

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：32661
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2014～2016
課題番号：26460781
研究課題名(和文) 血管弾性CAVI値によるイベント発生予測(動脈硬化リスク保有者の5年前向き調査)

研究課題名(英文) Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as an Indicator of Coronary Events: A 5-Year Prospective Study

研究代表者
齋木 厚人(SAIKI, Atsuhito)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：70338854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：わが国で開発されたCAVIは、従来法で問題視された血圧依存性がなく、動脈硬化性疾患の有無やリスクの重症度を反映する血管機能検査である。本研究では、CAVI値が将来の冠動脈イベント発生の予測因子になるかを明らかにするため、5年間の前向き調査を行った。対象は1003例、平均観察期間は6.7年、9.0%が新規イベントを発症した。CAVI値で4分位に分けると、冠動脈イベントは分位が上がるほど高かった。Cox比例ハザードモデルでは、CAVIの1上昇、男性、喫煙、糖尿病、高血圧が、冠動脈イベントへの独立したリスクであった。CAVI高値が冠動脈イベント発症の独立した予測因子であることが示された。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether CAVI, an arterial stiffness marker, independently predicts future cardiovascular events in subjects with metabolic disorders. 1003 subjects with metabolic disorders were followed prospectively. During the observation period (6.7±1.6 years), 90 subjects had new-onset myocardial infarction or angina pectoris confirmed by angiography. All subjects were stratified into quartiles by baseline CAVI (Q1: CAVI <8.27, Q2: CAVI 8.28-9.19, Q3: CAVI 9.20-10.08, Q4: CAVI 10.09-). Age, male ratio and future cardiovascular events increased as CAVI quartile became higher. In Cox proportional hazards regression analysis, the factors independently associated with higher risk of future cardiovascular events were every 1.0 increment of CAVI, male gender, smoking, diabetes mellitus, and hypertension. In individuals with metabolic disorders, CAVI was a predictor of future cardiovascular events, independent of traditional coronary risk factors.

研究分野：内科(内分泌代謝)

キーワード：血管機能検査 社会医学 CAVI 冠動脈イベント 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

簡便で定量性のある動脈硬化マーカーとして、血管機能測定系の研究が多く進められてきた。脈波伝播速度 (PWV) は測定の簡便さで普及したものの、血圧依存性という問題があり血管固有の硬さを測定するには限界があった。のちに登場した Augmentation index (AI) は、反射波を観察しているため間接的であるという問題があった。血管機能検査はそれぞれ一長一短が存在したが、CAVI (Cardio-ankle vascular index) は大動脈、大腿動脈、腓骨動脈までの動脈を一体とみなし、その硬さを脈波速度と血圧から求めた新しい血管機能の指標として登場した。原理は林、川崎によって提唱された stiffness parameter 理論と Bramwell-Hill の式にあり、理論上抽出される結果は血圧依存性がなく、臨床的にも実証されている。CAVI は冠動脈の有意狭窄病変数の増加にしたがって高値になり、また病変枝数に対して独立した危険因子であることが報告され (Nakamura K: Circ J 72(4): 598-604, 2008) 器質的な動脈硬化性疾患を有する患者で CAVI が高いことが示された。また糖尿病、脂質異常、高血圧、肥満、喫煙、睡眠時無呼吸などのリスクにより CAVI は上昇し、また減量、インスリン抵抗性や食後高血糖を是正する 2 型糖尿病治療、一部の降圧剤、禁煙などにより CAVI は可逆的に上昇することも明らかとなった。CAVI 測定値は血圧依存性がないため、リスクによる血管障害を正確に捉えることが可能になった。

2. 研究の目的

定量性に優れた血管機能検査であり、リスクファクターを鋭敏に反映する CAVI が、冠動脈疾患の発症や予後を反映するかどうかを明らかにする必要がある。そこで今回、動脈硬化性疾患を有さない生活習慣病症例 (糖尿病、脂質異常、肥満、高血圧を一つ、または複数有する) を対象に、冠動脈イベントをはじめ、脳血管イベント、全死亡に関する 5 年間の前向き調査を行った。

3. 研究の方法

当院の糖尿病内分泌代謝センターまたは循環器センターに定期通院し、糖尿病、脂質異常、肥満、高血圧を一つまたは複数有し、かつ動脈硬化性疾患を有さない患者の中で、平成 17 年 1 月から 18 年 12 月までの間に CAVI を測定した 1003 例を対象とした。悪性腫瘍、感染症、非感染性炎症性疾患、低栄養の症例は除外した。観察期間は 5 年以上とし、エンドポイントは心筋梗塞、狭心症の新規発症とした。観察開始時における調査項目は、年齢、性別、身長、体重、BMI、血圧、CAVI、糖尿病の有無、脂質異常症の有無、高血圧の

有無、腎障害の有無、喫煙歴の有無、空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールとした。CAVI の測定には、VaSera VS-1500 (フクダ電子) を用いた。解析方法は観察開始時の各パラメータを用いて、Cox の比例ハザードモデルで冠動脈イベントに対するリスクを検討し、また CAVI の高低による冠動脈イベント、脳血管イベント、全死亡発生の差異を、 Kaplan-Meier 法で検討した。統計ソフトには、SPSS 15.0 software (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) を用いた。

本研究の開始にあたっては、東邦大学医療センター佐倉病院の倫理委員会の承認を得た。その申請内容に基づき、全症例に対して研究の目的、方法等について十分な説明を行い、同意の得られた症例のみが研究に参加した。

4. 研究成果

観察期間中 90 例 (9.0%) が新規の心血管イベント (急性心筋梗塞 41 例、安定狭心症 29 例、不安定狭心症 20 例) を発症した。全体 1003 例について解析を行ったところ、平均年齢 62.5 ± 11.2 歳、男性の割合 51.2 (%)、平均 BMI 23.9 ± 3.9 (kg/m^2)、平均 CAVI 9.25 ± 1.61 、喫煙率 21.8 (%)、糖尿病合併率 51.1 (%)、高血圧合併率 52.4 (%)、脂質異常症合併率 62.6 (%) であった。加齢 (65 歳以上)、肥満 (BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上)、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症の 6 つを冠動脈リスクと定めたと、1003 例の平均冠動脈リスク数は 2.6 ± 1.3 であった。次に 1003 例を Q1 (CAVI 8.27, $n=252$)、Q2 (CAVI 8.28~9.19, $n=253$)、Q3 (CAVI 9.20~10.08, $n=248$)、Q4 (CAVI 10.09, $n=250$) の CAVI 4 分位に分けて解析を行った。その結果、CAVI 高値群になるにつれて年齢、男性の割合、将来の心血管イベント発症率が高くなることが分かった。一方、BMI は CAVI 高値群になるにつれて減少した。喫煙率は 4 分位で有意差を認めなかった。糖尿病と高血圧は CAVI 高値群になるにつれて有病率が増加したが、脂質異常症は有意差を認めなかった。ただし、平均冠動脈リスク数は CAVI 高値群になるにつれて増加した。

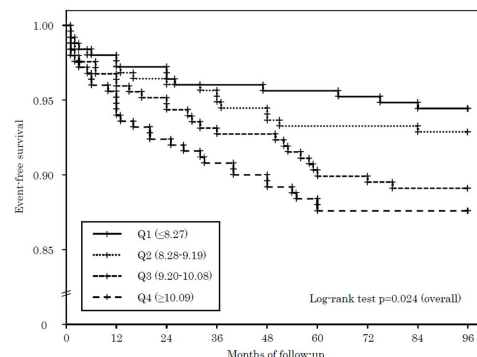


図 1

縦軸を心血管イベントフリー(%)、横軸を時間(月)に設定して4分位をKaplan-Meier法で解析したところ、有意差(Log-rank test、 $p=0.024$ overall)を認め、CAVI高値群になるほど将来の心血管イベントが増加することが明らかとなった(図1)。次に心血管イベント発症群の特徴を知るために、心血管イベントあり群($n=90$)と心血管イベントなし群($n=913$)の2群に分けて解析を行った。心血管イベントあり群では、CAVI、男性の割合、年齢、喫煙率、糖尿病有病率、高血圧有病率が有意に高く、一方で総コレステロールとHDL-Cは有意に低値であった。BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、中性脂肪、脂質異常症有病率は両群間で有意差は認められなかった(表1)。

	Cardiovascular event		p value
	+ (n=90)	- (n=913)	
CAVI	9.86±2.03	9.19±1.55	<0.001 ^a
Male ratio (%)	74.4	49.0	<0.001 ^b
Age (years)	65.7±9.1	62.2±11.3	0.001 ^a
BMI (kg/m ²)	24.0±2.8	23.9±3.9	0.458 ^a
SBP (mmHg)	139±23	137±22	0.237 ^a
DBP (mmHg)	81±13	81±12	0.433 ^a
Heart rate (bpm)	70±15	68±12	0.321 ^a
FPG (mg/dL)	158±78	134±54	0.003 ^a
HbA1c (NGSP, %)	7.4±1.7	6.8±1.6	0.001 ^a
TC (mg/dL)	194±46	207±42	0.005 ^a
TG (mg/dL)	145±67	145±143	0.946 ^a
HDL-C (mg/dL)	48±16	56±17	<0.001 ^a
Smoking (%)	40.0	20.0	<0.001 ^b
Diabetes mellitus (%)	66.7	49.6	0.003 ^b
Hypertension (%)	65.6	51.0	0.011 ^b
Dyslipidemia (%)	67.8	62.1	0.306 ^b
Medication use:			
Insulin (%)	16.7	12.0	0.176 ^b
Sulphonylurea (%)	28.9	19.9	0.056 ^b
Biguanide (%)	12.2	9.1	0.342 ^b
α-GI (%)	15.6	9.3	0.064 ^b
Thiazolidine (%)	8.9	6.6	0.380 ^b
ARB or ACE-I (%)	42.2	31.3	0.044 ^b
Calcium channel blocker (%)	41.1	32.6	0.127 ^b
Statin (%)	36.7	25.3	0.024 ^b
Fibrate (%)	5.6	3.8	0.396 ^b

Data are presented as mean ± standard deviation. ^a Mann-Whitney U test; ^b Fisher's exact test. Abbreviations are as in Table 1.

表 1

最後に将来の心血管イベントに対する独立した予後予測因子を求めるためにCOX比例ハザードモデルを用いて、CAVI、性別、加齢(65歳以上)、肥満(BMI25kg/m²以上)、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症を投入して解析を行った。結果、CAVIが1.0増加すること[hazard ratio (HR): 1.126、 $p=0.039$]、男性(HR: 2.276、 $p=0.001$)、喫煙(HR: 1.846、 $p=0.007$)、糖尿病あり(HR: 1.702、 $p=0.020$)、高血圧あり(HR: 1.682、 $p=0.023$)が将来の心血管イベントに対する独立した予後予測因子として挙げられた。一方で、加齢(65歳以上)、肥満(BMI25kg/m²以上)、脂質異常症では有意差は認めなかった(表2)。

Variables	Hazard ratio	95% confidence interval	p value
CAVI (every 1.0 index)	1.126	1.006-1.259	0.039
Gender (male: 1, female: 0)	2.276	1.383-3.748	0.001
Elderly (Age ≥65: 1, <65: 0)	1.203	0.759-1.905	0.432
Obesity (BMI ≥25: 1, <25: 0)	0.778	0.483-1.252	0.301
Smoking (+: 1, -: 0)	1.846	1.184-2.879	0.007
Diabetes mellitus (+: 1, -: 0)	1.702	1.086-2.667	0.020
Hypertension (+: 1, -: 0)	1.682	1.073-2.636	0.023
Dyslipidemia (+: 1, -: 0)	1.376	0.875-2.165	0.167

Abbreviations are as in Table 1.

表 2

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

Yamamoto T, Tatsuno I, Shirai K. The Effect of Nitroglycerin on Arterial Stiffness of the Aorta and the Femoral-Tibial Arteries. *J Atheroscler Thromb*. 2017. 査読有
doi: 10.5551/jat.38646

Sato Y, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with Future Cardiovascular Events in Outpatients with Metabolic Disorders. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 23 (5) : 596-605, 2016 査読有
doi: 10.5551/jat.31385

Saiki A, Sato Y, Tatsuno I. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index(CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 23 (2) : 155-168, 2016 査読有
doi: 10.5551/jat.32797

Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Journal of Vascular Health and Risk Management* (13) : 1-9, 2016 査読有
doi: 10.2147/VHRM.S119646

Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. INVERSE RELATIONSHIP BETWEEN CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX (CAVI) AND BODY MASS INDEX IN HEALTHY JAPANESE SUBJECTS: A CROSS-SECTIONAL STUDY. *J Hypertens*. 34 : e73. 2016. 査読有
doi: 10.1097/01.hjh.0000500040.08261.74

Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. High serum uric acid is associated with increased cardio-ankle vascular index (CAVI) in healthy Japanese subjects: A cross-sectional study. *Atherosclerosis* 239 (1) : 163-168, 2015 査読有
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.011

Saiki A, Tatsuno I, Shirai K. CAVIを指標とした冠動脈イベントの前向き研究. *CAVI Now & Future* (3) : 29-33, 2014 査読無

[学会発表](計20件)

齋木厚人. CAVIは何を見ているか? ~糖尿病性血管障害~. 血管弾性能(CAVI)でここまでわかる, 2017/02/16, フクダ電子南関東販売(千葉県千葉市)

Saiki A. Inverse Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and

Body Mass Index in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. HYPERTENSION SEOUL 2016 (26th Scientific Meeting of the ISH)., 2016/09/26, COEX (ソウル, 韓国)

齋木厚人. 弾性機能からみた糖尿病性血管障害 ~ 動脈弾性能 CAVI が拓く血管機能学 ~. 第 7 回 FRONTIER 研究会, 2016/08/05, シャングリラホテル東京 (東京都千代田区)

齋木厚人. 悪性リンパ腫化学療法時の血管弾性能 Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) の変動. 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016/07/15, 京王プラザホテル (東京都新宿区)

齋木厚人. 日常診療で行える糖尿病大血管障害の診かた ~ 動脈弾性指標 CAVI を用いて ~. 第 2 回病診連携カンファレンス, 2016/06/22, APA ホテルリゾート東京ベイ幕張 (千葉県千葉市)

齋木厚人. 肥満糖尿病が血管機能検査 CAVI に及ぼす影響とそれに対する GLP-1 受容体作動薬の効果. 千葉 GLP-1 カンファレンス, 2016/06/16, ホテルグリーンタワー幕張 (千葉県千葉市)

齋木厚人. EPA・DHA が血中脂質プロファイルと血管弾性に及ぼす影響 ~ CAVI を用いた検討 ~. 第 113 回日本内科学会総会・講演会, 2016/04/15, 東京国際フォーラム (東京都千代田区)

齋木厚人. 非侵襲的動脈硬化検査をガイドラインにどう反映させるか 理論に基づいた CAVI の特性と動脈硬化診療における有用性について. 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015/07/09, 仙台国際センター (宮城県仙台市)

齋木厚人. 日本人健常者において血清尿酸値は Cardio-ankle vascular index (CAVI) と関連する. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2015/05/21, シーモールホール (山口県下関市)

齋木厚人. ベザフィブラートが糖尿病合併高 TG 血症患者の血管弾性におよびす影響. 第 112 回日本内科学会総会・講演会, 2015/04/11, みやこめっせ (京都府京都市)

齋木厚人. 高インスリン血症が頸動脈内中膜複合体厚および血管弾性指標 CAVI に及ぼす影響. 第 112 回日本内科学会総会・講演会, 2015/04/10, みやこめっせ (京都府京都市)

齋木厚人. 当院での減量手術前後における体組成・代謝変動の追跡調査. 第 24 回内分泌代謝 UPDATE, 2014/11/28, 大宮ソニックシティ (埼玉県さいたま市)

齋木厚人. 当院における肥満外科治療後の体組成および代謝変動の推移に関する検討. 第 35 回日本肥満学会, 2014/10/24, フェニックス・シーガイア・リゾートコンベンションセンター (宮崎県宮崎市)

齋木厚人. 高血糖が血管弾性に及ぼす影響 ~ CAVI を用いた検討 ~. 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2014/07/11, 京王プラ

ザホテル (東京都新宿区)

齋木厚人. 血清尿酸値と Cardio-ankle vascular index (CAVI) の関連. 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2014/07/10, 京王プラザホテル (東京都新宿区)

齋木厚人. クレメジンが糖尿病性早期腎症患者の腎機能および血管機能検査 CAVI に及ぼす影響. 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2014/07/10, 京王プラザホテル (東京都新宿区)

齋木厚人. 当院における減量手術前後の体組成・代謝パラメータ変動に関する追跡調査 ~ 2 年次報告 ~. 第 32 回日本肥満症治療学会学術集会, 2014/07/05, 滋賀県立県民交流センターピアザ淡海 (滋賀県大津市)

齋木厚人. 血管壁弾性の指標である cardio ankle vascular index: CAVI を用いた妊娠中の血管機能の評価. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014/04/27, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

齋木厚人. 血清尿酸値と血管弾性指標 Cardio-ankle vascular index (CAVI) の関連. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014/04/25, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

齋木厚人. 血管弾性指標 CAVI と尿酸値の関連. 第 111 回日本内科学会総会・講演会, 2014/04/11, 東京国際フォーラム (東京都千代田区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-26460781/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋木 厚人 (SAIKI, Atsuhito)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号: 70338854

(2) 研究分担者

龍野 一郎 (TATSUNO, Ichiro)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号: 80282490

白井 厚治 (SHIRAI, Kouji)
東邦大学・医学部・名誉教授
研究者番号: 00150269