

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 5 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22590587

研究課題名（和文） 自律神経系機能と循環器疾患とのコホート研究

研究課題名（英文） A cohort study of relationship between autonomic function and cardiovascular disorders

研究代表者 加藤匡宏

(KATO TADAHIRO)

愛媛大学・教育学部・准教授

研究者番号：60325363

研究成果の概要（和文）：心拍変動(HRV)が地域健診の健康指標として有用であるかどうかを明らかにするために、7つの健康指標(収縮期血圧(SBP), 拡張期血圧(DBP), HDL, 中性脂肪(TG), HbA1c, 腹囲, BMI)および生活習慣との関連を調べた。大洲市で健康診断を受けた地域住民の(1)生活習慣、(2)血清生化学的検査など数種の健康指標と5分間HRVの関連を解析した。高血圧は低レベルHRVと関係し、HRVは高血圧の発見に役立つ指標であった。低レベルHRVが脳心事故のリスクを増加させる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The objective is to shed a light on whether four components of HRV (Heart Rate Variability) or not is a useful health indicator in medical examination for residents, Therefore we investigated a relationship between HRV and seven health indicators - systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), HDL-cholesterol, Triglyceride(TG), HbA1c, waist circumference and BMI. We analyzed a correlation between four components of HRV during five minutes and several health indicators (physical and biochemical, data derived from medical examination for residents. The values of HRV, low frequency (LF), high frequency (HF), and standard deviation of all normal RR intervals (SDNN) were statistically significant difference between patients had been suffering from hypertension and who had not yet. For LF component, an average of SBP was higher in low LF group than that of high LF. For HF component, an average SBP was higher in low HF group than that of high HF. However, there was no statistically significant difference between low LF/HF and high LF/HF. Hypertension was well correlated to a low level of HRV. The measurement of HRV in medical examination for residents has a possibility of developing an indicator of detecting potential hypertension It is conceivable that a low level of HRV also increases risk of cardiovascular events in the future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学 ・ 公衆衛生学、健康科学

キーワード：地域保健、壮年期の健康指標

1. 研究開始当初の背景

大洲コホート研究は 1996～1998 年にウエスト周囲径の測定を含むベースライン調査を行い、主に循環器疾患発症をエンドポイントとする約 5000 人の前向き研究として開始された。分担研究者の斉藤らは、これまでにわが国においてメタボリックシンドロームと脳卒中罹患との関連について報告し、メタボリックシンドロームの脳卒中発症リスクは上昇するものの、内臓肥満のない、いわゆるメタボリックシンドロームに該当しなくても、リスクの重積により循環器疾患発症のリスクが増加することを示した（斉藤ら、日本公衛誌、2007）。

また、奈良県明日香村において、約 650 名の地域住民を対象とした 75g ぶどう糖負荷試験を含む研究から、安静時の心拍数がインスリン抵抗性を示す HOMA 指数と正の相関があること、さらに、非肥満者においても血管弾性の指標である脈波伝播速度（baPWV）がリスクの集積にともない上昇すること（Saito I, et al, Hypertens Res, 2006）、等の研究成果を得ている。このように、非肥満者の脳卒中発症リスクが上昇する背景には、肥満との関連が薄い日本人特有のリスクとして何らかの要因が潜んでいる可能性が推測された。安静時心拍数は、循環器疾患の発症、生命予後、さらには新規の糖尿病発症のリスクであることが欧米のコホート研究においてすでに報告されてきた。また、安静時心拍数と死亡との関連は、我が国における疫学調査においても確認され、安静時心拍数が増えるにしたがって死亡のリスクは明らかに上昇した（Okamura T, et al. Am Heart J 2004）。安静時心拍数は、自律神経系機能によりコントロールされていることから、これまでの研究成果は、循環器疾患の発症に対し、自律神経系機能が関与していることを示唆するものであった。さらに、自律神経系機能の詳細な把握方法として、一般的には心電図 RR 間隔のスペクトル解析から算出される心拍変動を表す指標が用いられている。

これらの指標の意義は European Society of Cardiology と North American Society of Pacing and Electrophysiology の両学会により推奨されており（Circulation 1996）、心拍変動指標を用いた疫学研究は、米国 Framingham Study（Tsuji H, et al. Circulation 1996）、ARIC Study（Carnethon MR, et al. Circulation 2003）、Whitehall II study（Hemingway H, Circulation 2005）等で行われてきた。

2. 研究の目的

既存の研究では安静時心拍数と同様に、循環器疾患と糖尿病の病因に自律神経系が関与していることが示唆されている。わが国において、循環器疾患の発症をエンドポイントとした自律神経機能に関してのコホート研究はまだない。我々は、これまでの研究成果から、欧米人に比べると体型の小さい日本人において、自律神経系機能は動脈硬化性危険因子と深いつながりがある可能性を持つと考えている。そのため、安静時心拍数に加え、自律神経系機能を示す詳細な指標を用いたコホート研究が必要であると考えられた。我々は、平成 20 年 9 月 1 日に愛媛大学大学院医学系研究科等ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会専門委員会の承認を得て、平成 21 年度より愛媛県大洲市における新たなコホート研究「循環器疾患予防対策推進のためのコホート研究」（大洲コホート II）を開始する。本研究は、本コホート研究のベースライン調査の中に自律神経系機能評価を加え、循環器疾患発症との関連を検討することを目的に実施する。

3. 研究の方法

【評価指標】

(1) 心拍変動

心拍変動は、安静後 5 分間座位の姿勢で測定した。心拍変動測定には、Pulse Analyzer Plus を用いた。心拍変動の評価指標、SDNN、RMSSD、lnLF、lnHF、LF/HF を使用した。

(2) 血圧

血圧値は座位 2 回血圧測定し、平均値を分析に使用した。高血圧は、収縮期血圧 140mmHg 以上もしくは拡張期血圧 90mmHg 以上もしくは降圧薬治療中者とした。

(3) その他

BMI、糖尿病、脂質代謝異常、飲酒（飲酒量）、現在の喫煙状況、身体活動量である。

(4) 分析方法

心拍変動指標を 4 分位に分け、共分散分析により各群間での年齢調整済み血圧値及び生活習慣等の特徴を算出した。年齢及び BMI、喫煙、飲酒量、身体活動量、降圧薬服用および糖尿病の有無を調整因子として心拍変動と血圧値との関連を検討した。

【対象】

愛媛県大洲市で特定健診健診を受診した者である。期外収縮や心房細動者を除く 3587 人を分析対象とした。

4. 研究成果

この横断研究での主要な結果は、特に 40~64 歳の中年期において心拍変動の低下は血圧値との負の関連が認められたことである。壮年期では、自律神経機能と血圧の関連が強い可能性が考えられる。本研究により、心拍変動及び血圧値の交絡因子を調整後も、男性では自律神経系機能低下と拡張期血圧の上昇の関連、女性では、収縮期血圧、拡張期血圧に対して認められた。血圧の規定因子には大まかには心拍出量、循環血液量、末梢血管抵抗あり、収縮期血圧は、心拍出量に代表される心臓機能を反映し、拡張期血圧は末梢血管抵抗を反映すると考えられている。本研究においては、心拍変動指標が収縮期血圧より拡張期血圧に対してより関連が強い傾向を示したのは、自律神経系機能が末梢血管抵抗の調整をしているという機序によって説明された。また本研究では自律神経系機能の低下と血圧値上昇との関連が高齢者より壮年期でより顕著に認められた。自律神経系機能の低下高血圧の初期から起こっていること、自律神経と血圧値との関連は高齢者よりむしろ若年者において顕著な傾向ある可能性が示された。高齢者においては自律神経系機能が血圧の調整に与える影響よりも、動脈硬化や心機能の低下など加齢による変化の方が大きいことが考えられる。以上のことより、本研究においては自律神経系機能の低下が血圧値上昇に関連していることが示された。これらの知見は、本研究の横断研究調査としての目標をほぼ達成したと考えられる。

今後の研究は脳梗塞・虚血性心疾患の発症予防のため、動脈硬化の新しい危険因子の解明を目的として、地域集団の中老年男女を対象に、頸動脈超音波検査を実施し、総頸及び内頸動脈の硬化所見を統一した基準により測定計測する。同時に動脈硬化の従来の危険因子（血圧、喫煙、飲酒、血清脂質、HbA1c）の特定健診項目に、動脈硬化の指標となる HRV（心拍変動）を加える。従来の危険因子、HRV と頸動脈硬化との関連について多変量解析を用いて分析し、頸動脈硬化の進展に關与する要因を抽出する。本研究によって(1)頸動脈硬化度と(2)特定健診問診項目(3)HRV との関連を明らかにすることによって、頸動脈硬化が進展しやすい人のプロフィールを明らかにし、脳梗塞、虚血性心疾患等の閉塞性動脈効果疾患の予防活動を展開する。頸動脈超音波検査による頸動脈硬化判定に自律神経機能検査である HRV（心拍変動）、特定健診問診項目、血圧、血液所見をマッチング解析する。標準化された頸動脈超音波検査、HRV、問診項目、血圧、血液所見について全集団の調査を同一の方法によって行う点にある。特に頸動脈エコー検査と HRV に関しては国際的な比較性をも考慮する。研究期間中にこれら

の検査を実施した男女で脳卒中、虚血性心疾患の既往歴のない住民をコホートとして、将来の脳梗塞、虚血性心疾患発症との関連をプロスペクティブに分析するためのベースラインデータを構築できると考えられる。本研究の今後の推進方策に頸動脈超音波検査を導入することによって、(1) HRV が頸動脈硬化に及ぼす影響の断面調査、(2) 頸動脈硬化と特定健診検査項目との関連、(3) 頸動脈硬化状況、HRV、特定健診項目（問診、生理学検査、生化学検査）が脳卒中・心筋梗塞などの脳心事故発生に關与する相対危険度の前向き研究による解析が実施できる。

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 5 件）

(1) Isao Saito, Kazumasa Yamagishi, Choy-Lye Chei, Renzhe Cui, Tetuya, Ohira, Akihiko Kitamura, Masahiko Kiyama, Hironori Imano, Takeo Okada, Tadahiro Kato, Shinichi Hitsumoto, Yoshinori Ishikawa, Takeshi Tanigawa, Hiroyasu Iso. (2013) Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels Atherosclerosis (in press)

(2) Yoko Watanabe, Isao Saito, Yasuhiko Asada, Taro Kishida, Masamitsu Yamaizumi, Tadahiro Kato (2013) Daily rice intake strongly influences the incidence of metabolic syndrome in Japanese men aged 40-59 years. Journal of Rural Medicine (in press)

(3) Yuka Tamura, Isao Saito, Yasuhiko Asada, Taro Kishida, Masamitsu Yamaizumi, Tadahiro Kato (2012) A cross sectional survey of factors influencing bone mass in junior high school students. Environmental Health and Preventive Medicine (in press)

(4) Yuka Tamura, Kanako Yamauchi, Tadahiro Kato. The relationship between individual component of autonomic nervous function and issues of annual medical examination. (2012) Bulletin of The Center for Education and Educational Research The Faculty of Education Ehime University. 30. pp137-143.

(5) Yuka Tamura, Kanako Yamauchi, Tadahiro

Kato. Potential for therapeutic counseling using salutogenic model -A review of literature of 'sense of coherence' and a perspective on clinical psychology-(2012) Bulletin of The Faculty of Education, Ehime University 59 213-220.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤匡宏 (KATO TADAHIRO)
愛媛大学・教育学部・准教授
研究者番号：60325363

(2) 研究分担者

谷川武 (TANIGAWA TAKESHI)
愛媛大学・医学系研究科・教授
研究者番号：80227214

斉藤功 (SAITO ISAO)
愛媛大学・医学系研究科・教授
研究者番号：90253781

山内加奈子 (YAMAUCHI KANAKO)
愛媛大学・教育学部・研究員
研究者番号：20510283