

機関番号:14403

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2008~2010

課題番号:20500618

研究課題名(和文) 若年者の心血管リスクの評価における脈波伝播速度の有用性の検証  
及び評価基準値の作成研究課題名(英文) USEFULNESS OF PULSE WAVE VELOCITY FOR THE ASSESSMENT OF  
CARDIOVASCULAR RISK IN ADOLESCENTS AND ESTABLISHMENT OF  
THE AGE AND GENDER SPECIFIC STANDARD VALUES

研究代表者

宮井 信行(MIYAI NOBUYUKI)

大阪教育大学・教育学部・准教授

研究者番号:40295811

研究成果の概要(和文):脈波伝播速度は、心臓から送り出された血液が血管を通るときにできる波の速さであり、全身の血管の硬化度を反映する。本研究では、若年者における肥満やそれに伴う様々な危険因子の集積による将来の心血管リスクを評価する指標として脈波伝播速度が有用であることを横断的および縦断的な検討によって明らかにするとともに、心血管病予防のための健康管理や保健指導等に活用するために、性差や身体発育に伴う生理的変化をふまえた評価基準値を作成した。

研究成果の概要(英文):In this study, we have demonstrated that a brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), a simple and practical method for assessing arterial stiffness, is related to adiposity and its associated metabolic abnormalities among boys and girls in adolescence, suggesting baPWV is useful in investigating early arterial wall changes in this population. Moreover, we have proposed the sex- and age-specific standard values of baPWV to identify persons who have increased risk of developing cardiovascular disease and therefore should be subjected to further observation and consideration of health management.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究代表者の専門分野:応用健康科学

科研費の分科・細目:健康・スポーツ科学 応用健康科学

キーワード:若年者、脈波伝播速度、心血管リスク、メタボリックシンドローム、アディポネクチン

## 1. 研究開始当初の背景

(1)内臓脂肪の蓄積を基盤として、血圧高値、脂質異常、耐糖能異常が集積するメタボリックシンドローム(MetS)の病態が明らかになり、成人では心血管病予防のターゲットとして重要視されている。一方、我が国における小児肥

満や2型糖尿病の有病率は近年増加する傾向にあるが、肥満小児においては、MetSの萌芽がすでに認められることや、このような病態が高い確率で成人期に移行することが明らかにされている。また、肥満の進展は、小児においても動脈壁のアテローム性硬化を招くとの報告がみられることから、早期から伝導血管系の性状の

評価を行い、心血管リスクを把握することは一次予防の観点からも重要であると考えられる。

(2) 複数のリスクが軽度集積する **MetS** では、動脈硬化性病変の初期変化を捉えることが重要であると考えられる。脈波解析に基づく動脈硬化検査法の一つである脈波伝播速度 (**PWV**) は、動脈壁の硬化に伴う機能的変化である弾力性の低下 (動脈スティフネスの増大) を捉えるもので、総頸動脈中膜内膜厚 (**IMT**) などの動脈壁の器質的病変を指標とするものに比べ、**MetS** の病態をより反映することが示唆されている。また、検査が簡便かつ非侵襲的であるため、若年者における軽度の血圧上昇や脂質異常、耐糖能異常によって起こりうる血管壁の性状の初期変化を評価するうえでも適切な方法と考えられる。

(3) 小児期から青年期にかけての若年者における **PWV** に関するデータの集積は依然少ない状況にあり、身体発育に伴う生理的変化も含め、どのような要因がこの時期の **PWV** を修飾してくるのか、あるいは各種の心血管危険因子とその集積がどのように反映されてくるかは十分に明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

(1) 若年者における肥満ならびに **MetS** の発現に伴う将来の心血管リスクを評価するための指標として、**PWV** が有用であるかを検証するために、中学生と高校生を対象として、内臓脂肪の蓄積および脂肪細胞由来アディポサイトカインの変化との関係、さらには、血圧高値や脂質異常、耐糖能異常などの心血管危険因子とその集積が及ぼす影響について、横断的および縦断的解析によって検討する。

(2) 思春期の身体発育による全身の血管系の変化やそれに伴う血圧や心拍数などの循環機能の発達が **PWV** にどのように反映されてくるかを検討するとともに、そのような思春期にみられる生理的変動を明らかにしたうえで、若年者における将来の心血管病予防に向けての健康管理や保健指導等に活用しうる評価基準値を提案する。

## 3. 研究の方法

(1) 若年者における心血管リスクの評価指標としての脈波伝播速度の有用性の検証

我々が2002年から2010年までに実施した生活習慣病予防健康調査に参加した兵庫県、大阪府、和歌山県下の某中学校および高校における12~18歳の生徒1,768名(男子937名、女子831名;平均年齢14.9±1.7歳)を対象とし

た。さらに、兵庫県下の某中学校における卒業生で、過去に健康調査に参加したことのある者のうち、初回の調査参加から5年以上経過して以降に再び調査に参加した者115名(男子44名、女子71名;平均年齢20.7±2.1歳)を対象とした。

対象者には、調査の実施に際して事前に研究の目的や内容について口頭と文書により説明を行い、文書による同意を得た。また、調査の手続きおよび内容については、和歌山県立医科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。

身体計測として、身長、体重、**body mass index (BMI: kg/m<sup>2</sup>)**、インピーダンス法による体脂肪率(**%FAT**)、ウエスト周囲径(**WC**)、ウエスト身長比(**WSR**)を測定した。**WC**は、立位にて通常呼吸の呼気の終わりに臍水平面で測定した。また、臥位にて十分に安静を保った後、自動血圧計(オムロン製 **HEM-907**)を用いて右上腕部より収縮期(**SBP**)および拡張期血圧(**DBP**)、平均動脈圧( $\{SBP - DBP\} \div 3 + DBP$ : **MAP**)を測定した。その後、血圧脈波検査装置(オムロンコーリン製 **BP-203RPEII**)を用いて、上腕一足首間 **PWV (baPWV)**を測定した。なお、**baPWV**と上腕血圧の測定においては、上腕および足首の周囲長に対して適切なサイズのカフを選択して使用した。さらに、早朝空腹時に上腕静脈より採血を行い、中性脂肪(**TG**)、総コレステロール(**TC**)、**HDL** コレステロール(**HDL-C**)、空腹時血糖(**FBS**)、インスリン(**IRI**)、アディポネクチンを測定した。アディポネクチンは、大塚製薬製分析キットを用い、酵素免疫測定法(**ELISA**)法により測定した。また、脂質異常の指標として **TC/HDL** 比、インスリン抵抗性の指標として **HOMA** 指数( $FBS \times IRI \div 405$ )を算出した。

これらの横断的および縦断的資料に基づいて、腹部肥満および脂肪細胞由来のアディポサイトカイン、さらには、血圧高値や脂質異常、耐糖能異常などの心血管危険因子とそれらの集積した **MetS** が **baPWV** に及ぼす影響について検討を行った。

(2) 若年者における脈波伝播速度の評価基準値の作成

我々が兵庫県、大阪府、和歌山県下の某中学校および高校において実施した前述の健康調査に参加した12~18歳(15.0±1.9歳)の生徒および卒業生で、**baPWV** の測定を行った者のうち、循環器疾患、糖尿病、腎疾患の治療歴がなく、極端な肥満の者(**BMI: 35kg/m<sup>2</sup>**以上)を除外した2,128名(男子1,123名、女子1,005名)についての **baPWV** の測定データを用いて、思春期の身体発育に伴う生理的な変化を加味して **baPWV** を評価するための評価基準値の作

成を試みた。

#### 4. 研究成果

(1) 若年者における心血管リスクの評価指標としての脈波伝播速度の有用性の検証

##### ①横断的検討

baPWV と心血管危険因子との相関関係を性と年齢を調整した重回帰分析により検討すると、BMI、%FAT、WC、WSR、SBP、DBP、MAP、TG、HDL-C、TC/HDL 比、IRI、HOMA 指数において有意な関連が認められた。また、これらの危険因子を説明変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行うと、MAP、TC/HDL 比、HOMA 指数が独立した寄与因子としてモデルに採択された。

この結果をふまえ、MetS を判定するための腹部肥満、血圧高値、脂質異常、耐糖能異常の評価指標として、WSR、MAP、TC/HDL 比、HOMA 指数をそれぞれ採用した。そのうえで、この 4 つの変数について、性別に 90 パーセントイル値を求め、その値を基準として対象者を高値群と正常群に分類すると、いずれの変数でも高値群では正常群に比べて有意に baPWV が高値となった。続いて、同一の個人内で、WSR、MAP、TC/HDL 比、HOMA 指数について高値となる変数の数を求めて比較すると、その集積数が多い者ほど baPWV が高くなる傾向にあることが示された。さらに、WSR が高値を示し、かつ MAP、TC/HDL 比、HOMA 指数のうち 2 つ以上で高値となる場合を MetS と定義すると、MetS 群では非 MetS 群に比べて baPWV が著しく高値を示すことが明らかになった。

以上のことから、若年者においても肥満に伴って、軽度の血圧高値や脂質異常、耐糖能異常が認められ、それらの変化が個人に重複して存在する MetS の病態が baPWV に影響を及ぼすことが明らかになった。

脂肪細胞に特異的に発現する蛋白で、血管保護作用、接着分子発現抑制作用、マクロファージの抗泡沫化作用などを持ち、動脈硬化の初期病変形成を抑制するアディポネクチンが baPWV に及ぼす影響について検討すると、WC が 80cm 以上、または WSR が 0.5 以上である者は、それ未満の者に比べて血中アディポネクチンが有意に低いことが示され、若年者においても肥満に伴ってアディポネクチンの分泌が低下することが示唆された。また、アディポネクチンは、インスリン抵抗性の指標である HOMA 指数と強い相関を示し、その関連は WSR の影響を補正した後も有意であったことから、アディポネクチンがインスリン感受性の程度に影響を及ぼすことが示唆された。さらに、アディポネクチンが低値である者ではそれ以外の者に比べて baPWV が有意に高値を示すとともに、baPWV を従属変数とした重回帰分析では、年

齢と MAP の影響を補正した後も baPWV の有意な説明変数としてモデルに採択された。

したがって、肥満に伴ってアディポネクチンの分泌が低下し、リポ蛋白や耐糖能の指標の上昇およびインスリン抵抗性と相互に関連することが示された。また、baPWV は血圧が主な規定因子となるが、血圧とは独立してアディポネクチンの低下が直接的に、あるいはインスリン抵抗性を介して間接的に baPWV の亢進に寄与してることが推察された。

##### ②縦断的検討

青年期における baPWV は、追跡開始時点の中学生における baPWV と有意に関連しており、いわゆるトラッキングが認められた。また、追跡期間中の BMI や %FAT などの肥満関連指標の変化は、MAP、TC/HDL 比、HOMA 指数の変化と有意に関連していた。

%FAT と MAP、TC/HDL 比、HOMA 指数の 4 つの変数について、これまでに集積データから算出した性別、年齢別の 75 パーセントイル値と比較し、追跡開始時と終了時がともに 75 パーセントイル未満、または 75 パーセントイル以上であった者を、それぞれ「正常持続群」、「高値持続群」とした。また、75 パーセントイル未満から 75 パーセントイル以上に移行した者を「高値移行群」、逆に、75 パーセントイル以上から 75 パーセントイル未満に移行した者を「正常移行群」と定義し、対象者をそれぞれの変数ごとに 4 群に分類して比較すると、追跡期間中の baPWV の上昇の程度は、いずれの変数を見ても、「高値移行群」<「高値持続群」<「正常持続群」<「正常移行群」の順に大きくなる傾向がみられた。

さらに、前述の横断的検討と同じ基準によって、追跡開始時と終了時の MetS の有無を判定し、追跡期間中における状態の変化から、対象者を「MetS 持続群」、「MetS 新規発症群」、「MetS 改善群」、「MetS 未発症群」に分類して比較すると、「MetS 新規発症群」と「MetS 持続群」では、「MetS 改善群」や「MetS 未発症群」よりも有意に高い baPWV の上昇が認められた。

したがって、肥満の進展や心血管危険因子の発現、または MetS の継続および新規発症は baPWV を亢進させることが示され、baPWV が心血管リスクを反映する指標として有用であることが示唆された。

(2) 若年者における脈波伝播速度の評価基準値の作成

baPWV は各年齢で概ね正規分布を示し、男女ともに加齢にしたがって連続的に上昇した。また、男子の方が女子に比べてすべての年齢で有意に高値であり、その差は加齢とともに少しずつ大きくなる傾向にあった。

若年者における baPWV の加齢に伴う変化を標準化するために、男女それぞれ年齢別に 97、90、75、50、パーセンタイル値を算出し、これらの値から移動平均法によるスムージング処理を行った後に 3 次曲線を適用して、パーセンタイル基準曲線を描いた。

この基準曲線における 50 パーセンタイル曲線から、この時期の baPWV の年齢変化の様相を概観すると、男子では、14 歳前後までは比較的变化が少なく、それ以降では加齢とともに大きく上昇してくる変化がみられた。一方、女子においても 13 歳前後から徐々に上昇しはじめてくるものの、その上昇率は男子に比べて小さかった。そして、男子においては 17 歳の時点でも baPWV がさらに上昇を続ける傾向にあるのに対して、女子では年齢変化が徐々に緩やかになる傾向がみられた。また、baPWV は、年齢の他に身長や SBP、DBP とも強い相関を認め、思春期の身体発育に伴う四肢または血管の長さの変化や、循環機能の発達による血圧の上昇にともなって変化するものと推察された。

このような男女それぞれの年齢変化を考慮したうえで、個人の baPWV を評価するための基準値として、各年齢における 97、90、75 パーセンタイルの曲線上の値を読み取り、この値をもとに baPWV の評価基準値を作成した。この基準値により、例えば、baPWV の測定値が 97 パーセンタイル値を上回れば「高度リスク」、90～97 パーセンタイル値の範囲であれば「中等度リスク」、75～90 パーセンタイル値であれば「境界域」とするなどの判定が可能である。また、baPWV のパーセンタイル基準曲線を活用すれば、個人の測定結果の経時的変化を評価することも可能であり、心血管病の予防に向けての健康管理や保健指導等に活用できるものと考えられる。

### (3)まとめ

本研究では、学齢期にある中学生と高校生を対象として、心血管病の危険因子とそれらが集積する MetS による血管壁の弾力性の低下および将来の心血管リスクの評価において PWV が有用であることを示すと同時に、身体発育に伴う性差や年齢差を考慮した評価基準値を提案した。

我が国では、小児肥満や 2 型糖尿病の有病率が年々増加するなかで、小児においても MetS の萌芽が存在し、その病態が成人期にかけて持続・進展することが知られている。このような背景から、心血管病のリスクが相対的に高い若年者においても血管壁の性状の評価を行い、肥満者に対する管理指導や集団全体への健康教育、保健指導などに活かしていくことが望まれる。本研究で得られた成果は、早期からの生活習慣病予防のための指導に広く役立

てられることが予想され、予防医学的な観点から学術的意義をもたらすものと思われる。

## 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 2 件)

- ① Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Takeda S: The influence of obesity and metabolic risk variables on brachial-ankle pulse wave velocity in healthy adolescents. *J Hum Hypertension* 23(7): 444-450, 2009.(査読有)
- ② Utsumi M, Miyai N, Arita M, Takeda S, Morioka I, Miyashita K: Brachial-ankle pulse wave velocity for the assessment of arterial stiffness in adolescents. *J Wakayama Med Soc* 59(2):59-66, 2008.(査読有)

[学会発表](計 7 件)

- ① Utsumi M, Miyai N, Morioka I, Igarashi Y, Miyashita K, Takeda S, Arita M: The association of serum adiponectin levels with arterial stiffness in healthy male adolescents. 2nd Asian Conference on Pulse Wave and Arterial Stiffness. May 2010, Tokyo, Japan.
- ② 宮井 信行、内海 みよ子、宮下 和久、後和美朝、武田 眞太郎、宮下 和久: 若年者における動脈スティフネスが血圧の経年変化に及ぼす影響. 第 56 回日本学校保健学会. 2009 年 11 月, 沖縄.
- ③ Miyai N, Morioka I, Arita M, Igarashi Y, Takeda S, Miyashita K: Clustering of metabolic risk variables is associated with an increase in brachial-ankle pulse wave velocity in adolescents. 19th European Meeting on Hypertension. June 2009, Milan, Italy.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮井 信行(MIYAI NOBUYUKI)  
大阪教育大学・教育学部・准教授  
研究者番号:40295811

### (2) 連携研究者

有田 幹雄(ARITA MIKIO)  
和歌山県立医科大学・保健看護学部・教授  
研究者番号:40168018  
宮下 和久(MIYASHITA KAZUHISA)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号:50124889

森岡 郁晴(MORIOKA IKUHARU)  
和歌山県立医科大学・保健看護部・教授  
研究者番号:70264877

武田 眞太郎(TAKEDA SHINTARO)  
和歌山県立医科大学・名誉教授  
研究者番号:70073690

北口 和美(KITAGUCHI KAZUMI)  
大阪教育大学・教育学部・教授  
研究者番号:90411941

(3) 研究協力者

内海 みよ子(UTSUMI MIYOKO)  
和歌山県立医科大学・保健看護部・教授  
研究者番号:00232877

五十嵐 裕子(IGARASHI YUKO)  
園田学園女子大学・人間健康学部・教授  
研究者番号:90413591

宮本 邦彦(MIYAMOTO KUNIHICO)  
大阪青山大学・健康科学部・教授  
研究者番号:70411759

吉益 光一(YOSHIMASU KOUICHI)  
和歌山県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号:40382337

福元 仁(FUKUMOTO JIN)  
和歌山県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号:30511555

竹村重輝(TAKEMURA SHIGEKI)  
和歌山県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号:70511559

寺田和史(TERADA KAZUFUMI)  
天理大学・体育学部・講師  
研究者番号:40454798