

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590792

研究課題名(和文)冠動脈疾患の特異的な新規予測マーカーの疫学的検討

研究課題名(英文)The epidemiological study of the new specific predictor for coronary heart disease

## 研究代表者

今野 弘規 (IMANO, HIRONORI)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90450923

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈疾患新規発症者120人と対照240人におけるコホート内症例対照研究の結果、高感度心臓トロポニンT(hs-cTnT)第1四分位群(0.004ng/mL)に対する冠動脈疾患発症の多変量調整オッズ比は、第3四分位群2.50(1.08-5.77)、第4四分位群2.61(1.10-6.20)と有意な関連が認められた。また、循環器ドック受診者870人を対象とした横断研究の結果、hs-cTnT 0.003ng/mL群に対する冠動脈石灰化有所見の多変量調整オッズ比は0.004-0.005ng/mL群で2.12(1.08-4.35)、0.006ng/mL以上群で1.54(0.72-3.28)であった。

研究成果の概要(英文)：We investigated 120 cases of coronary heart disease and 240 control in nested case control study. The multivariable odds ratios of coronary heart disease (the reference was the lowest quartile of high sensitivity cardiac Troponin T; hs-cTnT) was 2.50(1.08-5.77) for the third quartile and 2.61(1.10-6.20) for the highest quartile. We also explored the cross-sectional data of 870 men and women who had a medical check-up. The multivariable odds ratios of the high score of calcification of coronary artery (the reference was hs-cTnT 0.003ng/mL) was 2.12(1.08-4.35) for the group of hs-cTnT 0.004-0.005ng/mL, and 1.54(0.72-3.28) for the group of hs-cTnT 0.006ng/mL.

研究分野：循環器疾患の疫学

キーワード：高感度心臓トロポニンT 冠動脈石灰化スコア 頸動脈エコー 冠動脈疾患 血清脂肪酸 食事調査 コホート内症例対照研究 横断研究

### 1. 研究開始当初の背景

近年、わが国の都市近郊地域において虚血性心疾患発症率が有意に増加している (Kitamura A, et al. JACC 2008)。冠動脈疾患を予防するためには、高血圧、喫煙、血清脂質異常、高血糖など、従来の危険因子に対する対策が重要であるが、冠動脈疾患をより特異的に予測できるマーカーがあれば、ハイリスク者の同定がより効率的に行える。最近、心筋梗塞や不安定狭心症の患者における心筋障害マーカーとしてすでに臨床分野で応用されている心臓トロポニン T の値を、従来の 10 倍の高感度で測定する技術が開発され、非発症者における値を検知することが可能となった。そして、この高感度心臓トロポニン T (high-sensitivity cardiac Troponin T: hs-cTnT) は、急性冠症候群を起こしていない心疾患患者において CT 検査による冠動脈プラーク所見との関連が認められ、しかもその関連は従来の高感度 CRP や N-terminal pro-BNP では検知できないことがヨーロッパの研究で報告された (Laufer EM, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010)。さらに、hs-cTnT は、米国の女性糖尿病患者における心血管系疾患 (冠動脈疾患、脳卒中等) 発症の独立した予測因子であること (Everett BM, et al. Circulation 2011)、米国の一般住民を対象とした疫学研究で、冠動脈疾患発症と有意に関連し、従来の危険因子と併せて評価することにより、発症の予測精度が格段に高くなること (Saunders JT, et al. Circulation 2011) が報告され、冠動脈疾患の新しい予測マーカーとして期待される。一方、我々が長期に亘って疫学調査を継続している地域では、血清を超低温で凍結保存しており、冠動脈疾患発症者の発症前の血清成分の測定が可能であり、非発症者との比較検討が可能である。また、我々が大阪の施設で実施した循環器ドックの受診者についても同様に血清を凍結保存しており、冠動脈疾患発症前の中間マーカーとしてのマルチスライス CT 検査による冠動脈石灰化スコア (J Epidemiol 2005, AJNR 1999, J Comp Assisit Tomogr 2006) および頸部超音波検査による総頸動脈・内頸動脈の内膜中膜複合体肥厚度 (intima-media thickness: IMT) (Atherosclerosis 2003, Stroke 2004) との関連をみるのが可能である。さらに、予防的観点から、魚類および n3 系多価不飽和脂肪酸摂取量が冠動脈疾患発症に抑制的に働くことを示した我々の研究報告 (Iso H, et al. Circulation 2006) を基に、上記の循環器ドック受診者で実施した血清脂肪酸組成および半定量的食事摂取頻度調査による食品群・栄養素摂取量との関連を検討することも可能である。

### 2. 研究の目的

血清 hs-cTnT について、地域住民の冠動脈疾患発症との関連をコホート内症例対照研

究 (nested case-control study) により検討し、さらに、循環器ドック受診者における血清 CT 検査による冠動脈石灰化所見・頸部超音波検査による動脈硬化所見との関連、さらに血清脂肪酸組成を含む栄養摂取状況との関連を横断研究により検討し、hs-cTnT の有用性および関連要因を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

研究 1) コホート内症例対照研究:

#### 【対象】

研究対象地域は、秋田県南秋田郡井川町、高知県香美郡野市町 (現: 香南市野市地区)、茨城県真壁郡協和町 (現: 筑西市協和地区) の 3 農村および大阪府八尾市南高安地区の 1 都市近郊である。2001 年~2011 年の冠動脈疾患新規発症者 120 人 (38~86 歳、男性 81 人、女性 39 人) と地域・性・年齢を 1:2 でマッチングした非発症者 240 人を選出した。

#### 【方法】

##### (1) 検査方法

hs-cTnT 値は、-80℃凍結保存血清を解凍後、(株)江東微生物研究所において、エクルーシス®試薬トロポニン T hs (Roche Diagnostics K.K.) を用いて、モジュラーアナリティクス (日立製作所) による ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) 法で測定した。

その他、身長・体重測定による Body Mass Index (BMI) の算出、水銀血圧計による血圧測定、血糖、血清脂質 (総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセライド) の測定を行った。また、高血圧・糖尿病・高脂血症の薬剤治療の有無、喫煙習慣、飲酒習慣に関する問診を行った。

##### (2) 統計解析

hs-cTnT 値を四分位で 4 群に区分し、各群の発症者の頻度 (%)、男性の頻度 (%)、年齢 (歳) の平均値、最大血圧値 (mmHg)、最小血圧値 (mmHg)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、総コレステロール値 (mg/dL)、HDL-コレステロール値 (mg/dL)、トリグリセライド値 (mg/dL)、の各年齢調整平均値、および高血圧者、降圧剤服薬者、糖尿病者、高脂血症治療中の者、現在喫煙者、現在飲酒者の各頻度 (%) を算出し、共分散分析による検定を行った。なお、BMI は、欠損値 3 人を含むペア 3 組 (9 人) を除外して算出した。さらに、条件付きロジスティック回帰分析を用いて、第 1 四分位群を基準とした場合の各群における冠動脈疾患発症に対するオッズ比および多変量調整オッズ比を算出した。なお、多変量調整オッズ比は、調整因子に用いた全ての変数、すなわち、BMI、最大血圧値、降圧剤服薬の有無、糖尿病の有無、総コレステロール値、HDL-コレステロール値、飲酒習慣の有無に欠損値が無い 117 組 (351 人) を対象として算出した。統計解析ソフトは SAS ver9.3 を使い、両側検定で  $p < 0.05$  を有意水準とした。

研究2) 横断研究:

【対象】

横断研究: 2006~2011 年度における大阪府立健康科学センターの20-89歳の循環器ドック受診者 870 人(男 379 人、女 491 人)を対象とした。

【方法】

(1) 検査方法

hs-cTnT 値の測定は、研究1と同様の方法で行った。

冠動脈石灰化スコアは、マルチスライス CT 装置 Aquilion(東芝)により、心電図同期撮影 S&S、3mm スライス、範囲 108mm、条件 120KV 200mA 0.32sec、撮影領域 200mm の条件で冠動脈を撮影し、石灰化の定量化専用ソフト NetraMD (SciImage, Inc) を用いて、Agatston 法(石灰化の面積と CT 値に基づく方法)により算出した。

頸動脈 IMT は、超音波装置 SSA550-A(東芝)、アニュラアレイプローブ SMA-736SA(7.5MHz)により、B モード法にて、左右の総頸動脈体部(頭側 10mm)の側位像と球部~内頸動脈(体側 10mm)の全斜位像、側位像、後斜位像を描出し、近位壁・遠位壁を計測した。

血清脂肪酸組成は、ガスクロマトグラフィー法により血清脂肪酸分画を測定し、イコサペンタエン酸(IPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)等の n3 系多価不飽和脂肪酸、リノール酸、アラキドン酸(AA)、リノレン酸等の n6 系多価不飽和脂肪酸を含む 24 種類の脂肪酸構成割合(%)を算出した。

その他、身長・体重測定による Body Mass Index(BMI)の算出、水銀血圧計による血圧測定、AU2700 (オリンパス)によるヘモグロビン A1c(HbA1c)、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセライドの測定を行った。また、高血圧・高脂血症・糖尿病の薬剤治療の有無、喫煙習慣、飲酒習慣に関する問診を行った。

(2) 食事調査

大阪府立成人病センター集団検診第 1 部における 24 時間思い出し法による蓄積データを基に大阪府立健康科学センターで開発され、妥当性が保証されている半定量的食事摂取頻度調査票(黒川、泉本 日本栄養改善学会 2002)を用いて、管理栄養士がフードモデルや写真を用いながら面接法で聞き取り調査を行い、1 日あたりの各食品群(肉類、魚介類、卵類、豆類、乳製品、緑黄色野菜、その他の野菜、果物、野菜ジュース、穀類、いも類、砂糖、油脂類、菓子、ジュース)の推定摂取量および各栄養素(エネルギー、たんぱく質、脂質、カルシウム、鉄、ビタミン A、ビタミン B1、ビタミン B2、ビタミン C、コレステロール、食塩、カリウム、食物繊維、飽和脂肪酸(SFA)、多価不飽和脂肪酸(PUFA)、n3 系多価不飽和脂肪酸(n3PUFA)、n6 系多価不飽和脂肪酸(n6PUFA)、PUFA/SFA 比、n3PUFA/n6PUFA 比)の推定摂取量を算出

した。

(3) 統計解析

hs-cTnT 値と冠動脈石灰化スコア、各頸動脈 IMT、各血清脂肪酸組成について、男女別に Spearman の順位相関係数、年齢調整偏相関係数を、全体で性・年齢調整偏相関係数を算出した。また、ロジスティック回帰分析を用いて、hs-cTnT レベルごとの冠動脈石灰化スコア有所見(上位 10%)および頸動脈 IMT に基づく動脈硬化有所見(総頸動脈、内頸動脈 IMT のいずれかが上位 10%)に対する男女別年齢調整オッズ比、性・年齢調整オッズ比および多変量調整オッズ比を算出した。多変量調整の調整因子には、性、年齢のほか、BMI、最大血圧、降圧剤服薬の有無、HbA1c 値、糖尿病の薬剤治療の有無、トリグリセライド値、高脂血症治療の有無、飲酒習慣の有無を用いた。

食事調査による各食品群および各栄養素の摂取量と hs-cTnT との関連については、男女別に Spearman の年齢調整偏相関係数を、全体で性・年齢調整偏相関係数を算出し、有意な相関が認められたものについては、さらに hs-cTnT(0.004ng/mL 以上; 1、0.003ng/mL 以下; 0)を目的変数とし、推定摂取量第 1 三分位群を基準とした場合の各群における男女別年齢調整オッズ比および性・年齢調整オッズ比を算出した。

4. 研究成果

研究1) コホート内症例対照研究:

hs-cTnT 値は、0.003 以下-0.155(中央値 0.007) ng/mL に分布した(測定限界値 0.003ng/mL 以下)。hs-cTnT の第 1 四分位群(0.004ng/mL 以下)、第 2 四分位(0.005-0.007ng/mL)、第 3 四分位(0.008-0.011 ng/mL)、4 四分位群(0.012ng/mL 以上)の順に、発症者の頻度は、24.7%、30.5%、38.4%、40.7% (p=.089)と高い傾向を示した。男性の頻度は、順に 54%、77%、77%、63%(p<.001)であった。年齢の平均値(歳)は、順に 61.2、68.0、72.6、73.8 (p<.0001)と階段状に高くなる傾向を示した。同様に、各項目の年齢調整平均値は、BMI(kg/m<sup>2</sup>)が、22.9、23.4、23.6、24.7 (p=.013)、最大血圧(mmHg)が 132、132、133、135(p=.754)、最小血圧(mmHg)が 77、80、77、76(p=.169)、総コレステロール(mg/dL)が 210、206、204、200 (p=.529)、HDL コレステロール(mg/dL)が 59、56、56、55(p=.309)、トリグリセライド(mg/dL)が 124、134、131、131 (p=.959)であった。また、各項目の頻度は、高血圧者が 44%、58%、58%、78%(p<.0001)、降圧剤服薬中の者が 24%、35%、42%、64% (p<.0001)、高血糖が 11%、20%、24%、24% (p=.068)、糖尿病の者が 4%、13%、14%、17% (p=.046)、糖尿病薬物治療中の者が 3%、7%、13%、13%(p=.066)、高脂血症治療中の者が 3%、13%、11%、11% (p=.136)、現在喫煙者が 35%、31%、20%、28% (p=.131)、現在飲酒者が 49%、58%、45%、30% (p=.002)

であった。

第1四分位群(0.004ng/mL以下)に対する冠動脈疾患発症オッズ比は、第2四分位 1.73(0.83-3.58)、第3四分位 2.63(1.21-5.68)、第4四分位 2.90(1.33-6.32)と階段状に高くなり、第3、第4四分位で有意な関連が認められた。さらに、多変量調整オッズ比は、順に、1.59(0.74-3.45)、2.50(1.08-5.77)、2.61(1.10-6.20)で、調整前と同様の関連が認められ、第3、第4四分位では有意であった。

研究2)横断研究:

hs-cTnT値は、0.003以下-0.047(中央値0.003)ng/mLに分布し、測定限界値0.003ng/mL以下の者が、男性の39.8%、女性の58.7%を占めていた。Hs-cTnT値と年齢のSpearmanの相関係数は、男女それぞれ、0.56( $p<.0001$ )、0.61( $p<.0001$ )と有意な正の相関が見られた。次いで、hs-cTnT値とBMI、最大血圧値、最小血圧値、HbA1c値、総コレステロール値、HDLコレステロール値、トリグリセライド値との年齢調整後のSpearmanの偏相関係数を算出したところ、男性では、BMIで0.20( $p<.0001$ )、最大血圧値で0.16( $p=.002$ )、トリグリセライド値で0.14( $p=.009$ )で有意な正の相関が見られたが、女性では有意な正の相関が見られたものは無く、最小血圧値で-0.11( $p=.018$ )と有意な負の相関が見られた。hs-cTnT値を男性は0.004ng/mL以下(累積%59%)、0.004-0.005ng/mL(同79%)、0.008-0.041ng/mL(同100%)、女性は0.003ng/mL以下(累積%53%)、0.004-0.005ng/mL(同79%)、0.006-0.047ng/mL(同100%)の3群にそれぞれ区分した場合、各群における降圧剤服薬者の年齢調整後の頻度は男性で25%、34%、34%( $p=.234$ )、女性で20%、27%、31%( $p=.146$ )、糖尿病薬剤治療中の者の頻度は男性で3%、5%、11%( $p=.068$ )、女性で1%、2%、5%( $p=.165$ )、高脂血症治療中の者の頻度は男性で9%、20%、14%( $p=.045$ )、女性で20%、21%、23%( $p=.844$ )、現在喫煙者の頻度は男性で19%、19%、16%( $p=.794$ )、女性で5%、5%、6%( $p=.913$ )、現在飲酒者の頻度は男性で67%、70%、55%( $p=.126$ )、女性で32%、34%、28%( $p=.694$ )であった。

hs-cTnTと冠動脈石灰化スコアのSpearmanの相関係数は男性で0.26( $p<.0001$ )、女性で0.34( $p<.0001$ )、頸動脈IMTとの相関係数は、左総頸動脈、右総頸動脈、左内頸動脈、右内頸動脈の順に、男性で0.42、0.39、0.35、0.33(各 $p<.0001$ )、女性で0.34、0.31、0.21、0.23(各 $p<.0001$ )とそれぞれ有意な相関を認めた。年齢調整後のSpearmanの偏相関係数においても、男性の左右総頸動脈、女性の冠動脈石灰化スコアとは、それぞれ0.19( $p=.0003$ )、0.16( $p=.002$ )、0.10( $p=.025$ )と有意な相関を認めた。さらに、性・年齢調整後のSpearmanの偏相関係数において、冠動脈石灰化スコアとは0.08( $p=.013$ )、左右総頸動脈とはそれぞれ0.08( $p=.016$ )、0.09( $p=.006$ )

と有意な相関を認めた。

hs-cTnTを0.003ng/mL以下(累積%50%)と0.004ng/mL以上に区分し、前者を基準とした場合の冠動脈石灰化有所見(石灰化スコア230、上位10%相当)の年齢調整オッズ比は、男性で2.15(0.95-4.89)、女性で1.97(0.71-5.50)、性・年齢調整オッズ比は2.12(1.14-4.08)、多変量調整オッズ比は1.89(0.97-3.65)であった。さらに、hs-cTnT0.004ng/mL以上を0.004-0.005ng/mL(累積%74%)と0.006ng/mL以上に区分した場合について、それぞれの年齢調整オッズ比は男性で2.57(1.08-6.08)、1.68(0.66-4.24)、女性で1.79(0.58-5.48)、2.25(0.71-7.15)といずれも2前後を示し、性・年齢調整オッズ比は2.33(1.19-4.57)、1.93(0.94-3.98)、多変量調整オッズ比は2.12(1.08-4.35)、1.54(0.72-3.28)と、いずれも0.004-0.005ng/mLで有意な関連が認められた。

同様に、頸動脈の動脈硬化有所見(総頸動脈IMT1.2mmまたは内頸動脈IMT2.1mm、各上位10%相当)について見たところ、hs-cTnT0.003ng/mL以下に対する0.004ng/mL以上の年齢調整オッズ比は男性で1.46(0.85-2.49)、女性で0.92(0.54-1.56)、性・年齢調整オッズ比は1.14(0.78-1.65)、多変量調整オッズ比は1.00(0.68-1.48)と有意な関連は認められなかった。さらに、hs-cTnT0.003ng/mL以下に対するhs-cTnT0.004-0.005ng/mLと0.006ng/mL以上それぞれの年齢調整オッズ比は男性で1.46(0.81-2.65)、1.45(0.77-2.71)、女性で0.93(0.51-1.69)、0.90(0.48-1.72)、性・年齢調整オッズ比は1.14(0.75-1.73)、1.13(0.72-1.76)、多変量調整オッズ比は1.01(0.66-1.56)、0.99(0.62-1.57)で、いずれも有意な関連は認められなかった。

hs-cTnTと血清脂肪酸分画構成割合とのSpearmanの相関係数は、男性で一価不飽和脂肪酸-0.17( $p=.018$ )、オレイン酸(C18:1n9)-0.21( $p=.004$ )、リノレン酸(C18:3n6)-0.21( $p=.003$ )、AA(C20:4n6)-0.25( $p=.0005$ )、5-8-11エイコサトリエン酸(C20:3n9)-0.22、ドコサテトラエン酸(C22:4n6)-0.23( $p=.002$ )と有意な負の相関を、n3系多価不飽和脂肪酸(n3PUFA)0.22( $p=.002$ )、IPA(C20:5n3)0.20、ドコサペンタエン酸(DPA)(C22:5n3)0.16( $p=.025$ )、(DHA)(C22:6n3)0.22( $p=.002$ )、イコサジエン酸(C20:2n6)0.17( $p=.019$ )、ネルボン酸(C24:1n9)0.16( $p=.023$ )、n3PUFA/n6PUFA比0.20( $p=.023$ )、IPA/AA比0.28( $p<.0001$ )と有意な正の相関を示した。同様に、女性では、n6系PUFA-0.18( $p=.008$ )、リノール酸-0.14( $p=.041$ )ドコサテトラエン酸(C22:4n6)-0.18( $p=.007$ )と有意な負の相関を、n3PUFA0.22( $p=.0009$ )、IPA(C20:5n3)0.19( $p=.005$ )、DHA(C22:6n3)0.24( $p=.0003$ )、ネルボン酸(C24:1n9)0.22( $p=.0009$ )、n3PUFA

/n6PUFA 比 0.25(p=.0002)、IPA/AA 比 0.22 (p=.001)と有意な正の相関を示した。しかしながら、年齢調整後の Spearman の偏相関係数は、男性で  $\alpha$ -リノレン酸 (C18:3n6)  $-0.16(p=.031)$ 、AA(C20:4n6)  $-0.16(p=.025)$  のみが有意な負の相関を示し、有意な正の相関を示すものは無かった。同様に、女性ではミリスチン酸(C14:0) $-0.14(p=.032)$ のみが有意な負の相関を、ネルボン酸(C24:1n9)のみが有意な正の相関を示した。さらに、性・年齢調整後の Spearman の偏相関係数は、ミリスチン酸(C14:0) $-0.14(p=.006)$ 、 $\alpha$ -リノレン酸 (C18:3n6) $-0.11(p=.033)$ 、DPA (C22:5n3) $-0.12(p=.017)$ が有意な負の相関を示し、有意な正の相関を示したものは無かった。

hs-cTnTと各食品群の推定摂取量との年齢調整偏相関係数は、男性の緑黄色野菜のみ  $0.10(p=.044)$ と有意な正の相関が認められ、男性で有意な負の相関が認められたものや女性で有意な相関が認められたものは無かった。また、性・年齢調整偏相関係数で有意な相関が認められた食品群は無かった。緑黄色野菜推定摂取量レベル毎の hs-cTnT  $0.004\text{ng/mL}$  以上の各群の男女別年齢調整オッズ比および性・年齢調整オッズ比は、いずれも有意なもの認められなかった。

hs-cTnTと各栄養素の推定摂取量との年齢調整偏相関係数は、男性のビタミン A のみ  $0.11(p=.035)$ と有意な正の相関が認められ、男性で有意な負の相関が認められたものや女性で有意な相関が認められたものは無かった。また、性・年齢調整偏相関係数では、ビタミン A のみ  $0.07(p=0.04)$ と有意な相関が認められた。全体のビタミン A 推定摂取量レベル毎の hs-cTnT  $0.004\text{ng/mL}$  以上の各群の男女別年齢調整オッズ比および性・年齢調整オッズ比は、いずれも有意なものは認められなかった。

#### 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

今野 弘規 (IMANO HIRONORI)  
大阪大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：90450923

##### (2) 研究分担者

北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)  
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：80450922

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・予防推進部長  
兼健康開発部長  
研究者番号：70450921

山岸 良匡 (YAMAGISHI KAZUMASA)

筑波大学・医学医療系社会健康医学・講師  
研究者番号：20375504

##### (3) 連携研究者

磯 博康 (ISO HIROYASU)  
大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50223053