

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 31 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591065

研究課題名(和文)臓器障害進展予測指標としての脈波解析指標の有用性の確立

研究課題名(英文)Central hemodynamics and organ damages

研究代表者

富山 博史(Tomiya, Hirofumi)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：90266289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、職域コホートの3年間の追跡研究において中心血圧と血清クレアチニンおよび血清CystatinC(cysC)のいずれが高血圧発症予測に有用であるかを検討した。1229例の正常血圧男性において3年後に127例が高血圧を発症し、この発症予測には中心血圧(Odds比2.16)とCysC(Odds比1.39)は有意な独立した高血圧発症予測指標であった。高血圧発症・増悪予防には生活習慣改善の介入が重要であり、発症・増悪リスクの高い症例を選別し、積極的介入を実施することも対策の一つとなる。中心血圧、CysCは高血圧発症リスクの高い症例を選別する有用な指標であることが確認された。

研究成果の概要(英文)：We examined the following; 1. Whether the estimated glomerular filtration rate calculated from the serum cystatin C (eGFRcys) and the second peak of the radial pressure waveform (SP2) might be independent predictors of the development of hypertension, without any interaction; 2. whether the SP2 may be directly associated with the development of hypertension without the mediation of renal function decline. In 1229 middle-aged normotensive Japanese men with preserved renal function, the SP2 and eGFRcys were measured in 3 years interval. Hypertension was detected at the end of the 3-year study period in 127 men. The SP2 and eGFRcys had significant independent odds ratios for the presence of hypertension at the end of the 3-year study period, without any interaction. The SP2 measured at the baseline was not related to the renal function assessed at the end of the 3-year study period. Thus, eGFRcys and SP2 might be independent predictors of the development of hypertension.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 循環器内科

キーワード：高血圧 中心血圧 cystatinC

1. 研究開始当初の背景

動脈の硬さ亢進および動脈の硬さに関連した動脈内血行動態異常は、独立した心血管疾患発症危険因子であることがメタ解析で示された。こうした病態異常は、血管障害・臓器障害を増悪させ心血管疾患発症に寄与すると考えられている。脈波速度および augmentation index・中心血圧は、これら病態異常を評価する指標である。今後、これら指標の心血管疾患危険因子保有症例・心血管疾患症例の診療指標としての有用性を確立するには、予後予測だけでなく臓器障害進展予測指標としての有用性を確認する必要がある。しかし、動脈の硬さおよび中心血行動態関連指標が臓器障害進展予測指標であるかは明確でない。

研究代表者らは、企業健診受診者の5年以上の長期観察研究にて動脈の硬さの指標である脈波速度は臓器障害の一つであり、血清クレアチニンにて評価される慢性腎臓病発症の予測指標であることを報告した。

しかし、血清クレアチニンでの腎機能評価は、ある程度進展した腎機能障害を評価する指標であり、慢性腎臓病発症前の早期腎機能障害を評価するには限界がある。最近、血清 Cystatin C はクレアチニンに比べて早期の腎機能障害を反映する指標であることが示されており、動脈の硬さ関連指標と血清 Cystatin C で評価される早期腎機能障害との関連を検証する必要がある。

さらに高血圧自体が早期臓器障害に関連した心血管系病態異常であり、その発症には血管障害、腎機能障害が関与すると考えられている。ゆえに、正常血圧症例における高血圧発症予測に対する動脈の硬さ・中心血行動態関連指標および腎機能障害指標の有用性の評価も重要課題である。

2. 研究の目的

本研究は、

1) 一般健診受診正常血圧症例の追跡研究において、脈波速度(動脈の硬さ指標)および augmentation index・中心血圧(動脈内血行動態指標)のいずれが、慢性腎臓病発症・早期腎機能障害進展のリスク評価に有用であるかを対比検討した。

2) さらに同集団において脈波速度および augmentation index・中心血圧のいずれが高血圧発症予測に有用であるかを腎機能指標(血清クレアチニンおよび血清 Cystatin C)と対比検討した。

3. 研究の方法

本研究申請以前の平成 20 年度に断面研究として申請研究実施の同職域コホートにて上腕 足首間脈波速度(baPWV)、圧脈波解析にて augmentation index(AI)、中心血圧(SP2)、さらに血清クレアチニンおよび Cystatin C 濃度を測定しており、さらに追跡研究として3年後の平成 23 年度に同一集団にて再度、前述5つの指標を測定した。

4. 研究成果

成果(1)

1229 例の正常血圧中年男性で各指標の測定が実施された。3年の経過観察での各指標の変化を表1に示す。動脈の硬さの指標である baPWV および中心血圧(SP2)は有意に上昇した。収縮期血圧・拡張期血圧ともに有意に上昇し、また、血清クレアチニンで算出される推定糸球体濾過率(eGFR)、血清 Cystatin C で算出される eGFR の両者とも有意に低下した。しかし、こうした血圧および腎機能の変化は有意であるが僅かであった(表1)。

表 1

指標	観察開始時	3年後	P-value
年齢(歳)	43±8		
収縮期血圧 (mmHg)	119±11	123±11	<0.01
拡張期血圧 (mmHg)	73±8	75±8	<0.01
baPWV (m/s)	12.5±1.4	12.8±1.6	<0.01
AI (%)	70.8±12.7	70.5±13.1	0.17
SP2 (mmHg)	107±13	106±14	0.02
クレアチニン GFR (mL/min per 1.73 m ²)	82.1±12.1	79.1±11.7	<0.01
Cystatin C GFR (mL/min per 1.73 m ²)	101.0±13.6	100.5±13.6	0.08

観察開始時の動脈の硬さ・中心血行動態関連指標である baPWV, AI, SP2 と3年後のクレアチニン算出 GFR, Cystatin C 算出 GFR およびこれら腎機能指標の3年間の変化の関連を多変量解析で検討した。しかし、観察開始時 baPWV, AI, SP2 のいずれの指標も腎機能の変化と有意な関連を示さなかった。

これらの結果より、脈波速度や中心血行動態指標からは比較的短期の腎機能障害増悪予測は困難であることが示された。

成果 (2)

脈波速度 (動脈の硬さ指標) および腎機能障害指標が個々に独立して経年的な血圧上昇に関連するかを多変量解析にて検討した (表 2)

表 2 : 目的変数 = 3 年間の収縮期血圧変化

指標	B	95%CI	p-value
baPWV	0.01	0.00 - 0.01	<0.01
CystatinC 算出 GFR	-0.05	-0.10 - -0.01	0.03
クレアチニン 算出 GFR	-	-	-

表 2 に示す如く、血圧上昇に関連する因子 (年齢、喫煙、飲酒、BMI、心拍数、血清総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、観察開始時血圧) で補正しても観察開始時 baPWV と CystatinC 算出 GFR は 3 年間の収縮期血圧上昇に関連することが確認された。一方、クレアチニン算出 GFR は、この収縮期血圧変化と有意な関連を示さなかった。

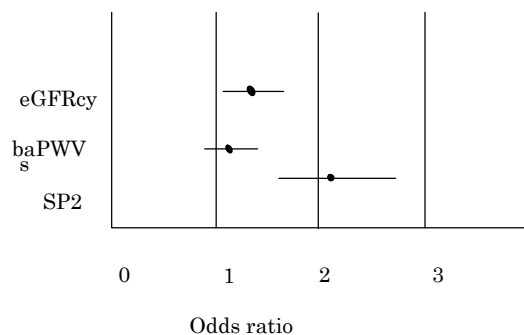
すなわち、動脈の硬さと腎機能障害は個々に独立して病態早期から血圧上昇に関与することが示唆された。

成果 (3)

3 年の観察にて 1,229 例中 127 例で高血圧発症が確認された。成果 2 で示したごとく、血圧上昇には動脈の硬さ・中心血行動態関連病態と腎機能障害関連病態が個々に血圧上昇に関与することが推察された。

ついで動脈の硬さ・中心血行動態関連指標および腎機能障害指標 (CystatinC) のいずれが高血圧発症予測に有力な指標であるかについて Logistic 解析にて検討した。

図 1 : 高血圧発症に対する Odds 比



上述の血圧上昇に関連する因子で補正した Logistic 解析にて中心血圧の指標である SP2 は高血圧発症予測に関して Odds 比 2.16 の有意な予測指標であることが確認された。また、腎機能障害指標である CystatinC 算出 GFR も Odds 比 1.41 の有意な予測指標である

ことが確認された。しかし、baPWV は高血圧発症予測に対して有意な Odds 比を示さなかった。

本研究にて正常血圧日本人中年男性において中心血圧指標は有用な高血圧発症予測指標であることが確認され、血清 CystatinC 測定も中心血圧とは独立した高血圧発症予測指標であることが確認された。

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)

- 1) Tomiyama H, Yamashina A. Macro and microcirculation damage and incident hypertension: predictors of progression? J Hypertens. 査読有 2014 May;32(5):1154-5
doi: 10.1097/HJH.000000000000140.
- 2) Reklou A, Lazaridis A, Nikolaidou B, Kadiltzoglou P, Doumas M. Macro and microcirculation damage and incident hypertension: predictors of progression? J Hypertens. 2014May;32(5):1154.doi: 10.1097/HJH.000000000000141.
- 3) Tomiyama H, Townsend RR, Matsumoto C, Kimura K, Odaira M, Yoshida M, Shiina K, Yamashina A. Arterial stiffness/central hemodynamics, renal function, and development of hypertension over the short term. J Hypertens. 査読有 2014 Jan;32(1):90-9.
doi:10.1097/HJH.0b013e3283658e7d.
- 4) Laurent S, Boutouyrie P. Can we learn about the hypertension-induced decline in renal function from noninvasive haemodynamics? J Hypertens. 査読有 2014 Jan;32(1):26-7.
doi:10.1097/HJH.000000000000043
- 5) Tomiyama H, Yamashina A. Arterial stiffness in prehypertension: a possible vicious cycle. J Cardiovasc Transl Res. 査読有 2012 Jun;5(3):280-6.
doi:10.1007/s12265-011-9345-4

[学会発表] (計 6 件)

- 1) Tomiyama H. Clinical Assessment of Vascular Failure (Vascular function test) 第 76 回日本循環器病学会総会: 東京 2012 年 3 月 16-18 日 KSC-JCS Joint Symposium
- 2) 富山博史 高血圧の新規発症を予測する 第 35 回日本高血圧学会総会 名古屋

- 2012年9月20日:特別企画
- 3) Odaira M, Tomiyama H, Yamashina A. Associations of the Blood Leukocyte Count to the Rate of Progression of Arterial Stiffening and the Pressure Wave Reflection. Annual Congress of European Society of Cardiology 2012 Munchen 2012年8月30日~9月2日
 - 4) Odaira M, Tomiyama H, Yamashina A. Arterial stiffness/central hemodynamics, renal function, the development of hypertension. Amsterdam Annual Congress of European Society of Cardiology 2013 2012年8月31日~9月4日
 - 5) 小平真理、富山博史 血清クレアチニンと血清Cystatin Cによる高血圧発症予測 第36回日本高血圧学会 大阪 2013年10月24日~10月26日
 - 6) Tomiyama H. Vascular failure in cardiorenal syndrome 第78回日本循環器病学会総会:東京 2014年3月21日-3月23日

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

富山 博史 (TOMIYAMA, Hirofumi)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90266289

(2)研究分担者

山科 章 (YAMASHINA, Akira)

東京医科大学・医学部・教授(主任教授)

研究者番号: 60317831