

厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
分担研究報告書

虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究

分担研究者 北風 正史 国立循環器病センター 循環器内科学
研究協力者 橋村一彦 国立循環器病センター 循環器内科学

研究要旨

脳血管障害と虚血性心臓病は我が国の3大死因であり、受療率でも悪性新生物の3倍にも及ぶ。また、訪問看護利用者の3人に1人が脳血管疾患で、循環器疾患全体では利用者の過半数にもなり、両疾患の予防が極めて重要である。これらの成因に動脈硬化が関与しているが疾病の発症機序は良く分かっていない。脳血管障害と虚血性心臓病に共通するリスクファクターは世界的に広く認められているが欧米での虚血性心疾患発症率は脳血管障害の数倍であるのに対し、我が国では脳血管障害のほうが3倍近く高い。なぜこのような差が生じるのかは未だ解明されていない。本研究は国立循環器病センターでの高いデータ精度を持つ多数の症例と分子疫学を基本にした系統的な解析によって、予防やテーラーメイド医療に役立つ発症機序の解明を行うのが目的である。

A. 研究目的

本研究の第1の目的は脳血管障害と虚血性心疾患について患者のデータベースと地域住民の健診、調査データベースを同じプラットフォームの上に作成する。対象者は三省指針に準拠して登録し、個人情報の管理を行う。第2の目的は、地域住民に対応する断面研究と脳血管障害や虚血性心疾患に対応する症例対象研究を、個人の特定を非連結とした地域データベースから厳密な基準で選び、臨床情報、生活習慣、遺伝子、分子情報について対比検討する。第3の目的は、発症機序の解明をデータマイニング法、バイオインフォマティクス、システム、アナリシスの多次元から系統的に行い、精度と定量性に優れた成果を得る。これらを実現するために国立循環器病センターの集検部、病院(心臓血管部門、脳血管部門など)、研究所(病因部、栄養疫学)、運営部(調査課)、吹田市医師会が緊密な連携の下に3ヵ年かけて共同研究を実施する。

B. 研究方法

地域住民の生活習慣調査：吹田市の基本健康診査受診予定者に基本健康診査案内とともに生活習慣アンケートを送付する。受診者には生活習慣

アンケートを返却する。生活習慣と基本健診との相関解析を実施する。脳血管障害、虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因の交互作用に関する症例対照研究：性年齢階層別に無作為抽出された健診受診者の一部を対象に、インフォームド、コンセントを実施し、生活習慣病と遺伝子多型との関係を解析する。

今回の目的は脳血管障害と虚血性心疾患に共通する危険因子に対応する血液検査項目、遺伝子多型の項目を選び決定すること。

(倫理面への配慮)

本研究が対象とする血液サンプル等に付随する国立循環器病センターの個人情報、提供を受けたセンターの個人情報管理者が管理、保護する(連結可能匿名化)。吹田市医師会の基本健康診査と生活習慣アンケートの個人情報は、吹田市個人情報保護条例に遵守して、吹田市医師会の個人情報管理者が管理、保護する。

C. 研究結果

センター脳内科および心臓血管内科より両者に共通するであろう血液検査、遺伝子多型を選択した。

D. 考察

本年は、3年計画の研究の初年度であり、研究体制の整備、研究計画の推進、倫理的配慮などの諸手続き、パイロット研究の実施などを行った。

E. 結論

国立循環器病センターで治療を受けた虚血性心疾患患者についての臨床情報と遺伝子多型情報のデータベース化を図り、生活習慣の面から、より効果的かつ定量的な予防法を確立するための研究を計画した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
現在のところなし。
2. 実用新案登録
現在のところなし。
3. その他
特記事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

脳卒中および心筋梗塞感受性遺伝子に関する研究
分担研究者 宮田敏行 国立循環器病センター研究所

研究要旨

脳梗塞と心筋梗塞発症の遺伝的背景を明らかにし、これら動脈閉塞症の予防や予知に資するため、国立循環器病センター病院で収集された試料を対象に候補遺伝子多型を解析する。本年度は候補遺伝子を選別するとともに、多検体の迅速遺伝子型タイピング法の確立を行った。

A. 研究目的

脳血管疾患と虚血性心臓病は致死性が高く受療率も高い国民病である。本研究では、データ精度の高い脳血管疾患と虚血性心臓病の多数の症例を対象に、これらの疾患の遺伝的背景を明らかにすることを目的とする。脳血管疾患や虚血性心臓病は喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病などの関与が強い。したがって、遺伝的な寄与を明らかにするには精度の高い多数の臨床データが必要となる。虚血性心臓病の遺伝的背景は比較的多くの研究がなされており、幾つかの遺伝子多型の寄与が明らかになっている。一方、脳血管疾患はその病態の複雑さのため、遺伝子多型の研究は遅れている。脳血管疾患や虚血性心臓病の遺伝的背景の解明は予防やテーラーメイド医療に役立つ。

B. 研究方法

脳血管疾患と虚血性心臓病の感受性遺伝子を同定するため、候補遺伝子アプローチをとる。これまでに行われた脳血管疾患と虚血性心臓病の遺伝子多型に関する研究の中から候補となる遺伝子を調査した。多検体の DNA 試料を迅速に遺伝子多型タイピングができる手法としてタックマン法を選んだ。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に従う。施設内の倫理委員会において研究計画について承認を受けて実施する。ボランティアに対するインフォームドコンセントは書面にて行う。

C. 研究結果

脳血管疾患に関する遺伝子多型の報告数は多くなく、候補となる遺伝子を絞り込めなかった。虚血性心臓病に対する遺伝子多型の研究は比較的多数見られた。なかでも、日本の研究グループからの報告が重要であると考えられたので、候補遺伝子をリストアップするため、血小板・白血球膜蛋白質、凝固線溶因子、脂質代謝酵素、グルコース代謝酵素をキーワードとし

て遺伝子を抽出した。これらの遺伝子に存在する多型を公開データベースを用いて抽出した。本研究は多検体の遺伝子多型のタイピングが要求される。遺伝子多型タイピングは、制限酵素消化物断片長の差やハイブリダイゼーションの効率の違いを用いる方法など多数考案されている。我々は迅速性や経済性を考慮してタックマン法を採用した。本法はタイピングに 5ng 染色体 DNA を必要とし、2 時間以内で 384 検体のタイピングが完了する。

D. 考察

脳血管疾患と虚血性心臓病の遺伝的背景を明らかにする目的で、精度の高い臨床情報をもつ多数の検体タイピングするための準備を整えた。即ち、感受性遺伝子の同定のため候補遺伝子アプローチをとることとし、脳血管疾患や虚血性心臓病に関連すると思われる遺伝子の情報を収集した。また、多検体の DNA を少量で迅速にタイピングするための手法を検討した。これらの準備を通して、脳血管疾患や虚血性心臓病の遺伝子多型解析の準備が進んだ。

E. 結論

脳血管疾患と虚血性心臓病の発症に関与すると考えられる遺伝子解析の準備を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. C. Kang, M. Dominguez, S. Loyau, T. Miyata, V. Durlach, E. Angles-Cano (2002): Lp(a) particles mold fibrin-binding properties of Apo(a) in size-dependent manner. A study with different-length recombinant apo(a), native Lp(a) and monoclonal antibody. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22, 1232-1238.
2. K. Kokame, M. Matsumoto, K. Soejima, H.

- Yagi, H. Ishizashi, M. Funato, H. Tamai, M. Konno, K. Kamide, Y. Kawano, T. Miyata, Y. Fujimura (2002): Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 99, 11902-11907.
- N. Ogasawara, Y. Kijima, S. Ike, Y. Nakagawa, T. Takagi, T. Hata, E. Suehisa, T. Kawasaki, and T. Miyata (2003): Hereditary protein S deficiency with recurrent history of myocardial infarction: A case report. Circ.J., 67, 166-168.
1. 岡本 章、阪田敏幸、宮田敏行「プラスミノーゲン欠乏症」関西血栓フォーラム 2002 血小板血栓形成の分子機構(藤村吉博、有吉秀男、倉田義之、小宮山 豊、左近賢人、末廣 謙、杉本充彦、高橋幸博、辻 肇、富山佳昭、西川政勝、野村昌作、松井太衛、松尾 理、宮田敏行 編)、348-352 頁 (2002)
 2. 城谷裕子、小亀浩市、宮田敏行「DNA チップによる遺伝子発現の解析」関西血栓フォーラム 2002 血小板血栓形成の分子機構(藤村吉博、有吉秀男、倉田義之、小宮山 豊、左近賢人、末廣 謙、杉本充彦、高橋幸博、辻 肇、富山佳昭、西川政勝、野村昌作、松井太衛、松尾 理、宮田敏行 編)、387-392 頁 (2002)
 3. 宮田敏行「VI. 凝固・線溶系凝固因子過剰と血栓症—静脈血栓症の危険因子としての血中凝固因子量」Annual Review 血液 2002 (高久史麿、溝口秀昭、小宮山 淳、坂田洋一、金倉 讓 編)、中外医学社、229-233 頁 (2002)
 4. 苅尾七臣、宮田敏行「ホモシステインと動脈硬化・血栓症」循環器科 51:176-181、2002
 5. 阪田敏幸、宮田敏行「血栓症を理解するための基礎知識 6. 先天性血栓性素因」臨床医 28:2253-2255 頁 (2002)
 6. 坂野史明 宮田敏行「凝固制御因子欠乏症と血栓症」THE LUNG perspectives 11: 69-73 頁 (2003)
2. 学会発表
1. T. Miyata. Deficiency of anticoagulant

- system in Japanese. 第2回アジア太平洋血栓止血学会(シンポジウム)、ソウル、2002年4月18-20日
2. T. Sakata, A. Okamoto, T. Mannami, Y. Katayama, S. Baba, J. Ogata, H. Kato, T. Miyata. Estimated prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: The Suita Study. 第2回アジア太平洋血栓止血学会、ソウル、2002年4月18-20日
 3. H. Ikejima-Shirotni, K. Kokame, T. Hamuro, H. Kato, T. Miyata. Tissue factor pathway inhibitor induces mRNA expressions of JUNB and GADD45B. 第2回アジア太平洋血栓止血学会、ソウル、2002年4月18-20日
 4. 宮田敏行:日本人の凝固亢進状態の遺伝的背景 第43回新潟血栓止血研究会、新潟市、2002年6月22日
 5. 宮田敏行:第2回奈良医大輸血・血栓セミナー、奈良県立医科大学、2002年6月24日
 6. T. Miyata. Mutation and common polymorphism in the ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. Oral presentation Gordon Research Conferences, Maine, Colby College, USA. July 7-12, 2002,
 7. K. Kokame, M. Matsumoto, K. Soejima, H. Yagi, H. Ishizashi, M. Funato, H. Tamai, M. Konno, K. Kamida, Y. Kawano, Y. Fujimura, T. Miyata. Mutation and common polymorphism in the ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. Gordon Research Conferences, Maine, Colby College, USA. July 7-12, 2002.
 8. 小亀浩市、松本雅則、副島見事、八木秀男、石指宏通、船戸正久、玉井晋、今野武津子、神出 計、河野雄平、宮田敏行、藤村吉博:先天性 TTP 患者家系に見出された VWF 切断酵素遺伝子の変異と日本人における多型 第64回日本血液学会/第44回日本臨床血液学会、横浜市、2002年9月12-15日
 9. 小亀浩市、松本雅則、副島見事、八木秀男、石指宏通、船戸正久、玉井 晋、今野武

津子、神出 計、河野雄平、藤村吉博、宮田敏行： von Willebrand 因子切断酵素をコードするヒト ADAMTS13 遺伝子の変異と多型 第 75 回日本生化学会、京都市、2002 年 10 月 14-17 日

10 . 阪田敏幸、岡本 章、万波俊文、片山善章、宮田敏行：日本人一般住民におけるプロテインS欠乏症の推定頻度 第 25 回日本血栓止血学会学術集会、神戸市、2002 年 11 月 14-16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究「生活習慣と栄養疫学」平成 14 年度報告書

分担研究者 武庫川女子大学生生活環境学部 教授 伊達ちぐさ

研究協力者 武庫川女子大学生生活環境学部 副手 古川 曜子

要旨

エネルギー・脂質・食塩摂取量に焦点を当てた日本版食事危険度評価 (Dietary Risk Assessment: DRA) の開発を目指して、食生活チェックシートを作成した。これは、食品の選択方法や食べ方に関する質問と食品・料理の摂取頻度に関する質問 17 項目で構成されており、回答は「はい・いいえ」から選択する形式にした。続いて、このチェックシートに基づいて個人の食生活に対応した食事指導が簡単にできるような食事目標 (Dietary Goal) を作成した。食生活チェックシートと食事目標を利用することによって、数分で個人の食生活を評価し、エネルギー、脂質、食塩の摂取が多い目の人を振り分け、個人の状況に応じた食事指導が数分でできるような簡易食事指導システムを完成させた。今後、このシステムの効果判定を行う予定である。

A. 研究目的

生活習慣の中で食生活に焦点をあて、脳卒中・虚血性心疾患に関連が深い食事因子としてエネルギー、脂質、食塩を取り上げ、自記式記入が数分で可能な質問票を作成する。それに基づき、摂取量が多い目の人をスクリーニングする。過剰摂取が疑われる人に対して、個人の状況に見合った個別食事指導を数分で実施できるようなシステムを構築する。

B. 研究方法

(1) 食生活チェックシート

先行研究¹⁾により、15 項目の質問に「はい・いいえ」の二択で回答する質問票が開発され、エネルギー、脂質、食塩の摂取状況を示すためにスコア化式が考案された (図 1)。しかし、15 項目にはアルコール飲料に関する質問が含まれていなかったた

め、今回はアルコール飲料と飲酒時のつまみに関する質問 2 項目を追加し、17 項目の食生活チェックシートを利用することにした (図 2)。都市の男性勤務者は、アルコール飲料によるエネルギー摂取、つまみによる食塩摂取への影響が大きいことを考慮したからである。

15 項目の質問票から求めたエネルギー、脂質、食塩の摂取スコアについての再現性と妥当性は、大阪市住民で 20 代から 60 代までの各年代の夫婦 5 組、計 50 名を対象者として検討された結果、ほぼ満足できるものであることが示されている²⁾。そして、スクリーニング検査としての食生活チェックシートは、エネルギー摂取量が栄養所要量の 120%を超えている場合、脂質エネルギー比率が 25%を超えている場合、食塩摂取量が 12.5 g/日以上の場合を摂取が多い目の人としてふるい分けるには、エネルギ

ースコア/エネルギー栄養所要量×100 が120、脂質スコアが33、食塩スコアが12をカットオフ値とすればよいことが報告されている²⁾。

(2) 個別食事指導ツールの開発

食生活チェックシートの項目をエネルギー、脂肪、食塩摂取量に関するものに分け、エネルギー、脂質、食塩別に回答別(はい・いいえ)食事目標を決定することにした。これは、食生活を変容させるための知識を一律に提供するのではなく、個人の食習慣を考慮に入れた食事目標(Dietary Goal)を設定するためである。また、多数の対象者への食事指導が行えるように、数分の説明で対象者が理解できるような内容とすることを心掛けた。

<倫理面への配慮>

本研究においては、倫理上の問題は生じない。

C. 研究結果

(1) 食事目標(Dietary Goal)の作成

エネルギー、脂質、食塩摂取についての食事目標を作成した(図3)。

食生活チェックシートで摂取が多い目と判定された栄養素等について、該当する栄養素の食事目標を作成しておく。この食事摂取目標のシートに記載された順で、説明者は対象者に確認しながら、食事目標を設定する形式とした。栄養士以外の保健従事者でも説明者としての役割を果たすことが可能となるように考慮した。

(2) 個別食事指導システム

以下の順により、食事評価および食事指導をおこなうことにした。

- ① 食生活チェックシートへの記入(数分)。
- ② エネルギースコア、脂肪スコア、食塩スコアの算出し、多い目の摂取かどうかを判定する。
- ③ 多い目の摂取と判定された栄養素等(エネルギー、脂肪、食塩)の、各質問項目の回答に該当する食事目標の番号を丸で囲む。
- ④ 丸で囲まれた食事目標の内容について簡単に説明する(数分)。

D. 考察

米国では虚血性心疾患の予防対策として、脂質摂取に焦点を当てた食事改善指導が行われている。Dietary Risk Assessment(食事危険度評価、以下DRA)は、虚血性心疾患のリスクを上昇させる可能性の高い食事をふるいわけすることができる簡易食事評価票で、Ammermanら³⁾によって考案されたものである。患者は診療待合室でDRAに回答しておき、この回答に基づいて食事摂取に問題のあった患者には診察時にその項目にチェックをつけたDietary Goalを手渡して指導を行う方法がとられている。DRAは脂質摂取のみに言及したものであり、食習慣や体格が異なるわが国の人々にはそのまま適用することは不可能である。そこで、日本の食生活に見合った食事危険度評価票と個別食事目標の開発に着手することにした。

新しく開発した食生活チェックシートとそれに基づいて作成した食事目標を設定するこのシステムは、一定の保健知識がある人なら、簡単に個人に見合った食事指導を行えるという特徴を持つものである。

もちろん、時間をかけて栄養士が食事指

導を行うことが望ましいが、詳細な食事指導には時間を要するので、多くの人々を対象とすることは不可能である。従来からベッドサイドの食事指導は個別指導で実施されてきたが、生活習慣病予備軍にたいしては集団指導が一般的な対応方法であった。個別対応には時間と経費を要するからである。一次予防の視点から、問題のありそうな食生活の人に対して簡単に問題点を指摘し、簡単に個別食事指導ができるシステムの確立は、有用性が高いものとする。今後、この食事指導の効果判定を比較試験により実施する予定である。

E. 結論

すべての質問が「はい・いいえ」で回答でき、質問項目が17項目と少なくとも簡単にエネルギー、脂質、食塩摂取量が多目の人をスクリーニングできる方法を用い、その結果に基づいて個人別に食事目標を設定できる簡便な食事指導システムを作成した。

<参考文献>

- 1) 伊達ちぐさ：厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業 行動科学に基づいた生活習慣改善支援のための方法論の確立と指導者教育養成に関する研究。平成12年度総括・分担研究報告書、pp37-44 (2001)
- 2) 伊達ちぐさ：厚生労働科学研究費補助金健康科学総合研究事業 行動科学に基づいた喫煙、飲酒などの生活習慣改善のための指導者教育養成システムの確立に関する研究。平成14年度総括・分担研究報告書、pp. 伊達1-伊達23 (2003)
- 3) Ammerman, A.S., DeVellis, R.F.,

Carey, T.S., Keyserling, T.C., Strogatz, D.S., Haines, P.S., Simpson, Jr., R.J. and Siscovik, D.S.: Physician-based diet counseling for cholesterol reduction: Current practices, determinants, and strategies for improvement. *Prev. Med.*, 22, 96-109 (1993)

F. 健康危険情報

この研究において、健康危険情報に該当するものはなかった。

G. 研究発表

1. 論文

なし

2. 学会発表

- 1) 伊達ちぐさ、福井充、佐々木敏、広田直子、野津あきこ、等々力英美、三浦綾子、梅垣敬三：「健康日本21」における栄養・食生活プログラムの評価手法に関する研究—FAXを利用した食事記録法の実施、栄養学雑誌、60(5)付録：216、2002. 第49回日本栄養改善学会学術総会、2002年、11月、沖縄
- 2) 古川曜子、伊達ちぐさ、福井充、山本智子：我が国における食事危険度評価(DRA)の開発—予備調査—、第1回日本栄養改善学会近畿支部学術総会講演集、75、2003. 第1回日本栄養改善学会近畿支部学術総会、2003年、3月、兵庫

H. 知的財産権の出願・登録状況

この研究において、知的財産権に該当するものはなかった。

食生活チェックシート

お名前 _____

記入日 年 月 日

以下の質問について「はい」または「いいえ」でお答えください。該当する箇所に○をつけてください。

	質 問	はい	いいえ	判定項目
1	他の人より食べる量が多いほうですか			エネルギー
2	間食を日に3回以上しますか			エネルギー
3	甘い菓子(和菓子、洋菓子を問いません)を月に1回以上食べますか			脂肪
4	めん類の汁を飲みますか			食塩
5	味のついたおかずや漬物にしょうゆやソースをかけますか			食塩
6	牛乳は濃厚なものをよく飲みますか			脂肪
7	外食(社員食堂は除く、出前は含む)は月に1回以上しますか			食塩
8	出来合いのお惣菜、ご飯もの、弁当などを週1回以上食べますか			食塩
9	揚げもの、炒めものを日に1回以上食べますか			エネルギー
10	漬物や佃煮を週3回以上食べますか			食塩
11	果物を日に1回以上食べますか			エネルギー
12	バラ肉、しもふり肉、ミンチ肉(ハンバーグを含む)を日に1回以上食べますか			脂肪
13	ハム、ソーセージ、ベーコンを週に1回以上食べますか			脂肪
14	洋菓子(ケーキ、シュークリーム、クッキーなど)を月1回以上食べますか			脂肪
15	甘い飲料(砂糖を入れたコーヒー、紅茶を含む)を日に3回以上飲みますか			エネルギー
16	アルコール飲料は10日に1回以上は飲みますか			エネルギー
17	アルコール飲料を飲むときに、塩辛いおつまみをよく食べますか			食塩

以上で質問は終了です。最後に記入漏れがないか点検をお願いします。

図2 食生活チェックシート

	スコアを算出するための質問項目	回答	
		いいえ	はい
エネルギー	1 甘い飲料を日に3回以上飲みますか	-400	0
	2 果物をほぼ1日に1回以上食べますか	-100	0
	3 揚げもの、炒めものはほぼ1日1回以上は食べますか	-150	0
	4 間食を1日3回以上しますか	-350	0
	5 他の人より食べる量が多い方ですか	-100	0
	6 性別	男性 +350	女性 0
	7 年齢	20代 -250	その他 0
エネルギースコア = (1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7) + 2750			
脂質	1 ばら肉・しもふり肉・ミンチ肉(ハンバーグを含む)をほぼ1日に1回以上は食べますか	-4	0
	2 ハム・ソーセージ・ベーコンを週に1回以上食べますか	-2	0
	3 卵を毎日1回以上は食べますか	-2	0
	4 洋菓子を月に1回以上食べますか	-3	0
	5 牛乳は濃厚なものをよく飲みますか	-2	0
脂質スコア = (1 + 2 + 3 + 4 + 5) + 40			
食塩	1 めん類の汁をすべて飲みますか	-2.5	0
	2 味のついたおかずや漬物にしょうゆやソースをかけますか	-1	0
	3 漬物や佃煮を週に3回以上食べますか	-1	0
	4 外食を月に1回以上しますか	-1.5	0
	5 出来合いのお惣菜、ご飯もの、弁当などを週に1回以上食べますか	+1.5	0
	6 性別	男性 +1	女性 0
食塩スコア = (1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6) + 13.5			

図1 エネルギースコア、脂質スコア、食塩スコアの算出方法

〇〇〇〇様

食塩摂取についてのあなたの食事目標

1 めん類の汁をすべて飲みますか。

() はい	→1・2へ
() いいえ	→次の質問へ進む

1 うどん・そば・ラーメンなどのめん類の汁は1杯5g程度の食塩が含まれています。めんと具を食べ、汁は残すようにしましょう。
2 飲むとしても、多くても1/3程度にとどめておきましょう。

2 味のついたおかずや漬物にしょうゆやソースをかけますか。

() はい	→1・2へ
() いいえ	→次の質問へ進む

1 しょうゆやソースにも塩分が含まれています。味がついたものは、できるだけそのまま食べてみましょう。
2 どうしても物足りないと思う場合は市販の薄味のしょうゆを使用しましょう。
3 3番へ。

3. 漬物や佃煮を週に3回以上食べますか。

() はい	→1~4へ
() いいえ	→5へ

1 漬物や佃煮は塩分が多いです。週に1・2回程度にとどめておきましょう。
2 漬物や佃煮は塩分が多いので、量は少なくするように心がけましょう。
3 浅漬けの漬物なので量は多くても心配ないと思いますが、薄味でも量が多いと食塩摂取量が多くなります。気をつけましょう。
4 梅干は酸っぱいので塩辛さを感じさせませんが、多くの食塩を含んでいます。食べても1個まで。
5 「いいえ」の人も週1回までにとどめておきましょう。

4 外食(社員食堂を除く、出前は含む)を月に1回以上しますか。

() はい	→1~3へ
() いいえ	→次の質問へ進む

1 外食をする場合は、1品料理よりもセットになった定食にしましょう。
2 関西風の味付けは比較的塩分量が少なく、選択の目安になります。
3 グラタンやムニエルなどの洋風のものも和風の照り焼きや煮つけよりも塩分量が少ないです。
4 「いいえ」の人も外食はほどほどにしておきましょう。

5 出来合いのお惣菜、ご飯もの、弁当などを週に1回以上食べますか。

() はい	→1へ
() いいえ	→次の質問へ進む

1 加工食品やインスタント食品、出来合いの惣菜は塩分が多く含まれています。週1回までにとどめておきましょう。

6 飲酒時に塩味のきいたおつまみ類を食べますか。

() はい	→1へ	() 1皿以下	→1へ
() いいえ	→2へ	() 2皿	→2へ
() いいえ	→3へ	() 3皿以上	→3へ
() いいえ	→終了		→終了

1 合格範囲: 現状を維持してください。
2 注意: それ以上はひかえましょう。
3 危険信号: 心して控える努力をしましょう。
4 終了。

分担研究報告書

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と
分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究

国立循環器病センター健診者における頸動脈硬化とストレス
および家族歴に関する横断調査
(H14-効果（生活）-027)

分担研究者 万波 俊文（国立循環器病センター集団検診部 厚生労働技官）

研究要旨

本研究では、生活習慣病の代表的疾患である高血圧と糖尿病について、頸動脈硬化との関連性について、ストレスや家族歴を含めた解析をし、より広範なデータのプラットフォーム化に向けて、わが国の都市部一般住民における頸動脈病変の実態を、横断調査により分析する。解析対象者は、平成7年度～平成10年度に健診を受診した男性1679名、女性1968名の計3647名である。

A.研究目的

生活習慣病の代表的疾患であり、動脈硬化の代表的な危険因子である高血圧や糖尿病について、わが国の都市部一般住民における実態を、横断調査により、ストレスや家族歴の影響を加えて解析し、詳細な分析をすることを目的にする。

B.研究方法

対象は、吹田市の一般住民で、平成7年度～平成10年度に健診を受診した男性1679名、女性1968名の計3647名である。解析に用いたデータとしては以下のようなものである。身長、体重、家族歴、既往歴、治療歴、ストレスの有無、血圧、空腹時血糖値である。頸動脈硬化指標としては、次のような指標を用いた。

- ①bifurcation bulb起始部より近位10mm地点の総頸動脈の near and far wall の mean IMT。
- ②IMTが1.10mm以上ある地点をプラークとし、そのプラークの左右頸動脈における総数であるプラーク数(Plaque Number: PN)。
- ③左右頸動脈の各プラークの最大壁厚の総和であるプラークスコア(Plaque Score: PS)。
- ④短軸像で半周以上にIMT \geq 1.10mmの肥厚を認めた場合をStenosisありとし、血管断面積に対するその占有面積(%Stenosis)。糖尿病の定義としては、空腹時血糖値126mg/dl以上または治療中の者とした。

家族歴は、父・母・兄弟姉妹のいずれかに糖尿病の既往歴または治療歴のある場合とした。高血圧の定義としては、収縮期血圧値 140mmHg 以上かつ、または拡張期血圧値 90mmHg 以上の者または治療中の者とした。家族歴は、父・母・兄弟姉妹のいずれかに高血圧の既往歴または治療歴のある場合とした。

C. 研究成果

図 1、図 2 は、それぞれ男性および女性における年齢・BMI により調整した、血圧正常群(収縮期血圧値 140mmHg 未満かつ拡張期血圧値 90mmHg 未満)、高血圧・家族歴なし群、高血圧・家族歴あり群における、IMT、PN、PS の値である。

図 3、図 4 は、それぞれ男性および女性における年齢・BMI により調整した、血圧正常群(収縮期血圧値 140mmHg 未満かつ拡張期血圧値 90mmHg 未満)、高血圧・ストレスなし群、高血圧・ストレスあり群における、IMT、PN、PS の値である。

図 5、図 6 は、それぞれ男性および女性における年齢・BMI により調整した、血糖値正常群(空腹時血糖値 126mg/dl 未満)、糖尿病・家族歴なし群、糖尿病・家族歴あり群における、IMT、PN、PS の値である。

図 7、図 8 は、それぞれ男性および女性における年齢・BMI により調整した、血糖値正常群(空腹時血糖値 126mg/dl 未満)、糖尿病・家族歴なし群、糖尿病・家族歴あり群における、IMT、PN、PS の値である。

全般的に、男女ともに、すべての指標において、正常群に較べて家族歴なし・あり群の方が有意に高く、さらに有意ではないが家族歴ありの方が家族歴なし群に較べて高い傾向が認められた。また、正常群に較べてストレスなし・あり群の方が有意に高く、さらに有意ではないがストレスありの方がストレスなし群に較べて高い傾向が認められた。

D. 考察

頸動脈病変が、多くの循環器病リスクファクターと関連性があり、脳卒中や心筋梗塞発症の有用な予測因子になることが報告されてきている。しかし、ストレスや家族歴をはじめ、運動習慣や栄養検査との関連性についてはあまり報告されていないのが現状である。その意味において、今回我々が提示したデータ内容は、貴重なものであると考えられる。

今回、特に興味深いと思われるデータとしては、男女ともに家族歴やストレスといった要因による動脈硬化への影響が示唆されたことである。今後は、より広範な観点からの研究、解析も必要であると考えられる。

E. 結論

ストレスや高血圧・糖尿病の家族歴といった要因と動脈硬化との間に関連性があることが示唆された。

F. 研究発表

1. Mannami T, Kokubo Y, Inamoto N, Koyama Y, and Tomoike H. Design and ethics of population-based study in Suita. US-Japan Symposium on Advances in Genetic Research in Cardiovascular Disease. February 24-6, 2003, Osaka, Japan.
2. 脳ドックの診断上の問題点—超音波診断、シンポジウム、第11回日本脳ドック学会、岩手、2002

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新薬特許 なし
3. その他 なし

図 1

年齢・BMI調整後のIMT、PN、PSの値 (男性・高血圧)

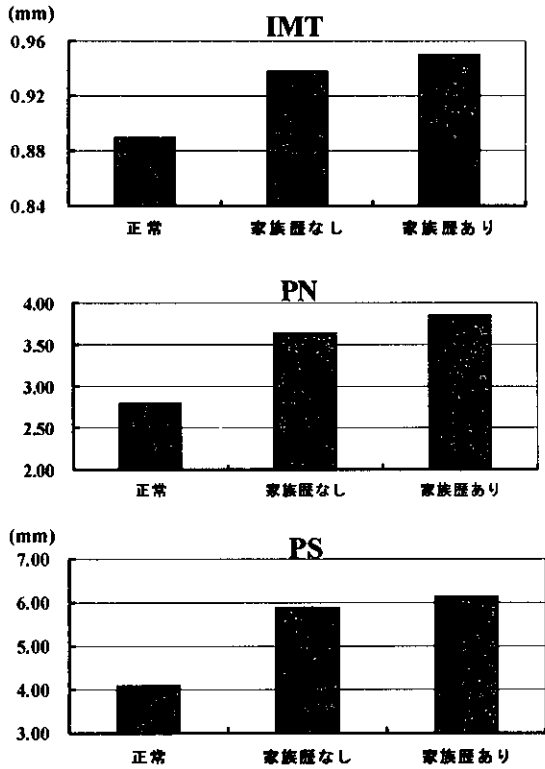


図 2

年齢・BMI調整後のIMT、PN、PSの値 (女性・高血圧)

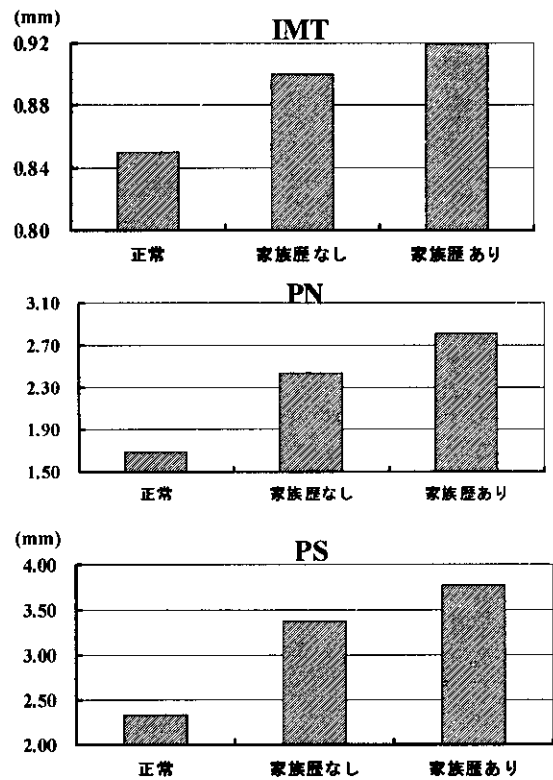


図 3

年齢・BMI調整後のIMT、PN、PSの値 (男性・糖尿病)

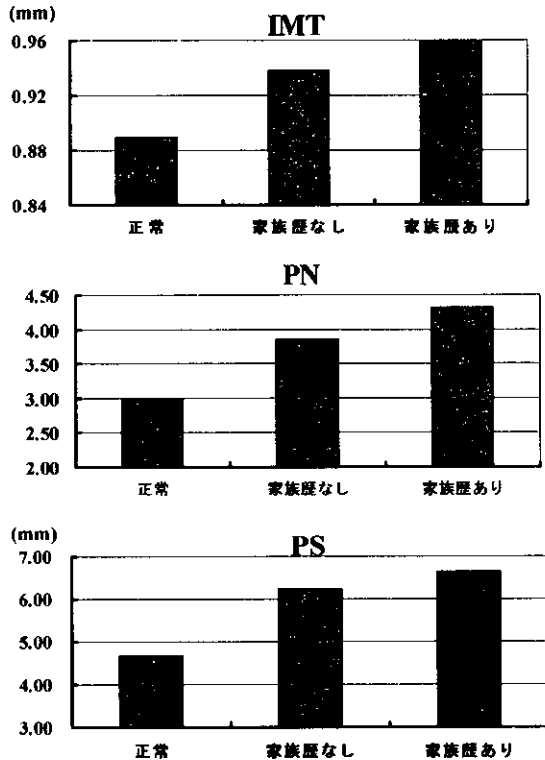


図 4

年齢・BMI調整後のIMT、PN、PSの値 (女性・糖尿病)

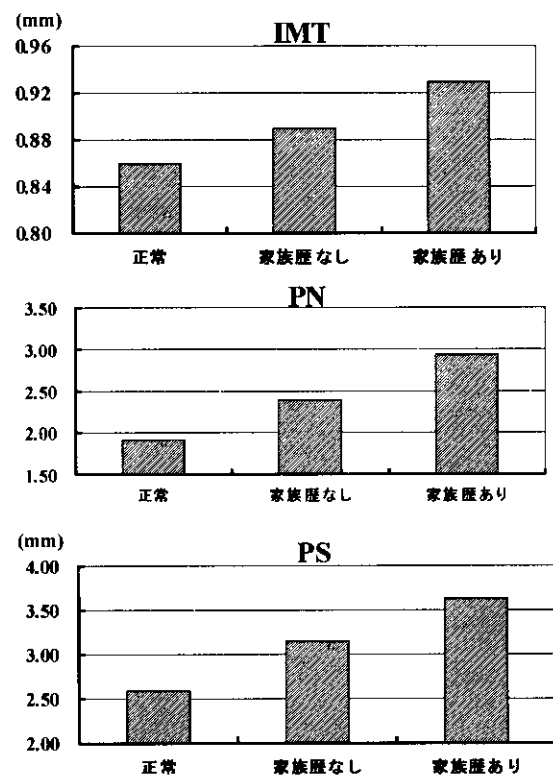


図 5

年齢・BMI調整後のIMT、PN、PSの値 (男性・高血圧)

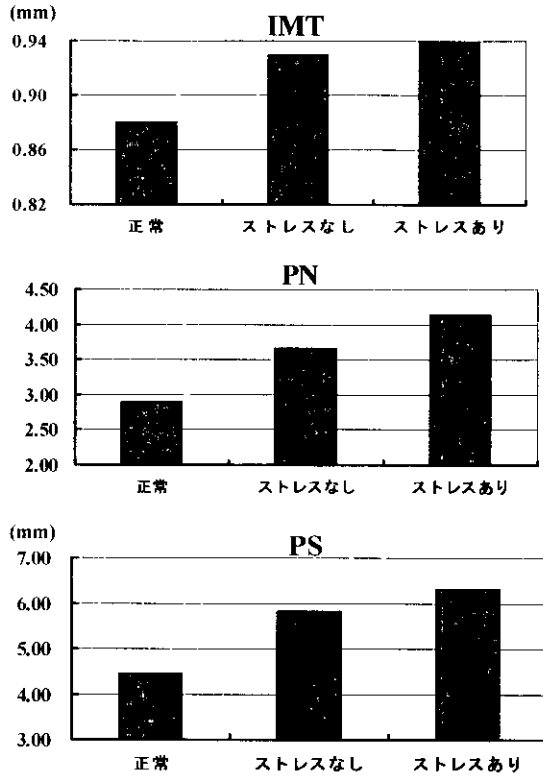


図 6

年齢・BMI調整後のIMT、PN、PSの値 (女性・高血圧)

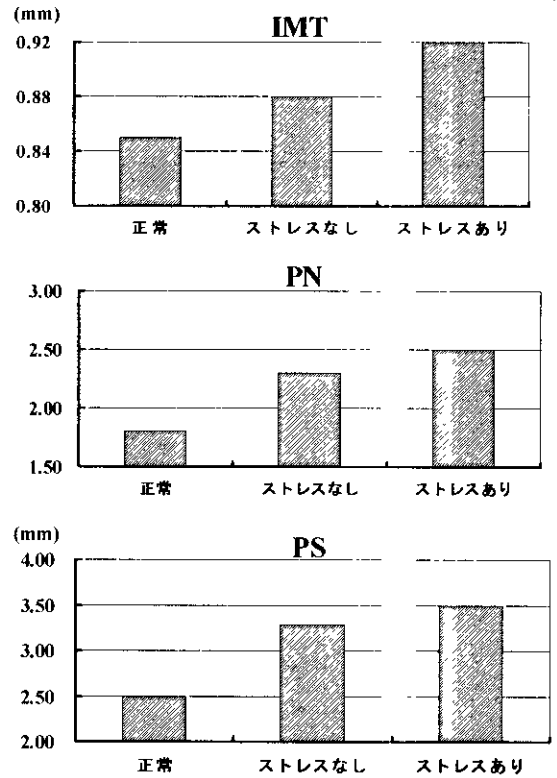


図 7

年齢・BMI調整後のIMT、PN、PSの値 (男性・糖尿病)

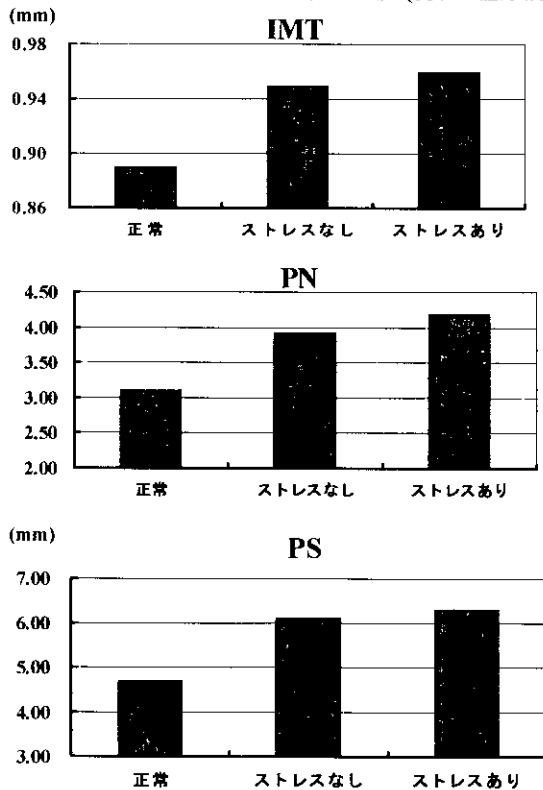
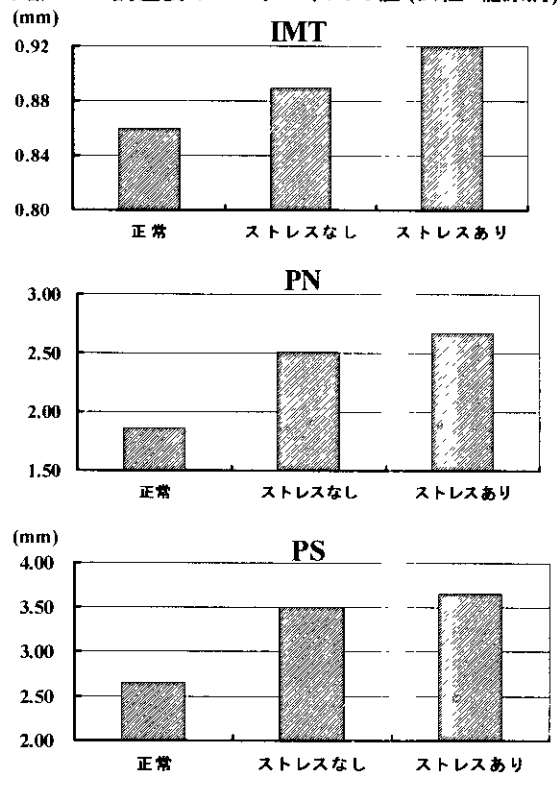


図 8

年齢・BMI調整後のIMT、PN、PSの値 (女性・糖尿病)



厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究

循環器疾患の環境要因・遺伝要因に関する研究

分担研究者 小久保喜弘 国立循環器病センター集団検診部

研究協力者 稲本望 国立循環器病センター集団検診部

研究要旨： 近年、吹田市での虚血性心疾患の死亡率が増加していることが示唆される。そこで、吹田市基本診査のデータから経年変化を全国と比較検討した。さらに、運動習慣・食事習慣と血圧、脂質値、肥満指数との関係等を見出し、プラットフォームに向けてのアンケートについて検討した。

A. 研究目的

最近、吹田市での虚血性心疾患の死亡率が増加していることが示唆される。この背景に吹田市における生活習慣の欧米型が全国の中でも進んでいる可能性が考えられる。そこで、吹田市基本診査のデータから経年変化を解析し、一方で循環器疾患基礎調査のデータと比較検討した。さらに、運動習慣・食事習慣と血圧、脂質値、肥満指数との関係を見出し、プラットフォームに向けてのアンケートについて検討した。

B. 研究方法

吹田市一般住民を性年齢層別抽出し、平成元年から、吹田市医師会、大阪府吹田府民健康プラザと提携し、集団検診部の基本診査受診者を対象に、健康調査を行っている。今回、平成元-4年度(5946名)及び10-12年度(5668名)の受診者のデータをもとに、循環器疾患の危険因子を解析した。さらに、第4、5次循環器疾患基礎調査(平成2年、12年)のデータを用い、吹田市のデータと比較検討した。解析には、平成2年日本人口モデルで

調整した分散分析を行った。

運動習慣については、基本健診と共に運動問診を実施した(男性3659名、女性4039名、平均年齢(Mean±SD)56.7±13.1歳)。運動習慣と血圧・脂質値、体格指数との関係を性、年齢、(BMI)、喫煙飲酒歴、治療薬の有無(高血圧、高脂血症)、健診受診の季節を調整して多変量解析を行った。

(倫理面への配慮) 個人情報とは特定の者が管理することにより、個人情報の管理を徹底する。個人情報や遺伝情報、臨床情報を、独立したコンピューターシステムにより厳重に管理し、匿名化された番号のみによって取り扱われる。

C. 研究結果

平成元-4年度の血圧は全国平均と比べ、収縮期血圧で男性10.8mmHg、女性10.3mg/dl低く、拡張期血圧で男性4.6mmHg、女性4.5mg/dl低かった。女性の方が、年齢に伴う血圧上昇率が高かった。総コレステロールは、全国平均と比べ、男性2.3mg/dl、女性3.7mg/dl高かった。女性の50歳以降で、総コレステロー

ルが約 25mg/dl 高かった。HDL コレステロールも全国平均と比べ、男性 1.6mg/dl、女性 0.8mg/dl 低かった。BMI では、男性が全国平均並であり、女性が全国平均と比べ 0.6kg/m² 小さかった。尿酸では、全国平均と比べ男女とも 0.5mg/dl 高かった。喫煙率は、全国平均と比べ男性で 0.6%、女性で 3.1%高かった。飲酒率は、全国平均と比べ、男性 15.7%、女性 26.1%高かった。

また、平成 10 - 12 年度と平成元-4 年度のデータを全国と比較すると、収縮期血圧では、男女とも以前と同様に低いものの、女性の全国との格差が縮小した。拡張期血圧も、男女とも全国平均より低いが、全国との格差が縮小した。総コレステロールでは、男女とも以前よりも全国との格差が高くなった。HDL コレステロールは、むしろ全国平均よりも高くなった。BMI は全国平均との格差に変化がなかった。尿酸では、男女とも全国平均より格差が開き、0.5mg/dl となった。喫煙率は、全国平均より低くなった。飲酒率は、全国平均との格差が縮まったが、男女とも高かった。

次に運動問診では、仕事や家事以外でよく運動する、ある程度運動すると答えた者は男性でそれぞれ 11.4%、40.6%、女性で 7.6%、37.1%であった。この割合は年齢と共に増加し、男性 70 代、女性 60 代でピークを、それ以降は減少していた。運動をよくするの方が、しない者より(男女合計)、収縮期血圧 (Mean±SD 以下同様 126.3±0.8 mmHg、128.9±0.3 mmHg、*P*=0.003)、拡張期血圧 (77.7±0.5 mmHg、79.3±0.2 mmHg、*P*=0.002)、BMI (22.3±0.1 kg/m²、22.7±0.1 kg/m²、*P*=0.004)、皮脂厚 (27.5±0.5 mm、29.4±0.2 mm、*P*<0.0001)、ウエストヒップ比 (0.890±0.003、0.904±0.001、*P*<0.0001)、体脂肪率 (20.9±0.2 %、22.3±0.1 %、*P*<0.0001) で共に低く、HDL コレステロール (58.9±0.6 mg/dl、55.9

±0.3 mg/dl、*P*<0.0001) で高かった。3 階を階段で登る割合が 8 割以上、6-8 割、4-6 割の者は、男性でそれぞれ 14.5%、14.0%、26.1%、女性で 9.0%、9.5%、28.4%であった。階段で登る (8 割以上) 者の方が、登らない (2 割以下) 者より、BMI (22.2±0.1 kg/m²、23.0±0.1 kg/m²、*P*<0.0001)、皮脂厚 (28.1±0.4 mm、30.7±0.3 mm、*P*<0.0001)、ウエストヒップ比 (0.882±0.002、0.897±0.002、*P*<0.0001)、体脂肪率 (21.7±0.2 %、23.2±0.1 %、*P*<0.0001) でともに低く、HDL コレステロール (56.5±0.4 mg/dl、55.0±0.3 mg/dl、*P*=0.008) で高く、階段の利用率との間に量反応関係がみられた。また、男性よりも女性で強い傾向がみられた。

さらに、遺伝子・生活要因の各因子が収縮期血圧に対する寄与率の検討も試みた。インフォームドコンセントの取れた、564 名の男性と 701 名の女性受診者について、遺伝子多型を解析した。遺伝子多型はアンジオテンシン変換酵素、アンジオテンシノーゲン、アポリポ蛋白 E、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素を解析した。栄養は 24 次間思い出し法を用いた。血圧と脂質の遺伝と生活習慣要因に対する寄与率を多変量解析により求めた。解析モデルには、性、年齢、BMI、遺伝子多型、食事要因、身体活動、喫煙、飲酒、家族歴を用いた。このモデルによる全寄与率は、収縮期血圧で 21.8%、拡張期血圧で 18.7%、総コレステロールで 17.8%、HDL コレステロールで 25.3%、中性脂肪で 13.1%であった。遺伝子による寄与率は、収縮期血圧で 0.1-0.6%、拡張期血圧で 0.1-0.5%、総コレステロールで 0.1-3.5%、HDL で 0-1.32%であった。喫煙、飲酒、栄養、身体活動の血圧、脂質に及ぼす寄与率は、それぞれ 1.2-2.5%、1.3-3.2%、2.0-3.4%、0-0.6%であった。

このメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子多型解析の同意を得た方に、

さらに頸動脈超音波検査を実施し、3247人を対象に生活習慣を加えて解析を行った。年齢、BMI、高脂血症、糖尿病を調整して、女性のTT型で拡張期血圧が有意に上昇し、全修正の結果、TT型がCC+CT型より50%狭窄が有意に高かった。また動脈硬化の指数として最大内中膜壁肥厚を測定した結果、女性喫煙者のTT型では交互作用で有意に高い結果が得られた。このことから、女性のTT型には喫煙しないように指導することが今後予防活動で必要であることが分かった。

D. 考察

収縮期・拡張期血圧がともに全国と比べて低いことが、吹田市の脳卒中死亡率が全国平均よりも低い理由の一つと推察される。しかし、拡張期血圧が男女とも上昇しているため、注意する必要がある。一方、総コレステロールが全国と比べ高いことが、吹田市の虚血性心疾患死亡率が全国平均よりも高い理由の一つと推察される。また、尿酸値の全国との格差が開き高くなった。喫煙率が全国平均並になったが、飲酒率が相変わらず高率である。このことから、循環器疾患予防には、総コレステロールと尿酸のコントロール、飲酒率の問題が吹田市で大きな課題と考えられた。

また、日常生活で運動を心がけることにより、血圧、体格指数が低下し、HDLコレステロールが上昇することが分かった。さらに、日常生活のなかで身体活動を上げる工夫(3階程度を階段で登る)をすることにより、血圧、体格指数の低下、HDLコレステロールの上昇が期待でき、特に女性でその傾向が強かった。

遺伝子と生活習慣の血圧に及ぼす寄与率の検討では、血圧に関する寄与率は遺伝よりも生活要因の影響の方が大きいことを定量的に示し、生活習慣改善が血圧コントロールに非常に重要であることを示唆した。BMIの血圧

に及ぼす寄与率は収縮期よりも拡張期であった。

E. 結論

基本健診の検討から分かったことは、収縮期・拡張期血圧がともに全国と比べて低いことが、吹田市の脳卒中死亡率が全国平均よりも低い理由の一つと推察される。しかし、拡張期血圧が男女とも上昇しているため、注意する必要がある。一方、総コレステロールが全国と比べ高いことが、吹田市の虚血性心疾患死亡率が全国平均よりも高い理由の一つと推察される。また、尿酸値の全国との格差が開き高くなった。喫煙率が全国平均並になったが、飲酒率が相変わらず高率である。このことから、循環器疾患予防に、総コレステロールと尿酸のコントロール、飲酒率の問題が吹田市で大きな課題と考えられた。

また、日常生活で運動を心がけることにより、血圧、体格指数が低下し、HDLコレステロールが上昇することが分かった。さらに、日常生活のなかで身体活動を上げる工夫(3階程度を階段で登る)をすることにより、血圧、体格指数の低下、HDLコレステロールの上昇が期待でき、特に女性でその傾向が強かった。

本研究で遺伝的要因の寄与率は生活習慣要因ほど大きなものではなかった。生活習慣の改善は循環器疾患の予防の第一歩として重要であることが分かった。

最後に、頸部超音波検査とMTHFR遺伝子多型による研究では、動脈硬化に関係する遺伝子多型による影響と喫煙という生活習慣の交互作用によって、動脈硬化が進行する可能性があることが分かった。遺伝的ハイリスク者に対しての生活改善指導に役立つものと思われ、今後の基礎的、臨床的研究に大きく貢献するものであると考えられる。

以上の考察から、これらの生活習慣を基本

健診と脳卒中・虚血性心疾患患者に問診することにより、生活習慣改善指導に役立てられる項目であることが分かり、次年度の研究に取り入れていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inamoto N, Katsuya T, Kokubo Y, Mannami T, Asai T, Baba S, Higaki J, Ogata J, Tomoike H, Ogihara T. Smoking and Drinking Dependent Association of Methylene-tetrahydrofolate Reducase Gene Polymorphism with Carotid Atherosclerosis in a Japanese General Population. *Stroke*. 34: (in press), 2003.

2. 小久保喜弘, 田中平三. 脳卒中の予防. 老年病予防. 2002;1:48-61.

3. 小久保喜弘, 友池仁暢. 虚血性心疾患の疫学 第1章 心筋梗塞の概念・定義. 最新医学別冊. 新しい診断と治療のABC 4. 2002: 19-40.

4. 藤島正敏, 佐藤敬, 棚橋紀夫, 小久保喜弘. 脳血管障害の遺伝的危険因子. 脳と循環. 2002;7:11-22.

2. 学会発表

1. Kokubo Y, Inamoto N, Asai T, Katsuya T, Koyama Y, Mannami T, Higaki J, Ogihara T, Kawanishi K, Mitani K, Hishikawa O, Kitamura S, Tomoike H, Ogata J. Association of selected genetic polymorphisms with longitudinal changes of blood pressure: The Suita Study. 42nd Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention, Hawaii, 23-6 April, 2002.

2. Mannami T, Kokubo Y, Inamoto N, Koyama Y, and Tomoike H. Design and ethics of population-based study in Suita. US-Japan Symposium on Advances in Genetic Research in Cardiovascular Disease. February 24-6, 2003, Osaka, Japan.

3. 小久保喜弘, 万波俊文, 稲本望, 小山祐子, 城谷淳子, 真砂智子, 山口啓子, 勢能恵美, 川西克幸, 三谷一裕, 菱川音三郎, 友池仁暢: 一般住民における肥満指数と生活習慣病に関する研究. 第37回日本成人病(生活習慣病)学会総会, 東京, 2003.

4. 小久保喜弘, 万波俊文, 稲本望, 小山祐子, 山口啓子, 勢能恵美, 城谷淳子, 真砂智子, 友池仁暢, 川西克幸, 三谷一裕, 菱川音三郎: 都市部一般住民における脈波伝播速度と生活習慣病との関係. 第13回日本疫学会総会, 福岡, 2003.

5. 小久保喜弘, 万波俊文, 稲本望, 小山祐子, 川西克幸, 三谷一裕, 城谷淳子, 真砂智子, 山口啓子, 勢能恵美, 菱川音三郎, 友池仁暢: 地域住民における肥満指数の経年変化について. 第28回大阪府医師会医学総会, 大阪, 2002.

6. 小久保喜弘, 上田博子: 栄養摂取量と血圧・脂質値の推移に関する研究. 第49回日本栄養改善学会学術総会, 沖縄, 2002.

7. 小久保喜弘, 万波俊文, 小山祐子, 稲本望, 友池仁暢, 緒方絢, 川西克幸, 三谷一裕, 菱川音三郎: 栄養摂取量と脂質・血圧値とに関する縦断研究. 第37回日本循環器管理研究協議会総会・日本循環器病予防学会, 東京, 2002.

8. 小久保喜弘, 稲本望, 万波俊文, 小山祐子, 川西克幸, 三谷一裕, 菱川音三郎, 友池仁暢, 緒方絢. 吹田市循環器疾患リスクファクターの経年変化. *J Epidemiol*.2001;12(1):65.

9. 稲本望, 浅井尚, 勝谷友宏, 万波俊文, 小山祐子, 小久保喜弘, 川西克幸, 三谷一裕, 菱川音三郎, 友池仁暢, 檜垣實男, 荻原俊男, 緒方絢. 大規模一般住民を対象とした Methylene-tetrahydrofolate Reductase 遺伝子多型と頸動脈硬化との関係: 吹田研究. *J Epidemiol*.2001;12(1):195.

10. 小久保喜弘, 稲本望, 川西克幸, 万波俊文, 小山祐子, 三谷一裕, 菱川音三郎, 緒方絢. 吹田市基本健康診査における血液生化学の循環器リスクファクター経年変化の検討. 日本公衆衛生雑誌.2001;48(10,supple):516.

11. 稲本望, 小久保喜弘, 川西克幸, 万波俊文, 小山祐子, 三谷一裕, 菱川音三郎, 緒方絢. 吹田市基本健康診査と国民栄養調査における血液検査所見の経年変化と比較検討. 日本公衆衛生雑誌.2001;48(10,supple):517.

12. 小久保喜弘, 稲本望, 川西克幸, 三谷一裕, 万波俊文, 小山祐子, 菱川音三郎, 緒方絢. 吹田市基本健診血液検査所見の経年変化: 全国との比較検討. 大阪

府医師会医学会誌. 2001;25 (supple):133.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし