

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「健康診査・保健指導における健診項目等の必要性、妥当性の検証、及び地域における健診実施体制の検討のための研究（19FA1008）」2019年度分担研究報告書

8. コホート研究での実証： 滋賀動脈硬化疫学研究（SESSA）における上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index) / 脈波伝播速度（PWV, Pulse Wave Velocity）と冠動脈石灰化との関連

研究分担者	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
研究協力者	久松隆史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野
研究協力者	藤吉朗	和歌山県立医科大学衛生学
研究協力者	門田文	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
研究協力者	上島弘嗣	滋賀医科大学アジア疫学研究センター

研究要旨

地域住民男性を対象とした滋賀動脈硬化疫学研究（SESSA）データを用いて、上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index) および脈波伝播速度（PWV, Pulse Wave Velocity）が基幹項目と独立して冠動脈石灰化（CAC, coronary artery calcification)の有病や進展と関連するかを検討した。基幹項目を調整後、ABI値とCAC有病・進展との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。また、基幹項目を調整後も、baPWVとCAC有病・進展との間に統計学的に有意な正の関連を認めた。

A. 研究目的

地域住民男性を対象として実施されている前向きコホート研究、滋賀動脈硬化疫学研究（SESSA）データを用いて、詳細健診項目と新しい検査項目が、基幹項目（高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙歴、肥満）を統計的に調整してもアウトカム(冠動脈石灰化 [CAC, coronary artery calcification]有病や進展)の予測に有意な指標として残るかどうか検討し、この項目に異常があった場

合となかった場合の絶対リスク（年齢調整有病率）の差を算出する。なお、SESSAではCAVI調査を実施していないため、上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index) および脈波伝播速度（PWV, Pulse Wave Velocity）について検討を行った。

B. 方法

1) 対象者

SESSA は CAC を含む多彩な潜在性動脈

硬化指標ならびに関連要因を詳細に調査している前向きコホート研究である。そのベースライン調査（2006-08年）に参加した男性1094名のうち、脳心血管病の既往者、ABI異常高値者（ABI \geq 1.3, n=8）¹⁾、データ欠損者を除いた1024名、（平均年齢63.8歳）について、CAC有病との横断的な検討を行った。また、追跡調査（2010-14年、平均追跡期間4.9年）に参加した807名について、CAC進展との縦断的な検討を行った。

2) CAC

CACは、ベースラインおよび追跡調査時とも、心臓CT画像をもとにAgatston法²⁾を用いて定量的に評価した。先行研究にもとづきCAC有病をCACスコア10以上と定義した³⁾。CAC進展はBerry法を用いて進展有/無の名義変数として扱った（以下のケースを進展有と定義：①ベースライン調査時CACスコア0の場合、追跡調査時のCACスコア $>$ 0;②ベースライン調査時CACスコア1-99の場合、追跡調査時のCACスコア増加が10%/年以上;③ベースライン調査時のCACスコア100以上の場合、追跡調査時のCACスコア増加が10%/年以上）⁴⁾。

3)ABIとbaPWV

Form I (PWV/ABI: オムロンヘルスケア株式会社, 京都)を用いて左右のABIとbaPWVを評価した。ABIは、左右の測定値から低い方の値を分析に用いた⁵⁾。baPWVは、左右の測定値からその平均値を求め分析に用いた³⁾。

4) 統計学的分析

ABI・baPWVとCAC有病とのベースライン

調査時の横断的関連、ならびにベースライン調査時のABI・baPWVとベースライン-追跡調査間のCAC進展との縦断的関連を、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。ABIについては、ABI値に基づき4群（ $<$ 1.0, 1.0-1.09, 1.10-1.19, 1.20-1.29）、連続尺度（1標準偏差あたり）、さらに先行研究に従ったcut-off値を用いた有/無の名義尺度の独立変数として分析に組み込んだ。baPWVについては、baPWV値に基づき四分位、連続尺度（1標準偏差あたり）、さらにガイドラインや先行研究に従ったcut-off値を用いた有/無の名義尺度の独立変数として分析に組み込んだ。調整変数は、年齢に加え、基幹項目に含まれている指標、つまり高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙歴、肥満とした。分析は全てSTATA ver15を用いて行い、統計学的有意水準は両側検定で5%未満とした。

C. 結果と考察

1) ABI

・対象者特性

ABI4群（ $<$ 1.0, 1.0-1.09, 1.10-1.19, 1.20-1.29）間で、ABIが低い群ほど年齢が高く、喫煙者および糖尿病有病者の割合が高かった（表1）。

・CAC有病

ABI値1.20-1.29群と比較して、ABI1.10-1.19群、ABI1.00-1.09群、ABI $<$ 1.0群のCAC有病に対するオッズ比（95%信頼区間）は、それぞれ1.04（0.7-1.54）、1.25（0.80-1.98）、1.14（0.53-2.43）であった（傾向 $P=0.334$ ）（表2）。ABI1標準偏差（0.08）低下あたりのCAC有病に対するオッズ比（95%信頼区間）は1.08（0.93-1.24）（ $P=0.308$ ）であった（表2）。先行研究に従いABI $<$ 1.0をABI低値（異常

値)として定義した場合^{1,5)}、ABI正常群とABI異常群の年齢調整CAC有病率はそれぞれ47.2%と49.1%であった(P=0.794)(表3)。ABI正常群と比較して、異常群のCAC有病に対するオッズ比は1.05(0.53-2.07)(P=0.893)であった(表3)。

・CAC進展

ABI値1.20-1.29群と比較して、ABI1.10-1.19群、ABI1.00-1.09群、ABI<1.0群のCAC進展有に対するオッズ比(95%信頼区間)は、それぞれ1.09(0.71-1.65)、1.40(0.85-2.30)、1.44(0.63-3.26)であった(傾向P=0.128)(表2)。ABI1標準偏差(0.08)低下あたりのCAC進展有に対するオッズ比(95%信頼区間)は1.09(0.93-1.27)(P=0.276)であった(表2)。ガイドライン上の一般的な基準値であるABI<0.9をcut-off値とした場合、ABI低値(異常値)者が19名(1.9%)と著しく低かったため分析に用いなかった。ABI<1.0をABI低値(異常値)として定義した場合^{1,5)}、ABI正常群とABI異常群の年齢調整CAC進展有病率はそれぞれ45.4%と52.8%であった(P=0.401)(表3)。ABI正常群と比較して、異常群のCAC進展有に対するオッズ比は1.26(0.60-2.62)(P=0.544)であった(表3)。

まとめとして、基幹項目を調整後、ABI値とCAC有病・進展との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。その理由の一つとして、ABI低値(異常)をABI<1.0としても、その有病者数が45名(全体の4.4%)と非常に少なく、ABI低下とCACとの関連を見出しにくい集団であった可能性が考えられる。

2) PWV

・対象者特性

baPWV四分位間で、baPWVが高い群ほど、年齢が高く、禁煙者、現在喫煙者、高血圧有病者、糖尿病有病者、および脂質異常有病者の割合が高かった(表4)。

・CAC有病

最低四分位(baPWV<13.8 m/s)と比較して、第2四分位(13.8-15.6)、第3四分位(15.7-18.4)、最高四分位(≥18.5)のCAC有病に対するオッズ比(95%信頼区間)は、それぞれ1.46(0.95-2.23)、2.11(1.34-3.32)、2.12(1.27-3.54)であった(傾向P=0.002)(表5)。baPWV1標準偏差(3.6 m/s)上昇あたりのCAC有病に対するオッズ比(95%信頼区間)は1.26(1.04-1.51)(P=0.016)であった(表5)。baPWVの基準値を一般的に用いられている14m/sとした場合、baPWV正常群とbaPWV異常群の年齢調整CAC有病率はそれぞれ34.4%と52.1%であり(P<0.001)、2群間の有病率の差(95%信頼区間)は17.7(10.6-24.9)%であった(表6)。baPWV正常群と比較して、異常群のCAC有病に対するオッズ比は1.67(1.14-2.44)(P=0.009)であった(表6)。ROC解析からSESSAにおけるCAC有病に対するbaPWVの最も適切なcut-off値として16m/sが報告されている³⁾。この先行研究に従い≥16m/sをbaPWV高値(異常値)として定義した場合、baPWV正常群とbaPWV異常群の年齢調整CAC有病率はそれぞれ39.3%と56.1%であり(P<0.001)、2群間の有病率の差(95%信頼区間)は16.7(10.3-23.1)であった(表7)。baPWV正常群と比較して、異常群のCAC有病に対するオッズ比は1.58(1.14-2.19)(P=0.007)であった(表7)。

・CAC 進展

最低四分位 (baPWV<13.8 m/s) と比較して、第 2 四分位 (13.8-15.6)、第 3 四分位 (15.7-18.4)、最高四分位(≥18.5)の CAC 進展有に対するオッズ比 (95%信頼区間) は、それぞれ 1.60 (1.03-2.47)、1.51 (0.94-2.45)、2.46 (1.42-4.27)であった (傾向 P=0.004) (表 5)。baPWV1 標準偏差 (3.6 m/s) 上昇あたりの CAC 進展有に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.27 (1.04-1.55) (P=0.018) であった (表 5)。baPWV の基準値を一般的に用いられている 14m/s とした場合、baPWV 正常群と baPWV 異常群の年齢調整 CAC 有病率はそれぞれ 36.2%と 49.5%であり (P=0.002)、2 群間の有病率の差 (95%信頼区間) は 13.3 (4.9-21.7)%であった (表 6)。baPWV 正常群と比較して、異常群の CAC 有病に対するオッズ比は 1.44 (1.01-2.13) (P=0.049) であった (表 6)。先行研究に従い baPWV ≥16 m/s を baPWV 高値 (異常値) として定義した場合³⁾、baPWV 正常群と baPWV 異常群の年齢調整 CAC 進展有病率はそれぞれ 39.8%と 52.8%であり (P=0.001)、2 群間の有病率の差 (95%信頼区間) は 13.0 (5.4-20.6) であった (表 7)。baPWV 正常群と比較して、異常群の CAC 進展有に対するオッズ比は 1.45 (1.02-2.06) (P=0.038) であった (表 7)。

D. 結論

基幹項目を調整後、ABI 値と CAC 有病・進展との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

基幹項目を調整後も、baPWV と CAC 有病・進展との間に統計学的に有意な正の関連

を認めた。また、baPWV 正常・異常間の絶対リスク (年齢調整有病率) の差は、一般的な cut-off 値である 14m/s を基準とした場合、CAC 有病において 17.7%、CAC 進展において 13.3%であった。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

1. Ohkuma T, et al. (J-BAVEL-ABI) Atherosclerosis. 2018
2. Agatston, et al. J Am Coll Cardiol. 1990
3. Torii S, et al. J Atheroscler Thromb. 2105.
4. Yamazoe M, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016
5. Hisamatsu T, et al. J Am Heart Assoc. 2016.

表 1. ABI カテゴリー別の対象者特性、滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA)

	ABI				P
	<1.00 N=45	1.00-1.09 N=226	1.10-1.19 N=591	1.20-1.29 N=162	
年齢 (歳)	70.9 (7)	64.4 (9.8)	63.6 (10)	61.0 (9.5)	<0.001
喫煙 (%)					
禁煙	48.9	49.6	49.9	50.0	0.884
現在喫煙	44.4	38.1	30.8	29.0	0.009
BMI (kg/m ²)	22.5 (2.9)	23.4 (3)	23.6 (3)	23.8 (3.1)	0.069
高血圧 (%)	55.6	58.0	52.6	51.2	0.189
糖尿病 (%)	26.7	18.6	12.5	12.4	0.004
脂質異常 (%)	60.0	56.6	55.8	50.6	0.205
CAC 有病 (%)	62.2	53.1	45.9	40.1	0.001
CAC 進展有 (%)	57.6	51.9	44.2	40.3	0.016
ABI	0.87 (0.13)	1.06 (0.03)	1.14 (0.03)	1.23 (0.02)	<0.001

値について：平均値（標準偏差）または%で表示。P 値：連続変量は分散分析、カテゴリー変数はロジスティック回帰分析を用いて算出。高血圧：収縮期/拡張期血圧 140/90mmHg 以上、または降圧剤内服中と定義。糖尿病：空腹時血糖 126mg/dl 以上または糖尿病治療薬内服中と定義。脂質異常：LDL140mg/dl 以上、HDL40mg/dl 未満、空腹時 TG150mg/dl 以上、または脂質降下薬内服中と定義。

先行研究にもとづき CAC 有病を CAC スコア 10 以上と定義³⁾。CAC 進展は Berry 法を用いて進展有/無の名義変数として扱った（以下のケースを進展有と定義：ベースライン調査時 CAC スコア 0 の場合、追跡調査時の CAC スコア>0; ベースライン調査時 CAC スコア 1-99 の場合、追跡調査時の CAC スコア増加が 10%/年以上; ベースライン調査時の CAC スコア 100 以上の場合、追跡調査時の CAC スコア増加が 10%/年以上)⁴⁾

表 2. ABI と CAC 有病・進展との関連、滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA)

	ABI				傾向 P	1SD 低下 あたり
	<1.00 N=45	1.00-1.09 N=226	1.10-1.19 N=591	1.20-1.29 N=162		
CAC 有病	1.14 (0.53-2.43)	1.25 (0.80-1.98)	1.04 (0.70-1.54)	1 (ref)	0.308	1.08 (0.93-1.24)
CAC 進展有	1.44 (0.63-3.26)	1.40 (0.85-2.30)	1.09 (0.71-1.65)	1 (ref)	0.128	1.09 (0.93-1.27)

値は多変量調整オッズ比 (95%信頼区間). ABI 1 標準偏差 (SD) は 0.08.

調整変数は、年齢に加え、基幹項目に含まれている指標、つまり高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙歴、肥満とした。

表 3. ABI 異常値・正常値と年齢調整した CAC 有病率・CAC 進展有病率

	ABI		P	有病率の差 (%) (95% 信頼区間)
	異常 (<1.00) N=45	正常 (≥1.00) N=979		
CAC 有病				
年齢調整有病率 (%)	49.1	47.2	0.794	1.9 (-12.3-16.0)
調整オッズ比 (95%信頼区間)	1.05 (0.53-2.07)	1 (ref)	0.893	
CAC 進展有				
年齢調整有病率 (%)	52.8	45.4	0.401	7.5 (-9.9-24.9)
調整オッズ比 (95%信頼区間)	1.26 (0.60-2.62)	1 (ref)	0.544	

調整変数は、年齢に加え、基幹項目に含まれている指標、つまり高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙歴、肥満とした。

表 4. baPWV カテゴリー別の対象者特性、滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA)

	baPWV(m/s)				P
	Q1(<13.8) N=256	Q2(13.8- 15.6) N=256	Q3(15.7- 18.4) N=256	Q4(≥18.5) N=256	
年齢 (歳)	55.8 (9.7)	62.2 (9.1)	66.3 (8)	70.3 (6.2)	<0.001
喫煙, (%)					
禁煙	40.4	49.4	51.8	57.4	<0.001
現在喫煙	38.8	33.7	32.2	26.6	0.004
BMI (kg/m ²)	23.4 (3.1)	23.9 (3.1)	23.5 (2.9)	23.3 (2.9)	0.106
高血圧 (%)	13.7	46.7	66.3	87.9	<0.001
糖尿病 (%)	5.9	9.8	16.1	26.2	<0.001
脂質異常 (%)	47.1	56.5	56.5	61.7	0.002
CAC 有病 (%)	22.4	42.0	58.0	66.4	<0.001
CAC 進展有 (%)	31.0	45.5	46.5	60.9	<0.001
baPWV (m/s)	12.7 (0.8)	14.7 (0.5)	16.9 (0.8)	21.2 (3.1)	<0.001

値について：平均値（標準偏差）または%で表示。P 値：連続変量は分散分析、カテゴリー変数はロジスティック回帰分析を用いて算出。高血圧：収縮期/拡張期血圧 140/90mmHg 以上、または降圧剤内服中と定義。糖尿病：空腹時血糖 126mg/dl 以上または糖尿病治療薬内服中と定義。脂質異常：LDL140mg/dl 以上、HDL40mg/dl 未満、空腹時 TG150mg/dl 以上、または脂質降下薬内服中と定義。

先行研究にもとづき CAC 有病を CAC スコア 10 以上と定義³⁾。CAC 進展は Berry 法を用いて進展有/無の名義変数として扱った（以下のケースを進展有と定義：ベースライン調査時 CAC スコア 0 の場合、追跡調査時の CAC スコア>0; ベースライン調査時 CAC スコア 1-99 の場合、追跡調査時の CAC スコア増加が 10/年以上; ベースライン調査時の CAC スコア 100 以上の場合、追跡調査時の CAC スコア増加が 10%/年以上）⁴⁾

表 5. baPWV と CAC 有病・進展との関連

	baPWV(m/s)				傾向 P	1SD 低下 あたり
	Q1(<13.8) N=256	Q2(13.8- 15.6) N=256	Q3(15.7- 18.4) N=256	Q4(≥18.5) N=256		
CAC 有病	1 (ref)	1.46 (0.95-2.23)	2.11 (1.34-3.32)	2.12 (1.27-3.54)	0.006	1.26 (1.04-1.51)
CAC 進展有	1 (ref)	1.60 (1.03-2.47)	1.51 (0.94-2.45)	2.46 (1.42-4.27)	0.003	1.27 (1.04-1.55)

値は多変量調整オッズ比 (95%信頼区間). baPWV 1 標準偏差 (SD) は 3.6 m/s.

調整変数は、年齢に加え、基幹項目に含まれている指標、つまり高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙歴、肥満とした。

表 6 .baPWV 異常値 (≥14m/s)・正常値 (<14) と年齢調整した CAC 有病率・CAC 進展有病率

	baPWV (m/s)		P	有病率の差 (%) (95% 信頼区間)
	正常 (<14) N=284	異常 (≥14) N=740		
CAC 有病				
年齢調整有病率 (%)	34.4	52.1	<0.001	17.7 (10.6-24.9)
調整オッズ比 (95%信頼区間)	1 (ref)	1.67 (1.14-2.44)	0.009	
CAC 進展有				
年齢調整有病率 (%)	36.2	49.5	0.002	13.3 (4.9-21.7)
調整オッズ比 (95%信頼区間)	1 (ref)	1.44 (1.01-2.13)	0.049	

調整変数は、年齢に加え、基幹項目に含まれている指標、つまり高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙歴、肥満とした。

表 7. baPWV 異常値 (≥16m/s)・正常値 (<16) と年齢調整した CAC 有病率・CAC 進展有病率

	baPWV (m/s)		P	有病率の差 (%) (95%信頼 区間)
	正常 (<16) N=542	異常 (≥16) N=482		
CAC 有病				
年齢調整有病率 (%)	39.3	56.1	<0.001	16.7 (10.3-23.1)
調整オッズ比 (95%信頼区間)	1 (ref)	1.58 (1.14-2.19)	0.007	
CAC 進展有				
年齢調整有病率 (%)	39.8	52.8	0.001	13.0 (5.4-20.6)
調整オッズ比 (95%信頼区間)	1 (ref)	1.45 (1.02-2.06)	0.038	

調整変数は、年齢に加え、基幹項目に含まれている指標、つまり高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙歴、肥満とした。