

# 健診に於ける血管指標 AVI、API の分布と循環器疾患リスク

○秋元崇史 鶴殿美根子 田中稔保 磯野美幸 中城千緩 鈴木則子 鈴木和郎

健康館 鈴木クリニック

## 【緒言】

循環器疾患の予防に向けて、特定健診、特定保健指導をはじめ、健診分野でも様々な取組みが行われているが、なお循環器疾患は死因の約4分の1を占め [1]、使用される医療費の割合も医療費全体の20.5%に上り、悪性新生物の医療費13.5%を大きく上回っている。[2]

循環器疾患の主要な要因とされている動脈硬化を診る検査として、IMT、PWV、CAVI、AI、中心動脈圧、%FMD、RHI等が提唱され使用されているが、いずれも多くの検査時間を要し、測定に高度な手技が必要とされてきた。また、それら指標間の関係も十分解明されているとは言いがたく、脈波伝搬速度に基づいたPWVとCAVIに於いても双方の指標の有用性は議論のあるところである。[3]、[4] 血管内皮機能検査である%FMDとRHIとの関係についても、なお究明が続けられており [5]、それら指標の評価も十分に定まっているとは言えない。[6]

近年、血圧測定と同時に上腕に巻いたカフによる測定で血管状態を調べる機器が開発された。この機器で測定、記録される対象は、血圧、心拍数ならびに血管指標 AVI、API であるが、両血管指標の臨床有用性、特に予後予測に関する報告は、UKPDS リスクエンジンを用いた糖尿病患者対象の予後予測 [7]、NIPPON DATA 80 による予後予測 [8]、Framingham Risk Score との関係を見た研究 [9]などがあるが、まだ多いとはいえない。

そこで、我々は今回、医用電子血圧計 AVE-1500 PASESA (志成データム社製)を用いて血管指標 AVI、API を測定し、健常者における両指標の年齢別分布傾向を調べ、その上で、平均的分布範囲から乖離した受診者の特徴から、両指標の臨床での有用性、特に健診における予後予測に関して検討を行なった。

## 【方法】

最初に両血管指標の原理について簡単に述べる。

(図 1)

## 《1》API (Arterial Pressure volume Index)

### 1. 基本概念

PWV は血管機能検査として古くから原理が知られており、特に中心動脈のPWVについては、血圧とは独立した心血管イベントのリスクマーカーとして臨床上の有用性が唱えられてきた。[10] また上腕足首間で測定するbaPWVについても同様に有用性が言われてきた。[11] しかし、PWVの測定には原理的に複数箇所での脈波の測定が必要なため、測定手技が煩雑で、被験者の負担も大きいものがあった。

PWV 測定が血管を長軸方向で見て脈波の伝播速度からStiffness(硬さ)を測定しているのに対して、血管を短軸方向で評価してStiffnessを測定することにしたものがAPIである。上腕に巻いたカフから掛かる外圧と血管を内部から押す血圧から生じる脈動を血管の短軸方向で見るため、カフ1つでの測定が可能となった。心臓から出た脈が上腕動脈に達した時に血管が柔らかければ、血管は大きく膨らむが、血管が硬くなっていると、ある程度以上に膨らむことが出来ない。これを指標化したものがAPIで、カフ直下の上腕動脈のStiffnessを表すとされている。

### 2. 測定原理

カフ圧の減圧とともにカフには上腕動脈からの脈動が圧力変化として伝わる。この圧力変化を機器内部の圧力センサーで連続的に測定し、圧力変化の大きさをカフ直下の血管の振動と見なし、脈波の振幅を時間軸上に表現したものが脈波振幅グラフとなる。縦軸の左をカフ圧、右を脈波振幅とする。カフ圧の減少に従って脈波振幅が増大し、カフ圧と血管内圧が釣り合ったあたりで脈波振幅は最大となり、それ以降は減少していく。図中の縦の2本の線はそれぞれ、最高血圧、最低血圧を示す。

心臓から出た脈が上腕動脈に達した時に血管が柔らかければ、血管は大きく膨らむが、血管が硬くなっていると、ある程度以上に膨らむことが出来ない。この場合、本来、振幅が最も大きくなる付近で、振幅は頭打ちになって、脈波振

幅グラフは上部がプラトーになり、台形状を示すようになる。この脈波振幅グラフからカフ圧と動脈容積の関係を求め、指標化したものが API である。脈波振幅グラフが台形に近づくほど API の値は大きくなる。

脈波振幅グラフから指標 API を導出するために、同グラフに積分処理を施し、上腕動脈容積と血圧-カフ圧の関係を表したものが上腕動脈容積 - (血圧-カフ圧) グラフになる。横軸の血圧 (内圧) からカフ圧 (外圧) を減じた値がマイナスから 0 に近づくに従って、縦軸の上腕動脈容積は徐々に大きくなり、その変化は血管が柔らかいほど大きくなる。すなわち血管特性曲線は立って来る。逆に、硬い血管では内外圧差が変化しても上腕動脈容積の変化は緩徐になり血管特性曲線は寝て来る。このシグモイドカーブ形状を呈す血管特性曲線を逆正接関数  $y=A*\arctan(B*x+C)+D$  で近似することとし、この係数 B より、API は次のように定義される。API=1/B

API は、血管特性曲線の傾きを表し、数値が大きいほど血管特性曲線が寝ていることを示す。すなわち、API 値が大きいことは、上腕動脈が硬化していることを示すと言われている。[12]

上腕動脈は導管血管であり筋性血管であるので、伸展性に富む平滑筋や弾性繊維が豊富な中膜組織に障害が生じると、中膜の血管壁の肥厚とコラーゲンの形成を生じ、それによって血管壁が硬化すると考えられている。

### 3. 指標の特性

API の特性は、上腕動脈の Stiffness を表す指標である上腕動脈 PWV にかなり近いものと考えられる。これは、API と上腕脈波速度 bPWV の相関が 0.913(\*\*\*) [13] との報告からも妥当な見方と思われる。また、局所の血管の Stiffness を短軸方向で評価する Stiffness parameter  $\beta$  とも近いものと考えられる。[14]

### 4. 臨床データ

今回研究に先立ち、指標と年齢の相関をいくつかの先行研究で検証した。

#### (1) 健康人ボランティア (産総研) [12]

加齢で上昇が見られるが、同年齢での値の分散も大きい。(n = 173 M:89, F:84 Age:Ave.48 r = 0.40 P < 0.05) ※この論文では API として現在の API の逆数を使用しているため、論文中の API は逆数に読み替えている。

#### (2) 健康測定参加者 (栄町 CL/ヘルシイエージング学会)

[15] 全体での年齢相関は (n = 60 M:26, F:34 Age:57.9) r = 0.56 であったが、薬物介入のない被験者では (n = 30 M:18, F:12) r = 0.68 と相関が高く、逆に降圧剤、降糖薬、高脂血症薬いずれか、あるいは複数の薬物介入のある被験者では (n = 30 M:8, F:22) 年齢相関は失われた。

#### (3) 健診受診者 (東京大学/八戸西健診プラザ) [16]

男女全体での年齢相関はごく弱いものであった。(n = 4,149 M:2,558, F:1,591 Age:45.6±6.1 r = 0.175 P < 0.01) 大きなサンプルサイズから統計上、有意になっている可能性があり、実際はほとんど相関がないと解すべきかも知れない。

#### (4) 循環器内科外来通院患者 (久留米大学医療センター)

[17] 疾病群だが、こちらも r は(3)とほぼ同値で、非常に弱い年齢相関となっている。(n = 468 M:213, F:255 Age:69.5±11.3 r = 0.17 P < 0.01)

以上のように、API の年齢相関に関しては中程度の相関がある、という報告(1)、(2)と、ごく弱い相関(あるいは、ほとんど相関がない)という報告(3)、(4)が、併存している。また、治療介入も年齢相関に影響していると思われた。

先行研究により部位別の PWV が報告されているが、これによると、n=480 Age:41±20.8 の対象者で Aorta(r=0.673)、Leg(r=0.630)、Arm(r=0.453) p<0.001 の順で年齢相関は下がり、Leg では分散が比較的小さいのに対して、Arm では分散が大きい傾向が見られる。[18] 対照データとしての上腕動脈 PWV との比較に於いては、(1) ならびに (2) の相関係数から考えると、API は概ね上腕動脈 PWV の特性と合致しているように思われた。

以上、API の年齢相関に関しては、先行研究を見る限り、なお、議論のあるところと思われる。

## 《2》 AVI (Arterial Velocity pulse Index)

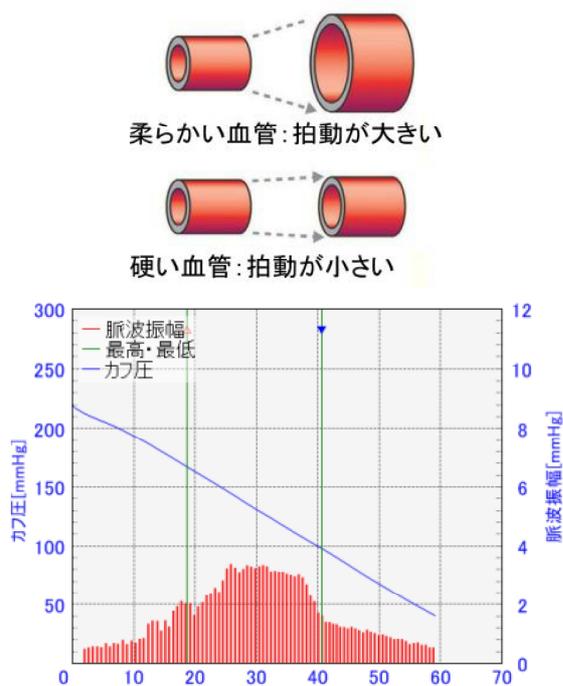
### 1. 基本概念

AVI は上腕カフで観察される脈波波形に中心血圧波形の特徴が反映されることに注目し、脈波波形の特徴を指標化したものである。高齢者では大動脈の硬化に伴って反射波が増高するとともに、圧波往復時間が短縮し、中心動脈圧および AI が増加し血圧波形に特徴的な変化が現れる。

図 1 指標 API、AVI の原理

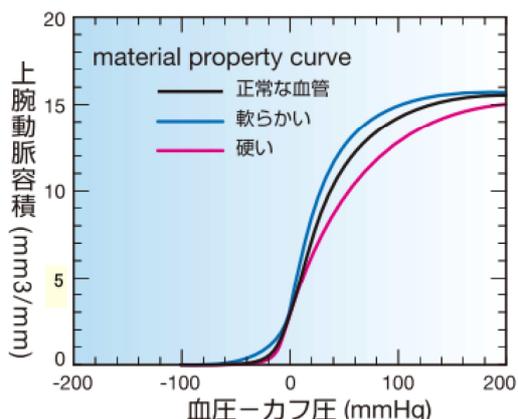
指標 API の定義

上腕動脈の拍動による血管の膨らみ(振幅)を、カフ圧の減圧過程で一拍ごとに脈波振幅として記録し、積分処理を施した後に得られる上腕動脈容積-圧カグラフの特徴を API として定義する。



脈波振幅グラフ

カフ圧の減圧とともに記録された脈波振幅



(Forster FK & Turney D, J Biomech Eng, 1986)

脈波振幅を積分処理した上腕動脈容積変化グラフ

上腕動脈容積の変化を次の式で近似する。

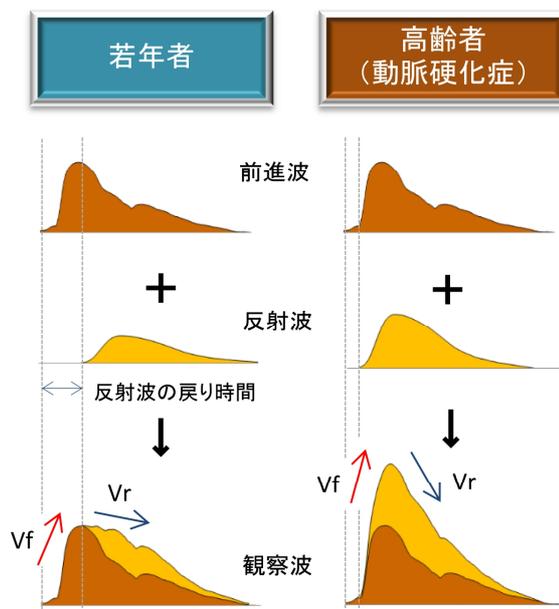
$Y=A*\arctan(B*X+C)+D$  この曲線の傾きを表す

係数 B より API を次のように定義する。

$$API = 1/B$$

指標 AVI の定義

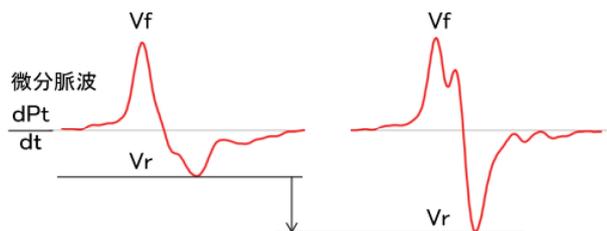
カフ圧が最高血圧より高いところで観察した上腕脈波波形の上昇速度と下降速度の比を AVI として定義する。



●若年者の血管は柔らかいため反射は小さく、また末梢血管抵抗も小さいので反射点が遠くなり、従って戻り時間も遅く、観察波は立ち上がった後にゆっくり下がる波形となる。

●高齢者の血管は弾性が低下しているため反射が大きくなり、戻り時間も早くなる。このため、前進波と反射波が重なりあい、観察波は大きく立ち上がった後に急峻に下がる波形となる。

指標 AVI は観察波の上昇速度 (Vf) に対する下降速度 (Vr) の比として定義される。脈波波形を微分することにより Vf ならびに Vr は微分波形の高さとして表現される。この Vf と Vr の比の絶対値を扱いやすいように 20 倍したものが AVI となる。これより AVI を求める式は下のように表される。



$$AVI = |20(Vr/Vf)|$$



最高血圧以上の加圧条件下では、上腕で捉えた脈波波形が中心血圧波形の特徴を反映するという研究結果 [19] から、血圧波形の特徴を、立ち上がりの速度(図の矢印  $V_f$ ) に対しての立ち下がり速度(図の矢印  $V_r$ ) の比率を指標化したものを AVI としている。従って AVI の数値が大きいことは、脈波波形の立ち下がり立ち上がりに比べて急峻であることを意味する。

## 2. 測定原理

上腕カフで観察される脈波波形は心臓から駆出された前進波と、波が血管の末梢に進むに連れ戻ってくる反射波の重ね合わせとして観察される。最高血圧以上の高いカフ圧における脈波波形を観察すると、一般に加齢や動脈硬化により(左→右)のように観察波形が変化する。上側の波形はカフ圧脈波で、下側はその微分波形(速度脈波)を示す。観察波は加齢・動脈硬化による反射波成分の増加により、収縮期後期波形が増大し、その後の立ち下がりが急峻なカーブとなる。

この現象を数値で表現するために、上腕動脈拡張期(心収縮期)の脈波立ち上がり時の最高速度  $V_f$  と、上腕動脈弛緩期(心拡張期)の脈波立ち下がり時の最高速度  $V_r$  の比 ( $V_r/V_f$ )を算出し、AVI は、以下のように定義される。 $AVI=20 \times (V_r/V_f)$

実際の値の算出にあたっては、脈波の立ち上がり、立ち下がり速度を得るために、脈波波形を微分することにより、脈波の速度情報は、微分波形の高さ情報として得ることが出来、 $V_r/V_f$ の値を容易に算出することが出来る。

AVI は、主に心機能、大動脈の Stiffness ならびに末梢抵抗を反映し、加齢や動脈硬化による反射波の増大で、値が大きくなると考えられる。

## 2. 指標の特性

AVI は上腕カフによる測定で心機能を含む全身の血行動態を捉える。AVIを規定する要素には多くのものが考えられるが、支配的な要素は以下のように考えられる。

- (1) 心機能
- (2) 大動脈の Stiffness
- (3) 末梢血管抵抗

心機能が低下すると脈波の立ち上がりが遅くなり、分母  $V_f$  が小さくなることにより AVI は増大すると考えられる。また、加齢や壁硬化で大動脈の Stiffness が増加すると、反射波

が増大し、脈波の戻りも早くなり、結果として駆出波と反射波の合成波の立ち下がりが急峻になり、分子  $V_r$  が大きくなることにより AVI が増大すると考えられる。同様に、末梢血管が収縮した場合にも反射点が近位になり分子  $V_r$  が大きくなることにより、AVI は増大すると考えられる。細小動脈は血圧のコントロールを担っているため、この場合には血圧値と AVI がある程度連動することが予想される。

AVI は多次元的なベクトルを持った各要素をまとめて一つのスカラー量で表現したものであるため、値の評価は慎重に行なわれる必要がある。

また、AVIは反射波の戻り時間を評価しているため、脈波の反射点までの距離が値に影響することが考えられ、すなわち、被験者の体格が値に影響を与えることが予想される。

## 3. 臨床データ

今回研究に先立ち、指標と年齢の相関をいくつかの先行研究で検証した。

### (1) 健診受診者(東京大学/八戸西健診プラザ) [16]

男女全体で中程度の年齢相関であった。(n = 4149 M:2,558, F:1,591 Age:45.6±6.1 r = 0.391 P < 0.01)

### (2) 健康測定参加者(栄町 CL/ヘルシエイジング学会)

[15] 全体での年齢相関は(n = 60 M:26, F:34 Age:Ave.57.9) r = 0.59 であったが、薬物介入のない被験者では(n = 30 M:18, F:12) r = 0.71と強い相関があり、逆に降圧剤、降糖薬、高脂血症薬いずれか、あるいは複数の薬物介入のある被験者では(n = 30 M:8, F:22)年齢相関は消失した。

### (3) 循環器内科外来受診者(久留米大学医療センター)

[17] 中程度の年齢相関となっているが、60歳を越えるあたりからは年齢相関は失われて行くように観察された。(n = 468 M:213, F:255 Age:69.5±11.3 r = 0.34 P < 0.01) また、相関係数は他の集団に比べて低くなっているが、これは母集団が外来受診者なので高齢者が多いこと、治療介入が入っている対象者がほとんどで、治療介入の影響が AVI に反映されている可能性が考えられた。

概観すると AVI は、API より年齢相関が大きいのが、健常者、健診受診者、外来通院患者いずれも、高齢になると、年齢相関は小さくなり、分散が大きくなる傾向が観察された。また、治療介入も年齢相関に影響していると思われる。

本研究にあたっては、健診受診者(2012年10月1日～2015年8月31日)で判定可能なデータの得られた年齢21～82歳までの1,968名(男性:1,397名、女性:5714名 平均年齢45.4歳)で、本測定に関して了解を得た受診者を対象とした。

まず、対象者の中でBMI、腹囲、血圧、血糖値、コレステロール等の指標が基準値内かつ服薬、既往歴のない健常者より得られた血管指標 AVI、API から年齢ノモグラムを作成することとし、次に、両指標の平均的分布範囲に収まる受診者と、そこから乖離した受診者との間で、10年間の循環器疾患死亡リスクに差があるか否かの検討を行なった。今回は横断研究であるため、直接のエンドポイントは見られないので、死亡リスクの判定にはNIPPON DATA80のリスクチャートを用いた。[20] 被験者の性別、年齢、喫煙の有無、収縮期血圧、総コレステロール値、随時血糖値を、このリスクチャートに当てはめると、被験者の10年間の循環器疾患死亡リスクが得られるので、API、AVIが平均的分布範囲に収まる被験者と、そうでない被験者の間で、リスクチャートから得られた予測死亡率に違いがあるかを調べた。

最初に、健常者のAPI、AVIの平均的分布範囲を求めるために、以下の項目の一つでも該当する被験者は基準値を求める集団から除いた。

- BMI < 18.5 or > 24.9 kg/m<sup>2</sup>
- 腹囲 > 85(男) > 90(女) cm
- 収縮期血圧 > 140(SBP) or > 90(DBP) mmHg
- eGFR < 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>
- 総コレステロール < 140 or > 220 mg/dL
- HDL < 40 or > 119 mg/dL
- LDL < 60 or > 139 mg/dL
- 中性脂肪 < 30 or > 198 mg/dL
- 血糖値 > 125(空腹時) or > 200(随時) mg/dL
- Cr < 0.6 or > 1.1(男) < 0.4 or > 0.8(女) mg/dL
- 尿蛋白 (+) 以上
- 貧血
- 既往有(心疾患、脳疾患、腎不全が一つ以上該当)
- 服薬中(降圧剤、高脂血症薬、糖尿病薬を一つ以上服用)

その結果、男性:303名、女性:130名 合計433名が残った。これを健常者集団と見做し、男女別に年齢-API、年齢-AVIの散布図を作成し、年齢-指標の関係を表す曲線を最小二乗法により、指数関数で近似した。次に各年齢での指標の上下の基準範囲を求めるために年齢±2歳ずつのグループを作り、その中で求めた標準偏差を各中心年齢での指標の標準偏差と見做し、±2SDの分布を同じく指数関数で近似した。

## 【結果】

全母集団1,968人ならびに健常者433人の基本統計量を表1に示す。また、健常者433人より作成したAVIならびにAPIの健常者年齢ノモグラムを図2に示す。

その結果

1. 健常者年齢ノモグラム AVI は男性、女性いずれも有意な年齢相関があった。(図2)

(1) AVI (男) 平均値近似式  $y = 10.645e^{0.0087x}$   
平均+2SD 近似式  $y = 12.535e^{0.0118x}$

(2) AVI (女) 平均値近似式  $y = 9.2691e^{0.0119x}$   
平均+2SD 近似式  $y = 11.2e^{0.0153x}$

2. 健常者年齢ノモグラム API は女性の場合は年齢とともに上昇傾向であったものの有意な年齢相関は認められず、男性では負の年齢相関が認められた。(図2)

(1) API (男) 平均値近似式  $y = 39.243e^{-0.003x}$   
平均+2SD 近似式  $y = 26.925e^{-0.003x}$

(2) API (女) 平均値近似式  $y = 18.707e^{0.0033x}$   
平均+2SD 近似式  $y = 26.771e^{0.0049x}$

次いで、API、AVIが高値の被験者、すなわち基準値を上回った被験者の予後がどうなるかについて NIPPON DATA80 リスクチャートを使って対応を見た。NIPPON DATA80 は日本人およそ一万人を対象として、循環器疾患死亡をエンドポイントとした国内における大規模なコホート研究で、その結果解析から得られたリスクチャートを用いると対象患者特性(年齢、性別、収縮期血圧、喫煙の有無、血清総コレステロール、随時血糖値)から、10年以内の循

表 1-1 基本統計量(全体)

全体 1,968人	年齢	身長	体重	BMI	SBP	DPB	eGFR	TC	HDL	LDL	TG	血糖値	AVI	API
単位	歳	cm	Kg	kg/m <sup>2</sup>	mmHg	mmHg	mL分/1.73m <sup>2</sup>	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL		
最小値	18	144.0	33.9	15	82	40	4.9	107	23	36	21	56	8	10
最大値	82	210.0	156.7	47.3	192	139	160.1	382	164	282	1429	464	49	81
平均値	45.4	166.5	64.5	23.2	118.4	74.2	83.7	202.5	62.0	121.2	110.2	94.1	15.9	24.9
中央値	44	167.1	63.4	22.7	117	73	83.4	201	60	120	88	90	15	24
レンジ	64	66.0	122.8	32.3	110	99	155.2	275	141	246	1408	408	41	71
分散	149.8	70.7	171.6	14.2	255.3	166.5	215.2	1169.7	261.0	1021.4	8348.7	511.6	25.4	46.6
標準偏差	12.2	8.4	13.1	3.8	16.0	12.9	14.7	34.2	16.2	32.0	91.4	22.6	5.0	6.8

男性 1,397人	年齢	身長	体重	BMI	SBP	DPB	eGFR	TC	HDL	LDL	TG	血糖値	AVI	API
最小値	18	144.0	39.7	15.1	82	40	4.9	107	23	36	24	68	8	11
最大値	82	210.0	156.7	47.3	192	139	160.1	363	164	250	1429	464	49	81
平均値	45.5	170.2	68.6	23.6	121.0	76.5	84.1	202.0	58.5	122.4	123.5	96.0	15.7	25.3
中央値	44	170.3	67.1	23.2	120	76	84.2	200	56	122	98	90	15	24
レンジ	64	66.0	117.0	32.2	110	99	155.2	256	141	214	1405	396	41	70
分散	149.3	40.4	144.9	13.4	235.0	155.9	216.7	1125.6	230.1	993.4	10251.9	638.1	21.5	41.8
標準偏差	12.2	6.4	12.0	3.7	15.3	12.5	14.7	33.6	15.2	31.5	101.3	25.3	4.6	6.5

女性 571人	年齢	身長	体重	BMI	SBP	DPB	eGFR	TC	HDL	LDL	TG	血糖値	AVI	API
最小値	22	144.0	33.9	15.0	83	40	40.7	114	38	39	21	56	8	10
最大値	78	174.3	98.7	42.6	179	113	148.9	382	138	282	491	227	44	67
平均値	45.3	157.5	54.5	22.0	112.2	68.5	82.7	203.9	71.0	118.1	76.8	89.2	16.5	24.1
中央値	44	157.5	52.4	21	109	68	82.1	202	69	114	64	87	15	23
レンジ	56	30.3	64.8	27.6	96	73	108.2	268	100	243	470	171	36	57
分散	151.2	30.8	95.9	14.4	250.9	146.2	210.1	1310.3	226.3	1078.7	1969.4	158.0	34.4	57.2
標準偏差	12.3	5.5	9.8	3.8	15.8	12.1	14.5	36.2	15.0	32.8	44.4	12.6	5.9	7.6

表 1-2 基本統計量(健常者)

全体 433人	年齢	身長	体重	BMI	SBP	DPB	eGFR	TC	HDL	LDL	TG	血糖値	AVI	API
単位	歳	cm	Kg	kg/m <sup>2</sup>	mmHg	mmHg	mL分/1.73m <sup>2</sup>	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL		
最小値	18	144.0	42.5	18.5	83	44	62.8	140	40	60	31	64	8	11
最大値	71	187.8	81.2	24.9	137	88	131.9	218	102	139	198	118	33	53
平均値	38.0	166.7	59.4	21.3	110.7	67.5	89.8	181.8	64.2	104.9	75.2	87.2	14.5	23.6
中央値	38	167.3	59.1	21.2	110	68	89.3	181.5	63	104	65	86	14	22
レンジ	53	43.8	38.7	6.4	54	44	69.1	78	62	79	167	54	25	42
分散	115.1	67.8	61.7	2.7	111.0	82.2	167.5	347.8	150.0	324.7	1193.9	66.5	11.2	36.8
標準偏差	10.7	8.2	7.9	1.6	10.5	9.1	12.9	18.7	12.2	18.0	34.6	8.2	3.3	6.1

男性 303人	年齢	身長	体重	BMI	血压(高)	血压(低)	eGFR	T-Cho	HDL	LDL	中性脂肪	血糖値	AVI	API
最小値	18	144.0	46.7	18.5	88	46	74.8	140	40	61	31	68	8	11
最大値	71	187.8	81.2	24.9	137	88	131.9	216	99	139	198	118	32	53
平均値	38.1	170.2	62.6	21.6	112.8	69.0	95.7	180.4	61.9	105.2	81.2	88.4	14.5	24.3
中央値	38	170.3	62.5	21.6	112	70	94.25	180	60	104.5	75	87	14	23
レンジ	53	43.8	34.5	6.4	49	42	57.1	76	59	78	167	50	24	42
分散	120.4	44.2	44.9	2.7	102.0	72.6	105.1	325.0	132.5	312.9	1309.7	67.4	9.8	39.3
標準偏差	11.0	6.6	6.7	1.7	10.1	8.5	10.3	18.0	11.5	17.7	36.2	8.2	3.1	6.3

女性 130人	年齢	身長	体重	BMI	血压(高)	血压(低)	eGFR	T-Cho	HDL	LDL	中性脂肪	血糖値	AVI	API
最小値	22	147.3	42.5	18.5	83	44	62.8	140	43	60	31	64	9	11
最大値	64	172.1	64.4	24.4	133	85	94.5	218	102	139	160	113	33	39
平均値	37.7	158.6	51.9	20.7	105.9	64.0	76.2	186.0	70.3	104.1	59.4	84.3	14.6	21.8
中央値	37	158.4	51.05	20.4	105	62	75.7	185	69	104	53	84	14	21
レンジ	42	24.8	21.9	5.9	50	41	31.7	78	59	79	129	49	24	28
分散	102.7	27.8	21.5	2.0	98.3	87.1	46.2	396.8	145.6	354.7	546.0	52.0	14.6	26.4
標準偏差	10.1	5.3	4.6	1.4	9.9	9.3	6.8	19.9	12.1	18.8	23.4	7.2	3.8	5.1

図 2 AVI、API 健常者年齢ノモグラム (破線は基準範囲: ±2SD、回帰式上段は+2SD、下段は平均値)

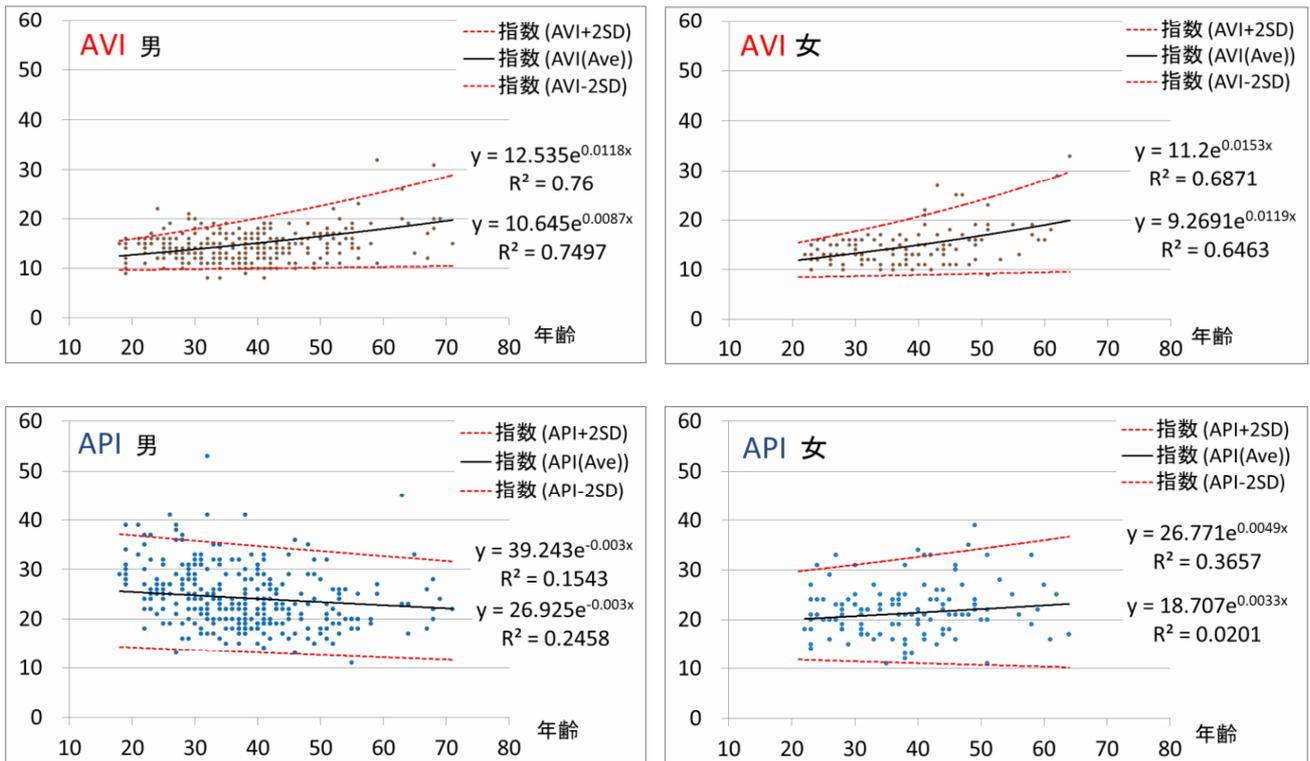
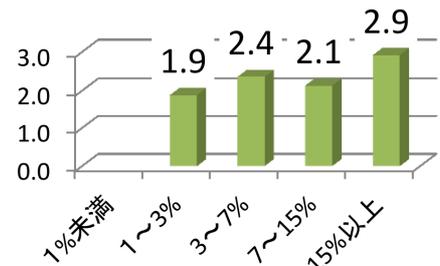


図 3 NIPPON DATA80 と対照をとったAVI、API 基準外の場合の循環器疾患相対死亡リスク

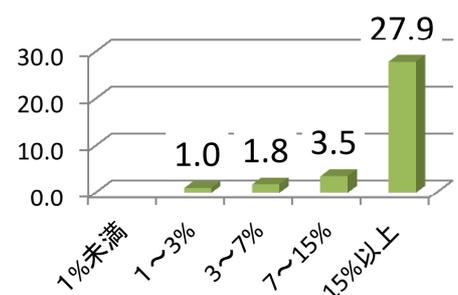
10年間の死亡リスク	AVI (基準内)	AVI (基準外)	合計	出現確率 (基準内)	出現確率 (基準外)	相対リスク
1%未満	878	27	905	0.698	0.355	
1~3%	184	21	205	0.146	0.276	1.9
3~7%	147	21	168	0.117	0.276	2.4
7~15%	31	4	35	0.025	0.053	2.1
15%以上	17	3	20	0.014	0.039	2.9
合計(人)	1257	76	1333	1.000	1.000	
基準外比率		5.7%				

AVI 基準外の場合の10年間の相対死亡リスク



10年間の死亡リスク	API (基準内)	API (基準外)	合計	出現確率 (基準内)	出現確率 (基準外)	相対リスク
1%未満	862	43	905	0.701	0.417	
1~3%	189	16	205	0.154	0.155	1.0
3~7%	146	22	168	0.119	0.214	1.8
7~15%	27	8	35	0.022	0.078	3.5
15%以上	6	14	20	0.005	0.136	27.9
合計(人)	1230	103	1333	1.000	1.000	
基準外比率		7.7%				

API 基準外の場合の10年間の相対死亡リスク



循環器疾患による死亡率が算出され、その結果、対象患者は10年以内の循環器疾患による死亡リスク1%未満、1~3%未満、3~7%未満、7~15%未満、15~30%未満、30%以上と6段階に層別化される。[20]

我々は、被験者全員に対して、NIPPON DATA80によるリスク層別化を行なった。

層別化にあたり、被験者によっては、NIPPON DATA80の層別化に必要な随時血糖値(随時血糖値200mg/dLがカットオフ値)が得られない者がおり、その場合は、空腹時血糖値125mg/dLを代用カットオフ値として用いた。

また、ハイリスク群での対象者数が少なかつたため、今回は死亡率15~30%未満と30%以上の群をまとめて、死亡率15%以上として5段階の層別化とした。

次に、API、AVIを基準内群と基準外群(すなわち平均値の2SD以上の群)に分けて、NIPPON DATA80で示される10年間の循環器疾患死亡リスクを比較し、カイ二乗検定により群間の有意差を検定した。

1. 層別化の結果、基準外群では基準内群に比べ相対的死亡リスクが高くなっていた。(図3)

(1) AVIでは年齢ごとの平均値+2SDを超える基準外の人対象1,333人中、78名(5.7%)であった。層別化したリスクごとの出現確率では、10年間の循環器疾患死亡リスクを見た場合、AVIが基準内の人に対して基準外の人では約1.9倍から2.9倍のリスクがあることが示された。

(2) APIでは年齢ごとの平均値+2SDを超える基準外の人対象1,333人中、103名(7.7%)であった。10年間の循環器疾患死亡リスクを見た場合、APIが基準内の人に対して基準外の人では約1.0倍から27.9倍のリスクがあることが示された。特に10年間の死亡リスクが15%以上の超ハイリスクはAPI基準外の人では103人中14人に出現し、これは基準内の人1,230人中6人の出現に対し、27.9倍の出現確率であり、APIが基準値を超える人の中には超ハイリスクに分類される人が極めて多いことを示している。

以上のように、年齢ノモグラムの平均的分布範囲を外れた受診者では、NIPPON DATA80による10年間の循環器疾患死亡リスクが有意に高かった。

## 【考察】

### 1. AVIの臨床的意義

AVIは特に健常者集団では年齢と良く相関するため、脳心血管イベント発症リスクを的確に示す指標となりうるのではないかと考えられた。

欧州の専門家によるステートメントによれば「中心動脈血圧、AIx(augmentation index)、PWVなどは、動脈ステイフネスの指標であるが、相互に代用することはできない。PWVは動脈ステイフネスの直接の尺度である。これに対して中心動脈血圧とAIxは動脈ステイフネスについての間接的な尺度に過ぎない。しかし、これらは脈波反射に関する追加的情報をもたらす。検査を最適とするためには、中心動脈波解析と大動脈PWV測定をともに実施すべきである。それが脈波反射に対する大動脈ステイフネスの関与を決定する。」[21]とあるので、反射波を観察しているAVIも、大動脈PWV測定と共に用いることにより、より精度の高いリスク判定に寄与することが考えられる。

橈骨AIによるPWA(脈波解析)と中心動脈のPWVとを比較した研究では、前者で後者を代用することは出来ないとの報告がある。[22]前記ステートメントでも「動脈Stiffness測定には、脈波伝播速度と中心動脈の反射波解析(中心動脈収縮期血圧、脈圧、AIx)の両者がある。これらは互換性がないから、その一つでほかを代用することはできない。」[21]また、「中心動脈収縮期血圧、脈圧、AIxは脈波伝播速度、反射波振幅、反射点、左室駆出時間、駆出パターン、特に心拍数変化と収縮機能に依存している。これに対し、大動脈PWVは内的な動脈ステイフネスを表している。病態生理や薬物は中心動脈脈圧とAIxをPWVに変化なく変えることがある。それは、それらが反射波、心拍数あるいは左室収縮能に優位な影響をもつが、大動脈ステイフネスには変化がないことを示唆する。」[21]とある。PWAと薬剤の関係を考察した研究では、血管拡張剤は弾性動脈である中心動脈にはほとんど影響を与えず、末梢の筋性動脈に作用し脈波反射を減少させるので、非侵襲のPWAは薬剤の効果に関して上腕血圧とは独立の情報をもたらす可能性が示されている。[23]

PWA指標であるAVIは介入の影響を大きく反映する指標であって、大動脈PWVとは別種の指標として捉える必要があると言える。運動介入に関しては、高血圧患者でAVIが高値であり動脈硬化が疑われた患者に毎日1時間の運動を行った結果、1ヶ月後にAVIが有意に低下したとの報告

がある。[24] 薬剤介入に関しては2型糖尿病患者に於いてOlmesartanの服用によりAVIが有意に低下している報告があり、血管拡張作用のある薬剤がAVIに大きく影響を与えていることが示唆される。[25]

前記ステートメントでは「動脈 Stiffness と脈波反射は、高齢社会における収縮期血圧と脈圧の上昇の最も重要な決定要因として認められている。それが脳卒中と心筋梗塞に大きく関与している。大動脈 PWV はさまざまなリスクスコアのある古典的心血管リスク因子よりも、予測能において優れている。中心動脈 AIx と脈圧とは、末期腎不全における全死亡率ならびに高血圧と冠動脈疾患患者における心血管イベントに対して独立した予測能があることが示された。」[21] とあることから、中心動脈圧波形の特徴を反映した指標であるAVIもまた、標的臓器におけるイベント発症の独立した予測指標としての可能性が高いと考えられた。透析を行なっている末期腎不全患者に関しては測定患者 34 名(年齢 67.3±10.5 歳、透析歴 9.3±8.3 年)の内、半数がAVI 値 29 を越えているというデータもあり AVI が末期腎不全患者の予後予測に関連していることが窺える。[26] 同報告によれば、このとき同時に測定したCAVI値はAVI値と全く相関が見られないことから、やはり脈波伝播速度であるCAVIとAVIは別のものを診ていると捉えるべきものと思われる。その他、脳心血管イベントと深部静脈血栓塞栓症(DVT)の関わりを見ながら、AVIはd-dimerと共に深部静脈血栓塞栓症(DVT)の発症に大きく関わっている可能性が報告されている。[27]

## 2. APIの臨床的意義

APIは健常者集団では女性ではやや年齢と相関する傾向が見え、男性では年齢と逆相関していた。一般に血管の硬さを表す指標が年齢と逆相関することは考えにくく、特に男性の場合、何らかの攪乱要因が働いていたためと思われる。

攪乱要因としては次のようなものが考えられたが、今回、特定することは出来なかった。

### (1) 上腕皮下組織の影響

カフに伝わる血管からの振動は皮下組織の影響を受けることが考えられる。皮下の筋肉量が多いと血管からの振動が伝わりにくくなり、そのため脈波振幅グラフは平坦な形を

とり、APIが高値になりやすい傾向があるとも考えられる。若年男性は筋肉量が多い可能性がある。

### (2) 交感神経の影響

上腕動脈は筋性血管であるため、交感神経優位で固くなりやすい傾向があると考えられる。若年男性では交感神経が優位な場合が多い可能性がある。

50歳以上の中高年になるとAPIが加齢とともに上昇することを示す報告[28]もあり、そうすると、APIは、50歳程度までは、ほぼ横ばいで、その後、加齢に伴いJカーブで上昇することが考えられる。PWVの場合も50歳以上で顕著に上昇するとの報告もある。[29] 今回の測定対象者は主に職域健診だったため、60歳未満の被験者が多く、今回のAPIは加齢変化が少ない年齢層を代表していたとも考えられる。

概観すると、今回の健常群の分布を見る限り、APIには性差があるように見受けられ、また年齢相関はあまり無く、測定値の分散もAVIに比較して大きいことが観察された。

大学病院の循環器内科外来受診者218例を見た先行研究によれば、多変量解析の結果APIの年齢相関は有意でなく、性差は有意に出ているので[30]、今回、我々が得たデータも概ね妥当なものと思われた。

欧州の専門家によるステートメントによれば「疫学的追跡研究によると、動脈 Stiffness、頸動脈脈圧、AIxなどは心血管イベントに対して独立した予知機能があることが明らかにされた。頸動脈-大腿動脈PWVによる大動脈PWVについては、最も多くの証拠が得られている。それは全死亡と心血管系死亡率、致死性あるいは非致死性冠動脈イベント、致死性脳卒中などに関して独立した予知機能を有する。上肢と下肢の動脈 Stiffnessでは、その固有の病態生理から大動脈、脳動脈、冠動脈などの障害を反映しないと思われる。頸動脈-大腿動脈PWVとは対照的に、上腕PWVも大腿-脛骨動脈PWVも、末期腎不全患者で心血管イベントを予知しえなかった。」[21] とあるので、困難が伴うことも予想されるものの、上腕PWVに非常に近いと思われるAPIの臨床的意義を見出すことは、今後の研究に負うことになりそうである。

一方、最近の報告では、糖尿病患者でAPIが40を超え特異的に高い症例が見受けられ[25]、末期腎不全患者に於いてもAPIが40を超える例が多く[26]、APIは石灰化の

進行による中膜硬化を見るのに良い指標となる可能性も示唆されている。

今回の研究では、10年間の死亡リスクが15%以上の超ハイリスクはAPI基準外の人では基準内の人に対し、27.9倍の出現確率であり、APIが基準値を超える人の中には超ハイリスクに分類される人が極めて多いことを示していた。これらの人では元来、動脈硬化の好発部位ではないはずの上腕動脈に有意な硬化が観察されるということが、全身の血管状態が極めて悪化していることを示唆するものである可能性も考えられた。

また、脳心血管イベントの有力な予測指標と考えられている中心動脈収縮期血圧、中心動脈脈圧を、AVI、APIと上腕血圧値から、正確に推定出来るとの報告もされている。[31]、[32]

#### 参考文献

- 1 厚生労働省. "平成26年人口動態統計月報年計(概数)の概況".
- 2 厚生労働省. "平成24年度国民医療費の概況".
- 3 福井敏樹, 安部陽一, 安田忠司, 吉鷹寿美江. "動脈硬化検査における上腕足首間脈波伝播速度(baPWV)と心臓足首血管指数(CAVI)値の比較". *人間ドック (Ningen Dock)* (2008), Vol. 23, No. 1 p. 70-76.
- 4 Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, Matsuda S, Miyazaki Y, Hiratsuka A, Matsuzaki M. "Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness". *Hypertension Research* (2008), 31(7), 1347-1355.
- 5 Hirofumi Tomiyama, Masanobu Yoshida, Yukihito Higashi, Bonpei Takase, Tomoo Furumoto, Kazuomi Kario, Yusuke Ohya and Akira Yamashina A sub-group study of FMD-J. "Autonomic nervous activation triggered during induction of reactive hyperemia exerts a greater influence on the measured reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry than on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with". *Hypertension Research* (2014), 37(10), 914-918.
- 6 JCS 2011-2012 年度合同研究班報告. "血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン" (2013).
- 7 秋山義隆, 久野裕輝, 早川尚雅, 重藤 誠, 榊澤政広, 岡部 正, 松田昌文. "2型糖尿病患者のオシロメトリック血圧測定による血管指標とFMD/IMTとの比較—オシロメトリック血圧測定血管指標の意義—". *Progress in Medicine*, 30, 7 (通巻380号) (2010).
- 8 秋元崇史, 鶴殿美根子, 田中稔保, 山田章代, 久保田友美, 鈴木則子, 鈴木和郎. "血管指標 AVI、API を用いた動脈硬化の定量化". *日本総合健診医学会抄録* (2015).
- 9 岡本将輝, 中村文明, 小林廉毅, 武者晃永. "新しい動脈硬化指標 (API・AVI) と冠動脈疾患発症リスク". 第74回日本公衆衛生学会抄録集 (2015).

以上のように、本研究で、循環器疾患リスクの判定にAVI、APIの利用が有効である可能性が示された。

今回の研究の母集団は主に職域健診受診者だったため、若年から壮年の対象者が多く、高齢者でのデータが不足していたため広い年齢層でのノモグラム作成には限界があった。今後は対象者の幅を増やすとともに、今回は横断研究だったが、現在も健診データの蓄積を続けているので、将来的には縦断データでの解析を試みたい。

#### 謝辞

本研究は、第2回日本血管血流学会学術集会(東京、2015年11月22日)に於いて発表した。

発表の機会を頂いた木村達志大会長はじめ、ご関係者の皆様に感謝の意を表します。

- 10 Blacher, J., Asmar, R., Djane, S., London, G. M., & Safar, M. E. "Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients". *Hypertension* (1999), 33(5), 1111-1117.
- 11 Yamashina, A., Tomiyama, H., Arai, T., Hirose, K. I., Koji, Y., Hirayama, Y., & Hori, S. "Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk". *Hypertension Research* (2003), 26(8), 615-622.
- 12 Komine, H., Asai, Y., Yokoi, T., & Yoshizawa, M. "Non-invasive assessment of arterial stiffness using oscillometric blood pressure measurement." *Biomed Eng Online*, (2012), 11(6).
- 13 坂下杏奈. "2 型糖尿病患者における電子血圧計 Pasesa ®による脈波指数 AVI,API の臨床意義". 2013 年北関東内分泌・糖尿病セミナー (2013).
- 14 渡邊哲夫, 岡田 孝, 原田烈光. "eTRACKING 機能の紹介". *MEDIX*, VOL.56,47-52.
- 15 山田明夫, 山内康義. "健康測定に於ける血管指標 API、AVI の検討". 第12回日本AS学会抄録誌 (2012).
- 16 岡本将輝, 小林廉毅, 武者晃永. "新しい動脈硬化指標 (API・AVI) の臨床的有効性の検討". 第73回日本公衆衛生学会抄録誌 (2014).
- 17 池田久雄. "新しい血管指標 arterial velocity pulse index (AVI) および arterial pressure volume index (API) の臨床的意義を考える". 第13回日本AS学会・第7回日本血流血管学会合同学術集会抄録 (2013).
- 18 A.P.Avolio, Ph.D., Shang-Gong Chen, M.D., Ruo-Ping Wang, M.D., Chun-Lai Zhang, M.D., Mei-Feng Li, M.D., and M. F. O'Rourke, M.D. "Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community". *Circulation* (1983), 68, No. 1, 50-58.
- 19 Fuyou Liang, Shu Takagi, Ryutaro Himeno & Hao Liu. "A computational model of the cardiovascular system coupled with an upper-arm oscillometric cuff and its application to studying the suprasystolic cuff oscillation wave, concerning its value in assessing arterial stiffness". *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* (2013), 16(2):141-57.
- 20 NIPPON DATA80 RESEARCH GROUP. "Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population." *Circulation Journal* (2006), 70,1249-1255.
- 21 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H and Arteries, European Network for Non-invasive Investigation of Large. "Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications". *Eur Heart J* (2006), 27: 2588-605.
- 22 Alvaro N. Gurovich, Darren T. Beck, Randy W. Braith. "Aortic Pulse Wave Analysis Is Not a Surrogate for Central Arterial Pulse Wave Velocity". *Exp Biol Med (Maywood)* (2009), vol. 234 no. 11 1339-1344.
- 23 Nichols, Wilmer W. "Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms". *Am J Hypertens* (2005), 18 (S1): 3S-10S.
- 24 渡辺圭一、神谷具巳、和田壮史、原島敬一郎、石田信彦、林潤一. "高血圧症患者に対する短期間の運動が動脈血管に及ぼす影響". 第10回日本AS学会抄録誌 (2010).
- 25 森澤智子、阿部義美、的場玲恵、坂下杏奈、秩山義隆、森田智子、皆川真哉、矢澤麻佐子、和田誠基、小池美江亜、村栄治、松田昌文. "2 型糖尿病患者降圧薬治療時の自動血圧計による動脈硬化指標(AVI、API) による評価". 日本糖尿病学会学術集会抄録 (2015).
- 26 Daisuke Sueta, Eiichiro Yamamoto, Yoshihiro Hirata, Takanori Tokitsu. "Novel Vascular Indices Evaluated

- Non-Invasively in End-stage Renal Disease Patients on Hemodialysis". *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology* (2015.), Volume 9, September Pages 1–3.
- 27 K.Hanzawa, Y.Saito, M.Ikura, M.Tsuchida, T.Nakajima. "A new method of measuring central arterial stiffness, arterial velocity pulse index (AVI) indicates relationship between early arterial sclerosis and DVT." *European Society for Vascular Medicine* (2015).
- 28 山田明夫. "中高年齢者における動脈の硬化度指標としての AVI、API、AI、中心血圧". *第13回日本AS学会・第7回日本血流血管学会合同学術集会抄録* (2013).
- 29 Carmel M. McEniery, PHD, Yasmin, PHD, Ian R. Hall, MB, MRCP, Ahmad Qasem, PHD, Ian B. Wilkinson, MA, DM, MRCP, John R. Cockcroft, BSC, MB, FRCP, on behalf of the ACCT Investigators. "Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity". *JACC* (2005), Vol. 46, No. 9, November 1:1753–60.
- 30 佐々木理恵, 石上友章, 木野旅人, 陳玉林, 安部開人. "医療電子血圧計 AVE-1500 を用いて測定した2つの新血管指標 AVI・API の有用性についての検討". *第18回日本心血管内分泌代謝学会学術総会抄録誌* (2014).
- 31 Daisuke Sueta, Eiichiro Yamamoto, Tomoko Tanaka, Yoshihiro Hirata, Kenji Sakamoto, Kenichi Tsujita, Sunao Kojima, Koichi Nishayama, Koichi Kaikita, Seiji Hokimoto, Hideaki Jinnouchi, Hisao Ogawa. "The accuracy of central blood pressure waveform by novel mathematical transformation of non-invasive measurement." *International journal of cardiology*, (2015), 189(1), 244-246.
- 32 Daisuke Sueta, Eiichiro Yamamoto, Tomoko Tanaka, Yoshihiro Hirata, Kenji Sakamoto, Kenichi Tsujita, Sunao Kojima, Koichi Nishiyama, Koichi Kaikita, Seiji Hokimoto, Hideaki Jinnouchi, Hisao Ogawa. "Association of estimated central blood pressure measured non-invasively with pulse wave velocity in patients with coronary artery disease". *IJC Heart & Vasculature* ((2015), 8, 52–54.

# Research of the standard distribution of novel vascular index API /AVI and the study of the cardiovascular disease (CVD) risk using them

Takashi Akimoto, Mineko Udono, Shigetoshi Tanaka, Miyuki Isono, Chie Nakajyou, Noriko Suzuki, Kazuo Suzuki

Kenkokan Suzuki Clinic

Keywords: API, AVI, PWA, artery, stiffness

Running Title: Standard distribution of API /AVI and CVD risk

< Abstract >

IMT, PWV, CAVI, %FMD, RHI, AI and central arterial pressure etc. have been proposed and used for seeing the CVD risk, but much inspection time and/or advanced techniques have been needed for their measurements.

In recent years, new device which use the single cuff to the upper arm to examine brachial blood pressure and vascular conditions simultaneously has been developed.

Novel vascular index AVI and API could be measured using oscillometric sphygmomanometer AVE-1500 PASESA (Shisei Datum Co., Ltd.).

API is an index obtained by observing the amplitude of the brachial artery. Thus it is an index representing the stiffness of the brachial artery. Meanwhile, AVI is an index obtained by analyzing the characteristics of the pulse waveform. Thus it is an index representing the vascular conditions of the whole body.

The first aim of our study is to figure out the standard distribution of AVI and API of healthy people and clarify the standard range of the index. The next aim is to reveal the difference between the subjects in the average distribution range and the subjects out of the range.

Healthy 433 subjects were selected from 1,334 subjects who visited the medical checkup. And the standard age nomogram of each index was created from the data of above healthy subjects.

Result

1. The standard age nomogram of AVI of men and women was well correlated with age.

2. The standard age nomogram of API of women was slightly correlated with age. On the other hand, the negative age correlation was observed in men.

Then, we have stratified the all the subjects by the correspondence with the NIPPON DATA80 risk chart which shows mortality risk by CVD in coming decade.

3. Results of the stratification, the relative risk of CVD death in coming decade which is compared to two groups were calculated.

The number of the subjects who exceeded the standard range of AVI was 78 out of 1,333 subjects (5.7%). Their relative risk of CVD death in coming decade was shown 1.9 to 2.9 times higher than the subjects who are in the standard range of AVI.

The number of the subjects who exceeded the standard range of API was 103 out of 1,333 subjects (7.7%). Their relative risk of CVD death in coming decade was shown 1.0 to 27.9 times higher than the subjects who are in the standard range of API.

As described above, in the present study, it was revealed that novel API and AVI index have a useful and effective potential for the prediction of the CVD risk.