

動脈スティフネス 心血管リスクの新たなマーカー

Arterial stiffness A novel markers of cardiovascular risk

Professor Roland Asmar

(監訳) 山科 章 東京医科大学第二内科教授

(2001年10月31日, センチュリーハイアット東京にて講演)

はじめに

まず、動脈スティフネスのこの講演会の開催にご協力いただいた、研究会世話人はじめ皆様方に感謝します。本日の講演のために、スライドの日本語訳を用意するという、非常に手間のかかる作業をしていただいたことにも心から感謝を申し上げます。

それでは講演に入りますが、まず申し上げたいことは、今回の講演のテーマは、高血圧治療の目標は単に血圧を下げることでなく、ほかにもっと大きな目標があるということです。それがとりもなおさず、今回の講演タイトルである「動脈スティフネス」です。

動脈スティフネス

1) 動脈の分類

動脈の病理について話す前に、動脈の構造あるいは機能についてお話ししたいと思います。動脈はそれが位置によって構造、機能が異なります。中枢動脈と末梢動脈では大きくその構造、機能が異なります。これまで、解剖学、組織学、生理学、病理学、さらに治療といったそれぞれの立場で異なった動脈の分類をしていました。この講演では動脈の構造と機能の関係を単純に解剖学的な動脈直径で分類し、太いものと細いものに二分します。ここでは、直径が2mm以上のものを便宜的に太い動脈、それ以下を細い動脈とします。ここで注意したいのは、2mm以上の太い動脈が末梢循環に存在していることです。組織学的には動脈壁は、内膜、中膜、外膜の3層から構成されていて、血管壁の大部分を占める中膜は、主に弾性線維または平滑筋で構成されています。動脈の主要な役割は中枢から末梢へと

血液を運搬する導管としての機能ですが、太い動脈なかでも大動脈などには心拍動に伴う強い衝撃、すなわち心臓の収縮に伴う機械的振動を緩衝するという重要な作用があり、細い動脈には抵抗血管としての機能があります。

2) 動脈スティフネスの重要性

最初に、動脈の病理学的変化にはいくつかありますが、内膜の狭窄、逆に拡張する動脈瘤、さらに塞栓があります。ここで、病理や治療の話を進める前に動脈壁の組成について説明します。太い動脈の動脈壁は組織学的には3層構造を示していますが、その大部分を占める中膜はそのほとんどが弾性線維で構成されています。したがって太い動脈の最も重要な性質は弾性(伸展性)、あるいはコンプライアンスです。言い換えれば、コンプライアンスの逆数である硬さあるいはスティフネスが、全身の循環動態に大きな影響を及ぼすこととなります。

細い動脈の壁もまた内膜、中膜、外膜の3層から構成されていますが、中膜には弾性線維は少なく、大部分が平滑筋で構成されています。細い動脈は血液を末梢の組織に分配する役割を果たしますが、血流の圧力勾配に対しては、主に血流に対する抵抗成分として働きます。したがって、この細動脈の抵抗成分、言い換えれば細い動脈による血流抵抗が全身的な血液循環の配分と維持に重要な役割を果たしているのです。

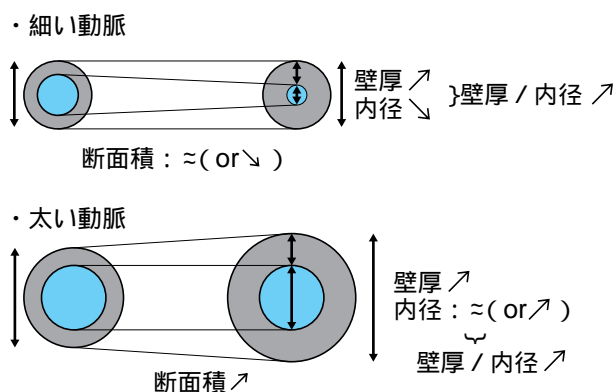
次に、動脈スティフネスの臨床的重要性についてお話しします。脳卒中、心筋梗塞など心血管疾患は西欧諸国の高齢者において罹病率、死亡率ともに第一位の疾患で、その原因は動脈硬化であり、その背景にあるのは動脈スティフネス亢進という動脈壁の物理的柔軟性の喪失です。このように、動脈壁特性

の劣化が動脈の機能障害を促進し、結果的に心血管疾患発生のリスク因子となります。さらに加齢が、動脈硬化の促進と合併症発生の原因になります。動脈スティフネスの悪化が原因となる疾患はさまざまであり、腎では腎硬化症、脳では脳卒中、心臓では狭心症、心筋梗塞、末梢では閉塞性動脈硬化症、動脈瘤があります。このように動脈スティフネスの悪化が、これらすべての疾患のリスク因子を上昇させる原因になります。さらに、動脈スティフネスの上昇は、年齢、喫煙、糖尿病、脂質代謝異常、高血圧と密接な因果関係があり、動脈病変が発生した標的臓器と、障害の起きた部位によって心血管合併症の種類が決まります。

3) 動脈スティフネスと血管径

ここで、高血圧における動脈リモデリングについて考えてみましょう。図1に示すように、高血圧において細い血管では血管壁が厚くなるだけでなく、内腔も狭くなり、血管壁の厚さと内腔直径の比は著しく上昇します。逆に太い血管では壁は厚くなりますが、内腔直径は変動が少なく、そのため、血流量の減少は比較的少ないのです。むしろ、場合によって内腔直径は逆に増加することもあります。したがって太い血管では、血管壁の厚さと内腔直径の比はほとんど変化しないか軽度上昇になります。このように同じ動脈硬化でも、太い血管と細い血管では、壁厚と内腔の比率が対照的な変化を示します。しかし重要なことは、いずれの動脈も壁厚が増加するという、動脈硬化に特徴的な病態を示すことです。

図1 動脈系と高血圧
細い動脈，太い動脈における動脈リモデリング



4) 動脈スティフネスの測定法

これまでの話で動脈壁の重要性を理解していただいたと思いますので、動脈スティフネスの測定法を説明しましょう。動脈壁特性の評価には多くの方法がありますが、大別すると間接法と直接法に分けられます。間接的測定法には、血圧、脈波波形分析などがあり、動脈壁の特性変化に伴う二次的変化を評価するものです。これに対して、直接的測定法は動脈内の血流動態を直接測定するもので、ドプラ法、超音波検査、超音波トラッキング法、脈波速度などがあり、理論的には最も単純ですが、正確な測定には高価なシステムが必要です。本日はその中で簡便な方法である脈波速度測定を中心にお話しします。

動脈機能の評価

1) 血圧測定

血圧はどこでも測定できます。例えば病院，クリニック，家庭，あるいは少し特殊なものでは24時間血圧測定(ABPM)もあります。血圧測定の結果は収縮期血圧と拡張期血圧の2つですが、最近、特にこの5年ぐらいは、収縮期血圧と拡張期血圧の差である脈圧も重要な因子だと患者に指導するようになりました。この血圧測定を血流動態の観点から考えます。収縮期血圧は主に比較的太い動脈のコンプライアンスを反映し、拡張期血圧は主に末梢循環の血管抵抗を反映しています。この末梢抵抗を決める因子は主に細い2mm以下の動脈です。これに対して脈圧は動脈のコンプライアンスと密接な関係があり、しかも動脈壁の物理的特性によって決まるため重要な情報を与えてくれます。

2) 脈波速度

心臓から駆出された血液によって発生した大動脈内の衝撃は振動，すなわち脈波となって動脈壁に沿って末梢に伝播されます。この脈波の伝わる速度を脈波伝播速度(pulse wave velocity; PWV)といいます。この講演では単に脈波速度と呼ぶことにします。脈波速度は動脈の硬さ，あるいは伸展性を直接的に評価する簡便な方法です。脈波速度研究には100年以上の歴史があり、この方法自体は新たな発見でも発明でもありません。簡便で非観血的，正確，しかも再現性にも優れた方法といえます。特に再現性は高く，血圧測定を上回ります。

3) 脈波速度の測定原理 (図2)

左心室の収縮に伴ってエネルギーが発生しますが、血液は流体なので圧力が加わっても容積は変化せず、圧力変化が動脈壁に伝わるので、動脈壁の拡張と収縮という機械的な振動が発生します。この振動が動脈壁の脈波です。心臓から流出する血液が末梢に流れていく速度は約1m/secです。これに対して、動脈壁を伝播する脈波の伝播速度は、約10m/secで約10倍の速さです。このように脈波速度は血流速度に比べてはるかに高速です。さらに、動脈壁を振動である脈波が伝播するためには、動脈壁が比較的柔軟で収縮と伸展ができることが必要ですが、脈波速度には血管壁の弾力性が大きく影響します。硬くて弾力性を失った血管壁を伝播する脈波速度は速く、柔らかくて弾力のある血管では脈波速度は緩やかになります。その他に、脈波速度には動脈内を流れる血液の密度も影響します。

図2 脈波速度の原理

左室からの血液駆出により動脈壁をあるスピードで伝播する脈波が生み出される。

血液 = 圧縮出来ない液体 } 動脈壁に沿って伝播する
動脈 = 弾性導管

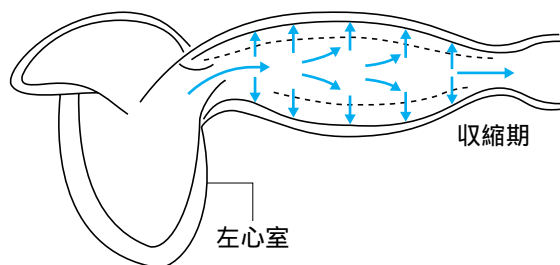
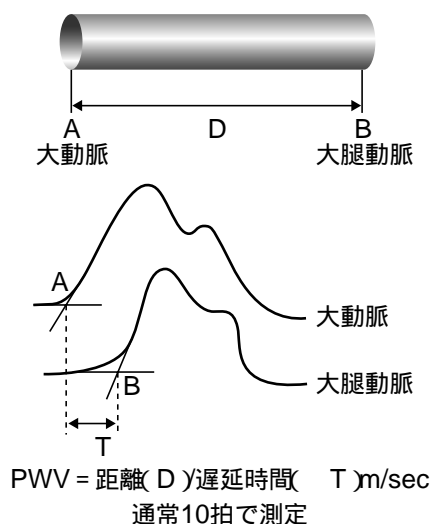


図3 脈波速度の測定法



4) 脈波速度の測定法 (図3)

脈波速度の測定は簡単で、心臓に近い部位の動脈壁と末梢の動脈壁の2点で測定します。例えば、測定を頸動脈と橈骨動脈の2カ所で行えば、この2点間の距離と、2点を伝播するに要した伝播時間すなわち遅延時間 (T) の比をとれば、脈波速度 (Pulse Wave Velocity) が求められます。2点間距離を遅延時間で割ったものが脈波速度で、通常は10拍の平均値を測定し、単位はm/secで表現します。原理は簡単ですが、実際の測定はそれほど簡単ではありません。なぜなら、動脈壁の特性によって脈波の波形が変化するためです。図4のとおり物理的に脈波速度は、動脈壁の弾性率だけでなく、壁の厚さ、動脈の内径、血液密度などの影響を受けます。すなわち血管の形態、構造、機能の3つの要素がすべて脈波速度に密接に関連しています。

5) 脈波速度自動測定装置

脈波速度を測定する機器はいくつかありますが、われわれはCompliorという自動計測器を用いています。2カ所の脈波の同時記録を連続10心拍について行い、平均値から求めています。本日はこの会場の外に、四肢の血圧カフによって脈波速度測定を自動的に行う新製品 (Form PWV/ABI) が展示されていますので参考にしてください。この装置を使えば脈波速度が実に容易に計測できます。

動脈スティフネスと従来の心血管疾患診断マーカーとの比較

1) 脈波速度と左室肥大

脈波速度の測定の臨床的意義をお示ししたいと思います。これまで心血管疾患の診断のために、血管壁の変化を示す信頼できる指標として臨床的に採用されてきた標準的な診断マーカーとの比較をお話します。厳密に言えば代替マーカーですが、例えば

図4 脈波速度の測定原理

- Moens-Korteweg

$$PWV^2 = E \cdot h / 2r \cdot$$

$$E = \text{Young率 (弾性率)}; h = \text{壁厚}; r = \text{血管半径}$$

$$= \text{血液密度}$$
- Bergel補正

$$PWV^2 = E \cdot h / 2r \cdot (1 - \rho^2)$$

$$= \text{ポアソン比} = \text{横軸} / \text{縦軸ひずみ}$$

左心室肥大の定量評価，頸動脈内・中膜肥厚，あるいは頸動脈のプラーク形成などと比較してみました。これらの確立された代用マーカーと脈波速度自動測定装置によって測定された脈波速度を比較することで，脈波速度の信頼性と診断価値が評価できるのです。

左心室肥大の程度を脈波速度と比較してみました(図5)。左心室の総容積と内腔の比を縦軸に，脈波速度を横軸にとると，左心室肥大の程度と脈波速度の間に高い正の相関がありました。さらにより重要なことは，脈波速度の測定により高血圧群と正常血圧群を高い精度で判別できることです。

2) 脈波速度(PWV)と粥状動脈硬化

次に，脈波速度と粥状動脈硬化の関係を分析しました(図6)。頸動脈の内・中膜壁厚を厚いものから5段階に分けて，脈波速度と比較しました。壁厚が

増加するほど脈波速度が明らかに亢進しています。また頸動脈のプラークとの比較でも，両側にプラークのある群で脈波速度が有意に高くなっていました。なお，いずれの測定値も年齢，性別，平均血圧，脈拍数で補正しています。

動脈スティフネスと心血管リスクファクター

1) 正常血圧と高血圧の脈波速度

動脈スティフネス測定によって心血管リスクファクターが推定できます。図7は正常血圧患者と境界的高血圧患者の脈波速度を比較したものです。この両群では年齢を標準化して，同じ平均血圧の時の値として比較しました。境界的高血圧患者では，同じ血圧であっても脈波速度は正常血圧例よりも高くなっています。このことから，境界型高血圧でもすでに動脈壁の変化が存在すると推測されます。

正常血圧群と高血圧群で脈波速度を比較すると，

図5 左室肥大と脈波速度
PWVは左室肥大の独立した決定因子である

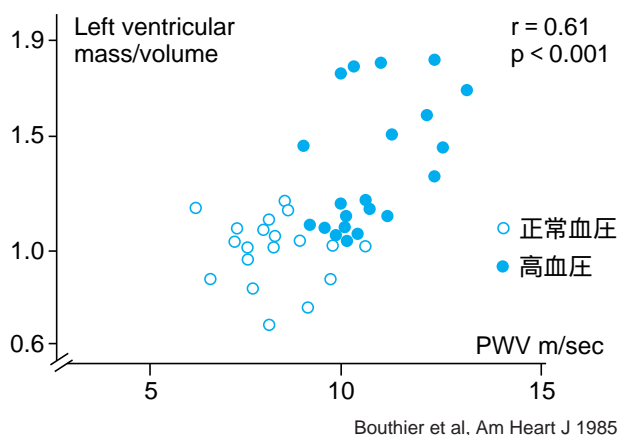


図7 正常血圧者と境界的高血圧の脈波速度

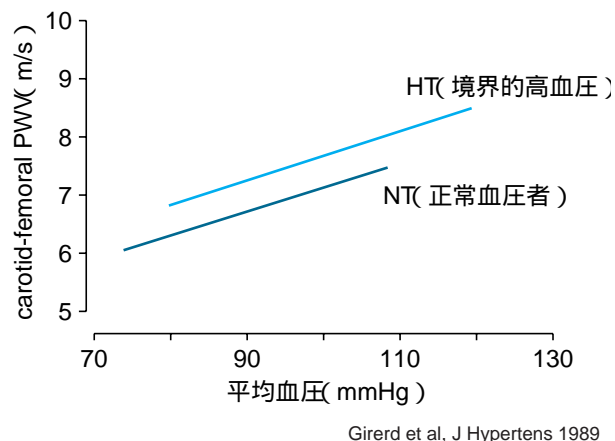
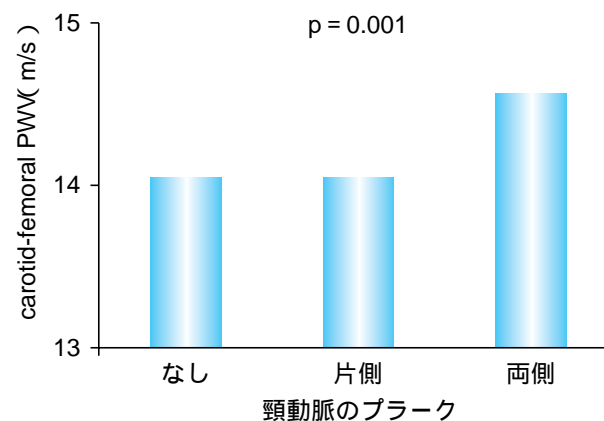
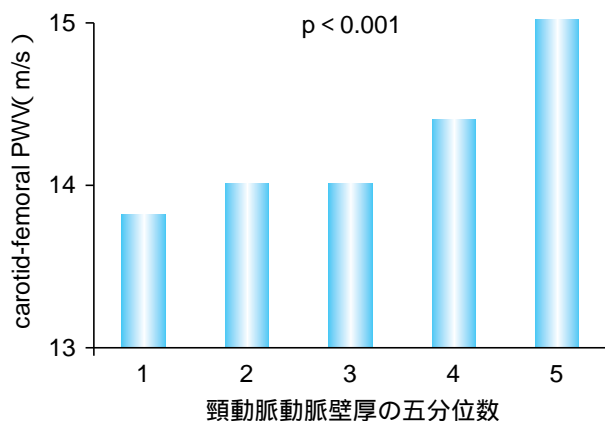


図6 脈波速度と粥状動脈硬化

計測値は年齢，性別，平均血圧，脈拍で補正したもの



動脈スティフネスにはさらに明瞭な差がありました。図8で明らかなように両群間には明瞭な回帰曲線の差があり、持続的高血圧で脈波速度が高くなっています。年齢と脈波速度の相関をみても、どの年齢層でも持続的高血圧があれば対照群に比較して脈波速度は亢進しています。

2) 糖尿病患者の脈波速度 (図9)

糖尿病患者では、正常例と比べて明らかに脈波速度が亢進しています。これはどの年齢層でも統計的に明らかです。言い換えれば、糖尿病群では正常群よりも動脈壁がより硬く、脈波速度がより

速くなっています。さらに、糖尿病の発症以前の耐糖能異常例でも、脈波速度の亢進が認められます。実際に、糖尿病が発症すれば、脈波速度は高血圧の出現よりもさらにもう一段階上昇することが確かめられています。

動脈スティフネスと心血管疾患

1) 冠動脈疾患の動脈伸展性

動脈スティフネスは心血管疾患の病態とも関連しています。特に、冠動脈疾患、大動脈疾患などで動脈の伸展性は低下しています。

図10は冠動脈疾患の患者について、病変枝数と

図8 正常血圧者と高血圧者の脈波速度

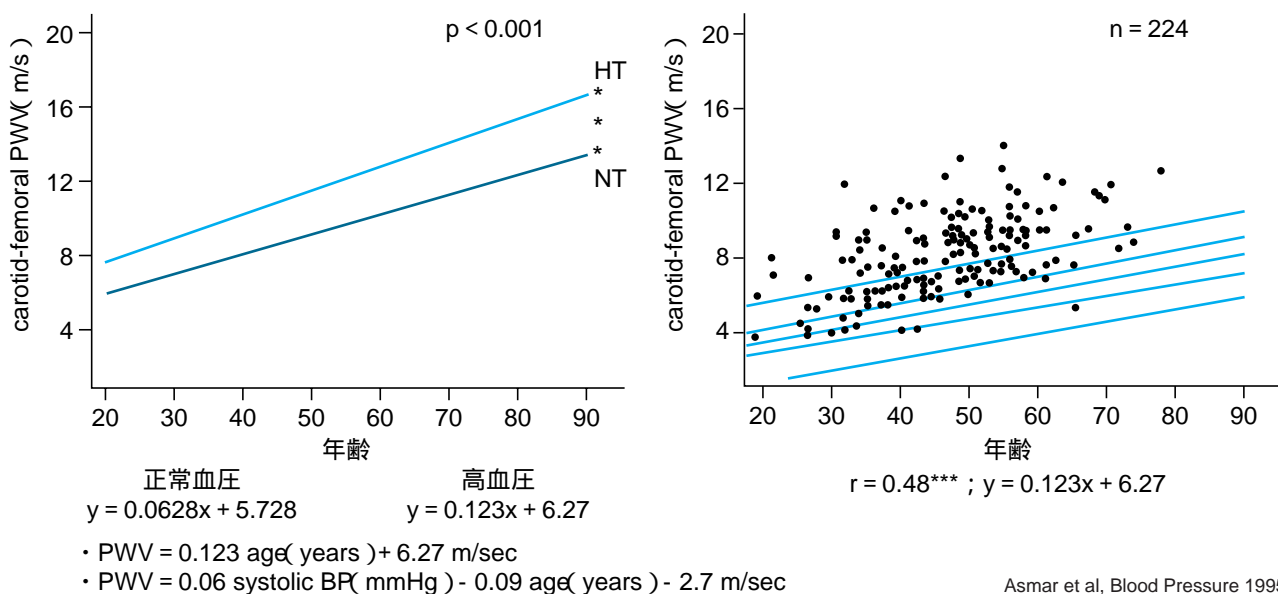
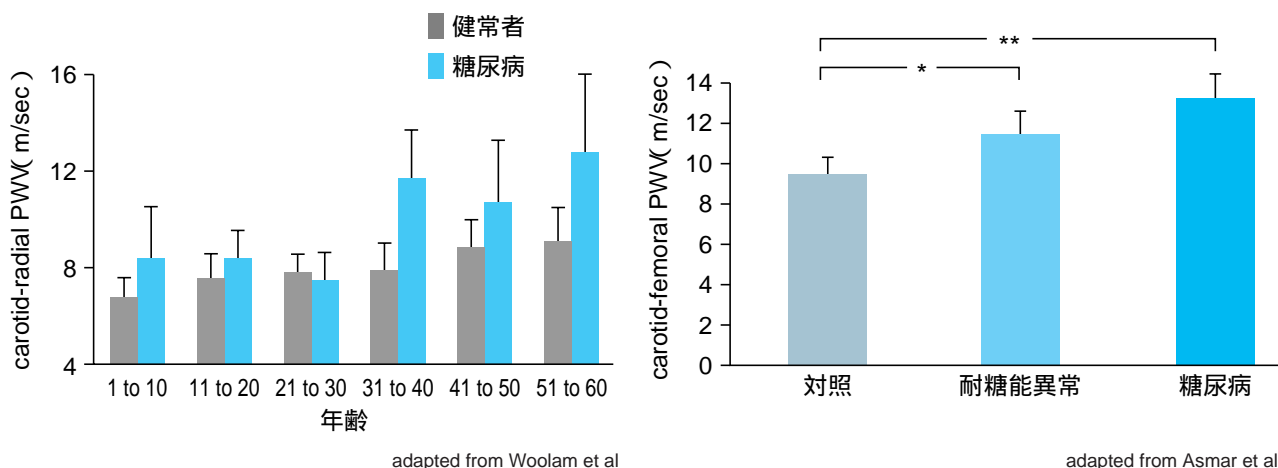


図9 糖尿病患者の脈波速度



動脈スティフネスの関係について検討したものです。腹部大動脈も頸動脈も冠動脈の病変枝数が増えるほど動脈スティフネスが亢進しています。

2) 心不全の脈波速度

うっ血性心不全の脈波速度(図11)も、正常例に比べて上昇しています。NYHA分類でも心不全の重症度が増加するとともに、脈波速度が有意に上昇しています。

3) その他の病態と脈波速度

脳卒中患者でも脈波速度が上昇しますし、末期腎疾患患者でも脈波速度は大動脈、上肢、下肢のいずれについても有意に上昇しています。

罹患率/死亡率の予測因子としての動脈スティフネス

1) 高血圧の心血管疾患発症リスクと脈波速度(頸動脈 - 大腿動脈間)

動脈スティフネスは冠疾患、心不全、脳卒中、腎疾患の発生と密接な関係がありますが、予後予測にも重要な指標です。動脈スティフネスを低下させることは結果として、心血管疾患の合併症の発生を抑え死亡率を低下させると推定されます。図12はわれわれのグループの成績ですが、各種リスクファクターから心血管合併症の発症を予測するFramingham Risk Scoreからみた、今後10年間に心血管合併症が起こる確率と大動脈脈波速度との関係をみたものです。グラフから明らかなように、脈波速度が速いほど心血管合併症の発症リスクが増加することがわかります。

図10 冠動脈病変枝数と動脈stiffness index

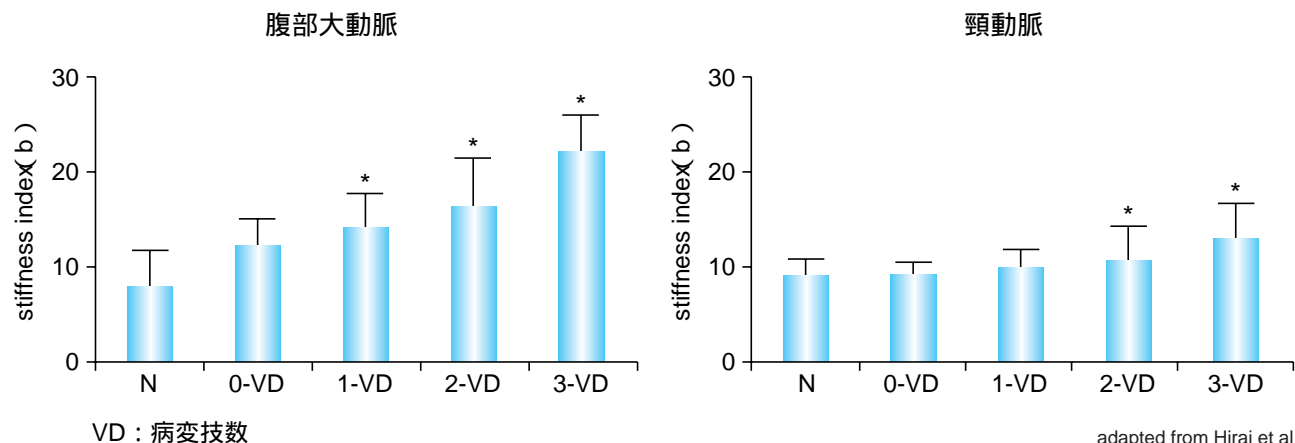
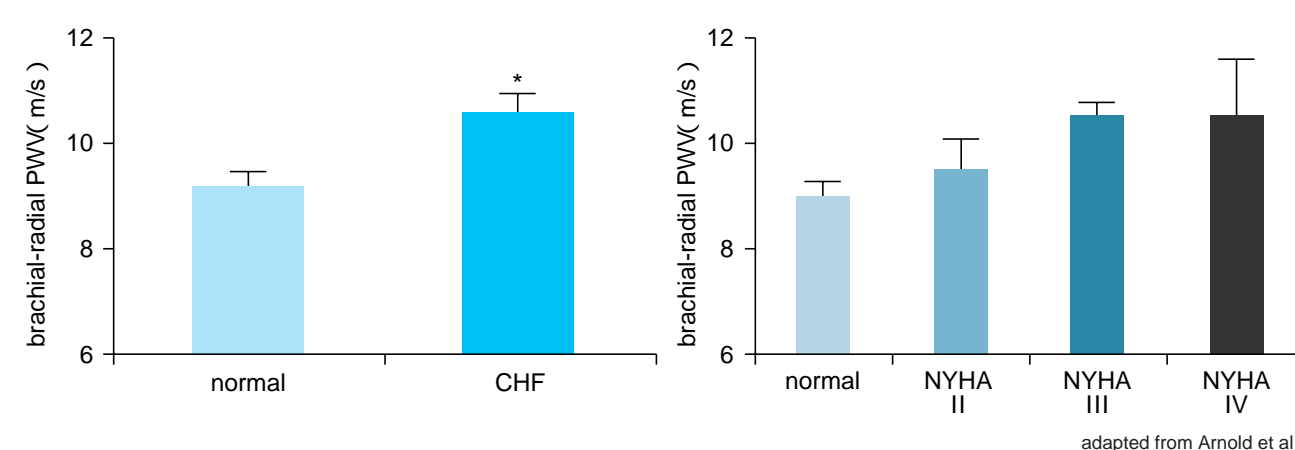


図11 心不全と脈波速度



2) 透析患者の生存率と無事故生存率

血液透析を受けている患者はハイリスクで、死亡率が高いことがよく知られています。そこで、血液透析患者を脈波速度に従って3群に分けて全生存率と無事故生存率を調べました(図13)。脈波速度の上昇に伴って、生存率が低下するのは明らかです。しかもこれは高血圧とは無関係でした。このことから、透析患者の予後は、脈波速度と高い相関を示すことが明らかになりました。

3) 1980年時高血圧例の経年生存率

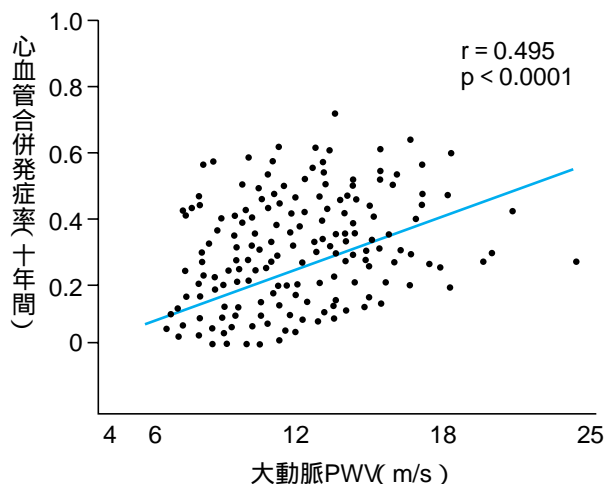
高血圧患者の長期生存率を脈波速度によって3群に分けて比較しました(図14)。1980年の時点で高血圧を示した症例を長期間追跡して予後を検討した

ものです。脈波速度が高いほど、生存率が低下していました。特に脈波速度の高値群では追跡期間が7~8年を過ぎたところから生存率が急低下しています。

図15は1980年に高血圧を示した2,000例について、全死亡率に寄与する因子を検討したものです。多数の因子について、死亡率にどの程度寄与しているかを多変量解析しました。追跡期間は9.3年です。その結果、死亡率に最も寄与する因子は、心血管疾患の既往、年齢(10年)、心拍数と脈波速度の4項目でした。

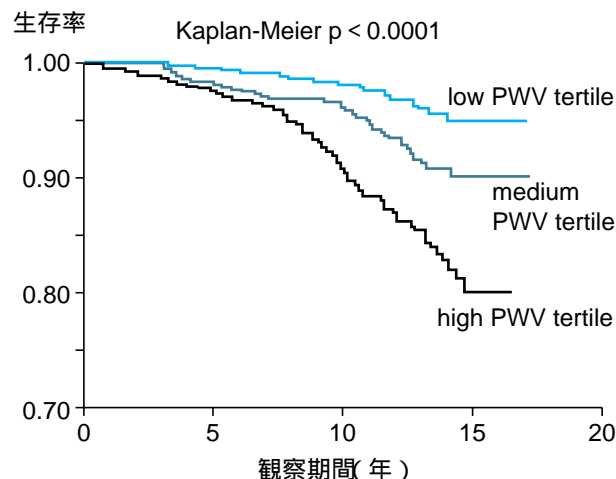
多変量解析の項目から脈波速度を除いて、その代わりに脈圧を入れた第2のモデルでは、脈圧は有意性がありませんでした。死亡率の上昇に対する脈圧の寄与度は、脈波速度に比べて劣っていました。

図12 高血圧患者でのフラミンガムリスクスコアからみた心血管疾患発症リスクと頸動脈 - 大腿動脈脈波速度



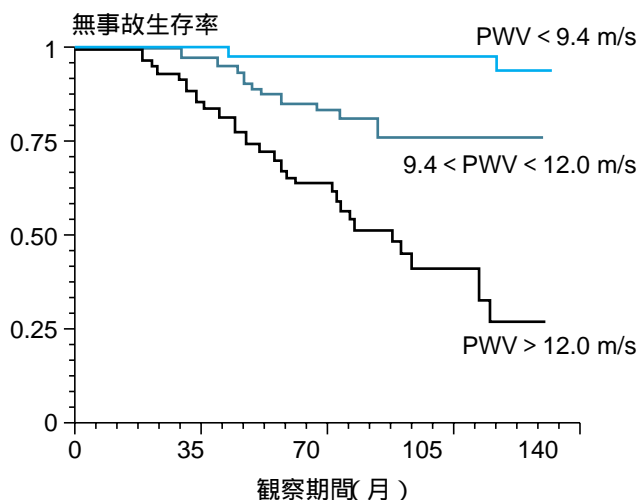
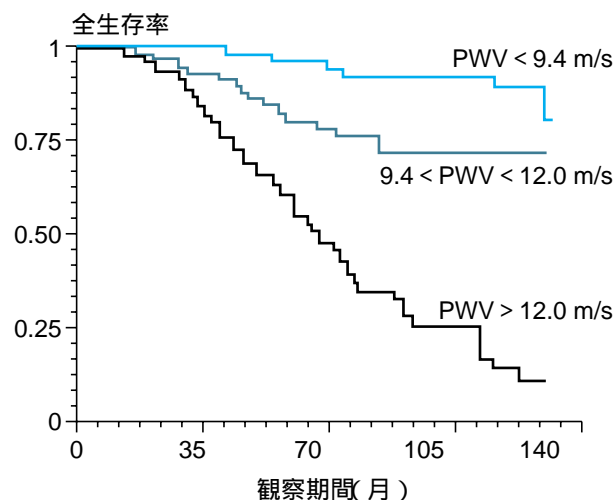
adapted from Blacher et al

図14 1980年時高血圧患者の動脈スティフネスと生存率



Laurent et al, Hypertension 2001

図13 血液透析患者での全生存率および無事故生存率



adapted from Blacher et al

心血管疾患による死亡率についても多変量解析を行いました(図16)。このモデルで収縮期血圧も脈波速度も、死亡率の寄与度は統計的に同じ $p < 0.003$ で有意です。しかし、収縮期血圧のオッズ比は脈波

図15 1980年時高血圧患者の全死亡率の相対的リスクに関する9.3年間フォローアップの多変量解析

Parameters	OR	95%CI	P値
Model 1 $CHI^2 = 135$			
CVD既往(+/-)	4.31	2.70 - 6.88	< 0.0001
年齢(10年)	1.78	1.46 - 2.17	< 0.0001
HR(10bpm)	1.29	1.08 - 1.55	< 0.01
PWV(5 m/s)	1.34	1.04 - 1.74	0.02
Model 2 $CHI^2 = 130$			
CVD既往(+/-)	4.42	2.78 - 7.03	< 0.0001
年齢(10年)	1.92	1.59 - 2.31	< 0.0001
心拍数(10bpm)	1.34	1.13 - 1.60	< 0.001
脈圧(10mmHg)			

Laurent et al, Hypertension 2001

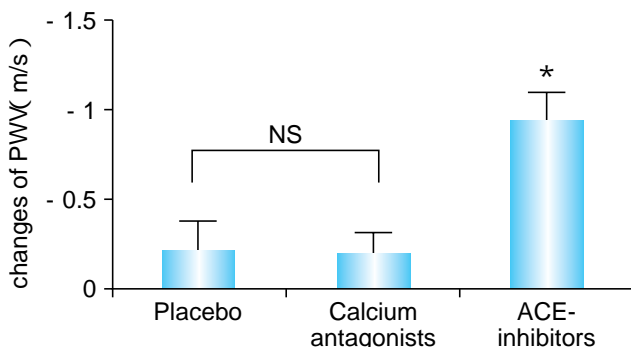
図16 1980年時高血圧患者の9.3年間フォローアップの心血管死亡率多変量解析

Parameters	OR	95%CI	P値
Model 1 $CHI^2 = 97$			
CVD既往(+/-)	8.33	4.33 - 16.02	< 0.0001
年齢(10年)	1.69	1.25 - 2.30	< 0.001
PWV(5 m/s)	1.51	1.08 - 2.11	0.03
Model 3 $CHI^2 = 96$			
CVD既往(+/-)	8.32	4.33 - 16.02	< 0.0001
年齢(10年)	1.82	1.36 - 2.45	< 0.0001
SBP(10mmHg)	1.15	1.02 - 1.30	0.03

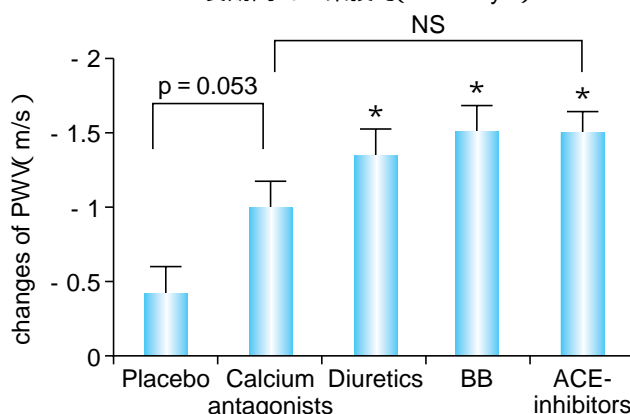
Laurent et al, Hypertension 2001

図18 動脈系と高血圧：頸動脈 - 大腿動脈脈波速度の変化
血圧減少とベースライン値で補正

急性および短期間での薬投与(< 28days)



長期間での薬投与(28days)



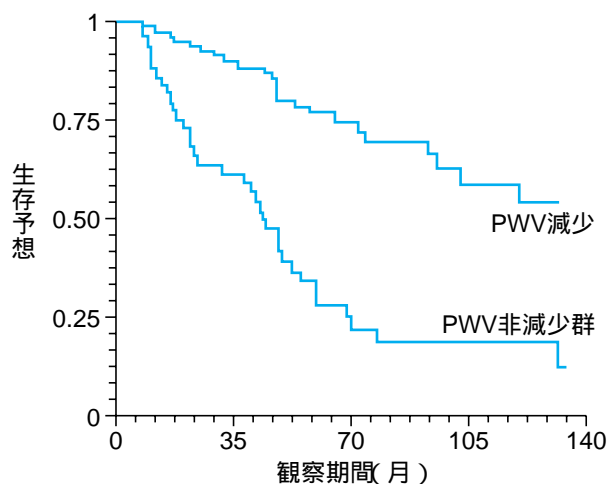
adapted from Delorme

速度に劣ります。

心疾患、あるいは高血圧の重症度、あるいは死亡率のいずれをとっても、脈波速度が脈圧や収縮期血圧よりも高く寄与していることが分かりました。言い換えれば、脈波速度は脈圧や収縮期血圧よりも、より高精度に予後を予測できるのです。このデータから本態性高血圧患者の脈波速度を正常化できれば、死亡率は低下するはずで、すでに合併症が出現し、統計的に死亡リスクがかなり上昇している患者でも、脈波速度を改善できれば、予後の改善と死亡率の低下が期待できることとなります。

この問題のために、次の図17を用意しました。高血圧患者に治療を行い、同じ血圧低下が認められた症例間で脈波速度の改善の有無と治療効果を比較しました。繰り返しますがこの2つの治療群では血

図17 脈波速度の変化と予後予測能



圧低下が同じ値になると設定したものです。脈波速度が減少した脈波速度減少群と、脈波速度が減少しないか増加した脈波速度非減少群に分けて予想生存率を算出してみると、両群間で明らかな差がありました。これは治療によって、脈波速度が低下すれば予後が改善することを示しています。この成績はごく最近公表されているので、参考にしてください。

降圧療法と動脈スティフネス

短期間の降圧治療(図18)では、カルシウム拮抗剤はプラセボ群と比較して脈波速度を改善しませんが、ACE阻害薬では有意に脈波速度を低下させました。これに対して、長期間投与ではカルシウム拮抗剤、利尿剤、BB、ACE阻害薬のいずれも脈波速度はコントロール群に比べて有意に低下しています。このことから、長期間高血圧を治療すれば動脈スティフネスは明らかに改善しています。もちろん、動脈スティフネスが回復を示さない症例もありますが、現在のところその病態は明らかではありません。

結論

脈波速度の亢進は単に動脈硬化だけではなく、血管疾患、心肥大、頸動脈内のプラーク形成など多くの心血管疾患の発生と密接に関連しています。また、脈波速度が亢進すれば、心血管疾患発生のリスクが増加するだけでなく、高血圧、冠疾患、糖尿病、心不全、腎疾患、脳卒中、網膜病変など多くの合併症発症により、罹病率、死亡率が上昇します。したがって、脈波速度を測定することで、心血管疾患の診断、重症度判定、高血圧の病態、合併症の予後判定、死亡率推測の手がかりが得られます。さらに、これらの患者を薬物治療することで、脈波速度が改善しました。脈波速度を診療に導入することで今後の心血管疾患合併症の罹患率と死亡率の大幅な低下が期待できます。

本日は時間の関係で少し急ぎましたので、お聞き苦しいところもあったかと存じます。ご静聴を感謝します。