

論文内容の要旨

**Volume Elastic Modulus of the Brachial Artery and Coronary Artery Stenosis in Patients with
Suspected Stable Coronary Artery Disease**

冠動脈疾患疑い患者における上腕動脈の容積弾性率と冠動脈狭窄に関する検討

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野

研究生 宗像 亮

Heart and Vessels (2016 掲載予定)

【目的】 安定狭心症において至適治療を行えば、良好な予後が得られることは以前より報告されているため、狭心症患者を的確に診断し至適な治療を行うことは重要である。過去の疫学研究により、年齢、男性、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙が心血管危険因子であることが明らかになっているが、約 20%の冠動脈疾患患者において従来の危険因子を持たない症例がいることも報告されている。この事は、新しい未知の危険因子が存在する可能性を示しており、さらに従来の危険因子に加え新たな危険因子を評価することで冠動脈疾患患者の識別が改善する可能性を示唆している。近年、動脈壁の硬さ（動脈スティフネス）が心血管疾患の独立した危険因子となることが報告されており、最近、オシロメトリック法により動脈スティフネスの一つである上腕動脈の容積弾性率 (V_E) を簡便に測定する装置が開発された。我々は以前、心血管疾患のない中年男性において V_E は年齢と相関するものの、従来の危険因子とは相関しないことを報告した。この結果は、 V_E が従来の心血管危険因子と独立した新しい危険因子となりうることを示唆する。そこで今回我々は、1. V_E は、冠動脈の狭窄と関連している、2. 従来の心血管危険因子に加え V_E を評価することで冠動脈疾患の診断能が向上する、という仮説を設定し、本研究を行った。

【方法】 2012年2月から2013年8月の間に日本医科大学千葉北総病院を受診し、冠動脈疾患が疑われ冠動脈造影検査を施行した135人を本研究の対象とした。18歳未満、妊娠、低心機能(左室駆出率55%以下)、うっ血性心不全、急性冠症候群、冠動脈形成術後、冠動脈バイパス術後、心房細動、透析患者は除外した。患者背景は、入院時各種検査所見および外来カルテより入手した。冠動脈疾患リスクに対する包括的指標としてのフラミンガムリスクスコア(FRS)を、年齢、性別、体格指数、収縮期血圧、降圧剤の内服歴、喫煙歴、糖尿病の有無より算出した。 V_E は、Health Chronos TM-2771プロトタイプ(エーアンドデイ株式会社、東京)を用い、食後4時間以上経過の時点で、摂氏 23 ± 2 度に保たれた室内で10分の安静後に測定した。入院中に冠動脈造影検査を施行し、アメリカ心臓協会の狭窄度分類に従い冠動脈の狭窄率を評価、75%以上の狭窄を冠動脈狭窄ありと診断した。 V_E と冠動脈狭窄との関連性を検討した。

【結果】 135人のうち、59人(43.7%)で冠動脈狭窄を認めた。冠動脈狭窄ありの患者は、年齢、体格指数、血圧、中性脂肪、HbA1cが高く、男性、高血圧、糖尿病の割合が高かった。また、アンギオテンシン変換酵素阻害薬/アンギオテンシン受容体拮抗薬、 β 遮断薬、および脂質低下薬の処方を多く受けていた。全体の V_E の平均は 1.81 ± 0.36 mmHg/%で、冠動脈狭窄ありの V_E は有意に高かった (1.94 ± 0.34 mmHg/% vs. 1.71 ± 0.35 mmHg/%, $p < 0.001$)。冠動脈狭窄を予測する多重ロジスティック回帰分析では、 V_E は FRS やその他の心血管危険因子と独立して有意な予測因子となった(オッズ比 1.19, 95%信頼区間 1.04-1.51)。冠動脈狭窄を識別する ROC 曲線の曲線下面積は、 V_E 、FRS で、各々 0.68 (95%信頼区間 0.59-0.77), 0.75 (95%信頼区間 0.66-0.83) となった。FRS に V_E を加えて評価した ROC 曲線の曲線下面積は 0.81 (95%信頼区間 0.73-0.88) と、FRS 単独の曲線下面積から有意に増加した ($p = 0.034$)。従来の指標に新たな指標を加えることによる予測能改善の程度を評価した net reclassification improvement は 0.476 (95%信頼区間: 0.146~0.806), integrated discrimination improvement は 0.086 (95% CI: 0.041~0.132) と、統計学的に有意な予測能の向上がみられた。

【考察】 本研究は、上腕動脈スティフネスを示す V_E が、従来の心血管危険因子とは独立して冠動脈疾患と有意な関連性を示し、従来の危険因子に V_E を加えることでその診断能が向上することを示した。従来の動脈スティフネス評価指標である上腕-足首間伝播速度や増幅係数 (Augmentation index; AI) を使用した先行研究においても、動脈スティフネスと冠動脈狭窄あるいは冠動脈疾患リスクとの関連が報告されている。しかしながら、これらの指標はある離れた2点間あるいは全身の動脈スティフネスの指標であり、任意の局所動脈スティフネス指標と冠動脈狭窄との関連性を評価したものではなかった。この点で、本研究は、上腕動脈局所の動脈スティフネスと冠動脈狭窄を直接評価した初めての研究である。また、 V_E の追加測定は、冠動脈造影検査などその後必要になってくる侵襲的検査の実施を判断する一助となる点においても、その臨床的意義は大きい。本研究の限界は、単施設、少数の検討である事、冠動脈疾患を疑うリスクの高い症例での検討であるため、健常の無症状症例での検討には注意を要すること、上腕動脈の発生学的な奇形を考慮していないことがあげられる。

【結語】 本研究では、上腕動脈スティフネス指標である V_E が冠動脈狭窄の存在と有意に関連し、FRS に V_E を加えることで、冠動脈疾患患者の識別能が有意に向上することが示された。