

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008 年

課題番号：19590663

研究課題名（和文）

都市住民における循環器疾患の危険因子の集積と血管部位別の動脈硬化進展度との関連

研究課題名（英文）The extent of arteriosclerosis in multiple vessel beds and their risk factors among urban Japanese residents

研究代表者

北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)

大阪府立健康科学センター健康開発部長

研究者番号：80450922

研究成果の概要：

都市部の循環器ドック受診者を対象として、様々な血管部位の動脈硬化度を測定するとともに、それらの関連要因を検討した。その結果、壮年男性を中心にメタボリックシンドローム等が原因となって進行する粥状硬化（じゅくじょうこうか）を頸動脈などに認める者の割合が多いこと、逆に、高齢者を中心に高血圧等が原因となって進む細動脈硬化（さいどうみやくこうか）を眼底動脈等に認める者の割合が多いことなどが明らかになった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：網膜細動脈硬化、頸動脈硬化、冠状動脈石灰化、脳底部内頸動脈石灰化、高血圧、糖代謝異常、メタボリックシンドローム

## 1. 研究開始当初の背景

生活環境・生活習慣の欧米化に伴う動脈硬化性疾患の増加は、わが国の疾病対策上の大きな問題である。特に欧米化の進む都市部の地域・職域では、壮年男性を中心として虚血性心疾患の発症率が近年有意に上昇していると考えられる（Am J Med 2002;112:104-9、J Am Coll Cardiol 2008;52:71-9）。また、都市部の脳卒中発症率は漸次低下している

ものの、依然、虚血性心疾患の発症率よりも高率であり、脳卒中の病型としては、壮年期男性を中心に脳出血の割合が比較的大きいこと、脳梗塞の病型については、男女、壮年、高齢者ともにラクナ梗塞の割合が最も多くを占める一方、アテローム血栓性脳梗塞の割合が高齢者で近年増加傾向を示していることが示されている（日本公衛誌 2006;53:347-54）。これらのことから、都市

部での循環器疾患像としては、粥状硬化を基盤とした病型（虚血性心疾患、アテローム血栓性脳梗塞等）と細動脈硬化を基盤とした病型（脳出血、ラクナ梗塞等）が混在し、多様な疾病像を構成していると考えられる。

こうした疾病発生の実態のもと、循環器疾患の発症の基盤である動脈硬化性血管病変を、冠動脈硬化と脳内動脈硬化、あるいは粥状硬化と細動脈硬化等、血管部位別・病態別に分けて、各々の動脈硬化の進展度、各動脈硬化所見の相互関連性、リスクファクターとの関連等について明らかにすることは、動脈硬化の進展予防および疾病の発症予防のための技法を開発する上で有用であると考えられる。

従来の病理剖検研究では、日本人は米国人よりも冠動脈硬化や頭蓋外脳動脈硬化の程度が軽く、頭蓋内の脳内細動脈硬化の程度が強いこと、また、秋田の心筋梗塞剖検例では冠動脈硬化のみならず脳底部動脈硬化を合併する割合が多いのに対し、大阪の心筋梗塞剖検例では脳底部動脈硬化を伴わない冠動脈硬化例の割合が多いことなどが報告されている。しかしながら、住民を対象とした動脈硬化の疫学研究はわが国では未だ十分ではない。

一方、疫学研究で実施可能な動脈硬化の評価方法として、医用工学的な技術・機器の発達により、従来の眼底検査と心電図検査に加え、超音波検査、マルチスライスCT検査等を用いて、冠動脈、頸動脈、脳内動脈の動脈硬化を非侵襲的に検索することが可能となってきた。したがって、これらの手技を駆使して、複数の血管部位の動脈硬化度を比較的簡便にかつ同時に測定することが可能となり、本研究遂行の下地が整った。

## 2. 研究の目的

本研究は、都市部住民を対象として、循環器疾患発生の基盤となる動脈硬化性病変を血管部位別に検索し、血管部位による動脈硬化進展度の相違ならびにリスクファクターとの関連を明らかにすることを目的とした。具体的には以下の点について明らかにしたい。

1) 網膜細動脈、頸動脈、冠動脈、脳底部内頸動脈、下肢動脈等の動脈硬化所見の性別、年齢層別頻度（血管部位別の動脈硬化進展度の実態）

2) 肥満の有無別、リスク因子集積個数別にみた各動脈硬化所見の頻度（メタボリックシンドローム有所見者と肥満を随伴しないリスク集積者における動脈硬化進展状況の比較）

3) 性別、年齢層別にみた頸動脈硬化と網膜細動脈硬化の進展度の差異（粥状硬化と細動脈硬化の対比）、および脳底部内頸動脈硬化と冠動脈硬化の進展度の差異（脳と心臓の動脈硬化の対比）

4) 各動脈硬化所見の関連要因（動脈硬化進行に影響する因子の推定）

主な研究仮説としては、いずれの動脈硬化所見も年齢層が高くなるにつれ有所見率は増加するものの、都市部の壮年男性では高齢男性や女性に比較して、高血圧、脂質異常、糖代謝異常、メタボリックシンドローム等のリスクファクターの頻度が比較的大きく、そのために、網膜細動脈や頸動脈、冠状動脈等の動脈硬化が加齢による動脈硬化進行分を上回って進行している可能性が考えられる。

## 3. 研究の方法

対象は、2001～2007年度に大阪府立健康科学センターの循環器系ドック・精検を受診した男女計2756人（男1216人、女1540人、平均年齢59±11歳）である（表1）。受診者

表1. 対象者数

	男	女	計
～39歳	82人	45	127
40～44歳	95	39	134
45～49歳	137	71	208
50～54歳	192	160	352
55～59歳	251	267	518
60～64歳	162	332	494
65～69歳	153	315	468
70～74歳	88	183	271
75歳以上	56	128	184
計	1216	1540	2756

の大部分は大阪市および近隣市町村に在住している。

血管各部位の動脈硬化度は、先行研究にて妥当性が確かめられている非侵襲的な検査にて評価した。すなわち、眼底検査による網膜細動脈の高血圧性変化と動脈硬化性変化

（Scheie分類）、頸動脈超音波検査による総頸動脈と内頸動脈の内膜・中膜複合体厚の最大値（最大IMT）、マルチスライスCT検査による冠状動脈の石灰化スコアと脳底部内頸動脈の石灰化スコア、血圧脈波検査による脈

波伝搬速度 (PWV) 等である。

今回の解析に用いた動脈硬化所見の定義は、網膜細動脈硬化 (高血圧性変化1度以上 and/or 動脈硬化性変化1度以上)、総頸動脈 IMT 肥厚 (最大IMT1.1mm以上)、冠動脈石灰化 (石灰化スコア>0)、脳底部内頸動脈石灰化 (海綿静脈洞部または前床突起部の石灰化スコア>0)、PWV高値 (1800cm/sec以上) とした。また、動脈硬化の関連因子としては、高血圧 (最大血圧値 140mmHg以上 and/or 最小血圧値 90mmHg以上または治療中)、高LDLコレステロール血症 (血清LDLコレステロール値 140mg/dl以上または治療中)、HDLコレステロール値、糖代謝異常 (空腹時血糖値 110mg/dl以上、非空腹時血糖値 140mg/dl以上または治療中)、BMI (Body Mass Index)、1日平均飲酒量、喫煙の有無、およびメタボリックシンドロームのリスク因子；肥満 (BMI 25kg/m<sup>2</sup>以上またはウエスト男性 85cm以上・女性 90cm以上)、血圧高値 (最大血圧値 130mmHg以上 and/or 最小血圧値 85mmHg以上または治療中)、高脂血症 (血清トリグリセライド値 150mg/dl以上 and/or HDLコレステロール値 40mg/dl未満)、高血糖 (空腹時血糖値 110mg/dl以上または治療中) を採り上げた。

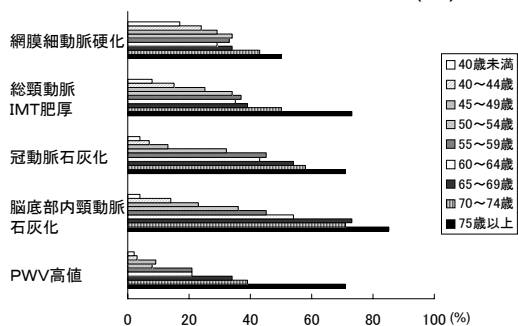
統計解析については、研究目的の具体的項目に沿って、統計解析ソフト SAS (Version 9.1, SAS Institute, Cary, North Carolina) を用いて単変量および多変量解析を行った。

本研究は大阪府立健康科学センターの倫理審査委員会の承認を受けた研究事業の一環として実施した。

#### 4. 研究成果

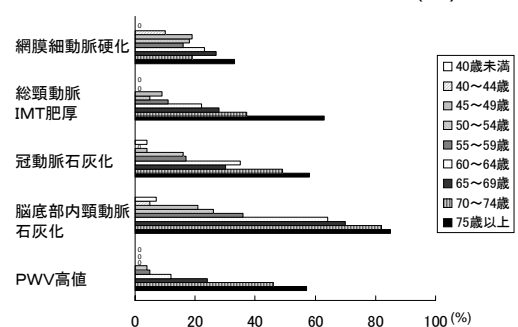
性別にみた各動脈硬化所見の頻度は、網膜細動脈硬化は男で 32%、女で 21%、総頸動脈 IMT 肥厚は男で 34%、女で 22%、冠動脈石灰化は男で 41%、女で 28%と男の方が女よりも高率であった。一方、脳底部内頸動脈石灰化は男で 52%、女で 57%、脈波伝搬速度高値は男女ともに 20%と明らかな性差を認めなかった。図 1、図 2 に示すように、いずれの動脈硬化所見も年齢層が高くなるほど頻度は高くなったが、男では 49 歳未満の比較的若い年齢層から、網膜細動脈硬化と総頸動脈 IMT 肥厚の頻度が高い傾向を認めた。

図1. 各動脈硬化所見の頻度(男)



いずれの所見も年齢区分が高いほど頻度が高くなる傾向は有意(P<0.001)であった

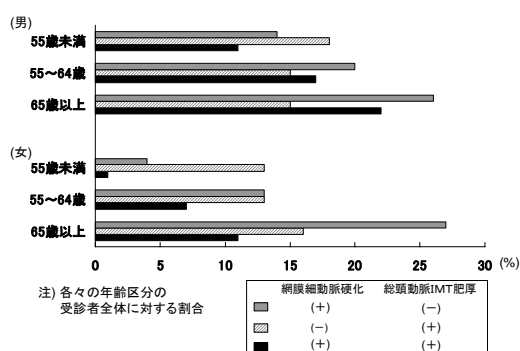
図2. 各動脈硬化所見の頻度(女)



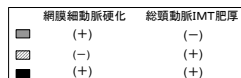
いずれの所見も年齢区分が高いほど頻度が高くなる傾向は有意(P<0.001)であった

網膜細動脈硬化と総頸動脈 IMT 肥厚の組み合わせ別の割合を検討した結果、男女ともに 55 歳未満の年齢層では、網膜細動脈硬化は有しないが総頸動脈 IMT 肥厚を有する者の割合が最も大きく、55~64 歳、65 歳以上と年齢層が高くなるほど網膜細動脈硬化を有するが総頸動脈 IMT 肥厚は有しない者、および両方有する者の割合が大きくなる傾向を認めた (図 3)。特に、男の 55 歳未満では、網膜細動脈硬化は有しないが総頸動脈 IMT 肥厚を有する者の割合が 18%と比較的高率であった。

図3. 網膜細動脈硬化と総頸動脈IMT肥厚を有する者の割合

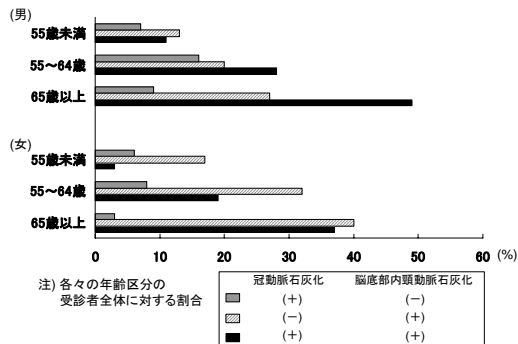


注) 各々の年齢区分の受診者全体に対する割合



冠動脈石灰化と脳底部内頸動脈石灰化の組み合わせ別の割合をみると（図4）、男女ともに、冠動脈石灰化を有さずに脳底部内頸動脈石灰化を有する者、および冠動脈、脳底部内頸動脈ともに石灰化を有する者の割合はいずれも年齢層が高くなるほど大きくなった。冠動脈石灰化は有するが脳底部内頸動脈石灰化を有しない者の割合は、男女ともに55～64歳で最も大きく、特に男の55～64歳では16%と比較的高率であった。

図4.冠動脈石灰化と脳底部内頸動脈石灰化を有する者の割合



次に、図3、4に示した性別、年齢層別の動脈硬化進行度の差異の背景を探るため、性・年齢層別の動脈硬化関連因子の平均値、頻度を検討した（表2）。

表2. 動脈硬化関連因子の平均値、頻度

	男			女		
	55歳未満	55～64歳	65歳以上	55歳未満	55～64歳	65歳以上
人数	506	413	297	315	599	626
高血圧、%	47	50	51	20	29**	48**
高LDLコレステロール血症、%	54	46*	39***	40	58***	61***
HDLコレステロール値、mg/dL	51	54***	54**	68	63***	61***
糖代謝異常、%	48	38**	26***	9	11	10
BMI、kg/m <sup>2</sup>	26.9	24.7***	23.6***	22.8	22.9	22.9
飲酒量、エタノール/g/日	1.5	1.4	0.7***	0.4	0.2***	0.1***
喫煙あり、%	37	29*	18***	14	6***	3**
肥満なし、リスク0個、%	7	9	11	48	37	18
リスク1個、%	6	5	5	21	29	38
リスク2個以上、%	6	11	18	3	10	15
肥満あり、リスク0個、%	5	9	5	10	4	5
リスク1個、%	21	18	23	11	11	13
リスク2個以上、%	56	39**	22***	7	10	11

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001:55歳未満の値との比較

その結果、男の55歳未満では、高LDLコレステロール血症、糖代謝異常、喫煙、メタボリックシンドローム（肥満＋リスク2個以上）の頻度が55歳以上の年齢層に比し有意に高値であった。男の55～64歳についても、55歳未満よりは低率ではあるものの同様の傾向を認めた。さらに問診にて生活習慣を調査した結果、男の55歳未満では、管理職が37%を占め、以下、事務系17%、営業系23%

であり、また、週60時間以上の労働24%、仕事中心時間の8割以上が座位36%、身体活動量が少ないと感じている者58%、遅い夕食48%、油料理がほぼ毎日37%、脂身の多い肉類を週3回以上43%、睡眠時間6時間未満27%、ストレスが多い53%と、仕事で夜遅くまで働き、夜遅い食事と摂取カロリーの過剰、少ない身体活動量、大きいストレスといった都市部の勤労男性の特徴が明らかとなり、この傾向は男の55～64歳でもほぼ同様であった（データ略）。

観点をかえて、肥満の有無別、リスク因子集積個数別に各動脈硬化所見の頻度をみると、男女ともに、肥満の有無に関わらず、リスク因子の集積個数が多いほどいずれの動脈硬化所見の頻度も高くなることが明らかとなった（表3）。また、男女ともに、同じリスク数区分であれば、肥満の有無により各動脈硬化所見の頻度に明らかな差を認めなかった。男女ともに肥満を伴わないリスク保有者の平均年齢は高く、一方、男の肥満を伴うリスク保有者の平均年齢は低かった。

表3. 肥満の有無別、リスク因子集積個数別にみた各動脈硬化所見の頻度

	肥満なし			肥満あり		
	0個+	1個	2個以上	0個	1個	2個以上
人数	101人	143	124	77	238	501
平均年齢	58歳	62	62	57	56	53
網膜細動脈硬化	6%	27**	35***	11	29***	41***
総頸動脈IMT肥厚	14	30**	40***	19	32**	40***
冠動脈石灰化	25	42*	47**	32	38	55*
脳底部内頸動脈石灰化	38	56**	64***	50	49	54**
PWV高値	6	23**	25**	5	15	26***

	肥満なし			肥満あり		
	0個+	1個	2個以上	0個	1個	2個以上
人数	468人	464	155	83	173	146
平均年齢	57歳	64	66	58	63	63
網膜細動脈硬化	10%	26***	27***	7	25***	35***
総頸動脈IMT肥厚	15	19	34***	17	29***	41***
冠動脈石灰化	22	30*	29	18	30	49***
脳底部内頸動脈石灰化	54	56	62	53	61	61
PWV高値	10	21***	41***	10	21*	33***

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001:肥満なし、リスク数0個の区分との比較

以上より、今回の対象者はドック受診者のため結果の普遍性にlimitationはあるものの、都市部では、肥満を伴う動脈硬化進行のハイリスク者（壮年男性に多い）と肥満を伴わないハイリスク者（高齢男性、女性に多い）が混在していると考えられることから、今後、多様な危険因子の集積パターンをもつ個人に対し、動脈硬化所見を総合的に評価することが重要であると考えられる。

各々の動脈硬化所見の関連因子を多変量解析により検討した結果を表4～8に示す。



Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, Cui R, Tanigawa T, Shimamoto T. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. Stroke 2007;38:1744-51. (査読有).

北村明彦、大田信介、榊 三郎、川合秀治、中尾和民、前田行雄、山口和伸、横山和弘、田伏久之、森 國悦、佐藤拓代、嶋本 喬、小町喜男. 中小企業が集中する都市部での脳卒中発生の実態把握と関連要因の検討 日本医事新報 2008;4391:74-7. (査読無).

Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y. Trends in the Incidence of Coronary Heart Disease and Stroke and Their Risk Factors in Japan, 1964 to 2003: The Akita-Osaka Study. J Am Coll Cardiol 2008;52:71-9. (査読有).

〔学会発表〕(計 4 件)

前田健次、北村明彦、他. 腹部肥満に着目した動脈硬化リスク因子への対策から得られる集団としての効果予測. 第 66 回日本公衆衛生学会総会 2007 年 10 月 25 日 愛媛市.

北村明彦、他. 脳動脈硬化スクリーニング法としての頭蓋内内頸動脈の石灰化スコアの開発. 第 49 回人間ドック学会学術大会 2008 年 9 月 11 日 徳島市.

宇野充子、北村明彦、他. 健診受診者における動脈硬化所見の検討—眼底細動脈と頸動脈—. 第 67 回日本公衆衛生学会総会 2008 年 11 月 6 日 福岡市.

松元清美、北村明彦、他. 健診受診者における動脈硬化所見の検討—冠状動脈と脳底部内頸動脈—. 第 67 回日本公衆衛生学会総会 2008 年 11 月 6 日 福岡市.

〔図書〕(計 1 件)

飯田稔、北村明彦、宇野充子、永野英子、岡田睦美. ベクトルコア (東京) 手にとるようにわかる「健診のための眼底検査—無散瞳カメラによる撮影と判定—」(改訂版). 2009 年

204 ページ.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)  
大阪府立健康科学センター・部長  
研究者番号: 81450922

(2) 研究分担者

岡田 武夫 (OKADA TAKEO)  
大阪府立健康科学センター・参事兼医長  
研究者番号: 70450921

前田 健次 (MAEDA KENJI)

大阪府立健康科学センター・主幹兼医長  
研究者番号: 00416182

磯 博康 (ISO HIROYASU)

大阪大学医学部・教授  
研究者番号: 50223053

大平 哲也 (OHIRA TETSUYA)

大阪大学医学部・准教授  
研究者番号: 50448031

(3) 連携研究者

なし