シンポジウム 3 若年者における粥状硬化性病変の進展とリスクファクター

若年者における動脈硬化のリスクファクター¹山 村 卓²

はじめに

動脈硬化は単一の原因によるものではなく、いくつかの危険因子の長期間にわたる積み重ねに起因する複合病変である。動脈硬化巣にみられる特徴の一つは脂質の過剰な蓄積であり、動脈硬化の初期病変はすでに小児期から認められるとされている。動脈硬化の発生・進展と血清脂質との関連は古くから研究されており、今日ではその重要性がよく知られている。

今回のシンポジウムでは、小中学生を含め、若年者における動脈硬化のリスクファクターを、血清脂質・リポ蛋白ならびに凝固因子について検討した。

I. 対象と方法

われわれは、新庄町スタディとして、これまで30年近くにわたり、奈良県北葛城郡新庄町の小中学生を対象として小児成人病検診を行っている。初期の頃には全学年の希望者に対し、その後、小学1年と4年生ならびに中学1年の3学年を、さらに1993年からは小学4年生と中学1年生を対象として検診を継続している。また、国立循環器病センター・集団検診部では、吹田スタディとして、吹田市住民を対象に計画検診を実施しており、成人健常者とした。

さらに、厚生省循環器病研究委託による研究班(7公-1「若年者における粥状動脈硬化性病変の進展とリスクファクターの解析に関する研究」班、班長: 由谷親夫)でのリスクファクターグループの班員(共同研究者に示す)により集められた、冠動脈疾患患者ならびに小学生も対象とし

た。

血清脂質は酵素法で測定し、LDLコレステロール値は計算式²⁾で算出した。血清Lp(a)はラテックス凝集法で、また、アポE表現型とLp(a)表現型はイムノブロット法によって測定した。結果はmean±SDで示し、血清Lp(a)値は正規分布に近づけるため、対数をとって統計解析を行った。多群間の有意差検定は一元配置分散分析法によって行った。活性型凝固第VII因子は研究班の班員である宮田敏行先生に、蛍光基質による自動測定法³⁾で測定していただいた。

II. 結果ならびに考察

1) 虚血性心疾患と血清脂質・リポ蛋白

男性の虚血性心疾患患者について、血清脂質・リポ蛋白を10歳ごとの年齢別に検討した。30歳代・40歳代の若年患者の症例数は多くないが、血清総コレステロール(TC)、トリグリセライド(TG)、LDLコレステロール(LDL-C)が高く、HDLコレステロール(HDL-C)が低値を示し、これらの値は高齢の患者になるにつれ、正常化の方向へ順に改善していくことが認められる(Fig. 1)。80歳代の高齢者では、TCの平均値は161.7 mg/dlと冠動脈疾患を有する症例の治療目標値(180 mg/dl)以下であるが、LDLコレステロールのそれは104.6 mg/dlと治療目標値(100 mg/dl)をこえるものであった。さらに、女性患者においても同様の傾向が認められ、これらの成績は、若年発症の患者ほど、血清脂質異常の関与が大きいことを示すものといえる。

2) 小中学生における血清脂質の推移

すでに本学会において報告³⁾したように、小学生の血清コレステロール値は、180 mg/dl前後で男女差を認めないが、女子では6年生で低下がみられ、その後、上昇する。一方、男子では中学生で低下がみられ、これらの低下は身体発育と関係したものと思われる。

最近の10数年間でのコレステロールの平均値の推移を示す(Fig. 2)。小学4年生の男女をあわせたものと、中学1年生の男子と女子の血清コレステロールとLDLコレステロール値は、先のように中学生がやや低値を示し、多少の

¹ 1999年6月、第31回日本動脈硬化学会総会(宮崎)において発表。

² 国立循環器病センター研究所病因部

Risk factors for atherosclerosis in children and young adults
Taku Yamamura: Department of Etiology and Pathophysiology, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan.

Key words: Atherosclerosis, Apolipoprotein, Factor VII, Lipoprotein, Lipoprotein(a), Risk factor

原稿受取日: 1999年9月17日

Fig. 1 男性虚血性心疾患患者の血清脂質・リポ蛋白 (平均値).

Fig. 2 新庄町小中学生のコレステロール値の推移 (平均値).

変動はあるが、血清コレステロールで 175 mg/dl 前後、LDL コレステロールで 90~100 mg/dl 前後と、この 10 数年間で大きな変動は認められていない。以前報告した成績³⁾と比較してもほぼ同様の値で推移していた。

当時は他の地域の成績と比較して、新庄町の小中学生の血清コレステロール値は 10~15 mg/dl 近くも高値を示していた³⁾。新庄町は大阪市のベッドタウンとして若い夫婦が転居してきた地域で、当時から都会の食事が浸透し、そのままの状況が継続しているものと思われる。また、この 10 数年間でさらなる上昇を認めなかったことは、異常値を示した児童・生徒の保護者に対し個別相談を毎年実施しており、成人病検診の効果も一部あるかも知れない。

3) 肥満と高脂血症

小中学生における肥満と血清脂質・リポ蛋白の関係を検討した。小学生の男女では、血清コレステロール・トリグリセライドおよび LDL コレステロールは肥満度の増加とともに上昇し、また、HDL コレステロールは低下し、これらすべてのパラメータと肥満度には相関関係が認められた ($P < 0.01$)。特に、30% 以上を示す高度肥満児では血清コレステロール、LDL コレステロールの上昇が著明に認められた。一方、中学生では男女とも、TG, HDL コレステロールと肥満度との相関関係は同様であったが、血清コレステロール・LDL コレステロールには肥満度との有意な相関は認められなかった。中学生になると、肥満以上に体質素因

Table 1. 肥満と高 LDL-コレステロール血症.

	小学 4 年生 (n=1,805)	中学 1 年生 (n=1,842)	合計 (n=3,647)
肥満頻度 (>+20%)	15.1% (273)	10.5% (193)	12.8% (124)
高 LDL-C 頻度 (> 130 mg/dl)	11.5% (207)	8.8% (162)	10.1% (369)
肥満児中の 高 LDL-C 頻度	19.4% (53/273)	16.6% (32/193)	18.2% (85/124)
非肥満児中の 高 LDL-C 頻度	10.1% (154/1,532)	7.9% (130/1,649)	8.9% (284/3,181)

(n); 症例数, C; コレステロール

(1989~1998 年度, 10 年間の集計)

が血清コレステロール値に影響をおよぼすものと思われる。

最近の 3 年間 (1996~1998 年) で, 小学 1 年, 4 年, 中学 1 年と経過を追って 3 ポイント測定できた児童・生徒のうち, 小学 1 年生で LDL コレステロールが 130 mg/dl をこえる児童の LDL コレステロール値の経過を検討した。小学 4 年生 and/or 中学 1 年生時に, 120 mg/dl 以下に低下したのは 35 例中 13 例で, 約 2/3 の生徒は 120 mg/dl をこえる高 LDL 血症が持続していた。これら児童の肥満度は, 小学 1 年生で 35 例中 6 例と, 20% 弱が肥満を示しているにすぎず, 高 LDL 血症の大部分は非肥満児に認められた。

新庄町における肥満と高 LDL 血症の実態を, この 10 数年間に血清脂質値の大きな変動がなかったことから, 最近の 10 年間の集計で示す (Table 1)。小学 4 年生では 15.1% に肥満を, また, 高 LDL 血症を 11.5% に認めた。肥満児における高 LDL 血症の頻度は 19.4% (n=53) と高頻度になるが, 非肥満児にも高 LDL 血症が 10.1% (n=154) にも認められた。中学生になると, やや頻度は減少するが, 同様の傾向を示し, 全体でみても肥満・高 LDL 血症が 10% 以上に存在した (Table 1)。

血清脂質異常を示した児童・生徒について家系調査を実施した。調査を実施できた 55 家系のうち, 25 家系 (46%) で両親のいずれかに異常が認められた。両親とも異常のなかったのは 4 家系 (7%) だけで, 残り 26 家系は両親の片方が検査できず, 家族関係は不明であった。

以上の成績より, 食事等の家庭環境を考慮する必要はあるが, 若年者の血清脂質代謝異常には遺伝素因の重要性も示唆されるものと思われる。

4) 若年者における血清 Lp(a)

吹田スタディの一般健康成人 (n=1,200) における血清 Lp(a) 濃度の平均値±SD は, 全体では 21.6±14.4 mg/dl (log[Lp(a)] で表すと 1.231±0.264) で, 男性 (n=579) は 19.8±13.9 mg/dl (同 1.215±0.259), 女性 (n=621) は 21.4±14.9 mg/dl (同 1.246±0.267) を示し, 明らかな男女差は認められなかった。一方, 新庄町の小中学生 (n=237)

では 16.4±13.3 mg/dl (同 1.115±0.289) で, 男子 (n=120) は 15.9±12.3 mg/dl (同 1.104±0.286), 女子 (n=117) は 17.0±14.3 mg/dl (同 1.126±0.292) であり, 男女差はなかったものの, 成人に比べ低値を示した。

そこで健康人について, 性・10 歳ごとの年代別に血清 Lp(a) 値を検討した。男性では小中学生, さらに 30 歳代から 50 歳代にかけ徐々に上昇傾向が認められ, その後 70 歳代・80 歳代と低下していた。また, 女性では 50 歳代未満とそれ以上の 2 群に分かれ, 後者が高値を示した。

この血清 Lp(a) 濃度の加齢に伴う変化は, 血清コレステロール値でもほぼ同様にみられ, 男性では小中学生から中高年にかけて上昇し, 70 歳代・80 歳代と低下傾向にあった。女性の血清コレステロール値は小中学生から 40 歳代にかけて徐々に上昇し, 50 歳代で最大となり, 70 歳代までほぼ同様の値で推移し 80 歳代になるとやや低下した。

以上のように, 血清コレステロール値についても, 全体的に血清 Lp(a) と類似の傾向が認められた。特に, 50 歳代以降の女性は, それ以前の女性に比べ, 血清コレステロール・Lp(a) ともに高値を示し, 高 Lp(a) 血症と閉経ならびにコレステロール代謝との関連性が示唆された。Lp(a) に関する成績は一定でないが, 閉経期を境に血清 Lp(a) が急速に上昇するとの報告もあり⁴⁾, 今回の成績はこれを支持するものと判断される。

ここに示すように, 本来, 若年者では血清 Lp(a), コレステロールともに anti-atherogenic な状況にあるといえるものと思われる。

5) 血清 Lp(a) と虚血性心疾患

成人において高 Lp(a) 血症が動脈硬化の発症および進展度に関連することはすでに報告した⁵⁾。今回の成績でも, 180 例 (M/F=145/35) の虚血性心疾患患者 (年齢=63.3±11.2 歳) において, 血清 Lp(a) は 34.6±26.0 (log [Lp(a)]=1.439±0.288) で, 同年配の健康者 (年齢=60.4±12.8 歳, M/F=145/133) のそれ 19.9±14.5 (log [Lp(a)]=1.136±0.093) に比べ高値を示した (P<0.001)。

アポ(a) には分子多形性が認められ, Utermann らは

Lp(a) アイソフォームをS4からF型までの6型に分け、アポ(a)の分子サイズ(Lp(a)表現型)と血中Lp(a)濃度が逆相関することを報告している⁶⁾。研究者によると、Lp(a)の血中濃度の90%近くがアポ(a)遺伝子によって規定されるとしている⁷⁾。われわれもすでに小中学生における研究から、Lp(a)表現型と血清Lp(a)濃度との関係を確認するとともに、その他の規定因子解明の重要性を示唆した⁸⁾。

虚血性心疾患の発症とLp(a)表現型との関連をみるため、先の心疾患患者についてLp(a)表現型を分析し、Lp(a)表現型スコア(null→S₄→S₃→S₂→S₁型→B型→F型の順に、それぞれ5→1点のスコアを与えた)を算出した。患者群のスコア3.03±0.87に対し、健常成人と先の小中学生(n=237)のそれは、それぞれ、3.40±1.16と3.27±1.07で有意に高値、すなわち患者群では高Lp(a)血症になりやすい表現型が多いものと思われた。患者群での血清Lp(a)高値にLp(a)表現型が一部関連する可能性が示唆されるが、これだけで患者群の高Lp(a)血症を説明できるものかどうか今後の検討が必要と思われる。

6) 血清Lp(a)濃度とアポE表現型

Lp(a)粒子にコレステロールが多く含まれているのは事実であるが、先の成績に示したように、加齢に伴う血清Lp(a)濃度と血清コレステロール値には類似の傾向が認められる。われわれはすでに、血清コレステロール・レベルを規定する素因として、アポE表現型を明らかにした⁹⁾。そこで小中学生について、アポE表現型と血清Lp(a)の関係を検討した。

血清およびLDL-コレステロールはE4/3表現型で高く、E3/2表現型で低値を示す。一方、血清Lp(a)濃度の平均値もE4/3型で高く、E3/2型で低い傾向が認められた

Table 2. S₄型・S₃型のLp(a)表現型を示す小中学生におけるアポE表現型別にみたLDLレベルと血清Lp(a).

アポE表現型	n	LDL-C** (mg/dl)	Lp(a) (mg/dl)	log[Lp(a)]*
E4/3	59	112.0 ± 24.7	16.86 ± 16.70	1.135 ± 0.267
E3/3	270	102.3 ± 24.0	14.40 ± 9.62	1.070 ± 0.293
E3/2	45	84.8 ± 22.6	12.04 ± 7.03	0.990 ± 0.325

*P<0.05, **P<0.0001 (一元配置分散分析).

(Mean±SD)

が、変動が大きく有意差はなかった。しかし、Lp(a)の代謝にLp(a)表現型が強く関連しているため、S₄型とS₃型のLp(a)表現型に限定して解析を行った。Lp(a)表現型をそろえることによって、有意な差をもって、E4で高値、E2で低値が示された(Table 2)。

このアポE表現型の血清Lp(a)レベルにおよぼす影響は直接的なものではなく、コレステロールあるいはLDLの代謝を介した間接作用と思われる。アポE4の遺伝素因はLDLレベルに加え、血清Lp(a)の点からもatherogenicな素因と考えられる。

7) 小中学生における活性型凝固第VII因子

動脈硬化性疾患の発症には粥腫の形成とともに、血液凝固の重要性がよく知られるようになってきた。凝固第VII因子(FVII)は動脈硬化巣で発現する組織因子と結合すると活性型(FVIIa)となり、血栓形成がひきおこされる。以前から凝固第VII因子は、凝固活性(FVIIc)あるいは抗原量(FVIIag)として測定されてきた。最近、可溶性組織因子を用いた血中活性型凝固第VII因子の測定法が開発され、

Fig. 3 小中学生における活性型凝固第VII因子.

血中活性型凝固第 VII 因子と動脈硬化性疾患との関連性が指摘されている²⁾。今回、小中学生と虚血性心疾患患者において活性型凝固第 VII 因子を測定した。

すでに示された成績では、若年健常成人 (年齢=29.4±6.0, M/F=18/24) では高齢者 (同 77±7, 35/33) に比べ低値を示し、それぞれ、2.2±0.5 ng/ml と 2.7±0.7 ng/ml と報告されている²⁾。先に示した虚血性心疾患患者 (n=180) では 3.1±1.8 ng/ml で、高齢健常者に対しても有意 (P<0.05) に高値を示していた。一方、新庄町の小中学生 (同 11.4±1.5, 120/117) の活性型凝固第 VIIa 因子は 1.6±0.7 ng/ml で、若年健常成人よりもさらに低値を示した (P<0.001)。

小中学生の成績をさらに学年・男女別に検討した (Fig. 3)。小学 4 年生には男女差が認められないが、中学 1 年生になると女子で上昇がみられ、男子に比べ有意に高値となり、文献²⁾での若年成人女性と差がなくなる。おそらく、これは思春期による性ホルモン環境の変化と関連したものと推測される。

先に述べた脂質と同様、凝固因子についても若年者は anti-atherogenic な状況にあるものと思われる。

III. ま と め

(1) 虚血性心疾患患者では、若年者ほど血清リポ蛋白異常の関与が強く表れていた。新庄町スタディの血清コレステロール値は、この十数年間では大きな変動はなかった。小中学生の 10%以上に、高 LDL 血症がみられ、これには体質素因の関与も大きいものと考えられた。

(2) 小中学生の血清 Lp(a) は、中高年に比べ低値を示した。小中学生でもすでに、血清および LDL-コレステロールは E4/3 表現型で高く、E3/2 表現型で低値を示した。さらに、血清 Lp(a) も、E4 で高値、E2 で低値が示された。E4 素因は LDL と Lp(a) の両面から動脈硬化のリスクファクターとして関与していることが示唆された。

(3) 活性型凝固第 VII 因子は、成人よりも小中学生で有意に低値であった。加齢とともに上昇し、虚血性心疾患群では高値を示した。

(4) 血清脂質・凝固系ともに、小児期から加齢とともに、体質素因に環境因子が加わって動脈硬化発症傾向へと変化していくものと思われる。

共同研究者

[新庄町スタディ] 山本 章, 野村秀一, 豊田康嗣, 菅野良 (国立循環器病センター・研究所) / 鶴山光仁 (新庄町教育委員長, 同町校医)

[厚生省循環器病研究委託 7 公一 1 「若年者における粥状動脈硬化病変の進展とリスクファクターの解析に関する研究」 班リスクファクター・グループ] 井原章裕 (国立呉病院・内科) 太田孝男 (熊本大学・小児科) 斉藤大治 (国立岩国病院・内科) 中居賢司 (岩手医科大学・第二内科) 宮田敏行 (国立循環器病センター・研究所) 都島基夫 (国立循環器病センター・内科) (五十音順)
[吹田スタディ] 馬場俊六, 万波俊文, 緒方 絢 (国立循環器病センター・集団検診部)

文 献

- 1) Friedewald WT, Levy RI, and Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18: 499-502, 1972
- 2) Kario K, Miyata T, Sakata T, Matsuo T, and Kato H: Fluorogenic assay of activated factor VII: plasma factor VIIa levels in relation to arterial cardiovascular diseases in Japanese. *Arterioscler Thromb*, 14: 265-274, 1994
- 3) 山本 章, 山村 卓, 南部征喜, 横山信治, 川井善子, 江見久子, 沢田誠二, 鶴山光仁, 石川勝憲, 松沢佑次, 久保正治, 首藤弘史, 徳永勝人, 亀田 芳: 奈良県新庄町における小・中学生の血清脂質。動脈硬化, 10: 643-650, 1982
- 4) Schriewer H, Assmann G, and Sandkamp M: The relationship of lipoprotein(a) (Lp(a)) to risk factors of coronary heart disease: initial results of the protective epidemiological study on company employees in Westfalia. *J Clin Chem Clin Biochem*, 22: 591-596, 1984
- 5) Nomura S, Yamamura T, Yamamoto A, Haze K, Hiramori K, Hara H, Yamaguchi T, and Pokrovsky SN: The association between lipoprotein(a) and severity of coronary and cerebrovascular atherosclerosis, especially in non-hypercholesterolemic subjects. *Cardiovascl Risk Factors*, 3: 336-343, 1993
- 6) Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, and Seitz C: Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*, 80: 458-465, 1987
- 7) Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, and Hobbs HH: Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest*, 90: 52-60, 1992
- 8) Yamamura T, Nomura S, Yang X, Yamamoto A, Haze K, Hiramori K, Hara H, Yamaguchi T, and Pokrovsky SN: Lipoprotein(a) in ischemic heart disease and cerebrovascular disease. *J Atheroscler Thromb*, 2(Suppl. 1): S13-S16, 1995
- 9) 山村 卓: アポ蛋白 E と動脈硬化。動脈硬化, 25: 41-420, 1998