

公表論文要訳 7.

Hiroyuki Terawaki, Hirohito Metoki, Masaaki Nakayama, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Haruhisa Hoshi, Sadayoshi Ito and Yutaka Imai.

Masked hypertension determined by self-measured blood pressure at home and chronic kidney disease in the Japanese general population: the Ohasama study.

Hypertension Research. 2008;31:2129-35.

背景

慢性腎臓病（以下、CKD）と仮面高血圧（以下、MHT）はともに心血管系疾患の危険因子であることが先行研究において示されているが、一般住民における両者の関連は不明である。そこで、大迫コホートにおける随時血圧(CBP)・家庭血圧(HBP)を含む健診データを用いて、CKDとMHTとの関連について検討した。

方法

対象は、CBP・HBPに加え、腎機能（推定クレアチニンクリアランス：CCr）および尿蛋白(UP)の有無が明らかな大迫町一般住民 1365 名（平均年齢 63.0 歳，男性 32.5%）とした。対象を CBP および HBP の値により，正常血圧(SNBP: CBP<140/90 mmHg かつ HBP<135/85 mmHg)・白衣高血圧(WCHT: CBP \geq 140/90 mmHg かつ HBP<135/85 mmHg)・MHT(CBP<140/90 mmHg かつ HBP \geq 135/85 mmHg)・持続高血圧(SHT: CBP \geq 140/90 mmHg かつ HBP \geq 135/85 mmHg)の 4 群に分類し、各群の CCr および UP 陽性率を比較検討した。また先行研究にて腎機能低値と UP 陽性との併存例では心血管系疾患がより高値となることが示されていることから、各群における腎機能低値 (CCr<60 mL/min) と UP 陽性との併存頻度についての比較も行った。

結果

集団全体の平均 CCr は 60.9 mL/min、尿蛋白陽性者の比率は 6.7%であった。集団全体における各血圧群の比率は、SNBP 群 60.3%、WCHT 群 14.9%、MHT 群 12.8%、SHT 群 12.0%であった。SNBP・WCHT・MHT・SHT の各群において、平均 CCr (mL/min) はそれぞれ 61.7 mL/min、61.8 mL/min、59.6 mL/min、57.3 mL/min、UP 陽性率はそれぞれ 4.2%、8.9%、10.3%、12.8%、腎機能低値 (CCr < 60 mL/min) と UP 陽性との併存頻度はそれぞれ 2.3%、3.0%、6.3%、9.8%であり、MHT および SHT で有意に高い値を示した。腎機能低値 (CCr < 60 mL/min) と UP 陽性を併存するオッズ比 (交絡因子補正済み) は、SNBP 群(ref.)と比較して MHT 群(2.56)と SHT 群(3.60)で有意に高値であった。さらにその状況は、降圧薬内服の有無に関わらず同様であった (*P*value for interaction<0.14)。

結論

本検討の結果より、一般住民において MHT は CKD と密接に関連していることが示された。MHT は随時血圧の測定のみでは同定し得ないリスクグループであることから、CKD 管理（早期発見および治療）の観点からは随時血圧の測定だけでは不十分であり、家庭血圧の測定が必須であることが示された。

公表論文要訳 8.

Megumi T Utsugi, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Ayumi Kurimoto, Rie Sato, Kazuhiro Suzuki, Hirohito Metoki, Azusa Hara, Yoshitaka Tsubono, Yutaka Imai.

Fruit and vegetable consumption and the risk of hypertension determined by self measurement of blood pressure at home: the Ohasama study.

Hypertension Research. 2008;31:1435-1443.

目的

欧米諸国の研究から、野菜・果物の摂取が多い群で、血圧が低値であることが報告されている。しかし、それらの大部分は病院等における随時血圧計を用いた報告であり、またアジア地域の一般住民を対象として検討した報告はほとんど存在しない。本研究では、日本における地域住民の野菜・果物摂取と、家庭血圧測定によって診断された高血圧との関連について、横断的検討を行った。

方法

研究対象は、35歳以上の岩手県花巻市（旧 大迫町）住民のうち、家庭血圧測定事業および生活習慣調査に参加した1931名とした。除外基準（家庭血圧測定が3回未満、調査票回答が不完全、および調査票におけるエネルギー摂取量が極端な値を示している）より362名が除外され、1569名（男性642名、女性927名）が本研究の解析対象となった。野菜・果物摂取評価には信頼性・妥当性の検討されたFood Frequency Questionnaireを用いた。高血圧は、降圧薬使用者、かつ・または家庭血圧計における収縮期血圧/拡張期血圧が135/85mmHg以上の者、と定義した。

結果

家庭血圧測定による高血圧有病率は、男性 39.4%、女性 29.3%であった。野菜・果物それぞれを摂取量により3分位に分けた場合、低果物摂取群と比較し、高果物群における高血圧有病リスクは交絡因子調整後も45%低値であった（オッズ比 0.55、 $P=0.002$ ）。同様な関連はカリウム、ビタミンC摂取量に関しても認められ、高摂取群において高血圧発症リスクが低値であった（それぞれ低摂取群と比較した場合の高摂取群のオッズ比 0.054、 $P=0.015$ ；0.057、 $P=0.010$ ）。一方、野菜摂取と高血圧有病との間に有意な関連は認められなかった。

考察

諸外国における、野菜・果物摂取と循環器疾患や高血圧との関連についての研究では、高野菜摂取が高血圧発症の予防因子となることが報告されている。一方、日本においては、高果物摂取が循環器疾患発症の予防因子として働くとの報告がある。本研究とはアウトカムは異なるが、疾患と食事摂取の関連には、食事習慣や食文化等地理的特性が強く影響していることが考えられた。メカニズムは明らかではないものの、野菜や果物を多く摂るといった、健康的な食品・栄養素の選択・摂取が、高血圧予防につながる可能性が示唆された。

都市コホートとしての吹田研究

研究分担者 岡村 智教（国立循環器病センター予防検診部）
研究協力者 小久保喜弘（同）
渡邊 至（同）
東山 綾（同）

研究要旨 吹田研究は、無作為抽出された市民を対象に2年おきに検査を行うというフラミンガム研究を模したデザインで1989年に開始された。本研究では、健診、質問紙の郵送、人口動態統計などあらゆる手段で対象者の脳卒中と心筋梗塞の新規発症を調査しており、リストアップされた疑い例を本人や家族の同意の下、医療機関でカルテ閲覧を行うことにより確定診断をつけている。吹田研究ではこの1年間で初めてのコホート研究としての研究成果が公表されつつあり、貴重な都市コホートとしてその重要性が高まりつつある。最近の研究成果から、1)正常高値高血圧が男性の循環器疾患発症の危険因子であり集団寄与危険度が12.2%もあること、2)LDLコレステロールおよびNon-HDLコレステロールは心筋梗塞の危険因子であるが脳梗塞とは関連を認めないこと、また両指標の心筋梗塞発症予測力に差がないこと、3)メタボリックシンドロームの日本基準よりもNCEP基準のほうが循環器疾患の発症と関連が強いこと、また腹部肥満の有無に関わらず他の危険因子の集積で循環器疾患の発症リスクが上昇すること、などが示された。引き続き吹田研究を継続し本邦都市住民のエビデンスを提示していく予定である。

A. 研究目的

吹田市は大阪府の北部に位置する人口35万人のベッドタウンであり、1970年には日本万国博覧会が開催された。万博を契機に開発された新興住宅地と旧来の住宅地が混在しており、約30分で大阪府の都心部へ出ることが可能である。

国立循環器病センター予防検診部（旧集団検診部）が実施している吹田研究は、「無作為抽出された市民を対象に2年おきに健診を繰り返して循環器疾患の発症を追跡する（フラミンガムスタイル）」

という理想的なデザインで研究が開始された。従来、吹田研究としては遺伝子多型と危険因子の関連、危険因子と頸動脈超音波検査所見の関連などがあるが、「断面研究（Cross-sectional study）」としての知見であった。しかしながら吹田研究は、本来、都市住民のコホート研究として計画されたものである。この1年間で本研究班の成果として漸く循環器疾患の発症（脳卒中と心筋梗塞）をエンドポイントとした研究成果が公表されるようになった。

B. 研究方法

吹田研究は、平成元年（1989年）に吹田市の住民基本台帳から30～79歳の市民12,200人を無作為抽出することから開始された。研究協力について承諾を得られた6,485名が一次コホート集団として研究対象となった。この他に二次コホート集団（1,239名）やボランティア集団（546名）もあるが、今回は一次コホートを研究対象とした。

対象者は2群に分けられ、それぞれ2年おきに予防検診部で循環器健診を受診している。この健診は平成19年度末までは吹田市の基本健康診査として、平成20年度からは特定健診および長寿医療制度に伴う健診として行われており、対象者の同意の下、様々な追加検査（研究健診）が行なわれている。現在（平成20年度）の追加項目としては、糖負荷検査や頸部超音波検査、心臓超音波検査、四肢血圧、歯科検査、各種質問紙調査や栄養調査などがあり、これらが適宜、組み合わせられて提供されている。

コホート研究としての吹田研究のエンドポイントは脳卒中および心筋梗塞の発症である。前述のように吹田研究対象者は2年に1回、予防検診部を受診して健診を受けることになっており、その際、脳卒中と心筋梗塞の発症歴についての確認をしている。さらに非受診年には、全対象者に質問紙を送付してこれらの疾患の有無を確認する。健診未受診者については電話で本人や家族等に連絡を取り、発症が疑われる者がいないかどうかを調査する。診断基準はUS National Survey of Stroke Criteria（脳卒中）およびMO

NICAの基準（心筋梗塞）を用いている。次のステップとしてリストアップされた者を対象として、本人の同意を得て入院医療機関で画像診断を含むカルテ調査を行い、最終的な病型を確定している。また人口動態統計の目的外利用申請を行い脳卒中と心筋梗塞の死亡についても把握している。リストアップ者のうちカルテ調査の同意が得られなかった13.8%、および人口動態上死亡の記録はあるが発症歴を確認できない者は「疑い」例として分類した。

C. 研究結果

吹田研究は住民健診をベースにしたコホート研究ではなく、当初から循環器疾患予防のためのエビデンスを出すための科学的な調査として企画された。そのため一次コホートのベースライン調査にあたる1989年9月から1994年3月の健診については、①受診者は最低10時間の空腹で来所、②血圧は5分間座位安静後に水銀血圧計で3回測定、③ウエストサイズを臍位で測定、という諸条件を満たしており、理想的な条件で実施されている。そこでこれらの特徴を生かしながら吹田研究だからこそ示すことができるエビデンスを出せるように解析を実施した。

1) 正常高値血圧と脳卒中の関連

欧米のコホート研究では、正常高値血圧（収縮期血圧、SBP:130-139 mmHgかつ拡張期血圧DBP:85-89 mmHg）が循環器疾患の危険因子であることが報告されている。しかし国内の正常高値血圧に関するコホート研究の多くは死亡をエンドポイントとしており、循環器疾患の発症との関連

をみた研究はなかった。そこで、吹田コホート研究で正常高値血圧を含む血圧カテゴリーと循環器疾患発症との関連を検討した。

吹田研究の一次コホート参加者で循環器疾患の既往歴のない男性 2,570 名、女性 2,924 名を対象とした。ベースライン時に血圧は 3 回測定されているが、本研究では、初回測定時の緊張による影響を除くため 2 回目と 3 回目の相加平均値を対象者の血圧とした。ベースライン時の高血圧群 Stage1 の男性 21%、女性 24%、Stage 2 の男性 38%、女性 41%が降圧剤を服用していた。

平均追跡期間は 11.7 年間であり、脳卒中 213 人（男性 121 人、女性 92 人）、心筋梗塞 133 人（男性 88 人、女性 45 人）が発症した。降圧剤服用者も含めてベースライン時の血圧値で分類して、至適血圧群を基準にすると、循環器病の調整ハザード比（HR；95%信頼区間）は、男性の正常血圧群（HR=2.04；1.19-3.48）、正常高値血圧群（HR=2.46；1.46-4.14）、高血圧 Stage1 群（HR=2.62；1.59-4.32）、Stage \geq 2 群（HR=3.95；2.37-6.58）で、女性の高血圧 Stage \geq 2 群（HR=2.86；1.60-5.12）で有意に高かった。心筋梗塞の調整ハザード比は、男性の正常高値血圧群（HR=2.65；1.20-5.85）、高血圧 Stage1 群（HR=2.72；1.26-5.84）、Stage \geq 2 群（HR=3.89；1.76-8.56）で、女性の高血圧 Stage \geq 2 群（HR=5.24；1.85-14.85）で有意に高かった。脳梗塞の調整ハザード比は、男性の正常血圧群（HR=2.12；1.04-4.30）、正常高値血圧群（HR=2.43；1.21-4.86）、高血圧 Stage1 群（HR=2.62；

1.35-5.09）、Stage \geq 2 群（HR=4.38；2.24-8.56）で、女性の高血圧 Stage \geq 2 群（HR= 2.20；1.07-4.50）で有意に高かった。

各血圧区分の循環器疾患（脳卒中+心筋梗塞）発症に対する人口寄与割合（Population Attributable Fraction, PAF）を算出すると（その血圧区分の影響で循環器疾患の何%が発症するかを示した指標）、男性では正常高値血圧の集団寄与が 12.2%もあった（図 1）。したがって特に男性の正常高値血圧では、生活習慣の改善等でより低いレベルまで血圧をコントロールする必要があると考えられた。女性で関連が弱いのは女性ホルモンによる血管保護作用のためと思われるが、今後の検討課題である。

2) LDL コレステロール、Non-HDL コレステロールと循環器疾患の発症

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版では、従来 of 総コレステロール(TC) に変えて LDL (Low-density lipoprotein) コレステロール(LDL-C)を診断基準等に使うこととなった。しかし動脈硬化性疾患予防ガイドラインの LDL-C の基準値は、NIPPON DATA80 の TC を用いた 19 年追跡から推計したものであり、本邦の地域住民を対象としたコホート研究で LDL-C と循環器疾患の関連を検証したものはほとんどない。一方、TC から HDL (high-density lipoprotein) コレステロール (HDL-C) を減じた Non-HDL コレステロール (NHDLC) は、動脈硬化惹起性のリポ蛋白をすべて含むため LDL-C よりも動脈硬化性疾患の発症予測能が優れているという考え方があがあるが、やはり本邦での意義は不明で

ある。

そこで吹田研究の一次コホートの対象者のうち、①循環器疾患の既往歴なし、②脂質異常症の薬物治療を行っていない、③10時間以上の空腹時採血を遵守、④採血時の年齢が75歳未満、⑤トリグリセリド(TG) <400 mg/dl という条件を満たす4,694人(男性2,169人、女性2,525人)を対象として、ベースラインのLDL-CまたはNHDL-Cと循環器疾患発症の関連を検討した。LDL-CはFriedewald式で求めた(TCからHDL-CとTG/5を減じて算出)。

平均追跡期間は11.9年であり、心筋梗塞80例、脳卒中139例(脳梗塞85例)が発症した。男女別、男女計の解析のいずれともLDL-C、NHDL-Cと脳梗塞の発症に関連を認めなかった(図2-1)。これはTCと脳梗塞の関連についての多くの国内の疫学研究の結果と同様であった。脳梗塞を塞栓型、ラクナ型、皮質枝血栓型に分けて検討すると、皮質枝血栓でLDL-C(NHDL-C)が高い傾向を示したが有意差はなかった。男性のLDL-Cの第5五分位(≥ 151 mg/dl)の心筋梗塞発症率は、第1五分位(<98 mg/dl)に比し3.73倍高かった。同様に男性のNHDL-Cの第5五分位(≥ 179 mg/dl)の心筋梗塞発症率は、第1後分位(<123 mg/dl)に比し2.61倍高かった。女性でもLDLC、NHDL-Cの第5五分位(164 mg/dl以上および189 mg/dl以上)の心筋梗塞発症率は約2倍であった(有意差はなし)。男女を合わせた結果を図2-2に示した。

心筋梗塞とLDL-C(またはNHDL-C)の関連をROC曲線等で検討すると、AUC面積はどちらを用いてもまったく同じであっ

た。またそれぞれLDLCまたはNHDL-Cを加えたモデルの予測力を相互に比較したが、両指標の心筋梗塞の発症予測能に有意差はなかった。したがってLDL-C、NHDL-Cの高値はいずれも都市部住民の心筋梗塞発症の危険因子であるが、両指標の発症予測能には差がないと考えられた。

LDL-C、NHDL-Cはともに日本都市住民の心筋梗塞の危険因子であるが、空腹時採血を必要としないTCとHDL-Cの組み合わせで算出できるNHDL-Cのほうがより簡便な指標と考えられた。なお現行の内外のLDL-CのエビデンスはそのほとんどがFriedewald式に基づいており、近年行なわれているLDL-Cの直接測定については疫学的な検証はなされていないことに留意すべきであろう。

3) メタボリックシンドロームの診断基準の検討

平成20年度から特定健診・特定保健指導が開始され、循環器疾患のハイリスク者としてメタボリックシンドロームのスクリーニングに注目が集まっている。しかしながら、現行の日本のメタボリックシンドロームの基準は策定当時(2005年)のエビデンスに基づいているため、新たな知見の蓄積とともに修正していく必要がある。現在、メタボリックシンドロームと循環器疾患の関連について国内から複数のエビデンスが公表されているが、①ウエストサイズの代わりにBMIを用いている、②空腹時の採血が行われていない、③エンドポイントが死亡である、④観察人数が少ない、などそれぞれ一長一短がある。

そこで吹田研究においてメタボリック

シンドロームと循環器疾患発症の関連を検討した。循環器疾患の既往歴がなく空腹時採血を実施できた 5,332 人を 12.5 年間追跡した。メタボリックシンドロームは、日本の 8 学会合同基準と NCEP 基準（ただしウエストサイズはアジア人基準：男性 ≥ 90 cm、女性 ≥ 80 cm）で定義した。

メタボリックシンドロームの頻度は、日本基準では男性 17.7%、女性 5.1%、NCEP 基準では男性 25.1%、女性 14.3%であった。それぞれの基準を用いたメタボリックシンドロームの有無と脳卒中発症との関連を図 3 に示した。男性の NCEP 基準ではメタボリックシンドロームがあると脳卒中発症率が有意に 58%高くなることが示されたが（ハザード比 1.58）、日本基準では 27%上昇していたものの有意差はなかった。女性ではどちらの基準でも有意に脳卒中のリスクが上昇しており、むしろ日本基準のハザード比のほうが高かった。しかし日本基準では NCEP 基準の約 3 分の 1 しかメタボリックシンドロームをスクリーニングできていないことを考え合わせると、女性においても日本基準のほうが優れているとは言い難い。

日本基準の特徴は腹部肥満を必須条件としている点にある。しかし対象者を腹部肥満の有無で 2 群に分けて、高血圧、脂質異常症、高血糖の合計個数と循環器疾患の発症リスクを検討すると、腹部肥満の有無に関わりなく、危険因子の合計個数が増えると発症リスクはほぼ同じように上昇していた。

メタボリックシンドロームの病因論についてはいくつかの考え方があ

なくとも腹囲計測しかできない健診の場合では、腹部肥満を必須とするよりも危険因子の個数を積み上げたほうがよりハイリスク者のスクリーニングに適していると考えられた。

D. 考察

吹田研究は、日本では珍しい都市一般住民を対象としたコホート研究である。本稿で示された結果は、他の多くの国内のコホート研究とは異なり、都市部から出された知見という点で重要である。吹田市の人口密度はニューヨーク市やロンドン市に相当し、大阪の都心までは 20 分程度で到着できる。2005 年の国勢調査では都市部に相当する人口集中地区に居住する人口は 66%に達しており、今後のわが国の健康管理を考えて行く場合には都市部での疫学研究が必須と考えられる。

吹田研究における脳卒中と心筋梗塞の発症比率は、国内の先行研究と比べると心筋梗塞の割合が相対的に高いのが特徴である。そのため特に LDL コレステロールの検討においては、地域一般集団のコホート研究としてわが国で初めて LDL コレステロールと心筋梗塞の関連を検証し得た。また今回の検討には加えていないが、吹田研究では主要な危険因子は 2 年ごとに測定されているため、回帰性希釈バイアス (regression dilution bias) の補正や時間依存の分析が可能である。さらにナショナルセンターの強みを生かして多くの画像診断等を受診者に実施しており、サブクリニカルな指標をエンドポイントとした解析も可能である。

吹田研究を継続・発展させてわが国の

循環器疾患予防の疫学研究の推進に貢献していくと同時に、公衆衛生向上のための政策等へ研究成果を還元していく必要があると考えられる。

E. 結論

吹田研究のコホートデータの分析により多くの新しい知見が得られた。今回新たに正常高値血圧は循環器疾患の危険因子であること、LDL-CとNHDL-Cはそれぞれ同程度に心筋梗塞の発症を予測すること、肥満の有無に関わらず危険因子の集積が循環器疾患のリスクを高めることが示された。吹田研究は数少ない都市部コホートとして非常に重要である。

F. 研究発表

論文発表

1. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension*; 52: 652-9, 2008
2. Okamura T, Watanabe M. The relationship between white blood cell count and risk of hypertension in population with high prevalence of smoking. *Hypertens Res*; 31: 1279-1281, 2008
3. Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of cardiovascular disease in a general urban population: The Suita study. *Hypertens Res* 2008; 31: 2027-2035

4. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*, in press
5. 岡村智教. 吹田研究-循環器疾患の発症をエンドポイントとした都市コホート研究. *総合臨床* 58(2): 232-237, 2009

学会発表

1. Okamura T, et al. The association of LDL cholesterol and non-HDL cholesterol with incidence of myocardial infarction and stroke in a 12-year cohort study of a Japanese urban population: the Suita study. 第40回日本動脈硬化学会総会(つくば), 2008
2. 岡村智教, 他. 都市部住民におけるLDLコレステロールと死亡の関連-吹田コホートにおける14年間の追跡調査から-. 第19回日本疫学会学術総会(金沢), 2009
3. 東山綾, 渡邊至, 小久保喜弘, 岡村智教, 他. 喫煙とメタボリックシンドローム症候群-循環器疾患発症予測能はどちらが高いのか?都市部コホート研究における検討(吹田研究)-. 第19回日本疫学会学術総会(金沢), 2009

H. 知的所有権の取得状況

特になし

図1. 各血圧区分の循環器疾患発症への集団寄与

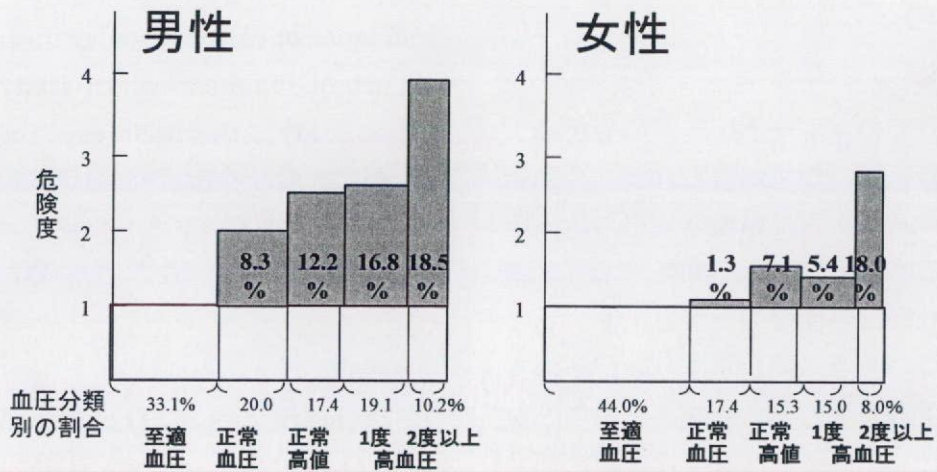
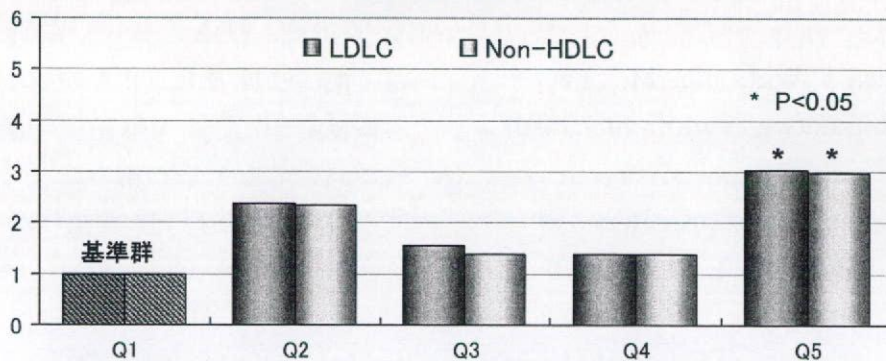


図2-1. LDL-C、Non-HDL-C 5分位別の心筋梗塞発症の関連: 4,694人を約12年間追跡
-吹田研究(男女)-

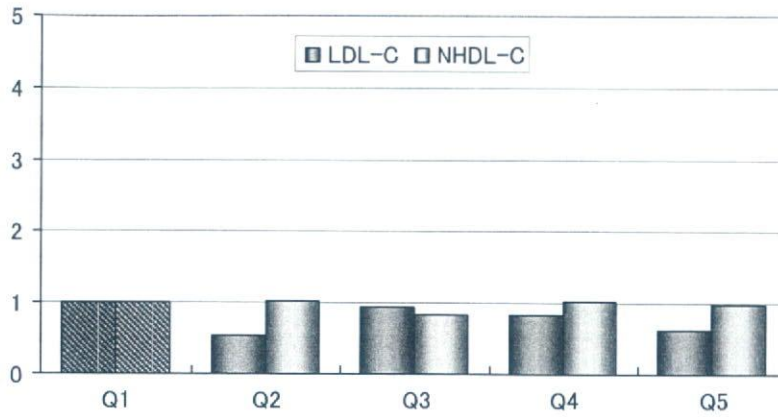


男性 LDL-C Q1:<98, Q2: 98-117, Q3: 118-132, Q4: 133-150, Q5: 151mg/dl-
Non-HDL-C Q1:<123, Q2: 123-142, Q3: 143-159, Q4: 160-178, Q5: 179mg/dl-
女性 LDL-C Q1:<106, Q2: 106-124, Q3: 125-141, Q4: 142-163, Q5: 164mg/dl-
Non-HDL-C Q1:<124, Q2: 124-142, Q3: 143-164, Q4: 165-188, Q5: 189mg/dl-

注) 高脂血症服薬者を除く。性、年齢、BMI、糖尿病、HDL-C、喫煙、飲酒を調整。

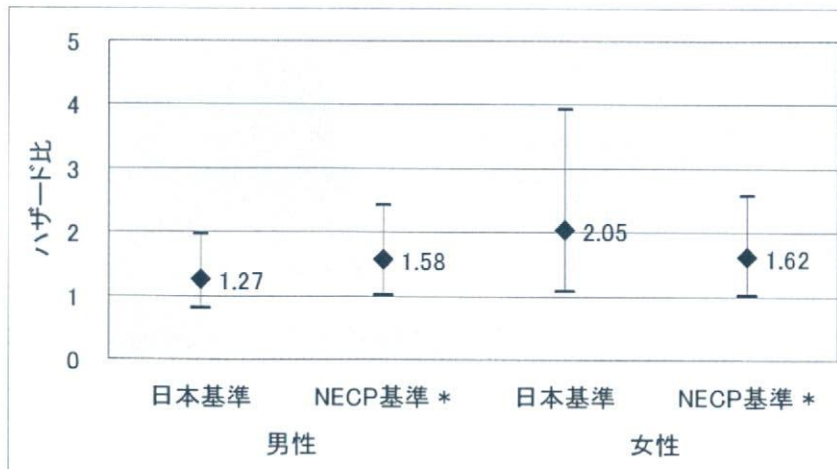
図2-2. LDLコレステロール、Non-HDLコレステロール5分位別の脳梗塞発症の関連: 4,694人を約12年間追跡

-吹田研究(男女)-



注) 高脂血症服薬者を除く。性、年齢、BMI、糖尿病、HDL-C、喫煙、飲酒を調整。

図3. メタボリックシンドロームと脳卒中発症の関連



* NCEP基準のウエスト周囲径はアジア人基準(男性 ≥ 90 cm、女性 ≥ 80 cm)を用いた

[論文要約 1]

Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension*; 52: 652-9, 2008

都市部一般住民を対象とした血圧区分と循環器病発症の関連：吹田研究における12年の追跡調査から

【目的】欧米では、正常高値血圧が循環器病発症のリスクであることが報告されているが、日本のコホート研究からの知見は少ない。そこで、今回、都市部一般住民を対象に、2004年高血圧治療ガイドラインの血圧カテゴリーと循環器病発症との関連を検討した。

【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され、平成元年～平成4年度の初診時に脳卒中、心筋梗塞の既往のない男性2,570名、女性2,924名を対象とした。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、2005年末まで新規の脳卒中、心筋梗塞の発症を確認した。血圧は水銀血圧計で3回測定し、2、3回目の平均値を用い、2004年高血圧治療ガイドラインの至適血圧〔収縮期血圧(SBP) < 120 mmHg かつ拡張期血圧(DBP) < 80 mmHg〕、正常血圧〔SBP: 120-129 mmHg かつ DBP: 80-84 mmHg〕、正常高値血圧〔SBP: 130-139 mmHg かつ 85-89 mmHg〕、高血圧 Stage1〔SBP: 140-159 mmHg かつ DBP: 90-99 mmHg〕、高血圧 Stage \geq 2〔SBP \geq 160 mmHg または DBP \geq 100 mmHg〕の群に区分した。解析は、至適血圧を基準に、年齢、喫煙、飲酒、BMI、現病歴(脂質異常症、糖尿病)による調整Cox 比例ハザード比を用いて解析した。

【結果】平均追跡期間は11.7年間であり、脳卒中213人(男性121人、女性92人)、心筋梗塞133名(男性88人、女性45人)が発症した。至適血圧群を基準にすると、循環器病の調整ハザード比(HR; 95%信頼区間)は、男性の正常血圧群(HR=2.04; 1.19-3.48)、正常高値血圧群(HR=2.46; 1.46-4.14)、高血圧 Stage1 群(HR=2.62; 1.59-4.32)、Stage \geq 2 群(HR=3.95; 2.37-6.58)で、女性の高血圧 Stage \geq 2 群(HR=2.86; 1.60-5.12)で有意に高かった。心筋梗塞の調整ハザード比は、男性の正常高値血圧群(HR=2.65; 1.20-5.85)、高血圧 Stage1 群(HR=2.72; 1.26-5.84)、Stage \geq 2 群(HR=3.89; 1.76-8.56)で、女性の高血圧 Stage \geq 2 群(HR=5.24; 1.85-14.85)で有意に高かった。脳梗塞の調整ハザード比は、男性の正常血圧群(HR=2.12; 1.04-4.30)、正常高値血圧群(HR=2.43; 1.21-4.86)、高血圧 Stage1 群(HR=2.62; 1.35-5.09)、Stage \geq 2 群(HR=4.38; 2.24-8.56)で、女性の高血圧 Stage \geq 2 群(HR=2.20; 1.07-4.50)で有意に高かった。また、降圧剤服薬者を高血圧群(Stage1-3)に入れてもほぼ同様の結果を示した。各血圧区分の循環器疾患発症に対する人口寄与割合(Population Attributable Fraction, PAF)を算出すると、男性の正常高値血圧の寄与は12.2%であった。

【結論】都市部一般住民において、至適血圧を基準にしたとき、男性の正常血圧群から、女性の高血圧群から循環器病のリスクが高いことが示された。

[論文要約 2]

Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimas
a Y, Okayama A. Low-density-lipoprotein cholesterol and non-high density lipo
protein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Ja
panese cohort study: the Suita study. *Atherosclerosis*, in press

都市部コホート研究における LDL コレステロール、Non-HDL コレステロールと心筋梗塞、
脳卒中発症の関連-吹田研究における 12 年間の追跡調査から-

【目的】本邦の地域住民を対象としたコホート研究で LDL コレステロールと動脈硬化性疾患の発症との関連を検証した報告は少ない。一方、Non-HDL コレステロール（総コレステロール-HDL コレステロール）の本邦における危険因子としての意義も明らかではない。本研究では都市部住民を対象としたコホート研究（吹田研究）でそれぞれの循環器疾患発症予測力を比較した。

【方法】吹田研究の参加者のうち、1) 循環器疾患の既往歴がない、2) 脂質異常症に対する薬物治療を行っていない、3) 空腹時採血（10 時間以上）がされておりフリードワルド式で LDL コレステロールを計算可能、の条件を満たした 30~74 歳未満の 4,694 人（男性 2,169 人、女性 2,525 人）を対象とした。この集団は 1989-1993 年（採血時）から 2005 年まで追跡され、ベースラインの LDLC および Non-HDL コレステロール（NHDLC）と心筋梗塞、脳卒中発症の関連を検討した。

【結果】平均追跡期間は 11.9 年、心筋梗塞 80 例、脳卒中 139 例（脳梗塞 85 例）の発症を認めた。LDLC、MHDLC は男女別に 5 分位に分けて解析した。LDLC の低位群

（bottom quintile）に比し、高位群（Top quintile）の心筋梗塞発症の多変量調整ハザード比は有意に高かった（3.03, 95%CI: > 1.32-6.96）。同様に男性の NHDLC の高位群（Top quintile）のハザード比も 2.97（95%CI : 1.26-6.97）で有意に高かった。しかし LDLC、NHDLC のいずれも脳卒中や脳梗塞の発症とは関連を認めなかった。LDLC（または NHDLC）と心筋梗塞発症確率との関連を ROC 曲線で検討すると、AUC 面積はどちらの指標を用いても同じであった（0.82）。またそれぞれ LDLC または NHDLC を加えたモデルの予測力を相互に比較したが、両指標の心筋梗塞の発症予測能に有意差はなかった。

【結論】LDLC、NHDLC の高値はいずれも都市部男性の心筋梗塞発症の危険因子であり、両指標の心筋梗塞の発症予測能にはほとんど差がなかった。しかし空腹時採血を必要としない簡便性を考えると地域等でのリスク評価には NHDLC のほうが使いやすいと考えられた。

地域住民における心血管病とその危険因子の時代的变化と現状：久山町研究

研究分担者 清原 裕

（九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授）

研究要旨 久山町研究は、福岡県久山町において1961年より継続されている心血管病の前向きコホート研究である。1961年、1974年、1988年、2002年の久山町健診を受診した40歳以上の住民から脳卒中および虚血性心疾患の既発症者を除外して、それぞれ第1集団（1,618名）、第2集団（2,038名）、第3集団（2,637名）、第4集団（3,123名）を設定し、追跡調査を行った。4集団の断面調査成績を比較すると、1960年代からおよそ40年間にかけて高血圧頻度そのものに大きな時代的变化はなかったが、降圧療法の普及により高血圧者の血圧レベルは大幅に低下した。この間に代謝性危険因子である肥満、高コレステロール血症、耐糖能異常の頻度は急増した。第1～3集団の追跡成績を比較すると、ラクナ梗塞発症率は時代とともに着実に低下したが、アテローム血栓性脳梗塞および心原性脳塞栓症の発症率に明らかな時代的变化は認めなかった。代謝性危険因子の増加が降圧治療の普及による予防効果を相殺したと考えられる。一方、最近の集団の追跡調査では、高感度C反応性蛋白（CRP）の上昇は虚血性心疾患発症の、そして血清低密度リポ蛋白（LDL）コレステロールの上昇はアテローム血栓性脳梗塞および虚血性心疾患発症の独立した有意な危険因子であった。血管病の予防には、高血圧の治療とともに、急増している代謝性疾患の管理が重要である。

A. 研究目的

久山町研究の目的のひとつは、心血管病の危険因子を検討し、久山町住民のみならず、国民全体の健康増進に有用なエビデンスを提供することである。

本年度は、心血管病危険因子および脳梗塞発症率の時代的推移を検討した。さらに、高感度C反応性蛋白（CRP）の虚血性心疾患発症に及ぼす影響と低密度リポ蛋白（LDL）コレステロールの心血管病発症に及ぼす影響を分析した。

B. 研究方法

久山町研究は、福岡県久山町において、1961年から行われている前向きコホート研究である。40歳以上の一般住民を対象として、病歴調査、生活習慣調査（飲酒、喫煙など）、身体計測、血圧測定、尿検査、血液検査、心電図検査を含む包括的な健診を施行してきた。平成20年度にも健診を実施した。同時に健診受診者を追跡し、心血管病発症および死因に関する調査を継続している。

1. 心血管病危険因子の時代的推移

1961年、1974年、1988年、2002年の久山町健診を受診した40歳以上の住民から脳卒中および虚血性心疾患の既発症者を除外して、それぞれ第1集団（1,618名）、第2集団（2,038名）、第3集団（2,637名）、第4集団（3,123名）を創設し、ほぼ同じ方法で追跡している。いずれの集団も受診率が高く（受診率78～90%）、追跡脱落率は0.2%以下と低い。この4集団の断面調査の成績を比較し、高血圧とともに代謝性疾患（肥満、高コレステロール血症、耐糖能異常）の頻度の時代的推移を年齢調整して検討した。高血圧は血圧 \geq 140/90mmHgまたは降圧薬服用、肥満はbody mass index（BMI） \geq 25kg/m²、高コレステロール血症は総コレステロール \geq 220mg/dlで定義した。耐糖能異常は、1961年では尿糖陽性者に経口糖負荷試験を行い、1974年は血糖値で、1988年と2002年では健診受診者の大多数に75g経口糖負荷試験を施行し、評価した。

2. 脳梗塞発症率と病型の時代的推移

久山町の第1集団、第2集団、第3集団をそれぞれ13年間追跡した成績を比較し、脳梗塞発症率の時代的推移を検討した。脳梗塞は、さらにラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の3つの臨床病型に分けて分析した。

3. 高感度CRPの虚血性心疾患発症に及ぼす影響

1988年に久山町健診を受診した40歳以上の住民から、脳卒中および虚血性心疾患を除き、高感度CRPを測定した2,589名を、1988年から2002年まで14年間追跡した。追跡開始時の高感度CRPの4分位を用いて対象者を4群に分け、高感度CRPと虚血性心疾患

発症の関連を検討した。

4. 血清LDLコレステロールレベルと心血管病発症との関連

1983年に久山町健診を受診した40歳以上の住民のうち、脳卒中、心筋梗塞の既発症者と食後採血者を除く2,351名を、1983年から2002年まで19年間追跡した。

Friedewaldの式（LDLコレステロール=総コレステロール-HDLコレステロール-中性脂肪/5）より算出したLDLコレステロールの4分位で低値群； \leq 2.65mmol/L、正常群；2.66-3.24mmol/L、高値群；3.25-3.88mmol/L、最高値群； \geq 3.89mmol/Lの4群に分けた。脳梗塞はアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症の臨床病型に分類した。虚血性心疾患についても同様の検討を行った。虚血性心疾患は、心筋梗塞発症、1時間以内の突然死、冠動脈形成術施行と定義した。

C. 研究結果

1. 心血管病危険因子の時代的推移

高血圧の頻度は、男性では1961年の38%から2002年の42%までほとんど変化なく、女性では1961年の36%から2002年の31%まで有意に減少したが、その変化は決して大きくはなかった（図1）。この間、降圧薬の服用頻度は1961年には男女とも2%であったが、2002年では男性18%、女性17%といずれも大幅に増加した。その結果、高血圧者の血圧平均値は、1961年の男性162/91mmHg、女性163/88mmHgから2002年にはそれぞれ148/89mmHg、149/86mmHgに、とくに収縮期血圧が有意に低下した。

同様に、肥満頻度の時代的推移をみると、男性の肥満は、1961年では7%であったが、

その後時代とともに増加し2002年には29%と4倍になった(図2)。この間、女性の肥満も13%から24%へ約2倍に増加した(図3)。これに平行して、高コレステロール血症の頻度は、男性では1961年の3%から1988年の27%に9倍、女性では7%から42%へ6倍増えて、2002年にはそれぞれ26%、42%で横ばいとなった(図2、図3)。耐糖能異常の頻度も1961年の男性12%、女性5%から2002年にはそれぞれ55%、36%まで著しく増加した(図2、図3)。

2. 脳梗塞発症率と病型の時代的推移

年齢調整後の脳梗塞発症率は、男女とも時代とともに有意に減少した(表1)。脳梗塞を臨床病型別にみると、ラクナ梗塞発症率は男女とも脳梗塞全体の発症率の推移と同じパターンを示した。一方、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症の発症率には明らかな時代的变化は認めなかった。その結果、時代とともにラクナ梗塞の割合が相対的に減少し、反対にアテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症の割合が相対的に増加した。

3. 高感度CRPの虚血性心疾患発症に及ぼす影響

1988年の追跡開始時における高感度CRPの中央値は0.43mg/L(0.043mg/dl)であった。14年間の追跡期間中に129例の虚血性心疾患の発症をみた。高感度CRPの4分位別にみた性・年齢調整後の虚血性心疾患発症率(対1,000人年)はそれぞれ1.6、3.3、4.5、7.4であり、高感度CRPの上昇とともに発症率は有意に増加した(p trend<0.0001)(表2)。この関連は他の危険因子の影響を調整しても変わらず、高感度CRP最高値群(>1.02mg/L)では最低値群

(<0.21 mg/L)に比べ有意に虚血性心疾患発症のリスクが上昇していた(多変量調整ハザード比2.98、95%信頼区間1.53-5.82)。

4. 血清LDLコレステロールレベルと心血管病発症との関連

1985年から19年間の追跡期間中に発症した脳卒中は271例、虚血性心疾患は144例であった。LDLコレステロールレベルと性・年齢調整後の脳梗塞および出血性脳卒中(脳出血とクモ膜下出血)の発症率との間に有意な関連は認めなかった(表3)。脳梗塞を病型別にみると、性・年齢調整後のアテローム血栓性脳梗塞の発症率(対1,000人年)は低値群1.2、正常群1.6、高値群1.2、最高値群3.3、ラクナ梗塞発症率はそれぞれ2.0、2.6、2.9、3.8といずれもLDLコレステロールレベルの上昇とともに有意に上昇し(いずれも p trend<0.05)、両病型とも低値群と最高値群の間に有意差を認めた(両病型とも p <0.05)。虚血性心疾患発症率はそれぞれ3.5、3.5、5.6、6.7と、LDLコレステロールレベルの上昇とともに有意に上昇した(p trend<0.01)。この関係を多変量解析によって他の危険因子を調整すると、アテローム血栓性脳梗塞と虚血性心疾患では有意な関連が残ったが(p trend<0.05)、ラクナ梗塞では残らなかった。心原性脳塞栓症ではこのような明らかな関係は認めなかった。さらに、LDLコレステロール高値とメタボリックシンドロームの有無で対象者を4群に分けた場合、両者をいずれも合併していない群に比べ、非塞栓性梗塞(アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞)と虚血性心疾患の発症のハザード比はいずれもメタボリックシンドロームの有無に関わらずLDLコレステロ

ール高値の群で有意に高かった。

D. 考察

久山町では、1960年代からおよそ40年間に高血圧頻度そのものに大きな変化はなかったが、高血圧治療の普及により高血圧者の血圧レベルは大幅に低下した。しかし、この間に肥満、耐糖能異常、脂質異常などの代謝性疾患が増加し、心血管病の危険因子として重要な位置を占めるに至った。

日本人に多いラクナ梗塞は、主に高血圧により惹起される。久山町において脳梗塞発症率が時代とともに有意に減少した大きな要因は、高血圧者において血圧コントロールが改善したことに伴って、主にラクナ梗塞発症率が低下したためと考えられる。一方、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症の発症率は減少していなかった。その原因として、肥満、耐糖能異常、脂質異常などの代謝性危険因子が増加し、高血圧管理の普及などの予防効果を相殺した可能性があげられる。

久山町研究で、男性において高感度CRPが脳梗塞発症の独立した有意な危険因子となることをすでに報告した (Wakugawa Y et al, Stroke 37:, 2006)。今回は、高感度CRPが、虚血性心疾患発症の独立した有意な危険因子になることを明らかにした。高感度CRPの中央値0.43mg/L (0.043mg/dl)は、欧米の平均と比較すると低い。また日本人では、欧米人に比べて低い高感度CRPレベル (1mg/Lすなわち0.1mg/dl) から虚血性心疾患発症率が有意に上昇することが示唆された。このように低いCRPから虚血性心疾患発症の危険因子になる現象は、Honolulu Heart Programの日系アメリカ人

でも観察されている。

本研究では、LDLコレステロールレベルとアテローム血栓性脳梗塞および虚血性心疾患発症の間に有意な正の関連が認められた。LDLコレステロールが冠動脈や末梢動脈に粥状硬化病変を形成する要因となることはよく知られており、これまでの臨床研究で頭蓋内外の大血管の動脈硬化性病変との有意な関連も報告されている。アテローム血栓性脳梗塞は、頭蓋内外の比較的太い血管の動脈硬化性病変が原因となって発症することから、本研究で認められたLDLコレステロールレベルの上昇とアテローム血栓性脳梗塞の発症リスクとの間に認められた有意な関連は、LDLコレステロールが動脈硬化病変の発生要因であるという事実と合致している。

欧米諸国で行われた前向き研究では、LDLコレステロールと虚血性心疾患との間に正の関連が報告されている。日本人を対象として、総コレステロールが虚血性心疾患と強く関連していたとする前向き研究の報告は散見されるが、LDLコレステロールと虚血性心疾患の関連を検討した研究はない。本研究の結果は、Friedewaldの式で算出したLDLコレステロール値と虚血性心疾患が有意に関連することを日本人集団において初めて示した。

E. 結論

心血管病の予防には、高血圧の治療とともに、増加している代謝性疾患の管理が重要である。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指

針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 118: 2672-2678, 2008
2. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1385-1391, 2008
3. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population. *The Hisayama Study*. *Stroke* 40:382-388, 2009

2. 学会発表

1. 清原 裕. 特別講演: 急増する糖尿病とその合併症: 久山町研究. 第77回日本糖尿病学会中部地方会, 富山市, 2008. 4
2. Osawa H, Doi Y, Ninomiya T, Yonemoto

K, Arima H, Kawamura R, Hata J, Makino H, Kiyohara Y. Serum resistin concentrations and the risk of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. 68th scientific sessions, American Diabetes Association, San Francisco, 2008. 6

3. Arima H, Tanizaki Y, Doi Y, Yonemoto K, Hata J, Iida M, Kiyohara Y. Effects of blood pressure on the risks of stroke subtypes: the Hisayama Study. 18th Scientific Meeting of European Society of Hypertension, 22nd Scientific Meeting of International Society of Hypertension, Berlin, 2008. 6
4. 清原 裕, 土井康文, 今村 剛. The new evidence from the Hisayama Study, <シンポジウム> 疫学部会からのメッセージ: エビデンスを埋める. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会, つくば市, 2008. 7
5. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y. Low-density-lipoprotein cholesterol and the risk of ischemic stroke with or without diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. 6th World Stroke Congress, Wien, 2008. 9
6. 清原 裕. 久山町研究, <シンポジウム> 日本の高血圧診療のエビデンス: 血圧管理の重要性. 第31回日本高血圧学会総会, 札幌市, 2008. 10
7. 有馬久富, 座光寺正裕, 谷崎弓裕, 土

- 井康文, 秦 淳, 福原正代, 松村 潔、
飯田三雄, 清原 裕. 心血管病予防にお
ける至適血圧レベルの検討: 久山町研究.
第31回日本高血圧学会総会, 札幌市,
2008.10
8. 有馬久富, 谷崎弓裕, 土井康文, 秦
淳, 福原正代, 松村 潔, 飯田三雄, 清
原 裕. 日本人における心血管病発症予
測モデルの作成: 久山町研究. 第31回日
本高血圧学会総会, 札幌市, 2008.10
9. 土井康文, 清原 裕. 地域住民における
メタボリックシンドロームの現状と心血
管病発症に果たす役割: 久山町研究〈シ
ンポジウム〉心血管、腎臓からみたメタ
ボリックシンドローム. 第29回日本肥満
学会, 大分市, 2008.10
10. 清原 裕. 特別講演: 生活習慣病の疾
病構造の時代的变化と現状: 久山町研究.
第67回日本公衆衛生学会総会, 福岡市,
2008.11
11. 清原 裕. 特別講演: 急増する代謝性
疾患の現状と課題: 久山町研究. 第45回
関東甲信地区医学検査学会, 甲府市,
2008.11
12. 清原 裕. 久山町研究から見た診断基
準の妥当性. 〈シンポジウム〉特定健診・
特定保健指導の実践と将来展望. 第6回
日本予防医学会学術総会, 東京都,
2008.11
13. 福原正代, 谷崎弓裕, 土井康文, 秦
淳, 飯田三雄, 清原 裕. 地域住民にお
ける血圧レベルと心血管病発症の関係:
久山町研究. 第19回日本疫学会学術総
会, 金沢市, 2009.1

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

H. 研究協力者

福原正代 (九州大学大学院医学研究院環
境医学分野・特任講師)

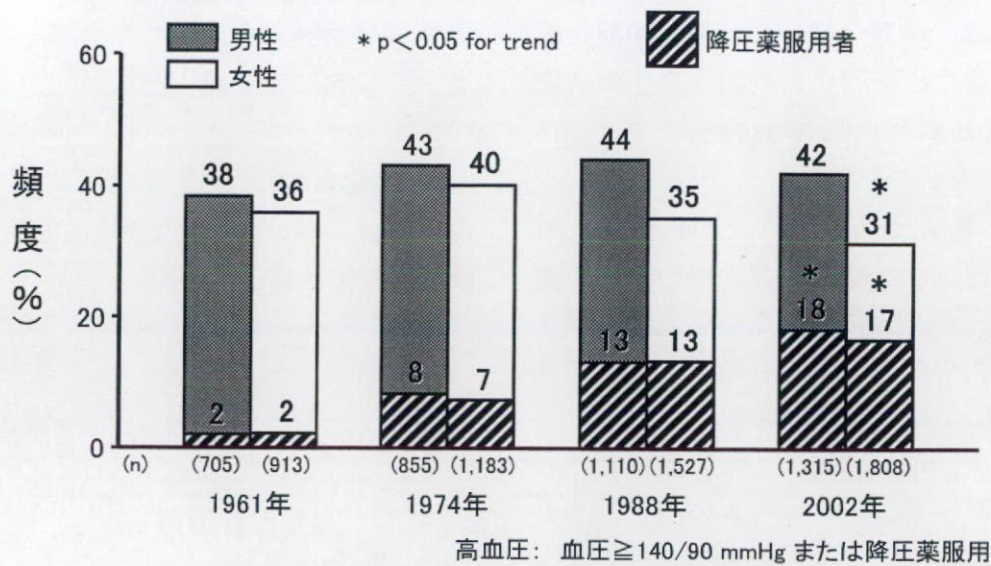


図1. 高血圧頻度の時代的推移
久山町4集団の断面調査, 40歳以上, 年齢調整

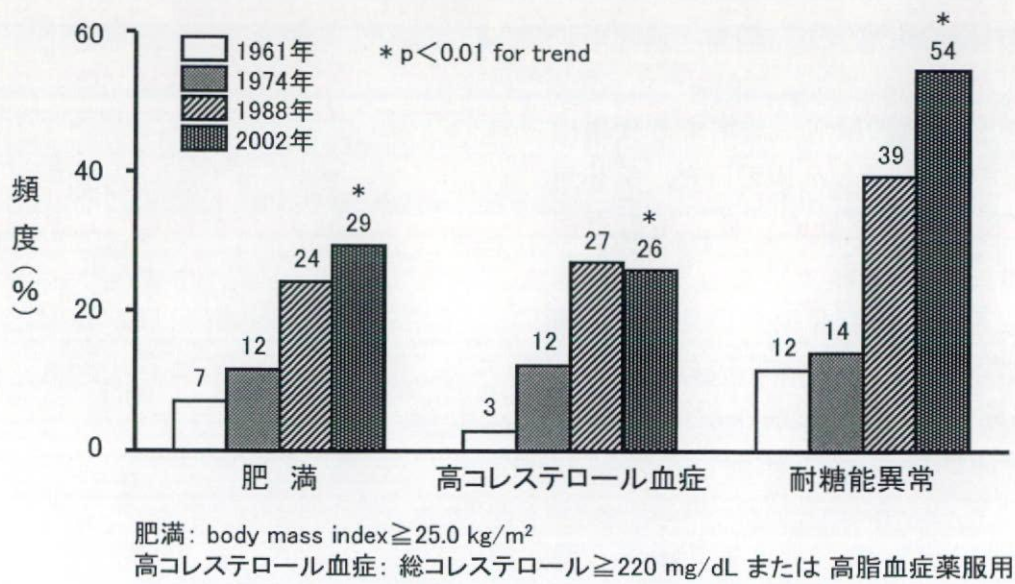
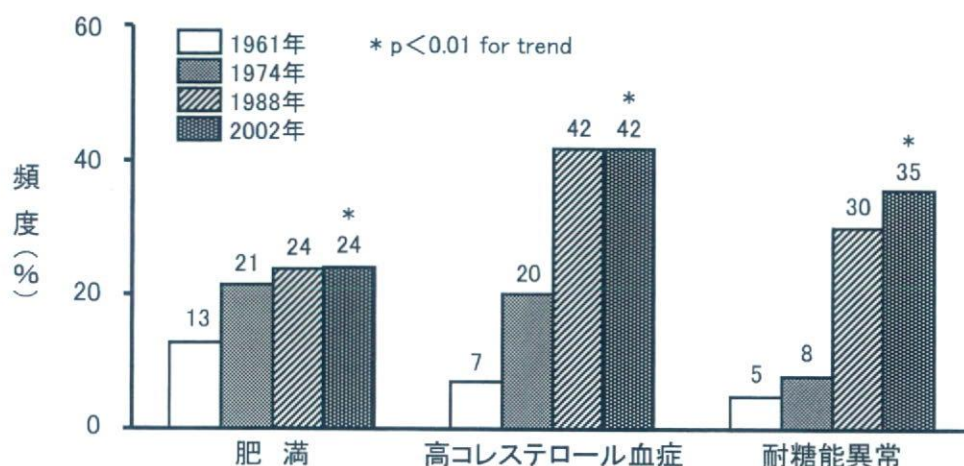


図2. 代謝性疾患の頻度の時代的推移
久山町4集団の断面調査, 40歳以上, 男性, 年齢調整



肥満: body mass index $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$
 高コレステロール血症: 総コレステロール $\geq 220 \text{ mg/dL}$ または 高脂血症薬服用

図3. 代謝性疾患の頻度の時代的推移
 久山町4集団の断面調査, 40歳以上, 女性, 年齢調整

表1. 病型別にみた脳梗塞発症率の時代的推移
 久山町3集団, 40歳以上, 追跡各13年, 年齢調整

	第1集団 1961-1974	第2集団 1974-1987	第3集団 1988-2001	p for trend
男性				
脳梗塞	8.73	5.44	3.85	<0.001
ラクナ梗塞	5.68	2.59	1.59	<0.001
アテローム血栓性脳梗塞	1.88	1.03	1.23	0.27
心原性脳塞栓症	1.08	1.74	1.03	0.43
女性				
脳梗塞	4.28	3.06	2.57	<0.001
ラクナ梗塞	2.41	1.81	1.50	0.003
アテローム血栓性脳梗塞	0.96	0.61	0.54	0.084
心原性脳塞栓症	0.58	0.56	0.53	0.86

発症率: 対1,000人年