生活習慣病関連因子が疾病リスクに与える影響と心拍変動スペクトラム解析を用いた頭痛鑑別診断法

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 枝廣, 茂樹, Edahiro, Shigeki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/43868

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

博 士 論 文 要 旨

生活習慣病関連因子が疾病リスクに与える影響と心拍変動スペクトラム解析を用いた頭痛鑑別診断法

Effect of lifestyle-related factors on disease risks and differential diagnostic method of headache using spectrum analyses of heart rate variability

金沢大学自然科学研究科

生命科学専攻

氏名　　枝廣　茂樹

Abstract

Objective: To investigate the risk factors associated with lifestyle-related diseases and to assess the usefulness of the spectral analysis of heart rate variability (HRV) to diagnose primary headache.

Methods: Patients were collected at the annual health check-ups in a single hospital. We performed statistical analyses of the data, including laboratory data and the questionnaire related to the life style.Patients were subdivided to migraine and tension-type headache (TTH) by questionnaire based on the International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD II). They received examinations using the accelerated plethysmogram (APG) with an orthostatic load.

Results: We examined the relationship between questionnaire and laboratory data. As a result, weight gain over 10 kg than one's body weight of 20 year-old was largely involved as a risk factor of abnormalities [BMI: Odds ratio (OR) 10.65; 95% CI, 9.07-12.53, SBP: OR 1.69; 95% CI, 1.37-2.10, DBP: OR 2.34; 95% CI, 1.89-2.90]. Similarly, we also analyzed the relationship between the risk of medication and questionnaire. As a result, weight gain over 10 kg, smoking, drinking also became a risk factor of taking medicine.As far as spectral analysis of HRV, high frequency（HF） power of standing/sitting of migraine was higher than those of TTH and normal ($p<0.05$). Low frequency（LF） power of standing/sitting of migraine was not significant difference. LF/HF ratio of standing/sitting of migraine was lower than those of TTH and normal ($p<0.05$).

Conclusions: A weight gain over 10kg was a risk factor with high relevance for lifestyle-related diseases.Furthermore, smoking and drinking also became risk factors.This study also suggested that migraine could be diagnosed objectively using HRV spectral analyses.

【背景・目的・方法】

内臓脂肪型肥満で生活習慣病を合併したメタボリックシンドローム（metabolic syndrome：MetS）を減少させるために、40～74 歳の医療保険加入者を対象として特定健診（特定健康診査）・特定保健指導という制度が始まった。この健診には、各種検査項目、標準的な質問票による問診項目が含まれている。健診結果を有効活用した健康状態の把握、生活習慣病の危険因子解明を行うことは、疾病予防に有効であり、様々な報告が行われている。しかしながら、MetS に与える生活習慣などの影響を大きさとしてオッズ比を示した報告はない。生活習慣病に対する各要因の大きさを明確にすることで、診断、治療、保健指導の効率化に繋がり、生活習慣改善に期待ができるものと考える。

本研究は、石川県七尾市の健診対象者、約 8000 名から得られた検査結果、標準的な質問票を用い、保健指導に活用するために、生活習慣病に対するリスク因子を検討した。

健診や脳ドックを受診する方は頭痛が多いことが知られている。国際頭痛分類第 2 版（ICHD-Ⅱ）の問診を取り入れて自覚症状の確認や診断を行うが、特に一般内科医は鑑別診断に苦慮することも少なくない。自覚症状の一つである頭痛は、軽度でも肩こり・腰痛の原因となり、生活の質の低下をきたすことも少なくない。特に、片頭痛発作は、仕事への支障度が高く、重症化で著しく日常生活動作の低下を招き、その経済的損失も大きいことが報告されている。

片頭痛の病態解明は未だ解明されておらず、近年の病因仮説は、三叉神経血管説が支持されている。基礎研究のみならず、臨床研究においても片頭痛発作の際、悪心・嘔吐の他に起立性低血圧のような自律神経機能異常が認められていることが報告されている。

自律神経機能に異常を伴う疾患は、心拍変動（heart rate variability：HRV）を測定することで鑑別診断できることが先行研究で報告されている。片頭痛が自律神経機能に異常を与えるという仮説のもと、健診対象者に頭痛問診を行い、指尖脈派（acceleration plethysmogram：APG）による鑑別診断が可能か否かを HRV により検討した。さらに、日中の眠気、睡眠の質、および心理状態を客観的に評価するため、アンケート形式の問診を行い解析した。

【結果・考察】

健診結果を全国平均と比較した結果、男女比は同等であったが、受診者数、年齢は全国平均と相違なかった。検査項目別では、高コレステロール、糖尿病、肝機能異常、高中性脂肪、高尿酸血症が多く、全国平均と相違なかったが、高血圧は少なかった。生活習慣病関連項目の異常頻度は、肝機能異常が最も多く、次いで、高コレステロール、肥満、耐糖能異常、

高血圧、高中性脂肪の順で多く、生活習慣病と関連が強い傾向がみられた。

項目ごとの関連を検討した結果、体重、食生活、飲酒習慣、喫煙習慣は、生活習慣病との関連があることが示唆された。特に肥満者では、これらのリスク因子と生活習慣病の関連が高いことが示唆された。また、関連の強さをロジスティック回帰分析で検討した結果、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」が、最も MetS と関連性が高いことが明らかとなり、喫煙、飲酒もリスク因子となることが示唆された（Table1, 2）。

Table1. Related abnormal value of the attribute and the questions

	BMI (n=8355)		SBP (n=8356)		DBP (n=8356)		FBS (n=6914)		LDL (n=6844)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Smoking	1.032	0.855-1.244	0.795	0.614-1.020	0.859	0.666-1.098	0.588*	0.351-0.942	0.888	0.753-1.045
10kg weight gain (from 20 years)	10.649**	9.071-12.532	1.694**	1.368-2.096	2.339**	1.887-2.902	1.142	0.784-1.647	1.088	0.941-1.257
Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year)	1.154	0.912-1.457	0.928	0.683-1.246	0.848	0.612-1.158	1.707*	1.039-2.742	0.983	0.806-1.199
Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day)	0.903	0.741-1.099	1.231	0.96-1.570	1.074	0.827-1.384	0.508**	0.304-0.819	0.874	0.739-1.032
Walking speed as compared to the same age	0.658**	0.554-0.780	0.863	0.692-1.074	0.897	0.716-1.120	1.114	0.770-1.605	1.249**	1.084-1.440
Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year)	1.803**	1.496-2.172	0.846	0.641-1.103	0.979	0.751-1.264	0.876	0.533-1.384	0.895	0.752-1.064
Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week)	1.185	0.996-1.408	1.039	0.824-1.304	0.901	0.712-1.135	0.874	0.577-1.299	1.053	0.904-1.226
Take a snack after dinner (3 more times / week)	0.981	0.811-1.185	0.76*	0.580-0.986	0.876	0.672-1.131	0.913	0.588-1.380	1.043	0.888-1.223
Skip breakfast (3 more times / week)	1.048	0.844-1.299	1.128	0.847-1.486	1.562**	1.1952.025	0.567	0.291-1.011	0.877	0.723-1.061
Frequency of Drinking	1.096	0.929-1.292	1.425**	1.147-1.775	1.604**	1.2842.011	1.439*	1.000-2.083	1.002	0.872-1.151
Rest in sleep	1.140	0.962-1.352	1.318*	1.050-1.666	1.064	0.851-1.337	1.094	0.748-1.627	0.970	0.840-1.120

Criteria of questions = Yes　　**P<0.01, *P<0.05

Criteria of examination = BMI≧25, SBP≧140, DBP≧90, FBS≧110, LDH≧140

OR: odds ratio, CI: confidence interval, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

FBS: fasting blood sugar, LDL: low-density lipoprotein

Table 2. Association between medication risks and questions

	Taking medicines for hypertension (n=6198)		Taking medicines for diabetes mellitus (n=6198)		Taking medicines for hyperlipidemia (n=6197)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Smoking	0.813	0.655-1.004	1.965**	1.439-2.666	0.827	0.643-1.057
10kg weight gain (from 20 years)	2.189**	1.834-2.613	2.099**	1.568-2.810	2.301**	1.881-2.816
Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year)	1.456**	1.148-1.840	1.891**	1.295-2.726	1.621**	1.239-2.108
Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day)	0.972	0.786-1.198	0.845	0.589-1.196	0.977	0.767-1.239
Walking speed as compared to the same age	0.840	0.699-1.009	0.787	0.576-1.069	0.855	0.692-1.054
Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year)	0.927	0.742-1.151	1.140	0.799-1.599	0.956	0.743-1.219
Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week)	1.104	0.911-1.335	1.003	0.727-1.370	1.028	0.822-1.279
Take a snack after dinner (3 more times / week)	0.806*	0.648-0.998	0.865	0.597-1.227	0.814	0.635-1.034
Skip breakfast (3 more times / week)	0.457**	0.339-0.608	0.222**	0.112-0.395	0.513**	0.364-0.707
Frequency of Drinking	1.391**	1.162-1.668	1.180	0.873-1.602	0.824	0.673-1.009
Rest in sleep	1.148	0.952-1.387	1.069	0.788-1.466	1.044	0.846-1.292

Criteria of questions = Yes　　**P<0.01, *P<0.05

Criteria of taking medicine =Yes

OR: odds ratio, CI: confidence interval

健診対象者の頭痛有病率は 68.6%であり、このうち片頭痛は 19.0%、緊張型頭痛（tension-type headache：TTH)は 25.6%であった。年齢層は 40 歳代が最も多く、報告されている疫学調査と相違なかった。

頭痛患者と正常人において HRV のスペクトル解析を行った。その結果、片頭痛、TTH、正常人における座位の low frequency (LF)、high frequency（HF）、LF/HF 比に差はみられなかった。また、立位では、HF、LF/HF 比に差はみられなかったが、LF は、正常人に比べ片頭痛では低かった。

頭痛患者と正常人に対し、起立負荷を加えることで、脈拍数増加がみられ、圧受容器反射が生じていることを確認した。片頭痛患者では発作間欠期に起立負荷を加えた APG を解析することで正常人や TTH と比べ、交感神経機能の反応性（LF/HF）の低下および、副交感神経活動（HF）の亢進があることが示唆された（Table 3）。

Table 3. Measurements of subjects

	Migraine (n=19)	TTH (n=26)	Normal (n=24)
Parameter	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
Heart rate in sitting position (bpm)	74.5 ± 14.0	68.4 ± 7.25	69.5 ± 8.54
Heart rate in standing position (bpm)	81.2 ± 9.78	74.3 ± 8.66	76.0 ± 10.3
Heart rate of standing/sitting ratio	1.10 ± 0.11	1.09 ± 0.09	1.09 ± 0.09
Cva-a in sitting position (%)	5.60 ± 5.41	3.85 ±1.14	3.72 ± 1.47
Cva-a in standing position (%)	3.68 ± 1.45	3.81 ± 1.14	3.70 ± 1.52
Cva-a of standing/sitting ratio	0.83 ± 0.31	1.01 ± 0.26	1.03 ± 0.35
LF power in sitting position (%)	30.1 ± 15.1	30.7 ± 16.5	41.4 ±16.7
LF power in standing position (%)	25.9 ± 14.1	27. 6± 14.3	36.8 ± 15.7
LF power of standing/sitting ratio	0.93 ± 0.18	1.19 ± 0.15	1.15 ± 0.16
HF power in sitting position (%)	33.2 ± 50.5	40.8 ± 51.1	27.3 ± 16.0
HF power in standing position (%)	28.5 ±18.2	23.4 ± 26.1	18.1 ± 14.0
HF power of standing/sitting ratio	1.33 ± 0.93	0.76 ± 0.67	0.80 ± 0.69
LF/HF power ratio in sitting position (%)	1.92 ± 1.29	2.20 ± 2.30	2.19 ± 1.66
LF/HF power ratio in standing position (%)	2.3 1± 4.09	2.88 ± 2.63	3.48 ± 3.15
LF/HF power ratio of standing/sitting	0.94 ± 0.86	2.20 ± 2.08	2.28 ± 1.93

Compared to normal, * $p < 0.05$, Kruskal-Wallis test

Cva-a: A–A intervals, LF: low frequency , HF: high frequency

本検査法により、片頭痛と TTH の客観的な鑑別診断が可能であることが示唆された。

片頭痛患者は、日常生活や社会活動に障害をきたしていることが報告されているが、本検討では、日本版精神健康調査票（general health questionnaire 28：GHQ-28）、エプワース眠気尺度（epworth sleepiness scale：ESS）、アテネ不眠尺度（athens insomnia scale：AIS）による調査より、スコアに有意な差は認められなかった。

【結語】

健診を対象者とした生活習慣病へ関連性の高いリスク因子は、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」であり、BMI が異常となるリスクを 10.6 倍に上昇させ、MetS と関連性が最も高いことが明らかとなった。喫煙は FBS 上昇のリスクを 0.6 倍に下げたが、糖尿病治療薬の服用リスクを 2 倍に上げた。また、飲酒も血圧上昇のリスクを約 1.5 倍上げることが示された。

HRV のスペクトル解析を用いることで、TTH や正常人から片頭痛を鑑別診断できる可能性が示唆された。本検査法を利用することで、ICHD-Ⅱによる問診では鑑別が困難な慢性頭痛に対して、より正確な診断が可能になることが期待される。

平成２７年　２月　２日

学位論文審査報告書（甲）

１．学位論文題目（外国語の場合は和訳を付けること。）

生活習慣病関連因子が疾病リスクに与える影響と心拍変動スペクトラム解析を用いた頭痛鑑別診断法

２．論文提出者　(1) 所　　属　生命科学　専攻

(2) 氏（ふり）　名（がな）　枝廣　茂樹　（えだひろ　しげき）

３．審査結果の要旨（600～650 字）

本研究は石川県七尾市にある健診機関の１年間にわたる健診データを、生活習慣病に関連するリスク因子の観点から解析するとともに、脳ドックにおける頭痛の診断について調査したものである。リスク因子の解析に使用したデータ総数は 8,688 件、脳ドックを受けた人数は 524 人で、これだけの規模の詳細なデータ解析は貴重である。その結果、生活習慣病発症（糖尿病治療薬、高血圧治療薬、脂質異常症治療薬を服用するようになること）に関係する最大の因子は「22 歳から 12kg 体重が増加すること」であり、次に「喫煙」と「飲酒」であった。一方、脳ドックにおいて、臨床的に鑑別が困難である片頭痛と緊張型頭痛を、片頭痛発作間欠期において指先脈波測定による心拍変動（HRV）スペクトル解析により鑑別できるかを検討した結果、HRV の高周波スペクトル成分（HF）と低周波スペクトル成分（LF）を指標に起立負荷することで、片頭痛と緊張型頭痛が鑑別可能であることを示した。すなわち、片頭痛患者では、発作間欠期において交感神経機能（LF/HF）の反応性低下と副交感神経系（HF）の活動亢進があることが明らかなった。以上の研究結果は、我が国の優れた健診制度において、効果的な保健指導を進めるためのエビデンスを示すとともに、これまで患者からの情報をもとに医師の主観的判断でしていた頭痛の診断が、客観的な指標からできることを示したもので、博士（薬学）論文に値すると判定された。

４．審査結果　(1) 判　　定（いずれかに○印）　合　格　・　不合格

(2) 授与学位　博　士（　薬学　）