

関連を引き続き検討していく予定である。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1.Suzuki S, Goto Y, Tsutsumi M, Terashima M, Noguchi T, Yokoya T, Nonogi H. Increased inflammatory markers in patients with vasospastic angina. 2003 第67回日本循環器病学会

2. Iwanaga Y, Ono K, Takagi S, Terashima M, Tsutsumi Y, Mannami T, Yasui N, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Association analysis between polymorphisms of the lymphotoxin-alfa gene and myocardial infarction in Japanese population. *Atherosclerosis*. 2004; 172:197-198

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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
現在のところなし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

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

分担研究報告書

分担研究者 北風 正史 国立循環器病センター 心臓血管内科

研究協力者 橋村 一彦 国立循環器病センター 心臓血管内科

研究要旨

脳血管障害と虚血性心臓病は我国の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方が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

本研究の第一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。第二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、個人の特性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。第三の目的は、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効果を得る。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。受信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象研究：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科に共通するであろう血液検査、遺伝子多型を選択した。生活習慣アンケートを行い食事(エネルギー、脂質、食塩摂取)と身体活動(睡眠、運動)の評価に加えストレス、喫煙、飲酒の面からも解析中である。

D. 考察

本年は3年計画の3年目であり、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。また生活習慣アンケートの解析も行った。

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実施中である。

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

現在のところ無し。

2. 実用新案登録

現在のところ無し。

3. その他

特記事項無し。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
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機軸とした発症機序の解明に関する研究

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

血栓症患者の血栓症および抗凝固薬に対する反応性の差異に関する遺伝的背景を明らかにするため、ビタミンKサイクル関連遺伝子や血栓症に関連する遺伝子の多型を解析した。また、地域一般住民を対象に外因系凝固インヒビター量を測定し、これが初期の動脈硬化の指標となる可能性を示した。

A. 研究目的

脳梗塞や心筋梗塞は動脈閉塞性疾患であり、環境因子と遺伝因子が重なった多因子疾患である。この相互作用を検討するには、臨床情報と遺伝情報を共通のプラットフォームに乗せた上での検討が必要となる。本研究は、このうち遺伝因子の検討のため、候補遺伝子アプローチをとる。動脈閉塞性疾患のうち、心筋梗塞に関する遺伝子解析は幾つか行われているものの、脳梗塞に関してはあまり報告がないので、主に脳梗塞を対象とする。脳梗塞の候補遺伝子としてアイスランドの研究で脳梗塞との関連が指摘されているホスホジエステラーゼ 4D、血管系に作用する一酸化窒素合成酵素、酸化ストレスに関与するパラオキシネースや NADPH 酸化酵素 p22phox、高血圧関連の α -アデューシンや G 蛋白 $\beta 3$ サブユニットなどを対象とする。また、血栓再発予防のため抗凝固薬ワーファリンが広く使用されている。ワーファリンの標的遺伝子ビタミン K エポキシドレダクターゼ (VKOR) が 2004 年に単離され、ワーファリン耐性に関して候補遺伝子アプローチが可能になった。ビタミン K が関与する γ -カルボキシル化は、 γ -グルタミルカルボキシラーゼ (GGCX) と小胞体内腔のシャペロンであるカルメニン (CALU) が関与しており、これらも候補遺伝子と考えられる。

血管内皮傷害は血栓準備状態である。内皮細

胞傷害マーカーとして血中フォンビルブランド因子 (VWF) が知られているが、内皮細胞は外因系凝固インヒビター (TFPI) を産生することが知られている。血中遊離 TFPI 量と血中プラスミノゲン活性化因子インヒビター-1 (PAI-1) 量、VWF 量を測定し、頸動脈肥厚度との関連を調べた。

B. 研究方法

国立循環器病センターで収集された心血管系疾患を有する患者 312 名および地域一般住民約 3,500 名を対象とした。TFPI および PAI-1 の血中量の検討は、地域一般住民約 3,500 名の中から抽出した心血管系疾患を持たない 522 名を対象とした。動脈閉塞性疾患の遺伝的背景の検討は、候補遺伝子アプローチをとり、16 遺伝子の 48 多型を TaqMan-PCR 法にて遺伝子型のタイピングを行った。ワーファリン耐性に関する研究は、3 つの候補遺伝子、VKOR、GGCK、CALU のプロモーター領域とエキソン領域を DNA シークエンスを行い、遺伝子多型を同定後、頻度の高い多型および機能に影響する可能性が高い多型を対象に、タイピングを施行した。

(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。

C. 研究結果

1. 心血管系疾患患者を対象とした遺伝子解析

ホスホジエステラーゼ 4D、一酸化窒素合成酵素、パラオキシナーゼ、NADH 酸化酵素 p22phox、 α -アデューシン、G 蛋白 β 3 サブユニット、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素、血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼなど 16 遺伝子の 48 多型を、心血管系疾患患者 312 名と地域一般住民約 3,500 名を対象にタイピングを施行した。

2. ビタミン K サイクル関連遺伝子の多型解析

脳血管内科受診患者 96 名の DNA を用いて、*VKOR* の全領域 (5.5kb)、*GGCX*、*CALU* のプロモーター領域とエクソン領域の塩基配列を決定した。その結果、*VKOR* に 12 多型、*GGCX* に 30 多型、*CALU* に 25 多型を同定した。このうち、連鎖不平衡、アミノ酸変異、出現頻度などを考慮して、各 3SNP ずつ計 9SNP と *GGCX* の 1 つのマイクロサテライト多型をタイピングした。これらの遺伝型と臨床情報 (PT-INR、プロトロンビン量、プロテイン C 量、プロテイン S 量) との相関を調べた。調整変数として、年齢、BMI、既往歴 (高血圧、高脂血症、糖尿病)、喫煙、飲酒を用いた。その結果、*VKOR* 遺伝子 3' 非翻訳領域に存在する 3730G>A は、女性のプロテイン S 活性において遺伝型間で有意な違いを示した。*GGCX* 遺伝子のアミノ酸置換を伴う 8016G>A (R325Q) は、女性のプロテイン C 活性において遺伝型間で有意な違いを示した。*CALU* 遺伝子 3' 非翻訳領域に存在する 20943T>A は、女性のプロテイン S 活性において遺伝型間で有意な違いを示した。

3. TFPI と頸動脈肥厚度との関連

心血管系疾患を持たない一般住民 522 名の血中 PAI-1 量、血中 VWF 量、血中遊離 TFPI 量を測定し頸動脈肥厚度との関連を調べたところ、血中 PAI-1 量と血中遊離 TFPI 量が頸動脈肥厚度と独立して正に相関することが明らかとなった。即ち、男女別で頸動脈肥厚度により 4 層に群別後、血中量との相関を調べたところ、年齢で調整後の男性の遊離 TFPI 量は頸動脈肥厚度の第 1 群 (低値群) と第 4 群 (高値群) の間で有意 ($P=0.003$) な差を示した。また、年齢およびその他のパラメータで調整後の男性の PAI-1 量は第 1 群と第 4 群の間で有意 ($P<0.001$ 、 $P<0.001$) な差

を示した。

D. 考察

1. 心血管系疾患患者を対象とした解析

心血管系疾患患者 312 名を対象に遺伝子タイピングを施行した。対象者のうち、78% は脳循環障害を有する。脳梗塞は、心原性・アテローム硬化症・ラクナに大別される。今後、患者を脳梗塞の病型により層別化し、解析を行う必要がある。

2. ビタミン K サイクル関連遺伝子の多型解析

3 つのビタミン K サイクル関連遺伝子の、日本人での多型を明らかにした。これらの遺伝子のうち、*VKOR* は 2004 年にワーファリンの標的遺伝子としてクローニングされた酵素である。2005 年、*VKOR* の 2 つの遺伝子多型とワーファリン投与量との関連が報告されている (D'Andrea et al., *Blood*, 2005)。本多型の日本人の頻度 (3.6%) は、欧米人 (39.8%) に比べ、極めて低いことが明らかになった。

E. 結論

脳循環障害を有する患者集団を対象に遺伝子タイピングを行った。ビタミン K サイクル関連遺伝子の多型解析を行い、血中プロテイン S 量、血中プロテイン C 量と相関を示す多型を見出した。血中 TFPI 量と血中 PAI-1 量は頸動脈肥厚に関連することを見出した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakata T, Mannami T, Baba S, Kokubo Y, Kario K, Okamoto A, Kumeda K, Ohkura N, Katayama Y, Miyata T, Tomoike H, Kato H: Potential of free-form TFPI and PAI-1 to be useful markers of early atherosclerosis in a Japanese general population (the Suita Study): association with the intimal-medial thickness of carotid arteries. *Atherosclerosis* 2004;176:355-360.
2. Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T: Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. *J Thromb Haemost* 2004;2:1012-1013.

3. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004;407-423.
 4. 神出計、河野雄平、宮田敏行「高血圧の遺伝子解析 7高血圧の薬剤ゲノム学研究」北隆館 *BIO Clinica* Vol.19 No.10 48-53 (2004)
 5. 阪田敏幸、岡山明、宮田敏行「加齢による凝固制御因子および線溶因子の変動」*日本血栓止血学会誌* 第15巻、第4号、343-348頁 (2004)
 6. 宮田敏行「148 先天性プロテインC欠乏症と先天性プロテインC欠乏症」*朝倉書店血液の事典* 342-344頁 (2004)
 7. 神出計、河野雄平、宮田敏行「高血圧に対するSNP解析-高血圧感受性遺伝子の同定とテーラーメイド医療への対応-」*循環器専門医*第12巻 第2号 251-256 (2004)
 8. 阪田敏幸、岡本章、小久保喜弘、岡山明、宮田敏行、松尾汎、友池仁暢「日本人における凝固制御因子および線溶因子の欠乏症頻度と年齢による量的変動-吹田研究のデータから-」*循環器病研究の進歩* Vol.XXV No.1、79-88 (2004)
 9. 小亀浩市、宮田敏行「血栓性血小板減少性紫斑病」*中山書店 Molecular Medicine* Vol.41 No.12 1542-1548 (2004)
 10. 木村利奈、宮田敏行「凝固・線溶因子の遺伝子多型」*侵襲と免疫* Vol.13 No.2/3 合併号 36-38 (2004)
2. 学会発表
1. 宮田敏行：血栓性血小板減少性紫斑病と日本人の血栓症の遺伝的背景、第24回 *Vascular Biology & Medicine*、東京、2004年2月27日
 2. 宮田敏行：血小板血栓とVWF (von Willebrand factor)、抗血栓治療戦略シンポジウム、大阪市、2004年7月10日
 3. 宮田敏行：ADAMTS13酵素活性と血栓性血小板減少性紫斑病、第23回臨床化学会夏期セミナー、止血・血栓専門委員会、鹿児島市、2004年7月15日。臨床化学、33, Supp. 2, 74b, 2004.
 4. K. Soejima, M. Matsumoto, F. Banno, K. Kokame, T. Miyata, Y. Fujimura, C. Nozaki, T. Nakagaki. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13)-structure and function relationship. Xth Congress of the International Society of Hematology, Asian-Pacific Division, Nagoya, September, 2004.
 5. 宮田敏行：シンポジウム：静脈血栓症の危険因子としての血中凝固因子量の異常、第51回日本臨床検査医学会総会・第44回日本臨床化学会年会、東京、2004年9月4日
 6. T. Miyata. Genetic studies on thrombotic diseases, Symposium 2: Hereditary thrombophilia. Third Asian Pacific Congress of Thrombosis and Hemostasis, Bangkok, October 14-16, 2004.
 7. 坂野史明、小亀浩市、奥田智彦、宮田敏行：マウスADAMTS13の完全欠損はTTP発症の十分条件にならない、第77回日本生化学会大会、横浜市、2004年10月13日-16日
 8. 小亀浩市、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行：消光性蛍光基質を用いた血漿ADAMTS13活性の測定、第27回日本血栓止血学会学術集会、奈良市、2004年11月18日-20日
 9. 阪田敏幸、岡本章、小久保喜弘、岡山明、宮田敏行：加齢による凝固制御因子および線溶因子の変動、第27回日本血栓止血学会学術集会、奈良市、2004年11月18日-20日
 10. 木村利奈、小久保喜弘、宮下光太郎、大坪亮一、長東一行、大槻俊輔、峰松一夫、成富博章、本田繁則、宮田敏行：血栓症患者におけるビタミンKサイクル関連遺伝子の多型解析、第27回日本血栓止血学会学術集会、奈良市、2004年11月18日-20日
 11. T. Miyata. New ADAMTS13 assays and applications, The Education Program session entitled Recent Advances in TTPs. 46th Annual Meeting and Exposition, Education session, American Society of Hematology, San Diego, USA, December 4, 2004.
- 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

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
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機軸とした発症機序の解明に関する研究

分担研究報告書

心筋梗塞素因遺伝子に関する研究

分担研究者：岩井直温（国立循環器病センター研究所疫学）

心筋梗塞の素因遺伝子を解析し、Heme-oxygenase 1 遺伝子のプロモーター領域の T(-413)A 変異、ApoA1 領域の T84C 変異は心筋梗塞の素因であると考えられた。一方、ABCA1 遺伝子のプロモーター領域の変異と HDL コレステロールレベルに相関があることが確認されたが心筋梗塞の発症に影響を与える程のものではなかった。

A.研究目的

心筋梗塞の素因遺伝子を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

患者群は国立循環器病センター心臓内科入院患者（心筋梗塞）約 500 名。対象群は、吹田市一般住民を対象とした疫学的集団約 2000 名。倫理面への配慮はミレニアムゲノム研究に準拠した。

C.研究結果

酸化ストレスが動脈硬化を促進すると考えられている。Heme-oxygenase 1 遺伝子のプロモーター領域の T(-413)A 変異は、機能変異であり、AA 型で活性が高い。AA 型を持つことが心筋梗塞の発症に対して防衛的であることが観察された。

Tangier 病（低 HDL 血症）の原因遺伝子として同定された ABCA1 遺伝子のプロモーター領域の変異と HDL コレステロールレベルに相関があることが確認された。

ApoA1 領域の変異と HDL コレステロールレベルの相関も良く知られている。この領域に存在する変異 8 種類と HDL コレステロールレベルの相関を一般住民 1880 人を対象として調査した。その結果、T84C 変異と HDL コレステロールレベルの間に極めて強い相関関係が観察された。またこの遺伝型の出現頻度は、一般住民と心筋梗塞患者群で、異なっており、心筋梗塞の素因であると考えられた。

PCSK9 遺伝子は常染色体性優性高コレステロール血症の素因遺伝子として同定されたものであるが、この遺伝子の頻度の高い遺伝型が LDL コレステロールレベルに影響を与えるのかを一般住民を対象として行った。二つの遺伝型が低コレステロール血症と相関することを確認した。

D.考察

脂質代謝異常、特に高コレステロール血症あるいは低 HDL 血症と心筋梗塞の関連は良く知られているところである。しかし

ながら、ABCA1 遺伝子のプロモーター領域の変異の影響度は高いものではなく、心筋梗塞の発症に影響を与える程のものではなかった。

E. 結論

心筋梗塞の素因遺伝子を解析し、Heme-oxygenase 1 遺伝子のプロモーター領域の T(-413)A 変異、ApoA1 領域の T84C 変異は心筋梗塞の素因であると考えられた。一方、ABCA1 遺伝子のプロモーター領域の変異と HDL コレステロールレベルに相関があることが確認されたが心筋梗塞の発症に影響を与える程のものではなかった。

F. 健康危険情報

危険状態を伴うことはない。

G. 研究発表

1. Iwanaga Y, Ono K, Takagi S, Terashima M, Tsutsumi Y, Mannami T, Yasui N, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Association analysis between polymorphisms of the lymphotoxin- α gene and myocardial infarction in a Japanese population. *Atherosclerosis*. 2004; 172: 197-198.
2. Shioji K, Kokubo Y, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. An association analysis between genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-3 and methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction in Japanese. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 527-528.
3. Shioji K, Mannami T, Kokubo Y, Inamoto N, Takagi S, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Genetic variants in *PCSK9* affect the cholesterol level in Japanese. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 109-114.
4. Ono K, Goto Y, Takagi S, Baba S, Tago N, Nonogi H, Iwai N. A promoter variant of the heme oxygenase-1 gene may reduce the incidence of ischemic heart disease in Japanese. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 315-319.
5. Shioji K, Nishioka J, Naraba H, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Kawano Y, Miyata T, Miyazaki S, Goto Y, Nonogi H, Tago N, Iwai N. A promoter variant of the ATP-binding cassette transporter A1 gene alters the HDL cholesterol level in the general Japanese population. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 141-147.
6. Shioji K, Mannami T, Kokubo Y, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. An association analysis between *ApoA1* polymorphisms and the high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level and myocardial infarction (MI) in Japanese. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 433-439.
7. Yoshihiro Kokubo, Naoharu Iwai, Naomi Tago, Nozomu Inamoto, Akira Okayama, Hideyuki Yamawaki, Hiroshi Naraba, Hitonobu Tomoike. Association analysis between hypertension and *CYBA*, *CLCNKB*, and *KCNMB1* functional polymorphisms in the Japanese population-The Suita Study- *Circ. J.* 2005;69:138-142.

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

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

吹田市基本健診での質問票による既往歴調査

分担研究者：小谷 泰（吹田市医師会会長）

研究協力者：川西克幸・宮浦 徹・稲本 英治・四宮 眞男（吹田市医師会副会長）

上島 一夫（吹田市医師会理事）

奈倉 淳子・小久保 喜弘（国立循環器病センター循環器病予防検診部）

研究要旨：平成 16 年度吹田市基本健診での質問票で得た 30-89 歳の男性 10,894 人、女性 21,877 人の既往歴に関する有効回答にもとづき、既往歴を有する受診者の割合を年齢別に求めた。心筋梗塞、脳梗塞の割合は 30 歳代ではほぼ 0%であったが、年齢とともに指数関数的に増加し、80 歳代では男性で 6.3%、9.5%、女性で 3.1%、5.7%であった。心筋梗塞に対する脳梗塞の頻度の比は 60 歳代以降はほぼ一定であり、男性で 3:2、女性で 2:1 であった。高血圧の割合は年齢とともに増加し 80 歳代では受診者のほぼ半数であった（男性 44%、女性 49%）。高脂血症の割合は、30 歳代では循環器疾患危険因子の中で最も多く、男性で 50-59 歳（23%）、女性で 60-69 歳（29%）で最大となった。まとめると、心筋梗塞、脳梗塞の既往を有する受診者の割合は年齢とともに指数関数的に増加し、心筋梗塞より脳梗塞の頻度の方が高齢者では大きかった。高齢者では高血圧が主な危険因子である一方、若い方の年齢層では高脂血症が主な危険因子であった。

A. 研究目的：

近年の生活習慣の変化により、循環器疾患危険因子の有病率が増加傾向にあり、虚血性心疾患発症率が増加する可能性が指摘されている。また一方で、脳卒中後遺症の人は寝たきりになり易いので、世界最長寿国の一つであり元来脳卒中発症の多い日本では、脳卒中もまた大きな問題である。この研究では、都市部健診受診者で、循環器疾患とその危険因子の既往を有する者の割合を、年齢別に求めることを目的とした。

B. 研究方法：平成 16 年度吹田市基本健康診

査の受診予定者約 10 万人に基本健康診査案内とともに、既往歴・現病歴に関する質問票を同時に送付した。受診者は事前に記入した質問票を基本健康診査実施日に持参した。質問票では、「診断されたことがある、または治療中の病気すべてに○印をつけてください。」という説明書きの後に、13 項目の疾患名（高血圧、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症・通風、脳梗塞、脳出血・くも膜下出血、心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全、肝臓病、腎臓病、腫瘍）が列挙されており、各病名の横に○印を記入する空欄が設けられた。○印が記入された疾患は「既往有り又は現在治療中」、記入されていない病気は

「既往なし」と判断した。

30歳から89歳までの受診者の回答を用いて、性別、10歳ごとの年齢階級別に「既往有り又は現在治療中」の対象者の割合を疾患ごとに算出した。

(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した。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った。

C. 研究結果：平成16年度吹田市基本健康診査の受診者は約7万人であった。そのうち33,297人から質問票が回収された。今回我々は、有効回答が得られた30歳から89歳までの男女3,2771人(男性10,894人、女性21,877人)を研究対象とした。

対象者の年齢階級別頻度分布と疾患の「既往有り又は現在治療中」の対象者の割合を、表1では男性について、表2では女性について示した。

循環器疾患危険因子(高血圧、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症)の年齢階級別割合を、グラフ1では男性について、グラフ2では女性についてグラフ表示した。高血圧の割合は男女とも年齢層が高いほど高く、80歳代の受診者では循環器疾患危険因子の中で最も高率に認められた。高脂血症の割合は、男女とも30歳代の受診者では循環器疾患危険因子の中で最も高率に認められた。男性では50歳代までは年齢層が高いほど割合が高くそれ以降は高齢であるほど低い傾向にあった。女性でも男性と同様の傾向を示したが、60歳代で最も高い割合となっていた。糖尿病の割合は、男性では60歳代までは年齢層が高いほど高かったが、それ以降は高齢であるほど低い傾向にあった。女性では年齢層が高いほど割合が高かった。高尿酸血症の割合は、男女とも年齢による違いが最も少なかった。男性の60歳代、女性の70歳代

までは年齢層が高いほど割合が高くそれ以降は高齢では低下した。

脳卒中、虚血性心疾患(脳梗塞、脳出血・くも膜下出血、心筋梗塞、狭心症)の年齢階級別割合を、グラフ3では男性について、グラフ4では女性についてグラフ表示した。脳梗塞、脳出血・くも膜下出血、心筋梗塞の30歳代での割合は男女ともほぼ0%であった。男性ではその後年齢層が高いほど割合が高く、また年齢層が高いほど増加率が高くなる、いわゆる指数関数的なカーブを描いて割合が増加した。女性では、50歳代までは心筋梗塞の割合はほぼ0%であり、脳梗塞も心筋梗塞よりわずかに高い0.3%であったが、それ以後は男性と同じく、指数関数的なカーブを描いて割合が増加した。心筋梗塞に対する脳梗塞の頻度の比は、男性では40歳代で1.0、50歳代で0.9、60歳代で1.4、70歳代で1.8、80歳代で1.5、全体で1.6であった。女性では、40歳代で1.7、50歳代で7.0、60歳代で2.3、70歳代で2.1、80歳代で1.8、全体で2.2であった。狭心症の割合は、男性では脳梗塞、心筋梗塞より高い傾向にあったが、高齢者では脳梗塞の割合の方が高かった。女性では、全ての年齢層で狭心症、脳梗塞、心筋梗塞の順に割合が高かった。脳出血・くも膜下出血の割合は、50歳代までは脳梗塞と同程度であるが、それ以降は脳梗塞とは違って増加率は小さくグラフはほぼ直線的となり、80歳代では70歳代より割合が低かった。

心疾患(不整脈、心不全、心筋梗塞、狭心症)の年齢階級別割合を、グラフ5では男性について、グラフ6では女性についてグラフ表示した。不整脈、心不全とも年齢が高いと割合が高かった。不整脈の割合は虚血性心疾患より高く、心不全では虚血性心疾患より低い傾向にあった。

その他の疾患(肝臓病、腎臓病、腫瘍)の年齢階級別割合を、グラフ7では男性について、グラフ8では女性について表した。これらの疾

患では、年齢と割合との指数関数的な関係は認めなかった。

D. 考察・総論：今回我々は、都市部健診受診者での検討で次の三つの主要な知見を得た。まず、一つ目は、脳梗塞、心筋梗塞の既往を有する者の割合は、男性では年齢層が高いほど高く、増加率も年齢層が高いほど高かった。女性では同じ傾向が50歳代以降に認められた。二つ目は、心筋梗塞に対する脳梗塞の既往を有する頻度の比は60歳以降ではほぼ一定であり、男性で約3:2、女性で約2:1であった。三つ目は、高血圧の既往を有する者の割合は年齢層が高いほど高かったが、高脂血症では、男性では50歳代、女性では60歳代をピークに高齢では低下した。

一つ目の知見は、年齢が高くなるほど脳梗塞、心筋梗塞の発症率が高くなる、というこれまで国内外の様々な前向き研究で明らかにされた結果と一致している。ただし、本研究では、前向き研究で全年齢層を共通期間観察した訳ではなく、高齢であればあるほど長年の既往が累積されるため、発症率と年齢との関連がより誇張された形で表現されていると考える必要がある。男女の差については、女性では閉経以降に心筋梗塞、脳梗塞発症頻度が急激に増加するという国内外の前向き研究での結果と一致している。

二つ目の知見については、我国では心筋梗塞より脳卒中の方が発症頻度が高いことが従来より国内の疫学研究で明らかにされてきたので、それらの結果と一致する側面があるが、それ以上の若干の考察を要する。「国民衛生の動向」によると、脳卒中死亡率は昭和55年までは日本人の死亡原因の第1位を占めていたが、脳出血の死亡率の低下により、昭和60年には第3位となった。しかし脳卒中総患者数はむしろ増加する傾向にあり、死亡を免れても後遺症として障害が生じるという意味では、今後も発症予防のための適切な対策をとり続ける必要

がある。今回60歳以上では脳梗塞の既往の頻度が一定して心筋梗塞よりも大きかったことは、脳卒中が現在でも日本人の循環器疾患の大きな部分を占めていることを示している。

三つ目の知見については、同様の傾向が国民栄養調査の結果でも得られている。高脂血症の頻度が若い世代の方が高いことより、今後心筋梗塞の発症が増えることが推測される。今回の研究で、男性では50歳代までは心筋梗塞と脳梗塞の頻度がほぼ同じであったことは、心筋梗塞の発症頻度が脳梗塞と同程度にまで増加していることが反映されている可能性がある。参考までに、平成15年度にも同じ質問表を用いて同様の調査を行ったが、本研究結果よりも相対的に心筋梗塞の頻度が多く、心筋梗塞に対する脳梗塞の頻度の比は40歳代で0.3、50歳代で0.9であったので、先述の仮説を支持する結果と言える。しかしながら、いずれにせよ、若年層では症例数が少なく統計学的に結論付けることは難しい。

我々の研究の利点は、都心部の約33,000人の大規模なデータで、循環器疾患の既往を有する者の割合を年齢階級別に算出したことにある。都心部では住民の移動が多く農村部に比べて疫学研究が困難と言われているが、今回我々は基本健診の受診率が約70%である吹田市において、全医療機関で基本健診時に同じ質問表を用いることにより本研究が可能となった。また、都心部は生活習慣の近代化が農村部に比べて進んでいると考えられるので、今回の検討には都心部の集団が適していた。

その反面、我々の研究の欠点は住民の悉皆調査ではないことにある。基本健診受診者を研究対象としており、就労する年代の男性の多くは職域健診の対象となり本研究には含まれない。また、致命的イベントを起こした住民は研究対象に含まれていない。非致命的イベントを起こした住民に関しては、完全ではないものの比較的高い受診率が保たれているものと思われる。

というのは、吹田市では基本健診を地域の公民館ではなく自分の希望した医院で受診することができる制度をとっているため、疾患の既往のある住民が治療を受けているかかりつけ医のもとで基本健診を受診する可能性が高いからである。二つ目の欠点として、自記式質問表での調査のため疾患の定義が明確でなく、対象者の疾患に対する意識や記憶に左右されることにある。

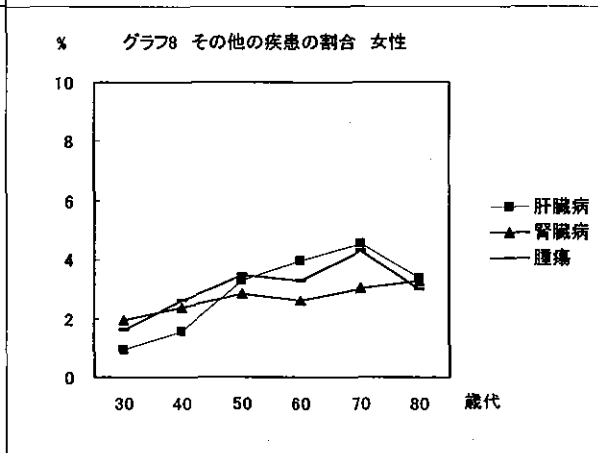
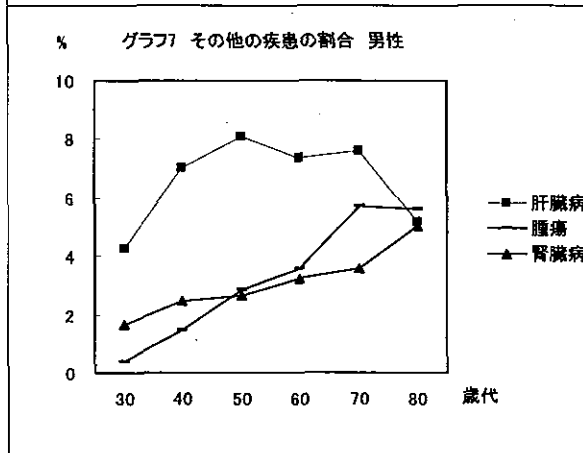
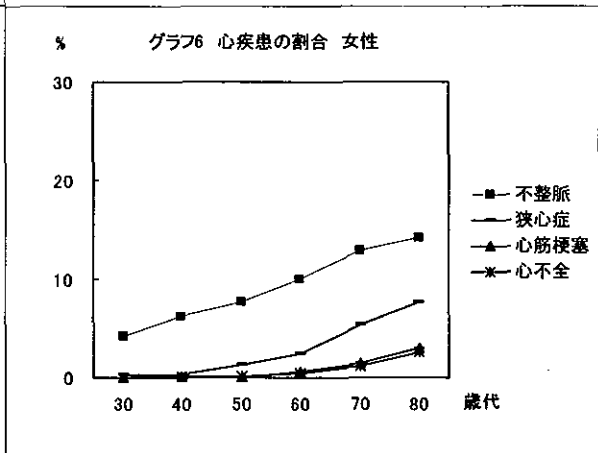
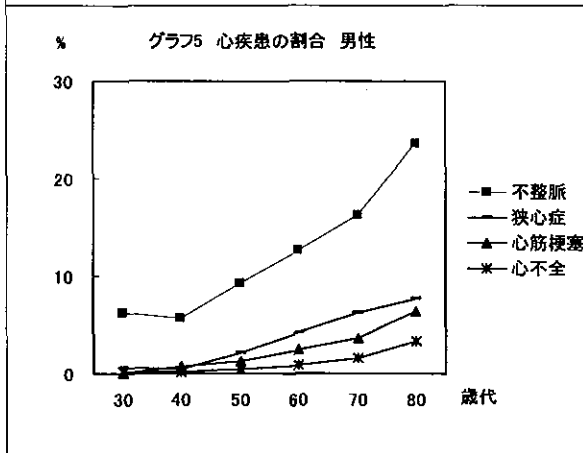
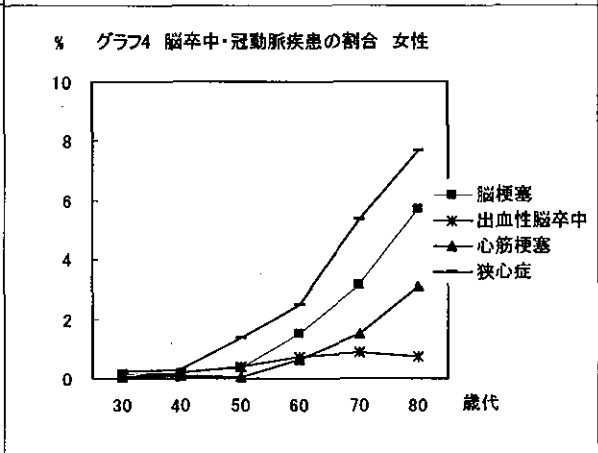
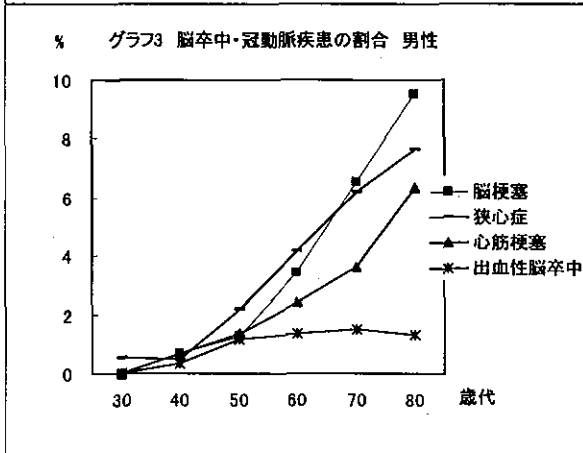
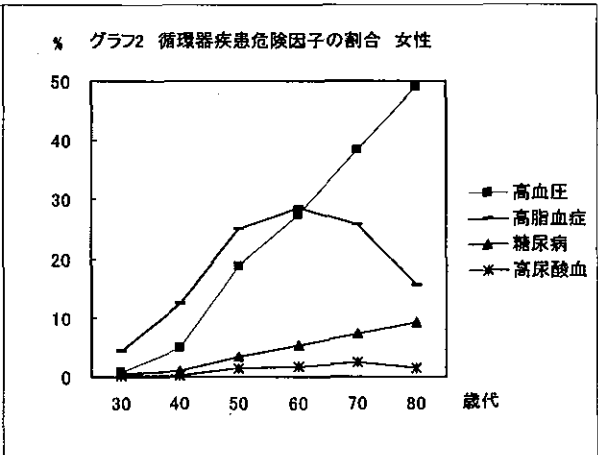
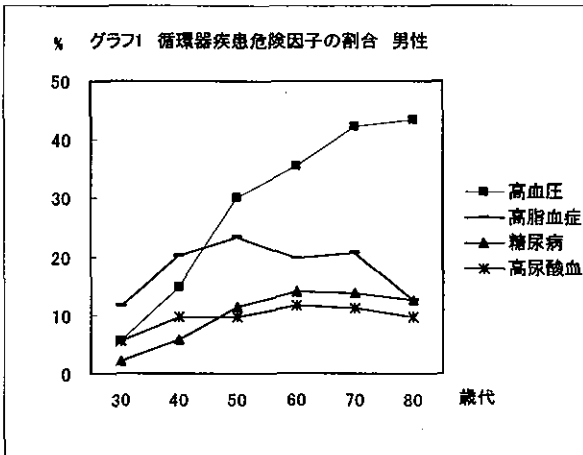
結論をまとめると、脳梗塞、心筋梗塞の既往を有する者の割合は、年齢とともに指数関数的に増加し、脳梗塞の頻度方が心筋梗塞よりも高齢者では高かった。高齢者では高血圧が主な危険因子である一方、若い方の年齢層では高脂血症が主な危険因子であった。

表1. 対象者の年齢階級別頻度分布と疾患の「既往有り又は現在治療中」の割合 男性

	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	合計
対象者数(人)	544	613	1019	4730	3293	695	10894
高血圧(%)	5.7	14.8	30.0	35.3	42.2	43.5	34.8
高脂血症(%)	11.8	20.2	23.4	19.6	20.5	12.7	19.4
糖尿病(%)	2.2	5.9	11.4	14.1	13.8	12.5	12.6
高尿酸血症(%)	5.5	9.8	9.8	11.6	11.1	9.6	10.7
脳梗塞(%)	0.0	0.7	1.3	3.4	6.5	9.5	4.2
脳出血(%)	0.0	0.3	1.2	1.4	1.5	1.3	1.2
心筋梗塞(%)	0.0	0.7	1.4	2.4	3.6	6.3	2.7
狭心症(%)	0.6	0.5	2.2	4.1	6.2	7.6	4.4
不整脈(%)	6.3	5.7	9.2	12.5	16.2	23.6	13.4
心不全(%)	0.2	0.2	0.5	0.8	1.6	3.3	1.1
肝臓病(%)	4.2	7.0	8.0	7.4	7.6	5.2	7.2
腎臓病(%)	1.7	2.4	2.6	3.3	3.6	5.0	3.3
腫瘍(%)	0.4	1.5	2.8	3.6	5.7	5.6	4.0

表2. 対象者の年齢階級別頻度分布と疾患の「既往有り又は現在治療中」の割合 女性

	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	合計
対象者数(人)	2871	2651	4127	7092	4066	1070	21877
高血圧(%)	0.7	4.8	18.8	27.5	38.3	49.0	22.7
高脂血症(%)	4.4	12.4	25.0	28.6	25.8	15.4	21.6
糖尿病(%)	0.5	0.9	3.5	5.5	7.2	9.2	4.4
高尿酸血症(%)	0.2	0.2	1.4	1.7	2.5	1.5	1.4
脳梗塞(%)	0.1	0.2	0.3	1.5	3.1	5.7	1.5
脳出血(%)	0.0	0.2	0.4	0.7	0.9	0.7	0.5
心筋梗塞(%)	0.0	0.1	0.0	0.6	1.5	3.1	0.7
狭心症(%)	0.2	0.3	1.4	2.5	5.4	7.7	2.5
不整脈(%)	4.2	6.3	7.6	9.9	12.8	14.2	9.1
心不全(%)	0.0	0.2	0.2	0.5	1.1	2.6	0.5
肝臓病(%)	0.9	1.5	3.3	3.9	4.5	3.4	3.2
腎臓病(%)	2.0	2.4	2.8	2.6	3.0	3.3	2.7
腫瘍(%)	1.6	2.6	3.5	3.3	4.3	3.0	3.2



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

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

吹田市基本健診年齢と生活習慣に関する研究

分担研究者：川西克幸（吹田市医師会会長）

研究協力者：鈴木成美（茨木労働基準協会）

研究協力者：宮浦 徹・稲本 英治・四宮 眞男（吹田市医師会）

奈倉 淳子・小久保 喜弘（国立循環器病センター循環器病予防検診部）

研究要旨：基本健診に生活習慣に関するアンケートを実施して、生活習慣の実態を年齢層別に検討した。さらに、吹田市の一企業での健診でも同じアンケートを実施し、同様に生活習慣の実態を年齢層別に検討した。「ばら肉摂取」「欠食」は、基本健診、企業健診ともに若年層の頻度が高かった。「食べる量」「揚げ物摂取」は、基本健診では若年層の頻度が高かったが、企業健診では若年層の頻度が低かった。これらの比較結果は、企業固有の生活習慣の実態を把握する資料となりうる。

A. 研究目的：

近年、生活習慣の変化により、急性心筋梗塞の発症率が増加していることが、職域での健診で示唆される。今回、基本健診に生活習慣に関するアンケートを実施して、生活習慣の実態を年齢層別に把握することを目的とする。さらに、企業健診で同じアンケートを実施し、基本健診での結果と比較検討することを目的とする。

B. 研究方法：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同時に送付する。アンケートはマークシート方式による回答で受診者は事前に記入し、基本健康診査実施日にマークシートを持参する。また、吹田市の一企業での健診受診予定者に同じアンケートを事前に配布し、受診者は企業での健康診査実施日に記入されたマークシートを持参する。受診後直ちにアンケートを

回収して読み取り機にかけ集計を行う。生活習慣の質問項目は、「あり」「なし」で回答する17項目、4段階で回答する1項目、3段階で回答する4項目である。各質問項目を年齢層ごとに集計し、吹田市基本健康審査受診者と今回の対象となった企業での健康審査受診者との間で、生活習慣と年齢との関係を比較する。

（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。

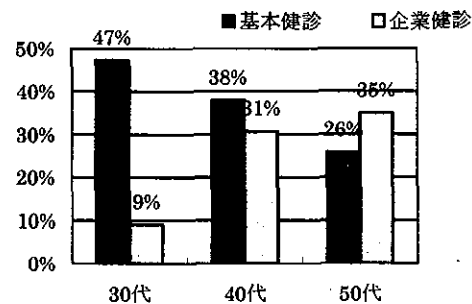
C. 研究結果：企業での生活習慣アンケートの有効回答数は、男性49名、女性2名であり、男性のうち30-50歳代の受診者が44名と全体の92%をしめたため、今回の検討は30-50歳代の男性のみとした。吹田市基本健康審査での生活習慣アンケートの有効回答数は、男性

10,742名であり、そのうち30-50歳代の受診者は2,273名であった。

吹田市基本健康審査では、多いと回答した割合が30歳代で最も多く50歳代で最も少なかった項目は、「食べる量」(30%、23%、21%)、「かけ醤油」(37%、36%、33%)、「外食」(79%、73%、66%)、「出来合いのお惣菜摂取」(62%、58%、52%)、「揚げ物摂取」(47%、38%、26%)、「ばら肉摂取」(15%、12%、8%)、「ハム摂取」(55%、50%、43%)、「洋菓子摂取」(64%、55%、50%)、「甘い飲料摂取」(31%、21%、17%)、「卵摂取」(38%、32%、32%)、「現在喫煙」(44%、44%、37%)であり、「遅い夕食」のスコア(2.7、2.5、2.2)と「欠食の頻度」のスコア(1.7、1.5、1.4)も同じ傾向を示した。「漬物摂取」が多いと回答した割合は30歳代で最も少なく50歳代で最も多かった(24%、36%、47%)。

企業の健診では、多いと回答した割合が30歳代で最も多く50歳代で最も少なかった項目は、「間食」(9%、0%、0%)、「外食」、「ばら肉摂取」(18%、8%、5%)であり、「欠食の頻度」のスコア(1.6、1.5、1.3)と「健康補助食品の利用」のスコア(1.7、1.7、1.6)も同じ傾向を示した。が多いと回答した受診者の割合が30歳代で最も少なく50歳代で最も多かった項目は、「食べる量」(18%、23%、25%)、「めん類の汁を飲む」(64%、69%、70%)、「特濃牛乳摂取」(0%、0%、10%)、「揚げ物摂取」(9%、31%、35%)、「果物摂取」(18%、23%、30%)、「現在飲酒」(64%、77%、90%)であった。

揚げ物、炒め物を日に1回以上食べる人の割合



D. 考察・総論:「ばら肉摂取」「欠食」は、基本健診、企業健診ともに若い年齢層の方が頻度が高かった。「食べる量」「揚げ物の摂取」は、基本健診では若年層の方が頻度が高かったが、企業健診では若年層の方が頻度が低かった。

基本健診では、肥満・高脂血症・糖尿病/動脈硬化になりやすいと言われている生活習慣の若年層での割合が高く、今後の心筋梗塞発症増加予防のために適切な指導が必要である。一方今回の対象となった企業では、吹田市基本健康審査と共通する項目もあるものの、健康志向の強い生活習慣の割合が若年層で高い傾向にあった。アンケート有効回答者の選択バイアスなどの原因も考え得るが、対象企業特有の状況が存在する可能性も考えられる。今後、企業における生活習慣改善指導は、一般的に言われていることのみに基づいて行われるのではなく、企業での実態を調査し正しく把握したうえで行われる必要がある。

E. 健康危険情報:

特になし

F. 研究発表:

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

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

吹田市基本健診での生活習慣とメタボリック・シンドロームに関する研究

分担研究者：岡山 明・小久保 喜弘（国立循環器病センター循環器病予防検診部）

伊達 ちぐさ（奈良女子大学生生活環境学部食物栄養学科）

研究協力者：奈倉 淳子（国立循環器病センター循環器病予防検診部）

研究要旨：平成 16 年度吹田市基本健診で質問票を用いて 30 項目の生活習慣調査を行い、30-89 歳の男性 8,652 人、女性 17,870 人より得た有効回答にもとづき、生活習慣とメタボリック・シンドロームの関連を検討した。30-49 歳、50-69 歳、70-89 歳のすべての年齢層で男女ともに関連を認めた項目は、「他の人より食べる量が多い。」「早食いである。」「睡眠時間は不規則である。」「立位・歩行状態が 1 日 3 時間未満である。」であり、多変量解析もでこれら 4 項目は独立してメタボリック・シンドロームと関連していた。対象者を 4 項目の該当個数で群分けすると、該当個数の増加とともにメタボリック・シンドロームの有病率は増加していた。該当個数 0 個に対する該当個数 1、2、3、4 個のオッズ比は、男性で 1.20、1.87、2.65、4.68 (95% 信頼区間: 3.11-7.05)、女性で 1.12、1.84、2.84、3.58 (95% 信頼区間: 2.40-5.34) であった(trend-p<0.0001)。

日本都市部の中高年男女で、他の人より食べる量が多く早食いであり、睡眠時間が不規則で座りがちな生活を送るとい生活習慣が、メタボリック・シンドロームと関連していた。これらの生活習慣は、メタボリック・シンドロームの背景要因の中心となっている可能性が考えられた。

A. 研究目的：

近年の生活習慣の変化により、メタボリック・シンドロームの有病率が世界中で増加している。特にアジア人は白人に比べて近代化された生活の影響を受けてメタボリック・シンドロームになりやすいと言われている。メタボリック・シンドロームはインスリン抵抗性と関係しており、肥満、脂質代謝異常、高血圧を伴い、循環器疾患、そして 2 型糖尿病のリスクを増大させる。循環器疾患と 2 型糖尿病を予防するためにはメタボリック・シンドロームの治療が必要であり、生活習慣改善による治療が強く推奨されている。この研究では、日本の都市部

での生活習慣の実態を明らかにし、メタボリック・シンドロームに関連する生活習慣を検討することを目的とした。

B. 研究方法：

対象 平成 16 年度吹田市基本健康診査では、受診予定者約 10 万人に基本健康診査案内とともに生活習慣に関する質問票を送付した。受診者は事前に記入した質問票を基本健康診査実施日に持参して検査を受けた。平成 16 年度吹田市基本健康診査の総受診者約 7 万人のうち 33,297 人から質問票が回収された。また、7 万人のうち 61,879 人は同一の検査機関で血液生化学的検査が行われた。この研究では、質問

表に回答し、同一の検査機関で血液生化学的検査が行われ、かつ研究に必要な検査項目に欠損データのなかった30-89歳の26,534人（男性8,658人、女性17,876人）を対象とした。

質問表 質問項目は、既往歴または治療中の病気と、30項目の生活習慣から構成された。食事の20項目のうち、15項目は記載の内容が自分の状況に該当しているものを選び、4項目は3個の回答選択肢から選び、1項目は4個の回答選択肢から選ぶ形式であった。身体活動の5項目のうち、2項目は4個の回答選択肢から選び、3項目はそれぞれ5、9、10個の回答選択肢から選ぶ形式であった。睡眠の2項目は4個と8個の回答選択肢から選び、ストレスの1項目は4個の回答選択肢から選ぶ形式をとった。

メタボリック・シンドロームの定義 健診には、血圧測定、身長・体重測定、血液検査が含まれていた。血圧は、水銀、または自動血圧計を用いて、座位で3分間安静後に測定した。身長は靴を脱いで、体重は軽衣で測定し、BMIは体重(Kg)/身長²(m²)で計算した。ウエスト周囲長は健診項目には含まれなかった。採血は一晚絶食後に行われた。NCEP ATPIIIの基準に準拠して以下の5つの項目のうち、3項目以上を満たすものをメタボリック・シンドロームと定義した。その5項目とは、肥満（body mass index $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ）、高血圧（収縮期血圧 $\geq 130 \text{ mmHg}$ 又は拡張期血圧 $\geq 85 \text{ mmHg}$ ）、高中性脂肪血症（中性脂肪 $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ）、低HDL血症（男性：HDL $< 40 \text{ mg/dl}$ 、女性：HDL $< 50 \text{ mg/dl}$ ）、高血糖（血糖 $\geq 110 \text{ mg/dl}$ ）であった。

統計解析

メタボリック・シンドロームとその構成因子の有病率を、性・年齢階級別に求めた。

質問項目を2値の変数に変換した。回答選択肢が3個の項目では、「はい」以外の選択肢を結合した。回答選択肢が肯定的と否定的回答2個ずつを含む4選択肢からなる項目では、肯定、

否定別に2群に分けた。回答選択肢が数値を示す場合は、対象者の分布の半数ずつが含まれるように2分した。メタボリック・シンドロームに対するこれらの項目のオッズ比を、ロジスティック回帰モデルを用いて年齢調整し、30-49歳、50-69歳、70-89歳の3つの年齢層に分けて男女別に求めた。性・年齢層別の6群で共通して関連を認めた質問項目を選出した。年齢と選出された項目を男女別にロジスティック回帰モデルに投入し、選出された項目がメタボリック・シンドロームに独立して関連しているかを検討した。選出された質問項目に該当する個数ごとに対象者を群分けし、群ごとのメタボリック・シンドロームの有病率を男女別に求めた。該当個数0個に対する該当個数1、2、3、4個のオッズ比を男女別に求め、該当個数のメタボリック・シンドロームに対する線形傾向をロジスティック回帰モデルを用いて検討した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

（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した。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った。

C. 研究結果：表1には、性・年齢階級別の対象者数と、メタボリック・シンドロームおよびその構成因子の有病率を示した。図1では、これらの割合を男性について多重折れ線グラフで示した。高血圧の有病率は年齢とともに増加し、高中性脂肪血症、肥満の有病率は40歳代をピークに年齢とともに減少していた。これらの傾向にともない、メタボリック・シンドロームの割合は30歳代から40歳代にかけて増加した後40歳代をピークにほぼ横ばいとなりながら、減少する傾向にあった。図2では、メタボリック・シンドロームおよびその構成因子の有病率を女性について多重折れ線グラフで示した。殆どの構成因子の有病率は年齢と

もに増加し、その中でも高血圧の有病率は年齢による増加が著しかった。メタボリック・シンドロームの有病率はこれらの構成因子の増加に伴い年齢とともに増加していた。男女ともに、メタボリック・シンドロームの対象者での構成因子の中で高血圧の占める割合は、高齢になるほど高かった（表には示さず）。

表 2 では、30 の質問項目を 2 値の変数に変換するために再構成したものを列挙し、これらの質問項目に肯定的に回答した対象者の割合を男女別に示した。

表 3 では、性・年齢層別に、メタボリック・シンドロームと有意に関連した質問項目を示した。「他の人より食べる量が多い」「早食いである」「睡眠時間は不規則である」の 3 項目は、すべての年齢層で男女ともに関連があった。「立位・歩行時間が 1 日 3 時間未満である」は 30-49 歳の女性以外のすべての群で関連があった。

表 4 では、共通して関連のあった 4 つの質問項目について、その質問に肯定的な回答をした対象者の割合、メタボリック・シンドロームに対する年齢調整オッズ比 (95%信頼区間) を性別・年齢層別に示した。「立位・歩行状態の時間が 1 日 3 時間未満である」は、30-49 歳の女性でも関連する傾向にあった ($p=0.09$)。

図 3 では、表 4 に示した 4 つの質問項目に該当する個数を横軸に、メタボリック・シンドロームの有病率を縦軸にして棒グラフを描いた。男女とも、該当個数が増えるほど、メタボリック・シンドロームの有病率が高くなっていた。該当個数 0 個に対する該当個数 1、2、3、4 個のオッズ比は、男性で 1.20(1.03-1.41)、1.87(1.58-2.20)、2.65(2.14-3.27)、4.68(3.11-7.05)、女性で 1.12(0.99-1.28)、1.84(1.60-2.11)、2.84(2.36-3.41)、3.58(2.40-5.34)であった($\text{trend-p}<0.0001$)。

D. 考察・総論：

我々はこの研究で、「他の人より食べる量が多い」「早食いである」「睡眠時間が不規則である」「立位・歩行状態の時間が少ない」の生活習慣がメタボリック・シンドロームと関連することを見出した。早食いであること、睡眠時間が不規則であることがメタボリック・シンドロームと関連するという知見は、過去の研究では得られていない。

早食いであることがメタボリック・シンドロームと関連することの機序については、いくつかの研究から類推できる。一つには、STOP-NIDDM 研究では、炭水化物の刷子縁からの吸収を遅らせる作用をもつ薬剤であるアカルボースを用いて、炭水化物の吸収を遅らせることは心血管イベントと高血圧のリスクを半減させるという直接的な証拠が得られた。二つ目には、glycaemic index (GI) と glyceamic load (GI x 炭水化物) が高いと心筋梗塞のリスクが高まることが Nurses Health Study で示された。三つ目には、負荷後血糖が高いと死亡の相対危険度が高まることが DECODE study や他の複数の大規模前向きコホート研究で示された。これらの結果から、急激な血糖の上昇がメタボリック・シンドロームを引き起こし心血管イベントにつながるという可能性が推察される。また、本研究で、「早食いである」はすべての性・年齢層で、「他の人より食べる量が多い」と関連していた。このことは早食いであると、摂食開始後求心性のシグナルが到達して満腹感を感じる前に多量 of 食物を摂食してしまい、肥満につながるという可能性が推察される。

睡眠時間が不規則であることについては機序は明らかでない。不規則な睡眠は、70-89 歳の男性以外では「他の人より食べる量が多い」「早食いである」と有意に関連し、「仕事以外に定期的な運動をしていない」という身体活動の低下を示す項目とはすべての性・年齢層と関

連していた（表には示さず）。その一方で、「睡眠時間が短い」「ストレスを感じる」というメタボリック・シンドロームとは関連のみられなかった項目とすべての性・年齢層で関連していた（表には示さず）。これらの結果より、睡眠が不規則であることが食事、運動に関する行動と関連しており、メタボリック・シンドロームにつながるという可能性が考えられる。動物実験では、homozygous circadian Clock mutant mice は日中の食事リズムが減退し、過食で肥満となり、メタボリック・シンドロームに進化したと最近報告された。肥満とサーカディアン・リズムの関連に関して、肥満者では日中の眠気が多く夜間の睡眠が障害される報告があり、サーカディアン・リズムの異常のためと考察されている。生体のリズムが食行動、運動におよぼす影響、そして肥満が生体のリズムに及ぼす影響の双方について、今後さらに検討していく必要がある。

エネルギーの過剰摂取、運動不足とメタボリック・シンドロームとの関連は過去の研究結果と整合性がある。なお、本研究では解析上立位・歩行状態の時間を3時間で区切っているが、もともとの質問表では、立位・歩行状態の時間は0時間から7時間以上の9選択肢により質問されており、その時間とメタボリック・シンドロームの割合は直線的な関連を示していた（データには示さず）。

本研究の利点は都心部で多くの対象者数が得られたことにある。本研究の対象者では、メタボリック・シンドロームの構成因子が世代によって極端に異なっていた。その理由はおそらく老化現象と1970年代以降の日本での急激な経済成長の両方にあるであろう。現在の日本では、老化の影響と生活様式変化の影響の両方が混在し、年齢と生活習慣病との関係が複雑になってしまっているかもしれない。したがって、本研究では対象者数が多いが故に、代謝や生活習慣の年齢、性による違いを超えて、メタボ

リック・シンドロームに関連した生活習慣の基本的な行動様式を検出することができた。

都市部から多数の対象者を得ることが出来た理由は、吹田市基本健康審査の全受診対象者に質問表を送付し、吹田市内のすべての医療機関で基本健康診査時に質問表を回収し、同時に同じ臨床検査機関で血液検査を行ったことにある。この方法により平成16年度吹田市基本健康診査受診者約7万人の約4割にあたる26,534人を本研究の対象とすることができた。したがって我国の生活習慣変化の影響を直接的に反映していると考えられる都心部での本研究結果は、今後の日本国民全体のメタボリック・シンドローム予防対策に重要な役割を果たすものと考えられる。

本研究の限界について述べる。一つ目に、断面研究であり生活習慣とメタボリック・シンドロームとの因果関係を明らかにできないことにある。前述の不規則な睡眠時間のほかにも解釈困難な項目があった。「お酒を飲む。」が負の関連を示したことに関しては、少量の飲酒がHDLコレステロールを上昇させる働きがあり、健康のための少量の飲酒を行っている受診者が当地域ではみられている一方、健康状態の悪い受診者が飲酒を控える傾向にあった可能性も否定できない。「洋菓子を月に1回以上食べる。」が負の関連を示したことも、洋菓子の摂取量を正確に把握する自己管理の行き届いた受診者が肯定的に回答した可能性がある一方、健康状態の悪い受診者が洋菓子の摂取を控える傾向にあった可能性も否定できない。

二つ目は、NCEP ATP IIIのメタボリック・シンドロームの基準にはウエスト周囲長が用いられるが吹田市基本健康診査では必須項目ではないのでBMIで代用したことである。2005年4月に我国で定められた基準でも、ウエスト周囲長により判断される腹部肥満があることがメタボリック・シンドローム判定の大前提となっており、我国の基準にのっとること