

《原著》

HbA1c と動脈の硬さの関連に関する研究：岩木健康増進プロジェクトでの横断研究と追跡研究

有賀玲子^{1,2}、高橋一平¹、鈴木一宏³、
関根陽平¹、和田尚子^{1,4}、高橋和幸⁵、
山田睦雄⁶、田中里奈⁷、松坂方士⁷、
梅田孝⁸、中路重之¹

- 1 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座
- 2 岐阜県庁
- 3 日本体育大学
- 4 弘前大学大学院医学研究科形成外科学講座
- 5 弘前学院大学
- 6 流通経済大学
- 7 弘前大学大学院医学研究科地域がん疫学講座
- 8 名城大学

キーワード

- 1. 動脈硬化
- 2. 糖尿病
- 3. brachial-ankle pulse wave velocity
- 4. HbA1c
- 5. 加齢

糖尿病と動脈硬化の関連を見るために、HbA1c と brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) の関係について青森県の一般住民を対象に疫学的検討(横断研究と追跡研究)を行った。対象は、横断研究は2012年の岩木健康増進プロジェクトの参加者986名、追跡研究は2005年と2012年の二回とも受診していた296名であった。前者は3つの年齢階級群(20-39歳、40-59歳、60歳以上)、後者は2つの年齢階級群(60歳未満、60歳以上)で検討した。調査項目は、BMI、生活習慣(喫煙、飲酒、運動習慣)、baPWV及び収縮期・拡張期血圧、及び血清中のHbA1c、血清脂質(HDLコレステロール、LDLコレステロール)などであった。HbA1c値とbaPWV値との関係を重回帰分析で解析した。横断研究では、重回帰分析の結果、HbA1c値がbaPWV値と正の相関を示したのは60歳以上群の男性のみであった(p=0.01)。追跡研究では、男女とも両年齢群ともHbA1c変化量とbaPWV値変化量の間有意な相関関係はみられなかった。以上より、先行研究と同様、一般住民集団における疫学的検討でも糖尿病と動脈硬化の有意な関連性が示唆され、それは60歳以上の男性で顕著であった。

体力・栄養・免疫学雑誌 第24巻 第1号 35-43頁 2014年

緒言

“人は血管とともに老いる”という医学上の格言とも言える言葉がある。すなわち、動脈硬化が個人の健康度や寿命を左右するという意味である。もちろん、その過程には、現在日本人の3/4の死因を占める生活習慣病(成人病)が存在する。

一方、糖尿病は、国民病と呼ばれる。その意味するところは、多くの国民がこれに罹患し、さらに致命に及ぶ疾患であるということである。実際、糖尿病が動脈硬化を介して血管性疾患群を惹起することは広く知られている¹⁻³⁾。

糖尿病罹患数は増加の一途をたどり、平成24年度の国民健康栄養調査の結果では、“糖尿病が強く疑われる者(糖尿病有病者)”は約950万人、“糖尿病の可能性を否定できない者(糖尿病予備群)”は約1,100万人と推計されている⁴⁾。

糖尿病有病者ではより広範な、そしてより進展した動脈硬化病変をみることは臨床的にも病理学的にも確かめられている⁵⁾。しかし、そのメカニズムは複雑である。まず、糖尿病が起こる背景としての肥満やインスリン抵抗性などの病態は、それ自体が動脈硬化の危険因子である⁶⁾。脂肪組織からのサイトカインの分泌、インスリン抵抗性によるインスリン作用の不足、あるいは高インスリン血症による障害などが挙げられる^{7,8)}。以上より、さまざまな危険因子が同時に一人のヒトに起こる、いわゆるメタボリックシンドロームも危険因子である。さらに糖尿病があると、血液粘度、脂質異常症、高血圧などの危険因子もさらに高度になることが問題にされている。このような危険因子に加えて、血管の細胞生物学的研究から動脈硬化をおこしやすい血管平滑筋細胞の形質が獲得されていることが明らかにされている。すなわち糖尿病状態では動脈硬化が形成される以前から内膜肥厚を促進する細胞増殖が

表 1. 年代別の対象者数
横断研究 (2012 年の受診者数)

	男性	女性	総計
20-39 歳	74	90	164
40-59 歳	135	221	356
60 歳以上	164	302	466
総計	373	613	986

	男性	女性	総計
60 歳未満	79	116	195
60 歳以上	34	67	101
総計	113	183	296

多くみられ、それには PDGF 受容体や TGF- α 受容体の高発現を伴っているということである^{9,11)}。

このほか、動脈硬化は多くの関連因子によって影響を受けることが知られている。例えば生活習慣(喫煙、飲酒、運動、食事など)、肥満、脂質異常症などであり、これらが動脈硬化の形成・進展に寄与するということが、糖尿病もその主要な因子である。

糖尿病の状況を評価することのできる指標の一つに HbA1c があり、測定の簡便さから日常診療でもしばしば行われる検査として普及しているが、一方で、これまで動脈硬化を簡便にかつ客観的に評価する方法は存在しなかったと言える。勿論、頸動脈エコーや眼底動脈での動脈硬化の評価方法は存在したが、あくまで大まかな分類にとどまっていた。また何よりもこの両測定方法には一定の技量を備えた測定者が不可欠であり、そのことが大人数を対象とする疫学研究への適用を阻んできた。血圧の測定も動脈硬化の指標の一つとして長い間用いられてきたが、それとて測定条件の相違(とくに心理的因子)に影響を受けるという大きな欠点を有している。以上の背景より、多くの疫学研究における、動脈硬化と種々の病態・疾病との詳細な検討は立ち遅れていたといえよう。

動脈硬化を評価する優れた指標の一つたりうるものとして、brachial-ankle pulse wave velocity (以下 baPWV) は以前より注目されてきたが¹²⁾、近年、簡易な血圧脈波装置が開発され、それから算出される baPWV が、種々の疫学調査に使われるようになってきた¹³⁻¹⁶⁾。その理由として、本測定には特殊な技術を要さず、また被検者に与える侵襲はほとんどなく、測定時間も 10 分程度と短いことなどがある。

糖尿病と動脈硬化関連疾患の関係を、長期観察で検討した大規模研究は多い。たとえば、久山町研究¹⁷⁾、DCCT (Diabetes Control and Complication Trial)¹⁸⁾、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)^{19,20)}、Finnish Study²¹⁾、DECODE study²²⁾、Funagata Study²³⁾、Biobank Cohort Study²⁴⁾などの研究である。しかし、一

般住民を対象として糖尿病と動脈硬化そのものとの関係を検討した研究は少ない。その理由として、baPWV の測定方法の開発の歴史が比較的浅いものであることが挙げられる。

本研究では、岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診の 2012 年の参加者を対象に、HbA1c と baPWV の関係を横断的に検討した。また、岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診を 2005 年と 2012 年ともに受診した者で、HbA1c 値変化量と baPWV 値、収縮期血圧値変化量の関係を解析し、糖尿病 (HbA1c) の経時的変化が動脈硬化 (baPWV) の経時的変化に及ぼす影響を縦断的に検討した。

本研究の特長は以下のような点である。

- ① 比較的歴史の浅い血圧脈波測定法の 7 年間の経過を追った、数少ない縦断的な観察結果である。
- ② 男女とも 20 歳以上の幅広い年代での検討を行った。
- ③ 肥満、喫煙、運動などの交絡因子で調整した多変量解析 (重回帰分析) を行った。

対象と方法

1. 対象者

① 横断研究

2012 年の岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診参加者を対象とした。全参加者のうち、データ欠損のあるものを除いた 986 名 (男性 373 名、女性 613 名) を解析対象とした (表 1)。統計解析は、全対象者を年齢階級で 20-39 歳、40-59 歳、60 歳以上の 3 群に分けて行った。

② 追跡研究

2005 年と 2012 年度の岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診の両方に参加した者 296 名 (男性 113 名、女性 183 名) を対象とした (表 1)。全参加者のうち、糖尿病および悪性新生物の既往、免疫機能に影響する服薬 (ステロイド等)、ならびにデータ欠損がある者を除外した。横断研究に比し対象人数が大きく減ることから、統計解析にあたっては、全対象者を年齢階級で 20-59 歳 (60 歳未満) と 60 歳以上の 2 群に分けることとした。

2. 方法

調査日は 2005 年が 4 月 19 日~4 月 28 日、2012 年が 5 月 26 日~6 月 4 日であった。

アンケートにて性別、年齢、既往歴、現病歴、薬物の服用状況、生活習慣に関する項目 (喫煙量、飲酒量、運動習慣) を調査した。体格の指標として身長および体重を測定し、Body Mass Index (BMI) を算出した。

表 2 年齢階級別 BMI、血圧及び HbA1c の値 (2012 年)

		20-39 歳	40-59 歳	60 歳以上
男性	BMI (kg/m ²)	23.7 ± 4.0	23.5 ± 2.7	23.5 ± 2.9
	収縮期血圧 (mmHg)	123.3 ± 15.7	125.7 ± 16.8	140.3 ± 17.7***###
	拡張期血圧 (mmHg)	74.4 ± 11.7	77.1 ± 12.6	79.7 ± 11.4**
	HbA1c (%)	5.0 ± 0.3	5.2 ± 0.5	5.5 ± 0.8***###
	baPWV(cm/sec)	1231 ± 142.9	1382 ± 207.7***	1864 ± 342.4###
女性	BMI (kg/m ²)	20.8 ± 2.9	22.3 ± 3.3***	23.3 ± 3.2***#
	収縮期血圧 (mmHg)	113.4 ± 13.4	125.7 ± 18***	137.4 ± 16.7***###
	拡張期血圧 (mmHg)	69.4 ± 10.8	76.5 ± 12.3***	77.1 ± 11.7***
	HbA1c (%)	5.0 ± 0.2	5.3 ± 0.7**	5.4 ± 0.6***#
	baPWV(cm/sec)	1093 ± 121.8	1327 ± 207.1***	1716 ± 305.7***###

一元配置分散分析と Tukey テスト

20-39 歳群との比較 **: p<0.01、***: p<0.001

40-59 歳群との比較 #: p<0.05、###: p<0.01、####: p<0.001

採血は早朝空腹時に座位にて肘正中静脈より行った。血液検査項目は血清血糖値、HbA1c、トリグリセリド、HDL コレステロール測定で、いずれも酵素法で行い、測定は三菱化学メディエンスへ外部委託した。なお、HbA1c は JDS 値で示した。

baPWV はボリューム・プレチスモグラフィ装置によって測定した(Form PWV/ABI, OMRON COLIN Co Ltd, Tokyo, Japan)。測定原理についてはすでに Lehmann らによって報告・検証されている²⁵⁾。対象者を仰向けにして心電図を取り付け、カフを両上腕と両足首に巻き付けた。上腕動脈および脛骨動脈の脈圧波形と容量脈拍の形態と血圧を、プレチスモグラフィセンサーおよびオシロ・メトリックセンサーにより測定した。十分な脈波を計測するために、測定は 10 秒間行われた。波形は、位相速度法によって自動的に測定された。5Hz 以上の波形要素はパスフィルターにより計測され、波面が決定された。上腕波形の波面と足関節波形の波面の時間差を ΔTba と定義した。胸骨頸切痕から上腕および足関節までの距離は、対象者の身長から自動的に算出していた。胸骨頸切痕から上腕までの距離は「Lb = 0.2195 × 身長(cm) - 2.0734」から、胸骨頸切痕から足関節までの距離は「La = 0.8129 × 身長(cm) + 12.328」から算出した。baPWV は安静時の「baPWV = (La - Lb) / ΔTba」により算出した。

血圧は baPWV 測定で得られた上腕血圧の値を用いた。

また、本研究は弘前大学医学部倫理委員会の審査と許可を経た上で、すべて対象者から文書での同意を得た。

統計解析

結果は、すべて平均値 ± 標準偏差で示した。

- ① 横断研究: 各年齢群間の比較には、一元配置分散分析と Tukey 検定を用いた。また、各年齢群の喫煙、飲酒、運動習慣及び脂質異常症の有無の比較にはカイ二乗検定を用い、2 群間の比較にはウィルコクソン検定を用いた。また、baPWV 値を目的変数とし、HbA1c 値を説明変数として、重回帰分析を行った。その際、年齢で調整した。
- ② 追跡研究: baPWV 値変化量を目的変数とし、HbA1c 値変化量を説明変数として、重回帰分析を行った。その際、喫煙量、飲酒量、運動習慣、BMI、年齢の変化量及び高血圧・脂質異常症の有無で調整した。

データの入力および解析は SPSS version 18.0J(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)により行われた。統計学的な有意水準は、p<0.05 で有意差ありとした。

結果

① 横断研究

3 年齢階級群の baPWV 値と BMI、収縮期血圧値、拡張期血圧値、HbA1c 値の平均値 (± 標準偏差値) を表 2 に示した。男性の BMI を除く各項目値について、男女とも 60 歳以上になると有意に高くなっていった。

各群の生活習慣と脂質異常症の状況を表 3 に示した。男女とも高齢群で喫煙率が低く、運動習慣の頻度が高い傾向にあった。脂質異常症の有病率も加齢とともに有意に高くなっていった。

各年代群別の HbA1c 値別 baPWV の平均値 (± 標準偏差) を示した (表 4)。男女の 40-59 歳群でいずれも HbA1c 値 6.1%以上の群の baPWV 値が同じ年齢群の 5.2%未満群より有意に高かった。他の群間に有意差は見られなかった。

表 3 年齢階級別習慣喫煙・習慣飲酒・定期的運動習慣及び脂質異常症の有無 (2012 年) (%)

			20-39 歳	40-59 歳	60 歳以上
男性	習慣喫煙***	はい	35 (47.3)	55 (40.7)	28 (17.1)
		いいえ	39 (52.7)	80 (59.3)	136 (82.9)
	習慣飲酒*	はい	41 (55.4)	103 (76.3)	115 (70.1)
		いいえ	33 (44.6)	32 (23.7)	49 (29.9)
	定期的運動習慣*	はい	21 (28.4)	32 (23.7)	64 (39.0)
		いいえ	53 (71.6)	103 (76.3)	100 (61.0)
脂質異常症*	はい	3 (4.1)	8 (5.9)	21 (12.8)	
	いいえ	71 (95.9)	127 (94.1)	143 (87.2)	
女性	習慣喫煙***	はい	9 (10.0)	22 (10.0)	5 (1.7)
		いいえ	81 (90.0)	199 (90.0)	297 (98.3)
	習慣飲酒***	はい	37 (41.1)	64 (29.0)	44 (14.6)
		いいえ	53 (58.9)	157 (71.0)	258 (85.4)
	定期的運動習慣**	はい	20 (22.2)	55 (24.9)	107 (35.4)
		いいえ	70 (77.8)	166 (75.1)	195 (64.6)
脂質異常症***	はい	1 (1.1)	10 (4.5)	64 (21.2)	
	いいえ	89 (98.9)	211 (95.5)	238 (78.8)	

カイ二乗検定 *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001

表 4・HbA1c 値別にみた baPWV 値

年代	HbA1c(%)	男性		女性	
		人数	baPWV (cm/sec)	人数	baPWV (cm/sec)
20-39 歳	5.2 未満	50	1244.1 ± 51.5	66	1086.6 ± 134.3
	5.2 以上	20	1237.6 ± 30.5	22	1106.5 ± 72.9
	5.6 以上	4	1227.6 ± 14.6	2	1134.8 ± 165.1
40-59 歳	5.2 未満	65	1336.1 ± 94.1	107	1291.9 ± 186.8
	5.2 以上	54	1408.5 ± 09.5	85	1335.9 ± 219.0
	5.6 以上	9	1420.8 ± 24.9	21	1404.1 ± 212.0
	6.1 以上	7	1562.2 ± 92.4*	8	1487.2 ± 205.5*
60 歳以上	5.2 未満	50	1838.2 ± 346.1	86	1712.3 ± 352.4
	5.2 以上	62	1792.6 ± 317.3	135	1727.7 ± 297.7
	5.6 以上	29	1893.0 ± 272.2	59	1705.4 ± 250.3
	6.1 以上	23	2072.6 ± 407.6	22	1683.2 ± 308.9

*p<0.05 同年代の 5.2 未満群との比較

3 年代群別に重回帰分析を行った結果を表 5 に示した。40 歳以上では男女とも収縮期血圧が baPWV と正の相関を示し (いずれも p<0.01)、男性の 20-39 歳では定期的運動習慣が負の相関関係を示した (20-39 歳群 p=0.02)。HbA1c が baPWV と正の相関を示したのは 60 歳以上群の男性のみであった (p=0.01)。

② 追跡研究

男女とも両年齢群とも HbA1c 値変化量と baPWV 値変化量の間に関連関係はみられなかった (表 6)。

考察

本研究は、糖尿病と動脈硬化の関係について、一般住民を対象に横断的かつ縦断的に検討した初めての疫

学研究である。

baPWV 測定方法が登場して以来、その簡便さも手伝い、動脈硬化の指標として baPWV が多くの研究で用いられるようになった。これまでのところ、その活用範囲は、臨床寄りの研究 (健診データを用いた疫学研究や、大型の臨床研究など) にとどまっているが、いずれ baPWV を用いた大規模な疫学研究が登場するであろう。

これまでの baPWV を用いた動脈硬化と糖尿病の関係を検討した報告は、大略以下のように総括できる。すなわち、糖尿病患者あるいは境界型糖尿病患者における baPWV 値は対照群 (正常群) に比較し高値を示す²⁶⁻³¹⁾。また、高血圧を合併した糖尿病患者の baPWV 値は、合併しない糖尿病患者のそれより有意に高い³²⁾。

表 5 重回帰分析による関連因子と baPWV 値の関係
男性

	20-39 歳		40-59 歳		60 歳以上	
	β	p 値	β	p 値	β	p 値
習慣喫煙	0.09	0.42	-0.02	0.81	0.06	0.35
習慣飲酒	0.04	0.69	0.05	0.49	0.12	0.07
定期的運動習慣	-0.24	0.02	-0.14	0.06	-0.06	0.34
脂質異常	-0.04	0.71	0.12	0.12	0.07	0.32
収縮期血圧	0.34	0.06	0.47	<0.001	0.27	<0.001
BMI	-0.16	0.16	-0.04	0.59	-0.19	0.01
HbA1c	0.01	0.93	0.11	0.12	0.17	0.01

女性

	20-39 歳		40-59 歳		60 歳以上	
	β	p 値	β	p 値	β	p 値
習慣喫煙	0.11	0.23	-0.02	0.69	0.02	0.74
習慣飲酒	-0.1	0.32	-0.06	0.24	0.06	0.22
定期的運動習慣	0.1	0.25	0.02	0.71	-0.09	0.05
脂質異常	0.00	0.96	0.01	0.78	0.09	0.06
収縮期血圧	0.09	0.56	0.45	<0.001	0.40	<0.001
BMI	0.00	0.96	-0.02	0.68	-0.07	0.17
HbA1c	-0.06	0.56	0.03	0.51	-0.07	0.17

年齢で調整

表 6 baPWV 値変化量と HbA1c 値変化量の関係 (重回帰分析)

男性

baPWV	β	p 値	R ²
60 歳未満	-0.060	0.606	0.285
60 歳以上	0.194	0.418	0.474

女性

baPWV	β	p 値	R ²
60 歳未満	0.036	0.711	0.268
60 歳以上	-0.187	0.234	0.266

2005 年の baPWV、年齢、BMI、喫煙量、飲酒量、運動量、閉経の有無、高血圧の有無、脂質異常の有無、baPWV、HbA1c 値、及び 2005 年～2012 年までの上記各項目の変化量で調整

表 7 HbA1c 値が 6.1%以上の者の割合(%)

	2012 年国民健康栄養調査		2012 年本調査		
	男性	女性	男性	女性	
20-29 歳	0.6	0	20-39 歳	0	
30-39 歳	1.4	1.1			
40-49 歳	5.4	1.7			
50-59 歳	12.2	6.2	40-59 歳	5.2	3.6
60-69 歳	20.7	12.6	60 歳以上	14.1	7.6
70 歳以上	23.2	16.7			
総計	15.2	8.7	総計	8.0	5.0

日本の研究では、Shimizu らは、長崎県の五島列島で 1,412 名 (30-79 歳) の男性を対象に調査し、糖尿病患者の baPWV 値が高かったが、とくに高中性脂肪の糖尿病患者で顕著であったと報告している³³⁾。

本研究の横断研究では、男性の 60 歳以上群でのみ

HbA1c 値と baPWV 値との間に有意な正の相関がみられた。横断研究の結果の解釈で問題となるのがその因果関係である。すなわち、今回の結果では二つの解釈が存在する。「糖尿病の存在が一定のメカニズムを介して baPWV 値を押し上げた」、または「動脈硬化の存在は糖尿病あるいは耐糖能の低下を促進するような他の危険因子の存在を示唆する」のである。60 歳以上という年齢を加味すると、後者の解釈も当然否定できず、両解釈ともいづれも可能性として残される。

一方、追跡研究では、HbA1c 値の 7 年間の変化量と baPWV 値の変化量との間に有意な関連は 2 つの年齢階級群ともにみられなかった。これは、言い換えれば、糖尿病 (HbA1c) の進展・変化が動脈硬化 (baPWV) の進展に有意な影響を与えなかったということである。

以上の矛盾した横断研究と追跡研究の結果をどのように解釈すべきであろうか。

まず、両研究の持つ本質的な意味を考える必要がある。横断研究は HbA1c と baPWV の現状値同士の関係を見ているのであり、そこから両者の因果関係を推測するに過ぎない。したがって、上述したように二つの因果関係を判別できないという弱点がある。また、生活習慣の交絡因子で調整はしているが、その交絡因子の調査も対象者の過去を振り返って“思い出して”いるため、精度が低くなることは否めない。加えて、想定外(測定外)の交絡因子の関与も考えられる。一方、追跡研究は、HbA1c 値の変化量が baPWV 値の変化に与える影響をより直接的に観察しているという利点がある。しかし、本研究の弱点はその追跡期間の短さにある。この場合も、「有意な関連性が表出するには 7 年間は短かった」あるいは「7 年間で関連性が表出しなかったということは両者の関連性は強くはない」などの解釈ができる。

以上、本研究結果を総括すれば、「7 年間という期間における糖尿病の変化は動脈硬化の変化に影響を与えらる」とは言えないが、60 歳以上男性で現時点の両者には有意な関連性がみられた。この関連性には上述した二つの因果関係が考えられる」ということになる。ただし、この解釈にはすでに述べたような一定の限界を考慮する必要がある。

一方、横断研究の 60 歳以上の男性でみられた HbA1c 値と baPWV 値の有意な関係が 59 歳以下の群でみられなかったのは、この群における HbA1c 値と baPWV 値が、この年代としては比較的 low 値であったことも関係していると考えられる。たとえば、対象者が HbA1c 値、baPWV 値ともにより高値の集団、すなわちよりハイリスクのポピュレーションであったと仮定すれば 59 歳以下の年代でも HbA1c 値と baPWV 値の間に有意な関係がみられた可能性がある。本対象者は表 7 に示すように、2012 年の国民健康栄養調査の結果⁴⁾と比較しても HbA1c 値 6.1% を超える者の割合は低い傾向にあった。

また、横断研究の 60 歳以上の男性でみられた HbA1c 値と baPWV 値の有意な関係が女性で見られなかったのは、女性の HbA1c 値と baPWV 値が男性よりも low 値をとる傾向にあったためと考えられる(表 2)。また、動脈硬化に対して予防的に働く女性ホルモンが女性の動脈硬化の進展(baPWV 値の上昇)に予防的に働いたことが関係していた可能性もある。エストロゲンの抗動脈硬化作用には、エストロゲンの血管に対する直接作用と間接的な作用の両者がある³⁴⁾。間接的な作用としては、エストロゲンが血清のコレステロールを低下させること³⁵⁾、あるいは閉経後女性の肥満を抑制すること³⁶⁾などによって動脈硬化を抑制する。一方、閉経後女性には、エストロゲンの欠乏による血清コレステ

ロール値の上昇がみられるが³⁷⁾、これが動脈硬化の進展につながる。女性の 60 歳以上群は、閉経後で女性ホルモンの急激な低下がみられる群であるが、男性と異なり、閉経前の女性ホルモンの影響を長期間受け続けてきた影響が 60 歳以上群において男性と異なる結果をもたらしたものと考えられた。

以上のように本研究において、一般住民集団の 60 歳以上の男性では HbA1c 値と baPWV 値に正の相関がみられた。しかし、60 歳以上の群の HbA1c 値と baPWV 値は若年期からの長期間の生活習慣などの蓄積によりもたらされた“結果”を見ているに過ぎない。しかも、表 5 でも示されたように、baPWV には、HbA1c のほかに脂質異常症、運動習慣の影響も示された。したがって、動脈硬化対策は、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」³⁸⁾にも示されるように、糖尿病対策のほかにも、高血圧、脂質異常症、運動などをも含めた包括的な対策が必要であることは言うまでもない。

謝辞

本研究は、JPJS 科研費 22249019 の助成を受けたものです。

また、本研究を行うにあたり、その計画立案から、調査、結果分析、論文作成にいたるまでご尽力いただいた弘前大学大学院医学研究科社会医学講座のスタッフの皆さんに深謝いたします。

(受稿 2013/11/15 受理 2013/12/16)

文献

- 1) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without priormyocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 330:229-34.
- 2) Stöhr R, Federici M: Insulin resistance and atherosclerosis: convergence between metabolic pathways and inflammatory nodes. *Biochem J* 2013;454:1-11.
- 3) Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, et al: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
- 4) 厚生労働省:平成 24 年「国民健康・栄養調査」の結果 [http:// www.mhlw.go.jp/ stf/ houdou/ 0000032074.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html) (平成 26 年 1 月 5 日確認)
- 5) 斎藤康: 糖尿病による動脈硬化の機序. 糖尿病と

動脈硬化、第128回日本医学会シンポジウム記録集、2005年、p20-4.

- 6) Mazzone T, Chait A, Plutzky J: Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: Insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008;371: 1800-9.
- 7) Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA: Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114: 597-605.
- 8) DeFronzo RA: Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: The missing links: The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010;53:1270-87.
- 9) Shibasaki M, Takahashi K, Ito T, Miyazawa S, Ito M, Kobayashi J, Bujo H, et al: Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF-alpha? *Diabetologia* 2002;45:518-26.
- 10) Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y: Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia* 2003;46:1483-8.
- 11) Tamura K, Kanzaki T, Tashiro J, Yokote K, Mori S, Ueda S, Saito Y, et al: Increased atherogenesis in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats before the onset of diabetes mellitus: association with overexpression of PDGF beta-receptors in aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2000;149:351-8.
- 12) Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, et al. Benetos A: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
- 13) de Oliveira Alvim R, Santos PC, Musso MM, de Sá Cunha R, Krieger JE, Mill JG, Pereira AC: Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:45.
- 14) Avramovski P, Janakievska P, Sotirovski K, Sikole A: Accelerated progression of arterial stiffness in dialysis patients compared with the general population. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 464-74.
- 15) Ishisone T, Koeda Y, Tanaka F, Sato K, Nagano M, Nakamura M: Comparison of utility of arterial stiffness parameters for predicting cardiovascular events in the general population. *Int Heart J* 2013;54: 160-5.
- 16) Feng SQ, Ye P, Luo LM, Xiao WK, Bai YY, Feng D, Liu DJ, et al: Associations of plasma homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein levels with arterial stiffness in Chinese population: a community-based study. *Chin Med J* 2012;125:44-9.
- 17) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community. the Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2349-54.
- 18) The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
- 19) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- 20) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- 21) Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;339:229-34.
- 22) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group: European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe* 1999;354:617-21.
- 23) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4.
- 24) Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Lin JM, Yue XJ, Cheng KK, Liu B, et al: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. The metabolic syndrome is associated with subclinical atherosclerosis independent of insulin resistance: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:181-8.
- 25) Lehmann ED: Noninvasive measurements of aortic

- stiffness: methodological considerations. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:716-30.
- 26) Webb DR, Khunti K, Silverman R, Gray LJ, Srinivasan B, Lacy PS, Williams B, et al: Impact of metabolic indices on central artery stiffness: independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity. *Diabetologia* 2010;53:1190-8.
- 27) Lukich E, Matas Z, Boaz M, Shargorodsky M: Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:365-70.
- 28) Ha CY, Kim JY, Paik JK, Kim OY, Paik YH, Lee EJ, Lee JH: The association of specific metabolites of lipid metabolism with markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness in men with newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:674-82.
- 29) Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L; Vasorisk group: Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:3.
- 30) de Oliveira Alvim R, Santos PC, Musso MM, de Sá Cunha R, Krieger JE, Mill JG, Pereira AC: Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:45.
- 31) Jun Liang, Na Zhou, Fei Teng, Caiyan Zou, Ying Xue, Manqing Yang, Huaidong Song, Lu Qi: Hemoglobin Alc Levels and Aortic Arterial Stiffness: The Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) Study. *PLOS ONE* 2012;7(e38485):1-6.
- 32) Shen L, Zhang YG, Liu M, Qiang DC, Sun XL, Liu L, Jiang YY: Increased arterial stiffness in subjects with pre-diabetes among middle aged population in Beijing, China. *Biomed Environ Sci* 2013;26:717-25.
- 33) Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, Kadota K, Yamasaki H, Takamura N, Aoyagi K, et al: Association of arterial stiffness and diabetes with triglycerides-to-HDL cholesterol ratio for Japanese men: the Nagasaki Islands Study. *Atherosclerosis* 2013;228:491-5.
- 34) Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR: Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocr Metab* 1997;82:3913-8.
- 35) Lobo RA: Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocr Metab* 1991;73:925-30.
- 36) Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, Greendale GA: Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. *J Clin Endocr Metab* 1997;82:1549-56.
- 37) Ikenoue N, Wakatsuki A, Okatani Y: Small low-density lipoprotein particles in women with natural or surgically induced menopause. *Obstet Gynecol.* 1999 ;93:566- 70.
- 38) 日本動脈硬化化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版, 杏林舎, 2012 年

Association between HbA1c and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in the Japanese General Population: Cross-sectional and Prospective Approaches

Reiko ARUGA^{1,2}, Ippei TAKAHASHI¹, Kazuhiro SUZUKAWA³, Yohei SEKINE¹,
Naoko WADA^{1,4}, Kazuyuki TAKAHASHI⁵, Mutsuo YAMADA⁶, Rina TANAKA⁷,
Masashi MATSUZAKA⁷, Takashi UMEDA⁸, Shigeyuki NAKAJI¹

- 1 Department of Social Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine
- 2 Gifu Prefectural Government
- 3 Nippon Sport Science University
- 4 Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine
- 5 Department of Welfare, Akita University of Nursing and Welfare
- 6 Ryutsu Keizai University
- 7 Department of cancer epidemiology and community health, Hirosaki University Graduate School of Medicine
- 8 Meijo University

In order to examine the association between diabetes and atherosclerosis the correlation between HbA1c and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was elucidated in the Japanese general population using a cross-sectional and prospective approach. There were two main groups of subjects. The first group comprised 987 subjects who had participated in “The Iwaki Health Promotion Project in 2012”, which was held in the Iwaki area, Hirosaki-city in Aomori prefecture in northern Japan. The subjects were stratified by age group as follows: 20-39 y.o., 40-59 y.o. and 60 y.o. and over. The second group comprised 296 subjects who participated in the Iwaki Health Promotion Projects in the years of 2005 and 2012. Subjects were divided into two age-groups: 20-59 y.o. and 60 y.o. and over. The subjects’ BMI, lifestyle (smoking habit, alcohol consumption and exercise habit), baPWV, blood pressure, and serum HbA1c and lipid (HDL-cholesterol and LDL-cholesterol) were examined. A multiple regression analysis was used to examine the correlation between HbA1c and baPWV. In the cross-sectional study, a significant correlation between HbA1c and baPWV was seen only in males from the 60 y.o. or over age group ($p=0.01$). In the prospective study, no correlation was seen between HbA1c and baPWV either by age group or by gender. In conclusion, in common with previous reports, a significant correlation between HbA1c and baPWV was found among males of 60 years of age or over in the general Japanese population.

Keywords: atherosclerosis, diabetes, brachial-ankle pulse wave velocity, HbA1c, aging

別刷請求先：有賀玲子
〒036-8562 青森県弘前市在府町 5
弘前大学大学院医学研究科社会医学講座
TEL: 0172-39-5041 FAX: 0172-39-5038
e-mail: aruga-reiko@pref.gifu.lg.jp