

## 地域住民における血小板凝集能と身体・生活要因との関連

今野 弘規\* 磯 博康<sup>2\*</sup> 谷川 武<sup>2\*</sup> 山海 知子<sup>2\*</sup>  
 大平 哲也<sup>2\*</sup> 工藤美奈子<sup>2\*</sup> 嶋本 喬<sup>2\*</sup> 佐藤 眞一\*  
 岡村 智教\* 飯田 稔\*

**目的** 循環器疾患発症に対する血小板凝集能の関与を追究するための第一段階として、既に循環器疾患発症における危険因子として認められている要因を含めた身体・生活要因と血小板凝集能との関連を横断研究により検討する。

**方法** 対象は沿岸地帯の2農村(秋田県井川町(I町)および高知県野市町(N町))における循環器検診を受診した50~70歳の男性306人(I町163人,N町143人)である。血小板凝集能の測定は採血後3時間以内に行った。凝集試薬にはADP(adenosine 5'-diphosphate)を用い、比濁法により血小板凝集能閾値係数(PATI; the platelet aggregatory threshold index)を求めた。従来の循環器検診の検診項目に加えて、全血中およびplatelet rich plasma (PRP)中の血小板数と平均血小板容積、全血中の白血球数、血清脂肪酸構成割合を測定し、魚介類摂取および大豆摂取に関する聞き取り調査を行った。

**成績** PATIはI町,N町の両集団とも対数正規分布を示した。I町はN町に比し、対数変換したPATI(log PATI)の平均値が有意に高く、血小板凝集能が低かった。I町およびN町を合わせた集団における重回帰分析の結果、log PATIと有意な正の関連を示したのは血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合であった。逆に、log PATIと有意な負の関連を示したのは、血小板数、平均血小板容積、白血球数、年齢であった。また、log PATIとlog  $\gamma$ -GTPとの間には正の関連傾向が、逆にlog PATIと血清アラキドン酸構成割合との間には負の関連傾向が認められた。大豆蛋白質摂取量および喫煙についてはlog PATIとの間に明らかな関連は認められなかった。

**結論** 身体・生活要因のうち、その増加が血小板凝集能を低下させる要因としては血清n3系多価不飽和脂肪酸および $\gamma$ -GTP(飲酒の指標)が、逆にその増加が血小板凝集能を高める要因としては血小板数、平均血小板容積、白血球数、年齢、血清アラキドン酸が重要と考えられた。

### I 緒 言

血小板は血栓形成に直接関わる因子としての意義に加え、動脈硬化を進展させる種々の物質の放出による動脈硬化促進因子としての意義が病理学的に認められている<sup>1)</sup>。また、脳梗塞や心筋梗塞の再発予防効果が抗血小板療法によって示される<sup>2)</sup>ことから、臨床医学的にも循環器疾患の発症と血小板との関わりが注目されている。さらに、血小板機能の一つである血小板凝集能と循環器疾患との関連については、虚血性心疾患の死亡率が低いグリーンランドに住むイヌイットはデンマー

ク人に比較し血小板凝集能が低いという研究<sup>3)</sup>や、ノルウェーにおける追跡調査で血小板数あるいは血小板凝集能の高値はその後の虚血性心疾患の死亡率を高めるという成績<sup>4)</sup>がある。しかし、わが国においては血小板凝集能と循環器疾患との関連についての疫学研究は未だない。

また、血小板凝集能に影響を及ぼす可能性がある生活習慣としては、魚介類摂取<sup>5)</sup>、飲酒<sup>6~7)</sup>、喫煙習慣<sup>6,8)</sup>などが欧州諸国における疫学研究により挙げられているが、わが国の疫学研究としては、漁村住民と農村住民における魚介類摂取および血小板凝集能の比較成績<sup>9)</sup>があるのみである。一方、ヒトおよびラットの*in vitro*の実験成績で、大豆蛋白質から分離した大豆ペプチドがADPによる血小板凝集を抑制するという報告がなされた<sup>10)</sup>。

以上の先行研究から、著者らは日本人の循環器

\* 大阪府立成人病センター集団検診第一部

<sup>2\*</sup> 筑波大学社会医学系地域医療学

連絡先: 〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3

大阪府立成人病センター集団検診第一部

今野弘規

疾患発症に関する新しい危険因子としての血小板凝集能の意義を疫学的に検討する必要があると考え、血小板凝集能に影響を及ぼす身体・生活要因の検討を行うことにした。その際、日本人は欧米人に比較して魚介類摂取が多いことに着目し、日本の北部と南部に位置する魚介類摂取量が比較的多い沿岸地帯の2農村の住民を対象として血小板凝集能を測定し、血小板凝集能の分布、既に循環器疾患発症における危険因子として認められている要因を含めた身体・生活要因と血小板凝集能との関連を分析した。

## II 研究方法

対象集団は、秋田県井川町 (I町) および高知県野市町 (N町) である。I町は、秋田市の北方、八郎潟の東岸に位置する人口6,235人 (1996年9月末現在) の平地農村である。N町は、高知市の東に位置する人口15,402人 (1995年9月末現在) の平地農村である。両町は統一された方法により循環器疾患の危険因子ならびに発症に関する疫学調査を長期間継続して実施している<sup>11)</sup>。

I町では1996年、N町では1995年の循環器検診の対象である50~70歳男性のうち、脳卒中、心筋梗塞の既往の無い者、糖尿病の薬物治療中でない者から血小板凝集能測定対象者を無作為抽出し、あらかじめ同意を得た (I町210人、N町163人)。最終的には、このうち循環器検診を受診した332人 (I町188人、N町144人) に対して血小板凝集能の測定を行った。(なお、50~70歳男性の循環器検診の全受診者数はI町376人、N町214人であった。) そのうち、魚介類摂取および大豆摂取の記録を行っていなかった者20人、platelet poor plasma (PPP) の乳濁あるいは赤血球等の混入により凝集曲線が明らかに影響を受けていた者4人、採血量が不足していた者1人、採血針を複数回刺した者1人を対象より除外した。なお、検診前10日間以内に抗血小板剤を服用していた者はいなかった。その結果、306人 (I町163人、N町143人) を分析の対象とした。

血小板凝集能の測定は採血後3時間以内に完了させるため、基本健康診査の会場で著者らが行った。凝集試薬には、ADP (adenosine 5'-diphosphate, シグマ社製) を用いた。ADPは、検診の0.5~3カ月前に800  $\mu$ M に希釈して分注後-80°C

で保存しておいたものを使用した。検査当日、800  $\mu$ M のADPが入ったチューブを冷蔵庫内 (4°C) の水を入れた容器に入れて解凍後、ADPを蒸留水 (4°C) にて160  $\mu$ M, 80  $\mu$ M, 40  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 5  $\mu$ M に希釈した。それらを8チャンネル式血小板凝集能測定装置 (メバニクス社製, PAM-8T) の保冷槽にて4°Cを保ちつつ、比濁法<sup>12)</sup>により血小板凝集能を測定した。

採血は駆血帯をできるだけ緩く巻いてから30秒以内に、肘静脈より21Gの針を用い真空採血にて行った。1本目に血算用としてEDTA (ethylene-diamine-tetra-acetic acid) 2K (カリウム) 入りプラスチック製採血管に2.0 ml, 2本目に血小板凝集能測定用として3.13%クエン酸ナトリウム0.5 ml入りプラスチック製採血管に4.5 ml, 3本目に血清用として6.0 mlの採血を行った。血小板凝集能用の採血管は採血後速やかに5回緩やかに転倒混和し、アングルローターを装着したデジタル式卓上遠心機 (コクサン社製, H-20) の外枠 ( $\phi$  11 cm) で1,000 rpm (80 G), 10分間遠心した。その際、安定した低速回転を確保するため、遠心機にはノイズフィルターを内蔵し、電源を他の検診機器とは別系統から確保した。さらに、遠心機の実際の回転数をタコハイテスタ (HIOKI 社製, 3404) で測定し、回転数を確認しながら作業を行った。

遠心後、採血管壁下部に付着した赤血球を沈下させるために、採血管を垂直に立てた状態で10分間静置後、上清PRP (platelet rich plasma) を血小板以外の血球を混入させないようにしてスポイトチューブで全量回収した。採血試料の下層を同型の遠心機にてさらに4,000 rpm (2,000G), 10分間遠心し、得られた上清をPPP (platelet poor plasma) としてPRPの対照に用いた。PRP中の血小板数および血小板凝集能の測定直前に、血小板数が均一になるようにスポイトチューブ内のPRPを3回緩やかに転倒混和した後、速やかにPRP中の血小板数および平均血小板容積を卓上血球カウンター (エルマ社製, PC-608) を用いて測定した。その際PRP中に赤血球、白血球の混入が無いことを確認した。

それと並行して、PRPをマグネットスターラー入りのガラス製キューベット4本に200  $\mu$ lずつ分注し、PPPをスターラーの入っていないガラス

製キュベットに300~400  $\mu$ l 分注した。次いで、測定装置の37°C恒温槽にてPRPおよびPPPを1分以上保温した後、スターラー（回転数1,000 rpm）にてPRPを攪拌しながら測定を行った。各凝集曲線は、凝集試薬添加後7分間記録した。なお、採血から測定終了までの全ての処理は1時間以上3時間以内に行った。

凝集能の指標としては血小板凝集能閾値係数 (PATI; platelet aggregatory threshold index) を用いた。PATIは血小板の不可逆的凝集を惹起する最低濃度、いわゆる閾値に近似できる指標<sup>13,14)</sup>で、図1に示すように、PPPの透過度を100%、PRPの透過度を0%として描かれた4つの凝集曲線から求められる。すなわち、ADP添加後5分における各凝集曲線の凝集率を縦軸に、ADP濃度を横軸にとってプロットし、その4点中、凝集率最大の点を100%として、各点を結ぶ曲線を作成した時、50%に相当するADPの濃度を曲線上に求め、PATIとした。なお、4濃度中最も濃度が高いADPによる凝集曲線が最大凝集率を示した後、血小板の解離による下降パターンを示さないようにするために、最終濃度は各検体に応じて定めた。その結果、使用したADPの4濃度の組み合わせは「0.5  $\mu$ M, 1.0  $\mu$ M, 2.0  $\mu$ M, 4.0  $\mu$ M」または「1.0  $\mu$ M, 2.0  $\mu$ M, 4.0  $\mu$ M, 8.0  $\mu$ M」また

は「2.0  $\mu$ M, 4.0  $\mu$ M, 8.0  $\mu$ M, 16.0  $\mu$ M」の3通りとなった。

血小板凝集能の検査と併せて実施した調査項目は、表1、表2に示した通りである。

全血中の血小板数と平均血小板容積および白血球数は、1本目の採血管中の検体を用いて採血後速やかに卓上血球カウンター（エルマ社製、PC-608）にて測定した。

食品のうち、魚介類および大豆類は摂取状況について詳しく聞き取り調査を行った。魚介類はその種類によって可食部の量やn3系多価不飽和脂肪酸含有量が大きく異なる。したがって、魚介類の1日平均摂取量をできるだけ正確に把握するため、以下のような調査を行った。すなわち、検診受診者にあらかじめ検診前1週間の間に摂食した魚介類の名前を記録してもらい、検診当日、本調査法に習熟した栄養士が実物大の食品模型、実物大の食品の写真図譜、実物食品、食器類、計量器具類を使用しながら、個々の魚介類の摂取量確認を行った。摂取魚介類の脂肪酸量は、「四訂日本食品標準成分表」<sup>15)</sup>および「日本食品脂溶性成分表」<sup>16)</sup>に従って算出した。大豆類についても同様の調査を行い、大豆製品からの蛋白質の1日平均摂取量を「四訂日本食品標準成分表」<sup>15)</sup>に従って算出した。

図1 血小板凝集能閾値係数 (PATI) の求め方

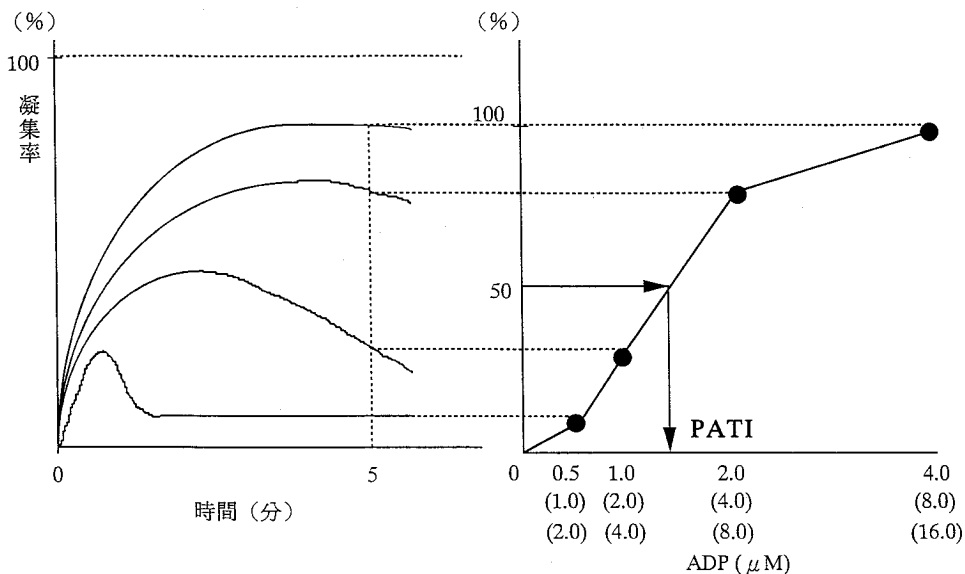


表1 各検査項目および生活習慣に関わる各変数の平均値および標準偏差 (SD)

	I町 (n=163)	N町 (n=143)	p 値
	平均値 (SD)	平均値 (SD)	
年 齢 (歳)	61.1(5.5)	60.8(5.9)	0.66
PATI ( $\mu\text{M}$ )	1.76(1.03)	1.55(0.98)	0.07
log PATI (log $\mu\text{M}$ )	0.43(0.51)	0.27(0.60)	0.01
全血中の血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	19.6(4.1)	21.1(4.5)	0.003
PRP 中の血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	26.6(6.7)	30.7(6.9)	<0.001
全血中の平均血小板容積 (fl)	9.1(0.7)	8.7(0.6)	<0.001
PRP 中の平均血小板容積 (fl)	8.2(0.6)	7.7(0.5)	<0.001
白血球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	6.0(1.5)	6.4(1.7)	0.02
魚介類摂取量*1 (g/日)	157.4(65.6)	122.9(53.2)	<0.001
n3 系多価不飽和脂肪酸摂取量*2 (g/日)	1.8(1.0)	1.4(0.8)	<0.001
大豆蛋白質摂取量*3 (g/日)	7.6(3.9)	5.5(3.6)	<0.001
飲酒量 (合/日)	1.3(1.1)	0.9(1.0)	0.001
喫煙本数 (本/日)	11.1(12.8)	7.8(11.6)	0.02
最大血圧値 (mmHg)	129.7(15.8)	137.8(18.8)	<0.001
最小血圧値 (mmHg)	82.2(8.9)	82.4(12.2)	0.83
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.3(3.0)	23.7(3.0)	0.15
皮脂厚 (mm)	21.5(8.5)	21.9(8.4)	0.65
血清総コレステロール (mg/dl)	193.5(31.0)	203.6(37.1)	0.01
血清 HDL コレステロール (mg/dl)	58.4(15.0)	53.2(15.8)	0.003
log $\gamma$ -GTP (log U/l)	3.22(0.82)	3.26(0.77)	0.68

p 値: I町とN町の間における平均値の差の検定

\*1...魚類, イカ・タコ・エビ・貝類などその他の魚介類, 魚肉加工品, 魚肉油漬け, 小魚類, 魚卵の総計

\*2...1週間の魚介類摂取調査に基づいて算出した値

\*3...1週間の大豆類摂取調査に基づいて算出した値

飲酒については, 検診当日の聞き取り調査により普段1週間の飲酒量から1日の平均飲酒量を求め, 日本酒に換算した値(合/日)で示した。また, 喫煙状況については検診当日の聞き取り調査より現在喫煙, 過去喫煙, 非喫煙の3区分に分け, 喫煙量は1日あたりの紙巻タバコの本数で示した(本/日)。

血圧測定は訓練された研究医師が統一した方法<sup>17)</sup>で行った。身長, 体重よりBody Mass Index (BMI:  $\text{kg}/\text{m}^2$ )を算出した。皮脂厚は, 立位で右上腕三頭筋皮厚と右肩甲骨下縁皮厚を測定し, 両者を加えた値を用いた。

血清総コレステロール, 血清 HDL コレステロール,  $\gamma$ -GTP ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase)の測定は大阪府立成人病センター集団検診第一部にて採血後1カ月以内に行った。血清脂肪酸の測定は筑波大学にて採血後8カ月以内に著者らが行った。血清脂肪酸の分析は既報<sup>18)</sup>に従い, Folch 液

にて総脂質を抽出後, ガスクロマトグラフィー(日立社製, G5000A)を用いて行った。脂肪酸構成割合はC14:0~C22:6までの主な13の各脂肪酸のピーク面積の総和に対するそれぞれの脂肪酸ピーク面積の相対比率(%)として求めた<sup>18)</sup>。

I町とN町におけるlog PATIの分布の差の検定には $\chi^2$ 検定を用いた。また, 両町における身体・生活要因に関する変数の平均値の差の検定にはt検定を用いた。さらに, 層別化分析における身体・生活要因の各群内でlog PATIの平均値の差を検定する際には共分散分析を用いた。身体・生活要因と血小板凝集能との関連についての多変量解析として重回帰分析を用いた。その際, 喫煙状況(現在喫煙, 過去喫煙)についてはダミー変数を用いた。これらの分析に当たり, 統計解析プログラムパッケージ SAS (version 6.11)を使用した。

表2 血清脂肪酸構成割合の平均値および標準偏差 (SD)

	I町 (n=158)	N町 (n=124)	p 値
	平均値 (SD)	平均値 (SD)	
飽和脂肪酸 (総和) (%)	31.21(3.13)	30.66(3.13)	0.15
ミリスチン酸 (C14:0) (%)	0.88(0.41)	1.17(0.50)	<0.001
パルミチン酸 (C16:0) (%)	23.17(2.48)	23.60(2.31)	0.13
ステアリン酸 (C18:0) (%)	7.16(1.04)	5.89(1.17)	<0.001
一価不飽和脂肪酸 (総和) (%)	24.12(3.42)	24.55(3.34)	0.29
パルミトオレイン酸 (C16:1) (%)	3.38(0.87)	4.21(1.19)	<0.001
オレイン酸 (C18:1) (%)	20.74(2.94)	20.34(2.74)	0.24
多価不飽和脂肪酸 (総和) (%)	44.70(5.33)	44.85(5.56)	0.82
n6 系多価不飽和脂肪酸 (総和) (%)	31.56(5.40)	33.21(5.32)	0.01
リノール酸 (C18:2n6) (%)	25.15(5.14)	25.92(4.90)	0.20
γ-リノレン酸 (C18:3n6) (%)	0.20(0.12)	0.32(0.21)	<0.001
ジホモγ-リノレン酸 (C20:3n6) (%)	0.69(0.37)	0.95(0.38)	<0.001
アラキドン酸 (C20:4n6) (%)	5.52(1.31)	6.02(1.26)	0.002
n3 系多価不飽和脂肪酸 (総和) (%)	13.14(3.32)	11.64(3.12)	<0.001
α-リノレン酸 (C18:3n3) (%)	0.89(0.44)	1.08(0.56)	0.002
エイコサペンタエン酸 (C20:5n3) (%)	5.27(2.14)	3.72(1.69)	<0.001
ドコサペンタエン酸 (C22:5n3) (%)	0.88(0.28)	0.71(0.31)	<0.001
ドコサヘキサエン酸 (C22:6n3) (%)	6.11(1.35)	6.12(1.57)	0.97
n3 系/n6 系多価不飽和脂肪酸比	0.44(0.19)	0.36(0.14)	<0.001
エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比	1.04(0.86)	0.63(0.28)	<0.001

p 値 : I町とN町の間における平均値の差の検定

### III 研究結果

血小板凝集能閾値係数 (PATI) の分布は、I町、N町とも正規分布ではなく、左に偏り、右に裾野をひく形を示した。PATIが1.0 μM以下の値を示す者の割合はI町の方がN町より有意に少なかった (p<0.01) (図2)。PATIは両町とも対数正規分布を示した (図略)。

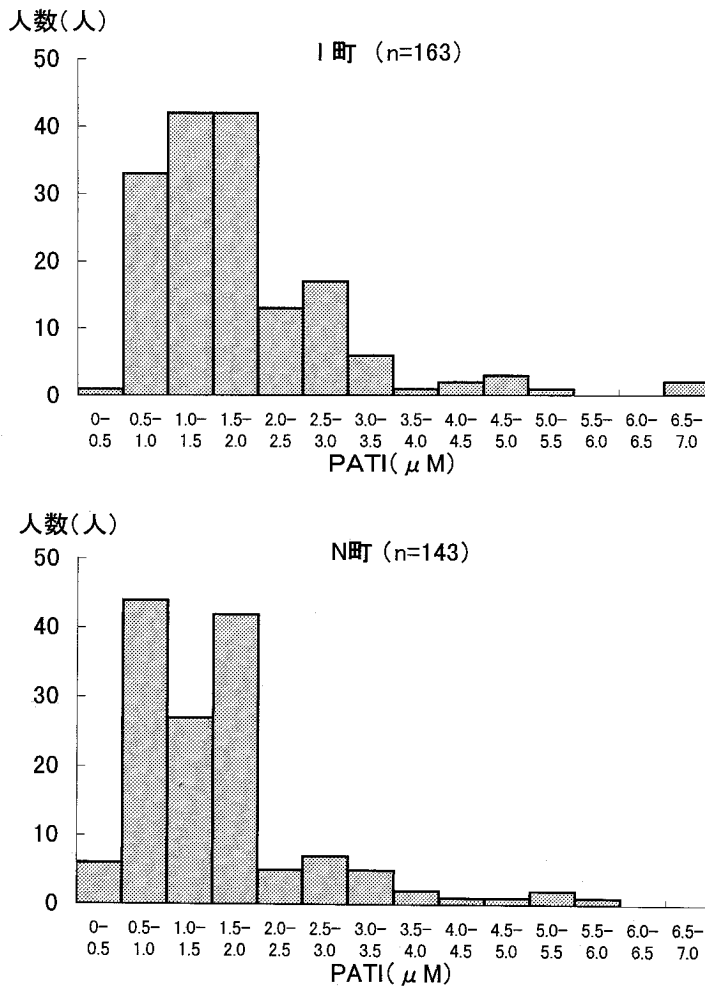
表1に両町の血清脂肪酸以外の変数の平均値および標準偏差を示した。両町の間で年齢の平均値に差はみられず、log PATIの平均値はI町がN町より有意に高く、I町の方が血小板凝集能が低かった。

また、I町はN町に比し、全血中およびPRP中の平均血小板容積、魚介類摂取量、n3系多価不飽和脂肪酸摂取量、大豆蛋白質摂取量、飲酒量、喫煙本数、血清HDLコレステロールの平均値が高かった。逆に、I町はN町に比し、全血中およびPRP中の血小板数、白血球数、最大血

圧、血清総コレステロールの平均値が低かった。最小血圧、BMI、皮脂厚、log γ-GTPの各平均値には両町の間で有意な差が認められなかった。

両町の血清脂肪酸構成割合を表2に示した。飽和脂肪酸についてはI町がN町よりミリスチン酸 (C14:0) が低く、逆にステアリン酸 (C18:0) が高かったが、総和では両町に有意な差はみられなかった。一価不飽和脂肪酸についてはI町がN町よりパルミトオレイン酸 (C16:1) が低かったが、総和では両町に有意な差はみられなかった。多価不飽和脂肪酸については、総和としては両町で有意な差は認められなかった。しかし、n6系多価不飽和脂肪酸については、I町がN町よりγ-リノレン酸 (C18:3n6)、ジホモγ-リノレン酸 (C20:3n6)、アラキドン酸 (C20:4n6) がそれぞれ低く、総和も有意に低かった。また、n3系多価不飽和脂肪酸については、I町がN町よりα-リノレン酸 (C18:3n3) が低かったが、逆にエイコサペンタエン酸 (C20:5n3)、ドコサ

図2 血小板凝集能閾値指標 (PATI) の分布



ペンタエン酸 (C22:5n3) が高く、総和としてはI町がN町より有意に高かった。n3系/n6系多価不飽和脂肪酸比およびエイコサペンタエン酸/アラキドン酸比は、いずれもI町がN町より高かった。

次いで、表1, 2に示した変数を33パーセンタイル (両集団合計) ごとに3分割し、I町, N町それぞれについて3群間のlog PATIの平均値を比較した (表3)。年齢で3分割して3群間のlog PATIの平均値を比較する場合以外は、log PATIの平均値は年齢調整を行った。I町またはN町において、各群内におけるlog PATIの平均値に有意な差がみられたのは、年齢、全血中およびPRP中の血小板数、白血球数、血清n6系多

価不飽和脂肪酸構成割合であった。年齢、全血中およびPRP中の血小板数、白血球数については、log PATIとの負の関連がみられた。しかし、血清n6系多価不飽和脂肪酸構成割合は、両町ともlog PATIとの間に量・反応関係は認められなかった。血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合については、両町ともlog PATIと正の関連を示す傾向が認められた。

また、その他の変数については群内におけるlog PATIの平均値に有意な差は認められないが、I町またはN町において低値群から高値群にかけてlog PATIの平均値の低下がPRP中の平均血小板容積、血清一価不飽和脂肪酸構成割合で認められた。逆に低値群から高値群にかけてlog PATI

表3 関連要因区分 (33パーセントイル) 別にみた

	I町			N町		
	n	log PATI (log $\mu$ M)		n	log PATI (log $\mu$ M)	
		mean	(SE)		mean	(SE)
年齢 (歳)						
50-58	47	0.42	(0.07)	53	0.32	(0.08)
59-64	65	0.57	(0.06)	42	0.45	(0.09)
65-70	51	0.27	(0.07)	48	0.05	(0.08)
		p=0.01		p=0.004		
全血中の血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )						
8.6-18.1	65	0.54	(0.06)	37	0.41	(0.10)
18.2-21.9	54	0.43	(0.07)	47	0.33	(0.09)
22.0-34.5	44	0.28	(0.07)	59	0.12	(0.08)
		p=0.04		p=0.05		
PRP中の血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )						
12.1-24.8	74	0.57	(0.06)	28	0.44	(0.11)
24.9-31.4	50	0.29	(0.07)	51	0.25	(0.08)
31.7-51.2	39	0.36	(0.08)	64	0.20	(0.07)
		p=0.01		p=0.22		
全血中の平均血小板容積 (fl)						
7.5-8.5	33	0.53	(0.09)	64	0.29	(0.07)
8.6-9.1	51	0.40	(0.07)	48	0.31	(0.09)
9.2-11.5	79	0.41	(0.06)	31	0.15	(0.11)
		p=0.43		p=0.48		
PRP中の平均血小板容積 (fl)						
6.7-7.6	24	0.50	(0.10)	79	0.34	(0.07)
7.7-8.2	59	0.48	(0.07)	47	0.18	(0.09)
8.3-10.5	80	0.38	(0.06)	17	0.16	(0.15)
		p=0.37		p=0.26		
白血球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )						
3.1-5.4	64	0.55	(0.06)	42	0.46	(0.09)
5.5-6.7	48	0.43	(0.07)	48	0.22	(0.08)
6.8-12.4	51	0.29	(0.07)	52	0.17	(0.08)
		p=0.03		p=0.04		
魚介類摂取量 (g/日)						
32-108	36	0.43	(0.08)	67	0.25	(0.07)
109-157	60	0.43	(0.07)	43	0.18	(0.09)
158-363	67	0.44	(0.06)	33	0.41	(0.10)
		p=0.99		p=0.26		
n3系多価不飽和脂肪酸摂取量 (g/日)						
0.2-1.1	44	0.41	(0.08)	62	0.20	(0.08)
1.2-1.8	53	0.49	(0.07)	53	0.32	(0.08)
1.9-5.7	56	0.40	(0.06)	28	0.31	(0.11)
		p=0.59		p=0.46		
大豆蛋白質摂取量 (g/日)						
0.0-4.4	31	0.29	(0.09)	69	0.21	(0.07)
4.5-7.3	64	0.46	(0.06)	39	0.23	(0.09)
7.4-27.0	67	0.46	(0.06)	35	0.42	(0.10)
		p=0.24		p=0.23		
飲酒量 (合/日)						
0.00-0.29	46	0.35	(0.08)	58	0.24	(0.08)
0.30-1.59	47	0.46	(0.07)	52	0.31	(0.08)
1.60-5.00	69	0.47	(0.06)	33	0.24	(0.10)
		p=0.43		p=0.79		
喫煙						
非喫煙	39	0.47	(0.08)	39	0.42	(0.10)
過去喫煙	40	0.41	(0.08)	50	0.23	(0.08)
現在喫煙	84	0.43	(0.06)	54	0.19	(0.08)
		p=0.85		p=0.17		

## 血小板凝集能閾値係数 (log PATI) の平均値

	I 町			N 町		
	n	log PATI (log $\mu$ M)		n	log PATI (log $\mu$ M)	
		mean	(SE)		mean	(SE)
最大血圧値 (mmHg)						
90-124	70	0.38	(0.06)	34	0.17	(0.10)
125-136	45	0.44	(0.07)	49	0.40	(0.08)
137-208	48	0.50	(0.07)	60	0.22	(0.08)
		p=0.46		p=0.15		
最小血圧値 (mmHg)						
48-78	51	0.36	(0.07)	55	0.21	(0.08)
79-86	66	0.45	(0.06)	41	0.26	(0.09)
87-118	46	0.49	(0.07)	47	0.34	(0.09)
		p=0.43		p=0.53		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )						
16.9-22.1	64	0.44	(0.06)	41	0.19	(0.09)
22.2-24.7	53	0.47	(0.07)	49	0.34	(0.08)
24.8-33.0	46	0.38	(0.07)	53	0.25	(0.08)
		p=0.63		p=0.49		
皮脂厚 (mm)						
8-17	58	0.48	(0.07)	50	0.28	(0.08)
18-24	49	0.49	(0.07)	42	0.20	(0.09)
25-62	56	0.33	(0.07)	50	0.31	(0.08)
		p=0.19		p=0.67		
血清総コレステロール (mg/dl)						
103-183	65	0.37	(0.06)	38	0.21	(0.10)
184-212	54	0.43	(0.07)	46	0.23	(0.09)
213-333	44	0.53	(0.08)	59	0.33	(0.08)
		p=0.27		p=0.56		
血清HDLコレステロール (mg/dl)						
26-47	42	0.30	(0.08)	60	0.33	(0.08)
48-62	59	0.45	(0.06)	43	0.10	(0.09)
63-113	62	0.51	(0.06)	40	0.36	(0.09)
		p=0.12		p=0.08		
log $\gamma$ -GTP (log U/l)						
1.8-2.8	62	0.38	(0.07)	50	0.26	(0.09)
2.9-3.4	52	0.45	(0.07)	42	0.25	(0.09)
3.5-5.9	49	0.48	(0.07)	51	0.29	(0.08)
		p=0.62		p=0.93		
血清飽和脂肪酸構成割合 (%)						
24.77-29.49	45	0.38	(0.08)	48	0.15	(0.08)
29.50-31.95	59	0.45	(0.07)	36	0.37	(0.10)
31.96-46.96	54	0.44	(0.07)	40	0.20	(0.09)
		p=0.76		p=0.23		
血清一価不飽和脂肪酸構成割合 (%)						
14.48-22.56	53	0.45	(0.07)	40	0.33	(0.09)
22.57-25.52	56	0.32	(0.07)	38	0.22	(0.10)
25.53-35.07	48	0.51	(0.07)	46	0.15	(0.09)
		p=0.14		p=0.38		
血清n6系多価不飽和脂肪酸構成割合 (%)						
11.19-30.21	60	0.53	(0.06)	34	0.16	(0.10)
30.22-34.51	51	0.30	(0.07)	43	0.43	(0.09)
34.52-43.90	47	0.43	(0.07)	47	0.10	(0.09)
		p=0.06		p=0.03		
血清アラキドン酸構成割合 (%)						
0.59-5.15	64	0.48	(0.06)	30	0.33	(0.11)
5.18-6.21	54	0.35	(0.07)	40	0.18	(0.09)
6.22-10.71	40	0.44	(0.08)	54	0.21	(0.08)
		p=0.38		p=0.52		
血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合 (%)						
5.06-10.82	42	0.41	(0.08)	52	0.08	(0.08)
10.83-13.87	52	0.40	(0.07)	42	0.31	(0.09)
13.88-25.01	64	0.46	(0.06)	30	0.39	(0.11)
		p=0.80		p=0.05		



表4 血小板凝集能の関連要因についての重回帰分析  
—説明変数の変化に対応する log PAII の予測変化値 (95%信頼区間) —

説明変数	標準偏差*	I町 (n=157)		N町 (n=123)		I町・N町を 合わせた集団 (n=280)	
		p値	(95%信頼区間)	p値	(95%信頼区間)	p値	(95%信頼区間)
モデル1							
地域 (I町0, N町1)							
年齢	5.7(歳)	0.02	-0.10 (-0.19, -0.02)	0.02	-0.07 (-0.17, 0.04)	0.20	-0.07 (-0.21, 0.07)
白血球数	1.59 (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.00	-0.17 (-0.26, -0.08)	0.00	-0.11 (-0.21, -0.01)	0.04	-0.10 (-0.16, -0.03)
大豆蛋白質摂取量	3.88(g/日)	0.66	-0.02 (-0.10, 0.06)	0.66	0.12 (0.01, 0.23)	0.03	-0.15 (-0.21, -0.08)
現在喫煙		0.77	0.03 (-0.17, 0.23)	0.77	-0.16 (-0.43, 0.12)	0.27	0.04 (-0.03, 0.10)
過去喫煙		0.84	-0.02 (-0.25, 0.20)	0.84	-0.14 (-0.40, 0.12)	0.29	-0.03 (-0.19, 0.13)
log γ-GTP	0.8(log U/l)	0.24	0.05 (-0.03, 0.13)	0.24	0.09 (-0.02, 0.20)	0.11	-0.08 (-0.25, 0.09)
血清アラキドン酸構成割合	1.31(%)	0.36	-0.04 (-0.12, 0.04)	0.36	-0.07 (-0.17, 0.04)	0.20	0.05 (-0.01, 0.12)
血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合	3.31(%)	0.11	0.07 (-0.02, 0.15)	0.11	0.15 (0.04, 0.25)	0.01	-0.05 (-0.12, 0.01)
モデル2							
地域 (I町0, N町1)							
年齢	5.7(歳)	0.02	-0.10 (-0.19, -0.02)	0.02	-0.04 (-0.15, 0.07)	0.47	-0.15 (-0.30, -0.01)
白血球数	1.59 (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.01	-0.13 (-0.23, -0.04)	0.01	-0.12 (-0.23, -0.02)	0.03	-0.08 (-0.15, -0.02)
大豆蛋白質摂取量	3.88(g/日)	0.55	-0.02 (-0.10, 0.05)	0.55	0.09 (-0.03, 0.20)	0.14	-0.13 (-0.20, -0.07)
現在喫煙		0.93	-0.01 (-0.21, 0.19)	0.93	-0.17 (-0.44, 0.10)	0.23	0.02 (-0.04, 0.08)
過去喫煙		0.73	-0.04 (-0.25, 0.18)	0.73	-0.17 (-0.43, 0.09)	0.21	-0.06 (-0.21, 0.10)
log γ-GTP	0.8(log U/l)	0.36	0.04 (-0.04, 0.11)	0.36	0.11 (-0.00, 0.22)	0.06	-0.09 (-0.26, 0.07)
血清アラキドン酸構成割合	1.31(%)	0.21	-0.05 (-0.13, 0.03)	0.21	-0.06 (-0.16, 0.04)	0.26	0.06 (-0.01, 0.12)
血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合	3.31(%)	0.04	0.09 (0.01, 0.18)	0.04	0.15 (0.04, 0.25)	0.01	-0.05 (-0.12, 0.01)
PRP中の血小板数	7.1 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.04	-0.10 (-0.19, -0.01)	0.04	-0.06 (-0.17, 0.05)	0.29	0.11 (0.05, 0.17)
PRP中の平均血小板容積	0.6(fl)	0.00	-0.14 (-0.22, -0.05)	0.00	-0.15 (-0.28, -0.02)	0.02	-0.09 (-0.16, -0.02)

\*...I町・N町を合わせた対象者における標準偏差

の平均値の上昇がみられた変数は、大豆蛋白質摂取量、飲酒量、最大血圧値、最小血圧値、血清総コレステロール、血清HDLコレステロール、log  $\gamma$ -GTPであった。喫煙については、両町ともlog PATIの平均値が非喫煙群で、過去喫煙群、現在喫煙群に比べ高い傾向を示した。全血中の平均血小板容積、魚介類摂取量、n3系多価不飽和脂肪酸摂取量、BMI、皮脂厚、血清飽和脂肪酸構成割合、血清アラキドン酸構成割合については、I町、N町いずれにおいてもlog PATIとの間に明らかな関連は認められなかった。

I町、N町および両町を合わせた集団それぞれにおいて、目的変数をlog PATIとし、層別化分析によって血小板凝集能との関連が示唆されたもの（年齢、白血球数、血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合）および文献的に血小板凝集能との関連が報告されているもの（大豆蛋白質摂取量、喫煙状況、log  $\gamma$ -GTP、血清アラキドン酸構成割合）を説明変数として採択し、重回帰分析を行った（表4、モデル1）。

年齢はlog PATIとI町で有意に負の関連を示し、N町で有意な関連は示さなかったが、両町を合わせた集団では有意に負の関連を示した。白血球数はlog PATIと有意に負の関連を示し、これは両町いずれにおいても、また両町を合わせた集団でも同様であった。大豆蛋白質摂取量はI町ではlog PATIと有意な関連を示さず、N町では有意に正の関連を示したが、両町を合わせた集団では有意な関連を示さなかった。喫煙状況は現在喫煙、過去喫煙ともI町、N町、および両町を合わせた集団いずれにおいてもlog PATIとの間に有意な関連は認められなかった。log  $\gamma$ -GTPは両町ともlog PATIと有意な関連を示さなかったが、両町を合わせた集団で正の関連の傾向を示した。血清アラキドン酸構成割合は両町ともlog PATIと有意な関連を示さなかったが、両町を合わせた集団で負の関連の傾向を示した。血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合はI町でlog PATIと有意な関連を示さなかったが、N町で有意に正の関連を示し、両町を合わせた集団でも有意に正の関連を示した。また、地域（I町=0、N町=1）の変数はI町・N町を合わせた集団においてlog PATIとの間に有意な関連は認められなかった。

次に、モデル1の説明変数に血小板の容量を調

整する目的で、さらにPRP中の血小板数およびPRP中の平均血小板容積を加えて重回帰分析を行った（表4、モデル2）。PRP中の血小板数はlog PATIとI町において有意に負の関連を示し、N町では有意な関連を示さなかったが、両町を合わせた集団で有意に負の関連を示した。PRP中の平均血小板容積はI町、N町、および両町を合わせた集団いずれにおいてもlog PATIと有意に負の関連を示した。また、他の説明変数については概ねモデル1と同様の結果であったが、主に次の点が異なった。すなわち、N町において大豆蛋白質摂取量はlog PATIと有意な関連を示さなくなったが、log  $\gamma$ -GTPがlog PATIと正の関連傾向を示すようになった。I町においては血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合がlog PATIと有意に正の関連を示すようになった。

なお、モデル1およびモデル2については血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合の代わりに血清エイコサペンタエン酸構成割合または血清ドコサヘキサエン酸構成割合を説明変数に用いた場合についても検討した（表略）。その結果、エイコサペンタエン酸はI町、N町、両町を合わせた集団いずれにおいても両モデルでlog PATIとの間に有意な正の関連が認められた。ドコサヘキサエン酸はI町においては両モデルでlog PATIと有意な関連を示さなかったが、N町および両町を合わせた集団においてlog PATIと有意な正の関連を示した。さらに、血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合の代わりに栄養調査から得られたn3系多価不飽和脂肪酸摂取量を説明変数に用いた検討も行った（表略）。その結果、n3系多価不飽和脂肪酸摂取量はI町において両モデルともlog PATIと有意な正の関連を示さなかったが、N町においてモデル1でlog PATIと正の関連の傾向を、モデル2で有意な正の関連を示し、両町を合わせた集団においてモデル2でlog PATIと正の関連の傾向を示した。

また、モデル1およびモデル2において血清アラキドン酸構成割合の代わりに血清n6系多価不飽和脂肪酸構成割合あるいはアラキドン酸以外の他のn6系多価不飽和脂肪酸の血清中の構成割合をそれぞれ説明変数として用いたが、それらの血清脂肪酸構成割合はいずれもlog PATIとの間に有意な関連は認められなかった（表略）。

## Ⅳ 考 察

1988年～93年のI町およびN町における男子30歳以上の発生状況は以下の通りである。脳卒中の年齢調整発生率は、年間平均人口千人あたり両町とも3.4であり、脳梗塞、脳出血の発生率いずれも両町の間で差を認めなかった。一方、虚血性心疾患（心筋梗塞および労作性狭心症）の年齢調整発生率は、年間平均人口千人あたりI町0.8、N町1.4であり、N町の方が有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。

本研究成績において、魚介類摂取量のより多いI町（平均157 g/日）は、魚介類摂取量のより少ないN町（平均123 g/日）に比べ、血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合が高く（I町13.1%、N町11.6%）、血小板凝集能が有意に低かった。この成績は、I町がN町に比し、虚血性心疾患の発生率が低いという疫学成績と符合する。この集団間の比較成績は、魚介類摂取量が多く、血清エイコサペンタエン酸構成割合の高い集団の方が血小板凝集能が低く、虚血性心疾患死亡率が低いというDyerberg, Hiraiらの報告<sup>3,9)</sup>とも一致する。しかし、本成績では、I町はN町に比し、最大血圧、血清総コレステロールの平均値が低く、血清HDLコレステロールの平均値が高かった。一方、現在の喫煙者の頻度はI町52%、N町38%でI町の方が有意に高かったが、過去喫煙者を含めるとその頻度はI町76%、N町72%と差は無かった。したがって、両町における虚血性心疾患の発生率の差が従来の虚血性心疾患の危険因子の差以外に血小板凝集能の差によるものかは結論できない。日本人において血小板凝集能が循環器疾患発症の危険因子であることを確かめるには、今後の追跡調査が必要である。

さらに、本研究において集団内の個人ごとの血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合は血小板凝集能と負の関連がみられた。また、血小板凝集能との負の関連は血清中のエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸のいずれにおいても認められた。これまで、集団内部の個人ごとの測定成績において血清n3系多価不飽和脂肪酸や血清エイコサペンタエン酸と血小板凝集能との間に関連が認められた報告は、国内外を通じて見当たらない。欧米人は魚介類より肉食中心の食生活であるた

め、血清中のn3系多価不飽和脂肪酸が少なく血小板凝集能との関連が出にくいことが考えられる。また、逆にイヌイットのように極端に血清n3系多価不飽和脂肪酸が高く血小板凝集能が低い集団内部ではn3系多価不飽和脂肪酸摂取量に個人差が少ないため、血小板凝集能と血清n3系多価不飽和脂肪酸との関連は見出しにくいと考えられる。したがって、集団内部で血清n3系多価不飽和脂肪酸や血清エイコサペンタエン酸と血小板凝集能との関連を検討するには、魚介類摂取に関して両者の中間に位置し、かつ個人ごとの摂取量に相当の差がある日本人がより適していると考えられた。

n3系多価不飽和脂肪酸の中でも特にエイコサペンタエン酸に関する報告は多く、既に抗血小板剤としてエイコサペンタエン酸は臨床の場で応用されている<sup>19,20)</sup>。エイコサペンタエン酸は、血小板や血管内皮細胞が種々の刺激を受けた際に、ホスホリパーゼが活性化されて血小板膜より遊離される。遊離されたエイコサペンタエン酸は、血小板膜のアラキドン酸が強力な血小板凝集作用を有するトロンボキサン $A_2$ に変換される過程（シクロオキシゲナーゼ反応）を競合阻害する。また、エイコサペンタエン酸は血小板凝集に対する作用がほとんど不活性なトロンボキサン $A_3$ に変換される一方、動脈内皮細胞においては強力な血小板凝集抑制作用を有するプロスタグランジン $I_3$ に変換される。さらに、エイコサペンタエン酸はトロンボキサン $A_2$ の受容体への結合を抑制する<sup>21)</sup>。このように、エイコサペンタエン酸の血小板凝集能抑制における機序は、血小板凝集の最終経路として考えられているトロンボキサン $A_2$ 、ADP、platelet activating factor (PAF) を介する3経路<sup>22)</sup>のうち、トロンボキサン $A_2$ の抑制が主であると考えられている。本研究では凝集試薬として、これまでの疫学研究で汎用され、かつ血小板の内因性凝集物質であるADPを用いたが、そのADPによる血小板凝集がエイコサペンタエン酸によって抑制されるのは、トロンボキサン $A_2$ の抑制による間接的結果であると推察される。

エイコサペンタエン酸に限らず、本研究の対象者集団における血清n3系多価不飽和脂肪酸の中で最も構成割合が高かったドコサヘキサエン酸についても、これまで血小板凝集抑制作用が実験的

に確認されている<sup>23~25</sup>)。その作用機序についてはエイコサペンタエン酸ほど明らかにされてはいない。しかしながら、ドコサヘキサエン酸からエイコサペンタエン酸への逆変換酵素の存在が確認されており<sup>26</sup>)、エイコサペンタエン酸と同様の作用機序が考えられている。

本研究におけるn3系多価不飽和脂肪酸摂取量と血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合との間には単相関係数約0.3の有意な相関が得られた(表略)。しかし、重回帰分析の結果、血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合の方が、同脂肪酸の摂取量に比べて血小板凝集能との関連がやや強くみられた。

血清n3系多価不飽和脂肪酸とは逆に、血清n6系多価不飽和脂肪酸の構成割合はI町がN町より有意に低値を示した。血清n6系多価不飽和脂肪酸の個々の脂肪酸についても、I町ではN町に比しそれぞれ低値を示し、リノール酸を除いて、 $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸の各構成割合の地域差はいずれも有意であった。このうち、血清アラキドン酸構成割合は、I町・N町を合わせた集団における重回帰分析の結果、血小板凝集能と正の関連(log PATI と負の関連)の傾向を認めた。既に先に触れたが、血小板が刺激を受けた際、血小板膜のアラキドン酸は、強力な血小板凝集作用を有するトロンボキサンA<sub>2</sub>に変換される。また、Renaudらの疫学的調査で、血小板リン脂質中のアラキドン酸と血小板凝集能との間に正の相関が認められている<sup>5</sup>)。本研究では、血清アラキドン酸構成割合は血小板凝集能との関連は認められるものの血清n3系多価不飽和脂肪酸構成割合との関連ほど強くなかった。なお、血清n6系多価不飽和脂肪酸構成割合を3群に層別化した際、各群内におけるlog PATIの平均値に有意な差がみられたが、量・反応関係は認められず、両町の傾向も一致しなかった。

飲酒と血小板凝集能については、平均飲酒量が有意に多いI町の方がN町よりも有意にlog PATIが高かった。欧州諸国における疫学調査<sup>5~8,27</sup>)においても、飲酒量が多い群ほど血小板凝集能が低いという同様の報告がなされている。飲酒量を反映する指標として疫学的にも有用である $\gamma$ -GTP<sup>28</sup>)については、I町とN町とでlog  $\gamma$ -

GTPの平均値に有意な差は認められなかった(表1)。しかし、I町・N町を合わせた集団における重回帰分析の結果(表4)、個人ごとのlog  $\gamma$ -GTPは血小板凝集能と負の関連傾向を認めた。飲酒に関してはこれまで冠動脈疾患に対する予防効果があるといわれているが、その理由として血清HDLコレステロールの上昇のほか、血小板凝集能抑制効果が考えられている<sup>29</sup>)。その作用機序としてはn3系多価不飽和脂肪酸とは異なり、トロンボキサンA<sub>2</sub>の合成低下とは独立した経路が推察されている<sup>30</sup>)。

喫煙と血小板凝集能については、喫煙本数の平均値が有意に高いI町の方がN町よりも有意にlog PATIが高く、血小板凝集能が低かった。しかし、喫煙については、重回帰分析において血小板凝集能とほとんど関連が認められなかった。喫煙と血小板凝集能との関連についてはこれまで、急性効果として喫煙直後は血小板凝集能が亢進するという報告<sup>31~34</sup>)、変化が認められなかったという報告<sup>35</sup>)、抑制された<sup>36,37</sup>)という報告などがあり、一定の見解が得られていない。タバコ中のニコチンには血小板凝集能を上昇させる作用がある<sup>32</sup>)一方で、逆に喫煙による血液中の一酸化炭素の増加は血小板凝集能を低下させる作用がある<sup>36</sup>)といった相反する作用が確認されている。一方、Renaudらのベルギー<sup>8</sup>)およびフランス、イギリス<sup>27</sup>)における横断研究において普段の喫煙習慣と血小板凝集能との間に負の関連が認められ、同様の結果がMeadeらのイギリスにおける横断研究<sup>6</sup>)により報告されているが、喫煙習慣が慢性的な効果として血小板凝集能を下げる機序は明らかでない。本研究の結果からは喫煙と血小板凝集能の間には有意な関連を認めず、血小板凝集能に関連する因子全体から評価すると、喫煙習慣は比較的影響の少ない因子であると考えられた。

大豆蛋白質と血小板凝集能については、大豆蛋白質摂取量が多いI町の方がN町よりも有意にlog PATIが高く、血小板凝集能が低かった。層別化分析の結果、I町、N町とも大豆蛋白質の摂取量が高い群ほど有意ではないものの血小板凝集能が低い傾向を認めた。重回帰分析では、N町においてのみだが、大豆蛋白質摂取量が多いほど血小板凝集能が有意に低いという関連を認めた。ヒトおよびラットの*in vitro*の実験において大豆

蛋白質中ペプチドがADPによる血小板凝集を抑制することが報告されている<sup>10)</sup>。一方、ヒトに対する大豆蛋白質摂取実験ではコラーゲンによる血小板凝集能の抑制効果は認められなかったという欧米の報告がある<sup>38)</sup>。しかし、この摂取実験ではADPによる血小板凝集能は検討されていない。本研究では大豆蛋白質摂取量と血小板凝集能との関連はn3系多価不飽和脂肪酸と血小板凝集能の場合ほど明らかな関連はみられなかったが、大豆蛋白質摂取の血小板凝集能抑制効果の存在は否定できない。

年齢と血小板凝集能との間には、重回帰分析の結果、有意な正の関連が認められた。血小板凝集能は年齢の上昇に伴って上昇するという報告<sup>6,8,39,40)</sup>は多いが、年齢の上昇による他の因子の変動に伴うものなのか、加齢による生理的変動なのかは現在のところ明らかでない。本研究結果からも年齢は血小板凝集能に対して比較的影響の強い因子であることが推測されるが、層別化分析において、第1三分位(65~70歳)は第2三分位(59~64歳)および第3三分位(50~58歳)より血小板凝集能が有意に高かったものの、後2者の間における差は必ずしも明らかでなかった。年齢と血小板凝集能との間に直線的な関連が存在するか否かについてはさらに調査数を増やして検討する必要がある。

白血球数は層別化分析および重回帰分析の結果、血小板凝集能と有意な正の関連を認め、白血球数は血小板凝集能に対する影響がかなり強い因子であると考えられた。しかしながら、白血球数の増加が血小板凝集能を亢進させるのか、血小板凝集能の亢進によって白血球数が増加するのかは明らかでない。前者の可能性を支持するものとして、ヒトにおける*in vitro*の実験で好中球が血小板凝集惹起物質カテプシンGを放出するという報告がある<sup>41,42)</sup>。また、後者の可能性を支持する成績として、血小板活性化時に放出されるPF4は好中球や単球に対する化学走化性活性を有することが報告されている<sup>43,44)</sup>。一方、白血球数に関する2つの追跡調査によれば、白血球数は虚血性心疾患のリスクを高めること<sup>45,46)</sup>、さらにフィブリノーゲンや血液粘稠度とは独立した虚血性心疾患の危険因子であることが報告されている<sup>46)</sup>。その機序として、白血球数の増加による動脈硬化進

展への直接的な影響のほか、血小板凝集能の亢進を介する間接的影響の可能性が本研究結果より推測される。

血小板数および平均血小板容積は重回帰分析の結果、血小板凝集能と有意な正の関連を認めた。ヒトの*in vitro*の実験で、血小板数が多いほど、また、平均血小板容積が大きいほど血管内皮で産生される血小板凝集抑制物質プロスタサイクリンに対する感受性が弱まり、その結果血小板凝集能が高まりやすいという成績<sup>47)</sup>がある。また、心筋梗塞患者の平均血小板容積は大きいという症例対照研究の成績<sup>48,49)</sup>や冠動脈の再閉塞を来した心筋梗塞患者は再閉塞を来さなかった患者に比べて平均血小板容積が大きかったという報告<sup>50)</sup>は、平均血小板容積と血小板凝集能との正の関連を示唆している。

以上、わが国の地域住民の疫学横断研究により、身体・生活要因のうち、その増加が血小板凝集能を低下させる要因としては血清n3系多価不飽和脂肪酸およびγ-GTP(飲酒の指標)が、逆にその増加が血小板凝集能を高める要因としては血小板数、平均血小板容積、白血球数、年齢、血清アラキドン酸が重要と考えられた。

これまでの疫学追跡研究により、白血球数の高値<sup>44,45)</sup>、食事中<sup>50)</sup>あるいは血清中<sup>51)</sup>のn3系多価不飽和脂肪酸の低値が虚血性心疾患のリスクを高めることが報告されている。本研究成績は、それらの要因に血小板凝集能が一部介在している可能性を示唆している。

本研究は筆頭著者が筑波大学大学院医学研究科に在学中に行ったものである。本研究を実施するにあたり、多くのご協力をいただいた秋田県井川町役場保健衛生課、高知県野市町役場健康福祉課、高知県中央東保健所、大阪府立成人病センター集団検診第一部の関係者の方々、ならびに茨城県立医療大学の小池和子教授、東京文化短期大学の梅村詩子教授に厚く感謝申し上げます。

なお、本研究の要旨は第56回日本公衆衛生学会総会(横浜)にて発表した。

(受付 '97.10.9)  
(採用 '98.3.19)

## 文 献

- 1) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.

- 2) Antiplatelet Trialists's Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy— I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81–106.
- 3) Dyerberg J. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979; ii: 433–435.
- 4) Thaulow E, et al. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation* 1991; 84: 613–617.
- 5) Renaud S, et al. Platelet function in relation to diet and serum lipids in British farmers. *Br Heart J* 1981; 46: 562–570.
- 6) Meade TW, et al. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *Br Med J* 1985; 290: 428–432.
- 7) Renaud S, et al. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1012–1017.
- 8) Renaud S, et al. Platelet fatty acids and function in two distinct regions of Belgium: relationship to age and dietary habits. *J Intern Med.* 1991; 229: 79–88.
- 9) Hirai A, et al. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980; ii: 1132–1133.
- 10) 田中真実, 他. 大豆蛋白質から分離した血小板凝集抑制蛋白. *動脈硬化* 1995; 22: 630. (学会抄録)
- 11) 小町喜男, 他. 環境要因とくに栄養学的要因と脳卒中・虚血性心疾患との関連に関する共同研究—科学技術庁ならびに厚生省の研究班(昭和50~58年)の成績を中心として—. 小町喜男, 他編. *循環器疾患の変貌—日本人の栄養と生活環境との関連—*. 東京: 保健同人社, 1987; 52–118.
- 12) Born GVR, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1963; 168: 178–195.
- 13) 間瀬勘史, 他. Grading Curveによる血小板凝集能検査の評価. *臨床病理* 1992; 40: 857–862.
- 14) 井宮雅宏, 松尾武文. 新しい血小板凝集能パラメータによる慢性期脳梗塞患者の検討. *臨床病理* 1993; 41: 923–929.
- 15) 科学技術庁資源調査会編. 四訂日本食品標準成分表. 東京: 大蔵省印刷局, 1982.
- 16) 科学技術庁資源調査会編. 日本食品脂溶性成分表. 東京: 大蔵省印刷局, 1989.
- 17) Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Geneva: World Health Organization, 1968.
- 18) 梅村詩子, 他. 血清中脂肪酸測定値の保存による影響. *日衛誌* 1991; 46: 976–983.
- 19) 田村 泰, 他. エイコサペンタエン酸の抗血栓動脈硬化作用. *日本臨床* 1992; 50: 403–407.
- 20) 河合忠一, 由井芳樹, 細田蛭一. 循環器治療の大規模多施設共同臨床研究プロジェクト (J-MIC) —その成果と今後の課題—. *日本臨床* 1994; 52: 1937–1946.
- 21) Swann PG, et al. Enrichment of platelet phospholipids with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid inhibits thromboxane A<sub>2</sub>/prostaglandin H<sub>2</sub> receptor binding and function. *J Biol Chem* 1990; 265: 21692–21697.
- 22) Vargaftig BB, Chignard M, Benveniste J. Present concepts on the mechanisms of platelet aggregation. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 263–271.
- 23) Rao GHR, Radha E, White JG. Effect of docosahexaenoic acid (DHA) on arachidonic acid metabolism and platelet function. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 549–555.
- 24) Lagarde M. Metabolism of n-3/n-6 fatty acids in blood and vascular cells. *Biochem Soc Trans* 1990; 18: 770–772.
- 25) 柴忠明, 他. ドコサヘキサエン酸のヒト血小板アラキドン酸凝集に及ぼす影響. *医学のあゆみ* 1983; 125: 178–180.
- 26) Hadjiagapiou C, Spector AA. Docosahexaenoic acid metabolism and effect on prostacyclin production in endothelial cells. *Arch Biochem Biophys* 1987; 253: 1–12.
- 27) Renaud S, et al. Nutrients, platelet function and composition in nine groups of French and British farmers. *Atherosclerosis* 1986; 60: 37–48.
- 28) 北村明彦, 他. 地域, 職域におけるアルコール摂取と身体所見との関連についての疫学的検討. *日本公衛誌* 1996; 43: 86–101.
- 29) Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523–1526.
- 30) Latta EK, et al. Effects of chronic administration of ethanol on platelets from rabbits with diet-induced hypercholesterolemia —unchanged characteristics and responses to ADP but reduction of enhanced thrombin-induced, TxA<sub>2</sub>-independent platelet responses—. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1372–1377.
- 31) Levine PH. An acute effect of cigarette smoking on platelet function—A possible link between smoking and arterial thrombosis. *Circulation* 1973; 48: 619–623.
- 32) Renaud S, et al. Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 389–395.
- 33) Davis JW, et al. Effect of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 529–533.
- 34) Blache D, Bouthillier D, Davignon J. Acute influence of smoking on platelet behaviour, endothelium and plasma lipids and normalization by aspirin. *Atherosclerosis* 1992; 93: 179–188.

- 35) Ring T, et al. Cigarette smoking shortens the bleeding time. *Thromb Res* 1983; 32: 531-536.
  - 36) Mansouri A, Perry CA. Alteration of platelet aggregation by cigarette smoke and carbon monoxide. *Thromb Haemostas* 1982; 48: 286-288.
  - 37) Madsen H, Dyerberg J. Cigarette smoking and its effects on the platelet-vessel wall interaction. *Second J Clin Lab Invest* 1984; 44: 203-206.
  - 38) Gooderham MJ, et al. A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects on plasma isoflavone concentrations, platelet aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men. *J Nutr* 1996; 126: 2000-2006.
  - 39) Vericel E, et al. Platelets and aging I-aggregation, arachidonate metabolism and antioxidant status. *Thromb Res* 1988; 49: 331-333.
  - 40) Vilen L, et al. ADP-induced platelet aggregation as a function of age in healthy humans. *Thromb Haemostas* 1989; 61: 490-492.
  - 41) Selak MA, Chignard M, Smith JB. Cathepsin G is a strong platelet agonist released by neutrophils. *Biochem J* 1988; 251: 293-299.
  - 42) Ferrer-Lopez P, et al. Activation of human platelets by C5a-stimulated neutrophils: a role for cathepsin G. *Am J Physiol* 1990; 258: C1100-C1107.
  - 43) Deuel TF, et al. Platelet factor 4 is chemotactic for neutrophils and monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 4584-4587.
  - 44) Bebawy ST, et al. In vitro effects of platelet factor 4 on normal human neutrophil functions. *J Leukocyte Biol* 1986; 39: 423-424.
  - 45) Grimm Jr RH, Neaton JD, Ludwig W, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA* 1985; 254: 1932-1937.
  - 46) Yarnell JW, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease—the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83: 836-844.
  - 47) Jakubowski JA, et al. Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 271-276.
  - 48) Cameron HA, et al. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287: 449-451.
  - 49) Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: A signature of the pre-thrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost* 1987; 714-717.
  - 50) Terres W, et al. Endogenous tissue plasminogen activator and platelet reactivity as risk factors for reocclusion after recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am Heart J* 1995; 130: 711-716.
  - 51) Dolecek TA, Grandits G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 205-216.
  - 52) 佐藤眞一, 他. 脂肪酸構成からみた栄養摂取と循環器疾患の関連に関する研究—虚血性心疾患の集団内症例対照研究(都市2報)—. *日本公衛誌* 1996; 43: 290. (学会抄録)
-

## THE RELATION BETWEEN PLATELET AGGREGATION AND CONSTITUTIONAL AND LIFESTYLE VARIABLES IN TWO JAPANESE COMMUNITIES

Hironori IMANO\*, Hiroyasu ISO<sup>2\*</sup>, Takeshi TANIGAWA<sup>2\*</sup>, Tomoko SANKAI<sup>2\*</sup>,  
Tetsuya OHIRA<sup>2\*</sup>, Minako KUDO<sup>2\*</sup>, Takashi SHIMAMOTO<sup>2\*</sup>, Shinichi SATO\*,  
Tomonori OKAMURA\*, Minoru IIDA\*

**Key words:** Platelet aggregation, Fatty acids, Regional population, Cross-sectional study, Cardiovascular disease, Risk factors

To investigate the contribution of the platelet aggregation in the development of cardiovascular diseases, we examined the relation of constitutional and lifestyle variables with platelet aggregation for a total of 306 males aged 50 to 70 in Ikawa town, Akita prefecture (n=163) and Noichi town, Kochi prefecture (n=143). The examination of platelet aggregation was completed within 3 hours of obtaining blood samples. We used ADP (Adenosine 5'-diphosphate) as an agonist and obtained PATI (the platelet aggregatory threshold index) by nephelometry. Platelet count, mean platelet volume, white blood cell count, serum fatty acid compositions were also examined and dietary intake of fish, seafood and soy bean foods were inquired using one-week dietary records.

PATI indicated a logarithmic normal distribution in both Ikawa and Noichi. The mean of logarithmic transformed PATI (log PATI) was higher in Ikawa than in Noichi. Thus platelet aggregation was lower in Ikawa than in Noichi.

According to multiple regression analysis, age, platelet count in platelet rich plasma, mean platelet volume in platelet rich plasma, and white blood cell count were inversely associated with log PATI. Serum arachidonic acid composition tended to be inversely related with log PATI. Serum n3-polyunsaturated fatty acid composition was positively related with log PATI, and log  $\gamma$ -GTP tended to be positively associated with log PATI. Soy protein intake and cigarette smoking showed no consistent associations with log PATI.

This cross-sectional study suggests that serum n3-polyunsaturated fatty acid, and  $\gamma$ -GTP, as an index of alcohol intake, reduce platelet aggregation while age, white blood cell count, platelet count, mean platelet volume, and serum arachidonic acid raise platelet aggregation.

---

\* The Department of Epidemiology and Mass Examination, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

<sup>2\*</sup> Institute of Community Medicine, University of Tsukuba