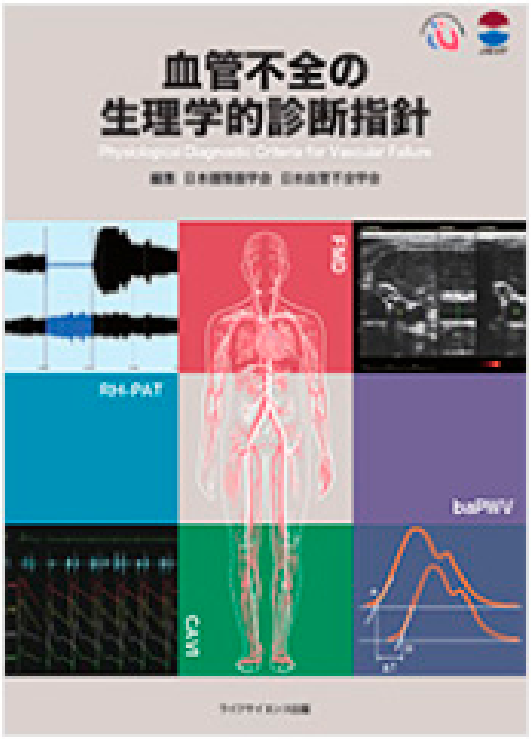
185　心血管病予防のための血管不全診断基準の策定と普及	田中　敦史

【目的】血管不全は、2006 年に井上と野出により提唱された包括的な血管障害を指す概念である。血管不全は、血管内皮機能障害、血管平滑筋機能障害、血管代謝機能障害を主な構成概念とし、その影響は動脈硬化に起因する心血管疾患のみならず、非心血管疾患も含む種々の疾病や機能障害に関連すると想定されている。つまり、血管不全が対象とする疾病領域は広く、予防医学における極めて重要なターゲットと考えられる。しかしながら、血管不全の定義は確立されたものの、明確な診断基準は確立されておらず、血管不全を臨床現場で早期かつ的確に評価・診断することは未だ困難である。そこで本研究の目的は、臨床現場で汎用される代表的な生理学的血管機能検査を用いた本邦独自の血管不全の診断基準を策定し、その普及へ向けた活動を推進することである。

【方法】本邦の日常診療に広く普及している血管内皮機能検査（FMD・RH-PAT）と血管平滑筋機能検査（PWV・CAVI）のそれぞれの検査法について、各検査法のコンセプトと心血管リスクファクターや心血管疾患リスクとの関連について過去の文献レビューを通じ、各検査法における正常値・境界値・異常値などに関するエビデンスの取りまとめを行い、その数値の臨床現場への普及活動（学会報告や書籍発行など）を実施した。

【結果】以下、各検査において血管不全との関連の観点から新たに提唱された正常値、異常値、境界域を示す。FMD の正常値は 7%以上、異常値は 4%未満、境界域を 4〜7%と設定した。RH-PAT の正常値は 2.10 以上、異常値は 1.67 未満、境界域を 1.67〜2.10 と設定した。（ba）PWV の正常値は 14 m/s 未満、異常値は 18m/s 以上、境界域を 14〜18 m/s と設定した。CAVI の正常値は 8.0 未満、異常値は 9.0 以上、境界域を 8.0〜9.0 と設定した。以上の結果をまとめ、我が国における血管機能検査を活用した先制医療の実現と、本診断指針の日常診療への更なる普及促進を図るため、日本循環器学会および日本血管不全学会と連携の上、実地医家を対象とした書籍を発行した。

書籍版「血管不全の生理学的診断指針」



185. 心血管病予防のための血管不全診断基準の策定と普及

田中　敦史

佐賀大学 医学部 循環器内科

Key words：血管不全，血管内皮機能，血管平滑筋機能，生理学的診断基準

緒　言

血管不全は、2006 年に井上と野出により提唱された包括的な血管障害を指す概念であり、血管内皮機能障害、血管平滑筋機能障害、血管代謝機能障害を主な構成概念としている［1］。この血管不全は、動脈硬化のみならず、その原因たるインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームに加え、心不全・腎不全などの組織・臓器における循環障害、さらには非心血管疾患（例：癌や認知症など）も含む血管の機能・構造異常に由来する疾患などとの関連も推定されている。つまり、この血管不全が対象とする疾病領域は広く、予防医学における極めて重要なターゲットと考えられる。しかしながら、血管不全の定義は確立されたものの、これまでに血管不全の明確な診断基準は確立されていない。そのため、血管不全を臨床現場で早期かつ的確に評価・診断し、その上で適切な介入をすることにより、心血管疾患さらにはその他の関連疾患などの発症を予防し、生命予後の改善につなげるといった先制医療の確立が強く求められている。

そのような中、2016 年末に公表された「脳卒中と循環器病克服 5 カ年計画」において、「血管機能検査を活用した先制医療の推進と普及」が予防戦略の一つに掲げられた。同計画を受け、2017 年 9 月に血管不全診断基準作成委員会（委員長：野出孝一、幹事：田中敦史）が発足し、血管不全の構成要素である血管内皮機能と血管平滑筋機能（Arterial Stiffness）をそれぞれ主なターゲットとする生理学的検査法について、各検査法の過去の文献などに基づいた正常値・境界値・異常値を設定することにより、血管不全を生理学的に診断するための指針の作成が開始された。その後、2018 年に各検査法における過去のエビデンスを取りまとめ、各検査法の正常値・境界値・異常値に関するコンセンサスを欧米誌に公表した［2］。

本研究の目的は、臨床現場で汎用される代表的な生理学的血管機能検査を用いた本邦独自の血管不全の診断基準をとりまとめ、その普及へ向けた活動を推進することである。その上で、我が国の実臨床下における血管不全の現状および普及に関する課題を調査すると同時に、生理学的側面以外からも血管不全診断法の確立を検討することである。

方　法

1. 血管不全の生理学的診断指針の策定

上述した血管不全の構成概念を鑑み、今回の生理学的診断基準の策定にあたり、血管内皮機能を指標とした生理学的検査として FMD と RH-PAT を取り上げ、血管平滑筋機能（Arterial Stiffness）を指標とした生理学的検査として PWV と CAVI を取り上げた。それぞれの検査法について、各検査法のコンセプトと心血管リスクファクターや心血管疾患リスクとの関連について過去の文献レビューを通じ、各検査法における正常値・境界値・異常値を設定した（図 1）。



図 1. 各検査法における血管不全の診断基準策定
各検査法において、正常値と境界域を分ける「X」、境界域と異常値を分ける「Y」を提唱した。

2. 同診断指針の普及へ向けて

上述の策定された診断指針について、我が国における血管機能検査を活用した先制医療の実現と、本診断指針の日常診療への更なる普及促進を図るため、欧米誌に報告された同内容をより実臨床向けに刷新し、日本語での書籍化を実施した。

3. 血管不全診断指針の更なる臨床応用へ向けて

血管不全に対する生理学的診断指針の現状および普及に関する課題を調査すると同時に、生理学的側面以外からの血管不全の診断法の確立へ向けた検討を実施した。

結果および考察

1. 血管不全の生理学的診断指針の策定（※使用した参考文献の数は膨大であるため本資料への記載は割愛する）

A. 血管内皮機能

FMD：本邦で実施された多施設共同研究である FMD-J 研究において、標準化された方法で計測された FMD データの結果、動脈硬化危険因子保有者と健常者のカットオフ値は 7.1%であった。また、心血管疾患発症高リスク群の FMD カットオフ値は 2.9～4.7%であった。以上から、FMD の正常値は 7%以上、FMD の異常値は 4%未満、境界値は 4～7%が妥当と結論付けた（図 2）。

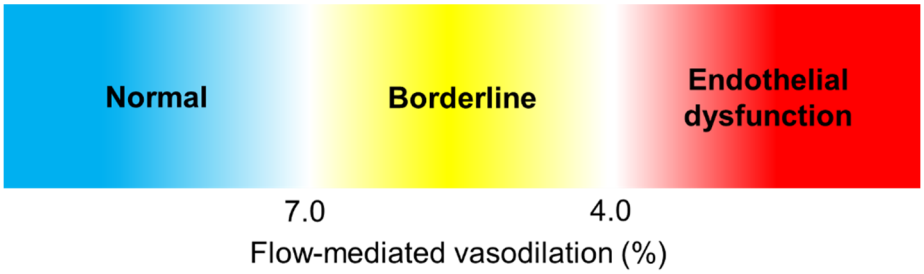


図 2. FMD 基準値
前腕駆血法によるFMD検査における基準値を示す。

RH-PAT：Bonetti らが提唱した RHI1.67 は優れた感度・特異度で冠動脈内皮機能障害を予測することが示されており、同値はカットオフ値として広く受け入れられている。さらに、RHI の心血管イベント予測に関する直近の前向き研究では、カットオフ値として RHI 2.08 が用いられており、カットオフ値以上の集団では年間イベント率がわずか 0.7%であったことなどに基づき、RH-PAT の正常値は 2.10 以上、異常値は 1.67 未満、境界域は 1.67～2.10 が妥当と結論付けた（図 3）。

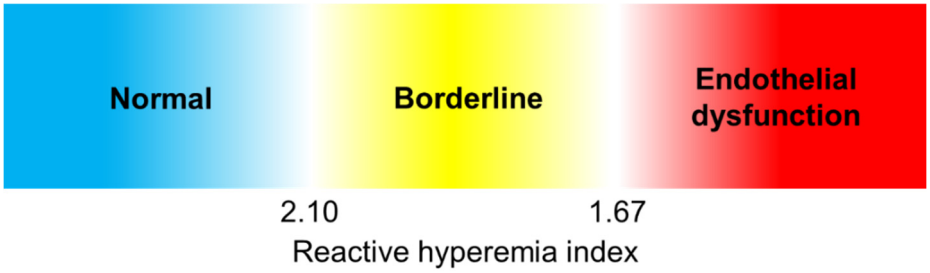


図 3. RHI 基準値

EndoPAT2000を用いたRH-PAT検査におけるRHIの基準値を示す。

B. 血管平滑筋機能（Arterial Stiffness）

(ba) PWV：本検査については特にアジアでの研究が多いが、基本的には人種差は認められなかった。主に日本で行われた研究では、心血管イベントを予測するカットオフ値として 14～20 m/s が提唱されているが、特に 18 m/s とする報告が多かった。また、高血圧患者における心血管疾患発症リスクを増加させる閾値として 18.3 m/s が近年報告されたことなどに基づき、(ba) PWV の正常値は 14 m/s 未満、異常値は 18 m/s 以上、境界域は 14～18 m/s が妥当と結論付けた（図 4)。

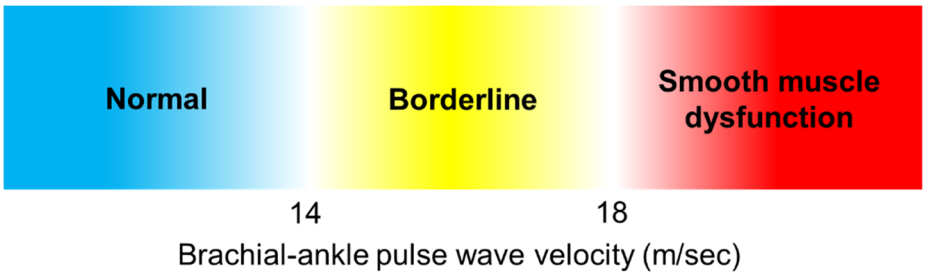


図 4. (ba) PWV 基準値

上腕－足首間での PWV の基準値を示す。

CAVI：過去の報告では、糖尿病や高血圧患者の CAVI は 8 前後もしくはそれ以上であるのに対し、対照群では 7 程度であった。また，冠動脈硬化の進展リスクは 8 で増加することから 8 以上で心血管病のリスクが高まると考えられた。一方、CAVI と心血管イベントの予測についてのカットオフ値にはばらつきがあるものの 9 以上が心血管イベントを増加させる 1 つの基準であると考えられたことから、CAVI の正常値は 8.0 未　満、異常値は 9.0 以上、境界域は 8.0～9.0 が妥当と結論付けた（図 5)。

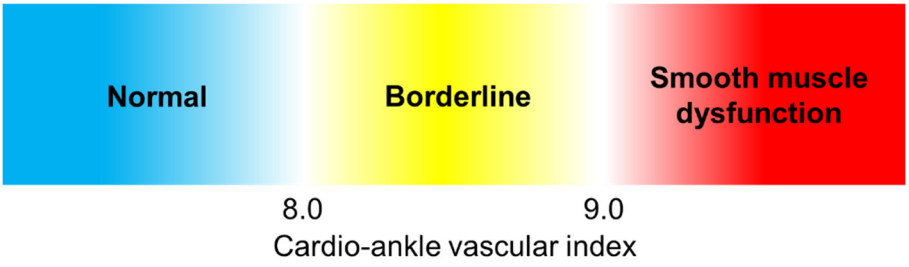


図 5. CAVI 基準値

スティフネスパラメーターβの原理に基づく CAVI の基準値を示す。

2. 生理学的診断指針の書籍化

各検査法のコンセプト、および診断基準の策定に際し用いた心血管リスクファクターや心血管疾患リスクとの関連などについての過去のエビデンスをより分かりやすくまとめ、各診断指針の臨床現場への普及促進を目的に、日本循環器学会および日本血管不全学会と連携の上、実地医家を対象とした書籍を 2021 年 1 月 30 日に発行した（図 6）[3]。



図 6. 書籍版「血管不全の生理学的診断指針」
日本循環器学会 日本血管不全学会編、ライフサイエンス出版株式会社発行。

3. 血管不全の現状と展望

現状、上述の各基準値は未だ十分に臨床現場での普及に至っておらず、今後もさらなる検証と普及へ向けた活動の継続が必要であろう。特に、それぞれ異なる特徴を持った集団における心血管リスクの層別化およびイベントリスクの予測に対する有用性も幅広く検証されていかねばならない。特に、各検査法にこれまで明確な診断基準がなかったが為に、検査値に関してさまざまな解釈がなされてきた経緯がある。その数値をより正確に理解するには、背景にある臨床的・社会的要因を深く理解した上で、その特徴に基づく個別化された先制医療の実践が今後の重要な課題である（図 7）[4]。

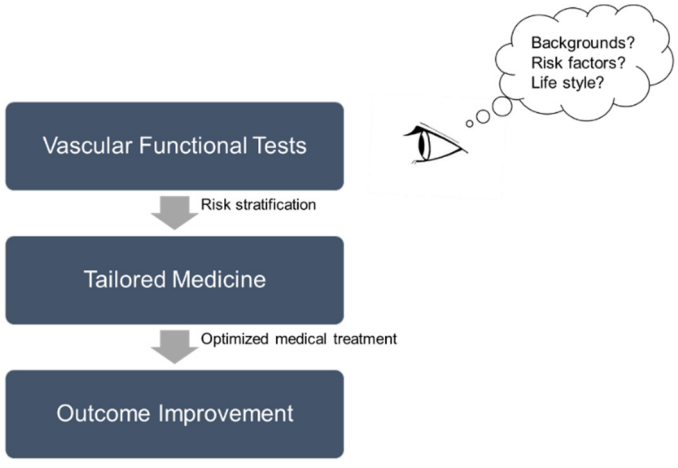


図 7. 血管機能検査を通じた先制医療の理想的な流れ
血管機能検査の数値だけが重要なのではなく、その結果の背景にあるさまざまな臨床的・社会的因子にまで踏み込んでその数値をより深く理解し、その上で個別化医療を実施することが良質な先制医療の実現へ向けた鍵と考えられる（文献 4 から引用）。

また、生理学的側面以外に血管不全の病態・診断に関与し得る因子について、血管の形態学的・生化学的側面に加えて、糖尿病［5，6］、肝疾患［7］、栄養指標［8］などとの関連についても現在予備調査を実施しており、今後さらに包括的な血管不全の診断指針の確立へ向けた研究活動を継続する予定である。

共同研究者・謝辞

本研究課題の共同研究者は、佐賀大学医学部循環器内科の野出孝一教授を始めとする血管不全診断指針作成委員（岡山大学の伊藤浩教授、獨協医科大学の井上晃男教授、琉球大学の植田真一郎教授、自治医科大学の甲谷友幸先生、自治医科大学の苅尾七臣教授、陣内病院の杉山正悟先生、東京医科大学の冨山博史教授、広島大学の東幸仁教授、横浜市立大学附属市民総合医療センターの松澤泰志先生、広島大学の丸橋達也先生、岡山大学の三好亨先生、東北労災病院の宗像正徳先生）であり、本研究課題の進捗に多大なるご支援・ご協力を賜りましたことにこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。最後に、公益財団法人上原記念生命科学財団にこの機会を頂戴しましたことに改めて御礼申し上げます。

文　献

1) Inoue T, Node K. Vascular failure: A new clinical entity for vascular disease. J Hypertens. 2006 Nov;24(11):2121-30. doi: 10.1097/01.hjh.0000249684.76296.4f. PMID: 17053528.

2) Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T, Kario K, Sugiyama S, Munakata M, Ito H, Ueda S, Vlachopoulos C, Higashi Y, Inoue T, Node K; Physiological Diagnosis Criteria for Vascular Failure Committee. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure. Hypertension. 2018 Nov;72(5):1060-1071. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11554. PMID: 30354826.

3) 日本循環器学会　日本血管不全学会編　血管不全の生理学的診断指針. ライフサイエンス出版. 2021.

4) Tanaka A, Toyoda S, Node K. Vascular functional tests and preemptive medicine. Hypertens Res. 2021 Jan;44(1):117-119. doi: 10.1038/s41440-020-00546-5. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32884123; PMCID: PMC7732751.

5) Tanaka A, Node K. Cardiovascular surrogate markers and cardiometabolic therapeutics: a viewpoint learned from clinical trials on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Cardiovasc Diabetol. 2021 Feb 11;20(1):41. doi: 10.1186/s12933-021-01234-5. PMID: 33573675; PMCID: PMC7879604.

6) Tanaka A, Node K. How should we monitor the cardiovascular benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition? Cardiovasc Diabetol. 2020 Dec 7;19(1):206. doi: 10.1186/s12933-020-01191-5. PMID: 33287812; PMCID: PMC7722318.

7) Tanaka A, Node K. Crosstalk between the liver and heart: revisited for prevention and treatment. ESC Heart Fail. 2020 Oct 1;7(6):4489–90. doi: 10.1002/ehf2.13034. Epub ahead of print. PMID: 33001582; PMCID: PMC7754941.

8) Yoshioka G, Tanaka A, Nishihira K, Shibata Y, Node K. Prognostic Impact of Serum Albumin for Developing Heart Failure Remotely after Acute Myocardial Infarction. Nutrients. 2020 Aug 29;12(9):2637. doi: 10.3390/nu12092637. PMID: 32872477; PMCID: PMC7551643.