

中老年人與老年人的動脈壓容積指標以及 動脈速度脈波指數之有用性的探討

林滋

血栓症化學研究所

摘要

針對新開發誕生的非侵襲性動脈硬化測量法之動脈壓容積指標 (arterial pressure volume index : API) 與動脈速度脈波指數 (arterial velocity pulse index : AVI) 以中老年人與老年人作為對象和以往非侵襲性血管指標之 cardio-ankle vascular index (CAVI)、arterial stiffness index (ASI)、ankle-brachial pressure index (ABI)、carotid intima-media thickness (IMT) 進行比較檢討, 首先透過單元迴歸分析就 API·AVI 與臨床數據、檢查數值、以往方法指標之間的關聯進行檢證, 之後將有意義的項目作為說明變數進行多元迴歸分析, $P < 0.05$ 的情況時判斷是有意義的。

動脈硬化性疾病患者全例 (184 名、平均年齡 72.4 ± 10.4 歲、男性 48 名、女性 136 名) 調查下發現 API 與年齡、AVI、ASI、收縮期血壓、脈壓、LDL-C、血小板凝集功能有相關性, 與身高呈逆相關性。另一方面, AVI 與年齡、API、脈壓呈相關性, 與身高、體重、body mass index (BMI)、Hb 呈逆相關性。與以往的非侵襲性血管動脈硬化測量法指標相比之下, 在中老年人 (39 名、平均 56.5 ± 6.1 歲) API 與 ASI ($r=0.69$)、CAVI ($r=0.43$) 有相關性, 但 AVI 與以往測量法的指標卻不見有意義的相關性; 在老年人 (145 名、平均 76.6 ± 6.3 歲) API·AVI 兩者與以往測量法的指標比較下不見有意義的相關性。

在多元迴歸分析下, API 在中老年人當中 R^2 呈現高值而身高會殘留在說明變數裡; 將 API·AVI 作為目的變數的情形時, 以往測量法的測量值則無法成為有意義的說明變數。

總歸結論如下三點: 1) API·AVI 與年齡、身高、收縮期血壓、脈壓有相關性, 此外特別是 AVI 與體重、BMI 也發現有其關聯性。2) API·AVI 在中老年人中發現與 ASI、CAVI 有相關性。3) API·AVI 暗示了比老年人以外更適合對中老年者的動脈硬化程度進行評價。

原著

中高年齢者および高齢者における動脈圧容積指標および動脈速度脈波指数の有用性の検討

林 滋

血栓症化学研究所

(2016. 2. 16受付, 2016. 11. 10受理)

要 旨

新規に開発された非観血的動脈硬化測定法である動脈圧容積指標 (arterial pressure volume index : API), 動脈速度脈波指数 (arterial velocity pulse index : AVI) について, 中高年齢者および高齢者を対象として, 従来の非観血的指標である cardio-ankle vascular index (CAVI), arterial stiffness index (ASI), ankle-brachial pressure index (ABI), carotid intima-media thickness (IMT) と比較検討した。API, AVIと臨床データ・検査値・従来法の指標との関連をまず単回帰分析で行い, 有意であった項目を説明変数として重回帰分析を行った。P < 0.05の場合に有意と判定した。

動脈硬化性疾患患者全例 (184名, 平均年齢72.4 ± 10.4歳, 男性48, 女性136名) ではAPIは年齢, AVI, ASI, 収縮期血圧, 脈圧, LDL-C, 血小板凝集能と相関し, 身長と逆相関した。一方AVIは年齢, API, 脈圧と相関し, 身長, 体重, body mass index (BMI), Hbと逆相関した。従来の非観血的動脈硬化測定法の指標との比較では, 中高年齢者 (39名, 平均56.5 ± 6.1歳) で, APIはASI (r = 0.69), CAVI (r = 0.43) と相関したが, AVIは従来法の指標と有意な相関は見られなかった。高齢者 (145名, 平均76.6 ± 6.3歳) では, API, AVIと従来法の指標との相関は見られなかった。

重回帰分析では, APIは中高年齢者でR²が高値 (0.53) で身長が説明変数に残ったが, API, AVIを目的変数とした場合, 従来法の測定値は有意な説明変数とはならなかった。

結論として, 1) API, AVIは年齢, 身長, 収縮期血圧, 脈圧と関連し, 特にAVIは体重, BMIとの関連が見られた。2) API, AVIは中高年齢者でASI, CAVIと相関が見られた。3) API, AVIは高齢者よりも中高年齢者の動脈硬化の評価に適していると示唆された。

Abbreviation:

API, arterial pressure volume index; AVI, arterial velocity pulse index; CAVI, cardio-ankle vascular index; ASI, arterial stiffness index; ABI, ankle-brachial pressure index; IMT, carotid intima-media thickness; BMI, body mass index; TC, total cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; CRP, c-reactive protein; UA, uric acid; HbA1c, hemoglobin A1c; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration; TP, total protein; Alb, albumin; Hb, hemoglobin; Fbg, fibrinogen; Micro Alb, urine micro albumin

緒言

オシロメトリック法による非観血的動脈硬化指標に, 脈波伝播速度 (pulse wave velocity, PWV)^{1,2)}, cardio-ankle vascular index (CAVI)^{3,4)}, arterial stiffness index (ASI)^{5,6,7)} が知られており, それぞれ一長一短がある。PWVはわが国では広く使用され臨床データも多く集積されているが, 収縮期血圧の影響が出ると指摘されている⁸⁾。そのため, 血圧に依存しない脈波速度指標としてCAVIが開発された。CAVIは血圧の影響が少なく動脈硬化の評価法として確立し, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症, 喫煙などの動脈硬化危険因子ともよく相関している³⁾。ASIは比較的新しい動脈硬化指標で, 上腕動脈の壁内圧と容積変化より動脈血管の硬さを測定する⁹⁾。測定の際のばらつきがやや大きく複数

回測定のため測定が煩雑であったが⁹⁾、最近では、ソフトウェアの改良がなされ単回測定も可能となっている。このASIは動脈硬化の危険因子との相関も認められている^{7,10)}。ABI (Arterio-brachial pressure index) はオシロメトリック法により後脛骨動脈の収縮圧が再現性良く測定できるようになり臨床応用が進んできた。特に下肢動脈の狭窄や閉塞の検出に有力な指標である¹¹⁾。一方、IMT (Carotid intima-media thickness) は超音波断層装置で直接頸動脈の内膜中膜の厚さを測定するが、動脈硬化性疾患の危険因子として確立している^{12,13,14)}。

最近、上腕動脈の硬化度を血管容積変化で捉えることができる動脈圧容積指標 (Arterial Pressure Volume Index, API) と上腕動脈局所の弾力性を測定することができる動脈速度脈波指数 (Arterial Velocity Pulse index, AVI)¹⁵⁾が開発された。

今回、中高年者と高齢者を対象とし、これらの指標と従来の非観血的動脈硬化指標および臨床所見や検査値との関連について検討した。

方法

1. 対象

対象は当研究所併設のクリニックに通院している動脈硬化性疾患患者184名 (観察期間平成18年4月から平成24年12月まで) で、35～94歳、平均年齢は72.4 ± 10.4歳、男性48名、女性136名である。動脈硬化性疾患の内訳は、高血圧症 (78例, 42.4%)、脳梗塞 (32例, 17.4%)、脂質異常症 (32例, 17.4%)、虚血性心疾患 (28例, 15.2%)、糖尿病 (14例, 6%) の割合であった。服薬はCa拮抗薬68.5%、アンジオテンシンII受容体拮抗薬42.9%、アンジオテンシン変換酵素阻害薬12.5%、サイアザイド利尿薬24.5%、β遮断薬13.0%、硝酸薬11.4%、スタチン26.6%、アスピリン27.7%の割合であった。また、全患者および中高年者 (35-64歳, 39名, 平均56.5 ± 6.1歳) と高齢者 (65-94歳, 145名, 平均76.6 ± 6.3歳) に層別化した患者を対象に、以下に示すAPI, AVIと他の動脈硬化指標・臨床所見、および血液検査値との間の相関について解析した。本研究はヘルシンキ宣言 (2000年10月) に示された倫理的原則に従って行われた。新規の指標であるAVIとAPI測定は当研究所内の倫理委員会で審査して患者の同意のもとで行われた。

2. API, AVI測定法

API, AVIの測定は以下のように行った。脈波指標付血圧計「PASESA」(志成データム) を用いて、安静状態かつ座位で、左上腕を用いて、血圧、脈圧、脈拍、上腕動脈脈波、API, AVIを同時に測定した。APIの原理は、血圧計として計測した脈圧とカフ圧に伝播する脈波振幅から、

1心拍ごとのカフ圧-脈管容積曲線の傾きの平均値を算出したのち、積分して全体の曲線を描出し、最もフィットする逆正接関数を求めるものである。すなわちAPIの原理は、弾力のある柔らかい血管ほどカフ圧の減圧に伴って動脈容積が急激に変化するのでこの曲線の傾きの変化を圧、容積変化としてグラフ化し、逆正接関数で近似して指数化する。 $F(x) = A \cdot \arctan(Bx + C) + D$ (A, B, C, Dは係数で、本方程式は逆正接関数を含んだ一次方程式であり、 $Y = A \cdot \arctan(Bx + C) + D$ と同じである。Yは血管容量を、xはカフ圧を表す。)、APIはAPI = 1/Bより求める¹⁵⁾。APIは上腕動脈局所の弾力性を反映し、APIが高い場合は動脈硬化が強くなっている。APIの基準値は20-33である。

AVIは上腕動脈拡張期 (心収縮期) の速度変化 (Vf) と上腕動脈弛緩期 (心拡張期) の速度変化 (Vr) の比を指標化したものである¹⁵⁾。AVIは大動脈の弾力性や末梢抵抗を反映し、加齢や動脈硬化による反射波の増大で値が大きくなる。AVI = (Vr/Vf) × 20、20は測定値が整数値になるように調整するための数値である。AVIが高い場合は大動脈を含めた動脈硬化が強くなっている。AVIの基準値は17-31である。

3. CAVI, ABI測定法

CAVI, ABI測定はCAVI-VaSeraVS-1000 (フクダ電子) を用いて行った。測定原理、測定法は既報の方法¹⁶⁾によった。被験者は10分間仰臥位で安静を保ち、四肢にカフを巻いて測定した。右CAVIと左CAVIが測定されるので、両者の平均値を採用した。ABI測定も右ABIと左ABIが測定されるので両者の平均値を採用した。CAVIとABIの健常人での基準値はそれぞれ9.0 (8.5 ± 0.8) 以下、0.9-1.3である。

4. ASI測定法

ASI測定はCardio Vision MS-2000 (米国, Mars Medical Products) を用いて血圧、脈圧、脈拍、ASIを同時に測定し、コンピュータ化されたオシロメトリック法により、動脈硬化に密接に関係する血管の硬さを上腕動脈で定量的に測定し指数化した。健常人での基準値は70以下である。ASIは座位で原則2回測定し平均値で表した。

5. IMT測定法

超音波断層装置 (Xario SSA-660A, 東芝メディカルシステムズ) を用いて、頸動脈にプローブを当て左右内頸動脈分岐部より2cm中枢側の範囲と左右分岐部の合計4か所で、Bモードで内中膜厚 (Intima Media Thickness: IMT, 単位はmm) を測定し、4か所の平均内中膜厚を計算した。健常人の基準値は1.1mm以下とした。

6. 血液生化学検査

採血は観察期間中の外来受診時に午前9時から午後1時の間で行われた。血液生化学検査は血清で測定した。血色素(Hb)はEDTA2K血で測定した。総蛋白(TP), アルブミン(Alb), 尿素窒素(BUN), クレアチニン(Cr), 尿酸(UA)は常法で測定した。総コレステロール(TC)はコレステロール脱水素酵素法, 中性脂肪(TG)は酵素法, HDL-コレステロール(HDL-C)は直接法, LDL-コレステロール(LDL-C)は直接法, ヘモグロビンA1c(HbA1c)はラテックス凝集比濁法, C反応性蛋白(CRP)はラテックス免疫比濁法, フィブリノーゲン(Fbg)はトロンビン凝固時間法, 血漿D-ダイマー(D-dimer)はラテックス免疫比濁法(自動分析装置JCA-BMI650, 日本電子), 尿中マイクロアルブミン(クレアチニン換算値)は免疫比濁法で測定した。各測定はSRLで行った。

7. 血小板凝集能測定

全血血小板凝集計(米国)を用いて血小板凝集能(Plt Aggre)を測定した。方法は1/10容の3.8%クエン酸入りのチューブで採血し, 血液0.5mlを生食水0.5ml入りのキューベットに入れ, 凝集計で37°Cで2分保温し, 安定したところで刺激剤コラーゲン(最終濃度:5 μ g/ml)を添加し, 凝集を測定する。凝集の程度は電気抵抗値 Ω として表示される。凝集が亢進すると抵抗値も上昇する。健常人130名の基準値は15.0 \pm 4.3 Ω (mean \pm SD)である。

8. 統計処理

統計はエクセル統計2012(社会情報サービス)を用いて行った。正規分布から大きく外れる測定値はMedian Q1, Q2でも表現した。その他の測定値はmean \pm SDで表示した。P<0.05を有意とした。API, AVIと各種臨床データ, 検査値, 従来法の測定値との相関をピアソンの相関係数で求めた。重回帰分析では, 相関が有意となった項目を説明変数として解析した。回帰の分散分析を行い, 有意性を判定し, 偏回帰係数, 定数項の検定を行い, 寄与率(R^2)を計算し, さらに説明変数が多くなったので自由度修正済み決定係数(R^{*2})も計算した。

結果

1. 全例の臨床所見と検査値 (Table 1)

ASI, IMT, 収縮期血圧および尿Micro Albがやや高値であったがその他の臨床所見および測定値は基準内であった。

2. 全例におけるAPIおよびAVIと臨床所見, 測定値との相関 (Table 2)

APIは年齢($r = 0.23$, 以下同), AVI(0.26), CAVI(0.15),

ASI(0.20), 収縮期血圧(0.27), 脈圧(0.35), TC(0.15), LDL-C(0.20), Fbg(0.15), 血小板凝集能(0.21)と正の相関が得られ, 身長($r = -0.31$), 体重(-0.19), Hb(-0.15)とは負の相関が得られた。

AVIは年齢($r = 0.28$), API(0.26), CAVI(0.16), ASI(0.16), 収縮期血圧(0.17), 脈圧(0.28), BUN(0.15)と正の相関が得られ, 身長($r = -0.24$), 体重(-0.34), BMI(-0.26), TG(-0.15), Alb(-0.18), Hb(-0.26)と負の相関が得られた。

3. 全例におけるAPIおよびAVIと臨床所見, 測定値との重回帰分析 (Table 3-a, b)

APIを目的変数としてAPIと有意な相関が得られた因子を説明変数として重回帰分析を行った。 $R^2 = 0.30$, $R^{*2} = 0.25$ で有意な回帰係数は得られなかった。次に, AVIを目的変数として, AVIと有意な相関が得られた因子を説明変数として重回帰分析を行った。 $R^2 = 0.25$, $R^{*2} = 0.19$ で有意な回帰係数はAPIのみであった。

4. 中高年者と高齢者におけるAPIと臨床所見, 測定値との相関 (Table 4)

APIは中高年者では, AVI(0.36), CAVI(0.43), ASI(0.69), 脈圧(0.37)と有意な正の相関を示し, 身長(-0.44), 体重(-0.29), BUN(-0.31)と有意な負の相関を示した。高齢者では, AVI(0.18), 収縮期血圧(0.30), 脈圧(0.32), 血小板凝集能(0.20)と有意な正の相関を示し, 身長(-0.20)と有意な負の相関を示した。

5. 中高年者と高齢者におけるAVIと臨床所見, 測定値との相関 (Table 5)

AVIは中高年者では, API(0.36), ASI(0.38)と有意な正の相関を示し, 体重(-0.42), BMI(-0.45), 脈拍(-0.32)と有意な負の相関を示した。AVIは高齢者では, 収縮期血圧(0.23), 脈圧(0.25)と有意な正の相関を示し, 体重(-0.25), BMI(-0.20), Hb(-0.24)と有意な負の相関を示した。

6. 中高年者と高齢者におけるAPIと各測定値との重回帰分析 (Table 6-a, b)

APIは中高年者では, $R^2 = 0.53$, $R^{*2} = 0.46$ で, 有意な回帰係数は定数項と身長であった。一方, 高齢者では, $R^2 = 0.17$, $R^{*2} = 0.14$ で, 有意な回帰係数は定数項のみであった。

7. 中高年者と高齢者におけるAVIと各測定値との重回帰分析 (Table 7-a, b)

AVIは中高年者では $R^2 = 0.36$, $R^{*2} = 0.26$ で, 有意な回

Table 1 Clinical or laboratory parameters in the entire atherosclerotic group

Parameters	Reference interval	Mean \pm SD
Age		72.4 \pm 10.4
Height (cm)		154.0 \pm 9.20
Weight (kg)		55.0 \pm 11.0
BMI	22-25	23.3 \pm 3.4
AVI	20-33	25.97 \pm 7.40
API	17-31	33.25 \pm 8.36
CAVI	8.5 \pm 0.8	8.64 \pm 1.22
ABI	0.9-1.3	1.11 \pm 0.09
ASI	< 70	93.25 \pm 62.17
IMT (mm)	< 1.1	1.13 \pm 0.32
SBP (mmHg)		143.8 \pm 17.6
DBP (mmHg)		85.4 \pm 9.9
PP (mmHg)		58.3 \pm 14.5
Pulse		67.6 \pm 11.1
TC (mg/dL)	150-219	205.08 \pm 31.85
HDL-C (mg/dL)	40-86 (male) 40-96 (female)	60.53 \pm 14.37
LDL-C (mg/dL)	70-139	120.36 \pm 29.42
Triglyceride (mg/dL)	50-149	111.35 \pm 58.58
CRP (mg/dL)	< 0.3	0.11 \pm 0.16
Uric acid (mg/dL)	3.7-7.0 (male) 2.5-7.0 (female)	0.06 (Me) , 0.01 (Q1) , 0.10 (Q3)
HbA1c (%)	4.6-6.2 (NGSP)	5.07 \pm 1.31
BUN (mg/dL)	8.0-22.0	5.60 \pm 0.89
Cr (mg/dL)	0.61-1.04 (male) 0.47-0.79 (female)	5.40 (Me) , 5.14 (Q1) , 5.66 (Q3)
TP (g/dL)	6.7-8.3	16.27 \pm 5.09
Alb (g/dL)	3.8-5.2	0.72 \pm 0.24
Hb (g/dL)	13.5-17.6 (male) 11.3-15.2 (female)	7.19 \pm 0.43
Fbg (mg/dL)	150-400	4.20 \pm 0.25
D-dimer (μ g/mL)	< 1.0	13.03 \pm 1.55
Plt Aggre (Ω)	15.0 \pm 4.3	283.52 \pm 56.13
Micro Alb (mg/gCr)	< 10.0	0.62 \pm 0.86
		0.39 (Me) , 0.19 (Q1) , 0.59 (Q3)
		11.17 \pm 4.43
		53.06 \pm 154.26
		13.00 (Me) , 5.17 (Q1) , 20.84 (Q3)

Me: Median, Q1: Quartile 1, Q3: Quartile 2

SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure; PP, Pulse Pressure; Plt Aggre, Platelet Aggregation

帰係数は定数項のみであった。一方、高齢者では $R^2 = 0.15$, $R^{*2} = 0.12$ で、有意な回帰係数は定数項とHbであった。

考察

API, AVIは新規に開発された動脈硬化指標であり、臨床例での有用性については現在データを広く集積している段階で評価は定まっておらず、身体計測値、血液検査値との関連、年齢との関連についても十分な検討はされていない。また、動脈硬化指標として利用されているCAVI, ASI, IMT, ABIとの比較も十分おこなわれてない。そこで、これらの点を明らかにするために本研究を行った。

API, AVIは、動脈硬化性疾患の危険因子として有用性が報告されているASIと中高年者で相関があることを報告(林滋, 第10回日本AS学会, 2010)したが、今回さらに統計学的解析を加えて中高年者、高齢者での有用性を検討した。APIは、平均70歳の高齢者の冠動脈狭窄例で非狭窄例と比較して有意に高値であると報告されている¹⁷⁾。

今までの学会報告ではAPIは年齢との相関性が強く、AVIは薬剤介入の影響を受けやすく、血管の機能的効果を反映し(山田明夫, 第12回日本AS学会, 2012), また、AVIはレニンアンジオテンシン系降圧剤非内服群では冠危険因子数と有意に相関したが、APIは相関しなかった(池田久雄, 第13回日本AS学会, 第7回日本血流血学会合同学術集会, 2013)。さらに、慢性腎臓病患者でのAPIとeGFRとの逆相関性が指摘されている(佐中孜, 第12回日本AS学会, 第6回日本血流血管学会合同学術集会, 2012)。

この動脈硬化性疾患全例では、APIは、年齢、身長、AVI, ASI, 収縮期血圧、脈圧、LDL-C, 血小板凝集能と $p < 0.01$ の相関を示した。特に動脈硬化促進因子であるLDL-Cや動脈硬化症で亢進する血小板凝集能との有意な相関が得られたことはAPIが動脈硬化と関連性があることを示唆している。一方、AVIと各種検査値との相関では、年齢、身長、体重、BMI, API, 脈圧、Hbに $P < 0.01$ の相関を示した。APIとAVIを比較すると、BMIはAVIとよく

Table 2 Correlation coefficient between API or AVI and clinical or laboratory parameters in the entire atherosclerotic group

	API	AVI
Age	0.23**	0.28**
Height	-0.31**	-0.24**
Weight	-0.19*	-0.34**
BMI	0.03	-0.26**
AVI	0.26**	
API		0.26**
CAVI	0.15*	0.16*
ABI	-0.10	-0.14
ASI	0.20**	0.16*
IMT	0.06	0.08
SBP	0.27**	0.17*
DBP	-0.05	-0.10
PP	0.35**	0.28**
Pulse	0.11	-0.13
TC	0.15*	0.10
HDL-C	-0.10	0.08
LDL-C	0.20**	0.10
Triglyceride	-0.03	-0.15*
CRP	0.10	-0.11
Uric acid	-0.14	0.02
HbA1c	0.13	0.05
BUN	0.10	0.15*
Cr	-0.13	0.05
TP	0.01	-0.12
Alb	-0.04	-0.18
Hb	-0.15*	-0.26**
Fbg	0.15*	0.04
D-dimer	0.10	-0.01
Plt Aggre	0.21**	0.07
Micro Alb	0.07	0.11

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ SBP, Systolic Blood Pressure; PP, Pulse Pressure;
Plt Aggre, Platelet Aggregation

相関し、収縮期血圧はAPIとよく相関した。脈圧は両者と相関した。

動脈硬化性疾患全例においてAPI、AVIは年齢と相関が見られたが、中高年者や高齢者の混在した全例では明確な結論が得にくいと考えて、年齢による層別化を図って、中高年者と高齢者の2群に分けて同様の検討を行った。すなわち、API、AVIと臨床検査値との相関を、中高年者と高齢者とに分けて検討した。

APIは、中高年者 (Table 4) で、身長、CAVI、ASIがやや強く ($p < 0.01$) 相関した。一方、高齢者では、収縮期血圧と脈圧が $p < 0.01$ の相関であった。中高年者では、従来のCAVIやASIと相関したことより、APIは高齢者よりも中高年者の動脈硬化測定により適していると考えられた。

AVIは、中高年者 (Table 5) で、体重、BMIと、高齢者では、体重、収縮期血圧、脈圧と $p < 0.01$ の相関であった。AVIは体格と関連した因子であるBMIとの関連が見られた。AVIは上腕動脈の拡張速度変化と弛緩速度変化

Table 3-a Multiple linear regression between API and clinical or laboratory parameters in the entire atherosclerotic group

	Regression coefficient	P	95% Confidence interval
Constant	34.78	0.07	-2.84 ~ 72.40
Age	-0.01	0.81	-0.18 ~ 0.14
Height	-0.15	0.11	-0.33 ~ 0.04
Weight	0.01	0.88	-0.15 ~ 0.17
AVI	0.15	0.08	-0.02 ~ 0.32
CAVI	0.34	0.54	-0.77 ~ 1.45
ASI	0.003	0.77	-0.02 ~ 0.03
SBP	0.02	0.80	-0.12 ~ 0.16
PP	0.09	0.34	-0.10 ~ 0.28
TC	-0.03	0.49	-0.12 ~ 0.06
LDL-C	0.06	0.17	-0.03 ~ 0.16
Hb	-0.12	0.78	-0.99 ~ 0.74
Fbg	0.02	0.16	-0.01 ~ 0.04
Plt Aggre	0.22	0.14	-0.07 ~ 0.50

$R^2 = 0.30$, $R^{*2} = 0.25$ SBP, Systolic Blood Pressure; Plt Aggre, Platelet Aggregation

Table 3-b Multiple linear regression between AVI and clinical or laboratory parameters in the entire atherosclerotic group

	Regression coefficient	P	95% Confidence interval
Constant	53.18	0.29	-46.36 ~ 152.72
Age	0.03	0.69	-0.12 ~ 0.18
Height	-0.11	0.71	-0.72 ~ 0.50
Weight	0.09	0.83	-0.74 ~ 0.93
BMI	-0.68	0.51	-2.71 ~ 1.34
API	0.13	0.048	0.0007 ~ 0.27
CAVI	0.02	0.97	-0.95 ~ 0.99
ASI	0.01	0.61	-0.01 ~ 0.02
ABP	0.02	0.77	-0.11 ~ 0.14
PP	0.06	0.49	-0.11 ~ 0.22
Triglyceride	-0.01	0.24	-0.03 ~ 0.007
BUN	0.10	0.39	-0.13 ~ 0.32
Alb	-1.73	0.47	-6.46 ~ 3.00
Hb	-0.43	0.28	-1.20 ~ 0.35

$R^2 = 0.25$, $R^{*2} = 0.19$, *: $p < 0.05$; PP, Pulse Pressure

の比を表しており、大動脈の弾力性や末梢抵抗を反映すると考えられているが、上腕動脈周囲の脂肪組織や筋組織の量の影響を受けている可能性が考えられた。さらに、API、AVIはサルコペニアの診断指標としての有用性が学会報告されているが (原田晴仁, 第1回日本血管血流学会, 2014)、本研究でも、AVIは体重、BMI、Hbとの相関性はこれを支持する。特に体重とBMIにも強い逆相関が示さ

Table 4 Correlation coefficients between API and parameters in the middle- and old-aged groups

	Middle-aged group	Old-aged group
Age	0.12	0.13
Height	-0.44**	-0.20*
Weight	-0.29	-0.08
BMI	-0.07	0.08
AVI	0.36*	0.18*
CAVI	0.43**	0.002
IMT	-0.16	0.04
ABI	0.07	-0.09
ASI	0.69**	0.10
SBP	0.21	0.30**
DBP	-0.03	0.04
PP	0.37*	0.32**
Pulse	0.11	0.12
TC	0.18	0.13
HDL-C	-0.31	-0.03
LDL-C	0.31	0.14
Triglyceride	0.06	-0.04
CRP	0.15	0.08
Uric acid	-0.11	-0.12
HbA1c	0.26	0.07
BUN	-0.31*	0.14
Cr	-0.23	-0.10
TP	0.18	-0.01
Alb	0.17	0.01
Hb	0.01	-0.14
Fbg	0.11	0.13
D-dimer	-0.27	0.09
Plt Aggre	0.11	0.20*
Micro Alb	0.2	0.04

*: P < 0.05, **: P < 0.01 SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure; PP, Pulse Pressure; Plt Aggre, Platelet Aggregation

Table 5 Correlation coefficients between AVI and parameters in the middle- and old-aged group

	Middle-aged group	Old-aged group
Age	0.30	0.09
Height	-0.18	-0.14
Weight	-0.42**	-0.25**
BMI	-0.45**	-0.20*
API	0.36*	0.19*
CAVI	0.15	0.08
IMT	-0.18	0.04
ABI	-0.13	-0.08
ASI	0.38*	0.09
SBP	0.01	0.23**
DBP	-0.20	0.03
PP	0.21	0.25**
Pulse	-0.32*	-0.08
TC	-0.03	0.11
HDL-C	-0.08	0.14
LDL-C	0.07	0.08
Triglyceride	-0.11	-0.14
CRP	-0.20	-0.12
Uric acid	0.03	0.06
HbA1c	-0.01	0.02
BUN	-0.21	0.16
Cr	-0.20	0.12
TP	-0.07	-0.10
Alb	-0.18	-0.08
Hb	-0.06	-0.24*
Fbg	-0.04	0.01
D-dimer	0.01	-0.07
Plt Aggre	0.25	-0.01
Micro Alb	0.02	0.10

*: P < 0.05, **: P < 0.01 SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure; PP, Pulse Pressure; Plt Aggre, Platelet Aggregation

Table 6-a Multiple linear regression between API and clinical parameters in the middle-aged group

	Regression coefficient	P	95% Confidence interval
Constant	52.53	0.046	0.96~104.10
AVI	0.24	0.20	-0.12~0.61
Height	-0.29	0.04	-0.57~-0.02
CAVI	1.93	0.18	-0.97~4.83
PP	0.17	0.14	-0.06~0.40
BUN	-0.29	0.38	-0.97~0.38

R² = 0.53, R^{*2} = 0.46 PP, Pulse Pressure

Table 6-b Multiple linear regression between API and clinical parameters in the old-aged group

	Regression coefficient	P	95% Confidence interval
Constant	32.23	0.04	1.46~63.02
Height	-0.1	1.30	-0.27~0.07
AVI	0.13	1.93	-0.05~0.32
ABP	0.03	0.19	-0.12~0.19
PP	0.09	0.93	-0.09~0.27
Plt Aggre	0.26	0.08	-0.04~0.56

R² = 0.17, R^{*2} = 0.14

SBP, Systolic Blood Pressure; PP, Pulse Pressure; Plt Aggre, Platelet Aggregation

れており、AVIはサルコペニアの指標として有用といえる。

APIと有意な相関を示した各臨床検査値との重回帰分析 (Table 6-a) では、中高年者でのR²は0.53、高齢者でのR²は0.17 (Table 6-b) で明らかに前者で高値であった。AVIと同様な重回帰分析でも中高年者でR²は0.36、高齢者ではR²は0.15でやはり前者で高値であった (Table 7-a, b)。高齢者については、API、AVIともにR²が低値で動脈硬化関連項目が有意の回帰係数になっていないので、臨床的有用性については今後の研究に俟ちたい。中高年者

ではn数が多くないが、相関係数値の比較や重回帰分析の結果よりして、API、AVIは中高年者で動脈硬化との関連性が高いといえる。実際、平均45.9歳の検診受診者 (n = 1105例) の検討では、APIはBMI、収縮期血圧、拡張期血圧、ABI、CAVIと有意の相関を示し、AVIは年齢、HbA1c、IMT、ABIと有意の相関を示したという報告 (岡本将輝, 第1回日本血管血流学会, 2014) と矛盾しない。

API、AVIとも年齢については、動脈硬化性疾患全例で

Table 7-a Multiple linear regression between AVI and clinical parameters in the middle-aged group

	Regression coefficient	P	95% Confidence interval
Constant	36.36	0.000	20.57~52.35
API	0.30	0.09	-0.05~0.66
Weight	0.11	0.48	-0.20~0.41
BMI	-0.91	0.09	-1.99~0.17
ASI	0.01	0.87	-0.08~0.09
Pulse	-0.13	0.15	-0.31~0.05

$R^2 = 0.36, R^{*2} = 0.26$

は相関が得られたが (Table 2), 中高年者, 高齢者で層別化して年齢との相関をみたが有意ではなかった。(Table 4, 5), 両法とも動脈血管の硬化度を問題としているので, 高齢者では動脈硬化がある程度完成されてきているので動脈硬化に及ぼす因子との関連性を検討するには年齢によって区別する必要があると考えられた。また, 高齢者では, 両法とも有意な相関を示す項目が僅かであったが, 高齢者における両法の有用性については, 疾患別, 性別, 体格別等の条件を工夫して, さらに検討する必要があると考えられる。

次に, CAVIについては, 動脈硬化性疾患全例で API, AVIとも CAVIとは $r = 0.15, r = 0.16$ と弱い相関が認められたが (Table 2), 中高年者では API は CAVI と $r = 0.43$ と比較的高い相関を示した (Table 4)。高齢者では API とは全く相関はなかった ($r = 0.002$) ことより, API は中高年者での動脈硬化測定に適しているといえよう。過去の報告でも API は baPWV (brachial-ankle pulse wave velocity) と -0.53 の逆相関を, IMT とは $r = 0.32$ の相関を認めている¹⁵⁾。

ASI でも中高年者では API とは $r = 0.69$, AVI とは $r = 0.38$ と比較的高めの相関を示し (Table 4, 5), 高齢者では相関が見られなかった。API, AVI, ASI は中高年者のほうがより正確に定量性が得られるものと考えられる。

ABI に関しては, API, AVI に対しても中高年者でも相関が見られなかった。しかし, ABI は下肢の動脈硬化測定には有用であり, 非観血的動脈硬化指標は, 使い分けにより有用性が増すものと考えられる。

IMT に関しては, API, AVI とも中高年者, 高齢者の両群において相関は見られなかった。

結論

- 1) API, AVI は年齢, 身長, 収縮期血圧, 脈圧と関連し, 特に AVI は体重, BMI との関連が見られた。
- 2) API, AVI は中高年者で CAVI, ASI と相関が見られた。
- 3) API, AVI は高齢者よりも中高年者の動脈硬化の評価に適していると示唆されたが, 臨床的な有用性については更なる研究が必要であると考えられた。

Table 7-b Multiple linear regression between AVI and clinical parameters in the old-aged group

	Regression coefficient	P	95% Confidence interval
Constant	34.66	0.001**	18.37~50.95
Weight	-0.03	0.81	-0.24~0.19
BMI	-0.37	0.21	-0.95~0.21
API	0.10	0.18	-0.05~0.25
SBP	0.06	0.42	-0.08~0.19
PP	0.03	0.68	-0.13~0.20
Hb	-0.86	0.03*	-1.63~-0.09

$R^2 = 0.15, R^{*2} = 0.12$

SBP, Systolic Blood Pressure; PP, Pulse Pressure

文献

- 1) Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, Kodama Y, Sasaki S, Sonoda N, Nawata H, Shimabukuro M, Takayanagi R: Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: The Kyushu prevention study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 37: 2383-2390, 2014.
- 2) Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar M E: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33: 1111-1117, 1999.
- 3) Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A, Takahashi M, Suzuki K, Takata M: Review Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 18: 924-938, 2011.
- 4) Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M: A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 13: 101-107, 2006.
- 5) Vogel RA, Benitez RM: Noninvasive assessment of cardiovascular risk: from Framingham to the future. *Review Cardiovascular Med* 1: 34-42, 2000.
- 6) Shimazu H, Fukuoka H, Ito H, Yamakoshi K: Non-invasive measurement of beat to beat vascular viscoelastic properties in human finger and forearm. 23: 43-47, 1985.
- 7) Park SM, Seo HS, Lim HE, Shin SH, Park CG, Oh DJ, Ro YM: Assessment of arterial stiffness index as a clinical parameter for atherosclerotic coronary artery disease. *Circ J* 69: 1218-1222, 2005.
- 8) Nye ER: The effect of blood pressure alteration on the pulse wave velocity. *Br Heart J* 266: 261-265, 1964.
- 9) 林滋, 脇坂辰: 動脈硬化性疾患の高齢患者における動脈血管硬化指数 (Arterial stiffness Index) と頸動脈硬化病変, Fibrinogen, 血清脂質との関連. *杏林医学会誌* 36: 113-118, 2005.
- 10) Sato H, Hayashi J, Shimazu H, Kitamoto K: A population-based study of arterial stiffness index in relation to cardiovascular risk factors. *J Atheroscler Thromb* 12: 175-180, 2005.
- 11) Khan TH, Farooqui FA, Niazi K: Critical review of the ankle brachial index. *Curr Cardiol Rev* 4: 101-106, 2008.
- 12) Robertson CM, Fowkes F G R, Price JF: Cardio intima-media thickness and the prediction of vascular events. *Vascular Medicine* 17: 239-248, 2012.
- 13) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systemic review and meta-analysis. *Circulation* 115: 459-467, 2007.

- 14) Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB: Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 34: 2367-2372, 2003.
- 15) Komine H, Asai Y, Yokoi T, Yoshizawa M: Non-invasive assesement of arterial stiffness using oscillometric blood pressure measurement. *Biomed Eng Online* 11: 6, 2012.
- 16) Hayashi S: Significance of Plasma D-dimer in relation to the severity of atherosclerosis among patients evaluated by non-invasive indices of cardio-ankle vascular index and carotid intima-media thickness, *Int J Haematol* 92: 76-82, 2010.
- 17) Ueda T, Miura S, Seumatsu Y, Shiga Y, Kuwano T, Sugihara M, Ike A, Iwata A, Nishikawa H, Fujimi K, Saku K: Association of arterial pressure volume index with presence of significantly stenosed coronary vessels. *J Clin Med Res* 8: 598-604, 2016.

J Kyorin Med Soc 47 : 153-161, 2016

Newly developed non-invasive methods to evaluate atherosclerosis in comparison with new indices and standard ones in middle- or old- aged atherosclerotic patients

Shigeru HAYASHI

Thrombosis Chemical Institute

Although non-invasive methods to evaluate atherosclerosis based on the arterial pressure volume index (API) and arterial velocity pulse index (AVI) have been newly developed, the relationship between those methods and standard tools consisting of the cardio-ankle vascular index (CAVI), arterial stiffness index (ASI), ankle-brachial pressure index (ABI), and intima-media thickness (IMT) for the evaluation of atherosclerosis has yet to be examined. The aim of this study was to elucidate the usefulness of API and AVI in comparison with standard non-invasive methods for atherosclerosis.

Atherosclerotic outpatients (184 cases, males: 48, females: 136; mean age: 72.4 ± 10.4) diagnosed between April 2006 and December 2012 in our clinic were enrolled in this study. API, AVI, CAVI, ASI, ABI, and IMT were measured retrospectively, and further statistical analyses including Pearson's correlation coefficient test and multiple regression analyses among those methods were performed.

In all patients, API was significantly correlated with age, AVI, ASI, pulse pressure, systolic blood pressure, LDL-cholesterol, platelet aggregation, and height

(inversely), while AVI was correlated with age, API, and pulse pressure; inversely with height, weight, body mass index (BMI), and hemoglobin (Hb). In order to clarify the effect of age on API and AVI, all patients were stratified into middle- (35-64 years old, $n = 39$, m/f: 20/19, mean age: 56.5 ± 6.1) and old- (65-94 years old, $n = 145$, m/f: 29/116, mean age: 76.6 ± 6.3) aged groups. API was significantly correlated with height (-0.44), CAVI (0.43), and ASI (0.69) in the middle-aged group, but significantly with systolic blood pressure (SBP) (0.30) and pulse pressure (0.32) in the old-aged group. Moreover, AVI was correlated with weight (-0.42) and BMI (-0.45) in the middle-aged group, but significantly with weight (-0.25), SBP (0.23), and pulse pressure (0.25) in the old-aged group. Stepwise multiple regression analyses of API and AVI revealed that R^2 was higher in the middle-aged group (0.53 vs. 0.17 for API) than in the old-aged group (0.36 vs. 0.15 for AVI), respectively.

In conclusion, API and AVI were correlated with CAVI and ASI in the middle-aged group and were suggested to be suitable for the non-invasive measurement of atherosclerosis.