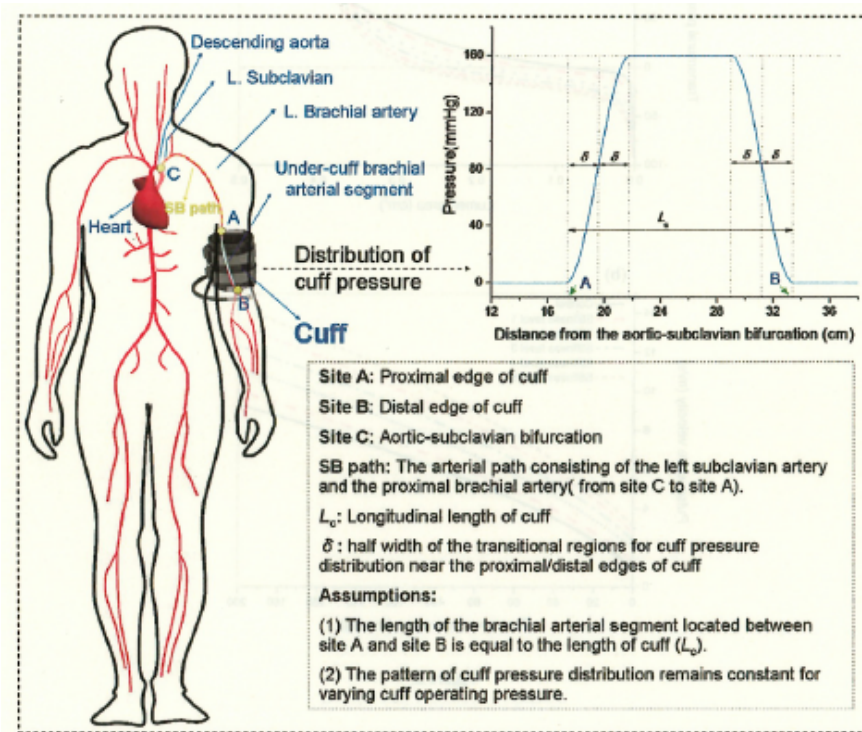


新血管指標AVI, APIのご紹介



代表取締役 齋藤 之良

＜はじめに＞

WHO/ISH(世界保健機関/国際高血圧学会)ガイドライン(1999)において、動脈硬化は、血管そのものを評価し管理すべき重要項目として指摘されました。以降、血管壁の硬さ(Stiffness)指標は、簡便に得られる動脈硬化リスクの指標として、様々な方式が提案されています。四肢にカフを巻き付けて測定するbaPWV検査装置は、国内医療機関を中心に、近年約2万台以上普及しました。しかしながら、ベッドに寝て測定する煩雑さや血圧依存性、偽正常化問題などから日常診療現場においては、より簡便で精度よく利用可能な技術・製品が待望されています。弊社は(国研)産業技術総合研究所や(国研)理化学研究所と共同で新血管指標API,AVIを開発し2011年にPMDAから医用電子血圧計PASESA(パセーサ)として承認されました。

PASESAは座位のまま片腕で、血圧計と全く同じ簡便さで測定できます。心機能、心血管疾患、末梢循環不全、既知のリスク指標などとの関連性や臨床有用性が各大学から示されています。現在、大学病院から一般医療施設へ導入が進んでおります。



PWV/ABI検査(院内)



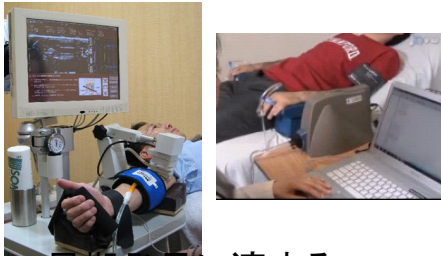
東北大震災仮設住宅でAPI,AVI測定

動脈硬化の病態と血管機能検査装置



内皮機能障害 > 壁硬化(機能障害) > 形態的变化 > 発症

FMD・RH-PAT
(血管内皮機能)



- 早期発見に適する。
- 体調や食事、気温などの環境条件による値の変動が大きい。

AI/中心血圧



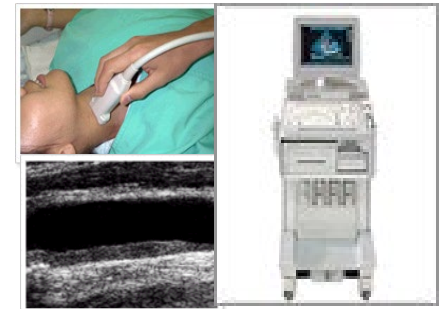
- 末梢の脈波測定から大動脈AI/中心血圧を推定。
- 測定に習熟が必要

PWV/CAVI (血管の硬さ)



- 全国的に普及している。
- 仰臥位(ベッド使用)で測定
- baPWVで課題の血圧依存性を改善したCAVIがある

IMT(頸動脈厚み)



- 確定診断指標として重用されている
- 予後改善の指標にはならないという報告がある。

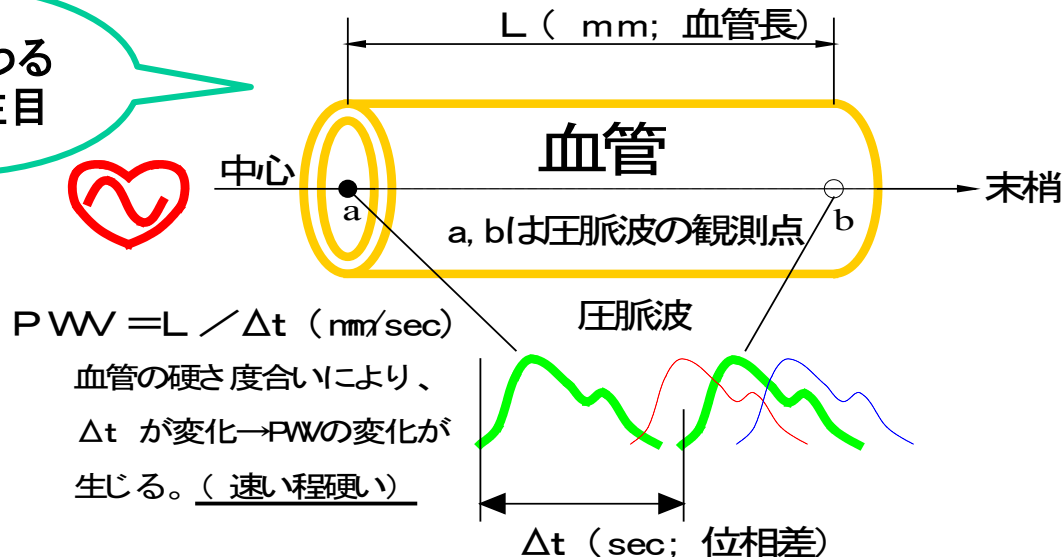
PWV (Pulse Wave Velocity) : (従来指標)

原理: 脈波の伝播速度を測定することで、血管のStiffness(硬さ)を評価する指標である。値(速さ)が大きいほど、血管が硬いとされる。

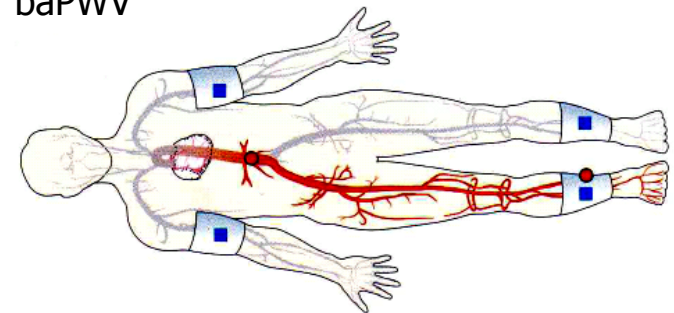
定義: $PWV = \text{血管長}(L) / \text{位相差}(\Delta t)$

特徴: 非侵襲で測定できる。測定部位によってbaPWV(上腕―足首)、cfPWV(頸動脈―大腿)などと呼ばれる。ESH2007(ヨーロッパ高血圧管理ガイドライン)では、大動脈を主に評価するcfPWVが標準方式とされている。

脈の伝わる
速さに注目



baPWV

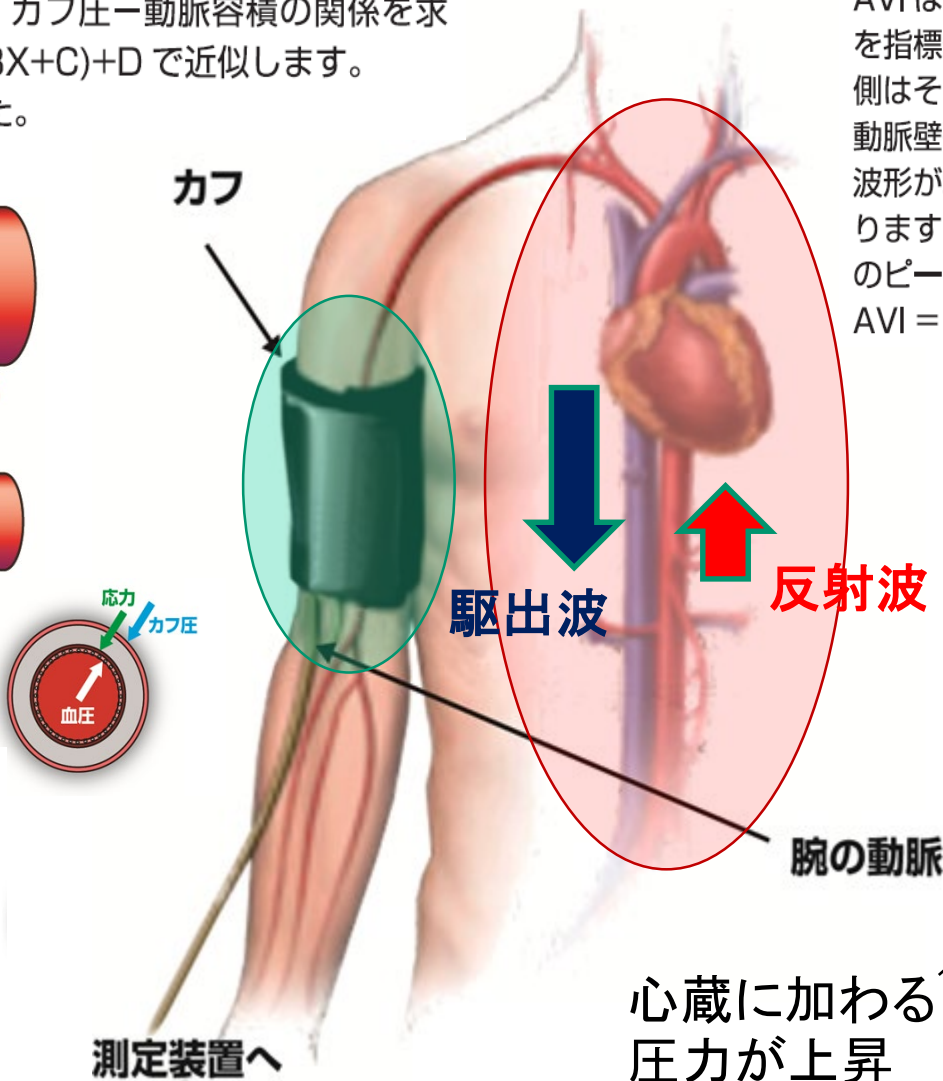
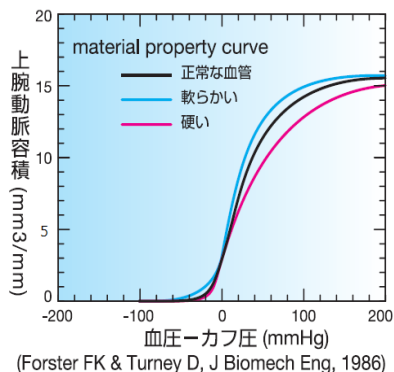
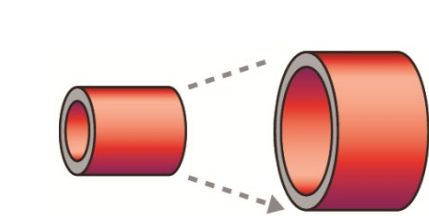


baPWVの評価部位は大動脈の一部から足首までの比較的太い血管が対象

API: 上腕の血管の硬さ

AVI: 全身的な血管の状態

カフ圧の圧力データから、カフ圧ー動脈容積の関係を求め、逆正接関数 $A \cdot \tan^{-1}(BX+C)+D$ で近似します。
API = $1/B$ と定義しました。



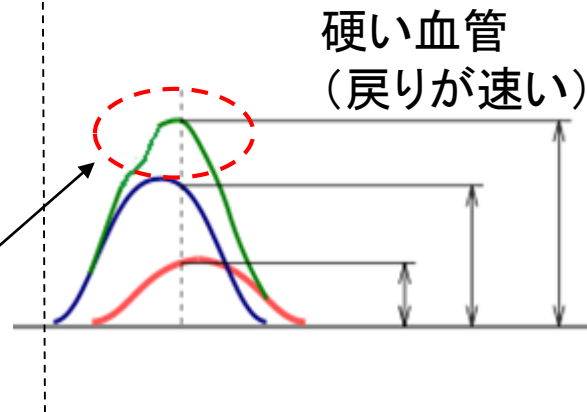
AVI は、最高血圧以上の高いカフ圧における脈波の特徴を指標化しました。下図の上側波形はカフ圧脈波で、下側はその微分波形（速度波形）です。カフ圧脈波は、加齢・動脈壁硬化による反射波成分の増加により、収縮期後期波形が増大し、その後の立ち下がりが急峻なカーブとなります。この脈波形状の変化を捉えるために、微分波形のピーク振幅比 (V_r/V_f) を指標化しました。

$$AVI = (V_r/V_f) \times 20$$

反射は主に抵抗血管
(細動脈で生じる)



硬い血管
(戻りが速い)

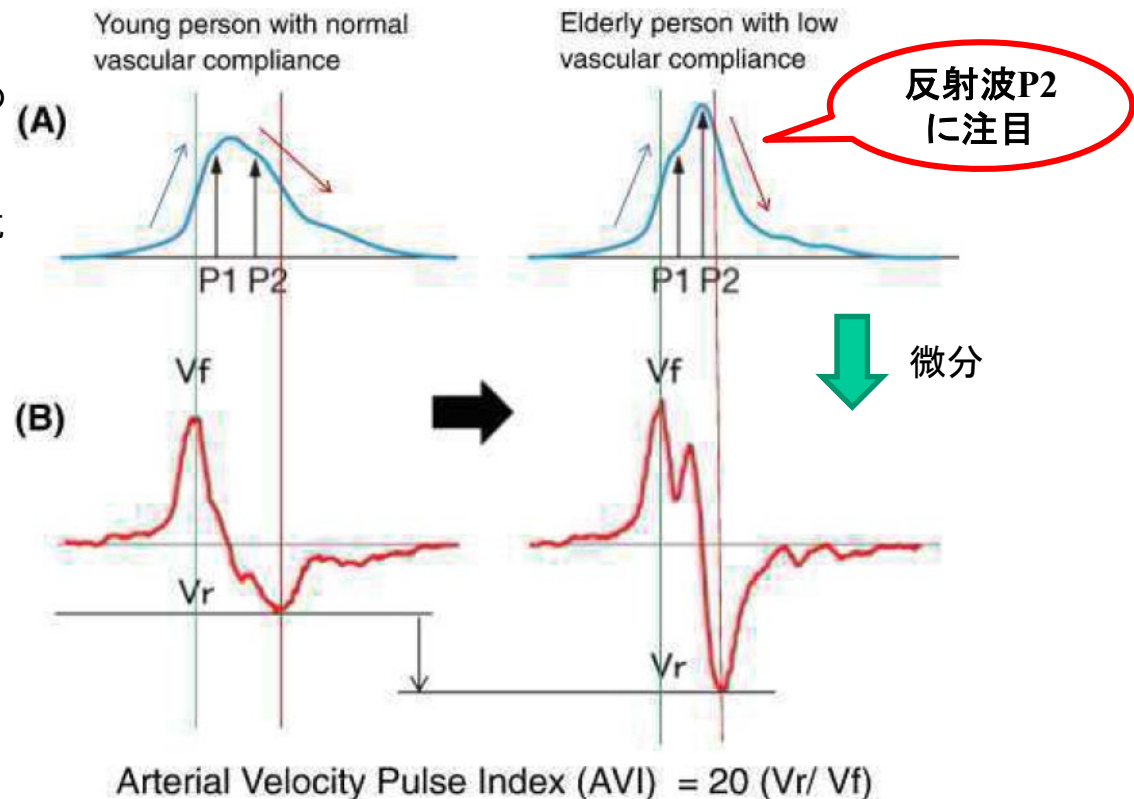
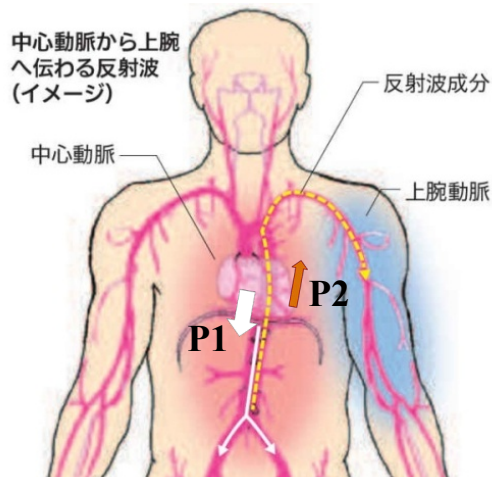


AVI (Arterial Velocity pulse Index)の原理

原理: 最高血圧以上の高いカフ圧における脈波波形の特徴を指標化した。従来は無視されていたこの圧力領域の脈波に、中心動脈の Stiffnessや性状が強く反映されることが、(独)理化学研究所の最近の知見であきらかになった。加齢や動脈壁硬化により(左→右)のように波形が変化する。上側の波形はカフ圧脈波で、下側はその微分波形(微分脈波)である。脈波は加齢・動脈壁硬化・末梢抵抗の増加による反射波の増大により、収縮期後期波形(P2)が増大し、その後の立ち下がりが急峻なカーブとなる。駆出期(P1)は反射波の影響は受けないので、結果として微分脈波振幅は V_r のみが増大し、脈波波形の特徴(V_r/V_f)の値は反射波の大きさに応じて変化する指標となる。

定義: 上腕動脈拡張期(心収縮期)の速度変化 V_f と、
上腕動脈弛緩期(心拡張期)の速度変化 V_r の
比 (V_r/V_f)を算出する。 $AVI = 20 \times (V_r/V_f)$

特徴: 反射波の増大要因(加齢や動脈壁硬化、末梢抵抗の増加)で値が大きくなる。



臨床研究報告例

原著論文29編(国内25、海外4)
2021/6/25現在

PASESAの主な原著論文

分野	論文	年	施設名	指標の有用性
心臓病・動脈硬化	Successful prediction of clinical outcomes using arterial velocity pulse index, a new non-invasive vascular index, in Japan 新しい非侵襲的血管指標である AVIは臨床転帰を良好に予測する。	2019	横浜市立大学	新しい非侵襲的血管指数である AVIは、我々のコホート研究において CV（心血管イベント）の結果と有意に関連していました。（良好な発症予測能を示した）
健診・人間ドック	Association between novel arterial stiffness indices and risk factors of cardiovascular disease 新しい動脈硬化指数と心血管疾患の危険因子との関連	2016	東京大学	平均年齢は45.5歳（標準偏差SD = 5.8）、対象者のうち男性4083人（56.3%）、女性3165人。新しい非侵襲的動脈硬化指数は、 <u>試験・再試験信頼度が高く、CVD(心血管疾患)の既知の危険因子と関連していた。</u>
	Screening Validity of Arterial Pressure-Volume Index and Arterial Velocity-Pulse Index for Preclinical Atherosclerosis in Japanese Community-Dwelling Adults: the Nagasaki Islands Study 日本の地域社会に暮らす成人における症状発現前のアテローム性動脈硬化症のスクリーニングに対する動脈圧容積指数と動脈速度脈波指数の有効性	2018	長崎大学	2,809人の参加者のうち68人（2.4%）が症状発現前のアテローム性動脈硬化症だった。多変量線形回帰分析の結果、APIおよびAVIは平均CIMT（頸動脈肥厚）と常に明確な関連があった（それぞれB = 2.6、P = 0.009およびB = 3.7、P = 0.001）。 <u>無症状のアテローム性動脈硬化症の検出に、より優れた敏感度および特異度を示したAPIおよびAVIのカットオフは、31[曲線下面積（AUC）、0.64]および29（AUC、0.60）であった。</u>
サルコペニア・加齢	Increased arterial velocity pulse index is an independent factor related to skeletal muscle mass reduction and tissue damage in patients with cardiovascular disease AVIの増加は、心血管疾患患者の骨格筋量の減少と組織損傷に関連する独立した要因である。	2020	久留米大学	CVD(心血管疾患)患者では、骨格筋量の減少は、年齢や性別と独立して AVIと関連していた。
機能性食品	摘果ミカンと緑茶三番茶葉を混合揉捻して製造した発酵茶摂取が動脈血管の柔軟性に及ぼす影響—ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—	2021	長崎県立大学	ヘスペリジン53.8 mg を含有するミカン混合発酵茶を摂取することで、AVI が23 以上のヒトの中心動脈血管を柔軟にすることが示唆された。
	マンゴスチン果皮熱水抽出物の皮膚ならびに血管機能に対する改善効果：プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験	2018	日本新薬	健常な女性において、マンゴスチン果皮熱水抽出物の摂取は糖化ストレスを低減し、皮膚の水分量を改善し、血管の硬度（API,AVI）を改善することが示唆された。
運動	New indices of arterial stiffness measured with an upper-arm oscillometric device in active versus inactive women 活動的な女性と非活動的な女性における上腕オシロメトリックデバイスを使用して測定された動脈硬化の新しい指標	2018	帝京科学大	AVIとAPIは、非活動的な女性グループよりも活動的なグループの方が低かった。これらの結果は、 <u>女性の定期的な有酸素運動トレーニングがAVIとAPIを減少させることを示唆しています。</u> （男性でも同様な結果が得られている）

その他の発表例

- 被災地検診の結果、AVIはエコノミークラス症候群のマーカーになる。(新潟大学)
- APIは心血管疾患群で10年発症リスク(吹田スコア)と関連した。(横浜市立大学)
- 2型糖尿病でSGLT2はAVI,APIを有意に低下させた。(埼玉医科大学)
- APIはフレイルと関連する可能性が示唆された。(順天堂大学)
- 簡便に測定でき、認知機能と関連がある。(東京大学)
- 妊娠高血圧の発症予測に利用できる可能性がある。(熊本大学)
- 筋交感神経活動はPWVよりもAVIと良好に関連した。(金沢大学)
- 1か月間の有酸素運動は血圧とAVIを有意に低下させた。(杏林大学)
- 透析患者でAPI,AVIは有意に高値であった。(みはま病院)
- 透析後半で血圧や脈拍の急激な変化を伴わずにAVI値が増悪 (筑波技術大学)

新しい非侵襲的血管指標は臨床転帰を良好に予測する

Successful Prediction of Clinical Outcome by New Non-Invasive Vascular Indexes Rie Nakashima 1、Tomoaki Ishigami 1、Tabito Kino 1、Lin Chen 1、Hiroshi Doi 1、Shintaro Minegishi 1、Teruyasu Sugano 1、Koichi Tamura 1 1:Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama JCS2017

目的:

我々は最近、AVIがBNP、中枢血圧および増強指数と相関し、APIがFCVRSおよび吹田スコアと独立して相関することを示した(Nakashimaら、Journal of Cardiology、2016)。本研究の目的は、AVIとAPIが臨床転帰を予測するかどうかを評価することである。

方法:

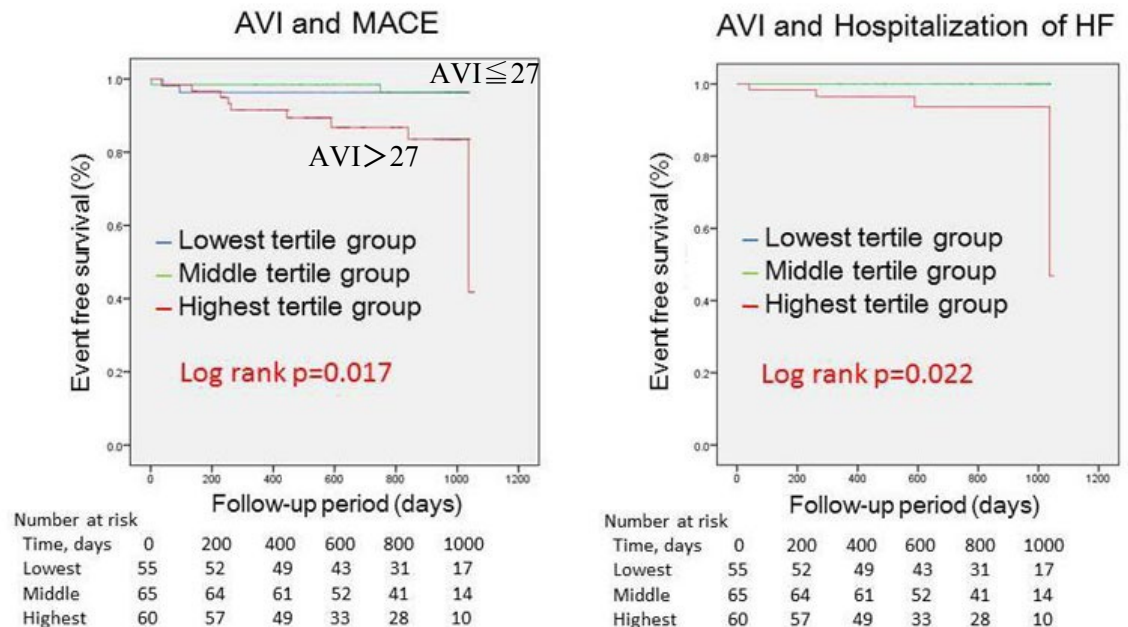
180人の対象(年齢:66±13)でMACEを評価した。平均フォローアップ期間は769日であった。MACEの頻度は13例(7.2%)であった。MACEの被験者では、AVIはMACEのない被験者よりも有意に高かった(29.2対22.9、 $p = 0.004$)。ログランク検定を用いて、AVIの三分位数が最も高い患者は、他よりも有意に多くのMACE($p = 0.017$)およびHFの入院($p = 0.022$)を有する。

結論:

AVIとAPIは臨床転帰の新たな重要な指標になるかもしれない。

MACE: 心血管死、非致死的心筋梗塞、入院を要する不安定狭心症・心不全・脳卒中・その他の心血管イベント)

Kaplan-Meier Analysis



新しい動脈硬化指数と心血管疾患の危険因子との関連

Association between novel arterial stiffness indices and risk factors of cardiovascular disease . BMC Cardiovascular Disorders (2016) 16:211 Masaki Okamoto , Fumiaki Nakamura, Terunaga Musha and Yasuki Kobayashi (東京大学 公衆衛生学教室)

大規模集団における既知指標との関連調査研究(八戸コホート)

方法:

単一の医療機関で年1回の健康診断を受けた成人7248人(男4083名、女3165名 平均45.5歳)を対象とした。APIおよびAVIは、相関係数、t検定、重回帰分析により関連性を評価し、級内相関係数(ICC)を計算して、これらの指標の試験・再試験信頼度を調べた。実施期間は2014.4~2015.3

結果: Table 4 Multiple regression analysis of API or AVI (backward stepwise)

	API					AVI			
	coef.	95 % CI	P value	p.c.		coef.	95 % CI	P value	p.c.
Male	-2.921	-3.218, -2.623	<0.001	-0.215		-2.752	-3.001, -2.504	<0.001	-0.262
Age	0.074	0.047, 0.102	<0.001	0.068		0.296	0.274, 0.318	<0.001	0.318
BMI	0.313	0.275, 0.351	<0.001	0.194		-0.233	-0.265, -0.202	<0.001	-0.180
sBP	0.206	0.196, 0.216	<0.001	0.444		0.119	0.111, 0.127	<0.001	0.344
FPG		Removing				0.015	0.008, 0.021	<0.001	0.058
LDL-c		Removing				-0.003	-0.007, 0.000	0.067	-0.023
Smoker		Removing				0.807	0.569, 1.045	<0.001	0.083
adjusted R-square = 0.297						adjusted R-square = 0.267			

Abbreviations: coef. coefficient, p.c. partial correlation

測定の信頼性としては、APIのICCは0.74であり、AVIのICCは0.80であった。

結論:

AVI,APIは、試験・再試験信頼度が高く、CVDの既知の危険因子と関連していた。

日本の地域社会に暮らす成人における症状発現前のアテローム性動脈硬化症のスクリーニングに対する動脈圧容積指数と動脈速度脈波指数の有効性

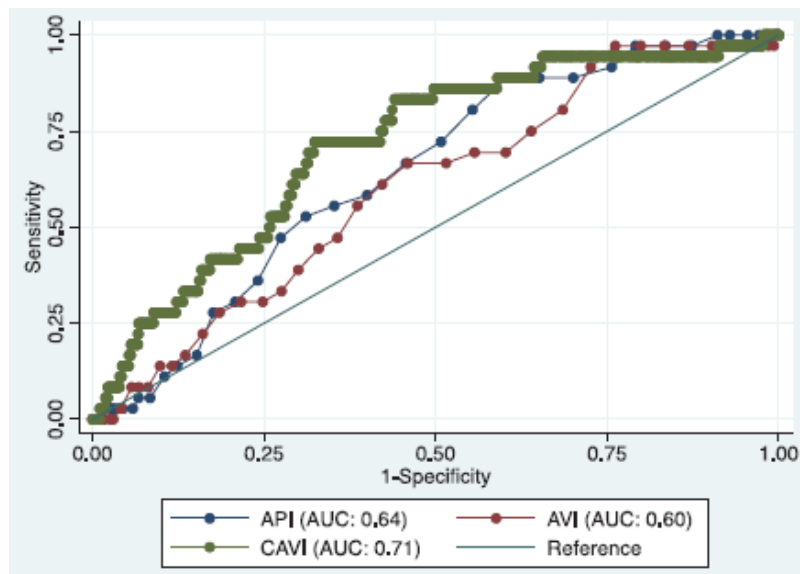
Screening Validity of Arterial Pressure-Volume Index and Arterial Velocity-Pulse Index for Preclinical Atherosclerosis in Japanese Community-Dwelling Adults: the Nagasaki Islands Study J Atheroscler Thromb. 2018 Feb 3. doi: 10.5551/jat.43125 (長崎大学)

頸動脈エコーをsurrogate end pointにした大規模検診データ

方法:

2014年から2016年の間に日本の国民健康診断を受けた40歳以上の参加者2,809人(男1076名、女1733名、平均69.5歳)について横断研究を実施した。症状発現前のアテローム性動脈硬化症は頸動脈内膜厚(CIMT)の平均値が ≥ 1.0 mmの場合と定義した。CIMTとAPIおよびAVIとの関連性を調べるため、肥満度指数、性別、フラミンガム・ダゴスティーノ・スコアを調整して多変量線形回帰分析を行った。また、CIMTで定義した症状発現前のアテローム性動脈硬化症を予測するため、受信者操作特性曲線、敏感度、特異度についても検証した。APIおよびAVIと比較するため心臓足首血管指数(CAVI)も測定した。

結果:



結論:

APIおよびAVIは参加者の心血管リスクとは独立して、症状発現前の頸動脈アテローム性動脈硬化症と明確な関連があった。これらのスコアは頸動脈アテローム性動脈硬化症の予測することができ、アテローム性動脈硬化症の有用なスクリーニング手段になり得る。

Presence of a mean CIMT of ≥ 1.0 mm

	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	AUC (95% CI)
CAVI	8.9	0.72	0.68	0.71 (0.63 - 0.79)
API	31	0.67	0.54	0.64 (0.56 - 0.72)
AVI	29	0.67	0.54	0.60 (0.51 - 0.69)

カフオシロメトリック法で測定された動脈の硬さは、心臓病患者の運動耐容能の予測値である

Arterial Stiffness Measured with the Cuff Oscillometric Method Is Predictive of Exercise Capacity in Patients with Cardiac Diseases Yasushi Tazawa, Nobuyoshi Mori, Yoshiko Ogawa, Osamu Ito and Masahiro Kohzuki Tohoku J. Exp. Med., 2016, 239, O 1s2c7il-lo1m34etrically (東北大学 障害科学 機能医科学)

CAD患者の動脈硬化と運動の関係性

方法:

心疾患を有する116人の患者(CAD患者 34人および非CAD患者82人)の断面調査を行った。非CAD患者とは、CADと診断されていない心臓病患者である。

結果:

AVIは非CAD患者よりもCAD患者で有意に高かった($P < 0.05$ 、共分散分析)。AVIは、ピークVO2と逆相関し($r = -0.239$ 、 $P < 0.05$)、ステップワイズ回帰分析におけるピークVO2の有意な説明変数であった($\beta = -14.62$ 、 $t = -2.5$ 、 $P < 0.05$)。これらの結果は、AVIがCADと強く関連し、心臓病患者の運動能力を予測することを示している。

結論:

カフオシロメトリック法が心臓病、特にCAD患者の動脈硬化を評価する上で臨床的に有用であると考える。

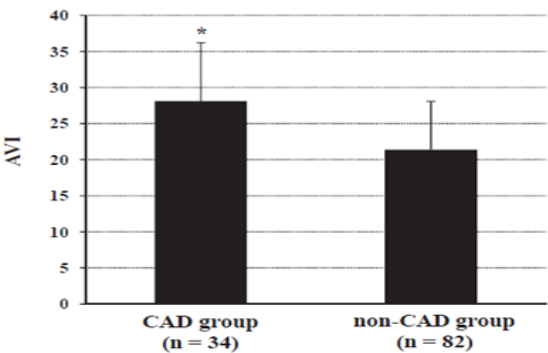


Fig. 1. Difference in AVI between the CAD group and the non-CAD group.

Table 3. Stepwise regression analysis of peakVO2 and significantly associated variables.

Independent variables	β	t	P
SBP (mmHg)	0.14	3.76	< 0.001
Age (years)	- 0.17	- 3.51	< 0.001
BNP (pg/mL) [†]	- 1.48	- 2.76	0.007
AVI [†]	- 14.62	- 2.5	0.014
BMI (kg/m ²)	- 0.39	- 2.48	0.015

[†]Log transformed.

Adjusted R-squared = 0.3601, $P < 0.001$.

SBP, systolic blood pressure; BNP, B type natriuretic peptide; AVI, arterial velocity pulse index; BMI, body mass index.

血管指標AVI,APIの特許及びエビデンス

国内特許: 4054884, 4144807, 4253683 ,4646195 ,
4747312, 5144725, 4854014 ,6218267

海外特許: US8251910B2, US8652055B2, US9730594B2,
10506932B2 (USA) 2676514(RUSSIA),
ZL2007 8 0027856.6, ZL2008 8 0131145.8,
ZL2014 8 0018409.4 (CHINA) , EP2345365(EU)

国内、北米、EU、中国、ロシア等で権利化済

原著論文: 29編 (国内研究施設: 25, 海外: 4)

心不全、下肢閉塞性動脈硬化、吹田スコア、糖尿病、心リハ、深部静脈血栓症、健診(八戸コホート、離島研究)、サルコペニア、運動習慣、機能性食品との関連など

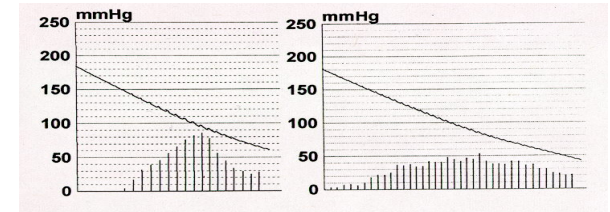
沿革：創業時から“血圧計で血管の硬さを測る”

◆ 1988年 電子機器設計会社として創業 通信機器、オシロメトリック血圧計などの開発 血管の硬さに注目

◆ 1995年 血行動態測定型血圧計を開発
血圧脈波のパターンで硬さを判定

製品名：Cardiovision

Cardiovision



◆ 2004年 性能改善のため(国)産総研と共同研究を開始
約2年で血管硬化度指標APIとAVIを開発

◆ 2008年 AVI理論解析のため(国)理研と共同研究開始
生体シミュレーション(姫野研)

◆ 2012年 改良医療機器として薬事承認

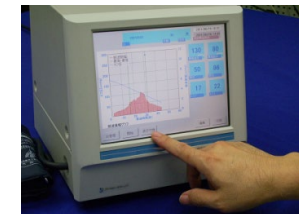
◆ 2014年 震災被災地でDVT検診参加

◆ 2016年 家庭用PASESA開発

◆ 2017年 CYBERDYNE社と業務・資本提携

◆ 2021年 全自動型PASESA発売開始

医用電子血圧計
PASESA(初期型)



全自動型
PASESA

会社概要

- ◆ 創業: 1988年1月
- ◆ 資本金: 1.5億円
- ◆ 本社: 東京都町田市小山ヶ丘2-2-5
- ◆ 代表者: 斎藤 之良
- ◆ 事業内容

医療機器製造販売

電子黒板の開発及びOEM

- ◆ 所属団体: 多摩高度化事業協同組合、町田商工会議所
- ◆ 学会: 日本循環器学会、日本循環器病予防学会、日本血管血流学会、ヘルシエイジング学会、避難所・避難生活学会
- ◆ 許認可

第二種医療機器製造販売業 許可番号13B2X10107

高度管理医療機器等販売業・賃貸業 第4502090800003号



まちだテクノパーク

学校向け電子黒板



医用電子血圧計PASESA パセーサ



家庭用PASESA



NAS-1000 OEM商品
日本光電工業様向け



医用電子血圧計 AVE-1500
2011.11～2021.6

Prevent
Arterio-
Sclerosis and
Enjoy
Successful
Aging

動脈硬化を予防し、「健やかに老いる」を楽しむ



医用電子血圧計 AVE-2000Plus
2021.7～

製造販売元：株式会社志成データム
TEL 042-798-4711
URL <http://www.shisei-d.co.jp/>
2021年7月8日