

21 佐渡島における動脈硬化性疾患の発症要因に関する疫学調査

研究代表者名：百都 健

共同研究者名：鈴木啓介、種田宏司、三瓶一弘、田辺直仁

施設名：新潟県厚生連佐渡総合病院、新潟大学医歯学総合大学院

追跡期間中のイベント発生の概要 —全死亡と、確実な心血管疾患発症について—

佐渡コホートにおける追跡開始時から平成19年12月11日現在までのイベント登録該当症例のうち、死亡例と、各心血管疾患確実例の発症数と発生率を集計した。

追跡期間中に死亡275例、急性冠症候群17例、脳卒中82例の発症が観察され、うち初発例は各々16例、77例であった。

初発例の病型別発症数は脳梗塞が49例と最多で、脳出血、急性冠症候群、くも膜下出血の順であった。性別ではくも膜下出血が男女ほぼ同じであった他はいずれも男性で発生率が高かった。

追跡期間中の死亡と心血管疾患発症（確実例のみ）

	男女計 (n = 8,462)		男性 (n = 3,526)		女性 (n = 4,936)	
	発症数	発生率 (/千年)	発症数	発生率 (/千年)	発症数	発生率 (/千年)
死亡	275	7.3	186	11.9	89	4.1
急性冠症候群	17	0.5	14	1.1	3	0.2
うち初発	16	0.5	13	1.1	3	0.2
脳卒中	82	2.6	57	4.3	25	1.3
うち初発	77	2.6	52	4.3	25	1.5
初発脳卒中の病型						
脳梗塞	49	1.7	36	3.0	13	0.8
脳出血	17	0.6	11	0.9	6	0.4
くも膜下出血	11	0.4	5	0.4	6	0.4

平成19年12月11日現在

CRPと全死亡、心血管疾患発症の関係について

佐渡コホートではCRPと死亡リスクの関係に着目して報告してきた。今回、さらに心血管疾患初発イベントとの関係についても併せて検討した。

【対象】佐渡コホート全8,462名のうち、追跡開始時に40-89歳で脳血管疾患と虚血性心疾患の既往がなく、CRPが測定されていた7,344名

【分析方法】対象者をCRP値の5分位値によって5群に分け、全死亡、心血管疾患（急性冠症候群と全脳卒中）、血栓性心血管疾患（急性冠症候群と脳梗塞）、全脳卒中、脳梗塞、出血性脳卒中（脳出血とくも膜下出血）罹患リスクとの関係を性年齢補正と多変量補正のクックス比例ハザードモデルによって分析した。なお多変量モデルではCRP5分位を目的変数とした多項ロジスティックモデルによってPropensity scoreを性、年齢（連続）、血圧（WHO：至適～Grade 2以上まで5段階）、BMI（-<18.5/18.5-<22/22-<25/25+）、高血圧治療、糖尿病既往、喫煙（非喫煙/禁煙/喫煙）、飲酒習慣有無、心房細動有無、血糖値5分

位、中性脂肪 5 分位を計算し、補正に用いた。

なお多変量補正での血糖値 5 分位、および中性脂肪 5 分位は、空腹時採血値、食後採血値の各々で 5 分位したもの統合して用いた (表 1)。

【結果】CRP5 分位の範囲と CRP5 分位別の対象者の属性を表 2 に示した。

追跡期間中に死亡 202 例、心血管疾患 68 例、血栓性心血管疾患 46 例、急性冠症候群 11 例、全脳卒中 57 例、脳梗塞 35 例、出血性脳卒中 22 例 (脳出血 13 例、くも膜下出血 9 例) の発生が観察された。CRP5 分位別の発生率は、血栓性心血管疾患を除き CRP が高いほど高い傾向が認められた (表 3)。

コックス比例ハザードモデルでは、性年齢補正、多変量補正いずれにおいても出血性脳梗塞を除き CRP が高いほどリスクが高い傾向が認められ、性年齢補正では全死亡、血栓性心血管疾患、脳梗塞のリスクが CRP5 分位第 1 群と比較して第 5 群で有意に高い結果であった。多変量解析でも全死亡と血栓性心血管疾患は同様な結果であり、脳梗塞はわずかに有意ではなかったが同様な傾向が示された。

【考察】今回の分析から CRP 高値は全死亡に加え、動脈硬化が基礎となって発症する血栓性心血管疾患発症、特に脳梗塞発症の予測因子であることが示された。CRP は動脈硬化病変での炎症反応を反映していると考えられているとともに、CRP の動脈硬化病変への集積が動脈硬化の進展に寄与するとの仮説もあり、矛盾しない結果であった。急性冠症候群についてはさらに症例数の蓄積が必要である。なお多変量補正では血栓性心血管疾患、脳梗塞の結果が統計学的には有意ではなく、症例の蓄積を要する。

【結語】CRP 高値は全死亡に加え、血栓性心血管疾患発症の有意な予測因子である。脳梗塞と急性冠症候群症各々についてはさらに症例を蓄積した検討が必要である。

表 1 血糖値と中性脂肪の 5 分位区

血糖 5 分位	1st	2nd	3rd	4th	5th
空腹時、mg/dl	59 ~ 90 (n = 335)	91 ~ 96 (n = 324)	97 ~ 102 (n = 299)	103 ~ 110 (n = 294)	111 ~ 433 (n = 290)
食後、mg/dl	50 ~ 92 (n = 1288)	93 ~ 100 (n = 1097)	101 ~ 111 (n = 1185)	112 ~ 127 (n = 1067)	128 ~ 617 (n = 1156)
中性脂肪 5 分位	1st	2nd	3rd	4th	5th
空腹時、mg/dl	20 ~ 59 (n = 321)	60 ~ 77 (n = 312)	78 ~ 101 (n = 303)	102 ~ 135 (n = 305)	136 ~ 1085 (n = 310)
食後、mg/dl	26 ~ 76 (n = 1172)	77 ~ 102 (n = 1159)	103 ~ 133 (n = 1173)	134 ~ 184 (n = 1135)	185 ~ 1322 (n = 1154)

空腹時、食後、各々の値で 5 分位で分類したものを統合

表2 CRP5分位別対象者の属性

	1st (n = 1,492)	2nd (n = 1,456)	3rd (n = 1,478)	4th (n = 1,460)	5th (n = 1,458)	p-value
CRP 範囲、mg/dL	0.007 ~ 0.027	0.028 ~ 0.041	0.042 ~ 0.066	0.067 ~ 0.120	0.121 ~ 10.001	
男性	528 (35.4%)	572 (39.3%)	606 (41.0%)	654 (44.8%)	678 (46.5%)	< 0.001
受診日年齢	63.0 ± 11.0	63.3 ± 10.4	64.6 ± 9.9	65.1 ± 10.1	65.4 ± 10.2	< 0.001
BMI	21.8 ± 2.7	22.8 ± 2.6	23.6 ± 2.8	24.1 ± 3.1	24.2 ± 3.5	< 0.001
収縮期血圧、mmHg	125.1 ± 19.5 (n = 1488)	128.0 ± 19.7 (n = 1451)	130.5 ± 19.5 (n = 1477)	131.3 ± 19.6 (n = 1460)	132.8 ± 19.8 (n = 1458)	< 0.001
拡張期血圧、mmHg	75.0 ± 10.6 (n = 1488)	76.7 ± 10.9 (n = 1451)	78.4 ± 11.5 (n = 1477)	78.8 ± 11.3 (n = 1460)	79.4 ± 11.3 (n = 1458)	< 0.001
血清総コレステロール、mg/dL	199.6 ± 32.5	204.3 ± 33.2	205.4 ± 31.7	205.4 ± 33.3	203.2 ± 35.3	< 0.001
血清HDLコレステロール、mg/dL	62.4 ± 15.5	58.9 ± 14.0	56.6 ± 13.8	54.5 ± 13.8	52.7 ± 13.3	< 0.001
空腹時血糖、mg/dL	99.5 ± 17.9 (n = 321)	101.4 ± 16.4 (n = 339)	101.2 ± 17.5 (n = 260)	105.8 ± 27.8 (n = 328)	106.0 ± 29.4 (n = 294)	< 0.001
食後血糖、mg/dL	108.6 ± 27.5 (n = 1171)	109.2 ± 28.8 (n = 1113)	113.2 ± 35.5 (n = 1216)	114.9 ± 31.2 (n = 1131)	118.0 ± 36.9 (n = 1162)	< 0.001
空腹時中性脂肪、mg/dL	80.5 ± 43.0 (n = 321)	97.7 ± 68.0 (n = 343)	116.5 ± 85.5 (n = 262)	118.0 ± 97.0 (n = 329)	116.7 ± 64.0 (n = 296)	< 0.001
食後中性脂肪、mg/dL	110.0 ± 63.2 (n = 1171)	129.8 ± 71.8 (n = 1113)	141.0 ± 81.1 (n = 1216)	154.9 ± 95.6 (n = 1131)	153.1 ± 102.7 (n = 1162)	< 0.001
治療中高血圧	234 (15.7%)	320 (22.0%)	315 (21.3%)	422 (28.9%)	427 (29.3%)	< 0.001
糖尿病既往	154 (10.3%)	141 (9.7%)	201 (13.6%)	186 (12.7%)	205 (14.1%)	< 0.001
喫煙習慣						
吸わない	1147 (76.9%)	1075 (73.8%)	1074 (72.7%)	966 (66.2%)	960 (65.8%)	< 0.001
止めた	178 (11.9%)	182 (12.5%)	183 (12.4%)	273 (18.7%)	294 (20.2%)	< 0.001
吸う	163 (10.9%)	199 (13.7%)	219 (14.8%)	218 (14.9%)	202 (13.9%)	< 0.001
飲酒習慣あり	409 (27.4%)	386 (26.5%)	432 (29.2%)	382 (26.2%)	448 (30.7%)	0.241
心房細動	12 (0.8%)	12 (0.8%)	12 (0.8%)	18 (1.2%)	17 (1.2%)	0.605

表3 CRP5分位別の各イベント発生数と発生率 (/千人年)

	1st (n = 1,492)	2nd (n = 1,456)	3rd (n = 1,478)	4th (n = 1,460)	5th (n = 1,458)
全死亡	33 (4.95)	24 (3.66)	33 (5.05)	44 (6.78)	68 (10.62)
心血管疾患	11 (1.93)	9 (1.60)	12 (2.16)	16 (2.90)	20 (3.72)
血栓性心血管疾患	4 (0.70)	7 (1.24)	9 (1.62)	9 (1.63)	17 (3.16)
急性冠症候群	1 (0.18)	1 (0.18)	2 (0.36)	4 (0.72)	3 (0.56)
全脳卒中	10 (1.76)	8 (1.42)	10 (1.80)	12 (2.18)	17 (3.16)
脳梗塞	3 (0.53)	6 (1.06)	7 (1.26)	5 (0.91)	14 (2.60)
出血性脳卒中	7 (1.23)	2 (0.35)	3 (0.54)	7 (1.27)	3 (0.56)
脳出血	3 (0.53)	1 (0.18)	3 (0.54)	4 (0.73)	2 (0.37)
くも膜下出血	4 (0.70)	1 (0.18)	0 (0.00)	3 (0.54)	1 (0.19)

血栓性心血管疾患：急性冠症候群と脳梗塞；出血性脳卒中：脳出血とくも膜下出血

表4 CRP5分位別の全死亡と心血管疾患イベント罹患リスク

	1st	2nd	3rd	4th	5th	P for trend
	HR	HR (95% CI)	HR (96% CI)	HR (97% CI)	HR (98% CI)	
性年齢補正						
全死亡	1 (reference)	0.72 (0.43 ~ 1.22)	0.95 (0.58 ~ 1.53)	1.14 (0.73 ~ 1.80)	1.70 (1.12 ~ 2.58)*	< 0.001
心血管疾患	1 (reference)	0.77 (0.32 ~ 1.86)	1.02 (0.45 ~ 2.32)	1.27 (0.59 ~ 2.73)	1.54 (0.73 ~ 3.21)	0.082
血栓性心血管疾患	1 (reference)	1.63 (0.48 ~ 5.58)	2.11 (0.65 ~ 6.86)	1.93 (0.59 ~ 6.28)	3.50 (1.18 ~ 10.44)*	0.011
急性冠症候群	1 (reference)	0.92 (0.06 ~ 14.75)	1.81 (0.16 ~ 19.92)	3.32 (0.37 ~ 29.77)	2.41 (0.25 ~ 23.29)	0.396
全脳卒中	1 (reference)	0.77 (0.30 ~ 1.95)	0.93 (0.39 ~ 2.24)	1.04 (0.45 ~ 2.41)	1.44 (0.66 ~ 3.15)	0.135
脳梗塞	1 (reference)	1.94 (0.49 ~ 7.77)	2.18 (0.56 ~ 8.43)	1.42 (0.34 ~ 5.94)	3.86 (1.11 ~ 13.45)*	0.017
出血性脳卒中	1 (reference)	0.92 (0.06 ~ 14.75)	1.81 (0.16 ~ 19.92)	3.32 (0.37 ~ 29.77)	2.41 (0.25 ~ 23.29)	0.495
多変量補正						
全死亡	1 (reference)	0.77 (0.45 ~ 1.31)	0.97 (0.58 ~ 1.60)	1.26 (0.78 ~ 2.05)	1.85 (1.19 ~ 2.90)†	< 0.001
心血管疾患	1 (reference)	0.83 (0.34 ~ 2.02)	0.99 (0.42 ~ 2.35)	1.31 (0.58 ~ 2.96)	1.46 (0.66 ~ 3.24)	0.167
血栓性心血管疾患	1 (reference)	1.76 (0.51 ~ 6.11)	2.08 (0.61 ~ 7.15)	1.99 (0.58 ~ 6.80)	3.21 (1.01 ~ 10.21)*	0.046
急性冠症候群	1 (reference)	1.04 (0.06 ~ 17.19)	2.53 (0.21 ~ 30.01)	3.98 (0.40 ~ 40.12)	2.98 (0.28 ~ 32.18)	0.406
全脳卒中	1 (reference)	0.81 (0.32 ~ 2.08)	0.85 (0.33 ~ 2.15)	1.06 (0.43 ~ 2.57)	1.30 (0.55 ~ 3.05)	0.268
脳梗塞	1 (reference)	2.03 (0.50 ~ 8.25)	1.93 (0.46 ~ 8.04)	1.39 (0.31 ~ 6.19)	3.22 (0.85 ~ 12.19)\$	0.074
出血性脳卒中	1 (reference)	0.29 (0.06 ~ 1.42)	0.39 (0.10 ~ 1.59)	0.97 (0.31 ~ 2.98)	0.43 (0.10 ~ 1.77)	0.639

HR：ハザード比、CI：信頼区間、\$ p=0.085、* p < 0.05、† p < 0.01

多変量補正：Propensity scoreにより性、年齢（連続）、血圧（WHO：至適～Grade 2以上まで5段階）、BMI（-< 18.5/18.5 -< 22/22 -< 25/25+）、高血圧治療、糖尿病既往、喫煙（非喫煙/禁煙/喫煙）、飲酒習慣有無、心房細動有無、血糖値5分位、中性脂肪5分位を補正