

20031396

厚生労働科学研究費補助金
がん予防等健康科学総合研究事業

アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関係に関する
疫学調査：久山町研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清原 裕
平成16（2004）年4月

目 次

I. 総括研究報告書

アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関係に関する疫学調査：久山町研究 清原裕（九州大学病院第二内科・講師）	1
---	---

II. 分担研究報告書

1. 久山町の地域住民における心血管病の発症率、死亡率、生命予後に関する研究	8
清原裕（九州大学病院第二内科・講師）	
2. 久山町の連続剖検例における腎糸球体硬化・動脈硬化の頻度と危険因子	19
飯田三雄（九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・教授）	
3. 糖尿病症例の冠状動脈動脈硬化の病理組織学的研究：久山町健診例における検討 ...	28
居石克夫（九州大学大学院医学研究院病理病態学・教授）	
4. 久山町住民におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型の測定	31
清原裕（九州大学病院第二内科・講師）	
5. パラフィン包埋ブロック組織におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型測定法の 妥当性の検討	33
中別府雄作（九州大学生体防御医学研究所個体機能制御学・教授）	
6. ヒト悪性腫瘍の細胞学的特性および悪性度と遺伝子異常に関する検討	34
恒吉正澄（九州大学大学院医学研究院形態機能病理学・教授）	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	40
-----------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）

総括研究報告

アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関 係に関する疫学調査：久山町研究

主任研究者 清原 裕（九州大学病院第二内科・講師）

研究要旨 時代の異なる久山町の3集団について徹底した追跡調査を行い、その成績を比較し心血管病の発症率、死亡率、生命予後の時代的变化を検討した。その結果、わが国の一般住民では、近年高齢人口の増加および肥満、高脂血症、耐糖能異常など代謝異常の急増により、脳卒中発症率の低下が鈍化し、虚血性心疾患発症率の減少も認めないことが示唆された。また、久山町死亡例の剖検を継続して行い、冠状動脈硬化および糸球体・腎細動脈硬化の頻度およびその危険因子について検討した。さらに、健診受診者2,576名の血液サンプルを用いてACE遺伝子多型を測定するとともに、久山町の連続剖検968例の検体由来のホルマリン固定パラフィン包埋ブロック組織を材料として、ACE遺伝子多型を正確に決定する方法を確立した。

今後、血液サンプルと連続剖検例のパラフィン包埋組織を用いて測定したACE遺伝子多型の成績を合わせて、剖検例における動脈硬化とACE遺伝子多型の関係や、久山町の追跡集団を対象に、心血管病発症に及ぼすACE遺伝子多型の影響を、生活習慣・環境要因を合わせて検討する。

分担研究者

飯田 三雄（九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・教授）

居石 克夫（九州大学大学院医学研究院病理病態学・教授）

恒吉 正澄（九州大学大学院医学研究院形態機能病理学・教授）

中別府雄作（九州大学生体防御医学研究所個体機能制御学・教授）

A. 研究目的

従来より、レニン-アンジオテンシン系は高血圧を含む心血管病と密接に関連することが指摘されていたが、近年の分子遺伝

学の進歩によって、レニン-アンジオテンシン系の遺伝子が高血圧や心筋梗塞など心血管病の成因に深くかかわることが明らかにされつつある。とくに、ACE遺伝子の多型は、心筋梗塞や他の心血管病の遺伝的リスクとなる可能性が指摘され注目されている。この遺伝子多型と脳・心血管病との関係を、従来の危険因子を考慮に入れて疫学的に検討することにより、脳・心血管病発生のメカニズムをさらに深く把握することが可能となりうる。本研究では、過去42年間にわたる福岡県久山町の連続剖検例（剖検率80%）のパラフィン包埋組織ブロックからDNAを抽出するとともに、生存し

ている住民の大多数についても健診において採取した血液から DNA を採取する。そして、この DNA から ACE 遺伝子多型を測定し、脳卒中および虚血性心疾患発症との関係を、環境要因など既知の危険因子の影響を考慮に入れて検討する。また、剖検例において、脳動脈、冠状動脈、腎動脈の動脈硬化を検索し、ACE 遺伝子多型との関連を分析する。

B. 研究方法

久山町における疫学調査（久山町研究）では、1961 年から 2002 年にかけて時代の異なる 6 つの集団を設定している。本共同研究では、この集団の追跡調査を継続して行い、脳卒中、虚血性心疾患の発症調査を行うとともに、同意を得られた健診受診者の血液サンプルから ACE 遺伝子多型を測定する。また、研究開始から今日まで追跡対象者を含めた全住民の死亡例の 80% に相当する 1,800 例を超える症例を剖検している。本研究では、剖検例において脳・心・腎の動脈硬化を定量的に評価する。そして、剖検例のパラフィン包埋組織ブロックから DNA を抽出して、ACE 遺伝子多型を測定する。剖検例と健診受診者のデータを併せることにより、過去 42 年間における久山町住民の大多数の ACE 遺伝子多型を同定できる。そして、そのデータを既存の 6 つの追跡集団において危険因子の 1 つとして扱い、前向き追跡研究の手法で ACE 遺伝子多型と脳卒中および虚血性心疾患発症との関係を検討する。また、連続剖検例で脳・心・腎の動脈硬化を検討し、ACE 遺伝子多型との関係を分析する。

本年度は、1961 年（第 1 集団）、1974 年（第 2 集団）、1988 年（第 3 集団）の久

山町 3 集団の追跡結果を比較し、心血管病の発症率、死亡率、生命予後の時代的变化を検討した（清原）。1962 年からの久山町住民の剖検を継続して行った（居石、恒吉）。その連続剖検例（剖検率 80%）のうち、腎組織が保存されかつ死亡直近の健診データが存在する 839 例において、糸球体硬化、腎細動脈硝子化、腎細動脈硬化の程度を評価し、その危険因子についてロジスティック回帰モデルを用いて検討した（飯田）。1988 年の久山町の健診を受けた第 3 集団のうち剖検となった 92 例を対象に、虚血性心疾患の重要な危険因子である糖尿病を持つ症例について、非糖尿病症例との冠状動脈硬化の病理組織学的差異を検討した。冠状動脈の動脈硬化度は内腔の狭窄度を指標とした。また浸潤している炎症細胞について免疫染色を施し、内膜における陽性細胞数を連続切片にて比較した（居石）。久山町の住民健診を受けた 2,576 名の血液サンプルから DNA を抽出して、ACE 遺伝子型を決定した。PCR 法を実施し、ACE 遺伝子イントロン 16 の一部を増幅した。3 種類のプライマー-ACE1, ACE2, ACE3 を用いて PCR 法を実施すると、挿入 (I) および欠失 (D) アレルからそれぞれ 65 および 84bp の PCR 産物が生成され、これらの組合せにより遺伝子型 (II 型, ID 型, DD 型) を判定した。得られた PCR 産物を 10% ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し、エチジウムブロマイドで染色することにより、遺伝子型を判定した（清原）。剖検体由来のホルマリン固定パラフィン包埋ブロック組織を材料として、ACE 遺伝子多型を正確に決定する方法を開発した（中別府）。

(倫理面の配慮)

本研究は3省合同の「ヒトゲノム/遺伝子解析研究に関する倫理指針」および2省合同の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、九州大学ヒトゲノム・遺伝解析倫理審査専門委員会の承認の元で行われた。遺伝解析用の資料および遺伝情報は第3者の個人情報管理者（倫理審査専門委員会指定）による匿名化が行われ、連結対応表は個人情報管理者により厳密に保管・管理された。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

1) 久山町の地域住民における心血管病の発症率、死亡率、生命予後に関する研究(清原)

年齢調整後の脳梗塞発症率は第1集団から第2集団にかけて男性は37%、女性は32%有意に減少した。第3集団にかけて男性はさらに29%減少したが、女性ではその低下傾向が鈍化した。年齢調整後の男性の脳出血発症率は、第1集団から第2集団にかけて61%有意に低下したが、第3集団では低下傾向は認められなかった。女性の脳出血発症率および男女のクモ膜下出血発症率に時代的变化はなかった。脳卒中死亡率は第1集団から第3集団にかけて着実に減少したが、これは脳卒中発症率の低下と発症後の生命予後の改善によると考えられた。一方、虚血性心疾患の発症率および死亡率に明らかな時代的变化はみられなかった。危険因子の頻度の時代的变化をみ

ると、第1集団から第3集団にかけて高血圧頻度に明らかな変化はなかったが、高血圧治療の普及により重症高血圧者の頻度は時代とともに低下した。これに対し、肥満、高脂血症、耐糖能異常の頻度が近年大幅に増加した。

2) 久山町の連続剖検例における腎糸球体硬化・動脈硬化の頻度と危険因子(飯田)

男性では糸球体硬化は16%、腎細動脈硝子化は16%、腎細動脈硬化は18%に認められ、女性における頻度はそれぞれ27%、15%、24%であった。これら病変の頻度は年齢が高くなるほど上昇した。多変量解析では、年齢と収縮期血圧がいずれも糸球体および腎血管病変の独立した有意な危険因子となった。さらに、男性では、耐糖能異常と蛋白尿が糸球体硬化の有意な危険因子となり、総コレステロール高値は腎細動脈硝子化のリスクを有意に上昇させた。心電図異常は男女で、蛋白尿は女性で腎細動脈硬化の独立した有意な危険因子となった。アルコール摂取は、女性で糸球体硬化および腎細動脈硬化に対して保護的に作用する傾向があった。以上より、年齢と収縮期血圧は糸球体・腎血管病変の共通した危険因子であった。さらに、耐糖能異常、総コレステロール、心電図異常、尿蛋白が糸球体・腎血管病変の有意な危険因子となった。

3) 糖尿病症例の冠状動脈硬化の病理組織学的研究：久山町健診例における検討(居石)

冠状動脈の狭窄率は各群間で有意差はなかったものの、糖尿病群は平均年齢が65.7歳でその他の群のいずれに対しても有意に

低かった。内膜における炎症細胞浸潤の検討では、マクロファージ数には各群間で有意差はなかったが、糖尿病群のリンパ球数は他の3群に比して有意に多かった。

4) 久山町住民におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型の測定 (清原)

ACE 遺伝子多型の測定は全例で可能であった。遺伝子型の内訳は、DD 型 327 例 (12.7%)、ID 型 1,188 例 (46.1%)、II 型 1,061 例 (41.2%) であった。この分布は、Hardy-Weinberg の平衡と矛盾するものではなかった。

5) パラフィン包埋ブロック組織におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型測定法の妥当性の検討 (中別府)

パラフィン包埋ブロック組織から抽出した DNA では、18 例中 16 例で (88.9%)、ACE 遺伝子多型が判定でき、その結果は新鮮凍結組織からの DNA で決定したものと一致していた。さらに、久山町の連続剖検 968 例のパラフィン包埋ブロック組織を用いて判定した ACE 遺伝子多型の頻度は、DD:ID:II=12.4%:47.3%:40.3% であった。この分布は、Hardy-Weinberg の平衡と矛盾するものではなかった ($\chi^2_{2df} = 0.67, p = 0.72$)。

D. 考 察

(清原) 時代の異なる久山町の 3 集団の追跡結果を比較し、心血管病の発症率、死亡率、生命予後を比較した。徹底した追跡調査が行われ、各集団の調査成績はそれぞれこの地域における 1960 年代、1970 年代、1980~90 年代の心血管病の実態を比較的正確に反映していると考えられる。その結

果、第 1 集団から第 3 集団にかけて脳卒中発症率は着実に減少したが、虚血性心疾患発症率に有意な時代的变化はなかった。このような心血管病の時代的变化は、その危険因子が国民の生活習慣の変化とともに大きく変貌していることと密接に関連していると考えられる。

(飯田) 糸球体濾過率や腎血流量が年齢とともに低下することは広く知られている。加齢自体が糸球体硬化や腎細動脈硬化の原因であることが示唆される。

血圧の影響は糸球体硬化より腎細動脈硝子化および細動脈硬化に強く認められることから、高血圧がまず血管変化の原因となり、その結果として糸球体硬化が生じたことが示唆される。心電図異常は腎細動脈硬化の危険因子となったが、心電図異常は高血圧の長期的な影響を反映していると考えられる。つまり、腎動脈硬化は冠動脈を含む全身の動脈硬化と密接に関連しているといえよう。

(居石) 冠状動脈の動脈硬化の研究より、糖尿病群では冠状動脈硬化の進行が若年のうちから起こっていることが示された。またその内膜の変化としてはリンパ球を主体とした炎症が強いという特徴を持っていることが示唆された。検索症例をさらに追加し、プラークの脆弱性との関連についてもさらに形態学的検討を進める予定である。

(清原) 健診を受けた久山町住民の血液サンプルを用いて ACE 遺伝子多型を測定した。検討した血液サンプルは全例測定が可能であった。遺伝子多型の内訳は、過去に報告されている日本人の報告とよく一致していた。

(中別府) パラフィンブロックの組織から

の DNA 抽出, PCR の問題点は, DNA が高度に
崇高性を受けているために PCR で増幅でき
る領域が短いことである. 今回われわれは,
84bp および 65bp と 100bp よりもさらに短
い断片を増幅することで, 90%近い標本から
再現性よく標的配列を増幅することが可能
となった. さらに, このような PCR では実
験者自身からの汚染が最も大きなアーティ
ファクトとなることが判明した. われわれ
は, この問題を解決するために, 切片の切
り出し作業をクリーンベンチ内で行い, DNA
抽出を自動化する事でクリアすることがで
きた.

今後, 血液サンプルと連続剖検例のパラ
フィン包埋組織を用いて測定した ACE 遺伝
子多型の成績を合わせて, 心血管病発症に
及ぼす ACE 遺伝子多型の影響を, 生活習
慣・環境要因を合わせて検討する.

E. 結 論

久山町住民の追跡調査において, 心血管
病の発症率, 死亡率を徹底して調査した.
また住民の連続剖検例において, 冠状動脈
および腎動脈の動脈硬化度を検索した. さ
らに健診受診者の血液サンプルから ACE 遺
伝子多型を測定するとともに, 連続剖検例
のパラフィン包埋組織から ACE 遺伝子多型
の測定方法を確立した.

F. 健康危険情報

わが国では肥満, 高脂血症, 耐糖能異常
が心血管病危険因子として台頭している.
心血管病危険因子は腎糸球体硬化, 腎細動
脈硝子化, 腎細動脈硬化を促進させる.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kubo M, et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardio-vascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. Stroke 34: 2349-2354, 2003
2. Kiyohara Y, et al: Dietary factors and development of impaired glucose tolerance and diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. J Epidemiol 13:251-258, 2003
3. Kiyohara Y, et al: Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: the Hisayama study. Stroke 34: 2343-2347, 2003
4. Kato I, et al: Insulin-mediated effects of alcohol intake on serum lipid levels in a general population: the Hisayama study. J Clin Epidemiol 56:196-204, 2003
5. Miyazaki M, et al: Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. Br J Ophthalmol 87:469-472, 2003
6. Tu F, et al: Analysis of hospital charges for ischemic stroke in Fukuoka, Japan. Health Policy 66: 239-246, 2003
7. Kubo M, et al: Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey: the Hisayama study. Kidney Int 63:1508-1515, 2003
8. Arima H, et al: Validity of the JNC recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. Arch Intern Med 163:361-366, 2003
9. Wakisaka Y, et al: Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: the Hisayama study. Acta Neuropath 106: 374-382, 2003
10. Miyazaki M, et al: Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a

Japanese population : the Hisayama study. Arch Clin Exp Ophthalmol 241:642-646, 2003

2. 学会発表

1. 清原 裕:柱 1-14 脳血管障害の解明
3. 変貌する脳卒中の危険因子と臨床病型. 第 26 回日本医学会総会, 福岡, 2003. 4 月発表
2. 清原 裕, 加藤 功, 他:インスリン抵抗性および高インスリン血症の心血管病発症に及ぼす影響:久山町研究. 公益信託日本動脈硬化予防研究基金 平成 13 年度研究報告会「最新データによる動脈硬化予防」, 東京, 2003. 5 月発表
3. 清原 裕:糖尿病と脳梗塞. 第 46 回日本糖尿病学会学術集会, 富山市, 2003. 5 月発表
4. 清原 裕:日本人の脳卒中とその危険因子の時代的変遷:久山町研究. 第 3 回名古屋開業医会, 名古屋市, 2003. 5 月発表
5. 清原 裕:糖尿病と合併症 -久山町研究から-. 9 回「筑豊糖尿病懇話会」勉強会, 飯塚市, 2003. 6 月発表
6. 清原 裕. 糖尿病と合併症 -久山町研究より-. 三共(株)MR 教育講義, 福岡市, 2003. 5 月発表
7. 清原 裕:日本人の生活習慣病の過去, 現在, 未来:久山町研究. 平成 15 年度市町村老人保健事業連絡協議会, 福岡市, 2003. 5 月発表
8. 清原 裕:糖尿病の合併症:久山町研究. 第 10 回山形県糖尿病談話会, 山形, 2003. 9 月発表
9. 清原 裕:地域高齢者における ADL 低下の実態. 第 26 回日本高血圧学会総会, 宮崎, 2003. 10 月発表
10. 清原 裕:テーマ「糖尿病の予防, 合併症の予防のために」 糖尿病と動脈硬化 -久山町スタディを中心に. 平成 15 年度糖尿病予防キャンペーンプログラム, 福岡, 2003. 11 月発表
11. 清原 裕:糖尿病における大血管障害の管理の進歩と新展開<シンポジウム>-疫学よりみた糖尿病と動脈硬化/久山町スタディ. 第 38 回糖尿病学の進歩, 福岡市, 2004. 2 月発表
12. Kubo M, Kiyohara Y, et al.: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama study. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation society. 福岡, 2003. 5 月発表
13. 久保充明, 清原 裕, 他:臨床診断と剖検診断のギャップ(久山町研究から). 第 48 回日本透析医学会, 大阪, 2003. 6 月発表
14. 尾石義謙, 清原 裕, 他:地域一般住民における血清ペプシノゲン法と胃癌発症の関係:久山町研究. 第 45 回日本消化器病学会, 大阪, 2003. 10 月発表
15. 田中圭一, 清原 裕, 他:一般住民における CagA 陽性 Helicobacter pylori 感染の胃癌発症に及ぼす影響:久山町研究. 第 45 回日本消化器病学会, 大阪, 2003. 10 月発表
16. 森田友美, 清原 裕, 他:地域一般住民における血清低比重リポ蛋白コレステロールレベルに及ぼす食事性因子の影響. 第 14 回日本老年医学会九州地方会, 福岡, 2004. 3 月発表

17. 志方健太郎, 清原 裕, 他: TS-1 内服にて長期保存. および良好な QOL をみた 4 型胃癌の 1 例. 第 14 回日本老年医学会九州地方会, 福岡, 2004. 3 月発表
18. 湧川佳幸, 清原 裕, 他: 一般住民における高感度 CRP 値の脳卒中発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第 29 回日本脳卒中学会総会, 名古屋市, 2004. 3 月発表
19. 谷崎弓裕, 清原 裕, 他: 地域高齢者における脳血管障害による ADL 障害の現状: 久山町研究. 第 29 回日本脳卒中学会総会, 名古屋市, 2004. 3 月発表
20. 佐藤 新, 清原 裕, 他: リスクプロフィールに基づく脳梗塞発症の予測: 久山町研究. 第 29 回日本脳卒中学会総会, 名古屋市, 2004. 3 月発表

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型と脳・心血管病の関係に関する疫学調査：
久山町研究

分担研究報告

久山町の地域住民における心血管病の発症率，死亡率，生命予後に関する研究

代表研究者 清原 裕（九州大学病院第二内科・講師）

研究協力者 久保充明（九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・研究員）

研究要旨 福岡県久山町において，1961年，1974年，1988年の循環器健診を受けた40歳以上の住民からそれぞれ第1集団（1,618名），第2集団（2,038名），第3集団（2,673名）を創設した。そして，これら集団の追跡結果を比較し，心血管病の発症率，死亡率，生命予後の時代的变化を検討した。その結果，年齢調整後の脳梗塞発症率は第1集団から第2集団にかけて男性は37%，女性は32%有意に減少した。第3集団にかけて男性はさらに29%減少したが，女性ではその低下傾向が鈍化した。年齢調整後の男性の脳出血発症率は，第1集団から第2集団にかけて61%有意に低下したが，第3集団では低下傾向は認められなかった。女性の脳出血発症率および男女のクモ膜下出血発症率に時代的变化はなかった。脳卒中死亡率は第1集団から第3集団にかけて着実に減少したが，これは脳卒中発症率の低下と発症後の生命予後の改善によると考えられた。一方，虚血性心疾患の発症率および死亡率に明らかな時代的变化はなかった。危険因子の頻度の時代的变化をみると，第1集団から第3集団にかけて高血圧頻度に明らかな変化はなかったが，高血圧治療の普及により重症高血圧者の頻度は時代とともに低下した。それに対し，肥満，高脂血症，耐糖能異常の頻度が近年大幅に増加した。

A. 研究目的

1950年代から1960年代にかけてわが国の死因の第1位を占めていた脳卒中の死亡率は，1970年代前半より着実に減少傾向を続けている。この間，虚血性心疾患死亡率もわずかながらではあるが一定して減少傾向にある。このような心血管疾患死亡率の減少には，国民の生活レベルの向上や医学・医療技術の進歩が大きく寄与していると考えられる。一方，このような死亡統計には，その基礎データである死亡診断書の

正確性に疑問があることや，死に至らない軽症の疾病の実態が反映されていないなど，いくつかの問題点がある。一般住民を対象にした疾病の発症・危険因子の疫学調査は，このような死亡統計の欠点を補う上で有用であるが，調査期間が長期にわたると臨床診断の精度が時代とともに変化し，それが疾病の動向を検討する上でバイアスとして働くという弱点もある。

福岡県久山町で長年にわたり継続中の疫学調査（久山町研究）では，後述するよう

に過去 40 年間にわたり一定の精度を維持しながらデータの収集・解析が行われている。本研究では、時代の異なる久山町の集団の追跡成績を比較し、わが国における心血管病とその要因の時代的变化について検討した。

B. 研究方法

久山町では、1961 年の循環器健診を受診した 40 歳以上の住民から、脳卒中および心筋梗塞の既発症者を除いて第 1 集団(1,618 名)を設定している。その後、同様に 1974 年に第 2 集団(2,038 名)、1988 年に第 3 集団(2,673 名)を創設して、それぞれ同じ方法で追跡している。当該年齢人口における各集団の受診率はそれぞれ 90.1%、81.9%、80.9%であった。この集団をそれぞれ 12 年間追跡したが、追跡からの脱落例は第 1 集団 2 名、第 2 集団 2 名、第 3 集団 1 名と少数であった。また、追跡期間中死亡した第 1 集団の 327 名を剖検した(剖検率 81.2%)。同様に第 2 集団では 342 名(86.2%)、第 3 集団では 366 名(75.5%)を剖検した。

解析の対象となる心血管病は、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血、病型不明の脳卒中を含む脳卒中と、急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、1 時間以内の心臓突然死を含む虚血性心疾患である。脳卒中の発症者数は第 1 集団の男性 97 例、女性 78 例、第 2 集団 73 例、93 例、第 3 集団 86 例、111 例だった。虚血性心疾患の発症者数は第 1 集団の男性 25 例、女性 15 例、第 2 集団 32 例、30 例、第 3 集団 56 例、43 例であった。

また、追跡開始時の高血圧、耐糖能異常、高コレステロール血症、肥満、喫煙、飲酒

の頻度を 3 群間で比較した。

(倫理面の配慮)

本研究は 2 省合同の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、九州大学医学部倫理委員会の承認の元で行われた。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

1) 危険因子頻度の時代的变化

心血管病の強力な危険因子である高血圧(血圧 \geq 140/90mmHg または降圧薬服用)は、1961 年の男女 37%から 1988 年の男性 42%、女性 38%と変化なかった(表 1)。しかし、この間に降圧薬服用者の頻度は男女 2%から男性 14%、女性 16%と着実に増え、その結果 stage 2、stage 3 の中等症および重症の高血圧が時代とともに減少し、stage 1 の軽症高血圧の頻度が上昇した。つまり、1960 年代から 1980 年代にかけて、高血圧頻度そのものには大きな変化はなかったが、高血圧治療の普及によって高血圧者の血圧レベルが大幅に低下したと考えられる。

その他の危険因子をみると、耐糖能異常(impaired glucose tolerance および糖尿病に相当)は 1961 年では男性 12%、女性の 5%にみられたが、その後時代とともに増えて 1988 年にはそれぞれ 32%、27%となった。同様に、高コレステロール血症(\geq 240mg/dl)も男性では 2%から 15%に、女性では 3%から 26%に大幅に増えた。肥満(body mass index \geq 25kg/m²)もそれぞれ

7%から23%, 13%から23%に時代とともに増加した。喫煙・飲酒頻度は男性で高かった。男性の喫煙者は1961年から1974年にかけて70%台で変わらなかったが、1988年にようやく50%に減少した。女性の喫煙頻度は17%から7%に着実に減少した。男性の飲酒頻度はやや減少傾向にあるが、女性の飲酒頻度に大きな変化はなかった。

2) 心血管病発症率の時代的变化

久山町3集団の追跡成績から、心血管病発症率の時代的推移を検討した。

年齢調整後の脳卒中発症率(対10万人年)は、男性では第1集団の1210から第2集団の631に有意に48%減少し、女性も598から447に25%減少した(表2)。しかし、第3集団の発症率は男性529、女性388と第2集団に比べ有意な減少傾向を示さなかった。病型別に見ると、男性の脳梗塞発症率は第1集団から第3集団にかけて着実に減少しているのに対し、女性の発症率は第1集団から第2集団にかけて有意に減少し、第3集団では減少率が鈍化した。男性の脳出血発症率は第1集団から第2集団にかけて61%減少したが、第3集団ではその減少傾向は認めなかった。女性の脳出血発症率と男女のクモ膜下出血発症率に時代的变化はなかった。

年齢調整後の虚血性心疾患発症率に男女とも有意な時代的变化はなく、病型別に見ても同様の成績であった。

3) 年齢階級別心血管病発症率の時代的变化

各集団の脳梗塞発症率を、男女を合わせて年齢階級別にみると、いずれの集団の発症率も加齢とともに上昇したが、第1集団から第3集団にかけて、年齢が高いほど発

症率の低下が著しかった(図1)。第1集団の脳出血発症率は70歳代に頂値がある山なりのパターンを呈していたが、第2集団になると80歳未満の発症率が大幅に減少し、逆に80歳以上の発症率は上昇した。つまり、脳出血発症のリスクレベルが20歳高齢の方に移動したといえる。この傾向は第3集団でも認められるが、第2集団に比べて有意な変化ではなかった。

一方、虚血性心疾患発症率は、80歳以上の高齢者で時代ともに上昇する傾向にあり、高齢者の虚血性心疾患が近年増加していることがうかがえる。

4) 心血管病発症者の生命予後の時代的变化

久山町3集団における心血管病発症者の生命予後を、発症から5年までの生存率曲線で検討した。その結果、脳梗塞発症者の生存率は第1集団の40%から第3集団の61%に有意に改善した(図2)。一方、脳出血の生命予後も第1集団の3%から第3集団の55%に大幅に改善した。いずれの集団においても脳出血後の生命予後は発症後1ヶ月目までの急性期に決定され、それ以降の慢性期では生存率に大きな変化はみられなかった。クモ膜下出血も脳出血と同様のパターンが認められたが有意な変化ではなかった。

急性心筋梗塞発症者の生命予後も発症後1ヶ月目までの急性期に決定され、5年生存率は第1集団の18%から第2集団の52%に有意に上昇したが、第3集団では63%と第2集団に比べ有意な変化はなかった。

5) 心血管病死亡率の時代的变化

表3に、久山町の3集団をそれぞれ12

年間追跡した結果から、心血管病死亡率の時代的变化を年齢調整して検討した成績を示す。

脳卒中死亡率（対 10 万人年）は第 1 集団の男性 634、女性 286 から第 3 集団のそれぞれ 138、102 へ有意に減少した。病型別に見ると、男女の脳梗塞発症率および男性の脳出血発症率は第 1 集団から第 3 集団にかけて着実に減少した。しかし、女性の脳出血発症率、男女のクモ膜下出血および虚血性心疾患の死亡率に、有意な時代的变化はなかった。

D. 考 察

時代の異なる久山町の 3 集団の追跡結果を比較し、心血管病の発症率、死亡率、生命予後を比較した。徹底した追跡調査が行われ、各集団の調査成績はそれぞれこの地域における 1960 年代、1970 年代、1980～90 年代の心血管病の実態を比較的正確に反映していると考えられる。その結果、第 1 集団から第 3 集団にかけて脳卒中発症率は着実に減少したが、虚血性心疾患発症率に有意な時代的变化はなかった。

脳卒中発症率が時代とともに低下したのは、降圧治療の普及によると考えられる。一方、この間虚血性心疾患発症率が全く減少しなかった原因の一つに、肥満、高脂血症、糖尿病など代謝性疾患の増加があげられる。また、最近の集団で高齢者の脳出血および虚血性心疾患の発症率が増えていることも、高齢人口の増加と相まって、心血管病全体の発症率が低下しなくなった要因となっている。

高血圧は心血管病の最大の危険因子である。久山町では第 1 集団から第 3 集団にか

けて降圧薬服用者が 7 倍に増えた。これが脳卒中発症率の減少に寄与したことは間違いないと考えられる。しかし、第 3 集団の高血圧者のうち 2/3 は降圧薬を服用しておらず、高血圧者の 1/4 は stage 2 以上の高血圧であることから、血圧管理がいまだ不十分であるといえよう。このことが、近年の心血管病発症率低下が鈍化している要因なのかもしれない。

最近の集団では、80 歳以上の超高齢者の脳出血と虚血性心疾患の発症率が上昇している。その原因として、動脈硬化性疾患の中で最も頻度の高い脳梗塞が高血圧治療の普及に伴い減少したことにより、動脈硬化が比較的強い者が高齢まで生き延びて、それがこの年齢層の脳出血と虚血性心疾患のリスクを増大させたことが可能性としてあげられる。

脳梗塞患者の生命予後の検討で、経過年数が長くなるにしたがい生存率曲線は分離し、時代とともに生存率は改善する傾向がみられた。これは治療技術の進歩が脳梗塞の予後に影響を与えていることを示唆している。また脳出血の生命予後はとくに急性期で改善が見られたが、これは治療技術の進歩とともに脳出血が軽症化していることに関連していると考えられる。一方、心筋梗塞発症者の生命予後が第 2 集団から第 3 集団にかけて改善しない要因の一つに、高齢者の心筋梗塞が増えていることがあげられる。

E. 結 論

わが国の一般住民では、高血圧管理の普及および喫煙率の減少によって 1970 年代から脳卒中発症率は減少したが、近年高齢

人口の増加および肥満、高脂血症、耐糖能異常の急増により、その低下率が鈍化した。また、虚血性心疾患発症率の現象も認めなかった。

F. 健康危険情報

わが国では肥満、高脂血症、耐糖能異常が心血管病危険因子として台頭している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kubo M, Kiyohara Y, et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. Stroke 34: 2349-2354, 2003
2. Kiyohara Y, et al: Dietary factors and development of impaired glucose tolerance and diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. J Epidemiol 13:251-258, 2003
3. Kiyohara Y, et al: Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: the Hisayama study. Stroke 34: 2343-2347, 2003
4. Kato I, Kiyohara Y, et al: Insulin-mediated effects of alcohol intake on serum lipid levels in a general population: the Hisayama study. J Clin Epidemiol 56:196-204, 2003
5. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, Kiyohara Y, et al: Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. Br J Ophthalmol 87:469-472, 2003
6. Tu F, Anan M, Kiyohara Y, et al: Analysis of hospital charges for ischemic stroke in Fukuoka, Japan. Health Policy 66: 239-246, 2003

2. 学会発表

1. 清原 裕:柱 1-14 脳血管障害の解明
3. 変貌する脳卒中の危険因子と臨床病型. 第 26 回日本医学会総会, 福岡, 2003. 4 月発表
2. 清原 裕, 加藤 功, 他:インスリン抵抗性および高インスリン血症の心血管病発症に及ぼす影響:久山町研究. 公益信託日本動脈硬化予防研究基金 平成 13 年度研究報告会「最新データによる動脈硬化予防」, 東京, 2003. 5 月発表
3. Kubo M, Kiyohara Y, et al.: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama study. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation society. 福岡, 2003. 5 月発表
4. 清原 裕: 糖尿病と脳梗塞. 第 46 回日本糖尿病学会学術集会, 富山市, 2003. 5 月発表
5. 清原 裕:日本人の脳卒中とその危険因子の時代的変遷:久山町研究. 第 3 回名古屋開業医会, 名古屋市, 2003. 5 月発表
6. 清原 裕: 糖尿病と合併症 -久山町研究から-. 9 回「筑豊糖尿病懇話会」勉強会, 飯塚市, 2003. 6 月発表
7. 清原 裕. 糖尿病と合併症 -久山町研究より-. 三共(株)MR 教育講義, 福岡市, 2003. 5 月発表
8. 清原 裕: 日本人の生活習慣病の過去, 現在, 未来:久山町研究. 平成 15 年度市町村老人保健事業連絡協議会, 福岡市, 2003. 5 月発表
9. 久保充明, 清原 裕, 他: 臨床診断と剖検診断のギャップ(久山町研究から). 第

48 回日本透析医学会, 大阪, 2003. 6 月発表

10. 清原 裕: 糖尿病の合併症: 久山町研究. 第 10 回山形県糖尿病談話会, 山形, 2003. 9 月発表
11. 清原 裕: 地域高齢者における ADL 低下の実態. 第 26 回日本高血圧学会総会, 宮崎, 2003. 10 月発表
12. 清原 裕: テーマ「糖尿病の予防, 合併症の予防のために」 糖尿病と動脈硬化 -久山町スタディを中心に. 平成 15 年度糖尿病予防キャンペーンプログラム, 福岡, 2003. 11 月発表

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

Table 1. Prevalence of cardiovascular risk factors at baseline among three cohorts in 1961, 1974, and 1988 by sex, the Hisayama study

Variables	Men			Women			P for trend
	1 st cohort (n=705)	2 nd cohort (n=855)	3 rd cohort (n=1,110)	1 st cohort (n=913)	2 nd cohort (n=1,183)	3 rd cohort (n=1,527)	
Age (years)	55 ± 11	56 ± 11	57 ± 12	57 ± 12	58 ± 12	59 ± 12	0.002
Hypertension (%)	38.6	40.4	41.5	37.4	44.0	38.4	0.98
Antihypertensive agents (%)	2.1	8.5	14.3	2.2	8.3	15.5	0.001
Blood pressure category (%)							0.052
Normal	48.4	44.7	43.7	48.5	41.6	51.2	
High-normal	13.3	16.6	19.6	14.4	15.2	14.3	
Stage 1	19.2	22.7	25.5	19.3	23.7	22.6	
Stage 2	10.6	9.7	8.6	11.0	12.3	8.6	
Stage 3	8.5	6.3	2.6	6.9	7.3	3.4	
Glucose intolerance (%)	12.1	13.8	31.9	4.8	8.1	27.2	0.001
Hypercholesterolemia (%)	1.7	5.3	14.9	3.2	9.6	25.9	0.001
Obesity (%)	7.4	11.6	23.2	12.9	20.8	23.4	0.001
Current smoker (%)	76.3	73.0	49.9	16.8	10.7	6.9	0.001
Current drinker (%)	69.4	64.0	60.2	8.3	5.6	8.7	0.41

Hypertension was defined as systolic blood pressure \geq 140 mmHg and/or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg and/or a current use of antihypertensive agents. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol level \geq 240 mg/dl. Obesity was defined as body mass index \geq 25.0 kg/m².

Table 2. Age-standardized incidence rate (per 100,000 person-years) of cardiovascular disease among three cohorts of the Hisayama study by sex, with a 12-year of follow-up in each cohort.

	Men						Women					
	1 st cohort (1961-73)		2 nd cohort (1974-86)		3 rd cohort (1988-2000)		1 st cohort (1961-73)		2 nd cohort (1974-86)		3 rd cohort (1988-2000)	
	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate
Stroke	97	1210 (953, 1466)	73	631* (481, 781)	86	529* (411, 647)	78	598 (465, 731)	93	447 (356, 539)	111	388* (309, 467)
Cerebral infarction	63	801 (588, 1015)	59	506* (372, 640)	60	357* † (264, 451)	59	450 (335, 566)	65	304* (230, 379)	77	260* (195, 325)
Cerebral hemorrhage	27	321 (196, 446)	14	125* (57, 192)	20	130* (68, 192)	8	63 (19, 107)	14	73 (34, 111)	21	70 (38, 101)
Subarachnoid hemorrhage	5	59 (5, 112)	0	0 (0, 0)	6	42 (4, 79)	9	70 (24, 116)	14	70 (33, 107)	13	58 (25, 90)
Undetermined	2	28 (0, 69)	0	0 (0, 0)	0	0 (0, 0)	2	14 (0, 34)	0	0 (0, 0)	0	0 (0, 0)
Coronary heart disease	25	340 (178, 501)	32	392 (179, 605)	56	348 (227, 469)	15	113 (55, 170)	30	133 (85, 181)	43	181 (79, 284)
Acute myocardial infarction	15	219 (79, 359)	15	243 (43, 443)	26	154 (92, 216)	9	66 (23, 109)	20	89 (50, 128)	26	87 (47, 126)
Silent myocardial infarction	8	100 (25, 175)	12	108 (43, 173)	16	84 (43, 125)	5	38 (4, 71)	7	32 (8, 56)	11	26 (10, 41)
Sudden death	2	20 (0, 47)	5	40 (5, 76)	14	76 (36, 116)	1	9 (0, 26)	3	12 (0, 26)	6	19 (3, 35)

*: $p < 0.05$ vs 1st cohort. †: $p < 0.05$ vs 2nd cohort. 95% confidence intervals were shown in parenthesis.

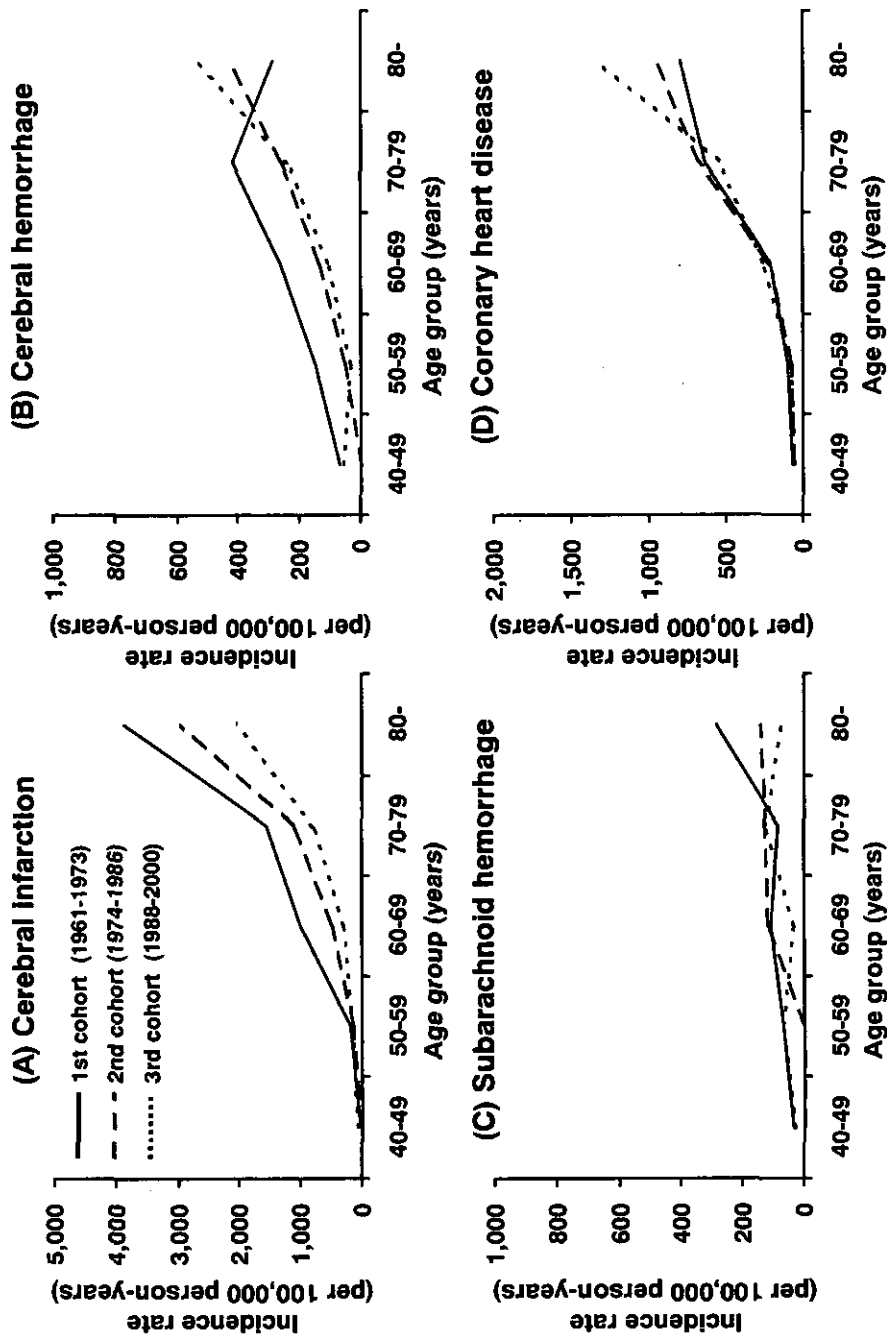


Figure 1. Age-specific incidence of cerebral infarction (A), cerebral hemorrhage (B), subarachnoid hemorrhage (C) and coronary heart disease (D) after combined men and women among three cohorts, 12-years of follow-up in each cohort, the Hisayama study.

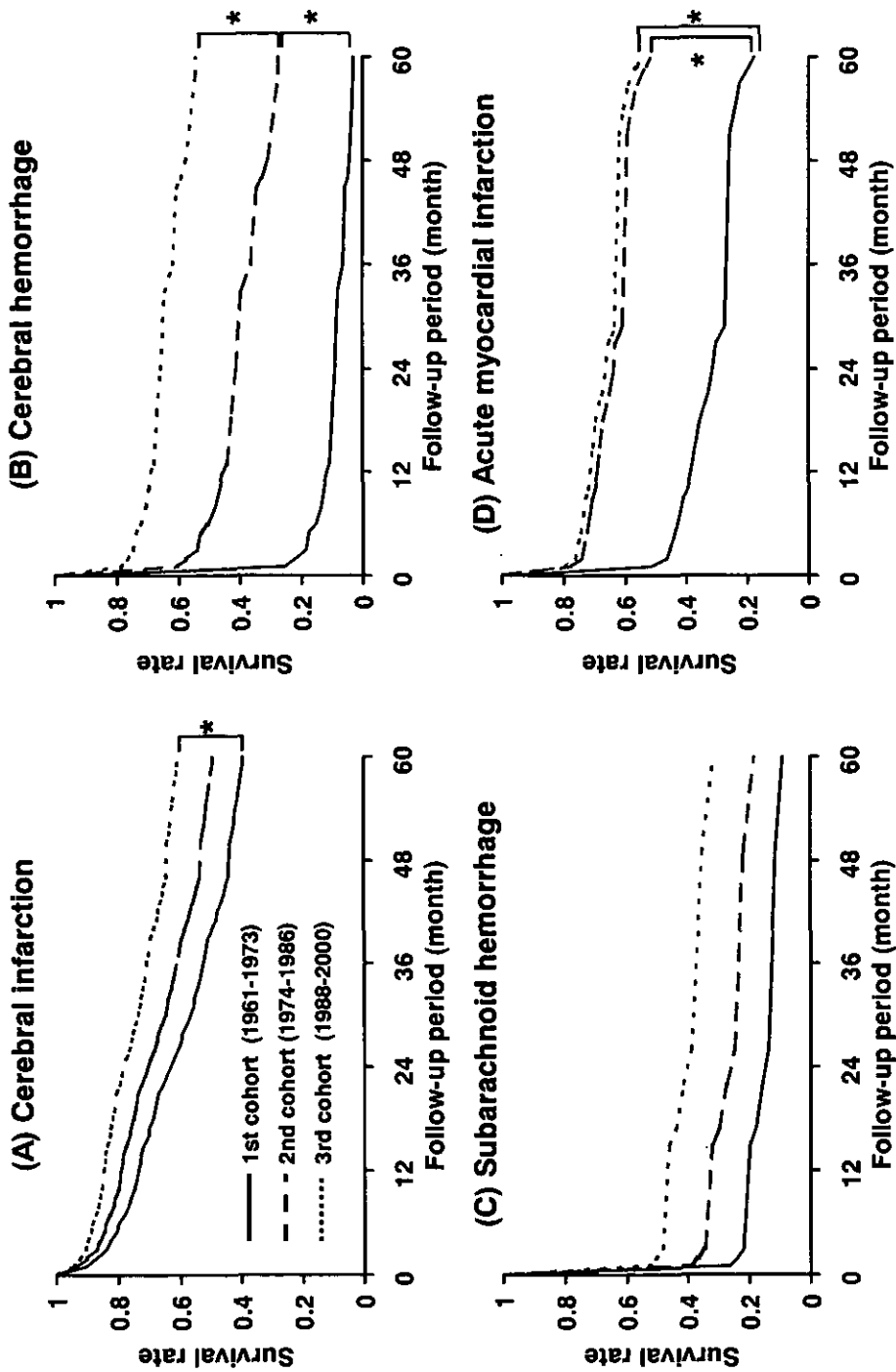


Figure 2. Age- and sex-adjusted 4-year survival rate after cerebral infarction (A), cerebral hemorrhage (B), subarachnoid hemorrhage (C) and acute myocardial infarction (D) among three cohorts, the Hisayama study. *: $p < 0.01$

Table 3. Age-standardized mortality rate (per 100,000 person-years) of cardiovascular disease among three cohorts of the Hisayama study by sex, with a 12-year follow-up in each cohort.

	Men						Women					
	1 st cohort (1961-73)		2 nd cohort (1974-86)		3 rd cohort (1988-2000)		1 st cohort (1961-73)		2 nd cohort (1974-86)		3 rd cohort (1988-2000)	
	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate
Stroke	53	634 (454, 814)	25	232* (135, 329)	24	138* (79, 196)	38	286 (195, 378)	36	162* (108, 215)	34	102* † (66, 138)
Cerebral infarction	21	268 (145, 390)	15	147* (68, 227)	12	68* † (29, 107)	21	159 (90, 227)	20	84* (47, 121)	16	45* † (21, 68)
Cerebral hemorrhage	25	283 (169, 398)	9	77* (25, 130)	6	30* (6, 55)	8	61 (18, 103)	7	32 (8, 57)	10	29 (10, 47)
Subarachnoid hemorrhage	5	56 (5, 108)	0	0 (0, 0)	6	40 (4, 76)	6	44 (9, 80)	9	45 (15, 75)	7	27 (6, 47)
Undetermined	2	27 (0, 67)	1	7 (0, 21)	0	0 (0, 0)	3	23 (0, 49)	0	0 (0, 0)	1	2 (0, 6)
Coronary heart disease	8	87 (25, 149)	12	92 (40, 145)	21	111 (63, 158)	9	66 (23, 110)	12	51 (22, 80)	15	39 (18, 59)

*: $p < 0.05$ vs. 1st cohort. †: $p < 0.05$ vs. 2nd cohort. 95% confidence intervals were shown in parenthesis.