

論 文 全 文 要 約

Short stature is associated with low flow-mediated
vasodilation in Japanese men

(日本人男性において低身長は血流依存性血管拡張
反応が低値となることと関連している)

Hypertension Research, 2021, in press.

原田 崇弘

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

日本人男性において低身長は血流依存性血管拡張反応が低下している

概要

身長と心血管疾患のリスクとの間に逆相関があることが報告されている。本研究の目的は、身長と血流依存性血管拡張反応（FMD）により評価した内皮機能との関連を検討することであった。日本人男性 7682 人を対象に、身長と FMD の横断的な関連性を評価した。すべての参加者を身長に基づいて 4 群に分けた。<155.0cm 未満、155.0-164.9cm、165.0-174.9cm、175.0cm 以上であった。単変量回帰分析の結果、身長は FMD と有意な相関があった ($r=0.14$, $p<0.001$)。FMD 値は 155.0cm 未満群 $4.6\pm 3.1\%$ 、155.0-164.9cm 群 $5.2\pm 3.1\%$ 、165.0-174.9cm 群 $5.7\pm 3.1\%$ 、175.0cm 以上群 $6.1\pm 3.2\%$ となり、FMD 値は低値であった。FMD は身長の上昇に関連して有意に増加した。多重ロジスティック回帰分析の結果、年齢、高血圧、脂質異常症、糖尿病の有無、現在の喫煙、上腕動脈径を調整した後、高身長群では < 155.0cm 群と比較して FMD 低値リスクの減少は有意に小さかった。低身長の被験者では、高身長の被験者と比較して FMD が低いことが示された。低身長の方は、心血管イベントのリスクを減らすために集中的な介入が必要な可能性がある。

はじめに

内皮機能障害は、心血管危険因子によって引き起こされる動脈硬化の初期段階である [1, 2]。内皮機能障害は、動脈硬化の発症、進行、維持に関連し、結果として心血管イベントを引き起こす [1, 2]。FMD の測定は、内皮機能を評価する非侵襲的なツールである [3-6]。FMD で測定される内皮機能障害は、心血管イベントの独立した予測因子である [7-11]。心血管イベントは、多くの国で依然として主な死亡原因であり、心血管イベントを予防するためには、心血管危険因子への介入が必要である [12]。修正可能な心血管危険因子の厳格なコントロールが有益と思われる心血管イベントの高リスク患者を層別化することが重要である。したがって、心血管イベントのリスクが高い患者を層別化するのに役立つ特性を容易に特定することは、大きな関心事である。身体測定の一つである身長は、身長計を使用することで簡単に測定することができる。複数の研究者が、低身長と心血管イベントとの間に関連があることを示唆している [13, 14]。しかし、この関連性の基礎となるメカニズムは依然として不明である [15]。そこで、本研究では、身長と FMD の関係を調査した。

方法

対象

日本人成人男性 7682 名（FMD-J 試験 5051 名、2010 年 8 月～2016 年 8 月に広島大学病院で健康診断を受診した 2631 名）を対象とした。FMD-J 研究は、日本人の心血管疾患のリス

ク層別化における FMD の有用性を検討するために、国内の 22 の大学病院および関連病院で実施された前向き多施設共同研究である [16]。FMD-J 研究の論理的根拠とデザインは、以前に説明したとおりである [16]。上腕動脈の画像が不鮮明な被験者と身長情報が無い被験者は除外された。

高血圧は、経口降圧剤による治療、収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上で、少なくとも 3 回の異なる機会に座位で測定されたものと定義された。糖尿病は、米国糖尿病学会の勧告 [17] に従って定義した。脂質異常症は、全米コレステロール教育プログラム第 3 次報告書 [18] に従って定義された。喫煙者は、現在喫煙している人と定義した。冠動脈疾患は、狭心症、心筋梗塞、不安定狭心症とした。脳血管疾患は、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、一過性脳虚血発作とした。心血管疾患は、冠動脈疾患と脳血管疾患と定義した。フラミンガムリスクスコアは、年齢、総コレステロール値、高密度リポ蛋白コレステロール値、収縮期血圧、糖尿病、喫煙状況という危険因子の点数で計算された [19]。

すべての参加者は、身長によって 4 つのグループに分けられた。<155.0cm 未満、155.0-164.9cm、165.0-174.9cm、175.0cm 以上の 4 群に分類された。

参加施設の倫理委員会は研究プロトコルを承認した。本試験は Good Clinical Practice ガイドラインに準拠して実施された。すべての被験者から研究への参加についてインフォームドコンセントを得た。プロトコルは、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録 (UMIN000012952) に登録された。

身長の測定

身長は、参加者が平らな床の上に立ち、床に対して 90 度の角度で壁にかかとをつけ、足または膝を合わせた状態で、身長計を用いて測定された。身長計は床面に対して垂直に設置された。参加者の頭部が水平面にある状態で、頭頂部にヘッドボードが頭皮に繊細に触れるように置かれた。その後、参加者はヘッドボードから離れるよう指示された。被験者の身長は 0.1cm 単位で記録された。

FMD の測定

上腕動脈における反応性充血に対する血管反応を評価し、FMD を評価した。高分解能リニアアラートランスデューサーとコンピュータ支援解析ソフトウェア (UNEXEF18G; UNEX Co, Nagoya, Japan) を組み合わせ、自動エッジ検出システムにより上腕動脈の直径を測定した。前腕に血圧計を装着した。上腕動脈は肘上 5-10cm の範囲で縦方向にスキャンした。内腔と血管壁の間の前方および後方の内膜面の最も鮮明な B モード画像が得られたら、画像の一貫性を確保するために、特殊なプローブホルダー (UNEX CO) によりトランスデューサーをスキャン中同じ点に保持した。Depth と Gain の設定は、動脈内腔壁の画像が最適になるように設定した。トラッキングゲートを内膜にあてると、血管径が自動追尾され、トラッキングシステムの FMD モードにより、心周期に伴う血管径変化の波形がリアルタイムに表示された。これにより、スキャン開始時に超音波画像を最適化し、スキャン中も最適なトラッキング性能が得られるようトランスデューサーの位置を即座に調整することができた。

パルスドプラー流はベースラインと充血のピーク時に評価され、カフ収縮後 15 秒以内に発生することが確認された。血流速度はカラードプラデータから計算され、リアルタイムで波形として表示された。血管のベースライン縦断画像を 3 秒間取得した後、血圧カフを収縮期血圧より 50mmHg まで 5 分間膨張させた。その後、カフを収縮させてから 5 分後まで血管の縦断像を連続的に記録した。パルスドプラ速度信号はベースラインで 20 秒間、カフ収縮直後で 10 秒間取得した。上腕動脈径の変化は、カフ膨張前の血管径に対する変化率として即座に表示された。FMD は血管径のピーク値のベースライン値からの変化率として自動的に算出された。解析には FMD のパーセンテージを使用した。反応性充血は、カフ収縮後の流量のベースライン値に対する最大増加率として計算した。FMD の変動係数は我々の研究室では 10.1%であった。コアラボで解析した FMD と参加施設の FMD の相関係数は 0.84 ($P < 0.001$) であった。

統計解析

結果は、連続変数については平均値±SD または中央値（四分位範囲）で示した。報告された確率値はすべて両側であり、確率値 <0.05 は統計的に有意であるとみなされた。身長と FMD の関係は Pearson の相関分析によって決定された。身長の差による 4 群間の変数の比較は、一元配置分散分析で行った。FMD 値の群間差の比較には Tukey のポストホックテストを行った。FMD の低四分位値 ($<3.5\%$) と関連する独立変数を特定するために、多重ロジスティック回帰分析を行った。年齢、高血圧、脂質異常症、糖尿病、現在の喫煙、降圧剤、脂質改善治療の有無、上腕動脈径を多重ロジスティック回帰分析に入力した。すべての解析は、JMP Pro version 15.0.0 software (SAS Institute, Cary, NC) および Stata version 15 (Stata Corporation, College Station, TX) を用いて実施された。

結果

ベースラインの特徴

全対象者のベースラインの特徴を表 1 にまとめた。7682 人のうち、3726 人 (48.5%) が高血圧、4179 人 (54.4%) が脂質異常症、1038 人 (13.5%) が糖尿病、2498 人 (32.5%) が現在の喫煙者、1059 人 (13.8%) が心臓血管疾患の既往を有していた。被験者の平均 FMD は $5.7 \pm 3.1\%$ で、被験者の平均身長は $169.2 \pm 6.6\text{cm}$ であった。年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、高血圧、脂質異常症、糖尿病の有病率、現在の喫煙者の割合、心血管疾患の既往、総コレステロール、トリグリセリド、低密度リポタンパク質コレステロール、グルコース、HbA1c、降圧剤の使用、脂質改善療法、抗高血糖療法、フラミンガムリスクスコア、上腕動脈径、および FMD において、4 群間に有意差を認めた。

身長と FMD の関係

単変量回帰分析の結果、身長は FMD ($r = 0.14, p < 0.001$; 図 1A) およびフラミンガムリスクスコア ($r = -0.20, p < 0.001$; 図 2A) と有意な相関があることが明らかになった。体重は FMD ($r = -0.08, p < 0.001$; 図 1B) およびフラミンガムリスクスコア ($r = 0.05, p < 0.001$; 図 2B) と有意な相関があった。FMD 値は、155.0cm 未満群で $4.6 \pm 3.1\%$ 、155.0~164.9cm

群で $5.2 \pm 3.1\%$ 、165.0~174.9cm 群で $5.7 \pm 3.1\%$ 、175.0cm 以上群で $6.1 \pm 3.2\%$ だった。FMD は身長の上昇に関連して有意に増加した (図 3)。多重ロジスティック回帰分析により、年齢、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、降圧剤、脂質改善治療の有無、上腕動脈径を調整した結果、身長の高い群は <155.0cm 群と比較して FMD 低値リスクの減少と有意に関連していた (Fig.4)。

考察

本研究では、低身長の被験者において FMD が低いことが示された。我々の知る限り、これは身長と FMD の関連性を示した最初の報告である。

多くの疫学研究で、身長と心血管イベントの発生率との間に逆相関があることが示されている [13, 14]。しかし、これらの結果の理由は依然として不明である。身長と心血管イベントの逆相関のメカニズムとして考えられるのは、親の喫煙習慣、幼少期の栄養状態、教育レベルなどの環境要因である。成人の身長は、小児期の遺伝的因子と環境因子の組み合わせによって決定される [15, 20]。環境因子は、心血管危険因子の発現に関連し、心血管イベントにつながる [21-24]。興味深いことに、低身長の被験者では、網状赤血球の数や CD34 陽性細胞の産生など、骨髄のコンディションが高身長の被験者と比較して損なわれていることが示されている [25, 26]。さらに、低身長者は高身長者に比べて骨髄の体積が小さい [25, 26]。低身長の被験者では、骨髄からの血管内皮前駆細胞の移動が減少し、内皮修復システムの障害により血管内皮が損傷をうけ、血管内皮障害をきたすと考えられている。本研究では、身長の低下に関連して FMD が低下することが確認された。心血管危険因子で調整した後、低身長は FMD 値の低さと独立して関連することを確認した。これらの結果から、低身長は FMD 値が低く、心血管イベントにつながる独立した危険因子であることが示唆された。

本研究では、身長は FMD および上腕動脈径と正の相関があった。上腕動脈径が大きいと FMD が増加するという関連は、上腕動脈が大きいと FMD 値が低いという考え方に反しているように思われる [27]。動脈径は、FMD と身長の両方の潜在的交絡因子である [27, 28]。したがって、我々は、多変量線形回帰分析を用いて、上腕動脈径を調整した後の FMD と身長の間に関連を評価した。

身長と体重から算出される BMI は、内皮機能障害の危険因子の 1 つである [29]。成人期には、身長は極めて安定しているが、体重は変動することがある。体重の増加は体脂肪の増加を反映し、心血管系の危険因子の増加と関連する [30]。したがって、体重は身長よりも内皮機能に強い影響を及ぼすと予想される。しかし、本研究では、身長は体重よりも FMD およびフラミンガムリスクスコアと強い相関を有していた。さらに、多変量解析では、身長は依然として FMD の独立した予測因子であったが、体重は FMD と相関がなかった (表 2)。これらの知見は、身長が体重よりも FMD に大きな影響を与えることを示唆している。心血管リスクを管理する上で、修飾不能な危険因子は修飾可能な危険因子と同様に重要である [31, 32]。なぜなら、修飾不能な危険因子は、心血管危険因子をどれだけ積極的に治療す

るかを臨床家が決定するための指標となるからである。我々の結果は、低身長がより高い心血管リスクと関連していることを示唆した。したがって、低身長の方は、高身長の方に比べて、心血管系イベントを予防するために、より積極的な介入が必要である可能性がある。

研究の限界

本研究には限界があった。まず、本研究は横断研究であるため、身長と FMD の決定的な因果関係を証明することはできなかった。第二に、いくつかの薬剤が FMD に影響を与えることはよく知られている。そこで、心血管危険因子、降圧剤およびあらゆる脂質修飾療法の有無を調整した上で、身長と FMD の関連を評価した。様々な交絡因子で調整した結果、身長の高いグループは 155.0cm 未満のグループと比較して、FMD 低値リスクの減少と有意に関連した。しかし、参加者がアスピリンを服用していたかどうかについての情報はなかった。アスピリンによる治療が身長と FMD の関係に影響を与える可能性を排除することはできない。最後に、被験者を身長によって四分位に分けた場合、身長の範囲が短すぎて、臨床的に意味のある結果を得ることができなかった。そこで、被験者を <155.0cm 未満、155.0～164.9cm、165.0～174.9cm、175.0cm 以上、の 4 群に分けた。感度分析として、身長と FMD の関連性を評価するために探索的分析を行った。全参加者を身長によって <160.0cm 未満、160.0-169.9cm、170.0cm 以上、の 3 群に分類した。3 群の臨床的特徴を補足表 1 にまとめた。多重ロジスティック回帰分析の結果、年齢、高血圧、脂質異常症、糖尿病の有無、現在の喫煙、降圧剤、脂質改善療法、上腕動脈径を調整すると、身長の高い群は <160.0cm 群と比較して FMD 低値リスクの減少と有意に関連していた（補足図 1）。

結論

結論として、低身長男性では FMD が低いことが実証された。低身長の方は、心血管イベントのリスクを減らすために集中的な介入が必要かもしれない。