

厚生科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

総括・分担研究報告書

沖縄県における長寿要因 — 生活習慣病と食生活との関連 —

主任研究者 柗山幸志郎

琉球大学医学部内科学第三講座教授

厚生科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

沖縄における長寿要因 — 生活習慣病と食生活との関連 —

主任研究者 柘山幸志郎 琉球大学医学部内科学第三講座教授

沖縄県は人口移動が少ないために悉皆性の高い疫学研究が可能である。本研究班の成績を以下に示す。

(1) 沖縄県における 1983 年の住民検診データを解析し、1988 年から 1990 年における脳卒中・心筋梗塞発症者との照合により、血清コレステロール値および肥満との関連をみた。脳卒中の中の脳出血は男性において、血清コレステロールが低値なほど発症率が高かった。心筋梗塞は血清コレステロール値と正相関を示し、発症率は高くなったが、肥満とは一定の関係は認められなかった。(2) 検診後 10 年目までに導入された慢性人工透析患者を検診データと透析患者より特定した。腎不全の予測因子として性別、蛋白尿、血尿、拡張期血圧、血清クレアチニンが有意であり、また血清アルブミンおよび CRP 値が生命予後を規定する因子として有効であった。(3) 沖縄には独特の食文化があるため一地域においては食事の実態調査を行った。栄養疫学的知見を基礎とした沖縄版食事調査票を作成することができた。(4) 沖縄県住民の食塩摂取量は日本人の平均の摂取量に比しやや少ないが南九州地区との差はないことが明らかにされた。血圧と体格指数には正相関があり、また若年層ほど飲酒、喫煙習慣者の頻度が高かった。(5) 沖縄住民の血清 Lp(a)濃度は低値であったが、大阪地区と有意差はなかった。また血清 Lp(a)濃度には男女差があり女性が高値を示した。(6) 脳血管性痴呆症のサブタイプであるピンスワンガー病の脳病理と臨床の関連を調べ、その予防には、高血圧のコントロールと過度の低コレステロール血症を防止することが必要であることが判明した。

〔研究組織〕

- 柘山幸志郎(琉球大学医学部教授)
- 井関邦敏(琉球大学医学部助教授)
- 等々力英美(琉球大学医学部助教授)
- 川崎晃一(九州大学健康科学センター教授)
- 山村卓(国立循環器病センター研究所室長)
- 緒方絢(国立循環器病センター部長)

し循環器疾患による死亡率がわが国で最も低いことがその理由かもしれない。それを明らかにするには、遺伝、環境、疾病の発症率など多方面からの研究が必要である。環境要因の中で最も基本的なものは食生活である。沖縄に特徴的な長寿の要因があるか否か、まず食生活により影響される血清脂質や食塩摂取量と循環器疾患の関連を調べることを目的とした。

A. 研究目的

沖縄は長寿社会といわれているが、他地域に比

本研究班では次の項目について検討した。(1) 沖縄住民の血清コレステロールおよび肥満と重要

臓器合併症である心筋梗塞、脳卒中発症率との関連。(2)検診時データから腎不全の予測因子や生命予後を規定する因子をさがす。(3)沖縄に特徴的な食事を解析するため栄養疫学を基礎として沖縄版食事調査表を開発する。(4)高血圧に影響を及ぼす地域住民の食塩摂取量とカリウム摂取量を尿分析により推定する。(5)動脈硬化と強く関連する動脈硬化惹起性リポ蛋白であるリポ蛋白(a)と血清コレステロール値および遺伝素因を検討するためにアポE表現型を測定する。(6)脳血管性痴呆の脳病変と臨床との関連。

B. 研究方法

(1)沖縄地域住民の脳卒中、心筋梗塞と食生活との関係

1983年度の沖縄住民検診で血清コレステロール値を有する者を対象とし、1988年4月から1991年3月までに沖縄で発症した脳卒中・心筋梗塞の登録データを利用して発症者を抽出する。血清コレステロール値により4群(≤ 167 、168-191、192-217、 ≥ 218 mg/dl)に分け、年齢、性、脳卒中発症率、心筋梗塞発症率を多重ロジスティック分析により解析し、低コレステロール群(≤ 167)に対する脳卒中・心筋梗塞発症のオッズ比を算出した。さらに肥満度をBody mass index (BMI)で6群に分けて比較した

(2)沖縄地域住民の末期腎不全発症率と予後決定因子

1983年度の沖縄住民検診で血清コレステロール値を有する者を対象とする。検診後10年間までの沖縄での慢性透析患者を登録している沖縄透析研究のデータと合わせて、検診受診者を抽出し、性、年齢、BMI、検尿、血圧、血清コレステロール値や血清アルブミン値を調べ、末期腎不全の進展に及ぼす影響を多重ロジスティック解析で検討した。

(3)沖縄に特徴的な食生活

沖縄で平均的な健康水準をもつ久米島の住民を

対象として選定した。栄養士が点検を行いながら食物摂取を調査し栄養調査の結果と併せて食品リストを作成した。

(4)住民の地域別食塩摂取量と血圧値

これまで我々は早朝起床後第二回目の尿を採取して24時間Na排泄量を推定する方法を開発した。その手法を用いて沖縄県総合保険協会人間ドック受診者の男女2411名(男性1554名、女性857名)を対象に性、年齢、血圧、BMI、血液生化学の結果及び尿電解質、尿クレアチニンを測定し、食塩摂取量、カリウム摂取量、尿中Na/K比、尿中Ca/Mg比を算出する。血圧値やBMIと尿中Na・K排泄量、尿中Na/K比、尿中Ca/Mg比の関係を検討する。

(5)沖縄における血清脂質と動脈硬化の関連

沖縄県住民を対象に採血を行い、性別、年齢別の血清総コレステロール、トリグリセライド、HDLコレステロールと血清Lp(a)を測定し、さらにアポE表現型を等電点電気泳動にかけ、イムノプロット法を用いて同定した。その結果を大阪吹田地区住民の結果と比較した。

(6)脳内出血の原因と血清コレステロール値との関連

臨床的に脳血管性痴呆と診断され、国立循環器病センターで剖検された症例を検索した。剖検にて得られた脳、全身血管、臓器の薄切標本を作製し、組織学的検索を行った。

C. 研究結果

(1)血清コレステロール値を有していた例は脳卒中315例、心筋梗塞65例であった。

脳卒中において血清コレステロールが上昇するにつれて脳出血のリスクは低下した。

心筋梗塞は血清コレステロール値の上昇とともに発症率が増加し、年齢・性を考慮した多重ロジスティック解析でも有意な発症予知因子であった(図1)。

脳出血と脳梗塞を含めた全脳卒中例と血清コ

レステロール値には有意な関係は見られなかった。しかし男性では血清コレステロールが低いほど脳出血の発症が高くなった(図2)。

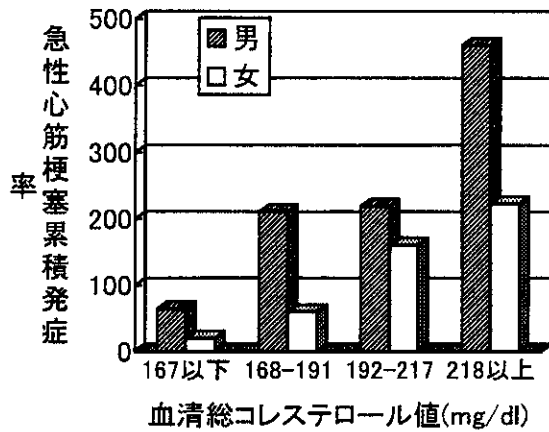


図1. 血清コレステロール値と急性心筋梗塞発症率(人口10万対)

BMI でみると男女とも脳卒中、心筋梗塞の発

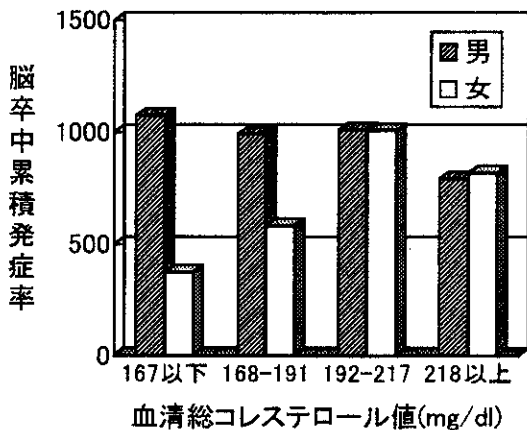


図2. 血清コレステロール値と脳卒中発症率(10万対)

症率とは一定の関係は見られなかった。

長期予後では、50%期間は脳梗塞 2880 日、脳出血 2764 日、心筋梗塞 2658 日であった。

(2) 腎不全の予測因子として有意であったものは男性、蛋白尿、血尿、拡張期血圧、血清クレアチニン値の軽度上昇(男 ≥ 1.4 mg/dl、女 ≥ 1.2 mg/dl)であった。年齢、血清コレステロール、収縮期血圧は有意ではなく、BMI は女性のみで有意であった。末期腎不全にて慢性透析療法施行中の患者の生

命予後を規定する因子として低血清アルブミン血症、血清 CRP が有意であることが判明した。

(3) パイロットスタディの結果より食品リストを作成した。リストの作成は2村の7日間の食事記録から、記入時間 30 分前後、食品項目 100 前後とした。食品リストの作成においては、地域性のある食材を考慮することが重要である。
(4) 沖縄県住民の食塩摂取量推定値は約 10.5g/日、カリウムは約 2.0g/日で、両推定値は正規分布を示していた。これは日本人の平均食塩摂取量に比して明らかに少なかった。

また女性では血圧値が高いほど食塩摂取量が多かった。BMI と血圧には有意な正相関があり沖縄県住民でも肥満度と血圧には関わりが強かった。尿中 Ca/Mg は女性で血圧が高いほど高値を示していた。

生活習慣調査では男女とも若年者ほど飲酒、喫煙習慣者の頻度が高く、運動習慣は少なかった。

(5) 血清 Lp(a)濃度は、吹田地区と沖縄地区では差は認められなかった。女性では 50 歳以上と以下では、50 歳以上の女性が有意に高値を示した。Lp(a)表現型別の血清 Lp(a)濃度を男女間で比較すると女性が有意に高値であった。

(6) 脳血管性痴呆の剖検例 27 例のうち 17 例はビンスワンガー病であった。この基礎疾患として全例に高血圧がみられた。他の脳血管障害が合併することにより神経学的機能および認知機能の障害を示している。

D. 考察

わが国においても欧米と同様に血清コレステロールの高値は心筋梗塞と、低値は脳出血の発症危険因子であることが確認された。脳卒中、心筋梗塞患者は何らかの障害をもちつつも、長期間にわたり生存していることが判明した。これには治療法の進歩、衛生環境、食事などの向上などによるものと考えられ、一方療養の長期化に伴う看護・介護の問題がクローズアップされている。

腎不全では低アルブミン血症において、消化管の浮腫、うつ状態、尿毒素などにより食欲不振がおこりやすくなっている。最近、低アルブミン血症では心不全も起こりやすいことが報告されている。血清CRPは感染症および炎症状態で高値となり、これらの原因の一部として尿毒症のコントロール不良、透析療法自体に起因するものなど考慮しなければならない。

沖縄の食事が長寿性にどのように関連しているかを明らかにするためには、科学的に検証された事実を客観的に集め整理し、それにもとづいて判断するというEvidence-basedな人間栄養学に立脚したアプローチが必要となろう。

女性では食塩摂取量は年齢および血圧と正の関係であるが、男性では食塩摂取量と年齢は負の関係、年齢と血圧は正の関係にあった。また、肥満と血圧レベルには正の相関が極めて明確に検出された。若年層では男女ともK摂取量に比し多量の食塩を摂取している。飲酒・喫煙・運動などの生活習慣は若年者で悪い傾向があり、将来的に包括的な改善のための方策が必要であろう。

沖縄地区におけるLp(a)表現型別に血清Lp(a)濃度の男女差を検討すると、頻度の高いいずれの表現型においても女性が高値を示していた。また、中高年女性で血清Lp(a)濃度は高値にあることから、閉経に伴うホルモン環境の変化ならびにLDLの上昇に伴う環境因子によるものと思われる。

食生活とビンスワンガー病の脳病変との関連を考慮すると、第一に高血圧に配慮した食生活が望ましい。低コレステロール血症は脳内出血を誘発する因子として働いていることが判っている。この原因となる血管病変である類線維素性壊死はラクナおよび皮質下白質変性の原因にもなるので、過度の低コレステロール血症を回避出来るような食生活にすべきであろう。

E. 結論

心筋梗塞は欧米におけると同じく血清コレステ

ロール値の高い程、発症率は高くなる。血清コレステロール値が低い程、男性では脳出血の発症率が高くなった。

一旦透析療法に導入された後にも、日々の栄養摂取量、感染症、炎症等にたいするきめこまかいケアが重要である。

沖縄県住民の食塩摂取量は有意に低値を示した。一方、K摂取量は日本人の平均摂取量とほぼ同じかまたはやや低値の傾向がある。

血清Lp(a)濃度、アポ(a)表現型分布、男女差について、沖縄地区と吹田地区では同様の変化がみられた。閉経後の女性の血清脂質・リポ蛋白はいずれも動脈硬化惹起性に変化していた。

ビンスワンガー病は高血圧を原因とする皮質下白質変性とラクナからなる小血管病変を基本的な脳病変とするが、これに加えて、大血管の病変による大脳皮質梗塞か境界領域梗塞がみられることが多い。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukiyama K, Kimura Y, Wakugami K, Muratani H. Incidence and long-term prognosis of initial stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Hypertrens Res.* 2000;23:127-135
- 2) Wakugami K, Iseki K, et al: Serum Cholesterol and Risk of Acute Myocardial Infarction in a Cohort of mass screening in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 62:7-14, 1998
- 3) Iseki K, Ikemiya Y, et al: Serum cholesterol and risk of end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Clinical and Experimental Nephrology* 2:18-24, 1998.
- 4) Iseki K, Ikemiya Y, et al: Outcome of screened subjects with elevated serum creatinine in a community-based mass screening. *Clinical and Experimental*

- Nephrology 2:31-37, 1998.
- 5) Okumura K, Iseki K, Wakugami K, et al. Low serum cholesterol as a risk factor for hemorrhagic stroke in men: A community-based mass screening in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 63:53-58, 1999
 - 6) Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol, Dial and Transplant* 14:1956-1960, 1999
 - 7) Tozawa M, Iseki K, Yoshi S, Fukiyama K. Blood pressure variability as an adverse prognostic risk factor in end-stage renal disease. *Nephrol, Dial and Transplant* 14:1976-1981, 1999
 - 8) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Morita O, Yoshi S, Fukiyama K. Seasonal variation of blood pressure and body weight in patients on chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 19:660-667, 1999
 - 9) Iseki K, Kimura Y, Wakugami K, Okumura K, Muratani H, Ikemiya Y, Fukiyama K. Comparison of the effect of blood pressure on the development of stroke, acute myocardial infarction, and end-stage renal disease. *Hypertens Res* 23:143-149, 2000
 - 10) Iseki K. Cerebrovascular Disease in ESRD. In the Cardiovascular Complications in End-Stage Renal Disease. Edited by J Loscalzo & G London. Oxford University press. Chapter 17, in press 2000.
 - 11) 井関邦敏。慢性透析患者の予後を考える。大阪透析研究会会誌 Vol.17:1-3, 1999
 - 12) 井関邦敏。集団検診、人間ドックからみた腎機能障害の進展因子。臨床と研究 76:784-787, 1999
 - 13) 井関邦敏、柗山幸志郎。合併症を有する高血圧患者の術前術後管理。腎不全と血圧 6:804-807, 1999.
 - 14) 前原愛和、田名毅、山里正演、柗山幸志郎、井関邦敏。維持透析患者で低血圧により透析が困難となった一例<ケーススタディ>。臨床透析 15:1849-1855, 1999
 - 15) 井関邦敏。長寿の要因：末期腎不全発症の危険因子。日循協誌 35:1-7, 2000
 - 16) 井関邦敏。循環器疾患の危険因子についてー沖縄県総合保健協会の成績からー。予防医学ジャーナル 35:18-20, 2000
 - 17) 井関邦敏。沖縄地域住民の末期腎不全発症率と予後規定因子。九大出版会
 - 18) 柗山幸志郎、井関邦敏、砂川長彦。沖縄地域住民の脳卒中、心筋梗塞と食生活との関係
 - 19) 井関邦敏、柗山幸志郎。腎不全と高血圧。第25回日本医学会総会学術講演要旨。235, 1999,
 - 20) 等々力英美、食事調査の新しい流れ(2)ーEvidence-based Nutritionー。臨床栄養 94:380(1999).
 - 21) 等々力英美、食事調査の新しい流れ(3)ー食事調査法の妥当性研究ー。臨床栄養 94:604(1999).
 - 22) 等々力英美、食事調査の新しい流れ(4)ー職域における食事指導への応用ー。臨床栄養 95:136 (1999).
 - 23) 等々力英美、食事調査の新しい流れ(5)ー沖縄における食事調査ー。臨床栄養 95:568 (1999).
 - 24) 等々力英美、食事調査の新しい流れ(6)ー事実のとらえ方と伝え方ー。臨床栄養 95:792(1999).
 - 25) 佐々木敏, 等々力英美、Evidence-based Nutritionについて考えてみませんか?(1)。食生活 95:92-95(1999).
 - 26) 佐々木敏, 等々力英美、Evidence-based Nutritionについて考えてみませんか?(2)。食生活 95:100-101(1999).
 - 27) Sakata T, Yamamura T, Kario K,

- Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Yamamoto A and Miyata T: Age- and sex-related differences of plasma activated factor VII levels in children, *Thromb Haemost*, 81:910-912 1999.
- 28) Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani C, Beppu S, Tsushima M, Yamamura T and Yamamoto A: Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. Heart J.*, 137:410-418, 1999.
- 29) Y. Toyota, T. Yamamura, Y. Miyake and A. Yamamoto: Low density lipoprotein (LDL) binding affinity for the LDL receptor in hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 147:77-86, 1999.
- 30) 山村 卓: レムナントリポ蛋白の代謝とその病態. *The Lipid*, 11:203-210, 1999.
- 31) 山村 卓: 若年者における動脈硬化のリスクファクター. *動脈硬化*, 27: (印刷中) 2000.
- 32) N. Iwai, T. Katsuya, K. Ishikawa, T. Mannami, J. Ogata, J. Higaki, T. Ogihara, T. Tanabe, S. Baba: Human prostacyclin synthase gene and hypertension. *The Suita Study. Circulation*, 100: 2231-2236, 1999
- 33) J. Ogata: The arterial lesions underlying cerebral infarction. *Neuropathology* 19: 112-118, 1999
- 34) J. Ogata: Vascular dementia: The role of changes in the vessels. *Alzheimer Dis Assoc Disorder* 12 (Suppl 3): S22-S58, 1999
- 35) W-D. Zhang, H-Z. Bai, Y. Sawa, T. Yamakawa, K. Kadoba, K. Taniguchi, J. Masuda, J. Ogata, R. Shirakura, H. Matsuda: Association of smooth muscle cell phenotypic modulation with extracellular matrix alterations during neointima formation in rabbit vein grafts. *J Vasc Surg* 30: 169-183, 1999
- 36) T. Sasaguri, H. Teruya, A. Ishida, T. Abumiya, J. Ogata: Linkage between α_1 adrenergic receptor and the Jak/STAT signaling pathway in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 268: 25-30, 2000
- 37) N. Nishida, J. Ogata, C. Yutani, K. Minematsu, T. Yamaguchi: Cerebral artery thrombosis as a cause of striatocapsular infarction: a histopathological case study. *Cerebrovasc Dis* 10: 151-154, 2000
- 38) 緒方 絢: 痴呆性疾患の画像診断と神経病理、*老年期痴呆研究会誌*、11: 164-166, 1999
- 39) 緒方 絢: 脳の atheromatous embolism. *脳と循環*、4: 197-200, 1999
- 40) 緒方 絢、西田尚樹: Migration of the embolus. *脳と循環*、4: 293-298, 1999

学会発表

1. 井関邦敏。(長寿の要因) 末期腎不全発症の危険因子。第 34 回日本循環器管理研究協議会総会,1999,6-11
2. 井関邦敏。循環器疾患の危険因子について：沖縄県総合保健協会の成績から。第 44 回予防医学事業全国大会（宜野湾市）1999,11-25
3. 第 244 回日本内科学会九州地方会。多発性硬化症(MS)類似の症状を呈した全身性エリテマトーデス(SLE)の一例。武村克哉、田名毅、小嶺幸弘、井関邦敏、村谷博美、柗山幸志郎。1999,2-6
4. 第 17 回沖縄県人工透析研究会。Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)による透析患者水分量の検討。与儀恵子、津嘉山光子、田名毅、井関邦敏、小田正美、宮里朝矩、宮里実、名嘉栄勝、津覇美幸、山川健一、嘉川春生、米納浩幸、菅谷公男、小山雄三、秦野直、小川由英。1999,3-14
5. 第 17 回沖縄県人工透析研究会。沖縄県の透析医療の現況。井関邦敏。1999,3-14

6. 第 17 回沖縄県人工透析研究会。当院における透析機械保守点検についての検討。上江洲安之、田名毅、井関邦敏、小川由英。1999,3-14
7. 第 17 回沖縄県人工透析研究会。原因不明の左腕横紋筋融解症による急性腎不全の一例。嘉川春生、小田正美、津覇美幸、山川健一、宮里実、米納浩幸、宮里朝矩、菅谷公男、小山雄三、秦野直、田名毅、井関邦敏、小川由英、佐久田斉。1999,3-14
8. 第 245 回日本内科学会九州地方会（福岡）。両側腎被膜下出血がみられた多発動脈炎の一例。田名毅、井関邦敏、村谷博美、柘山幸志郎。1999,5-8
9. 第 63 回日本循環器学会学術総会（東京）。心筋梗塞の発症率および危険因子に及ぼす性、年齢の影響：一地域大集団における検討。湧上聖、井関邦敏、柘山幸志郎。Jpn Circ J 63:Suppl 1:238, 1999
10. 第 96 回日本内科学会総会講演会（東京）。人間ドック受診者の糖尿病と血圧の年齢階級別関連。大城さおり、戸澤雅彦、井関邦敏、池宮喜春、柘山幸志郎。日内会誌（臨時増刊号）88:182, 1999
11. 第 44 回日本透析医学会学術総会（横浜）。血清CRP濃度と透析患者の予後。井関邦敏、戸澤雅彦、吉晋一郎、宮城信雄、柘山幸志郎。透析会誌 32:Suppl 1:675, 1999
12. 第 44 回日本透析医学会学術総会（横浜）。透析患者における入院の予後に及ぼす影響。戸澤雅彦、井関邦敏、柘山幸志郎。透析会誌 32:Suppl 1:827, 1999
13. 第 44 回日本透析医学会学術総会（横浜）。井関邦敏。ミニレビュー “透析患者の高血圧管理”
14. 第 44 回日本透析医学会学術総会（横浜）。長期間生存した糖尿病透析患者の臨床疫学的検討。砂川博司、井関邦敏、上原元、西銘圭蔵、潮平芳樹、和気亨、吉晋一郎、戸澤雅彦、柘山幸志郎。透析会誌 32:Suppl 1:617, 1999
15. 第 42 回日本腎臓学会学術総会（横浜）。慢性透析患者における血圧、体重の季節変動。戸澤雅彦、井関邦敏、柘山幸志郎。日腎会誌 41(3):368, 1999
16. 第 34 回日本循環器管理協議会総会（沖縄）。沖縄県住民の食塩、カリウム摂取量と血圧値。川崎晃一、伊藤和枝、井関邦敏、井関ちほ、大城さおり、瀬底正吾、池宮喜春。1999,6
17. 第 34 回日本循環器管理協議会総会（沖縄）。生活習慣からみた糖尿病、高血圧の有病率。大城さおり、井関邦敏、瀬底正吾、池宮喜春、柘山幸志郎。1999,6,
18. 第 22 回日本高血圧学会総会（高松）。高血圧の家族歴、肥満、糖尿病、高脂血症の集族と高血圧の関連。戸澤雅彦、瀬底正吾、大城さおり、井関邦敏、池宮喜春、柘山幸志郎。抄録集 60、1999
19. 第 246 回日本内科学会九州地方会（熊本）。収縮性心外膜炎による透析困難症の一例。前原愛和、田名毅、當真隆、砂川長彦、村谷博美、柘山幸志郎、井関邦敏。1999,8-21
20. 第 19 回沖縄県人工透析研究会。沖縄県の透析医療の現況。井関邦敏。2000,3-12
21. 第 18 回沖縄県人工透析研究会。糖原病 I 型による透析導入の一例。嘉手川豪心、川合志奈、津覇美幸、呉屋真人、嘉川春生、小田正美、内藤絢子、宮里朝矩、菅谷公男、小山雄三、秦野直、山里正演、井関邦敏、小川由英、仲宗根啓樹。2000, 3-12
22. Iseki K, Kimura Y, Wakugami K, Okumura K, Muratani H, Fukiyama K. Comparison of the effect of blood pressure on the development of stroke, acute myocardial infarction, and end-stage renal disease. 2nd China-Japan Hypertension Symposium. 1999,10-4
23. Iseki K, Tozawa M, Fukiyama K.

- Prevalence of hospitalization and the risk of death in Patients on chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 10:284A-285A, 1999
24. Todoriki, B. Willcox, K.C. Zheng, S. Ogawa, M. Ariizumi, M. Akabane, S. Tsugane, S. Watanabe. The relationship between dietary protein, serum amino acids and blood pressure, The XV International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association, Abstract Book 2 290 (1999).
 25. 川崎晃一、他：沖縄住民の食塩摂取量と血圧値、第34回日本循環器管理研究協議会総会報告、1999.6.11. 沖縄
 26. L. Dong, T. Yamamura, K. Weisgraber and A. Yamamoto: Session (I) "Lipoproteins and Atherosclerosis"; Mutants of apolipoprotein E and their correlations with hyperlipidemia and cardiovascular diseases. Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases 1999 April Workshop in Osaka "Genetic and Environmental Factors in Atherosclerosis", 1999.
 27. Y. Miyake, T. Yamamura, A. Yamamoto, K. Oi and H. Hori: Molecular analysis on the LDL receptors in two patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases 1999 April Workshop in Osaka "Genetic and Environmental Factors in Atherosclerosis", 1999.
 28. 山村 卓: 若年者における動脈硬化のリスクファクター. シンポジウム「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」, 第31回日本動脈硬化学会総会, 1999.
 29. 三宅康子、山村 卓、山本 章、丸山貴生、松沢佑次、岸野文一郎: LDL レセプター遺伝子 exon11 内点変異 L547V を持つ6例のFHホモ接合体の特徴について. 第31回日本動脈硬化学会総会, 1999.
 30. 山村 卓: 血清コレステロール・レベルの制御因子とその異常症. シンポジウム「コレステロール研究の新情報」, 第39回日本臨床化学会年会, 1999.
 31. 山村 卓、菅野 良、山本 章、馬場俊六、万波俊文、緒方 絢、鷗山光仁: 一般健常者における血清 Lp(a)濃度とその変動因子. 第46回日本臨床病理学会総会, 1999.
 32. 山村 卓: アポ E 異常と動脈硬化. サテライトシンポジウム「レムナント代謝と病態—アポ E と LPL を中心として—」. 平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会, 1999.
 33. 安 君、菅野 良、三宅 康子、河川 明人、山村 卓、山本 章: マクロファージと変性 LDL の相互作用に及ぼす Lp(a) の影響. 平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会, 1999.
 34. 山村 卓、菅野 良、安 君、山本 章、馬場俊六、万波俊文、緒方 絢、鷗山光仁: 血清 Lp(a)濃度に及ぼす加齢と Lp(a)表現型の影響. 第4回 Lp(a)カンファレンス, 1999.
 35. J. Ogata, C. Yutani, K. Minematsu, H. Naritomi, G.C. Román, T. Yamaguchi: Binswanger's disease: A clinicopathological study of 17 cases. First International Congress on Vascular Dementia. Geneva. 1999 :
- G. 知的所有権の取得状況
なし。

厚生科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

沖縄地域住民の脳卒中、心筋梗塞と食生活との関係

主任研究者 柘山幸志郎 琉球大学医学部第3内科教授

沖縄県は人口が約 120 万人で人口移動が少ないために悉皆性の高い疫学研究が可能である。1988 年から 1990 年度の 3 年間に沖縄全県で発症した脳卒中、急性心筋梗塞が登録された（沖縄循環器疾患発症率調査）。一方、沖縄県総合保健協会によって毎年住民検診が実施されており、その検診成績がコンピュータに登録されている。1983 年度の検診成績をもってコホートをつくり、両登録データを照合することによって食生活と脳卒中、急性心筋梗塞の関係を探ることにした。特に食生活と関連を有する血清コレステロールおよび肥満と循環器疾患（脳卒中、心筋梗塞）の関連と長期予後を調べ、次の結果が得られた。1）脳出血は男性で血清コレステロールが低値ほど発症率が高くなるが女性では関連がみられなかった。2）心筋梗塞は男女ともに血清コレステロールが高くなるほど発症率が高くなった。3）肥満度でみると男女ともに脳卒中、急性心筋梗塞の発症率と一定の関係が認められなかった。4）脳梗塞、脳出血、心筋梗塞患者の発症年齢の平均値は脳梗塞 70 歳、脳出血 64 歳、心筋梗塞 67 歳であったが、10 年後の生存率はいずれも約 40%であった。

キーワード：脳卒中、急性心筋梗塞、血清コレステロール、肥満度、生活習慣、長期予後

A. 研究目的

欧米諸国では血清コレステロールは循環器疾患の重要な危険因子として確立されている。とくに Framingham 研究は有名であり、その成績はよく知られている(1,2)。しかし、我が国では人種、食習慣が異なることから同一の成績が得られるとは限らない。わが国では地域集団におけるこの面での疫学研究が少なく、またあっても一定の成績が得られていない。沖縄県下全域で行われた住民検診をもとにコホートをつくり、検診成績とすでに登録済みの脳卒中、心筋梗

塞の症例を対応させれば発症予知因子の検討が可能である。

1983 年度の沖縄県総合保健協会の住民検診（1983,4,1～1984,3,31）受診者の中から COSMO 登録の期間（1988,4,1～1991,3,31）に発症した脳卒中、急性心筋梗塞例を特定し分析した。また 1999 年 3 月までの長期予後を調査した。

B. 研究方式

1. COSMO 研究の概要

沖縄の全住民（1,222,398 人、1990 年国勢

調査)を対象に1988年4月1日～1991年3月31日の3年間に発症した脳卒中と急性心筋梗塞の登録を行った(3)。脳卒中は厚生省研究班の診断基準により、心筋梗塞はMONICAの基準により、われわれ琉大3内科医師がカルテや検査資料をもって確認した症例とした。悉皆性は、死亡小票と登録例の中の死亡者を照合することで検討したが、97.7%の高い一致率であった。

3年間の累積発症数は脳卒中4,523例、心筋梗塞1,021例であった。この中初回発作の脳卒中は3,642例(男1,960、女1,682)、心筋梗塞898例(男587、女311)であった。わが国の標準人口にマッチさせた年齢調整発症率(人/年:人口10万人対)は、脳卒中、心筋梗塞の順にそれぞれ、総人口で105(男136、女81)、26(男41、女14)で、65歳以上人口では、それぞれ535(男700、女437)、132(男191、女94)であった。脳卒中の発症率は心筋梗塞の4.0倍高く、男性は女性にくらべて脳卒中で1.7倍、心筋梗塞で2.9倍高いことが分った(4)。

2. 総務庁の許可を得て住民票および死亡個票の閲覧を行った。

3. 一般住民の検診受診者

沖縄県総合保健協会の1983年度検診では18才以上の県民の約14%(N=107,192)が受診している。この中で血清コレステロールのデータを有する者を対象とした。同協会では毎年県下の55市町村、964の職域および地域の団体を対象に巡回し、検診事業を実施している。1980年度の国勢調査より推測した受診率は対象県民の13.7%(男13.6%、女13.9%)であった。検診受診者の血清コレステロールの中央値は男女ともに

180-189mg/dlであった(最低値66mg/dl、最高値748mg/dl)。女性の18-29才(N=1,178)の平均は164.2mg/dl、最高値は60-69才(N=4,040)で209.7mg/dl、男性の18-29才(N=1,499)は174.0mg/dl、最高値は50-59才(N=3,470)の198.8mg/dlであった。

血清コレステロール値を4等分すなわち ≤ 167 , 168-191, 192-217, ≥ 218 mg/dlの4群に分け、低コレステロール群(≤ 167 mg/dl, N=9,498)に対して脳卒中、心筋梗塞発症の補正オッズ比(95%信頼限界)を解析した。体格(body mass index, BMI)は ≤ 19.9 , 20.0-21.9, 22.0-23.9, 24.0-25.9, 26.0-27.9, ≥ 28.0 kg/m²の6群で同様の解析を行った。

(解析方法はSASによる)

C. 研究結果

循環器疾患の発症予測因子について

<脳卒中> 検診受診者より33-93才の315人(男174、女141)が脳卒中を発症した。病型別では脳梗塞164、脳出血111、クモ膜下出血19、その他21例であった。血清コレステロールの補正オッズ比(95%信頼限界)は男性において脳出血0.71(0.55-0.95)であった。血清コレステロールが低い群(≤ 167 mg/dl)を基準(1.00)にすると血清コレステロールが168-191 mg/dl、192-217 mg/dl、 ≥ 218 mg/dlと上昇するにつれて0.70(0.38-1.30)、0.77(0.55-1.08)、0.73(0.56-0.96)と脳出血のリスクは低下した。

BMI別にみると人口10万人対の累積発症率はBMIの大きくなる群別にそれぞれ男で786, 677, 786, 643, 653, 745、女で457, 375, 525, 670, 707, 723、全体で599, 520, 652, 657, 681, 732と一定の傾向はみられなかった。

<心筋梗塞> COSMO登録患者のうち152例(男99、女53)判明。検診受診者のうちから、1988年度44例、1989年度54例、1990年度54例急逝の心筋梗塞の発症があった。初回発作例は88.2%(男87、女47)であった。この中で血清コレステロールのデータを有する例は65(男41、女24)例であった。血清コレステロールの階級別の心筋梗塞累積発症率は42.1, 133.5, 188.9, 323.0であった。補正オッズ比(95%信頼限界)は1.66(1.29-2.15)と血清コレステロールが高くなる程、発症危険度は増大した。

BMI別にみると人口10万人対の累積発症率は各群のBMIが大きくなる順に男246, 219, 186, 181, 241, 186、女70, 92, 113, 140, 94, 56、全体で146, 153, 149, 160, 164, 109と一定の傾向はみられなかった。

<長期予後> 1998年度末までに全体の89.8%までの予後が判明した。生存率は脳梗塞38.2%、脳出血40.4%、心筋梗塞38.2%であった。50%生存率にいたる期間は脳梗塞2880日、脳出血2764日、心筋梗塞2658日であった。

D. 考察

食生活をはじめ、生活環境は欧米型に移ってきているので、脳卒中や心筋梗塞の発症状況も変わってくるのは必然と思われる。血清コレステロールとの関連については高コレステロール血症の持続期間(高脂血症への暴露期間)は我々の調査では不明であり、また治療の影響等についても調査できていない。しかし、わが国においても欧米と同様に血清コレステロールの高値は心筋梗塞と、低値は脳出血の発症危険因子であることが確認された。欧米では圧倒的に心

筋梗塞が多いために抗コレステロール薬投与が推奨されており、実際に薬物治療により心筋梗塞の発生率が減少すると報告されている(5)。今後、わが国においても有用性を確認する必要がある。脳卒中にたいするコレステロール低下療法の影響については不明である。わが国においては、脳卒中が心筋梗塞より多いことをふまえ、診療をすすめることが重要である。脳卒中、心筋梗塞は生活習慣病であることの認識を子供の頃より啓蒙していくことが必要かと思われる。

今回の調査により、脳卒中、心筋梗塞患者は何らかの障害をもちつつも、長期間にわたり生存していることが判明した。これには治療法の進歩、衛生環境、食事などの向上などによるものと考えられ、一方療養の長期化に伴う看護・介護の問題がクローズアップされている。循環器疾患の一次予防が重要であることは言うまでもない。

E. 結論

心筋梗塞は欧米におけると同じく血清コレステロール値の高い程、発症率は高くなる。血清コレステロール値が低い程、男性では脳出血の発症率が高くなった。

脳梗塞、脳出血、心筋梗塞の発症患者の10年生存率はいずれも約40%であった。

F. 引用文献

- 1) Gordon T, Castelli W P, Hjrtland MC, et al.
High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease.
Am J Med 1977;62:707-714
- 2) Castelli W P. Epidenmiology of coronary

- heart disease; The Framingham Study.
Am J Med 1984;76:4-12
- 3) Kinjo K, kimura Y, Shizato Y, et al: An epidemiological analysis of cardiovascular diseases in Okinawa, Japan. Hypertens Res 1992;15 :111-119.
- 4) Kimura Y, Takishita S, Muratani H, et al: Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. Intern Med 1988; 37: 736-745.
- 5) The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group; Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Serum cholesterol and risk of end-stage renal disease in a cohort of mass screening. Clin Exp Nephrol 1998;2:18-24.
- 2) Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, Okumura K, Ikemiya Y, Muratani H, Fukiyama K. Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. Jpn Circ J 1998;62:7-14.
- 3) Okumura K, Iseki K, Wakugami K, Kimura Y, Muratani H, Ikemiya Y, Fukiyama K. Low serum cholesterol as a risk factor for hemorrhagic stroke in men - A community-based mass screening in Okinawa, Japan-. Jpn Circ J 1999;63:53-58.
- 4) Fukiyama K, Kimura Y, Wakugami K,

Muratani H. Incidence and long-term prognosis of initial stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. Hypertens Res 2000;23: 127-135

2. 学会発表

1. 井関邦敏。(長寿の要因)末期腎不全発症の危険因子。第34回日本循環器管理研究協議会総会,1999,6-11
2. 井関邦敏。循環器疾患の危険因子について：沖縄県総合保健協会の成績から。第44回予防医学事業全国大会(宜野湾市)1999,11-25
3. 第244回日本内科学会九州地方会。多発性硬化症(MS)類似の症状を呈した全身性エリテマトーデス(SLE)の一例。武村克哉、田名毅、小嶺幸弘、井関邦敏、村谷博美、終山幸志郎。1999,2-6.
4. 第17回沖縄県人工透析研究会。Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)による透析患者水分量の検討。与儀恵子、津嘉山光子、田名毅、井関邦敏、小田正美、宮里朝矩、宮里実、名嘉栄勝、津覇美幸、山川健一、嘉川春生、米納浩幸、菅谷公男、小山雄三、秦野直、小川由英。1999,3-14
5. 第17回沖縄県人工透析研究会。沖縄県の透析医療の現況。井関邦敏。1999,3-14
6. 第17回沖縄県人工透析研究会。当院における透析機械保守点検についての検討。上江洲安之、田名毅、井関邦敏、小川由英。1999,3-14
7. 第17回沖縄県人工透析研究会。原因不明の左腕横紋筋融解症による急性腎不全の一例。嘉川春生、小田正美、津覇

- 美幸、山川健一、宮里実、米納浩幸、宮里朝矩、菅谷公男、小山雄三、秦野直、田名毅、井関邦敏、小川由英、佐久田斉。1999,3-14
8. 第245回日本内科学会九州地方会(福岡)。両側腎被膜下出血がみられた多発動脈炎の一例。田名毅、井関邦敏、村谷博美、柗山幸志郎。1999,5-8
9. 第63回日本循環器学会学術総会(東京)。心筋梗塞の発症率および危険因子に及ぼす性、年齢の影響：一地域大集団における検討。湧上聖、井関邦敏、柗山幸志郎。Jpn Circ J 63:Suppl 1:238, 1999
10. 第96回日本内科学会総会講演会(東京)。人間ドック受診者の糖尿病と血圧の年齢階級別関連。大城さおり、戸澤雅彦、井関邦敏、池宮喜春、柗山幸志郎。日内会誌(臨時増刊号) 88:182, 1999
11. 第44回日本透析医学会学術総会(横浜)。血清CRP濃度と透析患者の予後。井関邦敏、戸澤雅彦、吉晋一郎、宮城信雄、柗山幸志郎。透析会誌 32:Suppl 1:675, 1999
12. 第44回日本透析医学会学術総会(横浜)。透析患者における入院の予後に及ぼす影響。戸澤雅彦、井関邦敏、柗山幸志郎。透析会誌 32:Suppl 1:827, 1999
13. 第44回日本透析医学会学術総会(横浜)。井関邦敏。ミニレビュー“透析患者の高血圧管理”
14. 第44回日本透析医学会学術総会(横浜)。長期間生存した糖尿病透析患者の臨床疫学的検討。砂川博司、井関邦敏、上原元、西銘圭蔵、潮平芳樹、和気亨、吉晋一郎、戸澤雅彦、柗山幸志郎。透析会誌 32:Suppl 1:617, 1999
15. 第42回日本腎臓学会学術総会(横浜)。慢性透析患者における血圧、体重の季節変動。戸澤雅彦、井関邦敏、柗山幸志郎。日腎会誌 41(3):368, 1999
16. 第34回日本循環器管理協議会総会(沖縄)。沖縄県住民の食塩、カリウム摂取量と血圧値。川崎晃一、伊藤和枝、井関邦敏、井関ちほ、大城さおり、瀬底正吾、池宮喜春。1999,6
17. 第34回日本循環器管理協議会総会(沖縄)。生活習慣からみた糖尿病、高血圧の有病率。大城さおり、井関邦敏、瀬底正吾、池宮喜春、柗山幸志郎。1999,6,
18. 第22回日本高血圧学会総会(高松)。高血圧の家族歴、肥満、糖尿病、高脂血症の集族と高血圧の関連。戸澤雅彦、瀬底正吾、大城さおり、井関邦敏、池宮喜春、柗山幸志郎。抄録集 60, 1999
19. 第246回日本内科学会九州地方会(熊本)。収縮性心外膜炎による透析困難症の一例。前原愛和、田名毅、當真隆、砂川長彦、村谷博美、柗山幸志郎、井関邦敏。1999,8-21
20. 第19回沖縄県人工透析研究会。沖縄県の透析医療の現況。井関邦敏。2000,3-12
21. 第18回沖縄県人工透析研究会。糖尿病I型による透析導入の一例。嘉手川豪心、川合志奈、津覇美幸、呉屋真人、嘉川春生、小田正美、内藤絢子、宮里朝矩、菅谷公男、小山雄三、秦野直、山里正演、井関邦敏、小川由英、仲宗

根啓樹。2000, 3-12

- 2 2 . Iseki K, Kimura Y, Wakugami K, Okumura K, Muratani H, Fukiyama K. Comparison of the effect of blood pressure on the development of stroke, acute myocardial infarction, and end-stage renal disease. 2nd China-Japan Hypertension Symposium. 1999,10-4
- 2 3 . Iseki K, Tozawa M, Fukiyama K. Prevalence of hospitalization and the risk of death inpatients on chronic dialysis. J Am Soc Nephrol 10:284A-285A, 1999

厚生科学研究補助金（長寿研究事業）

分担研究報告書

沖縄地域住民の末期腎不全発症率と予後決定因子

分担研究者 井関 邦敏 琉球大学附属病院血液浄化療法部助教授

沖縄県は人口移動が少ないために悉皆性の高い疫学調査が可能である。沖縄透析研究（OKIDS）では、すでに透析患者をコンピューターに登録している（1971年～1999年）。沖縄県総合保健協会によって毎年実施されている住民検診の、1983年度の検診成績をもってコホートをつくり、1983年～1993年（10年後まで）の慢性透析患者とのデータを照合することにより、検診データの末期腎不全発症に及ぼす影響を検討した。1）腎不全の予測因子として有意であったものは男性、蛋白尿、血尿、拡張期血圧、血清クレアチニン値の軽度上昇（男 ≥ 1.4 mg/dl、女 ≥ 1.2 mg/dl）であった。これらの因子が発見された例について、どのように管理すべきか、今後慎重に検討する必要がある。2）生命予後を規定する因子として有効であったのは血清アルブミン値および血清CRP値であった。低アルブミン血症および高CRP血症を呈する患者は栄養状態が不良で、多くは感染症、心不全および脳卒中で死亡した。血清アルブミン値および血清CRP値のモニターにより、早期より栄養状態を改善することにより生命予後の改善もできると期待される。

キーワード：検診、末期腎不全、補正オッズ比、累積発症率、血清アルブミン、血清CRP

A. 研究目的

1. 目的：一般住民検診受診者より末期腎不全の発症者を特定し、検診成績から見た末期腎不全の発症危険度について検討を行う。また、末期腎不全に至った患者についてその生命予後を規定する因子を検索する。

2. 背景：末期腎不全による透析導入患者は増加の一途をたどっている1)。透析療法は医療費が高額なことに加え、患者個人の制約も大きく社会経済的な負担となっ

ている。沖縄県下全域で行われた1983年度の住民検診をもとにコホートをつくり、検診成績とOKIDSの登録患者対応させ、末期腎不全の発症危険因子の検討が可能である。末期腎不全は高血圧、糖尿病等の循環器疾患の終末像であり、生活習慣病の一つと考えられる。ほぼ健康と考えられる住民より得られた検診の結果より、末期腎不全の発症危険因子を同定することは、末期腎不全の早期発見、早期治療に大きく貢献する。

B. 研究方式

1. 対象患者：1983年度(1983年4月1日～1984年3月31日)の、沖縄県総合保健協会(池宮喜春理事長)の検診受診者(地域、職域、人間ドック)で、重複を除いた107,192人(男51,122,女56,070)。2) 18才以上の県民の約14%が検診を受診している(60才以上では25%、80才以上の高齢者は男性で1,221人、女性で2,206人)。

エンドポイントである末期腎不全は慢性透析療法に導入され、一ヵ月以上生存した患者とした。3) 検診終了時点から10年後の1994年3月31日までの沖縄透析研究(OKIDS)登録患者を対象に1983年の検診の有無を調査した。氏名、性、生年月日より同一人と思われる例については、住所、病歴その他により確認した。1991年1月1日現在で沖縄県下における慢性血液透析施行中の患者1,243名(男719,女524)のコホートを前向きに調査した。また県内の一透析施設の協力により血清CRP値と予後の関係を調査した。

2. 統計処理：検診受診者については、氏名、性、検診日、生年月日、郵便番号、身長、体重、血圧、検尿(蛋白尿、血尿、糖尿)、血液生化学(BUN、クレアチニン、尿酸、コレステロール)等のデータが入力されている。血液生化学のデータは受診者の中より希望者および血圧、検尿に異常を指摘された例に施行されている。

OKIDS登録者の末期腎不全の原疾患を慢性腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、多発性のう胞腎、腎硬化症、およびその他の6項目に分類した。死因については、心不全、突然死、脳血管障害、感染症、透析中止(悪液質)およびその他の6項目に分

類した。透析開始日より腎移植、県外転出、または死亡まで追跡し、Kaplan-Meier法により生存曲線を求めた。

検診受診時の血圧、身長、体重、検尿、血液生化学データ等の末期腎不全発症に及ぼす影響を検討し、検診後10年間までの透析導入の有(1)、無(0)を目的変数として、各因子の寄与をLogistic解析による分析をおこなった。

C. 研究結果

1. 1983年度受診者の背景因子：検尿(Ames試験紙)で1+以上を異常例とした。女性では蛋白尿が2-7%、血尿が7-15%、両方陽性が1-2%であった。加齢とともに異常例が増加する傾向にあり、特に女性では血尿陽性例が70歳代では約15%と高頻度に認められた。収縮期血圧は30歳代の男性の平均125.6mmHgから70歳代で141.2mmHg、女性では平均116.1mmHgから142.8mmHgへと上昇した。拡張期血圧は30歳代の男性で平均79.0mmHgから70歳代で79.1mmHg、女性で72.3mmHgから80.0mmHgであった。血清コレステロールのデータ数は、38,053人(男17,859、女20,194)で中央値は192mg/dlであった。血清コレステロール値を4等分すなわち ≤ 167 mg/dl、168-191mg/dl、192-217mg/dl、 ≥ 218 mg/dlに4群に分けた(4)。血清クレアチニンのデータ数は14,609人(男5,613、女8,996)で、2.0mg/dl以上の異常高値例は約0.2%であった(5)。

2. 末期腎不全発症者：1991年以降も予測値(3)を上回る速度で増加している。年度毎の新規導入数は232(1991)、255(1992)、282(1993)、290(1994)、279(1995)、326(1996)、および373(1997)であった。導入時の平均年

年齢は 55.9 才(1991)、56.5 才(1992)、55.4 才(1993)、58.5 才(1994)、60.0 才(1995)、59.6 才(1996)、59.7 才(1997)であった。腎移植の件数は 20(1991)、8(1992)、15(1993)、19(1994)、14(1995)、19(1996)、14(1997)で依然として増加の傾向がみられない。

3. 末期腎不全の発症危険因子：検診受診者で OKIDS 登録患者は 193 人(男 105、女 88)であった(2)。男性は女性に比し明らかに危険度が高かった(補正オッズ比 1.41、95%信頼限界 1.04-1.92)。年齢は有意な危険因子ではなかった(補正オッズ比 1.11、95%信頼限界 0.99-1.24)。末期腎不全の危険因子としては第一に蛋白尿(補正オッズ比 14.9、95%信頼限界 10.9-20.2)、次に血尿(補正オッズ比 2.30、95%信頼限界 1.62-3.28)であった。試験紙の読みが 1+から 4+に増えるにつれて、オッズ比は 1.0 から 7.6、16.1、19.5 と著明に上昇した。残念ながら、糖尿についてはデータが十分ではなく検討ができなかった。末期腎不全の 10 年間の累積発症率は蛋白尿、血尿ともに陽性例が約 3%、蛋白尿のみ陽性例で 1.5%、血尿のみ陽性例で 0.2%以下である。

収縮期血圧の補正オッズ比 1.10(95%信頼限界、0.96-1.26)、拡張期血圧のオッズ比 1.39 (95%信頼限界、1.17-1.64)と拡張期高血圧のみが有意の危険因子であった。6) 10 年間の人口 10 万対の累積発症率は収縮期血圧 150-159mmHg で 450 人であったが、160mm Hg 以上では約 200 人と低下した。拡張期血圧では ≤ 69 mmHg から 110mmHg へと血圧が上昇するにつれて約 50 人から 1,200 人へと著明に増加した。

年齢による血清クレアチニン値の変動はわずかであった。末期腎不全発症の補正オ

ッズ比は 3.92(95%信頼限界、2.88-5.34)で、蛋白尿について大きな危険因子であった(5)。男性では 1.4mg/dl から、女性では 1.2mg/dl から有意に危険が増加した。男性は女性に比し約 0.2mg/dl 程血清クレアチニン値が高値であり、このことが男性に末期腎不全が多い原因の一つと考えられる。逆に同一レベルの血清クレアチニン値でみると、どのレベルでみても女性の方が末期腎不全の累積発症率が大であった。血清クレアチニン値は 2.0mg/dl から透析導入までの平均期間は 64ヶ月であった。

体格(Body mass index,BMI)を <20.0、20.0-21.9、22.0-23.9、24.0-25.9、26.0-27.9、 ≥ 28.0 kg/m² の 6 群に分けた。人口 10 万対の 10 年間の累積発症率は BMI 群別に、男で 123、179、237、201、275、293、女で 141、201、153、80、204、223、男女併せて 133、191、194、140、238、251 であった。年齢、検尿所見、血圧を考慮した Logistic 解析では補正オッズ比が男 0.99 (95%信頼限界、0.92-1.13)、女 0.83(0.72-0.96)で、女性では BMI が大きくなるほど末期腎不全の危険率は低下した(7)。

血清コレステロール別にみると、血清コレステロールが上昇するにつれて、末期腎不全の累積発症率(10 年間、人口 10 万対)は 179、216、315、334 と増加した。年齢、性、蛋白尿、血尿の因子を考慮した補正オッズ比は 1.10(95%信頼限界、0.91-1.33)であった(8)。高脂血症は有意な危険因子とは考えにくいですが、沖縄県では 300mg/dl 以上の著明な高脂血症を呈する人が少なかったことも、影響していると考えられる。

4. 末期腎不全患者の生命予後：1995 年度末までの 5 年間で死亡者 342、腎移植 45、

県外転出 12 名であった。総観察期間は 5,110.3 人年であった。血清アルブミン値の補正オッズ比 (95 % 信頼限界) は 0.77(0.64-0.91)で高値程、生命予後が良好であった。血清 CRP の高値群($\geq 10\text{mg/L}$, 35 人)の生命予後は低値群($< 10\text{mg/L}$, 128 人)比し有意に不良 (補正オッズ比 3.48、95%信頼限界 1.76-6.89) であった。

D. 考察

慢性透析患者が増加しているのは沖縄だけではなく、全国的 (1,9) および世界的 (10) な傾向であり、いづれも糖尿病患者の増加、導入時平均年齢の高齢化が指摘されている。最近さらに人種ないし地域的な食生活の激変等が関与していることも話題となっている (11)。

我々はすでに集団検診で検尿所見の異常、高血圧を指摘されても、その後の管理が充分でないことを指摘した (2)。蛋白尿、高血圧症例でも無症状のことが多く、又一般の医療機関でも特に問題なしとされている例が多いようである。検診で蛋白尿を示す例をどのような生活指導をすべきか、早期の精査および薬物療法の有効性等を今後検討する必要がある。

また、我々は低アルブミン血症を指標とする低栄養状態が透析導入時および維持期の患者の生命予後に強く関与していることを報告した (12,13)。一方、腎不全の進行防止の目的で蛋白制限が実施されている。尿毒症症状の改善および若干の進行の抑制が報告されている。しかし、蛋白制限が強すぎると、低栄養状態を惹起することとなり、透析導入後の生命予後は悪化する。従って、過度の蛋白制限は危険である。

一般に腎不全ではアルブミン合成能は保たれており蛋白質の摂取量が増加すれば、血清アルブミン値も上昇すると考えられる (14)。低アルブミン血症が直ちに栄養不良を意味しないが、その原因は検索する必要があると思われる。腎不全では消化管の浮腫、うつ状態、尿毒素などにより食欲不振がおこりやすくなっている。最近、低アルブミン血症では心不全も起こりやすいことが報告されている (15)。低アルブミン血症の積極的な是正によりどの程度死亡率が減少するか、今後の検討課題である。血清 CRP は感染症および炎症状態で高値となり、これらの原因の一部として尿毒症のコントロール不良、透析療法自体に起因するものなど考慮しなければならない。

E. 結論

1983 年度の集団検診受診者のデータより、腎疾患の始まりから末期腎不全に至る一連の過程を解析できるようになった。無症状のことが多い蛋白尿、血尿、高血圧、軽度の血清クレアチニンの上昇を有する住民に対して今後どのような管理指針を示すべきかさらに検討が必要である。食生活等、住民をとりまく環境の激変も末期腎不全の増加の一因となっていると考えられる。今後、喫煙、飲酒、運動習慣等のデータも加え解析を進める予定である。

一旦透析療法に導入された後にも、日々の栄養摂取量、感染症、炎症等にたいするきめこまかいケアが重要である。

F. 引用文献

- 1) 我が国の慢性透析療法の現況(1997 年 12 月 31 日現在 日本透析医学会.1998)

- 2) K Iseki, C Iseki, et al: Risk of developing renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 49: 800-805, 1996.
 - 3) K Iseki, N Kawazoe, et al: Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int* 43:404-409, 1993
 - 4) K Wakugami, K Iseki, et al: Serum cholesterol and risk of acute myocardial infarction in a cohort of mass screening in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 62:7-14, 1998
 - 5) K Iseki, Y Ikemiya, et al: Risk factors of end-stage renal disease and serum creatinine in a community-based mass screening. *Kidney Int* 51:850-854, 1996.
 - 6) K Iseki, Y Ikemiya, et al: Blood pressure and risk of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 49: Supply 55:S69-S71, 1996.
 - 7) K Iseki, Y Ikemiya, et al: Predictors of end-stage renal disease and mass index in a screened cohort. *Kidney Int* 52: Suppl 63:S169-S170, 1997.
 - 8) K Iseki, Y Ikemiya, et al: Serum cholesterol and risk of end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Clinical and Experimental Nephrology* 2:18-24, 1998.
 - 9) M Odaka: Mortality in chronic dialysis patients in Japan. *Am J Kidney Dis* 15: 410-413, 1990.
 - 10) AR Hull, TF Parker: Proceeding from the morbidity mortality and prescription of dialysis symposium, Dallas, TX, September 15 to 17. 1989. *Am J Kidney Dis* 15: 375-385, 1990.
 - 11) K Iseki: Screening and prevention of renal disease: Large population study in Okinawa, Japan. *Nephrology* 4:S86-S89, 1999.
 - 12) K Iseki, N Kawazoe, et al: Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44:115-119, 1993.
 - 13) K Iseki, H Uehara, et al: Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28: 541-548, 1996.
 - 14) G A Kaysen, et al: Mechanism of hypo-albuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 48: 510-516, 1955.
 - 15) P S Parfrey, et al: Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia, *Kidney Int* 49: 1429-1434, 1996.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) kumura K, Iseki K, Wakugami K, et al. Low serum cholesterol as a risk factor for hemorrhagic stroke in men: A community-based mass screening in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 63:53-58, 1999
 - 2) seki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol, Dial and Transplant* 14:1956-1960, 1999
 - 3) Tozawa M, Iseki K, Yoshi S, Fukiyama K. Blood pressure variability as an adverse prognostic risk factor in end-stage renal disease. *Nephrol, Dial and Transplant* 14:1976-1981, 1999
 - 4) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Morita O, Yoshi S, Fukiyama K. Seasonal variation of blood pressure and body weight in patients on chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 19:660-667, 1999
 - 5) Iseki K, Kimura Y, Wakugami K, Okumura K, Muratani H, Ikemiya Y,