

Augmentation Index(脈波増大係数)とは何か

- その生理的概念と臨床応用 -

David A. Kass Department of Medicine, Division of Cardiology
Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

(訳) 小澤利男 東京都老人医療センター名誉院長



David A. Kass

はじめに

脈拍は常に身体の状態を知る卓越した価値ある窓として役立ってきた。その頂点に達するダイナミックな動きと周期的な変動は、心血管機能、心臓と弁膜の疾患、動脈疾患などをうかがい知るのに有用であった。動脈の圧波形自体を詳細に検討すれば、さらに詳しい情報も収集される。このことは伝統的にカテーテルを用いる手法を必要とし、1980年のMurgóら¹⁾によるマイクロ圧計カテーテルを使用した先駆的臨床研究がこれを実証した。だがこの方法は一般に研究を少数の臨床例の解析にとどめるものであった。しかし、非観血的なトノメーターが過去15年にわたって開発され、以前の血管内センサーと同程度に高性能の脈波検出をもたらした²⁻⁴⁾。これによって大きな集団を対

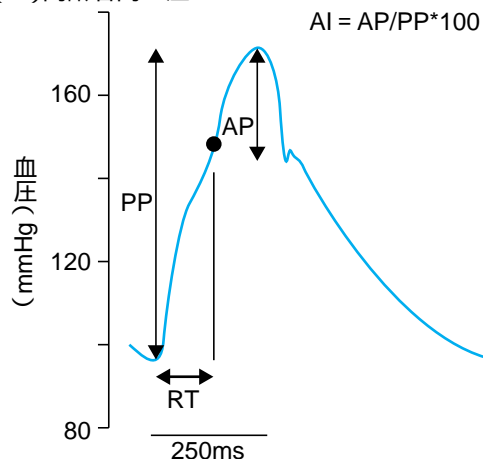
象とする脈波形の解析が大きく促進されたのである。

動脈圧波形で最も多く検査されている特徴の中に、収縮中期にみられる二次的な圧上昇の大きさがある(図1A)。この上昇あるいは圧増大augmentation pressure(AP)は、前方への血流 - 圧波が逆方向から来る反射波と重なることによるものである。大抵の場合、この増大は動脈波の振幅(PP脈圧)によって標準化されて表される。これが増大係数augmentation index(AI)である。この指標は拍動する動脈系の特性(特に脈波反射の関係を)解析し、その心臓に及ぼす衝撃という特徴を表すのに広く使用されている。この総説では、増大係数に関する諸因子、その生理学的意義と解析に関する実際の諸問題を総括した。

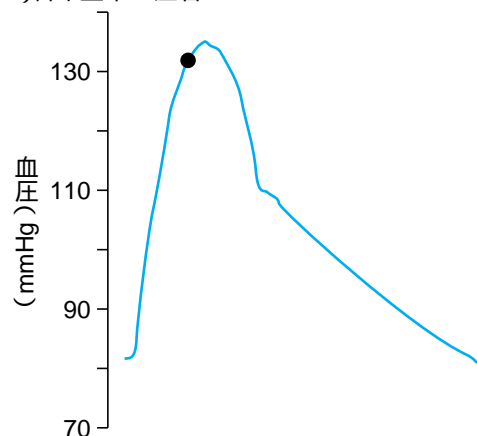
図1 高齢者高血圧(A)と若年正常血圧者(B)の圧波形

A)における圧波形は脈波反射による収縮後期の著明な圧増大(AP)を示す。通常これは脈圧(PP)に対して標準化され、増大係数AIとされる。動脈波形の上昇部から圧増大の変曲点までの時間(RT)は、脈波速度の一つの尺度とみなされ得る(脈が計測部位へ進行し、さらに逆行する時間)。B)における波形では最低の収縮期増大を示す。これは反射波の逆行が遙かに遅く、多くは拡張期圧を維持することになるからである。

(A) 高齢者高血圧



(B) 若年正常血圧者



I. 動脈拍動の決定因子

動脈の圧波形は拍動する心駆出と分岐し先細りする動脈系の分布特性との相互作用に由来する。この諸因子のうち動脈系の特性は圧波形を決定するうえで最も重要である^{5, 6)}。動脈壁には平滑筋の緊張度ならびに構造上の弾力性という2つの主要な特性がある。前者は壁の伸展性と特に末梢血管抵抗とに影響を及ぼす。後者の壁弾力性は比較的大きなコンダクタンス動脈の特性である。この弾力性が全動脈系のコンプライアンスに寄与する支配的因子となる。動脈はまた粘弾性を表す。それは壁の硬さそれ自体を意味し、脈拍による伸展速度に依存する。したがって心拍数に依存するわけではない。

こうした動脈壁の一次的特性に加うるに、先細りする動脈系分布の結果として、その終末抵抗の近くで動脈波の反射が生ずる。心臓から末梢へ伝わる脈波はこの反射を受けて、心臓由来の一次的な脈波に一つの脈波の重なりを生ずることになる^{7, 8)}。若年健常の心血管系では、こうした反射波は緩徐に戻るから、それは拡張初期に出現する(図1B)。反射波は前進する拍動が終了した後に起こるので、全体として心駆出量に影響することはない。さらに拡張初期の血圧上昇は心筋血流の改善につながる。一方、加齢と疾患とは動脈壁の伸展性を低下させるから、動脈系を前後の方向に伝わる脈波の速度は上昇する。この結果、反射波は早く戻って収縮期血圧に加わることになる(図1A)^{9, 10)}。

この脈波反射の早期の戻りは、心臓に対する収縮期負荷を増大し、全体として心拍出量を抑制することになり得る。心機能が低下してわずかな収縮期負荷の増加も全駆出能に著しく影響するような症例では、このことは特に関係がある^{11, 12)}。さらに収縮期に戻った反射は脈圧を増大するので、心筋のエネルギー需要と冠血流供給との均衡を悪化させ得る。それが心筋虚血と冠動脈疾患のリスクを増大する^{13~16)}。反射波増加は収縮後期の圧上昇を伴い、脈圧が上昇する。その結果大きな導管血管のリモデリング¹⁷⁾と心室肥大^{18~20)}を起こすことになる。

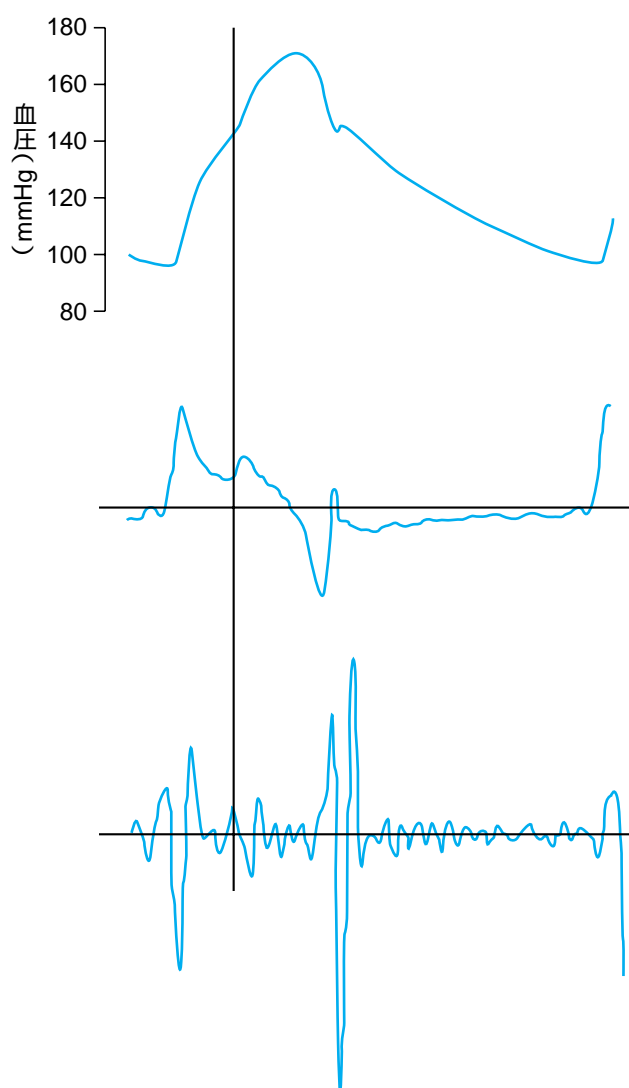
以上のように動脈圧波形に及ぼす反射波の主たる影響は、収縮開始期の圧上昇に続く二次的な圧上昇である。これは最初の圧上昇に続いてさらに

急速な上昇を示す圧波形において、肩あるいは比較的浅い部分の出現としてしばしば認識される。この変曲点は典型的な場合は圧波形自体の導関数から認識されるが、反射時点の証明には圧波形の4次導関数のゼロ線との交点を利用する(図2)。

収縮期圧増大の大きさとタイミングはいくつかの因子によって決まる。その一つは、全動脈コンプライアンスの決定に大きく関わる近位導管動脈の伸展性である。正常血管壁の伸展性は拍動のエネルギーを吸収して脈拍の伝播速度を抑え、反射部位への到達を遅らせる。一方、伸展性が低下すると脈波の伝播(脈波速度という)が速くなるが、それは収縮期血圧全体に対する影響だけならそれ

図2 導関数解析からのAIの測定

本例では変曲点を求めるために2次と4次の導関数が使用されている。増大部位では2次関数は最低となる(中央パネル)。これは4次導関数ではゼロ線との交点として確認されて、さらに立証される(下パネル)このような解析は典型的なAI解析器では自動化されている。



ほど大きいものではない。しかし遠位の血管抵抗がわずかなりとも増加していると、動脈壁の硬化は収縮期血圧増大すなわちAIを大きなものとする。近位血管の伸展性は血管壁内の構造蛋白の機能を表す。エラスチン、フィブリリン、コラーゲンならびに平滑筋収縮に関係する血管緊張などがそれである。血管緊張の基礎には酸化窒素NOの遊離が重要な役割を演ずるものと思われる^{21, 22}。それはアンジオテンシンのような神経ホルモンとの相互作用に加わるものである^{23, 24}。

収縮期血圧増大に同様に重要な関係をもつものは、末梢血管の平滑筋緊張によって決定される反射波の大きさである。末梢血管が拡張すると反射部位をより下流の小動脈に移動させて反射波の速度を遅らせ、統合された反射は減少して振幅全体を低くする²⁴⁻²⁷。これに対して血管収縮は反射部位をより近位に移動させ、統合して圧増大を強めるのである。

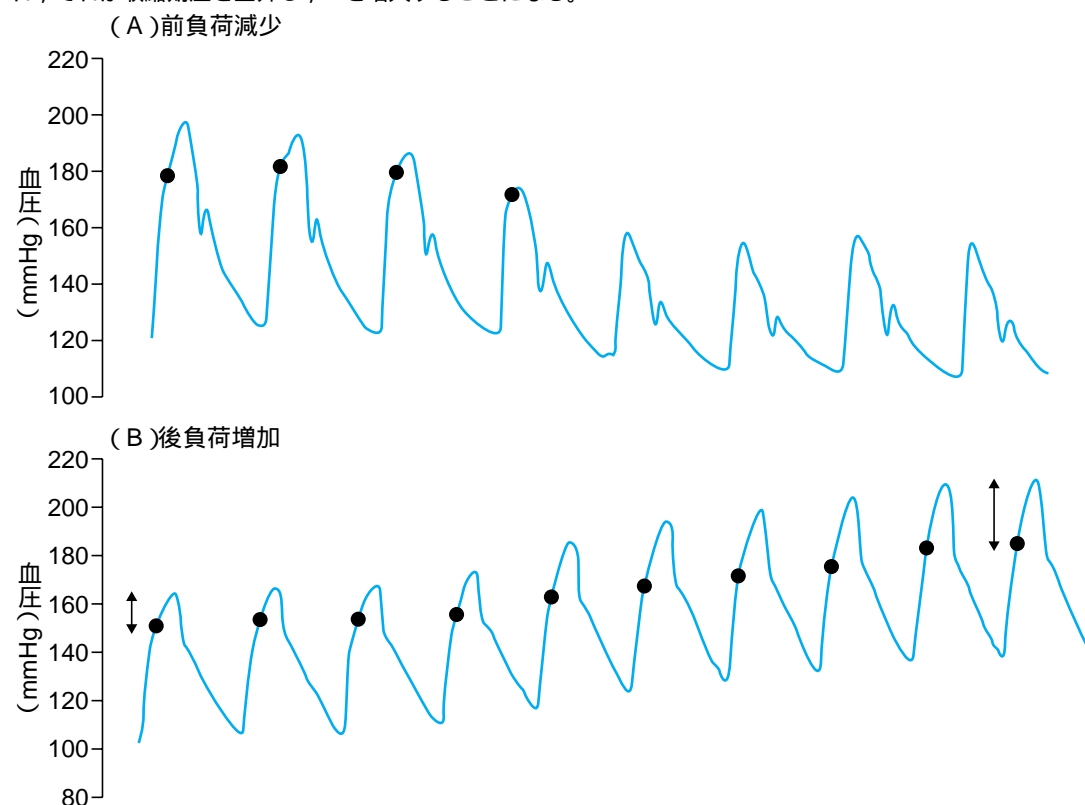
動脈壁硬化と全血管運動緊張度に加えて、いくつかの心臓因子も圧波形に作用する。その結果、

脈圧、圧波形の拡張期減衰、AIなどのパラメータも影響を受ける。心拍数増加は脈波伝播速度を速め、反射波のタイミングやさらに心駆出量にも影響し得る。AIはこのタイミングの変化によって心拍数の増加とともに低下するとの報告がある²⁸。心室の収縮機能は駆出量の大きさと速さを決定するが、一方では反射波の大きさと到達時間に影響し得る。心拍出量の増加はまた脈圧を増大するから、増大圧の脈圧に対する標値化された値すなわちAIはそれほど影響を受けないだろう。反射波のタイミングしたがってAIに影響する他の因子に身体の大きさがある。身長の高い個体ではその増加がみられる²⁹。これは動脈循環系の短縮により反射波が早く到達するためと思われる。

図3Aは前負荷減少による心駆出量低下のAIに及ぼす影響を示している。心拍持続に伴って血圧や心駆出量は減少していくが、それはAIにもみられる。事実第5拍ではAIはもはや陽性ではなく反射波は拡張期に戻っている。この操作は平均血圧の低下により脈波速度を減少し、動脈コンプライアン

図3 AIに及ぼす前負荷(A)後負荷(B)変化の影響

操作は共に心駆出量の低下を伴っている。はじめの例では、平均血圧の低下があり、動脈コンプライアンスは上昇し、脈波速度は遅くなる。その結果、反射波は減少し、遅れて戻る。後負荷の増加では反射は増強され、それが収縮期圧を上昇し、AIを増大することになる。



スを改善する。かくして反射波は減少し、かつ遅延するのである。図3Bに心室後負荷増加のAIに与える影響を示す。このデータは一個体に等尺性ハンドグリップ負荷を実施させた際に得られた。この操作は交感神経興奮によって全身の血管収縮を引き起こす。ここには示していないが心駆出量も減少するし、さらにAIに対して前とは逆な効果が認められる。すなわち後負荷の増加は反射波の増大とAIの増加をもたらす。

II. 圧増大pressure augmentationの解析

収縮期血圧増大augmentationの生理学的意義は、以前の観血的方法によるヒトについての諸研究から明らかに定義されている。だが大集団での心血管疾患危険因子の確定や動脈壁マーカーとしての有用性などに関しては、脈波波形を忠実に記録する非観血的方法の開発が必要であった。開発された主たる方法は、扁平トノメトリーapplanation tonometry(図2)を用いるものである^{2,4})。この方法では圧力計が動脈表面に垂直に軽く当てられる。血管壁は押されて扁平な楕円状となる。圧は表面に垂直だから、センサーで正確に解析される。最適な扁平化は橈骨動脈のようにかなり固い下部構造があるときに得られる。頸動脈や上腕動脈の解析にもこの方法がよく用いられる。大腿動脈のように脂肪や軟部組織で囲まれているような深いところにある血管は、解析に困難を伴う。適用される圧力は一般に軽微あるいは軽度である。より注意すべきはセンサーが動脈の真ん中に置かれていて、壁に垂直に圧が加わっていることである。中心性動脈の圧増大にはおそらくは頸動脈トノメトリーが最もよい指標となるであろう。その波形が中心性大動脈のそれに最も近似するのである³⁰)。

圧増大の定量化のためには、圧波形の変曲点が定義されねばならない。これは視覚では必ずしも明らかではない。したがってそれを決めるための自動的アルゴリズムが開発された。たとえば圧波形の高次導関数で使用され得る(図2)。ある変曲点は圧波形の2次導関数のゼロ線との交点で求められる。この時点のさらなる証明は4次導関数検査で得られる。ひとたびこれが決まれば、圧波形に対する増大効果はいくつかの違ったやり方で定量化できる。最もよく用いられているのはAI(増大係数)で、脈圧に対する二次的圧上昇の大きさを標準化したものである。圧上昇の絶対値という報告もあ

るが、それには脈波反射と動脈壁硬化以外の多くの心血管系因子が関係してくる。一方、変曲が起こる時点も用いられてきたが、それは脈波速度の2倍を反映する(すなわち脈が反射部位に到達してまた戻る時間 \times 図1AのRT)。これは胸骨上部のくぼみから臍部あるいは大腿部までの距離で標準化し得る。

圧増大は中心動脈から末梢動脈までの多くの脈拍部位で解析が可能である。部位が末梢反射に近接するほど、直接の反射はより速やかとなり、圧波形の収縮部分の増加がみられる。圧反射の時点を正確に決めるには、高周波応答センサーを用いた高性能の圧波形の記録が必要である。末梢動脈ではこれは直接トノメトリー法で決められる。最近の研究が示唆するところによると、中心動脈圧波形は伝達関数を用いて橈骨動脈から変換して評価するという³¹⁻³³)。このアプローチは中心動脈の収縮期血圧、拡張期血圧ならびに拡張期血圧減衰波形などの予測に有用であることが示された。これらは圧波形の比較的低周波成分という特徴があり、伝達関数の患者間の変動範囲はかなり小さい。しかし、高周波成分における機能では患者間にかんがりの変動があり得る³³)。これがこの方法によるAI評価の誤差を起こすことになる³¹)。今日まで、一般化された伝達関数機能の方法によって、中心動脈AIの正確な評価を支持するデータはほとんどない。したがってそのような証拠が得られるまでは、導き出された値は慎重に扱うべきである。いくつかの研究ではまたAIならびに他の血管壁硬化に検者間ならびに再現性の変動を報告している。経験を積んだ手ならば、AI変動係数はその種の検査あたり1.3%であるが、頸動脈伸展係数あるいは全動脈コンプライアンス評価では10%近いとの報告がある³⁴)。

III. 増大係数AIの臨床的有用性

Kellyらははじめて大きな集団にAI解析を施行し、脈波形に与える加齢の影響を検討した²)。AIは加齢に伴う上昇を示した。これに続いてAIに関する多くの研究が発表されてきた。そのなかには高脂血症の影響、心血管系危険因子とAIとの関係、通常の高血圧値のリスクとは独立したそれを超えるAIの意義などがある³⁵⁻⁴²)。腎疾患末期患者における心血管系リスクには、AIの上昇がみられる⁴³)。2型ならびに1型の糖尿病ではAIが増加しており、それが

この障害の心血管系危険因子として寄与するという⁴⁴⁾。AIと中心性脈圧の増加はまた高コレステロール血症でも報告されている⁴⁰⁾(正常脂血症の15.6%に対し高脂血症は25%)。最近の研究では高いAI値が労作性心虚血の早期出現に関係しているという¹⁶⁾。これは圧波形変化が、冠血流供給低下に対応した収縮期需要の増大に関連するという概念を支持するものである¹³⁾。

今日までのAIに関する一つの問題点は、それが多くの場合、手で支持されたトノメーターで測定されてきたという点にある。この場合にはその測定が検者にある程度依存することになる。さらに反射の大きさだけでなく、近位部の動脈壁硬化と血流速度からも影響を受けるから、その値は統計的ノイズを受けることがあり得る。この点で回帰分析に脈波速度とかあるいはさらに脈圧と収縮期血圧などの他のパラメーターが入るようになると、AIは必ずしも独立した意義を示すほど強力なものとならない⁴⁵⁾。その有用性は急性あるいは慢性の介入治験たとえば硝酸薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ベータ遮断薬などの検討の場合に最も明らかであったように思われる^{23-25, 46)}。ある研究ではAI高値は心筋血流の需要・供給の不均衡に関係があると提唱しているが、これを確認する直接のデータを欠いている。

おわりに

増大係数AIは、動脈波に及ぼす圧反射波の影響を定量化するものである。それは動脈壁硬化と末梢血管緊張度の指標として有用な解析しやすいパラメーターとなる。近年における検者に依存しないトノメーターの開発すなわち手で支持するという操作の必要がない自動型センサーは、AI算出の信頼度と再現性を改善することになる。それは動脈壁硬化を目標とし、血管抵抗に大きな変化を起こさずに圧波反射を改善させようという現在進行中の臨床治験の有用性を促進するものである。

文献

- 1) Murgo, J.P., Westerhof, N., Giolma, J.P., and Altobelli, S. A. 1980. Aortic input impedance in normal man : Relationship to pressure waveforms. *Circulation* 62 : 105-116.
- 2) Kelly, R., Hayward, C., Avolio, A., and O'Rourke, M. 1989. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 80 : 1652-1659.
- 3) O'Rourke, M. and Jiang, X.J. 1999. Use of radial artery applanation tonometry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34 : 951-952.
- 4) Matthys, K. and Verdonck, P. 2002. Development and modelling of arterial applanation tonometry : a review. *Technol. Health Care* 10 : 65-76.
- 5) Stergiopoulos, N., Westerhof, B.E., and Westerhof, N. 1999. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *Am. J. Physiol.* 276 : H81-H88.
- 6) Stergiopoulos, N., Westerhof, B.E., and Westerhof, N. 1998. Physical basis of pressure transfer from periphery to aorta : a model-based study. *Am. J. Physiol.* 274 : H1386-H1392.
- 7) Westerhof, N., Sipkema, P., Van Den Bos, G.C., and Elzinga, G. 1972. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc. Res.* 6 : 648-656.
- 8) O'Rourke, M.F. and Kelly, R.P. 1993. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J. Hypertens.* 11 : 327-337.
- 9) Nichols, W.W. and Edwards, D.G. 2001. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure : deleterious effects and implications for therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 6 : 5-21.
- 10) O'Rourke, M.F. 1999. Mechanical principles. Arterial stiffness and wave reflection. *Pathol. Biol.(Paris)* 47 : 623-633.
- 11) O'Rourke, M.F. 1999. Isolated systolic hypertension, pulse pressure, and arterial stiffness as risk factors for cardiovascular disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 1 : 204-211.
- 12) Westerhof, N. and O'Rourke, M.F. 1995. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *J. Hypertens.* 13 : 943-952.
- 13) Kelly, R.P., Tunin, R., and Kass, D.A. 1992. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. *Circ. Res.* 71 : 490-502.
- 14) Hayashi, T., Nakayama, Y., Tsumura, K., Yoshimaru, K., and Ueda, H. 2002. Reflection in the arterial system and the risk of coronary heart disease. *Am. J. Hypertens.* 15 : 405-409.
- 15) Kass, D.A., Saeki, A., Tunin, R.S., and Recchia, F.A. 1996. Adverse influence of systemic vascular stiffening on cardiac dysfunction and adaptation to acute coronary occlusion. *Circulation* 93 : 1533-1541.
- 16) Kingwell, B.A., Waddell, T.K., Medley, T.L., Cameron, J.D., and Dart, A.M. 2002. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40 : 773-779.
- 17) Boutouyrie, P., Bussy, C., Lacolley, P., Girerd, X., Laloux, B., and Laurent, S. 1999. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 100 : 1387-1393.
- 18) Iketani, T., Iketani, Y., Takazawa, K., and Yamashina, A. 2000. The influence of the peripheral reflection wave on left

- ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Hypertens. Res.* 23 : 451-458.
- 19) Pini, R., Cavallini, M.C., Bencini, F., Stagliano, L., Tonon, E., Innocenti, F., Baldereschi, G., Marchionni, N., Di Bari, M., Devereux, R.B. et al. 2001. Cardiac and vascular remodeling in older adults with borderline isolated systolic hypertension : the ICARe Dicomano Study. *Hypertension* 38 : 1372-1376.
- 20) Roman, M.J., Ganau, A., Saba, P.S., Pini, R., Pickering, T.G., and Devereux, R.B. 2000. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 36 : 489-494.
- 21) Wilkinson, I.B., MacCallum, H., Cockcroft, J.R., and Webb, D.J. 2002. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 53 : 189-192.
- 22) Wilkinson, I.B., Qasem, A., McEniery, C.M., Webb, D.J., Avolio, A.P., and Cockcroft, J.R. 2002. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 105 : 213-217.
- 23) London, G.M., Pannier, B., Vicaud, E., Guerin, A.P., Marchais, S.J., Safar, M.E., and Cuche, J.L. 1996. Antihypertensive effects and arterial haemodynamic alterations during angiotensin converting enzyme inhibition. *J. Hypertens.* 14 : 1139-1146.
- 24) Dart, A.M., Reid, C.M., and McGrath, B. 2001. Effects of ACE inhibitor therapy on derived central arterial waveforms in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 14 : 804-810.
- 25) Asmar, R.G., London, G.M., O'Rourke, M.E., and Safar, M.E. 2001. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient : a comparison with atenolol. *Hypertension* 38 : 922-926.
- 26) Cameron, J.D., McGrath, B.P., and Dart, A.M. 1998. Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 32 : 1214-1220.
- 27) London, G.M., Pannier, B., Guerin, A.P., Marchais, S.J., Safar, M.E., and Cuche, J.L. 1994. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 90 : 2786-2796.
- 28) Wilkinson, I.B., Mohammad, N.H., Tyrrell, S., Hall, I.R., Webb, D.J., Paul, V.E., Levy, T., and Cockcroft, J.R. 2002. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am. J. Hypertens.* 15 : 24-30.
- 29) Smulyan, H., Marchais, S.J., Pannier, B., Guerin, A.P., Safar, M.E., and London, G.M. 1998. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31 : 1103-1109.
- 30) Chen, C.H., Ting, C.T., Nussbacher, A., Nevo, E., Kass, D.A., Pak, P., Wang, S.P., Chang, M.S., and Yin, F.C. 1996. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 27 : 168-175.
- 31) Chen, C.H., Nevo, E., Fetics, B., Pak, P.H., Yin, F.C., Maughan, W.L., and Kass, D.A. 1997. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 95 : 1827-1836.
- 32) Karamanoglu, M., O'Rourke, M.F., Avolio, A.P., and Kelly, R.P. 1993. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur. Heart J.* 14 : 160-167.
- 33) Fetics, B., Nevo, E., Chen, C.H., and Kass, D.A. 1999. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 46 : 698-706.
- 34) Liang, Y.L., Teede, H., Kotsopoulos, D., Shiell, L., Cameron, J.D., Dart, A.M., and McGrath, B.P. 1998. Non-invasive measurements of arterial structure and function : repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin. Sci.(Lond)* 95 : 669-679.
- 35) Safar, M.E., Siche, J.P., Mallion, J.M., and London, G.M. 1997. Arterial mechanics predict cardiovascular risk in hypertension. *J. Hypertension* 15 : 1605-1611.
- 36) Brahimi, M., Levy, B.I., Safar, M.E., and Dabire, H. 1998. Factors determining cardiac hypertrophy in hypertensive patients with or without peripheral vascular disease. *Clin. Sci.* 95 : 261-267.
- 37) Boutouyrie, P., Tropeano, A.I., Asmar, R., Gautier, I., Benetos, A., Lacolley, P., and Laurent, S. 2002. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients : a longitudinal study. *Hypertension* 39 : 10-15.
- 38) Cockcroft, J.R., Webb, D.J., and Wilkinson, I.B. 2000. Arterial stiffness, hypertension and diabetes mellitus. *J. Hum. Hypertens.* 14 : 377-380.
- 39) Breithaupt-Grogler, K. and Belz, G.G. 1999. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathol Biol(Paris)* 47 : 604-613.
- 40) Wilkinson, I.B., Prasad, K., Hall, I.R., Thomas, A., MacCallum, H., Webb, D.J., Frenneaux, M.P., and Cockcroft, J.R. 2002. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39 : 1005-1011.
- 41) Safar, M.E. 2000. Pulse pressure, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *Curr. Opin. Cardiol.* 15 : 258-263.
- 42) Wilkinson, I.B., Cockcroft, J.R., and Webb, D.J. 1998. Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 32 Suppl 3 : S33-S37.
- 43) London, G.M., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A.P., Marchais, S.J., and Safar, M.E. 2001. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 38 : 434-438.
- 44) Brooks, B.A., Molyneaux, L.M., and Yue, D.K. 2001. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 18 : 374-380.
- 45) Chen, C.H., Ting, C.T., Lin, S.J., Hsu, T.L., Ho, S.J., Chou, P., Chang, M.S., O'Connor, F., Spurgeon, H., Lakatta, E. et al. 1998. Which arterial and cardiac parameters best predict left ventricular mass? *Circulation* 98 : 422-428.
- 46) Chen, C.H., Ting, C.T., Lin, S.J., Hsu, T.L., Yin, F.C., Siu, C.O., Chou, P., Wang, S.P., and Chang, M.S. 1995. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension* 25 : 1034-1041.