

(2) JACC Study

分担研究者 磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 教授
分担研究者 玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学 准教授

A. 研究の目的

日本人の生活習慣（例えば、喫煙習慣、食習慣、運動習慣など）は最近大きく変化している。それに伴い、がんによる死亡数、死亡率は、ともに年々増加しており、がんの有効な治療法を研究するだけでなく、日本人における適切ながん予防法を確立することが必要である。

1980年代後半、当時の青木國雄教授（名古屋大学医学部予防医学）を中心にがんの疫学研究者が集まり、日本人におけるがん発生関連要因を大規模なコホート研究により検討することを目的に JACC Study は開始された。このコホート研究は、約 12 万人の一般住民を追跡することにより、最近の日本人の生活習慣ががんとどのように関連しているかを明らかにすることを目的としている。その後、循環器疾患の疫学研究者もコホート研究に参画し、現在では循環器疾患をエンドポイントとした追跡研究も行っている。

B. 研究対象と方法

ベースライン調査は全国 45 地区に住む住民を対象に、1988 年から 90 年の間に自記式問診票で生活習慣、既往歴などの調査を行い、調査時に 40～79 歳だった 110,792 名（男 46,465 名、女 64,327 名）を追跡対象とした。45 地区のうち、22 地区では地区内に居住する該当年齢の全ての住民を対象とし、20 地区では老人保健法に基づく基本健康診査を受診した住民を対象とした。2 地区では、基本健康診査の受診者に加えてボランティアの参加者をも対象とし、残り 1 地区は被爆者検診受診者を対象とした。ベースライン時に対象者中約 3.9 万人については血清を採取し、1 人チューブ 5 本（1 本あたり約 300 μ l）に分注し、 -80°C で保管した。全ての情報は、各施設でコンピュータに電子情報として入力され、氏名や住所を除き個別の ID を付与した電子情報が事務局（名古屋大学医学部予防医学）に送付された。当時はまだ観察型の疫学研究参加に際して説明・同意手順を経ることは稀であったが、原則として、調査票の表紙に「調査への協力をお願い」として研究の説明をし、対象者に署名を依頼した。ただし、一部の地区では、地域の代表者への説明と了解の返事をもって、研究を実施した。

対照地域のうち 31 地区では、ベースライン調査から約 5 年後に中間調査を実施し、ベースライン調査対象者のうち約 5 万人の方から回答を得た。中間調査では、既往歴、食習慣や喫煙習慣について、特に 5 年間の変化に注目して調査を行った。

死亡情報は、1-2 年ごとに総務省に人口動態統計資料の目的外利用申請を行い、死亡

小票をベースに 死亡年月日、死因を把握している。対象地区からの転出は各施設で市町村と協力して調査を進めている。24 地区(対象数 63,357 名)では、地域のがん登録や主要病院への照会などにより、がんの罹患情報(部位、組織型、罹患年月日、手術の有無など)も把握する。

本研究では、約 10 年間追跡し、肥満度(BMI)、喫煙、総コレステロール値、身体活動、栄養、家族歴及び社会心理的要因と循環器疾患死亡との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

全ての情報は氏名や住所など個人を容易に特定できる情報を外し、個別 ID を付与して事務局に送付される。このコホート研究全体については、2000 年に名古屋大学医学部倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得た。

C. 研究結果

循環器疾患死亡と各リスクファクターとの関連を検討した結果を以下に示す。

1) BMI と循環器疾患死亡

BMI が 23.0~24.9 の群に対して、BMI \geq 27.0 の群で虚血性心疾患死亡リスクが男女ともに高く、その相対危険度は男性 2.1 (1.4-3.1)、女性 1.6 (1.0-2.6)であった。一方、BMI < 18.5 においては、脳卒中、中でも脳内出血の死亡リスクが男女ともに高く、その相対危険度は、男性 2.0 (1.2-3.3)、女性 2.3 (1.4-4.0)であった。

2) 禁煙と循環器疾患死亡

男性における非喫煙者に対する現在喫煙者の脳卒中の相対危険度は 1.4 (1.1-1.7)、虚血性心疾患では 2.5 (1.8-3.5)、全循環器疾患では 1.6 (1.4-1.8)であった。女性では脳卒中が 1.7 (1.2-2.3)、虚血性心疾患で 3.4 (2.2-5.0)、全循環器疾患では 2.1 (1.7-2.5)であり、65-79 歳の群に比べ 40-64 歳の群においてより大きなリスクの増大が見られた。禁煙後の虚血性心疾患及び全循環器疾患のリスクの低下は 2 年以内に、脳卒中のリスクの低下は 2-4 年でみられた。いずれの疾患とも各年齢層(65 歳未満、以上)において、禁煙後 10-14 年後に禁煙による効果が最大となった。

3) 喫煙およびスポーツ参加時間と虚血性心疾患死亡

現在喫煙なしの者(喫煙経験なしの者および過去喫煙ありの者)では、2 番目にスポーツ参加時間が長い群(1-2 時間/週)と比べて、最もスポーツ参加時間が長い群(5 時間以上/週)における虚血性心疾患の年齢調整死亡リスクが約 50-80%低かったが、現在喫煙ありの者ではその関係は見られなかった。2 番目にスポーツ参加時間が長い群に対する、最もスポーツ参加時間が長い群の相対危険度は、喫煙経験なしの者で 0.4 (0.2-0.9)、過去喫煙者で 0.2 (0.1-0.6)、現在喫煙者で 0.8 (0.5-1.4)であった。この傾向は男女それぞれにおいて確認された。

4) 血清総コレステロール値と循環器疾患死亡

脳卒中、とりわけ脳出血の患者では、対照群に比べて血清総コレステロールの平均値が低かった。脳出血のオッズ比は、血清総コレステロール値が 160mg/dl 未満の群において、それ以上の群よりも高かった。一方、虚血性心疾患については、血清総コレステロールが 160mg/dl 未満の群を対照とした場合、260mg/dl 以上の群において、オッズ比が有意に高かった。

5) 運動と循環器疾患死亡

歩行時間の解析では「0.5 時間」、スポーツの時間の解析では「1-2 時間」と、最も低い群ではなく 2 番目に身体活動が低い群を相対危険度の算出の基準群とした。歩行 1.0 時間以上の群の相対危険度は、脳梗塞 0.7(0.5-0.9)、全循環器疾患死亡 0.8(0.8-1.0)、スポーツ 5 時間以上の群では、虚血性心疾患 0.5(0.3-0.8)、全循環器疾患死亡 0.7(0.6-0.9)であった。

6) 乳製品、カルシウムの摂取と循環器疾患死亡

乳製品の摂取が週平均 0.5 回未満の群に対する、男性で平均週 7.8 回以上摂っている群、女性で平均 8.5 回以上摂っている群の脳卒中による死亡リスクは、男性で 0.5 (0.3-0.8)、女性で 0.6 (0.4-0.9) であった。また、脳梗塞については、男性で 0.5 (0.3-1.0)、女性で 0.5 (0.3-1.0) であった。出血性脳卒中（脳出血およびくも膜下出血）については、男性で 0.5 (0.2-0.9)、女性で 0.5 (0.3-0.9) であった。虚血性心疾患については、乳製品の摂取と死亡リスクの低下との有意な関連は見られなかった。

7) 閉経年齢と虚血性心疾患死亡

初経年齢、閉経年齢並びに出産可能期間は、いずれも全体としては虚血性心疾患死亡との関連は認められなかった。しかしながら、初経年齢が 17 歳以上の者を対照とした場合、13 歳以下の者では虚血性心疾患死亡の相対危険度は 1.3(0.9-1.9, p=0.10)であった。また、対象を調査時 40-64 歳の者に限定した上で、閉経年齢が 49 歳以上の者を対照とした場合、49 歳未満の者での相対危険度は 1.9(0.9-3.7, p=0.08)であった。

8) 両親の死亡年齢と本人の死亡リスク

両親の死亡年齢が 60 歳未満に対して、死亡年齢が 80 歳以上での相対危険度は、男の循環器疾患死亡では 0.7(0.6-0.8)、がん死亡では 0.9(0.8-1.0)、全死亡では 0.8(0.8-0.9)であった。女ではそれぞれ 0.8(0.7-1.0)、0.8(0.6-0.9)、0.8(0.7-0.9)であった。母親の死亡年齢が 65 歳未満に対して、死亡年齢が 85 歳以上での相対危険度は、男の循環器疾患死亡では 0.7(0.6-0.9)、がん死亡では 1.0(0.9-1.2)、全死亡では 0.9(0.9-1.0)であった。女ではそれぞれ 0.8(0.6-0.9)、1.0(0.8-1.2)、0.8(0.7-0.9)であった。

9) 健診への関心・受診状況とその後の死亡リスク

「関心がありかつ受診している」に対して「関心がないが受診している」群での相対危険度は、男の循環器疾患死亡では1.4(1.0-1.8)、全死亡では1.2(1.1-1.4)、女ではそれぞれ1.3(0.9-1.8)、1.3(1.1-1.5)であった。また、「関心がありかつ受診している」に対して「関心がなく未受診である」群の相対危険度は、男の循環器疾患死亡では1.4(1.1-1.6)、全死亡では1.2(1.1-1.4)、女ではそれぞれ1.5(1.2-1.8)、1.4(1.2-1.7)であった。がん死亡に関しては、上記の関連は男女とも認められなかった。

10) 婚姻歴とその後の死亡リスク

既婚者に対する、独身者の多変量調整比例ハザード比は、男性の循環器疾患で3.1(2.0-4.6)、呼吸器疾患で2.4(1.3-4.6)、損傷・中毒およびその他の外因による死亡で2.2(1.1-4.5)、全死亡で1.9(1.5-2.4)であった。女性では、全死亡で1.5(1.2-1.8)であった。また、既婚男性に比べて、死別、離別男性では、循環器疾患、損傷・中毒およびその他の外因による死亡、全死亡で有意なリスクの上昇を認めた。しかし、女性では男性のような傾向は認められなかった。

11) 職場における自覚的騒音暴露と脳血管障害

騒音暴露を感じると回答した対象者の脳内出血によるハザード比は2.4(1.2-4.7)と有意に高かった。さらに、この関連は高血圧既往者において顕著であった。

D. 考察

総コレステロール、BMI、喫煙といった古典的リスクファクターとの関連に加え、身体活動や栄養、社会心理的要因と循環器疾患死亡との関連が示された。各リスクファクターについての考察を以下に示す。

- 1) BMI 高値は虚血性心疾患死亡のリスクを、BMI 低値は脳内出血死亡リスクを上昇させることが示された。
- 2) 各年齢層において禁煙が循環器疾患の予防の上で重要であることが示された。
- 3) 喫煙は運動の虚血性心疾患死亡に対する予防効果を減少させる可能性が示された。
- 4) 血清総コレステロールの低値は脳出血の死亡を高める一方、高値は虚血性心疾患の死亡リスクを高めることが日本人において明らかとなり、従来の U-shape 理論が支持された。
- 5) 歩行や運動が多い群では循環器疾患による死亡の相対危険度が有意に低く、歩行や運動による循環器疾患予防の可能性が示された。
- 6) 乳製品からのカルシウム摂取が脳卒中特に脳梗塞の死亡リスクを低下させる可能性が示された。

- 7) 日本人中年女性においても、白人と同様に、早期閉経が虚血性心疾患リスクを高める可能性が示された。
- 8) 両親の死亡年齢、特に父親の死亡年齢が低い者については、特に循環器疾患・がん予防のための保健対策が必要であると推察された。
- 9) 循環器疾患の予防のためには、男では健診に関心がなく受診していない群と健診への関心がないが受診している群、女では健診に関心がなく受診していない群に対して、特に健康教育の必要性が示された。
- 10) 独身者は、男女ともに死亡率の高いことが示された。また死別者・離婚者では、男女差があり、男性でのみ死亡率の上昇が認められた。これらの集団に対しては、特に健康面からの対策が必要であると推察された。
- 11) 騒音と脳内出血との関連のメカニズムは不明であるが、高血圧者の中でも騒音暴露がある者は、脳内出血のさらなる高リスク群と考える必要があると考えられた。

E. 結論

日本人において肥満度 (BMI)、喫煙、総コレステロール値、身体活動、栄養、家族歴及び社会心理的要因と循環器疾患死亡との関連が明らかになった。

F. 健康危険情報

総合研究報告参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Cui R, Iso H, et al. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke* 2005;36:1377-82.
- 2) Iso H, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol.* 2005;161:170-9.
- 3) Noda H, Iso H, et al. Smoking status, sports participation and mortality from coronary heart disease. *Heart* 2007 (online)
- 4) Cui R, Iso H, et al. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis.* 2007;194:415-20.
- 5) Noda H, Iso H, et al. Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1761-7.
- 6) Umesawa M, Iso H, et al. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. *Stroke.* 2006;37:20-6.

- 7) Cui R, Iso H, et al. Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: the JACC study. *J Epidemiol.* 2006;16:177-84.
- 8) Ikeda A, Iso H, et al. Parental longevity and mortality amongst Japanese men and women: the JACC Study. *J Intern Med.* 2006;259:285-95.
- 9) Ikeda A, Iso H, et al. The relationships between interest for and participation in health screening and risk of mortality: the Japan Collaborative Cohort Study. *Prev Med.* 2005;41:767-71.
- 10) Ikeda I, Iso H, et al. Marital status and mortality among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study. *BMC Public Health* 2007;7:73.
- 11) Fujino Y, Iso H, et al. A prospective cohort study of perceived noise exposure at work and cerebrovascular diseases among male workers in Japan. *J Occup Health* 2007;49:382-388

2. 学会発表

- 1) 藤野善久, 磯博康他. 交代性勤務と虚血性心疾患死亡の大規模コホート研究: JACC Study. 第78回日本産業衛生学会. 東京: 4月20-23日, 2005.
- 2) 澤池忍, 磯博康他. 壮年者、高齢者における血圧値と脳卒中・全循環器疾患死亡 (JACC Study). 第64回日本公衆衛生学会総会. 札幌: 9月14-16日, 2005.
- 3) 藤野善久, 磯博康他. 雇用状態と循環器疾患死亡との関連. 第16回日本疫学会学術総会. 名古屋: 1月23-24日, 2006.
- 4) 池原賢代, 磯博康他. 飲酒習慣と循環器疾患病型別死亡との関連 (JACC study). 第65回日本公衆衛生学会総会. 富山: 10月25-27日, 2006.
- 5) 菊地正悟, 小池和子, 磯博康他. Helicobacter pylori 感染と虚血性心疾患のリスク. 第65回日本公衆衛生学会総会. 富山: 10月25-27日, 2006.
- 6) 若井建志, 伊達ちぐさ, 福井充, 磯博康他. 大規模コホートの運営委員会. 総脂質摂取量と死亡リスクとの関連?日本における大規模コホート研究による検討. 第17回日本疫学会学術総会, 広島: 1月26-27日, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(3) 大迫研究

分担研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座臨床薬学分野・教授

研究要旨

大迫（おおはさま）コホート研究は、24 時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの追跡を通じ、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

我が国の脳心血管疾患の最大のリスクである高血圧を高精度で捉え、様々な要因・疾病との関連を分析している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

研究協力者

大久保孝義 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・准教授

浅山 敬 東北大学大学院薬学研究科 21 世紀 COE プログラム” CRESCENDO”・COE フェロー

目時 弘仁 東北大学大学院医学系研究科発生発達医学講座遺伝病学分野・日本学術振興会特別研究員

A. 研究目的

大迫（おおはさま）コホート研究は、24 時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの 10 年以上の追跡を通じ、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

大迫研究の特色は、当時臨床で使用が開始されていたものの、その基準値・分布・随時血圧との差異、などの疫学的特性が未知であった 24 時間自由行動下血圧および家庭血圧の意義を、世界で初めて明らかにした点である。1997 年米国合同委員会 JNC 勧告、1999 年 WHO/ISH 高血圧ガイドライン、ヨーロッパの 2003 年 ESH/ESC 高血圧ガイドラインをはじめとする国際的ガイドライン、またいくつかの諸外国のガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研究の成果を基として提示されたことは、本邦の疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

B. 研究方法

大迫町（現・花巻市大迫町）は盛岡の南 30km に位置し、果樹栽培を主体とした兼業農家で成り立つ、東北地方の典型的な一農村であり、行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の 4 地区に分かれている。

大迫町の医療機関としては岩手県立大迫病院（現・大迫地域診療センター）が多くの一二次及び二次医療を担当し、三次医療は盛岡市、花巻市の医療機関が担当している。

本研究の開始時（1986年）、大迫町の人口は約9300人であったが、若年者の流出、出生の減少、高齢者の死亡により、人口は約7000人に減少している。平成12年国勢調査報告により、大迫町の人口は、男性3318名、女性3619名の計6937名であり、65歳以上の高齢者人口割合は、29.8%であった。

大迫町では、1988-1995年（第1期）、1997-2000年（第2期）、2001-2004年（第3期）、2005年-（第4期）の4期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。

大迫町は平成18年1月1日に花巻市と合併したが、本事業については、合併後の新花巻市においても「健康づくりフロンティア事業」として継続されている。

(1) 血圧測定

家庭血圧測定は8歳以上の全ての人口構成員を対象に、24時間自由行動下血圧は20歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第1期4236名、第2期2595名、第3期2381名が家庭血圧測定事業に、20歳以上の対象者中第1期2035名が、24時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による24時間自由行動下血圧、家庭血圧測定の意義と実際の測定のための講習会を開催した。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行った。その後各世帯に一台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。家庭血圧は朝、起床後、1日1回、排尿後、朝食前に、座位で2分間の安静後に測定し、この一定の測定条件を遵守するよう指導を行い、毎年1ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。家庭血圧値または24時間自由行動下血圧の平均が135/80mmHgの者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。以上の過程を通じ、1988年より現在にいたるまで同町民に家庭血圧測定を普及させてきた。

(2) 高齢者頭部MRI検診事業

家庭血圧測定事業に参加した55歳以上の住民に対し、頭部MRI撮影を施行した。第1期446名、第2期638名、第3期552名が、頭部MRI測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頸動脈超音波検査、脈波伝播速度、Augmentation Index、指尖容積脈波、24時間ホルター心電図、腹囲、認知機能検査（ミニメンタルテスト・反応時間）、および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター（クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポプロテイン(a)、血漿レニン活性、高感度CRP）、等の測定も実施している。

(3) 糖尿病検診

近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第2期より家庭血圧測定事業に参加した35歳以上の住民に対し、75g経口糖負荷試験（OGTT）による糖尿病検診を開始している。第2期592名、第3期307名が、これまで本事業に参加し測定を行っている。

(4) 生活習慣調査

第2期に35歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を実施し、4268名より有効回答を得ている。

(5) 追跡調査

生命予後および脳卒中発症状況等に関する長期的な追跡調査を継続している。

C. 研究結果

以下がこれまでの主要な研究結果の概要である。

(1) 家庭血圧を用いた追跡研究

- 1) 家庭血圧の脳心血管系死亡・脳卒中発症予測能は、測定回数によらず随時血圧よりすぐれている。
- 2) 家庭血圧 135/85mmHg 以上は高血圧である。
- 3) 家庭収縮期血圧は拡張期血圧よりも優れた脳心血管系死亡予測能を持つ。
- 4) 家庭脈拍数高値は脳心血管系死亡リスクである。

(2) 24 時間自由行動下血圧を用いた追跡研究

- 1) 24 時間自由行動下血圧の脳心血管系死亡・脳卒中発症予測能は、随時血圧より優れている。
- 2) 24 時間自由行動下血圧 135/80mmHg 以上は高血圧である。
- 3) 夜間睡眠時に血圧が低下しないと脳心血管系死亡のリスクが高い。
- 4) 昼間血圧変動大・昼間脈拍変動小は脳心血管系死亡の高リスクである。

加えて、本分担研究開始後である 2005 年以降の公表論文とその内容要約を 次ページの [表] に示す。

D. E. 考察・結論

大迫研究では、24 時間自由行動下血圧・家庭血圧を中心に数多くのエビデンスを報告してきた。精度の高い新たな測定項目や、遺伝子チップの出現により数十万単位で解析が可能になった遺伝子多型など、今後も検討を要する項目は増大の一途である。多数の高精度な血圧情報を既に繰り返して調査している大迫研究は、血圧研究の場としてますますその重要性が増すと考えられる。

F. 研究発表 (1) 論文発表

[表]	著者	雑誌	内容
1	Nakayama M et al	Nephrol Dial Transplant. 2007 Jul;22(7):1910-5.	Cockcroft-Gault 式によって求めたクレアチニンクリアランスに基づき軽度腎機能の低下は、脳心血管リスクや脳卒中発症リスクと関連した。
2	Kikuya M et al	Stroke. 2007;Apr;38(4):1161-6.	24 時間自由行動下血圧により算出される新たな動脈硬化指標 Ambulatory arterial stiffness index (AASI) は脈圧と独立した予後予測因子であった。
3	Shintani Y et al	J Hypertens. 2007 Aug;25(8):1704-10.	頸動脈硬さとの関連の強さは夜間血圧、昼間血圧、随時血圧の順であった。夜間血圧変動や夜間降圧度の減弱も血圧レベルとは独立して頸動脈病変と関連した。
4	Aono Y et al	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Apr;27(4):963-8.	フィブリノーゲンレベルと 24 時間自由行動下血圧レベルとは独立して、脳白質病変やラクナ梗塞などの無症候性脳血管病変を有するリスクと関連した。
5	Hara A et al	J Hypertens. 2007 Feb;25(2):321-7.	持続性高血圧群や仮面高血圧群では持続性正常血圧群や白衣高血圧群に比較して頸動脈の IMT が有意に肥厚しており、プラークを有するリスクも高値であった。
6	Inoue R et al	Am J Hypertens. 2007 Oct;20(10):1125-31	自由行動下血圧により定義された孤立性収縮期高血圧の脳卒中発症リスクは極めて高かった。
7	Watabe D et al	Am J Hypertens. 2006 Dec;19(12):1199-205.	batPWV は平均血圧レベルや降圧療法の有無、糖尿病の有無とは独立して心電図による左室肥大の有無と関連していた。
8	Hozawa A et al	J Hypertens. 2006 Nov;24(11):2183-9.	内向的性格は白衣現象と有意に関連した。
9	Inoue R et al	Hypertension. 2006 Nov;48(5):877-82.	自由行動下血圧の収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈圧の 4 つの指標のうち脈圧は脳卒中発症予測能が低く、脈圧は年齢の影響を強く受けていた。
10	Asayama K et al	Hypertension. 2006 Oct;48(4):737-43	脳卒中発症リスクは、早朝高血圧と就寝前高血圧の双方でほぼ同等であったが、降圧療法に基づける群では早朝高血圧のリスクが高かった。
11	Funahashi J et al	Blood Press Monit. 2006 Oct;11(5):257-67.	大迫研究に基づき、家庭血圧導入の医療経済的効果を検討したところ、家庭血圧の導入により年間 30 億円の医療費削減効果が想定された。
12	Metoki H et al	J Hypertens. 2006 Sep;24(9):1841-8.	昼間の血圧レベルは出血性脳卒中による死亡リスクと関連し、夜間の血圧レベルは脳梗塞や心疾患による死亡リスクと関連した。
13	Metoki H et al	Hypertension. 2006 Feb;47(2):149-54.	夜間非降圧群や夜間昇圧群では脳梗塞発症リスクが高く、モーニングサージ群や夜間過降圧群で脳出血発症リスクが高かった。
14	Yamaguchi J et al	Am J Hypertens. 2005 Sep;18(9 Pt 1):1218-25.	家庭脈拍数は、喫煙者や運動習慣が少ないもので高値であった。
15	Ohkubo T et al	J Am Coll Cardiol. 2005 Aug 2;46(3):508-15.	自由行動下血圧に基づく仮面高血圧の脳心血管系死亡リスク、脳卒中発症リスクは正常血圧者と比べ約 2 倍高値であった。
16	Ugajin T et al	Arch Intern Med. 2005 Jul 11;165(13):1541-6.	平均 8 年の観察期間中に白衣高血圧者の 47% が真の高血圧者に移行しており、真の正常血圧者における移行率 (22%) に比べ有意に高値であった。
17	Asayama K et al	Eur Heart J. 2005 Oct;26(19):2026-31.	2003 年 ESH/ESC 高血圧ガイドラインにおける高血圧重症度分類に家庭血圧値を組み合わせることで脳卒中発症リスク予測の精度が向上した。
18	Hashimoto J et al	Am J Hypertens. 2005 Apr;18(4 Pt 1):477-85.	光電式指尖容積脈波と脈波伝播速度は正常血圧者では中等度に相関するが、未治療高血圧者では相関しなかった。
19	Kikuya M et al	Hypertension. 2005 Feb;45(2):240-5.	自由行動下血圧値と脳心血管系死亡リスクの間の直線的関連は、追跡期間を延長し、初期 2 年の死亡を除外することにより、より明確になった。

(2) 学会発表

[1] 第28回日本高血圧学会総会 2005年9月15日-17日, 旭川市

(1) 朝晩の家庭血圧測定値の臨床的有用性～脳卒中発症予測能の観点から～: 大迫研究. 浅山 敬、他

(2) 24時間自由行動下血圧測定から得られる4つの血圧因子(収縮血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈圧)の脳卒中発症予測能. 井上 隆輔、他

(3) 白衣高血圧・仮面高血圧の頸動脈病変: 大迫研究. 原 梓、他

(4) 異なる病型の脳卒中発症に対する一日の各時間帯における血圧のリスクの比較検討-大迫研究. 目時 弘仁、他

(5) 自由行動下血圧測定による血圧短期変動および心拍短期変動の脳卒中予後予測能-大迫研究. 菊谷 昌浩、他

(6) 家庭血圧による夜間血圧、夜間血圧降下度の評価 -大迫研究-. 細畑 圭子、他

[2] European Society of Cardiology (ESC) Congress. Sep, 2005, Stockholm, Sweden.

(1) Prognostic significance of night-time and daytime blood pressures for stroke incidence: The Ohasama Study. H Metoki, et al.

[3] 4th Asian-Pacific Congress of Hypertension. Jun, 1-4, 2005, Seoul, Korea.

(1) Predictive value of circadian blood pressure variation for cerebro and cardiovascular mortality and morbidity: The Ohasama Study. H Metoki, et al.

[4] Fifteenth European Meeting on Hypertension. Jun, 2005, Milan, Italy.

(1) Prediction of stroke by self-measured blood pressure at home in the morning versus in the evening: the Ohasama study. K Asayama, et al.

(2) Prediction of stroke by four blood pressure indexes determined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in a general population: The Ohasama Study. R Inoue, et al.

(3) Prognostic significance of night-time, early morning and daytime blood pressures on the risks of cerebro and cardiovascular mortality. H Metoki, et al..

[5] Twentieth Annual Scientific Meeting American Society of Hypertension. May, 2005, San Francisco, America.

(1) Prognostic significance of day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: The Ohasama Study. M Kikuya, et al.

(2) Prognostic significance of nocturnal dipping for stroke and heart disease mortality risk: The Ohasama Study. H Metoki, et al.

[6] International Society of Hypertension, Fukuoka, Oct 2006.

(1) Factors affecting day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama Study. T Kato, et al.

[7] Seventeenth European Meeting on Hypertension. Jun, 2007, Milan, Italy.

- (1) Stroke prognosis of “masked hypertension” and “white-coat hypertension” detected by home blood pressure measurements: the Ohasama study. T Ohkubo, et al.
- (2) Association of ambulatory blood pressure versus home blood pressure with the risk of silent cerebrovascular lesions in a general population: the Ohasama study. A Hara, et al.
- [8] Federation of Asian pharmaceutical association, Yokohama, Nov 2006.
- (1) Demographic and lifestyle characteristics of supplement users in a general Japanese population: the Ohasama Study. A Hara, et al.
- [9] 第30回日本高血圧学会総会 2007年10月, 那覇市
- (1) 両親の長寿は子の低い血圧と関連する: 大迫研究. 渡邊悠美子、他.
- (2) 正常高値血圧のリスク評価と、高血圧治療ガイドラインへの家庭血圧導入の有用性: 大迫研究. 浅山敬、他.
- (3) 一般住民における家庭血圧と慢性腎臓病との関連: 大迫研究. 寺脇博之、他.

(4) 滋賀県国保コホート

分担研究者： 岡村 智教（国立循環器病センター予防検診部 部長）

研究協力者： 中村 幸志（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 客員助教）

A. 研究目的

生活習慣や健診で見つかった異常所見と循環器疾患の発症や死亡との関係を明らかにした研究は数多く存在するものの、将来の医療費をエンドポイントした研究は本邦では少ない。このような研究から得られた結果から、生活習慣の是正などによってどの程度医療費を抑制できるのかを推定することができ、国の医療費抑制政策に対して、重要な情報を提供し得る。本研究は生活習慣や健診で見つかった異常所見と将来の医療費との関係を明らかにすることを試みた。

なお、本研究は滋賀県国保連合会地域健康作り検討委員会の事業として行われ、研究成果を滋賀県内の市町村、国保診療施設、国保加入者に対して還元するためのパンフレット作成など、普及啓発事業を積極的に実施している。

B. 研究方法

滋賀県国保コホートは、滋賀県内の7町1村における40-69歳の一般住民で、基本健康診査（以下、健診）受診した国民健康保険（以下、国保）加入者4,535名（男性1,939名、女性2,596名）を対象とした追跡調査である。1990年当時、この地域の総人口は82,155人であった。このうち40-69歳の人口は31,564人、その中で国保加入者は11,900人であった。従って、本対象集団はこの地域の40-69歳の国保加入者の約38%を占めていることになる。健診は老人保健法健診マニュアル（1987年）に準じて1989-1991年に実施された。健診項目には身長、体重、喫煙・飲酒習慣、血圧、血液生化学検査などが含まれている。本研究では対象者の保険点数（外来、入院別）を健診受診の翌年4月1日から2001年3月31日まで集計した。ただし、医療費（円）＝保険点数（点）×10円である。そして、国保保険証番号をキーにして健診データと国保のデータを結合させた。医療費は加入期間に応じて異なるため、死亡や社会保険への転出などの国保の受給資格を喪失した理由および年月日を把握し、対象者の国保加入期間を追跡期間として算出した。そして「追跡期間中の医療費（円）/国保加入期間（月）」をもとめ、これを医療費のデータとして分析に用いた。

（倫理面への配慮）

滋賀医科大学倫理委員会にて倫理審査を受け、承認を得た。健診と医療費のデータの結合は滋賀県国保連合会内で行い、大学で分析する際には個人が特定できないように個人情報情報を消去し、連結不可能匿名化したデータセットを使用した。

C. 研究結果

肥満、高血圧は将来の医療費の上昇と関連が見られた。特に高血圧に糖尿病など他の循環器疾患の危険因子が合併すると医療費の上昇はさらに大きかった。その他、蛋白尿や肥満者における血清

alanine aminotransferase (以下、ALT) の上昇も医療費の上昇と関連があった。
(詳細は各研究論文を参照)

D. 考察

本研究において医療費の上昇要因と考えられたものの多くは生活習慣に関連したものであり、生活習慣の是正によってその異常所見をある程度改善させることができる。したがって、生活習慣の是正は医療費の上昇の抑制に寄与しうる可能性がある。

E. 結論

医療費の上昇を抑制する観点からも、生活習慣の是正などを推進することは重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Kadowaki T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Insurance Organizations. Impact of hypertension on medical economics: A 10-year follow-up study of national health insurance in Shiga, Japan. *Hypertens Res.* 2005;28:859-64.
- 2) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. The value of combining serum alanine aminotransferase levels and body mass index to predict mortality and medical costs: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J Epidemiol.* 2006;16:15-20.
- 3) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J Hypertens.* 2006;24:2305-9.
- 4) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Medical costs of individuals with proteinuria: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Public Health.* 2007;121:174-6.
- 5) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Medical costs of obese Japanese: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan.

Eur J Public Health. 2007;17:424-9.

6) Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee, Shiga National Health Insurance Organizations. Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures: a 10-year cohort study of national health insurance in a Japanese population. *Circ J*. 2007;71:807-13.

2. 学会発表

1) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Kadowaki T, Okayama A, Ueshima H Medical costs and Hypertension: a 10-year follow-up study in Japan 4th Asian-Pacific Congress of Hypertension, Seoul: 2005.

2) 中村幸志, 岡村智教, 神田秀幸, 早川岳人, 岡山明, 上島弘嗣 Body Mass Index [BMI] と医療費の関係 第64回日本公衆衛生学会総会, 札幌: 2005.

3) 中村幸志, 岡村智教, 神田秀幸, 早川岳人, 岡山明, 上島弘嗣 糖尿病が医療費に及ぼす影響 第16回日本疫学会総会, 名古屋: 2006.

4) 中村幸志, 岡村智教, 神田秀幸, 早川岳人, 岡山明, 上島弘嗣 高血圧と糖尿病の合併が医療費に及ぼす影響 第45回日本公衆衛生学会近畿地方会, 京都: 2006.

5) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka: 2006.

6) 岡村智教 健診所見と医療費の関連に関する追跡調査 第43回日本循環器病予防学会, 大津: 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(5) 吹田コホート研究におけるメタボリックシンドロームの臨床像

岡山 明（結核予防会第一健康相談所）

小久保 喜弘、岡村 智教（国立循環器病センター予防検診部）

A. 研究目的

脳卒中や心筋梗塞の循環器疾患は、わが国の3大疾患に含まれ、国民の高齢化に伴い、有病率の増加が予測されている。循環器疾患の発症までの自然史を模式化すると、生活習慣の乱れ → 危険因子の保持 → 循環器疾患の発症、という流れで表現できる。生活習慣には食事、運動、飲酒、喫煙などがあり、循環器疾患の危険因子(risk factors)と密接にかかわっている。図1は、脳卒中や心筋梗塞の発症の経過と一次予防に関するものをまとめたものである[1]。循環器疾患の一次予防第一段階とは、ライフスタイルと危険因子との間の予防であり、第二段階とは、危険因子と循環器疾患との間の予防である。第一段階として、食事、労働、飲酒、喫煙などが、第二段階として、高血圧、耐糖能異常、肥満などが挙げられ、これらの要因（危険因子）をいかに早期発見、早期コントロールして循環器疾患を予防するかが重要である[2]。

また、WHOにおいても、高血圧、肥満、耐糖能異常、高脂血症は動脈硬化を促進する代謝症候群の重要な要因であるとして、2002年に新たなグローバルな健康政策として、心血管病予防対策を重視する宣言を行った[3]。循環器疾患の危険因子は、個々の因子が発症と進展に寄与するだけでなく、相互に関連し、集積することによりリスクをさらに上昇させることが報告されている。近年、米国NCEPのATP-IIIでメタボリックシンドロームが定義付けられた[4]。内臓脂肪蓄積を上流因子とするマルチプルリスクファクター症候群の概念は、NCEPのメタボリックシンドロームの考え方に取り入れられ、インスリン抵抗性を上流因子とするインスリン抵抗性症候群の概念は、WHOの診断基準の基盤となっている。このような背景で、日本の診断基準を8つの学会が合同で診断基準の検討委員会を構成し、2005年に図2のようにメタボリックシンドロームの日本の診断基準が発表された[5]。

B. 研究方法

1) 解析1：都市住民におけるメタボリックシンドロームに関する断面解析

吹田市一般住民の中から、性年齢階層別に無作為抽出し、空腹時採血を実施した2,591名(平均年齢64.5歳)を対象に断面研究を実施した[6]。NCEPのATP-IIIと日本肥満学会で定義された肥満指数を用いて、3つ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、メタボリックシンドロームとメタボリックシンドロームの構成要因以外の循環器疾患危険因子との関連をみた。

2) 解析2：メタボリックシンドロームと循環器疾患発症（縦断解析、コホート研究）

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・心筋梗塞の既往のない追跡可能な男性2,730名(平均年齢55.9歳)、女性3,117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、毎年の間診、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・心筋梗塞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(腹部周囲長)、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・心筋梗塞との関係も同様に解析した。

C. 研究結果

1) 断面解析

メタボリックシンドロームの割合は、男女別に40代5.4%;2.2%,50代12.9%;16.3%,60代36.0%;34.7%,70代35.4%;37.2%,80代以上10.2%;9.8%であった(図3)。非メタボリックシンドローム群、メタボリックシンドローム群の順にそれぞれ、男性の尿酸で $5.7 \pm 0.1 \text{mg/dL}$ 、 $6.0 \pm 0.1 \text{mg/dL}$ ($P=0.004$)、女性の尿酸で $4.5 \pm 0.1 \text{mg/dL}$ 、 $4.9 \pm 0.1 \text{mg/dL}$ ($P<0.001$) (図4A);男性のレプチンで $8.5 \pm 0.1 \text{ng/dL}$ 、 $10.9 \pm 0.2 \text{ng/dL}$ ($P<0.001$)、女性のレプチンで $13.4 \pm 0.2 \text{ng/dL}$ 、 $16.7 \pm 0.5 \text{ng/dL}$ ($P<0.001$) (図4B)、男性のHOMA-IRで 1.45 ± 0.04 、 3.68 ± 0.15 ($P<0.001$)、女性のHOMA-IRで 1.25 ± 0.02 、 3.43 ± 0.13 ($P<0.001$) (図4C)、男性の脈波伝播速度(PWV)で $1672 \pm 11 \text{cm/s}$ 、 $1810 \pm 18 \text{cm/s}$ ($P<0.001$)、女性のPWVで $1544 \pm 8 \text{cm/s}$ 、 $1705 \pm 17 \text{cm/s}$ ($P<0.001$)から(図4D)、メタボリックシンドローム群で有意に高値であった。

また、メタボリックシンドローム群の中で、喫煙、禁煙、非喫煙の順に、男性のフィブリノーゲンが $322.5 \pm 5.3 \text{mg/dL}$ 、 $300.2 \pm 3.9 \text{mg/dL}$ 、 $294.5 \pm 6.8 \text{mg/dL}$ ($P=0.001$)、女性のフィブリノーゲンが $342.9 \pm 13.6 \text{mg/dL}$ 、 $337.5 \pm 15.3 \text{mg/dL}$ 、 $315.4 \pm 3.2 \text{mg/dL}$ ($P=0.048$)であった(図5A)。メタボリックシンドローム群の中で、運動する、時々運動、運動せず、の順に分けると、女性のLDLが $130.6 \pm 5.0 \text{mg/dL}$ 、 $134.5 \pm 2.8 \text{mg/dL}$ 、 $142.8 \pm 2.3 \text{mg/dL}$ ($P=0.025$)、男性のレプチンで $9.9 \pm 0.5 \text{ng/dL}$ 、 $10.7 \pm 0.3 \text{ng/dL}$ 、 $12.0 \pm 0.3 \text{ng/dL}$ ($P=0.005$)、女性のレプチンで、 $16.5 \pm 1.3 \text{ng/dL}$ 、 $15.9 \pm 0.7 \text{ng/dL}$ 、 $17.4 \pm 0.6 \text{ng/dL}$ ($P=0.031$)、男性の体脂肪率で $23.9 \pm 0.6\%$ 、 $25.6 \pm 0.4\%$ 、 $26.7 \pm 0.4\%$ ($P=0.045$)、女性の体脂肪率で $31.7 \pm 0.9\%$ 、 $32.7 \pm 0.6\%$ 、 32.6 ± 0.5 ($P=0.081$)であった(図5B)。

以上のことから、一般住民でのメタボリックシンドロームの割合が男女とも3割存在し、動脈硬化のリスクが高くなり、男性の脳卒中、虚血性心疾患のリスクが高いこ

とが示唆された。また、喫煙、運動不足があると動脈硬化、肥満、血栓系のリスクが高くなることがわかり、メタボリックシンドロームと診断された者への禁煙や運動の指導が、リスク軽減につながることが分った。

2) 縦断解析 (コホート研究)

男性 15,550 人年, 女性 18,203 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, 心筋梗塞 39 名の発症が確認された。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。(図 7)

メタボリックシンドロームの性年齢調整相対危険度は全脳卒中で 1.69 (95%信頼区間: 1.14-2.66), 心筋梗塞で 2.32 (1.10-4.90)であり, 飲酒・喫煙を加えた調整相対危険度は全脳卒中で 1.74 (1.14-2.66), 心筋梗塞で 2.35 (1.12-4.95)であった。脳梗塞の性年齢, 飲酒・喫煙を加えた調整相対危険度は, 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, 喫煙で調整された相対危険度は, 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 $p < 0.0001$ であり, 心筋梗塞では 2.15 (0.44-10.59), 6.46 (1.42-29.31), 7.17 (1.45-35.59), 12.59 (2.01-78.75), トレンド $p = 0.0055$ であった。(図 8)

以上のことから, 都市部一般住民のメタボリックシンドロームが全脳卒中, 脳梗塞, 心筋梗塞の危険因子であることが分かった。

D. 考察

都市部一般住民でのメタボリックシンドロームは, 日本の診断基準において有所見率が男性で 14.5%, 女性で 4.4%であった。喫煙, 運動不足があると動脈硬化, 肥満, 血栓系のリスクが高くなることがわかり, メタボリックシンドロームと診断された者への禁煙や運動の指導が, リスク軽減につながることが分った。また, メタボリックシンドロームは頸動脈 IMT を厚くさせる結果が得られた。追跡研究の結果より, 都市部一般住民のメタボリックシンドロームが全脳卒中, 脳梗塞, 心筋梗塞の危険因子であることが分かった。

E. 結論

日本人都市住民においてメタボリックシンドロームは循環器疾患発症の重要なリスクであり, 心筋梗塞だけでなく脳卒中, 特に脳梗塞のリスクであった。メタボリックシンドロームを効果的に減少させる方法を普及させることによって, 循環器疾患の発症を有効に減少させることが可能と考えられた。

図1: 循環器疾患の発症

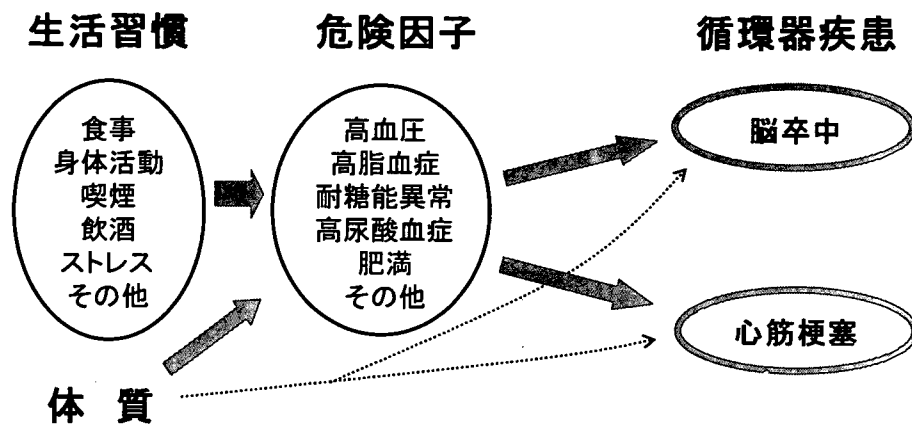


図2: 日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準

以下の必須項目を満たし選択項目の中で2つ以上を満たしている場合にメタボリックシンドロームと診断します。

必須項目

内臓脂肪の蓄積

ウエスト周囲径(おへそ周り) 男性 85 cm以上、女性 90 cm以上

+

選択項目

① 中性脂肪 150 mg/dl 以上、または HDLコレステロール 40mg/dl 未満

② 最大血圧130 mmHg 以上 または85 mmHg 以上

③ 空腹時血糖110mg/dl 以上

高脂血症、高血圧、糖尿病の治療薬を受けている場合には、それぞれの項目に含める。

図3. 性年代別による メタボリックシンドロームの割合

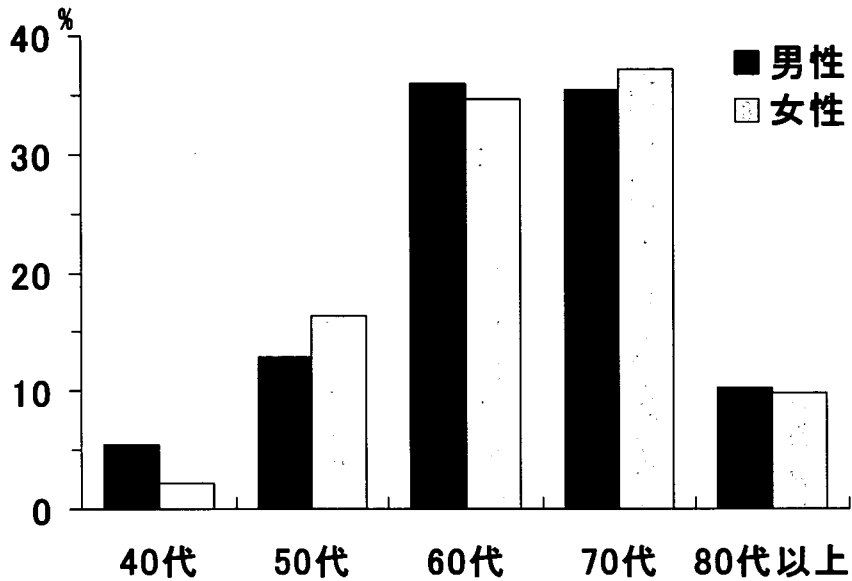


図4. メタボリックシンドロームと検診結果との関係

