

20020530

厚生科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性に
関する大規模調査研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 工藤 宏一郎

平成15（2003）年4月

目 次

I 総括研究報告書

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性
に関する大規模調査研究

工藤 宏一郎

1

II 分担研究報告書

1 腎障害からの危険因子評価

猿田 享男

3

2 高血圧症からのアプローチ

荻原 俊男

5

3 高脂血症からのアプローチ

寺本 民生

6

4 一般人口集団での評価

藤岡 晨宏

7

5 糖尿病からのアプローチ

小田原 雅人

9

6 臨床検査全般からの評価

杉山 卓郎

10

7 データマネージメントと臨床疫学的解析

加藤 規弘

11

(資料) 一般検診集団での中間集計結果とクロス集計の抜粋

III 研究成果の刊行に関する一覧表

14

IV 研究成果の刊行物・別刷

15

総括研究報告書

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性に関する大規模調査研究

主任研究者 工藤 宏一郎 国立国際医療センター・病院 副院長

研究要旨 個々の患者に注目した場合、心血管系疾患の危険因子が重複して認められる傾向にあり、近年、「代謝症候群 (metabolic syndrome)」という病態が注目されている。特定の危険因子の重症度のみならず、重複の度合いも心筋梗塞や脳卒中の発症の重要な要因と考えられ、それらの相互関連性についての臨床的証拠を収集するために、6つの専門医療機関と一般地域集団とで、歩調を合わせて大規模にデータベース構築を開始した。

A. 研究目的

近年、evidence-based medicine (EBM) の重要性が認識されて、心血管系疾患の危険因子となる病態の治療到達レベルと心血管系疾患の予防・予後について多くの介入試験が実施された結果、治療ガイドラインが整備されてきた。個々の患者ではこうした危険因子が重複して認められる傾向にあり、特定の危険因子の重症度のみならず、重複の度合いも心筋梗塞や脳卒中の発症の重要な要因と考えられる。しかしそれらの相互関連性についての臨床的証拠は必ずしも十分といえない。本研究の目的は心筋梗塞や脳卒中の予防に関する危険因子間の関連を検討し、特に一般人口集団レベルで、期待される一次予防効果を達成するために必要な厚生行政の指針を提供することである。

B 研究方法

本研究では、高血圧、糖尿病、高脂血症、および肥満を主要な危険因子として注目し、それらの相互関連を評価するとともに、高血圧や糖尿病に合併する微量アルブミン・蛋白尿が心血管系エンドポイント（心筋梗塞と脳卒中）の独立した危険因子であるかどうかを検討する。エントリー時の評価項目として、既往歴、家族歴、服薬状況、嗜好品などの生活習慣に関する情報、各種臨床検査データを収集する。3年前の臨床検査データが入手できる症例については遡って各項目の経時的変化を調べる。また心筋梗塞や脳卒中の既往のある症例については関連する臨床データ（例えば心臓カテーテル検査の所見や頭部CT上での出血と梗塞の区別、など）を収集する。エントリー後、心血管系イベントの発生を追跡調査するとともに、3年目に上記検査項目を再評価する。一般人口集団として尼崎市の検診センター受診者を対象に、日常検診業務で測定する項目のうちから該当するものを選出して危険因子の評価に用いる。各研究分担者の医療機関受診者より合計 2000 名、検

診センター受診者より合計 5000 名を目標として追跡研究用のデータベースを構築する。

（倫理面への配慮）

国立国際医療センターで平成 13 年 11 月 14 日に研究計画書の倫理審査が行われ、本研究は人体から採取された資料等を用いない観察研究にあたり（平成 14 年 7 月の疫学研究に関する倫理指針）研究対象者に危険が及ぶ可能性は低く、研究内容の十分な説明、データ提供時の匿名化、参加拒否する権利を保証することなどを前提に、書面によるインフォームド・コンセントは必ずしも要しないという形で承認を受けた。その後、分担研究者の所属する6つの施設でも順次、倫理審査委員会に諮り、研究計画書の追認を行った。

C 研究結果

上述したごとく、本研究では6つの専門医療機関と1つの地域の検診センターを実施場所として大規模追跡調査研究を行い、心筋梗塞や脳卒中などの致死的心血管疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症や肥満など）の相互関連性を検討した。

① 6つの専門医療機関におけるエントリー時および3年前のデータ収集

当初の目標症例数 2000 人を超える、2093 人分の被験者データ（男女比は 1 2 1）が収集された。その内訳は、慶応大学（350 人）、大阪大学（358 人）、朝日生命成人病研究所（355 人）、国立国際医療センター（372 人）、帝京大学（370 人）、虎の門病院（288 人）であった。生活習慣病の相互関連性を検討するために、収集する臨床情報のフォーマットは共通化し、現症（内服薬剤の種類を含む）、生活歴、既往歴、家族歴、臨床検査値の5つのカテゴリー約 50 項目にわたる情報をエントリー時および3年前の2ポイントで収集した。

② 一般地域集団におけるデータ収集

一般地域集団として前向き調査を行う尼崎市の検

診センターにおいては、平成14年12月現在までに目標症例数5000人を超える、5534人の被験者データ(男女比は1.5:1)が収集された。これは平成14年7月より生活習慣に関する問診表を追加して、参加同意の得られた受診者が連続的に登録されたものであり、当該検診センターにおける実態をほぼ反映していると考えられる。年齢は男性47.3±12.7歳、女性48.9±11.9歳(平均±標準偏差)であり、生活習慣病の罹患率は以下のごとくであった。高血圧(140 and/or 90mmHg以上)男22.3%、女17.3%、高脂血症(T chol≥220mg/dL or TG≥150mg/dL or HDL-C≤40mg/dL)男49.4%、女42.0%、糖尿病(空腹時血糖≥126mg/dL)男8.1%、女3.5%、肥満(BMI≥25kg/m²)男29.3%、女18.7%。さらに、これら4つの病態が重複する「死の四重奏」は全体の1%(53人)で、一般的に報告されている数値とほぼ一致していた。

③データ・マイニング手法の検討

一般地域集団で実施する問診表の質問項目を中心に生活習慣病発症リスクへの寄与度を、いくつかの解析アルゴリズムにて検証した。

D. 考察

心血管系疾患をすでに発症した人々を対象とすれば、一次予防に関する後向きの調査研究を行なうことは可能である。一方、前向きの調査研究を専門医療機関で行なう場合、受診の契機となった危険因子に先ず注目するため、他の危険因子の評価は二次的な解析に頼ることが多い。従って、特定の危険因子だけに注目して受診者を選別することは、他の危険因子との相関を調べる上である程度の偏りを生ずる危険性があり、それを補うためには多角的に危険因子の選出および評価を行なう必要がある。本研究によって得られる成果は、複数の医療機関で各々異なる危険因子を一次的な選別基準として評価し、危険因子の相互関連性について包括的な臨床的証拠を提供すること、さらに地域医療と連携して一般人口集団での一次予防を主眼とした保健医療システムを確立することに、貢献できると期待される。

E 結論

本年度の研究成果の意義と今後の発展性に関しては、以下の2点にまとめられる。①6つの専門医療機関で歩調を合わせて大規模にデータ収集を開始し、各機関で追跡調査研究を行える体制を整えた。②尼崎市検診受診者におけるデータ収集を開始した。今後は一般地域集団における大規模データベースとして経時的にデータを蓄積し心血管イベントなど多面的な解析を行っていく。

F 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

特記すべきものなし。

H 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

分担研究報告書

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性に関する大規模調査研究
～腎障害からの危険因子評価～

分担研究者 猿田 享男 慶應義塾大学医学部内科 教授

研究要旨 慶應義塾大学医学部は、高血圧、糖尿病、高脂血症や肥満などの心血管系疾患の危険因子どうしの相互関連性を、腎障害の側面から探究する専門医療機関として、昨年度 350 人の被験者をエントリーし臨床データを収集した。本年度はエントリー患者のうち 3 年前の臨床データが入手できるものを選出し、250 人分の過去データを収集した。今後は経時的データの解析を行い、腎障害進展に対する危険因子の評価を行う。

A 研究目的

高血圧、糖尿病、高脂血症や肥満などの「生活習慣病」の患者においては、高率に心筋梗塞や脳卒中などの致死的心血管系疾患が発症することが示されてきた。本研究ではそれらの危険因子どうしの相互関連性について探究するため、複数の専門医療機関及び地域の検診センターを実施場所として大規模追跡調査研究を行なう。そのなかで慶應義塾大学医学部は腎障害に対する危険因子の評価を担当する。

B 研究方法

本研究で、当施設は特に腎障害に対する危険因子の役割を検討するため、微量アルブミン尿や蛋白尿を呈する症例が多く含まれると予想される腎臓内科外来において被験者をエントリーした。平成 14 年 3 月中旬に慶應義塾大学病院の腎臓内科外来を受診中の高血圧、糖尿病、高脂血症、及び肥満を呈する対象症例 350 人を連続的にエントリーし、他の 6 施設と共通のフォーマットを用いて臨床情報を収集した。本年度はエントリーした 350 人の被験者の病歴記録から、3 年前の臨床データの入手できる症例に関して、昨年度と同一のフォーマットを用いて情報収集した。高血圧、糖尿病、高脂血症、及び肥満を 4 つの主要な危険因子として注目し、それらの相互関連性を評価するとともに、高血圧や糖尿病に合併する微量アルブミン・蛋白尿が心血管系エンドポイント（脳卒中や心筋梗塞）の独立した危険因子と成りうるか否かを検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は人体から採取した試料等を用いない観察研究で研究対象者に危険が及ぶ可能性は低い。そのため個々の被験者に対するインフォームド・コンセントに代えて、平成 13 年 12 月 6 日疫学合同会合会議資料

の「疫学研究に関する倫理指針（案）」に沿った内容の研究実施に関する情報公開を行う事で、平成 14 年 1 月 28 日に慶應義塾大学の倫理委員会で承認された。

C 研究結果

蛋白尿陽性者（尿蛋白定性±以上）は、随時尿所見の得られた 311 人中 135 人と高率に含まれていた。問う施設では、糖尿病性腎症は主に内分泌代謝科外来で評価されるため、微量アルブミンの定量値がほとんど入手できなかった。危険因子の組み合わせによるサブグループに被験者 350 人を分類し、平成 14 年 3 月時点でのサブグループ間での腎障害の程度を比較した。高血圧、糖尿病、高脂血症をすべて有する群 6 人の尿蛋白定性結果は[(-)0 人(0%), (±)2 人(33%), (1+)1 人(17%), (2+以上)1 人(11%), データなし 2 人(33%)]であり以下同様に、高血圧と糖尿病を有する群 20 人 [(-)9 人(45%), (±)1 人(5%), (1+)4 人(20%), (2+以上)5 人(25%), データなし 1 人(5%)]、高血圧と高脂血症を有する群 72 人 [(-)37 人(51%), (±)9 人(13%), (1+)3 人(4%), (2+以上)15 人(21%), データなし 8 人(11%)]、高血圧のみ有する群 243 人 [(-)127 人(52%), (±)30 人(12%), (1+)28 人(12%), (2+以上)32 人(13%), データなし 26 人(11%)]、高脂血症のみ有する群 9 人 [(-)3 人(33%), (±)2 人(22%), (1+)0 人(0%), (2+以上)2 人(22%), データなし 2 人(22%)] という結果であった。

D 考察

高血圧と腎障害とは互いに増悪因子となり、悪循環を形成しつつ病態が徐々に進行すると考えられる。腎障害の有無による危険因子の増悪度や、それらが心血管系エンドポイントに与える影響を複合的かつ経時的に観察することで「実践的」なエビデンスを探究す

ることができる。予備的結果とはいえ、危険因子が重複するほど、尿蛋白が増加する傾向が認められた点は興味深い。但し、サブグループ化においては、重複度が上がるほど十分な該当者数が得られず、また尿蛋白の評価が半定性結果に基づくため、腎障害の（定量的）評価をする意味では注意を要する。血清クレアチニン値に関しては明確な有意差を示すに至っておらず、今後、他施設の結果と合わせた大規模サンプルでの解析が必要である。

E 結論

危険因子が重複すればするほど、尿蛋白の増加する傾向が認められた。

F 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

特記すべきものなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性に関する大規模調査研究
～高血圧症からのアプローチ～

分担研究者 荻原俊男 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学講座教授

研究要旨：致死的心血管系疾患の原因の中で最も頻度の高い高血圧からのアプローチを行う。本研究では、専門医療機関の一つとして、データ・マイニングのためのアンケート調査を 350 人に実施した。高血圧感受性遺伝子解析では、低レニン性高血圧と α アデュシン遺伝子、non-dipper 型とアンジオテンシノーゲン遺伝子多型の関連を報告するとともに、尼崎研究の検体収集を開始した。

A. 研究目的

超高齢化社会を迎える我が国の厚生労働行政において、心血管疾患の克服は最重要課題の一つである。なかでも高血圧は、重篤な心血管疾患を惹起する最も高頻度な危険因子であり、薬物療法の降圧効果が頭打ちとなりつつあるなか、その病因、病態の解明が待たれている。本研究では、古典的危険因子だけでなく、高血圧の遺伝因子から生活習慣に関わる因子までを幅広く検討し、遺伝・環境因子間の相互作用を検討するとともに、他の専門医療機関、および一般人口を対象とした集団検診機関との比較を行う。

B. 研究方法

観察研究の手法を用いた本コホート研究計画は、国立国際医療センター倫理審査委員会承認された後、大阪大学医学部倫理審査委員会追加承認された。同大学附属病院の老年・高血圧内科外来において、昨年度末リストアップした被験者 (n=350) に対してアンケート調査を行い、エントリー時と 3 年前の診療情報に関して、データ収集を行った。一方、共同研究を進める農村部一般集団を対象とした大規模疫学研究の 0 研究において、アンジオテンシノーゲン遺伝子 T+31C 多型 (AGT/T+31C) および α アデュシン遺伝子 Gly460Trp 多型 (ADD1/Gly460Trp) を TaqMan PCR 法を用いて検討した。さらに、大阪大学に近い尼崎市の診療所および一般集団を主な対象とした大規模前向き調査研究「尼崎研究」の倫理審査も完了し、検体収集に着手した。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に基づき、課題名「高血圧および関連合併症における疾患感受性遺伝子の解析」の実施計画書を提出し、大阪大学ヒトゲノム研究倫理審査委員会の承認（許可番号 19）を受けた上で、ゲノム解析を実施した。

C. 研究結果

疫学研究および遺伝子解析に関する倫理審査はすべてクリアされ、350 名のアンケート調査を実施し、国際医療センターで疫学データの解析を行った。一方 0 研究では、AGT/T+31C、ADD/Gly460Trp の検討を行った。AGT/T+31C と高血圧との直接の関連は認められなかったが、C+31 アリル保有に応じて夜間降圧が有意に減弱した。すなわち C+31 アリル保有者には、non-dipper 型の多いことが示された。食塩感受性高血圧のリスクとされる ADD/Trp460 アリルは、集団全体での検討で有意な関連は認められなかったが、低レニン活性を示す若年者においては、高血圧の感受性を有意に高めた。尼崎市民健康開発センター・ハーティ 21 および尼崎市医師会と共同で進める尼崎研究では、倫理審査が完了し、平成 14 年 8 月から本格的なアンケート調査、および遺伝子解析のための検体収集を開始した。現在までに 3000 名を超える被験者検体を収集している。

D. 考察

高血圧感受性遺伝子解析により、食塩感受性のリスクを高める多型の一つが明らかとなった。また、専門医療機関と一般集団でのアンケート調査、および検体収集が開始され、大規模コホート研究におけるデータマイニングの基盤整備が完了した。

E. 結論

ゲノム疫学研究結果に基づき、生活指導や服薬内容を個別化することは有効な施策と考えられる。

G. 研究発表 論文発表

- 1 Katsuya T *et al*, *J Hypertens* 20 2017-2021, 2002
- 2 Sugimoto K, *et al*, *J Hypertens* 20 1779-1784, 2002
- 3 Fujiwara T & Katsuya T*, *et al*, *Am J Hypertens* 15 626-632, 2002 (double 1st author)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性に関する大規模調査研究
～高脂血症からのアプローチ～

分担研究者 寺本民生 帝京大学医学部内科学講座教授

研究要旨 2002年に作成された動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは、動脈硬化性疾患を予防する上での脂質管理目標値が、その危険因子の重さに応じて決定されている。この診療ガイドラインに基づき、我々の施設の外来患者を対象として脂質管理目標値の達成度を調査した。その結果、二次予防患者でのコレステロール治療はやや不十分であることが判明した。

A 研究目的

高脂血症が動脈硬化性疾患の重要な危険因子であることは明らかである。2002年に動脈硬化性疾患診療ガイドラインが作成され、高脂血症患者の脂質管理目標値がその危険因子の重さによって決定されている。このガイドラインに基づき、我々の施設の外来患者を対象として脂質管理目標値の達成度を調査した。

B 研究方法

当院に高脂血症、糖尿病にて外来通院中の270症例（男性115例、女性155例、平均年齢61.5±11.7才）を検討対象とした。患者に口頭もしくは書面でアンケート調査を実施し、喫煙歴および心疾患の家族歴等を調べた。その他の危険因子である耐糖能異常、高血圧、低HDL-C血症の有無に関しては臨床検査値および診察所見より判定した。

（倫理面への配慮）

平成13年に当大学倫理委員会で研究計画書の倫理審査が行われた。本研究は人体から採取した試料等を用いない観察研究で研究対象者に危険が及ぶ可能性は低く、データ提供時の匿名化など、しかるべき要件を満たす限り、インフォームドコンセントは必ずしも要しないという形で承認を受けた。

C 研究結果

エントリー調査時における被験者の血清脂質データはTC219.9±34.0, TG163.8±120.8, HDL-C 55.2±15.9, LDL-C（計算値）127.5±33.4(mg/dl)であった。合併する危険因子としては、多い順に、加齢（83.8%）、耐糖能障害（75.7%）、高血圧（51.4%）、喫煙（28.0%）、低HDL-C血症（12.5%）心疾患の家族歴（4.6%）であった。2002年日本動脈硬化学会ガイドラインのカテゴリーに従って分類すると、

カテゴリーA 2.3%, B1 7.4%, B2 10.3%, B3 6.8%, B4 66.9%, C 6.2%であった。LDL-C管理基準を満たしていたものは全体で44.8%であり、カテゴリー別ではA 83.3%, B1 61.8%, B2 64.7%, B3 39.3%, B4 55.2%, C 25.0%であった。これは薬物療法を行っている群でも行っていない群でも同様な傾向を示していた。男女別で見ると、男性55.7%、女性44.3%と女性で管理基準達成率が低かった。また糖尿病合併例でもLDL-C管理基準を満たしていたのは男性50.5%、女性29.3%で明らかに女性の方が低かった。

D 考察

男性に比して女性で管理基準達成率が低い傾向にあったことは、一般に女性の動脈硬化性疾患発症リスクが低いことが、医療従事者の治療内容に影響を与えている可能性がある。また一次予防患者（カテゴリーA, B）で目標値の達成率がかなり高率であったにも関わらず、二次予防（カテゴリーC）でかなり低値であったことは、今後の治療対策上の問題である。

E 結論

動脈硬化性疾患危険因子が集積している患者では、より厳重な脂質管理が必要であることは明かである。一次予防患者ではこの理念に従った治療がかなり実行されているようであるが、二次予防患者ではまだ十分な血清脂質管理がなされていないと考えられる。

F 健康危険情報

特記すべきものなし。

G 研究発表

特記すべきものなし。

H 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

分担研究報告書

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性に関する大規模調査研究

～一般人口集団での評価～

分担研究者 藤岡 晨宏 尼崎健康医療事業財団 市民健康開発センター所長

研究要旨 生活習慣（ライフスタイル）と生活習慣病の発症、さらに生活習慣病に起因する致死的心血管疾患の発症との相関を追跡調査することを目的とし、尼崎市民健康開発センターに検査の為に毎年来所する受診者（リピーター）集団のデータベースを作成した。本データベースを用いて、生活習慣が関連する疾患および年次毎の検査成績の推移に及ぼす影響に関して、統計学的検討を行った。

A. 研究目的

高血圧 糖尿病 高脂血症 肥満などの生活習慣病が、脳卒中や心筋梗塞などの致死的心血管疾患の発症の危険因子となることは既に知られている。これらの疾患はその名前が示す通り、生活習慣（ライフスタイル）と深く関連すると想定される。本研究では検診センターの受診者を対象として、生活習慣病に関するアンケート調査を二者択一の形式で行い“生活習慣スコア”を作成する。このスコアと生活習慣病ならびに心血管疾患の罹患率・罹病状況との相関について、統計学的検討を行う。

B 研究方法

昨年度に登録した市民健康開発センター受診者（35歳から64歳まで）の中で、平成14年7月から平成15年3月までに受診し、生活習慣に関するアンケート提出に同意した被験者をデータベース化した。アンケート調査20項目の各々について、生活習慣病の予防に有用と考えられる回答を1点、悪影響を及ぼすおそれのある回答を0点として、生活習慣スコアを作成した。本スコアにおいて、0-5点をI群、6-10点をII群、11-15点をIII群、16-20点をIV群として比較した。さらに生活習慣病および心血管疾患（脳卒中や心筋梗塞）の既往歴と、過去1年間での新規罹病状況についても検討を試みた。血圧と血糖値については当センターが採用している4段階評価法に基づいて、「改善—増悪—不変」の推移と生活習慣スコアとの関連について検討した。また飲酒については飲酒量を4段階、喫煙については嗜好の有無によって2段階に分類した。

（倫理面への配慮）

昨年度、本研究の開始にあたって、研究の趣旨および具体的計画を尼崎市医師会倫理委員会に申請し

2002年3月8日に審査、承認を得ている。

C 研究結果

本年度にアンケート調査を行った被験者数は5534人（2002年12月集計時点）で、そのうちデータベース登録された被験者（2年連続の受診者）は3943人であった。アンケートでの生活習慣スコアによる分類では、I群108名、II群957名、III群2064名、IV群814名であった。生活習慣スコアと生活習慣病の既往歴および新規罹病状況との相関を調べたところ、いずれもI群からVI群へとスコアが上がるにつれて罹患率が減少した。脳および心血管疾患については、既往歴に明らかな相関傾向は見られないものの、新規罹病状況はVI群においてのみ低率を示した。血圧の上昇（病態悪化）した者はVI群において低率を示した。血糖値の改善した者はI群において他群より低率を示した。飲酒量の増大に伴い血圧（3合83% 0合47%）、血糖値（3合83% 0合4.7%）の増悪率が上昇したものの、喫煙量とは明らかな相関が認められなかった。

D 考察

受診者アンケートから得られた生活習慣スコアと生活習慣病発症との間には明らかな負の相関が見られる。心血管疾患の新規罹病状況は、生活習慣スコアの高い、すなわち生活習慣に留意しているグループにおいて減少する。罹患率とは明らかな相関が見られなかったものの、一度発症すると検診に来なくなることも考えられ解釈には注意を要する。飲酒量による生活習慣病罹患率、血圧や血糖値の悪化は、生活習慣病の予防に節酒が必要であることを裏付けるものである。

E 結論

アンケート調査の結果、生活習慣病および心血管疾患の予防には生活習慣の改善が不可欠であると推定された。

F 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

特記すべきものなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

分担研究報告書

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性に関する大規模調査研究
～糖尿病からのアプローチ～

分担研究者 小田原雅人 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院内分泌代謝科 部長

研究要旨 虎の門病院を受診中の、心血管疾患の危険因子を保有する症例 約 350 名を研究対象とした。その多くは、糖尿病を含む耐糖能障害を有する者であり、他に脂質代謝異常、高血圧、肥満等の危険因子を併せ持つものが多い傾向を認めた。当院では、長期間にわたって継続的に外来管理されている症例が多いため、喫煙等の生活習慣についての遡った情報の入手可能な症例が多かった。

A 研究目的

近年の大規模臨床試験により、大血管障害（脳卒中や心筋梗塞など）の発症が、糖尿病を含む耐糖能障害や、高血圧、高脂血症、肥満等に代表される“生活習慣病”、および喫煙、高脂肪食をはじめとする生活習慣そのものにより、促進されることが明らかとなってきた。しかし、これまでの大規模臨床試験の殆どは、個々の危険因子のリスク増大効果をみており、危険因子が複数存在した場合に、各々がどのように組み合わせるかで、心血管疾患の発症がどの程度影響されるかについては、必ずしも十分な情報が収集されていない。本研究は多施設共同の大規模追跡調査研究であり、上記課題に対する貴重な疫学的データの提供を目的とする。特に虎の門病院においては、大学病院とは違った角度から、専門医療を必要とする一般患者の「実態」に即したデータが入手できるという点で有用性が高い。

B. 研究方法

被験者データは、日常の臨床業務（外来患者管理）において実施されている臨床検査情報から収集された。殆どのケースで、一般生化学検査等の血液検査データの他に、胸部レントゲン写真や、心電図等が定期的に施行されており、心血管疾患の危険因子について、過去の臨床検査データおよび生活習慣に関わる情報も既に蓄積されている場合が多い。特に当院では、長期間にわたって継続的に外来管理されている症例が多いため、喫煙習慣や、食習慣に関するデータの信頼性・網羅性と有用性は高く、多面的な解析が可能と考えられる。

C. 研究結果

主任研究機関のプロトコールにそった形で、短期的、集中的に症例のエントリー作業を行った。被験

者は、当院内分泌代謝科を受診中で心血管疾患の危険因子を一つ以上有する患者であり、大半は、糖尿病を含む耐糖能障害、または高脂血症を有している症例で、しばしば高血圧の合併が認められた。医療機関の立地条件から、都心に勤務するビジネスマンの比率が高く、比較的、男性の割合が高いことが特徴的であった。また、喫煙習慣のあるものの割合は、我が国の平均的な男性喫煙率に比してやや低い傾向があった。また糖尿病専門外来に通院中であることから、耐糖能障害のなかでも、境界型より糖尿病をすでに発症している症例が多く、高トリグリセリド血症、高血圧、肥満等も合併する“代謝症候群”と考えられる症例も少なくなかった。

D 考察

危険因子の臨床的評価に当たっては、通常、心血管系イベントをエンドポイントとする。従って、危険因子の重複が多いことは、全体のイベント発生頻度が高くなることを示唆している。総じて、耐糖能障害を契機として定期的診療を要する者が被験者として平均的に組み入れられており、前向き追跡調査によって、危険因子相互間の心血管疾患発症への影響を解明するうえで貴重なデータベースとなるであろう。

E 結論

危険因子を複数併せもつ症例を解析することは、危険因子間の相互作用を解明する上で大きく貢献できると期待される。

F 健康危険情報 特記すべきものなし。

G 研究発表 特記すべきものなし。

H 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきものなし。

分担研究報告書

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性に関する大規模調査研究

～臨床検査全般からの評価～

分担研究者 杉山卓郎 （財）朝日生命成人病研究所臨床検査科部長

研究要旨 研究2年目にあたる本年度は、昨年度に引き続き研究協力してもらえる研究対象者のリストアップを行った。今年度はさらに、リストアップ済みの研究対象者に関して可能な限り3年前の臨床データの収集を行った。これにより、多くの医療情報を時系列に解析できる体制が整い、本研究における情報の質と量がより高められると期待される。

A. 研究目的

脳卒中や心筋梗塞などの致死的心血管系疾患は、高血圧や糖尿病、高脂血症などいわゆる「生活習慣病」を危険因子として保有する人々に高率に発症することが知られている。近年、これら個々の危険因子の治療レベルと心血管系疾患の予防効果について一般住民の間でも関心が高まってきているが、危険因子同士の相互関連性については必ずしも十分な情報がないのが実状である。本研究では、この課題に対し複数の専門医療機関および地域の検診センターを実施場所として大規模追跡調査研究を行うものである。このなかで（財）朝日生命成人病研究所は臨床検査全般からの評価を担当する。

B 研究方法

本研究では、地域の検診センターおよび専門医療機関を実施場所として大規模追跡調査研究を行う。研究対象者は今後継続して追跡調査可能な者とし、昨年度に引き続き本年度もリストアップを行った。リストアップされた者に関しては、各々の生活（習慣）歴、家族歴等を調査し、併せて各種臨床検査データを収集する。さらに、既にリストアップされた研究対象者に関しては、できる限り3年前に遡って各種臨床検査データを追跡調査することとした。この際の調査対象項目は、昨年度の報告書の通りである。

（倫理面への配慮）

研究対象者の個人情報保護に関しては、昨年度と同様に厚生科学特別事業総括研究報告書「疫学的手法を用いた研究等における生命倫理問題及び個人情報保護の在り方に関する調査研究」ガイドライン（平成13年4月）に従って行い、個人識別は暗号化し調査書には個人を特定できる情報は一切記載していない。

C 研究結果

昨年度に、前述の研究目的を達成するための臨床検査項目を決定したが、本年度はこれらについてエントリー時と同様、3年前に遡ったデータの収集に努めた。その結果、目標症例数に到達することができ、今後はこれらのデータを順次解析していく予定である。さらに、前向き追跡調査も行っていく。

D 考察

本研究での調査項目は、地域検診センターでも日常的に測定されているものが多く、相互比較のための十分な調査対象症例数を確保することができると期待される。但し、3年前に遡ってのデータ収集やオプションとして加えられた特殊検査項目については、今後さらに収集努力が必要と思われる。

E 結論

多くの医療情報を時系列に解析できる体制が整い、本研究における情報の質と量がより高められると期待される。

F 健康危険情報

特記すべきものなし。

G 研究発表

特記すべきものなし。

H 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

分担研究報告書

専門医療機関受診者と一般人口集団の双方を対象とした、危険因子の相互関連性に関する大規模調査研究
～データマネージメントと臨床疫学的解析～

分担研究者 加藤 規弘 国立国際医療センター遺伝子診断治療開発研究部 部長

研究要旨 収集した多項目の臨床情報から病態的意義のあるものを探り当てるデータ・マイニングが本研究における臨床疫学的解析の重要なポイントである。本年度は、特に地域検診センターでの生活習慣や臨床検査情報を用いて、いくつかのアルゴリズムを予備的に検証した。また国立国際医療センターの腎臓循環器科、および内分泌代謝科外来受診者よりエントリーした被験者 372 名に関して、2 観測点のデータを収集した。

A. 研究目的

心筋梗塞や脳卒中などの致死的心血管系疾患が高血圧、糖尿病、高脂血症や肥満など、いわゆる「生活習慣病」を危険因子として保有する人々に高率に発症することが示されてきたが、危険因子どうしの相互関連性については必ずしも十分な組織的情報収集がなされていない。本研究ではこの課題を探究するため複数の専門医療機関及び地域検診センターを実施場所として大規模追跡研究を行なう。その中で国立国際医療センターは、データマネージメントと臨床疫学的解析を担当する。

B 研究方法

生活習慣に関する情報および臨床検査値などの多項目の臨床情報から病態的意義のあるものを探り当てるデータ・マイニングのアルゴリズムを検討する。先ずニューラルネットワーク、回転対称基底関数（RBF）などを用いて血圧値を予測する項目を推定し、該当項目の各カテゴリー値について母集団からの乖離度等を算出し、多変量解析による追試が可能か否かを検討した。また国立国際医療センターの被験者を、腎臓循環器科、および内分泌代謝科の外来受診者よりエントリーし、2 観測時点でのデータを登録した。

（倫理面への配慮）

国立国際医療センターで平成 13 年 11 月 14 日に研究計画書の倫理審査が行われた。本研究は人体から採取した試料を用いない観察研究で研究対象者に危険が及ぶ可能性は低く、データ提供時の匿名化など、しかるべき要件を満たす限り、インフォームドコンセントは必ずしも要しないという形で承認を受けた。

C 研究結果

5534 人の地域検診センター受診者のデータに関して、初歩的なデータ・マイニング手法である、クロス集計とツリー解析を試みた。危険因子の集積度という観点からクロス集計によるデータ整理を行ったところ、危険因子の数と集団中の割合は、1-33%、2-20%、3-7%、4-1%、であった。すなわち高血圧、糖尿病、高脂血症と肥満の 4 つの病態が全て重複する「死の四重奏」は全体の 1%（53 人）で、一般的に報告されている数値とほぼ一致していた。次に個別因子が病態に関わるイメージを具体化するためにツリー解析（クラスタリングの一種）を行ったところ、例えば高血圧に関して、58 才という年齢と飲酒量が 15 合/日以上だと、罹患率は対象集団中の 5 割を超えること、そしてこれらが予測因子として重要であることが分かった。

国立国際医療センターでは 2 つの診療科の受診者から被験者のエントリーを行ったところ、現在加療中の危険因子数（高血圧、糖尿病、高脂血症の 3 つを対象）とその割合は、1-33%、2-44%、3-23%であった。すなわち罹患者の約 2/3 が要治療レベルの危険因子を 2 つ以上併せ持っていた。

D 考察

多種多様な変数に埋もれ、自明でないものの、価値のある未知の知識（例えば疾患の発症、合併症の進展を予測する手助けとなるような臨床情報ないし検査項目）を発見することは、こうした大規模臨床試験を行う大きな意義の一つであろう。

E 結論

専門医療機関および地域検診センターともに当初の目標症例数を収集しデータベース化することができた。今後、経時的なデータを集積しつつ臨床疫学

的解析を進めていく。

F 健康危険情報

特記すべきものなし。

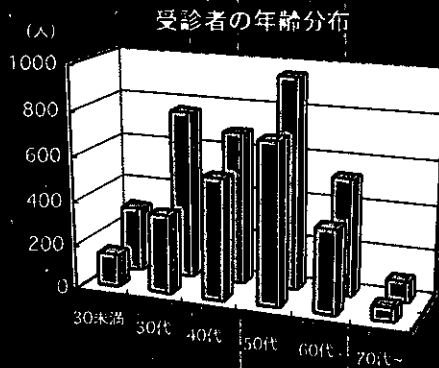
G 研究発表

Kato N et al *Hypertens Res* 25(6) 801-9, 2002

H 知的財産権の出願・登録状況

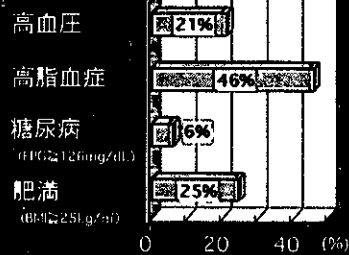
特記すべきものなし。

一般検診集団の中間集計結果



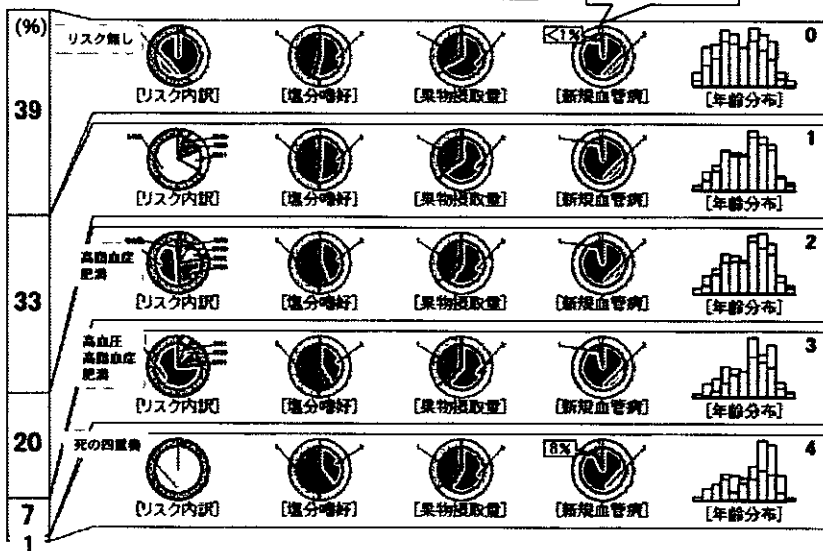
□ 女性 (n=2217)
 □ 男性 (n=3317)

主な動脈硬化危険因子の集団中の頻度



動脈硬化リスクの集積に関するクロス集計

前回受診以後に脳血管障害を発生



研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kato N, et al	Proposition of a feasible protocol to evaluate salt sensitivity in a population-based setting	<i>Hypertens Res</i>	25	801-9	2002
Katsuya T, Ogihara T, et al	Epsilon 4 allele of apolipoprotein E gene associates with lower blood pressure in young Japanese subjects the Suita Study	<i>J Hypertens</i>	20	2017-21	2002
Sugimoto K, Ogihara T, et al	Alpha-Adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study	<i>J Hypertens</i>	20	1779-84	2002
Fujiwara T, Ogihara T, et al	T+31C polymorphism of angiotensinogen gene and nocturnal blood pressure decline the Ohasama study	<i>Am J Hypertens</i>	15	626-32	2002

20020530

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P 14の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。