

坐位患者における中心血圧と **augmentation index** の非侵襲的推定—

2 種類の市販機器の有効性に関する評価研究

目次

はじめに	2
方法	3
結果	7
考察	14
おわりに	21
COI	21
参考文献	22

1. はじめに

Generalized transfer function（一般化伝達関数、GTF）を用いて推定される中心血圧や augmentation index（AIx）などの動脈硬化関連係数は、上腕で測定される通常の血圧とは独立した、より強い心血管イベントの予測因子であることが知られている[1-3]。また、血管拡張性降圧薬の心血管系に対する効果は、通常の血圧測定では過小評価され、中心血圧測定によって正確に評価される可能性が複数の研究によって示唆されてきた[4,5]。この仮説は、近年、ASCOT-CAFÉ 研究において、アムロジピンベースの治療群の対照群を上回る治療効果が、上腕血圧ではなく GTF を用いて推定された中心血圧低下の差によって説明されたことで実証された[6]。観血的あるいは非観血的な測定による中心血圧や動脈硬化関連係数の、通常血圧に対する優位性を示すエビデンスは、現在にいたるまで次々と蓄積され続けている。

このようななか、中心血圧測定は臨床応用の段階を迎えたとも言われるが、その一方で GTF が臥位患者での観血的な中心血圧測定で得られた関数であることから[7-10]、GTF を用いた中心血圧推定（GTF 法）では患者を臥位にして測定しなければならない、そのことが中心血圧測定普及の妨げとなっているとの指摘がなされることがある。確かに、臥位から坐位あるいは立位になることによる心血管系に対する重力の影響は小さいものではない。坐位では臥位に比し、心拍出量は著明に減少し、交感神経系が有意に亢進する[11,12]。坐位においては臥位とは異なる伝達関数が必要であり、GTF を利用した坐位での中心血圧測定は行えない可能性がある。他

方、伝達関数が、体位変換に伴う血行動態の変化ではなく、主に中心血管と上腕の位置関係によって決定されるならば臥位での伝達関数は坐位でも使用可能である。

こうした2つの相反する可能性が存在するにもかかわらず、GTFを用いた坐位における中心血圧や動脈硬化関連係数推定の可否に関しては、これまで検討がなされたことがなかった。近年、橈骨動脈の後期第2収縮成分（SBP2）が中心血圧に一致することを利用し（SBP2法）、坐位で中心血圧を測定する機器も開発されたが、この機器においても坐位における測定の精度・正確度は評価されていない[13-15]。人間は多くの時間を坐位または立位で過ごし、また高血圧は元来坐位で測定された血圧によって定義されているが、これまで坐位での測定の有効性が確認された中心血圧（およびその関連係数）の測定機器は存在しないのである。このため、今回我々は、GTF法ならびにSBP2法による坐位における中心血圧およびAIx推定の精度・正確度を評価し、その臨床応用の有用性を検討するために以下の研究を行った。

2. 方法

2. 1 対象

研究前に実施した power analysis では、小さい群間差異 ($es=0.2$) を 80% の power で検出するためには 199 名の研究参加者が必要であることが示された。この分析をもとに、さいたま医

療センターの循環器外来を受診した連続した 252 名の外来受診者のうち、研究参加を希望しない 35 名と、頻発する不整脈のある受診者、橈骨動脈と頸動脈の波形記録において 10 心拍/分以上の脈拍差のある受診者、あるいは十分な頸動脈波形を記録できない受診者、計 18 名を除外し、最終的に 199 名を研究対象とした（心血管病 182 名、正常者 17 名）。予備研究では各中心血圧測定値は標準偏差 18mmHg 程度であり、相互に $r = 0.98$ 程度の高い相関を認めたが、同様の標準偏差と相関が本研究でも得られた場合、199 名の比較は 95 % 以上の power で 1.0 mmHg の血圧差を検出できると予想された。本研究は自治医科大学倫理委員会の認定のもと、すべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得て行われた。

2. 2 測定

すべての測定は、静かな温度調節のされた部屋において、研究参加者を坐位にして実施された（図 1）。はじめに 10 分の坐位安静の後、上腕動脈の収縮期血圧と拡張期血圧を、日本高血圧学会のガイドラインに沿って、HEM9000AI（オムロンヘルスケア、京都）に備わったオシロメトリック血圧計にて測定、次いで橈骨動脈波形を HEM9000AI にて、橈骨動脈ならびに頸動脈血圧波形を SphygmoCor system（AtCor Medical, Sydney, Australia）を用いて測定した。各測定は 5 分の間隔をおいて実施された。オムロン社製 HEM 9000AI system はトノメトリック法で橈骨動脈波形を自動記録し、その後期第 2 収縮期血圧 (SBP2) を中心血圧として計算する[13-15]。一方、SphygmoCor system は、GTF (generalized transfer function : 一般化伝達関数)を用いて、

トノメトリック法で記録した橈骨動脈波形を中心血圧波形に変換後、中心血圧および augmentation index(AIx)を測定する機器である[7-10]。血圧測定は連続して測定した2つの血圧値の差が5mmHg以下になるまで、また血圧波形に関しては2つの良質な波形を得るまで繰り返され、得られた2測定値の平均が解析に用いられた。すべての測定は一人の熟達した測定者(平田)により、研究参加者の手首を本人の心臓の高さに保って実施された。測定バイアスを避けるため、中心血圧値およびAIx値は測定中測定者には知らされなかった。橈骨動脈血圧波形は上腕動脈で測定された収縮期血圧と拡張期血圧で、総頸動脈波形は上腕動脈拡張期血圧と橈骨動脈平均血圧で補正した[17-19]。平均血圧はSphygmoCor systemを用いて当該の血圧波形の圧時間積分によって求めた(図1)。

2.3 比較

HEM9000AI systemを用いて測定した坐位SBP2と、SphygmoCor systemを用いて推定した坐位中心(収縮期)血圧(c-SBP)および坐位総頸動脈収縮期血圧(carotid SBP)を相互に比較した(図1)。比較の指標には、the USA Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) SP10 criteriaおよびBritish Society of Hypertensionのcriteriaを用いた。AAMI SP10 criteriaにおいては、2つの測定機器で測定した血圧測定値の差が5mmHg以下、差の標準偏差が8mmHg以下の際、両血圧測定は「十分に同等」と判定される[20]。British Society of Hypertensionのcriteriaでは、以下のすべての基準を満たしたときにグレードAと判定され2つの測定が同等であると

判定される[21]。 1. 2つの測定機器で測定した血圧測定値のペアの60%が差5mmHg以下、2. ペアの80%が差10mmHg以下 3. ペアの95%が差15mmHg以下。

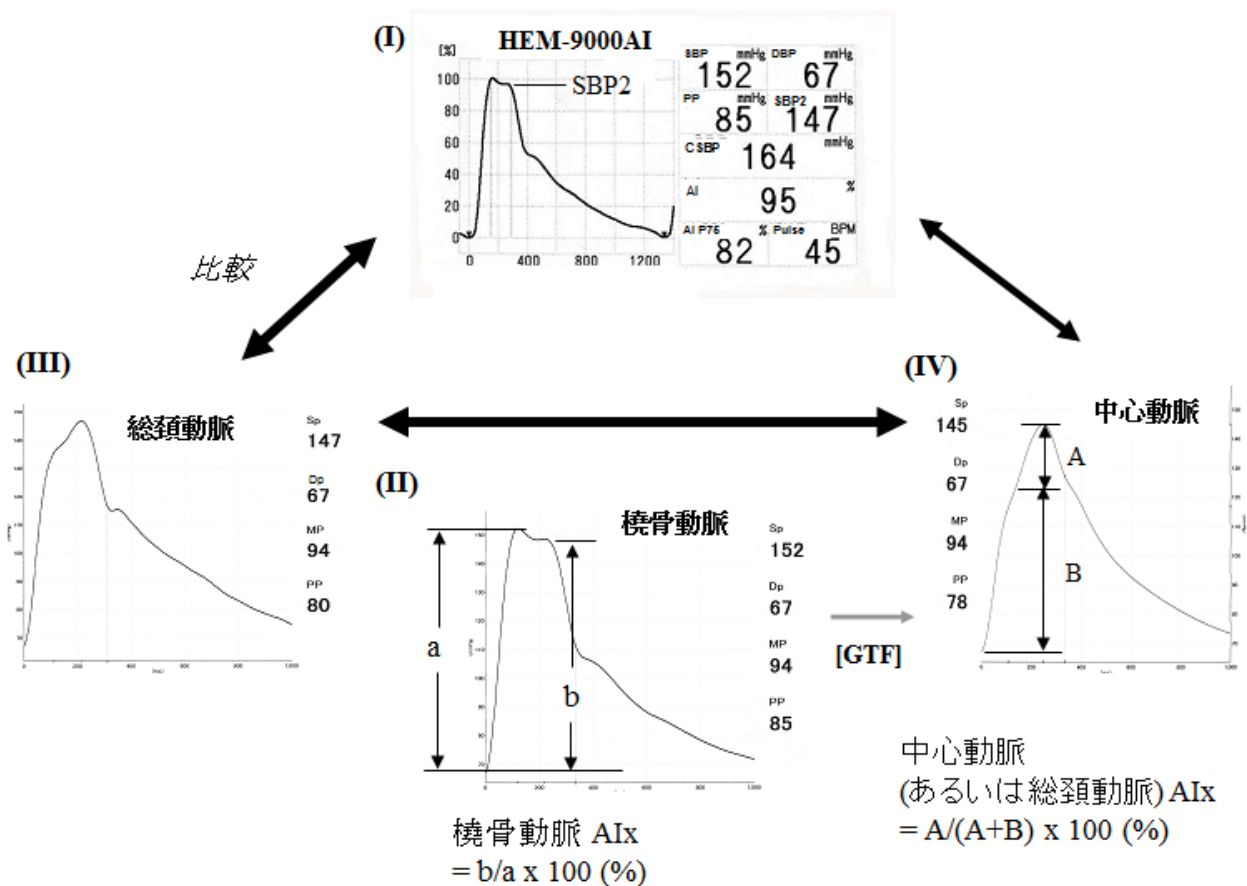


図1. HEM-9000AI (I)およびSphygmoCor system(II)を用いて記録された橈骨動脈圧波形、総頸動脈波形 (III)、SphygmoCor systemを用いて推定された中心血圧波形 (IV)。総頸動脈圧波形 (III)はSphygmoCor systemを用いて記録された橈骨動脈波形 (II)の平均血圧と拡張期血圧で補正することにより、中心動脈圧波形(IV)はGTF (SphygmoCor system)を用いて橈骨動脈波形(II)より求められた。橈骨動脈圧波形における後期収縮期血圧 (SBP2)、橈骨動脈AIx、および中心動脈 (あるいは総頸動脈) AIxの定義を図に示す。すべての測定は研究参加者を坐位にして測定された。CSBPは「侵襲的に測定された中心血圧」の推定値 (本文参照)。

2. 4 坐位における総頸動脈—橈骨動脈間伝達関数

連続して測定された坐位橈骨動脈波形と坐位総頸動脈波形を SphygmoCor system でデジタル化（サンプリング間隔 128Hz）し、Gallagher らの方法に従って離散フーリエ変換を行い、ハーモニックごとに総頸動脈－橈骨動脈間アンプリフィケーションを計算した[22]。橈骨動脈波形と総頸動脈波形の連続測定はすべての参加者で2回行ない、得られたアンプリフィケーションをハーモニック毎に平均して坐位における総頸動脈－橈骨動脈間伝達関数を求めた。橈骨動脈波形測定時および総頸動脈波形測定時の心拍数の差は $0.3 \pm 2.5\text{bpm}$ であり、両波形は同時に測定した波形と同等であると考えられた[22]。

2. 5 統計解析

数値は平均±標準偏差、あるいは百分率で表した。2変数の相関は Pearson の相関を、対応のある2群の比較には paired-t 検定を使用した。P 値が 0.05 未満をもって統計学的に有意とした。

3. 結果

199名の研究参加者の背景を表1に、同一患者において記録された代表的血圧波形を図1に示す。研究参加者の平均年齢は 65.7 ± 10.6 歳、女性の比率が 41.7%であった。すべての測定項目において測定の再現性（repeatability）は良好であり、1回目と2回目の測定値に統計学的有意差は認められず、両値には高い相関が認められた（表2）。なお、7名の参加者において、後

期第2収縮期成分 (SBP2) が SphygmoCor System で同定できなかった。このため、これら7名の SphygmoCor System を用いた橈骨動脈 AIx は計算されず、解析から除外された。

表1. 患者（研究参加者）背景

	平均 ± 標準偏差	範囲
年齢 (歳)	65.7 ± 10.6	21 - 84
女性; 人数 (%)	83 (41.7)	
身長(cm)	160.3 ± 8.9	135 - 186
体重 (kg)	60.8 ± 10.6	41 - 90
Body mass index (kg/m ²)	23.6 ± 3.2	17.5 - 34.2
収縮期血圧 (mmHg)	132.3 ± 18.2	92 - 189
拡張期血圧 (mmHg)	71.5 ± 12.6	50 - 118
脈圧 (mmHg)	60.8 ± 15.7	29 - 120
心拍数(BPM)	66.9 ± 10.1	46 - 97
心血管病 ; 人数 (%)		
高血圧	156 (78.4%)	
脂質異常症	90 (45.2%)	
糖尿病	35 (17.6%)	
虚血性心疾患	66 (31.2.0%)	
脳血管障害	10 (5.3%)	
降圧剤の内服 ; 人数 (%)		
ACE 阻害剤	28 (14.1%)	
ARB	75 (37.7%)	
カルシウム拮抗剤	119 (59.8%)	
利尿剤	24 (12.1%)	
β 遮断剤	51 (25.6%)	
α 遮断剤	9 (4.5%)	
亜硝酸剤の内服 ; 人数 (%)	31 (15.6%)	

ACE、アンギオテンシン変換酵素 ARB、アンギオテンシンII 拮抗薬受容体

表2. 2種の機器で測定された坐位における血圧値とその再現性

	平均値	1回目測定	2回目測定	差	差のp値	相関	相関のp値
坐位 c-SBP [GTF] (mmHg)	121.7 ± 18.6	121.7 ± 18.6	121.7 ± 18.7	0.0 ± 1.3	0.958	0.997	< 0.0001
坐位SBP2 (mmHg)	122.6 ± 19.8	122.8 ± 19.9	122.4 ± 19.9	0.4 ± 3.6	0.100	0.983	< 0.0001
坐位総頸動脈 SBP (mmHg)	124.4 ± 19.2	124.5 ± 19.3	124.3 ± 19.2	0.2 ± 3.8	0.460	0.980	< 0.0001
坐位 c-AIx [GTF] (%)	29.4 ± 10.5	29.5 ± 10.9	29.4 ± 10.7	0.1 ± 4.6	0.688	0.910	< 0.0001
坐位総頸動脈 AIx (%)	15.8 ± 12.4	15.8 ± 13.1	15.7 ± 12.8	0.1 ± 7.4	0.898	0.840	< 0.0001
坐位橈骨動脈 AIx (SphygmoCor)*	88.2 ± 12.7	88.1 ± 13.0	88.3 ± 12.6	- 0.3 ± 3.8	0.349	0.957	< 0.0001
坐位橈骨動脈 AIx (HEM 9000-AI)	85.8 ± 13.8	85.8 ± 14.1	85.7 ± 13.9	0.1 ± 3.9	0.704	0.961	< 0.0001

GTF, generalized transfer function (一般化伝達関数); SBP、収縮期血圧; c-SBP [GTF], GTF法で推定された中心動脈収縮期血圧; SBP2, 橈骨動脈後期収縮期成分; AIx, augmentation index; c-AIx [GTF], GTF法で推定された中心血圧AIx。* SphygmoCor systemでは、7名の参加者において坐位橈骨動脈 AIx を測定できなかった。

3. 1 比較

坐位における、c-SBP、SBP2、carotid SBP の平均はそれぞれ 121.7 ± 18.6 mmHg、 122.6 ± 19.8 mmHg、 124.4 ± 19.2 mmHg であった (表 2)。各測定値は互いに良好に相関し (cSBP vs. carotid SBP; $r=0.986$ 、SBP2 vs. carotid SBP; $r=0.975$ 、cSBP vs. SBP2; $r=0.989$ 、すべて $p<0.0001$)、また AAMI SP10 criteria および grade A British Society of Hypertension criteria を満たした ((図 2)。さらに、我々は SphygmoCor system を利用して、臥位における中心血圧—総頸動脈間伝達関数 (A-CTF) を坐位総頸動脈圧波形に適用して坐位中心血圧を求めた。A-CTF を適用して求めた坐位中心血圧は GTF 法で求めた坐位中心血圧 (c-SBP) および SBP2 で求めた坐位中心血圧とほぼ同一の値を示した (図 3)。GTF 法を適用して求めた坐位中心動脈波形の AIx (c-AIx) と坐位での総頸動脈 AIx の相関を図 4 に示す。両者の相関は中等度であったが、すでに報告されている臥位での両者の相関に近似していた (図 5)。

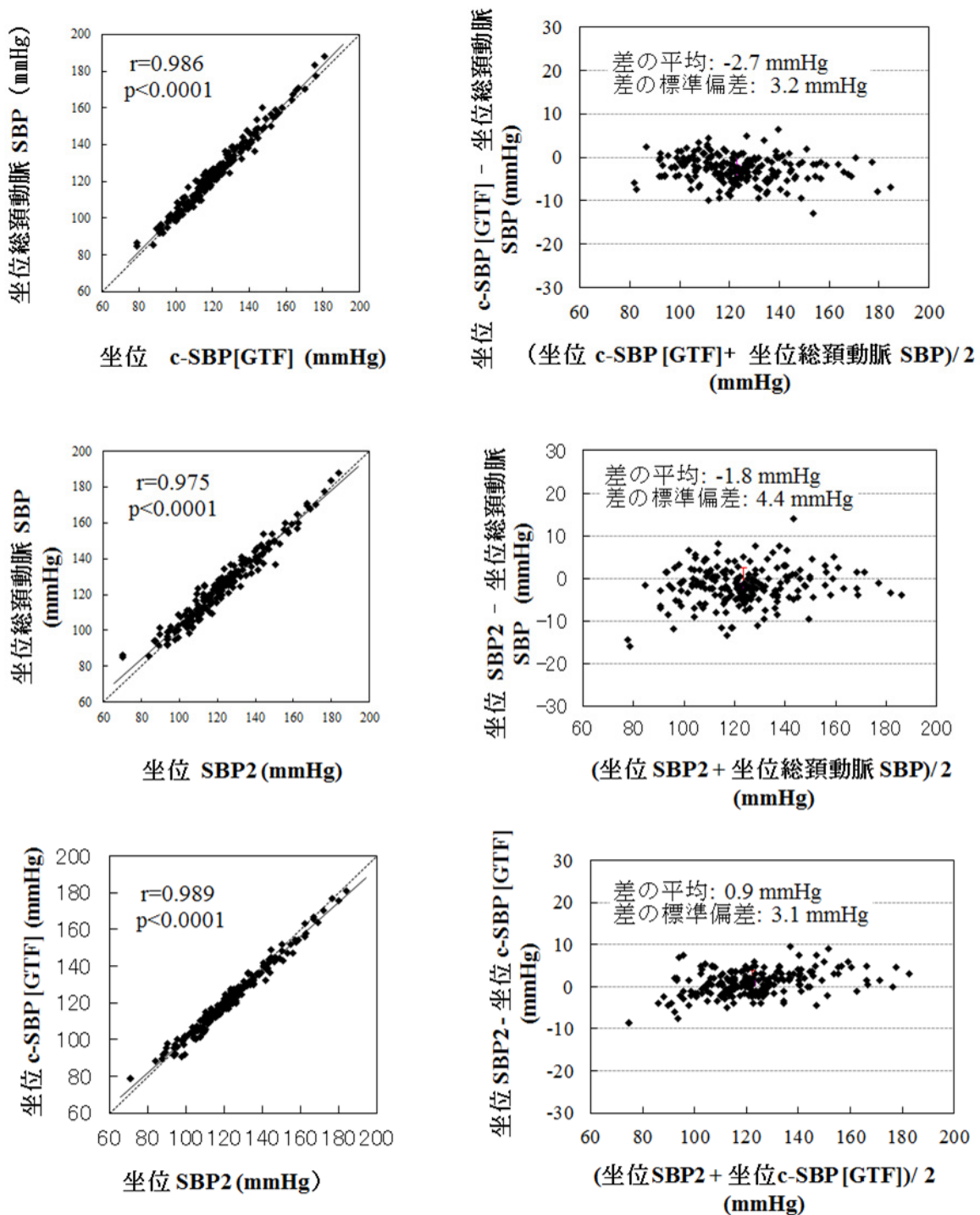


図 2. 上段：GTF法による坐位中心収縮期血圧（c-SBP[GTF]）と坐位総頸動脈収縮期血圧との相関（左）およびBland-Altman plot（右）、中段：橈骨動脈の坐位後期収縮期成分（SBP2）と坐位総頸動脈収縮期血圧との相関（左）およびBland-Altman plot（右）、下段：坐位SBP2と坐位c-SBP[GTF]との相関（左）およびBland-Altman plot（右）。
 回帰式： $y = 1.014x + 0.922$ （坐位c-SBP[GTF] vs. 坐位総頸動脈収縮期血圧）、
 $y = 0.943x + 8.849$ （坐位SBP2 vs. 坐位総頸動脈収縮期血圧）、 $y = 0.930x + 7.764$ （坐位SBP2 vs. 坐位c-SBP[GTF]）。破線は $y=x$ を表す。

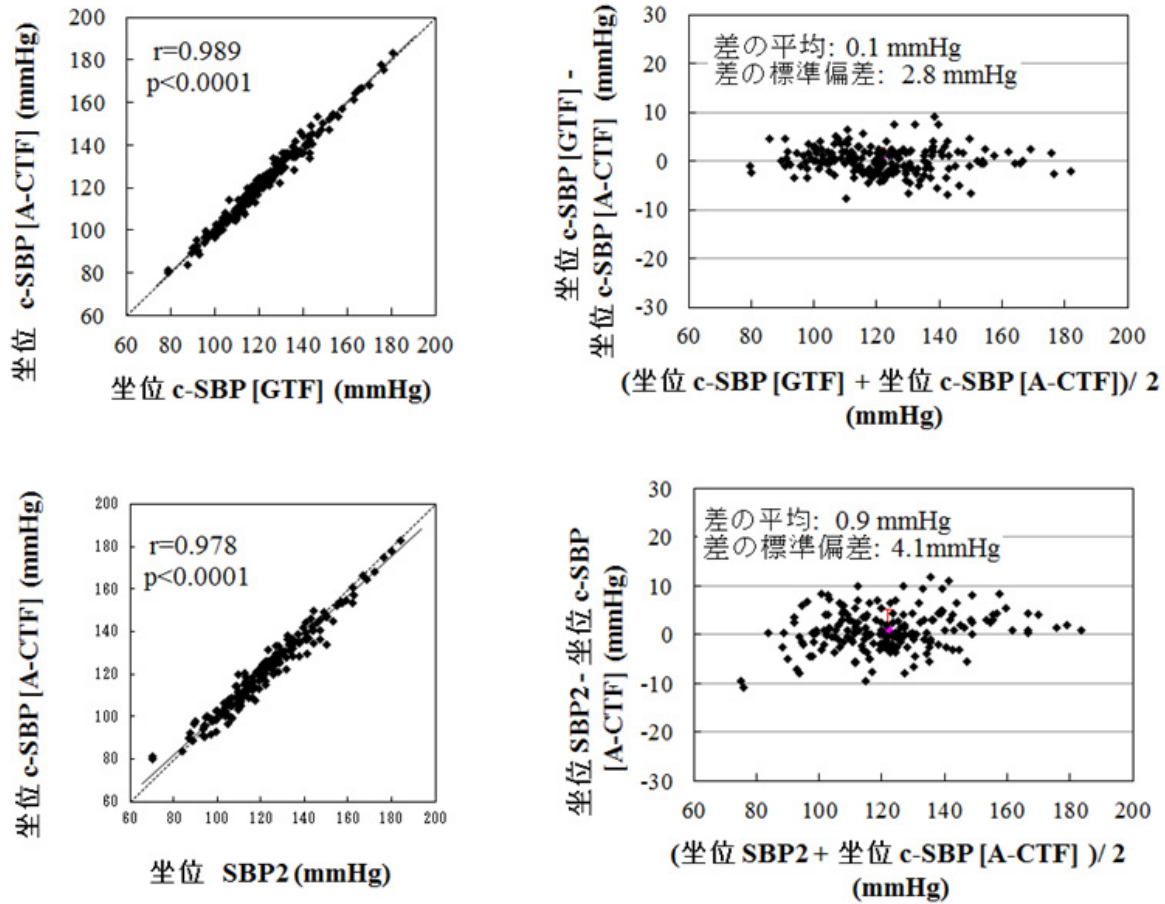


図3. 上段：GTF法による坐位中心収縮期血圧（c-SBP[GTF]）と臥位における中心血圧－総頸動脈間伝達関数（A-CTF）を坐位総頸動脈圧波形に適用して求めた坐位中心収縮期血圧（c-SBP [A-CTF]）との相関（左）およびBland-Altman plot（右）。下段：坐位SBP2と坐位c-SBP [A-CTF] との相関（左）およびBland-Altman plot（右）。回帰式： $y = 1.001x - 0.139$ （坐位c-SBP[GTF] vs. 坐位c-SBP [A-CTF]）、 $y = 0.930x + 7.666$ （坐位SBP2 vs. 坐位c-SBP [A-CTF]）。破線は $y=x$ を表す。

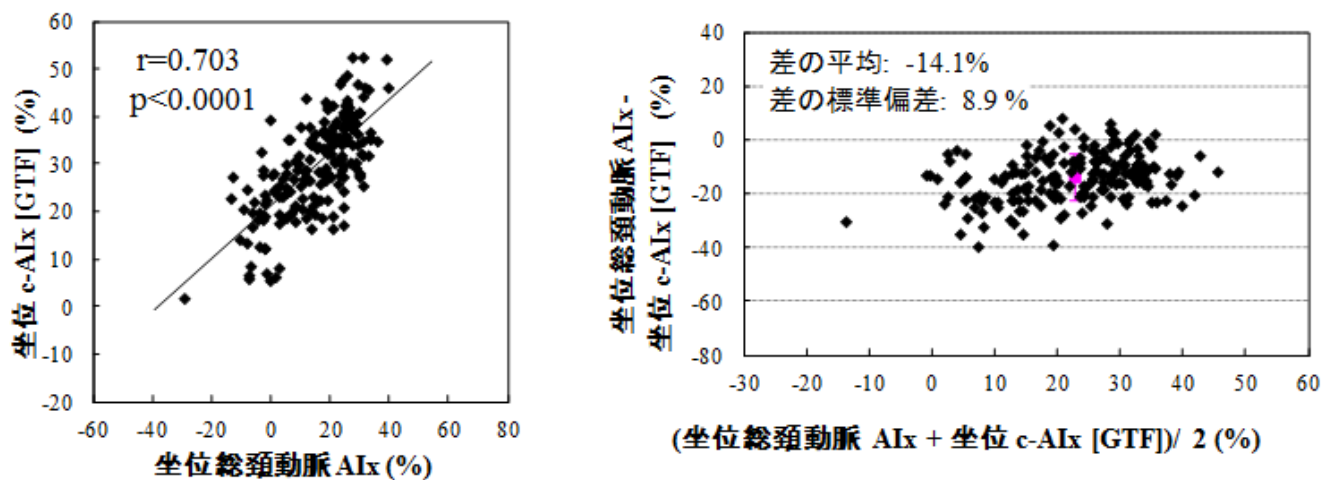


図 4. 坐位総頸動脈 augmentation index(AIx)と GTF法による坐位中心動脈AIx(c-AIx[GTF])の相関 (左) およびBland-Altman plot(右)。回帰式： $y=0.559x + 21.023$

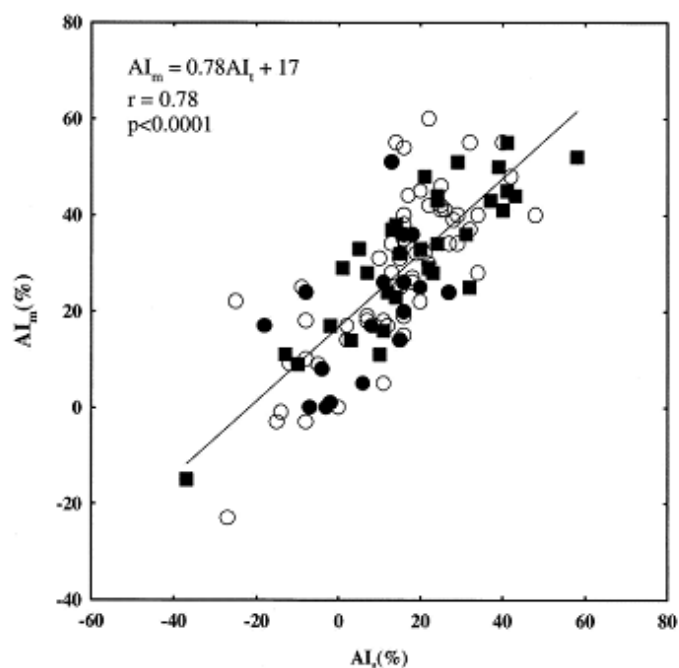


図 5. 観血的に測定した臥位中心動脈AIx (AI_m , y軸)とトノメーターで同時測定した臥位総頸動脈AIx(AI_i , x軸)との関係。○はベースライン、■(はハンドグリップ運動後、●(はニトログリセリン0.4mg舌下後[23])。

3. 2 坐位における総頸動脈—橈骨動脈間伝達関数

研究参加者 199 名の平均坐位総頸動脈－橈骨動脈間伝達関数を図 6 に示す。坐位における第 1 ハーモニック (1.08Hz) および第 2 ハーモニック (2.16Hz) のアンプリフィケーションは、臥位での非観血的測定にて得られた総頸動脈－橈骨動脈間伝達関数[22]におけるアンプリフィケーションとほぼ一致していた。第 3 ハーモニック(3.24Hz)から第 7 ハーモニック (7.56Hz) までのアンプリフィケーションは臥位に比してやや低値を示したが、第 8 (8.64Hz)、第 9 ハーモニック(9.72Hz)のアンプリフィケーションは、第 1、第 2 ハーモニック同様、臥位のものと同様に一致した。総頸動脈のハーモニック成分のうち、第 1 第 2 ハーモニックで全体の power の 92.7% を、第 1～第 3 harmonic で 97.4%を占めていた。

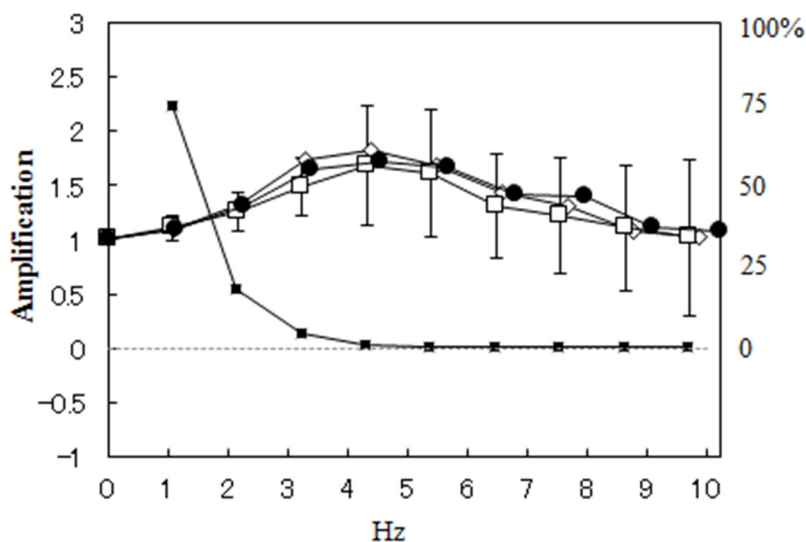


図 6. 本研究で得られた坐位総頸動脈－橈骨動脈伝達関数 (□) および過去の研究で報告されている臥位総頸動脈－橈骨動脈伝達関数 (◇: 全患者439名平均年齢58.8歳、●: 65歳以上) [22]。坐位総頸動脈圧波形の各ハーモニックが全体の総頸動脈圧波形に占めるパワー/エネルギーの割合 (■) を% (右縦軸) で示した (本研究)。

4. 考察

本研究の結果は、GTF 法ならびに SBP2 法が坐位中心収縮期血圧 (c-SBP) および坐位中心 augmentation index (c-AIx) の推定に利用可能である事を示している。このことは以下の点で重要である。第 1 に、大規模臨床試験や日常臨床において中心血圧を坐位で測定することに 1 つの根拠を与えるという点。坐位において中心血圧を測定することは、能率の上からも、また患者の負担軽減という点からも、中心血圧測定の普及に寄与するものと思われる。第 2 に、このようにして得られた坐位中心血圧の知見が、これまでに蓄積された坐位上腕血圧の膨大な知見と直接比較できるという利点も指摘される。

本研究において我々は、坐位が総頸動脈－橈骨動脈間伝達関数に比較的小さな影響しか与えないことを示した (図 6)。Gallagher らは臥位における中心血圧の研究において、3Hz 以上のハーモニクスは年齢や高血圧、心血管作動薬などの種々要因によって減少するものの、3Hz 以下のハーモニクスは比較的影響を受けないことを報告している[22]。体位も伝達関数に影響を与える因子の一つであることを考えれば、本研究の知見は彼らの報告した知見と矛盾しないと思われる。彼らはまた、総頸動脈血圧波形の大部分のパワーは 3-4Hz 以下のハーモニクスに存在することを報告した[22]。我々の研究においても power の大部分はこの範囲のハーモニクスに集中していた。加えて、これら周波数範囲のアンプリフィケーションの平均値は臥位で報告されているハーモニクスとほぼ同等であり、標準偏差も小さかった (図 6)。これらのことが GTF

法が坐位の中心血圧の推定に十分な正確度をもつ理由であると考えられる。近年の複数の研究で、ヘッドアップチルトや坐位においても、上腕動脈の直径や前腕の血管抵抗は臥位と比較して変化しないことが報告されている[24,25]。また、Nürnberger らは臥位と坐位で大動脈伝達速度が有意に変化しないことを示した[26]。本研究において坐位が総頸動脈－橈骨動脈間伝達関数に比較的小さな影響しか与えなかったことは、少なくとも一部分は、上肢の血管系や中心動脈の特性が体位による影響を受けにくいことで説明されるものと思われる。

本研究はまた、GTF 法による坐位における c-AIx と総頸動脈 AIx の関係が、臥位におけるそれと類似していることを示した (図 4,5)。AIx は低い周波数の後期第 2 収縮期成分(SBP2)と高い周波数の第 1 収縮期成分との関係を表す指標である。このことを考慮すれば、本結果は、本研究で示された 3Hz 以下の低周波のハーモニクスと高い周波数である第 8 第 9 ハーモニクスにおける臥位と坐位でのアンプリフィケーションの良好な一致によって説明可能である。

何故 SBP2 が臥位中心血圧を正確に推定するかはよくわかっていない。橈骨動脈の第 2 収縮期成分はなまった低周波の下半身からの反射波によって構成されており、こうした低周波の波のアンプリフィケーションは低いことがわかっている。だが、臥位において中心動脈－橈骨動脈間のアンプリフィケーションはすべてのハーモニクにおいて 1.0 を超えている[7-10,22]。たとえそうであっても、アンプリフィケーションが 1.0 を超える低周波同士がタイミングを巧妙に変えて重合することで、全体として 1.0 に限りなく近いアンプリフィケーションをとると

いう可能性が全くない訳ではない。すべての人間で巧妙な重合が起こるということは考えにくいことであるが、もしそうであれば、GTF法で推定した中心血圧とSBP2法で推定した中心血圧が良く一致するのは極めて自然なことである。何故なら我々は同じ現象を、周波数領域 (frequency domain) と時間領域 (time domain) という異なった角度から見ているに過ぎないからである。だが、この場合においても、両者はGTFを介さずに測定した坐位総頸動脈ともよく一致しており、本研究の結論には影響がない。

最近 Kip らは、HEM9000AI system は SphygmoCor system に比して、中心血圧を過大評価 (+18.8mmHg)すると報告した[27]。一見本研究と矛盾する研究結果であるが、Kips らは HEM9000AI system が算出する指標のうち、SBP2ではなくCSBPを中心血圧の指標として採用していることを指摘したい。カフを用いて非侵襲的に測定した血圧は、侵襲的に測定した血圧より通常 10mmHg 以上低い。このため、HEM9000AI system によって非侵襲的方法で推定される中心血圧 SBP2 も、観血的に測定した中心血圧よりも 10mmHg 程度低く算出されるのが普通である。このため、HEM9000AI は非侵襲的に推定した中心血圧 SBP2 とは別に、SBP2 を補正することで、観血的に測定した上行大動脈の収縮期血圧を推定する指標 CSBP を算出する[28]。彼らの報告した両機器の推定値の差異は、推定アルゴリズムの違いと言うよりはカフ法による血圧測定の誤差によるものであると言うべきである[29]。カフ法による血圧測定の不正確さは、中心血圧測定における最も重要な交絡因子である。とはいえこのことが、血圧や中心血圧の心血管病予測における価値をそぐものでないことはもちろんである。こうした非侵襲的血圧測定

の不正確さを反映して、血圧測定機器の有用性を評価する指標 AAMI SP10 criteria は差 5mmHg, 差の標準偏差 8mmHg という「寛容な」基準を設定している[20]。

現在に至るまで橈骨動脈血圧波形の校正方法に関しては、活発な議論が続けられている。伝統的な校正法では、橈骨動脈波形は上腕動脈で測定された収縮期血圧と拡張期血圧で校正されるが[7-10, 19,22, 29,30]、幾人かの研究者はこの仮定に疑問を投げかけている [27,31-33]。彼らは、上腕動脈でトノメトリーを行い、橈骨動脈を上腕動脈の平均血圧および拡張期血圧で校正して、橈骨動脈の収縮期血圧が上腕動脈の収縮期血圧より最大で 8mmHg 高くなる事を報告した。彼らの提案する新たな校正方法は一見理にかなっており、橈骨動脈の収縮期血圧に関する彼らの知見は重要である。だが、この新たな校正法は、上腕動脈のトノメトリーの不正確さと言う点で批判されている[34,35]。

本研究において我々は追加的に 108 名の上腕動脈トノメトリーを実施し、上記で述べた新しい校正法を橈骨動脈血圧波形および総頸動脈血圧波形に適用した。この新たな校正によっても、GTF 法によって推定された c-SBP と carotid SBP の高い相関は維持され、両測定値は AAMI SP10 criteria を満たした ($r=0.976$, $P<0.0001$; 差 [carotid SBP - c-SBP] 2.8mmHg; 差の標準偏差 3.6mmHg)。その一方、橈骨動脈の収縮期血圧は上腕動脈に比して平均 6.2mmHg 高く計算され、中心動脈上腕動脈間の収縮期血圧アンプリフィケーションは 5.0mmHg 低下した (11.2mmHg から 6.2mmHg へ)。同様の結果は Kips らによっても報告されている[27]。彼らは新しい校正方法

を坐位橈骨動脈血圧波形と坐位総頸動脈血圧波形双方に適用し、GTF 法で推定した c-SBP と carotid SBP を比較したところ、carotid SBP と c-SBP との差は 4.8mmHg であり、AAMI SP10 criteria の 1 つである差 5.0mmHg 未満を満たしたと報告している。一方、carotid SBP と上腕収縮期血圧間のアンプリフィケーションは消失した (-0.3mmHg) [27]。多くの臥位における観血的あるいは非観血的の研究において、新旧どちらの校正法を選択するかに関わらず、橈骨動脈血圧波形と総頸動脈波形に同じ校正法を適用すれば、GTF 法であれ SBP2 法であれ中心血圧を正確に推定すること[7-10,13-15,33]、新たな校正法を使用すると、伝統的な校正法とは異なり、総頸動脈—上腕動脈間あるいは中心血圧—上腕動脈間のアンプリフィケーションは減少あるいは完全に消失することはすでに報告されている[31-33,35]。本研究や Kips らの報告もこうした先行研究に沿う知見である。だがこのアンプリフィケーションの消失は、中心血圧—上腕血圧間のアンプリフィケーションを報告した複数の観血的の研究[2,10,19,30,34,37-39]や、中心血圧の上腕血圧に対する優位性を報告した PREterax 研究や CAFÉ 研究、Strong Heart Study などの非観血的前向き大規模臨床試験[1,6,17,35,40]の結果と大きく矛盾する。

Adji と O'Rourke らは、橈骨動脈と上腕動脈の血圧波形を上腕動脈の収縮期血圧と拡張期血圧で校正するという伝統的方法では、上腕動脈の平均血圧が橈骨動脈の血圧波形に比べ 3mmHg 大きいという通常では考えられない差を生じることを示した[35]。注意深く実施された観血的の研究によって、大動脈や上腕動脈、橈骨動脈の平均血圧の差は 1mmHg 以下であることが示されている[10,17,19,29,35,36]。一方、すでに述べたように、上腕動脈のトノメトリーで得

られた上腕動脈の平均血圧と拡張血圧が、橈骨動脈、総頸動脈、中心血圧で一致するという新しい校正法を適用すれば、上記の矛盾は解消されるが、その際は上腕動脈と総頸動脈や中心血圧のアンプリフィケーションが減弱あるいは消失するという新たな矛盾が出現する[35]。彼らは、トノメトリー法で記録した臥位における橈骨動脈と上腕動脈の血圧波形の Form Factor を比較し、上腕動脈血圧波形の「なまっている」ことが2つの矛盾を説明できる唯一の原因であると報告した。

経皮的測定機器である動脈トノメトリーを用いて正確に動脈内圧を記録するためには、橈骨動脈の様に、測定する動脈が適当な大きさと皮膚表面を走行し、さらに骨で動脈のすぐ背後が支えられている必要がある。そのような条件のもとではじめて、動脈はセンサーの下で正確に再現性を持って圧迫されるのである。Adji らは、上腕動脈は硬い上腕二等筋腱膜の下を走行し背後には骨がないなど、上記の要件を満たしておらず、トノメトリー法では正確に上腕の動脈圧波形を記録できないことを指摘した[35,42]。橈骨動脈トノメトリーや総頸動脈トノメトリーに関してそうであったように[23,43-45]、上腕動脈トノメトリーについても精度・正確度評価の観血的研究が必要である。

本研究にはいくつかの制限事項が存在する。第1に本研究は種々の心血管病患者と、循環器外来に胸部不快感などを主訴に来院し、検査の結果正常であった少数の健常者から構成されている。このため、本研究の参加者の構成は不均一であると言え、選択バイアスも否定できない。

しかし同時に、リアルワールドの循環器外来の患者を代表した参加者構成となっているという点は本研究の強みでもある。第2に、橈骨動脈のトノメトリーとは異なり、総頸動脈のトノメトリーの実施には相当の熟練が要求される点が挙げられる。総頸動脈は頸部のやや深い部位を走行しておりトノメトリーで適切に圧することが難しく、また総頸動脈の圧迫には不快感が伴い圧受容体の圧迫から徐脈をきたしやすい。この欠点を克服するため、本研究では、トノメトリーは熟達した1人の検者によって実施され、橈骨動脈のトノメトリーと総頸動脈のトノメトリーでの脈拍差が10心拍/分以上の者や十分な総頸動脈圧波形が得られない者は解析から除外された。その結果、本研究のトノメトリーによる測定の質は十分に高いものと考えられる。その他、総頸動脈の計測に関して、総頸動脈のAIxは中心動脈のAIxに比して半分であり中心動脈のAIxの代用にはふさわしくないとの指摘があったこともここに記す。第3に本研究で報告した総頸動脈－橈骨動脈間伝達関数は、同時に測定した圧波形によって計算されたものではない。しかし、本研究において、総頸動脈の計測と橈骨動脈の計測における脈拍差は大変小さく（ 0.3 ± 2.5 拍/分）統計学的にも有意ではなかった。このため、我々は、両者を同時に測定した場合と同等に考えている。なお、本結果との比較のために引用した臥位での総頸動脈－橈骨動脈間伝達関数（図6）[22]も、本研究と同じ方法で測定され報告されたものである。

5. おわりに

中心血圧と augmentation index (AIx)などの中心血圧関連動脈硬化指数は、これまで独立した心血管病の危険因子であると報告されてきた。しかし、我々のこれら指標に関する知識は現在までのところ臥位の患者のデータに限られており、これら指標が坐位の患者で測定されても、独立した危険因子であり続けるかは未だ不明である。本研究は、GTF 法や SBP2 法を利用した坐位における中心血圧・中心血圧関連動脈硬化指数の推定の妥当性に1つの根拠を示した。本研究によって、両測定法による坐位中心血圧・中心血圧関連指数の大規模臨床試験での採用が促され、その結果高血圧研究に新たな機会が提供され日常診療の改善につながれば幸いである。なお、本論文発表後、本研究の結果を根拠に、4つの prospective study と1つの大規模臨床試験において坐位での中心血圧測定が採用され、その結果が論文として発表された[46-50]。今後、大規模臨床試験等において、中心血圧測定は坐位で行われることが主流になるものと思われる。

6. COI

本論文に関連して開示すべき COI はない。

7. 参考文献

1. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50:197–203.
2. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, et al., Aortic Blood Pressure and Survival Study Group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51:848–855.
3. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou1 K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31:1865–1871.
4. O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP, Hayward CS. Effects of arterial dilator agents on central aortic systolic pressure and on left ventricular hydraulic load. *Am J Cardiol* 1989; 63:38I–44I.
5. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond

blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005;23:551–556.

6. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential impact of blood pressure– lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113:1213–1225.

7. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993; 14:160–167.

8. Chen C-H, Nevo E, Fetters B, Pak PH, Yin FCP, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827–1836.

9. Fetters B, Nevo E, Chen CH, Kass DA. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46:698–706.

10. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;

38:932–937.

11. Smith JJ, Bush JE, Wiedmeier VT, Tristani FE. Application of impedance cardiography to study of postural stress. *J Appl Physiol* 1970; 29:133–137.

12. Fu Q, Witkowski S, Levine BD. Vasoconstrictor reserve and sympathetic neural control of orthostasis. *Circulation* 2004; 110:2931–2937.

13. Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF. The second peak of the radial artery pressure wave represents aortic systolic pressure in hypertensive and elderly patients. *Br J Anaesth* 2004; 92:651–657.

14. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004; 9:115–121.

15. Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, et al. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension* 2008; 51:112–118.

16. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH

2009). *Hypertens Res* 2009; 32:3–107.

17. Kelly R, Fitchett D. Noninvasive determination of aortic input impedance and left ventricular power output: a validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:952–963.

18. Van Bortel LM, Balkestein EJ, Van Der Heijden-Spek JJ, Vanmolkot FH, Staessen JA, Kragten JA, et al. Noninvasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echotracking. *J Hypertens* 2001; 19:1037–1044.

19. Rowell LB, Brengelmann GL, Blackmon JR, Bruce RA, Murray JA. Disparities between aortic and peripheral pulse pressures induced by upright exercise and vasomotor changes in man. *Circulation* 1968; 37:954–964.

20. White WB, Berson AS, Robbins C, Jamieson MJ, Prisant LM, Roccella E, Sheps SG. National standard for measurement of resting and ambulatory blood pressures with automated sphygmomanometers. *Hypertension* 1993; 21:504–509.

21. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG, On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Blood pressure measuring devices: recommendations for the European Society of Hypertension. *BMJ*

2001; 322: 531–536.

22. Gallagher D, Adji A, O'Rourke MF. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. *Am J Hypertens* 2004; 17:1059–1067.

23. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996; 27:168–175.

24. Shoemaker JK, McQuillan PM, Sinoway LI. Upright posture reduces forearm blood flow early in exercise. *Am J Physiol* 1999; 276:1434–1442.

25. Newcomer SC, Sauder CL, Kuipers NT, Laughlin MH, Ray CA. Effects of posture on shear rates in human brachial and superficial femoral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:1833–1839.

26. Nu"rnberger J, Michalski R, Tu"rk TR, Opazo Saez A, Witzke O, Kribben A. Can arterial stiffness parameters be measured in the sitting position? *Hypertens Res* 2011; 34:202–208.

27. Kips JG, Schutte AE, Vermeersch SJ, Huisman HW, Van Rooyen JM, Glyn MC, et al. Comparison of central pressure estimates obtained from SphygmoCor, Omron HEM-9000AI and carotid applanation tonometry. *J Hypertens* 2011; 29:1115–1120.
28. Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, Tanaka N, Yamashina A. Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens Res* 2007; 30:219–228.
29. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries, 5th ed. London: Arnold; 2005.
30. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res* 1955; 3:623–632.
31. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43:1239–1245.
32. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang YL, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events

in elderly female hypertensives. *Hypertension* 2006; 47:785–790.

33. Segers P, Rietzschel E, Heireman S, De Buyzere M, Gillebert T, Verdonck P, Van Bortel L. Carotid tonometry versus synthesized aorta pressure waves for the estimation of central systolic blood pressure and augmentation index. *Am J Hypertens* 2005; 18 (9 Pt 1):1168–1173.

34. O'Rourke MF, Takazawa K. Measurement of central aortic pressure: an acceptable compromise? *J Hypertens* 2011; 29:2038–2039.

35. Adji A, O'Rourke MF. Brachial artery tonometry and the Popeye phenomenon: explanation of anomalies in generating central from upper limb pressure waveforms. *J Hypertens* 2012; 30:1540–1551.

36. Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992; 102:1193–1198.

37. Kroeker EJ, Wood EH. Beat-to-beat alterations in relationship of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during Valsalva maneuver and prolonged expiration in man. *J Appl Physiol* 1956; 8:483–494.

38. O'Rourke MF. Influence of ventricular ejection on the relationship between central aortic and brachial pressure pulse in man. *Cardiovasc Res* 1970; 4:291–300.
39. Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, Daley JE, Mang K, Morgan JJ, Avolio AP. Nitroglycerin has more favorable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J* 1990; 11:138–144.
40. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:92–99.
41. Drzewiecki GM, Melbin J, Noordergraaf A. Arterial tonometry; review and analysis. *J Biomech* 1983; 16:141–152.
42. O'Rourke MF, Adji A. Clinical use of applanation tonometry: hope remains in Pandora's box? *J Hypertens* 2010; 28:229–233.
43. Kelly R, Hayward C, Ganis J, Daley RN, Avolio A, O'Rourke MF. Noninvasive registration of the arterial pressure pulse waveform using high-fidelity applanation tonometry. *J Vasc Biol* 1989; 1:142–149.

44. Kelly R, Karamanoglu M, Gibbs H, Avolio A, O'Rourke MF. Noninvasive carotid pressure wave registration as an indicator of ascending aortic pressure. *J Vasc Med Biol* 1989; 1:241–247.
45. Van Bortel LM, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, Vanmolkot FH, Staessen JA, Kragten JA, et al. Noninvasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens* 2001; 19:1037–1044.
46. Takami T, Saito Y. Azelnidipine plus olmesartan versus amlodipine plus olmesartan on arterial stiffness and cardiac function in hypertensive patients: a randomized trial. *Drug Design, Development and Therapy* 2013;7 175–183.
47. Fischer-Rasokat U1, Honold J, Lochmann D, Liebetrau C, Leick J, Hamm C, Fichtlscherer S, Möllmann H, Spyridopoulos I. Ivabradine therapy to unmask heart rate-independent effects of β -blockers on pulse wave reflections. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(6):487-494.
48. Shimizu M, Hoshide S, Ishikawa J, Yano Y, Eguchi K2, Kario K. Correlation of Central Blood Pressure to Hypertensive Target Organ Damages During Antihypertensive Treatment: The J-TOP Study. *Am J Hypertens.* 2015 Aug;28(8):980-986.

49. Kumagai H¹, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T, Tsujimoto T, Tanaka K, Maeda S. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocr J.* 2015;62(5):423-430.

50. Kumagai K¹, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, Yoshikawa M, Kimura Y, Tsujikawa A, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study group. Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens.* 2015 ;33(2):323-329.