

平成 27 年 5 月 30 日現在

機関番号：14202

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893097

研究課題名(和文)日本人一般集団における心拍変動スペクトル指標と無症候性脳血管障害との関連の探求

研究課題名(英文) Association of heart rate variability with silent cerebral lesions in a Japanese general population: a cross-sectional cohort study

研究代表者

久松 隆史 (HISAMATSU, Takashi)

滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特任助教

研究者番号：60710449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：自律神経機能を反映する心拍変動(HRV)指標と脳卒中との関連は一般人口集団においてほとんど解明されていない。本研究では、循環器疾患既往のない日本人一般地域住民からの無作為抽出集団において、24時間心電図から定量化したHRV指標と頭部MRI検査を用いて評価した無症候性脳血管障害との関連を横断的に検討することを目的とした。夜間帯(2時-2時15分)および24時間の時間領域解析指標SDNN、周波数領域解析指標LF、HF、LF/HF比は、ラクナ梗塞、微小出血、白質病変、脳動脈狭窄など無症候性脳血管障害と有意な関連を認めなかった。日本人一般住民において、HRV指標は無症候性脳血管障害と関連がなかった。

研究成果の概要(英文)：Heart rate variability (HRV) reflects the autonomic nervous system. Little is known regarding the association of HRV with stroke risk in a general population. We conducted a cross-sectional study in a population-based sample of apparently healthy Japanese men to examine the association of nighttime (2 am to 2:15 am) and 24-hour HRV indices (SDNN, LF, HF, LF/HF ratio) quantified by 24-hour electrocardiogram with silent cerebral lesions (lacunar infarcts, microbleeds, white matter hyperintensities, brain artery stenoses) evaluated by brain magnetic resonance imaging. We found no significant associations between these HRV indices and silent cerebral lesions. In conclusion, in a community-based sample of Japanese men without clinical cardiovascular disease, HRV was not associated with silent cerebral lesions.

研究分野：循環器疫学

キーワード：疫学 心拍変動 無症候性脳血管障害 24時間心電図

### 1. 研究開始当初の背景

我が国の脳卒中死亡率は 1960 年代以降減少に転じ、脳卒中発症率も年々減少してきたものの、下げ止まり傾向にあることが示唆されている<sup>1)</sup>。地域脳卒中発症登録からの推計では日本全体の発症数は年 30 万人、それに伴う要介護者は約 170 万人とされ、平成 22 年国民生活基礎調査によると要介護の要因としては脳卒中が全体の 4 分の 1 を占め最多であった。よって、脳卒中は健康寿命の観点から、また社会保障費の観点からも、依然として極めて重要な疾患である。

心拍数は自律神経により調節され、心拍数の周期性変動(心拍変動:HRV)の減少は自律神経障害の程度を反映する<sup>2)</sup>。また HRV の減少は交感神経と副交感神経の不均衡により生じ、副交感神経活動の低下および交感神経活動の亢進を介した、血圧上昇、催不整脈作用、肥満増加、インスリン抵抗性増大<sup>3)</sup>、および炎症マーカー上昇<sup>4)</sup>等との関連が報告されている。さらに HRV の減少が全死亡<sup>5)</sup>または心疾患発症<sup>6)</sup>の予測因子となることが報告されており、2011 年デンマーク一般住民において夜間帯での HRV 指標(SDNN)の減少と脳卒中発症との関連が報告された<sup>7)</sup>。しかし、欧米と比して循環器疾患の内訳として脳卒中の占める割合が多い日本人一般住民において、HRV と脳卒中との関連を検討した報告は皆無である。

無症候性の脳梗塞や大脳白質病変は加齢と共に増加し、進行すれば認知機能低下<sup>8)</sup>や更には将来の有症候性脳梗塞<sup>9)</sup>の発症リスクとなる。大脳白質病変を含む無症候性脳血管障害は高血圧性小血管病変を基礎とした低灌流が主な原因と考えられてきたが<sup>10)</sup>、その他の要因について十分に検討されているとは言えない。

また、循環器疾患に関連する HRV 指標の基準値(閾値など)は未だ定まっていない。

さらには、脳梗塞との関連が指摘されている心房細動等心房性不整脈と HRV 指標の減少との関連について欧州から百人規模の患者集団における報告がある<sup>11,12)</sup>が、一般住民における検討はない。

### 2. 研究の目的

本研究は現在、頭部 MRI 検査を含む潜在性動脈硬化指標および危険因子の測定を実施している日本人地域一般住民における疫学研究に、新たに 24 時間心電図を追加実施し、測定した 24 時間心電図からスペクトル解析を用いて、心拍変動(HRV)指標のうち最も汎用されている時間領域解析指標の SDNN(洞調律心拍[N]における 24 時間の平均 NN 間隔の標準偏差)および周波数領域解析指標の低周波成分(LF)、高周波成分(HF)、LF/HF 比を定量化・算出する。以上から、日本人一般住民において、以下を明らかにすることで

年齢階級別の HRV 指標 SDNN、LF、HF、LF/HF 比の分布

各 HRV 指標と MRI 検査による無症候性脳血管障害との関連(ラクナ梗塞、微小出血、白質病変、脳動脈狭窄)

各 HRV 指標と脳梗塞に関連する心房性不整脈(心房細動など)との関連

### 3. 研究の方法

#### 対象

本研究のコホートでは、平成 18 年より実施している潜在性動脈硬化と関連要因の疫学研究に参加している滋賀県草津市一般住民から無作為に抽出された男女約 1200 人(40 歳から 79 歳)を対象として、平成 22 年より潜在性動脈硬化の進展を明らかにするために潜在性動脈硬化指標(CT 検査による冠動脈石灰化、頸動脈エコーによる頸動脈内膜中膜複合体厚、脈派伝播速度、ABI、CT 検査による心異所性脂肪・腹部内臓脂肪蓄積、等)の繰り返し調査を実施している。また同時に家庭血圧、詳細な生活習慣・社会経済的要因に関する問診、血液検査、等を実施している(追跡応答率 80%以上)。さらに、繰り返し調査の対象者に追加検査として平成 24 年から頭部 MRI 検査を実施している。

本研究では、前述の草津市一般住民から無作為抽出した集団を対象とし、24 時間心電図検査および頭部 MRI 検査の両方を実施した者(平成 25 年第 3・四半期以降)のうち、脳卒中・心筋梗塞など循環器疾患の既往のない男性 317 名(平均年齢 71.6±2.9 歳)を分析対象とした。

本研究の全対象者から、インフォームドコンセントの過程を経て、本研究に関する同意を文書により得た。

#### HRV

頭部 MRI 検査を実施した研究対象者に対して 24 時間心電図を追加実施した(検査実施時間の平均 23.9±1.5 時間)。測定した 24 時間心電図について、十分に訓練された臨床検査技師 1 名が、専用解析ソフト SCM-510J(フクダ電子株式会社、東京)を用いて、全対象者の 24 時間心電図解析を実施した。その後、十分に訓練された日本循環器学会認定循環器専門医 1 名が全対象者の解析内容を確認し修正を行った。得られた 24 時間心電図データを用いて、専用解析ソフト HPS-RRA(フクダ電子、東京)を用いたスペクトル解析により、最も汎用されている HRV 指標である時間領域解析指標の SDNN(洞調律心拍[N]における 24 時間の平均 NN 間隔の標準偏差)および周波数領域解析指標の低周波成分(LF)、高周波成分(HF)、LF/HF 比を定量化・算出した。

#### 無症候性脳血管障害

MRI 画像を用いて、無症候性脳血管障害で

あるラクナ梗塞・白質病変(white matter hyperintensities)・微小出血・脳動脈狭窄について、読影を行った。読影は、対象者の臨床情報を知らない脳外科専門医 2 名により実施した。判定が一致しなかったものについては、再度協議の上最終判定を行った。また、読影終了者が 100 名となった時点で、測定者間、測定者内一致度検定を実施し、測定精度に問題がないことを確認した。

ラクナ梗塞、微小出血については、頭部 MRI 画像上病変を 1 個以上有する場合を所見有と定義した。白質病変については、Fazekas らの分類<sup>13)</sup>に従い、grade3 以上を所見有と定義した。脳動脈狭窄については、頭部 MRI angiography における軽度狭窄(50%未満)以上を所見有と定義した。

#### 解析

年齢階級別に各 HRV 指標 SDNN、LF、HF、LF/HF 比の分布を明らかにした。階級間の各 HRV 指標の平均値の差について、分散分析を用いて検討した。各 HRV 指標(三分位、1 標準偏差上昇あたり)と MRI 検査による無症候性脳血管障害(ラクナ梗塞、白質病変、微小出血、脳動脈狭窄)との関連を、ロジスティック回帰を用いた多変量解析により分析した。各 HRV 指標(三分位、1 標準偏差上昇あたり)と心房性不整脈との関連を、共分散分析を用いた多変量解析により分析した。各 HRV 指標については、夜間(2時から2時15分)<sup>7)</sup>および 24 時間、と 2 つの時間帯について検討を行った。多変量解析時に用いた共変量は、年齢、喫煙習慣(禁煙、現在喫煙)、飲酒習慣(あり、なし)、運動習慣(あり、なし)、body mass index、収縮期血圧、降圧薬服用(あり、なし)、総コレステロール、high-density lipoprotein (HDL) コレステロール、脂質異常症治療薬(あり、なし)、糖尿病(あり、なし)とした。統計ソフトは SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) および SPSS version 22.0J (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。P 値 <0.05 未満(両側検定)を統計学的に有意と定義した。

#### 4. 研究成果

本研究対象者の特性を表 1 に提示する。年齢階級別の各 HRV 指標 SDNN、LF、HF、LF/HF 比の分布を図 1 に提示する。階級間の各 HRV 指標の平均値について統計学的な有意差はなく、年齢と各 HRV 指標との間に一定の関連を見出せなかった。

HRV 指標のうち夜間・24 時間 SDNN 値 1 標準偏差上昇あたりの各無症候性脳血管障害(ラクナ梗塞、白質病変、微小出血、脳動脈狭窄)の存在に対する多変量調整オッズ比を表 2 に提示する。夜間・24 時間 SDNN 値と無症候性脳血管障害との間に有意な関連を認めなかった。また、LF、HF、LF/HF 比についても同様に有意な関連は見られなかった。

表 1. 対象者特性

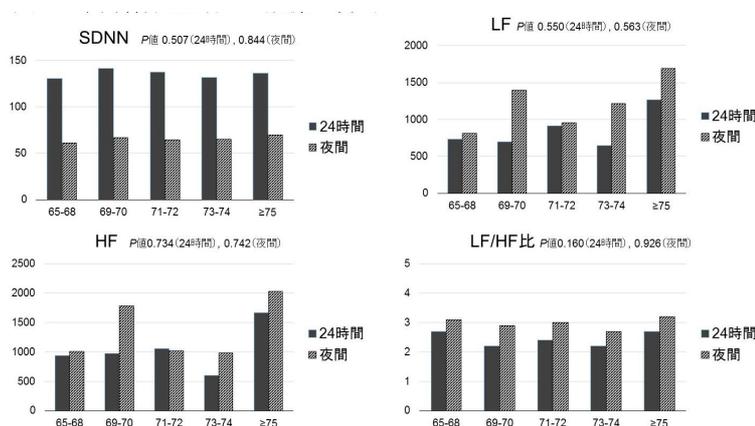
年齢 (歳)	71.6 (2.9)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 (2.8)
喫煙習慣 (%)	
禁煙	65.0
現在喫煙	14.2
飲酒習慣 (%)	78.9
運動習慣 (%)	68.5
総コレステロール (mg/dl)	201.5 (34.0)
HDLコレステロール (mg/dl)	61.0 (16.6)
血圧 (mmHg)	
収縮期	133.2 (17.6)
拡張期	75.7 (10.1)
糖尿病 (%)	24.3
自律神経	
SDNN (ms)	
夜間	65.1 (45.3)
24時間	135.2 (38.7)
LF (ms <sup>2</sup> )	
夜間	1184.3 (3338.4)
24時間	852.8 (2244.4)
HF (ms <sup>2</sup> )	
夜間	1353.0 (5640.9)
24時間	1054.5 (4115.0)
LF/HF比	
夜間	3.0 (2.7)
24時間	2.5 (1.6)
潜在性脳血管障害 (%)	
ラクナ梗塞	22.4
微小出血	16.7
白質病変	24.3
脳動脈狭窄	27.8

連続変数は平均(標準偏差)、カテゴリ変数は%で表示。

表 2. 夜間(2時 - 2時15分)および 24 時間の SDNN 値と無症候性脳血管障害との関連

	オッズ比(1標準偏差上昇あたり)	P値
ラクナ梗塞		
夜間SDNN	0.85 (0.63-1.14)	0.274
24時間SDNN	0.83 (0.62-1.10)	0.198
微小出血		
夜間SDNN	0.93 (0.69-1.26)	0.648
24時間SDNN	1.02 (0.77-1.37)	0.870
白質病変		
夜間SDNN	0.95 (0.73-1.25)	0.720
24時間SDNN	0.97 (0.74-1.26)	0.792
脳動脈狭窄		
夜間SDNN	0.97 (0.74-1.29)	0.846
24時間SDNN	1.15 (0.88-1.50)	0.307

図 1. 年齢階級別各 HRV 指標の分布



心房性不整脈として心房細動を抽出し、各 HRV 指標との関連の検討を試みた。しかしながら、心房細動の有所見率は 3.8%(慢性 3.2%、発作性 0.6%)と著しく低く、統計学的な検討ができなかった。

#### 考察

循環器疾患の既往のない、日本人地域一般住民から無作為抽出した男性集団において、HRV 指標と無症候性脳血管障害との間に関連を認めなかった。

欧米における先行研究では、HRV の減少が全死亡<sup>5)</sup>または心疾患発症<sup>6)</sup>の予測因子となること、夜間帯での HRV 指標 (SDNN) の減少が脳卒中発症と関連することが報告されている<sup>7)</sup>。本研究結果より、欧米と比して循環器疾患の内訳として脳卒中の占める割合が多い日本人一般住民においては、HRV 指標と無症候性脳血管障害との間に有意な関連を認めなかった。本研究と欧米における先行研究との結果の相違については、研究対象者特性・人種の差、評価方法・技術の差などが要因として考えられる。事実、デンマーク一般住民(平均年齢 64.1 歳)における夜間帯(2 時から 2 時 15 分)SDNN は中央値 38.0ms と、本研究(平均年齢 71.6 歳)の夜間帯 SDNN の中央値 54.8ms と比較して、著しく低い。

本研究の限界としては、横断研究であることから因果関係は不明であり、また男性のみの検討であることから本研究の結果を他集団へ一般化することはできない。

本研究対象者は 65 歳以上の高齢者であったため、より幅広い年齢層を有する一般集団における検討が今後必要である。また、脳出血・脳梗塞など脳卒中の発症との関連をみる縦断的な検討も必要である。

#### 文献

- 1) Kitamura A, et al. Am J Med. 2002;372:425-432.
- 2) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93:1043-1065.
- 3) Platini P, et al. Current Hypertension Reports. 2009;11:199-205.
- 4) Sajadieh A, et al. Eur Heart J. 2004;25:363-370.
- 5) Huikuri HV, et al. Circulation. 1998;97:2031-2036.
- 6) Sajadieh A, et al. Am J Cardiol. 2003;92:234-236.
- 7) Binici Z, et al. Stroke. 2011;42:3196-3201.
- 8) Longstreth WT Jr, et al. Stroke. 2005;36:56-61.
- 9) Vermer SE, et al. Stroke. 2003;34:1126-9.

- 10) Shinohara Y, et al. Cerebrovasc Dis. 2007;24:202-209.
- 11) Vikman S, et al. J Am Coll Cardiol. 2005;18:278-284.
- 12) Lombardi F, et al. Eur Heart J. 2004;25:1242-1248.
- 13) Fazekas F, et al. Am J Roentgenol. 1987;149:351-356.

#### 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 2 件) 全て査読有

1. Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Kadota A, Kadowaki S, Kadowaki T, Yamamoto T, Miyagawa N, Zaid M, Torii S, Takashima N, Murakami Y, Okamura T, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population. *Atherosclerosis*. 236(2):237-243, 2014.
2. Zaid M, Fujiyoshi A, Miura K, Abbott RD, Okamura T, Takashima N, Torii S, Saito Y, Hisamatsu T, Miyagawa N, Ohkubo T, Kadota A, Sekikawa A, Maegawa H, Nakamura Y, Mitsunami K, Ueshima H; For the SESSA Research group. High-density lipoprotein particle concentration and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in Japanese men. *Atherosclerosis*. 239(2):444-450, 2015.

[学会発表](計 3 件) 全て査読有

1. Hisamatsu T, Katsuyuki M, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Shiino A, Nozaki K, Torii S, Suzuki S, Murata K, Ueshima H. Association of unrecognized myocardial infarction with silent cerebral lesions in elderly Japanese. 第 40 回日本脳卒中学会総会、STROKE2015、2015 年 3 月 26-29 日、広島  
他、2 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〕

ホームページ等

滋賀医科大学アジア疫学研究センター研究  
紹介

<http://cera.shiga-med.ac.jp/project/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

久松 隆史 (HISAMATSU, Takashi)

滋賀医科大学アジア疫学研究センター・特任  
助教

研究者番号：60710449