

潜在的動脈硬化所見の早期発見とその公衆衛生的意義

米国における電子ビームコンピュータ断層撮影を用いた

虚血性心疾患初回発症予防の取り組み

セキカワ アキラ オカムラ トモノリ カドワキ タカシ ミ ツ ナミケンイチ ムラ タ キ ヨ シ
 関川 暁* 岡村 智教^{2*} 門脇 崇^{2*} 三ツ浪健一^{3*} 村田喜代史^{4*}
 カシワギ アツノリ ナカムラ ヤスユキ カンダ ヒデユキ
 柏木 厚典^{5*} 中村 保幸^{6*} 神田 秀幸^{2*} Daniel Edmundowicz^{7*}
 Kim Sutton-Tyrrell* J. David Curb^{8*} Lewis H. Kuller* ウエシマ ヒロツグ
 上島 弘嗣^{2*}

虚血性心疾患は米国において死亡原因の第一位であり、1999年の死亡者数53万人、内25万人は病院外死亡であり、そのほとんどは心突然死である。心突然死の内、以前より虚血性心疾患の症状を認めるものは半数に満たない。古典的危険因子(コレステロール、喫煙、血圧、糖尿病)は、明らかにリスクの高い者、また低い者を選別する上で有効であるが、大部分の者はどちらでもない中間層に分類されるため、一般住民を対象としたスクリーニング手段としては不十分である。これは、同一レベルの危険因子を有していても、危険因子への曝露期間、古典的危険因子以外の危険因子、遺伝子多型、遺伝子と環境因子との相互作用等の影響と考えられ、危険因子そのものよりも、危険因子への曝露の結果である潜在的動脈硬化所見を用いることで、より有効に発症予測、予防を行い得る可能性が検討されている。

電子ビームコンピュータ断層撮影(EBCT)による冠状動脈石灰化の測定は非侵襲的に冠状動脈の潜在的動脈硬化を定量出来、一般住民を対象とした虚血性心疾患の初回発症予防におけるスクリーニングの手段として、米国で注目されている。本論文では、EBCTの意義、また初回発症予防におけるEBCTの有効性を評価した疫学研究を概説した。EBCTは非常に有用である可能性があるものの、現状では、十分な結論が得られていない。

日本における虚血性心疾患死亡率は先進国の中でいまだ低いが、戦後世代である、30歳代、40歳代の男性に焦点を当てると、日米において、血圧、コレステロール値に関して大きな差はなく、また日本の喫煙率は米国の約2倍である。さらに、日本の剖検による検討からは、男性の20-30歳代で動脈硬化が増加していることが指摘されている。日本において、戦後世代の一般住民における、潜在性動脈硬化の程度を評価し、かつ、米国の一般住民と比較することは、日本の虚血性心疾患の今後の動向を予測する上で非常に重要であると考えられ、その評価手段としてEBCTは非常に有用であると思われる。

Key words : 虚血性心疾患, 電子ビームコンピュータ断層撮影, 潜在性動脈硬化, 初回発症予防, 危険因子, 米国

* ピッツバーグ大学公衆衛生大学院疫学部

^{2*} 滋賀医科大学福祉保健医学講座

^{3*} 滋賀医科大学総合診療部

^{4*} 滋賀医科大学放射線医学講座

^{5*} 滋賀医科大学内科学講座(内分泌)

^{6*} 滋賀医科大学内科学講座(循環器)

^{7*} ピッツバーグ大学医学部心血管研究所予防心臓病学

^{8*} クワキニ・メディカル・センター

連絡先: Dr. Akira Sekikawa Assistant Professor of Epidemiology
 Graduate School of Public Health University of Pittsburgh 3512 Fifth Avenue, Pittsburgh PA 15213 USA

I 緒 言

米国における虚血性心疾患は男性においても女性においても、死亡原因の第一位である。1999年における虚血性心疾患による死亡者数は約53万人であり、米国における全死亡の内、5人に1人に相当する。同年における非致死的心筋梗塞、および致死性虚血性心疾患の推定発症数は110万人、また、虚血性心疾患死亡の内、約25万人は病院外死亡、そのほとんどは心室細動等の不整脈による突然死である。虚血性心疾患突然死のうち、発症以前に虚血性心疾患による症状を認める者は半数以下にすぎないと推定されている¹⁾。さらに心筋梗塞発症者の一年生存率は50%程度である¹⁾。米国において虚血性心疾患の予防は公衆衛生上、最重要課題である。

近年、虚血性心疾患初回発症予防のスクリーニング手段として、非侵襲的に計測できる潜在的動脈硬化の計測、特に、電子ビームコンピュータ断層撮影 (electron beam computed tomography 以下 EBCT) による冠状動脈の石灰化の計測が注目されている。本論文では、米国における虚血性心疾患初回発症予防における EBCT の位置付け、すなわち虚血性心疾患症状のない者に対するスクリーニングとしての EBCT に関して、その背景、現状を概説する。胸痛等の虚血性心疾患が疑われる症状のある者に対して、EBCT を用いた冠状動脈有意狭窄の診断の検討は、日本からの報告を含め多く報告されており^{2,3)}、本論文での対象としない。

II 米国における虚血性心疾患初回発症予防

米国においては、1960年代後半から、虚血性心疾患の死亡率が低下しはじめ、1970年代前半から1990年代前半まで、男性、女性とも約50%の低下が認められた⁴⁾。この死亡率の低下には、coronary care unit、冠状動脈バイパス手術、経皮的冠状動脈再建術、ベータ遮断剤等による治療成績の向上と同時に、公衆衛生活動を通じた国民全体の生活習慣の改善 (喫煙率の低下、総コレステロール値の低下等) の関与も非常に大きい^{5~7)}。後者は、ポピュレーション・ストラテジー⁸⁾に基づいた虚血性心疾患の初回発症予防とも言い換えられる。

一方、ハイリスク・ストラテジー⁸⁾は個人の虚血性心疾患危険因子を基に虚血性心疾患発症リスクの高い者を選び、危険因子の管理を積極的に行い、個人レベルで予防していこうというものである。1980年代より、ハイリスクの者の選定は、疾患発症の絶対リスクに応じて行われるべきであるという考えが受け入れられ、1990年代には、コレステロール値のガイドラインである National Cholesterol Education Program の Adult Treatment Panel II⁹⁾や、血圧のガイドラインである National High Blood Pressure Education Program の The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure¹⁰⁾、また American Heart Association/American College of Cardiology の Scientific Statement として出された Multiple-Risk-Factor Assessment Equations に反映されている¹¹⁾。これらのガイドラインでは、虚血性心疾患初回発症予防において、古典的危険因子 (喫煙、高血圧、高コレステロール血症、高血糖等) を基に、明らかにリスクの高い者を選び、また、明らかにリスクの低い者を除外する点においては有用であるが、大部分の者は、そのどちらでもない中間層に分類される。虚血性心疾患初回発症者の数は、ハイリスクに属する者よりも、この中間層に属する者の方が多く、古典的危険因子を用いたハイリスク者の選定は一般住民を対象としたスクリーニングの手段としてははなはだ不十分であるとされている^{8,12)}。

ハイリスク者の危険因子の管理は一般に、臨床医によって行われるが、米国においては、1980年代後半まで、臨床医の虚血性心疾患初回発症予防の取り組みは必ずしも積極的とはいえなかった¹³⁾。1990年代に入り、スタチン製剤を用いたクリニカル・トライアルによる虚血性心疾患再発予防 (表1)^{14~16)}、その他の研究成果から、虚血性心疾患再発予防の治療ガイドラインが確立され^{17,18)}、虚血性心疾患の予防が可能であるという考えがしだいに広く臨床医の間に受け入れられるようになった。1990年代後半には、スタチン製剤を用いたクリニカル・トライアルによる、虚血性心疾患初回発症予防の有効性が報告された (表1)^{19,20)}。最初の報告は、対象を高コレステロール血症で65歳未満の男性のみとしたものであったが¹⁹⁾、続いて

表1 スタチン製剤を用いた虚血性心疾患再発予防, 初回発症予防のクリニカル・トライアル

	虚血性心疾患 既往者の割合 (%)	スタート時の コレステロール値 (mg/dl)	65歳以上の者 の割合 (%)	女性の割合 (%)	発症リスク の低下 (%)	文献
4S	100	261	23	19	38	14
LIPID	100	218	39	17	25	15
CARE	100	209	31	14	25	16
WOSCOP	0	272	0	0	31	17
AFCAPS/Tex CAPS	0	221	21	15	37	18

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study

LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease

CARE: Cholesterol and Recurrent Events trial

WOSCOP: West of Scotland Coronary Prevention Study

AFCAPS/Tex CAPS: AirForce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

の報告は、対象を総コレステロール値正常の男性、女性を対象とし、また65歳以上の高齢者も含んでいた²⁰⁾。この研究において高コレステロール血症の者を対象とした初回発症予防のトライアルと同等の発症率の減少が観察され、男性、女性、高齢者、中年者を問わず、スタチン製剤によって虚血性心疾患初回発症予防が可能であることを示した。しかし、医療経済上、中高年者全員にスタチン製剤を投薬することは不可能である。したがって、古典的危険因子による選定では、中間層の属する者の中から、スタチン製剤等の薬剤による虚血性心疾患初回発症の予防的治療を積極的に行っていく対象となる者をいかに的確に選ぶかが重要な課題となっている¹²⁾。

Ⅲ 潜在的動脈硬化

病理的検討から、虚血性心疾患の古典的危険因子のレベルは、血管のアテローム動脈硬化の程度と強く相関していることが報告されている^{21,22)}。一方、同一レベルの危険因子を有しても、動脈硬化の程度の較差は非常に大きい。これは、危険因子への曝露期間、古典的危険因子以外の危険因子、遺伝子多型性、遺伝子と環境因子との相互作用等の影響が原因と考えられる。したがって、危険因子そのものよりも、危険因子への曝露の結果である、潜在的動脈硬化所見を用いることで、古典的危険因子を用いた方法では中間層に分類される者の中から、発症の危険の高い者を有効に選べる可能性が示唆される。

非侵襲的に検査できる、潜在性動脈硬化計測法としては、超音波による頸動脈内中膜複合体 (intima-media thickness 以下 IMT) の計測、EBCT による冠状動脈石灰化の定量、Magnetic Resonance Image (以下 MRI)、またマルチスライス CT (以下 MSCT) による冠状動脈の動脈硬化巣の性質の判定等があげられる。IMT は、多くの前向きコホート研究で、虚血性心疾患等の独立した危険因子であることが報告されている^{23,24)}。しかし、疫学研究で用いられる健常者または無症状の者を対象とした高度に標準化された IMT の測定法は²⁵⁾、一部の研究施設で行われているのみで、一般臨床には広く普及していない。MRI では、動脈硬化巣の性質を非侵襲的に判定できるが、冠状動脈においては心臓の拍動に伴う画像のノイズの問題があり、現在、研究段階である^{26,27)}。MSCT は1998年に導入され、冠状動脈における動脈硬化巣の性質の判定において、侵襲的検査である冠状動脈内超音波検査と良く一致した結果が得られることが報告され²⁸⁾、虚血性心疾患の初回発症予防においても、今後、検討が進んでいくと考えられる。EBCT は1980年代に導入され、当初は虚血性心疾患診断におけるその有効性が広く検討された。1990年代半ばには、虚血性心疾患初回発症予防における EBCT の有効性が学会で徐々に報告されはじめた^{29~31)}。その後、一部の研究者によって、古典的危険因子による発症予測では中間層に属する人々の中から、リスクの高い者を選ぶ手段として EBCT は非常に有用

であり、広く一般住民のスクリーニングに使用されるべきであると主張されはじめ^{32~34)}、また、メイヨー・クリニックからは、一般住民を対象とした、EBCTを用いたスクリーニングのガイドラインが提唱された³⁵⁾。潜在的動脈硬化計測法の中でEBCTは虚血性心疾患初回発症予防のスクリーニング手段として、現在、最も注目されている。

Ⅳ EBCTによる冠状動脈潜在的動脈硬化の計測

EBCTと従来のコンピュータ断層撮影またヘリカル断層撮影との最も大きな違いは、画像撮影のスピードであり、EBCTでは、約100 msで、一断層画像を撮影できる。このため、心電図と同期させて撮影することで、静止画像に近い形で冠状動脈壁のカルシウム沈着を撮影することが可能であり、非侵襲的にカルシウム沈着を定量評価することができる。撮影時間は15分以下、空腹等の特別な条件を要さない。

動脈硬化巣におけるカルシウム沈着は、加齢、また動脈硬化の進展に伴い、より高頻度で観察されるが、最も早い段階では、線状脂質沈着巣形成後、20歳代ですでに認められる³⁶⁾。冠状動脈におけるカルシウム沈着は、動脈硬化病変に特異的に起こると考えられている³⁷⁾。動脈硬化巣におけるカルシウム沈着は受動的吸収というより、オステオポエティン、オステオカルシン等により制御されており、骨におけるカルシウム代謝との類似点が指摘されている^{38~40)}。EBCT⁴¹⁾により、また、組織学的検討⁴²⁾により定量された、冠状動脈のカルシウムは、組織学的に定量された冠状動脈の動脈硬化巣の程度と非常に良く相関する(相関係数 >0.9)ことが報告されている。ただし、カルシウム沈着が認められるのは、同動脈硬化巣全体の1/5程度であると報告されている⁴²⁾。同様に、冠状動脈内超音波検査で検出される冠状動脈石灰化と、EBCTで検出される石灰化は、非常に良く一致することが報告されている^{43,44)}。

Ⅴ 米国一般住民におけるEBCTによる冠状動脈潜在的動脈硬化の有病率

表2に、米国の報告における虚血性心疾患症状の無い集団における、冠状動脈カルシウム値がゼ

表2 米国における、虚血性心疾患の症状の無い集団におけるEBCTによる冠状動脈カルシウム値 >0 の者の年代別、性別割合

年齢(歳)	対象集団	冠状動脈カルシウム値ゼロ以上の者の割合(%) (括弧内は人数)		文献
		男性	女性	
20-29	一般住民からのサンプル	5(95)	0(88)	45
30-39	一般住民からのサンプル	13(62)	5(67)	45
30-39	医師による紹介等	21(283)	11(62)	46
40-49	一般住民からのサンプル	42(115)	8(131)	45
40-49	医師による紹介等	44(534)	23(124)	46
41-50	医師による紹介等	43(686)	21(357)	47
50-59	一般住民からのサンプル	58(108)	14(106)	45
50-59	医師による紹介等	72(312)	35(117)	46
51-60	医師による紹介等	67(574)	29(466)	47
60-69	医師による紹介等	85(65)	67(56)	46
61-70	医師による紹介等	90(308)	61(269)	47

ロより多い者の年代別、性別の割合を示す^{45~47)}。男性では20歳代から、女性では30歳代から認められ、男女とも、加齢とともに、その割合が増加する。またカルシウム値はどの年代でも著しく偏った分布を示している。

男性と女性では、カルシウム値がゼロより多い者の割合は、同じ年代では男性が高く、男性の20代と女性の30代、男性の30代と女性の40代、男性の40代と女性の50代の割合が各々、同等である。この点は女性の虚血性心疾患の発症率、および死亡率は、10歳若い男性の発症率、および死亡率と同等であることに対応していると考えられる⁴⁸⁾。また同じ性、年代でも、医師による紹介等の集団のデータは一般住民からのサンプル集団のデータよりも高値であり、同じ虚血性心疾患の症状の無い集団であっても、医師による紹介は、虚血性心疾患の危険因子に基づいて行われ、よりリスクの高い者で構成されていることが推察される。

Ⅵ 米国における虚血性心疾患初回発症予防のスクリーニングとしてのEBCTの評価

虚血性心疾患診断におけるEBCTの有効性の

表3 前向きコホート研究における、EBCTで測定された冠状動脈カルシウムによる虚血性心疾患発症の相対危険度

人数	平均年齢 (歳)	平均フォロー アップ期間(年)	エンドポイント	冠状動脈カルシウム値 カットポイント	相対危険度	文献
1,172	53	3.6	致死的, 非致死的心筋梗塞, 冠状動脈 バイパス手術, 経皮的冠状動脈再建術	160	19.7	52
826	54	3.3	致死的, 非致死的心筋梗塞, 冠状動脈 バイパス手術, 経皮的冠状動脈再建術	270	8.8	53
1,196	66	3.5	致死的, 非致死的心筋梗塞	452	3.2	54
632	52	2.8	致死的, 非致死的心筋梗塞	75パーセントイル* ¹	21.5	55

*¹ 性別年代別(10歳毎)冠状動脈カルシウム値の分布を約1万人のデータから求め, 算出。

検討から, EBCTは, 一致して陰性反応的中率が高く³⁾, このことから, EBCTにおいて, カルシウム値ゼロの者から, 数年以内に虚血性心疾患の発症する可能性は, 少なくとも心臓カテーテル検査において有意狭窄のなかった者と同等, またはそれ以下であると推定される。

新たな因子が初回発症の予防の手段として実際に有用であるためには最低, 測定手技が標準化されていること, 前向きコホート研究での結果が一致していること, 古典的危険因子以上に, 虚血性心疾患発症の予測に有用であることが必要である⁴⁹⁾。

EBCTによる冠状動脈カルシウム値の測定は, 標準化されており, 再現性も非常に高いことが報告されている。EBCTによる冠状動脈カルシウム値測定は, 3 mm 間隔, 40スライスのスキャンで行われ, 冠状動脈カルシウム値の計算は, CT 値130 Hounsfield Unit (HU) かつ 1 mm³ 以上の領域をカルシウム有りと判定し, Agatstonらの方法を用いて, 撮影画像からコンピュータで自動的に計算される⁵⁰⁾。測定値の再現性は, intraclass correlation で0.99と非常に高いことが報告されている⁵¹⁾。

表3に, 冠状動脈カルシウム値をベースラインで測定し, 虚血性心疾患発症をエンドポイントとした前向きコホート研究の結果を示す^{52~55)}。対象集団の年齢, エンドポイント, 冠状動脈カルシウム値のカットオフポイント等に相違がみられるが, すべての前向きコホート研究で, 冠状動脈カルシウム値は虚血性心疾患の危険因子である点は, 一致している。

ベースラインで古典的危険因子測定および

EBCTを行い, 冠状動脈カルシウム値が, 確立された危険因子に優って, 虚血性心疾患発症の予測に有用であるか否かを検討した前向きコホート研究は South Bay Heart Watch⁵⁴⁾のみである。同研究は, 約1,200人を対象を3年半フォローアップし, 致死的, 非致死的心筋梗塞をエンドポイントとしている。発症予測を, Multiple-Risk-Factor Assessment Equationsを用いた場合, EBCTを用いた場合, Multiple-Risk-Factor Assessment EquationsとEBCTを同時に用いた場合で比較し, 冠状動脈カルシウム値は, 古典的危険因子を用いた Multiple-Risk-Factor Assessment Equations 以上には有用でないと報告している。この研究には多くの批判がある。第一に, 対象集団の平均年齢が66歳と高齢かつ虚血性心疾患の古典的危険因子を2つ以上有する者のみを対象としている点である。EBCTを用いた虚血性心疾患のスクリーニングの目的は, 古典的な危険因子からはハイリスクと同定されない集団の中から, EBCTを用いて, リスクの高い者を選別することにあり, 当初よりリスクの高い集団を用いた検討は意味がないと指摘されている⁵²⁾。第二に, 冠状動脈カルシウム値計算方法の問題点が指摘されている。EBCTは通常, 3 mm スライスで撮影されるが, 本研究では6 mm スライスである。また冠状動脈カルシウムは, 通常1 mm³ 以上で判定されるが, 本研究においては, 8.16 mm³ 以上をカルシウム有りと判定している。そのため, 本研究では, 標準的な方法に比べて判別能が低下しており, 有用であるという結果が出なかったのではないかと指摘されている⁵⁶⁾。一方, Arad, および Raggiらは, 虚血性心疾患発症の予測に冠状動脈カルシウム値

が、古典的危険因子をはるかに優っていると主張している。Aradらは、平均年齢53歳の約1,200人を対象に、EBCTを行い、約3年半フォローアップした。冠状動脈カルシウム値160以上の者の虚血性心疾患発症の相対危険度は、160未満の者に比べて、他の危険因子を調整しても、19.7であった。高血圧、高コレステロール血症、糖尿病の相対危険度が2ないし4であることに比較して、この相対危険度は著しく高く、冠状動脈カルシウム値は、非常に有用であると結論付けている⁵²⁾。この報告に対する批判は、第一に、分析に用いられた古典的危険因子が自己申告の高血圧、高コレステロール血症、糖尿病であり、実際にベースラインで測定されていない点、第二に、虚血性心疾患発症のエンドポイントに、致死性、非致死性的心筋梗塞以外の、冠状動脈バイパス手術、経皮的冠状動脈再建術を加えている点である。すなわち、冠状動脈カルシウム値が高値であった者が、それを根拠に冠状動脈血管造影が行われ、冠状動脈バイパス手術、または経皮的冠状動脈再建術が行われた可能性を完全には否定しきれない。Raggiらは、平均年齢52歳の約600人を対象にEBCTを行い、エンドポイントを致死性、非致死性的心筋梗塞として、約3年間フォローアップした⁵⁵⁾。本研究では、約9,700人のEBCTを基に、性別、年齢別(10歳毎)の冠状動脈カルシウム値の分布のデータを用い、冠状動脈カルシウムの絶対値に代わって、性別、年齢別の、冠状動脈カルシウム値のパーセンタイルを指標として用いている。冠状動脈カルシウムを絶対値により、0, 1ないし99, 100ないし400, 400以上の四群に分けた場合、上位三群では、致死性、非致死性的心筋梗塞の発症数は、ほぼ同数であったが、パーセンタイルを用いると致死性、非致死性的心筋梗塞の70%は、冠状動脈カルシウム値の75パーセンタイル以上の群に発症していた。このことから、絶対値よりもパーセンタイルを用いた方がはるかに将来の虚血性心疾患発症の予測に優れていると結論付けている。本研究においても、ベースラインでの危険因子は自己申告である。また上記いずれの研究も、医師よりの紹介、もしくはボランティアを対象としており、一般住民にそのまま、結果を適応する際には注意が必要である。

以上より、虚血性心疾患初回発症予防のスク

リーニングの手段として、EBCTは非常に有用である可能性が示唆されるが、古典的危険因子以上に有用であるか否かは、対象集団の人数の少なさ、フォローアップ期間の短さ等で十分なエビデンスが得られていない。

2000年には、EBCTを用いた虚血性心疾患診断、およびスクリーニング等に関するExpert Consensus DocumentがAmerican College of Cardiology, American Heart Associationより出された⁵⁷⁾。EBCTは、医師が、古典的危険因子では中間層に属する者から、薬物療法等による予防の適応となるハイリスクの者を選び出す手段として非常に有用である可能性が示唆される点、また高齢者において、EBCTによる、カルシウム値が非常に低値またはゼロの場合、リスクレベルを低く変更できる可能性がある点が指摘されている。しかし、無症状の一般住民に対する虚血性心疾患初回発症予防のスクリーニングの手段としてのEBCTは、エビデンスが不十分であり、今後の検討が必要であるとされている。

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)は、National Heart, Lung, and Blood Instituteによる6施設共同前向きコホート研究で、1999年に開始され、2010年に終了予定である⁵⁸⁾。対象は、一般住民から無作為抽出された、45歳から84歳の男女、6,500人で、白人40%、黒人30%、スペイン系20%、アジア系10%の構成である。MESAの主な目的は、虚血性心疾患等の循環器疾患が、無症状の段階から、臨床症状を有する段階への進展に関連する因子、および潜在的動脈硬化の進展に関連する因子を疫学的に検討し、古典的な危険因子以上に、疾病発症予測に有効な因子を、男女別、年代別、人種別に同定し、疾患の予防に寄与していこうというものである。潜在的動脈硬化の計測には、EBCTによる冠状動脈カルシウム値も含まれており、虚血性心疾患初回発症予防のスクリーニングの手段としてのEBCTの有用性に関しても、テクノロジーアセスメントも含めて、本研究から、十分なエビデンスが得られることが期待される。

Ⅶ 日本における一般住民を対象としたEBCT

日本においてEBCTを用いて、虚血性心疾患

症状の無い一般住民を対象とした虚血性心疾患初回発症予防の検討は行われていない。これは、日本における虚血性心疾患の死亡率が先進諸国に比して著しく低く⁵⁹⁾、初回発症予防のスクリーニングにEBCTを用いることそのものが、コスト・エフェクティブでないことが予測されるためと思われる。

一方、戦後世代の若年者男性に焦点を当てると、動脈硬化の危険因子であるコレステロール値、血圧、糖尿病有病率において日米で差がなくなってきたり、また剖検による病理的検討から近年の若年男性において冠状動脈の動脈硬化の程度が増加していること、大都市男性勤労者で虚血性心疾患発症率の増加を示唆する報告がある。

日本人の米国への移民研究から、生活様式の欧米化により、虚血性心疾患の発症率、有病率が増加することが知られており^{60,61)}、虚血性心疾患発症率増加の要因は、虚血性心疾患危険因子の違いによるとされている⁶¹⁾。第二次世界大戦後、日本人の生活様式は、食生活を含め欧米化した。戦後世代である、現在の30歳代、40歳代の男性に焦点を当てると、日米において、血圧、コレステロール値、糖尿病有病率に関して大きな差はなく、また日本の喫煙率は米国の約2倍である^{62~64)}。また東京の学童においては、近年、インスリン非依存型糖尿病の発症率が増加していることが報告されている⁶⁵⁾。

多国間共同研究による剖検例を用いた冠状動脈、大動脈における動脈硬化の病理的検討から、動脈硬化の程度には、非常に大きな地域差があること、その地域差は虚血性心疾患死亡率の地域差と非常に良く相関することが知られている⁶⁶⁾。日本と欧米の共同研究による、剖検例を用いた動脈硬化の病理学的比較検討では、1970年代における40-59歳男性の検討⁶⁷⁾、1980年前後における25-44歳男性の検討⁶⁸⁾いずれにおいても、冠状動脈、大動脈にて、丘状硬化巣の占める割合が、日本人に比べ白人で著しく高いことが報告され、この程度差は、日本と欧米における動脈硬化の危険因子の差が反映されていると示唆されている⁶⁷⁾。1978-82年における日本人若年者男女約2,900人の剖検所見から、若年者における冠状動脈、大動脈における動脈硬化の進展様式および危険因子は日本と欧米で異なっていないことが示唆されている⁶⁹⁾。

1991-95年に行われた日本人若年男女約1,000人の剖検所見から、冠状動脈における線状脂質沈着巣および丘状硬化巣の占める割合は、1978-82年から1991-95年の間に、男性の20歳代、30歳代で増加しており⁷⁰⁾、さらに1991-95年の20歳代男性における冠状動脈の動脈硬化のデータは、1987-94年の米国における同年代の剖検のデータと匹敵している^{21,71)}。

日本における虚血性心疾患死亡率は、他の先進諸国と同様に、1970年前後から減少傾向に転じている⁷⁾。最近の報告では、大都市における若年男性で虚血性心疾患死亡率の減少が、高齢者に比較して緩やかであること、大都市における若年男性の虚血性心疾患死亡率はそれ以外の地域より高値であること⁷²⁾、また虚血性心疾患発症率が、大都市勤労者で増加していることが報告されている^{73,74)}。

EBCTを用いていて、冠状動脈の潜在的動脈硬化を非侵襲的に定量できるので、近年の剖検所見で示された若年男性における、生活様式の欧米化を反映したと考えられる、米国のデータに匹敵する冠状動脈の動脈硬化所見の増加が、日本の30歳代、40歳代男性一般住民でも認められるか否かを評価することは、日本の虚血性心疾患の今後の動向、予防を考えていく上で大きな示唆を与えると考えられる。

稿を終えるに当たり、本論文執筆に当たり、さまざまなご助言、ご協力を頂いた、滋賀医科大学第一内科、環慎二先生、辻田靖之先生、上野義記先生、同第三内科、西尾善彦先生、また増田一孝氏をはじめとする同放射線部の臨床放射線技師の皆様へ深謝致します。

(受付 2002. 4.25)
(採用 2002.12.16)

文 献

- 1) American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association.
- 2) Kajinami K, Seki H, Takekoshi N, et al. Noninvasive prediction of coronary atherosclerosis by quantification of coronary artery calcification using electron beam computed tomography: Comparison with electrocardiographic and thallium exercise stress test results. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1209-1221.
- 3) Nallamothu BK, Saint S, Bielak LF, et al. Electron-

- beam computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 833-838.
- 4) Oparil S. Cardiovascular health and the crossroads: Outlook for the 21st Century. *Circulation* 1995; 91: 1304-1310.
 - 5) Goldman L, Cook F. The decline in ischemic heart disease mortality rates. *Ann Intern Med* 1984; 101: 825-836.
 - 6) Hunink MGM, Goldman L, Tosteson ANA, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990: The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277: 535-542.
 - 7) National Center for Health Statistics. Health, United States, 2000, with Adolescent Health Chartbook. Hyattsville, Maryland: 2000.
 - 8) Rose G. The Strategy of Preventive Medicine. New York: Oxford University Press 1992.
 - 9) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. National Cholesterol Education Program: second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol. *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
 - 10) The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Bethesda, MD: National Institute of Health, National Heart Lung, and Blood Institute: 1997, NIH publication 98-4080.
 - 11) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.
 - 12) Grundy SM, D'Agostino RB, Mosca L, et al. Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: Findings from a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation* 2001; 104: 491-496.
 - 13) Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: Integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-998.
 - 14) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
 - 15) Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
 - 16) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
 - 17) Smith SC Jr, Blair SN, Criqui HM, et al. Preventing heart attack and death in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2-4.
 - 18) Grundy SM, Balady GJ, Griqui MH, et al. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95: 1683-1685.
 - 19) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
 - 20) Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
 - 21) Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: The PDAT Study. *Ann NY Med Sci* 1997; 817: 178-188.
 - 22) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
 - 23) Grundy SM. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1455-1457.
 - 24) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
 - 25) Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman R. Continuous quality assessment programs can improve carotid duplex scan quality. *J Vasc Tech* 2001; 25: 33-39.
 - 26) Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, et al. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 506-510.
 - 27) Botnar RM, Stuber M, Kissinger KV, et al. Noninvasive coronary vessel wall and plaque imaging with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 2582-2587.
 - 28) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am*

- Coll Cardiol 2001; 37: 1430-1435.
- 29) Balogh T, Hiff J, Rich S, et al. Development of coronary artery disease in asymptomatic subjects undergoing coronary artery calcification screening by electron beam Tomography. *Circulation* 1995; 92 (suppl I): I-650 (abstract).
 - 30) Puentes G, Detrano R, Tang W, et al. Estimation of coronary calcium mass using electron beam computed Tomography: a promising approach for predicting coronary events? *Circulation* 1995; 92 (suppl I): I-313 (abstract).
 - 31) Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan GS, et al. Electron beam CT coronary calcium predicts future coronary events. *Circulation* 1996; 94 (suppl I): I-360 (abstract).
 - 32) Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Predictive value of electron beam computed Tomography of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996; 93: 1951-1953.
 - 33) Calliste TQ, Raggi P, Lippolis NJ, et al. How should we use coronary artery calcium scores to predict events? *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 414A (abstract).
 - 34) Hecht HS, Superko HR. Electron beam Tomography and national cholesterol education program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1506-1511.
 - 35) Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, et al. Electron mean computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 243-252.
 - 36) Staru JC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 (suppl E): 3-19.
 - 37) Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, et al. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1118-1126.
 - 38) Hirota S, Imakita M, Kohri K, et al. Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques: a possible association with calcification. *Am J Psthol* 1993; 143: 1003-1008.
 - 39) Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, et al. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest* 1993; 9: 2814-2820.
 - 40) Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcification: Pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. *Circulation* 1996; 94: 1175-1192.
 - 41) Rumberger JA, Simons B, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed Tomography and coronary atherosclerotic plaque area. *Circulation* 1995; 92: 2157-2162.
 - 42) Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126-133.
 - 43) Baumgart D, Schmermund A, Goerge G, et al. Comparison of electron beam with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 20: 57-74.
 - 44) Schmermund A, Baumgart D, Adamzik M, et al. Comparison of electron-beam computed Tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and noncalcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 141-146.
 - 45) Kaufmann RB, Sheedy RF, Maher JE, et al. Quantity of coronary artery calcium detected by electron beam computed Tomography in asymptomatic subjects and angiographically studied patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 223-232.
 - 46) Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, et al. Differences in prevalence of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993; 72: 247-254.
 - 47) Mielke CH, Shields P, Broemeling LD. Coronary artery calcium scores for men and women of a large asymptomatic population. *CVD Prevention* 1999; 2: 194-198.
 - 48) Labarthe DR. Age, sex, race, and heredity. In: *Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases: A global challenge*. Gaithersburg, MD: Aspen Publisher Inc., 1998, pp 119-132.
 - 49) Ridker P. Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933-937.
 - 50) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 827-832.
 - 51) Sutton-Tyrrell K, Kuller LH, Edmundowicz D, et al. Usefulness of electron beam Tomography to detect progression of coronary and aortic calcium in middle-aged women. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 560-567.
 - 52) Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Prediction of coronary events with electron beam computed

- Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1253-1260.
- 53) Wong ND, Shu JC, Detrano RC, et al. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed Tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000; 86: 495-498.
- 54) Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. *Circulation* 1999; 99: 2633-2638.
- 55) Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed Tomography. *Circulation* 2000; 101: 850-855.
- 56) Janowitz W. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults (letter) *Circulation* 2000; 102: e20.
- 57) O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography for the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000; 102: 126-140.
- 58) Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 871-881.
- 59) Uemura K, Pissa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950, *World Health Statistics Quarterly* 1988; 41: 155-178.
- 60) Marmot MG, Syme SL, Kagan A, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 514-525.
- 61) Robertson TL, Kato H, Gordon T, et al. Epidemiologic studies of coronary disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California. *Am J Cardiol* 1977; 39: 244-249.
- 62) Sekikawa A, Satoh T, Hayakawa T, et al. Coronary heart disease mortality among men aged 35-44 by prefecture in Japan in 1995-1999 and its comparison with that among white men aged 35-44 by state in the United States in 1995-1998: Vital statistics data in recent birth cohorts. *Jpn Circ J* 2001; 65: 887-892.
- 63) Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
- 64) Sekikawa A, Eguchi H, Tominaga M, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a rural area of Japan, the Funagata diabetes study. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 78-83.
- 65) Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 1998; 37: 111-115.
- 66) Tejada C, Strong JP, Montenegro MR, et al. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race, and sex. *Lab Invest* 1968; 18: 509-526.
- 67) Ishii T, William P, Newman I, et al. Coronary and Aortic Atherosclerosis in Young Men from Tokyo and New Orleans. *Lab Invest* 1986; 54: 561-565.
- 68) Solberg LA, Ishii T, Strong JP, et al. Comparison of Coronary Atherosclerosis in Middle-Aged Norwegian and Japanese Men. *Lab Invest* 1987; 56: 451-456.
- 69) Tanaka H, Masuda J, Imamura T, et al. A nationwide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 72: 143-156.
- 70) Imakita M, Yutani C, Sakurai I, et al. The second nationwide study of atherosclerosis in infants, children, and young adults in Japan: Comparison with the first study carried out 13 years ago. *Ann New York Acad Sci* 2000; 902: 364-368.
- 71) Strong JP, Malcom GR, McMahan CA, et al. for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. *JAMA* 1999; 281: 727-735.
- 72) Okayama A, Ueshima H, Marmot M, et al. Generational and regional differences in trends of mortality from ischemic heart disease in Japan from 1969 to 1992. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1191-1198.
- 73) 児玉和紀, 笠置文善. 虚血性心疾患 (心筋梗塞, 突然死). 疫学ハンドブック. 日本疫学会編. 南江堂, 東京 1998. pp 94-103.
- 74) Kitamura A, Iso H, Iida M, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and the prevalence of cardiovascular risk factors among Japanese men from 1963 to 1994. *Am J Med* 2002; 112: 104-109.
-

ELECTRON-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY FOR IDENTIFICATION OF HIGH-RISK PERSONS IN PRIMARY PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN THE UNITED STATES AND ITS IMPLICATION FOR JAPAN

Akira SEKIKAWA*, Tomonori OKAMURA^{2*}, Takashi KADOWAKI^{2*}, Kenichi MITSUNAMI^{3*}, Kiyoshi MURATA^{4*}, Atsunori KASHIWAGI^{5*}, Yasuyuki NAKAMURA^{6*}, Hideyuki KANDA^{2*}, Daniel EDMUNDOWICZ^{7*}, Kim SUTTON-TYRRELL*, J. David CURB^{8*}, Lewis H. KULLER*, and Hirotsugu UESHIMA^{2*}

Key words : coronary heart disease, electron-beam computed tomography, subclinical atherosclerosis, primary prevention, risk factor, the United States

Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of death in the United States (US). Approximately half of deaths from CHD occur out of hospital, most being sudden. The majority of sudden cardiac deaths occur in asymptomatic subjects. Recent lipid-lowering trials in asymptomatic subjects have demonstrated the potential for risk reduction for CHD events by primary prevention. It is, however, generally acknowledged that risk will be underestimated in asymptomatic subjects who fall into the category of intermediate risk by the traditional risk factors. Non-invasive measurements of subclinical atherosclerosis, which is the end result of risk-factor exposure, have the possibility of improving the risk stratification of asymptomatic subjects in intermediate-risk.

Electron-beam computed tomography (EBCT) is a non-invasive and highly sensitive means to detect calcification within coronary arterial wall. Coronary artery calcification (CAC) is a recognized marker of atherosclerosis. Atherosclerotic burden of coronary arteries correlates strongly with the amount of CAC measured by EBCT. Studies examining the predictive value of CAC among asymptomatic subjects consistently reported that CAC is a risk for CHD. Two studies reported that unadjusted odds ratios of CAC for CHD were over 20. Incremental value of EBCT over the traditional risk assessment models, however, has not been established.

Although CHD mortality in Japan remains uniquely low in industrialized countries, among men aged 30–49, risk factor profiles for CHD are similar between men in the US and Japan, except higher prevalence of cigarette smoking in Japan and higher prevalence of obesity in the US. It is reported that the declining trend in CHD mortality in Japan has recently slowed down in metropolitan areas, especially in men aged 30–49, and that the incidence has increased in middle-aged workers in a metropolitan area. A mortality validation study reported that the differences in CHD mortality between the US and Japan were not as large as suggested by vital statistics. It is, therefore, important to evaluate subclinical atherosclerosis measured by EBCT in men in recent birth cohorts in Japan and compare it to that in men in the US in order to predict future trend in CHD in Japan.

* Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh PA, USA

^{2*} Department of Health Science, Shiga University of Medical Science

^{3*} Medical Coordination Center, Shiga University of Medical Science

^{4*} Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

^{5*} Department of Internal Medicine (Endocrinology and Metabolism), Shiga University of Medical Science

^{6*} Department of Internal Medicine (Cardiology), Shiga University of Medical Science

^{7*} Preventive Cardiology, Cardiovascular Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA

^{8*} Kuakini Medical Center, Honolulu, HI, USA