

Wave Intensity を応用した心臓の力 - 頻度関係の非侵襲的計測

目次

第1章 序論

1.1	Wave Intensity の心臓リハビリテーションへの応用	4
1.2	従来の Force-Frequency Relation (FFR) 研究	5
1.3	論文構成	5

第2章 心臓の機能と評価法

2.1	心筋の収縮について	8
2.1.1	筋原細胞の収縮	10
2.1.2	心臓全体の収縮 - 1周期 (1心拍) について	10
2.1.3	心臓の機能 - ポンプ作用について	10
2.1.4	心機能の調節	10
2.2	心機能検査	12
2.2.1	Peak dP/dt	12
2.2.2	E _{max}	12
2.2.3	心臓に関する各評価法の用途と特徴について	14

第3章 Wave Intensity

3.1	Wave Intensity とは	18
3.1.1	Wave Intensity の定義	18
3.1.2	Wave Intensity の物理的性質の特徴	24
3.1.3	Wave Intensity の生理学的性質	24
3.1.4	Wave Intensity の性質に関する実験例	25
3.1.5	Wave Intensity の計測法	26
3.2	Wave Intensity の臨床応用	33
3.2.1	頸動脈 Wave Intensity と従来の心機能指標の比較	33
3.2.2	高血圧の予測因子	33

第4章 心機能に影響する血管機能

4.1	動脈スティッフネス	41
4.1.1	動脈スティッフネスの重要性	41
4.1.2	動脈スティッフネスとは？ 内膜—中膜複合厚（IMT）と脈波伝播速度（PWV）との違いは？	42
4.1.3	E_p , β の測定	44
4.2	血管スティッフネスである E_p , β 計測による運動効果の評価	46

第5章 運動中の非観血的な心機能測定のための Wave Intensity

5.1	運動中の心機能測定	51
5.1.1	Force – Frequency Relation とは	51
5.1.2	直径変化波形を用いた Wave Intensity (WD)	52
5.1.3	WD の β に対する依存性について	54
5.2	運動中の WD 測定方法	58
5.2.1	対象者	58
5.2.2	プロトコール	58
5.2.3	研究における統計処理	59
5.3	本研究の結果	60
5.4	本研究の考察	63
5.5	本研究の限界	64

第6章 結論

引用文献	68
------------	----

第 1 章 序論

1.1 Wave Intensity の心臓リハビリテーションへの応用

心臓リハビリテーションの運動実践において、運動中の心機能を把握することは重要であり、運動の負荷設定にも必要である。2012年度より負荷心エコーの診療報酬もアップし、活動時の心機能の評価は注目されている。しかし、現在の負荷心エコーはドブタミン投与による心収縮性の変化を観るものや、運動終了数分後の心エコーによる評価が主流であり、運動中の心収縮性能の評価は殆ど行われていない。運動中のリスク管理は専ら心電図、心拍数、血圧、ダブルプロダクトによるものとなっている。

運動中の心収縮性の変化を捉えることが出来れば、より安全で効果的な運動処方とリスク管理に結ぶつくものと考えている。心臓リハビリテーションは、日本の理学療法領域においては新しく、循環器疾患における理学療法について十分な教育を受けたセラピストは多くはない。施設基準も運動療法室とは別の基準を要し、どこでも行えるものではないことから、他の疾患と比べると、苦手意識を持つセラピストは少なくない。心疾患を有する患者の運動療法実践において、安全に効果的に運動を行わせることが出来れば、更なる心臓リハビリテーションの発展に繋がっていくと考える。

運動中の心機能の変化については後述するが、本研究では力-収縮頻度関係 (Force-Frequency Relation : FFR) という現象に着目した(1-3)。FFR を簡単に述べると、心臓への刺激頻度が増加すると、心収縮性が増大する現象である。正常な心臓と疾患を有する心臓では、この FFR の反応が異なるという報告がいくつもなされている(4-6)。さらに、運動の負荷に伴って心拍数が上昇することはよく知られているが、これに伴って心収縮性も増強するのが健康な心臓であることも疑う余地はない。従って、運動によって心拍数を増加させ、それに伴って心収縮性が増強する様子を FFR 現象で捉え、評価することが、運動中の心収縮性を評価することに繋がる。

測定方法についても考案した。心疾患患者の心機能を評価する際の方法は第2章で示すとおり幾つかある。心収縮性評価の代表的な方法は、従来、カテーテルによる Peak dP/dt の測定がある。しかし、観血的方法をリハビリテーションに利用することは困難であり、リスクが大きく繰り返し行うのは容易ではない。そこで、本研究では Peak dP/dt と相関が高い Wave Intensity (WI) 指標を、超音波診断装置を使用して非観血的に測定し、これを心収縮性として評価した。

したがって、本研究の目的は、運動中の心収縮性を、超音波診断装置による Wave Intensity 計測という非観血的手法によって捉えることが可能かを検討し、さらに FFR 現象を捉えることが出来るかを、若年健常者を対象に検討することである。

1.2 従来の Force-Frequency Relation (FFR) 研究

1960年代～70年代において、心筋収縮力が刺激頻度増加により階段状に増加する様がネコ、ヒツジ、ブタ、ウサギ、イヌ、において観察されている(7-11). この現象を取り出した心筋繊維もしくは乳頭筋で観察したものを階段現象、もしくはボウディッチ(Bowditch) 効果という. 1980年代にはさらにこれに関する研究は盛んになり、丸ごとの心臓の収縮力が心房ペーシングでの刺激頻度増大に伴って増大する現象を Force-Frequency Relation (FFR) と呼ぶようになった. 実験はイヌやヒトにおいて主として心カテーテルを使用し Emax (end-systolic pressure - volume relation) (mmHg/ml) , や Peak dP/dt (the maximum rate of left ventricular pressure rise) (mmHg/s) という 指標で心収縮力をみている(2). Freeman GLらの研究によると、心拍数を 100bpm から、120bpm, 140bpm, 160bpm, 180bpm, 200bpm と 2 倍まで段階的に増加させると Emax は $238 \pm 99\%$ の増加を示した(2).

1990年代に入ると、イヌを用いて、アドレナリン投与、運動負荷というように心房ペーシング以外の刺激により FFR がどのように変化するかを捉えた研究が増加した. Kambayashi M らは、アドレナリンの投与量を低用量 (1.8-3.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; mean, 2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), 中等度量 (3.5-6.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; mean, 5.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), 高用量 (6.8-12.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; mean, 10.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) と増加させて、心拍数を 100 bpm から 200 bpm まで上昇させると、左室 Peak dP/dt はそれぞれ、 $12.4 \pm 12.5\%$, $22.7 \pm 13.1\%$, $27.5 \pm 8.9\%$ 上昇したと報告した(12). さらに、心不全モデルでは、同様の刺激を与えても Peak dP/dt の上昇の傷害が観察されたと報告している. 1990年代中～後半になると、健康な被験者と心不全や拡張不全などの有疾患患者を対象として、FFR を測定するようになった(4-6, 13). このころには、運動負荷中の FFR の増強に関わる陽性変力作用には4つのメカニズムがあると考えられるようになった. 1つは心拍数変化の単独の効果 (ボウディッチ効果), 2つ目は心筋の長さの変化の効果 (フランク・スターリングの法則), 3つ目は心筋の β -アドレナリン作動性受容体を介しての神経体液性の陽性変力作用, 4つ目はこの神経体液性の刺激の強さが変化することによって FFR を制御するメカニズムである(6, 14).

2000年以降は、健康な被験者、心疾患を有する患者に対して、心臓カテーテルもしくは超音波診断装置等を用いて FFR の測定を試みるようになった. Vogel M らは、6頭のブタを対象にカテーテルデータで Emax, Peak dP/dt を、そして組織ドップラー法で Isovolumic contraction (IVA) による心機能評価を行った. 心拍数をドブタミンによって 120bpm から 160bpm に変化させ FFR を測定した結果 Peak dP/dt と IVA は有意に増加し、Emax は変化しなかったと報告している(15). しかし、この IVA 測定の方法は心筋の局所の収縮性を観ており、心臓全体の収縮性を観ているのではない. 従って、測定場所によりその値は変化し、疾患を有する場合は測定場所による値の違いが大きくなる

ことが考えられる。また、Chantler PDらは、正常血圧被験者と高血圧患者を対象として、動脈—左室カップリングを観るとして、end-systolic volume index/stroke volume index ($E_aI/E_{LV}I$)という指標を用いて、安静時と亜最大運動時で比較した。安静時、正常血圧被験者と高血圧患者間の $E_aI/E_{LV}I$ は男性では有意差なく、女性では高血圧患者が低い値となった。亜最大運動時には男女とも $E_aI/E_{LV}I$ に差はなかったが、運動後の回復時において女性高血圧患者は有意に低く、安静時収縮期血圧との関連が観られたとの報告がある(16)。その結果からは、この指標による異常の検出能力は低いと見てとれる。Roche SLらは51名の小児を対象に左室 IVA (m/s^2)と運動負荷を使用してFFRを測定し、正常値を提唱したが、心拍数 (bpm) と IVA の関係は線形ではなかった(17)。その他非観血的手法として、Bombardini Tらは、心音と心拍数から心収縮性を測定し、運動負荷で心拍数を上げてFFR測定を行う試みを実施している。22名のコントロール群と冠動脈疾患患者、高血圧患者、拡張型心筋症、慢性閉塞性肺疾患患者など150名の患者(平均年齢55歳)に対して運動負荷をかけ、慢性心不全を有する患者はFFR反応が鈍くなると結論づけている(18)。しかし、FFR現象の自律神経反応のみを測定していると考えられ、FFRの心収縮性の評価としては難点がある。

以上のように、FFRに関しては、健常人と心疾患や高血圧を有する患者では、その反応が異なっていることがこれまでも証明されている。しかし、FFRを非観血的に簡便に測定できる方法は確立されていない。

1.3 論文構成

第1章では、本研究を開始した背景について、先行研究を交えて論じた。第2章では、研究上必要な基礎知識、心収縮性とFFR、心機能の評価法について述べる。第3章では心機能に密接に関係する血管機能評価について述べる。第4章で本研究の研究手法の開発に関する事項から測定法までを記載した。第5章で本研究の方法、結果について具体的に述べ、第6章でこれをまとめる。

第 2 章 心臓の機能と評価法

2.1 心筋の収縮について

2.1.1 筋原線維の収縮

心筋細胞の細胞膜では、ペースメーカーの活動に応じ、周期的に電氣的興奮(脱分極：静止時には細胞膜を境に電氣的に分極しており、細胞内の電位は細胞外の電位に対して約 -80mV であるが、細胞膜の興奮により約 $+20\text{mV}$ にまで上昇する)が起こっており、これを活動電位(図 2.1 ①)という。活動電位は境界膜(細胞膜)を通して他の心筋細胞に伝導される。境界膜の電気抵抗は心筋繊維の外側の膜抵抗の $1/400$ しかないため、細胞から細胞へと格子状の結合を通して縦横に広がる。心室のどの細胞を刺激しても興奮は全体に広がるので、全か無の法則(all-or-none principle)と呼ばれている。興奮が起こると Na^+ の透過性が大きく亢進し、細胞内電位がスパイク状に上昇する間に、 Na^+ が細胞内に流入し、 K^+ の透過性は減少し、膜上の Ca^{2+} も細胞内に入り始める(図 2.1 ②)。細胞外からの Ca^{2+} の流入は、細胞内の筋小胞体を刺激しその中の Ca^{2+} が放出され(図 2.1 ③④)、トロポニンに結合する(図 2.1 ⑤)。 Ca^{2+} と結合したトロポニンはトロポミオシンのアクチン抑制作用を解除する(図 2.1 ⑥)。その結果、ミオシンとアクチンが結合し、タイチンというタンパク質の調整のもとで滑走する(図 2.1 ⑦)。 Ca^{2+} の筋収縮に関与する作用は、もともと存在するアクチン-ミオシンの相互作用の抑制を解除することであり、収縮過程を賦活するものではない。その後、 K^+ の透過性が亢進し、 K^+ は細胞の外に出るので、活動電位は低下する。 Na^+ の透過性は興奮前にもどり、 Ca^{2+} の透過性も低下し、細胞内 Ca^{2+} は筋小胞体に取り込まれる。これに伴い Ca^{2+} はトロポニンから剥離される(図 2.1 ⑧)。ATP加水分解によりアクチンとミオシンは結合を解除され弛緩状態となる(図 2.1 ⑨)。 Na^+ は流出し続けるが、 Na^+-K^+ ポンプを介して K^+ は細胞内に取り込まれる。この収縮弛緩過程が心臓全体で起こり、心臓のポンプ作用を生み出す(19)。興奮の伝導速度は、 $0.3\sim 0.5\text{ m/s}$ である。

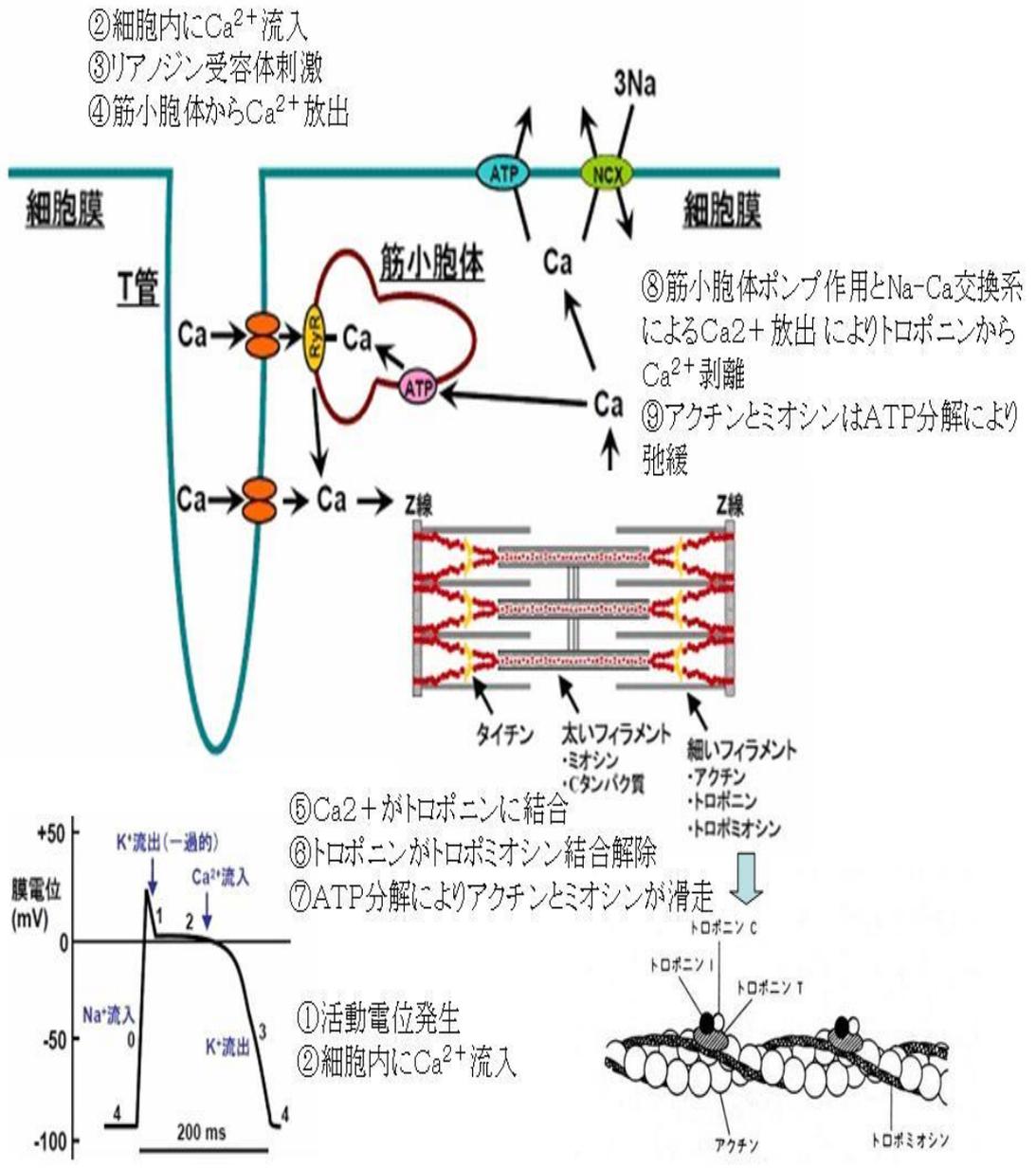


図 2.1 心筋の収縮様式. 上図：細胞内の収縮過程. 右下図：筋繊維での収縮メカニズム. 左下図：心筋が収縮に至る活動電位. ①～⑨の段階を経て、収縮—弛緩を行っている. (<http://www.biophys.jp/highschool/C-14.html>. 日本生物物理学会ホームページ. 心筋収縮系の運動特性：自励振動現象 (SPOC) と心拍(2010/06/03) 改変)

2.1.2 心臓全体の収縮—1心周期（1心拍）について

1心周期は収縮期と拡張期から成る。

収縮期：心室内圧が上昇すると、房室弁は閉鎖するが、まだ大動脈弁と肺動脈弁は開かない（等容性収縮。心筋線維は短縮しない）。その0.02~0.03s間に左室圧は大動脈圧（約80 mmHg）に、右室圧は肺動脈圧（約10 mmHg）に打ち勝って、大動脈弁と肺動脈が開く。収縮期の最初の1/4の時間に血液の約半分ほどが駆出され、次の2/4の時間に残り半分が拍出される。あわせて駆出期という。収縮期の最後の1/4の時間には心室弛緩が始まり、心室圧が急速に低下し、大動脈弁と肺動脈弁は閉じる。次の0.03~0.06sの間心室筋は弛緩を続け（等容弛緩期）、心室圧が心房圧より低下すると、房室弁が開き、拡張期へ移行する。

拡張期：心室内圧が下降し低値になると、心房と心室との圧力差により房室弁は開口し、血液は急激に心室内に流入する（心室の急速充満期）。急速充満期は拡張期の初期1/3を占める。中間1/3はわずかな血液流入のみで、終期1/3で心房収縮による血液流入が起こる。心房からの流入血液は約70%が心房収縮前、約30%が心房収縮によるものであるため、心房は心室のポンプ効果を30%高める前置ポンプとして働く(19)。

2.1.3 心臓の機能—ポンプ作用について

安静時1回拍出量（stroke volume, SV）は50ml~80ml、拡張末期容積（end-diastolic volume, EDV）は140ml-195ml、収縮末期容積（end-systolic volume, ESV）は115ml-160mlである。EDVが200-250mlに達するとSVは2倍以上にも増加しうる。SVに心拍数を掛けたものを分時拍出量（minute volume）といい、安静時成人で5~6 l/minに達する。体表面積当たりの分時拍出量は平均3.5（2.0-5.0）l/min/m²程度であり、心拍出係数（cardiac index）という。

1回拍出量の変化は心収縮性の変化による駆出率の変化によるところが大きく、分時拍出量は、心拍数の変化と1回拍出量の変化によって調節されている。

2.1.4 心機能の調節

心機能の調節機構は、大きく分けると以下の5つである(19)。

1) フランク・スターリング（Frank-Starling）の法則：心筋の収縮のエネルギーは、収縮前の心筋繊維の長さの関数であるという法則。丸ごとの心臓では、収縮前の心筋繊維の長さを代表するのは心室の拡張末期容積（EDV）、収縮のエネルギーは1回拍出仕事量である。血液の流入量に応じてEDVが増し、心筋は伸展され、伸展が大きいと非常に亢進した強い力で収縮し、血液をより多く動脈内に駆出する。心房圧が高くなるとEDVが増大し収縮力も増加する。

2) ボウディッチ (Bowditch) 効果：取り出した心筋繊維の長さを固定し，ペーシングによる刺激頻度を増加させると，心筋の収縮力が増大する現象をいう．この現象のメカニズムについては，まだ不明の点が多い．

丸ごとの心臓でも，心拍数の増加とともに心収縮性が増大する現象がみられ，力-収縮頻度関係 (force-frequency relation) と呼ばれている．

3) 自律神経系による心臓の反射性調節①：心筋を電気刺激によって収縮させ，その刺激頻度を上昇させた場合，心拍数が 100 回～150 回で心筋の発生張力が最大となるが (ボウディッチ効果)，交感神経刺激によって心拍数を上昇させると，170 回～250 回の心拍数で最大となる．これは，交感神経刺激により心臓の収縮力が上がるためである．交感神経の最大刺激は心筋収縮力を約 100% 増加させることができる．副交感神経の最大刺激では心筋収縮力を約 30% 低下させ，心拍数を最低 20 回～30 回にまで低下させる．

4) 自律神経系による心臓の反射性調節②：上記の交感神経刺激は心筋の β - アドレナリン作動性受容体を介しての神経体液性の陽性変力作用による心収縮性の増大であるが，この増大には β - アドレナリン作動性受容体の活性も影響する．

5) 血管運動中枢による調節：橋下 1/3，延髄上 2/3 の両側網様体 - 脊髄 - 血管収縮神経と刺激が伝達される．外側の交感神経，内側の副交感神経，および橋・中脳・間脳に存在する網様体領域の多くは血管運動中枢を興奮 (外側と上部) または抑制 (内側と下部) できる．視床下部，大脳皮質も調整に関与する．

血管運動中枢は，全身の血管収縮神経と心臓を刺激し，副腎髄質を刺激してノルエピネフリン (血管収縮) とエピネフリン (血管収縮，骨格筋と心臓は血管拡張) の放出を亢進し，末梢血管抵抗増加，動脈圧上昇，静脈の収縮による血液容量減少をもたらす．その結果，静脈還流の増加，心収縮力増加，心拍出量増加をもたらす (1～3 分持続する)．

尚，今回の研究は運動による心筋収縮性の変化を観たものであり，運動により次のような生体反応が起こると考えられる．

運動中の循環調節：①運動開始 ②脳から血管運動中枢を経て，交感神経が一斉に興奮 ③心臓の副交感神経信号の減弱 ④交感神経緊張による心拍数増大と収縮力増大，静脈還流量増大による心拍出量の増大 ⑤運動筋末梢血管拡張，内臓の血管収縮 ⑥血圧の上昇 ⑦ノルエピネフリン，エピネフリンの分泌 ⑧末梢血液量増加である．

つまり，心機能の調節機構の全てが関与して，心収縮能を上昇させていると考えられる．従って，運動中の心臓の動作状態は，心臓の機能を鋭敏に

反映すると考えられる。

2.2 心機能検査

心筋の収縮性は、1) 発生張力の大きさ(張力因子)、と短縮速度(速度因子)に分けて考える必要がある。張力が大きく、短縮速度の速い筋は収縮性が高いと言える。張力因子は、太い筋フィラメントと細い筋フィラメントとが重なりあう部に生ずる連結橋(cross-bridge)の数に依存し、短縮速度は負荷条件に依存している。心臓収縮性を評価する指標として、従来より Peak dP/dt や Emax は優れた指標とされてきた。

2.2.1 Peak dP/dt (または Max dP/dt)

Peak dP/dt (または Max dP/dt)とは、等容性収縮時の左室内圧(P)の時間変化率の最大値をいう。心臓の収縮性が高まると心室内圧、1回拍出量、1回仕事量などいずれも増加するが、それらの時間的変化率、すなわち Peak dP/dt、心拍出速度、心臓の仕事率も増加する。その中で、Peak dP/dt は後負荷(大動脈圧)の影響を受けないので、心臓固有の性質を表す心収縮性の指標として用いられている。高忠実度(high fidelity)で左室圧変化を測定できるカテーテル先端圧カトランスジューサの発達により測定が可能となった。Peak dP/dt は左室の後負荷には依存しないが、前負荷(心房圧、あるいは拡張末期心室圧または拡張末期心室容積)の増加とともにやや増大するという欠点はあるが、他の指標に比べて簡便に測定できるので、臨床ではよく用いられた。カテーテルによる観血的方法である(20, 21)(図 2.2)。

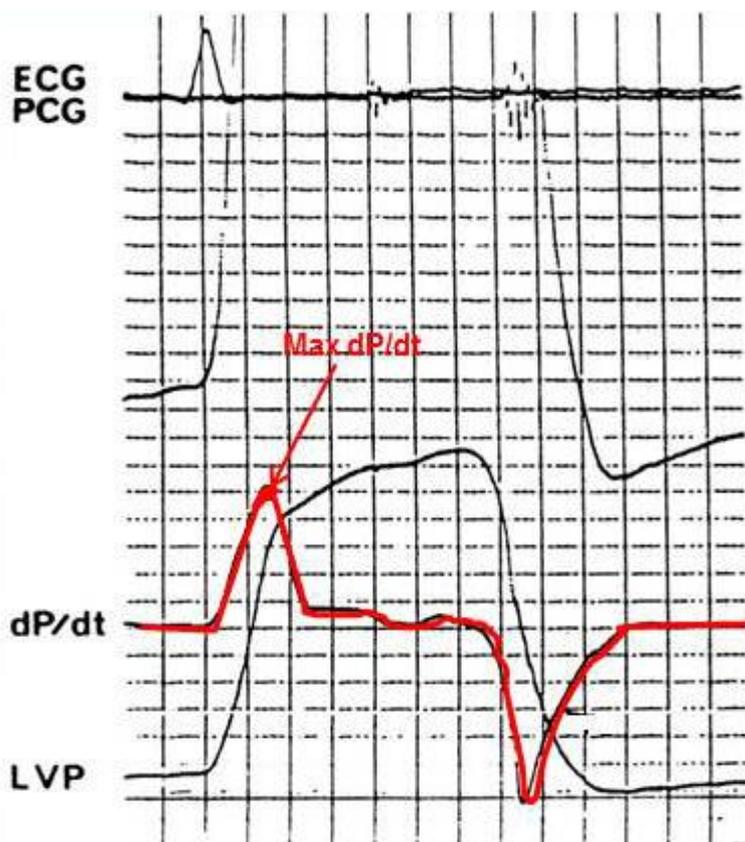


図 2.2 心臓カテーテルで得た正常な心臓の dP/dt 波形は，上から心電図 (ECG)，心音図 (PCG) 波形，左心室圧の拡大波形，左心室圧 (LVP) 波形， dP/dt 波形．収縮初期の矢印は dP/dt の最大値 Peak dP/dt (Max dP/dt) を示す．

2.2.2 Emax

心臓をポンプとみなして，前負荷(左房圧，拡張末期心室圧，拡張末期心室容積のいずれか)を横軸に取り，1 回拍出仕事量を縦軸に取った曲線を心機能曲線と呼ぶ．しかし，心機能曲線は大動脈圧をほぼ一定として得たものであり，後負荷(大動脈圧)が変化する場合に一定とならない．従って，心臓固有の収縮性の指標としては不十分である．

これに対して，菅らは前負荷や後負荷の変化の影響をあまり受けない心臓固有の収縮性の指標として，Emax という概念を提唱した(21)．Emax は左心室の圧-容積曲線に基づいて定義される．大動脈圧を変化(増加または減少)させながら圧-容積曲線を描くと，収縮末期の心室圧と心室容積を示す点は，ほぼ一直線上を移動する(図 2.3 左)．この直線を収縮末期圧容積関係(end-systolic pressure-volume relation: ESPVR)とよぶ．ESPVR の傾きを Emax と定義する．Emax は心収縮性の増加とともに増加する．Emax は，後負荷と前負荷の影響をほとんど受けなくて，心臓固有の収縮性を表す最も優れた指標と考えられている．しかし，Emax を求めるためには，心室の圧と容積の同時

測定が必要である。また、ESPVR を求めるには、負荷をかけて大動脈圧を変化させなければならない。そのため、実際には臨床応用が難しく、現在ではあまり使われていない。

E_{max} には、心拍数の影響を全く考慮していないという点と、心室容積が小さいと値が大きくなるという欠点もある。

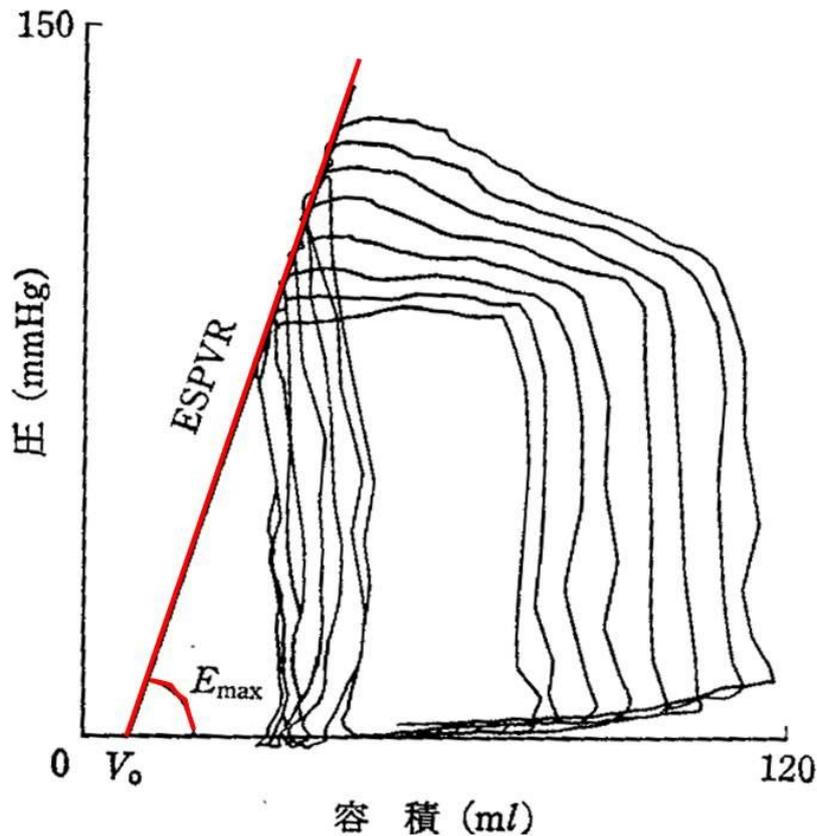


図 2.3 後負荷（大動脈圧）を上昇させていった場合の圧—容積曲線の変化。収縮末期の点を結んだ直線が ESPVR, ESPVR の延長線と容積軸の交点が V_0 . ESPVR の傾きが E_{max} . V_0 は E_{max} が変化してもほとんど変化しない。（文献 (21) より改変）

Peak dP/dt や E_{max} は、優れた心収縮性の指標ではあるが、観血的手法でしか得ることができないので、運動負荷中に測定することは、ほとんど不可能である。

2.2.3 心臓に関する各評価法の用途と特徴について

以下に心臓疾患患者を診る際に使用されている検査の用途(22)と特徴を挙げる（表 1）。

1) 標準 12 誘導心電図：心臓の収縮，弛緩の過程の電氣的活動の変化。電氣的活動の異常検知に良い。収縮性そのものは測定しない。

- 2) 胸部 X 線：心房/心室の拡大・体/肺血管の走行や形態異常などの情報から先天性心疾患・弁膜症・心筋疾患・大動脈疾患などの検出や診断。形態変化など解剖学的異常を伴う場合に良い。肺循環血液量の増減や肺動静脈圧の上昇がある程度推定でき、循環動態の全体評価が可能になる。心機能そのものの検査ではない。
- 3) 心エコー：構造，組織性状，動態観察（収縮力，拡張能評価）が可能。非侵襲的。評価法によっては精度が問われることもある。
- 4) 心筋シンチグラフィ：冠動脈灌流低下・中断所見。虚血・心筋梗塞診断に利用。運動負荷シンチは運動後 5～10 分後，及び 3～4 時間後に撮像する。
- 5) CT：冠動脈内腔狭窄，冠動脈プラーク診断，左室収縮機能の診断，高価。超高速電子ビーム CT 装置は寝台に工夫必要。造影剤必要なこともあり。被爆量 10～20mSv となる。
- 6) MRI：心筋血流の評価，心筋梗塞やバイアビリティの描出，左室収縮・拡張機能評価。高価。造影剤必要なこともある。高度な撮像技術が必要。撮像時間 30 分～60 分である。
- 7) 心臓カテーテル（スワングantzカテーテルなど）：心臓にカテーテルを挿入し，心臓内の圧や血液の酸素濃度を測定・分析したり，造影剤を注入して X 線撮影し，心臓内の血流状態や形，心室・心房と弁の動きを調べたり，さらには心筋を採取して病理学的に検査する心筋生検などを行なう検査。Peak dP/dt，心拍出量，右房圧，左房圧，肺動脈楔入圧，心室圧，血管抵抗，弁口面積の測定，シャント量などを計測する。観血的方法である。
- 8) 冠動脈造影：カテーテルを挿入して造影剤で左右の冠動脈を造影して血管の状態を調べる，血管を広げるための治療などを行なう。観血的方法である。
- 9) 心筋生検：心臓の筋肉を少量採取し，顕微鏡で観察したり，心臓の筋肉の中のウイルスを検出したりして，心臓の異常の原因を調べる検査。心臓移植した人の拒絶反応の有無をチェック，心筋炎，心アミロイドーシス，心サルコイドーシスなどの疾患や，アドリアマイシン（抗がん剤）による心筋障害を診断する際に行われる。心臓カテーテル検査中に採取するため，観血的方法である。

カテーテルを使用した Peak dP/dt は，心収縮性の評価に良いと認識されながらも観血的手法であり，臨床使用には非観血的手法に比しリスクが大きく，繰り返し行うのは容易ではない。我々は，Peak dP/dt と相関があり，超音波診断装置を使用して非観血的に測定できる Wave Intensity に着目した。今回我々が用いる心臓と血管の干渉状態を血行力学的に捉えた Wave Intensity について，次章に記す。

表 1. 心機能検査法の用途と特徴.

検査手法	用途	特徴
標準12誘導心電図	心臓の収縮・弛緩の過程の電気的変化	収縮性そのものを測定しない
胸部X線	形態異常などの情報	収縮性そのものを測定しない
心エコー	構造, 組織性状, 動態観察(収縮力, 拡張能評価)が可能. 非侵襲的.	評価法によっては精度が問われることもある
心筋シンチグラフィ	虚血・心筋梗塞診断に利用	運動負荷後5~10分後, 及び3~4時間後に撮像する
CT	冠動脈内腔狭窄, 左室収縮機能の診断	造影剤が必要なこともある. 被爆量10~20mSv
MRI	心筋血流, 心筋梗塞描出, 左室収縮・拡張機能評価	高度な撮像技術が必要. 検査撮像時間30分~60分
心臓カテーテル	酸素濃度を測定・分析, maxdP/dt, 心拍出量, 右房圧, 左房圧, 肺動脈楔入圧, 心室圧, 血管抵抗, 弁口面積の測定, シャント量計測	観血的方法
冠動脈造影 (心臓カテーテル中)	造影剤で左右の冠動脈を造影して血管の状態を調べたり, 血管を広げるための治療など	観血的方法
心筋生検 (心臓カテーテル中)	心筋中のウイルスを検出したりして, 心臓の異常の原因を調べる検査	観血的方法

第 3 章 Wave Intensity

3.1 Wave Intensity とは

Wave Intensity (WI) は, 動脈系内の任意の部位での血圧波形と血流速度波形の形成に, 心臓から末梢に向かう前進脈波と, 末梢で反射して心臓に向かう反射波のどちらの効果が優勢かを簡単に判定できる指標である(23). Parkerら(24)によって提唱された. 菅原らは, その物理的特性に注目し, 更に WI の生理学的性質を動物実験により明かにして, 循環動態の解析に取り入れた(25).

3.1.1 Wave Intensity の定義

Parkerらは動脈中の圧力 P と血流速度を U の一定時間間隔 Δt 内の変化 ΔP と ΔU の積

$$I = (\Delta P) (\Delta U) \quad (3.1)$$

をその時刻における Wave Intensity と定義した. Parkerらは, この式の正負の符号により, 心臓から末梢に向かう前進脈波と, 末梢で反射して心臓に向かう反射波のどちらの効果が優勢かを判定できることを示した.

ここで, Parkerらが定義した Wave Intensity の意味を考える. 弾性管(血管)の中を, 圧力 P_0 , 流速 U_0 で流体(血液)が流れているとする. そこへ, U_0 と同じ方向で伝播速度 c を持つ波動(圧力波)が伝わってきたとする. 実際に観測される波動の速度は, $c + U_0$ となる(図 3.1(a)). この波動が通過すると, 圧力の変化 ΔP と流速の変化 ΔU が引き起こされる. 運動量保存式から, 次式が得られる(26).

$$\Delta P = \rho c \Delta U \quad (3.2)$$

ここで, ρ は流体(血液)の密度である. 波動の伝播速度 c は次式で与えられる(27).

$$c = (\beta P / 2 \rho)^{1/2} \quad (3.3)$$

ここで, β はスティッフネス・パラメータ(stiffness parameter)と呼ばれる弾性定数であるが, これについては後述する.

次に, 同じ弾性管の中を U_0 と逆方向に伝播速度 c で伝播している波動を考える(図 3.1(b)). これは, 後退波または反射波である. 実際に観測される後退波の速度は, $-c + U_0$ となる. この波動が通過して引き起こされた圧力の変化 ΔP と流速の変化 ΔU (負の値)の間には, 運動量保存式から, 次式が成り立つ(26).

$$\Delta P = -\rho c \Delta U \quad (3.4)$$

前進波では, (3.2)式から,

$$\Delta P \Delta U = \rho c (\Delta U)^2 \geq 0 \quad (3.5)$$

となる. 後退波では, (3.4)式から,

$$\Delta P \Delta U = -\rho c (\Delta U)^2 \leq 0 \quad (3.6)$$

となる.

(3.5), (3.6)式から, Parker らが提唱した(3.1)式の Wave Intensity $I = \Delta P \Delta U$ は, 前進波が優勢の場合は正の値をとり, 後退波 (反射波) が優勢の場合は負の値をとることが明かとなる.

図 3.1(a)で, 先頭波面 (wavefront) の後ろ (波動がすでに通過した領域) のある固定された断面(位置 x)を考える. ΔP は波動によって引き起こされた圧力上昇であるから, 位置 x にある断面を x 軸の正の方向 (流れの方向) に, 断面の単位面積あたりに ΔP の力で押している. ΔU は, 波動によって引き起こされた x 軸の正の方向の流速変化である. 従って, $\Delta P \Delta U$ は, 圧の上昇分 ΔP によって位置 x にある断面の単位面積に対して行われた仕事の仕事率 (単位時間に行われる仕事) である. この仕事は, 位置 x にある断面の左側の流体が右側の流体に対して行った仕事である. 従って, 位置 x にある断面を通して x 軸の正の方向(流れの方向)にエネルギーが輸送されたことになる.

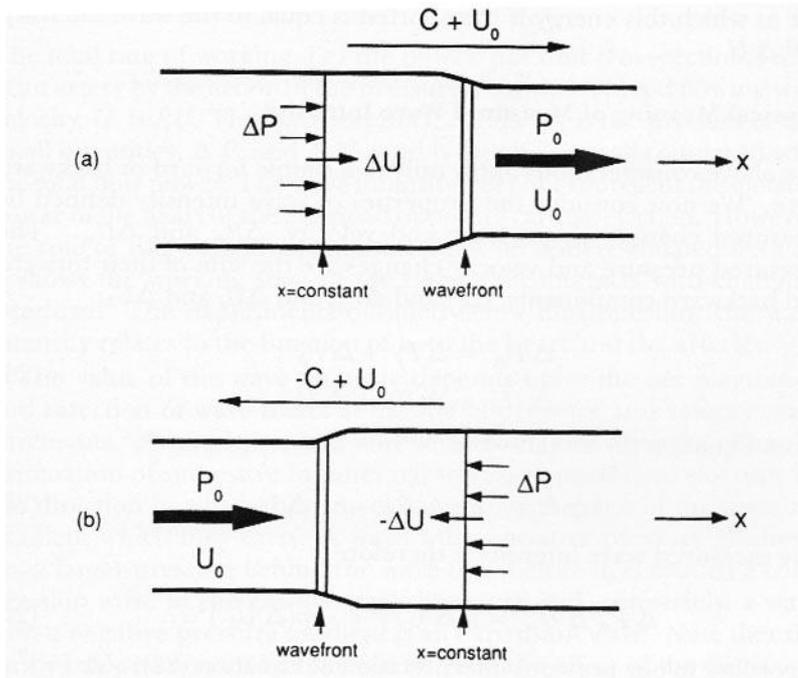


図 3.1 圧力 P_0 、流速 U_0 を持つ弾性管内の流体中を伝播速度 c で伝わる波動.
 (a) 前進波. 実測される伝播速度は, $c + U_0$ となる. 圧変化 ΔP と流速変化 ΔU は同じ符号を持つ. (b) 後退波(反射波). 実測される伝播速度は, $-c + U_0$ となる. 圧変化 ΔP と流速変化 ΔU は反対の符号を持つ. (文献(28))

図 3.1(b)では、波動によって引き起こされた圧力上昇 ΔP は、先頭波面の後ろの固定された断面（位置 x ）を、 x 軸の負の方向に単位面積当たり ΔP の力で押している。この波動によって生ずる流速変化 ΔU は負であるから、 x 軸の負の方向に行われる仕事の仕事率は、 $(-\Delta P \Delta U)$ である。この仕事は、位置 x にある断面の右側の流体が左側の流体に対して行った仕事である。従って、位置 x にある断面を通して、 x 軸の負の方向（流れと逆方向）にエネルギーが輸送されたことになる。

x 軸の正の方向に輸送されるエネルギー $\Delta P \Delta U$ と負の方向に輸送されるエネルギー $(-\Delta P \Delta U)$ は、どちらも正である。あるいは、エネルギー輸送を x 軸の正の方向に輸送される場合を正とすると、 x 軸の負の方向に輸送されるエネルギー $\Delta P \Delta U$ は常に負となる。

結局、Wave Intensity $I = \Delta P \Delta U$ は、波動によって引き起こされた圧力の変化 ΔP と流速の変化 ΔU が、考えている断面の単位面積を通して単位時間に輸送するエネルギーである。

Parker らのこの定義だと、 I の値は時間間隔 Δt に依存する。そのため、 I の値は P , U の測定値のサンプリングの方法によって異なる。Parker らのように、単に I の正負の符号のみを問題にする場合はそれでもよいが、値の大き

さが持つ生理学的な意味を問題にする場合は不便である。これに対して、菅原らは P と U の時間微分 dP/dt と dU/dt を用いて、新たに Wave Intensity (WI) を

$$WI = (dP/dt) (dU/dt) \quad (3.7)$$

と定義した(28)。この Wave Intensity (WI) でも、 $WI > 0$ の時は脈波の前進波の効果が優勢で、 $WI < 0$ の時は反射波の効果が大きいという性質は変わらない。さらに、この WI は P と U の測定値のサンプリングの方法には依存しないので、異なる施設で異なる方法で測定しても、得られた値の比較が可能である。

要約すると、WI は次のような物理的性質を持つ：

$WI > 0$ の場合、波動は心臓から末梢へ向かう前進波が優勢である。

$WI < 0$ の場合、波動は末梢から心臓へ向かう後退波(反射波)が優勢である。

WI は 2 つの正のピーク値を持つ。それぞれを W_1 , W_2 とする (図 3.2)。 W_1 は大動脈血流の加速期で Rushmer のいう "initial ventricular impulse"(29) に相当する収縮初期に見られ、心収縮性を表す。 W_2 は駆出末期に現れ、正の値であるから前進波を表しているが、血圧も血流速度も低下している時相である。つまり、心室から末梢に向かって、圧と流速を低下させる前進波が伝播し、心室が能動的に血流を止めようとしている現象を捉えている。 W_2 は心室の拡張特性を反映する(30)。

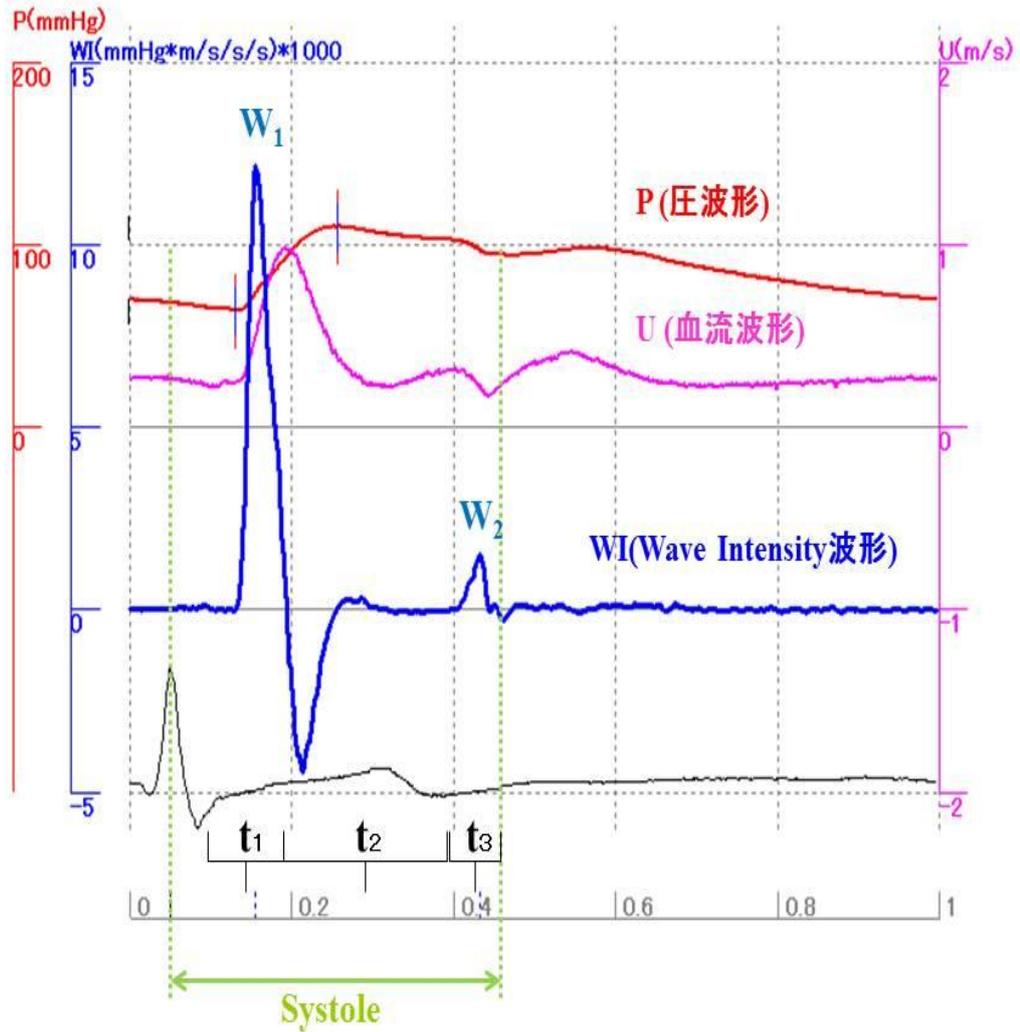


図 3.2 頸動脈での P (圧波形), U (血流速度波形), P と U を用いて算出する Wave Intensity(WI). 上から圧波形, 血流速度波形, WI 波形, 心電図波形. 正常な心臓では W_1 は収縮期初期に, W_2 は収縮期末期に現れる. 収縮期初期には圧と血流速度の急速な上昇に伴う WI の増大 (W_1), 収縮期末期には圧と血流速度の急速な減少に伴う WI の増大 (W_2) がみられる. W_1, W_2 は, それぞれ収縮特性, 拡張特性を反映する.

3.1.2 Wave Intensity の物理的性質の特徴

図 3.3 はヒトの上行大動脈で得た WI である. WI の変化から見ると左室の駆出期は以下の 3 つの時相に分けられる.

- (a) 駆出初期に WI が正のピークを形成する時相 (駆出初期 $\sim t_1$)
- (b) 駆出中期に WI が 0 付近の比較的平坦な波形を示す時相 ($t_1\sim t_2$)
- (c) 駆出後期に WI が再び正のピークを形成する時相 ($t_2\sim$ 大動脈弁閉)

鎖)

(a) は大動脈血流の加速期であり、圧が上昇しているので圧縮波である。

(b) は左室と大動脈間の圧力差が小さく、血液は主として自分の慣性力で流れていることを意味する。(c) は血圧と血流速度がともに低下して生じた正の値である。従って、心室から末梢に向かって圧と流速を低下させる波動（これを膨張波または吸引波という）が伝播している。つまり心室が積極的に血流を停止させようとしていることを示す。このメカニズムには2つの機構が考えられる。

1つ目は心筋の急速な弛緩による心室圧低下、もう一つは心室が弛緩を開始する少し前に駆出を止める性質である。左室が弛緩を開始する少し前に駆出を停止すると、それ以前に速度を得ていた血液は、自らの慣性力で左室から大動脈へ出て行こうとするため、左室心筋の弛緩開始前であっても左室圧は急速に低下する。菅原らは、正常な心臓においては駆出末期の前進膨張波の発生は、主として血液の慣性力によるものであるが、病的な心臓では、前進膨張波形成の主因は心筋の弛緩である場合もあると報告している(31)。

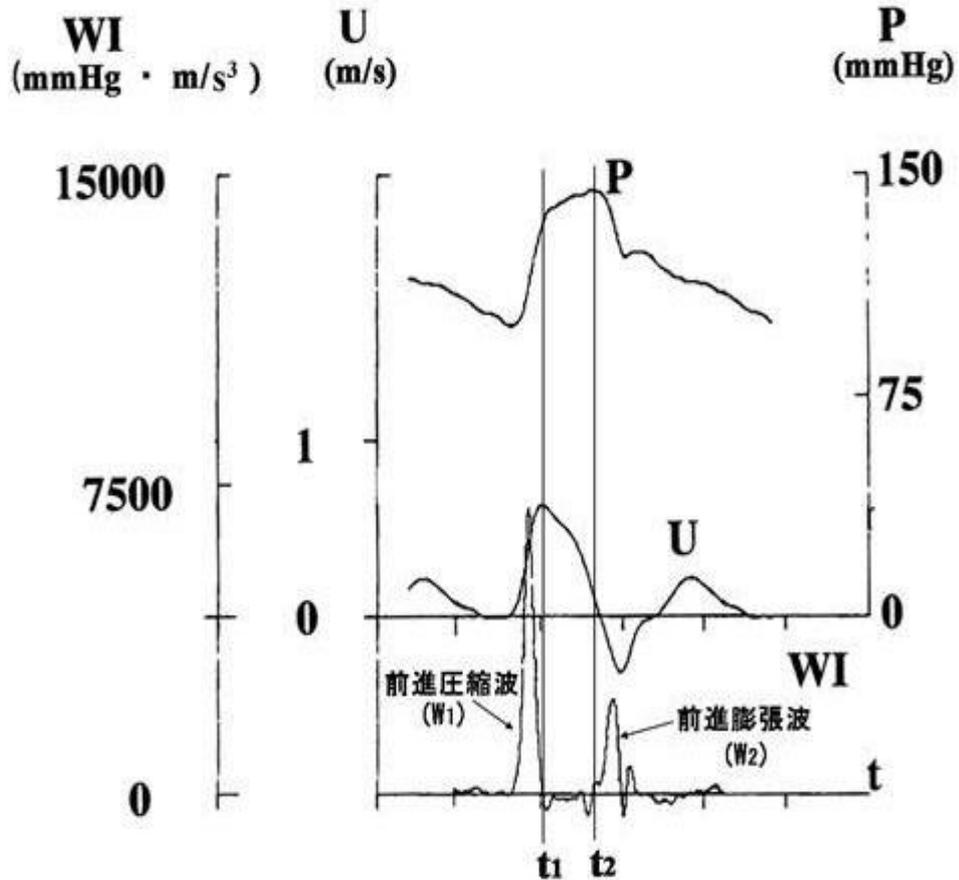


図 3.3 Wave Intensity (WI) の変化で見る駆出期の三つの時相。(菅原基晃, 仁木清美(23)より改変)

3.1.3 Wave Intensity の生理学的性質

(a) 駆出初期に WI が正のピークを形成する時相 (駆出初期 $\sim t_1$) と (c) 駆出後期に WI が再び正のピークを形成する時相 (t_2 \sim 大動脈弁閉鎖) は, 共に前進波の効果が優勢な時相であるが, 生理学的性質は異なっている.

(a) の収縮初期には, 左室圧の変化率 dP/dt は大動脈弁が開く直前に Peak dP/dt に達しその値は駆出開始直後までほぼ維持されている. 大動脈弁に狭窄が無い場合, この時の大動脈圧の時間変化率 dP/dt は左室の dP/dt にほぼ等しい. つまり (a) の Peak dP/dt (W_1) は心収縮性を表し, 左室の Peak dP/dt の増加とともに増加する. 左室の Peak dP/dt と W_1 の関係を示す臨床データを図 7 に示す.

(c) の時相では, 正常な心臓では, 心筋が弛緩を開始する前に血流を止めようとして第二の正のピーク W_2 を形成する. W_2 は左室の弛緩特性の一つである等容弛緩期の左室圧低下の時定数とよく相関することが臨床データで示されている(32). しかし, そのメカニズムは十分には明らかにされていない.

3.1.4 Wave Intensity の性質に関する実験例

WI の生理学的性質を明らかにするために様々な実験が行われてきた。

まず、WI が心収縮性を反映することに関する動物基礎実験としては、イヌでドブタミンとプロプラノロールを投与して大動脈の WI の変化をみている (図 3.4)。収縮性を増強させるドブタミン投与により駆出初期の WI の正のピーク (W_1) は著しく増加するが、駆出末期の WI のピーク (W_2) には有意な変化はなかった。収縮性を低下させるプロプラノロールにより W_1 は著しく低下するが、 W_2 には有意な変化がなかった(25)。

次に WI が血管の状態の影響を受けることに関する基礎実験として、ニトログリセリンとメトキシサミンを投与し、WI の変化をみている(図 3.5)(25)。血管を拡張するニトログリセリン投与により、 W_1 のピークの高さは有意な変化を示さず、 W_2 のピークの高さは有意に低下している。血管を収縮させるメトキシサミン投与により W_1 のピークは低下したが、 W_2 のピークに有意な低下はなく、強い反射波は心臓に比較的近いところにあった(25)。

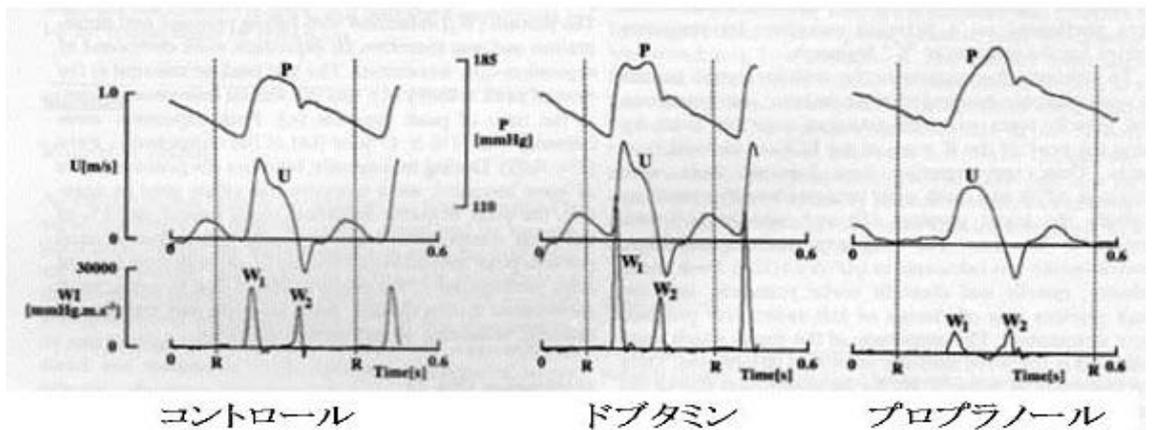


図 3.4 カテーテル先端電磁流速/圧力計によるイヌの大動脈の Wave Intensity (WI) 測定。

上段より、大動脈圧(P)、大動脈血流速度(U)、および WI。ドブタミン投与により、 W_1 は有意に増加し、プロプラノロール投与により、 W_2 は有意に減少した。(文献(25)より改変)

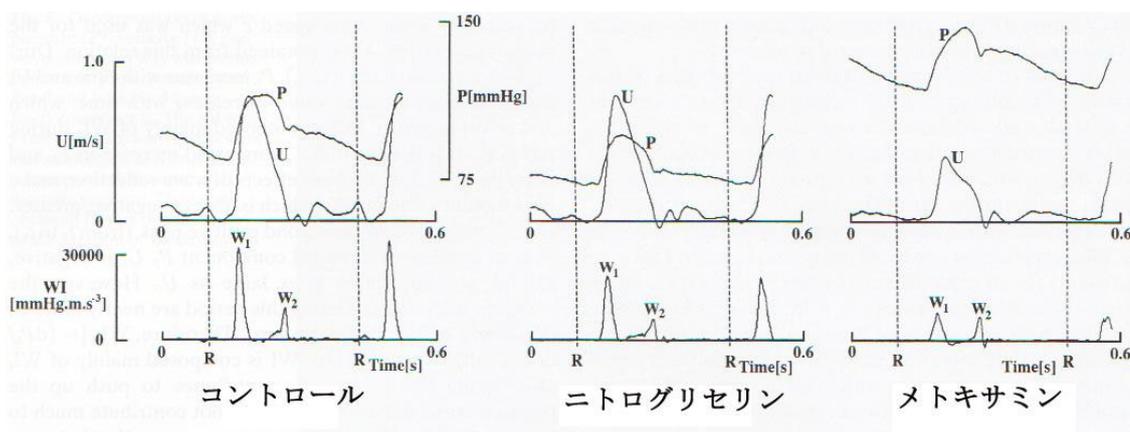


図 3.5 カテーテル先端電磁流速/圧力計によるイヌの大動脈の Wave Intensity (WI) 測定.

上段より，大動脈圧(P)，大動脈血流速度(U)，および WI. ニトログリセリン投与により， W_2 は低下. メトキサミン投与により， W_1 は低下した. (文献(25)より改変)

さらに頸動脈 WI の非侵襲的計測法を開発し (後述)，患者を対象として WI 測定を行い，WI が心収縮性を反映することを証明している(32).

また，僧房弁閉鎖不全症 (mitral regurgitation : MR) の術前は健常例と比較すると W_1 には有意差がないが， W_2 は消失していた. MR では大動脈弁が閉じた後も左室の駆出が左房に向かって続くため，左室が駆出末期に積極的に駆出を停止して，急速に圧と血流速度を低下させ W_2 を発生するという機能を失っていた. 術後， W_1 は術前と有意差はないが， W_2 は有意に増加し，健常な心臓と近い波形を示していた(33). また，拡張型心筋症 (DCM) では，収縮性が低下しているので W_1 が低下していた(23).

3.1.5 Wave Intensity の非侵襲的計測法

1) 血圧波形の非侵襲的測定法

WI を計算するためには血圧波形データが必要である. 血圧変化，血流速度変化はカテーテル先端電磁流速/圧力計で測定できるが，臨床使用を考えると非侵襲的測定法である超音波診断装置を使用した方が簡便で利用頻度は高くなる. しかし，超音波診断装置で計測を実施しようとする時，血流速度の測定はできても血圧の計測ができない. そこでカテーテルを用いずに圧波形を得るために，血管の直径変化波形を用いる.

一心周期の血管径の変化波形と血圧波形が極めて高い精度で相似であることは動物実験データにより古くから知られていたが(34, 35)，ヒトのデータはなかった. 菅原らは，ヒト左総頸動脈の直径と血圧の 1 心周期にわたる関係を報告した(36). 図 3.6 は，カテーテル先端型圧力計でヒトの頸動脈圧を測

定し、同時に QFM1100 を用いて頸動脈エコートラッキングで頸動脈直径変化を測定した記録である。振幅を調整して両波形を合わせると、収縮期において、両者の関係は適合度 $r^2 \geq 0.97$ でほぼ一致していた。拡張期には圧変化に比べて血管径変化が遅れるという hysteresis があるが、WI のピーク値測定には影響は少ないと考えられる。

そこで菅原らは頸動脈の直径を超音波エコートラッキング法で測定し、頸動脈の最大径と最小径をカフ型血圧計で測定した最高血圧と最低血圧で較正して、血管径変化波形を血圧波形とみなす方法を考案した(33)。

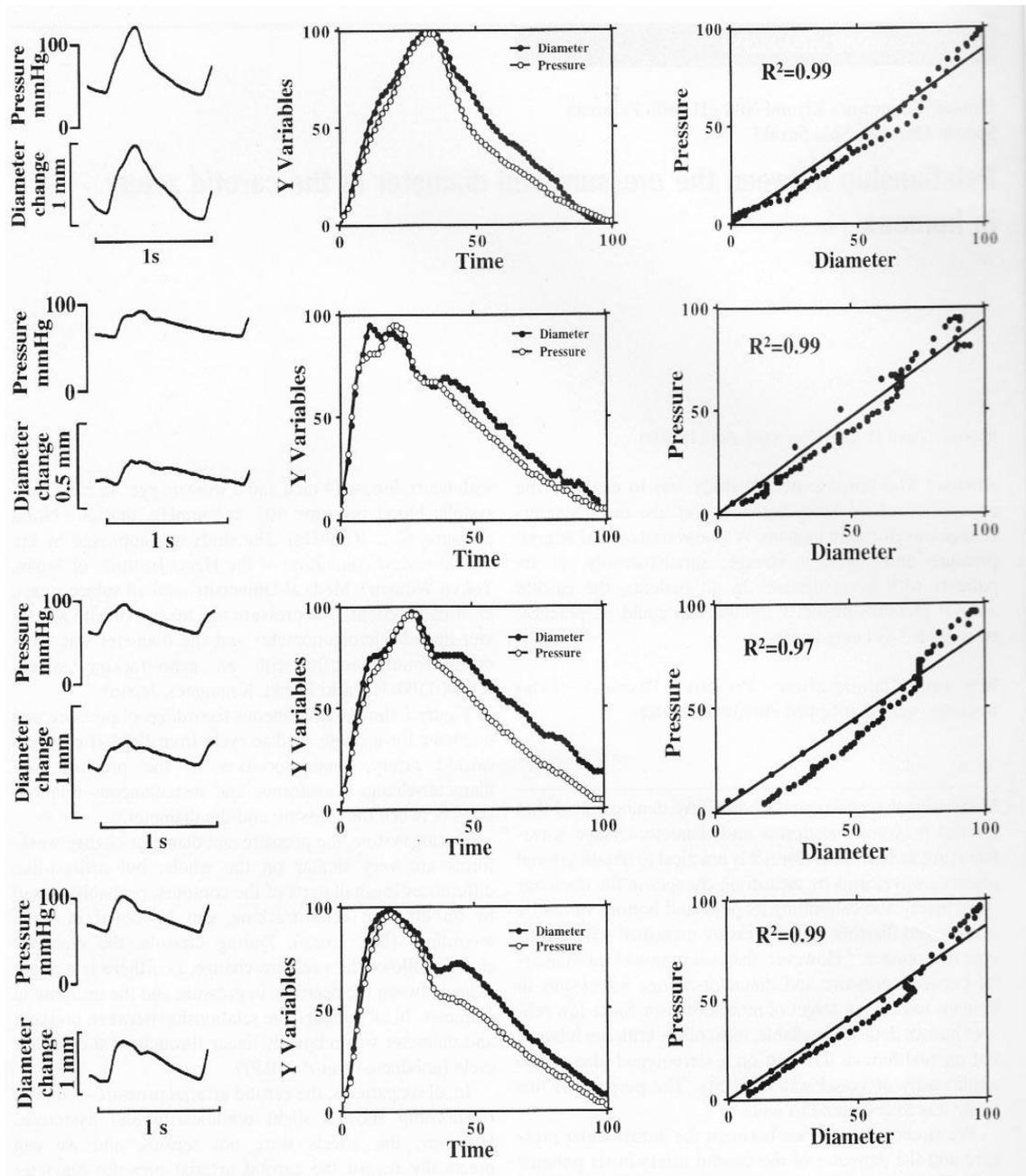


図 3.6 4 名のヒトから得た頸動脈血圧波形と頸動脈直径変化波形の関係. 左はカテーテル先端圧力計により得た頸動脈圧と頸動脈直径変化. 中央は, 波形の頂点を 100. 最小値を 0 として振幅を合わせた血圧波形 (白丸) と直径変化波形 (黒丸). 右は縦軸を血圧, 横軸を直径変化として, 1 心周期における両者の関係をプロットしたものである. 両者の一致度は, $r^2 \geq 0.97$ であった. (文献(36))

2) 頸動脈の血圧波形を得るのに上腕動脈圧で較正することの妥当性について

脈波が大動脈から末梢へ伝播するにつれて、その血圧のピーク値は、ある程度の太さの血管までは上昇する。これを **Peaking** あるいは **amplification** と呼ぶ。**Peaking** が起こる原因は2つ考えられる。1つは、血管は末梢に行くに従って弾性率は高くなり（硬くなり）脈波速度が大きくなるためである。もう一つは、駆出による前進波に反射波が重畳するためと考えられている。反射波の効果は反射部位からの距離が長いと到達に時間がかかり、上行大動脈では収縮後期か拡張期に現れる。これに対して、末梢の反射部位に近い血管では、反射波の効果が前進波のピークに近いところで大きくなる（前進波がピークに達する時期と反射波が到達する時期が近くなるもしくは一致する）ため、ピーク圧はより高くなると考えられている。これらのことから頸動脈の圧波形を上腕動脈で較正することに妥当性があるか疑問が生じるであろう。これに関して、菅原ら(30)は、**peaking** の程度を評価した。上行大動脈血圧と、ある程度の太さを持った末梢側の血圧との関係において、①拡張末期圧に殆ど差が無い（あっても末梢側が 2~3mmHg 低い程度）、②上行大動脈と末梢側の動脈の 1 心周期の間の時間平均血圧がほぼ等しいという事実を元に **peaking** の程度 (**K**) を算出している。

$$K = (\text{平均血圧} - \text{拡張末期血圧}) / \text{脈圧} \quad (3.8)$$

という定義を用いると、上行大動脈では **K** は約 0.5 である。末梢ではさらに小さい値になることが想定される。

上腕動脈の **K** を求めるために、圧波形を知る必要がある。そのために拍動による血管径の変化波形と血圧波形の相似性を利用して (図 3.6) 超音波診断装置で測定をする。超音波エコートラッキング法 (後述) により測定したヒトの上腕動脈と頸動脈の **K** 値はどちらも約 0.5 でありピーク圧に差がなかった (波形は異なる)。また、19 例で測定した上腕動脈の **K** 値に年齢依存性はなかった。従って、上腕動脈での **peaking** は言われているほど起こっていないようであり、頸動脈圧波形を得るのに上腕動脈圧で較正しても問題はなさそうである(30)。

さらに、これについて検討したデータが残っている。名古屋市立大学大手信之教授は、101 症例でカテーテル先端圧力計を用いて、左総頸動脈の入り口付近の大動脈圧を測定し、オッシロメトリック法で測定した上腕動脈圧と比較した(37)。このデータの **Bland-Altman** 解析によると、両方法で測定した最高血圧差は平均するとゼロであった。最低血圧は上腕動脈の方が 4.5mmHg 高くなるバイアスがかかっていた。このように、大動脈圧と上腕動脈圧の最高血圧、最低血圧の違いは実用上は問題にならない。しかし、大動脈圧と上腕動脈圧の測定の一一致の限界 (**limit of agreement**) は 20mmHg 近くになってい

た。その原因は、カフによる上腕動脈圧の 1 回 1 回の測定のばらつきが 20mmHg 程度あるためである。これは、現在の非侵襲的血圧測定法の限界である。カフによる上腕動脈圧測定は、可能なかぎり複数回平均値を取る方が望ましい。

以上より、頸動脈圧波形の代わりに上腕動脈圧を用いることに大きな問題はないと考えられる(30)。

3) 血流速度と血圧波形の同時測定方法について

血流速度と血管径変化波形を同時計測するには更に工夫が凝らされている。計測システムは、13 MHz のリニアプローブを装着した超音波診断装置と、それに組み込まれた組織の微小変位を計測するエコートラッキングユニットおよびパソコンから構成されている。

エコートラッキング法では、約 10 μm の精度で血管径変化を計測し、波形を周波数 1 kHz で出力する。また、カラードプラ法で得られた血流速度を用いて血管断面内の空間平均速度を連続的に測定する。測定された血管径（血圧）波形と血流速度、心電図波形データがパソコンに入力され、これらのデータから WI が計算され、それぞれの波形がリアルタイムで同時に表示される。

血管径を測定するには、超音波ビームは血管壁と直交することが望ましく、血流速度を測定するには、血管壁に対して斜めの角度に超音波ビームを設定する必要がある。そのため、血管径と血流速度計測（エコー法とドプラ法）には、各々独立した超音波ビームを用いている(図 3.7)。

測定時、エコートラッキングの位置は、前壁と後壁側の内膜—中膜複合体と外膜の境界近くで外膜側に入った部位に設定する。カラードプラービームにはゲートを設定してゲート内だけのカラードプラ信号を収集するようになっている。ゲートの幅を血管径の 8 割程度の大きさを目安として設定し、血管の中心軸に対して 65 度～75 度の角度で入射するように設定する(38)。

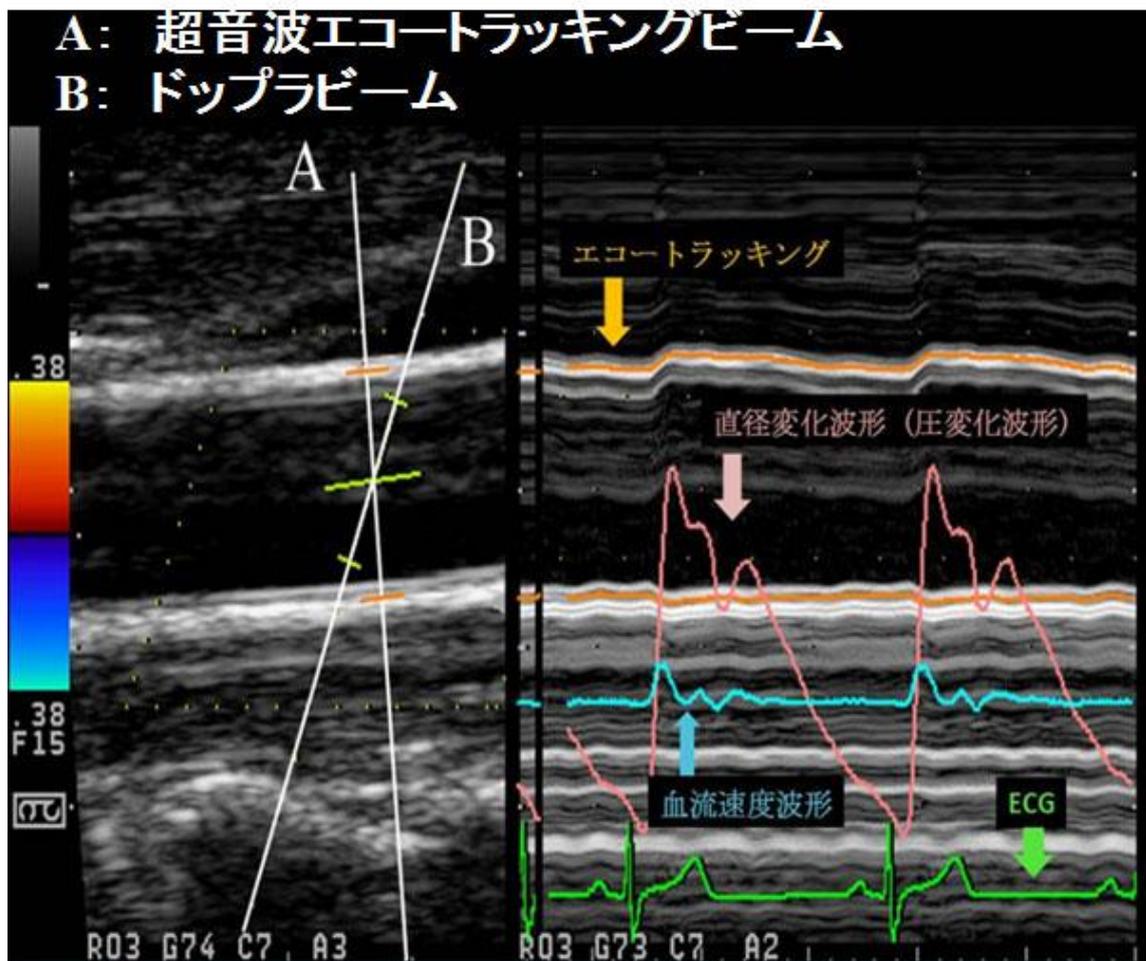


図 3.7 カラー Doppler 装置とエコートラッキングシステムを組み合わせた wave intensity 測定装置のディスプレイ。

WIの測定は、頚動脈で行っている。上行大動脈での測定は心臓に一番近く、心臓の動作状態を一番よく反映するであろうが、血流速度と血管径変化を同時測定できるようなアプローチが困難である。そこで、血流速度と血管径変化の同時測定が容易で、できるだけ心臓に近い動脈として総頸動脈を選んだ。

測定には、カラー Doppler とエコートラッキングシステムを組み込んだ超音波診断装置と超音波リニアアレイプローブ(カラー Doppler 7.5MHz, エコートラッキング 13MHz) を使用した。このシステムは Bモード画像と、Mモード画像を同一画面上で表示でき、Bモード上でエコートラッキングビームとドップラービームを設定すると、自動的に Mモード画面上に直径変化波形と血流速度波形が表示される(図3.7)。エコートラッキングシステムは、Bモード画面上で遠位と近位の血管壁にトラッキング位置を設定すると、両者の差から血管の直径変化を算出、時系列的に波形として Mモード画面上に表示する。

同時に上腕動脈で最高および最低血圧を測定し入力すると、動脈直径変化波形が圧波形に変換され、圧波形と血流速度波形からWIが算出され、 W_1 、 W_2 が得られる。

得られたWI波形から、呼吸性的変動を考慮して、連続5心拍分を切り出して加算平均した波形を代表波形とした（図3.8）。

WIを用いた研究の報告はこれまでもなされており、血管の弾性も同時測定できることから、脳血管緊張の変化をWIで捉えた研究(39)、イヌの動脈を閉塞して、上行大動脈でWIを計測し、圧と流速の変化を捉えた研究(40)、各血管（上下大動脈、腸骨動脈、頸動脈、腹大動脈）を狭窄した際のWIの波形の違い(41)、など多数ある。

このようにWIは心機能を表すが血管の状態も反映する、つまり心臓と血管の干渉した（カップリング）状態を表す指標である。



図 3.8 連続5心拍を加算平均後の代表波形。測定結果画面を表す。中央の波形が、5心拍分を加算平均した若年健常者の波形。右上方に W_1 と W_2 の計算値が示されている。 W_1 の値は右上（右から2つ目、Peak 1st(W_1) 14.3×10^3 mmHg m/s)となる。

3.2 Wave Intensity の臨床応用

3.2.1 頸動脈 Wave Intensity と従来の心機能指標の比較

大手信之ら(32)は、上記の Wave Intensity 計測システムで得られる心機能指標とカテーテル先端圧力計で得られる従来の心機能指標を、冠動脈疾患を疑われた 64 例において比較した。図 3.9 に頸動脈 Wave Intensity (WI)の第 1 のピークの高さ W_1 と左室 Peak dP/dt (Max dP/dt)の関係を示す。

左室の拡張期特性を表す指標の一つに、等容弛緩期の圧低下の時定数 τ がある (図 3.10)。 τ が短いと左室の弛緩が早いので、拡張期心機能が良い心臓と考えられている。図 3.11 に頸動脈 Wave Intensity (WI)の第 2 のピークの高さ W_2 と τ との関係を示す。

3.2.2 高血圧の予測因子

1) 高血圧の予測因子としての Wave Intensity 利用について

高血圧は脳梗塞や心疾患など多くの疾患の基礎疾患として重要視されている。この高血圧を発症前から予測し適切な予防および管理を行うことができれば合併疾患の予防としても大きな意義を持つ。心臓の性能は心機能と前負荷・後負荷 (血圧, 血管の状態を反映する) の複雑な相互作用の結果として現れるものである。相互作用の結果は、血圧波形および血流速度波形に様々な特徴を与える。従来、圧波形は圧カテーラルを挿入して侵襲的に計測する方法しかなかった。菅原らは超音波エコートラッキング法を用いて、血圧波形を非侵襲的に求める方法を考案し、さらにドプラ法で得た血流速度波形と合わせて、心臓と血管の干渉状態を表している Wave Intensity (WI) という指標を求める方法を提唱した。

この WI は血圧 (P) 波形と血流速度 (U) 波形の時間微分の積、すなわち $WI = (dP/dt) (dU/dt)$ で示され(30)、2つの正の Peak, W_1 と W_2 を持つ。 W_1 と W_2 は様々な心臓の動作状態や心機能の評価に役立つとの成果を得ている。この方法で解析すると、血圧波形、血流速度波形、血管径変化波形、WI 波形が得られ、正常例と高血圧症例あるいは高血圧予備群の寒冷昇圧試験 (cold pressor test : CPT) に対する反応の違いを詳細に解析できる。

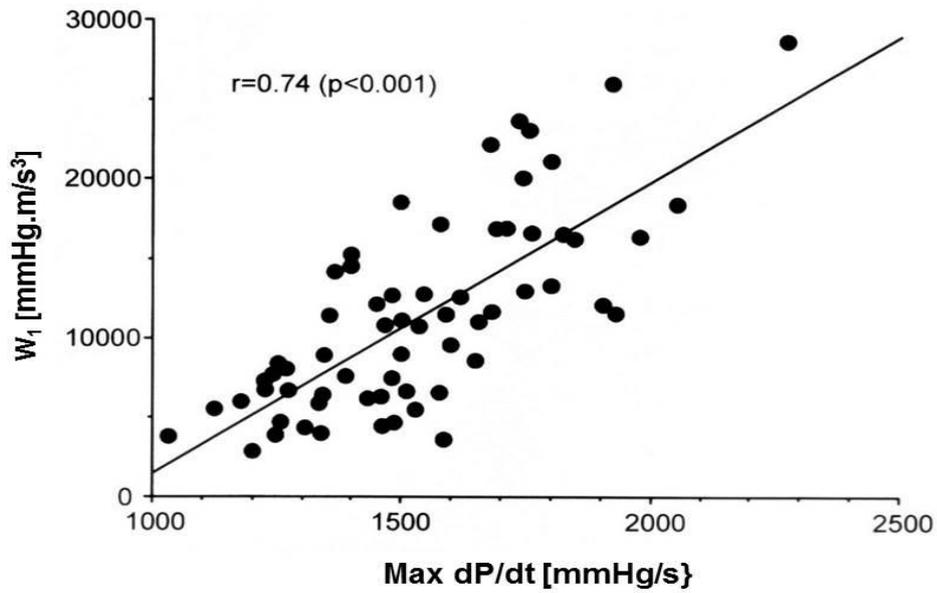


図 3.9 冠動脈疾患群の頸動脈 Wave Intensity (WI)の第 1 のピークの高さ W_1 とカテーテルで得た左室 Peak dP/dt (Max dP/dt)の関係。(文献(32))

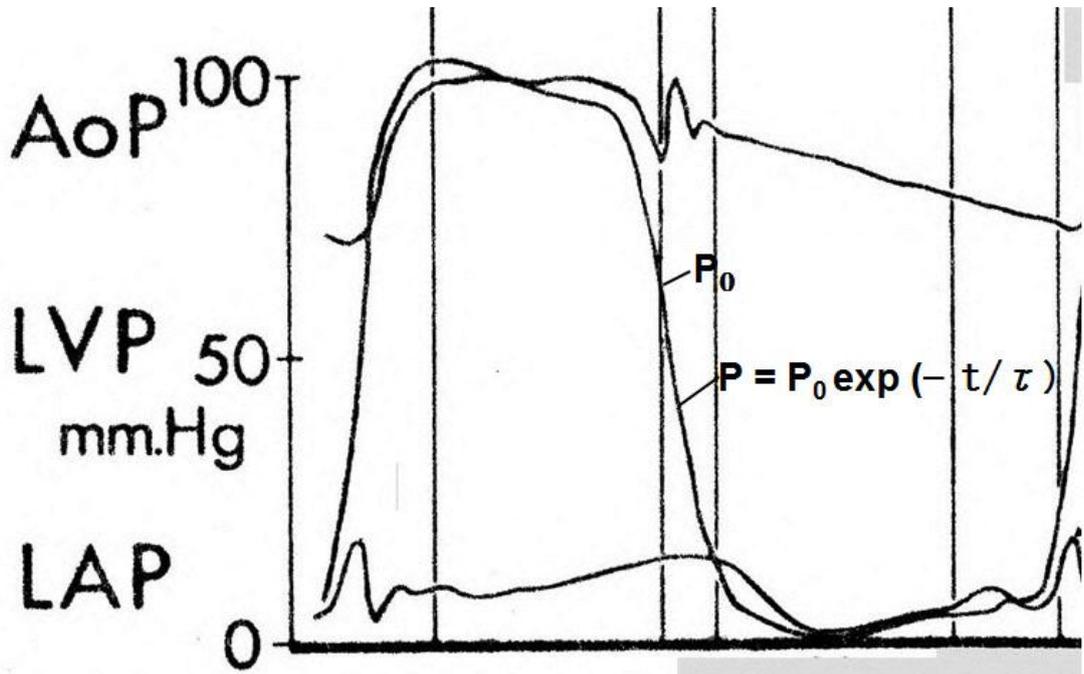


図 3.10 時定数 τ . 大動脈弁が閉鎖した時の左室圧 (LVP) を P_0 とし, その後の等容弛緩期の圧低下を $P = P_0 \exp(-t/\tau)$ (t は時間) で近似した場合の τ . τ が短いと弛緩が早い.

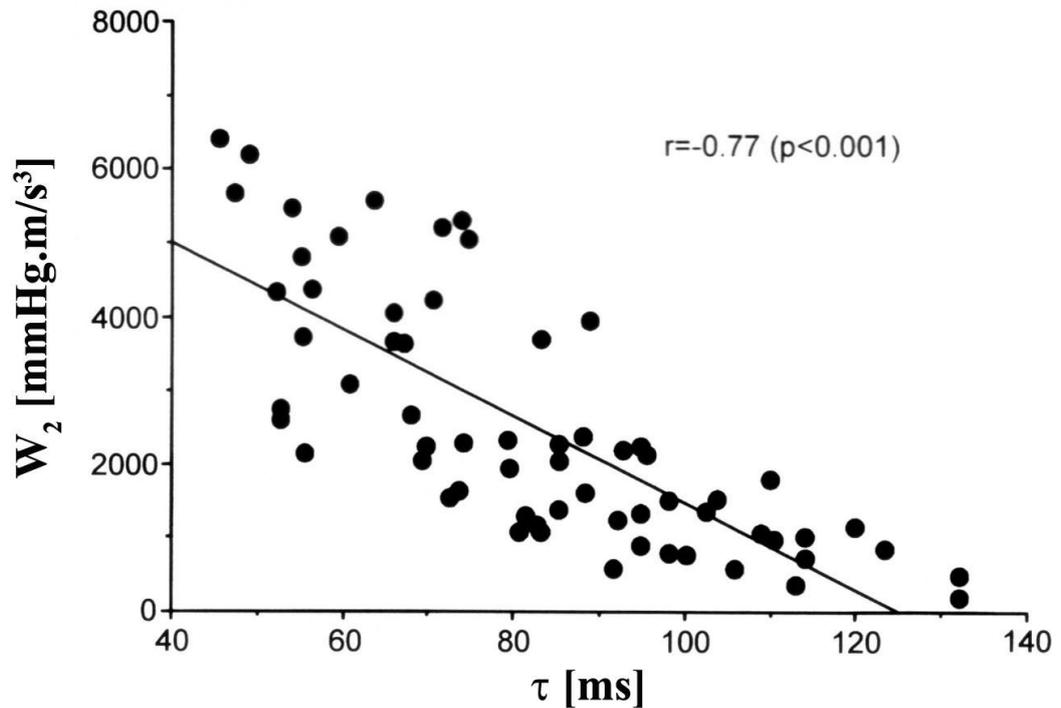


図 3.11 冠動脈疾患群の頸動脈 Wave Intensity (WI)の第2のピークの高さ W_2 とカテーテルで得た左室等容弛緩期の圧低下の時定数 τ との関係。(文献(32))

加齢による高血圧は、反射波が収縮後期に現れ、心臓の拍出により上昇した血圧以上に最高血圧が上昇する特徴がある。これは血管弾性の影響もあるため、単に血圧を計測するだけでなく、血管の状態を同時に評価する必要性がある。加齢による心血管機能の変化を捉え、高齢者の高血圧の管理に活かすため、ヒトを対象として、超音波診断装置による非侵襲的な測定法での新しい心血管指標の使用を提案し、その妥当性を検証した。

2) 臨床における測定方法

本研究では、高血圧群と正常血圧群において、寒冷昇圧試験に対する心血管指標 Wave Intensity (W_1) の特徴をより詳細に検討し、症例群によって異なる変化をする要因を明確にすることを目的とする。測定項目は WI, 血圧波形, 血流速度波形, 血管径変化波形に加えて血管の硬さの指標 (β) を計測し、総合的な検討を行う。

WIを測定するには、ドプラー法で血流速度波形を計測、エコートラッキング法で血管直径変化波形を同時計測する。併せてカフ型血圧計で測定した上腕動脈圧で血管直径変化波形の最大値と最小値を較正して、これを血圧波形の代用とすることにより WI を非侵襲的に求めることができる。対象者は、

正常血圧群:高血圧と診断されたことのない年齢 21-77 歳のボランティア 52 名 (男性 36 名, 平均年齢 \pm SD:41.8 \pm 16.4 歳), 高血圧群:高血圧と診断された年齢 53-78 歳の症例 32 名 (男性 19 名, 平均年齢 \pm SD: 65.8 \pm 7.5 歳) の全対象者 84 名. 正常血圧群と高血圧群は有意差の無い年齢層に設定した.

プロトコール:

①ベッド上安静臥位を 10 分とる.

②頸動脈洞より 2 cm 近位部にて, ドプラー法で血流速度波形を計測, エコートラック法で血管直径変化波形を同時計測する. 同時にカフ型血圧計で測定した上腕動脈圧で血管直径変化波形の最大値と最小値を較正して, 血圧波形の代用とする.

③呼吸性の変動を除去するために連続 5 心拍分のデータを加算平均した値を用いて WI を算出する.

④0°C の氷水に手関節遠位部を浸す.

⑤2 分経過時のデータを安静時と同様の方法で計測する.

⑥データを取った後, 直ぐに氷水から手を出して保温する.

(2 分後に血圧を計測すると血圧は元に戻っている.)

⑦得られたエコーデータから Wave Intensity 波形を解析する.

統計は, 正常血圧群と高血圧群間で, 安静時および寒冷昇圧試験 2 分時の値を two-way ANOVA 解析を行い検証した.

3) 臨床計測結果

3.12 図は, 正常血圧被験者 (上段) と高血圧被験者 (下段) の典型的な波形である. 正常血圧群では, CPT により W_1 は低下し, 高血圧群では CPT により W_1 は増加し, 両者間には有意な差が生じた. 血圧上昇率にも正常血圧群と高血圧群では有意差が生じ, 高血圧群の上昇率が高かった. しかし, 頸動脈での血流量に有意差は無く, 脳へ向かう血流量はコントロールされている様子が伺えた (図 3.13). 正常血圧群のなかで, CPT により W_1 が上昇した被験者の中で, 120% 以上の上昇を示した被験者は, 測定時から 2~3 年以内に高血圧を呈していた (図 3.14).

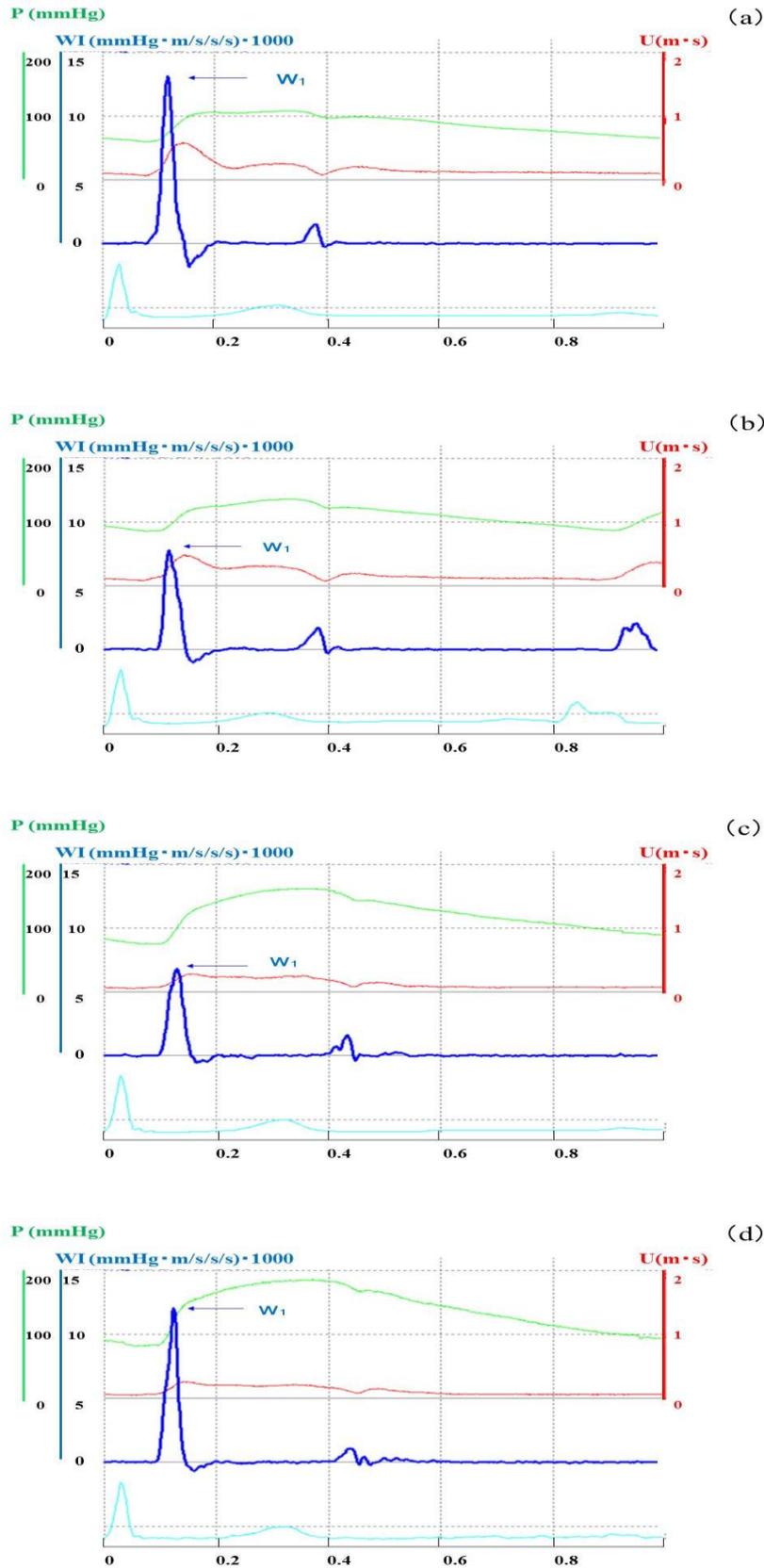


図 3.12 Cold Pressor Test による W_1 の変化. 正常血圧と高血圧の典型例. 上から(a) (b) : 正常血圧例男性 35 歳 ; (a) 安静時 (b) 寒冷昇圧試験時, (c) (d) : 高血圧例男性 70 歳 ; (c) : 安静時, (d)寒冷昇圧試験時.

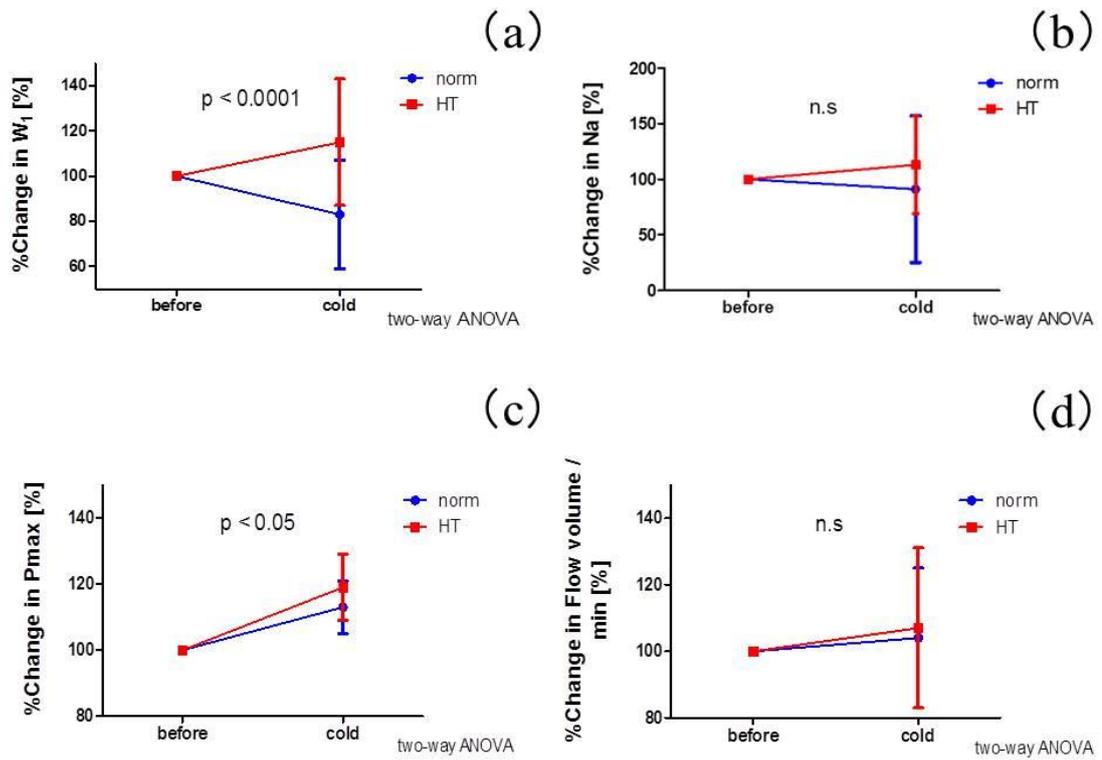


図 3.13 Cold Pressor Test による頸動脈エコー各指標の変化を高血圧群 (HT) と正常血圧群 (norm) に分けて, それぞれ%変化率で表す. a: W_1 の変化, b: Na (反射波の強さ) の変化, c: Pmax (最高血圧) の変化, d: flow volume (分時血流量) の変化.

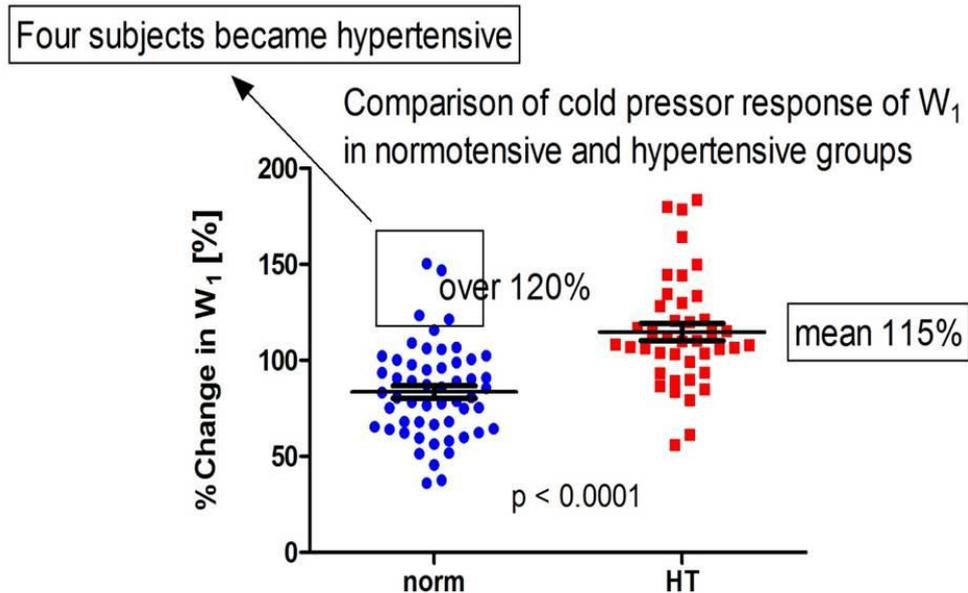


図 3.14 正常血圧群 (norm) と高血圧群 (HT) の Cold Pressor Test による W_1 反応を対象者毎に表示している.

3) WI の臨床応用について研究例の結論

我々は、WI の寒冷刺激に対する反応の違いが高血圧の予測因子になり得るかを検証した。

高血圧者群と正常血圧者群において、安静時およびその後氷水に手先を 2 分間浸けた際の WI を測定した。結果は、 W_1 増加群はその 83.8% が高血圧で、減少群は 85.5% が正常血圧であり、高血圧と正常血圧者間に有意な反応差があった。さらに、正常血圧群のなかで寒冷刺激により WI が 120% 以上上昇した被験者全員が 2~3 年以内に高血圧を発症していた。

したがって、今後更なる経過観察は必要だが、 W_1 の増減が高血圧発症の予測指標になり得ることが示唆された。

今後の検討課題として、氷水 2 分間はハザードの報告もない安全な方法であると考えているが、試験後には、「大丈夫だけれども、2 分間氷水に浸けておくことは少々苦痛がある」とコメントする被験者がいたことから、さらに短い時間で寒冷昇圧試験を実施しても同じ結果が得られるかを検討することは臨床使用には大切と考える。私の見解では、測定時の血圧上昇、圧波形、流速波形を見る限りでは、90 秒でも同様の結果が得られると考えている。

第4章 心機能に影響する血管機能

4.1 動脈スティッフネス

4.1.1 動脈スティッフネスの重要性

大動脈のスティッフネスが増加すると（血管が硬くなると）、ウィンドケッセル機能（図 4.1）の低下が生じ、心臓はより強く血液を末梢に送ろうとして収縮期圧は上昇する．その結果、左室心筋の仕事量は増加する．このため、心筋の血液灌流量の要求は増大する．しかし、ウィンドケッセル機能の低下は拡張期大動脈圧を低下させ、冠灌流圧を低下させる（冠状動脈血流は主として拡張期に流れる）．このため、心筋の血液灌流の供給と要求（supply and demand）がアンバランスとなり、虚血を起こしやすい状況になる．このように血管のスティッフネスの増加は、心疾患の重要な危険因子である．

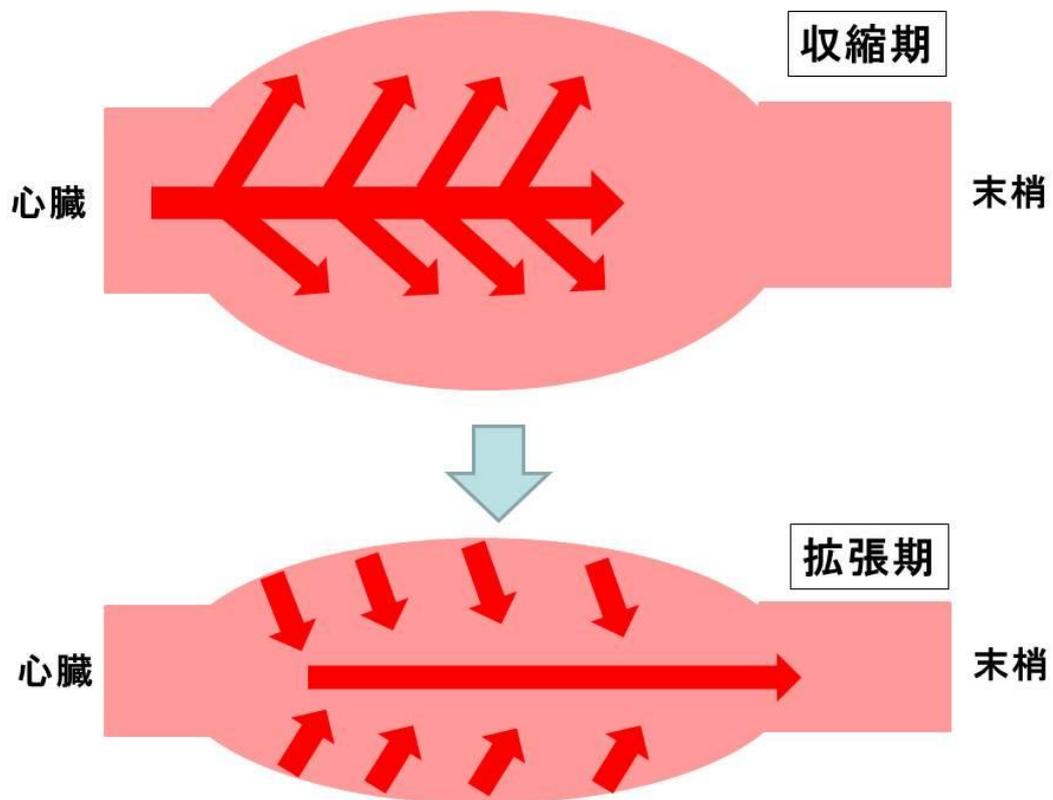


図 4.1 動脈の Windkessel 機能の模式図．収縮期には血管は血圧により Y 軸方向へ広がる．拡張期には血管が元に戻ろうとする力により血液は末梢へ流れる．ウィンドケッセル機能が高めれば、拡張期の血流量減少を抑制でき、血流はスムーズに流れる．

4.1.2 動脈スティッフネスとは？ 内膜—中膜複合厚（IMT）と脈波伝播速度（PWV）との違いは？

ウィンドケッセル機能を直接反映する血管スティッフネスの指標としては、

$$\begin{aligned} \text{圧力—ひずみ弾性率} & \quad E_p = (P_s - P_d) / [(D_s - D_d) / D_d] & (4.1) \\ \text{スティッフネスパラメータ} & \quad \beta = (\ln P_s - \ln P_d) / [(D_s - D_d) / D_d] \end{aligned}$$

$$= \ln (P_s / P_d) / [(D_s - D_d) / D_d] \quad (4.2)$$

がある。ここで P_s 及び P_d は最高及び最低血圧、 D_s 及び D_d は拍動している動脈の直径の最大及び最小値である。 \ln は自然対数を表す。

E_p は、脈圧を血管の直径変化率で割った値であるが、脈圧と直径変化の関係が直線的でないので、同じ被験者であっても血圧が高い場合は、 E_p はより大きな値となる。血圧を対数目盛で表示すると、脈圧と直径変化の関係は直線的となる。この直線の傾きが β である。 β は被験者の血圧が変わってもあまり値を変えない。

アテローム性動脈硬化 (atherosclerosis) の指標として用いられているのが、内膜—中膜複合体厚 (intima-media thickness : IMT) である。IMT はその名が示す通り、血管の局所 (動脈硬化指標として多く用いるのは頸動脈分岐部付近) の内膜と中膜を合わせた厚さを計測する。これが 1.2mm 以上だと動脈硬化と診断される。しかし、これは血管のスティッフネスの直接の指標ではない。菅原らの報告によると、IMT が 0.7mm 未満の群では β と IMT は相関するが、0.7mm 以上では β と IMT は無相関となっている(図 4.2)(42)。

更に IMT と年齢の関係をみると、IMT は 55 歳以下では加齢とともに上昇しているが、55 歳を超えると加齢による増加は生じていなかった(図 4.3)。これに対し β は 55 歳以下、55 歳を超える年齢ともに加齢とともに増加していた(42) (図 4.4)。これにより、IMT の増加のメカニズムと β の増加のメカニズムは異なると考えられる。したがって、IMT の増加と β の増加は、心血管病の異なる二つの危険因子と考えるべきである。

脈波伝播速度 (PWV) は、マイクロフォン型やカフ型などの非侵襲的血圧センサーを頸部と大腿部など 2 点間に設置して、その 2 点間の距離と脈波の通過時間を測定して、距離 (動脈長) / 時間 で速度を算出する。PWV は、理論的には、血管弾性率で与えられる。古くからよく知られている理論式は、次の Moens-Korteweg の式である。

$$PWV = (Eh / 2 \rho R)^{1/2} \quad (4.3)$$

ここで E はヤング弾性率、 h は血管壁の厚さ、 R は動脈半径、 ρ は血液の密度である。

PWV は遠く離れた 2 点間で測定するため、PWV から血管弾性率 E を出そうとしても、どの部位の血管の弾性率かの特定はできない。また、圧力波の立ち上がり点の同定が難しく、測定値のばらつきが大きいという欠点がある。全体的にみた血管の弾性のスクリーニングとしては良いが、個々の血管のステIFFネスの情報は与えない(43)。

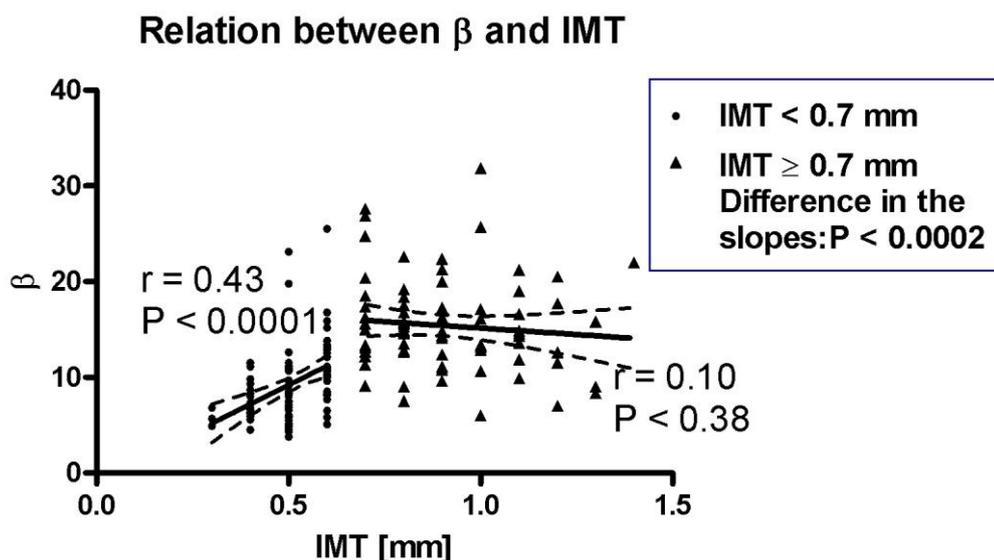


図 4.2 β と IMT の関係. IMT が 0.7 mm 以上だと β と IMT には相関はない。(文献(42))

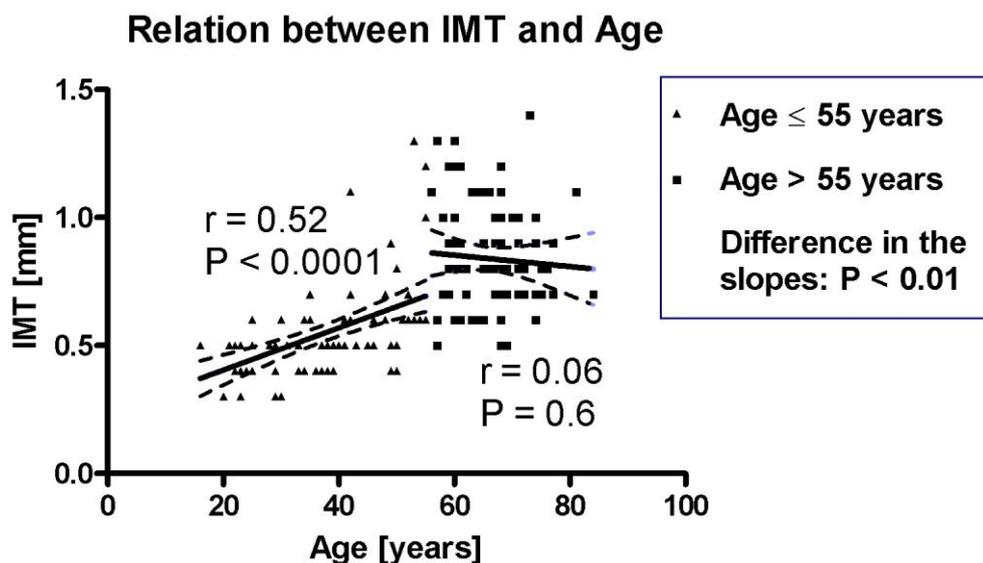


図 4.3 IMT と年齢の関係. 55 歳以上では、IMT と年齢は無関係となる。(文献(42))

Relation between β and Age

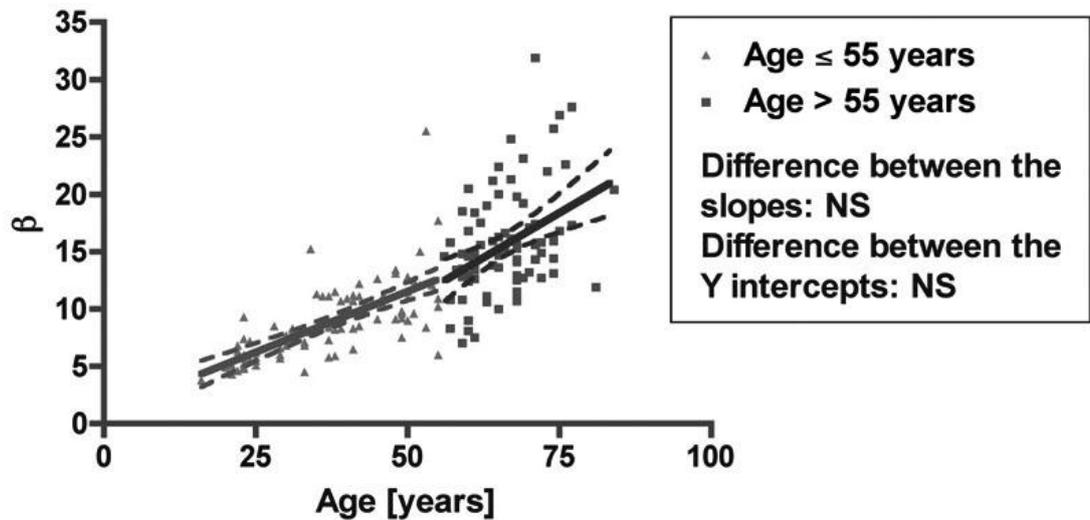


図 4.4 β と年齢の関係. 年齢 55 歳以下と以上で分けた subgroup 中の β と年齢の関係を表す回帰直線に有意の差はない. (文献(42))

4.1.3 E_p , β の測定

E_p , β の測定は, 前述したエコートラッキング法を用いる. この時エコートラッキングする場所の選定が重要な問題である.

動脈の外径を D_o , 内径を D_i とする. 動脈の横断面から内腔を除いた血管壁部分の断面積 S は次式で与えられる(図 4.5).

$$S = (\pi/4)D_o^2 - (\pi/4)D_i^2 \quad (4.4)$$

S も D_i も D_o の関数であるので, 両辺を D_o で微分すると

$$dS/dD_o = (\pi/2)D_o - (\pi/2) D_i (dD_i/dD_o) \quad (4.5)$$

血管壁は変形しても体積は変わらない. つまり非圧縮性と考えられているので, 外径 D_o が変化しても断面積 S はほぼ一定と考えられる. 従って, 上式の左辺はゼロとなる.

そうすると,

$$dD_i/dD_o = D_o/D_i \quad (4.6)$$

となる.

$$D_o/D_i > 1$$

であるから

$$dDi / dDo > 1$$

が常に成り立つ。

この式は血管の外径が変化する場合，内径はそれよりも更に大きく変化することを意味する。外径の変化率 dDo/Do と内径の変化率 dDi/Di を比較しても式(4.6)から

$$(dDi/Di)/(dDo/Do) = (Do/Di)^2 \quad (4.7)$$

となり， (Do/Di) の自乗となった分だけ変化率の差は大きくなると言える。

つまり，血管の直径変化率は血管壁の外側の層で直径を測定した場合より，内側の層で直径を測定した場合の方が大きくなる。菅原らの実験によると，トラッキング位置を外膜に設定して測定を行うと，脈波速度の値とよく一致し，尚且つ加齢に対する依存性が強いと報告している(44)。健康な被験者を対象とした調査では，頸動脈の β と年齢の関係は， $r=0.76$ となっている(図 4.4)。

以上のことから Ep と β の測定は，トラッキング位置を外膜に合わせて設定している。

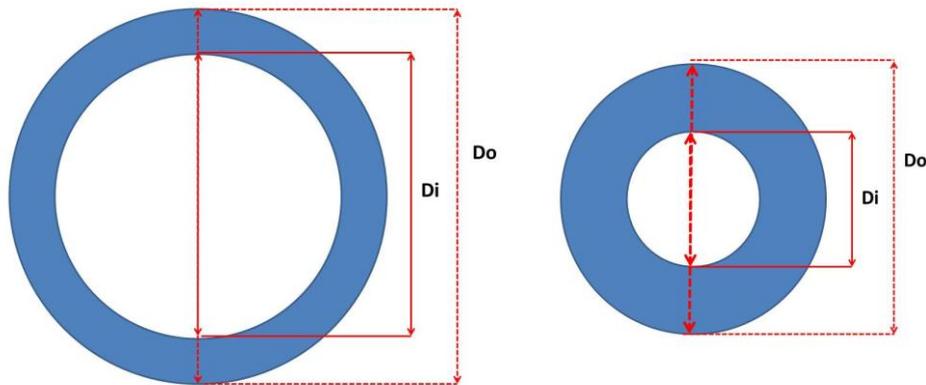


図 4.5 血管の横断面。Di は内径，Do は外径である。左：収縮期，右：拡張期。Di と Do 間の面積（青塗部分）は非圧縮性のため，変化しない。

以上，血管スティッフネスの評価方法について述べたが，WI は心臓と血管の干渉した状態を表す。さらに上記の Ep ， β といった血管機能指標だけを単独に測定することも可能である。今回，この Wave Intensity システムを使用して，運動時の心血管機能の解析を試みたので次に論述する。

4.2 血管スティッフネスである E_p , β 計測による運動効果の評価

1) E_p , β 計測による運動効果の評価について

血管スティッフネスは加齢とともに増加するが、絶対的に増加するのではなく、治療により、増加の抑制やスティッフネスが低下する報告はこれまでに示されている。これに関して、われわれは E_p , β 指標を用いて研究を行った (45)。

定期的な運動をある期間継続すると、動脈スティッフネスが改善されることはすでに報告されているが、特定の動脈の弾性の改善が始まる時期と、その運動強度や頻度・期間との関係についての報告は見受けられない。

総頸動脈において、局所血管スティッフネスの指標である圧力一ひずみ弾性率 (E_p) およびスティッフネス・パラメータ (β) をエコートラッキング法により測定し、中等度強度の運動を週 2~3 回実践し、8 週間で E_p および β に有意な変化が表れるか否かを検討した。

2) E_p , β 測定の方法

E_p , β は、式 (4-1) (4-2) に表されるように、血管にかかった圧力の変化率と、血管径の変化率の比を見たものである。

E_p は血圧によって値が変わる。 β は血圧に依存しなくなる。 E_p , β はその係数が大きい程、弾性は大きく、硬い (stiff な) 血管となる。測定は、ベッド上安静臥位 10 分後、B モード画面上の左総頸動脈縦軸断層像で、頸動脈洞近位 2 cm の位置でエコートラッキングビームを血管に合わせると、自動的に B モード画面横の M モード画面上にエコートラッキングラインと直径変化波形が描出される。同時に上腕動脈で最高血圧と最低血圧を 3 回計測して、その加算平均値を入力すると E_p , β は算出される。血圧を 3 回計測するのは、血圧の変動を考慮して平均値を用いている。

さらに、 E_p , β と同時に計測できる最大血流速度 ($\max U$) と脳循環系からの反射波の強さ (N_a) の測定を Wave Intensity 測定システムにより行った。Wave intensity WI は血圧 P と血流速度 U の時間微分の積として次式で定義される。 $WI = (dP/dt)(dU/dt)$ 。測定は B モード画面上でエコートラッキングビームの設定とともに、ドプラービームを合わせると M モード画面上に直径変化波形と血流速度波形が描出される。さらに直径変化波形は圧波形として代用できることが以前に証明されている。よって、血圧と血流速度から自動的に WI が算出される。この WI 波形の収縮期の負の部分(反射波)の面積 N_a は、脳循環からの反射波の強さを表す (図 4.6)。

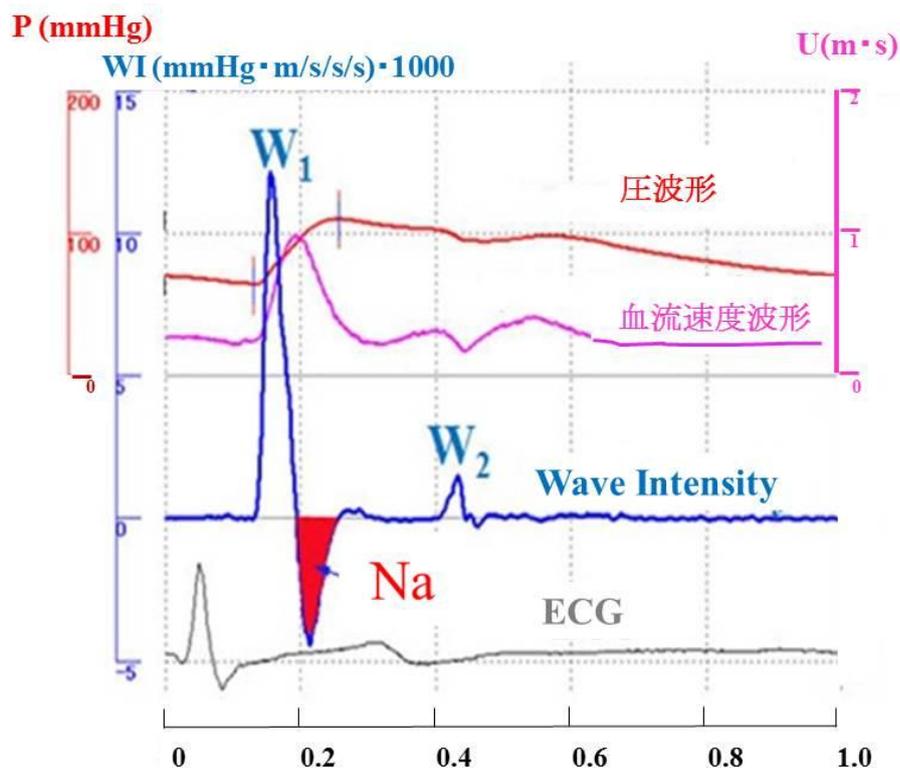


図 4.6 Wave Intensity 波形と W_1 後方の Na (Negative area). Na は反射波を反映する面積であり、Na 値が大きいと反射波が強いことを表す。

以上の指標を用い、若年男女を対象としてプロトコールを実践した。安静時頸動脈エコー測定を行い、 Ep , β , $\max U$, Na を得た。続いて、呼気ガスを測定しながらエルゴメータによる症候限界性の漸増運動負荷試験を行った。これによって最高酸素摂取量の 60% 時の心拍数を求め、これを 8 週間の運動負荷強度とした。

運動の実践は、1 日 1 回 30 分、週に 2~3 回行った。そして 8 週経過後、開始時と同様にデータをとった。

3) Ep , β による運動効果測定の結果

図 4.7 に結果を示す。運動プログラム実施前後において、血圧や血管径そのもの、すなわち収縮期と拡張期のそれぞれの値はいずれも有意な変化は見られなかった。しかし、直径変化率 $[(D_s - D_d) / D_d] \times 100$ は 11% の有意な増加を示し、これに伴い、血管の硬さ指標は Ep が 10.2%, β が 9.1% と有意に低下した。さらに $\max U$ が 7% の有意な上昇をしめしていることから、 Ep , β の低下の 1 要因として、血流により血管壁にかかるせん断応力の増加により、NO などの内皮依存性血管拡張物質の活性が高められたことが示唆された(45)。(図 4.7)。なお、Na には変化がなかった。

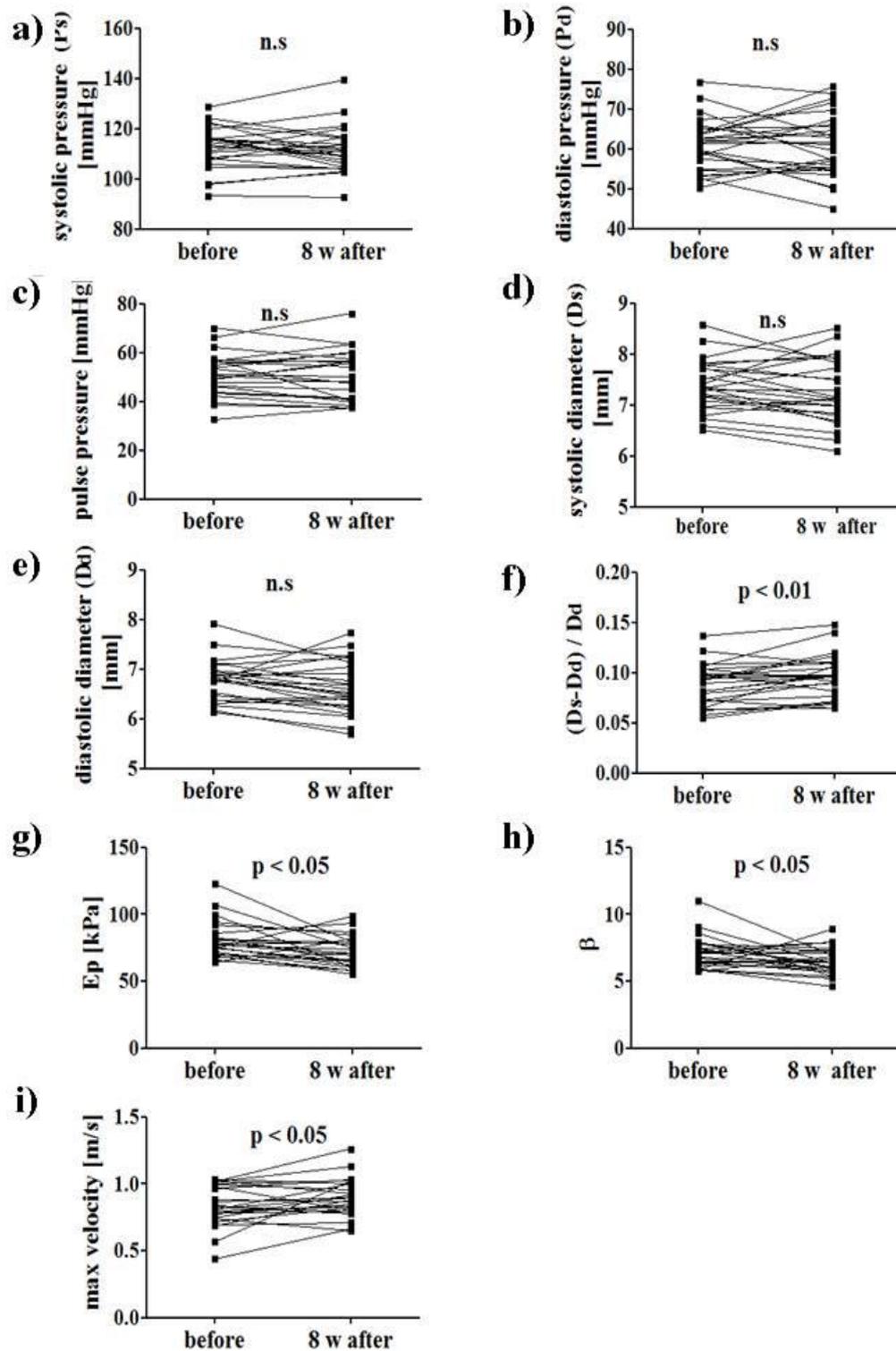


図 4.7 運動開始前と 8 週間運動後の各パラメータの比較. a; systolic pressure (収縮期圧), b; diastolic pressure (拡張期圧), c; pulse pressure (脈圧), d; systolic diameter (収縮期 (最大) 直径), e; diastolic diameter (拡張期 (最小) 直径), f; $(D_s - D_d) / D_d$ (直径変化率), g; E_p (圧力-ひずみ弾性率), h; β (ステイフネス・パラメータ), i; max velocity (最大血流速度). (文献(43))

4) E_p , β による運動効果測定の結果

定期的に運動を行い、それを一定期間継続すると、動脈のスティッフネスは改善することは以前より知られている。

さらに近年は Pulse Wave Velocity (PWV) による評価もなされている (43) . しかし、PWV は動脈のどの位置の血管の硬さを見ているかは不明であり、運動効果もどこがどのように改善したのかが捉えにくい。そこで、本研究では非侵襲的に、頸動脈で局所的な動脈スティッフネスを計測できる E_p, β を用いて運動効果を検証した。

中等度強度の運動を 1 日 30 分、週 2~3 回、8 週間行くと、血管径の変化率は増加し、そのため血管の硬さ指標 E_p と β は低下した。血流速度は増加していたので、内皮細胞にかかるせん断応力が増加し、NO などの内皮依存性血管拡張物質の活性が高められていることが示唆された。

E_p, β の計測は、血管壁内のどの位置で測定するかによりその値が変わるため注意が必要である。これに関しては前述のとおり外膜に設定する。外膜は内膜や中膜に比して輝度が高く測定が容易である。

以上のように E_p , β は、治療効果を反映しやすい血管の弾性の評価法であろうと考える。

第5章 運動中の非観血的な 心機能測定のための **Wave Intensity**

5.1 運動中の心機能測定

心臓リハビリテーションの実施において、運動中の左室の収縮機能を評価することは重要である。しかし、現在、運動中は心電図による観察と心拍数 (HR) やダブルプロダクト (HR×収縮期血圧) による管理は行っているが、左室の収縮機能の評価は行っていないのが実情である。

安静時の左室収縮性の評価には、カテーテルにより測定した Peak dP/dt (あるいは Max dP/dt) が従来よく用いられていたが、観血的手法であるため、臨床で繰り返し使用することは容易ではない。

われわれは、カラードプラとエコートラッキングシステムを搭載した超音波診断装置で測定した頸動脈部位の Wave Intensity による左室収縮性の評価についてこれまで報告をしている。Wave Intensity の収縮期初期に観られる正のピーク値 (W_1) は、カテーテルで測定した左室の Peak dP/dt と有意な正の相関がある事がこれまでに証明されている (図 3.9) (32)。

今回、運動中の左室収縮性の評価に、動脈の直径変化を用いて定義した新たなウェーブインテンシティ WD を用いた。WD の収縮初期の正のピーク値 (WD_1) も心収縮性の指標と考えられる。 WD_1 と漸増運動負荷試験による心拍数の変化との関係を観ることによって、Force-Frequency Relation (FFR) の非観血的评价が可能か否かの検討を行うことを研究の目的とした。

5.1.1 Force-Frequency Relation (FFR) とは

Force-Frequency Relation (FFR) とは、生体位心に対してペーシング刺激で心拍数を増加させた際に、心臓の収縮性が増加する現象を言う (図 5.1 左) (2, 12)。FFR は拡張型心筋症や心不全など、心疾患を伴う心臓においては正常とは異なる振る舞いをする事が報告されている(4)。

また、正常心ではペーシング刺激で心拍数を増加させるよりも、運動負荷によって心拍数を増加させた方が、収縮性の増大は大きい(46)、疾患のある心臓では運動負荷による収縮性増大は傷害されている。従って、正常心と疾患のある心臓の FFR の違いは、運動負荷の場合の方がより明確となる。FFR は運動負荷中の心機能の評価に有用と考えられる(図 5.1 右)。

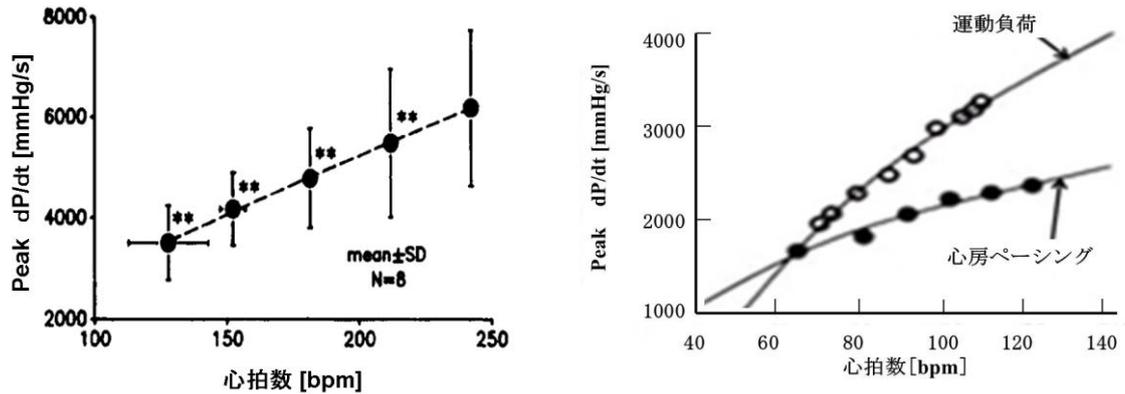


図 5.1 心臓カテーテルで得た FFR (Force - Frequency Relation). 左: 正常な心臓における FFR.

縦軸は心臓カテーテルで得た Peak dP/dt , 横軸は心房ペーシングで得た心拍数. 心拍数増加に伴い, Peak dP/dt は直線的に増加している. (文献(46) 図を一部改変) 右: 正常な心臓におけるペーシングと運動負荷による FFR. 縦軸は心臓カテーテルで得た Peak dP/dt , 横軸は心房ペーシングで得た心拍数と運動負荷によって得た心拍数. 心房ペーシングによる心拍数増加よりも運動負荷による心拍数増加の方が, Peak dP/dt 増加をより強調する. (文献(13)より改変)

5.1.2 直径変化波形から得る Wave Intensity (WD)

3.1 節でのべたように, 従来の Wave intensity (WI) は血行力学的指標であり,

$$WI = (dP/dt) (dU/dt) \quad (5.1)$$

で定義される. dP/dt と dU/dt はそれぞれ血圧 P と血流速度 U の時間微分である (30, 40, 47).

今回使用するウェーブインテンシティは, 血圧ではなく, 血管の直径変化を使用したもので, 次の式で定義される:

$$WD = (1/D)(dD/dt)(dU/dt) \quad (5.2)$$

ここで D は動脈の直径を表す. 直径変化を用いる事で, 運動中の血圧測定は不要となった. 元々のウェーブインテンシティ (WI) と今回用いる WD の関係は, 次のように導かれる.

動脈のスティッフネス・パラメータ β は, 次のように定義される ((4.2)式).

$$\beta = (\ln P - \ln Pd) / [(D - Dd) / Dd],$$

ここで、 D は圧力が P の時の動脈直径で、 Dd は圧力が拡張末期動脈圧 Pd の時の動脈直径である。上式を変形すると、

$$\beta (D - Dd)/Dd = \ln P - \ln Pd \quad (5.3)$$

が得られる。上式の両辺の微分をとると、

$$\beta dD/Dd = dP/P \quad (5.4)$$

が得られる。 Dd と D には大きな差はないので、 Dd を D で近似すると、

$$dD/D = dP/\beta P \quad (5.5)$$

となる。この式から、

$$(1/D)(dD/dt) = (1/\beta P)(dP/dt) \quad (5.6)$$

を得る。(5.6)式を(5.2)式に代入し、(5.1)式を用いると、

$$WD = (1/\beta P) WI \quad (5.7)$$

を得る。

従って、 WD の収縮初期の正のピーク値 WD_1 (図 5.2)は W_1 と(5.7)式で関係づけられる。よって、 WD_1 を $\text{Peak } dP/dt$ の代用とみなすことができる。この方法を用いると、血圧測定を行わずとも心収縮性の指標が測定できる(53)。

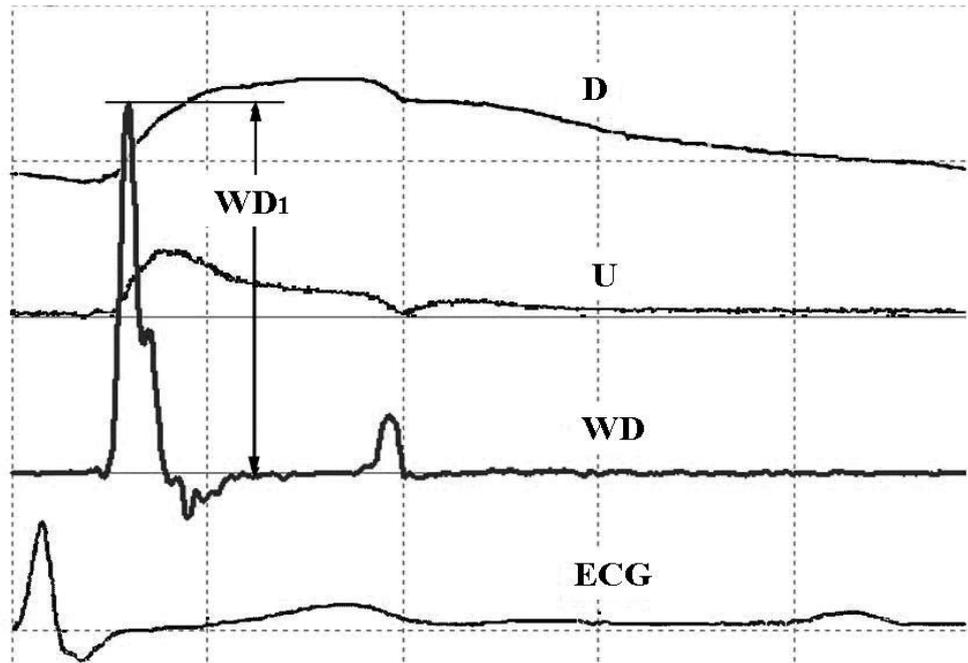


図 5.2. 健康なヒトの総頸動脈で測定した直径変化波形 (D), 血流速度 (U), 直径変化波形と血流速度から算出された Wave Intensity (WD), ECG(心電図). WD は $WD = (1/D) (dD/dt) (dU/dt)$ で算出される. WD の収縮期初期の正のピーク WD_1 は収縮性を反映する.

5.1.3 WD の β に対する依存性について

血流速度 U と血圧 P に基づく wave intensity WI と, 血流速度 U と血管直径 D に基づく wave intensity WD の関係は(5.7)式で表される.

$$WD = (1/\beta P)WI$$

WI の最大値 W_1 は, 年齢とは相関しないことは知られている. しかし, WD には β が含まれており, β は年齢と相関することが知られている(図 5.3) (48).

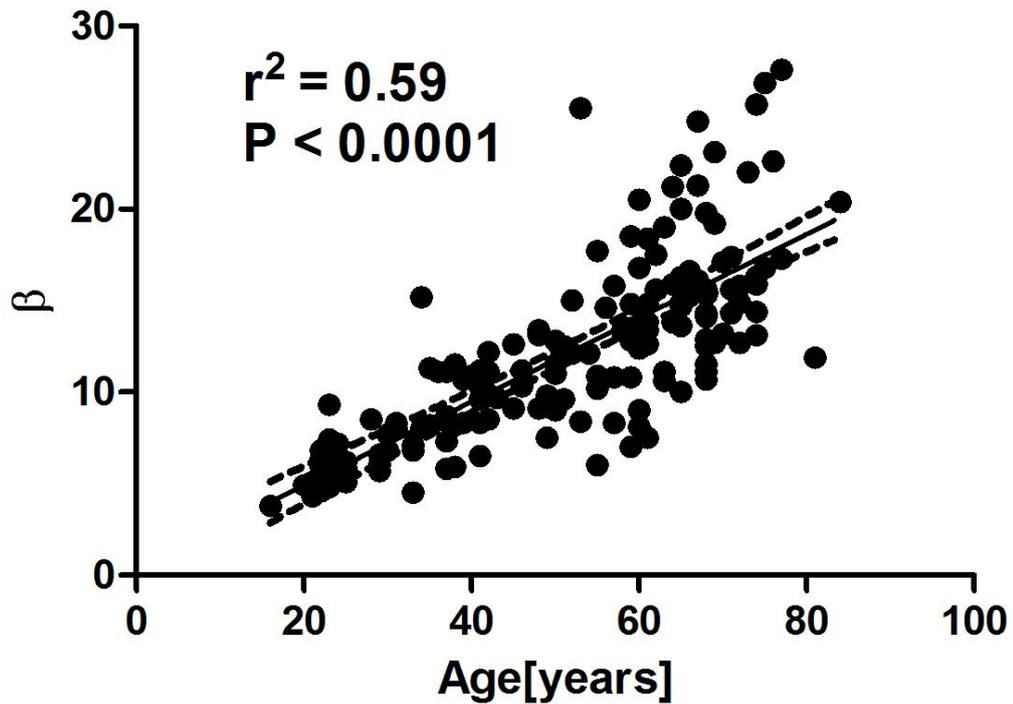


図 5.3 スティッフネス・パラメータ β と年齢の関係. (文献(42))

従って、WD の最大値 WD_1 も年齢と相関する。図 5.4 に W_1 と年齢の関係を示す。 W_1 は年齢とは相関しない。図 5.5 に WD_1 と年齢の関係を示す。 WD_1 は年齢とともに低下するので、 W_1 の代用として WD_1 を用いて心収縮性を比較する場合は、同じ年齢層で比較する必要がある。図 5.6 に、10 歳の幅を持たせた三つの年齢層での、 WD_1 と W_1 の関係を示す。いずれの年齢層でも、 WD_1 と W_1 の相関は高く、対象の年齢を 10 歳きざみで層別化しておけば、 WD_1 を W_1 の代用として用いることに問題はない。

本研究の対象は、年齢幅が 20.8 ± 1.8 歳と極めて狭い層に限られているので、 WD_1 と W_1 の相関は極めて高い(図 5.7)。今回は同年齢を対象とした実験であるため、 WD_1 の年齢依存性は問題にならない。

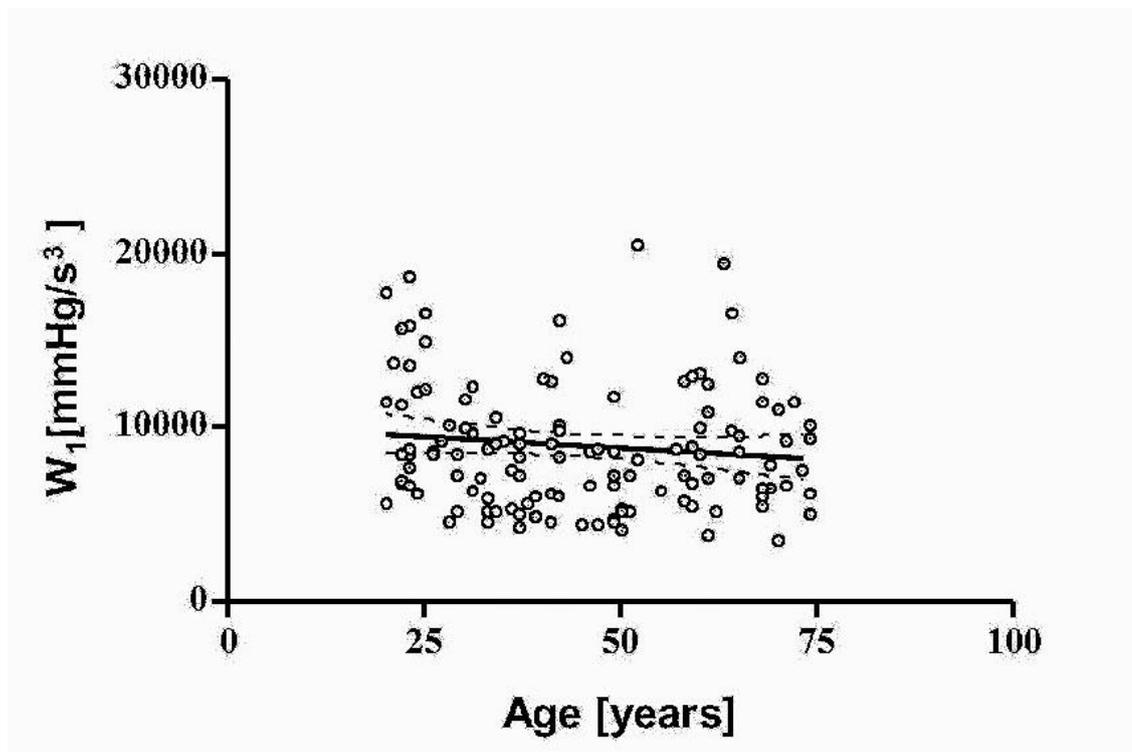


図 5.4 W_1 と年齢の関係. W_1 は年齢とは相関しない. (菅原基晃. 私信より引用)

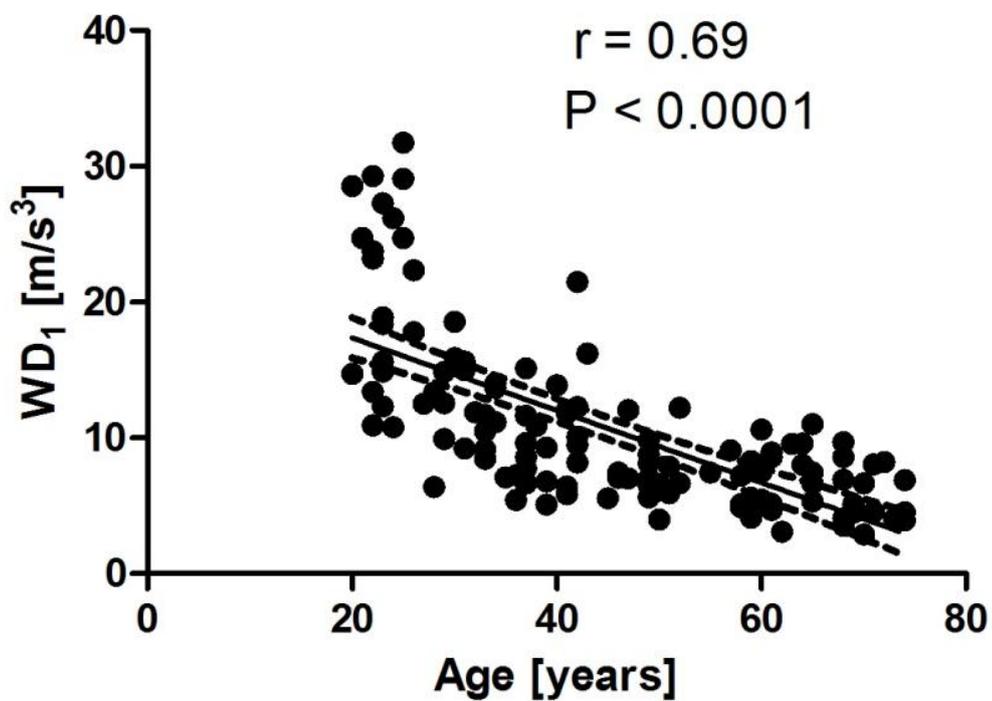


図 5.5 WD_1 と年齢との関係. WD_1 は年齢とともに低下する. (菅原基晃. 私信より引用)

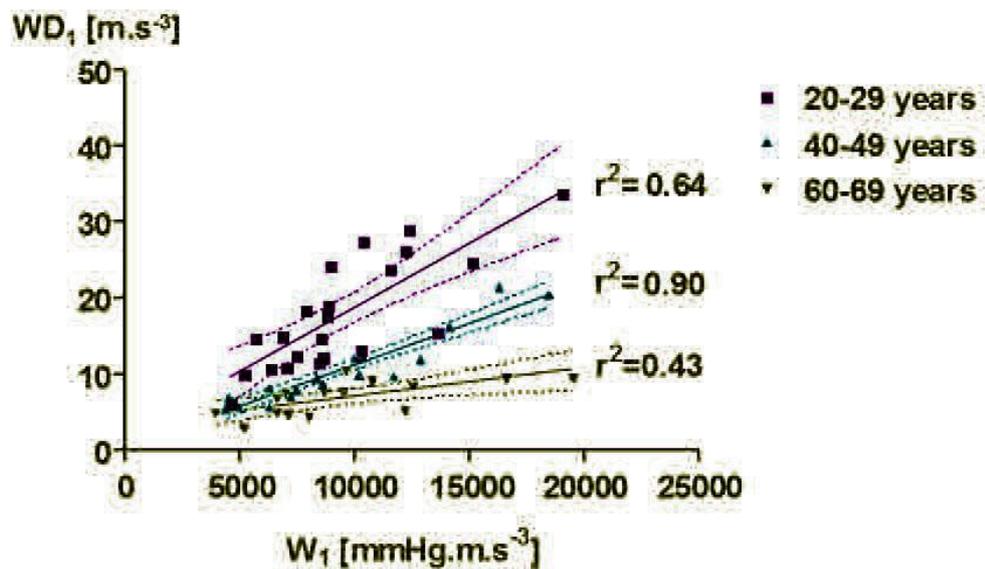


図 5.6 年齢層による WD_1 と W_1 の関係の違い. (菅原基晃. 私信より引用)

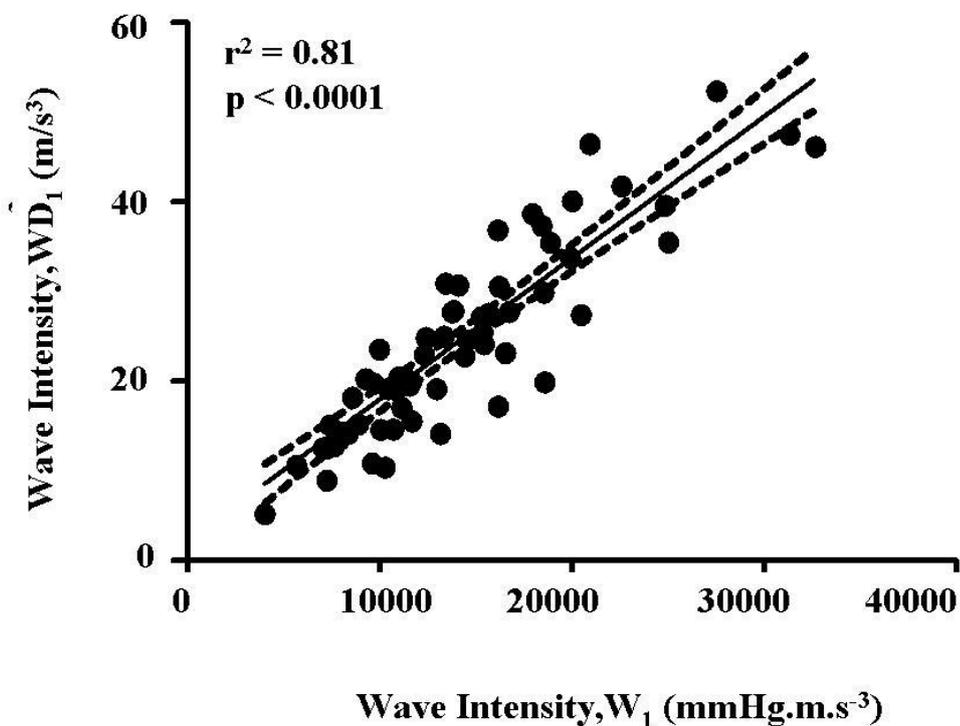


図 5.7 健常成人 (年齢 20.8 ± 1.8 歳) における WD_1 と W_1 の関係. 適合度 (goodness of fit) は, $r^2 = 0.81$ と極めて高い.

5.2 運動中の WD 測定方法

5.2.1 対象者

20名の健康な男性ボランティア（ 20.8 ± 1.8 歳）から実験前にインフォームドコンセントを得た。本研究は姫路獨協大学の生命倫理委員会より承認を受けている。

5.2.2 プロトコール

対象者は実験 24 時間前から激しいトレーニング、アルコール摂取は行わず、当日はコーヒー摂取を行わず参加した。

まず、ストレングスエルゴメータ上に半臥位で体幹および頭部をバンドで固定し、10 分間安静にする。カラードプラとエコートラッキングシステムを搭載した超音波診断装置で、B モード画面上に右総頸動脈の頸動脈洞より 2 cm 近位部位を長軸断層像で映し出す。B モード画面でエコートラッキング位置を設定、ドプラビーム位置を設定すると、M モード画面上にエコートラッキングラインと直径変化波形、血流速度波形が自動的に表出される（図 5.8）。これらのデータより自動的に WD は計算される（図 5.2）。

安静時の WD と心拍数を測定後、エルゴメータで症候限界性の漸増運動負荷試験を 20W 負荷からスタートさせる。1 分毎に負荷を 20W ずつ増加させ。設定心拍数 $(220 - \text{年齢}) \times 0.8\text{bpm}$ に達するか、駆動回数 100 回/分での運動が困難になるか、最大疲労に達した場合に、運動を終了した。運動中は心電図を測定し、リスク管理を行った。上記運動中に WD と HR を測定した（図 5.9）。

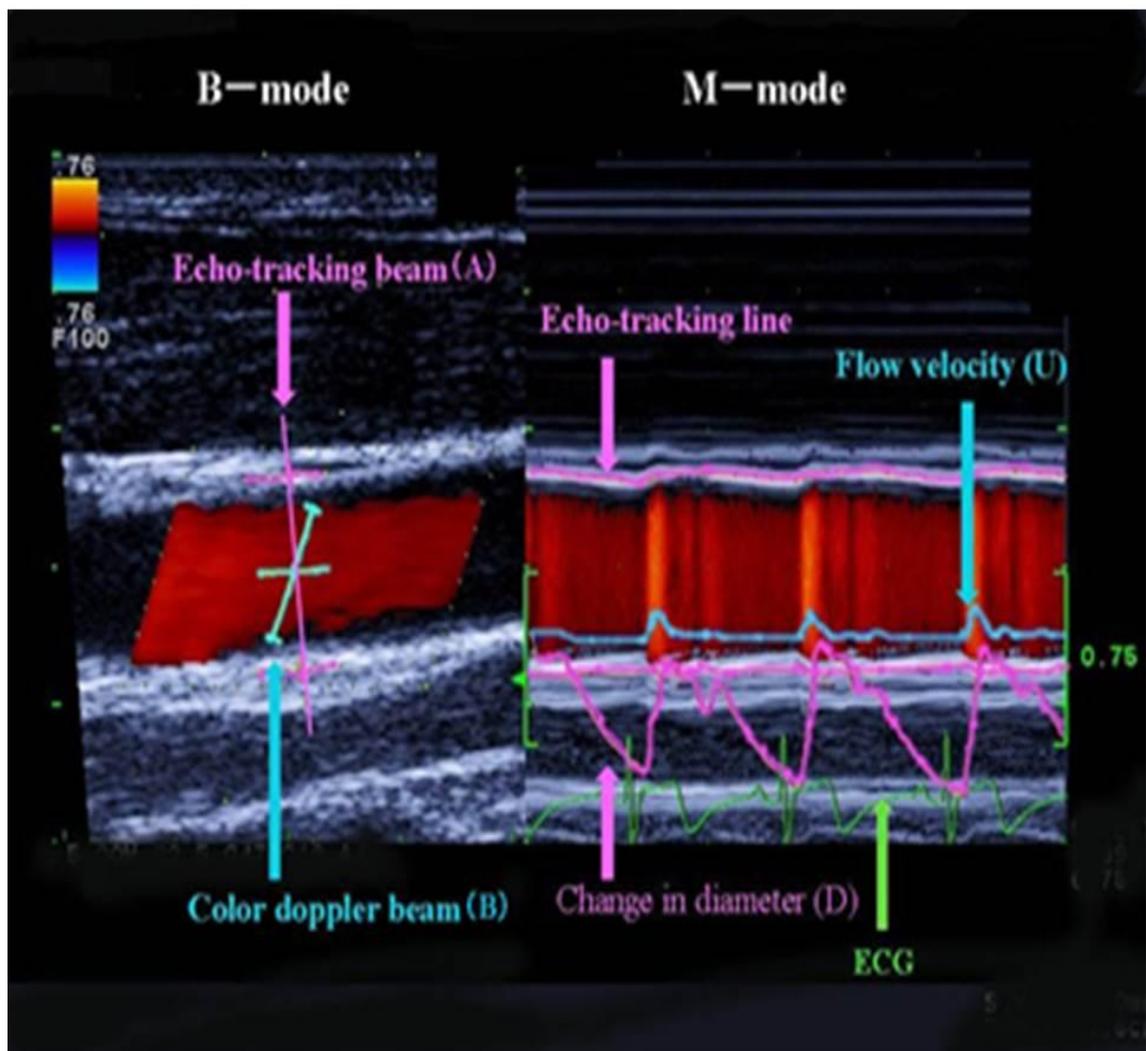


図 5.8 直径変化波形と血流速度の同時計測画面. 左: 総頸動脈の長軸断層像. カラー Doppler/B モード画面. ライン A はエコートラッキングビーム, ライン B はカラー Doppler ビーム. ライン A 上で血管壁の外膜上にトラッキング位置を設定, ライン B 上のゲート幅を血管直径の 80% 以上になるように設定すると, 自動的に計測を開始する. 右: M モード画面. 直径変化波形は遠位血管壁までの距離から近位血管壁までの距離を差し引いた値である. 血流速度波形も M モード画面上に描出される.

5.2.3 本研究における統計処理

得られたデータから WD_1 と心拍数(HR)の関係を線形回帰分析により解析した.



図 5.9 ストレングスエルゴメータ駆動による漸増運動負荷中の WD 計測の様子.

5.3 本研究の結果

すべての対象者が漸増運動負荷試験を実施できた。運動負荷試験の中止条件は、設定心拍数に達するか、もしくは駆動回数 100 回/分での運動が困難になった場合である。半臥位状態でのストレングスエルゴメータによる漸増運動負荷試験により、心拍数は運動負荷に応じて随時上昇していった ($r^2 = 0.95$) (図 5.10)。

運動負荷増大に伴い、 WD_1 は HR の増加とともに直線的に増加した ($p < 0.001$)。各被験者における運動中の HR に対する WD_1 の回帰直線の適合度は極めて高かった ($r^2 = 0.8 \pm 0.1$) (図 5.11)。回帰直線の傾きは $0.30 \sim 1.52$ (平均 0.9 ± 0.3) [m/s^3bpm] であった。

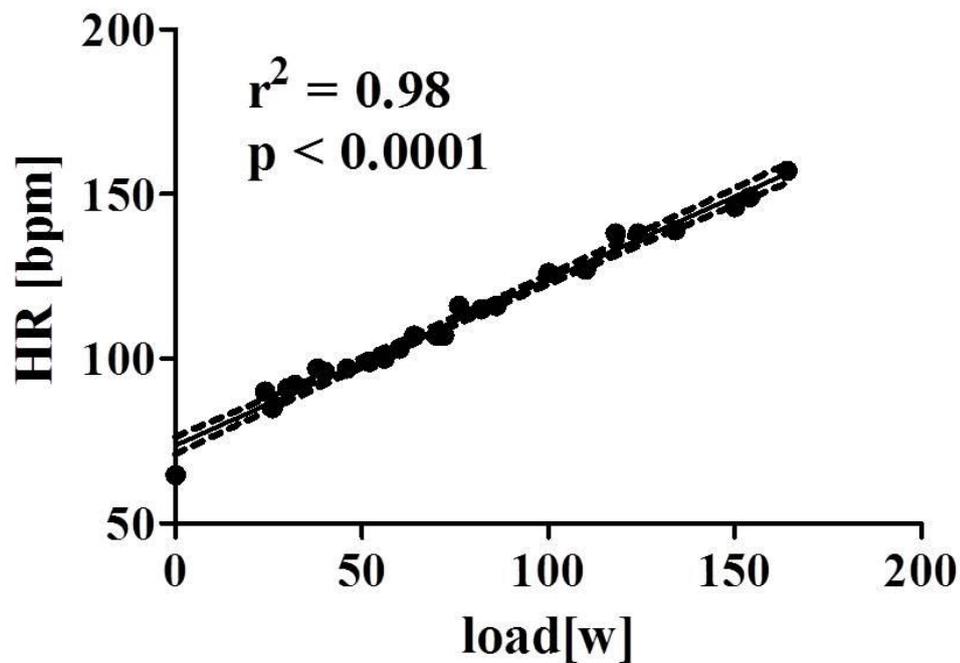


図 5.10 症候限界性の漸増運動負荷試験による心拍数の上昇 (一例)。ストレングスエルゴメータに体幹および頭部をバンド固定して、初期運動負荷 20w, ランプ負荷 20w/min で増加させた。

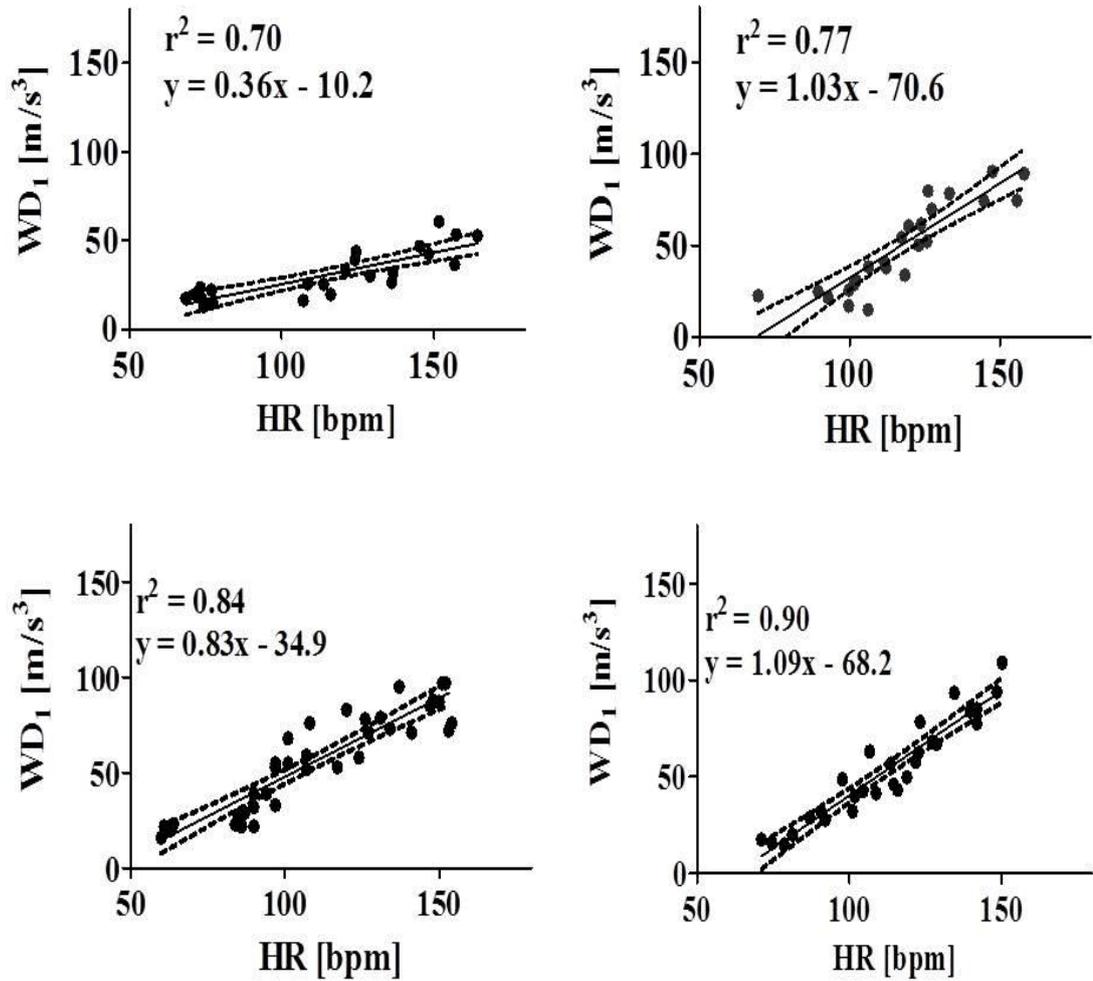


図 5.11 症候限界性の漸増運動負荷と WD_1 (直径変化と血流速度から得た Wave Intensity の最大値) の関係. 傾きにばらつきがあるが, 全て心拍数増加により WD_1 は直線的に有意に増加している.

5.4 本研究の考察

心臓カテーテルと心房ペースメーカーもしくは運動刺激による FFR の測定から、正常な心臓と心臓に異常のある場合とでは、一見して FFR の現れ方の違うことは証明されている(49) (50). 正常な心臓では、心拍数の増加とともに心筋収縮力が増加する. 心臓に異常がある場合 (拡張型心筋症や心不全など) には、心拍数が増加しても心筋収縮性は増加しない、もしくは減少するといった様相を呈する(51).

心拍数の増加に伴い増加する心筋収縮力は、運動により誘導される β アドレナリン刺激により一層増強される(14) . したがって、運動負荷中の FFR は、ペーシングによる安静時の FFR よりもより急峻な傾きを示す(図 5.1 右). しかしながら、心不全において、運動中の β アドレナリン刺激による心収縮性の増加が有意に障害されるなど、病的な心臓では FFR の運動誘導性増加の傷害が観察される. ゆえに運動によって誘導される β アドレナリン刺激による FFR 反応の違いが、心収縮性傷害の検出のためのより感受性の高い指標となることが予測できる.

これまで、FFR の測定はカテーテルを使用した Peak dP/dt (Max dP/dt) の測定といった観血的手法によるものが多く、臨床的意義があるにも関わらず、臨床で繰り返し測定するには不適であった(1-3, 13). 非侵襲的に動脈と左室の相互作用を観る指標として、end-systolic volume index/stroke volume index ($E_aI/E_{LV}I$) を用いた方法も報告されている(16). ($E_aI/E_{LV}I$) は、 dP/dt と相関がある指標ではあるものの、異常の検出力は低い. また、組織ドップラーを使用した isovolumic acceleration (IVA) という指標を用いて FFR の測定を試みた研究もあるが、IVA は局所的な心筋機能を観た指標であり、測定部位により値が異なってくるため、運動中に呼吸の影響を強く受け大きく動く心臓を測定するのは困難と考えられる(17).

本研究の方法は、頸動脈での測定のため、心臓での計測よりも運動による体動の影響を受けにくい. 体幹と頭部をバンド固定でするとより頸部は安定し、計測は容易となる. また、丸ごとの心臓の機能を反映するため、FFR をより正確に測定できると考える.

図 5.11 に示すように、 WD_1 -HR 関係は線形な関係であり、運動に対する心機能の応答状態が容易に把握できる. 健康な心臓での計測結果は、 WD_1 -HR の関係において、回帰直線の傾きにばらつきはあるものの、みな一様に心拍数の増加に伴い心収縮性は有意に増加した. 本研究では漸増運動負荷の限界を設定心拍数 $(220 - \text{年齢}) \times 0.8$ bpm に達するか、駆動回数 100 回/分での運動が困難になるか、最大疲労に達した場合とした. これは臨床での使用を考えての設定である. 心拍数 $(220 - \text{年齢}) \times 0.8$ bpm はいわゆる最大運動負荷より過少な負荷であるが、心臓リハビリテーションでよく用いられる目標設定である. 今回の年齢で換算すると、157bpm から 161bpm の範囲であり、AT

値は十分に超える負荷であるため、負荷量としては十分と考える。

運動負荷も非観血的方法であるため、Wave Intensity と運動負荷を組み合わせて使用する方法は、臨床応用に適した方法であると考えられる。

回帰直線の傾きは 0.30 ~ 1.52 (平均 0.9 ± 0.3) [m/s³bpm] で個人差がある。これについては今後被験者数を増やし、詳細な解析を行っていく。

5.5 本研究の限界

本研究の結果は、健康な若年男性のみの結果である。WD₁は、その定義から分かるようにβの影響をうける。βの値は年齢とともに増大することが知られている。従って、WD₁-HR 関係は年齢に依存すると予想される。今後は、幅広い年齢層でデータを取り、各年齢層に分けて解析する必要がある。また、女性のデータを取ることも有用である。この回帰直線の傾きのばらつきについては、今後さらに対象者を増やして測定し、詳細な解析を追加していく。

本法は心臓リハビリテーションでの応用が目的であるが、心疾患を有する患者での測定は現在のところ行っていないが、運動負荷の程度を決定する上で有用であると考えられる。

対象者として考えられるは、1994年に発表された cardiac rehabilitation program に関する AHA Medical/Scientific Statement に示された心臓リハビリテーションの適応によると、心筋梗塞、冠動脈バイパス術後、心臓弁膜症術後など心臓手術（開心術）後、狭心症、冠動脈形成術(PTCA)後、慢性心不全、心臓移植後など多岐に渡る (52)。

心疾患における運動療法の適応となるのは、安定期にあるコントロールされた心不全で、NYHA II～III度の症例が該当する。「安定期にある」とは、少なくとも過去1週間において心不全の自覚症状（呼吸困難、易疲労性など）および身体所見（浮腫、肺うっ血など）の増悪がないことをさす。「コントロールされた心不全」とは体液量が適正に管理されていること（“euvolemic”）、具体的には、中等度以上の下肢浮腫が無いこと、および中等度以上の肺うっ血がないことなどをさす。

一般に、運動負荷試験の絶対的禁忌は、運動負荷試験の有益性がリスクを上回ることがない場合である。これらには、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心室頻拍あるいは重症不整脈、重症心不全(NYHA class IV)、高度の大動脈弁狭窄症、急性肺塞栓あるいは肺梗塞、急性心筋炎あるいは心膜炎、急性大動脈解離などが含まれる (52)。

よって、心疾患を有していても、重症でなく、安定した状態であれば運動療法の適応となる。開心術後急性期においては、一般に 30～100m 歩行が可能となった術後 4～10日目頃に、運動負荷試験(可能な限り心肺運動負荷試験)を行い、自転車エルゴメータやトレッドミルなどを使用して有酸素運動を開

始することからも，運動負荷試験の適応は少なくない．以上が本研究の適応に該当する患者層である．

本研究の計測法には，頭頸部を固定する目的から，ストレングスエルゴメータにて運動負荷試験を実施する必要がある．自転車運動が麻痺，整形外科的疾患の理由により困難な場合はその実施は適さない．

第 6 章 結論

第1章では、Wave Intensity を応用した心臓の力-収縮頻度関係の非侵襲的計測法の開発についての研究を開始するに至った過程と、先行研究について述べた。心拍数が増加するに伴い、心筋収縮力も増加するという FFR を心機能評価に用いる事の有用性を示した。

第2章では、心臓の機能と評価について論じ、心機能についてのこれまでの評価法や本法との関連について述べた。Peak dP/dt は心筋収縮性の評価として有用であるが、侵襲的方法であるため、臨床の場面で繰り返し実施することは困難であるゆえに、FFR を測定する際も非侵襲的な計測法を用いる必要性があった。

第3章では本法の基となった Wave Intensity (WI) について、理論から開発、具体的な方法論、WI の物理的意味と生理学的意味を論ずることで、方法について明確にした。WI は血圧 (P) と血流速度 (U) の時間微分の積で ($WI = (dP/dt)(dU/dt)$) 血行力学的指標である。菅原らが開発した頸動脈エコーで測定した WI の収縮期初期の Peak 値 W_1 は Peak dP/dt と強い相関がある。超音波診断装置を使用して得るため、臨床での使用が容易である。

WI は心臓と血管の干渉した状態を表す。第4章では、WI が血管の影響をうける方法であることから、血管機能とその評価法について述べ、WI の測定法で得る血管機能評価 (E_p , β) を用いた研究を紹介した。

第5章で、今回の研究内容について背景、方法、結果、考察、結論を各節にして述べた。FFR は心拍数を徐々に増加もしくは低下させていく過程で、心筋収縮力を測定することによって得られる心臓の力-刺激頻度関係である。漸増運動負荷試験により心拍数は随時上昇することは予め確認した ($r^2 = 0.95$)。そこで、漸増運動負荷試験を行い、心拍数を上昇させながら、 WD_1 を計測した。FFR 測定を心拍数増加に漸増運動負荷試験、心筋収縮力評価に直径変化を利用した WI (WD) を用いて行った。WD は元の WI と異なり、直径 (D) 変化の時間微分と血流速度 (U) の時間微分から得る指標である ($WD = 1/D(dD/dt)(dU/dt)$)。WD の収縮期初期の Peak 値 (WD_1) は W_1 とも正の相関がある。従って WD_1 は Peak dP/dt とも正の相関があると言える。実験の結果、漸増運動負荷による心拍数増加に伴い、心収縮性を反映する WD_1 は直線的に増加した。しかしながら WD は WI より血管機能 (β) の影響を大きく受けるため、年齢により FFR 反応に違いを生じるかを検証しなくてはならない。また、 WD_1 の増加についても、 WD_1 -HR 関係の回帰直線の傾きに個人差があるため、この傾きの個人差についても今後詳細な検討が必要である。さらにこれまでは男性のみの測定であった。性別による違いの有無についても確認が必要である。

WD_1 -HR の関係は FFR を示すものと示唆され、 WD_1 の測定と漸増運動負荷を組み合わせることによって、運動リハビリテーション中の心機能の評価を非観血的に行うことが可能であると考えられる。

引用文献

1. Firth BG, Dehmer GJ, Nicod P, Willerson JT, Hillis LD. Effect of increasing heart rate in patients with aortic regurgitation. Effect of incremental atrial pacing on scintigraphic, hemodynamic and thermodilution measurements. *The American journal of cardiology*. 1982;49(8):1860-7. Epub 1982/06/01.
2. Freeman GL, Little WC, O'Rourke RA. Influence of heart rate on left ventricular performance in conscious dogs. *Circ Res*. 1987;61(3):455-64. Epub 1987/09/01.
3. Little WC, Park RC, Freeman GL. Effects of regional ischemia and ventricular pacing on LV dP/dtmax-end-diastolic volume relation. *Am J Physiol*. 1987;252(5 Pt 2):H933-40. Epub 1987/05/01.
4. Schwinger RH, Bohm M, Koch A, Erdmann E. Force-frequency relation in human heart failure. *Circulation*. 1992;86(6):2017-8. Epub 1992/12/01.
5. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation*. 1992;85(5):1743-50. Epub 1992/05/01.
6. Pieske B, Kretschmann B, Meyer M, Holubarsch C, Weirich J, Posival H, et al. Alterations in intracellular calcium handling associated with the inverse force-frequency relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92(5):1169-78. Epub 1995/09/01.
7. Brutsaert D. Paired stimulation potentiation of cat papillary muscles in strontium containing media. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1967;166(1):188-90. Epub 1967/03/01.
8. Boyett MR. An analysis of the effect of the rate of stimulation and adrenaline on the duration of the cardiac action potential. *Pflugers Arch*. 1978;377(2):155-66. Epub 1978/11/14.
9. Boyett MR, Jewell BR. A study of the factors responsible for rate-dependent shortening of the action potential in mammalian ventricular muscle. *J Physiol*. 1978;285:359-80. Epub 1978/12/01.
10. McCans JL, Lane LK, Lindenmayer GE, Butler VP, Jr., Schwartz A. Effects of an antibody to a highly purified Na⁺, K⁺-ATPase from canine renal medulla: separation of the "holoenzyme antibody" into catalytic and cardiac glycoside receptor-specific components. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71(6):2449-52. Epub 1974/06/01.
11. McCans JL, Lindenmayer GE, Munson RG, Evans RW, Schwartz A. A dissociation of positive staircase (Bowditch) from ouabain-induced positive inotropism. *Circ Res*. 1974;35(3):439-47. Epub 1974/09/01.
12. Kambayashi M, Miura T, Oh BH, Rockman HA, Murata K, Ross J, Jr. Enhancement of the force-frequency effect on myocardial contractility by adrenergic stimulation in conscious dogs. *Circulation*. 1992;86(2):572-80. Epub 1992/08/11.
13. Inagaki M, Yokota M, Izawa H, Ishiki R, Nagata K, Iwase M, et al. Impaired force-frequency relations in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *A*

- possible physiological marker of the transition from physiological to pathological hypertrophy. *Circulation*. 1999;99(14):1822-30. Epub 1999/04/13.
14. Ross J, Jr., Miura T, Kambayashi M, Eising GP, Ryu KH. Adrenergic control of the force-frequency relation. *Circulation*. 1995;92(8):2327-32. Epub 1995/10/15.
 15. Vogel M, Cheung MM, Li J, Kristiansen SB, Schmidt MR, White PA, et al. Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue Doppler-derived isovolumic acceleration: validation in an animal model. *Circulation*. 2003;107(12):1647-52. Epub 2003/04/02.
 16. Chantler PD, Melenovsky V, Schulman SP, Gerstenblith G, Becker LC, Ferrucci L, et al. The sex-specific impact of systolic hypertension and systolic blood pressure on arterial-ventricular coupling at rest and during exercise. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2008;295(1):H145-53. Epub 2008/05/06.
 17. Roche SL, Vogel M, Pitkanen O, Grant B, Slorach C, Fackoury C, et al. Isovolumic acceleration at rest and during exercise in children normal values for the left ventricle and first noninvasive demonstration of exercise-induced force-frequency relationships. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1100-7. Epub 2011/02/26.
 18. Bombardini T, Gemignani V, Bianchini E, Venneri L, Petersen C, Pasanisi E, et al. Cardiac reflections and natural vibrations: force-frequency relation recording system in the stress echo lab. *Cardiovascular ultrasound [Internet]*. 2007 2221800]; 5:[42 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18031588>.
 19. 内菌耕二 監訳. *ガイトン人体生理学*: 廣川書店; 1982. p163-89 p.
 20. 阿部裕 編. *心臓力学*: 朝倉書店; 1982. 351 p.
 21. 菅弘之, 堀正二 編. *心臓の適応と制御*: 朝倉書店 1992.
 22. 小川聡, 井上博 編. *標準循環器病学*: 医学書院; 2007. p43-86 p.
 23. 菅原基晃, 仁木清美. 新しい循環動態解析の指標:Wave Intensity. *循環制御*. 1999;20:90-7.
 24. Parker KH, Jones CJ. Forward and backward running waves in the arteries: analysis using the method of characteristics. *Journal of biomechanical engineering*. 1990;112(3):322-6. Epub 1990/08/01.
 25. Jones CJ, Sugawara M, Kondoh Y, Uchida K, Parker KH. Compression and expansion wavefront travel in canine ascending aortic flow: wave intensity analysis. *Heart and vessels*. 2002;16(3):91-8. Epub 2002/05/25.
 26. 菅原基晃, 仁木清美, 大手信之. *イメージで理解する心エコー・ドプラ・循環力学*. 東京: 文光堂; 2011. p. 197.
 27. 菅原基晃, 仁木清美, 大手信之. *イメージで理解する心エコー・ドプラ・循環力学*. 東京: 文光堂; 2011. p. 192.
 28. Jones CJH, Sugawara M, Davies RH, et al. Arterial wave intensity: Physical meaning and physiological significance. In: Hosoda S, Yaginuma T, Sugawara M, Taylor MG, Caro CG, editors. *Recent Progress in Cardiovascular Mechanics*. Chur: Harwood Academic Publishers;

1994. p. 129-48.

29. Rushmer RF, Harding D, Baker D, Watson N. Initial ventricular impulse: A potential key to cardiac evaluation. *Circulation*. 1964;29:268-83.
30. Sugawara M, Niki K, Ohte N, Okada T, Harada A. Clinical usefulness of wave intensity analysis. *Med Biol Eng Comput*. 2009;47(2):197-206. Epub 2008/09/03.
31. Sugawara M, Uchida K, Kondoh Y, et al. Aortic blood momentum – the more the better for the ejecting heart in vivo? *Cardiovasc Res*. 1997;33:433-46.
32. Ohte N, Narita H, Sugawara M, Niki K, Okada T, Harada A, et al. Clinical usefulness of carotid arterial wave intensity in assessing left ventricular systolic and early diastolic performance. *Heart Vessels*. 2003;18(3):107-11. Epub 2003/09/05.
33. Niki K, Sugawara M, Uchida K, Tanaka R, Tanimoto K, Imamura H, et al. A noninvasive method of measuring wave intensity, a new hemodynamic index: application to the carotid artery in patients with mitral regurgitation before and after surgery. *Heart and vessels*. 1999;14(6):263-71. Epub 2000/07/20.
34. Barnett GO, Mallos AJ, Shapiro A. Relationship of aortic pressure and diameter in the dog. *Journal of applied physiology*. 1961;16:545-8. Epub 1961/05/01.
35. Patel DJ, De Freitas FM, Greenfield JC, Jr., Fry DL. Relationship of Radius to Pressure Along the Aorta in Living Dogs. *Journal of applied physiology*. 1963;18:1111-7. Epub 1963/11/01.
36. Sugawara M, Niki K, Furuhashi H, Ohnishi S, Suzuki S. Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans. *Heart Vessels*. 2000;15(1):49-51. Epub 2000/09/23.
37. Ohte N, Saeki T, Miyabe H, et al. Relationship between blood pressure obtained from the upper arm with a cuff-type sphygmomanometer and central blood pressure measured with a catheter-tipped micromanometer. *Heart Vessels*. 2007;22:410-5.
38. 原田烈光, 岡田孝, 菅原基晃, 仁木清美, 常德華. Wave Intensity の原理と臨床応用. *臨床検査*. 2001;45:5.
39. Bleasdale RA, Mumford CE, Campbell RI, Fraser AG, Jones CJ, Frenneaux MP. Wave intensity analysis from the common carotid artery: a new noninvasive index of cerebral vasomotor tone. *Heart Vessels*. 2003;18(4):202-6. Epub 2003/10/02.
40. Khir AW, Parker KH. Wave intensity in the ascending aorta: effects of arterial occlusion. *J Biomech*. 2005;38(4):647-55. Epub 2005/02/17.
41. Ramsey MW, Sugawara M. Arterial wave intensity and ventriculoarterial interaction. *Heart Vessels*. 1997;Suppl 12:128-34. Epub 1997/01/01.
42. 菅原基晃, 仁木清美, 常德華. 心臓と動脈系の干渉から見る動脈硬化: ウェーブインテンシティの応用. *INNERVISION*. 2005;20:106-12.
43. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90. Epub 1995/09/01.

44. Harada A, Okada T, Niki K, Chang D, Sugawara M. On-line noninvasive one-point measurements of pulse wave velocity. *Heart Vessels*. 2002;17(2):61-8. Epub 2003/01/24.
45. Tanaka M, Sugawara M, Ogasawara Y, Izumi T, Niki K, Kajiya F. Intermittent, moderate-intensity aerobic exercise for only eight weeks reduces arterial stiffness: evaluation by measurement of stiffness parameter and pressure-strain elastic modulus by use of ultrasonic echo tracking. *J Med Ultrasonics*. 2013;40:119-24
46. Miura T, Miyazaki S, Guth BD, Kambayashi M, Ross J, Jr. Influence of the force-frequency relation on left ventricular function during exercise in conscious dogs. *Circulation*. 1992;86(2):563-71. Epub 1992/08/11.
47. Niki K, Sugawara M, Chang D, Harada A, Okada T, Sakai R, et al. A new noninvasive measurement system for wave intensity: evaluation of carotid arterial wave intensity and reproducibility. *Heart Vessels*. 2002;17(1):12-21. Epub 2002/11/16.
48. 菅原基晃 仁, 常德華. 心臓と動脈系の干渉から見る動脈硬化ウェーブインテンシティの応用 *INNERVISION*. 2005;20(6):7.
49. Singal PK, Prasad K. Influence of ouabain on the force-frequency relationship in cardiac muscle. *Jpn Heart J*. 1979;20(3):341-50. Epub 1979/05/01.
50. Schmidt U, Schwinger RH, Bohm M. Halothane restores the altered force-frequency relationship in failing human myocardium. *Anesthesiology*. 1995;82(6):1456-62. Epub 1995/06/01.
51. Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, Astheimer K, Pieske B, Just H. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1994;15(2):164-70. Epub 1994/02/01.
52. 2011 年度合同研究班報告. ダイジェスト版 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012 年改訂版) : 日本循環器学会 ; square.umin.ac.jp/jacr/link/doc/JCS2012_nohara_h.pdf
53. Tanaka M, Sugawara M, Ogasawara Y, Suminoe I, Izumi T, Hiramatsu O, Kajiya F. Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships by measuring carotid arterial wave intensity during exercise stress. *ConfProc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:687-90. doi: 10.1109/EMBC.2013.6609593.