

血管障害の予測と予防

新潟大学医学部検査診断学教室 岡田正彦

Methods for Prediction and Prevention of the Vascular Disorders

Masahiko OKADA

*Department of Laboratory Medicine,
Niigata University School of Medicine*

Vascular disorder is the major cause of death. In this paper, we call this disease state as arteriosclerosis. In order to prevent the disease, it is essential to predict possible risk factors and to eliminate them. High blood pressure and hypercholesteremia are well-known examples of such risk factors. Also some kinds of stress such as salt intake and cigarette smoking increase the vasomotor tone which decreases arterial distensibility. Low distensibility of the arterial wall is possibly a risk factor of arteriosclerosis, and is detectable by measuring the arterial pulse wave velocity.

The first step to the prevention of the arteriosclerosis is to develop various kinds of laboratory tests for detecting the risk factors. And storing laboratory data for a long period of time is also necessary step toward the purpose. We have to develop not only the database of test results but also the storage of laboratory specimens such as serum of healthy subjects. The retrospective analyses of the archive will bring us an important hint to determine the criteria, by which we can predict who will suffer from the disease in the future.

Key words: arteriosclerosis, stress, arterial pulse wave velocity, prediction, serum bank

動脈硬化症, ストレス, 脈波伝播速度, 予測診断, 血清バンク

Reprint requests to: Masahiko OKADA,
Department of Laboratory Medicine,
Niigata University School of Medicine,
1-754, Asahimachi-dori, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部検査診断学教室
岡田正彦

I. はじめに

集団における予防医学の概念は古くからあり、感染症、癌、高血圧症などの予防に多大な成果を挙げしてきた。一方、一般の人々の健康に対する関心が近年に高まってきた現在、個人のレベルでの疾病予防についても、もっと具体的な方法を検討していく必要があるように思われる。

臨床予防医学が対象とする疾患は、いくつかの諸要件を満たすものでなければならない。第1に、将来の発病を事前に予測する必要がある。そのためには、疾病に直接的、間接的に関わりを持つ種々の要因（以下、危険因子）が定量的に測定し得るものでなければならない。たとえば、食塩の過剰な摂取は胃癌¹⁾、高血圧症²⁾などの発症に深く関わっていることが疫学的に示唆されているが、1日当りの量を定量的に測定するのは簡単ではない。最近、脚光を浴びている遺伝子診断はこのような目的に極めて有望な技術と思われるが、現時点では対象がまだ特定の疾患に限られている³⁾。第2に、検出された危険因子が個人のレベルで除去可能なものでなければならない。たとえば、喫煙や血中のコレステロールなどは、個人の努力で低下または除去することができる。第3に、従来の治療医学では患者だけを対象としてきたが、臨床予防医学では健康者が相手となるため対象人口が圧倒的に大きい。そのため、経済性の問題を避けて通ることができない。費用対効果比を常に考えなければならないが、たとえば頻度の非常に少ない疾患では、スクリーニングにかかる費用に比べて効果は当然小さくなる。この意味では、発生頻度の高いことも臨床予防医学の対象疾患となる必須条件のように思われる。

これら諸条件を満たす代表的疾患としては、動脈硬化症あるいは血管障害を挙げることができる。そこで本稿では、特に各種血管障害を中心に、その危険因子の検出に関わる問題、診断基準の作成についての問題、予防を实践するためのシステム作りの問題などを考えることにする。

II. 危険因子の検出

A. 物理的な危険因子

血管障害と血圧、コレステロール、血糖などとの関係がすでに広く研究されてきた。一連の研究の成果から、これら要因が血管障害の発症に重要な役割を演じてはいるが、これだけでは説明のつかない部分も大きいことが分ってきた。つまり、同じ程度にコレステロールや血糖

が高くとも血管障害を起こす人と起こさない人がおり、そこには他のさまざまな危険因子が関与していることが考えられる。したがって、コレステロールなどばかりにこだわることなく、幅広い見地から危険因子の存在を検討していく必要があるように思われる。

たとえば、血管壁に加わる物理的な力も動脈硬化の初期病変の成立に関与していることが考えられる。現在、2種類の力が知られており、その1つは早い血流によって血管壁に横方向に加わる、ずり応力と呼ばれるものである⁴⁾。血管の分岐部などでは、流速の急激な変化や乱流が生ずることから血管の内皮細胞に複雑な力が加わることになる。もう1つは、過剰な塩分摂取、喫煙、肥満、精神的ストレスなどにより自律神経を介して起こる血管壁の攣縮である⁵⁾⁶⁾。筆者は、特に後者の現象について種々検討を行ってきたので、以下にその概略を述べる。

B. 脈波伝播速度

心臓が1回収縮するとその圧力変化が血液の流れに先行して極めて早い速度で血管を末梢まで伝播していく。これは、圧脈波または単に脈波と呼ばれる。脈波の伝播は、次の式で記述できることが証明されている⁷⁾。

$$C^2 = Ea/2pR$$

ただし、Cは脈波伝播速度、Eは血管壁の弾性係数、aは壁の厚さ、pは血液の粘度、Rは血管の半径である。この式は厳密な弾性管の数理モデルから導き出されたものであり、生体に適用するためには、いくつかの前提条

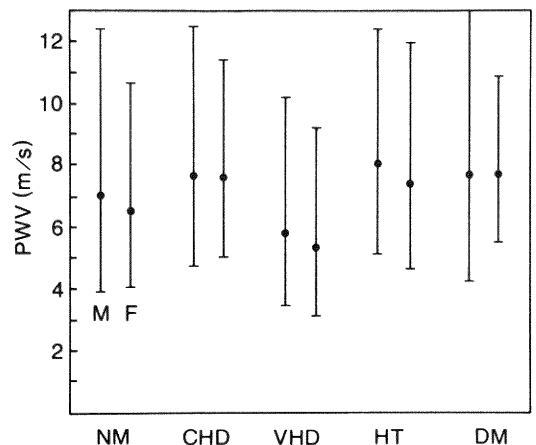


図1 健常者群と患者群における脈波伝播速度の比較

MNは健常者、CHDは先天性心疾患、VHDは心臓弁膜症、HTは高血圧症、DMは糖尿病を表す。Mは男性、Fは女性。縦の線分は各群の被検者の95%が含まれる範囲を示す。

件が必要となる。しかし、ごく大雑把に言えば、血管壁の硬さが増すと脈波伝播速度も速くなることを示している。したがって、脈波伝播速度によって、血管壁の攣縮の程度が計れることになる。

脈波伝播速度の計測は簡単で、血管の走行に沿って2箇所て脈波を計測し、両者の距離をその時間差で割ればよいだけである。われわれは、2台の光電式容積脈波計を使用し、手の指と足の趾で脈波を記録した⁸⁾。この方法で求めた脈波伝播速度の正常範囲は、年齢と性別によって若干異なるが、およそ5~10m/秒となる。

図1は、311名の健常者群と202名の患者群（虚血性心疾患、先天性心疾患、心臓弁膜症、高血圧症、糖尿病の各患者）における脈波伝播速度の値を男女別に比較したものである⁹⁾。一見して、各群の間であまり大きな差は認められない。

C. 生体の揺らぎ

次に、さまざまな検査値の揺らぎについて考えてみたい。血圧でも生化学的な検査値などでも同じであるが、同一個人を長期的に追っていくと、常に同じ値を示す者と絶えず変動している者とに分れる。このような検査値の変動を揺らぎと呼ぶことにする。確かな証拠はまだないが、大きな揺らぎは生体に対する何等かのストレスになっている可能性もある¹⁰⁾。そこで、これを定量的に評価する方法について検討してみた。

図2は、160秒間の心電図 R-R 間隔から刻々の心拍数を求めグラフ表示した例である。一定のリズムで変動していることが分る。図3は、そのパワースペクトルで、0.1Hz と 0.25Hz 付近にピークが認められる。従来の研究によれば、前者は交感神経、後者は副交感神

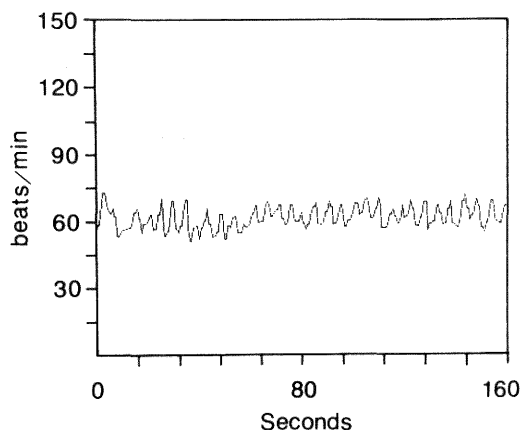


図2 心電図 R-R 間隔より求めた心拍数の160秒間の経時的変化

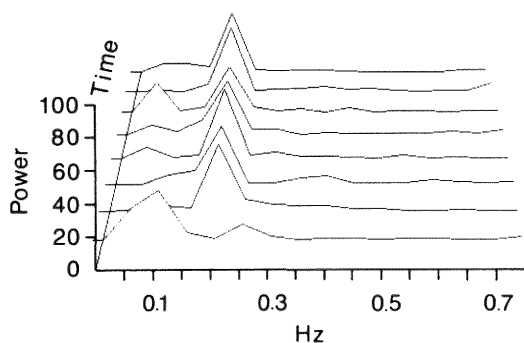


図3 図2のデータより求めたパワースペクトル
横軸は周波数、縦軸はパワーで、各20秒間ずつの分析結果を手前から順に並べたもの。

経の活動に関係していることが示されている¹¹⁾。この例では、どの時点でも同じスペクトルパターンを示しリズムが安定しているが、症例によっては極めて不規則な変動を示す。

一方、同一例について脈波伝播速度のパワースペクトルを求めてみたところ、心拍数の場合とほとんど同じパターンを示すことが分った¹²⁾。この結果から、心拍数も脈波伝播速度も同じメカニズムで制御されていることが想像される。ところが、心拍数と脈波伝播速度の変動係数（標準偏差を平均値で割り100倍した値）をそれぞれ求め、比較したところ、両者には全く相関が認められなかった。この事実は、変動の振幅がそれぞれ異なったメカニズムで制御されていることを示している。つまり、危険因子を検出するための検査としてみると、両者は多少異なった意義を持つことになる。

III. データの蓄積

多くの疾患では、原因が単一ではなく、さまざまな危険因子が複合的に作用して発症に至るものであることが疫学調査¹³⁾やモデル解析¹⁴⁾の結果から明らかにされている。したがって、たとえ遺伝子診断の技術が実用化されたとしても、環境中のさまざまな危険因子の影響を無視するわけにはいかない。ただ、各種危険因子が疾病の発生にどの程度関与しているかを調べるのは簡単ではない。一見健康な被検者の集団と疾病を有する患者を比べても、両者を鑑別する基準を作ったことにはならない。なぜなら、いま現在健康であっても、将来、発病するかもしれない患者予備群を予め識別して除外することができないからである。真に健康であることを証明するには、危険因子が許容範囲内にあることを確認しなければなら

ない。このジレンマを回避する1つの方法は、まだ発病していない多数の健常者を長期的に追跡し、10年あるいは20年後の健康状態を調べることである。もし、後年になっても健康であれば、溯って当時も真に正常であったと判定することができる。

つまり、情報の蓄積が重要となるが、具体的には2通りの方法が考えられる。1つは、種々の検査結果を蓄積していく方法である。一般にデータベースと呼ばれる技術がこの意味で重要となってくる¹⁵⁾。もう1つの方法は血清バンクである。血液や尿など受診者の検査検体を $-70\sim-80^{\circ}\text{C}$ 程度の低温で凍結させ、長期間保存する。もし、多数の健常者の検体を経時的に採取していくことができれば、後年、疾病を発生した群と真の健常者群の間に差異が分ることになる。特定の疾患について血清を集積している例はすでにいくつかあるが、本稿の趣旨に沿ったものはまだ見当たらない。

IV. 予測診断

種々の危険因子が複合的に作用して疾病が発生するとすれば、その予測には数学的な手法が効力を発揮するはずである。多数のデータ項目から将来の発病の推測するという作業は、危険因子と疾病との関係を記述した数理モデルをいかに構築するかという問題に帰着する。特に、多変量解析、確率論¹⁶⁾、情報理論¹⁷⁾などの諸技術が有効になってくるものと思われる。

前述の脈波伝播速度も含めて、測定簡単な9つの危険因子について多変量解析の1つである線形判別関数を

用いて、見かけ上の健常者群と虚血性心疾患や糖尿病(血管障害を伴った例)を有する患者群の2群を鑑別する実験を行なってみた。9つの項目は、年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、血清総コレステロール、リン脂質、 β リポ蛋白、中性脂肪、脈波伝播速度およびその揺らぎ(変動係数)である。図4は、その結果を示すグラフである。この結果から、図1のように各危険因子を単独で判定に用いるよりも、複数の項目を総合的に利用した方が精度が高くなることが分る。

ただ、残念ながらオーバーラップが大きく、両者の鑑別は簡単でないこともまた確かである。その理由は、まだ有用な検査項目が揃っていないことも考えられるが、健常者と患者の区別が厳密な意味ではほとんど不可能に近いという点にある。

図4の健常者の分布(黒のグラフ)にはピークが2つあり、性格の異なる複数の集団から成っているように見える。もし、一方(左側)が真の健常者で、他方(右側)が将来なんらかの障害を発症する人々の集団であるとすれば、理解し易い。もちろん、この推測を証明する方法は現在のところない。唯一の方法は、先に述べたとおり、受診者を長期的に追跡することしかない。

V. 検診システム

データや検査検体を組織的に蓄積していくためにも、また、個人個人に対する予防的ケアを行なっていくためにも、受診者と日常的に接触できるようなシステムが必要となる。たとえば、一般に行なわれている人間ドックや各種集団検診を発展させた形を考えていくことも1つの道と思われる。また、医療機関の中に健康管理科あるいはヘルスケア科などの部門を導入する方法も考えられる。いずれにしても組織的な取り組みが必要で、今後の検討課題である。

VI. まとめ

臨床予防医学を体系化していくためには、まず受診者一人一人に対する予防的ケアを行なうためのシステムを確立していかなければならない。その上で、さまざまな危険因子の検出法の開発、データベースや血清バンクの構築、数理的な予測法の検討など多くの問題をこれから解決していかなければならない。

本稿が、予防医学の分野に関心を寄せる方々の参考になれば幸いである。

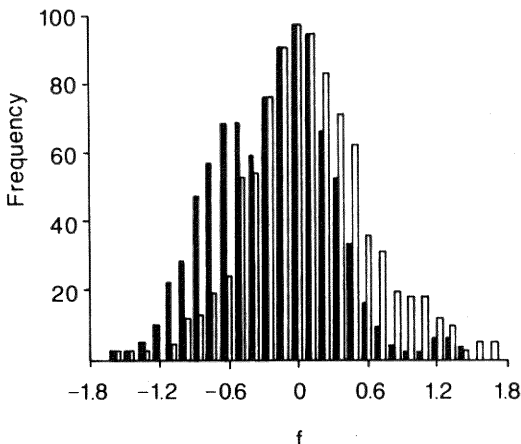


図4 健常者群と患者群の判別

横軸は判別関数の値、縦軸は症例数である。黒のグラフは健常者、白は患者の分布をそれぞれ示す。

参 考 文 献

- 1) 廣畑富雄：疫学をめぐって—(2) 食生活と病。日本医師会雑誌, **99**: 794~798, 1988.
- 2) Avolio, A.P., Fa-Quan, D., Wei-Qiang, L., Yao-Fei, L., Zhen-Dong, H., Lian-Fen, X. and O'Rourke, M.F.: Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*, **71**: 202~210, 1985.
- 3) 上田国寛：代謝異常—生化学から DNA 診断へ。臨床病理, 臨時増刊, **85**: 53~63, 1990.
- 4) 東 健彦, 福嶋孝義, 松沢照男：ヘモレオロジーにおけるシミュレーション。日本 ME 学会誌, **19**: 480~488, 1981.
- 5) Avolio, A.P., Clyde, K.M., Beard, T.C., Cooke, H.M., Ho, K.K.L. and O'Rourke, M.F.: Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet, *Arteriosclerosis*, **6**: 166~169, 1986.
- 6) Toto-Moukouro, J.J., Achimastos, A., Asmar, R.G., Hugues, C.J. and Safar, M.E.: Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension, *Am. Heart J.*, **112**: 136~140, 1986.
- 7) Latham, R.D., Westerhof, N., Spikema, P., Rubal, B.J., Reuderink, P. and Murgo, J.P.: Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures, *Circulation*, **72**: 1257~1269, 1985.
- 8) Okada, M., Kimura, M. and Okada, M.: Estimation of arterial pulse wave velocities in the frequency domain: Method and clinical considerations, *Med. Biol. Eng. Comput.*, **24**: 255~260, 1986.
- 9) Okada, M., Okada, M. and Yakata, M.: Evaluation of arterial pulse wave velocity on the basis of multivariate analysis. Proceedings of the 11th Annual International Conference of the IEEE/EMBS. New York: IEEE, pp. 136~137, 1989.
- 10) Okada, M.: Arterial pulse wave velocity as a measure of cardiovascular stress, Proceedings of the 12th Annual International Conference of the IEEE/EMBS, New York: IEEE, pp. 550~551, 1990.
- 11) Bianchi, A., Bontempi, B., Cerutti, S., Gianoglio, P., Comi, G. and Sora, M.G.N.: Spectral analysis of heart rate variability signal and respiration in diabetic subjects, *Med. Biol. Eng. Comput.*, **28**: 205~211, 1990.
- 12) 岡田正彦, 岡田美保子：脈波伝播速度の揺らぎの定量化について。第10回医療情報学会連合大会論文集, pp. 525~528, 1990.
- 13) Leon, A.S., Connett, J., Jacobs, D.R.Jr. and Rauramaa, R.: Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death—The multiple risk factor intervention trial, *JAMA*, **258**: 2388~2395, 1987.
- 14) Okaka, M., Okada, M. and Yakata, M.: Decomposition of age curves of cancer mortality rate, Proceedings of the 6th Conference on Medical Informatics, Amsterdam: North-Holland, pp. 765~769, 1989.
- 15) Okada, M. and Okada, M.: An algorithm to manage variable-length records for highly portable clinical data base systems. *Comput. Biomed. Res.*, **19**: 224~236, 1986.
- 16) Okada, M.: A method for clinical data reduction based on "weighted entropy", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **25**: 462~467, 1978.
- 17) Okada, M. and Okada, M.: Is it possible to make a diagnosis in an ambulance?, *Jap. J. Med.*, **22**: 21~25, 1983.