

佐藤悠太より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 576 号

学位申請者 : さ とう ゆう た
佐 藤 悠 太

学位審査論文 : Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders

(代謝異常を持つ外来患者において血管機能 Cardio-Ankle Vascular Index は将来の心血管イベントと独立して関連する)

著 者 : Yuta Sato, Daiji Nagayama, Atsuhito Saiki, Rena Watanabe, Yasuhiro Watanabe, Haruki Imamura, Takashi Yamaguchi, Noriko Ban, Hidetoshi Kawana, Ayako Nagumo, Masahiro Ohira, Kei Endo, Takumi Kurosu, Takanobu Tomaru, Kohji Shirai, Ichiro Tatsuno

公 表 誌 : Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 23 (5) : 596-605, 2016

論文内容の要旨 :

目的 : 我々は血管弾性マーカーの1つである血管機能 Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) が糖尿病、高血圧、脂質異常症のいずれかあるいは複数の代謝異常を持つ患者において将来の心血管イベントに対する独立した予後予測因子になるかを検討した。

方法 : 東邦大学医療センター佐倉病院にて 2004 年 4 月から 2006 年 3 月の間に CAVI を施行した 1562 例の代謝異常を持つ外来患者を対象とした。CAVI 測定時に心血管イベントの既往がある患者、Ankle Brachial Index (ABI) 0.9 未満の患者、CAVI 測定時に心房細動を認めた患者は除外し、1562 例のうち 1080 例を前向きに調査し、2012 年 3 月調査終了時点で 77 例が脱落した。脱落の原因は死亡 46 例 (脳出血 8 例、悪性腫瘍 24 例、感染症 6 例、原因不明 8 例)、転居 13 例、原因不明 18 例であった。結果、脱落を除いた 1080 名のうち 1003 例 (92.9%) で 2012 年 3 月 (平均観察期間 6.7 ± 1.6 年) まで観察を行い、解析を行った (Figure 1)。なお、本研究のファーストエンドポイントは新規に発症した心血管イベント (心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症のいずれか) と定めた。また心血管イベントは冠動脈カテーテル検査において 75%以上狭窄を認めたものと定義した。

結果：観察期間中90例（9.0%）が新規の心血管イベント（急性心筋梗塞41例、安定狭心症29例、不安定狭心症20例）を発症した。全体1003例について解析を行ったところ、平均年齢 62.5 ± 11.2 歳、男性の割合51.2（%）、平均Body Mass Index（BMI） 23.9 ± 3.9 （ kg/m^2 ）、平均CAVI 9.25 ± 1.61 、喫煙率21.8（%）、糖尿病合併率51.1（%）、高血圧合併率52.4（%）、脂質異常症合併率62.6（%）であった。加齢（65歳以上）、肥満（BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上）、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症の6つを冠動脈リスクと定めたところ、1003例の平均冠動脈リスク数は 2.6 ± 1.3 であった（Table 1）。次に1003例をQ1（CAVI ≤ 8.27 、 $n=252$ ）、Q2（CAVI $8.28 \sim 9.19$ 、 $n=253$ ）、Q3（CAVI $9.20 \sim 10.08$ 、 $n=248$ ）、Q4（CAVI ≥ 10.09 、 $n=250$ ）のCAVI4分位に分けて解析を行った。その結果、CAVI高値群になるにつれて年齢、男性の割合、将来の心血管イベント発症率が高くなることが分かった。一方、BMIはCAVI高値群になるにつれて減少した。喫煙率は4分位で有意差を認めなかった。糖尿病と高血圧はCAVI高値群になるにつれて有病率が増加したが、脂質異常症は有意差を認めなかった。ただし、平均冠動脈リスク数はCAVI高値群になるにつれて増加した（Table 2）。縦軸を心血管イベントフリー（%）、横軸を時間（月）に設定して4分位をKaplan-Meier法で解析したところ、有意差（Log-rank test、 $p=0.024$ overall）を認め、CAVI高値群になるほど将来の心血管イベントが増加することが明らかとなった（Figure 2）。次に心血管イベント発症群の特徴を知るために、心血管イベントあり群（ $n=90$ ）と心血管イベントなし群（ $n=913$ ）の2群に分けて解析を行った。心血管イベントあり群では、CAVI、男性の割合、年齢、喫煙率、糖尿病有病率、高血圧有病率が有意に高く、一方で総コレステロールとHDL-Cは有意に低値であった。BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、中性脂肪、脂質異常症有病率は両群間で有意差は認められなかった（Table 3）。最後に将来の心血管イベントに対する独立した予後予測因子を求めるためにCOX比例ハザードモデルを用いて、CAVI、性別、加齢（65歳以上）、肥満（BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上）、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症を投入して解析を行った。結果、CAVIが1.0増加すること（hazard ratio（HR）：1.126、 $p=0.039$ ）、男性（HR：2.276、 $p=0.001$ ）、喫煙（HR：1.846、 $p=0.007$ ）、糖尿病あり（HR：1.702、 $p=0.020$ ）、高血圧あり（HR：1.682、 $p=0.023$ ）が将来の心血管イベントに対する独立した予後予測因子として挙げられた。一方で、加齢（65歳以上）、肥満（BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上）、脂質異常症では有意差は認めなかった。

結論：代謝異常を持つ外来患者において CAVI は将来の心血管イベントに対する独立した予後予測因子であることが明らかとなった。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 576 号	氏 名	佐 藤 悠 太
学位審査担当者	主 査	弘 世 貴 久
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	武 城 英 明
	副 査	並 木 温
	副 査	諸 井 雅 男

学位審査論文の審査結果の要旨 :

学位審査会は平成 29 年 2 月 27 日午後 2 時より 3 時まで、医学部にて、5 名の審査委員の出席の下（書面による事前審査委員含む）に開催された。

研究概要：糖尿病、高血圧、脂質異常症などの代謝異常は動脈硬化の発症進展に関わり、最終的には心血管系の合併症を起こすため、この合併症を早期の段階から予見することは治療の個別化にとって極めて重要である。ただし、より非侵襲的な検査が望まれる。申請者は血管弾性マーカーの 1 つである血管機能 Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) が代謝異常を持つ患者において将来の心血管イベントに対する独立した予後予測因子になるかを検討した。東邦大学医療センター佐倉病院にて 2004 年 4 月から 2006 年 3 月の間に CAVI を施行した 1562 例の代謝異常を持つ外来患者のうち除外対象を除いた 1080 例を前向きに調査し、途中脱落を除いた 1003 例で 2012 年 3 月（平均観察期間 6.7±1.6 年）まで観察を行い、解析を行った。ファーストエンドポイントは新規に発症した心血管イベント（心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症）と定めた。結果：観察期間中 90 例（9.0%）が新規の心血管イベント（急性心筋梗塞 41 例、安定狭心症 29 例、不安定狭心症 20 例）を発症した。CAVI 高値群になるにつれて将来の心血管イベント発症率が高かった。心血管イベントフリー（%）と時間（月）の関係を CAVI 値の 4 分位にて Kaplan-Meier 法で解析したところ、CAVI 高値群になるほど将来の心血管イベントが有意に増加することが明らかとなった。将来の心血管イベントに対する独立した予後予測因子を求めるために COX 比例ハザードモデルを用いて、CAVI など 8 つの代謝関係マーカーを投入して解析を行った。結果、CAVI が 1.0 増加すること [HR : 1.126, $p=0.039$] が将来の心血管イベントに対する独立した予後予測因子として挙げられた。学位審査会では申請者より簡潔、明瞭に論文データの紹介と考察が行われた。その後、審査委員より質疑応答がなされた。CAVI が動脈硬化の状況を示しているのかあるいは血管の機能を示しているのか? などといった、基本的な質問やエンドポイントの設定根拠、実際の診療上での検査値の解釈など多くの質問がなされたが、すべての的確に解答することができた。以上より本論文は代謝異常をもつ患者の中からより心血管疾患を将来起こす可能性の高い者をピックアップすることを可能とする臨床的に貴重な研究であり、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。