

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008 年度
 課題番号：18500551
 研究課題名（和文） 指尖容積脈波による血管内皮機能検査法の開発と動脈硬化危険因子に関する健康科学研究
 研究課題名（英文） Evaluating finger arterial flow-mediated dilation ratio and relationship between physiological and psychological factors on cardiovascular risk
 研究代表者
 堀口 雅美 (HORIGUCHI MASAMI)
 札幌医科大学・保健医療学部・准教授
 研究者番号：10217185

研究成果の概要：指尖容積脈波による血管内皮機能の評価方法を開発するため、指動脈流量依存拡張率(FDR)を検討した。並行して動脈の簡易健康評価法として指動脈弾力指数(FEI)を、動脈硬化に関する心理的因子や食行動を調査した。女性では FDR と女性ホルモン、食行動と心理的因子の間に相関が見られた。一方男性ではストレスを自律神経系・内分泌系・免疫系の多軸システムからとらえるアロスタティック負荷と FEI で相関が認められた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	900,000	0	900,000
2007 年度	800,000	240,000	1,040,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	480,000	2,980,000

研究分野：看護学

科研費の分科・細目：総合領域 健康・スポーツ科学 応用健康科学

キーワード：指尖容積脈波、指動脈弾力特性、指動脈流量依存拡張率、脈波伝播速度、
 心理社会的因子、食行動、性差、アロスタティック負荷

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化危険因子には加齢や喫煙、肥満などがあり、血管不全の原因となる病態には高血圧症、糖尿病、高脂血症がある。動脈硬化はその初期に血管内皮機能の低下が生じ、やがては粥状硬化、そして血管不全の結果として心筋梗塞や狭心症といった虚血性心疾患や脳血管障害などの発症へとつながる。動脈硬化の最早期の生理的变化として血管内皮機能が低下することから、その簡便な評価方法を開発することの健康科学的な意義は大きい。

最近、光電式指尖容積脈波を応用する血管内皮機能検査が提案され、その医学的な妥当化が行われた（脈波法原法と略記：Kuvim, J. et al., 2003）。しかしこの脈波法原法では、血管容積の絶対値を定量化できない点が難点である。

そこで、申請者グループが開発してきた規準化脈波容積を応用することにより脈波法原法の難点を克服した、指尖容積脈波による血管内皮機能の評価方法について検討した。並行して、動脈の簡易健康評価法としての指動脈弾力指数を含む生理指標と動脈硬化に

関連する心理社会的因子や生活習慣との関連を検討し、健康教育を行う上で根拠となる基礎資料を得る。

2. 研究の目的

(1) 指尖容積脈波による血管内皮機能の評価方法を開発するため、規準化脈波法、すなわち指動脈流量依存拡張率(FDR)について検討した。血管内皮機能検査の標準法である超音波法による上腕動脈流量依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilation:FMD)とFDRを比較した。

(2) 動脈硬化の危険因子の影響を検討するため、動脈硬化の進展に関与する指標、すなわち心血管系生理指標(体格指数、FEI、FDRなど)、心理社会的因子(怒り、不安、ストレスなど)および生活習慣を測定・調査し、それらの関連を分析した。

3. 研究の方法

(1) FDR について

FDR と FMD の比較

実験参加者は実験に際し同意の得られた、心血管系に既往歴および現病歴のない健康な20~30歳の男性11名であった。ストレス課題負荷による変化では実験全期間を通してデータの得られた5名を分析対象とした。ストレス課題は6分間の暗算課題を用いた。

手続きは次の通りとした。ストレス課題負荷前(安静時)に規準化脈波容積(normalized pulse volume:NPV)とFMDを測定した後にストレス課題を実施し、課題終了10分後、30分後、60分後に反応性充血(reactive hyperemia:RH)時のNPVとFMDを測定した。

データ分析は安静時、課題終了10分後、30分後、60分後のNPVから指動脈トノメトリ(peripheral arterial tonometry: PAT)を算出し、PATと%FMDの相関分析を行った。ストレス課題負荷による変化では一元配置の分散分析を行った。

血清エストラジオール濃度と FDR および FEI の関係

実験参加者は実験の説明を行い同意書への署名が得られた、心血管系に既往歴と現病歴のない健康な女性38名(18.4±0.6歳)であった。実験参加者には実験前日の22時以降、飲食をしないよう協力を求め、実験当日の朝に採血を実施し血清エストラジオール濃度を測定した。

実験手続きは採血をした後、身長と体重を計測し、次に安静仰臥位で上腕 足関節脈波

伝播速度(brachial-ankle Pulse Wave Velocity:baPWV)を、続いてFEIとFDRを測定した。

血清エストラジオール濃度とFDR、およびFEIとの相関分析を行った。さらにFEIと血清エストラジオール濃度を説明変数に、FDRを基準変数にした重回帰分析を行った。

(2) 動脈硬化の進展に関与する指標について 心血管系生理指標と心理社会的因子の関連

-1: 実験参加者は心血管系に既往歴と現病歴のない健康な18~20歳の女性40名であった。実験の説明を行い同意書への署名を得た後、怒り表出尺度についての調査票、すなわちSTAXI(State-Trait Anger eXpression Inventory)-2 調査票(Spielberger, 1999)の日本語版(三根ら、2001)に回答してもらった。次に身長と体重を計測後、安静仰臥位でbaPWVを測定し、FEIとFDRを測定した。心血管系健康指標とSTAXI-2の各尺度の相関分析を行った。

-2: 実験参加者は実験の同意が得られた男性35名(22.3±2.4歳)と女性40名(18.6±0.6歳)であった。実験の手続きは上記-1と同様とした。

食行動と心血管系生理指標および心理社会的因子の関連

-1: 調査対象者は健康な女性71名(18.7±0.7歳)であった。調査内容は食行動、人格特性、およびストレス認知に分けた。食行動は井澤・野村(2006)による健康関連行動の食習慣に関する項目を参考に9項目の質問を作成し、点数が高いほど食行動が不健康となるよう逆転項目の配点を調整して総合点を「食総合」とした。人格特性は怒り、攻撃性、抑うつ状態、不安、コヒアレセンス感、いきいき度をそれぞれ順に、STAXI-2 調査票、日本版 Buss-Perry 攻撃性質問紙(BAQ、安藤ら、1999)、CES-D、状態・特性不安検査(STAI)、コヒアレセンス感尺度(SOC、Antonovsky, A., 1987、山崎訳)、改訂いきいき度尺度(PLS-R、田中、2006)により調査した。ストレス認知については大学生用ストレス事件尺度(STR、尾関ら、1994)と知覚されたストレス尺度(PSS、岩橋ら、2002)を用いた。調査は講義および演習時間中に行い、調査の目的と方法を伝え調査票を配付し、講義および演習時間内で回答してもらった。得られたデータは食習慣と人格特性および食習慣とストレス認知の相関分析を行った。

-2: 健康な青年男女 219 名の食行動を調査し、人格特性とストレス認知に関する質問紙調査および生理指標との相関を分析した。男性 110 名(20.5±2.1 歳)のうち 59 名は体格指数(BMI)などの生理指標を測定した。同様に、女性 109 名(19.2±1.6 歳)のうち 49 名は生理指標を測定した。質問紙は前述の -1 と同様とした。

アロスタティック負荷と心血管系生理指標の関連

アロスタティック負荷 (Allostatic load: AL)とは心理社会的ストレスを媒介する自律神経系・内分泌系・免疫系の多システムを横断し、その総合的な活動水準によって操作的に定義される長期的変調である (Seeman et al., 1997)。その評価には心血管系活動、腹部肥満、糖・脂質代謝などを示す 10 の指標が用いられる。本研究では蓄尿中エピネフリン、ノルエピネフリンおよびコルチゾールを唾液中 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl-ethylene-glycol (MHPG)とコルチゾールに代替し、さらに中性脂肪と homeostasis model assessment-insulin resistance(HOMA-IR)を追加した 11 指標の標準得点の平均を算出した。実験参加者は男性 60 名(20.9±2.1 歳)と女性 50 名(18.7±0.9 歳)で、男女別に平均と標準偏差を用いて AL の値を算出した。

実験参加者には実験前日の 22 時以降、飲食をしないよう協力を求め、実験当日の朝に採血を実施した。その後、身長と体重を計測し、次に安静仰臥位で baPWV を、続いて FEI を測定した。さらに、前述の -1 と同様の食行動、人格特性、およびストレス認知に関する質問紙にも回答してもらった。

4. 研究成果

(1)FDR について

FDR と FMD の比較

PAT と %FMD の相関分析について $r^2=0.103$ であった。ストレス課題負荷による PAT と %FMD の変化に関して分散分析の結果、有意差はなかった。

血清エストラジオール濃度と FDR および FEI の関係

FEI の値は 0.0396 ± 0.0083 、baPWV は 919.3 ± 72.8 cm/s、血清エストラジオール濃度は 73.0 ± 45.0 (pg/mL)であった。FDR は RH 後 50 60 秒で 1.67 ± 0.74 、60 70 秒で 1.62 ± 0.67 であった。相関分析では血清エス

トラジオール濃度と mean FDR が $r=0.45$ ($p<0.01$)、RH 後 50 60 秒の FDR とでは $r=0.49$ ($p<0.01$)、60 70 秒の FDR とでは $r=0.52$ ($p<0.01$)であった。血清エストラジオール濃度と FEI、および baPWV との間には有意な相関は認められなかった。

重回帰分析のうち RH 後 60 70 秒の FDR を基準変数とした場合、 $F(2, 35) = 10.15$ ($p<0.01$)、重相関係数 $R=0.61$ 、重決定係数 $R^2=0.37$ ($p<0.01$)、標準偏回帰係数 について、血清エストラジオール濃度は $\beta=0.49$ ($p<0.01$)、FEI は $\beta=0.32$ ($p<0.05$)であった。

以上より FEI の値が高い、すなわち血管が柔らかいほど、また血清エストラジオール濃度が高いほど FDR は増加し、より血管が拡張することが示唆された。

(2)動脈硬化の進展に関与する指標について

心血管系生理指標と心理社会的因子の関連

-1: FEI は 0.0374 ± 0.0058 、FDR は 2.17 ± 0.41 であった。相関分析では収縮期血圧(SBP)と「人格特性としての怒り(T-Ang)」が $r=0.367$ ($p<0.05$)、平均血圧(MBP)と T-Ang は $r=0.335$ ($p<0.05$)、baPWV と T-Ang は $r=0.320$ ($p<0.05$)であった。また SBP と怒り表出インデックス AX Index は $r=0.381$ ($p<0.05$)、MBP と AX Index は $r=0.407$ ($p<0.01$)であった。FEI、FDR と STAXI-2 尺度には有意な相関は認められなかった。

-2: baPWV(cm/s)は男性 1139.8 ± 122.3 、女性 988.0 ± 94.3 ($t(73)=6.061$, $p<0.01$)、FEI は男性 0.0310 ± 0.0047 、女性 0.0374 ± 0.0058 ($t(73)=5.156$, $p<0.01$)、BMI は男性 22.2 ± 2.1 、女性 20.5 ± 2.0 ($t(73)=3.725$, $p<0.01$)であった。STAXI-2 の各尺度については表 1 に示した。

表 1 STAXI-2 の各尺度の平均値 ± 標準偏差

	男性 (N=35)	女性 (N=40)
T-Ang	17.3 ± 3.6	17.0 ± 4.8
AX-0	13.2 ± 3.6	12.8 ± 3.6
AX-1	17.9 ± 4.0	18.3 ± 4.1
AC-0	21.1 ± 3.7	20.9 ± 5.3
AC-1	20.3 ± 4.6	19.0 ± 5.6
AX Index	37.5 ± 8.9	39.3 ± 10.8

生理指標と STAXI-2 の各尺度との相関分析のうち、有意な相関が認められたのは以下の通りであった。女性では、SBP と T-Ang の相関が $r=0.324$ ($p<0.05$)、SBP と AX Index が $r=0.313$ ($p<0.05$)、MBP と T-Ang が $r=0.328$ ($p<0.05$)、MBP と AX Index が $r=0.366$ ($p<0.05$)、baPWV と T-Ang が $r=0.320$ ($p<0.05$)、baPWV と「外に向ける怒り表出」

(AX-0)が $r = 0.319$ ($p < 0.05$)、BMI と「内に向ける怒り抑制」(AC-1)が $r = -0.313$ ($p < 0.05$)であった。男性では baPWV と「外に向ける怒り抑制」(AC-0)が $r = 0.348$ ($p < 0.05$)であった。

女性では baPWV と人格特性としての怒り、baPWV と外に向ける怒り表出で正の相関、男性では baPWV と外に向ける怒り抑制で正の相関が認められたことから、動脈硬化の指標と怒り表出尺度との相関には性差のあることが示唆された。

食行動と心血管系生理指標および心理社会的因子の関連

-1: 食習慣と人格特性の相関について、食総合と STAXI-2 の人格特性としての怒り(T-Ang)との相関は $r = 0.49$ ($p < 0.01$)、BAQ の総合とは $r = 0.31$ ($p < 0.01$)、PLS-R の総合とは $r = -0.57$ ($p < 0.01$)であった。食習慣とストレス認知の相関に関し、食総合と STR の相関は $r = 0.56$ ($p < 0.01$)、PSS とは $r = 0.54$ ($p < 0.01$)であった。以上より、食習慣の不健康度が高いほど人格特性としての怒りや攻撃性が高くなり、またストレス認知の度合いが高くなるという相関が見られた。このことから食習慣と人格特性、ストレス認知には相関関係のあることが示唆された。

-2: 女性では、不健康な食行動(「食総合」)が怒り $r = 0.45$ ($p < 0.01$)、攻撃性 $r = 0.27$ ($p < 0.01$)、抑うつ $r = 0.34$ ($p < 0.01$)、不安 $r = 0.43$ ($p < 0.01$)、コヒアレンス感 $r = -0.41$ ($p < 0.01$)、いきいき度 $r = -0.42$ ($p < 0.01$)、知覚されたストレス $r = 0.43$ ($p < 0.01$)と相関が認められた。生理指標との相関では BMI $r = 0.30$ ($p < 0.01$)、体脂肪率 $r = 0.37$ ($p < 0.01$)、インスリン抵抗性(HOMA-IR) $r = 0.36$ ($p < 0.05$)であった。一方男性では、不健康な食行動はほとんどの指標で有意な相関を認めなかった。

アロスタティック負荷と心血管系生理指標の関連

AL と他の指標の相関を比較すると、女性でより強い関係を示したのは、BMI $r = 0.39$ ($p < 0.01$)、空腹時血糖 $r = 0.40$ ($p < 0.01$)、糖化ヘモグロビン $r = 0.42$ ($p < 0.01$)で、逆に男性でより強い関係を示したのは、MHPG $r = 0.56$ ($p < 0.01$)、baPWV $r = 0.40$ ($p < 0.01$)、FEI $r = -0.33$ ($p < 0.01$)、動脈硬化総合指標(ASI) $r = 0.46$ ($p < 0.01$)、怒りと攻撃性、特徴ある不健康食行動(油っこいものを好む、好き嫌いと偏食、間食と夜食など)であった。

男性の場合には怒りと攻撃性が高く、高い交感神経活動性を伴う行動・生理反応スタイル〔Korte et al. (2006)の鷹型適応方略〕が AL を増加させ、高脂肪を好む等の特徴ある食の不健康を伴い、血管健康度の低下に帰結するのに対して、女性の AL では攻撃的行動スタイルの関与は影を潜め、血管はより健康に保たれているものの、AL は肥満傾向、高血糖およびインスリン抵抗性の色彩を帯びる〔鳩型適応方略〕。そしてまた、食の不健康と多数の陰性・陽性心理特性に相関を認めることが、青年期女性の食行動の重要な特徴といえよう。

(3) 得られた成果の位置づけとインパクトおよび今後の展望

FDR については実験参加者に男性を追加し、さらに男女いずれにおいても年代を拡大して対象人数を増やすこと、また血清エストロジオール以外の血管拡張能に関与する因子を含めた検討が必要である。

動脈硬化の危険因子の影響を検討するにあたり、青年期女性の場合、一般にエストロゲンの作用により血管の柔らかさは保たれる。ただし、生理指標では肥満傾向、高血糖およびインスリン抵抗性との関連が、また食の不健康と多数の陰性・陽性心理特性に相関を認められていた。この点については食行動の不健康を伴う肥満の認知が精神的な健康を促進する面と、精神的な健康が食の不健康と AL に影響する面の、両方向からのメカニズムの解明が今後必要である。

一方の男性においては、怒りと攻撃性が高く、高い交感神経活動性を伴う行動・生理反応スタイルが見られた。このことは AL を増加させ、高脂肪を好むなど食の不健康を伴い、血管は柔らかさが低下することにつながりやすいということが推察される。

男性、女性のいずれの場合においてもストレスについては AL という多軸システムの観点からの検討が有用であることが示唆された。このことから、食行動をはじめとする生活習慣と生理指標および心理社会的因子の関連について AL の観点からの検討を行うことが今後の課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計5件)

Tsuboi, H., Hamer, M., Tanaka, G.,
Takagi, K., Kinoshita, N., Steptoe, A.,

Responses of ultra-weak chemiluminescence and secretory IgA in saliva to the induction of angry and depressive moods, Brain, Behavior and Immunity, 22, 209-214, 2008, 査読有
Hamer, M., Tanaka, G., Okamura, H., Tsuda, A., Steptoe, A., The effects of depressive symptoms on cardiovascular and catecholamine responses to the induction of depressive mood. Biological Psychology, 74, 20-25, 2007, 査読有

堀口雅美、田中豪一、松村健太、岡安多香子、心血管系の新しい簡易健康評価法としての指動脈弾性特性分析 青年における性差および脈波速度との相関関係、健康心理学研、19、37-47、2006、査読有
澤田幸展、リラックス試論、心理学評論、49、251-271、2006、査読有
澤田幸展、血圧反応性再訪、生理心理学と精神生理学、24、257-271、2006、査読有

[学会発表](計22件)

堀口雅美、青年期女性の指動脈流量依存拡張率、指動脈弾性特性と血清エストロジオール濃度の関係、第26回日本生理心理学会大会、2008年7月6日、琉球大学
Horiguchi, M., Finger arterial flow-mediated dilation ratio modulated by serum estradiol and finger arterial elasticity in healthy young women, 10th International Congress of Behavioral Medicine, August 2nd, 2008, Risho University, Tokyo

堀口雅美、シンポジウム 実験法およびバイオマーカーを活用する健康心理学：バイオマーカーを用いた女性の健康研究、日本健康心理学会第21回大会、2008年9月12日、桜美林大学

堀口雅美、食習慣と心血管系健康指標および主観的健康状態に関する相関分析 - 大学生男女の比較 -、第28回日本看護科学学会学術集会、2008年12月14日、福岡国際会議場

田中豪一、指動脈弾力指数(FEI)による細動脈硬化簡易評価法とその応用可能性、第3回次世代医療システム産業化フォーラム2008、2008年6月13日、大阪商工会議所

田中豪一、アロスタシス理論を導入した新しい慢性ストレス研究、第8回精神神経内分泌免疫学研究集会、2008年6月7日、別府大学

Tanaka, G., Allostatic load as a

mediator of psychological stress to the vascular health status in healthy young men, 10th International Congress of Behavioral Medicine, August 2nd, 2008, Risho University, Tokyo

田中豪一、シンポジウム 健康の心理生物学：ストレス研究の新しいパラダイム、日本心理学会第72回大会、2008年9月19日、北海道大学

田中豪一、慢性ストレスに関連する心理社会要因と若年健常男子の血管健康度を媒介するアロスタティック負荷、第65回日本循環器心身医学会、2008年11月7日、横浜市開校記念会館

加藤有一、Finapresによる血圧測定値の過剰評価はなぜ起こるか、第26回日本生理心理学会大会、2008年7月6日、琉球大学

加藤有一、ワークショップ 健康心理学における心理生物学的アプローチ：1拍毎の連続血圧測定装置を用いた健康心理学への応用、日本健康心理学会第21回大会、2008年9月13日、桜美林大学

堀口雅美、青年女性における心血管系健康指標と怒り表出尺度との関係、第25回日本生理心理学会大会、2007年7月15日、札幌医科大学

堀口雅美、動脈硬化指標による青年の心血管系健康評価 性差、怒り表出特性の分析、日本健康心理学会第20回大会、2007年9月1日、早稲田大学

堀口雅美、青年期女性の心血管系健康指標と精神的健康度との関連 月経周期別の分析、第27回日本看護科学学会学術集会、2007年12月8日、東京国際フォーラム

堀口雅美、青年期女性の食習慣と人格特性およびストレス認知との関連、第14回日本行動医学会学術総会、2008年3月21日、三重大学

田中豪一、シンポジウム ストレスの長期的蓄積影響を捉えるための簡易血管健康指標の開発、第9回日本健康支援学会年次学術集会、2008年2月23日、九州大学西新プラザ

田中豪一、若年健常男子のアロスタティック負荷と血管健康マーカー、第14回日本行動医学会学術総会、2008年3月21日、三重大学

堀口雅美、規準化脈波容積を応用する新しい血管内皮機能検査 ストレスによる抑制と超音波標準法との一致度、第24回日本生理心理学会大会、2006年5月28日、広島大学

堀口雅美、簡易健康評価指標としての指動脈弾力指数 青年女性における心理的影響要因の分析、日本健康心理学会第

19回大会、2006年9月9日、同志社大学
堀口雅美、青年女性における攻撃性と心
血管系健康指標との関連、第26回日本看
護科学学会学術集会、2006年12月2日、
神戸国際会議場

- 21 Tanaka, G., Finger arterial elasticity
index derived from a new exponential
model of pressure-volume relationship
in the finger artery, The 9th
International Congress of Behavioral
Medicine, November 30, 2006, Bangkok,
Thailand
- 22 田中豪一、シンポジウム 心臓血管系の
簡易健康評価法 容積脈波による指動脈
弾力指数の提案、第24回日本生理心理
学会大会、2006年5月27日、広島大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀口 雅美 (HORIGUCHI MASAMI)
札幌医科大学・保健医療学部・准教授
研究者番号：10217185

(2) 研究分担者

田中 豪一 (TANAKA GOHICHI)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10167497

澤田 幸展 (SAWADA YUKIHIRO)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：40045539

加藤 有一 (KATOH YUICHI)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号：90363689