

氏名(本籍)	<sup>みの</sup> 箕 <sup>こし</sup> 越 <sup>かつ</sup> 功 <sup>ひろ</sup> 浩 (東京都)
報告番号	甲第17号
学位の種類	博士(健康福祉学)
学位記番号	健康福祉博甲第17号
学位授与年月日	2018(平成30)年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(課程博士)
学位論文題名	血管機能の新たな測定方法の検討 ～レーザースペックル二次元血流画像化法の応用～
論文審査委員	主査 教授 長坂 祐二 副査 准教授 曾根 文夫 副査 准教授 上白木 悦子

## 論文要旨

研究の目的は、近年開発されたレーザースペックル二次元血流画像化法(Laser Speckle Flowgraphy:LSFG)による皮膚血流量の測定を応用して、動脈硬化症による血管機能の低下が生じやすい下肢末梢部の血管壁の硬化と血管内皮機能を同時に評価する方法を開発し、その意義を検討することである。また、その方法を用いて、生活習慣の改善を目的とした健康セミナーの参加者を対象に、生活習慣の改善が血管壁の硬化及び血管内皮機能に及ぼす影響についても検討する。本研究の実施にあたっては、山口県立大学倫理委員会の承認を受けた(承認番号 27-14)。

LSFG を利用して血管壁の硬化と血管内皮機能を同時に測定する方法の検討では、健康者12名(男性6名、女性6名、年齢 $19.7 \pm 1.2$ 歳)を対象とした。生活習慣の改善が血管壁の硬化及び血管内皮機能に及ぼす影響の検討では、生活習慣の改善を目的とした健康セミナー参加者のうち12名(男性2名、女性10名、年齢 $62.2 \pm 5.0$ 歳)を対象とした。対象者は、いずれも疾病による治療や定期投薬を受けていない18歳以上の健康者とした。反応

性充血を起こすための駆血部位は足首とし、駆血圧 200mmHg で駆血時間 5 分間とした。測定項目は、(1)LSFG による足背の皮膚血流量、(2)RHI(反応性充血指数)、(3)AI@75(心拍数 75 回/分に補正した脈波増大係数)、(4)CAVI(心臓足首血管指数)、(5)ABI(足関節/上腕血圧比)である。LSFG による皮膚血流量では、駆血解除直後から 1 秒以内に急峻な血流の増加が観察され、その後 10 秒前後をピークとする緩やかな波(第 1 峰)と 30~40 秒をピークとする緩やかな波(第 2 峰)が観察された。皮膚血流量の波形解析により、駆血解除直後の 1 秒間に占める駆血解除直後 0.5 秒の割合を R0.5/1.0、駆血解除直後の血流増加が終息し、第 1 峰に移行する直前の最低値を基準値として第 1 峰のピークの血流量の変化率を RH peak 1 とした。駆血解除後 1~60 秒全体の血流量に占める、駆血解除直後の血流増加が終息し第 1 峰に移行する直前の最低値以上の血流量の割合を RH area 1 とした。

R0.5/1.0 は、血管壁硬化の指標である CAVI と有意な負の相関( $r=-0.71$ 、 $p=0.01$ )を示した。RH peak 1 と RH area 1 は、血管内皮機能の指標である RHI との有意な正の相関関係(それぞれ、 $r=0.67$ 、 $p=0.02$ 、と  $r=0.83$ 、 $p=0.01$ )から、血管内皮機能の指標となることが示唆された。生活習慣改善を目的とした健康セミナー前後では、体重と BMI、CAVI、R0.5/1.0 は、ほとんど変化しなかったが、RH peak 1 と RH area 1 は有意でないものの平均値が増加することが観察された。

以上の結果から、LSFG を利用して駆血解除後の下肢末梢部における皮膚血流量の変化を測定することにより、血管機能の重要な因子である血管壁の硬度及び血管内皮機能を同時に評価できることが示された。また、生活習慣の改善によって、体重や血管壁の硬化に変化のみられない段階においても、本研究で開発した方法を用いて血管内皮機能の改善を捉えることができれば、生活習慣改善の継続への強い動機付けを与えることができることが示唆された。

## Abstract

A new method for evaluation of the vascular function  
- Application of 2-dimensional laser speckle flowgraphy-

The purpose of this study was to develop a method for simultaneous evaluation of the vascular wall stiffness and vascular endothelial function in the peripheral region of the lower limbs, where a decrease in the vascular function tends to occur due to atherosclerosis, by measuring skin blood flow using the recently developed laser speckle flowgraphy (LSFG), and evaluate the usefulness of this method. In addition, the effects of lifestyle improvement on vascular wall stiffness and vascular endothelial function were evaluated in participants in a health seminar for lifestyle improvement. This study was performed with the approval of the Ethics Committee of Yamaguchi Prefectural University (approval No. 27-14).

The method for simultaneous evaluation of the vascular wall stiffness and vascular endothelial function using LSFG was evaluated in 12 healthy subjects (6 males and 6 females, aged  $19.7 \pm 1.2$  years). The effects of lifestyle improvement on the vascular wall stiffness and vascular endothelial function were evaluated in 12 subjects (2 males and 10 females, aged  $62.2 \pm 5.0$  years) who participated in a health seminar for lifestyle improvement. All subjects were  $\geq 18$  years old and healthy, without receiving treatment or regular medications due to diseases. To induce reactive hyperemia, a pressure cuff was placed around the ankle and inflated to 200 mmHg for 5 minutes. The measurement items were: (1) the skin blood flow in the dorsal region of the foot measured using LSFG, (2) reactive hyperemia index (RHI), (3) augmentation index (AI) corrected for a heart rate of 75 beats/min (AI@75), (4) cardio-ankle vascular index (CAVI), and (5) ankle-brachial pressure index (ABI). The skin blood flow measured using LSFG acutely in-

creased immediately - within 1 second after the release of the pressure cuff, and subsequently showed 2 gentle waves with peaks at about 10 seconds (first peak) and 30-40 seconds (second peak), respectively. In waveform analysis of the skin blood flow, the following items were evaluated: ratio of blood flow during the 0.5-second period to that during the 1.0 second period immediately after cuff release (R0.5/1.0), ratio of blood flow at the first peak to that at baseline immediately before the first peak appearing after the disappearance of the blood flow increase immediately after cuff release (RH peak 1), and the ratio of the blood flow area above the baseline immediately before the first peak appearing after disappearance of the blood flow increase immediately after cuff release to that during the total period from 1 to 60 seconds after cuff release (RH area 1).

R0.5/1.0 was negatively correlated with CAVI as a parameter of vascular wall stiffness ( $r = -0.71$ ,  $p = 0.01$ ). RH peak 1 and RH area 1 were positively correlated with RHI as a parameter of the vascular endothelial function ( $r = 0.67$ ,  $p = 0.02$  and  $r = 0.83$ ,  $p = 0.01$ , respectively), suggesting that they can be parameters of the vascular endothelial function. No significant change was observed in body weight, BMI, CAVI, or R0.5/1.0 after the health seminar for lifestyle improvement compared with the values before the seminar, but the mean RH peak 1 and RH area 1 slightly increased after the seminar.

These results suggest that the evaluation of changes in the skin blood flow in the peripheral region of the lower limbs after pressure cuff release using LSFG allows the simultaneous assessment of vascular wall stiffness and vascular endothelial function as important factors of the vascular function. In addition, even in the stage showing no changes in body weight or vascular wall stiffness after lifestyle improvement, detection of improvement in the vascular endothelial function using the method developed in this study may markedly promote motivation to continue efforts to improve the lifestyle.

## 審 査 結 果

動脈硬化症は、血管壁の硬化に先立って血管機能が低下することが知られている。血管機能の低下を早期に把握することは、動脈硬化症の予防に有益であるが、現在利用できる測定方法は熟練を必要とする手技や測定部位が限定される点で改善の余地がある。本研究は、近年開発されたレーザースペックル二次元血流画像化法（LSFG）による皮膚血流量測定を応用して、機能低下が生じやすい下肢末梢部の血管壁の硬化と血管機能を同時に測定可能な方法を開発し、その意義を検討することを目的としている。第1章では、これまで実用化されている血管機能の測定法を概観し、それぞれの長所と欠点を述べている。第2章では、LSFGによる皮膚血流量測定を応用して、駆血解放後の血流量の変化（反応性充血）を記録した波形を分析することにより、血管壁の硬化と血管機能を同時に測定する方法について記載している。第3章では、今回開発した測定方法と既存の測定方法を比較した結果に加えて、生活習慣改善セミナー参加者の血管機能をセミナー前後で測定した結果を記載している。第4章では、以上の結果に基づいて、LSFGによる血管機能測定の意義、既存の測定法と比較した長所と欠点等について考察している。

本研究は、新しい技術であるLSFGを反応性充血の測定に応用し、得られた波形を詳細に分析することにより血管壁の硬化と血管機能を同時に測定可能な方法を開発できた点に新規性があり、またその方法を用いて生活習慣改善効果を評価した点は、健康福祉学の博士論文として評価できる。

最終試験では、今回の研究方法を採用した理由、得られた波形の意味、計測方法の問題点と解決策、今後の研究の方向性等に関する質問に対して、概ね適切な回答が得られた。

以上の所見を総合して博士論文審査及び最終試験に合格したものと認める。