

当院健康管理センター受診者における、 上腕足首間脈波伝搬速度および頸動脈内膜中膜厚に 影響する動脈硬化危険因子の差に関する検討

村上 一雄* 福岡 富和** 馬越 洋宜
横田 英介*

要 旨

当院健康管理センターを受診し、上腕-足首間脈波伝搬速度（baPWV）を測定した1,240名（PWV群）と頸動脈内膜中膜厚（IMT）を計測した2044名（IMT群）を対象にし、動脈硬化危険因子がIMTおよびPWVに及ぼす影響を単相関分析と重回帰分析により検討した。

単相関分析では、IMTはすべての動脈硬化危険因子（年齢、BMI、血圧、空腹時血糖値、中性脂肪値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値）と有意な相関を認めたが（HDLコレステロール値とは負の相関、それ以外とは正の相関）、PWVはBMIとLDLコレステロール値とは有意な相関を認めなかった。

重回帰分析では、収縮期血圧はIMTよりPWVへの影響がより大きかった。また、HDLコレステロールはIMT、PWV両者に対し有意に逆の影響を与える危険因子であったが、LDL-Cは両者に有意な影響を与えていなかった。さらに、BMIはIMTを増加させるように有意に影響していたが、逆にPWVに対しては減少させるように有意に影響していた。

健診受診者においては、それぞれの動脈硬化危険因子がIMTとPWVに及ぼす影響は異なり、またBMIはbaPWVと逆相関する可能性が示唆され

た。さらに、HDLコレステロール管理の重要性が示唆された。

背 景

高血圧、脂質異常症、高血糖や肥満は動脈硬化症や心血管事故に対する危険因子である。一方、動脈硬化症のサロゲートマーカーとしてbaPWVやIMTが広く用いられている。今回、我々はこれらの動脈硬化症の危険因子が動脈硬化症の指標であるbaPWVやIMTに同様に影響するか否かについて、当健康管理センター受診者を対象にして検討した。また、現在までのところ肥満とPWVとの関係についての報告が散見されるが、一定した見解が得られていない。そこで特に、肥満と他の動脈硬化危険因子がbaPWVやIMTに及ぼす影響の違いについて検討した。

対象と方法

健診を目的として松山赤十字病院健康管理センターを2008年9月から2012年3月までの間に受診し、baPWVを測定した連続1,240名（PWV群）と頸動脈超音波検査によりIMTを計測した連続2,044名（IMT群）を対象にした。なお受診者が研究期間中に複数回受診している場合には、期間中の初回の検査結果のみを用いて検討した。IMTは

*松山赤十字病院 健診部

**松山赤十字病院 内科

Mean IMT を日本脳神経超音波学会・栓子検出と治療学会合同ガイドライン作成委員会による頸部血管超音波検査ガイドラインに従い、3か所の平均により計測し求めた。また baPWV はオムロンヘルスケア社の BP-203RPE II を用いて上腕-足首間脈波伝搬速度を測定した。IMT 群、PWV 群ともに両側の計測値の平均を検討に用いた。

得られた Mean IMT および baPWV と動脈硬化危険因子（年齢、BMI、血圧、空腹時血糖値、中性脂肪値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値）との相関を検討比較した。BMI などの動脈硬化危険因子と IMT あるいは baPWV の間の単相関を Pearson の積率相関係数を用いて評価した。続いて、交絡因子の影響を排除して、これらの危険因子が独立して IMT や PWV に影響しているかを調べるために、IMT と PWV を従属変数として、BMI やその他の動脈硬化危険因子を独立変数としてそれぞれ多変量解析を行った。独立変数が従属変数に及ぼす影響の指標として標準偏回帰係数 (β) を算出し、IMT あるいは PWV に独立して有意に影響をおよぼす動脈硬化危険因子の違いにつき評価した。

いずれの解析においても P 値が 0.05 未満を統計上有意とした。統計解析は SPSS[®] version 11.0 (SPSS Inc.,) を用いた。

結 果

1. 対象の臨床的特徴

Table 1 に対象者の臨床的特徴を示す。IMT 群

Table 1 対象の臨床的特徴
(対象者のうち、IMT 群の 39.7%と
PWV 群の 80.0%は同一。)

	IMT 群 (n=2044)	PWV 群 (n=1240)	P
男性 (%)	51	48	ns
年齢 (歳)	55±10	55±11	ns
BMI	23.1±3.3	23.2±3.4	ns
SBP (mmHg)	120±19	120±20	ns
DBP (mmHg)	73±13	73±14	ns
FPG (mmHg)	103±18	103±20	ns
LDL-C (mg/dl)	124±29	123±30	ns
TG (mg/dl)	114±88	112±84	ns
HDL-C (mg/dl)	61±15	61±15	ns
喫煙者 (%)	13.7	12.6	ns

(mean ± SD)

PWV 群ともに、性、年齢、BMI、収縮期および拡張期血圧、空腹時血糖値、LDL および HDL コレステロール値、中性脂肪値、喫煙率に有意な差を認めなかった。また、IMT 群の 39.7%と PWV 群の 80%は同一症例であった。

2. 単相関分析

Fig. 1 に IMT と PWV の散布図を示す。両者の間には Pearson の相関係数 0.490, $P < 0.001$ と有意な正の相関関係が認められた。

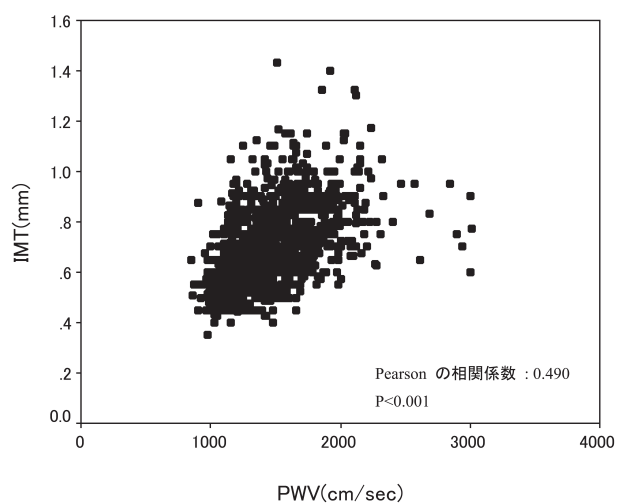


Fig. 1 IMT と PWV の間の単相関

Table 2 に IMT および PWV と動脈硬化危険因子（年齢、BMI、収縮期および拡張期血圧、空腹時血糖値、LDL および HDL コレステロール値、中性脂肪値）との間の Pearson の相関係数を示す。IMT はすべての動脈硬化危険因子と有意な相関を認めたが (HDL コレステロール値とは負の相関、それ以

Table 2 IMT あるいは PWV と動脈硬化危険因子との単相関

	Pearsonの相関係数 (P値)	
	IMT	PWV
AGE	0.535 (P<0.001)	0.628 (P<0.001)
BMI	0.175 (P<0.001)	0.054 (P=0.060)
SBP	0.309 (P<0.001)	0.538 (P<0.001)
DBP	0.164 (P<0.001)	0.380 (P<0.001)
FPG	0.207 (P<0.001)	0.255 (P<0.001)
LDL-C	0.060 (P=0.006)	0.032 (P=0.253)
TG	0.070 (P=0.001)	0.141 (P<0.001)
HDL-C	-0.195 (P<0.001)	-0.092 (P<0.001)

外とは正の相関), PWVはBMIとLDLコレステロール値とは有意な相関を認めなかった。Fig. 2にIMTとBMIの散布図を示す。両者の間にはPearsonの相関係数0.175, $P<0.001$ と有意な弱い正の相関関係が認められた。しかし、Fig. 3に示したPWVとBMIの散布図では両者の間には有意な相関関係を認めなかった。

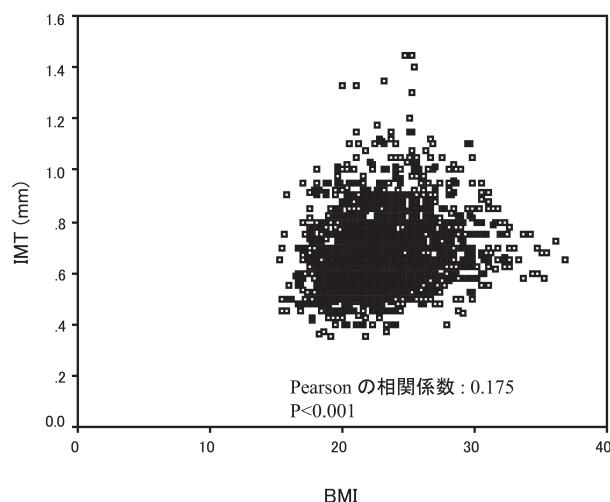


Fig. 2 IMTとBMIの間の単相関

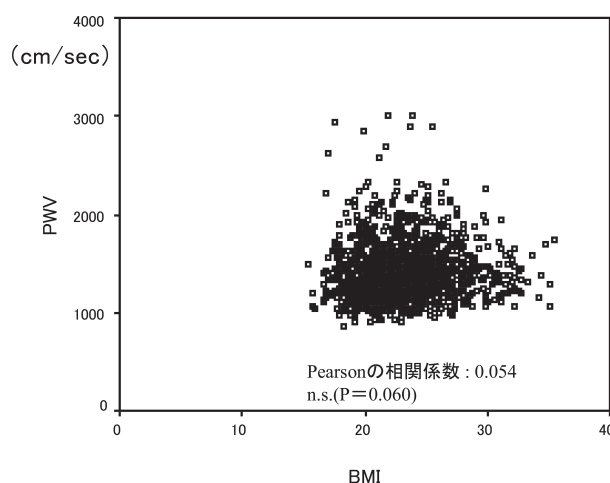


Fig. 3 PWVとBMIの間の単相関

3. 重回帰分析

そこで、IMTとBMIに独立して影響をおよぼす危険因子の検討をするために、IMTと有意な相関が認められた年齢、BMI、収縮期および拡張期血圧、空腹時血糖値、LDLおよびHDLコレステロール値、中性脂肪値を独立変数として、従属変数PWV

Table 3 IMTあるいはPWVを従属変数とし、動脈硬化危険因子を独立変数とした重回帰分析

独立変数	従属変数: IMT			従属変数: PWV		
	偏回帰係数	標準偏回帰係数 β	p	偏回帰係数	標準偏回帰係数 β	p
AGE	0.0068	0.4813	<0.001	13.6081	0.4943	<0.001
SBP	0.0011	0.1513	<0.001	5.5004	0.3697	<0.001
HDL-C	-0.0011	-0.1219	<0.001	-0.9878	-0.0510	<0.05
BMI	+0.0045	+0.1026	<0.001	-8.4808	-0.0966	<0.001
FPG	0.0004	0.0477	<0.05	1.2770	0.0857	<0.001
TG	0.0000	-0.0271	ns	0.2573	0.0725	<0.001
LDL-C	0.0001	0.0306	ns	-0.3481	-0.0354	ns
DBP	-0.0005	-0.0433	ns	0.7220	0.0335	ns

$R^2: 0.3509$

$R^2: 0.5529$

とBMIそれぞれに対して重回帰分析を行った (Table 3)。その結果、下記の所見が得られた。

年齢がIMT, PWVへ与える影響については、標準偏回帰係数 (β) はIMTに対して0.4813, PWVに対して0.4943であり、IMT, PWVともに年齢が最大の独立して影響する危険因子であった。また、収縮期血圧もIMT, PWVともに有意に影響した因子であったが、PWVへの影響がより大きかった (β ; IMTに対し0.1513, PWVに対し0.3697)。さらに、HDLコレステロールはIMT, PWV両者に対し有意に逆の影響を与える危険因子であったが、LDL-CはIMT, PWV両者に有意な影響を与えていなかった。興味深いことにBMIはIMTを増加させるように有意に影響していたが、逆にBMIはPWVを減少させるように有意に影響していた (β ; IMTに対し+0.1026, PWVに対し-0.0966)。なお、中性脂肪値はPWVの増加にのみに有意に関連していたが、IMTとは有意な関連を認めなかった。

考 察

本研究における単相関の検討では、IMTはBMIと有意な正相関を認めたが、baPWVはBMIと有意な相関を認めなかった。一方、baPWVはIMTよりも強く血圧と相関した (Table 2)。重回帰分析の検討では、BMIはbaPWVを減少させる有意な独立した因子であった。それに対してBMIはIMTを有意に増加させる因子であった (Table 3)。

このBMIがbaPWVを抑制するようによぼす

影響は、肥満が動脈硬化の危険因子であることを考えると矛盾しているように思える。内臓脂肪蓄積は動脈硬化症進展の危険因子であるが、現在までに報告されている内臓脂肪蓄積とPWVの関係を検討した報告は相関があるとするものや¹⁾ないとするもの²⁾がある。また、BMIとPWVの関係を検討した報告でも一定の見解は得られていない^{3), 4), 5)}。この様に肥満とPWVの関係についての報告には混乱が見られる。この原因としては、報告により、肥満の評価方法の違い(腹囲、内臓脂肪量あるいはBMI)、PWV測定法の違い(baPWV, cfPWV)、対象を構成する集団の違いなどがあることが考えられる。

本検討で得られたbaPWVとBMIとの間の逆相関の機序としては以下が考えられる。仰臥位で検査を受けている肥満患者の腹部大動脈への機械的な圧迫が下肢動脈のわずかな血圧の低下を生じさせ、血圧に依存し変動する下肢のPWVが低下した可能性が考えられる。また、肥満者においては、腹部大動脈周辺組織から大動脈へ強い圧力がかかるため、腹部大動脈中を伝搬する脈波のエネルギーが大動脈周辺の組織へ肥満者ではより多く拡散し、次第に脈波のエネルギーが減衰し、やはり下肢動脈のわずかな収縮期血圧の低下を生じさせる可能性も考えられる。このわずかな下肢動脈の血圧の低下が血圧依存的に、下肢動脈のPWVの小さな減少を引き起こしたかもしれない。この下肢動脈の血圧の低下は非常に小さいので重回帰分析で認められたBMIとbaPWVの間の逆相関が、様々な交絡因子の影響を受ける単相関分析では認められなかったのかもしれない。また、肥満に伴う血圧の上昇が、逆に血圧依存性にbaPWVを増大させる交絡因子として働き、重回帰分析で認められたBMIのbaPWVへの独立した負の影響が、単相関分析では検出されなかったのかもしれない。

内臓脂肪蓄積は動脈硬化の危険因子の集積の関連が報告されており⁶⁾、内臓脂肪量の正確な測定は重要である。本研究の限界として、用いたBMIでは内臓脂肪量を正確に反映していない可能性がある。近年、臨床でインピーダンス法による内臓脂肪測定が可能となり、動脈硬化の危険因子である内臓脂肪面積が正確で簡便に測定できるようになった⁷⁾。こ

れらを用いて正確に測定した内臓脂肪測定値を用いた検討結果の集積が望まれる。

IMTとPWVはともに動脈硬化の重要な臨床上の指標であるが、本研究では、両者に影響を与える危険因子の違いがみとめられた。この原因として、BMIとbaPWVはともに動脈硬化の指標として用いられているが、両者は動脈硬化の異なった病理の過程を反映している可能性が考えられる。いわゆる「動脈硬化」といわれる病態には、病理学的には粥状硬化症、Monckeberg型中膜石灰化硬化症、細動脈硬化症の3群を含んでいる。このことを考慮すると、いわゆる「動脈硬化」の病態は、不安定プラークに代表される動脈壁内膜化への脂質の沈着を主体とするAtherosclerosisと、他方、新生内膜の増生、線維化や合成型平滑筋の増加に代表されるSclerosisの二つに分けて考える必要がある⁸⁾。そして、IMTは動脈壁厚の増加という形態の変化を観察する検査であり、他方PWVは物理的に硬度を測定するものである。従って同様に動脈硬化の指標であっても、IMTはAtherosclerosisの病理的变化を強く反映し、反対にbaPWVはSclerosisの病理的变化を強く反映している可能性がある。従って、IMTとPWVに影響を与えている危険因子が異なることが考えられ、それぞれの検査の特性を理解し、解釈をする必要があると考えられる。

さらに本研究では、IMTとPWV双方の増悪に対して、LDLコレステロールよりHDLコレステロールのほうが、強く独立して影響している可能性が示唆された。動脈硬化症の進行や心血管事故発生における高LDLコレステロール血症の重要性は古くから報告されている。一方低HDLコレステロール血症もFramingham Heart StudyやMRFITなどの多くの疫学研究でLDLコレステロールとは独立した有意な動脈硬化危険因子であることが報告されている。本研究の対象者は、健診受診者であり、比較的LDLコレステロール、HDLコレステロールともに正常範囲にあり、動脈硬化性変化も比較的少ない傾向にある。動脈硬化危険因子が少なく動脈硬化性病変が軽度の対象においては、HDLコレステロールの管理がより重要である可能性もあり、さらに動脈硬化性病変が軽度の対象におけるHDLコレス

テロールと動脈硬化症の進行の関係についての検討が必要と思われる。

最後に本研究の対象は健診の受診者である。従って、本研究の結果は比較的早期の動脈硬化性疾患を持つ患者において適応できるものと思われる。

結 語

健診受診者においては、それぞれの動脈硬化危険因子が IMT と PWV に及ぼす影響は異なり、また BMI と baPWV の間には、BMI と IMT 程正の相関が得られなかった。

本稿の要旨は第 24 回国際高血圧学会（2012 シドニー）にて報告した。

文 献

- 1) Lee, J. W. *et al.*: Viscerally obese women with normal body weight have greater brachial-ankle pulse wave velocity than nonviscerally obese women with excessive body weight. *Clin. Endocrinol.*, **66**: 572-578, 2007.
- 2) Tokita, A. *et al.*: Carotid arterial elasticity is a sensitive atherosclerosis value reflecting visceral fat accumulation in obese subjects. *Atherosclerosis*, **206**: 168-172, 2009.
- 3) Czernichow, S. *et al.*: Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU. VI. MAX study). *Int J. Obes.*, **29**: 826-832, 2005.
- 4) Zebekakis, P. E. *et al.*: Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J. Hypertens.*, **23**: 1839-1846, 2005.
- 5) Sengstock, D. M. *et al.*: Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**: 2823-2827, 2005.
- 6) Okauchi, Y. *et al.*: Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care*, **30**: 2392-2394, 2007.
- 7) 井田みどりほか：Dual Bioelectrical Impedance 法を用いた内臓脂肪量測定装置のスクリーニング機器としての有用性. *糖尿病* **55** (Suppl 1) : S351, 2012.
- 8) Blankenhorn, D. H., Kramsch, D. M.: Reversal of atherosclerosis and sclerosis. The two components of atherosclerosis. *Circulation*, **79**: 1-7, 1989.

1) Lee, J. W. *et al.*: Viscerally obese women with normal body weight have greater brachial-ankle pulse wave ve-

Risk Factors for Atherosclerosis Differently Influence Intima Media Thickness and Pulse Wave Velocity

Kazuo MURAKAMI*, Tomikazu FUKUOKA**, Hironobu UMAKOSHI and Eisuke YOKOTA*

*Department of Health Care and Preventive Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

**Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

Obesity is a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular events. Intima media thickness (IMT) of carotid arteries and pulse wave velocity (PWV) are used as surrogate markers of atherosclerosis. In this study, we investigated whether obesity (as measured by BMI) affects these two markers of atherosclerosis similarly or not. We also compared the influence of obesity on these two markers to the influences of other risk factors such as blood pressure and lipid levels. We enrolled patients who visited our department for medical check-ups and who underwent either IMT examination (2044 patients) or PWV examination (1240 patients) between September 2008 and March 2012. If patients visited our department more than one time, the results from their first visit were used. Mean and max IMT were measured by echo examination, and PWV was measured using the baPWV method. The average of bilateral values was used for each patient. Correlations of IMT and PWV with risk factor levels were compared.

Simple correlation analysis between atherosclerotic risk factors and the two surrogate markers of atherosclerosis showed that BMI was significantly correlated with mean IMT ($p < 0.001$), but not with PWV. LDL cholesterol levels were significantly correlated with mean IMT ($p < 0.01$), but not with PWV. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were significantly correlated with IMT and PWV ($p < 0.001$ for all combinations). However, both systolic and diastolic blood pressure were more closely correlated with PWV than with IMT (Pearson's correlation coefficient; SBP with IMT: 0.309, SBP with PWV: 0.538, DBP with IMT: 0.164, DBP with PWV: 0.380).

Next, we conducted a multiple regression analysis, using age, systolic and diastolic blood pressure, fasting plasma glucose levels, LDL and HDL cholesterol levels, triglyceride levels and BMI as explanatory variables. We identified the independent influence of each explanatory variable on each response variable (IMT and PWV). Age had the most powerful positive independent and significant influences on both IMT and PWV (standard partial regression coefficient (β); 0.4813 for IMT, 0.4943 for PWV). SBP and fasting plasma glucose levels also had positive significant and independent influences on both IMT and PWV. DBP did not have an influence on either variable. Interestingly, BMI had a positive influence on IMT but a negative influence on PWV; the influences were both significant and independent. HDL cholesterol levels had negative significant and independent influences on both response variables, but LDL cholesterol levels did not have an influence on either variable. TG levels had a positive influence on PWV but did not have an influence on IMT.

These results may indicate that obesity differently influences IMT and PWV, and that HDL cholesterol plays a more important role than LDL cholesterol on atherosclerosis progression in the patients that visit our department for medical check-ups.