

## 論 文 要 旨

**Association of risk factors for atherosclerosis, including high-sensitivity C-reactive protein, with carotid intima-media thickness, plaque score and pulse wave velocity in male population**

男性における高感度 CRP を含めた動脈硬化の危険因子と  
頸動脈内膜中膜複合体厚, 頸動脈プラークスコア及び  
上腕足首脈波伝播速度との関連

小島 聡子

**【序論及び目的】**

頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT), 頸動脈プラークスコア(PS)及び上腕足首脈波伝播速度(baPWV)は動脈硬化を評価する非侵襲的なパラメータである. IMT の肥厚は早期の動脈硬化の存在を示唆し, IMT 自体が脳梗塞や心血管イベント発生の強い予測因子である. また, PS はプラーク形成と関連し, 脳梗塞や冠動脈疾患の予測因子である. baPWV は動脈の硬化度の指標であり, 高血圧や脂質異常, 耐糖能異常, 肥満, アルコール, 喫煙といったこれまでの動脈硬化に関連する因子に独立した心血管イベント発生の因子とされる. 一方, 炎症が動脈硬化の進行に関与していると考えられており, 近年, 動脈硬化は慢性炎症性疾患として捉えられている. 炎症のマーカーである高感度 CRP が高い程, 心血管イベントが多くなり, 動脈の硬化度が増大することが知られている. しかし, IMT や PS, baPWV といった動脈硬化のパラメータと高感度 CRP を含む動脈硬化の危険因子との関連については, それぞれパラメータ別に報告されており, 被験者の背景が異なっているため, 直接比較することはできない. そこで本研究の目的は, 動脈硬化のパラメータである IMT や PS, baPWV と高感度 CRP を含む従来のリスク因子との関連を同一被験者で比較検討を行うことである.

**【材料及び方法】**

2001 年 4 月から 2015 年 5 月までに JA 鹿児島厚生連健康管理センターで健康診断を受けた一般住民 10,035 名を対象とした. 除外項目により, 最終的に 3,128 名の男性を解析対象とした. 高血圧や糖尿病, 脂質異常の既往歴, 内服の有無, 喫煙やアルコール摂取については質問表を用いて評価した. 採血は健診日に施行し, 中性脂肪 400 mg/dL 未満, かつ直接法による LDL コレステロールの測定が無かった場合は, Friedewald の式で算出した. 心血管疾患のリスク因子の定義は, 肥満:body mass index (BMI) 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上, 喫煙:喫煙中及び過去喫煙者, 飲酒:飲酒習慣がある者, 血圧高値:収縮期血圧 (SBP) 130 mmHg 以上もしくは拡張期血圧(DBP) 85mmHg 以上もしくは降圧剤内服中, 脂質異常:LDL コレステロール 140 mg/dL 以上もしくは中性脂肪 150 mmHg 以上もしくは HDL コレステロール 40 mg/dL 未満もしくは高脂血症薬内服中, 耐糖能異常:空腹時血糖 110 mg/dL 以上もしくは経口血糖降下薬内服中及びインスリン治療中とした. IMT は頸部血管エコー検査により評価し, 頸動脈球部を

まない左右の総頸動脈で計測し 3 点の IMT の平均値を用いた。解析には左右で算出した平均 IMT の平均値を採用した。PS は IMT が 1.1mm 以上と定義し、左右の頸動脈のプラーク厚をすべて合計したものとした。baPWV は四肢にカフを装着して脈波を体表面より測定可能な部位 2 カ所で記録し、2 点間の距離と脈動の時間差から算出される値を用いた。

解析はロジスティック回帰分析を用いて、IMT 高値(IMT>0.9 mm)群、PS 低値( $\geq 1.1$  mm)群、PS 高値( $\geq 5.1$  mm)群、高 baPWV(>1,600cm/s)群と、年齢と年次推移を補正して、肥満、喫煙、飲酒、血圧高値、耐糖能異常、脂質異常、高感度 CRP との関連を評価した。

### 【結果】

対象の平均年齢は  $56 \pm 11$  歳、平均高感度 CRP は  $0.11 \pm 0.24$  mg/dL、平均 IMT、平均 PS、平均 baPWV はそれぞれ  $0.76 \pm 0.13$  mm、 $3.3 \pm 3.1$  mm、 $1,552 \pm 326$  cm/s であった。肥満は 34%、血圧高値 55%、耐糖能異常 31%、脂質異常は 56%、喫煙 66% であった。IMT>0.9 mm、PS $\geq 1.1$  mm、PS $\geq 5.1$  mm、baPWV $\geq 1,600$  cm/s の比率が年次によって変化があるかどうかについて解析を行ったところ IMT と baPWV において有意な年次変化を認めた。IMT>0.9 mm、PS $\geq 1.1$  mm、PS $\geq 5.1$  mm、baPWV $\geq 1,600$  cm/s において、年齢と年次推移を補正し、動脈硬化の危険因子である肥満や喫煙、飲酒、血圧高値、耐糖能異常、脂質異常、Log 高感度 CRP といった動脈硬化因子を用いて多変量ロジスティック回帰解析を行った。IMT>0.9 mm においては肥満と血圧高値が独立した因子であった。PS $\geq 1.1$  mm においては血圧高値や耐糖能異常、脂質異常が独立した因子であり、PS $\geq 5.1$  mm においてはこれらの因子に加え喫煙と Log 高感度 CRP が独立した因子であった。baPWV $\geq 1,600$  cm/s では血圧高値と耐糖能異常が独立した因子であった。

### 【結論及び考察】

本研究は、同一被験者において動脈硬化の危険因子と動脈硬化のパラメータである IMT や PS、baPWV との関連因子を検討した初めての研究である。IMT や PS、baPWV の 3 つのパラメータに関連する因子はそれぞれ異なっていたが、血圧高値は、3 つのパラメータに共通する唯一の動脈硬化の危険因子であった。IMT、PS 及び baPWV はそれぞれ動脈硬化の評価している側面が異なり、IMT は動脈壁の厚さ、PS はプラーク形成の程度、baPWV は動脈の硬化度を示している。高血圧によるアテローム性動脈硬化の発症に関する主な原因は血管に対する過度のずり応力による血管内皮機能障害であると考えられている。内皮由来の血管弛緩因子の産生は初期段階で起こり、高血圧とアテローム性動脈硬化の初期段階において IMT 肥厚との関連が報告されている。耐糖能異常は PS や baPWV との関連を示したが、IMT とは有意な関連性は認めなかった。これまで耐糖能異常と IMT の間に関係がないことを示すいくつかの報告があり、さらなる研究が必要と考える。一方、脂質異常は PS のみ有意に関連していた。プラーク形成において脂質が中心的な役割を果たすことが報告されており、脂質異常が PS との関連を示したのに対し、早期アテローム性動脈硬化の指標である IMT や baPWV とは関係を認めなかった可能性がある。

本研究において、高感度 CRP はより進行した動脈硬化と関連していた。炎症は動脈硬化の進行にかかわる様々な危険因子だけでなく、動脈硬化自体で炎症が惹起されるため、早期の動脈硬化では関連を示さなかった可能性がある。さらにこれまでの報告と同様に baPWV と高感度 CRP に関連を認めたが、年齢によって異なることが報告されており、被験者の背景も考慮すべきである。

結論：血圧高値のみがすべての動脈硬化のパラメータと関連があることが明らかとなった。また、高感度 CRP は進行した動脈硬化の関連因子であった。