

博士論文

論文題目 経皮的冠動脈形成・ステント留置術症例における動脈硬化指標と日常作業活動度の解析

氏 名 岩佐 健史

目次

<u>要旨</u>	1
<u>序文</u>	2
<u>方法</u>	9
<u>結果</u>	15
<u>図表</u>	23
<u>考察</u>	63
<u>引用文献</u>	74
<u>謝辞</u>	85

要旨

動脈硬化指標 CAVI は、非侵襲的な動脈硬化評価として近年注目されており、
虚血性心疾患の新規発症予測にも役立つとされている。

2011年4月-2013年4月に当院でPCIを施行した206例について、治療前及び7ヶ月後の各種検査値、CAG結果、心血管イベント、日常作業活動度IPAQスコアを、糖尿病の有無とCAVIに注目して解析した。

CAVIによる虚血性心疾患の再発予測は限定的なものであったが、その変動に注目すると、非糖尿病症例においてはCAVI変動が心血管イベントと相関($p=0.0054$)し、糖尿病症例においてはCAVI改善が日常生活での活動量と相関する($p=0.0064$)ことが示された。

序文

心疾患及び脳血管障害は、日本人の死因の 25.5%を占めており [1]、その原因たる動脈硬化を早期に把握し介入することは、非常に重要と考えられる。しかしながら、動脈硬化には、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、肥満、遺伝的要素、日常生活活動など様々な要素が関連していると考えられ、その評価と治療は容易ではない。

動脈硬化を研究していく上での問題点として、1 つは上記の各 risk factor の動脈硬化に対する寄与が一樣ではなく相加的・相乗的に作用するため、それぞれの解析が困難であること、もう 1 つは動脈硬化の程度を評価する標準尺度・検査法が欠如していること、が挙げられる。

前者に関して、特に糖尿病はきわめて重要な因子であるとされている。冠動脈疾患に関して、薬物溶出ステント (DES) の黎明期にその有益性を広く知らしめた大規模臨床試験 SIRIUS 研究 [2] では、糖尿病症例は小血管病変、長病変、分岐部病変などの複雑病変と並んで、高リスク例としてサブグループ解析 [3] の対象となっている。DES を用いた PCI と冠動脈バイパス術 (CABG) との比較を目的とした SYNTAX 研究 [4]でも、1 年後の心血管イベントリスクは
糖尿病患者 : CABG 群 14.2% vs PCI 群 26.0% : 相対リスク 1.83 (1.22~2.73, p=0.003), 非糖尿病患者 : 11.8% vs 15.1% : 1.28 (0.97~1.69, p=0.08) と、

糖尿病の有無によってリスクが大分跳ね上がる。5年後追跡調査 [5]でも、糖尿病群のリスクの高さは持続している。以上のように、糖尿病の存在は、冠動脈疾患の進展において、非常に影響力の強い因子と考えられる。

糖尿病の脳血管障害への影響についても、2005年に Kissela, B. M. らが脳卒中 4264 例の解析を行い [6]、糖尿病症例と非糖尿病症例では、人種・血圧・脂質異常症などにの背景に差がみられ、糖尿病の存在が脳血管障害の発症において決定的な因子であると報告している。

以上のようにリスク因子の状況によって動脈硬化の進展具合も種々様々であるが、動脈硬化の程度を一元的に評価する感度の良い尺度がない、ということが問題を更に難しくしている。従来、頸動脈エコーでの内膜中膜複合体厚 (IMT)、血流依存性血管拡張反応 (FMD)、上腕・足関節血圧比 (ABPI) などが動脈硬化の指標とされてきた。しかしながら、IMT や FMD は、熟練した術者とある程度の検査時間が必要であり、再現性に問題がある。ABPI にも、ある程度進行した動脈硬化しか評価出来ない点や、下肢局所の動脈硬化に結果が左右されるなど、限界もみられた。

これらと特徴を異にする動脈硬化指標として、脈波伝播速度 (PWV) も知られている。[7] これは、心臓から足首までの血管長を L 、心音図と足首動脈波形から求められた脈波伝導時間を T として、

$$PWV = \frac{L}{T}$$

として定義される。動脈が硬化すると脈波の伝導が速くなることを利用した指標であり、心音図と非観血的血圧計のみで非侵襲的に測定可能である点、簡便な検査であり術者の技量・経験を必要としない点などが画期的である。反面、同一被検者内でも、血圧変動により値が変化してしまう点が問題視され[8]、動脈硬化の指標として定着するには至らなかった。

Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) は、血圧に依存しない動脈系の弾性パラメータの指標として、PWV を修正する形で、2006 年に白井厚治らによって提唱された [9]。先に定義された PWV を用いて、血液の密度 δ 、収縮期血圧 P_s 、拡張期血圧 P_d 、脈圧 $\Delta P (= P_s - P_d)$ 、自然対数の底 e とした時、

$$CAVI = \frac{2\delta}{\Delta P} \log_e \frac{P_s}{P_d} \cdot PWV^2$$

として算出される。

血圧による変動に関しては、透析症例 482 例を検討し透析前後で CAVI に変動を認めなかったとの報告 [9]、健診受診者 1033 名を繰り返し測定し CAVI が血圧の変動の影響を受けなかったとの報告 [10]などがあり、この問題を克服出来ていると考えられる。

CAVI が動脈硬化指標として適切かどうかに関しては、頸動脈エコーでの IMT と非常に良く相関するとの報告 [11]、FMD と非常に良く相関するとの報告 [12]、など、過去に有用とされてきた動脈硬化指標とは非常に良い相関を示すことが報告されている。また、虚血性心疾患の有無や冠動脈病変枝数との間

に、CAVI が IMT 以上の強い相関を示したという報告 [13] もあり、全身性の動脈硬化指標としての CAVI の有用性が示唆されている。

糖尿病の動脈硬化への影響に関しても、CAVI による評価が果たす役割は小さくないと考える。CAVI が提唱された直後より、CAVI が糖尿病の既往及び HbA1c と非常によく相関すると指摘されており [11]、CAVI と糖尿病との関連は注目されていた。4500 人超の健康診断コホート研究 [14] では、糖尿病・HbA1c が独立した CAVI 上昇の危険因子であったと報告されており、虚血性心疾患や脳血管障害といった明らかな血管障害に先行して CAVI が変動しうることが示唆された。

CAVI が、糖尿病の病歴や HbA1c のみに規定されるのではなく、より鋭敏な指標であることを示唆する研究もある。糖尿病症例への介入研究で、glibenclamide で治療した群と glimepiride で治療した群で、HbA1c の改善度は同等であったにも関わらず、CAVI の改善度には有意差が認められた、との報告がなされており [15]、CAVI を用いることで血糖値や HbA1c の変化だけでは捉えきれない微細な動脈硬化リスクを評価出来る可能性が見出されつつある。

運動負荷前後での各種動脈硬化指標の動態に関する研究 [16] では、従来の指標である PWV は糖尿病群と非糖尿病群で同様の変化（両群とも運動後に改善）を示したのに対し、CAVI では糖尿病群と非糖尿病群で明らかに異なった変化

を呈した（非糖尿病群では運動後に改善したが、糖尿病群では運動前後で変化しなかった）。運動への反応が違うということは、CAVI が器質的変化だけでなく機能的変化をも反映すると考えられ、内皮機能などといった血管機能の評価を含めた鋭敏な指標となり得る可能性が示唆されている。

これらを総合すると、CAVI は、糖尿病症例において、従来指標で検出される器質的動脈硬化や、虚血性心疾患や脳血管障害といった心血管イベントに先行して変動する可能性があり、動脈硬化の早期発見やメカニズム解析に役立つ可能性があると考えられる。

このように、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患全般のリスクと強く相関し、血管機能の微細な変化やリスクを捉えうる可能性が示唆されている CAVI であるが、過去の論文・学会発表の大半は、健常者集団についての報告や、高血圧・糖尿病症例であっても過去に虚血性心疾患や脳血管障害を発症していない症例の報告、すなわち 1 次予防に関する解析であり、既に心血管イベントを発症した高リスク群についての 2 次予防解析は不足している。

今回、冠動脈に既に狭窄があり血行再建術を施行された高リスク症例に関して、CAVI に関する 2 つの検討を行った。

- 1) 血管障害のリスクマーカーとしての CAVI と糖尿病の関係
- 2) CAVI の変化によって表される動脈硬化の経時的変化と糖尿病の関係
(日常作業活動度を中心に)

1) については、CAVI と、冠動脈の狭窄度、フォローアップ期間の心血管イベントとの相関を、糖尿病、非糖尿病に分けて解析し、リスクマーカーとしての CAVI に糖尿病の存在がどのように関わるかを示す。

2) については、動脈硬化のその後の進展が、糖尿病と非糖尿病において差異があるのではないかという問いを立て、CAVI の長期的変動を用いて解析する。この際に、原疾患、合併症（高血圧症、糖尿病、脂質異常症）、内服薬、血液検査・心エコー・冠動脈造影（CAG）の検査結果、などの各種パラメータに加えて、特に日常生活の活動レベルの影響を中心に検討する。実際、以前より、日常生活の活動レベルが糖尿病コントロールに強い影響を及ぼすことは知られており、運動療法として臨床にも定着しているが、昨今は、日常活動レベルと血管イベントとの関連についても検討され始めている。これらを総合して考えると、日常活動レベルと動脈硬化の進展具合は、糖尿病症例においてより強く相関するのではないかと予想した。

本研究では、質問紙法にて1週間の活動量の合計を算出する国際指標である International Physical Activity Questionnaire スコア（IPAQ スコア）を採用した。IPAQ スコアは、電話での質問でも安定して正確な日常作業活動度を評価出来る [17]国際基準として提唱され、初期においては呼吸器リハビリテーションの進行状況との関連 [18] や慢性疲労症候群での報告 [19]など、リハビリテーション分野での報告が多かった。しかしながら近年、メタボリック症候

群との関連[20] など生活習慣病の運動療法の指標として用いられたり、思春期 [21] や更年期 [22] の精神状態との関連など高次機能との関連が調べられたりと、広く運動療法の強度の指標として用いられ始めており、今回の研究で用いるのに適切な指標であると考えた。

本研究では、治療介入を伴うある程度長期間のフォローアップを行いその変動を解析に含める目的で、対象は PCI を施行し、かつ、フォローアップ CAG を受けた症例に限定した。

解析方法としては CAVI が改善した群（CAVI 改善群）と、改善しなかった群（CAVI 非改善群）で、背景因子、CAG 結果、心血管イベント、合併症に関する治療介入などに差がないかを糖尿病の有無に分けて解析し、高リスク症例の動脈硬化の進行に影響を与える因子がどのように異なるかを検討する。特に日常活動レベルが CAVI の変動においてどのように影響し、糖尿病と非糖尿病で差があるかを検証するのが本研究の目的である。またこの検討を通じて CAVI 変動値をもちいて動脈硬化の進展具合を評価することが臨床的にどのような意義をもつかについても検討を加える。

方法

対象症例

本研究では、2011年04月から2013年04月の25ヶ月間に、東京大学医学部附属病院循環器内科にて、待機的な冠動脈形成術・ステント留置術（PCI）とフォローアップ冠動脈造影検査（CAG）を受けた全症例を対象とした。

上記期間に待期的CAGを予定している全症例に対し、検査前日に本研究の主旨・概要を説明、文書にて研究協力の同意を取得した。期間内の初回CAGの結果、冠動脈に75%以上の有意狭窄がありかつ心筋虚血の証明が為された場合に限り待期的PCIを施行、更に約6ヶ月後に行われるフォローアップCAGまでを期間内に完了出来た症例を、解析の対象とした。

除外基準として、維持血液透析症例、心房細動症例、下肢動脈の閉塞性動脈硬化症例（上腕・足関節血圧比（ABPI）が0.9以下）は対象外とした。

本研究のプロトコールは、ヘルシンキ宣言にのっとり作成され、また、東京大学倫理委員会の審査を受け、承認されているものである（番号3266）。

CAVI

CAVIの測定は、CAG直前にカテーテル台の上で行った。原則として造影予定より1日以上前に入院し、待期的に検査施行した。午前造影症例では朝食を、

午後造影症例では昼食を、それぞれ欠食とし、空腹状態にて検査に臨んだ。内服薬は、造影剤との相互作用が懸念されるビグアナイド系血糖降下薬は造影 2 日前より中止、他の血糖降下薬は検査当日のみ中止、上記以外の薬剤は原則として外来での処方を継続とした。また、検査日から 3 日間は抗生剤の予防内服を、検査出棟時にジアゼパム錠内服を、それぞれ追加した。点滴薬は、病棟にて末梢静脈路確保の上、維持輸液をしながら検査室へ移動、CAG 中も継続した。

CAVI は前述の通りカテーテル台の上で、安静臥床にて測定した。計測機器は、フクダ電子社製 VS-1500 を使用、臨床工学士 2 名以上が立ち会いの上で、同機器付属のマニュアル記載の手順を遵守して計測した。具体的には、両側上肢及び足首にカフを巻き、オシロメトリック法により各部位の血圧を、カフの加圧によりカフ容積脈波を記録し、CAVI を算出した。また、CAVI 以外に、左右 ABPI、脈波伝播速度 (PWV) も同時に測定した。

PCI 時と follow-up CAG 時の CAVI の長期的変動に関しては、同一被検者内での繰り返し測定での誤差が一般に 3-5% とされている[9]ことから、4%を cut-off 値とし、それ以上改善したものを CAVI 改善群、それ以外を CAVI 非改善群と定義して解析を行った。

冠動脈造影

上記 CAVI に引き続き、そのまま CAG 施行した。アプローチは原則として

右橈骨動脈穿刺としたが、橈骨動脈の狭窄・閉塞などの理由で同部位の使用が難しい場合は、適宜左橈骨動脈や上腕動脈、大腿動脈穿刺に切り換えて行なった。シースは 5Fr. 径のものを使用、造影カテーテルとしては、右冠動脈には右 Judkins 型 4.0、左冠動脈には左 Judkins 型 3.5、左室造影には Pigtail 型の使用を原則としたが、体格・血管性状に応じ術者の判断で適宜変更を許可した。

CAG 結果については、病変部位・狭窄度をアメリカ心臓病学会分類 (AHA 分類) に基づき評価した。PCI 適応に関しては、a) CAG にて狭窄度 75%以上の有意狭窄が指摘されていること、b) 狭窄を有する冠動脈支配領域の虚血所見 (胸痛、負荷心電図またはシンチグラム陽性、負荷エコー陽性、心筋逸脱酵素陽性) が認められること、の両者を満たすものとした。レポートは原則として CAG 術者が作成し、結果と方針に関しては、日本心血管インターベンション治療学会専門医がレビューを経て確定した。

問診・病歴

合併疾患 (高血圧症、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞)、嗜好 (アルコール、喫煙歴、Brinkman index)、入院時の内服 (降圧薬、抗血小板薬、スタチン、血糖降下薬、インスリン) を、全例で収集した。

合併疾患に関して、高血圧症は収縮期圧 140mmHg 以上、拡張期圧 90mmHg、降圧薬の内服、のいずれかを満たす者とした。糖尿病に関しては、HbA1c 6.5%

以上、血糖降下薬の内服、インスリンの自己注射導入、の何れかを条件とした。

脂質異常症は、LDL-コレステロール（直接測定）140mg/dl 以上、中性脂肪 150mg/dl 以上、脂質異常症治療薬の内服、のいずれかを満たす者とした。脳梗塞に関しては、過去に同病名にて入院治療を要した者とした。

嗜好に関しては、アルコール、喫煙、ともに問診での自己申告とした。なお、Brinkman index は、1日当たりの喫煙本数 x 喫煙継続期間（年）にて算出した。

日常生活での活動度に関しては、国際基準である International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [17]に基づき対面にて質問評価し、Continuous Score を MET-min/week にて評価した。具体的には、歩行を 3.3METs、中等度の身体活動（軽い荷物の運搬、子供との鬼ごっこ、ゆっくり泳ぐこと、テニスのダブルス、カートを使わないゴルフなど）を 4.0METs、強い身体活動（重い荷物の運搬、自転車で坂道を上ること、ジョギング、テニスのシングルスなど）を 8.0METs とし、それぞれに1日当たりの時間（分）x 週当たりの日数を掛け、合計することで、1週間の合計運動量を MET-min/week で算出した。

身体測定・血液検査・心エコー

身体所見、身体測定項目として、年齢、性別、身長 [cm]、体重 [kg]、Body Mass Index (BMI = 体重 [kg] / 身長 [m]²)、腹囲 [cm]、安静時収縮期血圧

(sBP) [mmHg]、安静時拡張期血圧 (dBP) [mmHg] を解析対象とした。血液検査所見は、血算として白血球数 [μ L]、赤血球数 [μ L]、ヘモグロビン (Hb) [g/dL]、ヘマトクリット (Hct) [%]、血小板数 [μ L]、肝機能として AST (GOT) [U/L]、ALT (GPT) [U/L]、 γ GTP [IU/L]、腎機能関連として eGFR [mL/min/m²]、尿酸 [mg/dL]、糖尿病関連として空腹時血糖 [mg/dL]、HbA1c [%]、脂質関連として直接測定法による LDL コレステロール (LDL-c) [mg/dL]、HDL コレステロール (HDL-c) [mg/dL]、中性脂肪 (TG) [mg/dL]、心不全マーカーとして B 型利尿ペプチド (BNP) [pg/mL]、炎症反応として C 関連タンパク (CRP) [mg/dL] を、それぞれ解析対象とした。心エコーに関しては、入院中、または直近の外来で施行された経胸壁心エコーより、Simpson 法での駆出率 (Ejection Fraction, EF) を抽出した。

上記項目はいずれも、初回 CAG 時およびフォローアップ CAG 時の 2 回計測し、その値と変化量 (フォローアップ CAG 時 - 初回 CAG 時) を解析対象とした。

心血管イベント

心血管イベントに関しては、標的病変再血行再建 (TLR: 冠動脈形成術・ステント留置術施行部位の再狭窄)、標的血管再血行再建 (TVR: 冠動脈形成術・ステント留置術施行したのと同じ血管の再狭窄)、新規病変に対する再血行

再建、循環器疾患による再入院、新規発症の脳梗塞、心血管死を主要脳血管イベント Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event (MACCE) と定義し、2014年04月までフォローした。

統計解析

得られたデータは、平均値±標準偏差、の形で表記した。2群間比較には student's t 検定及び χ^2 二乗検定を、検査値の変動の解析には paired t 検定を、2以上の変数の相関解析には分散分析および単変量解析を使用し、有意な影響を持ちうると推定される一部の項目に関しては多変量解析にて検定追加した。正規分布をしないパラメータ (BNP と CRP) に関しては、対数をとって評価した。

解析には、SAS institute 社の JMP ver.11 を使用、統計的有意差は $p < 0.05$ とした。

結果

2011年04月から2013年04月の期間内に当院にて待期的CAGを施行した症例が811例、その全例で当研究への協力同意を取得した。上記の内、569例ではPCIの適応がなく施行されなかったか、或いは期間内にフォローアップCAGが完了しなかったため、研究対象外となった。期間内にPCI及びフォローアップCAGまで完了した242例中、除外基準として維持血液透析6例、下肢の閉塞性動脈硬化症を有する30例（ABPIが0.9以下）を除外した、206例を解析対象とした。（Fig. 1）

対象206例の、初回CAVI/CAG時の、年齢、性別、身体所見（身長、体重、腹囲、BMI、血圧）、基礎疾患（高血圧症、脂質異常症、糖尿病）、心エコー結果、血液検査結果（HDL-c、LDL-c、TG、HbA1c、CRP、eGFR、BNP）を、Table 1に示した。年齢は 68.0 ± 9.1 歳、男性比率80.6%であった。合併疾患としては、高血圧症66.0%、糖尿病53.4%、脂質異常症77.1%であった。非糖尿群と糖尿群との比較では、喫煙の指標であるBrinkman indexが糖尿病群で有意に高かったが（ $p=0.0083$ ）、他の因子に関しては両群間で有意差を認めなかった。

follow-up CAGは、初回CAGおよびPCIから半年経過後を目処に予定されたが、実際には初回CAGの 223.5 ± 68.2 日後に施行された。follow-up時点で

の各種所見は、Table 2 に示した通りであった。Table 1 に示した初回検査値と比較し、有意な改善・増悪を示した項目は認められなかった。

CAVI に関して、Table 3 及び Fig. 2 に平均値及びヒストグラムを提示した。全体では 9.29 ± 1.07 、非糖尿病群で 9.14 ± 1.03 、糖尿病群で 9.46 ± 1.09 であった。糖尿病群の CAVI は、非糖尿病群の CAVI と比較し有意に高値であった ($p=0.0301$)。

初回 CAG の結果及び重症度に関して、Table 4 及び Fig. 3 に示した。PCI 必要となった症例のみを対象としているため、病変枝数は 1-3 枝の範囲内となっている。重症度に関しては、左冠動脈主幹部 (LMT) 病変の有無、2 枝以上の多枝病変の有無、及び、Gensini スコア [23] にて評価した。なお、Gensini スコアの算出法に関しては、Fig. 4b に示した通り原論文[23]に則って算出した。結果は Fig. 3c-f に示した通りであるが、両群間比較では、多枝病変の有無のみが糖尿病群で有意に高かった ($p=0.0301$)。

主要イベントのフォローアップ期間は、平均 643.8 日間 (最短 176-最長 916 日) であり、実際のイベントの内訳は Table 5 に示した通りであった。冠動脈形成術・ステント留置術施行部位の再狭窄である TLR は、全体 27 例 (13.1%)、非糖尿病群 7 例 (6.4%)、糖尿病群 20 例 (20.8%) であり、糖尿病群で有意に多い結果となった ($p=0.0301$)。冠動脈形成術・ステント留置術施行したのと同じ血管の再狭窄である TVR は、全体 30 例 (14.6%)、非糖尿病群 8 例 (7.3%)、

糖尿病群 22 例 (22.9%) と、やはり糖尿病群に多かった ($p=0.0013$)。脳梗塞は、全体 4 例 (1.9%)、非糖尿病群 1 例 (0.9%)、糖尿病群 3 例 (3.1%) と非常に少数であり、両群で有意差を認めなかった。MACCE の合計は、全体 58 例 (28.2%)、非糖尿病群 23 例 (20.9%)、糖尿病群 35 例 (36.5%) であり、糖尿病群で有意に高率であった ($p=0.0013$)。

CAVI と、Table 1 で挙げた背景因子との関連について、Table 6 及び Fig. 4 に示した。各因子と CAVI が相関関係をもつかどうか、単変量解析で解析して R 値と p 値を表にしたのが Table 7 である。全体では、年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、HDL-c、BNP が CAVI と正の相関を、体重、BMI、CRP が CAVI と負の相関を、それぞれ示した。ただし、 $R > +0.3$ or $R < -0.3$ の相関を示したパラメータは、年齢のみであった。なお、糖尿病群においては、年齢、収縮期血圧が正の相関を有するのみで、他の因子は CAVI と有意な関係を認めなかった。

CAVI と CAG 結果の関連について、Table 7 に示した。LMT 50%以上狭窄、ないし、2 枝以上の病変を有する症例を「多枝病変例」と定義し、CAVI と LMT 病変の有無、ならびに多枝病変の有無との関係をロジスティック回帰で解析した。LMT 病変の有無は、全体・非糖尿病群・糖尿病群いずれにおいても、CAVI と相関を認めなかった。多枝病変の有無に関しては、非糖尿病群のみにおいて、CAVI が高いと多枝病変が多い傾向 ($p=0.0096$) が認められた。各症例の

Gensini score と CAVI との相関も調べたが、何れの群でも有意な関係は認められなかった。

次に、CAVI と主要イベントの関連について、Table 8 に示した。TLR、TVR、他枝も含む新規狭窄病変、脳梗塞、総死亡、MACCE との関連を、全体、非糖尿病群、糖尿病群のそれぞれで、ロジスティック回帰にて解析したが、いずれも CAVI と有意な関連を示さなかった。

初回 CAG 時と、follow-up CAG 時との、CAVI の変化量の検討では、Table 9 及び Fig. 5 の結果が得られた。初回と follow-up CAG 時の差は、全体では -0.0682 ± 0.898 、非糖尿病群では -0.0986 ± 0.887 、糖尿病群では -0.0332 ± 0.914 であり、平均としてはほぼ不変ないし若干の改善傾向を呈した。ヒストグラムはほぼ正規分布を示した。CAVI の検査間格差として一般に許容される 5%にあたる 0.4 以上減少した群を CAVI 改善群、CAVI の変化量が 0.4 未満ないし増加傾向を呈した群を CAVI 非改善群と定義した。全体 (N=206) では、CAVI 改善群 69 名 (33.5%)、CAVI 非改善群 137 名 (66.5%)であった。非糖尿病症例 (N=110) では CAVI 改善群 40 名 (36.4%)、CAVI 非改善群 70 名 (63.6%)、糖尿病症例 (N=96) では CAVI 改善群 29 名 (30.2%)、CAVI 非改善群 67 名 (69.8%) であった。

CAVI 改善群と CAVI 非改善群に分け、身体所見および検査値を、Table 10a に示した。両群を比較すると、拡張期血圧が、CAVI 改善群で 89.6 ± 11.1 mmHg

に対し CAVI 非改善群で $85.6 \pm 10.9 \text{ mmHg}$ と、前者で有意に低い傾向を示した ($p = 0.0141$)。また、腎機能関連で、eGFR が CAVI 改善群 $76.9 \pm 22.3 \text{ ml/min.}$ に対し CAVI 非改善群 $68.2 \pm 17.5 \text{ ml/min.}$ と、CAVI 改善群で腎機能が有意に良い傾向を示した ($p = 0.0024$)。

更に、非糖尿病症例 (N=110) 内での、CAVI 改善群 (N=40) と CAVI 非改善群 (N=70) での検査結果を、Table 10b に示した。年齢は、CAVI 改善群 63.2 ± 9.8 歳に対し CAVI 非改善群 69.3 ± 9.3 歳と、非改善群でより高い傾向を示した ($p = 0.0078$)。脂質異常症の罹患者は、CAVI 改善群 44 名 (85.0%) に対し CAVI 非改善群 47 名 (67.1%) と、改善群でより高い比率を示した ($p = 0.0351$)。また、低心機能 (EF <55%) の症例が、CAVI 改善群 14 名 (35.0%) に対し CAVI 非改善群 11 名 (15.7%) と、改善群でより高い比率を示した ($p = 0.0253$)。しかしながら、心機能の数値自体は、両群間で有意差認めなかった ($p = 0.092$)。腎機能 eGFR は、CAVI 改善群 $76.8 \pm 18.8 \text{ ml/min.}$ に対し CAVI 非改善群 $69.2 \pm 15.1 \text{ ml/min.}$ と、改善群で高い傾向を示した ($p = 0.0223$)。

同様に、糖尿病症例 (N=96) での結果を、Table 10c に示した。脂質異常症の罹患者は、CAVI 改善群 20 名 (69.0%) に対し CAVI 非改善群 58 名 (86.6%) と、CAVI 非改善群でより高い比率を示した ($p = 0.0493$)。また、拡張期血圧が、CAVI 改善群 $90.8 \pm 11.3 \text{ mmHg}$ に対し CAVI 非改善群 $85.0 \pm 11.9 \text{ mmHg}$ と、CAVI 改善群でより高い傾向を示した ($p = 0.0285$)。腎機能に関して、eGFR は

CAVI改善群 77.0 ± 26.7 ml/min. に対し CAVI非改善群 67.1 ± 19.7 ml/min. と、改善群で高い傾向を示した ($p= 0.0458$)。尿酸値も、CAVI改善群で 4.92 ± 1.47 mg/dl、CAVI非改善群で 5.67 ± 1.33 と、後者で高い傾向を示した ($p= 0.0212$)。

初回 CAG 時の冠動脈所見と、CAVI増減に関して、Table 11a-c に示した。LMT 病変の有無、多枝病変の有無、Gensini スコアに関して、全体 (N=206)、非糖尿病症例 (N=110)、糖尿病症例 (N=96) に分けて、CAVI改善群と CAVI非改善群で差がないかを調べたが、いずれも両群間で有意差を認めなかった。

CAVI改善群と CAVI非改善群に分けた、観察期間中の主要イベント解析を、Table 12a-c に示した。

Table 12a には、全 206 例での、平均観察期間 643.8 日間 (176-916 日) の主要イベントを、CAVI改善群 69 例、CAVI非改善群 137 例に分けて提示したが、CAVI改善群と、CAVI非改善群との間で、有意に差の付いたイベント項目は認めなかった。

Table 12b には、非糖尿病症例 110 例での主要イベントを、CAVI改善群 40 例、CAVI非改善群 70 例に分けて提示した。他枝含む有意狭窄が、CAVI改善群 1 例 (2.5%) に対し CAVI非改善群 11 例 (15.7%) と後者で有意に多かった ($p= 0.0182$)。この影響もあり、MACCE 全体としても、CAVI改善群 3 例 (7.5%) に対し CAVI非改善群 20 例 (28.6%) と後者で有意に多い傾向を認めた ($p=$

0.0054)。

Table 12c には、同様に糖尿病症例 96 例での主要イベントを、やはり CAVI 改善群 29 例、CAVI 非改善群 67 例に分けて提示した。CAVI 改善群と、CAVI 非改善群との間で、有意に差の付いたイベント項目は認めなかった。

日常生活での活動度に関して、IPAQ スコアに基づき対面にて質問し Continuous Score を MET-min/week で算出し、糖尿病の有無、及び、CAVI 改善群と CAVI 非改善群に分けて解析した。結果を Table 13 及び Fig.6a-c に示す。全体、及び、非糖尿病症例では、CAVI 改善群と CAVI 非改善群の間で IPAQ スコアの差は認めなかったが、糖尿病症例においては、CAVI 改善群の IPAQ スコア 1685.7 ± 128.3 MET-min/week に対し、CAVI 非改善群の IPAQ スコア 1034.5 ± 128.3 MET-min/week と、CAVI 改善群で明らかに高い ($p=0.0064$) 結果となった。

Table 14a-c に、基本パラメータである年齢、性別 (男性=1)、これまでの解析で CAVI 改善群・非改善群で有意な差を認めたパラメータである血圧、脂質異常症の有無、スタチンの新規導入、eGFR、IPAQ スコアの計 8 項目に関して、CAVI 改善群になるためのオッズ比と、多変量解析での p 値を示した。

全体 206 例の解析では、拡張期血圧が単位オッズ比 1.006-1.042、範囲オッズ比 1.450-639.1 ($p=0.0273$)、eGFR が単位オッズ比 1.006-0.994、範囲オッズ比 2.503-421.8 ($p=0.0068$) と、それぞれ高い方が CAVI 改善傾向を示した。

非糖尿病症例 110 例の解析では、脂質異常症がオッズ比 1.321-14.84 ($p=0.0135$)、スタチン新規導入がオッズ比 1.134-11.03 ($p=0.289$) であり、脂質異常症への薬物介入のみが CAVI 改善との相関を認めた。糖尿病症例 96 例の解析では、脂質異常症がオッズ比 0.068-0.968 ($p=0.0466$)、eGFR が単位オッズ比 1.007-1.065、範囲オッズ比 2.610-9574.1 ($p=0.0122$)、IPAQ スコアが単位オッズ比 1.000-1.001、範囲オッズ比 2.517-383.2 ($p=0.0062$) であった。脂質異常症がないこと、eGFR が高いこと、IPAQ スコアが高いことが、それぞれ独立して CAVI 改善に有意であるといえた。

図表

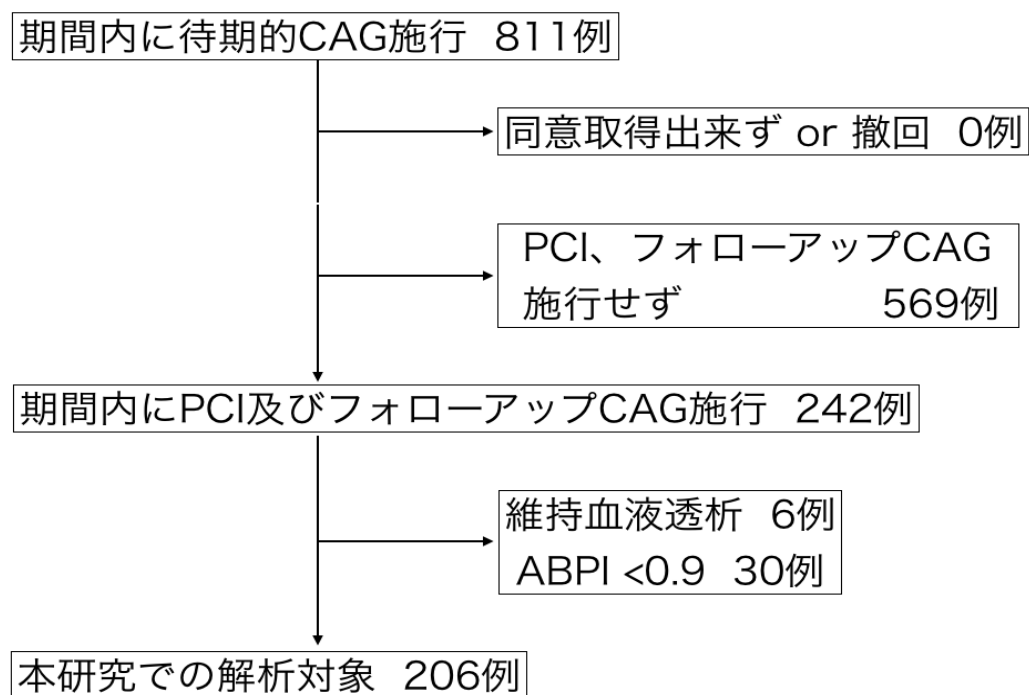


Fig. 1 研究対象

本研究の解析対象のプロフィールを図に示した。

	全体 (N=206)	非糖尿病 (N=110)	糖尿病 (N=96)	
年齢 (歳)	68.0±9.1	67.4±9.7	68.5±8.4	p= 0.387
身長 (cm)	163.2±8.7	162.7±9.2	163.8±8.2	p= 0.356
体重 (kg)	65.8±12.8	65.0±13.6	67.0±12.5	p= 0.300
腹囲 (cm)	87.7±9.0	86.9±9.2	88.6±8.6	p= 0.225
BMI	24.5±3.7	24.3±3.6	24.9±3.9	p= 0.246
男性	166名 (80.6%)	86名 (78.1%)	80名 (83.3%)	p= 0.349
高血圧症	136名 (66.0%)	70名 (63.6%)	66名 (68.6%)	p= 0.439
脂質異常症	159名 (77.1%)	81名 (73.6%)	78名 (81.3%)	p= 0.192
スタチン内服	143名 (69.4%)	76名 (69.1%)	67名 (69.8%)	p= 0.913
喫煙 (Brinkman Index)	624.0±703.2	503.9±571.8	768.8±810.0	<u>p= 0.0083</u>
低心機能 (EF <55%)	49名 (23.8%)	25名 (22.7%)	24名 (25.0%)	p= 0.428
収縮期血圧 (mmHg)	145.3±21.2	143.5±21.1	147.3±21.3	p= 0.195
拡張期血圧 (mmHg)	86.9±11.1	87.1±10.4	86.8±11.9	p= 0.837
心エコー駆出率 (EF %)	58.1±9.1	58.7±8.7	57.2±9.6	p = 0.308
HDL-c (mg/dl)	53.1±14.4	54.2±14.3	51.8±14.6	p= 0.247
LDL-c (mg/dl)	99.1±28.0	97.2±25.8	101.6±30.7	p= 0.363
TG (mg/dl)	153.5±119.6	152.2±82.8	155.1±151.8	p= 0.865

HbA1c (% , NGSP)	6.41±0.96	5.83±0.41	7.07±0.98	<u>p< 0.0001</u>
CRP (mg/dl)	0.36±1.11	0.46±1.42	0.25±0.60	p= 0.180
eGFR (ml/min)	71.1±19.6	72.0±16.9	70.1±22.4	p= 0.481
尿酸 (mg/dl)	5.63±1.36	5.79±1.29	5.45±1.42	p= 0.086
BNP (pg/ml)	52.2±61.8	53.2±69.5	50.9±51.7	p= 0.791

Table 1 患者背景、PCI時の身体測定値・検査所見

本調査に参加した全 206 名の年齢、身長、体重、腹囲、性別、基礎疾患（投薬ベースに判断）、血圧、血液検査データを、平均値±標準偏差の形で示した。

全体、及び、非糖尿病群と糖尿病群を分けてのデータ、そして非糖尿病群と糖尿病群を比較しての p 値を記載した。

	全体 (N=206)	非糖尿病 (N=110)	糖尿病 (N=96)
体重 (kg)	65.5±12.2	64.4±12.6	66.8±11.6
腹囲 (cm)	78.0±28.2	79.6±23.7	76.2±32.7
BMI	24.5±3.4	24.2±3.2	24.9±3.6
収縮期血圧 (mmHg)	145.3±19.0	143.3±19.3	147.6±18.6
拡張期血圧 (mmHg)	86.4±10.9	86.6±10.1	86.2±11.7
心エコー駆出率 (EF %)	54.8±9.4	56.9±9.1	53.4±9.4
HDL-c (mg/dl)	53.2±16.8	55.3±15.9	50.7±17.5
LDL-c (mg/dl)	51.1±48.4	45.3±48.4	58.6±47.8
TG (mg/dl)	146.9±114.0	147.9±73.1	145.8±148.2
HbA1c (% , NGSP)	6.26±1.01	5.69±0.89	6.89±0.85
CRP (mg/dl)	0.12±0.19	0.09±0.11	0.15±0.24
eGFR (ml/min)	69.6±17.6	70.7±16.1	68.2±19.2
尿酸 (mg/dl)	5.36±1.84	5.49±1.86	5.23±1.82
BNP (pg/ml)	46.8±54.7	38.9±44.4	56.1±63.6

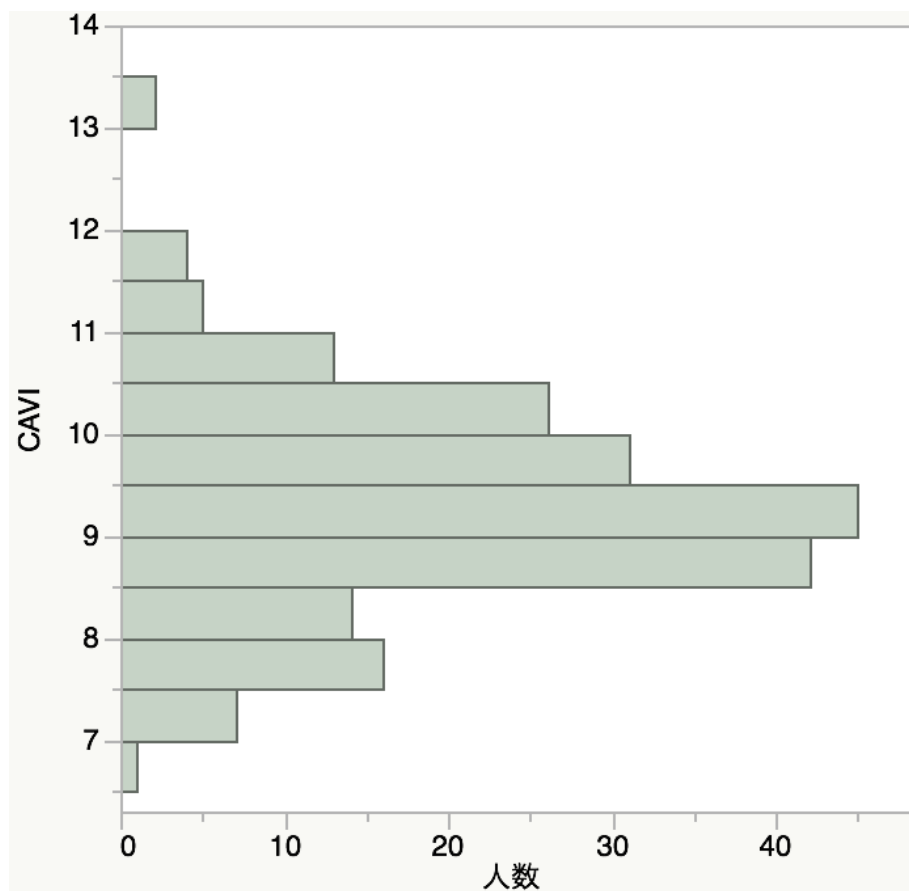
Table 2 follow-up CAG 時の身体測定値・検査所見

follow-up CAG 時の体重、腹囲、血圧、血液検査データを、全体、及び、非糖尿病群と糖尿病群を分けて平均値±標準偏差の形で示した。初回の検査値と比較して、有意な変化 (paired t-test で $p<0.05$) を示した項目はなかった。

	全体 (N=206)	非糖尿病 (N=110)	糖尿病 (N=96)
平均値	9.29	9.14	9.46
最大値	13.4	11.68	13.4
中央値	9.19	9.1	9.26
最小値	6.7	6.7	7

Table 3 CAVI 値の分布

CAVI 値の平均値・最大値・中央値・最小値を、全体、非糖尿病群、糖尿病群に分けて表に示した。全体では 9.29 ± 1.07 、非糖尿病群で 9.14 ± 1.03 、糖尿病群で 9.46 ± 1.09 であり、糖尿病群で有意に高い結果 ($p=0.0301$) であった。



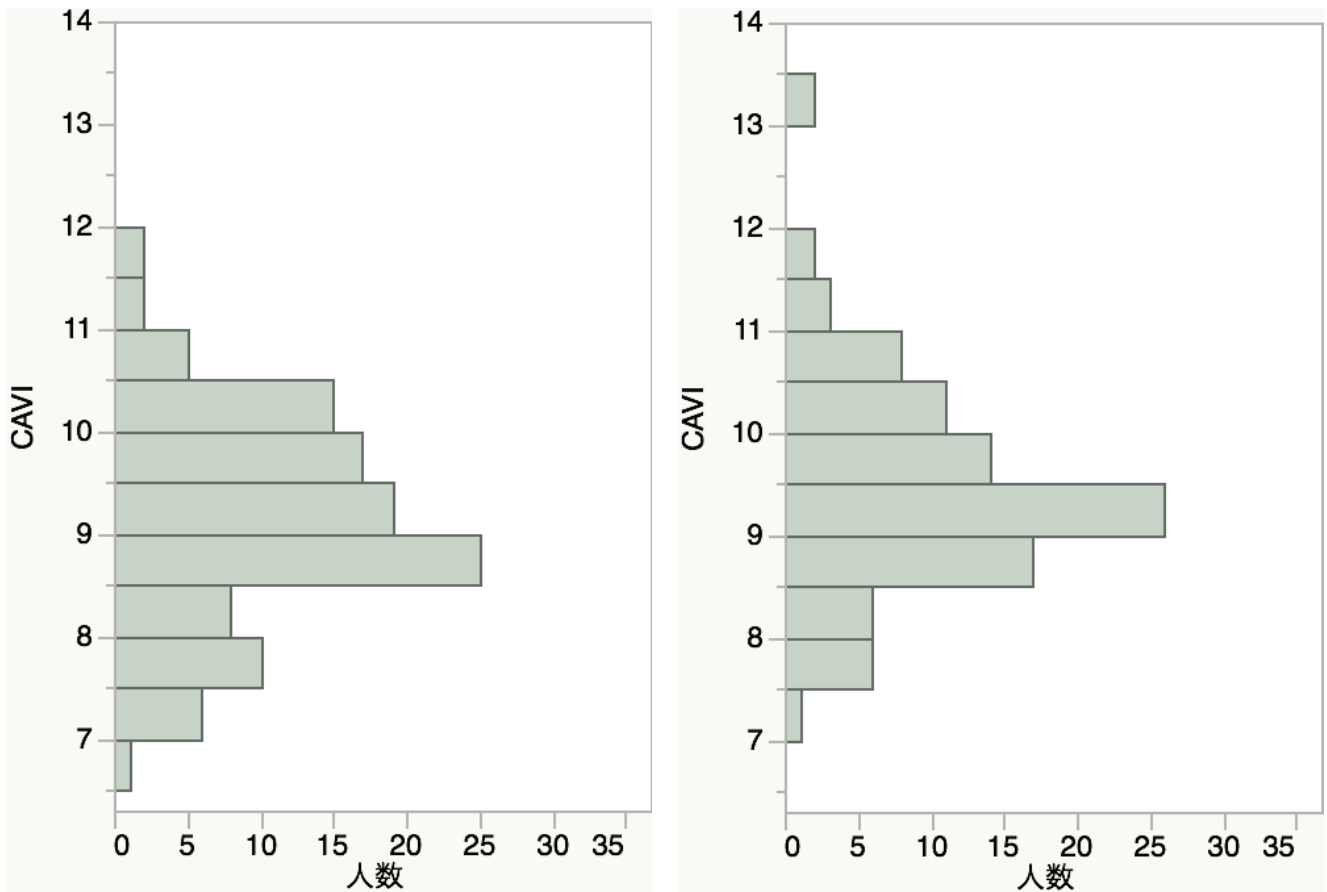


Fig. 2a 全体の CAVI 値ヒストグラム

Fig. 2b (左) 非糖尿病群の CAVI 値ヒストグラム

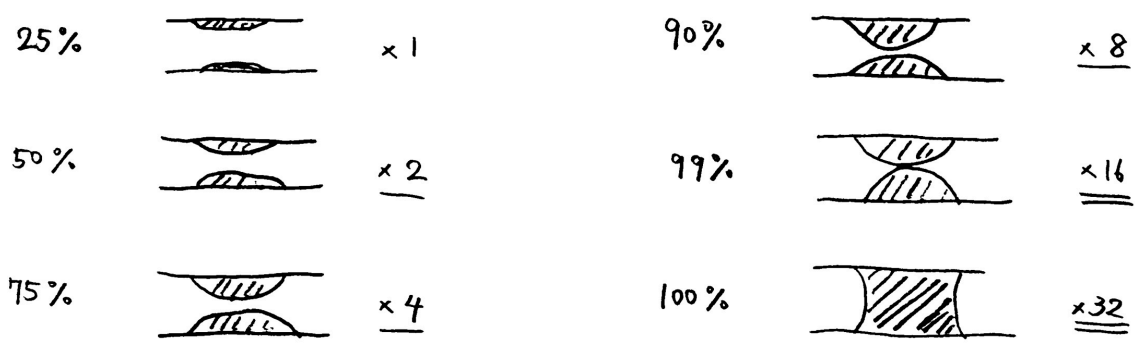
Fig. 2c (右) 糖尿病群の CAVI 値ヒストグラム

CAVI 値の分布をヒストグラムにて提示した。縦軸は CAVI であり階級間隔は 0.5、横軸は人数を示す。なお、Fig. 2a-2c は直接比較可能なよう、軸の間隔及び縮尺を一致させている。

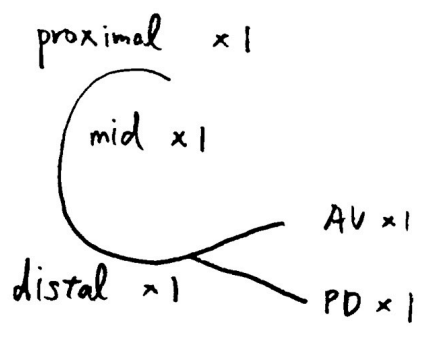
	全体 (N=206)	非糖尿病 (N=110)	糖尿病 (N=96)
3 枝病変	88 (42.8%)	40 (36.4%)	48 (50.0%)
2 枝病変	69 (33.5%)	35 (31.8%)	34 (35.4%)
1 枝病変	49 (23.8%)	35 (31.8%)	14 (14.6%)
平均枝数	2.19±0.80	2.05±0.83	2.35±0.73

Table 4a 冠動脈造影検査での病変枝数

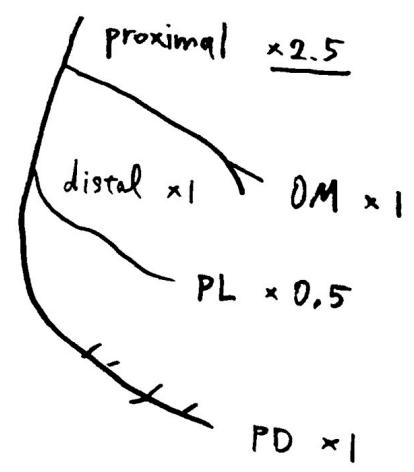
冠動脈造影検査 (CAG) での病変枝数を提示した。冠動脈形成術・ステント留置術が必要となった患者群を対象としているため、0 枝病変症例はなく、1-3 枝病変の範囲となっている。



RCA



LCx



LMT / LAD

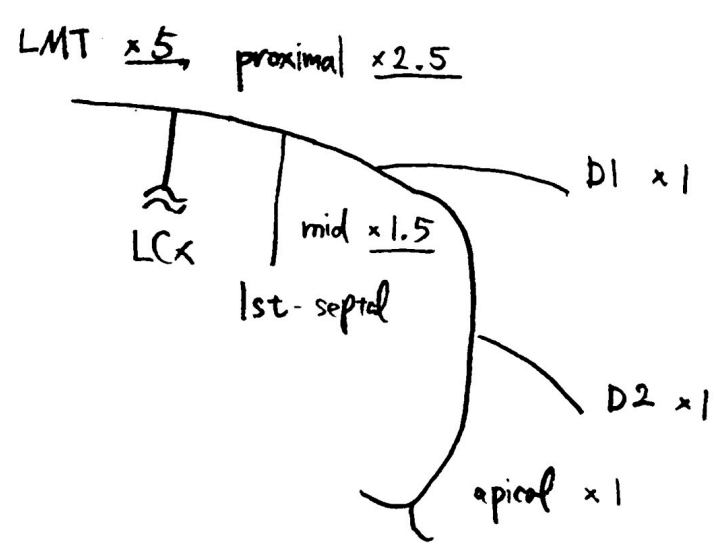


Fig.3a Gensini スコアの算出法 (参考文献 [23] より)

	全体 (N=206)	非糖尿病 (N=110)	糖尿病 (N=96)	
LMT 病変	16 例 (7.7%)	7 例 (6.4%)	9 例 (9.4%)	p= 0.407
多枝病変	158 例 (76.2%)	75 例 (68.2%)	82 例 (85.4%)	p= 0.016
Gensini score	42.3±26.6	40.2±26.4	44.6±26.8	p= 0.238

Table 4b LMT 病変、多枝病変を有する症例数、及び、Gensini Score

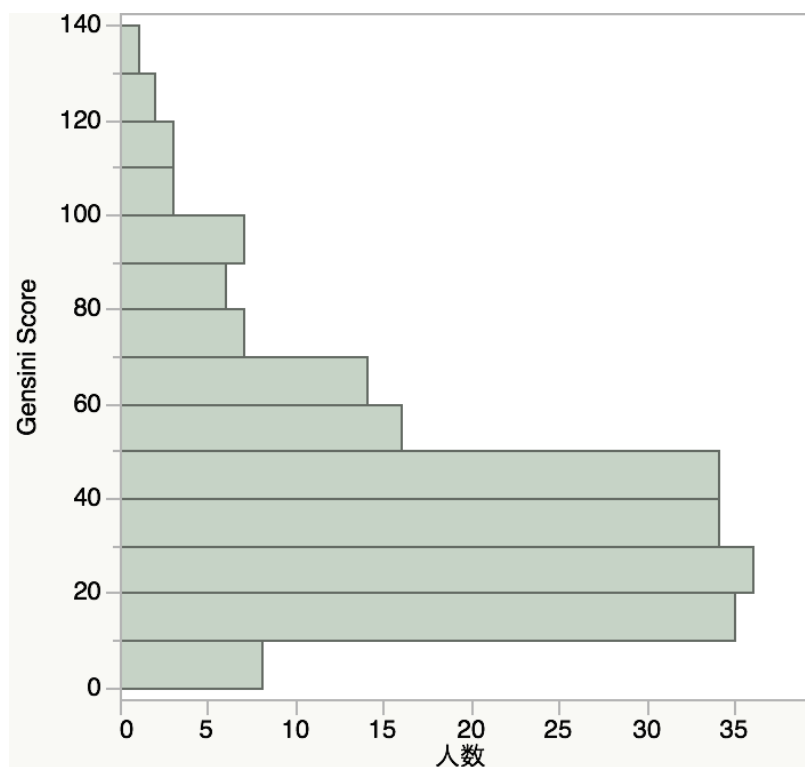


Fig.3b 全体の Gensini Score ヒストグラム

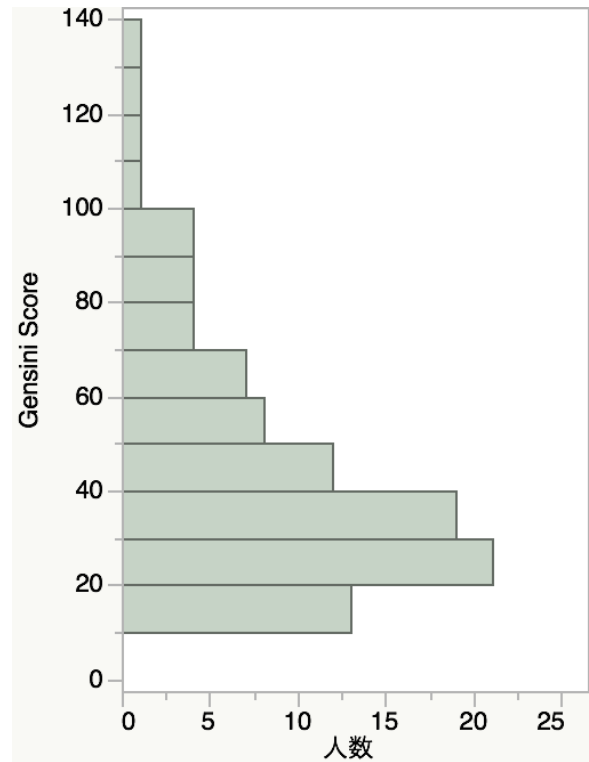
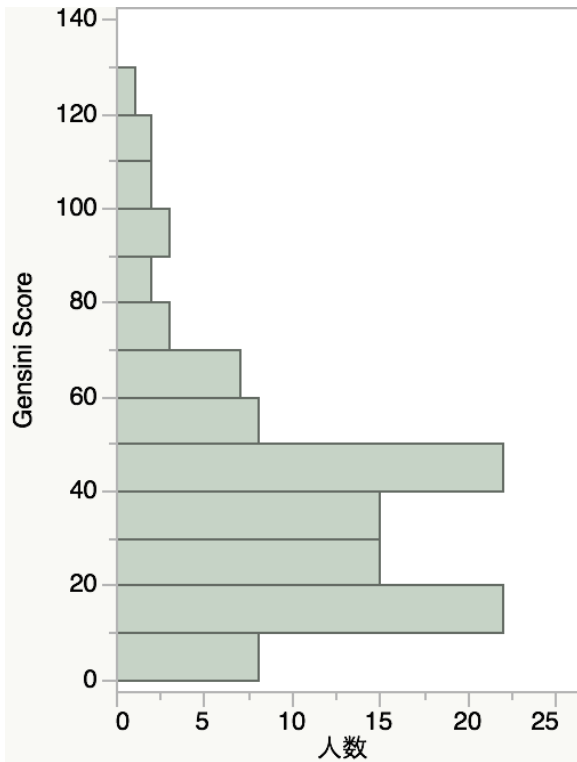


Fig. 3c (左) 非糖尿病群の Gensini Score ヒストグラム

Fig. 3d (右) 糖尿病群の Gensini Score ヒストグラム

全体、非糖尿病症例、糖尿病症例での、Gensini Score の分布をヒストグラム

にて提示した。縦軸は Gensini Score であり階級間隔は10、横軸は人数を示す。

なお、Fig. 4d-4f は直接比較可能なよう、軸の間隔及び縮尺を一致させている。

	全体 (N=206)	非糖尿病 (N=110)	糖尿病群 (N=96)	糖尿病 vs 非糖尿病
TLR	27 例 (13.1%)	7 例 (6.4%)	20 例 (20.8%)	p= 0.0019
TVR	30 例 (14.6%)	8 例 (7.3%)	22 例 (22.9%)	p= 0.0013
他枝含む有意狭窄	35 例 (17.0%)	12 例 (10.9%)	23 例 (24.0%)	p= 0.0125
脳梗塞	4 例 (1.9%)	1 例 (0.9%)	3 例 (3.1%)	p= 0.243
総死亡	3 例 (1.5%)	1 例 (0.9%)	2 例 (2.1%)	p= 0.481
MACCE	58 例 (28.2%)	23 例 (20.9%)	35 例 (36.5%)	p= 0.0132

Table 5 観察期間中の主要イベント

観察期間中の主要イベントを、全体 206 例、うち非糖尿病群 110 例、糖尿病群 96 例に分けて提示した。右には、非糖尿病群と糖尿病群とを比較しての p 値を提示した。Target Lesion Revascularization (TLR) は冠動脈形成術・ステント留置術施行部位の再狭窄を、Target Vessel Revascularization (TVR) は冠動脈形成術・ステント留置術施行したのと同じ血管の再狭窄を、それぞれ示している。総死亡はいずれも、初回 CAG 以前より診断されていた悪性疾患の悪化による死亡であり、特に心血管イベントの関与は疑われない。なお、MACCE には、表に示した TLR、TVR、他枝含む有意狭窄、脳梗塞、総死亡以外に、心不全入院が非糖尿病群 3 例、糖尿病群 2 例、動悸・不整脈などでの入院が非糖尿病群 1 例、糖尿病群 1 例あったのを含んでいる。

	全体 (N=206)	非糖尿病群 (N=110)	糖尿病群 (N=96)
年齢 (歳)	<u>R= +0.3770</u> (p <0.0001)	<u>R= +0.4084</u> (p <0.0001)	<u>R= +0.3318</u> (p= 0.0006)
身長 (cm)	R= -0.0487 (p =0.222)	R= -0.1273 (p= 0.185)	R= +0.0232 (p= 0.668)
体重 (kg)	<u>R= -0.1370</u> (p =0.0317)	R= -0.0937 (p= 0.330)	<u>R= -0.2178</u> (p= 0.0136)
腹囲 (cm)	R= +0.0048 (p= 0.845)	R= +0.0578 (p= 0.552)	R= -0.0919 (p= 0.189)
BMI	<u>R= -0.1429</u> (p= 0.0486)	R= -0.0422 (p= 0.663)	<u>R= -0.2714</u> (p= 0.0068)
男性	R= 0.00398 (p= 0.737)	R= +0.0051 (p= 0.958)	R= +0.0613 (p= 0.755)
初回収縮期血圧 (mmHg)	<u>R= +0.2221</u> (p= 0.0001)	<u>R= +0.2694</u> (p= 0.0044)	<u>R= +0.1494</u> (p= 0.0218)
初回拡張期血圧 (mmHg)	<u>R= +0.1054</u> (p= 0.0369)	R= +0.1504 (p= 0.117)	R= +0.0697 (p= 0.156)

	全体 (N=206)	非糖尿病群 (N=110)	糖尿病群 (N=96)
心エコー駆出率 (EF %)	R= -0.0807 (p= 0.934)	R= -0.1245 (p= 0.248)	R= -0.0152 (p= 0.163)
HDL-c (mg/dl)	<u>R= +0.1266</u> (p= 0.0246)	R= +0.1223 (p= 0.208)	<u>R= +0.1604</u> (p= 0.0279)
LDL-c (mg/dl)	R= +0.0218 (p= 0.331)	R= +0.0841 (p= 0.470)	R= -0.0731 (p= 0.658)
TG (mg/dl)	R= -0.0200 (p= 0.672)	R= +0.0068 (p= 0.945)	R= -0.0402 (p= 0.564)
HbA1c (% , NGSP)	R= +0.1225 (p=0.304)	R= +0.1810 (p=0.0634)	R= -0.0394 (p=0.266)
CRP (mg/dl)	<u>R= -0.1446</u> (p= 0.0347)	R= -0.1312 (p= 0.178)	R= -0.1753 (p= 0.0620)
eGFR (ml/min)	R= -0.1150 (p= 0.068)	R= -0.1858 (p= 0.0520)	R= -0.0468 (p= 0.527)
尿酸 (mg/dl)	R= +0.0329 (p= 0.638)	R= +0.1530 (p= 0.129)	R= -0.0522 (p= 0.503)

	全体 (N=206)	非糖尿病群 (N=110)	糖尿病群 (N=96)
BNP (pg/ml)	<u>R= +0.1647</u> <u>(p= 0.0203)</u>	R= +0.1373 (p= 0.158)	<u>R= +0.2228</u> <u>(p= 0.0319)</u>
高血圧症	R= +0.0856 (p= 0.137)	R= +0.0602 (p= 0.532)	R= +0.0993 (p= 0.150)
脂質異常症	R= +0.0104 (p= 0.885)	R= -0.0518 (p= 0.591)	R= +0.0563 (p= 0.820)
スタチン内服	R= -0.1112 (p= 0.112)	R= -0.002 (p= 0.818)	<u>R= -0.3762</u> <u>(p= 0.0096)</u>
喫煙 (Brinkman Index)	R= +0.0031 (p= 0.808)	R= 0.1050 (p= 0.437)	R= -0.0965 (p= 0.162)

Table 6 背景因子と CAVI

各患者背景と CAVI の相関関係の有無を、全体、非糖尿病群、糖尿病群に分けて、単変量分析で評価し、相関係数 **R** と **p** 値を示した。有意に相関する要素 ($p < 0.05$) については、**p** 値を下線で強調した。以下に、有意に相関した各項目と CAVI の分散図を提示する。

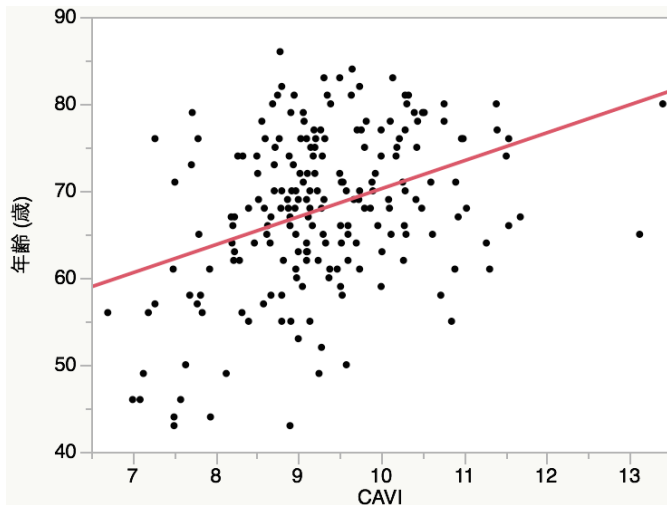


Fig.4a 年齢 (縦軸) と CAVI

(横軸) の相関

R= +0.3770 と弱い正の相関を呈した。

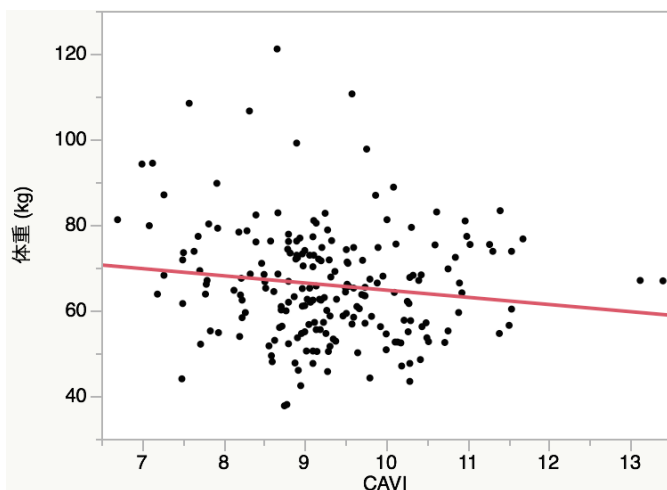


Fig.4b 体重 (縦軸) と CAVI

(横軸) の相関

R= -0.1370 と殆ど相関を認めなかった。

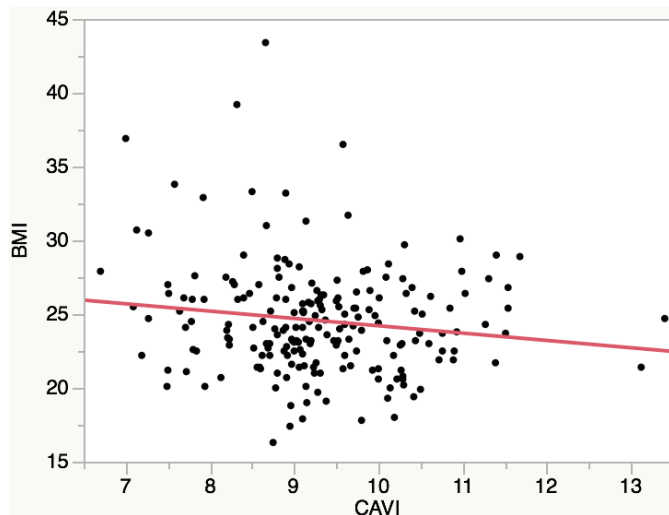


Fig.4c BMI (縦軸) と CAVI

(横軸) の相関

R= -0.1429 と殆ど相関を認めなかった

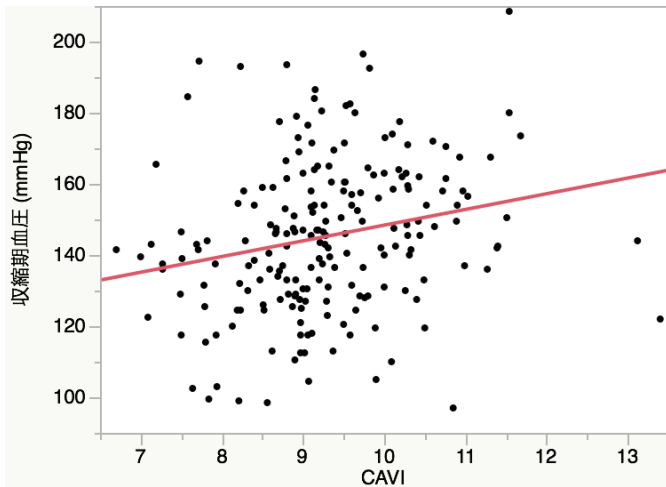


Fig.4d 収縮期血圧 (縦軸)

と CAVI (横軸) の相関

R= +0.2221 と殆ど相関を認

めなかった。

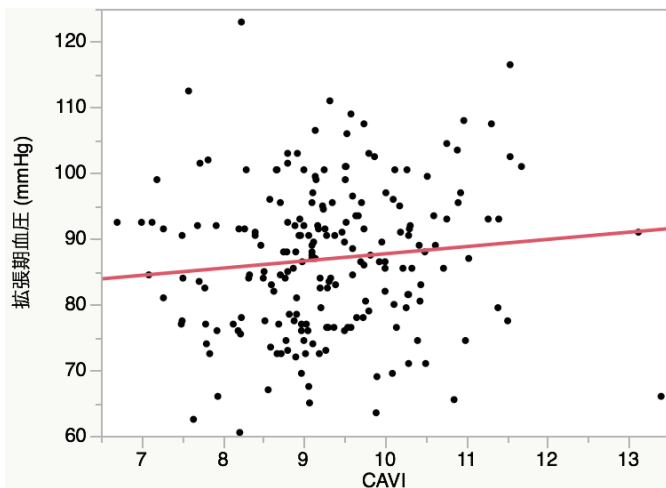


Fig.4e 拡張期血圧 (縦軸)

と CAVI (横軸) の相関

R= +0.1054 と殆ど相関を認

めなかった。

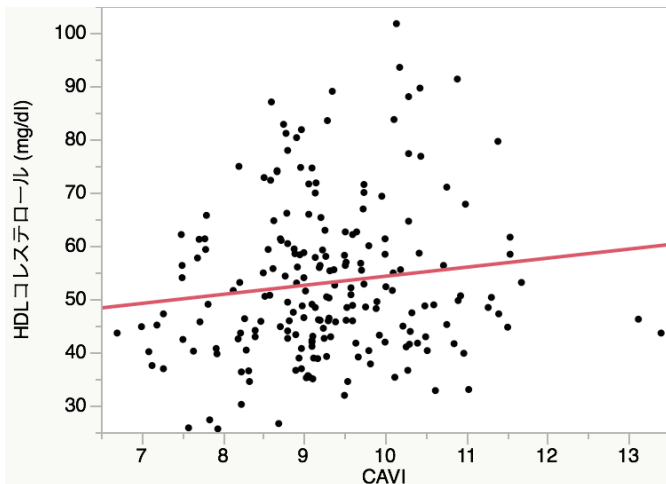


Fig.4f HDL コレステロー

ル値 (縦軸) と CAVI (横軸)

の相関

R= +0.1266 と殆ど相関を認

めなかった。

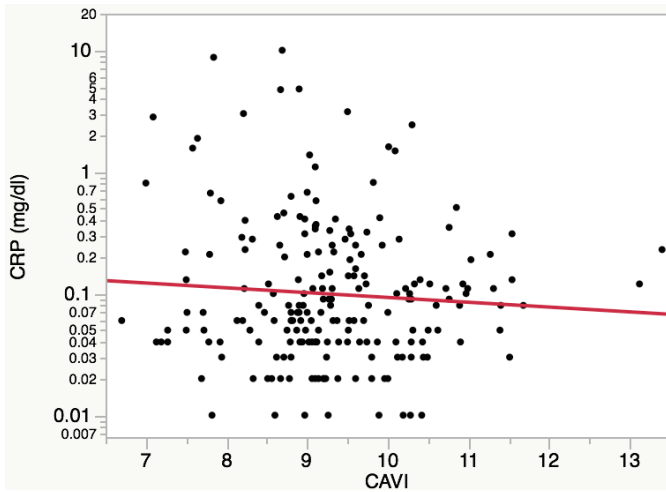


Fig.4g CRP (縦、対数軸) と

CAVI の相関

R= -0.1446 と殆ど相関を認

めなかった。

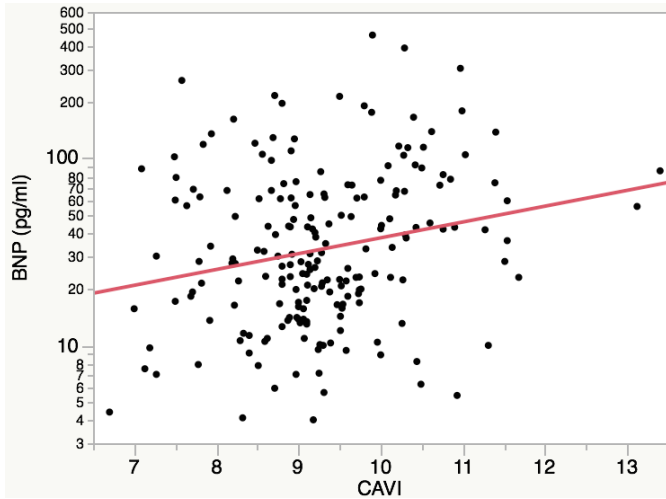


Fig.4h BNP (縦、対数軸)

と CAVI の相関

R= +0.1647 と殆ど相関を認

めなかった。

	全体 (N=206)	非糖尿病 (N=110)	糖尿病 (N=96)
LMT 病変	p= 0.9425	p= 0.7903	p= 0.9664
多枝病変	p= 0.0601	<u>p= 0.0096</u>	p= 0.6893
Gensini score	R= +0.0720 p= 0.0936	R= +0.1539 p= 0.1085	R= -0.0401 p= 0.6982

Table 7 CAVI と CAG 結果・重症度の相関

CAVI と、CAG 結果との相関関係を示した。上より順に、LMT 病変の有無とのロジスティック解析、多枝病変の有無とのロジスティック解析、Gensini スコアとの相関解析の結果を、p 値及び R 値にて示した。

	全体 (N=206)	非糖尿病群 (N=110)	糖尿病群 (N=96)
TLR	p=0.205	p=0.736	p=0.363
TVR	p=0.181	p=0.826	p=0.283
他枝も含む有意狭窄	p=0.521	p=0.875	p=0.555
脳梗塞	p=0.963	p=0.968	p=0.835
総死亡	p=0.225	p=0.968	p=0.134
MACCE	p=0.309	p=0.808	p=0.243

Table 8 CAVI と各種イベントとの関連

CAVI と、Target Lesion Revascularization (TLR)、TVR (Target Vessel Revascularization)、他枝も含む有意狭窄、脳梗塞、総死亡、MACCE、との各関連を、全体、非糖尿病群、糖尿病群に分けてロジスティック回帰で解析し、p 値を表にまとめた。

	全体 (N=206)	非糖尿病 (N=110)	糖尿病 (N=96)
平均値	-0.0682	-0.0986	-0.0332
最大値	+3.76	+2.43	+3.76
中央値	-0.03	-0.08	+0.02
最小値	-4.38	-4.38	-2.22

Table 9 PCI時と follow-up CAG 時での CAVI の変化量

平均値・最大値・中央値・最小値の順で、全体、非糖尿病群、糖尿病群に分けて表に示した。全体では -0.0682 ± 0.898 、非糖尿病群では -0.0986 ± 0.887 、糖尿病群では -0.0332 ± 0.914 であり、平均としてはほぼ不変ないし若干の改善

傾向を呈した。

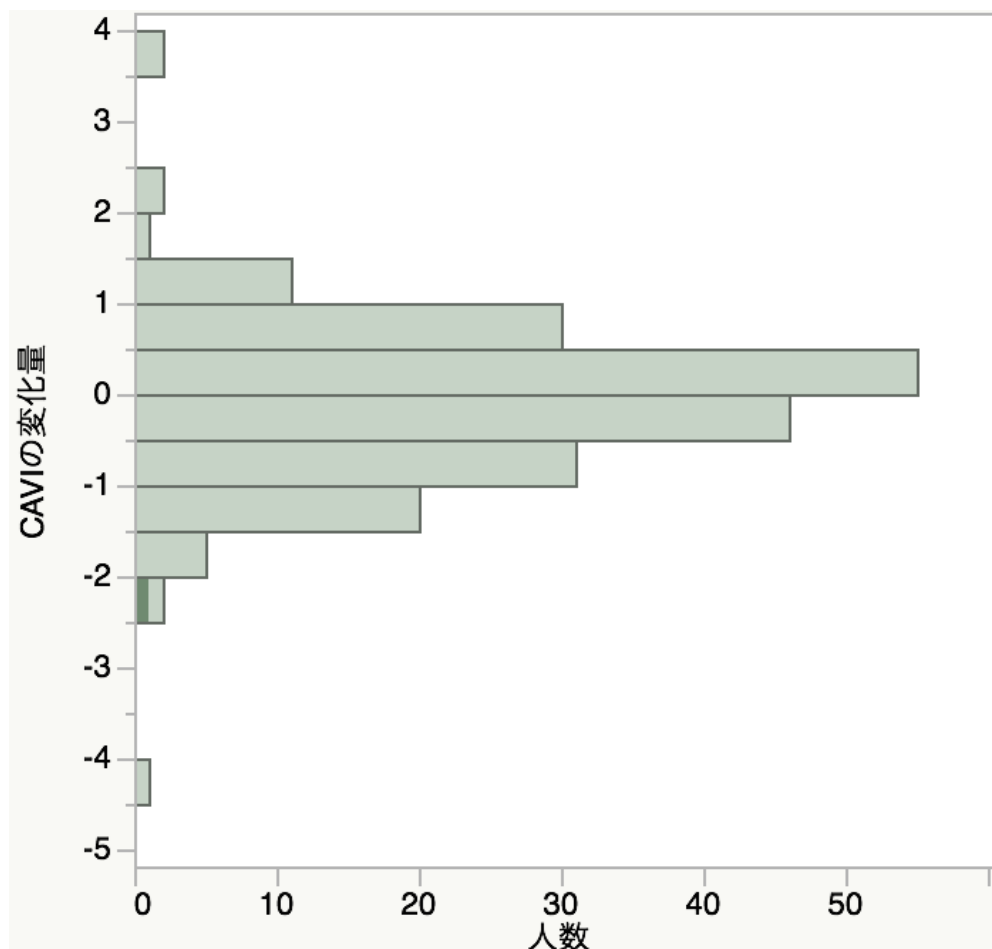


Fig. 5a 全体の CAVI 変化量のヒストグラム

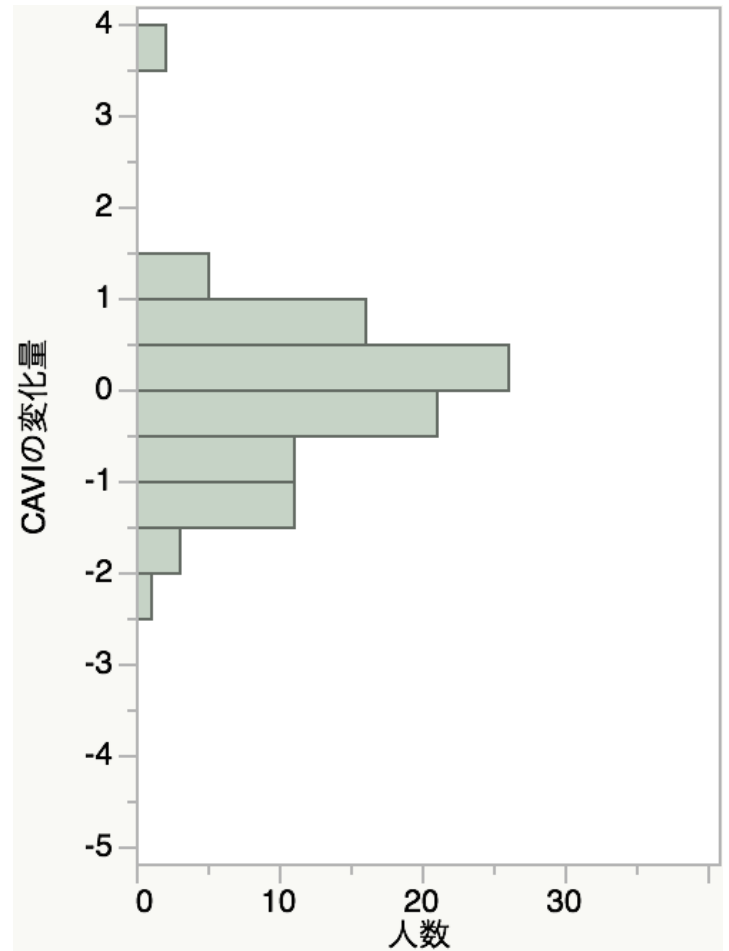
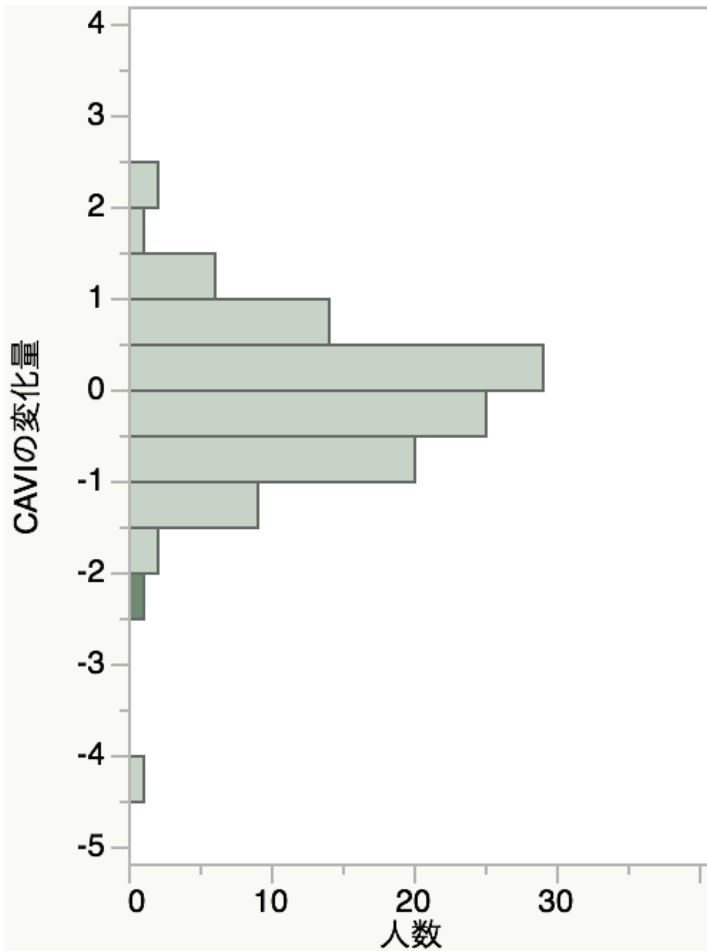


Fig. 5b (左) 非糖尿病群での CAVI 変化量のヒストグラム

Fig. 5c (右) 糖尿病群での CAVI 変化量のヒストグラム

分布をヒストグラムにて提示した。縦軸は CAVI の変化量 ([follow-up CAG 時 CAVI] - [初回 CAG 時 CAVI]) であり、階級間隔は 0.5、横軸は人数を示す。

なお、Fig. 5a-5c は直接比較可能なよう、軸の間隔及び縮尺を一致させている。

	全体 (N=206)	CAVI 改善群 (N=69)	CAVI 非改善群 (N=137)	
年齢 (歳)	68.0±9.1	66.4±9.5	68.7±8.9	p= 0.094
身長 (cm)	163.2±8.7	163.7±8.6	163.0±8.8	p= 0.562
体重 (kg)	65.8±12.8	66.5±12.2	65.7±13.6	p= 0.685
腹囲 (cm)	87.7±9.0	87.7±8.0	87.7±9.4	p= 0.977
BMI	24.5±3.7	24.6±3.1	24.5±4.0	p= 0.903
男性	166名 (80.6%)	55名 (79.7%)	111名 (81.0%)	p= 0.823
高血圧症	136名 (66.0%)	46名 (66.7%)	90名 (65.7%)	p= 0.889
脂質異常症	159名 (77.1%)	54名 (78.3%)	105名 (76.6%)	p= 0.793
スタチン新規導入	42名 (20.4%)	19名 (27.5%)	23名 (16.8%)	p= 0.098
喫煙 (Brinkman Index)	624.0±703.2	582.3±570.7	645.1±762.5	p= 0.547
低心機能 (EF <55%)	49名 (23.8%)	20名 (29.0%)	29名 (21.2%)	p= 0.346
収縮期血圧 (mmHg)	145.3±21.2	147.5±22.0	144.1±20.8	p= 0.282
拡張期血圧 (mmHg)	86.9±11.1	89.6±11.1	85.6±10.9	p= 0.0141
心エコー駆出率 (EF %)	58.1±9.1	57.6±8.9	58.3±9.2	p= 0.659

HDL-c (mg/dl)	53.1±14.4	53.8±13.1	52.7±15.2	p= 0.605
	全体 (N=206)	CAVI 改善群 (N=69)	CAVI 非改善群 (N=137)	
TG (mg/dl)	153.5±119.6	164.3±136.4	148.1±110.4	p= 0.370
HbA1c (% , NGSP)	6.41±0.96	6.30±0.78	6.48±1.04	p= 0.202
CRP (mg/dl)	0.36±1.11	0.28±0.70	0.41±1.27	p= 0.425
eGFR (ml/min)	71.1±19.6	76.9±22.3	68.2±17.5	p= 0.0024
尿酸 (mg/dl)	5.63±1.36	5.60±1.48	5.65±1.30	p= 0.822
BNP (pg/ml)	52.2±61.8	50.0±63.6	53.2±61.0	p= 0.729

Table 10a CAVI の増減別の各種検査結果 (全体)

本調査に参加した全 206 名の年齢、身長、体重、腹囲、性別、基礎疾患 (投薬ベースに判断)、血圧、血液検査データを、平均値±標準偏差の形で示した。

全体、及び、CAVI 改善群と CAVI 非改善群を分けてのデータ、そして両群間の p 値を記載した。

	非糖尿病全体 (N=110)	CAVI 改善群 (N=40)	CAVI 非改善群 (N=70)	
年齢 (歳)	67.4±9.7	63.2±9.8	69.3±9.3	p= 0.0078
身長 (cm)	162.7±9.2	163.2±9.0	162.4±9.3	p= 0.659
体重 (kg)	65.0±13.6	66.7±12.9	64.1±14.0	p= 0.350
腹囲 (cm)	86.9±9.2	87.8±8.6	86.5±9.5	p= 0.500
BMI	24.3±3.6	24.8±3.1	24.0±3.8	p= 0.269
男性	86名 (78.1%)	32名 (80.0%)	54名 (77.1%)	p= 0.726
高血圧症	70名 (63.6%)	25名 (62.5%)	45名 (64.3%)	p= 0.852
脂質異常症	81名 (73.6%)	34名 (85.0%)	47名 (67.1%)	p= 0.0351
スタチン新規導入	23名 (20.9%)	12名 (30.0%)	11名 (15.7%)	p= 0.0455
喫煙 (Brinkman Index)	503.9±571.8	521.0±538.6	494.0±593.5	p= 0.813
低心機能 (EF <55%)	25名 (22.7%)	14名 (35.0%)	11名 (15.7%)	p= 0.0253
収縮期血圧 (mmHg)	143.5±21.1	143.3±22.0	143.6±20.7	p= 0.932
拡張期血圧 (mmHg)	87.1±10.4	88.7±11.1	86.2±9.9	p= 0.210
心エコー駆出率 (EF %)	58.7±8.7	56.7±10.0	59.9±7.6	p= 0.092

HDL-c (mg/dl)	54.2±14.3	52.4±12.7	55.2±15.2	p= 0.328
	非糖尿病全体 (N=110)	CAVI 改善群 (N=40)	CAVI 非改善群 (N=70)	
TG (mg/dl)	152.2±82.8	172.3±94.3	140.0±73.0	p= 0.051
HbA1c (% , NGSP)	5.83±0.41	5.84±0.52	5.82±0.33	p= 0.788
CRP (mg/dl)	0.46±1.42	0.41±0.91	0.50±1.65	p= 0.757
eGFR (ml/min)	72.0±16.9	76.8±18.8	69.2±15.1	p= 0.0223
尿酸 (mg/dl)	5.79±1.29	6.08±1.30	5.62±1.27	p= 0.090
BNP (pg/ml)	53.2±69.5	47.2±68.0	56.7±70.6	p= 0.495

Table 10b CAVI の増減別の各種検査結果 (非糖尿病)

本調査に参加した非糖尿病症例 110 名の年齢、身長、体重、腹囲、性別、基礎疾患 (投薬ベースに判断)、血圧、血液検査データを、平均値±標準偏差の形で示した。

全体、及び、CAVI 改善群と CAVI 非改善群を分けてのデータ、そして両群間を比較しての p 値を、表に示す。

	糖尿病全体 (N=96)	CAVI 改善群 (N=29)	CAVI 非改善群 (N=67)	
年齢 (歳)	68.5±8.4	69.6±8.1	68.1±8.5	p= 0.441
身長 (cm)	163.8±8.2	164.4±8.1	163.6±8.3	p= 0.639
体重 (kg)	67.0±12.5	66.2±11.2	67.3±13.1	p= 0.695
腹囲 (cm)	88.6±8.6	87.6±7.2	89.0±9.2	p= 0.530
BMI	24.9±3.9	24.4±3.1	25.1±4.2	p= 0.398
男性	80名 (83.3%)	23名 (79.3%)	57名 (85.1%)	p= 0.493
高血圧症	66名 (68.6%)	21名 (72.4%)	45名 (67.2%)	p= 0.608
脂質異常症	78名 (81.3%)	20名 (69.0%)	58名 (86.6%)	p= 0.0493
スタチン新規導入	19名 (19.8%)	7名 (24.1%)	12名 (17.9%)	p= 0.578
喫煙 (Brinkman Index)	768.8±810.0	666.8±611.7	802.9±883.1	p= 0.453
低心機能 (EF <55%)	24名 (25.0%)	6名 (20.7%)	18名 (26.9%)	p= 0.306
収縮期血圧 (mmHg)	147.3±21.3	153.4±21.0	144.7±21.1	p= 0.066
拡張期血圧 (mmHg)	86.8±11.9	90.8±11.3	85.0±11.9	p= 0.0285
心エコー駆出率 (EF %)	57.2±9.6	59.0±7.1	56.4±10.5	p= 0.295

HDL-c (mg/dl)	51.8±14.6	55.9±13.6	50.1±14.8	p= 0.081
	糖尿病全体 (N=96)	CAVI 改善群 (N=29)	CAVI 非改善群 (N=67)	
LDL-c (mg/dl)	101.6±30.7	102.6±22.7	101.2±33.7	p= 0.874
TG (mg/dl)	155.1±151.8	152.1±185.0	156.2±138.1	p= 0.907
HbA1c (% , NGSP)	7.07±0.98	6.90±0.66	7.15±1.08	p= 0.268
CRP (mg/dl)	0.25±0.60	0.10±0.08	0.32±0.71	p= 0.100
eGFR (ml/min)	70.1±22.4	77.0±26.7	67.1±19.7	<u>p= 0.0458</u>
尿酸 (mg/dl)	5.45±1.42	4.92±1.47	5.67±1.33	<u>p= 0.0212</u>
BNP (pg/ml)	50.9±51.7	54.0±58.1	59.5±49.1	p= 0.703

Table 10c CAVI の増減別の各種検査結果 (糖尿病)

本調査に参加した糖尿病症例 96 名の年齢、身長、体重、腹囲、性別、基礎疾患 (投薬ベースに判断)、血圧、血液検査データを、平均値±標準偏差の形で示した。

全体、及び、CAVI 改善群と CAVI 非改善群を分けてのデータ、そして両群間を比較しての p 値を、表に示す。

	全体 (N=206)	CAVI 改善群 (N=69)	CAVI 非改善群 (N=137)	CAVI 改善群 vs CAVI 非改善群
LMT 病変	16 例 (7.9%)	4 例 (5.9%)	12 例 (8.9%)	p= 0.443
多枝病変	127 例 (62.6%)	38 例 (55.9%)	89 例 (65.9%)	p= 0.165
Gensini score	42.3±3.9	40.1±3.1	43.3±2.3	p= 0.424

Table 11a CAVI 増減と CAG 結果・重症度との関係 (全体)

CAVI 改善群と CAVI 非改善群に分けて、CAG 結果をしめした。()内 は各群内での比率を、右は両群を比較しての χ 二乗検定・分散分析での p 値を示した。

いずれも両群間で有意差を認めなかった。

	非糖尿病群 (N=110)	CAVI 改善群 (N=40)	CAVI 非改善群 (N=70)	CAVI 改善群 vs CAVI 非改善群
LMT 病変	7 例 (6.4%)	1 例 (2.5%)	6 例 (8.6%)	p= 0.189
多枝病変	62 例 (56.9%)	21 例 (53.9%)	41 例 (58.6%)	p= 0.633
Gensini score	40.2±3.8	37.8±4.2	41.6±3.2	p= 0.468

Table 11b CAVI 増減と CAG 結果・重症度との関係 (非糖尿病)

非糖尿病群 110 例での、CAVI 改善群と CAVI 非改善群に分けての CAG 結果

をしめした。やはりいずれの結果も、CAVI 改善群と CAVI 非改善群の間で有意差を認めなかった。

	非糖尿病群 (N=96)	CAVI 改善群 (N=29)	CAVI 非改善群 (N=67)	CAVI 改善群 vs CAVI 非改善群
LMT 病変	9 例 (9.6%)	3 例 (10.3%)	6 例 (9.2%)	p= 0.866
多枝病変	65 例 (69.2%)	17 例 (58.6%)	48 例 (73.9%)	p= 0.146
Gensini score	44.6±1.6	33.4±5.0	45.1±3.3	p= 0.783

Table 11c CAVI 増減と CAG 結果・重症度との関係 (糖尿病)

非糖尿病群 96 例での、CAVI 改善群と CAVI 非改善群に分けての CAG 結果をしめした。やはり CAVI 改善群と CAVI 非改善群の間で有意差を認めなかった。

	全体 (N=206)	CAVI 改善群 (N=69)	CAVI 非改善群 (N=137)	CAVI 改善群 vs 非改善群
TLR	27 例 (13.1%)	9 例 (13.0%)	18 例 (13.1%)	p= 0.985
TVR	30 例 (14.6%)	10 例 (14.5%)	20 例 (14.6%)	p= 0.984
他枝含む有意狭窄	35 例 (17.0%)	10 例 (14.5%)	25 例 (18.3%)	p= 0.494
脳梗塞	4 例 (1.9%)	1 例 (1.5%)	3 例 (2.2%)	p= 0.710
総死亡	3 例 (1.5%)	1 例 (1.5%)	2 例 (1.5%)	p= 0.995
MACCE	58 例 (28.2%)	15 例 (21.7%)	43 例 (31.4%)	p= 0.141

Table 12a CAVI 改善群と CAVI 非改善群に分けた、観察期間中の主要イベント

ト解析 (全体)

全 206 例での、観察期間中の主要イベントを、CAVI 改善群 69 例、CAVI 非改善群 137 例に分けて提示した。症例数横の ()内は各群内での比率を、1 番右には、CAVI 改善群と CAVI 非改善群とを比較しての p 値を提示した。

	非糖尿病全体 (N=110)	CAVI 改善群 (N=40)	CAVI 非改善群 (N=70)	CAVI 改善群 vs 非改善群
TLR	7 例 (6.4%)	1 例 (2.5%)	6 例 (8.6%)	p= 0.179
TVR	8 例 (7.3%)	2 例 (5.0%)	6 例 (8.6%)	p= 0.476
他枝含む有意狭窄	12 例 (10.9%)	1 例 (2.5%)	11 例 (15.7%)	<u>p= 0.0182</u>
脳梗塞	1 例 (0.9%)	0 例 (0%)	1 例 (1.4%)	p= 0.340
総死亡	1 例 (0.9%)	0 例 (0)	1 例 (1.4%)	p= 0.340
MACCE	23 例 (20.9%)	3 例 (7.5%)	20 例 (28.6%)	<u>p= 0.0054</u>

Table 12b CAVI 改善群と CAVI 非改善群に分けた、観察期間中の主要イベント

ト解析 (非糖尿病)

非糖尿病症例 110 例での、観察期間中の主要イベントを、CAVI 改善群 40 例、CAVI 非改善群 70 例に分けて提示した。症例数横の ()内は各群内での比率を、1 番右には、CAVI 改善群と CAVI 非改善群とを比較しての p 値を提示した。

	糖尿病全体 (N=96)	CAVI 改善群 (N=29)	CAVI 非改善群 (N=67)	CAVI 改善群 vs 非改善群
TLR	20 例 (20.8%)	8 例 (27.6%)	12 例 (17.9%)	p= 0.293
TVR	22 例 (22.9%)	8 例 (27.6%)	14 例 (20.9%)	p= 0.479
他枝含む有意狭窄	23 例 (24.0%)	9 例 (31.0%)	14 例 (20.9%)	p= 0.293
脳梗塞	3 例 (3.1%)	1 例 (3.5%)	2 例 (3.0%)	p= 0.906
総死亡	2 例 (2.1%)	1 例 (3.5%)	1 例 (1.5%)	p= 0.555
MACCE	35 例 (36.5%)	12 例 (41.4%)	23 例 (34.3%)	p= 0.512

Table 12c CAVI 改善群と CAVI 非改善群に分けた、観察期間中の主要イベント

ト解析 (糖尿病)

糖尿病症例 96 例での、観察期間中の主要イベントを、CAVI 改善群 29 例、CAVI 非改善群 67 例に分けて提示した。症例数横の ()内は各群内での比率を、1 番右には、CAVI 改善群と CAVI 非改善群とを比較しての p 値を提示した。

	全体	CAVI 改善群	CAVI 非改善群	CAVI 改善群 vs CAVI 非改善群
全 206 例	1473.3±314.2	1682.3±181.7	1368.1±145.7	p= 0.197
非糖尿病 110 例	1684.6±396.5	1679.8±316.3	1687.4±239.1	p= 0.985
糖尿病 96 例	1231.2±233.4	1685.7±128.3	1034.5±128.3	<u>p= 0.0064</u>

Talbe 13 CAVI 増減と IPAQ スコアの関連

CAVI 改善群と CAVI 非改善群に分けて、IPAQ スコアを示し、右に両群間を比較した p 値を示した。

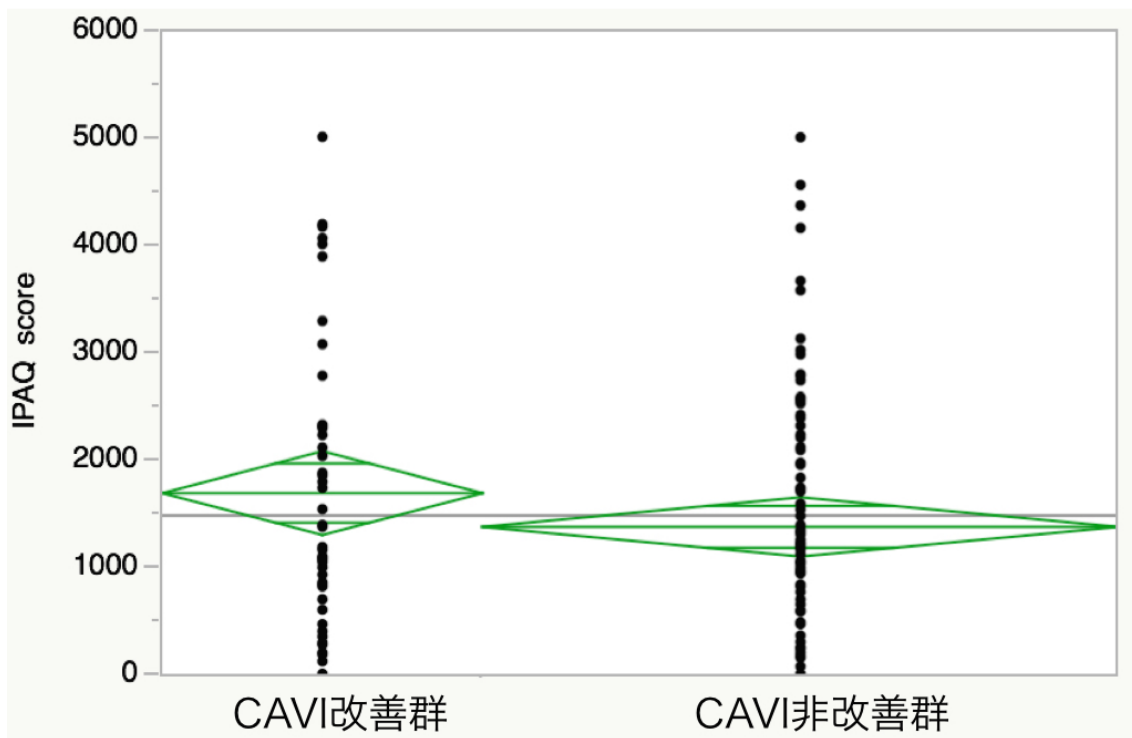


Fig.6a 全 206 例での CAVI 増減別 IPAQ スコア分布

CAVI 改善群の IPAQ スコア 1682.3 ± 181.7 MET-min/week に対し、CAVI 非改善群の IPAQ スコア 1368.1 ± 145.7 MET-min/week であり、両者の間には有意な差を認めなかった。

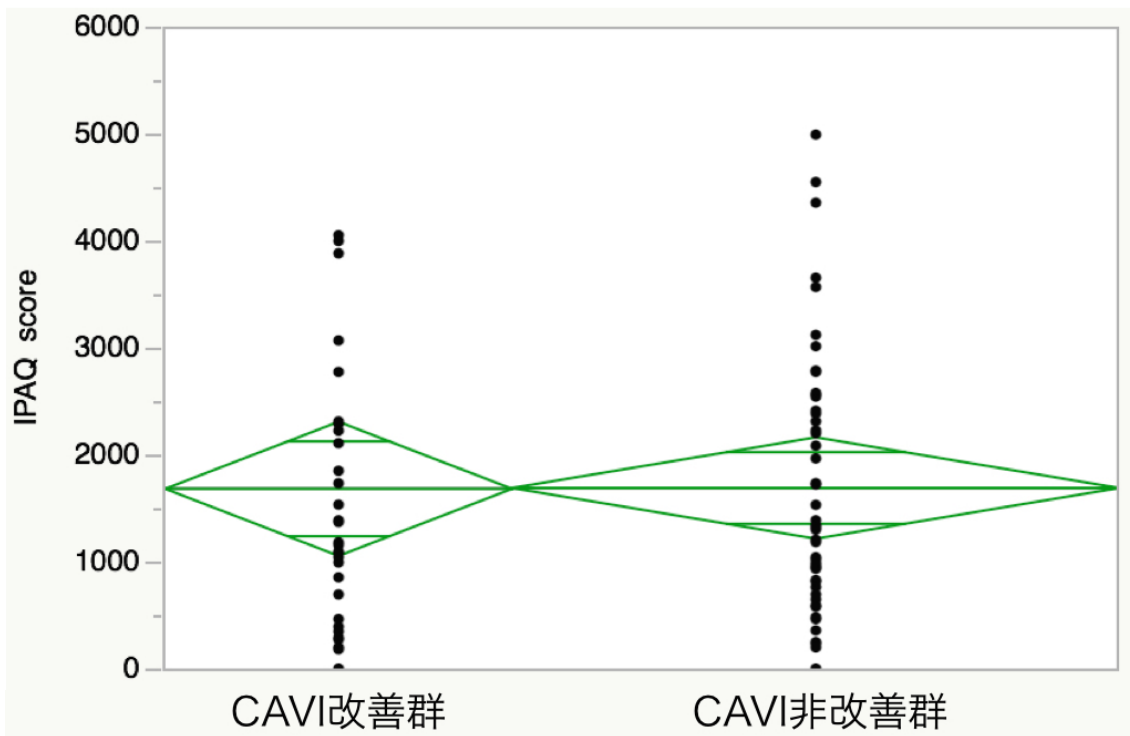


Fig.6b 非糖尿病 110 例での CAVI 増減別 IPAQ スコア分布

CAVI 改善群の IPAQ スコア 1679.8 ± 316.3 MET·min/week に対し、CAVI 非改善群の IPAQ スコア 1687.4 ± 239.1 MET·min/week であり、両者の間には有意な差を認めなかった。

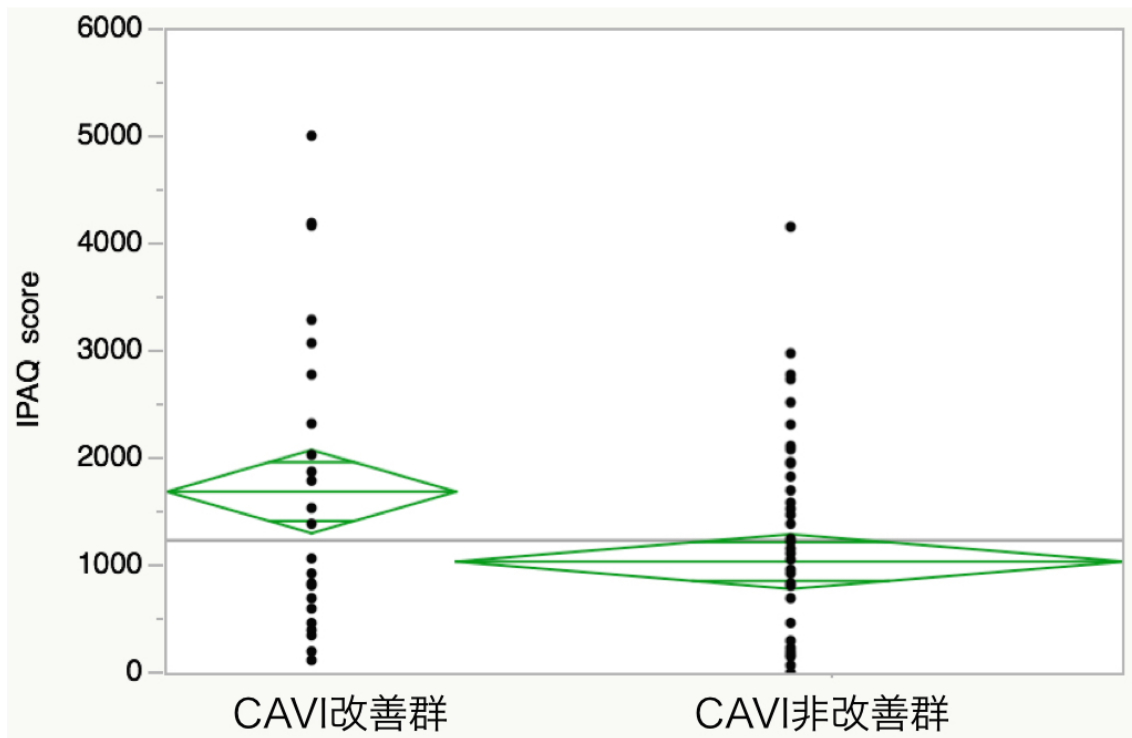


Fig.6c 糖尿病 96 例での CAVI 増減別 IPAQ スコア分布

CAVI 改善群の IPAQ スコア 1685.7 ± 195.0 MET-min/week に対し、CAVI 非改善群の IPAQ スコア 1034.5 ± 128.3 MET-min/week であり、CAVI 改善群でスコアは有意に高い ($p = 0.0064$) 結果となった。

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢 (歳)	1.008	0.969 - 1.051	p= 0.691
	1.423	0.254 - 8.406	
性別 (男性)	0.768	0.329 - 1.834	p= 0.546
収縮期血圧 (mmHg)	0.990	0.965 - 1.015	p= 0.439
	0.333	0.019 - 5.341	
拡張期血圧 (mmHg)	1.055	1.006 - 1.109	p= 0.0273
	28.52	1.450 - 639.1	
脂質異常症	1.243	0.583 - 2.750	p= 0.578
スタチンの新規導入	2.126	0.993 - 4.569	p= 0.052
eGFR (ml/min)	1.023	1.006 - 1.042	p= 0.0068
	29.32	2.503 - 421.8	
IPAQ スコア (MET-min/week)	1.000	0.999 - 1.001	p= 0.220
	7.287	0.310 - 286.5	

Table 14a 各パラメータと CAVI 改善の多変量解析 (全体)

全 206 例に対し、基本パラメータである年齢・性別と、単変量解析で CAVI 改善・非改善との関連が示唆された項目 (血圧、脂質異常症の有無、eGFR、IPAQ スコア)、動脈硬化の進行に大きな影響を与える可能性のある新規のスタチン導入有無、 の計 8 項目に関して、CAVI 改善・非改善との多変量解析を行った。

オッズ比は、性別は男性=1、脂質異常症は脂質異常症あり=1 としてのオッズ比を、他の項目に関しては上段に単位オッズ比、下段に範囲オッズ比を提示した。右には、多変量解析での p 値を示した。

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢 (歳)	0.983	0.926 - 1.044	p= 0.582
	0.488	0.036 - 6.315	
性別 (男性)	0.855	0.263 - 2.868	p= 0.795
収縮期血圧 (mmHg)	0.985	0.945 - 1.024	p= 0.445
	0.230	0.004 - 9.609	
拡張期血圧 (mmHg)	1.066	0.987 - 1.156	p= 0.104
	24.80	0.519 - 1535.5	
脂質異常症	4.094	1.321 - 14.84	p= 0.0135
スタチンの新規導入	3.414	1.134 - 11.03	p= 0.0289
eGFR (ml/min)	1.029	0.999 - 1.062	p= 0.056
	15.74	0.934 - 336.2	
IPAQ スコア (MET-min/week)	0.999	0.999 - 1.001	p= 0.353
	0.168	0.002 - 7.537	

Table 14b 各パラメータと CAVI 改善の多変量解析 (非糖尿病)

糖尿病症例 110 例に対し、同様に多変量解析施行した。

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢 (歳)	1.068	0.993 - 1.159	p= 0.077
	11.58	0.773 - 234.5	
性別 (男性)	0.692	0.139 - 3.549	p= 0.653
収縮期血圧 (mmHg)	1.005	0.967 - 1.046	p= 0.800
	1.738	0.024 - 134.3	
拡張期血圧 (mmHg)	1.059	0.984 - 1.145	p= 0.129
	31.15	0.370 - 3521.5	
脂質異常症	0.262	0.068 - 0.968	p= 0.0466
スタチンの新規導入	1.133	0.287 - 4.173	p= 0.853
eGFR (ml/min)	1.033	1.007 - 1.065	p= 0.0122
	105.8	2.610 - 9574.1	
IPAQ スコア (MET-min/week)	1.001	1.000 - 1.001	p= 0.0062
	27.39	2.517 - 383.2	

Table 14c 各パラメータと CAVI 改善の多変量解析 (糖尿病)

糖尿病症例 96 例に対し、やはり同様に多変量解析施行した。

考察

研究対象・患者背景

本研究では、冠動脈に実際に病変を有する高リスク症例で評価を進める目的と、複数回の CAG・CAVI 計測を行いその長期的変動を追う目的から、follow-up CAG まで当院で行った PCI 施行症例を解析対象とした。

まず、本研究の参加症例の背景が、一般の PCI 症例と比してどうか、検証したい。平均年齢は 68.0 歳、男性 80.6%であった。これは、本邦で行われた代表的な調査である J-Cypher レジストリの平均 68.0 歳、男性 75% [24]、海外大規模レジストリの代表例といえるスウェーデンの SCAAR レジストリでの中央値 65-66 歳 (平均値は非掲載)、男性 72.5% [25] と非常に近い数値と言える。本研究の研究対象は、PCI の対象患者群として極めて標準的であり、本研究で得られた知見は広く応用出来ると推定される。ただし、糖尿病に関しては、本研究での 53.4%と比較して、J-Cypher 41%、SCAAR 15.6-23.6%であり、当研究では糖尿病患者の比率がやや高いことが示唆された。これは、当院が比較的糖尿病臨床に力を入れていることによると考えられるが、本研究の解析を進めるにあたって留意すべき点である。

身体測定値、各種検査結果に関しては、Table 1 に提示した。BMI で本症例 24.5 に対し J-Cypher で 23.9 であり、患者群の体型は同種の研究と比べて標準的と考えられた。一方、脂質プロファイルに関しては、本症例の平均値 HDL-c

53.1mg/dl、LDL-c 99.1mg/dl、TG 153.5mg/dl であり、同種の研究である[26]の HDL-c 38mg/dl、LDL-c 131mg/dl、TG 160mg/dl と比較して良好である。一般臨床よりもより厳格な管理下にあることが示唆される。また、非糖尿病群と糖尿病群を比較して、糖尿病の指標である HbA1c 以外で有意差を認めなかったことから、CAVI、イベント発症率、IPAQ スコアとの関連など多岐にわたり認められた非糖尿病群と糖尿病群との違いは、糖尿病の存在そのものが理由であると推測される。

初回 CAVI

以上を踏まえ、実際の研究結果を解析する。まず、CAVI に関して、Table 3 に提示したが、全体の平均値が 9.29、非糖尿病群の平均値が 9.14、糖尿病群の平均値が 9.46 となっている。今回の症例の平均年齢は 68 歳であったが、[27] による同年代の CAVI 8.73 ± 0.81 と比較して高値であり、本研究の対象が動脈硬化の高リスク群であることを反映していると考えられる。ただし、過去研究でも冠動脈疾患患者の平均値に注目すると、[27] で CAVI 9.16 ± 1.10 、[13] で CAVI 9.29 ± 1.32 であり、本研究と非常に近い値となる。また、非糖尿病群と糖尿病群の差に関しては、[16]などの先行研究でも糖尿病群で CAVI 高値となる傾向にあり、本研究もこれを踏襲していると考えられる。

CAG 結果、心血管イベント (Fig. 3, Table 4-5)

CAG 結果に関しては、Table 4 の結果でも言及した通り、全例が PCI 対象

であることから、病変枝数が 0 枝の症例は除外されており、1-3 枝の範囲内となっている。結果を解析すると、まず多枝病変が全体で 76.2%、平均病変枝数が 2.19 ± 0.80 、と著しく高値である。日本人に対する DES 留置のレジストリとしては最大規模である J-Cypher レジストリ [24] では、多枝病変 50%、平均病変枝数 1.22 ± 0.47 となっており、これと比して当研究の症例は複雑病変・多枝病変が多いと言える。また、非糖尿病群と糖尿病群を比較すると、多枝病変の比率は非糖尿病群 68.2% vs 糖尿病群 85.4%、平均病変枝数は非糖尿病群 2.19 ± 0.80 vs 糖尿病群 2.35 ± 0.73 、両群間比較では $p = 0.016$ と、糖尿病群で有意に病変枝数が多い。これは他の臨床研究 [24] [25] でも指摘されており、糖尿病の冠動脈への影響の深さを示していると考えられる。なお、LMT 病変の有無 ($p = 0.407$) や、病変の臨床的重症度を示す Gensini スコア [23] ($p = 0.238$) は、両群間で差を認めなかった。Gensini スコアは、病変が近位部にあるか遠位部にあるかで重み付けして臨床的影響を評価するスコアであるため、動脈硬化の程度そのものの指標ではないことから来ていると考えられる。

観察期間中の主要イベントに関して、Table 5 で、全体の TLR 13.1%、脳梗塞 1.9%、総死亡 1.5%、MACCE 28.2%となっている。代表的な臨床研究としては、現在最も広く使われている DES であり本研究内でも半数以上で留置されているエベロリムス溶出ステントの大規模無作為化試験である SPIRIT-III 試験 [28] の TLR 3.4%、脳梗塞記載なし、総死亡 1.2%、MACCE 8.6%、と比

較すると高い印象を受けるが、これは同試験が多枝病変 11.1%、平均病変枝数 1.17 ± 0.44 、であり、多枝病変 76.2%、平均病変枝数が 2.19 ± 0.80 の本研究と比較し、簡単な冠動脈病変が対象であったからと考えられる。市販後実臨床を反映するレジストリと比較すると、世界で最大規模の 26 万 7000 例を解析した NCDR CathPCI レジストリ [29] では、30 ヶ月と当研究の約 1.5 倍のフォロー期間で TLR 23.0%、脳梗塞 3.0%、総死亡 12.9%、MACCE 32.0% であり、本邦で最大規模の J-Cypher レジストリ [24] では、2 年間の追跡期間と当研究とほぼ同期間で、TLR 10.2%、脳梗塞 3.1%、総死亡 7.2%、MACCE 25.9% となっている。これらの数字は今回の研究群と非常に近い数字であり、NCDR CathPCI レジストリ [29] の多枝病変 14.9%、J-Cypher レジストリ [24] の多枝病変 50.0% であること考慮すると、当研究対象症例の予後、及び、当研究内で施行された PCI の成績は、妥当であると考えられる。

初回 CAVI と背景因子・CAG 結果・心血管イベント

CAVI と背景因子の相関であるが、Table 6 及び Fig. 4 に示した通りであった。年齢に関しては [30] などでも示されている通り、CAVI は $+0.5/10$ 年程度の速度で徐々に増加することが知られており、本研究でもこの加齢性変化を見ていると考えられる。体重、BMI、収縮期・拡張期血圧、HDL-c に関しては、[11] 及び [31] でも CAVI と相関することが示されており、本研究の対象症例のような高リスク群においても、これらの基本的な動脈硬化危険因子は CAVI を

上昇させると確認された。また、CRP に関しては、[32] では冠動脈病変が急性であるか慢性であるかには関与するものの、CAVI そのものとは相関しないとされており、本研究の結果とはやや異なる。しかしながら、慢性炎症と動脈硬化の関連を示唆する結果として注目に値すると考えられる。BNP に関しては、[33]でも CAVI との相関が示唆されており、体液量及び心不全の管理が動脈硬化予防の上でも重要であることを示唆する結果である。

CAVI と CAG 結果に関しては Table 7 に示した通りであり、非糖尿病群における多枝病変の有無のみが CAVI と相関した。これは、CAVI が冠動脈病変枝数と相関するという 2008 年の中村らの報告[13] や 2010 年の三好らの報告[34]と比較すると、非糖尿病群でのみ相関しているという点ではやや弱い印象がある。しかしながら、先行研究では CAG 施行全例を対象としていることから 0 枝病変も含まれているのに対し、本研究では PCI 対象症例のみを扱っているため必然的に 0 枝病変が除外されている点、[13]や[34]では 0 枝、1 枝、2 枝、3 枝がほぼ均等に分布しているのに対し本研究では Fig. 3 に示した通り特に糖尿病群で 2-3 枝病変が極めて多い点、などが異なっており、これが今回の結果に繋がったと考えられる。高リスク症例のみを解析したための結果と言えよう。このことから、本研究の対象となる高リスク症例の冠動脈疾患を予想する上では、単回の CAVI 測定のみでは不十分であることが示唆された。この点については、後半で CAVI の変遷を追うことで補足試みたい。

CAVI と心血管イベントの関連に関しては、Table 8 に示した通り、有意な相関関係は見られなかった。これは 2014 年に大塚らが報告したもの[35]と同じ結果である。現時点では、単回の CAVI 測定のみで将来の心血管イベント発症を予測するには限界があると言わざるを得ない。

ここまでの結果から、単回の CAVI 測定では、動脈硬化危険因子の程度（年齢、肥満、高血圧、コレステロール値など）と、冠動脈病変が多枝であるかどうかは推定出来るものの、将来のイベント発症や変化予想をするには限界があることが確認された。

CAVI の変動と背景因子

次に当初の目的通り、PCI 時と follow-up CAG 時の CAVI の変動に注目し、解析を進めた。まず変化量そのものについて整理したのが、Table 9 及び Fig. 5 である。CAVI の変化量は、非糖尿病症例、糖尿病症例ともにほぼ正規分布しており、全体の平均としてはほぼ不変である。ここで、CAVI 提唱者である白井らの初期の報告[9]に注目すると、25-59 歳の正常若年者 22 名にて日を改めつつ各人 5 回 CAVI 測定し、変動は平均 3.8%、最大で 5%以下であったとある。他にも、窪園らの 2007 年の報告[10]でも、20 名の健診受診者に 2 週間間隔を開けて 2 回 CAVI 測定し、誤差 0.3 程度であったとある。以上考慮すると、CAVI 9.29 ± 1.07 の本研究においては 4%にあたる 0.4 以上の変動をした症例を改善群とみなし、変動がそれ以下ないし増悪した症例を非改善群と定義し、解析行

った。

CAVI の変動が、ベースラインでの各種パラメータに規定されるかどうかを確かめたのが、Table 10 及び Table 11 である。拡張期血圧が高い症例と腎機能低下例に関しては、自然経過で CAVI が増悪する傾向があると言えた。また、脂質異常症に関しては、スタチンの投与と CAVI の改善に相関がみられたが、本研究は観察研究であり前向き研究ではないので、スタチンが CAVI を改善させるかどうかに関しては前向き研究・介入研究で確認する必要がある。しかしながら、他の因子に関しては CAVI の改善・非改善への影響は思いの外小さいといえた。また、冠動脈の狭窄度も、その後の CAVI 変動には影響しないことが示唆された。

CAVI の変動と CAG 結果・心血管イベント

CAVI の変動が、CAG 結果と関連するかを解析したのが、Table 11 である。糖尿病・非糖尿病に分けて解析しても、CAVI の変動は CAG 結果と相関しなかった。

CAVI の変動が、心血管イベントと関連するかを示したのが、Table 12 である。糖尿病症例において、MACCE の発生率が CAVI 改善群で有意に低い ($p=0.0054$) 結果となった。単回の CAVI 測定のみでは Table 8 で述べたとおり心血管イベントと相関しなかったが、複数回 CAVI 測定し変動を見ることで、少なくとも非糖尿病例においては、心血管イベント、特に新規冠動脈狭窄の発症

と関連する可能性が示唆された。この結果は、CAVI の変動が冠動脈という局所の動脈硬化性変化と並行して変動することを示し、動脈硬化のマーカーとしての CAVI の有用性を示唆する結果である。

一方、糖尿病例において CAVI の変動が心血管イベントと関連しない理由としては、[16]の報告にあるように、糖尿病症例での CAVI は動脈硬化が器質的変化に至る前のごく初期の内皮機能変化を捉えており、本研究のフォロー期間（平均 643.8 日間、最短 176-最長 916 日間）ではイベントを観察するには短過ぎる可能性がある。また、心血管イベントは、動脈硬化が進行した血管に対してプラーク破綻と血小板凝集が起こることで発生すると知られているが、CAVI は前者（血管側因子）の指標であるのに対し、糖尿病の影響は両者（血管側因子と血小板因子）に及ぶことと考えられている。散乱光による血小板凝集能検査についての報告 [36]などで触れられているように、糖尿病症例ではごく初期から血小板機能異常が生じることが知られており、CAVI では評価出来ないこのような因子がイベントに関連するため、CAVI 単体の変動だけではイベントを予想出来ない可能性も考えられる。

以上の結果は、CAVI 変動と心血管イベントに注目したという点では先行研究 [35]での報告に近いが、同研究では冠動脈評価がフォロー開始時のみであり、その後のイベントに関しては有症状の虚血性心疾患のみとなっているのに対し、本研究ではフォローアップ CAVI と冠動脈評価（CAG）を同時に行っており、

CAG なしでは指摘できない TVR や新規狭窄を検出出来ている点で新規性・独自性があると言える。

日常作業活動度 IPAQ スコアと CAVI の変動

CAVI の変動が、ベースライン時のパラメータでは拡張期血圧・腎機能のみにしか規定されないことは先に述べたが、それでは CAVI 改善群と CAVI 非改善群では何が違うのかを探究した結果得られたのが、Table 13 及び Fig. 6 である。

CAVI 変動に影響する因子としては、遺伝的背景[14]、糖尿病に対する経口治療薬の種類[15]、インスリン注射薬の種類[37]、内臓脂肪の減少量[38]などが既知であり、一般に代謝関連の生活習慣が関連すると考えられてきた。今回はこれらに加え、糖尿病治療の基本である運動療法の程度を評価すべく、日常生活での活動度の国際基準である IPAQ スコアとの相関を調べた。結果、糖尿病症例では、CAVI 改善群の IPAQ スコア 1685.7 ± 128.3 MET-min/week に対し、CAVI 非改善群の IPAQ スコア 1034.5 ± 128.3 MET-min/week と、CAVI 改善群で明らかに高い ($p=0.0064$) 結果となった。これは、日常作業活動度が高く、より有効な運動療法が出来ている症例が CAVI 改善群となっていることを示唆しており、動脈硬化進行に対する運動療法の有効性と、それを IPAQ スコアという簡便な質問法で評価することの意義を、示していると考えられた。

ここまでで示された CAVI 改善に影響を与える可能性が示唆された因子である、血圧、脂質異常症の有無、スタチンの新規導入、eGFR で評価された腎機

能、運動療法の強度としての IPAQ スコア、に年齢、性別を加えた 8 つの項目が、それぞれ独立して CAVI 改善に寄与するかどうか、多変量解析を行ったのが Table 14a-c である。拡張期血圧は全体では有意な影響を与えており、血圧の CAVI への関与が示唆されるが、当研究の対象では高血圧に対する降圧剤投与例が 66%と大多数を占めており、投薬の影響などもあるため評価は慎重になる必要がある。脂質異常症に関しては、非糖尿病例では CAVI 改善群が多かったのに対し、糖尿病群では CAVI 非改善群が多い、と逆の傾向を示した。これに関してスタチンの新規導入を検討すると、少なくとも非糖尿病群に関してはスタチン新規導入が CAVI 改善を促した可能性が高いと考えられた。腎機能に関しては、やはり eGFR が保たれている症例の方が CAVI 改善の余地が大きいことが示唆されたと言える。IPAQ スコアに関しては、多変量解析でも糖尿病群でのみ単位オッズ比 1.000-1.001、範囲オッズ比 2.517-383.2 (p= 0.0062) と有意な影響があり、やはり運動療法が動脈硬化進展に影響する可能性が強く示唆されたと言える。

結論

以上、本論文の結論は、

- 1) CAVI を複数回測定しその長期的変動を追うことで、少なくとも非糖尿病症例においては、心血管イベント発症を予測しうる可能性がある。(糖尿病症例においては、血管以外の因子の影響があり、CAVI のみでは心

血管イベントを予測出来ないと考えられる。)

- 2) 日常作業活動度 IPAQ スコアが高いと、糖尿病症例においては CAVI が改善することが示された。日常作業の活動量は、糖尿病においてより血管障害への影響が大きいことが示唆された。

となる。

既存の研究と比較し、CAVI を複数回測定しての変動に注目していること、複数回の心臓カテーテル検査を施行しての CAG 結果と心血管イベントをフォローしていること、日常作業活動度に注目して情報収集を行っていること、が本研究の新規性と考える。

本研究の限界としては、観察研究であり介入研究でないこと、PCI 施行例のみという高リスク群の 2 次予防のみに注目した研究であること、観察期間が約 2 年（平均 643.8 日間）と心血管イベントを追うにはやや短いこと、などが挙げられる。IPAQ スコアで示された運動療法の程度、CAVI の変化量で示された動脈硬化の進展・改善度、および、心血管イベントの発症頻度、の 3 者の関係をより深く知る為には、一定以上の症例数・観察期間を見込んでの介入研究を検討していく必要があるかと考えられる。しかしながら、本研究でも、3 者の関連を間接的に示す糸口は十分示せており、極めて有意義な結果であろうと考える。

引用文献

- [1] Shimizu, “平成24年度 人口動態統計,” pp. 1–58, May 2013.
- [2] J. W. Moses, M. B. Leon, J. J. Popma, P. J. Fitzgerald, D. R. Holmes, C. O'Shaughnessy, R. P. Caputo, D. J. Kereiakes, D. O. Williams, P. S. Teirstein, J. L. Jaeger, R. E. Kuntz, and S. Investigators, “Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery,” *N Engl J Med*, vol. 349, no. 14, pp. 1315–1323, Oct. 2003.
- [3] I. Moussa, M. B. Leon, D. S. Baim, W. W. O'Neill, J. J. Popma, M. Buchbinder, J. Midwall, C. A. Simonton, E. Keim, P. Wang, R. E. Kuntz, and J. W. Moses, “Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy.,” *Circulation*, vol. 109, no. 19, pp. 2273–2278, May 2004.
- [4] P. W. Serruys, M.-C. Morice, A. P. Kappetein, A. Colombo, D. R. Holmes, M. J. Mack, E. Ståhle, T. E. Feldman, M. van den Brand, E. J. Bass, N. Van Dyck, K. Leadley, K. D. Dawkins, F. W. Mohr, and S.

- Investigators, “Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease,” *N Engl J Med*, vol. 360, no. 10, pp. 961–972, Mar. 2009.
- [5] F. W. Mohr, M.-C. Morice, A. P. Kappetein, T. E. Feldman, E. Ståhle, A. Colombo, M. J. Mack, D. R. Holmes, M.-A. Morel, N. Van Dyck, V. M. Houle, K. D. Dawkins, and P. W. Serruys, “Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial.,” *Lancet*, vol. 381, no. 9867, pp. 629–638, Feb. 2013.
- [6] B. M. Kissela, J. Khoury, D. Kleindorfer, D. Woo, A. Schneider, K. Alwell, R. Miller, I. Ewing, C. J. Moomaw, J. P. Szaflarski, J. Gebel, R. Shukla, and J. P. Broderick, “Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study.,” *Diabetes Care*, vol. 28, no. 2, pp. 355–359, Feb. 2005.
- [7] R. M. PAINE, “Pulse-wave velocity as an index of aging in the cardiovascular system.,” *J Gerontol*, vol. 3, no. 4, pp. 303–305, Oct. 1948.

- [8] E. R. NYE, “THE EFFECT OF BLOOD PRESSURE ALTERATION ON THE PULSE WAVE VELOCITY.,” *Br Heart J*, vol. 26, pp. 261–265, Mar. 1964.
- [9] K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka, and M. Takata, “A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI).,” *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 13, no. 2, pp. 101–107, Apr. 2006.
- [10] T. Kubozono, M. Miyata, K. Ueyama, A. Nagaki, Y. Otsuji, K. Kusano, O. Kubozono, and C. Tei, “Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index.,” *Circ J*, vol. 71, no. 1, pp. 89–94, Jan. 2007.
- [11] M. Izuhara, K. Shioji, S. Kadota, O. Baba, Y. Takeuchi, T. Uegaito, S. Mutsuo, and M. Matsuda, “Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis.,” *Circ J*, vol. 72, no. 11, pp. 1762–1767, Nov. 2008.
- [12] H. Inaba, K. Takeshita, Y. Uchida, M. Hayashi, T. Okumura, A. Hirashiki, D. Yoshikawa, H. Ishii, K. Yamamoto, T. Nakayama, M. Hirayama, H. Matsumoto, T. Matsushita, and T. Murohara, “Recovery of flow-mediated vasodilatation after repetitive

- measurements is involved in early vascular impairment: comparison with indices of vascular tone.," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 1, p. e83977, 2014.
- [13] K. Nakamura, T. Tomaru, S. Yamamura, Y. Miyashita, K. Shirai, and H. Noike, "Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis.," *Circ J*, vol. 72, no. 4, pp. 598–604, Apr. 2008.
- [14] K. Hirasada, H. Niimura, T. Kubozono, A. Nakamura, M. Tatebo, S. Ogawa, N. Tsunematsu, S. Chiba, T. Matsushita, K. Kusano, M. Miyata, and T. Takezaki, "Values of cardio-ankle vascular index (CAVI) between Amami islands and Kagoshima mainland among health checkup examinees.," *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 19, no. 1, pp. 69–80, 2012.
- [15] D. Nagayama, A. Saiki, K. Endo, T. Yamaguchi, N. Ban, H. Kawana, M. Ohira, T. Oyama, Y. Miyashita, and K. Shirai, "Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients.," *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 64, no. 13, pp. 1796–1801, Dec. 2010.

- [16] J. Ibata, H. Sasaki, T. Kakimoto, S. Matsuno, M. Nakatani, M. Kobayashi, K. Tatsumi, Y. Nakano, H. Wakasaki, H. Furuta, M. Nishi, and K. Nanjo, “Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure.,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 80, no. 2, pp. 265–270, May 2008.
- [17] C. L. CRAIG, A. L. MARSHALL, M. Sjöström, A. E. BAUMAN, M. L. BOOTH, B. E. AINSWORTH, M. PRATT, U. EKELUND, A. YNGVE, J. F. SALLIS, and P. OJA, “International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity.,” *Med Sci Sports Exerc*, vol. 35, no. 8, pp. 1381–1395, Aug. 2003.
- [18] R. P. Basso, M. Jamami, B. V. Pessoa, I. G. Labadessa, E. M. G. Regueiro, and V. A. P. Di Lorenzo, “Assessment of exercise capacity among asthmatic and healthy adolescents.,” *Rev Bras Fisioter*, vol. 14, no. 3, pp. 252–258, May 2010.
- [19] K. Scheeres, H. Knoop, V. D. J. Meer, and G. Bleijenberg, “Clinical assessment of the physical activity pattern of chronic fatigue syndrome patients: a validation of three methods.,” *Health Qual Life Outcomes*, vol. 7, p. 29, 2009.

- [20] S. Katano, Y. Nakamura, A. Nakamura, Y. Murakami, T. Tanaka, H. Nakagawa, T. Takebayashi, H. Yamato, A. Okayama, K. Miura, T. Okamura, H. Ueshima, HIPOP-OHP Research Group, "Relationship among physical activity, smoking, drinking and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components.," *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 17, no. 6, pp. 644–650, Jun. 2010.
- [21] A. R. Soltanian, I. Nabipour, S. Akhondzadeh, B. Moeini, F. Bahreini, M. Barati, and J. Faradmali, "Association between physical activity and mental health among high-school adolescents in Boushehr province: A population based study.," *Iran J Psychiatry*, vol. 6, no. 3, pp. 112–116, 2011.
- [22] M.-J. Kim, J. Cho, Y. Ahn, G. Yim, and H.-Y. Park, "Association between physical activity and menopausal symptoms in perimenopausal women.," *BMC Womens Health*, vol. 14, no. 1, p. 122, 2014.
- [23] G. G. Gensini, "A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease.," *Am J Cardiol*, vol. 51, no. 3, p. 606, Feb. 1983.

- [24] T. Kimura, T. Morimoto, Y. Nakagawa, T. Tamura, K. Kadota, H. Yasumoto, H. Nishikawa, Y. Hiasa, T. Muramatsu, T. Meguro, N. Inoue, H. Honda, Y. Hayashi, S. Miyazaki, S. Oshima, T. Honda, N. Shiode, M. Namura, T. Sone, M. Nobuyoshi, T. Kita, K. Mitsudo, j-Cypher Registry Investigators, “Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation.,” *Circulation*, vol. 119, no. 7, pp. 987–995, Feb. 2009.
- [25] B. Lagerqvist, S. K. James, U. Stenestrand, J. Lindbäck, T. Nilsson, L. Wallentin, SCAAR Study Group, “Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden.,” *N Engl J Med*, vol. 356, no. 10, pp. 1009–1019, Mar. 2007.
- [26] P. W. J. C. Serruys, P. de Feyter, C. Macaya, N. Kokott, J. Puel, M. Vrolix, A. Branzi, M. C. Bertolami, G. Jackson, B. Strauss, B. Meier, Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators, “Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial.,” *JAMA*, vol. 287, no. 24, pp. 3215–3222, Jun. 2002.
- [27] N. Yamamoto, G. Yamanaka, M. Ishikawa, E. Takasugi, S. Murakami, T. Yamanaka, M. Ishine, K. Matsubayashi, T. Hanafusa,

- and K. Otsuka, “Cardio-ankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up.,” *Dement Geriatr Cogn Disord*, vol. 28, no. 2, pp. 153–158, 2009.
- [28] G. W. Stone, M. Midei, W. Newman, M. Sanz, J. B. Hermiller, J. Williams, N. Farhat, K. W. Mahaffey, D. E. Cutlip, P. J. Fitzgerald, P. Sood, X. Su, A. J. Lansky, and SPIRIT III Investigators, “Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial,” *JAMA*, vol. 299, no. 16, pp. 1903–1913, Apr. 2008.
- [29] P. S. Douglas, J. M. Brennan, K. J. Anstrom, A. Sedrakyan, E. L. Eisenstein, G. Haque, D. Dai, D. F. Kong, B. Hammill, L. Curtis, D. Matchar, R. Brindis, and E. D. Peterson, “Clinical effectiveness of coronary stents in elderly persons: results from 262,700 Medicare patients in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry.,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 53, no. 18, pp. 1629–1641, May 2009.
- [30] T. Namekata, K. Suzuki, N. Ishizuka, and K. Shirai, “Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of

- arteriosclerosis: a cross-sectional study.,” *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 11, no. 1, p. 51, 2011.
- [31] T. Okura, S. Watanabe, M. Kurata, S. Manabe, M. Koresawa, J. Irita, D. Enomoto, K.-I. Miyoshi, T. Fukuoka, and J. Higaki, “Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension.,” *Hypertens Res*, vol. 30, no. 4, pp. 335–340, Apr. 2007.
- [32] A. Sairaku, S. Eno, T. Hondo, H. Teragawa, Y. Nakano, K. Matsuda, T. Kisaka, and Y. Kihara, “Head-to-head comparison of the cardio-ankle vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris.,” *Hypertens Res*, vol. 33, no. 11, pp. 1162–1166, Nov. 2010.
- [33] H. Masugata, S. Senda, M. Inukai, K. Murao, T. Himoto, N. Hosomi, K. Murakami, T. Noma, M. Kohno, H. Okada, and F. Goda, “Association of cardio-ankle vascular index with brain natriuretic Peptide levels in hypertension.,” *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 19, no. 3, pp. 255–262, Mar. 2012.
- [34] T. Miyoshi, M. Doi, S. Hirohata, K. Sakane, S. Kamikawa, T. Kitawaki, Y. Kaji, K. F. Kusano, Y. Ninomiya, and S. Kusachi,

“Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease.” *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 17, no. 3, pp. 249–258, Mar. 2010.

[35] K. Otsuka, S. Fukuda, K. Shimada, K. Suzuki, K. Nakanishi, M. Yoshiyama, and J. Yoshikawa, “Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease.” *Hypertens Res*, vol. 37, no. 11, pp. 1014–1020, Nov. 2014.

[36] T. Ohmori, Y. Yatomi, T. Nonaka, Y. Kobayashi, S. Madoiwa, J. Mimuro, Y. Ozaki, and Y. Sakata, “Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients.” *J Thromb Haemost*, vol. 4, no. 6, pp. 1271–1278, Jun. 2006.

[37] M. Ohira, K. Endo, T. Oyama, T. Yamaguchi, N. Ban, H. Kawana, D. Nagayama, A. Nagumo, A. Saiki, T. Murano, H. Watanabe, Y. Miyashita, and K. Shirai, “Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed

human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70.,” *Metabolism: clinical and experimental*, vol. 60, no. 1, pp. 78–85, Jan. 2011.

- [38] D. Nagayama, K. Endo, M. Ohira, T. Yamaguchi, N. Ban, H. Kawana, A. Nagumo, A. Saiki, T. Oyama, Y. Miyashita, and K. Shirai, “Effects of body weight reduction on cardio-ankle vascular index (CAVI).,” *Obes Res Clin Pract*, vol. 7, no. 2, pp. e139–e145, Mar. 2013.

謝辞

本研究を進めるにあたり、臨床・研究の両面から多岐にわたり御指導を頂いた
東京大学大学院医学系研究科循環器内科学教室教授 小室一成先生に心より感
謝申し上げます。

本研究の元となった CAG データ、CAVI データの収集に当たり、東京大学医
学部附属病院マネジメント領域講師 安東治郎先生に多大な御協力を賜りまし
た。感謝申し上げます。また、実際のデータ解析にあたっては、東京大学大学
院医学系研究科循環器内科学教室助教 網谷英介先生、同講師 渡辺昌文先生
に詳細かつ丁寧な御指導を賜りました。心より感謝申し上げます。

他にも御多忙な中様々な形で本研究に協力頂いた、東京大学大学院医学系研究
科循環器内科学の教員・スタッフの皆様に感謝申し上げ、謝辞にかえさせて頂
きます。