

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：84423

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2012 年

課題番号：21390214

研究課題名（和文）粥状硬化と細動脈硬化の進展に及ぼす生活習慣・危険因子の影響に関するコホート研究

研究課題名（英文）Effect of risk factors and lifestyle behaviors on progression of atherosclerosis and arteriolosclerosis

研究代表者

北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)

(財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター健康開発部・部長

研究者番号：80450922

研究成果の概要（和文）：循環器ドック受診者 520 人の約 5 年間の追跡研究により、男女ともに、最大血圧値の血圧上昇が複数の血管部位の動脈硬化の進展に共通した危険因子であることが明らかとなりました。さらに男性では脂質異常（特に HDL コレステロールの低下）と糖代謝異常、女性では喫煙が動脈硬化進展の危険因子であることが示されました。すなわち、これらの危険因子の予防・防止が動脈硬化の悪化防止に有効である可能性が示されました。

研究成果の概要（英文）：We recruited 520 participants in a cardiovascular health checkup and followed up them for around 5 years. We examined the association of lifestyle factors and clinical cardiovascular risk factors in relation to change of arteriosclerosis (atherosclerosis, and arteriolosclerosis). We found that the elevation of systolic blood pressure was associated with progression of arteriosclerosis at several vascular lesions among both men and women. Additionally, lipid dysfunction, especially low HDL-cholesterol level, and glucose abnormality were associated with progression of arteriosclerosis among men, and smoking was associated with progression of arteriosclerosis among women. These findings suggest that the prevention of high blood pressure, lipid dysfunction, glucose abnormality, and smoking may be important to prevent progression of arteriosclerosis for Japanese.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
22 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
23 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
24 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
総計	13,300,000	3,990,000	17,290,000

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：疫学、動脈硬化

## 1. 研究開始当初の背景

わが国では、生活環境・生活習慣の欧米化に伴い、都市部の壮年期男性を中心に、虚血性心疾患の罹患率が近年有意に上昇している。一方で、脳卒中の罹患率は低下傾向にあるものの、依然として虚血性心疾患の罹患率よりも高い。脳卒中の病型別では、壮年期男

性を中心に脳出血の割合が大きく、また、脳梗塞の中でもラクナ梗塞の割合が最も大きいことが報告されている。すなわち、わが国では、循環器疾患の原因として粥状硬化と細動脈硬化が大きく混在している状態と考えられることから、わが国の一般住民を対象に、血管部位別に動脈硬化を評価し、粥状硬化な

らびに細動脈硬化の進行に影響する要因を明らかにすることは、わが国における今後の循環器疾患の予防対策を推進するためのエビデンスを構築する上で重要である。

## 2. 研究の目的

本研究は、日本人一般住民を対象として、既に一定の評価が定まっている複数の動脈硬化指標の経時的な変化を調べ、各動脈硬化指標に影響を及ぼす要因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する。1) 性別、年齢区分別にみた頸動脈、網膜細動脈、冠状動脈、四肢動脈の動脈硬化度の経時的変化、2) 動脈硬化の進行と関連があるとされる検査所見(古典的動脈硬化危険因子、最近注目されている種々のバイオマーカー)、食事要因(栄養素、食品群)、喫煙、飲酒等の生活習慣が各動脈硬化指標に及ぼす影響の大きさ。以上の検討を通じて、日本人の動脈硬化の変化の特徴、および動脈硬化進行への影響要因を明らかにする。

## 3. 研究の方法

対象は、大阪府立健康科学センターの循環器ドックを2001~2004年度に受診した男女計779人(平均年齢約60歳)とし、対象者全員に対して、2009~2013年度に初診の古い時期の者から順次、循環器ドックの再受診を勧奨した。最終的な再受診者数は520人(男292人、女228人、再受診率67%)であった。平均追跡年数は4.9年であった。

冠動脈、頸動脈、網膜細動脈、四肢動脈の動脈硬化度は、それぞれマルチスライスCT検査による冠動脈石灰化スコア、頸動脈超音波検査による総頸動脈~内頸動脈の内膜・中膜複合体厚の最大値(最大IMT)、眼底検査による網膜細動脈の高血圧性変化および動脈硬化性変化(Scheie分類)、血圧脈波検査による上肢・下肢血圧比(AAI)と脈波伝播速度(PWV)により評価した。いずれの評価方法も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法である。検査にあたっては、検査者間変動の影響を除外するために、初診時と同一の専門スタッフで各検査の実施および指標の定量化を行った。なお、頸動脈最大IMT値は、左右の頸動脈IMTの平均値を用いた。

動脈硬化への影響要因として、循環器疾患の古典的危険因子である年齢、血圧値、BMI、総コレステロール値、HDLコレステロール値、飲酒状況、喫煙状況および高血圧・脂質異常・糖尿病の治療状況に加え、近年危険因子として注目されているLDLコレステロール値、中性脂肪値(トリグリセライド)、LDL/HDLコレステロール比、ヘモグロビンA1c値(HbA1c)、推算糸球体濾過量

(eGFR)、高感度CRP値(hs-CRP)、腹囲、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、内臓/皮下脂肪面積比、血漿フィブリノーゲン濃度、血清脂肪酸構成(n6系脂肪酸、リノール酸、アラキドン酸、n3系脂肪酸、イコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸)、血液通過時間(血液流動性測定装置MC-FANによる)を検討した。さらに、簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)による最近1ヶ月の各種栄養素ならびに食品群の摂取量についても動脈硬化の変化との関連を検討した。

統計解析については、統計解析ソフトSAS(Version 9.3, SAS Institute, Cary, North Carolina)を用いた。性別、年齢層別に各動脈硬化指標の変化量(再診時と初診時の差)を算出後、全対象者および男女別に、各動脈硬化指標の変化量を目的変数、各検査項目を説明変数として、重回帰分析を用いて、各動脈硬化指標の変化量と検査項目の関連を検討した。食事要因の検討は、栄養素、食品群いずれも三分位に分けて、第1三分位(低値群)と比較した場合の各動脈硬化指標の変化量を回帰分析にて算出した。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

### (1) 主な成果

本研究対象者の主な初診時所見を表1に示した。男女とも、上肢・下肢血圧比を除く各動脈硬化指標の平均値、割合は年齢層が高くなるほど概ね高値を示した。また、70歳以上の脈波伝播速度を除き、いずれの年齢層でも、男性の方が女性よりも概ね全ての動脈硬化指標が高値であった。

定量化された各動脈硬化指標の初診時から再診時にかけての変化量を表2に示した。男女ともに、年齢層が高くなるほど脈波伝播速度の変化量は大きくなったが、他の動脈硬化指標の変化量は年齢層間で一定の差を認めなかった。

定性的指標である網膜細動脈の変化別区分の割合を表3に示した。男性では高血圧性変化、動脈硬化性変化ともに年齢層間で大差なく、いずれも追跡期間中に0度から1度以上に進行した者の割合は3~12%と比較的低かった。一方、女性では、高血圧性変化、動脈硬化性変化ともに、60歳代までの年齢層に比べて70歳以上で0度から1度以上に進行した者の割合がそれぞれ30%、15%と比較的大きかった。この原因として、女性の70歳以上では、60歳代までに比較して最大血圧値の平均値が比較的高値であることから(表1)、細動脈硬化に及ぼす高血圧の影響が大きくなっているためと推察される。

表1. 対象者の初診時所見(平均値または割合) - 性、年齢区分別検討 -

	男性			
	50歳未満	50-59歳	60-69歳	70歳以上
ドック受診者数、人	88	103	75	27
年齢、歳	44.4	55.4	64.2	74.0
BMI、kg/m <sup>2</sup>	27.6	24.9	24.0	23.1
総コレステロール、mg/dl	211.3	214.4	215.2	199.8
HDL-コレステロール、mg/dl	50.0	53.8	56.4	54.7
LDL-コレステロール、mg/dl	130.6	132.8	135.3	123.5
トリグリセリド、mg/dl	153.5 <sup>*1</sup>	125.0	102.0	99.0
血糖、mg/dl	113.4	115.0	107.2	100.1
HbA1c(ヘモグロビンA1c)、%	5.8	5.8	5.4	5.4
最大血圧値、mmHg	131	131	131	127
最小血圧値、mmHg	85	80	77	70
高血圧治療中、%	25	35.9	28	44.4
脂質異常症治療中、%	11.4	13.6	5.3	11.1
糖尿病治療中、%	6.8	10.7	4	7.4
現在喫煙、%	35.2	31.1	16	7.4
現在飲酒、%	69.3	77.7	68	59.3
頸部エコー検査数、人	88	102	75	27
総頸動脈最大IMT、mm	0.83	0.91	0.94	1.03
内頸動脈最大IMT、mm	1.09	1.31	1.41	1.68
マルチスライスCT検査数、人	45	66	66	27
冠動脈石灰化スコア	9.6	96.6	114.1	168.5
血圧脈波検査数、人	82	97	65	26
脈波伝播速度、cm/sec	1378.2	1504.0	1567.6	1794.4
上肢・下肢血圧比	1.18	1.19	1.18	1.19
眼底検査数、人	86	97	66	24
高血圧性変化1度以上、%	37.2	25.8	30.3	41.7
動脈硬化性変化1度以上、%	4.7	2.1	10.6	16.7

	女性			
	50歳未満	50-59歳	60-69歳	70歳以上
ドック受診者数、人	28	61	108	32
年齢、歳	43.6 <sup>*1</sup>	55.5	64.6	73.8
BMI、kg/m <sup>2</sup>	22.4	22.7	22.3	23.1
総コレステロール、mg/dl	204.3	229.9	224.8	217.6
HDL-コレステロール、mg/dl	67.2	70.0	64.1	63.1
LDL-コレステロール、mg/dl	121.9	138.0	138.1	131.4
トリグリセリド、mg/dl	55.5 <sup>*2</sup>	72.0	87.0	85.0
血糖、mg/dl	95.4	98.8	100.9	98.8
HbA1c(ヘモグロビンA1c)、%	5.2	5.3	5.5	5.6
最大血圧値、mmHg	121	120	123	130
最小血圧値、mmHg	70	71	71	68
高血圧治療中、%	10.7	16.4	19.4	28.1
脂質異常症治療中、%	0	11.5	22.2	40.6
糖尿病治療中、%	3.6	0	2.8	6.3
現在喫煙、%	10.7	8.3	2.8	0
現在飲酒、%	35.7	39.3	31.5	28.1
頸部エコー検査数、人	28	61	108	32
総頸動脈最大IMT、mm	0.72	0.81	0.89	1.02
内頸動脈最大IMT、mm	1.01	1.16	1.27	1.36
マルチスライスCT検査数、人	24	56	105	32
冠動脈石灰化スコア	16.7	26.2	38.4	110.6
血圧脈波検査数、人	27	56	103	32
脈波伝播速度、cm/sec	1268.6	1382.8	1536.9	1812.1
上肢・下肢血圧比	1.14	1.16	1.16	1.13
眼底検査数、人	27	55	93	27
高血圧性変化1度以上、%	7.4	9.1	21.5	11.1
動脈硬化性変化1度以上、%	0.0	3.6	3.2	7.4

\*1:トリグリセリドのみ中央値

表2. 各動脈硬化指標の変化量(初診時→再診時)の中央値 - 性、年齢区分別検討 -

	男性			
	50歳未満	50-59歳	60-69歳	70歳以上
頸動脈硬化				
人数	88	102	75	27
総頸動脈最大IMTの変化量、mm/年	0.021	0.019	0.015	0.021
内頸動脈最大IMTの変化量、mm/年	0.043	0.046	0.041	0.063
冠動脈硬化				
人数	40	62	62	26
冠動脈石灰化スコアの変化量/年	0.0	2.8	2.5	2.3
血圧脈波検査指標				
人数	57	80	61	26
脈波伝播速度の変化量、cm/sec/年	5.0	11.5	14.2	24.2
上肢・下肢血圧比の変化量/年	0.001	-0.006	-0.003	-0.006
	女性			
	50歳未満	50-59歳	60-69歳	70歳以上
頸動脈硬化				
人数	28	61	108	32
総頸動脈最大IMTの変化量、mm/年	0.008	0.008	0.015	0.015
内頸動脈最大IMTの変化量、mm/年	0.025	0.021	0.029	0.034
冠動脈硬化				
人数	24	53	98	31
冠動脈石灰化スコアの変化量/年	0.0	0.0	0.1	2.9
血圧脈波検査指標				
人数	25	52	96	31
脈波伝播速度の変化量、cm/sec/年	-10.6	6.8	17.9	21.6
上肢・下肢血圧比の変化量/年	-0.001	-0.005	-0.005	-0.004

\* 中央値(第1四分位、第3四分位)

表3. 網膜細動脈硬化の変化別区分(初診時→再診時)の割合 - 性、年齢区分別検討 -

	男性			
	50歳未満	50-59歳	60-69歳	70歳以上
人数	86	97	66	24
高血圧性変化				
0度→0度	52%	67	58	50
0度→1度以上	10	7	12	8
1度以上→0度	14	11	15	21
1度以上→1度以上	23	14	15	21
動脈硬化性変化				
0度→0度	88%	94	86	75
0度→1度以上	7	4	3	8
1度以上→0度	2	1	5	8
1度以上→1度以上	2	1	6	8
	女性			
	50歳未満	50-59歳	60-69歳	70歳以上
人数	27	55	93	27
高血圧性変化				
0度→0度	89%	87	73	59
0度→1度以上	4	4	8	30
1度以上→0度	0	7	9	4
1度以上→1度以上	7	2	13	7
動脈硬化性変化				
0度→0度	100%	93	91	78
0度→1度以上	0	4	5	15
1度以上→0度	0	0	3	4
1度以上→1度以上	0	4	0	4

次に、男女別に検討した主な動脈硬化指標の変化と古典的危険因子の関連を示した。各古典的危険因子の初診時の所見と動脈硬化の変化の関連を表4-1、2に示した。男性では、総頸動脈最大IMTの進行について、総コレステロール値の高値とHDLコレステロール値の低値が有意に関連した。また、脈波伝播速度の悪化には年齢と高血糖・糖尿病が、冠動脈石灰化スコアの進行には最大血圧値の高値がそれぞれ有意に関連した。

表4-1. 主な動脈硬化指標の変化量に対する各所見の回帰係数

説明変数	目的変数(変化量)		
	総頸動脈最大IMT	脈波伝播速度	冠動脈石灰化スコア
人数	292	222	190
年齢(5歳の増加)	0.005	<b>20.5*</b>	3.1
BMI(1 kg/m <sup>2</sup> の増加)	0.000	-3.4	-0.4
喫煙状況(非喫煙との比較)			
過去喫煙	0.039	-19.0	-6.7
現在喫煙	0.044	9.0	52.9
飲酒状況(非飲酒との比較)			
過去飲酒	-0.042	65.0	-55.3
<46 g/日	-0.003	23.1	14.2
46+ g/日	0.008	69.2	67.1
最大血圧値(10 mmHgの上昇)	0.003	-7.4	<b>28.4*</b>
高血圧内服治療(無しとの比較)	-0.002	-9.8	-25.9
総コレステロール値(20 mg/dLの上昇)	<b>0.014*</b>	-1.3	-3.8
HDLコレステロール値(5 mg/dLの上昇)	<b>-0.015*</b>	-2.4	-9.7
高脂血症内服治療(無しとの比較)	-0.006	-0.4	63.6
高血糖/糖尿病(正常血糖との比較)	0.005	<b>57.7*</b>	-3.7
糖尿病薬物治療(無しとの比較)	0.074	-24.3	-145.2
追跡期間(1年の増加)	0.030	17.3	28.1
評価指標の初期値(1単位の変化)	-0.070	-0.2	0.5

\*P<0.05

1 正常血糖:空腹時血糖値 100 mg/d未満、または非空腹時血糖値 140 mg/d未満。高血糖/糖尿病:空腹時血糖値 100 mg/d以上、または非空腹時血糖値 140 mg/d以上。

表4-2. 主な動脈硬化指標の変化量に対する各所見の回帰係数

説明変数	目的変数(変化量)		
	総頸動脈最大IMT	脈波伝播速度	冠動脈石灰化スコア
人数	228	204	206
年齢(5歳の増加)	<b>0.018*</b>	<b>32.4*</b>	10.0
閉経状況(閉経前との比較)	-0.030	-49.8	-31.3
BMI(1 kg/m <sup>2</sup> の増加)	0.001	1.8	-0.1
喫煙状況(非喫煙との比較)			
過去喫煙	0.064	38.0	37.8
現在喫煙	<b>0.130*</b>	42.5	<b>85.8*</b>
飲酒状況(非飲酒との比較)			
過去飲酒	-0.021	18.1	-32.8
<46 g/日	0.013	16.8	19.1
46+ g/日	-0.015	37.8	-15.1
最大血圧値(10 mmHgの上昇)	0.002	-15.8	-3.2
高血圧内服治療(無しとの比較)	0.048	-37.7	-6.8
総コレステロール値(20 mg/dLの上昇)	0.003	8.9	2.0
HDLコレステロール値(5 mg/dLの上昇)	-0.001	6.2	3.5
高脂血症内服治療(無しとの比較)	0.025	-1.6	26.1
高血糖/糖尿病(正常血糖との比較)	0.000	44.9	1.4
糖尿病薬物治療(無しとの比較)	-0.005	-62.0	69.1
追跡期間(1年の増加)	0.015	21.3	15.7
評価指標の初期値(1単位の変化)	-0.082	0.0	1.0

\*P<0.05

1 正常血糖:空腹時血糖値 100 mg/d未満、または非空腹時血糖値 140 mg/d未満。高血糖/糖尿病:空腹時血糖値 100 mg/d以上、または非空腹時血糖値 140 mg/d以上。

女性では、総頸動脈最大 IMT の進行には年齢と喫煙が、脈波伝播速度の悪化には年齢が、冠動脈石灰化スコアの進行には喫煙がそれぞれ有意に関連した。

さらに、初診時の所見に加えて、初診時から再診時にかけての各因子の変化量も考慮した結果を表5-1、2に示した。男性では、総頸動脈最大 IMT の進行について、初診時から再診時にかけての最大血圧値の上昇、初診時の総コレステロール値の高値、初診時のHDL コレステロール値の低値と初診時から再診時にかけてのHDL コレステロール値の低下が有意に関連した。また、脈波伝播速度の悪化には初診時の最大血圧値の高値と初診時から再診時にかけての最大血圧値の上昇が有意に関連し、冠動脈石灰化スコアの進行には初診時の最大血圧値の高値のみが有意に関連した。

表5-1. 主要動脈硬化指標の変化量に対する各所見の回帰係数  
—初診時所見、及び初診時から再診時への所見の変化を一括投入した重回帰分析—(男性)

説明変数	目的変数(変化量)		
	総頸動脈最大IMT	脈波伝播速度	冠動脈石灰化スコア
人数	282	218	187
年齢(5歳の増加)	0.004	<b>22.7*</b>	0.5
ベースライン時BMI(1 kg/m <sup>2</sup> の増加)	-0.002	-6.3	3.2
体重の変化(1 kgの増加)	-0.006	4.0	-2.6
喫煙状況の変化(非喫煙→非喫煙との比較)			
過去喫煙→過去喫煙	0.035	-44.9	22.5
現在喫煙→過去喫煙	-0.029	18.2	5.1
非喫煙/過去喫煙→現在喫煙	0.028	-56.0	118.1
現在喫煙→現在喫煙	0.030	-1.7	65.3
ベースライン時飲酒状況(非飲酒との比較)			
過去飲酒	-0.046	20.7	-30.8
<23 g/日	-0.010	5.6	33.5
23~46 g/日	-0.020	24.6	-5.4
46+ g/日	0.001	59.2	101.6
飲酒量の変化(10 g/日の増加)	0.001	6.0	13.7
ベースライン時最大血圧値(10 mmHgの上昇)	0.012	<b>19.8*</b>	3.4
最大血圧値の変化(10 mmHgの上昇)	<b>0.018*</b>	<b>55.9*</b>	<b>-37.2*</b>
高血圧内服治療(無しとの比較)	-0.028	-21.0	31.2
ベースライン時総コレステロール値(20 mg/dLの上昇)	<b>0.018*</b>	5.1	-3.7
総コレステロール値の変化(20 mg/dLの上昇)	0.017	16.8	7.4
ベースライン時HDLコレステロール値(5 mg/dLの上昇)	<b>-0.018*</b>	-2.7	-2.7
HDLコレステロール値の変化(5 mg/dLの上昇)	<b>-0.021*</b>	9.2	3.8
高脂血症内服治療(無しとの比較)	-0.005	-10.1	56.6
血糖区分の変化(正常血糖→正常血糖との比較)*			
正常血糖→高血糖/糖尿病	-0.028	51.8	-14.4
高血糖/糖尿病→正常血糖	-0.064	4.9	-56.1
高血糖/糖尿病→高血糖/糖尿病	-0.016	27.6	6.1
糖尿病薬物治療(無しとの比較)	0.062	16.8	-38.2
追跡期間(1年の増加)	0.033	22.2	23.0
評価指標の初期値(1単位の増加)	-0.015	-0.2	0.5

\*P<0.05

\* 正常血糖: 空腹時血糖値(FBG) <100 mg/dL or 非空腹時血糖値(NFBG) <140 mg/dL, 高血糖: Pre-diabetes: FBG = 100-125 mg/dL or NFBG = 140-199 mg/dL, 糖尿病: FBG ≥ 126 mg/dL or NFBG ≥ 200 mg/dL

表5-2. 主要動脈硬化指標の変化量に対する各所見の回帰係数  
—初診時所見、及び初診時から再診時への所見の変化を一括投入した重回帰分析—(女性)

説明変数	目的変数(変化量)		
	総頸動脈最大IMT	脈波伝播速度	冠動脈石灰化スコア
人数	219	204	206
年齢(5歳の増加)	<b>0.016*</b>	<b>30.4*</b>	9.7
閉経状況の変化(閉経前→閉経前との比較)			
閉経前→閉経後	-0.005	64.5	-73.8
閉経後→閉経後	-0.026	-20.6	-60.6
ベースライン時BMI(1 kg/m <sup>2</sup> の増加)	-0.001	2.6	-0.7
体重の変化(1 kgの増加)	-0.002	5.4	-1.2
喫煙状況の変化(非喫煙→非喫煙との比較)			
過去喫煙→過去喫煙	0.072	79.1	6.3
現在喫煙→過去喫煙	0.247	-128.7	74.2
非喫煙/過去喫煙→現在喫煙	0.076	4.5	31.3
現在喫煙→現在喫煙	<b>0.159*</b>	55.2	93.4
ベースライン時飲酒状況(非飲酒との比較)			
過去飲酒	-0.045	24.4	-31.9
<23 g/日	0.023	21.5	16.4
23~46 g/日	0.118	-13.6	-45.3
46+ g/日	0.068	80.2	-81.1
飲酒量の変化(10 g/日の増加)	0.033	8.2	-10.2
ベースライン時最大血圧値(10 mmHgの上昇)	0.012	3.1	-2.5
最大血圧値の変化(10 mmHgの上昇)	<b>0.021*</b>	<b>27.2*</b>	4.7
高血圧内服治療(無しとの比較)	0.034	-29.7	16.1
ベースライン時総コレステロール値(20 mg/dLの上昇)	0.001	4.9	5.4
総コレステロール値の変化(20 mg/dLの上昇)	0.002	2.7	1.6
ベースライン時HDLコレステロール値(5 mg/dLの上昇)	-0.005	3.3	3.8
HDLコレステロール値の変化(5 mg/dLの上昇)	-0.011	-1.0	5.1
高脂血症内服治療(無しとの比較)	0.023	8.2	-27.5
血糖区分の変化(正常血糖→正常血糖との比較)*			
正常血糖→高血糖/糖尿病	-0.022	34.8	48.0
高血糖/糖尿病→正常血糖	0.023	<b>-65.9*</b>	42.0
高血糖/糖尿病→高血糖/糖尿病	0.036	25.4	-8.1
糖尿病薬物治療(無しとの比較)	-0.055	-9.0	25.4
追跡期間(1年の増加)	0.011	24.3	15.1
評価指標の初期値(1単位の増加)	-0.090	0.0	1.0

\*P<0.05

\* 正常血糖: 空腹時血糖値(FBG) <100 mg/dL or 非空腹時血糖値(NFBG) <140 mg/dL, 高血糖: Pre-diabetes: FBG = 100-125 mg/dL or NFBG = 140-199 mg/dL, 糖尿病: FBG ≥ 126 mg/dL or NFBG ≥ 200 mg/dL

女性では、総頸動脈最大 IMT の進行に対しては、年齢と喫煙の継続、および初診時から再診時にかけての最大血圧値の上昇が有意に関連した。脈波伝播速度の悪化には、年齢と初診時から再診時にかけての最大血圧値の上昇が有意に関連し、高血糖・糖尿病が正常血糖に改善することが脈波伝播速度の改善と有意に関連した。しかしながら、女性の冠動脈石灰化スコアの変化と有意に関連する要因は認められなかった。

総頸動脈最大 IMT の進行について、初診時の最大血圧値は男女別での解析では有意ではないものの男女ともに同等の影響度を示しており、男女を合わせた解析では有意な関連を認めた(回帰係数: 0.012) ことから、初診時の最大血圧値の高値も総頸動脈最大 IMT の進行の危険因子と考えられた(男女計の結果は表中に示されていない)。

男性の脈波伝播速度の悪化要因として、初診時の要因のみの検討では、初診時の最大血圧値が有意に関連しなかったのに対し、初診時の最大血圧値に加え、初診時から再診時までの最大血圧値の変化量を考慮した検討では、いずれの血圧指標も有意な関連を認めた。この理由として、初診時の血圧値が高くない者のうち、初診時から再診時にかけて血圧が上昇した者は、血圧が上昇しなかった者よりも脈波伝播速度の悪化のリスクが高いと考えられ、初診時の血圧値だけを評価した場合には、有意な関連を認められなかった可能性が考えられる。

古典的危険因子以外の最近注目される危険因子と動脈硬化の変化との関連を表6に示した。

表6. 主要動脈硬化指標の変化量に対するその他所見の回帰係数  
—各々の所見ごと古典的因子を調整—(男女計)

説明変数	目的変数(変化量)		
	総頸動脈最大IMT	脈波伝播速度	冠動脈石灰化スコア
人数	520	426	396
LDLコレステロール値(20 mg/dLの上昇) <sup>1</sup>	0.005	-2.2	-0.4
中性脂肪値 <sup>1</sup> (20 mg/dLの上昇)	<b>0.002*</b>	2.7	2.7
LDL/HDLコレステロール比(1単位の増上) <sup>2</sup>	0.013	-14.5	16.7
HbA1c(1%の上昇) <sup>3</sup>	-0.014	-1.1	3.8
eGFR(20 mL/min/1.73m <sup>2</sup> の低下)	-0.004	18.7	-5.4
人数	502	425	391
Ln(hs-CRP)(1単位の増上)	-0.013	0.3	10.6
人数	478	412	384
腹囲(5cmの増上) <sup>4</sup>	0.001	2.1	5.0
人数	196	146	128
内臓脂肪面積(50 cm <sup>2</sup> の増上) <sup>4</sup>	-0.011	-15.6	18.2
皮下脂肪面積(50 cm <sup>2</sup> の増上) <sup>4</sup>	-0.003	-7.4	12.4
内臓脂肪/皮下脂肪面積比(1単位の増上)	-0.023	-66.0	-28.8
人数	370	355	356
フィブリノゲン濃度(100 mg/dLの上昇)	0.020	15.0	16.2
人数	394	370	372
n6脂肪酸(血中濃度5 μg/dLの上昇)	0.018	-0.4	-18.1
リノール酸(5 μg/dLの上昇)	0.019	-0.3	<b>-25.2*</b>
アラキドン酸(2 μg/dLの上昇)	0.003	-1.9	30.7
n3脂肪酸(5 μg/dLの上昇)	-0.016	-5.9	11.3
エイコサペンタエン酸(5 μg/dLの上昇)	-0.008	-1.4	9.7
ドコサヘキサエン酸(2 μg/dLの上昇)	-0.020	-8.7	9.0
n3/n6脂肪酸比	-0.119	-16.3	99.8
イコサペンタエン酸/アラキドン酸比	-0.021	-6.6	3.7
人数	390	366	368
血液流動性(20秒の遅延)	-0.004	5.3	10.9

\*P<0.05

\* 調整変数: 年齢、性別、BMI、喫煙状況、飲酒状況、閉経状況、最大血圧値、高血圧内服治療、総コレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪値、高脂血症内服治療、血糖値、糖尿病内服治療、追跡期間、各目的変数の初期値

<sup>1</sup> 調整変数から総コレステロール値を除外

<sup>2</sup> 調整変数からHDLコレステロール値を除外

<sup>3</sup> HbA1cは換算式を用いて、NGSP標準値へと換算。調整変数から血糖値を除外

<sup>4</sup> 調整変数からBMIを除外

総頸動脈最大 IMT 進行に中性脂肪値が、冠動脈石灰化スコア進行にリノール酸の低値

がそれぞれ有意に関連したが、その他の因子は各動脈硬化指標の進行との関連は認められなかった。

次に、食事要因との関連については、栄養素は、いずれも各動脈硬化指標進行の有意の危険因子とならなかった(表略)。食品群については、表7に示す通り、総頸動脈最大IMTについては、肉類の第2三分位区分(43-70g/日)、魚介類の第2、第3三分位区分(75g以上/日)、果物類の第2三分位区分(69-160g/日)、穀類(ごはん、パンなど)の第2三分位区分(350-443g/日)が動脈硬化指標の改善と有意に関連した。また、魚介類の第2三分位区分(75-102g/日)は脈波伝播速度の改善と有意に関連した。肉類の第2三分位区分(43-70g/日)が冠動脈石灰化スコアの改善と有意に関連した一方で、穀類の第3三分位区分(446-1160g/日)とイモ類の第3三分位区分(39-200g/日)では冠動脈石灰化スコアの進行と有意に関連した。

表7. 主な動脈硬化指標の変化量の差-初診時の食品群摂取量の三分位区分別検討-(男女計)

説明変数 人数	目的変数(変化量)		
	総頸動脈最大IMT	脈波伝播速度	冠動脈石灰化スコア
	520	426	396
肉類(0-41g/日との比較)			
43-70g/日	<b>-0.036*</b>	-28.4	<b>-41.8*</b>
71-266g/日	-0.021	-10.7	-31.7
魚介類(0-74g/日との比較)			
75-102g/日	<b>-0.041*</b>	<b>-49.0*</b>	-8.2
103-307g/日	<b>-0.038*</b>	-12.5	-2.6
鶏卵(0-21g/日との比較)			
26-39g/日	0.007	-39.9	-33.3
43-129g/日	0.027	-27.5	5.9
大豆および大豆製品(0-43g/日との比較)			
48-74g/日	-0.010	-34.9	6.5
77-335g/日	0.034	6.9	22.7
生乳および乳製品(0-88g/日との比較)			
89-222g/日	-0.022	-15.3	-0.4
225-1014g/日	0.002	5.2	-5.6
野菜類(16-188g/日との比較)			
190-271g/日	-0.002	-16.5	-1.5
273-700g/日	-0.007	9.5	27.1
果物類(0-67g/日との比較)			
69-160g/日	<b>-0.039*</b>	-8.1	-15.5
176-480g/日	-0.003	7.9	12.5
穀物(60-347g/日との比較)			
350-443g/日	<b>-0.039*</b>	-30.2	12.8
446-1160g/日	-0.033	-10.8	<b>80.4*</b>
いも類(0-21g/日との比較)			
29-36g/日	-0.007	1.6	36.3
39-200g/日	0.012	15.3	<b>49.8*</b>
油脂類(0-12g/日との比較)			
13-18g/日	0.009	-19.5	-40.3
19-50g/日	-0.003	-44.9	-29.8
菓子類(0-36g/日との比較)			
38-141g/日	-0.010	-18.2	-30.7
143-1008g/日	0.002	-18.9	-45.1

第1三分位区分と比較した各指標の変化量の差(回帰分析による)

\*P<0.05

\* 調整変数:年齢、性別、BMI、喫煙状況、飲酒状況、閉経状況、総エネルギー摂取量

以上の結果より、約5年間の動脈硬化指標の進行リスクについて、性別および動脈硬化指標間での共通点および差異が明らかとなった。総頸動脈最大IMT進行の危険因子は、男性では脂質異常(総コレステロール高値、HDLコレステロール低値)の保有と最大血圧値の上昇、女性では喫煙と最大血圧値の上昇であった。脈波伝播速度悪化の危険因子は、男性では高血糖・糖尿病の保有と最大血圧値の上昇、女性では最大血圧値の上昇であった。冠動脈石灰化スコア進行の危険因子は、男性では最大血圧値の高値、女性では喫煙であっ

た。さらに、肉類、魚介類、果物類、穀類の適量摂取が粥状硬化の指標と考えられる総頸動脈最大IMTの改善と関連することが示された。

## (2) 成果の意義

本研究において、日本人を対象とした約5年間の比較的短期間での動脈硬化の進行リスクが明らかとなった。特に追跡期間中の各リスクの変化量との関連についても明らかになったことは、各々のリスクに対する介入が動脈硬化の進行防止に比較的短期間から有効である可能性を示唆するものであり、生活習慣改善の有用性を支持する結果として意義が大きいと考えられる。

具体的には、日本人においては、男女ともに、最大血圧値の血圧上昇が各動脈硬化指標にほぼ共通した危険因子であることが明らかとなった。さらに男性では脂質異常(特にHDLコレステロールの低下)と糖代謝異常、女性では喫煙の影響が動脈硬化進行の危険因子であることが示された。

こうした複数の動脈硬化指標間での共通のリスクおよび差異を明らかにした成績としては、海外でもRotterdam研究などで散見されるのみであることから、日本人の動脈硬化進行の特徴として国際的にも注目される成果であると考えられる。

## (3) 今後の展望

本研究より、日本人における動脈硬化の予防の重点として、男女ともに高血圧対策、さらに男性では脂質異常症(低HDLコレステロール)および糖代謝異常への対策、女性では喫煙対策が重要であると考えられた。

ただし、本研究では、ドック受診者を対象としているため、研究成果を一般化できない可能性を否定できない。より普遍的な知見を得るために、一般住民を対象とした動脈硬化予防研究の実施が望まれる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1) Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, (以下13名略), Kitamura A (17番目), (以下19名略). Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction. A meta-analysis. JAMA 2012;308:796-803. (査読有).

2) 宇野充子、永野英子、岡田睦美、北村明彦、他. 都市部の壮年男性の網膜細動脈硬化の有所見率と関連因子の推移についての検討. 人間ドック 2012;27:60-65. (査読有).

〔学会発表〕(計 9 件)

1) 伯井朋子、北村明彦、他. 閉経女性の頸動脈の動脈硬化進行に関連する因子の検討. 第 70 回日本公衆衛生学会総会 2011 年 10 月 20 日 秋田アトリエ (秋田市).

2) 北村明彦. 地域・職域・ドック研究よりみた心血管病の疫学的エビデンス. 第 21 回日本疫学会学術総会 2011. 1. 22 かでの 2. 7 (札幌市).

3) 谷地克彦、北村明彦、他. ドック受診者における冠状動脈石灰化の経年変化について. 第 51 回人間ドック学会学術大会 2010. 8. 26 旭川市民文化会館 (旭川市).

4) 岡田睦美、北村明彦、他. ドック受診者の頸動脈の動脈硬化進行に及ぼす因子の検討. 第 51 回人間ドック学会学術大会 2010. 8. 26 旭川市民文化会館 (旭川市).

5) 北村明彦、他. 血管部位別の動脈硬化進展度と脳卒中、虚血性心疾患既往との関連についての検討. 第 51 回人間ドック学会学術大会 2010. 8. 26 旭川市民文化会館 (旭川市).

6) 北村明彦. Company and community-based preventive program for cardiovascular disease. 第 74 回日本循環器学会総会 2010. 3. 6 グランドプリンスホテル京都 (京都市).

7) 北村明彦. 大阪、秋田研究等からのエビデンスに基づく循環器病予防対策の実践と課題. 第 68 回日本公衆衛生学会総会 2009. 10. 22 奈良県文化会館 (奈良市).

8) 北村明彦、他. 都市部ドック受診者の血管部位別の動脈硬化進展度と関連要因の検討. 人間ドック学会学術大会 2009. 9. 4 グランドプリンスホテル赤坂 (東京都).

9) Kitamura A, et al. Trends in the Incidence of Coronary Heart Disease and Stroke and Their Risk Factors, the Akita-Osaka Study. 第 41 回日本動脈硬化学会総会 2009. 7. 18 海峡メッセ下関 (下関市).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)  
(財) 大阪府保健医療財団大阪がん循環器病  
予防センター健康開発部・部長  
研究者番号: 80450922

### (2) 研究分担者

梅澤 光政 (UMESAWA MITSUMASA)  
茨城県立医療大学・助教  
研究者番号: 00567498

大平 哲也 (OHIRA TETSUYA)  
大阪大学医学部・准教授  
研究者番号: 50448031

今野 弘規 (IMANO HIRONORI)  
大阪大学医学部・助教  
研究者番号: 90450923

前田 健次 (MAEDA KENJI)  
(財) 大阪府保健医療財団大阪がん循環器病  
予防センター健康開発部・特別研究員  
研究者番号: 00416182

(3) 連携研究者  
なし

### (4) 研究協力者

村木 功 (MURAKI ISAO)  
(財) 大阪府保健医療財団大阪がん循環器病  
予防センター健康開発部・特別研究員、  
Department of Nutrition, Harvard School of  
Public Health・客員研究員