

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

分担研究報告書

急性心筋梗塞発症に関わる危険因子の症例対照研究

分担研究者 佐久間 一郎 医学部附属病院 循環器科 講師

研究要旨

本研究では、北海道における急性心筋梗塞発症に対する主要な冠動脈疾患危険因子の関与を検討した。

1999年10月～2001年12月の間に、北海道大学医学部附属病院循環器科および北海道内の同科関連病院に搬入された急性心筋梗塞症例722例（男性554例、女性168例）と、対照群1748例（男性1491例、女性257例）について比較検討を行った。対照群は社会保険北海道健康保健管理センターが所有する北海道内全域の一般住民健診者データに乱数をふり、性別と年齢および地域をマッチングさせて抽出した。ロジスティック回帰分析により、急性心筋梗塞発症に対する各冠動脈疾患危険因子の相対危険度を検討した。

各冠動脈危険因子の相対危険度は、男性では低HDLコレステロール血症がodd ratio（オッズ比：OR）6.159（95%信頼区間（CI）4.759～7.971、 $p<0.001$ ）と最も高く、高血圧症OR 2.727（95%CI 2.159～3.444、 $p<0.001$ ）、耐糖能異常OR 1.815（95%CI 1.424～2.313、 $p<0.001$ ）順となった。女性では高血圧症がOR 5.767（95%CI 3.508～9.479、 $p<0.001$ ）と最も高く、低HDLコレステロール血症OR 3.427（95%CI 1.697～6.920、 $p<0.01$ ）、耐糖能異常OR 2.42（95%CI 1.313～4.462、 $p<0.05$ ）の順であった。両性とも高コレステロール血症のORは1未満の値となった。

北海道では男女とも、冠動脈危険因子の中では低HDLコレステロール血症、高血圧症、耐糖能異常の相対危険度が高く、いわゆるmetabolic syndromeが急性心筋梗塞発症に重要であることが示唆された。

（研究協力者）

北畠 颯 北海道大学大学院医学研究科

浦澤一史 北海道大学大学院医学研究科

岸本憲明 北海道大学大学院医学研究科

大山尚貢 北海道大学大学院医学研究科

小林 毅 社会保険北海道健康保健

管理センター

岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科

西條泰明 北海道大学大学院医学研究科

過多および運動不足が進んでおり、今後冠動脈疾患罹患率の急激な増加が懸念されている。それはこのような生活習慣の変化が、内臓肥満、高血圧症、高脂血症、耐糖能異常を徴候とするいわゆるmetabolic syndromeと称される病態を惹起し、動脈硬化の進展を促進して冠動脈疾患発症に結びつくと考えられているからである。Metabolic syndromeの冠動脈疾患発症への重要性は昨今欧米において強調されはじめ1)2)、米国のNational Cholesterol Education Program（NCEP）の新ガイドライン（ATPIII）に盛り込まれており3)4)、本邦でも日本循環器学会の虚血性心疾患の一次予防ガイドラインや日本動脈硬化学会の高脂血症診療指針で言及されている5)6)。また厚生労働省は、動脈硬化性疾患を予防し

A. 研究目的

近年、本邦においてもライフスタイルの欧米化に伴う食生活の変化、栄養摂取

労働者の健康を保持するためには危険因子を多重して有する労働者を積極的に管理指導することが重要として、健康診断結果で高血圧症、高脂血症、耐糖能障害、肥満が集積した。すなわち **metabolic syndrome** を呈する労働者を対象に二次健康診断を行うこととした。二次健康診断を受けた労働者は栄養指導や運動療法など特定保健指導受け、それに対しては2001年4月から労災保険給付が施されることとなっている⁷⁾。1999年の藤本らの報告では⁸⁾、日系アメリカ人を対象とした前向きコホート研究により、日本人の冠動脈疾患発症に内臓脂肪蓄積を基盤とする **metabolic syndrome** が重要であることが示されている。しかし本邦において **metabolic syndrome** に注目した大規模臨床試験は少なく、日本人の急性心筋梗塞発症に対する **metabolic syndrome** の寄与はまだ明らかにはされていない。

北海道は日本の北端に位置し、漁業、農業とくに酪農業が盛んであることから、気候や食事の内容などが本州と異なり、より北米や北欧に近いと考えられる。このような地域の特長を有する北海道では、急性心筋梗塞発症への冠動脈危険因子の関与について、都市や農村の住民をコホートとした各地域ベースにおける検討はいくつかなされている。しかし、北海道全域にわたる検討は、いまだ報告されていない。そこで本研究では、日本の北端に位置する北海道において、急性心筋梗塞発症に対する主要冠動脈疾患危険因子の関与を、とくに **metabolic syndrome** に注目して検討した。

B. 研究方法

1) 対象

対象は1999年10月から2001年12

月の27ヶ月間に、初発の急性心筋梗塞で北海道大学医学部附属病院循環器科および北海道内の同科関連病院に搬入となった1255例である。そのなかで、80歳未満の症例(1117例：男性849例、女性268例)で、冠動脈疾患危険因子8項目(高血圧症、耐糖能異常、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、喫煙、肥満)の有無が全て基準に合って判明していた722症例(男性554例、女性168例)を評価対象症例とした。一方、対照例は、社会保険北海道健康保健管理センターで、同時期に行われた北海道内全域の一般健康診断受診者データに乱数をふり、性別・年齢および地域をマッチングさせて抽出した1748例(男性1491例、女性257例)である。

2) 方法

急性心筋梗塞の診断基準は(1)30分以上持続する胸痛、胸部圧迫感、(2)心電図上0.1mV以上のST上昇もしくは異常Q波の出現、(3)血中心筋逸脱酵素(CPK、GOT、LDH)値の2倍以上の上昇、を全て満たした症例とした。また、各冠動脈危険因子の基準は、高血圧症：既に高血圧症として治療をされていた症例、および症例群においては入院後、対照群においては健診時にWHO/ISH、JNC-IVの指針に従い、収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上のいずれか一方、あるいは両方の基準を満たしている者とした。耐糖能異常：糖尿病の既往を有するか、症例群においては入院後、対照群においては健診時の空腹時血糖が日本糖尿病学会の診断基準である110mg/dl以上を満たした者とした。高脂血症：日本動脈硬化学会の診断基準である早朝空腹時採血で総コレステロー

ル 220 mg/dl 以上、中性脂肪は 150 mg/dl 以上、HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、LDL コレステロール 140 mg/dl 以上を基準とした。なお、LDL コレステロールは Friedewald の計算式より算出した数値を使用した。肥満：日本肥満学会のガイドラインに基づき BMI 25.0 以上の者とした。

急性心筋梗塞群 722 例と対照群 1748 例について、冠動脈危険因子として高血圧症、糖尿病（耐糖能異常）、喫煙、肥満、高コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症、高中性脂肪血症、および高 LDL コレステロール血症が急性心筋梗塞発症におよぼすオッズ比（OR）を SPSS を用いてロジスティック回帰分析により解析し、 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意差ありと判定した。

（倫理面への配慮）

研究は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得ている。

C. 結果

1. 急性心筋梗塞発症例の性別年齢層（表 1、表 2）

急性心筋梗塞症例 1255 例（男性 949 例、女性 359 例）のうち、80 歳未満の症例は 1117 例（男性 849 例：76.0%、女性 268 例：24.0%）であり、男性症例は若年群（50 歳未満）は 122 例：14.4%、壮年群（50～59 歳）185 例：21.8%、高齢群（60～79 歳）542 例：63.8%となった。一方、女性症例は、若・壮年群（60 歳未満）45 例：16.8%、高齢者群（60～79 歳）223 例：83.2%という割合であった。

2. 急性心筋梗塞症例における冠動脈危険因子保有率（表 3、表 4）

脂質代謝に関する項目では、男性患者で高コレステロール血症、高中性脂肪血

症、高 LDL コレステロール血症保有者はいずれも加齢により低下したが、低 HDL コレステロール血症は全年齢層で 50%以上の保有率であった。女性患者においても、低 HDL コレステロール血症は全年齢層で最も保有率が高かった。その他の危険因子では男性・女性を問わず、高血圧症の保有率が特に高く、女性では 60%を越えていた。また、男性では喫煙の保有率が非常に高く、全年齢層にわたって 70%を越える状態であった。

3. 急性心筋梗塞発症に関する各冠動脈危険因子の相対危険率（表 5、表 6、図 1、図 2）

脂質代謝項目（高コレステロール血症、高 LDL コレステロール血症、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症）および高血圧症、糖尿病（耐糖能異常）、肥満、喫煙の 8 項目につきロジスティック回帰分析を施行した。男性では脂質代謝項目では唯一、低 HDL コレステロール血症が OR 6.159 (95%CI 4.759～7.971、 $p < 0.001$) で有意となった。また、高コレステロール血症は OR 0.463 (95%CI 0.318～0.674、 $p < 0.001$) と有意に負の危険因子となった。他の危険因子では、高血圧症 (OR 2.727 : 95%CI 2.159～3.444、 $p < 0.001$) が全年齢層にわたって有意となった。また、糖尿病 (OR 1.815 : 95%CI 1.424～2.313、 $p < 0.001$) および喫煙 (OR 1.511 : 95%CI 1.202～1.899、 $p < 0.001$) が有意となった。糖尿病では若年および壮年層で、喫煙に関しては高齢者群で OR が高くなった。一方、女性では高血圧の OR が最も高くなり (OR 5.767 : 95%CI 3.508～9.479、 $p < 0.001$)、以下低 HDL コレステロール血症 (OR 3.427 : 95%CI 1.697～6.920、 $p < 0.01$)、糖尿病 (OR 2.42 : 95%CI 1.313～4.462、

p<0.05)、高中性脂肪血症 (OR 2.298 : 95%CI 1.107~4.771、p<0.05)の順となった。年代別にみると、若・壮群では糖尿病 (OR 14.145 : 95%CI 1.513~132.28、p<0.05)と高血圧 (OR 12.671 : 95%CI 3.148~51.008、p<0.001) のORが著明に高かった。高齢者群では若・壮群ほど高くはないものの同様の傾向であり、高血圧症 (OR 4.493 : 95%CI 2.586~7.805、p<0.001) でORが最も高く、次いで高中性脂肪血症 (OR 2.995 : 95%CI 1.265~7.088、p<0.05)、低HDLコレステロール血症 (OR 2.751 : 95%CI 1.215~6.228、p<0.05) の順となった。

D. 考案

欧米において高コレステロール血症が虚血性心疾患の重要な危険因子であることは、Framingham Study⁹⁾やMRFIT¹⁰⁾をはじめとする多くの疫学調査で示されてきた。元来、本邦では虚血性心疾患発症率が欧米に比して少なく、血清総コレステロール値が低い国民であった。しかし本邦においても、沖縄スタディー¹¹⁾や広島・長崎スタディー¹²⁾といった比較的大規模な前向きコホート研究で、高コレステロール血症が独立した冠動脈心疾患発症の危険因子であることが報告されている。また、コレステロールの虚血性心疾患発症に対する寄与について、本邦では1987年の原発性高脂血症調査研究班の報告で¹³⁾、総コレステロール値およびLDLコレステロール値の増加に伴い、虚血性心疾患の合併率が漸次増加することが示されている。

しかしその一方、秦らの報告などにより¹⁴⁾、本邦においては冠動脈疾患発症例の血清総コレステロール値は必ずしも高くはなく、単純に高コレステロール血症が独立した危険因子とは成らない場合

もあるということが示唆されている。これらを説明する仮説として、近年 metabolic syndrome という新たな疾患概念が提唱されてきた。

Metabolic syndrome は、1970年代に発表された Framingham Study をはじめとする疫学研究の結果から導き出されたものである。すなわち、冠動脈疾患危険因子には高血圧症、脂質代謝障害、耐糖能異常、喫煙、肥満など複数が存在し、個々のリスクが軽度であっても、これらの重複により冠動脈疾患の発症リスクが増大するという概念である。これは本態性高血圧症を対象とした大規模臨床試験の結果から、高血圧を是正することにより脳血管疾患、心不全や腎不全の発症リスクは軽減されたものの、冠動脈疾患については疫学調査から予想されるほどのリスク軽減がみられなかったことに裏付けされている¹⁵⁾。Metabolic syndrome は1987年松澤らが提唱した visceral fat syndrome¹⁶⁾で表されるように内臓脂肪型肥満を主因とし、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧症、耐糖能異常、高インスリン血症などが cluster として出現する病態であり、同様な病態を1988年に Reaven らが syndrome X¹⁷⁾、1990年には Kaplan らが the deadly quartet¹⁸⁾、1991年には De Fronzo らが insulin resistance syndrome¹⁹⁾と命名している。

本研究の急性心筋梗塞発症例では男性、女性を問わず高コレステロール血症のORは1未満となった。また、高LDLコレステロール血症についても、男女とも若年群ではそれぞれORが1.41と2.93であったが有意ではなかった。一方、低HDLコレステロール血症の相対危険率は年代を問わずORが男性では3倍前後、若・壮年女性においては11.024と有意差

をもって非常に高い値となった。さらに、その他の冠動脈疾患危険因子の結果を踏まえると、男女ともに多少年代間の差こそあるものの、高血圧症と糖尿病が有意な相対危険率の上昇をもたらした。すなわち、本研究は心筋梗塞発症に関する症例対照研究ではあるが、従来言われていた高コレステロール血症や高 LDL コレステロール血症によりも、北海道においては **metabolic syndrome** と心筋梗塞発症との間により密接な関係があることを示したものと見えよう。また、同時に低 HDL コレステロール血症が心筋梗塞発症の独立した危険因子であることを、比較的中規模な対象数ではあるが、証明したものとなったといえる。本邦では、大規模な調査ではないが、一般の集団でも低 HDL コレステロール血症が冠動脈疾患の独立した危険因子であることが 1994 年の北村らの前向き研究で報告されている (20)。また、本邦においてスタチンで治療されている症例を対象に行われた大規模臨床試験 J-LIT では (21)、HDL コレステロール低値の場合、虚血性心疾患発症の相対危険度が有意な増加が認められている。

北海道は日本の最北端に位置し、その気候風土は北米や北欧と類似している。本研究により、北海道においては高コレステロールそのものよりも、**metabolic syndrome** をはじめとする生活習慣に起因する危険因子の重積と心筋梗塞発症との関係が明らかとなった。北海道は冬が長く、冬期間に戸外で運動することが少なくなりがちであることから、糖尿病の悪化や肥満の進展が認められることが多い。それが北海道における **metabolic syndrome** と心筋梗塞発症との密接な関係の要因のひとつとなっている可能性がある。また、北海道は喫煙率が高い。そ

の影響により、男性における OR が有意ではあるもののそう大きな値とならず、女性では有意とならなかったもとと考えられる。先行研究から、女性においては高血圧や糖尿病の心筋梗塞発症に関する OR が男性と比べ高いとされていた。本研究でもその傾向は明らかであり、心筋梗塞発症における性差の存在が北海道でも認められたといえよう。

今後の検討課題として、本邦において低 HDL コレステロールと虚血性心疾患発症とに関する全国レベルでの前向きコホート研究や、低 HDL コレステロールを呈する患者における遺伝子解析を用いた病因の検索に冠する研究が行なわれるべきと考える。また、本研究で **metabolic syndrome** の心筋梗塞発症への関与が強く示唆されたことから、単純にコレステロール値だけではなく **small dense LDL** を代表とするリポ蛋白粒子のプロファイルと心筋梗塞発症の関係についても検討する必要があると思われる。さらに、家族性複合型高脂血症は、高コレステロール血症と高中性脂肪血症を伴うが、本研究の心筋梗塞発症群で、特に高中性脂肪血症を呈した症例に同症が相当数含まれていた可能性がある。この点に関しても、家族性複合型高脂血症の遺伝子異常の同定に関する研究の進行が望まれる。

本研究の問題点としては、まず急性心筋梗塞発症後の採血を発症後病状が安定した時期と定めているため、全症例が同一時期での測定ではないことが挙げられる。心筋梗塞急性期には総コレステロール値は低値を示すことがあり、HDL コレステロール値についても入院後ある一定の期間安静臥床すると低下するとされている。従って本研究では、相対的に急性心筋梗塞症例群で低 HDL コレステロール血症が多く、高コレステロール血症が少なく

なる傾向にあったことを考慮しなければならない。また、**metabolic syndrome**の主病態にはインスリン抵抗性および高インスリン血症が加えられているが、本研究では血漿インスリン値等が測定されておらず、同病態の存在の有無については検証されていない。加えて、内臓肥満の存在の有無についても臍周囲径を計測しておらず、内臓肥満と心筋梗塞発症との関係は解析できなかつた。内臓肥満で変化するアディポネクチンを代表としたアディポサイトカインと急性心筋梗塞発症の関係については興味のあるところであり、今後の課題としたい。

E. 結論

心筋梗塞は動脈硬化性疾患でも致死性の高い重要な疾患であり、生活習慣および食習慣の欧米化に伴いわが国でも増加傾向が認められている。しかし、心筋梗塞発症に関し、わが国で各冠動脈危険因子の相対危険度を大規模の症例について検討したデータは少ない。本研究は、日本の最北端に位置する北海道において、急性心筋梗塞発症症例と健診を受診した対照を用いた症例対照研究である。その結果、心筋梗塞の発症には従来指摘されていた高コレステロール血症や高LDLコレステロール血症のみならず、低HDLコレステロール血症、高血圧症、耐糖能障害といった、いわゆる **metabolic syndrome** の症候に含まれる危険因子の重積が重要であることが示された。

追 補

本研究に参加した施設は下記の通りである（責任者）。

北海道大学医学部附属病院（北畠 顕）、市立札幌病院（加藤法喜）、国立札幌病院（小野智英）、北海道大野病院（中川俊

昭）、北光記念病院（桜井正之）、NTT 東日本札幌病院（富田壽夫）、国立療養所西札幌病院（伊藤一輔）、札幌厚生病院（神田孝一）、札幌通信病院（伊藤嘉規）、小樽協会病院（柿木滋夫）、岩見沢労災病院（高野英行）、美唄労災病院（佐藤 功）、砂川市立病院（平林高之）、苫小牧市立病院（町田正晴）、日鋼記念病院（勝賀瀬貴）、伊達赤十字病院（武智 茂）、市立函館病院（松村尚哉）、国立函館病院（安在貞祐）、函館中央病院（浅島弘志）、北斗病院（吉田一郎）、釧路医師会病院（藤田洽介）、釧路労災病院（大坪光典）、北見赤十字病院（山下武廣）、市立旭川病院（五十嵐康己）、稚内市立病院（山田豊）

文献

- 1) Larkin M : Metabolic syndrome targeted in new US cholesterol guidelines. *Lancet*, 357 : 1594, 2001
- 2) Ford ES, Giles WH, Dietz WH : Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287 : 356-359, 2002
- 3) National Cholesterol Education Program : Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285 : 2486-2497, 2001
- 4) National Cholesterol

- Education Program : Adult Treatment Panel III Report
(<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/>),2001
- 5) 日本循環器学会 : 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. *Circulation Journal*,65(supplement) : 999-1076,2001
- 6) 日本動脈硬化学会 : 21 世紀の動脈硬化診療ガイドライン. 1.EBM に基づくガイドラインの設定-6.「動脈硬化診療ガイドライン」の提案. 動脈硬化, 29(supplement) : 201-206,2001
- 7) 日本医師会 : 二次健康診断項目と特定保健指導のガイドライン-労災保険二次健康診断等給付事業について. 労働調査会, 東京, 2001
- 8) Fujimoto WY,Bergstorm RW,Boyko EJ,Chen K,Leonetti DL,Newell-Morris L,Shofer JB,Wahl PW : Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men :the 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study.*Diabetes Care*,22 : 1808-1812,1999
- 9) Castelli WP,Garrison RJ,Wilson PW,et al : Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels.The Framingham Study.*JAMA* 256 : 2835-2858,1986
- 10) Jeremiah Stamler et al : Is relationship between Serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?.*JAMA*,256 : 2823-2828,1986
- 11) Kiyoshi Wakugami et al : Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa,Japan.*Circulation Journal*,62 : 7-14,1998
- 12) Kodama K,Sasaki H,Shimizu Y : Trend of coronary heart disease and relationship to risk factors in a Japanese population : a 26-year follow up,Hiroshima/Nagasaki study,*Japanese Circulation Journal*,54 : 414-421,1990
- 13) 垂井清一郎 : 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 昭和 61 年度研究報告書, 1987
- 14) 秦 葭哉 : 7.インスリン抵抗性症候群と動脈硬化-「脂質仮説」と「インスリン抵抗性仮説」,*Chronic Disease* 3(4):559-573,1992
- 15) Collins R et al : Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context.*Lancet*,335 : 827-838,1990
- 16) Fujioka S.et al :Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity.*Metabolism*,36 : 54-59,1987

- 17) Reaven G.M. : Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37 : 1595-1607, 1988
- 18) Kaplan N.M. : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch internal Medicine*, 149 : 1514-1520, 1989
- 19) De Fronzo R.A., Ferrannini : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14 : 173-194, 1991
- 20) Kitamura A. et al : High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation*, 89 : 2533-2539, 1994
- 21) Masunori Matsuzaki et al : Large Scale Cohort Study of the Relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese Patients with Hypercholesterolemia. *Circulation Journal*, 66 : 1087-1095, 2002
- F. 健康危険情報 なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) S. Jesmin, I. Sakuma, Y. Hattori, S. Fujii, A. Kitabatake: Long-acting calcium channel blocker benidipine suppresses expression of angiogenic growth factors and prevents cardiac remodeling in a Type II diabetic rat model. *Diabetologia* 45: 402-415, 2002
- 2) Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa H, Yamagishi M: Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia. The Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 40(2): 220-227, 2002
- 3) Jesmin S, Hattori Y, Sakuma I, Mowa CN, Kitabatake A. Related Articles: Role of ANG II in coronary capillary angiogenesis at the insulin-resistant stage of a NIDDM rat model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 283(4): H1387-H1397, 2002
- 4) Makino T, Hattori Y, Matsuda N, Onozuka H, Sakuma I, Kitabatake A: Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade on beta-Adrenoceptor Signaling in Heart Failure Produced by Myocardial Infarction in Rabbits: Reversal of Altered Expression of beta-Adrenoceptor Kinase and G_i alpha. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Jan;304(1):370-9

5) 佐久間一郎、北島 顕：虚血性心疾患診療ガイドラインと高脂血症の取り扱い. *The Lipid* 13(3): 250-259, 2002

6) 佐久間一郎、北島 顕：危険因子の優先順位をどう考えるか. *臨床と薬物治療* 21(5): 483-488, 2002

7) 佐久間一郎、北島 顕：わが国の循環器疾患の現状と一次予防—「健康日本21」計画の評価. *血圧* 9(5): 533-538, 2002

8) 佐久間一郎、北島 顕：虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. *内科* 89(6): 1248-1252, 2002

9) 佐久間一郎、北島 顕：虚血性心疾患の一次予防—新しいガイドラインをふまえて. *呼吸と循環* 50(7): 727-734, 2002

10) 佐久間一郎、北島 顕：閉経後女性における心血管イベント予防. *臨床婦人科産科* 56(11): 1378-1381, 2002

11) 佐久間一郎、北島 顕：糖尿病における微小循環障害の特徴. *COMPLICATION—糖尿病と血管* 7(2): 114-117, 2002

12) 佐久間一郎、北島 顕：生活習慣病における *What's New*—その臨床応用—、12. ホルモン補充療法の適応. *Progress in Medicine* 23(1): 75-82, 2003

13) 佐久間一郎、北島 顕：虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. 虚血性心疾患のリスクファクターと予防戦略. *循環器 New Trend* シリーズ5. 島本和明編集. メジカルビュー社、東京. pp129-138, 2003.2.1.

14) 佐久間一郎：日本循環器学会・高脂

血症診療ガイドライン. 高脂血症ナビゲーター. 山田信博、石橋 俊、代田浩之編集. メディカルレビュー社、東京. pp260-263, 2003.2.10.

2. 学会発表

1) 岸本憲明、佐久間一郎、大山尚貢、西條泰明、浦澤一史、小林 毅、岸 玲子、北島 顕『北海道大学循環病態内科急性心筋梗塞疫学調査 ～ metabolic syndrome からの検討～』北海道循環器研究会臨床検討部会 (2002年12月：札幌)

2) Noriaki Kishimoto, Ichiro Sakuma, Akira Kitabatake, Kojiro Ishii. 『Japanese Young Women With Normal Body Mass Index But Increased Body Fat, So-called masked obesity, Have Increased LDL Cholesterol and Decreased HDL Cholesterol Levels』American Heart Association 2nd Asia Pacific Scientific Forum (2003年6月：HAWAII)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

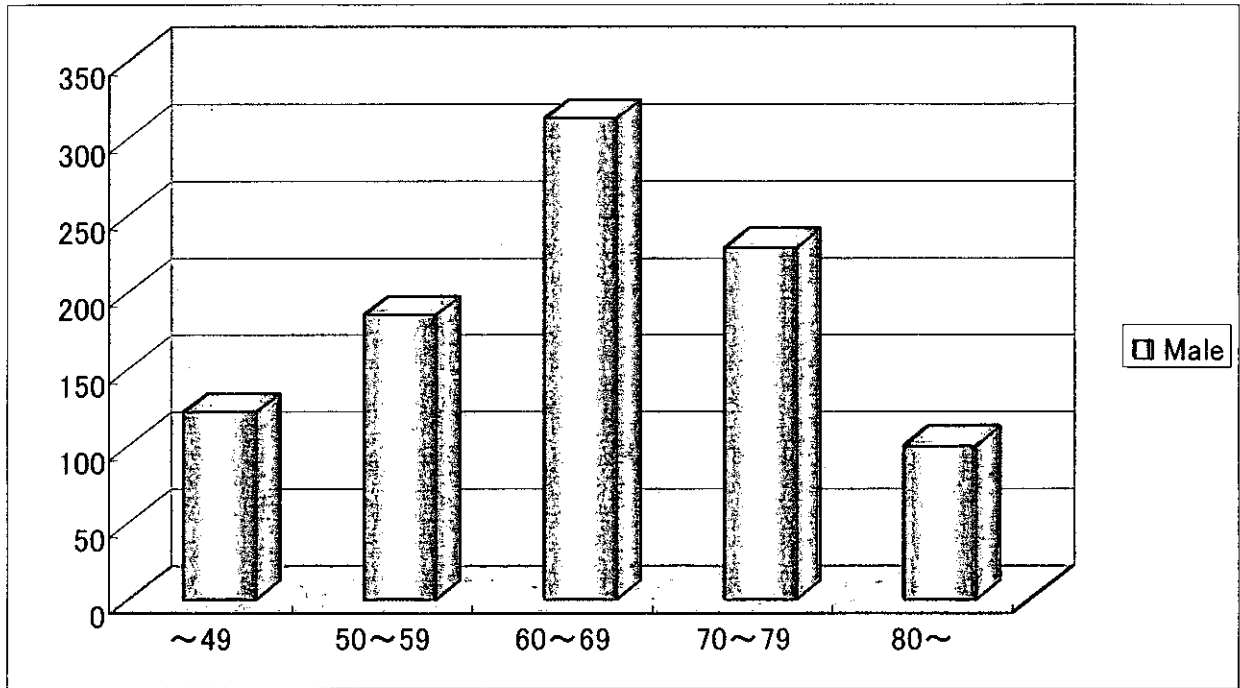


Figure 1 急性心筋梗塞の年齢別発症数 (Male)

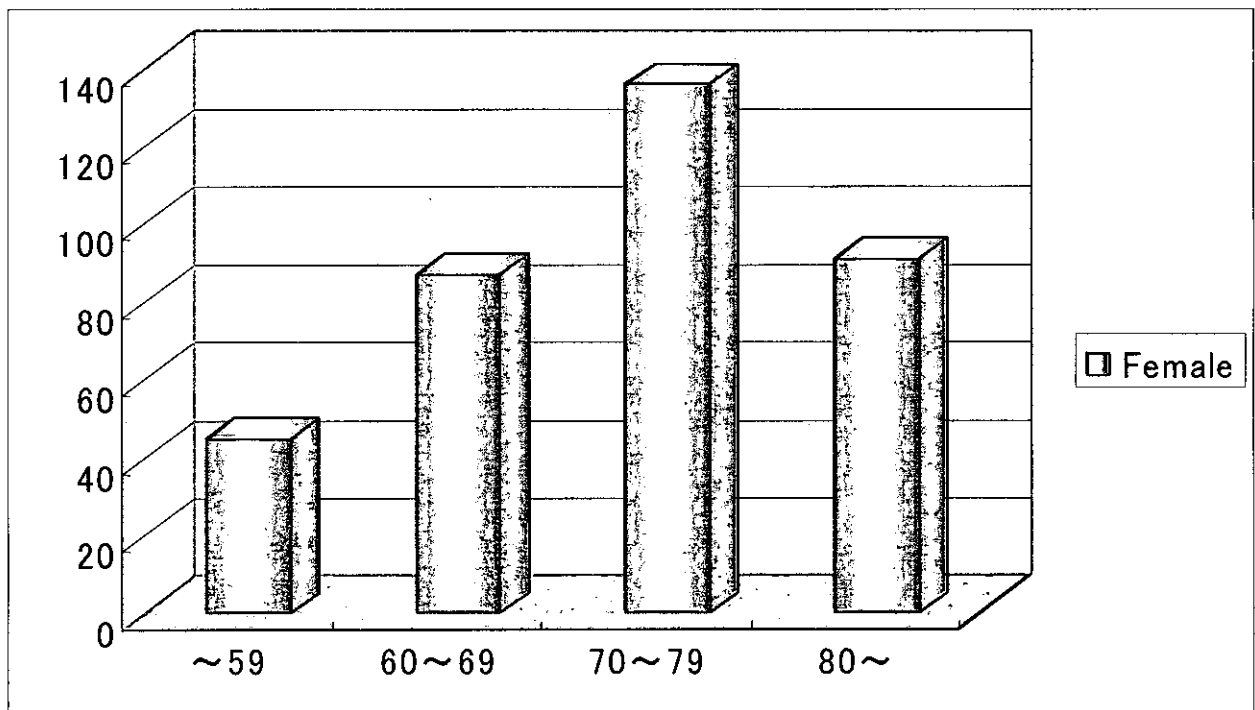


Figure 2 急性心筋梗塞の年齢別発症数 (Female)

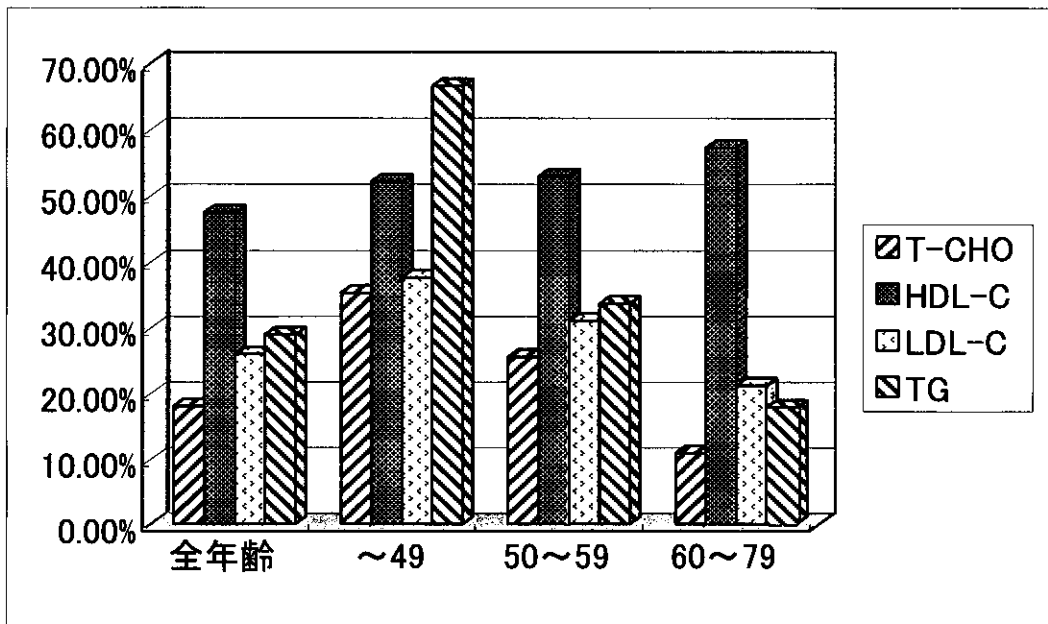


Figure 3 脂質代謝に関する冠動脈危険因子の保有率 (Male)

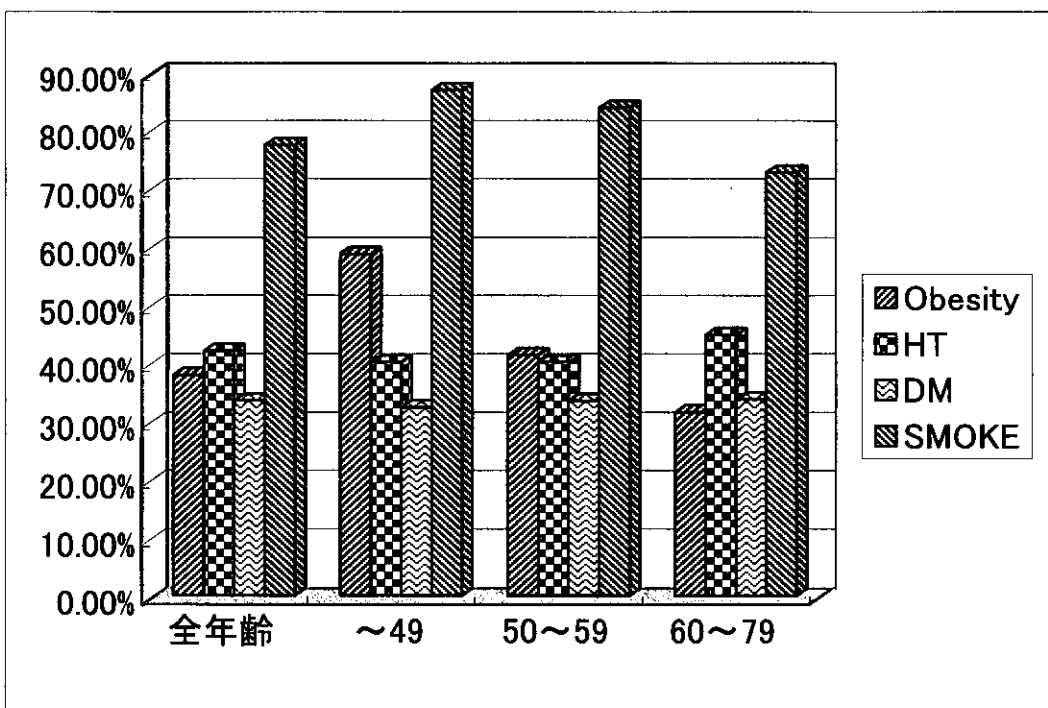


Figure 4 脂質代謝以外の冠動脈危険因子の保有率 (Male)

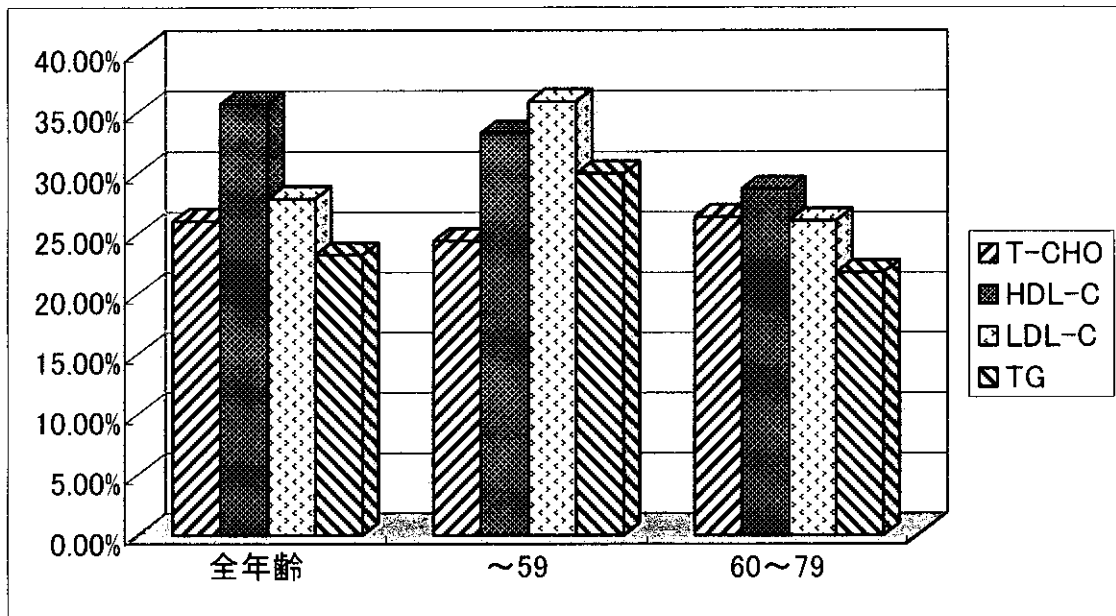


Figure 5 脂質代謝に関する冠動脈危険因子の保有率 (Female)

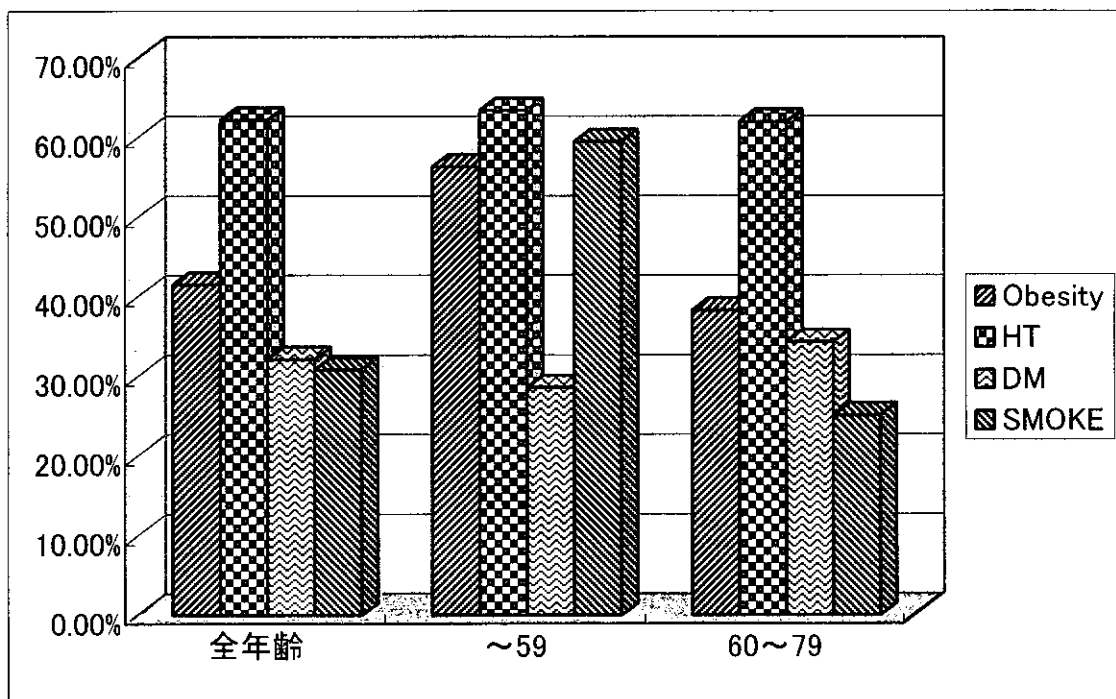


Figure 6 脂質代謝以外の冠動脈危険因子の保有率 (Female)

Table 1

| Risk Factor | Total (case554/reference1491) | | ~49 (case88/reference314) | | 50~59 (case128/reference467) | | 60~ (case338/reference710) | |
|---------------|-------------------------------|---------------|---------------------------|----------------|------------------------------|----------------|----------------------------|---------------|
| | OR | 95%CI | OR | 95%CI | OR | 95%CI | OR | 95%CI |
| 高コレステロール血症 | 0.463 | (0.318~0.674) | 0.766 | (0.318~1.850) | 0.627 | (0.306~1.288) | 0.293 | (0.170~0.502) |
| 低HDLコレステロール血症 | 6.159*** | (4.759~7.971) | 5.396*** | (2.850~10.219) | 6.255*** | (3.389~10.193) | 6.445*** | (4.473~9.286) |
| 高LDLコレステロール血症 | 0.976 | (0.690~1.380) | 1.408 | (0.606~3.274) | 0.92 | (0.472~1.793) | 0.954 | (0.588~1.546) |
| 高中性脂肪血症 | 0.593 | (0.450~0.782) | 0.528 | (0.269~1.035) | 0.729 | (0.442~1.202) | 0.6 | (0.400~0.900) |
| 肥満 | 0.875 | (0.692~1.106) | 1.499 | (0.854~2.633) | 1.038 | (0.647~1.668) | 0.666 | (0.483~0.919) |
| 高血圧 | 2.727*** | (2.159~3.444) | 2.971** | (1.555~5.675) | 3.013*** | (1.898~4.784) | 2.497*** | (1.828~3.410) |
| 糖尿病 | 1.815*** | (1.424~2.313) | 3.167*** | (1.670~6.006) | 2.199** | (1.337~3.617) | 1.346 | (0.977~1.853) |
| 喫煙 | 1.511*** | (1.202~1.899) | 1.025 | (0.553~1.889) | 2.319** | (1.379~3.898) | 1.663** | (1.234~2.242) |

*** p < 0.001, ** p < 0.01, * p < 0.05

Table 2

| Risk Factor | Total (case108/reference257) | | ~59 (case32/reference88) | | 60~ (case138/reference169) | |
|---------------|------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|----------------------------|---------------|
| | OR | 95%CI | OR | 95%CI | OR | 95%CI |
| 高コレステロール血症 | 0.276 | (0.125~0.612) | 0.161 | (0.022~1.152) | 0.295 | (0.120~0.726) |
| 低HDLコレステロール血症 | 3.427** | (1.697~6.920) | 11.024** | (1.900~63.951) | 2.751* | (1.215~6.228) |
| 高LDLコレステロール血症 | 1.373 | (0.642~2.935) | 2.932 | (0.584~14.709) | 1.096 | (0.456~2.635) |
| 高中性脂肪血症 | 2.298* | (1.107~4.771) | 0.96 | (0.146~6.297) | 2.995* | (1.265~7.088) |
| 肥満 | 1.131 | (0.685~1.869) | 0.733 | (0.185~2.903) | 1.101 | (0.623~1.946) |
| 高血圧 | 5.767*** | (3.508~9.479) | 12.671*** | (3.148~51.008) | 4.493*** | (2.586~7.805) |
| 糖尿病 | 2.42* | (1.313~4.462) | 14.145* | (1.513~132.280) | 1.794 | (0.923~3.487) |
| 喫煙 | 1.619 | (0.936~2.799) | 2.594 | (0.797~8.447) | 1.662 | (0.840~3.286) |

*** p < 0.001, ** p < 0.01, * p < 0.05

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書
労災二次健診受診者の頸動脈硬化に関わる因子

分担研究者 清田 典宏 北海道労働保健管理協会

研究要旨

労災保険による二次健康診断受診者を対象に、頸動脈硬化に関わる因子を検討した。頸動脈超音波検査による動脈硬化の指標に関連したのは収縮期血圧で、脂質、血糖、インスリン抵抗性は関係しなかった。また、仕事のストレインモデルでは、要求度が高いほど、またストレインが高いほど動脈硬化が少なくなった。ハイリスク集団でのこれらの影響については症例数を増やし検討が必要と考えられる。

(研究協力者)

福田 守道 北海道労働保健管理協会
川崎 能道 北海道労働保健管理協会
宮崎由美子 北海道労働保健管理協会
樫村 淳子 北海道労働保健管理協会
千葉 祐子 北海道労働保健管理協会
永井 文乃 北海道労働保健管理協会
宮部 敦子 北海道労働保健管理協会
岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科
西條 泰明 北海道大学大学院医学研究科

虚血性心疾患の危険因子として、高脂血症、高血圧、耐糖能異常、肥満が知られているが、これらの危険因子はその程度が軽い場合でも、重複した場合に虚血性心疾患のリスクを飛躍的に増大させることが知られている。過去の報告では1988年に Reaven がインスリン抵抗性、耐糖能異常、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、低HDL-C血症、高血圧を合併する場合をシンドロームXと提唱し1) 1989年に Kaplan は上半身肥満、耐糖能異常、高トリグリセリド血症、高血圧を合併する場合を **deadly quartet** と提唱し2)、1991年に de Fronzo は肥満、2型糖尿病、高血圧、動脈硬化性疾患、脂質代謝異常、高インスリン血症を合併する場合をインスリン抵抗性症候群と提唱し3)、そのほか、日本でも内臓脂肪症候群と提唱されてきた4)。これらは、近年 **multiple risk factor syndrome** と4つの概念の総称で呼ばれていたが、最近は、“**The Cardiometabolic Syndrome**” “**The Metabolic Syndrome**” と呼ばれることが多い。本研究では労災二次健診受診者の頸動脈超音波による動脈硬化の指標とそれらの危険因子の関係について明らかにすることを目的として行った。

A. 研究目的

近年、定期健康診断の有所見率が増加し、また過労死の社会問題化もあり、業務上の脳血管疾患及び心臓疾患の発症のリスク評価と予防の重要性が指摘され、平成13年度より労災保険による二次健康診断等給付がスタートした。この健診では定期健診で血圧・肥満度(BMI)・血糖・脂質の全てに有所見のものが給付対象となり、それらの再検査と、頸動脈エコーと運動負荷心電図(又は心エコー検査)が施行され動脈硬化の危険因子と程度が評価される。

B. 研究方法

労災二次健診は平成13年より4月試行された。財団法人北海道労働保健管理協会では平成14年9月より労災二次健診を開始した。その、受診者全員に参加を呼びかけて、文書でインフォームドコンセントを確認した。労災二次健診では、血液検査では総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、空腹時血糖(FBS)、ヘモグロビンA1c(HbA1c)が測定される。また、頸部超音波検査は全例に、心臓については運動負荷検査または心臓超音波検査が選択される。ここでは、原則運動負荷検査を選択し(ダブルマスターを施行)、心臓超音波検査は左脚ブロックなどの運動負荷心電図の判定不能時、または身体的理由などで運動できないときに選択した。また、尿アルブミン検査は一次健診で蛋白尿が±、+であった場合に選択される。そのほか、血圧、ウエスト周囲径・ヒップ周囲径を計測した。また、近年動脈硬化性疾患の危険因子として注目される高感度CRP5-12)、空腹時インスリン値の測定と仕事のストレス指標としてJob Content Questionnaire(JCQ)22項目版をおこなった13,14)。頸部超音波の指標はCCAのbulbから10mm遠位のfar wallの厚さ左右の平均値(Mean ICA)、CCAの最大肥厚部位の厚さの左右の平均値(Max CCA IMT)、bulbからICAの最大肥厚部位の厚さの左右の平均値(Max Bulb to ICA)、CCAからbulb、ICAの限局性肥厚が1.3mm以上のものがあるCarotid Plaqueありとした。

(倫理面への配慮)

研究は文書にてインフォームドコンセントを確認しておこなった。また、北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得ている。

C. 結果

平成13年9月から平成14年12月の受診者333人のうち285人(85.6%)であった。Table 1に対象者の特徴を示す。Table2には高血圧、脂質異常、糖代謝異常の割合をしめす。実際は一部の値がぎりぎりを受診する場合は労災二次健診受診時は変動の範囲や生活をやや気をつけてくることも多いと考えられ、3つの異常がそろった者は47.4%であった。Table3にMean ICA、Max CCA IMT、Max Bulb to ICAのそれぞれ1.0mmを超えた方の割合をしめす。それぞれ10.9、35.1、49.8%でCCAよりbulbからICAのIMTが厚くなる傾向を認めた。Table4ではMean ICA、Max CCA IMT、Max Bulb to ICAが1mm以下と1mmを超えた群にわけてと血圧や血液学データの関連を見ているがいずれも有意の差は認めなかった。Table5に各動脈硬化の危険因子と頸動脈硬化の指標との関連を示す。多変量解析ですべての指標に有意であったのは、年齢と収縮期血圧のみであった。Table6にはJCQの各指標と頸動脈硬化の指標との関連を示す。仕事の要求度について、Carotid Plaqueについて、逆に要求度が高いほうに動脈硬化が有意に少なかった。また、仕事のストレインもMax Bulb to ICA IMTとCarotid Plaqueでストレインの高いほうに有意に動脈硬化が少なかった。

D. 考案

本研究では動脈硬化のハイリスク群と考えられる労災二次健診受診者を対象に超音波の動脈硬化を指標にそれに関わる因子を検討した。ダブルマスター運動負荷心電図については、症状がない方に冠動脈造影による確定診断まで得られな

いことが多く、感度・特異度も高い検査とはいえないのでこちらは動脈硬化の指標として解析はしていない。頸動脈硬化の指標を見ると IMT が 1.1mm 以上を有意な動脈硬化とする場合が多く (15,16)、また 1.3mm 以上の限局性の肥厚を Carotid Plaque ありとして動脈硬化の指標とする報告もあり (17)、それらを指標とした。

当初、受診者は動脈硬化のリスクの高い方で、それらの方にも、高感度 CRP や HOMA などが有意に動脈硬化に関連すると考えていた。これまでも日本人集団で動脈硬化のリスクがあり病院通院中の方の検討では高感度 CRP 値は頸動脈硬化に有意に関連していたとする報告がある (18)。しかし、今回の検討では収縮期血圧のみがどの指標にも関連する有意な因子であったが、脂質、血糖値、高感度 CRP 値やインスリン抵抗性の指標もいずれも頸動脈硬化の指標に関連していなかった。あるいは、肥満群でリスクが集積した者では CRP やインスリン抵抗性の意義が薄れてくる可能性があるのか今後の検討課題である。また、本研究は横断研究であること、また、既にリスクが集積した対象者であるという、研究デザインや研究対象選択の問題もある。

また、仕事のストレスと頸動脈硬化の関連について、仕事の要求度と頸動脈硬化が関連したとの報告 (19)や、仕事の要求度が高く報酬が少ない場合に頸動脈硬化が多いとの報告があった (20)。本研究では逆に、要求度が高い、もしくはストレインが高い群に有意に動脈硬化が少ない結果になった。さらに1次健診で以上が認められ、既に2次健診を受診した人の中での分析であるので、本来は1次健診受診者集団として全体を仕事のストレスモデルとの関連を調査すべきである。

対象がハイリスクの方に限ると、潜在的に動脈硬化が強い方はストレスが少ない環境になるような方向に働くのかもしれないが、今後の検討課題である。

E. 結論

労災二次健診の受診者を対象に検討を行った。ハイリスク群で頸動脈硬化を持つ割合は高いと考えられる。この集団で関連したのは収縮期血圧で、脂質、血糖、インスリン抵抗性は関係しなかった。また、仕事のストレインモデルでは、要求度が高いほど、またストレインが高いほど動脈硬化が少なくなった。ハイリスク集団でのこれらの影響については症例数を増やし検討が必要と考えられる。

文献

Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.

Kaplan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989 Jul;149(7):1514-20.

DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991 Mar;14(3):173-94.

Tokunaga K, Nakamura T, Kubo M, Matsuzawa Y: Visceral fat syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 1992 Nov 10;81(11):1831-5.

- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al: C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol.* 1996;144:537-547
- Ridker P, Cushman M, Stampfer M, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336:973-979
- Koenig W, Sund M, Froehlich M, et al: C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999; 99: 237-42.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, et al: Low grade inflammation and coronary heart disease :prospective study and up date meta-analysis. *BMJ.*2000; 341:199-204
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-44
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L: Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation* 1997; 96: 4204-10
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001; 16: 285: 2481-5.
- Di Napoli M, Papa F, Bocola V : C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke.* 2001; 32: 917-24.
- Kawakami N, Akachi K, Shimizu H, Haratani T, Kobayashi F, Ishizaki M, Hayashi T, Fujita O, Aizawa Y, Miyazaki S, Hiro H, Hashimoto S, Araki : Job strain, social support in the workplace, and haemoglobin A1c in Japanese men. *Occup Environ Med.* 2000 Dec;57(12):805-9
- Kawakami N, Fujigaki Y : Reliability and validity of the Japanese version of Job Content Questionnaire: replication and extension in computer company employees. *Ind Health.* 1996; 34(4): 295-306.
- Salonen JT, Salonen R.

Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991 Sep-Oct; 11(5):1245-9

Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Barsotti A. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Jul;16(7):851-6

Ishizaka Y, Ishizaka N, Takahashi E, Unuma T, Tooda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ J.* 2003 Jan;67(1):26-30

Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation.* 2001 Jul 3;104(1):63-7.

Nordstrom CK, Dwyer KM, Merz CN, Shircore A, Dwyer JH. Work-related stress and early atherosclerosis. *Epidemiology.* 2001 Mar; 12(2): 180-5.

Lynch J, Krause N, Kaplan GA, Salonen R, Salonen JT. Workplace demands, economic reward, and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation.* 1997 Jul 1;96(1):302-7.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Table 1 Characteristics of Subjects
(n=285)

| | n=268(17) |
|---------------------------------|---------------|
| Male (female) | |
| Age, y | 51.0 ± 8.5 |
| BMI, kg/m ² | 27.7 ± 2.4 |
| West girth, cm | 94.0 ± 7.4 |
| Hip girth, cm | 99.4 ± 5.1 |
| West-to-Hip ratio | 0.95 ± 0.05 |
| SBP, mmHg | 138.6 ± 13.4 |
| DBP, mmHg | 92.4 ± 8.7 |
| Cholesterol, mg./dl | 216.8 ± 33 |
| Triglycerides, mg/dl | 178.6 ± 109.3 |
| HDL cholesterol, mg/dl | 48.1 ± 10.6 |
| Fasting glucose, mg/dl | 132.5 ± 32.1 |
| Fasting insulin, μU/ml | 9.8 ± 6.6 |
| HBA1c, mg/dl | 5.8 ± 1.3 |
| HOMA-R | 3.2 ± 2.4 |
| Current smoker, % | 49.1 |
| Ex-smoker, % | 17.5 |
| Alcohol drinking habit,% | 75.4 |
| Exercise, % | 24.9 |
| Work time (hour/ week), % | |
| <40 | 11.9 |
| 40-49 | 32.3 |
| 50-59 | 25.6 |
| 60≤ | 30.2 |
| Shift work, % | 38.2 |
| White color work, % | 45.6 |
| Mean IMT (Bulbu-10mm), mm | 0.77 ± 0.20 |
| Max CCA-IMT, mm | 0.98 ± 0.34 |
| Max Bulb to ICA IMT, mm (n=272) | 1.19 ± 0.57 |
| Carotid plaque, % | 47.7 |

Variables are presented as mean±SD, or percentage

Table2 Hypertension, dislipidemia and glucose intolerance of subjects

| | % |
|--|------|
| Hypertension | 71.2 |
| Dislipidemia | 77.5 |
| Glucose intolerance | |
| IFG | 38.9 |
| Diabetes | 46.3 |
| Having all three risk factors | 47.4 |
| Hypertension: SBP \geq 140mmHg or DBP \geq 90 mmHg or medication | |
| Dislipidemia: TC \geq 220mg/dl or TG \geq 150mg/dl or HDL \leq 40mg/dl or medication | |
| IFG: 110mg/dl \leq FBS \leq 125mg/dl | |
| Diabetes: FBS \geq 126mg/dl or medication | |

Table3 Atherosclerosis index of Carotid artery

| | % |
|-----------------------------|------|
| Mean IMT (Bulbu-10mm) | |
| <1.1mm | 89.1 |
| \geq 1.1mm | 10.9 |
| Max CCA-IMT | |
| <1.1mm | 64.9 |
| \geq 1.1mm | 35.1 |
| Max bulb to ICA IMT (n=272) | |
| <1.1mm | 50.2 |
| \geq 1.1mm | 49.8 |