健常日本人男性の血漿フィブリノーゲン濃度と年齢, 体力, 生活習慣および健康診断検査値に関する横断的研究

高橋 節子^{*1}, 今木 雅英^{*2}, 吉田 幸恵^{*2},
小川 由紀子^{*2}, 棚田 成紀^{*1}

^{*1} 近畿大学薬学部公衆衛生学

^{*2} 大阪府立看護大学医療技術短期大学部

A Cross-Sectional Study on the Relationship of Plasma Fibrinogen Concentration and Age, Physical Fitness, Lifestyle and Health Examinations of Healthy Japanese Males

Setsuko TAKAHASHI^{*1}, Masahide IMAKI^{*2}, Yukie YOSHIDA^{*2},
Yukiko OGAWA^{*2} and Seiki TANADA^{*1}

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, Higashiosaka

^{*2} Osaka Prefectural College of Health Science, Habikino

Abstract The intention of this study was to examine the determinants of plasma fibrinogen concentrations in healthy Japanese male workers. A cross-sectional study was conducted in 1998 among 1,044 (male 975, female 69) employees aged 30-59 years in Osaka, Japan. The overall mean value of plasma fibrinogen concentration was 236.4 ± 47.6 mg/dl. There was a dose-response relationship between cigarette smoking and plasma fibrinogen concentration. Plasma fibrinogen concentration was associated with age, body weight, body mass index, white blood cell count and CPITN score, and inversely associated with serum HDL cholesterol in male nonsmokers. Plasma fibrinogen was not related to physical exercise, alcohol consumption or dietary factors.

This study confirms the relationship of known coronary risk factors to plasma fibrinogen concentration in Japanese male factory workers, and suggests that smoking and periodontal disease are related to plasma fibrinogen concentrations.

Key words: plasma fibrinogen (血漿フィブリノーゲン濃度), ischemic heart disease (虚血性心疾患), lifestyle (生活習慣), periodontal disease (歯周疾患)

緒言

高血圧症, 喫煙, 高コレステロール血症は虚血性心疾患発症の3大危険因子であることは, 広く認識されている¹⁾。さらに近年, 虚血性心疾患発症率の高い欧米ではこの疾患の第1次予防対策をより推進するために新たな危険因子を特定する研究が盛んに行われている。そのような研究の中で血管内皮細胞機

能異常, 血小板凝集能, 血漿フィブリノーゲン濃度等の血液凝固関連因子は虚血性心疾患の発生確率を高めることが示され, 危険因子としての可能性が検討されている²⁾。

虚血性心疾患等の循環器系疾患の発症の特徴として地域特性が挙げられることから, 欧米で報告された危険因子をそのまま我が国の危険因子として検討することは早計と考えられる。そのため, 現在日本においても血漿フィブリノーゲン濃度を中心とした血液凝固関連因子と虚血性心疾患発症との関連を解析するための日本人を対象とした我が国独自の疫学的研究が進められている。白人と日本人の血漿フィブリノーゲン濃度の比較検討を行った報告³⁾や虚血性

受付 1999年11月15日 受理 2000年2月14日

Reprint requests to: Masahide IMAKI,

Osaka Prefectural College of Health Science, Habikino 3-7-30,
Osaka 583-8555, Japan

TEL: +81(729)50-2111 FAX: +81(729)50-2127

心疾患患者と健康対照者の血漿フィブリノーゲン濃度の比較研究⁹⁾, さらにそれらの長期間のコホート研究⁹⁾等が進行中である。それらの報告では欧米人と同様に日本人においても血液凝固関連因子, 中でも血漿フィブリノーゲン濃度は虚血性心疾患の危険因子である可能性が概ね認められるようになってきている。

危険因子としての可能性に続いて, 第1次予防の観点から重要なことは, 血漿フィブリノーゲン濃度を変動させる要因を日本人の日常生活中から見いだすことであると考えられる。しかし, 現状ではその研究結果は未だ不十分な状況である⁹⁾といえる。そのため, 本研究では健康な日本人男性を対象に血漿フィブリノーゲン濃度と年齢, 体力, 生活習慣および健康診断検査値等との関連性について横断的研究を実施したので報告する。

対象者および方法

1. 対象者

対象者は大阪府下の某化学工場に勤務する30～59歳までの従業員2,066名である。これらの従業員は3交代制の現業業務者を含むが業務内容は主にコンピュータによる機器の制御であり, 有害金属に曝露されるなどの有害業務の影響は受けていない者である。

本研究の対象者は, 1998年の一般定期健康診査を受診し, 再検査の必要性を認めなかった健康な者であり, さらに, 次の(1)～(4)に該当する者は解析の対象から除外した。その結果, 最終的に選択した解析対象者の性・年齢別の分布はTable 1に示すとおりである。

- (1)血漿フィブリノーゲン濃度の変動に関係する疾患および糖尿病, 高血圧症等の疾患を有する者。
- (2)血液検査 (GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, LDH, TTT, ZTT, コリンエステラーゼ, 総コレステロール), 耐糖能検査および尿検査 (蛋白, 糖, 潜血)の結果, 異常値を示した者。
- (3)健康診査の当日, 疲労, 感冒など体調異常を訴えた者。
- (4)歯科健康診査を受診しなかった者。

2. 測定項目

測定項目は身長, 体重, 血圧, 最大酸素摂取量, 血液化学検査値, 血液性状値および歯科疾患状況である。

身長および体重からBody Mass Index (BMI)を算出した。BMIは体重(kg)/身長(m)²として計算を行った。収縮期血圧および拡張期血圧は定法により測定した。

血液は肘静脈血を5 ml採血し, そのうち2 mlをK₂EDTAで抗凝固して血球数の測定に用いた。1mlはクエン酸処理し, 血漿フィブリノーゲン濃度の測定に用いた。血清総コレステロール量は酵素法, 血清トリグリセライド量は遊離グリセロール消去法, 血清HDLコレステロール量はヘパリン・マンガン沈殿法で測定を行った。血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値の測定には, 自動血球計数機 (T-660, Coulter) を使用した。血漿フィブリノーゲン濃度は光散乱法¹⁰⁾で測定した。さらに, 肝機能検査 (血清GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, LDH, TTT, ZTT, コリンエステラーゼ活性値), 耐糖能検査および尿検査 (蛋白, 糖, 潜血) を実施した。

盲検副検体に対する変動係数は, 血漿フィブリノーゲン濃度は2%であり, 血清脂質値は概ね1%前後であった。

歯科疾患状況ではう蝕罹患状況はDMF指標を用い, 歯周疾患罹患状況はCPITN値を用いた。診査は熟練した歯科衛生士3名が担当した。診査者は事前に予備診査を繰り返し行い, 診査者間の診査基準の統一を計った。診査は簡易治療椅子を使用し, 対象者の頭部の安定を確保した上で照明下により行った。診査時間は1人あたり5分間とした。

3. 生活習慣要因に関する調査

健康診査時に対象者に自記式問診票により生活習慣について調査を行った。

喫煙習慣の調査は, 「喫煙習慣の有無」(1. 吸う, 2. 現在は吸わない, 3. 吸わない), 「1日当たりの喫煙本数」(1. 1-10本, 2. 11-20本, 3. 21-30本, 4. 31-40本, 5. 41本以上), 「喫煙年数」(1. 0.1-5年, 2. 5.1-10年, 3. 10.1-15年, 4. 15.1-20年, 5. 20.1-30年, 6. 30.1年以上)を実施した。

「飲酒習慣の有無」(1. 飲む, 2. 現在は飲まない, 3. 飲まない) および「運動の頻度」(1. ほとんど毎日する, 2. 週1-2回定期的にする, 3. たまにする, 4. ほとんどしない)についても調査した。

さらに「食生活習慣」については①1日の食事回数(1. 3回, 2. 2回, 3. 回数は不規則), ②食事の規則性(1. 規則的, 2. 不規則) ③外食の頻度(1. 多い, 2. 少ない), ④間食の有無(1. する, 2. しない), ⑤食事の味付け(1. 濃いめ, 2. ふつう, 3. 薄め), ⑥脂っこい食事(1. 好む, 2. あまり好まない), ⑦野菜の摂取(1. 充分とっている, 2. っていない)の7項目について調査を行った。

Table 1 Number of subjects by sex and age

Age (Years)	Males	Females	Total
30-39	262	30	292
40-49	471	23	494
50-59	242	16	258
Total	975	69	1,044

4. 統計解析

解析は血漿フィブリノーゲン濃度とその変動要因に関して、一元配置分散分析、共分散分析、重回帰

分析によって解析した。

なお、喫煙習慣別の検討では、過去に喫煙習慣があったが、現在は喫煙習慣がないと答えた者（現在非喫煙者）は解析対象から除いた。

統計解析ソフトはMacintosh Statview 5.0 Computer programにより実施した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

1. 対象者の身体状況について

Fig. 1は解析対象者の血漿フィブリノーゲン濃度の度数分布を示した。ほぼ正規分布を示していた。血漿フィブリノーゲン濃度の平均値±標準偏差は 236.4 ± 47.6 mg/dlであった。Table 2は解析対象者の喫煙習慣別に体格、血圧値、最大酸素摂取量、血液検査値および歯科疾患指標等の平均値±標準偏差を示した。喫煙者の総白血球数、血漿フィブリノーゲン濃度、CPITN値は非喫煙者に比べて統計的に有意に高値を示した。

2. 性別・年齢別の血漿フィブリノーゲン濃度について

Fig. 2は対象者の性別・年齢別の血漿フィブリノーゲン濃度を示した。

30-39歳代、40-49歳代では女性は男性に比べて高値を示したが、統計的に有意ではなかった。また、男女とも加齢と共に上昇する傾向を示した。

3. 血漿フィブリノーゲン濃度と喫煙状況について

Fig. 3は、喫煙の有無と血漿フィブリノーゲン濃度を示した。各年齢群とも喫煙者が非喫煙者に比べて

Fig. 1 Distribution of plasma fibrinogen concentration

Fig. 2 Mean plasma fibrinogen by sex and age
Date are presented as means $\pm$ S.E.

Fig. 3 Mean plasma fibrinogen by smoking habit and age
Date are presented as means $\pm$ S.E.

Table 2 Main clinical and behavioural characteristics of the male subjects

Variables	Current smoker (n=533)	Nonsmoker (n=308)
	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.
Age (year)	43.5 $\pm$ 7.9	44.6 $\pm$ 8.1
Body weight (kg)	66.2 $\pm$ 9.5	66.9 $\pm$ 8.8
Body mass index	23.2 $\pm$ 2.9	23.8 $\pm$ 2.8
Systolic blood pressure (mm/Hg)	130.2 $\pm$ 14.1	131.4 $\pm$ 15.8
Diastolic blood pressure (mm/Hg)	80.0 $\pm$ 10.4	82.0 $\pm$ 11.3
Maximum Oxygen Uptak (ℓ /min.)	36.8 $\pm$ 6.2	36.6 $\pm$ 7.5
Physical Work Capacity (kpm/min.)	97.7 $\pm$ 23.3	107.5 $\pm$ 28.4
Total cholesterol (mg/dl)	197.9 $\pm$ 30.1	201.0 $\pm$ 33.4
Triglyceride (mg/dl)	115.9 $\pm$ 40.3	110.2 $\pm$ 40.6
HDL-cholesterol (mg/dl)	54.7 $\pm$ 13.7	58.5 $\pm$ 14.9
Red blood cell count ($\times 10^6/\mu\ell$)	4.82 $\pm$ 0.37	4.88 $\pm$ 0.34
White blood cell count ($/\mu\ell$)	7,121 $\pm$ 1,780	5,908 $\pm$ 1,340*
Hemoglobin (g/dl)	15.1 $\pm$ 1.0	14.9 $\pm$ 1.0
Hematocrit (%)	46.7 $\pm$ 3.0	46.2 $\pm$ 3.0
Fibrinogen (mg/dl)	248.1 $\pm$ 49.3	233.8 $\pm$ 42.2*
DMF index	12.1 $\pm$ 6.0	11.9 $\pm$ 5.8
CPITN score	2.28 $\pm$ 0.58	2.00 $\pm$ 0.60*

S.D.: Standard Deviation

*: $P < 0.05$

Table 3 Mean plasma fibrinogen by smoking and age

Cigarettes smoked/day	n	Mean $\pm$ S.D.	F values	Years smoked	n	Mean $\pm$ S.D.	F values
30-39years							
0	78	219.9 $\pm$ 43.8	3.77*	0	78	219.9 $\pm$ 43.8	3.25*
1-20	114	238.7 $\pm$ 51.8		<10	26	234.1 $\pm$ 36.3	
≥ 21	45	230.2 $\pm$ 35.0		≥ 10	133	236.7 $\pm$ 49.7	
40-49years							
0	143	234.3 $\pm$ 37.4	9.77***	0	143	234.3 $\pm$ 37.3	4.38*
1-20	171	241.3 $\pm$ 46.4		<10	11	240.3 $\pm$ 41.5	
≥ 21	85	260.3 $\pm$ 46.5		≥ 10	245	247.9 $\pm$ 47.5	
50-59years							
0	88	245.2 $\pm$ 45.0	4.63*	0	88	245.2 $\pm$ 45.0	4.56*
1-20	70	260.7 $\pm$ 56.1		<10	3	236.6 $\pm$ 39.0	
≥ 21	48	270.6 $\pm$ 43.3		≥ 10	115	265.5 $\pm$ 51.8	

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$ ***: $P < 0.001$

n: Number of subjects S.D.: Standard Deviation

Table 4 Mean plasma fibrinogen by lifestyle factors and dietary habits in nonsmoker by analysis of covariance

	n	Mean $\pm$ S.D.	F values
Alcohol consumption			
Drinking	264	234.31 $\pm$ 43.46	0.14
Quit	5	238.00 $\pm$ 22.86	
Never	40	229.75 $\pm$ 35.78	
Physical exercise			
Almost every day	51	228.67 $\pm$ 39.23	0.69
Once or twice per week	55	238.18 $\pm$ 44.22	
Sometimes	92	231.84 $\pm$ 42.45	
Never	108	235.11 $\pm$ 42.99	
Meals per day			
3	252	233.16 $\pm$ 42.63	0.85
2	17	228.00 $\pm$ 39.29	
Irregularity	33	242.76 $\pm$ 44.53	
Daily diet pattern			
regularity	232	232.43 $\pm$ 42.62	0.01
Irregularity	74	238.24 $\pm$ 41.80	
Eating out			
Always	43	231.05 $\pm$ 42.77	0.04
sometimes	262	234.23 $\pm$ 42.5	
Snack between meals			
Yes	85	239.80 $\pm$ 41.35	0.05
No	220	231.37 $\pm$ 42.74	
Taste of diet			
Strongly flavored	39	228.62 $\pm$ 35.87	1.27
Moderate	203	234.04 $\pm$ 42.13	
Bland	64	236.36 $\pm$ 47.18	
Greasy diet			
Favorite	125	235.80 $\pm$ 41.34	0.07
Other	181	232.48 $\pm$ 43.23	
Vegetable intake			
Enough	216	234.06 $\pm$ 44.18	0.13
Little	88	233.31 $\pm$ 38.48	

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$

F values adjusted for age by analysis of covariance

n: Number of subjects S.D.: Standard Deviation

高値を示した。

Table 3は年代別・喫煙量および喫煙期間別の血漿フィブリノーゲン濃度を示した。

1日当たりの喫煙量について、30-39歳群を除いて、非喫煙者、1-20本/日群、21本以上/日群の順に喫煙量が増加するに従って血漿フィブリノーゲン濃度は高くなる傾向を示した。

喫煙期間について、50-59歳群を除いて、非喫煙者、10年未満群、10年以上群の順に喫煙期間が長いほど血漿フィブリノーゲン濃度は高くなる傾向を示した。

4. 非喫煙者の血漿フィブリノーゲン濃度と生活習慣要因について

Table 4は非喫煙者の血漿フィブリノーゲン濃度と生活習慣要因との関係について示した。有意水準については、年齢要因を調整した共分散分析により検討した。

飲酒習慣、運動習慣と血漿フィブリノーゲン濃度について、統計的に有意な差は認められなかった。

また食習慣についても、統計的に有意な差は認められなかった。

5. 非喫煙者の血漿フィブリノーゲン濃度と体格、血圧、最大酸素摂取量、血液検査値、歯科疾患状況について

Table 5は非喫煙者における血漿フィブリノーゲン濃度と体格、血圧、最大酸素摂取量、血液検査値、歯科疾患指標との関係について、年齢要因を調整した回帰係数および標準回帰係数である。

体重、BMI、血清HDLコレステロール量、総白血球数、CPITN値との間に統計的に有意な関連が認められた。この中で、血清HDLコレステロール量のみが負の回帰係数を示した。他の項目はすべて正の回帰係数が認められた。

Table 5 Association between plasma fibrinogen concentration and various characteristics measured at physical examination and laboratory measurements by multiple regression analysis adjusted for age in nonsmokers

Variables	Regression coefficient	Standardized regression coefficient	P values
Body weight	0.507	0.106	0.050
Body mass index	1.857	0.122	0.029
Systolic blood pressure	0.116	0.043	0.437
Diastolic blood pressure	0.402	0.107	0.060
Maximum Oxygen Uptake	0.002	0.003	0.982
Physical Work Capacity	-0.073	-0.051	0.701
Total cholesterol	0.051	0.039	0.502
Triglyceride	0.057	0.055	0.383
HDL-cholesterol	-0.431	-0.153	0.006
Red blood cell count	0.006	0.005	0.932
Hemoglobin	-1.000	-0.024	0.673
Hematocrit	0.175	0.012	0.827
White blood cell count	0.778	0.247	<0.001
CPITN score	8.143	0.116	0.045
DMF index	0.397	0.054	0.326

Number of subjects: 308

考 察

本研究では虚血性心疾患の発症の危険因子として注目されている血液凝固系因子の中の血漿フィブリノーゲン濃度を変動させる要因について検討した。対象者は健康な日本人従業員で、血漿フィブリノーゲン濃度と一般的な身体・血液検査項目および生活習慣等の要因との関連性について横断的研究を実施し解析した。

血漿フィブリノーゲン濃度と虚血性心疾患発症との関連についての研究は、米国のFramingham研究¹⁰⁾や英国のCaerphilly研究¹¹⁾などのコホート研究がある。Framingham研究におけるKannelら¹⁰⁾の研究では対象者を14年間におよび長期間追跡し、血漿フィブリノーゲン濃度が最も高レベルな者の群は虚血性心疾患死亡率が最も高値であったと報告している。Caerphilly研究¹¹⁾における平均61±5ヶ月間のコホート研究では、虚血性心疾患発症者は非発症者に比べて、血漿フィブリノーゲン濃度が統計的に有意に高値を示していたと報告している。このように、欧米のコホート研究では血漿フィブリノーゲン濃度の高値な者は虚血性心疾患の発生リスクが高いことが示されている。

一方、我が国の血漿フィブリノーゲン濃度と虚血性心疾患発症との関連についての疫学研究では、血漿フィブリノーゲン濃度の日米間の比較研究を行ったIsoら⁹⁾が白人に比べて日本人の血漿フィブリノーゲン濃度が低値を示していることを見いだした報告や、Satoら⁴⁾の20-69歳の日本人169名を対象に実施した患者対照研究等がある。Satoら⁴⁾は虚血性心疾患患者は

健康対照者に比べて血漿フィブリノーゲン濃度が高値を示す者の割合が統計的に有意に高いと報告している。さらに、Satoら⁴⁾は5年間の追跡的研究の結果、虚血性心疾患発症者は非発症者に比べて統計的に有意に血漿フィブリノーゲン濃度が高値を示していたことを報告している。このように我が国における疫学的研究によっても血漿フィブリノーゲン濃度の高値な者は、虚血性心疾患の発生リスクが高くなることが認められた。

危険因子としての可能性が示された後、第1次予防の観点からは、続いて血漿フィブリノーゲン濃度を変動させる要因を解析することが重要となる。そこで、本研究では血漿フィブリノーゲン濃度と体格、血圧、最大酸素摂取量、生活習慣の諸要因、血液検査値および歯科疾患状況との関連性を日本人事業所従業員を対象に横断的研究により検討した。

その結果、性差では30-39歳代、40-49歳代の女性は男性に比べて血漿フィブリノーゲン濃度は若干高値を示したが統計的に有意な関係は見いだされなかった。既報においても、女性特有の現象としては血漿フィブリノーゲン濃度は妊娠の進展に伴い増加し、分娩直後にピークとなり、分娩後約1ヶ月で急速に減少することが報告されているのみであり、性差はないとされている¹²⁾。

年齢要因では男性、女性とも血漿フィブリノーゲン濃度は加齢と共に増加する傾向を示した。日本人を対象としたSatoら⁴⁾の研究および白人を対象としたFolsomら¹³⁾、Krobotら¹⁴⁾の研究においても血漿フィブリノーゲン濃度は加齢と共に上昇する傾向を示した。本研究においても同様な結果が得られている。

さらに、喫煙習慣では従来の報告と同様に血漿フィブリノーゲン濃度は喫煙者群は非喫煙者群に比べて高値を示した。日本人を対象としたSatoら⁴⁾の研究では喫煙者と現在非喫煙者の血漿フィブリノーゲン濃度の差異は、13mg/dlであったと報告している。また、Meadaら¹⁵⁾の白人禁煙者を対象とした追跡的研究によれば血漿フィブリノーゲン濃度は禁煙により15mg/dl減少していることを報告している。これらの報告より、禁煙により血漿フィブリノーゲン濃度は13-15mg/dl減少すると推定できる。本研究では現在非喫煙者の禁煙状況が正確に把握できなかったため、現在非喫煙者の分析は行わなかった。

本研究では、さらに喫煙量および喫煙期間と血漿フィブリノーゲン濃度との量-反応関係を検討した。その結果、喫煙量および喫煙期間の増加に従い、血漿フィブリノーゲン濃度が概ね上昇する傾向を示した。これは従来の研究結果とはほぼ一致する。アテローム性心臓血管疾患の発症に対する喫煙の関与の25-50%がフィブリノーゲンに関連するという報告もあり¹⁶⁾、日常生活習慣の中でも特に喫煙習慣が血漿フィブリノーゲン濃度に強い影響を与えていると

推定される。

このように従来の報告と本研究の結果から、加齢および喫煙習慣が血漿フィブリノーゲン濃度を増加させていることは、明らかであると考えられる。そのため以下の関連要因の検討には非喫煙者を対象に年齢を調整して解析を行った。

生活習慣要因との検討では、飲酒習慣は、Satoら⁹⁾の報告によると、毎日のエタノール消費量が10 g増加する毎に血漿フィブリノーゲン濃度が0.6%減少している。さらに、North Park Heart研究の追跡的データ¹⁰⁾は、エタノール消費量が10 g増加するに従い、血漿フィブリノーゲン濃度が0.8%減少することを報告している。本報告では血漿フィブリノーゲン濃度と飲酒習慣との間には統計的に有意な関連性は認められなかった。これは飲酒習慣に関する問診方法の差異が主な原因ではないかと推察されるため、飲酒習慣についてはさらに詳細に検討する必要があると考える。

日常の運動頻度と血漿フィブリノーゲン濃度との関連性は、本研究の結果では統計的に有意な関連性は認められなかった。従来の研究報告では定期的な運動により、血漿フィブリノーゲン濃度が減少を示したという報告¹⁰⁾もあるが、変動しないという報告¹⁷⁾もあり一定していない。本研究の結果からも、運動と血漿フィブリノーゲン濃度に関して十分な知見は得られなかった。

食生活習慣と血漿フィブリノーゲン濃度の関連については、いくつかの報告がなされている。特に、魚の摂取との関連性については報告が多い¹⁸⁻²²⁾。英国の117名の男性を対象にした小規模横断研究では、血漿フィブリノーゲン濃度と魚摂取量との間には関連性が示されなかった¹⁸⁾と報告している。スコットランド人の成人8,824名を対象にした大規模横断研究では、男性において血漿フィブリノーゲン濃度と自身魚摂取量との間に統計的に有意な正の相関関係が認められ¹⁹⁾、ARIC研究では²⁰⁾n-3多価不飽和脂肪酸または魚類の高い摂取量は血漿フィブリノーゲン濃度を減少させ、魚摂取が1週間に1回以上の群は、2.9mg/dl血漿フィブリノーゲン濃度を低下させたと報告している。さらに、いくつかの臨床的研究をみると、魚または魚油の付加は血漿フィブリノーゲン濃度の減少を示し²¹⁾、ヘパトーマ細胞ライン(HEPG2)を用いたin vitro研究では、魚油はフィブリノーゲン産生を誘導するインターロイキン-6を阻害しているとの報告もなされている²²⁾。本報告では、食生活パターンや食嗜好を中心に検討したが、概ね統計的に有意な関連性が認められなかった。魚類の摂取量が低下してきている我が国においては、今後詳細な栄養調査を行い、血漿フィブリノーゲン濃度と虚血性心疾患発症との関連性を検討する必要があると思われる。

次に、血漿フィブリノーゲン濃度と体格、血圧、

血液化学検査値、血液性状値および歯科疾患状況との関連性について検討した。Satoら⁹⁾の横断的研究および欧米諸国の疫学的研究¹⁴⁾では、血漿フィブリノーゲン濃度と血清総コレステロール量とは正の、また、血清HDLコレステロール量とは負の統計的に有意な相関関係が報告されている。血清HDLコレステロール量に関しては、本研究の結果もほぼ同様な結果を示した。また、BMIと血漿フィブリノーゲン濃度との間に統計的に有意な正の関連性が見いだされた。つまり、血漿フィブリノーゲン濃度が低レベルなものは、血清HDLコレステロール量が高値であり、BMIが低値になる傾向が示され、血漿フィブリノーゲン濃度の低レベルな者は良好な生活習慣を間接的に反映した結果であると推定できる。しかし、これらに関するメカニズムは既報においても十分に説明されていない。

本研究の結果の中で血漿フィブリノーゲン濃度と最も統計的に有意な正の関係が見いだされた血液検査項目は総白血球数である。総白血球数は近年多くの研究報告から虚血性心疾患の発症確率を高める危険因子として認識されていることから、本研究の結果は妥当なものと考えられる。

歯科疾患状況と血漿フィブリノーゲン濃度との関係は、従来の報告では殆どなされていないがKweiderら²³⁾は50名の歯周疾患患者は同数の健康対照者に比較して統計的に有意に血漿フィブリノーゲン濃度が高値を示したことを報告している。この理由として、*Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*等の歯周病原性細菌の感染により、慢性化膿性炎症すなわち歯周疾患を引き起こすため²⁴⁻²⁵⁾、血漿フィブリノーゲン濃度が上昇した可能性があると考えられる。本研究では歯周疾患の指標であるCPITN値と血漿フィブリノーゲン濃度の間に統計的に有意な正の関連性が示され、歯周疾患が進行するに従い、血漿フィブリノーゲン濃度が増加する傾向が認められた。従来の研究ではまったく着目されていなかった歯周疾患との有意な関係を本研究で見いだしたことは、新しい知見であると考えられる。従来の研究では、歯周疾患は口腔内に限局された疾患であり全身への影響は歯の喪失による咀嚼機能の低下を介在した影響が懸念されているだけであつたが²⁶⁾、近年になって、歯周疾患と循環器疾患発症との関連性について疫学的研究が報告されるようになってきた²⁷⁾ことから、歯周疾患と血漿フィブリノーゲン濃度との間に関連が見られた本研究結果は興味深いと考える。

最後に本研究の弱点を2点明らかにしておきたい。第1点は本研究は血漿フィブリノーゲン濃度と年齢、体格、血圧、生活習慣要因、血液検査値および歯科疾患状況等との関係を横断的に研究したものであり、因果関係を証明できるものではないという点である。

第2点は生活習慣要因の評価の誤差が、関連性の

存在を弱めている可能性があると考えられる点である。この点を解決するために、現在我々の研究チームは長期間のコホート研究を継続中であることをつけ加えておきたい。

結 論

第1次予防の観点から、血漿フィブリノーゲン濃度とその変動要因を検討するために、健康な事業所従業員約2,000名のうち、約1,000名を対象に、血漿フィブリノーゲン濃度と年齢、体格、血圧、最大酸素摂取量、喫煙、飲酒、運動習慣、食生活習慣、血液検査値、歯科疾患状況等との関連性について、横断的研究を行った。その結果を以下に示した。

1. 血漿フィブリノーゲン濃度は年齢および喫煙習慣と統計的に有意な関連性が認められた。年齢、喫煙量、喫煙期間が増加するに従って、血漿フィブリノーゲン濃度は高くなる傾向を示した。
2. 血漿フィブリノーゲン濃度と生活習慣要因との関係では、統計的に有意な関係は認められなかった。
3. 非喫煙者では、体重、BMI、血清HDLコレステロール量、総白血球数、CPITN値と統計的に有意な関係が認められた。この中で血清HDLコレステロール量のみが負の回帰係数を示し、他の項目は正の回帰係数を認めた。

文 献

- 1) Stamler J. Epidemiology, established major risk factors, and the primary prevention of coronary heart disease. Gower Medical Publishing, 1991: 7.2-7.35. (Chatterjee K, ed. Cardiology; vol 2).
- 2) 児玉和紀, 笠置文善. 虚血性心疾患. 東京: 南江堂, 1998: 94-102. (柳川 洋, 田中平三, 稲葉裕, 富永祐民編. 疫学ハンドブック).
- 3) Iso H, Folsom AR, Winkelmann JC, et al. Polymorphisms of the beta fibrinogen gene and plasma fibrinogen concentration in Caucasian and Japanese population samples. *Thromb Haemost* 1995; 73: 106-11.
- 4) Sato S, Kobayashi T, Iida M, et al. A case-reference study on plasma fibrinogen concentrations and coronary atherosclerosis in Japanese. *J Epidemiol* 1996; 6(2): 81-6.
- 5) 佐藤真一, 中村雅一, 湯上美沙子, 他. 血漿フィブリノーゲン値と循環器疾患—都市における虚血性心疾患の追跡研究 (第1報). *日本公衆衛生雑誌* 1997; 58: 68-9.
- 6) Sato S, Iso H, Naito Y, et al. Plasma fibrinogen and its correlates in urban Japanese men. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 521-7.
- 7) 松岡松三, フィブリノーゲン. 金井 泉編, 臨床検査法提要. 東京: 金原出版, 1985: 370.
- 8) Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Int Den J* 1982; 32: 281-91.
- 9) 市原清志. バイオサイエンスの統計学. 東京: 南江堂, 1990.
- 10) Kannel WB, D'Agostino, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insight from the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113(4): 1006-10.
- 11) Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, 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: 836-44.
- 12) 佐守友博. 妊娠の凝固系・免疫系に及ぼす影響. *臨床病理* 1988; 36: 299-306.
- 13) Folsom AR, Wu KK, Davis CE, Colan MG, Sorlie PD, Szklo M. Population correlates of plasma fibrinogen and factor XII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991; 91: 191-205.
- 14) Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg Survey, 1989-1990. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 780-8.
- 15) Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1987; II: 986-8.
- 16) El-sayed MS. Fibrinogen levels and exercise. *Sport Med* 1996; 21: 402-8.
- 17) Karp JE, Bell WR. Fibrinogen-fibrin degradation products and fibrinolysis following exercise in humans. *Am J Physiol* 1974; 227: 1212-15.
- 18) Fehily AM, Milbank JE, Yarnell JWG, Hayes TM, Kubiki AJ, Eastham RD. Dietary determinants of lipoproteins, total cholesterol, viscosity, fibrinogen and blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 890-6.
- 19) Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDC, Tunstall-Pedone H. The Scottish Heart Study. *J. Clin. Epidemiol* 1990; 43: 913-9.
- 20) Shahar E, Folsom AR, Wu KK. Association of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler*

- Thromb 1993 ; 13 : 1205-12.
- 21) Cobiac L, Clifton PM, Abbey M, Belling GB, Nestel PJ. Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *Am J Clin Nutr* 1991 ; 53 : 1210-16.
- 22) Zygleaska T, Merrill C, Conlan MG, Wu KK. n-3 fatty acids selectively inhibit fibrinogen production by cultured human hepatoma (HEPG2) cell lines. *Thromb Haemostas* 1991 ; 65 : 857.
- 23) Kweider M, Lowe G, Murray G, Kinane D, McGowan D. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction?. *Scottish Medical Journal* 1993 ; 38 : 73-4.
- 24) Socransky SS. Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. *J Dent Res* 1970 ; 49 (Supplement to No.2) : 203-22.
- 25) Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I . Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994 ; 65 : 260-7.
- 26) 寺田加代, 柴田 博, 渡辺修一郎, 他. 高齢者の咀嚼能力と身体活動性および生活機能との関連性について. *口腔衛生学会雑誌* 1994 ; 44 : 653-8.
- 27) Mattila K, Valtonen V, Nieminen M, Huttunen J. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clinical Infections Disease* 1995 ; 20 : 588-92.