

都市勤務者における大動脈脈波速度と 動脈硬化性疾患のリスク要因との関連についての研究

中西 範幸*1 鈴木 賢二*2 中村 幸二*3
高田 豊子*4 宇都 エリ子*4 下長 牧子*5
工藤 信義*6 金子 隆一*7 多田 羅 浩三*8

I 緒 言

ヒト生体脈波速度が大動脈壁の弾性率を示すことは古くから報告されている^{1)~3)}。しかし、生体脈波の発生機序や伝播機構の理論的解釈、血管弾性特性の概念、あるいは脈波伝播速度を正確に記録するための技術的困難性など各種の問題点を含んでいたため脈波速度が臨床の場で汎用されることはなかった。1960年代になって脈波速度法の問題点が理論的、実験的に解決され、大動脈壁弾性率を非観血的に定量評価する検査法として大動脈脈波速度 (Aortic Pulse Wave Velocity: PWV) は臨床のみならず、疫学調査にも幅広く応用されており、PWVは大動脈硬化を診断する上で重要な指標となっている^{4)~12)}。

大動脈壁弾性と動脈硬化性疾患との関連を検討した研究から、虚血性心疾患の既往を有する者の大動脈壁弾性は既往を有しない者に比べて低下していること^{13)~16)}、また臨床的に明らかな動脈硬化性疾患の合併をみとめない時期においても、大動脈壁弾性は加齢にともない低下することが報告されている^{9),16)~20)}。大動脈壁弾性と関連するリスク要因の解明は、動脈硬化性疾患の予測とともに、発症予防対策を具体的に推進する上においても重要であると考えられる²¹⁾。本研究は、大動脈硬化のリスク要因を明らかにするため、職域において実施されたPWVの検査成績をもとに、動脈硬化性疾患のリスク要因

とPWVとの関連を検討したものである。

II 対象と方法

調査対象は、大阪市に本店を有するT工務店において1996年5月に定期健康診断を受診した45~59歳の事務系男子従業員1,081人である。定期健康診断における調査項目は、問診、身体計測、血液検査、PWVなどである。飲酒、および喫煙の状況は問診による聞き取りを行い、飲酒については日本酒(1合=エタノール23g)に換算して、1日当たりの飲酒量を算出した。身長、および体重は靴を脱いだ室内着の状態で測定し、体重は測定値から1kgを引いた値を用いた。肥満度の測定には、Body Mass Index (BMI) を用いて体重/身長²(kg/m²)により算出した。血圧測定は、少なくとも5分間の安静座位を保持させた後、コトコフのI音とV音を収縮期血圧、拡張期血圧として測定し、高血圧の診断はWHOの基準に準拠した²²⁾。高血圧の判定に際しては、降圧剤の服用者は高血圧とした。血圧測定の後、空腹の状態で採血を行い、血清総コレステロール、High density lipoprotein (HDL) コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビンA_{1c} (HbA_{1c})を測定した。Low-density lipoprotein (LDL) コレステロールはFriedewaldら²³⁾の式を用いて算出した。中性脂肪が400mg/dl以上ではLDLコレステロールの推定の信頼性が低くなることが報告されており²⁴⁾、本研究において

*1 大阪大学医学部公衆衛生学教室講師 *8 同教授
*2 財団法人労働文化協会動脈硬化疫学研究所企画室長 *6 同大阪支部長 *7 同大阪支部課長
*3 榊竹中工務店大阪本店診療所所長 *4 同看護婦 *5 同薬剤師

はこの基準に該当する30人を除く1,051人を分析対象とした。

PWVの測定はフクダ電子(株)製PWV-100を用いて熟練した検査技師が行った。PWVの測定、および計測法は図1に示すとおりであり、被験者を背臥位とし軽度呼気停止時に頸動脈波、股動脈波、大動脈弁口部心音を同時記録した。心II音前成分は大動脈閉鎖音を、頸動脈波切痕はその圧変動によって生じた脈波伝播の到達を意味し、この間の時間差(頸動脈波時間tc)は大動脈弁口部より頸動脈拍動部までの脈波伝播時間を示す。このtc時間後に大動脈上では弁口部よりある距離 l_1 (大動脈弁口部より頸動脈拍動

部までと同距離)まで脈波が到達していることになる。一方、頸動脈波と股動脈波の立ち上がり時間差 t はある距離 l_2 以降から股動脈拍動部までの距離 l_2 の脈波伝播時間を示す。大動脈弁口部より頸動脈拍動部までの脈波伝播時間は両波立ち上がり時間差(t)と頸動脈波時間(t_c)との和($t+t_c$)として計測できる。大動脈弁口部から頸動脈拍動部までの動脈実長を $L=l_1+l_2$ とすれば、脈波速度は $L/(t+t_c)$ となる。測定動脈実長 L は解剖学的距離であり実測できないため、胸骨右縁第2肋間と股動脈測定部の直線距離 D に解剖学的補正值1.3を乗じた値を解剖学的距離としPWVを算出した($PWV=[D \times 1.3 / (t+t_c)]_p$)。PWVは個体内の血圧(最小血圧) P と密接に関係することから脈波速度圧較正表から一律標準圧(80mmHg)に換算して求めた⁹⁾。生前PWVと死後大動脈の定量的組織所見を比較検討した成績から、非線維肥厚の内膜占有面積百分率は8 m/sec以上のPWVから著明に減少し、これに代わりアテロームの占有面積割合の増加がみられること、また線維性ビマン性肥厚と石灰化はPWV 8 m/secから出現することが示されている⁶⁾⁸⁾。さらに中膜の弾性線維エラスチン量もPWV 8 m/sec以上の低下が大きいことが報告されている⁸⁾。また22万人以上の大規模集団を対象として、年齢階級別にPWVと動脈硬化性所見の異常出現率と

図1 生体大動脈脈波速度(PWV)の測定および計測法

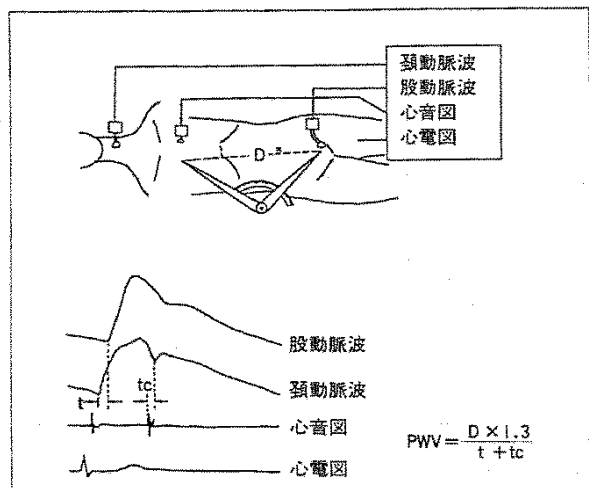


表1 年齢階級別にみた対象者の特性

特性	総数 (n=1,051)		45~49歳 (n=498)		50~54 (n=332)		55~59 (n=221)		有意水準
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
大動脈脈速度 (m/sec)	7.68	0.47	7.43	0.30	7.76	0.46	8.14	0.43	***
Body mass index (kg/m ²)	23.3	2.6	23.3	2.6	23.3	2.6	23.2	2.6	***
収縮期血圧 (mmHg)	131.8	17.2	130.8	17.0	130.5	16.5	136.1	18.1	***
拡張期血圧 (mmHg)	79.2	11.7	79.3	12.0	78.3	11.0	80.3	11.8	
LDLコレステロール (mg/dl)	117.4	28.2	117.7	29.2	116.8	26.3	117.7	28.8	
HDLコレステロール (mg/dl)	53.5	12.0	53.2	11.4	54.0	12.9	53.5	11.6	
中性脂肪 (mg/dl)	125.8	71.3	125.5	70.8	127.3	72.0	124.3	71.4	
HbA _{1c} (%)	5.46	0.68	5.39	0.60	5.49	0.68	5.54	0.84	*
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
飲酒									
飲まない	421	40.1	198	39.8	123	37.0	100	45.2	
1日2合未満	447	42.5	211	42.4	148	44.6	88	39.8	
1日2合以上	183	17.4	89	17.9	61	18.4	33	14.9	
喫煙									
吸ったことがない	345	32.8	153	30.7	112	33.7	80	36.2	
吸ったことがある	197	18.7	88	17.7	64	19.3	45	20.4	
吸っている	509	48.4	257	51.6	156	47.0	96	43.4	

注 分散分析による有意水準: *p<0.05, ***p<0.001

の関連を検討した成績からは、60歳未満では8 m/sec以上のPWVを示す者では8 m/sec未満の者に比べて、高血圧、眼底動脈病変動脈硬化性変化、および虚血性心電図変化の異常出現率が有意に高率を示すことが報告されている²⁵⁾。これらの病理学的、および疫学的成績を参照して、本研究においては8 m/sec以上のPWVを異常高値と定義した。

分析に際しては、年齢、BMI、血圧区分、血清脂質、HbA_{1c}、飲酒、および喫煙の状況を3区

分し、ロジスティックモデルを用いてPWVの異常と関連する要因の分析を行った。各項目において、参照レベル（第1レベル）にX₁=0, X₂=0, 第2レベルにX₁=1, X₂=0, 第3レベルにX₁=0, X₂=1のダミー変数をそれぞれ作成し、第2, 3レベルのオッズ比を算出した。

すべての統計分析において、P=0.05を有意水準とし、統計計算はSPSS6.1J for the Macintoshにより行った。

表2 ロジスティックモデルによる高動脈波速度出現のオッズ比-単変量解析

要因	人数	オッズ比	95%信頼区間	有意水準
年 齢				
45~49歳	498	1.00		
50~54	332	24.59	13.84-43.68	***
55~59	221	127.97	68.75-238.20	***
Test for trend				***
Body mass index				
~21.9kg/m ²	315	1.00		
22.0~24.1	391	1.44	1.04-2.00	*
24.2~	345	1.44	1.03-2.02	*
Test for trend				*
血 圧				
正 常 血 圧	666	1.00		
境界域高血圧	191	1.81	1.29-2.54	***
高 血 圧	194	2.43	1.74-3.39	***
Test for trend				***
LDLコレステロール				
~99mg/dl	273	1.00		
100~139	564	1.12	0.81-1.53	
140~	214	1.32	0.90-1.94	
Test for trend				
HDLコレステロール				
~49mg/dl	430	1.00		
50~69	524	0.92	0.70-1.21	
70~	97	0.53	0.31-0.90	*
Test for trend				*
中 性 脂 肪				
~79mg/dl	303	1.00		
80~159	491	1.14	0.83-1.57	
160~	257	1.66	1.16-2.37	**
Test for trend				**
HbA _{1c}				
~5.4%	640	1.00		
5.5~6.4	357	1.48	1.12-1.96	**
6.5~	54	2.93	1.67-5.14	***
Test for trend				***
飲 酒				
0 合/日	421	1.00		
~1.9	447	0.89	0.67-1.18	
2.0~	183	0.89	0.61-1.30	
Test for trend				
喫 煙				
吸ったことがない	345	1.00		
吸ったことがある	197	0.89	0.62-1.30	
吸っている	509	0.79	0.59-1.06	
Test for trend				

注 有意水準：* P<0.05, *** P<0.001
Test for trend: 3区分間におけるハザード比の直線的傾向の検定

III 結 果

表1に年齢階級別にみた対象者の特性を示す。PWV、収縮期血圧、およびHbA_{1c}の平均値はいずれも年齢階級間に有意な差をみとめ、PWVとHbA_{1c}の平均値は年齢階級が高くなるにともない高値を示し、収縮期血圧の平均値は50~59歳で高値を示した。一方、BMI、拡張期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪の平均値、および飲酒、喫煙の状況には年齢階級間で有意な差をみとめなかった。

表2にロジスティックモデルにより求めた8 m/sec以上の高PWV出現に対する各要因のオッズ比を示す。年齢階級、BMIレベル、血圧区分、中性脂肪レベル、およびHbA_{1c}レベルは高PWV出現と有意な正の量・反応関係を示した。45~49歳を参照レベルとする50~54歳、55~59歳のオッズ比はそれぞれ24.59 (95%信頼区間(CI): (13.84-43.68), 127.97 (95%CI: 68.75-238.20)であり、22.0kg/m²未満のBMIを参照レベルとする22.0~24.1kg/m², 24.2kg/m²以上のBMIのオッズ比はそれぞれ1.44 (95%CI: 1.04-2.00), 1.44 (95%CI: 1.03-2.02)であった。また正常血圧を参照レベルとする境界域高血圧、高血圧のオッズ比はそれぞれ1.81 (95%CI: 1.29-2.54), 2.43 (95%CI: 1.74-3.39)であり、80mg/dl未満の中性脂肪を参照レベルとする160mg/dl以上の中性脂肪のオッズ比も1.66 (95%CI: 1.16-2.37)と有意を示した。HbA_{1c}をみると5.5%未満のHbA_{1c}を参照レベルとする5.5~6.4%, 6.5%以上のHbA_{1c}のオッ

ズ比はそれぞれ1.48 (95%CI:1.12-1.96), 2.93(95%CI:1.67-5.14)であった。一方, HDLコレステロールレベルは高PWV出現と有意な負の関連を示し, 50mg/dl未満のHDLコレステロールを参照レベルとする70mg/dl以上のHDLコレステロールは0.53 (95%CI:0.31-0.90) の有意なオッズ比を示した。LDLコレステロールレベル, 飲酒, および喫煙の状況はいずれも高PWV出現と有意な量・反応関係を示さなかった。

表3 ロジスティックモデルによる高動脈波速度出現のオッズ比-多変量解析

要因	人数	オッズ比	95%信頼区間	有意水準
年齢				
45~49歳	498	1.00		
50~54	332	28.01	15.52-50.57	***
55~59	221	149.43	78.18-285.60	***
Test for trend				***
Body mass index				
~21.9kg/m ²	315	1.00		
22.0~24.1	391	1.44	0.91-2.30	
24.2~	345	1.30	0.80-2.13	
Test for trend				
血圧				
正常血圧	666	1.00		
境界域高血圧	191	1.91	1.18-3.11	**
高血圧	194	2.47	1.51-4.02	***
Test for trend				***
LDLコレステロール				
~99mg/dl	273	1.00		
100~139	564	0.96	0.62-1.50	
140~	214	1.35	0.78-2.34	
Test for trend				
HDLコレステロール				
~49mg/dl	430	1.00		
50~69	524	0.89	0.59-1.34	
70~	97	0.55	0.27-1.14	
Test for trend				
中性脂肪				
~79mg/dl	303	1.00		
80~159	491	1.13	0.71-1.80	
160~	257	1.62	0.91-2.87	
Test for trend				*
HbA _{1c}				
~5.4%	640	1.00		
5.5~6.4	357	1.42	0.96-2.08	
6.5~	54	2.26	1.04-4.88	*
Test for trend				**
飲酒				
0 合/日	421	1.00		
~1.9	447	1.02	0.68-1.53	
2.0~	183	1.23	0.72-2.12	
Test for trend				
喫煙				
吸ったことがない	345	1.00		
吸ったことがある	197	0.72	0.43-1.21	
吸っている	509	0.85	0.56-1.31	
Test for trend				

注 有意水準: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001
Test for trend: 3区分間におけるハザード比の直線的傾向の検定

表3に多変量解析により求めた8 m/sec以上の高PWVに対する各要因の調整オッズ比を示す。年齢階級, 血圧区分, 中性脂肪レベル, およびHbA_{1c}レベルは単変量解析でみたのと同様に高PWV出現と有意な正の量・反応関係を示した。45~49歳を参照レベルとする50~54歳, 55~59歳の調整オッズ比はそれぞれ28.01(95%CI:15.52-50.57), 149.43 (95%CI:78.18-285.60) であり, 正常血圧を参照レベルとする境界域高血圧, 高血圧の調整オッズ比はそれぞれ1.91 (95%CI:1.18-3.11), 2.47 (95%CI:1.51-4.02)を示した。HbA_{1c}をみると5.5%未満のHbA_{1c}を参照レベルとする5.5~6.4%, 6.5%以上のHbA_{1c}の調整オッズ比はそれぞれ1.42(95%CI:0.96-2.08), 2.26(95%CI:1.04-4.88)であり, 6.5%以上のHbA_{1c}は有意なオッズ比を示した。中性脂肪については, 80mg/dl未満の中性脂肪を参照レベルとする160mg/dl以上の中性脂肪のオッズ比は1.66 (95%CI:0.91-2.87)を示したが, 有意ではなかった。BMIレベル, LDLコレステロールレベル, HDLコレステロールレベル, 飲酒, および喫煙の状況はいずれも高PWV出現と有意な量・反応関係を示さなかったが, 単変量解析でみたのと同様に22.0kg/m²以上のBMIは22.0kg/m²未満のBMIに比べてオッズ比が高く, HDLコレステロールレベルが高くなるにともないオッズ比が低値の傾向を示した。

IV 考察

ヒトの大動脈の弾性率を計測するために脈波伝播計測法を用いた臨床, および疫学調査の成績から, PWV値は加齢にともない増加することが示されている^{9)11),16)~20),26)}。本研究においても, 8 m/sec以上の高PWV出現のオッズ比は年齢階級が高くなるにともない増加を示し, 45~49歳を参照レベルとする50~54歳, 55~59歳の調整オッズ比はそれぞれ28.01, 149.43であった。本研究でみられた年齢と高PWV出現リスクとの強い関連は, 加齢にともなう大動脈中膜のエラスチンの低下, 膠原線維の増加, およ

び石灰化^{6)~8),27)~30)}によりもたらされた大動脈壁弾性の低下を示すものであり、50歳代から大動脈硬化の初期の変化が顕著に発現することを示唆するものである。

PWVと高血圧との関連をみると、高PWV出現のオッズ比は血圧区分が高くなるにともない有意な増加を示した。多くの先行研究から高血圧は大動脈壁弾性の低下に大きく影響していることが報告されており^{10)11)19)26)31)~33)}、高血圧が大動脈硬化を引き起こすであろうことは広く受け入れられている。しかし、大動脈内の血圧上昇が血管物性として大動脈硬化を示すPWVと密接に関連しているため⁵⁾³⁴⁾³⁵⁾、高血圧が高PWV出現の直接の原因となるのか、今後も検討すべき課題ではある。

PWVと糖尿病との関連については、糖尿病患者に高PWV値を示す者が多いことは良く知られている⁴⁾¹⁹⁾²⁶⁾。Maarekら¹⁰⁾は糖尿病を持たない高血圧者において血糖レベルとPWVとの有意な関連を示し、Taquetら³²⁾も高血糖や糖尿病の家族歴を有する者では高PWVを示す者が多いことを報告している。本研究においてもHbA_{1c}レベルは高PWV出現と有意な正の関連を示した。糖尿病と高PWVとの関連については、糖代謝異常により中膜の変性が起こり、弾性線維エラスチン量が低下すること³⁶⁾、またインスリンは血中カテコラミンを増加させ、大血管の平滑筋細胞膜系ポンプにも作用することにより、大動脈壁の伸展に影響することが報告されている^{37)~39)}。本研究において高血圧、およびHbA_{1c}レベルの両者が高PWV出現と正の関連を示したことは、大動脈硬化にインスリンが作用している可能性を示唆するものである。

血清脂質とPWVとの関連については多くの研究成績が報告されているが、未だ一致した見解は示されていない。Hopkinsら⁴⁰⁾は健常成人においてPWVとLDLコレステロール、およびLDL/HDLコレステロール比との間に正の単相関係性をみとめているが、年齢調整後にはLDL/HDLコレステロール比のみがPWVと有意な関連を示したと報告している。行方ら²⁹⁾は日系アメリカ人を対象とした研究から、PWV

と血清総/HDLコレステロール比との間に女では正の関連をみとめたが、男ではみられなかったと報告している。中国人やドイツ人を対象とした研究においてもPWVと血清総コレステロールとの間には有意な関連がみられてはいない⁹⁾²⁰⁾⁴¹⁾。さらに、Kupariら³⁹⁾はPWVとLDLコレステロールとの間に負の関連がみられたと報告しており、Dartら¹⁶⁾もPWVと血清総コレステロールとの負の関連を報告している。家族性高脂血症者を対象とした成績から、Lehmannら⁴²⁾⁴³⁾は24歳未満の若年の高脂血症者ではPWVが健常者よりも低値を示すが、成人では高値を示したことを報告している。高脂肪食を用いた動物実験からも、家族性高脂血症者と同様に、内膜へのコレステロールの沈着と泡沫細胞の血管壁結合組織への浸潤がみられる初期の粥状硬化の段階では、大動脈の伸展性は正常よりも高く、膠原線維量の増加と石灰化がみられるにともない大動脈壁の伸展性は低下することが報告されている^{44)~47)}。一方、HDLコレステロールに関しては、HDLコレステロールとPWVとの間に負の関連をみとめたとする報告¹⁸⁾¹⁹⁾³¹⁾⁴⁸⁾、関連をみとめなかったとする報告¹¹⁾³²⁾⁴⁹⁾、あるいは正の関連をみとめたとする報告がある³⁹⁾⁴⁶⁾。本研究においては、LDLコレステロールは高PWV出現と明らかな関連をみとめなかったが、中性脂肪は正の関連を、一方HDLコレステロールは負の関連をみとめた。中性脂肪の高値がHDLコレステロールの低下をもたらすことは指摘されており⁵⁰⁾、本調査対象においても両者の間には $r = -0.405$ ($P < 0.001$)の強い負の関連がみられている。HDLコレステロールが動脈硬化の制御因子であることを考えると⁵¹⁾、中性脂肪が大動脈硬化の独立した因子と考えるよりは高中性脂肪血症によるHDLコレステロールの低下が高PWV出現のリスクとなると考えた方が妥当ではあろう。LDLコレステロールについては、健常成人においてみられるLDLコレステロールの高値が家族性高脂血症者や動物実験で示された動脈硬化の進展と同様の変化をもたらすのか、明らかにする必要がある。

肥満、飲酒、および喫煙については、肥満とPWVとの有意な関連は未だ報告されてはいないが、行方ら²⁶⁾は飲酒、および喫煙状況とPWVとの関連を検討し、日系アメリカ人において「飲んでいる」者、「飲んだことのある」者は「飲んだことのない」者に比べて高PWV出現のリスクが低いこと、一方「吸っている」者、「吸ったことがある」者は「吸ったことがない」者に比べて高PWV出現のリスクが高いことを報告している。本研究においては、 $22.0\text{kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIは高PWV出現と有意な正の関連を示したが、他の要因の影響を調整すると有意な関連をみとめず、飲酒、および喫煙の状況と高PWV出現との間にも明らかな関連がみられなかった。肥満、飲酒、あるいは喫煙などのライフスタイルが日本人の大動脈硬化のリスク要因となるかは、今後明らかにすべき課題であると考えられる。

本研究から、高血圧とHbA_{1c}レベルは中年日本人男性の大動脈硬化の独立したリスク要因となること、また肥満、血清脂質の異常も大動脈硬化と関連する可能性が示された。年齢は大動脈硬化の最大のリスク要因ではあるが、大動脈硬化と関連する要因の管理は大動脈硬化の進展の抑制とともに、その予防をも可能とすることを示すものである。PWVは大動脈硬化の程度を迅速、かつ簡便に評価する検査法として重要な手技であると考えられる。

参考文献

- 1) Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Roy Soc* 1922 ; 93 : 298-306.
- 2) Hallock P. Arterial elasticity in man in relation to age as evaluated by the pulse velocity method. *Arch Int Med* 1934 ; 54 : 770-778.
- 3) Haynes FW, Ellis LB, Weiss S. Pulse wave velocity and arterial elasticity in arterial hypertension, arteriosclerosis and related conditions. *Am Heart J* 1936 ; 11 : 385-401.
- 4) Woolam GL, et al. Pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic patients. *Circulation* 1962 ; 25 : 533-537.
- 5) 長谷川元治. ヒト大動脈脈波速度に関する基礎的研究. *慈医誌*1970 ; 85 : 742-760.
- 6) 大塚文輝. 生体大動脈脈波速度と大動脈壁硬化に関する研究. *慈医誌*1973 ; 88 : 1-16.
- 7) 白川幹郎. 脈波速度による臓器動脈硬化の推定. *慈医誌*1974 ; 89 : 62-77.
- 8) 荒井親雄. Microspectrophotometryによるヒト大動脈組織エラスチンの定量に関する研究. *慈医誌* 1975 ; 90 : 536-551.
- 9) Avolio AP, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985 ; 71 : 202-210.
- 10) Maarek B, et al. Heterogeneity of atherosclerotic process in systemic hypertension poorly controlled by drug treatment. *Am J Cardiol* 1987 ; 59 : 414-417.
- 11) Asmar R, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995 ; 26 : 485-490.
- 12) Lehman ED. Pulse wave velocity as a marker of vascular disease. *Lancet* 1996 ; 348 : 744.
- 13) Stefanadis CI, et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987 ; 59 : 1300-1304.
- 14) Hirai T, et al. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: a noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989 ; 80 : 78-86.
- 15) Stefanadis C, et al. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990 ; 11 : 990-996.
- 16) Dart AM, et al. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary heart disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991 ; 338 : 270-273.
- 17) Kawasaki T, et al. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res* 1987 ; 21 : 678-687.
- 18) 荒井親雄, 他. 大動脈脈波速度と各種血清脂質の関係. *動脈硬化*1984 ; 12 : 781-788.
- 19) 原均, 他. 糖尿病患者, ハワイ島日系人における大動脈脈波速度(PWV)-動脈硬化症の非観血的診断法としての臨床的意義ならびに糖尿病性細小血管障害との関連について. *糖尿病*1986 ; 29 : 737-748.
- 20) Avolio AP, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a Northern Chinese urban community. *Circulation* 1983 ; 68 : 50-58.
- 21) Riley WA, et al. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young: The Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis* 1986 ; 6 : 378-386.
- 22) WHO Expert Committee. Arterial Hypertension. WHO Technical Report 628, 1978.
- 23) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 ; 18 : 499-502.
- 24) National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 1988. National Institutes of Health. Pub. No. 88-2925, p.24.
- 25) 鈴木賢二, 他. 動脈硬化に関する疫学的研究(I)

- 大動脈脈波速度と高血圧，眼底動脈病変動脈硬化性変化，虚血性心電図変化との関連。動脈硬化 1996；23：715-720.
- 26) 行方 令，他. シアトル日系アメリカ人における大動脈脈波速度と動脈硬化リスク要因との関連に関する研究. 日本公衛誌1997；44：942-951.
- 27) Roach MR, Burton AC. The effect of age on the elasticity of human iliac arteries. *Can J Biochem Physiol* 1959；37：557-570.
- 28) Wolinsky H. Long-term effects of hypertension on the rat aortic wall and their relation to concurrent aging changes: morphological and chemical studies. *Circ Res* 1972；30：301-309.
- 29) Dobrin PB. Mechanical properties of arteries. *Physiol Rev* 1978；58：397-460.
- 30) Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial wall. *Circ Res* 1966；18：278-292.
- 31) Relf RN, et al. Risk factors for changes in aorto-iliac arterial compliance in healthy men. *Arteriosclerosis* 1986；6：105-108.
- 32) Taquet A, et al. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur J Epidemiol.* 1993；9：298-306.
- 33) Simon A, Levenson J. Use of compliance for evaluation of hypertension. *Am J Hypertension* 1991；4：97-105.
- 34) Randall OS, Van Den Bos GC, Westerhof N. Systemic arterial compliance: does it play a role in the genesis of essential hypertension? *Cardiovasc Res* 1984；18：455-462.
- 35) Berne RM, Levy MN. The arterial system, in *Cardiovascular Physiology*, 2nd Ed., Saint Louis, CV Mosby, 1972, pp84-96.
- 36) Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Non-enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984；101：527-537.
- 37) Rowe JW, et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981；30：219-225.
- 38) Pyörälä K. Hyperinsulinaemia as predictor of atherosclerotic vascular disease: epidemiological evidence. *Diabetes et Metabolisme* 1991；17：87-92.
- 39) Kupari M, et al. Relation of aortic stiffness to factors modifying the risk of atherosclerosis in healthy people. *Arteriosclerosis Thromb* 1994；14：386-394.
- 40) Hopkins KD, et al. Biochemical correlates of aortic distensibility in vivo in normal subjects. *Clin Sci* 1993；84：593-597.
- 41) Schimmler W. Untersuchungen zu elastizitätproblemen der aorta. *Arch Kreislaufforschung* 1965；47：189-233.
- 42) Lehmann ED, et al. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Sci* 1992；83：717-721.
- 43) Lehmann ED, Watts GF, Gosling RG. Aortic distensibility and hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992；340：1171-1172.
- 44) Farrar DJ, et al. Aortic pulse wave velocity, elasticity and composition in a non-human primate model of atherosclerosis. *Circ Res* 1978；43：52-62.
- 45) Farrar DJ, et al. Reduction in pulse wave velocity and improvement of aortic distensibility accompanying regression of atherosclerosis in the rhesus monkey. *Circ Res* 1980；47：425-432.
- 46) Newman DL, Gosling RG, Bowden NLR. Changes in aortic distensibility and area ratio with the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1971；14：231-240.
- 47) Farrar DJ, et al. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991；83：1754-1763.
- 48) London GM, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990；37：137-142.
- 49) Levenson J, et al. Hypercholesterolaemia alters arterial and blood factors related to atherosclerosis in hypertension. *Atherosclerosis*. 1992；95：171-179.
- 50) Tyroler HA (guest ed): Epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study, Lipid Research Clinics Program. *Circulation* 1980, 62 (suppl 4) : 1-136.
- 51) Miller NE. High density lipoprotein: a major risk factor for coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol Metab.* 1987；1：603-622.