

平成14年度厚生労働科学研究費補助金  
健康科学総合研究事業研究報告書

地域保健における健康づくりと  
疾病予防のための関連要因に関する研究

平成15年3月

主任研究者

福岡大学医学部

助教授 宮崎元伸

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金  
健康科学総合研究事業研究報告書

地域保健における健康づくりと  
疾病予防のための関連要因に関する研究

主任研究者

福岡大学医学部

助教授 宮崎 元伸

## 目 次

I. はじめに .....	1
II. 研究報告 .....	3
「地域保健における健康づくりと 疾病予防のための関連要因に関する研究」	
III. 今後の方向性 .....	26
IV. 資料編 .....	27
・ 倫理委員会審査結果通知書	
・ 健康アンケート調査票	

## I. はじめに

主任研究者 宮崎 元伸 (福岡大学医学部)

本年度は、健康科学総合研究事業「地域保健における健康づくりと疾病予防のための関連要因に関する研究」の2年度にあたり、平成13年度および14年度に得られたデータに関して報告する。

本研究は、福岡大学医学部が以前より協力関係にある秋田県内の一医療機関をフィールドに Case-control study を実施している。虚血性心疾患の診断を得た者あるいは胸痛を主訴として外来を訪れた者を対象としている。全例に冠動脈造影を行ない狭窄の程度を確認し、狭窄の認められなかった者をコントロール群(コントロール I 群)としている。また、基本健康診査を目的とした外来患者で、虚血性心疾患の既往がなく、かつ安静時の心電図が正常な者をダブルコントロール(コントロール II 群)とするために症例を集めている。いずれの群も男性を対象としている。統計解析は SPSS を用いた。

冠動脈造影により狭窄の認められた群(狭窄群、333 例)と狭窄に認められなかった群(コントロール I 群、91 例)についてロジスティック回帰分析を行ない検討した。狭窄群とコントロール I 群との間に有意差が

認められたのは、糖尿病の既往歴あるいは治療歴のある者(糖尿病、OR=3.85、95%CI ; 1.90-7.81、 $p < 0.001$ )、高脂血症の既往歴あるいは治療歴のある者(高脂血症、OR=1.83、95%CI ; 1.14-2.94、 $p < 0.05$ )、HDL-C 40mg/dl 未満(HDL-C < 40mg/dl、OR=2.13、95%CI ; 1.23-3.70、 $p < 0.01$ ) および Apo A-II 20mg/dl 未満(Apo A-II < 20mg/dl、OR=2.49、95%CI ; 1.02-6.05、 $p < 0.05$ )の5要因であった。

コントロール I 群とコントロール II 群(47 例)を比較した結果、両群間にて有意差が認められた要因は、BMI ( $p < 0.01$ )、GPT ( $p < 0.05$ )、 $\gamma$ -GTP ( $p < 0.05$ )、HDL-C ( $p < 0.001$ ) および TG ( $p < 0.05$ )であった。

## II. 研 究 報 告

## II. 研 究 報 告

### 「地域保健における健康づくりと

### 疾病予防のための関連要因に関する研究」

宮崎	元伸	福岡大学医学部
畝	博	福岡大学医学部
門脇	謙	秋田県成人病医療センター
上芝	元	東邦大学医学部
加藤	真澄	福岡大学医学部

### 緒 論

地域保健のなかで、健康づくりや疾病の予防対策に占める比重は大きくなってきている。そのなかで生活習慣病に対する施策は重要なもののひとつである。生活習慣病の発症や予後に関与している要因は、主に「遺伝要因」、「外部環境要因」および「生活習慣要因」の主3要因に分けられる。今日までに生活習慣として、食塩の過剰摂取と脳卒中との関係や肥満と糖尿病との関係が地域保健の研究のなかで明らかになってきた。虚血性心疾患についても、この主3要因が関連しており、その危険因子として一般的には高血圧、喫煙、高LDL コレステロール値、肥満などが言われている。しかしながら、虚血性心疾患の発症と予防対策を考えた

場合、単純にひとつの要因により発症するとは考え難く、主3要因が複雑に関係していると思われる。研究の対象地域とする秋田県は、厚生省による平成7年の人口動態統計特殊報告によると(1)、脳血管疾患は人口10万人対男性119.5、女性74.3(男女とも全国4位)にもかかわらず、虚血性心疾患は男性43.2、女性25.6(同45位、36位)となっており、以前から言われている欧米型の要因が原因となり発症するものとは疫学的に異なることが推察される。

本研究は、生活習慣病のうち虚血性心疾患における外部環境要因および生活習慣要因に関して、それぞれの要因毎に各要因間の関係を疫学的に明らかにすることで日本人独自の特徴を解明し、虚血性心疾患の一次予防対策の効果を上げることを目的とする。生活習慣要因としては、喫煙、飲酒(特に、日本酒)、各脂質レベルなどに加えて、糖尿病や高血圧症などの疾病も考慮に入れて正負双方の要因について検討する。外部環境要因については病原体がそのひとつであり、循環器疾患との関係が最近注目されているヘリコバクター・ピロリ感染とクラミジアニューモニア感染を対象とする。



## 対象と方法

循環器疾患の治療を専門分野のひとつとしている秋田県内の一医療機関を対象として Case-control study を行なった。虚血性心疾患(急性冠症候群、安定狭心症、冠連攣症候群)の診断を得た者、あるいは胸痛を主訴として外来を訪れた者の中から男性のみを対象とした。症例数は424例であり、全例に冠動脈造影を実施している。冠動脈造影の結果によりグループを2群に分け、狭窄が認められた者を患者群、狭窄が認められなかった者(Within normal limit, WNL)をコントロールI群とした。狭窄程度および部位の判断は、American Heart Association の分類に従った(2)。さらにこの医療機関に基本健康診査のために来院した者の中から、虚血性心疾患の既往がなく安静時の心電図が正常な者をダブルコントロール(コントロールII群、47例)とする目的で症例を集めている。コントロールII群も、今回は男性のみを対象とした。

入院時あるいは外来時に健康調査を目的とした質問票を用いて、高血圧症や糖尿病等の既往歴あるいは食生活や喫煙、飲酒に関して聞き取りを行なった。この研究の参加者からは同意を得ている。

肥満度 (Body mass index, BMI) は、日本肥満学会の基準に従い(3)、痩せ( $BMI < 18.5$ )、正常( $18.5 \leq BMI < 25$ )、および肥満( $25 \leq BMI$ )の3群に分類した。喫煙は、喫煙の経験のない者 (nonsmokers)、禁煙者

(ex-smokers) および喫煙者 (current smokers) に分類し、喫煙者は、さらに一日の喫煙本数が 20 本未満あるいは 20 本以上の 2 群に分けて検討した(4)。飲酒は、全く飲まない者、禁酒者、および飲酒者に分類し、飲酒者はさらにほぼ毎日するか否かにより 2 群に分けた。アルコールの種類は、日本酒、ビール、焼酎およびその他とした(5)。高血圧の判断は WHO-ISH の基準に従った(6)。

採血は前腕正中の静脈から行ない遠心分離した後、血清を $-20^{\circ}\text{C}$ 、 $4^{\circ}\text{C}$ にて保存した。血清脂質の種類とその測定は次のように行なった。総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、LDL コレステロール(LDL-C)および HDL コレステロール(HDL-C)は、酵素法(和光、東京および第一化学、東京)により測定した(7)。アポリポ蛋白 A-I (Apo A-I)、アポリポ蛋白 A-II (Apo A-II)、アポリポ蛋白 B (Apo B)は、免疫比濁法(Turbidimetric immunoassay, TIA) (第一化学、東京)(7)にて測定した。リポプロテイン(a) (Lp(a))は、ラテックス凝集免疫比濁法 (Latex aggregation assay, LA) (第一化学、東京)(8)にて測定した。TC、TG、LDL-C、HDL-C、Apo A-I、Apo A-II および Apo B の測定には、日立 7170 自動分析装置を使用し、Lp(a)の測定には日本電子 JCA-BM12 を使用した。

ヘリコバクター、ピロリ IgG 抗体の測定は、Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)にて行なった。使用したキット(Biomerica

Inc, Newport Beach, CA, USA) (9)の敏感度および特異度は、それぞれ93.0%、96.7%である。ヘリコバクター・ピロリ抗体陽性者に対しては、CagA抗体の測定を Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)により行なった。抗原にリコンビナント CagA 蛋白 (Immunobiological Research Institute, Siena, Italy)を用いた。測定手順は、Xiang et al. (10)の方法に準じた。使用したこの試薬の敏感度および特異度は、それぞれ96.2%、96.6%である。クラミジアニューモニア IgG 抗体と IgA 抗体の測定は、ELISAにて行なった。使用したキット(日立化成工業、東京)(11)の敏感度と特異度は、それぞれ IgG 抗体では87.5%、95.7%、IgA 抗体では72.7%、93.1%である。測定手順は岸本ら(11)の方法に従って行なった。

統計解析には、Statistical Product and Service Solution 11.5J (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)を用いた。オッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を求め、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

## 結 果

表1Aと表1Bは、冠動脈造影において、狭窄の認められた群(333例；狭窄群)と全く狭窄の認められなかった群(91例；コントロールI群)の年齢、血液・生化学検査の結果等を示している。両群間において差異が

認められたの要因は、HDL-C ( $p < 0.001$ )、Apo A-I ( $p < 0.001$ )、Apo A-II ( $p < 0.001$ )およびクレアチニン ( $p < 0.05$ )であった。

表 2 は、既往歴、喫煙歴、飲酒歴およびヘリコバクター・ピロリ抗体等に関して、狭窄群とコントロール I 群とを比較したものである。糖尿病の既往歴あるいは治療歴の認められる者(糖尿病、 $p < 0.001$ )および高脂血症の既往歴あるいは治療歴の認められる者(高脂血症、 $p < 0.05$ )に有意な差が認められた。

表 3 A から表 3 E は、狭窄群とコントロール I 群についてロジスティック回帰分析を用いて検討した結果を示している。狭窄群とコントロール I 群の間に有意差が認められた要因は、HDL-C 40mg/dl 未満 (HDL-C  $< 40\text{mg/dl}$ 、OR=2.13、95%CI ; 1.23-3.70、 $p < 0.01$ )、Apo A-II 20mg/dl 未満 (Apo A-II  $< 20\text{mg/dl}$ 、OR=2.49、95%CI ; 1.02-6.05、 $p < 0.05$ )、糖尿病の既往歴あるいは治療歴のある者(糖尿病、OR=3.85、95%CI ; 1.90-7.81、 $p < 0.001$ )および高脂血症の既往歴あるいは治療歴のある者(高脂血症、OR=1.83、95%CI ; 1.14-2.94、 $p < 0.05$ )であった。

表 4 A から表 5 は、コントロール I 群とコントロール II 群を比較したものである。コントロール I 群とコントロール II 群間に有意な差が認められた要因は、BMI ( $p < 0.01$ )、HDL-C ( $p < 0.001$ )、TG ( $p < 0.05$ )、GPT ( $p < 0.05$ )、 $\gamma$ -GTP ( $p < 0.05$ )、喫煙歴 ( $p < 0.01$ )、高血圧の既往歴あるい

は治療歴のある者(高血圧、 $p < 0.01$ )および糖尿病( $p < 0.05$ )であった。

## 考 察

我が国における地域保健のなかで、健康づくりや疾病の予防対策に占める比重は大きくなっている。そのなかで生活習慣病のひとつである虚血性心疾患に対する施策は重要なものである。生活習慣病の発症や予後に関与している要因は、主に「遺伝要因」、「外部環境要因」及び「生活習慣要因」の主3要因に分けられる。虚血性心疾患についても、この主3要因が関連しており、その発症と予防対策を考えた場合、単純にひとつの要因により発症するとは考え難く、主3要因が複雑に関係していると思われる。

我が国の虚血性心疾患の予後は、欧米諸国に比較して良いという報告がある(11,12)。虚血性心疾患を発症する危険因子としては、今までに高血圧、喫煙、肥満、高脂血症など様々な要因が言われている。しかしながら、これら危険因子は欧米諸国の報告を基に検討された要因が少なからず認められ、我が国の虚血性心疾患の発症危険因子としてそれらの基準値等をそのまま用いるには検討を要する。さらに、日本人に特有な危険因子に関して、冠動脈の狭窄程度と生活習慣要因との関連を疫学的に追究した報告はない。

我が国の疾病構造の特徴はひとつに脳卒中の減少がある。しかしながら、本研究の対象地域は、脳血管疾患は人口 10 万人対 179.0(全国 1 位)、高血圧を除く心疾患は 133.2(同 14 位)にもかかわらず、高血圧性疾患は 4.7(同 39 位)となっており(1)、以前から言われている欧米型の要因が原因となり発症するものとは疫学的に異なることが推察される。脳卒中の危険因子とされている高血圧、喫煙、糖尿病あるいは飲酒が、本研究の対象地域における虚血性心疾患の発症にどのような役割を担っているのか、加えて脂質代謝の指標である各種血清脂質との関係を疫学的に追究する意義は大きい。本研究は、生活習慣病のひとつである虚血性心疾患に関して、脳卒中多発地域における虚血性心疾患と感染症あるいは各種生活習慣要因との関係を疫学的に明らかにすることで、日本人独自の特徴を解明し、虚血性心疾患の一次予防対策の効果を上げることを目的としている。

狭窄群とコントロール群とにおいて、低 HDL-C 血症(HDL-C < 40mg/dl)と糖尿病が有意差を呈したが、TC、TG、LDL-C および喫煙は悪影響を及ぼす要因として認められなかった。飲酒に関しては、良い影響を及ぼす傾向は伺われたが、明確な差を示すまでには至らなかった。この結果は、70% < 狭窄群においても同様であった。すなわち、冠動脈に狭窄を起こす要因としては、低 HDL-C 血症と糖尿病が働いているこ

とが示唆されるなかで、高 TC 血症や高 LDL-C 血症は、現時点までの研究からは直接の要因としては考え難い。低 HDL-C 血症の影響を 70% < 狭窄群と 70% ≥ 狭窄群について検討すると、冠動脈に少なくとも 1 箇所 70% を超える狭窄の存在する 70% < 狭窄群は、明らかに低 HDL-C 血症の影響を受けている。しかしながら、70% 以下の狭窄しか認められない 70% ≥ 狭窄群においては、低 HDL-C 血症の影響は存在しなかった。70% ≥ 狭窄群においては別の要因が関与している可能性も否定できない。さらに、外部環境因子として検討したヘリコバクター・ピロリ感染については、現時点において明確な結果を得られなかった。

ここまでの我々の研究において、いくつかの問題点があることは否定できない。コントロール群を決める際、胸痛などの主訴がありその精査のために外来を訪れた者で冠動脈造影の結果が WNL であった者をコントロールとした。全員に冠動脈造影を実施できた利点もあるが、疫学的にはコントロール群に虚血性心疾患に関する何らかのバイアスが存在することは否定できない。そのため今回得られた結果は統計上過小評価された可能性があり、今後の課題として、対象とした医療機関に基本健康診査に訪れる者などをコントロール群としされに加え、虚血性心疾患との関係を疫学的に追究を行なうことが必要と考えられる。従って、さらなる症例数の増加、コントロール群の検討など本研究の課題は多い。

これらの点を踏まえ本研究のさらなる疫学的追究を行なう。

生活習慣病として注目される虚血性心疾患の発症や予防に関連する因子については、地域による特徴的な要因の組み合わせが、我が国の地域保健における保健指導や健康づくり対策のなかで占める比重は強い。虚血性心疾患の発症と予防について、欧米型ではない日本人独特の要因の組み合わせが疫学的に解明されれば、今までの生活習慣病対策における一次予防対策に資する意義は大きい。従って、虚血性心疾患の一次予防対策の効果を上げるためには、その危険因子として疫学的根拠(エビデンス)が得られた外部環境要因や生活習慣要因を、保健指導事業を実施している現場において活用できるようなデータや材料にして示すことが重要である。そして、この研究で得られた結果や成果を基にさらなる研究を重ね、今後の保健指導事業に活用できる資料等に発展させることには大きな意義がある。すなわち、本研究は地域保健の重要な部分を占める虚血性心疾患予防に対する生活習慣の指導・改善方法の新たな資質を得ることの一助となると考える。



表1A. 狭窄群とコントロール I 群との比較(年齢、BMI、血清脂質等)

Factors	control I group (N=91)				stenosis group (N=333)				p
	n	median	range	min - max	n	median	range	min - max	
Age (yrs)	91	63.00	51	0 - 0	333	65.00	43	32 - 75	0.129
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	90	24.250	21.0	16.0 - 37.0	330	24.000	20.2	14.1 - 34.3	0.926
TC (mg/dl)	88	193.50	153	124 - 277	327	188.00	240	89 - 329	0.148
LDL-C (mg/dl)	91	112.00	135	50 - 185	333	117.00	238	31 - 269	0.260
HDL-C (mg/dl)	81	49.00	62	24 - 86	321	42.00	80	20 - 100	0.00001 ***
TG (mg/dl)	88	117.50	606	31 - 637	327	116.00	602	20 - 622	0.716
TC/HDL-C	81	3.7600	5.42	1.98 - 7.40	320	4.3850	8.08	1.42 - 9.50	0.001 **
LP(a) (mg/dl)	86	16.150	149.5	1.0 - 150.5	304	17.950	262.5	1.6 - 264.1	0.893
ApoA-I (mg/dl)	77	133.00	109	73 - 182	287	114.00	191	19 - 210	0.0000001 ***
ApoA-II (mg/dl)	77	27.700	28.2	14.6 - 42.8	285	24.500	41.2	9.6 - 50.8	0.00004 ***
ApoB (mg/dl)	77	95.00	97	46 - 143	287	98.00	180	6 - 186	0.577
HDL-C/ApoA-I	73	0.3900	0.3	0.3 - 0.5	279	0.3800	1.7	0.2 - 1.9	0.173

p value derived from Wilcoxon rank sum test

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

BMI : Body mass index

TC : Total cholesterol

LDL-C : Low density Lipoprotein cholesterol

HDL-C : High density Lipoprotein cholesterol

TG : Triglycerids

LP(a) : Lipoprotein(a)

ApoA-I : Apolipoprotein A-I

ApoA-II : Apolipoprotein A-II

ApoB : Apolipoprotein B

表1B. 狭窄群とコントロール I 群との比較(年齢、BMI、血清脂質等)

Factors	control I group (N=91)				stenosis group (N=333)				p
	n	median	range	min - max	n	median	range	min - max	
TP (g/dl)	87	7.000	2.7	5.5 - 8.2	319	6.900	3.0	5.2 - 8.2	0.102
A/G	43	1.700	1.2	1.1 - 2.3	211	1.600	1.6	0.8 - 2.4	0.182
BUN (mg/dl)	90	15.050	29.6	9.0 - 38.6	331	15.100	40.5	8.2 - 48.7	0.636
Creatinine (mg/dl)	90	0.9000	2.20	0.50 - 2.70	331	0.9200	1.97	0.43 - 2.40	0.045 *
CK (IU/l)	31	101.00	274	15 - 289	111	88.00	3023	35 - 3063	0.642
AST (IU/l)	90	23.00	127	11 - 138	330	25.00	389	7 - 396	0.117
ALT (IU/l)	90	24.00	137	8 - 145	330	25.00	152	5 - 157	0.469
GGT (IU/l)	90	39.00	200	7 - 207	329	35.00	621	8 - 629	0.598
ALP (IU/l)	89	150.00	409	49 - 458	331	156.00	369	63 - 432	0.290
ChE (IU/ml)	89	5.4000	5.03	3.01 - 8.04	328	5.2250	7.23	2.39 - 9.62	0.364
HbA <sub>1c</sub> (%)	43	5.1000	6.50	4.20 - 10.70	153	5.3000	6.20	4.30 - 10.50	0.050
Uric acid (mg/dl)	38	5.700	4.3	3.6 - 7.9	150	5.500	6.9	3.1 - 10.0	0.866
erythrocyte (× 10 <sup>4</sup> /μl)	90	454.00	270	308 - 578	331	449.00	290	277 - 567	0.661
hematocrit (%)	90	43.000	25.0	26.8 - 51.8	331	42.400	30.5	21.3 - 51.8	0.318
hemoglobin (g/dl)	90	14.500	8.0	9.3 - 17.3	331	14.400	8.9	8.8 - 17.7	0.431
leukocyte (× 10 <sup>2</sup> /μl)	90	62.50	85	31 - 116	331	64.00	136	28 - 164	0.212
blood platelet (× 10 <sup>4</sup> /μl)	61	22.000	30.9	7.4 - 38.3	223	21.000	60.9	9.1 - 70.0	0.548

p value derived from Wilcoxon rank sum test

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

TP : Total protein

A/G : albumin-globulin ratio

BUN : blood urea nitrogen

CK: Creatine kinase

AST : L-aspartate : 2-oxoglutarate aminotransferase (GOT)

ALT : L-alanine : 2-oxoglutarate aminotransferase (GPT)

GGT : γ-glutamyl transpeptidase (γ-GTP)

ALP : Alkaline phosphatase

ChE : Cholinesterase

HbA<sub>1c</sub> : Hemoglobine A<sub>1c</sub>

表2. 狭窄群とコントロール I 群との比較(既往歴、抗体陽性率等)

	control I group		stenosis group (N=333)		p
	n	%	n	%	
Current smoking	38/90	(41.8%)	146/331	(44.1%)	0.194
Current alcohol drinking	53/90	(58.9%)	204/330	(61.8%)	0.846
History or therapy of hypertension	60/91	(65.9%)	236/332	(71.1%)	0.367
History or therapy of diabetes mellitus (DM)	10/91	(11.0%)	102/333	(30.6%)	0.0004 <sup>***</sup>
History or therapy of hypercholesterolemia	50/91	(54.9%)	230/333	(69.1%)	0.017 <sup>*</sup>
Helicobacter pylori IgG (+)	67/91	(73.6%)	228/333	(68.5%)	0.371
Helicobacter pylori CagA (+)	51/58	(87.9%)	171/201	(85.1%)	0.674
Chlamydia pneumoniae IgG (+)	15/32	(46.9%)	56/108	(51.9%)	0.689
Chlamydia pneumoniae IgA (+)	20/32	(62.5%)	65/108	(60.2%)	0.840
Cytomegalovirus IgG (+)	14/15	(93.3%)	39/41	(95.1%)	1.000

p value derived from chi-square test

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

表3A. 狭窄群とコントロール I 群とのロジスティック回帰分析による比較

	有効数	control I group	stenosis group	OR	95% CI		p値
BMI	424	91	333				
<18.5(低体重)		4	4	0.25	0.06	1.04	0.0571
18.5-24.9(普通体重)		53	210	reference			
25.0-29.9(肥満1度)		29	103	0.90	0.54	1.49	0.6745
30.0-34.9(肥満2度)		2	13	1.64	0.36	7.49	0.5230
≥35.0(肥満3度以上)		3	3	0.25	0.05	1.29	0.0975
喫煙	421	90	331				
吸わない		31	80	reference			
吸う(1日<20本)		5	23	1.78	0.62	5.10	0.2817
吸う(1日≥20本)		33	123	1.44	0.82	2.54	0.2025
禁煙した		21	105	1.94	1.04	3.62	0.0383 *
飲酒	420	90	330				
飲まない		33	113	reference			
飲む(1日1合以下)		23	77	0.98	0.53	1.79	0.9418
飲む(1日1合より多い)		30	127	1.24	0.71	2.15	0.4544
禁酒した		4	13	0.95	0.29	3.11	0.9312
高血圧既往・治療歴	423	91	332				
なし		31	96	reference			
高血圧		60	236	1.27	0.77	2.08	0.3430
糖尿病既歴往・治療歴	424	91	333				
なし		68	180	reference			
糖尿病		10	102	3.85	1.90	7.81	0.0002 ***
境界型(IFG、IGT)		13	51	1.48	0.76	2.90	0.2496
高脂血症既往・治療歴	424	91	333				
なし		41	103	reference			
高脂血症		50	230	1.83	1.14	2.94	0.0124 *

OR: オッズ比

95%CI: 95%信頼区間

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$