

論 文 要 旨

Values of cardio-ankle vascular index (CAVI) between Amami islands and Kagoshima mainland among health checkup examinees

あまみ島嶼地域と鹿児島県本土の健診受診者における

cardio-ankle vascular index (CAVI)値の研究

平佐田 和代

【序論および目的】

序論：虚血性心疾患や脳卒中は、がんに加え日本や欧米における主な死因である。動脈硬化はこれら疾患や閉塞性動脈硬化症、さらに糖尿病の主な合併症である腎や網膜の障害の進展に深く関わっている。したがって、動脈硬化の評価はこれらの疾患コントロールに有効なツールである。Cardio-ankle vascular index (CAVI)は近年開発された動脈硬化測定方法で、大動脈、大腿動脈、脛骨動脈における脈波伝搬速度を用いる。CAVIの妥当性と再現性はすでに評価済みであり、実際に臨床の現場でも使われている。一方、一般住民におけるCAVI値の分布と地理的差に関する報告は殆ど行われていない。

目的：あまみ島嶼地域（奄美）と鹿児島県本土（本土）における動脈硬化の分布とその地理的差を動脈硬化の代理指標であるCAVIを用いて明らかにすることである。

【材料および方法】

対象者は、奄美において健診を受けた40-69歳の男女4,523名と、本土の健診センター受診者440名である。高い動脈硬度を示す群(CAVI \geq 9.0)の分布を地域比較し、さらに両地域の平均CAVI値を、冠動脈疾患のリスクファクターがない健康な日本人対象者と比較した。また、CAVI値に影響を及ぼす他の要因を調整するために、地域に臨床要因や家族歴、生活習慣要因などを加え、重回帰分析を行った。

【結 果】

動脈硬化要因の男性の分布では、奄美は収縮期血圧が高く、本土はLDL-コレステロールが高く、HDL-コレステロールが低かった。女性の分布では、差が認められなかった。高い動脈硬度を示す群の割合は、本土に比して奄美で低かった。奄美の平均CAVI値は、リスクファクターを有さない日本人集団と比較して男性でほぼ同様の値、女性で低値を示した。一方、本土は男女とも高値を示した。年齢、収縮期血圧、中性脂肪、空腹時血

糖、高血圧や糖尿病の既往は奄美の CAVI 値と正の関連があった。一方、地域要因としての奄美は、これらの要因を調整後も CAVI 値と負の関連があった。

【結論及び考察】

本研究では、動脈硬化の分布に地域差が存在することが明らかになった。過去における環境要因の暴露の違いや遺伝的背景の違いなどが影響している可能性が考えられる。

(Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2011 (in press))

論文審査の要旨

報告番号	総研第 145 号		学位申請者	平佐田 和代
審査委員	主査	秋葉 澄伯	学位	博士 (医学)
	副査	鄭 忠和	副査	乾 明夫
	副査	橋口 照人	副査	堀内 正久

Values of cardio-ankle vascular index (CAVI) between Amami islands and Kagoshima mainland among health checkup examinees

(あまみ島嶼地域と鹿児島県本土の健診受診者における cardio-ankle vascular index (CAVI) 値の研究)

虚血性心疾患や脳卒中は、がんに加え日本や欧米における主な死因である。動脈硬化はこれらの疾患や閉塞性動脈硬化症、さらに糖尿病性腎症や網膜症の進展に深く関わっている。したがって、動脈硬化の評価はこれらの疾患コントロールに有効なツールである。Cardio-ankle vascular index (CAVI)は近年開発された動脈硬化測定方法で、大動脈、大腿動脈、腓骨動脈における脈波伝搬速度を用いる。CAVIの妥当性と再現性はすでに評価済みであり、実際に臨床の現場でも使われている。一方、一般住民における動脈硬化の地域差に関する報告は殆ど行われていない。そこで学位申請者らは、あまみ島嶼地域(あまみ)と鹿児島県本土(本土)における動脈硬化の地域差を動脈硬化の代理指標である CAVI を用いて検討した。対象者は、あまみにおいて健診を受けた 40-69 歳の男女 4,523 名と、本土の健診センター受診者 440 名である。高い動脈硬度を示す群(CAVI \geq 9.0)の分布を地域比較し、さらに両地域の平均 CAVI 値を、冠動脈疾患のリスクファクターがない健康な日本人集団と比較した。また、CAVI 値に影響を及ぼす他の要因を調整するために、地域に臨床要因や家族歴、生活習慣要因などを加え、重回帰分析を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 動脈硬化要因の男性の分布では、あまみは収縮期血圧が高く、本土は LDL-コレステロールが高く、HDL-コレステロールが低いものの割合が多かった。女性の分布では、差が認められなかった。
- 2) 高い動脈硬度を示す群の割合は、男女とも本土に比してあまみで低かった。
- 3) あまみの平均 CAVI 値は、リスクファクターを有さない日本人集団と比較して男性でほぼ同様の値、女性で低値を示した。一方、本土は男女とも高値を示した。
- 4) 重回帰分析において、年齢、収縮期血圧、中性脂肪、空腹時血糖、高血圧や糖尿病の既往はあまみの CAVI 値と正の関連があった。一方、地域要因としてのあまみは、これらの要因を調整後も CAVI 値と負の関連があった。

以上の結果より、本研究では、動脈硬化の分布に地域差が存在することが明らかになった。現在のリスクファクターの分布と動脈硬化の分布が一致していない理由として、過去における環境要因の暴露の違いや遺伝的背景の違いなどが影響している可能性が考えられた。

本研究は、あまみ島嶼地域と鹿児島県本土における動脈硬化分布の地域差を動脈硬化の代理指標である CAVI を用いて検討したものであり、動脈硬化の分布に地域差を認めた。あまみ島嶼地域には、動脈硬化の進行を防御する要因が存在する可能性を示した点で、非常に興味深い研究内容と考えられた。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 145 号		学位申請者	平佐田 和代
審査委員	主査	秋葉 澄伯	学位	博士 (医学)
	副査	鄭 忠和	副査	乾 明夫
	副査	橋口 照人	副査	堀内 正久
<p>主査および副査の 5 名は、平成 23 年 9 月 26 日、学位申請者 平佐田 和代 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問 1) 40 歳代女性は月経がある時期であり、ホルモンの関係で動脈硬化より守られている時期にも関わらず本土とあまみの女性で CAVI 値が 9 以上の割合に差があるのは、あまみという特有の環境が影響しているのか？ (回答) 今回の研究では、明確に答えることができる特異的な結果は得られませんでした。しかしながら、あまみ特有の環境要因あるいは遺伝的背景が関与している可能性があると考えます。</p> <p>質問 2) 現在の若い女性は出生コホート効果では説明ができない、あまみに良い環境があるのではないのか？ (回答) 確かに環境要因の影響は考えられます。今後の追跡調査にて、出生コホート効果に加え、現在 40 歳代の対象者における動脈硬化発症の要因について明らかにすることができると考えています。</p> <p>質問 3) 離島地域の長寿者において動脈硬化の進展が抑制されているというデータをもっているか？ (回答) これまでに、長寿者を対象にデータを収集していませんので、現時点ではもっておりません。今後、コホート調査において明らかにしていきたいと考えます。</p> <p>質問 4) CAVI のカットオフ値が 9.0 という根拠は何か？ (回答) 鈴木らが日本人約 37,000 件のデータをもとに、CAVI 値が 9 前後で動脈硬化の所見である高血圧、脂質代謝異常、糖尿病の発現率が高まるためカットオフ値は 9.0 が妥当であると報告しています。今回はこれを採用しました。</p> <p>質問 5) CAVI は、stiffness parameter β、IMT (intima-media thickness) 以外の動脈硬化の指標との関連について報告されているか？ (回答) これまでにいくつかの報告があります。eGFR (estimated glomerular filtration rate)、IMT、カテーテル検査における冠動脈狭窄所見との関連が報告されています。</p> <p>質問 6) 先行研究の大規模な日本人調査データの中で、CAVI と寿命や長寿に関する報告はあるのか？ (回答) 鈴木らの報告等で、日本人における年代別の平均 CAVI 値やカットオフ値については報告されておりますが、これまでに CAVI を用いたコホート研究はされておらず、寿命や長寿に関する報告はありません。</p> <p>質問 7) 動脈硬化における食生活の要因の一つとして、コンビニの有無・数と CAVI の関連という細かい分析をしているか？ (回答) 私達の調査で使用した質問票で食品摂取の頻度はきいていますが、コンビニの有無の項目はありませんので解析しておりません。食品摂取頻度と CAVI 値の関連では、肉、魚、野菜の摂取頻度と CAVI 値に関して重回帰分析を行いました。有意差を認めたものはありませんでした。</p> <p>質問 8) 島ごとに、寿命と CAVI についての解析を行っているか？ (回答) 非常に重要な解析だと考えますが、今回の研究では寿命については解析を行っていません。</p> <p>質問 9) 眼底の動脈硬化所見と CAVI の関連について解析を行っているか？ (回答) 私達の調査には眼底所見の結果もあります。また、鈴木らの調査で得られた日本人約 37,000 件のデータも頂いており、これには 27,000 件ほどの眼底所見の情報もあります。現在、これを用いて解析を行っているところです。</p> <p>質問 10) method の欄で、buffy coat のコレクションについて記載しているが、今回は使用しているのか？ (回答) 今回の研究には使用していません。</p> <p>質問 11) 「structured questionnaire」とあるが、どのような時に「structured」を使用するのか？ (回答) J-MICC Study (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study) において共同研究の全施設で準備会議を行い、妥当性が得られた食物摂取頻度票を含めた標準化された共通の質問票を作成しましたので、</p>				

最終試験の結果の要旨

そのように表現致しました。

質問 1 2) 動脈硬化に至る一連のプロセス以外で CAVI 値が上がるという報告や知見を調べたことはあるか？

(回答) 喫煙の一時的な効果で、CAVI 値が上がるという報告があります。

質問 1 3) 図 1、2 において、本土の人で CAVI がかけ離れて高い人がいるが、個人のデータに特徴があったのか？

(回答) 個人のデータは見ておりません。これまでに、CAVI 値が極端に高い場合は、動脈の石灰化があるとの報告があります。今回は IMT を調べていないため、石灰化が原因であるかは不明です。

質問 1 4) あまみの女性の場合は、CAVI 値が下にはずれる人が多いように見えるが、何か解釈があるのか？

(回答) CAVI 値が低くなる場合は、脈派のノッチや心音図がしっかりとれていない場合が考えられます。しかし本調査では、実際の波形を確認し、それらがとれていない場合は可能な限り取り直しをしましたので、その影響は殆どないと考えられます。

質問 1 5) CAVI 値が低くてもノッチはしっかりとれた値ということでしょうか？

(回答) はい、その通りです。

質問 1 6) 40 歳程度で CAVI 値が 9 の場合と、69 歳程度で CAVI 値が 4 という場合、これだけで 69 歳の人の方が 40 歳の人より動脈硬化が進んでいないとは明らかに言えないが、どのように考察したか？

(回答) ご指摘のごとく、値だけで動脈硬化が進んでいるとは言えません。あまみの対象者は、健診受診者であり 60 歳で既往歴のない者、40 歳で糖尿病等を早期に発症している場合もあります。CAVI 値の結果が年齢と逆転している場合も考えられます。

質問 1 7) 自律神経と血管機能の観点から心理社会的ストレスを反映する質問がされていたか？また、その視点で動脈硬化の解析はしたのか？

(回答) ストレスの有無とその対処方法 5 項目については質問票の中にありますが、今回は解析をしておりません。

質問 1 8) CAVI 値は血液の性状には影響を受けないのか？

(回答) CAVI 値を求める式では、血液の濃度も加味されております。しかし、ヘマトクリット値等の実測値を代入してはしませんので、実際の血液濃度の影響を受けている可能性は考えられます。

質問 1 9) あまみの集団は、集団健診の対象であるが、本土は集団健診か？人間ドックのようなものか？

(回答) 本土の厚生連健診は、人間ドックとして開催されており、本人が希望して受診されています。

質問 2 0) 一般健診は、体育館等での実施、人間ドックは整備された室内での実施であるが、CAVI 値は外気温に影響は受けられないのか？

(回答) ご指摘のごとく、測定環境としてあまみでは体育館等、本土は健診センターで実施されました。外気温の違いについては検討しておりません。

質問 2 1) 2 つの集団は 40 歳から 70 歳未満と仕事をしている年代である。職業については聞いているか？

(回答) 職業については個人情報との関連もあり、質問票の項目では聞いておりませんので、職業別に CAVI 値の比較をする事はできません。日常生活での活動量に関しては設問で聞いていますが、CAVI 値との関連は認められませんでした。

質問 2 2) 図 3 であまみ、本土、日本人健常集団の 3 集団を比較すると、あまみが低いのではなく、むしろ本土の群において CAVI 値が高いということではないのか？

(回答) 日本人健常集団は、動脈硬化のリスクがある人を可能な限り除いた集団です。従ってこの健常集団は一般集団に比べ、CAVI 値は低くなります。本土集団は一般集団としての値を示し、あまみ集団はこの特別な健常集団に近いと考えています。

質問 2 3) 申請者の本研究における貢献は何か？

(回答) 私の研究における役割は、現場で共同で行った対象者の同意取得、調査票データの収集、CAVI の測定、血液処理、さらに調査全体の調整、大学でのデータ整理、データ解析、論文作成です。

質問 2 4) smoking の分類はどのようにしているか？また、分類によって CAVI 値に違いがあれば、重回帰分析で群を分ける必要があるのではないのか？

(回答) 今回は、現喫煙者と禁煙者、非喫煙者の CAVI 値に差を認めなかったため、現喫煙者と禁煙者、非喫煙者の 2 群に分類しました。

質問 2 5) 表 1 で、あまみと本土の中性脂肪や高血圧の既往歴の頻度の差が大きいが、どのように考えるか？

(回答) 本人の回答ですので誤分類や対象者のセレクトバイアスの可能性もありますが、背景因子としての食生活の違いが大きく反映されていると考えます。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。