

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461083

研究課題名(和文)血管内皮機能の規定因子、高血圧臓器障害との関連：地域住民コホート研究

研究課題名(英文)Vascular endothelial function, its associated factors and hypertensive organ damage in general cohort study

研究代表者

菊谷 昌浩(KIKUYA, Masahiro)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授

研究者番号：80361111

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)：一般住民232名(61.9歳、男性90人)において、脈波伝播速度(PWV)はAugmentation Index (AI)と有意な関連を認めた($\beta = -0.23922$, $P=0.0013$ 、補正項：年齢、性別、収縮期血圧、頸動脈中膜内膜複合体厚IMT、頸動脈プラークの有無、および降圧薬内服)。女性31人(年齢 38.5 ± 4.7 歳)において、Flow Mediated Dilation (FMD)を測定した(平均 $8.8 \pm 3.5\%$)。単相関において脈拍($r=0.39$)およびBMI($r=0.35$)と比較的強い関連が見られたが、血圧、LDLおよびHDLとの関連は僅かであった($r < 0.12$)。

研究成果の概要(英文)：We measured brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and augmentation index (AI) in 232 subjects aged 61.9 years (90 men and 142 women) from a general population in FY2013 and FY2014. After adjustment applied for age, sex, systolic blood pressure, carotid intima-media thickness, carotid plaque, and anti-hypertensive drug, baPWV was significantly associated with AI ($\beta = -0.23922$, $P=0.001$). Then we participated in Babies and their parents' longitudinal Observation in Suzuki memorial Hospital on Intrauterine period (BOSHI) study, and measured flow mediated dilation (FMD) to estimate vascular endothelial function in 31 women after childbirth aged 38.1 ± 4.7 years in FY2015. Mean and standard deviation of FMD was $8.8 \pm 3.5\%$. FMD was associated with pulse pressure ($r=0.39$) and body mass index ($r=0.35$), but did not associated with blood pressure, low-density lipoprotein and high-density lipoprotein ($r < 0.12$).

研究分野：予防医学・疫学

キーワード：血管内皮機能 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

脳卒中、虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患は長期入院・要介護・認知症・寝たきりの主な原因疾患であり、患者本人のみならず、医療経済・健康保険財政上、大きな負担を国民全体に強いている。降圧療法および生活習慣への介入により脳出血については劇的な減少をみたが、脳梗塞の減少は不十分であり、むしろ高齢化の進展とともに脳梗塞後遺症の有病率は上昇し続けている。また、虚血性心疾患の死亡率は欧米に比べ著しく低かったが、近年、その有病率を次第に増加させてきている。これは現状の降圧療法および生活習慣への介入では動脈硬化の進展予防に限界があることを示唆している。

研究代表者は、自由行動下血圧測定・家庭血圧測定を疫学調査に導入した極めて独創的なコホート研究である大迫研究のデータを用いて、世界で初めて自由行動下血圧[1]および家庭血圧による血圧変動[2]が脳心血管死亡の予後予測能を持つことを明らかにした。その一方、研究代表者らは国際的な自由行動下血圧測定・家庭血圧測定のコンソーシアム[3]のメンバーとして血圧変動の限界も明らかにしてきた[4, 5]。血圧変動をとら独立した強力な動脈硬化、脳心血管イベント予測能をもつ血管機能指標を探索するために Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI) [6]、Home Arterial Stiffness Index (HASI) [7] の脳卒中、脳心血管死亡に関する予後予測能を明らかにしてきた。

しかし、これらの研究は血圧変動、AASI、HASI の予後予測能との関連を示すものの、そのメカニズムに関しては必ずしも充分には迫っていない。その間に介在するものとして、脈波伝播速度、Augmented Index の役割が検討されてきた。確かに、それらの指標は血圧レベルおよび各種危険因子と独立して臓器障害、脳心血管病と関連することが報告されている。しかし、これらの指標は動脈硬化の超早期の変化を必ずしも鋭敏に捉えられない。また、脈波伝播速度は血圧レベルを表しているに過ぎないという主張もある。動脈硬化の本質に迫るには、従来の単なるメカニカルな変化ではなく、血管が本来持っているダイナミックな機能を表現する血管内皮機能の評価が不可欠である。

血管内皮機能の動脈硬化危険因子、中間イベント、予後予測能については、国内外で報告がなされつつある、その一方で、一般臨床に応用するには、基本的な危険因子、従来の動脈硬化指標を網羅した住民コホー

ト研究によって臨床的な意義(危険因子、臓器障害、予後との関連)の確立の為に更にエビデンスを積み上げる必要があると考えられる。

文献

1. Kikuya M, et al. Hypertension. 2000;36:901-906.
2. Kikuya M, et al. Hypertension. 2008;52:1045-1050.
3. Kikuya M, et al. Circulation. 2007;115:2145-2152.
4. Hansen TW, et al. Hypertension. 2010;55:1049-57.
5. Asayama K, et al. Hypertension 2013;61:61-9.
6. Kikuya M, et al. Stroke. 2007; 38:1161-1166.
7. Kikuya M, et al. Am J Hypertens. 2012; 25:67-73.

2. 研究の目的

本研究の目的は、血管内皮機能の規定因子、高血圧臓器障害との関連に関して、一般地域住民を対象として横断的・縦断的検討を通じ臨床的意義を検証することである。

3. 研究の方法

本研究の当初の方針は、血管内皮機能を測定するために UNEXEF [ユネクスイーエフ]・タイプ B を用いて FMD (Flow Mediated Dilatation) を測定し、上記を実施する計画であった。しかし、本コホートの対象者の年齢は 55 歳以上(平均 69 歳)であること、また高血圧者が 7 割以上であるため、既に動脈硬化が進行していることから超早期の動脈硬化の変化を捉える血管内皮機能が、必ずしも本コホートにおいて動脈硬化の変化を捉えることに最適ではない可能性があることから、他の動脈硬化と関連する指標である PWV (脈波伝播速度) および AI (Augmentation Index) によって動脈硬化を捉えることとした(平成 25 および 26 年度)。

しかし、PWV および AI という従来の動脈硬化評価指標ではやはり限界があるため、対象者を高血圧者の割合が低い、比較的若年層に限定して血管内皮機能である FMD (Flow Mediated Dilatation) を測定する方針に立ち戻った(平成 27 年度)。BOSHI 研究 (Babies and their parents' longitudinal Observation in Suzuki

memorial Hospital on Intrauterine period) に参画し、出産後の女性に対して UNEXEF・タイプ B を用いて FMD (Flow Mediated Dilatation) を測定した。

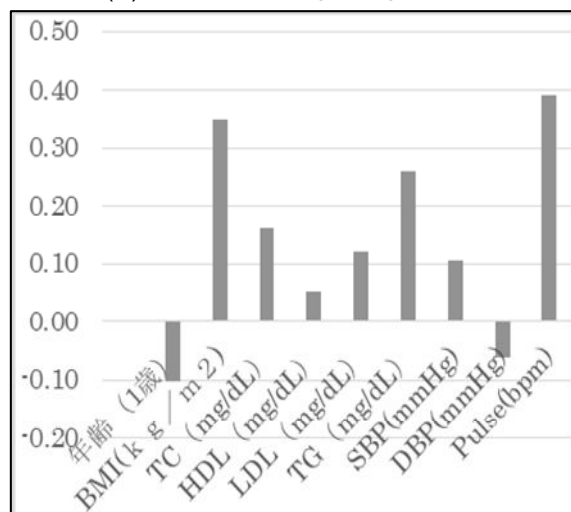
4. 研究成果

平成 25 年度は 131 名の岩手県花巻市大迫町の一般住民に AI を実施した。うち 129 名に PWV を実施した。AI および PWV の平均値は、それぞれ 1690.0 および 86.5 であった。両者の相関は無かった ($r = -0.02361$)。両者は動脈硬化と関連する指標であるがお互いに異なる指標であることが再確認された。次に従属変数として AI、独立変数として性、年齢、随時収縮期血圧、中性脂肪、総コレステロールおよび頸動脈平均 IMT (中膜内膜複合体厚) を投入した重回帰分析を行ったところ女性 ($P < 0.0001$) 随時収縮期血圧 ($P = 0.0252$) のみに関連が見られた。同様に従属変数として PWV を従属変数としたところ年齢 ($P < 0.0001$)、随時収縮期血圧 ($P < 0.0001$) に関連が見られた。したがって、AI および PWV とともに血圧に大きく依存するパラメーターであることが確認された。

平成 25 ~ 平成 26 年度を通じた 232 名 (61.9 歳、男性 90 人、女性 142 人) の AI および PWV の平均値は、 $86.7 \pm 14.0\%$ 、 1658.0 ± 336.4 cm/sec であった。従属変数を AI、独立変数を PWV、補正項を頸動脈中膜内膜複合体厚 IMT、頸動脈プラークの有無、年齢、性別、収縮期血圧および降圧薬内服とした重回帰分析において、PWV は AI と有意な関連を認められた ($r = -0.23922$, $P = 0.0013$)。しかし、他の動脈硬化の指標として従属変数を IMT、脳白質病変およびラクナ梗塞とした重回帰分析、共分散分析では AI および PWV との関連は認められなかった。

平成 27 年度は出産後の女性 32 人に対して FMD を測定した。血液検査のデータが存在する 31 人 (年齢 38.5 ± 4.7 歳) において、FMD は平均 $8.8 \pm 3.5\%$ 、BMI、血圧・脈拍は、それぞれ 22.7 ± 6.4 Kg/m², 101.9 ± 9.7 / 65.1 ± 6.8 mmHg, 60.0 ± 7.2 bpm であった。また、LDL 107.6 ± 26.6 mg/dL, HDL 62.3 ± 12.8 mg/dL であった。FMD (%) との単相関を図に示す。FMD は脈拍 ($r = 0.39$) および BMI ($r = 0.35$) と比較的強い関連が見られたが、血圧、LDL および HDL との関連は僅かであった ($r < 0.12$)。FMD の規定因子として体格、脈拍が重要であると考えられた。

図 FMD (%) との相関係数 (N=32)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Iwama N, Metoki H, Ohkubo T, Ishikuro M, Obara T, **Kikuya M**, Yagihashi K, Nishigori H, Sugiyama T, Sugawara J, Yaegashi N, Hoshi K, Suzuki M, Kuriyama S, Imai Y; BOSHI Study Group: Maternal clinic and home blood pressure measurements during pregnancy and infant birth weight: the BOSHI study. *Hypertens Res.* 2016;39:151-157. doi: 10.1038/hr.2015.108. 査読有り
2. Murakami K, Tsubota-Utsugi M, Satoh M, Asayama K, Inoue R, Ishiguro A, Matsuda A, Kanno A, Yasui D, Murakami T, Metoki H, **Kikuya M**, Imai Y, Ohkubo T: Impaired Higher-Level Functional Capacity as a Predictor of Stroke in Community-Dwelling Older Adults: The Ohasama Study. *Stroke.* 2016; 47:323-328. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011131. 査読有り
3. Satoh M, Asayama K, **Kikuya M**, Inoue R, Metoki H, Hosaka M, Tsubota-Utsugi M, Obara T, Ishiguro A, Murakami K, Matsuda A, Yasui D, Murakami T, Mano N, Imai Y, Ohkubo T: Long-Term Stroke Risk Due to Partial White-Coat or Masked Hypertension Based on Home and Ambulatory Blood Pressure Measurements: The Ohasama Study. *Hypertension.* 2016;67:48-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06461. 査読有り
4. Ishikuro M, Obara T, Metoki H, Ohkubo T, Iwama N, Katagiri M, Nishigori H, Narikawa Y, Yagihashi K, **Kikuya M**, Yaegashi N, Hoshi K, Suzuki M, Kuriyama S, Imai Y: Parity as a factor affecting

- the white-coat effect in pregnant women: the BOSHI study. *Hypertens Res.* 2015;38:770-775. doi: 10.1038/hr.2015.97. 査読有り
5. Satoh M, Hosaka M, Asayama K, **Kikuya M**, Inoue R, Metoki H, Tsubota-Utsugi M, Hara A, Hirose T, Obara T, Totsune K, Hoshi H, Mano N, Node K, Imai Y, Ohkubo T : Association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and day-to-day blood pressure and heart rate variability in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2015;33:1536-1541. doi: 10.1097/HJH.0000000000000570. 査読有り
 6. Ishikuro M, Obara T, Metoki H, Ohkubo T, **Kikuya M**, Yaegashi N, Kuriyama S, Imai Y : Differences between clinic and home blood pressure measurements during pregnancy. *J Hypertens.* 2015;33:1492-1493. doi: 10.1097/HJH.0000000000000608. 査読有り
 7. Satoh M, **Kikuya M**, Hosaka M, Asayama K, Inoue R, Metoki H, Tsubota-Utsugi M, Hara A, Hirose T, Obara T, Mori T, Totsune K, Hoshi H, Mano N, Imai Y, Ohkubo T : Association of aldosterone-to-renin ratio with hypertension differs by sodium intake: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 2015;28:208-215. doi: 10.1093/ajh/hpu115. 査読有り
 8. Tsubota-Utsugi M, Satoh M, Hosaka M, Inoue R, Asayama K, Hirose T, Metoki H, **Kikuya M**, Imai Y, Ohkubo T : Personality traits as predictors of decline in higher-level functional capacity over a 7-year follow-up in older adults: the Ohasama study. *Tohoku J Exp Med.* 2014;234:197-207. doi: 10.1620/tjem.234.197 査読有り
 9. Satoh M, Hosaka M, Asayama K, **Kikuya M**, Inoue R, Metoki H, Utsugi MT, Hara A, Hirose T, Obara T, Mori T, Totsune K, Hoshi H, Mano N, Imai Y, Ohkubo T : Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama Study. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36:108-114. doi: 10.3109/10641963.2014.892121. 査読有り
 10. Kanno A, **Kikuya M**, Asayama K, Satoh M, Inoue R, Hosaka M, Metoki H, Obara T, Hoshi H, Totsune K, Sato T, Taguma Y, Sato H, Imai Y, Ohkubo T : Night-time blood pressure is associated with the development of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *J Hypertens.* 2013;31:2410-2417. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364dd0f. 査読有り
 11. Obara T, **Kikuya M**, Kobayashi Y, Ishikura K, Ikeda U, Ishikuro M, Metoki H, Mano N, Kuriyama S, Ohkubo T, Imai Y; J-Home-Morning Study Group: Associations between visit-to-visit variability in blood pressure measured in the office and antihypertensive drugs: the J-HOME-Morning study. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35:285-290. doi: 10.3109/10641963.2013.780070. 査読有り
 12. Asayama K, **Kikuya M**, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, Imai Y : Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension.* 2013;61:61-69. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00138. 査読有り
- [学会発表](計0件)
- [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] なし
6. 研究組織
- (1)研究代表者
菊谷 昌浩(KIKUYA, Masahiro)
東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授
研究者番号: 80361111
- (2)研究分担者 なし
- (3)連携研究者 なし