

血流依存性血管拡張反応の経時的計測で得られる
新しい血管内皮機能障害の指標の臨床的意義

論文の区分 論文博士

著者名 甲谷 友幸

自治医科大学内科学部門循環器内科学講座

2013年11月1日申請の学位論文

紹介教授

自治医科大学大学院医学研究科

地域医療学系 専攻 心血管病学

荻尾 七臣 教授

目次

序論	3
方法	5
対象者	5
血圧測定	5
仮面高血圧の定義	5
FMD 検査	6
FMD の経時的解析	8
血液検査とフラミンガムスコアの算出	8
統計解析	8
結果	12
FMD の各指標とフラミンガムスコア	12
Δ FMD, FMD-AUC ₁₂₀ と家庭血圧、仮面高血圧との関連	15
最大拡張反応後の血管拡張反応と血圧の関連	17
考察	17
FMD-AUC ₁₂₀ とフラミンガムスコアとの関連	17
FMD-AUC ₁₂₀ と家庭血圧との関連	18
FMD-AUC ₁₂₀ と仮面高血圧との関連	18
Δ FMD の問題点と FMD-AUC ₁₂₀ の利点	18

今後の展望	19
結語	20
文献	20
倫理面の配慮	25
謝辞	26

序論

血管内皮機能障害は動脈硬化の初期の段階であり(1)、内腔の器質的狭窄を伴わないため、超音波やコンピュータ断層撮影などで評価することはできない。血管内皮機能の評価方法として様々な方法があるが(2)、その手法は大きく2つに分けられる。1つは血管内に血管作動物質を注入して血管の変化を見る方法と、もう1つは反応性充血を利用して血管径や容積の変化を見る方法である。前者は侵襲的であり臨床応用は難しく、近年では後者の代表である血流依存性血管拡張反応 (flow mediated vasodilation; FMD)で血管内皮機能の評価することが広く行われている (3-6)。収縮期圧より高い圧で前腕を駆血し一定時間後に解除すると、血流が著明に増加し、血管内にずり応力が生じることで内皮細胞から一酸化窒素が放出され、上腕動脈が拡張する。FMDは、駆血前後の血管の変化率を測定することで、血管内皮機能の評価するものである。FMDはフラミンガム研究でも用いられ心血管リスクと関連することが示されており(7)、さらに前向き研究でもFMDで測定される血管内皮機能障害は心血管イベントに関連していることが示されている(8-10)。FMDは高血圧診療においても有用で、高血圧患者の予後や高血圧性臓器障害と関連しており(11,12)、高血圧患者の治療判定に応用することが期待されている。高血圧患者の治療目標として重要なのは、脳卒中や心筋梗塞などの心血管イベントを起こさないことであるが、イベント発症前のサロゲートマーカーとして何を用いるかが、現在の高血圧診療の課題である。FMDを用いることで、心血管イベントの前段階として血管内皮機能の評価できることは、血管の状態を直接把握できる点で、他の高血圧性臓器障害の指標である左室肥大や尿中微量アルブミンなどと異なり有用である。頸動脈エコーで描出する頸動脈壁の肥厚や、脈波伝導速度の上昇で示される動脈硬化も血管の状態を把握できるが、いずれも動脈硬化がある程度進展した状態を反映しており、FMDで測定される血管内皮機能障害は動脈硬化の初期の段階を鋭敏に反映している利点があり、加えて、その血管内皮機能を数値化し客観的な評価をすることが可能である。

FMD 機器は目覚ましい進歩を遂げてきている。従来は、上腕動脈で超音波検査を行い、その画像をビデオテープで解析する方法が主流であったが、近年ではリアルタイムで半自動的に血管径を測定する機器で血管内皮機能を測定できる(13,14)。心電図でR波を同期し、1

心拍毎に上腕動脈径を連続測定することも可能になり、ベースラインからの最大拡張反応の度合いで見た FMD の指標である Δ FMD のほかに、上腕動脈径の経時的な拡張曲線で得られる傾きや積分値などの評価も行われるようになってきている(13,14)。 Δ FMD は一般的に最も広く用いられている血管内皮機能障害の指標であり、算出するのにベースライン径と最大拡張時径のみを必要とする利点があるが、心血管リスクを持つ患者や中高年者では有用性が低いことが指摘されている(15,16)。またベースライン径に強く影響されるのも1つの問題点である。駆血前後の血管の位置の微小なずれは、0.01mm の単位で検査結果の誤差につながるが、従来の Δ FMD では5分の駆血とその後の2分の安静で合わせて7分間の絶対安静が必要なため、微小なずれが生じやすいことも問題点として挙げられる。

連続測定で得られる FMD の指標には、連続測定でプロットされた曲線の最大の傾きや、曲線下の面積 (area under the curve で示される積分値) があり(13,14)、駆血後の安静時間のみで計測できる利点がある。しかし、その中でどの指標が最も有用であるかはいまだ不明であり、積分値についても測定すべき時間の明確な定義はない。血管内皮機能障害を規定する因子としては、年齢、性別、人種、body mass index, 喫煙、高血圧の合併、収縮期血圧などが挙げられる (7,15,17)。もし、連続測定で得られる FMD の指標が Δ FMD より優れるのであれば、これらの関連因子に関連するはずである。なかでも、高血圧は Δ FMD の強い関連因子であるが (15,17)、拡張曲線で得られる傾きや積分値が、高血圧の重症度や血圧レベルとの関連があるのかははっきりしない。

近年、高血圧診療において、外来以外で測定される自由行動下血圧や家庭血圧測定の重要性が知られてきている(18-21)。家庭血圧は外来血圧に比べて心血管イベントをよく予測でき (22-24)、外来血圧が正常でも家庭血圧が高値の仮面高血圧では、心血管イベントが増加したり(25-27)、高血圧性臓器障害が進んでいることが報告されている(28,29)。しかしながら、外来血圧が正常で家庭血圧が高値で定義される仮面高血圧と FMD の関連については報告がない。

今回我々は、心血管リスクを持つ患者において、経時的に連続測定可能な FMD 機器を用いて、新たな FMD の指標と心血管リスク、家庭血圧、仮面高血圧との関連について調べた。

方法

我々は、日本人における家庭血圧の心血管予後推定能に関する研究 Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) 研究を実施した(30)。本研究はJ-HOP研究のサブ解析である。

対象者

心血管リスク（高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙）のうち1つ以上をもつ257名を対象とした。1)6ヶ月以内の虚血性心疾患、脳血管障害（無症候性または一過性は含まない）、大動脈解離、慢性動脈閉塞または入院を要する心不全の既往のある患者、2)慢性透析中の患者、3)その他の重篤疾患(癌、膠原病など)、4)本人からインフォームドコンセントが取れない患者は除外した。エントリーしたすべての患者からインフォームドコンセントを得た。

血圧測定

外来血圧、家庭血圧ともに自動血圧測定器（オムロン社製 HEM-5001）(31)を用いて測定した。この血圧計では、15秒の間隔を置いて、3回の自動血圧・脈拍測定が行われる。高血圧ガイドラインに則り(32)、家庭血圧は2週間の期間で、起床後と就寝前にいずれも坐位で2分の安静の後に測定した。起床後の血圧測定は起床後1時間以内に、排尿後、朝食や朝の内服前に測定され、就寝前の血圧測定は就寝直前に測定された。測定直前には入浴やアルコールの摂取、喫煙は避けるように指示した。測定値は自動血圧測定器に自動で保存され、2回目の外来診察時にダウンロードされた。家庭血圧値は、これらの平均値を用いた。外来血圧は上記の2週間の家庭血圧測定期間の前後に2機会、計6回の血圧測定を行った。外来血圧は5分の安静の後に坐位で測定された。

仮面高血圧の定義（図1）

外来血圧が収縮期血圧 < 140mmHg かつ拡張期血圧 < 90mmHg で家庭血圧が < 135mmHg かつ拡張期血圧 < 85mmHg のものを正常血圧、外来血圧が収縮期血圧 \geq 140mmHg または拡張期血圧 \geq 90mmHg で家庭血圧が < 135mmHg かつ拡張期血圧 < 85mmHg のものを白衣高血圧、外来血圧が収縮期血圧 < 140mmHg かつ拡張期血圧 < 90mmHg で家庭血圧が \geq 135mmHg または拡張期血圧 \geq 85mmHg のものを仮面高血圧、外

来血圧が収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ で家庭血圧が $\geq 135\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ のものを持続性高血圧と定義した(24)。

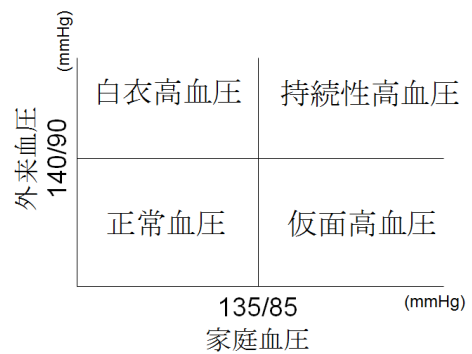


図1 血圧のカテゴリ分類

(Bobrie G, et al. JAMA 2004)

FMD 検査

午前中空腹時（12時間の絶食と投薬の中止）に、15分の安静後に測定された。

FMD機器（UNEX EF 18G, ユネクス、名古屋）の10MHzのリニア型トランスデューサーで、右上腕動脈を描出した(15)。安静時にベースライン径を描出した後に、収縮期血圧 $+50\text{mmHg}$ で5分間右前腕を加圧し、カフ圧を解除後2分間上腕動脈の計測を行った(3)。プローブはH型になっており、上腕動脈の遠位側および近位側の短軸像と、その間の長軸像を同時に得ることができる。Bモードで得られる短軸、長軸像を図2Aに示す。長軸像の中央に合わせてAモード波形も表示され、血管内皮の振幅を自動認識し血管径を計測する（図2B）。R波で同期し拡張期で得られた上腕動脈径は1心拍毎に自動計測され、画面上にプロットされた。自動計測した上腕動脈径を1心拍毎にプロットすることで、横軸を時間（秒）、縦軸を上腕動脈(mm)とする曲線が描かれる（図2C）。

BモードとAモードとの対比を図2Dに示す。Aモードはプローブから送信した超音波が生体内で反射して戻ってくるまでの時間とその強さ（振幅）を波形で表示する方式で、戻ってくるまでの時間を体表からの距離に換算し縦軸にとり、反射したエコーの振幅を横軸にとったグラフで表される。図2Bで示したAモードの中央の黄色のバーは、上端が体表側の内皮、下端が深部側の内皮を示す。Bモードは超音波の振幅を画面の点の明るさの変化に変換（輝度変調）する方式で、振幅の高いエコーは明るく、振幅の低いエコーは暗く描出され、二次元画像が得られる。図2Aの長軸像の中央の緑のバーと図2BのAモードの中央の黄色のバーは同一であり、図2Dに示すようにA,Bモードのいずれも左側が遠位（末梢）側、右側が近位（体幹）側の計測である。Aモードの中央から、近位側・遠位側にそれぞれ0.15mm刻みで3

本ずつ超音波が送信され、計7本の波形が同時に表示される。

超音波の振幅と距離を表す一次情報であるAモードから輝度変換を行ってBモード表示が行われ、心臓超音波検査や腹部超音波検査などではBモード表示で検査を行うことが通常であるが、このFMD機器では、Bモード画像に加工する前段階で高い分解能を有するAモード信号で血管径の計測を行うことで、誤差を少なくすることができる。

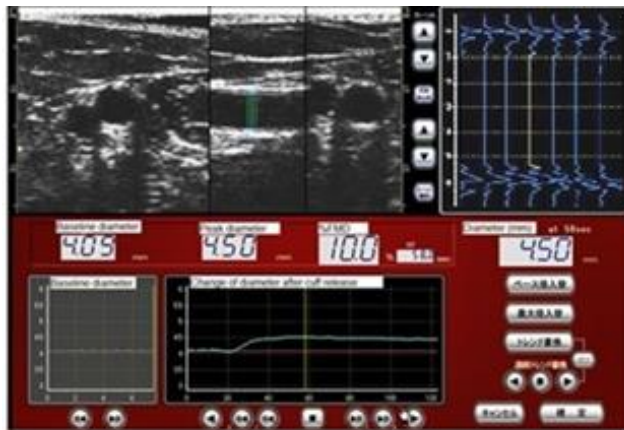
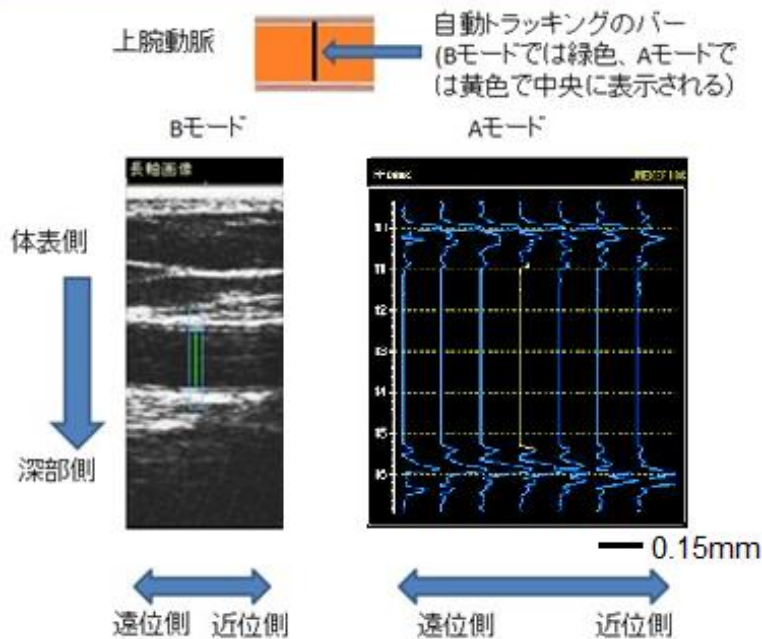
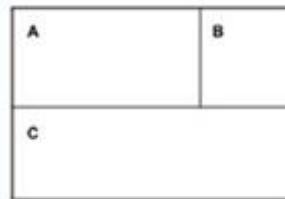


図2 FMD測定の実際

- (A) 上腕動脈の長軸像と短軸像
- (B) Aモードでの自動測定
- (C) ベースラインと、カフ解放後の上腕動脈径の変化



(D) BモードとAモードの対比

FMDの経時的解析 (図3)

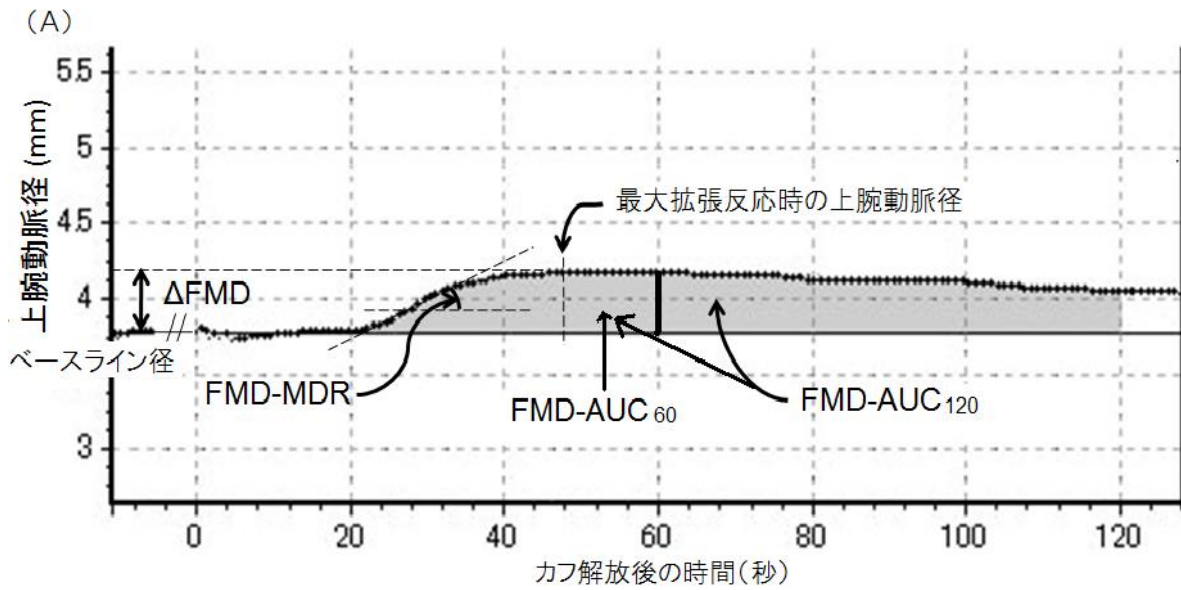
過去の報告に基づいて、経時的なFMD解析で得られた曲線をもとにFMDの指標を以下のように定義した(13,14)。 Δ FMDは(最大拡張反応時の血管径－ベースラインの血管径) $\times 100$ / ベースラインの血管径、最大拡張速度 (the maximum dilation rate; FMD-MDR) は曲線の最大の傾き、FMDの積分値は拡張後の径と曲線で得られる積分値で、0秒から60秒までの積分値(area under the curve; AUC)をFMD-AUC₆₀、0秒から120秒までの積分値をFMD-AUC₁₂₀と定義した。最大拡張反応後の血管反応について、カフ解放後90秒時の血管拡張反応を(カフ解放後90秒の血管径－ベースラインの血管径) $\times 100$ / ベースラインの血管径、カフ解放後120秒の血管拡張反応を(カフ解放後120秒の血管径－ベースラインの血管径) $\times 100$ / ベースラインの血管径で定義した。自験例30例での観察者内変動は Δ FMDで5.7%、FMD-MDRで11.1%、FMD-AUC₆₀で10.4%、FMD-AUC₁₂₀で8.8%であった。

血液検査とフラミンガムリスクスコアの算出 (表1)

血液検査は2回目の外来受診時に早朝空腹時に静脈採血された。患者のリスク因子(年齢、外来血圧、喫煙、総コレステロール、HDLコレステロール)をもとにフラミンガムリスクスコア(10年あたりの冠動脈疾患発症率)を算出した(33)。

統計解析

数値は平均 \pm 標準偏差あるいは百分率で示した。FMDの各指標と連続変数との相関はPearsonの相関を用いた。2群の比較はt検定を用い、3群以上の比較はANOVA検定を用いた。カテゴリ変数の比較は χ^2 乗検定を用いた。FMD-AUC₆₀ および FMD-AUC₁₂₀ の低位3分位とフラミンガムリスクスコアの比較は年齢、性別、喫煙習慣で補正して多変量解析を行った。外来、家庭血圧と Δ FMD, FMD-AUC₁₂₀の多変量解析は年齢、性別、降圧薬の内服、外来・家庭収縮期血圧を含んだ強制投入法で行った。仮面高血圧を分類した4グループ間での Δ FMDとFMD-AUC₁₂₀の比較にはBonferroniの分析を用いた。P値が0.05未満をもって統計学的に有意とした。解析ソフトはSPSS version 16(SPSS社製)を用いた。



(B)

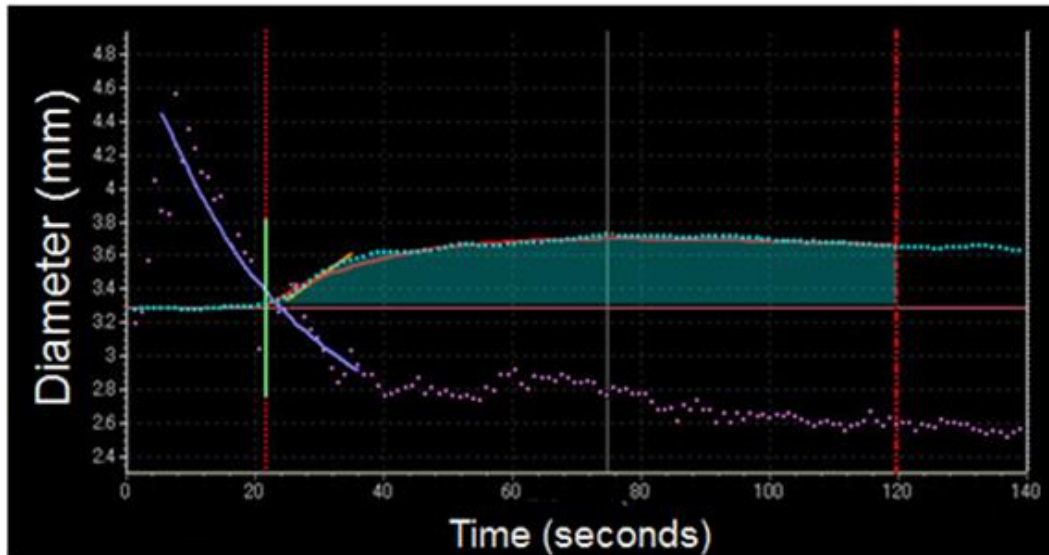


図3 FMDの経時的解析の定義と実際の測定

(A) Δ FMD, FMD-MDR, FMD-AUC₆₀,および FMD-AUC₁₂₀の定義。 Δ FMD, ベースラインからの最大血管拡張反応の反応度; FMD-AUC₆₀, カフ解放後60秒後までの積分値; FMD-AUC₁₂₀,カフ解放後120秒後までの積分値; FMD-MDR, カフ解放後の曲線の最大の傾き。

(B) FMDの各指標の自動解析の実際。

(Kabutoya T, et al. J Am Soc Hypertens 2012)

表1 フラミンガムリスクスコアの算出 (男性)

STEP 1		STEP 2						STEP 6	
年齢 (歳)	points	総コレステロール(mg/dL)	20-39 歳	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-79 歳	points	10年リスク (%)
20-34	-9	<160	0	0	0	0	0	<0	<1
35-39	-4	160-199	4	3	2	1	0	0	1
40-44	0	200-239	7	5	3	1	0	1	1
45-49	3	240-279	9	6	4	2	1	2	1
50-54	6	>=280	11	8	5	3	1	3	1
55-59	8							4	1
60-64	10							5	2
65-69	11							6	2
70-74	12							7	3
75-79	13							8	4
								9	5
								10	6
								11	7
								12	10
								13	12
								14	16
								15	20
								16	25
								>=17	>=30

STEP 3					
喫煙	20-39 歳	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-79 歳
非喫煙	0	0	0	0	0
喫煙	8	5	3	1	1

STEP 4		STEP 5		
HDL(mg/dL)		収縮期血圧(mmHg)	未治療	治療中
>=60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	0	1
40-49	1	130-139	1	2
<40	2	140-159	1	2
		>=160	2	3

STEP 1-5 の順にポイントを加算し STEP 6 でスコア合計から相当する 10 年あたりの冠動脈疾患発症率を求める

結果

表2に患者背景を示す。対象集団の平均年齢は63.5±11.4歳、男性の比率が51%であった。ΔFMDはFMD-AUC₆₀ (r=0.17, p=0.015) およびFMD-AUC₁₂₀ (r=0.26, p<0.001)と有意な正の相関を示したが、FMD-MDRとは有意な相関は見られなかった(r=0.01, p=0.84)。最大拡張反応はカフ解放後平均71±25秒であった。

FMDの各指標とフラミンガムリスクスコア

ΔFMD, FMD-MDR, FMD-AUC₆₀およびFMD-AUC₁₂₀の単変量解析の結果を表3,4に示す。FMD-MDR, FMD-AUC₆₀およびFMD-AUC₁₂₀は高血圧患者群で非高血圧患者群に比べて低値であったが、ΔFMDは高血圧患者と非高血圧患者群で有意な差は見られなかった(表3)。FMD-AUC₆₀, FMD-AUC₁₂₀は年齢と有意な逆相関を示し、FMD-MDRはbody mass indexと有意な逆相関を示した(表4)。

また、ΔFMDはベースラインの上腕動脈径と強い逆相関を示した(r=-0.28, p<0.001, 表4)。

表2 患者背景

人数	257
年齢 (歳)	63.5±11.4
男性 (%)	51
Body mass index (kg/m ²)	24.4±3.7
ベースラインの上腕動脈径 (mm)	4.0±0.7
喫煙 (%)	11
飲酒 (%)	20
高血圧 (%)	86
脂質異常症 (%)	33
糖尿病 (%)	23
降圧薬内服 (%)	76
スタチンの内服 (%)	25
外来収縮期血圧(mmHg)	138±16
外来拡張期血圧 (mmHg)	80±12
外来脈拍 (bpm)	72±12
家庭収縮期血圧 (mmHg)	135±16
家庭拡張期血圧 (mmHg)	77±12
家庭脈拍 (bpm)	67±9
総コレステロール (mg/dL)	201±33
HDLコレステロール (mg/dL)	56±14
中性脂肪 (mg/dL)	130±84
空腹時血糖 (mg/dL)	110±27
HbA1c (%)	5.5±0.8
フラミンガムリスクスコア(%)	10.7±8.4
FMDの指標	
ΔFMD (%)	5.1±4.6
FMD-MDR (mm/ms)	22±27
FMD-AUC ₆₀ (mmxs)	2.6±2.5
FMD-AUC ₁₂₀ (mmxs)	9.4±7.4

値は平均±標準偏差あるいは100分率で示す

表 3 FMD の指標と患者背景の関連 (カテゴリ変数)

	Δ FMD (%)	p	FMD-MDR (mm/ms)	p	FMD AUC ₆₀ (mmxs)	p	FMD AUC ₁₂₀ (mmxs)	p
性別 男性 (N=131)	4.9±4.1	0.44	23±25	0.53	2.5±2.6	0.62	9.3±6.9	0.80
女性 (N=126)	5.3±5.1		21±28		2.7±2.3		9.5±8.0	
喫煙 あり (N=29)	5.5±3.8	0.54	23±24	0.80	2.9±2.5	0.56	11.0±7.2	0.21
なし (N=228)	4.9±4.6		22±27		2.6±2.5		9.2±7.5	
飲酒 あり (N=52)	4.7±4.1	0.39	22±18	0.94	2.9±2.3	0.38	11.0±6.7	0.08
なし (N=205)	5.2±4.8		22±28		2.6±2.5		9.0±7.6	
高血圧 あり (N=221)	5.1±4.6	0.89	21±25	0.043	2.4±2.1	0.008	8.8±6.8	<0.001
なし (N=36)	5.2±5.0		30±34		3.8±3.9		13.4±9.5	
脂質異常症 あり (N=85)	5.6±4.4	0.10	23±21	0.76	2.6±2.3	0.97	10.2±8.9	0.23
なし (N=172)	4.7±4.7		22±29		2.6±2.6		9.0±6.6	
糖尿病 あり (N=58)	5.6±4.1	0.33	20±17	0.45	2.6±2.6	0.99	10.1±8.7	0.41
なし (N=199)	4.9±4.7		23±29		2.6±2.5		9.2±7.0	

表 4 FMD の指標と患者背景の関連 (連続変数)

	Δ FMD		FMD-MDR		FMD AUC ₆₀		FMD AUC ₁₂₀	
	r	p	r	p	r	p	r	p
年齢	-0.09	0.13	-0.03	0.64	-0.15	0.038	-0.20	0.001
Body mass index	-0.08	0.18	-0.14	0.03	-0.06	0.42	-0.03	0.64
ベースラインの上腕動脈径	-0.28	<0.001	-0.08	0.22	-0.10	0.15	-0.04	0.52
外来収縮期血圧	-0.07	0.25	-0.05	0.47	-0.10	0.16	-0.16	0.011
外来拡張期血圧	0.02	0.73	-0.01	0.82	-0.05	0.46	-0.04	0.57
外来脈拍	0.02	0.79	0.05	0.47	-0.03	0.65	-0.02	0.81
家庭収縮期血圧	-0.13	0.041	-0.01	0.84	-0.16	0.02	-0.23	<0.001
家庭拡張期血圧	-0.02	0.78	0.02	0.77	-0.06	0.37	-0.06	0.35
家庭脈拍	-0.01	0.91	0.05	0.44	-0.02	0.81	-0.02	0.80
総コレステロール	0.02	0.72	-0.05	0.48	-0.01	0.89	0.07	0.28
HDLコレステロール	0.06	0.36	0.04	0.58	0.00	0.97	-0.02	0.76
中性脂肪	0.00	0.95	0.01	0.83	-0.09	0.22	-0.04	0.49
空腹時血糖	0.01	0.85	0.00	0.98	-0.14	0.043	-0.07	0.24
HbA1c	0.04	0.49	-0.11	0.10	-0.10	0.17	-0.02	0.80

図 4 にフラミンガムリスクスコアと FMD の各指標との関連を示す。FMD-AUC₆₀, FMD-AUC₁₂₀ はフラミンガムリスクスコアと有意な逆相関を示した (FMD-AUC₆₀: $r=-0.15$, $p=0.023$; FMD-AUC₁₂₀: $r=-0.17$, $p=0.007$)。一方、 Δ FMD と FMD-MDR はフラミンガムリスクスコアと有意な相関は見られなかった。

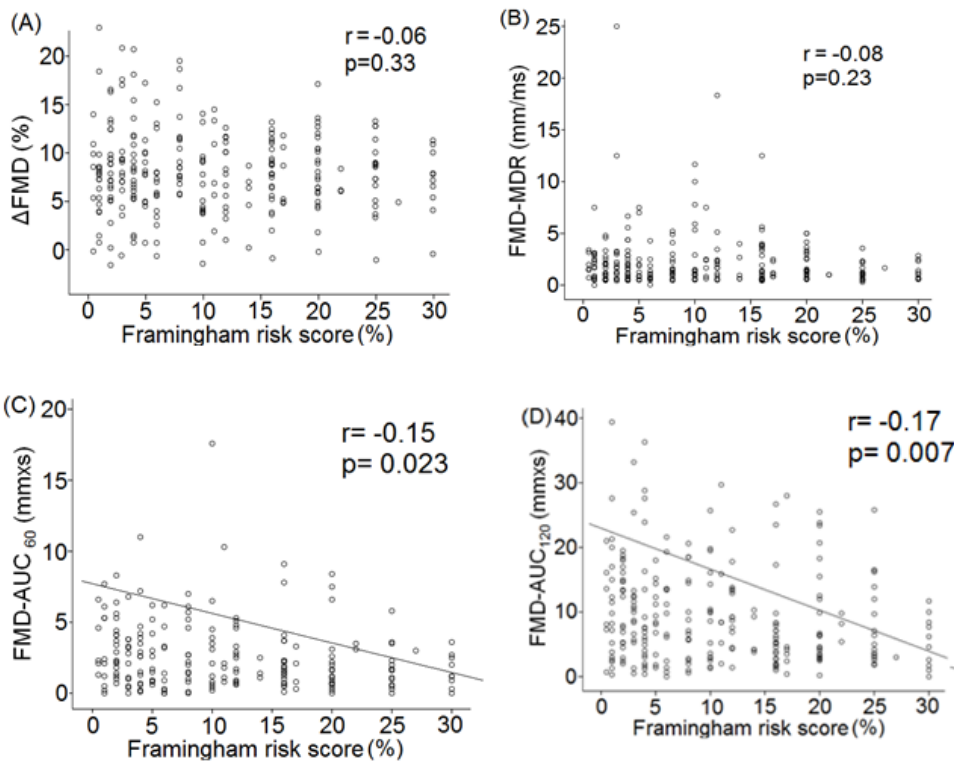


図 4 FMD の各指標とフラミンガムリスクスコアの関連

FMD-AUC₁₂₀, FMD-AUC₆₀ を 3 分位で分けた時のフラミンガムリスクスコアを比較すると、FMD-AUC₁₂₀ の下位 3 分位では上位 3 分位に比べて有意にフラミンガムリスクスコアが高く (12.9 ± 8.7 vs. $8.6 \pm 7.8\%$, $p=0.002$, 図 5A)、一方 FMD-AUC₆₀ の下位 3 分位と上位 3 分位では有意な差は見られなかった (12.2 ± 8.3 vs. $9.1 \pm 7.5\%$, $p=0.078$, 図 5B)。

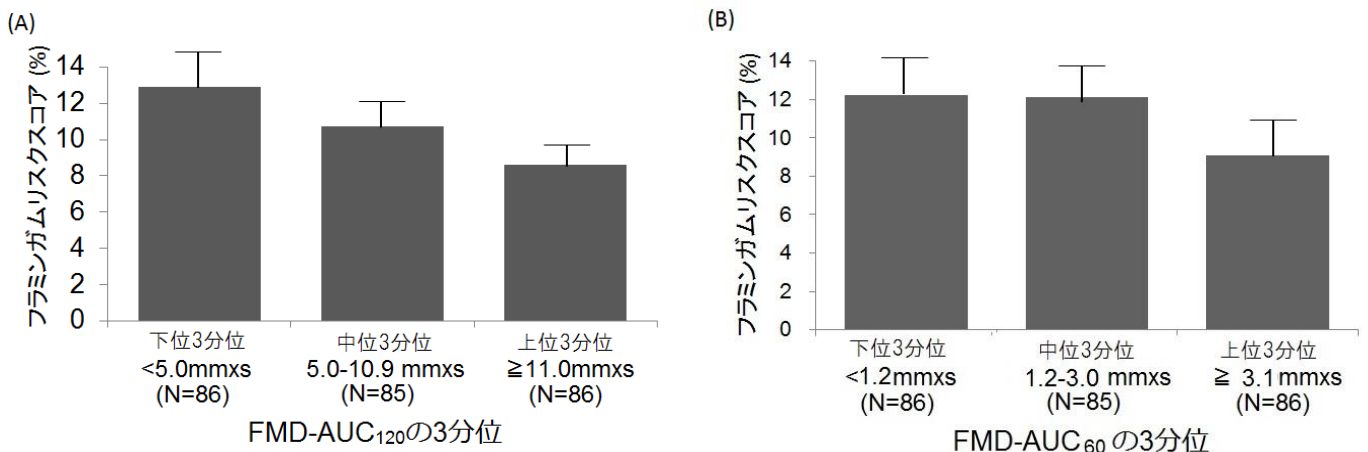


図 5 FMD-AUC₁₂₀ FMD-AUC₆₀ を 3 分位で分けた時のフラミンガムリスクスコア

多変量解析を行うと、年齢、性別、喫煙習慣を補正してもなおFMD-AUC₁₂₀の下位3分位が有意にフラミンガムリスクスコアに関連していた($\beta=0.10$, $p=0.011$, 表5)。FMD-AUC₆₀, FMD-AUC₁₂₀を同時にモデルに入れるとFMD-AUC₁₂₀の下位3分位のみが有意にフラミンガムリスクスコアに関連していた($\beta=0.19$, $p=0.002$, 表5)。

表 5 フラミンガムリスクスコアと FMD-AUC₆₀, FMD-AUC₁₂₀ の下位 3 分位との関連

	Model 1		Model 2		Model 3	
	β	p	β	p	β	p
FMD-AUC ₆₀ の下位3分位	-----	-----	0.05	0.29	0.08	0.17
FMD-AUC ₁₂₀ の下位3分位	0.10	0.011	-----	-----	0.19	0.002

Model 1, 2,3 とも年齢、性別、喫煙習慣で補正

Δ FMD, FMD-AUC₁₂₀と家庭血圧、仮面高血圧との関連

FMD-AUC₁₂₀はフラミンガムリスクスコアの中でも血圧に強く関連しており、次に Δ FMDとFMD-AUC₁₂₀と外来・家庭血圧、仮面高血圧との関連について調べた。

表4 に家庭血圧、外来血圧と Δ FMDとFMD-AUC₁₂₀との関連を示す。 Δ FMDは有意に家庭収縮期血圧と関連していたが($r=-0.13$, $p=0.041$)、外来収縮期血圧とは関連していなかった($r=-0.07$, $p=0.25$)。一方FMD-AUC₁₂₀は家庭収縮期血圧($r=-0.23$, $p<0.001$)とも外来収縮期血圧($r=-0.16$, $p=0.011$)とも有意な逆相関を示した。 Δ FMDとFMD-AUC₁₂₀はいずれも、外来や家庭の拡張期血圧や脈拍とは関連していなかった。

年齢、性別、降圧薬の内服、外来・家庭収縮期血圧を含んだ多変量解析の結果を表6に示す。他の因子を補正すると、家庭収縮期血圧は他の因子と独立してFMD-AUC₁₂₀と関連していたが($\beta=-0.27$, $p=0.003$)、家庭収縮期血圧と Δ FMDは有意に相関していなかった($\beta=-0.06$, $p=0.51$)。

表 6 外来・家庭収縮期血圧と Δ FMD, FMD-AUC₁₂₀ との関連 (多変量解析)

	Δ FMD		FMD-AUC ₁₂₀	
	β	p	β	p
外来収縮期血圧	-0.04	0.66	0.01	0.92
家庭収縮期血圧	-0.06	0.51	-0.27	0.003

表7 に各血圧カテゴリーの患者背景を示す。FMD-AUC₁₂₀は仮面高血圧群で正常血圧群に比べて有意に低値であったが (7.7±6.7 vs. 11.5±8.8mmxs, p=0.048、図6A)、ΔFMDは仮面高血圧群と正常血圧群で有意な差は見られなかった (4.5±4.2 vs. 5.7±4.8%, p=1.00、図6B)。

表7 血圧のカテゴリ分類と患者背景

	正常血圧群 N=90	白衣高血圧群 N=41	仮面高血圧群 N=41	持続性高血圧群 N=85	‡P
年齢 (歳)	63.7±10.2	63.9±12.6	65.3±9.6	62.4±12.9	0.61
男性 (%)	47	59	44	55	0.39
Body mass index (kg/m ²)	23.9±3.2	24.3±3.4	24.8±3.6	24.9±3.4	0.24
喫煙 (%)	6.7	9.8	15	15	0.28
飲酒 (%)	17	27	24	19	0.51
降圧薬内服 (%)	73	71	80	76	0.29
脂質異常症 (%)	46	17**	32	27	0.006
糖尿病 (%)	26	12	34	19	0.078
外来収縮期血圧 (mmHg)	124±10	147±6 ***	130±7 ***+††	152±12 ***,§	<0.001
外来拡張期血圧 (mmHg)	74±8	83±8 ***	75±9++	88±13 ***,§	<0.001
外来脈拍 (bpm)	72±10	74±13	69±13	74±13	0.21
家庭収縮期血圧 (mmHg)	122±9	128±6*	144±9 ***+†††	148±14 ***+†††	<0.001
家庭拡張期血圧 (mmHg)	71±8	72±7	79±11***+†	84±13***+†††	<0.001
家庭脈拍 (bpm)	66±9	67±9	67±10	69±10	0.47

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. 正常血圧群, +p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001 vs. 白衣高血圧群、§ p<0.001 vs. 仮面高血圧群。p値は、4群間において、年齢、性別、喫煙、糖尿病、脂質異常症、HbA1cを補正して Bonferroni法により解析したものである。‡Pは4群間全体のP値で、平均値はANOVA F-検定、頻度はχ²-検定で解析した。

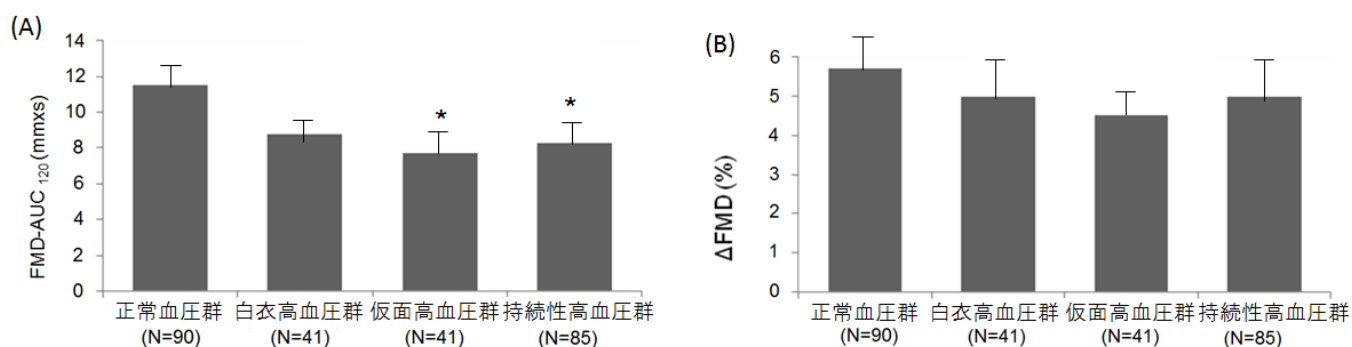


図6 血圧のカテゴリ分類と FUD-AUC₁₂₀, ΔFMD の関連

*p<0.05 vs. 正常血圧群

最大拡張反応後の血管拡張反応と血圧の関連

外来収縮期血圧と家庭収縮期血圧はいずれも、90秒の時点での血管拡張反応に有意に関連していた（外来収縮期血圧： $r=-0.14$, $p=0.025$ ；家庭収縮期血圧： $r=-0.20$, $p=0.001$ ）。120秒の時点での血管拡張反応は家庭収縮期血圧とは関連していたが（ $r=-0.18$, $p=0.004$ ）、外来収縮期血圧とは相関しなかった（ $r=-0.11$, $p=0.08$ ）。

考察

本研究の主要な結果は、心血管リスクをもつ患者において、上腕動脈径の経時的計測を利用した新しい血管内皮機能障害の指標であるFMD-AUC₁₂₀は、1) 心血管リスクをよく反映し、2) 外来収縮期血圧と独立して家庭収縮期血圧に関連し、3) 外来血圧が正常だが家庭血圧が高値である仮面高血圧群では正常血圧群に比べてFMD-AUC₁₂₀が低値であったことである。本研究は、FMDの積分値と心血管リスク、家庭収縮期血圧や仮面高血圧との関連を検討した初めての研究である。

FMD-AUC₁₂₀とフラミンガムリスクスコアとの関連

本研究で、FMD-AUC₁₂₀とFMD-AUC₆₀はフラミンガムリスクスコアと関連し、 Δ FMDやFMD-MDRはフラミンガムリスクスコアに関連しなかった。フラミンガムリスクスコアとの関連はFMD-AUC₁₂₀が最も強かった。

FMD-AUC₁₂₀は拡張反応の持続を60秒までではなく120秒まで測定することで、より長く上腕動脈の血管拡張反応を反映している。過去の報告ではカフ解放後1-3分のFMD-AUCが糖尿病や脂質異常症をもつ群で低かったことが報告されている(13)。また、本研究での最大拡張反応はカフ解放後平均71±25秒であったが、その後の90秒の時点での血管拡張反応と外来収縮期血圧の間には有意な相関が見られた。したがって、最大拡張反応以降の拡張反応は血圧レベルにも関係しており、最大拡張反応以降の血管拡張反応を観察しFMD-AUCとして定量化することで、糖尿病、脂質異常症、高血圧などをもつハイリスク患者での心血管リスクを反映する指標になり得た。本研究の対象者での最大拡張までの時間の平均値は60秒以上であり、FMD-AUC₆₀ではFMD-AUCの測定の利点が十分に生かされないと考えられた。

FMD-AUC₁₂₀と家庭血圧との関連

本研究で、カフ解放後から最大拡張反応までの時間は平均71±25秒で外来血圧は90秒の時点での血管拡張反応に関連していたが、家庭収縮期血圧はカフ解放後90秒のみならずカフ解放後120秒の時点での血管拡張反応にも関連していた。家庭血圧は外来血圧より強く拡張反応後の血管拡張反応と関連していて、FMD-AUC₁₂₀は最大拡張反応後の血管拡張を含んだ積分値であり、 Δ FMDより家庭血圧との相関が強い要因と考えられた。

また、家庭血圧は外来血圧よりも心血管イベントや臓器障害に関連していることが示されている(22-24)。家庭血圧が外来血圧よりFMD-AUC₁₂₀に関連していた本研究の結果はこれらの過去の報告に合致するものと考えられる。FMDで示される血管障害は比較的早期の段階から出現することが示されていて(1)、高血圧患者の家庭血圧高値に関連した動脈硬化をより早期に検出できる可能性がある。家庭血圧を指標に降圧治療を行って臓器障害の改善を得られた報告があり(34)、最近では、家庭血圧をガイドにした降圧療法が心血管イベントを抑制する可能性がある研究も発表されている(35)。家庭血圧の改善によりFMD-AUC₁₂₀を上昇させることが心血管イベントを抑制できるかが今後の課題である。

FMD-AUC₁₂₀と仮面高血圧との関連

24時間自由行動下測定で定義された仮面高血圧とFMDの関連については報告が見られるが(36,37)、家庭血圧で定義された仮面高血圧とFMDの関連について、われわれは本研究で初めて明らかにした。また、過去の報告において、左室肥大や頸動脈硬化が家庭血圧で定義した仮面高血圧に関連していることが示されている(28,29)。本研究でFMD-AUC₁₂₀が仮面高血圧に関連していたことも過去の報告に合致するものである。FMD-AUC₁₂₀は仮面高血圧に関連する動脈硬化の進展においても、初期の段階を鋭敏に反映している可能性がある。仮面高血圧では血管内皮機能障害があり、家庭血圧を適切に治療する必要がある。仮面高血圧は家庭血圧測定で初めて診断できるため、家庭血圧を測定することが重要である。本研究では持続性高血圧と同等以上に仮面高血圧でFMD-AUC₁₂₀が低値となっており、心血管イベントが仮面高血圧で持続性高血圧と同等以上に多かった報告(24)とも合致していた。

Δ FMDの問題点とFMD-AUC₁₂₀の利点

Δ FMDは一般的に最も広く用いられている血管内皮機能障害の指標である。 Δ FMDは算出するのにベースライン径と最大拡張径のみを必要とする利点があるが、心血管リスクを持つ患者や中高年者では有用性が低いことが指摘されている(15,16)。加齢に伴う血管内皮細胞における一酸化窒素の産生の減少や酸化ストレスの増大(38)により一酸化窒素反応性に由来するFMD値が全体的に減少し、測定値に差がつきにくいことが1つの理由として考えられる。また、 Δ FMDは計算式にベースラインの血管径を含むため、ベースラインの血管径に強く影響されるのも1つの問題である。FMD-AUC₁₂₀はハイリスクの中高年患者でも心血管リスク因子に関連していて、ベースラインの血管径に影響を受けず、 Δ FMDにない利点をもつ測定値であると考えられた。

FMDの計測は5分間のカフによる駆血の後、カフの駆血解除後に2分間の測定が推奨されている(3)。FMDは0.01mm単位の正確な計測を要し、わずかな体動でもプローブの位置のずれにより誤差が生じるため、患者の安静の保持(カフ圧迫中の5分間に解放後2分間を加え計7分間)が重要となる。FMD-AUC₁₂₀はベースラインの血管径の計測を必要とせず、解放後の径の曲線のみで得られる値であり、カフ解放後2分間の安静のみで計測できる利点がある。FMD計測の際には、少しの咳嗽で上腕動脈が動いてしまい計測できなくなることもあり、安静時間を短縮できることは検者・患者それぞれにとって有用となりえる。

今後の展望

FMDの測定は高血圧、脂質異常症、糖尿病などの疾患で応用されている。局所のレニンアンジオテンシン系の亢進や、酸化LDLなどが血管内皮機能障害に関連する要素として考えられ(39,40)、運動、降圧治療、スタチン、糖尿病の治療などで Δ FMDを低下させることが報告されている(41-45)。しかし、ハイリスク患者では Δ FMDは心血管リスクと関連が低く、本研究のハイリスク患者でも Δ FMDは心血管リスクと有意な相関は見られなかったが、FMD-AUC₁₂₀は年齢、性などを補正しても有意に心血管リスクに関連していた。ハイリスク患者において、FMD-AUC₁₂₀をサロゲートマーカーとして適切なリスク管理を行うことで心血管イベントを抑制することにつなげたい。

結語

今回の研究は、心血管リスクを持つ患者において、経時的計測で評価したFMD-AUC₁₂₀が心血管リスクをよく反映し、FMD-AUC₁₂₀が外来血圧と独立して家庭血圧に関連していたことを示した最初の臨床研究である。循環器診療において、FMD-AUC₁₂₀を測定し臓器障害のマーカーとして用いて、家庭血圧などを指標とした適切なリスク管理を行うことで高血圧性臓器障害の進展抑制や、ひいては心血管イベント抑制につながることを期待できる。

文献

- 1) Ter Avest E, Stalenhoef AF, de Graaf J. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci (Lond)* 2007;112:507-516.
- 2) Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012;126:753-767.
- 3) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
- 4) Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest* 2005;127:2254-2263.
- 5) Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium* 2008;15:157-163.
- 6) Inoue T, Matsuoka H, Higashi Y, Ueda S, Sata M, Shimada KE, Ishibashi Y, Node K; Vascular Failure Workshop Group. Flow-mediated vasodilation as a diagnostic modality for vascular failure. *Hypertens Res* 2008;31:2105-2113.

- 7) Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF Jr, Lehman BT, Fan S, Osypiuk E, Vita JA. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109:613-619.
- 8) Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;115:2390-2397.
- 9) Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:502-509.
- 10) Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, Boden-Albala B, Sacco R, Homma S. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 2007;192:197-203.
- 11) Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Galbassini G, Poisa P, Porteri E, Agabiti-Rosei C, Paderno V, Belotti E, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008;26:1612-1618.
- 12) Xu JZ, Zhang Y, Wu SN, Niu WQ, Zhu DL, Gao PJ. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage. *J Hum Hypertens* 2009;23:751-757.
- 13) Donald AE, Halcox JP, Charakida M, Storry C, Wallace SM, Cole TJ, Friberg P, Deanfield JE. Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1959-1964.
- 14) Chironi G, Craiem D, Miranda-Lacet J, Levenson J, Simon A. Impact of shear stimulus, risk factor burden and early atherosclerosis on the time-course of brachial artery flow-mediated vasodilation. *J Hypertens* 2008;26:508-515.

- 15) Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, Teramoto T, Abe K, Ohta H, Kiso Y, Kawauchi T, Yamashina A. The relationships of cardiovascular disease risk factors to flow-mediated dilatation in Japanese subjects free of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2008;31:2019-2025.
- 16) Witte DR, Westerink J, de Koning EJ, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1987-1993.
- 17) Yeboah J, Sutton-Tyrrell K, Mcburnie MA, Burke GL, Herrington DM, Crouse JR. Association between brachial artery reactivity and cardiovascular disease status in an elderly cohort: the cardiovascular health study. *Atherosclerosis* 2008;197:768-776.
- 18) Pickering TG, White WB, Giles TD, Black HR, Izzo JL, Materson BJ, Oparil S, Weber MA. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:56-61.
- 19) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-1406.
- 20) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130-135.
- 21) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-857.
- 22) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-975.
- 23) Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of

ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-1783.

24) Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010;55:1346-1351.

25) Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-1349.

26) Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846-853.

27) Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res* 2007;30:479-488.

28) Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Shimada K, Kario K. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens* 2007;20:385-391.

29) Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Hashimoto T, Harasawa T, Aono Y, Otani H, Tanaka K, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007;25:321-327.

30) Ishikawa J, Haimoto H, Hoshida S, Eguchi K, Shimada K, Kario K; J-HOP Study Investigators Group. An increased visceral-subcutaneous adipose tissue ratio is associated with difficult-to-treat hypertension in men. *J Hypertens* 2010;28:1340-1346.

31) Anwar YA, Giacco S, McCabe EJ, Tendler BE, White WB. Evaluation of the efficacy of the

- Omron HEM-737 IntelliSense device for use on adults according to the recommendations of the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Blood Press Monit* 1998;3:261–265.
- 32) Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K; Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res* 2003; 26:771–782.
- 33) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- 34) Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Ishikawa S, Kabutoya T, Schwartz JE, Pickering TG, Shimada K; Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Group. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens* 2008;26:1257-1265.
- 35) Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, Thijs L, Staessen JA, Imai Y; Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP). Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens Res* 2012;35:1102-1110.
- 36) Veerabhadrapa P, Diaz KM, Fearheller DL, Sturgeon KM, Williamson ST, Crabbe DL, Kashem AM, Brown MD. Endothelial-dependent flow-mediated dilation in African Americans with masked-hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24:1102-1107.
- 37) Takeno K, Mita T, Nakayama S, Goto H, Komiya K, Abe H, Ikeda F, Shimizu T, Kanazawa A, Hirose T, Kawamori R, Watada H. Masked hypertension, endothelial dysfunction, and arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Am J Hypertens* 2012;25:165-170.

- 38) Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001; 38: 274–279.
- 39) Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 2003;144:2179-2183.
- 40) Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270:319-324.
- 41) Ades PA, Savage PD, Lischke S, Toth MJ, Harvey-Berino J, Bunn JY, Ludlow M, Schneider DJ. The effect of weight loss and exercise training on flow-mediated dilatation in coronary heart disease: a randomized trial. *Chest* 2011;140:1420-1427.
- 42) Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Aggressive blood pressure-lowering therapy guided by home blood pressure monitoring improves target organ damage in hypertensive patients with type 2 diabetes/prediabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:422-428
- 43) Lunder M, Janić M, Habjan S, Sabovič M. Subtherapeutic, low-dose fluvastatin improves functional and morphological arterial wall properties in apparently healthy, middle-aged males--a pilot study. *Atherosclerosis* 2011;215:446-451.
- 44) Zhang L, Gong D, Li S, Zhou X. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012;223:78-85.
- 45) Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H, Sato H, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Yogo M, Ogura M, Takase B, Murakami T, Ikewaki K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e003277.

倫理面の配慮

本研究は自治医科大学倫理委員会の認定のもと行った。

謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導いただきました自治医科大学内科学講座循環器部門 荻尾七臣教授に厚くお礼申し上げます。また、本研究の推進に尽力頂いた星出聡先生、江口和男先生、石川譲治先生、自治医科大学地域医療学教室 石川鎮清教授に厚くお礼申し上げます。