

公表論文要訳 3.

Daisaku Yasui, Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Atsuhiko Kanno, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh and Yutaka Imai.

Stroke risk in treated hypertension based on home blood pressure: the Ohasama Study. American Journal of Hypertension. 2010;23:508-14.

【目的】

多くの観察研究や介入研究で降圧治療の脳卒中予防効果が証明されている一方、観察研究では降圧薬服用者の随時血圧レベルは脳卒中発症を予測しないことも報告されている。家庭血圧の優れた予後予測能は多くの研究により明らかとなっているが、降圧薬服用者において家庭血圧レベルと脳卒中発症との関係を検討した報告はない。そこで本研究では、降圧薬服用の有無で層別化し、随時血圧と家庭血圧それぞれの血圧レベルに基づく初回脳卒中発症リスクを比較した。

【方法】

家庭血圧測定と随時血圧測定を行った、岩手県花巻市大迫町の35才以上の住民2,390名を対象とした。回脳卒中発症を追跡し、降圧薬服用者・非服用者において、家庭血圧と随時血圧それぞれの予後予測能をCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

【結果】

対象者の平均観察期間は11.9年、初発脳卒中は242例であった〔降圧薬非服用者：1,690例中116例(6.9%)、降圧薬服用者：700例中126例(18.0%)〕。血圧レベルを随時血圧と家庭血圧それぞれ6段階に分類すると、降圧薬非服用者では、血圧レベルの上昇に伴い脳卒中発症リスクは直線的に増加した(家庭血圧：トレンド $p=0.0006$ 、随時血圧：トレンド $p=0.003$)。一方、降圧薬服用者において、家庭血圧では、血圧レベルの上昇により脳卒中発症リスクは直線的に増加した(トレンド $p=0.004$)が、随時血圧では、有意な傾向を認めなかった(トレンド $p=0.3$)。なお、血圧分類と降圧薬服用の有無の間に有意な交互作用は認めなかった。

【結論】

降圧薬服用の有無にかかわらず、家庭血圧は高い脳卒中発症予測能を有していたが、随時血圧は降圧薬服用者において脳卒中発症リスクとの有意な関連を認めなかった。これより、特に降圧薬服用者において、家庭血圧は脳卒中発症リスクを評価するのに優れた方法であることが示された。また、脳卒中発症に関しては、降圧薬服用者の家庭血圧降圧目標は少なくとも124/79mmHg以下が適当であることが示唆された。

公表論文要訳 4.

Tetsuo Kato, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Taku Obara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Takuo Hirose, Ryusuke Inoue, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai.

Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama study.

American Journal of Hypertension 2010;23:980-6.

【目的】

血圧日間変動は日単位の血圧の“ばらつき”である。これまで我々は一般地域住民において家庭血圧により評価された血圧日間変動の増大は家庭血圧レベルとは独立して予後と関連すること報告した。しかしながら、これまで血圧日間変動の規定因子は明らかになっておらず、どのような対象で血圧日間変動が増大しているかは不明であった。

【方法】

岩手県大迫町（現花巻市）の一般地域住民で、家庭血圧を10日以上測定し、1998年に実施された「生活習慣と健康に関するアンケート調査」に回答した1,215人（男性は465人、女性は750人、平均年齢は62.6±11.6歳）を対象者とした。一般地域住民における血圧日間変動の規定因子を横断的に検討した。

【結果】

朝の収縮期血圧日間変動の増大と独立して有意な関連が認められたのは、女性（ $\beta=0.77$, $p<0.0001$ ）、加齢（ $\beta=0.83$, $p<0.0001$ ）、収縮期家庭血圧高値（ $\beta=0.56$, $p<0.0001$ ）、家庭心拍低値（ $\beta=-0.20$, $p<0.0001$ ）および心拍のSDの増大（ $\beta=0.48$, $p<0.0001$ ）であった。晩の収縮期血圧日間変動の増大と独立して有意な関連が認められたのは、朝の収縮期血圧のSDと同様に女性（ $\beta=0.64$, $p=0.004$ ）、加齢（ $\beta=0.74$, $p<0.0001$ ）、収縮期家庭血圧高値（ $\beta=0.55$, $p<0.0001$ ）、家庭心拍低値（ $\beta=-0.11$, $p=0.03$ ）および心拍のSDの増大（ $\beta=0.41$, $p<0.0001$ ）であり、それらに加え、1日1時間未満の歩行習慣（ $\beta=-0.48$, $p=0.009$ ）についても有意に関連していた。以上の所見は拡張期血圧変動においても同様であった。ただし、晩の拡張期血圧のSDの増大と飲酒習慣（ $\beta=0.53$, $p<0.0001$ ）との間に独立した関連が認められた点が収縮期血圧変動と異なっていた。

【結論】

血圧日間変動増大の規定因子として、女性、加齢、家庭血圧高値、心拍数低値、心拍日間変動増大および飲酒習慣有が認められた。今回示された因子の中で介入可能なものは、家庭血圧および飲酒習慣である。今回示された血圧日間変動減少と関連する因子を考慮に入れた介入により、過大な血圧日間変動を抑制させることを通じて、脳心血管疾患発症リスクを軽減し得る可能性が示唆された。

公表論文要訳 5.

Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Yoriko Shintani, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Manami Nakashita, Shiho Terata, Taku Obara, Takuo Hirose, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh and Yutaka Imai. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: the Ohasama study.

American Journal of Hypertension. 2010;23:1292-8.

【目的】

マグネシウム (Mg) は、生体内において抗炎症作用や抗血小板作用を含む多くの生理学的役割を担っている。また、ARIC 研究において血清 Mg (sMg) 低値が頸動脈内膜中膜複合厚 (IMT) や高血圧発症と関連することが報告されている。一方で、性や年齢などの交絡因子で補正を行うと関連は消失したとする報告もあり、sMg 低値と脳心血管疾患 (CVD) リスクとの関連については一致した見解は得られていない。24 時間自由行動下血圧 (ABP) は、頸動脈肥厚やプラークと密接に関連することが我々の先行研究より示されている。本研究では、我が国の一般地域住民を対象に、sMg と頸動脈病変 (頸動脈 IMT、プラーク) との関連、さらにその関連に ABP が及ぼす影響を横断的に検討した。

【方法】

岩手県大迫町 (現花巻市) の一般地域住民 728 名 (平均年齢 67 歳、男性 32%) を対象とした。頸動脈病変の指標として、頸動脈 IMT (連続変数) 並びにプラークの個数を評価した。まず、sMg (平均値 2.2mg/dL、範囲 1.7~2.8mg/dL) と各種基礎特性の関連を検討した。続いて、sMg と頸動脈病変の関連を、ABP 収縮期を含む危険因子で補正した多変量解析を用いて検討した。さらに、この関連に対する ABP の影響を検討するために次の 4 群を定義した: ①sMg 高 (\geq 中央値 2.2mg/dL) \times ABP 正常 ($<130/80$ mmHg)、②sMg 高 \times ABP 高血圧 ($\geq 130/80$ mmHg)、③sMg 低 (<2.2 mg/dL) \times ABP 正常、④sMg 低 \times ABP 正常。尚、今回用いた ABP 高血圧基準は、大迫研究を含む複数の疫学研究を統合して 10 年間の CVD 予測能を評価した IDACO の報告に基づいている。

【結果】

sMg 低値且つ ABP 高値は各種危険因子とは独立して頸動脈病変と関連していた。特に、sMg が低値の場合 ABP の高低にかかわらず頸動脈病変は有意に高度であった。

【結論】

本研究の結果は、先の ARIC 研究の報告を支持し、さらにその関連が血圧とは独立したものであることを示した。しかし、Mg 摂取量と CVD リスクとの関連を調査した報告は多数存在する一方で、sMg の規定因子あるいは予後予測能を調査した研究は多くはない。また、本研究における sMg と基礎特性並びに頸動脈病変の関連の外的妥当性については、他の疫学研究からの報告の蓄積が必要となろう。

公表論文要訳 6.

Yumiko Watanabe, Hirohito Metoki, Takayoshi Ohkubo, Tomohiro Katsuya, Yasuharu Tabara, Masahiro Kikuya, Takuo Hirose, Ken Sugimoto, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Azusa Hara, Taku Obara, Jun Nakura, Katsuhiko Kohara, Kazuhito Totsune, Toshio Ogihara, Hiromi Rakugi, Tetsuro Miki and Yutaka Imai.

Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study.

Hypertension Research. 2010;33(2):129-34.

【目的】

本態性高血圧症は複数の遺伝的要因が関連する多因子疾患であるが、これまでの研究の多くは単一の遺伝的要因に着目したものであった。また高血圧症診断は白衣効果などのバイアスを含む随時血圧に基づいており、研究デザインも横断的なものがほとんどであった。そこで、本研究では、複数の遺伝子多型と高血圧発症との関連を、白衣効果がなく、再現性が良好で、予後予測能に優れている家庭血圧を用いて縦断的に検討した。

【方法】

大迫町の 40~79 歳の一般住民で、ベースラインで家庭血圧が正常血圧であった 403 名（平均年齢 56 歳、男性 29%）を対象とした。ミレニアム・ゲノム・プロジェクトにおける症例対照研究で高血圧との関連が示された一塩基多型（SNPs）のうち TaqMan 法でタイピング可能であった 36 SNPs と古典的候補遺伝子 15 SNPs の合計 51 SNPs について、12 年間の高血圧発症との関連を検討した。高血圧症は、家庭血圧値 135/85mmHg 以上もしくは降圧薬服用と定義した。

【結果】

対象者 403 名中、150 名（37%）が 12 年後に高血圧を発症した。51SNPs のうち、rs3767489 (regulator of G-protein signaling 2 : RGS2 近傍領域)、rs4961 (α -adducin 1 : ADD1)、rs2236957 (calcium channel, voltage-dependent, alpha 2 / delta subunit 2 : CACNA2D2)、rs769214 (catalase : CAT) の 4 つの SNPs が、交絡因子で補正後も高血圧発症と有意に関連していた。高血圧発症リスクの高かった RGS2 近傍領域の AA 型、ADD1 の AA 型、CACNA2D2 の AA 型、CAT の TT 型および TC 型をリスク多型とし、リスク多型の集積と高血圧発症との関連を検討したところ、これらのリスク多型の数が集積するほど血圧上昇度は有意に大きく ($P=0.02/0.009$)、リスク多型の数が増加するごとに 1.6 倍、2.6 倍、4.6 倍、16.2 倍 ($P=0.2, 0.01, 0.001, 0.006$) と高血圧発症リスクが増大した。

【結論】

家庭血圧を用いた 12 年の追跡により、高血圧発症と関連する 4 つの遺伝子が同定された。これらのリスク多型の組み合わせにより、高血圧発症予測能はさらに増した。これらの SNPs は、日本の一般住民において、オーダーメイド医療に向け、診断や薬物治療において有用な標的になりうる可能性が示唆された。

公表論文要訳 7.

Miki Hosaka, Akira Mimura, Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Katsuhisa Hayashi, Masahiro Kikuya, Michihiro Sato, Takanao Hashimoto, Atsuhiko Kanno, Azusa Hara, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yoshitomo Oka, and Yutaka Imai. Relationship of dysregulation of glucose metabolism with white-coat hypertension: the Ohasama study. Hypertension Research. 2010;33:937-43.

【目的】

家庭血圧測定によって同定可能な白衣高血圧 (WCHT) と仮面高血圧 (MHT) は、ともに脳心血管疾患のリスク因子である。また、75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) は糖尿病の診断に頻用されており、負荷後血糖値の高い予後予測能が報告されている。そこで、本研究では、OGTT に基づく糖代謝異常と、WCHT・MHT との関連性について検討した。

【方法】

本研究の対象者は岩手県花巻市大迫町の一般住民で、家庭血圧を測定し、OGTT を実施した糖尿病と診断されたことのない 466 名 (平均年齢 61 歳) である。対象者を家庭血圧・随時血圧値に基づき次のように分類した。1) 正常血圧群 (家庭血圧 < 135/85mmHg, 随時血圧 < 140/90mmHg)、2) WCHT 群 (家庭血圧 < 135/85mmHg, 随時血圧 \geq 140/90mmHg)、3) MHT 群 (家庭血圧 \geq 135/85mmHg, 随時血圧 < 140/90mmHg)、4) 持続性高血圧群 (家庭血圧 \geq 135/85mmHg, 随時血圧 \geq 140/90mmHg)。

【結果】

空腹時血糖値・OGTT 負荷後 1 時間値・同 2 時間値、および homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-RI) は、WCHT 群・持続性高血圧群で正常血圧群よりも有意に高値であった。また、MHT 群における各血糖値は WCHT 群と正常血圧群の中間域を示した。男女別の解析では女性においてこの関連はより顕著であった。

【結論】

WCHT 群では糖代謝異常の合併率が正常血圧群に比べて高く、これが WCHT の長期的な予後に影響を与えている可能性が示唆された。

公表論文要訳 8.

Atsuhiko Kanno, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Hiroyuki Terawaki, Azusa Hara, Takanao Hashimoto, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Yoh Shishido, Masaaki Nakayama, Kazuhito Totsune, Takayoshi Ohkubo, Yutaka Imai.

Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. Hypertension Research. 2010;33:1192-8.

【目的】

一般地域住民を対象として、24 時間自由行動下血圧値と随時血圧値により定義された白衣高血圧及び仮面高血圧と慢性腎臓病の有病率との関連を検討し、これら 2 種の血圧測定方法により定義された白衣高血圧及び仮面高血圧を同定する意義を明らかにする。

【方法】

本研究は大迫研究の一環として行われた横断的検討である。住民健診を受けた 40 歳以上の男女で、解析に必要な血液及び尿サンプルを有し、24 時間自由行動下血圧を測定した 1023 名を本研究の解析対象者とした。尿蛋白は試験紙法にて (1+) 以上を陽性とし、推算糸球体濾過量の算出には日本人の糸球体濾過量推算式を用いた。慢性腎臓病は尿蛋白陽性かつ/または推算糸球体濾過量が 60ml/min/1.73m² 未満と定義した。白衣高血圧の定義から 24 時間自由行動下血圧は昼間血圧を採用して 140/85mmHg を、随時血圧では 140/90mmHg を各々の高血圧基準値として対象者を正常血圧群、白衣高血圧群、仮面高血圧群及び持続高血圧群の 4 群に分類した。尿蛋白陽性及び慢性腎臓病のオッズ比はそれぞれ関連要因で補正した多重ロジスティック回帰分析により算出した。

【結果】

各群の割合は、正常血圧群 60.0%、白衣高血圧群 15.4%、仮面高血圧群と持続高血圧群はそれぞれ 15.0%及び 9.6%であった。尿蛋白を有するオッズ比は正常血圧群に比べて、白衣高血圧群 2.62 (95%信頼区間, 1.21 - 5.64; P=0.014)、仮面高血圧群 2.99 (95%信頼区間, 1.41 - 6.33; P=0.0042) 及び持続高血圧群 5.23 (95%信頼区間, 2.45 - 11.19; P < 0.0001) であった。同様に、慢性腎臓病を有するオッズ比は正常血圧群に比較して、白衣高血圧群 1.67 (95%信頼区間, 1.03 - 2.71; P = 0.037)、仮面高血圧群 2.29 (95%信頼区間, 1.45 - 3.63; P = 0.0004) 及び持続高血圧群 2.81 (95%信頼区間, 1.66 - 4.75; P = 0.0001) であり、先行研究で示されている仮面高血圧だけではなく、白衣高血圧においても慢性腎臓病有病との関連が示された。

【結論】

慢性腎臓病の有病率は 24 時間自由行動下血圧測定と随時血圧測定とで定義された白衣高血圧及び仮面高血圧と有意に関連しており、一般住民において 24 時間自由行動下血圧測定を用いて白衣高血圧及び仮面高血圧を同定することは、慢性腎臓病有病リスクを評価する上で有用であることが示唆された。

公表論文要訳 9.

Harunori Otani, Masahiro Kikuya, Azusa Hara, Shiho Terata, Takayoshi Ohkubo, Takeo Kondo, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Hiroyuki Terawaki, Masaaki Nakayama, KazuhitoTotsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Shin-Ichi Izumi, Yutaka Imai.

Association between kidney dysfunction and silent lacunar infarcts and white matter hyperintensity in the general population: the Ohasama Study.

Cerebrovascular Diseases. 2010;30:43-50.

【目的】

頭部 Magnetic Resonance Imaging (MRI) により同定される無症候性脳血管障害、すなわちラクナ梗塞及び白質病変 (White Matter Hyperintensities: WMH) は、将来の脳卒中発症と密接に関連することが知られている。従って、無症候性脳血管障害の危険因子を検討することは、症候性脳梗塞・脳血管性認知症の発症・進行予防の観点から重要である。本研究では、無症候性脳血管障害と腎機能障害との関連を検討することを目的とした。

【方法】

頭部 MRI を撮影した岩手県大迫町の 55 歳以上の一般住民をのうち、血清クレアチニンを測定した 1008 人 (平均年齢 66.4 ± 5.7 歳, 男性 32.6%) を解析対象者とした。無症候性脳血管障害として、ラクナ梗塞の数 (0 個, 1~2 個, 3 個以上) 及び WMH (Grade 0~Grade 3) を評価した。腎機能の指標として、Cockcroft-Gault equation による、体表面積で補正したクレアチニンクリアランス (Creatinine Clearance: CCr) を用い、CCr 60 ml/min/1.73m²未滿を腎機能障害ありとした。

【結果】

各種危険因子で補正した多重ロジスティック回帰分析において、腎機能障害はラクナ梗塞と有意な関連を示した (オッズ比 = 1.68; $p = 0.007$)。腎機能障害と 24 時間自由行動下血圧はそれぞれ独立してラクナ梗塞と関連していた。また、たとえ血圧が正常値でも腎機能障害を有する群ではラクナ梗塞を有するオッズ比が有意に高値であった (オッズ比 = 1.62; $p = 0.047$)。腎機能障害と WMH との間に有意な関連は認められなかった。

【結論】

腎機能障害は、各種危険因子とは独立してラクナ梗塞と関連し、24 時間自由行動下血圧とは独立して、また相加的にラクナ梗塞と関連することが示された。腎機能障害は無症候性脳血管障害の危険因子、あるいは予測因子である可能性が示唆された。

公表論文要訳 10.

Rieko Hatanaka, Taku Obara, Daisuke Watabe, Tomofumi Ishikawa, Takeo Kondo, Kazuki Ishikura, Tomoyuki Aikawa, Yoko Aono, Azusa Hara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Nariyasu Mano, Takayoshi Ohkubo, Shin-Ichi Izumi, and Yutaka Imai. Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: The Ohasama Study. *Cerebrovascular Disease*. 2011 ;31(4):329-337.

【目的】

脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) により非侵襲的・定量的な動脈壁の硬さの評価が可能となった。無症候性脳血管障害の代表的な病変であるラクナ梗塞、白質病変は微小血管障害であり、神経学的に無症候の高齢者においても高い頻度で観察され、脳卒中、認知症、うつ状態などのリスクを増加させると言われている。本研究の目的は、PWV による大動脈壁硬化と無症候性脳血管障害との関連を調べ、大動脈壁硬化を基とした脳血管障害の発症メカニズムを探ることである。

【方法】

岩手県大迫町 (現：花巻市大迫町) の住民で症候性脳血管障害を有さない 363 人に対して上腕一足首間の PWV (baPWV) および頭部 MRI 検査が行われた。MRI 検査により、代表的な無症候性脳血管障害であるラクナ梗塞の有無、白質病変の Grade が判定された。まず、全対象者をラクナ梗塞の有無により 2 群に分類し、同様に、白質病変の Grade により、3 群に分類した。続いて、baPWV または systolic blood pressure (SBP) の値により対象者を均等 3 分位群に分け、ロジスティック回帰分析を用いて、PWV と SBP のラクナ梗塞および白質病変を有するリスクを検討した。

【結果】

全対象者 363 人のうち、86 人が 1 個以上のラクナ梗塞を有していた。baPWV はラクナ梗塞を有する群で有意に高値であり、各交絡因子で補正した後も同様に認められた。また、baPWV 低値群を基準とした場合、その他 2 群のラクナ梗塞を有するオッズ比は、baPWV 中間群で 2.48、baPWV 高値群で 2.69 と、baPWV が高くなるほど有意に上昇した。一方、SBP に関しては、SBP 低値群、中間群、高値群でラクナ梗塞を有するオッズ比は同等であった。白質病変については、Grade が上昇するにつれ、baPWV は有意に高値となり、各交絡因子で補正後もこの関連は変化しなかった。また、baPWV 低値群を基準とした場合の白質病変を有するオッズ比は、baPWV 中間群で 1.54、baPWV 高値群で 1.98 と、baPWV が高くなるにつれて上昇したが、SBP については、SBP 低値群、中間群、高値群で白質病変を有するオッズ比は同等であった。

【結論】

PWV により評価される動脈壁硬化は、血圧を含む他の脳心血管疾患の危険因子と独立して、ラクナ梗塞及び白質病変の存在と関連することが示された。大動脈の硬さの指標となる baPWV と、微小血管障害であるラクナ梗塞および白質病変と結びつけるメカニズムとして、大動脈壁硬化の亢進による拍動性ストレスの増加が、脳の微小血管に障害をもたらすことが考えられる。

都市コホート吹田研究からのエビデンス

研究分担者：岡村 智教 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学

研究協力者：宮本 恵宏、小久保 喜弘、渡邊 至、小野 優

（国立循環器病研究センター 予防健診部）

東山 綾

（兵庫医科大学 環境予防医学）

研究要旨 吹田研究は、無作為抽出された市民を対象として2年おきに検査を行うというフラミンガム研究に準じたデザインで1989年に開始され、本邦では珍しい都市住民のみを対象とした疫学研究である。吹田研究では、健康診査、質問紙の郵送や電話調査、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新規発症の疑い例を本人や家族の同意の下、医療機関でのカルテ調査を行うことによって確定診断を行っている。今までデータ解析に用いていたのは2005年末までの発症情報であったが、今年度は発症調査情報の整備を進めて2007年末までのデータを利用可能にした。また心臓については従来、心筋梗塞のみの登録であったが、発症調査の情報を過去に遡って調査し、冠動脈バイパス術や血管形成術（バルーンやステント留置）も含めて冠動脈性心疾患としてエンドポイントの拡大を行い、このデータを用いた解析や論文作成が可能となった。吹田研究では3年前から漸くコホート研究としての研究成果が公表できるようになり、都市コホートとしてその重要性が高まりつつある。今年度の研究成果から、1)NGSP法に換算したヘモグロビンA1c値と脳梗塞の発症に有意な関連を認めた、2)高血糖と血圧高値は循環器疾患の発症に対して交互作用があり、正常血糖では正常高値血圧から、空腹時血糖異常（IFG）では正常血圧から、糖尿病では血圧値にかかわらずリスクの上昇を認めた（基準群は正常血糖かつ至適血圧）、3)軽度から中等度飲酒で循環器疾患発症率が低くなる傾向は γ -GTPが低い場合のみ認め、 γ -GTPが高い者では飲酒量に関わらず飲酒が脳梗塞の危険因子である可能性が示された、4)吹田コホートのデータを用いて日本人の年齢別の脳卒中生涯リスクを算出した、等が示された。また循環器疫学サイト（<http://epi-c.jp/>）において2回にわたり吹田研究が特集記事として掲載された。引き続き吹田研究を継続させ、本邦の都市住民のエビデンスを提示し、診療ガイドラインや健診制度の構築等に役立てていく必要がある。

A. 研究目的

吹田市は、大阪市の北部に隣接する人口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。

国立循環器病研究センター予防健診部（旧国立循環器病センター集団検診部および予防検診部）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。数年前まで吹田研究としては遺伝子多型と高血圧などの危険因子との関連、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）」として示されてきた。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り、漸くこの3年間で本研究班の成果として循環器疾患の発症（脳卒中と心筋梗塞や冠動脈性心疾患）をエンドポイントとした研究成果を公表できるようになった。

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。この他に平成8年に募集された二次コホート集団（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年おきに予防健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後期高齢者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）も行なわれている。ここ数年では、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。

従来、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った。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。さらに毎年、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。健診未受診者や質問紙の未返送者に対し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している。診断基準はUS National Survey of Stroke Criteria（脳卒中）およびMONICA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、最終的な発症の有無や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も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」例として分類してきた。

しかしながら近年、心筋梗塞に至る前に冠動脈インターベンションが行われる例が急増し、心筋梗塞の発症率がマスクされる危険性が指摘されてきた。そこで発症調査時の情報を過去に遡って調査し、冠動脈バイパス術や血管形成術（バルーンやステント留置）も含めて冠動脈性心疾患としてエンドポイントの拡大を行うこととした。これでも処置に至る前の労作時・安静時の狭心症を拾うことはできないが、長い追跡期間中にこれらが心筋梗塞や冠動脈バイパス術、血管形成術に移行すると考えると重篤なものはほぼ把握可能と考えられた。またカルテ調査の同意についても発症後の同意では本人の意思表示が不可能な場合が散見されるため、今年度から健診受診時に将来発症した際のカルテ調査について予め同意を得ることとした。

また分析対象とする追跡期間の延長も行った。昨年度まで吹田コホートの最終追跡年は 2005 年末となっていたが、追跡調査情報の確定を 2007 年末まで延長することとし、その時点までのコホート参加者の情報をレビューした。

今年度後半からは追跡期間が 2007 年末まで、かつ心筋梗塞だけでなく冠動脈性心疾患をエンドポイントにした解析が可能となった。

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疫学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進めてきた。

今年度吹田コホートの解析対象の追跡期間を延長し、エンドポイントを心筋梗塞、脳血管障害から冠動脈性心疾患と脳血管障害に変更した。それに伴う症例数の変化を表 1 に示した。平均追跡期間は 11.7 年から 13.0 年に伸び、エンドポイントも脳血管障害が 214 例から 262 例となった。また心筋梗塞 134 例が虚血性心疾患 192 例となり、今まで原因不明の突然死とされていたケースの一部再分類も行われた。これによりコホート全体の統計学的検出力が高まった。

今年度は以下のような成果を報告できた。以下の研究のうち 2) と 3) は今年度整備したデータベースを用いて解析したものである。対象とした年齢や用いた検査項目の欠損値の状況によって解析対象者数が論文によって異なっていることを最初に述べておく。

1) ヘモグロビン A1c と大血管障害

国内外において HbA1c 値を用いた新しい糖尿病診断基準が提唱されており、健診においても重要な検査となりつつある。

そこで、都市部のコホート研究である吹田研究において、HbA1c 値を用いた新糖尿病診断基準と循環器疾患発症との関連を検討した。吹田研究の初回健診（1989～1994年実施）で循環器疾患の既往がない者で、かつ、HbA1c 値（1990～1991年の受診者において測定）のある1607人（男764人、女843人、平均年齢51.2歳）を対象とした。新しく提唱された糖尿病診断基準により HbA1c 値を HGSP 値に換算して3段階に分け、Cox の比例ハザードモデルを用いて5.9%以下を基準とした時に、6.0～6.4%および6.5%以上における循環器疾患（心筋梗塞、脳卒中）発症の多変量調整後（年齢、性、Body Mass Index、高血圧、高脂血症、糖尿病治療、現在喫煙、現在飲酒を調整）ハザード比を推定した。約12.7年の追跡期間中に70例の循環器疾患の発症を認めた（心筋梗塞24例、脳卒中44例、突然死2例）。HbA1c が高くなるにしたがい、総循環器疾患発症のハザード比は上昇し（trend $p = 0.04$ ）、HbA1c 6.1%以上では3.0(95%CI:1.2-7.4)であった。特に脳梗塞でこの関連が強かった（図1）。

2) 血圧カテゴリーと血糖異常との組み合わせによる循環器病発症との関係

アジア一般住民を対象に血圧カテゴリーと血糖異常との組み合わせによる循環器病発症に関する研究はほとんどない。ベースライン時に循環器病の既往のない5,321人（30～79歳）を平均11.7年追跡した。空腹時血清による血糖値は米国糖尿病協会2003年版による勧告を用いた。血圧カテゴリーは高血圧治療ガイドライン2009年版を用いた。Cox 比例ハザード

モデルを用いて血圧カテゴリーと血糖異常との組み合わせによる循環器病発症リスクを解析した。62,036人年の追跡調査で364人の循環器病発症（198人の脳卒中と166人の冠動脈性心疾患）を認めた。正常血糖群を基準にして、循環器病の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は空腹時血糖異常で1.25(1.00-1.58)、糖尿病で2.13(1.50-3.03)であった。正常血糖でかつ至適血圧の群を基準にすると、循環器病発症リスクの有意な増加は、正常血糖群では正常高値血圧以上の群から、空腹時血糖異常群は正常血圧以上の群から認めたが、糖尿病群では血圧に関わりなく有意なリスク上昇を認めた（図2）。

3) 飲酒、 γ -GTP と循環器病リスク

少量から中等量の飲酒は循環器病を予防するが、血清 γ -GTP高値は循環器病の危険因子である。しかし、少量から中等量の飲酒による循環器病予防作用が γ -GTP 値の高低によらず認められるかは検討されていない。循環器病の既往がない2,336人の吹田コホート男性（禁酒者は除く）を対象に解析を行った（平均追跡期間：12.5年）。対象者はベースライン調査で飲酒に関する問診票に回答し、その回答により非飲酒群（飲酒したことがない）、少量飲酒群（日本酒換算で1合未満/日）、中等量飲酒群（1合以上2合未満/日）、多量飲酒群（2合以上/日）の4群に分類された。また全ての対象者をベースライン調査における血清 γ -GTPの中央値（32IU/L）により γ -GTP高値群（ γ -GTP>32IU/L）及び低値群（ γ -GTP≤32IU/L）に分けた。 γ -GTP高値群・低値群のそれぞれで、非飲酒群に対する各現在飲

酒群の全脳卒中、脳梗塞、冠動脈性心疾患発症に対する多重調整ハザード比を Cox 比例ハザードモデルにより算出した。調整変数は年齢、BMI、HDL コレステロール、中性脂肪（自然対数値）、高血圧・糖尿病・高コレステロール血症の有無、現在喫煙の有無を用いた。すべての現在飲酒群（少量、中等量、多量飲酒群）において、全脳卒中及び脳梗塞の非飲酒群に対する多重調整ハザード比は、 γ -GTP 高値群で高く、 γ -GTP 低値群では低かった。冠動脈性心疾患に対するハザード比は、 γ -GTP 値によらず全ての現在飲酒群において低かった。 γ -GTP が高い者では、飲酒量に関わらず飲酒が脳梗塞の危険因子である可能性が示された（図 3）。

4) 脳卒中の生涯罹患リスク

ヒトが生きている間にどれだけの確率で一定の疾患を発症するかを明らかにすることにより、保健指導や危険因子治療の際の動機づけとして「日本国民の○人に○人は○○病にかかる危険性がある」という形で伝えることが可能になる。一般的には日本人の死因統計を用いて、例えば「日本人の 3 人に 1 人はがんで死亡する」という言い方がよく使われるが、治療法の進歩とともに発症率と死亡率がかい離しつつあるため、罹患リスクは発症をエンドポイントとしたコホート研究でしか算出すべきである。日本人の循環器病の生涯リスクについての検討はほとんどなく、そこで吹田研究のデータを用いて脳卒中の生涯リスクの算出を行った。

その際、別の死因で亡くなった者はそれ以降、脳卒中を発症しないため競合的リスクとして働く。すなわちその分だけ

母集団が少なくなるので、同じ発症率であれば罹患数が少なくなり、結果として生涯罹患リスクは低くなる。表 1 は吹田コホートから算出した性、年齢別の 10、20、30、40 年後および生涯の脳卒中罹患リスク（%）を示している。左側は競合リスクを考慮しない場合、右側は考慮した場合である。競合リスクを考慮した場合の 45 歳男性の脳卒中生涯罹患リスクは 18.93%、45 歳女性では 20.18%であり、男女ともほぼ 5 人に 1 人の割合で脳卒中に罹患する危険性がある。これは年齢が上がるとともに低くなり、75 歳では男性 11.02%、女性 15.75%であった。表には示していないが脳卒中の病型別で最も生涯罹患率が大きいのは脳梗塞であり、45 歳男性で 14.95%、45 歳女性では 15.60%であった。今後は危険因子の保有状況別の生涯罹患リスクを算出する必要がある。

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 30 分以内に到着できる。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わが国の人口は 66%に達しており、今後の健康管理を考えて行く際に非常に貴重な知見となる。

吹田研究における脳卒中と冠動脈性心疾患の発症比率は、国内の先行研究と比べると冠動脈性心疾患の割合が相対的に

高く、ベースライン時に全員空腹時採血が行われ、かつ20年前からウエスト周囲径等も計測されていた。また血圧も厳密な方法で測定されており、今回の血圧と空腹時の血糖値を用いたコホート研究の成果につながっている。またエンドポイントを冠動脈性心疾患に拡充したことによって、今まで検出力が弱くて解析できなかった危険因子についての評価も可能になった。

今年度の報告は、血糖値と循環器病、飲酒の適正值の問題、ヘモグロビンA1cの大血管障害（循環器病）へのリスクなど臨床ガイドライン上必要とされるエビデンスを補強するという点で非常に意義が大きい。過去3年間の計画的な解析により、吹田研究から1) 高血圧（および正常高値血圧）、2) 脂質異常症（LDLコレステロール、トリグリセライド、Non-HDLコレステロール）、3) 耐糖能異常（血糖値、ヘモグロビンA1c）、4) メタボリックシンドローム、5) 肥満、6) 喫煙、7) 飲酒、という主要な古典的危険因子についての論文をすべて公表し得た。

なお今まで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、Regression dilution biasの補正や時間依存の分析も可能である。さらに今まで多くの画像診断や追加血液検査等を過去受診者に対して実施しており、サブクリニカルな指標を独立変数またはエンドポイントとした解析も可能である。

吹田研究の発展によりわが国の循環器疾患予防の疫学研究の推進に貢献することが可能である。

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。これらは将来の各学会の診療ガイドラインで引用され得る知見である。今後さらなる検証を重ねて都市部住民からのエビデンスが発信可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, et al. New diagnosis criteria for diabetes with hemoglobin A1c and risks of macro-vascular complications in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Diabetes Res Clin Pract*; 88: e20-3, 2010
2. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res*; 33: 1238-43, 2010
3. Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, et al. Association with Serum Gamma-glutamyltransferase Levels and Alcohol Consumption on Stroke and Coronary Artery Disease: the Suita Study. *Stroke*, in press

4. Turin TC, Kokubo Y, Murakami Y, et al. Lifetime risk of stroke in Japan. **Stroke**; 41: 1552-4, 2010

学会発表

1. Okamura T. Is Mets the best target to reduce cardiovascular disease and medical expenditures in communities and worksites? シンポジウム. 第42回日本動脈硬化学会総会, 岐阜, 2010
2. 岡村智教. 疫学研究から見たわが国の心血管疾患と危険因子の現状. シンポジウム. 第21回日本疫学会学術総会, 札幌, 2011

H. 知的所有権の取得状況

特になし

表1. 吹田研究サンプルサイズの拡大

2005年末までのデータ(昨年度まで)

平均追跡期間 11.7±4.3年

脳卒中 214

脳出血 32 脳梗塞 142 SAH 22 分類不能 18

心筋梗塞 134

確実 54 疑い 70 突然死 10

2007年末までのデータ(今年度から)

平均追跡期間 13.0±5.1年

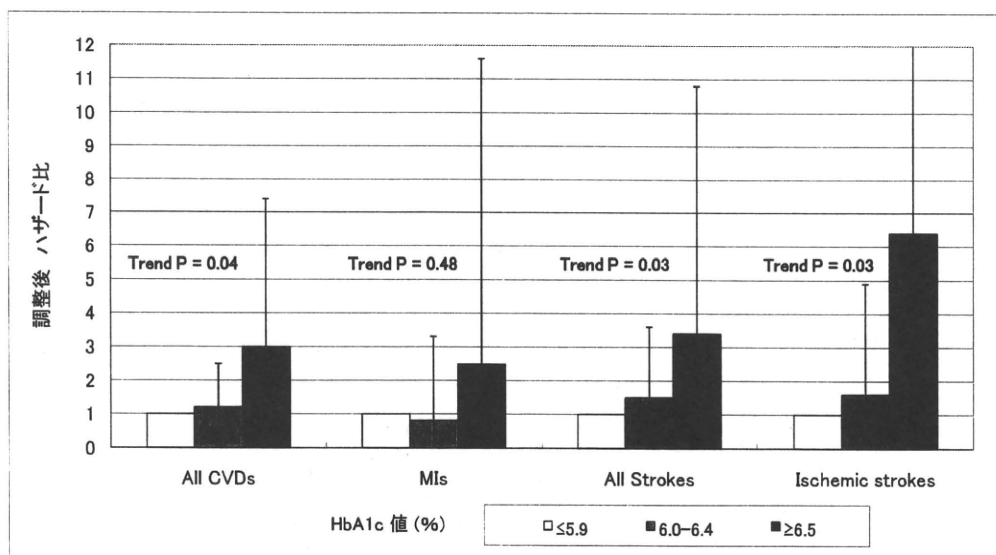
脳卒中 262

脳出血 51 脳梗塞 155 SAH 25 分類不能 31

冠動脈性心疾患 192

確実 62 疑い 78 突然死 6 冠動脈インターベンション 46

図1. HbA1c(NGSP法)による糖尿病診断基準と循環器疾患発症リスク(吹田研究)

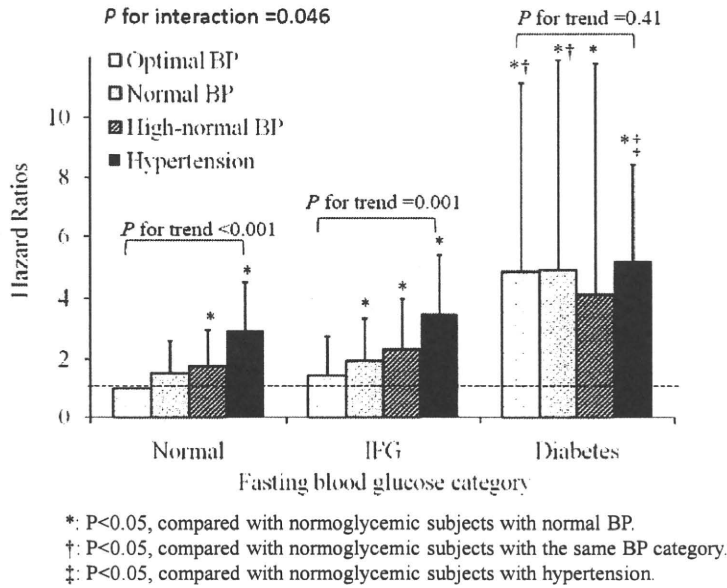


* HbA1c値は National Glycohemoglobin Standardization Program method (NGSP法)による値に変換

* ハザード比は、性、年齢、BMI、高血圧、高コレステロール血症、血降下薬使用、現在喫煙、現在飲酒で調整

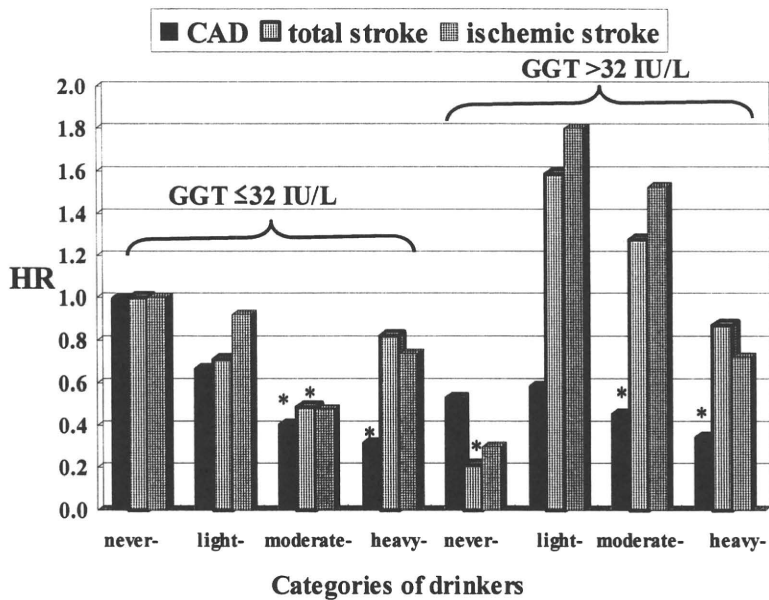
Watanabe M, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2010

図2. 空腹時血糖および血圧と循環器疾患の発症：吹田研究



Kokubo Y, et al. *Hypertens Res* 2010

図3. 飲酒、 γ -GTPと循環器病の発症



Higashiyama A, et al. *Stroke*, in press

表2: 吹田研究から算出した性、年齢別の10~40年後および生涯の脳卒中罹患リスク(%)

性別	年齢	競合リスク(総死亡)を考慮しない場合					競合リスク(総死亡)を考慮した場合				
		中間時点でのリスク				生涯リスク	中間時点でのリスク				生涯リスク
		10年	20年	30年	40年		10年	20年	30年	40年	
全脳卒中											
男性											
	45	0.65	3.27	8.79	18.50	27.93	0.65	3.15	7.90	14.42	18.93
	55	2.62	8.13	17.84		27.27	2.50	7.26	13.77		18.28
	65	5.52	15.23			24.65	4.76	11.27			15.70
	75	9.71				19.14	6.51				11.02
女性											
	45	0.62	2.09	4.62	13.01	24.67	0.61	2.05	4.43	11.55	20.18
	55	1.47	4.00	12.40		24.05	1.44	3.82	10.94		19.57
	65	2.53	10.92			22.58	2.38	9.50			18.13
	75	8.39				20.05	7.12				15.75

Turin T, et al. *Stroke* 2010

業績要約 1

HbA1c (NGSP法) による糖尿病診断基準と循環器病発症リスク：吹田研究

Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Okayama A, Okamura T. New diagnosis criteria for diabetes with hemoglobin A1c and risks of macro-vascular complications in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Diabetes Res Clin Pract* 88: e20-3, 2010.

国内外においてHbA1c値を用いた新しい糖尿病診断基準が提唱されており、健診においても重要な検査となりつつある。また、これまでわが国において、HbA1c値と循環器疾患発症との関連を検討した報告は少ない。そこで、都市部のコホート研究である吹田研究において、HbA1c値を用いた新糖尿病診断基準と循環器疾患発症との関連について検討した。吹田研究の初回健診（1989～1994年実施）で循環器疾患の既往がない者で、かつ、HbA1c値（1990～1991年の受診者において測定）のある1607人（男764人、女843人、平均年齢51.2歳）を対象とし、初回健診時のHbA1c値と循環器疾患発症との関連を検討した。HbA1c値は既に報告されている換算式により米国での値（NGSP法）に換算して解析に用いられた。新しく提唱された糖尿病診断基準によりHbA1c値を3段階に分け、Coxの比例ハザードモデルを用い5.9%下を基準とした時に、同6.0～6.4%および同6.5%以上における循環器疾患（心筋梗塞、脳卒中）発症の多変量調整後（年齢、性、Body Mass Index、高血圧、高脂血症、糖尿病治療、現在喫煙、現在飲酒を調整）ハザード比を推定した。約12.7年の追跡期間中に70例の循環器疾患の発症を認めた（心筋梗塞24例、脳卒中 44例、突然死2例）。HbA1cが高くなるにつれて、総循環器疾患発症のハザード比は上昇し(trend $p = 0.04$)、HbA1c6.1%以上では3.0(95%CI:1.2-7.4)であった。特に糖尿病群で脳梗塞の発症リスクが高く約6倍であった。日本の都市部住民において、HbA1cを用いた新糖尿病診断基準は循環器疾患発症の予測に有用である可能性が示された。

業績要約 2

空腹時血糖および血圧と循環器病の発症

Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Furukawa Y, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Yoshimasa Y. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res*; 33: 1238-43, 2010.

都市部一般住民による血圧カテゴリーと血糖異常との組み合わせによる循環器病発症との関係：吹田研究アジア一般住民を対象に血圧カテゴリーと血糖異常との組み合わせによる循環器病発症に関する研究がほとんどない。本研究はこれらの組み合わせと循環器病発症との関係を日本の地域住民で検討することを目的とした。ベースライン時に循環器病の既往のない 5,321 人（30～79 歳）の日本人を平均 11.7 年追跡した。空腹時血清による血糖値は米国糖尿病協会 2003 年版による勧告を用いた。血圧カテゴリーは高血圧治療ガイドライン 2009 年版を用いた。Cox 比例ハザードモデルを用いて血圧カテゴリーと血糖異常との組み合わせによる循環器病発症リスクを解析した。62,036 人年の追跡調査において、364 人の循環器病発症（198 人の脳卒中と 166 人の虚血性心疾患）がみられた。正常血糖群を基準にして、循環器病、虚血性心疾患、脳卒中の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ、空腹時血糖異常で 1.25 (1.00-1.58)、1.46 (1.04-2.04)、1.11 (0.81-1.52)、糖尿病で 2.13 (1.50-3.03)、2.28 (1.34-3.88)、2.08 (1.29-3.35) であった。正常血糖でかつ至適血圧の群を基準にして、循環器病発症リスクの増加は、正常血糖群では正常高値血圧以上の群より、空腹時血糖異常群は正常血圧以上の群より、糖尿病群ではすべての血圧カテゴリーでみられた（交互作用 P 値 = 0.046）。結論として、この日本人地域住民において正常高値血圧のどの血糖値でも、また正常血圧でかつ空腹時血糖異常において循環器病発症のリスクの増加がみられた。この事象をよりよく理解するために大規模なコホート研究でさらに検討する必要がある。