

欧州における動脈スティッフネス計測標準化のための国際ミーティング

— 大学病院とプライベートクリニックにおける動脈硬化 follow —

山家智之*¹ 劉 紅煎*¹ 金野 敏*¹ 白石泰之*¹ 宋 虎振*¹ 羅 雲*¹ 山口 濟*²
片平美明*² 柴田宗一*³ 大沢 上*³ 杉田典大*⁴ 吉澤 誠*⁴ 早瀬敏行*⁵
上月正博*⁶ 宗像正徳*⁷ 張 秀敏*⁸ I. A. Milyagina*⁹ J. Zaloudic*¹⁰ B. Fiser*¹¹
J. Siegelova*¹¹ P. Dobsak*¹²

緒 言

2008年6月、ベルリンの国際会議センターで、欧州高血圧学会(ESH)と国際高血圧学会(ISH)が共同で開催されたのを機会に、参加の研究者の一部が、欧州の中心に位置するチェコ共和国に場所を移して欧州における動脈スティッフネス計測の国際標準化に関する会議が行われた。

ベルリンの高血圧学会は、ISHとESHが共同開催であったこともあり、非常に多くの参加者が参集し、ポスター会場などは、ほとんど立錫の余地がない状態であった。計画と参加者数に若干の乖離があったのかもしれない。動脈スティッフネスや様々な脈波計測の方法論に関しても、多くの医療機器メーカーの展示があり、この分野の産業規

模の大きさがうかがえる。日本からもフクダ電子などのブースもあり、ここではロシアのスモレンスクステートメディカルアカデミーの全面協力で定量診断計測の実演と最新の国際データ紹介なども行われ、参加者の人気を集めていた(図1)。



図1 ESH2008におけるCAVIの展示と計測実演

- *¹ 東北大学加齢医学研究所病態計測制御研究分野
(同大学院医工学研究科人工臓器医工学, 同大学院医学系研究科病態計測制御学)
- *² 東北厚生年金病院循環器センター
- *³ 宮城循環器呼吸器病センター
- *⁴ 東北大学サイバーサイエンスセンター
- *⁵ 東北大学流体科学研究所
- *⁶ 東北大学大学院医学系研究科内部障害学
- *⁷ 東北労災病院勤労者予防医療センター
- *⁸ 吉林大学公衆衛生院
- *⁹ Department of Therapy, Smolensk State Medical Academy
- *¹⁰ Masaryk University School of Medicine
- *¹¹ Department of Physiotherapy & Rehabilitation, Masaryk University School of Medicine
- *¹² St. Anna University Hospital, Masaryk University

学術集会では、高血圧という疾患の特殊性からか、やはり薬剤関連の研究が多く、日本よりのARBに関するメガスタディのポスターなどは、薬屋さん関連の取材なども集まり、観衆も集まる方向性にあったようである(図2)。

高血圧と脈波に関しても様々な研究が報告されており、ポスターセッションでも興味深いアプローチがいくつか報告されており、脈波計測や Augmentation Index (AI), Pulse Wave Velocity (PWV), Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) などに関する研究テーマは、世界的に見ても増加傾向にあるように見受けられる⁽¹⁻⁴⁾。

例えば、ブリュッセルのエラスムス病院などからは、喫煙とPWV, AIなどに関する報告があり、喫煙者では、喫煙直後から心拍・血圧・PWV, AIすべて増加傾向にあるとの結果が示され注目されていた。このように、明日の高血圧外来診療におけるムンテラにも、すぐに役立つような興味深い情報も散見された。

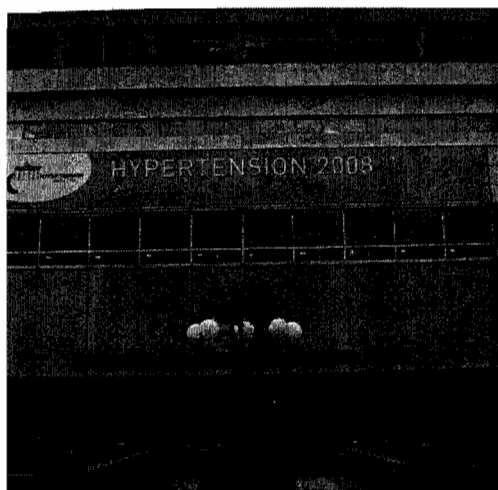


図2 ベルリン国際会議センター

臨床家が学術集会に参加する意義は、このような知識の取得にあるようにも思えた。

欧州における動脈硬化計測標準化のためのアプローチ

チェコ共和国は、現在のEUの、ど真ん中に位置し、古くは神聖ローマ帝国の首都がおかれて西欧全体の中心的存在であった国家であった(図3)。位置的に西欧・中欧・東欧へのアクセスも容易であるだけに、逆に、歴史的には、様々な民族の侵略も受けた苦難の戦史を持つ。欧州に覇を唱えたハプスブルク帝国においては、チェコは帝国全体の2/3の重工業生産を維持する工業の中心であった。工業国の伝統は、現代でも重機関連などの生産拠点として残されている。ベルリンの壁崩壊とともにビロード革命で平和的に資本主義へ移行した現在、工業国家として自動車生産なども盛んになり、街を走る車のほとんどは自国製品に占められるようになっている。

戦争史的に苦難の歴史を保持するだけに、言葉は悪いかもしれないが、いろいろな歴史的経緯により、たいへん混血が進んでいる。主体はスラブ民族とされており、伝説によれば、チェコとレコとルスのスラブの3兄



図3 チェコ共和国の位置

弟が旅をして、それぞれが、チェコ、ポーランド、ロシアの建国の祖になったという神話が残っているという。しかしながら周知の通り、第1次世界大戦ではハプスブルグ帝国が崩壊、第2次世界大戦下では、ナチスドイツの占領を受け、冷戦下ではソビエト連邦のワルシャワ体制の支配下におかれ、加えて、最近では、移民も続々と進んでいるだけに、欧州におけるあらゆる民族が錯綜した感がある。街を歩いている、実に様々な民族的特徴を持つ市民が歩いているのがわかり、宛ら人種の見本市のような景観を呈している。

すなわち、ここで動脈硬化の臨床研究を進めれば、欧州全体のあらゆる人種の特徴がつかめることになる可能性が高いだけでなく、欧州全体の標準データが得られるものと大きく期待される。

Masaryk University School of Medicine

Masaryk Universityは、チェコ共和国における第2の規模を持つ都市であるブルノに存在する大学であるが、人工心臓研究では、かつて、何度も長期生存の世界記録を叩き

出して、旧共産圏の学術レベルの高さを喧伝するシンボリック的存在であった(図4)。

人工心臓研究で世界的な著名人であったJ. Vasku教授は、Purkinje University (Masaryk Universityの前身)学長と、チェコスロバキア科学アカデミーの会長を務めた後、現在も壮健で、東北大学・東京大学の国際人工心臓プロジェクトに参画すると同時に(図5)、今回のCAVIの国際標準化プロジェクトにも計画段階から参画していただいている⁽⁵⁻⁸⁾。旧共産圏崩壊とスロバキア分裂などの苦難の歴史を経て、政治システムが大転換した後遺症で、現在では、人工心臓研究所は閉鎖されてしまったが、循環器領域の病態生理学には、欧州だけでなく世界的に見ても最も深い伝統を持つ大学の1つである。一時、大学の名前にもなっていたPurkinjeの存在が有名であるだけでなく、メンデルの遺伝の法則もブルノの教会で研究されたものである。

チェコにおいても資本主義の拡充とともに国民が年々豊かになり、予防医学へ関心がシフトしている。Compliorなどを用いた伝統的cfPWV計測だけでなく、最近ではBrachio Ankle Pulse Wave Velocity (baPWV),

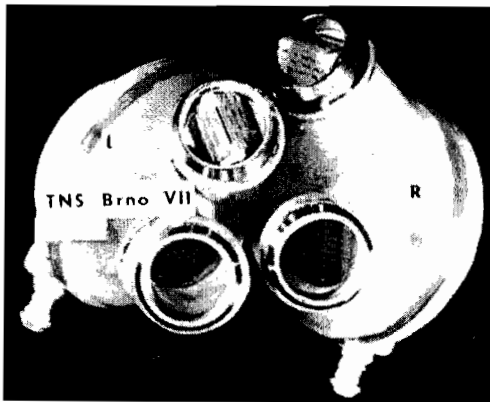


図4 ブルノVII型完全置換型人工心臓

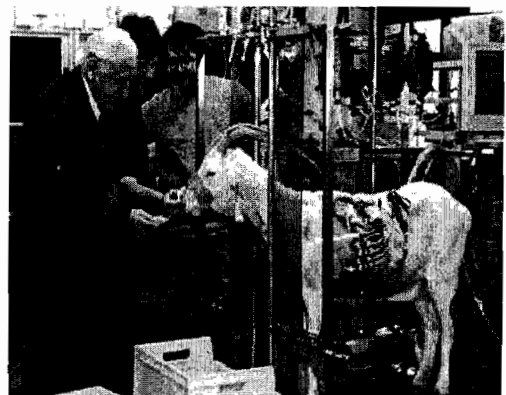


図5 バスク教授と日本の人工心臓山羊

CAVIの診断機械も導入されつつあるが、困ったことに、baPWVにしても、CAVIにしても、日本で開発された機器であるだけに、欧米人の基本データが圧倒的に不足しているのが現状である⁽⁹⁻¹²⁾。しかしながら、伝統的な頸動脈と大腿動脈によるPWV計測は、計測の煩雑さには定評があるだけでなく、頸動脈のセンシングにはたいへんな技術が必要で普及を妨げている。baPWVやCAVIは計測の簡便さでは圧倒的に優れているが、欧米のデータの不足が弱点になっている。

臨床現場でbaPWVやCAVIの診断を行ったことのある医師なら日常的に経験していることだが、これらの脈波診断機器で計算されるいわゆる「血管年齢」は、患者指導においては、決定的に役に立つことに定評がある。しかしながら、欧米にbaPWVやCAVIの概念を導入するにあたって、欧米人の血管年齢を、日本人のデータで標準化するのは、全く説得力に欠けるといわざるを得ない。事実、ESHのブースでも、何度も質問があり、幸い、最近集まりつつあるロシアのデータを元に、計測を進めているのが現状である。

そこで、古くはハプスブルクの中心であり、現在はEUのど真ん中に位置し、あらゆる人種が錯綜し、循環器領域の医学研究レベルの高さでも最も深い伝統ある大学の1つであるMasaryk Universityにおける動脈硬化標準化のための共同研究が企画された。ちなみに、東北大学大学院医学研究科、および、加齢医学研究所は、Masaryk University School of Medicineと、学術協定を締結し、オーソライズされた体制で動脈硬化の臨床研究に着手している。

動脈硬化疾患と動脈圧波形時系列曲線

動脈圧波形の時系列曲線には、基本的に人体内における様々な情報が含まれることが広く知られており、臨床現場でも、この波形から様々な定量診断が具現化している⁽¹³⁻¹⁶⁾。動脈の基本的構成要素は、細胞では内皮細胞、平滑筋細胞、マトリックスでは膠原線維と弾性線維であり、2つの弾性板により内膜、中膜、外膜の3層構造にわけられる。動脈壁は血管腔を囲む同心円状の3層構造から成っており、血管腔の内面は扁平な血管内皮で覆われており、その下の膠原線維や弾性板とともに内膜を構成する。中間層は丈夫な中膜で、平滑筋と弾性線維が同心円状に整然と取り巻いている。大動脈や総頸動脈などの心臓に近い動脈では、弾性線維がよく発達しており、弾性型の動脈と呼ばれる。この弾性動脈は、心臓の補助ポンプとしての働きもあると言われている。弾性動脈では壁は受動的に血圧の変動に耐え、平滑筋細胞は弾性膜の緊張度を調節するが、筋性動脈では中膜の平滑筋細胞の収縮が血管の内径を変化させると言われている。

このような解剖学的要素と、生理学的な因子が動脈圧波形の時系列曲線形成に様々な影響を与えており、従って、動脈の解剖学的要素、生理学的要素の診断が、波形から逆に診断できることになる(図6)。

動脈圧波形における上昇脚は、健康な成人では心電図におけるQ波の約100ms後に発生する。この立ち上がり遅れ時間は心機能の指標としても応用できることが医学的に広く知られている。心臓が収縮すると、大動脈弁が開放し血液が左室より大動脈に流れ込むと同時に急速に大動脈が上昇し、圧波形を形成することになる。従って、上昇脚

には心機能、収縮動態に関する重要な情報が含有される。

動脈圧波形における最初のピークの波形、Percussion waveは、脈波頂点付近の2つの波の前半であり、血流波の頂点とほぼ一致する。若年健康者ではこの波が最高点であるが、高齢者、動脈硬化患者では次に発生するTidal waveが最高点になる。Tidal wave（反跳波）は、Second wave, Catacrotic wave, Elastic wave, Spatsystolisher Gipfelなどとも呼称される。主要成分は末梢からの反射波であり、Percussion waveとの間に浅い谷（Midsystolic dip）を持つことも多い。この波形は若年者で小さく、加齢、血圧上昇など動脈硬化進展により増加する。また末梢に脈波が進むにつれ、小さくなる。大動脈弁下狭窄などの病態、大動脈弁狭窄症などでも大きくなり、収縮動態、左室流出路も関与している。Percussion waveとTidal waveの高さの差と全波高の比はAugmentation Index (AI) = $\Delta p / A$ にて表示され、血管系の弾性率を示すパラメータとして幅広く応用されている。血管年齢と言う指標として商品化

も試みられている。

大動脈圧波形の下降脚には、ノッチの形成が認められ、切痕：Incisor, dicrotic notchなどと呼称される、大動脈弁の閉鎖と同時に脈波に生じる小振動であり、収縮期と拡張期の間にある切れ込みである。大動脈弁の閉鎖を示す指標であるので大動脈弁閉鎖不全症ARで消失するという報告がある。大動脈弁から遠ざかると波形が減退するので、脈波が末梢に進むにつれ急激に減衰することが知られている。また、加齢、血圧上昇で、大動脈コンプライアンスが小さくなると減衰する傾向がある。

拡張早期に出現する隆起はDicrotic waveと呼ばれ、動脈脈波の末梢からの反射に起因する。Tidal waveとdicrotic waveは一般に逆相関する傾向がある。若年者ではDicrotic waveが大きく、反射波の進行が早い動脈硬化症ではTidal waveが大きくなる。このDicrotic waveの波形は、一般に冠動脈血流を維持するために重要である。この波形が大きくなる動脈圧波形はDicrotic Pulseと呼ばれる。例えば、拡張型心筋症 Dilated

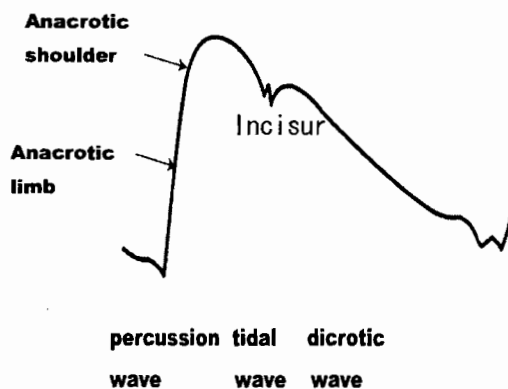


図6 動脈圧波形の時系列曲線構造

Cardiomyopathy; DCMではTidal wave消失、Dicrotic waveのみになる。逆に大動脈弁閉鎖不全ARでは、著名に低下することも知られている。

このような動脈の弾性は、動脈硬化だけでなく、自律神経トーンの変動を受けて増減するので、中枢系の制御因子も重要なパラメータとなる。更に、循環血液量が増大すれば、理論的には、全体の圧波形時系列曲線が上昇する傾向に働く計算であり、また血液粘度が変化すれば、全体の波形に影響を与える理論になるので様々なパラメータが相互に働いて脈波の波形を形づくっていることになる。

このように脈波の波形変動から様々な生体情報を着手することが可能になるので、本態性高血圧患者などの動脈硬化診断と外来におけるfollowに、臨床上有用であると考えられることができる。

動脈圧波形時系列情報に含有される血圧反射機能の情報

血圧は、生命維持においてもっとも重要な要素の1つであり、血圧が正常範囲に維持されなければ、人体は臓器循環を適正に維持することができない。そのため血圧を

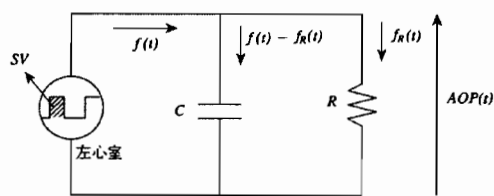


図7 ウインドケッセル循環モデル

正常範囲に維持する血圧反射制御系は、人体の恒常性 (Homeostasis) の代表的な存在になっている⁽¹⁷⁻²⁰⁾。このような制御系の情報も血圧の波形には含有されており、モデル論的な解釈から様々な診断が可能になる⁽²¹⁻²³⁾。左心循環系のもっとも簡単なモデルがウインドケッセルモデルである (図7)。

血圧制御系に関するシステム論的な観点からみた最も簡単なモデルは、図8のようなものであり、Gは心拍数HR (または交感神経活動SNA) から血圧BPまでの心血管系の機械的な動特性を表す。また、Cは圧受容器で検出された血圧が適切な値となるように心拍数を調整する循環中枢の圧反射機能を表す。nHRとnBPは外性信号であり、それぞれ、HRに含まれるBP由来でない成分、およびBPに含まれるHR由来でない成分を表す。

これまでの循環系の数理解析研究の結果は、GおよびCの動特性がかなり線形なシステムであることを示している。しかし、ほとんどの解析研究は麻酔下の安静時に得られたデータで求められたものであり、覚醒時の人間の循環系が線形・定常なシステムで表されるとは限らないとされている。例えば、様々な情動反応が生じたときには、HRが異常に変動したり、血管運動によってBP

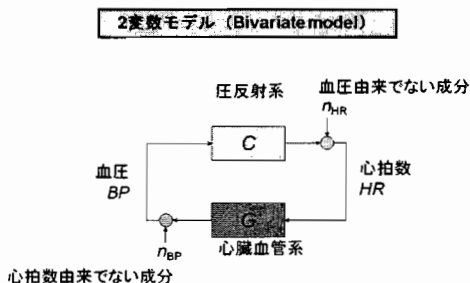


図8 血圧反射制御系モデル

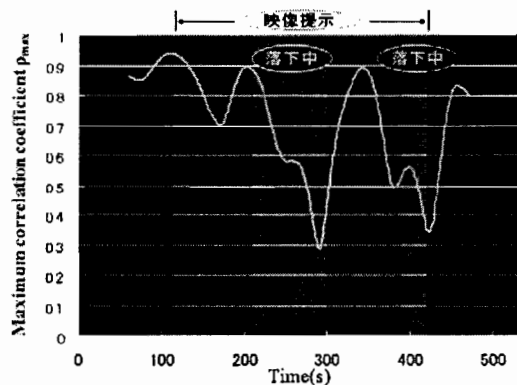
が大幅に変動することがあるが、この時には、雑音成分である nHR と nBP が等価的に増えたものとみなせる。

このような循環系の非線形性や非定常性を、人体の情動反応の定量化のために積極的に利用しようとするものが $\rho \max$ を用いる方法である⁽²⁴⁻²⁸⁾。 $\rho \max$ とは、0.08Hz から 0.15Hz までの通過帯域（いわゆる Mayer 波帯域）とする帯域通過フィルタに通した 2 つの生体信号（拍内平均血圧と心拍数）の相互相関係数（2乗平均値で規格化した相互相関関数）の最大値である。 $\rho \max$ は同じ帯域のコヒーレンス関数の平均値とほぼ等しいことが知られている。具体的には、最大相互相関係数 $\rho \max$ を求めるために、まず、拍ごとに得られる拍内平均血圧と、心拍数の 2 つのデータを、3 次のスプライン補間を用いて時間的に等間隔（0.5 秒間）の時系列データに変換する。次に、0.1Hz 前後の Mayer 波に対応する成分を抽出するために、それぞれ

の信号に対し、0.08Hz から 0.12Hz を通過域とする 9 次のバターワース型帯域通過フィルタを施す。ある時刻 t に対し、その前後 60 秒分、合計 120 秒間にわたりハミング窓をかけてから相互相関係数を、離散時間的に求める。 $\rho \max$ は、血圧変動と心拍数変動の間の線形相関性の強さを、最大値が 1 になるように規格化した指標であり、0.1Hz 付近のコヒーレンス関数とほぼ等価である。

この $\rho \max$ の指標は、人体の情動反応の指標として有効と言われている。例えば、著しい外乱が人体に加わった場合、血圧反射制御より優先されるべき生体反応があることになり、血圧反射機能の線形性 $\rho \max$ は低下する。図 9 に、人体に対して種々の映像刺激を加えたときの、血圧反射系の線形性 $\rho \max$ を提示する。画像がジェットコースターの落下のような、恐怖感を伴う映像になると、 $\rho \max$ が著しく低下する。

ジェットコースター搭載カメラ映像



ある被験者の ρ_{\max} の推移 (3D映像)

図 9 血圧反射の線形性 $\rho \max$ で判定される情動反応。ジェットコースター搭乗中における急降下中の映像のような情動刺激より $\rho \max$ の減少が観測される。

このように血圧反射制御系の情報は、人体の情動反応の診断に有効である。この $\rho \max$ の計測は、血圧と心拍数の2系列の情報が必要になる。これに対し、脈圧波形の持つ情報のみで、人体の情動反応を計測しようとする試みも進んでいる。図10に提示するように、脈圧波形から、心電図RR間隔に相当する時系列が得られるので、心拍変動スペクトルを得ることができる。更に、脈波時系列曲線の拍内積分値から血圧を推定する方法論も開発されているので、原理的には血圧反射機能の線形性 $\rho \max$ を計算することもできる。

すなわち、脈圧波形を観察することで、動脈硬化の診断だけでなく、自律神経を介した人体の情動反応も診断することができる。

Stiffness parameter β と, Cardio Ankle Vascular Index (CAVI)

PWVは非侵襲的で簡便で正確な動脈硬化診断法として普及しているが、従来の頸動脈を用いた方法論は、頸動脈の脈波の測定

に技術が必要であった。従って、特殊技能を持つ同じ検者が検査を行わない限り、再現性が問題になり、病院間の差もあり、一般病院への普及の妨げになっていた。最近開発された腕動脈と足首動脈を用いた新しい脈波伝播速度の検査法は、この問題を解決する新しい方法論として国内に普及し始めている。しかしながら、心臓から上腕動脈までの距離と、心臓から頸動脈までの距離は異なるので、両者の脈波伝播速度は比較が困難である。更に血圧の影響が大きく、動脈の固有のパラメータになりえていない。また、自動的なマンシユットの加圧による脈圧測定は、現実には加圧による痛みも伴い、刺激による影響も無視できなくなる可能性も否定しきれない。

臨床の現場では、再現性があり、疾患の特性を定量的に診断できる非侵襲的な方法論が望まれている。動脈硬化の検査では、血管の固有の物理特性に注目した再現性のある診断法が望まれることになる。

・ 拍内積分値 PW_{area}

拍内積分値

脈波波形において立ち上がりから次の立ち上がりまでの積分値

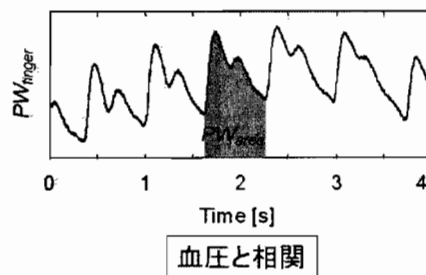


図10 脈波波形の拍内積分値

京都大学の林らは⁽²⁹⁾、血圧に依存しない動脈弾性率の独立したパラメータとして、stiffness parameter β の概念を創案している(図11)。

拍動流の状態で血管の弾性を求めるためには、拍動時の動脈径の増加で血管径を除すことで近似的に血管弾性率が表わされる。

$$\text{血管弾性率} = D / \Delta D$$

血管弾性率は、血圧の上昇に対して指数関数的な変動を示すことが知られており、脈波伝播速度PWVの2乗に比例する。

この逆数は、血管伸展率を表すことになり、逆指数関数的な変動を示す。

$$\text{血管伸展率} = \Delta D / D$$

これらに対して、脈圧の対数は、血圧の上昇に対して、逆指数関数的な変化を示すことが知られており、従って、この血管弾性率と脈圧の対数を用いれば、血圧の上昇に依存しないパラメータが求められることになる。

$$\beta = \ln P_s / P_d \cdot D / \Delta D$$

しかしながらこの数式では、血管径Dの計測が必須となり、超音波などを用いた煩雑な方法論が必要とされる。超音波診断は術者の技術に大きく依存することは自明であるばかりでなく、現実論として計測精度の限界があり、診断機器のディスプレイでは補完されスムージングがかかっている画像なので、一見、高精度に見えるが、血管の直径計測では、面積で2乗、体積で3乗の計測精度の誤差が勘案されるので、計測限界精度的に困難な面は否定できない。

そこで、この β の原理を用い、新しく考案された動脈スティッフネスのインデックスが、CAVI (Cardio Ankle Vascular Index) である⁽³⁰⁻⁴⁰⁾。

すなわち、血管弾性率 $D / \Delta D$ は、Bramwell-Hillの式から、脈波伝播速度の2乗と、脈圧、 ρ から計算できるので、原理的には、血圧とPWVの計測を行えば、代入できることになる。

$$PWV^2 = \Delta P / 2 \rho \cdot D / \Delta D$$

すなわち、stiffness parameter β の原理から計算されたCAVIは、血圧に依存しない固有のパラメータであるということになる^(2,3)。

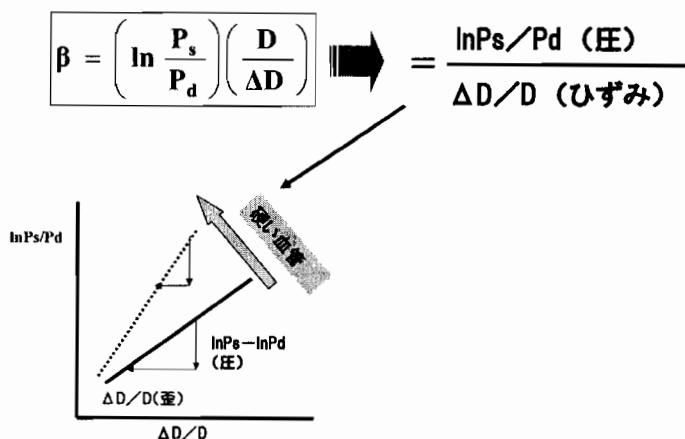


図11 stiffness parameter β の概念

更に、CAVIの測定に当たっては、これまでの上腕動脈の脈圧波形と、下腿動脈の脈圧波形から単純に計算するのではなく、I音の中に含まれる大動脈弁開放時点から上腕動脈波の立ち上がり時間までのタイムラグと、II音の大動脈弁閉鎖音の発生から上腕動脈波のディクロティックノッチの立ち上がりまでのタイムラグがほぼ等しいことを応用して、大動脈から足首までの脈波伝播時間を計算して解析に供している(図12)⁽³⁹⁾。

この新しい方法論により、大動脈固有のステイフネスから計算される、計測時の患者の状態や血圧に依存しない動脈硬化パラメータの計算が具現化したものと思われる。

CAVIのような新しい概念を、実際に、最前線の臨床現場で臨床に応用するに当たっては、基礎的な研究が重要視されることは勿論である。

CAVIの基礎実験から臨床へ

CAVIのような新しい概念を臨床で患者に応用するには、もちろん基礎的な研究も必須である。そこで、数値シミュレーション、

水循環回路、流体力学的モック循環、動物実験を経て、医療機器としての審査が行われ、臨床への展開が試みられることになる。

例えば、まず代表的な循環モデルとして、ウインドケッセルモデルは代表的な存在である。大動脈の抵抗とコンプライアンスのもっとも単純化されたモデルであるが、これに電圧としての左心室圧を負荷することで、微分方程式で数式化できる圧力波形の時系列を得ることができる(図13)。

更に、脈圧波形の解析にあたっては、動脈だけでなく左心房、左心室、および、大動脈の弾性率の要因が重要になることはもちろんである。そこで流体科学研究所は、図に提示するような集中定数モデルによる数理解析を進め、弾性率の影響を定量的に評価する試みも進められている(図14)。集中定数モデルの微分方程式を解析すれば、例えば、大動脈の弾性率を変動させると、図15に提示するように、大動脈弾性の増加とともに、大動脈圧の増加が観測され、人体の生理学的データに近似する興味深い結果が得られる。

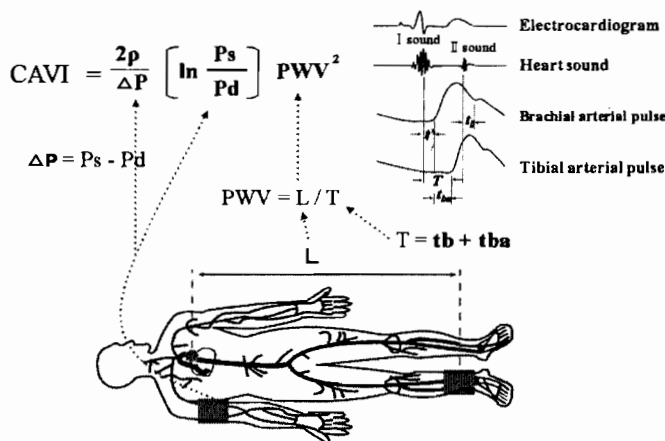


図12 上腕動脈・足首動脈の圧波形とCAVI

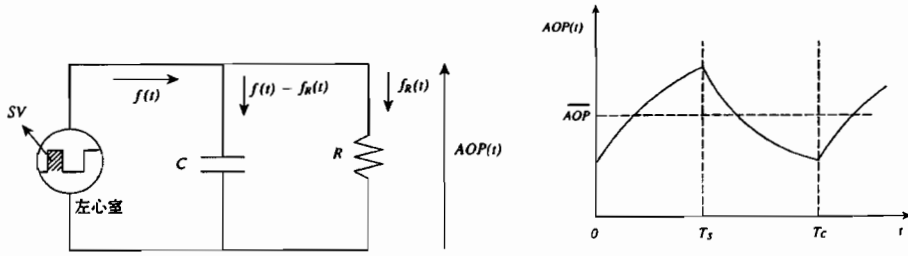


図13 ウインドケッセルモデルと大動脈圧シミュレーション波形

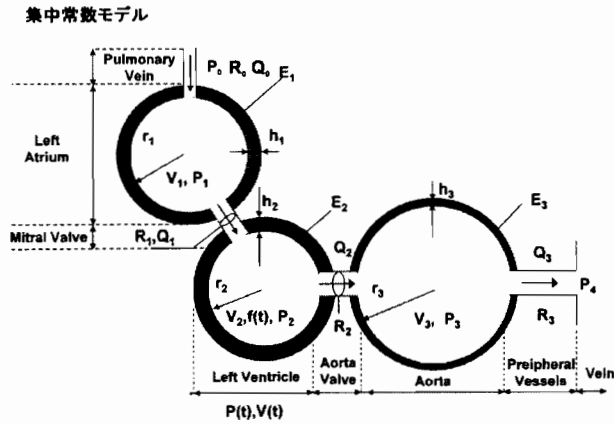


図14 左心房，左心室，大動脈の弾性率を要素として計算した集中定数モデル

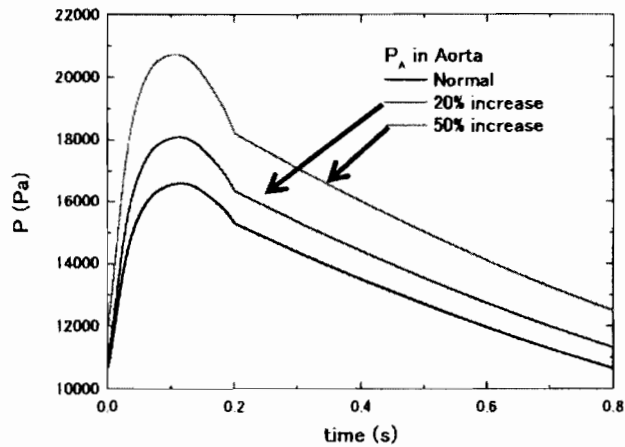


図15 大動脈弾性率の変動と動脈圧波形シミュレーション結果

このように循環系の要素・要素のパラメータ変動と脈圧波形の変動を、計算実験として近似することで、臨床データの病態生理学的な定量診断に直結する解釈が可能になることになる。例えば、左心室弾性のパラメータ変動を負荷して計算すると、弾性の減少により左心室の圧の減少を認める(図16)。

このような研究により、血行動態圧力波形の変動には、多くの病態生理学的な意義付けが伴っていることがわかり、脈波解析の重要性が示唆されることになる。

このような数理解析だけでなく、CAVIの

開発に当たっては、脈波の計測のリアルモックモデルの解析も行っている。現実のCAVI計測を考察すれば、得られている圧力波形の時系列曲線は、動脈圧波形そのものでなく、動脈の側壁にかかる圧力である。従って、動脈の流れの側圧という側面を無視しては、CAVIは語れないことになる。

図17に提示するような、動脈に与えられる血流と、テイパーする動脈、抵抗、コンプライアンス、静脈管の要素を考案したモデルを作成した。様々な側面の側圧について、定量解析を進めている。

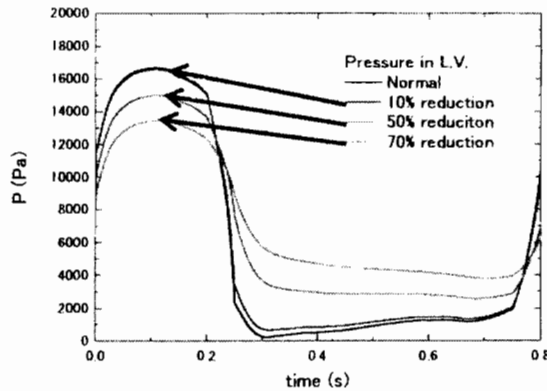


図16 左心室の弾性率の減少と左心室圧波形シミュレーション結果

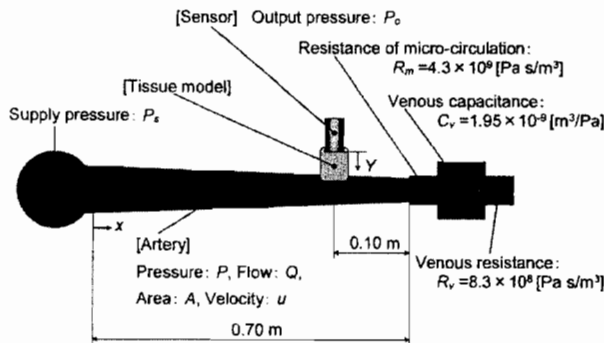


図17 モック循環における動脈モデルと、脈波センサの概念図

すなわち、図18に示した写真のように、人工心臓を用いたモデル循環回路に、生体血液を模擬した循環媒体によるモデル循環の作成を試み、橈骨動脈を模擬した様々な弾性率のモデル動脈に対する動脈の壁面における脈圧センサによるセンシングを試みた。例えば、センサ外面から等圧でマンシエットを用いた空気圧による圧迫を加えて、科学的・定量的な脈センシング波形の再現を試みた。このようなモデル循環を用いた再現性の高い方法論により、科学的定量性に長じた計測結果の確認が可能になる。モデル循環を用いれば、左心循環の収縮性

を高めることも、末梢血管抵抗を変化させることも、コンプライアンス要因を変化させることも自由自在であり、脈の圧力波形の要因を定量的に評価できることになる。例えば、図19に提示するように計測面の外側のマンシエットの圧力を次第に減少させた際における、動脈モデルの側圧波形センシング結果を図に提示する。上段から、人工心臓側、中央、末梢側のセンシング時系列記録結果である。高い圧力で全体を圧迫し、外圧により動脈モデルを閉塞させてしまえば、当然のことながら心臓側センサでしか圧力を検知できないことになる。これに対して、

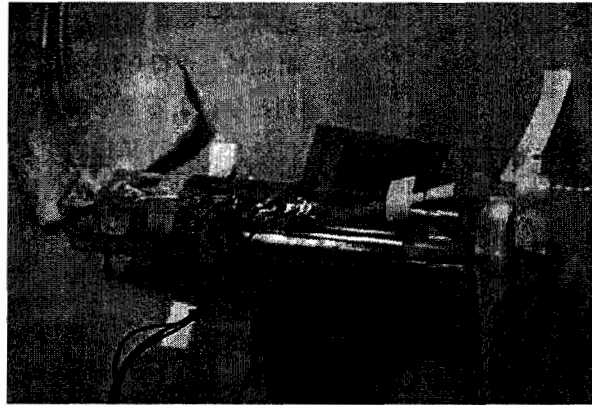


図18 モック循環回路におけるモデル動脈の脈圧波形実験

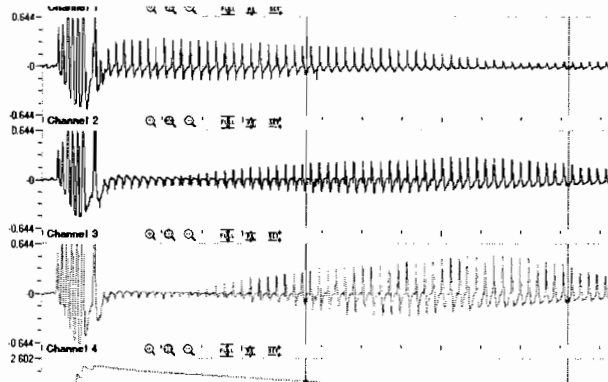


図19 センサに対する負荷圧の変化と3つのセンサの波形解析

マンシェットの外圧を次第に緩めてくれば、中央側、末梢側と、次第に大きなセンシング波形が検出される。この図に提示する計測結果のように、定量性に富んだ計測結果は、CAVI計測における臨床現場での定量診断計測結果の科学的な蓋然性の高さを提示しているものと思われる。このようなモック循環回路を用いた実験により、血压計測のマンシェットと、計測圧力波形の計測結果の解析を進めている。

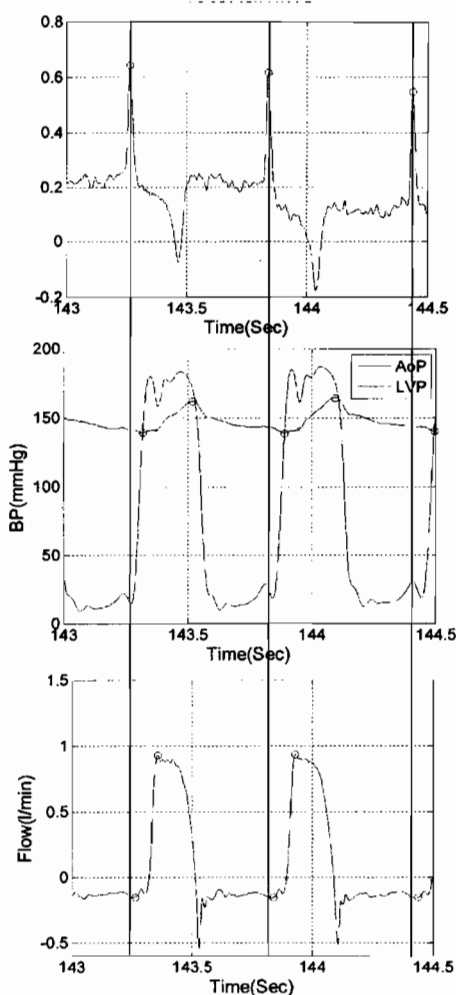


図 20 動物実験における心電図、左心室圧、末梢動脈圧、および、上行大動脈血流の時系列曲線

モデル循環回路の科学的実証試験の後は、どうしても生体による実験が必須となる。そこで、日本人とほぼ同じ体重を保持する山羊を用いたCAVIの脈圧センシング診断の定量的な研究を試みた。そのために、体重約60kgの成山羊を用い、開胸して、心拍出量計測のための電磁流量計、末梢動脈に位置させた圧力センサ、左心室圧などの血行動態時系列曲線を、心電図と同時記録した(図20)。残念ながら覚醒状態では、動物実験で心音記録はなかなか困難なので、心電図R波記録で代用した。更に頸部を切開し頸動脈を露出、センサを接触させ脈波の圧力波形時系列のセンシング試験を試みた。その結果、モック循環とほぼ同様な脈圧の波形計測結果が得られ、更に興味深いことに、薬剤投与による波形の変動の検出も具現化していた。図21に提示するように薬剤を用いて昇圧させると、反動的に心拍数は血压反射で減少するが、同様に、血压上昇に対する血管の抵抗の反射的な変化により、血管が

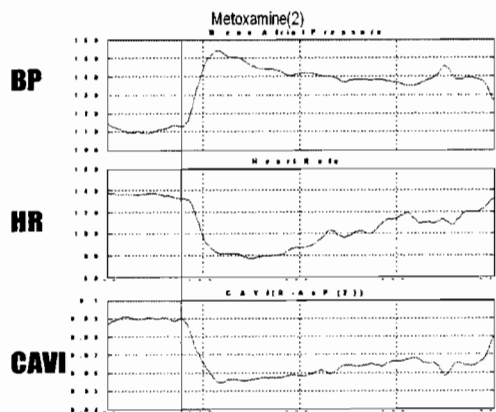


図 21 動物実験における薬剤投与による昇圧における心拍、CAVIの時系列曲線

緩む方向へ反射が起こるので、CAVIは減少する傾向になる。このように、動物実験では人体とは異なり、心臓の変力作用、血管のコンプライアンス、末梢抵抗、循環血液量、前負荷、後負荷などを自在に変動させることも可能なので、動脈の波形診断における古来の概念に対し、科学的根拠を明らかにする定量的な実験も行うことができるので、CAVI計測の定量診断を行うことができる点でも意義深い結果が得られるものと期待される。

このように、臨床試験の前にモック循環を用いた基礎試験を行い、その後に動物実験に供し、安全性・定量性・有効性も確認の上で、しかる後に、臨床応用を試みた。

CAVIにおける波形計測と臨床応用

CAVIのような、脈波計測で重要になるのは計測の正確性であり、特に脈波の立ち上がり位置の決定が、診断の精度において決定的に重要な意義を持つ。脈波の立ち上がり位置測定に関しては、現在まで、様々な方法論が提案されてきている。そこで各方法論による比較検討を試みるために、前線の臨床現場で測定された1902例を対象に検討を試みた。ボトム法、1/10法、1次微分法、2次微分法、接線法、両接線法、McDonald法、および、図22に提示するようなCAVI計測に用いられる振幅適応型接線法を用いて脈波の立ち上がり位置を決定し、臨床病院において計測された症例のうち、計測に習熟し

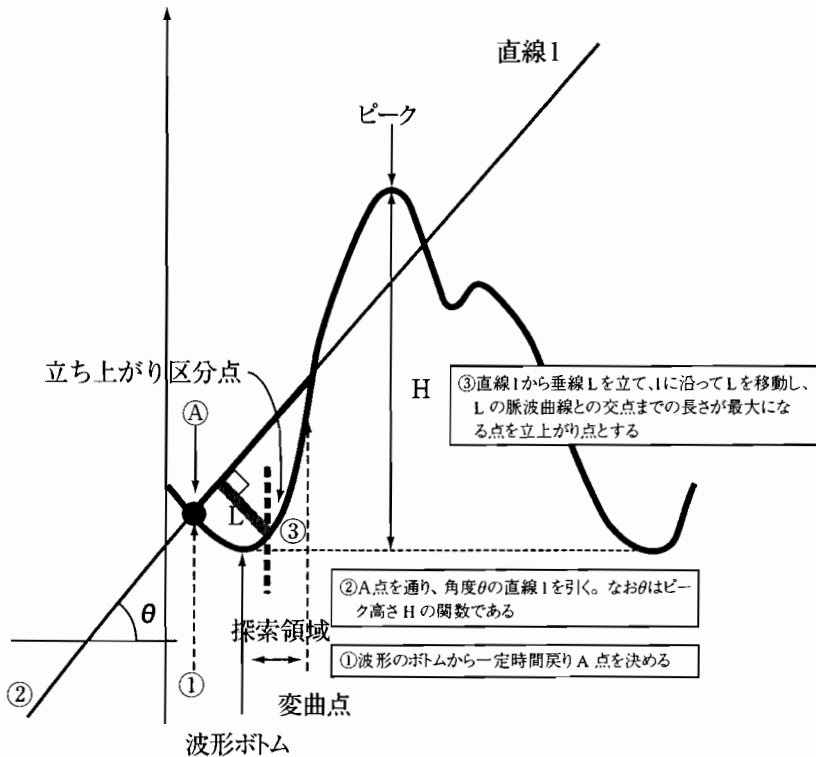


図22 振幅適応型接線法による大動脈波形立ち上がりポイント策定

た後で、外来診療において計測された症例について、その標準偏差の比較検討を試み、心音図から心収縮の開始時点を推定し、脈波の立ち上がり時点までの伝播時間の計測を試みた(図23)。対象は、脈波診断装置を用いて計測された1902例の連続計測データのうち、約1ヵ月間の連続計測データから、ABI 0.9以下の症例を除外し、不整脈のある症例を除外し、あきらかなアーティファクトを除外した21例を対象に、解析を行った。また、更に計測結果がばらついた症例について脈波伝播時間計測の正確性について比較検討を行うために、連続計測のうち波形の立ち上がりポイントがばらついた4例を無作為に選択し、標準偏差の比較検討を行った。その結果、21症例の解析結果においては、ボトム法、1次微分法、2次微分法は比較的ばらつきが大きく、両接線法、McDonald法、振幅適応型接線法は比較的安定した計測が可能であった(図24)。また大きくばらついた4症例において詳細に検討すると、3

例においては、振幅適応型接線法が、1例においては、両接線法が最も標準偏差が小さい結果となった。最前線の臨床現場では、必ずしも理想的環境で完全に精密な計測診断を行うことができるとは限らない症例も存在し、安定した計測結果が得られることは重要である。本研究の結果、振幅適応型接線法、あるいは両接線法は、比較的正確な脈波立ち上がりポイントの測定を具現化している可能性が得られたものと考えられる。

メタボリックシンドロームの概念等に代表されるように、今後の予防医学が病院以外の現場へ展開していく可能性があることを考察すれば、このようなプラクティカルな方向性からの臨床研究はますます必要になってくるものと思われる。

このシステムにより、現在までに興味深い臨床データも多数蓄積されており、動脈硬化の定量診断として役に立つのみならず、心臓移植におけるフォローにも役立てるなど、臨床的に有用なアプローチも散見され

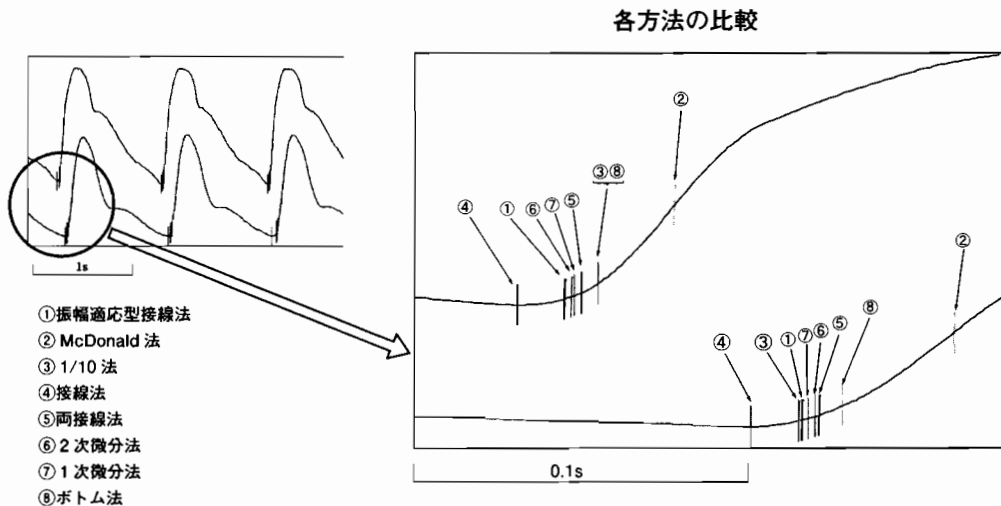


図23 様々な方法論による脈圧波形の立ち上がりポイント策定結果

るようになっている。

また、循環系のみならず、高次神経機能に関しても、心理学的な性格分類のアプローチも進んでいる。例えば、図25は、症例は少ないながら、冠動脈疾患親和性の性格分類として名高いタイプAのスコアリングと、CAVIの比較である。タイプAのスコアリングが高いほど、動脈のスティッフネスが大きく、動脈硬化の進展が早いことがわかる。かかる豊富な国内研究の蓄積を元に、海外

発展を試みている。

Masaryk Universityに新しく導入されたVaSera VS-1500は、従来と比較して、①ノイズを除去する特殊なフィルタを入にすることにより、SN比が向上し、②変動が少ない心音図の第II音の立ち上がり検出が可能であり、③直線の接点から脈波立ち上がり点を検出する方法により、変動の少ない安定した脈波立ち上がり点の検出が可能であるなどの特徴を持つ。

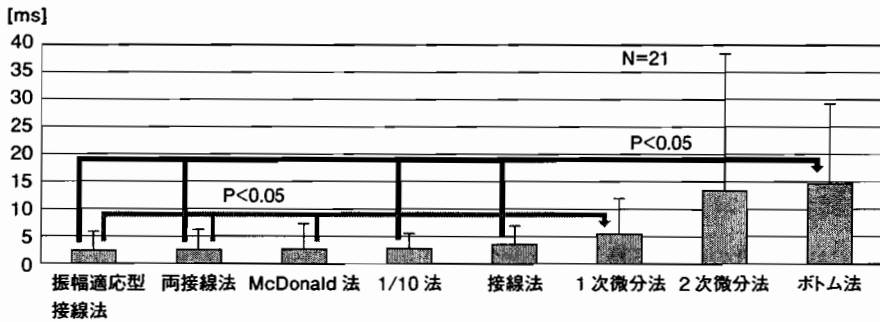


図24 病院検査室における連続21例の各方法論による立ち上がりポイントの標準偏差

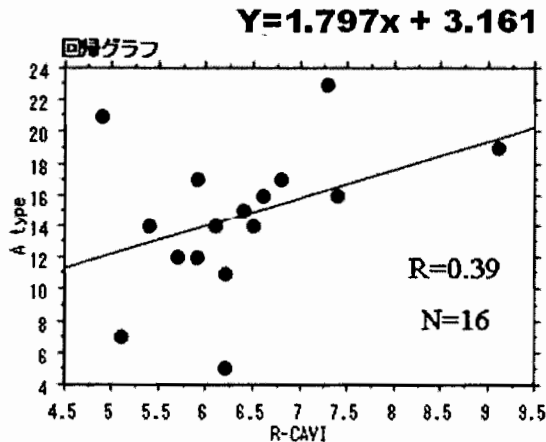


図25 タイプAスコアとCAVI



June 20th 2008

Dean's Office, Komenského náměstí 2
(Meeting Room on the 2nd floor)

13:00 – 14:00

CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX



**THE NEW PARAMETER FOR
ARTERIOSCLEROSIS SCREENING**



♦ „Welcome Message“
Professor Jan Žaloudík, MD, PhD (dean of the Faculty of Medicine)

♦ „Non-invasive evaluation of circulation in man“
*Professor Bohumil Flšer, MD, DSc &
Professor Jarmila Stegelová, MD, DSc (Faculty of Medicine Brno)*

♦ „Development of New Atherosclerosis Parameter CAVI“
Mr. KoR Takahashi (Fukuda Denshi Co., Tokyo)

♦ „International cooperative study of CAVI“
Professor Tomoyuki Yambe, MD, PhD (Tohoku University of Sendai)

♦ „Closing Remarks“
Professor Petr Dobsák, MD, PhD (Faculty of Medicine Brno)

図26 CAVI標準化のための国際ミーティング

欧州における動脈スティッフネス計測
標準化のための国際ミーティング

循環器疾患の研究では長い歴史を持つ Masaryk University の伝統ある会議室で、欧州における動脈スティッフネス計測標準化のための国際ミーティングが企画された(図26)。様々な歴史的なイベントが行われた歴史ある会議室であるという説明を Masaryk University の St. Anna Hospital のリハビリテーション部長である Petr Dobsak 教授より説明が行われている(図27)。

人工心臓世界記録を何度も叩き出した Masaryk University は、人工心臓研究や心臓外科も有名であるが、リハビリテーションにも力を入れており、訪問した時にもシステムティックなリハビリテーションが行われていた。図28は最近導入された心臓リハビリ用の、



図27 Masaryk University School of Medicine 前の Masaryk 元大統領の銅像

最新の運動リハビリ中モニタリングシステムであり、運動中も安定した心電図や脈波のモニタリングが行われ、中央システムに管理される(図29)。

国際標準化ミーティングでは、驚いたことに、プログラムに示すように、最初に Masaryk University 医学部の生理学教室の主任教授の Fisher 教授から、脈波計測の臨床の有効性について、AI, Stiffness parameter β , 伝統的な cfPWV, baPWV, そして CAVI について、数理的な原理から、臨床的な有効性、そしてそれぞれの方法論的な限界まで、詳しく医学部研究者の観衆に先に概説されてしまい、日本側から原理を解説する余地がなくなってしまったという出来事があった(図30)。

Fisher 教授は生理学教授として医学生教

育を担当するだけでなく、臨床的な循環生理学、心臓および血管の病態生理学にたいへんに造詣が深く、リハビリテーションセンターと共同で様々な論文の執筆を行っている。得てして日本の医学部の基礎研究者は、研究分野としてインパクトファクターの高い遺伝子研究などの探索に追われて、臨床とのタイアップをおろそかにしているとの批判も多いので、この Fisher 教授の講演には、欧米における基礎と臨床の共同研究の理想像を、久々に観たという感想を持った。

日本側からも、CAVIの原理解説と、国際共同研究について講演を行ったが(図31)、日本人だけのデータを供覧しても、あまり国際標準化には意味がないとの批判も考えて、最近の CAVI に関する国際共同研究についても概説した。



図28 リハビリテーションセンターの心臓モニタリングユニット。心電図、脈波をモニタリングして腕時計型の送信機からモニターユニットへ情報を送り、多数のリハビリ患者のデータを一元管理している。

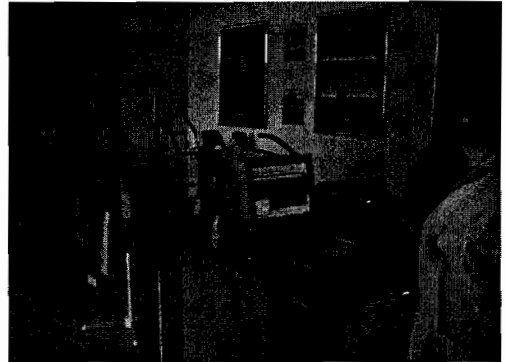


図29 並列する多数の自転車エルゴメータと、循環器モニターの集中管理システム

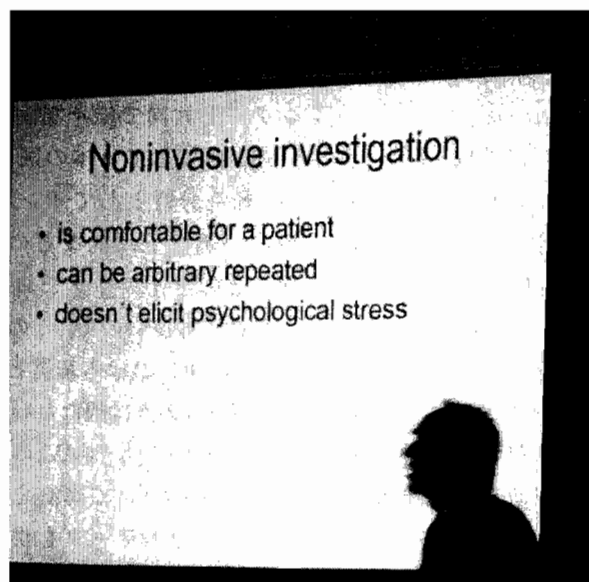


図30 Masaryk University School of Medicine生理学講座主任教授のFisher教授によるlecture。非侵襲的動脈硬化測定に関する概説があり、cfPWV、baPWVだけでなく、stiffness parameter β からCAVIについて完璧にまとめられており、日本からの参加者を驚かせた。

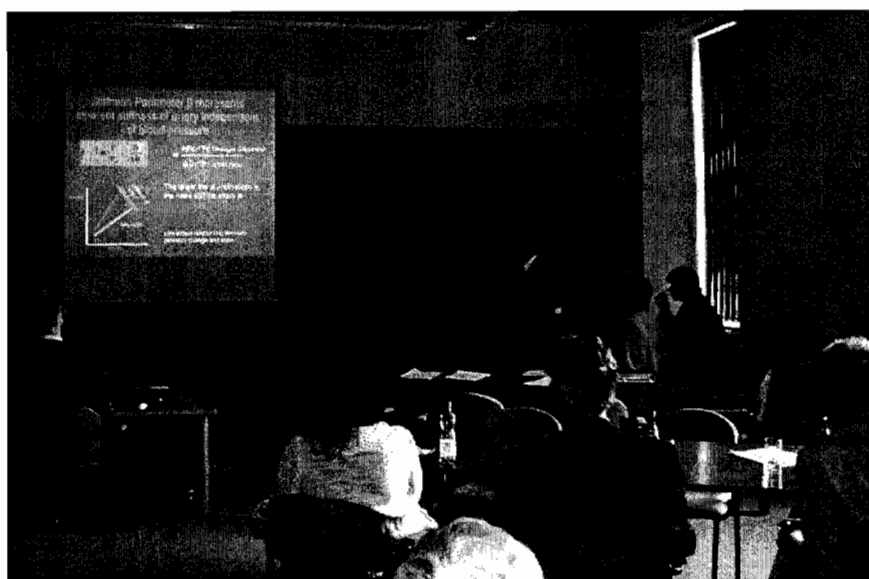


図31 Masaryk University School of Medicine 会議室におけるCAVI標準化国際ミーティング

例えば、図32に提示するように、同じスラブ系と思われるロシア人の、上腕動脈と足首動脈の収縮期血圧の加齢変化を観測すると、年齢とともに収縮期血圧の上昇が観測されるが、興味深いことに、健康者でも、特に足首で計測される血圧では、年齢依存性に収縮期圧が著明に上昇しているのがわかる。上腕動脈圧と足首における血圧の正常値には注意が必要である。

またロシア人の糖尿病リスクについてのデータを提示してみると、年齢に従って動

脈硬化が進行し、動脈のスティッフネスが増加傾向になることは勿論であるが、糖尿病患者では、この動脈硬化の進行が異常に大きい(図33)。これは、日本でもいくつか報告があるが、患者指導の上で、血管年齢の計測は、たいへん説得力があることは国際的にもコンセンサスを得つつある。また、スモレンスクステートメディカルアカデミーではCAVIだけではなく、膝の裏側で計測するk-CAVIの方法論についてもユニークな研究を進めており、年齢とともに、PWV、

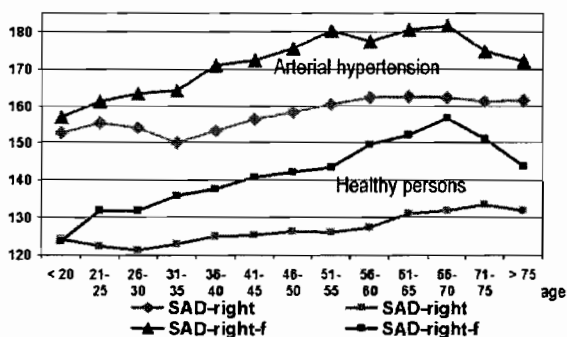


図32 ロシア人の上腕、足首動脈における収縮期血圧の加齢変化

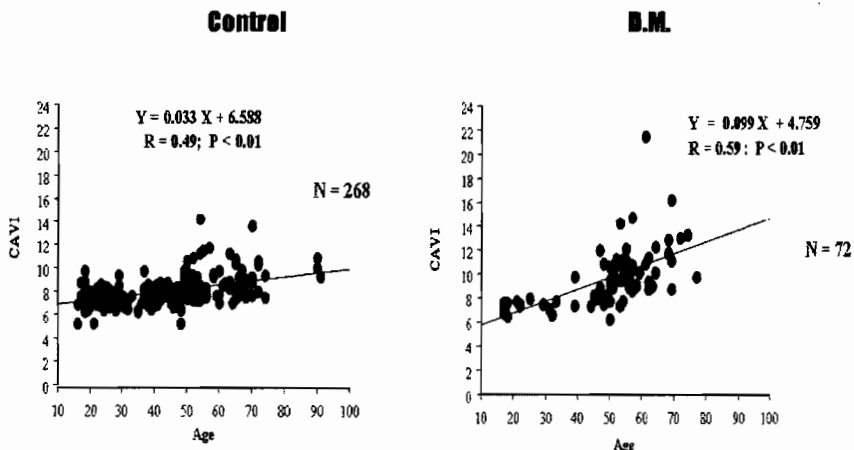


図33 ロシア人における健康者と糖尿病患者のCAVIの加齢変化

k-CAVI, CAVIともに増大傾向を認めるが、上肢下肢の血圧や、動脈硬化との関連で興味深いデータを示している(図34)。

東北大学は、世界各国の大学と学術協定を結んで国際共同研究を進めているが、最近、吉林大学公衆衛生院からデータの集積とともに日本人との比較が進められている。図35に提示するように、中国人の動脈硬化の進行は早い。ただ、このデータは、大学研究者自身のデータが中心になっているので、一般との比較にはサンプリングの問題があるかもしれない。更に食事摂取との関連で、

まったく新しい方向性を持つ解析も進めており、肉食や果物などと相関を認めている。例えば、図36に提示するように、肉類の摂取と動脈硬化の進展には関わりがあり、肉類の摂取は多くても少なくとも動脈硬化には良くない作用をする可能性がある。

中国4千年の食文化が改めて問われる時代に入っているかもしれない。

このように、既に集積されつつある国際標準化を目指したデータ報告とともに、EU標準の国際基準づくりへ向けたディスカッションもなされたことはもちろんである。

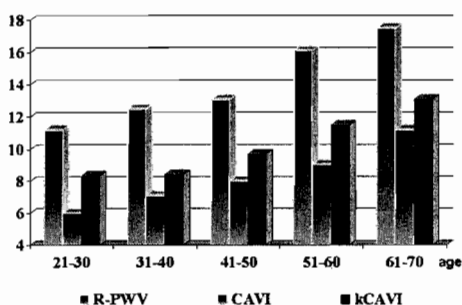


図34 ロシア人におけるPWV, CAVI, および、膝裏のk-CAVIの加齢変化

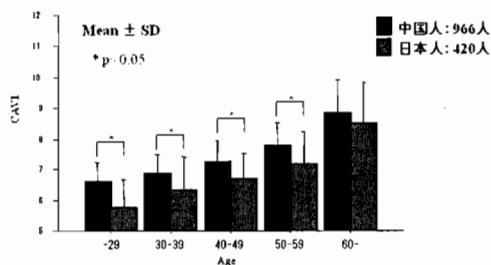


図35 日本人と中国人のCAVIの加齢変化

肉類摂取状況とCAVI

肉類 (日/週)	N	CAVI
		Mean ± SD
5-7	320	7.45 ± 0.90
3-4	437	7.49 ± 1.00
1-2	478	7.50 ± 0.93
食べない	31	7.88 ± 1.23
Total	1266	7.49 ± 0.96

図36 中国人における食生活とCAVI

欧米における医療体制で日本との最大の差異は、国全体の診療体系における開業医の位置かもしれない。そこで我々は、欧州のプライベートクリニックとの国際基準へ向けた取り組みも開始した。

EUのプライベートクリニックにおけるCAVIの有効性

インドジーフ・フラデッツはチェコ共和国ブルノ近郊の典型的な小さな城下町。戦禍に合わずに済んだこともあり、昔ながらの町並みそのまま保存されている美しい田舎町である。昨年はチェコ共和国で最も美しい街並みの都市としてNo.1に選定されたとの由。チェコの諸都市は、不幸にも第2次世界大戦前の英国等の妥協により、ズデーテンランドの占領からチェコスロバキア全体が併合されてしまった歴史もあったので、逆に第2次世界大戦における大規模爆撃などの戦禍を免れることもできた側面もあり、古い街並みが残されている都市が多い。

ここでプライベートクリニックを営むベルーカ博士の招待で、CAVIの講演と学術研究を進めるために、東北大のCAVI研究チームがクリニックを訪問する運びとなった。クリニックを視察の後、プライベートクリニックの関係者を集めて、クリニックの診療における、CAVIの有効性に関する講演会とディスカッションが行われる計画とされた。

ベルーカ博士は、近隣のプルキンエ大学（現在のマサリク大学）の出身で、チェコにおけるCardiologyのプライベートクリニックの医師会の会長を務めている。お話しするとたいへん厳格な人柄がうかがえる。

欧州のプライベートクリニックのシステムは、日本の開業医とはだいぶ異なる。例えばチェコ共和国の場合、プラハ、ブルノなどの大都市では主として大学病院が、外来も入院もこなす場合が多い。日本でも大学病院はそれなりに大きいのが、例えばMasaryk Universityの場合、いくつかの付属病院を合わせると数千床のベッドと数千人



図37 インドジーフフラデッツのプライベートクリニックの集合ビル

の外来を大学病院だけでこなすことになるので、一施設ですべての需要を賄えることになり、他に、あまり他の病院や開業医が存在する意義はないことになる。

ところが、インドジフーフ・フラデッツのような、都会から遠い小さな田舎町では、外来診療だけのために車で数時間かけて都会まで出かけることはなかなか困難である。そこで、たくさんのプライベートクリニックを主宰する開業医が集合して、1つの建物に入居し、患者の需要に答えるシステムができあがっている(図37)。ある意味で、日本の開業医がたくさん集まったビル診に近いシステムである。プライベートクリニックの集合ビルはPolyklinikaと呼ばれているが(図38)、診療に要する機器は共同で購入するので、ある意味では合理的でもある。ここに、CAVIのチェコにおける1号機が納品されていた(図39)。CAVIは動脈硬化の診断にはなかなか有用であるとの由。ここで手術が必要になれば、200mほど

離れた病院に入院施設はあり、医療システム全体の合理化が計られていることが興味深い。インドジフーフ・フラデッツには他に医療施設はないとの話なので、医療施設間の競争原理はあまり働かないかもしれないが、Cardiologyのクリニックだけでも、Polyklinika内に5つくらいあるので、医師の間の競争はあるらしい。

ベルーカ博士は、チェコにおけるCardiologyのプライベートクリニックの医師会長として、斯界を指導する立場にあるが、CAVIをいち早く導入し、現在までに数千例の症例を集めている立場から、特に、CAVIの計測において、時として左右差が大きいことに問題があるという指摘があった(図40)。ただ、ほとんどの症例では、少ない左右差であり、またVaSera VS-1000の場合、片方ずつインフレーションされるので、血管の刺激があった可能性はあるかもしれない。自律神経の関与の可能性も示唆されたが、ディスカッションすると、「Heart Rate Variability

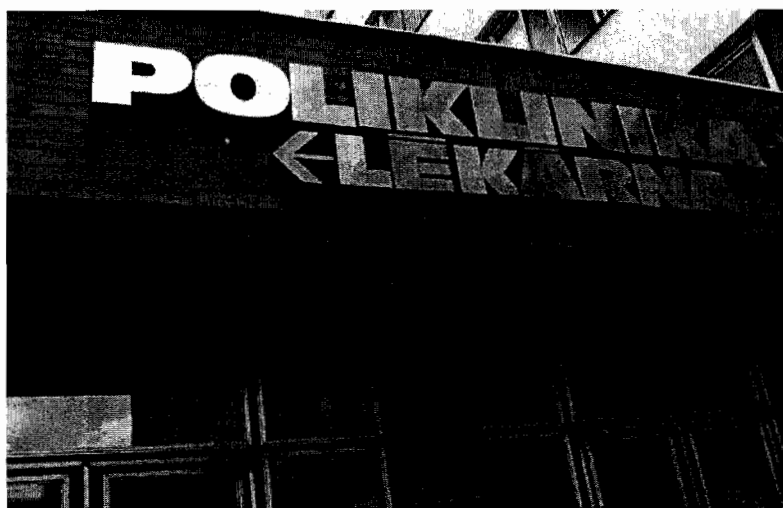


図38 プライベートクリニックの集合組織Poliklinika

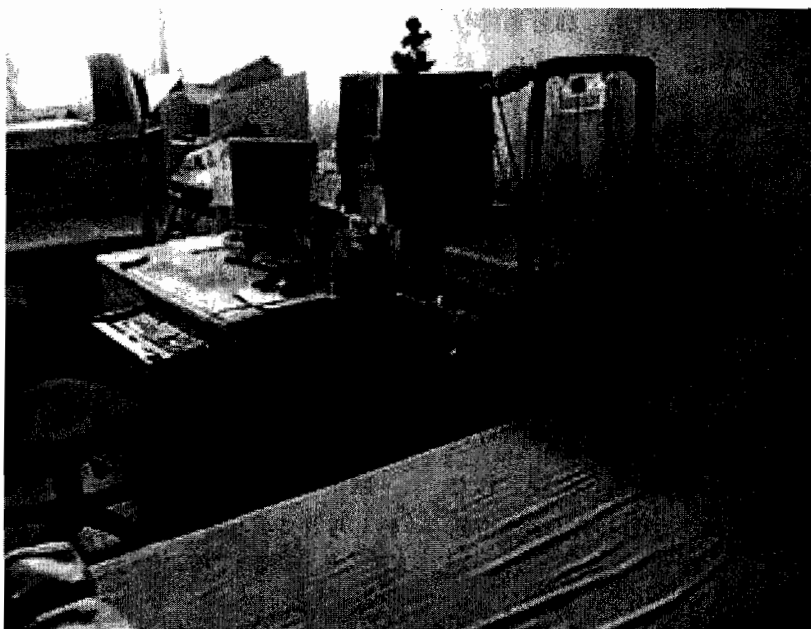


図39 Poliklinikaの共通診断機器としてのVaSera VS-1000

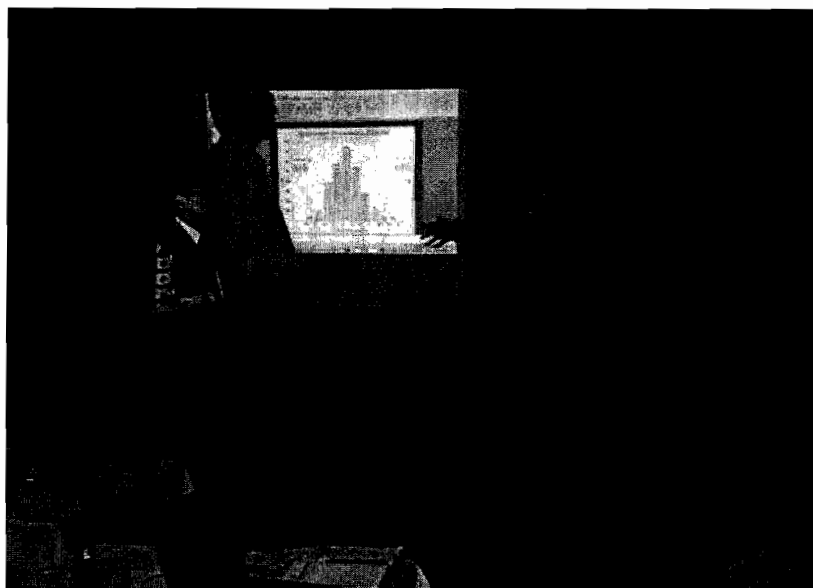


図40 チェコ共和国のCardiologyにおけるプライベートクリニック医師会長のベルーカ博士。CAVI計測の左右差について質疑が行われた。

は、おれの趣味だ???)とのお話。血管運動の自律神経支配について、最新のデータも紹介し、活発なディスカッションを行った。また、「血管年齢」に関して、日本人のデータしかないのかとの耳の痛い質問もあり、最新のロシアや中国のデータも紹介した。これからはベルーカ博士のデータのようなプライベートクリニックの臨床データはますます必要とされるであろう。

討論の後、教会に案内され、直々に市長に紹介されて驚いた。インドジーフ・フラデッツを訪問して正式に市長に歓待されたのは、日本人では私たちが最初らしく、市長

さんの持つたいへん分厚い来客名簿を拝見すると、漢字の署名は私たちが最初であった(図41)。市長に直々に歓待され、ワインを御馳走になって儀式が行われた。チェコ語から英語への翻訳過程で多少齟齬があって儀式の進行がわかりにくかったが、要するに、「君たちは、私たちの正式なお客様として仲間になったのだから、これからは、他の街へいっても私たちが仲間として面倒を見てあげる?」と言う意味の誓いのサインニングセレモニーの儀式だったらしい。

欧州の小さな田舎街の長い歴史と伝統が感じられて興味深い体験であった。

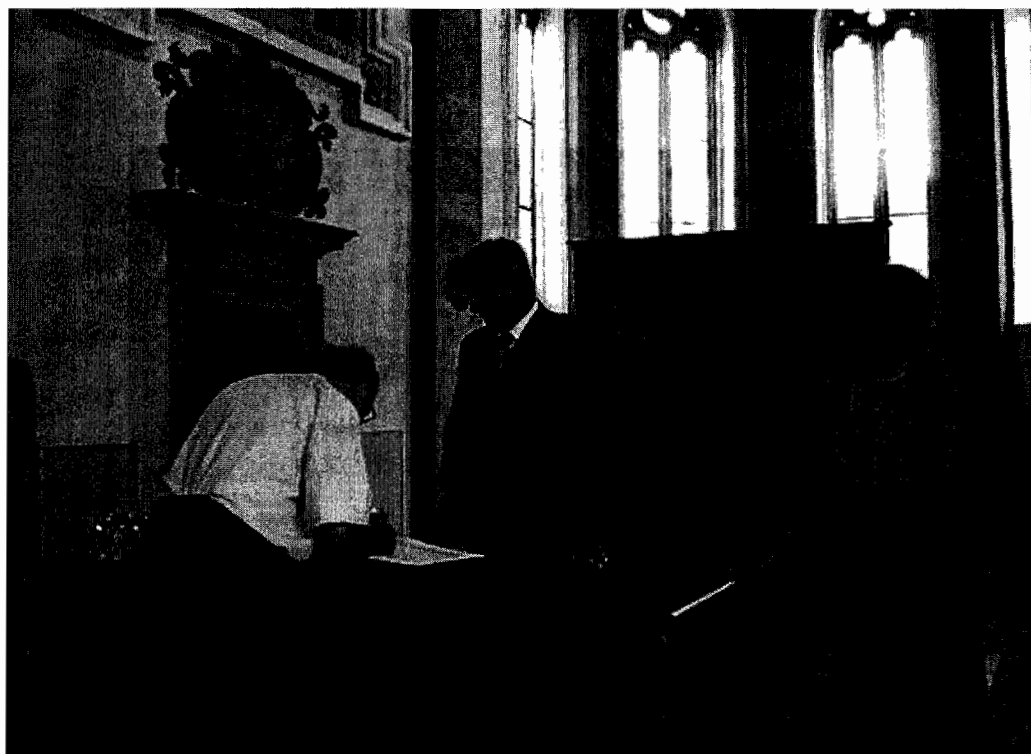


図41 インドジーフラデッツの市長と誓いのサイン

結語

国際的な動脈スティッフネスパラメータの標準化を目指して欧州における国際共同研究を開始した。「血管年齢」などの患者指導に役立つパラメータに説得力を持たせるためにも国際的な基準データづくりは急務であり、この方向性のますますの発展が望まれる。特に欧州では大学病院などを介した大都市の診療体系と、小さな田舎町のプライベートクリニックがきっちりと色分けされており、それぞれの需要があり、独特の医療体制と市場を形成している。しかしながら大学病院でもプライベートクリニックでも、それぞれの医療施設の立場で、ともに動脈硬化患者のフォローなどの予防医療を目指しているのに変わりはなく、特に、心血管イベントが死因の1位を占める欧州では、早急な国際基準づくりが急がれることは同様であると思われる。

Acknowledgement

本論の研究成果の一部は、Agreement of Academic Exchange between Tohoku University and Masaryk University School of Medicine, Agreement of Academic Exchange between Tohoku University and Smolensk State Medical Academy, 福田記念医療技術振興財団研究助成「CAVIを応用した動脈硬化と加齢に関する日露国際共同研究」、東北大学21世紀COE「バイオナノテクノロジー基盤未来医工学」、2007年度採択東北大学グローバルCOEプログラム「新世紀世界の成長拠点に築くナノ医工学拠点」に基づくものです。記して謝意を表します。

References

1. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM*. 1999 Oct; **92** (10) : 595-600.
2. Yambe T, Meng X, Hou X, Wang Q, Sekine K, Shiraishi Y, Watanabe M, Yamaguchi T, Shibata M, Kuwayama T, Maruyama M, Konno S, Nitta S. Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation. *Biomed Pharmacother*. 2005 Oct; **59** Suppl 1 : S177-9.
3. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, Nitta S, Kuwayama T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother*. 2004 Oct; **58** Suppl 1 : S95-8.
4. Cameron JD, McGrath BP, Dart AM. Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov; **32** (5) :1214-20.
5. Vasků J. Calcification of the driving diaphragm in a total artificial heart. *Czech Med*. 1987; **10** (1) : 16-28.
6. Vasků J, Cerný J, Dostál M, Urbánek P, Guba P, Vasků J, Trbusek V, Dolezel S, Smutný M, Sládek T, et al Comparative study of the implantation of a hybrid total artificial heart (TAH) TNS-BRNO-II and TNS-BRNO-VII. *Life Support Syst*. 1985; **3** Suppl 1 : 211-4.

7. Baba A, Dobsák P, Saito I, Isoyama T, Takiura K, Abe Y, Chinzei T, Vasku J, Imachi K. Microcirculation of the bulbar conjunctiva in the goat implanted with a total artificial heart: effects of pulsatile and nonpulsatile flow. *ASAIO J.* 2004 Jul-Aug; **50** (4) : 321-7.
8. Vaskú J, Dobsák P. Total artificial heart: the adaptation and pathophysiological deviations in the recipient. *Artif Organs.* 2003 Jan; **27** (1) : 14-20.
9. Salvi P, Magnani E, Valbusa F, Agnoletti D, Alecu C, Joly L, Benetos A. Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation. *J Hum Hypertens.* 2008 Jun 5.
10. Ueda I, Tagawa T, Watanabe S, Yamakawa K, Yasu T, Ueda S. Comparability and reproducibility of the carotid-femoral pulse wave velocity measurements using a multi-element carotid tonometry sensor. *J Hum Hypertens.* 2008 Jun 5.
11. Matsumoto C, Tomiyama H, Yamada J, Yoshida M, Shiina K, Yamashina A. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of subclinical organ damage in middle-aged patients with hypertension. *J Cardiol.* 2008 Jun; **51** (3) : 163-70. Epub 2008 Apr 21.
12. Yamada J, Tomiyama H, Matsumoto C, Yoshida M, Shiina K, Yamashina A. Effects of amlodipine on the autonomic functions and its influence on arterial stiffness and endothelial functions. *J Cardiol.* 2008 Apr; **51** (2) : 114-20.
13. Schwid HA, Taylor LA, Smith NT. Computer model analysis of the radial artery pressure waveform. *J Clin Monit.* 1987 Oct; **3** (4) : 220-8.
14. Smith D, Craige E. Mechanism of the dicrotic pulse. *Br Heart J.* 1986 Dec; **56** (6) : 531-4. Murray WB, Foster PA. The peripheral pulse wave: information overlooked. *J Clin Monit.* 1996 Sep; **12** (5) : 365-77.
15. Oppenheim MI, Sittig DF. An innovative dicrotic notch detection algorithm which combines rule-based logic with digital signal processing techniques. *Comput Biomed Res.* 1995 Apr; **28** (2) : 154-70.
16. Urzua J, Sessler DI, Meneses G, Sacco CM, Canessa R, Lema G. Thermoregulatory vasoconstriction increases the difference between femoral and radial arterial pressures. *J Clin Monit.* 1994 Jul; **10** (4) : 229-36.
17. Collins KJ, Exton-Smith AN, James MH, Oliver DJ. Functional changes in autonomic nervous responses with ageing. *Age Ageing.* 1980 Feb; **9** (1) : 17-24.
18. Reid JL, Dollery CT. Central and peripheral catecholamine mechanisms in circulatory control. *Cardiology.* 1976; **61** suppl 1 : 113-24. Review
19. Bathula R, Francis DP, Hughes A, Chaturvedi N. Ethnic differences in heart rate: can these be explained by conventional cardiovascular risk factors? *Clin Auton Res.* 2008 Apr 14. [Epub ahead of print]