

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590790

研究課題名(和文)血管内皮機能障害と高血圧発症・進展に関する疫学研究

研究課題名(英文)Vascular endothelial dysfunction and hypertension in general population

研究代表者

崔 仁哲 (Cui, Renzhe)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40375514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、地域一般住民男女を対象として、血流依存性血管拡張反応(FMD)検査、中心動脈圧・上腕血圧の測定を実施した。血管内皮機能障害の指標としてFMDを用いて、血管内皮機能の障害と血圧との関連を分析した。その結果、FMD値と収縮期血圧・拡張期血圧、中心動脈圧及び多量飲酒とは負の相関を示した。また、中心動脈圧値と心電図ST-T異常・左室肥大との関連は、収縮期血圧とは独立して、正の相関を示した。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the association of flow mediated dilatation (FMD) with brachial blood pressure and central aortic pressure in general population. FMD values was inversely associated with systolic and diastolic blood pressure, central aortic pressure, and heavy drinking. Also, central aortic pressure was positively associated with ECG ST-T abnormalities and left ventricular hypertrophy independent of brachial blood pressure.

研究分野：循環器疾患の疫学

キーワード：FMD検査 cGMP 高血圧 血管内皮機能 疫学研究

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は、高齢者の寝たきりや認知症の重要な要因であり、高齢化が進んでいる日本において公衆衛生上大きな問題となっている。申請者らは、長年間に渡って継続している地域の循環器疾患の疫学調査において、高血圧群のみならず、正常血圧群においても血圧値の増加とともに脳卒中の発症リスクが増加することを、地域住民を対象とした研究で明らかにした。従って、脳卒中の予防をさらに進める上で、その最大のリスクファクターである高血圧をより早期に把握して、その予防に焦点当てることが肝要である。

血管内皮機能の生化学的指標である一酸化窒素 (NO) は、血管平滑筋弛緩物質 (cGMP) を放出させ、血圧を調節している。生体内の NO の低下が高血圧や動脈硬化性疾患と関連することがこれまで報告されている。また、申請者らは地域一般住民を対象に、NO の産生指標である 24 時間尿中 cGMP 排泄量と高血圧の有病率との関連を報告した。

血流依存性血管拡張反応 (Flow Mediated Dilatation: FMD) 検査が、動脈硬化の器質的な変化が起きる前段階の血管内皮機能を評価する非侵襲的な指標として注目されてきた。こ先行研究では、血流依存性血管拡張率 (FMD) の低下が動脈硬化性疾患の発症と関連することが報告されているが、高血圧の発症との関連は明らかになっていない。予防的観点から、非侵襲的な指標として FMD と高血圧の発症との関連を疫学的検証することが、脳卒中の予防に貢献できると考えられる。

一方、中心動脈圧は左心室の駆出圧波と末梢動脈からの反射波の総和として、主要臓器の動脈にかかる圧負荷を反映する重要な指標であり、上腕血圧値よりも中心動脈圧値が循環器疾患発症の予測が優れていることが指摘されている。従って、血管内皮機能障害と血圧値の変化、高血圧発症との関連を検討する上で、高血圧の新しい予測指標の一つとして中心動脈圧も検討することは肝要である。しかしながら、一般集団を対象とした本テーマに関する疫学研究は、国内外を問わず未だ行われていない。

2. 研究の目的

本研究は、地域住民と職域勤務者を対象として、血管内皮機能障害、血圧の変化、高血圧と循環器疾患のリスクファクターとの関

連を明らかにする。

3. 研究の方法

対象集団は、秋田県I町地域住民、茨城県C市K筑地域住民、大阪府Y市M地区地域住民、大阪府及びその近郊の勤務者の健診受診者であり、その中で30~79歳男女を対象として、500人について血流依存性血管拡張反応 (FMD) 検査を実施し、3,002人について中心動脈圧計 (HEM-9000AI、オムロンコーリン社製) を用いて、中心動脈圧を測定した。同時に、喫煙、飲酒、睡眠の質、運動などの生活習慣や従来循環器疾患の危険因子、並びに動脈硬化の血液指標を測定した。高血圧者は上腕血圧値を130/85mmHg以上または降圧剤服薬者とし、中心動脈圧の高値者は中心動脈圧値を140mmHg以上とした。FMD値を4分位にし、FMD値の高値群を基準とし、早期動脈硬化指標であるFMD値と血圧、循環器疾患のリスクファクターとの関連について検討した。

4. 研究成果

血流依存性血管拡張反応 (FMD) は収縮期血圧、拡張期血圧及び中心動脈圧と負の相関を示した。FMD高値群に比べ、FMD低値群での多変量調整の高血圧と中心動脈圧高値のオッズ比は、それぞれに2.0と1.9であった。また、アルコール摂取量と血管内皮機能障害との関連について、多重回帰分析において、アルコール摂取量と血流依存性血管拡張反応 (FMD) と負の相関を示した。非飲酒者に比べ、多量飲酒者 (毎日2合以上) 年齢調整のFMD低値 (5.3) のオッズ比は2.1であった。以上により、高血圧、中心動脈圧の高値、多量飲酒が血管内皮機能障害のリスクファクターであるとともに、地域住民において循環器疾患ハイリスク群の把握に血流依存性血管拡張反応 (FMD) 検査を実施することの有用性を示された。

さらに、中心動脈圧の低値群 (3分位) に比べ、高値群での左室高電位、マイナーST-T異常、主なST-T異常、左室肥大の多変量調

整のオッズ比は、それぞれ2.7、1.8、1.7、3.2であった。同様に、非高血圧者では、それぞれ2.8、1.7、1.7、3.2であり、高血圧者では、それぞれ1.7、2.6、1.1、3.0であった。中心動脈圧値が、収縮期血圧とは独立して、虚血性心電図異常と関連することを示した。

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 11 件)

1. Iso H, Imano H, Yamagishi K, Ohira T, Cui R, Noda H, Sato S, Kiyama M, Okada T, Hitsumoto S, Tanigawa T, Kitamura A. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014; 237: 361-8.
2. Chei CL, Yamagishi K, Ikeda A, Noda H, Maruyama M, Cui R, Imano H, Kiyama M, Kitamura A, Asada T, Iso H. C-reactive protein levels and risk of disabling dementia with and without stroke in Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014; 236: 438-43.
3. Cui R, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Tanigawa T, Hitsumoto S, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Iso H. Relationships of ankle-brachial index with the risks of coronary heart disease and stroke: the Circulatory Risk in Communities Study. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 1283-9.
4. Sano F, Ohira T, Kitamura A, Imano H, Cui R, Kiyama M, Okada T, Yamagishi K, Sankai T, Tanigawa T, Kario K, Iso H. Heavy alcohol consumption and risk of atrial fibrillation -the circulatory risk in communities study (CIRCS). *Circulation Journal* 2014 ;78: 955-61.
5. Cui R, Iso H, Tanabe N, Watanabe Y, Tamakoshi A. Association between weight change since 20 years of age with mortality from myocardial infarction and chronic heart failure in the Japan collaborative cohort (JACC) study. *Circulation Journal* 2014; 78: 649-655.
6. Cui R, Li Y, Krisztina G, Yamagishi K, Umesawa M, Imano H, Ohira T, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Hitsumoto S, Tanigawa T, Iso H. An association between central aortic pressure and subclinical organ damage of the heart among a general Japanese cohort: Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis*; 2014; 232; 94-8.
7. Saito I, Yamagishi K, Chei CL, Cui R, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Okada T, Kato T, Hitsumoto S, Ishikawa Y, Tanigawa T, Iso H. Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of

- cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels. *Atherosclerosis*; 2013; 229: 222-7.
8. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S, Hitsumoto S, Iso H. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study. *Stroke* 2013; 44: 327-33.
 9. Ohira T, Maruyama M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Maeda K, Yamagishi K, Noda H, Cui R, Masuda S, Kimura H, Tachikawa K, Ishikawa Y, Iso H. Risk factors for sudden cardiac death among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study. *J Hypertens* 2012; 30: 1137-43.
 10. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: The JPHC study. *Atherosclerosis* 2012; 221: 565-569.
 11. Iso H, Cui R, Noda H, Ohira T. Epidemiology of metabolic syndrome in Japan: prevalence, sex difference and prognosis. *Nihon Rinsho* 2011; 69 Suppl 1:40-6.
- [学会発表](計 8件)
1. Tanaka A, Cui R, Liu K, et al. Association between alcohol consumption and vascular endothelial function: a cross-sectional study (CIRCS). 第25回 日本疫学学術総会. 2015.1.21-23 (名古屋).
 2. Liu K, Cui R, Maruyama K, et al. Correlates of FMD with cardiovascular risk factors in general population. 第73回日本公衆衛生学会総会. 2014.11.5-7 (宇都宮).
 3. 崔仁哲、Gero Krisztina、劉克洋、他. 地域一般住民における中心動脈圧・AI(Augmentation Index)と眼底異常との関連. 第73回日本公衆衛生学会総会. 2014.11.5-7 (宇都宮).
 4. Liu K, Cui R, Maruyama K, et al. Correlates of flow mediated dilatation (FMD) in general population: A cross-sectional study. 第24回 日本疫学学術総会. 2014.1.23-25 (仙台).
 5. 崔仁哲、山岸良匡、今野弘規、他. 一般住民における下肢動脈硬化症と循環器疾患発症との関連. 第72回 日本公衆衛生学会総会. 2013.10.23-25 (三重).
 6. 崔仁哲、李媛英、Gero Krisztina、

他．地域住民における中心動脈圧
と心電図異常との関連．第13回
臨床血圧脈波研究会．2013.6.8
(大阪/梅田)．

7. 崔仁哲、李媛英、Gero Kristina、
他．地域住民における中心動脈圧
と心電図左室肥大との関連．第23
回 日本疫学学術総会．
2013.1.24-26 (大阪)．
8. 崔仁哲、磯 博康、田邊直仁、他．
体重変化と心筋梗塞と心不全死亡
との関連 (for JACC Study) 第71
回 日本公衆衛生学会総会．
2012.10.24-26 (山口)．

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

崔 仁哲 (Cui Renzhe)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：40375514

(2)研究分担者

磯 博康 (Iso Hiroyasu)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50223053

(3)研究分担者

木山昌彦 (Kiyama Masahiko)
大阪がん循環器病予防センター・予防推進
部・部長
研究者番号：10450925

(4) 研究分担者

大平哲也 (Ohira Tetsuya)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：50448031

(5) 連結研究者

北村明彦 (Kitamura Akihiko)