

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500840

研究課題名(和文) 運動負荷時の中心動脈圧波の応答を指標とした血管内皮機能評価法の開発と有効性の検証

研究課題名(英文) Usefulness of central arterial pressure response to dynamic exercise for the assessment of vascular endothelial function

研究代表者

宮井 信行 (Miyai, Nobuyuki)

和歌山県立医科大学・保健看護学部・教授

研究者番号：40295811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円、(間接経費) 1,110,000円

研究成果の概要(和文)：わが国では心疾患や脳血管疾患が死因の主流となっており、その予防において動脈硬化の早期発見が重要視されている。本研究では、運動負荷に伴う中心動脈圧波の応答を解析し、その波形パラメーターの変化から安静時には顕在化しないような血管の微笑炎症や内皮機能障害などの初期の血管病変を捉えうることを明らかにした。また、末梢血管からの反射波の増強に伴う中心動脈での圧上昇は、心臓に対する直接的なストレス増大を招くことから、心肥大や左室機能低下などの臓器障害のリスクを知る上でも有用な指標となることが示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have demonstrated that the exaggerated responses of central arterial pressure and wave reflection markers during dynamic exercise are related to a state of structural and functional impairments of the vasculature in the early stages of hypertension. These results suggest that subclinical atherosclerosis may have a greater influence on vascular reactivity than on basal tone and hence could potentially be identified by an abnormal response of central arterial pressure to exercise even before clinical manifestation of atherosclerosis. In addition, an amplified wave reflection from periphery due to the vascular alterations, such as increased arterial stiffness and endothelial dysfunction, induces greater central aortic pressure and leads to the increase in overall left ventricular afterload. Thus, the central arterial pressure response to exercise may also be useful as an evaluation of hypertension-related risks of cardiovascular complications.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 応用健康科学

キーワード：運動負荷試験 中心動脈圧波 動脈伸展性 血管内皮機能 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

血管内皮細胞は、多様な血管作動物質を産生して血流調節に関与するほか、血小板の凝集抑制、平滑筋細胞の増殖抑制などの多彩な血管保護作用を持つ。しかし、加齢、喫煙、高血圧、糖尿病、酸化ストレスなどの種々の危険因子の曝露によって内皮細胞に傷がつくと保護作用が阻害され、そのまま修復しきれず経過すると内皮機能障害が進行する。つまり、血管内皮機能の低下は、動脈硬化の進展過程における最初の血管障害であり、その早期発見が心血管疾患の予防において重要と考えられる。

代表的な血管内皮機能の非侵襲的評価法である FMD 検査は、上肢動脈の虚血反応性充血後の血管径の拡張度を超音波で計測するものである。しかし、この検査では検査者の熟練した技術が要求されるため、安定した測定精度を担保できないことが課題であった。最近、動脈位置を捕捉しながら血管径を自動計測する装置が開発され、ある程度の信頼性を確保できるようになったが、検査装置が高価であるため、医療機関などの臨床では利用できても、地域や職域などで多集団を対象に血管障害のスクリーニング検査として実施することは難しい。また、上肢をカフで強く圧迫して血流を遮断する必要があるため、痺れや痛みを伴うなど被験者の苦痛も相応に認められる。

近年、動脈圧波の波形解析に基づく血管機能評価法が数多く開発されている。動脈圧波形の収縮期成分は前期成分と後期成分に分けられ、前期成分は血液駆出による駆出圧波を、後方成分は駆出圧波が動脈分岐部などで反射して戻ってきた反射圧波を反映する。また、心臓に近い中心動脈の血圧は反射圧波で決定され、血管壁の弾力性低下や緊張性増大に伴って上昇することから、動脈の弾力性を反映した指標となる。さらに、反射圧波の上昇は左室に直接的な負荷となって心肥大や左室拡張能の低下を招く要因となることから、臓器障害のリスクの情報も含有することになる。

ところで、運動負荷時には活動筋の酸素需要に応じて循環血流が増加し、これが血管壁へのずり応力を高めて一酸化窒素 (NO) の産生を促進するため、運動誘発性に末梢血管が拡張する。また、これによって末梢からの反射圧波が減弱することから、中心動脈の血圧の上昇は軽度に抑えられる。しかし、血管の機能的障害によって拡張能が低下すると反射圧波が増強するため、中心動脈でも血圧が過度に上昇するものと推察される。このことから、運動負荷時の中心動脈圧の波形変化を解析することで、血管の微小炎症や内皮機能障害を早期に捉えられる可能性がある。しかしながら、運動時の血行動態に基づいて血管機

能の評価を試みた研究は少なく、その中でも中心動脈の波形解析を利用したものは海外でわずかに認められるのみである。

2. 研究の目的

本研究では、動的運動時の循環血流の増大に伴う血管壁の応答を中心動脈圧の波形変化から評価する。つまり、運動性充血による血管拡張反応を誘発することによって安静時には顕在化しない血管の微小炎症および内皮細胞障害を早期に捉えられる可能性があり、この仮説から、運動負荷時の中心動脈圧の波形解析に基づく血管内皮機能の評価法を開発し、その有効性を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

対象者は、近畿地区の某大学に在籍する男子学生および和歌山県下の某事業所に勤務する男性従業員のうち、研究の趣旨に賛同し、参加協力の同意の得られた者とした。なお、対象者には、事前に研究の目的や内容について口頭と文書により説明を行った。また、調査は、和歌山県立医科大学の倫理委員会の承認を得た後に実施した (承認番号 613)。

平成 23~25 年度の各年度の検討内容は以下の通りである。平成 23 年度は、高血圧、脂質異常症、高血糖の曝露の程度によって選定した少数例の検討から、危険因子の有無や集積による差違が最も顕在化する検査条件を明らかにし、血管内皮機能を効率よく評価するための最適なプロトコルを検討した。続いて、平成 24 年度は、様々な年齢階層から危険因子の曝露のない者を対象者として選定し、加齢に伴う中心動脈圧波の変化を把握した上で、暫定的な評価基準値の作成を試みた。そして、平成 25 年度は、血管障害を招く種々の危険因子の有無または集積が波形変化にどのように反映されてくるか、あるいは、他の血管機能検査パラメーターとどのような関係性があるかを明らかにすることを目的に横断研究および介入研究を実施した。

4. 研究成果

(平成 23 年度)

・運動負荷時の中心動脈圧波の評価のための最適検査プロトコルの検討

(1)対象者:[検討]脳心血管疾患、糖尿病、腎疾患の既往がなく、血圧が正常血圧で脂質異常や高血糖を認めない若年男性 19 名 (22.5 ± 2.6 歳) を対象とした。[検討] 前述の疾患の既往がない男性のうち、正常血圧で脂質異常や高血糖を認めない者 (非リスク保有群 14 名、42.5 ± 3.2 歳) と、正常高値または 度

高血圧でかつ高血糖を合併する者（多重リスク保有群 15 名、 44.9 ± 2.9 歳）を対象とした。

（2）方法：検査は午前中に実施し、前日夜からの絶食および喫煙、カフェインを含む飲料の摂取を控えるようにした。運動負荷試験は、自転車エルゴメーター（フクダ電子製 BE-250）を用いて行った。負荷強度の設定は Karvonen 法で算出される相対心拍数の 20%、40%、60% の 3 条件とし、5 分間の漸増負荷運動に続いて、各強度での固定負荷運動を 10 分間行うプロトコールとした。試験中は心電図と心拍数を連続的にモニターするとともに、運動負荷用血圧監視装置（SucTech Medical 製 Tango Plus）を用いて右上腕部の血圧を 1 分間隔で測定した。さらに、シグモコア（AtCor MEDICAL 製 SCOR-PVx）を用いて負荷前、終了直後、3 分後、5 分後に橈骨動脈の圧波形を記録し、この波形を伝達関数により大動脈起始部の圧波形に変換して中心血圧と反射波の指標を求めた。

（3）結果：運動の終了直後には、上腕および大動脈の収縮期圧が上昇したが、その上昇度は大動脈で有意に小さかった。反射波の指標の脈圧比（上腕動脈の脈圧 ÷ 中心動脈の脈圧）は運動前に比べて終了直後で有意に上昇し、その後も高値を維持した。また、その程度は負荷条件に依存し、強度が高いほど大きかった。多重リスク保有群では、非リスク保有群に比べて脈圧比が有意に低く、運動前よりも終了後でその差が大きかった。低強度よりも高強度の負荷条件の方が多重リスク保有群と非リスク保有群における脈圧比の差が顕著であった。

以上の結果から、運動負荷後の中心動脈圧波は、動的運動に伴う末梢血管の拡張反応を反映しており、その波形変化のパターンから血管の内皮機能障害や動脈伸展性の低下を捉える可能性があることが示唆された。また、このような血管拡張反応の低下を効率よく検出するためには、循環血流量が十分に増大して動脈壁に相応のずり応力を働かせる必要があることから、中等度以上の強度で 10 分程度の定常運動を行うことが適当であると推察された。

（平成 24 年度）

・運動負荷時の中心動脈圧波の応答の加齢変化と年齢を加味した暫定的な評価基準値の作成

（1）対象者：〔検討〕脳心血管疾患、糖尿病、腎疾患の既往がなく、血圧が正常血圧で脂質異常や高血糖を認めない若年男性 12 名（ 22.9 ± 3.2 歳）を対象とした。〔検討〕前述の疾

患に併せて、高血圧、脂質異常症、高血糖、過度の喫煙歴がないことを条件として、20～50 歳代の各年代別に対象者 94 名（ 38.9 ± 7.8 歳）を選定した。

（2）方法：検査は午前中に実施し、前日夜からの絶食および喫煙、カフェインを含む飲料の摂取を控えるようにした。運動負荷試験は、平成 23 年度の検討をふまえ、自転車エルゴメーター（フクダ電子製 BE-250）を用い、Karvonen 法による 60% の相対心拍数に相当する強度の定常運動を 10 分間実施した。試験中は心電図と心拍数を連続的にモニターし、上腕血圧を 1 分ごとに測定した。さらに、負荷前と終了後から 5 分後にかけて橈骨動脈の圧波形を記録し、伝達関数を用いて大動脈起始部の中心血圧と反射波指標を求めた。また、検査は、同一被験者に対して 1 週間後に同条件で再度実施した。

（3）結果：運動負荷に伴う収縮期圧の上昇は上腕動脈に比べて中心動脈で軽度であり、反射波の指標の脈圧比（上腕動脈の脈圧 ÷ 中心動脈の脈圧）も負荷前に比べて終了後に有意に高値となることを確認した。中心動脈の波形パラメーターについては、負荷前よりも負荷後の計測値において高い再現性を認め、他の血管機能検査と同程度の測定精度が得られた。運動負荷後の脈圧比の変化は年齢階級が高くなるにつれて連続的に低値となり、加齢の影響が示唆された。年齢階級ごとの平均値と標準偏差に基づいて暫定的な評価基準値を作成した。

以上の結果から、前年度の検討により確立した検査プロトコールは血管内皮機能の評価法としてある程度の妥当性と信頼性を有するものと考えられた。また、中心動脈の波形パラメーターの変化には加齢の影響が認められたことから、高血圧、脂質異常症、高血糖などの危険因子の曝露による血管内皮機能の低下を精度良く捉えるためには、年齢の影響を除外して評価を行う必要があることが確認された。

（平成 25 年度）

・心血管危険因子の集積に伴う中心動脈圧波の波形変化および他の血管機能検査パラメーターとの関連

（1）対象者：〔検討〕脳心血管疾患、糖尿病、腎疾患の既往のない男性の中から、以下の 4 群を設定して対象者とした。（A）正常血圧で脂質異常や高血糖を認めない者（正常血圧群 18 名）（B）正常血圧で脂質異常が高血糖を認める者（正常血圧合併群 21 名）（C）正常高値か 度高血圧で脂質異常や高血糖を認めない者（高血圧群 17 名）（D）正常高値か

度高血圧で脂質異常か高血糖を認める者（高血圧合併群 22 名）〔検討〕上記の高血圧合併群の基準に合致する者で、過度の喫煙歴がなく、中等度以上の身体運動を日常的に行っていないことを条件として 34 名（ 45.6 ± 4.3 歳）を選定し、運動群（17 名）と対照群（17 名）に無作為に割り付けした。

（2）方法：検査は午前中に実施し、前日夜からの絶食および喫煙、カフェインを含む飲料の摂取を控えるようにした。運動負荷試験は、前年度までの検討によって確定したプロトコルで行い、試験中は心電図と心拍数、上腕血圧を連続的に測定するとともに、橈骨動脈の圧波形を記録し、伝達関数を用いて大動脈起始部の中心血圧と反射波指標を求めた。また、身体計測として、身長、体重、体脂肪率、ウエスト周囲径、インピーダンス法による体脂肪率および内臓脂肪面積の推定、循環機能および血管機能検査として、上腕血圧と上腕-足首間脈波伝播速度（baPWV）の測定、総頸動脈の内膜中膜複合体厚（IMT）の計測、内皮依存性血管拡張反応（FMD）検査、心エコー検査による左室形態および心機能の評価を行った。その他、上腕静脈より採血し、血糖、インスリン、HbA1C、リポ蛋白、中性脂肪、高感度 CRP、アディポネクチンを測定した。さらに、随時尿を 1 週間の間隔をあけて 2 回採取し、微量アルブミンの測定を行った。

介入研究は並列比較試験で実施した。運動群は、軽強度の運動を週 3 回以上実施することを基本に、23 メッツ・時/週を達成することを目標とした積極的な運動を 12 週間行った。対照群は運動を行わず、通常と同じ生活を継続した。期間中は加速度センサーを内蔵した歩数計を装着し、身体活動量（メッツ）と消費エネルギーを記録した。

（3）結果：運動負荷時の中心動脈における収縮期圧の上昇は、正常血圧群 < 正常血圧合併群 < 高血圧群 < 高血圧合併群の順に連続的に高値となった。運動負荷後の脈圧比（反射波指標）は、血流依存性血管拡張反応（FMD）、上腕-足首間脈波伝播速度（PWV）などの血管内皮機能および動脈伸展性の指標、または尿中微量アルブミンや高感度 CRP といった血管障害マーカーと有意な関連を示した。左室肥厚度の指標である左室相対壁厚は上腕血圧とは独立に脈圧比と関連し、その程度は安静時よりも運動負荷後で大きかった。運動群における脈圧比は介入後に上昇する変化（反射波が減弱）を示し、その介入前後での変化量は FMD の変化量と有意な関連を示した。

以上の結果から、運動負荷に伴う中心動脈圧波の波形パターンの変化は、高血圧を含む

脂質異常や高血糖の有無と集積を反映するとともに、血管内皮機能や動脈伸展性の指標とも有意な関連を示した。また、軽強度の身体活動を導入する介入の施行後に、血管内皮機能の改善と併せて中心動脈における反射圧波の減弱を示す波形パターンの変化が確認された。これらのことから、運動負荷時の中心動脈圧の波形変化は、心血管危険因子の曝露による血管障害の初期段階を捉える生理的パラメーターとして有用であることが示唆された。さらに、運動負荷後の中心動脈圧の波形は、左室の壁厚の指標とも良好な関連を示したことから、左室ストレスの増大による臓器障害のリスクの指標としても利用できるものと考えられた。

総括

最近、トノメトリ法を用いて橈骨動脈から大動脈起始部の血圧脈波を推定する装置が開発されたのを契機に、中心動脈の血圧測定が高血圧の診断や治療効果の判定に広く導入されるようになってきている。上腕動脈では駆出圧波が収縮期血圧を決定するのに対して、中心動脈では末梢血管からの反射圧波によって波形のピークが決定されることをふまえると、血管壁の肥厚や動脈伸展性の低下は上腕動脈よりも中心動脈の血圧に反映されやすいといえる。本研究は、運動負荷時の中心動脈圧波の応答から、動脈硬化の初期の血管病変である血管内皮障害を早期に検出することを試みたが、運動負荷に伴う動脈圧波の波形パターンの変化は、加齢、高血圧、脂質異常症、高血糖などの危険因子の曝露状況を反映するとともに、血管内皮機能や動脈伸展性に関する他のパラメーターとも良好な関連を示すことが明らかとなった。さらに、末梢血管からの反射圧波の上昇は左室ストレスを増大させるが、運動負荷に伴う動脈圧波の変化は左室拡張能の低下や左室肥大とも関連することが示され、臓器障害のリスクを知るうえでも有用であることが示唆された。橈骨トノメトリ法による運動負荷時の動脈圧波の記録および伝達関数による中心血圧の推定については技術的な課題もなお残されてはいるものの、今後それらの課題が解決され、十分なレベルの検査精度が保証されれば、新しい血管機能評価法を提案できることになり、心血管系疾患の予防のための健康管理に貢献できるものと考えられる。

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 1 件）

Miyai N, Shiozaki M, Yabu M, Utsumi M, Morioka I, Miyashita K, Arita M: Increased mean arterial pressure response to dynamic exercise in normotensive subjects with multiple metabolic risk factors. *Hypertens Res* 36: 534-539, 2013. (査読有)

[学会発表](計8件)

Miyai N, Shiozaki M, Uchikawa Y, Terada K, Tomida K, Utsumi M, Hattori S, Miyashita K, Arita M: Mean arterial pressure during submaximal exercise is associated with makers of subclinical atherosclerosis in prehypertension. Joint Meeting of the 24th European Society of Hypertension& the 25th International Society of Hypertension. June 2014, Athens, Greece.

Miyai N, Shiozaki M, Uchikawa Y, Utsumi M, Tomida K, Hashizume T, Miyashita K, Arita M: Central arterial blood pressure response to dynamic exercise is a useful marker of peripheral vasodilatory function in early stages of hypertension. 23th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. June 2013, Milan, Italy.

Miyai N, Idoue A, Hirata C, Takahashi M, Nagano S, Iwahara A, Hattori S, Buyo M, Hashizume T, Uematsu Y, Utsumi M, Shiba M, Miyashita K, Arita M: Exaggerated Blood Pressure Response and Delayed Blood Pressure Recovery Are Associated with Arterial Stiffness in Prehypertensive Subjects. 第77回日本循環器学会学術集会. 2013年3月, 横浜.

宮井信行, 塩崎万起, 内海みよ子, 内川友起子, 福元 仁, 森岡郁晴, 有田幹雄, 武田眞太郎, 宮下和久: 運動負荷試験による血圧変化に及ぼす動脈伸展性の低下の影響. 第85回日本産業衛生学会. 2012年5月, 名古屋.

Miyai N, Shiozaki M, Kinjo Y, Uchikawa Y, Fukumoto J, Terada K, Tomida K, Miyashita K, Arita M: Central blood pressure response to exercise as an evaluation of left ventricular afterload in early stages of hypertension. 22nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. April 2012, London, UK.

宮井信行, 塩崎万起, 内川友起子, 藪 真悠子, 内海みよ子, 森岡郁晴, 宮下和久, 有田幹雄: 高血圧者における運動負荷時の橈骨動脈-大動脈脈圧比の変化と左室ストレスの評価. 第34回日本高血圧学会. 2011年10月, 栃木.

Miyai N, Shiozaki M, Utsumi M, Morioka I, Miyashita K, Arita M: Relationship of blood pressure response to exercise with arterial stiffness and urinary albumin excretion in normal and early stages of hypertension.

American College of Cardiology 60th Annual Scientific Session. April 2011, New Orleans, USA.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮井 信行 (MIYAI NOBUYUKI)
和歌山県立医科大学・保健看護学部・教授
研究者番号: 40295811

(2) 連携研究者

有田 幹雄 (ARITA MIKIO)
和歌山県立医科大学・保健看護学部・教授
研究者番号: 40168018

宮下 和久 (MIYASHITA KAZUHISA)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50124889

森岡 郁晴 (MORIOKA IKUHARU)
和歌山県立医科大学・保健看護部・教授
研究者番号: 70264877

寺田 和史 (TERADA KAZUFUMI)
天理大学・体育学部・准教授
研究者番号: 40454798

内海 みよ子 (UTSUMI MIYOKO)
和歌山県立医科大学・保健看護部・教授
研究者番号: 00232877

(3) 研究協力者

富田 耕太郎 (TOMIDA KOTARO)
和歌山大学・経済学部・准教授
研究者番号: 50197935

服部 園美 (HATTORI SONOMI)
和歌山県立医科大学・保健看護部・准教授
研究者番号: 00438235

牟礼 佳苗 (MURE KANAE)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号: 90268491