

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461090

研究課題名(和文) 上腕動脈の血管弾性の臨床的意義についての検討

研究課題名(英文) Clinical importance of vascular elasticity of the brachial artery

研究代表者

甲谷 友幸 (KABUTOYA, TOMOYUKI)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：00458291

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)：SP 高値は高コレステロール血症や高感度CRP高値と関連していたが、血圧日内変動に関しては有意な関連は見いだせなかった。他の因子との相関として、SP はFMD測定時のベースラインの上腕動脈径に強く影響されることが分かった。上腕動脈径は体格、性別、年齢などに影響を受け、若年男性では大きくなる。そのために、血管径の大きい若年者でSP は高値となり、SP の解析にあたっては年齢あるいは血管径の補正が必要となる可能性がある。年齢、身長、体重を補正すると、ベースラインの上腕動脈径はSP の独立した既定因子で、研究の限界として、SP は血管径や年齢に大きく依存することが判明した。

研究成果の概要(英文)：The SPB values were significantly associated with total cholesterol and inversely associated with age and high-sensitivity C-reactive protein, but not associated with diurnal blood pressure change. The SPB values were significantly positively associated with the baseline diameter of the brachial artery. The diameter of brachial artery is affected by age and gender, and young male often have large size of brachial artery. The limitation of this study is that SPB is strongly affected by the size of brachial artery.

研究分野：血管内皮機能

キーワード：血管内皮機能 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

心血管イベントに先行する早期の動脈硬化性変化として、上腕動脈の flow-mediated vasodilation(FMD)が測定される血管内皮機能障害が注目されている。FMD の低下は一般住民の心血管リスクコアを反映し、心血管イベント増加と関連している。(Yeboah J, et al. Circulation 2009)。

一方、stiffness parameter β (SP β) は血管弾性の評価指標として頸動脈で測定された臨床的報告は見られるが、上腕動脈のステIFFネスパラメータ SP β に関する臨床的報告は未だない。

以前はカフ解放後の 45 秒や 60 秒といった決まった時間に上腕動脈径を測定し、ベースラインからの拡張度で FMD を定義していたが(FMD)、近年では上腕動脈を持続的に記録して、最大拡張反応を確実に把握することが可能となった。我々は 2007 年から FMD 測定を行っており、上腕動脈径の持続的記録法を利用した FMD の新たな指標(FMD の積分値:FMD-AUC)の有用性について報告してきた。FMD は心血管ハイリスク患者で心血管リスクスコアとの関連が低いとされているが(Witte DR, et al. J Am Coll Cardiol 2005)、心血管リスクを持つ患者での FMD-AUC は FMD に比べて、心血管リスクスコアをよりよく反映する(Kabutoya T, et al. J Am Soc Hypertens 2012)。さらに、我々は拡張末期径のみだけでなく、1 心拍毎の拡張末期および収縮期の血管径を半自動的に測定できるように FMD 測定器を改良した。そして、反対側の上腕で非観血的な血圧測定を行うことにより、収縮期および拡張期の血圧と血管径から上腕動脈における SP β の測定が可能となった。予備検討では、上腕 SP β は男性で高く (33.3 ± 12.4 vs. 27.1 ± 14.1 、 $p=0.033$)、高感度 CRP と正相関することが明らかとなっている。

本研究では我々が開発した心電図同期 FMD 測定器を用いて上腕動脈における SP β を算出し、SP β と血圧パラメータ(モーニングサージ、血圧変動性)や炎症マーカーとの関連を明らかにする。さらに患者の経過を観察することにより上腕動脈 SP β と心血管イベントとの関連を明らかにし、心血管リスクを持つ患者の発症予防と予後改善に役立つ。

2. 研究の目的

動脈硬化の非侵襲的評価は容易でない。すでに上腕動脈の血流依存性血管拡張反応(flow-mediated vasodilation:FMD)の測定が臨床応用されているが、これは必ずしも動脈硬化や血管高度を表すものではない。これに対し、頸動脈内径の変化に対する血圧変化で示される stiffness parameter β (SP β)は血管弾性を反映するとされるが、多数の患者での計測は容易でなく、アプローチの容易な上腕

動脈における測定やその意義については不明である。そこで本研究では、我々が開発した心電図同期 FMD 測定器を用いて、上腕動脈の SP β を心血管リスクの高い患者で測定し、これが血圧変動性、血中炎症マーカー、心血管イベントの発生などを反映する指標となるかを明らかにする。これにより高リスク患者に対する個別医療が可能になると期待される。

動脈内径は心臓の収縮拡張に伴って絶えず変動している。動脈内径の変化率に対する血圧の変化により示される Stiffness parameter β (SP β) = $\text{Ln}(\text{SBP}/\text{DBP}; \text{収縮期}/\text{拡張期血圧}) / (\text{D}/\text{D}; \text{内径変化率})$ は、血管弾性の評価指標として重視されている。

頸動脈の SP β 値は、血管壁の肥厚や粥状硬化が形成される前段階の血管の硬さの評価に有用とされる。しかし、大型の装置を要するため頸動脈における SP β の測定は容易ではない。一方、上腕動脈に関しては SP β の測定は簡便であるが、測定に適した計測装置が開発されておらず、臨床研究の報告も見られない。さらに、FMD 測定においては前腕を駆血することで上腕動脈から一酸化窒素(NO)を放出させ拡張反応を観察するが、その拡張反応時の NO 放出に伴う SP β の変化の測定は頸動脈では不可能である。そこで本研究では、我々が独自に開発した上腕動脈における FMD と SP β の同時測定装置を用いて、安静時 10 心拍の平均 SP β および NO 放出後の最大拡張反応時の SP β の解析を行う。この 2 つの時相の SP β を比較することで、NO 放出に伴う血管弾性の変化も明らかにすることができる。

高血圧患者の心血管イベント(脳卒中、心筋梗塞)と関連する因子として 24 時間自動行動下血圧測定(ABPM)で測定されるモーニングサージや夜間高血圧、血圧変動性の異常が提唱されている。我々は、日本人高齢高血圧患者で血圧モーニングサージの増加が心血管リスクになることを世界で初めて報告した。(Kario K, et al. Circulation 2003)。2010 年には世界 8 カ国の地域住民(5,645 例)の ABPM 国際データベースからもモーニングサージ群(上位 10 分位:収縮期血圧のモーニングサージ 37mmHg)で総死亡や心血管イベントが有意に増加したことが報告され、その危険性が広く認知されている(Li Y, et al. Hypertension 2010)。また夜間高血圧や、覚醒時・睡眠中の 30 分毎の血圧値のそれぞれの標準偏差は、24 時間平均血圧値と独立して心血管イベントに関連する。このように血圧モーニングサージと覚醒時の血圧変動は相互に関連し、血管リモデリングや血管内皮障害に関連すると考えられているが、上腕動脈 SP β との関連は不明である。

本研究における上腕動脈 SP β の測定により、FMD のみでは不可能な上腕動脈の弾性の評価が可能になる。また、NO 放出による血管拡張反応に伴う上腕動脈 SP β の変化も

明らかにできる。本研究では上腕動脈 SP8 および血管拡張反応に伴うその変化と、モーニングサージや夜間高血圧、血圧変動性の異常との関連を明らかにする。また、動脈硬化に関連する炎症マーカーと比較することで、動脈硬化指標としての妥当性を確認する。さらに、経時的な上腕動脈 SP8 の変化と心血管イベントとの関連を調査することで、単なる断面研究ではなく短期的・長期的な血管弾性度の変化が明らかとなり、心血管イベントとの関連を示すことができる。

3. 研究の方法

心血管リスク(高血圧、糖尿病、高脂血症)を1つ以上持つ患者を対象とする。FMD 測定器で持続的に1心拍毎の拡張末期と収縮期の上腕動脈径を計測し、コンピューター解析で安静時及び最大拡張反応時の上腕動脈 SP8 を算出する。また、ABPM と炎症マーカーの測定を行う。ABPM は30分おきの測定を行い、モーニングサージや夜間血圧、血圧変動の評価を行う。そして、上腕動脈 SP8 とモーニングサージ、血圧日内変動、血圧変動性、炎症マーカーの比較検討を行う。その後、1年ごとに3年間、上腕動脈 SP8 の計測と心血管イベントの発生の有無の検討を行う。

4. 研究成果

目標の200症例を登録した。登録したすべての患者で上腕動脈の血流依存性血管拡張反応(flow-mediated vasodilation;FMD)および stiffness parameterβ (SP8)、NO 放出による血管拡張反応に伴う上腕動脈 SP8 の変化および24時間自由行動下血圧を測定し、採血、検尿を行った。

FMD の指標は血圧変動性の中で、仮面高血圧に関連し、尿中微量アルブミンとも関連していた。

SP8 と24時間平均血圧値との相関を解析した結果では、安静時の SP8 と収縮期血圧とは有意な関連はなかったが、拡張期血圧とは有意に相関していた。夜間血圧について、収縮期血圧とは有意差は出なかったものの、拡張期血圧は有意な相関が見られた。しかし、血圧日内変動との有意な関連は見いだせなかった。脂質代謝因子として中性脂肪と有意な相関が見られ、また高感度 CRP と有意な関連が見られた。他の因子との相関として、SP8 は FMD 測定時のベースラインの上腕動脈径に強く影響されることが分かった。上腕動脈径は体格、性別、年齢などに影響を受け、若年男性では大きくなる。そのために、血管径の大きい若年者で SP8 は高値となり、SP8 の解析にあたっては年齢あるいは血管径の補正が必要となる可能性がある。年齢、身長、体重を補正すると、ベースラインの上腕動脈径は SP8 の独立した既定因子であった。研究の限界として、SP8 は血管径や年齢に大きく

依存することが判明した。

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 2 件)

1. Kabutoya T, Hoshide S, Ogata Y, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension defined by home blood pressure monitoring is associated with impaired flow-mediated vasodilatation in patients with cardiovascular risk factors. J Clin Hypertens (Greenwich). 査読有 2014;16:156.

2. Kabutoya T, Hoshide S, Ogata Y, Eguchi K, Kario K. Relationship between endothelial dysfunction and kidney disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 査読有 2013;15:630-6.

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 甲谷友幸、苅尾七臣 FMD 測定の進歩と臨床的意義 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2014

2. 甲谷友幸、苅尾七臣心血管リスクをもつ患者の血管抵抗と血圧、炎症との関連 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2014

3. Kabutoya T, Hoshide S, Ogata Y, Eguchi K, Kario K. Integrated Flow-Mediated Vasodilation Response Predicts Cardiovascular Events in Elderly Patients at Cardiovascular Risk Factor. American Heart association Scientific session 2014

4. Kabutoya T, Hoshide S, Kario K. Stiffness Parameter beta of the Brachial Artery is Associated with Total Cholesterol and High Sensitivity C-reactive Protein. 第79回日本循環器学会年次学術集会 2015

5. 甲谷友幸、苅尾七臣 ハイリスク患者での FMD の積分値(FMD-AUC)測定の臨床的意義 第1回日本血管不全学会学術集会、2016

〔図書〕(計 1 件)

FMD について 臨床病理レビュー 第151号、2014、47.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

甲谷 友幸 (Kabutoya, Tomoyuki)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：00458291

(2) 研究分担者

苅尾 七臣 (Kario, Kazuomi)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号：60285773

江口 和男 (Eguchi, Kazuo)
自治医科大学・医学部・学内教授
研究者番号：80364503

星出 聡 (Hoshide, Satoshi)
自治医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90326851

(3) 連携研究者

()
研究者番号

(4) 研究協力者

()