

若年男性の冠動脈石灰化と頸動脈肥厚に
よる動脈硬化度と循環器疾患危険因子との関連
(課題番号：13307016)

平成13年度～平成16年度科学研究費補助金（基盤研究(A)(2)）
研究成果報告書

平成17年6月

研究代表者 上島 弘嗣

(滋賀医科大学 医学部 教授)



2004011414

研究課題名

若年男性の冠動脈石灰化と頸動脈肥厚による動脈硬化度と循環器疾患危険因子との関連

研究組織

研究代表者

上島 弘嗣 滋賀医科大学医学部 教授 研究全体の統括

研究分担者

三ッ浪健一 滋賀医科大学医学部 教授 総合診療部における調査の実施と監督

村田喜代史 滋賀医科大学医学部 教授 EBCT とエコー検査の監督

中村 保幸 滋賀医科大学医学部 助教授 調査方法の標準化と分析、調査の実施

(現在は京都女子大学家政学部 教授)

柏木 厚典 滋賀医科大学医学部 教授 耐糖能異常の調査分析

岡村 智教 滋賀医科大学医学部 助教授 研究遂行の管理と分析

喜多 義邦 滋賀医科大学医学部 助手 データ入力と管理

門脇 崇 滋賀医科大学医学部 助手 調査の実施と分析

(研究協力者)

関川 暁 ピッツバーグ大学医学部 助教授

交付決定額

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 13 年度	4,800	1,440	6,240
平成 14 年度	13,000	3,900	16,900
平成 15 年度	13,000	3,900	16,900
平成 16 年度	3,000	900	3,900
総 計	33,800	10,140	43,940

はじめに

本国際共同研究は、台湾での動脈硬化に関する国際学会の際、ピッツバーグの Kuller 教授と雑談したきっかけから始まった。なぜ日本の年齢調整した心筋梗塞罹患率や死亡率は、食生活をはじめとした生活習慣の欧米化にもかかわらず、低いままで推移しているのか、という疑問であった。それに答える研究として、欧米化した生活習慣、とりわけ、動脈硬化の危険因子である血清総コレステロール値が欧米並みである 40 歳代男性の潜在性動脈硬化症の程度を日米で比較できないか、との結論に達した。

高速電子ビーム Computerized Tomography(EBCT)は、冠動脈の潜在性動脈硬化状態を石灰化(カルシウムスコア)として描出することができる。カルシウムスコアが高いと冠動脈硬化が進んでいることが、冠動脈血管造影法により確認されている。また、その後の心筋梗塞罹患率が高いことも追跡調査で判明している。したがって、日米同世代の EBCT による冠動脈の潜在性動脈硬化状態を比較することは、将来にわたってまで日本の心筋梗塞発症率は米国並にならないか否かの回答となる。また、仮に日本に潜在性動脈硬化状態が米国より低いとなると、その理由は何かを追求することにより、未知の動脈硬化進展因子あるいは予防因子解明への道が開けることになる。

日米の草津市住民、ペンシルバニア州アルゲニカカウンティ 40 歳男性のランダムサンプル総計約 700 名 4 年間の調査研究成果で、意外なことが判明した。即ち、血清総コレステロール値、喫煙率、血圧等の主要な冠動脈硬化の危険因子は日本の方がむしろ悪い状況であるにも拘らず、冠動脈カルシウムスコアは米国よりもはるかに低かった。

この新たな結果の疑問に答えるべく、ハワイの日系米人や韓国人の研究を新たに加え、エコーによる頸動脈の内膜中膜肥厚、頸動脈プラーク、脈波速度測定、リポプロテイン分析、等の研究成績を分析中である。

ここでは、第 1 期のデータ収集が終わったとはいえ、分析はなお進行中であり、現在までに報告されたものを中心に報告する。

I. 研究の目的と概要

【研究背景と目的】

わが国の循環器疾患死亡率の動向の特色は、1965年を境として脳卒中死亡率が急速に減少したことである。一方、食生活の欧米化とともに国民の脂肪摂取量が増加し、血清総コレステロール値は中年期男性では210mg/dl前後となり、米国民との差が10mg/dl程度に縮小した。そのため、心筋梗塞の増加が懸念されてきたが、死亡統計で見る限り、現在までのところ虚血性心疾患の年齢調整死亡率は増加していない。この乖離現象の説明として、1) 心筋梗塞の死亡率は増加していなくても罹患率は増加しているのではないか、2) 心筋梗塞好発年齢層のコレステロール値は現在高めでも過去には低くむしろ喫煙率と高血圧の頻度の低下が予防的に働いた、等が考えられている。

そこで、本研究では、もし若い世代に動脈硬化が進んでいるのならば、心筋梗塞発症前の病態としての中年期男性の冠動脈硬化度を超高速CT(EBCT)で明らかにすることが重要であると考えた。また、この所見を米国の同世代と比較し、将来の日本人の心筋梗塞発症予測と予防対策に役立てることも可能である。また、冠動脈硬化度、頸動脈肥厚と食生活、飲酒・喫煙、運動習慣、血圧、血清脂質、耐糖能、ホモシステインやフィブリノーゲン等の循環器疾患の新しい危険因子との関連を検討し、予防対策の具体的な方法を明らかにする。

【学術的な特色と独創性】

本研究の特色は、非侵襲的に冠動脈硬化の状態を超高速CT(EBCT)による冠動脈硬化度で判定し、同時に頸動脈硬化の状態を頸部超音波検査で判定する。冠動脈硬化度については、一般住民男性のランダムサンプルを対象として米国の同世代の男性と比較する。あわせて、冠動脈硬化の危険因子も比較する。これは、現在の若い世代を数十年追跡して60、70歳になったときに心筋梗塞の増加を観察する疫学研究とは異なり、より早期に現時点での心筋梗塞の準備状態を病理的な病態として検出するものであり、ここに本研究の独創性と特色がある。もし、冠動脈硬化度が米国民と同程度であれば、予防対策上重要な知見が得られたことになる。また、日本人の冠動脈硬化度が血清総コレステロール値の上昇にも拘わらず小さければそれはなぜなのか、動脈硬化症の予防の観点から興味ある研究となる。

【国内外の本研究に関する現状】

EBCTで計測された冠動脈石灰化の所見と冠動脈造影による動脈硬化度がよく相関することが主にアメリカの疫学調査で知られている。わが国でもEBCTの普及とともに主に心筋梗塞患者の冠動脈石灰化の測定が行われるようになった。しかし、EBCTを用いて患者でない無作為に抽出した一般住民を対象として、冠動脈硬化の早期の病変を調査し、循環器疾患の危険因子である、血圧、血清脂質、耐糖能異常、喫煙、

飲酒、運動、食生活等との関連を検討した成績はない。また、これを米国の中年期男性と比較しうる精度と標準化を行って実施したものもない。

本研究は、最終的な冠動脈硬化の帰結である心筋梗塞の発症による臨床疫学研究ではなく、より早期の病態を非侵襲的に調査し予防に役立てる斬新な研究である。

【本研究に先行する国内の関連研究の成果又は準備状況等】

1. 心筋梗塞死亡率減少の要因と罹患率の動向

われわれは、日本の循環器疾患の死亡率・罹患率の動向を明らかにするために、約1989年より人口5万人の滋賀県T郡において、脳卒中・心筋梗塞の疾病登録を継続して実施してきた（上島ら、平成3～8年度循環器病研究委託費、平成10年度社団法人日本循環器管理研究協議会事業補助金）。その結果、心筋梗塞の罹患率は脳卒中罹患率の約1/5であり、わが国の心筋梗塞罹患率は現在のところ死亡率と同様に低く増加傾向を認めないことを明らかにした。

2. 循環器疾患の発症危険因子に関する大規模疫学追跡調査コホート研究

上島が班長となり、1980年の厚生省循環器疾患基礎調査の対象者1万人14年間の追跡調査(NIPPON DATA)を後ろ向き前向き研究の手法で実施し、わが国における循環器疾患の危険因子を明らかにした（平成6年度社団法人日本循環器管理研究協議会事業補助金）。さらに1990年の循環器疾患基礎調査8,000人の5年間の追跡調査と65歳以上の生存高齢者に日常生活動作能(ADL)、生活の質(QOL)の調査を新たに実施した（平成7～9年度循環器病研究委託費）。また、1999年（平成11年）度の厚生省長寿科学総合研究事業により、1980年受検者の19年後の追跡調査、1990年受検者の10年後の調査を実施した。

3. 生活習慣の是正による循環器疾患の予防介入研究

多施設共同研究として厚生省長期慢性疾患総合研究の循環器病班、生活習慣病班において、対象者1,500名に及ぶ高血圧、高コレステロール血症、喫煙者への生活習慣の改善による介入研究を成功裏に終えた。本研究はわが国での最初の生活習慣に介入する大規模な多施設共同の介入研究であり、古典的な危険因子については制御する手法が開発された。

4. 国際共同研究、INTERSALTとINTERMAP

上島らは食塩その他の電解質と血圧に関する国際共同研究INTERSALTに参加し、さらにその後、栄養と血圧に関するアメリカ、日本、イギリス、中国での国際共同研究が実施され、日本側の代表機関として従事した。この二つの国際共同研究はどちらも、ランダムサンプルを対象としており、われわれはこのような国際比較を前提としたフィールドワークの経験を有していた。なお今回、比較対照とした米国側研究機関はINTERMAP研究にも参加しており相互の信頼関係が構築されている。

【研究計画】

1. 実施準備

共同研究者の三ツ浪らは冠動脈造影を受けた患者の冠動脈狭窄所見と EBCT による石灰化の所見の対比を行い、EBCT の有用性を明らかにした。共同研究者の村田らは、全国に先駆けて導入した EBCT を駆使して肺野の造影による基礎研究を実施してきた。また、中村らは、国際共同研究としての心筋梗塞の臨床疫学研究の経験に富み、柏木らは耐糖能異常の臨床的、基礎的検討を長年にわたって実施してきた。また岡村はホモシステインと頸動脈硬化所見との関連を本邦で初めて報告している。以上のことから本研究を遂行するための潜在的な準備体制は十分に整っていると考えられた。このような状況の元、研究代表者の上島は数時にわたり米国の Kuller 教授及び Sekikawa 助教授と標準化のための協議を重ね、2000 年 8 月には、共同研究者の門脇とともに米国ピッツバーク大学の Kuller 教授、Sekikawa 助教授を訪れ、共同研究の打ち合わせを行い、本研究を臨床疫学的な国際共同研究として実施する体制が確定した。

2. 主要設備と本研究実施との関係

本研究の中心である EBCT（超高速 CT）検査は、非侵襲的に冠動脈硬化の程度を動脈壁の石灰化を描出することにより判定するものである。滋賀医科大学放射線部は、わが国では他の医療機関に先駆けてこの機械を導入した 3 施設のうちの一つであり、本機械の取り扱いに習熟していた。また頸動脈超音波検査の機械（SSA270A, Toshiba）は米国と同一の機種を準備した。また動脈脈波についても日米で同一の機種を用意して検査所見の相互互換性を配慮した。さらに EBCT 測定プログラムや超音波検査の計測手技の標準化を行い、超音波検査については日本側の実施責任者が米国に赴いて標準手技についての認証を受けた。また血液検体の採取法、血圧の測定法についても相互比較が可能なようにマニュアルを作成し、血液についてはドライアイスで凍結したものを空輸し一施設で測定できるように配慮した。

2. 研究の実実施計画と経過

（平成 13 年度）

平成 13 年度は実施要項と調査の標準化、および予備的調査を実施した。具体的には以下の手順で研究を進めた。

- ①一般住民からのランダムサンプルによる調査であるため、対象者の抽出方法を決定した。K 市の住民基本台帳を閲覧・転記することにより、調査のための対象者リストを作成した。
- ②調査項目の標準化と研究参加依頼の実施マニュアルを作成した。
- ③超高速 CT (EBCT) による冠動脈石灰化描出検査は、米国との疫学的な比較研究が可能なように、米国のピッツバーク大学 Kuller 教授との打ち合わせを行い、EBCT の標準化を行った。

- ④頸部超音波検査、脈波検査、血液検査（ゲノム採取と解析を含む）、血圧測定、質問調査等の日米の標準化を行う。また、米国での血液検査の実施準備を行った。
- ⑤以上の準備ののち、10名の予備的調査を実施し、運用面での問題点を整理し、本格的な調査に向けて最終的な準備を行った。

(平成14年度)

平成14年度は、前年度の予備調査の結果を踏まえ本調査を本格的に実施した。本年度と次年度を通じ、40歳代男性住民のランダムサンプル300名を目標として調査を開始した。前年度、10名の対象者を募集したときの住民台帳を用いたランダムサンプルの応答率は20%を超え、予定通り本調査が実施できる見通しを得た。予備調査の結果を踏まえ、再度調査方法の改善を加え、2002年5月下旬より本調査を開始した。本調査に先立ち、4月23日からハワイで開催されたAHA（American Heart Association）の循環器予防部会会議に出席し、アメリカ側の主任研究者および共同研究者と進捗状況について打ち合わせを行った。また、ハワイ環太平洋研究所との共同研究も協議され、ハワイの日系人を対象とした共同研究も企画された。

当初、40歳代男性150名を調査予定人数としたが、本研究に伴う研究補助員の雇用、および検査手順に予想以上の時間を要することが判明したため、130名の予定で調査を開始した。頸部エコー検査および超高速CT検査の結果は、映像そのものを共同研究者のピッツバーグに送付して向こうで計測・評価を行った。血液化学検査も、日本で実施する分とアメリカ側で実施する分に分割し、定期的にドライアイスを入れて航空便で送付した。調査は順調に進み当初予定の約150人を対象として検査を終了した。

(平成15年度)

対象者への呼びかけ手法の改良により、40歳代男性のランダムサンプルの応答率はほぼ40%に達した。平成15年度は、6月から調査を開始し、年度末までに150人以上の調査を実施し、当初計画通り300名の調査を終了した。また、ピッツバーグ大学のKuller教授、Sekikawa助教授に来日してもらい精度管理や研究成果の公表についての会議を実施した。

(平成16年度)

前年度、10月に京都で開催された国際動脈硬化学会および3月にサンフランシスコで開催されたAHA循環器予防部会会議の折に、本研究の実施状況について報告した。また、この機会にプロジェクトミーティングを開催し、アメリカ側の主任研究者、共同研究者と調査方法について詳細な打ち合わせを行った。これらを受けて、新たな課題として浮上した日米の身体活動量の相違について、7月からEBCT調査終了者の一部について、運動量の調査を実施した。また、保存している血液検体の解析を日本および米国で高度に標準化された方法で実施した。

(実際の調査対象者数、参加者数、分析結果等は次章以降を参照のこと)

【人権保護およびデータ管理における配慮】

(1) 研究対象者の募集と参加の自由

本研究は住民基本台帳法を遵守して実施され、住民基本台帳より無作為に抽出したK市市民に対して、手紙および電話によって研究参加者を募集した。その際、十分に研究の意義と参加による利益、不利益について説明し、参加の意思が得られた対象者に対して、後日研究参加のため滋賀医科大学病院へ来院してもらうようにした。また、その際に署名によるインフォームド・コンセントを得た。

(2) データ管理とプライバシー保護

検査データは、最終的には、無名化してIDを振り、疫学的な分析ができる形とするとともに、個人データの漏洩・人権侵害が起こらないように配慮した。住所、氏名などの個人情報は検査データとは別々に管理し、研究への非参加を表明した対象者については直ちにデータを破棄した。検査結果は本人に通知し、緊急治療を要するものに関しては適切な助言、紹介状の発行を行った。

(3) 大学の倫理委員会の承認

本研究申請と同時に、滋賀医科大学倫理委員会へ当該研究の申請を行い、その承認を得た。