

## Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications.

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries.  
Eur Heart J. 2006; 27: 2588-605. PMID: 1710623.

### 動脈スティフネスに関するヨーロッパ専門医の合意事項： 方法論と臨床応用について

小澤利男 (高知大学名誉教授、東京都老人医療センター名誉院長)

上行大動脈や総頸動脈などの中心動脈スティフネス(壁硬化)に関する研究は、近年内外で数多く発表されている。だがその方法や臨床応用に関しては、まだ統一されたものがない。特にヨーロッパでは、動脈スティフネスに関する研究が盛んである。最近、同地域における専門医ネットワークが会合して討論を重ね、メドライン・リサーチで情報を収集し、その合意事項を作成して発表した。それは10項目の立場宣言Position statementとして要約されている(右表)。これらは動脈スティフネスに関する現時点における情報の集大成といえる。わが国の多くの医師と研究者にとって参考になることが少なくないので、要約して紹介する。

#### 基本原則

動脈圧脈波の記録と解析に関する研究は、19世紀後半から多くの物理学者と医師によって実施されてきた。特に大型動脈のスティフネス(壁硬化)の研究では、理論的技術的にいくつかの困難があったが、最近のこの面における進歩はめざましく、大きな発展を遂げた。

動脈壁には、粘弾性という生物学的特性がある。それは一様ではなく、すべての動脈壁で異なっている。動脈の機能に関しては、昔からウィンドケッセル(Windkessel)モデルが知られている。動脈には、心拍出に対する緩衝と血液輸送の2つの機能がある。弾性線維に富む大動脈では、その伸展性で心駆出を緩衝するとともに末梢へ血液を輸送する。末梢動脈壁では平滑筋が主体で、導管としての役割を果たす。だがこのウィンドケッセルモデルでは、動脈を一様なものとみなし、脈波速度を一定としているという欠陥がある。

循環系の理解のためには、現在では伝播モデルpropagative modelのほうが適切とされている。このモデルでは脈波伝播速度の値を考慮している。それは次

式で表すことができる。

$$Co = \sqrt{(Eh/2R\rho \cdot dV)}$$

$$Co = \sqrt{(V \cdot dP/\rho dV)}$$

(Co: 脈波伝播速度、E: ヤング率、h: 壁厚、 $\rho$ : 血液密度、dVは容量の変化率)

この式から脈波伝播速度は、壁のコンプライアンスに密接に関連する。伝播モデルでは、動脈壁の弾性を重視する。また動脈系には高度の抵抗があるから、脈波の反射がみられる。それが動脈波に二次的な拍動をもたらす。反射波は動脈分岐部や末梢小動脈などから発生する。動脈収縮は大動脈への反射波到達を促進する。動脈スティフネスが増大した高齢者や高血圧でも同様である。

#### 1. 近位動脈と遠位動脈のスティフネス

動脈スティフネスは部位によって異なる。たとえばヒトでは、中年正常血圧者の脈波伝播速度は、上行大動脈で4~5m/s、腹部大動脈5~6m/s、腸骨動脈、大腿動脈では8~9m/sとなり、動脈壁伸展性は末梢に向かって低下する。反射がなければ動脈波の振幅は末梢に至るとともに指数関数的に減弱するのであるが、多数に分岐した粘弾性の壁を有する動脈系では反射により末梢で振幅が増加する。これがいわゆる増幅現象“amplification phenomenon”である。

以上から上腕動脈圧を中心動脈の血圧に代えて用いるのは誤りである。特に若年男性で誤差が大きい。ただこのスティフネス格差は、高齢と高血圧で縮小する。総頸動脈のスティフネスは70歳男性正常血圧者では20歳のその6倍となる。弾性動脈では加齢や高血圧の影響が大きい。末梢動脈ではその影響をほとんど受けない。動脈スティフネスが高くなると、脈波伝播速度は前行波も逆行反射波も速くなる。

## 立場表明 Position statement

- 1. 上腕動脈と中心動脈の脈圧：**中心動脈と末梢動脈との間には脈波の増大があるから、大動脈や頸動脈の脈圧の代理として上腕動脈の脈圧を用いるのは、不適切である。特に若年者では要注意である。
- 2. 脈波伝播速度PWV：**頸動脈－大腿動脈間PWVが、動脈ステイフネス測定 of 標準基準とみなされる。
- 3. 局所の動脈ステイフネス：**
  - 1) エコートラッキングは、局所の動脈ステイフネスを正確に測定するに適している。それは直接測定であって、循環系モデルという前提を要しない。
  - 2) 局所動脈ステイフネスは局所の内径と脈圧の駆出性変化を測定すべきである（同時測定が望ましい）。
  - 3) エコートラッキングはさらにIMT（内中膜壁厚）を正確に測定する。それからヤングの弾性率が算定される
  - 4) 頸動脈のステイフネスと壁厚の両者測定が最適である。
  - 5) 局所の動脈ステイフネス測定は、疫学的研究よりも病態生理、薬理、治療などにおける動態解析の適応となる。
- 4. 中心動脈波解析：**脈波解析は中心動脈すなわち頸動脈や上行大動脈の部位での実施が最適である。それは直接測定か伝達関数使用による橈骨動脈からの算出のいずれかによる。脈波は3大パラメータすなわち中心動脈脈圧、収縮期血圧、AIxによって解析すべきである。
- 5. 中心動脈と末梢動脈の脈圧：**上腕動脈の収縮期血圧と脈圧は、中心動脈の収縮期血圧、脈圧と混同すべきでない。後者は頸動脈で測定されることが最も多い。上腕動脈の収縮期血圧と脈圧は、中心動脈のそれを過大評価する（中心動脈の方が低い）。特に若年者で目立つ。
- 6. 中心動脈血圧、AIx、PWVの使用：**中心動脈血圧、AIx (augmentation index)、PWVなどは、動脈ステイフネスの指標であるが、相互に代用することはできない。PWVは動脈ステイフネスの直接の尺度である。これに対して中心動脈圧とAIxは動脈ステイフネスについての間接的な尺度に過ぎない。しかし、これらは脈波反

射に関する追加的情報をもたらす。検査を最適とするためには、中心動脈波解析と大動脈PWV測定をともに実施すべきである。それが脈波反射に対する大動脈ステイフネスの関与を決定する。

### 7. 実地臨床と研究における動脈ステイフネス測定の方法：

- 1) 頸動脈－大腿動脈PWVは動脈ステイフネスの標準基準“gold standard”であり、心血管イベント予測に関する最大の疫学的エビデンスを有する。それは専門技術をほとんど要しない。
- 2) 中心動脈の脈波解析は、脈波反射に関する追加情報をもたらす。中心動脈血圧とAIxには末期腎不全、高血圧、冠動脈疾患などの患者の予後予測効果が認められている。専門的技術はほとんど要しない。
- 3) 局所的な動脈ステイフネスは、心血管イベント予測に関する疫学的エビデンスをある程度得られている。だがその測定は高度の専門技術を必要とする。それは病態生理、薬理学、治療学などの分野における動態解析に適応がある。

**8. 動脈ステイフネスと脈波反射の心血管イベントに対する予測能：**頸動脈－大腿動脈PWVが致死のあるいは非致死的心血管イベントの中間的終末点となることを、多くのエビデンスが示している。大動脈PWVはさまざまなリスクスコアのある古典的心血管リスク因子よりも、予測能において優れている。中心動脈AIxと脈圧とは、末期腎不全における全死亡率ならびに高血圧と冠動脈疾患患者における心血管イベントに対して独立した予測能があることが示された。

**9. 心血管イベント減少に対する動脈ステイフネスと脈波反射の予測能：**長期介入研究による心血管イベント発現の減少に関して、動脈ステイフネスならびに脈波反射が予測能を有するかの確認には、さらなる研究が必要である。

**10. 標的臓器障害としての動脈ステイフネス：**動脈ステイフネスと中心動脈圧測定は、心血管リスク評価についての推奨する検査とみなされる。特に臓器障害が日常の臨床検査では発見されないような患者に勧められる。

## 測定上の課題

### 1. 動脈ステイフネスの非観血的測定

動脈ステイフネスの部位別測定では、大動脈が主たる関心部位となる。それは最大の緩衝機能を有し、また大動脈PWVが独立した予後予測因子となるからである。だが上下肢や頸動脈もそれぞれ局所的意義がある。

PWV測定は動脈ステイフネス評価の最も単純、強固で再現性のある方法として一般に受け入れられている。頸動脈-大腿動脈PWVは動脈ステイフネス測定に広く使用されている。それは大動脈から総腸骨動脈にわたるが、左室に直接関係して病態生理学的に意義を有する。PWVは通常右総頸動脈と右大腿動脈の脈波の立ち上がり部分の時間差 $\Delta t$ を求め、それで計測2点間の距離Dを除する( $PWV = D/\Delta t$ )。この際、距離を正確に測定すべきである。それが短いほど誤差は大きい。胸骨切痕から頸動脈への距離を引いたりするものもある。これらは近似値だから、絶対値はそれほど重視されないが、異なった集団での比較の際には注意する必要がある。

大腿動脈の脈波は、メタボリック症候群、肥満、糖尿病、末梢動脈疾患などでは、正確に記録できないことがある。大動脈、腸骨動脈、大腿動脈に狭窄があると、脈波は弱くなり、遅延する。腹部肥満男性や乳房の大きい女性では、測定が不正確になりやすい(表1)。

#### a. 圧センサーによる方法

脈波はPWVを同時に測定できる。現在、さまざまな機器が市販されている。Complior (Colson, France)ではメカノトランスデューサで、大動脈幹(頸動脈-大腿動脈)、上肢(頸動脈-上腕動脈)、下肢(大腿-足底動脈)の3カ所のPWV測定が可能である。SphygmoCor型(ArtCor, Sydney)は、心電図R波を基点として近位、遠位の部位から到達時間をトノメトリ法で求めて、PWVを算出する。日本の研究者は、上腕-足首間PWVを測定している。それは大動脈PWVがbaPWVの主たる独立した相関を有することを示した。少数のコホート研究でbaPWVは、心血管疾患イベントと死亡率に対し、独立した予測があることを示した。

ドブラー・プローブ法としては、高感度エコトラッキング機器で壁伸展性が求められ、それからPWVが算出できる。伝達時間は2カ所の流量脈波の同時測定で得られる。測定は通常、左鎖骨下動脈分岐部(胸骨上部切痕)と腹部大動脈分岐部付近(臍部のレベル)で実施される。PWVから動脈ステイフネスを測定するには、他

にも機器が市販されているが、正確度の点で問題がある。

#### b. 局所における動脈ステイフネスの測定

局所の動脈ステイフネスは、超音波法により表在性動脈について測定できる。頸動脈はアテローム硬化の好発部位であり、特に関心が高い。測定には通常、エコトラッキング法が用いられる。その主たる利点は、局所の動脈壁ステイフネスを、全身の循環モデルを考慮することなく直接測定可能な点にある。だがそれには高度の技術を要し、平均PWVを求めるよりも時間がかかる。したがって疫学的研究よりも病態生理、薬理、治療学などで利用される。本法は、非観血的に動脈壁特性の弾性を測定する唯一の方法である。

エコトラッキングでは、内中膜壁厚IMTを測定できる。これからヤング率Young's elastic modulusが算出可能である。また駆出時と拡張時の内径変化と血圧変化から圧-容量曲線を描記できる。血圧は局所の圧とすべきである。それは上腕動脈や橈骨動脈などにおけるトノメトリ法圧波形から伝達関数などで求められる。

動脈壁の弾性特性には、さまざまな指標がある。それには動脈の断面積が円形であることを想定している。断面積と脈圧の収縮-拡張期変化から、ヤング率 $E_{inc}$ が求められる。それにはIMTの測定を要する。それは壁の材質特性を表す。ヤング率とピータソン弾性率とを混同してはならない。後者は断面積の伸展性を表すもので、空洞構築の大型動脈の弾性係数である。いずれも壁が均一で圧負荷がかかるものとの仮定がある。

#### c. 系統的動脈ステイフネス

改変ウィンドケッセルモデルから、循環系を近位容量コンプライアンスと遠位容量コンプライアンスとに2分する電気的回路が考案されてきた。この方法は橈骨動脈レベルでの動脈波記録に基づき、拡張期反射を正弦的減衰とみなしている。

系統的コンプライアンスsystemic arterial compliance (SAC)はまた、面積法で求めることができる。それは鎖骨上切痕においた大動脈流量計による血流量と右総頸動脈起始部におけるトノメトリ法による血圧曲線から次式で算出する。

$$SAC = Ad / [R (Ps - Pd)]$$

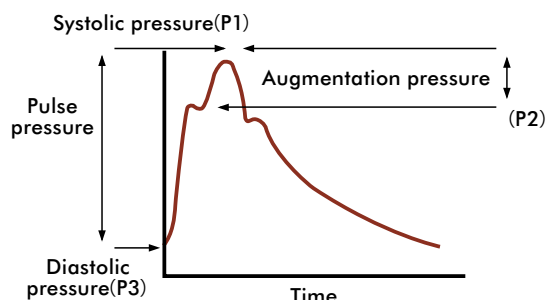
Adは収縮末期から拡張末期までの血圧曲線下の面積、Rは全末梢血管抵抗、Psは収縮末期圧、Pdは拡張末期圧である。系統的コンプライアンスは以前、駆出量/

表1 被験者の状態を一定にするための注意事項

注意事項	実際
室温	22±1℃に維持するよう配慮
安静	検査前少なくとも10分間仰臥位とする
時刻	反復検査の場合は同じような時刻とする
喫煙・食事	検査前、少なくとも3時間は控える 特にカフェインを含む飲料を控える
アルコール	検査前、10時間はアルコールを控える
会話、睡眠	検査中は話したり、居眠りはしないように
体位	仰臥位とする。臥位・座位は言うておく
白衣効果	血圧と血圧依存性スティフネスでは影響
不整脈	障害がありうる

図1 トノメトリ法で記録した頸動脈圧波

変曲点(P2)を超える収縮後期圧頂値(P1)の高さがaugmentation pressureであり、その脈圧との比(%)がAIxである。



European Heart Journal, Vol. 27 (21), 2006,  
pp.2588-2605 by permission of Oxford University Press  
and the European Society of Cardiology.

脈圧という大雑把な方法で算出された。だがこの方法は、上行大動脈における駆出量と脈圧を非観血的に正確に測定するという難点を倍増するものである。

要約すれば、非観血的に系統的コンプライアンスを測定する方法は、循環系を容量と抵抗とを直列に結合した電気回路モデルによるアナログに基づいたものである。それは一つの末梢パラメータの直接的計測を基盤として、多くの数理的類似式に依存している。それには理論的、技術的、実際的な制約がある。それらを広く臨床に適用するに当たって、局所的動脈スティフネスとの比較・検討がされてきた。今日まで、縦断的研究において系統的スティフネスあるいは系統的コンプライアンスには、心血管イベントに対する独立した予測機能があるという証拠は得られていない。

## 2. 脈波反射の非観血的測定

### a. 中心動脈波の解析

動脈圧脈波は、心駆出による前方成分と反射による後方成分から成る。反射波は主として動脈分岐部あるいはインピーダンス・ミスマッチの部位から起こる。弾性動脈では、PWVが遅いから反射波は拡張期に大動脈根部

に到達する。硬化した動脈では、PWVは速くなり、反射波は早く中心動脈に還り、前方成分に加わって収縮期血圧を増大する。この現象は定量化されて、augmentation index (AIx) とよばれている。それは第2と第1の収縮期血圧の差 (P2 - P1) を脈圧で除して%で表す (図1)。PWVの他に反射部位もAIxに影響する。臨床的には拡張期血圧と身長に加えて、年齢と大動脈PWVがAIxの主因となる。

動脈波解析は、中心動脈すなわち上行大動脈で実施すべきである。左室と大動脈にかかる真の負荷がそこに現れる。大動脈圧波形は伝達関数使用による橈骨動脈波形かもしくは総頸動脈から求められる。ともに非観血的に記録が可能で、最近ではトノメトリ使用による記録と伝達関数適用が広く用いられている。総頸動脈に比し、橈骨動脈は下部の骨組織が硬く、平定化に適している。

中心動脈血圧評価は、AIxよりも正確なものとされている。橈骨動脈の血圧に対して上腕動脈血圧を代わりに用いているが、これも若干問題がある。こうした制約にもかかわらず、橈骨動脈トノメトリは実施が容易なために、広く用いられている。頸動脈では高度の技術を要し、肥満者、アテローム硬化の強いものなどでは、正確な記



録が困難をとまう。

中心動脈波形において反射波を定量的に求めるには、2つの大きな課題がある。その第1は、反射波のタイミングとその大きさである。変曲点は血流波のピークに一致する。AIxは反射による増幅圧と脈圧の比であり、パーセントで表される。それは伝達関数に関係し、血圧の絶対値に依存しない。だがAIx測定は血圧測定よりも高い周波数シグナルに依存する。これから伝達関数は高周波における個体間変動が大きく、正確度が落ちるように思われる。

第2は中心動脈圧の絶対値である。それは収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、増幅圧を含む。これらは絶対値であるから較正が必要である。トノメトリ法で総頸動脈で測定された値は較正されなければならない。その場合、平均血圧は大きな動脈系では一定であること、拡張期血圧も大きな変化はないことが前提となる。実際には適正な機器で上腕動脈血圧値を求めて基準にとり、脈圧を求める。頸動脈でトノメトリ法で脈波を記録し、標的動脈の脈圧を算出する。あるいは総頸動脈波の面積から平均血圧の位置を求め、それが上腕動脈平均血圧と等しいものとする。拡張期血圧をも等値として、頸動脈圧波を作成し、その脈圧から拡張期血圧を引いて収縮期血圧を決定する(図2)。

頸動脈における脈波記録は困難なことがあるので、橈骨動脈で脈波を記録して伝達関数を利用するのは有用で

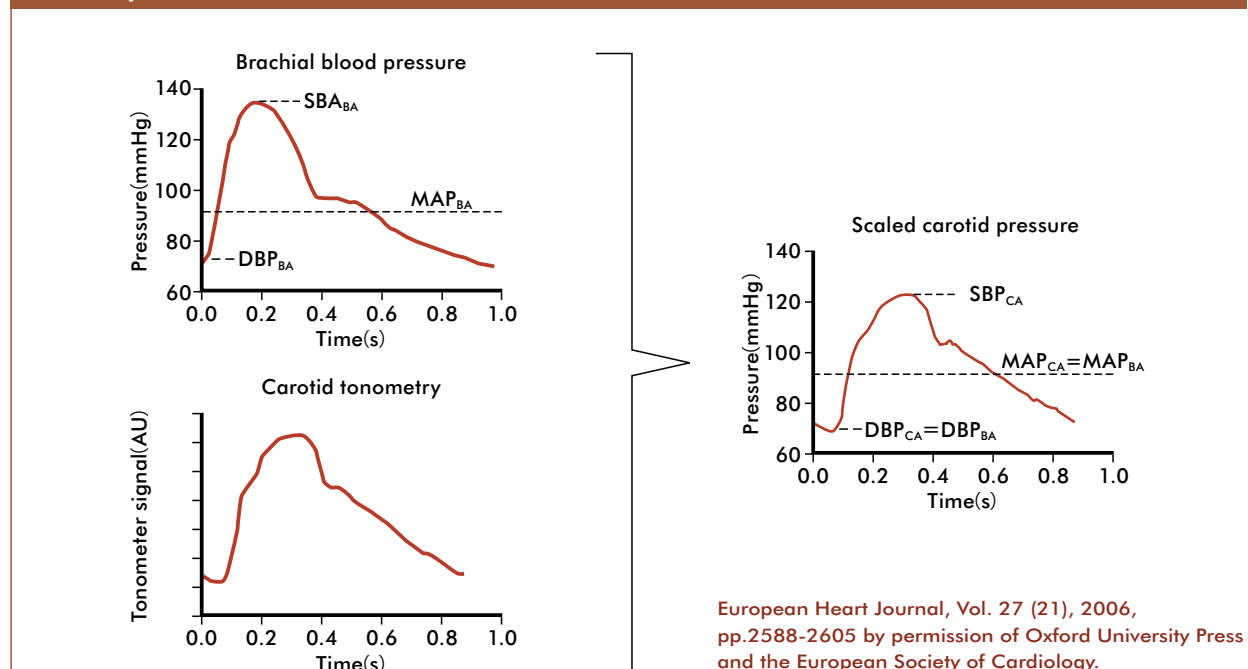
ある。しかし、伝達関数の使用は上肢に限るべきである。その弾性特性は比較的一定で、加齢や疾患の影響を受けない。これから橈骨動脈の脈圧から頸動脈や上行大動脈の収縮期血圧と脈圧を求めて解析されうる。末梢動脈の収縮期血圧と拡張期血圧は通常、上腕で測定されるが、これを中心動脈の血圧と混同してはならない。末梢動脈では反射部位が中心動脈より接近しており、反射波は末梢動脈では伝播速度が速い。また若年者では中心動脈はそれほど硬化していないので、末梢動脈と中心動脈との間の増幅の差が大きくなる。

### b. 中心動脈脈圧、AIx、動脈スティフネス

中心動脈収縮期血圧と脈圧、AIx、PWVなどは加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常などで増加する。また左室肥大、アルブミン尿、頸動脈IMT増加、内皮機能障害などと関連する。これらはしばしば、動脈スティフネスの指標として、交換して使用されている。これは過度の単純化であり、さまざまな理由から慎むべきである。

その理由の第1は、これらの係数は異なっている点である。中心動脈収縮期血圧・脈圧、AIxは脈波伝播速度、反射波振幅、反射点、左室駆出時間、駆出パターン、特に心拍数変化と収縮機能に依存している。これに対し、大動脈PWVは内的な動脈スティフネスを表している。第2に病態生理や薬物は中心動脈脈圧とAIxをPWVに変化なく変えることがある。それはそれらが反射波、心拍

図2 Kellyら(1992)、Verbekeら(2005)による較正中心動脈脈圧の求め方



数あるいは左室収縮能に優位な影響をもつが、大動脈ステイフネスには変化がないことを示唆する。第3にAIxはPWVよりもはるかに心拍数の影響を受けやすい。第4に正常集団では、加齢の影響は50歳前まではAIxの方がPWVよりも大きい、50歳以後ではAIxよりPWVの影響が大になる。

## 臨床応用

動脈ステイフネスと脈波反射は、高齢社会における収縮期血圧と脈圧の上昇の最も重要な決定要因として認められている。それが脳卒中と心筋梗塞に大きく関与している。そこでまず、この両者の増大が心血管系合併症を起こす主たる病態生理を要約する。ついで3つの主要な応用分野すなわち病態生理、日常臨床応用、介入研究につき考察する。

### 1. 心血管合併症の病態生理

血行動態からみると、動脈ステイフネスの増加は反射波の早期到達を起し、中心動脈収縮期血圧と脈圧が上昇する。それが心肥大や心内膜下虚血につながる。加齢や危険因子で、大動脈壁は硬化するが、そこには弾性線維の断裂、コラーゲンの蓄積、線維化、炎症、中膜壊死、石灰化、高分子拡散などが同時に進行している。

動脈ステイフネス増加が脳卒中の危険因子となる点では、いくつかの機序が考えられる。中心動脈脈圧上昇は頭蓋内外の動脈のリモデリングを起し、頸動脈は肥厚してアテローム硬化性プラークを生じ、それが破裂して血栓を形成する。脳内では血管障害と脳の白質障害がみられる。また抵抗が少ない脳では、脈圧上昇という変化が小動脈を高い血圧変動に暴露させて、血流を阻害する。それは加齢とともに3~4倍になるという。また、冠動脈硬化や心不全の影響も受ける。

### 2. 病態生理学的考察

動脈ステイフネスの分子生物学的研究も多い。壁硬化には2つの基盤となる蛋白すなわちエラスチンとコラーゲンの相対的寄与がある。コラーゲン過剰生成とエラスチン減少は硬化を起す。最近の研究では、それは硬化物質の量や密度のみでなく、空間的構成も関係するという。

加齢という優位因子を別にすれば、動脈ステイフネスに関与する因子は、i) 低下時体重、月経周期、閉経期状態、運動不足などの生理的状況、ii) 高血圧、糖尿

病、心筋梗塞などの遺伝的背景と遺伝子多型、iii) 肥満、喫煙、高血圧、脂質異常、糖尿病、メタボリック症候群、高ホモシス테인血症、高C反応性蛋白などの心血管危険因子、iv) 冠動脈疾患、心不全、脳卒中などの心血管疾患、v) 末期腎不全、中等度慢性腎疾患、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス (SLE) などの一次的な非心血管疾患などである。

以上のようなさまざまな因子の関与があるが、動脈ステイフネスをみる際に考慮すべき主要なパラメータは年齢と血圧であり、ついで性差と古典的危険因子である。

### 3. 動脈ステイフネス測定の日常的使用

動脈ステイフネスあるいは反射波の測定は日常臨床で用いられる。それは動脈ステイフネスが心血管疾患イベントに対して独立した予知因子であることが示されたからである。それが心血管リスクのマーカーであるか、心血管イベントの代理終末点になるかは問題である。

### 4. 心血管イベントに対する動脈ステイフネスと脈波反射の予知機能

断面調査は間接的な証拠に過ぎないが、動脈ステイフネスとアテローム硬化の危険因子との間に相関があることが示されている。ただこれは追跡結果をみないと、予知機能があるとはいえない。

疫学的追跡研究によると、動脈ステイフネス、頸動脈脈圧、AIxなどは心血管イベントに対して独立した予知機能があることが明らかにされた。頸動脈-大腿動脈PWVによる大動脈PWVについては、最も多くの証拠が得られている。それは全死亡と心血管系死亡率、致死のあるいは非致死の冠動脈イベント、致死の脳卒中などに関して独立した予知機能を有する。対象集団は、合併症のない本態性高血圧、2型糖尿病、末期腎不全、高齢者ならびに一般住民である。今や大動脈ステイフネスは心血管イベントにおける中間的終末点として認められている。

大動脈ステイフネスの独立した予知機能は、上腕脈圧を含む古典的な危険因子で補正した後でも認められた。これは大動脈ステイフネスが個々の古典的危険因子よりも優れた予知機能を有することを示す。さらにフラミンガムリスクスコアで補正後も冠動脈イベントに対する予測機能が存続した。これは大動脈ステイフネスが危険因子結合体に対して付加的価値を有することを示唆する。おそらく大動脈ステイフネスは大動脈壁に長期間にわた

ってかかる個々の危険因子を統括したものと思われる。血圧、血糖値、脂質などの個々の因子は変動するから、検査時に真の値を反映していないことがありうる。あるいはまた動脈ステイフネスは、危険因子が真のリスクへと変換された患者を示しているとも考えられる。

ほかの部位における動脈ステイフネスに関しては、研究結果はそれほど一致していない。頸動脈ステイフネスは少数の末期腎不全患者あるいは腎移植患者で、心血管イベントを予測するという。だが多数の動脈疾患患者集団では、独立した予測能はなかった。上肢と下肢の動脈ステイフネスでは、その固有の病態生理から大動脈、脳動脈、冠動脈などの障害を反映しないと思われる。頸動脈-大腿動脈PWVとは対照的に、上腕PWVも大腿-脛骨動脈PWVも、末期腎不全患者で心血管イベントを予知しえなかった。

中心動脈のAIxと脈圧は、頸動脈トノメトリによるものでも、橈骨動脈脈波と伝達関数によるものでも、末期腎不全患者の総死亡を独立して予測した。また経皮的冠介入術を受けた患者の心血管イベントを予知した。さらにASCOT研究附随のCAFE研究の高血圧患者でも、同様な結果を出した。しかしそのほかの大規模集団におけるデータはまだあまりない。高齢女性高血圧では予後に対して有意な予測能がないといわれる（ANBP2研究）。解析法にも問題がある。

## 5. 心血管イベント低下の予測

動脈ステイフネスの測定は、予後予測に有用だが、その値の低下がイベント低下につながるかが問題である。それは危険因子の改善とは独立したものである。動脈ステイフネスの改善は、動脈壁障害の真の改善を示すのであろうか。血圧、血糖値、脂質値などの危険因子は最近の薬剤によって数週でよくなるが、それは必ずしもアテローム硬化や動脈ステイフネスの改善につながらない。危険因子の正常化は長期にわたる必要がある。両者の間には、一時的な乖離がある。一般住民におけるこの心血管イベント予測の問題は、まだ証拠に乏しい。だが末期腎不全で血圧が低下しても、PWVが低下しないのは予後が悪いという結果が得られている。

中心動脈脈圧の低下は、諸危険因子の正常化とは独立して、心血管イベントを減少するのには今後解決すべき課題である。ただ間接ながらperindopril/indapamideがatenololと比較して、有意に中心動脈の脈圧を選択的に下げて左室肥大を退縮させたという報告がある

(REASON研究)。CAFE研究でも同様な結果が得られている。

## 6. ヨーロッパ諸国における正常値

個々の患者に動脈ステイフネスの値が予後を予測する機能があることをみる際、集団内に適用する正常値が問題である。固有のコホート効果の影響を除去し、予測機能と因果関係の効果をより大きくするために、断面調査でも追跡調査でもこのことが求められる。集団間の正常値の差異が検討されねばならない。それは心血管リスクがなぜ国によって異なるのか、動脈ステイフネスを促進させているものは何かの解明に役立つであろう。

## 7. 介入研究における動脈ステイフネス

動脈ステイフネスと脈波反射が薬物的あるいは非薬物的に変化することには、多くの報告がある。非薬物的な動脈ステイフネス低下をきたすものには、運動、食事変化、ホルモン置換療法（HRT）がある。食事変化には、体重減少、低Na食、中等度アルコール摂取、ガーリック・パウダー、 $\alpha$ -リノレン酸、魚油などが含まれる。

薬物的治療で動脈ステイフネスを改善する可能性があるものを以下にあげる。i) 降圧薬（利尿薬、 $\beta$ -ブロッカー、ACE抑制薬、AT1遮断薬、カルシウム拮抗薬など）、ii) うっ血性心不全薬（ACE抑制薬、硝酸薬、アルドステロン拮抗薬など）iii) 脂質代謝改善薬（スタチンなど）、iv) 糖尿病治療薬（チアゾリジン誘導体）v) シルデナフィル、vi) AGE阻害薬（alagebrium）。

介入にはいくつかの問題点がある。まず動脈ステイフネスと反射波を抑制して心血管イベントを低下するには、長期にわたる大規模試験が必要である。われわれは動脈ステイフネス低下が罹患率と死亡率のようなハードな臨床的終末点の枠組み内で、望ましい治療目標となるかの決定に迫られている。現在の時点では、この問題は末期腎不全患者で1度実施されたのみである。高血圧患者やよりリスクの低い集団では施行されていない。また動脈ステイフネスや反射波の正常化を意図した治療戦略が、通常の治療よりも心血管イベント予防の面ですぐれていることを立証する必要がある。

将来の臨床試験では、動脈ステイフネス低下を目標とした薬物遺伝学的アプローチが重要である。遺伝子多型の問題も考慮されるべきである。

動脈ステイフネスと反射波の検査は、高血圧患者の全リスクを決めるうえで重要である。この検査により、誤

って低あるいは中等度リスクに分類されることを防ぐことができる。大動脈PWVの予知機能は優れているから、ほかの危険因子のみで低リスクと判定されたものを、高リスクとすることがある。従来の高血圧ガイドラインでは、心肥大やアルブミン尿などを標的臓器障害リスクとしてあげていたが、今後は動脈ステイフネスと脈波反射が重視されることになろう。

## 解説

動脈には心駆出に対する緩衝と血液輸送という2つの機能がある。生体はそれをさまざまな条件下で最適となるようにコントロールしている。動脈は上行大動脈から末梢細小動脈に至るまで、形態と機能は異なるが、問題となるのは心臓に近い中心動脈である。上行大動脈が中心動脈にあたるが、総頸動脈もこれに準じて扱われる。中心動脈は心臓の機能と関連が深く、また加齢、高血圧、糖尿病などの変化が顕著である。大動脈は第2の心臓ともいうべく、その形態と機能を動脈ステイフネス計測から知ることは、臨床的に有用であることが明らかにされてきた。最近のトノメトリ法導入は、脈波解析を容易にした。今後ますます発展する分野である。

動脈ステイフネス測定には、脈波伝播速度と中心動脈の反射波解析（中心動脈収縮期血圧、脈圧、AIx）の両者がある。これらは互換性がないから、その一つでほかを代用することはできない。欧米では頸動脈-大腿動脈PWVが基準となっている。測定法はさまざまであるが、将来はこれが統一されたものになると思われる。わが国で繁用されているbaPWVは、ABIとともに計測が容易で、日常臨床に有用であるが、常に頸動脈-大腿動脈PWVとの関連性を留意する必要がある。

動脈ステイフネスは、動脈硬化のマーカーとしての意味と心血管イベント予測の危険因子としての意味がある。危険因子としての動脈ステイフネスの予測能は、従来の古典的危険因子を超えるものであることが明らかにされた。また動脈ステイフネスは標的臓器障害ともみなされる。この意味から動脈ステイフネスの増減は、単なる上腕血圧値の変動よりも遙かに有用である。ただその検証には、大規模集団について長期追跡的縦断研究が必要である。

動脈ステイフネスは、臨床的、薬理的、疫学的、予防医学的、遺伝学的など、さまざまな分野で応用範囲が広い。今後、大きく発展するものと信ずる。