

加速度脈波 (SDPTG) とマイクロアルブミン尿の関連

井 上 典 子

The Relationship between Accelerated Photoplethysmogram
and Microalbuminuria

Noriko INOUE

安田女子大学家政学部管理栄養学科

要 旨

指尖容積脈波の2次微分波形である加速度脈波 (SDPTG) は、加齢の影響や循環動態を評価する指標として活用されている。SDPTGの収縮期前方成分であるb/aは左室駆出圧波に起因し、収縮期後方成分であるd/aは駆出圧波が血管系を伝わり血管の分岐部などで反射し中枢の血圧を増幅する反射圧波の影響を見ている。加齢に従いb/aは増高しd/aは低下する。マイクロアルブミン尿は腎障害のみならず心血管疾患の危険因子といわれている。本研究では健診受診者を対象に、b/aおよびd/aとマイクロアルブミン尿の関連を検討した。d/aは男女ともマイクロアルブミン尿を認めない者に比し認める者で有意に低下していた。特に女性では正常血圧や正常耐糖能においてもb/aが増高した者やd/aが低下した者はマイクロアルブミン尿の検出率が高かった。多変量解析では、男女ともにd/aは有意なマイクロアルブミン尿の関連因子であった。心血管疾患等の臓器障害の早期発見や予防にSDPTGは有用であることが示唆された。

キーワード：加速度脈波 SDPTG 容積脈波
マイクロアルブミン尿 心血管疾患

【は じ め に】

光電式指尖容積脈波の2次微分波形である加速度脈波 (Second derivative of the finger photoplethysmogram (SDPTG)) は、侵襲がなく測定方法が簡便であることから、動脈硬化の指標

として人間ドックや健診で広く活用されている^{1), 2)}。一般的に動脈硬化は加齢とともに進展するので、検査結果は血管年齢として表記されていることが多い。

大動脈圧は心臓の収縮期に、主に左心室からの血液の駆出によって生じる駆出圧波に起因する収縮期前方成分と駆出圧波が血管系を伝わり血管の分岐部などで反射してくる反射圧波による収縮期後方成分の二峰性を示す。末梢で測定する指尖容積脈波も大動脈圧と同様な波形を示す。容積脈波は波形の変曲点がやや不明瞭であるので、頂点を明確にするために2回微分したものがSDPTGである。SDPTGの波形の変曲点を順にa～eと表し、基線からの頂点の高さを計測し、指標として用いる。SDPTGのa波とb波は容積脈波の収縮期前方成分、c波とd波は収縮期後方成分そしてe波は拡張期成分である (Fig 1)。SDPTGのa波とb波の頂点の高さの比のb/aは主に左心室からの駆出圧を反映しており、a波とd波の高さの比のd/aは反射波により増幅された圧力を反映しているといわれる。b波とd波は負の方向に向いているので、b/aとd/aは負になる。健診受診者の年齢とb/aとd/aの関係をFig 2に示す。加齢に伴ってb/aは増高し、d/aは低下して来る。Fig 3は個人の経年でのb/aとd/aの変化をみたものであるが、高齢になるにつれ、b/aは増高しd/aは低下している。

末梢の指尖容積脈波が大動脈圧に近い動向を示すことに関しては、高沢らが心血管カテーテル検査法を用いて大動脈起始部圧と指尖容積脈波を同時に測定し、指尖容積脈波は大動脈起始部圧を良好に反映していると報告している^{3), 4)}。また、末

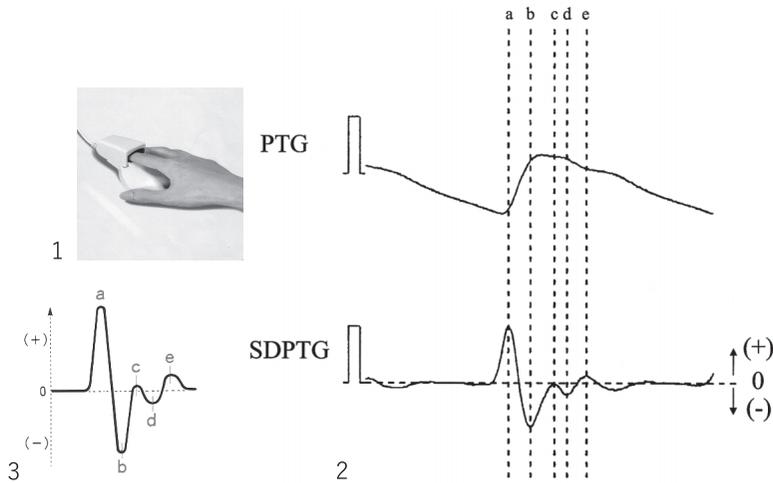


Fig. 1 1. Photograph measuring SDPTG. 2. A Schema of the finger photoplethysmogram (PTG top) and the second derivative of PTG (SDPTG, bottom), 3. Schematic presentation of SDPTG components (a-e) of the wave of SDPTG.

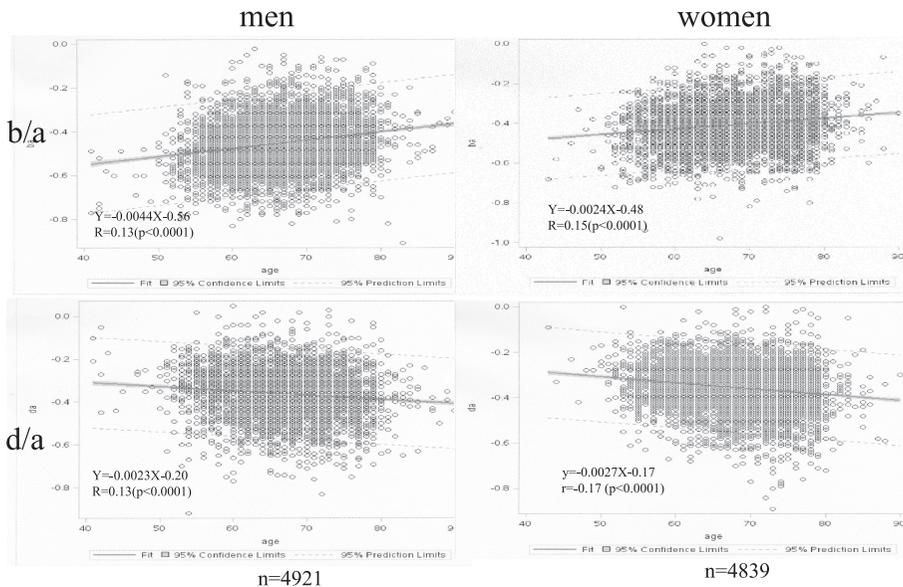


Fig.2 Relationship between age and SDPTG (b/a and d/a)

梢血管収縮薬と末梢血管拡張薬を投与した場合、大動脈起始部圧と指尖容積脈波の動向が一致するという報告もある⁵⁾。特にd/aは大動脈起始部圧を良好に反映することから、降圧剤の効果判定に使用されている。SDPTGと心血管疾患の関連については、d/aが低下した中高年女性で心血管疾患死亡が有意に増加するという著者らの報告があ

る (Fig 4)⁶⁾。

尿中アルブミンは糖尿病や高血圧、メタボリックシンドローム関連因子、炎症等の影響を受けて出現する。腎疾患のみならず、心血管疾患 (CVD) の危険因子であり、尿中アルブミン排泄量が多くなるにつれてリスクが上昇するということが分かっている^{7), 8)}。マイクロアルブミン尿と心血管疾患

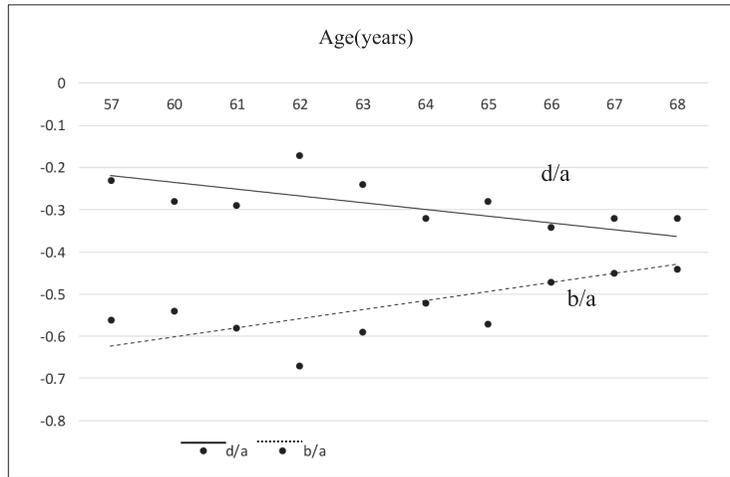


Fig.3 Change of b/a and d/a over years

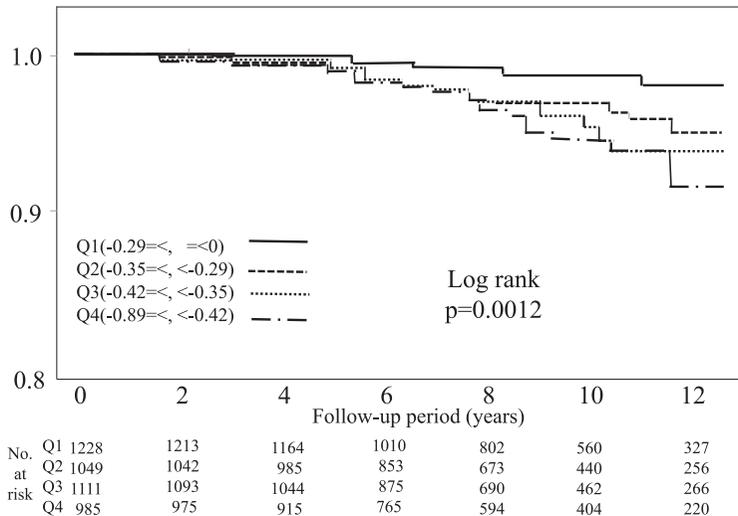


Fig.4 Survival curve for cardiovascular disease by d/a quartiles

死亡の有意な関連について著者らも報告している (Fig 5)。また、アルブミン尿は糸球体濾過量 (GFR) の低下とは無関係にCVD関連死の危険を増加させているとの報告もある。

本研究ではSDPTGの指標b/aおよびd/aとマイクロアルブミン尿の関連について検討した。

【対象と方法】

1998年から2008年までに広島原爆障害対策協議会健康管理センターで75gOGTTを受けた年齢47歳から79歳までの健診受診者 (男性3,587名、女

性 3,869名) を対象とした。対象の平均年齢は、 68.1 ± 0.6 歳である。健診受診者は前日午後9時から絶食で来所し、午前8時半から検査を開始した。健診受診者のうち、75gOGTTで糖尿病型を示した者および糖尿病治療中の者や内分泌疾患治療中の者、心血管疾患の既往のある者、腎疾患治療中の者、検尿で尿たんぱく陽性を呈した者は除外した。尿中アルブミンは尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR mg/gCr) を算出し、UACRが300mg/gCr以上の者は除外した。測定は臨床化学自動分析装置 (BM8030 日本電子) を用い、アルブミン値はラテックス免疫比濁法 (LZテスト

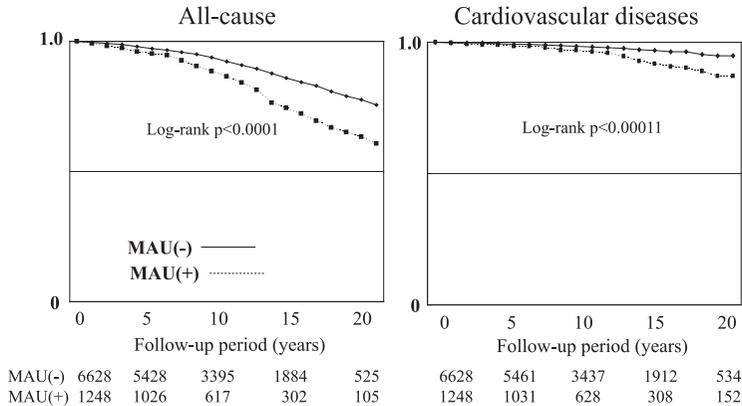


Fig.5 Survival curve for all-cause and cardiovascular diseases with and without microalbuminuria
Inoue Net al The 38TH Annual Meeting of Japanese Circulation Society

U-ALD (株) 栄研化学) で測定した。推定糸球体濾過量 (eGFR) は日本人に合わせたMDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula で算出した。血圧は収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満を正常血圧とした。耐糖能は75gOGTTで空腹時血糖値110mg/dl未満かつ2時間値140mg/dl未満を正常耐糖能、空腹時血糖値が126mg/dl以上または/かつ2時間値が200mg/dl以上を糖尿病型とした。

対象をUACR30mg/gCr以上かつ300mg/gCr未満をマイクロアルブミン尿陽性 (MAU (+))、30mg/gCr未満をマイクロアルブミン尿陰性 (MAU (-)) の2群に分けた。

SDPTGの測定は室温24～26度の臨床検査室において、安静臥位で右手の示指で測定した。測定には心音脈波入力ボックス (IB-70)、トランスジューサー (TG-17) を接続した心電計 (FCP-4731 フクダ電子) を使用し、SDPTGの指標としてb/aとd/aを用いた。

当研究は広島原爆障害対策協議会健康管理センターの倫理委員会の承認を得ている。個人の識別にはIDを用い、データは個人情報と特定できない形式にした。

解析結果は、平均値±標準偏差で示した。2群間の比較はt検定、年齢の影響を調整した分析は共分散分析、比率については χ^2 検定を使用した。

統計処理にはSAS ver 9.3 for Windows (SAS Institute) を使用し、 $P<0.05$ を有意差ありと判定

した。

【結 果】

対象のうち、MAU (-) は6,053例、MAU (+) は1,403例であった。Table 1に対象の臨床検査成績を示す。男女ともに年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、空腹時血糖値、インスリン抵抗性、大動脈脈波速度はMAU (-) に比し、MAU (+) で有意に高かった。eGFRは男性で、BMIとnon-HDLコレステロールおよび喫煙指数は女性においてMAU (+) がMAU (-) に比し高かった。

年齢を調整した、マイクロアルブミン尿有無別のb/aとd/aをFig 6に示す。b/aは男女ともに両者で差はなかったが、d/aは男女ともMAU (+) はMAU (-) に比し有意に低下していた。Fig 7にb/aを低値から高値に、d/aは高値から低値に4分位してマイクロアルブミン尿の検出率を比較したものを示す。b/aは女性において第1分位に比し第4分位でマイクロアルブミン検出率が有意に高かった。d/aは男女ともに第1分位に比し第4分位で検出率が有意に高かった。Fig 8は血圧の影響を除外するために、正常血圧者のb/aおよびd/aを4分位してマイクロアルブミン尿検出率をみたものである。b/aは女性において、d/aは男女ともに第1分位に比し第4分位でマイクロアルブミン尿検出率が有意に高かった。Fig 9は正常耐糖能者においてb/aおよびd/aを4分位してマイクロアルブミン尿検

Table 1 Clinical characteristics

	Men			Women		
	MAU(-) n=2,989	MAU(+) n=598	p value	MAU(-) n=3,064	MAU(+) n=805	p value
Age(yrs)	66.3±7.3	68.0±7.3	<0.0001	67.2±7.3	69.2±6.7	<0.0001
SBP(mmHg)	132.5±15.8	141.0±18.2	<0.0001	127.9±16.2	135.3±17.5	<0.0001
DBP(mmHg)	77.9±8.8	81.1±11.2	<0.0001	74.4±9.6	77.2±10.6	<0.0001
PP(mmHg)	54.7±12.3	60.0±13.6	<0.0001	53.5±12.2	59.3±13.3	<0.0001
BMI(kg/m ²)	23.2±2.7	23.5±2.9	ns	22.4±3.1	22.9±3.4	<0.0001
TCH(mg/dl)	208.8±33.7	208.3±34.9	<0.0001	224.9±34.0	226.9±35.0	<0.0001
HDL(mg/dl)	57.8±15.2	58.1±15.6	<0.0001	66.8±15.8	65.1±15.6	<0.0001
non-HDL c(mg/dl)	151.0±34.0	151.7±35.6	ns	158.1±34.4	161.7±34.8	<0.0001
Urine albumin(mg/g Cr)	9.5±6.4	83.7±58.2	<0.0001	10.9±6.5	76.8±56.8	<0.0001
eGFR(ml/min/1.73m ²)	62.3±12.2	59.5±13.6	<0.0001	61.6±13.1	61.2±14.4	ns
FPG(mg/dl)	99.6±6.9	101.4±6.8	<0.0001	93.3±7.2	95.0±7.1	<0.0001
HOMA-r	1.3±0.7	1.6±0.9	<0.0001	1.3±0.7	1.4±0.8	<0.001
Smoking index	23.7±305	28.1±352	ns	1.8±98	2.7±141	<0.0001
PWV(m/s)	8.7±1.2	9.1±1.3	<0.001	8.4±1.3	8.8±1.3	<0.0001

MAU: microalbuminuria, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, BMI: Body mass index, TCH: Total cholesterol, TG: Triglycerides, HDL: High density lipoprotein cholesterol, non-HDL c: non-HDL cholesterol, Cr: creatinine, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, FPG: Fasting plasma glucose, PWV: Pulse wave velocity

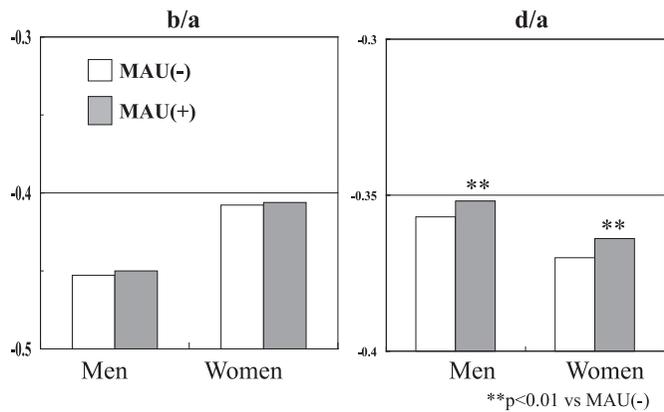


Fig.6 Age-adjusted b/a and d/a with and without microalbuminuria

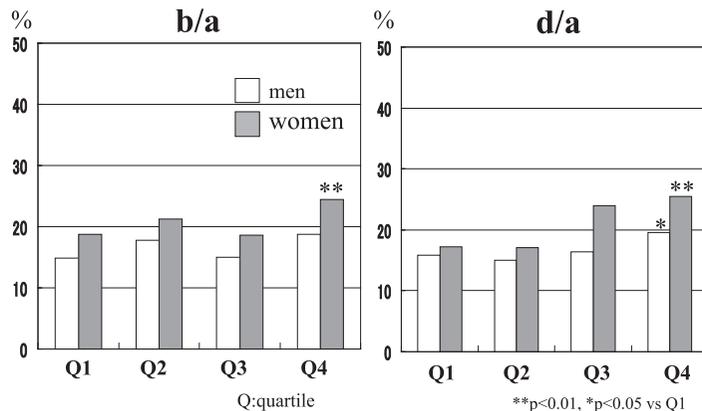


Fig.7 Microalbuminuria positive rate by b/a and d/a quartile

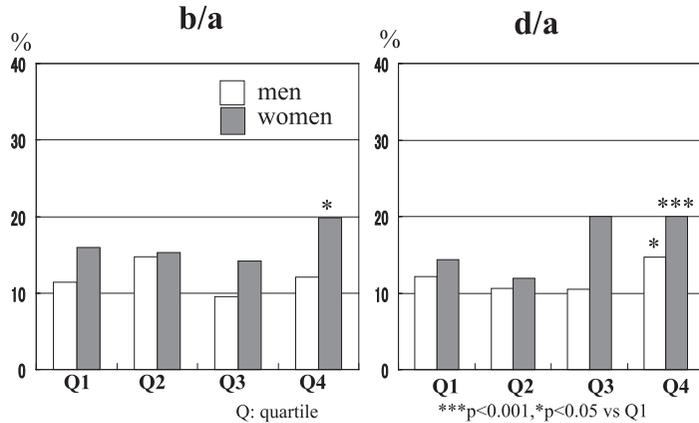


Fig.8 Microalbuminuria positive rate by b/a and d/a quartile in the subjects with normal blood pressure.

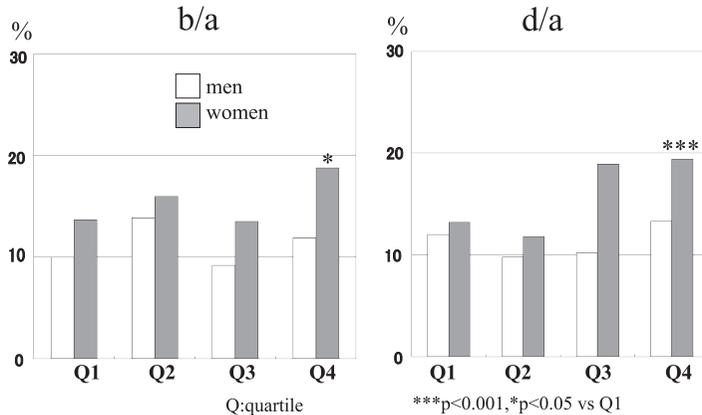


Fig.9 Microalbuminuria positive rate by b/a and d/a quartile in the subjects with normal glucose tolerance subjects.

出率をみたものである。女性においてb/aおよびd/aともに第1分位に比し第4分位で有意に検出率が高かったが、男性では両者共に差はなかった。Table 2にUACRと関連した項目を示す。多変量解析では、男女ともに脈圧および心拍数、BMI、空腹時血糖値はUACRと有意な正の、身長、eGFRは有意な負の関連を認めた。年齢は女性で、b/aは男性で正の関連を、d/aは男女ともにUACRと有意な負の関連を認めた。

【考 察】

アルブミン尿はマイクロアルブミン尿の段階から心血管疾患の危険因子であり、積極的に減少を目

指すことがCKDのガイドラインではグレードAとされている⁹⁾。本研究においてSDPTG d/aは男女とも血圧や血糖値などの動脈硬化関連因子や腎機能の指標であるeGFRとは独立した、マイクロアルブミン尿の関連因子である結果を得た。特に、女性において正常血圧、正常耐糖能の段階からSDPTG b/aおよびd/aが低下した者はマイクロアルブミン尿検出率が高く、心血管疾患等の臓器障害の危険性があることが示唆された。SDPTGの測定はCVDの早期発見や予防に大変有用であると思われる。

尿中にアルブミンが漏出する機序については、糖尿病や高血圧、脂質異常症などの疾患による腎糸球体基底膜や上皮細胞、内皮細胞などの障害

Table 2 Items related to microalbuminuria by univariate and multivariate regression analysis

	Men(n=3,396)		Women(n=3,625)	
	Univariate	multivariate	Univariate	multivariate
Age(years)	0.004	0.004	0.018 **	0.018**
Pulse pressure(mmHg)	0.011 **	0.011 **	0.013 **	0.013**
Heart rate(bpm)	0.013 **	0.012 **	0.011 **	0.011**
Body mass index (kg/m ²)	0.018 **	0.018 **	0.025 **	0.024**
height(cm)	-0.012**	-0.012 **	-0.013**	-0.012**
Fasting plasma glucose(mg/dl)	0.014 **	0.014 **	0.009 **	0.009**
nonHDLcholesterol(mg/dl)	-0.0001	-0.001	-0.0001	-0.0003
eGFR	-0.008**	-0.008**	-0.004**	-0.004**
Smoking habit(non/past/current)	0.031	0.031	0.058	0.041
b/a	0.37 *	-	0.17	-
d/a	-	-0.53 **	-	-0.67 **

**p<0.01, *p<0.05

Model R2=0.081, F ratio=43.84, model probability<0.0001

eGFR:estimated glomerular filtration rate

や、漏出したアルブミンの近位尿細管での再吸収障害が考えられる。糖尿病や高血圧で引き起こされる糸球体障害は腎皮質深部にある傍髄質糸球体から始まり、マイクロアルブミン尿が検出される時期にはすでに糸球体障害が存在しているといわれている^{10), 11), 12)}。傍髄質糸球体の輸入細動脈は、脳動脈の穿通枝や冠動脈の末梢の分枝と同様に常に高い血圧に晒されており、高血圧や動脈硬化が長期に及ぶと脆弱となり破綻しやすくなる^{13), 14), 15)}。従って、マイクロアルブミン尿を認めるといことは、脳や心臓の早期の臓器障害がすでにある可能性を予測させる。

SDPTG b/aは主に心機能や動脈硬化に起因する駆出圧波に関係し、d/aは反射圧波による後負荷を反映している。反射圧波が高いまま早く中枢に戻ってくると駆出圧波と重なり左心室に対する負荷が大きくなると思われる。一般的に男性より身長が低い女性では脈波伝播のルートが短いので反射圧波の影響は男性より大きく、特に動脈硬化が進展した高血圧の女性では心血管に高い負荷がかかるものと思われる。SDPTG d/aの低下は高い後負荷を意味し、臓器障害としてのマイクロアルブミン尿の検出に関連するものと思われる。

本研究では、健診受診者を対象としてSDPTG b/aおよびd/aと早期の臓器障害としてのマイクロアルブミン尿の関連を検討した。d/aはマイクロアルブミン尿を認める者で認めない者に比し有意に低下していた。心血管疾患の早期発見や予防にSDPTGは有用であることが示唆された。

引用文献

- Otsuka, T., Kawada, T., Katsumata, M. and Ibuki, C. (2006) Utility of second derivative or the finger photoplethysmogram for the estimation of the risk of coronary heart disease in the general population. *Cir J.*, 70: 304-310.
- Tabara, Y., Igase, M., Okada, M., Nagai, T., Miki, T., Ohyagi, Y., Matsuda, F. and Kohara, K. (2016) Usefulness of the second derivative of the finger photoplethysmogram for assessment for end-organ damage: the J-SHIP study. *Hypertens Res.*, 39(7): 552-556.
- Munir, S., Guilcher, A., Kamalesh, T., Clapp, B., Redwood, S., Marber, M. and Chowiecnyk, P. (2008) Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension.*, 51: 112-118.
- Takazawa, K., Tanaka, N., Fuita, M., Matsuoka, O., Saiki, T., Aikawa, M., Tamura, S. and Ibukiyama, C. (1998) Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative or photoplethysmogram wave form. *Hypertension.*, 32: 365-370.
- Takazawa, K., Fujita, M., Yabe, K., Saiki, T., Maeda, K., Yamashita, Y., Hase, M. and Ibukiyama, C. (1993) Clinical usefulness of the second derivative of photoplethysmogram (acceleration plethysmogram). *J. Cardiol.* 23: 207-217.
- Inoue, N., Kawakami, H., Yamamoto, H., Ito, C., Fujiwara, S., Sasaki, H. and Kihara, Y. (2016) Second derivative of the finger photoplethysmogram and cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese women. *Hypertension Res.*, 40(2): 207-211.

7. Damsgaard, E.M., Freoland, A., Jorgensen, O.D. and Mousefulness of the second derivative of the finger photoplethysmogram for assessment for gensen, c.e. (1990) Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ.*, 300: 297-300.
8. Gerstein, H.C., Mann, J.F., Yi, Q., Zinman, B., Dinneen, S.F., Hoogwerf, B., Young, J., Tashkow, A., Joyce, C., Hawaz, s. and Yusuf, S. Hope Stud Investigatorsl. (2001) Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals *JAMA.*, 286: 421-426.
9. 日本腎臓学会. (2013) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン. 東京医学社.
10. Wada, M., Nagasawa, H., Iseki, C., Takahashi, Y., Sato, H., Arakawa, S., Kawakami, T., Kurita, K., Daimon, M. and Kato, T. (2008) Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci.*, 15 272(1-2): 36-42.
11. Manunath, G., Tighiouart, H., Ibrahim, H., Macleod, B., Salem, DN., Griffith, JL., Coresh, J., Levey, AS. and Sarnak, M.J. (2003) Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.*, 41: 47-55.
12. Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B.C., Woodward, M., Levey AL., de Jong, P.E., Coresh, J. and Gansevoort, RT. (2010) Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.*, 375(9731): 2073-2081.
13. Ito, S., Nagasawa, T., Abe, M. and Mori, T. (2009) Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res.*, 32: 115-121.
14. 伊藤貞嘉. (2009) CKDと心血管病の関連機序. *心臓.* 41(7): 733-738
15. Weiner, E.D., Tabatabai, S., Tighiouart, H., Elsyed, E, Bansal, M., Griffith, J., Salem, D.N., Levey, A.S. and Sarnak, M. (2006) Cardiovascular outcomes and all- cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.*, 48: 392-401.

[2021. 9. 16 受理]

コントリビューター：十河 正典 教授
(管理栄養学科)