

102. 大規模疫学分析に基づく大動脈硬化変性の病態解明

久松 隆史

*滋賀医科大学 アジア疫学研究センター

Key words : 大動脈硬化変性, 一般住民, 疫学, 予防

緒言

大動脈弁疾患を含む心臓弁膜症は、その原因の大部分を占めていたリウマチ性弁膜症が抗生剤普及など医療の進歩・衛生環境の改善により激減し弁膜症の全体数も減少傾向にあったものの、社会の高齢化に伴い弁硬化変性による弁膜症が近年一転増加傾向にある¹⁾。大動脈弁狭窄症は、特に増加傾向にある代表的な弁膜症であり、心臓弁膜症の最多を占める。大動脈弁狭窄症は、潜在性に進行し、将来の心血管病発症のリスク増加と強く関連し²⁾、有症状の場合極めて予後不良である。しかしながら、現在、その治療は弁置換等外科治療が主体であり、内科治療・予防法が確立されているとは言い難い。

大動脈弁狭窄症の主因は従来のリウマチ性から弁硬化変性（石灰化）へこの数十年で大きな変化を遂げているが、この弁硬化変性の病態は動脈硬化のそれと一致しないとの報告もあり^{3,4)}、十分に解明されているとは言い難い。また、大動脈弁硬化変性の分布実態およびその関連要因には人種差が存在するものの⁵⁾、我が国における詳細な検討は皆無である。

今回我々は、滋賀県草津市地域住民から無作為抽出したコホート（滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA）を用いて、日本人一般住民における大動脈硬化変性（石灰化）の分布実態および関連する要因を検討することを目的とした。

方法

1. 対象者および検査

滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA は滋賀県草津市民から無作為抽出した 40 歳以上の一般地域住民男女において実施している前向き研究である。この SESSA 対象者 1,094 名のうち、大動脈弁置換術後の者（4 名）、脳卒中・心筋梗塞既往者（64 名）、中性脂肪 400 mg/dl 以上の者（16 名）、およびデータ欠損者（1 名）を除いた 1,009 名（40-79 歳男性、平均年齢 63.7 ± 10.0 歳）を本研究対象とした。本研究は滋賀医科大学倫理委員会の審査・承認を得（No. 17-19, 17-83）、また全対象者から書面による研究参加に関するインフォームドコンセントを得て、実施した。

自己記入式質問票を用いて、喫煙習慣、飲酒状況、および治療通院歴などを含む対象者特性を得た。対象者が記入後、訓練された看護師が対象者と共に記入内容を再確認し、質問票を完成させた。Body mass index (BMI) は空腹時に測定した体重 (kg) を身長² (m²) で除して求めた。血圧は、訓練された医師により自動血圧計 (BP8800、オムロンヘルスケア株式会社、東京) を用いて、5 分安静後、右上腕で 2 回測定された。分析には血圧測定値 2 回の平均値を採用した。

最終食事から少なくとも 12 時間空けて空腹時採血を実施した。血糖は酵素法により測定した。High-density lipoprotein (HDL) コレステロールは直接法を、中性脂肪は酵素法を、それぞれ用いて測定した。Low-density lipoprotein (LDL) コレステロールは Friedewald 式から算出した。なお、本研究における脂質測定に関しては、US Centers for Disease Control and Prevention/Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CDC/CRMLN) のプロトコルに従い毎年標準化している。糸球体ろ過率 (GFR) は日本腎臓学会 CKD 診療ガイドにもとづきシスタチン C 値を用いて求めた。C-reactive protein (CRP) はネフェロメトリー法により測定した。

2. 大動脈弁硬化変性（石灰化）の評価

Computed tomography (CT) 撮影により、大動脈弓部から心臓底部まで 3 mm 毎に画像を得た。大動脈弁硬化変性（石灰化）は、CT 画像にもとづき、訓練された臨床検査技師 1 名が専用ソフト AccuImage software (AccuImage Diagnostics, South San Francisco, CA) を用いて Agatston 法⁶⁾により評価した。CT 値 130 ハンスフィールドユニット (HU) 以上・面積 1mm² 以上を石灰化病変と定義し、CT 値に基づいて重み付け (130-199 HU : ×1、200-299 HU : ×2、300-399 HU : ×3、>= 400 HU : ×4) を行い、大動脈弁領域における重み付けスコアの総和を石灰化スコアとした。石灰化スコア 0 超を「石灰化あり」、スコア 100 以上を「高度石灰化あり」と定義した。

3. 統計学的分析

年齢 10 歳毎の大動脈弁硬化変性（石灰化）の有所見率を算出した。ロジスティック回帰分析を用いて、大動脈弁硬化変性（石灰化）に対する各変数のオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (CI) を求めた。多変量解析では、年齢 (5 歳上昇あたり)、BMI (5kg/m² 増加あたり)、収縮期血圧 (10 mmHg 増加あたり)、降圧剤の使用 (vs. 使用なし)、HDL コレステロール (10 mg/dl 低下あたり)、LDL コレステロール (10 mg/dl 増加あたり)、中性脂肪 (非正規分布のため対数変換して 1 単位増加あたり)、脂質異常症治療薬の使用 (vs. 使用なし)、空腹時血糖 (10 mg/dl 増加あたり)、糖尿病治療薬の使用 (vs. 使用なし)、現在喫煙 (vs. 現在非喫煙)、飲酒 (vs. 飲酒なし)、GFR (10 mL/min/1.73m² 低下あたり)、および CRP (非正規分布のため対数変換して 1 単位増加あたり) を同じモデルに同時に組み込んだ。なお、禁煙者と大動脈弁硬化変性（石灰化）との関連は生涯非喫煙者と同程度であったため、両者を合わせて現在非喫煙者として分析した。解析には STATA 14.0 (STATA Corp., College Station, TX) を使用した。統計学的有意水準は全て両側検定にて 5% 未満とした。

結 果

表 1 に対象者特性を提示する。大動脈弁硬化変性（石灰化）の有所見率は 18.9%であった。

表 1. 研究対象者（日本人一般住民 1,009 名、40-79 歳）の特性（SESSA、2006-8 年、滋賀）

年齢、歳	63.7 (10.0)
BMI, kg/m ²	23.5 (3.0)
収縮期血圧, mmHg	136.1 (18.9)
拡張期血圧, mmHg	79.6 (10.8)
総コレステロール, mg/dl	208.5 (33.3)
HDLコレステロール, mg/dl	59 (17.0)
中性脂肪, mg/dl	103 (76, 149)
LDLコレステロール, mg/dl	125.4 (31.4)
空腹時血糖, mg/dl	102.4 (21)
喫煙状況, %	
禁煙者	49.9
現在喫煙者	32.4
飲酒者, %	76.8
降圧剤の使用, %	28.9
糖尿病治療薬の使用, %	9.7
脂質異常症治療薬の使用, %	12.6
GFR, mL/min/1.73 m ²	75.1 (16.2)
CRP, mg/l	0.44 (0.21, 0.89)
大動脈弁硬化変性, %*	
石灰化あり	18.9
高度石灰化あり	5.3

平均値（標準偏差）、%、または中央値（四分位範囲）で提示。

*大動脈弁硬化変性（石灰化）の定義：「石灰化あり」は Agatston スコア 0 超、「高度石灰化あり」は Agatston スコア 100 以上とした。

略語：BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; GFR, glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein

図 1 に年齢 10 歳毎の大動脈弁硬化変性（石灰化）の有所見率を提示する。年齢階級が上昇するに従い、「石灰化あり」および「高度石灰化あり」の有所見率は増加する傾向を認めた。なお、40 歳代では大動脈弁硬化変性（石灰化）所見を認めなかった。

表 2 に大動脈弁硬化変性（石灰化）に関連する要因を提示する。大動脈弁硬化変性（石灰化）に関連していた要因は、年齢（5 歳上昇あたりの OR、1.76；95%CI、1.50-2.05）、収縮期血圧（10 mmHg 上昇あたりの OR、1.14；95%CI、1.04-1.26）、および LDL コレステロール（10 mg/dl 上昇あたりの OR、1.08；95%CI、1.02-1.15）の上昇、糖尿病治療薬の使用（使用無しに対して OR、1.86；95%CI、1.05-3.28）、および現在喫煙（現在非喫煙者に対して OR、1.65；95%CI、1.10-2.47）であった。また、高度石灰化に関連していた要因は、年齢（5 歳上昇あたりの OR、1.77；95%CI、1.33-2.37）、収縮期血圧（10 mg/dl 上昇あたりの OR、1.22；95%CI、1.04-1.42）、および LDL コレステロール（10 mg/dl 上昇あたりの OR、1.12；95%CI、1.02-1.23）の上昇、および脂質異常症治療薬の使用（使用無しに対して OR、2.24；95%CI、1.06-4.71）であった。

その他の要因として、運動・睡眠習慣、学歴、職業歴、およびバイオマーカー（EPA・DHA 等の血中脂肪酸分画、リポ蛋白関連ホスホリパーゼ A2 [LpPLA2] など）等との関連を検討したが、統計学的に有意な関連を認めなかった（結果提示せず）。

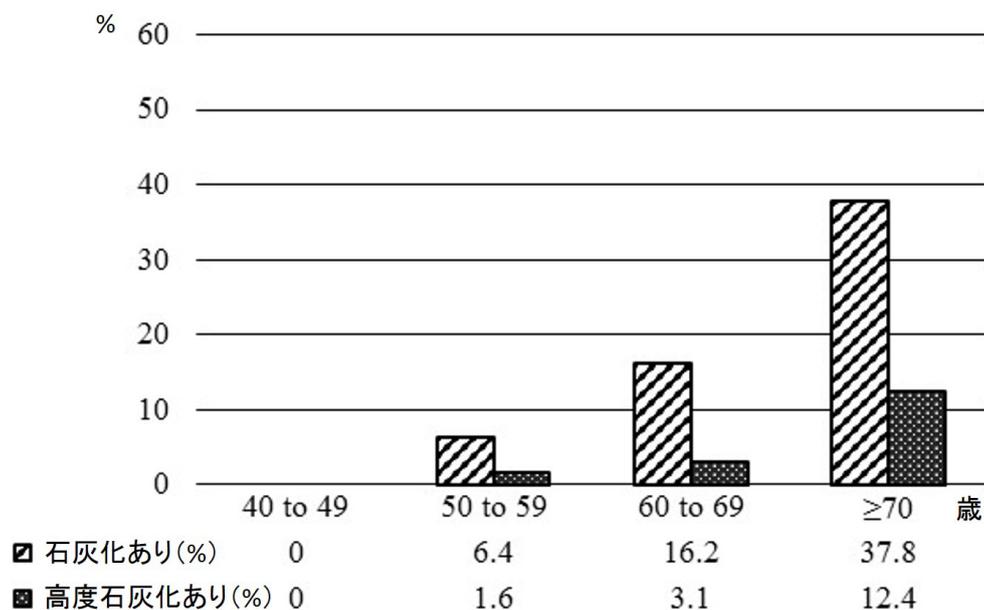


図1. 日本人一般住民1,009名(40-79歳)における年齢階級別の大動脈硬化変性の有所見率 (SESSA、2006-8年、滋賀)
大動脈硬化変性(石灰化)の定義:「石灰化あり」はAgatstonスコア0超、「高度石灰化あり」はAgatstonスコア100以上とした。

表2. 日本人一般住民1,009名(40-79歳)における大動脈硬化変性に関連する要因 (SESSA、2006-8年、滋賀)

	大動脈硬化変性*			
	石灰化あり		高度石灰化あり	
	オッズ比 (95% 信頼区間)	P value	オッズ比 (95% 信頼区間)	P value
年齢(5歳上昇あたり)	1.76 (1.50-2.05)	<0.001	1.77 (1.33-2.37)	<0.001
BMI(5kg/m ² 増加あたり)	1.26 (0.90-1.76)	0.171	1.00 (0.57-1.75)	0.999
収縮期血圧(10mmHg増加あたり)	1.14 (1.04-1.26)	0.008	1.22 (1.04-1.42)	0.013
降圧剤の使用(vs. 使用なし)	1.12 (0.76-1.66)	0.560	0.93 (0.48-1.81)	0.832
HDLコレステロール(10 mg/dl低下あたり)	0.97 (0.86-1.10)	0.680	0.99 (0.80-1.23)	0.958
LDLコレステロール(10 mg/dl増加あたり)	1.08 (1.02-1.15)	0.009	1.12 (1.02-1.23)	0.023
中性脂肪(1単位増加あたり)†	0.82 (0.52-1.30)	0.400	0.78 (0.34-1.79)	0.561
脂質異常症治療薬の使用(vs. 使用なし)	1.30 (0.79-2.14)	0.297	2.24 (1.06-4.71)	0.034
空腹時血糖(10 mg/dl増加あたり)	1.01 (0.92-1.12)	0.769	1.08 (0.92-1.26)	0.332
糖尿病治療薬の使用(vs. 使用なし)	1.86 (1.05-3.28)	0.034	0.73 (0.27-1.96)	0.528
現在喫煙(vs. 現在非喫煙)	1.65 (1.10-2.47)	0.016	1.72 (0.88-3.38)	0.116
飲酒(vs. 飲酒なし)	0.91 (0.60-1.36)	0.638	1.42 (0.69-2.91)	0.345
GFR(10 mL/min/1.73m ² 低下あたり)	1.08 (0.94-1.25)	0.276	1.21 (0.95-1.54)	0.129
CRP(1単位増加あたり)†	1.03 (0.86-1.24)	0.727	1.04 (0.77-1.39)	0.811

ロジスティック回帰における調整モデルは表内の全ての変数を同時に組み込んだ。

*大動脈硬化変性(石灰化)の定義:「石灰化あり」はAgatstonスコア0超、「高度石灰化あり」はAgatstonスコア100以上とした。

†正規分布に従わない変数は対数変換してモデルに組み込んだ。

略語: BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; GFR, glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein

考 察

心血管病の既往のない健常な日本人一般住民 1,000 名超における疫学的検討の結果、大動脈弁硬化変性（石灰化）と関連した要因は、加齢、収縮期血圧および LDL コレステロールの上昇、糖尿病治療薬の使用、および現在喫煙であり、高度石灰化に関連していた要因は、加齢、収縮期血圧および LDL コレステロールの上昇、および脂質異常症治療薬の使用であった。本研究の成果は、一般集団において大動脈弁硬化変性（石灰化）に関連する要因を検討した、アジア諸国における初めての報告である。

本研究の成果は、大動脈弁の硬化変性（石灰化）や狭窄症の関連要因を検討した欧米における研究結果を支持するものである。欧米の疫学研究において、コホート毎に寄与度に差はあるものの、大動脈弁硬化変性（石灰化）と加齢、高血圧、喫煙、糖尿病、LDL コレステロール高値との関連が報告されている^{3,4,7}。日本人一般住民における大動脈弁硬化変性（石灰化）の関連要因に関する我々の研究成果が欧米からの一連の既報に加わることにより、動脈硬化の古典的危険因子が大動脈弁硬化変性（石灰化）に対する危険因子でもある可能性が一層示唆された。

欧米の疫学研究によると大動脈弁硬化変性（石灰化）の有所見率は、本研究と同じく CT で評価されたものに限ってみると、一般男性において 15–47%と報告されているが^{8,9}、今回我々の日本人一般住民における大動脈弁硬化変性（石灰化）の有所見率は 18.9%とそれと同程度かもしくは若干低値であった。従来より、欧米人と比較して、日本人は冠動脈疾患が少ないことが報告されているが¹⁰、大動脈弁硬化変性（石灰化）についても同様の傾向がある可能性が考えられる。しかしながら、この有所見率の差には、年齢を含む研究対象者の特性および測定評価技術の違いなどが関与している可能性もある。したがって、大動脈弁硬化変性（石灰化）について、異なるコホートにおける分布実態やこの分布実態の差に寄与する要因の解明など更なる研究の実施が望まれる。

本研究はいくつかの研究限界を有する。まず、研究対象者は 40–79 歳の一般男性であり、本研究成果を女性や患者集団など他集団に一般化することはできない。また、横断研究であるため、因果関係については不明である。さらには、今回考慮していない要因が大動脈弁硬化変性（石灰化）に関与している可能性もある。

結語として、健常な日本人一般住民における大規模疫学分析の結果、大動脈弁硬化変性（石灰化）は、加齢、収縮期血圧および LDL コレステロールの上昇、糖尿病治療薬の使用、および現在喫煙と関連した。本研究の発展として、今回分析し得なかった要因（Lp (a)、Apo 蛋白、酸化 LDL など新たなバイオマーカー）との関連や大動脈弁硬化変性（石灰化）の進展要因に関する研究を検討中である。

共同研究者

本研究の共同研究者は、滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門の三浦克之教授、有馬久富客員教授、藤吉朗准教授、同大学呼吸循環器内科堀江稔教授、および同大学アジア疫学研究センター上島弘嗣特任教授である。本稿を終えるにあたり、本研究を御支援いただいた上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1005-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8. PubMed PMID: 16980116.
- 2) Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999 Jul 15;341(3):142-7. DOI: 10.1056/NEJM199907153410302. PubMed PMID: 10403851.
- 3) Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, Otto CM, Griffin BP. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 13;50(20):1992-8. Epub 2007 Oct 29. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.064. PubMed PMID: 17996566.
- 4) Katz R, Budoff MJ, Takasu J, Shavelle DM, Bertoni A, Blumenthal RS, Ouyang P, Wong ND, O'Brien KD. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):813-9. doi: 10.2337/db08-1515. Epub 2009 Jan 9. Erratum in: *Diabetes*. 2009 Aug;58(8):1937. PubMed PMID: 19136658; PubMed Central PMCID: PMC2661576.
- 5) Nasir K, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Detrano R, Lima JA, Blumenthal RS, O'Brien K, Budoff MJ. Ethnic differences between extra-coronary measures on cardiac computed tomography: multi-ethnic study of

- atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2008 May;198(1):104-14. Epub 2007 Oct 24. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.008. PubMed PMID: 17950742.
- 6) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827-32. PubMed PMID: 2407762.
 - 7) Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011;124(16):1783-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767.
 - 8) Kälsch H, Lehmann N, Mahabadi AA, Bauer M, Kara K, Hüppe P, Moebus S, Möhlenkamp S, Dragano N, Schmermund A, Stang A, Jöckel KH, Erbel R; Investigator Group of the Heinz Nixdorf Recall Study. Beyond Framingham risk factors and coronary calcification: does aortic valve calcification improve risk prediction? The Heinz Nixdorf Recall Study. *Heart*. 2014;100(12):930-7. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305205.
 - 9) Chan JJ, Cupples LA, Kiel DP, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Samelson EJ. QCT Volumetric Bone Mineral Density and Vascular and Valvular Calcification: The Framingham Study. *J Bone Miner Res*. 2015;30(10):1767-74. doi: 10.1002/jbmr.2530.
 - 10) Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, Watanabe M, Kadota A, Okuda N, Kadowaki T, Nakamura Y, Okamura T. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation*. 2008;118(25):2702-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.790048.