

## 総頸動脈狭窄率は循環器病発症リスクに関連する : 都市部地域住民を対象とした吹田研究

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター(大阪府吹田市、理事長:大津欣也、略称:国循)健診部の小久保 喜弘 特任部長らは、都市部地域住民を対象とした吹田研究(注 1)を用いて、頸動脈狭窄率がその後の循環器病発症リスクと関連することを日本の地域住民ではじめて明らかにしました。本研究成果は、米国心臓協会の英文誌 Journal of the American Heart Association (JAHA)(Impact Factor 6.106)に 2023 年 12 月 20 日に電子版で公開されました(注 2)。

### ■背景

頸部超音波検査によるアテローム性動脈硬化の評価は、従来の循環器病の危険因子(高血圧や脂質異常症)のみに基づく評価と比較して、循環器病のリスク予測能を向上させるとされてきました(注 3)。頸部超音波検査の測定指標として、総頸動脈における頸動脈プラークの存在や進展は、循環器病の危険因子として確立されてきましたが(注 4)、地域住民を対象とした総頸動脈の狭窄率と循環器病発症リスクとの関連についてはほとんど知られていませんでした。

そこで私達は、(1)総頸動脈狭窄率及び狭窄数と循環器病発症リスクとの関連、(2) 総頸動脈狭窄の進展または退縮と循環器病発症リスクとの関連、(3)10 年間の循環器病発症リスク予測における総頸動脈狭窄率の付加価値について、都市部地域住民を対象とした吹田研究を用いて検討しました。

### ■研究手法と成果

吹田研究参加者である 30~84 歳の都市部一般住民のうち、ベースライン調査時に循環器病の既往歴のない 4,775 名(男性 2,189 名、女性 2,586 名)を対象に、頸部超音波検査(頸部エコー)を行い、総頸動脈狭窄率を測定しました。その後、循環器病(脳卒中と冠動脈疾患)の新規発症を追跡したところ、中央値 14.2 年の追跡期間中に 385 名(冠動脈性心疾患 159 件、脳卒中 226 件)が循環器病を発症しました。Cox 比例ハザードモデルを用いて、総頸動脈のプラーク無しを比較対象として、総頸動脈プラークのある狭窄率 25%未満、25~49%、50%以上の循環器病発症の多変量調整ハザード比と 95% 信頼区間を計算しました。

その結果、総頸動脈のプラーク無しと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率 25%未満、25~49%、50%以上の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は 1.37(1.07-1.76)、1.72(1.23-2.40)、2.49(1.69-3.67)でした(図 1)。同様に、総頸動脈のプラーク無しと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率 25%未満、25~49%、50%以上の多変量調整ハザード比は、冠動脈疾患では 1.62 (1.08-2.43)、2.94(1.80-4.79)、3.80(2.14-

6.75)、脳卒中ではそれぞれ 1.24(0.90-1.71)、1.13(0.71-1.81)、1.89(1.11-3.21) でした。総頸動脈狭窄率を、従来の循環器病危険因子に加えて、10 年循環器病リスク予測能を解析したところ、統計的に有意な改善が認められました。

更に、ベースライン時から、2 年ごとに頸動脈狭窄率の測定を行った 3,628 名を対象に、総頸動脈狭窄率の改善と循環器病発症の関連を検討しました。その結果、追跡期間中に総頸動脈狭窄率が改善した人は、改善しなかった人に比べて循環器病の発症リスクが有意に低いことがわかりました（多変量調整ハザード比[95%信頼区間] 0.23[0.08-0.66]）。

#### ■考察

本研究は、一般集団における総頸動脈狭窄率、総頸動脈狭窄部位数、および総頸動脈狭窄率の改善と循環器病、冠動脈疾患、および脳卒中発症との関連を初めて報告したものです。頸動脈狭窄率と頸動脈プラークは、動脈硬化の異なる過程を表していることから（注 5）、頸部超音波検査における総頸動脈狭窄率の測定は、従来の循環器病リスク因子と頸動脈プラークに加えて、10 年循環器病リスク予測を改善する可能性が示唆されました。

頸動脈狭窄率と循環器病リスクに関する先行研究（注 6-8）と比較して、本研究では、総頸動脈狭窄率が軽度であっても循環器病リスクの上昇に関連することを示しました。この違いは、先行研究では頸動脈狭窄率を測定時に、内頸動脈狭窄率を含んでいたのに対し、本研究では総頸動脈狭窄率のみを含みました。軽度の内頸動脈狭窄はアテローム性動脈硬化症の比較的初期の段階を示す可能性があるため（注 5）、軽度の内頸動脈狭窄率と循環器病リスクとの関連は弱い可能性があります。対照的に、軽度の総頸動脈狭窄はより進行したアテローム性動脈硬化症の段階を反映しており、その結果本研究ではより強い関連が観察されたと考察されます。

本研究において、総頸動脈狭窄率が冠動脈疾患と強く関連していることは、Tromsø 研究の以前の知見と一致しています（注 6）。また、最近のメタアナリシスでも、アテローム性動脈硬化症は頸動脈と冠動脈の両方に影響を及ぼし、頸動脈狭窄と冠動脈狭窄はよく相関していることが支持されています（注 9）。したがって、総頸動脈狭窄率を検出することは、一般集団における冠動脈疾患のリスクを予測する上でも有益である可能性があります。

更に本研究では、軽度の総頸動脈狭窄率の改善が循環器病リスクの低下と関連することが示されました。総頸動脈狭窄率が改善した人は、ベースラインのスクリーニング時に比べ、再スクリーニング時には、降圧薬、脂質異常症治療薬を使用し、抗糖尿病治療を受け、禁煙し、過度の飲酒を控えている割合が高かったことから、軽度の総頸動脈狭窄を検出し、薬物療法や非侵襲的な生活習慣介入による治療を強化することで、循環器病の発症リスクを低減できる可能性

が示唆されました。

#### ■今後の展望

総頸動脈狭窄率は、地域住民における循環器病、冠動脈疾患、脳卒中の発症リスクの増加と関連していました。軽度から中等度の総頸動脈狭窄は地域住民における循環器病発症の予測マーカーとなり得、頸動脈プラークに加えて、頸部超音波検査で総頸動脈狭窄率を測定することが推奨される可能性を示唆しました。筆頭著者の寺本将行研究医師は、「頸部超音波検査は、循環器病のリスクが高い人を特定し、薬物療法や生活習慣の改善強化に繋げることで、循環器病発症リスクを抑制することに繋がる。」と考えています。

#### ■発表論文情報

著者:Teramoto M, Kokubo Y, Arafa A, Kashima R, Nakao YM, Sheerah HA, Kataoka H.

題名: Common Carotid Artery Stenosis Degree as a Predictor of Cardiovascular Disease in a General Population: The Suita Study

掲載誌: Journal of the American Heart Association

#### ■謝辞

本研究は、下記機関より資金的支援を受け実施されました。

国立研究開発法人国立循環器病研究センター(循環器病委託研究費「20-4-9」)

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002;分担研究者 小久保喜弘)

文部科学研究費:基盤 B(16H05252)

研究成果展開事業 共創の場形成支援プログラム:世界モデルとなる自律成長型人材・技術を育む総合健康産業都市拠点(JPMJPF2018; 分担研究者 小久保喜弘)

明治安田生命と明治安田総合研究所

#### ■注釈

(注 1) 吹田研究

国循が1989年より実施しているコホート研究(研究対象者の健康状態を長期間追跡し、病気になる要因等を解析する研究手法)で、性年代階層別に無作為に抽出した大阪府吹田市民を対象としています。全国民の約90%は都市部に在住していることを考えると、その研究結果は国民の現状により近い傾向があると考えられています。

(注 2) Teramoto M, Kokubo Y, Arafa A, Kashima R, Nakao YM, Sheerah HA, Kataoka H. Common Carotid Artery Stenosis Degree as a Predictor of Cardiovascular Disease in a General Population: The Suita Study. *J Am Heart Assoc.* (in press)

(注 3) Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(11):1065-1074. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.017

(注 4) Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y. Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 1;7(11):e007720. doi:10.1161/JAHA.117.007720.

(注 5) Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):128-133. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044

(注 6) Joakimsen O, Bonna KH, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Arnesen E. Prediction of mortality by ultrasound screening of a general population for carotid stenosis: the Tromsø Study. *Stroke.* 2000;31(8):1871-1876. doi:10.1161/01.str.31.8.1871

(注 7) Kwon H, Kim HK, Kwon SU, Lee SW, Kim MJ, Park JW, Noh M, Han Y, Kwon TW, Cho YP. Risk of major adverse cardiovascular events in subjects with asymptomatic mild carotid artery stenosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):4700. Published 2018 Mar 16. doi:10.1038/s41598-018-23125-8

(注 8) Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke.* 2010;41(1):e11-e17. doi:10.1161/STROKEAHA.109.561837

(注 9)Bytyçi I, Shenouda R, Wester P, Henein MY. Carotid Atherosclerosis in Predicting Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(4):e224-e237. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315747

(図1) 総頸動脈狭窄率別の循環器病・冠動脈性心疾患・脳卒中発症リスク

