

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09056

研究課題名(和文)日本人女性の循環器疾患一次予防からみた血管内皮機能検査の意義

研究課題名(英文)Vascular endothelium function and its related factors among general Japanese women

研究代表者

門田 文(Kadota, Aya)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60546068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：65-85歳の一般地域住民女性406人を対象に血管内皮機能を評価し、血管内皮機能障害の背景要因を検討した。血管内皮機能はReactive Hyperemia, Peripheral Arterial Tonometry Index(RHI)で評価した。

結果、RHI低値(RHI 1.67)を呈する者の割合は、39.7%であった。年代別に比較したところ80歳以上は、80未満の者に比較して、RHIは低く、RHI 1.67を呈する者の割合も多かったが、統計的有意差を認めなかった。RHIは、拡張期血圧、脈拍、BMI、血糖値と負の関連を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内皮機能低下の機序、要因の解明は、循環器疾患患者の予後改善に有用であると考えられる。さらに、血管内皮機能は粥状動脈硬化とも密接に関連することから、より早期の動脈硬化予防、循環器疾患の一次予防にも役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the vascular endothelium function and related factors among general Japanese women. Study participants were 406 Japanese women aged 65 to 85 years randomly selected from Kusatsu City, Japan. Endothelial vascular function was assessed with reactive hyperemia index (RHI) using Endo-PAT2000 (itamar-medical). RHI <1.67 were defined as low RHI.

Low RHI was confirmed in 39.7% of study participants. Low RHI prevalence did not differ significantly by age decade. In linear regression analysis, BMI, diastolic blood pressure, heart rate and fasting glucose showed statistical significant association to RHI, and these variables also associated with Low RHI in multivariable adjusted logistic regression model.

研究分野：循環器疫学 糖尿病

キーワード：血管内皮機能 疫学研究

## 1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞、脳卒中の患者数は世界的に増加し続けており、その要因や予後に関して疫学データを収集し予防対策を確立することが今も重要な課題である(1)。血管障害の病態は血管内皮の機能障害と器質的傷害である動脈硬化に大別される。血管内皮はエンドセリンや一酸化窒素 NO を産生し、血管収縮・拡張に重要な役割果たす。また、血管内皮機能障害がインターロイキンや TNF 等の炎症性サイトカインの発現を惹起し粥状動脈硬化の原因となる説、また、内皮機能障害による血管攣縮がプラークの破裂に寄与する説等、血管内皮機能が粥状動脈硬化と密接に関連する可能性が基礎研究で示されている(2)動脈硬化の要因はこれまで多くの臨床・疫学研究で明かにされている。申請者らも高血圧、糖尿病、脂質、喫煙等の古典的危険因子に加え、炎症マーカーや脂肪酸、尿中微量アルブミン等の新興因子と潜在性動脈硬化症との関連を報告してきた。しかし血管内皮の機能障害と潜在性動脈硬化症との関連、また、その予後等については明らかでない。

近年、心筋梗塞患者において血管内皮機能低下が心筋梗塞の再発リスク上昇と関連すること、心不全患者においては再入院等の予後不良リスク上昇と関連することが明らかにされており(3-5)、血管内皮機能低下の機序、要因の解明は、循環器疾患患者の予後改善に有用であると考えられる。さらに、前述のように血管内皮機能は粥状動脈硬化とも密接に関連することから、血管内皮機能低下の機序、要因の解明は、より早期の動脈硬化予防、循環器疾患の一次予防にも役立つ可能性が極めて高い。

## 2. 研究の目的

本申請課題は、一般地域住民女性コホートにおいて、血管内皮機能の現状、血管内皮機能低下の頻度(年代別)、血管内皮機能低下を呈する背景要因、特に受動喫煙との関連を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1)対象

我々は、現在、潜在性動脈硬化および認知症の疫学研究 (SESSA Women)(1期:基盤研究 A, 平成 27 年度~29 年度, 研究代表者 三浦克之, 2期:基盤研究 A, 平成 30 年度~令和 3 年度, 研究代表者 三浦克之)のベースライン調査を実施している。本申請課題では、この調査の参加者(60歳-85歳 約 400 人予定)を研究対象とした。

### (2)主な検査測定

Endo-PAT2000 による血管内皮機能検査(指尖脈波測定、反応性充血指数 (RHI, PAT ratio))を追加実施した。本体研究「潜在性動脈硬化および認知症の疫学研究 (SESSA Women)」の主な調査項目は 既往歴、現病歴、生活習慣等に関する自記式調査票 身体計測、血圧測定 血液・尿検査(血液学的検査、生化学的検査(肝・腎機能、脂質等)、血糖関連項目等) 腹部脂肪面積 (VAT、SAT) 冠動脈石灰化指数 (CAC)、頸動脈エコー所見、頭部 MRI 等であった。

### (3)主な解析課題

血管内皮機能の現状、血管内皮機能低下の頻度(年代別)  
血管内皮機能低下を呈する背景要因、  
血管内皮機能低下と受動喫煙との関連

#### 4 . 研究成果

##### 血管内皮機能の現状、血管内皮機能低下の頻度（年代別）

本研究期間中、406 人に血管内皮機能検査を実施した。血管内皮機能(RHI)の分布は非正規分布を示し、中央値 1.8、標準誤差 0.03、であった。血管内皮機能低下(RHI 1.67)を呈する者の割合は、39.7%であった。年代別に比較したところ 80 歳以上は、80 未満の者に比較して、RHI は低く、RHI 1.67 を呈する者の割合も多かったが、統計的有意差を認めず、年齢による明らかな傾向は認めなかった。

##### 血管内皮機能低下を呈する背景要因

406 人のデータを用いて、RHI は古典的危険因子との関連を個々に検討した。結果、RHI は、拡張期血圧、脈拍、血糖、BMI と負の相関を認め、線型回帰分析にて同様に負の関係を認めた。また、これらの要因はロジスティック回帰分析にて RHI 低値と統計的に有意な関連を認めた。生涯非喫煙者合計 242 人に限定した中間解析データにおいてもこれらの結果は同様であった。

##### 血管内皮機能低下と受動喫煙との関連

中間解析データにおいて、生涯非喫煙者合計 242 人の検査結果を用いて、RHI と受動喫煙との関連を検討した。結果、RHI は、受動喫煙状況（受動喫煙なし、過去に受動喫煙歴あり、現在受動喫煙あり（2 時間/週末未満、2 時間/週以上））との関連を認めなかった。海外報告では受動喫煙と血管内皮機能との関連が複数報告されている。海外報告と本研究では受動喫煙曝露量や他の危険因子の状況に差を認めるため、異なる結果を得た可能性が考えられる。これらの成果は、American Heart Association EPI Lifestyle 2019 (AHA EPI2019)、第 83 回日本循環器学会学術集会にて成果公表を行った。

Table 1. Mean (SD) of RHI and prevalence of low RHI by age group

	N	RHI		RHI 1.67
		Mean	SD	
ALL	408	1.96	0.61	39.7(%)
Age group (years)				
< 70	162	1.96	0.61	40.1 (%)
< 80	168	2.02	0.65	37.5 (%)
80	78	1.81	0.51	43.4 (%)

Table 2. Univariable linear regression coefficients and p-values for Ln RHI

	standardized coefficient	t	p value
Age (years)	-0.077	-1.21	0.229
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.209	-3.32	0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	0.0001	0.002	0.999
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.154	-2.42	0.016
Heart rate (beats/min)	-0.193	-3.05	0.003

【表続き】

LDL cholesterol (mg/dl)	0.042	0.649	0.517
HDL-cholesterol (mg/dl)	0.081	1.257	0.210
Triglycerides (mg/dl)*	-0.091	-1.417	0.158
Fasting glucose (mg/dl)	-0.138	-2.158	0.032
HbA1c (%)	-0.062	-0.965	0.335
Creatinine (mg/dl)	0.068	1.051	0.294
Passive smoking status (y/n)*	0.074	1.15	0.253

\* log-transformed

Table 3. Multivariable adjusted odds ratios and 95% CIs of passive smoking status for low RHI

	Age adjusted OR	95%CI		Multivariable adjusted OR	95%CI	
Passive smoking						
never	1	(reference)		1	(reference)	
past	1.00	0.57	1.75	1.02	0.57	1.82
< 2 hour/week	1.45	0.50	4.23	1.72	0.57	5.21
2 hour/week	0.66	0.25	1.76	0.61	0.22	1.73
Age (1SD years)	1.06	0.82	1.38	1.08	0.82	1.43
BMI (1SD kg/m <sup>2</sup> )				1.36	1.02	1.80
Diastolic blood pressure (1SD mmHg)				1.06	0.79	1.42
Heart rate (1SD beats/min)				1.32	0.99	1.77
Fasting glucose (1SD mg/dl)				1.19	0.90	1.57

\* OR were estimated for Low RHI (RHI 1.67).

#### < 引用文献 >

Ueshima H, Kadota A, Okamura T et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: A selected review. *Circulation* 118;2702-2709, 2008

Wildlansky ME, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149-1160

Matsuzawa Y, et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000426

Rubinshtein R, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European Heart Journal* 2010;31:1142-1148

Xu Y, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2014;15:736-746

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 門田文, 近藤慶子, 久松隆史ら
2. 発表標題 Association of passive smoking status to endothelial vascular function among general Japanese women.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aya Kadota, Keiko Kondo, Takashi Hisamatsu et al.
2. 発表標題 Association of passive smoking status to endothelial vascular function among general Japanese women.
3. 学会等名 AHA EPI 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	三浦 克之  (Miura Katsuyuki)  (90257452)	滋賀医科大学・医学部・教授    (14202)	
研究分担者	近藤 慶子  (Kondo Keiko)  (20566567)	滋賀医科大学・医学部・助教    (14202)	

## 6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	上島 弘嗣 (Ueshima Hitorsugu)  (70144483)	滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特任教授  (14202)	
連携研究者	有馬 久富 (Arima Hisatomi)  (20437784)	福岡大学・医学部・教授  (37111)	
連携研究者	久松 隆史 (Hisamatus Takashi)  (60710449)	滋賀医科大学・医学部・客員准教授  (14202)	
連携研究者	前川 聡 (Maegawa Hiroshi)  (00209363)	滋賀医科大学・医学部・教授  (14202)	
連携研究者	宮澤 伊都子 (Miyazawa Itsuko)  (20649305)	滋賀医科大学・医学部・医員  (14202)	