

### 業績要約 3

#### 飲酒、 $\gamma$ -GTP と循環器病の発症

Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y, Okamura T. Association with Serum Gamma-glutamyltransferase Levels and Alcohol Consumption on Stroke and Coronary Artery Disease: the Suita Study. *Stroke*, in press

少量から中等量の飲酒は循環器疾患を予防するが、血清 $\gamma$ -GTP高値は循環器疾患の危険因子である。しかし、少量から中等量の飲酒による循環器疾患予防作用が $\gamma$ -GTP値の高低によらず認められるかは、国内外において検討されていない。循環器疾患の既往がない2,336人の吹田市住民男性（禁酒者は除く）を対象に、コホート研究を行った（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 $\gamma$ -GTP値の中央値（32IU/L）により $\gamma$ -GTP高値群（ $\gamma$ -GTP>32IU/L）及び低値群（ $\gamma$ -GTP≤32IU/L）に分けた。 $\gamma$ -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、虚血性脳卒中、冠動脈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。全ての現在飲酒群（少量、中等量、多量飲酒群）において、全脳卒中及び虚血性脳卒中の非飲酒群に対する多重調整ハザード比は、 $\gamma$ -GTP高値群で高く、 $\gamma$ -GTP低値群では低かった。冠動脈疾患に対するハザード比は、 $\gamma$ -GTP値によらず全ての現在飲酒群において低かった。 $\gamma$ -GTPが高い者では、飲酒量に関わらず飲酒が虚血性脳卒中の危険因子である可能性が示された。飲酒者では、虚血性脳卒中のリスクをはかる上で $\gamma$ -GTPの測定が重要である可能性がある。

#### 業績要約 4

#### 脳卒中の生涯罹患リスク

Turin TC, Kokubo Y, Murakami Y, Higashiyama A, Rumana N, Watanabe M, Okamura T. Lifetime risk of stroke in Japan. **Stroke** 41: 1552-4, 2010.

ヒトが生存期間中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って、外来診療や保健指導時の動機づけとして「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は有用である。一般的には日本人の死亡統計を用いて、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。しかしながら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り、生涯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算出しすべきである。しかしながら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、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。今回の計算では総死亡が与える競合リスクを考慮した。観察期間中に別の死因で亡くなった場合、それ以降は脳卒中を発症しないためこれは統計学的には Competing Risk 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、その分、生涯罹患リスクは低くなる。本研究では吹田コホートから性、年齢別の10、20、30、40年後および脳卒中生涯罹患リスク(%)を求めた。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る危険性があることがわかった(競合リスクを考慮しないとそれぞれ27.93%と24.67%となる)。これは年齢とともに低くなり、75歳では男性11.02%、女性15.75%であった(競合リスクを考慮しないとそれぞれ19.14%と20.05%となる)。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。

## 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：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年より継続している心血管病の前向きコホート研究である。断面調査の成績をもとに、慢性腎臓病の頻度の時代的推移を検討した。その結果、慢性腎臓病が時代とともに増加傾向にあり、その要因として肥満、高コレステロール血症、糖尿病など代謝性疾患の増加が挙げられた。慢性腎臓病の増加を予防するには、より厳格な高血圧管理とともに、代謝性疾患の是正が重要と考えられる。次に病理解剖検体を用いて、腎機能レベルと冠状動脈硬化との関係性を評価すると、腎機能レベルの低下にともない冠状動脈硬化の重症度が有意に上昇した。また1988年に設定した久山町第3集団を14年間追跡した成績では、75g経口糖負荷試験で判定した糖尿病において、脳梗塞の発症リスクが男女で約2倍と有意に高かった。さらに第3集団を14年間追跡しわが国のメタボリックシンドローム診断検討委員会（日本）、International Diabetes Federation（IDF）、National Cholesterol Education Program（NCEP）の各診断基準によるメタボリックシンドロームと病型別脳梗塞発症の関係性を検討した。その結果、腹部肥満の定義をIDF基準が提唱しているアジア人の腹囲基準（男性90cm以上、女性80cm以上）で置き換えた日本のメタボリックシンドローム基準が脳梗塞およびその全ての病型の発症に対して、有意な危険因子であった。また、1985年から2005年に、65歳以上の高齢者住民を対象として行った老年認知症の有病率調査の成績を比較すると、時代とともにアルツハイマー病の有病率が有意に増え、減少傾向のあった脳血管性認知症の有病率も近年増加に転じた。

### 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、断面調査の成績より、慢性腎臓病（CKD）の時代的推移を検討した。次に病理解剖検体を用いて、腎機能レベ

ルと冠状動脈硬化病変との関係性を評価した。また、追跡調査の結果から耐糖能レベルと心血管病発症の関係性を検討した。さらに、メタボリックシンドローム（MetS）が病型別脳梗塞の発症に及ぼす影響を評価した。

最後に高齢者調査の結果から認知症有病率の時代的推移、病型頻度を検討した。

## 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。1961年、1974年、1988年、2002年の循環器健診を受診した40歳以上の住民から、それぞれ第1集団、第2集団、第3集団、第4集団を設定し、追跡調査を行っている。いずれの集団も受診率は当該年齢人口の80%あるいはそれを超え、追跡率は99%以上と徹底した追跡調査がなされている。さらに、各集団の死亡例の約80%を剖検し、その死因や臓器病変を調べている。平成22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. 慢性腎臓病の時代的推移

血清クレアチニンの測定を開始した1974年以降の3つの集団を対象とした断面調査の成績をもとに、CKD頻度の時代的推移を検討した。CKDの定義はGFR $<60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ または蛋白尿陽性とした。また中等度以上に腎機能が低下したCKD病期3~5（GFR $<60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ ）の頻度の推移をみた。次にCKDの危険因子の時代的推移を検討した。

### 2. 腎機能レベルと冠状動脈硬化病変との関連

久山町住民の連続剖検例のうち、死亡前3年以内に健診をうけた482例から126

例を無作為に選出した。対象例を推定糸球体濾過値（eGFR,  $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）より、60、45-59、30-44、30未満の4群に分類した。各症例の冠状動脈主幹部部3ヶ所を採取し動脈硬化病変を評価した。動脈硬化の評価には、狭窄率、アメリカ心臓病学会分類（AHA分類IからVI型）、石灰化を用いた。AHA分類IVからVI型を動脈硬化進行病変とした。

### 3. 耐糖能レベルが脳梗塞発症に及ぼす影響

1988年の健診で75g経口糖負荷試験を受けた40-79歳の住民のうち、脳卒中および虚血性心疾患の既往歴がない2,421名を14年間追跡した結果より、耐糖能レベルと脳梗塞発症との関係を検討した。まず、対象者を男女別に空腹時血糖値のレベルで100未満、100-109、110-125、126mg/dL以上の4群に分けて脳梗塞発症との関係を検討した。また、対象者を負荷後2時間血糖値120未満、120-139、140-199、200mg/dL以上の4群に分けて、同様の検討を行った。

次にWHO基準（1998年）に基づいた耐糖能レベルと脳梗塞発症との関係を検討した。

### 4. MetSが病型別脳梗塞の発症に及ぼす影響

1988年に久山町健診を受診した40歳以上の住民のうち、脳卒中と虚血性心疾患の既往がなく、腹囲測定と空腹時採血が可能であった2,452名を14年間追跡し、MetSが病型別脳梗塞の発症に及ぼす影響を検討した。

検討に用いたMetSの診断基準は、わが国のMetS診断基準検討委員会（日本）、International Diabetes Federation（IDF）、米国のNational Cholesterol Education ProgramのAdult Treatment Panel III Report（NCEP）の3つである。

## 5. 認知症有病率の時代的推移、病型頻度

1985年、1992年、1998年、2005年に65歳以上の住民を対象とした高齢者調査を繰り返した。ほぼ同一の2段階式方式の調査法をとり、第1段階のスクリーニング調査では長谷川式簡易知能評価スケールやMini-Mental State Examinationなどの神経心理テストを用いて知的レベルの低下者を抽出した。さらに認知症が疑われるものに対して2次調査を行い、家族・主治医からの病歴聴取と神経・理学的所見より、DSM-III、DSM-III-R、柄沢らの老人ぼけの程度の臨床的診断基準、Hachinski虚血スコアを用いて臨床的な認知症の有無、重症度、病型を判定した。

### （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、対象者の個人情報の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。

## C. 研究結果

### 1. 慢性腎臓病の時代的推移

断面調査の成績をもとに、CKD頻度の時代的推移を検討した。CKD病期1～5の

年齢調整後の頻度は、男性では1974年13.8%、1988年15.9%、2002年22.1%と時代とともに有意に上昇した。一方、女性ではそれぞれ14.3%、12.6%、15.3%と明らかな変化は認めなかった（図1）。しかしながら、中等度以上に腎機能が低下したCKD病期3～5（ $GFR < 60 \text{ mL/分/1.73m}^2$ ）の頻度の推移をみると、男性で4.8%、9.4%、15.7%、女性で5.8%、9.9%、11.7%と、男女とも時代とともに有意に増加した（図1）。

CKDの主な危険因子の時代的推移を検討した。まず高血圧（血圧140/90 mmHg以上または降圧薬服用と定義）の頻度の推移をみると、男性では1974年42.0%、1988年44.4%、2002年42.5%とほぼ横ばいであったが、女性ではそれぞれ42.0%、34.7%、31.3%と有意に減少した。この間、降圧薬服用者は時代とともに増え、高血圧者の血圧レベルは男女とも大幅に低下した。

これに対して、代謝性疾患は時代とともに増加しており、肥満（body mass index:  $BMI \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ ）の頻度は、男性では1974年11.3%、1988年24.4%、2002年29.4%、女性ではそれぞれ21.3%、23.9%、23.8%と男女とも有意に増加した。高コレステロール血症（血清コレステロール $\geq 220 \text{ mg/dL}$ または高脂血症薬服用）も、男性では12.4%、27.1%、26.9%、女性では20.3%、41.4%、41.0%と大幅に上昇した。糖尿病（1974年：空腹時血糖 $\geq 126 \text{ mg/dL}$ または随時血糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ 、1988年、2002年：75g経口糖負荷試験で診断）も時代とともに増え、男性では1974年2.5%、1988年14.3%、

2002年20.6%、女性では2.0%、9.0%、11.5%とそれぞれ高頻度になった。以上よりCKD頻度上昇には代謝性疾患の増加が大きく影響していることが示唆される。

## 2. 腎機能レベルと冠状動脈硬化病変との関連

対象者をeGFR値で、60、45-59、30-44、30未満の4群に分類し、冠状動脈の狭窄度を検討した。狭窄度の平均はそれぞれ46.7%、49.2%、51.9%、53.7%でeGFRが低下するほど狭窄率が有意に高くなった。

次に、前述のeGFRレベル4群で冠状動脈硬化進行病変（AHA分類IVからVI型）を有する頻度は、それぞれ33.6%、41.7%、52.3%、52.8%で、eGFRが低いほど動脈硬化が進行していた。多変量解析で年齢、性、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール、high density lipoprotein (HDL) コレステロール、中性脂肪、血清カルシウム・リン積、ヘマトクリット、喫煙、飲酒を調整しても、冠状動脈硬化進行病変を有するオッズ比は腎機能の低下にとともに有意に上昇した（図2）。また、石灰化を有する頻度はeGFR低下とともに高くなり、その関係は多変量調整後も有意であった。

さらにeGFR低下群で、冠状動脈硬化進行病変または石灰化に関連する因子は、高血圧と糖尿病であった。

## 3. 耐糖能レベルが脳梗塞発症に及ぼす影響

追跡期間中に132例の脳梗塞の発症をみた。対象者を男女別に空腹時血糖値のレベルで100未満、100-109、110-125、

126mg/dL以上の4群に分けて、脳梗塞発症率を年齢調整して求めた。その結果、脳梗塞発症率は、空腹時血糖値100mg/dL未満に比較して、126mg/dL以上のレベルから男女ともに有意に上昇した。年齢、BMI、収縮期血圧、心電図異常、血清総コレステロール、HDLコレステロール、喫煙、飲酒、運動習慣で調整した相対危険は、男性で2.2、女性で2.1と有意に高かった。空腹時血糖110-125mg/dlレベルの女性でも脳梗塞発症率の上昇を認めたが、上記の交絡因子で調整すると有意差はなくなった。空腹時血糖値100-109mg/dLのレベルでは、脳梗塞の発症リスクの上昇はなかった。

対象者を負荷後2時間血糖値120未満、120-139、140-199、200mg/dL以上の4群に分けて、同様の検討を行った。負荷後2時間血糖値120mg/dL未満のレベルに比べ、200mg/dL以上のレベルから脳梗塞の発症率が男女ともに有意に上昇し、前述の交絡因子で調整した脳梗塞発症の相対危険は男性で2.7、女性で2.2であった。

さらにWHO基準に基づいた耐糖能レベルと脳梗塞発症との関係を検討した。その結果、糖尿病群では、正常耐糖能群に比べ男女ともに脳梗塞発症率が有意に高かった。女性では、impaired fasting glycemia (IFG) 群の脳梗塞発症率も高い傾向を示したが、対象数が少なく有意差は得られなかった。糖尿病群では、正常耐糖能群に比べて多変量調整後の脳梗塞発症の相対危険が有意に高く、男性2.5、女性2.0であった（図3）。一方、IFG群とimpaired glucose tolerance (IGT) 群では有意ではなかった。

#### 4. MetSが病型別脳梗塞の発症に及ぼす影響

追跡期間中に145例の脳梗塞の発症をみた。脳梗塞はさらに臨床カテゴリーに基づき、ラクナ梗塞72例、アテローム血栓性脳梗塞40例、心原性脳塞栓症33例に分類した。

MetSの有無別に脳梗塞とその病型別の発症について、性、年齢、血清総コレステロール、蛋白尿、心電図異常、喫煙、飲酒、運動習慣を調整した多変量解析で検討した。脳梗塞全体でみると全ての診断基準でMetSは有意な独立した危険因子となった。次に、脳梗塞を病型別にみると、日本基準で定義したMetSはいずれの病型の発症に対しても有意な関連を認めなかった(表)。一方、腹部肥満の定義をIDF基準が提唱しているアジア人の腹囲基準(男性90cm以上、女性80cm以上)で置き換えた修正日本基準で定義したMetSは、全ての病型の発症に対して有意な関連があった。IDF基準では、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症でのみ有意となり、修正NCEP基準では、心原性脳塞栓症に対してのみ有意となった。

#### 5. 認知症有病率の時代的推移、病型頻度

前述の4つの高齢者調査の成績を比較した。性・年齢調整後の全認知症の有病率は、1985年の6.0%から1992年の4.4%にいったん減少したが、その後2005年の8.3%に有意に上昇した(図1)。病型別にみると、VaDの有病率は1985年2.3%、1992年1.5%、1998年1.5%と減少傾向を

示したが、2005年2.5%と上昇傾向に転じた。一方、ADの有病率はそれぞれ1.1%、1.3%、2.3%、3.8%と時代とともに上昇傾向を示し、1985年に比べ1998年から有意差を認めた。その他の認知症の有病率はそれぞれ2.6%、1.7%、1.5%、2.0%と、VaDと同様のパターンを示した。その結果、VaD/ADの有病率比は、1985年は2.1であったが、その後1992年1.2、1998年0.7、2005年0.7に低下した。

#### D. 考察

久山町における疫学調査では、CKDの頻度は時代とともに増加傾向にあった。この間、降圧薬服用者は時代とともに増え、高血圧者の血圧レベルは男女とも大幅に低下した。つまり、久山町では高血圧管理が着実に普及していることから、高血圧がCKDの増加の要因ではないことがうかがえる。一方、肥満、高コレステロール血症、糖尿病など代謝性疾患が増加し、CKD増加の要因となっていることが示唆された。CKDの増加を予防するには、より厳格な高血圧管理とともに、代謝性疾患の是正が重要と考えられる。

また、剖検例の検討から、eGFRの低下が、冠状動脈硬化の重症度と有意に関連していることを示した。このことは、CKD患者は虚血性心疾患の高リスク群と考え、冠状動脈硬化の進行を防ぐために、他の心血管病危険因子の管理が重要であることを示唆している。

今回の検討で、糖尿病は脳梗塞発症の独立した危険因子であり、国内外のコホート研究の結果と一致する。一方、IFGおよびIGTでは、脳梗塞発症と有意な関

連は認めなかった。これまでに久山町研究を含めたいくつかの疫学研究で、IGTにおいて心血管病（脳卒中+虚血性心疾患）のリスク上昇が認められているが、IGTと脳卒中（脳梗塞）の間に有意な関係を認めた報告はほとんどなく、今回の検討を含め、IGTにおける脳卒中のリスクの増加は有意でなかった。糖尿病に至る前の血糖レベルと脳卒中（脳梗塞）の関連についてさらなる検証が必要である。

次に、各診断基準によるMetSと病型別脳梗塞発症の関係を検討した。その結果、腹部肥満の定義をIDF基準のアジア人の腹囲基準（男性90cm以上、女性80cm以上）で置き換えた日本のMetS基準が最も優れた診断基準であることが示唆された。

今回の検討では、時代とともにアルツハイマー病の有病率が有意に増え、減少傾向のあった脳血管性認知症の有病率も近年増加に転じた。VaD/ADの有病率比の検討から、当初のVaD優位から時代とともにAD優位に変化したことがうかがえる。2000年代に入りVaDおよびADの有病率が人口の高齢化を超えて（年齢調整をしても）上昇傾向にある。この要因を検討し、予防対策を考えることが重要である。

## E. 結論

慢性腎臓病と心血管病の予防には、高血圧の治療とともに、代謝性疾患の管理が重要である。

また増加している認知症に対する予防対策が重要となっている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant* 25: 2557-2564, 2010.
2. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Sueishi K, Kiyohara Y. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 55: 21-30, 2010.
3. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 41: 203-209, 2010.
4. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Fukuhara M, Kubo M, Kitazono T, Iida M, Kiyohara Y. The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis* 210:



249-255, 2010.

5. Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, Doi Y, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand* 122: 319-325, 2010.

## 2. 学会発表

1. Nagata M, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama Study. 第74回日本循環器病学会総会, 京都, 2010. 3
2. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Iida M, Kiyohara Y. Non-HDL cholesterol and the development of cardiovascular disease in a general population: the Hisayama Study. 第74回日本循環器病学会総会, 京都, 2010. 3
3. Doi Y, Kiyohara Y. Impact of diabetes on the development of coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study <ESC-JCS Joint Symposium> Recent progress of detection and treatment of ischemic heart disease in diabetes. 第74回日本循環器病学会総会, 京都, 2010. 3
4. 土井康文, 清原 裕. 急増する代謝性疾患が脳梗塞発症に及ぼす影響: 久山町研究 <シンポジウム> 本邦における脳卒中大規模疫学研究による最新の知見. 第35回日本脳卒中学会総会, 盛岡市, 2010. 4
5. 永田雅治, 二宮利治, 土井康文, 福原正代, 秦 淳, 清原 裕. 一般住民におけるメタボリックシンドロームの診断基準と慢性腎臓病発症の関係: 久山町研究. 第46回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会, 東京, 2010. 5
6. 永田雅治, 二宮利治, 清原 裕, 村上義孝, 入江ふじこ, 西連地利己, 岡村智教, 三浦克之, 上島弘嗣, EPOCH-JAPAN研究グループ. 腎機能低下および蛋白尿が心血管病死に及ぼす影響: EPOCH-JAPAN研究. 第53回日本腎臓学会学術総会, 神戸市, 2010. 6
7. 小原知之, 土井康文, 二宮利治, 谷崎弓裕, 秦 淳, 福原正代, 清原 裕. 地域住民における耐糖能レベルが認知症発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第52回日本老年医学会学術集会・総会, 神戸市, 2010. 6
8. Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: results from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *International Academy of Cardiology 15th World Congress on Heart Disease Annual Scientific*

- Sessions 2010, Vancouver, Canada, 2010. 7
9. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Impact of smoking on the development of stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Stroke Society of Australasia 21st Annual Scientific Meeting, Melbourne, Australia, 2010. 9
10. Fukuhara M, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Doi Y, Hirakawa Y, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. The impact of blood pressure on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. <poster> The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Vancouver, Canada, 2010. 10
11. Ninomiya T, Ohara T, Sekita A, Doi Y, Kanba S, Kiyohara Y. Impact of midlife and late-life blood pressure on the development of dementia in Japanese elderly: the Hisayama Study. <poster> The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Vancouver, Canada, 2010. 10
12. 二宮利治, 清原 裕. 高齢者社会における高血圧管理のあり方: 久山町研究 <シンポジウム> わが国の高血圧の代表的疫学コホートとその成果. 第33回日本高血圧学会, 福岡市, 2010. 10
13. Fukuhara M, Ninomiya T, Hata J, Doi Y, Matsumura K, Kiyohara Y. Secular trends in blood pressure control in a Japanese population: the Hisayama Study. 第33回日本高血圧学会, 福岡市, 2010. 10
14. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Doi Y, Fukuhara M, Kiyohara Y. Albuminuria as a risk factor for peripheral arterial disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. The 43rd Annual Meeting and Scientific Exposition of American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010. 11
15. Nagata M, Ninomiya T, Kiyohara Y., Murakami Y, Irie F, Sairenchi T, Okamura T, Miura K, Ueshima H. Proteinuria and kidney function independently predict cardiovascular outcomes: pooled analysis of 7 cohort studies (EPOCH-JAPAN). The 43rd Annual Meeting and Scientific Exposition of American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010. 11
- H. 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
- I. 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)

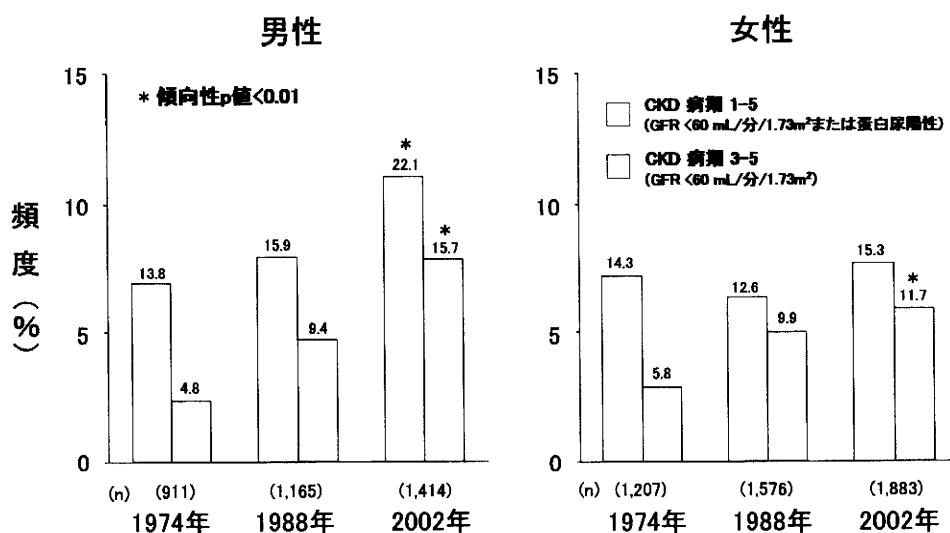


図1. 慢性腎臓病(CKD)の頻度の時代的推移

久山町3集団の断面調査, 40歳以上, 年齢調整

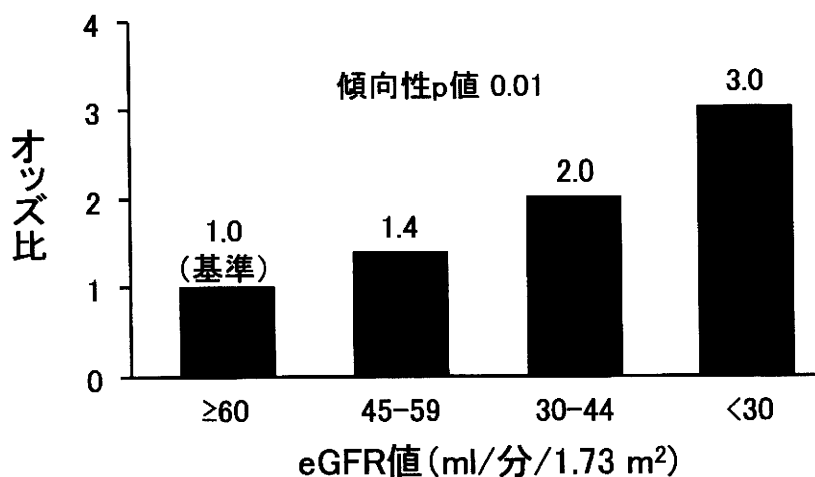


図2. 腎機能レベル別に見た冠状動脈硬化進行病変を有するオッズ比

久山町剖検例 126例, 1988-2005年(多変量調整)

調整変数: 年齢, 性, 高血圧, 糖尿病, 総コレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, CaxP, ヘマトクリット, 喫煙, 飲酒

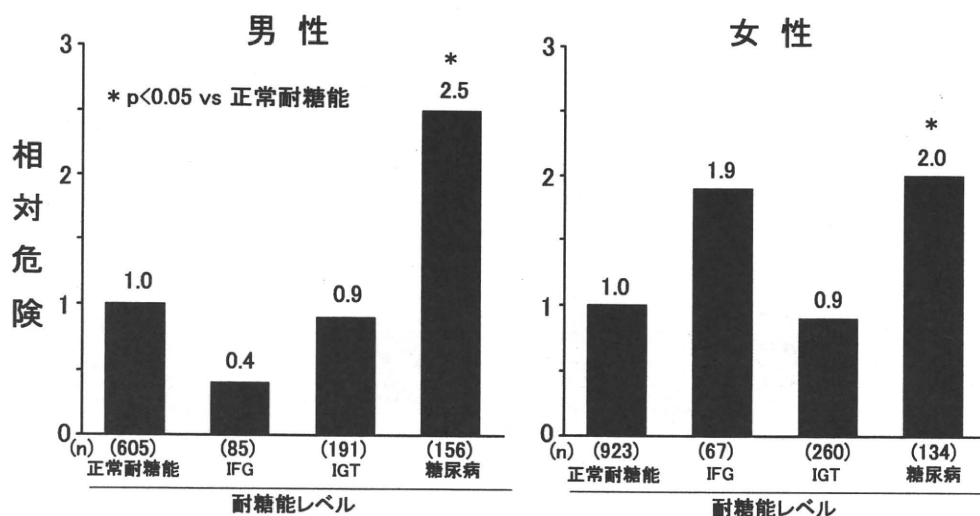


図3. 男女別耐糖能レベル別(WHO分類)にみた脳梗塞発症の相対危険  
 久山町第3集団2,421名, 40-79歳, 1988-2000年, 多変量調整  
 調整因子: 年齢, body mass index, 収縮期血圧, 総コレステロール, HDLコレステロール, 心電図異常, 喫煙, 飲酒, 運動習慣  
 IFG: impaired fasting glycemia, IGT: impaired glucose tolerance

表. MetSが病型別脳梗塞の発症に及ぼす影響  
 久山町第3集団2,452名, 40歳以上, 1988-2002年, 多変量調整

MetSなし群に対するMetSあり群のハザード比	ラクナ梗塞	アテローム血栓性脳梗塞	心原性塞栓症
日本基準	1.50 (0.82-2.72)	1.61 (0.76-3.43)	1.96 (0.87-4.45)
修正日本基準#	1.94* (1.13-3.32)	2.55* (1.25-5.18)	3.94† (1.89-8.22)
IDF基準	1.65 (0.98-2.78)	2.15* (1.06-3.34)	2.69* (1.27-5.68)
修正NCEP基準#	1.35 (0.83-2.22)	1.90 (0.99-3.63)	2.20* (1.08-4.45)

# 腹囲基準を男性90cm以上、女性80cmに修正

調整因子: 性, 年齢, 血清総コレステロール, 蛋白尿, 心電図異常, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

\*P<0.05, †P<0.01対 MetSなし

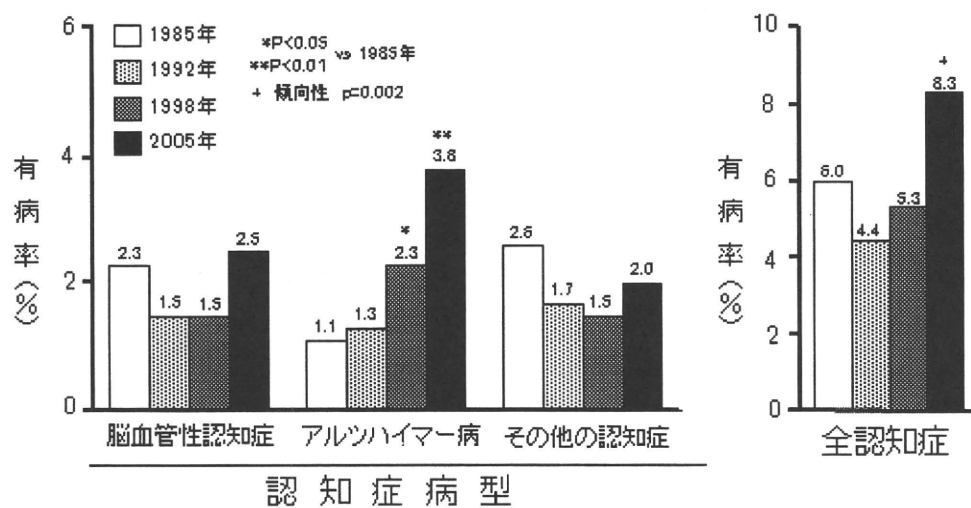


図4. 認知症の病型別有病率の時代的推移  
久山町男女, 65歳以上, 性・年齢調整

## 北海道における疫学研究

研究分担者 齋藤 重幸 札幌医科大学医学部

### 研究要旨

北海道で実施されたコホート研究である端野・壮瞥町研究より慢性腎臓病（CKD）の頻度と経年推移、予後の関する疫学的検討を行った。対象は北海道2町に在住の地域住民で、血清クレアチニン（Cr）値から推定式を用い対象の糸球体濾過値（eGFR）を評価し60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満をCKDと定義した。

断面研究ではCKDの頻度は、一般住民の34.0%であったがステージ4、5の重症例は低率であった。縦断研究よりeGFRの経年変化は1-5mL/min/1.73m<sup>2</sup>程度であり腎機能の経年的減少は、欧米人に比較してむしろ日本人で軽微である可能性があるが、国内外の多くの報告と同様にCKDは心血管疾患の有意なリスクであることは明らかでありこれは高血圧の予後にも影響を与えること考えられた。

端野・壮瞥町研究の成果より加齢、血圧、耐糖能異常、肥満、などは日本人においても有意な腎機能障害進展因子であり、少なくともこれらを考慮したCKD予防と、CKDを考慮した高血圧管理の重要性が示唆される。

### A. 研究目的

わが国の平均余命は男女ともに延伸しているが、個人のADL、QOLを劣化させ、社会的負担を増す、末期腎不全による維持透析者は25万人を越え、毎年3万人余りが新規透析導入を余儀なくされている。その背景には、慢性腎不全管理や透析法の進歩による予後の改善もあるが、生活習慣病を背景とした慢性腎臓病（CKD）の増加があるとされる。また、CKDは透析に至る末期腎不全の原因のみならず心血管疾患の主要な危険因子でもある。CKDは腎障害（糸球体濾過値：60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）が3ヵ月以上継続している状態と定義される。一般住民を対象

としたCKDの理解は末期腎不全の予防、心血管疾患の予防に極めて重要な情報を与える。本稿では我々が北海道の2町で継続している疫学研究から日本人一般住民のCKDの疫学について検討を行った。

### B. 研究方法

#### 端野・壮瞥町研究

端野・壮瞥町研究は今から約30年前の1976年に北海道オホーツク海沿岸に位置する端野町（現在の北見市端野地区）と北海道南西部の洞爺湖に面する壮瞥町において開始された（図1）。本研究の目的は高血圧を含めた心血管疾患の病態解明を目的とす

るものである。両町は同じ北海道内にあり、農業を基盤産業とし、研究当初は同様の人口構成であり、基本的には両町から 1000 人ずつ無作為抽出した対象 2000 名を第一コホートとして追跡、疾患登録を行っている。両町の自然環境の差違は大きく、特に 2 月の室外平均気温は端野町 $-14^{\circ}\text{C}$ 、壮瞥町 $-6^{\circ}\text{C}$ である。

#### 対象と方法

健診は毎年続けられ、今日までの 30 年間にわたり継続されている。健診は早朝空腹時に実施されブドウ糖負荷試験、運動負荷試験、心エコー図、大動脈波伝播速度などの検査が時々住民悉皆的に行われている。尿蛋白、血清クレアチン(Cr)測定は 30 年来の蓄積があり、微量アルブミン定量も最近も継続しており、CKD の基本病態の解析が可能である。また循環器疾患の発症登録から CKD の心血管疾患発症への影響も検討している。

#### CKD 頻度の断研究と縦断研究

対象者は、1991 年および 1992 年に北海道端野町・壮瞥町の住民健診を受診し住民のうち、10 年後の 2001 年および 2002 年に再度健診を受診した住民 1429 名（男平均年齢  $52.5 \pm 8.3$  歳）である。初年度の健診受診時に高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療を既に受けている対象者、血圧が  $140/90\text{mmHg}$  以上である対象者、血清中性脂肪値が  $400\text{mg/dl}$  以上である対象者、OGTT で血糖値が糖尿病型を呈した対象者は除外した。横断研究としては、初年度の検査成績の Jaffe 法により測定された血清クレアチニン値を用いて、MDRD 式により糸球体濾過値 (eGFR) の推算値を算出した。

縦断研究としては、経年的な eGFR の変化を算出し、年齢、血圧、血糖値などの影響を検討した。

#### CKD の予後

また、一般住民での CKD の予後を高血圧(HT)合併有無で検討した。健診で糖尿病患者を除く 1776 名を対象に、eGFR  $< 60\text{ml/min}$  を CKD と判定し、対象を CKD 群と non-CKD 群の 2 群に分けた。さらに収縮期血圧  $\geq 140\text{mmHg}$  かつ/または拡張期血圧  $\geq 90\text{mmHg}$  かつ/または降圧剤内服中の者を HT と判定し、対象を HT(-)CKD(-)群、HT(-)CKD(+)群、HT(+)CKD(-)群、HT(+)CKD(+)群の 4 群に分類した。エンドポイントは心血管疾患(脳卒中、心筋梗塞、狭心症等：CVD)の発症とそれによる死亡とし、1999 年までの最大 8 年間の追跡により各群における CVD イベント発生リスクを比較検討した。

住民健診では、身長と体重を含めた身体計測、保健師による問診、医師による血圧測定、採血を行った。健診は早朝に行われ、全ての対象者は 10 時間から 12 時間の絶食後であった。採血により、血清総コレステロール値 (TC)、血清 high density lipoprotein コレステロール値 (HDL-C)、血清中性脂肪値 (TG)、血糖値 (FPG)、血漿インスリン値 (FPI)を測定した。血圧は、座位で 5 分以上の安静後に水銀柱血圧計を用いて 2 回測定し、その平均値を用いた。

高血圧発症者は、2001 年および 2002 年の健診受診時に血圧が  $140/90\text{mmHg}$  以上、もしくは降圧薬を内服している対象者と定義した。

統計解析は Windows 版 SPSS version 12.0J を用いた。数値は平均 $\pm$ 標準偏差

(SD)で示した。変数間の相関は、Pearsonの積率相関係数を用いて検討した。群間の比較は unpaired t-test を用いた。

### C. 研究結果

#### 断面研究

GFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満のCKDの頻度を算出すると、端野・壮警研究の一般住民での頻度は34.0%であった。このCKDと判定される対象をさらにGFR 10mL/min/1.73m<sup>2</sup>ごとの階層してみると、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満・50mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上が35.8%と大多数を占め、50mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満・40mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上が8.0%、40mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満・30mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上が1.3%であり、30mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満のステージ4、5の重症例は0.2%であり、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満のCKDと判定される一般住民は多いが、その程度は軽度に留まっているものが大半と考えられた。

#### 縦断研究

10年間の追跡調査をしえた1,030名において腎機能の推移を検討した。GFR 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未、60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上のCKDステージ2の平均eGFRは67.8mL/min/1.73m<sup>2</sup>から10年後は66.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>へ、GFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満・30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上のCKDステージ3の平均eGFRは54.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>から55.6mL/min/1.73m<sup>2</sup>へと変化した。これを、GFR 10mL/min/1.73m<sup>2</sup>ごとの階層別に検討しても80mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の各階層では10年間の腎機能の低下は極めて低値

に留まっている。

対象者を正常血圧群 (NT: 収縮期血圧 (SBP) 130mmHg 未満かつ拡張期血圧 (DBP) 85mmHg 未満)、正常高値血圧群 (high NT: SBP130~139mmHg、または DBP85~89mmHg)、の高血圧群 (HT: SBP140mmHg 以上またはDBP90mmHg 以上、もしくは降圧薬内服治療者) の3群に分類し、各群の10年間のeGFRの変化を比較した。10年間のeGFRの変化 ( $\Delta$ eGFR) を単相関で概討すると、年齢に加えてSBPが有意な負の相関を示した。各血圧群の10年間の $\Delta$ eGFRは、図2左のようにNT群で-2.84mL/min/1.73m<sup>2</sup>、high NT群で-3.16mL/min/1.73m<sup>2</sup>、HT群で-4.26mL/min/1.73m<sup>2</sup>と、血圧レベルが上昇するに従ってGFRはより低下する傾向を示した。また興味深いことに、HT群では治療群が非治療群に比較して腎機能低下が少ない傾向を示した (図2右)。

次に50歳未満一般住民での薬物治療者を除く対象にブドウ糖付負荷試験を実施し耐糖能を分類した結果に基づく腎機能の変化について検討した。正常耐糖能群 (NGT: 356名)、IGT群 (IGT: 19名)、糖尿病群 (DM: 19名) に分類すると、10年間の $\Delta$ eGFRは、NGT群で-6.7 $\pm$ 8.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、IGT群で-9.5 $\pm$ 9.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、DM群で-13.5 $\pm$ 8.8 mL/min/1.73m<sup>2</sup>と、耐糖能異常が進行するに従い低下し、DM群はNGT群と比較し有意な低下を認めた (図3)。耐糖能異常、糖尿病はその後の腎機能低下、CKD進展に強く関連する要因であると考えられる。

また同じ集団の初年度BMIと10年間の $\Delta$ eGFRは有意な負の相関が存在し、BMIが



大きくなるほど eGFR の低下が大きいことが示され、肥満が CKD の進展要因であることが伺われる (図 4)。

#### CKD の予後

転居等により追跡不能となった者 168 名を除いた 1608 名が予後解析対象となり (追跡率 90.4%)、平均追跡期間は  $5.7 \pm 2.4$  年であった。観察期間中、CVD イベントは 155 名 (脳卒中 57 名、心筋梗塞 22 名、狭心症 53 名、その他 23 名) であった。HT の有無、CKD の有無で上記の 4 群に分けて検討すると、交絡要因で調整後の CVD イベントに対するオッズ比は、HT(-)CKD(-)群を対照群とした場合、HT(-)CKD(+)群で 1.80 ( $p=0.023$ , 95%CI: 1.08-2.99)、HT(+ )CKD(-)群では 1.89 ( $p=0.015$ , 95%CI: 1.13-3.17)、HT(+ )CKD(+ )群では 2.00 ( $p=0.011$ , 95%CI: 1.18-3.39) であった (図 5)。

#### D. 考察

上述の検討から CKD の有病率を年齢別に解析すると、30 歳代の CKD は 3.7%、40 歳代では 15.0%、50 歳代では 22.6%、60 歳代では 35.1%、70 歳代では 44.7%であるが、80 歳代では 66.7%と 3 人に 2 人が CKD と判定される。欧米の成績とは異なり、高齢者では多くが CKD と判定された。CKD では欧米人と日本人に人種的な差違があり、もともと日本人は腎機能が低く、高齢者でそれが著明となることが考えられる。

一方、年齢別の 10 年間の eGFR の変化の変化を検討すると、高齢になるに従い eGFR 低下の程度は大きくなり、加齢が eGFR の低下要因なることが、このことから明らかである。ただし、いずれの年齢層においても欧

米の報告よりはこの集団での経年的 eGFR 低下の程度は小さいものであった。この欧米との違い理由には摂取蛋白量の相違があると推測されるが、そのほかの食事性の要因、環境要因も含め、今後の検討が必要である。

上述した、性、年齢、血圧と耐糖能、脂質値、肥満などは互いに影響される因子である。重回帰分析でこれらの関連を整理すると収縮期血圧(SBP)のみが有意な独立変数として採択される。少なくとも本集団のような一般住民での解析では eGFR の変化には血圧の影響が大きいと考えられる。今後、インスリン抵抗性、炎症などを加味した検討を行い、高血圧と eGFR 低下のメカニズムを検討する必要がある。

CKD の予後の検討では CKD 群は non-CKD 群と比較して有意に CVD イベント発生リスクが高いことが示された。また HT 単独、CKD 単独でも有意な CVD リスクとなったが、HT と CKD が併存することでより強い CVD リスクとなることが示された。高血圧患者における CVD イベント予防の観点からは、早期に CKD を評価して腎機能を念頭に置いた血圧管理を行うことが重要である可能性が示された。

#### E. 結論

一般住民において日本人の腎機能は欧米人のそれと比較すると、分布が異なる可能性が示され、中央値が日本人の  $70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  と、欧米の  $100\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  と大きく異なる。この点は、eGFR の算定式に寄るところがあり、端野・壮警町研究でも新たな検討が加えられる必要があるが、人種差および環境因子の差は腎機能における民族差を生じる原因の一つと

考えられる。また、腎機能の経年的減少は、欧米人に比較してむしろ日本人で軽微である可能性があるが、国内外の多くの報告と同様にCKDは心血管疾患の有意なリスクであることは明らかでありこれは高血圧の予後にも影響を与えること考えられた。

以上の端野・壮警町研究の成果より加齢、血圧、耐糖能異常、肥満、などは日本人においても有意な腎機能障害進展因子であり、少なくともこれらを考慮したCKD予防と、CKDを考慮した高血圧管理の重要性が示唆される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hypertens Research. 2010; 33: 214-218
2. Hypertens Research. 2010; 33: 511-514.
3. Ther.Res. 2010; 31: 50-55.
4. Endocrine Journal. 2010; 57:811-817.
5. アレルギー・免疫 2010 ; 17 : 98-107.
6. 臨床と研究. 2010 ; 87 : 1611-1613
7. 日老医誌 2011 48 : 71-77.

##### 2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願状況：なし

共同研究者：大西浩文、赤坂 憲、  
三俣兼人、千葉瑞恵、島本和明

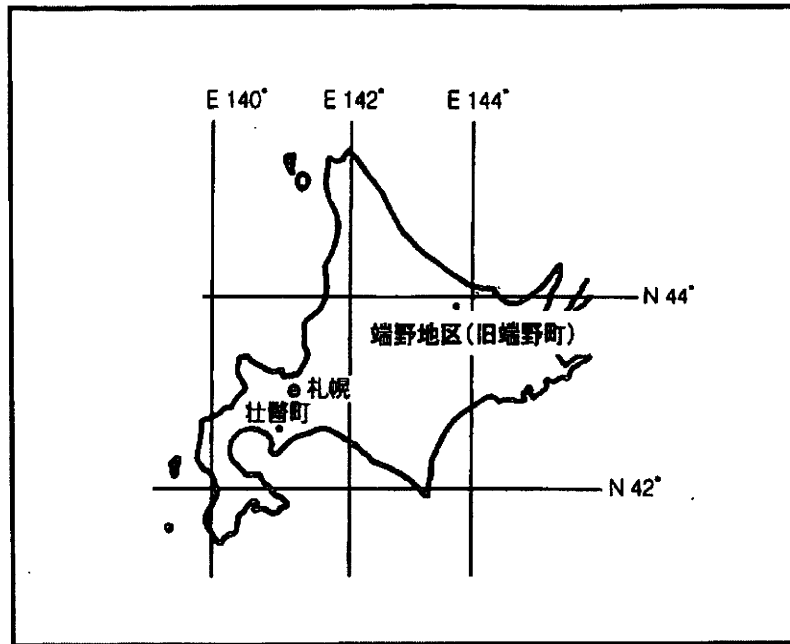


図1 調査地域(端野地区・壮瞥町)の位置

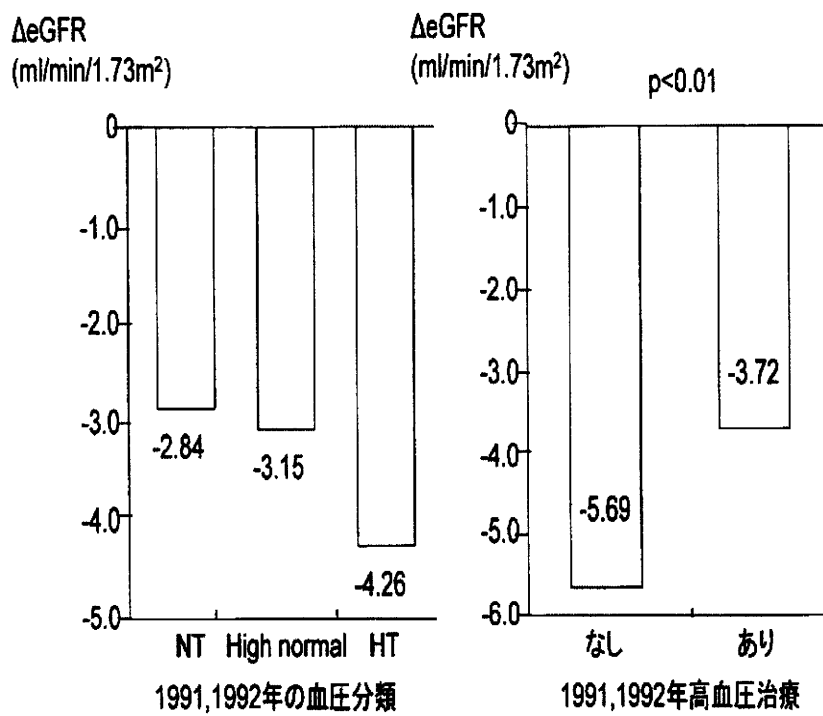


図2 各血圧群における10年間のGFRの変化

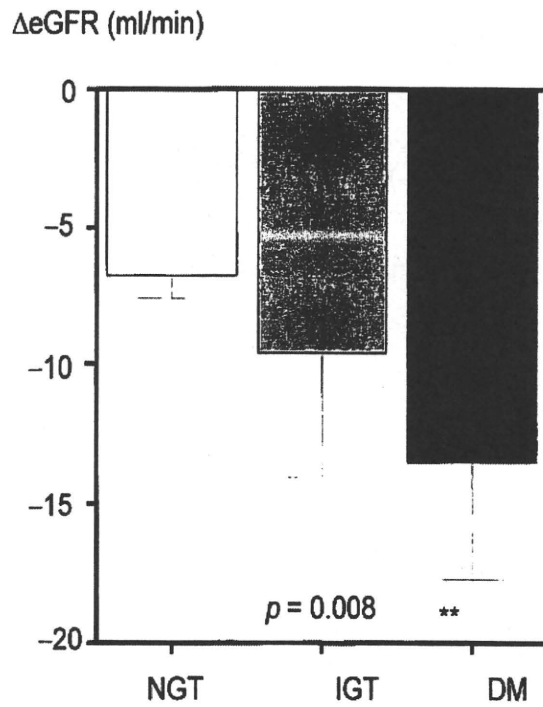


図3 各耐糖能群別の10年後のΔeGFRの変化

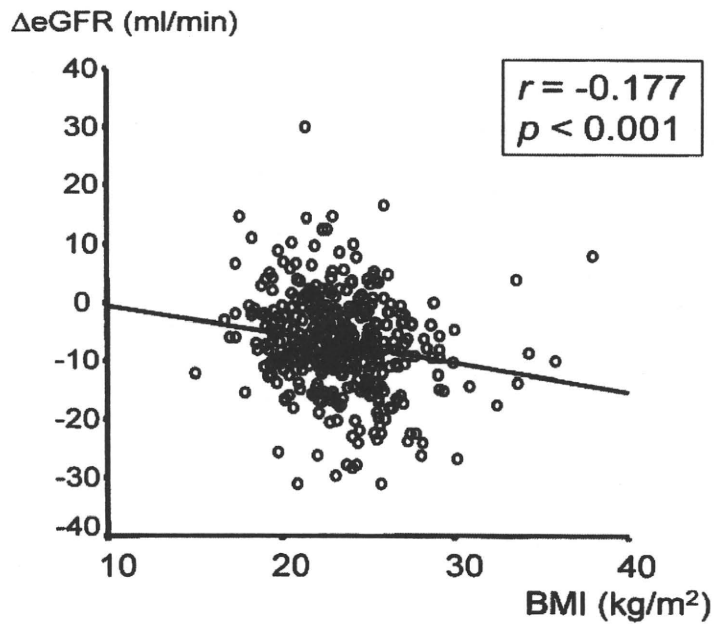


図4 初年度BMIとΔeGFRの相関