

原 著

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—

Akiyama Yoshitaka
秋山 義隆¹⁾
Masuzawa Masahiro
栢澤 政広²⁾

Hisano Yuuki
久野 裕輝²⁾
Okabe Tadashi
岡部 正²⁾

Hayakawa Naomasa
早川 尚雅²⁾
Matsuda Masafumi
松田 昌文¹⁾

Shigeto Makoto
重藤 誠³⁾

要 旨

大血管病変評価として簡便に血圧測定時の血圧脈波を解析するオシロメトリック血圧測定器が開発され、AVI, APIの2指標が得られる。この2指標と頸動脈内膜中膜厚(IMT), flow mediated dilatation (FMD)や動脈硬化危険因子から推定した臨床的危険度の関連を検討した。入院2型糖尿病患者67名(男性/女性=46/21名, 年齢=53±15歳)を対象とし、FMD, IMT, オシロメトリック血圧測定波形解析を施行。動脈硬化性疾患発症危険度はリスクエンジンより計算した。IMT(max)は 1.18 ± 0.54 mm, % FMDは $6.7 \pm 3.3\%$, AVI, APIは 24.4 ± 7.4 , 26.1 ± 7.5 。指標間の相関はIMT(max)と% FMDが $r = -0.31$ ($p = 0.036$)だが、AVI, APIと有意な相関はなかった。一方、虚血性心疾患(IHD)発症危険度はAVI($r = 0.44$), API($r = 0.35$)とともに有意($p < 0.05$)であった。オシロメトリック血圧測定は、ほぼ普通の血圧測定と同様に簡便に行え、糖尿病患者においても動脈硬化を反映する可能性のある指標が算出され、臨床的有用性が期待される。

Key words : 糖尿病大血管合併症, 血圧, リスク因子

結 言

2 型糖尿病では大血管合併症が非糖尿病患者に比較し2～4 倍の頻度といわれる¹⁾。大血管合併症は血管の動脈硬化がその背景に存在するが、血管病変の指標として既に完成した、頸動脈の器質的変化をとらえるintra-media thickness(IMT)測定、血管の内皮機能をとらえるflow-mediated dilatation (FMD)が存在し、それぞれ測定意義を有するとされる²⁾。一方、動脈硬化は血管特性からも測定可能と考えられ、血圧脈波解析の応用よりpulse wave velocity (PWV)やcardio-ankle vascular index (CAVI)が提唱されてきた³⁾。最近、血圧脈波解析法の応用の1つとして、より簡便に日常の血圧測定時の血圧脈波を解析するオシロメトリック血圧測

定器が開発され、Arterial Velocity pulse Index (AVI), Arterial Pulse volume Index (API)という2つの指標が提唱されている⁴⁾。そこで、これら2つの指標とIMT, FMDやリスクエンジンから計算される動脈硬化性疾患の危険度の関連を、入院2型糖尿病患者で検討した。

方 法

2008年4月から2009年1月までに入院した67名の2型糖尿病患者(表1)を対象とした。入院3～10日目の午後4時から5時の間にFMD, オシロメトリック血圧測定分析を行った。入院時に既往や使用薬物を確認し、血液検査は入院翌日の早朝空腹時に行った。

FMDは2列超音波断層装置(UNEXEF18G, 2列10MHzプローブ, ユネクス, 愛知)を用い、効き腕と反対側の測定を二度以上行い、得られた血管拡張率を%表示し平均を測定した。IMTはFMD測定とオシロ

1) 埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科 2) 亀田総合病院糖尿病内分泌内科 3) 川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科

表1 対象者背景

	2型糖尿病患者 (67名)	非糖尿病患者 (13名)
男性/女性	46/21名	4/9名
年齢(歳)	52.6±15.2	36.9±15.0*
身長(cm)	162±9	156±7*
体重(kg)	65.1±12.9	50.4±3.6*
BMI(kg/m ²)	24.6±4.4	20.7±1.2*
罹病期間(年)	7.7±8.3	NA
HbA1c(%)	9.5±2.8	NA
TC(mg/dL)	203±42	178±36*
TG(mg/dL)	162±84	75±40*
HDL-C(mg/dL)	54±14	65±17*
LDL-C(mg/dL)	119±38	100±31

*: p<0.05

メトリック血圧測定分析とは別の機会に測定を行った。頸動脈超音波装置(ProSound, SSD-4000SV 10MHzプローブ, アロカ, 東京)を用い, 得られた静止画面において左右の平均の最大値を計測した。

オシロメトリック血圧測定による動脈硬化分析は, 脈波指標付き電子血圧計AVE-1000(志成データム, 東京)(図1)を用いた。血管動脈硬化指標は2回以上測定し, 平均値を算定した。測定原理は図2とその説明に示した。指標A(AVI)と指標B(API)が血圧測定値の脈波の変化により自動的に計算される。また, 血管年齢は指標A(AVI)を数式変換して導出したものである。いずれも開発段階でbaPWVとの強い相関が確認されている(データ未公開)。

動脈硬化の危険因子として喫煙歴の有無, 血中脂質値, HbA1cを含めて解析を行った。動脈硬化の程度を示す既往歴として心筋梗塞, 脳梗塞, 閉塞性動脈硬化について調査した。2型糖尿病患者の中にインスリン治療中20名, ピオグリタゾン使用者16名, スタチン19名, レニン・アンジオテンシン系阻害薬21名が含まれていた。また, 動脈硬化指標の測定の比較参考のために13名の健常者のデータを得た。

2型糖尿病患者の動脈硬化性疾患の発症危険度を推定するリスクエンジンは, UKPDS Risk Engine ver.2(DTU, Univ. of Oxford)を用いた⁵⁾。統計はStatView v5.0(Cary, NC, USA)を用いて計算し, 結果は平均±SDで表示し, 二群の比較はStudent t-testを用い, 各測定結果と動脈硬化に関連する因子との間の解析は相関分析を行った。この研究は亀田総合病院臨床研究審査委員会の承認を得るとともに, 患者の同意を得た上で行った。

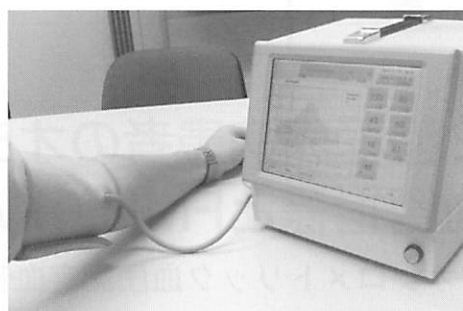


図1 オシロメトリック血圧測定器(脈波指標付き電子血圧計 AVE-1000)

結 果

糖尿病患者67名について解析を行った(表1)。参考値として非糖尿病患者13名のAVIとAPIの測定も行い測定結果を表2に示した。糖尿病患者と非糖尿病患者の間でLDL-C以外は有意に差が認められた。オシロメトリック血圧測定波形分析から得られた指標の中で, 血管年齢が有意に糖尿病患者で高かった(50.1±10.1 vs 41.8±10.0歳, p<0.05: 実年齢52.6±15.2 vs 36.9±15.0歳)。しかし, 指標A(AVI)と指標B(API)とも非糖尿病患者より高い傾向にあったが, 有意差は認めなかった。IMT(max)の平均は糖尿病患者で1.1 mmを超えており, %FMDも平均6.7%と低い値であった。

指標A(AVI)と指標B(API)や血管年齢と収縮期血圧および拡張期血圧の間には相関係数0.55, 0.71, 0.56(いずれもp<0.0001)および0.29, 0.36, 0.28(いずれもp<0.05)と有意の相関を認めた。一方, IMT(max)や%FMDは血圧とは相関を認めなかった(いずれもr<0.2, p:NS)。指標A(AVI)と指標B(API)や血管年齢と単独の動脈硬化因子との間には有意の相関は認めなかったが, 表3に示すようにIMT(max)や%FMDと動脈硬化の危険因子や脳卒中の既往の間には相関が認められた。指標A(AVI)と指標B(API)や血管年齢とIMT(max)や%FMDの間にも有意差は認められなかったが, 臨床的な危険因子から求められる動脈硬化性疾患の危険度を示す指標との間には, どれも有意な相関を認めた(表4)。

治療内容で今回検討した因子の間では, ピオグリタゾン服用者で指標B(API)が有意に高かった(30.1±9.4 vs 24.8±6.9, p<0.05)。

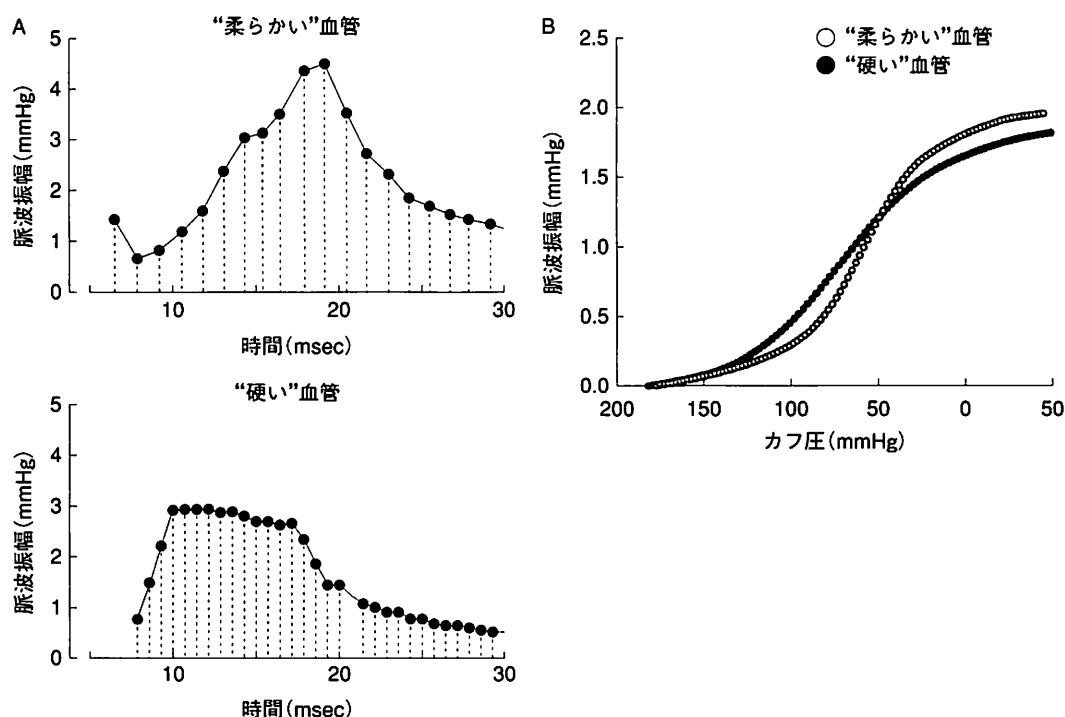


図2 測定原理

血圧測定時に脈波を経時的に測定することにより、血管の硬さにより差異を観察することが可能である(A)。
指標A (AVI: Arterial Velocity-pulse Index 動脈速度脈波指標): 動脈容積(脈波振幅)の時間微分, 得られた速度脈波から拡張速度(V_r)・収縮速度(V_f)の対比(V_r/V_f)を算出する。

カフ圧が高いときには動脈は圧迫されて動脈容積は小さく、カフの減圧に伴って動脈容積(脈波振幅)は大きくなる(B)。

指標B (API: Arterial Pressure-volume Index 動脈圧-容積指標): カフに伝播する脈波を用いてカフ圧(X)と動脈容積(脈波振幅)の関係を表す曲線から算出する: $\alpha \cdot \arctan(\beta \cdot X + \gamma) + \delta$, $API = 1/\beta(\alpha, \beta, \gamma, \delta$ は係数)。

表2 測定結果

	糖尿病 (67名)	非糖尿病 (13名)
収縮期血圧 (mmHg)	126.1 ± 22.8	120.9 ± 23.8*
拡張期血圧 (mmHg)	78.0 ± 13.5	75.7 ± 12.9
%FMD (%)	6.7 ± 3.3	NA
IMT(max) (mm)	1.18 ± 0.54	NA
オシロメトリック血圧測定		
指標A (AVI)	24.4 ± 7.4	19.3 ± 9.1
指標B (API)	26.1 ± 7.5	24.7 ± 8.1
血管年齢 (歳)	50.1 ± 10.1	41.8 ± 10.0*

オシロメトリック血圧測定 指標A基準値: 10~25.

オシロメトリック血圧測定 指標B基準値: 10~25.

%FMD基準値: 5%以上.

*: $p < 0.05$

表3 IMT(max), %FMDと動脈硬化関連因子との相関

	相関係数	p値
IMT(max), %FMD	-0.31	0.036
IMT(max), Stroke	0.36	0.011
IMT(max), HbA1c	0.41	0.017
IMT(max), 年齢	0.38	0.007
%FMD, 喫煙歴	-0.30	0.018
%FMD, HDL-C	0.29	0.020

Strokeは既往ありを1, なしを0, 喫煙歴はありを1, なしを0として計算.

考 察

2型糖尿病患者においてはIMT(max), %FMDともに有意の相関が認められた単独の動脈硬化の危険因子が存在した(表3)。一方、オシロメトリック血圧測定

時の波形解析による指標A (AVI), 指標B (API), 血管年齢と血圧とは非常に高度に有意な相関を示し、動脈硬化性疾患の発症危険度とも有意な相関を示した(表4)。

オシロメトリック血圧測定は、一般の自動血圧計で用いられている。通常の血圧測定では収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍が計測される。一方、今回用いたオシロメトリック血圧測定器は、脈拍ごとの波形を分析し

表4 指標A, B, 血管年齢とIMT(max), %FMD, IHD, Stroke発症リスク(UKPS Risk Engine)との相関

	IMT(max)	%FMD	IHD	fIHD	Stroke	fStroke
指標A (AVI)	0.11	-0.05	0.44*	0.43*	0.32*	0.45*
指標B (API)	-0.02	0.24	0.35*	0.38*	0.37*	0.49*
血管年齢	0.13	-0.02	0.47*	0.46*	0.37*	0.44*

fIHD = fatal IHD, fStroke = fatal stroke.

*: $p < 0.05$

ている。波形は図2Aに示されるように血管の拡張性、動脈硬化の程度により波形が変化するため、その波形を示すパラメータとして指標A (AVI)が算出され、図2Bに示されるようにカフ圧と脈波振幅の関数の曲線を示すパラメータを数値化し、指標B (API)が算出される。理論的にこれらの2つの指標は動脈硬化の程度を示す指標となる。血管年齢は指標Aを数式変形したもので、基本的には指標Aと同様の意味をもつことになる。

測定原理から、これらの指標は動脈硬化を反映するものと考えられ、PWVやCAVIと近い指標であり、実際に多数の被験者(糖尿病以外も含む)の検討では有意に相関があるという(データ未公開)。2型糖尿病患者においてもPWVやCAVIが動脈硬化のリスク因子と関連性は指摘されている⁶⁾ものの、IMTやFMDと必ずしもいつも関連があるとは限らない⁷⁾。糖尿病患者は、既に動脈硬化が進展し病態が進んでおり、糖尿病患者の中での検討では関連の出にくい場合もある⁸⁾。同様のことが、今回のオシロメトリック血圧測定時の波形解析による指標A (AVI)、指標B (API)、血管年齢指標についても当てはまると考えられる。また、今回の解析ではピオグリタゾン服用の方が指標B (API)が悪い結果であったが、観察研究であり、動脈硬化の起こりやすい対象に投与されていたものと考えられる。

この研究では、FMD測定は環境に左右されやすいとされるために、入院患者において一定の時刻に測定を行った。そのために、血糖が入院数日後である程度高い入院患者もあり、血糖の影響が測定結果に反映されていた可能性がある。また、血中脂質値、HbA1cも入院時のものであり、必ずしもその患者の平均的な脂質や血糖管理状態を反映するものでないかもしれない。それにもかかわらず、表3に示すように%FMDとHDL-C、IMT(max)とHbA1cに有意な相関を認めた。糖尿病でも病歴がかなり異なる対象や動脈硬化の進展の異なる対象を選べば、オシロメトリック血圧測定解

析による血管指標が単独の動脈硬化危険因子とも相関がある可能性もある。ただし、一般臨床においては、既に脂質や血圧に対する薬物介入やピオグリタゾンをを用いることもあり、今回の結果のように動脈硬化指標の評価は難しいかもしれない。薬物介入により動脈硬化指標が変化する場合もあり⁹⁾、指標A (AVI)、指標B (API)についての意義について、より多人数による今後の検討が必要であろう。

オシロメトリック血圧測定自体は一般の家庭血圧計とほぼ同じ使用方法となり、脈波の解析のみが新しく付加される点となる。使用方法が簡便であり、PWVやCAVIにとって替わり動脈硬化の指標を示す器具となる可能性が存在する。一方で、既に大血管障害が進行している2型糖尿病患者の場合には、血管内皮機能を示すFMD測定や、実際に動脈硬化の結果である血管内膜中膜を観察するIMT測定と観察している病態が異なる可能性が強く、臨床的な指標としてどのような場合にどの方法が適切な評価となるかは、今後の課題と思われる。

謝 辞

本研究は、第51回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪、2009年5月)において発表した。



献

- 1) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan : The Hisayama Study. Diabetes 1996 ; 45(Suppl 3) : S14-S16.
- 2) Kobayashi K, Akishita M, Yu W, et al : Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis : flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. Atherosclerosis 2004 ; 173 : 13-18.
- 3) 山本智幸, 原田昌明, 山西 昭 : 動脈硬化検査(CAVI). 臨床検査 2005 ; 49 : 1541-1546.
- 4) 小峰秀彦 : 誰でも簡単に使える動脈硬化度計測器の開

- 発. 産総研TODAY 2008 ; 12 : 14-15.
- 5) Mount Hood 4 Modeling Group : Computer modeling of diabetes and its complications : a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. Diabetes Care 2007 ; 30 : 1638-1646.
- 6) Ibata J, Sasaki H, Kakimoto T, et al : Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. Diabetes Res Clin Pract 2008 ; 80 : 265-270.
- 7) Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, et al : Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. J Hypertens 2002 ; 20 : 85-93.
- 8) 細井雅之, 田中永昭, 松山 裕ほか : 糖尿病患者の脈波伝播速度(PWV)は冠動脈硬化を反映しうるか?—冠動脈石灰化指数との関連. 糖尿病合併症 2004 ; 18 (Suppl 1) : 62.
- 9) Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, et al : Benefits of candesartan on arterial and renal damage of non-diabetic hypertensive patients treated with calcium channel blockers. Am J Nephrol 2006 ; 26 : 462-468.

Comparison Among Indices Obtained from Oscillometric Blood Pressure Apparatus, Flow Mediated Dilatation, Intra-Media Thickness

Yoshitaka Akiyama¹⁾, Yuuki Hisano²⁾, Naomasa Hayakawa²⁾,
Makoto Shigeto³⁾, Masahiro Masuzawa²⁾, Tadashi Okabe²⁾,
and Masafumi Matsuda¹⁾

- 1) Department of Endocrinology and Diabetes, Saitama Medical Center, Saitama Medical University
2) Department of Diabetes and Endocrinology, Kameda Medical Center
3) Diabetes and Endocrine Division, Department of Medicine, Kawasaki Medical University

Novel analysis of oscillometric blood pressure apparatus allows us to induce two parameters : AVI and API, that reflects status of atherosclerosis. We measured intra-media thickness (IMT), flow mediated dilatation (FMD), together with oscillometric blood pressure analysis to evaluate the meaning of AVI and API in type 2 diabetic subjects. 67 diabetic subjects (M/F = 46/21, age = 53 ± 15) received FMD, IMT and oscillometric blood pressure measurement. AVI and API were automatically calculated by this apparatus by analyzing the pulse wave. Odds ratio that may develop atherosclerotic diseases was calculated by UKPDS risk engine. The maximum IMT was 1.2 ± 0.5 mm, %FMD was 6.7 ± 3.3%, and AVI, API were 24.4 ± 7.4, 26.1 ± 7.5 respectively. The maximum IMT and %FMD were significantly related with $r = -0.3$ ($p < 0.05$), while those two parameters did not relate to AVI nor API. Odds ratio that may develop ischemic heart disorders was significantly related with both AVI ($r = 0.44$, $p < 0.05$) and API ($r = 0.35$, $p < 0.05$). Thus this novel analysis of oscillometric blood pressure apparatus, which can be applied just like a home blood pressure monitoring device, would be helpful for daily clinical application for the determination of degree of atherosclerosis in type 2 diabetic patients.