

はじめに

公益財団法人ヘルスサイエンスセンター島根は、平成24年の公益財団法人移行以来、「地域医療と健康長寿社会に貢献する」という法人スローガンのもと歩んでまいりました。

当法人では、地域医療の質的向上と県民の健康と福祉の増進を目的に、島根大学医学部や産学連携センターなどとの連携を図りながら、調査研究事業、健診検査事業、難病相談支援事業、まごころバンク事業、がん対策募金事業の五つの事業を柱に各種施策を推進しています。

これらの事業を推進するに当たり、これまで以上に健康増進に関する情報発信や啓発活動に努め、公益法人としての公益的役割をより高める目的で平成25年度より「健診検査事業の実施状況データの作成・公表」や地域住民を対象とする「生活習慣病等予防のための健康指導」等の新たな事業に取り組んでまいりました。

その一つである「健診検査事業の実施状況データの作成・公表」事業は、当法人が実施している生活習慣病予防健診や人間ドック、脳ドックなどの各種健診をはじめ、県内の関係医療機関から受託した検体（血液、細胞診、病理組織、微生物など）の臨床検査の結果について年度別推移や傾向などを交えて解りやすく解析・表示するもので、関係の皆様のご尽力により製作、公表の運びとなっております。

公表に当たっては、当法人の研究事業報告集と合わせて公表しております。

この報告集が県民の皆さんの疾病予防に対する意識啓発に、また医療関係従事者の皆さんの業務の参考になれば幸いです。

今後とも公益財団法人ヘルスサイエンスセンター島根では、地域医療の質的向上と県民の健康、福祉の増進を目的として各種の公益的事業を展開して参りますので、県民、並びに関係機関の皆様方には、引き続きご支援ご協力を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

平成29年6月

公益財団法人
ヘルスサイエンスセンター島根
理事長 広沢 卓嗣

目 次

第1章 研究事業報告

研究事業報告にあたり	研究局長 山口 修平	…… 1
研究テーマ	研究代表者	
1. 老人性疾患研究部門		
脳卒中と認知機能障害の発症機序と予防に関する研究	山口 修平 ヘルスサイエンスセンター島根 研究局長 (島根大学医学部内科学講座内科学第三 教授)	…… 2
2. 生活習慣病研究部門		
眼底写真の定量的評価および全身疾患との関連性	大平 明弘 ヘルスサイエンスセンター島根 客員研究員 (島根大学医学部眼科学講座 教授)	…… 13
カルシウム・リン・骨代謝に関わる新たな因子の解明	杉本 利嗣 ヘルスサイエンスセンター島根 客員研究員 (島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授)	…… 17
健常者におけるコレステロール合成・吸収マーカと血管機能の関係との関係	石橋 豊 ヘルスサイエンスセンター島根 客員研究員 (島根大学医学部総合医療学講座 教授)	…… 24

第2章 健診検査データ資料集

健診検査データ資料集作成にあたり

研究局次長 武田 勇 村田 幸治 …… 33

I 各種健診・ドック・がん検診等の実施状況 (出雲圏域中心)

- 1. 各種別受診者数(過去7年間の実績) …… 34
- 2. 生活習慣病主要6項目診査における結果状況
～2015年度の結果～ …… 36
～過去7年間の推移～
 - ① 肥満/BMI (有所見者数・率) …… 37
 - ② 血糖値 (有所見者数・率) …… 40
 - ③ 血圧 (有所見者数・率) …… 43
 - ④ 総コレステロール (有所見者数・率) …… 46
 - ⑤ 中性脂肪 (有所見者数・率) …… 49
 - ⑥ 肝機能 (有所見者数・率) …… 52
 - ⑦ ①～⑥の全国との比較 …… 55
(2009年/2012年/2015年度結果)
- 3. 脳に関するドック(MRI/MRA) 有所見者状況
～2015年度の結果～ …… 65
- 4. 乳がん検診有所見者状況(年代別) …… 66
～2015年度の結果～
- 5. 胃部検診有所見者状況 …… 67
～2015年度の結果～

II 各種臨床検査(がん検診含む)の実施状況 (出雲市・関係医療機関・学校保健 受託検査)

- 1. 各種臨床検査数(過去5年間の実績) …… 71
- 2. 各種臨床検査結果状況
 - ① 血液検査 (主要項目検査数・検査率) …… 72
～過去7年間の推移～
 - ② 微生物(細菌)検査 (薬剤耐性菌検出件数・率) …… 73
～過去5年間の推移～
 - ③ 病理検査 (病理診断結果件数・率) …… 75
～過去5年間の推移～
 - ④ 細胞診検査 (検査材料別陽性者数・率) …… 77
～過去5年間の推移～
- 3. 胃がん検診(ABC検診) 有所見者状況 …… 79
～2015年度結果～
～過去5年間の推移～
- 4. 大腸がん検診(便潜血検査) 有所見者状況 …… 82
～2015年度結果～
～過去5年間の推移～
- 5. 学校保健
 - ① 血液検査 (年度別検査数・要精査率) …… 85
～過去5年間の推移～
 - A 白血球数
 - B ヘモグロビン (Hb)
 - C 総コレステロール
 - D 動脈硬化指数 (AI)
 - ② 心電図検査 (年度別検査数・要精査率) …… 88
～過去5年間の推移～
 - ③ 尿検査 (年度別検査数・要精査率) …… 89
～過去5年間の推移～

研究事業報告にあたり

公益財団法人ヘルスサイエンスセンター島根の定款事業には、老人性疾患、生活習慣病、難治性疾患等に関する調査研究事業を掲げ、引き続き、地域医療の質的向上と健康長寿社会の実現を目指して、島根大学をはじめ関係医療機関と密接な連携を持ちながら疾患の予知予防及び健康増進に関する研究を行うこととしております。

超高齢社会を迎え、高血圧疾患や認知症等の老人性疾患が増加するとともに、生活習慣の変化に伴い癌、糖尿病、心疾患といったいわゆる生活習慣病が増加し、これら疾患の予知予防のための調査研究はますます重要性を増しています。

本報告書は、平成27年度の当法人の研究事業の成果をまとめたものです。

医療関係機関の皆様の業務の参考になれば幸いです。

終わりに、発行に当たり関係諸先生には、多忙な日常業務の中ご協力いただきましたことに対し、深く感謝申し上げますとともに、今後とも一層のご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

平成29年6月

公益財団法人
ヘルスサイエンスセンター
研究局長 山口 修平
(島根大学医学部内科学講座内科学第三教授)

平成 27 年度研究報告書

研究代表者

ヘルスサイエンスセンター島根老人性疾患研究部門

所属 島根大学医学部内科学講座内科学第三 教授

氏名 山口修平

1. 研究テーマ

脳卒中と認知機能障害の危険因子および予防に関する研究

2. 研究者氏名

山口修平¹⁾、小黒浩明¹⁾、小野田慶一¹⁾、山口拓也¹⁾、三瀧真悟¹⁾、安部哲史¹⁾、
中川知憲¹⁾、高吉宏幸¹⁾、濱田智津子¹⁾、水原 亮¹⁾、長井 篤²⁾、塩田由利¹⁾

1. 島根大学医学部内科学講座内科学第三 2. 島根大学医学部臨床検査医学講座

3. 研究内容

生活習慣病と海馬萎縮および認知機能障害の関連について

(はじめに)

老化と生活習慣病が独立して認知機能障害のリスクと関係していることが報告されている[1, 2]。このことは治療可能な疾患への治療的介入が認知症の発症を防止することが可能になるかもしれない点で重要である。高齢の糖尿病患者は非糖尿病患者に比して認知症の発症リスクが高いことが前向き研究から示されている[3]。我々もすでに2型糖尿病患者で海馬容積の減少が認められ、その萎縮の程度と認知機能低下とが関連する事を報告している[4]。一方、高血圧も認知症の危険因子であることが報告されている。高血圧は脳血管の構造変化をもたらす血管調節の障害を来す事から脳への血流障害を招くとされる[2, 5]。このことは高血圧が脳の虚血性変化を通じて認知機能低下に関与しうることを示唆している[6]。このように2型糖尿病と高血圧は共に大血管あるいは小血管病変さらには神経変性過程を介して脳障害をもたらすと考えられる。しかし、それぞれの血管危険因子が生活習慣病に伴う認知機能低下にどのように関与するかに関してはまだ明らかではない。

神経画像研究は脳構造変化に対する血管病危険因子の関与を明瞭に示しうる[7]。脳梗塞、白質病変、脳萎縮はそれぞれ認知機能低下に強く関連している[8]。2型糖尿病と高血圧は脳萎縮と脳血管障害の両者に関わる可能性があるが、萎縮と血管病変のいずれが生活習慣病と認知機能低下の関連により強く影響しているのかは不明である。

今回の研究では、2型糖尿病と高血圧を含む生活習慣病が脳の構造変化と認知機能低下に

影響するのか、そして無症候性脳虚血病変も認知機能低下に影響を及ぼしているのかに関して脳ドックを受診者で検討を行った。

(対象)

784名(男性440名、女性344名、平均年齢61.9歳、32~90歳)のヘルスサイエンスセンター島根の脳ドック受診者を対象とした。対象者の選択基準は、脳卒中や認知症を含め神経疾患あるいは精神疾患の既往がないこと、神経学的診察により異常を認めないこと、そして研究参加への文書同意が得られた事である。全ての参加者は、身体的診察、血液検査、神経心理学的検査、およびMRI検査を受けた。

対象者の背景

対象者の情報としては、年齢、性別、2型糖尿病の有無(空腹時血糖140mg/dl以上、HbA1c 6.5%以上、または2型糖尿病の治療歴で判定)、高血圧症の有無(降圧薬の服用、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上で判定)、脂質異常症の有無(LDLコレステロール140mg/dl以上、中性脂肪150mg/dl以上、HDLコレステロール40mg/dl以下、または脂質異常症の治療歴の有無で判定)、喫煙歴(喫煙指数が200を超える者)、飲酒歴(一日消費量が58ml以上)を含めた。

神経心理学的検査

すべての対象者は以下の神経心理学的検査を受けた。MMSE (Mini-mental state examination) では見当識、注意力、記憶力、言語機能など全般的知能を評価した。FAB (Frontal assessment battery) では前頭葉機能を評価した[9]。コース立方体検査では視空間情報処理機能を評価した[10]。鬱状態はSDS (Zung's Self-rating depression scale) で[11]、意欲低下はやる気スコアで評価した[12]。

MRI画像は1.5T(シーメンス社製)を使用し、T2強調画像(TR = 4500 ms, TE = 86 ms)とFLAIR画像(TR = 8000 ms, TE = 92 ms)を7mmのスライス幅で水平断撮像し、voxel-based morphometry (VBM)解析のために全脳のT1強調画像(repetition time = 2,170 ms, echo time = 3.93 ms, inversion time = 1,100 ms, flip angle = 15°, matrix size = 256 × 256, field of view = 256 × 256 mm², isotropic spatial resolution = 1 mm)を前額断で192枚撮像した。

海馬容積はSPM2に基づくVBM解析により算出した[13]。現在VSRAD (voxel-based specific regional analysis system of Alzheimer's disease)として我が国で普及しているソフトウェアを使用した。VSRADは年代別の正常データベースに基づき各個人の海馬灰白質容積のZ値を自動的に算出してくれる。今回、Z値に基づいて正常群(Z値が1未満)、境界群(Z値が1以上2未満)、萎縮群(Z値が2以上)の3群に群別化した。

また無症候性脳病変として、無症候性脳梗塞(SBI)、脳室周囲高信号域(PVH)、深部白質病変(DSWML)を、それぞれ独立してFazekasらの分類に従い分類した[14, 15]。PVHは

3 度以上、DSWML は 2 度以上をそれぞれ異常と判定した。

統計学的解析は一般線型モデルを用いて、生活習慣病と MRI 変化の関連、そして生活習慣病と MRI 変化が認知機能低下に及ぼす影響を解析した。年齢と性がこれらの変化に関連している可能性があることから、解析に際してはこれらを共変量として使用した。統計解析には SPSS(version 22)を用い、有意レベルを $p < 0.05$ とした。

(結果)

対象の臨床的背景（生活習慣病、神経心理学的検査、MRI データ）を表 1 に示す。まず 2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙、飲酒習慣を説明因子、年齢と性を共変量、認知機能検査成績を目的変数として一般化線形モデルによる解析を行った（表 2）。2 型糖尿病は FAB スコアおよびコース立方体検査成績の低下と有意に関連していた（FAB:Wald $\chi^2 = 12.4$, $p < 0.001$ およびコース立方体:Wald $\chi^2 = 8.36$, $p < 0.01$ ）。しかし MMSE、SDS、やる気スコアに関しては 2 型糖尿病と関連は認めなかった。一方、高血圧と脂質異常症はいずれの神経心理学検査とも関連を認めなかった。喫煙、飲酒習慣を統計モデルに変数として用いても上記の結果に変化はなかった。

生活習慣病と MRI 変化の関連に関しては、年齢と性を共変量とする二項回帰分析を行った（表 3）。海馬萎縮に対して、正常群と萎縮群を比較した場合、2 型糖尿病と高血圧は有意に関与する事が示された（2 型糖尿病:Wald $\chi^2 = 6.69$, $p < 0.01$ および高血圧:Wald $\chi^2 = 5.35$, $p < 0.05$ ）。脂質異常症は海馬萎縮の程度に関連しなかった。さらに無症候性脳病変と生活習慣病の関連性をみた。高血圧は全ての無症候性脳病変の出現に有意に関連していた（PVH:Wald $\chi^2 = 9.06$, $p < 0.01$ 、DSWML:Wald $\chi^2 = 5.35$, $p < 0.05$ 、SBI:Wald $\chi^2 = 3.80$, $p = 0.051$ ）。以上より高血圧は海馬萎縮と無症候性脳病変の両者の出現に関与しており、一方 2 型糖尿病は海馬萎縮のみに関与する事が示された。

最後に、脳の構造変化と認知機能低下の関連について検討した（表 4）。海馬萎縮は FAB スコアおよびコース立方体検査成績の低下と有意に関連していた（FAB:Wald $\chi^2 = 43.5$, $p < 0.001$ およびコース立方体:Wald $\chi^2 = 22.3$, $p < 0.001$ ）が、MMSE スコアとは関連はなかった。無症候性脳病変の中で SBI は MMSE スコアの低下およびコース立方体検査成績の低下と関連しており（MMSE:Wald $\chi^2 = 5.67$, $p < 0.05$ およびコース立方体:Wald $\chi^2 = 9.20$, $p < 0.01$ ）、DSWML はうつ状態と有意に関連していた（Wald $\chi^2 = 4.26$, $p < 0.05$ ）。やる気スコアはいずれの脳変化とも関連がなかった。

(考案)

今回神経学的に正常な健常者を横断的に検討した所、2 型糖尿病は無症候性脳病変とは直接の関連はないが海馬の萎縮性変化と関連する事が示された。一方、高血圧は海馬萎縮および無症候性脳病変の両者と関連する事が示された。認知機能との関連では、2 型糖尿病は前頭葉機能検査および視空間機能検査の低下と関連していたが、記憶機能、情動機能との関

連性は認めなかった。さらに 2 型糖尿病と前頭葉機能および視空間機能との関連は神経変性病変との関連が示唆された。その理由として、海馬萎縮とこれらの認知機能検査成績の強い関連性が示されたことが挙げられる。したがって今回の研究は、2 型糖尿病患者における認知機能低下は、加齢性変化とは独立して、脳の虚血性変化よりむしろ海馬の変性変化が重要であることを示している[16]。

いくつかの地域住民での縦断的研究が、2 型糖尿病と様々な領域にわたる認知機能低下との関連を報告している[17, 18]。最近の研究でも、非健忘型軽度認知障害と 2 型糖尿病の関連性が指摘されている[19]。我々の過去の研究結果からも、メタボリック症候群を構成する要素のうち空腹時血糖の高値が実行機能の低下と関連していた[20]。別の大規模なコホート研究からも 2 型糖尿病が情報処理や実行機能の成績不良と関連していた事が報告されている。異なる対象で行った今回の研究は、これまでの多くの研究結果を支持するものである[8]。

今回の研究結果は、2 型糖尿病が海馬の萎縮を促進する可能性を示唆している。認知症を有しない 2 型糖尿病での MRI による形態変化に関する報告がある[7]。それによると 2 型糖尿病では白質と灰白質の両者の容積の減少を認めたとされる。今回の研究は海馬以外の脳領域をカバーしていないという不十分さはあるが、海馬は糖尿病で最も萎縮が現れやすい部分と言われている[4, 21]。病理学的研究でも、海馬のインスリン抵抗性はアルツハイマー病で早い段階から出現し、インシュリンシグナルの伝達障害は認知機能障害と相関する事が報告されている[22]。実験動物での研究でも 2 型糖尿病とアルツハイマー病の共通の病態的变化としてインシュリン受容体の減少と活性低下が示されている[23]。そして 2 型糖尿病のモデル動物ではアルツハイマー病病理変化が出現する。インスリン受容体発現を選択的に欠損させたマウスでは、海馬でのリン酸化タウの増加と神経変性が認められている。これらの知見を総合すると海馬のインスリン抵抗性は 2 型糖尿病とアルツハイマー病の共通した病態的特徴と考えられる。

今回の研究では 2 型糖尿病に比して軽度であるが、高血圧も海馬容積の減少に独立して関与をしていた。高血圧の場合はむしろ白質病変などの虚血性病変との関連が強かった。高血圧は脳小血管病の強い危険因子である事はよく知られている。無症候性脳梗塞は MMSE とコース立方体検査成績の低下と関連していたが、高血圧と認知機能障害との直接的な関連性はそれほど明確ではなかった。

2 型糖尿病と白質病変との関連性は今回の検討では認められなかった。この結果は一部の報告と一致しているが[16, 24]、一致しない報告も存在する[7, 25]。長期の血糖コントロールの不良は高度の白質障害の出現を来すことも報告がある[26]。したがって、2 型糖尿病による脳虚血性変化は糖尿病の程度や罹患年数に依存する可能性が高い。今回の研究ではこの点に関しては検討を行っていない。今回の検討結果からは虚血性白質変化は、糖

尿病に関連する認知機能低下とは直接の関連性は低く、神経変性変化の方がより関連することを示唆している[16]。

認知機能障害と脳構造変化の関連では、海馬の萎縮と前頭葉機能検査に関連性を認めた。最近の脳ネットワーク研究では、側頭葉内側部はデフォルトモードネットワークの重要な脳部位の一つである。このネットワークは楔前部、後部帯状回に加えて前頭葉内側部を含んでいる[27]。したがって海馬の機能障害が実行機能などの前頭葉機能障害を来すことは十分に考えられる。前頭葉機能障害が2型糖尿病で認められた理由のもう一つの可能性として、糖尿病による前頭葉での病理変化を来したことも考えられるが、今回の検討では直接の脳計測を行っていないため結論づけることは困難である。

今回の研究の限界として、横断的研究であったことが挙げられる。このため2型糖尿病、海馬萎縮、認知機能障害の相互の関連性について強く結論づけることは困難である。従って今後 MRI と認知機能を長期的にフォローをしていくことで、2型糖尿病と認知機能障害の関連がより明らかになるものと考えられる。

以上、今回の研究から2型糖尿病の患者では実行機能と視空間機能の障害が認められ、この関連は脳の虚血性変化より変性性変化の関与が大きいことが明らかとなった。この結果から、耐糖能異常のある人では血糖の適切な管理により認知症の予防につながる可能性が考えられる。そして糖尿病患者では認知症の早期発見のために、認知機能検査と MRI 検査を定期的に行う事が望ましい。

文献

- 1) Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC and Palumbo PJ (1997) Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 145: 301-308.
- 2) Li G, Rhew IC, Shofer JB, Kukull WA, Breitner JC, Peskind E, Bowen JD, McCormick W, Teri L, Crane PK and Larson EB (2007) Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 55: 1161-1167.
- 3) Allen KV, Frier BM and Strachan MW (2004) The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* 490: 169-175.
- 4) Hayashi K, Kurioka S, Yamaguchi T, Morita M, Kanazawa I, Takase H, Wada A, Kitagaki H, Nagai A, Bokura H, Yamaguchi S and Sugimoto T (2011) Association of cognitive dysfunction with hippocampal atrophy in elderly Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 94: 180-185.

- 5) Buford TW (2016) Hypertension and aging. *Ageing Res Rev* 26: 96-111.
- 6) Iadecola C and Davisson RL (2008) Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab* 7: 476-484.
- 7) Brundel M, Kappelle LJ and Biessels GJ (2014) Brain imaging in type 2 diabetes. *Eur Neuropsychopharmacol* 24: 1967-1981.
- 8) Qiu C, Sigurdsson S, Zhang Q, Jonsdottir MK, Kjartansson O, Eiriksdottir G, Garcia ME, Harris TB, van Buchem MA, Gudnason V and Launer LJ (2014) Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Ann Neurol* 75: 138-146.
- 9) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I and Pillon B (2000) The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55: 1621-1626.
- 10) Wigg CM and Duro LA (1999) The Kohs' blocks test as an important instrument to investigate the visuo-spatial impairments in myotonic dystrophy. Part I. Quantitative and qualitative analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 57: 547-555.
- 11) Zung WW (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry* 12: 63-70.
- 12) Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R and Robinson RG (1992) Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4: 134-139.
- 13) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S and Samejima H (2005) Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 382: 269-274.
- 14) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H and Yamaguchi S (1997) Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 28: 1932-1939.
- 15) Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G and Lechner H (1988) White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 19: 1285-1288.
- 16) Moran C, Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, Munch G, Wood AG, Forbes J, Greenaway TM, Pearson S and Srikanth V (2013) Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care* 36: 4036-4042.
- 17) Cukierman T, Gerstein HC and Williamson JD (2005) Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48: 2460-2469.
- 18) Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ and Mayeux R (2007) Relation

- of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 64: 570-575.
- 19) Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Baertlein L, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Mielke MM and Petersen RC (2014) Association of diabetes with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 10: 18-26.
 - 20) Bokura H, Nagai A, Oguro H, Kobayashi S and Yamaguchi S (2010) The association of metabolic syndrome with executive dysfunction independent of subclinical ischemic brain lesions in Japanese adults. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30: 479-485.
 - 21) den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A and Breteler MM (2003) Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 46: 1604-1610.
 - 22) Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ and Arnold SE (2012) Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 122: 1316-1338.
 - 23) Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, Kurinami H, Shinohara M, Rakugi H and Morishita R (2010) Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Abeta deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl AcadSci U S A* 107: 7036-7041.
 - 24) Kumar R, Anstey KJ, Cherbuin N, Wen W and Sachdev PS (2008) Association of type 2 diabetes with depression, brain atrophy, and reduced fine motor speed in a 60- to 64-year-old community sample. *Am J Geriatr Psychiatry* 16: 989-998.
 - 25) Jongen C, van der Grond J, Kappelle LJ, Biessels GJ, Viergever MA, Pluim JP and Utrecht Diabetic Encephalopathy Study G (2007) Automated measurement of brain and white matter lesion volume in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 50: 1509-1516.
 - 26) Del Bene A, Ciolli L, Borgheresi L, Poggesi A, Inzitari D and Pantoni L (2015) Is type 2 diabetes related to leukoaraiosis? an updated review. *Acta Neurol Scand* 132: 147-155.
 - 27) Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, Roffman JL, Smoller JW, Zollei L, Polimeni JR, Fischl B, Liu H and Buckner RL (2011) The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106: 1125-1165.

表 1: 臨床的背景

Vascular risk factors	
Type 2 diabetes	10.7%
Hypertension	54.4%
Dyslipidemia	47.1%
Smoking	38.5%
Alcohol habit	16.3%
Neuropsychological test score (mean \pm SD)	
Mini-mental state examination	28.0 \pm 2.1
Frontal assessment battery	16.0 \pm 1.8
Kohs' block test	100.8 \pm 19.0
Self-rating depression scale	34.5 \pm 7.6
Apathy scale	10.9 \pm 5.5
MRI findings	
Hippocampal atrophy (grade 1 / 2 / 3)	56.3% / 34.6% / 9.2%
Silent brain infarction (positive rate)	20.4%
Periventricular hyperintensity (grade \geq 3)	5.2%
DSWMH (grade \geq 2)	13.1%
DSWMH = deep and subcortical white matter hyperintensity	

表 2: 認知機能検査成績に対する生活習慣病の影響

	MMSE		FAB		Kohs' block test		SDS		AS	
	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI
Diabetes	.76	-7.11~.27	12.4**	-1.27~- .36	8.36*	-10.9~-2.1	1.29	2.83~.75	.28	-1.64~.94
Hypertension	1.27	-.48~.13	.01	-.26~.28	.35	-3.49~1.87	2.66	.19~2.0	2.68	.13~1.44
Dyslipidemia	.37	-.21~.40	.12	-.32~.22	.65	-1.57~3.77	.24	-.82~1.36	.10	-.39~1.18

All data are controlled for age and sex. * $p < .01$, ** $p < .001$

MMSE = mini-mental state examination, FAB = frontal assessment battery, SDS = self-rating depression scale, AS = apathy scale,

CI = confidence interval.

Table 3: 脳の構造変化に対する生活習慣病の影響

	HA (grade 1 vs. grade 3)		SBI		PVH		DSWMH	
	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI
Diabetes	6.69**	.23~1.66	.41	-.37~.74	.12	-1.26~.88	.06	-.58~.75
Hypertension	5.35*	.10~1.17	3.80	-.002~.72	9.06**	.48~1.93	12.8†	.38~1.29
Dyslipidemia	1.00	-.78~.25	.18	-.44~.26	.05	-.72~.57	.48	-.58~.28

All data are controlled for age. * $p < .05$, ** $p < .01$, † $p < .001$

HA = hippocampal atrophy, SBI = silent brain infarction, PVH = periventricular hyperintensity,

DSWMH = deep and subcortical white matter hyperintensity, CI = confidence interval.

Table 4: 脳の構造変化と認知機能検査成績の関連

	MMSE		FAB		Kohs' block test		SDS		AS	
	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI	Wald chi-square	95% CI
HA (grade 1 vs. grade 3)	3.46	-.03~1.01	43.5**	-1.94~-1.05	22.3**	-15.5~-6.40	.02	-1.78~2.02	.70	-.82~2.03
SBI	5.67*	.10~1.04	.84	-.59~.21	9.20**	-10.6~-2.28	1.35	-2.75~.70	.00	-1.3~1.29
PVH	.95	-1.56~.52	.06	-.92~.72	.01	-9.13~8.44	3.40	-.21~7.03	.66	-1.60~3.87
DSWMH	.30	-.69~.50	.98	-.24~.72	.23	-6.33~3.85	4.26*	-4.34~.11	1.89	-2.69~.47

All data are controlled for age. * $p < .05$, ** $p < .01$

MMSE = mini-mental state examination, FAB = frontal assessment battery, SDS = self-rating depression scale, AS = apathy scale,

HA = hippocampal atrophy, SBI = silent brain infarction, PVH = periventricular hyperintensity,

DSWMH = deep and subcortical white matter hyperintensity, CI = confidence interval.

平成 27 年度研究報告書

研究代表者

ヘルスサイエンスセンター島根生活習慣病研究部門

所属 島根大学医学部眼科学講座

氏名 大平明弘

1. 研究テーマ

眼底写真の定量的評価および全身疾患との関連性

2. 研究者氏名

大平明弘¹⁾、高井保幸¹⁾、原克典¹⁾

1. 島根大学医学部眼科学講座

3. 研究概要

緑内障患者における網膜血管径の変化と眼血流の関連

(背景)

網膜血管は、人体で唯一、直接肉眼で確認できる器官であり、あらゆる疾患において最も影響が出やすい細小血管に分類され、眼疾患にとどまらず全身疾患に伴う血管変化を直接観察することができる。緑内障は視神経が障害されることにより視野の障害をきたす疾患であり、加齢と共に有病率が増加し、近年ではアルツハイマー病などの脳血管疾患との関連が指摘されている。以前までは、緑内障の機序として、眼圧上昇に伴う機械的圧迫による視神経障害が考えられていたが、近年、日本人の緑内障患者のほとんどが正常眼圧であり、眼圧以外の要因が緑内障の発症に関与している可能性が大きくなった。その一つとして眼血流因子が注目されている。これまで、蛍光眼底造影写真撮影や、超音波カラー Doppler 法によって眼血流は評価されてきたが、判定には特殊な診断機器が必要であった。近年、半自動的に眼底写真から簡便にかつ定量的に網膜血管径を計測することができるソフトウェアが開発された。これまで、網膜血管径を定量的に測定することにより、正常人に較べ緑内障患者において網膜血管径が狭細化することが報告されており、網膜血管の狭細化が眼血流の低下を示しており、さらに緑内障の原因もしくは結果を示している可能性がある。

(目的)

これまで緑内障眼において網膜血管径の狭細化が起こっていることが報告されている。しかしながら、これらの多くは正常人と緑内障患者との個体間での比較であり、年齢・性別・既往歴等の個体差を補正しないといけないため、結果が修飾される可能性がある。我々は、第 119 回日本眼科学会にて、緑内障患者の左右眼で同一個体内比較を行ったところ、

緑内障進行眼で対照眼と比較し、網膜血管の狭細化していることを報告した。同一個体内比較することにより、個体差を補正する必要が無く、緑内障の進行が網膜血管径にどのような変化を及ぼすかがより正確に評価することが出来る。しかしながら、網膜血管の狭細化が起こっているからといって眼血流が低下しているかどうかは明らかではない。そこで、今回我々は原発開放隅角緑内障患者(POAG)の視野がより進行した眼(進行眼)と進行が少ない眼(対照眼)の視神経乳頭血流・網膜血管径および緑内障関連パラメーターの比較検討を同一個体内で行い、網膜血管径の狭細化が眼血流の低下を示しているのか、また緑内障とどのような関連があるのかを検討した。

(方法)

島根大学附属病院眼科を受診した POAG 患者症例 30 人(男性 20 人, 女性 10 人)を対象とした。レーザースペックルフローグラフィ(LSFSG)を用いて、乳頭全体の血流量を反映する MA 値を、IVAN Software を用いて網膜動脈血管径(CRAE), 網膜静脈血管径(CRVE)を、CDSketch を用いて乳頭陥凹/垂直乳頭径(C/D)比を、OCT (RS3000)で視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚(cpRNFLT)および黄班内層厚を測定した。また、視力、眼圧、視野 MD 値を診療録の記載より調査し、これらの項目について両眼比較を行った。

(結果)

進行眼では、C/D 比が有意に高値($P < 0.01$)で、MA, CRAE, MD 値, cpRNFLT, 黄班内層厚が有意に低値($p < 0.01$)であった。MA と、MD 値(正), CRAE (正), CRVE (正), cpRNFLT (正), 黄班内層厚(正), C/D 比(負)の間に有意な相関($p < 0.01$)を認めた。

(考察)

緑内障の進行が視神経乳頭血流低下、網膜動脈の狭細化に関与する可能性がある。また、網膜血管狭細化は視神経乳頭血流低下を示している可能性が示唆された。

(結語)

網膜血管径の狭細化は、眼血流低下を示しており、緑内障進行度に関連するパラメーターである。

4. 学会機関誌もしくは学会への関連論文(演題)発表状況

- (1) 高井保幸ら：原発開放隅角緑内障患者における視神経乳頭血流および網膜血管径の両眼比較 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台 (2015. 4/7 - 10)

図 1. 緑内障患者の眼底写真：緑内障進行眼(右眼)で網膜動脈・静脈の狭細および LSFSG で眼血流低下がみられる。

網膜血管径と視神経乳頭血流

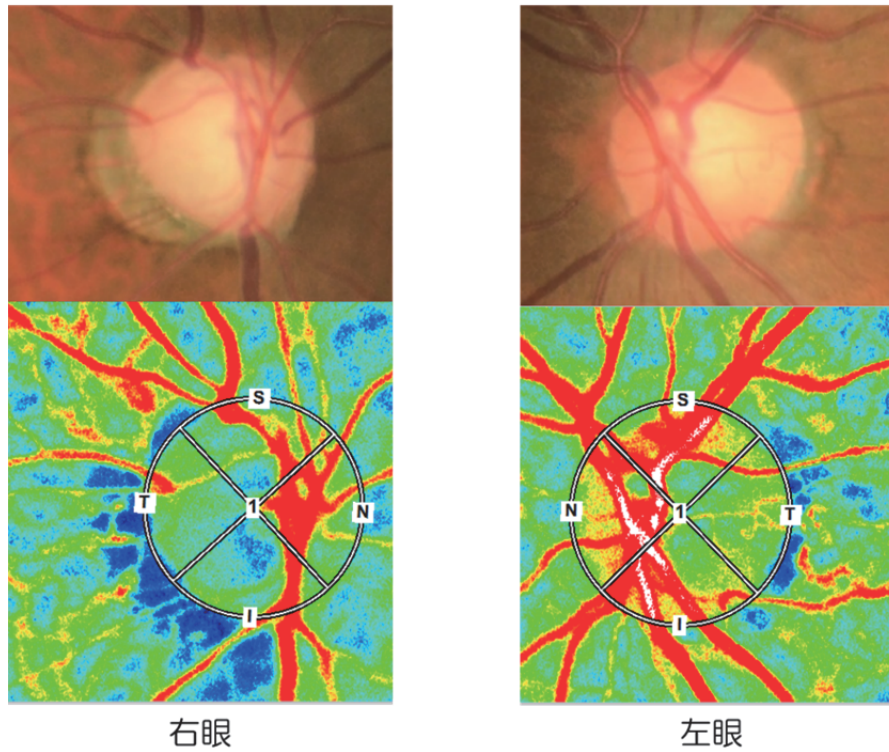
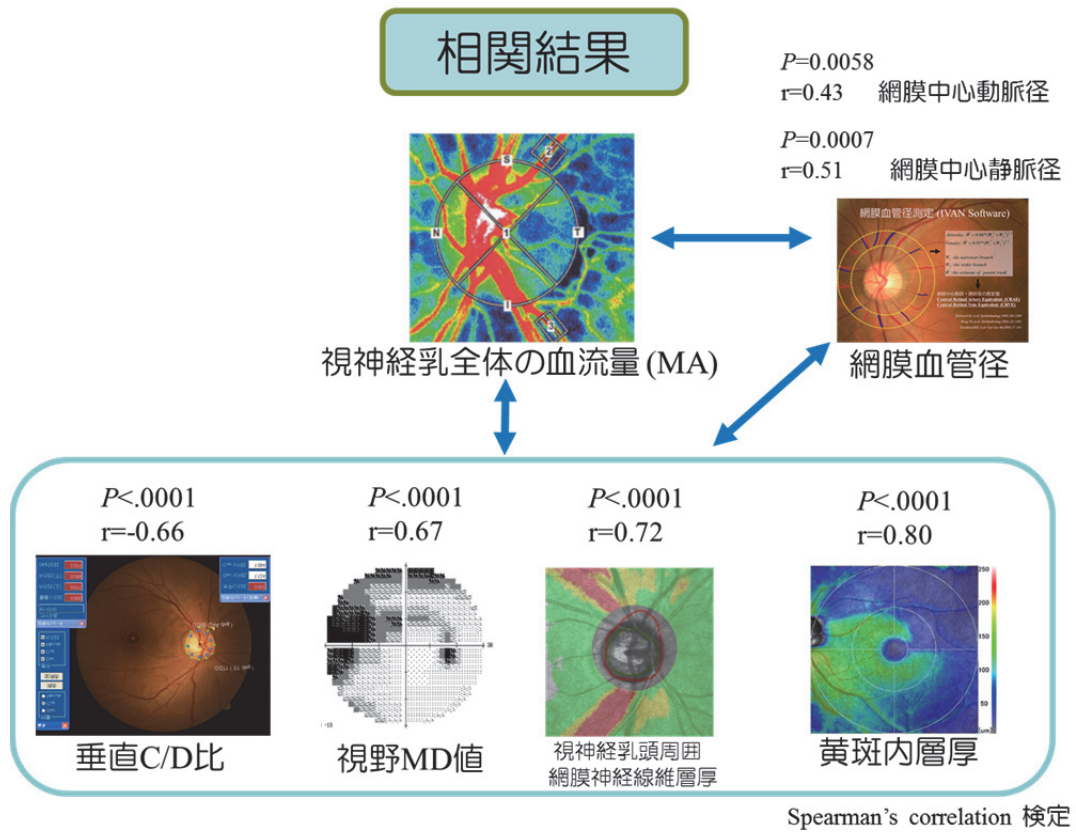


表 1. 進行眼と対照眼の比較

	進行眼	対照眼	P値
logMAR視力	0.03	-0.03	0.0601
等価球面度数 (D)	-1.50	-1.40	0.5294
眼圧 (mmHg)	14.4	13.8	0.0796
MD (dB)	-8.22	-2.97	<.0001
垂直C/D比	0.77	0.67	<.0001
視神経周囲網膜神経線維層厚 (μm)	74.3	84.8	<.0001
黄班内層厚 (μm)	72.6	84.0	<.0001
視神経乳頭血管血流	36.7	37.4	0.0167
視神経乳頭組織血流	9.4	11.0	<.0001
視神経乳頭全体血流	16.4	19.0	0.0004
網膜中心動脈径 (μm)	118.0	122.9	<.0001
網膜中心静脈径 (μm)	175.8	181.3	0.0040

表 2. 各パラメーター間の相関



平成 27 年度研究報告書

研究代表者

ヘルスサイエンスセンター島根生活習慣病研究部門

所属 島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授

氏名 杉本利嗣

1. 研究テーマ

カルシウム・リン・骨代謝に関わる新たな因子の解明

2. 研究者氏名

山内美香¹⁾、名和田清子^{1) 2)}、杉本利嗣¹⁾

島根大学医学部内科学講座内科学第一¹⁾、島根県立大学健康栄養学科²⁾

3. 研究概要

(目的)

平均寿命は延伸し、女性のみならず男性においても 80 歳を突破したが、健康寿命と平均寿命の乖離は縮まっていない。つまり介護を要する期間が延長しているのである。これへの対応として重要な疾患の一つに骨粗鬆症およびそれに伴う骨折がある。骨折しやすい人を早く見つけて、治療介入することが重要である。

骨粗鬆症では血中カルシウム(Ca)値やリン(P)値が異常をきたさないが、Ca や P 代謝に関わるビタミン D 不足が骨粗鬆症における骨の脆弱性に関わっていることが明らかとなっている¹⁻³⁾。我々もこれまでに、ビタミン D の充足状態を最も反映する 25hydroxyvitamin D [25(OH)D]の低値が日本人においても年齢、PTH、骨代謝マーカーや骨密度とは独立した脆弱性骨折のリスク因子であることを報告した⁴⁾。さらに日本人では大部分がビタミン D 不足に該当することが報告されている。このことから、ビタミン D 不足と判定された全ての例に治療介入を行うことは必ずしも現実的ではない。そこで、Ca・P・骨代謝に関わる新たな因子の解明として、ビタミン D 不足で骨折リスクが高まっている例の抽出に有用な因子を明らかにすることを目的として検討を行った。

(方法)

1) 対象

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性 201 名を対象とした。

2) 検査項目

血液検査において 25(OH)D (ng/mL)、Ca (mg/dL)、P (mg/dL)、Cr (mg/dL)、intact PTH (pg/mL)、骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 C-テロペプ

チド (CTX) (ng/mL) と、骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン N-プロペプチド (P1NP) (ng/mL)、オステオカルシン (OC) (ng/mL) を測定した。

また、DXA 法で腰椎、大腿骨頸部骨密度を測定し、椎体骨折の有無を判定した。非椎体骨折の有無は医師による聴取により確認した。非外傷性の椎体骨折および非椎体骨折のいずれかを有する者を脆弱性骨折有りと判定した。

3) 統計学的解析

統計解析は SPSS-17.0 を用い、いずれの場合も危険率 5%未満をもって有意とした。

(結果)

1) 対象者の背景

対象群の平均年齢は 63.4 ± 7.5 歳で、脆弱性骨折既往者数は 71 名であった。

2) 25(OH)D 値と各因子の単相関

25(OH)D は年齢と有意な負の相関を認めたが ($r=-0.242$, $p=0.001$)、BMI とは相関を認めなかった (表 1)。また、25(OH)D は血清 Ca 値と有意な正 ($r=0.163$, $p=0.025$)、PTH と有意な負相関を認めた ($r=-0.231$, $p=0.001$)。さらに、腰椎骨密度 ($r=0.213$, $p=0.003$)、および大腿骨頸部骨密度 ($r=0.302$, $p<0.001$) と有意な正相関を認めた。

3) 25(OH)D 値と骨代謝マーカーの単相関

25(OH)D は骨吸収マーカーである CTX と有意な負の相関を認めた ($r=-0.215$, $p=0.003$) (図 1)。また、骨形成マーカーである P1NP ($r=-0.167$, $p=0.022$) および OC ($r=-0.251$, $p<0.001$) とともに有意な負の相関を認めた。

4) 骨折の有無での各因子の比較

脆弱性骨折の有無で、年齢 (骨折有り群 65.9 ± 7.0 , 無し群 62.0 ± 7.4 , $p<0.001$)、閉経後年数 (16.5 ± 8.3 , 11.6 ± 7.7 , $p<0.001$)、25(OH)D (15.0 ± 3.5 , 17.0 ± 4.7 , $p=0.001$)、腰椎骨密度 (0.798 ± 0.145 , 0.864 ± 0.143 , $p=0.002$)、大腿骨頸部骨密度 (0.599 ± 0.097 , 0.634 ± 0.084 , $p=0.009$) に有意差を認めた (表 2)。骨代謝マーカーはいずれも骨折の有無で差を認めなかった。

5) 25(OH)D と骨代謝マーカーによる 4 群分けによる検討

25(OH)D 値と CTX をそれぞれ高値群と低値群の 2 群に分け、これらを掛け合わせた 4 群分けで検討を行った。25(OH)D と CTX で分けた 4 群間では骨折の割合に差を認めなかった (図 2)。一方、25(OH)D と P1NP で同様に 4 群分けを

行い検討したところ、高 25(OH)D かつ高 P1NP 群に比し、低 25(OH)D 低 P1NP 群は有意に骨折の割合が高かった(26.1% vs 48.9%, p=0.031) (図 3)。加えて、25(OH)D と OC による検討においても、高 25(OH)D 高 OC 群に比し、低 25(OH)D 低 OC 群は有意に骨折の割合が高かった(30.4% vs 50.9%, p=0.044) (図 4)。さらに、高 25(OH)D 低 OC 群と比しても、低 25(OH)D 低 OC 群は有意に骨折の割合が高かった(25.5% vs 50.9%, p=0.010)。

(考察)

ビタミン D 欠乏である 25(OH)D 20ng/mL 未満に該当する例は極めて多く、必ずしも全て治療対象とするわけにはいかない。ビタミン D 不足例の中でも骨折リスクが高まっている例は治療の対象となるため、その対象例を効率よく抽出できる方法の解明が臨床上極めて重要である。

ビタミン D 不足による骨脆弱性には続発性副甲状腺機能亢進症が関わる。しかしそれ以外の原因で骨脆弱性が高まっている場合もあり、これまでに我々は 25(OH)D 低値かつ PTH 低値の群でも骨折リスクが高まることを報告した⁴⁾。今回の検討では、臨床上測定可能な骨代謝マーカーについて検討したところ、25(OH)D 低値かつ P1NP 低値群、あるいは 25(OH)D 低値かつ OC 低値群で骨折の割合が高いことを明らかにした。25(OH)D 低値による骨の脆弱化の一部に骨代謝の抑制、とりわけ骨形成の低下が関わる可能性がある。

(結語)

ビタミン D 不足例の中で骨折リスクが高まっている例の抽出には、25(OH)D とともに OC、P1NP などの骨形成マーカーの測定も候補指標のひとつとしてあげられる。

文献

- 1) Cauley JA, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 149: 242-250, 2008.
- 2) Cauley JA, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res* 25: 545-553, 2010.
- 3) Looker AC, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Miner Res* 23: 143-150, 2008.
- 4) Yamauchi M, et al: Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcified tissue international* 88: 362-369, 2011.

表 1. 25(OH)D と各因子との相関：単回帰分析

	25(OH)D			25(OH)D	
	r	p値		r	p値
年齢	-0.242**	0.001	FECa	0.115	0.125
BMI	0.105	0.147	%TRP	-0.274**	<0.001
腰椎骨密度	0.213**	0.003			
大腿骨頸部骨密度	0.302**	<0.001	PTH	-0.231**	0.001
Ca	0.163*	0.025	P1NP	-0.167*	0.022
P	-0.085	0.241	OC	-0.251**	<0.001
Cr	-0.097	0.183	CTX	-0.215**	0.003
eGFR	0.120	0.100			

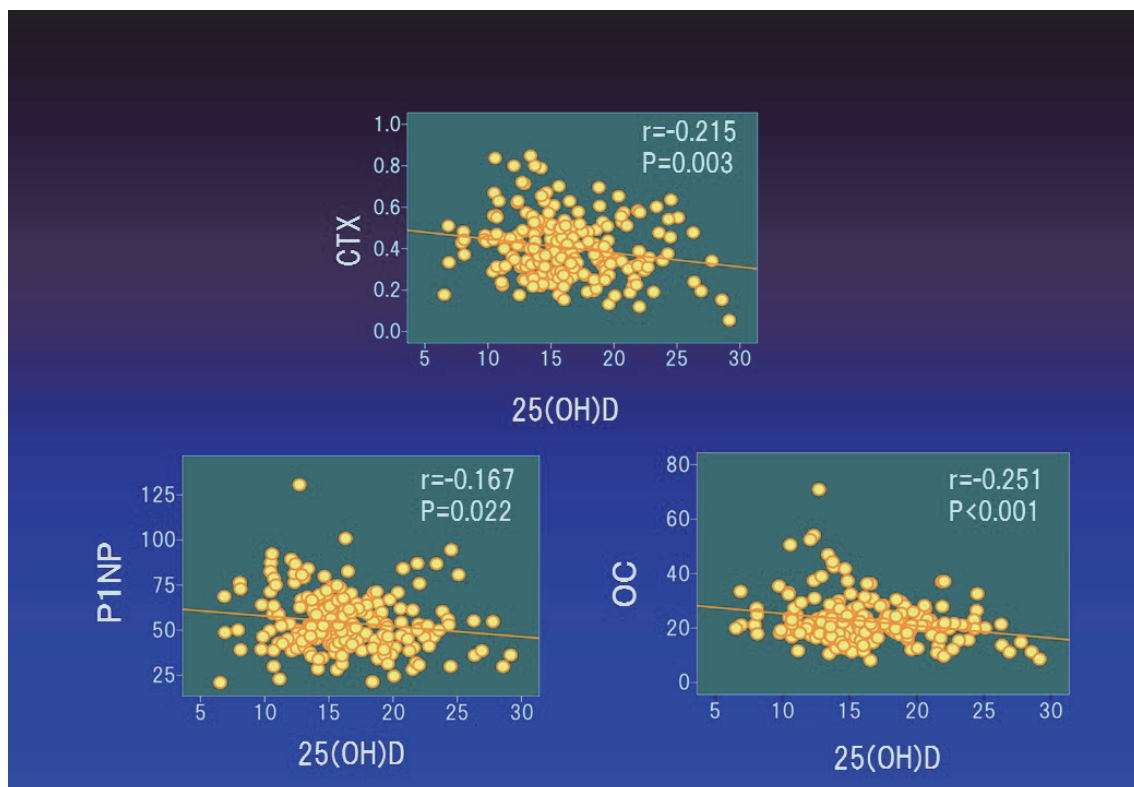


図 1. 25(OH)D と骨代謝マーカーの単相関

表 2. 全脆弱性骨折の有無での比較

全脆弱性骨折者数:71名

	全脆弱性骨折		P
	有	無	
年齢(歳)	65.9 ± 7.0	62.0 ± 7.4	<0.001
閉経後年数(年)	16.5 ± 8.3	11.6 ± 7.7	<0.001
BMI	23.1 ± 3.1	22.9 ± 3.1	0.705
握力(kg)	21.4 ± 4.8	21.9 ± 4.4	0.417
25(OH)D (ng/mL)	15.0 ± 3.5	17.0 ± 4.7	0.001
PTH (ng/mL)	45.5 ± 15.5	46.0 ± 14.8	0.821
CTX (ng/mL)	0.40 ± 0.13	0.41 ± 0.16	0.830
PINP (μg/L)	53.0 ± 14.5	55.0 ± 17.6	0.421
OC (ng/mL)	22.0 ± 7.6	22.8 ± 8.9	0.552
BMD(L2-4) (g/cm ²)	0.798 ± 0.145	0.864 ± 0.143	0.002
BMD(FN) (g/cm ²)	0.599 ± 0.097	0.634 ± 0.084	0.009

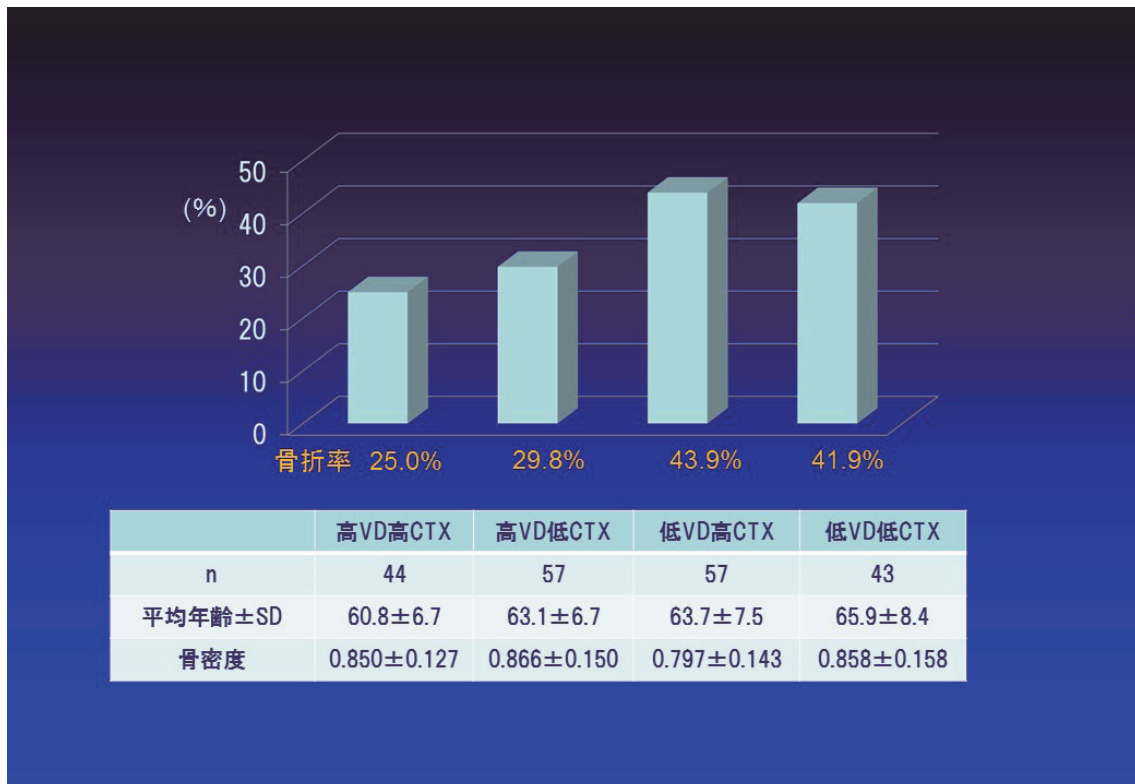


図 2. 25(OH)D と CTX による 4 群における全脆弱性骨折

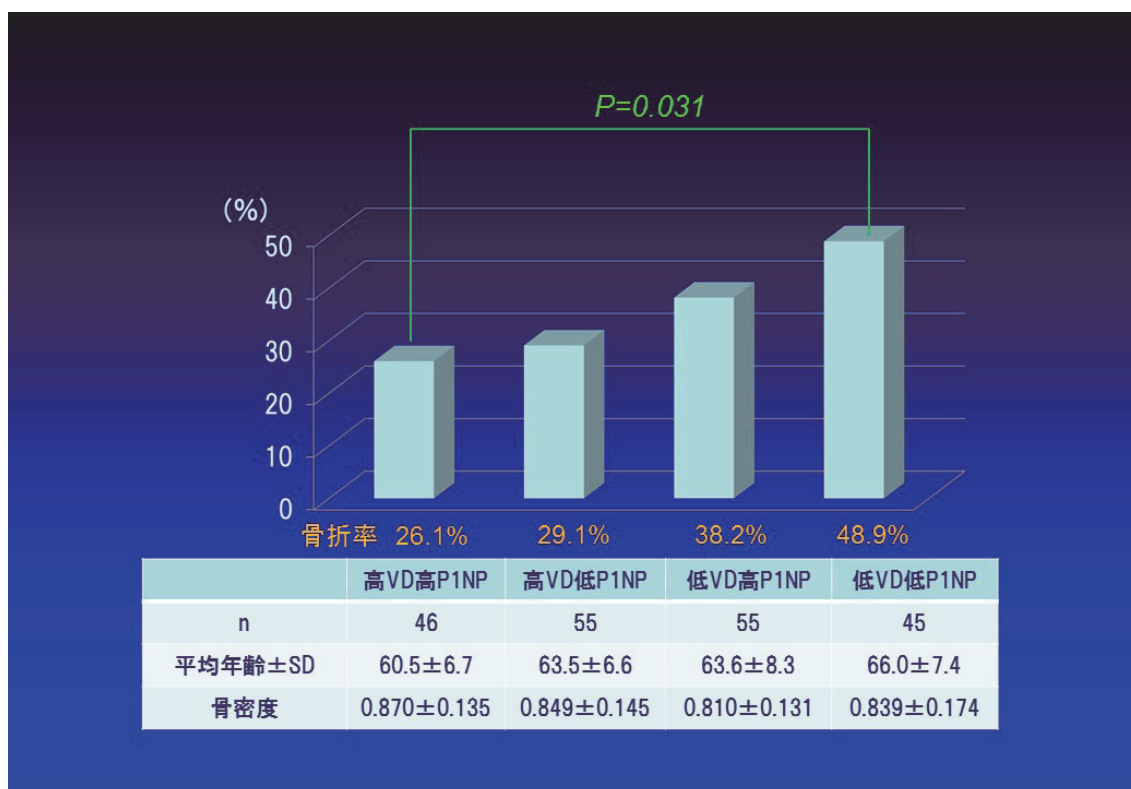


図 3. 25(OH)D と P1NP による 4 群における全脆弱性骨折

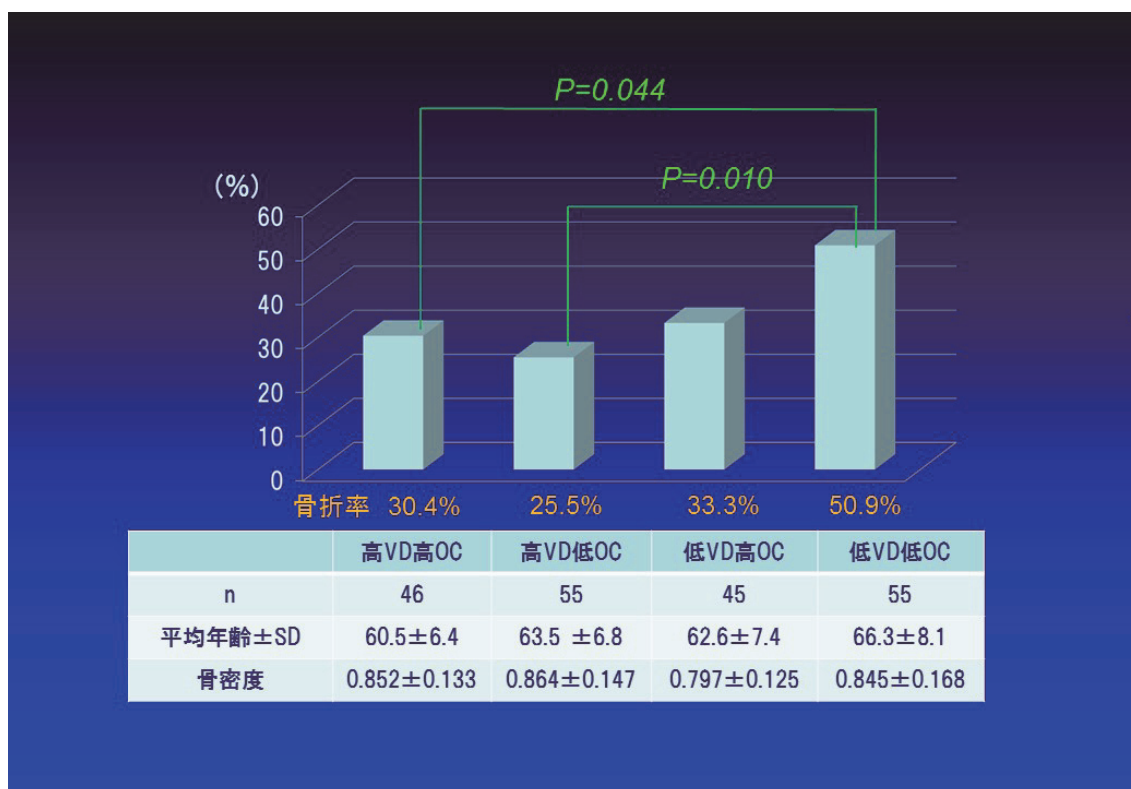


図 4. 25(OH)D と OC による 4 群における全脆弱性骨折

4. 学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）発表状況

論文

- 1) Tanaka KI, Kanazawa I, Miyake H, Yano S, Amano C, Ishikawa N, Maruyama R, Sugimoto T: Vitamin D-mediated hypercalcemia in multicentric Castleman's disease. J Bone Miner Metab. Epub ahead of print. 2015 Nov 23.
- 2) 竹野歩、金沢一平、杉本利嗣、仁科雅良：活性型ビタミン D 製剤過剰投与による高 Ca 血症を認めた 1 例、救急医学、39 (9) : 1131-1135、2015

学会発表

- 1) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. : Investigation of the Association Between Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Osteoporotic Fracture in Postmenopausal Women. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Milan, Italy, March 27, 2015
- 2) 山内美香：Update 3 副甲状腺・骨代謝 ビタミン D と骨ミネラル代謝 Update、第 25 回臨床内分泌代謝 Update、東京、2015 年 11 月 27 日
- 3) 山内 美香，名和田 清子，田中賢一郎，小川典子，山本昌弘，杉本 利嗣：閉経後女性における Fibroblast Growth Factor23 (FGF23) と骨粗鬆症性骨折の関係についての検討、第 17 回日本骨粗鬆症学会、広島、2015 年 9 月 18 日
- 4) 山内 美香，山本 昌弘，野津 雅和，名和田 清子，杉本 利嗣：閉経後健常女性における Ca・P 代謝と可溶性 α -Klotho の関係の検討、第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4 月 23 日

平成 27 年度研究報告書

研究代表者

ヘルスサイエンスセンター島根生活習慣病研究部門

所属 島根大学医学部総合医療学講座 教授

氏名 石橋 豊

1. 研究テーマ

健常者におけるコレステロール合成・吸収マーカと血管機能の関係との関係

2. 研究者氏名

石橋 豊、木島庸貴、狩野賢二、藤村洋太、山形真吾、黒河内和貴、月橋啓典、
公受伸之

3. 研究概要

(目的)

肝臓での合成コレステロールおよび小腸からの吸収コレステロールのマーカと冠動脈疾患との関連が報告されているが⁽¹⁾、健常者における両者のバランス、更には血管機能との関連の報告は多くない。そこで我々は、人間ドックを受検した健常者において合成および吸収コレステロールそれぞれのマーカと血管弾性および血管の形態変化との関連について検討したので報告する。

(方法)

2012年から2015年の間に人間ドックを受検した580人のうち内服治療をうけていない健常者256人(男/女161/95人、平均年齢55±10歳)において、血糖、脂質(総コレステロール:TCHO、HDLコレステロール:HDL、中性脂肪: TG、LDLコレステロール: LDL)、合成および吸収コレステロールそれぞれのマーカであるラソステロール(ラソS)およびカンペステロール(カンペS)を測定し、血管弾性(Cardio Ankle Vascular Index: CAVI)、頸動脈プラークスコア(CAPS)との関連の解析を行った。CAVI測定は、フクダ電子社製CAVI puls VS-1000を用いて左右で測定し、左右で高い値をCAVI値として採用した。頸動脈エコーはGEヘルスケアジャパン社製VividS5または日立社製Aviusを使って検査を行い、頸動脈プラークスコアの算出は、左右頸動脈分岐部から内頸動脈中枢側1.5cm、頸動脈末梢側に1.5cm間隔で3分割それぞれにおいて最大内中膜厚(IMT)を測定し、1.1mm以上の最大IMTを求めこれら4か所での最大IMTの総和をプラークスコア(CAPS)とした。ラソステロール、カンペステロールの測定はガスクロマトグラフィ法を用いて測定した。検査に先立って、

全員が前日の21時以降は飲水以外には摂食をしない、喫煙者においては禁煙を条件としている。統計解析においては、吸収ステロール、合成ステロールの絶対値ではなく、両者の比（カンペ/ラソステロール比）を用い、解析は統計解析ソフト JMPver12 を用いて行い、p 値 0.05 未満を有意差ありとした。

なお、この研究は、島根大学医学研究倫理委員会の承認のもと、各被験者から紙面での承諾書を得て行った。

（結果）

表 1 に研究対象の背景を示す。年齢、BMI、血圧、TCHO、TG、HDL、LDL、血糖、HbA1c、ラソステロール、カンペステロールいずれも男女に置いての差は認めなかった。図 1 に各ステロール (a)、CAVI (b) の分布を示す。ラソステロール、カンペステロールともにばらつきを認めるが、特にラソステロールにおいてばらつきは大きかった。一方、CAVI は左右での差は僅かであるが、一部ばらつきを示し、高値を解析に使用した。図 2 に吸収ステロールと合成ステロールの比（カンペ/ラソステロール比）と LDL と HDL の比（LDL/HDL）との関係を全例においてプロットし、図 3 ではカンペ/ラソステロール比と CAVI との関係 (a) および CAPS との関係 (b) をプロットした。LDL/HDL はカンペ/ラソステロール比と有意な負の相関を示し ($r=0.77$, $p=0.0003$) を示し、また CAVI および CAPS とともに弱いながらもカンペ/ラソステロール比と有意な負の相関 (CAVI; $r=0.20$, $p=0.015$) (CAPS; $r=0.16$, $p=0.023$) を示した。

CAVI および CAPS を目的変数とした各因子の単変量解析では、CAVI および CAPS とともに年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、カンペ/ラソステロール比と有意な相関を示した (表 2)。さらに、多変量解析において p 値 0.1 以下の因子を変数とした多変量解析では、CAVI は年齢、収縮血圧、LDL/HDL 比、カンペ/ラソステロール比が有意な規定因子となり、CAPS は年齢およびカンペ/ラソステロール比が有意な規定因子であった (表 3)。

（考察）

本研究では、健常者を対象に行った横断研究より吸収ステロールと合成ステロールの比が、従来の動脈硬化危険因子の年齢、血圧と同等に CAVI および CAPS の有意な規定因子であることを示し、吸収コレステロールおよび合成コレステロールのバランスが動脈硬化の進展に密接に関わることを示した。

高いコレステロール値、特に LDL コレステロールが動脈硬化の進展に関わることは広く知られるところである。ヒトのコレステロールは、肝臓での合成と小腸からの吸収により供給され、肝臓におけるコレステロール生合成に関しては、その代謝過程が明らかとなっており、その調整因子である HMG-CoA 還元酵素の阻害剤（スタチン）が広く使われている。スタチンによる脳・心血管イベント抑制効果は、多くの大規模研究により実証されている。その一方で、コレステロールの小腸からの吸収機序についても Altmann ら⁽²⁾ および Davis

ら⁽³⁾により小腸の NPC1L1 というトランスポータによりコレステロールが選択的に腸細胞に取り込まれることが明らかとなり、その阻害作用を持つエゼチミブが 18,144 例の急性冠症候群においてスタチンとの併用により心血管死を有意に減少させることが報告されている⁽⁴⁾。しかし、我々の今回の研究は、吸収コレステロールが必ずしも動脈硬化進展因子ではないことを示す結果であった。すなわち、吸収ステロール/合成ステロールの比が CAVI に示される血管弾性および動脈の形態変化を示す頸動脈プラークと逆相関、すなわち血中における吸収コレステロールの比率が高いほど動脈硬化指標が小さいことを示した。

これまでの吸収コレステロールと動脈硬化に関する研究を見ると、2008年 Fassbennder⁽⁵⁾は、65歳以上の健常者1242例において吸収ステロール、合成ステロールを測定し、吸収ステロール高値群で冠動脈疾患リスクが小さいことを示し、血管弾性を指標にした研究では、Gilling⁽⁶⁾が健常者92例を対象にCAVIを測定し、Ras⁽⁷⁾が脂質代謝異常者240例を対象に脈波伝播速度(pulse wave velocity)を測定して吸収ステロールが血管弾性の改善をもたらすと報告している。一方で、1990年 Bushwald⁽⁸⁾は、冠動脈疾患838例を対象に小腸切除を行うと心血管イベントが35%減少すると報告した (ROSCHE研究)。また2006年 Strandberg⁽⁹⁾は、冠動脈疾患376例の観察研究において、吸収ステロール高値群において脳・心血管イベントが高いと報告、さらには2014年 Kathiresanを代表とする Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators⁽¹⁰⁾は、ヨーロッパ、アフリカ、南アジア系の冠動脈疾患患者7,364例と、同疾患を有さない対照14,728例について NPC1L1 遺伝子のエクソン配列を規定し、突然変異遺伝子 (ナンセンス突然変異、スプライス部位突然変異、フレームシフト突然変異) キャリアを特定。さらに、特定の突然変異遺伝子 (p. Arg406X) を有する冠動脈疾患患者22,590例と対照68,412例についてジェノタイプを行い、突然変異遺伝子の発現と LDL-C値および冠動脈疾患リスク両者との関連を調べた。シーケンシングにより、15の NPC1L1 不活化突然変異遺伝子が特定され、各変異遺伝子についてのヘテロ接合キャリアは、およそ650人に1人の割合で存在していたと報告し、突然変異遺伝子キャリアは、非キャリアと比べて、LDL値の平均値が12mg/dL有意に低い (p=0.04) とした。また、キャリアの冠動脈疾患リスクは非キャリアと比べて53%有意に低かったと報告している。しかし、果たしてその研究結果が吸収コレステロール阻害薬の有用性をサポートするかについては未確定と言及している。

このように、吸収コレステロールの功罪については未だ定まった定説がないのが現状であるが、吸収コレステロールに肯定的な前者の報告は、健常者を対象にしているのに対して、後者の否定的な報告は、血管疾患を有する例を対象としている点が異なる。すなわち、動脈硬化が進行し心血管疾患を呈した例においては、合成コレステロール抑制に加えて吸収コレステロールを抑えることによりイベントの再発はより強く抑制されるという従来の考えが支持されるが、未だイベント発生に至っていない例においては、吸収コレステロール

の動脈効果抑制効果もあり得ることを示していると言われている。この意味において、今回の我々の研究は、この仮説を支持するものであると考える。

この研究には、いくつかの制限がある。その一つは、この研究が横断研究でありイベント発生を見ていない点である。これは、今回の研究対象者を定時的に観察することにより解決され、さらには新たな知見をもたらす可能性がある。2番目の制限として、背景に種々の動脈硬化因子、特に糖尿病あるいは耐糖能異常を有している例が含まれている可能性がある点である。糖尿病例においてはコレステロール吸収が亢進しており、コレステロール吸収阻害剤による大規模研究⁽⁴⁾においては非糖尿病例では脳・心血管イベント抑制効果は示されなかったが、糖尿病患者では有意に抑制されることが明らかとなっており、背景により吸収コレステロールの影響が異なる可能性を示唆している。この課題については、今後例数を重ねより詳細な検討が必要となる。3番目に、吸収コレステロールの質、すなわち酸化(劣化)コレステロールも含めての検討である点である。この酸化コレステロールは、コレステロールを豊富に含有する肉や卵黄の過剰な加熱や空気中での保管により生じ、またレトルト食品、揚げ物食品(ポテトチップスなど)、ファストフードなどに多く含まれるとされる。地域のファストフード店舗数と脳梗塞の発生が正の相関を示したとする報告もある(11)。すなわち、吸収コレステロールバランスが高いほど動脈硬化進展を抑制するという今回の研究結果をそのまま伝えることには制限がある。我々の結果をより確かなものにするためには、吸収ステロールに加えて酸化コレステロールのマーカ(オキシステロール)の測定を加えることが必要となる。4番目に、今回の研究対象は薬剤治療を受けていないことを条件としているが、近年使用者が急増するスタチン投与によりコレステロール吸収が亢進することが明らかとなっている。スタチンのみならず他の脂質改善剤投与下での同様の検討は重要である。最後に、吸収コレステロールバランスが動脈硬化抑制に作用した機序についてのデータを提示できていない点である。先述の酸化コレステロールの摂取状況、炎症マーカ、酸化LDLなど動脈硬化促進因子の研究が必要となる。今後、これらの課題の解決に向けてさらに研究を進める予定である。

この研究は、動脈硬化に影響を与える脂質代謝において吸収コレステロールが血管弾性、血管形態変化と密接な関連をもつことを示している。従来の生活指導においては、脂質の改善を目標としての脂質摂取の制限を基本としているが、動脈硬化の前段階である健常者においては、栄養指導指針の一助となると考えられる。

吸収・合成ステロール分布 およびCAVI分布

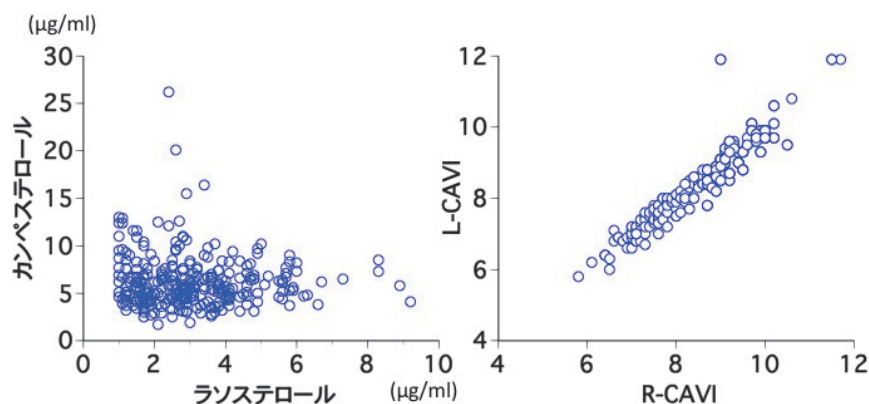


図 1 : 吸収ステロール (カンペステロール) を縦軸に、合成ステロール (ラソステロール) を横軸にした全例プロットを左側に示す。CAVIの左・右の測定値をそれぞれ縦軸および横軸にプロットしたものを右側に示す。いずれもそれぞれの指標のばらつきを示すものである。

LDL/HDL比と吸収・合成ステロール比との関係

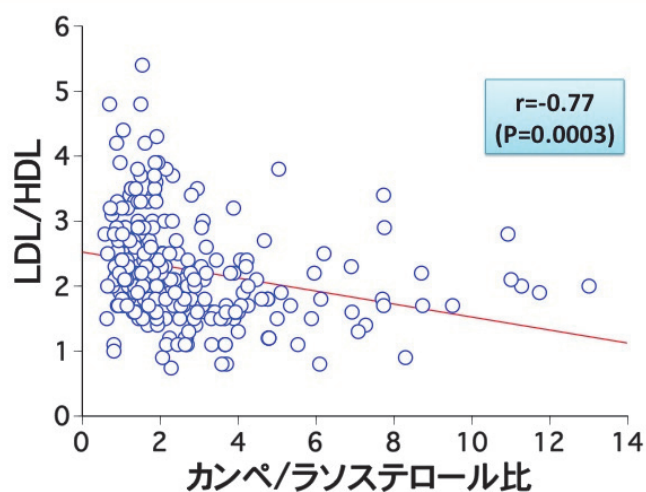


図 2 : LDL/HDL比を縦軸に吸収・合成ステロールバランス (カンペ/ラソステロール比) を横軸に全例をプロットした。有意な負の相関を示した ($r=-0.77$, $p=0.0003$)

CAVIまたはCAPSと吸収・合成ステロール比との関係

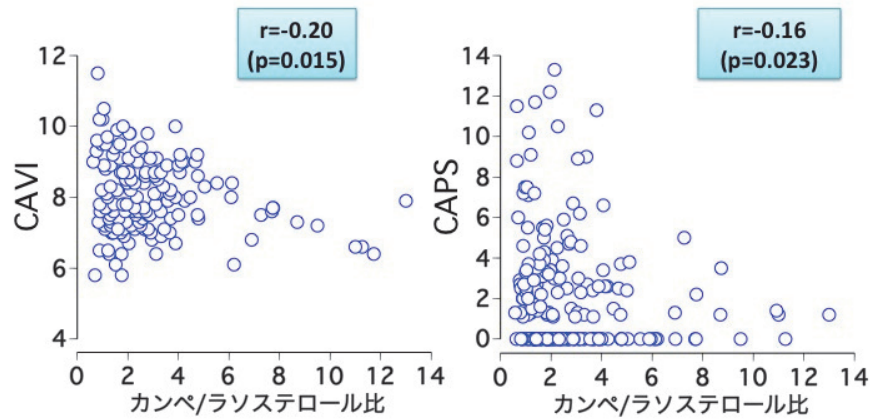


図3：CAVIおよびCAPSと吸収・合成ステロールバランス（カンペ/ラソステロール比）との関係をそれぞれ左、右に示す。CAVIおよびCAPSともに弱いながらも有意な負の相関（CAVI； $r=-0.20$, $p=0.015$ ）（CAPS； $r=-0.16$, $p=0.023$ ）を示した。

表1

受検者背景

	Total (256)	男性 (161)	女性 (95)	<i>P</i>
Age	56±10	54±10	56±9	NS
BMI	22.8±3.2	23.3±3.0	21.9±3.2	NS
腹囲	82±9	84±9	78±9	NS
喫煙	24	23	1	NS
SBP (mmHg)	125±14	128±13	121±15	NS
DBP (mmHg)	76±10	78±9	71±10	NS
TCHO (mg/dl)	227±32	222±31	235±33	NS
TG (mg/dl)	120±81	138±93	91±44	NS
HDL (mg/dl)	65±17	61±15	73±18	NS
LDL (mg/dl)	137±30	135±29	139±31	NS
FBS (mg/dl)	99±14	102±15	95±8	NS
HbAc1	5.5±0.5	5.5±0.6	5.5±0.4	NS
ラソステロール (μg/ml)	3.05±1.52	3.42±1.50	2.45±1.34	NS
カンペステロール (μg/ml)	6.24±2.80	6.04±2.63	6.58±3.02	NS

表 2

Univariate Analyses for CAVI and Plaque Score				
	CAVI		Plaque Score	
	r	p	r	p
Age	0.58	<0.0001	0.33	<0.0001
BMI	0.13	0.107	0.09	0.197
SBP	0.26	0.001	0.18	0.011
DBP	0.14	0.094	0.16	0.019
TG	0.14	0.081	0.11	0.121
LDL/HDL比	0.15	0.068	0.11	0.123
FBS	0.07	0.390	0.11	0.057
カンペ/ラソステロール比	-0.20	0.015	-0.16	0.023

表 3

Multivariate Analyses for CAVI and Plaque Score				
	CAVI		Plaque Score	
	F	p	F	p
Age	75.94	<0.0001	26.27	<0.0001
SBP	6.19	0.013	2.17	
DBP	0.89		3.24	
TG	2.06			
LDL/HDL比	9.72	0.002		
FBS			0.35	
カンペ/ラソステロール比	8.56	0.004	6.16	0.014

参考文献

1. Matthan NR, Zhu L, Pencina M, D'Agostino RB, Schaefer EJ, Lichtenstein AH. Sex-specific differences in the predictive value of cholesterol homeostasis markers and 10-year cardiovascular disease event rate in Framingham Offspring Study participants. *Journal of the American Heart Association* 2013;2:e005066.
2. Altmann SW, Davis HR, Jr., Zhu LJ et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science (New York, NY)* 2004;303:1201-4.
3. Davies JP, Levy B, Ioannou YA. Evidence for a Niemann-pick C (NPC) gene family: identification and characterization of NPC1L1. *Genomics* 2000;65:137-45.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine* 2015;372:2387-97.
5. Fassbender K, Lutjohann D, Dik MG et al. Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk--the LASA study. *Atherosclerosis* 2008;196:283-8.
6. Gylling H, Halonen J, Lindholm H et al. The effects of plant stanol ester consumption on arterial stiffness and endothelial function in adults: a randomised controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2013;13:50.
7. Ras RT, Fuchs D, Koppenol WP et al. The effect of a low-fat spread with added plant sterols on vascular function markers: results of the Investigating Vascular Function Effects of Plant Sterols (INVEST) study. *Am J Clin Nutr* 2015;101:733-41.
8. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *The New England journal of medicine* 1990;323:946-55.
9. Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH, Miettinen TA. Cholesterol and glucose metabolism and recurrent cardiovascular events among the elderly: a prospective study. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:708-14.
10. Myocardial Infarction Genetics Consortium I. Inactivating mutations in NPC1L1

and protection from coronary heart disease. The New England journal of medicine
2014;371:2072-82.

11. Morgenstern LB, Escobar JD, Sanchez BN et al. Fast food and neighborhood stroke risk. Ann Neurol 2009;66:165-70.