

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：14403

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500855

研究課題名(和文) 若年健常人における血管内皮機能の経年変化とその要因の探索

研究課題名(英文) long term changes of vascular endothelial function in young healthy subjects

研究代表者

松本 鉄也 (Matsumoto, Tetsuya)

大阪教育大学・教育学部・教授

研究者番号：70273406

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：不健全な生活習慣が続くと、内皮機能は障害される。動脈硬化の発症は若年齢化している。そこで、若年健常人の内皮機能を経年的に評価し、内皮機能に影響する生活習慣を解析した。対象は大学生48名(男性22名、女性26名)。RH-PAT (Reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry)法による内皮機能評価を1年毎に3回施行した。性、年齢、体格指数、喫煙や飲酒の習慣、睡眠時間、欠食、深夜アルバイト等と内皮機能の関連を解析した。RH-PAT indexの経年的変化は認めなかった。不健全な生活習慣は将来の内皮機能に影響する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Endothelial dysfunction is a key step in the initiation and progression of atherosclerosis. Few data with effects of lifestyle on endothelial function are available in healthy university students. Thus, we evaluated prospectively the association of lifestyle with endothelial function in university students. Endothelial function was assessed by digital reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT), utilizing Endo-PAT 1500 (Itamar Medical, Caesarea). All subjects (18.5 ± 0.5 years) underwent questionnaires and reactive hyperemia index (RHI) measurements at the start of university life and after a 1-year and 2-year follow-up. No significant correlation between RHI values and physical activity, sleeping hours, skipping breakfast, current cigarette use, alcohol consumption, or body mass index was observed. In conclusion, poor lifestyle behaviors may be related to endothelial dysfunction in future postgraduate days.

研究分野：応用健康科学

キーワード：血管内皮機能 生活習慣

1. 研究開始当初の背景

血管内皮機能の低下は動脈硬化の初期段階である。不適切な生活習慣が続くと、酸化ストレスが亢進し、内皮機能は障害される。2000年以降、血管内皮機能が心血管事故の発症と密接に関係していることが明らかとなった。血管内皮機能検査は2012年に保険適用となった。また、2013年には「血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン」が策定され、臨床現場で活用されている。しかし、標準化された簡便な測定方法とその基準値の設定はまだ確立されていない。これまでヒトの末梢血管の内皮機能検査を評価する手段としてプレシモグラフまたは超音波による方法が用いられてきたが、測定技術を必要とし、検査の標準化が難しく、簡便で非侵襲的な検査方法が求められてきた。近年、血管内皮機能を非侵襲的かつ簡便に測定できる reactive hyperemia- peripheral arterial tonometry (RH-PAT) が開発された。この方法では客観的な測定が可能である。

動脈硬化の発症から病態に至る過程は若年齢化している。従って、若年健常人の血管内皮機能を客観的かつ経年的に評価し、内皮機能に影響する生活習慣を明らかにすることは重要である。何歳であっても禁煙は重要であるが、若年期に喫煙を開始しないことは医療経済的にも望ましい。また、食育を含めたヘルスプロモーションは修正容易な若年期にこそ大切である。今までの所、大学生時代の生活習慣を反映する内皮機能の推移を検討した報告は少ない。

2. 研究の目的

若年健常人の血管内皮機能を経年的に評価し、内皮機能に影響する再活習慣因子を解析した。

3. 研究の方法

(1) 対象

年齢18歳から20歳の大学生で2年間の在学が予定されている大学生とした。疾病加療中の学生は除外した。大学倫理委員会に承認されたプロトコルに従い、同意を得た場合に研究を実施した。

(2) 実施方法

1) アンケート調査

最初の年、1年後、2年後に質問紙法によって下記の項目を調査した。

性、年齢、身長、体重、Body mass index (BMI)、喫煙の有無、飲酒習慣、食事習慣(欠食、外食、間食の有無等)、運動習慣(体育会系クラブ、サークル活動の有無)、睡眠時間、深夜アルバイトの有無

2) 血管内皮機能検査

RH-PAT(Reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry)法による測定を以下の方法に従って行なった。検査は最初の年、1年後、2年後の追跡調査(何れも4月から6月に施行)を行い、内皮機能の推移を解析した。

午前9時から12時の間に約15分間の安静後にバイタルサイン(脈拍数、血圧、体温)を測定し、Endo-PAT 1500装置(Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel)を起動し、接続されたPATプローブを両手指に装着する。

右前腕を最高血圧より50mmHgを加えて駆血し、5分後に解除する。

自動分析ソフトにより、駆血前と駆血後のROIの信号を比較して、反応性充血指標であるRH-PAT indexを求める。RH-PAT indexを自然対数化した値を評価値とした。

内皮機能と背景因子(性、年齢、身長、体重、体格指数、喫煙や飲酒の習慣、睡眠時間、朝昼夕食の欠食の有無、深夜アルバイトの有無等)の関連を解析した。

3) 統計解析

結果は平均値±標準偏差で表した。2群間の比較は対応の無いt検定、Mann-Whitney's U test、3群間以上の比較は一元配置分散分析を行なった。統計的有意水準は5%とした。

4. 研究成果

(1) 対象者の背景

大学58名(男性28名、女性30名)がエントリーされ、48名(男性22名、平均年齢18.5±0.8歳;女性26名、平均年齢18.5±0.6歳)が2年後まで追跡調査された。

(2) 内皮機能の推移

男性:1年目1.95±0.66、2年目1.86±0.42、3年目1.91±0.38、女性:1年目2.06±0.60、2年目2.15±0.43、3年目2.19±0.42であった。

全例、男性群、女性群ともに有意な経年変化は認めなかった。

(3) 生活習慣の推移と内皮機能

1) 喫煙習慣

喫煙率は男性1年目0%、2年目9.1%、3年目13.6%、女性1年目0%、2年目3.8%、3年目3.8%であった。1年後、2年後に喫煙率は増加した。3年目の喫煙群と非喫煙群の間でRHIの差は認めなかった。喫煙開始によりRHIは有意に変化しなかった。

2) 飲酒習慣

1年目、2年目は殆どが未成年者であったため評価できなかった。3年目の男性68%、

女性 62%において時々か毎日の飲酒習慣があり、飲酒習慣の有り群と無し群の間で RHI の差は認めなかった。

3) 食事習慣

朝食の欠食率は男性 1 年目 18.2%、2 年目 40.9%、3 年目 45.5%、女性 1 年目 11.5%、2 年目 19.2%、3 年目 26.9%であった。1 年後、2 年後に朝食の欠食率は増加した。1 年目、2 年目、3 年目それぞれの朝食欠食群と朝食非欠食群の間で RHI の差は認めなかった。朝食欠食習慣による内皮機能低下を示す結果は得られなかった。

4) 運動習慣

体育会系運動部またはサークルに所属していない率は男性 1 年目 22.7%、2 年目 45.5%、3 年目 54.5%、女性 1 年目 46.2%、2 年目 57.7%、3 年目 65.4%であった。1 年後、2 年後に体育会系運動部またはサークルに所属していない率は増加した。1 年目、2 年目、3 年目それぞれの所属群と非所属群の間で RHI の差は認めなかった。

5) 睡眠時間

睡眠時間が 6 時間未満の割合は男性 1 年目 13.6%、2 年目 18.2%、3 年目 13.6%、女性 1 年目 15.4%、2 年目 11.5%、3 年目 19.2%であった。1 年後、2 年後に睡眠時間の変化は認めなかった。1 年目、2 年目、3 年目それぞれの睡眠時間 6 時間未満群と 6 時間以上群の間で RHI の差は認めなかった。

6) 深夜アルバイト

深夜アルバイトをする割合は男性 1 年目 9.1%、2 年目 18.2%、3 年目 18.2%、女性 1 年目 3.8%、2 年目 7.7%、3 年目 11.5%であった。1 年後、2 年後に深夜アルバイトをする割合は増加した。1 年目、2 年目、3 年目それぞれの深夜アルバイトをする群としない群の間で RHI の差は認めなかった。

考察

大学生の 2 年間で内皮機能は有意な変化を認めなかった。また、喫煙率、飲酒習慣、朝食の欠食率、深夜アルバイトの割合は増加したが、内皮機能との関連を認めなかった。喫煙の開始、極端なダイエット、身体活動量の低下、深夜のアルバイトと睡眠時間減少等が内皮機能低下に関与する可能性が考えられたが、われわれが検討した大学生の段階ではその影響は認められなかった。

内皮機能の臨床研究は高血圧、糖尿病、脂質異常症等の動脈硬化の危険因子を有する患者や心血管疾患患者に対して主に行われていた。内皮機能は心血管事故の予知因子で

あるが、従来より用いられてきた方法は測定者の技術に依存するため、客観性、再現性に乏しく検査の標準化が困難であった。今回の上腕駆血開放後の血管拡張反応を指尖の動脈拍動の血流量の変化として検出する RH-PAT 法による内皮機能測定は従来の方法の欠点が克服されており、標準化された血管内皮機能評価のツールとして有用である。内皮機能の標準化が確立されれば、異なる施設間の比較も可能なため、これまで不可能であった多施設での共同試験も可能となる。

RH-PAT 法は左右の指に指尖細動脈容積脈波を検出する probe を装着し、検査側の反応充血後の脈波の増加率を対照側の増加率で除するために、交感神経系の影響も少ない。RH-PAT のスコアは Framingham risk score によるリスク予測の精度を引き上げる独立の因子であることも報告されている。Framingham 研究 (Hypertension 2011; 57: 390) では RH-PAT は年齢、血圧、心拍数、BMI、糖尿病、喫煙が有意な関連因子であった。

以上のことから、RH-PAT 法は内皮機能のわずかな低下を早期に評価することが期待される。Bonetti らの研究では RHI が 1.67 未満が内皮機能の障害と報告されている (J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2137)。今回の検討では RHI の平均値は内皮機能の正常範囲であった。これまで若年健常人における内皮機能の検討は少なかった。若年健常人の客観的データを集積することは、健常状態から病的状態までと若年齢から高年齢までの内皮機能の変動性、連続性を補完する意義がある。さらに、動脈硬化の初期段階で生じる血管内皮機能障害を早期に発見し、適切に介入することで将来の疾病抑制、健康増進に大きな寄与が期待される。

学生時代は一人暮らしを始めることが多く、自己管理が求められる。喫煙の開始、深夜のアルバイトと睡眠時間の短縮、食習慣の悪化 (朝の欠食の増加、女子に多い不必要なダイエット) 等の不適切な生活習慣は酸化ストレスを増大し、内皮機能を障害する可能性が考えられる。喫煙の内皮機能への影響に関する研究は喫煙者と非喫煙者の比較検討が殆どである。喫煙者の多くが喫煙を開始する大学生の前向き検討によって、喫煙初期の影響を検討したが、喫煙の影響はまだ認められなかった。但し、喫煙率は過去に比べて著明に減少しているので、多くの症例での検討が必要である。その他の生活習慣と内皮機能の関連においても有意な結果は得られなかった。

若年期の内皮機能を評価し、その機能を保持することは将来の心血管病の早期予防につながるため、医療経済的にも重要であると考えられる。また、それぞれが内皮機能の客

観的数値を把握することは、生活習慣のあり方を見直す動機に結びつく可能性がある。一人一人が自身の内皮機能の客観的数値を知ることによって、生活習慣のあり方を見直し、自己の健康管理に結びつけることが期待される。

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 3 件)

1. 下村奈々子、黒田圭子、松本鉄也 心拍変動に対する精油の効果 大阪教育大学紀要 62(2); 57-64, 2014 (査読無)

2. Nakae I, Hayashi H, Matsumoto T, Mitsunami K, Horie M. Clinical usefulness of a novel program “Heart Function View” for evaluating cardiac function from gated myocardial perfusion SPECT. Ann Nucl Med. 28; 812-823, 2014 (査読有)

3. 北谷野々香、松下真実、山崎円花、松本鉄也 教育学部におけるアドレナリン自己注射薬に関する教育の考察 大阪教育大学紀要 63(2); 7-14, 2015 (査読無)

[学会発表](計 3 件)

1. 林秀樹、川口民郎、飛田良、岩井宏治、木下妙子、松本鉄也、堀江稔. 体脂肪分布と換気応答: Obesity paradox への影響. 第19回日本心臓リハビリテーション学会. 2013年7月13日、仙台

2. 林秀樹、岩井宏治、飛田良、木下妙子、川口民郎、松本鉄也、藤田正俊、堀江稔. 運動耐容能における血管内皮機能の役割. 第20回日本心臓リハビリテーション学会. 2014年7月19日、京都

3. Hayashi H, Kawaguchi T, Matsumoto T, Fujita M, Horie M. Relationship between efficacy and visceral adiposity: mechanistic insights into obesity paradox. 第20回日本心臓リハビリテーション学会. 2014年7月19日、京都

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本鉄也 (Matsumoto Tetsuya)
大阪教育大学・教育学部・教授
研究者番号：70273406

(2)研究分担者

中江一郎 (Nakae Ichiro)
滋賀医科大学・医学部・助教