

動脈硬化の指標とされるaugmentation indexと冠動脈疾患の関連： augmentation indexは冠動脈疾患の形態的な重症度を予測できるか？

河原田孝宣¹ 前田 直¹ 塗木 徳人²
鹿島 克郎² 田中 康博² 上ノ町 仁³

要 旨：大動脈硬化を反映するaugmentation index(AI)と冠動脈疾患の重症度との関連について検討した。冠動脈造影上正常な47例を対照群とし、有意狭窄を認めた123例(CAD群)で病変枝数、狭窄度、病変形態別に分類しAIを比較検討した。対照群でAIは、年齢、収縮期血圧に有意に正相関したが、CAD群では、その相関関係は消失し、心拍数、左室駆出率との弱い相関関係を示した。狭窄度から導いた冠動脈重症指数は、AIと相関を認めなかった。病変形態に関しては弱い相関を認めしたが、有意ではなかった。びまん性病変は限局性病変と比較し有意にAIが高値(1.92±0.43 vs. 1.66±0.31, p<0.01)で、AIから導いた高度の動脈壁硬化は冠動脈のびまん性重症病変と関連があると考えられた。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 247-253)

Key words: augmentation index, arteriosclerosis, coronary artery disease

序 言

動脈硬化は動脈壁変性疾患で、潜在性に、非連続性に進展し、粥状硬化を来し虚血性疾患を引き起こすといわれている。その中で冠動脈疾患は代表的な動脈硬化疾患で限局性の粥腫を形成することが多いが、完全閉塞やびまん性重症病変もみられ、これらは血行再建術を困難にし、予後を悪化させる原因となっている。一方、重症冠動脈疾患ほど他臓器の動脈硬化疾患合併を経験することが多く、血管の伸展性、脈波速度などで動脈硬化の定量評価する試みがなされている。Murgoらは¹⁾、動脈壁の硬化が高度であれば、早期に反射した圧波と収縮期後期血圧ピーク上昇のため動脈圧波形は変化する現象に注目し^{2,3)}、収縮期の変曲点を境にして2成分に分け^{4,5)}、augmentation index(AI)^{1,2,6)}を導き解析した。

今回、心臓カテーテル検査時に記録した大動脈起始

部の圧波形からAIを計測し、冠動脈造影上の形態の重症度との関連について検討した。

対象と方法

対象は患者の同意を得て心臓カテーテル検査を施行し、心臓弁膜症、心機能低下例(左室駆出率<40%)、圧測定不良例を除いた連続170例(男性130例、女性40例)である。冠動脈造影上狭窄がなく、高血圧症、高脂血症を認めない147例を対照群とした。さらにAHA分類で狭窄率75%以上の有意狭窄を認めた123例(CAD群)で、病変枝数(一枝51例、二枝45例、三枝27例)、病変形態で分類し検討した。冠動脈病変形態はACC/AHA Task Force Report⁷⁾の分類を使用し、type C病変については限局性(non D: lesion length<20mm)とびまん性(D: lesion length ≥20mm)に分けて検討した[type A: n=33, type B: n=50, type C: n=41(non D: n=18, D: n=23)]。また、冠動脈病変の狭窄度(0~50%未満:1点, 50~75%未満:2点, 75~99%:3点, 100%:4点)と形態分類(A:1点, B:2点, non D:3点, D:4点)の2種類の方法で点数化、AHAの冠動脈分節

¹鹿児島厚生連病院

²鹿児島大学医学部総合研究科人間環境学講座生活習慣病学心臓血管内科

³上ノ町・加治屋クリニック

2004年8月6日受付 2005年3月17日受理

ごとに合計，冠動脈重症指数 (coronary severity score) とした。冠動脈造影は大動脈から5Fのカテーテルを用い，従来の手技に基づいて行った。

冠動脈危険因子の診断基準は下記のようにした。収縮期血圧140mmHg以上，拡張期血圧90mmHg以上を高血圧とした。高脂血症は，血清総コレステロール値が220mg/dl以上またはLDLコレステロール140mg/dl以上，糖尿病は，空腹時血糖140mg/dl以上または75g GTT 2時間値200mg/dl以上または随時血糖200mg/dl以上とした。

AIは，動脈硬化により生じる圧波形の変化を，反射波の測定によって定量評価する方法である¹⁾。動脈圧波形は，収縮期駆出血流ピークに一致して生じる変曲点を境にして，収縮期前方成分と収縮期後方成分に分けられ^{4,5)}，AIは脈圧収縮期前方成分に対する脈圧収縮期後方成分の比で表される。上行大動脈で得られた圧波形からAIを連続5心拍平均で求めた。

測定値は平均値 ± 標準偏差で表示し，2群間の平均値の比較は等分散の連続変数ではt検定を，等分散でない場合はMann-Whitney U検定を使用した。多群間の比較は，ANOVA検定を使用した。質的変数は χ^2 検定を用いた。冠動脈重症指数とAIの関係については，スเปアマン順位相関を用いた。p<0.05を統計的有意とした。

成 績

(1) AIと影響する因子の相関関係

1) 対照群

AIと有意な相関を示したのは年齢と収縮期血圧で

Table 1 Correlations between augmentation index and influential factors in the control group. It has been shown that both age and systolic blood pressure correlate well with augmentation index

	γ	p value
Age	0.483	0.0007
Systolic blood pressure	0.610	0.0001
Diastolic blood pressure	0.186	ns
Heart rate	0.187	ns
Left ventricular ejection fraction	0.203	ns
Total cholesterol	0.06	ns
Triglycerides	0.096	ns
High-density-lipoprotein cholesterol	0.129	ns
Low-density-lipoprotein cholesterol	0.073	ns
Body mass index	0.285	ns

γ : correlation coefficient

あった (Table 1)。

AIと年齢について直線回帰分析で， $r=0.483$ ， $p<0.01$ と有意な正相関を認めた (Fig. 1A)。AIと収縮期血圧の直線回帰分析で $r=0.61$ ， $p<0.01$ と有意な正相関を示した (Fig. 1B)。

年齢，収縮期血圧，BMI，LVEFについて重回帰解析をすると，年齢と収縮期血圧がAIと相関する独立した因子と考えられた (Table 2)。

2) CAD群

CAD群は対照群と異なって，年齢や収縮期血圧とAIの有意な相関は認められず，心拍数や左室駆出率と弱

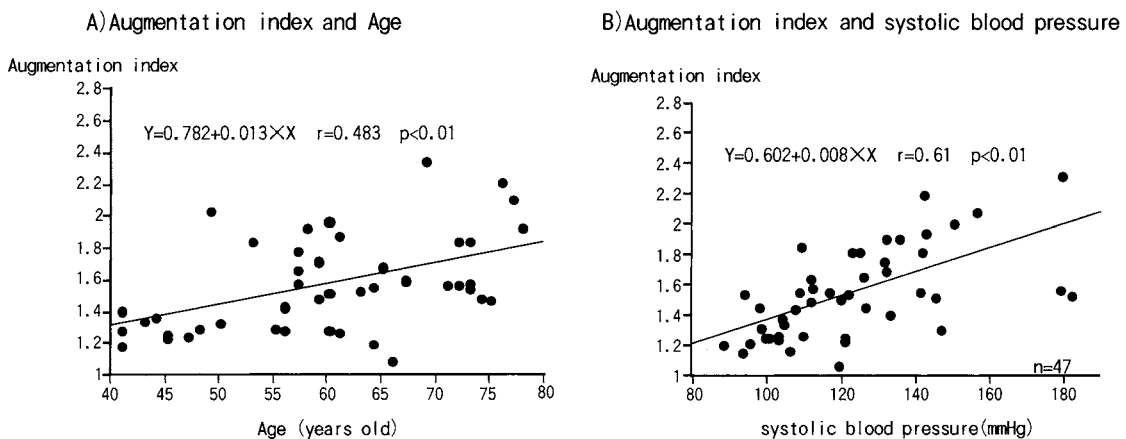


Figure 1 Linear regression analysis of augmentation index, age and systolic pressure in the control group. The augmentation index was significantly correlated with both age and systolic blood pressure.

Table 2 Multivariate analysis of augmentation index and influential factors in the control group. In multiple regression analyses, only age and systolic blood pressure were independently correlated with augmentation index

	Regression coefficient	p value
Age	0.008	0.0473
Systolic blood pressure	0.006	0.0032
LVEF	0.001	ns
Body mass index	-0.013	ns

LVEF: left ventricular ejection fraction, R² = 0.496

い相関関係を認めた(Table 3)

(2) CAD群と対照群との比較

CAD群は、対照群に比し有意に高齢で、心筋梗塞症、高LDL血症、高血圧、糖尿病罹患率が高値を示した。CAD群は対照群に比し、有意にHDLコレステロールは低値を、収縮期、拡張期血圧はいずれも高値を示した。また、AIは対照群に比し、CAD群で有意に高値(1.71±0.35 vs. 1.56±0.3, p<0.01)を示した(Table 4)。

(3) CAD群での検討

1) 病変枝数別のAI

病変枝数が増加するほどAIの平均値は増加し、対照群を加えた4群間で有意差を認めた。二枝、三枝疾患は対照群と比較して、有意にAIは高値を示した(Fig. 2)。

2) 狭窄病変形態により分類した4群間で有意差を認め、B病変とD病変は有意差を認めた(Fig. 3)。

3) 冠動脈造影形態別のAI

びまん性病変群(n = 23)と限局性病変群(n = 100)との患者背景の比較では、年齢、冠動脈危険因子など、有意差は認めなかった(Table 5)。びまん性病変(n = 23)は限局性病変(n = 100)と比較して、有意にAIが高値(1.92±0.43 vs. 1.66±0.31, p<0.01)を示した(Fig. 4)。

4) 冠動脈病変の狭窄度と形態分類から重症指数を導きAIとの相関を検討した。狭窄度とAIは、有意な相関は認められなかった(Fig. 5A)。病変形態とAIは、弱い相関を認めたが(Fig. 5B)、スピアマン検定では有意差を認めなかった(Spearman's rank correlation p = 0.0816)。

考 案

AIは従来の報告⁸⁻¹⁰⁾のように、対照群では年齢、収

Table 3 Correlations between augmentation index and influential factors in patients with coronary artery diseases. A highly significant correlation was not found in analysis of coronary artery disease

	γ	p value
Age	0.109	ns
Systolic blood pressure	0.099	ns
Diastolic blood pressure	0.100	ns
Heart rate	0.250	0.0042
Left ventricular ejection fraction	0.201	0.0317
Total cholesterol	0.104	ns
Triglycerides	0.014	ns
High-density-lipoprotein cholesterol	0.091	ns
Low-density-lipoprotein cholesterol	0.145	ns
Body mass index	0.162	0.0742

γ: correlation coefficient

縮期血圧に正相関した。多変量解析の結果からも、年齢と収縮期血圧がAIに相関する独立した因子と考えられた。しかし、CAD群では年齢、収縮期血圧を含めた因子とAIの有意な相関関係は消失し、心拍数と左室駆出率とに弱い相関関係を認めた。これはCAD群が対照群と比較して、さまざまな動脈硬化の危険因子の影響を強く受けたため、対照群で認められた年齢、血圧との相関関係が消失したためと考えられた。また、心拍数と左室駆出率が弱い相関関係を示したのは、心臓カテーテル検査という侵襲的な検査時に被験者に精神的な緊張状態を生じ、そのために自律神経を介し影響した可能性が考えられた。

報告によれば冠動脈三枝疾患は正常冠動脈例と比較し、有意に脈波速度は高値を示すが¹¹⁾、冠動脈病変枝数の重症度と脈波速度との関連は明確でない。これは、動脈壁の加齢による変化は初期から生じるためとされている。つまり、冠動脈疾患を発症する前に、動脈硬化はすでに進展している。動脈硬化進展と冠動脈病変形成の時期には時間的な隔りがあると考えられている¹¹⁻¹³⁾。今回の検討でAIは、CAD群で対照群と比較して有意に高値を示し(1.71±0.35 vs. 1.56±0.30, p<0.01)、冠動脈疾患症例で動脈硬化の進行を示す可能性も考えられたが、対照群とCAD群の動脈硬化に影響する背景が極端に異なっており、さまざまな危険因子の影響を否定できず、冠動脈疾患で特異的にAIが高値とは言い切れず、背景因子を補正し再検討することが

Table 4 Comparison between the control group and coronary artery diseases group. In the CAD group, age was significantly higher and the ratio of male, myocardial infarction and incidences of hyper-LDL-emia, hypertension and diabetes mellitus were higher than those in the control group. The augmentation index in the CAD group was significantly higher than that in the control group (1.71 ± 0.35 vs. 1.56 ± 0.3 , $p < 0.01$)

	Control	CAD
Patient number	47	123
Age (mean \pm SD)**	61 \pm 11	65 \pm 9
Gender (male%)	70.2%	78.9%
Myocardial infraction (%)**	0%	56.9%
Systolic blood pressure (mmHg)**	124 \pm 23	137 \pm 24
Diastolic blood pressure (mmHg)*	66 \pm 8	69 \pm 10
Heart rate (/min)	69 \pm 12	72 \pm 11
Augmentation index**	1.56 \pm 0.3	1.71 \pm 0.35
Total cholesterol (mg/dl)*	171.6 \pm 21.2	188.3 \pm 42.1
Triglycerides (mg/dl)**	90.2 \pm 45.5	121.5 \pm 74.7
High density lipoprotein cholesterol (mg/dl)**	53.3 \pm 16.7	45.0 \pm 13.1
Low density lipoprotein cholesterol (mg/dl)*	103.7 \pm 21.7	119.3 \pm 39.9
Body mass index	21.5 \pm 4.4	22.7 \pm 5.6
High LDL (%)**	0%	55.3%
Hypertension (%)**	0%	64.2%
Diabetes mellitus (%)**	14.9%	43.9%
Smoker (%)	38.3%	51.2%
Left ventricular ejection fraction	68 \pm 8	66 \pm 11

CAD: coronary artery disease, High LDL: low-density-lipoprotein cholesterol 140 mg/dl

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$

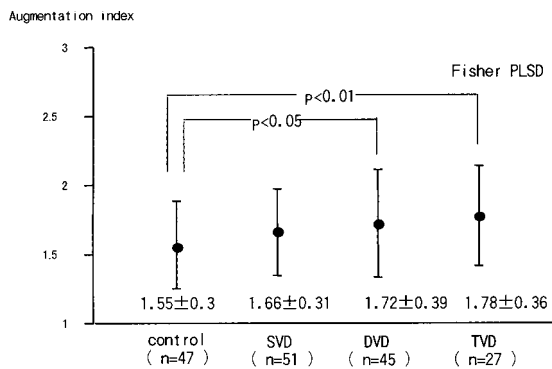


Figure 2 Augmentation indexes of the control group and patients with coronary artery diseases who were classified according to the number of stenotic vessels. ANOVA indicated differences among four groups ($F = 3.26$, $p = 0.0229$). The augmentation index in patients with multi-vessels disease was significantly higher than those in the control group.

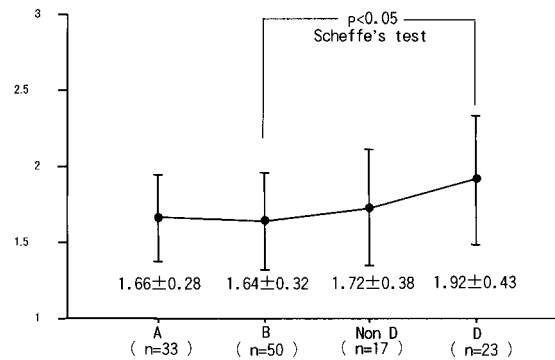


Figure 3 Augmentation indexes of patients with coronary diseases who were classified by means of ACC/AHA Task Force Report. ANOVA indicated differences among four groups ($F = 3.708$, $p = 0.0136$). The augmentation index in patients with diffuse lesions was higher than those with type B lesion ($p < 0.05$ by Scheffe's test). mean \pm SD non D: patients with type C lesion < 20 mm, D: patients with type C lesion ≥ 20 mm

Table 5 Comparison between the groups: the diffuse lesions and the localized lesions. No significant differences were evident between the two groups.

	Diffused lesion	Localized lesion
Patient number	23	100
Age (mean±SD)	66±8	64.4±10
Gender (male%)	78.3%	79%
Myocardial infarction (%)	60.9%	56%
Systolic blood pressure (mmHg)	140.3±27.6	136±23.8
Diastolic blood pressure (mmHg)	67.5±10.5	69.9±10.1
Heart rate (/min)	68.9±12.4	72.2±10.9
Total cholesterol (mg/dl)	190.5±41.6	187.8±42.4
Triglycerides (mg/dl)	114.2±41.4	123.2±80.7
High density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	42.7±11.9	45.6±13.3
Low density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	124.9±40.3	118±39.9
Body mass index	21.2±5.9	23±5.5
High LDL (%)	60.9%	52%
Hypertension (%)	65.2%	64%
Diabetes mellitus (%)	52.2%	42%
Smoker (%)	39.1%	54%
Left ventricular ejection fraction	62.5±12	67.1±10.9

Diffuse lesion: length of stenotic lesion ≥ 20 mm, Localized lesion: length of stenotic lesion < 20 mm, CAD: coronary artery disease, High LDL: low-density-lipoprotein cholesterol 140 mg/dl

** : p<0.01, * : p<0.05

必要と考えられた。また、病変枝数別の検討では、三枝疾患だけが対照群と比較して有意に高値を示し、多枝病変ほどAIは増加した。しかし、CAD群間には、有意差は認められず、AIは冠動脈の病変枝数別の重症度を反映するものではなかった。

また、狭窄度、病変形態で冠動脈重症度指数とAIの相関を調べると、狭窄度では認められなかった相関関係を病変形態では認めたが、有意ではなかった。また、冠動脈疾患の中でもびまん性重症病変は、限局性病変に比し、有意にAIが高値を示した(1.92±0.43 vs. 1.66±0.31, p<0.01)。びまん性重症病変は、生命予後に影響する重要な因子となっているが、動脈壁の硬化との関連は明確には示されていない。今回の検討で、大動脈起始部のAIから導いた高度の動脈硬化は、冠動脈のびまん性病変と関連があると考えられた。重症冠動脈疾患の発症予防のためには、動脈硬化進展の予防が重要で、動脈硬化危険因子の軽減が必要と考えられている。そのためには、例えば、血圧管理だけでなく、動脈圧脈波を利用した動脈硬化の定量評価が、重症冠動脈病変を予測する意味でも重要と考えられた。つま

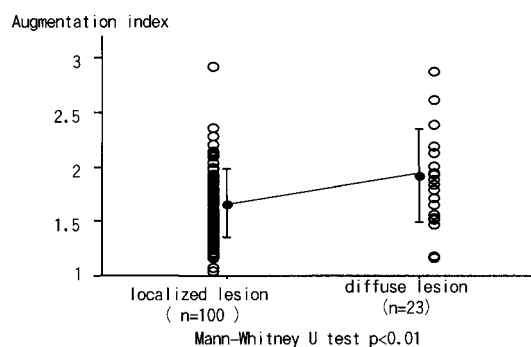


Figure 4 Augmentation indexes among patients with coronary diseases who were classified according to length of stenotic lesions. The augmentation index of the diffuse lesions group (20 mm or longer lesions) was significantly higher than that in the localized lesions group (20 mm or shorter lesions) (1.92±0.43 vs. 1.66±0.31, p<0.01).

り、冠動脈病変形成に先行して動脈壁の硬化がすでに進展していると考えられ、初期段階で動脈硬化危険因子の是正は、疾患の発症、重症化を防ぎ、虚血性心疾患の遠隔期予後を改善する可能性があることが再認識

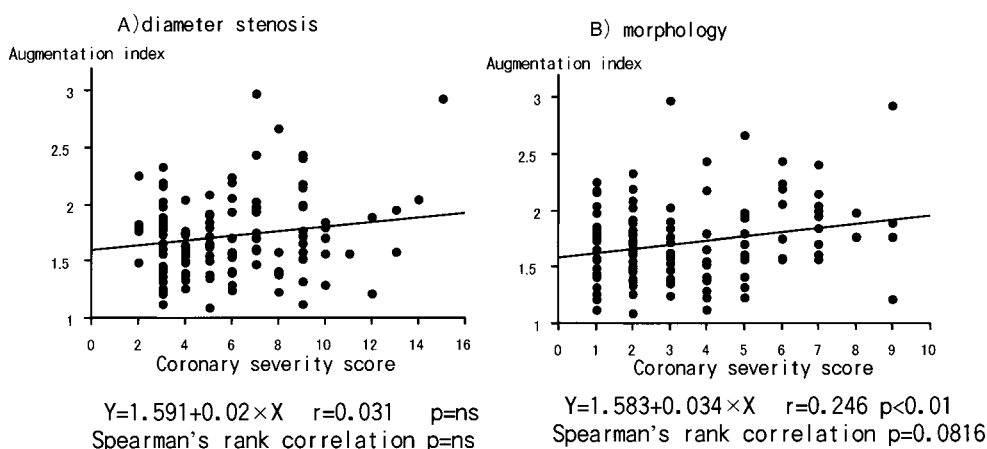


Figure 5 Linear regression analysis of augmentation index and coronary severity score separately derived from diameter stenosis and morphology. The augmentation index was significantly correlated with morphological coronary severity score, but showed only a trend when Spearman correlation coefficients was used ($\gamma=0.246$, $n=123$, $p=0.0816$).

された。また、最近では観血的血圧波に代わり非侵襲的内頸動脈脈波による解析の有効性も示され^{3,14)}、積極的な臨床応用が望まれる。

本研究の限界

今回の検討は、心臓カテーテル検査時の動脈圧波形を利用して、動脈硬化を定量的に評価し、限られた症例で冠動脈病変形態と動脈硬化の関連について検討した。症例数は少なく、しかも観血的な検査からの検討で、多くの動脈硬化症例は、非侵襲的な検査で、容易に評価できることが必要で、動脈硬化の抑止、動脈硬化性疾患の発症の予防が本来重要な目的である。今後は非侵襲的な検査で、症例数を増やしたプロスペクティブスタディが必要と考えられた。また、AIは自律神経、血圧、脈拍などの影響を受けるとされ^{5,15,16)}、今後の検討課題と考えられる。

結 論

冠動脈病変形態から求めた重症指数とAIは弱い相関を認めたが、有意ではなかった。冠動脈のびまん性病変は限局性病変と比較して、AIは有意に高値を示し、これは、大動脈起始部のAIから導いた高度の動脈硬化と冠動脈のびまん性病変の関連を示唆するものと考えられた。

文 献

- 1) Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP et al: Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*, 1980, **62**: 105–116.
- 2) Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP et al: Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol*, 1985, **55**: 1179–1184.
- 3) Kelly R, Hayward C, Avolio A et al: Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*, 1989, **80**: 1652–1659.
- 4) Yaginuma T, Noda T, Tsuchiya M et al: Interaction of left ventricular contraction and aortic input impedance in experimental and clinical studies. *Jpn Circ J*, 1985, **49**: 206–214.
- 5) Takazawa K, Tanaka N, Takeda K et al: Underestimation of vasodilator effects of nitroglycerin by upper limb blood pressure. *Hypertension*, 1995, **26**: 520–523.
- 6) Takazawa K: A clinical study of the second component of left ventricular systolic pressure. *J Tokyo Med Coll*, 1987, **45**(2): 256–270.
- 7) Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM et al: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol*, 1988, **12**: 529–545.

- 8)Rourke MF: Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*, 1990, **15**: 339–347.
- 9)Avolio A: Ageing and wave reflection. *J Hypertens*, 1992, **10**: S83–S86.
- 10)Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH et al: Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993, **88**: 1456–1462.
- 11)uchi Y, Terashita K, Nakamura T et al: Aortic pulse wave velocity in patients with coronary atherosclerosis - a comparison with coronary angiographic findings. *Jpn J Geriatr*, 1991, **28**: 40–45.
- 12)trichberger SA, Russek LN, Phair RD: Evidence for increased aortic plasma membrane calcium transport caused by experimental atherosclerosis in rabbit. *Circ Res*, 1988, **62**: 75–80.
- 13)Blumenthal HT, Lasing AI, Gray SH: The interrelation of elastic tissue and calcium in the genesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 1950, **26**: 989–1009.
- 14)Chen CH, Ting CT, Nussbacher A et al: Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension*, 1996, **27**: 168–175.
- 15)Livingston JZ, Halperin HR, Yin FC: Accounting for the Gregg erect in tetanized coronary arterial pressure-flow relationships. *Cardiovas Res*, 1994, **28**: 228–234.
- 16)Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP et al: Manipulation of ascending aortic pressure and flow wave reflections with Valsalva maneuver: relationship to input impedance. *Circulation*, 1981, **63**: 122–132.

Augmentation Index to the Degree of Arteriosclerosis and Coronary Artery Disease: Can Augmentation Index Predict the Severity of Coronary Angiographical Morphology?

Takanobu Kawaharada,¹ Naoshi Maeda,¹ Norihito Nuruki,² Katurou Kashima,² Yasuhiro Tanaka,² and Hitoshi Uenomachi³

¹Department of Cardiology, Kagoshima Kouseiren Hospital, Kagoshima, Japan

²Department of Cardiology, Kagoshima University Graduate School of Medicine Human Environmental Science Life-style Related Disease, Kagoshima, Japan

³Uenomachi Kajiya Clinic, Kagoshima, Japan

Key words: augmentation index, arteriosclerosis, coronary artery disease

We examined a relationship between augmentation index reflecting arteriosclerosis and coronary angiographical morphology. Pressure pulse augmentation index of ascending aorta was measured both in 47 cases of the control group without CAD and in 123 cases with CAD. CAD cases were classified according to the number of major coronary vessel stenosis, coronary % diameter stenosis and morphology by means of ACC/AHA Task Force Report. The augmentation index in the control group was significantly correlated with both age and systolic blood pressure, but no such correlation was found in patients with CAD. There exists a weak correlation between augmentation index and coronary severity derived from coronary morphology, but no correlation in an analysis of coronary stenosis. The augmentation index in patients with diffuse atherosclerosis was significantly higher than with localized lesion. Advanced arteriosclerosis appears to be associated with diffuse coronary atherosclerosis. (J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 247–253)