

epi-c.jp Home > TopicsのTop (記事一覧)

■【座談会】心血管疾患予防の最前線：潜在性動脈硬化をとらえる



(2016年4月)

戦後生まれ世代における動脈硬化の日米比較を行っているERA JUMP研究で、危険因子プロファイルが悪化しているにもかかわらず、日本人の潜在性動脈硬化は米国ほど進展していないという「ジャパニーズ・パラドックス」が示された。そこで、対象者の範囲を広げ、より詳細な検討を行うために開始されたのが滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA → [研究紹介へ](#))。ここでは、編集委員の上島氏に、主任研究者の立場からSESSAの研究概要とこれまでに得られている知見をお話いただくとともに、脂質異常症の専門医の立場から寺本民生氏、高血圧の専門医の立場から桑島巖氏に、潜在性動脈硬化をどのように評価し、臨床に活かせるかを議論していただいた。(2016年4月実施)

客観的に評価できる手法で、日本人の潜在性動脈硬化の進展度を探る



寺本民生氏

寺本 現在、循環器分野におけるガイドラインの多くは、心血管疾患既往や合併症など、顕性の動脈硬化を中心としたリスク評価を採用しています。しかし、頸動脈超音波検査をはじめとした非侵襲的な評価法の普及が進んだことによって、イベントはまだ起きていないが動脈硬化が進展している状態、すなわち潜在性の動脈硬化を発見できた段階で、臨床的にどのように対応すべきかが現実的な課題となっています。

そのようななかで最近、滋賀動脈硬化疫学研究 (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis: SESSA [セッサ] → [研究紹介へ](#)) から、頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) や冠動脈カルシウムスコアといった、潜在性動脈硬化の指標に関する研究結果が発表され始め、臨床医も新たなエビデンスとして注目しています。どのようにして始まった研究なのでしょう。

上島 日本では、いまだに欧米よりも冠動脈疾患が顕著に少ない状況ですが、生活習慣の欧米化や、それに伴う総コレステロール値の増加とともに、とくに若年世代の男性で今後の増加が懸念されてきました。そこで2002年、当時40代の若年男性を対象に、潜在性動脈硬化の日米比較を目的として開始されたのが、SESSAの先行研究といえるERA JUMPでした ([研究紹介へ](#))。ERA JUMPからは、

- 日本人では米国の白人よりも総コレステロール、血圧、喫煙率などの危険因子プロファイルが悪いにもか

かわらず、潜在性動脈硬化が進展していないという「ジャパニーズ・パラドックス」¹⁾

- 日本人と共通の遺伝的背景をもつハワイの日系人では、潜在性動脈硬化が米国の白人と同じくらい進展していたため、日本人で進展度が低い理由は、遺伝的背景以外にあると考えられること²⁾

などがわかってきました。つまり、このまま生活習慣の欧米化が続いていくと、日本人もハワイの日系人と同じくらい潜在性動脈硬化が進展してしまう可能性があるわけです。

ERA JUMPは現在も引き続き解析中ですが、これらの知見をもとに、日本人の潜在性動脈硬化について、もっと対象者の範囲を広げてくわしく検討するために、40～79歳の男性を対象として2006年にSESSAが開始されました。2015年からは女性の調査も始まっています。

寺本 あらためて、潜在性の動脈硬化に着目されたのはなぜですか。

上島 早期発見が可能であり、また数値や画像で客観的に評価できるからです。たとえば心臓の動脈硬化がどのくらい進展しているかを知りたい場合、プラークの状況を直接調べるには侵襲的な検査が必要ですが、石灰化ならCT検査で評価できます。

SESSAでは、潜在性動脈硬化および関連指標として、簡便で非侵襲的な検査を中心に、**図1**に示す各項目の評価を行っています。さらに、ベースライン健診では遺伝子や生体内微量産物（メタボローム）やフレイル、追跡健診では認知機能や呼吸機能についても調べるなど、多岐にわたる調査を実施しています（詳細は**研究紹介**を参照）。

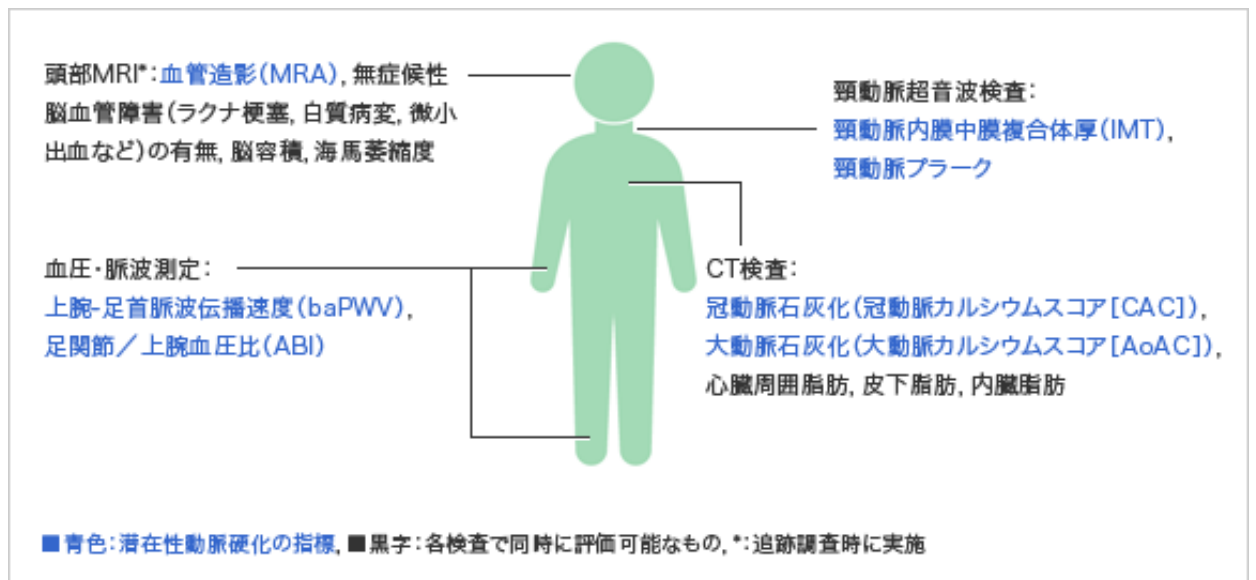


図1 SESSAで評価している潜在性動脈硬化やその関連指標

脂質高値への曝露が長くなり、日米の差は若年世代ほど縮まってきている

寺本 高齢者も対象に含めたSESSAで、これまで新たにわかったことはありますか。



上島 SESSAと、米国のコホート研究MESAの白人男性における断面的な比較を行った研究があります³⁾。白人の冠動脈石灰化はもちろん日本人よりも進展していたのですが、年齢層ごとにみると、じつはその差が若年になるほど縮まってきているのです。

日本人全体の総コレステロール値の推移をみると、いまの高齢世代の「若いころ」にあたる1960年前後は150～160 mg/dLで⁴⁾、その後、徐々に

200 mg/dL前後まで上昇してきた状況です。一方、いまの若年男性の値をみると、40代で208 mg/dL、50代では212 mg/dL⁵⁾と、米国の同年代とほとんど差がないくらいになってきています。つまり、血清脂質高値への曝露期間が明らかに長くなっており、その負荷によって、以前の日本人よりも潜在性動脈硬化が進展してきている可能性があります。

寺本 非常に示唆深いデータです。総コレステロール値の推移から危惧されてきたことではありますが、やはり実際の診療に活かすうえで、こうして信頼性の高いデータによる裏付けが得られていることは重要です。

頸部と心臓では、潜在性動脈硬化に関連する因子は異なる

桑島 同じ動脈硬化でも、プラークと石灰化ではその成因は異なるのでしょうか。

寺本 動脈硬化には3つの病理分類があります（図2）。ほとんどを粥状硬化（atherosclerosis）が占めているため、便宜的に動脈硬化＝atherosclerosisとされることも多いのですが、粥状硬化に対しては血清脂質、細小動脈硬化に対しては血圧の影響が大きいなど、それぞれ関連する因子も異なることが指摘されています。

石灰化のメカニズムは複雑で、粥状硬化におけるプラーク内に生じるもの（動脈硬化性石灰化）と、中膜硬化として加齢や糖尿病、腎機能障害に伴って生じるもの（メンケベルグ型中膜石灰化）の両方が知られています⁶⁾。欧州の心血管疾患一次予防ガイドラインには、冠動脈の石灰化は潜在性粥状硬化の進展した状態との記載もあるものの⁷⁾、その位置づけはまだ確立されているとはいえません。

上島 われわれは、心臓と大動脈についてはCTでみた石灰化、頸動脈については超音波検査でみた肥厚度やプラーク数を評価していますが、ERA JUMPも含めたこれまでの結果をみると、両者は区別して考える必要がありそうです。冠動脈石灰化については、やはり日本人ではあまり進展していないこともあり、欧米で得られているような明確な結果は出にくいという印象もあります。

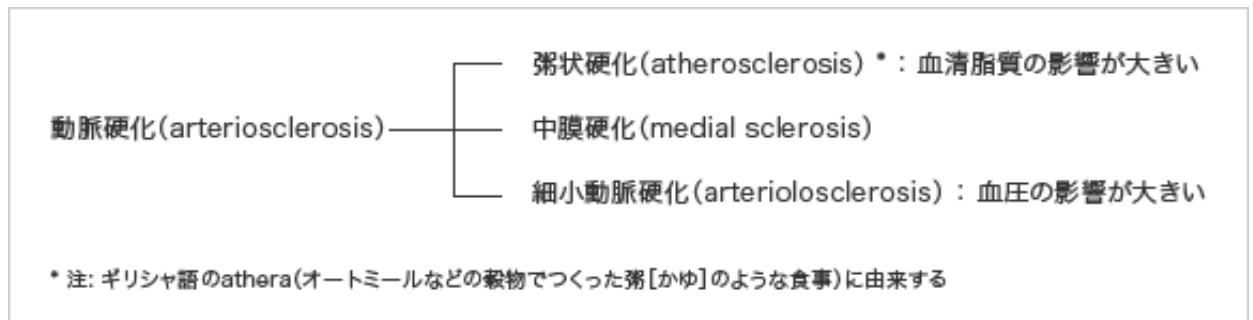


図2 動脈硬化の病理分類

桑島 古いデータですが、東京都老人医療センター（現・東京都健康長寿医療センター）での60歳以上の剖検例を対象とした研究で、臓器・部位ごとの動脈硬化進展度の相関を検討したものがあります⁸⁾。これをみると、総頸動脈と冠動脈の相関は比較的大きいことがわかります（表）。一方、脳動脈と冠動脈との相関係数は0.361と、このなかではもっとも低くなっています。

上島 脳実質内の細小動脈は、冠動脈や頸動脈とは違い、圧倒的に血圧の影響が大きいことが知られています。血清脂質値と脳卒中との関連があまりみられないのは、このためです。

桑島 おそらく、血管の構造の違いも影響しているのでしょう（→疫学レクチャー第4回も参照）。

上島 そのことが、脳卒中と心筋梗塞、それぞれの危険因子や病態の違いと関連しているのだと思います。

桑島 さらに、同じ頸動脈でも、IMTとプラークは超音波検査で別々の結果として出てきます。IMTには血圧、プラークには脂質が関連しそうな気もしますが、いかがでしょうか。

上島 SESSAでも両方調べており、いまのところIMTとプラークのどちらで評価しても同じような結果です。

寺本 同様に、末梢の動脈硬化の指標のなかでも、PWVは血圧依存性で脂質はほぼ関係なく、一方でABIは、血圧に加えて糖尿病の関与が大きいと感じます。

上島 ご指摘のように、**図1**に示すさまざまな部位・タイプの潜在性動脈硬化について、それぞれどのような因子やバイオマーカーが関連しているか、そして互いにどのような関連をもっているかを検討することも、SESSAの重要な目的の1つです。

表 脳動脈、頸動脈、大動脈および冠動脈における動脈硬化の進展度の相関係数

脳動脈と総頸動脈	: 0.407
脳動脈と大動脈	: 0.436
脳動脈と冠動脈	: 0.361
総頸動脈と大動脈	: 0.553
総頸動脈と冠動脈	: 0.446
大動脈と冠動脈	: 0.414

文献8より作成

潜在性動脈硬化をリスクとしてどのようにとらえるべきか

寺本 次に、心血管疾患の予測因子としての潜在性動脈硬化についてうかがいたいと思います。

上島 欧米の研究では、冠動脈石灰化が心筋梗塞の危険因子となることがすでに示されています^{9,10}。アジアでは一般住民を対象としたコホート研究でのデータがまだほとんどなく、日本ではわれわれの研究だけではないでしょうか。ただし、SESSAもERA JUMPも大規模な研究ではないため、ハードエンドポイントの評価には長期の追跡が必要です。

桑島 臨床では、潜在性動脈硬化をリスクとしてどのようにとらえるべきかが難しいと感じています。

上島 たとえば健診や診察で測定した血圧は、その時点での値にすぎません。同じ収縮期血圧160 mmHgの人でも、治療の有無やコントロール状況によって、それまでの高血圧への暴露期間は異なります。一方で潜在性動脈硬化というのは、高血圧や血清脂質高値への暴露により、血管にどのくらい負荷がかかってきたかという長期的な状態を反映しており、一時点での測定値だけではカバーできない情報をもたらすと考えられます。



ですから、心筋梗塞や脳卒中などのイベントが発生してしまう前に、簡便で非侵襲的な検査によって動脈硬化の進展度を評価し、治療の適否や治療を開始するタイミングなどの判断に役立てる——これからはそういう時代になっていくのではないのでしょうか。

寺本 そのとおりだと思います。ただ現時点では、いろいろなガイドラインをみても、IMTであれば具体的にどのくらいの狭窄率で何の薬を開始すべきかまでは書いてありません。臨床医は、もちろん肥厚がみられるようなケースは高リスクだととらえてはいますが、今後、治療によって退縮するかどうかなどを含めてランダム化比較試験（RCT）による検討も行い、コンセンサスを得る必要があります。

桑島 頸動脈IMTという、これまではおもに神経内科の先生が脳卒中との関連からよく使っている印象でした。しかしSESSAからの知見で、日本動脈硬化学会『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版』の脂質管理区分との一貫性¹¹⁾や、リポ蛋白との関連^{12,13)}などの結果をみていると、われわれ循環器専門医にとっても、冠動脈疾患を含めたリスク評価のために重要な指標なのだと思えます。

いまだに大きな課題である糖尿病

寺本 以前は脳卒中大国だった日本ですが、若い世代は冠動脈疾患の方向に向かっています。都市部ですら冠動脈疾患の増加傾向がみられているなかで¹⁴⁾、潜在性動脈硬化の評価をはじめとした予防戦略の重要性は、ますます大きくなっていると思います。

上島 危険因子の寄与度も時代とともに変化してきていますが、糖尿病はいまだ大きな課題の1つです。NIPPON DATA80とNIPPON DATA90のデータを比較すると、高血圧や脂質異常症については、この数十年で治療の普及が進み、コントロール状況も改善したことから、危険因子としての重みが明らかに小さくなってきています。スタチン登場後のNIPPON DATA90では、総コレステロールはもはや有意な危険因子とされないほどです。しかし、糖尿病によるリスク上昇は変わっていないのです。

寺本 糖尿病の治療そのものは、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬やナトリウム・グルコース共役輸送体2 (SGLT2) 阻害薬の登場もあり、確実によくなってきているのですが、糖尿病患者を対象としたこれまでの大規模RCTでも、血糖降下治療によって大血管障害のリスクが下がるという結果は出ていませんね。

桑島 SGLT2阻害薬のRCTで、有意な心血管疾患抑制作用を示したものもありますが¹⁵⁾、個別のエンドポイントをみると心不全入院が大きく抑制され、血糖降下作用とは独立した利尿作用の影響も否定できません。最近では低血糖と認知症の関連が報告されるなど¹⁶⁾、低血糖をいかに抑制するかという話題に関心が移っているようにも感じます。

上島 そういう意味では、治療戦略がある程度うまくいっているといえる高血圧や脂質異常症とは、まだ区別して考える必要があるかもしれません。

寺本 DPP-4阻害薬やSGLT2阻害薬は低血糖をきたしにくいという利点があり、今後、長期的な心血管疾患抑制作用についても明らかになっていくことが期待されます。やっと次のステージに入ったというところでしょうか。

上島 糖尿病そのものも認知症、とくにアルツハイマー病の危険因子であるという久山町研究の報告がありますので¹⁷⁾、SESSAでも検討を行う予定です。

生涯リスクの観点からも、総合的な心血管疾患の予防が必要

桑島 最近では、各診療科の専門性が高くなってきています。糖尿病と高血圧を合併した患者がいれば、それぞれの専門医が診る体制になっているところも多いと思いますが、本来はどちらも全身にわたる「血管病」の一部であり、その患者のリスクをみながら両方の管理を行うという、total vascular managementの考え方が求められていると思います。

上島 おっしゃるように、全身をみて、総合的に心血管疾患を予防するという姿勢が大切だと思います。さらにSESSAでは、認知機能や呼吸機能を含めた調査も行っています。最近、フラミンガム心臓研究の第3世代から頸動脈-大腿動脈脈波伝播速度 (cfPWV) と無症候性脳病変との関連が報告され¹⁸⁾、80歳以上の超高齢者を対象としたCardiovascular Health Study (CHS) の認知機能サブスタディでも、女性の冠動脈石灰化と認知機能低下との関連が示されるなど⁹⁾、海外でも非常に注目されているところです。


寺本 そうした包括的な予防医学の観点から、これからますます重要になるのが生涯リスクの概念だと思います。平均寿命が延び、疾病構造やライフコース、社会経済的な環境も変化し続ける現在、いつの段階でどのような対策を行うべきなのか。その判断材料をデータできちんと示してくれるのが、まさに疫学研究だと思います。なかでもSESSAで検討されている潜在性動脈硬化は、わが国の心血管疾患の早期発見や早期介入による予防戦略の鍵を握っており、今後のデータが非常に期待されます。本日はありがとうございました。


文 献

- 1) Sekikawa A, et al. Much lower prevalence of coronary calcium detected by electron-beam computed tomography among men aged 40-49 in Japan than in the US, despite a less favorable profile of major risk factors. *Int J Epidemiol.* 2005; 34: 173-9. (抄録へ)
- 2) Abbott RD, et al. Coronary artery calcification in Japanese men in Japan and Hawaii. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 1280-7. (抄録へ)
- 3) Fujiyoshi A, et al.; SESSA Research Group MESA Research Group. Cross-sectional comparison of coronary artery calcium scores between Caucasian men in the United States and Japanese men in Japan: the multi-ethnic study of atherosclerosis and the Shiga epidemiological study of subclinical atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2014; 180: 590-8. (抄録へ)
- 4) Adachi H, et al. Trends in nutritional intake and serum cholesterol levels over 40 years in Tanushimaru, Japanese men. *J Epidemiol.* 2005; 15: 85-9. (抄録へ)
- 5) 平成26年国民健康・栄養調査報告 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html>)
- 6) 塩井淳. 血管石灰化・リモデリングと糖尿病. *J Jpn Coll Angiol.* 2010; 50: 561-7.
- 7) Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106 (<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>)
- 8) 蔵本築ほか. 加齢,高血圧と動脈硬化および脳・心合併症. *内科.* 1998; 62: 830-6.
- 9) Kuller LH et al. Subclinical Cardiovascular Disease and Death, Dementia, and Coronary Heart Disease in Patients 80+ Years. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1013-22. [PubMed](#) 
- 10) Vliedgenhart R et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J.* 2002; 23: 1596-1603. [PubMed](#) 
- 11) Kadota A, et al.; SESSA Research Group NIPPON DATA80/90 Research Group. Carotid intima-media thickness and plaque in apparently healthy Japanese individuals with an estimated 10-year absolute risk of CAD death according to the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines 2012: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb.* 2013; 20: 755-66. (抄録へ)
- 12) Zaid M, et al.; SESSA Research group. High-density lipoprotein particle concentration and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in Japanese men. *Atherosclerosis.* 2015; 239: 444-50. (抄録へ)
- 13) Ueshima H, et al.; ACCESS and SESSA Research Groups. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is related to risk of subclinical atherosclerosis but is not supported by


Mendelian randomization analysis in a general Japanese population. *Atherosclerosis*. 2015; 246: 141-147. ([抄録へ](#))

14) Kitamura A, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and the prevalence of cardiovascular risk factors among Japanese men from 1963 to 1994. *Am J Med*. 2002; 112: 104-9. ([抄録へ](#))

15) Zinman B et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117-28. [PubMed](#) 

16) Yaffe K et al; Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 1300-6. [PubMed](#) 

17) Ohara T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology*. 2011; 77: 1126-34. ([抄録へ](#))

18) Maillard P et al. Effects of Arterial Stiffness on Brain Integrity in Young Adults From the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2016; 47: 1030-6. [PubMed](#) 

--- epi-c.jp 収載疫学 ---

Topics

【epi-c研究一覧】 CIRCS | EPOCH-JAPAN | Funagata Diabetes Study (舟形スタディ) | HIPOP-OHP | Hisayama Study (久山町研究) | Iwate KENCO Study (岩手県北地域コホート研究) | JACC | JALS | JMSコホート研究 | JPHC | NIPPON DATA | Ohasama Study (大迫研究) | Ohsaki Study (大崎研究) | Osaka Health Survey (大阪ヘルスサーベイ) | 大阪職域コホート研究 | SESSA | Shibata Study (新発田研究) | Suita Study (吹田研究) | Takahata Study (高畠研究) | Tanno Sobetsu Study (端野・壮瞥町研究) | Toyama Study (富山スタディ) | Honolulu Heart Program (ホノルル心臓調査) | Japanese-Brazilian Diabetes Study (日系ブラジル人糖尿病研究) | NI-HON-SAN Study

【登録研究】 OACIS | OKIDS | 高島循環器疾患発症登録研究

【国際共同研究】 APCSC | ERA JUMP | INTERSALT | INTERMAP | INTERLIPID | REACH Registry | Seven Countries Study

【循環器臨床疫学のパイオニア】 Framingham Heart Study (フラミンガム心臓研究), 動画編

【最新の疫学】 Worldwide文献ニュース | 学会報告

.....
copyright 2016 Life Science Publishing Co., Ltd. All Rights Reserved.