

TUMSAT-OACIS Repository - Tokyo

University of Marine Science and Technology

(東京海洋大学)

加速度脈波を用いた脈波伝播速度計測に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2014-01-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤本, 浩一 メールアドレス: 所属:
URL	https://oacis.repo.nii.ac.jp/records/981

博士学位論文

加速度脈波を用いた脈波伝播速度計測に関する研究

平成 25 年度
(2013 年 9 月)

東京海洋大学大学院
海洋科学技術研究科
応用環境システム学専攻
藤本浩一

博士学位論文

加速度脈波を用いた脈波伝播速度計測に関する研究

平成 25 年度
(2013 年 9 月)

東京海洋大学大学院
海洋科学技術研究科
応用環境システム学専攻
藤本浩一

目 次

第1章 緒論

1. はじめに	3
2. 本論文の目的	4
参考文献	7

第2章 PTTを用いたAPG法と従来法の精度比較

1. 目 的	13
2. 方 法	15
3. 結 果	19
4. 考 察	19
5. 結 論	21
参考文献	22
図 表	24

第3章 PWVと年齢との関係

1. 目 的	41
2. 方 法	43
3. 結 果	45
4. 考 察	46
5. 結 論	49
参考文献	51
図 表	53

第4章 PWVに影響を及ぼす複数の因子に関する検討

1. 目 的	61
2. 方 法	62
3. 結 果	63
4. 考 察	64
5. 結 論	66
参考文献	68
図 表	70

第5章 APGとPWVの関係および両指標の特性

1. 目 的	73
2. 方 法	75
3. 結 果	77
4. 考 察	79
5. 結 論	89
参考文献	92
図 表	96

第6章 総合考察

1. 本研究で得られた新たな知見	115
2. APG法によるPWV計測の特性	117
参考文献	120

第7章 まとめ

謝 辞

Abbreviations / 略語一覽

APG	accelerated plethysmogram	加速度脈波
baPWV	brachial-ankle pulse wave velocity	上腕-足首間 脈波伝播速度
cfPWV	carotid-femoral pulse wave velocity	頸動脈-大腿動脈間 脈波伝播速度
ECG	electrocardiogram	心電図
PCG	phonocardiogram	心音図
PTT	pulse transmission time	脈波伝播時間
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
VL	vascular length	血管長

第1章

緒 論

第1章

緒 論

1. はじめに

本研究の着想の淵源は、海洋環境におけるヒトの健康や安全を検討するうえで必要となる生体情報を、如何にして収集するかという課題をクリアする事にある。

船舶上や海浜という環境下での生体情報収集は、実験室と異なり十分なスペースや電源の確保が困難な場合が多い。特に、大型の計測機器を用いなければならない計測においては、海洋環境までの機器の移動や搬入が困難であり、さらに、例えば船室内では当然波浪による揺れが生じるが、この対処として、機器を船室床に固定することさえ困難な場合もある。それゆえ、実験室レベルないし陸上環境において計測可能な生体情報を、海洋環境においては十分に得られないケースがこれまで存在した。

以上の理由から、海洋環境における生体情報収集には、比較的コンパクトかつ自立駆動が可能である計測機器が多くの場合必要とされる。よって、このような機器の新規開発および既存機器の応用は、海洋環境におけるヒトの健康や安全に関する研究を発展させる上で、重要な促進要素となり得る。

本研究で着目した生体情報は、近年、非侵襲的に人体の循環状態を評価できる指標として注目度が高まっている PWV である¹⁻⁵⁾。本研究は、コンパクトかつ自立駆動可能である機器を用いた先行研究によって、海洋環境での計測に関して十分な実績がある APG⁶⁻⁸⁾を、PWV の計測に応用することを試みるものである。

APG を PWV の計測に応用するためには、まず、APG を用いて計測された値と、従来の大型機器によって計測された値との相関関係を分析することにより、APG を用いて計測された値の精度を検証する必要があると考えられる。さらに、先行研究において報告されている PWV に関する臨床疫学的傾向が⁹⁻¹⁷⁾、APG を用いて計測された PWV にも同様に認められるのか否かに関する検証を行う必要があると考えられる。

以上の検証から、APG によって計測された PWV が、ヒトの健康や安全に関する検討

を行うことができる指標で有るか否かについて、本研究では検討を行いたい。

また、本研究において PWV を計測するために応用する APG は、その波形や波高特性から非侵襲的にヒトの循環状態を評価できる指標として、すでに確立されたものである^{18,19)}。そして、APG と PWV は、共に脈波動に基づいた指標であることから、両指標に包括される生体情報には、共通点があることが予測される。したがって、本研究ではこの点についても、相関関係を中心とした検討を加えることとした。

2. 本研究の目的

これまで、佐野らの研究グループでは、ヒトにおける非侵襲的な循環系指標として、手指尖部などの末梢部において得られる容積脈波の2階微分波である APG を提案し、その波形から認識できる5つのピーク（a 波～e 波）の波高特性から、年齢や血圧、さらに、さまざまな疾患に関連する評価を行ってきた^{18,19)}。また、近年では加速度脈波の初期陽性波である a 波の1拍毎の間隔（a-a 間隔）は、同じく心電図の R 波の1拍毎の間隔（R-R 間隔）と同様に自律神経系の機能評価に応用できること²⁰⁾、さらに、一過性の自律神経失調状態（船酔いなど）における循環系の機能的変化は、加速度脈波の波高特性から評価できることを報告している⁶⁻⁸⁾。

一方で、PWV も APG と同じく、脈波に着目した指標である。この PWV は、1920 年代に Bramwell and Hill²¹⁾によって動脈硬化を反映することが予見された古典的指標である。しかし近年、メタボリックシンドロームに関連する予防医学への関心が高まったこともあり、CT および超音波ドプラなどによる診断と比較して測定が簡便、かつ有用性の高い非侵襲的な動脈硬化判定指標として、臨床分野での注目度が高まっている¹⁻⁵⁾。

心臓から動脈に血液が駆出されると、血管内の血液や血管壁に、駆出によって生じた波動が伝播する。その波動が末梢方向へ伝播する速度が PWV である。駆出された血液の波動は血管の弾性による緩衝を受けることから、弾性が高ければ緩衝作用も高く、波動の伝播は遅くなるが、弾性が低ければ速くなる。

PWV は、脈波が血管のある部位間を移動するのに要した時間である PTT を計測し、

この PTT で部位間の距離を除することによって求められる。ヒトの大動脈系においては、弾性線維と呼ばれるエラスチンの減少およびコラーゲン線維の増加が、著名な加齢現象として挙げられる^{22,23)}。上記の現象が生じると血管弾性が低下することによって、波動の緩衝作用も損なわれることから、PWV は加齢とともに上昇する（速くなる）ことが知られている¹⁻⁵⁾。

PTT の計測には、末梢において計測される脈波上の任意のポイントを、時間計測のターゲットとして同定することが必須となる。そして、脈波上の任意のポイントの同定は、直接的に計測値の精度に影響を及ぼすことから、方法論上の重要事項と言える。Chiu ら²⁴⁾は脈波の時間計測ターゲットを、ボトム法、1 階微分波法、2 階微分波法、接線法によって同定し、計測された PTT から求めた PWV について、相互の方法間の相関性、および PTT や PWV と血圧との相関性を検討している。その結果、信頼性の高い時間計測ターゲットの同定方法として、接線法と 2 階微分波（APG）法の 2 つを挙げている。現在、広く普及している従来法では、脈波の時間計測ターゲットを同定する方法として接線法に類するものが用いられており、APG を用いる方法は筆者の知る限り皆無である。しかしながら、Chiu ら²⁴⁾の報告によれば、本研究において PWV 計測への応用を試みる APG を用いることによっても、PTT を高い信頼性で計測することが可能であると考えられる。

そこで、APG を用いて PWV を計測する方法を、研究および臨床へ応用・導入するためには、その前段階として、①従来法で計測された PTT と APG を用いた方法（以下、APG 法）で計測された PTT との精度比較（第 2 章）、②従来法で得られた PWV に関する臨床疫学的知見（PWV は年齢⁹⁻¹⁷⁾、性別¹²⁾、体格¹²⁾、BMI¹⁵⁻¹⁷⁾、血圧^{9,11,14)}、心拍数^{10,12)}などに影響を受ける）と、APG 法で得られた臨床疫学的知見との一致性（第 3 章および第 4 章）、以上の 2 点を検証する必要があると考えた。

一方で、本研究において PWV 計測に応用する APG は、これまで、ヒトの循環状態を評価しうる指標として用いられてきたものである^{18,19)}。APG と PWV は共に、脈波動に含まれる生体情報に基づく指標であることから、APG と PWV との間には、両指標間に相関性が認められる可能性や、臨床疫学的傾向に共通性が存在する可能性が考えられ

る。これまで、本件に関する先行研究においては、手指尖部で得られた APG と、腹部大動脈系を計測ターゲットとした PWV との関係が分析されており、両指標の間には低い～中程度の相関関係が認められている²⁵⁻²⁸⁾。しかしながら、本研究においては、APG を得るためのセンサーを前額部、手指尖部および足底部の 3 カ所に装着することから、例えば、前額部の APG と心臓-前額間 PWV という、APG の計測部位と PWV の計測区間を直接的に対応させた分析が可能となる。先行研究において、APG の計測部位と PWV の計測区間を直接的に対応させた、APG と PWV の相関性に関する検討は報告されていない。そこで、本研究では、APG の計測部位と PWV の計測区間を直接的に対応させた分析を行うとともに、先行研究の結果との比較も行うべく、直接的に対応しないケースについても分析を行うこととした。

以上のとおり、本研究では、①従来法で計測された PTT と APG を用いた方法で計測された PTT との精度比較（第 2 章）、②従来法で得られた PWV に関する知見と、APG 法で得られた知見との一致性（第 3 章および第 4 章）、および③計測部位と計測区間が直接的に対応するケースと対応しないケースにおける、APG と PWV の関係性（第 5 章）、以上 3 点を検証・検討することを目的とした。

第1章 参考文献

- 1) 山科 章.: ヒトは血管とともに老いる A man is as old as his arteries. - 脈波速度から血管の老化を診る -. Arter Stiffness. 6:61-69. 2004.
- 2) Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. : Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. Hypertension. 43:1239-1245. 2004.
- 3) McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. : Normal vascular aging : Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol. 46:1753-1760. 2005.
- 4) Cecelja M and Chowienzyk P. : Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. Hypertension. 54(6):1328-1336. 2009.
- 5) Lee HY and Oh BH. : Aging and arterial stiffness. Circ J. 74(11):2257-2262. 2010.
- 6) 佐野裕司, 堀安高綾, 田村祐司, 長男賢司, 片岡幸雄. : 船酔いの評価に関する研究. 千葉体育学研究. 23:25-32. 1999.
- 7) 佐野裕司.: 手指尖部の加速度脈波に及ぼす船酔いの影響. スポーツ整復療法学研究. 3(3):183-192. 2002
- 8) 阿保純一.: 回転刺激による動揺病の循環応答に関する研究. 平成18年度東京海洋大学海洋科学技術研究科応用環境システム学博士学位論文. 2007.
- 9) Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. : Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. Hypertension. 26(3):485-490. 1995.
- 10) Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siché JP, London GM, Mallion JM, Safar ME. : Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive

subjects. *J Hypertens.* 15(12 Pt 1):1423-1430. 1997.

11) Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, Labat C, Bean K, Aviv A. : Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension.* 37(2 Pt 2):381-385. 2001.

12) Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. : Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol.* 37(5):1374-1380. 2001.

13) Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. : Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension.* 39(6):1083-1087. 2002.

14) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe H, Glunizia Z, Yamamoto Y, Hori S. : Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res.* 26(10):801-806. 2003.

15) 原田早苗, 武田和夫. : 脈波伝播速度 (PWV) 測定:Pulse wave velocity (PWV). *日本臨床.* 62(6):1136-1142. 2004.

16) Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofso D, Roislien J, Saltvedt E, Os I, Hjelmæsæth J. : The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 11:7. doi: 10.1186/1471-2261-11-7. 2011.

17) Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Eto M, Tanaka K, Ajisaka R. : Association of Plasma Pentraxin 3 With Arterial Stiffness in Overweight and Obese Individuals. *Am J Hypertens.* 2013 Jun 14. [Epub ahead of print]

18) 佐野裕司, 片岡幸雄, 生山匡, 和田光明, 今野廣隆, 川村協平, 渡辺剛, 西田明子, 小山内博. : 加速度脈波による血液循環の評価とその応用. *労働科学.* 61(3):29-143. 1985.

19) 佐野裕司, 片岡幸雄, 生山匡, 和田光明, 今野廣隆, 川村協平, 渡辺剛, 西田明子, 小山内博. : 加速度脈波による血液循環の評価とその応用 (第 2 報) 波形の定量化の試み. *体力研究.* 68:17-25. 1988.

- 20) 菊地俊紀, 佐野裕司, 阿保純一, 漆谷伸介, 山崎知愛.: 加速度脈波 a-a 間隔による自律神経機能検査に関する研究 - 心電図 R-R 間隔と加速度脈波 a-a 間隔、その CV 値の一致性の検討 -. スポーツ整復療法学研究. 10(3):177-183. 2009.
- 21) Bramwell JC and Hill AV. : Velocity of transmission of the pulse wave. Lancet. 891-892. 1922.
- 22) Faber M and Moller-Hou G. : The human aorta: V-collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta. Acta Pathol Microbiol Scand. 31:377-382. 1952.
- 23) Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroof RC, Lakatta EG. : Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. Circulation. 25:1464-1470. 2001.
- 24) Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. : Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. Am Heart J. 121(5):1460-1470. 1991.
- 25) 小林直子, 土田博光, 石丸 新.: 加速度脈波・脈波伝播速度と頸動脈エコー所見の関連性について. 脈管学. 43(7):265-268. 2003.
- 26) 井上典子, 伊藤千賀子. : 動脈硬化の指標としての大動脈脈波速度と加速度脈波の検討. 日本臨床生理学会雑誌. 29(3):161-166. 1999
- 27) Hashimoto J, Chonan K, Aoki Y, Nishimura T, Ohkubo T, Hozawa A, Suzuki M, Matsubara M, Michimata M, Araki T, Imai Y. : Pulse wave velocity and the second derivative of the finger photoplethysmogram in treated hypertensive patients: their relationship and associating factors. J Hypertens. 20(12):2415-2422. .2002
- 28) Hashimoto J, Watabe D, Kimura A, Takahashi H, Ohkubo T, Totsune K, Imai Y. : Determinants of the second derivative of the finger photoplethysmogram and brachial-ankle pulse-wave velocity: the Ohasama study. Am J Hypertens. 18(4 Pt 1):477-485. 2005

第2章

PTTを用いたAPG法と従来法の精度比較

第2章

PTTを用いたAPG法と従来法の精度比較

1. 目的

APG法によって計測されたPWVを、ヒトの健康や安全を検討するための循環系指標として用いるためには、まず、APG法による計測値の精度を検証する必要があるだろう。そこで、本章では、本邦において広く用いられているPWV計測機器（従来法）による計測値と、APG法による計測値の相関性を分析することによって、APG法による計測値の精度を検証することを試みた。

PWVは、VLをPTTで除したものであるため、この2つの変数によって決定される。したがって、この2変数の計測精度そのものがPWVの精度と言ってよい。現在のところ、生体におけるVLを正確に計測する方法は、三次元核磁気共鳴映像法以外に無い¹⁾。しかしながら、計測対象となる血管が配されている身体区間を体表面からテープメジャーで計測し、この値を用いて算出した血管長の代用値²⁻⁵⁾は、核磁気共鳴映像法によって同定された実際の血管長との間に有意な相関関係⁶⁾を認めている。このことは、テープメジャーによって体表面を計測した値から、実際の血管長を統計学的に有意なレベルで推定できることを示している。本研究では、テープメジャーによる計測値を用いてVLの代用値とし、この値をPTTで除することによりPWVを求める方法を取ることから、VL計測に関する精度の論点は、本章での検証・考察の対象外とした。よって、APG法と従来法のPWVに関する精度比較については、PTTの精度に関する比較のみによって行うこととした。

PTTは文字通り時間であることから、値の決定には時間計測のための始点と終点が必要となる。例として、心臓から動脈に駆出された血液の波動が手指尖部まで到達する場合を挙げて考えると、PTT計測の始点は心臓から動脈に血液が駆出されたタイミングとなり、終点は手指尖部に波動が到達したタイミングとなる。PTTを正確に計測するためには、上記にあるそれぞれの“タイミング”を、計測データ上から正確に同定すること

が必須となる。

まず、時間計測の始点として最もふさわしいタイミングを、心電図上の最も特徴あるポイントである P、Q、R、S、T 波の各ピークから選択するならば、心房における最大収縮時を表し、心拍数を計測する際にも計測ポイントとして用いられる R 波ピークが妥当であると考えられる。

次に、時間計測の終点については、末梢に到達した波動を容積脈波として記録することから、容積脈波のどのタイミングを時間計測のターゲットとするのが課題となる。Chiu ら⁷⁾は、脈波の時間計測ターゲットの同定方法について、ボトム法、1 階微分波法、2 階微分波法、接線法の 4 種を挙げ、計測された PTT から求めた PWV について相互の方法間の相関性、および PTT や PWV と血圧との相関性を分析している。その結果、脈波上における信頼性の高い時間計測ターゲットの同定方法として、接線法および本研究で用いる 2 階微分波 (APG) 法の 2 つを挙げている。さらに、APG の a 波ピーク間隔 (a-a 間隔) は心電図の R 波ピーク間隔 (R-R 間隔) と強い相関性があることが報告されており⁸⁾、a 波ピークは R 波ピークと同じく、時間軸に対する波形内での出現位置に変動が少ないピークと言える。以上のことから、APG 法による脈波の時間計測ターゲット (時間計測の終点) として、APG の a 波ピークを用いることとした。

APG と従来法の PTT 比較における、具体的な対象区間については、まず、距離的に心臓から最も脈波が遠くまで移動する足部までの区間を採用することとした。その理由は、計測区間が長ければ、PTT もそれだけ長くなることから、最も両方法間の差異が明確に相関関係に反映される、すなわち、最も相関性が得にくい区間と言えるからである。さらに、これまでの PWV に関する先行研究においては、心臓から駆出された血液の波動が、末梢に到達するまでの時間を対象としたものばかりでなく、腕と足に到達する時間差を対象とした検討も行われている。よって、本章における検証においても、腕と足に到達する波動の時間差について、APG と従来法の PTT に関する相関性の分析を行うこととした。腕と足に到達する波動の時間差とは、具体的に、上記に示した末梢における時間計測の終点同士を用いて、遅く到達した時間 (足への到達時間) から、早く到達した時間 (腕への到達時間) を減じることによって、PTT を求めるものである。

以上のことから、本章では、APG法によるPTTと従来法によるPTTとの相関関係について、心臓から足部間、および腕部から足部間を対象とした分析を行うことにより、APG法で計測したPTTの精度が、統計学的に信頼できるレベルであるか否かを検証することを目的とした。

2. 方 法

2-1. 実験参加者

高血圧や糖尿病等による投薬治療を受けていない12名（21～64歳、男性=9名、女性=3名）の成人男女が、本章の実験に参加した。実験参加者には、実験の趣旨および方法を書面と口頭によるプレゼンテーションにより説明し、実験への参加承諾を得た。なお、実験参加者の身体特性は表1に示した。また、表1に示したR-R間隔は心拍数と同義であり、下記2-2に示す心電図計測より求めた。血圧は自動血圧計（HEM-759P ファジィ、オムロン社製）を用いて計測したものである。

2-2. APGと心電図の計測

APGおよび心電図計測時の実験風景を図1に示した。すべての実験参加者には、計測の4時間前より食事や刺激物の摂取を控えさせるとともに、計測直前には、仰臥位にて10分間の安静を取らせた。

APGおよび心電図の計測には、先行研究において方法論的な検証が十分に行われている計測システム（図2）を用いた^{9,10}。この計測システムは、ノート型パーソナルコンピュータの充電池のみで駆動可能であり、持ち運びも容易に行うことができるコンパクトな仕様となっている。計測システムの詳細については以下に記す通りである。

まず、容積脈波を得るための近赤外線反射型センサーを接続する4ch用USB-AD変換回路（図3）と、これを制御するソフトを製作し、データをサンプリング周波数1,000Hzで直接Windows XPをOSとするノート型パーソナルコンピュータに集積した。さらに、集積された容積脈波を、制御ソフト上で2階微分することによりAPGを得た（図

4)。なお、近赤外線反射型センサーは、図5に示すとおり外寸 $2.5 \times 1.5\text{cm}$ 、厚さ 0.8cm であり、発光部に中心波長 940nm の近赤外線発光ダイオードと、受光部にフォトダイオードを配したものである。フォトダイオードからの検知電流をAD変換回路で電圧に変換する際に、遮断周波数 23Hz の2次ローパスフィルターを用いた。

本章において、APG法の比較対象となる従来法の脈波検出位置は、上腕部および足首部である。そこで、APG法による脈波検出のための近赤外線反射型センサーは、従来法の脈波検出位置との整合性を極力取るべく、左手第3指指尖部、左足底第1指MP関節部の2部位に、発光部と受光部が皮膚に隙間無く密着するよう、サージカルテープを用いて装着した。

心電図は、肢誘導または胸部3点誘導によって計測した。心電図用のアンプは、図3に示すようにUSB-AD変換回路に接続し、前述の制御ソフトを用いて脈波計測と同じく、ノート型パーソナルコンピュータにデータを集積した。

APGおよび心電図のデータ収集は、30秒間行った。なお、計測中の体動は赤外線センサーにアーチファクトを与えることから、実験参加者には計測中に身体を動かさないよう指示した。指示の結果、得られた脈波は体動のアーチファクトを受けることなく、明瞭に観察することができた。

2-3. APG法によるPTTの計測

心臓から前項2-2で挙げたAPGを計測した足底部までのPTTは、図6に示すとおり心電図のR波ピークと足底部APGのa波ピークとの時間差を算出し(心臓-足底間 Δt)、心臓-足底間PTTとした。また、足底部と手指尖部APGのa波ピーク時間差(手指尖-足底間 Δt)を算出し、手指尖-足底間PTTとした。なお、PTTの個人値は、30秒間計測を行った際に得られたデータの平均値とした。

2-4. 従来法による計測

本邦で最も普及している従来法の計測機器のひとつである、Form PWV/ABI (BP-203RPEⅢ; オムロンコーリン社製; 図7)を用いてPTTを計測し、APG法で得ら

れた PTT の精度を検証するための比較対象とした。従来法による計測風景は、図 8 に示した。空気容積を感知するセンサーが内蔵されたカフを両手上腕部と両足足首部の計 4 箇所に着し、装着した部位における容積脈波を検出した。心電図は、両手首より肢誘導によって導出した。また、心音マイクは、上記機器のマニュアル上は第 4 肋間胸骨左縁となっているが、この位置から十分な心音が検出できなかった場合、数 cm の範囲で第 4 肋間胸骨左縁を中心として心音マイクを移動させ、最も良好に心音が検出できる位置にジェル状両面テープを用いて、心音マイクを固定した。

センサー内蔵のカフによって検知された容積脈波は、1,200Hz で機器本体に保存したのち、50Hz のフィルターを掛けることによって高周波ノイズを除去した。さらに、このデータを元にして、5Hz のバンドパスフィルターに掛けた波形を作製し、元データとバンドパスフィルターを掛けたデータの両方を使用して、脈波の立ち上がり点の同定を行った。この方法は *phase velocity* 法¹¹⁾ と呼ばれ、Chiu ら⁷⁾が脈波の立ち上がり点の同定方法の妥当性について検証を行った 4 つの方法のうち、接線法に類するものである。図 9 で示すように、赤線が容積脈波のオリジナルデータであり、青線が 5Hz のバンドパスフィルターを掛けた後のデータである。図中の縦の実線で示したポイントが脈波の立ち上がり点（時間計測のターゲット）として同定される¹²⁾。

従来法による計測は、上記 2-2 で示した APG 法による 30 秒間の脈波および心電図の計測が終了した直後に、連続して行った。従来法の機器での脈波、心電図および心音のデータ収集は、計測開始後約 1 分毎に 2 回、カフによる両上腕および両足首の加圧と減圧を行った後の 10 秒間程度で行った。このような手順を取った理由は、Form PWV/ABI は、すべて自動計測によって値が出力される構造となっており、カフによる加圧と減圧を経なければ脈波の計測ができない仕様となっている為である。また、上記と同じ理由で、計測時間やカフによる加圧力および加圧時間については、個人の生理状態（血圧等）によって自動的に微調整がなされることから、個人間で数秒程度の計測時間の差異が生じた。

図 10 には、Form PWV/ABI で計測された結果の 1 例を示した。上のパネルにある線グラフ状に表示されているものが、上から心電図（ECG）、心音図（PCG）、右腕と左腕

の容積脈波、右足首と左足首の容積脈波を示している。なお容積脈波について、この図 10 においては、上記図 9 に示した 5Hz のバンドパスフィルターを掛けたデータは表示されておらず、オリジナルデータのみが表示されている。

2-5. 従来法による PTT の計測（算出）

従来法の計測出力結果には、PWV と VL のみ出力されることから（図 10 の下パネル参照）、PTT が直接出力されない。そこで、PTT は VL を PWV で除することによって求めた。なお、表示されている PWV は ha（heart-ankle：心臓-足首）PWV と baPWV の 2 種類であり、VL は中心（心臓）-上腕、中心（心臓）-足首、および上腕-足首の 3 種類である。なお、VL は機器に入力されている以下の式によって算出されたものである¹³⁾。

$$\text{心臓-上腕 VL (cm)} = 0.2195 \times \text{身長} - 2.0734$$

$$\text{心臓-足首 VL (cm)} = (0.5643 \times \text{身長} - 18.381) + (0.2486 \times \text{身長} + 30.709)$$

$$\text{上腕-足首 VL (cm)} = \text{心臓-足首 VL} - \text{心臓-上腕 VL}$$

心臓-足首間 PTT については、心臓-足首間 VL を haPWV で除することにより求め、上腕-足首間 PTT については、上腕-足首間 VL を baPWV で除することにより求めた。

図 11 には、従来法による PTT 計測に関する始点と終点の同定方法を示した。心臓-足首間 PTT は、心電図の R 波ピークからの時間差を参照して決定された心音の第 II 音を始点（図中 A）とし、右上腕脈波の切痕（ノッチ）を終点（図中 B）として計測した時間に、右上腕-右足首の脈波の立ち上がり時間差（C～D 時間）を加えたものである。上腕-足首間 PTT は、右上腕と右足首の容積脈波の立ち上がり時間差（C～D 時間）とした。

2-6. PTT に関する APG 法と従来法の精度比較（相関性の分析）

APG 法による PTT と従来法による PTT との精度比較は、両方法によって得られた PTT

の相関性を分析することによって行った。

比較を行った区間は、心臓から足部間（APG法の心臓-足底間と従来法の心臓-足首間）、および腕部から足部間（APG法の手指尖-足底間と従来法の上腕-足首間）の2区間であった。なお、相関性はピアソンの相関関係を用いて分析した。相関性の分析に用いたアプリケーションソフトは GraphPad Prism 5 for Mac OS X であり、危険率は 5%未満を有意とした。

3. 結 果

図 12 には、APG 法の PTT と従来法の PTT との相関関係を示した。まず、心臓から足部間の PTT に関して、APG 法の心臓-足底間 PTT と従来法の心臓-足首間 PTT との相関関係を分析したところ、 $r = 0.880$, $P < 0.001$ の有意かつ強い相関を認めた（図中 A のパネル）。次に、腕部から足部間の PTT に関して、APG 法の手指尖-足底間 PTT と従来法の上腕-足首間 PTT との相関関係を分析したところ、 $r = 0.930$, $P < 0.001$ と、同じく有意かつ強い相関を認めた（図中 B のパネル）。なお、表 2 には、上記の相関図で使用した個人値（ $n=12$ ）を示した。

4. 考 察

APG 法と従来法の精度比較は、両方法で類似する計測区間を持つ心臓から足部間、および腕部から足部間の PTT について、相関関係を分析する方法を用いた。

比較を行った上記 2 区間においては、両方法でのセンサー装着位置や PTT 計測法が異なるものであった。センサー装着部位については、APG 法では手指尖および足底であり、従来法では上腕および足首である。さらに、PTT 計測法については、APG 法は方法の 2-3 と図 6 で示したとおり、心臓-足底間 PTT は心電図の R 波を始点として、足底部 APG の a 波ピークを終点とした時間であり、手指尖-足底間 PTT は手指尖部 APG と足底部 APG の a 波ピークの時間差である。一方、従来法では、方法の 2-5 および図

11で示したとおり、心臓-足首間 PTT は心音の第Ⅱ音と上腕脈波の切痕（ノッチ）の時間差に、上腕-足首の脈波の立ち上がり時間差を加えたものとしており、上腕-足首間 PTT は、上腕と足首における容積脈波の立ち上がり時間差としている。

以上のような方法論的差異があるにも関わらず、心臓から足部間の PTT (APG 法の心臓-足底間と従来法の心臓-足首間)については、 $r = 0.880$, $P < 0.001$ 、さらに、腕部から足部間（APG 法の手指尖-足底間と従来法の上腕-足首間）については、 $r = 0.930$, $P < 0.001$ と、ともに有意かつ強い相関を認めた。

このような有意かつ強い相関が認められた理由として、従来法の計測区間には含まれておらず、APG 法の計測区間には含まれる上腕から手指尖の動脈が、年齢や性別の影響を最も受けにくいこと¹⁴⁾が考えられる。すなわち、従来法に含まれない上腕部以遠の血管は、個人間における器質的差異がほとんど無いと考えてよい。他の部位の血管における PTT は、器質的差異とともに血管長の差異（距離的差異）を含むものである。ゆえに、従来法に含まれない上腕部以遠の血管の PTT は、個人間の差異を生じさせる上記2つの要素のうち、器質的差異からは大きな影響を受けないこととなる。したがって、上腕部以遠の血管の PTT が、APG 法と従来法の PTT の相関性を弱める影響は、他の部位の血管と比較して低いことが予測される。さらに、従来法では計測区間に含まれず、APG 法では計測区間に含まれる上腕から手指尖、および足首から足底という末梢部の PWV は、中枢部よりも速いことが知られている¹⁵⁾。したがって、末梢部の PTT において両方法間に差異が生じていたとしても、絶対値として反映されるのは非常に短い時間差であることも考えられる。

しかしながら、以上のような要因はあくまで二義的なもので、有意かつ強い相関を得るための条件としては、両方法の PTT 計測法が精度の高いものであることが、一義的かつ必須であると考えられる。また、本章の結果は、PTT の計測に関して脈波のどのポイントを時間計測のターゲットとするのかについて、容積脈波の立ち上がり点を用いる方法と APG のピークを用いる方法は、ともに精度の高い PTT 計測を行うことが可能であるとした Chiu ら⁷⁾の報告を支持するものでもある。また、Chiu らの報告では、容積脈波も APG も同じ機器で測定したものを用いて上記の知見を導き出したが、本章のよ

うに全く異なる機器や、異なる PTT 計測法を使用した場合でも、同様の結果が得られた。

これらの事から、APG 法と従来法は、それぞれ異なるアプローチから良好な精度の PTT を計測することが可能であると考えられる。

5. 結 論

本章においては、APG 法によって計測された PWV の精度を検証するために、PWV 算出の必須要素である PTT と VL のうち、機器の計測精度に直接関係する PTT について、APG 法の計測値と従来法の計測値との相関関係を分析した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 心臓から足部間において、APG 法（心臓-足底間 PTT）と従来法（心臓-足首間 PTT）との相関関係を分析したところ、 $r = 0.880$, $P < 0.001$ と有意かつ強い相関を認めた。
次に、腕部から足部間における APG 法（手指尖-足底間 PTT）と従来法（上腕-足首間 PTT）との相関関係については、 $r = 0.930$, $P < 0.001$ と、同じく有意かつ強い相関を認めた。

以上のことから、APG 法と従来法の PTT 計測法は全く異なるものであったものの、APG 法による PTT は、従来法で確立された方法によって計測された PTT と有意な強い相関関係にあった。したがって、APG 法によって計測された PTT の計測値は、統計学的にも信頼できる精度であることが明らかとなった。

第2章 参考文献

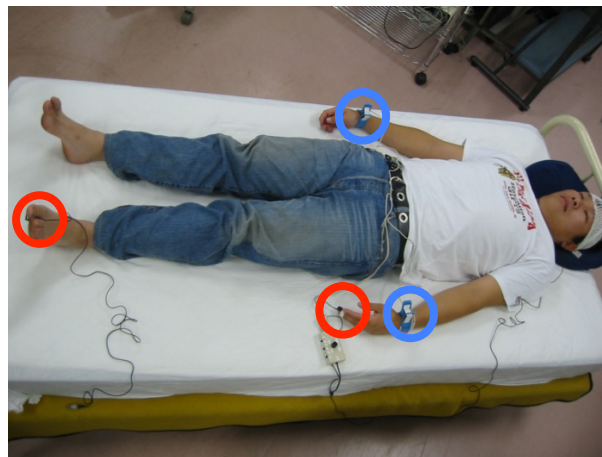
- 1) Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. : Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. JACC Cardiovasc Imaging. 1(6):739-748. 2008.
- 2) Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. : Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension. 33:1111-1117. 1999.
- 3) Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. : Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. Circulation. 71:202-210. 1985.
- 4) Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. : Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension. 43:1239-1245. 2004.
- 5) Sutton-Tyrrell K, Mackey RH, Holubkov R, Vaitkevicius PV, Spurgeon HA, Lakatta EG. : Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly. Am J Hypertens. 14:463-468. 2001.
- 6) Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. : Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: Impact of Different Arterial Path Length Measurements. Artery Res. 4(1):27-31. 2010.
- 7) Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. : Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. Am Heart J. 121(5):1460-1470. 1991.
- 8) 菊地俊紀, 佐野裕司, 阿保純一, 漆谷伸介, 山崎知愛. : 加速度脈波 a-a 間隔による自律神経機能検査に関する研究 - 心電図 R-R 間隔と加速度脈波 a-a 間隔. その CV 値の一致性の検討 -. スポーツ整復療法学研究. 10(3):177-183. 2009.
- 9) 佐野裕司, 阿保純一, 石本将人. : 加速度脈波を用いた安静時における自律神経機能検査の検討. スポーツ整復療法学研究. 6(3):115-117. 2005.

- 10) 佐野裕司, 菊地俊紀, 阿保純一.: 加速度脈波を用いた簡便な潜水反射試験法の開発. スポーツ整復療法学研究. 8(3):103-110. 2007.
- 11) McDonald DA. : Regional pulse wave velocity in the arterial tree. J Appl Physiol. 24(1):73-78. 1968.
- 12) 宗像正徳.: 脈波立ち上がり点の同定と距離計算. 宗像正徳編. PWVで知るPWVで診る. pp20-30. 中山書店. 東京. 2006.
- 13) 田淵弘孝, 沢山俊民.: 弾性動脈と筋性動脈の脈波伝播速度(PWV)の相違 - 加齢および疾患による変化 -. 日本臨床生理学会雑誌. 40(6):251-258. 2010.
- 14) Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. : Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. Circulation. 68(1):50-58. 1983.
- 15) Asmar R. : Arterial stiffness and pulse wave velocity. clinical applications. 57-88. Elsevier, Paris. 1999.

Table1. Physical characteristics of participants in Chapter 2.

	age (year)	sex	height (cm)	weight (kg)	BMI	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	R-R interval (msec)
Participant 1	62	♂	167	70	25	125	89	940
Participant 2	56	♂	171	64	22	155	89	888
Participant 3	46	♂	171	72	25	126	89	1258
Participant 4	46	♂	160	61	24	131	87	937
Participant 5	41	♂	169	58	20	118	78	928
Participant 6	39	♀	165	53	19	111	71	897
Participant 7	37	♀	159	46	18	116	83	796
Participant 8	31	♂	172	68	23	123	75	1222
Participant 9	23	♀	155	56	23	97	65	1314
Participant 10	22	♂	181	71	22	126	97	1114
Participant 11	21	♂	172	60	20	109	65	1062
Participant 12	21	♂	174	84	28	116	75	979

BMI, Body mass index, $\text{weight(kg)/height(m)}^2$; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure



-  , Near-infrared radiation sensor for APG
-  , Clip electrode for ECG

Figure 1. Experimental settings for measuring APG and ECG.

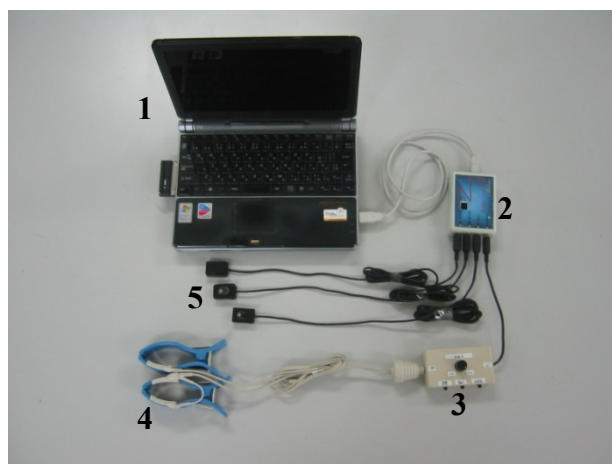


Figure 2. Measuring system for APG and ECG.

1, Personal computer; 2, 4ch USB-AD converter;
3, ECG amplitude unit; 4, Clip electrode for ECG;
5, Near-infrared radiation sensor.

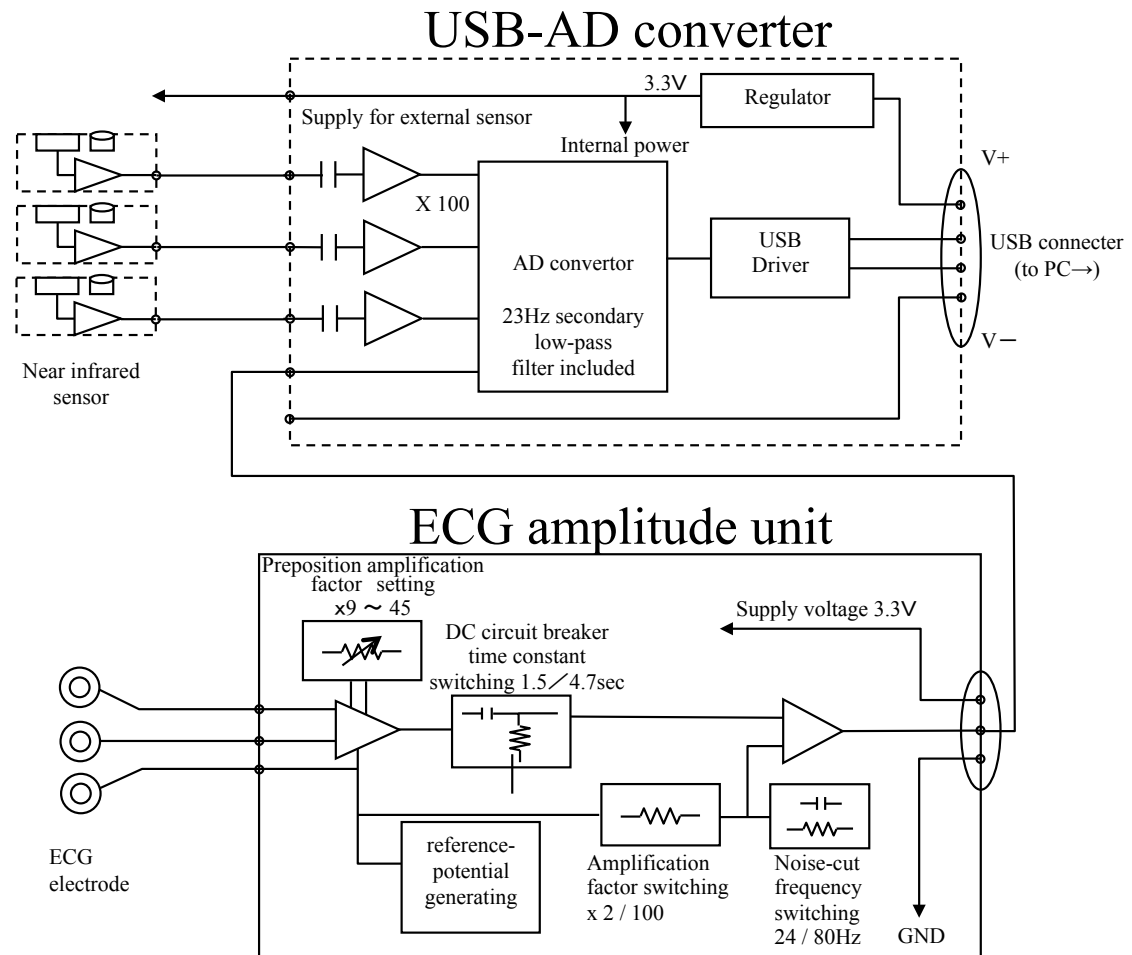


Figure 3. Schematic block diagram of USB-AD converter unit and ECG amplitude unit.

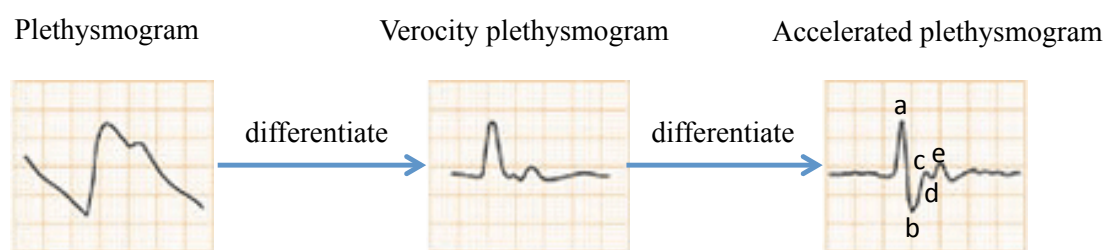


Figure 4. Schematic illustrations of obtaining APG.

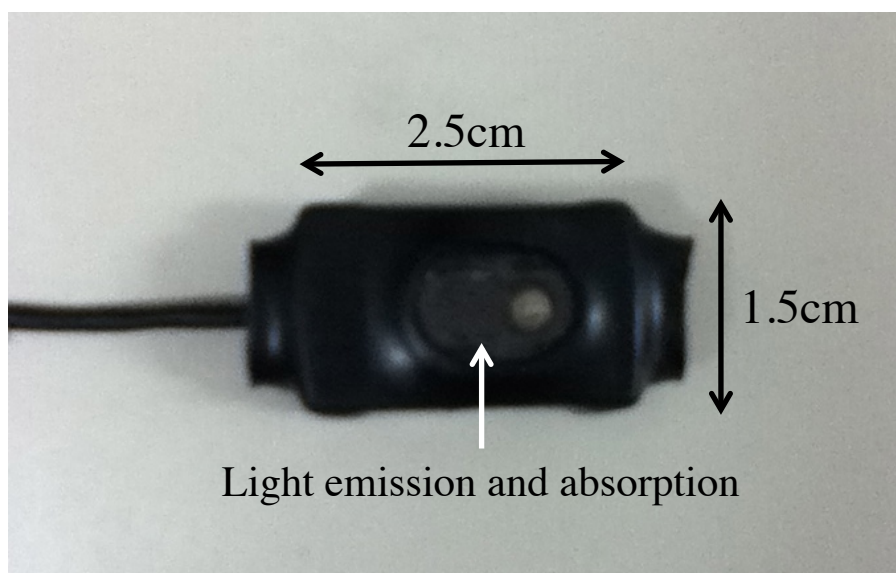


Figure 5. Near-infrared radiation sensor.

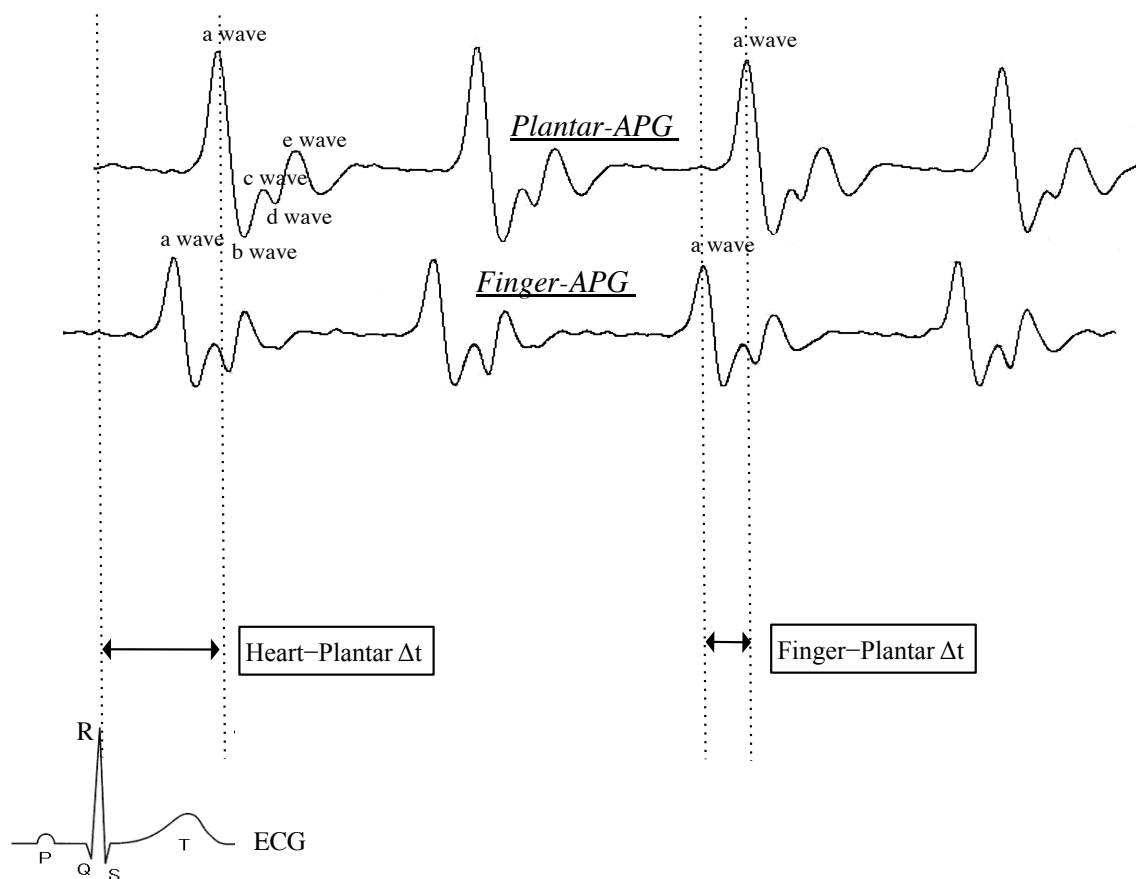
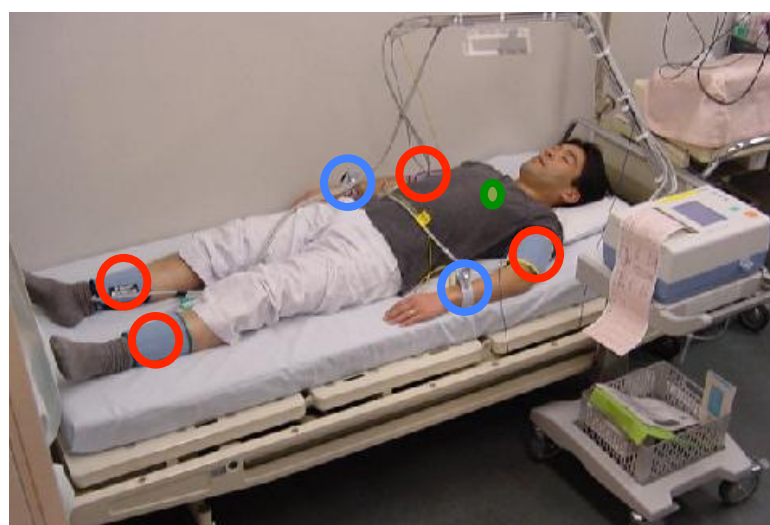


Figure 6. Measurement of PTT at each interval in APG methods.



Figure 7. Overview of Form PWV/ABI.



-  , Cuff for plethysmogram
-  , Clip electrode for ECG
- 

Figure 8. Experimental settings for Form PWV/ABI.

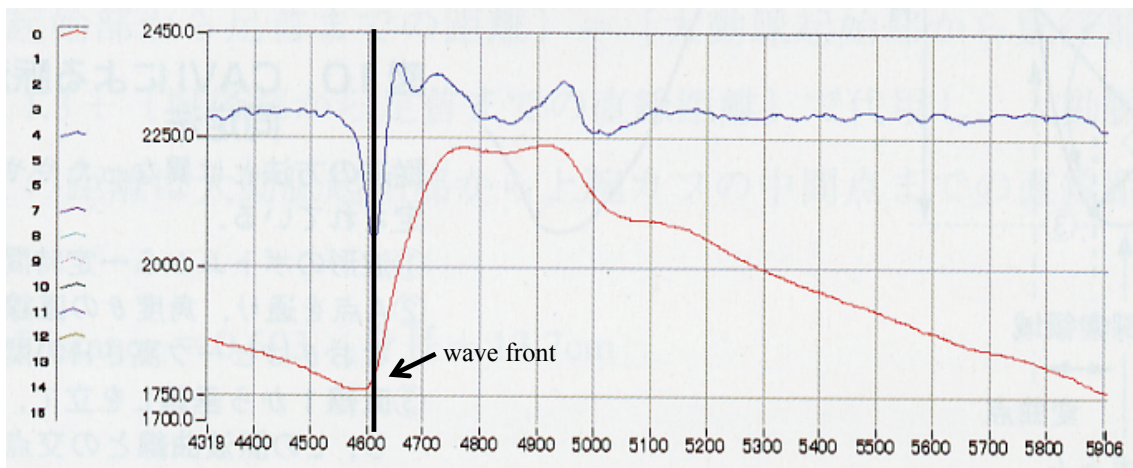


Figure 9. Determination of wave front in Form PWV/ABI.

Red line represents original wave. Blue line represents the wave which was passed through 5Hz band-pass filter. Determination of wave front (vertical solid line) was made by the information of blue and red lines.

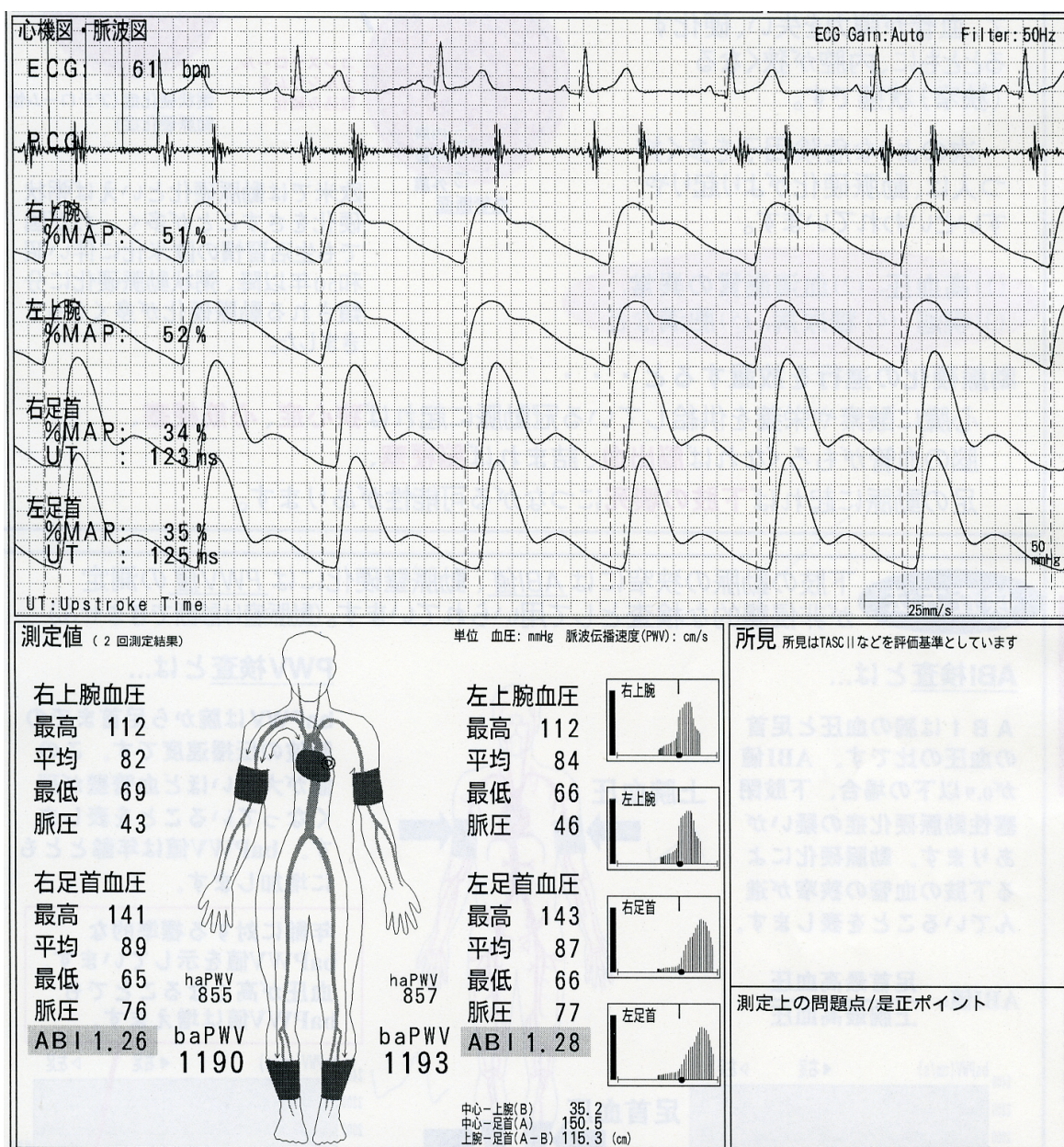


Figure 10. An example of output data in Form PWV/ABI.

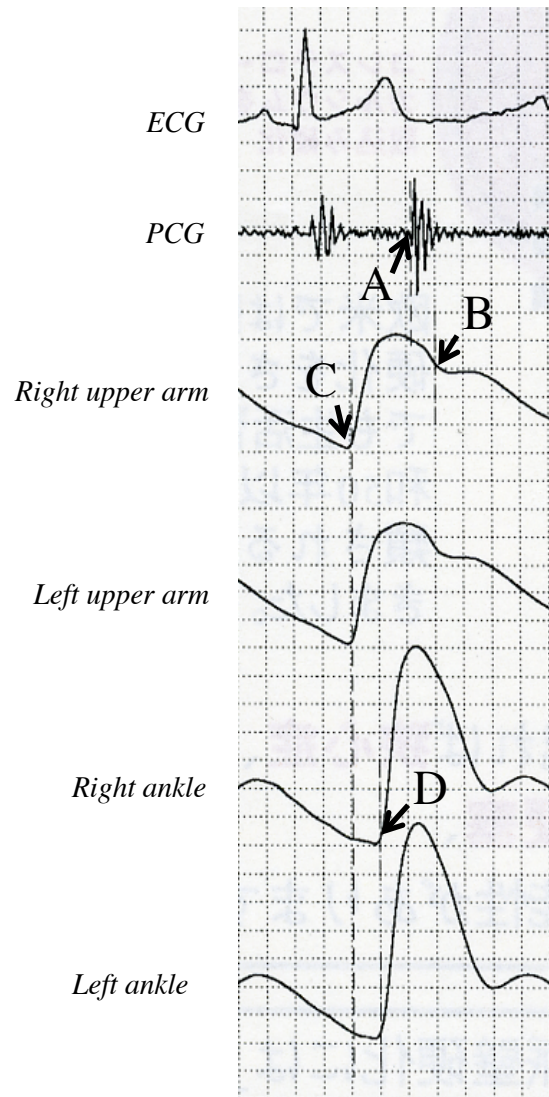


Figure 11. The measuring points for PTT of each wave in Form PWV/ABI.
 A, sound II in pulse; B, dicrotic notch; C, wave front of right upper arm (brachial);
 D, wave front of right ankle.
 Heart-ankle PTT = A to B + C to D.
 Brachial-ankle PTT = C to D

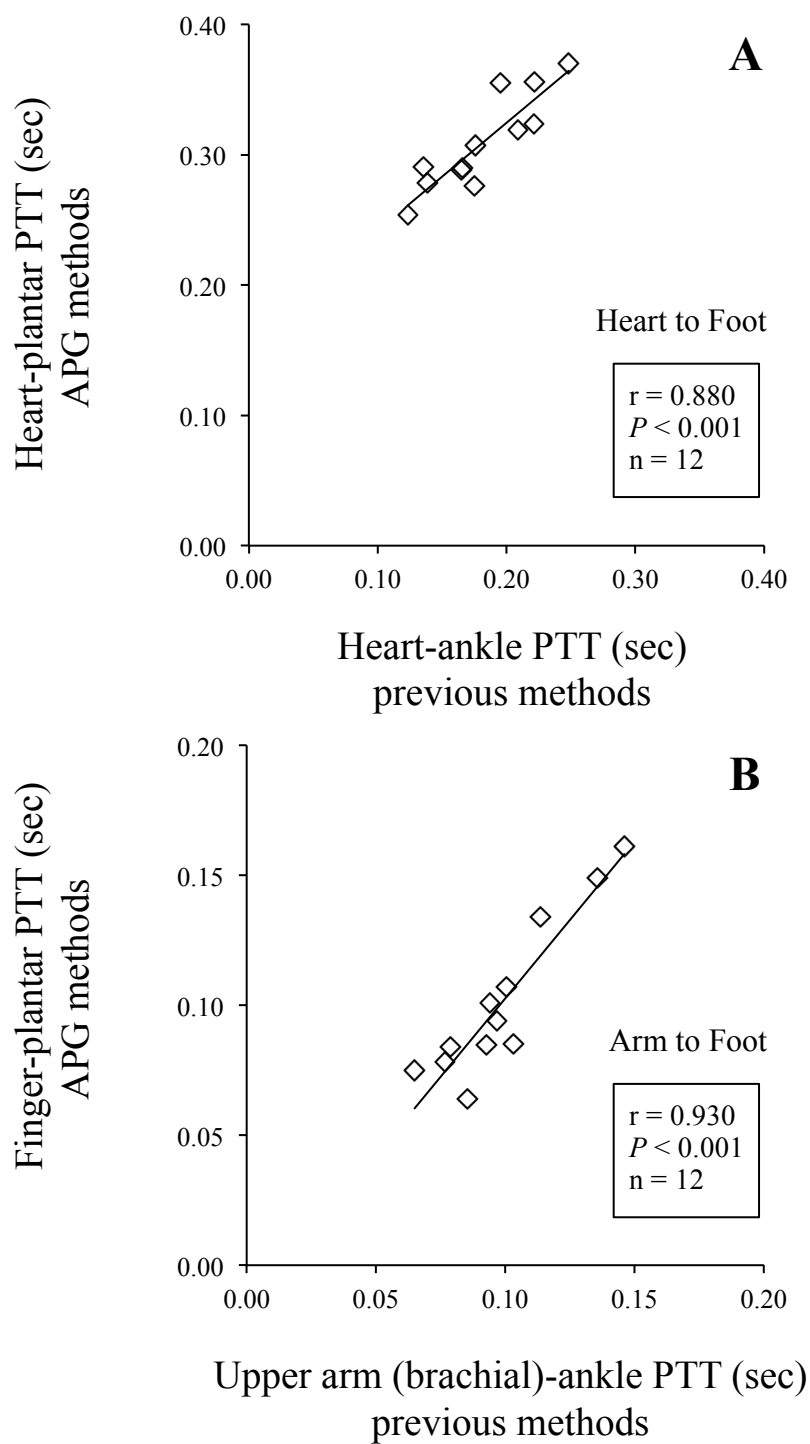


Figure 12. Correlation between pulse transmission time obtained from APG methods and previous methods.
Panel A is heart to foot; Panel B is arm to foot.

Table 2. Individual values of PTT in each interval by measuring APG methods and previous methods.

	Heart to foot		Arm to foot	
	Heart-plantar PTT	Heart-ankle PTT	Finger-plantar PTT	Brachial-ankle PTT
	APG methods (sec)	previous methods (sec)	APG methods (sec)	previous methods (sec)
Participant 1	0.291	0.135	0.078	0.077
Participant 2	0.254	0.124	0.075	0.065
Participant 3	0.324	0.222	0.107	0.101
Participant 4	0.278	0.139	0.084	0.079
Participant 5	0.307	0.176	0.094	0.097
Participant 6	0.288	0.165	0.085	0.093
Participant 7	0.290	0.166	0.101	0.094
Participant 8	0.276	0.175	0.064	0.085
Participant 9	0.355	0.195	0.134	0.114
Participant 10	0.319	0.209	0.085	0.103
Participant 11	0.356	0.222	0.149	0.136
Participant 12	0.370	0.248	0.161	0.146

第3章

PWVと年齢との関係

第3章

PWV と年齢との関係

1. 目 的

広く医学一般において“ヒトは血管とともに老いる”と言われるように^{1,2)}、PWV が臨床疫学的に、血管の状態を良く反映する有用な指標であるとされる第1の理由は、やはり加齢との関係性が高いという要因であろう。本研究で試みている APG 法を用いた PWV の精度は、すでに第2章において、統計学的観点から高い精度であることが確認された。そこで、第3章においては、APG 法によって計測された PWV について、加齢との関係性に関する検証を行い、先行研究で得られた傾向との一致性を検討することによって、臨床疫学的観点から本研究で扱う APG 法による PWV の妥当性を検証することとした。

血管の老化現象とも言うべき変化は、「動脈硬化」や「静脈瘤」として良く知られる。PWV は、血管の状態を良く反映する指標であるとされるが、心臓から駆出された血液の波動を元として得られる情報であることから、血管の中でも波動がほぼ伝わらない静脈（末梢→中枢）ではなく、直接的に波動が伝わる動脈（中枢→末梢）の情報を反映するものである。よって、PWV は上記に挙げた血管の老化現象である「静脈瘤」を反映するものではなく、「動脈硬化」を反映するものである。さらに動脈硬化は、英語で「atherosclerosis」と表記されるように、「atherosis」、すなわち、血管内の粥腫形成と、血管中膜を中心として起こる硬化「sclerosis」という2つの変化を意味するものである。現段階では、PWV は「atherosis」と「sclerosis」の両者を反映する指標であると考えられているが、どちらかと言えば「sclerosis」を反映する度合いが強い。その理由は、以下に挙げる動脈系の構造的特性と加齢変化の様相によるものである。

動脈系は、中枢から末梢へ①大動脈や肺動脈（腹部大動脈系）など、弾性に富む径の太い動脈、②大腿動脈や上腕動脈など弾性が低く径も細い動脈、さらに大腿動脈や上腕動脈よりも細い③細動脈の3つに分類され、それぞれの特性から①は弾性動脈、②と③

は筋性動脈と呼ばれている¹⁾。弾性動脈においては、血管壁の内膜、中膜、外膜の三層構造のうち、特に中膜に豊富に存在するエラスチンの減少と、減少したエラスチンと置き換わるように増加するコラーゲンの増加が著名な加齢現象として挙げられる^{3,4)}。このような現象が生じると血管弾性が低下し、波動の緩衝作用も損なわれることから、弾性動脈のPWVは加齢とともに上昇する（速くなる）ことが知られている⁵⁻⁷⁾。

このように、PWVは加齢との関係性が高く、臨床疫学的に血管の状態を良く反映する有用な指標であると言われる所以は、主として弾性動脈の特性によるところが大きい。一方で、筋性動脈については、エラスチン自体が弾性動脈と比較して少なく、代わりに平滑筋細胞が多いため、加齢によるエラスチンの減少が生じたとしても血管の弾性低下を引き起こす作用を強く呈さない^{8,9)}。

以上のような弾性動脈と筋性動脈における、加齢変化の傾向の差異を手掛かりとして、本章では、APG法によるPWVの妥当性を臨床疫学的観点から検証するものである。すなわち、本章の実験において加齢による変化が認められるPWVと、認められないPWVが、先行研究で明らかとなっている弾性動脈および筋性動脈のPWVの傾向と一致するならば、より確実にAPG法によるPWVの臨床疫学的妥当性を立証することに繋がるであろう。

そこで、本章における検証を行う上で重要となる実験設定は、多様性に富むデータを用いた分析を行うことであると考えた。具体的には、①幅広い年齢層を対象とすること、②できるだけ多くの区間のPWVを用いることである。まず、①については、20歳代～90歳代の男女からデータを収集することとした。さらに、②については、前額、手指尖および足底の3カ所に赤外線センサーを装着し、心臓から上記3カ所へのPWVと、第2章でも挙げた身体各部位への波動の到達時間差（前額-手指尖、前額-足底および手指尖-足底）を用いた、計6区間のPWVについて本章では検討を行うものである。

以上のことから、本章では、若齢期から高齢期の男女を対象として、全身に渡る上記6区間のPWVに加齢が及ぼす影響について、弾性動脈、筋性動脈の傾向に合致するものであるか否かを検証することにより、本研究で扱うAPG法によるPWVの妥当性を臨床疫学的観点から検証することを目的とした。

2. 方 法

2-1. 実験参加者

実験には、若年期から高齢期の成人男女 64 名（年齢 21～90 歳）が参加した。実験参加者には、実験の趣旨および方法を書面と口頭によるプレゼンテーションにより説明し、実験参加の承諾を得た。64 名のうち、高血圧等による投薬治療を受けていた 7 名、体重や血圧のデータが欠損した 6 名を分析より除外した。よって、分析対象とした実験参加者は 51 名であった。この 51 名について、40 歳未満を若年群（n=14：男性 9 名、女性 5 名）、40-64 歳を壮年群（n=20：男性 13 名、女性 7 名）、65 歳以上を高齢群（n=17：男性 6 名、女性 11 名）として群分けを行った。各群の実験参加者数と平均年齢、身体特性などは、表 1 に示した。なお、表 1 に示した R-R 間隔は下記 2-2 に示す心電図計測より求め、血圧については自動血圧計（HEM-759P ファジィ、オムロン社製）を用いて計測したものである。

2-2. APG と心電図の計測

おおよその方法は第 2 章の 2. 方法、2-2 に準じる。

本章での計測において、上記第 2 章の方法と異なる点は、近赤外線反射型センサーを左手第 3 指指尖部および左足底第 1 指 MP 関節部に装着することに加えて、前額中央部にも装着したことである。前額中央部へのセンサー装着はネット包帯を用いた。

また、まばたきなどが前額部の赤外線センサーにアーチファクトを与えることから、実験参加者には第 2 章の方法にある、計測中は身体を動かさないようにという指示に加えて、計測中の閉眼の保持を指示した。得られた脈波は、おおむね体動やまばたきのアーチファクトを受けることなく、明瞭に観察することが出来た。

2-3. PTT の計測

心臓から、前項 2-2 で挙げた APG を計測した 3 部位までの PTT は、図 1 に示したと

おり、心電図の R 波と APG の a 波との時間差により算出した（心臓-前額間 Δt 、心臓-手指尖間 Δt および心臓-足底間 Δt ）。さらに、APG を計測した 3 部位に関しては、それぞれの部位間における PTT を図 1 に示したとおり、3 部位の APG の a 波間の時間差により算出した（前額-手指尖間 Δt 、前額-足底間 Δt および手指尖-足底間 Δt ）。なお、PTT の個人値は 30 秒間計測を行った際に得られたデータの平均値とした。

2-4. 計測区間距離（VL の代用値）

心臓-前額間 PTT、心臓-手指尖間 PTT および心臓-足底間 PTT に対応する計測区間距離は、図 2 に示すように、まず、立位の実験参加者の左側肩峰突起位を起点とし、それぞれ頭頂（肩峰突起-頭頂間距離；La-h）、左側第 3 指指尖（肩峰突起-第 3 指指尖間距離；La-f）および左側足底（肩峰突起-足底間距離；La-p）までの距離をテープメジャーで計測したものをを用いた。さらに、前額-手指尖間 PTT に対応する計測区間距離は、La-f から La-h を減じることにより求め、同様に前額-足底間 PTT については La-p から La-h を、手指尖-足底間に PTT については La-p から La-f を、それぞれ減じることによって求めた。

2-5. 脈波伝播速度（PWV）の算出

2-4 で計測および算出した計測区間距離を、2-3 で算出した PTT で除することによって、それぞれの部位間における PWV（m/sec）を算出した。

2-6. 統計的分析

若年群、壮年群および高齢群の PWV の比較には、年齢群と性別を要因とした対応のない二元配置分散分析および Bonferroni の多重比較検定を用いた。また、APG 法で計測された PWV を従属変数、年齢を説明変数として、6 区間の PWV ごとに直線単回帰分析を行った。

二元配置分散分析および Bonferroni の多重比較検定に使用したアプリケーションソフトは GraphPad Prism 5 for Mac OS X であり、単回帰分析には SPSS 15.0J for Windows

を用いた。すべての統計的分析は、危険率 5%未満を有意とした。

3. 結 果

3-1. 各 PWV における年齢群と性別の要因による比較

図 3 には、各区間の PWV における男女の若年群、壮年群および高齢群の比較を示した。また、表 2 には、各年齢群における PWV の平均値と標準偏差を区間別に示した。年齢群と性別を要因とした二元配置分散分析を用いて、各区間の PWV を分析したところ、まず、年齢群と性別の要因に交互作用は認められなかったことから、2 要因を互いに独立した要因として統計的分析を行った。

年齢群の要因に関しては、心臓-足底間 PWV、前額-足底間 PWV および手指尖-足底間 PWV において、 $P < 0.001$ で有意な増加を認めた。性別の要因に関しては、心臓-手指尖間 PWV において $P < 0.05$ 、心臓-足底間 PWV において $P < 0.01$ で男性が有意に高値を示した。さらに、Bonferroni の多重比較検定の結果、上記に示した年齢群の要因において有意な PWV の増加が認められた 3 つの部位間では、若年群と高齢群との間に、 $P < 0.01 \sim 0.001$ で高齢群が有意に高値を示す結果が男女ともに認められた。一方で、壮年群と高齢群の間には、男性では認められなかったものの、女性においては $P < 0.05 \sim 0.001$ の有意差が認められた。また、心臓-足底間 PWV において、男性のみ若年群と壮年群との間に $P < 0.05$ の有意差が認められた。

なお、絶対値の全般的な傾向として、計測区間距離が短い PWV よりも長い PWV の方が、より速くなる傾向が見られた。男性若年群を 1 例として挙げると、最も計測区間距離の短い心臓-前額間の PWV の平均値は 1.79 m/sec であり、続いて、心臓-手指尖間は 3.47 m/sec、最も計測区間距離の長い心臓-足底間は、4.47 m/sec であった。

3-2. 各 PWV と年齢との単回帰分析

図 4 には、各 PWV と年齢との単回帰分析を男女別に示した。前項 3-1 の分散分析の結果にて、年齢群の要因で有意な変化を認めた心臓-足底間 PWV、前額-足底間 PWV お

および手指尖-足底間 PWV においては、男女ともに $P < 0.001$ で有意な正の傾きの回帰を得た。

回帰係数は、心臓-足底間 PWV において、男性が $r^2=0.471$ 、女性が $r^2=0.536$ 、前額-足底間 PWV において、男性が $r^2=0.576$ 、女性が $r^2=0.627$ 、および手指尖-足底間において、男性が $r^2=0.552$ 、女性が $r^2=0.558$ であった。

4. 考 察

4-1. 年齢および性別の要因が各 PWV に及ぼす影響

全身に渡る6区間のPWVにおいて、年齢群と性別を要因とした二元配置分散分析を行ったところ(図3)、心臓-足底間、前額-足底間および手指尖-足底間においては、高い年齢群となるに伴ってPWVが有意に上昇した(いずれの区間も $P < 0.001$)。多重比較検定の結果を見ても、上記3区間においては、男女ともに若年齢群より高齢群の値が有意($P < 0.01 \sim 0.001$)に高い。このような傾向は、加齢による動脈硬化度を良く反映するPWVとして、cfPWV¹⁰⁾やbaPWV¹¹⁾が挙げられるという先行研究の知見と一致するものと考えられる。

すなわち、APG法で計測した心臓-足底間および前額-足底間PWVは、従来法の頸動脈から鼠径部の大腿動脈までを計測したcfPWVと共通する計測区間を含んでおり、APG法の手指尖-足底間PWVは、上腕から足首までを計測した従来法のbaPWVとほぼ同様の計測区間である。いずれの区間も体幹部に存在する腹部大動脈系を計測区間を含んでおり、大動脈=弾性動脈のPWVは、大腿動脈や上腕動脈=筋性動脈のPWVよりも、加齢との関係が顕著であるという報告⁹⁾と、本章の実験結果は一致するものであった。

一方で、本章においては心臓-前額間、心臓-手指尖間および前額-手指尖間のPWVにおいては、有意な加齢の影響は認められなかった。この結果に関しては、上肢を計測区間としたPWVは加齢に伴う上昇が起こらないことや⁸⁾、心臓-上腕間PWVは30歳から95歳の実験参加者において、ほぼ一定であること⁹⁾が報告されていることから、

本章においても主として上肢を計測区間を含む心臓-手指尖間と前額-手指尖間では、先行研究と同様に加齢による PWV の上昇が認められなかったものと考えられた。

次に、心臓-前額間 PWV については、同様な計測区間を含む hc (heart-carotid, 心臓-頸動脈間) PWV が比較対象として挙げられる。しかしながら、hcPWV は高血圧や糖尿病の患者のデータが報告されているものの¹²⁾、現在までのところ、cfPWV や baPWV のように広範囲な年齢との関係については、明らかにされていない。

心臓-前額間の動脈については、大動脈弓から総頸動脈までは弾性動脈、内頸動脈分岐部より遠位は筋性動脈、また外頸動脈は弾性動脈と筋性動脈の混合型の動脈である。ここで、心臓-前額間と同じく加齢による PWV の上昇が、本章の結果において認められなかった心臓-手指尖間の動脈を見てみると、大動脈弓から鎖骨下動脈までは弾性動脈であり、つづく腋窩動脈は混合型動脈、上腕動脈から遠位は筋性動脈となっている。以上のように、加齢による PWV の上昇が認められなかった心臓-手指尖間の動脈特性と、心臓-前額間の動脈特性は、類似していると考えられる。このような点から、心臓-前額間 PWV は心臓-手指尖間 PWV と同じく、加齢の影響を受けにくいことが推察された。

次に、性別の要因については、心臓-手指尖間 PWV において、男性が有意に高値 ($P < 0.05$) を示した。この結果は、Tomiyama ら¹³⁾ が報告しているように心臓-上腕間 PWV は 25~87 歳の男女において、一貫して男性が有意に高値を示すこと、また、上腕動脈は加齢変化を受けにくいこと⁸⁾ によって支持されるものと考えられる。さらに、心臓-足底間 PWV においても男性が有意に高値 ($P < 0.01$) を示した。Smulyan ら¹⁴⁾ は、心臓-足底間と計測区間が類似する cfPWV について、男女の体格差が重要な影響因子であると報告している。したがって、心臓-足底間 PWV において男性が有意に高値 ($P < 0.01$) を示した結果は、血管自体の器質的差異や特性に基づくものではなく、男女の体格差が影響を及ぼしていることも予測された。

また、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版¹⁴⁾ によれば、動脈硬化は男性で 45 歳、女性で 55 歳からリスクが高まるとされている。

上記の傾向から、本章における多重比較検定の結果を予測するならば、年齢の要因で有意な変化を認めた 3 区間 (心臓-足底間、前額-足底間および手指尖-足底間) の PWV

においては、男性では若年群（40歳未満）と壮年群（40～64歳）との間に有意差が認められ、女性では壮年群と高齢群（65歳以上）の間に有意差が認められるであろう。

しかしながら、多重比較検定の結果は、女性では予測どおり年齢の要因で有意な変化を認めた3区間すべてにおいて、壮年群から高齢群にかけて有意な上昇($P < 0.01 \sim 0.001$)が認められたものの、男性では若年群から壮年群にかけての有意なPWVの増加は、心臓-足底間においてのみ認められた($P < 0.05$)。女性のbaPWVは、閉経の影響によって50歳代後半からの上昇が急峻となるという報告¹³⁾がある。本章に結果において、女性における壮年群から高齢群にかけて有意な増加が、年齢の要因で有意なPWVの変化を認めた3区間すべてに認められたことは、この報告の知見と一致するものと考えられる。一方で、男性における若年群から壮年群のPWVは、先行研究においても上昇はするものの、女性における壮年群から高齢群の急峻な上昇と比較すれば、上昇の度合いは低いことが示されている¹³⁾。この先行研究の知見は、年齢の要因で有意なPWVの変化を認めた3区間において、男性における若年群から壮年群にかけての有意なPWVの増加は、1区間のみしか認められなかった結果を支持するものであると考えられる。

また、絶対値の全般的な傾向として、計測区間距離が短いPWVよりも長いPWVの方が、より速くなる傾向が見られた。この傾向については、以下の物理学的知見によって支持されるものと考えられる。

“ある液体を満たした管の中を波動が伝播する特性は、その管が細いほど、壁が厚いほど、弾性率が高い（伸びにくい）ほど、中の物質の密度が低いほど、早く伝わるということが Moens-Korteweg 式によって物理学的に証明されており、この概念は他のモデル式を合わせることによって、実際の生体における動脈にも応用できる”¹⁶⁾。このような理由から、先行研究におけるイヌを用いた実験においても、心臓から計測点までの距離が長くなるほどPWVは速くなることが報告されており¹⁷⁾、本章の絶対値の傾向と一致するものであった。

4-2. 年齢と各PWVの単回帰

年齢群と性別を要因とした二元配置分散分析に続いて、本章で分析した6区間のPWV

と年齢との直線単回帰を、男女別（男性 28 人、女性 23 人）に分析した。その結果、二元配置分散分析において、年齢の要因に関する有意な変化を認めた心臓-足底間 PWV、前額-足底間 PWV および手指尖-足底間 PWV では、男女ともに回帰係数 (r^2) が 0.471～0.627 の有意な正の傾きの回帰が得られた。

回帰係数については、サンプルの属性（本章の場合はサンプル数と年齢幅）に大きな影響を受けるため、本章の実験とほぼ同様の実験系である研究結果との比較が望ましいと考えられる。このような観点から、比較対象となる先行研究を獵補してみると、Vaitkevicius ら¹⁸⁾は、cfPWV と年齢との関係について、男性 (96 人) においては $r^2=0.25$ 、女性 (50 人) においては $r^2=0.37$ で、いずれも $P < 0.001$ の有意な正の回帰関係が認められたことを報告している。この研究においては、実験参加者の年齢も 21～96 歳であり、本章の実験参加者の年齢幅とほぼ等しいものであったことから、本章の結果と比較するのに適したデータということができよう。cfPWV とほぼ同様な分析区間である本章の心臓-足底間 PWV において、年齢との回帰係数は男性が $r^2=0.471$ 、女性が $r^2=0.536$ であった。回帰係数はサンプル数の増加に伴って低下するケースが多いことから、本章の回帰係数が先行研究において報告された値よりも高値を示したものの、本章および先行研究の結果から、PWV と年齢の臨床疫学的特性を考えた場合、回帰係数はおよそ 0.5 を越えない範囲であることが推察される。また性差を考えると、先行研究の結果も本章の結果も、回帰係数の値は女性の方が男性よりも高値を示した。

よって本章で得られた回帰関係に関する結果は、先行研究によって報告された回帰関係の結果を逸脱するものではないと言えるであろう。

5. 結 論

本章では、小型の近赤外線反射型センサーを用いて計測した APG と心電図を用いて、全身に渡る 6 区間の PWV の計測し、年齢や性別との関係性について先行研究で得られた結果との一致性に関する比較検証を行った。先行研究の結果と一致した本章での結果は、以下のとおりである。

- 1) 若年群、壮年群および高齢群における PWV の比較において、有意な加齢による変化を認めた区間は心臓-足底間、前額-足底間および手指尖-足底間であり、認めなかった区間は心臓-前額間、心臓-手指尖間および前額-手指尖間であった。この傾向は、先行研究によって報告されている弾性動脈と筋性動脈における加齢変化の特徴と一致するものであった。また、絶対値が計測区間距離の延長に伴って上昇する傾向も、動脈系の物理学的特性に合致するものであった。
- 2) 6 区間の PWV における性差については、まず、心臓-手指尖間において男性が有意に高値を示した。これは、先行研究において報告されている心臓-上腕間 PWV は 25～87 歳の男女において、一貫して男性が有意に高値を示すことと一致するものと考えられる。次に、心臓-足底間においても男性が有意に高値を示したが、先行研究において cfPWV は男女の体格差が重要な影響因子であると報告されていることから、このような要因が影響したことも推察された。また、多重比較検定の結果、前額-足底間、前額-手指尖間および手指尖-足底間 PWV においては、高齢群が壮年群よりも有意に高値を示す傾向を、女性において顕著に認めた。これは先行研究で報告されている閉経が影響を及ぼした特徴的な傾向であると推察された。
- 3) 6 区間の PWV を従属変数とし、年齢を説明変数とした直線単回帰分析の結果、心臓-足底間、前額-足底間および手指尖-足底間においては、男女ともに有意な正の傾きの回帰を認め、回帰係数は 0.471～0.627 の範囲であった。これは先行研究で報告されている範囲を逸脱するものではなかった。

なお、本章で得られた結果について、先行研究の結果や弾性動脈および筋性動脈の特性と矛盾するものは皆無であった。以上のことから、本研究で扱う APG 法によって計測された PWV は、臨床疫学的観点からも十分な妥当性を持つものであると考えられる。

第3章 参考文献

- 1) 山科 章.: ヒトは血管とともに老いる A man is as old as his arteries. - 脈波速度から血管の老化を診る -. Arter Stiffness. 6:61-69. 2004.
- 2) Lee HY and Oh BH. : Aging and arterial stiffness. Circ J. 74(11):2257-2262. 2010.
- 3) Faber M and Moller-Hou G. : The human aorta: V-collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta. Acta Pathol Microbiol Scand. 31:377-382. 1952.
- 4) Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroof RC, Lakatta EG. : Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. Circulation. 25:1464-1470. 2001.
- 5) Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. : Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. Hypertension. 43:1239-1245. 2004.
- 6) McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. : Normal vascular aging : Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol. 46:1753-1760. 2005.
- 7) Cecelja M and Chowienzyk P. : Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. Hypertension. 54(6):1328-1336. 2009.
- 8) Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. : Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. Circulation. 68(1):50-58. 1983.
- 9) 田淵弘孝, 沢山俊民. : 弾性動脈と筋性動脈の脈波伝播速度 (PWV) の相違 - 加齢および疾患による変化 -. 日本臨床生理学会雑誌. 40(6):251-258. 2010.
- 10) Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. : Noninvasive determination of age-related

changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 80(6):1652-1659. 1989.

11) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe H, Glunizia Z, Yamamoto Y, Hori S. : Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res*. 26(10):801-806. 2003.

12) 沢山俊民. : heart-carotid PWV (hcPWV). 宗像正徳編. PWV で知る PWV で診る. pp49-54. 中山書店. 東京. 2006.

13) Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, Hori S, Yamamoto Y, Doba N, Hinohara S. : Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis*. 166(2):303-309. 2003.

14) Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. : Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol*. 37(5):1374-1380. 2001.

15) 日本動脈硬化学会. : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版. 協和企画. 東京. 2007.

16) 福井智宏, Kim HP, 坪田健一, 和田成生, 山口隆美. : 流体-固体連成計算解析に基づくヒト動脈脈波波形からの各種血管病変推測手法の検討. *Alter HyperWorks アカデミック・オープン・プログラム 成果報告書*. 2006.

17) Asmar R. : Arterial stiffness and pulse wave velocity. clinical applications. pp:57-88. Elsevier, Paris, 1999.

18) Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. : Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 88(4 Pt 1):1456-1462. 1993.

Table1. Physical characteristics of participants in each age-group in Chapter 3.

parameters	young (<~40 yr.)		middle-aged (40~64 yr.)		older (≥65 yr.~)	
	male (n=9)	female (n=5)	male (n=13)	female (n=7)	male (n=6)	female (n=11)
age(years)	24.8±4.5	29.6±7.3	52.6±7.1	54.3±9.0	72.8±5.2	75.2±7.5
height(cm)	172.3±3.8	159.9±3.5	168.1±3.7	160.6±3.4	163.7±2.2	149.3±8.6
BMI(kg/m ²)	23.7±3.0	20.1±2.3	24.7±2.6	22.0±2.5	23.1±3.2	22.2±3.0
R-Rinterval(msec)	1011.2±105.0	1004.8±186.8	1008.8±132.7	922.2±81.3	981.9±124.1	841.5±111.2
SDP(mmHg)	121.0±8.1	105.2±7.8	130.5±11.3	115.1±11.9	122.3±27.3	130.5±18.3
DBP(mmHg)	71.2±12.1	65.6±10.8	81.7±7.7	70.7±6.7	66.0±5.2	75.4±9.4

BMI, body mass index; SDP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Values are means ± SD.

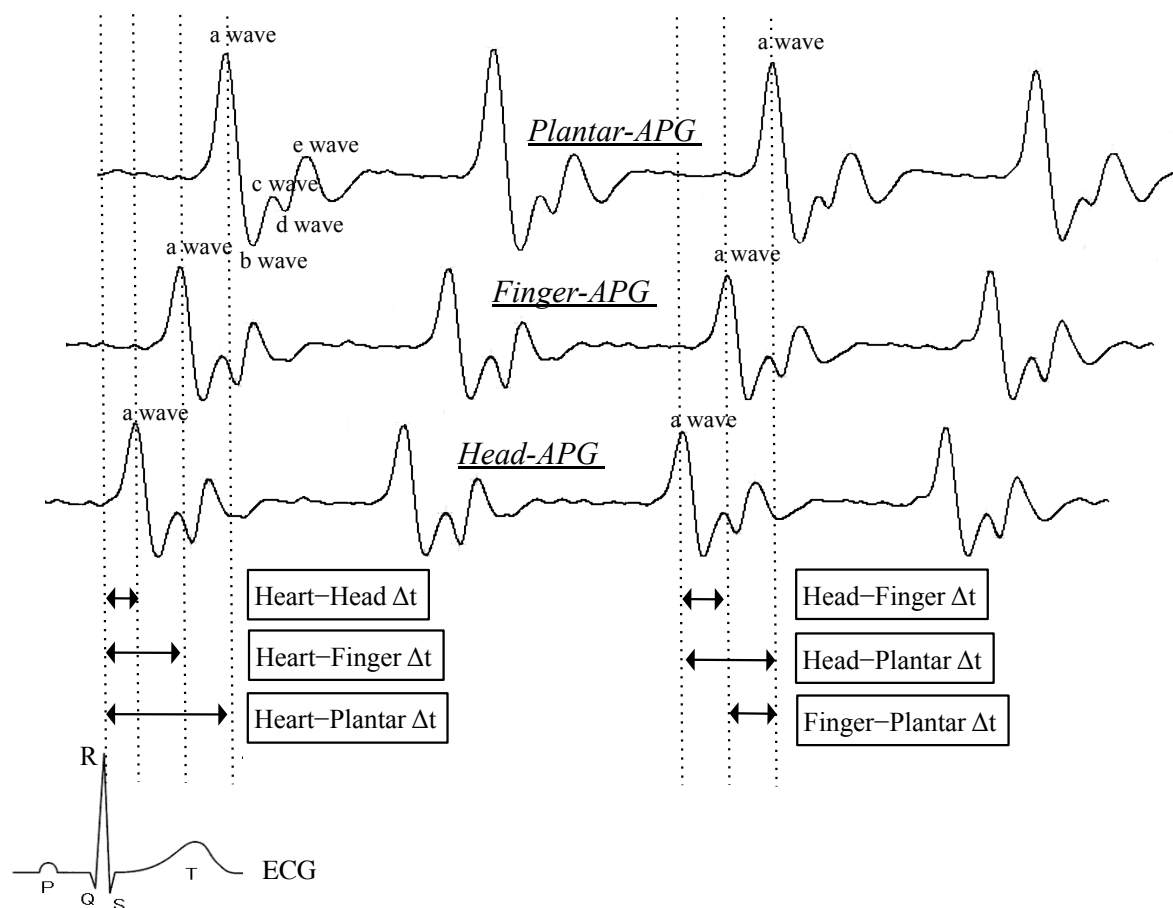


Figure 1. Measurements of pulse transmission times.

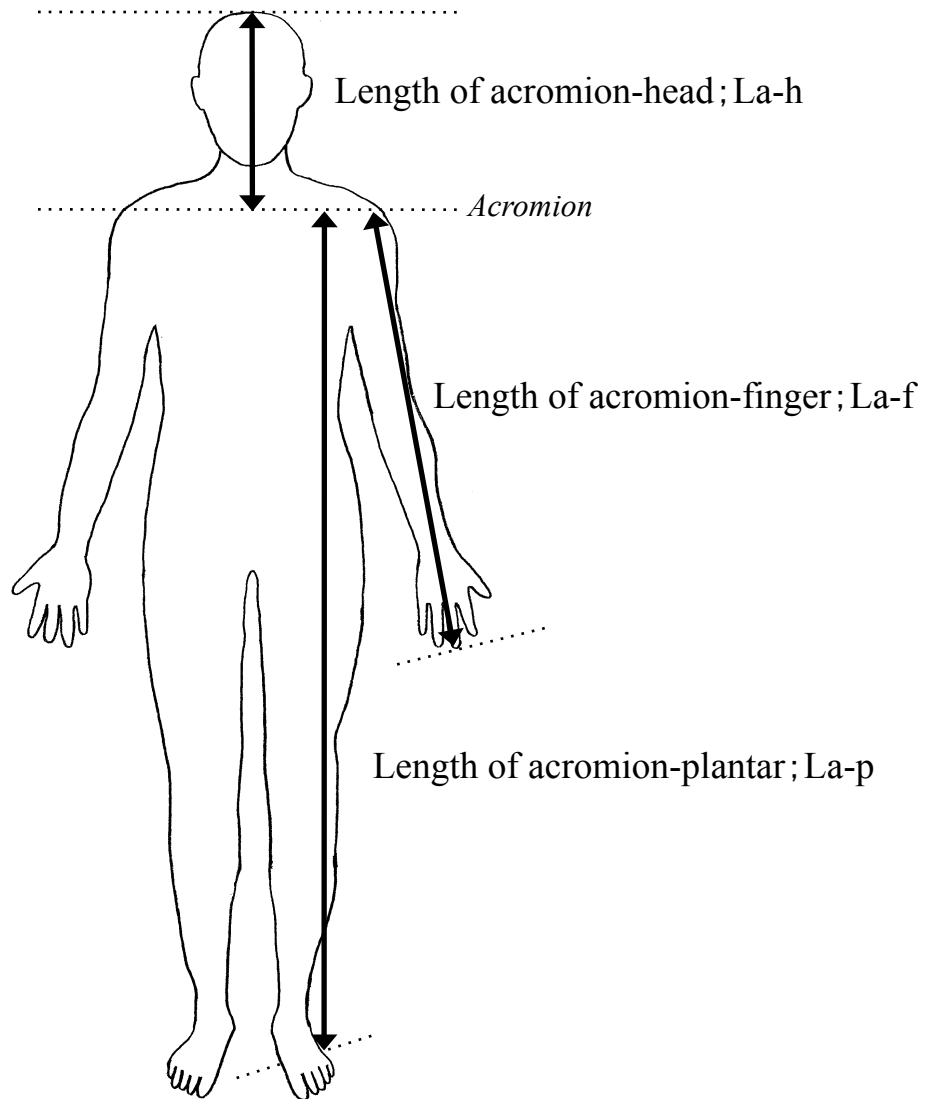


Figure 2. Measurements of segment lengths.

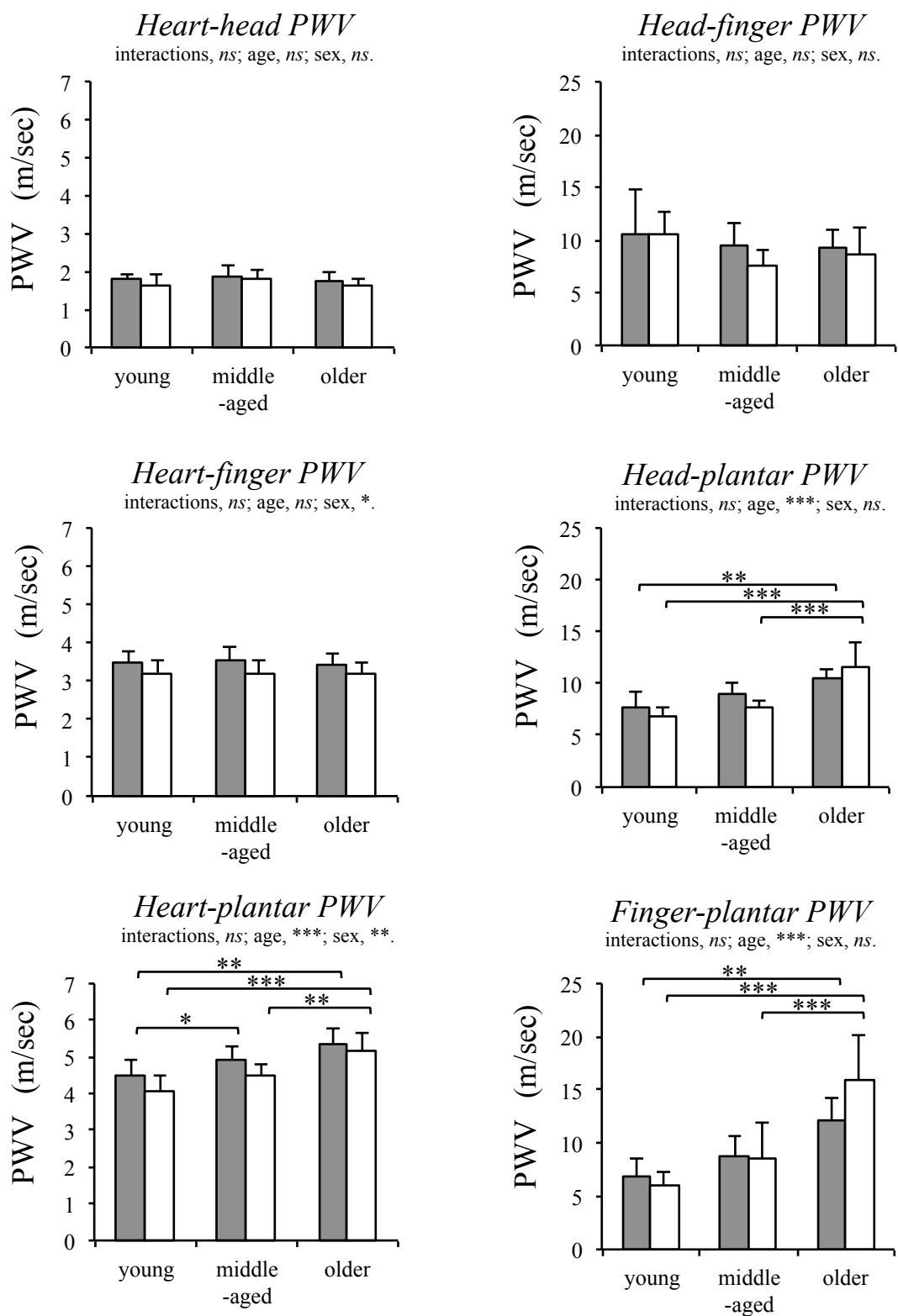


Figure 3 . Comparison of each pulse wave velocity in young, middle-aged and older age groups.

■, male; □, female.
ns, no significant. *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$. Values are means $\pm$ SD

Table 2. Means and standard deviations of each pulse wave velocity in young, middle-aged and older age groups.

			young	middle -aged	older
Heart-head PWV	male	mean	1.795	1.891	1.758
		SD	0.135	0.295	0.240
	female	mean	1.644	1.779	1.600
		SD	0.291	0.269	0.232
Heart-head PWV	male	mean	3.467	3.540	3.433
		SD	0.310	0.370	0.278
	female	mean	3.221	3.171	3.173
		SD	0.301	0.354	0.341
Heart-plantar PWV	male	mean	4.473	4.953	5.335
		SD	0.446	0.358	0.463
	female	mean	4.082	4.514	5.169
		SD	0.417	0.311	0.470
			young	middle -aged	older
Head-finger PWV	male	mean	10.479	9.551	9.204
		SD	4.415	2.016	1.798
	female	mean	10.530	7.539	8.536
		SD	2.183	1.561	2.645
Head-plantar PWV	male	mean	7.587	8.887	10.540
		SD	1.602	1.186	0.831
	female	mean	6.866	7.601	11.521
		SD	0.922	0.789	2.362
Finger-plantar PWV	male	mean	6.844	8.837	12.105
		SD	1.772	1.879	2.200
	female	mean	5.921	8.587	15.893
		SD	1.444	3.355	4.175

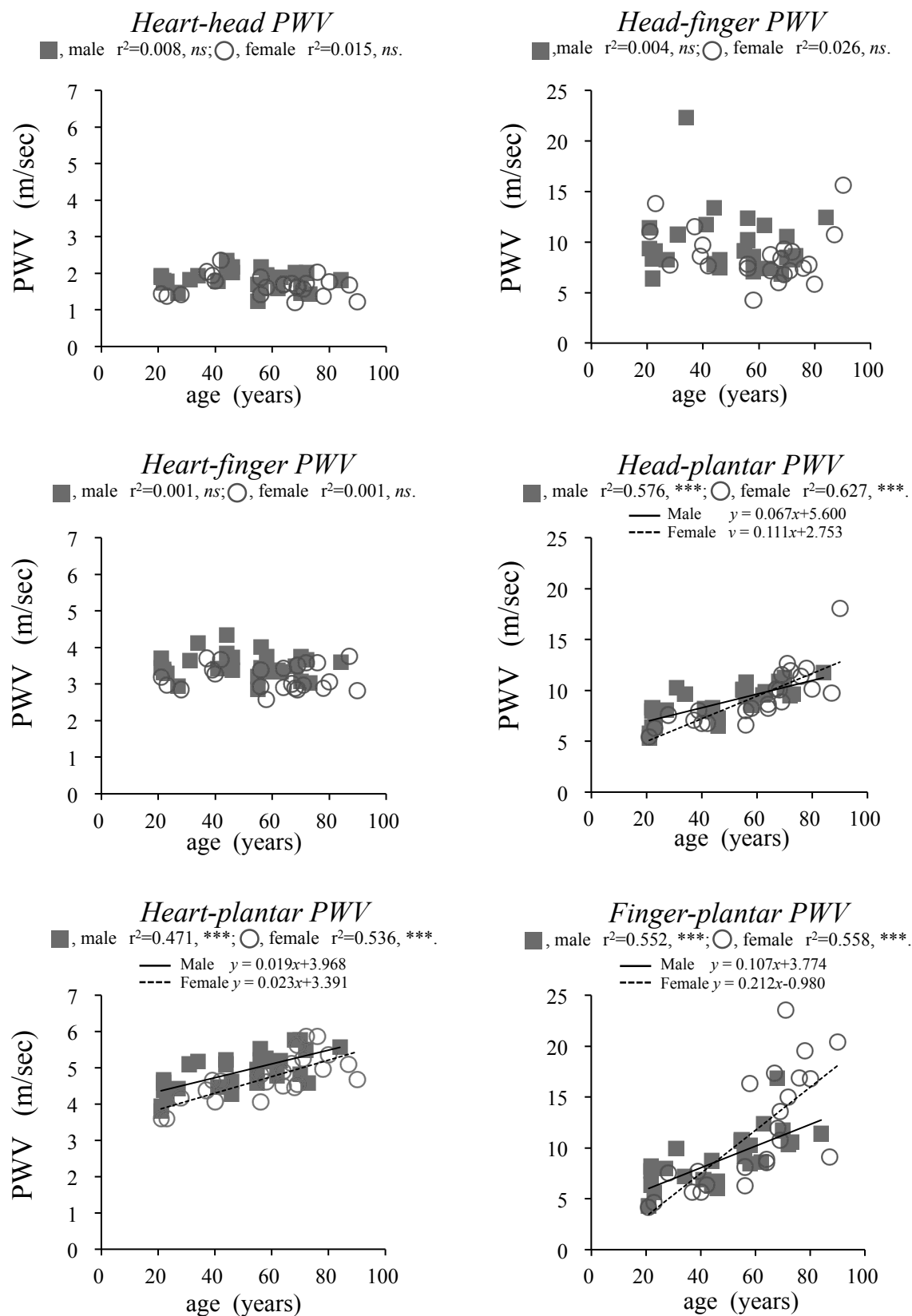


Figure 4. Single liner regression of each pulse wave velocity and age.

ns, no significant. ***, $P < 0.001$.

第4章

PWVに影響を及ぼす複数の因子に関する検討

第4章

PWVに影響を及ぼす複数の因子に関する検討

1. 目的

第3章で検討したAPG法によるPWVと年齢との関係については、弾性動脈においてのみ、PWVは加齢とともに有意に上昇するという結果を得た。この結果は、先行研究で報告された傾向と一致し、この他にも、男女間における特徴的なPWVの上昇傾向の差異、ならびに計測区間の延長に伴うPWVの上昇が、先行研究の傾向と一致した点として認められた。よって、APG法によって計測されたPWVは、臨床疫学的観点からも妥当性を持つ指標であると考えられる。

しかしながら、PWVによって反映される血管の老化は、加齢の影響のみによって惹起されるものではない。加齢以外にも複数の因子が血管の構造的・機能的変化を惹起し、このような因子は単純な加齢による影響と複合的に、血管における“老化様”の変化を加速させる¹⁾。このような血管における構造的・機能的変化を惹起する加齢以外の因子として挙げられる代表的な因子は、血管病変因子と呼ばれる高血圧と肥満である¹⁻⁴⁾。動脈硬化性疾患予防ガイドライン²⁾でも見受けられるように、高血圧や肥満は動脈硬化の進行を加速させる主要な因子であることが知られている^{1,3,4)}。また、病変因子の他にも、PWVに影響を及ぼすことが知られている因子として、第3章の考察でも言及した体格（身長）⁵⁾や脈波動の発生源である心臓の機能（心拍数）^{6,7)}が挙げられる。

以上のように、PWVによって反映される動脈の状態は、さまざまな因子の複合的影響を内包したものであると言える。しかしながら、先行研究においてPWVと最も関係性が高い因子は、年齢であることが報告されていることから⁸⁾、第3章ではAPG法によるPWVの臨床疫学的妥当性を検討するための因子として、まず年齢を用いた。さらに、年齢を用いたもう一つの理由として、年齢が血管病変因子などよりも間隔尺度として明快であり、それゆえ、妥当性の証明に不可欠である参加者の多様性を容易に確保しやすいことが挙げられる。

これらのことから、年齢との関係において確認された、本研究における APG 法を用いた PWV の臨床疫学的妥当性に関しては、上記に挙げた年齢以外の因子による影響に関する検証も行う必要があるだろう。

そこで、第4章においては、第3章において加齢に伴う有意な上昇が認められた心臓-足底間、前額-足底間および手指尖-足底間 PWV を対象として、複合的な影響因子の関与を検討するものである。検討する影響因子は、まず第3章でも扱った年齢や性別に加えて、血管病変因子の影響を検討するために、収縮期血圧⁹⁻¹¹⁾と拡張期血圧、および肥満度の指標として BMI¹²⁻¹⁴⁾を用いることとした。さらに、体格因子として身長⁵⁾、心機能の因子として心拍数^{6,7)}の影響を検討するものである。

以上のように、第4章では、APG 法によって計測された PWV に対する上記の因子の影響度に関して、多変量解析の手法のひとつである重回帰分析を用いて明らかにすることを目的とした。

2. 方 法

2-1. 実験参加者

第3章の実験参加者と同様に、若齢期から高齢期の成人男女 64 名が本章の実験に参加した。このうち、投薬治療中または一部データ欠損の理由により 13 名を分析対象から除外したため、本章の実験参加者は 51 名となった。実験参加者の身体特性は第3章の表1を参照されたい。

2-2. PWV 計測に関する一連の方法

①APG と心電図の計測、②PTT の計測、③計測区間距離 (VL の代用値) および④PWV の算出方法については、第3章の2. 方法の2-2 から2-5 に準じる。

2-3. 多変量解析

本章では、多変量解析の手法のひとつである重回帰分析を用いた。なお分析対象とし

た区間は、第3章において二元配置分散分析ならびに直線単回帰分析において加齢に伴うPWVの有意な変化を認めた、心臓-足底間、前額-足底間および手指尖-足底間PWVとした。本章では、各因子がPWVにどのような影響を及ぼしているかについて、重回帰分析を用いて検討するものであることから、PWVに対する影響度が少ない因子を回帰から除外する重回帰分析ではなく（ステップワイズ法）、PWVを従属変数(y)とし、年齢、性別、身長、BMI、R-R間隔、収縮期血圧および拡張期血圧というすべての因子を説明変数(x)として、重回帰分析に強制投入する方法（強制投入法）を用いた。以上の分析によって得られた上記3区間における重回帰の決定係数(R^2)、および強制投入したすべての因子において、因子間の影響を補正した標準化偏回帰係数(β)を検討した。

なおアプリケーションソフトは、SPSS 15.0J for Windowsを用い、危険率5%未満を有意とした。

3. 結 果

心臓-足底間PWV、前額-足底間PWVおよび手指尖-足底間PWVに対して、年齢、性別、身長、BMI、R-R間隔、収縮期血圧、拡張期血圧が及ぼす影響を明らかにするために、重回帰分析を行った。その結果は、表1に示すとおり、3区間すべての重回帰の決定係数(R^2)は、有意($P < 0.001$)である結果が得られた。また、標準化偏回帰係数について、3つの部位間を個別に見ると、心臓-足底間PWVにおいては、有意な説明変数は年齢のみ($\beta = 0.759, P < 0.001$)であり、他の因子はいずれも有意な説明変数となり得なかった。次に、前額-足底間PWVにおいては、年齢($\beta = 0.608, P < 0.001$)、性別($\beta = 0.410, P < 0.01$)および身長($\beta = -0.418, P < 0.05$)が有意な説明変数と認められた。手指尖-足底間PWVについては、心臓-足底間PWVと同様に、年齢($\beta = 0.759, P < 0.001$)のみが有意な説明変数と認められた。

なお、説明変数として用いた年齢、性別、身長、BMI、R-R間隔、収縮期および拡張期血圧における分散拡大要因(variance inflation factor: VIF)は、すべて10以下であることが確認されたことから、説明変数同士の多重共線性は認められなかった。

4. 考 察

本章では、心臓-足底間、前額-足底間および手指尖-足底間の3つの区間において、年齢、性別、身長、BMI、R-R 間隔、収縮期および拡張期血圧という因子を説明変数とし、これらの因子が従属変数であるPWVに及ぼす影響度について、重回帰分析を用いて検討した。その結果、決定係数はいずれの区間においても有意 ($P < 0.001$) であり、かつ年齢は有意な説明変数 ($P < 0.001$) となった。また、年齢以外の影響因子については、前額-足底間における性別 ($P < 0.01$) と身長 ($P < 0.05$) のみ、有意な説明変数となった。一方で、先行研究においては、収縮期血圧が年齢に次ぐ重要なPWVへの影響因子であること^{6,9-11)}が報告されているが、本章の結果においては、いずれの区間においても有意な説明変数となり得なかった。

収縮期血圧が有意な説明変数とならなかった原因としては、本章の実験参加者に高血圧の既往を持つ者が少なかったことが考えられた。高血圧治療ガイドライン2009¹⁵⁾によれば、本邦における収縮期血圧の年代別平均値は、男性・女性という表記を用いて列挙すると、30歳代は121・113 mmHg、40歳代は129・122 mmHg、50歳代は134・129 mmHg、60歳代は140・135 mmHg、70歳代以上は141・141 mmHgである。一方で、本章の男性・女性参加者の平均値は、第3章の表1で示したように、40歳未満は121.0・105.2 mmHg、40～64歳は130.5・115.1 mmHg、65歳以上は122.3・130.5 mmHgである。このように、本章の実験参加者の収縮期血圧は、総じて年代別平均値よりも低い、もしくは同等であった。さらに、加齢によって収縮期血圧は上昇するが、本章の男性参加者においては、壮年群の値よりも高齢群の値の方が低値を示した。収縮期血圧がPWVに対する重要な影響因子であるという先行研究の知見は、本章の実験参加者よりも収縮期血圧が高い参加者(200mmHg以上)を含んでいるケース¹¹⁾、あるいは壮年群のみを対象とした研究では、収縮期血圧について、本章の実験参加者と同程度、または高いケースが見受けられる⁶⁾。よって、本章の実験参加者は、年齢については多様性を持つ集団であるものの、血圧については多様性が十分に確保できなかったため、本章の重回帰分析において収縮

期血圧は、PWV に対する有意な説明変数とならなかったものと考えられた。

また、このような結果には、あくまで上記のような実験参加者の特性が影響したものであり、APG 法を用いた事による方法論的な影響、すなわち、APG 法による PWV は、高血圧の影響を反映しにくい指標であるとは考えにくい。この件に関して、著者の未発表データであるが、21 歳男性が 4 分間の自発的息こらえを行った際、5 秒毎に心拍数、血圧、心臓-頰間 PWV および心臓-手指尖間 PWV を APG 法によって同時計測し、パラメータ間の単回帰を求めたところ、各区間の PWV は、心拍数、収縮期血圧および拡張期血圧と、 $r^2 = 0.479 \sim 0.637$ (いずれも $P < 0.001$) という正の回帰関係にあった。また、それぞれのパラメータの変動幅は、心拍数は 61~93 拍/分、血圧は 100/47~198/100 mmHg、心臓-頰間 PWV は 1.66~3.02 m/sec、心臓-手指尖間 PWV は 3.77~7.00 m/sec であった。このように、本研究で用いた APG 法による PWV においても、パラメータ自体の多様性が十分に確保されているならば、血圧や心拍数の影響は、PWV に非常に良く反映される。さらに、本研究第 5 章において、21~64 歳の成人男女（男性 12 名、女性 5 名）を対象としたところ、APG 法を用いて計測した PWV と収縮期血圧との間には、有意かつ強い相関関係を認めた（心臓-前額間 PWV : $r=0.614$, $P<0.01$; 心臓-足底間 PWV : $r=0.799$, $P<0.001$ ）。なお、5 章の実験参加者は、ほぼ一般的な血圧値と同等の血圧値を保有する者であった。以上のことから、本章において血圧が PWV に対する有意な説明変数となり得なかった原因は、方法論的な問題ではなく、あくまで本章の実験参加者の特性を反映したものであると考えられた。

また、BMI も血圧と同様に、重回帰分析において PWV に対する有意な説明変数となり得なかった。この原因も血圧の場合と同様に、本章の実験参加者においては肥満傾向の者が少なく、肥満度に関する多様性が十分に確保できなかったためと考えられる。日本肥満学会による肥満度の判定基準においては、男女ともに BMI が 25 以上を肥満と定義している¹⁶⁾。本章の実験参加者の平均値を見ると、25 以上は皆無であった（第 3 章、表 1）。

このように、本章の実験参加者は高血圧や肥満という血管病変因子を保持しない者が多かったと考えられることから、重回帰分析において、PWV に有意な影響を及ぼす因

子とならなかった事が推測される。したがって、第3章で得られた弾性動脈におけるPWVと年齢との有意な関係には、主として弾性動脈におけるエラスチンの減少とコラーゲンの増加という動脈自体の加齢変化^{17,18)}が影響を及ぼすものであり、血管病変因子が及ぼす複合的な影響を内包する割合は、低いものと考えられる。

また、その他の因子として影響度を検討した性別と身長については、前額-足底間においてのみ、性別 ($P < 0.01$) と身長 ($P < 0.05$) がPWVに有意な影響を及ぼした。これは、第3章でも考察したとおり、cfPWVにおいては、男女の体格差が重要な影響因子であるとの報告⁵⁾によって説明できると考えられる。前額-足底間は本章で扱った6区間のPWVの中で、最も身長の影響を受ける区間であり、なおかつcfPWVの計測区間との共通性も高い。また、本章の実験参加者の身体特性(第3章、表1)を見ると、各年齢群ともに男性の身長の平均値は、女性の平均値よりも約10cm高い値を示している。よって、前額-足底間においては、年齢に加えて性別や身長が有意な影響因子となった結果は、男女の体格差がcfPWVに有意な影響を及ぼすという先行研究の知見と一致するものと考えられる。

以上のことから、本章の分析によって、第3章において明らかとなった弾性動脈におけるPWVの有意な上昇には、主として加齢による動脈硬化が影響を及ぼすものであり、血管病変因子が強く影響を及ぼしている可能性は低いことが示唆された。さらに、前額-足底間においては身長や性別が、年齢に次ぐ有意な影響因子となることが先行研究の知見と一致した。したがって、APG法によるPWVにおいても、年齢が最も影響を及ぼす因子であるという先行研究の傾向と一致することが明らかとなり、第3章で得られたAPG法によるPWVに関する臨床疫学的妥当性に関して、さらなる確証を得ることができた。

5. 結 論

前章、第3章では、APG法によって計測されたPWVについて、特に弾性動脈におけるPWVが加齢に伴って有意に上昇することを明らかとした。第4章では、第3章で得

られた上記の結果に関して、年齢の他に PWV へ影響を及ぼすとされる複数の因子（性別、身長、BMI、R-R 間隔、収縮期および拡張期血圧）の関与について、重回帰分析を用いて検討した。分析によって得られた知見は、以下のとおりである。

- 1) 心臓-足底間 PWV、前額-足底間 PWV および手指尖-足底間 PWV を従属変数とし、年齢、性別、身長、BMI、R-R 間隔、収縮期血圧、拡張期血圧を説明変数として、強制投入法を用いた重回帰分析を行った。その結果、3 区間すべての重回帰の決定係数は有意 ($P < 0.001$) であると同時に、年齢は PWV に最も影響を及ぼしている因子であることが明らかとなった。
- 2) 血管病変因子である高血圧と肥満は、本章の実験参加者に高血圧や肥満の既往を持つ者が少なかったため、PWV に対する有意な影響因子とならなかった。
- 3) 身長や体重は、前額-足底間においてのみ有意な影響因子であることが明らかとなったものの、年齢よりも影響度が高いものではなかった。

以上のことから、PWV に最も影響を及ぼす因子は年齢であるという先行研究の知見は、本研究で用いた APG 法によって計測された PWV にも当てはまることが明らかとなった。よって本章の結果より、第3章で得られた APG 法によって計測された PWV に関する臨床疫学的妥当性について、さらなる確証を得ることができた。

第4章 参考文献

- 1) Barodka VM, Joshi BL, Berkowitz DE, Hogue CW Jr, Nyhan D. : Review article: implications of vascular aging. *Anesth Analg*. 112(5):1048-1060. 2011.
- 2) 一般社団法人日本動脈硬化学会. : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版 Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2012. 株式会社杏林舎. 東京. 2012.
- 3) Lee HY and Oh BH. : Aging and arterial stiffness. *Circ J*. 74(11):2257-2262. 2010.
- 4) Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. : Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 57(14):1511-1522. 2011.
- 5) Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. : Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol*. 37(5):1374-1380. 2001.
- 6) Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siché JP, London GM, Mallion JM, Safar ME. : Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens*. 15(12 Pt 1):1423-1430. 1997.
- 7) Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. : Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension*. 39(6):1083-1087. 2002.
- 8) Cecelja M and Chowienzyk P. : Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 54(6):1328-1336. 2009.
- 9) Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. : Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 26(3):485-490. 1995.
- 10) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe H, Glunizia Z, Yamamoto

Y, Hori S, : Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res.* 26(10):801-806. 2003.

11) Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, Labat C, Bean K, Aviv A. : Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension.* 37(2 Pt 2):381-385. 2001.

12) 原田早苗, 武田和夫. : 脈波伝播速度 (PWV) 測定:Pulse wave velocity (PWV). *日本臨床.* 62(6):1136-1142. 2004.

13) Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofsø D, Røislien J, Saltvedt E, Os I, Hjelmæsæth J. : The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 11:7. doi: 10.1186/1471-2261-11-7. 2011.

14) Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Eto M, Tanaka K, Ajisaka R. : Association of Plasma Pentraxin 3 With Arterial Stiffness in Overweight and Obese Individuals. *Am J Hypertens.* 2013 Jun 14. [Epub ahead of print]

15) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. : 高血圧治療ガイドライン 2009. ライフ・サイエンス出版. 東京. 2009.

16) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 齋藤康, 佐藤祐造, 白井厚治, 大野誠, 宮崎滋, 徳永勝人, 深川光司, 山之内国男, 中村正. : 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究 : 日本肥満学会誌.* 6(1):18-28. 2000.

17) Faber M and Moller-Hou G. : The human aorta: V-collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 31:377-382. 1952.

18) Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroof RC, Lakatta EG. : Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation.* 25:1464-1470. 2001.

Table1. Results of multiple regression analysis between pulse wave velocity and influential factors in heart-plantar, head-plantar and finger-plantar sections.

Explanatory variables	<i>Heart-plantar PWV</i> (R ² =0.554 P < 0.001)		<i>Head-plantar PWV</i> (R ² =0.662 P < 0.001)		<i>Finger-plantar PWV</i> (R ² =0.598 P < 0.001)	
	β	probability	β	probability	β	probability
age(years)	0.759	< 0.001	0.608	< 0.001	0.579	< 0.001
sex(men)	0.318	ns	0.410	< 0.01	0.131	ns
height(cm)	0.159	ns	-0.418	< 0.05	-0.248	ns
BMI(kg/m ²)	-0.186	ns	-0.109	ns	-0.096	ns
R-Rinterval(msec)	-0.117	ns	-0.064	ns	-0.152	ns
SDP(mmHg)	0.073	ns	-0.132	ns	-0.114	ns
DBP(mmHg)	-0.007	ns	0.137	ns	-0.067	ns

R², coefficient of determination; β, standardized partial regression coefficient.

BMI, Body mass index, weight(kg)/(height(m))²; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

第5章

APGとPWVの関係および両指標の特性

第5章

APG と PWV の関係および両指標の特性

1. 目 的

APG 法を用いて計測した PWV の妥当性は、従来機器との精度比較（2 章）、年齢との関係（3 章）および PWV に影響を及ぼす年齢以外のさまざまな因子との関係（4 章）に関する検討によって、十分に立証されたと言えるであろう。よって、APG 法を用いて計測した PWV は、ヒトの健康や安全を検討するための循環系指標として、研究に用いることが可能であると考えられる。しかし一方で、本研究にて PWV を求めるために用いた APG も、PWV と同様に、これまで全身の循環状態を反映する指標として用いられてきた重要な指標である^{1,2)}。今後は、本研究の方法を用いることにより、APG と PWV という、ヒトの循環状態を評価しうる 2 つの指標を、1 度の計測によって得ることが可能となるであろう。

これまで、APG もしくは PWV を用いたヒトの循環状態を評価する研究においては、APG または PWV を、それぞれ個別に用いたものがほとんどであった。そして、APG を用いたこれまでの研究の結果は、PWV を用いた研究の結果との間に、いくつかの共通点を持つ。その共通点として、APG と PWV は加齢によって有意な変化を呈すること、動脈硬化や虚血性心疾患・心筋梗塞など、各種病変との間に有意な関係性を持つことが挙げられる¹⁻⁵⁾。

このようなことから、APG と PWV を指標としてヒトにおける循環状態の検討を行う際には、どちらの指標を用いても同様な傾向を導き出せるものと考えられる。事実、APG と PWV を 1 つの研究において用いた数少ない例であるが、頸動脈における動脈硬化度と、手指尖部 APG および cfPWV との相関関係を調べたところ、APG および cfPWV は、共に動脈硬化度と弱い～中程度の有意な相関関係にあることが報告されている⁶⁾。

ところで、先行研究においては、APG は手指尖部において計測され、PWV は腹部大動脈系をターゲットとして計測されたケースがほとんどである。すなわち、先行研究に

において得られた上記の知見は、APG は心臓から手指尖までの生体情報に基づくものであり、PWV は主として腹部大動脈系の生体情報に基づいている。ここで着目しなければならないのは、心臓から手指尖までの血管の特性と、腹部大動脈系の血管の特性は、前者を筋性動脈、後者を弾性動脈と呼ぶように、基本的には構造・機能的に異なるという点である。故に、これまで APG と PWV はそれぞれにおいて、異なる性質を持つ血管の情報に基づいた評価を行い、同様な知見を導き出してきたこととなる。

それでは、同じ血管を対象とした場合、APG と PWV による評価はどのような関係になるのであろうか。先行研究⁷⁾や本研究第3章の結果によれば、PWV は筋性動脈である上腕動脈において、加齢による有意な変化を認めていない。ところが、同じく心臓から手指尖までという、上腕動脈の情報を含む手指尖部 APG においては、その波高特性を表す指標である b/a が加齢とともに有意に上昇し、 c/a 、 d/a および APG index が有意な低下を示すことが報告されている⁸⁾。

以上のことから考えると、PWV と APG は双方ともに循環状態を評価する指標として確立されたものであるが、評価しうる生体情報は同一ではなく、それぞれの部位または区間毎の特性も異なっていることが推測される。これまで、本研究で用いた方法のように、全身各所の APG および PWV を、同時に計測する方法論が確立されていなかった為、両指標間の共通点や相違点には不明な点が多かった。しかしながら、本研究の第2～4章で得られた知見によって、APG と PWV による全身各所の循環状態の評価を行うことが可能となったことから、本研究で用いた方法によって研究を行う前段階として、APG と PWV という指標間にどのような共通点または相違点が存在しているのかについては、整理が必要な課題であると考えられる。

そこで、第5章においては、まず、前額部 APG の波高特性と心臓-前額間 PWV、手指尖部 APG の波高特性と心臓-手指尖間 PWV、および足底部 APG の波高特性と心臓-足底間 PWV における相関関係を分析することによって、APG の計測部位と PWV の計測区間を対応させた直接的関係を明らかにすることを、第1の検討課題とした。第2の検討課題は、第1の検討課題で分析した以外の、APG の計測部位と PWV の計測区間が直接的に対応しないケースについても分析を行い、先行研究の結果等との比較を行うも

のである。そして第3の検討課題は、APGの波高特性およびPWVと年齢との回帰関係について、第1の検討課題で挙げた対応する3つの部位と区間において分析を行い、部位および区間ごとに特徴的な傾向が存在するか否かを明らかにするものである。最後に、本章の結果および先行研究の結果を用いて、APGとPWVの波高特性に影響を与える因子に関する推論を行うことを、第4の検討課題としたい。

以上4つの検討によって、APGとPWVの関係およびそれぞれの特性に関する整理を行うことを本章の目的とした。

2. 方 法

2-1. 実験参加者

21～64歳の高血圧や糖尿病等による投薬治療などを受けていない成人男女17名（男性12名、女性5名）が本章の実験に参加した。実験参加者には、実験の趣旨および方法を書面と口頭によるプレゼンテーションにより説明し、実験への参加承諾を得た。なお、実験参加者の身体特性は表1に示した。表1に示した血圧とR-R間隔（心拍数）は、第2章および第3章で示した方法によって計測したものである。

2-2. PWV 計測に関する一連の方法

①APGと心電図の計測、②PTTの計測、③計測区間距離（VLの代用値）および④PWVの算出方法については、第3章の2. 方法の2-2から2-5に準じる。

2-3. APG の波高および波形の評価

図1にはAPGの波高特性に関する評価方法を示した。APGの波形には第2章の2. 方法にて言及したようにa～eの5つの波形変曲点を認める。まず、図中の基線から上部の領域をプラスとし、下部の領域をマイナスとして、各波の波高を計測した。続いて、a波の波高に対するb波、c波およびd波の波高の割合を求め、これをb/a、c/aおよびd/aとして、APGの波高特性を表す指標とした。なお、本章の分析において、e波はピ

ーク判定が難しいケースが存在したため、分析項目から除外した。また、総合的な波高特性の指標として用いられている APG index についても以下の式によって求めた^{2,8)}。

$$\text{APG index} = ((c+d-b)/a)*100$$

さらに、図2に示すように、手指尖部においてはA～Gまでの波形パターン分類が行われていることから¹⁾、手指尖部に関しては、このパターン分類もPWVとの関係を検討する項目に加えた。

2-4. 統計的分析

APGの波高特性であるb/a、c/a、d/aおよびAPG indexと、PWVとの関係は、ピアソンの相関関係を用いて分析した。また、手指尖部に関しては波形パターン分類も行ったため、A～Gまでの波形パターンを1～7までの順序変数として扱い、心臓-手指尖間PWVとの関係を、スピアマンの符号相関検定を用いて分析した。

APGのb/a、c/a、d/aおよびAPG indexならびにPWVと、年齢との関係については、b/a、c/a、d/a、APG indexおよびPWVを従属変数とし、年齢を説明変数とした直線単回帰を用いて分析した。

さらに、APGのb/a、c/a、d/aおよびAPG indexならびにPWVと、血圧およびR-R間隔との関係については、本章では上記の年齢との関係と同様に、回帰関係を用いて分析を行うべきところであるが、ピアソンの相関関係を用いて分析を行った。その理由は、APGの波高特性およびPWVと、血圧および心拍数との関係を検討した先行研究においては、相関関係を用いて分析したものが多かったことから、先行研究の結果との比較を行うためである。

すべての統計的処理には、GraphPad Prism 5 for Mac OS Xをアプリケーションソフトとして用い、危険率は5%未満を有意とした。

3. 結 果

3-1. 対応する各部位の APG の波高特性と各区間の PWV との相関関係（検討課題 1）

図 3 には、前額部 APG の波高特性と心臓-前額間 PWV、図 4 には、手指尖部 APG の波高特性と心臓-手指尖間 PWV、および図 5 には、足底部 APG の波高特性と心臓-足底間 PWV の相関関係を示した。また、表 2~4 には上記の相関関係に使用した個人値を示した。図 3~5 において、対応する部位および区間における APG の波高特性と PWV との間には、有意な相関関係を一切認めなかった。さらに、図 6 において、手指尖部における APG を A~G までの波形パターンに分類し、これを 1~7 の順序変数として、心臓-手指尖部間 PWV との相関性を分析したところ、有意な相関関係を認めなかった。

3-2. 直接的に対応しない各部位の APG の波高特性と各区間の PWV との相関関係（検討課題 2）

先行研究においては、cfPWV や baPWV と手指尖部 APG の波高特性との関係性を報告したものが存在している^{6,9-11)}。よって、本章においては、上記 3-1 で分析した対応する APG 測定部位と PWV 計測区間のみならず、前額部、手指尖部および足底部における APG の波高特性と、前額-手指尖間、前額-足底間および手指尖-足底間 PWV との相関関係についても、表 5 に相関係数を示した。分析の結果、前額部の b/a および手指尖部の d/a が、5%水準で手指尖-足底間 PWV と有意な相関関係にあることが認められた。

また、前額部、手指尖部および足底部における APG の波高特性と PWV との相関関係について、図 3~5 および表 5 で検討した以外の組み合わせについても分析したところ、表 6 に示したように有意な相関関係は認められず、心臓-足底間 PWV との相関以外は、多くの相関係数が統計学的にほとんど意味をなさない値とされる、絶対値が 0.2 以下のものであった。

3-3. 対応する各部位の APG の波高特性および各区間の PWV における年齢との回帰関係（検討課題 3）

図 7 には、前額部 APG の波高特性および心臓-前額間 PWV と、年齢との回帰関係を

示した。年齢が有意な説明変数となりえたのは、 b/a ($r^2=0.574, P<0.001$)、 d/a ($r^2=0.382, P<0.01$) および APG index ($r^2=0.530, P<0.001$) との回帰であった。また、心臓-前額間 PWV は、第3章における結果と同様に、年齢との間に有意な回帰を認めなかった。

図8には、手指尖部 APG の波高特性および心臓-手指尖間 PWV と年齢との回帰関係を示した。 c/a ($r^2=0.470, P<0.01$)、 d/a ($r^2=0.470, P<0.01$) および APG index ($r^2=0.486, P<0.01$) との回帰において、年齢は有意な説明変数となり得た。また、心臓-手指尖間 PWV に関しては、これも図7の結果と同様に、年齢は有意な説明変数となり得なかった。

図9においては、足底部 APG の波高特性および心臓-足底間 PWV と年齢との回帰関係を示した。この部位および区間においては、まず、波高特性に関して、 c/a ($r^2=0.334, P<0.05$)、 d/a ($r^2=0.263, P<0.05$) および APG index ($r^2=0.270, P<0.05$) は、年齢との間に有意な回帰を認めた。さらに、心臓-足底間 PWV においては、図7および図8において認められなかった年齢との有意な回帰関係が認められた ($r^2=0.307, P<0.05$)。これは、第3章における同区間の PWV において、年齢との間に有意な回帰(男性, $r^2=0.471, P<0.001$ 、女性, $r^2=0.536, P<0.001$) を認めた結果と同様であった。

3-4. 対応する各部位の APG の波高特性および各区間の PWV における、収縮期血圧および R-R 間隔との相関関係 (検討課題4)

検討課題4においては、APG の波高特性および PWV に影響を与える因子に関する推論を行うことから、APG の波高特性および PWV に影響を与えると思われる因子のうち、本章の実験でもデータを収集した R-R 間隔 (心拍数) と収縮期血圧について、ピアソンの相関関係を用いて相関性の分析を行った。その結果、手指尖部 APG の c/a において、R-R 間隔との間に有意な正の相関関係 ($r=0.525, P<0.05$) を認めたものの、その他の APG の波高特性に関しては、収縮期血圧および R-R 間隔との間に有意な相関関係を認めなかった (表7)。

一方で、収縮期血圧は、心臓-前額間 PWV ($r=0.614, P<0.01$) および心臓-足底間 PWV ($r=0.799, P<0.001$) との間に有意な相関関係を認めた (表7)。

4. 考 察

4-1. 対応する各部位の APG の波高特性と各区間の PWV との相関関係（検討課題 1）

APG と PWV は、共にヒトにおける循環系指標であり、さらに、生活習慣病のリスクファクターとも高い関連性を持つものである¹⁻⁵⁾。その一方で、手指尖部で計測する APG と腹部大動脈系をターゲットとして計測する PWV においては、両者ともに年齢や高血圧に関して同様の傾向を導き出すことが可能である指標である。一方で、APG と PWV 自体の関係性は低いことが指摘されている^{6,9-11)}。しかしながら、先行研究において両者の関係性が低いとされている要因のひとつには、APG は手指尖部における情報、PWV は腹部大動脈に基づく情報であることが考えられる。

本研究で方法論的な妥当性が確立された、APG を用いて PWV を計測する方法によって、全身に渡る APG と PWV を 1 度の計測で得られるようになったことから、これまでの先行研究のように、手指尖部の APG と腹部大動脈系の PWV との関係を検討するのではなく、例えば、手指尖部 APG と心臓-手指尖間 PWV という、APG の計測部位と PWV の計測区間を対応させた直接的関係を検討することが可能となった。そこで、前額部 APG の波高特性と心臓-前額間 PWV、手指尖部 APG の波高特性と心臓-手指尖間 PWV、および足底部 APG の波高特性と心臓-足底間 PWV という直接的な対応となる部位と区間における、APG の波高特性と PWV との相関関係を検討した。その結果、図 3～5 で示したように直接的な関係性を分析しても、APG と PWV の間には一切の有意な相関関係を認めなかった。さらに、手指尖部 APG においては、佐野ら¹⁾によって A～G までの波形パターンの類型化がなされていることから、この波形パターンと心臓-手指尖間 PWV との相関関係の分析を行ってみたものの（図 6）、有意な相関関係は認められなかった。したがって、APG と PWV は、共に脈波動に基づいた生体情報を反映する指標であるものの、それぞれ異なる生体情報を主として反映している、もしくは同じ生体情報であっても反映される度合いが異なると考えざるを得ない。

それでは、APG と PWV によって反映される情報にはどのようなものがあるのだろうか

か。第3章でも言及した Moens-Korteweg 式¹²⁾を参考とすれば、血管内径、血管壁厚、血管弾性率、血液性状および血液量という情報が、APG と PWV には含まれていると考えられる。さらに、血管内径、血管壁厚および血管弾性率は、血管の膜層構造におけるエラスチン、コラーゲンおよび平滑筋細胞の含有率、さらに血管内粥腫という因子の影響を受けるであろう。このほかにも、血圧や心拍数に加えて、細動脈系は自律神経系（交感神経）の支配を受けているので¹³⁾、自律神経系の因子も考慮しなければならない。よって、これらの血管内を伝播する波動特性に影響を与える因子について、実際の生体から得られる情報を用いた分析を行わなければ、APG と PWV が反映する情報の差異について考察することは難しい。実際の生体から、上記の因子の情報を全て得ること自体が極めて困難であるが、APG または PWV を従属変数とし、上記に挙げた血管内を伝播する波動特性に影響を与える因子を説明変数として、重回帰分析を行うことが可能であれば、APG と PWV が、それぞれどのような因子から、どれくらいの影響を受けることによって1つの指標として成立しているのかについて、明らかにすることができるだろう。

本項の検討においては、対応する部位と区間という直接的関係における APG と PWV には、全く相関性が認められないという結果のみの提示であったが、この結果は今後、APG と PWV という両指標を用いた研究を行うにあたって、十分に留意が必要な知見であると考えられる。

一方で、上記の各影響因子が APG または PWV に及ぼす影響度の差異に関連して、本章の実験結果の傾向に基づいた可能な限りの推論を行うとするならば、散布図の外観的特徴を手掛かりとした推論が可能であるかもしれない。

図3～5に示した、それぞれの部位（APGの波高特性）と区間（PWV）との散布図の特徴を見てみると、散布図の概観は楕円に近似するものであり、そして、この楕円の長軸はy軸と平行するものである。すなわちこれは、y軸としたAPGの波高特性のバラツキの方が、x軸としたPWVのバラツキよりも大きいことを表しており、表2～4に示したAPGの波高特性およびPWVのバラツキを表す数値（CV、変動係数）を見ても、APGの波高特性の方がPWVよりも絶対値は大きな値を示している。バラツキが大きいということは、1個体内におけるさまざまな影響因子が保有している情報が、より大きな度

合いで指標に反映された結果、個体間の差(バラツキ)を大きくしたものと考えられる。APG と PWV が反映する因子群は、本項で検討している対応する部位と区間における比較の場合、1 個体内の因子群は同様同質であると考えてよい。故に、同様同質の因子群の影響を受けた場合、1 個体においては APG の方が PWV よりも、各因子の影響度をより弁別して、値に反映させることができる指標であることが推察される。

本件については、本章 4-4「APG および PWV に影響を及ぼす因子に関する推論」において、さらなる考察を行いたい。

4-2. 直接的に対応しない各部位の APG の波高特性と各区間の PWV との相関関係 (検討課題 2)

前項 4-1 では、手指尖部 APG と心臓-手指尖間 PWV のように、直接的に計測部位および区間が対応する APG と PWV の関係性を検討した。しかし、これまでの先行研究は、APG の計測部位と PWV の計測区間を対応させた報告ではなかったことから^{6,9-11)}、本章の実験データと先行研究における報告との比較を行うため、直接的に対応しない計測部位および区間における、APG と PWV の関係性についても分析を行った。その結果は、表 5 に示したように、手指尖-足底間 PWV が前額部 b/a ($r=0.485$) および手指尖部 d/a ($r=-0.504$) と、5%水準で有意な相関関係にあることが認められたものの、前額-手指尖間および前額-足底間 PWV においては、いずれの部位においても APG の波高特性との間に有意な相関関係を認めなかった。有意な関係を認めた手指尖部-足底間 PWV は、第 2 章でも言及したように、先行研究でよく用いられている baPWV と類似した計測区間となる。先行研究において報告されている baPWV と手指尖部 APG の B:A、D:A との相関関係は(対象人数は 544 人)、それぞれ相関係数が $r=-0.164$ ($P<0.01$)、 $r=0.239$ ($P<0.001$) で、共に非常に弱い相関であるものの有意であった¹¹⁾。先行研究における手指尖部 APG の B:A、D:A は、本章で用いた b/a、d/a と正負が逆となることから、先行研究と本章の実験における結果は、腕部-足部間 PWV と手指尖部 APG の d/a は有意な負の相関関係にあるという点で一致した。また、この先行研究¹¹⁾においては、APG および PWV は、共に年齢と収縮期血圧との間に相関係数の絶対値が 0.29~0.70 の有意

な相関関係を認めているものの、APG と PWV との関係性における相関係数については、上記のとおり非常に弱いものであった。この件について、先行研究では“おそらく APG と PWV は、少なくとも異なるメカニズムによって規定されると考えられる”と考察している。これは、“APG と PWV は、共に脈波に基づいた生体情報を反映する指標であるものの、それぞれ異なる生体情報を主として反映している、もしくは同じ生体情報であっても反映される度合いが異なると考えざるを得ない”という、前項 4-1 における考察と同義であり、同じく本項の結果に関する考察においても、全く同様の考察をするより他ない。また、本項の分析結果においても 1 例、有意な正の相関関係が認められた手指尖-足底間 PWV と前額部 b/a に関しては先行研究に報告例がなく、この関係性が臨床疫学的にどのような意味を持つものかについて、明らかにすることは困難である。

しかしながら、本項での分析における興味深い傾向として、表 5 で示した前額部の波高特性において、各区間の PWV との相関係数の絶対値が最も高いのは、いずれも b/a であった。同じく手指尖部においては d/a が最も高く、足底部においては c/a が最も高い。ちなみに、前項 4-1 で検討した部位と区間を対応させた相関関係においても、前額部および手指尖部における相関係数の絶対値は、統計学的にほとんど相関性が無いと判断される 0.2 以下であるため参考とならないが（図 3, 4）、相関係数の絶対値が b/a を除いて 0.2 以上であった足底部においては、c/a は心臓-足底間 PWV との相関係数が最も高かった（図 5）。

さらに、表 6 において、部位および部位間の APG の波高特性と PWV との関係について、図 3～5 と表 5 で分析した以外のすべての組み合わせについても確認を行ったところ、有意な相関関係は皆無であり、心臓-足底間 PWV を除いては、相関係数もほとんど相関性が認められないとされる 0.2 以下であった。しかしながら、相関係数が 0.2 以上であった心臓-足底間 PWV に関して、前額部 APG においてはやはり b/a との相関係数の絶対値が最も高く、手指尖部 APG においても d/a との相関係数の絶対値が最も高かった。以上の結果をまとめると、各区間の PWV と最も相関性が高い各部位の APG の特性として、前額部においては b/a、手指尖部においては d/a、さらに足底部においては c/a という傾向の存在が示唆される。もちろん、このような傾向が生じる要因につい

ても、依然として予測することさえ困難であるが、今後、この傾向について例数を増加させた検討等を行うことができれば、APG と PWV との関係性について、新たな解明のヒントを得ることができるかもしれない。

4-3. 対応する各部位の APG の波高特性および各区間の PWV における、年齢との回帰関係（検討課題 3）

APG と PWV は共に、加齢と密接な関係にあることが報告されている指標である¹⁻⁵⁾。第3章および第4章では、PWV に関して加齢との関係を検討したが、先行研究の結果と同様に、弾性動脈を計測区間を含む PWV において、年齢との間に有意な回帰関係を認めた。一方で、APG に関して、佐野らの報告を参考とすれば^{1,8)}、APG の波高特性と年齢との関係は、b/a のみが年齢と正の相関関係にあり、その他の c/a、d/a および APG index は負の相関関係にあることが一般的な傾向と見てよい。もちろん、部位毎に若干の有意性に関する差異が存在することが考えられ、上記の佐野らの報告の中でも、前額部と手指尖部の APG を対象として分析を行った報告⁸⁾においては、唯一年齢との有意な相関関係が認められなかったのは前額部の c/a であった。しかし、有意な相関ではなかったものの、分散の形状から負の相関関係であることが読み取れる。よって、上記に示した一般的な傾向を逸脱するものではない。本項における分析においても、図 7~9 で示したように、各部位における APG の波高特性は、ほぼ上記の一般的傾向のとおり、年齢との間に b/a は正の回帰、c/a、d/a および APG index は負の回帰が認められた。分散の形状から前額部の c/a のみは、負の回帰と認識することが難しく、この1ケースのみが一般的傾向から逸脱した結果であると考えられる。また、有意性が認められなかったのは、もちろん前額部の c/a であり、このほか手指尖部および足底部の b/a も、その分散の形状から一般的傾向のとおり正の回帰であると認識されるものの、有意な回帰ではなかった。一方で、本項の分析における各 PWV と年齢との関係を見てみると、これも図 7~9 で示したように、心臓-前額間および心臓-手指尖間 PWV においては、第3章の結果と同様に年齢との間に有意な回帰関係を認めなかった。しかし、心臓-足底間 PWV においては、これも第3章の結果と同様に有意な回帰関係 ($r^2=0.307, P<0.05$) を

認めた。このように、本項の分析における結果は、APG と PWV とともに先行研究の傾向とも一致性が高いものであったことから、信頼性の高い結果であると言えるだろう。

そして、図7～9の結果において最も特徴的であると思われる傾向は、APG は前額部、手指尖部および足底部において、波高特性のほとんどが年齢と有意な回帰関係にあるにも係わらず、PWV においては心臓-足底間 PWV のみが、年齢と有意な回帰関係を認めた事である。これは APG と PWV の大きな相違点という事ができるだろう。PWV は、弾性動脈と筋性動脈という動脈自体の特性に強い影響を受ける因子であるからこそ、心臓-前額間および心臓-手指尖間という筋性動脈を含む区間において有意な回帰を認めず、心臓-足底間という弾性動脈を含む区間において有意な関係を認めるという、特徴的かつ明確な回帰関係における差異を生じさせているものと考えられる。

一方で APG は、前額部、手指尖部および足底部において、ほぼ同様な傾向を以て年齢との間に有意な回帰関係を認めていることから、APG は PWV と比較して動脈の特性にあまり影響を受けることのない指標であると考えられる。もちろん、APG も動脈自体の特性の変化のみから影響を受けることが、神沼ら¹⁴⁾によって指摘されていることから、APG は動脈自体の特性から或る程度の影響は受けるものの、PWV が受ける影響と比較すれば、その影響度は低いことが示唆される。

また、APG に関する先行研究においては、手指尖部 APG の b/a による動脈の血管年齢推定を試みた報告¹⁵⁻¹⁷⁾もあるが、特に動脈血管の器質的加齢変化を血管年齢として推定するのであれば、本項の結果から考えると、APG よりも腹部大動脈系を計測区間を含む PWV の方が、適した指標であることが示唆される。

これまでの本項における考察において、PWV は動脈自体の性質を APG よりも反映する指標である可能性が示唆されたが、一方で、APG はどのような因子の影響を強く反映する指標であるのだろうか。この疑問は本章 4-1 での考察から引き続き生じるものであるため、次項 4-4 においては、この疑問に関する出来る限りの推論を行いたい。

4-4. APG および PWV に影響を及ぼす因子に関する推論（検討課題 4）

前項までの考察によって、APG と PWV は、それぞれ異なる情報を主として反映して

いる、もしくは同じ情報であっても反映される度合いが異なると考えられる。このような差異を生じさせている因子については、本章 4-1 と 4-2 で言及したとおり、解明することが非常に困難であるが、本章 4-3 において APG は PWV と比較して、動脈自体の特性から、あまり影響を受けない指標である可能性が示唆された。

本章 4-1 で挙げた、APG および PWV に影響を及ぼすことが予測される因子は、血管内径、血管壁厚、血管弾性率、血液性状、血液量、血管内粥腫、血圧、心拍数、自律神経系（交感神経）活動の 9 因子である。ここで、前項 4-1 および 4-3 の結果にあるとおり、APG は動脈自体の特性から、あまり影響を受けない指標であることを考えれば、上記の 9 因子のうちで血管内径、血管壁厚および血管弾性率は、APG を規定する重要な影響因子ではないことが推察される。

次に、血圧と心拍数（R-R 間隔）については本論文でも計測しているため、各部位の APG の波高特性および各区間の PWV との相関関係を分析したところ（表 7）、APG の波高特性については、手指尖部 APG の c/a のみににおいて、R-R 間隔との間に有意な正の相関関係（ $r=0.525$, $P<0.05$ ）を認めた。一方で、先行研究においては、心拍数も血圧も APG の波高特性との間に有意な相関関係を認めている^{10,11)}。そのなかでも Hashimoto ら¹¹⁾は、APG と心拍数および血圧との相関関係について（ $n=848$ ）、APG の B:A と D:A は、それぞれ心拍数と $r=0.13(P<0.001)$ 、 $r=-0.12(P<0.001)$ 、収縮期血圧と $r=-0.29(P<0.001)$ 、 $r=0.41(P<0.001)$ の関係にあることを報告している。

さらに、この先行研究においては、baPWV と心拍数および血圧との相関関係も分析しており、その結果、baPWV と心拍数の相関関係は $r=0.28(P<0.001)$ 、baPWV と血圧の相関関係は $r=0.70(P<0.001)$ であったことを報告している。そこで、本項においても、心臓から APG を計測した 3 部位までの PWV と R-R 間隔および心拍数との相関関係を分析したところ、R-R 間隔との間に有意な相関関係は認められなかったものの、血圧との間には心臓-前額間 PWV（ $r=0.614$, $P<0.01$ ）および心臓-足底間 PWV（ $r=0.799$, $P<0.001$ ）において、有意かつ強い相関関係が認められた（表 7）。

ここで、上記に挙げた心拍数および血圧と APG の波高特性および PWV との関係について、まず、心拍数との関係を本項の結果と先行研究の結果から推察してみると、本

項の結果においては手指尖部 c/a においてのみ、R-R 間隔との間に有意な正の相関関係が認められた。この傾向は、膝屈伸運動によって心拍数を変化させた佐野らの研究¹⁸⁾においても、手指尖部 APG の c/a は R-R 間隔が延長するほど(心拍数が低下するほど)、上昇するという傾向と同様である。よって、心拍数は手指尖部 APG において、特に c/a に関しては影響を及ぼす因子であると考えられるものの、APG の波高特性全般に強い影響を与える因子とは言い難い。これは Hashimoto ら¹⁰⁾が報告した APG の波高特性と心拍数の相関関係において、相関係数が約 0.1 であったことから支持される。

さらに、血圧が APG と PWV に及ぼす影響については、本項の分析の結果、血圧と APG の波高特性との間に有意な相関関係を認めなかった。しかし、先行研究においてはマンシェットを用いて手指尖部の血圧を変化させたところ、APG の波高特性に有意な変化を認めており¹⁹⁾、前出の Hashimoto ら¹⁰⁾の報告においても、血圧と APG の波高特性との間には中程度の有意な相関関係を認めている。したがって、本項の分析による結果と先行研究の結果から、血圧が APG の波高特性に及ぼす影響について結論づけることが困難であるが、一方で、本項の分析において、収縮期血圧は心臓-前額間 PWV ($r=0.614$, $P<0.01$) および心臓-足底間 PWV ($r=0.799$, $P<0.001$) との間に有意かつ強い相関関係を認めている。このことから血圧は APG に影響を及ぼす度合いよりも、PWV に影響を及ぼす度合いの方が大きいことが示唆された。

APG と PWV に影響を及ぼすと考えられる 9 因子のうち、これまで検討を終えていない因子は血液性状、血液量、血管内粥腫、自律神経系(交感神経)活動である。これらの因子については、本章の実験結果におけるデータからの検討が困難である。しかしながら、APG の波高特性は前額部、手指尖部および足底部を問わず、全身に渡る傾向として年齢との相関関係を認めるが、PWV においては弾性動脈をターゲットとして計測されたものに限るという、本章 4-3 の結果を改めて検討の主軸として、先行研究の結果も参考としながら、残り 4 因子が APG と PWV に与える影響に関する推論を続けたい。

まず、血液性状については、血液粘度は PWV に影響を及ぼさないことが報告されている²⁰⁾ものの、APG に関しては、このような研究は未だ行われていない。しかしながら血液性状は、一般的に各個人において大きく異なるものではなく、また加齢によって

も大きな変化を認めるものではない。従って、血液性状が APG に重要な影響を及ぼすことによって、前項 4-3 で示したような前額、手指尖部および足底部において、波高特性と年齢との間に有意な相関関係を認めたとは考えにくく、よって血液性状が APG に及ぼす影響については、少なくともあまり大きなものではないことが予測される。

血管内粥腫については、頸動脈アテローム硬化は全身におけるアテローム硬化を反映すると考えられていることから²¹⁾、木暮ら²²⁾が頸動脈アテローム硬化度と APG との関係を分析している。その結果、APG index 自体は加齢とともに減少する傾向が認められたものの、頸動脈アテローム硬化度は APG index に影響を及ぼさないことを報告している。小林らも同様の報告⁶⁾を行っていることから、血管内粥腫は APG に強い影響を及ぼす因子ではないことが予測される。

さらに、自律神経系の影響については、APG も PWV も影響を受けるものと考えられる。まず、APG に関しては佐野ら²³⁾が、3 日間の身体トレーニングが b/a を低下させ、c/a と d/a を上昇させることを報告している。さらに、PWV に関しては前田ら²⁴⁾が、自転車エルゴメーターを 5 分間（強度は 60 ワット）漕動させたところ、baPWV に有意な低下を認めたことを報告している。前田らは、一過性運動による PWV の低下には、自律神経を介した四肢血管平滑筋の弛緩が関与したものと考察しており、おそらく、佐野らの報告で得られた APG の変化にも、同様の生理学的変化が関与した可能性が考えられる。よって、自律神経系の影響は、APG と PWV のどちらにも及ぶことが考えられるが、これも血液性状における考察と同様に、自律神経系の影響によって本章 4-3 における APG および PWV と年齢との相関関係で認められた傾向が生じたとは考えにくい。よって、自律神経系の影響を APG も PWV も受けるものであるが、それぞれの指標に大きな影響を及ぼす因子ではないことが予測される。

最後に残った因子は血液量であるが、血液量が APG と PWV に及ぼす影響については、石原^{25,26)}が基礎的な実験を行っており、仰臥位の実験参加者の腕を挙上させた際の手指尖部 APG と心臓-手指尖間 PWV の変化を観察している。その結果、腕を挙上してゆくと血液量の減少とともに APG の b/a のみが増加し、c/a、d/a および APG index が低下するという、本章 4-3 でも示した、加齢による APG の一般的变化と同様な傾向を認

めている。また一方で、PWV も腕の挙上に伴って低下が認められたが、これは血管内に存在した血液が一過性に減少し、その結果として血管が弛緩したこと（軟化したこと）を表すものであることが推察され、血液量の減少が PWV に影響を及したと考えることができる。しかしながら、本章の結果は、手指尖部 APG および心臓-手指尖間 PWV における加齢変化は、あくまで APG においては変化を認めるが、PWV においては変化を認めないというものであることから、この血液量の一過性の減少によって引き起こされる APG と PWV の変化は、加齢による変化とは異なるものであろう。したがって、加齢によって全身の血液量の低下が生じるとしても、この影響が手指尖部 APG において b/a のみが増加し、 c/a 、 d/a および APG index が低下すること、および心臓-手指尖間 PWV に変化が認められないことに大きく影響している可能性は、極めて低いと考えて良いであろう。

ちなみに、全身の血液量が加齢によって減少するか否かについては、これまで減少するという報告が主であった^{27,28)}。しかしながら、最新の研究²⁹⁾によれば、加齢に伴う全身の血液量に変化は認められず、除脂肪体重当たりの血液量は、むしろ加齢にともなって増加することが報告されている。一方で、皮膚血流量については、20 歳から 70 歳にかけて約 40% 減少することが報告されていることから³⁰⁾、APG は前額部、手指尖部および足底部という末梢において計測していることを考えると、加齢による皮膚血流量の減少が影響を及ぼしている可能性も十分に推測される。阿保³¹⁾はヒトにおける動揺病時の循環応答を、APG と皮膚血液量および血流量を用いて評価しているが、30 秒の回転刺激を与えた際に強い悪心を感じたグループは、感じなかったグループと比べて皮膚血液量および血流量が有意に低下したことを報告している。さらに阿保³¹⁾は、APG の a 波波高、 b/a 、 d/a および $(d-b)/a$ においては、いずれも b/a のみが上昇し、その他の指標は低下するという、加齢変化と同傾向の有意な変化を認めたことを報告している。すなわち、皮膚血液量および血流量の低下は、APG の波高特性のいずれの指標においても加齢様の変化を生じさせていることから、加齢が APG と皮膚血流量との関係に及ぼす影響は、今後 APG を規定する影響因子を検討するうえで、十分に検証する価値のあるテーマであると言えるだろう。

以上の検討から、APG の波高特性や PWV に影響を及ぼすと考えられる 9 因子について、どの因子が最も APG の波高特性に影響を与えているのかを推測することは出来なかったものの、PWV は APG よりも動脈の特性や血圧の影響を強く反映することが推察された。

また本章 4-1 において、APG は PWV よりも影響因子からの影響度を弁別して値に反映できる可能性を示唆したが、本項の推論から改めて考察すると、もうひとつの可能性として、APG は PWV と比較して、特別な影響因子が存在しない事が考えられる。そもそも、PWV は波動が伝播してくる“速度”のみを評価したものであるが、APG は波動に含まれる情報全体を“波全体の形”として評価するものである。このように考えると、APG の方が PWV よりも内包される情報量が多いことが予測され、このことが APG に関して、特に影響を及ぼす因子の特定を困難にしているのかもしれない。

5. 結 論

本章においては、APG と PWV という共に脈波動に基づいた指標に関して、それぞれの指標の関係および特性を整理するために、以下の 4 つの課題について検討を行った。

1)APG の計測部位と PWV の計測区間を対応させた、APG と PWV の相関関係、2)APG の計測部位と PWV の計測区間が対応していない、APG と PWV の相関関係、3)対応する部位と部位間における APG および PWV と年齢との回帰関係、4)APG および PWV に影響を及ぼす因子に関する推論。以上の検討より得られた知見は、以下のとおりである。

- 1)計測部位と計測区間を対応させた APG の波高特性と PWV との相関関係については、一切の有意な関係を認めなかった。したがって、APG の波高特性と PWV は、それぞれ異なる生体情報を主として反映している、もしくは同じ生体情報であっても反映される度合いが異なると考えられた。また、APG の波高特性は PWV よりも個体間の差（バラツキ）が大きい傾向が確認された。
- 2)計測部位と計測区間が対応しない APG の波高特性と PWV との相関関係については、手指尖部 APG の d/a と手指尖-足底間 PWV に有意な負の相関関係にあったことが、

先行研究の報告と一致した。しかしながら、一致した理由について明らかにすることができなかった。また、有意な関係ではないものの、本研究で計測した 6 区間の PWV とともに、前額部においては b/a 、手指尖部においては d/a 、および足底部においては c/a と最も相関性が高いという傾向の存在が示唆された。

3) 計測部位と計測区間を対応させた APG の波高特性および PWV と、年齢との相関関係を分析したところ、APG の波高特性については、前額部、手指尖部および足底部における共通の傾向として、加齢に伴う b/a の増加と、 c/a 、 d/a および APG index の低下が認められ、その多くの相関関係が有意であった。一方で、PWV については、心臓-足底間 PWV においてのみ、有意な正の相関関係が認められた。この結果は、PWV は弾性動脈と筋性動脈の加齢変化の特性を良く反映する指標であり、逆に、APG は弾性動脈と筋性動脈の加齢変化の特性から、影響を受ける度合いが低いことを意味するものである。

4) 血管内径、血管壁厚、血管弾性率、血液性状、血液量、血管内粥腫、血圧、心拍数、自律神経系（交感神経）活動という 9 個の因子について、APG および PWV に及ぼす影響度に関する推論を行ったところ、PWV は APG よりも動脈の特性と血圧に影響を受けやすいことが示唆された。しかしながら、APG が PWV よりも影響を受けやすい因子については、推論を用いても特定することはできなかった。

以上のことから、APG と PWV は共に脈波動に基づいた指標であるものの、それぞれを規定するメカニズムには差異が存在することが示唆された。今後、両指標を用いた研究を行う際には、まず、それぞれの部位と区間における APG の波高特性と PWV について、その特徴を十分に踏まえることが重要であると考えられる。

さらに、PWV は動脈の特性と血圧の影響を反映しやすい指標であると考えられるが、一方で、APG は PWV のように特に影響を受けやすい因子を本章においては特定できなかった。しかしながら、APG と PWV は、双方ともに上記に挙げた 9 つの因子の影響を反映できる指標であると考えられる。

したがって、今後、本論文で示した APG 法を用いて PWV 計測を行い、APG と PWV の両指標を用いて循環状態の検討を行う場合は、ある実験設定においてどの因子が APG

と PWV 最も影響を及ぼすと予測されるか、また、その他にも 2 次的に影響を及ぼす因子が存在するか否かを明確にして、データの解釈を行う必要があると考えられる。

第5章 参考文献

- 1) 佐野裕司, 片岡幸雄, 生山匡, 和田光明, 今野廣隆, 川村協平, 渡辺剛, 西田明子, 小山内博.: 加速度脈波による血液循環の評価とその応用. 労働科学. 61(3):29-143. 1985.
- 2) 佐野裕司, 片岡幸雄, 生山匡, 和田光明, 今野廣隆, 川村協平, 渡辺剛, 西田明子, 小山内博.: 加速度脈波による血液循環の評価とその応用(第2報) 波形の定量化の試み. 体力研究. 68:17-25. 1988.
- 3) Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. : Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. Hypertension. 43:1239-1245. 2004.
- 4) McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. : Normal vascular aging : Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol. 46:1753-1760. 2005.
- 5) Cecelja M and Chowienczyk P. : Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. Hypertension. 54(6):1328-1336. 2009.
- 6) 小林直子, 土田博光, 石丸 新.: 加速度脈波・脈波伝播速度と頸動脈エコー所見の関連性について. 脈管学. 43(7):265-268. 2003.
- 7) Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. : Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. Circulation. 68(1):50-58. 1983.
- 8) 佐野裕司, 片岡幸雄, 長谷部 騰.: 近赤外光拡散透過式センサーによる前額部と手指尖部の加速度脈波の比較. スポーツ整復療法学研究. 2(3):193-200. 2001.
- 9) 井上典子, 伊藤千賀子. : 動脈硬化の指標としての大動脈脈波速度と加速度脈波の検討. 日本臨床生理学会雑誌. 29(3):161-166. 1999

- 10) Hashimoto J, Chonan K, Aoki Y, Nishimura T, Ohkubo T, Hozawa A, Suzuki M, Matsubara M, Michimata M, Araki T, Imai Y. : Pulse wave velocity and the second derivative of the finger photoplethysmogram in treated hypertensive patients: their relationship and associating factors. J Hypertens. 20(12):2415-2422. .2002

- 11) Hashimoto J, Watabe D, Kimura A, Takahashi H, Ohkubo T, Totsune K, Imai Y. : Determinants of the second derivative of the finger photoplethysmogram and brachial-ankle pulse-wave velocity: the Ohasama study. Am J Hypertens. 18(4 Pt 1):477-485. 2005

- 12) 福井智宏, Kim HP, 坪田健一, 和田成生, 山口隆美. : 流体-固体連成計算解析に基づくヒト動脈脈波波形からの各種血管病変推測手法の検討. Alter HyperWorks アカデミック・オープン・プログラム 成果報告書. 2006.

- 13) 岩瀬 敏 (訳) .: 血管の神経性調節. ロバートソン自律神経学 原著第2版. 高橋昭, 間野忠明 監訳. エルゼビア・ジャパン. 東京. pp143-147. 2007.

- 14) 神沼健彦, 戸田尚宏, 臼井支朗. : 心臓血管系モデルを用いた加齢に伴う加速度脈波変化の再現. 電子情報通信学会技術研究報告. MBE, ME とバイオサイバネティックス. 98(672):107-114. 1999.

- 15) 高沢謙二, 伊吹山千春. : 加速度脈波の有用性. 臨床検査. 33(7):858-862. 1989.

- 16) 高沢謙二. : 大動脈硬化と末梢循環について - Augmentation Index (AI) -. Cardiac Practice. 7:21-26. 1996.

- 17) Imanaga I, Hara H, Koyanagi S, Tanaka K. : Correlation between wave components of the second derivative of plethysmogram and arterial distensibility. Jpn Heart J. 39:775-784. 1998.

- 18) 佐野裕司, 片岡幸雄. : 深呼吸および膝屈伸運動負荷テストが加速度脈波に及ぼす影響 - 脈拍、血圧および加速度脈波の変化の相互関係 -. 千葉体育学研究. 19:31-38. 1995.

- 19) 本間幸子, 伊藤昭治, 古藤高良, 池上晴夫. : 指尖加速度脈波と血圧および細動脈弾

性率との関係に関する研究. 体力科学. 41:98-107. 1992.

20) Kim J, Yoon J, Lee BK, Karimi A, Shin S. : Blood characteristics Effect on Pulsed Wave Velocity (PWV); Are only the vascular atherosclerosis-related risk factors affects to value of PWV? Clin Hemorheol Microcirc. [Epub ahead of print] 2013 Feb 27.

21) 岩本俊彦, 杉山 壮, 木暮嗣大, 高崎 優, 石丸 新.: 大動脈瘤および閉塞性動脈硬化症患者における頸動脈超音波断層所見. 動脈硬化. 23:699-705. 1996.

22) 木暮嗣大, 岩本俊彦, 高崎 優.: 加齢と頸動脈超音波断層所見. 日本老年医学会雑誌. 34(7):560-567.

23) 佐野裕司, 片岡幸雄, 小山内博.: 健康教育セミナーの参加が血圧と加速度脈波に及ぼす影響. 千葉体育学研究. 17:39-48. 1993.

24) 前田慶明, 加藤順一, 高橋健太郎, 村上雅仁, 古川 宏.: 青年および壮年期健常者における一過性運動が脈波伝播速度 (PWV) に及ぼす影響. 理学療法科学. 20(2):107-110. 2005.

25) 石原里枝子, 藤本浩一, 佐野裕司.: 上肢の挙上・下制による手指尖部加速度脈波に影響を及ぼす要因の検討. 海洋人間学雑誌. 1(1):22. 2012.

26) 石原里枝子.: 上肢の挙上・下制による上肢血液量の変化が指尖部加速度脈波、心臓-指尖部間の脈波伝播速度および指部血圧に及ぼす影響. 平成 24 年度東京海洋大学海洋科学部海洋政策文化学科卒業論文. 2013.

27) Davy KP, Seals DR. : Total blood volume in healthy young and older men. J Appl Physiol. 76(5):2059-62. 1994.

28) Ito T, Takamata A, Yaegashi K, Itoh T, Yoshida T, Kawabata T, Kimura M, Morimoto T. : Role of blood volume in the age-associated decline in peak oxygen uptake in humans. Jpn J Physiol. 51(5):607-612. 2001

29) Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Fujimoto N, Palmer D, Boyd K,

Levine BD. : The effect of age-related differences in body size and composition on cardiovascular determinants of VO₂max. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 68(5):608-616. 2013.

30) Tsuchida Y. : The effect of aging and arteriosclerosis on human skin blood flow. J Dermatol Sci. 5(3):175-181. 1993

31) 阿保純一. : 回転刺激による動揺病の循環応答に関する研究. 平成 18 年度東京海洋大学海洋科学技術研究科応用環境システム学博士学位論文. 2007

Table1. Physical characteristics of participants in Chapter 5.

	age (year)	sex	height (cm)	weight (kg)	BMI	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	R-R interval (msec)
Participant 1	62	♂	167	70	25	125	89	940
Participant 2	56	♂	171	64	22	155	89	888
Participant 3	46	♂	171	72	25	126	89	1258
Participant 4	46	♂	160	61	24	131	87	937
Participant 5	44	♂	175	75	25	136	97	846
Participant 6	44	♂	172	74	25	141	88	1237
Participant 7	42	♀	162	53	20	117	70	1103
Participant 8	41	♂	169	58	20	118	78	928
Participant 9	40	♀	154	58	24	114	72	934
Participant 10	39	♀	165	53	19	111	71	897
Participant 11	37	♀	159	46	18	116	83	796
Participant 12	34	♂	168	60	21	120	77	985
Participant 13	31	♂	172	68	23	123	75	1222
Participant 14	23	♀	155	56	23	97	65	1314
Participant 15	22	♂	181	71	22	126	97	1114
Participant 16	21	♂	172	60	20	109	65	1062
Participant 17	21	♂	174	84	28	116	75	979

BMI, Body mass index, $\text{weight(kg)/height(m)}^2$; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

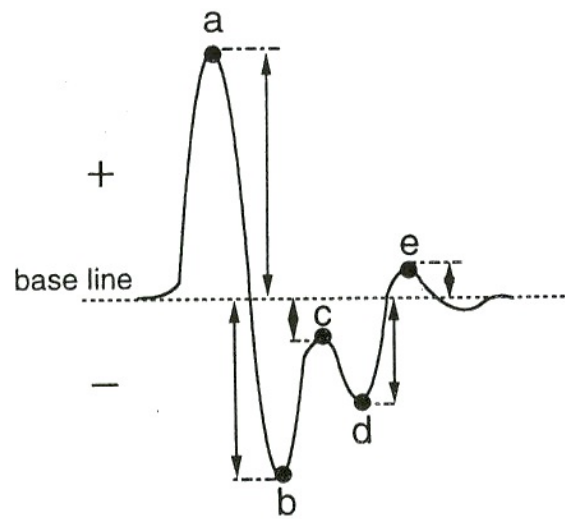


Figure 1. Evaluation of wave components in APG.
See details in method section 2-3 (p75).

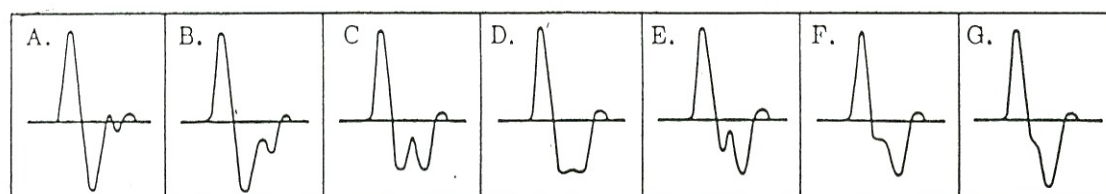


Figure 2. Classification of waveform patterns (A-G) in finger APG.

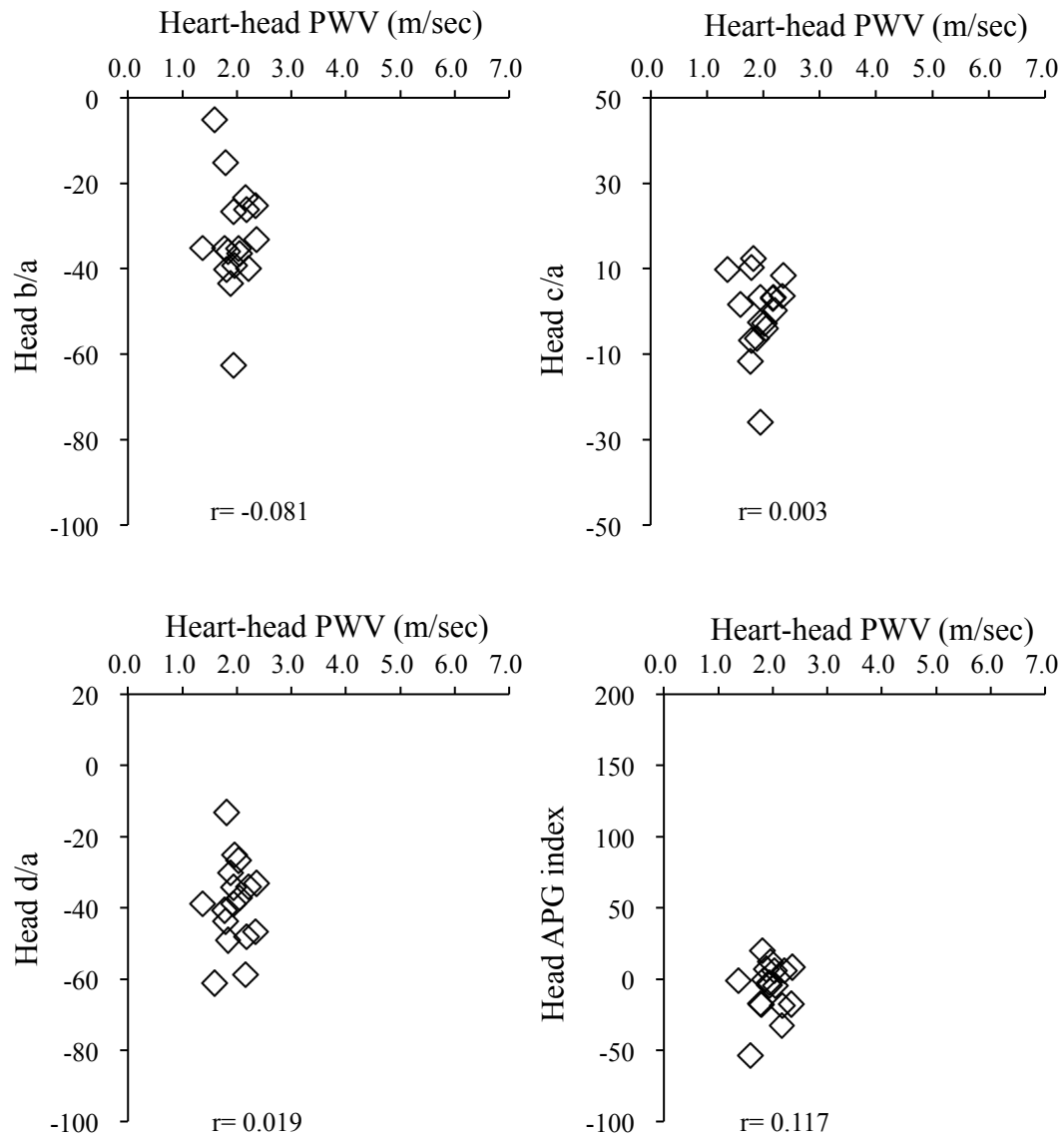


Figure 3. Correlation between heart-head PWV and b/a, c/a, d/a and APG index in head APG (n=17).

No significant correlations were found.

Table 2. Individual values of heart-head PWV and b/a, c/a, d/a and APG index in head APG.

	heart-head PWV (m/sec)	head APG			
		b/a	c/a	d/a	APG index
Participant 1	1.596	-5.17	1.56	-61.13	-53.54
Participant 2	2.171	-23.34	3.09	-58.90	-32.47
Participant 3	2.025	-35.30	-2.85	-26.61	5.84
Participant 4	2.180	-26.14	3.11	-48.00	-18.75
Participant 5	2.207	-39.89	0.15	-34.05	5.99
Participant 6	2.342	-25.13	3.65	-46.63	-17.85
Participant 7	2.349	-33.29	8.44	-33.19	8.54
Participant 8	1.772	-35.23	-11.86	-40.68	-17.30
Participant 9	1.792	-15.31	10.16	-43.71	-18.24
Participant 10	1.948	-26.66	3.38	-34.20	-4.16
Participant 11	2.048	-36.37	-4.08	-37.03	-4.74
Participant 12	1.950	-39.31	-2.53	-24.98	11.80
Participant 13	1.833	-35.99	12.26	-49.17	0.01
Participant 14	1.371	-35.12	9.82	-38.97	-0.92
Participant 15	1.801	-40.21	-6.84	-13.24	20.13
Participant 16	1.883	-43.34	-6.47	-30.07	6.81
Participant 17	1.943	-62.56	-25.82	-38.95	-2.22
mean	1.954	-32.85	-0.28	-38.80	-6.53
SD	0.257	12.46	9.33	12.07	18.16
CV	0.131	-0.38	-32.85	-0.31	-2.78

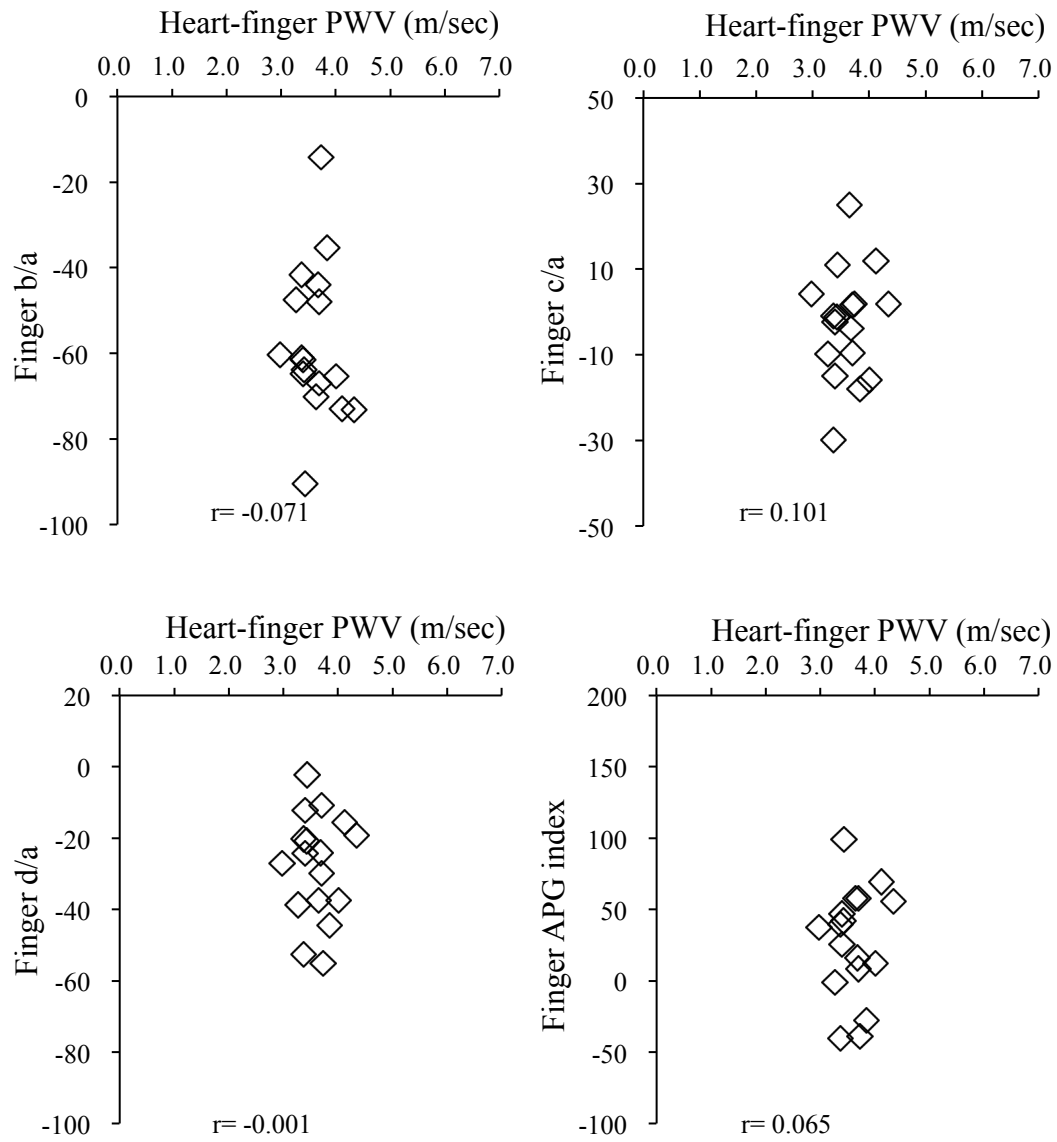


Figure 4. Correlation between heart-finger PWV and b/a, c/a, d/a and APG index in finger APG (n=17).

No significant correlations were found.

Table 3. Individual values of heart-finger PWV and b/a, c/a, d/a, APG index and waveform pattern A(1)-G(7) in finger APG.

	heart-finger PWV (m/sec)	finger APG				
		b/a	c/a	d/a	APG index	waveform pattern
Participant 1	3.377	-41.65	-29.83	-52.54	-40.72	5
Participant 2	4.012	-65.31	-16.04	-37.44	11.83	2
Participant 3	3.377	-60.97	-1.04	-20.26	39.68	1
Participant 4	3.732	-14.28	1.87	-54.96	-38.82	5
Participant 5	4.335	-73.33	1.76	-19.38	55.70	1
Participant 6	3.842	-35.24	-17.99	-44.45	-27.80	4
Participant 7	3.682	-43.95	-3.79	-24.23	15.94	2
Participant 8	3.425	-63.88	-1.20	-20.79	41.89	1
Participant 9	3.271	-47.44	-9.77	-38.76	-1.09	3
Participant 10	3.393	-64.75	-14.95	-24.38	25.42	2
Participant 11	3.698	-47.81	-9.48	-29.97	8.36	1
Participant 12	4.122	-73.04	11.97	-15.48	69.52	1
Participant 13	3.650	-70.16	24.94	-37.43	57.67	1
Participant 14	2.975	-60.45	4.21	-27.09	37.57	1
Participant 15	3.393	-61.41	-2.30	-12.10	47.01	1
Participant 16	3.698	-66.95	1.47	-10.90	57.53	1
Participant 17	3.438	-90.47	10.93	-2.30	99.11	1
mean	3.613	-57.71	-2.90	-27.79	26.99	—
SD	0.338	17.70	12.92	14.73	38.74	—
CV	0.093	-0.31	-4.46	-0.53	1.44	—

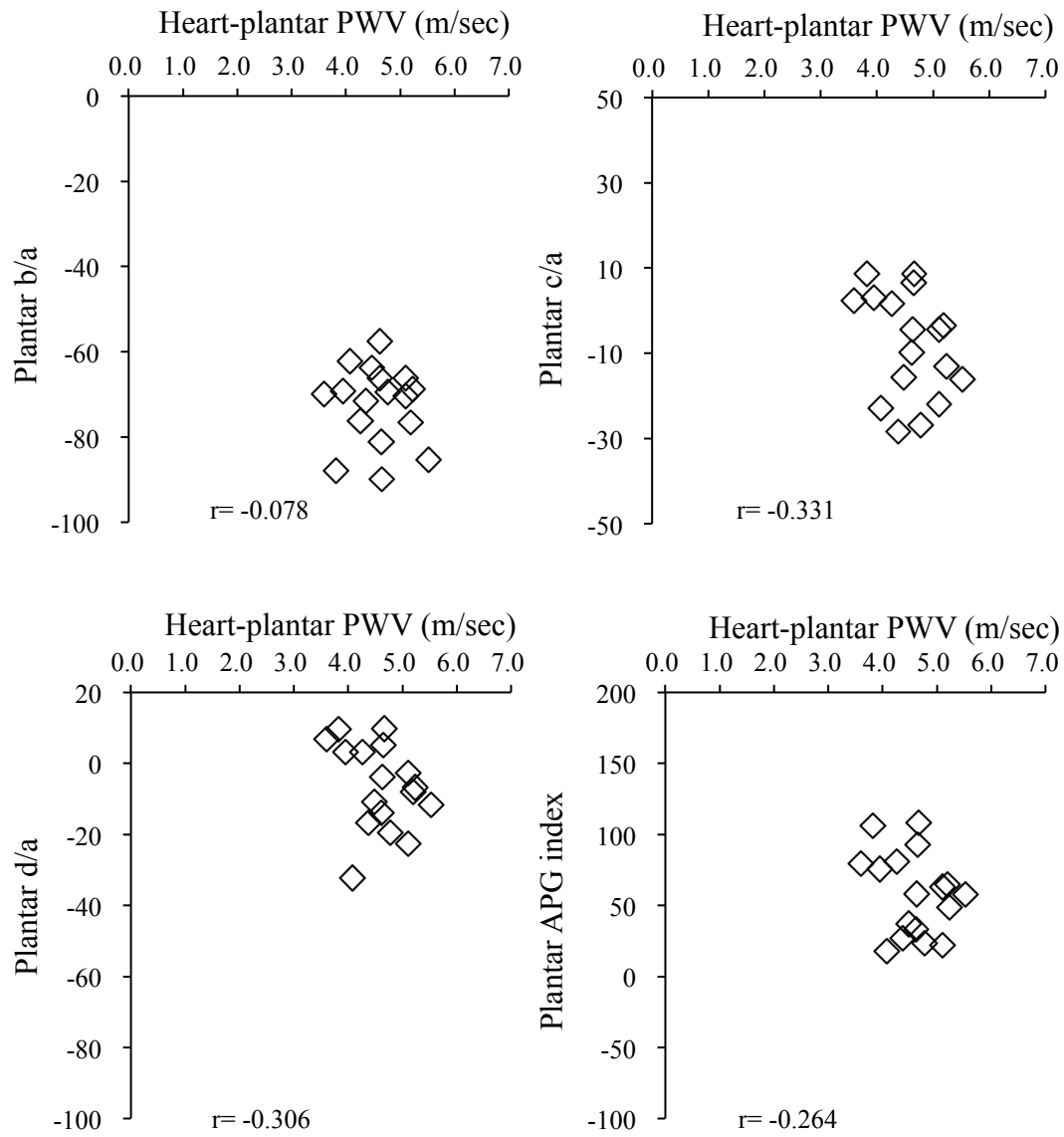


Figure 5. Correlation between heart-plantar PWV and b/a, c/a, d/a and APG index in plantar APG (n=17).

No significant correlations were found.

Table 4. Individual values of heart-plantar PWV and b/a, c/a, d/a and APG index in plantar APG.

	heart-plantar PWV (m/sec)	plantar APG			
		b/a	c/a	d/a	APG index
Participant 1	4.777	-69.39	-26.90	-19.49	23.00
Participant 2	5.522	-85.43	-16.16	-11.60	57.67
Participant 3	4.266	-76.36	1.69	3.18	81.23
Participant 4	4.624	-57.38	-9.82	-13.94	33.62
Participant 5	5.102	-70.40	-4.46	-2.69	63.25
Participant 6	5.227	-68.59	-13.06	-6.70	48.83
Participant 7	4.630	-66.14	-4.40	-3.76	57.99
Participant 8	4.473	-63.78	-15.72	-10.95	37.11
Participant 9	4.076	-62.21	-22.81	-32.26	17.81
Participant 10	4.650	-81.28	6.41	5.05	92.74
Participant 11	4.376	-71.53	-28.42	-16.57	26.54
Participant 12	5.190	-76.57	-3.47	-7.99	65.10
Participant 13	5.105	-66.20	-21.96	-22.61	21.63
Participant 14	3.601	-70.05	2.47	6.85	79.37
Participant 15	4.669	-89.91	8.64	9.82	108.38
Participant 16	3.945	-69.24	3.06	3.33	75.63
Participant 17	3.822	-87.98	8.75	9.50	106.22
mean	4.591	-72.50	-8.01	-6.52	58.60
SD	0.537	9.21	12.45	12.10	29.28
CV	0.117	-0.13	-1.55	-1.86	0.50

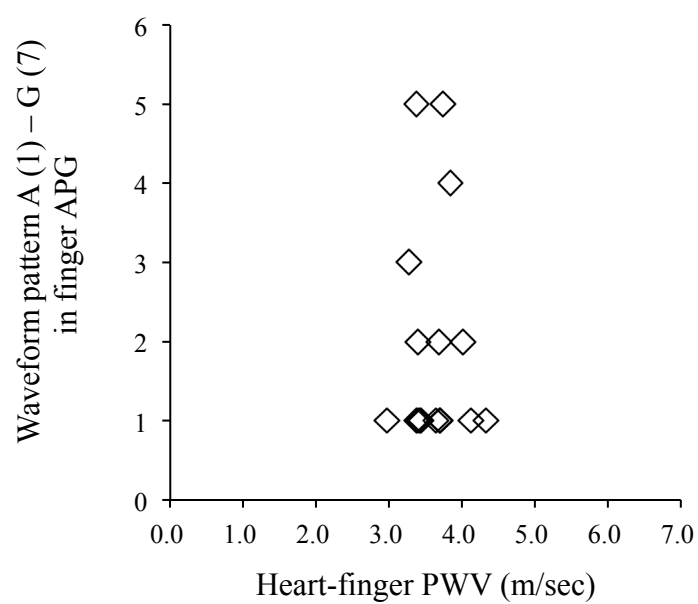


Figure 6. Spearman's correlation by rank between heart-finger PWV and waveform pattern A(1) - G (1) in finger APG (n=17).

No significant correlation was found.

Table 5. Correlation coefficients among head-finger PWV, head-plantar PWV and finger-plantar PWV and b/a, c/a, d/a and APG index in head, finger and plantar APG.

		Head-finger PWV	Head-plantar PWV	Finger-plantar PWV
Head	b/a	0.324	0.444	0.485
	c/a	0.284	0.345	0.387
	d/a	-0.261	-0.344	-0.371
	APG index	0.246	0.349	-0.341
Finger	b/a	0.107	0.035	0.180
	c/a	-0.167	-0.099	-0.213
	d/a	-0.357	-0.420	-0.504
	APG index	0.241	0.209	-0.346
Plantar	b/a	-0.078	-0.032	-0.083
	c/a	-0.331	-0.463	-0.390
	d/a	-0.306	-0.437	-0.353
	APG index	0.244	0.372	-0.301

Correlation coefficients were written in bold and black text, $P < 0.05$.

Table 6. Correlation coefficients among heart-head PWV, heart-finger PWV and heart-plantar PWV and b/a, c/a, d/a and APG index in head, finger and plantar APG.

		Heart-head PWV	Heart-finger PWV	Heart-plantar PWV
Head	b/a		-0.118	0.324
	c/a	<i>Results were shown in fig.3</i>	-0.013	0.283
	d/a		-0.026	-0.261
	APG index		0.101	-0.202
Finger	b/a	0.242		0.107
	c/a	-0.096	<i>Results were shown in fig.4</i>	-0.166
	d/a	-0.079		-0.356
	APG index	0.175		-0.241
Plantar	b/a	0.029	-0.002	
	c/a	-0.011	-0.130	<i>Results were shown in fig.5</i>
	d/a	-0.014	-0.130	
	APG index	-0.034	-0.131	

No significant correlation coefficients were found.

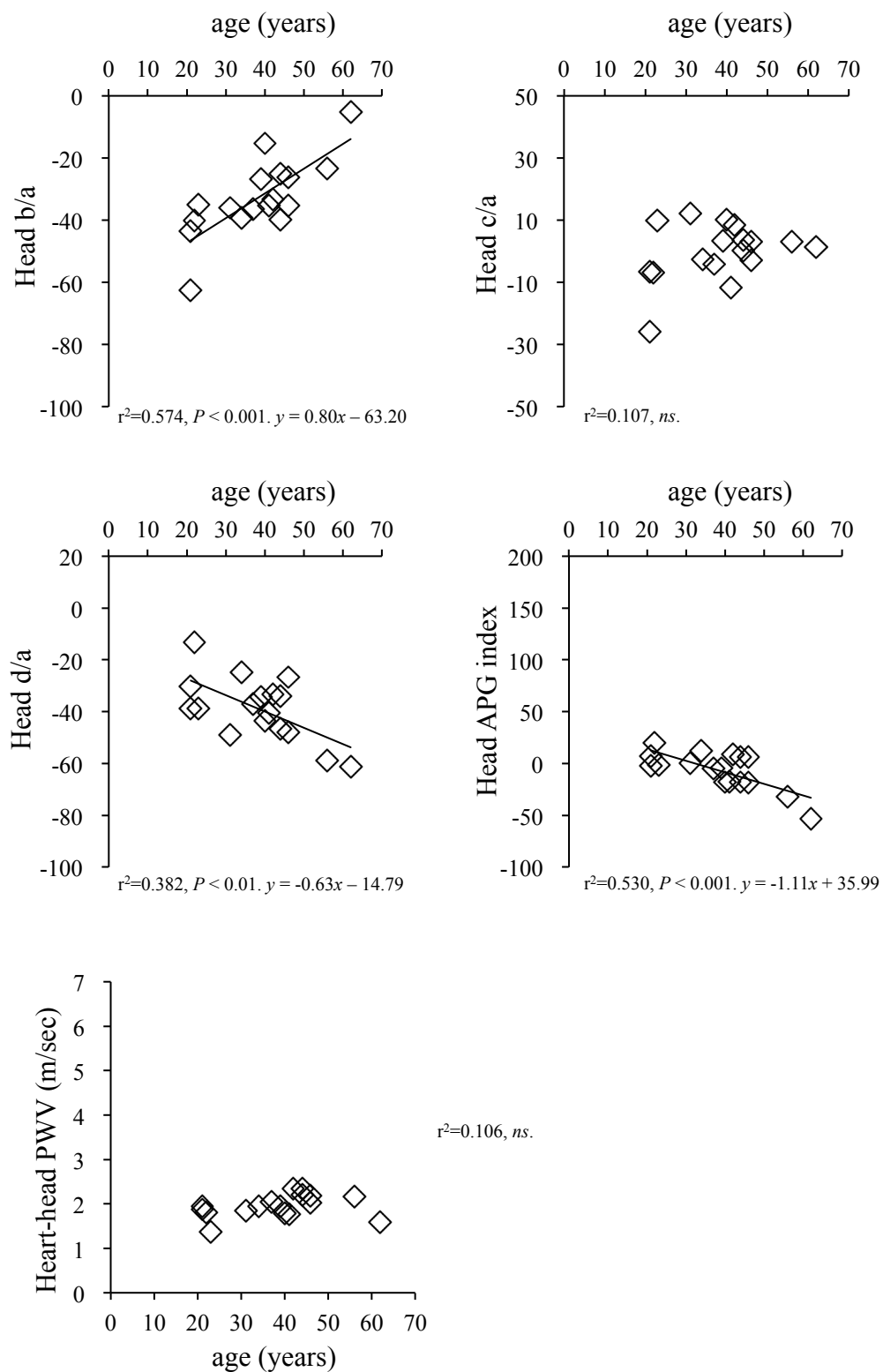


Figure 7. Regression between age and b/a, c/a, d/a and APG index in head APG and heart-head PWV (n=17).

ns, no significant.

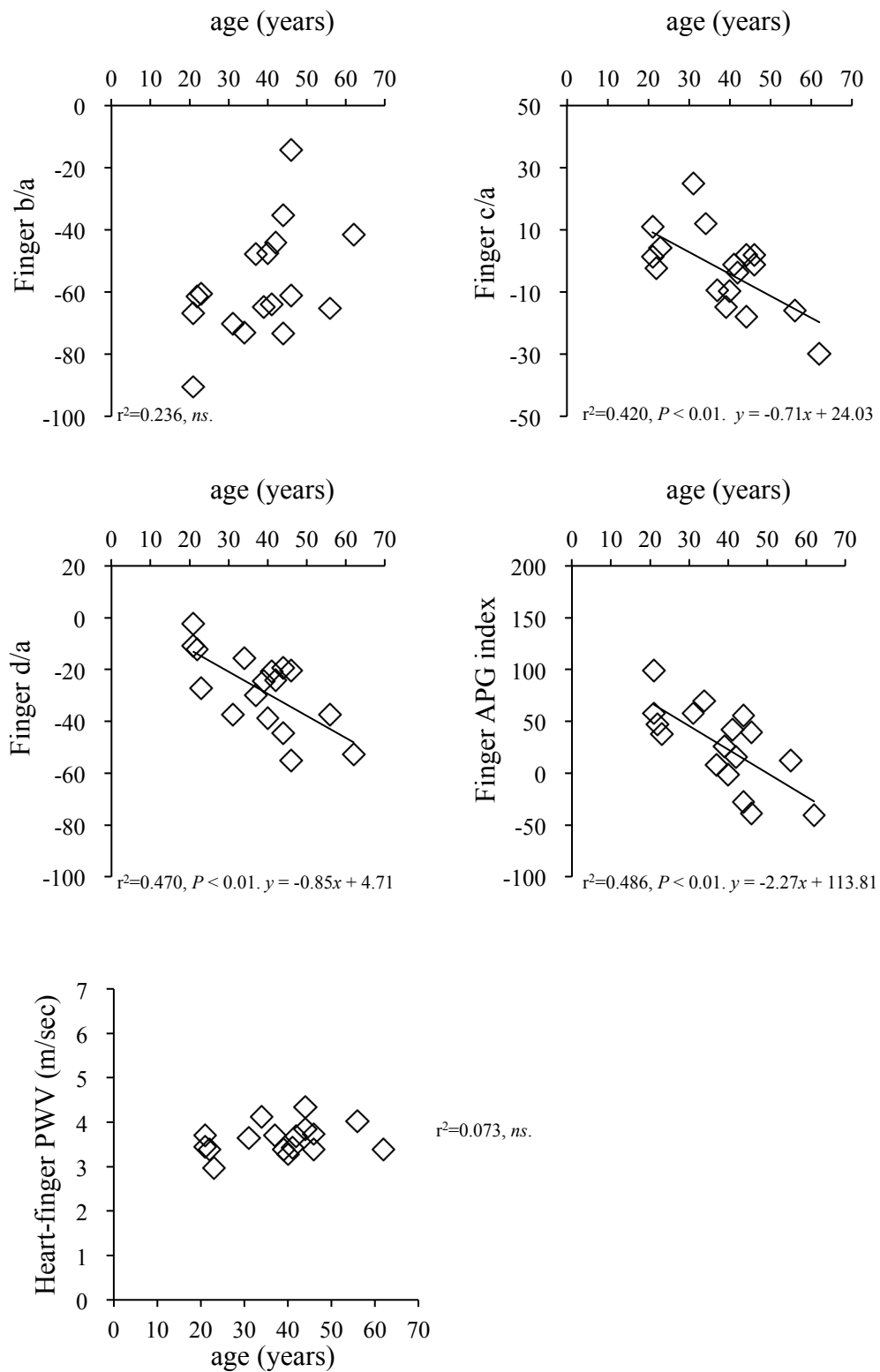


Figure 8. Regression between age and b/a, c/a, d/a and APG index in finger APG and heart-finger PWV (n=17).
 ns , no significant.

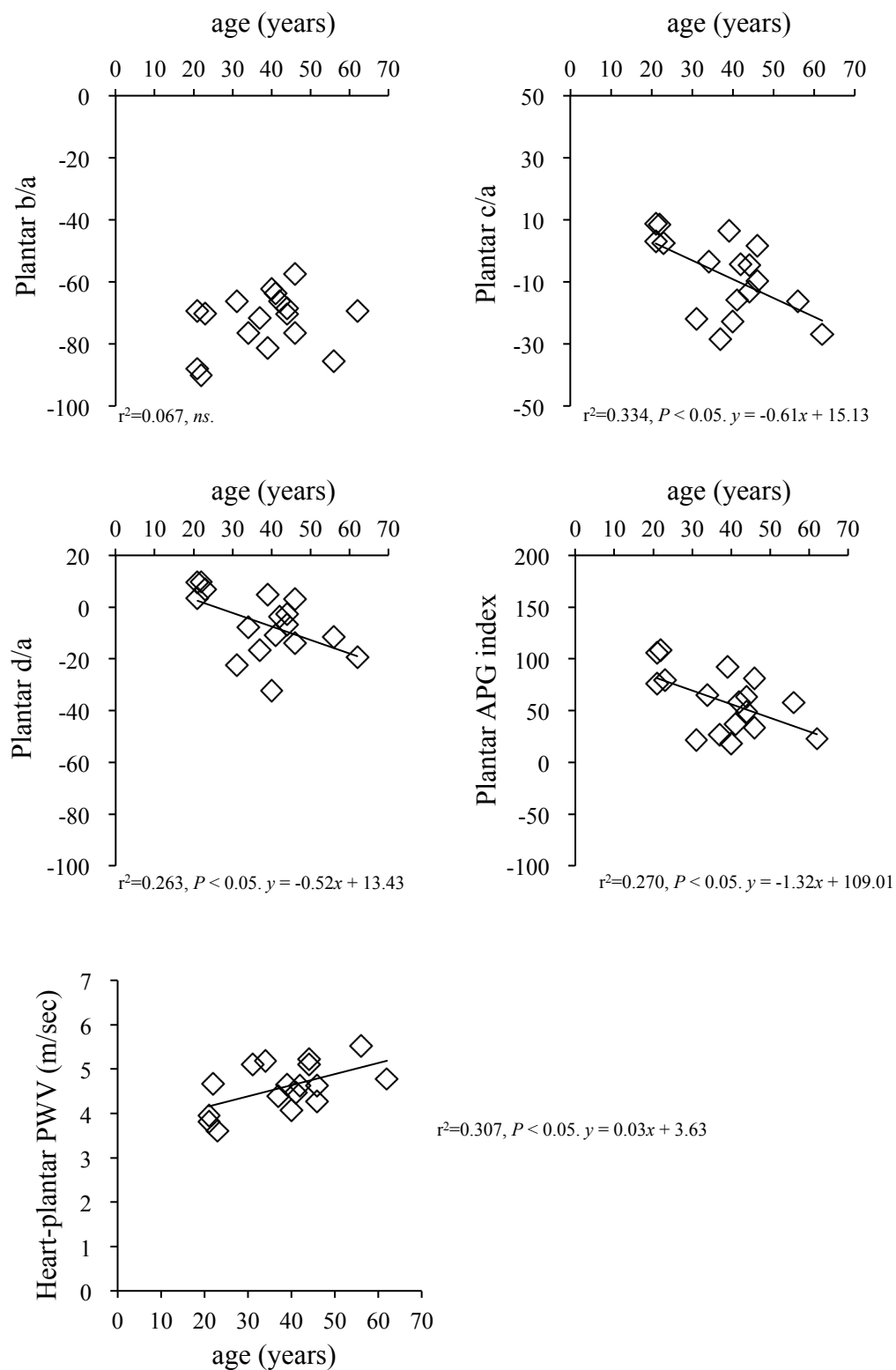


Figure 9. Regression between age and b/a, c/a, d/a and APG index in plantar APG and heart-plantar PWV (n.=17)
ns, no significant.

Table 7. Correlation coefficients among wave components in head, finger, plantar and heart-head, heart-finger, heart-plantar PWV, and systolic blood pressure and R-R interval.

		Systolic blood pressure	R-R interval
Head	b/a	0.252	-0.128
	c/a	0.046	0.271
	d/a	-0.361	0.192
	APG index	-0.344	0.314
	Heart-head PWV	0.614**	-0.204
Finger	b/a	0.290	-0.330
	c/a	-0.479	0.525*
	d/a	-0.091	0.246
	APG index	-0.329	0.420
	Heart-finger PWV	0.030	-0.085
Plantar	b/a	-0.161	0.032
	c/a	-0.269	0.316
	d/a	-0.212	0.317
	APG index	-0.166	0.242
	Heart-plantar PWV	0.799***	-0.197

Significant correlation coefficients were written in bold and black text.

*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$

第6章

総合考察

第6章

総合考察

1. 本研究で得られた新たな知見

本研究で検討したテーマを大別すると、PWVをAPGを用いて計測する方法（APG法）の方法論的妥当性を検証すること（第2、第3および第4章）、APGとPWVという、共に脈波動に基づいた指標間に存在する共通点や相違点を明確にすること（第5章）、となる。

第2章では、APG法を用いて計測したPTTと、従来法を用いて計測したPTTとの精度比較を行った。従来法によって確立された方法論は、カフを用いて容積脈波を対象としたものであったのに対し、本研究で用いたAPG法は、近赤外線反射型センサーを用いて加速度脈波（APG）を対象としたものである。さらに、両方法におけるPTT計測に関する概念も全く異なるものであった。このような要因があったにも係わらず、心臓-足部間および腕部-足部間において、いずれもAPG法によるPTTと従来法によるPTTとの間に有意な強い相関が認められた。このことは、APG法による計測値の精度に関する妥当性を、統計学的に強く立証する結果であると考えられる。

第3章および第4章では、第2章において精度に関する統計学的妥当性の検証を行ったのに対し、臨床疫学的妥当性を検証することを目的とした。先行研究においては、年齢は弾性動脈におけるPWVと最も関係性が高いことが報告されている¹⁻⁶⁾。そこで、本研究では、APG法によるPWVの臨床疫学的妥当性を検証する手段として、全身に渡る6区間のPWVと年齢との関係を分析する手段を用いた。6区間のPWVにおいて、弾性動脈を計測区間を含む心臓-足底間、前額-足底間および手指尖-足底間PWVは、加齢に伴う有意な上昇が認められ、弾性動脈を計測区間に含まないPWVは、有意な変化が認められなかった。また、年齢、性別、身長、BMI、R-R間隔（心拍数）、収縮期および拡張期血圧という、PWVに対する複数の影響因子を考慮した場合においても、年齢は最もPWVに影響を与える因子であるという結果が得られた。これらの結果は、先行

研究において得られた PWV に関する臨床疫学的エビデンスと合致していたことから、APG 法によって計測された PWV は、臨床疫学的観点からも高い妥当性を持つものと考えられる。

第2～4章において、統計学的および臨床疫学的に妥当性が立証された APG 法による PWV であるが、PWV を得るために応用した APG は、一方で、これまでヒトにおける重要な循環系指標として用いられてきた^{7,8)}。そこで、同じ脈波動に基づく APG と PWV との間に、どのような共通点や相違点、さらに傾向差が存在するのかについて、第5章にて検討を行った。

その結果、明らかとなったのは、例えば前額部 APG と心臓-前額間 PWV という APG の計測部位と PWV の計測区間が対応している、すなわち、同様同質の生体情報に基づいた APG と PWV であっても、相関関係が一切認められないという事である。さらに、APG および PWV について、年齢との関係を調べたところ、PWV については第3章と第4章で認められた結果と同じく、弾性動脈においてのみ有意な加齢変化が認められた。一方で、APG については、弾性動脈、筋性動脈を問わず、加齢による有意な変化が認められた。このような傾向差を生じさせる影響因子について推論を行ったものの、PWV は APG よりも、動脈自体の特性と血圧に影響を受けやすいことが示唆されたのみで、APG を規定する因子については特定することができなかった。

APG と PWV は、共に非侵襲性の指標であるがゆえに、その値にはさまざまな生体情報が含まれていると考えられる。APG および PWV に対する影響因子について、本研究では、血管内径、血管壁厚、血管弾性率、血管内粥腫、血液性状、血液量、血圧、心拍数、自律神経系（交感神経）活動の9因子を挙げたが、どの因子が APG または PWV に最も影響を及ぼすものであるかに関する検討は、多くの個体から様々な生体情報を収集する必要があるため、極めて困難である。事実、大規模な疫学調査が行われている PWV においても、現在までのところ影響因子に関する厳密な検討は行われていない。しかしながら、APG と PWV は、上記に挙げた9因子のいずれかに変化が生じた場合、その変化を数値に反映できるものと考えられる。例えば、石原^{9,10)}が行った基礎的実験のように、腕の挙上と下制によって腕の血液量を変化させた場合、手指尖部 APG と心

臓-指尖間 PWV には、その変化が如実に反映される。すなわち、どの因子がどれくらいの影響を、それぞれ APG と PWV に与えているかは不明であるが、上記に挙げた 9 因子は、少なくとも APG および PWV に影響を及ぼすことが可能である因子という事が推察される。

本研究の結果によって、APG と PWV が 1 つの計測によって得られるようになり、両指標を用いた研究が可能となった。しかし、APG と PWV という 2 つの指標の変化から生体内で生じている変化を検討する際、上記に挙げた本研究の第 5 章で得られた知見を、十分に踏まえた考察を行う必要があると考えられる。

2. APG 法による PWV 計測の特性

本研究において、方法論的妥当性が確立された APG 法による PWV 計測は、APG を前額部、手指尖部および足底部の 3 部位において計測し、心臓から上記 APG を計測した部位までの 3 区間、さらに、APG を計測した部位同士の総組み合わせである 3 区間、合わせて 6 区間の PWV 計測を行うことが可能である。このように、全身に渡る APG と PWV を分析した研究は、機器および方法論がこれまで存在しなかったこともあり、報告されていない。血液および血管は全身を巡るものであることから、実験設定によっては、全身に渡る複数部位の評価が必須となるケースもある。このような実験設定においては、本論文で確立された APG 法による PWV 計測が、有用な方法となるであろう。

また、本研究においても、方法論的妥当性と両指標の特性に関して、全身に渡る検証および検討を行うことができた。これは、本論文のオリジナリティのひとつであるとともに、より客観性の高い分析と、これに基づいた考察を行うことができたものと考えられる。

さらに、本研究で用いた APG 法による PWV 計測の新規性および利点は、小型の近赤外線反射型センサーを脈波検出に用いたことに加えて、PTT の計測に、容積脈波を 2 階微分して得られる APG を用いたことが挙げられる。

現行の PWV 計測機器は、容積脈波検出に手首や足首にカフを巻く方法を用いている。カフの締め付け圧は自律神経系を介して、特に筋性動脈である細動脈の収縮を惹起し¹¹⁾、

PWV に影響を与える可能性が考えられる。さらに、カフ圧は自動調整となっていることから、閉塞性動脈硬化症などの患者において脈波がうまく検出されない場合、患者が苦痛を伴うような非常に高い圧で再測定をしてしまうケースも少なくない¹²⁾。本研究で提示した近赤外線反射型センサーによる脈波検出は、このような問題を解決する新たな方法として利用できることが期待できる。しかも、近赤外線反射型センサーは小型で、装着については基本的にサージカルテープで固定するのみであることから、特殊な手技を必要とすることなく、簡便に脈波を得ることが可能となる。この方法によって、a 波から d 波までの明瞭な APG 波形を確認できた身体部位は、前額部、頬、耳朶、耳裏、肩、肘、指尖、腸骨棘、大転子、膝蓋、足関節、足底、足指尖であった。このことは、身体各セグメントを対象とした PWV の計測が、非常に簡便かつ広範囲に行えることを意味しており、この点は極めて利用価値の高いものである。また、特定の区間における PWV を計測する場合においても、例えば頸動脈狭窄症などの病変を PWV によって評価する際、従来法による現行機器では頭部や頸部から脈波を検出することは、手技的熟練を要するものであったが、本研究で用いたセンサーを用いれば、手技的熟練の必要性は著しく低い。

このように、全身各所で PWV を測定可能とする要因は、容積脈波を 2 階微分して得られる APG を用いた事も挙げられる。上記に挙げた APG が測定可能な部位においても、微分しない容積脈波のままでは、脈波のどのポイントを PTT 計測のターゲットとするのか、明瞭に判断することが難しい。PWV を計測する現行機器においては、容積脈波の立ち上がり点を PTT 計測のターゲットとする方法が主流であり、立ち上がり点の同定には、複数の周波数フィルターに通す方法^{13,14)}や接線法¹⁵⁾が用いられている。容積脈波を解析する方法はいくつか存在するものの、比較的弱い脈波しか得られない（波高が低い）ケースなどでは、容積脈波の立ち上がり点の同定は、APG の a 波の同定に比べて困難である。

もちろん、これまでに蓄積された臨床データの量に関しては、APG 法による PWV は未だ十分ではないことから、さまざまな疾患や影響因子に関する知見の蓄積に乏しく、よって従来法は、依然として PWV 計測の主流として用いられるであろう。しかしなが

ら、今後臨床疫学的な大規模研究を行うことができれば、APG 法は主流な PWV 計測法のひとつと認識される可能性も十分に考えられる。もし、APG 法が主流な PWV 計測法と認識されるならば、集団検診などの 1 次スクリーニングレベル¹⁶⁾に使用できる事が考えられる。心電図検査と同時に、頭部、手指尖部および足底部にセンサーを装着することも容易に行えることから、心電図検査中に全身に渡る循環状態のデータも得ることができる。これは、大腿動脈狭窄症や頸動脈狭窄症のスクリーニングを、簡便かつ迅速に可能とするものである。

その他にも、APG 法の特性として、数時間に及ぶ連続継続が可能であること、さらに、計測システムがコンパクトで携帯性に優れ、ノート型パーソナルコンピュータのバッテリーのみで駆動可能であることから、現行機器を持ち込む事が制限される環境（狭小閉鎖空間、電源の確保が困難な場所など）でも使用できることが挙げられる。よって、本研究で用いた APG 法による PWV 計測の有用性は、従来法の機器使用条件範囲を補間できるという意味においても、高いと言えるであろう。さらに、APG 法の機器は安価であることも、現行の主流機器が高価であることを考慮すれば、対比的利点と捉えられる。

本研究の方法に関して、欠点を 1 点挙げるとするならば、APG は体動によって波形にアーチファクトが入るという点である。これは、従来法による機器においても同様であるが、APG 法において、この欠点は、センサー自体の性能向上、アーチファクト除去のための周波数フィルターの開発、およびセンサーケーブルのシールドを強化することによって改善できる可能性が考えられる。したがって、本件は今後、取り組む必要のある課題といえるであろう。

第6章 参考文献

- 1) 山科 章.: ヒトは血管とともに老いる A man is as old as his arteries. - 脈波速度から血管の老化を診る -. Arter Stiffness. 6:61-69. 2004.
- 2) Lee HY and Oh BH. : Aging and arterial stiffness. Circ J. 74(11):2257-2262. 2010.
- 3) Faber M and Moller-Hou G. : The human aorta: V-collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta. Acta Pathol Microbiol Scand. 31:377-382. 1952.
- 4) Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroof RC, Lakatta EG. : Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. Circulation. 25:1464-1470. 2001.
- 5) Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. : Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. Hypertension. 43:1239-1245. 2004.
- 6) McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. : Normal vascular aging : Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol. 46:1753-1760. 2005.
- 7) 佐野裕司, 片岡幸雄, 生山匡, 和田光明, 今野廣隆, 川村協平, 渡辺剛, 西田明子, 小山内博.: 加速度脈波による血液循環の評価とその応用. 労働科学. 61(3):29-143. 1985.
- 8) 佐野裕司, 片岡幸雄, 生山匡, 和田光明, 今野廣隆, 川村協平, 渡辺剛, 西田明子, 小山内博.: 加速度脈波による血液循環の評価とその応用(第2報) 波形の定量化の試み. 体力研究. 68:17-25. 1988.
- 9) 石原里枝子, 藤本浩一, 佐野裕司. : 上肢の挙上・下制による手指尖部加速度脈波に影響を及ぼす要因の検討. 海洋人間学雑誌. 1(1):22. 2012.
- 10) 石原里枝子.: 上肢の挙上・下制による上肢血液量の変化が指尖部加速度脈波、心臓-指尖部間の脈波伝播速度および指部血圧に及ぼす影響. 平成24年度東京海洋大学海洋

科学部海洋政策文化学科卒業論文. 2013.

11) 岩瀬 敏 (訳) .: 血管の神経性調節. ロバートソン自律神経学 原著第2版. 高橋昭, 間野忠明 監訳. エルゼビア・ジャパン. 東京. pp143-147. 2007.

12) 桜庭順子, 宗像正徳.: PWV 計測の注意点 - 3,000例の測定から得られた教訓. 宗像正徳編. PWV で知る PWV で診る. pp140-152. 中山書店. 東京. 2006.

13) Munakata M, Ito N, Nunokawa T, Yoshinaga K.: Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 16(8):653-657. 2003.

14) Munakata M, Nunokawa T, Tayama J, Yoshinaga K, Toyota T.: Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity as a Novel Measure of Arterial Stiffness: Present Evidences and Perspectives. *Curr Hypertens Rev*. 1(3):223-234. 2005.

15) Yambe T, Meng X, Hou X, Wang Q, Sekine K, Shiraishi Y, Watanabe M, Yamaguchi T, Shibata M, Kuwayama T, Maruyama M, Konno S, Nitta S.: Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation. *Biomed Pharmacother*. 59(Suppl 1):S177-S179. 2005.

16) 原田早苗, 森口次郎, 武田和夫.: 健診ならびに人間ドックにおける脈波伝播速度 (PWV) の意義. *Arterial Stiffness*. 2:15-19. 2002.

第7章

まとめ

第7章

まとめ

本研究は、末梢部において計測される容積脈波の2階微分波（加速度脈波: Accelerated Plethysmogram, APG）を用いて、脈波動が血管内を伝播する速度（脈波伝播速度: Pulse Wave Velocity, PWV）を計測する方法を確立すること、さらに、脈波動に基づいた循環系指標である APG と PWV の関係性ならびに共通点、相違点を明らかにすることを目的とした。

PWV は、心臓から末梢へ脈波が伝播する時間と脈波の移動距離を用いて算出することから、時間と距離のデータが必要となる。時間（脈波伝播時間: Pulse Transmission Time, PTT）については、心電図 R 波ピークを計測始点とし、前額部、手指尖部および足底部に装着した小型近赤外線センサーより得られる、各 APG a 波ピークを計測終点として計測した。距離については、肩峰位から頭頂、左手第3指指尖部および足底までを、体表面からテープメジャーで計測することにより求めた。上記3区間の距離を、それぞれ対応する PTT で除することによって、心臓-前額間、心臓-手指尖間および心臓-足底間 PWV を算出した。また、センサーを装着した末梢の3部位までの脈波到達時間差に関しても、それぞれ対応する区間の距離差を、各部位の APG a 波ピーク間の時間差で除することにより、前額-手指尖間、前額-足底間および手指尖-足底間 PWV として算出した。APG は a 波の波高を基準とした b、c および d の波高比と $APG\ index = ((c+d-b)/a) \times 100$ にて評価した。

第2章では PTT を用いて、PWV の計測に APG を用いる方法（以下、APG 法）と従来法との精度比較を行った。APG 法と従来法は、PTT の計測方法および PTT 計測の概念が全く異なるものであった。しかしながら、精度比較の対象区間とした心臓-足部間および腕部-足部間ともに、両方法による PTT 間には有意な強い相関関係を認めた。この結果は、APG 法による計測精度の妥当性を強く立証するものと考えられた。

第3章および第4章では、先行研究において、弾性動脈における PWV と最も関係性が高いとされる年齢と、APG 法による上記6区間の PWV との関係を検討した。その結

果、弾性動脈を計測区間に含む心臓-足底間、前額-足底間および手指尖-足底間 PWV においては、加齢に伴う有意な上昇が認められた。一方で、弾性動脈を計測区間に含まない PWV においては、有意な変化が認められなかった。また、PWV を従属変数とし、年齢、性別、身長、BMI（体格指数）、心拍数（R-R 間隔）、収縮期および拡張期血圧を説明変数とした多変量解析を行って、交絡因子の影響を考慮したところ、年齢は依然として PWV に最も影響を及ぼす有意な因子であった。以上の結果は、先行研究において得られた臨床疫学的エビデンスと一致しており、APG 法は臨床疫学的観点からも妥当性を持つと考えられた。

さらに、本研究において PWV を得るために応用した APG 自体も、これまでヒトの循環系指標として用いられてきた指標であり、なおかつ、APG と PWV は共に脈波動に基づいた指標である。以上のことから、APG と PWV の共通点や相違点に関する検討を第5章にて行った。APG と PWV の相関関係を分析したところ、例えば前額部 APG と心臓-前額間 PWV という APG の計測部位と PWV の計測区間が対応している、すなわち、同様同質の脈波情報に基づく APG と PWV であっても、両指標間には相関関係が一切認められなかった。さらに、APG および PWV と年齢との回帰を分析したところ、PWV は弾性動脈においてのみ、有意な加齢変化が認められた。しかし一方で、APG の波高比と APG index は、弾性動脈、筋性動脈を問わず、前額、手指尖および足底部において有意な加齢変化が認められた。したがって、APG と PWV は、共に脈波動に基づいた生体情報を反映する指標であるものの、それぞれ異なる生体情報を主として反映している、もしくは同じ生体情報であっても反映される度合いが異なることが示唆された。このような両指標間の傾向差について推論を行ったものの、PWV は APG よりも動脈自体の特性（血管内径、血管壁厚、血管弾性率など）と血圧に影響を受けやすいことが示唆されたのみで、APG を規定する因子については特定することができなかった。

本研究で方法的妥当性が確立された APG 法による PWV 計測は、従来法と比較して簡便性、迅速性の面において様々な利点を持つ。本方法を用いて、これまで PWV 計測が実施困難であった、電源の確保が困難な環境、あるいは大型の計測機器が持ち込めない環境下での実験が可能となるであろう。特に洋上や海浜、高所や閉鎖空間などにお

ける実験に、本方法は有用であると考えられる。また、本研究の結果によって、APG と PWV というヒトの循環系指標を1度の計測で得ることが可能となったが、両指標が主として反映する生体情報は基本的に異なり、さらに、ある影響因子の変化を APG と PWV が反映できるケースもあれば、どちらかひとつの指標のみ、反映できるケースも予測される。APG と PWV は、共に非侵襲性の指標であるがゆえに、さまざまな因子の影響を含んでいる。両指標を用いて生体内で生じている現象の推定を行う際、本研究第5章で得られた上記の傾向を、十分に留意する必要があると考えられた。

謝 辞

本論文を執筆するにあたり、公私に渡り多大なるご指導を賜りました東京海洋大学大学院 佐野裕司教授に深甚なる謝意を表します。また、数多くの貴重なご助言を賜りました東京海洋大学大学院 池田玲子教授ならびに千足耕一准教授に、深く感謝申し上げます。

データ収集に際し、用田接骨院 渡邊英一先生を始めとして、東京海洋大学海洋スポーツ健康科学研究室の現役生、OB・OG および同期の皆様に多大なるご協力を頂きましたこと、心より感謝申し上げます。さらに、研究室における月例研究会にご参加の諸先生に、多くのご助言を賜りましたこと、深く感謝申し上げます。

本論文で用いた APG 法による PWV 計測は、(株) ユメディカ 沖野加州男氏に 4 チャンネル用の USB-AD 変換ユニットと、その制御ソフト作成に多大なるご協力を頂き、遂行することができました。本件、心より御礼申し上げます。

また、社会人入学での博士課程進学に際し、現職所属先である学校法人日本女子大学、特に、身体運動研究室の皆様には多大なるご理解とご協力を賜りましたこと、大変有難く、また大変恐縮に存じております。

東京海洋大学大学院に進学する前段階までに、筑波大学名誉教授ならびに東亜大学大学院名誉教授 勝田 茂先生より研究者としての基礎的能力を錬成して頂きました事で、入学後より円滑に研究活動を行うことが出来ました。長年に渡るご指導を賜りました事、深淵なる感謝を表します。

社会人大学院進学は、亡き祖父、高橋貞夫の物心両面に渡るサポートがありましたことを、ここに記して感謝の意を表します。並びに、両親には多くの激励と理解を頂きましたこと、心より感謝を申し上げます。

最後に、妻の千恵には、妻としてはもちろん、時には肝胆相照らす唯一無二の朋友として、良きディスカッションの相手として、大きな支えとなってくれました。家族として、1 人の人間として、さらにそれ以上の理解とサポートを受けましたことを、ここに記し、深く親愛なる感謝の意を表します。