

平成 21年 6月 1日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590848

研究課題名 (和文) 脳微小血管障害における動脈波反射の役割

研究課題名 (英文) Role of arterial wave reflection in cerebral microvascular damage

研究代表者

橋本 潤一郎 (HASHIMOTO JUNICHIRO)

東北大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：50333795

研究成果の概要：

一般成人において、動脈波反射に関連する圧脈波指標は無症候性ラクナ梗塞や白質病変を含む脳微小血管障害と有意に関連する。脳の微小血管障害と腎の微小血管障害（アルブミン尿）は相互関連し、その結びつきには大動脈硬化が介在する。高血圧患者において、全身の大・小動脈の構造的・機能的変化に起因する動脈波反射の増加は、脳への血圧と血流の拍動を増加させ、これらが脳微小血管障害を進展させると推測される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：循環器、高血圧、脳血管障害、臨床、波反射、血流、動脈硬化、生理学

1. 研究開始当初の背景

(1) 高血圧は脳血管疾患の最大の危険因子であり、その評価は従来、上腕で測定された血圧に基づいて行われてきた。しかし、上腕血圧と脳・心・腎に直接かかる血圧（中心血圧）は、末梢で生じる動脈圧波反射現象のため異なる値を示すことが知られている。

(2) 圧波の反射は、血圧とともに血流に対して影響を及ぼすが、脳の拍動性血流に対する影響についてはほとんど明らかにされていない。

(3) 脳の微小血管障害は、血圧・血流の拍動

性ストレスの増加によって引き起こされることが推測されている。

2. 研究の目的

動脈圧波反射が脳（および心・腎）を含む循環器系の微小血管障害に与える影響について、拍動性血圧・血流の観点から検討する。

3. 研究の方法

一般成人、および高血圧患者を対象とし、動脈波反射に関連する様々な指標（脈波伝播速度、augmentation index など）や脳微小

血管障害の指標（頭部 MRI 所見）、心臓および腎の臓器障害などの間の関連を調べた。また、脳微小血管障害の発症機序の観点から、動脈波反射と頸動脈血流の関係を検討した。

4. 研究成果

(1) 一般成人において、動脈波反射に影響を及ぼす脈波伝搬速度は、脳の微小血管障害（ラクナ梗塞や白質病変）と関連し、この関連は上腕血圧を含む従来の血管リスクの影響とは独立に認められる。

(2) 一般成人において、無症候性ラクナ梗塞はアルブミン尿と相互に関連し、これら脳と腎の微小血管障害の結びつきには、動脈波反射に影響する大動脈硬化が介在する。

(3) 高血圧患者において、動脈波反射の増加によって起こる中心血圧の上昇は、左室の浪費仕事量を増加させる。

(4) 血管拡張降圧薬による高血圧の治療は末梢波反射を減少させ、ひいては主要臓器の障害を退縮させるものと推測される。

(5) 頸動脈血流は、末梢波反射と密接に関連し、その拍動性の増加は脳微小血管障害の進展と関連する可能性がある。

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) Junichiro Hashimoto, Sadayoshi Ito. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009 (In press), 査読有.
- 2) Junichiro Hashimoto, et al. (3 名中 1 番目) Large artery stiffening as a link between cerebral lacunar infarction and renal albuminuria. *Am J Hypertens* 21: 1304–1309, 2008, 査読有.
- 3) Junichiro Hashimoto, et al. (5 名中 1 番目) Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 26: 1017–1024, 2008, 査読有.
- 4) Junichiro Hashimoto, et al. (4 名中 1 番目) Association between wasted pressure effort and left ventricular hypertrophy in hypertension: Influence of arterial wave reflection. *Am J Hypertens* 21: 329–333, 2008, 査読有.
- 5) Junichiro Hashimoto, et al. (3 名中 1 番目) Cerebro-renal connection: Involvement of large artery stiffening in microvascular organ damage. *Hypertension* 52: e41, 2008, 査読有.
- 6) Tomofumi Ishikawa, Junichiro Hashimoto, et al. (16 名中 2 番目) Association of microalbuminuria with brachial-ankle pulse wave velocity: The Ohasama study. *Am J Hypertens* 21: 413–418, 2008, 査読有.
- 7) Junichiro Hashimoto, Michael F. O'Rourke. Is arterial stiffness better than blood pressure in predicting cardiovascular risk? *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2: 133–140, 2008, 査読有.
- 8) Michael F. O'Rourke, Junichiro Hashimoto. Arterial stiffness: A modifiable cardiovascular risk factor? *J Cardiopulm Rehabil Prev* 28: 225–237, 2008, 査読有.
- 9) 橋本 潤一郎. 左室重量減少のための降圧治療モニタリング. *Arterial Stiffness* 14: 64–65, 2008, 査読無.
- 10) 橋本 潤一郎. AIで評価される反射波のタイミングや大きさは、大血管・小血管のどのような変化によって変わりますか? *Arterial Stiffness* 14: 112–113, 2008, 査読無.
- 11) Junichiro Hashimoto, et al. (3 名中 1 番目) Monitoring of antihypertensive therapy for reduction in left ventricular mass. *Am J Hypertens* 20: 1229–1233, 2007, 査読有.
- 12) Junichiro Hashimoto, et al. (3 名中 1 番目) Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens* 20: 378–384, 2007, 査読有.
- 13) Michael F. O'Rourke, Junichiro Hashimoto. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 50: 1–13, 2007, 査読有.
- 14) 橋本 潤一郎. AIと動脈硬化リスク. 血圧 14: 49–54, 2007, 査読無.
- 15) 橋本 潤一郎. 脈波分析の指標はカフ血圧よりも優れた左室重量減少の予測因子である. *Arterial Stiffness* 12: 70–71, 2007, 査読無.
- 16) 橋本 潤一郎. 最高血圧は末梢ほど高いはずですが、HEM-9000AIでの測定で、中心血圧が上腕血圧より高い場合があるのはなぜでしょうか? *Arterial Stiffness* 12: 106–106, 2007, 査読無.
- 17) 森戸 里衣子, 橋本 潤一郎. 動脈壁硬化と心電図上左室肥大の関係: 大迫研究. *Arterial Stiffness* 12: 90–91, 2007, 査読無.
- 18) 橋本 潤一郎. 指尖容積脈波の 2 次微分波と上腕一足首間脈波伝播速度の規定因子: 大迫研究. *Arterial Stiffness* 11: 80–81, 2007, 査読無.

〔学会発表〕（計 23 件）

- 1) 橋本 潤一郎. 「中心血圧を用いた薬効評価」. 第 73 回日本循環器学会、2009 年 3 月 22 日、大阪

- 2) Junichiro Hashimoto. "Efficacy of low-dose losartan/hydrochlorothiazide combination versus high-dose angiotensin receptor blocker monotherapy on central blood pressure: J-HOME-AI multicenter randomized trial", 第73回日本循環器学会、2009年3月22日、大阪
 - 3) Hirohito Metoki, Junichiro Hashimoto. Losartan/HCTZ is more effective than titration to maximum-dose ARBs for uncontrolled hypertension in multi-center randomized controlled study: the J-HOME-AI study. 第73回日本循環器学会、2009年3月21日、大阪
 - 4) 橋本 潤一郎. 「中心血圧からみた動脈-心臓連関」、血管障害フォーラム2009. 2009年1月19日、東京
 - 5) 橋本 潤一郎. 「第31回日本高血圧学会トピック報告」、第9回AIの会、2008年11月30日、京都
 - 6) 橋本 潤一郎. 「脳腎連関：微小血管障害に対する大血管ステイフネスの影響」、第31回日本高血圧学会総会、2008年10月9日、札幌
 - 7) Junichiro Hashimoto. Cerebro-renal connection: Involvement of large artery stiffening in microvascular organ damage. 62nd High Blood Pressure Research Conference of American Heart Association, 2008年9月18日、Atlanta
 - 8) 橋本 潤一郎. 「高血圧性左室肥大と中心血圧の関連：動脈波反射の影響」、第57回日本心臓病学会、2008年9月9日、東京
 - 9) 橋本 潤一郎. 「中心血圧と薬効評価」、第9回国際統合医学会、2008年7月12日、東京
 - 10) Junichiro Hashimoto. Multi-center cross-sectional study to characterize antihypertensive treatments in terms of central blood pressure evaluated by radial artery pulse waveform – antihypertensives and blood pressure of central artery study in Japan. 22nd scientific meeting of International Society of Hypertension, 2008年6月18日、Berlin
 - 11) 橋本 潤一郎. 「降圧治療と ventricular-vascular interaction：末梢動脈圧波反射の減少を介した左室肥大の退縮」、第6回臨床血圧脈波研究会、2008年6月7日、東京
 - 12) 橋本 潤一郎. 「脳腎連関：微小血管障害に対する大血管ステイフネスの影響」、第6回臨床血圧脈波研究会、2008年6月7日、東京
 - 13) 橋本 潤一郎. 「J-HOME AI研究 中間報告」、第2回J-HOME AI研究会、2008年6月3日、仙台
 - 14) Junichiro Hashimoto. Prediction of left ventricular mass reduction with antihypertensive therapy from harmonic content of the aortic pressure waveform. 23rd Scientific meeting of American Society of Hypertension, 2008年5月14日、New Orleans
 - 15) Junichiro Hashimoto. Central blood pressure and augmentation index for better management of cardiovascular disease. Singapore Disease Management Conference, 2008年5月8日、Singapore
 - 16) 石川 智史、橋本 潤一郎. 大動脈硬化指標と微量アルブミン尿との関連、第30回日本高血圧学会総会、2007年10月27日、宜野湾市
 - 17) 森戸 里衣子、橋本 潤一郎. 動脈壁硬化と無症候性脳血管障害との関連、第30回日本高血圧学会総会、2007年10月27日、宜野湾市
 - 18) 橋本 潤一郎. 降圧治療に伴う左室重量退縮における動脈波反射の役割：定量的反射波分離法を用いた検討、第30回日本高血圧学会総会、2007年10月27日、宜野湾市
 - 19) 相川 智史、橋本 潤一郎. 動脈壁硬化と無症候性脳血管障害との関連、第30回日本高血圧学会総会、2007年10月26日、宜野湾市
 - 20) Junichiro Hashimoto. Monitoring of antihypertensive treatment for left ventricular mass regression, オーストラリア・ニュージーランド心臓学会 2007, 2007年8月10日、クライストチャーチ
 - 21) Junichiro Hashimoto. Different role of wave reflection magnitude and timing in left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment, 第16回ヨーロッパ高血圧学会、2007年6月17日、ミラノ
 - 22) Junichiro Hashimoto. Is pulse wave analysis superior to home blood pressure measurement in predicting antihypertensive treatment-induced regression of left ventricular mass?, 第22回アメリカ高血圧学会、2007年5月19日、シカゴ
 - 23) Junichiro Hashimoto. Association between wasted pressure energy and left ventricular hypertrophy: Influence of arterial wave reflection, 第22回アメリカ高血圧学会、2007年5月19日、シカゴ
- [図書] (計 6 件)
- 1) Junichiro Hashimoto, Michael F. O'Rourke. Physiology – basic concepts and regulation of aortic function, *The aorta: Structure*,

- function, dysfunction, and diseases*, pp. 22–30, UK: Informa Healthcare, 2009
- 2) Junichiro Hashimoto, Michael F. O'Rourke. Aorta – peripheral arteries interrelationship, *The aorta: Structure, function, dysfunction, and diseases*, pp. 36–42, UK: Informa Healthcare, 2009
 - 3) 橋本 潤一郎. 心機能と動脈ステイフネスの関連. 新しい血圧測定と脈波解析マニュアル、メジカルビュー社、pp. 67–71, 2008
 - 4) 橋本 潤一郎. PWVおよび中心血圧 (AI) の臨床への応用. 高血圧診療への応用. 新しい血圧測定と脈波解析マニュアル、メジカルビュー社、pp. 141–144, 2008
 - 5) 橋本 潤一郎. 中心血圧、AIの予後予測能. 新しい血圧測定と脈波解析マニュアル、メジカルビュー社、pp. 216–219, 2008
 - 6) 石川 智史、橋本 潤一郎、今井 潤. PWV および中心血圧 (AI) からみた予防医学と生活習慣. 検診への応用. 新しい血圧測定と脈波解析マニュアル、メジカルビュー社、pp. 200–203, 2008

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 潤一郎 (HASHIMOTO JUNICHIRO)
東北大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号：50333795

(2) 研究分担者

梶川 伸哉 (KAJIKAWA SHINYA)
東北学院大学・工学部・教授
研究者番号：80290691

(3) 連携研究者