置を操作できる専任技師が必要であるため、患者自らが計測することは困難である. そこで、この問題点を克服するために、後者の両側示指末・中節部の容積脈波を計測する方法が開発された (Celermajer, 2008). これは血管径の変化を計測するのではなく、FMD による血流量の変化を末梢部 (末・中節部) の容積変化として計測する方法である (Hamburg et al., 2008). 両側末梢部に専用プローブと上腕にカフを装着する. 前者と同様に、上腕をカフで5分間圧迫させて、圧迫前の安静時からカフ開放後5分後までの容積脈波を計測する. 両側におけるカフ圧迫前とカフ開放後の容積脈波から血管充血反応指数 RHI (Reactive Hyperemia Index) を算出する. $RHI < 1.67$ で血管内皮機能不全が疑われる (Ohno et al., 2010). 前者の方法と比べると、非常に簡易に計測することができる. しかしながら、この測定装置は FMD 検査の専用であるため、家庭内で使用するために患者個人で購入するには高価である. また、専用プローブは1回使い捨てであるため、ランニングコストも必要となる.

筆者は前報にて、近赤外光血管可視化技術を用いて、血管硬さを計測する方法を開発した (嶋脇他, 2009, 2012). 近赤外光血管可視化技術とは、他の軟組織より血中ヘモグロビンで近赤外光がより吸収される特性を利用して、生体を透過または反射した光の画像を取得すると、血管部分のみを暗く表示される技術である. 被験者の中指近位指節間関節近傍が測定台に設けられたスリット上になるように、手指伸展状態で測定台の上に置かせる. 手背側から近赤外光 (波長: 850nm) を照射し、手指を透過した光をスリット下に設置された CCD カメラにて撮影する. 近赤外光は生体内を透過した場合、脂肪組織よりもヘモグロビンに対して大きな吸収特性を有していることが知られている (金子他, 1989; Tamura et al., 1989). よって、透過画像には血管部分が黒色で示される (大野他, 1991). 前報では、上腕を収縮期血圧よりも低い 80mmHg 程度で圧迫して静脈のみを閉塞させることで、カフ圧迫中に圧迫部遠位部でうっ血を生じさせた (嶋脇他, 2009, 2012). うっ血に伴う血管の拡張により透過血管画像はより黒色に変化した. つまり、血管拡張を透過血管画像の輝度変化として計測することが可能である. そこで、筆者はこの方法を FMD の測定に応用できるだろうと推測した.

そこで、本研究では、まず、FMD 検査と同様に上腕を収縮期血圧以上で5分間圧迫させ、カフ開放後に生じる FMD 反応を近赤外光手指透過血管画像で検知できるかを調査することを目的とする. 次いで、その検知された血管画像変化から、FMD 反応に対応すると考えられる推定量を導出する. 過去の研究 (McEniery et al., 2006; Tuttolomondo et al., 2017) において、血管内皮機能を示す%FMD や RHI が血管硬さの指標である PWV と相関があることが示された. そこで、年齢の異なる被験者に対して、本研究で提案する方法によって導出された推定量

Table 1 Physical characteristics of subjects. Values are means $\pm$ SD. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Age Group	n	Age, yr	Body Weight, kg	Height, cm	Body fat, %	SBP, mmHg	DBP, mmHg
20	15	22.9 $\pm$ 1.7	64.4 $\pm$ 7.8	172.9 $\pm$ 4.1	17.6 $\pm$ 4.1	120.8 $\pm$ 9.1	69.5 $\pm$ 9.2
30	10	34.6 $\pm$ 2.2	70.8 $\pm$ 12.5	171.3 $\pm$ 6.5	20.7 $\pm$ 5.6	130.0 $\pm$ 15.0	75.4 $\pm$ 10.8
40	9	44.9 $\pm$ 3.1	70.5 $\pm$ 8.2	171.7 $\pm$ 6.0	19.3 $\pm$ 5.5	124.9 $\pm$ 15.0	66.9 $\pm$ 7.8
Over 50	16	61.1 $\pm$ 6.2	67.5 $\pm$ 10.4	167.4 $\pm$ 6.2	20.7 $\pm$ 5.3	133.4 $\pm$ 13.7	72.7 $\pm$ 12.7

と上腕足首間脈波伝播速度(brachial-ankle PWV: baPWV)を計測して、その相関を求めることも目的とする。本方法にて FMD 検査を実施することが可能ならば、CCD カメラによる画像撮影部を近赤外光素子で代用することにより、従来より簡便で安価な FMD 検査装置を開発できることが期待される。

2. 方 法

2・1 被験者

本実験の被験者として、21 歳から 75 歳までの男性 50 名に協力してもらった。表 1 に各年代における被験者の人数、身体的特徴を示す。デジタル自動血圧計 (HEM-907, オムロンヘルスケア社製) にて、被験者の拡張期および収縮期血圧を計測した。本研究は、宇都宮大学ヒトを対象とした倫理審査委員会の許可を得た (承認番号: H16-0021)。撮影に先立ち、被験者に本研究の目的および内容を十分説明し、被験者から文書による同意を得た。

2・2 近赤外光手指透過血管画像の計測

図 1 に両側の近赤外光手指透過血管画像計測のための実験装置概略を示す。被験者には、リクライニング状態の椅子に座ってもらい、指伸展で両側の手掌面が下向きとなるように測定台上に置き、かつ肘屈曲角度が軽度屈曲となるように指示した。両側の中指近位指節間関節がスリット上になるように調節した。透過血管画像撮影装置は両側とも同一の構成であり、前報の血管硬さ計測装置と同様である (嶋脇他, 2009, 2012)。中心波長 850nm の近赤外 LED ライト (LMC61×61-10IR, アイテックシステム社製) より近赤外光が被験者の手背面へ照射された。手指を透過した近赤外光は、近赤外光の波長領域 (~1100nm) も撮影可能な CCD カメラ (C3077-79, 浜松ホトニクス社製) に透過血管画像として記録された。両側の画像を同時に計測するために、多重記録静止画撮影ソフトウェア (CCI-PRO-MR, コスモソフト社製) を使用した。画像撮影周波数を 5Hz とした。撮影された画像から指以外の箇所を削除して、血管画像を取得した。血管画像サイズは約 16mm×約 9mm (613pixel×310pixel) で、総画素数は約 19 万 pixel であった。画像のビット数は 8bit であった。

両手指の透過血管画像が得られることを確認したのち、被験者の右上腕に成人用カフ (CUF-530, ケンツメディコ社製) を装着させた。カフには送気球と圧力計が取り付けられている。FMD 検査と同様に、カフ圧力は収縮期血圧よりも高い 200mmHg とした。撮影開始からカフ圧迫開始までの時間を 90 秒間、カフ圧迫時間を 300 秒間、カフ圧迫開放から撮影終了まで 270 秒間とし、よって画像撮影時間を 660 秒間 (11 分間) とした。

2・3 上腕足首間脈波伝播速度の計測

前報と同一の測定装置および方法を使用した (嶋脇他, 2012; Shimawaki et al., 2015)。被験者を背臥位として、右上腕および右足首にカフを装着させた。右足首のカフには小児用腕帯 (CUF-071, ケンツメディコ社製) を使用した。カフ装着後、空気用ポンプ (DP140, メドー産業社製) よりカフへ空気を流入させ、カフ内圧を増加させた。カフ内圧は圧力センサ (FP101, YOKOGAWA 社製, 測定範囲: 0-20kPa) にて計測され、コンパクトレコーダ (EDS-400A, 共和電業社製) を用いてサンプリング周波数 500Hz でコンピュータに記録された。カフの設定圧力を 60mmHg とし、カフ圧迫時間を 30 秒間とした。

2・4 計測条件

Fig. 1 Experimental setup

Fig. 2 The near-infrared transmission images of finger blood vessels (24 years old male, SBP: 124mmHg, DBP: 75mmHg)

全ての実験は被験者の食後 2～3 時間後に実施された。実験前に喫煙および激しい運動を控えさせた。実験室内は室温 (20～28℃) に設定し、被験者を実験開始 10 分以上前に入室させた。このあとに、身体的特徴を計測して、さらに座位にて 10 分間以上、安静にさせた。その後、脈波伝播速度の計測、引き続いて、近赤外光手指透過血管画像の計測を実施した。両計測の間に、座位にて 10 分間以上、被験者を安静にさせた。

3. 結 果

3・1 近赤外光手指透過血管画像の計測結果

代表例として 24 歳男性 (収縮期血圧 : 124mmHg, 拡張期血圧 : 75mmHg) において、図 2 にカフ圧迫前後およびカフ開放後における両側の手指透過血管画像を示す。図 2 に示す血管画像には、動脈、静脈、毛細血管など様々な血管を含んでいる。カフ開放前後の透過血管画像を比較すると、駆血側において、開放後の血管像は開放前 (圧迫前および圧迫中) のものより全体的に黒色が増加しているが、非駆血側のそれらにはあまり変化が見られないことがわかる。前報 (嶋脇他, 2009, 2012) で示したように、撮影されたヒト手指透過血管画像より、画像内における全ピクセルのグレースケール値を総和平均することで、平均輝度を算出した。図 3 に、同被験者において、全測定時間における両側の平均輝度の時間変化を示す。両側とも計測開始からカフ圧迫開放直前まで平均輝度の大きな時間的な変化は見られなかった。しかし、カフ圧迫開放後、駆血側の平均輝度のみ急激な減少が見られた。

Fig. 3 Temporal changes in mean brightness in transmission blood vessel images in both sides. The right upper arm was compressed with a cuff at 200 mmHg for 5 min. L_a : the brightness of the hyperemic finger at cuff release; L_m : the minimum of the brightness of the hyperemic finger after cuff release. H_A , H_B : the average of brightness of the hyperemic finger during 60 sec after cuff release and before cuff occlusion, respectively. C_A , C_B : the average of brightness of the control finger during 60 sec after cuff release and before cuff occlusion, respectively.

Fig. 4 Comparison of BDR1 and BDR2 among different age groups. $BDR1 = (L_a - L_m) / L_a$; $BDR2 = (H_A / H_B) / (C_A / C_B)$. BDR1 at age 50 over years group was significantly smaller than that at age 20-29 years group ($p < 0.05$).

駆血側の平均輝度は5~20秒後に最小値となり、その後、徐々に増加して、カフ圧迫前の平均輝度まで回復した。このような変化は非駆血側では見られなかった。駆血側における急激な減少は、カフ開放に伴う血流量の増加によりFMD反応が生じて、一時的な血管拡張により近赤外光の吸収が促進されたことに起因すると考えられる。つまり、この減少量がFMD反応の強度に関連すると考えられる。

図3から、FMD反応に関連すると想定される推定値を2つ抽出した。

推定量①：駆血側のデータのみを使用して、カフ圧迫開放直前における平均輝度 L_a とカフ開放後における平均輝度の最小値 L_m の比を $BDR1$ (Brightness Decrease Ratio) $= (L_a - L_m) / L_a$ と定義する。

推定量②：駆血側と非駆血側の両方のデータを使用して、カフ圧迫前の60秒間における輝度平均値（駆血側を H_B 、非駆血側を C_B ）とカフ開放30秒後から60秒間における輝度平均値（駆血側を H_A 、非駆血側を C_A ）の比を $BDR2 = (H_A / H_B) / (C_A / C_B)$ と定義する。RHIの算出方法を参考にして、この方法を定義した。

図4に推定量①(BDR1)および推定量②(BDR2)の各年代別比較を示す。図4aより、対応のない1要因分散分析(SPSS Statistics, Ver.22, IBM)を行った結果、統計的に有意な主効果が認められた($F(3, 38) = 3.446, p < 0.05$)。TukeyのHSD検定による多重比較の結果、20歳代の推定量①(BDR1)は50歳以上のそれより有意($p < 0.05$)に低値であった。つまり、50歳以上の被験者では、カフ開放後の輝度減少量は20歳代のそれより小さかった。図4bより、推定量②(BDR2)の各年代別比較において、有意差は見られなかった。

3・2 baPWV との相関

年齢別の被験者間でbaPWVを比較すると、50歳以上の被験者におけるbaPWV (1404.6 ± 150.0)は、20歳代 (1006.0 ± 64.4) および30歳代 (1129.8 ± 102.0) のそれより有意 ($p < 0.01$) に高値であった(図示せず)。図5に、全被験者について、推定量①(BDR1)および推定量②(BDR2)とbaPWVとの相関関係を示す。両推定量ともbaPWVとの間に有意($p < 0.05$)な相関が見られた(SPSS Statistics, Ver.22, IBM)。しかし、両推定量とも相関係数Rは0.35以下であり、弱い相関であった。

Fig. 5 Correlation of BDR1 and BDR2 with baPWV. $BDR1 = (L_a - L_m) / L_a$; $BDR2 = (H_A / H_B) / (C_A / C_B)$. The changes in the brightness showed a significant negative correlation with baPWV ($R = 0.34$).

4. 考 察

動脈硬さと血管内皮機能の両者とも動脈硬化の進行を示す指標であることは知られている (Duprez and Cohn, 2007; Lerman and Zeiher, 2005). つまり、動脈がより硬くなり、または内皮機能がより低下すると、動脈硬化がより進行していると推定される。一方、動脈硬化のリスク要因として、加齢、糖尿病なども知られている (Handa, 1990). つまり、これらの要因も動脈硬さや内皮機能に関連している (Celermajer et al., 1994; Treasure et al., 1993). 本研究において、図 4a に示す推定量①(BDR1)および baPWV (図示せず) は加齢に関連している結果を得た。このことから、推定量①(BDR1)は血管内皮機能を示す指標と言えるかもしれない。しかしながら、推定量①(BDR1)を算出するために計測される L_m と L_a は一時刻のデータであるため、動脈拍動などの影響を受けやすいと考えられる。そこで、これらのデータの計測に対する信頼度を向上させるために、数秒間の平均値とする等の修正を要するかもしれない。今後、より多くの被験者を用いて、推定量①(BDR1)をベースとした再現性および頑健性のある指標を検討したいと考える。一方、図 4b に示すように、推定量②は加齢に関連している結果を得られなかった。図 3 より、 H_A は輝度が回復する期間における平均輝度を示している。カフ開放後に L_m となるまでの時間 (被験者全員の平均 12.1 ± 10.1 秒) は個人差が大きい。故に、加齢の差よりも年齢差が H_A に大きく関与したと考えられる。

図 2 において、血管像として視認できるものは皮膚の近くに存在する静脈と考えられる。動脈はより深部に存在するため、動脈を血管像と認識できないが、画像内にその情報も含まれると考える。よって、図 2a の血管画像には、動脈、静脈、毛細血管の情報を含むと考えられる。図 2c の血管画像では、図 2a よりも全体的に黒色が増加した。図 3 において、この画像変化を輝度変化として定量的に示したが、この輝度変化は全ての血管の変化を示すと考えられる。つまり、動脈では FMD 反応に、静脈と毛細血管では血液量の増加に起因すると考えられる。しかしながら、今回の研究だけでは、計測された輝度変化の中で FMD 反応に起因する割合は不明である。この点は今後の研究課題である。

図 5 において、推定量①(BDR1)および推定量②(BDR2)とも baPWV との間に有意な相関を示したが、弱い相関であった ($R < 0.35$)。血管内皮機能と動脈硬さの相関性を調査した報告は多い。McEniery ら (2006) は、両性の健常者 89 人に対して、FMD における上腕動脈の血管径変化を超音波画像撮影装置で直接計測し、その変化比 %FMD と大動脈 PWV との相関性を調査して、有意な負相関 ($r = -0.39$) を得た。Kobayashi ら (2004) は、両性の動脈硬化患者 135 人に対して、%FMD と baPWV との相関性を調査し、有意な負相関 ($r = -0.49$) を得た。また、Tuttolomondo ら (2017) は、両性の糖尿病足病変を有する患者 50 人に対して、血管内皮反応測定装置 Endo-PAT2000 を用いて指尖部の容積脈波変化より算出された RHI と頸動脈大腿動脈間 PWV (cfPWV) との相関性を調査して、有意な負相関 ($r = -0.31$) を得た。血管内皮機能と動脈硬さの相関性を調査したこれらの報告から、両者は概ね相関係数 0.5 以下の相関性を有していることが分かった。本研究で得られた相関係数は 0.35 以下であったが、概ね妥当な結果であったと推測される。

過去の報告を含めても、血管内皮機能と動脈硬さの相関性は相関係数 0.7 以上のような非常に良い相関ではなかった。血管内皮機能とは、血管の最も内側にある内皮細胞から血管作用物質 (NO など) を放出することにより、血管内平滑筋に作用させて血管径を制御するなどの機能である。よって、内皮機能不全とは、血管作用物質を放出する能力の低下や内皮細胞数の減少が考えられる。このことから、内皮機能不全は動脈硬化の進行において初期の要因である (Celermajer et al., 1992; Reddy et al., 1994)。一方、動脈硬さとは、主として、血管壁 (内膜や中膜) 内におけるエラスチンの減少とコラーゲンの沈着に起因している (Bank et al., 1996; Najjar et al., 2005)。Schmitt ら (2005) は 18 人の健常者に対して、NO 合成酵素の抑制により動脈硬さ (腸骨動脈 PWV) の増加を実証し、NO が動脈平滑筋に作用して動脈硬さの調整に貢献していることを示した (Stewart et al., 2003; Wilkinson and McEniery, 2004)。故に、血管内皮機能と動脈硬さはともに動脈硬化の進行と関連があるが、血管内の異なる部位に着目した指標であった。このことが、両者の相関は有意であるが弱いという結果に至ったと推測する。

我々の提案した近赤外光手指透過血管画像を用いた計測方法は、カフ開放後に観察される近赤外透過画像の輝度値の減少、年齢の増加に伴う推定量①の減少、動脈硬さの指標である baPWV との有意な相関の 3 つの結果を考慮して、FMD の計測と血管内皮機能の推量の可能性を有した方法と考えられる。しかしながら、さらに直接

的な証拠を必要とする。一つ目は薬学的手法による証拠である。Nohria ら(2006)は、NO が反応性充血時の指尖脈波振幅の増加に起因していることを実証するために、生理食塩水、NG-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME, NO 合成酵素阻害剤)、フェニレフリン (内皮機能に依存しない血管収縮剤) を上腕動脈内に注入した前後における指尖脈波を Endo-PAT2000 にて計測した。その結果、生理食塩水とフェニレフリンでは、注入前後における反応性充血時の指尖脈波振幅の変化は見られなかったが、L-NAME では、注入後の反応性充血時の指尖脈波振幅が有意に減少した。このことより、内皮細胞由来の NO による反応性充血を指尖脈波振幅で計測できることを示した。本研究においても、まずはじめに、同様な手法を用いて、内皮細胞由来の NO による反応性充血を近赤外光手指透過血管画像の輝度変化にて計測できることを検証する必要があると考える。二つ目は既存装置との相対比較による証拠である。血管内皮機能の既存の検査装置として、既に示したとおり、上腕動脈径を超音波画像にて直接計測する装置と、両側指尖部の容積脈波を計測する装置 (Endo-PAT2000) がある。これらの装置による %FMD や RHI のような血管内皮機能を示す指標と本研究が提案する指標 (推定量①など) との高い相関性が得られれば、血管内皮機能の状態を定量的にかつ簡易に計測できると言える。今後、これらの方法による評価を実施したいと考える。

5. 結 言

本研究では、血流依存性血管拡張反応を近赤外光の手指透過血管画像で計測できるかどうかを調査することを目的とした。さらに、動脈硬化と関連がある上腕足首間脈波伝播速度 (baPWV) を計測して、本研究で提案する方法との相関を求めることも目的とした。年齢の異なる成人男性 50 人に対して、右上腕をカフ圧 200mmHg で 5 分間圧迫し、カフ開放後に血流依存性血管拡張反応を生じさせた。カフ圧迫前後を含めた 11 分間において、近赤外光 (波長: 850nm) で両側の中指近位指節間関節近傍の透過血管画像を CCD カメラで撮影した。透過血管画像から全ピクセルのグレースケール値の平均である平均輝度を算出した。以下にその結論を述べる。

(1) カフ開放前における両側の平均輝度の大きな経時変化は観察されなかったが、カフ開放直後に駆血側の平均輝度が急減した。このことは、カフ開放後に、この部位における血管が拡張したことに起因すると考えられた。つまり、血流依存性血管拡張反応を近赤外光手指透過血管画像で計測できると考えられた。

(2) 駆血側データを用いて、カフ開放直前における平均輝度 L_a とカフ開放後における平均輝度の最小値 L_m の比 $(L_a - L_m) / L_a$ を推定量①と定義した。推定量①の年代別比較より、50 歳以上の推定量①は 20 歳代のそれより有意 ($p < 0.05$) に低値であった。

(3) 推定量①は baPWV と有意な負相関 ($R = -0.34$, $p < 0.05$) を有した。つまり、動脈硬さ (baPWV) の増加に伴い、カフ開放後における平均輝度の減少量は低下することが示され、つまり、血流依存性血管拡張反応が弱くなることが示唆された。

文 献

- Bank, A. J., Wang, H., Holte, J. E., Mullen, K., Shammas, R., and Kubo, S. H., Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus, *Circulation*, Vol. 94, No. 12(1996), pp.3263–3270.
- Bonetti, P. O., Barsness, G. W., Keelan, P. C., Schnell, T. I., Pumper, G. M., Kuvin, J. T., Schnall, R. P., Holmes, D. R., Higano, S. T. and Lerman, A., Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 41, No. 10(2003), pp. 1761–1768.
- Butler, P. J., Weinbaum, S., Chien, S. and Lemons, D. E., Endothelium-dependent, shear-induced vasodilation is rate-sensitive, *Microcirculation*, Vol. 7, No. 1(2000), pp. 53–65.
- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., Lloyd, J. K. and Deanfield, J. E., Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis, *Lancet*, Vol. 340, No. 8828(1992), pp. 1111–1115.
- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Spiegelhalter, D. J., Georgakopoulos, D., Robinson, J. and Deanfield, J. E., Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 24, No. 2(1994), pp.471–476.

- Celermajer, D. S., Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible?, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 30, No. 2(1997), pp. 325–333.
- Celermajer, D. S., Reliable endothelial function testing: at our fingertips?, *Circulation*, Vol. 117, No. 19(2008), pp. 2428–2430.
- Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M. A., Deanfield, J., Drexler, H., Gerhard-Herman, M., Herrington, D., Vallance, P., Vita, J. and 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, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 39, No. 2(2002), pp. 257–265.
- Duprez, D. A. and Cohn, J. N., Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis, *Current Atherosclerosis Reports*, Vol. 9, No. 2 (2007), pp.139–144.
- Hamburg, N. M., Keyes, M. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., Schnabel, R., Pryde, M. M., Mitchell, G. F., Sheffy, J., Vita, J. A. and Benjamin, E. J., Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study, *Circulation*, Vol. 117, No.19(2008) , pp.2467–2474.
- Handa, N., Matsumoto, M., Maeda, H., Hougaku, H., Ogawa, S., Fukunaga, R., Yoneda, S., Kimura, K. and Kamada, T., Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis, *Stroke*, Vol. 21, No. 11(1990), pp. 1567–1572.
- 金子守, 清水孝一, 山本克之, 三上智久, 田村守, 近赤外光による体内血管の可視化に関する基礎的検討, 電子情報通信学会技術研究報告, BME89-67 (1989), pp. 25–30.
- Kinlay, S., Libby, P. and Ganz, P., Endothelial function and coronary artery disease, *Current opinion in lipidology*, Vol. 12, No. 4(2001), pp. 383–389.
- Kobayashi, K., Akishita, M., Yu, W., Hashimoto, M., Ohni, M. and Toba, K., Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity, *Atherosclerosis*, Vol.173, No.1 (2004), pp.13–18.
- Kuvin, J. T., Patel, A. R., Sliney, K. A., Pandian, N. G., Sheffy, J., Schnall, R. P., Karas, R. H., and Udelson, J. E., Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude, *American Heart Journal*, Vol. 146, No. 1(2003), pp.168-74.
- Lerman, A. and Zeiher, A. M., Endothelial function: cardiac events, *Circulation*, Vol. 111, No. 3(2005), pp.363–368.
- Luscher, T. F., Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension?, *American Journal of Hypertension*, Vol. 3, No. 4 (1990), pp.317–330.
- McEniery, C. M., Wallace, S., Mackenzie, I. S., McDonnell, B., Yasmin, Newby, D. E., Cockcroft, J. R. and Wilkinson, I. B., Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans, *Hypertension*, Vol.48, No.4 (2006), pp.602–608.
- McVeigh, G. E., Hamilton, P. K. and Morgan, D. R., Evaluation of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutic aspects, *Clinical Science*, Vol. 102, No. 1 (2002), pp.51-67.
- Mullen, M. J., Kharbanda, R. K., Cross, J., Donald, A. E., Taylor, M., Vallance, P., Deanfield, J. E., MacAllister, R. J., Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia, *Circulation research*, Vol. 88, No. 2(2001), pp. 145-151.
- Najjar, S. S., Scuteri, A. and Lakatta, E. G., Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor?, *Hypertension*, Vol. 46, No. 3 (2005), pp.454–462.
- Nohria, A., Gerhard-Herman, M., Creager, M. A., Hurley, S., Mitra, D. and Ganz, p., Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans, *Journal of applied physiology*, Vol. 101, No. 2(2006), pp. 545-548.
- 大野渉, 清水孝一, 山本克之, 三上智久, 田村守, 光による生体透視の可能性とその応用—生体内 Hb 酸素化分布の可視化—, 電子情報通信学会技術研究報告, BME91-17 (1991), pp. 7-12.
- Ohno, Y., Hashiguchi, T., Maenosono, R., Tamashita, H., Taira, Y., Minowa, K., Yamashita, Y., Kato, Y., Kawahara, K. and Maruyama, I., The diagnostic value of endothelial function as a potential sensor of fatigue in health, *Vascular Health and Risk Management*, Vol. 6, (2010), pp.135–144.
- Raitakari, O. T. and Celermajer, D. S., Flow-mediated dilatation, *British Journal of Clinical Pharmacology*, , Vol. 50, No. 5(2000), pp. 397–404.
- Reddy, K. G., Nair, N. R., Sheehan, H. M. and Hodgson, J. M., Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 23, No. 4(1994), pp. 833–843.
- Schmitt, M., Avolio, A., Qasem, A., McEniery, C. M., Butlin, M., Wilkinson, I. B. and Cockcroft, J. R., Basal NO locally

- modulates human iliac artery function in vivo, *Hypertension*, Vol. 46, No. 1(2005), pp. 227-231.
- 嶋脇聡, 酒井直隆, 田村広行, 上腕圧迫による近赤外光を用いたヒト手指透過血管像変化 (上腕圧迫力と被験者加齢の影響), *日本機械学会論文集C 編*, Vol. 75, No. 756 (2009), pp. 2280-2285.
- 嶋脇聡, 酒井直隆, 中林正隆, 上腕圧迫による近赤外光を用いたヒト手指透過血管像変化と脈波伝播速度との関係, *日本機械学会論文集C 編*, Vol. 78, No. 795 (2012), pp. 3741-3748.
- Shimawaki, S., Toda, M., Nakabayashi, M. and Sakai, N., The effect of measurement position on brachial ankle pulse wave velocity, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, Vol. 17, No.1(2015), pp.111-116.
- Stewart, A. D., Millasseau, S. C., Kearney, M. T., Ritter, J. M. and Chowienczyk, P. J., Effects of inhibition of basal nitric oxide synthesis on carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index in humans, *Hypertension*, Vol. 42, No.5 (2003), pp.915-918.
- Tamura, T., Edo, H., Takada, M., and Kubodera, T., New Instrument for Monitoring Hemoglobin Oxygenation, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol.248 (1989), pp.103-107.
- Treasure, C. B., Klein, J. L., Vita, J. A., Manoukian, S. V., Renwick, G. H., Selwyn, A. P., Ganz, P. and Alexander, R. W., Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels, *Circulation*, Vol. 87, No. 1(1993), pp.86-93.
- Tuttolomondo, A., Casuccio, A., Guercio, G., Maida, C., Del Cuore, A., Di Raimondo, D., Simonetta, I., Di Bona, D., Pecoraro, R., Della Corte, V., Gulotta, E., Gulotta, G. and Pinto, A., Arterial stiffness, endothelial and cognitive function in subjects with type 2 diabetes in accordance with absence or presence of diabetic foot syndrome, *Cardiovascular Diabetology*, Vol.16, No.2 (2017), DOI:10.1186/s12933-016-0483-5.
- Vanhoutte, P. M., Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension*, Vol. 13, No.6 (1989), pp.658-667.
- Wilkinson, I. B. and McEniey, C. M., Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, Vol. 31, No.11(2004), pp. 795-799.

References

- Bank, A. J., Wang, H., Holte, J. E., Mullen, K., Shammas, R., and Kubo, S. H., Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus, *Circulation*, Vol. 94, No. 12(1996), pp.3263-3270.
- Bonetti, P. O., Barsness, G. W., Keelan, P. C., Schnell, T. I., Pumper, G. M., Kuvin, J. T., Schnall, R. P., Holmes, D. R., Higano, S. T. and Lerman, A., Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 41, No. 10(2003), pp. 1761-1768.
- Butler, P. J., Weinbaum, S., Chien, S. and Lemons, D. E., Endothelium-dependent, shear-induced vasodilation is rate-sensitive, *Microcirculation*, Vol. 7, No. 1(2000), pp. 53-65.
- Celermajer D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., Lloyd, J. K. and Deanfield, J. E., Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis, *Lancet*, Vol. 340, No. 8828(1992), pp. 1111-1115.
- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Spiegelhalter, D. J., Georgakopoulos, D., Robinson, J. and Deanfield, J. E., Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 24, No. 2(1994), pp.471-476.
- Celermajer, D. S., Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible?, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 30, No. 2(1997), pp. 325-333.
- Celermajer, D. S., Reliable endothelial function testing: at our fingertips?, *Circulation*, Vol. 117, No. 19(2008), pp. 2428-2430.
- Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M. A., Deanfield, J., Drexler, H., Gerhard-Herman, M., Herrington, D., Vallance, P., Vita, J. and 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, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 39, No. 2(2002), pp. 257-265.
- Duprez, D. A. and Cohn, J. N., Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis, *Current Atherosclerosis Reports*, Vol. 9, No. 2 (2007), pp.139-144.
- Hamburg, N. M., Keyes, M. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., Schnabel, R., Pryde, M. M., Mitchell, G. F., Sheffy, J., Vita, J. A.

- and Benjamin, E. J., Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study, *Circulation*, Vol. 117, No.19(2008) , pp.2467–2474.
- Handa, N., Matsumoto, M., Maeda, H., Hougaku, H., Ogawa, S., Fukunaga, R., Yoneda, S., Kimura, K. and Kamada, T., Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis, *Stroke*, Vol. 21, No. 11(1990), pp. 1567–1572.
- Kaneko, M., Shimizu, K., Yamamoto, K., Mikami, T. and Tamura, M., Basic Study for Visualization of blood vessels using near-infrared light, institute of electronics, Information and Communication Engineers Technical Report, BME89-67 (1989), pp.25-30 (in Japanese).
- Kinlay, S., Libby, P. and Ganz, P., Endothelial function and coronary artery disease, *Current opinion in lipidology*, Vol. 12, No. 4(2001), pp. 383–389.
- Kobayashi, K., Akishita, M., Yu, W., Hashimoto, M., Ohni, M. and Toba, K., Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity, *Atherosclerosis*, Vol.173, No.1 (2004), pp.13–18.
- Kuvin, J. T., Patel, A. R., Sliney, K. A., Pandian, N. G., Sheffy, J., Schnall, R. P., Karas, R. H., and Udelson, J. E., Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude, *American Heart Journal*, Vol. 146, No. 1(2003), pp.168-74.
- Lerman, A. and Zeiher, A. M., Endothelial function: cardiac events, *Circulation*, Vol. 111, No. 3(2005), pp.363–368.
- Luscher, T. F., Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension?, *American Journal of Hypertension*, Vol. 3, No. 4 (1990), pp.317–330.
- McEniery, C. M., Wallace, S., Mackenzie, I. S., McDonnell, B., Yasmin, Newby, D. E., Cockcroft, J. R. and Wilkinson, I. B., Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans, *Hypertension*, Vol.48, No.4 (2006), pp.602–608.
- McVeigh, G. E., Hamilton, P. K. and Morgan, D. R., Evaluation of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutic aspects, *Clinical Science*, Vol. 102, No. 1 (2002), pp.51–67.
- Mullen, M. J., Kharbanda, R. K., Cross, J., Donald, A. E., Taylor, M., Vallance, P., Deanfield, J. E., MacAllister, R. J., Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia, *Circulation research*, Vol. 88, No. 2(2001), pp. 145-151.
- Najjar, S. S., Scuteri, A. and Lakatta, E. G., Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor?, *Hypertension*, Vol. 46, No. 3 (2005), pp.454–462.
- Nohria, A., Gerhard-Herman, M., Creager, M. A., Hurley, S., Mitra, D. and Ganz, p., Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans, *Journal of applied physiology*, Vol. 101, No. 2(2006), pp. 545-548.
- Ohno, W., Shimizu, K., Yamamoto, K., Mikami, T. and Tamura, M., Feasibility and applications of trans-body imaging with light –Visualization of Hb oxygenation in body-, Institute of Electronics, Information and Communication Engineers Technical Report, BME91-17 (1991), pp.7-12 (in Japanese).
- Ohno, Y., Hashiguchi, T., Maenosono, R., Tamashita, H., Taira, Y., Minowa, K., Yamashita, Y., Kato, Y., Kawahara, K. and Maruyama, I., The diagnostic value of endothelial function as a potential sensor of fatigue in health, *Vascular Health and Risk Management*, Vol. 6, (2010), pp.135–144.
- Raitakari, O. T. and Celermajer, D. S., Flow-mediated dilatation, *British Journal of Clinical Pharmacology*, , Vol. 50, No. 5(2000), pp. 397–404.
- Reddy, K. G., Nair, N. R., Sheehan, H. M. and Hodgson, J. M., Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 23, No. 4(1994), pp. 833–843.
- Schmitt, M., Avolio, A., Qasem, A., McEniery, C. M., Butlin, M., Wilkinson, I. B. and Cockcroft, J. R., Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo, *Hypertension*, Vol. 46, No. 1(2005), pp. 227-231.
- Shimawaki, S., Sakai, N. and Tamura, H., Change in blood vessel images in human finger using near-infrared radiation while compressing the upper arm (Effect of the compression pressure and the age of subjects), *Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers, Series C*, Vol.75, No.756 (2009), pp.2280–2285 (in Japanese).
- Shimawaki, S., Sakai, N. and Nakabayashi, M., Relationship between pulse wave velocity and vascular change in the human finger measured with near infra-red light during upper arm compression, *Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers, Series C*, Vol.78, No.795 (2012), pp.3741–3748 (in Japanese).
- Shimawaki, S., Toda, M., Nakabayashi, M. and Sakai, N., The effect of measurement position on brachial ankle pulse wave velocity, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, Vol. 17, No.1(2015), pp.111–116.

- Stewart, A. D., Millasseau, S. C., Kearney, M. T., Ritter, J. M. and Chowienczyk, P. J., Effects of inhibition of basal nitric oxide synthesis on carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index in humans, *Hypertension*, Vol. 42, No.5 (2003), pp.915–918.
- Tamura, T., Edo, H., Takada, M., and Kubodera, T., New Instrument for Monitoring Hemoglobin Oxygenation, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol.248 (1989), pp.103-107.
- Treasure, C. B., Klein, J. L., Vita, J. A., Manoukian, S. V., Renwick, G. H., Selwyn, A. P., Ganz, P. and Alexander, R. W., Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels, *Circulation*, Vol. 87, No. 1(1993), pp.86–93.
- Tuttolomondo, A., Casuccio, A., Guercio, G., Maida, C., Del Cuore, A., Di Raimondo, D., Simonetta, I., Di Bona, D., Pecoraro, R., Della Corte, V., Gulotta, E., Gulotta, G. and Pinto, A., Arterial stiffness, endothelial and cognitive function in subjects with type 2 diabetes in accordance with absence or presence of diabetic foot syndrome, *Cardiovascular Diabetology*, Vol.16, No.2 (2017), DOI:10.1186/s12933-016-0483-5.
- Vanhoutte, P. M., Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension*, Vol. 13, No.6 (1989), pp.658–667.
- Wilkinson, I. B. and McEniey, C. M., Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, Vol. 31, No.11(2004), pp. 795–799.