

# 運動負荷時の中心動脈圧波形の解析に基づく 新しい血管内皮機能評価法の確立と評価基準の作成

和歌山県立医科大学 宮井 信行  
(共同研究者) 同 牟礼 佳苗  
同 有田 幹雄  
同 宮下 和久  
天理大学 寺田 和史

## Assessment of Vascular Endothelium Function Based on the Analysis of Central Arterial Pressure Waveform during Dynamic Exercise

by

Nobuyuki Miyai, Kanae Mure,  
Mikio Arita, Kazuhisa Miyashita  
*Wakayama Medical University*  
Kazufumi Terada  
*Tenri University*

### ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the usefulness of the central arterial pressure waveform measured during dynamic exercise in the evaluation of peripheral vasodilatory dysfunction of individuals at the early stage of hypertension. We examined ninety-five volunteers ( $42 \pm 9$  years) composed of normotensive and untreated hypertensive subjects who had resting blood pressure (BP) ranging from the normal to stage 1 hypertension. They exercised for 10 min on a bicycle ergometer at a heart rate (HR) equal to 50% of their HR reserve. At baseline, immediately (<1 min) and 5 min after the dynamic exercise, the peripheral pulse waveforms were recorded by

a radial applanation tonometry. Central pressure waveforms were estimated using a generalized transfer function. Pulse pressure (PP) amplification, defined as the ratio of peripheral to central PP, was used as a marker of wave reflection. Endothelium-dependent peripheral vasodilatory response was assessed as flow-mediated dilation of the brachial artery. Compared to the resting state before exercise, the PP amplification significantly increased at the end of exercise, and thereafter it gradually decreased toward the baseline level. Before the exercise, the hypertensive subjects showed the lower PP amplification than normotensive subjects (1.32 vs. 1.46,  $P<.001$ ), and the differences between groups became more prominent at the end of exercise (1.66 vs. 1.85,  $P<.001$ ). When the subjects were divided into subgroups according to the tertiles of PP amplification after exercise, the subjects in the bottom tertile showed significantly reduced flow-mediated dilation ( $7.5 \pm 2.5\%$ ) than those in the intermediate and top tertiles ( $9.3 \pm 2.6\%$  and  $10.9 \pm 2.4\%$ ,  $P=.026$ ). Multivariate regression analysis revealed that the low PP amplification ( $\beta=0.435$ ,  $P=.002$ ) was independently associated with the decrease of flow-mediated dilation, independent of age, body mass index, brachial systolic BP, HDL-cholesterol, and HbA1c ( $R^2=.381$ ,  $P<.001$ ). These results suggest that the response of central arterial pressure waveform during dynamic exercise is associated with peripheral vasodilatory dysfunction and hence may be useful as a marker of subclinical vascular alterations in the early stages of hypertension.

## 要 旨

本研究では、運動負荷中の中心動脈圧波形の解析に基づく血管内皮機能の評価法の有効性について検討した。対象者は脳・心血管疾患、糖尿病、腎疾患の治療歴がなく、血圧が正常域またはI度高血圧にある健康な成人男性95名（平均年齢 $41.9 \pm 8.7$ 歳）であった。運動負荷試験は自転車エルゴメーターを使用し、50%の相対心拍数に相当する強度で10分間の固定負荷運動を行った。負荷試験中は左上腕部より上腕血圧を測定するとともに、負荷前、終了直後および5分後にトノメトリ法による橈骨動脈の圧波形の記録を行った。さらに、この波形を一般化伝達関数により大動脈起始部の圧波形に変換して中心血圧を求め、橈骨動脈と中心動脈の脈圧比を反射指数とし

た。対象者を負荷終了5分後の脈圧比の3分位数(tertile)で分類して比較した結果、血管内皮機能の指標のFMD(内皮依存性血管拡張反応)は、低位群<中位群<高位群の順に連続的に高値となり群間に有意な差が認められた。また、FMDを従属変数とした重回帰分析において、脈圧比は年齢、BMI、上腕収縮期圧、HDLコレステロール、HbA1cの補正後も独立の有意な規定因子であった。以上のことから、運動負荷中また終了後の中心動脈圧波形には、運動誘発性の血管拡張反応が反映され、その波形変化を解析することで内皮機能の低下などの早期の血管障害を適切に評価できることが示唆された。

## 緒 言

現在、我が国では心疾患や脳血管疾患などの血管障害に起因する疾患が死因の中心となっている。動脈血管は内膜、中膜、外膜で構成されており、血管の内層を覆う内皮細胞は多様な血管作動性物質を放出して血管壁の機能調節に重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>。しかし、喫煙、高血圧、耐糖能障害、脂質異常、酸化ストレスなどの危険因子の曝露によって内皮細胞が傷つき、修復しきれずに経過すると粥腫が形成され、やがて病変の進展に伴って血管の狭窄や血栓の生成、粥腫の破綻が起こる。このように、動脈血管の病変は内皮機能の低下が発症機転となるが、内皮細胞の障害は可逆的であり、生活習慣を修正することで機能の回復・改善が可能となることから、病変の形成や進行を阻止するには内皮機能低下の早期発見が重要となる。

我々はこれまでに運動負荷時の循環動態と高血圧性臓器障害や心血管予後との関連を検討してきており、運動負荷中および終了後の血圧応答には安静時には顕在化しない心血管系のリスクに関する有益な情報が含まれることを報告してきた<sup>2,5)</sup>。一方で、血圧に関しては、上腕動脈の血圧（末梢動脈圧）よりも心臓に近い大動脈起始部における血圧（中心動脈圧）が注目されている<sup>6)</sup>。大動脈起始部の血圧波形はカテーテルを用いた侵襲的な方法で測定されていたが、近年、トノメトリ法で測定した橈骨動脈圧波形から伝達関数を用いて推定する方法が考案され、非侵襲的かつ簡便に測定することが可能となった<sup>7)</sup>。動脈圧波の波形の収縮期成分は、心臓からの血液駆出に伴う駆出圧波で決定される前方成分と、駆出圧波が腹部大動脈分岐部などに衝突して戻ってきた反射圧波である後方成分で構成される<sup>8)</sup>。上腕などの末梢動脈では前方成分が高くなるため、収縮期圧が駆出圧波で決定されるのに対して、大動脈起始部の中心

動脈では後方成分の方が高くなるため、反射圧波が収縮期圧を決定し、血管壁の弾力性低下や緊張性増大に伴って上昇する<sup>9,10)</sup>。

ところで、動的運動時には心拍出量が増大することから、駆出圧波で決定される末梢動脈の収縮期圧は顕著に上昇する。これに対して、運動に伴う循環血流の増加は血管壁へのずり応力を高めて内皮細胞からの一酸化窒素（NO）の産生を促進させるため、末梢血管が拡張して反射圧波が減弱し、中心動脈での収縮期圧の上昇は軽度には抑えられる<sup>11,12)</sup>。しかし、様々な危険因子の曝露によって内皮細胞が障害されると血管拡張能が低下して反射圧波が増強するため、中心動脈においても収縮期圧が過度に上昇すると予想される。したがって、運動負荷に伴う中心動脈圧波形の応答を解析することで、血管の微小炎症や内皮細胞の障害といった早期の血管障害を適切に捉えられる可能性がある。

そこで、本研究では、血圧が正常域またはI度高血圧にある健康な成人男性を対象に、運動負荷中および終了後の中心動脈圧波形から得られるパラメータが、血管内皮機能の低下を含む早期の血管障害の有効なマーカーとなるかについて検討を行った。

## 1. 対象と方法

### 1.1 対象者

脳・心血管疾患、糖尿病、腎疾患の治療歴がなく、血圧が正常域またはI度高血圧（収縮期血圧<160mmHgかつ拡張期血圧<100mmHg）にある24～59歳（平均41.9±8.7歳）の男性95名を対象者とした。対象者の身体的特性を表1に示した。正常血圧者は55名（39.6±8.5歳）、高血圧者は40名（45.2±8.1歳）で、降圧剤を服用している者は含まれなかった。また、血圧高値（収縮期血圧≥130mmHgまたは拡張期血圧≥85mmHg）は42名（44.2%）、脂質代謝異常（中性脂肪≥

表 1 Demographic and Clinical characteristics of study subjects

Variables	Normotensive (N=55)	Hypertensive (N=40)
Age, years	39.6 ± 8.5	45.2 ± 8.1**
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.2 ± 3.0	25.7 ± 3.5**
Waist circumference, cm	85.6 ± 8.2	90.5 ± 9.2**
Systolic blood pressure, mmHg	118.9 ± 7.0	135.9 ± 7.6***
Diastolic blood pressure, mmHg	75.6 ± 5.8	89.4 ± 4.5***
Total cholesterol, mg/dl	200.9 ± 27.7	208.1 ± 35.0
HDL cholesterol, mg/dl	58.5 ± 14.7	59.9 ± 17.0
Triglycerides, mg/dl	132.8 ± 65.9	152.8 ± 71.9
Fasting blood glucose, mg/dl	94.6 ± 10.7	101.7 ± 15.7*
HbA1c, %	4.96 ± 0.47	5.09 ± 0.62
Uric acid, mg/dl	5.78 ± 1.15	6.6 ± 1.16**
Alcohol consumption, g/day	12.3 [3.1-21.6]	9.3 [0.8-21.6]
Current smoker, %	36.4	30.0

Values are means ± s.d., median [inter-quartile range], or percentage of the subjects.

\*P<.05, \*\*P<.01, \*\*\*P<.001 (Student t-test, Mann-Whitney U test, and Chi-square test)

150mg/dl または HDL コレステロール < 40mg/dl) は 37 名 (38.9%), 耐糖能異常 (空腹時血糖 ≥ 110mg/dl または HbA1c ≥ 5.5%) は 14 名 (14.7%) に認められ, メタボリックシンドロームに該当する者は 12 名 (12.6%) であった。

本研究は和歌山県立医科大学の倫理審査委員会の承認を得て行った。また, 対象者には事前に本研究の趣旨や方法等に関して文書と口頭で説明を行い, 同意を得た上で調査を実施した。

### 1.2 調査方法

身体計測は身長, 体重, BMI (kg/m<sup>2</sup>), 腹囲の測定を行った。腹囲は, 立位にて通常呼吸の呼気の終わりに臍水平面で測定した。血圧は, 座位安静状態で自動血圧計 (オムロン製 HEM-907) を用いて, 左上腕部で 3 回測定し, 2 回目と 3 回目の平均値を代表値とした。

運動負荷試験は自転車エルゴメーター (日本光電製 STB-3200) を使用し, 2 分間の準備運動に続いて, Karvonen の方法で推定した 50% の相対心拍数に相当する強度で固定負荷運動を 10 分間行った。負荷試験中は心電図および心拍数を連続的にモニターするとともに, 運動負荷血圧連続監視装置 (SunTech Medical 製 Tango) を用いて, 左上腕部より 1 分間隔で血圧を測定した。さ

らに, 負荷開始前の安静時, 負荷終了直後 (< 1 分) と 5 分後に, シグモコア (AtCorMedical 製 SphygmoCorPVx) を用いて橈骨動脈圧波形の記録を行った。橈骨動脈圧波形は伝達関数 (Generalized Transfer Function : GTF)<sup>7)</sup> により大動脈起始部圧波形 (中心動脈圧波形) に変換し, 収縮前期圧 (駆出圧波 : P<sub>1</sub>), 収縮後期圧 (反射圧波 : P<sub>2</sub>) を求めた。augmentation index (AIx) は反射圧波と駆出圧波の圧差 (ΔP : P<sub>2</sub> - P<sub>1</sub>) と脈圧 (PP) の比 (%) として算出した (図 1)。末梢動脈 (橈骨動脈) の脈圧と中心動脈 (大動脈起始部) の脈圧の比 (PP amplification : PPA) を脈波における反射指標として用いた。

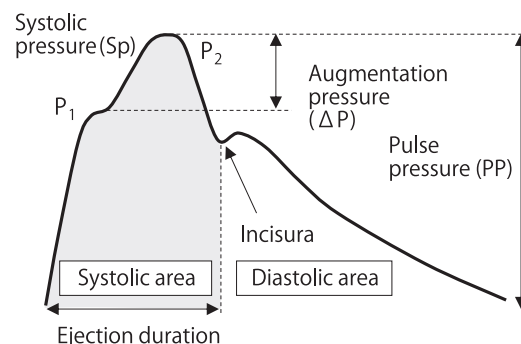


図 1 Representative central (ascending aortic) pressure waveform

There are two distinct peaks in systole (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>). Augmentation pressure (ΔP) is defined as the difference between the second and the first systolic peaks (P<sub>2</sub>-P<sub>1</sub>)

血管内皮機能は、内皮依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation : FMD) を指標とした。FMD は、超音波プローブを用いて安静時および5分間の駆血解除後の上腕動脈血管径を計測し、安静時に対する駆血解除後の血管径の最大拡張率を求めた。また、血圧脈波検査装置(オムロンコーリン製 BP-203RPE II)を用いて心臓-上腕間脈波伝播速度 (heart-brachial pulse wave velocity : hbPWV) を測定して大動脈スティフネスの指標とした。さらに、随時尿を採取して尿中アルブミンとクレアチニンを定量し、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) を算出した。採血は空腹時に実施し、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、尿酸を測定した。なお、検査は午前中に室温を安定させた静寂な室内で十分に安静を保った後に行った。また、高血糖や脂質異常症の治療薬などの循環動態に影響を与える薬剤を服用している場合は当日の服薬を中止したうえで実施した。

### 1.3 統計解析

群間の比較は、連続変数では独立2標本のt検定 (Welch の補正) と Mann-Whitney の U 検定、カテゴリー変数では  $\chi^2$  検定 (Yates の連続補正) または Fisher の正確確率検定で行った。変数の正規性の検討には Shapiro-Wilk 検定を使用した。PPA の3分位数 (tertile) で分類した群間の比較では一元配置分散分析、ならびに年齢、BMI、上腕収縮期圧を共変量とする共分散分析を行った。また、FMD を従属変数とし、負荷後の PPA、年齢、BMI、上腕収縮期圧、HDL コレステロール、HbA1c を独立変数とする階層的重回帰分析 (ステップワイズ法と強制投入法) を行った。統計解析には、IBM SPSS statistics ver. 22.0 for Windows を使用し、統計学的有意水準は5%とした。

## 2. 結果

運動負荷試験中の負荷前、終了直後 (<1分) および5分後における上腕動脈と中心動脈の収縮期圧の変化を正常血圧者と高血圧者で比較して図2に示した。上腕動脈と中心動脈の収縮期圧はともに運動負荷に伴って顕著に上昇したが、終了後は速やかに低下し、5分後には負荷前の値に概ね到達していた。また、中心動脈では上腕動脈に比べて収縮期圧が有意に低値を示し、終了直後では負荷前よりも両者の差が大きくなる傾向にあった。

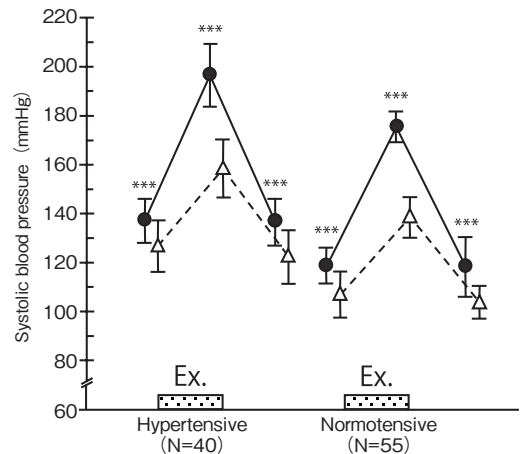


図2 Brachial and ascending aortic systolic pressures of hypertensive and normotensive subjects at baseline, immediately (<1 min) and 5 min after dynamic exercise. Values are means±s.d. \*\*\*P<.001 vs. ascending aortic pressure by paired t-test ● Brachial pressure, △ ascending aortic pressure

橈骨動脈と中心動脈の脈圧比である PPA の運動負荷試験中の変化を図3に示した。PPA は負荷前に比べて終了直後で有意に上昇し、5分後には低下していたが、負荷前よりも依然として高く、運動負荷に伴う上昇がその後も持続する傾向にあった。

負荷終了5分後での PPA の tertile を基準に、対象者を低位群 (PPA < 1.48, N = 30), 中位群 (PPA 1.48-1.61, N = 31), 高位群 (PPA ≥ 1.62, N = 34) の3群に分けた上で上腕動脈と中心動



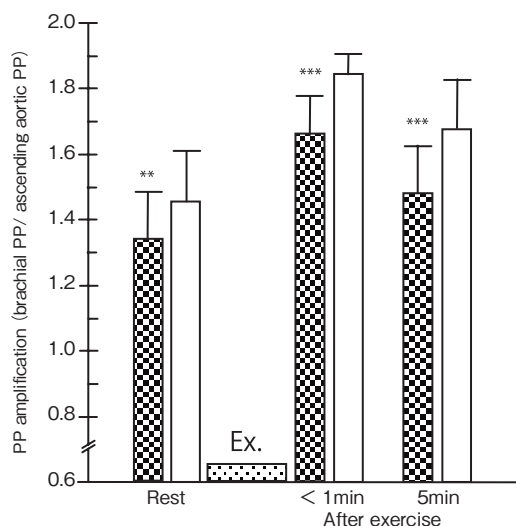


図3 Pulse pressure amplification at baseline, immediately (<1 min) and 5 min after dynamic exercise  
 Values are means±s.d. \*\*P<.01, \*\*\*P<.001 vs. normotensive subjects  
 ■ hypertensive subjects (N=40), □ normotensive subjects (N=55)

脈の血圧指標, 早期の血管障害のマーカー (FMD, hbPWV, UACR) を比較した結果を表2に示した。上腕動脈と中心動脈の収縮期および拡張期圧, 中心動脈の脈圧, AIx, 平均動脈圧は, 高位群<中位群<低位群の順に高値となり, 3群間に有意な差が認められた (一元配置分散分析, P<.001)。また, FMD (血管内皮機能) と hbPWV (大動脈

ステイフネス) は, 年齢, BMI, 上腕収縮期圧の影響を補正した後も有意な差が認められ (共分散分析, FMD: P=.026, hbPWV: P<.001), 両者ともに3群間に連続的な関係が認められた。一方, UACRについては, 中位群と低位群が高位群に比べて高値を示す傾向にあったものの有意な差はみられなかった (P=.191)。

FMDを従属変数に, 運動負荷試験での負荷前, 終了直後および5分後におけるPPAを独立変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行ったところ, 終了5分後のPPAがモデルに採択された ( $\beta = 0.51, P < .001$ )。さらに, 年齢, BMI, 上腕収縮期圧, HDLコレステロール, HbA1cをモデルに強制投入した結果 (表3), PPA ( $\beta = 0.435, P = .002$ ) は上腕収縮期圧 ( $\beta = -0.240, P = .029$ ) とともに有意な独立の規定因子となった (F値=6.36, P<.001, 自由度調整済みR<sup>2</sup>=0.381)。

### 3. 考察

本研究では, トノメトリ法を用いて運動負荷に対する中心動脈圧波形の応答を評価し, 橈骨動脈

表2 Arterial blood pressure parameters and subclinical atherosclerosis markers of subgroups according to the tertiles of PP amplification during dynamic exercise

Variables	Tertile 1 PPA<1.48 (N=30)	Tertile 2 PPA 1.48-1.61 (N=31)	Tertile 3 PPA ≥ 1.62 (N=34)
<b>Brachial (Peripheral)</b>			
Systolic BP, mmHg	131.8 ± 12.7	124.5 ± 9.9	123.2 ± 8.9 <sup>**††</sup>
Diastolic BP, mmHg	86.3 ± 8.8	81.7 ± 8.4	77.4 ± 6.3 <sup>***†††</sup>
Pulse pressure, mmHg	45.8 ± 7.2	42.7 ± 5.1	46.2 ± 7.1
<b>Ascending aortic (Central)</b>			
Systolic BP, mmHg	124.0 ± 13.5	114.0 ± 10.1	108.7 ± 7.7 <sup>***†††</sup>
Diastolic BP, mmHg	87.5 ± 8.6	82.9 ± 8.4	78.5 ± 6.6 <sup>***†††</sup>
Pulse pressure, mmHg	36.5 ± 7.7	31.0 ± 4.9	30.2 ± 6.0 <sup>***†††</sup>
Augmentation index, %	28.1 ± 5.6	20.5 ± 6.5	9.8 ± 10.5 <sup>***†††</sup>
Mean arterial pressure, mmHg	103.7 ± 10.7	97.6 ± 9.2	93.2 ± 6.3 <sup>***†††</sup>
<b>Subclinical atherosclerosis markers</b>			
Flow-mediated dilation, %	7.5 ± 2.5	9.3 ± 2.6	10.9 ± 2.4 <sup>*††</sup>
Heart-brachial PWV, cm/sec.	636.5 ± 80.2	558.4 ± 63.7	466.0 ± 62.2 <sup>***†††</sup>
UACR, mg/gCre	6.62 ± 4.69	5.98 ± 5.23	3.13 ± 1.78

PPA, pulse pressure amplification; BP, blood pressure; PWV, pulse wave velocity; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio. Values are means ± s.d. \*P<.05, \*\*P<.01 (ANOVA for arterial BP parameters. ANCOVA for subclinical atherosclerosis markers with the adjustment of age, BMI, and brachial systolic BP) †† P<.01, ††† P<.001 (trend test)

表3 Multiple regression analysis to determine independent association between FMD and PP amplification during dynamic exercise

Variables	B	SE	$\beta$	P-value	VIF
Exercise PP amplification	7.717	2.433	0.435	.002	1.879
Resting brachial systolic BP, mmHg	-0.060	0.027	-0.240	.029	1.158
Age, years	0.020	0.048	0.058	.681	2.001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0.076	0.103	0.088	.463	1.425
HDL-cholesterol, mg/dl	0.037	0.019	0.206	.061	1.166
HbA1c, %	-1.350	0.781	-0.208	.089	1.446
(constant)	11.067	8.250	-	.185	-

Adjusted R<sup>2</sup>=.381, F=6.357, P<.001

B, partial regression coefficient; SE, standard error;  $\beta$ , standardized partial regression coefficient; VIF, variance inflation factor. The independent variables were forced into the model.

と中心動脈の脈圧比 (PPA) を指標として早期の血管障害のマーカーとの関連を検討した。負荷終了5分後の PPA の tertile で分けた群間を比較すると、血管内皮機能の指標の FMD は、低位群、中位群、高位群の順に連続的に高値となる関係を示した。また、FMD を従属変数とした重回帰分析では、他の交絡因子の影響を補正した後も PPA が有意な独立の規定因子となった。したがって、運動負荷中また終了後の中心動脈圧波形の変化を解析することで、血管の微小炎症や内皮機能の低下などの早期の血管障害を適切に評価できる可能性があることが示された。

一般に、運動負荷中は心収縮力が増強して心拍出量が増大するため上腕の収縮期圧は顕著に上昇する。一方で、運動に伴う心拍出量の増大は拡張期圧にもある程度の影響を与えるものの、同時に、運動中は代謝性の末梢血管拡張によって運動筋の血管抵抗が減少するため、心拍出量の増大と末梢血管抵抗の減少の効果が互いに相殺される<sup>11)</sup>。よって、拡張期圧は、軽強度の運動では不変またはわずかに低下する。運動負荷中に橈骨動脈圧と大動脈起始部圧を同時記録した Rowell ら<sup>12)</sup> の研究では、最大運動時の収縮期圧が橈骨動脈では約 240mmHg であったのに対して、大動脈起始部では約 160mmHg であり、両者に著しい差違を認めている。また、Sharman ら<sup>13)</sup> も、トノメトリ法で橈骨動脈の圧波形を記録し、伝達関数を用いて大動脈起始部の圧波形を推定した結果、運動負

荷に対する橈骨動脈と大動脈起始部の圧波形の応答が一致しないことを報告している。これは動脈圧波形における収縮期前方成分と後方成分に起因する現象であり、橈骨や上腕などの末梢動脈では心拍出量の増大によって駆出圧波が増強されるため、前方成分が増大して収縮期圧の著しい上昇を招く。これに対して、大動脈起始部の中心動脈における収縮期圧、すなわち後方成分は末梢血管抵抗の減少による反射圧波の減弱によって上昇が軽度には抑えられることになる<sup>8,12)</sup>。

本研究においても、運動負荷の終了直後では、上腕動脈と中心動脈の収縮期圧がともに顕著に上昇したものの、その上昇度は上腕動脈に比べて中心動脈で有意に小さく、末梢血管からの反射圧波の減弱が示唆された。反射圧波が抑えられることは、中心動脈と上腕や橈骨などの末梢動脈の間で収縮期圧の較差を広げることになり、その結果として両者の脈圧の比である PPA が運動負荷中に上昇してくるものと推察される。また、高血圧者の PPA は負荷試験中のいずれの測定点においても正常血圧者に比べて有意に低値を示した。通常、高血圧者に運動負荷試験を施行すると、正常血圧者よりも著しい血圧上昇が観察され、その程度は高血圧の重症度が高くなるほど大きくなる。高血圧者では交感神経緊張性の亢進や血管壁の器質的変化 (内径/壁壁厚比の減少) あるいはノルエピネフリンに対する感受性の増大などが認められ<sup>14)</sup>、このような血管特性によって反射圧波の

増強が起こるため、大動脈起始部圧が上昇するものと考えられる。

正常な血管の場合、血管内皮細胞は NO などの血管作動物質を盛んに放出して血管拡張を促進する<sup>1)</sup>。しかし、喫煙、高血圧、耐糖能障害、脂質異常、酸化ストレスなどの危険因子に持続的に曝露されることで内皮機能障害が起こると、血管拡張能が低下して反射波成分が増強するため、中心動脈の血圧も過度に上昇すると考えられる。我々は<sup>15, 16)</sup>、高血圧者を含む健康な成人男性を高血圧、脂質異常、耐糖能障害の有無で分類して比較した結果、高血圧に脂質異常と耐糖能障害が重複した多重リスク群では、高血圧単独群に比べて上腕動脈の血圧に差はみられないものの、中心動脈の血圧が有意に高値を示し、その差は負荷前よりも終了直後や5分後でより明確になることを認めている。Scott ら<sup>17)</sup>も、糖尿病患者では年齢や安静時血圧が同程度の対照群に比べて大動脈起始部の収縮期圧が有意に高く、運動時に血圧が過剰に上昇する運動高血圧の所見率も高かったと報告している。さらに、Sharman ら<sup>18)</sup>は、運動負荷中の橈骨動脈と中心動脈の脈圧の差が若年者に比べて高齢者で有意に小さいこと、高齢者のなかでも高コレステロール血症を有する者ではその傾向が顕著であることを報告している。

本研究では、FMD（血流依存性血管拡張反応）、hbPWV（大動脈スティフネス）、UACR（微量アルブミン尿）を血管障害のパラメータとして、運動負荷に伴う中心動脈圧波形のパラメータの変化との関係を検討した。運動負荷終了5分後のPPAのtertileで分けた3群において、FMDは高位群>中位群>低位群の順に低値に、hbPWVとUACRは高位群<中位群<低位群の順に高値となり、いずれもPPAとの間で連続的な関係が認められた。さらに、FMDを従属変数とした重回帰分析では、年齢、BMI、上腕収縮期血、HDLコレステロール、HbA1cなどの共変量の影響を補正してもPPAが

有意な規定因子となった。したがって、運動負荷試験中の血圧反応性には、安静時には顕在化しないようなsubclinicalな血管炎症、内皮細胞の障害、動脈の伸展性の低下などが影響を与えること<sup>19, 20)</sup>、そして、その影響は駆出圧波で決定される上腕や橈骨などの末梢動脈の血圧よりも反射圧波で決定される中心動脈の血圧に強く反映されることが示唆された。

ASCOT-CAFE研究によって中心血圧が上腕血圧とは独立した心血管イベントの予測因子であることが示されて以来、高血圧の診断や治療効果の判定、臓器障害の評価において中心血圧の重要性が認識されている<sup>6, 7)</sup>。今回の検討から、運動負荷中や終了後に中心動脈圧波形の測定を行ってその変化のパターンを解析することで、従来の安静時の測定では検出しにくい早期の血管障害を適切に評価できる可能性が示された。本研究の成果は、高血圧の臨床における中心血圧測定の意義や応用範囲を広げることにつながると考えられる。一方、今回、中心血圧の推定に使用したシグモコアは、トノメトリ用の圧センサーを内蔵したペンシルタイプのプローブを橈骨動脈に当てて動脈圧波形を記録し、一般化伝達関数を用いて中心動脈圧波形を推定する。この方法は、運動負荷試験中の変化を経時的に評価しようとするときに有効であるが、トノメータが手動式であるため安定した波形を記録するには検者の熟練が必要である。しかし、近年、上腕動脈で記録したカフ拍動から中心動脈圧波形を導出できる装置が開発されており、検査者の習熟度依存が少なくなっている。今後、運動負荷試験に適応させる上での技術的な課題が解決され、十分な測定精度が保証されれば、その利用価値が高まっていくものと考えられる。

#### 4. まとめ

正常血圧またはI度高血圧の健康な成人男性を対象に、自転車エルゴメーターによる50%の相



対心拍数に相当する強度での固定負荷運動を10分間施行し、トノメトリ法を用いて大動脈起始部の圧波形の推定を行った。中心動脈における反射波成分の指標である脈圧比は、負荷前よりも終了後において血管内皮機能や大動脈ステイフネスのマーカーと強い関連を示すことが明らかにされた。したがって、運動負荷に対する中心動脈圧波形の応答を解析することで、血管内皮機能の低下や血管壁の伸展性の低下といった早期の血管障害に関する情報がもたらされ、心血管病のリスク評価や予防のための健康管理に有用となる可能性が示された。

## 謝 辞

本研究に対し助成金を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に深謝致します。また、調査研究の実施にあたってご協力いただいた和歌山県立医科大学内海みよ子氏、和歌山県警察本部厚生課塩崎万起氏に感謝致します。

## 文 献

- 1) Vanhoutte P.M.: Endothelium and control of vascular function. *Hypertension*, **13**: 658-667 (1989)
- 2) Miyai N., Arita M., Miyashita K., Morioka I., Shiraishi T., Nishio I.: Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future Hypertension, *Hypertension*, **39**: 761-766 (2002)
- 3) Miyai N., Arita M., Morioka I., Takeda S., Miyashita K.: Ambulatory blood pressure, sympathetic activity, and left ventricular structure and function in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Med. Sci. Monit.*, **11**: CR478-484 (2005)
- 4) Miyai N., Shiozaki M., Yabu M., Utsumi M., Morioka I., Miyashita K., Arita M.: Increased mean arterial pressure response to dynamic exercise in normotensive subjects with multiple metabolic risk factors. *Hypertens. Res.*, **36**: 534-539 (2013)
- 5) Idoue A., Hirata C., Utsumi M., Miyai N., Iwahara A., Hattori S., Uematsu Y., Shiba M., Buyo M., Arita M.: Relationship between blood pressure response during step exercise test and atherosclerotic markers. *Clin. Exp. Hypertens.*, **37**: 19-25 (2015)
- 6) Pauca A.L., Wallenhaupt S.L., Kon N.D., Tucker W.Y.: Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest*, **102**: 1193-1198 (1992)
- 7) O'Rourke M.F., Gallagher D.E.: Pulse wave analysis. *J. Hypertens.*, **14**: S147-157 (1996)
- 8) Takazawa K.: Augmentation index in heart disease. *Am. J. Hypertens.*, **18**: 15S-18S (2005)
- 9) Boutouyrie P., Bussy C., Lacolley P., Girerd X., Laloux B., Laurent S.: Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation.*, **100**: 1387-1393 (1999)
- 10) Saba P.S., Roman M.J., Pini R., Spitzer M., Ganau A., Devereux R.B.: Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **22**: 1873-1880 (1993)
- 11) Kingwell B.A., Berry K.L., Cameron J.D., Jennings G.L., Dart A.M.: Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am. J. Physiol.*, **273**: H2186-2191 (1997)
- 12) Rowell L.B., Brengelmann G.L., Blackmon J.R., Bruce R.A., Murray J.A.: Disparities between aortic and peripheral pulse pressures induced by upright exercise and vasomotor changes in man. *Circulation.*, **37**: 954-964 (1968)
- 13) Sharman J.E., McEniery C.M., Campbell R.I., Coombes J.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R.: The effect of exercise on large artery haemodynamics in healthy young men. *Eur. J. Clin. Invest.*, **35**: 738-744 (2005)
- 14) Fagard R., Habitual physical activity, training, and blood pressure in normo- and Hypertension, *Int. J. Sports Med.*, **6**: 57-67 (1985)
- 15) Miyai N., Arita M., Shiozaki M., Terada K., Utsumi M., Morioka I., Miyashita K.: Impact of metabolic risk factors on ascending aortic pressure response during and after dynamic exercise in hypertensive subjects. *J. Hypertens.*, **28**: e261 (2010)
- 16) 宮井信行, 有田幹雄, 森岡郁晴, 宮下和久: 運動負荷中及び終了後の中心血圧測定による心血管リスク評価の有効性の検討. *デサントスポーツ科学*. **30**: 77-86 (2009)
- 17) Scott J.A., Coombes J.S., Prins J.B., Leano R.L., Marwick T.H., Sharman J.E.: Patients with type

- 2 diabetes have exaggerated brachial and central exercise blood pressure: relation to left ventricular relative wall thickness. *Am. J. Hypertens.*, 21: 715 (2008)
- 18) Sharman J.E., McEniery C.M., Dhakam Z.R., Coombes J.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Pulse pressure amplification during exercise is significantly reduced with age and hypercholesterolemia. *J. Hypertens.*, 25: 1249-1254 (2007)
- 19) Stewart K.J.1, Sung J., Silber H.A., Fleg J.L., Kelemen M.D., Turner K.L., Bacher A.C., Dobrosielski D.A., DeRegis J.R., Shapiro E.P., Ouyang P.: Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *Am. J. Hypertens.*, 17: 314-320 (2004)
- 20) Miyai N., Shiozaki M., Utsumi M., Morioka I., Miyashita K., Arita M.: Relationship of blood pressure response to exercise with arterial stiffness and urinary albumin excretion in normal and early stages of Hypertension, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 57: E696 (2011)