

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：16201
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2013～2016
課題番号：25350567
研究課題名(和文) 超音波による新しい多臓器包括的老化指標の開発と生活習慣病の総合的管理の効果解析

研究課題名(英文) Multi-organ comprehensive aging evaluation and comprehensive management of lifestyle-related diseases

研究代表者
舩形 尚 (MASUGATA, HISASHI)
香川大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：70263910
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新規に降圧剤治療を開始する患者およびこれまで降圧剤治療を続けてきた患者に対して、降圧剤内服治療前後で、血圧の変動、動脈硬化の検査指標、血液内分泌検査を比較し、降圧治療の効果判定に有用な指標を抽出した。降圧治療観察期間の前後で、Brain Natriuretic Peptide (BNP)、腎機能などの血液検査、動脈の硬さ指標、心臓超音波検査の心機能指標を計測した。観察期間の間の外来血圧の平均値および外来血圧変動性を計測した。以上の計測値から血圧コントロールとBNPやCAVIなどの検査指標を比較し、相関を検討し、血圧コントロールを良好に反映する検査指標を検討した。

研究成果の概要(英文)：We investigate the association between plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels and systolic blood pressure (SBP) variability over a one-year period. Blood pressure was measured in patients treated for hypertension at an outpatient clinic every one to two months over a one-year period. The standard deviation (SD) and the coefficient of variation (CV) were calculated to assess SBP variability. Mean SBP was also calculated over the year. Plasma BNP levels were measured at the end of the one-year period. BNP was found to correlate with mean SBP ($r=0.599$; $P<0.001$). However, BNP was not observed to be correlate with either the SD or the CV of the SBP. Multiple regression analysis revealed that only the mean values of SBP were independently associated with BNP ($\beta=0.613$; $P<0.001$). Plasma BNP levels may reflect the average SBP, but not SBP variability over the one-year period prior to the measurement of BNP in patients with hypertension.

研究分野：循環器内科

キーワード：生活習慣病 老化 臓器障害 高血圧

1. 研究開始当初の背景

抗加齢医療では臓器別に血管年齢、骨年齢、筋年齢、脳年齢などの老化指標が設定され、診断・治療に活用されている。生活習慣病は動脈硬化促進因子であり、脳心腎などの多臓器障害即ち臓器老化を進行させる。抗加齢医療の面からは、特に老化が進んだ臓器に介入し、バランスのとれた老化が健康な老化をもたらすと考えられている。しかし、全ての臓器にわたる生活習慣病の臓器障害を包括的に評価する指標は、現在確立されていないうえに、様々な生活習慣病の治療によって主としてどの臓器障害(臓器年齢)が改善するかの研究は少ない。

現代社会では悩み、怒り、緊張などの心理社会的ストレスが交感神経系を刺激して心拍数増加、血圧上昇、血糖上昇といったストレス反応が惹起され、さらには高血圧、糖尿病、肥満などの生活習慣病と虚血性心疾患、不整脈などの循環器疾患発症につながる。心理社会的ストレスに伴う鬱状態は酸化ストレスを亢進させ動脈硬化を促進させる危険性も明らかにされた。また、几帳面で責任感の強いA型行動性格など性格タイプが循環器疾患や生活習慣病の原因になる。よって生活習慣病による動脈硬化と脳心腎臓器障害予防には薬物治療のみではなく、生活習慣改善を含めた包括的管理が重要である。しかし薬物治療を生活習慣改善の治療効果を多臓器にわたって比較した研究はない。

研究代表者は香川大学において2006年から6年間にわたり生活習慣病の心血管機能異常および臓器障害の超音波法診断に携わってきた。超音波診断は非侵襲的に繰り返し検査可能である利点を有し、生活習慣病の臓器障害診断および治療効果追跡のツールとして大いに役立っている。

2. 研究の目的

高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常症などの生活習慣病は加齢促進因子であり、その臓器障害は脳心腎連関のように各臓器障害(臓器老化)が互いに影響し合い、多臓器に進行する。本研究では超音波法を用いて心臓年齢、腎臓年齢、脳年齢、骨年齢などの各臓器の老化を総合的に評価し、臨床的有用性を評価する。薬物治療と、心理社会的ストレス・性格タイプ分析に基づき行った生活習慣改善による臓器障害予防効果の比重を評価し、生活習慣病の総合的管理法を検討する。

特に初年度においては多臓器包括的加齢を評価し、生活習慣病や動脈硬化との関係を明らかにする。次年度以降には種々の薬物治療の多臓器障害の進展予防効果を、2年間の経過観察後に比較検討し、生活習慣病の包括的管理の臨床的有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 多臓器包括的老化指標と動脈硬化度、バイオマーカーとの関係

[1] 動脈硬化のバイオマーカーとの関係
血液サンプルからアディポネクチン、高感度CRP、BNP、NT-ProBNP さらに尿中アルブミンの測定を行い、動脈硬化と多臓器包括的老化指標、臓器障害との関係を明らかにする。

[2] 酸化ストレス度との比較
動脈硬化性臓器障害の原因となる酸化ストレス度(活性酸素・フリーラジカルによる酸化的傷害)と抗酸化力(活性酸素・フリーラジカル消去能)を活性酸素・フリーラジカル自動分析装置(ウイスマー研究所製)を用いて計測する。酸化ストレスマーカーとしては尿中8-OHdGも測定し、多臓器包括的老化指標、臓器障害との関係を検討する。

(2) 生活習慣病患者の多臓器包括的老化の評価

高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病患者(20歳代~90歳代)を対象として、多臓器包括的老化を評価する。高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームなどの患者が保有する心血管事故危険因子と多臓器包括的老化指標の関係を検討し、心血管危険因子が臓器間老化のバランスに及ぼす影響について検討する。

(3) 生活習慣病患者の心理社会的ストレスの評価

心理社会的ストレスが高血圧患者の血圧コントロールに与えた影響度を検討する。

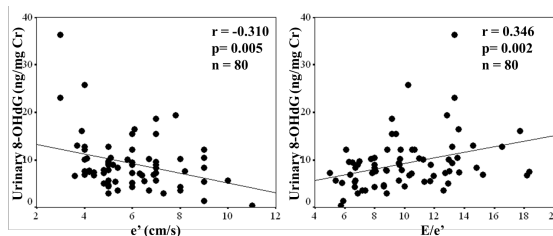
(4) 生活習慣病患者への健康フィードバックによる生活習慣改善

心理社会的ストレスと性格タイプが臓器障害に関連した程度の調査結果に基づき患者へのフィードバックを行う。カウンセリング方式で患者の生活習慣の自己理解を深め、生活習慣病の原因となるストレス対処法、食事、運動に良好な行動変容がもたらされるよう援助する。

4. 研究成果

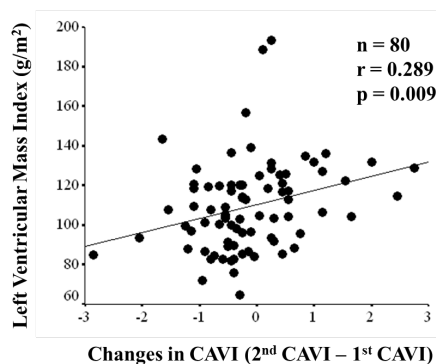
酸化ストレス指標の尿中 8-OHdG については生活習慣病患者を対象に検討を行った結果、図1のように心臓超音波法による左室肥大とは相関を示さなかったが、左室拡張能の指標 e' 、 E/e' との有意な相関が得られた。酸化ストレス指標は糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満の各因子との関連が明らかにされているため、超音波による臓器障害評価には左室肥大よりも左室拡張能障害の有用性が示唆された。

(図1)



高血圧患者の降圧剤治療による2年間の追跡では超音波法で左室肥大を認める患者は左室肥大のない患者と比較して動脈硬化指標の改善が小さいことが示された(図2)。高血圧薬物治療による動脈硬化改善は左室肥大という臓器障害の有無と関連することが示された。

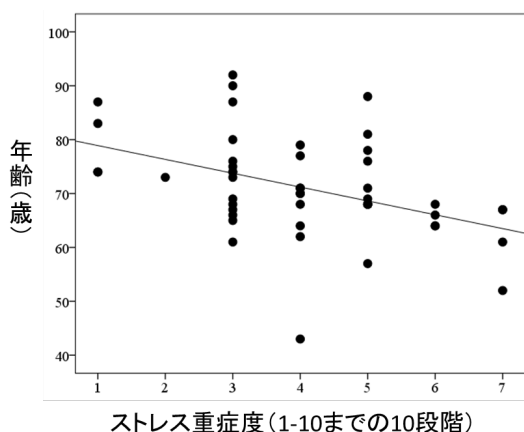
(図2)



高血圧薬物治療を目的に1年以上通院中の高血圧患者に精神的ストレスの有無、精神的ストレス重症度(最低1~最高10までの10段階)についてアンケートを行った。血圧、心拍数はアンケート実施日からさかのぼって1年間の外来診察室での平均値を求めた。最低3回以上の血圧の平均値が得られた患者50例(男性24名、女性26名、年齢 71 ± 9 歳、43~92歳)を解析した。ストレス重症度は血圧、心拍数と相関しなかったが、年齢との間には有意な負の相関が認められた($r = -0.433$, $p = 0.002$)(図3)。ストレス無しと答えた患者の重症度は平均 3.2 ± 1.1 、ストレス有りと答えた患者では平均 5.4 ± 1.1 であった。高

血圧外来患者において精神的ストレスと血圧コントロールには直接の関係は認められなかったが、高齢高血圧患者は若年患者に比較して精神的ストレスは少ない状態であることが示唆された。

(図3)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. 舩形 尚, 他、高血圧外来患者の精神的ストレスと血圧コントロールの関係 - 簡易聞き取り調査による検討 - . 日本病院総合診療医学会雑誌 . 査読有 . 2017 ; 12(2):1-5.
2. Masugata H. et al. Analysis of association between brain natriuretic peptide levels and blood pressure variability. Exp Ther Med. 査読有. 2014; 8(1):21-24.
3. Masugata H. et al. Association between left ventricular hypertrophy and changes in arterial stiffness during hypertensive treatment. Clin Exp Hypertens. 査読有. 2014; 36(4):258-262.
4. Masugata H. et al. Clinical significance of differences between home and clinic systolic blood pressure readings in patients with hypertension. J Int Med Res. 査読有. 2013; 41(4):1272-1280.
5. Masugata H. et al. Relationship between

arterial stiffness and variability in systolic blood pressure during a single clinic visit in patients with hypertension. J Int Med Res. 査読有. 2013; 41(2):325-333.

6. Masugata H. et al. Association between oxidative stress assessed by urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and the cardiac function in hypertensive patients without overt heart disease. Clin Exp Hypertens. 査読有. 2013; 35(5):308-312.

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 舩形 尚, 他、高血圧外来患者の精神的ストレスと血圧コントロールの関係. 第 14 回日本病院総合診療医学会学術総会, 2017 年 3 月 4 日, 岡山大学鹿田キャンパス (岡山県岡山市).
2. 舩形 尚, 他、Differences between Home and Clinic Systolic Blood Pressures is Associated with Arterial Stiffness in Patients with Hypertension 第 78 回日本循環器学会学術集会, 2014 年 3 月 21 日-23 日, 東京国際フォーラム (東京都千代田区).
3. 舩形 尚, 他、High-sensitivity C-reactive Protein as a Marker of Subclinical of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Cardiovascular Risk Factors. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 2014 年 3 月 21 日-23 日, 東京国際フォーラム (東京都千代田区).
4. 舩形 尚, 他、 Association between Left Ventricular Hypertrophy and Changes in Arterial Stiffness during Hypertensive Treatment. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 2014 年 3 月 21 日-23 日, 東京国際フォーラム (東京都千代田区).
5. 舩形 尚, 他、 Association between Arterial Stiffness and Variability in Systolic Blood Pressure during a Single Clinic Visit

in Treated Hypertensive Patients. 第78回日本循環器学会学術集会, 2014年3月21日-23日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区).

6. 舩形 尚, 他、 Association between BNP Levels and Visit-to-Visit Variability in Blood Pressure during a One-year Period in Treated Hypertensive Patients. 第78回日本循環器学会学術集会, 2014年3月21日-23日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区).
7. 舩形 尚, 他、 Association between Bone Mineral Density and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients. 第78回日本循環器学会学術集会, 2014年3月21日-23日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区).
8. 舩形 尚, 他、 Clinical Significance of Pulmonary Function Test in Hypertensive Patients. 第78回日本循環器学会学術集会, 2014年3月21日-23日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区).
9. 舩形 尚, 他、 Association between Seasonal Blood Pressure Variability and Left Ventricular Diastolic Function in Hypertensive Patients. 第78回日本循環器学会学術集会, 2014年3月21日-23日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

舩形 尚 (MASUGATA, Hisashi)
香川大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 70263910

(2) 研究分担者

千田 彰一 (SENDA, Shoichi)
香川大学・医学部・名誉教授
研究者番号: 30145049

岡田 宏基 (OKADA, Hiroki)
香川大学・医学部・教授
研究者番号: 00243775

清水 裕子 (SHIMIZU, Hiroko)
香川大学・医学部・教授
研究者番号: 10360314

樋本 尚志 (HIMOTO, Takashi)
香川県立保健医療大学・保健医療学部・教授
研究者番号: 20325343

合田 文則 (GODA, Fuminori)
香川大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 90294769
(平成27年12月15日削除)

犬飼 道雄 (INUKAI, Michio)
香川大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 60572667
(平成27年12月15日削除)