

博 士 学 位 論 文

内 容 の 要 旨

お よ び

審 査 結 果 の 要 旨

令 和 元 年 度

和 歌 山 県 立 医 科 大 学

目 次

令和元年度

(学位記番号)	(氏 名)	(論 文 題 目)	(頁)
博(保)第 6号	寒川 友起子	Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Healthy Japanese Adolescents: Reference Values for the Assessment of Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk Profiles	1

学位記番号	博(保)第6号		
学位授与の日	令和2年3月17日		
氏名	寒川 友起子		
学位論文の題目	Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Healthy Japanese Adolescents: Reference Values for the Assessment of Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk Profiles (若年者における上腕-足首間脈波伝播速度の評価基準値の作成と心血管リスクの評価に対する有効性)		
論文審査委員	主査	教授	柳川 敏彦
	副査	教授	森岡 郁晴 教授 宮井 信行

論文内容の要旨

【緒言】

一般集団にも適用可能な血管の非侵襲的評価法として、脈波解析を原理とする様々な検査が開発されている。上腕-足首間脈波伝播速度 (baPWV) は、心臓からの血液駆出によって脈波が末梢まで伝播する速度のことで、動脈壁の伸展性の低下を反映する。これまでに、若年者における baPWV の関するデータの集積は不十分であり、発育期の循環機能の発達に伴う生理的变化も含めて、どのような要因がこの時期の baPWV を規定するかは明確にされていない。このため、基準値の設定には至っておらず、性差や年齢差を加味した評価ができないことが課題であった。そこで本研究では、若年者を対象に baPWV の年齢変化の特徴やその変化に影響を及ぼす要因を明らかにするとともに、それらを考慮した評価基準値を作成する。さらに、この基準値を適用して baPWV を層別化した上で、腹部肥満、血圧高値、高血糖、脂質異常などの危険因子との関係を検討し、心血管リスクの評価における有効性を検証する。

【方法】

近畿地区の小・中学校と高校に在籍した児童・生徒のうち、年齢が 12~18 歳で、肥満症、高血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎疾患の既往歴のない 5,936 名を対象者とした。baPWV の評価基準値を作成するにあたっては、肥満、血圧高値、中性脂肪(TG)高値、高血糖、HDL コレステロール (HDL-C) 低値を認める者を除外した 4,524 名のデータを使用した。また、評価基準値の有効性を検証するために、体脂肪率、ウエスト周囲径、収縮期血圧、拡張期血圧、TG、総コレステロール、HDL-C、空腹時血糖、HbA1c のデータに欠損のない 3,825 名を対象に、腹部肥満、血圧高値、高血糖、脂質異常の有無や集積との関係を検討した。

【結果】

baPWV は加齢に伴って緩やかに上昇し、いずれの年齢においても男子が高く、その差は 16 歳以降で大きくなる傾向にあった。この年齢変化を標準化するために、LMS法にしたがって、男女別に 0.5 歳ごとの年齢区分で L (歪度), M (中央値), S (変動係数) の値を求め、3 次スプライン関数による平滑化を行った後に、パーセンタイル値を求めて基準曲線を描いた。さらに、その基準曲線から 50, 75, 85, 90, 95, 97 パーセンタイルに相当する値を算出して評価基準値を作成した。これにより、97 パーセンタイル以上を「高度リスク」、85~97 パーセンタイルを「中等度リスク」、85 パーセンタイル未満を「正常域」とするリスクの層別化が可能となった。

個人の baPWV の測定値と性別・年齢階層別の基準値を用いて z スコアを算出し、対象者を 3 群 (z スコア: -1.0 未満, -1.0~+1.0 未満, +1.0 以上) に分類した。この 3 群で腹部肥満、血圧高値、TG 高値、HDL-C 低値、高血糖の出現率を比較したところ、女子における TG 高値を除いたすべてで、z スコアが高位になるほど出現率が高くなった。さらに、これらの危険因子の個人内での保有数を求めて baPWV の z スコアとの関係を検討した結果、保有数が多い者ほど z スコアが

高くなり、3つ以上保有する群とその他の群との間に有意な差が認められた。

【考察】

動脈硬化の進展過程の初期段階にある若年者においても、腹部肥満、血圧高値、高血糖、脂質異常の存在が血管壁の性状の変化をもたらすこと、また、それらの状態が明らかな異常を認めない軽度であっても集積することで影響を及ぼすことが示唆された。したがって、早い時期から肥満や代謝性疾患の予防のための適切な指導を行うとともに、baPWVなどの非侵襲的方法を用いて血管壁の性状の評価を行い、個々に心血管リスクの程度を把握することが重要である。しかしながら、身体発育が盛んな時期は、baPWVが性や年齢に強く修飾されることから、性差や年齢差を加味した評価が不可欠である。本研究では、LMS法を用いてパーセンタイル基準曲線を描くことで、性別・年齢階層別の評価基準値を作成した。標準化されたbaPWVは、腹部肥満、血圧高値、高血糖、脂質異常などの危険因子の状態をよく反映していたことから、この基準値を適用することで、若年者におけるbaPWVの評価とそれに基づく心血管リスクの層別化が可能となり、心血管病の予防のための健康管理や保健指導に有用となるものと考えられる。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和元年12月26日、審査委員は学位申請者の出席を求め、論文審査を行った。

近年、過食や高脂肪食の摂取、身体活動量の低下などを背景に小児肥満が増加する傾向にある。肥満児では血圧高値、高血糖、脂質異常が存在し、動脈壁のアテローム性病変がすでに認められること、また、このような病態が高い確率で成人期に移行することが明らかにされている。したがって、早期から血管壁の性状に関する評価を行い、個々に心血管リスクの程度を把握することも有用と考えられる。上腕-足首間脈波伝播速度(baPWV)は、動脈壁の伸展性を反映する指標である。baPWVの上昇は、アテローム性病変の存在や臓器障害の程度と関連し、心血管病発症の危険因子となることが示されており、中高年者では心血管リスクを層別化するための基準値が考案されている。しかし、若年者におけるデータの集積は不十分であり、発育期の循環機能の発達に伴う生理的变化も含めて、どのような要因がこの時期のbaPWVを規定するかは明確にされていない。このため、基準値の設定には至っておらず、性差や年齢差を加味した評価ができないことが課題である。本論文は、健康な若年者を対象に、baPWVの年齢変化やその変化に影響を及ぼす要因を検討した上で、心血管リスクを層別化するための性別・年齢別の評価基準値を作成し、その有効性を検証するものである。その結果、

1. 対象者のbaPWVは、加齢とともに緩やかに上昇する変化を示し、いずれの年齢においても男子が有意に高値となり、16歳以降では男女間に大きな差が認められた。
2. baPWVに影響する要因を重回帰分析で検討した結果、男子では年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロールが、女子では年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪が有意な変数となった。
3. baPWVの年齢変化を標準化するために、LMS法を用いてパーセンタイル基準曲線を作成した。さらに、評価基準値として性別・年齢別の50, 75, 85, 90, 95, 97パーセンタイル値を算定した。
4. 個人のbaPWVの測定値と性別・年齢別の基準値を用いてzスコアを算出して検討した結果、zスコアの階層が高位になるほど、腹部肥満、血圧高値、中性脂肪高値、HDLコレステロール低値の出現率が連続的に高くなる関係が認められた。さらに、zスコアはこれらの危険因子の個人内での集積数とも相関し、心血管リスクの程度をよく反映していた。

以上、本論文は、若年者における性差や年齢差を加味したbaPWVの評価とそれに基づく心血管リスクの層別化を可能としたもので、心血管病の予防のための健康管理や保健指導に貢献する有益な知見を提供しており、学位論文として価値あるものと認めた。