

# 論文要旨

## Clinical Significance and Reproducibility of Novel Arterial Distensibility Index

新しい動脈硬化度の指標の臨床的有用性と  
その再現性に関する研究

窪 蘭 琢 郎

### 【序論および目的】

脈波伝播速度は動脈硬化の評価に有用であることが知られている。上腕-足首脈波伝播速度(brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV)は、動脈硬化を簡便に評価することが可能であり、我々もその有用性について報告してきた。しかし、baPWVの大きな問題点は、測定時の血圧の影響を受けることである。最近、血圧に左右されない指標である stiffness parameter  $\beta$  を基にした新しい動脈硬化の指標である Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) が開発された。CAVIは、血圧の影響が少なく動脈の硬化度をより正確に評価することができるかと期待されている。本研究の目的は、従来使用されてきた baPWV と CAVI の臨床的有用性を比較検討することである。

### 【材料および方法】

研究 1. 鹿児島厚生連健康管理センターにおいて健康診断を受診した連続 1033 例(男性 567 例、女性 466 例、平均年齢  $50 \pm 15$  歳)を対象とした。全例とも 5 分間の安静臥床の後、VaSera VS-1000 を用いて、右上腕と両足首の脈波形、血圧、心臓から足首までの血管長により自動的に CAVI を算出した。同装置を用いて baPWV を同時に計測した。

研究 2. 鹿児島大学病院心臓血管内科に入院している連続 21 例において 2 週間以内に 2 回 CAVI を測定し、その再現性を評価した。

研究 3. CAVI 及び baPWV に対する測定時の血圧の影響を評価するため、鹿児島大学病院心臓血管内科に入院中に CAVI 及び baPWV を 2 回測定した連続 62 例のうち、2 回の測定時の収縮期血圧に 10mmHg 以上差があった 27 例を比較検討した。

### 【結 果】

研究 1. CAVI の平均値は、男性  $8.5 \pm 1.5$ 、女性  $8.1 \pm 1.3$ 、baPWV の平均値は、男性  $1383 \pm 290$  cm/sec、女性  $1318 \pm 272$  cm/sec であり、いずれも男性のほうが女性に比べて有意に高値であった( $P < 0.0001$ )。男性において、年齢に関しては CAVI 及び baPWV とともに有意な正の相関を認められた(CAVI:  $r = 0.739$ , baPWV:  $r = 0.675$ ,  $P < 0.0001$ )。収縮期血圧に関しては CAVI 及び baPWV とともに有意な正の相関を認められたものの、baPWV に比べ CAVI では疎な相関関

係を示した(baPWV:  $r=0.574$ 、CAVI:  $r=0.362$ ,  $P<0.0001$ )。女性においても同様な結果であった。

研究 2. 2週間以内の二回の測定において、二回の測定値は強く相関し( $r=0.93$ ,  $P<0.0001$ )、Bland-Altman 解析においても、二点間の mean difference が 0.2 と極めて 0 に近く、再現性が良好であることが示された。

研究 3. 測定時の血圧が 10mmHg 以上異なる二点間において、baPWV は血圧高値時が血圧低値時に比べ有意に高値を示したのに対し(baPWV:  $1433 \pm 348$  cm/sec vs.  $1489 \pm 381$  cm/sec,  $p<0.05$ )、CAVI は血圧に影響を受けることなく、両群間に有意差を認めなかった(CAVI:  $9.0 \pm 1.5$  vs.  $9.1 \pm 1.5$ , not significant)。

#### 【結論及び考察】

加齢により弾性線維は変性し、動脈壁の伸展やリモデリングを引き起こす。これらの変性は、膠原線維を増加させ平滑筋細胞を増殖させる。すなわち、加齢により動脈硬化が進行する。加齢に伴う動脈の硬化度の増加は、PWV を使用し評価することができることと報告されているが、今回我々は CAVI 及び baPWV は、年齢に有意に相関することを示した。

年齢や血圧が PWV の重要な規定因子であることはよく知られており、測定時の血圧に影響されるため、動脈の硬化度を正しく評価できていない可能性がある。一方、CAVI は、血圧に依存しない動脈硬化の指標である stiffness parameter  $\beta$  を基に開発され、血圧を補正した動脈硬化の指標である。本研究では、CAVI は baPWV に比べ、測定時の血圧との相関が弱く、特に女性では、多変量解析において、血圧は CAVI の独立した規定因子ではないことが示された。CAVI はより正確に動脈の硬化度を評価できる可能性があると思われる。baPWV が測定時の血圧に影響されることは問題であり、血圧の影響を軽減するためには測定前の時間を充分とる必要性がある。

CAVI の再現性に関しては、Bland-Altman 解析において、二回の測定値の差の平均が 0 であれば完璧な再現性があるといえるが、本研究では 0.2 と極めて 0 に近く、再現性が高いと考えられた。以上より、CAVI はルーチンの検査や大規模な臨床試験に有用であると考えられる。

なお、CAVI は測定時の血圧変動には影響されないものの、高血圧は動脈硬化の危険因子の一つであるため、血圧と相関した可能性があると考えられた。

【結語】 CAVI は baPWV に比べ血圧の影響を受けにくく、加齢に伴う動脈の硬化度を反映する有用な指標である。

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 16 号	学位申請者	窪菌 琢郎
審査委員	主査	川平 和美	学位 博士 (医学)
	副査	上村 裕一	副査 濱崎 秀一
	副査	嶽崎 俊郎	副査 田中 康博

### Clinical Significance and Reproducibility of Novel Arterial Distensibility Index

(新しい動脈硬化の指標の有用性とその再現性に関する研究)

公表学術誌 Circulation Journal Vol. 71, 89-94, 2007.

上腕-足首脈波伝播速度(brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV)は、動脈硬化を簡便に評価することが可能であるが、測定時の血圧変動の影響を受けることが問題である。最近、血圧に左右されない指標である stiffness parameter  $\beta$  を基にした新しい動脈硬化の指標である Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) が開発され、血圧の影響が少なく動脈の硬化度をより正確に評価することができるかと期待されている。そこで、学位申請者らは、baPWV と CAVI の臨床的有用性を比較検討した。本研究は以下の3つの研究に分けられる。

研究 1. 鹿児島厚生連健康管理センターにおいて健康診断を受診した連続 1033 例を対象とし、baPWV と CAVI の臨床的有用性を比較検討した。

研究 2. 鹿児島大学病院心臓血管内科に入院している連続 21 例において 2 週間以内に 2 回 CAVI を測定し、その再現性を評価した。

研究 3. CAVI 及び baPWV に対する測定時の血圧の影響を評価するため、同日に数時間あけた 2 回の測定時の収縮期血圧に 10mmHg 以上差があった 27 例を比較検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

研究 1. 男性において、CAVI 及び baPWV とともに年齢と有意な正の相関を認めた。CAVI 及び baPWV とともに収縮期血圧と有意な正の相関を認めたものの、baPWV に比べ CAVI では疎な相関関係を示した。女性においても同様な結果であった。多変量解析において、男女とも baPWV に関しては、年齢及び収縮期血圧とともに baPWV の独立した規定因子であった。一方、CAVI に関しては、男性では年齢、収縮期血圧とともに CAVI の独立した規定因子であったが、女性では、年齢は CAVI の独立した規定因子であったものの収縮期血圧は独立した規定因子ではなかった。

研究 2. 2 週間以内の二回の測定において、CAVI 測定の再現性は良好であることが示された。

研究 3. 測定時の血圧が 10mmHg 以上異なる二点間において、baPWV は血圧高値時が血圧低値時に比べ有意に高値を示したのに対し、CAVI は測定時の血圧変動に影響を受けることなく、両群間に有意差を認めなかった。

近年、高齢化社会となり、また、生活の欧米化により心血管疾患が増加してきている。そのため、動脈の硬化度を評価することは、疾病の予防や早期発見につながる。本研究は、従来使用されてきた非観血的に簡便に動脈の硬化度を評価することができる baPWV と、その欠点を補うことができる新しく開発された CAVI を比較検討したものであり、CAVI は測定時の血圧変動に影響を受けにくいことが証明された。今後、CAVI により動脈硬化が早期に検出され、臨床の現場で役に立っていくことが期待される。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 16 号	学位申請者	窪菌 琢郎
審査委員	主査	川平 和美	学位 博士 (医学)
	副査	上村 裕一	副査 濱崎 秀一
	副査	嶽崎 俊郎	副査 田中 康博

主査および副査の5名は、平成19年2月19日、学位申請者 窪菌 琢郎 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 従来測定していた baPWV はコーリン社であり、今回の CAVI はフクダ電子であるが、原理は同じなのか？

(回答) 同じ測定方法と原理で PWV を測定しています。

質問2) CAVI は血管の距離を測定して求めるが、体格差により血管の距離は異なる。どのようにして距離を測定しているのか？

(回答) 従来のコーリン社のものは、身長をもとに経験的に血管の距離を算出していましたが、本研究は、心臓から大腿、大腿から膝、膝から足首までを測定し距離を求めました。しかし、手間がかかるために、現在、日常診療ではコーリン社と同様の方法で身長をもとに血管の長さを算出しています。

質問3) stiffness parameter  $\beta$  は、血管の内径の変化を測定して求めるが、CAVI は内径を測定するわけではなく、stiffness parameter  $\beta$  の原理を利用して測定しているのか？

(回答) はい、その通りです。

質問4) baPWV と CAVI の相関はどうか？

(回答)  $r=0.98$  の強い相関があります。

質問5) CAVI に基準値はあるのか？

(回答) CAVI の値がある一定値以上の高値を示せば心血管疾患の危険性が増すといったデータは未だ得られていません。CAVI の値は年齢により異なるために、年齢別に平均値 + 2 SD 以上は危険であるとの評価を行っています。

質問6) まだこの機械は動脈硬化の診断に利用されるところまでには至っていないのか？

(回答) 今のところ論文報告はありません。今後動脈硬化の診断にどのようにいかされるかについては、さらに検討していきたいと考えています。

質問7) baPWV は血圧が高くなるとどうして値が大きくなるのか？

(回答) 血圧が高くなると stroke volume が上昇するために数値が大きくなるのが考えられます。

質問8) 対象者にどのように測定をお願いしたのか、また、その採択率は？

(回答) 健康診断を受診した症例に一人一人書面でインフォームドコンセントを得てお願いしました。参加率は 85% 程度でした。

質問9) CAVI が極端に高値であった症例は動脈硬化が進行しているわけだが、それ以外に CAVI の値を変動させる要因はあるのか？

(回答) 喫煙直後は高値となります。また、閉塞性動脈硬化症は極端に低い値となります。

質問10) 女性では CAVI と収縮期血圧との間に関連性を認めなかったが、収縮期血圧は動脈硬化の危険因子であり、関連がなかった理由は？

(回答) 男性では喫煙している割合が 60% と女性の 4% よりも多く、喫煙による血圧上昇の影響が女性より大きかったことが考えられます。

## 最終試験の結果の要旨

質問 1 1) 女性では閉経後に動脈硬化が進むと考えられるが、年齢別の男女の比較はどうか？

(回答) 60 歳代までは男性の値が女性に比べ高値ですが、閉経後 10 年、20 年経つと男性の値に近づきます。それを考えると、閉経との関連はあると考えます。

質問 1 2) 血圧の高低により stiffness の違いがあるのが当然と思うが、CAVI は血圧に影響されないのか？

(回答) 50~150 mmHg 程度の生理的な血圧の範囲内であれば stiffness parameter  $\beta$  は血圧に影響されないが、血圧が 200 mmHg を超えるような値では高くなるとの報告があります。

質問 1 3) CAVI の値で末梢レベルの血管疾患のリスクの層別化ができるのか？

(回答) baPWV では、高値になると心血管疾患のリスクが高くなると報告されていますが、CAVI では今のところデータはありません。CAVI の値が高くなると心血管疾患のリスクは高くなると考えられ、今後検討していきたいと思えます。

質問 1 4) CAVI を用いて動脈硬化の評価を臨床的に行う上で、どのようにしたら有用であるか？

(回答) CAVI は非観血的に測定できることが利点であるために、非観血的な動脈硬化の指標である intima-media thickness (IMT) と組み合わせれば層別化することも可能ではないかと考えます。

質問 1 5) CAVI は大血管レベルの動脈の硬化度の指標であるが、冠動脈や脳血管などの小さい血管における動脈硬化疾患との関連性に関する報告はあるのか？

(回答) CAVI ではそういった報告は現在までありませんが、baPWV では心血管疾患と関連するといった報告があります。今後検討すれば CAVI でも同様もしくはそれ以上の結果が得られると考えます。

質問 1 6) 単回帰解析において男性より女性のほうが収縮期血圧と相関が強かった理由は？

(回答) 女性は喫煙や高脂血症、糖尿病などの危険因子を持った人が少ないため、CAVI が収縮期血圧と強く相関したと考えます。

質問 1 7) 研究 2 では二群間に血圧の差があったのか？

(回答) 二群間で測定時の血圧に有意差はありませんでした。

質問 1 8) 研究 3 の実際の血圧はどれ位か？

(回答) 血圧高値時の平均値は 133 mmHg、血圧低値時は 122 mmHg でした。

質問 1 9) 糖尿病や高脂血症など疾患を持った群と持たない群で CAVI や baPWV に差があったのか？

(回答) 今回は健診を対象とした研究であり、症例数が少なく検討していません。

質問 2 0) 図 4B において、外れている症例が 2 例あるがその原因は何か？

(回答) 特に他の症例と異なるような背景は認めませんでした。

質問 2 1) 動脈硬化を進行させる因子があったとしても、最大の動脈硬化の要因は年齢なのか？

(回答) CAVI や baPWV の規定因子としては年齢が深く関与していますが、年齢がその他の危険因子よりも強い因子かどうかはこれだけでは判断できません。今回の健診を対象とした研究では、高脂血症や糖尿病などの危険因子を持った人が少なく、年齢が最も強い CAVI の規定因子でした。

質問 2 2) ノルアドレナリンなどの心拍出量を上げずに血圧を上昇させるような薬剤を使用した場合に CAVI はどうなるのか？

(回答) ノルアドレナリンなど薬剤による変化に関しては検討していませんが、透析患者においては、透析前後で CAVI の値は変化しませんでした。

質問 2 3) 研究 3 において、Ca 拮抗薬などの直接血管を拡げるような薬剤とその他の薬剤で CAVI の値に違いがあるのか？

(回答) 検討していないので明確な回答はできませんが、Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬、ARB の使用で血圧を変動させても CAVI の値は変化しません。薬剤間の違いについては今後の検討課題です。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。