第43回 日本エム・イー学会大会
オムロン ヘルスケア株式会社 共催

Luncheon seminar 4

OMRON

講演記録集

動脈圧脈波の波形指標 Augmentation Index（AIx）とは

脈波 Augmentation Indexの基礎と有用性

■平成16年5月20日（木）12:00～13:00
■石川厚生年金会館　C会場（芙蓉B）

座　長　杉町　勝 氏
国立循環器病センター研究所
循環動態機能部　室長

演　者　宮下　洋 氏
自治医科大学
内科学講座　循環器内科学

A Good Sense of Health

オムロン ヘルスケア株式会社

座長のことば

若年者と高齢者とでは動脈圧の波形に明らかな差異があり、動脈系の血行力学的な性質の差異で説明されている。その波形の差異をもっとも簡便に定量化するために考案された指標が“augmentation index”である。その後の研究でaugmentationが動脈圧の中の反射波成分と密接に関係したものと考えられるようになり、実際に血圧波形を前進波と反射波に分離して解析する方法も開発されaugmentationの理解に役立っている。しかしながらaugmentation indexは経験的に得られた非常に簡便な指標であるために、動脈系の血行力学的な性質である動脈インピーダンス、反射波の程度を表す反射係数、反射波のタイミングを決める脈波伝搬速度などとの関係の研究はこれまでに少ない。本日は、augmentation indexと動脈系の血行力学的な性質との関係を概説していただく。augmentation indexの意義と臨床的重要性を体系的に知ることができるまたとない機会であり、この講演を通じて皆様が動脈波形というものに関心をもっていただければ大きな喜びである。

国立循環器病センター研究所
循環動態機能部　室長
杉町　勝先生

講演

脈波Augmentation Indexの基礎と有用性

The principle and application of pulse wave Augmentation Index

自治医科大学　内科学講座　循環器内科学
石橋総合病院　循環器内科
宮下　洋先生

はじめに

日常の高血圧診療では、上腕カフによる血圧測定で収縮期・拡張期血圧、および近似的な平均血圧を評価しているのが通常であろう。最近は、脈圧が心血管病のリスク因子として認識されてきたことから、脈圧＝収縮期血圧－拡張期血圧も評価の対象となりつつある。いずれにしても血管内でダイナミックに変動している血圧波形のうち、心周期における血圧の最大・最小値を代表値としてみているにすぎない。これら代表値以外の血圧波形情報は、利用されていないのが現状である。

Augmentation Index（AIx）は、この捨てられていた情報の一部を利用し、全身の動脈硬化度を定量的に評価するための簡便な波形指標である。

AIxは、動脈圧波形のうち末梢からの圧反射波が駆出波に重なって血圧を増大（augment）させる程度を定量化するもので、1980年Murgoらが、反射波による圧ピークと駆出波による圧ピークの差ΔPと脈圧PPの比ΔP/PPにより、加齢に伴う波形変化をTypeA～Cに分類したのに端を発する。

AIxは、動脈系における反射波によるピークを計測するところから、反射の大きさやタイミングに関連し、加齢に伴う大動脈硬化度を反映するとの認識が以前からなされている。本講演では、まずAIxが何をあらわすかを基礎的に理解するため、実験動物から得られた高精度の大動脈血圧および血流波形から、前進（駆出）波と反射波を分離して観測波形との関係を提示する。さらに、この実験データから、動脈系の特性を大動脈入力インピーダンスとして定量化し、血圧波形すなわちAIxとの対応関係を詳細に検討するとともに、反射特性の周波数依存性との関係を提示する。

AIxは本来、観血的検査で得られる近位大動脈圧波形での指標として考案されたが、近年使用可能になった非侵襲的末梢動脈内圧計測装置による圧波形にも応用され、多くの臨床研究が報告されるようになった。臨床的な指標としてその簡便性が利点であるが、動脈系の反射に

影響する因子は大動脈硬化度だけではない。所見の解釈にあたっては、動脈硬化度以外の影響因子による特異性の限界についての考慮が必要である。本講演では、シミュレータを用いてAIxと動脈特性、左室収縮性および心拍数との関係を検討する。このような検討は、AIxを臨床応用する上での信頼性向上に寄与すると考えられる。

またAIxが大血管のstiffnessに関連することから、実験動物で大動脈をstiffな人工血管で置換する実験の報告を例に、AIxの意義とそれに基づく臨床的有用性と応用の可能性について考察を試みる。

Augmentation Indexの定義

Augmentation Index（AIx）はMurgoらが1980年に発表した大動脈圧脈波の分類[1]に用いられたのが最初と考えられる。これは動脈圧波形の変曲点から始まる収縮後期圧上昇（late systolic augmentation）をΔPとし、その脈圧PPに対する比率として定義された。

Murgoらはこの手法を用いて、中年齢層以降に多く見られる波形をTypeA、若年層に見られる波形をTypeCと分類し、それらの中間をTypeBとした。TypeAはlate peaked、TypeCはearly peakedを特徴とし、それをAIxに相当するΔP/PPを指標として表現している（図1）。

また近年は別の定義として図2における振幅P1、P2の比もAIxとして使用されている。これら2種類のAIxの関係はTypeCではほぼ直線となり、late peakedでは振幅比のほうでAIxが強調されやすいラインとなる。

その後、自治医大のYagimumaやMiyashitaらがAIxに相当する指標をreflection wave ratioと呼んで使用した報告[2]があるが、1989年にKellyら[3]がAugmentation Indexという名称を使用し、それが普及し現在に至っている。

AIxと大動脈反射波―実験データの解析

●大動脈反射の基本概念

動脈系を、脈波を伝播する導管としての大動脈がWindkesselモデルで近似した末梢側の終末インピーダンスに接続しているモデルで考えてみる。ここで導管の特性は特性インピーダンスで代表される。

心臓の駆出血流が大動脈に入力されると、前方（forward）に進む圧脈波P_f（forward pressure）と血流波Q_f（forward flow）の関係は

図1

単純に特性インピーダンスで決まるため、両波形は相似となる。それが末梢に伝播すると、末梢で反射を起こして中枢側に戻ってくることになる。

反射の特性は、P_fに対する反射波P_bの比である反射係数（reflection coefficient）で表される。それは末梢の終末インピーダンスと導管の特性インピーダンスとの不整合（mismatch）で決定され、圧に関しては同位相、血流は逆位相で反射する特徴がある。中枢側では、これが前進波に重層して観測波形を形成する（図2）。

こうした原理に基づきWesterhofらが1972年に考案した方法で、圧と血流の計測データをforwardとbackwardに分離した（図3）。特性インピーダンスを血流（flow）に乗ずると圧と同次元で比較できる。それら圧-血流間のギャップはすべて反射によると考え、その半分は圧、他の半分は血流の反射となる。

●実験動物におけるAIxと反射の関係の検討

ウサギのTypeAとTypeCの測定波形（図3）を、Kellyらの方法に準じて圧の4次微分波形の2nd zero crossで変曲点を検出すると、TypeAではAIxが+34%と計算された。一方TypeCでは、変曲点が上行脚にないため、3rd zero crossを変曲点とし、AIxは−12%となった。このとき、分離した反射のピークの時相は、TypeAでは収縮期圧のピーク値（peak systolic pressure）に一致するが、TypeCでは反射が遅れ、ピークはaugmentationを測定しているタイミングとは全く関係がない拡張期にあり、反射の立ち上がり付近での振幅を測定していることになる。

図2

図3

図4

図5

これらの波形と動脈系の特性との関係を調べるため、TypeA波形を高コレステロール血症のウサギ（KHC、Kurosawa and Kusanagi Hypercholesterolemia rabbit）から、TypeC波形を正常のウサギ（JW、Japanese White rabbit）から得て、（図4）大動脈入力インピーダンス（Z_{in}）を検討した。これは血管系に対して血流が入力され圧が出力されるという入出力関係の伝達関数に相当する。さらに、反射特性として、中枢の観測部位で観測した反射波と前進波の周波数領域における比を反射率（reflectance）として検討に加えた。

技術面では、スペクトル推定の精度向上と測定ノイズの軽減のため、random pacing下に計測を行った。

その結果、計算された入力インピーダンスは連続に近い曲線として示される（図5、6）。図4はそのリニア表示、図5はKHCのTypeA波形とJWのTypeC波形のインピーダンスを両対数表示で重ね合わせたものである。詳細に検討すると、1st harmonicの心拍数に当たる周波数ではほとんど差がない（図6）。また特性インピーダンスの部分も、KHCはむしろ低い。しかし実際の圧波形のデータでは、KHCはAIxが高いTypeAの波形になり、JWはAIxが低いTypeCになっている。

このKHCウサギ（TypeA）のデータで特性インピーダンスが低いことは、その大動脈が柔らかいことを意味する。しかしAIxが高いことから、動脈の硬度と1対1に対応するわけではないことを示している。それは、特性インピーダンスと末梢側を含めた終末インピーダンスの不整合に規定される反射の特性と矛盾しない。

反射率もrandom pacingにより、ほぼ連続な曲線が得られる。図7は、TypeAとTypeCを重ねて表示したもので、大動脈入力インピーダンス（Z_{in}）の比較に比べ、相違がより顕著に示される。特性インピーダンスに関係する周波数の高い領域ではTypeCの反射率が高いが、TypeAでは1st～3rd harmonicあたりの低周波数領域できわめて高い反射率を示している。

●AIxとインピーダンスの関連

Murgoらはヒトの規則的拍動のデータでインピーダンスとAIxの関連を報告している（図8）。TypeAとTypeCの特性インピーダンスに対する相対的な入力インピーダンスのデータから、特性インピーダンスと終末インピーダンスの不整合との関連が示されている。それから前述のΓ（ガンマ）を計算し直してグラフにすると、TypeAで低域の1stから3rd harmonicにかけて特性インピーダンスに比べて相対的にインピーダンスが高いことに対応して、反射が非常に高いことが示された。AIxは圧の反射を反映している。しかしTypeCでは反射波のpeakを必ずしも検出するわけではない。また、AIxは動脈特性の不均等（impedance mismatch）に関係する反射を通して動脈特性を評価するのであり、硬度を絶対値として示すわけではない。それは、反射の特性（Γ）を求める図2の式からも容易に予想できる。

大動脈入力インピーダンスは、特性インピーダンスと末梢のWindkessel parameterであるコンプライアンスと末梢血管抵抗で決定されるlow pass filterのような特性を持っている。TypeAは、心拍数の作動領域

図6

図7

図8

図9

に含まれる低周波のインピーダンスが特性インピーダンスに対して相対的に高いのが特徴であり心拍数変化で作動周波数領域が変わるため、心拍数のAIxへの影響は無視できないものと思われる。

AIxの決定因子―シミュレーション研究

●影響因子を検証するシミュレータの基本構造

AIxの臨床応用にはその影響因子を考慮しなければならない。そこでシミュレータを作成してAIxに関連する因子の検証を試みた(図9)。

基本概念として、シミュレータは左室から大動脈に、そして末梢の血管へと血流が入力されて圧が決定されるように動作する。血管系の特性を代表するものとして、大動脈入力インピーダンス、また、左室収縮の特性を表すものには圧容積関係を考える。それらが圧と血流というパラメータで結合し、動的に相互作用して最終的に圧と血流が決定されるというのが生体内の現象である。

この心室と動脈を結合するために、周波数領域のインピーダンスを時間領域に変換し、畳み込み積分で表すと、圧が左室の駆出の状態を規定し、駆出された血流が血管系においてその圧を決めるという動的な相互作用の結果が観測波形となることが示される。

以上の機序をシミュレータで実現するため、左室は圧容積関係を示す時変エラスタンス・モデル、血管系は非対称T字管モデルとした(図10)。これは、上半身と下半身それぞれの終末インピーダンスとT字型の導管からなる大動脈からできており、左室と相互作用させて圧と血流をシミュレーションする。そして脈波の伝播時間も決定要素の一つで、上半身と下半身では異なる。

●シミュレーションの結果

まずコンプライアンスを徐々に上げていくと、それに依存してlate peakが下降する。その様子を図示すると、コンプライアンスの上昇に従ってAIxが顕著に下降する。血行動態の指標として、SBP(収縮期血圧)、DBP(拡張期血圧)、mP(平均血圧)、SV(一回拍出量)、CO(心拍出量)、EF(駆出率)、PLA(左房圧)の変化も表示している。今回のシミュレーションは、基本的に図11に示すように左房圧が一定の条件で行っている。

特性インピーダンスについては、その上昇に依存してlate peakが下降する。つまり特性インピーダンスに依存してAIxが下降する。特性インピーダンスの上昇は測定部近位の血管硬化を意味し、前述のコンプライアンスの上昇は血管軟化を意味する(図12)。

そのほかの因子としては、シミュレータのパラメータである末梢抵抗Rと脈波伝播時間ΔTがある。抵抗の上昇に依存して血圧は上昇する。また脈波伝播時間がのびればAIxは多少下降するが、その影響は小さい(図13)。

●心臓因子の検証

AIxに対する心臓因子の影響についてはあまり意識されない傾向にあるが、1994年にO'Rourkeが著した正常の老化および心不全のAIx

図10

図11

図 12

図 13

に関する総説において、心不全（CHF）では圧を増強（augment）できずに血流が減るという概念的な図が示されている（図14）。これは、元気な心臓は負荷が変化しても同じ血流を駆出できるが、悪い心臓は圧が上がると一定の圧までしか駆出できなくなるという特徴を指摘している。そこでシミュレーションにより心臓因子の影響を検討してみた。

まず心拍数とAIxとの関連を検討した（図15）。AIxは心拍数の上昇に依存して下降し、生理的な範囲ではほぼ直線に近い形で関連することが示された。ここでは左房圧を一定に設定したため、心拍数が上がるほど心拍出量が増えて血圧が上昇するという結果となった。

生理的な心拍数60bpmから100bpmの間において、心拍数が10bpm上昇するごとにAIxが3.75%下降するという計算になる。2000年にWilkinsonらが発表したpacingによる臨床データによれば、約−4%という数字が報告されており、本シミュレーションにおいてもほぼ同等の結果が得られたといえる。

心臓の収縮性とAIxとの関連については、左室収縮性（Emax）の低下に伴いAIxが低下し、O'Rourkeの概念図をほぼ裏付ける結果となった（図16）。AIxは血管の硬化度を検討する指標と一般的には考えられているが、これらの検討結果は心収縮性と心拍数の変化を考慮する必要性を示唆している。

これまでのシミュレーションは左房圧を一定にして前負荷を決めているが、Emaxを増減したときにoutputを一定に保つように前負荷予備能（preload reserve）が働くよう設定したシミュレーションも行った（図17）。収縮性が高度に低下すると左房圧が正常範囲を超えて10数mmHgまで上昇する。しかしその状態でも、左房圧一定の場合と重ねるとAIxは全く同じ結果となり、前負荷のパラメータである左房圧はAIxに影響しないことが確認できた。

●AIx関連因子のまとめ

血管系因子としては、コンプライアンスあるいは特性インピーダンスの上昇に依存してAIxは下降するが、末梢血管抵抗と脈波伝播時間についてはAIxとの関連を見出せなかった（図18）。またコンプライアンスの

図 14

図 15

図 16

図 17

図 18

上昇は柔軟化を意味し、一般的に言われているように硬度が低下すればAIxも下降するが、特性インピーダンスの上昇は、硬度上昇にともなうAIxの下降を意味し、そこには前述のインピーダンス不均等との関連が表れている。

特性インピーダンスとコンプライアンスの上昇に依存してAIxは同様に下降するが、このとき脈圧はコンプライアンスが上がれば小さくなり、特性インピーダンスが上がれば大きくなる。AIxはそもそも比でとらえるので、絶対圧のAugmentationとは異なるところに誤解を招く危険性があると思われる。脈圧が小さければAIxが大きくてもあまり血管は硬くないと考えられるのである。

シミュレーションに用いたインピーダンスを、重ねて表示すると、特性インピーダンス変化はインピーダンス・カーブの高域部分を上下し、コンプライアンスの変化はlow pass filterの特性を横に動かすように作用する。末梢血管抵抗変化はゼロ周波数のインピーダンス特性を上下する形で、1st harmonic～3rd harmonicあたりにはあまり影響しない。これらインピーダンス変化の結果から、1～3rd harmonicの帯域でのインピーダンス変化がAIxに反映されると考えられる。

心臓因子については、AIxは心拍数の上昇に依存して減少、また収縮性の上昇とともに増加、そして前負荷には影響されない。心拍数に関しては、インピーダンスがどの周波数で作動するかで低域harmonicのインピーダンスの高さが異なるため、それが反映された結果と考えられる（挿図）。

図 19

AIxの臨床応用と意義

●AIx臨床応用への課題と可能性

近年の臨床データの中には、高血圧家系の子孫は高血圧発症前からAIx高値が認められることや、糖尿病のAIx高値、CRPとAIxの関連、あるいはAIxとAP（augmented pressure）が早期冠動脈疾患のマーカーになるというような報告がみられる。動脈硬化度以外の影響因子の補正は以前から課題とされてきており、今回のシミュレーションにおいても心臓因子の影響の大きさが示唆された。Weberら（2004）は、前述のWilkinsonら（2000）の報告に基づいた心拍数補正をし、心拍数75bpmに心拍数75bpmにおける補正AIxをAIx@75として検討に加えている点は注目に値する。

また2000年以降になると、validated generalized transfer function（GTF）を用い、末梢の橈骨動脈圧トノメトリー法で推定大動脈波形を得るpulse wave analysisと呼ばれる手法を用いた報告が増えているが、非侵襲的な測定の範囲では較正も難しく、transfer functionの個別化は困難なため、精度に保証のない状況にあると考えられる。これらの臨床データの報告は興味深く、臨床的なマーカーとしての意義は認められるものの、AIxと病態との因果関係が直接証明されたとは言えない。

AIxの可能性の一つとして、高血圧や老化による動脈の硬化度の評価があげられる。また粥状硬化や内皮機能障害のようなインピーダンス不均等の増加の評価も考えられる。一方、心臓に対する拍動性後負荷の評価という課題については、まだ検討の余地があると思われる。

AIxに期待されるもっとも大きな恩恵は、臨床的に簡便に測定できることであろう。すでにノートパソコンとセンサーとを組み合わせたプロトタイプ（図19）も登場しており、今後の臨床応用が加速される可能性は高い。

●AIxにかかわる最近の知見

前述のような臨床データのみでは病態との因果関係の証明は難しい。しかしAIxは動脈の硬化度との関連が考えられることから、実験的に動脈の硬度を変化させて病態との因果関係を検討した研究が参考になる。

2002年Moritaらは、上行大動脈と腹部大動脈の間を硬いダクロンの人工血管でシャントし、それに血流を拍出した場合にどれぐらい左室肥大（LVH）が起こるかという実験を報告している（図20）。

この実験ではインピーダンスをrandom pacingで厳密に評価してお

図 20

図 21

り、ベースラインに比べると、コンプライアンスより特性インピーダンスのほうが上昇して血圧波形が変化している。前からAIxがある程度高く、主に脈圧増大による変化と判断できるが、33日から302日までの観察期間後の評価では、バイパス手術をした左室に著明な肥大が認められ、左室重量が増加している。これは、平均血圧レベルに変化がなくとも、心室への拍動性負荷が有意な心肥大を起こし得ることを証明していると考えられる。

前述のシミュレータで、左室壁応力でみた後負荷へのAIxの相違による影響を検討したところ、最大左室壁応力は左室容積が大きい時相で圧が高くなるearly peakedの波形のほうでより高いが、平均左室壁応力は、late peakedのほうがむしろ高いという結果を得た（図21）。

このような負荷と時相との関連を示唆するデータとしては、1996年山口大学のKobayashiらがラットの大動脈弓と腹部大動脈を縛って縮窄をつくり、early peakedとlate peakedの波形を作り出したという実験の報告がある（図22）。

大動脈弓を縛ると特性インピーダンスは上昇するが、1st harmonicのインピーダンスはそれと相対的に低い状態でearly peakedになる。腹部大動脈の縮窄では特性インピーダンスより1st harmonicが高く、late peakedの波形となった。そのときlate peakedの波形のほうが顕著な左室肥大が認められ、負荷の時相の違いが左室肥大を規定する可能性が示唆された。今回のシミュレーション結果のように、左室壁応力の動態はAIxに反映されるので、こうした動的な左室へのメカニカルストレスを推定評価しうるツールとしてもAIxは有用と考えられる。

結　語

Augmentation Indexは、①動脈の機械的な特性、②左室への拍動性後負荷、それぞれを評価するツールとして有用と考えられる。またその評価をするに当たって問題となる、心拍数や左室の収縮性のような③心臓因子の適切な補正には、更なる検討・工夫が必要と考えられる（図23）。

【文献】

1）Murgo classified arterial pressure waveforms into type A, B & C by DP/PP.
- Murgo JP et al: Aortic input impedance in normal man: relationship to pressurewave forms. Circulation 62:105, 1980

2）Tentatively called as Reflection wave ratio.
- Yaginuma T et al: Interaction of leftventricular contraction and aortic input impedance in experimental and clinicalstudies. Jpn Circ J 49:206, 1985
- Miyashita H et al: Noninvasive evaluation of the influence of aortic wave reflection on left ventricular ejection during auxotonic contraction. Heart Vessels 9:30, 1994

3）"Augmentation Index" named by Kelly et al.
- Kelly R et al: Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. Circulation 80(6):1652, 1989

図 22

図 23