Online publication July 1, 2011

●原　　著●

# 血流低下由来の血管収縮は血流依存性血管拡張反応の再現性に影響する

奥村比沙子[1]　山田　純生[2]　河野　裕治[1]　清水　優子[3]　新渡戸紗都[4]

**要　旨**：血流依存性血管拡張反応（FMD）検査においてしばしば確認される前腕圧迫中の血管収縮（L-FMC）は厳密に検討されていない。われわれはL-FMCを含む全拡張度を新たに% FMTDと定義し，統一した測定位置（研究1）ならびに異なる2点（研究2）で測定した% FMDおよび% FMTDの再現性を検討した。その結果，% FMTDは% FMD値に比べ良好な再現性を示し，信頼性の高い指標であることが示唆された。
（J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 203–208）

**Key words:** flow-mediated dilation, flow-mediated total dilation, test-retest reliability

## 序　　論

血管内皮機能の評価方法の一つである血流依存性血管拡張反応（FMD; flow-mediated dilation）は，超音波診断装置を用いた非侵襲的で簡便な検査で測定でき，その指標は冠動脈内皮機能[1)]や冠危険因子[2)]と関連し，また運動で改善する[3)]ことなどが報告されている。しかし，FMD検査の再現性は必ずしも良好とはいえず[4–6)]，再現性を高めるためには検者の測定技術や統制条件[7)]など検討すべき項目が多い。

FMD検査では，カフ圧迫前と開放後45～60秒の数点で血管径を測定し拡張率（% FMD）を算出する[7)]。ところが，測定機器が進歩しカフ圧迫中に血管径が安静時に比べ低値となる現象が確認されるようになった[8, 9)]。Goriらはこの血管径の現象を前腕圧迫による血流低下が引き起こす血管収縮（L-FMC; low-flow-mediated constriction）と定義し，L-FMCはFMDに比べて再現性が良好と報告している[10, 11)]。L-FMCは日常測定の中でしばしば観察されることであり，血管拡張を算出する基準をカフ圧迫前の血管径とするか，L-FMC出現後のカフ開放直後の血管径を採用するかで% FMDが異なることになる。したがって，L-FMCの% FMDの再現性に及ぼす影響は大きいと思われるが，この現象は厳密な検討はされておらず，どのように扱うか一定の見解もない。

そこでわれわれはL-FMCを考慮した指標として，カフ開放直後からの血管拡張をFMTD（flow-mediated total dilation）と新たに定義し（**Fig. 1**），圧迫前の血管径からの拡張度である% FMDと圧迫開放後の血管径からの拡張度である% FMTDの再現性を比較・検討した。

## 方　　法

本研究は，30分間の安静座位をはさみ，2時間以内に2回測定した% FMDおよび% FMTDの再現性を検討した。測定条件として測定位置を2条件設定した。まず，上腕の同一位置において各指標の再現性を検討した（研究1）。次に，異なる2点に設定し測定位置の違いが各指標の再現性に与える影響を検討した（研究2）。すべての測定は本検査に十分に習熟した同一検者が測定した。

### 研究1. 同一測定位置における% FMDならびに% FMTDの再現性

本校学生および地域在住ボランティア26名の測定対

[1] 名古屋大学大学院医学系研究科リハビリテーション療法学専攻博士課程
[2] 名古屋大学医学部保健学科
[3] 名古屋大学医学部附属病院医療技術部リハビリ部門
[4] 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院リハビリテーション科

2010年7月16日受付
2010年10月27日受理

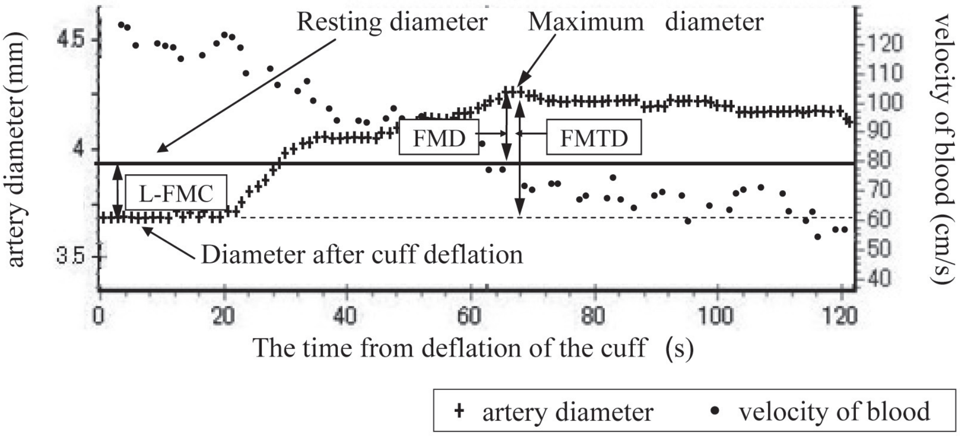


**Figure 1** Definitions of FMD, FMTD, and L-FMC.
The figure shows the changes of the artery diameter after the deflation of the cuff. The solid line indicates the resting diameter before occlusion, and the dashed line indicates the diameter immediately after cuff deflation. %FMTD is defined as the percentage of increase based on the diameter after cuff deflation.
FMD, flow-mediated dilation; FMTD, flow-mediated total dilation; L-FMC, low-flow-mediated constriction

象者のうち，測定間に排尿のあった1例を除外した25名(平均年齢58.8±22.5歳，男性12名，女性13名)を対象とした。薬剤服用者は11名(降圧剤7名，脂質異常症治療薬4名，糖尿病治療薬1名，甲状腺ホルモン剤2名，ワルファリン1名，消化器製溶剤2名，喘息発作予防薬1名，パーキンソン治療薬1名)であった。測定環境は22〜24°Cに保たれた静かな部屋とし，測定機器には超音波診断装置(株式会社ユネクス社製ユネクスイーエフ)を用いた。測定部位は右上腕動脈とし，対象者ごとに測定位置を統一するため，肩関節外転および内外旋，前腕回内外の角度を記録し，プローブの位置を皮膚にマーキングした。また，2回目の測定時には初回と比べ安静時血管径の誤差が±0.05 mm以内であることを確認した。測定に際しては，2時間前より服薬，食事，カフェインを含む飲料の摂取，喫煙，過度な運動を禁止した。測定と解析は1検者が行い，対象者を特定できないよう盲検的に解析をした。

## 研究2. 同一肢の異なる2点における% FMDならびに% FMTDの再現性

研究1とは異なる学生および地域在住ボランティア28名(平均年齢30.9±13.8歳，男性17名，女性11名)を対象とした。薬剤服用者は2名(高脂血症治療薬1名，抗生物質製剤1名，高尿酸血症治療剤1名)であった。測定装置，統制条件，検者は研究1と同一とした。測定位置は右上腕動脈において5 cm離れた2点(遠位点と近位点)とし(**Fig. 2**)，Aモード波形とBモード画像が鮮明に得られることを条件とした。2点の測定の順番はランダムに決定した。

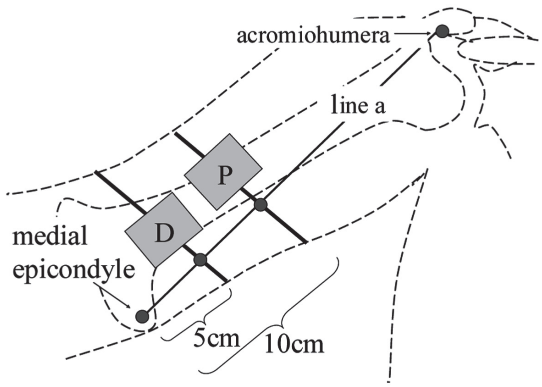


**Figure 2** The location of measurement for study 2.
"D" shows the distal point and sits over the line perpendicular to "line A" at the point 5 cm above the medial epicondyle.
"P" shows the proximal point and sits over the line perpendicular to "line A" at the point 10 cm above the medial epicondyle.

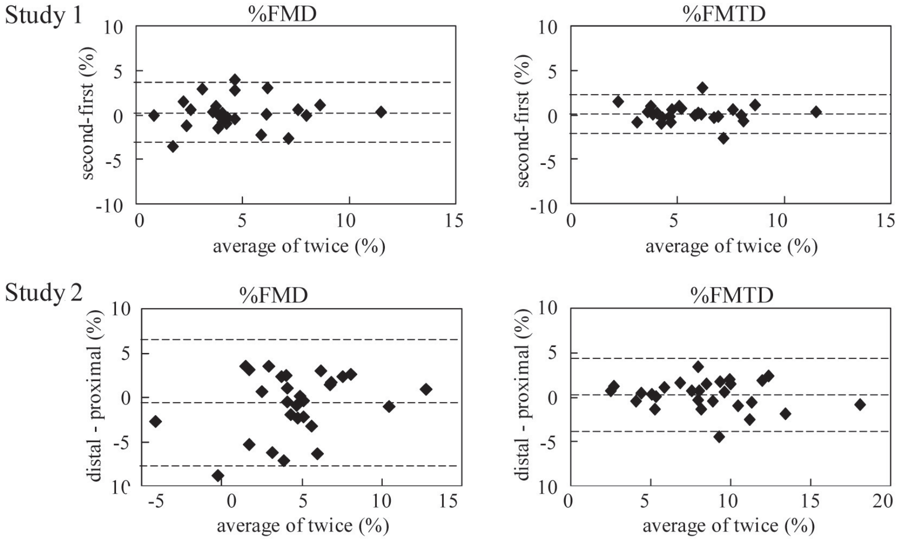


**Figure 3**　Bland Altman plot of %FMD and %FMTD.
The dashed lines indicate the mean value of difference for tests 1 and 2, mean value + 1.98 SD, and mean value −1.98 SD.

## 倫　　理

本研究は名古屋大学医学部倫理委員会保健学部会の承認を得て行った(承認番号：9 - 508)。

## 評価指標

研究1，2とも安静10分後に左上腕で血圧を測定し，15分後に10心拍分の上腕動脈径を測定し安静時における血管径の平均値を算出した(安静時血管径)。その後，収縮期血圧+50 mmHgの圧力で5分間前腕を圧迫した後，カフ圧を開放し，その直後から2分間の血管径を経時的に計測した。最も拡張した時点の血管径を最大拡張時径とし，安静時血管径を基準とした%FMDと，L-FMCを考慮しカフ圧開放直後の血管径(圧迫後血管径)を基準とした%FMTDを以下の式を用いて算出した。

%FMD=(最大拡張時径−安静時血管径)/安静時血管径×100

%FMTD=(最大拡張時径−圧迫後血管径)/圧迫後血管径×100

## 統　　計

測定結果は平均±標準偏差(SD)で示した。%FMDおよび%FMTDの再現性の比較は級内相関係数($ICC_{(1,1)}$)ならびにBland-Altman(BA)plotを用いた。$ICC_{(1,1)}$の判定にはLandisらの基準[12]を用いた。BA plotは，repeatability coefficientから2回の測定の一致度を判定し，分布の偏りをproportional biasとfixed biasから検討した。%FMDと%FMTDの差は対応のあるt検定を用い検討した。%FMDの再現性はL-FMCの非出現群のみでも同様の検討をした。また，研究2にて測定位置の違いが測定値のばらつきに関連しないことを確認した後，全対象者をL-FMCの出現回数で群分けし，年齢，性別，体重，BMI，処方薬剤の有無に関し一元配置分散分析を用い比較した。解析統計にはSPSS ver. 12.0(SPSS Japan)を用い，有意水準は危険率5%未満とした。

## 結　　果

同一位置で測定した研究1では，測定1回目，2回目の順に%FMDは4.9±2.6%，4.7±2.5%，%FMTDは5.8±2.1%，5.6±2.2%であり，両指標とも測定間に有意差は認められなかった。異なる位置で測定した研究2では，遠位点近位点の順に%FMDは4.2±4.0%，4.9±3.2%，%FMTDは8.6±3.4%，8.3±3.7%であり，研究1と同様，有意差を認めなかった。

%FMDおよび%FMTDのBA plotを**Fig. 3**に示す。両指標とも1.98 SDを外れたものは，研究1では2例，

研究 2 では 1 例のみであった。% FMD および% FMTD の repeatability coefficient は，研究 1 で 4.24 および 1.45 を示し，研究 2 では 17.14 および 3.76 を示した。

Proportional bias は% FMD，% FMTD 順に，r=0.07（$p$=0.73）および r= − 0.06（$p$=0.78）を示し，特定方向への偏りも認められなかった。Fixed bias は% FMD，% FMTD の順に − 0.91〜0.55 および − 0.27〜0.58 を示し，差の分布は均一であることが示された。同様に研究 2 でも，proportional bias は% FMD，% FMTD 順に，r=0.27（$p$=0.16）および r= − 0.15（$p$=0.45）を示し，特定方向への偏りも認められなかった。Fixed bias は% FMD，% FMTD の順に − 2.10〜0.62 および − 0.40〜0.89 を示し，差の分布は均一であることが示された。

$ICC_{(1.1)}$ は，研究 1 の % FMD は 0.77（95 % CI: 0.54–0.89），% FMTD は 0.89（95% CI: 0.76–0.95）を示し，研究 2 では% FMD は 0.54（95% CI: 0.21–0.75），% FMTD は 0.89（95% CI: 0.78–0.95）を示した。% FMD の $ICC_{(1.1)}$ は研究 1 で substantial，研究 2 で moderate に該当し，% FMTD は両研究ともに almost perfect に該当した[12]。

L-FMC は，研究 1 では 25 例中 11 例に出現し，うち 3 例は 2 回出現し，研究 2 では 28 例中 24 例に認め，うち 14 例が 2 回出現した。圧迫後血管径が安静時血管径より高値を示した例はなかった。L-FMC の非出現群における % FMD は，研究 1 は測定 1 回目 5.9±2.6 %，2 回目 5.6±2.7%，研究 2 は遠位点 6.1±3.3%，近位点 5.9±3.7% であり，両研究とも測定間に有意差は認められなかった。また，$ICC_{(1.1)}$ および repeatability coefficient は，研究 1 は 0.88（95% CI: 0.68–0.96）および 2.23 であり，研究 2 は 0.95（95% CI: 0.62–0.99）および 1.54 であった。L-FMC の非出現群は，2 回とも出現した群に対し有意に年齢および BMI が高く，薬剤服用者が多く存在した。

## 考　察

本研究の結果は，血管内皮機能を評価する FMD 検査において，前腕圧迫中の血管収縮を含む指標である% FMTD が% FMD より信頼性に優れていることを示している。

研究 1，2 ともに% FMTD は% FMD に対し $ICC_{(1.1)}$ は高値を示し，repeatability coefficient も低値を示したことより，% FMTD は良好な再現性が得られる指標であると考えられた。その背景は，Gori ら[10]とは異なり L-FMC の出現がばらついたことであり，そのため% FMD は良好な再現性が得られなかった。一方，% FMTD は L-FMC にかかわらず良好な再現性が得られた。また，異なる 2 点で測定した安静時血管径の差異は有意差がなく，上腕における測定部位の違いは% FMD および% FMTD 値には影響しないことが示された。

FMD 検査は，前腕圧迫前と圧迫開放後に最も拡張した時点での血管径を比較し% FMD を算出するため，L-FMC によって% FMD も変化し，場合によりマイナス値を示す。橈骨動脈で測定した% FMD と% L-FMC の正相関（圧迫により大きく血管収縮するほど% FMD は低値となる）を示した報告もある[13]。本研究における% FMD の再現性は，L-FMC 出現の有無に大きく影響を受け，L-FMC 出現のばらつきは% FMD の再現性を低下させる要因と考えられた。L-FMC の出現は，一時的な血流制限による血管収縮物質の放出と拡張物質の抑制が要因と考えられ[10]，心疾患の既往で減少し[10, 11]，脂質異常症では増加[8]，喫煙習慣の有無では増加または減少[9, 10]，運動後では増大する[11]，などさまざまな要因が影響するとの報告がある。また，上腕より橈骨動脈で出現が増すなど，測定部位の影響も報告されている[13]。本研究結果からも，L-FMC の出現と年齢，BMI および処方薬剤の有無との関連が示され，先行研究[9~11]を支持する結果となった。しかしながら，本研究では短時間の測定においても L-FMC の再現性には一定の傾向が認められず，対象者特性，測定位置，運動や飲食以外にも L-FMC の出現に影響する因子の存在が示唆された。

% FMTD はカフ圧開放直後のずり応力増加に対する全拡張度を示す指標のため，L-FMC の出現に左右されない。Gori らは[11]掌握運動前後に測定した安静時血管径，% FMD および% L-FMC の有意な変化に対し，彼らが新たに定義した複合値（% FMD+% L-FMC）は変化しないことを報告している。本研究結果で示した% FMTD は計算方法が異なるものの，% FMD と比較して再現性は良好であり Gori らの結果を支持するものとなった。

% FMTD は L-FMC 出現の有無にかかわらず良好な再現性が得られる指標のため，検査対象の特異性を考慮することなく評価可能な指標として臨床における有用性が高いと考えられる。また，% FMD の規定因子の一つに安静時血管径[14]が挙げられるが，本研究で設定した 5 cm 程度の測定位置の違いは，安静時血管径，% FMD および% FMTD に影響しなかった。とくに% FMTD は，

測定位置を同一および異なる2点とした両条件下において同等の再現性を示しており，同一肢であれば測定位置の厳密な設定は不要であると思われる。

FMD検査の標準化には信頼性の高い指標の確立が必要である。圧迫中の血管収縮を考慮した% FMTDはより信頼性の高い評価指標と思われる。しかしながら，圧迫中の血管径に関しては収縮のみでなく，本研究では認められなかったものの，拡張するとの報告[15]もあり，一定の見解は得られていない。また，血流低下以外にも，自律神経活性等が血管収縮に影響した可能性が考えられるが[16]，本研究からは明らかではない。今後は，圧迫中の血管径変化に関連する因子の同定や% FMTDの妥当性を検討することが課題となろう。

## 結　論

本研究では，FMD検査におけるL-FMCの存在を踏まえた新たな指標として% FMTDを定義し，その良好な再現性を示した。L-FMCの出現は対象者特性が影響し考慮すべき所見であるが，その機序は明らかになっておらず，その臨床的意義は今後の検討課題と思われる。しかし，% FMTDはL-FMCに左右されない指標であり，L-FMC出現の有無にかかわらず再現性の良い評価指標である。今後は臨床指標および病態指標とのより詳細な検討が課題だと思われる。

## 文　献


1) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. JACC, 1995, **26**: 1235–1241.

2) Kirma C, Akcakoyun M, Esen AM et al: Relationship between endothelial function and coronary risk factors in patients with stable coronary artery disease. Circulation, 2007, **71**: 698–702.

3) Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G et al: Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. J Physiol, 2004, **561**: 1–25.

4) Simova I, Nossikoff A, Denchev S: Interobserver and intraobserver variability of flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. Echocardiography, 2008, **25**: 77–83.

5) Brook R, Grau M, Kehrer C et al: Intrasubject variability of radial artery flow-mediated dilatation in healthy subjects and implications for use in prospective clinical trials. Am J Cardiol, 2005, **96**: 1345–1348.

6) Malik J, Wichterle D, Haas T et al: Repeatability of noninvasive surrogates of endothelial function. Am J Cardiol, 2004, **94**: 693–696.

7) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. JACC, 2002, **39**: 257–265.

8) Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J et al: Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. Circ Res, 2001, **88**: 145–151.

9) Stadler RW, Ibrahim SF, Lees RS: Measurement of the time course of peripheral vasoactivity: results in cigarette smokers. Atherosclerosis, 1998, **138**: 197–205.

10) Gori T, Dragoni S, Lisi M et al: Conduit artery constriction mediated by low flow: a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. JACC, 2008, **20**: 1953–1958.

11) Gori T, Grotti S, Dragoni S et al: Assessment of vascular function: flow-mediated constriction complements the information of flow-mediated dilatation. Heart, 2010, **96**: 141–147.

12) Landis JR, Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics, 1977, **33**: 159–174.

13) Weissgerber TL, Davies GA, Tschakovsky ME: Low flow-mediated constriction occurs in the radial but not the brachial artery in healthy pregnant and nonpregnant women. J Appl Physiol, 2010, **108**: 1097–1105.

14) Schroeder S, Enderle MD, Baumbach A et al: Influence of vessel size, age and body mass index on the flow-mediated dilatation (FMD%) of the brachial artery. Int J Cardiol, 2000, **76**: 219–225.

15) Thijssen DH, van Bemmel MM, Bullens LM et al: The impact of baseline diameter on flow-mediated dilation differs in young and older humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, **295**: 1594–1598.

16) Inoue T, Matsuoka H, Higashi Y et al: Flow-mediated vasodilation as a diagnostic modality for vascular failure. Hypertens Res, 2008, **31**: 2105–2113.

# Arterial Vasoconstriction Mediated by Cuff Inflation Affects the Test-retest Reliabilities of Percent Flow-mediated Dilation

Hisako Okumura,[1] Sumio Yamada,[2] Yuji Kono,[1] Yuko Shimizu,[3] and Sato Nitobe[3]

[1]Program in Physical and Occupational Therapy, Graduate School of Health Sciences, Nagoya University, Nagoya, Japan
[2]Nagoya University School of Health Sciences, Nagoya, Japan
[3]Department of Rehabilitation Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
[4]Department of Rehabilitation National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya, Japan

Key words: flow-mediated dilation, flow-mediated total dilation, test-retest reliability

*Objectives*: Our goal was to assess the test-retest reliabilities of commonly used flow-mediated dilation (%FMD) and of flow-mediated total dilation (%FMTD), which is a newly developed index defined as the percentage of increase based on the diameter after cuff deflation.

*Methods*: In Study 1, 25 healthy volunteers (mean age of 58.8 years) underwent %FMD and %FMTD measurements on 2 separate occasions in 30 minutes at the same location of measurement. In Study 2, 28 healthy volunteers (mean age of 30.9 years) underwent measurements on 2 separate occasions in 30 minutes at different locations of measurement. %FMTD was calculated as the maximum percent increase in arterial diameter from the diameter immediately after cuff deflation.

*Results*: The intra-class correlation coefficients for %FMD and %FMTD were 0.76 and 0.89 in Study 1 and 0.54 and 0.89 in Study 2. The poor reliability of %FMD was considered to depend on the appearance of low-flow-mediated constriction (L-FMC).

*Conclusions*: %FMTD is a more reliable index than %FMD, and %FMTD may be better applied to evaluate endothelial function in a clinical setting. Further study is needed to identify the validity of %FMTD.

(J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 203–208)

*Online publication July 1, 2011*