

42 動脈硬化度臨床データベースに関する研究——九州動脈硬化予防研究——

研究代表者名： 名和田新¹

共同研究者名： 井口登与志¹、柳瀬敏彦¹、九州動脈硬化予防研究グループ

施設名： 九州大学医学部第三内科¹、関連施設 23 施設、琉球大学医学部第二内科、関連施設 5 施設

目的

動脈硬化症の疫学研究において多くは、脳および心血管事故の発症を指標として、動脈硬化危険因子との因果関係が検討されてきた。しかしながら、脳および心血管事故発症の予測因子や早期動脈硬化の進展度に及ぼす因子を検討した研究は少ない。近年、脈波伝達速度(PWV)が簡便かつ再現性のある動脈硬化度指標として優れていることが明らかにされつつある^{1),2)}。本研究では、日本コーリンが開発した Form を用い PWV を動脈硬化度の指標として、動脈硬化のハイリスク群である糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧症、内分泌疾患、ステロイド服用患者を対象とした前向き大規模臨床研究を施行し、1) 動脈硬化症の早期診断における PWV の有用性、2) PWV を指標として早期動脈硬化進展に及ぼす各種因子の影響、3) 生活習慣改善や薬物介入の効果を明らかにすることを目的とする。

対象および方法

対象は、九州大学医学部第三内科、琉球大学医学部第二内科および関連病院 28 施設において外来通院中の糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧症、内分泌疾患、ステロイド服用患者 6000 人および住民検診の健常対照者 300 人。対象年齢は 20 歳～85 歳。年 1 回の PWV の測定、生活習慣の問診、各種危険因子の検査、投与薬物の調査を施行し 5 年間経過観察する。一次エンドポイントは PWV (日本コーリンの Form にて測定)、二次エンドポイントを脳卒中、心筋梗塞、下肢閉塞性動脈硬化症、総死亡とする(表 1)。脳卒中および心筋梗塞の診断は WHO の Monica 研究の診断基準^{3),4)} に準拠する。検査・観察項目は表 2 に示すように、必須検査。観察項目として生活習慣(喫煙、飲酒、運動)、血圧、BMI、眼底検査、コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c、心電図、尿タンパク定性、尿微量アルブミン定量、API、血清 IRI、レムナントコレステロール、高感度 CPR で、オプション検査項目として動脈硬化関連遺伝子多型、インスリン感受性マーカー、性ステロイド、酸化ストレスマーカー、血漿脂肪酸組成と広範な患者データベースを作成する。

観察 2 年間経過時点で中間解析を施行し、各疾患ごとに PWV 進展度に及ぼすと推定される因子を同定する。以後、その因子をターゲットとして生活習慣指導、薬物投与の介入を強化し以後の PWV 進展度の抑制を試みる。

表 1 本研究におけるエンドポイント

一次エンドポイント	脈波伝達速度(PWV)
二次エンドポイント	脳卒中、急性心筋梗塞、下肢閉塞性動脈硬化症 総死亡

表 2 本研究における検査・観察項目

1. 必須検査・観察項目(年1回)	
1)	PWV、API
2)	生活習慣(喫煙、飲酒、運動)、BMI、心電図、眼底検査、投与薬物
3)	血液生化学： 空腹時血糖、コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c、 中性脂肪、血清 IRI、レムナントコレステロール、高感度 CRP 尿検査： 尿タンパク定性、尿中微量アルブミン排泄量
2. オプション検査項目	
1)	動脈硬化関連遺伝子多型(ACE、MTHFR、p22phox、mitochondriaDNA)
2)	インスリン感受性マーカー(leptin、adiponectin、、resistin、ghlelin)
3)	性ステロイド(DHEA、エストラジオール、テストステロン)
4)	酸化ストレスマーカー(尿中 8-OHdG など)
5)	血漿脂肪酸組成(EPA/AA 比など)

5年間観察終了の時点で、1) 全経過を通じて事故発症予測因子としてのPWVの意義、PWV進展度に及ぼす各種因子の解析、生活習慣指導や薬物介入の効果を解析する。同時に2) 中間解析後のターゲットを絞った介入の強化によるPWV進展度の抑制効果および事故発症の抑制効果を解析する。

研究の現況

本研究は2001年8月より開始し、各参加施設の倫理委員会の審査をほぼ終了し順次登録を開始した。現在までに、糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧症、内分泌疾患、ステロイド服用患者の1011例の登録が完了した。登録症例は年齢構成22歳～84歳で、男女比はほぼ1:1。2002年末までに目標登録数6000例の登録終了予定である。開始時点でのPWV値はbaPWV値で867～2777cm/sと広範囲であった。比較的登録症例の多い糖尿病での開始時における基礎値の解析では、baPWV値は年齢、糖尿病罹病期間、網膜症、神経症、腎症の有無、血圧との有意の相関を認めている。今後、各疾患ごとに症例数を増やし、前向き研究を進めていく予定である。

文献

- 1) Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG: Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 350 (sppl I):14-19, 1977
- 2) Blacher J, Guerin AP, Panner B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99:2434-2439, 1999
- 3) Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M: Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *Stroke* 26:361-367, 1995
- 4) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A: Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. *Circulation* 90:583-612, 1994