

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659352

研究課題名(和文)中心血圧：動脈硬化性臓器障害の新たなリスク因子としての意義付け

研究課題名(英文)Central arterial pressure, as a novel risk factor for cardiovascular diseases

研究代表者

田原 康玄 (tabara, yasuharu)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00268749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：中心血圧の臨床的意義を明らかにする目的で、中心血圧と動脈硬化や動脈硬化性疾患との関連を、血圧変動性も含めて検討した。中心血圧にはインスリン抵抗性や喫煙など様々な因子が影響しており、血圧リスクを正しく評価するためには、上腕血圧に加えて中心血圧を測定すること必要といえた。血圧変動が循環器疾患リスクとなることを示した。血圧変動性については、中心血圧の優位性は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：To clarify the clinical and epidemiological significance of central blood pressure measurements, we conducted cross-sectional studies in general population samples. Results showed that insulin resistance and smoking were independent determinant for central hemodynamics, suggesting an importance of central blood pressure measurements in clinical setting. We also clarified that increased blood pressure variability was significantly associated with asymptomatic lacunar infarction; however, central blood pressure variability was not superior to that of brachial blood pressure in association with lacunar infarction.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：中心血圧 血圧動揺性 循環器疾患 動脈硬化 リスクマーカー

1. 研究開始当初の背景

血圧は動脈硬化や動脈硬化性臓器障害の重要なリスク因子である。近年、橈骨動脈圧波形を用いて大動脈起始部の動脈圧(中心血圧)が高精度に推定できるようになった。中心血圧は①上腕で測定した血圧値とは乖離すること、②脳・心・腎などの主要臓器にかかる圧負荷を直接反映することから、上腕血圧より高精度に臓器障害リスクを反映する可能性があり、その臨床的・疫学的意義の確立が急がれている。

最近、欧州の大規模高血圧治療研究のサブ解析(ASOCT-CaFÉ研究)で、ベータ遮断剤服用群では、カルシウム拮抗剤/ACE阻害剤服用群と上腕血圧は同等であったものの予後不良であり、その一因としてベータ遮断剤による心拍数低下からくる中心血圧の増加が指摘された。この大規模臨床試験以降、中心血圧評価の重要性が認識され、最近の日欧の高血圧治療ガイドラインに中心血圧が記載されたが、そのリスク指標としての有用性については、さらなるエビデンスの蓄積が必要とされている。

一方、血圧は絶対値の上昇に加え、起立や食事、ストレス負荷等に対する血圧変動の増加も独立したリスクとなることが知られており、中心血圧の絶対値およびその動揺性が鋭敏な心血管系イベントのリスク指標となりうることを考えられた。

2. 研究の目的

動脈硬化/動脈硬化性臓器障害に対する中心血圧のリスクを、血圧変動性を含め疫学的に明らかにすることを目的とした。

非侵襲的かつ簡便に評価できる中心血圧およびその変動性の増加が新しいリスク因子として確立され、かつ古典的なリスク因子のみで評価した場合に比して動脈硬化や動脈硬化性臓器障害、認知機能低下、生命予後悪化のリスクをより高精度に評価可能となれば、臨床医学・予防医学の発展と成人・高齢者保健の向上に大きく寄与することが期待される。家庭血圧測定の普及により、5年間で4兆円の医療費が削減されることが示されていることから、新しく有意義な臨床パラメータの開発は卓越した成果を生むことが実証されている。

3. 研究の方法

対象は、愛媛大学医学部附属病院の人間ドック受診者(年間350例程度が受診)とした。加えて、滋賀県長浜市民を対象としたコホート研究(ながはま0次コホート)の登録者も対象とした。中心血圧は上腕血圧と橈骨動脈圧波形とから推定した(オムロンHEM-9000AI)。中心血圧動揺性については、起立や食事等の影響を検討した。動脈硬化(脈波伝播速度・頸動脈壁厚)、動脈硬化性

マーカー(内臓脂肪量・インスリン抵抗性・アディポサイトカイン等血液マーカー)、動脈硬化性臓器障害(無症候性脳血管障害・脳萎縮・軽度認知機能障害)について、中心血圧やその動揺性との関連を交絡因子の影響を加味しつつ多変量解析から検討した。無症候性脳血管障害は、3テスラMRIからラクナ梗塞、側脳室白質病変(PVH)、微小出血について評価した。

4. 研究成果

【中心血圧とQT時間】

中心血圧と心電図上のQT時間の延長は共に心血管系疾患のリスクとなる。QT時間の延長は圧波形の変化を介して中心血圧と関連する可能性があることから、本研究ではQT時間と中心血圧との関連をながはま0次コホートで検討した。その結果、QT時間の延長とQRS時間の短縮は、年齢や心拍数、脈波速度などの交絡因子とは独立して橈骨動脈圧波形および中心血圧と関連した。この結果は、抗加齢ドックサンプルでの検討でも再現された。心電図波形は中心血圧や血圧波形の独立した規定因子であり、中心血圧と予後との関連にも交絡している可能性が示された。

【中心血圧と喫煙】

喫煙者と非喫煙者とは、上腕血圧は同等でも中心血圧は喫煙者の方が有意に高い可能性が指摘されている。ながはま0次コホートで、喫煙と橈骨動脈圧波形ならびに中心血圧との関連について検討した。その結果、橈骨動脈圧波形から求めたAugmentation index(AIx)は喫煙者で有意に高値であった。尿中コチニン量を喫煙強度の指標とした場合、喫煙強度に比例してAIxは増加した。非喫煙者のうち尿中コチニンが検出されたケースを受動喫煙と定義すると、受動喫煙者においてもAIxは有意に高値であった。多変量解析において、喫煙習慣および尿中コチニン量はAIxの独立した正の規定因子であった。以上の関連は上腕と中心との脈圧格差についても認められた。喫煙と喫煙強度は、喫煙者のみならず受動喫煙者においてもAIxおよび中心血圧の独立した因子であった。禁煙はもちろんのこと、受動喫煙の防止も循環器疾患の予防には重要であることを裏付ける成績といえる。

【食事性変化と動脈硬化】

人間ドック受診者を対象に、昼食(600kcalの標準食)の直前と食後30分に血圧測定を行い、食事性血圧変化を求め、動脈硬化の指標であるインスリン抵抗性との関連を検討した。安静時の上腕血圧(SBP)と中心血圧の平均は、それぞれ 128 ± 19 、 120 ± 19 mmHgであった。食事による変化は上腕で -3.5 ± 11.2 mmHg、中心で -7.7 ± 12.2 mmHgであり、中心血圧の方が食事性変化が大きかった。上腕

と中心の血圧変化には相関係数 0.919 の有意な関連が認められた。リスク因子との関連では、食事による血圧低下が少ないほど BMI が大きく (上腕 (四分位での比較): 22.7 ± 2.9 、 23.2 ± 3.1 、 23.2 ± 3.0 、 23.7 ± 3.3 mmHg、 $p=0.002$ 、中心: 23.0 ± 2.9 、 23.1 ± 2.9 、 23.4 ± 3.2 、 23.4 ± 3.2 mmHg、 $p=0.295$)、インスリン抵抗性 (HOMA 指数) が高値であった (上腕: 0.13 ± 0.59 、 0.22 ± 0.59 、 0.20 ± 0.61 、 0.32 ± 0.64 、 $p=0.001$ 、中心: 0.18 ± 0.59 、 0.18 ± 0.59 、 0.25 ± 0.63 、 0.28 ± 0.61 mmHg、 $p=0.081$)。HOMA 指数に対する多変量解析から、BMI、安静時上腕血圧に加え、中心血圧あるいは上腕血圧の食事性の変化 (上昇) は独立した説明因子として抽出された。

【食事性変化と無症候性脳血管障害】

対象者 1,190 例のうち、ラクナ梗塞は 9.2% に観察された。ラクナ梗塞を有するケースでは食事性の血圧低下が有意に大きく、病変の数に比例して増加した (なし -3.3 ± 11.3 、1 個 -4.8 ± 11.9 、2 個 -7.9 ± 10.8 、3 個以上 -13.5 ± 10.7 、 $p=0.008$)。PVH や微小出血と食事性血圧変化との関連は認められなかった。ラクナ梗塞は、加齢 ($p<0.001$)、食前の血圧高値 ($p<0.001$)、脈波伝播速度で評価した動脈硬化 ($p<0.001$)、頸動脈肥厚 ($p=0.003$) と有意に関連した。また、PVH や微小出血を有するケースでは、ラクナ梗塞が高頻度に観察された ($p<0.001$)。しかしながら、これらの交絡因子を調整した多変量解析において、食事による血圧低下はラクナ梗塞の独立したリスク因子として抽出された ($\beta = -0.100$ 、 $p=0.001$)。中心血圧も同時に測定し、その食事性変化とラクナ梗塞との関連を検討したが、上腕血圧で評価した場合と差異はなかった。血圧の変化量を指標とした場合は、中心血圧に優位性はない可能性がある。

【まとめ】

中心血圧には、身長や心拍数など、多くの因子が影響することが知られている。本研究では、これら既知の因子に加えて QT 時間や喫煙も中心血圧の独立した規定因子であることが明らかになった。このことは、中心血圧が単に上腕血圧の鏡映しではなく様々な因子が影響する表現型であることを明示するものであり、実際の医療・保健現場での中心血圧測定の必要性を強調する成績である。

喫煙は、従来から上腕血圧とは関連しないことが知られており、喫煙と循環器疾患との関連は血圧とは独立であると考えられてきた。しかし、本研究で喫煙が中心血圧と関連することが明らかになったことで、喫煙の循環器疾患に対するリスクは、これまでの上腕血圧測定では見落とされてきた中心血圧高値が介在する可能性が明示された。

血圧変動性についての検討では、変動性が大きいほど動脈硬化や脳血管障害の頻度が高いことが示された。これまでの高齢者を対

象とした血圧変動性の研究では、起立性血圧変化を評価した成績が殆どであり、起立性変化と同程度に観察される食事性変化についての成績は乏しい。本研究から、食事による血圧変動性の増加も循環器疾患リスクと関連することが明らかになったことは、血圧調節障害全般が高齢者における潜在的リスクを反映することを示唆している。中心血圧の変動性についても検討したが、リスク因子との関連は、上腕血圧のそれと同等であった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Tabara Y, Saito I, Nishida W, Kohara K, Sakurai S, Kawamura R, Onuma H, Takata Y, Osawa H, Miki T, Tanigawa T. Relatively lower central aortic pressure in patients with impaired insulin sensitivity and resistance: the Toon Health Study. *J Hypertens*. 2011;**29**:1948-54.
2. Tabara Y, Takahashi Y, Setoh K, Muro S, Kawaguchi T, Terao C, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Mishima M, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group. Increased aortic wave reflection and smaller pulse pressure amplification in smokers and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels: the Nagahama Study. *Int J Cardiol*. 2013;**168**:2673-7.
3. Tabara Y, Takahashi Y, Kohara K, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Igase M, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Miki T, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group. Association of longer QT interval with arterial waveform and lower pulse pressure amplification: the Nagahama Study. *Am J Hypertens*. 2013;**26**:973-80.
4. Tabara Y, Okada Y, Uetani E, Nagai T, Igase M, Kido T, Ochi N, Ohara M, Takita R, Kohara K, Miki T. Postprandial hypotension as a risk marker for asymptomatic lacunar infarction. *J Hypertens*. 2014;**32**:1084-90.

[学会発表] (計 3 件)

1. 田原康玄・斉藤功・西田互・小原克彦・櫻井進・川村良一・大沼 裕・高田康徳・大澤春彦・三木哲郎・谷川武、中心血圧に対するインスリン抵抗性・感受性の影響、第 22 回日本疫学会学術総会、2012 年 1 月 27 日、東京
2. 小原克彦・田原康玄・伊賀瀬道也・三木哲郎、中心血圧測定の可能性と限界、第 34 回日本高血圧学会総会、2011 年 10 月 21 日、宇都宮
3. 田原康玄、伊賀瀬道也、岡田陽子、永井勲久、上谷英里、多喜田理絵、城戸知子、越智南美子、小原克彦、三木哲郎、一般地域住民における食事性低血圧と無症候性脳血管障害、第 55 回日本老年医学

会学術集会、2013年6月4日～6日、大阪

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕
該当なし

〔その他〕
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田原 康玄 (TABARA YASUHARU)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：00268749

(2) 研究分担者

三木 哲郎 (MIKI TETSURO)
愛媛大学・プロテオ医学研究センター・教授
研究者番号：00174003

小原 克彦 (KOHARA KATSUHIKO)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：30260384

(3) 連携研究者

該当なし