

動脈硬化の臨床 新しい診断指標 CAVI

動脈硬化は、放置すれば心臓病や脳卒中を引き起こす大きな要因として注目されている。そして、これを簡便に定性的に診断し生活習慣病の指標として用いる試みが各方面で成されてきた。また近年、baPWVという簡便な検査法が普及したが、血圧に依存すること、加圧による筋性血管の神経反射など本来の血管の硬さを正しく表していないのではないかという疑問も指摘されていた。本号では、これら諸問題を克服するために開発されたCAVIという新しい検査法の原理と臨床応用例を各専門医の先生方にご紹介いただいた。

日常臨床で望まれる 動脈硬化検査法



東邦大学医学部附属佐倉病院 内科学講座 教授 白井 厚治

近年、動脈硬化性疾患は、高齢者のみならず若年者にも発生が認められはじめた。それは肥満を基盤に、糖尿病、高血圧、高脂血症が共に発生してくる病態が、すでに小児期、および若年から熟成されてきていることによる。

検診の普及等により、確かに肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症の早期発見ができ、リスクの羅列はぜひぶん出来るようになったが、動脈硬化の進行度そのものについては、必ずしも把握は容易で無く、日常臨床で可能な検査法もまだ充分確立されたものはない。

動脈硬化は、症状発現で発見されたときは手遅れであり、危険因子の重要性も各々の人によって異なっていることから、究極の疾患である動脈硬化を定性的に

診断し、それを生活習慣の是正の動機あるいは指標として用いることは、臨床医にとって長年の念願であった。

過去に、大動脈PWVがあり、それなりの意味を持っていたが、原理的に血圧補正の必要があり、補正值で補正する試みもあったが、適正な脈波を拾うことなどにも難点があった。baPWVは、測定時の血圧に依存性があり血管機能が降圧剤で改善されたかをみるには必ずしも相応しいといえない面があった。

これらを踏まえ、この度、CAVI (Cardio Ankle Vascular Index)が開発された。

CAVIは、理論上血圧に依存しない血管のstiffnessを反映する指標である。今後、新しい動脈硬化指標として期待が寄せられる。

血管機能計測の歴史

大動脈PWVは、弁口から大腿動脈までの距離を、頸動脈および大腿動脈の伝播時間差と心音と頸動脈波切痕の時間差の和で割った値と定義された。しかし、PWVは血圧値によって変化するため、長谷川らは実験結果から拡張期血圧に依存するPWV変動を明らかにし、ノモグラムの作成から血圧補正によって血管固有の特性を表す大動脈PWV(長谷川法...**図1**)を確立した。しかし頸動脈、大腿動脈の脈波計測が人により不安定であり、計測に熟練を要した。

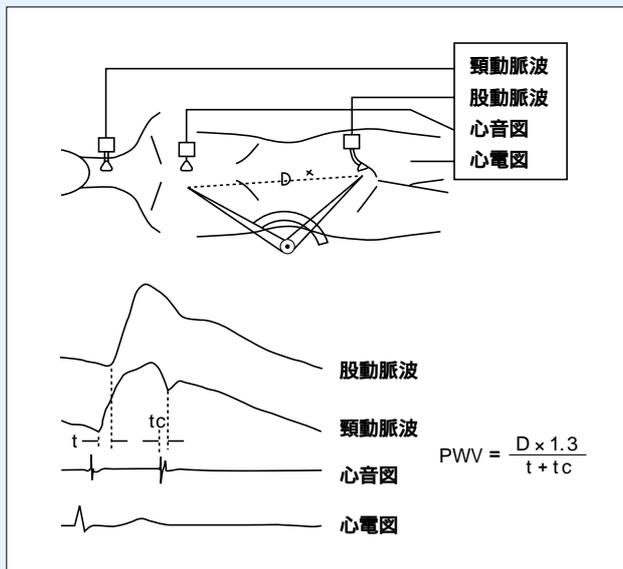


図1 生体大動脈脈波速度(PWV)の測定および計測法
(長谷川元治:大動脈脈波速度PWV法より引用)

一方林らは、動脈の圧変化に対する口径変化から血管固有の機能を表すスティッフネスパラメータ()を提唱した。さらに川崎らは、収縮期、拡張期血圧を用いて $= \ln(P_s / P_d) \cdot D / D$ と定義し、超音波変位計によって血管固有の硬さを測定可能とした。しかしながら局所的な計測であること、また、高額な特殊超音波画像装置を必要とする難点があった。

近年、上腕と足首の脈波計測からPWVを測定する装置が開発された(コーリン社1999年、フクダ電子社2002年)。本法は、血圧測定用カフを使用し、上腕・足首の脈波を検出し両脈波の時間差と相応する血管長(弁口から足首までの血管長から、弁口から上腕までの血管長を引いた長さ)から脈波速度を計測するものである。このbaPWVはその測定の簡便さから普及し、臨床データの蓄積が行われた。

しかし、本法には次のような問題点があり、動脈の持つ固有の硬化度をみる検査としてよいのか疑問が残る。

上腕方向と大動脈、足首方向と進む方向が異なる脈

波の時間差(上腕と足首脈波の時間差)と血管長【弁口から足首の血管長【弁口部から上腕の血管長】からPWVを計測しているため、距離と時間が同一区間ではなく、測定部位が特定できないこと
原理的にも、実際でも血圧依存性があり、動脈固有の硬化指標にはならないのではないかと
上腕・下肢の筋性血管を含んでいるため、四肢加圧によるストレスの影響を受けること
などである。

これら計測法の問題点から、新たに求められる血管機能計測法として、

測定部位が明確なこと

血圧に影響されず血管固有の機能を示すこと
筋性血管に対するストレスを少なくすること

などの条件を満たすことに加えて、

測定再現性が良いこと

簡便かつ無侵襲検査であること

などの条件を満たすことが、望ましいと考えられる。

CAVIの原理と計測法

CAVIは、血圧に依存しない血管固有の硬さを示す指標、スティッフネスパラメータ

$$= \ln(P_s / P_d) \cdot D / D$$

にもとづくもので、Bramwell-Hillの式

$$PWV^2 = (P /) \cdot (V / V)$$

と容積変位と口径変位の関係式

$$V / V = (D / D) / 2$$

から誘導される血管径の変化率の逆数 D / D

$$D / D = (2 / P) \cdot PWV^2$$

を に代入し求められる(**図2**)、

$$CAVI = (2 / P) \cdot \{ \ln(P_s / P_d) \} \cdot PWV^2$$

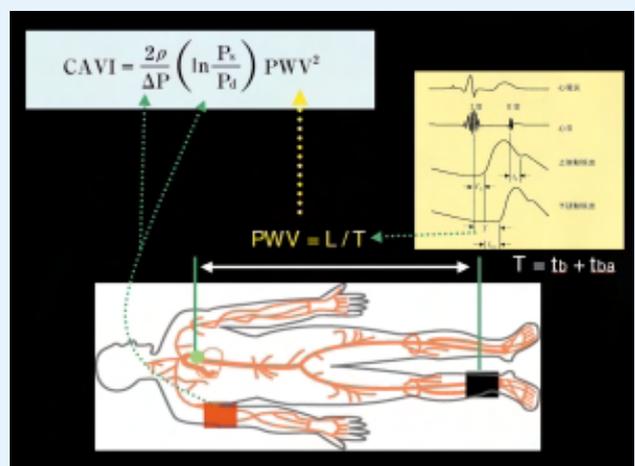


図2 CAVI 概念図

ここでのPWV値は、心音、カフによる容積脈波(上腕・足首)から求められる、弁口から足首までのbaPWVを用い、さらに実際のCAVI値は大動脈PWVとの数値的互換性を持たせるためスケール変換をしている。また、四肢加圧ストレス血行動態への影響を極力避けるため拡張期血圧を下回る低圧(30/50mmHg)で脈波を計測した後、血圧を測定する方式を採用している。

CAVIの特性と臨床的有用性

1)再現性

CAVIの測定再現性を確認するため、健常人22人(平均年齢41歳)を対象とし、各々5回計測した結果、変動係数(%CV)平均3.8%と十分満足のものであった。

2)血圧依存性

血圧依存性について、透析患者(n=482)を対象とし、同一患者のbaPWVとCAVIをバセテック電子製を用い測定した結果を図3に示す。

上段に示すごとく、baPWVでは収縮期、拡張期血圧が上昇するにつれて、亢進し、圧依存性があることが伺えた。一方、CAVIは収縮期、拡張期血圧とも依存性が認められなかった。このことにより、CAVIは動脈硬化形成に対する血圧の真の影響を評価できる指標であることが推測された。従って、降圧剤の効果が血管固有機能に対する影響として評価することを可能とした。

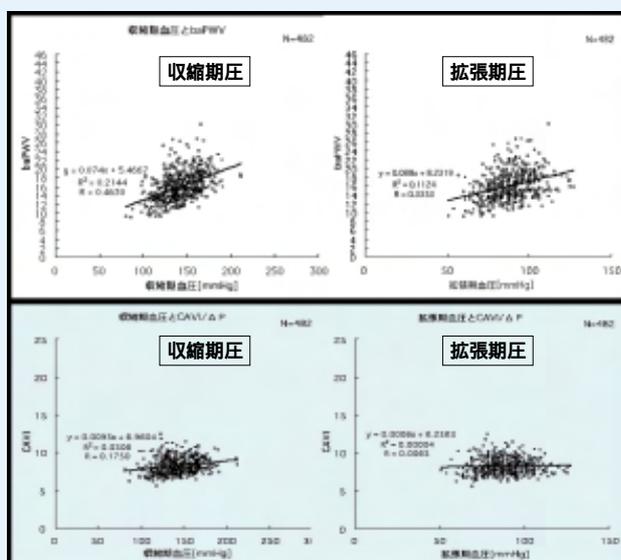


図3 baPWVとCAVIの血圧依存性

3)動脈硬化性疾患におけるCAVIの有用性

CAVIの診断における有用性を、透析患者の動脈硬化性疾患患者において検討した。

図4に示すように、全透析患者の平均値はCAVI=8.1に対し、経皮経管冠動脈形成術(PTCA)を必要とした患者はCAVI=8.7、虚血性変化を主体とした心電図異常保有例はCAVI=8.5、これら3病態を合併した症例ではCAVI値8.9と、それぞれ有意に増加を認めた。なお、ABI値0.9以下ではCAVI値がみかけ低値を示すので、本分析対象から除外した。

結果、動脈硬化性疾患を併発している症例では、非合併例に比しCAVI値は有意に高値を示し、動脈硬化を定量的に反映している指標であることが考えられた。

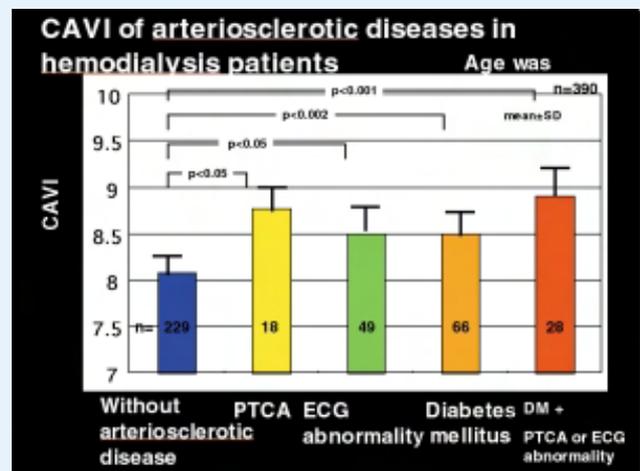


図4 透析患者の動脈硬化性疾患とCAVI

今後の展望

CAVIは非血圧依存で、動脈硬化を反映する指標となりうることを示唆され、非侵襲的に、大動脈・下腿動脈を一体とした広域血管の硬化度の測定を可能にした。このことは、動脈硬化を指標としてリスクファクタの管理を可能とし、血管性疾患の予防に大きく役立つことが期待される。まさに、動脈硬化時代のニーズに合った診断装置である可能性が高い。

今回の特集は、CAVI臨床現場での経験について、種々の角度からの報告を集めており、CAVIの評価・臨床応用の方向性を示す大切な号となる。今後、CAVIが広い領域で使用され、動脈硬化診断指標として更なる信頼と評価を得ることを期待したい。

CAVIの臨床的意義 (3地域長寿検診を通して)



東京女子医科大学附属第二病院 内科 教授 大塚 邦明

はじめに

近年、血管の硬さが疾病予後・生命予後の独立した指標であることが報告され注目されている^{1, 6)}。わが国は高齢社会を迎え、高齢化率は急速な勢いで増加している。認知機能の障害の早期発見に血管の硬さの評価が有用であることが期待される。最近、baPWV(日本コーリン)が脈波伝播速度(PWV)の測定機器として普及し、その臨床応用経験が数多く報告され、簡単に測定できる血管の硬さの指標として、その臨床的意義が注目されている^{7, 8)}。しかし、baPWV(上腕-足首間PWV)は、その読み取り値が従来の測定値(頸動脈-大腿動脈間PWV)より著しく大きく、また血圧値に依存して変動することから、真の血管の硬さを表しているかについての議論が多いところである。そこで本研究では、独自のアルゴリズムにより血圧値に依存しない測定法として開発されたCAVI(haPWV、心臓-足首間PWVに基づく)を用いて、その臨床的意義を、血圧値・ADL機能の諸指標・認知機能・一般生化学検査値と血管の硬さとの関わりを解析することにより調査検討した。

対象と方法

3つの町村、高知県土佐郡T町(平均年齢80.7歳の324名、男97名、女227名)、北海道樺戸郡U町(平均年齢79.9歳の男女117名)ならびにインドLadakh地域のLeh(平均年齢74.7歳の40名、男19名、女21名)の地域住民を対象とした。検診は、2004年6月~8月の間に、各3地域を約1週間訪問し、以下の項目につき長寿検診を実施した。(1)血管の硬さ(CAVI)、(2)体位変換に伴う血圧の動揺性。(3)1時間ホルター心電図を用いた心拍のゆらぎ。(4)抑うつアンケート調査と精神科医による診断。(5)ADL機能のアンケート調査とUp&Go試験、Functional Reach試験、ボタン試験(指先の器用さ)。(6)認知機能の調査として、MMSE、HDSR、Kohs立方体試験、実行機

能。これらの指標間の相関を検討するとともに、多重ロジスティック回帰にて、各地域毎にCAVI値を規定する要因につき検証した。p<0.05をもって統計上有意とした。

Ladakh地域の中心都市Lehはチベット高原に隣接する標高約3524mの高地に位置し、ヒマラヤ連山の麓に点在する集落と砂漠地帯からなる、人口20万の地域である。環境条件としては、昼夜と冬夏の温度差が大きいことが特徴である。インダス河上流であるため砂漠地表下には水は豊富であるが、電気の普及が十分ではない文明途上地域であるため、住民は十分な心臓病・高血圧・脳卒中の診断と治療の恩恵を受けることができていない。さらに、高地であるがため、別紙の如くSaO₂は90%前後と著しい慢性の低酸素血症とHb16g/dl前後の高Hb血症を呈していることが、この地域の特徴である。Ladakh地域のLehでは70歳以上の住民以外の若年住民も調査し、高齢群とあわせて332名(13~81歳、平均50.0歳)を対象に、加齢の影響を検討した。対照として北海道樺戸郡U町の壮年住民216名(24~79歳、平均56.8歳)の調査結果を解析した。

結果

(1)高知県T町の血管の硬さ(CAVI)についての検討

2004年の8月に実施した、高知県T町の長寿検診にて記録された住民(平均年齢80.7歳、70~98歳)のCAVI値の平均は、9.89m/s(標準偏差1.51、6.05~12.97)と動脈硬化を示す上昇をみとめた。図1左に年齢とCAVI、baPWVとの関係を、図1右に血圧とCAVI、baPWVとの関係を示す。年齢とともにCAVI、baPWVは大きな計測値をとっており、加齢に伴い血管の硬さが増大する様子が示されている。一方、収縮期血圧とCAVI、baPWVとの関係をみても、baPWVは血圧に影響され直線的に増大する($r=0.4031$)が、CAVIと血圧との間には統計上有意の関係は見出されていない。SpO₂や呼吸数との相関もみられなかったが、心拍数との間には統計上有意の、粗な相関($r=0.1711$)が観

察された(図2)

CAVI値は、Up & Go、ボタン試験、あるいは統計上有意ではないものの、Functional ReachなどのADL機能と相関した(表1) また、認知機能(HDS-R)とも統計上有意の相関を示した。生化学検査とは、蛋白・アルブミン・HbA1c・色素量・GOT・GPT・脂質(総コレステロール、中性脂肪・HDLコレステロール)とは相関しなかったが、尿酸値(図3)・尿素窒素と有意の正相関を示した。

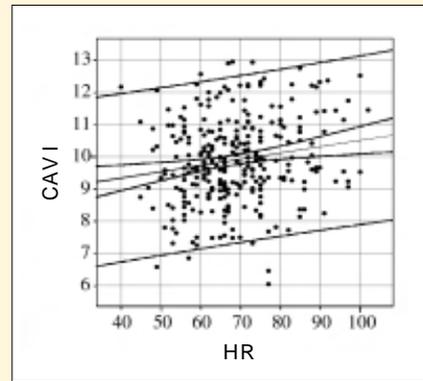


図2 CAVIと心拍数との相関

両者には、 $Y = 8.57 + 0.0194X$ ($r = 0.1711, n = 297, P < 0.005$) の相関関係がみられる。

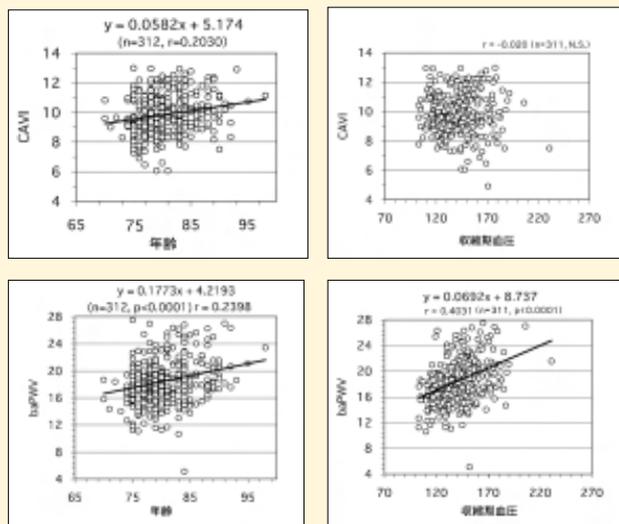


図1 高知県T町高齢者住民にみられる血管の硬さと年齢・収縮期血圧との関係

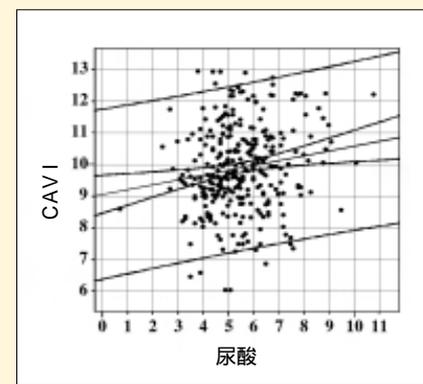


図3 CAVIと尿酸値との相関

両者には、 $Y = 9.06 + 0.152X$ ($r = 0.1598, n = 308, P < 0.005$) の相関関係がみられる。

表1 CAVIに及ぼす各種要因とその相関係数

項目番号	項目	統計	CAVI	ABI	項目番号	項目	統計	CAVI	ABI	項目番号	項目	統計	CAVI	ABI
1	年齢	単相関係数	0.2355	-0.2042	11	Kohs	単相関係数	0.0361	0.0812	21	HbA1c	単相関係数	0.0022	-0.0492
		n	310	323			n	309	322			n	307	320
		p値	0.0000	0.0002			p値	N.S.	N.S.			p値	N.S.	N.S.
2	BMI	単相関係数	-0.0828	0.1158	12	SpO ₂	単相関係数	0.0389	-0.0789	22	色素量	単相関係数	0.0853	0.1392
		n	310	322			n	291	304			n	308	321
		p値	N.S.	0.0379			p値	N.S.	N.S.			p値	N.S.	0.0125
3	収縮期血圧	単相関係数	0.0431	-0.1407	13	呼吸数	単相関係数	0.0408	-0.1213	23	尿素窒素	単相関係数	0.1193	-0.074
		n	310	323			n	310	323			n	308	321
		p値	N.S.	0.0114			p値	N.S.	0.0293			p値	0.0364	N.S.
4	拡張期血圧	単相関係数	0.0165	0.0208	14	HR	単相関係数	0.1711	-0.0342	24	クレアチニン	単相関係数	0.1022	-0.0591
		n	310	323			n	297	310			n	308	321
		p値	N.S.	N.S.			p値	0.0031	N.S.			p値	0.0732	N.S.
5	脈拍数	単相関係数	0.1376	-0.0021	15	SV1+RV5	単相関係数	-0.1001	-0.0228	25	GOT	単相関係数	-0.0035	0.1025
		n	309	322			n	304	316			n	307	320
		p値	0.0155	N.S.			p値	0.0815	N.S.			p値	N.S.	0.0670
6	UP&GO	単相関係数	0.1124	-0.1158	16	CAVI	単相関係数	1	0.0726	26	GPT	単相関係数	-0.0361	0.1009
		n	309	321			n	310	310			n	306	319
		p値	0.0483	0.0382			p値	N.S.	N.S.			p値	N.S.	0.0720
7	FR	単相関係数	-0.0985	0.214	17	ABI	単相関係数	0.0726	1	27	-GTP	単相関係数	0.1196	0.0462
		n	309	321			n	310	323			n	307	320
		p値	0.0839	0.0001			p値	N.S.	N.S.			p値	0.0362	N.S.
8	BUTTON	単相関係数	0.1547	-0.1461	18	総タンパク	単相関係数	-0.004	0.0566	28	T-Chol	単相関係数	-0.0637	0.0452
		n	308	321			n	308	321			n	308	321
		p値	0.0065	0.0087			p値	N.S.	N.S.			p値	N.S.	N.S.
9	MMS	単相関係数	-0.1072	0.1563	19	アルブミン	単相関係数	0.0237	0.0528	29	中性脂肪	単相関係数	0.0473	0.258
		n	310	323			n	308	321			n	308	321
		p値	0.0594	0.0049			p値	N.S.	N.S.			p値	N.S.	N.S.
10	HDSR	単相関係数	-0.1118	0.1487	20	尿酸	単相関係数	0.1598	-0.0275	30	HDL-Chol	単相関係数	0.0168	-0.0394
		n	309	322			n	308	321			n	308	321
		p値	0.0495	0.0075			p値	0.0049	N.S.			p値	N.S.	N.S.

(2)高知県T町とLadakh Lehの血管の硬さ(CAVI)の比較

表2にLehとT町の検診結果を示す。Leh住民の動脈血酸素飽和度は88.0%で、T町の96.6%に比し統計上有意に低値であった。座位、臥位、立位の各々2回の血圧値と脈拍数のうち、拡張期血圧はいずれもT町に比しLehで高く、脈拍数も6回中5回の測定値で、Lehで大であった。臥位から立位に伴う一過性の心拍数増大もT町住民に比しLeh住民で大であった(13.8 vs. 9.9bpm, p<0.001)。Up&Goテストとボタンテストには、統計上有意の差はみとめられなかったが、一方、Functional Reach(FR)はLeh住民が18.1cmと、T町25.7cmに比し統計上有意に小であった。

表2 高所地域住民と高知県T町住民を対象とした長寿検診結果の比較

	Ladakh			Tosa town			Student t-test	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t-value	p-value
Age	40	74.7	3.3	324	80.7	4.7	-7.89	<0.0001
BW	40	57.2	11.3	322	50.3	8.9	4.44	<0.0001
Height	40	155.0	8.7	322	147.6	8.2	5.35	<0.0001
BMI	40	23.8	4.2	321	24.4	16.2	-0.24	N.S.
SBP S1	39	155.7	24.4	324	153.4	22.0	0.63	N.S.
DBP S1	40	91.0	13.7	324	87.3	10.9	1.86	0.05
Pulse S1	40	76.4	14.8	323	70.4	11.6	3.01	<0.005
SBP S2	40	151.2	23.5	324	153.4	22.1	-0.60	N.S.
DBP S2	40	90.2	15.2	324	85.2	10.6	2.66	<0.01
Pulse S2	40	75.1	14.5	323	69.2	11.4	2.95	<0.005
SBP L1	40	142.1	20.8	324	144.2	19.9	-0.63	N.S.
DBP L1	40	86.7	15.3	324	78.9	9.5	4.54	<0.0001
Pulse L1	40	72.5	12.9	323	66.6	10.5	3.23	<0.005
SBP L2	40	143.8	20.7	324	146.5	19.8	-0.80	N.S.
DBP L2	40	82.8	13.3	324	79.0	9.1	2.30	<0.05
Pulse L2	40	71.4	14.5	323	65.7	10.7	3.00	<0.005
SBP U1	40	142.1	26.0	322	143.8	24.1	-0.40	N.S.
DBP U1	40	88.0	14.1	322	83.5	11.6	2.24	<0.05
Pulse U1	40	85.2	16.1	321	75.6	12.4	4.43	<0.0001
SBP U2	40	150.0	21.5	322	149.5	24.3	0.10	N.S.
DBP U2	40	91.6	14.8	322	85.7	11.1	3.06	<0.005
Pulse U2	40	79.7	15.4	321	75.5	12.3	1.95	N.S.
Delta SBP	40	-1.7	17.1	322	-2.9	16.1	0.43	N.S.
Delta DBP	40	5.2	8.8	322	4.4	9.4	0.52	N.S.
Delta Pulse	40	13.8	8.1	321	9.9	6.7	3.47	<0.001
Up & Go	36	15.0	4.3	322	17.6	8.5	-1.79	N.S.
FR	34	18.1	8.2	323	25.7	8.8	-4.79	<0.0001
Button	39	18.8	6.0	321	16.6	9.3	1.44	N.S.
Kohs	39	9.0	8.8	323	16.4	10.0	-4.44	<0.0001
TE10-1	35	8.5	2.7	324	11.5	5.8	-2.97	<0.005
TE10-2	35	7.9	2.4	324	10.0	4.3	-2.78	<0.01
TE60-1	34	42.7	16.8	323	57.1	23.0	-3.55	<0.0005
TE60-2	35	38.3	10.2	324	55.4	20.8	-4.81	<0.0001
SpO2	35	88.0	4.3	305	96.6	1.2	-27.23	<0.0001
Respiration	38	21.1	4.2	324	17.8	4.2	4.49	<0.0001
Heart Rate	40	70.2	11.7	311	68.7	12.0	0.72	N.S.
SV1	40	10.5	7.0	304	8.3	5.0	2.52	<0.05
RV5	40	18.5	10.4	317	16.4	7.4	1.57	N.S.
SV1+RV5	40	29.0	14.5	305	24.7	9.6	2.46	<0.05
haPWV(CAVI)1	39	9.49	1.53	323	10.01	1.97	-1.60	N.S.
haPWV(CAVI)2	39	9.41	1.63	321	10.05	2.07	-1.86	N.S.
ABI-1	39	1.08	0.14	323	1.11	0.11	-1.46	N.S.
ABI-2	38	1.09	0.14	321	1.10	0.11	-0.56	N.S.
SBP	39	145.3	19.3	322	141.5	20.5	1.12	N.S.
DBP	39	88.6	12.7	322	80.2	9.6	4.98	<0.0001
HR	37	70.5	14.5	322	66.5	12.3	1.81	N.S.

また、認知機能検査のために実施した、Kohsブロック試験のスコアは、Leh住民で著しく低く、T町に比し45%も小であった(9.0vs.16.4, p<0.0001)。体内時計の成績は、10秒予測がLeh 8.5秒、T町11.5秒、60秒予測がLeh42.7秒、T町57.1秒と、Leh住民で統計上有意に小であった。心肥大の程度(SV1+RV5)が、Leh住民で有意に大(29.0vs.24.7mm, p<0.05)であったが、一方、血管の硬さとしてのCAVI値には有意の変化は認められなかった(1回目:9.49vs.10.01m/s、2回目:9.41vs.10.05m/s)。(3)3つの町村における血管の硬さ(CAVI)に寄与する要因の比較

U町、T町、Lehの3つの町村毎に、CAVI値を規定する要因について、多重ロジスティック回帰をもちいて検証した。表3にその成績を示す。CAVI値を規定する要因として、U町では男性・収縮期血圧・認知機能(HDSR)の低下が、T町では高齢・収縮期血圧・呼吸数が、Lehでは高齢・女性・BMI・体内時計の異常・立位の拡張期血圧高値・速い日常歩行が抽出された。

考察

北海道の豪雪地域U町においては、すでに2000年7月より、毎年、長寿検診を実施してきた^{9,11)}。高知県の山村T町においては、本年度から新たに長寿検診を開始した。3500~4500mの高地に位置するインドLadakh地域L町では、2001年8月に初年度の調査を終えており、上腕-足首間の脈波速度(baPWV)の計測に関しては、75歳以上の後期高齢者400名の記録を得ており、認知機能・血圧心拍変動・抑うつ等との相関がみられることを観察している。しかし、baPWVの計測法ではその測定値が血圧値に大きく依存しており、真の血管の硬さを表しているか、議論されている。そこで本研究では、独自のアルゴリズムにより血圧値に依存しない測定法として開発されたCAVI(フクダ電子)を用いて調査した。

高知県の山村T町と3524mの高地に位置するLadakh地域Lehの検診結果の比較により、Leh住民の動脈血酸素飽和度が低いこと、拡張期血圧が高いこと、脈拍数が速く、立位に伴う一過性の心拍数の増大が大きいことが見いだされた。ADL機能として調査した、Up&Goテストとボタンテストには、統計上有意の差はみとめられなかったが、一方、Functional Reach(FR)はLeh住民が拙劣であった。認知機能検査のために実施した、Kohsブロック試験のスコアは、Leh住民で著しく低く、体内時計の成績は、10秒予測、60秒予測がいずれもLeh住民で統計上有意に小であった。

心肥大の程度が、Leh住民で有意に大であったが、

表3 CAVIに値を規定する要因とその地域較差

U町(n=111)

次数 変数名		SE()	z値	P	オッズ比	95%信頼区間		
0	-11.9798	6.032	1.986	0.04702				
Age	0.0804	0.063	1.267	0.20521				
性別(男1、女0)	1.1147	0.543	2.052	0.04016	3.049	1.051	~	8.840
BMI	-0.0703	0.076	0.929	0.35267				
Syst BP	0.0545	0.014	4.006	0.00006	1.313	1.149	~	1.501
HDSR(2)	-0.1179	0.057	2.085	0.03708	0.790	0.633	~	0.986
TE10-1	0.0330	0.049	0.671	0.50199				
Funct Reach	0.0072	0.039	0.185	0.85307				

T町(n=298)

次数 変数名		SE()	z値	P	オッズ比	95%信頼区間		
0	-17.3958	3.838	4.532	0.00001				
Age(5)	0.1014	0.035	2.913	0.00358	1.661	1.180	~	2.336
性別(男1、女0)	-0.3545	0.305	1.162	0.24538				
BMI	-0.0310	0.036	0.856	0.39194				
Syst BP座位(5)	0.0558	0.008	7.002	0.00000	1.302	1.233	~	1.429
HDSR	-0.0334	0.031	1.007	0.28158				
呼吸数(5)	0.0687	0.034	1.996	0.04599	1.410	1.006	~	1.975
心拍数(5)	0.0214	0.012	1.776	0.07581	1.113	0.989	~	1.253

Leh(n=96)

次数 変数名		SE()	z値	P	オッズ比	95%信頼区間		
0	-8.7230	4.337	2.011	0.04430				
Age(5)	0.1083	0.046	2.359	0.01832	1.719	1.096	~	2.695
性別(男1、女0)	-1.3945	0.664	2.100	0.03574	0.248	0.068	~	0.911
BMI(2.0)	0.1463	0.070	2.094	0.03625	1.340	1.019	~	1.762
TE10-1(2.0)	-0.2107	0.107	1.975	0.04824	0.656	0.432	~	0.997
Diast BP 立位(5)	0.0507	0.023	2.218	0.02659	1.288	1.030	~	1.612
Heart Rate 立位(5)	-0.0196	0.017	1.128	0.25949				
Up & Gα(2.0)	-0.2619	0.125	2.096	0.03607	0.592	0.363	~	0.967

一方、血管の硬さとしてのCAVI値には有意の変化は認められなかった。血管の硬さは生命予後・疾病予後の優れた指標である。この調査で得られた結果は、高所の過酷な環境においても、地域住民はそれなりに適応し、血管の硬さを柔軟に保ってきたことを示している。図4は年齢とCAVI値との関連をみた、Leh住民の断面調査の結果である。加齢とともに血管の硬さ(ここでは、CAVI値)が大きくなっている様子が観察できる。注目すべき点は、著しく大きなCAVI値を呈する住民が、数例認められることである。脳梗塞をはじめとする心血管系事故の発症を予知し、予防するのはCAVIが有用であることを示唆している。

従来、血管の硬さは頸動脈 - 大腿動脈間を測定することにより計測されてきた。最近わが国では、簡便で、再現性良く、技術的な習熟を必要としない測定機器として、baPWVが登場し普及している。しかし、この測定値baPWVは、従来の測定法に比し、得られる計測値が著しく大きく、血压値に依存するとの批判がある。この研究で用いたCAVI値は、心臓 - 足首間の脈波速度であり、

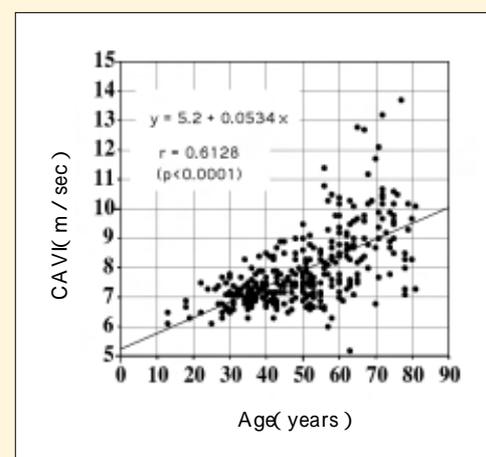


図4 高所地域(標高3524m)住民における、CAVIと年齢との相関

心臓 - 上腕間の筋性動脈成分の寄与を除外している。また、baPWV測定に用いられる強い上腕・下肢の圧迫を30または50mmHgに軽減することにより、痛み反射に伴う一過性の著しい交感神経緊張を軽減している。その結果、CAVI値は、頸動脈 - 大腿動脈間の脈波速度に

極めて近似した値が得られるよう、改善された。臨床医学・予防医学におけるCAVIの有用性が期待される。

最後に、3つの地域住民における検診結果から、多重回帰分析を用いて、CAVIの決定因子の抽出を試みた。その結果、U町では男性・収縮期血圧・認知機能(HDSR)の低下が、T町では高齢・収縮期血圧・呼吸数が、Lehでは高齢・女性・BMI・体内時計の異常・立位の拡張期血圧高値・速い日常歩行が抽出された。環境や生活スタイルの違いによって、血管の硬さを決定する要因が異なることを示している。心血管系事故の発症を予防するには、臨床医学的検査成績とともに、ADLやQOL、抑うつ、認知機能、社会的環境、自然環境など、様々な要因を総合的に評価し、地域に即した医療のとり組みが必要であることを示している。

結論

この調査研究は、血管の硬さをはじめとする様々な因子を調査するとともに、それらが認知機能の障害とどのように関わっているかについて明らかにしていくことを目的とした。その第一歩として、異なる環境の3つの町村で、70歳以上の高齢者地域住民を対象として、長寿検診を実施した。独自のアルゴリズムにより血圧値に依存しない測定法として開発されたCAVIはbaPWVと比べて、血圧のレベルに依存しないことが明らかにされた。今後の調査研究になくはならない指標であると考えられる。心血管系事故の発症を予防するには、CAVIを中心とした臨床医学的検査成績に、ADLや認知機能、環境要因などを総合的に評価し、地域に即した医療の取り組みが必要である。

参考文献

1. Meaume S, Benetos A, Henry OF et al.: Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:2046 - 2050.
2. Fujiwara Y, Chaves P, Takahashi R et al.: Relationships between brachial-ankle pulse wave velocity and conventional atherosclerotic risk factors in community-dwelling people. *Preventive Medicine* 2004; 39:1135 - 1142.
3. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al.: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39:10 - 15.
4. Laurent S, Katsahian S, Fassort C et al.: Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34:1203 - 1206.
5. Dijk JM, van der Graaf Y, Grobbee DE et al.: Increased arterial stiffness is independently related to cerebrovascular manifestations of arterial disease (SMART) study. *Stroke* 2004; 35:1642 - 1646.
6. Asmar R: *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. Amsterdam: Elsevier, 1999, p 9 - 15.
7. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K et al.: Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; 25:359 - 364.
8. Yamashina A, Tomiyama H, Arai T et al.: Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res* 2003; 26:801 - 806.
9. Otsuka K, Cornelissen G, Schwartzkopff O et al.: Clinical chronobiology and chronome-geriatrics. At variance with recommendations of subsequent guidelines, yet focusing indeed on pre-hypertension in the physiological range. *Biomed Pharmacother* 57 Suppl 1:164 - 198, 2003
10. Otsuka K, Murakami S, Kubo Y et al.: Chronomics for chronoastrobiology with immediate spin-offs for life quality and longevity. *Biomed Pharmacother* 57 Suppl 1:1 - 18, 2003.
11. Otsuka K, Mitsutake G, Yano S: Depression, quality of life, and lifestyle: chronoecological health watch in a community. *Biomed Pharmacother*. 2002;56 Suppl 2:231s - 242s.

PHILIPS

心筋ダメージを低く抑える!スマートバイフェーズック方式採用

SMART
BIPHASIC



AED
Automated External Defibrillator

ハートスタート FR2 / AED(自動体外式除細動器)

医療機器承認番号:21400BZY00185000

- ・ 低エネルギー(150J)で高い除細動成功率!
- ・ AHA クラスIIaに準拠した高性能
- ・ ワン!ツー!スリー!簡単操作

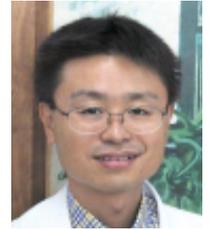
医用電子機器の総合メーカー



FUKUDA DENZHI 本社/東京都文京区本郷 3-39-4
フクダ電子ホームページ <http://www.fukuda.co.jp>

動脈硬化は治る！

「守りの医学」から「攻めの医学」へ



平園クリニック 院長 平園 賢一

1996年10月、厚生省は高血圧・動脈硬化・心臓病・脳卒中・ガン・糖尿病などの「成人病」を40年ぶりに「生活習慣病」と名称を変更しました。これは単なる名称の変更ではなく、病気の取り組み方を医師中心(責任)から患者中心(責任)に切り替える重大な意味を含んでいます。「年をとるとかかっても仕方がない病気」であった成人病を、「生活習慣の改善により予防が可能である病気」とした訳です。死病であった結核を克服するに当たり培った「早期発見・早期治療」のノウハウは、成人病では限界があることが40年間の死亡原因疾患の推移で明白になったのです。

さて、動脈硬化の成れの果てが、死亡原因の2位・3位である心臓病と脳卒中であり、2つの合計はガンの死亡率に匹敵します。個々の疾患である高血圧・高脂血症・糖尿病などは容易に理解できますが、これらが動脈硬化の危険因子となり、心臓病と脳卒中に進展することを多くの患者さんは想像できないでいます。医師も動脈硬化を具体的に説明できずにおり、個々の疾患の数値のみで評価をしてしまいがちです。その遠因は、「成人病は一度かかると治らない慢性疾患であり、発見してから治療するのでは遅い。治らないがその進行を食い止めることが大切である」とされている為でしょう。

当然、その最終段階である動脈硬化も一度なったら治らなると理解されていました。しかし、高血圧・高脂血症・糖尿病が慢性疾患であっても、そのコントロールを良好に保てば、動脈硬化は治ることが判ってきており、その検査法が普及して来ています。

特に、測定時の血圧に変動されないICAVIは従来法と比べ、その原理は理に適っており、再現性に優れています。

当院でも3年間で延べ3000件を超えるデータを解析した結果、高血圧・高脂血症・糖尿病をしっかりとコントロールすれば動脈硬化は抑制あるいは改善することが判りました。患者さんにとっては大いなる朗報です。ガンに匹敵する動脈硬化性疾患(心臓病・脳卒中)を積極的に予防できるからです。危険因子である疾患の上辺だけを治療の指標としてきた時代から、その最終病態である動脈硬化を視野に入れた診断と治療が必要な時代になって来ています。

恩師曰く、「単に病気を治療するという守りの医学は技術があれば事足りるかもしれないが、健康を保持増進していく攻めの医学が重要である。そして、攻めの医学は人間らしい生き方を教える哲学がその根底になくはならない。病気をするのは個人の問題であるが、病気をなくす、あるいは人々が生きることを楽しんでいけるような条件をつくるのは社会においてである。個人と社会の健康が大切である。」

21世紀は予防医学の時代とも言われています。それは、20世紀末の生活習慣病への名称変更が象徴するように患者中心の医療の到来でもあります。如何に患者さんに安心と勇気を与える正しい情報が提供できるかが重要です。その意味で、「動脈硬化が治る」という事実とその検査法は、患者さんと医師に具体的な目標とやる気を与える朗報と言えましょう。



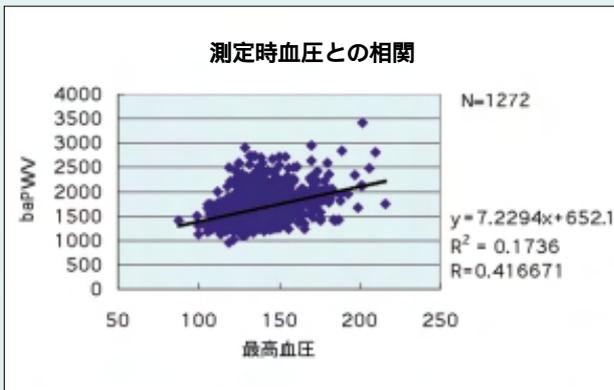
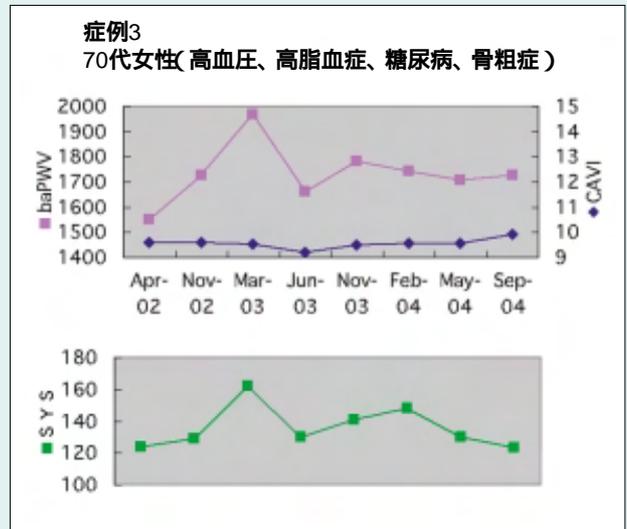
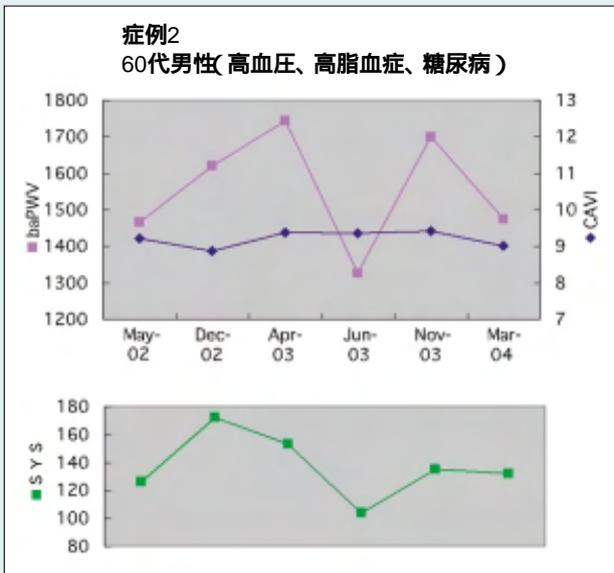
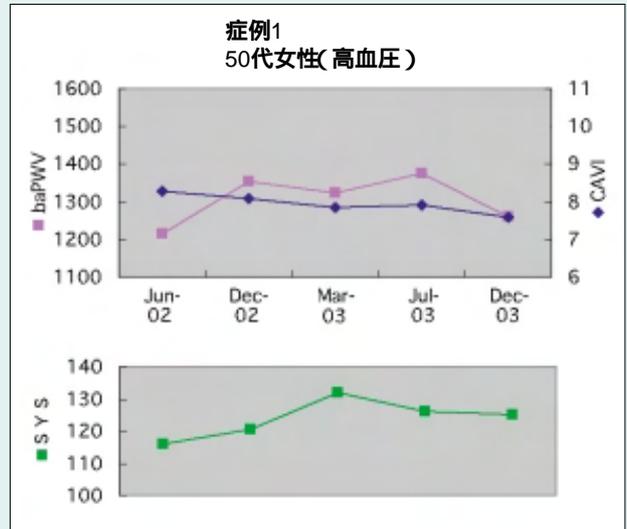
当院における症例データ

ここに提示した3つの症例は、すべて生活習慣病のケースです。

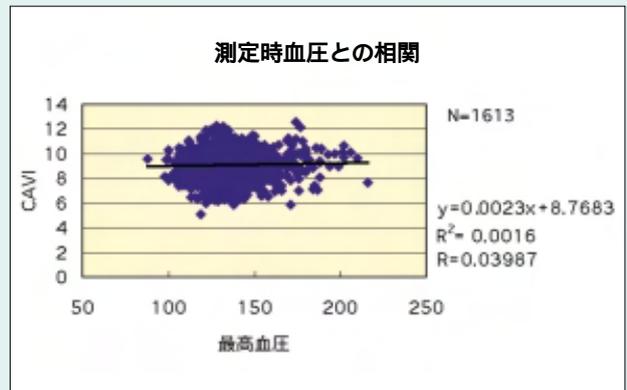
baPWVは明らかに血圧に左右されるのに対して、CAVIは血圧の影響が極めて低いことが分かります。そのため治療効果の判定に非常に有効です。いずれの症例も、治療に伴い動脈硬化を退縮、または抑制させています。

生活習慣病は、我々開業医にとっては主戦場であり、その時々判断が今後の治療に大きく影響します。その意味でも、CAVIは臨床的に大変意義あるものと実感しています。

また、参考として最高血圧とbaPWVおよびCAVIの関連グラフを提示します。



最高血圧とbaPWVの相関グラフを示す。
(測定時)



最高血圧とCAVIの相関グラフを示す。
(測定時)

内科医からみたCAVIの 臨床的な有用性について

(各疾患とCAVIとの相関関係など)



塩山市民病院 内科 酒谷 秀雄

はじめに

現在普及している上肢 下肢脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV) は、年齢および高血圧、糖尿病、脂質代謝異常といった動脈硬化の危険因子を有する例で有意に上昇し、さらに冠動脈疾患、糖尿病死亡の予後予測因子として有用であることが実証されてきた。

また、降圧剤、抗高脂血症剤投与による、同指標の短期的な改善効果も報告されてきた。

しかし、同法は簡便である一方、四肢末梢の筋性動脈を含む脈波を測定しており、計測部位が必ずしも明確でないことや、血圧依存性が高いことなどが問題となっている。

この点で従来のbaPWV法の簡便さと、大動脈PWV原法の互換性を維持すべく、様々な改良がなされた新しい動脈硬化指標がCardio Ankle Vascular Index (CAVI) であり、市販のバセラVS 1000(フクダ電子)で計測可能である。原理の詳細については他稿を参照して頂きたいが、以下簡単にCAVIの特徴をbaPWV法と比較しながら、また実際の使用経験などを中心に述べる。

baPWVとCAVIの相違点

CAVIは血管伸展性を示す動脈硬化指標である法を反映している。この法は剖検および生体においても大動脈、総頸動脈など弾性血管の加齢および病理学的な変化と密接な関連性があることが諸家の報告で示されてきた。

この概念を応用し、Bramwell & HillらによるPWVと容積弾性率の関係式をあてはめることにより、以下の式が成立する。

$$\text{CAVI} = (\text{血液密度} / \text{脈圧}) \times (\text{収縮期} \\ \text{および拡張期血圧比の対数}) \times \text{PWV}^2$$

従来のbaPWV法との相違点は、1)血圧依存性の補正、2)心音マイクの使用により心音を認知し、心臓から下肢までの脈波伝播速度を測定して、本来の大動脈原法との互換性を保っている、3)血管反射神経の影響を脈波測定後の血圧測定、およびカフ圧の低圧化により軽減している点などがあげられる。

CAVIの計測上の注意点

CAVIの基本的な測定手技は従来のbaPWV法と大差はないが、前述のように同法は心音を認知することで、心臓 下肢脈波伝播速度 (haPWV) を測定している。よってこの心音にノイズが多く混在するなど、適切でないと精度の高い検査所見は得られない。

また、予測外の数値が得られた時は、脈波の立ち上がり波形、ノッチ部分、さらに脈波の時間成分であるtb(心音～上腕動脈波ノッチの伝播時間)とtba(上腕～足首動脈波の伝播時間)に極端な異常値を認めないか、確認する必要がある。

CAVI測定の有用性について

現在までの臨床上的報告では、CAVIの各疾患との関係については十分に明らかにされていないが、baPWV法よりも血圧依存性が低く、再現性が高いというのが一定の見解である。

従来のbaPWV法で経過観察をしていると、同様の測定条件下であっても、血圧の変動に伴い検査結果にばらつきを生じる例をしばしば経験する。また、在宅と外来で血圧差を生じるいわゆる白衣高血圧、糖尿病、神経疾患などで認められる自律神経調節障害や透析前後の状態など、多様に存在する一過性の血圧変動を示す症例に対して、CAVIはより安定した動脈硬化指標として期待される。

実際の使用経験

今回、一臨床経験として、生活習慣病の罹患者に頸動脈エコー検査およびCAVI測定を施行し、両者の関連性を検討したので報告する。対象は176例（男76例、女100例）平均年齢は64歳。全例が高血圧、高脂血症、糖尿病のいずれかの危険因子を有する。

また、脳出血、アテローム血栓性の脳梗塞など、脳血管障害の既往者30例を含む。

方法の概要は、右総頸動脈に対照部位を定めて、心電図同期により収縮末期および拡張末期の血管径をMモード法により計測した。

さらに計測時の体血圧を次式に代入し 値を求めた。

$$\text{値} = [\log_e P_s / P_d] \times D / D$$

P_s ; 収縮期血圧

P_d ; 拡張期血圧

D ; 血管径

D ; 収縮末期血管径 拡張末期血管径

また、対照血管部位における3箇所の内膜中膜肥厚（IMT）度の平均値を求め、CAVIと比較した。

結果はまず基本データとして、今回の対象者の平均年齢が64歳、全例が動脈硬化危険因子の保有者という条件下で、CAVIは平均値で9.8(1.4SD)と、予測される一般的な同年代の健常者の値(8.0~9.0)より高い傾向にあった。しかし、個々の危険因子とは密接な関連性は認めなかった。また、年齢との関連性では図1で示すように有意の相関($R=0.63$, $P<0.001$)があり、収縮期および拡張期血圧とは低い相関を認めた(図2a、2b)。また、脳血管障害例と非障害例の比較では、CAVIは平均値で11.0(SD1.4)対9.6(SD1.5)と前者で高い値を示した($P<0.001$)。

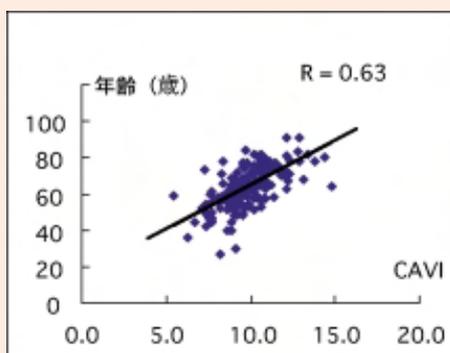
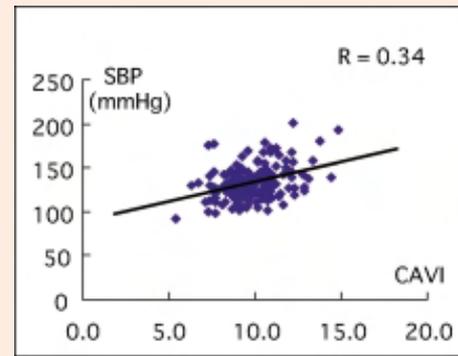
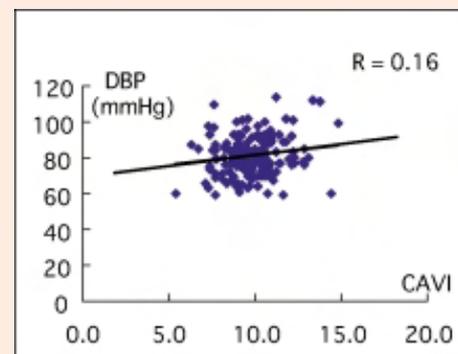


図1 生活習慣病罹患者の年齢とCAVIの関係



SBP = systolic blood pressure

図2a 収縮期血圧とCAVI



DBP = diastolic blood pressure

図2b 拡張期血圧とCAVI

一方、CAVIと頸動脈エコー法による 値の比較では、図3aに示されるように、明らかな相関はなく、また、CAVIとIMTの関連性は、図3bのように低いながら相関を認めた($R=0.38$)。

これに対して、Takakiらは経食道心エコー法による大動脈径の計測から 値を求めて、CAVIと比較した結果、有意な相関($R=0.72$, $P<0.01$)を認めたと報告した¹⁾。

これらの結果から推察すると、頸動脈と大動脈壁の伸展性の評価では、その解釈が異なる可能性がある。しかし、今回の頸動脈エコー法による 値の計測は熟練した検者が入念に測定しても、わずか数ミリ単位の変化を評価する同法では、端子の操作手技によってデータにばらつきが出やすいことが認識された。

この点においては、最近エコトラッキング法を用いて、血管外膜側からの変化を詳細に評価(0.01mmまで解析)すると共に、 値の自動計測機能を搭載したエコー機種も登場し、今後の成績が待たれる。

また、今回の横断研究で、上記エコー所見とは別に、CAVI値が脳血管障害の既往者で高い傾向を示したことから、この疾患との関連性を検討すべく、さらに前向きな症例研究が必要と考えられた。

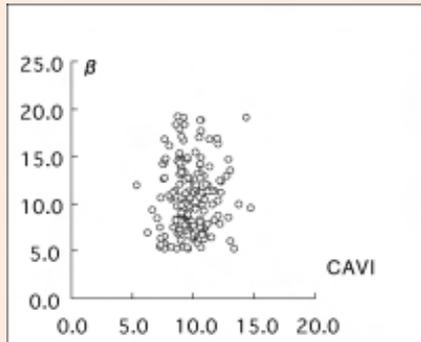


図3a 頸動脈エコー法による値とCAVIの比較

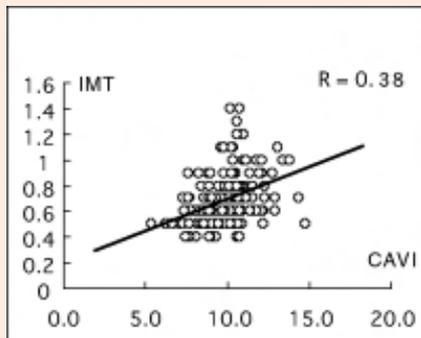


図3b CAVIとIMTの関連

動脈硬化性疾患のより早期のスクリーニング指標として期待

動脈硬化は一般に、大動脈から総頸動脈、さらにその分枝である脳血管および冠動脈の順に進行するとされている。冒頭で述べたように、baPWV法は、

末梢動脈を中心とした複合的な動脈硬化指標であり、既に進行した動脈硬化性疾患を評価している可能性がある。

一方、CAVI測定法は簡便さという点ではbaPWV法と同様の手法であるが、心臓 下肢脈波伝播速度 (haPWV) の計測という点で、測定部位を明確化している。また、法の応用で血圧による影響も軽減され、再現性も改善された。これらの特徴を持つCAVI測定法が、大動脈壁に存在する動脈硬化の程度を的確に判定することができれば、それらの関連疾患へと進行して行く過程をより早期に認識し得る、スクリーニング指標として確立されていくであろう。

日常診療において生理機能検査は、特に簡便さと再現性が要求されるが、一過性の変化に一喜一憂することなく、糖尿病の随時血糖とHbA1cの關係に例えるならば、外来血圧とCAVIの關係が成り立つことを期待したい。

参考文献

- [1] Takaki A, et al. : Cardio Ankle Vascular Index is a New Non-invasive Method to Estimate Arterial Stiffness . 69th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. 2005 (Abstract).
- [2] Hayashi K, et al. : Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. J Biomech 1980;13:175-84.
- [3] Kawasaki T, et al. : Non-invasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. Cardiovasc Res 1987; 21: 678-86.
- [4] Bramwell JC, Hill AV, McSwiney BA. : The velocity of the pulse wave in man relation to age measured by the hot-wire sphygmograph. Heart 1923;10: 233-55.
- [5] 非侵襲的動脈硬化診断研究会編：動脈硬化の診断のガイドライン、共立出版、東京(1999)

連絡先 〒404-0037 山梨県塩山市西広門田433-1
電話 0553-32-5111

心電図 + 血圧 + SpO₂ の測定を1台で実現!

～虚血診断、高血圧、低酸素血症の情報収集に～

- コンパクト280gボディ
- ペースメーカーパルス検出
- 睡眠時無呼吸の簡易判定にも



デジタルホルタ記録器
DigitalWalk FM-800

医療機器承認番号：21600BZZ00080000

FUKUDA DENSHI 本社/東京都文京区本郷 3-39-4
フクダ電子ホームページ <http://www.fukuda.co.jp>

婦人科外来におけるCAVI測定の有用性についての検討



東京医科歯科大学 生殖機能協関学 松原 健二

1. はじめに

心臓から大動脈に血液が駆出された時に血管壁に波動が発生する。脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity: PWV)は、この波動が血管壁を伝わる速度を示し、値が高いほど動脈硬化が進行し、高血圧・心筋梗塞・脳血管障害・腎障害などの原因となる血管病変存在の可能性が高くなるとされている。非侵襲的で簡便な方法であり、今日、動脈硬化の評価法の一つとして確立されているが、測定時の血圧変動の影響を受けることが指摘されている。

閉経後の女性は内因性の女性ホルモンが減少し、更年期障害、骨粗鬆症、さらに動脈硬化を進行させる原因になると言われている。従来から、ホルモン補充療法(hormone replacement therapy: 以下HRT)が更年期障害の症状改善だけでなく閉経後女性の動脈硬化に伴う心血管疾患のリスクを減少させるとされ、米国などではHRTが心血管疾患の標準的予防法として推奨されてきた。しかし、1998年のHeart and Estrogen/progestin Replacement Study(HERS)¹⁾、2002年のWomen's Health Initiative(WHI)²⁾と相次いでHRTは心血管疾患の発症を増加させると報告された。我が国でもHRTの危険性ばかりが目される傾向があるが、更年期症状に対する効果は明らかであり、動脈硬化に対してもその効果が完全に否定されたわけではない。

今回、血圧に依存しないよう補正されたCardio Ankle Vascular Index(CAVI)を用い、血管壁機能の評価、更年期を中心とした婦人科臨床導入のための基礎的検討を行った。

2. 対象と方法

2003年4月から2005年2月まで当院婦人科外来を受診され同意を得られた618人(20~83歳)を対象とした。血圧脈波検査装置(VaSera VS-1000、フクダ電子)を使用しPWV値およびCAVI値を測定し、PWV、CAVIの血圧との関係、ホルモン補充療法(HRT)のCAVI

値に与える影響について検討した。

3. 血圧と脈波速度

PWV値、CAVI値とも年齢とともに有意に上昇した。上腕収縮期血圧とPWVおよびCAVIの関係についてみると、血圧が上昇するにつれてどちらも有意に上昇するが、CAVI値の傾きはゆるやかで血圧の影響は少ないと考えられた(図1)

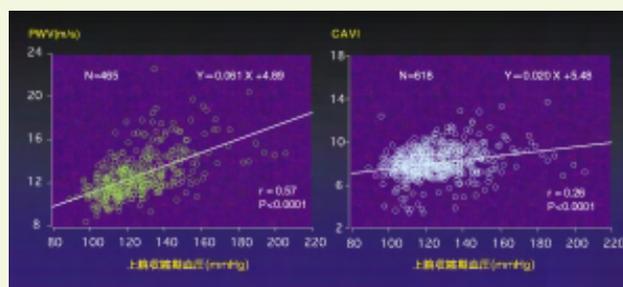


図1 収縮期血圧とPWV、CAVIの関係

高血圧群を上肢収縮期血圧 140mmHgまたは拡張期血圧 90mmHgと定義し、年代別に分けて比較を行ったところ、PWV値は40代、50代、60代でそれぞれ高血圧群が有意に高かったが(p<0.0001)、CAVI値は40代、50代で若干の有意差(p<0.05)を認めるのみであった(図2)。CAVIはPWVと同様に加齢とともに上昇し動脈の硬さを示す指標となるが、血圧変動の影響を受けにくいことが確認された。

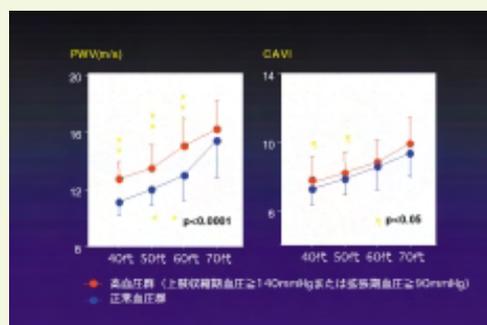


図2 正常群と高血圧群におけるPWV値、CAVI値の比較

4. 脈波速度からみたHRTの効果

45歳以上の症例について投与されているHRTの種類別に比較したところ、対照群、エストロゲン+プロゲステン(E+P)投与群、エストリオール(E3)投与群は、いずれも加齢に対して有意にCAVI値は上昇したが、エストロゲン(E)単独群は加齢に対するCAVI値の上昇がゆるやかであった(図3)

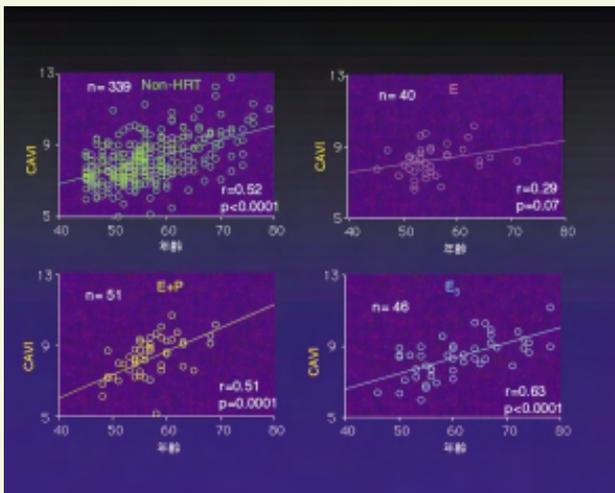


図3 各HRT群における年齢とCAVI値の相関

さらに、HRT施行期間3年以上の症例について、エストロゲン剤のタイプ別にCAVI値を比較したところ、結合型エストロゲン(CEE)群とエストロゲンパッチ(E patch)群間で差は認めなかったが、それぞれに酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)を併用した群ではCAVI値が高くなる傾向が認められた(図4)

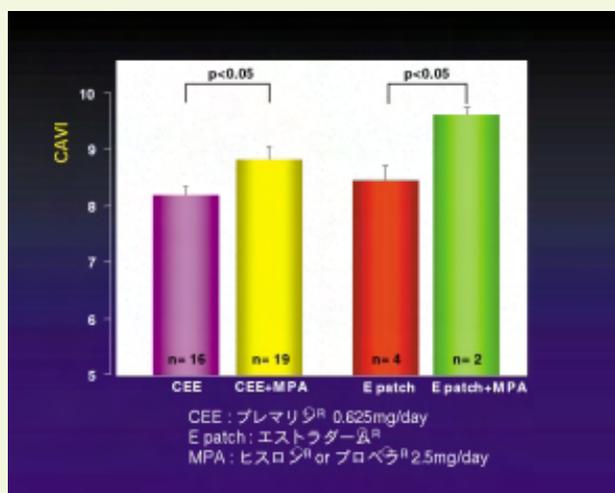


図4 HRTの種類とCAVI値の関係

これまでもHRTが動脈硬化抑制作用を示すという報告が多数あり、in vitroの研究においてエストラジオールの動脈に対する影響が報告されている³⁾。

今回の結果から、エストロゲンにプロゲステンを併用すると、このエストロゲンの抗動脈硬化作用を打ち消してしまう可能性が示唆された。エストリオールはホルモンとしての活性が弱く、血管壁に対する抗動脈硬化作用は有さないと考えられる。

結語

動脈壁の硬化(コンプライアンス)を評価することは、動脈硬化自体やそれにより引き起こされる冠動脈疾患の予知、早期発見に対して有効な手段であると考えられている。

1998年のHERS、2002年のWHIの報告以降、HRT施行に関して慎重にならざるを得ない状況にある。これらの大規模臨床試験では、対象年齢が比較的高齢であったこと、肥満症例が多いこと、喫煙率が高いことなど、対象に対する問題も指摘され、安易に受け入れてしまうには問題があり、今後、HRTの効果の評価する我が国独自の大規模前向き二重盲目試験の実施が望まれている。

CAVIは加齢に伴う動脈硬化進行の指標として非侵襲的かつ信頼性の高い方法であり、心血管疾患の発症予測因子になる可能性もある。また、検査の再現性も高く、個人の動脈硬化の進行をフォローしていくのにも適した方法と言え、動脈硬化のパラメーターとして有用である可能性が示された。

参考文献

- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herringston D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 280:605-613,1998
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 288:321-333,2002
- Obayashi S, Beppu M, Aso T, Goto M, Azuma H. 17 estradiol increases nitric oxide and prostaglandin I2 production by cultured human uterine arteries only in histologically normal specimens. J Cardiovasc Pharmac 38:240-249,2001

非侵襲的動脈硬化検査法 CAVIとPWVの 圧依存性及び再現性に関する対比



(財)日本労働文化協会 恵比寿健診センター 鈴木 賢二

緒言

高血圧、糖尿病、高脂血症等は動脈硬化の発生・進展を促進し、ひいては動脈硬化性疾患の発症で致命的になるとともに重篤な後遺症を残すことがある。中でも、糖尿病は心筋梗塞を起こすリスクが健常群の3倍以上を示し、わが国でも虚血性心疾患を直接死因とする糖尿病患者が増加している。また、脳梗塞を起こすリスクは健常群の2～4倍を示し、一過性脳虚血発作や軽い麻痺を繰り返して脳血管性痴呆になる場合もある。

日本高血圧学会は「高血圧治療ガイドライン2004」、日本糖尿病学会は「糖尿病治療ガイド2004-2005」、日本動脈硬化学会は「高脂血症治療ガイド2004年度版」で、動脈硬化の合併・進展を見極める検査の1つとして、脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity:PWV)が取り上げられている。即ち、動脈硬化の合併・進展を早期に評価し、それに基づいて動脈硬化の危険因子に対する生活習慣の適正化を図り、動脈硬化の進展予防に資することは、動脈硬化性疾患の一次予防に繋がると考えられる。

動脈硬化の測定には種々の方法があるが、血管物性・圧依存性等の問題を抱えている。

最近、大動脈弁口部 - 大腿動脈膝窩部間のPWV測定装置が開発され、PWVと収縮期・拡張期血圧、脈圧から求められる弾性特性、Stiffness parameterに基づいた血圧に依存しない動脈の弾性値が得られるようになり、今後の予防医学的活用が大いに期待される。

本稿では、この検査法(フクダ電子社製CAVI)を用いて、同一被検者による大動脈PWVの成績と対比し、その有用性を種々検討した。

対象および方法

対象は表1の通り、20～60歳代の都市部中小企業勤務者、男性99名、女性183名、計282名として、PWVとCAVIを同時に測定し、各測定値の相関性、大動脈

PWVとCAVI値の互換性・圧依存性・再現性等を検討した。再現性の検討は表1()内の通り、男性38名、女性30名、計68名により、第1回目2004年12月9～10日、第2回目2005年2月28～31日と約2ヵ月半の間を置いて測定した値により行った。

表1 分析対象者数

						(名)
age	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	計
男性	5(5)	14(7)	24(9)	33(13)	23(4)	99(38)
女性	20(15)	28(9)	26(6)	62(0)	47(0)	183(30)
計	25(20)	42(16)	50(15)	95(13)	70(4)	282(68)

()内は再現性の検討対象者数

平均年齢: 49.4±0.8歳
 高血圧既往: 12.4% 糖尿病既往: 5.3% 高脂血症既往: 1.0%
 現飲酒者: 47.8%(週5日以上飲酒:20.6%) 現喫煙者: 18.7%

PWV計測は心音、頸動脈波、股動脈波の3誘導を用いた。対象となる血管長は、大動脈弁口部(胸骨左縁第2肋間)から股動脈波(右股動脈部)までの直線距離(D)に解剖学的補正值1.3を乗じて算出。その脈波伝播時間は、頸動脈波と股動脈波の立ち上がりの時間差(t)と心音から頸動脈波切痕までの時間(tc)の和とした。得られた脈波伝播時間(t+tc)でその距離(D×1.3)を除いてPWV値を求めた。PWV値は長谷川らの方法により、拡張期血圧で圧補正を行い、同一圧(拡張期血圧80mmHg)下の値とした。

一方、CAVI値はStiffness parameter $= \ln(P_s/P_d) \cdot D / D$ のD/D部分に、容積弾性率とPWVの関係式 $D / D = 2 \cdot PWV^2 / P$ を代入することによって得られる弾性特性指標を求めた。即ち、

$$CAVI = a \left\{ \left(\frac{2}{P} \right) \times \ln(P_s/P_d) \cdot PWV^2 \right\} + b$$

P: $P_s - P_d$: 血液密度

定数a、bは過去の大量な疫学的PWVデータとの互換性を得るためのスケール変換定数

実際の計測は、大動脈弁口部から膝窩動脈までの距離を身長から推定し、上腕動脈および膝窩動脈の脈波伝播時間差と心音・上腕動脈波切痕の時間差

を測定して算出したPWVとPs、Pd、PからCAVI値を求めた。なお、測定時の加圧による循環動態への影響を極力排除するため、先に拡張期血圧を下回る低圧(上腕:50mmHg、膝窩:35mmHg)で脈波を計測し、その後、血圧測定を行った。

結果

1. 大動脈PWV値とCAVI値における年齢分布と加齢特性の対比

同一被検者によるPWVとCAVI値の年齢分布を図1に示した。加齢に伴って両者とも分布幅が広くなり(個体特性)全年齢においてCAVI値はPWV値より若干幅広く分布することが観察された。

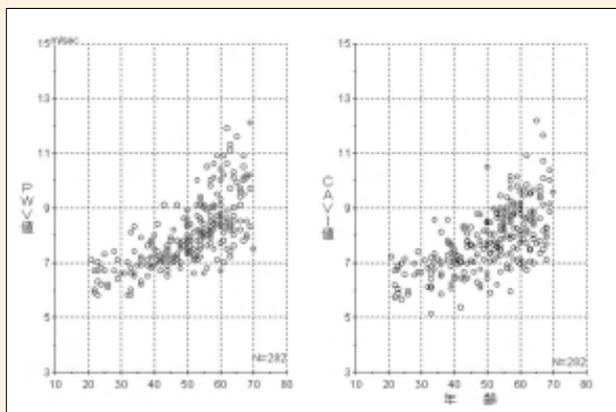


図1 同一被検者による年齢別大動脈PWV値とCAVI値の分布

PWVの平均値は20歳代 6.51m/secから60歳代 9.02m/secまで、CAVIのそれは20歳代 6.41から60歳代 8.59まで増加し、年代間に $p < 0.05 \sim 0.001$ の危険率(t-test)で有意差を認め、加齢による増加(加齢特性)が明らかであった。

PWV値とCAVI値、両群の年齢分布が平均値(t-test)ばらつき(F-test)共に等しい標本であることを確率的に検証すると、いずれも有意差を認めなかった(表2)

表2 同一被検者による年代別大動脈PWV値とCAVI値の分布の対比

	n=282				
age	20-29	30-39	40-49	50-59	60-
PWV(m/sec)	6.51 ± 0.45	6.92 ± 0.60	7.39 ± 0.57	8.27 ± 0.92	9.02 ± 1.24
t-test(p <)		0.005	0.001	0.001	0.001
CAVI	6.41 ± 0.55	7.01 ± 0.74	7.24 ± 0.74	8.15 ± 1.00	8.59 ± 1.17
t-test(p <)		0.001	0.05	0.001	0.005
PWV vs CAVI					
t-test(p <)	NS	NS	NS	NS	0.05
F-test(p <)	NS	NS	0.05	NS	NS

NS = not significant

2. 大動脈PWV値、CAVI値と収縮期・拡張期血圧、心拍数等との相関性

CAVIは、大動脈弁口部 - 股動脈間(L1)と股動脈 - 膝窩動脈間(L2)の血管長を身長から推測している。L1+L2(cm)は、実測身長(cm)と高い相関($r=0.996$)を示し、PWVの計測に用いる大動脈弁口部 - 股動脈拍動部間の直線距離(AF)×解剖学的補正值1.3に股動脈 - 膝窩動脈間の直線距離(FK)を加えた値との間には、0.877の高い相関係数を得た(図2)

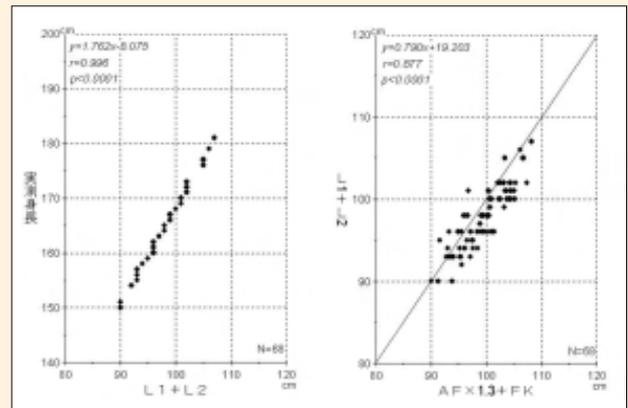


図2 同一被検者による実測身長と血管長推測値との相関

収縮期・拡張期血圧値と拡張期血圧による補正前PWV値との相関係数はそれぞれ0.690、0.645、補正後のPWV値はそれぞれ0.502、0.307を示し、拡張期血圧との相関関係は圧補正後半減するものの、収縮期血圧との相関は強く残った。

CAVIは、収縮期・拡張期血圧とそれぞれ0.349、0.276を示し、圧補正後のPWVより低い相関係数となった。

心拍数との相関係数は、PWVが圧補正前0.222、圧補正後0.173を示して有意差を認めたが、CAVIは0.022で有意差を認めなかった(表3)

同一被検者によるPWVとCAVI値の相関関係は、PWV値よりCAVI値が僅かに低い値を示す傾向にあったが、両値の相関係数は0.818と有意に高い相関を示した(図3)

表3 同一被検者による大動脈PWV、CAVI値と収縮期・拡張期血圧、心拍数との相関

	n = 282			
項目	回帰式	重相関係数	分散分析F-test	
収縮期血圧値	vs PWV(補正前)	$y = 0.059x + 0.139$	$r = 0.690$	$p < 0.001$
	vs PWV(補正後)	$y = 0.035x + 3.416$	$r = 0.502$	$p < 0.001$
	vs CAVI	$y = 0.021x + 5.052$	$r = 0.349$	$p < 0.001$
拡張期血圧値	vs PWV(補正前)	$y = 0.087x + 1.126$	$r = 0.645$	$p < 0.001$
	vs PWV(補正後)	$y = 0.033x + 5.358$	$r = 0.307$	$p < 0.001$
	vs CAVI	$y = 0.026x + 5.721$	$r = 0.276$	$p < 0.001$
心拍数	vs PWV(補正前)	$y = 0.034x + 5.409$	$r = 0.222$	$p < 0.001$
	vs PWV(補正後)	$y = 0.021x + 6.443$	$r = 0.173$	$p < 0.005$
	vs CAVI	$y = 0.002x + 7.534$	$r = 0.022$	NS

NS = not significant

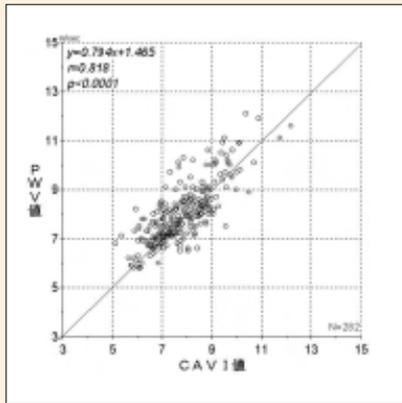


図3 同一被検者による大動脈PWV値とCAVI値の相関

3. 大動脈PWV値とCAVI値の構成要因ならびに大動脈PWV値、CAVI値の再現性

PWV値の算出に用いる各指標ならびにPWV値の再現性を、同一被検者によって検討した(図4)

収縮期・拡張期血圧の1回目と2回目の測定値による相関係数(r)はそれぞれ0.670、0.622を示した。同様に、大動脈弁口部 - 股動脈拍動部間の直線距離(AF)のそれは0.761であり、 t と t_c 値はそれぞれ0.785、0.715と有意な相関を示した。収縮期・拡張期血圧、AF・ t ・ t_c 値等の相関係数とばらつきによって規制されるPWV値の2回の相関係数は0.829と有意に高い値を示し、対をなす2つの測定値群の平均変動係数CV値は5%であった。

一方、CAVI値の算出に用いる各指標とCAVI値の再現性を同様に検討した(図5)

大動脈弁口部 - 股動脈間(L1)と股動脈 - 膝窩動脈間(L2)までの推定血管長は、2回計測の相関係数が0.987を示した。CAVI値の相関係数は0.856、その平均CV値は4%を示し、有意に高い再現性を認めた。

考察

脈波伝播速度の歴史は圧依存性をどのように取り扱い、動脈硬化固有の血管機能をより正確に測定する上で、血圧や自律神経の影響をどれだけ排除できるかへの挑戦であった。

1800年代後半、動脈における弾性特性の定量を目的とした数多くの実験が行われた。1970年、PWVがとくに拡張期血圧に依存するとして、長谷川らは摘出大動脈を用いた実験を行い、圧校正表を作成、同一圧(拡張期血圧80mmHg)によるPWV値の対比を可能にしている¹⁾。しかし、今回の結果、PWVは拡張期血圧に

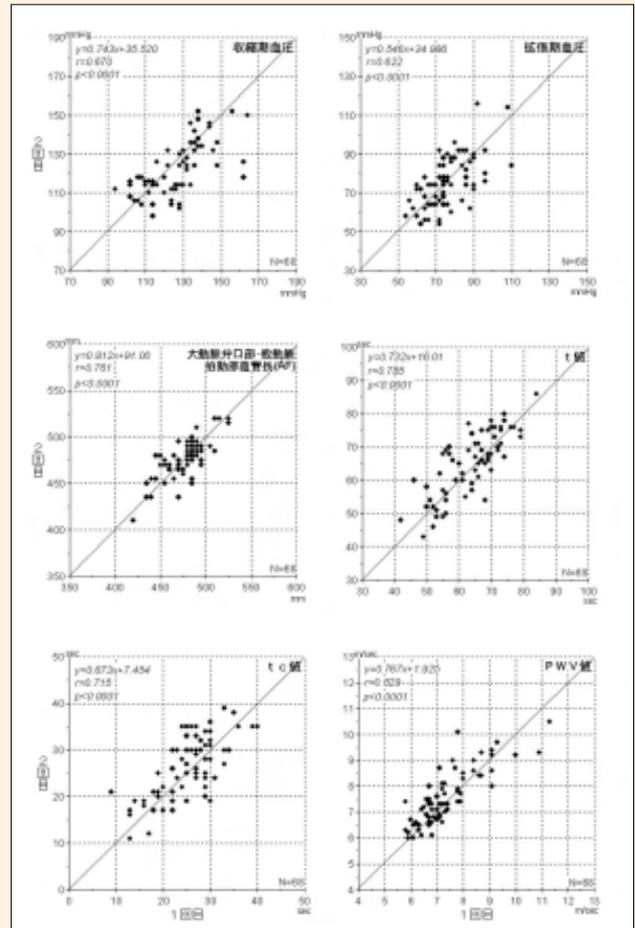


図4 同一被検者による収縮期・拡張期血圧値、血管長(AF)、 t ・ t_c 値、大動脈PWV値の再現性

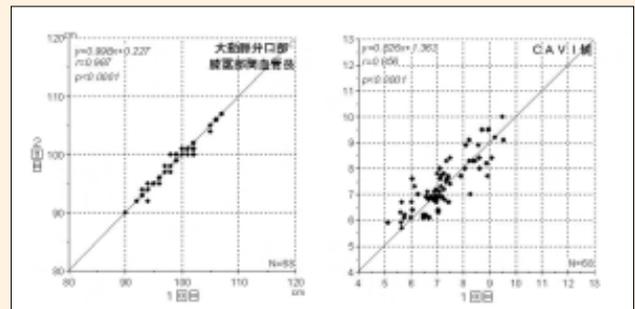


図5 同一被検者による血管長(大動脈弁口部-膝窩動脈間)、CAVI値の再現性

よる補正後も相関関係が有意に残り、収縮期血圧との相関が強く残った。1975年、林ら²⁾は圧依存性の少ないStiffness parameterを提唱し、川崎らが1982年臨床応用への実用化を試みている⁴⁾。

CAVIはこの2つの関係式を取り込んで圧校正表を要さず、CAVI値と収縮期・拡張期血圧値との相関が圧補正後のPWV値より低く、大動脈PWV以上の再現性を示した。

大動脈PWVは収縮期・拡張期血圧、AF、 t 、 t_c 値と変動要因が多く、藤代らは中でもAF(大動脈弁口部 -

股動脈拍動部間直線距離)の計測誤差が大きかったと報告⁶⁾している。今回の結果では、tcの再現性が一番低く、AF・t・tcとも0.7台の相関係数であった。

CAVIは収縮期・拡張期血圧、L1+L2(大動脈弁口部 - 膝窩動脈間)と変動要因が少なく、L1+L2の相関係数が0.987と高く、その計測手法に客観性が高いことも再現性に影響しているものと考えられた。一部、筋性動脈を含むが、同一被検者による大動脈PWV値とCAVI値の年齢分布には、推計学的に平均値・分散とも有意な差異を認めず、同等の標本であることを示した。

これらに合わせ、大動脈PWVは計測・記録の熟練度と2人の検者を要するが、CAVIは1人で済み、簡便性と非侵襲性、低コストといった面からもスクリーニングに適している。正確度を確保するには、よい脈波、正確な測定点という基本的確認が必要である。

なお、CAVI値は大動脈PWV値と有意に高い相関が得られ、互換性が確保できたため、これまでに蓄積された大量の疫学的大動脈PWVデータが活用できることになる。

大動脈PWVは、生前PWV値と病理所見の対比により臓器動脈硬化⁷⁾や大動脈石灰化⁸⁾が8m/sec以上で出現し、PWVの亢進に伴ってこれらの合併が高頻度となる。CTscanによる冠動脈石灰化と健常群の対比で否定的な報告¹²⁾もあるが、冠動脈造影による3枝病変例では有意な高値を示している¹³⁾。動脈硬化の危険因子との関係についても多くの報告⁹⁾¹¹⁾があり、PWV 1m/secの上昇は循環器疾患死を39%上昇させるとの報告¹⁴⁾もみられる。しかし、大動脈PWVは収縮期・拡張期血圧、心拍数の影響が必ずしも十分排除されているとはいえず、PWV値そのものが修飾されている可能性は否定できない。典型例として、降圧治療群と健常群の対比に圧依存性の高い動脈硬化検査を適用することは、その分析結果を不明瞭にする。

一方、CAVIは収縮期・拡張期血圧、心拍数との相関が大動脈PWVより低いため、動脈硬化の危険因子等との分析結果をより鮮明にすることが期待できる。

近年、内臓脂肪の蓄積(肥満)を基盤に耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧が一個人に集積している病態metabolic syndromeが増加している。個々の危険因子の程度が軽くても動脈硬化性疾患のリスクが極めて高く、積極的な動脈硬化の検査が望まれる。しかし、動脈硬化症は心電図、眼底、血管造影等各臓器に特有な検査所見から判断されることが多く、その所見はある程度完成された臓器動脈硬化として捉えられる。

著者らは大動脈PWV値が高血圧や心電図虚血性変化、眼底動脈硬化性変化の発現に先行して増加す

ることを疫学例(22万例)で明らかにした¹⁵⁾。剖検例でも、大動脈硬化が脳・冠動脈硬化に先行することを指摘している¹⁶⁾¹⁷⁾。したがって、動脈硬化の波及分布という観点、予防医学的見地からも、pre-clinical stageにおけるCAVIの実施は意義深い。CAVI値は、PWV同様、各危険因子の発現より早期に捉えられる指標であり、CAVI値の高い被検者に対し、動脈硬化の改善が報告されている食事・運動等¹⁸⁾²¹⁾の方法で動脈硬化の進展を抑制することができれば、動脈硬化性疾患の一次予防に役立つと考えられる。

対象者には、『疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)』による包括的理解を得た。

参考文献

- 1) 長谷川元治: ヒト大動脈脈波速度に関する基礎的研究. 慈恵医大誌, 85: 742-760, 1970.
- 2) 林紘三郎, 佐藤正明, 新見英幸, 半田肇, 森竹浩三, 奥村厚: 血管壁の構成法則の有限変形理論による解析. 医用電子と生体工学, 13: 293-297, 1975.
- 3) Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, and Moritake K: Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. J Biomechanics, 13: 175-184, 1980.
- 4) 川崎健, 竹内光吉, 長谷川元治, 八木晋一, 中山淑, 高山吉隆: 超音波変位計による非観血的総頸動脈硬化判定法. 脈管学, 22: 241-248, 1982.
- 5) 浅川哲也, 川崎健, 八木晋一, 篠山重威: Arterial treeにおける系統的動脈硬化度分布の非観血計測. 脈管学, 25(6): 453-461, 1985.
- 6) 藤代健太郎, 大山俊郎, 鈴木賢二: 血管機能測定 - 大動脈脈波速度, 頸動脈のStiffness parameterを用いた非侵襲的動脈硬化度診断 -. 動脈硬化, 26(11・12): 321-327, 1999.
- 7) 白川幹郎: 脈波速度による臓器動脈硬化の推定. 慈恵医大誌, 89: 1-16, 1974.
- 8) 大塚文輝: 生体大動脈脈波速度による大動脈硬化に関する研究. 慈恵医大誌, 88: 1-16, 1973.
- 9) 村野俊一, 西出敏雄, 篠宮正樹, 森崎信尋, 白井厚治, 斉藤康, 本吉光隆, 吉田豊彦, 吉田尚: Pulse Wave Velocity (PWV)と代謝性疾患 - 糖尿病, 家族性高コレステロール血症, 腎透析患者におけるPWV -. 動脈硬化, 15: 1687-1691, 1987.
- 10) 行方令, Moore D, 鈴木賢二, 旗野脩一, 林知己夫: シアトル日系アメリカ人における大動脈脈波速度と動脈硬化リスク要因との関連に関する研究. 日公衛誌, 44: 942-951, 1997.
- 11) Nakanishi N, Suzuki K, Kawashimo H, Nakamura K, and Tatara K: Risk factor for the incidence of aortic stiffness by serial aortic pulse wave velocity measurement in middle-aged Japanese men. Environ Health Prevent Med, 3: 168-174, 1998.
- 12) Megnien J, Simon A, Denarie N, Del-Pino M, Garipey J, Segond P, and Levenson J: Aortic stiffening does not predict coronary and extra-coronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. Am J Hypertens, 11: 293-301, 1998.
- 13) 大内尉義, 寺下謙三, 中村哲郎, 山沖和秀, 矢崎義雄, 遠田英一, 山口徹, 折茂肇: 冠動脈硬化を有する患者における大動脈脈波速度 - 冠動脈造影所見との対比 -. 日老医学会誌, 28: 40-45, 1991.

- 14) Blacher J, Guerin AP, Pannier B : Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99: 2434-2439, 1999.
- 15) 鈴木賢二, 森 誠, 榎谷直司, 安部信行, 竹内光吉, 荒井親雄, 大山俊郎, 長谷川元治, 高山吉隆, 小菅孝明, 荒井一步, 森下 健, 駒澤 勉: 動脈硬化に関する疫学的研究 - 大動脈脈波速度と高血圧, 眼底動脈病変動脈硬化性変化, 虚血性心電図変化との関連 - . *動脈硬化*, 23: 715-720, 1996.
- 16) Bjurulf P, : Atherosclerosis in different parts of the arterial system. *Am Heart J*, 68:41-50, 1964.
- 17) 佐渡島省三, 田中健蔵, 竹下司恭, 広田安夫, 尾前照雄, 勝木馬之助: 一地域(久山町)10年間疫学調査における剖検例の動脈硬化ならびに動脈硬化性疾患に関する研究. *福岡医誌*, 65: 701-703, 1974.
- 18) Asmar R, Topouchian J, Pannier G : Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complier study. *Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complier Study. J Hypertens*; 19:813-818, 2001.
- 19) Yamada T, Malcom BGT, Strong JP, Ishii T, Ueno T, Koyama M, Wagayama H, Shimizu A, Sakai T, Kyotani S, Tsushima M, and Nakamori T : Difference in Atherosclerosis between the Populations of a Fishing and a Farming Village in Japan. In *Atherosclerosis Research*. Vol.811, pp412-418, The Annals of the New York Academy of Sciences, 1997.
- 20) 柿山哲治, 時松陽介, 大澤清二, 小関 迪, 松田光生: 成人男性における運動習慣および大動脈進展性が収縮期血圧に及ぼす影響 - 大動脈脈波速度による検討 - . *体力医学*, 47 : 313-326, 1998.
- 21) Douzat M, Deklunder G, Adam B, Cesare Ad, Ayoub J, Mosse-Biron J, Prefaut C and Peroneau P : Pulse Wave Velocity Measurement by Cross-Correlation of Doppler Velocity Signals Application to elderly Volunteers During Training. *Int J Sprts Med*, 17 : 547-553, 1996.

連絡先 〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿1-24-4
電話 03-5420-8015



動脈硬化のスクリーニングに *VaSera™ VS-1000*



血圧脈波検査装置

VaSera™ VS-1000

医療機器承認番号：21400B2Z00132000



動脈硬化は年齢を増すごとに進行しますが、その進行具合は人によって様々です。バセラでは血管固有の硬さを診る指標CAVIを搭載し、また詰まりの指標ABI、更に新しくBPB機能を追加し、より正確な動脈硬化診断をサポートします。

FUKUDA DENSHI 本社/東京都文京区本郷 3-39-4
フクダ電子ホームページ <http://www.fukuda.co.jp>
お客様窓口... ☎(03)5802-6600

CAVI バセラ VS-1000 開発の経緯とコンセプト



フクダ電子株式会社 執行役員 ME 事業部長 高橋 孝司

1. はじめに

自覚症状をほとんど伴わない動脈硬化が、実は生命にかかわる心疾患や脳血管障害につながる恐ろしい病変であることが知られてきています。動脈硬化は糖尿病や高血圧、高脂血症などの生活習慣病と深く関連しており、近年その患者数が増加しています。糖尿病だけでも、予備軍を入れた日本の患者数は1,600万人以上とされており、その予防と早期発見・治療は、今や国民的課題です。政府も「健康フロンティア戦略」というプランを打ち出し、これらの病気を減らして10年間で「健康寿命」を2年のばす目標を立てています。

このような社会背景のもと、動脈硬化の簡易で正確な検査法へのニーズが高まっていますが、諸先生のご指導、ご協力により、CAVIバセラVS-1000が実現できましたので、その経緯と開発のコンセプトをご紹介します。

2. バセラ開発前史

当社は心電計をはじめ循環器と呼吸器系の検査・治療装置を製造販売してきております。その製品群の一つとして、脈波計を古くから手がけており(図1) これらが当社の血管機能を調べる装置の原点です。この脈波と心音図の基礎技術を応用して試験を積み重ね、1987年に脈波伝播速度(PWV)で大動脈の硬さを計測する装置PWV 100を、引き続いて新発明の脈波センサ(アモルファスセンサ)を採用したPWV 200を上市しました。これらの装置は、測定が十分に簡易ではなかったことやその時代背景などから、広く普及するまでには至りませんでした。有用性については高い評価をいただきました。また、指先の脈波から血管の老化度を推定する加速度脈波計も発売し、末梢動脈における計測の安定性向上などの課題はありましたが、その簡易性と「血管年齢」の表示で広く話題を呼びました。

時代も21世紀にさしかかる2000年、当社では「疾患を検査する装置」だけでなく、「疾患の予防のための検査装置」の社会的ニーズの高まりを深く受け止め、さらに簡易で有用な動脈硬化検査装置の開発に着手しました。

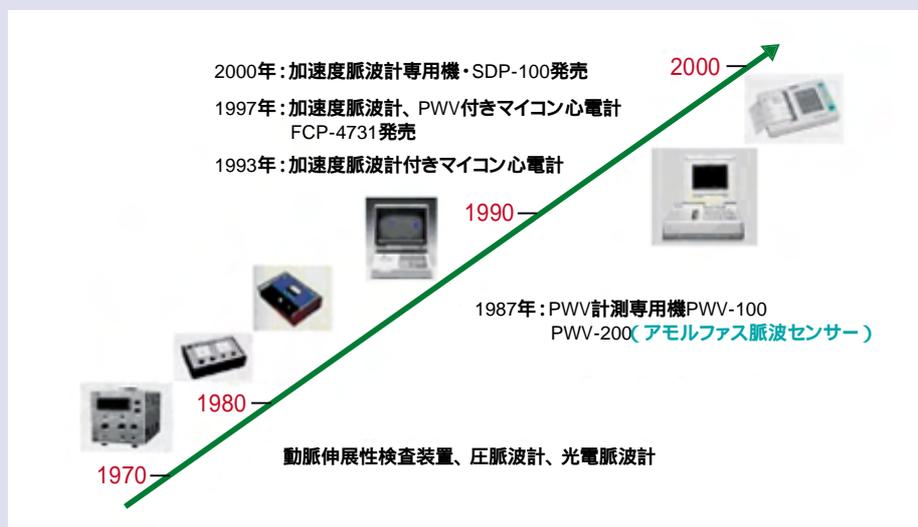


図1 フクダ電子の血管機能検査装置の歴史(バセラ以前)

3. さまざまな計測法の検討

当社はPWVの計測技術を蓄積しておりましたが、その他に非侵襲的な検査法として有用性が認識されつつあった頸動脈中内膜肥厚(IMT)の自動計測や、米国心臓学会(AHA)でガイドラインが出ている足関節上腕血圧比(ABI)^{1,2)}についても試験を開始しました(図2)。

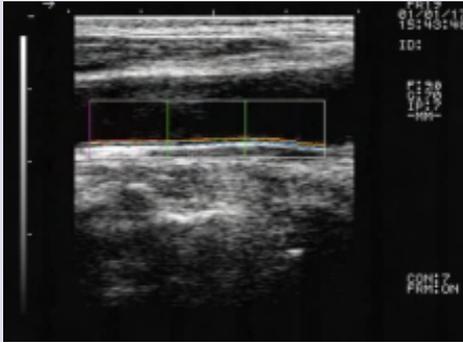


図2 IMT自動計測の例

さらに期待される新しい方法として、血管内皮機能検査なども含め、研究途上の様々な方法³⁾の検討と試験を積み重ねました。市場の動向も見ながら実用的な検査法の組み合わせを検討した結果、新しい動脈硬化検査装置の第1号としては、血圧と脈波の計測を基本とする簡易な動脈硬化検査装置に的を絞り、2001年に製品開発をスタートしました。

4. バセラVS-1000の開発

製品化に当たっては、当社ならではの性能を実現することを目指しました。PWVの計測においては、脈波の立ち上がり点の検出精度が性能を決定づけます。そのために微分法など様々な方法がありますが、波形の形状によっては人が見て決めた場所とかなり食い違うことがあります。これに対し、当社の蓄積されたPWV技術をさらに発展させた新しい方法を開発し、安定な計測ができるようにしました(図3)。

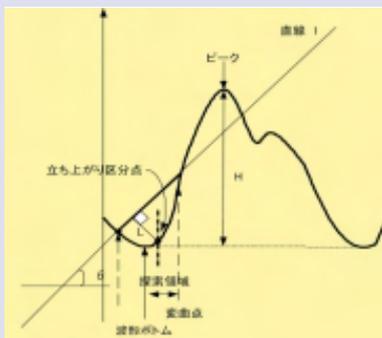


図3 脈波立ち上がり点の検出法

その他、波形の品質を左右するサンプリング間隔やフィルタなども十分な性能が確保できるよう設計しました。このようにして心電計で蓄積した技術をフルに活用し、2002年春、実用的な製品としてバセラVS 1000が完成しました(図4)。バセラVS 1000は、安定な計測性能とLAN対応など、そのコンパクトなボディに内蔵された諸々の先進機能により、好評をいただきつつ販売されました。



図4 バセラVS-1000外観図

5. baPWVに対する見直し

同様な他社の製品も含め、研究発表が相次ぐ一方で、この検査法(baPWV)に対する疑問も学会で提起されてきました⁴⁾。それは概略次のような点です。

1)測定部位の問題

上腕と足首の脈波の時間差でPWVを計測しており、下肢が主体で大動脈の部分をあまり反映していない。

2)血圧依存性の問題

測定時の血圧が高くなるとPWVも高くなるという血圧依存性の問題を解決していない。

3)筋性血管の神経反射の問題

下肢は筋性血管で、カフの加圧により平滑筋が作用するなど影響を受けやすい。

つまり、この方法は血管の硬さそのものを正しく表しているのかどうかという本質的な疑問です。

これに対し、当社は先生方のご指導を頂きながら、これらの問題を解決する方法の実現に取り組みました。その結果、上腕と足首での計測による簡易性は維持しつつ、上記の問題点を解決する実用的な方法として生み出されたのが、CAVI(Cardio Ankle Vascular Index)です。

6. CAVIの誕生

CAVIは、上記の問題を次のようにして解決しました。

1)測定部位の問題

CAVIは、これまで確立された大動脈PWV計測法と同様の考え方を採用しました^{5) 6)}。心音と上腕動脈切痕との時間差(図5:tb)を計測し、上腕・足首の脈波の時間差(図5:tba)に加えることにより、大動脈起始部から足首までの脈波伝播時間を正確に計測できます。

この結果、大動脈を反映した計測が可能となります。

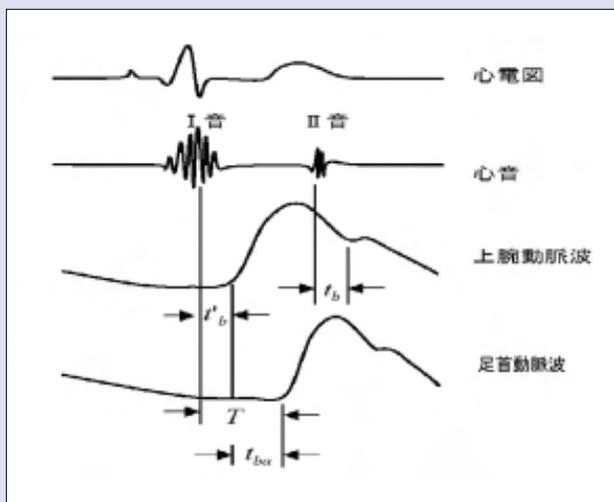


図5 大動脈を含む伝播時間計測法

2)血圧依存性の問題

血管の硬さを表す容積弾性率という指標がありますが、生体の血管ではそれが内圧に依存し、一定ではないことが知られています。これに対し、内圧に依存しない血管の硬さを表す指標として、スティッフネスパラメータという方法が、1980年代に世界に先駆けて日本の先生方から提唱されました^{7) 8)}。超音波を用いて弾性血管の内径変化率を計測し、それに血圧値を加味して得られる指標(式1)で、海外も含めこれまでに高い評価が得られています。

$$\left(\ln \frac{P_s}{P_d} \right) \frac{D}{D} \dots\dots\dots (式1)$$

P_s: 収縮期血圧
P_d: 拡張期血圧
D: 血管径
D: 血管径変化

一方、PWVと容積弾性率の間にはBramwell Hillの式⁹⁾より、次の関係が成り立ちます(式2)

$$PWV^2 = \frac{P}{V} \cdot \frac{V}{V} \dots\dots\dots (式2)$$

$$= \frac{P}{2} \cdot \frac{D}{D}$$

P: 内圧変化
: 血液密度
V: 血管容積
V: 血管容積変化

この(2)式を(1)式に代入し、血管内径による表現をPWVによる表現に変え、大動脈と同じ尺度で扱えるようにスケール変換したものがCAVIです(式3)。

$$CAVI = \left(a \frac{2}{F} \left(\ln \frac{P_s}{P_d} \right) PWV^2 + b \right) \dots\dots\dots (式3)$$

a, b: スケール変換定数

3)筋性血管の神経反応の問題

従来、まず四肢のカフを同時に加圧し、血圧を計測した後でPWVを計測していました。この方法では一定時間、四肢の血管が閉塞した状態となり、下肢の筋性血管に神経反射などの影響がでる可能性があります。これを防ぐため、CAVIではまず弱いカフ圧(30または50mmHg)により短時間(20秒程度)で脈波を測定します。次に一旦カフを開放後、右側、左側片側ずつ上下肢を加圧し、閉循環にならないようにして血圧を測定します。これにより、筋性血管の神経反応を極力抑えた計測を可能としています。

さらにまた、筋性血管の影響をより少なくし、大動脈に近づけるため、新しい高性能脈波センサーを開発し、膝でのCAVI(kCAVI)も計測できるようにしました。

以上の方法により、CAVIはこれまでの膨大な疫学データを持つ大動脈PWV法^{10) 11)}と互換性を持つことに成功しました。測定時の血圧に依存しない、真の動脈硬化の指標となりうるものが、理論と共に臨床的なデータでも裏付けられてきています^{12) 13) 14) 15)}。

7. 今後の展望

高度に数学的、物理学的に組み上げられた理論と、実際の臨床結果とが、これほどまでに一致したという事実は、ご指導を頂きながら製品化を実施した一技術者としても感動的な出来事でした。今や診療機器は、画像装置や遺伝子関連が主力となっていますが、ここで再び、簡易に得られる脈波など生理学的な検査法の価値も見直されつつあります。

最近の学会では、動脈の硬さが高血圧進行の独立した予測因子であるという論文¹⁶⁾も見られ、動脈硬化を正確に、しかも簡易に測定することの意義は益々高まると思われます。当社はそのための技術と製品開発を通じて、生活習慣病の予防に貢献していきたいと存じます。

末筆ながら、CAVIの製品化のために、ご指導、ご協力いただいた諸先生方に深く感謝申し上げます。

- 10) 長谷川元治. 脈波速度法(PWV)による動脈硬化度の評価. 日本臨牀. 1997;55:688-90.
- 11) 荒井親雄、竹内光吉、安部信行、長谷川元治. 生理機能検査法 大動脈波伝達速度および関連検査. 現代医療 1991;23:67-75.
- 12) 白井厚治. 非侵襲的動脈硬化診断法CAVI(Cardio Ankle Vascular Index)の学理と原理. 血管バイオメカニクス研究会抄録集. 2004;1:1-6.
- 13) Tomoyuki Yambe et al.: Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index(CAVI). BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY 2004;58(suppl.1):s95-8.
- 14) 小菅孝明. 脈波伝播速度PWVと新動脈硬化指標CAVI. Mebio 2005;22:27-35.
- 15) 正田孝明、八杉功、檜垣實男. 血圧に影響されない血圧脈波検査装置CAVI-VaSera VS-1000の使用経験. 医療と検査機器・試薬 2005;28(1):81-8.
- 16) John Dernellis, Maria Panaretou: Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Progression to Hypertension in Non Hypertensive Subjects. Hypertension 2005;45:426-431.

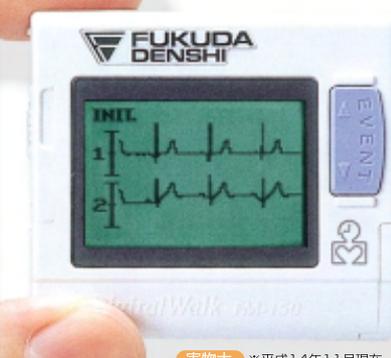
参考文献

- 1) Trevor J, Orchard, et al.: Assessment of Peripheral Vascular Disease in Diabetes. Circulation 1993;88:819-27.
- 2) Philip Greenland, et al.: Prevention Conference V Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention. Circulation 2000;101:e16-e22.
- 3) Eldon D Lehmann, et al.: Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Lancet 1997;350(suppl.1):14-19.
- 4) 高田正信、川崎健. PWV(pulse wave velocity)測定の意義 臨床応用の立場から. 臨床高血圧2003;8:256-64.
- 5) 吉村正蔵、岡村哲夫、斉藤秀夫、長谷川元治、森田一. 脈波記録(動・静脈波)の再認識. 臨床病理 1965;13:561-9.
- 6) 益田善昭、金井寛. 動脈脈波の基礎と臨床. 東京:共立出版株式会社;2000. p15-9.
- 7) 林紘三郎. 動脈壁のスティフネスと弾性. 林紘三郎,編. パイオメカニクス. 東京:コロナ社;2000.p75-9.
- 8) 川崎健、竹内光吉、長谷川元治、八木晋一、中山淑、高山吉隆. 超音波編変位計による非観血的総頸動脈硬化判定法. 脈管学 1982;22:241-8.
- 9) Bramwell JC, Hill AV.: Velocity of the Pulse Wave in Man. Proc. Roy. Soc. 1922;B:298-306.



“血圧に依存しない”動脈硬化指標! CAVI 搭載
血圧脈波検査装置
VaSera VS-1000

医療機器承認番号: 21400BZZ00132000



患者さんにやさしい世界最小サイズ*

軽い! 40g 無音! 静か 超コンパクト! 49.5×14.7×44.5mm

デジタルホルター記録器

デジタル FM-150

医療機器承認番号: 21400BZZ00410000

FUKUDA DENSHI 本 社 / 東京都文京区本郷 3-39-4
フクダ電子ホームページ http://www.fukuda.co.jp

実物大 ※平成14年11月現在

Heart & Wellness No.18

発行日 2005年9月27日

発行人 原口輝夫

編集人 黒川康宏

株式会社 エム・イー・タイムス

〒113-0033 東京都文京区本郷3-13-6

TEL 03(5684)1285

FAX 03(5684)1308

http://www.me-times.co.jp/

印刷所 三浦印刷株式会社