

[健康意識調査]

[1] この2～3年に、会社での集団検診や住民検診等を受けられましたか。

1. はい 2. いいえ 3. 不明

A. 受けられた場合(a～d)

a. どこで受けられましたか。(あてはまるものに○をつけて下さい。○はいくつつけてもかまいません)

1. 会社 2. 開業医 3. 病院 4. 保健所、保健センター
5. 人間ドック 6. その他 _____
9. 不明

b. 最も最近はいつ受けられましたか。

西暦 年 月

(不明は 9999, 99, 99)

c. その時、何か病気を指摘されましたか。 1. はい 2. いいえ

(あれば) #1: _____ #2: _____ #3: _____

d. 検診受診先の名前 (_____)

B. 受けられなかった場合

その理由は：(あてはまるものに○をつけて下さい。○はいくつつけてもかまいません)

1. 職場で検診を受けているから
2. 主治医のもとで治療(経過観察)を受けているから
3. 現在、身体に具合の悪いところがあり、外出できないから
4. 仕事などでいそがしくて検診に行けないから
5. 現在、身体に具合の悪いところがなく、健康だから
6. めんどろ、または検診が嫌いだから。
7. とくにない。
8. その他 _____
9. わからない

[2] あなたはいつ頃から吹田市に住んでいますか。あてはまるものに○印をつけて下さい。

1. 昭和39年以前から 2. 昭和40年～49年から 3. 昭和50年以降

[3] 血圧が高いといわれたことがありますか

1. はい 2. いいえ

<はいと答えた方のみ、以下 a～d にお答え下さい>

a. はじめて高血圧を指摘されたのは () 才の時、血圧は (/) mmHg

b. 現在、医師のもとで定期的に血圧を測っていますか

1. はい
2. いいえ

c. 現在、血圧を下げる薬を医師からもらっているのでしょうか

1. はい
2. いいえ

d. 「いいえ」と答えられた方は過去には、血圧を下げる薬をのんだことがありますか

1. ある ----- 服薬期間 (年 月 ~ 年 月頃)
2. ない

[4] あなたは血圧を最近(過去1年以内)測ったことがありますか。

1. 測ったことがある
2. 測ったことがない
3. わからない

*「測ったことがある」と答えられた方におたずねします。あてはまるものに○印をつけてください。

血圧値は、

1. 高かった 血圧値をご存知でしたら、最も新しい値をご記入下さい。

2. 高くなかった

3. わからない

上の血圧値: _____ mmHg
下の血圧値: _____ mmHg

 測定日: 平成____年____月頃

[6] あなたは血液中のコレステロールを最近(過去一年以内)測ったことがありますか。

1. 測ったことがある
2. 測ったことがない
3. わからない

*「測ったことがある」と答えられた方におたずねします。あてはまるものに○印をつけてください。

コレステロール値は、

1. 高かった
2. 高くなかった
3. わからない

測定値をご存知でしたら、最も新しい値をご記入下さい。

コレステロール値 _____ mg/dl

[8] あなたはこれまでに食事についての指導を受けたことがありますか。

1. あるが実行できない
2. それを多少守っている
3. 守っている
4. ない

[7] あなたは日常生活で健康上何か実行していることがありますか。

1. ある
2. ない

*「ある」と答えられた方に内容をおたずねします。あてはまるものに○印をつけて下さい。

○印はいくつつけてもかまいません。

1. 塩分を控えている
2. 動物性脂肪(肉の脂身・バターなど)や卵を控えている
3. 食べ過ぎないようにしている
4. 定期的に運動している
5. 体重を減らすように努めている
6. その他 _____

健康のために定期的に摂っている食べ物、あるいは健康食品(薬)があれば書いて下さい。

[8] 脳卒中の最大の原因は何だと思いますか。

1. 肥満 ②. 高血圧 3. タバコの吸いすぎ 4. 脂肪のとりすぎ
5. 酒の飲みすぎ 6. ストレス 8. わからない

[9] 心臓病の最大の原因は何だと思いますか。

1. 肥満 2. 高血圧 3. タバコの吸いすぎ 4. 脂肪のとりすぎ
5. 酒の飲みすぎ ⑥. ストレス 8. わからない

[10] 高血圧の予防には塩分を控えることが大切ですが、実際に1日にとる塩分を何g以下にするのが望ましいか、ご存知ですか。

1. はい ⇒ 具体的に数字を記入して下さい。 ⇒ 「15 g以下が
②. いいえ ⇒ おおざっぱで結構ですので、思った数字を記入して下さい。 ⇒ 「15」望ましい

[11] あなたは塩分を控えることに関して、何か実行していますか(例えば、おかずの味付けを薄くする、みそ汁や漬物を減らす、味のついたものには醤油をかけないなど)。

- ①. まったく関心がない 2. 関心はあるが実行したことはない
3. 関心があって実行したが、長続きしなかった
4. 関心があって実行している
※4.と答えた人は、具体的にどんなことを実行しているか書いて下さい。

()

[12] 9と同じ質問について、あなたの配偶者(いないときは家族)の場合はどうですか。

- ①. まったく関心がない 2. 関心はあるが実行したことはない
3. 関心があって実行したが、長続きしなかった
4. 関心があって実行している 5. 一人暮らし
※4.と答えた人は、具体的にどんなことを実行しているか書いて下さい。

()

[13] 塩分を減らす以外に魚・肉・卵・乳製品・野菜などをバランスよく摂るように気をつけていますか。

- ①. とくに気をつけていない 2. 数年前から気をつけるようになった
3. ずっと前から気をつけている

[14] 重労働の後や夏の暑いときなど、汗を多くかいたときに、塩分をよけいにとる必要があると思いますか。

1. はい 2. いいえ ③. わからない

[15] 塩分をひかえることは、いつ頃から始めたらもっとも良いと思いますか。

1. 子供の頃から 2. 20才頃から ③. 中年(30~40才頃)から
4. 高血圧といわれてから 5. わからない

身体活動に関する質問

A. 日常の運動についての質問

(1) 駅やビルに階段とエレベータ（またはエスカレータ）の両方がある場合：

3階ぐらいの高さを昇るとき、あなたはどうしますか

1. ほとんど階段を昇る（8割以上）
2. 階段を昇るほうが多い（6～8割）
3. 階段を昇るのと、エレベータやエスカレータを利用するのが半々ぐらい
4. エレベータやエスカレータを利用することが多い（2～4割）
5. エレベータやエスカレータを利用することがほとんど（2割未満）

(2) 仕事や買い物などの行き帰りに1日当たり平均何時間、歩きますか

（仕事中の歩行、運動としての歩行は含めないで下さい。）

約（ ）時間（ ）分

B. 仕事(含パート)をしている人は以下の質問にもお答え下さい。

(1) 仕事時間（昼休み・休憩時間は除く）のうち、座っている時間はどのくらいありますか

1. ほとんど座っている（仕事時間の8割以上）
2. 半分より多く座っている（6～8割）
3. 大体半分ぐらい（4～6割）
4. 半分より少ない
5. ほとんど座ることはない（2割未満）

(2) 仕事時間（昼休み・休憩時間は除く）のうち、歩いている状態と、歩かずに立ったままの状態とでは、どちらが多いですか。

1. 歩いている方が多い
2. 歩いているのと、立ったままが半々ぐらい
3. 歩かないで立ったままの方が多

(3) 仕事（昼休み・休憩時間は除く）の中で、重いもの(10kg以上)を持ち上げたり、運んだり、あるいはそれと同じ程度の強さの作業をする事がありますか。

1. ある ----- 平均して1日（ ）時間（ ）分ぐらい
2. ない

(4) 現在どんな仕事をされていますか。一番号に○をつけ、内容をご記入下さい

〈職業〉職種：

- 1=管理職1 (部長、支店長以上) (内容: _____)
- 2=管理職2 (課長) (内容: _____)
- 3=勤務-事務系 (庶業) (内容: _____)
- 4=勤務-事務系 (渉外、外勤) (内容: _____)
- 5=勤務-専門的技術的職業 (内容: _____)
- 6=勤務-作業系 (重) (内容: _____)
- 7=勤務-作業系 (軽) (内容: _____)
- 8=自営業 (内容: _____)
- 9=自由業 (内容: _____)
- 10=日雇い労働者
- 11=農業
- 12=主婦 (専業)
- 13=主婦 (パート) (1週1回以上、内職を含む)
- ⑭=退職者 (過去の職業: 会社経営)
- 15=その他 (内容: _____)

業種 (上記 1~10, 14 の場合)：

(具体的に: _____) (産業分類□□-記入不要)

(5) 何歳から (何歳まで) この仕事をされていますか (退職者も含む)
(途中抜けているときはそれを無視して下さい)

22 歳ころから (~~29~~⁷⁰ 歳ころまで)

(6) 普段1日平均何時間働きますか。

8 時間

(7) 普段1週平均何時間働きますか。

40 時間

(8) 主婦 (パート) の場合は仕事の内容は何ですか。

- 1=勤務-事務系 (庶業) (内容: _____)
- 2=勤務-事務系 (渉外、外勤) (内容: _____)
- 3=勤務-専門的技術的職業 (内容: _____)
- 4=勤務-作業系 (重) (内容: _____)
- 5=勤務-作業系 (軽) (内容: _____)
- 6=その他 (内容: _____)
- 8=該当せず
- 9=不明

心理学的側面

(1) 精神安定剤などの気持ちをリラックスさせる薬を服用されることがありますか。

1. ほとんど又は全く服用しない 2. 時々服用する
③ ほとんど毎日服用する 9. わからない

(2) あなたの年齢から考えてご自分の体力をどのように思われますか。

1. 大変良い 2. 良い 3. 普通 ④ 劣っている 9. わからない

(3) 全般的にみて、ご自分の今の生活に満足されていますか。

1. 大体満足 ② 少し満足 3. 不満である 9. わからない

(4) 全般的にみて人とのつきあいは好きなほうですか。

1. 大変好き 2. 普通 ③ 嫌いな方 9. わからない

(5) 夜は何時間ぐらい睡眠時間をとられますか。

1. 6時間以下 ② 7時間 3. 8時間 4. 9時間以上 9. わからない

(6) この1年間に何か個人的に不幸な出来事がありましたか。(たとえば失業、身体障害、家庭のいざこざ、身内の死など)

- ① いいえ 2. はい、1つあり 3. はい、2つ以上 9. わからない

(7) それはどのようなことでしたか。(できればお答え下さい)

(8) あなたはストレスを感じますか。

1. いいえ 2. はい ⑧ わからない

日常生活についての質問

A. 基本的行動

＜あなたは以下のそれぞれについて、どの程度支障なく行動ができますか。＞

- | | | | | |
|-----------|--------------|----------------|---------------|------------|
| 1. 食事 | 1. 楽にできる (2) | 2. 不自由だが一人でできる | 3. 手助けが必要 | 4. 全くの受け身 |
| 2. 大便 | 1. 楽にできる | 2. 不自由だが一人でできる | (3) 手助けが必要 | 4. 全くの受け身 |
| 3. 小便 | 1. 楽にできる | 2. 不自由だが一人でできる | (3) 手助けが必要 | 4. 全くの受け身 |
| 4. 寝返り | 1. 楽にできる (2) | 2. 不自由だが一人でできる | 3. 手助けが必要 | 4. 全くの受け身 |
| 5. 着替え | 1. 楽にできる (2) | 2. 不自由だが一人でできる | 3. 手助けが必要 | 4. 全くの受け身 |
| 6. 歩行(移動) | 1. 楽にできる | 2. 不自由だが一人でできる | (3) 手助け、装具が必要 | 4. 車椅子 |
| | 5. 不能 | | | |
| 7. 入浴 | 1. 楽にできる | 2. 不自由だが一人でできる | 3. 手助けが必要 | (4) 全くの受け身 |
| 8. 寝たきり | 1. あり (2) | なし | | |

B. 社会的側面

- | | | |
|-----------------------------|--------|---------|
| 1. バスや電車を使って一人で外出できますか。 | 1. はい | (2) いいえ |
| 2. 日用品の買物が自分でできますか。 | 1. はい | (2) いいえ |
| 3. 自分で食事の用意ができますか。 | 1. はい | (2) いいえ |
| 4. 請求書の支払いが一人でできますか。 | (1) はい | 2. いいえ |
| 5. 銀行預金、郵便貯金の出し入れが自分でできますか。 | (1) はい | 2. いいえ |
| 6. 年金などの書類が書けますか。 | (1) はい | 2. いいえ |
| 7. 新聞を読めますか。 | (1) はい | 2. いいえ |
| 8. 本や雑誌を読めますか。 | (1) はい | 2. いいえ |
| 9. 健康についての記事や番組に関心がありますか。 | 1. はい | (2) いいえ |
| 10. 友達の家を訪ねることがありますか。 | 1. はい | (2) いいえ |
| 11. 家族や友達の相談にのることがありますか。 | (1) はい | (2) いいえ |
| 12. 病人を見舞うことができますか。 | (1) はい | 2. いいえ |
| 13. 若い人に自分から話しかけることができますか。 | (1) はい | 2. いいえ |

現在、および過去の疾患について

指摘されたことがある場合 ○ >をつけて下さい
 現在通院治療中の場合 ◎

	有	無	指摘年齢(才)		有	無	指摘年齢(才)
01 高血圧				37 腎臓病			
02 脳出血				38 尿路結石			
03 脳梗塞				39 急性肝炎			
04 くも膜下出血				40 慢性肝炎			
05 脳卒中				41 肝炎			
06 一過性脳虚血				42 肝硬変			
07 狭心症				44 黄斑			
08 冠不全				45 肝臓病			
09 心筋梗塞				46 肝障害			
10 僧帽弁膜症				47 胆道系疾患			
11 大動脈弁膜症				48 肺結核			
12 弁膜症				49 慢性気管支炎			
15 心不全				50 気管支喘息			
16 特発性心筋症				53 甲状腺疾患			
17 心房細動				54 尿蛋白陽性			
18 不整脈				56 貧血			
19 心臓病				57 癩病			
20 高コレステロール血症				58 関節リウマチ			
21 高中性脂肪血症				59 リウマチ			
22 高脂血症				60 胃・十二指腸潰瘍			
31 糖尿病				61 輸血			
32 急性腎炎				62 高尿酸血症			
33 慢性腎炎				69 その他()			
34 腎炎				70 その他()			
35 腎不全							
36 腎臓病							

現在治療中の方は、通院中の医療機関名：(

昨日8月11日
 病院、入院中)

その所在地：1. 吹田市内 (2) 吹田市外 (その場所：)

津市)

医療機関での検査データ

(最後に、かかっておられる医療機関の検査データがわかれば、最も新しい検査所見を下にご記入下さい)

<血液検査>

血清総蛋白 _____ g/dl

A/G比 _____

GOT _____ U/l

GPT _____ U/l

γ -GTP _____ U/l

血清総コレステロール _____ mg/dl

血清中性脂肪 _____ mg/dl

<抹消血>

ヘモグロビン _____ g/dl

赤血球 _____ 万/mm³

白血球 _____ /mm³

<尿検査>

尿蛋白半定量 - ± + 2+ 3+以上

尿糖半定量 - ± + 2+ 3+以上

(検査日:平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日)

(検査医療機関名: _____)

上記の検査は

1. 検診として実施した
2. 病気で通院中の医療機関で実施した
3. 病気で通院中の医療機関で検診として実施した

以上で終わります。どうもご協力ありがとうございました。

なお、今回の調査によって得られた集計内容は、吹田市民の健康状態把握の資料として、有用に活用されます。又、個人個人の調査結果の内容については、外部に漏れることは一切ございません。

国立循環器病センター・集団検診部

都市部一般住民を対象としたメタボリックシンドロームと 脳卒中との7年間追跡研究:吹田コホート研究

小久保喜弘¹⁾・奈倉淳子¹⁾・川西克幸²⁾・小谷泰²⁾・上田博子¹⁾・笠原美希子¹⁾
 小島美紀子¹⁾・真砂智子¹⁾・山口啓子¹⁾・吉村真由美¹⁾・友池仁暢¹⁾・岡山明¹⁾
 1)国立循環器病センター, 2)吹田市医師会

【目的】近年、生活習慣の変化に伴い肥満が増加している。肥満により高血圧や耐糖能異常などの代謝性疾患が重積しやすく、メタボリックシンドロームという新しい概念がでてきた。しかし、メタボリックシンドロームと脳卒中との追跡研究はほとんど報告されていない。そこで、都市部一般住民を対象にメタボリックシンドロームと脳卒中との関係を追跡研究でみることを目的とする。

【方法】平成元年に大阪府吹田市の住民台帳から性年齢別に無作為抽出した12,300人のうち、当センターで健診受診を希望し、初診時健診で脳卒中の既往のない追跡可能な男性2,768名(平均年齢56.1歳)、女性3,127名(同54.5歳)を今回の解析対象とした。平成元年～平成4年度の初診時健診後、2年毎の健診、毎年問診、発症登録制度、病院カルテ調査により、1997年度末まで新規脳卒中の発症があるかについて追跡した。メタボリックシンドロームの定義は日本の診断基準を用い、メタボリックシンドロームと病型別脳卒中との関係は、性年齢調整、さらに喫煙・飲酒歴で調整されたCox比例ハザードモデルを用いて解析した。内臓肥満、高中性脂肪血症または低HDLコレステロール血症、血圧高値、耐糖能異常の各種コンポーネントの該当する数と脳卒中との関係も同様に解析した。

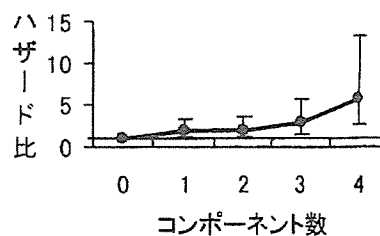
【結果】男性15,724人年、女性18,244人年の観察より(平均追跡期間5.8年間)、脳梗塞55人、脳出血18人、くも膜下出血6名の発症が確認された。罹患率は全脳卒中で2.32/1,000人年であった。ベースライン時調査のメタボリックシンドロームの割合は、30歳代から70歳代まで、男性で7.3%、8.0%、15.0%、23.5%、17.6%、女性で0.2%、1.4%、3.4%、7.2%、9.7%であった。メタボリックシンドロームと全脳卒中との性年齢調整ハザード比は1.69(95%信頼区間:1.14-2.66)であり、飲酒・喫煙を加えた調整ハザード比は1.74(1.14-2.66)であった。脳梗塞の性年齢、飲酒・喫煙を加えた調整ハザード比は、それぞれ2.37(1.27-4.45)、2.48(1.40-4.39)であったが、出血性脳卒中では統計的に有意ではなかった。コンポーネントの該当する数と全脳卒中との関連は、コンポーネント数が0を基準にして、性年齢、飲酒、喫煙で調整されたハザード比は、1から4と増加するに連れてそれぞれ、1.91(1.07-3.43)、2.00(1.08-3.69)、2.91(1.49-5.66)、5.73(2.47-13.30)、トレンド $p < 0.0001$ であった。男女別に見ると、性年齢、飲酒、喫煙で調整されたハザード比は、全脳卒中の男性で1.66(1.02-2.71)、女性で2.03(0.85-4.85)、脳梗塞の男性で2.57(1.34-4.93)、女性で2.17(0.63-7.49)、出血性脳卒中の男性で0.43(0.65-3.35)、女性で5.37(1.01-27.00)であった。

表1. メタボリックシンドロームの全脳卒中に対するハザード比

	調整ハザード比
男女	1.74 (1.14-2.66)
男性	1.66 (1.02-2.71)
女性	2.03 (0.85-4.85)

*性年齢、喫煙、飲酒による調整

図1. コンポーネント数と全脳卒中相対危険度との関係



【結論】都市部一般住民のメタボリックシンドロームの有所見率は、男性で14.5%、女性で4.4%であった。対象とした5.8年追跡研究から、メタボリックシンドロームが全脳卒中と脳梗塞の危険因子であり、男性の方でその関連性が強いことが分かった。

都市部一般住民を対象とした心電図による左室高電位と脳卒中の7年追跡研究:吹田コホート研究(第2報)

○奈倉淳子¹⁾、小久保喜弘¹⁾、川西克幸²⁾、小谷泰²⁾、上田博子¹⁾、笠原美希子¹⁾、小島美紀子¹⁾、真砂智子¹⁾、山口啓子¹⁾、吉村真由美¹⁾、友池仁暢¹⁾、岡山明¹⁾
 1)国立循環器病センター、2)吹田市医師会

【目的】左室肥大と脳卒中の関連については我が国での研究は少ない。そこで都市部一般住民を対象に、心電図での左室高電位と脳卒中との関係を追跡研究でみる事を目的とした。

【方法】吹田コホート研究の方法は、「都市部一般住民を対象としたメタボリックシンドロームと脳卒中との7年追跡研究:吹田コホート研究(第1報)」の通りである。本研究は心電図を受けた男性2,774人(平均年齢56.1歳)、女性3,132人(同54.5歳)を対象とした。ベースライン時の1982版ミネソタコード3-1又は3-3コード有所見を左室高電位(LV-HV)、SBP 140 mmHg and/or DBP 90 mmHg and/or 降圧剤服用を高血圧(HT)と定義した。LV-HVと脳卒中との関係を、また、HT有無別のLV-HVと脳卒中との関係を、年齢(性)調整、さらに喫煙、飲酒、BMIで調整したCox比例ハザードモデルで解析した。

【結果】平均追跡期間は5.8年であった。LV-HVと全脳卒中との年齢(性)調整ハザード比(HR)は、男女で2.15、女性で3.34と有意であり(表1)、多変量調整後も同様の関連がみられた。病型別では、LV-HVと脳梗塞との性年齢調整HRは男女で2.29であった。LV-HV・HT共に保有しない群を基準としたLV-HV・HT有無別の脳卒中の年齢調整HRは、男女ではLV-HV(+)/HT(-)群で1.97、LV-HV(+)/HT(+)群で4.01と有意であり、LV-HVとHT共に保有するとリスクが上がる傾向にあった(表2)。女性でも同様の傾向がみられ、男性では共に保有した時のみ有意な関連がみられた。多変量調整後も同様の関連がみられた。

【結論】心電図左室高電位所見が脳卒中のリスクを上げることが都市部一般住民で示された。また、左室高電位と高血圧を共に保有すると脳卒中発症のリスクが上がる傾向が示され、左室高電位有所見者に対し、高血圧の有無を含め詳細に見ていく必要がある。

表1. LV-HVの脳卒中発症に対する年齢調整ハザード比(HR)。

LV-HV	男女			男性			女性		
	Total No	Case No	性年齢調整 HR (95%CI)	Total No	Case No	年齢調整 HR (95%CI)	Total No	Case No	年齢調整 HR (95%CI)
(-)	4,645	47	1	1,935	27	1	2,710	20	1
(+)	1,249	31	2.15 (1.35-3.42)	832	18	1.61 (0.89-2.92)	417	13	3.34 (1.65-6.77)

表2. LV-HV・HT有無別の脳卒中発症に対する年齢調整ハザード比(HR)。

LV-HV	HT	男女			男性			女性		
		Total No	Case No	性年齢調整 HR (95%CI)	Total No	Case No	年齢調整 HR (95%CI)	Total No	Case No	年齢調整 HR (95%CI)
(-)	(-)	3,392	21	1	1,370	13	1	2,022	8	1
(-)	(+)	1,253	26	1.97 (1.10-3.53)	565	14	1.63 (0.76-3.48)	688	12	2.56 (1.03-6.39)
(+)	(-)	665	7	1.57 (0.66-3.73)	457	4	1.03 (0.33-3.17)	208	3	3.00 (0.79-11.39)
(+)	(+)	584	24	4.01 (2.20-7.30)	375	14	2.75 (1.29-5.85)	209	10	7.11 (2.73-18.49)

眼底所見の高血圧性及び動脈硬化性変化の脳卒中発症との関連

— 吹田研究7年コホート 第3報 —

岡山 明¹⁾, 小久保喜弘¹⁾, 奈倉淳子¹⁾, 川西克幸²⁾, 小谷泰²⁾, 上田博子¹⁾, 笠原美希子¹⁾,
小島美紀子¹⁾, 真砂智子¹⁾, 山口啓子¹⁾, 吉村真由美¹⁾, 友池仁暢¹⁾,

1) 国立循環器病センター, 2) 吹田市医師会,

【目的】眼底血管は脳動脈と同じ特性を持ち高血圧などの脳動脈への影響をよく反映するとされており、健康診断でも多用されている。リスクファクターの保持状況が近年大きく変化しているが、有用性について近年十分検討されていない。そこで都市部集団での眼底所見が循環器疾患発症へ及ぼす影響の有無を検討した。

【方法】吹田市の住民台帳に基づき無作為抽出した者のうち国立循環器病センター集団検診部で1989年から1994年までに初回受診したものは、6,507名(応答率54.2%)であった。このうち眼底検査を実施し1998年3月まで脳卒中の追跡発症追跡が可能であった5,516名(男性2,615名、55.3±12.6歳、女性2,901名、53±13.3歳)を研究対象とした。追跡期間中カルテ所見に基づき発症が確認できたのは57例であった。眼底所見は検診担当医がScheieの変法を用いて判定した高血圧性変化及び動脈硬化性変化を3群(0度、1度、2度以上)に区分した。年齢調整罹患率及び相対危険度は、人年法に基づきMantel-Haenzsel法を用いてもとめた。重回帰分析ではCox比例ハザードモデルを用い、調整変数は最大血圧、空腹時血糖、BMIおよび喫煙、飲酒習慣を用いた。

【結果と考察】対象者の平均観察期間は5.74年で計31,115人年であった。高血圧性変化を示したのは765名(1度:664名、2度以上:101名)、動脈硬化性変化を示したのは計718名(1度:663名、2度以上:55名)であった。表1に眼底所見の年齢調整相対危険度を示した。高血圧性変化の脳卒中罹患率への影響は男性では有意ではなく、女性の1度で有意に発症率が高くなった。2度以上でも同様であったが、例数が少なく有意ではなかった。動脈硬化性変化は男性で1度と2度以上ともに脳卒中死亡率に有意に関連していた(線形性、 $p<0.01$)。女性でも1度で有意に相対危険度が高くなったが、2度以上では発症者がいなかった。これらの結果は血圧などの主要な危険因子を考慮した重回帰分析でも同様であった。

【結論】眼底所見は都市部集団でも有意に脳卒中発症に関連していた。関連は動脈硬化性変化でより強い傾向が見られた。

表1 眼底所見別の年齢調整相対危険度及び線形性の検定結果

	0度	1度	2度以上	P for trend
高血圧性変化				
男性	1	1.70 (0.85-3.40)	0.73 (0.10-5.41)	NS
女性	1	2.53 (1.21-5.27)	2.13 (0.30-15.10)	NS
全体	1	1.95 (1.17-3.24)	1.10 (0.27-4.59)	NS
動脈硬化性変化				
男性	1	2.20 (1.15-4.21)	6.20 (2.21-17.43)	0.01
女性	1	3.11 (1.59-6.10)	0.00 - -	NS
全体	1	2.56 (1.60-4.09)	3.25 (1.08-9.75)	0.01

5. 久山町コホート

分担研究者 清原 裕 九州大学大学院 医学研究院 環境医学・教授

研究協力者 二宮 利治 九州大学大学院 医学研究院 環境医学・学術研究員

1) 久山町研究の概要

久山町研究は、1961年から福岡市に隣接した福岡県糟屋郡久山町の住民を対象として40年間以上継続している疫学研究である。

久山町は福岡市の東に隣接する人口約8,000人の都市近郊型の田園地域である。過去40年間に福岡市の人口は65万人から134万人に倍増したが、久山町は1000人ほど自然増加したのみである。人口の移動が少ないことが、長期にわたり疫学調査が続いた条件の一つとなっている。この間、この町の年齢構成および職業構成は全国の平均にあり、町住民は偏りの小さい平均的な日本人といえる。

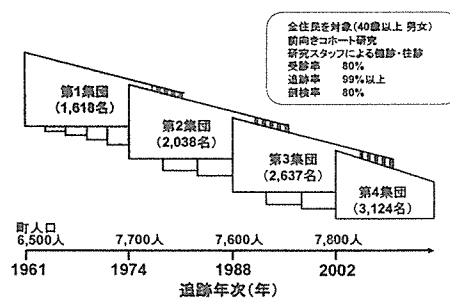
久山町研究では、1961年に40歳以上の住民の90.1%を健診し、脳卒中と心筋梗塞の既発症者を除いた1,618名を対象コホート集団(第1集団)として設定した。その後、同じ方法で1974年に2,038名を第2集団、1988年に2,637名を第3集団、2002年には3,124名を第4集団として創設した。13-14年の間隔を置いて各コホート集団を設けたことにより、日本人の疾病とその危険因子の時代的变化を検証することが可能である。

久山町研究の特徴は、40歳以上の全住民を対象にしていること、疾病とその要因の因果関係を実証する上で最も信頼性の高い疫学的手法の一つである前向きコホート研究の手法を研究の基本としていること、研究スタッフが健診とともに往診して疾病発症の情報を収集していること、全住民の約80%が健診を受診していること、対象者の追跡率が99%を超えており、徹底した追跡調査がなされていること、そして亡くなった全住民の80%を剖検して死因および臓器病変を調べていることが挙げられる。

毎年、対象集団の約8割を研究スタッフの医師が健診を行うことで、発症情報を直接確認する。また、対象集団に疾病が発症した場合には、研究スタッフの医師が往診し、入院例については臨床情報、画像診断などの検査結果を収集する。これらの収集した発症情報を研究スタッフ内で一定の診断基準を用いて再検討することにより、発症情報の信頼性を高めている。

さらに、死亡例の約8割を九州大学医学部病理学教室で剖検を行い、死因や臓器病変を確認しているため、診断の信憑性はきわめて高い。つまり、久山町研究は世界で最も精度の高い生活習慣病の疫学調査の一つといえる。

久山町研究の研究テーマは、三大死因である脳卒中・心疾患・悪性腫瘍、高齢化社会を迎えて最も大きな問題となっている認知症、その他に、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、腎臓病、眼科疾患、歯科疾患など、生活習慣病の全般にわたる。また現在、従来の環境因子や症候因子に遺伝子多型を加えた生活習慣病のゲノム疫学が行われている。



久山町研究の特徴

2) 最新の研究成果

1. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int.* 68: 228-236, 2005.

(日本語要約)

一般住民における慢性腎臓病と心血管病発症の関係：久山町研究

二宮利治、清原裕、久保充明、谷崎弓裕、土井康文、大久保賢、湧川佳幸、秦淳、尾石義謙、志方健太郎、米本孝治、平方秀樹、飯田三雄

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

【背景と目的】近年、慢性腎臓病（CKD）は心血管病との関係が注目されている。しかし、心血管病の既発症者や高血圧患者などの高リスク群で、CKDが心血管病発症の独立した危険因子であるとの報告は見られるが、一般住民を対象とした疫学研究は海外でも少ない。本報告では福岡県久山町の一般住民を対象とした前向き研究の成績をもとに、CKDが心血管病発症に及ぼす影響について検討した。

【対象と方法】1988年に、久山町の循環器健診を受診した40歳以上の対象者（受診率80.7%）のうち、脳卒中・心筋梗塞の既発症者と腎不全患者を除いた2,634名を12年間前向きに追跡した。MDRDの式を用いて糸球体濾過量（GFR）を評価した。GFR<60 ml/min/1.73m²をCKDとした。

【結果】追跡期間中に、99例の虚血性心疾患、137例の脳梗塞、60例の出血性脳卒中の発症を認めた。CKDの有無別にみた心血管病の発症率（対1,000人年）は男性で10.7 vs. 8.3、女性で6.7 vs. 4.8といずれもCKD群で高く、女性で有意差を認めた（p<0.05）。多変量解析でも女性でCKDは心血管病の有意な危険因子であった（相対危険1.62, p<0.05）。

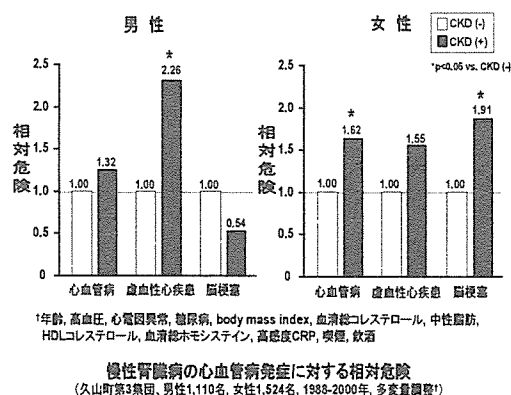
心血管病のタイプ別に検討すると、CKDの有無別にみた虚血性心疾患の発症率（対1,000人年）は男性で6.2 vs. 2.9、女性で2.7 vs. 1.3といずれもCKD群で高く、男性で有意差を認めた（p<0.05）。

多変量解析でも男性でCKDは虚血性心疾患発症の有意な危険因子であった（相対危険2.26, p<0.05）。

CKDの有無別にみた脳梗塞の発症率（対1,000人年）は男性で3.8 vs. 3.1、女性で2.5 vs. 3.4と、女性でCKD群の発症率が有意に高かった（p<0.05）。

多変量解析でも女性でCKDは脳梗塞発症の有意な危険因子となった（相対危険1.91, p<0.05）。出血性脳卒中はCKDの有無で発症率に有意差を認めなかった。

【結論】久山町の一般住民において、CKDは心血管病発症の有意な危険因子であった。



Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study

TOSHIHARU NINOMIYA, YUTAKA KIYOHARA, MICHIAKI KUBO, YUMIHIRO TANIZAKI, YASUFUMI DOI, KEN OKUBO, YOSHIYUKI WAKUGAWA, JUN HATA, YOSHINORI OISHI, KENTARO SHIKATA, KOJI YONEMOTO, HIDEKI HIRAKATA, and MITSUO IIDA

Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study.

Background. Chronic kidney disease has been shown to be an independent risk factor for cardiovascular disease in high-risk populations. However, this relationship is inconclusive in community-based populations.

Methods. To clarify this issue, we followed 2634 community-dwelling individuals without cardiovascular disease, aged 40 years or older, for 12 years and examined the relationship between chronic kidney disease and the incidence of cardiovascular disease.

Results. During the follow-up period, 99 subjects (56 men and 43 women) experienced coronary heart disease, 137 subjects (60 men and 77 women) ischemic stroke, and 60 subjects (26 men and 34 women) hemorrhagic stroke. In men, the age-adjusted incidence of coronary heart disease was significantly higher in subjects with chronic kidney disease than in those without it (6.2 vs. 2.9 per 1000 person-years) ($P < 0.05$), but such a relationship was not observed with ischemic stroke. In contrast, in women, the age-adjusted incidence of ischemic stroke was significantly higher in subjects with chronic kidney disease than in those without it (3.4 vs. 2.5) ($P < 0.05$), while that of coronary heart disease was not. Chronic kidney disease was not found to be associated with the incidence of hemorrhagic stroke. In multivariate analysis, even after adjustments for traditional and nontraditional cardiovascular disease risk factors, chronic kidney disease was found to be an independent risk factor for the occurrence of coronary heart disease in men [hazard ratio (HR), 2.26; 95% CI, 1.06–4.79], and for the occurrence of ischemic stroke in women (HR, 1.91; 95% CI, 1.15–3.15).

Conclusion. Our findings suggest that chronic kidney disease is an independent risk factor for the occurrence of cardiovascular disease in the general Japanese population.

Patients with end-stage renal disease (ESRD) are at a much higher risk of cardiovascular disease than the gen-

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular disease, prospective study, general populations.

Received for publication July 14, 2004
and in revised form January 6, 2005
Accepted for publication January 31, 2005

© 2005 by the International Society of Nephrology

eral population, with the cardiovascular mortality rate in patients with ESRD being 10 to 20 times higher than that in general populations [1]. In 1998, the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease issued a report emphasizing the high risk of cardiovascular disease not only in patients with ESRD, but also in those with chronic kidney disease [2]. The reason for the higher risk of cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease is not entirely clear, but is thought to be related in part to the high prevalence of traditional risk factors for cardiovascular disease in individuals with reduced kidney function [3]. Thus, interest has grown recently in the examination of kidney disease itself as an independent risk factor for cardiovascular disease [4, 5]. Some studies of high-risk populations, such as those who already have cardiovascular disease or who have several coexisting cardiovascular risk factors, have found decreased kidney function to be an independent risk factor for cardiovascular disease [6–20]. In prospective studies of general populations, however, the relationships between the levels of kidney function and cardiovascular disease outcomes have been inconclusive [21–25].

In the present article, we reported the findings of a prospective survey examining the relationships between cardiovascular disease and the incidence of coronary heart disease and stroke in all study subjects of a general Japanese population, taking other traditional and non-traditional risk factors into account.

METHODS

Study population

The Hisayama Study, an epidemiologic study of cerebrovascular and cardiovascular diseases, was established in 1961 in Hisayama, a suburban community adjacent to Fukuoka City, a metropolitan area on Kyushu Island in southern Japan. Hisayama's population of approximately 7000 has been stable for 40 years. Full community surveys of the residents have been repeated since 1961 [26]. In

1988, a screening survey for the present study was performed in Hisayama. A detailed description of this survey was published previously [27]. Briefly, a total of 2736 participants aged 40 years or older (80.7% of the total population of this age group) consented to participate in the examination and underwent a comprehensive assessment. We excluded from the study 99 subjects with a history of myocardial infarction or stroke, as determined by a questionnaire and medical records. In addition, after the exclusion of one subject without a blood sample and two subjects who were on predialysis [glomerular filtration rate (GFR) <15 mL/min/1.73 m²], the remaining 2634 individuals (1110 men and 1524 women) were enrolled in this study.

Follow-up

The subjects were followed prospectively from December 1988 to November 2000 by repeated health examinations. The health examinations were conducted yearly, and the participation rate was approximately 50% to 80%. Health status was checked yearly by mail or telephone for any subjects who did not undergo a regular examination that year or who had moved out of town. We also established a daily monitoring system among the study team and local physicians or members of the town's Health and Welfare Office. When a subject died, an autopsy was performed at the Department of Pathology of Kyushu University. During the follow-up period, 485 subjects died, of whom 366 (75.5%) underwent autopsy. Only one subject was lost to follow-up.

Definition of chronic kidney disease

GFR was estimated using the simplified prediction equation derived from the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study [28] and given by the following equation:

$$\begin{aligned} \text{GFR(mL/min/1.73m}^2) &= 170 \\ &\times [\text{serum creatinine (mg/dL)}]^{-0.999} \\ &\times [\text{age (years)}]^{-0.176} \\ &\times [\text{serum urea nitrogen (mg/dL)}]^{-0.170} \\ &\times [\text{serum albumin (g/dL)}]^{0.318} \times [0.762 \text{ if female}] \end{aligned}$$

GFR <60 mL/min/1.73 m² was defined as chronic kidney disease according to the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines [29].

Definition of cardiovascular events

The criteria for a diagnosis of coronary heart disease included first-ever acute myocardial infarction, silent myocardial infarction, or sudden cardiac death within 1 hour after the onset of acute illness [30]. Acute myocardial infarction was diagnosed when a subject met

at least two of the following criteria: (1) typical symptoms, including prolonged severe anterior chest pain; (2) abnormal cardiac enzymes more than twice the upper limit of the normal range; (3) evolving diagnostic electrocardiogram (ECG) changes; or (4) morphologic changes, including local asynergy of cardiac wall motion on echocardiography, persistent perfusion defect on cardiac scintigraphy, or myocardial necrosis or scars >1 cm long accompanied by coronary atherosclerosis at autopsy. Silent myocardial infarction was defined as myocardial scarring without any historical indication of clinical symptoms or abnormal cardiac enzyme changes. During the follow-up period, we identified 99 first-ever coronary heart disease events (56 men and 43 women).

Stroke was defined as a sudden onset of nonconvulsive and focal neurologic deficit persisting for >24 hours. The diagnosis of stroke and the determination of its pathologic type were based on the clinical history, neurologic examination, all available clinical data, including brain computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging (MRI), and autopsy findings. Stroke was classified as either ischemic or hemorrhagic [30]. Hemorrhagic stroke included cerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage. During the follow-up period, we identified 197 first-ever stroke events (86 men and 111 women). These were divided into 137 cases of ischemic stroke (60 men and 77 women) and 60 cases of hemorrhagic stroke (26 men and 34 women).

Risk factors

At the baseline examination, each participant completed a self-administered questionnaire covering medical history, antihypertensive treatment, smoking habits, and alcohol intake. The completed questionnaire was checked by trained interviewers at the screening. The latter three variables were classified as either current habitual use or not. Blood pressures were measured three times, after at least 5 minutes of rest, using a standard mercury sphygmomanometer with the subject in the sitting position. The mean of three measurements was used for the analysis. Hypertension was defined as blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg and/or current use of antihypertensive agents. Body height and weight were measured in light clothing without shoes, and the body mass index (kg/m²) was calculated. Electrocardiogram (ECG) abnormalities were defined as left ventricular hypertrophy (Minnesota code, 3-1) and/or ST depression (Minnesota code, 4-1, 2, 3). The study physicians performed a physical examination of each participant and rechecked his or her medical history to improve the precision of the information. Blood samples were collected after an overnight fast for the determination of serum creatinine, urea nitrogen, albumin, hemoglobin A_{1c}, and lipids. These specimens were assayed within 24 hours. A portion of the serum

Table 1. Age-adjusted mean values or frequencies of potential risk factors and laboratory variables according to kidney function by gender

Variables	Men		Women	
	CKD (-) (N = 1051)	CKD (+) (N = 59)	CKD (-) (N = 1313)	CKD (+) (N = 211)
Age years	58 ± 11	73 ± 11 ^a	58 ± 11	71 ± 11 ^a
Serum urea nitrogen mmol/L	5.5 ± 1.3	7.2 ± 1.4 ^a	5.2 ± 1.2	6.4 ± 1.3 ^a
Creatinine μmol/L	94.7 (75.6-118.6)	127.8 (101.1-161.5) ^a	78.4 (63.2-97.2)	98.9 (78.7-124.2) ^a
Systolic blood pressure mm Hg	135 ± 19	140 ± 20	132 ± 20	138 ± 21 ^a
Diastolic blood pressure mm Hg	80 ± 11	82 ± 12	76 ± 11	77 ± 12
Antihypertensive medication%	11.8	19.8 ^a	11.5	18.9 ^a
Hypertension%	42.8	60.1 ^b	32.8	39.4 ^a
ECG abnormalities%	19.0	17.8	12.5	9.3
Albumin g/L	43 ± 2	42 ± 2	42 ± 2	42 ± 2
Diabetes mellitus%	14.2	17.6	8.6	6.8
Hemoglobin A _{1c} %	5.6 ± 0.8	5.6 ± 0.8	5.5 ± 0.7	5.6 ± 0.8
Total cholesterol mmol/L	5.06 ± 1.06	5.46 ± 1.11 ^a	5.51 ± 1.07	5.69 ± 1.14 ^b
Triglycerides mmol/L	1.31 (0.41-4.16)	1.43 (0.43-4.77)	1.06 (0.42-2.69)	1.12 (0.42-3.00)
HDL cholesterol mmol/L	1.25 ± 0.31	1.25 ± 0.32	1.33 ± 0.30	1.33 ± 0.32
Body mass index kg/m ²	22.7 ± 2.9	23.1 ± 3.0	22.9 ± 3.3	23.0 ± 3.5
Total homocysteine μmol/L	10.4 ± 5.3	11.4 ± 5.6 ^a	8.0 ± 3.7	9.8 ± 4.0 ^a
HS-CRP mg/L	0.52 (0.02-11.50)	0.48 (0.02-12.05)	0.37 (0.02-7.69)	0.36 (0.01-8.81)
Smoking habits%	51.2	30.0	7.0	7.7
Alcohol intake%	62.0	46.6	9.7	2.9
Menopause%	—	—	64.0	67.8

Abbreviations are: CKD, chronic kidney disease; ECG, electrocardiogram; HDL, high-density lipoprotein; HS-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

Age is not age-adjusted. Hypertension was defined as blood pressure = 140/90 mm Hg and/or current use of antihypertensive agents. Diabetes mellitus was defined according to the criteria recommended by the American Diabetes Association by a 75 g oral glucose tolerance test in 2450 subjects (93.0%), and by a fasting and postprandial glucose concentration in 184 remainders, in addition to a medical history of diabetes. Geometric mean values and 95% confidence intervals of creatinine, triglycerides, and high-sensitivity C-reactive protein are shown due to the skewed distribution. Values are means ± standard deviations or frequencies.

^aP < 0.01; ^bP < 0.05 vs. CKD (-).

was stored at -20°C until used in the measurement of total homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein (HS-CRP). Serum creatinine concentrations were measured by Jaffé method. Hemoglobin A_{1c} levels were measured by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. The total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides were all determined enzymatically. Diabetes mellitus was defined according to the criteria recommended by the American Diabetes Association [31] by a 75 g oral glucose tolerance test in 2450 subjects (93%), and by fasting and postprandial glucose concentrations in 184 remainders, in addition to a medical history of diabetes. Frozen serum samples were thawed and assayed for serum total homocysteine levels by the HPLC method and for HS-CRP by particle-enhanced technology on the Dade Behring BN II nephelometer (Dade Behring, Tokyo, Japan). A high level of HS-CRP was defined as that in the 75th percentile or higher for serum HS-CRP in either gender.

Statistical analysis

The SAS software package was used to perform all statistical analyses. Serum creatinine, triglycerides, and HS-CRP were transformed into logarithms to improve the skewed distribution. The relationships between the kidney-function category and relevant factors were tested with adjustments for age by covariance analysis or the

Mantel-Haenszel chi-square test using 10-year age groupings as appropriate. The incidences of cardiovascular disease were calculated by the person-year method and adjusted for the age distribution of the World Health Organization standard population in 1998 by the direct method. Differences in incidence between the kidney function categories were tested by the Cox proportional hazards regression analysis after adjustment for age. The age- or multivariate-adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were also estimated with the use of the Cox proportional hazards model. In the multivariate analysis, we selected previously reported traditional or nontraditional cardiovascular disease risk factors [3] as confounding factors, and used the stepwise method with P < 0.2 required for entering or remaining in the model. We confirmed the assumption of the proportional hazards model, since the log-log survivor functions by the kidney function were found to be parallel. P < 0.05 was considered statistically significant in all analyses.

RESULTS

Table 1 shows the baseline clinical and demographic characteristics of the study subjects according to kidney function by gender. In either gender, the subjects with chronic kidney disease were significantly older than those without it. Thus, the mean values or frequencies of other variables were adjusted for age. The mean values of serum urea nitrogen and creatinine were significantly higher in

Table 2. Age-standardized incidence rates of cardiovascular disease according to kidney function by gender

	Men			Women		
	Person-years at risk	No. of events	Age-standardized incidence rate	Person-years at risk	No. of events	Age-standardized incidence rate
Cardiovascular disease						
CKD (–)	10,997	117	8.3	14,624	98	4.8
CKD (+)	441	17	10.7	1991	43	6.7 ^a
Coronary heart disease						
CKD (–)	11,284	45	2.9	14,929	28	1.3
CKD (+)	460	11	6.2 ^a	2076	15	2.7
Ischemic stroke						
CKD (–)	11,885	56	3.8	15,801	50	2.5
CKD (+)	485	4	3.1	2131	27	3.4 ^a
Hemorrhagic stroke						
CKD (–)	11,885	23	1.9	15,801	30	1.4
CKD (+)	485	3	1.2	2131	4	0.8

Abbreviations are: CKD, chronic kidney disease; Incidence rate, per 1000 person-years.

^a $P < 0.05$ vs. CKD (–).

Table 3. Age- or multivariate-adjusted analysis for occurrence of cardiovascular disease according to kidney function for men

	Hazard ratio (95% confidence interval)		
	Model 1	Model 2	Model 3
Cardiovascular disease			
CKD (–)	1.00	1.00	1.00
CKD (+)	1.45 (0.85–2.50)	1.29 (0.74–2.25)	1.32 (0.76–2.30)
Coronary heart disease			
CKD (–)	1.00	1.00	1.00
CKD (+)	2.45 (1.19–5.03) ^a	2.14 (1.01–4.52) ^a	2.26 (1.06–4.79) ^a
Ischemic stroke			
CKD (–)	1.00	1.00	1.00
CKD (+)	0.62 (0.22–1.77)	0.56 (0.20–1.61)	0.54 (0.19–1.53)
Hemorrhagic stroke			
CKD (–)	1.00	1.00	1.00
CKD (+)	1.40 (0.39–5.01)	1.11 (0.29–4.21)	1.09 (0.29–4.13)

CKD is chronic kidney disease. Model 1 is adjusted for age. Model 2 is adjusted for age, systolic blood pressure, antihypertensive medication, electrocardiogram abnormalities, diabetes mellitus, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, body mass index, smoking habits, and alcohol intake. Model 3 is adjusted for confounding factors used in the model 2, total homocysteine, and high-sensitivity C-reactive protein.

^a $P < 0.05$ vs. CKD (–).

both male and female subjects with chronic kidney disease, as determined by the criteria. For both genders, subjects with chronic kidney disease had higher mean values of systolic blood pressure and higher frequencies of antihypertensive medication and hypertension. The mean total cholesterol and total homocysteine levels were also significantly higher in subjects with chronic kidney disease than in those without it in either gender. The mean values or frequencies of other potential risk factors did not differ between the two kidney function groups in either gender.

The age-standardized incidence rates of cardiovascular disease in each of the kidney function groups are shown by gender in Table 2. The cardiovascular disease incidence was higher in the subjects with chronic kidney disease than in those without it in either gender, but the difference was statistically significant only for women. The incidence of coronary heart disease was twice as high in men with chronic kidney disease as in men without it (6.2 vs. 2.9 per 1000 person-years) ($P < 0.05$), while the

incidence of stroke did not differ significantly between men with chronic kidney disease and men without it. In contrast, in women the incidence of ischemic stroke was significantly higher in subjects with chronic kidney disease (3.4 vs. 2.5) ($P < 0.05$), while the incidence of coronary heart disease did not differ significantly between women with chronic kidney disease and women without it. Chronic kidney disease was not associated with hemorrhagic stroke in either gender.

Age- or multivariate-adjusted HRs of chronic kidney disease for the occurrence of cardiovascular disease were estimated for men (Table 3) and women (Table 4). The age-adjusted analysis showed that chronic kidney disease was a significant risk factor for coronary heart disease in men and for ischemic stroke in women (model 1). These relationships remained substantially unchanged even after adjustments for other traditional cardiovascular diseases risk factors, such as systolic blood pressure, antihypertensive medication, ECG abnormalities, diabetes, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, body

of HS-CRP. As shown in Table 5, the age- and gender-adjusted or multivariate-adjusted HR of cardiovascular disease was significantly higher in the subjects with chronic kidney disease than in those without it in the hypertensive group, but not in the normotensive group. On the other hand, chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular disease events regardless of HS-CRP levels, though it is not significant in high levels of HS-CRP, probably because of the small number of subjects in the present study.

DISCUSSION

In a prospective study of a community-dwelling Japanese population, we demonstrated chronic kidney disease to be an independent predictor of coronary heart disease events in men and of the occurrence of cardiovascular disease and ischemic stroke in women. To our knowledge, this is the first population-based prospective study on the association between chronic kidney disease and cardiovascular disease in Japan.

The reduction in kidney function has consistently been found to be an independent risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in patients after coronary events [6, 7] in those undergoing coronary interventions [8, 9], in patients with heart failure [10–12], in patients with hypertension [13–15] or diabetes [16], and in elderly subjects [17–20]. This relationship has been inconsistent, however, in prospective studies of general populations. In the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [21] and the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) [22], reduced kidney function was found to be an independent risk factor for cardiovascular disease events or all-cause mortality. These findings are in accord with those of the present study. These associations were not observed, however, in the Framingham Study [23] and the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) [24]. Differences in the study population are a possible reason for this discrepancy; for example, African Americans were part of the ARIC Study but not of the Framingham Study. Another possible reason is that serum creatinine, which was used as a measure of renal function in both the Framingham Study [23] and the NHANES I [24], is less sensitive than estimated GFR, which was used in our study as well as in the ARIC and NHANES II Studies, in the detection of small differences in the levels of kidney function; thus, an association in low-risk populations may be less detectable when serum creatinine is used. When we examined the associations between serum creatinine and cardiovascular disease events in our population, we found no significant associations between these parameters, indicating that GFR is a better predictor of cardiovascular disease events than serum creatinine.

There are several possible explanations for the independent association of chronic kidney disease with cardiovascular disease outcome [5]. Reduced renal function is associated with a high prevalence of traditional cardiovascular disease risk factors, such as aging, diabetes, smoking habits, elevated blood pressure, and total cholesterol levels, decreased HDL cholesterol levels, and left ventricular hypertrophy by ECG [3]. In addition, a reduced GFR may be associated with increased levels of nontraditional cardiovascular disease risk factors, such as total homocysteine, inflammation, production of nitric oxide, oxidative stress, and thrombogenic factors [3, 32]. These factors could increase the risk of cardiovascular disease in subjects with chronic kidney disease. In our subjects, however, the association between chronic kidney disease and the incidence of cardiovascular disease remained significant even after adjustment for the traditional cardiovascular disease risk factors named above and some of the nontraditional cardiovascular disease risk factors, including total homocysteine and HS-CRP levels. Further investigation is needed into the role of other nontraditional cardiovascular disease risk factors in the occurrence of cardiovascular disease among subjects with chronic kidney disease. Another possible explanation for the chronic kidney disease-cardiovascular disease association is that reduced renal function may be a marker of vascular disease. In our previous autopsy study of deceased Hisayama residents, the development of renal arteriosclerosis and glomerular sclerosis was found to be closely associated with reduced GFR in both genders [33]. It is well recognized that renal arteriosclerosis and glomerular sclerosis are closely related to systemic atherosclerosis [34, 35], suggesting an increased risk of cardiovascular disease in subjects with chronic kidney disease.

In the stratified analysis, we found that chronic kidney disease was a significant predictor of cardiovascular disease in the hypertensive subjects. Previous clinical studies have also found that reduced GFR is a risk factor for cardiovascular disease events in patients with hypertension [17–19]. Because hypertension is a strong risk factor for the progression of systemic atherosclerosis, it is reasonable to consider that subjects with hypertension already have vascular injuries to some extent. Our findings, together with those of the other studies, suggest that chronic kidney disease is a marker of advanced vascular injuries in high-risk populations, or that chronic kidney disease-related metabolic disorders, such as dyslipidemia, oxidative stress, or calcium-phosphate abnormality, accelerate the progression of preexisting vascular injuries [36]. The reason why chronic kidney disease was not a significant risk factor for cardiovascular disease in the normotensive subjects may be that the causes of chronic kidney disease among normotensives, such as primary renal disease, are not directly related

Table 4. Age- or multivariate-adjusted analysis for occurrence of cardiovascular disease according to kidney function for women

	Hazard ratio (95% confidence interval)		
	Model 1	Model 2	Model 3
Cardiovascular disease			
CKD (-)	1.00	1.00	1.00
CKD (+)	1.55 (1.06–2.28) ^a	1.62 (1.10–2.39) ^a	1.62 (1.10–2.39) ^a
Coronary heart disease			
CKD (-)	1.00	1.00	1.00
CKD (+)	1.58 (0.81–3.08)	1.55 (0.79–3.06)	1.55 (0.79–3.05)
Ischemic stroke			
CKD (-)	1.00	1.00	1.00
CKD (+)	1.84 (1.12–3.04) ^a	1.91 (1.15–3.16) ^a	1.91 (1.15–3.15) ^a
Hemorrhagic stroke			
CKD (-)	1.00	1.00	1.00
CKD (+)	0.56 (0.19–1.67)	0.56 (0.19–1.67)	0.58 (0.19–1.73)

CKD is chronic kidney disease. Model 1 is adjusted for age. Model 2 is adjusted for age, systolic blood pressure, antihypertensive medication, electrocardiogram abnormalities, diabetes mellitus, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, body mass index, smoking habits, and alcohol intake. Model 3 is adjusted for confounding factors used in the model 2, total homocysteine, and high-sensitivity C-reactive protein.

^a $P < 0.05$ vs. CKD (-).

Table 5. Age- and gender-adjusted or multivariate-adjusted hazard ratio for occurrence of cardiovascular disease according to kidney function by status of hypertension or high-sensitivity C-reactive protein (HS-CRP) levels in 2634 subjects

	Population at risk	No. of events	Age- and sex-adjusted hazard ratio (95% CI)	Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)
Hypertension (-)				
CKD (-)	1448	83	1.00	1.00
CKD (+)	91	9	1.03 (0.50-2.13)	1.11 (0.53-2.29) ^a
Hypertension (+)				
CKD (-)	916	132	1.00	1.00
CKD (+)	179	51	1.54 (1.08-2.20) ^b	1.63 (1.14-2.33) ^{a,c}
Low levels of HS-CRP				
CKD (-)	1806	144	1.00	1.00
CKD (+)	178	39	1.63 (1.10-2.41) ^b	1.59 (1.07-2.36) ^{b,d}
High levels of HS-CRP				
CKD (-)	558	71	1.00	1.00
CKD (+)	92	21	1.49 (0.88-2.54)	1.46 (0.84-2.52) ^d

Abbreviations are: CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval. Hypertension was defined as blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg and/or current use of antihypertensive agents. A high level of high-sensitivity C-reactive protein was defined as that in the 75th percentile or higher for serum high-sensitivity C-reactive protein in either gender.

^aAdjusted for age, gender, electrocardiogram abnormalities, diabetes mellitus, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, body mass index, smoking habits, alcohol intake, total homocysteine, and high-sensitivity C-reactive protein.

^b $P < 0.05$ vs. CKD (-).

^c $P < 0.01$.

^dAdjusted for age, gender, systolic blood pressure, antihypertensive medication, electrocardiogram abnormalities, diabetes mellitus, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, body mass index, smoking habits, alcohol intake, and total homocysteine.

mass index, smoking habits, and alcohol intake (model 2). Furthermore, even after controlling for nontraditional cardiovascular disease risk factors, including total homocysteine and HS-CRP, chronic kidney disease was found to be an independent risk factor for the occurrence of coronary heart disease in men (model 3) (HR 2.26 and 95% CI 1.06-4.79) ($P < 0.05$) and for the occurrence of ischemic stroke in women (HR 1.91 and 95% CI 1.15-3.15) ($P < 0.05$).

We examined the associations between GFR as a continuous variable and cardiovascular disease outcomes. This analysis showed the significant inverse association between GFR levels and the risk of coronary heart disease (CHD) events in men (for a decrease in GFR by 10 mL/min/1.73 m²) (HR 1.30 and 95% CI 1.01-1.67)

($P < 0.05$), even after adjustments for the traditional and nontraditional cardiovascular disease risk factors named above. A similar tendency was observed for the risk of ischemic stroke in women (HR 1.26 and 95% CI 0.98-1.60) ($P = 0.07$).

There were no significant interactions between kidney function and risk factors, including hypertension, diabetes, smoking habits, ECG abnormalities, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, total homocysteine, and HS-CRP in the occurrence of cardiovascular disease.

Because hypertension and inflammation are strong risk factors for cardiovascular disease, we examined the effects of chronic kidney disease on the occurrence of cardiovascular disease stratified by hypertension or levels