ワークショップ3 動脈硬化の臨床診断の進歩 (動脈硬化学会大規模臨床実験検討委員会指定)

血管機能測定

— 大動脈脈波速度, 頸動脈の Stiffness parameter β を
用いた非侵襲的動脈硬化度診断 —¹

藤代 健太郎² 大山 俊 郎² 鈴木 賢 二³

はじめに

動脈硬化の進行により臓器障害としての心・脳血管疾患が発症するため, 早期に硬化性変化を検出できればその予知予防にきわめて有用である。動脈硬化の予知予防にはより侵襲の少ない検査方法が望まれる。非侵襲的血管病変検出法としては, 形態的变化を超音波で描出する方法と, 機能的変化を動脈を伝搬する脈波を圧センサー^{1,2)}や超音波^{3,4)}で, 血管壁の伸展度を超音波⁵⁾で測定する方法がある。

本稿では血管機能測定法として, (1) 大動脈の平均の動脈硬化度を示す指標となる大動脈脈波速度 (以下 PWV と略す) の再現性, 年代平均値⁶⁾, 大動脈硬化病変の進展度と各臓器障害の関連⁷⁾, さらに従来動脈硬化のリスクとみなされてきた要因との関連を米国シアトル市の日系人の検診データに基づいて調べた報告⁸⁾を紹介する。(2) 頸動脈の局所の動脈硬化度を示す指標となる頸動脈 stiffness parameter β については, 年代別平均⁹⁾, 動脈硬化のリスクファクターを有する例での差異¹⁰⁾, さらに病理所見との対比¹¹⁾による異常値の検討について報告する。

I. 大動脈脈波速度 (PWV)

1) 計測方法および対象

(1) PWV 値の検者による再現性の検討

PWV 値は心音, 頸動脈波, 大腿動脈波の3誘導を用いて計測した。生体の血管の平均的な硬さを知るために, 大動脈全長の脈波伝搬速度を求めた。脈波伝搬距離は, 大動脈弁口部とした胸骨左縁第2肋間から大腿動脈波を計測する右大腿動脈部までの直線距離 (D) に解剖学的な補正值 1.3 を乗じて算出した。脈波伝搬時間は, 頸動脈波と大腿動脈波の立ち上がりの時間差 t と心第二音から頸動脈波切痕までの時間 t_c との和とした。脈波は大動脈弁口から発し頸動脈まで伝搬する, この時間が t_c である。時間 t_c の間に脈波は大動脈弁口より下行大動脈のある点まで伝搬する。この下行大動脈のある点より大腿動脈までの脈波伝搬時間は t に一致する。得られた脈波伝搬時間 $t + t_c$ で脈波伝搬距離 $D \times 1.3$ を除して PWV 値を求め, 拡張期血圧 80 mmHg に補正した²⁾。装置は PWV200, FCP 4731 (フクダ電子製) を用いた。

検者は経験年数 25 年, 15 年, 7 年の当院検査部技師で, 実際の計測経験は, 検査室間をローテーションしているので経験年数 7 年の技師で約半年から 1 年である。対象は 25 歳から 55 歳の 7 例の健常者で, PWV 値を約 1 週間の間隔をおいて 2 度計測した。計測は 5 波形記録し中央値を選択した。2 度の計測結果の相関を求めた。

(2) 健常者の年代別 PWV 基準値⁶⁾

対象は, 1984 年から 1996 年の間に動脈硬化疫学研究所の検診を受診した都市部勤務者約 22 万人より選別した 20 から 69 歳の健常者, 男性 9,912 例, 女性 6,708 例である。被験者は重複受診者を除外し, 収縮期血圧 140 mmHg 未満, 拡張期血圧 90 mmHg 未満, 総コレステロール値 230 mg/dl 未満, 中性脂肪 150 mg/dl 未満, 尿糖陰性, 尿蛋白陰性, 特記すべき既往歴のないものとした。

¹ 1998 年 11 月, 平成 10 年度日本動脈硬化学会冬季大会 (千葉) において発表。

² 東邦大学医学部大森病院臨床生理機能学研究室

³ 動脈硬化疫学研究所

Vascular functional measurement —Noninvasive Diagnosis of Arterial Sclerotic Grade Using Pulse Wave Velocity in Aorta and Stiffness Parameter β in Carotid Arteries—
Kentaro Fujishiro², Toshiro Ooyama², and Kenji Suzuki³: ²Department of Clinical Functional Physiology, Omori Hospital, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan, ³Epidemiologic Arteriosclerosis Research Institute, Tokyo, Japan

原稿受取日: 1999 年 3 月 8 日

(3) 1年毎のPWV値増加率の年代別差異¹²⁾

対象は健診で年1回PWV値を計測し、8から12年間継続受診した30歳代から70歳の男女368例である。各例の8から12年のPWV値の一次相関係数を求め、1年ごとのPWV値増加率とし、年代別に比較した。

(4) 臓器動脈硬化診断のPWV異常値¹³⁾

対象は生前のPWV値を計測し、系統的病理解剖が行われた209例である。大動脈、冠動脈、脳動脈の病理所見とPWV値とを比較した。

(5) PWV値の進展度と高血圧、臓器動脈硬化合併率の比較⁷⁾

対象は、動脈硬化疫学研究所の検診を受診した都市部勤務者22～69歳の男性221,564例。受診時に高血圧症、糖尿病、高脂血症、痛風、心・脳血管などの動脈硬化性疾患の既往および治療歴を有するものは除いた。収縮期および拡張期高血圧は、収縮期血圧160 mmHg以上、拡張期血圧96 mmHg以上、眼底動脈病変はScheie分類による動脈硬化性変化II以上、虚血性心電図変化はMinnesota code4-1から4 and/or 5-1から3とした。年代別の各疾患の合併率をPWV値ごとに求め比較した。

(6) PWV異常値発現と動脈硬化リスクファクターの関連⁸⁾

対象は、米国シアトル市のNikkei Disease Prevention Centerで循環器疾患予防検診に参加した20歳以上の日系人1,389例で、1世が12%、2世が49%、3世が37%、4世以上が2%であった。PWV値は、鈴木らが日本で22万人以上のデータを基にPWV値と動脈硬化性疾患の異常所見率の関連を調べ、異常所見発現率がそれらの年齢別平均異常発現率より有意に高いPWV値を異常とした。結果、60歳未満では8以上を、60歳以上で9 m/s以上を異常値としてPWV異常値発現リスクのオッズ比を求めた。

2) 結 果

(1) PWV値の検者による再現性の検討

1週間の間隔をおいて測定した1回目と2回目の相関

は、経験年数25年、15年、7年の技師でそれぞれ $y=0.91x \pm 0.60$ ($r=0.971$), $y=1.02x \pm 0.17$ ($r=0.991$), $y=0.89x \pm 1.07$ ($r=0.922$)であった。1回目と2回目の差は個人で0.2から1.3 m/s、3検者間で0.4から1.5 m/sの間であった。

(2) 健常者の年代別PWV基準値

PWV値(m/s)の基準値は加齢に伴い増加した。男性の値は女性に比べ高値であったが、拡張期圧80 mmHgでの補正後、男女差は消失した(Table 1)。

(3) 1年ごとのPWV値増加率の年代別差異

PWV値の年増加率(m/s/year)は30歳代; 0.023 ($n=39$), 40歳代; 0.037 ($n=131$), 50歳代; 0.071 ($n=126$), 60歳代; 0.077 ($n=67$), 70歳代; 0.098 ($n=5$)であった。30～40歳代に比べ50歳以降で増加率が2倍かそれ以上になった。

(4) 臓器動脈硬化診断のPWV異常値

大動脈硬化が軽度のものはPWV値7 m/s以下であり、冠・脳動脈硬化の合併は認められなかった。PWV値8 m/sでは、大動脈硬化は中等度であり冠動脈と脳動脈に動脈硬化性病変が出現し、その合併率はそれぞれ3.7%, 17.7%であった。PWV値9 m/sではそれぞれ24.2%, 39.3%, 10 m/sでは41.7%, 64.3%と約半数に動脈硬化を認めた。

(5) PWV値の進展度と高血圧、臓器動脈硬化合併率の比較

PWV値6, 7, 8, 9, 10 m/sでの収縮期高血圧の合併率は、それぞれ40歳代で1, 3.3, 16.6, 40.9, 44.4%, 50歳代で1.6, 4.2, 11.4, 28.4, 46%と8 m/s以上で増加した。拡張期高血圧、眼底の動脈硬化性変化、虚血性心電図のPWV値毎の合併率は、同様の傾向で増加した。PWV値の増加とともに異常所見の合併率が増加するなら、その関係は直線的であると考えられる(Fig. 1, 矢印A)。PWV値が低値では合併率が低く、高値になるにしたがい指数関数的に増加するなら、PWV値が先行して進展し、ある閾値を越えると異常所見の合併が急増すると考えられる(Fig. 1, 矢印B)。今回の検

Table 1 Standard PWV value in each age group.

male					female			
age	n	BPd	raw-data	nor-data	n	BPd	raw-data	nor-data
20-29	1706	68.6±9.1	5.97±0.45	6.46±0.38	1458	62.9±8.2	5.73±0.39	6.46±0.34
30-39	2688	72.2±9.2	6.35±0.54	6.76±0.46	1645	65.7±8.9	6.06±0.52	6.76±0.46
40-49	2906	75.3±9.0	6.98±0.56	7.32±0.38	2141	70.0±9.4	6.77±0.59	7.39±0.37
50-59	1923	77.4±8.6	7.55±0.69	7.80±0.51	1152	72.5±9.2	7.37±0.70	7.89±0.50
60-69	698	77.2±8.8	8.13±0.71	8.39±0.44	312	73.0±9.7	7.91±0.73	8.43±0.43
totle	9921				6708			

BPd: diastolic blood pressure

nor-data: normalizing PWV values at a given constant minimum pressure (80 mmHg) each data was mean ± standard deviation

Fig. 1 Relationship between PWV values and prevalence rate of systolic hypertension and arteriosclerotic changes of the eyeground, in urban male workers (Suzuki K. *et al.* Jpn Atheroscler Soc, 23: 715-720, 1996)

討結果は後者の変化を示し、PWV 値は高血圧や他の動脈硬化の合併に先行して増加することが判明した (Fig. 1)。

(6) PWV 異常値発現と動脈硬化リスクファクターの関連

PWV 異常値を 60 歳未満では 8 以上、60 歳以上で 9 m/s 以上として異常値の発現リスクのオッズ比を求めた。総コレステロール値/HDL コレステロール値は 4.5 以上で、4.5 未満に比べ 1.61 倍、高血圧を有するものはないものに比べて 2.01 倍、糖尿病を有するものはないものに比べて 3.66 倍であった。いずれも動脈硬化リスクファクターを有する群で高いオッズ比を示した。しかし一方で、非飲酒者に比較して現飲酒者が 0.45 倍と低値を示した。

II. Stiffness parameter β

1) 方法と対象

総頸動脈の Stiffness parameter β 値^{14,15)} (以下 β 値と略す) は、超音波 A-mode 法を用い phase-locked loop 方式⁵⁾により総頸動脈血管径と血管拍動を計測し、血圧値とで以下の式を用いて算出した。

$$\text{Stiffness parameter } \beta$$

$$= [\log_e(P_s/P_d)] \cdot Dd/\Delta d$$

P_s : 収縮期血圧, P_d : 拡張期血圧, Dd : 拡張期血管径, Δd : 血管偏位幅

装置は QFM2000 (林電気製) を用いた。

(1) β 値の血圧依存性の検討¹⁶⁾

血管の拍動分から血管機能を測定する方法の内圧依存性について検討した。対象は以下の 4 項目を満たす 52 歳から 85 歳の 7 例である。(a) 降圧剤を内服していない。(b) 血圧を一ヵ月に少なくとも 4 回計測した。(c) 平均血圧が少なくとも 15 mmHg 以上変化した。(d) 血圧と血管径と血管壁変位幅を同時に計測した。壁硬化の指標として比較したのは β 値の他、以下の 3 種類で、血圧の変化に対する各値の変動を調べた。

$$\text{Pressure-strain elastic modulus}(Ep) = (\Delta p / \Delta d) \cdot D$$

$$\text{Distensibility coefficient}(DC) = (2\Delta d / ds) / \Delta p$$

$$\text{Cross-sectional compliance}(CC) = ((\Delta d / ds) / 2\Delta p) \cdot \pi \cdot ds^2$$

Δp : 脈圧, D : 平均血管径, ds : 収縮期血管内径。

(2) β 値の年代別基準値⁹⁾

対象は 20 から 70 歳代の各年代 25 例の健常者について β 値を計測し、年代別基準値を求めた。

Grade		medial thickness	destruction of intimal elastic memb.	intimal thickness
0		even	—	—
1		even	—	+
2		even	—	++
3		partially uneven	—	— ~ ++
4		uneven	+	+
5		uneven	+	++
6		uneven	++	+++

Fig. 2 Graphic showing grading criteria for histological classification of common carotid artery atherosclerosis (Wada T. et al. Arterioscler Thromb, 14: 479-482, 1994)

(3) 動脈硬化リスクファクターと β 値の関係¹⁰⁾

対象は健常者 ($n=200$), 糖尿病 ($n=78$), 糖尿病と高コレステロール血症 ($n=36$), 糖尿病と高コレステロール血症と高血圧の3者合併例 ($n=36$). 年齢は40~59歳の中年群と60~79歳の高年群の2群に分け, 各群での疾患毎の β 値の平均を求め比較した。

(4) β 値の異常値¹¹⁾

生前に計測し得た β 値と剖検例での動脈硬化度とを比較し, β 値の異常値について累積発現率を用いて検討した。対象は, 生前に超音波血流量計 QFM にて血管弾性を計測し, 死後剖検し得た35から86歳までの男性19例, 女性11例の左右60血管である。計測から剖検までの期間は最短60日, 最長370日, 平均90.4日であった。動脈硬化指数の判定基準は中膜の肥厚度と不整, 内弾性板の変性の有無, 内膜の肥厚度で分類している三川¹⁷⁾による7段階半定量的病理学的動脈硬化指数を用いた (Fig. 2)。

2) 結果

(1) β 値の血圧依存性の検討

対象7例について β 値を計41回計測した。平均血圧100 mmHgのときに1 mmHgあたりの増加率は, Ep; $1.48 \pm 1.3\%$ ($r=0.53$), DC; $-1.05 \pm 0.97\%$ ($r=0.58$), CC; $-0.69 \pm 0.90\%$ ($r=0.63$) であり, いずれも変化率, 相関とも高かった。しかし β 値は $0.45 \pm 1.11\%$ ($r=0.21$) と変化率, 相関とも低かった。

Fig. 3 Bar graphs showing correlation between β and pathological atherosclerosis grade of the common carotid artery (Wada T. et al. Arterioscler Thromb, 14: 479-482, 1994)

(2) β 値の年代別基準値

健常例における β 値は, 20歳代 5.5 ± 1.8 , 30歳代 6.9 ± 2.2 , 40歳代 8.3 ± 2.6 , 50歳代 9.9 ± 3.3 , 60歳代 11.8 ± 3.9 , 70歳代 11.4 ± 4.1 であった。 β 値の年代ごとの増加度は, 20~60歳代までは1.4~1.9/10年と多く, 60~70歳代では-0.4/10年と頭打ちとなった。

(3) 動脈硬化リスクファクターと β 値の関係

β 値は, 動脈硬化のリスクファクターが, 一つよりは二つ, 二つよりは三つ合併したほうが健常人に比べ高値であった。特に40~59歳の糖尿病, 高コレステロール血症, 高血圧3者合併例では60~79歳の健常者と同じ β 値を示した。すなわち3者合併例では約20歳高齢者の健常人と同じであった。

(4) β 値の異常値

生前に計測し得た β 値は3.9~27.6に分布し, Grade 0では平均5, Grade 6では22程であった。Gradeが進むにつれ β 値の平均値は増大し, 両者は有意な相関を示した ($r=0.68$) (Fig. 3)。

β 値は血管の弾性を判断する指標と考えると, 内弾性板の変化の有無で区分するとGrade 3とGrade 4が境界である。病理所見より得られた, Grade 0から3までの累積発現率とGrade 4から6の累積発現率を, β 値の順に並べ二つの累積曲線を求めたところ, 両者は β 値13で交差した。この β 値13で総頸動脈動脈硬化診断判定をすると, sensitivity 80%, specificity 80%であった (Fig. 4)。

Fig. 4 Minimum-maximum cumulative-frequency curves (proportion of total frequency) of stiffness parameter β from highest to lowest in the group with pathological atherosclerosis grades 0 through 3 and in the group with pathological atherosclerosis grades 4 through 6. The cutoff point with the highest sensitivity and specificity for predicting atherosclerosis was 13 (Wada T. *et al* Arterioscler Thromb, 14: 479-482, 1994)

III. 考 案

1) 大動脈脈波速度 (PWV) 値

管腔を伝搬する脈波は血管がやわらかいと遅く、かたいと速い。脈波伝搬速度に大きく影響をおよぼす因子としては血管運動神経と血管内圧がある。血管運動神経の影響は大動脈のほうが橈骨動脈より少なく¹⁸⁾、摘出大動脈を用いた実験の結果、脈波伝搬速度は特に拡張期血圧に依存することが判明した²⁾。臨床計測では拡張期血圧 80 mmHg での補正を補正表²⁾あるいは簡易ノモグラム¹⁹⁾を用いて行う。

PWV 値の各年代平均値は拡張期補正後に男女ともほぼ同じ値になり、同一の基準値で比較できることが判明した⁶⁾。年増加率は 30~40 歳代に比較して 50 歳代以降で急増し¹²⁾、増加傾向は他国の加齢傾向とほぼ同等の傾きを示している^{20,21)}。PWV 値は超高速 CT で得た冠動脈石灰化の所見との対比で否定的な報告²²⁾もあるが、冠動脈造影所見での三枝病変例では明らかに高値 (10.0 ± 0.88 m/s) であり²³⁾、臓器動脈硬化¹³⁾ および大動脈石灰化²⁴⁾ は 8 m/s 以上で出現したことより、8 m/s 以上を異常値とすることは健常例の値と比較しても妥当な値と考えられた。

計測精度の検討では、3 検者とも相関係数はきわめて高く経験年数による差はなかった。再現性のデータでのばらつきは 0.4~1.5 m/s であった。この誤差は大動脈脈波の伝わる距離の計測誤差によるものが大きかった。正確度を上げるにはよい脈波、正確な測定点の確認が必要である。誤

差の程度を考慮すると、実際に長期の薬効判定に PWV 値を用いるなら、5 年から 10 年の期間を必要とするか、年間の変化率がそれ以上の効果を示す薬剤である必要がある。

動脈硬化の危険因子と PWV の関係については多くの報告がある²⁵⁻²⁷⁾。今回示した 22 万例からの多数例での検討⁷⁾では、PWV 値は高血圧や他の臓器動脈硬化に先行して増加することから、高血圧などの他の危険因子とは異なる臓器動脈硬化の危険因子であると考えられた。高血圧や眼底動脈硬化がなくても、PWV 値が高ければ、大動脈硬化の進行を抑えるような方策を考える必要がある。PWV 値は各危険因子の発現より早期にとらえられる指標として重要であり、なんらかの方法で PWV の進展を抑制することができれば動脈硬化性疾患の発症、老化の予防に役立つと考えられる。

PWV 値の進行を抑制するものとして食事^{28,29)}、運動³⁰⁻³²⁾、閉経後のホルモン療法³³⁾の報告がある。行方令⁸⁾は、米国シアトル日系人で非飲酒者に比較して現飲酒者のほうが高い PWV 値を示すものが少なかったと報告している。古来、酒は百薬の長といわれ、長命な方にうかがうと少量の晩酌をするという方がいる。対象となった米国シアトル日系人の 1 日平均飲酒量は純アルコールで男性で 6 g、女性で 1.4 g であり、米国人や日本人のアルコール消費量に比べ約 5 分の 1 であった。PWV という指標を用いたからこのような結果が得られたとも考えられ、適度なアルコールは PWV の進行を抑制する一つの方策になる可能性があると考えられた。

2) Stiffness parameter β 値

総頸動脈の動脈硬化は、脳動脈硬化よりも先行して起こることが報告されており、また頸動脈において粥腫より壁硬化のほうが先に現れるため、血管壁硬化測定は重要である。Hayashi K ら^{14,15)}の提唱した内圧依存性の少ない Stiffness parameter β は Ep, DC, CC に比較して血圧との相関が少なく、拡張期血圧補正を有する PWV と異なる圧依存性がない動脈硬化指標であることが判明した¹⁶⁾。

健常例での加齢変化では、20 歳から 60 歳代まで β 値の増加度に直線性があり、60 歳代から 70 歳代はほぼ同じ値であった⁹⁾。高齢になると頭うちになることから、 β 値を用いた血管硬化性評価は特に 40 から 50 歳代に適すと考えられる。正常上限値としては、健常者の 60 歳から 70 歳で β 値が約 11 と横ばいになることから 11 が考えられる。Stiffness parameter β は血管壁の弾性度を計測する方法であるので、壁の構成要素のうち弾性板の変化がもっとも関係するので内弾性板の変性の有無の Grade 3 と 4 の間が正常、異常の境界であるとも考えられる。Grade 0~3 と Grade 4~6 の累積発現率を比較すると、13 で分けた場合が、内弾性板の変化の有無の判別能力が高いことが判明し

た¹¹⁾。Hirai T ら³⁴⁾による心筋梗塞患者の冠動脈造影所見と総頸動脈 β 値との比較によると、健常例 9.17 に比べ二枝病変例は 11.44、三枝病変例は 13.17 と有意に高値であったとしている。以上の結果をあわせると、 β 値の正常値上限は 11、13 以上は明らかな異常値とするのがよいと考えられた。

動脈硬化のリスクファクターである糖尿病、高脂血症、高血圧 3 者合併する 40~50 歳代例の β 値は、60~70 歳代の健常例と同値であった。3 者合併例の血管弾性の低下は健常者に比較して約 20 歳早く進行していることが判明した¹⁰⁾。その傾向は加齢変化でも変化率の大きい 40~50 歳代で顕著であった。

IV. 結 語

1) PWV 値は加齢により増加し、50 歳代以降でより顕著であった。

2) PWV 値には健常日本人男女約 15,000 例における基準値があり、大規模集団試験ではこのような千または万をこすような健常人での基準値が必要である。

3) PWV 値 8 m/s 以上では臓器動脈硬化が発現することから、異常値は 8 m/s 以上であると考えられる。

4) PWV 異常値は、高血圧、眼底動脈硬化、虚血性心電図変化に先行して現れることから、PWV は、大動脈全体の硬化性変化の指標として血圧、心電図、眼底など他の指標と異なる意味あいをもつ。

5) 適度のアルコールは PWV 値の悪化を抑制する一つの方策となる可能性がある。

6) 総頸動脈の stiffness parameter β 値は加齢および動脈硬化性疾患例で高値を示し、60 歳以前の動脈硬化性疾患による頸動脈の物性変化の評価に有用である。

7) β 値は圧依存性がなく、頸動脈局所の弾力性変性の指標として PWV とは異なる意味あいをもつ。

8) β 値の正常上限は 11、明らかな異常値は弾性線維変性の有無で判別した 13 以上が適当であると考えられた。

文 献

- 1) Yoshimura S, Sugai J, Hashimoto H, Okamura T, Yamagishi N, Hasegawa M, Hayashi T, Otsuka F, Ishikawa E, Yamashita H, and Kozakai M: An estimation of arteriosclerosis by the measurement of pulse wave velocity and an analysis of the clinical effect of therapeutic agents on arteriosclerosis. *Cor Vasa*, 10: 173-182, 1968
- 2) 長谷川元治: ヒト大動脈脈波速度に関する基礎的研究. 慈恵医大誌, 85: 742-760, 1970
- 3) Lehmann ED, Hopkins KD, and Gosling RG: Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: *In vivo* biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol*, 19: 683-710, 1993
- 4) Lehmann ED: Pulse wave velocity as a marker of vascular disease. *Lancet*, 348: 744, 1996
- 5) Hokanson DE, Mozersky DJ, Summer DS, and Strandness DE Jr: A phase-locked echo tracking system for recording arterial diameter changes *in vivo*. *J Appl Physiol*, 32: 728-733, 1972
- 6) 張 亨, 大山俊郎, 藤代健太郎, 榎谷直司, 湯浅幸夫, 高山吉隆, 鈴木賢二: 大動脈脈波速度の年代別基準値の検討—拡張期血圧による圧補正の有用性に関して—. 動脈硬化, 26 Suppl: 146, 1998
- 7) 鈴木賢二, 森 誠, 榎谷直司, 安部信行, 竹内光吉, 荒井親雄, 大山俊郎, 長谷川元治, 高山吉隆, 小菅孝明, 荒井一步, 森下 健, 駒澤 勉: 動脈硬化に関する疫学的研究 I—大動脈脈波速度と高血圧, 眼底動脈病変動脈硬化性変化, 虚血性心電図変化との関連—. 動脈硬化, 23: 715-720, 1996
- 8) 行方 令, Moore D, 鈴木賢二, 簗野脩一, 林知己夫, 森 誠, 安部信行, 長谷川元治: シアトル日系アメリカ人における大動脈脈波速度と動脈硬化リスク要因との関連に関する研究. 日公衛誌, 44: 942-951, 1997
- 9) 和田高士, 古平国泰, 藤代健太郎, 真家健一, 里井孝光, 月山栄治, 福元 耕, 清水久盛, 三川秀文, 岡村哲夫: 超音波法による総頸動脈壁硬化度測定とその病理学的所見. 脈管学, 31: 601-606, 1991
- 10) 和田高士, 古平国泰, 藤代健太郎, 三川秀文, 清水久盛, 真家健一, 里井孝光, 月山栄治, 岡村哲夫: 糖尿病における総頸動脈血行動態と血管物性変化および薬物効果判定. 脈管学, 30: 529-533, 1990
- 11) Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, Uchida T, and Yamazaki S: Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb*, 14: 479-482, 1994
- 12) 森下 健, 間崎民夫, 白井達男, 福永良文, 安部信行, 竹内光吉, 齊藤光代, 荒井親雄, 長谷川元治, 高山吉隆, 鈴木賢二, 川下治仁, 駒澤 勉: 疫学的調査分析による動脈硬化の長期個体推移 I—大動脈脈波速度による年齢別・性別特性—. 動脈硬化, 12: 1463-1468, 1985
- 13) 白川幹郎: 脈波速度による臓器動脈硬化の推定. 慈恵医大誌, 89: 1-16, 1974
- 14) Hayashi K, Sato M, Handa H, and Moritake K: Biomechanical study of the constitutive laws of vascular walls. *Exper Mechanics*, 14: 440-444, 1974
- 15) Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, and Moritake K: Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomechanics*, 13: 175-184, 1980
- 16) Wada T, Fujishiro K, Fukumoto T, and Yamazaki S: Relationship between ultrasound assessment of arterial wall properties. *Angiology*, 48: 893-900, 1997
- 17) 三川武彦: 頸動脈硬化の病理学的研究. 慈恵医大誌, 91: 280-299, 1976
- 18) 林 哲郎: 動脈硬化の研究, 生体大動脈脈波速度による大動脈硬化度の定量測定と臨床応用に関する研究. 慈恵医大誌, 85: 548-567, 1970
- 19) 藤代健太郎, 真田竹生, 竹内誠一, 中山 陽, 相沢義則, 林 哲郎, 吉村正蔵, 古幡 博, 長谷川元治: 大

- 動脈脈波速度測定法 (新法) についての検討. *J Cardiol*, 8: 783-788, 1978
- 20) 高沢賢二, 池谷敏郎, 伊吹山千晴: 動脈硬化症の診断の進歩 脈波速度, サーマグラフィ. *日臨*, 51: 134-139, 1993
 - 21) Monnier M: Changes in pulse wave velocity with age in man: a longitudinal series over 20 years. *EXS (BASEL)*, 43: 378-381, 1987
 - 22) Megnien J, Simon A, Denarie N, Del-Pino M, Gariépy J, Segond P, and Levenson J: Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Am J Hypertens*, 11: 293-301, 1998
 - 23) 大内尉義, 寺下謙三, 中村哲郎, 山沖和秀, 矢崎義雄, 遠田英一, 山口 徹, 折茂 肇: 冠動脈硬化を有する患者における大動脈脈波速度—冠動脈撮影所見との対比—. *日老医学会誌*, 28: 40-45, 1991
 - 24) 大塚文輝: 生体大動脈脈波速度による大動脈硬化に関する研究. *慈恵医大誌*, 88: 1-16, 1973
 - 25) 村野俊一, 西出敏雄, 篠宮正樹, 森崎信尋, 白井厚治, 斎藤 康, 本吉光隆, 吉田豊彦, 吉田 尚: Pulse Wave Velocity (PWV) と代謝性疾患—糖尿病, 家族性高コレステロール血症, 腎透析患者における PWV—. *動脈硬化*, 15: 1687-1691, 1987
 - 26) 原 均, 森田直樹, 小川潤一郎, 江草玄士, 小武家暁子, 久保敬二, 大久保雅通, 田辺泰登, 高山定松, 松本泰子, 山木戸道郎, 西本幸男: 糖尿病患者, ハワイ島日系人における大動脈脈波速度 (PWV)—動脈硬化症の非観血的診断法としての臨床的意義ならびに糖尿病性細小血管障害との関連について—. *糖尿病*, 29: 737-747, 1986
 - 27) Nakanishi N, Suzuki K, Kawashimo H, Nakamura K, and Tatara K: Risk factor for the incidence of aortic stiffness by serial aortic pulse wave velocity measurement in middle-aged Japanese men. *Environ Health Prevent Med*, 3: 168-174, 1998
 - 28) Yamada T, Malcom BGT, Strong JP, Ishii T, Ueno T, Koyama M, Wagayama H, Shimizu A, Sakai T, Kyotani S, Tsushima M, and Nakamori T: Difference in Atherosclerosis between the Populations of a Fishing and a Farming Village in Japan. In *Atherosclerosis IV.-Recent Advances in Atherosclerosis Research*. Vol 811, pp 412-418, The Annals of the New York Academy of Sciences, 1997
 - 29) Breithaupt-Grogler K, Ling M, Boudoulas H, and Belz G: Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation*, 96: 2649-2655, 1997
 - 30) Tanaka H, DeSouza C, and Seals D: Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18: 127-132, 1998
 - 31) Douzat M, Deklunder G, Adam B, Cesare Ad, Ayoub J, Mosse-Biron J, Prefaut C, and Peronneau P: Pulse Wave Velocity Measurement by Cross-Correlation of Doppler Velocity Signals. Application to Elderly Volunteers During Training. *Int J Sports Med*, 17: 547-553, 1996
 - 32) 柿山哲治, 時松陽介, 大澤清二, 小関 迪, 松田光生: 成人男性における運動習慣および大動脈進展性が収縮期血圧に及ぼす影響—大動脈脈波速度による検討—. *体力科学*, 47: 313-326, 1998
 - 33) Rajkumar C, Kingwell B, Cameron J, Waddell T, Mehra R, Christophidis N, Komesaroff P, McGrath B, Jennings G, Sudhir K, and Dart A: Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*, 30: 350-356, 1997
 - 34) Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, and Yagi S: Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. *Circulation*, 80: 78-86, 1989