

表 題	閉経前後の中年期女性における血圧特性に関する研究
論文の区分	論文博士
著 者 名	鍵谷 英明
所 属	TERUMO Europe N.V. European Medical and Clinical Division
	2015 年 2 月 15 日 申請の学位論文
紹 介 教 員	自治医科大学 地域医療学系 専攻 心血管病学 教授 苅尾 七臣

もくじ

用語の定義(出現順)	1
1. はじめに.....	3
2. 方法	5
対象	5
研究に用いた情報	5
統計解析	6
3. 研究成果	8
<研究Ⅰ>	8
被験者背景	8
ホットフラッシュの状況	9
ホットフラッシュと血圧の関係	10
年齢階級と収縮期血圧、拡張期血圧および脈圧の関係	12
年齢階級毎にみた閉経状況と血圧の関係	14
年齢階級毎にみたホットフラッシュ経験と血圧の関係	16
年齢階級および喫煙状況別のホットフラッシュ経験と血圧の関係	18
喫煙状況別にみたホットフラッシュと血圧の関係(共分散分析)	23
<研究Ⅱ>	25
被験者背景	25
尿中微量アルブミンと各種血圧指標の相関(単変量解析)	27
尿中微量アルブミンと各種血圧指標の関係(多変量解析)	28
正常高値以上の尿中微量アルブミンを識別するための血圧指標	32
各種血圧指標の再現性	33
最大値 2 の検討について	34
4. 考察	35

おわりに	40
参考文献.....	41

用語の定義(出現順)

用語	定義
ホットフラッシュ	度々起こる一次的なほてりや動悸。本研究では下記のとおり分類して解析に用いた。 <ul style="list-style-type: none"> ・経験無し ・過去にあり(経験はあるが過去1ヵ月以内には経験無し) ・現在あり
エストロゲン	性ホルモンの一種であり、エストラジオール、エストリオールおよびエストロンの3種類が存在する。
Quality of life (QOL)	「生活の質」と訳され、人間らしく満足して生活しているかを表す概念。
左室心筋重量係数	左心室心筋の重量が体格の影響を受けるために体表面積補正した指標。心肥大の定義として用いる。
頸動脈内中膜肥厚	頸動脈の内膜中膜複合体の厚さを指し、動脈硬化の進行程度と比例することが知られている。
尿中微量アルブミン	早期腎症を診断する指標の一つで、微量アルブミン尿を示す症例の多くは後に持続性蛋白尿を呈することが知られている。また、糸球体障害の指標でもある。
血圧変動性	日中、日間および年間など一定期間における血圧値の変動で、標準偏差等で表される。
臓器障害	心肥大(左室心筋重量係数)、動脈硬化(頸動脈内中膜肥厚)および腎障害(尿中微量アルブミン)などを指し、本研究では尿中微量アルブミンを用いた。
服薬アドヒアランス	患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って服薬すること。
交感神経	副交感神経と共に自律神経系を構成する末梢神経。交感神経が興奮すると、血管を収縮させて血圧を上昇させる。
Body mass index (BMI)	体重(kg)/身長(m) ² で計算され、25kg/m ² 以上で肥満と判定される。
喫煙状況	本研究では下記のとおり分類して解析に用いた。 <ul style="list-style-type: none"> ・一度も喫煙経験無し ・過去に喫煙していたが禁煙した ・現在喫煙中

閉経状況	<p>本研究では下記のとおり分類して解析に用いた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・閉経前：定期的に月経あり ・閉経前後：不定期に月経があるか最後の月経から1年以内 ・閉経後：1年以上月経が無い
Maximum minus Minimum Difference (MMD)	<p>一定期間における最大値－最小値で計算される。</p> $\text{MMD} = \text{BP}_{\max} - \text{BP}_{\min}$
Average Real Variability (ARV)	<p>一連の測定値において、下式にて計算される。</p> $\text{ARV} = \frac{1}{n} \sum \text{BP}_{k+1} - \text{BP}_k $
変動係数 (%)	<p>一定期間の測定値の標準偏差および平均値を用い、下式にて算出される。</p> $\text{変動係数}(\%) = \text{標準偏差} / \text{平均値} \times 100$
Box-Cox 変換	<p>元の分布を正規化するための変換で、下式にて計算される ($\lambda \geq 0$)。</p> $\text{BP} \rightarrow \text{BP}^{(\lambda)} = \begin{cases} \frac{\text{BP}^{\lambda} - 1}{\lambda} & (\lambda \neq 0) \\ \log \text{BP} & (\lambda = 0) \end{cases}$
脈圧	<p>収縮期血圧－拡張期血圧にて計算される。動脈硬化が進行すると圧反射が早く戻るため、収縮期血圧が上昇し、拡張期血圧が下がることで本指標が増大する。</p>
血管内皮機能	<p>血管内皮細胞の機能を指し、臨床的には血管拡張能とほぼ同義である。喫煙、血液内の LDL コレステロールやグルコース、および酸化ストレス等が増加すると本機能が低下することが示されており、そのかなりの部分は一酸化窒素 (NO) の産生低下に起因すると考えられている。血管内皮機能が低下することは動脈硬化の前段階として重要である。</p>

1. はじめに

一般に、加齢に伴い血圧が上昇することはよく知られている。国民健康栄養調査によると、高血圧者の増加の推移は男女で傾向が異なり、男性では 30 歳代から増加し始める一方で、女性では 40 歳代から増加が顕著となり、いずれも 70 歳代で約 60%に到達することが報告されている¹。

女性で高血圧者が急増する時期は、同時に閉経状況に変化が表れる時期であり、ホットフラッシュを経験することも報告されている。ホットフラッシュは「度々起こる一次的なほてりや動悸」²と定義され、閉経前では 6～63%、閉経前後では 28～65%、そして閉経後では 24%～93%の女性が経験するとの報告がある²。ホットフラッシュが生じる理由としてエストロゲンの低下やそれによる交感神経の亢進が報告されているが³、Gerber ら⁴および James ら⁵は、ホットフラッシュを伴う場合に有意に血圧が高いことを報告しており、ホットフラッシュを QOL だけの問題では無く、心血管イベントのリスクとして認識される必要性を示唆している。我が国では、ホットフラッシュは 1984 年に約 9.5%の女性にみられることが報告されているが⁶、調査地域が1つの県に限られており、日本全体の最新の状況は不明であり、血圧との関係も検討されていない。

他方、近年では血圧は平均値に独立して、変動性の大きさが心血管イベントのリスクとなることが示唆されている。The United Kingdom transient ischaemic attack(UK-TIA)研究や Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm(ASCOT-BPLA)研究⁷および The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation(ADVANCE)研究⁸では、一定期間における診察室血圧の標準偏差や最大値が高い場合に、脳卒中や心筋梗塞のリスクが上昇することを報告しており、また、24 時間自由行動下血圧においても、測定値間の差の絶対値の平均値(Average real variability:ARV)が心血管イベントリスクを上昇させることを報告している先行研

究もある⁹⁻¹⁰。我が国では、松井ら¹¹により一定期間における家庭血圧の標準偏差や最大値が、平均値に独立して左室心筋重量係数、頸動脈内中膜肥厚および尿中微量アルブミンと有意に関連していることが報告されている。しかしながら、血圧の変動性と臓器障害や心血管イベントとの有意な関連がみられなかった研究¹²も報告されており、家庭血圧¹³や24時間自由行動下血圧¹⁴の変動性について検討した他の研究においても、結論は得られていない。

血圧変動性を増大させる要因として、一般に年齢¹⁵⁻¹⁷、肥満¹⁸、アルコール摂取¹⁵、脳卒中および心疾患の既往¹⁹、降圧薬の種類^{7,17-23}および服薬アドヒアランス^{19,24-25}などが報告されている。これに加えて、閉経前後の女性では交感神経の亢進²⁶⁻²⁹が報告されていることから、交感神経の亢進が血圧変動性の増大要因であるとの報告³⁰⁻³¹をふまえると、その血圧変動が臓器障害を進行させる可能性があるものの、血圧変動性と臓器障害の関係は検証されていない。

以上をふまえ、本研究では、閉経前後の中年期女性を対象に、まず研究Ⅰとして閉経関連状況であるホットフラッシュと血圧の関係を検討し、その結果をふまえて研究Ⅱにおいて変動性を含む各種血圧指標と臓器障害との関係について検討した。

2. 方法

対象

研究Ⅰの対象は高血圧含む循環器疾患、乳がん、子宮頸がんまたは子宮体がん、外科的閉経及びホルモン補充療法等の既往の無い40歳から59歳までの女性とし、2009年7月にマーケティングリサーチ企業を通じて、全国で参加募集した。全ての被験者から、研究Ⅰへの参加前に研究協力の同意を取得した。研究Ⅱでは、研究Ⅰに参加した者のうち、同意を得た151名を対象とし、研究Ⅱへの参加前に研究協力の同意を取得した。いずれの研究も、自治医科大学倫理審査委員会の承認を事前に得た上で実施した。

研究に用いた情報

研究Ⅰでは、被験者背景情報、ホットフラッシュの状況を含む閉経関連情報、および回答日から1年以内に受診した健康診断の結果について、Webを用いて収集した。収集した情報は、肥満度についてはbody mass index（以下、BMIと記載する）を算出し、日本肥満学会の基準に基づいて25 kg/m²以上を肥満とした。喫煙状況は、一度も喫煙経験無し(never)、過去に喫煙していたが禁煙した(past)、および現在喫煙中(current)に分類した。閉経状況は、定期的に月経あり(premenopause)、不定期に月経があるか最後の月経から1年以内(postmenopause)、および1年以上月経が無い状態を閉経(menopause)とした。ホットフラッシュは「度々起こる一次的なほてりや動悸」と定義し²、経験無し(never)、過去にあり(経験したことはあるが過去1ヵ月以内には経験していない: past)、および現在あり(current)として分析に用いた。

研究Ⅱでは、2009年9月に尿中微量アルブミンを測定し、同一の検査機関(SRL、東京)にて分析を行った。これに続けて、被験者全員に360回分のメモリーを備えた血圧計であるES-P2000B(テルモ株式会社、東京)を配布し、統一した血圧計で

12 週間家庭血圧を測定した。家庭血圧の測定を開始する前には測定方法のトレーニングを行い、高血圧治療ガイドライン 2009(JSH2009)³²に基づいて、起床後 1 時間以内(排尿後かつ朝食前)および就寝前 1 時間以内に各 2 回(1 回目の血圧測定時は最低 5 分安静を確保し、2 回目測定時は 1 回目から 1 分後以降)測定した。測定した血圧値は被験者自らが Web システムを通じて報告し、12 週間後には血圧計を回収してメモリーに保存された値を確認し、報告された値と不一致があった場合には、血圧計のメモリーに保存された値を採用した。

統計解析

研究 I、II に共通して、カテゴリー変数に関しては頻度およびパーセンテージを算出し、連続変数については平均値および標準偏差(または平均値の 95%信頼区間)を算出した。研究 I においては、収縮期血圧および拡張期血圧に影響する要因を検討するために、年齢、BMI、ホットフラッシュ、喫煙状況、閉経状況および飲酒状況を独立変数とした単回帰分析と、各種独立変数を全て強制投入した重回帰分析を用いて非標準化回帰係数を算出した。次いで、年齢階級毎に閉経状況、ホットフラッシュ経験および喫煙状況と血圧値の関係を検討するために、一元配置分散分析および Bonferroni 法を用いて多重比較を行った。ホットフラッシュ経験および喫煙状況と血圧の関係については、年齢および BMI を共変量とした共分散分析を行った。

研究 II では、生活パターンの違いを考慮するために月曜日～金曜日の起床時および就寝時毎に、それぞれ 2 回ずつ測定された収縮期血圧および拡張期血圧の平均値を算出し、その値を 2 週間毎に血圧指標(平均値、最大値、最小値、最大値と最小値の差(Maximum minus Minimum Difference: MMD)、次の測定値との差の絶対値の平均値(Average Real Variability: ARV)、標準偏差(Standard Deviation: SD)及び変動係数(Coefficient of Variance: CV)を算出した。尿中微量アルブミンは正規性が棄却されたため、最初の 2 週間における各種血圧指標との単

相関は Spearman's Correlation を用い、重回帰分析では Box-Cox 変換した尿中微量アルブミンを従属変数とし、生活習慣等を調整した上で、最初の 2 週間における各種血圧指標を独立変数として、ステップワイズで選択した。尿中微量アルブミンが 10 mg/g Cr 以上の場合に有意に全死亡³³⁻³⁴ および循環器系疾患³³ による死亡リスクが増加することが報告されていることから、この状態を識別するための血圧指標の有用性を検討するために、従属変数として尿中微量アルブミンが 10 mg/g Cr 以上であることを「イベントあり」と定義し、独立変数に収縮期血圧の平均値または最大値を用いたロジスティック回帰分析を行った(いずれも 135mmHg 以上の時に「要因あり」と定義した)。2 週間毎に算出した各種血圧指標の再現性の検討には、級内相関係数(Intra Class Coefficient: ICC)を用いた。

研究 I、研究 II に共通して有意水準は 5%とし、統計解析ソフトは SPSS 20.0 for Windows(SPSS 社製)を用いた。

3. 研究成果

< 研究 I >

被験者背景

研究 I では 1,058 名から有効回答を得た。被験者背景を表 1-1 に示す。

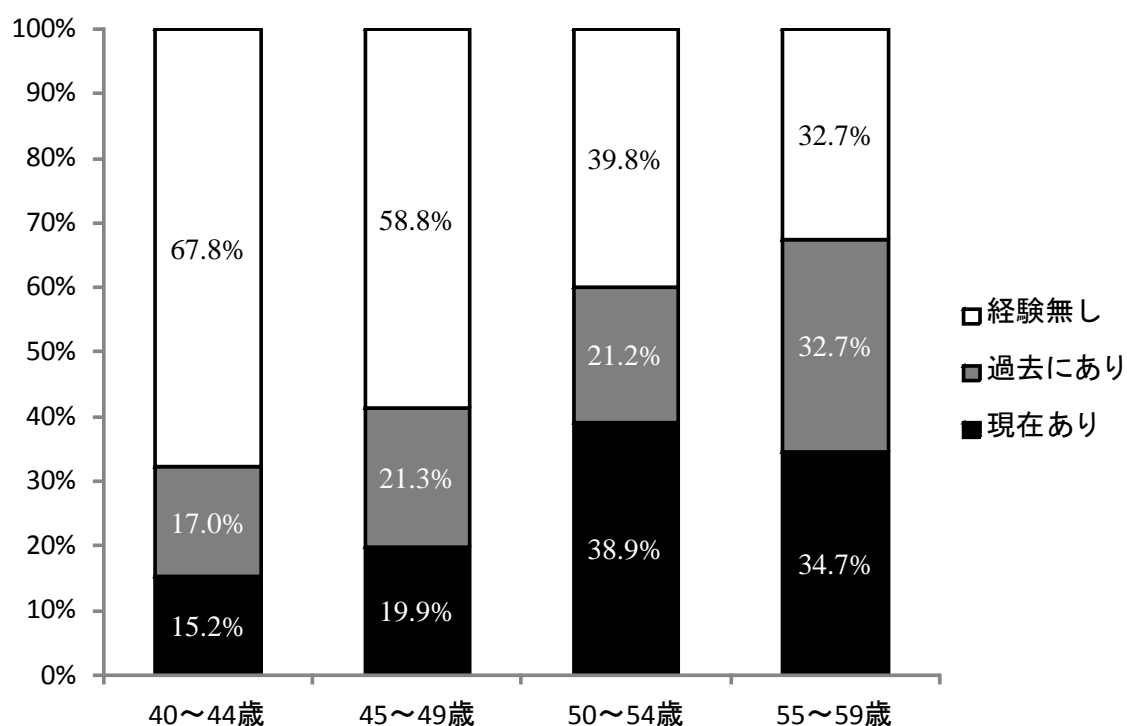
表1－1 被験者背景

調査項目		n	結果		
性別	女性	1058	100.0	%	
年齢	歳]	1058	45.2	–	4.3
閉経状況	閉経前	689	65.2	%	
	閉経前後	225	21.3	%	
	閉経後	142	13.4	%	
出産経験	あり	915	86.5	%	
喫煙状況	喫煙中	97	9.2	%	
	以前喫煙していたがやめた	160	15.1	%	
	一度も喫煙経験は無い	801	75.7	%	
飲酒状況	毎日	101	9.5	%	
	週に5－6日	57	5.4	%	
	週に3－4日	103	9.7	%	
	週に1－2日	210	19.8	%	
	月に1－2日	195	18.4	%	
	以前飲酒していたがやめた	20	1.9	%	
	全く飲酒しない	372	35.2	%	
健診情報	BMI [kg/m ²]	1018	21.6	–	3.3
	収縮期血圧 [mmHg]	574	114.3	–	16.9
	拡張期血圧 [mmHg]	557	72.1	–	13
	トリグリセリド [mg/dl]	227	86.8	–	57.5
	HDLコレステロール [mg/dl]	238	85.4	–	48.7
	空腹時血糖 [mg/dl]	210	91	–	19.6

ホットフラッシュの状況

本対象においてホットフラッシュ「現在あり」の割合は20.2%であった。図1-1に年齢階級別にみたホットフラッシュの状況を示す。本対象を5歳毎の年齢階級に分類すると、ホットフラッシュ「現在あり」の割合は、50～54歳において38.9%と最も高かった。ホットフラッシュを一度でも経験したことのある者(過去にあり+現在あり)の割合は55～59歳で67.4%と最も高く、年齢とともに有意に増大していた($p<0.01$)。

図1-1 年齢階級別にみたホットフラッシュの状況



ホットフラッシュと血圧の関係

ホットフラッシュと収縮期血圧の関係を表 1-2a に示す。単回帰分析では年齢、BMI、ホットフラッシュ経験(現在あり、過去にあり)および閉経状態のうち閉経後に有意な関連がみられた (いずれも $p<0.01$)。重回帰分析の結果、収縮期血圧は年齢($p<0.01$)、BMI($p<0.01$)およびホットフラッシュ経験(現在あり; $p<0.01$ 、過去にあり; $p<0.05$)と有意な関連がみられた。

同様に、拡張期血圧との関係を表 1-2b に示す。単回帰分析では年齢($p<0.01$)、BMI($p<0.01$)、ホットフラッシュ経験(現在あり; $p<0.01$ 、過去にあり; $p<0.05$)および閉経状態のうち閉経後($p<0.01$)で有意な関連がみられた。重回帰分析の結果、拡張期血圧は年齢($p<0.05$)、BMI($p<0.01$)およびホットフラッシュ経験(現在あり; $p<0.01$)および閉経状態(閉経前後; $p<0.05$)と有意な関連がみられた。

表1-2a ホットフラッシュと血圧の関係(収縮期血圧)

	単回帰分析				重回帰分析				
	B	SE	p value	r^2	B	SE	VIF	p value	adjusted r^2 (p value)
年齢[歳]	0.8	0.2	< 0.01	0.05	0.6	0.2	2.0	< 0.01	
BMI[kg/m ²]	1.8	0.2	< 0.01	0.14	1.6	0.2	1.0	< 0.01	
ホットフラッシュ									
現在あり	7.7	1.7	< 0.01	0.04	6.0	1.7	1.2	< 0.01	
過去にあり	5.4	1.7	< 0.01	0.02	3.7	1.7	1.1	0.03	
経験無し	(reference)				(reference)				
喫煙状況									
喫煙中	0.7	2.3	0.47	0.00	1.9	2.1	1.0	0.36	
禁煙した	1.5	1.9	0.45	0.00	0.7	1.8	1.0	0.72	0.18
経験無し	(reference)				(reference)				(< 0.01)
閉経状況									
閉経後	7.4	1.8	< 0.01	0.04	0.2	2.6	2.1	0.95	
閉経前後	-2.6	2.6	0.32	0.01	2.6	1.7	1.2	0.13	
閉経前	(reference)				(reference)				
飲酒習慣									
あり	0.3	1.5	0.84	0.00	-0.4	1.4	1.0	0.80	
無し	(reference)				(reference)				
切片					51.6	9.6		< 0.01	

表1-2b ホットフラッシュと血圧の関係(拡張期血圧)

	単回帰分析				重回帰分析				
	B	SE	p value	r ²	B	SE	VIF	p value	adjusted r ² (p value)
年齢[歳]	0.5	0.1	< 0.01	0.04	0.4	0.2	2.0	0.03	
BMI[kg/m ²]	1.0	0.2	< 0.01	0.08	0.9	0.2	1.0	< 0.01	
ホットフラッシュ									
現在あり	6.0	1.3	< 0.01	0.05	3.9	1.4	1.2	< 0.01	
過去にあり	3.1	1.3	0.02	0.01	2.0	1.4	1.1	0.14	
経験無し	(reference)				(reference)				
閉経状況									
喫煙中	2.5	1.7	0.14	0.01	2.9	1.7	1.0	0.09	0.11
禁煙した	2.0	1.5	0.20	0.00	1.1	1.5	1.0	0.45	
経験無し	(reference)				(reference)				(< 0.01)
月経状況									
閉経後	5.0	1.4	< 0.01	0.03	0.2	2.1	2.1	0.93	
閉経前後	-0.8	1.9	0.67	0.00	2.7	1.4	1.2	0.05	
閉経前	(reference)				(reference)				
飲酒習慣									
あり	0.3	1.2	0.79	0.00	-0.3	1.1	1.0	0.77	
無し	(reference)				(reference)				
切片					33.8	7.7		< 0.01	

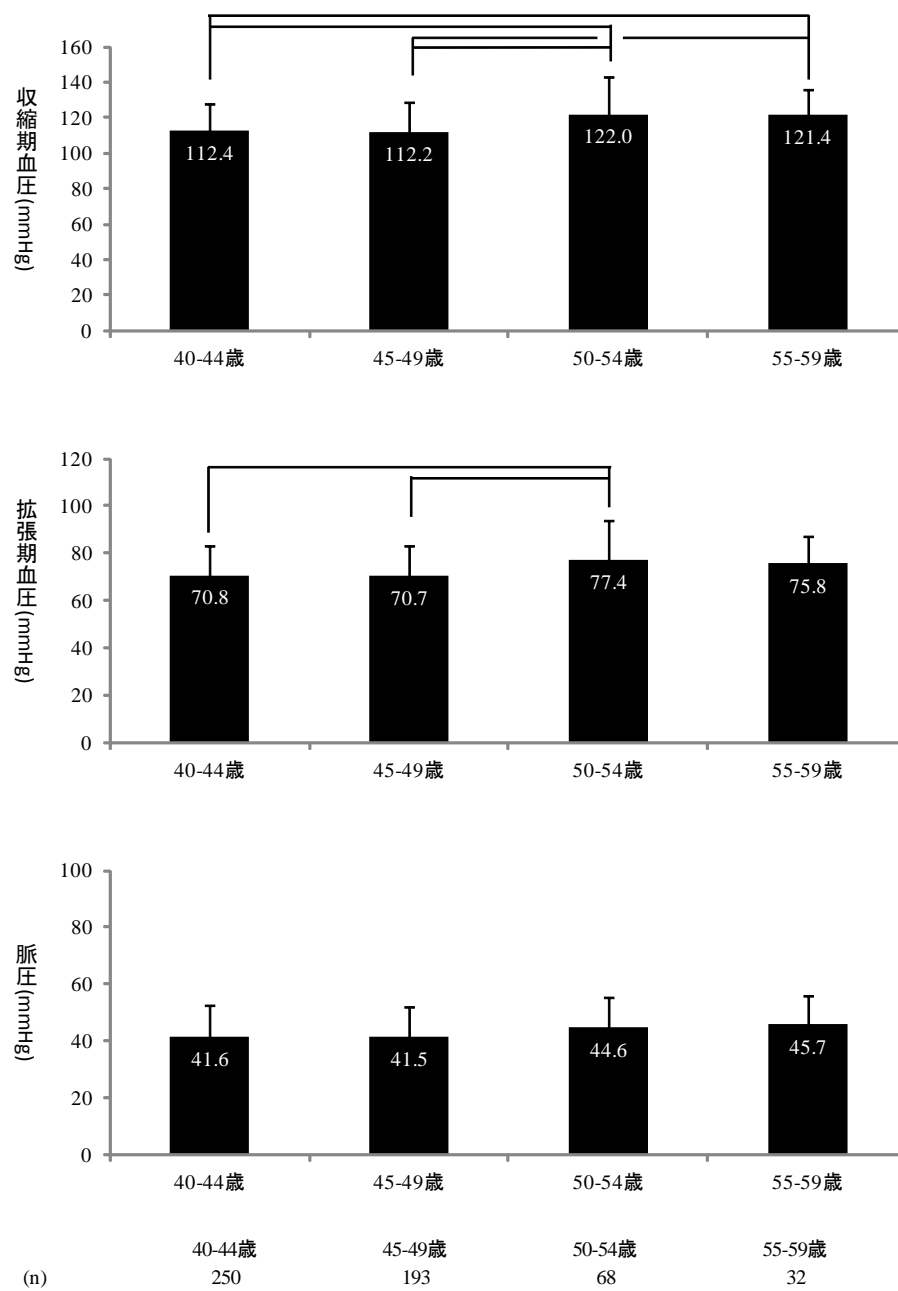
年齢階級と収縮期血圧、拡張期血圧および脈圧の関係

年齢階級別にみた収縮期血圧、拡張期血圧および脈圧について図1-2に示す。収縮期血圧(平均値±標準偏差)は50-54歳で $122.0 \pm 20.7 \text{ mmHg}$ であり、40-44歳の $112.4 \pm 15.3 \text{ mmHg}$ および45歳-49歳の $112.2 \pm 16.5 \text{ mmHg}$ に比べて有意に高かった(いずれも $p < 0.01$)。55-59歳では $121.4 \pm 14.8 \text{ mmHg}$ を示し、同様に40-44歳および45歳-49歳に比べて有意に高かった(いずれも $p < 0.05$)。

拡張期血圧(平均値±標準偏差)については50-54歳で $77.4 \pm 16.2 \text{ mmHg}$ で、40-44歳の $70.8 \pm 12.1 \text{ mmHg}$ および45歳-49歳の $70.7 \pm 12.6 \text{ mmHg}$ に比べて有意に高かった(いずれも $p < 0.01$)。

脈圧については年齢階級間で有意差はみられなかった。

図1-2 年齢階級別にみた収縮期血圧、拡張期血圧および脈圧

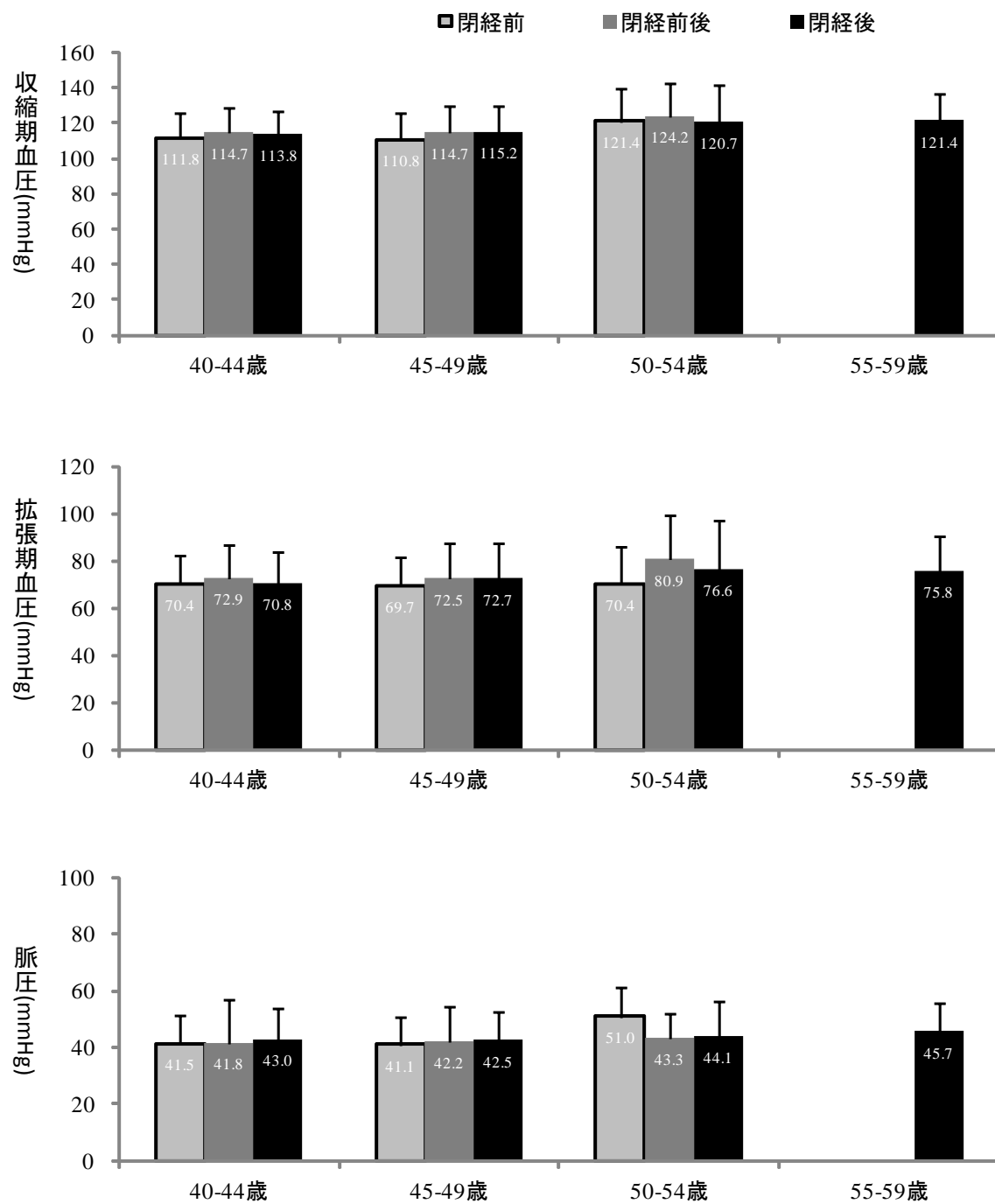


※図中のエラーバーは標準偏差を示す。

年齢階級毎にみた閉経状況と血圧の関係

年齢階級毎にみた閉経状況と血圧の関係を図1－3に示す。収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧のいずれにおいても、同一の年齢階級内で閉経状況の違いにより有意な違いはみられなかった。なお、本研究対象の中で最も高齢の 55－59 歳の群では全員が閉経後であり、統計的検定は実施しなかった。

図1-3 閉経状況と血圧の関係(年齢階級別)



	40-44歳	45-49歳	50-54歳	55-59歳
閉経前(n)	201	123	8	0
閉経前後 (n)	44	54	24	0
閉経後(n)	5	16	36	32

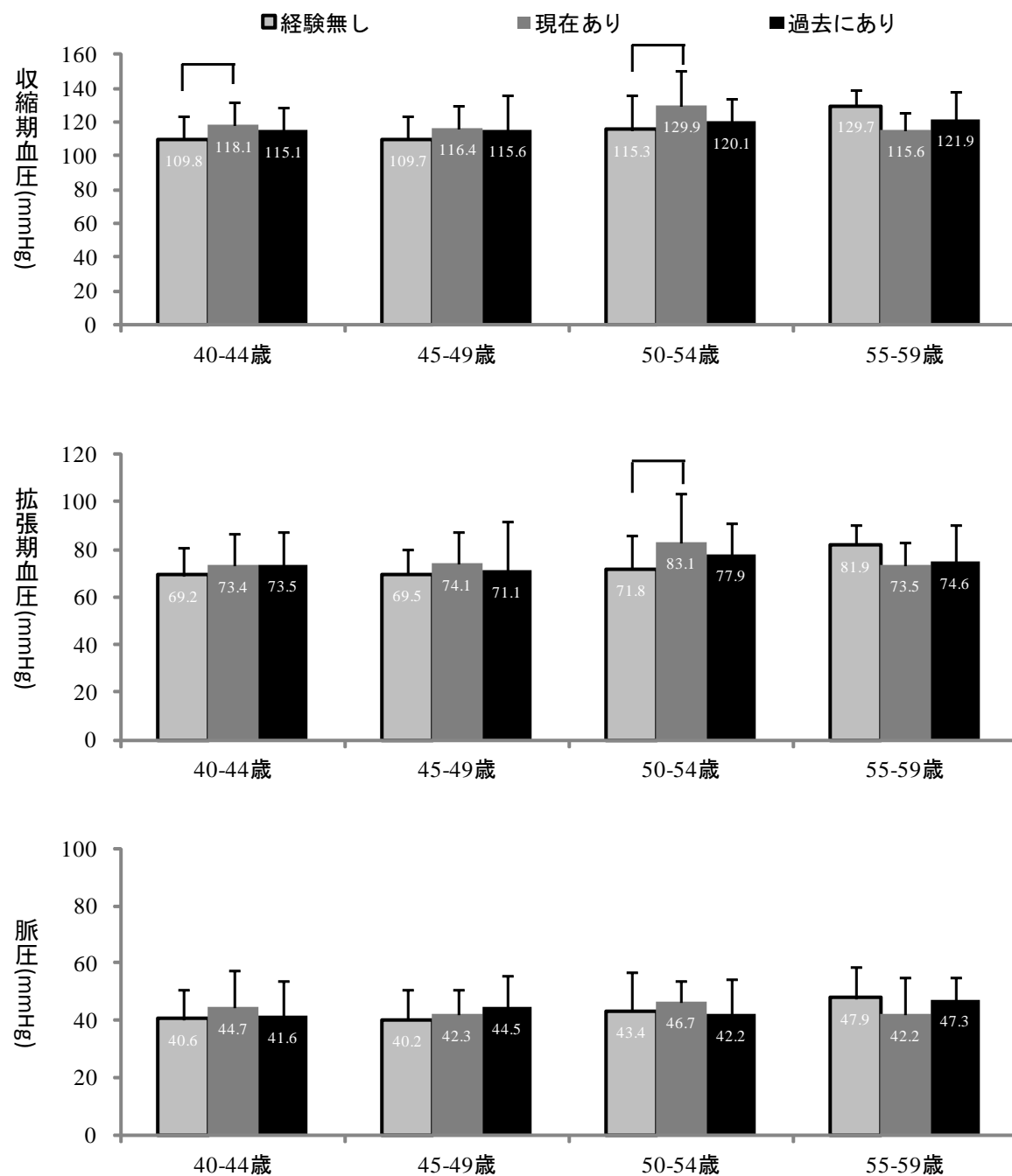
※図中のエラーバーは標準偏差を示す。

年齢階級毎にみたホットフラッシュ経験と血圧の関係

年齢階級毎にみたホットフラッシュ経験の違いによる血圧の状況を図1-4に示す。収縮期血圧(平均値±標準偏差)については、40-44 歳においてホットフラッシュ現在ありの群で $118.1 \pm 20.3 \text{ mmHg}$ と、ホットフラッシュ経験無しの群の $109.8 \pm 13.4 \text{ mmHg}$ に比べて有意に高かった($p < 0.01$)。同様に、50-54 歳においてもホットフラッシュ現在ありの群で $129.9 \pm 20.6 \text{ mmHg}$ と、ホットフラッシュ経験無しの群の $115.3 \pm 20.7 \text{ mmHg}$ に比べて有意に高かった($p < 0.05$)。

拡張期血圧(平均値±標準偏差)については、50-54 歳においてホットフラッシュ現在ありの群で $83.1 \pm 17.1 \text{ mmHg}$ と、ホットフラッシュ経験無しの群の $71.8 \pm 14.2 \text{ mmHg}$ に比べて有意に高かった($p < 0.05$)

図1-4 ホットフラッシュ経験と血圧の関係(年齢階級別)



	40-44歳	45-49歳	50-54歳	55-59歳
経験無し(n)	155	114	30	7
現在あり(n)	46	37	28	11
過去にあり(n)	49	42	10	14

※図中のエラーバーは標準偏差を示す。

年齢階級および喫煙状況別のホットフラッシュ経験と血圧の関係

年齢階級および喫煙状況で層別化したホットフラッシュ経験と収縮期血圧、拡張期血圧および脈圧の関係について、それぞれ図1-5a、図1-5b、図1-5c に示す。

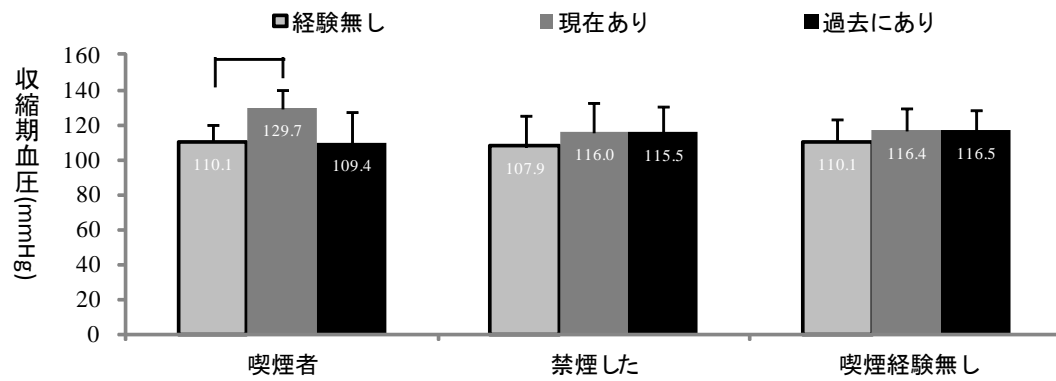
収縮期血圧は、40-44 歳の喫煙者のうちホットフラッシュ現在ありの群で $129.7 \pm 29.0 \text{ mmHg}$ と、ホットフラッシュ経験無しの群の $110.1 \pm 10.0 \text{ mmHg}$ に比べて有意に高かった ($p < 0.05$)。また、40 歳から 54 歳までは、全ての喫煙状況に共通してホットフラッシュ経験が現在ありの場合にホットフラッシュ経験無しの場合に比べて、有意では無いものの、収縮期血圧が高い傾向を示した。

拡張期血圧は、40-44 歳の禁煙した者においてホットフラッシュ過去にありの群で $78.8 \pm 15.5 \text{ mmHg}$ と、ホットフラッシュ経験無しの群の $65.6 \pm 12.2 \text{ mmHg}$ に比べて有意に高かった ($p < 0.05$)。

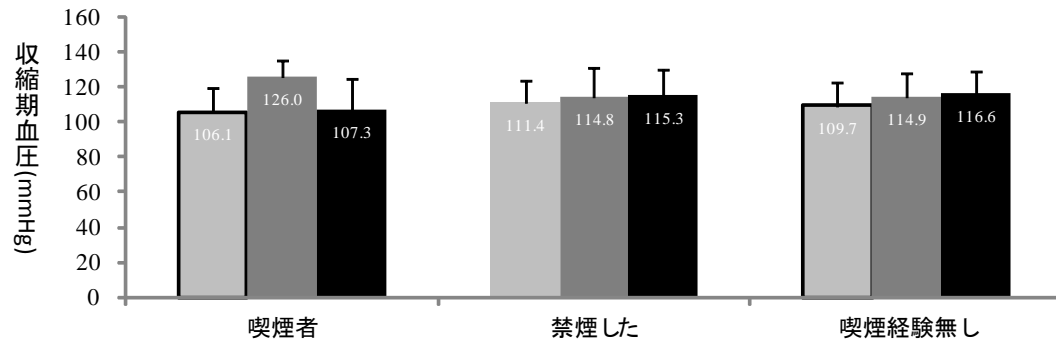
脈圧は、40-44 歳の喫煙者のうちホットフラッシュ現在ありの群で $54.7 \pm 21.1 \text{ mmHg}$ と、ホットフラッシュ経験無しの群の $35.7 \pm 12.9 \text{ mmHg}$ に比べて有意に高く ($p < 0.05$)、45-49 歳および 50-54 歳においても有意では無いものの同様の傾向がみられた。また、55-59 歳の喫煙経験が無い者において、ホットフラッシュ経験無し群で $53.4 \pm 6.7 \text{ mmHg}$ と、ホットフラッシュ経験現在あり群の $38.8 \pm 12.4 \text{ mmHg}$ に比べて有意に高かった ($p < 0.05$)。

図1-5a 収縮期血圧

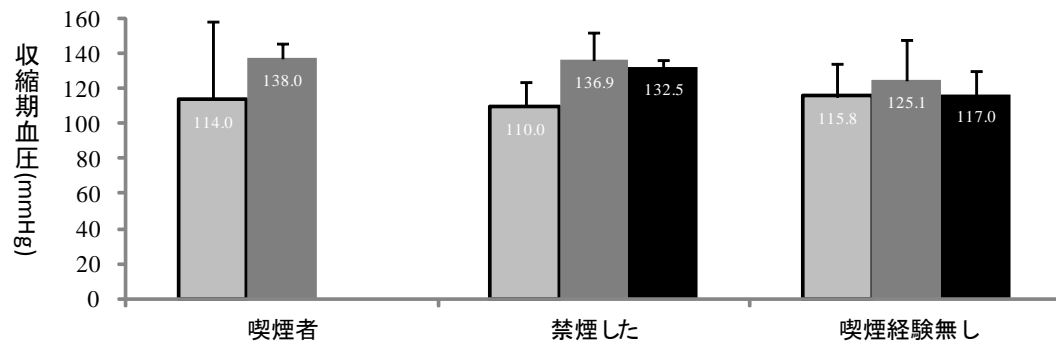
<40-44歳>



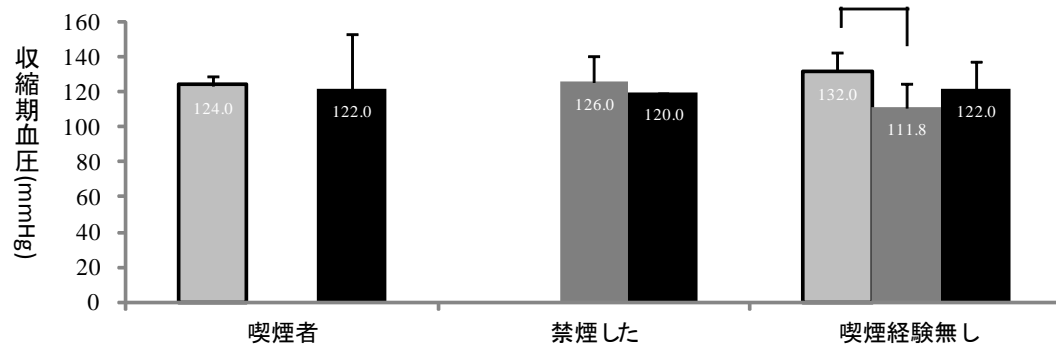
<45-49歳>



<50-54歳>



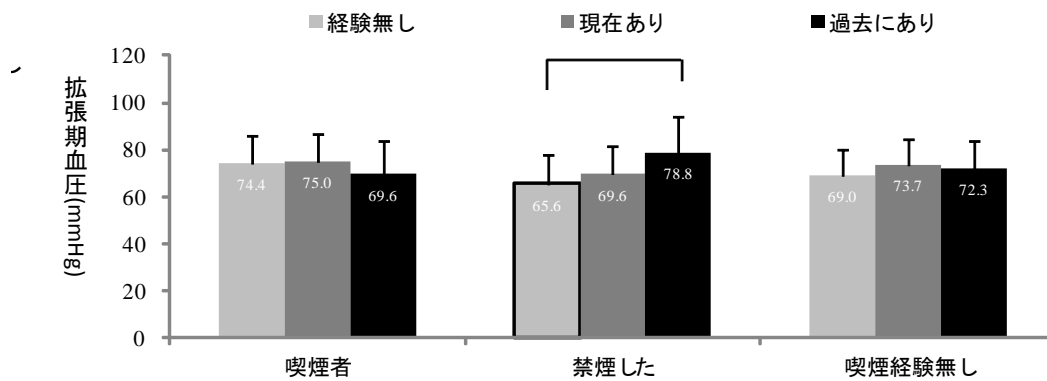
<55-59歳>



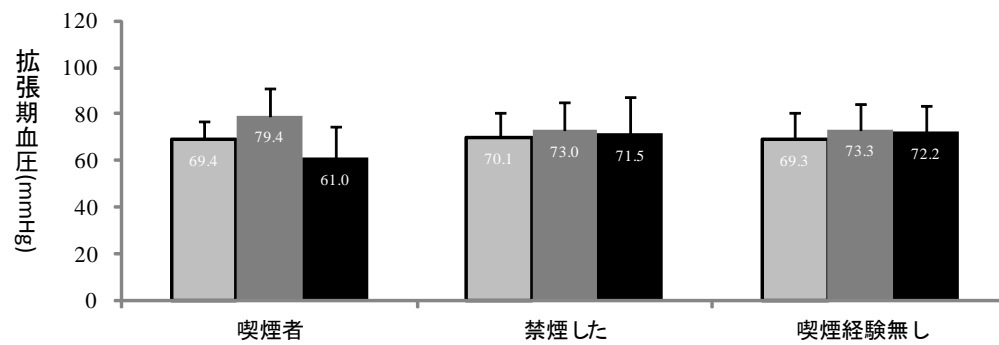
※図中のエラーバーは標準偏差を示す。

図1-5b 拡張期血圧

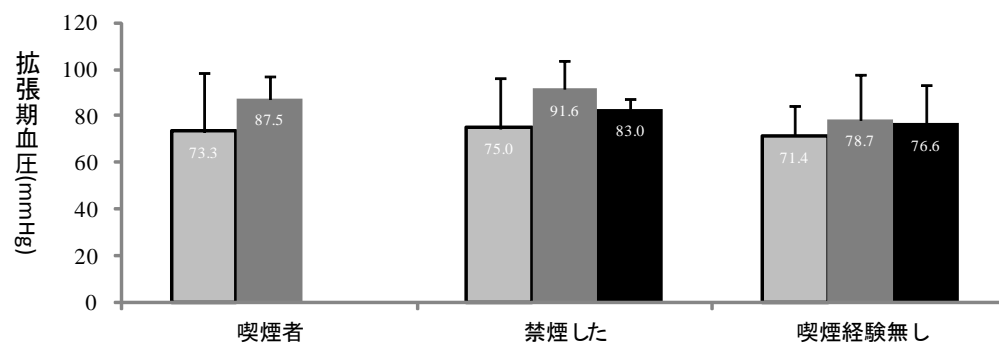
<40-44歳>



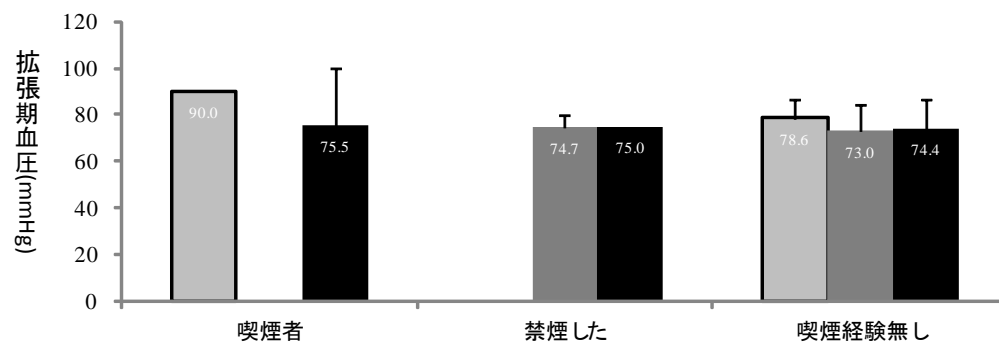
<45-49歳>



<50-54歳>



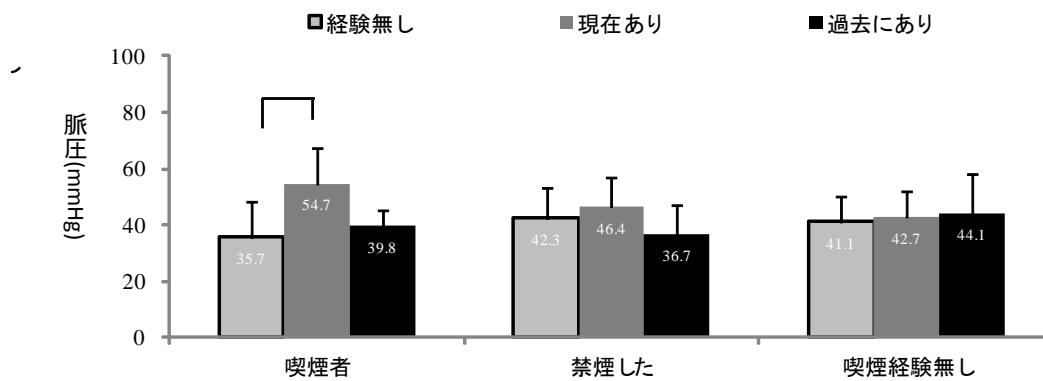
<55-59歳>



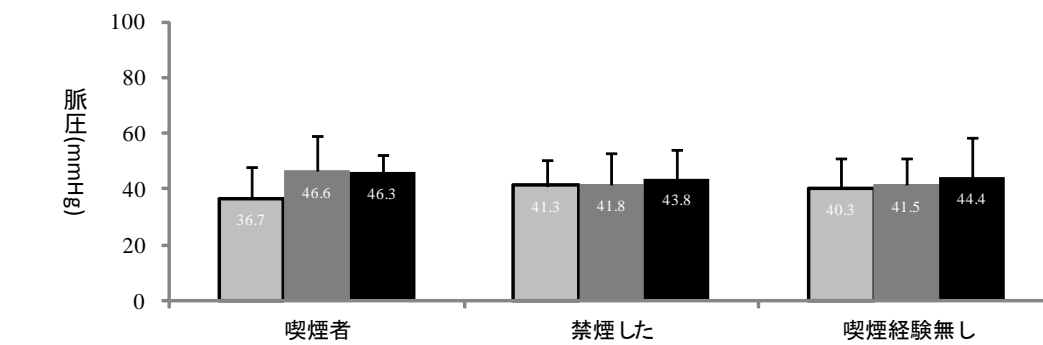
※図中のエラーバーは標準偏差を示す。

図1-5c 脈圧

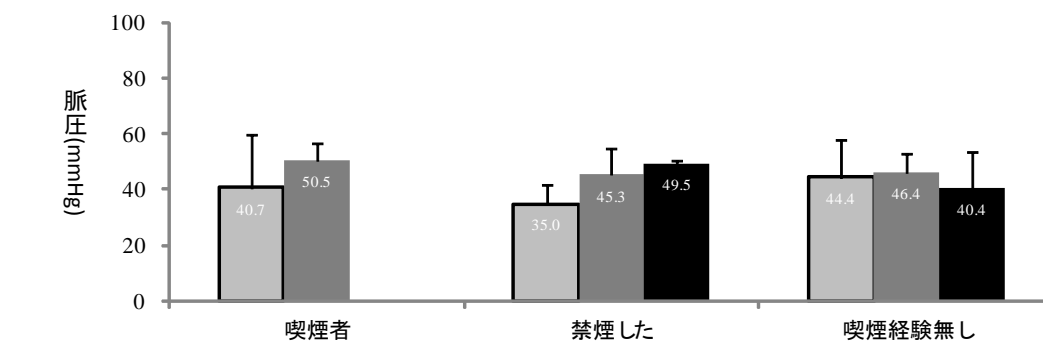
<40-44歳>



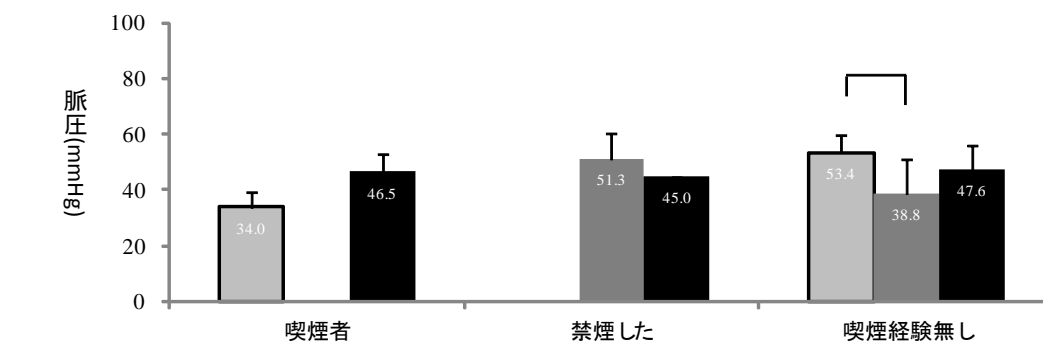
<45-49歳>



<50-54歳>



<55-59歳>



※図中のエラーバーは標準偏差を示す。

補足：図1－5a、図1－5b、図1－5c に用いたデータの被験者数（共通）

年齢階級	ホットフラッシュ経験	喫煙状況		
		喫煙者	禁煙した	喫煙経験無し
40-44 歳	現在無し	18	20	117
	現在あり	6	5	35
	過去にあり	8	12	29
45-49 歳	現在無し	10	21	83
	現在あり	5	6	26
	過去にあり	4	4	34
50-54 歳	現在無し	3	2	25
	現在あり	4	7	17
	過去にあり	0	2	8
55-59 歳	現在無し	2	0	5
	現在あり	0	3	8
	過去にあり	2	1	11

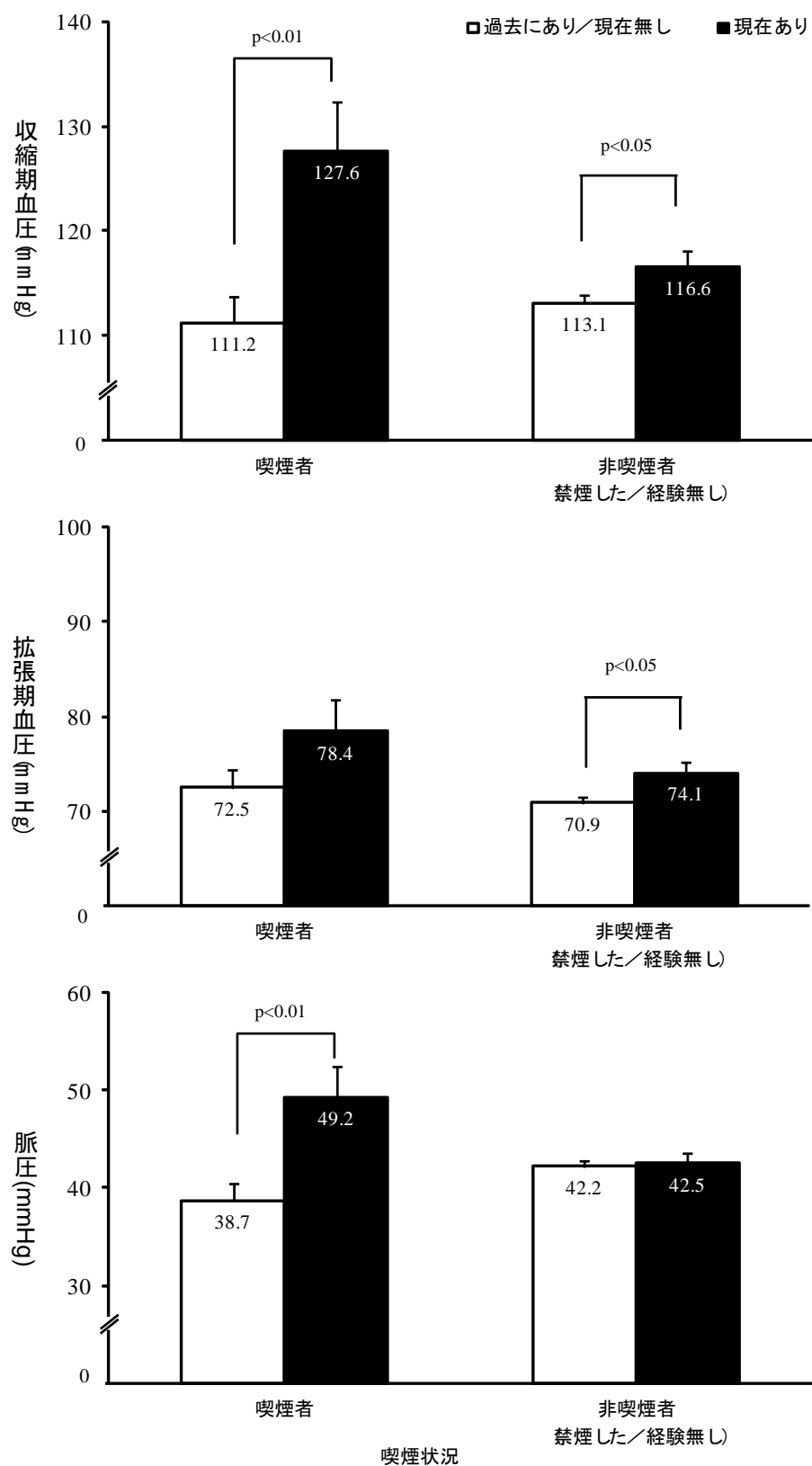
喫煙状況別にみたホットフラッシュと血圧の関係(共分散分析)

喫煙状況別に、ホットフラッシュと血圧(以下、平均およびカッコ内は 95%信頼区間で表す)の関係について、年齢および BMI で補正した結果を図 1-6 に示す。収縮期血圧は、喫煙者においてはホットフラッシュ現在ありの場合 127.6 (118.3-137.0)mmHg であり、過去にあり／現在無しの場合の 111.2 (106.0-116.4)mmHg に比べて有意に高かった($p<0.01$)。非喫煙者においても、ホットフラッシュ現在ありの場合 116.6(113.7-119.4)mmHg であり、過去にあり／現在無しの場合の 113.1(111.6-114.6)mmHg に比べて有意に高かった($p<0.05$)。

拡張期血圧については、非喫煙者においてのみ、ホットフラッシュ現在ありの場合 74.1(71.7-76.4)mmHg で、過去にあり／現在無しの場合の 70.9(69.7-72.1)mmHg に比べて有意に高かった($p<0.05$)。

脈圧については、喫煙者のみにおいて、ホットフラッシュ現在ありの場合 49.2(42.8-55.7)mmHg で、過去にあり／現在無しの場合の 38.7(35.1-42.3)mmHg に比べて有意に高く($p<0.01$)、非喫煙者では同様の傾向はみられなかった。

図1-6 喫煙状況別にみたホットフラッシュと血圧の関係



※平均値は共分散分析による推定値。図中のエラーバーは標準誤差を示す。

< 研究Ⅱ >

被験者背景

研究Ⅱでは研究Ⅰで有効回答を得た 1,058 名のうち、151 名から同意を取得し、尿中微量アルブミンの測定および 12 週間の血圧測定を実施した。被験者背景および各種血圧指標の要約を表 2-1 および表 2-2 に示す。

表2－1 被験者背景

調査項目		n	結果		
性別	女性	151	100.0	%	
年齢	歳]	151	46.0	–	4.9
BMI	[kg/m ²]	151	21.4	–	3.4
喫煙状況	喫煙中	12	7.9	%	
	以前喫煙していたがやめた	19	12.6	%	
	一度も喫煙経験は無い	120	79.5	%	
飲酒習慣	あり	105	69.5	%	
	無し	46	30.5	%	
尿中微量アルブミン* [mg/g Cr]					
	平均 ± 標準偏差	151	16.7	–	42.2
	最小値		1.6		
	最大値		323.0		
	25パーセンタイル		3.3		
	50パーセンタイル		5.3		
	75パーセンタイル		9.4		

* クレアチニン補正済み

表2-2 各種血圧指標の要約

血圧指標		n	収縮期血圧			拡張期血圧		
			平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
平均値	[mmHg]	全 体	151	108.7	± 14.7	69.7	± 10.6	
		起 床 時	151	108.4	± 15.1	70.8	± 10.9	
		就 寝 時	151	108.9	± 15.0	68.5	± 10.6	
最大値	[mmHg]	全 体	151	123.2	± 17.8	79.6	± 12.0	
		起 床 時	151	118.8	± 17.1	78.1	± 11.9	
		就 寝 時	151	120.2	± 17.4	76.3	± 11.9	
最大値 ²⁾	[mmHg]	全 体	151	128.7	± 19.1	82.8	± 12.9	
		起 床 時	151	123.7	± 18.2	81.2	± 12.9	
		就 寝 時	151	124.6	± 18.8	79.0	± 12.4	
最小値	[mmHg]	全 体	151	95.6	± 12.7	59.8	± 10.4	
		起 床 時	151	98.9	± 14.0	64.2	± 10.8	
		就 寝 時	151	98.6	± 13.1	60.7	± 10.6	
MMD ²⁾	[mmHg]	全 体	151	27.6	± 10.0	19.8	± 7.4	
		起 床 時	151	19.9	± 8.2	13.9	± 5.7	
		就 寝 時	151	21.6	± 8.6	15.5	± 6.1	
ARV ³⁾	[mmHg]	全 体	151	5.1	± 1.9	3.6	± 1.6	
		起 床 時	151	6.7	± 3.0	4.6	± 1.9	
		就 寝 時	151	7.4	± 3.1	5.5	± 2.3	
SD ⁴⁾	[mmHg]	全 体	151	7.3	± 2.5	5.3	± 1.8	
		起 床 時	151	6.3	± 2.6	4.4	± 1.7	
		就 寝 時	151	6.8	± 2.6	5.0	± 1.9	
CV ⁵⁾	[%]	全 体	151	6.6	± 1.9	7.6	± 2.5	
		起 床 時	151	5.8	± 2.2	6.3	± 2.4	
		就 寝 時	151	6.2	± 2.0	7.4	± 2.8	

1) 2回測定で得られた値の平均を用いず、2週間毎の期間で最も高い値を用いた

2) MMD: Maximum minus Minimum Difference (最大値と最小値の差)

3) ARV: Average Real Variability (次の測定値との差の絶対値の平均値)

4) SD: Standard Deviation (標準偏差)

5) CV: Coefficient of Variation (変動係数)

尿中微量アルブミンと各種血圧指標の相関(単変量解析)

尿中微量アルブミンと各種血圧指標の相関係数： ρ (Spearman's Correlation による)を表 2-3 に示す。尿中微量アルブミンとの単相関において相関係数が最も高値を示した血圧指標は、収縮期血圧では起床時は ARV、就寝時は最小値、拡張期血圧では起床時は最大値、就寝時は最小値であった。

表2-3 尿中微量アルブミンと各種血圧指標との相関係数(ρ)

血圧指標	全 体		起床時		就寝時	
	ρ	p値	ρ	p値	ρ	p値
収縮期血圧						
平均値	0.19	0.02	0.18	0.03	0.21	0.01
最大値	0.20	0.02	0.21	0.01	0.23	0.01
最大値 ²⁾	0.16	0.049	0.15	0.07	0.15	0.08
最小値	0.23	0.01	0.22	0.01	0.24	0.00
MMD ²⁾	0.16	0.048	0.17	0.04	0.21	0.01
ARV ³⁾	0.27	0.00	0.25	0.00	0.19	0.02
SD ⁴⁾	0.21	0.01	0.17	0.04	0.22	0.01
CV ⁵⁾	0.14	0.08	0.12	0.14	0.16	0.046
拡張期血圧						
平均値	0.19	0.02	0.16	0.053	0.21	0.01
最大値	0.23	0.00	0.22	0.01	0.23	0.00
最大値 ²⁾	0.22	0.01	0.15	0.07	0.21	0.01
最小値	0.22	0.01	0.19	0.02	0.26	0.00
MMD ²⁾	0.10	0.21	0.15	0.07	0.09	0.26
ARV ³⁾	0.13	0.10	0.12	0.15	0.10	0.21
SD ⁴⁾	0.12	0.15	0.13	0.12	0.13	0.12
CV ⁵⁾	0.01	0.93	0.03	0.71	0.03	0.71

1) 2回測定で得られた値の平均を用いず、2週間毎の期間で最も高い値を用いた

2) MMD: Maximum minus Minimum Difference (最大値と最小値の差)

3) ARV: Average Real Variability (次の測定値との差の絶対値の平均値)

4) SD: Standard Deviation (標準偏差)

5) CV: Coefficient of Variation (変動係数)

尿中微量アルブミンと各種血圧指標の関係(多変量解析)

Box-Cox 変換済みの尿中微量アルブミンを従属変数とし、被験者背景で補正の上、各種血圧指標を独立変数としてステップワイズを用いて選択した結果を表2-3に示す。収縮期血圧および拡張期血圧ともに、起床時・就寝時において最大値のみ有意な独立変数として選択された。

表2-3 Box-Cox 変換後の尿中微量アルブミンと各種血圧指標の関係(全独立変数をステップワイズで選択)

区分	モデル	検出された独立変数	非標準化回帰係数	標準誤差)	p値
収縮期血圧					
全 体	モデル1	ARV ¹⁾	0.035	(0.012)	0.00
	モデル2	ARV ¹⁾	0.033	(0.012)	0.01
起床時	モデル1	最大値	0.004	(0.002)	0.02
	モデル2	最大値	0.004	(0.002)	0.01
就寝時	モデル1	最大値	0.005	(0.002)	0.01
	モデル2	最大値	0.004	(0.002)	0.01
拡張期血圧					
全 体	モデル1	ARV ¹⁾	0.007	(0.002)	0.00
	モデル2	ARV ¹⁾	0.007	(0.002)	0.00
起床時	モデル1	最大値	0.006	(0.002)	0.01
	モデル2	最大値	0.006	(0.002)	0.01
就寝時	モデル1	最大値	0.007	(0.002)	0.00
	モデル2	最大値	0.007	(0.002)	0.00

従属変数は微量アルブミンをBoxcox変換して用い、独立変数は全血圧指標をステップワイズ法で選択した。

モデル1: 年齢およびBMIで調整

モデル2: 年齢、BMI、月経状態、喫煙状況および飲酒状況で調整

1) ARV: Average Real Variability (次の測定値との差の絶対値の平均値)

Box-Cox 変換済みの尿中微量アルブミンを従属変数とし、被験者背景で補正の上、各種血圧指標を独立変数にひとつずつ強制投入し、残りの血圧指標についてはステップワイズを用いて変数選択した結果について、表 2-4a および表 2-4b に示す。

収縮期血圧では、モデル 2 にて年齢、BMI、喫煙状況および飲酒状況を調整した後においても、起床時の最大値、最大値 2、最小値および ARV、就寝時の平均値、最大値および最大値 2 について、尿中微量アルブミンと有意な関係が認められた。特に、最大値については各種血圧指標の中で最も p 値が低く、拡張期血圧においても同様の傾向がみられた。

表2-4a Box-Cox 変換後の尿中微量アルブミンと各血圧指標(収縮期血圧)の関係(個々の血圧指標を強制投入)

全 体										起床時					就寝時					
モデル1					モデル2					モデル1					モデル2					
独立変数	B	SE	p値		独立変数	B	SE	p値		独立変数	B	SE	p値		独立変数	B	SE	p値		
平均値 [†]	0.003	0.002	0.13		平均値 [†]	0.003	0.002	0.10		平均値 [†]	0.004	0.002	0.03		平均値 [†]	0.005	0.002	0.01		
ARV [§]	0.028	0.013	0.03		ARV [§]	0.026	0.013	0.047		ARV [§]	0.019	0.009	0.04		p for F-test = 0.06	p for F-test = 0.03				
	p for F-test = 0.01					p for F-test = 0.02					p for F-test = 0.03									p for F-test = 0.04
最大値 [†]	0.004	0.002	0.01		最大値 [†]	0.004	0.002	0.01		最大値 [†]	0.004	0.002	0.01		最大値 [†]	0.005	0.002	0.01		
	p for F-test = 0.03					p for F-test = 0.04					p for F-test = 0.04									p for F-test = 0.02
最大値2 [‡]	0.004	0.001	0.01		最大値2 [‡]	0.004	0.001	0.01		最大値2 [‡]	0.004	0.002	0.01		最大値2 [‡]	0.005	0.001	0.00		
	p for F-test = 0.02					p for F-test = 0.03					p for F-test = 0.04									p for F-test = 0.01
最小値 [†]	0.004	0.002	0.10		最小値 [†]	0.004	0.002	0.09		最小値 [†]	0.004	0.002	0.06		最小値 [†]	-0.010	0.007	0.17		
ARV [§]	0.032	0.012	0.01		ARV [§]	0.030	0.012	0.02		ARV [§]	0.022	0.009	0.02		平均値 [§]	0.013	0.006	0.03		
	p for F-test = 0.01					p for F-test = 0.02					p for F-test = 0.02									p for F-test = 0.03
MMD [†]	-0.012	0.007	0.10		MMD [†]	-0.013	0.007	0.08		MMD [†]	0.006	0.003	0.10		MMD [†]	0.008	0.003	0.01		
SD [§]	0.074	0.029	0.01		SD [§]	0.076	0.029	0.01		最大値 [§]	p for F-test = 0.18	0.004	0.002	0.048		p for F-test = 0.06	p for F-test = 0.04			
	p for F-test = 0.02					p for F-test = 0.02					p for F-test = 0.02									p for F-test = 0.07
ARV [†]	0.035	0.012	0.00		ARV [†]	0.033	0.012	0.01		ARV [†]	0.022	0.009	0.02		ARV [†]	0.007	0.010	0.49		
	p for F-test = 0.01					p for F-test = 0.03					p for F-test = 0.046									p for F-test = 0.09
SD [†]	0.030	0.011	0.01		SD [†]	0.029	0.011	0.01		SD [†]	0.021	0.011	0.06		SD [†]	0.027	0.010	0.01		
	p for F-test = 0.03					p for F-test = 0.04					p for F-test = 0.12									p for F-test = 0.06
CV [†]	0.031	0.014	0.03		CV [†]	0.029	0.014	0.04		CV [†]	0.022	0.013	0.09		CV [†]	0.019	0.013	0.14		
最小値 [§]	0.005	0.002	0.02		最小値 [§]	0.005	0.002	0.02		最小値 [§]	0.004	0.002	0.03		平均値 [§]	0.005	0.002	0.02		
	p for F-test = 0.02					p for F-test = 0.03					p for F-test = 0.07									p for F-test = 0.02
																				p for F-test = 0.04

†: 本独立変数は重回帰モデルに強制投入した。* 2回測定で得られた値の平均を用いず、2週間毎の期間で最も高い値を用いた。\$: 本独立変数はステップワイズ法にて選択された

モデル1: 年齢およびBMIで調整。モデル2: 年齢、BMI、月経状態、喫煙状況および飲酒状況で調整。

B: 非標準化回帰係数, SE: 非標準化回帰係数の標準誤差。

表2-4b Box-Cox 変換後の尿中微量アルブミンと各血圧指標(拡張期血圧)の関係(個々の血圧指標を強制投入)

全 体										起床時					就寝時				
モデル1					モデル2					モデル1					モデル2				
独立変数	B	SE	p値		独立変数	B	SE	p値		独立変数	B	SE	p値		独立変数	B	SE	p値	
平均値 [†]	0.007	0.003	0.01	p for F test = 0.04	平均値 [†]	0.006	0.003	0.02		平均値 [†]	0.006	0.003	0.03	0.03	平均値 [†]	0.007	0.003	0.01	平均値 [†]
								p for F test = 0.04					p for F test = 0.07					p for F test = 0.02	
最大値 [†]	0.007	0.002	0.00	p for F test = 0.02	最大値 [†]	0.007	0.002	0.00		最大値 [†]	0.006	0.002	0.01	0.01	最大値 [†]	0.007	0.002	0.00	最大値 [†]
								p for F test = 0.02					p for F test = 0.04					p for F test = 0.01	
最大値2 [‡]	0.005	0.002	0.01	p for F-test = 0.04	最大値2 [‡]	0.006	0.002	0.01		最大値2 [‡]	0.004	0.002	0.04	0.04	最大値2 [‡]	0.007	0.002	0.00	最大値2 [‡]
								p for F-test = 0.03					p for F-test = 0.09					p for F-test = 0.01	
最小値 [†]	0.007	0.003	0.01	p for F test = 0.02	最小値 [†]	0.007	0.003	0.01		最小値 [†]	0.005	0.003	0.04	0.04	最小値 [†]	0.007	0.003	0.01	最小値 [†]
								p for F test = 0.04					p for F test = 0.10					p for F test = 0.02	
MMD [†]	0.004	0.004	0.22		MMD [†]	0.006	0.004	0.12		MMD [†]	0.002	0.005	0.74		MMD [†]	0.003	0.005	0.77	MMD [†]
最小値 ^{\$}	0.008	0.003	0.00	p for F test = 0.03	最小値 ^{\$}	0.007	0.003	0.01		最大値 ^{\$}	0.006	0.003	0.03	0.03	最大値 ^{\$}	0.008	0.005	0.00	最大値 ^{\$}
								p for F test = 0.03					p for F test = 0.07					p for F test = 0.02	
ARV [†]	0.030	0.015	0.05		ARV [†]	0.030	0.015	0.053		ARV [†]	0.024	0.014	0.08		ARV [†]	0.013	0.014	0.15	ARV [†]
最小値 ^{\$}	0.007	0.003	0.01	p for F test = 0.01	最小値 ^{\$}	0.007	0.003	0.01		最小値 ^{\$}	0.006	0.003	0.03	0.03	最小値 ^{\$}	0.005	0.002	0.01	最小値 ^{\$}
								p for F test = 0.02					p for F test = 0.053					p for F test = 0.02	
SD [†]	-0.013	0.017	0.44		SD [†]	-0.007	0.018	0.69		SD [†]	0.004	0.017	0.80		SD [†]	0.007	0.017	0.11	SD [†]
最大値 ^{\$}	0.008	0.030	0.01	p for F test = 0.03	最大値 ^{\$}	0.007	0.003	0.01		最大値 ^{\$}	0.006	0.003	0.03	0.03	最大値 ^{\$}	0.006	0.003	0.01	最小値 ^{\$}
								p for F test = 0.03					p for F test = 0.07					p for F test = 0.02	
CV [†]	0.016	0.011	0.16		CV [†]	0.020	0.011	0.08		CV [†]	0.019	0.012	0.11		CV [†]	0.007	0.011	0.07	CV [†]
最小値 ^{\$}	0.009	0.003	0.00	p for F test = 0.02	最小値 ^{\$}	0.009	0.003	0.00		最小値 ^{\$}	0.007	0.003	0.01	0.01	最大値 ^{\$}	0.006	0.002	0.00	最小値 ^{\$}
								p for F test = 0.02					p for F test = 0.07					p for F test = 0.01	
																		p for F test = 0.04	

†: 本独立変数は重回帰モデルに強制投入した。 * 2回測定で得られた値の平均を用いず、2週間毎の期間で最も高い値を用いた。 \$: 本独立変数はステップワイズ法にて選択された

モデル1: 年齢およびBMIで調整。 モデル2: 年齢、BMI、月経状態、喫煙状況および飲酒状況で調整。

B : 非標準化回帰係数, SE : 非標準化回帰係数の標準誤差。

正常高値以上の尿中微量アルブミンを識別するための血圧指標

起床時の収縮期血圧において、平均値または最大値のどちらが尿中微量アルブミンの正常高値以上を識別できるかについて解析し、結果を図 2-1 に示した。起床時収縮期血圧の平均値が 135mmHg 以上である場合に、それ未満の場合に比較して尿中微量アルブミンが 10 mg/g Cr 以上となるオッズ比(95%信頼区間)は、単変量解析で 1.74(0.49–6.17)、多変量解析で 1.46 (0.32–6.61)であり、いずれも有意ではなかった(各 $p=0.39$ 、 $p=0.62$)。他方、起床時収縮期血圧の最大値が 135mmHg 以上の場合、オッズ比(95%信頼区間)は単変量解析では 2.69(1.08–6.71、 $p=0.03$)と有意で、多変量解析でも 2.74(0.94–7.98)と傾向がみられた($p=0.054$)。

平均値 起床時の収縮期血圧)

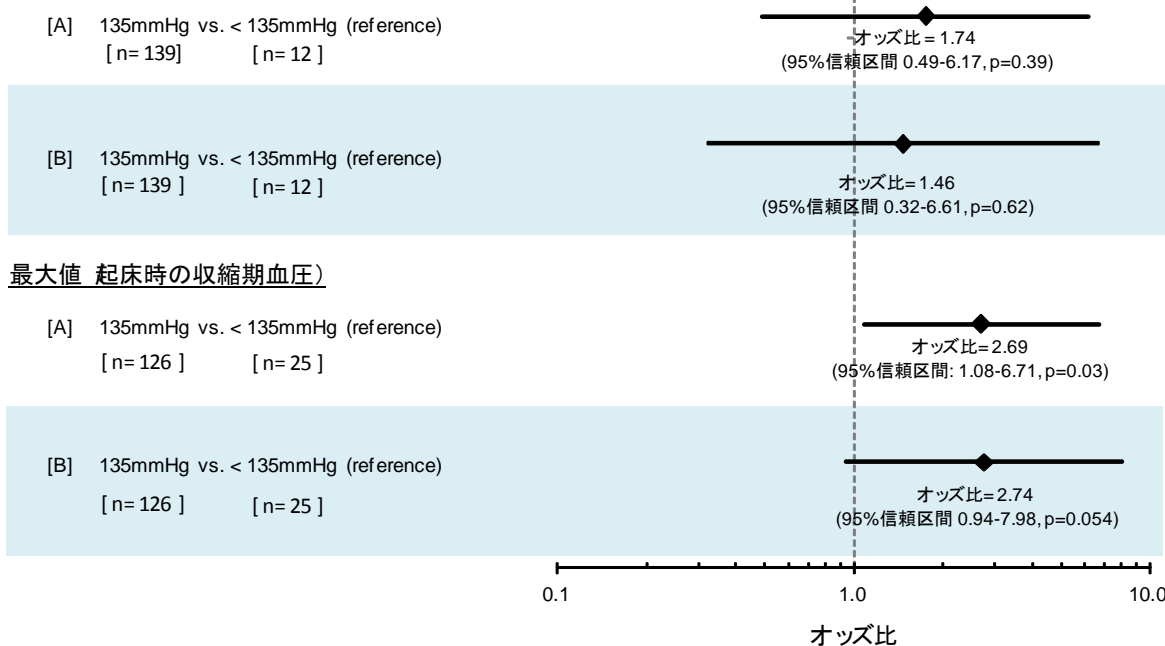


図2-1 起床時の収縮期血圧の平均値または最大値と正常高値以上の尿中微量アルブミン(≥ 10 mg/g Cr)の関係

各種血圧指標の再現性

2 週間毎に算出した各種血圧指標の再現性の解析結果を表 2-5 に示す。全ての血圧指標において有意な再現性が認められた($p<0.01$)。しかしながら、ICC の値が 0.8 以上であった血圧指標は、平均値、最大値および最小値であり、MMD、ARV、SD および CV は相対的に低い値を示した。

表2-5 各種血圧指標の再現性

血圧指標	全 体	起床時	就寝時
	ICC	ICC	ICC
収縮期血圧			
平均値	0.923	0.910	0.911
最大値	0.819	0.827	0.812
最大値 ²⁾	0.756	0.775	0.756
最小値	0.854	0.856	0.865
MMD ²⁾	0.530	0.408	0.408
ARV ³⁾	0.369	0.336	0.383
SD ⁴⁾	0.619	0.419	0.450
CV ⁵⁾	0.535	0.368	0.301
拡張期血圧			
平均値	0.935	0.928	0.914
最大値	0.834	0.842	0.820
最大値 ²⁾	0.677	0.712	0.708
最小値	0.848	0.874	0.833
MMD ²⁾	0.465	0.295	0.300
ARV ³⁾	0.219	0.268	0.285
SD ⁴⁾	0.548	0.333	0.339
CV ⁵⁾	0.538	0.292	0.297

1) 2回測定で得られた値の平均を用いず、2週間毎の期間で最も高い値を用いた

2) MMD: Maximum minus Minimum Difference (最大値と最小値の差)

3) ARV: Average Real Variability (次の測定値との差の絶対値の平均値)

4) SD: Standard Deviation (標準偏差)

5) CV: Coefficient of Variation (変動係数)

最大値 2 の検討について

最大値および最大値 2 は、ともに単相関では尿中微量アルブミンと有意な関係がみられたが、起床時拡張期血圧の最大値 2 は、Box-Cox 変換を行った尿流微量アルブミンを従属変数とした重回帰分析において、尿中微量アルブミンと有意な関係はみられなかった。また、再現性の検討においても、最大値 2 の ICC は、最大値を下回る傾向がみられた。

4. 考察

本研究は、研究Ⅰから閉経前後の中年期女性において、特に40歳代前半でホットフラッシュの状態により収縮期血圧及び脈圧に違いがみられること、研究Ⅱからは一定期間測定した家庭血圧の最大値が、①尿中微量アルブミンとの相関が強いこと、②正常高値以上の尿中微量アルブミンに関連すること、および③再現性が高いことが明らかになった。本研究は閉経前後の中年期女性におけるこれらの血圧特性を検討した初めての研究である。

ホットフラッシュの経験は全体の約2割にみられ、1980年代の日本の状況より若干上回っていたものの⁶、欧米で報告されている割合³⁵の半数以下であった。本結果は、ホットフラッシュを経験している者の割合が、アフリカ系アメリカ人およびヒスパニックに比べて、アジア人で低い傾向にあるという先行研究と一致した³⁶⁻³⁷。

Gerber LM.ら⁴やJames GD.ら⁵は、ホットフラッシュがある場合に24時間自由行動下血圧が有意に高いことを報告している。本研究においても、年齢、BMI、閉経状況、喫煙状況および飲酒状況を調整した後も、ホットフラッシュの未経験者に比べて、収縮期血圧はホットフラッシュを現在感じている者で6.0mmHg、過去に経験した者で3.7mmHg有意に高いなど、それらの先行研究と同様の傾向を示した。他方、Gast GC.ら³⁵やGallicchio L.ら³⁸の研究では、ホットフラッシュと血圧に有意な関連を認めなかったことを報告している。これは、閉経状態が年齢と独立してホットフラッシュと関係するとの報告³⁷があることから、それらの研究で対象者に閉経女性が含まれていなかった点や、閉経状態が統計解析上調整されていなかった点が、有意な関係を認めなかった要因と考えられた。ホットフラッシュの位置づけは年齢により異なると考え、本研究ではさらに5歳毎の年齢階級毎に収縮期血圧、拡張期血圧および脈圧を検討した。収縮期血圧および拡張期血圧は年齢による有意な違いがみられたが、脈圧に有意差はみられなかった。同一年齢階級内で閉経状況による血圧値の違いはみられなかったが、ホットフラッシュを現在経験しているとホットフラッシュ経験が無い者に

比べて、40－44 歳では収縮期血圧、50－54 歳では収縮期血圧および拡張期血圧が有意に高い値を示し、有意では無いものの 45－49 歳でも同様の傾向がみられた。これらは、ホットフラッシュがある者で報告されている血管内皮機能の低下³⁹⁻⁴⁰や、大動脈の石灰化の進行⁴⁰⁻⁴¹が血圧上昇要因として考えられる。他方、本研究では 55-59 歳の被験者は全員が閉経状態で、かつホットフラッシュ経験と血圧に有意な関係はみられなかったことから、一定の年齢を超えることや閉経という状態が上記よりも強力な血圧上昇要因となると考えられた。

さらに、喫煙者ではホットフラッシュを現在経験していると、現在経験していない場合に比べて、収縮期血圧だけでなく、脈圧も有意に高い値を示すことが明らかになった。これは、ホットフラッシュを経験している者で報告されている血管内皮機能の低下に、喫煙による同様の影響⁴²が合わさることで血管スティフネスが増大し、それが心臓から拍出された血液が大動脈にプールされる量を減少させることで拡張期血圧が低下し、結果的に脈圧が増大したものと考えられた。検出力の問題はあるものの、本研究の詳細な検討では 40－44 歳のみでこの傾向が統計学的に有意であることが認められた。このことから、40 歳代前半では、ホットフラッシュの背景にある血圧上昇要因や喫煙の影響をより強く受ける可能性があることが考えられた。

次いで、研究Ⅱにて臓器障害と関連のある血圧指標について検討した。Rothwell らにより実施された UK-TIA 研究や ASCOT-BPLA 研究では、一定期間に測定された診察室血圧の最大値が平均値と独立して心血管イベントと関係していることや、一過性脳梗塞の既往がある患者においても同様に血圧の最大値および標準偏差が脳血管障害の発生と関係していることが明らかになった⁷。また、Hata ら⁸によって実施された 2 型糖尿病患者を対象とした ADVANCE 研究では、心筋梗塞や脳血管疾患だけでなく、腎障害や網膜障害についても血圧の最大値および標準偏差の大きさと有意な関連がみられた。ただし、最大値や標準偏差などの血圧変動性は一過性脳虚血⁷、糖尿病⁸、降圧薬の種類⁷⁻⁸および服薬アドヒアランス⁷などの影響を受け

ることから、これらの研究結果は注意深く解釈しなければならない。また、松井ら¹¹は、未投薬治療の高血圧患者において、毎日測定した家庭血圧における最大値や標準偏差などの変動性と臓器障害の有意な関連を報告した。本研究においても、最大値や標準偏差が臓器障害指標である尿中微量アルブミンと有意な関係がみられたが、本研究の被験者における収縮期血圧は、松井らの研究¹¹における被験者のそれより約 30mmHg 低いことから、正常血圧であっても一定期間における家庭血圧の最大値が臓器障害と関係することが示唆された。

血圧の変動性を高める要因として、年齢^{15-16,22}、アルコール摂取¹⁶、肥満^{16,22}などの一般的なものに加え、交感神経活動³⁰⁻³¹、動脈硬化^{28,30-31}及び血管内皮機能障害等³⁰⁻³¹が知られている。特にエストロゲンは交感神経の活動を抑制するとの報告²⁶⁻²⁹から、中年期におけるエストロゲンの減少を原因とする交感神経の亢進や圧受容器反射の低下は、本研究の被験者における血圧変動の要因となり得ると考えられる。また、血管拡張因子である一酸化窒素(NO)は、血管において内皮型 NO 合成酵素(eNOS)により産生されるが、エストロゲンはこの eNOS を活性化し、血管内皮機能を保護する働きがあることが知られている⁴³。そのため、減少したエストロゲンが腎細動脈の内皮機能の低下を招き⁴⁴、それにより臓器自動調節能が障害されることにより、血圧変動がより直接的に糸球体に影響した可能性がある。このようなメカニズムが合わさることにより、中年期女性では平均値では正常血圧に近い血圧レベルであっても、血圧変動性の増大と尿中微量アルブミンの関連がみられたと考えられる。

血圧の標準偏差と心血管イベントの研究は多くの研究で報告されているが^{7,11,18,21-23,45-47}、標準偏差については測定の順序が考慮されないことから、近年 ARV が提唱され臓器障害指標⁴⁸や心血管イベント⁹⁻¹⁰との関係が報告されている。しかしながら、その再現性については、平均、最大値および最小値に比べて低いことが報告されており⁴⁹⁻⁵⁰、本研究でも同様の傾向が認められた。これらの結果より、血圧を評価する際には平均値に加え、最大値および最小値が、日常臨床においても有用性が高

いことが示唆されたと考える。

本研究の限界点としては、研究Ⅰでは、第一に横断的研究であるため、ホットフラッシュと血圧について因果関係として解釈することは不可能である点である。第二には、1つの県を除く全ての都道府県に居住する女性から有効回答が得られたが、被験者の抽出は無作為ではないため、レスポンスバイアスが存在する可能性がある。第三には、先行研究で検討に用いた血圧の情報は24時間自由行動下血圧に基づくものであったが、本研究では健診情報を被験者の報告に基づき収集したという点である。研究Ⅱでは、第一に研究Ⅰと同様に横断的研究であるため、家庭血圧の各種指標と尿中微量アルブミンについて因果関係として解釈する事はできない点である。第二には、本研究は日本人女性のみを対象としたため、他の人種または男性にも該当するかは不明である。第三には、臓器障害の指標として用いた尿中微量アルブミンの測定が1回のみであった点である。第四には、本研究ではエストロゲンや血管内皮機能を直接測定していないために、血圧変動性が臓器障害を引き起こすメカニズムはあくまで可能性として解釈する必要がある点である。

上記の一方で、本研究には特筆すべき特徴を備えている。研究Ⅰでは、第一に日本においてホットフラッシュの実態に基づき、血圧との関係を検討した最新の研究である点である。第二には、被験者が単一の人種で構成され、また血圧に影響をおよぼす交絡因子の少ない健康的な集団であったことから、ホットフラッシュと血圧の関係をより明確に解釈できる点である。研究Ⅱでは、第一に家庭血圧に用いた全ての血圧計を測定期間終了時に回収し、被験者がWebを通じて報告した値と一致しているか確認し、不一致がみられた場合は血圧計の値を採用することで、家庭血圧の信頼性を担保した点である。第二には、血圧変動性を評価するにあたり家庭血圧を十分な期間測定した点である⁵⁰。第三には、平均値、最大値、最小値、MMD、ARV、SDおよびCVを同時に算出して臓器障害との関連を検証した初めての研究であるという点である。第四には、家庭血圧を12週間測定したことで、その再現性まで検証した点

である。

おわりに

本研究は、閉経前後の中年期女性において、特に 40 歳代前半での喫煙習慣およびホットフラッシュ経験と脈圧の関係、各種血圧指標の中で一定期間における最大値が臓器障害と関連性が高く、かつ再現性が高いという血圧特性を示した最初の研究で、エストロゲンの低下に伴う交感神経の亢進や血管内皮機能の低下に起因する可能性が示唆された。このことから、閉経前後の女性の血圧特性に応じた高血圧治療戦略として、①ホットフラッシュがある場合に血管内皮機能の低下による脈圧の増大に留意すること、②日常診療では、血圧値は平均に加えて変動性(特に最大値)を独立した臓器障害リスクとして評価することが重要で、加えて、③血圧変動性を高める一因である交感神経の亢進を抑制するために、薬物治療抵抗性高血圧や、薬剤副作用により降圧薬が使用できない場合などには、近年開発された経皮的カテーテル腎動脈除神経術(腎デナベーション)が有効である可能性も示唆された。

参考文献

新 No

1. Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. National Health and Nutrition Survey 2006.
2. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 592: 52-86.
3. Freedman RR. Hot flash trends and mechanisms. *Menopause* 2002; 9: 151-2.
4. Gerber LM, Sievert LL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause.* 2007; 14: 308-15.
5. James GD, Sievert LL, Flanagan E. Ambulatory blood pressure and heart rate in relation to hot flash experience among women of menopausal age. *Ann Hum Biol.* 2004; 31: 49-58.
6. Lock M. lessons from anthropology. *Menopause Psychosom.* 1998; 60: 410-419.
7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010 Mar 13; 375(9718): 895-905.
8. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, Patel A, Neal B, Glasziou P, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Williams B, Macmahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation.* 2013 Sep 17; 128(12): 1325-34.
9. Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, Di Mascio R, Ballone E, Lapenna D, Cuccurullo F. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2009 Aug; 22(8): 842-7.
10. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens.* 2005 Mar;23(3): 505-11.

11. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension*. 2011 Jun; 57(6): 1087-93.
12. Schutte R, Thijs L, Liu YP, Asayama K, Jin Y, Odili A, Gu YM, Kuznetsova T, Jacobs L, Staessen JA. Within-subject blood pressure level--not variability--predicts fatal and nonfatal outcomes in a general population. *Hypertension*. 2012 Nov;60(5): 1138-47.
13. 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 Jan;61(1): 61-9.
14. Ciobanu AO, Gherghinescu CL, Dulgheru R, Magda S, Dragoi Galrinho R, Florescu M, Guberna S, Cinteza M, Vinereanu D. The impact of blood pressure variability on subclinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes. *Maedica (Buchar)*. 2013 Jun;8(2): 129-36.
15. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Factors affecting the variability of home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study. *J Hypertens*. 2010 Sep;28(9): 1836-45.
16. Schillaci G, Parati G. Determinants of blood pressure variability in youth: at the roots of hypertension. *J Hypertens*. 2010 Apr; 28(4): 660-4.
17. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011 Feb; 57(2): 160-6.
18. Webb AJ1, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010 Mar 13; 375(9718): 906-15.
19. Muntner P, Levitan EB. Visit-to-visit variability of blood pressure: current knowledge and future research directions. *Blood Press Monit*. 2013 Aug; 18(4): 232-8.

20. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010 Mar 13; 375(9718): 938-48.
21. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):469-80.
22. Ishikura K, Obara T, Kato T, Kikuya M, Shibamiya T, Shinki T, Ikeda U, Kobayashi Y, Metoki H, Mano N, Kuriyama S, Ohkubo T, Imai Y; J-HOME-Morning Study Group. Associations between day-by-day variability in blood pressure measured at home and antihypertensive drugs: the J-HOME-Morning study. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(4): 297-304.
23. Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: the Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension*. 2012 Jun; 59(6):1132-8.
24. Muntner P, Levitan EB, Joyce C, Holt E, Mann D, Oparil S, Krousel-Wood M. Association between antihypertensive medication adherence and visit-to-visit variability of blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Feb;15(2): 112-7.
25. Krakoff LR. Fluctuation: does blood pressure variability matter? *Circulation*. 2012 Jul 31;126(5): 525-7.
26. Carter JR, Fu Q, Minson CT, Joyner MJ. Ovarian cycle and sympathoexcitation in premenopausal women. *Hypertension*. 2013 Feb;61(2): 395-9.
27. Barnes JN, Hart EC, Curry TB, Nicholson WT, Eisenach JH, Wallin BG, Charkoudian N, Joyner MJ. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension*. 2014 Feb;63(2):303-8.
28. Migneco A, Ojetto V, Covino M, Mettimano M, Montebelli MR, Leone A, Specchia L, Gasbarrini A, Savi L.. Increased blood pressure variability in menopause. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008

Mar-Apr; 12(2): 89-95.

29. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. *Physiology (Bethesda)*. 2014 Jan;29(1): 8-15.
30. Noshad S, Mousavizadeh M, Mozafari M, Nakhjavani M, Esteghamati A. Visit-to-visit blood pressure variability is related to albuminuria variability and progression in patients with type 2 diabetes. *J Hum Hypertens*. 2014 Jan;28(1): 37-43.
31. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Oct;14(5): 421-31.
32. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res*. 32: 3-107, 2009.
33. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun; 12; 375(9731): 2073-81.
34. Warnock DG, Muntner P, McCullough PA, Zhang X, McClure LA, Zakai N, Cushman M, Newsome BB, Kewalramani R, Steffes MW, Howard G, McClellan WM; REGARDS Investigators. Kidney function, albuminuria, and all-cause mortality in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Nov; 56(5): 861-71.
35. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, Nilsson PM, van der Schouw YT. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2008; 51(6): 1492-8.
36. Im EO, Lee B, Chee W, Brown A, Dormire S. Menopausal symptoms among four major ethnic groups in the United States. *West J Nurs Res* 2010; 32: 540-65.
37. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the

menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006; 96: 1226-35.

38. Gallicchio L, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. Hot flashes and blood pressure in midlife women. *Maturitas*. 2010; 65:69-74
39. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigiannakis A, Papanikolaou O, Kaponis A, Katsouras C, Georgiou I, Chrousos GP, Michalis LK. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 1199-206.
40. Rebecca C. Thurston, Kim Sutton-Tyrrell, Susan A. Everson-Rose, Rachel Hess, Karen A. Matthews. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118: 1234–40.
41. Thurston RC, Kuller LH, Edmundowicz D, Matthews KA. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause*. 2010; 17: 256-61.
42. Leone A, Balbarini A. Exposure to passive smoking: a test to predict endothelial dysfunction and atherosclerotic lesions. *Angiology*. 2008; 59: 220-3.
43. Dubey RK, Jackson EK. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Mar; 280(3): F365-88.
44. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2013 Feb;36(2):151-7.
45. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability, carotid atherosclerosis, and cardiovascular events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation*. 2012 Jul 31; 126(5): 569-78.
46. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, Schillaci G, De Caterina R. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects.

Hypertension. 2007 Aug; 50(2): 325-32.

47. Tatasciore A, Zimarino M, Renda G, Zurro M, Soccio M, Prontera C, Emdin M, Flacco M, Schillaci G, DE Caterina R. Awake blood pressure variability, inflammatory markers and target organ damage in newly diagnosed hypertension. *Hypertens Res*. 2008 Dec; 31(12): 2137-46.
48. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, Battista F, Settimi L, Desamericq G, Dolbeau G, Faini A, Salvi P, Mannarino E, Parati G. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension*. 2012 Aug; 60(2): 369-77.
49. Muntner P, Joyce C, Levitan EB, Holt E, Shimbo D, Webber LS, Oparil S, Re R, Krousel-Wood M. Reproducibility of visit-to-visit variability of blood pressure measured as part of routine clinical care. *J Hypertens*. 2011 Dec; 29(12): 2332-8.
50. Howard SC, Rothwell PM. Reproducibility of measures of visit-to-visit variability in blood pressure after transient ischaemic attack or minor stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28(4): 331-40.

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、計画段階よ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内科学部門 苅尾七臣主任教授に厚くお礼申し上げます。

また、本研究および関連する学会発表、論文作成等にご指導いただきました星出聡准教授に厚くお礼申し上げます。

付、発表リスト

■原著論文

- 1)Hideaki Kagitani, Noriko Ishihara, Yousuke Asou, Satoshi Hoshide, Kazuomi Kario.

Hot flashes and blood pressure in middle-aged Japanese women. Am J Hypertens. 2014 Apr;27(4):503-7.

- 2)Hideaki Kagitani, Satoshi Hoshide, Kazuomi Kario.

Optimal indicators of home BP variability in perimenopausal women and associations with albuminuria and reproducibility: the J-HOT home BP Study. Am J Hypertens. In press.

■学会発表(国際学会)

・国際高血圧学会(International Society of Hypertension)

- 1)Hideaki Kagitani, Noriko Ishihara, Yousuke Asou, Tomoyuki Kabutoya, Satoshi Hoshide, Kazuomi Kario.

Poor Sleep Quality during Preceding Night Increases Self-Measured Home Blood Pressure on Day-To-Day Basis in Japanese Perimenopausal Women: The Japan Hot Flash (J-HOT) Home BP StudyThe 28th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Vancouver, Canada, Sep 26-30, 2010.(Highest Scored Poster に採択)

■学会発表(国内学会)

・日本循環器学会総会

1)Hideaki Kagitani, Tomoyuki Kabutoya, Satoshi Hoshide, Yuu Nomura,
Kzauyuki Shimada, Kazuomi Kario.

Hot flash and smoking synergistically increase blood pressure in
perimenopause Japanese women: The Japan Hot Flash (J-HOT)
Survey 2009

2009 年 第 73 回 (Featured Research Session に採択)

2)Hideaki Kagitani, Tomoyuki Kabutoya , Satoshi Hoshide,
Kazuomi Kario

Poor Sleep Quality Increases Self-measured Home Blood Pressure on a
Day-to-day Basis in Japanese Perimenopausal Women: J-Hot Home BP
Study

2011 年 第 75 回

3)Hideaki Kagitani, Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Kazuomi Kario

Sleep quality modify association between home BP variability and
microalbuminuria in perimenopausal women: Japan Hot-Flash Home
BP study

2013 年 第 77 回

以上