

氏 名 やの ゆいこ
矢野 祐依子

学位の種類 博士（医学）

報告番号 甲第 1610 号

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 22 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）

学位論文題目

Association between the severity of coronary artery stenosis and the combination of the difference in blood pressure between arms and brachial-ankle pulse wave velocity

（上肢血圧左右差と脈波伝播速度を組み合わせた指標と冠動脈狭窄重症度の関連性）

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	朔 啓二郎
（副査）	福岡大学	教授	田代 忠
	福岡大学	教授	松永 彰
	福岡大学	准教授	小川 正浩

内容の要旨

【目的】

最近、高血圧、糖尿病や慢性腎臓病などの動脈硬化リスクを有する患者では、上肢の収縮期血圧の左右差が 10mmHg を越えると冠動脈疾患死亡が増加することが報告された。また、上腕一足首間脈波伝播速度 (baPWV) は、以前より冠動脈イベント発症の予測因子とされている。しかし、上肢の血圧左右差と冠動脈疾患およびその重症度との関連については未だ十分な検討がなされていない。そこで、本研究では、冠動脈 CT を施行した患者において、上肢の血圧左右差と冠動脈狭窄の重症度の関連性について検討した。さらに、上肢の血圧左右差と baPWV の 2 つの因子が相加的に冠動脈狭窄の重症度の予測因子となり得るかについても評価した。

【対象と方法】

2012 年 4 月から 2014 年 9 月の期間に、少なくとも 1 つの冠危険因子を有すること、または、ST 低下所見や陰性 T 波などの心電図異常を有することで、冠動脈疾患の存在が疑われた患者 414 名を対象とし、冠動脈 CT と baPWV 測定を施行した。全患者のうち 317 名は 64 列 CT で、残りの 97 名は 320 列 CT で撮像を行い、冠動脈狭窄度を評価した。対象者を冠動脈 CT で診断された最も重度な冠動脈狭窄病変によって、狭窄なし (-)・軽度狭窄群 (0-49%)、中等度狭窄群 (50-69%)、高度狭窄群 (≥70%) の 3 群に分類した。冠危険因子として BMI、血圧、血清 TG、HDL-C、LDL-C、UA、FBS、HbA1c、Cr 値、eGFR、喫煙状況、冠動脈疾患や突然死の家族歴および内服薬について検討した。また、全対象者において CT を用いて内臓脂肪面積と皮下脂肪面積を測定した。baPWV 測定時の臥位血圧より、上肢血圧絶対左右差 (| 右上肢血圧-左上肢血圧 |) と相対左右差 (右上肢血圧-左上肢血圧) を算出し、同時に ABI も測定した。

【結果】

高度狭窄群では、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病や喫煙の割合が狭窄 (-) 群および軽度狭窄群と比較して有意に高値であった。また、高度狭窄群の収縮期血圧、血清 TG、血糖値、HbA1c、内臓脂肪面積は、狭窄 (-)・軽度狭窄群よりも明らかに高値であった。中等度狭窄群、高度狭窄群の上肢の収縮期血圧は、狭窄 (-)・軽度狭窄群と比較して左右ともに有意に高値であった。また、拡張期血圧は、中等度狭窄群と高度狭窄群の左上肢、高度狭窄群の右上肢において狭窄 (-)・軽度狭窄群のよりも高かった。左右ともに収縮期・拡張期血圧は、冠動脈狭窄度が進むにつれて明らかに上昇していた。高度狭窄群の上肢収縮期血圧の相対左右差は、狭窄 (-)・軽度狭窄群および中等度狭窄群と比較して明らかに低値であった。一方、上肢血圧絶対左右差は、3 群間で差はなかった。有意狭窄病変数の増加に伴って、baPWV は上昇したが、狭窄病変数と上肢血圧相対左右差に有意な相関は認めなかった。また、対象者を左前下行枝に狭窄を有する群と有さない群に分類した場合、狭窄を有する群は有さない群よりも baPWV が高値であったが、上肢収縮期血圧の相対左右差には、両群で有意差はなかった。baPWV は、冠動脈狭窄度が進行するにつれて明らかに上昇していた。一方、ABI は、冠動脈狭窄の重症度と関連がなかった。多変量解析により上肢収縮期血圧の相対左右差、baPWV と右側 ABI は、年齢、性別、高血圧症、脂質異常症や糖尿病に加えて冠動脈高度狭窄の独立した予測因子であることが示された。冠動脈高度狭窄に対する上肢収縮期血圧の相対左右差と baPWV の

ROC 曲線 (Receiver Operatorating Characteristic curve)より求めた cut-off 値は、各々1 mmHg と 1613 cm/s であった。この 2 つの cut-off 値を用いて、狭窄 (-)・軽度狭窄群と高度狭窄群の患者を 4 分類した場合、上肢収縮血圧の相対左右差 < 1 mmHg かつ baPWV ≥ 1613 cm/s に該当する群では、1 つのみ該当する、あるいはいずれも該当しない群と比較して、冠動脈高度狭窄を有する患者の割合が有意に高値であった。

【結論】

上肢収縮期血圧の相対左右差が低値なことや baPWV が高値であることが冠動脈高度狭窄に強い関連性を持つことが明らかになった。また、上肢収縮期血圧の相対左右差と baPWV を組み合わせることは、各々単独よりも冠動脈狭窄の重症度を評価するために、より有効な方法になり得ることが示唆された。血圧の左右差と baPWV は、共に非侵襲的に算出でき、今後臨床の場で生かされることが期待される。

福岡大学大学院 医学研究科 先端医療科学系専攻 矢野 祐依子

主査：朔 啓二郎

副査：田代 忠 松永 彰 小川 正浩

審査の結果の要旨

これまで、上肢の血圧左右差と冠動脈狭窄の重症度の関連性、および上肢の血圧左右差と baPWV の2つのファクターが相加的に冠動脈狭窄の重症度の予測因子となり得るかについては、十分な検討がなされていなかった。本研究は上肢収縮期血圧の相対左右差と冠動脈狭窄の重症度の関連性を評価した初めての研究である。本研究にて、冠動脈狭窄を疑う患者群において、上肢収縮期血圧の相対左右差が低値なことや baPWV が高値であることが冠動脈高度狭窄に強い関連性を持つことが明らかになった。また、上肢収縮期血圧の相対左右差と baPWV の組み合わせは、各々単独よりも冠動脈狭窄重症度の評価に、より有効であるという新しい可能性を報告した。

1. 斬新さ

これまでの研究において、上肢の血圧左右差と心血管イベントや死亡率との関連性は報告されているが、冠動脈狭窄の重症度との関連については未だ十分な検討がなされてなかった。本研究では、心臓カテーテルを使用した冠動脈造影よりも低侵襲である冠動脈 CT を用いて、上肢収縮期血圧の相対左右差と冠動脈狭窄の重症度の関連性を証明した。さらに、上肢収縮期血圧の相対左右差と baPWV を組み合わせることが、各々単独の検査よりも冠動脈狭窄重症度の評価に、より有効な方法であることを示した。非侵襲的かつ簡便な検査方法を用いて動脈硬化を評価し、費用対効果の観点からも実臨床に役立つ結果を導いた点に斬新さがある。

2. 重要性

日本人の死因の約 30%が動脈硬化性疾患であり、高齢化がますます加速する昨今、動脈硬化を早期に予測・発見することの重要性を実感させられる。2012 年循環器疾患診療実態調査報告によると、baPWV は年間 10 万件を超える検査がなされている簡便なものである。本研究では上肢収縮期血圧の相対左右差と baPWV が、古典的な動脈硬化リスクに加えて、冠動脈高度狭窄の関連因子であることを初めて示した。この結果を臨床の場で生かすことで、動脈硬化を早期に発見、進行程度を予測し、動脈硬化性疾患の発症の予防につながる可能性を示唆した点が重要である。

3. 研究方法の正確性

本研究で測定した baPWV や血圧の左右差の測定手段や測定方法は標準的かつ確立されたものであり、十分な正確性がある。本研究のプロトコールは、福岡大学病院臨床研究審査委員会 (FU-H#09-10-02) で承認されている。さらに本研究は通常の保険診療内で行った検査を基礎にした研究である。また、本論文は *Clinical and Experimental Hypertension* に掲載され、研究方法は高く評価されている。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、正確かつ詳細に表現されている。また、結果に基づいた考察については、過去の論文を十分に検討し、上肢収縮期血圧の相対左右差および baPWV と冠動脈狭窄の重症度の関連を示し、相対左右差が低値かつ baPWV が高値である患者では、冠動脈高度狭窄の存在を想定すべきであることを明示している。

5. 主な質疑応答

Q1: 冠動脈高度狭窄を 70%以上とするのは一般的か。冠動脈 CT による狭窄度の評価は目測か。

A1: 冠動脈 CT での評価では 50%以上を有意狭窄とし、50-69%を中等度狭窄、70-99%を高度狭窄と定義している。また、狭窄度は MPR 画像と血管断面画像を組み合わせて詳細に評価しているが、血管径や血管内腔面積から数値として算出しているのではなく、評価者が主観的に評価している。

Q2: Figure1 の上肢収縮期血圧は冠動脈中等度狭窄群では右の方が高く、高度狭窄群では左の方が高いのはなぜか。また、冠動脈狭窄の重症度が進むにつれて、上肢収縮期血圧の左右差が縮小するのはなぜか。

A2: 一般的には、解剖学的観点から上肢血圧は右側の方が高いと言われているが、進行した動脈硬化が存在する側の上肢では、鎖骨下動脈狭窄などの影響もあり、血圧が低下する。本研究においては、動脈硬化が進行するにつれて右上肢収縮期血圧が低下し、相対的に左上肢収縮期血圧が高値となる機序が考えられ、中等度狭窄群と高度狭窄群でこのような差が生じたと考察する。また、過去の研究では、上肢の血圧左右差が拡大するほど心血管イベントや全死亡が増加すると報告しているが、本研究では冠動脈狭窄度をアウトカムとしており、これまでの研究とアウトカムが違う。動脈硬化が進行していく過程で一時的に上肢の血圧左右差が縮小する部分を観察しており、本研究の結果が導かれたと考える。さらに、本研究では、対象者を少なくとも 1つの冠危険因子を有すること、または、ST 低下所見や陰性 T 波などの心電図異常を有することで冠動脈疾患の存在が疑われた患者としており、過去の研究とは対象集団が異なる。胸痛などの症状があり冠動脈疾患の存在を強く疑う場合は、冠動脈 CT ではなく冠動脈造影を優先することがあるなどが追加された。

Q3: 冠動脈高度狭窄に対する上肢収縮期血圧の相対左右差の cut-off 値が 1mmHg となっているが、どのように算出したのか。誤差範囲ではないのか。また、Figure5 の 4 分類は、上肢収縮期血圧の相対左右差の cut-off 値を 5mmHg にした場合、同様の結果にはならなかったのか。

A3: Cut-off 値は ROC 曲線を用いて算出し、Figure5 は冠動脈高度狭窄に対する上肢収縮期血圧の相対左右差および baPWV の cut-off 値を組み合わせ導かれた結果である。したがって、上肢収縮期血圧の相対左右差を 5mmHg とした解析は行っていない。本研究では、大動脈炎症候群や閉塞性下肢動脈硬化症などの血圧差の大きい患者を除外して解析した結果、6 割以上の患者の上肢収縮期血圧の相対左右差が 1mmHg 未満であった。本研究で求めた上肢収縮期血圧の相対左右差の ROC 曲線の AUC は、統計学的に高い値とは言えないが、baPWV の cut-off 値と組み合わせ冠動脈高度狭窄を検出することは有用であった。

Q4：冠動脈狭窄度の他に、冠動脈イベントに関連するような冠動脈プラークの性状は評価していないのか。

A4：本研究では、冠動脈狭窄の重症度をアウトカムとしており、プラークのCT値を含めたプラーク性状の評価は行っていない。冠動脈狭窄度のみならず、CT値の低いプラークや positive remodeling、spotty calcification、napkin-ring sign（プラークを取り囲む比較的高いCT値のリング状の構造物）は脆弱性プラーク（vulnerable plaque）を反映する所見とされており、冠動脈イベントをアウトカムとする場合は評価すべきであると考えます。

Q5：冠動脈CTにおいて、冠動脈プラークをどのように評価しているのか。面積やプラーク量を算出しているか。また、CTではプラーク被膜の評価はできないのか。

A5：血管径や内腔面積に対するプラーク径、面積を評価している施設もあるが、当院では行っていない。当院では、プラーク部分のCT値よりプラーク性状を推定している。また、薄い線維性被膜（TCFA, thin-capped fibroatheroma）を有するプラークは、脆弱性プラークであるとされているが、TCFAの存在を冠動脈CTで評価することは現時点では不可能である。TCFAの診断は、光干渉断層法（OCT, optical coherence tomography）が適している。なお、OCTで診断されたTCFA群では、非TCFA群と比較して、napkin-ring signやpositive remodeling、低CT値のプラークを高頻度に認めたことが報告されている。

Q6：Figure5において、上肢収縮血圧の相対左右差 $< 1\text{mmHg}$ かつ $\text{baPWV} \geq 1613\text{cm/s}$ に該当した患者は何人か。

A6：Figure5は、冠動脈高度狭窄に対する上肢収縮期血圧の相対左右差とbaPWVのcut-off値、各々 1mmHg と 1613cm/s を用いて、狭窄（-）・軽度狭窄群と高度狭窄群の2群の患者310人を4分類した。上肢収縮血圧の相対左右差 $< 1\text{mmHg}$ かつ $\text{baPWV} \geq 1613\text{cm/s}$ に該当する群が89人、 $\text{baPWV} \geq 1613\text{cm/s}$ のみに該当する群が62人、上肢収縮血圧の相対左右差 $< 1\text{mmHg}$ のみに該当する群が88人、いずれも該当しない群が71人であった。

上記以外の質問にも申請者は適切に答えた。本論文は、上肢収縮期血圧の相対左右差とbaPWVが冠動脈高度狭窄の独立した予測因子であることを証明した。今後実臨床において両側上肢の血圧とbaPWVを測定することによって、動脈硬化を早期に発見、進行程度を予測し、動脈硬化性疾患の発症の予防につながる可能性を示唆し、学位論文に値すると評価された。