

令和 2 年 5 月 16 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09472

研究課題名(和文) 母親・児と高齢者の家庭血圧と血管内皮機能：妊婦コホートおよび地域住民コホート研究

研究課題名(英文) Home Blood Pressure and Vascular Endothelial Function in Mothers, Children and the Elderly: A women cohort and general cohort

研究代表者

菊谷 昌浩 (KIKUYA, Masahiro)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：80361111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：女性189名(年齢 41.6 ± 4.6 歳)にエンドパッドおよびユネクスFMDを同時測定した。自然対数変換したReactive hyperemia index (LnRHI)は 0.86 ± 0.24 、Flow-mediated dilatation (FMD)は $7.60 \pm 1.63\%$ 、両者の相関係数で 0.047 と無相関であった。LnRHIを従属変数、FMD、年齢、BMI、収縮期血圧、脈拍を独立変数とした重回帰分析では、BMIのみ正の関連(標準化回帰係数 $=0.25$, $P=0.0006$)を認めた。血管内皮機能の指標であるRHIおよびFMDは、異なる測定であることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心疾患、脳卒中は日本人の死因の2位および4位を占めており、その原因である動脈硬化の予防は生活習慣病予防の重要なターゲットである。動脈硬化の危険因子は血圧、高脂血症、糖尿病など確立されているが、そのメカニズムに関しては必ずしも充分には解明されていない。その間に介在するものとして血管内皮機能の障害が示唆されている。しかし、その測定法には複数の方法があり臨床的な意義(危険因子、臓器障害、予後との関連)の確立の為に更にエビデンスを積み上げる必要がある。本研究では2種類の血管内皮機能の測定法を用いて、まだ動脈硬化の無いと考えられる若年女性を対象として両者の測定を検証した。

研究成果の概要(英文)：Vascular endothelial function was measured in 189 women (age 41.6 ± 4.6 years) with End pads and UNEX FMD with simultaneously measurement procedure. Reactive hyperemia index after natural logarithm conversion (LnRHI), Flow-mediated dilatation (FMD) and their correlation coefficient were 0.86 ± 0.24 , $7.60 \pm 1.63\%$, and the 0.047 . A multiple regression analysis with LnRHI as the dependent variable and FMD, age, BMI, systolic blood pressure, and pulse as independent variables showed a positive association only with body mass index (standardized regression coefficient $= 0.25$, $P = 0.0006$). It was confirmed that RHI and FMD, which are indicators of vascular endothelial function, hoses different implication.

研究分野：予防医学・疫学

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

本応募者は、自由行動下血圧測定・家庭血圧測定を疫学調査に導入した極めて独創的なコホート研究である大迫研究のデータを用いて、世界で初めて自由行動下血圧[1]および家庭血圧による血圧変動[2]が脳心血管死亡の予後予測能を持つことを明らかにした。その一方、本応募者らは国際的な自由行動下血圧測定・家庭血圧測定のコンソーシアム[3]の中心メンバーとして血圧変動の限界も明らかにしてきた[4, 5]。血圧変動とは独立した強力な動脈硬化、脳心血管イベント予測能をもつ血管機能指標を探索するために Ambulatory Arterial Stiffness Index [6]、Home Arterial Stiffness Index [7]の脳卒中、脳心血管死亡に関する予後予測能を明らかにしてきた。

しかし、これらの研究は血圧変動、AASI、HASI の予後予測能との関連を示すものの、そのメカニズムに関しては必ずしも充分には迫っていない。その間に介在するものとして、脈波伝播速度、Augmented Index の役割が検討されてきた。確かに、それらの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、これらの指標は動脈硬化の超早期の変化を必ずしも鋭敏に捉えられない。また、脈波伝播速度は血圧レベルを表しているに過ぎないという主張もある。動脈硬化の本質に迫るには、従来の単なるメカニカルな変化ではなく、血管が本来持っているダイナミックな機能を表現する血管内皮機能の評価が不可欠である。

血管内皮機能の動脈硬化危険因子、中間イベント、予後予測能については、国内外で報告がなされつつある、その一方で、一般臨床に応用するには、基本的な危険因子、従来の動脈硬化指標を網羅した住民コホート研究によって臨床的な意義(危険因子、臓器障害、予後との関連)の確立の為に更にエビデンスを積み上げる必要がある。

動脈硬化の早期に関与する血管内皮機能の意義を検討するにあたり、中高年だけではなく比較的若い成人のデータは不可欠であり、宮城県岩沼市のスズキ記念病院における「妊婦の家庭自己測定血圧・環境・遺伝要因と疾患発症に関する研究(BOSHI 研究)」(Metoki H, et al. *J Hypertens.* 2008; 26:2406-13.)に参画し、出産後6年を経過した女性を対象として、血管内皮機能を測定する。本コホートは、生まれた子ども(6歳児)を対象として、児の血圧測定を含む健康調査行っており、妊娠経過、児の出生時の状況に関する情報が収集されている。併せて中高年の一般地域住民を対象とした大迫コホートでの地域住民におけるデータ収集も併せて行い、幅広い年齢層を対象として血管内皮機能の臨床的意義を検証する。

文献

- [1] Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension.* 2000;36:901-906.
- [2] Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension.* 2008;52:1045-1050.
- [3] Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation.* 2007;115:2145-2152.
- [4] Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic Value of Reading-to-Reading Blood Pressure Variability Over 24 Hours in 8938 Subjects From 11 Populations. *Hypertension.* 2010;55:1049-57.
- [5] Asayama K, Kikuya M, Schutte R, et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension.* 2013;61:61-69.
- [6] Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke.* 2007;38:1161-1166.
- [7] Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, et al. Prognostic significance of home arterial stiffness index derived from self-measurement of blood pressure: the Ohasama Study. *Am J Hypertens.* 2012; 25:67-73.

2. 研究の目的

本研究の目的は母親・児を対象とした BOSHI コホートおよび、一般地域住民を対象とした大迫コホートでの横断的・縦断的検討を通じ、血管内皮機能の臨床的意義を検証することである。

3. 研究の方法

平成28年度から BOSHI コホートに参画し、同コホートの追跡調査の対象者(出産後の母親)のうち、150人に血管内皮機能測定を実施する計画であった。血管内皮機能は2種類の方法: エンドパッドおよび UNEX EF・タイプBを用いた FMD (Flow Mediated Dilatation) を測定した。その際、両方の検査を同時測定するプロトコルを採用した。

BOSHI コホートは平成22年11月から開始された出生コホートで、1100人以上の妊婦を登録し、ベースラインで妊婦の家庭血圧測定、随時血圧測定、身体計測や PWV、尿検査、および採血、

出生した児については出産時の退院前に血圧測定を行っている出生コホートである。同コホートは平成 27 年から追跡調査を開始し、年間 200 人のペースで実施中である。身体計測や随時血圧測定、PWV および AI (Augmentation Index) 測定、採血・尿検査を測定している。

併せて中高年の一般地域住民を対象とした大迫コホートでの地域住民におけるデータ収集も併せて行い、幅広い年齢層を対象として動脈硬化関連指標の臨床的意義を検証した。本コホートの対象者の年齢は 60 代後半であること、また高血圧者が 7 割以上であるため、既に動脈硬化が進行していることから超早期の動脈硬化の変化を捉える血管内皮機能が、必ずしも本コホートにおいて動脈硬化の変化を捉えることに最適ではない可能性があることから、他の動脈硬化と関連する指標である PWV (脈波伝播速度) および AI を中心として動脈硬化を捉えることとした。

4. 研究成果

(1) BOSHI コホートから得られた結果

平成 28 年度から開始されたエンドパッドおよびユネクス FMD の同時測定を女性 189 名に実施した。基礎特性は年齢 41.6 ± 4.6 歳 (range 30 ~ 53 歳)、BMI 22.8 ± 5.5 Kg、収縮期血圧 104.7 ± 11.7 mmHg、拡張期血圧 67.2 ± 9.6 mmHg、脈拍 60.2 ± 6.9 beat/min であった。エンドパッドによる指先の血管内皮機能である Reactive hyperemia index (RHI) は 2.43 ± 0.57 (range 1.18 ~ 4.82)、自然対数変換した RHI (以下 LnRHI) は 0.86 ± 0.24 (range 0.166 ~ 1.57) であった。一方、同時測定したユネクス FMD による橈骨動脈による Flow-mediated dilatation (FMD) は $7.60 \pm 1.63\%$ (range 0.80% ~ 15.20%) であった。LnRHI と FMD の相関係数で 0.047 (P=0.52) でありほとんど相関がなかった。

LnRHI を従属変数、FMD、年齢、収縮期血圧、脈拍、BMI を独立変数とした重回帰分析を行ったところ、BMI のみ正の関連 (標準化回帰係数 =0.25, P=0.0006) を認め、FMD および他の独立変数は有意な関連はなかった。LnRHI と FMD を入れ替えて、FMD を従属変数として同様の分析を行ったところ、年齢が負に ($= -0.16$, P=0.034) 脈拍が正に関連を示し ($= 0.16$, P=0.038) LnRHI を含む他の独立変数は関連を認めなかった。

血管内皮機能の指標である RHI および FMD は、異なる測定であり、同一なものでないことが確認された。

(2) 大迫コホートから得られた結果

地域住民 1745 人 (60.7 ± 11.6 歳、女性 65%) を対象に、自由行動下血圧測定から得られる一人の脈圧を動脈の圧力-容積曲線に基づくモデルを用いて Elastic 成分 (eIPP) および Stiffening (stPP) 成分に分離し予後予測能を検証した。24 時間脈拍数 68.5 bpm (中央値) のサブグループでは、総死亡 (327 人) および脳心血管死亡 (131 人) は、eIPP により有意に予測され、それぞれの調整ハザード比は 1.03 (1.01 ~ 1.05)、および 1.04 (1.01 ~ 1.07) であった。その中で更に降圧療法中の対象 309 人に限ると、総死亡 (177 人) および脳心血管死亡 (77 人) は、eIPP の調整ハザード比は、それぞれの 1.04 (1.02 ~ 1.07) および 1.05 (1.01 ~ 1.09) であった。脳卒中発症は PP、eIPP、および stPP のいずれにおいても有意には予測されなかった。

脈拍数の低い対象者、特にその中で治療中の高血圧患者において、平均血圧および他の危険因子を調整後も、stPP ではなく eIPP が総死亡率および脳心血管死亡を予測した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Michihiro, Murakami Takahisa, Asayama Kei, Hirose Takuo, Kikuya Masahiro, Inoue Ryusuke, Tsubota-Utsugi Megumi, Murakami Keiko, Matsuda Ayako, Hara Azusa, Obara Taku, Kawasaki Ryo, Nomura Kyoko, Metoki Hirohito, Node Koichi, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi	4. 巻 82
2. 論文標題 N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is Not a Significant Predictor of Stroke Incidence After 5 Years The Ohasama Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2055 ~ 2062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1253/circj.CJ-17-1227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato M, Asayama K, Kikuya M, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Obara T, Murakami K, Matsuda A, Murakami T, Nomura K, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Nocturnal blood pressure decline based on different time intervals and long-term cardiovascular risk: the Ohasama Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Hypertens	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10641963.2016.1259324.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsubota-Utsugi M, Sato M, Tomita N, Hara A, Kondo T, Hosaka M, Saito S, Asayama K, Inoue R, Hirano M, Hosokawa A, Murakami K, Murakami T, Metoki H, Kikuya M, Izumi SI, Imai Y, Ohkubo T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Lacunar Infarcts Rather than White Matter Hyperintensity as a Predictor of Future Higher Level Functional Decline: The Ohasama Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 376-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.036.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Bursztyn Michael, Kikuya Masahiro, Asayama Kei, Sato Michihiro, Gavish Benjamin, Ohkubo Takayoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Do estimated 24-h pulse pressure components affect outcome? The Ohasama study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1097/HJH.0000000000002366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----