3. 80歳以上の高齢者の動脈硬化—非侵襲的評価と危険因子の解析から

高田 淳¹⁾ 西永 正典¹⁾ 宮野伊知郎²⁾ 土居 義典¹⁾

要 約 中年から壮年期を中心に、動脈硬化性疾患の危険因子については、評価・管理についての見解はほぼ一致している。一方、高齢者、特に80歳以上に関する危険因子の検討は少なく、その意義についても全てが明らかにされているわけではない。近年、頸動脈エコーや脈波速度(PWV)などの非侵襲的検査法を広く健診に取り入れ、高齢者での検討も可能になってきている。我々も、高感度CRPを含む各種危険因子と頸動脈内膜中膜複合体壁厚 Intima-Media Thickness (IMT)、あるいはPWVと生命・機能予後との関連などについて、地域在住高齢者を中心に、特に80歳以上での危険因子の評価と意義について検討しており、その結果を含めて概説する。

Key words : 超高齢者、頸動脈エコー、高感度CRP、脈波速度、危険因子

(日老医誌 2010; 47: 198-201)

はじめに

動脈硬化進行の背景には、多くの関連因子の存在が知られている(図1)。遺伝的因子や性別など調整不可能なものもある一方で、古典的危険因子としての、高血圧症、糖尿病、高脂血症、喫煙、肥満などのコントロールが進行予防に重要であることは議論を待たない。

加えて近年は、慢性炎症が動脈硬化の発症、進行に強く関与することが知られており、各種のサイトカインが疾患発症や予後予測のマーカーとして有用であることも報告されている^{1)~4)}。

これらの因子と共に、動脈硬化と強い関連をもつのが“加齢”である。心筋梗塞、脳梗塞などの疾患発症や動脈硬化の進行について多変量解析を行うと、加齢は常に有意の関連因子として検出される。しかし近年、対象集団の年齢の高齢化と共に、80歳代から90歳以上の超高齢者の検討が行われるようになると、これらの年齢層においては、動脈硬化の重症度や縦断調査での疾患発症と、従来からの関連因子の関係が必ずしも常に有意ではないとする結果が報告されるようになった。

我々は、従来から多くの検討がなされているようなハイリスク患者ではなく、基本的ADLが自立しており、平均年齢が80歳に近い地域在住高齢者に対して行った健診の結果から、古典的因子を含む動脈硬化性疾患の関連因子の高齢者における意義について報告してきた⁵⁾。また近年、動脈硬化の評価において簡便な検査法として取り入れられている脈波伝播速度(baPWV)も高齢者健診に取り入れてきておりこの有用性についても検討してきている。

これらの結果を踏まえて、地域在住高齢者における動脈硬化危険因子の意義について述べる。

対象と背景

高知大学老年病科では1990年から、高齢者の医学的問題の検出と予防的介入を目的として、高知県(旧)香北町を対象に、高齢者健診とアンケート調査を開始し、2000年からは高齢者循環器健診も実施している。

この間、人口約6千人の香北町における65歳以上の高齢者人口割合は開始当初の29%から38%に増加した。

高齢者健診における頸動脈硬化性病変と危険因子の検討

2003年および2004年の2年間に、高知県(旧)香北町在住の65歳以上の住民のうち、文書での同意の得られた179名(平均年齢78±6歳、男性69人、女性110

Risk factors of atherosclerosis in the community-dwelling very elderly age more than 80 years: assessment using non-invasive examinations

1) Jun Takata, Masanori Nishinaga, Yoshinori Doi : 高知大学医学部老年病科

2) Ichiro Miyano : 同 公衆衛生学

人) に対して頸動脈超音波検査を含む動脈硬化性疾患のリスク評価を行った。健診項目は、健診時随時血圧、BMI 値、血液検査では、Hb-A1c、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、高感度 CRP、クレアチニン値、尿酸値等を測定。また問診から、高血圧症、糖尿病および高脂血症の既往歴および喫煙状況についての情報を得た。対象には、心血管疾患治療中および治療歴のある者は一部含まれているが、血清学的な炎症所見に影響があると考えられる、急性炎症性疾患を有する者や担癌患者は除外した。

我々の検討の特徴の一つは、頸動脈の IMT の最大値 (Max IMT) の測定および解析方法である。従来の max

IMT の計測については、最大肥厚部位の決定が術者の視覚的判断によるため、正確性および再現性に問題があった。我々は、11-MHz high resolution B-mode carotid ultrasound を用いて総頸動脈を描出し、そのデジタル画像をコンピューターに取り込み、2 cm の範囲で自動的に 60 ポイントの IMT を計測しその最大値を Max IMT とした。この IMT 自動計測解析ソフトを用いることにより、より多くの計測ポイントからの情報を得ることができ、測定誤差やばらつきも少なくなった。

全 179 名を 65~79 歳 (young-old 群) の 113 人と 80 歳以上 (old-old 群) の 66 人の 2 群に分け、背景因子および危険因子の比較を表 1 に示した。年齢による 2 群の間の比較では、両群とも男女比はほぼ同等であり、健診時の血圧値にも差は認められなかったが BMI に関しては young-old 群で高値を示した。既往歴では高血圧症、高脂血症は両群間に差はなく、また現在の喫煙および過去の喫煙歴に関しても差はなかった。糖尿病の既往は young-old 群が old-old 群に比し高率の傾向にはあったが有意差には至らなかった。血液検査では young-old 群の方が old-old 群に比して Hb-A1c が有意に高値を示し、また総コレステロールについても高い傾向があった。他方、クレアチニン値に関しては old-old 群で有意に高値であった。高感度 CRP に関しては両群間に差を認めなかった。総頸動脈の max IMT は old-old 群で有意に高値であり、2.3 mm 以上の高度肥厚例がより高率に認め

図1 動脈硬化進行の背景

表1 背景因子（年齢別比較）

	全体 (n=179)	65-79 歳 (n=113)	80 歳以上 (n=66)	p
年齢	78 ± 6	74 ± 3	84 ± 3	
男性/女性	69/110	43/70	26/40	0.86
BMI (kg/m ²)	23 ± 4	23 ± 3	22 ± 4	0.02
収縮期血圧 (mmHg)	143 ± 22	145 ± 21	141 ± 22	0.03
拡張期血圧 (mmHg)	81 ± 12	81 ± 11	80 ± 13	0.48
高血圧 (%)	85 (48)	55 (49)	30 (46)	0.68
糖尿病 (%)	18 (10)	15 (13)	3 (5)	0.06
高脂血症 (%)	26 (15)	18 (16)	8 (12)	0.50
喫煙 (%)	15 (8)	10 (9)	5 (8)	0.99
喫煙歴 (%)	32 (18)	18 (16)	14 (21)	0.42
非喫煙 (%)	132 (74)	85 (75)	47 (71)	0.60
Hb-A1c (%)	5.3 ± 0.7	5.4 ± 0.7	5.2 ± 0.5	0.03
Total-cho (mg/dl)	192 ± 34	196 ± 34	187 ± 33	0.07
LDL-cho (mg/dl)	114 ± 28	116 ± 28	111 ± 28	0.29
HDL-cho (mg/dl)	55 ± 14	55 ± 14	55 ± 13	0.76
クレアチニン (mg/dl)	0.78 ± 0.17	0.75 ± 0.16	0.83 ± 0.18	0.004
尿酸 (mg/dl)	5.4 ± 1.3	5.4 ± 1.3	5.3 ± 1.2	0.60
フィブリノーゲン (mg/dl)	336 ± 78	334 ± 82	339 ± 71	0.67
高感度 CRP (mg/dl)	0.12 ± 0.17	0.12 ± 0.18	0.12 ± 0.17	0.95

文献 5 より一部改変引用

図2 Max IMT と高感度 CRP：年齢別比較
文献 5 より一部改変引用

られた。

近年多くの検討で、動脈硬化性病変と高感度 CRP などの炎症マーカーとの関連が示されている。我々の検討でも、young-old 群で max IMT と高感度 CRP の間には有意の関連を認めた。しかしながら、old-old 群に関しては、max IMT が増加するに従って高感度 CRP も高く傾向はあったが、young-old 群のような有意の関連ではなかった (図 2)。

近年、慢性炎症が動脈硬化性疾患の進行におよぼす影響について、多くの報告がなされている。心筋梗塞や脳血管障害の発症の予知因子としての CRP の有用性に加えて、最近では頸動脈超音波検査を用いて、実際の動脈硬化病変の重症度あるいは、進行度と CRP との対比検討が行われ、有意の関連が示されている。これらの報告の対象年齢は、かなり広範であり、高齢者についての報告も散見されるが、多くは 70 歳代までに限る検討であり、我々の報告のような 80 歳以上の高齢者での詳細な検討の報告は少ない。

これまで心血管病変と CRP に関する検討では、Framingham Offspring Study⁶⁾におけるサイトカインと上腕動脈拡張機能障害との関連など、比較的若年齢から中年層を対象とした報告が多い。Khor らは冠動脈病変を有する 2,254 例の患者において、55 歳未満では男女とも経過中のイベント発症の予知因子として CRP が有用であるが、55 歳以上では、女性における有用性が失われると年齢別の検討を行っている。しかしながら対象の平均年齢は 66±11 歳であり、中壮年者中心の検討である⁷⁾。

現時点では、80 歳以上の高齢者における頸動脈病変と炎症所見の関連の詳細は明らかではない。今回の結果では 80 歳以上において、max IMT と高感度 CRP との

関連が示されなかった。今回のように地域在住で比較的 ADL が自立しているような高齢者では、過去の病歴を含めて、背景因子の詳細な把握が困難ではあるが、推定される要因としては、加齢による CRP 産生能の低下も含めた、全身的な炎症反応能力の低下の関与も考えられる。他方、80 歳以上では 80 歳未満に比べて、高感度 CRP の平均レベルは同等であるにもかかわらず、max IMT はより高値である。このことから、高齢者における動脈硬化性病変の進行には、若年者で数多く報告されている慢性炎症とは別の因子が関与している可能性もある。

高齢者の頸動脈病変については、CRP の検討は含まれていないが、80 歳以上を含む高齢者を対象とした多施設研究の Berlin Ageing Study⁸⁾がある。彼らは、70 から 80 歳までと、81 歳以上の 2 群に分けて比較検討を行い、年齢による頸動脈病変と心血管危険因子との関連は年齢によって変化することを示している。すなわち、いずれの年齢層においても遺伝的背景に関与する因子や、性差など修正不可能な危険因子と頸動脈 plaque の有無には有意の関連はなく、また従来の危険因子でも、喫煙、血清フィブリノーゲン、リポ蛋白 (a)、HDL コレステロール、中性脂肪については同様の結果であったとしている。年齢間で有意差のあった因子としては、総コレステロール、LDL コレステロールおよび BMI については、70~80 歳の群においてのみ有意であり、他方、高血圧、糖尿病については、81 歳以上の群においてのみ有意であった。

高齢者では高感度 CRP を含む危険因子に関して、年齢によってその意義が異なる可能性が考えられ、今後は、危険因子およびそのレベルの変動と動脈硬化性病変自体の進展に関する詳細な縦断的検討が必要と考えられる。

高齢者における脈波伝播速度 (baPWV) と生命予後との関連についての検討

対象は 2000~2003 年に高齢者健診を受診した 65 歳以上の 508 名 (男性 202 名、女性 306 名、平均年齢 76±6 歳)。baPWV を含めた検討のため、心房細動、ASO は除外した。

baPWV の測定値は、最低 5 分間の安静臥位の後、2 回の測定の平均を用い、全体の中央値は男女それぞれで 1,888 cm/分、1,893 cm/分であった。これらの結果より、男性では <1,888 cm/分、女性では <1,893 cm/分を低 baPWV 群 (n=254) とし、各々の ≥1,888 cm/分および ≥1,893 cm/分を高 baPWV 群 (n=254) に分類した。両群の背景因子の比較では、高 baPWV 群が低 baPWV 群に比して平均年齢で 2.4 歳高齢であり (77.6±5.5 vs.

75.2±5.4 ; $p<0.001$), 高血圧症の既往歴も高率 (50.4% vs. 35% ; $p=0.001$) であったが, 他の危険因子に関しては有意差を認めなかった. 健診項目の測定値に関しては, 高 baPWV 群が低 baPWV 群に比して随時血圧 (収縮期, 拡張期) および心拍数でいずれも高値を示したが, 各種血清脂質, HbA1c 値については差を認めなかった.

健診実施後 3 年間の予後調査では, 低 baPWV 群の総死亡率, 心血管死亡率が各々 3.1%, 0.4% に対して, 高 baPWV 群では 8.7%, 3.5% と有意に高値であった ($p=0.013$, $p=0.02$).

予後予測因子に関する多変量解析の結果, 総死亡に関しては, 高 baPWV, 年齢, 男性が, また心血管死亡に関しては, 高 baPWV, 年齢のみが有意であり, いずれも高 baPWV が最も強い予測因子であった. また baPWV の総死亡予測 cut-off 値は 1,930 cm/sec, 心血管死亡予測 cut-off 値は 2,035 cm/sec であった.

以上より, 地域在住高齢者において, baPWV 高値は 3 年後の総死亡, 心血管死亡と有意な関連を認め, 高齢者健診における baPWV 測定は有用な健診項目と考えられた.

ま と め

高齢者動脈硬化性疾患とその危険因子に関しては, 各危険因子は高齢者でも病変の進展とイベント発生に関与はしているが, 重みは若年者と異なる可能性があり, 健診では得られない情報や, 古典的危険因子以外の因子の存在も考慮すべきである. また 80 歳以上高齢者, であっ

ても, 危険因子コントロールについては, 高血圧などある程度のエビデンスが得られているものもあるが, 一方で脂質代謝異常などでは今後の検討が待たれる.

文 献

- 1) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
- 2) Alexander RW: Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 468-469.
- 3) Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- 4) Blake GJ, Ridker PM: Novel clinical marker of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763-771.
- 5) Miyano I, Takata J, Nishinaga M, Okumiya K, Hamada T, Kubo T, et al.: Quantitative analysis of carotid atherosclerotic lesions and high-sensitivity C-reactive protein in community-dwelling elderly 80 years or older. *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 186-193.
- 6) Vita JA, Keaney JF Jr, Larson MG, et al.: Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham offspring study. *Circulation* 2004; 110: 3604-3609.
- 7) Khor LL, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al.: Sex- and age-related differences in the prognostic value of C-reactive protein in patients with angiographic coronary artery disease. *Am J Med* 2004; 117: 657-664.
- 8) Hillen T, Nieczaj R, Munzberg H, Schaub R, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E: Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functional healthy elderly subject: the Berlin aging study. *J Intern Med* 2000; 247: 679-688.