

## 《原著》

# 脂質代謝が大動脈の動脈硬化指標に及ぼす影響に関するコホート研究：岩木健康増進プロジェクトでの検討

横山順一<sup>1,2</sup>、金野潤<sup>1,3</sup>、樗木武治<sup>4</sup>、  
松田基子<sup>5</sup>、松本秀彦<sup>6</sup>、徳田糸代<sup>7</sup>、  
石橋剛士<sup>8</sup>、伊東良<sup>2</sup>、飯塚浩史<sup>9</sup>、  
中路重之<sup>1</sup>

1 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座  
2 日本体育大学  
3 日本大学  
4 松山大学  
5 大阪体育大学  
6 至学館大学  
7 弘前大学大学院医学研究科オーラルヘルスケア学講座  
8 熊本学園大学  
9 中央福祉医療専門学校

## キーワード

1. 動脈硬化
2. 脂質代謝
3. brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV)
4. ankle brachial pressure index (ABI)
5. コホート研究
6. 岩木健康増進プロジェクト

**目的：**血清脂質と動脈硬化の関係を一般住民を対象に 10 年間のコホート研究で研究した。

**方法：**岩木健康増進プロジェクトで 10 年間隔で脂質、動脈硬化指標を測定した成人 447 名を対象とした。血清脂質 (LDL コレステロール; LDL-C, HDL コレステロール; HDL-C, トリグリセリド) と動脈硬化指標 (baPWV, ABI) を測定した。性別、年齢別に両者の関連性を解析した。

**結果：**重回帰分析 (変化量間) では、男性の 60 歳未満で LDL-C, HDL-C と ABI の各々の変化量間に負の関係 (促進的)、女性の 60 歳未満で LDL-C 変化量と ABI 変化量との間に負の関係 (促進的) がみられた。ロジスティック回帰分析では、ABI 低値群に対し、男性の 60 歳未満で LDL-C (高値群) で有意に高いオッズ比 (促進的)、さらに 60 歳以上で HDL-C が有意に高いオッズ比 (促進的) を示した。女性では両年代とも HDL-C で有意に低いオッズ比 (予防的) を示した。

**結論：**60 歳未満群での LDL-C の上昇は男女とも大動脈硬化を進行させた。

体力・栄養・免疫学雑誌 第 32 巻 第 1 号 46-57 頁 2022 年

## 緒言

脂質異常症が、動脈の粥状硬化を介して動脈硬化性疾患 (冠動脈硬化性疾患, 脳血管疾患) を惹起することは知られている。動脈硬化の主要なリスクファクターの一つが高コレステロール血症であり、特に低比重リポ蛋白コレステロール (low density lipoprotein, 以下 LDL) の動脈硬化促進作用が明らかにされている<sup>1,2)</sup>。このため、動脈硬化性疾患予防ガイドラインではその管理・対策を重視している<sup>3)</sup>。

脂質異常症から動脈硬化 (特に、粥状動脈硬化) 促進に至るメカニズムについては多くの経路や考え方が存在するが、大略以下のようにまとめることができる<sup>4)</sup>。粥状動脈硬化は脂質と線維成分の血管内膜への蓄積を特徴とする変化である。泡沫化したマクロファージが内皮細胞下に集積し、大動脈では脂肪線条 (fatty streak) を形成し、進行するとプラークを形成する。プラークでは脂質蓄積したコアのまわりを、血管平滑筋細胞や

線維性皮膜よりなる fibrous cap が覆っている。プラークでの細胞成分は、shoulder とよばれる辺縁部に多く認められ、その部位よりプラークが破裂することが多い。プラークの破裂により血栓が形成され、狭心症、急性心筋梗塞などの臨床症状などが出現する。

一方、動脈は大動脈、中動脈、小動脈に大別され、各々の (動脈) 効果に至る経路、背景には共通点があるものの相違点もあることが指摘されている<sup>5)</sup>。必然これらの相違点は動脈硬化に関連する疾患の違いにもつながる。

血清脂質と動脈硬化に関する先行疫学研究を概観すると以下ようになる。

主に欧米人を対象に実施されたコホート研究の成績を統合したメタ解析では、総コレステロール (以下 TC) レベルが高くなると冠動脈疾患 (coronary heart disease, 以下 CHD) 死亡のリスクが直線的に上昇すると報告されている<sup>6)</sup>。

わが国のコホート研究においても、その多くで血清 TC または LDL-C の高値は CHD の発症または死亡の有意な危険因子であった。たとえば、国内 4 地域に在住する 40~69 歳の住民 8,131 名を 21.9 年 (中央値) 追跡した CIRCUS 研究において、血清 LDL-C レベルの上昇に伴い CHD の発症リスクは直線的に有意に上昇した<sup>7)</sup>。久山町研究では、1983 年に健診を受診した 40 歳以上の住民 2,452 名を 24 年間追跡した成績において、血清非高比重リポ蛋白コレステロール (non - high density lipoprotein cholesterol 以下 non-HDL-C) レベルと CHD 発症との間に有意な正の関連を認めている<sup>8)</sup>。

このように、高コレステロール血症などの脂質異常症は CHD の確立した危険因子であるが、脳梗塞発症との関連について検討したわが国の疫学研究の結果は必ずしも一致していない。たとえば、全国 9 地域の 40~69 歳の住民 33,469 名を 12 年 (中央値) 追跡した JPHC 研究では、TC 高値が男性でのみ脳梗塞発症の有意な危険因子であり、女性では明らかな関連がなかった<sup>9)</sup>。また、国内の複数のコホート研究を統合した JALS 研究では、40~89 歳の 22,430 名を平均 7.6 年追跡した結果、TC や non-HDL-C の高値は男女ともに脳梗塞発症と明らかな関連を認めなかった<sup>10)</sup>。久山町研究の前述の報告では、non-HDL-C レベルと脳梗塞発症との間に有意な関連を認めなかったが、脳梗塞をタイプ別に分けて検討したところ、non-HDL-C レベルの上昇とともにアテローム血栓性脳梗塞の発症リスクは有意に上昇し、ラクナ梗塞発症についても同様の傾向がみられた<sup>8)</sup>。一方、同研究で、心原性脳塞栓症の発症については逆に、non-HDL-C レベルが高いほどリスクは低下した<sup>7)</sup>。このように、non HDL-C レベルと脳梗塞発症の関連はそのタイプによって異なっていたために、脳梗塞全体でみると有意な関連が得られなかったものと考えられる。

そのほか、NIPPON DATA80<sup>11)</sup>や臨床介入研究の MEGA<sup>12)</sup>、JELIS<sup>13)</sup>によって、高コレステロール血症、あるいは高 LDL-C 血症と冠動脈疾患や脳梗塞が強く関係していること<sup>11)</sup>や、これらの治療により動脈硬化性疾患を予防できることが明らかにされている<sup>12,13)</sup>。以上の先行研究により、高コレステロール血症などの脂質異常症は粥状硬化を原因とする CHD とアテローム血栓性脳梗塞に共通の危険因子であることは容易に推察される。

一方、かつて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。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ているが、それとて測定条件の相違 (特に心理的因子) 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。

そのような中、四肢脈波速度測定装置による baPWV の測定方法が登場し、実用化されるに至った<sup>14)</sup>。baPWV 測定法とは、体表面より測定可能な部位 2 点で脈波を検出し、2 点間の距離とその時間差より算出される指標で、(距離 ÷ Δ時間) で求める。baPWV は非侵襲性で比較的容易な方法であることに加え、血管弾性能とよく相関することから、動脈の硬化度を反映する指標として評価され、多くの研究で使用されるようになった<sup>15-18)</sup>。

本研究では、岩木健康増進プロジェクトという北日本に位置する青森県の一般住民において、同一人物で 10 年間、脂質代謝と動脈硬化指標 (baPWV, ABI) を追跡し、両者の関係性を検討したものである。

本研究の特長は以下のようである。

- ① 対象者は、比較的健康に意識の高い一般住民で比較的健康な集団である。したがって、本研究で得られた結果はより予防的な意義を有する。
- ② 比較的歴史の浅い検査法である baPWV や ABI の測定を 10 年にわたって行った。

## 対象と方法

### 1. 対象

一般住民を対象とした岩木健康増進プロジェクトの健診を 2005 年~2008 年および 2015~2018 年の期間で、ちょうど 10 年間隔で、二度の検査項目を測定している受診者 526 名の内、初回の検査で、脂質異常症の薬剤および女性ホルモンを服用している者、欠損値のある者を除外した (56 名)。また、研究開始後にこれらの薬剤を服用したもの (23 名) は脱落例とした。

最終的な解析対象者は 447 名 (男性 162 名と女性 285 名) であった。内訳等は表 1 に示した。

### 2. 方法

#### 1) 動脈硬化度

baPWV (brachial ankle pulse wave velocity), ABI (Ankle Brachial Index) は、ボリュウム・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<sup>19)</sup>。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

表 1 対象者のベースライン (前値) における特徴 (男性 n=162)

	60歳未満 (n=120)	60歳以上 (n=42)	P
年齢	46.2±9.1	66.3±5.1	0.000
baPWV (cm/sec)	1443±258	1818±285	<0.001
ABI	1.11±0.07	1.13±0.08	0.098
LDL-C (mg/dL)	117.0±29.7	123.2±28.0	0.241
HDL-C (mg/dL)	60.7±16.5	56.9±13.8	0.179
TG (mg/dL)	120.0±9.2	105.7±58.7	0.970
喫煙あり (%)	42.5	28.5	0.111
飲酒あり (%)	75.8	71.4	0.572
運動 1/w以上あり (%)	21.6	45.2	0.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5±2.8	24.2±2.9	0.118
血糖 (mg/dL)	85.0±13.7	95.6±15.7	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	123.4±16.1	133.7±15.7	<0.001
平均±標準偏差と割合で表示			
Mann-WhitneyのU検定とカイ2乗検定を使用			
P ; 有意確率			

表 2 対象者のベースライン (前値) における特徴 (女性 n=285)

	60歳未満 (n=204)	60歳以上 (n=81)	P
年齢	47.0±9.2	65.6±3.9	0.000
baPWV (cm/sec)	1348±241	1699±314	0.000
ABI	1.08±0.08	1.10±0.10	0.012
LDL-C (mg/dL)	117.7±29.9	132.9±25.2	<0.001
HDL-C (mg/dL)	67.5±13.9	61.6±13.3	0.003
TG (mg/dL)	75.5±46.7	98.4±51.0	<0.001
喫煙あり (%)	12.7	11.1	0.705
飲酒あり (%)	33.8	12.3	<0.001
運動 1/w以上あり (%)	13.2	34.5	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4±3.2	24.0±3.1	<0.001
血糖 (mg/dL)	81.6±8.6	92.0±23.6	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	118.4±16.8	130.6±16.8	<0.001
平均±標準偏差と割合で表示			
Mann-WhitneyのU検定とカイ2乗検定を使用			
P ; 有意確率			

距離は「 $Lb = 0.2195 \times \text{身長(cm)} - 2.0734$ 」から、胸骨頸切痕から足関節までの距離は「 $La = 0.8129 \times \text{身長(cm)} + 12.328$ 」から算出した。baPWV は安静時の「 $baPWV = (La - Lb) / \Delta Tba$ 」により算出し、ABI は足首の血圧を上腕の血圧で除して求めた。

## 2) 血液検査

採血は、調査当日早朝空腹時に仰臥位で行い、株式会社 LSL メディエンスへ外部委託し測定を行った。調査項目は脂質代謝関連項目である LDL-C, HDL-C, トリグリセリド (Triglyceride, 以下 TG) と血糖であった。測定方法はいずれも酵素法であった。

対象者へ事前に配布した自記式質問票に回答、記入の上、調査当日に持参してもらい、専門の調査員が個人面接による聞き取りを行い、回収した。調査項目は、性別、年齢、病歴、生活習慣 (飲酒、喫煙、運動)、服

薬状況等である。

## 3. 統計解析

対象を男女別に 60 歳未満、60 歳以上の 2 つに年齢区分して解析を行った。この理由は、原因と結果に基づく対策が性と年齢で大きく異なることが予想されたからである。

対象者の特徴の男女差、年齢差は、各項目の値について対応のある U 検定ならびにカイ 2 乗検定を行った。各指標間の関係性を明らかにするため、動脈硬化指標 (前値 baPWV, 前値 ABI) と各脂質代謝指標 (前値 LDL-C, 前値 HDL-C, 前値 TG) との間、動脈硬化指標 (baPWV 変化量, ABI 変化量) と各脂質代謝指標 (LDL-C 変化量, HDL-C 変化量, TG 変化量) との間の相関関係を、偏相関係数を用いて確認した。

表 3 動脈硬化指標 (baPWV)と対象者の特性との関係

全数 (n=447)	後値 baPWV		P
	～1564 (n=223)	1564～ (n=224)	
前 喫煙あり (%)	29.6	14.3	<0.001
前 飲酒あり (%)	47.5	40.2	0.237
前値 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7±3.3	23.5±2.9	0.613
前値 血糖 (mg/dL)	81.7±13.2	89.7±16.0	0.001
前値 収縮期血圧 (mmHg)	115.4±15.2	131.3±15.8	<0.001

  

男性 (n=162)	後値 baPWV		P
	～1564 (n=73)	1564～ (n=89)	
前 喫煙あり (%)	60.3	21.3	<0.001
前 飲酒あり (%)	72.6	76.4	0.583
前値 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3±2.7	23.9±3.0	0.457
前値 血糖 (mg/dL)	80.9±10.0	93.3±16.0	0.104
前値 収縮期血圧 (mmHg)	116.7±13.4	133.8±15.0	0.003

  

女性 (n=285)	後値 baPWV		P
	～1564 (n=150)	1564～ (n=135)	
前 喫煙あり (%)	14.6	9.6	0.197
前 飲酒あり (%)	35.3	19.3	0.002
前値 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4±3.6	23.2±2.8	0.615
前値 血糖 (mg/dL)	82.1±14.5	87.3±15.6	0.032
前値 収縮期血圧 (mmHg)	114.8±16.0	129.6±16.1	<0.001

カイ2乗検定を使用、P；有意確率

表 4 動脈硬化指標 (ABI)と対象者の特性との関係

全数 (n=447)	後値 ABI		P
	1.12～ (n=245)	～1.12 (n=202)	
前 喫煙あり (%)	21.2	22.8	0.695
前 飲酒あり (%)	48.6	40.1	0.073
前値 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±3.1	22.8±3.2	0.652
前値 血糖 (mg/dL)	86.5±14.9	84.7±15.5	0.284
前値 収縮期血圧 (mmHg)	125.1±17.9	121.3±16.5	0.273

  

男性 (n=162)	後値 ABI		P
	1.12～ (n=114)	～1.12 (n=48)	
前 喫煙あり (%)	35.1	47.9	0.128
前 飲酒あり (%)	73.7	77.1	0.652
前値 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5±2.9	23.9±2.7	0.512
前値 血糖 (mg/dL)	87.6±13.9	88.0±17.2	0.284
前値 収縮期血圧 (mmHg)	127.4±16.8	123.0±15.7	0.399

  

女性 (n=285)	後値 ABI		P
	1.12～ (n=131)	～1.12 (n=154)	
前 喫煙あり (%)	9.2	14.9	0.140
前 飲酒あり (%)	26.7	28.6	0.729
前値 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2±3.2	22.5±3.3	0.398
前値 血糖 (mg/dL)	85.6±15.6	83.7±14.8	0.197
前値 収縮期血圧 (mmHg)	123.1±18.6	120.8±16.8	0.296

カイ2乗検定を使用、P；有意確率

表 5 動脈硬化指標と各指標の相関

			baPWV		ABI		LDL-C		HDL-C		TG	
			<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
男性 (n=162)	前 値	baPWV (cm/sec)			0.082	0.300	0.115	0.146	0.005	0.949	-0.030	0.709
		ABI					-0.080	0.311	-0.007	0.934	-0.096	0.223
		LDL-C (mg/dL)							-0.237	0.002	0.311	<0.001
		HDL-C (mg/dL)									-0.417	<0.001
		TG (mg/dL)										
	変化量	baPWV (cm/sec)			-0.080	0.314	-0.032	0.688	0.069	0.380	0.107	0.175
		ABI					-0.069	0.385	-0.141	0.074	0.084	0.285
		LDL-C (mg/dL)							0.152	0.053	-0.035	0.662
		HDL-C (mg/dL)									-0.419	<0.001
		TG (mg/dL)										
女性 (n=285)	前 値	baPWV (cm/sec)			0.059	0.318	0.325	<0.001	-0.109	0.065	0.232	<0.001
		ABI					-0.064	0.285	0.030	0.616	-0.026	0.667
		LDL-C (mg/dL)							-0.165	0.005	0.267	<0.001
		HDL-C (mg/dL)									-0.398	<0.001
		TG (mg/dL)										
	変化量	baPWV (cm/sec)			0.002	0.976	0.099	0.094	0.060	0.312	0.062	0.300
		ABI					-0.041	0.495	-0.054	0.361	-0.028	0.633
		LDL-C (mg/dL)							0.031	0.598	0.157	0.008
		HDL-C (mg/dL)									0.356	<0.001
		TG (mg/dL)										

*r* ; 偏相関係数、*P* ; 有意確率

10 年間の動脈硬化指標 (baPWV, ABI) の変化量と LDL-C, HDL-C, TG の各変化量との関係を重回帰分析にて検討した。重回帰分析は、目的変数を baPWV ならびに ABI の変化量, 説明変数を各脂質代謝指標とし, 前値年齢, 目標変数の前値 (baPWV, ABI), 前値喫煙, 前値飲酒, 前値血糖, 前値収縮期血圧, 各説明変数の前値で調整して, ステップワイズ法を用いた。

初年度の各脂質代謝指標 (前値 LDL-C, 前値 HDL-C, 前値 TG) の値と 10 年経過後の動脈硬化指標 (後値 baPWV, 後値 ABI) の値との関係を評価するため, ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比とその 95% 信頼区間を計算した。

ロジスティック回帰分析は, 目的変数を baPWV ならびに ABI の中央値区分で 2 分し, baPWV は高値群を, ABI は低値群を “動脈硬化進行群” とした。その理由は, 対象者が一般住民であったため, 基準値である, baPWV が 1800cm/秒を上回る人数と, ABI が 0.9 を下回る人数が少なかったため安定した解析結果を得られないと判断したからである。またもう一つの理由は, 本研究がより予防医学的な側面を有しており, 臨床的な異常値よりももう少し基準値を緩和した解析に大きな意味を有すると考えたからである。説明変数は 10 年前の各脂質代謝指標 (LDL-C, HDL-C, TG) の値を三分位し, 値の低い群から低値群, 中値群, 高値群とし, 前値年齢, 前値喫煙, 前値飲酒, 前値血糖, 前値収縮期血圧で調整した。

なお, 統計解析には SPSS ver.28 (日本 IBM 株式会社, 東京) を用いた。 $P<0.05$  をもって有意とした。

#### 4. 倫理的配慮と利益相反

本研究および岩木健康増進プロジェクトは弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された。また, 対象者本人には研究の目的, 主旨, 研究協力の中絶の保証, 匿名性の確保, およびデータの管理方法について文書および口頭にて説明した上で研究協力の承諾を文書で得た。(承認番号 2008-025, 2009-015, 2014-377)

#### 結果

##### 1. 対象者のベースライン (前値) における特性 (表 1, 2)

男性では 60 歳以上群が 60 歳未満群に比較して baPWV が有意に高値であった ( $P<0.001$ )。一方女性では, 60 歳以上群が 60 歳未満群に比較して baPWV, ABI, LDL-C, TG が有意に高値であった (各々  $P=0.000$ ,  $P=0.012$ ,  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ )。また, 60 歳以上群は 60 歳未満群に比較して HDL コレステロールは有意に低値であった ( $P=0.003$ )。

一方, 喫煙ありに両年間に差はなく, 飲酒では女性で 60 歳未満の飲酒率が 60 歳以上より有意に高く ( $P<0.001$ ), 運動習慣では男女とも 60 才以上群が 60 歳未満群より有意に実施率が高かった (各々  $P=0.003$ ,  $P<0.001$ )。BMI では 60 才以上群が 60 歳未満群より有意に高く ( $P<0.001$ ), 血糖と収縮期血圧では男女とも 60 才以上群が 60 歳未満群より有意に実施率が高かった (各々  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ )。

##### 2. 動脈硬化指標と対象者の特性

###### ① baPWV と対象者の特性 (表 3)

表 6 動脈硬化指標 (baPWV)と脂質代謝の変化量の重回帰分析の結果

		目的変数	説明変数	$\beta$	$P$	$R^2$
男性	60歳未満 (n=120)	baPWV変化量	LDL-C 変化量	-0.091	0.306	0.083
			HDL-C 変化量	0.032	0.722	0.076
			TG 変化量	0.146	0.098	0.096
	60歳以上 (n=42)	baPWV変化量	LDL-C 変化量	0.119	0.454	0.014
			HDL-C 変化量	0.259	0.090	0.145
			TG 変化量	0.071	0.654	0.005
女性	60歳未満 (n=204)	baPWV変化量	LDL-C 変化量	0.018	0.785	0.147
			HDL-C 変化量	-0.001	0.987	0.147
			TG 変化量	0.024	0.714	0.147
	60歳以上 (n=81)	baPWV変化量	LDL-C 変化量	0.139	0.096	0.486
			HDL-C 変化量	0.033	0.705	0.468
			TG 変化量	0.025	0.772	0.468

重回帰分析を使用、 $\beta$ ；標準化回帰係数、有意確率、 $R^2$ ；決定係数

調整項目；前値年齢、ベースラインの喫煙・飲酒、血糖前値、収縮期血圧前値、baPWV前値、各説明変数の前値

表 7 動脈硬化指標 (ABI)と脂質代謝の変化量の重回帰分析の結果

		目的変数	説明変数	$\beta$	$P$	$R^2$
男性	60歳未満 (n=120)	ABI変化量	LDL-C 変化量	-0.204	0.004	0.434
			HDL-C 変化量	-0.152	0.036	0.415
			TG 変化量	0.081	0.267	0.399
	60歳以上 (n=42)	ABI変化量	LDL-C 変化量	0.022	0.849	0.509
			HDL-C 変化量	0.118	0.249	0.522
			TG 変化量	-0.114	0.311	0.521
女性	60歳未満 (n=204)	ABI変化量	LDL-C 変化量	-0.156	0.011	0.488
			HDL-C 変化量	0.023	0.649	0.476
			TG 変化量	-0.088	0.088	0.483
	60歳以上 (n=81)	ABI変化量	LDL-C 変化量	-0.068	0.464	0.358
			HDL-C 変化量	-0.072	0.435	0.359
			TG 変化量	0.082	0.366	0.412

重回帰分析を使用、 $\beta$ ；標準化回帰係数、有意確率、 $R^2$ ；決定係数

調整項目；前値年齢、ベースラインの喫煙・飲酒、血糖前値、収縮期血圧前値、baPWV前値、各説明変数の前値

男性では喫煙ありで低値群が高値群に比較して有意に高く ( $P<0.001$ )、女性では収縮期血圧で高値群が低値群に比較して有意に高かった ( $P<0.001$ )。他の特性との間には有意な関係は見られなかった。

## ② ABI との対象者の特性 (表 4)

男女ともに後値 ABI と対象者の特定との間に有意な関係は見られなかった。

## 3. 動脈硬化指標と各脂質指標の偏相関

### ① 前値間での相関

表 5 に示すように各脂質項目間の相関をみると、LDL-C と HDL-C、HDL-C と TG が男女ともに負の相関関係 (男性各々  $P=0.002$ ,  $P<0.001$ , 女性各々  $P=0.005$ ,  $P<0.001$ ) にあり、LDL-C と TG の間では男女ともに正の相関関係 (各々  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ ) にあった。また、

女性では LDL-C と TG の間に正の相関関係 ( $P<0.001$ ) がみられた。

### ② 変化量での相関

表 5 に示すように各脂質項目間の変化量の相関をみると、男性では HDL-C と TG が負の相関関係 ( $P<0.001$ ) にあり、女性では LDL-C と TG、HDL-C と TG の間に正の相関関係 (各々  $P=0.008$ ,  $P<0.001$ ) がみられた。

## 4. 重回帰分析による結果

### ① baPWV (表 6)

男女とも各年代ともに後値 baPWV と各脂質項目との間に有意な関係は見られなかった。

### ② ABI (表 7)

男性の 60 歳未満では、ABI の変化量と LDL-C、HDL-C の各変化量との間に負の関係がみられた (各々

表 8 動脈硬化指標 (baPWV) と脂質代謝のオッズ比

	目的変数	説明変数	測定値	OR (95%信頼区間)	P
男性	60歳未満 (n=120)	後値baPWV (中央値区分)	(~107)	ref	
			前値 LDL-C (三分位)	0.615 (0.163-2.310)	0.471
			(108~133)	1.572 (0.413-5.984)	0.507
		前値 HDL-C (三分位)	(~57)	ref	
			(58~69)	0.640 (0.166-2.462)	0.516
			(70~)	0.917 (0.185-4.544)	0.916
	60歳以上 (n=42)	後値baPWV (中央値区分)	(~60)	ref	
			前値 TG (三分位)	1.749 (0.382-8.016)	0.472
			(94~)	1.825 (0.417-7.983)	0.425
		前値 LDL-C (三分位)	(~107)	ref	
			(108~133)	0.000 (0.000)	1.000
			(134~)	0.000 (0.000)	0.999
女性	60歳未満 (n=204)	後値baPWV (中央値区分)	(~57)	ref	
			前値 HDL-C (三分位)	0.000 (0.000)	1.000
			(58~69)	4652538.1 (0.000)	0.999
		前値 HDL-C (三分位)	(70~)	ref	
			(58~69)	0.000 (0.000)	1.000
			(70~)	4.655E+10 (0.000)	0.999
	60歳以上 (n=81)	後値baPWV (中央値区分)	(~60)	ref	
			前値 TG (三分位)	3266.333 (0.000)	1.000
			(94~)	ref	
		前値 LDL-C (三分位)	(~107)	ref	
			(108~133)	1.876 (0.761-4.623)	0.172
			(134~)	0.933 (0.355-2.454)	0.888
			(~57)	ref	
			前値 HDL-C (三分位)	1.416 (0.522-3.844)	0.495
			(58~69)	1.523 (0.562-4.131)	0.408
			(70~)	ref	
			前値 TG (三分位)	0.916 (0.385-2.178)	0.842
			(94~)	0.604 (0.207-1.764)	0.357
			(~60)	ref	
			前値 LDL-C (三分位)	2.244 (0.234-21.495)	0.483
			(108~133)	6.619 (0.687-63.784)	0.102
			(134~)	ref	
			前値 HDL-C (三分位)	0.340 (0.061-1.894)	0.218
			(58~69)	1.943 (0.190-19.847)	0.575
			(70~)	ref	
			前値 TG (三分位)	0.300 (0.033-2.706)	0.283
			(61~93)	0.393 (0.039-3.961)	0.428
			(94~)		

多重ロジスティック回帰分析を使用、OR；調整オッズ比、P；有意確率

調整項目；前値年齢、ベースラインの喫煙・飲酒、血糖前値、収縮期血圧前値

脂質項目の値の単位；mg/dL

$P=0.004$ ,  $P=0.036$ )。一方、60 歳以上ではそのような関連性はみられなかった。

女性の 60 歳未満では、ABI の変化量と LDL-C の変化量との間に負の関係 ( $P=0.011$ ) がみられた。一方、60 歳以上ではそのような関連性はみられなかった。

## 5. ロジスティック回帰分析による結果

### ① baPWV (表 8)

男女とも各年代ともに後値 baPWV と各脂質項目との間に関連性はみられなかった。

### ② ABI (表 9)

男性の 60 歳未満では、前値 LDL-C の高値群で有意に高いオッズ比を示した ( $P=0.031$ )。一方、60 歳以上ではそのような関連性はみられなかった。

女性の 60 歳未満では、前値 HDL-C の中値群で有意に低いオッズ比を示した ( $P=0.015$ )。60 歳以上では、前値 HDL-C の中値群で有意に低いオッズ比を示した ( $P=0.022$ )。

## 考察

本研究は、四肢脈波測定を用いた動脈硬化指標 (baPWV と ABI) と脂質代謝の関係を 10 年間の一般住民の追跡調査で明らかにした最初の研究である。

本研究の結果は以下のように総括できる。

① 重回帰分析 (変化量間の相関) では、男性の 60 歳未満において、LDL-C、HDL-C の変化量と ABI の変化量との間には負の関係(促進的)がみられた。また、女性の 60 歳未満では、LDL-C 値の変化量と ABI の変化量

表 9 動脈硬化指標 (ABI) と脂質代謝のオッズ比

	目的変数	説明変数	測定値	OR (95%信頼区間)	P
男性	60歳未満 (n=120)	後値ABI (中央値区分)	(~107)	ref	
		前値 LDL-C (三分位)	(108~133)	2.202 (0.686-7.070)	0.185
			(134~)	3.858 (1.135-13.115)	0.031
		前値 HDL-C (三分位)	(~57)	ref	
			(58~69)	2.315 (0.784-6.836)	0.129
			(70~)	0.527 (0.121-2.293)	0.393
	60歳以上 (n=42)	後値ABI (中央値区分)	(~107)	ref	
		前値 LDL-C (三分位)	(108~133)	3.947 (0.222-70.263)	0.350
			(134~)	0.898 (0.079-10.204)	0.931
		前値 HDL-C (三分位)	(~57)	ref	
			(58~69)	14.173 (1.136-176.787)	0.039
			(70~)	4.728 (0.413-54.188)	0.212
女性	60歳未満 (n=204)	後値ABI (中央値区分)	(~107)	ref	
		前値 LDL-C (三分位)	(108~133)	1.005 (0.495-2.041)	0.989
			(134~)	1.023 (0.466-2.244)	0.955
		前値 HDL-C (三分位)	(~57)	ref	
			(58~69)	0.373 (0.169-0.823)	0.015
			(70~)	0.635 (0.285-1.412)	0.265
	60歳以上 (n=81)	後値ABI (中央値区分)	(~107)	ref	
		前値 LDL-C (三分位)	(108~133)	1.279 (0.237-6.895)	0.775
			(134~)	1.334 (0.242-7.343)	0.741
		前値 HDL-C (三分位)	(~57)	ref	
			(58~69)	0.217 (0.059-0.800)	0.022
			(70~)	0.548 (0.138-2.179)	0.393
		前値 TG (三分位)	(~60)	ref	
			(61~93)	0.956 (0.474-1.929)	0.900
			(94~)	0.809 (0.347-1.883)	0.622
		前値 TG (三分位)	(61~93)	2.404 (0.590-9.790)	0.221
			(94~)	1.671 (0.411-6.790)	0.473

多重ロジスティック回帰分析を使用、OR；調整オッズ比、P；有意確率

調整項目；前値年齢、ベースラインの喫煙・飲酒、血糖前値、収縮期血圧前値

脂質項目の値の単位；mg/dL

との間に負の関係（促進的）がみられた。一方、60歳以上は男女とも各脂質指標の変化量とABIの変化量との間に関係はみられなかった。

② ロジスティック回帰分析（追跡研究）では、ABIの異常値に対して、男性の60歳未満で、LDL-C高値群で有意に高いオッズ比（促進的）が観察された。また、60歳以上で、HDL-C中値群で有意に高いオッズ比（促進的）が観察された。一方、女性では60歳未満と60歳以上のHDL-Cの中値群で有意に低いオッズ比（予防的）が観察された。

③ 重回帰分析、ロジスティック回帰分析ともに、男女とも、各年代ともbaPWVと各脂質項目の間に有意な関連性はみられなかった。

#### 【baPWVとABIの結果の差】

baPWVとABIの意味するところには、どちらも動脈硬化関連の指標ではあるが一定の違いがある。baPWVは血流の速度を表すもので動脈の血管の固さと、内腔の大きさを反映する。すなわち、動脈硬化全般の意義を有し、疾病であれば脳卒中や心筋梗塞と強く関連する。一方、ABIは四肢、特に下肢の末梢動脈の狭窄の程度を表す。以上より、ABIは、末梢動脈疾患（peripheral arterial disease；PAD）診断の基本である<sup>20）</sup>一方、baPWVは、ABIの弱点とされる動脈硬化ボーダーライン圏の患者や糖尿病合併患者での診断精度に優れ、両者の情報を補完し合うことにより、より高い精度でPADやそのハイリスク患者を見出すことができるものと期待されている<sup>20）</sup>。

本研究の結果のbaPWVとABIの相違はこのような両者の性質を反映しているものと考えられ、60歳未満



の男女で、脂質代謝異常が末梢動脈の狭窄を促進することが示唆された。動脈硬化に占める血清脂質の作用個所は主に内皮細胞であり、動脈の狭窄の指標である ABI により強く関与したものと考えられた。

### 【男女差】

動脈硬化には男女差があり、男性の動脈硬化度が女性より高いことは知られている。なかでもエストロゲンは、閉経前の女性において、心血管の保護因子として重要な働きをしている。そのメカニズムとしては、高脂血症、高血圧症、肥満、インスリン抵抗性など、動脈硬化の危険因子を低下させたり、一酸化窒素 (NO) の産生刺激作用や血管平滑筋細胞の増殖抑制作用といった血管保護作用が挙げられる<sup>22)</sup>。しかし、ホルモン補充療法では、心血管イベントの発症を減らさなかったことから、動脈硬化の分子機構は複雑で、その一つひとつにおいて性差が存在し、生体に備わった巧妙なバランス制御によって血管の恒常性が維持されていることが示唆される。本対象者でも表 1 に示したように男性の代表的動脈硬化指標である baPWV が女性より有意に高値であった。

さらに、本結果では、女性の 60 歳未満群で、ABI の変化量と LDL-C との間に負の関係がみられたが、60 歳以上でそのような傾向は観察されなかった。これは、女性の 60 歳以上において、女性ホルモンによる動脈硬化抑制作用が減弱したことを示唆したものと考えられる。

### 【年代差】

動脈の粥状硬化では、初期段階 (若年期) から血清脂質がその中心的役割を果たし、マクロファージや活性酸素を巻き込んで動脈硬化が進む。高齢期でもそのメカニズムは存在するが、他の動脈硬化促進因子の関与も強まると考えられる<sup>23,24)</sup>。このような背景もあり、本結果では、脂質代謝 (特に LDL-C) の動脈硬化 (特に狭窄を表現する ABI) に及ぼす影響は、60 歳未満群が 60 歳以上群より出現しやすかったと考えられた。加えて、前述したように、女性においては、女性ホルモンによる動脈硬化抑制作用の影響が、60 歳未満群が 60 歳以上群よりより大きかったことも影響している。

この結果は、比較的若年期から脂質代謝を通じた予防の重要性を示したことで、予防学的に重要な知見であると考えられる。

### 【HDL の結果】

先行研究では、HDL-C は善玉コレステロールとして動脈硬化に予防的に働くと考えられていた。先行研究では、HDL-C と動脈硬化疾患との関連について研究され、Framingham Heart Study や PROCAM Study などの大規模横断研究や前向き研究において、低 HDL-C 血症は、CHD 発症の予測因子であることが報告された。また、2 型糖尿病、高血圧、腎移植後および PCI (経皮的冠動

脈形成術後) の患者においても同様に低 HDL-C 血症が、CHD の危険因子であることが明らかになった。

HDL-C で、本研究では、高値であることがむしろ ABI の値を下げていた (末梢血管動脈狭窄に促進的であった)。この一見相反する結果の解釈は難しいが以下のようないくつかの理由が考えられる。

HDL は、アポ蛋白 (apoA-1 や apoE など)、脂質転送蛋白 (CETP ; Cholesteryl ester transfer protein, PRTP ; Phospholipid Transfer Protein) を有するリポ蛋白で、コレステロール引き抜き能 cholesterol efflux capacity (CEC)、抗酸化作用、抗炎症作用、抗アポトーシス機能、血管拡張作用、抗血栓作用、感染防御機能を有することが報告されてきた。また、生体内では末梢組織に過剰に蓄積したコレステロールを引き抜き、肝臓へと搬出するコレステロール逆転送 reverse cholesterol transport (RCT) という機能を持つが、CEC を有する HDL は RCT の中心的な役割を担うと考えられており、抗動脈硬化作用の重要な役割を担っていると考えられる。

しかしながら、近年国内外の研究において著明な高 HDL-C 血症では長寿効果や心血管保護作用に否定的な報告がされている。例えば、2017 年にデンマークでの約 11 万人を対象とした 6 年間の観察研究においては高 HDL-C 血症の対象者 (男性  $\geq 116\text{mg/dL}$ , 女性  $\geq 135\text{mg/dL}$ ) において全死亡のハザード比が上昇することが報告され、さらに、高 HDL-C 血症による心血管死、心筋梗塞、虚血性心疾患、脳梗塞などのハザード比の低下は認めなかった<sup>25)</sup>。また、2018 年に国内における 9 つのコホート研究 (約 4 万人) を対象として大規模なプール解析 (EPOCH-JAPAN) において、高 HDL-C 血症ではアテローム性 CHD のハザード比上昇を認めた。

一方で、創薬においても HDL-C 増加を介した抗動脈硬化作用を期待された CETP 阻害薬は第 III 相試験で 3 剤が中止となり、2017 年に REVEAL 試験で CHD リスク減少が示されたアナセトラピブも開発元のメルク社は FDA の承認申請を行わず、結果 CETP 阻害薬の開発は 1 剤を残すのみとなった。このように、最近の観察研究や介入研究においては、著明な高 HDL-C 血症や HDL-C 上昇治療が必ずしも CHD に対して保護的に働くわけではないことが示された<sup>26)</sup>。

さらに、GWAS で示された遺伝子多型を従来の疫学手法を組み合わせたメンデルランダム化 (Mendelian Randomization) 解析が国内外で用いられ、HDL 研究は新たな局面を迎えている。

その先駆けとなるメンデルランダム化解析は 2012 年 Voight らにより報告されたが、HDL-C と関連のある LIPG の機能喪失型変異 (Asn396Ser) が HDL-C 上昇をさせたものの心筋梗塞リスクとの相関を示さず、HDL-C と CHD との因果関係を否定する結果となった<sup>27)</sup>。

本研究以降、CETP, ABCA1, LCAT に対しても同様の解析がなされたが、冠動脈疾患リスクとの関連について一貫した結果を得ることができず、従来の疫学研究で示された HDL-C が CHD の負の危険因子というコ

ンセプトを再現できないばかりか、懐疑的な意見が多くなりつつある。

一方、昨今 HDL の機能であるコレステロール引き抜き能 (CEC) に着目し、CHD リスクへの影響について研究された。CEC は、脂質を含んだマクロファージからコレステロールを除去する HDL 機能で、前述した RCT の最初の過程である。2014 年の Dallas Heart Study においては、約 2000 人を対象に CE が測定され CHD リスクについて評価された。その結果、CEC が高い患者群においては、既存の間血管危険因子とは独立して、CHD のハザード比の減少を認めた<sup>28)</sup>。また、その翌年には EPIC-Norfolk Study において約 2 万人を対象に CEC が測定され、年齢、性別、飲酒、既存の危険因子とは独立して CEC が CHD の負の関係であることが報告された<sup>29)</sup>。以上より、HDL と CHD リスクは、HDL-C という量ではなく HDL 機能という質からみることがパラダイムシフトが起こっている。CEC は、この新たなコンセプトを代表するものとして HDL の抗動脈硬化作用解明のためのブレイクスルーとなった。

このように、単に血清中の HDL-C の量だけで動脈硬化との関連性を意味づけることは難しく、今回の結果もさらなる検討を待たなければならない。

一方、HDL-C と ABI の間の関係性に量反応関係がみられなかったことから、両者の関係の有意性についても疑義が残る。この背景には、HDL-C 高値群と中値群の 2 群間に量だけでなく質的な差異が存在するの、あるいは対象者数の少なさに起因した統計学的なエラーが存在したのか、明らかではない。

以上より、男女とも 60 歳未満の年代群で LDL-C の動脈硬化促進作用が示唆され、その傾向は男性でより顕著であった。したがって、比較的若い年代から脂質代謝を適正な状態に保つことが動脈硬化の予防のためには重要であることが示唆された。また、HDL-C の動脈硬化予防効果については相反する結果 (動脈硬化に促進的または予防的) が得られた。

本論文の限界として以下のことが挙げられる。

- ① 本研究は大動脈で動脈硬化指標を測定しており、中動脈や小動脈のそれを測定したものではない。もちろん、大・中・小動脈間の動脈硬化度には正の関係が存在すると言われているが、一定の相違も存在することが報告されている。今後中・小動脈を対象としたさらなる研究も待たれる。
- ② 変化量間の解析は、前値の血清脂質値の高低に影響される可能性があり、他の統計手法を加味したさらなる解析が必要となるであろう。

## 謝辞

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および弘前大学 COI 拠点のスタッフの皆さんに深謝いたします。なお、本研究は弘前大学 COI 事業の支援を受けている。

## 参考文献

- 1) Lusis AJ: Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
- 2) Emerging Risk Factors Collaboration, Emanuele Di Angelantonio, Nadeem Sarwar, Philip Perry, Stephen Kaptoge, Kausik K Ray, Alexander Thompson, et al: Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
- 3) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 日本動脈硬化学会, 2012.
- 4) 山下静也: 動脈硬化の病態と予防・治療. *日本内科学会雑誌* 209;108:1685-99.
- 5) 上杉憲子: 動脈硬化の病理. *日腎会誌* 2016;58:97-103.
- 6) Prospective Studies Collaboration, Sarah Lewington, Gary Whitlock, Robert Clarke, Paul Sherliker, Jonathan Emberson, Jim Halsey, et al: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55, 000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:829-39.
- 7) Hironori Imano, Hiroyuki Noda, Akihiko Kitamura, Shinichi Sato, Masahiko Kiyama, Tomoko Sankai, Tetsuya Ohira, et al: Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 2011;52:381-6.
- 8) Tsuyoshi Imamura, Yasufumi Doi, Toshiharu Ninomiya, Jun Hata, Masaharu Nagata, Fumie Ikeda, Naoko Mukai, et al: Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2014;233:343-8.
- 9) Renzhe Cui, Hiroyasu Iso, Kazumasa Yamagishi, Isao Saito, Yoshihiro Kokubo, Manami Inoue, Shoichiro Tsugane, et al: High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. *Atherosclerosis* 2012;221: 565-9.
- 10) Naohito Tanabe, Hiroyasu Iso, Katsutoshi Okada, Yasuyuki Nakamura, Akiko Harada, Yasuo Ohashi, Takashi Ando, et al: Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events -the JALS-ECC-. *Circ J* 2010;74:1346-56.

- 11) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y et al: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216-23.
- 12) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
- 13) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S et al: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
- 14) Tomiyama H, Yamashina A: Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J* 2010;74:24-33.
- 15) De Oliveira Alvim R, Santos PC, Musso MM, de Sa Cunha R, Krieger M, 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.
- 16) Avramovski P, Janakievska P, Sotiroski K, Sikole A: Accelerated progression of arterial stiffness in dialysis patients compared with the general population. *Korean J Intern Med* 2013;28:464-74.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Lehmann ED: Noninvasive measurements of aortic stiffness: methodological considerations. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:716-30.
- 20) 山科章: 動脈硬化病変と心血管疾患リスクを同時に評価する唯一のマーカー1、ankle brachial index (ABI) . *Arterial Stiffness* 2015;21:1-5.
- 21) Emile R. Mohler, III. Ankle brachial index and pulse wave velocity. *Arterial Stiffness* 2007;11: 34-8.
- 22) 秋下雅弘: 動脈硬化の性差とホルモン補充療法. *J Jpn Coll Angiol*;43:179-84.
- 23) Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K: Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res* 2008;79:14-23.
- 24) 居石克夫: ヒト動脈硬化症の発生、進展に関する最近の話題 - 「貯留反応説」と新生血管の多面性. *福岡医誌* 2009;100:1-12.
- 25) Christian M Madsen, Anette Varbo, Børge G Nordestgaard: Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38:2478-86.
- 26) Aya Hirata, Daisuke Sugiyama, Makoto Watanabe, Akiko Tamakoshi, Hiroyasu Iso, Kazuhiko Kotani, Masahiko Kiyama, et al: Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study. *J Clin Lipidol* 2018;12:674-84.
- 27) Benjamin F Voight, Gina M Peloso, Marju Orholm-Melander, Ruth Frikke-Schmidt, Maja Barbalic, Majken K Jensen, George Hindy, et al: Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomization study. *Lancet* 2012;380:572-80.
- 28) Anand Rohatgi, Amit Khera, Jarett D Berry, Edward G Givens, Colby R Ayers, Kyle E Wedin, Ian J Neeland, et al: HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383-93.
- 29) Danish Saleheen, Robert Scott, Sundas Javad, Wei Zhao, Amrith Rodrigues, Antonino Picataggi, Daniya Lukmanova, et al: Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:507-13.

## The Effect of Lipid Metabolism on Arteriosclerosis Indices: a Cohort Study from the Iwaki Health Promotion Project

Junichi YOKOYAMA<sup>1,2</sup>, Jun KONNO<sup>1,3</sup>, Takhar CHISHAKI<sup>4</sup>, Motoko MATSUDA<sup>5</sup>, Hidehiko MATSUMOTO<sup>6</sup>,  
Kazuyuki OYAMADA<sup>7</sup>, Tsuyoshi ISHIBASHI<sup>8</sup>, Ryo ITO<sup>2</sup>, Hiroshi IIZUKA<sup>9</sup>, Shigeyuki NAKAJI<sup>1</sup>

1 Department of Social Medicine, Hiroaki University Graduate School of Medicine

2 Nippon Sport Science University

3 Nihon University

4 Matsuyama University

5 Osaka University of Health and Sport Sciences

6 Shigeki University

7 Department of Oral Health Care, Hirosaki University Graduate School of Medicine

8 Kumamoto Gakuen University

9 Chuo College of Social Work

**Objective:** A 10-year cohort study was conducted to investigate the effect of lipid metabolism on arteriosclerosis

**Method:** Subjects were 447 adults over 20 years of age (162 males and 285 females) whose lipid metabolism and arteriosclerosis indices were measured in the Iwaki Health Promotion Project in 10-year intervals (years 2005, 2015, 2006 and 2016). The measurement items included serum lipids (LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglyceride), baPWV (branchial ankle Pulse Wave Velocity) and ABI (Ankle Branchial Index). Subjects were divided into two groups according to age (<60 years old and >60 years old) and gender, and the relationships between lipid metabolism indices and arteriosclerosis indices were analyzed in cross-sectional and longitudinal manners.

**Results:** Multiple regression analysis showed negative correlations among LDL-C, HDL-C and ABI in males under the age of 60. Negative correlations were also observed between LDL-C and ABI in females under 60 years old. There were no correlations between lipid metabolism indices and ABI in both females and males over 60 years old. The logistic regression analysis showed significantly high odds ratio (promotive) between LDL-C and ABI in males under 60 years of age. In females, it showed significantly low odds ratio (preventive) between HDL-C and ABI for both age groups. The multiple regression analysis and logistic regression analysis showed no significant associations between baPWV and lipid metabolism indices in neither groups.

**Conclusion:** The increase of LDL cholesterol was suggested to progress arteriosclerosis in males and females under 60 years old.

**Key words:** Arteriosclerosis, lipid metabolism, brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), ankle brachial pressure index (ABI), cohort study, Iwaki Health Promotion Project

別刷請求先：横山順一

日本体育大学 体育学部 健康学科

〒158-8508 東京都世田谷区深沢 7-1-1

TEL&FAX: 03-5706-0958

E-mail : yokoyama@nittai.ac.jp