

第5回 基礎・臨床融合の学内共同研究発表会

動脈硬化に関する共同研究と今後の展開

日時： 平成23年10月24日(月)16時～18時まで
場所： 大会議室(管理棟3階)
研究責任者： 三浦克之(社会医学講座公衆衛生学部門)
村田喜代史(放射線医学講座)
司会： 三浦克之(社会医学講座公衆衛生学部門)

講演者：

1. 藤吉 朗(社会医学講座公衆衛生学部門・特任助教)
2. 永谷幸裕(放射線医学講座・助教)
3. 横井俊宏(脳神経外科学講座・助教)

はじめに

動脈硬化は心疾患・脳血管疾患の主要な原因であるが、近年の画像診断技術の急速な進歩により、疾患発症前の潜在性動脈硬化の精密な評価が可能になってきた。潜在性動脈硬化に関する研究は、動脈硬化の原因探索のみならず、臨床現場における将来予測・早期介入の手法開発のための大きな可能性を秘めている。

2002年に日米の潜在性動脈硬化比較研究(ERA-JUMP)から始まった草津市住民における疫学研究は、その後、滋賀動脈硬化疫学研究(SESSA)に発展し、社会医学講座、生活習慣病予防センター、放射線医学講座、内科学講座など学内の基礎医学・臨床医学講座が協力して研究を推進してきた。研究はさらに脳動脈硬化、認知症をターゲットに含むことになり、脳神経外科学講座、MR医学総合研究センターを含め、学内11部門が共同で進めている。

本発表会では、本研究の経過と研究成果、および、近年の冠動脈硬化および脳動脈硬化の研究の進歩と今後の展望について、社会医学講座公衆衛生学部門、放射線医学講座、脳神経外科学講座の3人の若手研究者から報告がなされた。発表会には学長、副学長をはじめ計35名の出席があり、研究の今後の方向性などについて活発な討論がなされた。

A Series of Population-based Epidemiological Studies on Subclinical Atherosclerosis in Shiga, Japan : outline, findings, and future directions

藤吉 朗¹⁾, 三浦克之¹⁾, 上島弘嗣^{1,2)}

ERA JUMP Research Group, ACCESS Research Group, SESSA Research Group

1) 滋賀医科大学公衆衛生学部門

2) 滋賀医科大学生活習慣病予防センター

Akira FUJIYOSHI¹⁾, Katsuyuki MIURA¹⁾, and Hirotsugu UESHIMA^{1,2)}

1) Division of Health Science, Department of Health Science, Shiga University of Medical Science

2) Lifestyle-Related Disease Prevention Center, Shiga University of Medical Science

Abstract The population trend in cardiovascular risks in Japan has changed remarkably over the past few decades. To examine whether such trend has been translated in subclinical atherosclerosis, we have been conducting series of population-based epidemiological study on subclinical atherosclerosis in Shiga, Japan. We will briefly describe the outline of those epidemiological studies and some of our notable published findings as well as future direction of those studies.

Keyword population-based, epidemiology, cardiovascular, coronary artery calcification, intima-media thickness

INTRODUCTION

Scope of the epidemiological study

To conduct our research, we have made use of epidemiological studies. *Epidemiology* is often defined as “the study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified populations and the application of this study to control of health problem.”[1] Not surprisingly, the scope of epidemiological studies differs from that of clinical trials. In general, the target populations for clinical trials are groups of patients with certain pre-determined features that are characteristic of the disease or disorder of interest. The main purpose of a clinical trial is to evaluate the efficacy, as well as the adverse effects of the administered intervention, such as pharmaceutical treatment or surgery. Typically, the ultimate goal in conducting such trials is to establish an effective *treatment* for the ailing patient.

In contrast, the main objective of epidemiological

studies is “to identify the etiology or the cause of disease and the risk factors—that is, factors that increase a person’s risk for a disease,”[2] usually by observing the frequency and the distribution of the disease at a population level. This is carried out by evaluating effects of certain *exposures* (smoking, alcohol drinking, and diet, for example) over *outcomes* (death, disease, or other endpoints such as weight change, etc) and determining if there is a causal relationship between the two. Its ultimate goal is to bring about *prevention* of a disease and improve the overall *health* at a population level. Epidemiologists often study a “sample” (i.e. a group of people) from a general population (i.e. a population-based study) in order to ensure the study findings are applicable to “ordinary” people rather than being exclusive to “patients”.

Within this frame of mind, our department has been conducting multiple population-based epidemiological studies in the subject of cardiovascular disease prevention.

Received May 23, 2012

Correspondence: Akira Fujiyoshi, MD, PhD.

Address: Department of Health Science, Shiga University of Medical Science.
Seta-tsukinowa cho, Otsu, Shiga, 520-2192 Japan.

The Seven Countries Study and more recent trends

The Seven Countries Study is a milestone of epidemiological studies in the field of cardiovascular disease. Ancel Keys at the University of Minnesota, and his colleagues in seven countries, posed the hypothesis that differences among populations in the frequency of heart attacks and stroke would occur in some orderly relation to lifestyle, particularly composition of the diet, and especially fat content within the diet. To test this theory, surveys were carried out from 1958 to 1964 in populations of men aged 40-59 years in eighteen populations in seven different countries. A follow-up of deaths in the cohort has been maintained to the present day.[3] This study was the first to explore associations among diet and risk; clearly demonstrating the causal relationship between serum cholesterol level and risk of coronary heart disease, even among different ethnic groups.[4]

Among the Seven Countries Study populations, aged 40-59 years in the late 1950s to the early 1960s, the mean cholesterol level for the Japanese sample was around 165 mg/dL and the mean for the United States (US) sample was 240 mg/dL[4]- a difference of about 75 mg/dL between these two populations. However, when the post World War II generation aged, the differences in cholesterol levels between Japan and US has diminished: the levels being increased in Japan, and decreased in US.[5] Some other cardiovascular risk factors, such as smoking and high blood pressure, have remained less favorable in Japan compared to US, although these two particular risk factors among Japanese population have improved over the past few decades. **Figure 1** shows more recent results of the two national surveys, one conducted in Japan and the other in US. It illustrates how the levels of some cardiovascular risk factors are close or even less favorable in Japan compared to US.

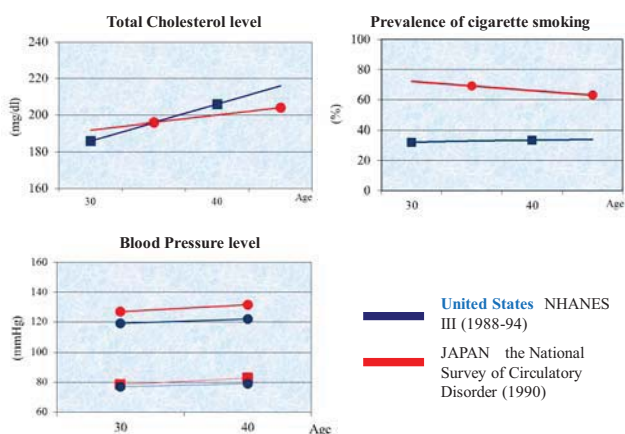


Figure 1. Comparison of Cardiovascular Risk Factors among those aged 30 to 40s between US and Japan.

Despite such trends in risk factors between the two

countries, actual coronary heart disease (CHD) mortality has remained lower in Japanese populations compared to US populations.[6] This gap of a similar CHD risk profile with less actual CHD mortality in Japan, has drawn the attention and interest of many research groups. This gap is sometimes call the “Japanese paradox”. [5] In order to examine whether similar gap is observed in subclinical atherosclerosis among middle-aged adults in Japan and US, we began the first set of our cardiovascular epidemiological studies: “the ERA JUMP (*E*lectron-Beam Tomography and *R*isk *A*ssessment among Japanese and *U*S *M*en in the *P*ost World War II Birth Cohort) study.”

STUDY OUTLINES

Figure 2 is an outline for the progression of our cardiovascular epidemiological studies, beginning with the ERA JUMP study and leading to the combined studies.

ERA JUMP

In brief, ERA JUMP is an international collaborative study, modeled after the Seven Countries Study, where the sample population was 40 to 49 year-old men. Our group at Shiga University of Medical Science (SUMS) has served as a Japanese Center for the study and enrolled 300 men aged 40 to 49 years by random selection from the residents registry in Kusatsu City, Shiga, Japan. The registry contained information on name, birth date, and address of all residents in the city. Commencement of the survey at our site was in 2002 and its completion was in 2004. Further details of the ERA JUMP study will be discussed later.

ACCESS

In the following year (2005), our group alone expanded the ERA JUMP study to include those in their 50s. Shortly afterwards, a contract research study on LpPLA₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂) with a pharmaceutical company had come into fruition. The target population of this contract study was similar to the expanded study, and we were thus able to integrate both studies into one population study. The integrated research was named “*A*therosclerosis *C*ase-*C*ontrol and *E*pidemiology of *S*ubclinical *S*tate” (ACCESS) Study. As the name indicates, this study population consists of approximately 600 cases (i.e. those with CHD), and 1200 controls (those without CHD), both groups aged 40-79 years, a much wider age range than the ERA JUMP study. These two populations were surveyed from 2005 through 2008 with almost the exact same methods as used in the ERA JUMP study.

Follow-up Studies

In 2008, we started the follow-up survey for ERA JUMP,

and completed it in 2009. The follow-up survey for the control participants of ACCESS has been initiated in 2009 and is presently ongoing. We have renamed the study on this particular subgroup (approximately 1200 control participants of the ACCESS study) as *Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)*. Recently, we have added a cognitive function test (*Cognitive Assessment Screening Instrument: CASI* [7]) to our survey. Furthermore, we have started including brain magnetic resonance imaging (MRI) in this study through collaborations with the Department of neurosurgery and the Molecular Neuroscience Center at SUMS. Ageing is one of the major recent trends seen worldwide.[8] Without doubt, cognitive decline will become more prevalent as our population ages. Increasing evidence has shown that cognitive decline and atherosclerosis are more closely related than previously thought.[9,10] CASI is shown to capture the early phase of cognitive decline.[11] MRI can detect subclinical atherosclerosis as well as other degenerative changes in the brain. By adding these two modalities to our initial measures of subclinical atherosclerosis, we will obtain more methods in assessing pathophysiology of cognitive decline. Thus, we aim to elucidate links between *sub-clinical* atherosclerosis and *mild* cognitive impairment in order to understand factors that influence cognitive decline.

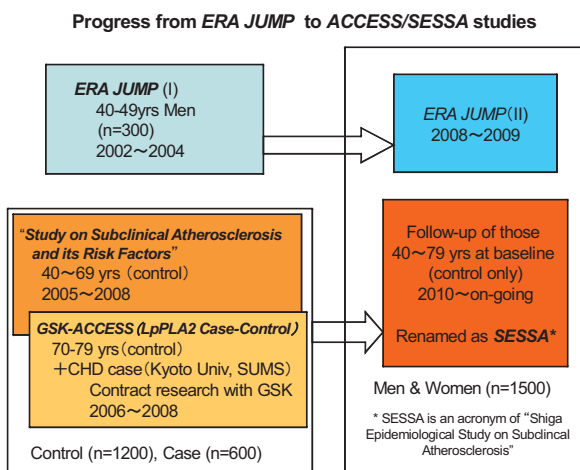


Figure 2. Outline of the series of epidemiological studies and their progression.

FINDINGS

Key findings ERA JUMP

The ERA JUMP study was the first international epidemiological study to assess measures of subclinical atherosclerosis in population-based cohorts using standardized methods. Primary aims of this study are: (1) to test the null hypotheses that there are no differences in the prevalence of coronary artery calcification (CAC) and

levels of carotid intima-media thickness (IMT) among men aged 40 to 49 years, sampled from general populations with different CHD mortality risk despite very similar traditional risk factor profiles. Population-based samples of Caucasians in Allegheny County, Pennsylvania, U.S. and of Japanese in Kusatsu, Shiga, Japan, as well as of Japanese Americans (the offspring of the participants in the Honolulu Heart Program) were obtained. The ERA JUMP Study has also examined population-based samples of 302 Korean men aged 40-49 in Ansan, South Korea,[12,13] and 107 African American men aged 40-49 in Allegheny County, Pennsylvania, U.S.[14]

The distribution patterns of cardiovascular risk factor observed in the ERA JUMP study were consistent with those found in the two National Surveys, as mentioned earlier. Both US-Caucasians and Japanese in Japan had similar levels of mean LDL-cholesterol: 134 mg/dL for the Japanese sample and 135mg/dL for the US-Caucasian sample. Except for levels of obesity and HDL-cholesterol, the Japanese sample population had less favorable CHD risk factor profiles compared to US-Caucasians: prevalence of hypertension (24% versus 15% for Japanese versus US-Caucasian samples, respectively), prevalence in current smoking (47 % versus 7%), fasting glucose level (106 mg/dL versus 101 mg/dL), prevalence of diabetes mellitus (5.0% versus 3.2%).[15] Interestingly, however, our study shows lower level of coronary artery calcification (CAC), a good measure of atherosclerotic burden of coronary artery, in Japanese compared to US-Caucasians (**Figure 3**).[16] This parallels the “Japanese paradox”: Japanese in Japan having significantly lower levels of CAC than US-Caucasians despite similar or even less favorable risk factor levels with US-Caucasian.

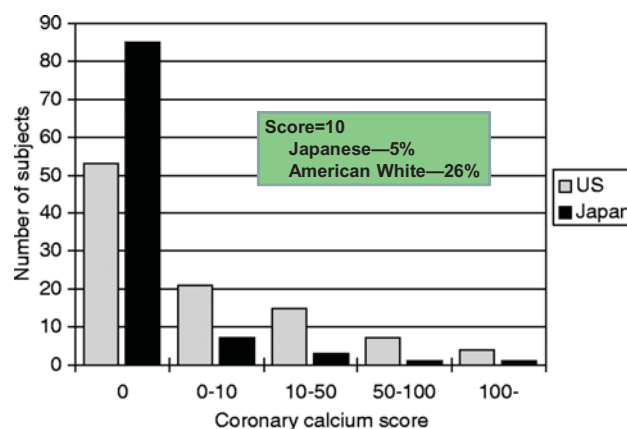


Figure 3. The distribution of coronary calcium score (Agatston score) in US-Caucasian men and Japanese men in Japan of the ERA JUMP study in 2002-2004 (adopted from *Sekikawa A et al. Int. J. Epidemiol. 2005;34:173-179*)

As a next step, we compared the prevalence of CAC (defined as Agatston score ≥ 10) and carotid IMT, both of which are measures of subclinical atherosclerosis, among the three groups: Japanese in Japan, US-Caucasians, and Japanese-Americans in Honolulu.

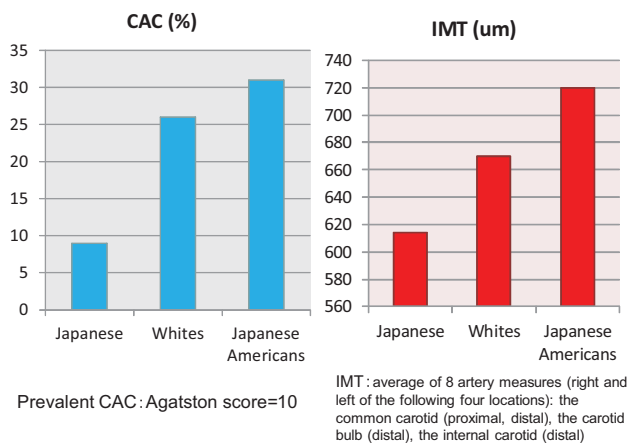


Figure 4. Prevalence of coronary artery calcification (CAC) and carotid intima-media thickness (IMT) among three sample populations in ERA JUMP: Japanese, US-Caucasians, and Japanese Americans (adopted from *Sekikawa et al. J Am Coll Cardiol 2008; 52:417*)

In an attempt to uncover the possibility of genetic factors contributing to the Japanese paradox, we have included Japanese Americans in Hawaii. These individuals should have a similar genetic background with Japanese in Japan as they are offspring of second or third generation of the Japanese who migrated to Hawaii. In **Figure 4**, Japanese in Japan have significantly lower levels of atherosclerosis in the coronary artery and in the carotid arteries (as measured by CAC and IMT, respectively) than US-Caucasians or Japanese Americans. It is unlikely that the Japanese paradox is a result of genetic factors as Japanese Americans have higher CAC and IMT levels than Japanese in Japan. In another attempt to explain this paradox, we have explored both conventional and novel risk factors in the ERA JUMP study, such as C-reactive protein, fibrinogen, PAI-1, cytokines (IL-4, IL-8, IL-10, TNF-alpha) and so on.[17-25] Based on our analyses, none of these factors so far were able to explain the difference in atherosclerosis between Japanese in Japan and U.S. populations. The results strongly suggest that it is unlikely that the differences in atherosclerosis between Japan and the U.S. are primarily a function of genetic differences, especially given the observed differences between the Japanese in Japan and Japanese Americans in Honolulu.

One strong candidate we are currently considering is the dietary intake of marine-derived n-3 fatty acid. Japan is known as a country where its rate of fish consumption is one of the highest in the world.[26] Recent studies in Japan have revealed that pharmaceutical supplementation or dietary intake of marine-derived n-3 fatty acids is significantly associated with a reduced risk of nonfatal coronary events.[27,28] Furthermore, multi-levels of evidence suggest a cardio-protective effect of serum n-3 fatty acids.[29] Thus, we evaluated serum marine n-3 fatty acids and their association with subclinical atherosclerosis. We have found that: serum levels of marine n-3 fatty acids are much higher in Japanese than in Caucasians and Japanese Americans; the

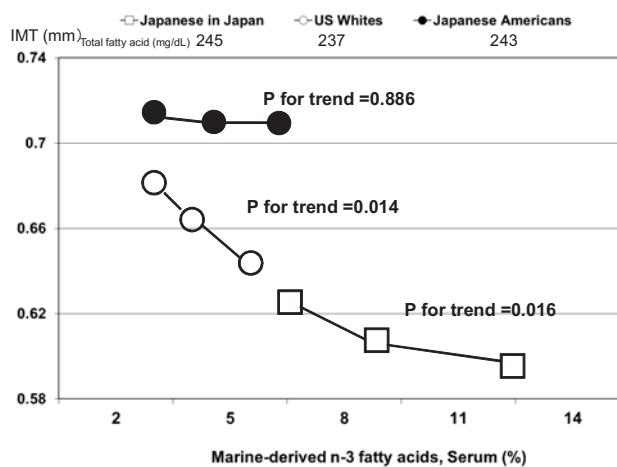


Figure 5. Cross-sectional association between intima-media thickness (IMT) of carotid artery and serum level of marine-derived n-3 fatty acid (constructed from *Sekikawa et al. J Am Coll Cardiol 2008; 52:417*)

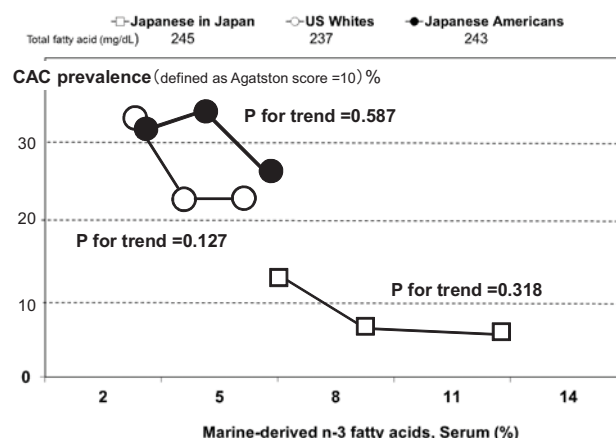


Figure 6. Cross-sectional association between coronary artery calcification (CAC) and serum level of marine-derived n-3 fatty acid (constructed from *Sekikawa et al. J Am Coll Cardiol 2008; 52:417*)

higher levels of marine n-3 fatty acids in Japanese in Japan significantly contribute to the differences in the

levels of subclinical atherosclerosis between Japanese in Japan and Caucasians (Figures 5, 6.)[15]

Other findings from ERA JUMP

The ERA JUMP study has led to many other important findings. To give some brief examples, we have found that: Japanese men, on average, have larger area of visceral adipose tissue than US Caucasian men, even in the cases of same waist circumference level.[17] This observation may support the hypothesis that East Asians are more vulnerable to diabetes mellitus compared to Caucasians, when gaining weight, due to their stronger tendency to accumulate ectopic visceral fat[30] (known as “adipose tissue overflow hypothesis”[31]). In other study, we have first reported that the Japanese had a J-shaped association with CAC,[32] which is parallel to risk of CHD. Furthermore, we have observed a positive association between CAC and serum level of cholesteryl ester transfer protein (CETP),[33] a key protein in the reverse-cholesterol transport.

FUTURE DIRECTION

The ACCESS/SESSA study is an extension of the ERA JUMP study. We have recently started reporting the findings from the cohort study (SESSA). We will continue to work on elucidating the factors that influence prevention and progression of subclinical atherosclerosis by exploring nutritional factors, including alcohol consumption, dietary fatty acids intake, presence of biomarkers (including CAC, IMT, and ectopic fat tissues), anthropometric measures, as well as genetic factors. Furthermore, because stroke remains more prevalent than CHD in Japan, we will extend our focus to atherosclerotic and degenerative changes in the brain, allowing for a broad range of cardiovascular disease study. The collection of data on cognitive function tests and brain MRI is ongoing. Long term follow-up studies that ascertain the “hard” endpoints, such as CVD events and death, will be in our scope in the near future.

Acknowledgements

We could not accomplish our studies without collaboration with many departments of SUMS (the Departments of Internal Medicine, Radiology, Family Medicine, Neurosurgery, Urology, Biochemistry and Molecular Biology, Clinical Nursing, and the Molecular Neuroscience Center) as well as our collaborators abroad, particularly: Akira Sekikawa, MD, in Pittsburgh, J David Curb, MD (diseased in January 2012 while this manuscript was in preparation), in Honolulu, both in US and Chol Shin, MD, in Republic of Korea. We

acknowledge all the other members of the ACCESS/SESSA Research Group and their contributions to the studies, particularly Takashi Kadowaki, MD, PhD for his passionate contribution to these studies. We all deeply appreciate their warm-hearted assistance and help given to us. We also acknowledge Maryam Zaid, MSc for her invaluable suggestions for the early version of the manuscript and assistance in English editing.

REFERENCES

- [1] Last JM. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- [2] Gordis L. Epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
- [3] Blackburn H. Overview: The Seven Countries Study in Brief <http://www.sph.umn.edu/epi/history/overview.asp>.
- [4] Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA*, 274(2):131-136,1995.
- [5] Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb*, 14(6):278-286,2007.
- [6] Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation*, 118(25):2702-2709,2008.
- [7] Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*, 52(5):971-975,1999.
- [8] United Nations. World Population Ageing:1950-2050. In: Division Department of Economic and Social Affairs United Nations P, ed. the 2002 World Assembly on Ageing. New York: United Nations Publications; 2001.
- [9] DeBette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*, 77(5):461-468,2011.
- [10] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9):2672-2713,2011.
- [11] Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(8):790-799,2007.
- [12] Choo J, Ueshima H, Curb JD, et al. Serum n-6 fatty acids and lipoprotein subclasses in middle-aged men: the population-based cross-sectional ERA-JUMP study. *Am J Clin Nutr*, 91(5):1195-1203,2010.
- [13] Choo J, Ueshima H, Jang Y, et al. Difference in carotid intima-media thickness between Korean and Japanese men. *Ann Epidemiol*, 18(4):310-315,2008.
- [14] El-Saed A, Sekikawa A, Edmundowicz D, et al. Coronary calcification is more predictive of carotid intimal medial thickness in black compared to white middle aged men. *Atherosclerosis*, 196(2):913-918,2008.
- [15] Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, et al. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a

cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol*, 52(6):417-424,2008.

- [16] Sekikawa A, Ueshima H, Zaky WR, et al. Much lower prevalence of coronary calcium detected by electron-beam computed tomography among men aged 40-49 in Japan than in the US, despite a less favorable profile of major risk factors. *Int J Epidemiol*, 34(1):173-179,2005.
- [17] Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, et al. Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. *Int J Obes (Lond)*, 30(7):1163-1165,2006.
- [18] Kadowaki T, Sekikawa A, Okamura T, et al. Higher levels of adiponectin in American than in Japanese men despite obesity. *Metabolism*, 55(12):1561-1563,2006.
- [19] Takamiya T, Kadowaki T, Zaky WR, et al. The determinants of plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels differ for American and Japanese men aged 40-49. *Diabetes Res Clin Pract*, 72(2):176-182,2006.
- [20] El-Saed A, Sekikawa A, Zaky RW, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary calcification among American and Japanese men. *J Epidemiol*, 17(6):179-185,2007.
- [21] Matsunaga-Irie S, Ueshima H, Zaky WR, et al. Serum ghrelin levels are higher in Caucasian men than Japanese men aged 40-49 years. *Diabetes Obes Metab*, 9(4):591-593,2007.
- [22] Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C, et al. Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States. *Metabolism*, 58(8):1200-1207,2009.
- [23] Sekikawa A, Ueshima H, Sutton-Tyrrell K, et al. Intima-media thickness of the carotid artery and the distribution of lipoprotein subclasses in men aged 40 to 49 years between whites in the United States and the Japanese in Japan for the ERA JUMP study. *Metabolism*, 57(2):177-182,2008.
- [24] Sekikawa A, Kadowaki T, Curb JD, et al. Circulating levels of 8 cytokines and marine n-3 fatty acids and indices of obesity in Japanese, white, and Japanese American middle-aged men. *J Interferon Cytokine Res*, 30(7):541-548,2010.
- [25] Azuma RW, Kadowaki T, El-Saed A, et al. Associations of D-dimer and von Willebrand factor with atherosclerosis in Japanese and white men. *Acta Cardiol*, 65(4):449-456,2010.
- [26] Zhang J, Sasaki S, Amano K, Kesteloot H. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med*, 28(5):520-529,1999.
- [27] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 369(9567):1090-1098,2007.
- [28] Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*, 113(2):195-202,2006.
- [29] De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 364(25):2439-2450,2011.
- [30] Tanaka S, Horimai C, Katsukawa F. Ethnic differences in abdominal visceral fat accumulation between Japanese, African-Americans, and Caucasians: a meta-analysis. *Acta Diabetol*, 40 Suppl 1:S302-304,2003.
- [31] Sniderman AD, Bhopal R, Prabhakaran D,

Sarrafadegan N, Tchernof A. Why might South Asians be so susceptible to central obesity and its atherogenic consequences? The adipose tissue overflow hypothesis. *Int J Epidemiol*, 36(1):220-225,2007.

- [32] Okamura T, Kadowaki T, Sekikawa A, et al. Alcohol consumption and coronary artery calcium in middle-aged Japanese men. *Am J Cardiol*, 98(2):141-144,2006.
- [33] Okamura T, Sekikawa A, Kadowaki T, et al. Cholesteryl ester transfer protein, coronary calcium, and intima-media thickness of the carotid artery in middle-age Japanese men. *Am J Cardiol*, 104(6):818-822,2009.

和文抄録

日本における心血管疾患の危険因子は、過去数十年間で顕著に変化してきた。これらの変化が潜在性動脈硬化に影響を及ぼしているか否かを検証するため、我々は一般集団を対象にした潜在性動脈硬化の疫学研究を行ってきた。本稿では、それらの研究の概要、結果の一部、そして今後の展望を紹介する。

キーワード：一般集団対象，疫学，心血管，冠動脈石灰化，内膜中膜複合体厚

冠動脈硬化性病変の画像評価

永谷 幸裕 村田 喜代史
滋賀医科大学 放射線医学講座

Image assessment of coronary atherosclerotic lesions

Yukihiro Nagatani and Kiyoshi Murata

Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

1. はじめに

心臓冠血管の硬化性変化は、非石灰化プラークや石灰化病変に代表される粥状硬化性病変等の形態的变化と血管反応性や動脈壁弾性低下等の機能的変化に大別することができる。冠動脈硬化性変化に関して、CTやMRIを用いた客観的な画像評価の現在までの進展や現状を簡単に概説する。

2. 石灰化病変の形態的評価

冠動脈石灰化の定量は、従来電子ビームCTを用いて行われてきた。石灰化定量は、100msecの間にスライス厚およびスライス間隔ともに3mmで撮影を行い、心電図同期下にR波とR波の間隔の80%を開始点として画像データの収集する方法を用いて行われた。スライスごとに冠動脈石灰化を含む範囲に、関心領域を設定、CT値が130 Hounsfield Unit (HU)を超えるピクセル数を自動的に算出させ、各石灰化病変のピークのCT値で定義された重み付け係数を、各石灰化面積に掛け合わせた数値を合計したAgatston scoreは、虚血性心疾患や心筋梗塞発症の危険度の増加と関連することが示されており、予後因子として重要な指標であると考えられている。又、Agatston scoreは中等度の危険因子を有する無症候性の冠動脈疾患患者群において一時予防が必要な患者群を精度よくスクリーニングできるとされる。電子ビームCTによる石灰化定量では、noisyな画質のため、ノイズと石灰化の鑑別困難が困難となり、定量性や再現性に影響する等の問題点がある。近年、CTの多列化に伴い、より短時間に、より広い範囲を、より高分解能に撮影することが可能となった。電子ビームCTと比較し、ノイズが少なく、微小石灰化を検出しようが、基本的にガントリー半回転程度の

データを画像再構成に用いるので、時間分解能は制限され、心拍動に起因するmotion artifactを受けやすくなるという欠点があるものの、prospective ECG gatingを用い、R-R間隔の50%を撮影データ収集の開始点とすることで、motion artifactの軽減が可能になるとされる。石灰化指数の再現性をMDCTと電子ビームCTで検討した研究では、MDCTのノイズは圧倒的に電子ビームCTと比較して少なく、かつmotion artifactに関しても、CT機種により多少のばらつきがあるものの、全体的にみれば電子ビームCTと差がなく、再現性に関してもほぼ同様であるという結果が示されており、MDCTを用いて撮影されたCT画像による石灰化定量が妥当であるといえる。(1) しかしながら、MDCTによる被曝線量の増加は解決すべき課題として残されている。石灰化指数を用いたAgatston scoreのrisk category分類に関しては、90%の症例で、低線量心電図非同期CTによる評価が通常線量の心電図同期CTの評価と一致したとされるものの(2)、こうした低線量非心電図同期CT撮影による、石灰化病変の定量的評価は困難であるのが現状である。

3. プラークの形態的評価

血管内超音波検査では、カテーテルの先端に取り付けられた超音波トランスデューサーによる血管内部の360度の断層画像により冠動脈プラークを評価することができる。100 μ mより小さなピクセルごとに、エコー信号の総パワーエネルギー値を求める方法で、プラーク内部の組成を4つの色調でカラー表示するvirtual histologyという方法を用いれば、プラーク組成を定量的に評価することが可能である。冠動脈CTAでは、検出器の多列化やデータスライス厚の最小化等により、空間分解能(ピクセルサイズ最小0.375mm)や時間分

解能の向上（最短 90msec : dual energy CT）が実現され、冠動脈プラークの陰性的中率は患者別、冠動脈セグメント別でも十分に高く、CT で病変が検出されなければ、冠動脈狭窄病変がないと評価できる一方で、依然として陽性的中率は低く、冠動脈プラークが存在する場合には、狭窄率の正確な評価に空間分解能は十分ではないのが現状である。

プラーク内の平均 CT 値により、脂質に富むプラークと線維が豊富なプラークの鑑別が可能であるかに関しては、可能であるとする報告が存在する一方で、これら二種類のプラークの CT 値には、オーバーラップが存在するとの研究結果がある。性状の異なるプラークで、平均 CT が同様になる理由としては、冠動脈は小さい（直径 3-4mm）、CT の空間分解能は十分とはいえず、部分容積効果の影響を受ける或いは冠動脈の motion artifact が無視できない点が挙げられる。又冠動脈内腔の吸収値が上昇するにつれて、プラーク内の吸収値が増加するという報告もあり(3)、プラーク内の CT 値をプラーク性状の識別に利用するには、造影剤濃度の影響を含めた多くの課題が残されている。

破綻しやすいプラークの組織学的特徴には、薄い線維性被膜や erosion が挙げられるが、現状の CT の空間分解能では検出できない。他の特徴である、病変部の血管径が近位部の病変のない領域の血管径よりも大きい (positive remodeling) や脂質に富む領域の存在や斑状の小石灰化等に関しては、CT で検出する可能性がある。病変部の血管径が近位の正常の血管径の 1.1 倍以上の場合、positive remodeling あり、又プラーク内に CT 値が 30 未満のピクセルが存在している場合、低吸収域ありとそれぞれ定義した場合、これら二つの特徴を有したプラークはそうでないものと比べ圧倒的に急性冠症候群の頻度が高かったという研究結果が示されており、実際に急性冠症候群を呈したプラークはそうでないものよりも、リモデリング指数や低吸収域容積が優位に大きいという結果も提示され(4)、CT で評価可能なこれらの特徴は、予後予測に有用となる可能性がある。

4. 血管反応性や動脈壁弾性低下の評価

血管壁の弾性は、血管内超音波を用いて、血管内圧の変化から生じる歪みの程度を RF 信号から得られるストレイン値として定量的に評価することができる。最近 CT を用いた冠動脈伸展性の評価の妥当性に関する研究結果が報告されている。この研究では、64 列 MDCT を用いて、冠動脈伸展性が（拡張中期断面積-拡張早期断面積）/（拡張中期断面積×脈圧を 100 倍した数値として計測され、冠動脈狭窄度により分類された 4 つのサブグループ間で比較されている。拡張早期

(RR45%)と拡張中期(RR75%)で再構成された画像を用いて、Window 幅 800HU、window レベル 300HU の条件のもとで、LAD 起始部で血管断面積は手動と自動で計測されているが、冠動脈の狭窄度が増すにつれて、伸展度が低下していく傾向が呈示されている。(5)この結果は過去の知見と矛盾せず、CT での冠動脈伸展性評価の妥当性を示すものと考えられる。

MRI を用いて、RCA, LMT, LAD の三か所で同様に冠動脈伸展性を算出した研究では、高齢者の糖尿病のグループの伸展性が同様の年齢の対照群よりも有意に、低下したと報告されており (6)、MRI を使用した評価は COPD 等の他の疾患群でも応用できる可能性がある。

5. CT 撮影における画質を損なうことなく、被曝線量低下を実現する試み

CT 撮影における被曝線量増加に対処する方法の一つとして、逐次近似法等の新たな再構成法が注目されている。統計学的ノイズモデル、スキャナーモデルから、複数種のノイズモデルを考慮、収集された投影データ上で 3 次元アナトミカルモデルを用いそれぞれの部位に合わせ効果的にノイズを低減できるという逐次近似法を用いれば、被曝低減ならびに、飛躍的なノイズ低減と画質向上が可能となる可能性がある。

文献

- [1] Budoff MJ, McClelland RL, Chung H et al. Reproducibility of coronary artery calcified plaque with cardiac 64-MDCT: The multi-ethnic study of atherosclerosis. AJR. 192(3):613-617 2009
- [2] Wu MT, Yang P, Huang YL et al. Coronary artery calcification on low-dose ungated MDCT for lung cancer screening: concordance study with dedicated cardiac CT. AJR 190(4):923-928 2008
- [3] Cademartiri F, Mollet NR, Runza G, et al. Influence of intracoronary attenuation on coronary plaque measurements using multislice computed tomography: observations in ex vivo model of coronary computed tomography angiography. Eur Radiol 15(7). 1426-1431. 2005
- [4] Motoyama S, Sarai M, Harigaya H et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 54(1): 49-57. 2009
- [5] Ahmadi N, Shavelle D, Nabavi V et al. Coronary distensibility index measured by computed tomography is associated with the severity of coronary artery disease. Journal of cardiovascular computed tomography. 4(2): 119-126.2011
- [6] Lin K, Lloyd-Jones DM, Liu Y et al. Non invasive evaluation of coronary distensibility in older adults:

a feasibility study with MR angiography. Radiology
261(3). 771-778.2011

動脈硬化に関する研究と今後の展開 脳動脈瘤研究と薬物治療

横井 俊浩, 齊藤 実, 吉村 弥生, 野崎 和彦

滋賀医科大学 脳神経外科学講座

Clinical research for atherosclerotic disease and the further progress Basic research for cerebral aneurysm and medical treatment

Toshihiro YOKOI, Makoto SAITO, Yayoi YOSHIMURA and Kazuhiko NOZAKI

Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

Abstract Cerebral aneurysmal subarachnoid hemorrhage is devastating disease for human living, however, effective medical treatment has not been established. Recent reports have shown that regression of some inflammation related mediator have protective effects in experimental cerebral aneurysm models. We corroborated the effectiveness of some pleiotrophic effect that downregulate inflammation related mediator mandate to form cerebral aneurysm. We show here mainly laboratory investigation which is deeply related to clinical research for atherosclerotic disease.

Keyword atherosclerotic disease, cerebral aneurysm, subarachnoid hemorrhage, pleiotrophic effect and laboratory investigation

1. はじめに

破裂脳動脈瘤は年間、人口 100,000 人に 10 人の割合で発症し、この内 26-42%は死亡する、予後が非常に不良な疾患の一つである。そのため、近年 MR angiography (MRA)、CT angiography (CTA) などの普及に伴い、未破裂脳動脈瘤の発見と破裂前の予防的治療が行われている。一方、未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は 1~2.3%程度と報告されているが、外科的な治療法以外に、脳動脈瘤増大、破裂を予防する方法は確立されていない。

破裂危険因子としては、動脈瘤の大きさ、高血圧、喫煙、多発例や家族歴などが挙げられており、脳動脈瘤の発生には環境因子だけでなく、遺伝的な要素も関与していることが示唆されている。近年では遺伝子の解析やそれに伴う病理学的な検討、コンピューターシミュレーションによる血流の解析等により、動脈瘤の発生の原因や増大、破裂のメカニズムの解析が試みられている。現時点では、脳動脈瘤破裂の危険性を予測

する因子として、大きさ、形状や動脈瘤の家族歴などが指標となっているが、将来的に動脈瘤壁の安定性を評価する方法が開発されれば、より正確な情報を患者に提供することが可能になると期待される。本稿では、脳動脈瘤発生の機序、動脈瘤を抑制させることを意図した薬物治療に対する研究等を中心に、脳血管動脈硬化性変化に関する研究につき、いくつかの文献を踏まえて紹介する。

2. 実験的脳動脈瘤モデルの開発

ヒト脳動脈瘤手術標本を用いた研究では、病理学的特徴が明らかにされてきたが、その知見は完成された脳動脈瘤の病理組織所見にとどまり、脳動脈瘤形成初期における変化を観察することは不可能である。また、ヒト脳動脈瘤標本は様々な遺伝的背景や後天的要素が入り混じったヘテロな集団となるため、遺伝子レベルでの解析は困難である。これらの限界を打破して、脳動脈瘤形成、増大、破裂に至る分子メカニズムを解

Received May 23, 2012

Correspondence: 滋賀医科大学脳神経学講座 横井俊浩
〒520-2121 大津市瀬田月輪町

析するために開発されたのが、実験的脳動脈瘤モデルである。このモデルは、閉塞内頸動脈の対側脳血管に脳動脈瘤が生じやすく、脳動脈瘤患者に高血圧の合併が多いという疫学的データを根拠として考案された

(1)。このモデルによって誘発された脳動脈瘤は、発生部位、病理組織学的所見などにおいてヒト脳動脈瘤と酷似している。またこの誘発脳動脈瘤は実際にくも膜下出血を起こすことが確認されている。脳血管に直接的処置を加えることなしに慢性的に脳動脈瘤が誘発され、かつ破裂するこの動物モデルは、ヒト脳動脈瘤およびその破裂によるくも膜下出血の経過との類似性が極めて高い。ラットを用いた最初の報告以来、サル(2)、マウス(3)においても同様な方法で脳動脈瘤誘発が報告されている。特に、マウスモデルは遺伝子改変動物を用いることにより、単一遺伝子の脳動脈瘤形成、増大過程における役割を解析する際に利用される。

3. 脳動脈瘤の病理

脳動脈瘤は neck、dome に分けられる嚢状動脈瘤が大部分を占めている。破裂脳動脈瘤の破裂部分の検討では、動脈瘤壁の薄い部分で破裂しており、破裂部位はその多くが dome の部分である。

脳動脈瘤の病理所見としてよく知られているのは、内弾性板の消失や中膜平滑筋細胞消失といった血管壁の退行変性である。また、破裂部分は壁の最も薄い部分でありフィブリン栓子によりカバーされている。動脈瘤の外膜では、マクロ形態学的には正常であるが、リンパ球やマクロファージなどの炎症細胞の浸潤がみられ、外膜から中膜にかけて補体や免疫グロブリンの沈着がみられる(4)。内膜を覆う一層の内皮細胞を電子顕微鏡で観察すると ballooning や vacuole formation などの形態学的変化がみられ、脳動脈瘤壁では内皮細胞の機能障害が起こっていることが示唆される。細胞外基質の変化は著明で、内弾性板は光学顕微鏡レベルでは完全に消失し、電子顕微鏡でみると弾性繊維は断裂し繊維状の構造を失っている。動脈瘤壁では tissue plasminogen activator(t-PA)や matrix metalloproteinase(MMP)-2,9 といったプロテアーゼの発現が亢進しており、細胞外膜の分解を促進していると思われる(5)。

4. 脳動脈瘤の形成機序

実際にこれまでラットおよびマウスの実験的脳動脈瘤モデルにより、脳動脈瘤形成、増大過程の分子メカニズムの一端が解明されてきた。ラットに誘発された実験的脳動脈瘤壁の検討から、脳動脈瘤壁の中膜平

滑筋細胞がアポトーシスを起こしていることが明らかにされた(6)。アポトーシスを誘導する因子として注目されているのが、inducible nitric oxide synthase(iNOS)と interleukin-1 β (IL-1 β)である。iNOSは血管壁の恒常性の維持や炎症反応にかかわる重要な因子である一酸化窒素(NO)を合成する酵素であり、主としてマクロファージなどの炎症細胞で発現して、血管壁を傷害する作用やアポトーシス誘導作用があることが知られている。マウスモデルの検討からは、iNOSの発現は初期変化の中膜、外膜において亢進しており、iNOSノックアウトマウスではコントロールマウスと比較して、形成された動脈瘤のサイズが有意に小さくなることが報告された(7)。また、iNOSノックアウトマウスでは、一本鎖DNA(ssDNA)陽性のアポトーシス細胞の数が減少している。このことはiNOSが中膜平滑筋細胞のアポトーシスを促進することによって、脳動脈瘤増大に寄与していることを示唆している。

IL-1 β は炎症性サイトカインであり、caspase-1により切断されて活性型となる。IL-1 β もまた、脳動脈瘤形成初期病変において主として中膜平滑筋細胞により産生され、そのノックアウトマウスでは、advanced stageの大きな動脈瘤は少なくなる傾向があった(8)。このことは、脳動脈瘤壁での炎症反応が脳動脈瘤増大を促進しており、IL-1 β がその主要な mediatorの一つであることを示している。脳動脈瘤はヒトにおいても動物モデルにおいても血行力学的負荷がかかる部位に生じることから、血行力学的負荷が脳動脈瘤形成のきっかけになることが予想される。脳動脈瘤は血行力学的負荷に対する血管 remodeling が障害され、何らかの理由で退行変化が増殖性変化を上回ったときに生じると考えられている。この過程の中で、炎症や apoptosis と並んで細胞外基質の分解や血管内皮細胞の機能障害が大きな役割を果たしていることが予想される。

また、いくつかの inflammation に関与する因子が脳動脈瘤形成に重要な役割を果たしているとの報告がある(9)。実際、ヒトにおいて macrophages などの inflammatory cells が破裂脳動脈瘤および未破裂脳動脈瘤の両者における脳動脈壁に発現していることが報告されている(4,10)。白血球の浸潤が平滑筋細胞層や collagen fibers の障害や消失に関連し、また、脳動脈瘤患者における血清中の cytokines、collagenase、elastase の濃度に変化が見られる(11,12)。inflammation に関与する因子として、Nuclear factor kB (NFkB)、Tumor necrosis factor- α (TNF- α)などが挙げられる。

5. 脳動脈瘤に関する薬物治療

近年、HMG-CoA還元酵素阻害薬服用によりヒトの腹部大動脈瘤の増大抑制、破裂による死亡率の軽減効果が得られたとの報告をもとに、小さな腹部大動脈瘤に対するHMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた薬物治療が推奨されている(13)。脳動脈瘤に関しては、実験的脳動脈瘤の動物モデルにおいて、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの薬剤の投与により、動脈瘤の増大が抑制されたという報告がなされた(14)。また、脳動脈瘤を有する家系の解析から、脳動脈瘤の発現が特定の遺伝子領域に連鎖することが報告されつつあり、さらに腹部大動脈瘤などと同じ遺伝子領域に連鎖することも報告されている(15)。これらの臨床データをもとに、今後、脳動脈瘤の発生や増大に関わる因子を抑制する新たな治療法が開発される可能性がある。

6. 結語

脳動脈瘤は、ヒト、動物モデル双方において、血行力学的負荷のかかるところに生じることから、血行力学的負荷が脳動脈瘤形成に関与している可能性が高い。脳動脈瘤は血行力学的負荷により血管のremodelingが障害され、何らかの理由で退行性変化が過度に進んだ際に生じると考えられる。この過程の中で、炎症や、apoptosis、細胞外基質の分解、血管内皮細胞の機能障害などの過程が関わっている可能性がある。今後の研究により、分子メカニズムの解明が進み、脳動脈瘤増大、破裂を予防する治療法が確立されることが期待される。

文献

- [1] Hashimoto N, Handa H, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Surg Neurol* 1978 July;10(1):3-8.
- [2] Hashimoto N, Kim C, Kikuchi H, Kojima M, Kang Y, Hazama F. Experimental induction of cerebral aneurysms in monkeys. *J Neurosurg* 1987 December;67(6):903-5.
- [3] Morimoto M, Miyamoto S, Mizoguchi A, Kume N, Kita T, Hashimoto N. Mouse model of cerebral aneurysm: experimental induction by renal hypertension and local hemodynamic changes. *Stroke* 2002 July;33(7):1911-5.
- [4] Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR.

Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999 November;45(5):1137-46.

- [5] Pope FM, Kendall BE, Slapak GI, Kapoor R, McDonald WI, Compston DA, Mitchell R, Hope DT, Millar-Craig MW, Dean JC, . Type III collagen mutations cause fragile cerebral arteries. *Br J Neurosurg* 1991;5(6):551-74.
- [6]Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H. Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 1998 January;29(1):181-8.
- [7]Sadamasu N, Nozaki K, Hashimoto N. Disruption of gene for inducible nitric oxide synthase reduces progression of cerebral aneurysms. *Stroke* 2003 December;34(12):2980-4.
- [8]Moriwaki T, Takagi Y, Sadamasu N, Aoki T, Nozaki K, Hashimoto N. Impaired progression of cerebral aneurysms in interleukin-1beta-deficient mice. *Stroke* 2006 March;37(3):900-5.
- [9]Hashimoto T, Meng H, Young WL. Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurol Res* 2006 June;28(4):372-80.
- [10]Kataoka K, Taneda M, Asai T, Kinoshita A, Ito M, Kuroda R. Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms. A comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* 1999 July;30(7):1396-401.
- [11]Gaetani P, Grazioli V, Tancioni F, Casari E, Tartara F, Baena R. Abnormalities of collagen cross-linkage in posterior communicating artery aneurysms: a preliminary study. *Neurol Res* 1996 December;18(6):541-5.
- [12]Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peschon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, Holtsberg FW, Mattson MP. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med* 1996 July;2(7):788-94.
- [13]Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2008 April 8;117(14):1883-9.
- [14]Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N. Simvastatin suppresses the

Received May 23, 2012

Correspondence: 滋賀医科大学脳神経学講座 横井俊浩
〒520-2121 大津市瀬田月輪町

progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 2008 April;39(4):1276-85.

[15]Ruigrok YM, Elias R, Wijmenga C, Rinkel GJ. A comparison of genetic chromosomal loci for intracranial, thoracic aortic, and abdominal aortic aneurysms in search of common genetic risk factors. *Cardiovasc Pathol* 2008 January;17(1):40-7.