

# 動脈硬化における超音波を用いた 血管内皮・平滑筋機能に関する研究

藤岡和美

## Study on the vascular endothelial and smooth muscle cell function using ultrasonography in atherosclerosis

Kazumi FUJIOKA

### 要旨

動脈硬化は血管内皮機能障害を端に発症・進展し、複雑で多彩な経路と multifactorial な病因・病態が交絡する全身性疾患である。これまで flow-mediated vasodilation (FMD) , nitroglycerin-mediated vasodilation (NMD) を含む brachial artery measures と動脈硬化の古典的生化学 markers (内皮・脂質・糖質・肝腎・尿酸・炎症) や全身性の chronic low-grade inflammatory states を現す adiposity markers 間の相関について報告し、内皮・平滑筋機能が全身の動脈硬化の multifactorial な病因・病態を反映することを示唆してきた。今後、さらに多変量解析を用いた検討を行うことで、心腎連関を超える臓器連関を成す複雑で多面的な全身性疾患である動脈硬化の様相について解析を加える。

### 1. はじめに

「A man is as old as his arteries」はウィリアム・オスラーの有名な言葉だが、21世紀は動脈硬化・抗加齢への関心は以前にもまして非常に高い。動脈硬化は metabolic syndrome 等を基盤とする血管内皮機能障害 (endothelial dysfunction: ED) を端に発症し、atherosclerosis, arteriosclerosis の2つの異なる vascular pathologies を基盤に進展する。FMD, NMD は1990年代に Corretti<sup>1)</sup>らにより確立された検査法であり、これまで動脈硬化の予防・早期発見・治療効果判定に有用とされてきた。これまで、動脈硬化が複雑で多彩な経路を併せ持つ疾患であり、multifactorial な病因・病態が交絡することの報告<sup>2-6)</sup>を行い、平成26年2月、第33回日本画像医学会(会長 松永尚文 山口大学大学院医学系研究科放射線学分野教授)においては「IMTとeGFR間の逆相関、FMDとeGFR間の正相関、FMDとIMT間の逆相関」の演題に対し、会長賞(写真1)の受賞を得た。今回、平成26年度小澤研究にて採択された、研究課題「Community-based studyにおけるestimated glomerular filtra-



写真1 第33回日本画像医学会 会長賞

tion rate (eGFR) と血管内皮機能の相関についての研究」について報告する。

### 2. 研究概要

#### 目的

FMDは血管内皮機能をNMDは血管平滑筋機能を反映するmarkerである。また、brachial artery diameter (BAD)は血管構造の形態学的変化をとら

えるとともに血管機能も提供するとされる。最近の報告では, post-nitroglycerin-mediated vasodilation (P-NTGD) はBADよりも厳密な血管径を反映するとされる。さらに, FMD/NMD ratioはFMDよりも鋭敏に内皮機能を示すとされる。さて, EDとchronic kidney disease (CKD) 間の相関は既知の報告であるが, 最近, community-based populationにおいてmild renal dysfunctionを示す症例の中からearly atherosclerosis detectionの重要性が注目されている。これらの報告に基づき明らかな腎疾患のない症例を対象にFMDを含むbrachial artery measuresとeGFR間に相関がみられるか否かの検討を行った。

#### 対象及び方法

内科外来を受診した明らかな腎疾患のない症例64人について検討を行った。FMDの測定は超音波診断装置を用い, 右上腕動脈にて施行した。測定方法はInternational Brachial Artery Reactivity Task Forceのガイドラインに従い, 上腕駆血解放によるFMDとnitroglycerin舌下エアゾール(1噴霧0.3mg)による血管拡張NMDを測定した。また, eGFRは日本腎臓学会の推算式にて算出した。

#### 成績

統計学的検討では相関の検定にSpearmanの相関係数とFisherのr to z変換を用い $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。1) FMDとeGFR間( $r = 0.321$ ,  $p = 0.012$ )の有意な正相関。2) BADとeGFR間( $r = -0.233$ ,  $p = 0.073$ )には相関を認めなかった。3) NMDとeGFR間( $r = 0.002$ ,  $p = 0.991$ )には相関を認めなかった。4) P-NTGDとeGFR( $r = -0.253$ ,  $p = 0.053$ )間には相関を認めなかった。5) FMD/NMDとeGFR間( $r = 0.272$ ,  $p = 0.037$ )の有意な正相関。

#### 考察

CKD stages 3-5 ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) 症例では, eGFRとED間の相関は既知の報告であるが, community-based studyでの報告はほとんどなされていない。最近, community-based populationにおいてmild renal dysfunctionを示す症例の中からearly atherosclerosis detectionの重要性が注目されている<sup>7)</sup>。今回の検討から, 明らかな腎疾患のない

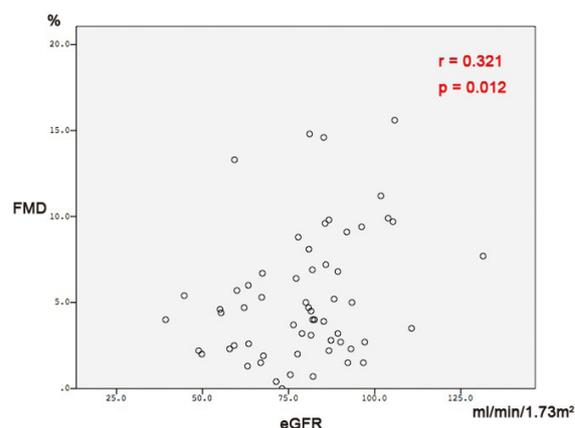


図1 FMDとeGFR間の相関

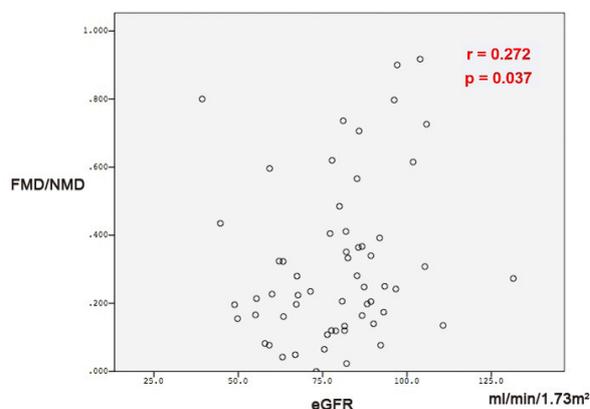


図2 FMD / NMDとeGFR間の相関

症例においてもCVD surrogate markerであるFMDとCKD predictorであるeGFR間に正相関(図1), FMD/NMDとeGFR間に正相関(図2)を各々認め, eGFRが内皮機能を反映する可能性が示唆され, mild renal dysfunctionの中からearly atherosclerotic detectionの重要性を考えた。

#### 結論

明らかなCKDのない症例においてもeGFRが内皮機能を反映する可能性が示唆された。

#### 3. 今後の研究展望

今後, 症例数の蓄積とともに $eGFR < 60 \text{ ml/min/m}^2$ がraised CVD riskとする報告<sup>8)</sup>に基づくeGFRのthresholdの検討も重要な課題としたい。また, こ

れまでの単変量解析に多変量解析の検討を行うことで心腎連関を超える臓器連関を成す全身性疾患である動脈硬化の様相について解析を加える。さらに、FMDに加えて新規検査法<sup>9)</sup>、reactive hyperemic peripheral arterial tonometry (RH-PAT) 検査による指尖動脈拍動の血流量の変化をreactive hyperemic index (RHI) による(反応性血管拡張指数, 反応性充血指数)で捉えるendo-PATの検討も行うことでさらなる研究の発展に寄与したいと考える。

## 文 献

- 1) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guideline 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* 2002; **39**:257-265.
- 2) 藤岡和美, 大石 実, 亀井 聡, 他. FMDとPWV間の逆相関, FMDとIMT間の逆相関. 日本超音波医学会第82回学術集会プログラム・講演抄録集2009; **36**:S333.
- 3) 藤岡和美, 大石 実, 矢野希世志, 他. 頸動脈内膜中膜複合体厚 (intima-media thickness:IMT) と血清尿酸値の正相関. 日本超音波医学会第85回学術集会プログラム・講演抄録集2012; **39**:S541.
- 4) 藤岡和美, 大石 実, 中山智祥, 他. FMDとeGFR間の正相関. FMD/NMD ratioとeGFR間の正相関. 日本超音波医学会第86回学術集会プログラム・講演抄録集2013; **40**:S618.
- 5) 藤岡和美, 大石 実, 中山智祥, 他. FMDとeGFR間の正相関. FMDとSUA間の逆相関. SUAとeGFR間の逆相関 (女性例での検討). 日本超音波医学会第87回学術集会プログラム・講演抄録集2014; **41**:S678.
- 6) 藤岡和美, 大石 実, 中山智祥, 他. 血清ALT, 血管内皮機能, adiposity markers間の相関について. 日本超音波医学会第88回学術集会プログラム・講演抄録集2015; **42**:S519.
- 7) Reffelmann T, Krebs A, Ittermann T, et al. Mild renal dysfunction as a non-traditional cardiovascular risk factor ? - Association of cystatin C-based glomerular filtration rate with flow-mediated vasodilation. *Atherosclerosis* 2010; **211**:660-666.
- 8) Foundation NK. K/DOQJ clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**:51-266.
- 9) McCue MC, Marlatt KL, Kelly AS, et al. Evaluation of gender differences in endothelial-independent dilation using peripheral arterial tonometry. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012; **32**:94-98.