

氏 名 (国 籍)	崔 仁 哲 (中 国)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 3235 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医学研究科
学位論文題目	Epidemiological study on effects of urinary cyclic GMP excretion and ankle arm-blood pressure index on cardiovascular risk factors in Japanese (日本地域住民における尿中cGMP排泄量, 下腿－上腕血圧比が循環器疾患リスクファクターに及ぼす影響に関する疫学研究)

主 査	筑波大学教授	保健学博士	加 納 克 己
副 査	筑波大学教授	医学博士	戸 村 成 男
副 査	筑波大学教授	医学博士	宮 内 卓
副 査	筑波大学助教授	薬学博士	熊 谷 嘉 人

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

近年, 血管内皮細胞から合成されるNOは, 高血圧や動脈硬化の進展の抑制因子として注目されてきた。しかし, 一般住民におけるNOの生体影響に関する研究は殆どない。そこで, 研究Ⅰでは地域住民を対象として, NOの生成指標である尿中cGMP排泄量と血圧値との関連を分析し, 生体内NOが高血圧の進展に及ぼす影響を明らかにした。

一方, 下肢の動脈硬化は様々な循環器疾患の発症リスクと関連することが欧米の研究でみとめられているが, 日本人における疫学研究は殆どない。そこで, 研究Ⅱでは地域住民における下肢動脈硬化の実態とその関連要因について, 下腿－上腕血圧比を用いて検討した。

### 〔研究Ⅰ〕

#### (対象と方法)

秋田県I町と茨城県K町で, 1997～2002年に循環器検診に参加し, 24時間蓄尿検査を実施した40～79歳の男女1,541人である。尿中cGMP排泄量は, cGMP assay キットを用いた。血清CRP値は, 免疫比濁法を用いて測定した。血圧区分は, 1999年WHO/ISOの高血圧分類を用いた。

#### (結果)

尿中cGMPの平均排泄量は $66.0 \pm 62.0$ nmol/mmolであった。年齢調整後尿中cGMPの平均排泄量は中等度高血圧群では, 正常血圧群よりも高かったが, 重度高血圧群では正常血圧群と有意差はなかった。さらにBMI, 飲酒, 尿中ナトリウムとカリウムの排泄量, 脳卒中と虚血性心疾患の既往症の有無, 血清CRP濃度を調整しても, 同様の関連が認められた。一方, 心電図, 眼底所見高血圧性臓器障害と判定された群では, 中等度高血圧群での尿中cGMP排泄量の増加は見られず, 重度高血圧群で尿中cGMP排泄量の低下が認められた。

中等度高血圧群での尿中cGMP排泄量の高値が, 血清CRP低地群(<0.2mg/dl)で認めたが, CRP高値群では認

められなかった。

#### (考察)

本研究において中等度高血圧では正常血圧に比べ、平均尿中 cGMP 排泄量が高く、重度高血圧ではこの増加は見られないことが明らかにされた。さらに、高血圧性臓器障害で重度高血圧群は正常血圧群に比べ尿中 cGMP 排泄量が低値を示した。尿中 cGMP 排泄量が中等度高血圧で高値を示したことは、血圧上昇に伴う、脈圧や血流による予り応力の増加によって内皮細胞由来の NO 合成酵素 (eNOS) が活性化され、NO の産生が亢進したためと考えられる。この現象は、NO が血圧や血流の恒常性を維持するための代償作用と位置づけられる。高血圧が進展して、血管内皮細胞の障害が生じる段階に至っては、NO の産生が低下し、尿中 cGMP 排泄量が減少したと推察される。さらに、CRP 低値群では中等度高血圧群で尿中 cGMP 排泄量の増加が見られたが CRP 高値群では見られなかった。CRP 低値群では中等度高血圧で尿中 cGMP 排泄量の増加が見られたが、CRP 高値群では見られなかった。これは CRP 高値群では生体内の炎症により、スーパーオキシド ( $\cdot O_2^-$ ) の産生が起り、NO と反応してパーオキシナイトライトが産生される過程が促進しているためと考えられる。その結果、cGMP の産生が減少すると推察された。

#### 〔研究Ⅱ〕

##### (対象と方法)

1999～2000年に茨城県 K 町と秋田県 I 町で、循環器検診を受診した 60～79 歳の男性を対象とした。AAI 超音波ドップラー法による下腿と上腕の収縮血圧値の比 (ankle arm blood pressure index : AAI) 実施者は 1,219 人であった。AAI < 0.90 を下肢の動脈硬化有りと判定した。

##### (結果)

AAI < 0.90 の割合は K 町では 4.9%、I 町では 5.0% と有意差を認めなかった。多変量ロジスティック回帰分析により、AAI 低値 (AAI < 0.90) と関連する要因を分析した結果、BMI の  $3.1 \text{ kg/m}^2$  (1 標準偏差)、HDL コレステロールの  $0.4 \text{ mmol/L}$  の増加による AAI 低値のオッズ比 (95%CI) は各々 0.4 (0.3, 0.6), 0.6 (0.4, 0.8) であった。現在の喫煙、高血圧、脳卒中の既往者と心電図異常による AAI 低値のオッズ比 (95%CI) は、各々、3.7 (1.1, 12.8), 2.7 (1.4, 5.1), 2.1 (1.1, 3.9) であった。

##### (考察)

本研究により地域住民 60～79 歳男性の約 5% が下肢の動脈硬化を有する可能性が示された。この頻度は欧米集団での報告 9～19% より低かった。しかし、AAI と循環器疾患リスクファクターとの関連は、欧米の研究の成績と類似していた。

#### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、地域集団において尿中 cGMP 排泄量に関して、WHO/HIS の血圧区分における関連を検討した初めての疫学研究であり、興味深い知見を得ている。動脈硬化進展を示す AAI の低値者の頻度は欧米人よりも低い、AAI と循環器疾患のリスクファクターとの関連について欧米人と類似していることを明らかにし、充分評価できる優れた研究である。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。