

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：84423

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590837

研究課題名(和文)循環器危険因子としての大動脈石灰化・大動脈径の測定意義についての疫学研究

研究課題名(英文)Epidemiological studies on the significance of the measurement of aortic calcification and aortic diameter as a cardiovascular risk factor

研究代表者

岡田 武夫 (OKADA, TAKEO)

公益財団法人大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター(予防推進部・循環器病・その他部局等・その他)

研究者番号：70450921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：CT画像をもとに心臓周囲脂肪および大動脈石灰化の計測を行い、その定量化を試みた。心臓周囲脂肪の定量化は順調に行うことができた。大動脈石灰化の計測については、当初は定量化が可能と考えられたが、計測に時間がかかりかつ再現性にも疑念が持たれたため、定性的な評価にとどめざるを得なかった。

心臓周囲脂肪や大動脈石灰化と頸動脈内膜肥厚、冠動脈石灰化、脳底部動脈石灰化等との関連を検討した結果、心臓周囲脂肪は頸動脈内膜肥厚との関連が認められた。大動脈石灰化は、冠動脈石灰化や脳底部動脈の石灰化との関連が認められ、脳梗塞所見との関連性も認められた。よって大動脈石灰化は循環器疾患のリスクとなることが考えられた。

研究成果の概要(英文)：We tried to quantify the measurement of aortic calcification and pericardial fat on the basis of the CT image. Quantification of pericardial fat could be carried out smoothly. For measurement of aortic calcification, we were considered can be quantified initially. However, measurement of aortic calcification takes a lot of time, and we had a doubt reproducibility. We had to perform a qualitative assessment for aortic calcification.

We examined the association carotid intimal thickening and aortic calcification and pericardial fat, coronary artery calcification, and the base of the brain artery calcification, etc. Pericardial fat was found to be associated with carotid artery intimal thickening. Aortic calcification was observed to be associated with calcification of the base of the brain artery and coronary artery calcification. Aortic calcification was found to be associated with cerebral infarction findings. It is the risk of cardiovascular disease is considered aortic calcification.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：7102

キーワード：大動脈石灰化 頸動脈内膜肥厚 冠動脈石灰化 循環器疾患危険因子

1. 研究開始当初の背景

人口動態統計によると、わが国では虚血性心疾患を含む心血管系疾患と脳血管障害をあわせた循環器疾患が病死の主たる原因疾患であり、有病率も高く、死因の30%を占めていることが示されている。また、医療費に関しても、循環器疾患に対する費用は医療費全体の約23%と極めて高い割合を占めている。このことから、循環器系疾患の予防は高い費用対効果を示すと考えられる。

わが国における虚血性心疾患発症率は、生活環境・生活習慣の欧米化に伴い増加していると推測されている。欧米と比較したわが国での特徴としては、高血圧患者が極めて多いことが知られている。国民健康・栄養調査によると、わが国における高血圧患者は3970万人を超えている。高血圧はメタボリックシンドロームにおける要因の一つでもあり、様々な疾病を引き起こす危険因子である。高血圧が進行すると、動脈硬化を引き起こし動脈の石灰化が生じ、動脈の石灰化は高血圧との間には強い結びつきが存在することが明らかになっている。

石灰化が起こりやすい動脈として冠動脈や大動脈があり、冠動脈の石灰化に関しては多くの研究が行われ、心筋梗塞などの虚血性心疾患を引き起こす主たる原因であることが既に知られている。一方、大動脈の石灰化に関しては、循環器疾患の危険因子となり得ることが予想されており、最近では胸部大動脈の石灰化と頸動脈内膜の肥厚の関連が指摘されている。

一方で、大動脈の石灰化と循環器疾患に関する研究は今までほとんど行われていない。また、高血圧と大動脈の石灰化の関連を考慮すると、大動脈の石灰化に関連する研究はわが国に特徴的な結果を見出すことが期待できる。

2. 研究の目的

循環器検診受診者のうちマルチスライスCTによる心臓CT検査で評価された胸部大動脈の石灰化と循環器疾患危険因子との関連を検討することを目的とする。特に、循環器疾患発症と強く関連する冠動脈石灰化所見および頸動脈硬化所見、日本人に特徴的な高血圧や大動脈そのものに生じる大動脈瘤、さらには脂質異常、糖代謝異常、炎症マーカーとの関連を検討する。また、その結果を同じ心臓CT検査より測定した大動脈径と比較および相加・相乗効果を検討することにより、胸部大動脈の石灰化の循環器疾患危険因子としての意義を探索する。

3. 研究の方法

大阪府立健康科学センターでは2001年から動脈硬化予防ドックを毎年継続実施してきた。本研究では、その受診者のマルチスライスCTの結果を用いて解析した。

まず、胸部大動脈の石灰化の測定方法についての検討を行った。具体的にはMESA Study)で用いられている大動脈石灰化の測定方法をもとに、肺動脈分岐部下縁から心尖部までを胸部大動脈の石灰化測定範囲として測定し、日本人に適合するかどうかを検討した。そのため、上記実施期間内に2年以内に複数回受診した約50名を対象として、胸部大動脈の石灰化測定の再現性の検討を行った。これにより胸部大動脈石灰化の横断面における面積と全胸部大動脈石灰化体積の再現性を測定し、胸部大動脈の石灰化評価に適した再現性の高い指標を確定した。

次に心臓CTを実施したものを対象として、石灰化の測定を実施した。大動脈の石灰化の有無で分類し、年齢、性、高血圧、肥満度等の循環器危険因子の分布をみる。その後、各種循環器危険因子(冠動脈石灰化スコア、頸動脈内膜中膜複合体厚、血圧、脂質検査、血糖値など)、現病歴(高血圧、脂質異常症、糖尿病)、生活習慣および各種社会心理学的因子との関連についての検討を行った。

4. 研究成果

平成23年度に少数例で大動脈石灰化スコアの再現性をみて、問題はないものとして計測を開始した。しかし、その後計測を重ね、また計測者が交替するなどした結果、再現性に疑義を持たざるを得ない事態となった。

心臓周囲脂肪の面積値および体積の計測についても、まず、再現性に問題がないかどうかを確認した上で、計650名の心臓周囲脂肪の測定を行った。心臓周囲脂肪体積は、男女ともBMI、腹囲と正の相関を示し、女性のみで年齢と正の相関を示した。

対象を心臓周囲脂肪の体積および最大面積の順で4群に分類して、それぞれ最も小さい群を1として冠動脈石灰化と頸動脈肥厚の有無のオッズ比を算出した。

冠動脈石灰化ありのオッズ比は、体積では第4群で男性1.28(0.50-3.27)、女性1.57(0.48-5.15)、面積では第4群で男性1.37(0.55-3.42)、女性1.11(0.33-3.72)であった。

頸動脈肥厚の有無のオッズ比は、体積では第4群で男性0.94(0.40-2.20)、女性2.24(1.03-4.83)、面積では第4群で男性1.48(0.63-3.44)、女性1.87(0.86-4.06)であった。

このように冠動脈石灰化ありと頸動脈肥厚ありのオッズ比は、双方とも、心臓周囲脂肪の最も少ない群と比較して、最も多い群で高くなる傾向が見られ、女性でより高い傾向が見られた。

しかしながら、石灰化ではオッズ比は比較的 low、有意差もなかった。頸動脈肥厚では、オッズ比は比較的高くなり、とくに

女性ではp値も比較的低くなっていた。

よって、心臓周囲脂肪は特に女性において頸動脈肥厚と強固な関連をもつものと推測できる。

胸部大動脈石灰化と他の動脈硬化所見の関連に関しては、男性577名(平均年齢57.4±11.3歳)、女性734名(平均年齢59.4±10.4歳)を対象に検討を行った。

対象を大動脈に明らかな石灰化が見られる群とそうでない群に二分したところ胸部大動脈石灰化群は男性151名(平均年齢65.2±8.3歳)、女性195名(平均年齢66.3±8.0歳)であった。そこで胸部大動脈非石灰化群との二群間で比較検討を行った。

胸部大動脈石灰化群では冠動脈石灰化を持つものが男性73.5%、女性50.8%で、胸部大動脈非石灰化群で冠動脈石灰化を持つものは男性29.6%、女性15.6%で、胸部大動脈石灰化群で冠動脈石灰化を持つものが多かった。中でも中等度以上の石灰化を持つものは胸部大動脈石灰化群で男性41.1%、女性25.6%と胸部大動脈非石灰化群の男性9.4%、女性4.1%と比し多くなっていた。

脳底部動脈の石灰化を持つものは、胸部大動脈石灰化群で男性70.9%、女性70.8%、胸部大動脈非石灰化群では男性35.0%、女性40.0%で、胸部大動脈石灰化群で多く見られた。とくに中等度以上の石灰化を持つものは胸部大動脈石灰化群で男性41.1%、女性29.2%、胸部大動脈非石灰化群では男性10.6%、女性7.6%で、胸部大動脈石灰化群で多い傾向があった。

胸部大動脈石灰化群の男性17.2%、女性8.7%に脳梗塞の所見が見られたのに対して、胸部大動脈非石灰化群では男性3.1%、女性5.2%に脳梗塞の所見が見られた。

胸部大動脈石灰化と頸動脈超音波検査の結果を比較すると、胸部大動脈石灰化群で頸動脈に動脈硬化が見られるのは男性78.8%、女性57.1%で、胸部大動脈非石灰化群の男性42.7%、女性30.0%より多かった。そのうち中等度以上の動脈硬化ありと判定されたのは、胸部大動脈石灰化群の男性42.4%、女性25.9%であり、胸部大動脈非石灰化群の男性20.0%、女性10.9%よりもさらに多かった。

また、運動負荷心電図検査を実施した男性402名、女性498名で見ると、胸部大動脈石灰化群は男性112名、女性147名で、そのうち運動負荷心電図検査で陽性または擬陽性と判定されたものは、男性36.6%、女性27.9%であった。一方、胸部大動脈非石灰化群では、男性の19.7%、女性の31.9%が陽性または擬陽性の判定であった。

これらの結果から、胸部大動脈石灰化群では冠動脈、脳底部動脈に石灰化を持つものが多く見られ、中でもより重度の石灰化ないし動脈硬化所見を持つものが多く示唆された。加齢による影響が強いと考

えられるものの胸部大動脈石灰化が循環器疾患の危険因子である可能性が高いと考えられた。

胸部大動脈石灰化群と胸部大動脈非石灰化群で比較すると高血圧は男性55.0%：28.4%、女性51.8%：21.9%、脂質異常症は男性62.9%：59.4%、女性68.2%：56.5%、糖尿病は男性31.1%：18.5%、女性14.9%：10.0%と胸部大動脈石灰化群で多い傾向が見られた。

一方、高血圧のものでは胸部大動脈石灰化は男性40.7%、女性46.1%で見られ、高血圧でないものでは男性18.2%、女性18.2%で胸部大動脈石灰化が見られたのと比して高率であった。

脂質異常症のものでは胸部大動脈石灰化は男性27.3%、女性30.4%で見られ、脂質異常症でないものでは男性23.1%、女性25.4%で胸部大動脈石灰化が見られたのと比してやや高率であった。

糖尿病のものでは胸部大動脈石灰化は男性19.3%、女性32.3%で見られ、糖尿病でないものでは男性26.9%、女性25.7%と糖尿病でないもので胸部大動脈石灰化がやや高率に見られた。

これは糖尿病患者が比較的少なく、高血圧や脂質異常症があっても糖尿病がないものでも胸部大動脈の石灰化が見られることから、このような一見逆転した結果が出たものと考えられる。

以上より、胸部大動脈に石灰化が見られるものは、循環器疾患の危険因子を持つものが多かった。とくに高血圧の関与が大きいものと考えられる。そして、危険因子を持つものに大動脈石灰化が見られた場合は循環器疾患のリスクが一層高くなる可能性が考えられた。

しかしながら、年齢などの要素を考えると大動脈石灰化が独立した危険因子と見なせるかどうかは不明であり、今後のさらなる解析が必要と考えられた。

傾向としては胸部大動脈石灰化や脳底部動脈石灰化などは個人で集積する傾向があると思われる。今回の検討では、その背景となる要因を指摘することはできなかった。

今回は、大動脈石灰化の判定が予想外に困難であった。今回は、冠動脈石灰化の検出を主眼として撮像された既存のCT画像を流用して大動脈石灰化の測定を行った。この結果、多くの例で大動脈弓部の上方は撮像されておらず、横隔膜近傍の画像も十分ではなかった。さらに、大動脈周辺のリンパ節の石灰化、小血管の石灰化などを胸部大動脈石灰化と誤認する例が相次ぎ、最終的に再現性に問題を生じたものと考えられる。

また、計測ソフトの画面構成上、計測画面に被験者の年齢やBMIなどが表示されており、何らかのバイアスを生じた可能性もある。

現在は、これまでに得られたデータを再度検討している段階である。生活習慣などとの関連を今後も検討していく。同時に、複数回検査を受けているものもあるので、何らかの追跡的な解析を検討したい。

今後、新たな知見が得られた段階で順次学会等に発表していく予定である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田武夫 (Okada Takeo)

大阪がん循環器病予防センター

健康開発部長

研究者番号：70450921

(2) 研究分担者

大平哲也 (Ohira Tetsuya)

福島県立医科大学

医学部疫学講座 主任教授

研究者番号：50448031

北村明彦 (Kitamura Akihiko)

大阪がん循環器病予防センター

研究者番号：80450922

(3) 連携研究者

()

研究者番号：