

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月19日現在

機関番号：11301
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590767
 研究課題名（和文） 24時間自由行動下血圧による新しい動脈硬化指標と脳心血管病リスクの検討
 研究課題名（英文） Investigation of ambulatory arterial stiffness index as a risk factor of cardiovascular disease
 研究代表者
 菊谷 昌浩（KIKUYA MASAHIRO）
 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授
 研究者番号：80361111

研究成果の概要（和文）：自由行動血圧測定での、拡張期血圧と収縮期血圧の回帰係数が、その個体の動脈硬化を反映するとされ AASI と呼ばれる。以下の3点を明らかにした。（1）血圧データ数が35個以上であれば、脳心血管死亡の予後予測能には影響を与えないこと。（2）家庭血圧によって導出された AASI は脳梗塞発症を予測すること。（3）家庭血圧によって導出された AASI は頸動脈中膜内膜複合体厚と弱い関連があること。

研究成果の概要（英文）：Ambulatory arterial stiffness index (AASI) is an index of arterial stiffness and can be computed from ambulatory blood pressure (ABP) recordings. We found that (1) decrease in number of readings in ABP does not affect predictive accuracy of AASI for cardiovascular mortality, until the median number of readings per ABP recording is less than 35, (2) AASI computed by home blood pressure predicted cerebral infarction, (3) and had weak association with intima-media thickness of carotid artery.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：動脈硬化、ABPM、心血管病、AASI、血圧測定

1. 研究開始当初の背景

脳卒中、虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患は長期入院・要介護・認知症・寝たきりの主な原因疾患であり、患者本人のみならず、医療経済・健康保険財政上、大きな負担を国民全体に強いている。降圧療法およ

び生活習慣への介入により脳出血については劇的な減少をみたが、脳梗塞の減少は不十分であり、むしろ高齢化の進展とともに脳梗塞後遺症の有病率は上昇し続けている。また、虚血性心疾患の死亡率は欧米に比べ著しく低かったが、近年、その有病率を次

第に増加させてきている。これは現状の降圧療法および生活習慣への介入では動脈硬化の進展予防に限界があることを示唆している。

動脈硬化の評価のため、これまで様々な指標が開発されてきた。脈波伝播速度、Augmented Index 等の動脈硬化指標は血圧レベルおよび各種危険因子と独立して臓器障害、脳心血管病と関連することが報告されている。しかし、これらの評価のためには高価な装置、あるいは熟練した技師が必要であるという短所もある。

2006年頃より、一個人の自由行動下血圧の収縮期、および拡張期血圧の散布図上の拡張期血圧の収縮期血圧の傾き成分が、その個人の動脈硬化を反映することが、提唱された[1]。この新しい動脈硬化指標である AASI は脈波伝播速度(PWV)、中心動脈、Augmentation index と強く関連していることが明らかにされている[2]。本研究はこの成果を踏まえ、自由行動下血圧から算出される AASI の臨床的意義を明らかにするために立案された。本邦においては、AASI の予後予測能に関する研究は、一般地域住民を対象に約10年間、脳心血管死亡を追跡した我々の研究のみであった[3]。

AASI の予後予測能については、我々の報告[3]以外にも海外のコホートで報告がなされており、その予後の点からは意義は確立されつつある、その一方で、横断研究において、AASI が動脈硬化に特異的なマーカーであるのか疑問を投げかける報告もあり、AASI の臨床的な意義（臓器障害、危険因子との横断的な関連）の確立の為に更にエビデンスを積み上げる必要があった。

AASI は24時間自由行動下血圧のみによって算出されるため、高価な装置と専従の熟練した検査者を必要とする他の動脈硬化

指標と比べ極めて廉価に得ることが出来る指標である。更に自由行動下血圧は保険適用となるため、その実地臨床現場における利用頻度、重要性は、今後益々、増すことが予想される。そのような状況の中、自由行動下血圧のみから算出される動脈硬化指標である AASI の持つ臨床的意義を緊急に明らかにしていく必要があると考えられた。

文献

- [1]. Li Y, et al. Hypertension. 47:359-364, 2006.
- [2]. Kikuya M, et al. Hypertension. 45:240-245, 2005.
- [3]. Kikuya M, et al. Stroke. 38:1161-1166, 2007.

2. 研究の目的

本研究の目的は、自由行動下血圧の回帰式から導出される動脈硬化指標である Ambulatory arterial stiffness index (AASI)に関し、横断的・縦断的検討を通じ臨床的意義を検証することである。

3. 研究の方法

(1) AASI の再現性評価

本指標の信頼性を具体的に検証するため、AASI の再現性を評価する。ここでの再現性は、自由行動下血圧の測定数が少ない場合に十分な情報量をもつ AASI が得られるかどうかの検証を行う。つまり、自由行動下血圧の測定数と AASI との関連（信頼できる AASI を得るためには、自由行動下血圧が最低でも何測定必要なのか）を明らかにする。自由行動下血圧は覚醒時、睡眠時ともに30分毎に測定し、AASI および24時間脈圧を

算出する。その後、一部の自由行動下血圧のみを利用して再度算出する。再現性の指標として Relative Repeatability Coefficient (RRC)を採用する。これは全血圧値と一部の血圧値のみによる値の差の標準偏差 (SD) を、値の 2SD で除したものである。異なる生体量の再現性の比較評価が可能で、大きいほど再現性が悪いことを表す。全血圧値を利用した場合と、一部のみを利用した場合とで、比較する。脳心血管死亡と AASI および 24 時間脈圧との関連性を、年齢、BMI、24 時間平均血圧、喫煙、飲酒、糖尿病および脳心血管病既往で補正した Cox 比例ハザードモデルを適用し、全測定による結果と、一部の血圧値のみによる結果とを比較する。

(2) 家庭血圧による AASI と予後

AASI は脈波伝播速度 (PWV)、中心動脈、および Augmentation index と強く関連しており、また脳卒中死亡の予後予測能を有していることが明らかにされている。一方、家庭血圧は、自由行動下血圧測定と同様に一個体で多数の血圧値を得ることが出来る血圧測定である。大迫研究プロジェクトでは、自由行動下血圧および、家庭血圧も同一の対象者において測定しており 2,000 人以上の家庭血圧データが既にデータベース化されている。先行研究では AASI の導出に、24 時間自由行動下血圧を用いているが、原理上からは、家庭血圧でも同様に導出が可能なはずである。我々はそれを Home Arterial Stiffness Index (HASI) と定義し、その意義について、予後予測能の点から検証する。

脳卒中の既往のない 35 才以上の一般住民 2,377 人 (平均年齢 59 才、男女比 4:6) の初発脳卒中発症状況を平均 13 年、最長

19 年追跡した。約 1 ヶ月間の朝の家庭血圧から HASI を算出した。予後との関連を家庭血圧による平均血圧、性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、高脂血症、心疾患既往および降圧療法を補正した Cox 比例ハザードモデルで検討した。その後、上記の補正に加えて家庭脈圧も補正した分析を行う。

(3) 家庭血圧による AASI と動脈硬化

自由行動下血圧測定と同様に一個体で多数の血圧値を得ることが出来る家庭血圧においても AASI と同様の統計処理により、動脈硬化を反映する指標として同定可能か否か、について検討する。つまり、家庭血圧における拡張期血圧の収縮期血圧に対する回帰分析を行うことで、自由行動下血圧における AASI に相当する値を算出することが可能である。信頼できる家庭 AASI の必要条件として、回帰分析が可能なほどの多数の家庭血圧値が必須であると考えられる。その点で、大迫コホートデータベースは最適である。岩手県花巻市大迫町の地域住民 1,049 人を本分析の対象とした。家庭血圧測定は日本高血圧学会ガイドラインに準拠し、朝と晩にそれぞれ一回ずつ 1 ヶ月間測定するよう指導した。各個人の全血圧値から、家庭血圧の平均値および HASI を算出した。頸動脈病変は B モード超音波検査により測定した。総頸動脈の左右および遠位・近位の内膜中膜複合体肥厚の平均 (Mean Intima-Media Thickness; mean IMT) およびプラークの有無を頸動脈病変の指標とした。

4. 研究成果

(1) AASI の再現性評価

Ambulatory Arterial Stiffness Index

(AASI) は動脈硬化と関連がある指標とされる。しかし、信頼できる AASI を算出するための、ABP の必要なデータ数について検討した研究は無い。そこで、ABP の全血圧値および一部の血圧値について算出し、AASI の再現性および脳心血管死亡予後予測能を検討した。その際、古典的な動脈硬化の指標である脈圧 (PP) も同時に検討した。

岩手県花巻市大迫町の 40 歳以上の一般地域住民 1,542 名 (年齢 40-93 歳; 女性 63.4%) を対象とした。ABP は覚醒時、睡眠時ともに 30 分毎に測定し、AASI および PP を算出した。その後、一部の ABP を利用して再度算出した。再現性の指標として Relative Repeatability Coefficient (RRC) を採用した。これは全血圧値と一部の血圧値のみによる値の差の標準偏差 (SD) を、値の 2SD で除したものであり、大きいほど再現性が悪いことを表す。

利用する ABP のデータ数が少ないほど AASI の再現性は悪化したが、PP の再現性はほとんど悪化しなかった。すなわち、削除する ABP のデータ数を 2、4、8、および 16 まで増加させたとき、AASI の RRC は 10.2%、11.2%、17.0% および 29.0% であったが、PP では 2.5%、3.4%、5.1% および 8.1% であった。13.3 年間 (中央値) の追跡中に 126 例の脳心血管死亡が観察された。AASI と脳心血管死亡リスクとの間に U 型の関連が認められた。しかし、ABP の削減を 8 から 16 に増やしたとき、この関連は有意ではなくなった。

24 時間血圧データ数を削減したとき、AASI は PP よりも再現性が低かった。しかし、24 時間血圧データ数が 35 以上であれば、AASI の脳心血管死亡の予後予測能には影響を与えないと考えられた。

(2) 家庭血圧による AASI と予後

観察期間中に脳梗塞発症 191 例、出血性脳卒中発症 75 例が認められた。平均血圧および各種危険因子で補正したとき、HASI の 1SD 上昇毎の脳梗塞発症ハザード比は 1.20 ($P=0.020$) であった。補正項目に家庭脈圧を加えて同様に分析を行ってもハザード比は 1.18 ($P=0.078$) であり同様の傾向であった。消耗性疾患を除外する目的で初期 2 年のイベントを打ち切りとしても同様のハザード比であった (HASI 1.24, $P=0.010$)。一方、出血性脳卒中発症に関しては、HASI は有意な関連を示さなかった。

以上より、家庭血圧によって導出された HASI は脳梗塞発症を予測した。これまで、AASI は 24 時間自由行動下血圧によって算出されてきたが、個体の血圧値が多数得られる家庭血圧によって測定した HASI も予後予測能を持つことが示唆された。家庭血圧は 24 時間自由行動下血圧と異なり対象者の負担がより小さい。更に家庭血圧計は一般家庭に広範に普及しており、本研究から得られた家庭血圧に関する新知見、すなわち HASI の持つ、血圧レベルとは独立した脳梗塞予測能は、一般外来においても考慮すべき重要な臨床情報であると考えられる。

(3) 家庭血圧による AASI と動脈硬化

対象者の平均年齢は 66.5 ± 6.4 歳、67.8% が女性、家庭血圧測定日数は 25.3 ± 3.9 日、家庭血圧の平均値は収縮期 125.6 ± 14.1 mmHg、拡張期 74.3 ± 8.6 mmHg であった。HASI の平均値は 0.57 ± 0.16 unit であった。Mean IMT と HASI との単相関係数は 0.16 ($P < 0.0001$) であった。性別、年齢、Body Mass Index、喫煙、飲酒、LDH/HDL 比、糖尿病、脳心血管病既往、降圧薬服用および収縮期家庭血圧を補正した重回帰分析において、HASI は mean IMT と有意に関

連した(標準化回帰係数 0.08, P=0.0051)。
しかし、頸動脈プラークに関しては有意な結果は得られなかった。頸動脈プラークを有する群(371人)と有さない群(678人)とで、HASIは同等であった(0.63±0.17 vs. 0.65±0.19 unit, P=0.17)。また、前述の各種交絡因子を補正した多重ロジスティック回帰分析においても、HASIは頸動脈プラークと有意な関連を示さなかった(P=0.73)。

一般地域住民において、家庭血圧により得られた HASI は各種危険因子とは独立して mean IMT と弱い関連があった。HASI は頸動脈病変の危険因子、あるいは予測因子となり得る可能性がある。

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 18 件)

1. Hashimoto T, Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Imai Y et al. (Total 16, 2nd) Home blood pressure level, blood pressure variability, smoking, and stroke risk in Japanese men: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* ;25(8):883-91, 2012 Aug 査読有り, DOI:10.1038/ajh.2012.62.
2. Terata S, Kikuya M, Satoh M, Ohkubo T, Imai Y et al. (Total 17, 2nd) Plasma renin activity and the aldosterone-to-renin ratio are associated with the development of chronic kidney disease: the Ohasama Study. *J Hypertens.* ;30(8):1632-8, 2012 Aug 査読有り, DOI:10.1097/HJH.0b013e328354f656.
3. Kanno A, Kikuya M, Ohkubo T, Hashimoto T, Imai Y et al. (Total 17, 2nd) Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant.* ;27(8):3218-23, 2012 Aug 査読有り, DOI:10.1093/ndt/gfs054.
4. Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Mori T, Imai Y et al. (Total 17, 2nd) Aldosterone-to-renin ratio as a predictor of stroke under conditions of high sodium intake: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* ;25(7):777-83, 2012 Jul 査読有り, DOI:10.1038/ajh.2012.33.
5. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Inoue R et al. (Total 10, 3rd); J-HOME-AI Study group. The velocity of antihypertensive effect of losartan/hydrochlorothiazide and angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens.* ;30(7):1478-86, 2012 Jul 査読有り, DOI:10.1097/HJH.0b013e328353f1fe.
6. Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Imai Y. Role of angiotensinogen and relative aldosterone excess in salt-sensitive hypertension. *Hypertension.* ;59(6):e57; author reply e58, 2012 Jun 査読有り, DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195230.
7. Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Imai Y et al. (Total 14, 3rd) Predictive value for mortality of the double product at rest obtained by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* ;25(5):568-75, 2012 May 査読有り, DOI:10.1038/ajh.2012.3.
8. Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Imai Y. Role of relative aldosterone excess in salt-sensitive hypertension among African ancestry. *Am J Hypertens.* ;25(4):398-9, 2012 Apr 査読有り, DOI:10.1038/ajh.2011.235.
9. Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Hashimoto T, Imai Y et al. (Total 11, 1st) Validation of the Parama-Tech PS-501 device for office blood pressure measurement according to the international protocol. *Clin Exp Hypertens.* ;34(1):71-3, 2012 査読有り, DOI:10.3109/10641963.2011.618198.
10. Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Hashimoto T, Imai Y et al. (Total 14, 1st) Prognostic significance of home arterial stiffness index derived from self-measurement of blood pressure: the ohasama study. *Am J Hypertens.* ;25(1):67-73, 2012 査読有り, DOI:10.1038/ajh.2011.67.
11. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, Thijs L, Imai Y et al. (Total 19, 1st) How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index? The Ohasama study. *Hypertens Res.* ;34(3):314-8, 2011 査読有り,

- DOI:10.1038/hr.2010.240.
12. Gonokami K, **Kikuya M**, Ohkubo T, Satoh M, Imai Y et al. (Total 15, 2nd) Associated factors of home versus ambulatory heart rate variability in the general population: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens.* ;33(6):404-10, 2011 査読有り, DOI:10.3109/10641963.2010.549269.
 13. Satoh M, **Kikuya M**, Ohkubo T, Mori T, Imai Y et al. (Total 17, 2nd) Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens.* ;29(10):1940-7, 2011 査読有り, DOI:10.1097/HJH.0b013e32834ab46a.
 14. Kato T, **Kikuya M**, Ohkubo T, Satoh M, Imai Y et al. (Total 15, 2nd) Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* ;23(9):980-6, 2010 査読有り, DOI:10.1038/ajh.2010.94.
 15. Kanno A, Metoki H, **Kikuya M**, Terawaki H, Imai Y et al. (Total 13, 3rd) Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. *Hypertens Res.* ;33(11):1192-8, 2010 査読有り, DOI:10.1038/hr.2010.139.
 16. Nakamura K, **Kikuya M**, Hara A, Hirose T, Imai Y et al. (Total 11, 2nd) Validation of the FM-800 Ambulatory Blood Pressure Monitor According to the Association for the Advancement of Medical Instrumentation Criteria and the International Protocol. *Clin Exp Hypertens.* ;32(8):523-7, 2010 査読有り, DOI:10.3109/10641963.2010.496513.
 17. Otani H, **Kikuya M**, Hara A, Terata S, Imai Y et al. (Total 19, 3rd) Association between Kidney Dysfunction and Silent Cerebrovascular Lesions in the General Population: the Ohasama Study. *Cerebrovascular Diseases.* ; 30(1):43-50, 2010 査読有り, DOI:10.1159/000313612.
 18. Li Y, Thijs L, Hansen TW, **Kikuya M**, Imai Y et al. (Total 20, 4th) Prognostic Value of the Morning Blood Pressure Surge in 5645 Subjects From 8 Populations.

Hypertension. ;55(4):1040-8, 2010 査読有り,
DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137273.

[学会発表] (計2件)

- ① **菊谷昌浩**、家庭血圧による Home Arterial Stiffness Index (HASI) と頸動脈病変との関連:大迫研究、第34回日本高血圧学会総会、平成23年10月22日、宇都宮
- ② **菊谷昌浩**、家庭血圧による Home Arterial Stiffness Index (HASI) の脳卒中発症予測能、第33回日本高血圧学会総会、平成22年10月16日、福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊谷 昌浩 (KIKUYA MASAHIRO)
東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授
研究者番号: 80361111

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし