

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 7 月 5 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25350894

研究課題名(和文) 農業地域住民の循環器疾患発症と早期動脈硬化危険因子に関する研究

研究課題名(英文) Study on circulatory disease and arteriosclerosis risk factor in an agriculture area

研究代表者

有田 幹雄(Mikio, Arita)

和歌山県立医科大学・保健看護学部・名誉教授

研究者番号：40168018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：起立負荷試験にて血圧・脈拍変化や自律神経系の指標の基準値を作成した。血圧は40歳から加齢に伴い上昇し脈圧・起立に伴う血圧の降下度も増加した。起立時交感神経反射、副交感神経指標は安静時・起立後の着席時は年齢と共に減少した。自律神経活動は安静時、起立時ともに年齢と共に減少した。高血圧者では起立時の血圧上昇は、血管ステイフネス、中心血圧および自律神経機能と関連することが示唆された。高血圧の重症化予防では、ITによる家庭血圧測定の有用性が示され、減塩による指導と実践が1年後の降圧に有効であることが示された。地域在住の高齢者の認知機能検査では降圧薬と認知機能障害との関連が示された。

研究成果の概要(英文)：1. We investigated orthostatic blood pressure response and autonomic function at standing. Blood pressure increased with age and pulse pressure and delta blood pressure at standing significantly increased. Sympathetic nerve response at standing, parasympathetic nerve activity at rest and standing decreased with age. Autonomic nerve activity at rest and standing decreased with age. 2. We evaluated the orthostatic BP elevation using a simple standing-up test, and the relationship of orthostatic BP elevation with the atherosclerosis markers and autonomic nervous function in hypertensive subjects. The results show orthostatic BP elevation may be associated with vascular stiffness, central BP and the autonomic nervous function. 3. Long term intervention revealed that salt restriction is effective in reducing blood pressure and urinary Na/K. 4. We showed that there are relationship between antihypertensive drugs and mental dysfunction in hypertensive subjects.

研究分野：高血圧

キーワード：循環器疾患 危険因子 高血圧 起立負荷 生活習慣病 動脈硬化 認知機能障害

1. 研究開始当初の背景

2010年の厚生労働省「特定健康診査・特定保健指導実施結果に関するデータ」によると収縮期血圧140mmHg以上の血圧高値の割合は和歌山県では男女合わせて第1位という結果であった。また、2010年の都道府県別年齢調整死亡率は死亡率はワースト10以内であった。急速な高齢化の進むわが国で健康長寿に向けた対策としては1)心血管病予防としての高血圧対策 2)認知症対策 3)フレイル予防が3大ポイントである。特に和歌山県では、寝たきり原因の3人に1人を占める脳卒中を減らし、健康寿命を伸ばすためには脳血管疾患の最大の原因である高血圧の厳密な管理を啓発しなければならないと考えた

2. 研究の目的

(1) 正常健常人における起立負荷試験における基準値設定

自律神経障害の一つである起立性血圧調節障害は高齢者や糖尿病患者でその頻度が増加し、臓器障害の進行と長期的な生命予後の悪化に関連するとされている。日常診療で簡便な検査として、安静5分後、1-2分の座位から能動的に起立後1-3分後の血圧を測定することが普及しつつある。しかし、起立負荷時の血圧・脈拍変化や自律神経系の指標の年齢別の基準値は明らかでない。そこで、日常診療で簡便な検査として起立負荷試験を行い、その血圧・脈拍変化や自律神経系の指標の基準値を作成した。

(2) 地域在住の高血圧者における起立時の血圧上昇と動脈硬化危険因子および自律神経機能との関連

本研究では、地域住民を対象とした簡便な起立負荷検査による起立時の血圧上昇と動脈硬化危険因子および自律神経機能との関連を検討した。

(3) 高血圧重症化予防の試み

循環器疾患の最大の危険因子である高血圧を対象として、その重症化予防として家庭血圧の測定を行い、減塩、運動を指導した。

(4) 地域における認知機能検査:MMSEを用いて

高血圧は脳血管障害を介して認知機能に影響を及ぼすとともに、中年期の高血圧は高齢期の認知症発症のリスクを増大させることが示唆されている。また、降圧薬で血圧がコントロールされている患者は、認知機能障害とアルツハイマー型認知症の発症がすくないことが指摘されている。高齢の患者での降圧療法により認知症の予防効果は不明である。地域在住の高齢者の認知機能を測定し、影響因子について検討した。

3. 研究の方法

(1) 正常健常人における起立負荷試験における基準値設定

地域疫学研究の対象集団6285人(40歳~75歳)の中から、935名(男421:女514)の正常人を対象とした。自律神経反射を簡便な手法である座位から立位にした際の血圧変化を観察した。起立負荷は座位2分、立位2分、座位2分の簡便法で行った。検査中は血圧、心拍を1分おきに自動測定するとともに、RR間隔変動係数(CVRR)、交感神経指標(LF/HF)、副交感神経指標(CCVHF)を記録し、自律神経機能を評価した。

(2) 地域在住の高血圧者における起立時の血圧上昇と動脈硬化危険因子および自律神経機能との関連

対象は、特定健診を受診し、簡便な起立負荷検査を実施した866名のうち、正常血圧者とSBP-20mmHgの起立性低血圧を除いた、高血圧者321名(平均年齢 60.5 ± 8.7 歳)である。起立負荷検査は、座位(2分)立位(2分) 座位(1分30秒)の簡便法で行った

た。検査中は血圧、心拍数を1分おきに自動測定するとともに、R-R変動係数(CVRR)、交感神経指標(LF/HF)、副交感神経指標(CCVHF)を記録し、自律神経機能を評価した。座位から立位時のSBPの変化量(ΔSBP)を血圧変動指標とした。また、baPWV、SBP2、AI P75、Mean-IMT、高感度CRP、微量アルブミン尿を動脈硬化危険因子とした。

(3) 高血圧重症化予防の試み

血圧140/90mmHg以上または降圧薬服用中の高血圧者305名のうち、研究に同意の得られた90名を対象とした。これらの住民を無作為に、1)減塩群2)運動群3)コントロール群の3群に分け、3G通信モジュール搭載、オムロンデジタル血圧計HEM-7251Gを用いて、朝、夜の家計血圧を3ヶ月間測定し、ITにて管理した。また、対象者には活動量測定と、3週間毎尿Na/K比測定、MRI検査を実施した。

(4) 地域における認知機能検査: MMSE を用いて

2014年の和歌山県かつらぎ町の特定健診受診者は男性672人、女性769人(合計1441人)であった。そのうち分析対象者は、男性310人、女性283人(合計593人)であった。対象者の平均年齢は69.1±2.9歳であった。この住民のMMSEに影響する因子についてアンケート調査や健診時のデータとの関連を検討した。

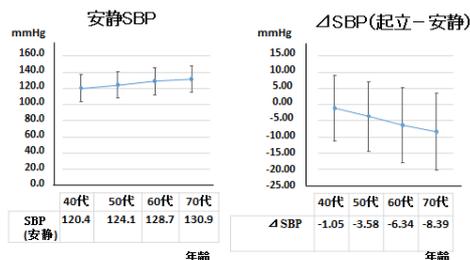
4. 研究成果

(1) 正常健康人における起立負荷試験における基準値設定

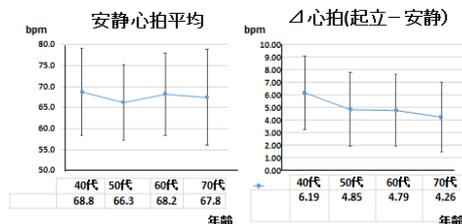
安静時収縮期血圧(SBP)は122.0±14.7mmHg、起立負荷時119.3±10.8mmHgであり、SBP(起立時-安静時)は-3.5±10.8mmHgであった。加齢に伴いSBP、脈圧は有意に増加した。一方、SBP、脈圧は加齢に伴い有意に減少した。心拍数は安静時、起立時有意な変化は見られなかったが、HRは年

齢と共に減少した。CVRR、起立時CVRR、CVRRは年齢に伴い有意に減少した。安静時CCVL/Hは年齢による変化は見られなかった。CCVHFは安静時、起立後の着席時ともに加齢に伴い有意に減少した。主な結果を図1-4に示す。

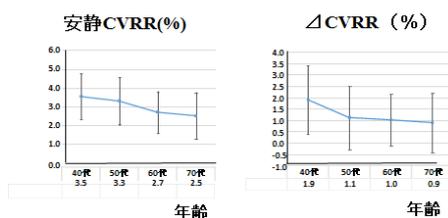
年代別安静時SBPとΔSBP



年代別安静心拍とΔ心拍(起立-安静)

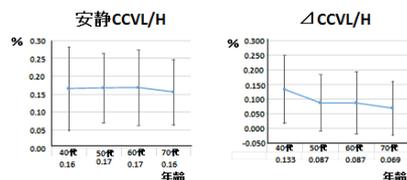


年代別安静時CVRRとΔCVRR



- 自律神経活動は年齢とともに小さくなる
- 自律神経反射機能も年齢とともに小さくなる

安静時CCVL/HとΔCCVL/H



- 交感神経活動は年齢との関連はない
- 交感神経反射機能は年齢とともに小さくなる

結果をまとめると以下ようになる。1. 血圧は加齢に伴い上昇し、脈圧も増加した。2. 起立負荷に伴う血圧の降下度は加齢により増加した。3. 安静時交感神経指標は年連との関連は示さず、起立時の交感神経反射は年齢と共に減少した。4. 副交感神経指標は安静時、起立後の着席時、加齢により減少した。5. 自律神経活動全体は安静時、起立時ともに年齢とともに減少した。6. 10%未満を軽度異常、3%未満を高度異常として、自律神経機能パラメータの評価基準値案を作成した。【考察】血圧は40歳から75歳まで、加齢に伴い上昇し脈圧も増加した。起立負荷に伴う血圧の降下度は加齢により増加した。安静時交感神経指標は年齢と関連を示さず、起立時交感神経反射は年齢と共に減少した。副交感神経指標は安静時、起立後の着席時ともに年齢と共に減少した。自律神経活動全体は安静時、起立時ともに年齢と共に減少した。正常人の起立時交感神経反射・副交感神経反射の年齢的な変化を解析し、年齢ごとの基準値を作成することにより今後の臨床的な応用が期待される。

(2) 地域在住の高血圧者における起立時の血圧上昇と動脈硬化危険因子および自律神経機能との関連

高血圧者 (n=321)のうち、起立性高血圧群 (OHT群: SBP 10mmHg) 38名、正常反応群 (OHT(-)群: -20mmHg < SBP < 10mmHg) 283名であった。OHT群において、SBP (15.0 ± 4.6 mmHg vs. -3.3 ± 6.8 mmHg, p < 0.001)、DBP (3.3 ± 5.3 mmHg vs. -0.3 ± 4.2mmHg, p < 0.001)、安静時SBP (145.4 ± 15.0 mmHg vs. 138.7 ± 16.4 mmHg, p < 0.05)が OHT(-)群に比べて有意に高値になった。また、SBP2 (134.6 ± 15.0 mmHg vs. 125.9 ± 16.6 mmHg, p < 0.001)、baPWV (1757.7 ± 291.3 cm/sec vs. 1637.1 ± 296.0 cm/sec, p < 0.05)、AI P75 (89.4 ± 10.3%

vs. 84.9 ± 11.2%, p < 0.05)は、性、年齢、安静時SBPで補正後も有意に高値になった。またOHT群において、起立CVRRと立位CVRRに有意差はなかったもののOHT(-)群よりも高い傾向にあった。生活習慣においては、OHT群とOHT(-)群で差はなかった。さらに、起立性高血圧に影響する要因の多重ロジステック回帰分析の結果、SBP2と起立CVRRが有意な変数としてモデルに採択された。

【結論】簡便な起立負荷検査で、起立時に血圧が上昇するものは、baPWV、SBP2、AIが有意に高値であり、起立時の自律神経活動も高値であった。また、起立性高血圧に影響する要因の検討より、SBP2と起立CVRRが有意な変数として採択された。以上のことより、起立時の血圧上昇は、血管スティフネス、中心血圧および自律神経機能と関連していることが示唆された。

(3) 高血圧重症化予防の試み

減塩群は医師の講義(開始時と終了時結果説明、減塩モニタにて家庭で毎朝の尿中塩分量を測定、栄養士による食事指導、調理実習)と健康運動指導士による運動指導教室2回/週実施し、運動資料を配布し、3週毎尿Na/K測定を行った。コントロール群は3週毎に尿Na/K測定を行い、その値を知らせた。3ヶ月後、7名が脱落し83名が研究に参加した。家庭血圧(朝、夕の平均値)は3群とも収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に低下した。ITによる、血圧測定の効果の可能性が示唆された。また、尿中Na/Kは減塩群のみが期間を通じて有意な低下を示した。一方、1年後の検診時に受診した50名では、減塩群のみ、収縮期血圧(142mmHg:135mmHg)、拡張期血圧(83mmHg:77mmHg)ともに有意な降圧がみられたが、他の2群には有意な変化は見られな

かった。減塩による指導と実践が1年間という長期間の降圧に有効であることが示された⁴⁾。

(4) 地域における認知機能検査：MMSE を用いて

平均 MMSE 得点は男性 28.2±2.2 点、女性 27.5±2.3 点であった。MMSE で 28 点以上を健常群、27 点以下を認知機能低下群とし、MMSE27 点以下の群に影響する因子についてロジスティック回帰分析を行うと、降圧薬内服の有無で有意な関連がみられた ($p < 0.05$)。性別で分けて日比較すると、男性では降圧薬内服の有無と HbA1c 値で有意差がみられ ($p < 0.05$)、女性では HbA1c 値で有意差がみられた。以上、先行研究同様に、MMSE は HbA1c と有意な関連がみられたが、本研究では降圧薬の内服の有無により認知機能が低下することが示唆された⁵⁾。高血圧は降圧薬の服用や生活習慣の改善によりほぼコントロール可能な状態となったが、厚生労働省が平成 24 年 (2012 年) に行った国民健康・栄養調査⁶⁾ では、65~74 歳の前期高齢者の約 66% が高血圧症に罹患していることが報告された。高血圧症に罹患している方の約 22% は降圧薬を服用しておらず、たとえ降圧薬が処方されていたとしても、約 24% の方は 140/90mmHg 未満を達成できていなかった。この結果をもとに考察すると、降圧薬を服用しても十分なコントロールを得られていない患者と認知機能障害との関連も考慮する必要があると考えられる。

<引用文献>

Relationship of Orthostatic Blood Pressure Elevation with Arteriosclerosis Risk Factors and Autonomic Nervous Function in Community-Dwelling Hypertensive Subjects, 金田真澄・有田

幹雄, Hypertension Research, in press

Effects of a home blood pressure monitoring by mobile phone-based self-management support system in mild hypertension : the KATSURAGI study, K. Ueda, A. Kashiba, T. Nakamura, N. Miyai, K. Mure, T. Takeshita, M. Arita, Journal of Hypertension, in press.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

Ueda K, Kashiba A, Nakamura T, Miyai N, Mure K, Takeshita T, Arita M: Effects of a home blood pressure monitoring by mobile phone-based self-management support system in mild hypertension : the KATSURAGI study, Journal of Hypertension, reviewed in Press. 2017.

Nagano S, Takahashi M, Miyai N, Oka M, Utsu mi M, Shiba M, Mure K, Takeshita T, Arita M: Association of serum uric acid with subsequent arterial stiffness and renal function in normotensive subjects. Hypertension Research, reviewed Jun; 40(6):620-624. 2017, doi: 10.1038/hr.2017.10. Epub 2017 Feb 16.

Oka M, Yamamoto M, Mure K, Takeshita T, Arita M. Relationships between lifestyle, living environments, and incidence of hypertension in Japan (in men): Based on participant's data from the nationwide medical check-up, reviewed Plos On 2016 Oct 27; 11(10): doi:

10.1371/journal.pone.0165313.
eCollection 2016.

HirataC, MiyaiN, IdoueA, UtsumiM,
HattoriS, IwaharaA, UematsuU, ShibaM,
AritaM:Effect of Metabolic Syndrome
Components and Their Clustering on
Carotid Atherosclerosis in a Sample of
General Japanese
Population.HypertensionResearch,revi
ewed,2016. doi: 10.1038/hr.2015.152.
Epub 2016 Jan 21.

〔学会発表〕(計 7 件)

榎葉歩: 動脈硬化検診受診者に対する高
血圧重症化予防教室の効果, 第 52 回日
本循環器病予防学会学術集会、2016.6.18、
埼玉県県民健康センター(埼玉県・
さいたま市)

植田京子、IT を活用した高血圧管理と減
塩指導、第 5 回臨床高血圧フォーラム、
2016.5.14、ステーションコンファレンス
東京(東京都・千代田区)

長友奈央、血圧コントロールと尿 Na/K 比
の比較、第 5 回臨床高血圧フォーラム、
2016.5.14、ステーションコンファレンス
東京(東京都・千代田区)

岡檀、減塩の知識と実践の不一致に関す
る分析ー塩分摂取に関する認識と食事や
運動の調査からー、第 5 回臨床高血圧フ
ォーラム、2016.5.14、ステーションコン
ファレンス東京(東京都・千代田区)

田中寛人、和歌山県下 2 地域の動脈硬化
健診受診者における血中脂肪酸分画の比
較検討、第 5 回臨床高血圧フォーラム、
2016.5.14、ステーションコンファレンス
東京(東京都・千代田区)

安藤公代、減塩に対する自己評価と減塩
行動におよぼす季節変動の影響、第 39 回
日本高血圧学会総会、2016.10.1、仙台湾
際センター、(宮城県・仙台市)

Arita M、Influences of age on the
results of blood pressure-reduction
and autonomic nervous function in
orthostatic changes.The 25th ESH
Hypertension, 2015. 6.13, Milano,
Italy.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有田 幹雄 (ARITA, Mikio)
和歌山県立医科大学保健看護学部・名誉教
授
研究者番号: 40168018

(2) 研究分担者

内海 みよ子 (UTSUMI, Miyoko)
和歌山県立医科大学保健看護学部・教授
研究者番号: 00232877

宮井 信行 (MIYAI, Nobuyuki)
和歌山県立医科大学保健看護学部・教授
研究者番号: 40295811