



図5 心血管イベントをエンドポイントとしたHTとCKDの有無別各カテゴリの累積生存率

公表論文の要旨

Associations of metabolic factors, especially serum retinol-binding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese-the Tanno and Sobetsu study

日本人における代謝因子、特に Retinol-binding protein4 (RBP4)と血圧の関係について
Endocrine Journal 57 巻 9 号

【研究目的】

Retinol-binding protein4 (RBP4)は glucose transporter 4 (GLUT4)を欠損、もしくは過剰発現させたマウスにおいてインスリン感受性を規定する物質を同定する過程で近年発見された新しいアディポサイトカインである。ヒトにおける最初の報告では RBP4 はインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームと強い関連を示した。今回、日本人の地域一般住民を対象として収縮期血圧とインスリン抵抗性の指標である homeostasis model of insulin resistance (HOMA-R)、炎症の指標である high sensitivity c-reactive protein (hs-CRP)、アディポネクチン、そして RBP4 の関係について検討を行った。

【方法】

北海道端野町・壮瞥町住民健診受診者 718 名のうち、高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療者を除外した男性 153 名 (59.0±13.9 歳)、女性 224 名 (57.0±13.8 歳)を対象とし、身長、体重、血圧値を測定し、早朝空腹時採血を行った。Serum RBP4 は ELISA キット (ドイツ・Immundiagnostik AG 社製) を使用し測定を行った。

【成績】

血清 RBP4 値は男性が女性よりも有意に高値であった。(男性 33.4±14.6mg/L、女性 29.8±14.8mg/L) 収縮期血圧と RBP4 を含めた代謝因子の関連については、男性では収縮期血圧は HOMA-R、hs-CRP、アディポネクチン、RBP4 とそれぞれ有意な関連を認めなかった。女性では収縮期血圧は HOMA-R ($r=0.21$, $p=0.002$)、hs-CRP ($r=0.15$, $p=0.038$)、RBP4 ($r=0.25$, $p<0.0001$) と正の相関を認めた。RBP4 と他の変数の関連については、男性では RBP4 は TC ($r=0.20$, $p=0.011$)、TG ($r=0.19$, $p=0.017$)、HDL-c ($r=0.22$, $p=0.006$) と有意な正の関連を認めた。女性では RBP4 は年齢 ($r=0.17$, $p=0.01$)、収縮期血圧 ($r=0.27$, $p<0.0001$)、拡張期血圧 ($r=0.21$, $p=0.002$)、TC ($r=0.33$, $p<0.0001$)、HDL-c ($r=0.20$, $p=0.003$)、アディポネクチン ($r=0.15$, $p=0.027$) と有意な正の関連を認め、eGFR ($r=-0.25$, $p<0.0001$) と有意な負の関連を認めた。

【考察】

本研究は HOMA-R、hs-CRP に加えて、新しいアディポサイトカインである RBP4 が女性において収縮期血圧と有意な関連を示すことを示した。日本人の地域一般住民を対象とした断面研究で RBP4 と血圧上昇を検討した報告は少なく、本研究の意義は大きいと考えられる。

岩手県北地域コホート研究における追跡と脳卒中罹患状況について

研究分担者 坂田清美 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座教授
研究協力者 小野田敏行 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座講師

研究要旨

岩手県北地域コホート研究は脳卒中の多発地域である岩手県の県北および沿岸の広域の地域住民を対象とする地域ベースのコホート研究である。本研究は対象の地域の面積が 4,850km²（域内人口 24 万人）と広域にわたり、参加者も 26,469 人と大規模なコホートであることを特色とする。大規模な集団の状況を精度よく追跡するためには行政機関の情報の活用が必須と考えられる。本研究では研究開始時より各市町村の理解を得て本人の同意に基づき情報の収集を行っている。また、脳卒中の罹患については県および県医師会が実施する地域脳卒中発症登録事業による地域悉皆的な発症登録を通じて確認を行っている。本コホート研究では、心疾患の発症状況や介護認定状況も収集し、以上の情報を統括したデータベースを構築した。このデータベースから一定の手続きを実施した匿名化データセットを作成して研究解析や保健資料作成に用いている。

本年度は 2009 年度までに行った追跡調査によって得られた結果をデータベースに組み入れ匿名化データセットを作成した。また、死亡者については人口動態調査データとの照合および死亡小票の閲覧を行って死因の確認作業を行った。

対象者の観察期間中の脳卒中罹患は、登録調査時点で脳卒中の既往がない男 8,695 人（48,332 観察人年）のうち 289 人（粗罹患率 598 対 10 万人年）、女 16,893 人（94,544 観察人年）のうち 325 人（同 344）に確認された。型別にみると脳梗塞、脳出血、くも膜下出血はそれぞれ男で 205 人（71%）、73 人（25%）、11 人（4%）、女で 162 人（50%）、113 人（35%）、50 人（15%）であった。

A. 研究目的

岩手県北地域コホート研究は岩手県の県北および沿岸の広域の地域住民を対象とした地域ベースのコホート研究である。岩手県は特に脳血管疾患の年齢調整死亡率が平成17年において男は人口10万対81.4と青森に次いで高く、女も人口10万対44.7と栃木、青森に次いで高い。また、心疾患も男98.1、女47.5といずれも死亡率が高いグループに属している¹⁾。このような地域において、早世や健康寿命の短縮を招く循環器疾患のリスク要因を詳細に検討し、今後の保健施策に資することを目的としている。

循環器疾患の古典的なリスク要因として脂質異常症が挙げられるが、日本人女性においては脂質異常と循環器疾患との関連はまだ十分に明らかにされたとはいえない。日本人女性は世界でも最も長寿であり、特に心疾患の罹患率や死亡率が低いことから、脂質異常症をはじめとする古典的なリスク要因および近年注目される検査項目が循環器疾患罹患や死亡に及ぼす影響を定量的に検討するためには少なくとも1万人規模以上の集団が必要と考えられる。岩手県北地域コホート研究では、地域の基本健康診査の機会を利用して同意取得と開始時調査を行い、追跡には参加者の同意に基づいて行政情報や地域で行う発症登録事業による情報を活用することにより、多数例の追跡が実施できるようにしている。

本年度は2009年度までに行った追跡調査によって得られた結果から匿名化データセットを作成した。また、死亡者に

については人口動態調査データとの照合および死亡小票の閲覧を行って死因の確認作業を行った。

本稿では追跡調査によって得られた対象者の脳卒中の罹患状況について報告する。

B. 研究方法

岩手県北地域コホート研究

平成14年4月から平成17年1月にかけて岩手県二戸、宮古および久慈保健医療圏の18市町村のうち17市町村（人口233,307人）において、市町村の行う基本健康診断会場に調査員を派遣して登録時調査を実施した。健康診断の受診者31,318名（男11,003名、女20,315名）に文書および口頭にて調査の概要を説明し、研究参加および今後の行政機関と医療機関の情報による予後の追跡に同意の承諾と署名を得た者を調査対象とした。同意者は26,469名（同意率84.5%、調査時年齢18歳～95歳、平均62.1歳、標準偏差11.6歳）、うち男9,161名（63.9歳±11.5歳）、女17,308名（61.1歳±11.6歳）であった。

調査項目は基本健康診査の必須項目として既往歴などの問診、身体計測（身長、体重）、血圧測定、検尿（糖、蛋白、潜血）、血液化学検査（総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、AST、ALT、γ-GTP、クレアチニン、血糖）を行なった。また選択項目として心電図、眼底検査、貧血検査（赤血球数、

ヘモグロビン、ヘマトクリット)、HbA1c 検査を一部に実施した。さらに研究のための追加検査にも同意が得られた者については HbA1c (選択項目の対象とならなかった者)、LDL コレステロール、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、高感度 CRP 検査を追加して行った。また、研究目的の問診として健康観、運動状況、食習慣などを確認した。栄養調査では日本動脈硬化縦断研究 (J-A L S) で示された調査票 BDHQ_1 を用いた。研究の概要は公表文献に記載されている^{2)・6)}。

コホート対象者の生死の確認

平成 21 年に各市町村において順次、住民情報の照会または住民台帳の閲覧を行って、全対象者の生死および転出の有無を確認した。死亡の場合には死亡日付を確認して追跡終了とした。転出の場合には転出日付および転出先住所を確認し、転出先がコホート研究対象の市町村の場合には観察継続、研究対象外の地域の場合には追跡終了とした。死亡の場合は死亡日、研究対象外地域への転出の場合は転出日を追跡終了の日付とした。研究対象の地域への転出の場合は転出日、転出のない生存者の場合は照会日または閲覧した台帳の作成日を生死の最終確認日とした。

コホート対象者の脳卒中罹患状況の確認

コホートの全対象者における脳卒中罹患の有無の確認は県および県医師会が実施する岩手県地域脳卒中登録事業による

登録情報を用いて行った。岩手県地域脳卒中登録事業は県および県医師会が全県下医療機関の協力を得て平成 3 年から継続して実施している脳卒中の全数登録調査であり、脳卒中を診療した医師が脳梗塞、脳出血、くも膜下出血および病型不明の脳卒中に分類して登録票を作成し、医師会成人病登録室に送付することにより登録が行われている⁷⁾。コホート対象者の脳卒中罹患について漏れなく把握するため、コホート研究対象地域内で急性期脳卒中の診療を担当する全病院において脳卒中診療担当科の全入院診療録の閲覧を行った。閲覧は、本作業のために医師会が雇用する看護師が各医療機関に出張して行い、既登録と確認できなかった全ての脳卒中例について、登録票を新規に作成して登録室に送付した。送付された各登録票について登録室において重複の確認を行ったうえでデータベースに登録した。診療録の閲覧と登録票の記載方法については研究担当医師が指導し、初回作業に同行して採録基準および登録手順の確認を行った。対象期間の診療録を全て確認してから登録事業の規程に則って資料利用の審査と承認を受けた上で照合作業を登録室において実施した。以上の手続きによりコホート参加者の脳卒中罹患の有無および脳卒中の臨床診断、発症、初診、入院の年月日および転帰などの情報について交付を受けてコホート集団の追跡用データベースに組み入れた。

解析方法

男女別観察開始時年齢階級別に粗死亡

率（対 10 万人年）を求めた。また、5 歳年齢階級毎に観察人年および死亡数を求めてから 40 歳以上のみを対象に昭和 60 年モデル人口を用いて直接法を用いて年齢調整死亡率を求めた。同様に男女別観察開始時年齢階級別に全脳卒中および脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の粗罹患率および年齢調整罹患率を求めた。

倫理面への配慮

登録時調査では健康診断会場に調査員を派遣して受診者に調査の概要を説明し、研究参加および今後の行政機関と医療機関の情報による予後の追跡に同意の署名を得た者を調査対象とした。脳卒中発症登録情報との照合では岩手県地域脳卒中登録運営委員会の定める規程に従って審査を受けて行った。本コホート研究は平成 14 年 4 月に岩手医科大学倫理審査委員会の承認を得て、ヘルシンキガイドラインに従って開始された。

C. 研究結果

表 1 に岩手県北地域コホート研究の参加者について住民情報との照合を行って得られた観察人年と死亡数、粗死亡率および年齢調整死亡率を示す。本報告では追跡調査で生死が確認できなかった 9 人を除いた 26,460 人の結果を示す。観察人年は男 50,757 年（平均 5.54 年）、女 96,756 年（平均 5.59 年）であった。観察された死亡は男 650 人（粗死亡率 12.8 対 1000 人年）、女 400 人（粗死亡率 4.1 対 1000

人年）であった。また、40 歳以上を対象とする年齢調整死亡率は男 9.05 対 1000 人年、女 3.57 対 1000 人年であった。

表 2 に型別にみた脳卒中罹患数と罹患率を示す。登録調査時点で脳卒中の既往が確認できた男 460 人、女 412 人を除いた男 8,695 人、女 16,893 人のうち、観察期間中に男 289 人（粗罹患率 598 対 10 万人年）、女 325 人（同 344）の脳卒中罹患が確認された。年齢階級別にみると男女ともに年齢階級が高いほど罹患率が高くなり、性差が小さくなる傾向がみられた。型別にみると脳梗塞、脳出血、くも膜下出血はそれぞれ男で 205 人（71%）、73 人（25%）、11 人（4%）、女で 162 人（50%）、113 人（35%）、50 人（15%）であった。男のくも膜下出血では年齢階級との間に一定した関連はみられなかった。40 歳以上を対象とする年齢調整罹患率は男 400 対 10 万人年、女 265 対 10 万人年であり、型別にみると脳梗塞、脳出血、くも膜下出血でそれぞれ男 257、124、18 対 10 万人年、女 134、88、43 対 10 万人年であった。

D. 考察とまとめ

本年度は昨年度までに行った全対象者についての生死情報の追跡調査からデータセットを作成した。また、脳卒中および心疾患の地域発症登録を継続して行い、照合結果をデータセットに加えた。さらに要介護認定状況について確認を行った。以上の調査により、前回までのデータ観察人年の男 25,202 人年（平均 2.75 年）、

女 47,024 人年 (平均 2.73 年) に対して男 50,757 年 (平均 5.54 年)、女 96,756 年 (平均 5.59 年) と、ほぼ 2 倍の観察人年のコホート集団となった。

40 歳以上を対象とする脳卒中の年齢調整罹患率では男 400、女 265 対 10 万人年と男女ともに高い罹患率が観察された。わが国の地域発症登録による脳卒中罹患率の検討では、北海道、秋田、長野、滋賀、大阪、愛媛、長崎、沖縄の 35 歳～64 歳人口により年齢調整した脳卒中罹患率が磯村らにより報告されている⁸⁾。比較するため同様の計算を行うと本コホートでは男 169、女 91 対 10 万人年となり、男では北海道 (176)、長崎 (175)、滋賀 (175) に次いで高く、女では長崎 (116)、滋賀 (100)、北海道 (94) に次いで高かった。磯村らの調査時期から本コホート研究開始までおよそ 10 年経過していること、また、本コホートが健診受診者を対象としていることから考えるとかなり高い罹患率であると考えられた。

現在、今年度に収集した死因情報についてデータ化作業を実施中であり、今後、罹患情報を死因情報からも補完して循環器疾患のリスク要因についてより詳細な検討を行う。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, et al. Gender-specific risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide for future onset of congestive

heart failure and mortality in the general population. *Int J Cardiol.* 2010 Aug 20;143(2):124-9.

2) Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Prehypertension subtype with elevated C-reactive protein: risk of ischemic stroke in a general Japanese population. *Am J Hypertens.* 2010 Oct;23(10):1108-13.

3) Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population. *Circ J.* 2010 Mar 25;74(4):792-7.

4) Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta.* 2010 Nov 11;411(21-22):1774-80.

2. 学会発表

1) Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, et al. Poor self-rated health independently contributes to increases in risks for incident cardiovascular disease and all-cause mortality. Nutrition, physical activity and metabolism / cardiovascular disease epidemiology and prevention 2011 scientific sessions. Atlanta, GA : Mar 22-25, 2011.

2) Ohsawa M, Tanno K, Itai K, et al.

- Smoking additively increases risks for death, acute myocardial infarction and stroke among males with chronic kidney disease. Nutrition, physical activity and metabolism / cardiovascular disease epidemiology and prevention 2011 scientific sessions. Atlanta, GA : Mar 22-25, 2011.
- 3) Tonari Y, Ohsawa M, Kubo Y, et al. The combination of CRP level and LDLC/HDL-C ratio can more effectively predict incident myocardial infarction. Nutrition, physical activity and metabolism / cardiovascular disease epidemiology and prevention 2011 scientific sessions. Atlanta, GA : Mar 22-25, 2011.
- 4) Higashiguchi M, Ohsawa M, Tanno K, et al. The higher ratio of dietary Omega-6 PUFA to Omega-3 PUFA independently increases risks for death and incident myocardial infarction among male smokers. Nutrition, physical activity and metabolism / cardiovascular disease epidemiology and prevention 2011 scientific sessions. Atlanta, GA : Mar 22-25, 2011.
- 5) 小野田敏行、丹野高三、大澤正樹、他。地理的要因が脳卒中罹患におよぼす影響について～岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から～。第 21 回日本疫学会学術総会。2011 年 1 月。札幌
- 6) 板井一好、丹野高三、大澤正樹、他。岩手県北地域の死亡、循環器疾患罹患状況および介護認定状況—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から—。第 21 回日本疫学会学術総会。2011 年 1 月。札幌
- 7) 丹野高三、大澤正樹、小野田敏行、他。血清アルブミン値と body mass index の組み合わせと介護認定ならびに死亡との関連—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から—。第 21 回日本疫学会学術総会。2011 年 1 月。札幌
- 8) 斗成陽子、久保祐子、阿部妙子、他。LDL-C/HDL-C 比と高感度 CRP の層別化による中年男性心筋梗塞発症リスク評価—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果—。第 21 回日本疫学会学術総会。2011 年 1 月。札幌
- 9) Tanaka F, Onoda T, Segawa T, et al. Relationship between glomerular filtration rate, albuminuria and the risk of cardiovascular disease in the general population. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会。2011 年 3 月。横浜
- 10) Ohsawa M, Tanno K, Onoda T, et al. Lack of anti-hypertension therapy among people with CKD contributes to four-fold higher risk for stroke. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会。2011 年 3 月。横浜
- 11) Ohsawa M, Tanno K, Onoda T, et al. Regular drinking habit contributes to higher risks for stroke both men and women with CKD. 第 75 回日本循環器

- 学会総会・学術集会. 2011年3月. 横浜
- 12) Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, et al. Prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide level for cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. 第75回日本循環器学会総会・学術集会. 2011年3月. 横浜
- 13) Onodera M, Koeda Y, Segawa T, et al. Plasma B-type natriuretic peptide level is a valid tool for risk stratification of cardiovascular events and death in diabetes subjects. 第75回日本循環器学会総会・学術集会. 2011年3月. 横浜
- 14) Takahashi T, Tanaka F, Segawa T, et al. Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for acute myocardial infarction or sudden death: A community-based longitudinal study. 第75回日本循環器学会総会・学術集会. 2011年3月. 横浜
- 15) Sato K, Tanaka F, Takahashi T, et al. Plasma B-type natriuretic peptide is a potent predictive biomarker for the onset of cardiovascular events in a high risk population. 第75回日本循環器学会総会・学術総会. 2011年3月. 横浜
- 16) Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Impact of lipid ratio indices on the incidence of myocardial infarction and sudden death in the general population. 第75回日本循環器学会総会・学術総会. 2011年3月. 横浜
- 17) Makita S, Onoda T, Ohsawa M, et al. Influence of mild alcohol consumption on cardiovascular diseases in men from the general population. 第75回日本循環器学会総会・学術総会. 2011年3月. 横浜
- 18) 瀬川利恵、田中文隆、肥田頼彦、他. 血漿BNP濃度はメタボリック症候群患者の心血管疾患発症リスクの層別化に有効である. 第84回日本内分泌学会. 2011年4月. 神戸
- 19) 丹野高三. LDL直接測定法の疫学調査への応用. 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会シンポジウム. 2011年7月. 札幌
- F. 知的所有権の取得状況
- 特になし
- 引用文献
- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 都道府県別にみた死亡の状況—平成17年都道府県別年齢調整死亡率の概況—.
- <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/other/05sibou/index.html>
- 2) M Nakamura, et al.: Association between serum C-reactive protein levels and microalbuminuria : A

population based cross-sectional study in northern Iwate, Japan. Internal medicine 43: p919-25, 2004.

- 3) M Ohsawa, et al.: CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. Preventive medicine 41: p651-6, 2005.
- 4) 板井一好, 他: 岩手県北コホート研究の登録時横断解析結果ならびに初期追跡結果 — 介護認定, 脳卒中発症登録に着目した解析結果 —. 岩手公衛誌, 18(2): p.25-41, 2006.
- 5) M Ohsawa, et al.: Cardiovascular risk factors in the Japanese northeastern rural population. Int J Cardiol 137: p226-35, 2009.
- 6) 小野田敏行, 他: 岩手県北地域における死亡、脳卒中と心筋梗塞罹患、心不全発症および要介護認定状況について — 岩手県北地域コホート研究の平均2.7年の追跡結果から —. 日循予防誌, 45(1): p.32-48, 2010.
- 7) 岩手県地域脳卒中登録運営委員会. 2005・2006年岩手県地域脳卒中登録事業報告書. 盛岡:岩手県医師会, 2009.
- 8) 磯村孝二. 地域ベースの長期フォローシステムの研究. 平成5年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告集. 吹田: 国立循環器病センター, 1994:19-20.

表 1 性別年齢階級別にみた観察死亡数と10万人年あたりの死亡率

	観察開始時年齢階級						計	年齢調整* 死亡率
	-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-		
男								
観察人数	298	811	1,519	3,281	2,862	384	9,155	
観察人年	1,692	4,757	8,643	18,252	15,477	1,934	50,757	
観察死亡数 (率)	2 (118)	12 (252)	30 (347)	156 (855)	347 (2242)	103 (5325)	650 (1281)	905
女								
観察人数	800	1,980	4,016	6,095	4,002	412	17,305	
観察人年	4,075	11,171	22,534	34,286	22,470	2,220	96,756	
観察死亡数 (率)	2 (49)	11 (98)	32 (142)	112 (327)	191 (850)	52 (2342)	400 (413)	357

*: 直接法にて40歳以上の昭和60年モデル人口を基準として調整

表2 性別年齢階級別にみた脳卒中型別罹患数と10万人年あたりの罹患率

	観察開始時年齢階級							計	年齢調整* 罹患率
	-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-			
男									
観察人数	298	803	1,480	3,107	2,651	356	8,695		
観察人年	1,692	4,708	8,422	17,302	14,399	1,809	48,332		
全脳卒中数(率)	0(0)	5(106)	24(285)	87(503)	150(1042)	23(1271)	289(598)	400	
脳梗塞	0(0)	2(42)	10(119)	56(324)	117(813)	20(1105)	205(424)	257	
脳出血	0(0)	3(64)	11(131)	27(156)	29(201)	3(166)	73(151)	124	
くも膜下出血	0(0)	0(0)	3(36)	4(23)	4(28)	0(0)	11(23)	18	
女									
観察人数	799	1,970	3,954	5,953	3,829	388	16,893		
観察人年	4,070	11,117	22,203	33,500	21,566	2,087	94,544		
全脳卒中数(率)	0(0)	6(54)	31(140)	103(307)	160(742)	25(1198)	325(344)	265	
脳梗塞	0(0)	3(27)	9(41)	39(116)	95(441)	16(766)	162(171)	134	
脳出血	0(0)	2(18)	12(54)	40(119)	52(241)	7(335)	113(120)	88	
くも膜下出血	0(0)	1(9)	10(45)	24(72)	13(60)	2(96)	50(53)	43	
脳卒中既往ありの男460人、女412人を除く									

*:直接法にて40歳以上の昭和60年モデル人口を基準として調整

公表論文の要約

1) Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Takahashi T, Sakuma M, Kawamura K, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Makita S, Okayama A, On behalf of the Iwate KENCO study groups. Gender-specific risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide for future onset of congestive heart failure and mortality in the general population. *Int J Cardiol.* 2010 Aug 20;143(2):124-9.

日本人の一般集団における性別に層化した BNP (B-type natriuretic peptide) 値と将来の心不全発症および死亡について

背景

血漿 BNP の上昇は、将来の心不全を含む心血管イベントおよび死亡のリスクであることが示唆される。BNP の中央値は一般集団で男性よりも女性で高いことが報告されているが、女性の心不全や死亡率は低い。しかし、性別に BNP が将来の心不全や死亡に及ぼす影響をみた研究はない。

方法

一般集団の 13,466 名 (男 4,527 名、女 8,939 名、中央値 64 歳) について BNP を含むベースラインデータを収集した。BNP の新規の心不全および死亡の予測能について多変量 Cox 回帰を用いて求めた。

結果

平均追跡期間は 2.9 年。BNP の 75 パーセンタイル値以上では、心房細動を含む古典的な心血管リスク因子を調整したハザード比は男 13.4 (95%CI 4.1-43.6, $p < 0.001$)、女 8.5 (2.9-25.3, $p < 0.001$) であった。同様に log BNP では 1 標準偏差上昇毎のハザード比は男 8.8 (3.9-20.1, $p < 0.001$)、女 6.7 (2.9-15.3, $p < 0.001$) であった。ROC 曲線下の面積は CHF 発症に対して男 0.853、女 0.838 と有意であった。また、BNP の上昇は男において 75 パーセンタイル値以上でハザード比 1.8 (1.2-2.8, $p = 0.005$)、1 標準偏差上昇毎で 1.4 (1.0-1.8, $p = 0.024$) であったが、このような関係は女ではみられなかった。

まとめ

BNP の測定は、将来の CHF の発症を強く予測する情報となるとともに、男では全死亡についても予測する。

2) Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Itai K, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Yoshida Y, Kawamura K, Makita S and Okayama A. Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population. *Circ J.* 2010 Mar 25;74(4):792-7.

地域集団の慢性腎疾患における血漿 BNP 値と心血管イベントについて

背景

血漿 BNP 値は腎の機能不全と交絡する。地域コホート集団のうち、腎機能低下者においても BNP が心血管イベント発症のバイオマーカーとして有用かどうかを検討した。

方法と結果

地域住民を対象に、血漿 BNP、血清クレアチニンと尿中蛋白を含むベースラインデータを収集した。推定腎糸球体濾過率 (eGFR) を求めて、eGFR が 60ml/min/1.73m² 未満または蛋白尿ありを慢性腎疾患・定義 1 (CKD-1)、eGFR が 60ml/min/1.73m² 未満を慢性腎疾患・定義 2 (CKD-2) とした。心血管疾患の発症を前向きに調査した。コホート集団を追跡し、CKD-1 の集団では 5,275 観察人年、CKD-2 の集団では 4,350 観察人年を得た。心血管イベントの無発症率は BNP の四分位で最も高い群で 2 つの定義それぞれで最も低い群に比べて高かった ($p < 0.001$)。心血管疾患の古典的な危険因子および心房細動の有無で調整した多変量 Cox 回帰では、心血管イベントの相対危険は BNP の四分位の最も高い群で最も低い群に比べて CKD-1 で 3.51 ($p < 0.01$)、CKD-2 で 4.67 ($p < 0.01$) と有意に高かった。

まとめ

血漿 BNP 値は一般集団のなかの慢性腎疾患においても心血管イベント発症の予測に有用な情報となる。

3) Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Nakamura M, Ogawa A, Kawamura K and Okayama A. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. Clin Chim Acta. 2010 Nov 11;411(21-22):1774-80.

大規模な地域集団における直接測定法と Friedewald の式による LDL コレステロール値の比較

背景

大規模な地域集団において直接測定法による LDL コレステロール値と Friedewald の式による値を比較した。

方法

40 歳から 79 歳までで健常と思われる者のうち、中性脂肪値が 4.52mmol/L 未満の者 21,194 人を対象とした。LDL コレステロール値は enzymatic homogeneous assay により測定した (LDL-C(D))。また、Friedewald の式を用いて推定した (LDL-C(F))。対応のある t 検定、Pearson の相関係数および線形回帰分析を用いて National Cholesterol Education Program (NCEP) の分類との一致度をみた。

結果

空腹時 (n=3,270) および随時 (n=17,924) の検体でともに LDL-C (D) と LDL-C (F) はそれぞれ $r=0.971$ 、 0.955 と強く相関していた。NCEP 分類との一致度は空腹時 84.8%、随時 80.1%であった。しかし 2 測定法の間には中性脂肪が 1.69mmol/L 超において、特に随時の検体でバイアスが認められた。

まとめ

直接法による LDL コレステロール値は Friedewald の式によるものよりも随時の検体でばらつきが少なく、疫学研究においては空腹時、随時の双方で直接法による測定値が有用であるものと思われた。

性・年齢階級別の BMI と全死因死亡リスクの関連

研究分担者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

研究要旨

諸外国より肥満と全死因死亡リスクの関連は加齢とともに弱まると示されている。一方、やせと全死因死亡リスクの関連に対する加齢の影響については、結果が一致していない。そこで、やせの割合が諸外国よりも高い日本人を対象とした大崎国保コホート研究を分析し、BMI と全死因死亡リスクの関連を性・年齢階級別に検討した。BMI が 23.0～24.9 kg/m² の群を基準とした時の多変量補正ハザード比は、やせ (BMI<18.5 kg/m²) の男性では中年者 (40～64 歳) よりも高齢者 (65～79 歳) の方で高く (ハザード比、中年者 ; 1.26、高齢者 ; 1.49)、女性では中年者と高齢者で同程度高い値であった (中年者 ; 1.46、高齢者 ; 1.47)。肥満 (BMI≥30 kg/m²) のハザード比は男女ともに高齢者よりも中年者の方で高い値であった (男性、中年者 ; 1.71、高齢者 ; 1.25、女性、中年者 ; 1.47、高齢者 ; 1.26)。従って、全死因死亡リスクはやせでは高齢男性、中年及び高齢女性で高く、肥満では中年男性・女性で著しい上昇を示した。

研究協力者

永井 雅人 東北大学大学院公衆衛生学分野
渡邊 崇 東北大学大学院公衆衛生学分野

A. 研究目的

諸外国より Body mass index (BMI) と全死因死亡リスクの関連は、年齢階級ごとに異なる可能性が示されている。しかしながら、肥満と全死因死亡リスク上昇の関連については加齢とともに弱まることで一致しているものの、やせに対する加齢の影響については一致した結果が得られていない。この原因はがんや循環器疾患の既往歴がある者の扱い方、交絡要因の調整不足による残余交絡の影響、やせの群が BMI<18.5 kg/m² と定義されていない、対象者が一般地

域住民ではないことなどが考えられる。そこで本研究ではやせの割合が諸外国よりも高い日本の一般地域住民を対象とし、疾病の既往歴や生活習慣についての詳細の情報を得ている大崎国民健康保険加入者コホート研究（大崎国保コホート研究）を用いて年齢階級別の BMI と全死因死亡リスクの関連を検討した。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

①大崎国保コホート研究

大崎国保コホート研究は、宮城県の大崎保健所管内に居住する 40 歳から 79 歳の国民健康保険加入者全員約 5 万名を対象として 1994 年 9 月から 12 月に生活習慣などに関

するベースライン調査を行い、1995年1月以降の死亡を追跡するものである。

ベースライン調査は、性・年齢・身長・体重などの基本的情報、病気の既往歴と家族歴、運動習慣・喫煙習慣・飲酒習慣・食事などの生活習慣、婚姻状況・学歴などの社会的な状況に関する自記式アンケート調査であった。調査は訓練を受けた調査員が対象者宅を訪問して協力を依頼し、同意が得られた者について数日後に調査員が再度訪問して調査票を回収した。対象者 54,966 名に対し、有効回答者数は 52,029 名 (95%) であった。

追跡調査においては、1995年1月から国民健康保険の「喪失異動データ」とのレコードリンケージにより、対象者の死亡または転出による異動を2006年12月31日までの12年間追跡している。

2) 倫理面への配慮

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認のもとに行われている。

3) 本研究における解析対象者

ベースライン調査の有効回答者 52,029 名のうち、1995年1月の追跡開始時までに死亡または転出により異動した者を除外した 51,253 名 (男性; 24,573 名、女性; 26,680 名) が大崎国保コホートの解析対象者である。このうち、ベースライン調査の回答を受けて、がんの既往歴のある者、循環器疾患の既往歴のある者、身長または体重の回答に不備のあった者を除外した 43,972 名で検討を行った。

12年の追跡調査を実施した結果、5,707 名 (男性 3,685 名、女性 2,022 名) の死亡が観察された。

4) 統計解析

性・年齢階級別の BMI と全死因死亡リスクとの関連は、コックス比例ハザードモデルを用いてハザード比 (95%信頼区間) を推定した。

BMI はベースライン調査によって回答の得られた身長と体重から「 $BMI = (\text{体重}(\text{kg}) / \text{身長}(\text{m}^2))$ 」の式より算出し、 $<18.5 \text{ kg/m}^2$ 、 $18.5 \sim 20.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $21.0 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $23.0 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ (基準)、 $25.0 \sim 27.4 \text{ kg/m}^2$ 、 $27.5 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ の7群に分類した。それぞれの群について BMI が $23.0 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ の群を基準とした。年齢階級は 40~64 歳を中年者、65~79 歳を高齢者と分類した。

調整項目としては、モデル1として年齢 (5歳カテゴリ)、喫煙習慣 (非喫煙、過去喫煙、現在喫煙; <20 本/日、現在喫煙; ≥ 20 本/日)、モデル2としてはモデル1に加えて二十歳からの体重変化 ($\leq -10.0 \text{ kg}$ 、 $-5.0 \sim -9.9 \text{ kg}$ 、 $-4.9 \sim +4.9 \text{ kg}$ 、 $+5.0 \sim +9.9 \text{ kg}$ 、 $\geq +10.0 \text{ kg}$)、学歴 (中卒以下、高卒、大卒以上)、配偶者の有無 (有、無)、飲酒習慣 (非飲酒、過去飲酒、現在飲酒)、運動習慣 (<1 時間/週、 $1 \sim 2$ 時間/週、 $3 \sim 4$ 時間/週、 ≥ 5 時間/週)、歩行時間 (<1 時間/日、 ≥ 1 時間/日)、腎疾患の既往歴の有無 (有、無)、肝疾患の既往歴の有無 (有、無) を用いた。モデル3としてはモデル2から観察開始2年以内の死亡を除外した。

C. 研究結果

1) BMI とベースライン調査時の基本特性 (表1~2)

男女ともに BMI が高くなるほど平均年齢が若く、現在喫煙の割合が低下し、二十歳

から+5.0 kg 以上体重が増加した人の割合が高かった。また、配偶者無の割合、歩行時間が<1時間/日の者の割合、身体活動時間が<1時間/週の者の割合がやせと肥満で高い傾向を示した。生涯非飲酒者の割合はやせが最も高かった。学歴が中卒までの割合はBMIが高くなるほど男性は高く、女性は低かった。腎疾患の既往歴有の割合はBMIによって差はなかった。肝疾患の既往歴有の割合は女性のやせにおいてのみ高かった。

3) 性・年齢階級別のBMIと全死因死亡リスクの関連(表3~4)

40~79歳の全年齢を対象としたBMIと全死因死亡リスクの関連は、モデルに関わらず男女ともにやせ及び肥満で有意にリスクが上昇した。

年齢階級別に検討するとモデル2において、男性の全死因死亡リスクは中年者の肥満、高齢者のやせで有意な上昇が観察された。ハザード比(95%信頼区間)は中年者のやせが1.26(0.92-1.73)、肥満が1.71(1.17-2.25)、高齢者のやせが1.49(1.26-1.76)、肥満が1.25(0.87-1.80)であった。女性の全死因死亡リスクは、年齢階級に関わらずやせで高値を示し、肥満は中年者でのみ高値を示した。ハザード比は中年者のやせが1.46(0.96-2.22)、肥満が1.47(0.94-2.27)、高齢者のやせが1.47(1.19-1.82)、肥満が1.26(0.95-1.68)であった。

モデル3で追跡開始2年以内の死亡者を削除した結果においても、傾向はモデル2と同様であった。

D. 考 察

性・年齢階級別のBMIと全死因死亡リスクの関連を検討した結果、男性は中年者においては肥満、高齢者においてはやせで有意にリスクが上昇した。女性は年齢に関わらずやせでリスクが上昇し、肥満は中年者においてやせと同等のリスク上昇を示した。

本研究の長所は欧米諸国よりもやせの割合が高い日本人の一般地域住民を対象としている点である。これより先行研究において不十分であった疾病の既往歴や喫煙習慣・運動習慣などの生活習慣などの交絡要因を考慮した上で、肥満だけでなくやせにおいても性・年齢階級によって全死因死亡リスクとの関連が異なるという結果を明らかにすることができた。また、モデル3において交絡調整以外にも、早期の死亡を除外することにより、質問紙では捉えきれなかった潜在的な疾患がベースラインのBMIとその後の死亡に与える影響を除外した検討も実施した。この検討を行った結果でもモデル2と同様な傾向が示されたことは、やせ及び肥満と全死因死亡リスクの関連が性・年齢階級別に異なっているという因果関係をより確かにしていると考える。

一方、本研究の限界としてBMI自体が脂肪細胞と筋肉の両方を反映しているために肥満の指標としては不十分である点、BMIを自己回答の身長と体重から算出している点が挙げられる。これらの限界は結果をnullに近づけるNon-differential misclassificationであるため、本来の関連はより強いかもしれない。

以上より本研究で観察された結果は、いくつかの限界が含まれているものの、先行研究で残余交絡が疑われる様々な要因を検

討し、肥満だけでなくやせにおいても性・年齢階級によって全死因死亡リスクとの関連が異なるという結果を明らかにした質の高いエビデンスであると考えている。

E. 結 論

BMI と全死因死亡リスクの関連は性・年齢階級別に異なっており、男性は中年者においては肥満、高齢者においてはやせで有意にリスクが上昇した。女性は年齢に関わらずやせで死亡リスクが上昇し、肥満は中年者においてやせと同等のリスク上昇を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Aida J, Kuriyama S, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Osaka K, Tsuji I. The association between neighborhood social capital and self-reported dentate status in elderly Japanese - The Ohsaki Cohort 2006 Study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010; in press.

2) Hozawa A, Kuriyama S, Watanabe I, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Nagai M, Sugawara Y, Nitta A, Li Q, Ohkubo T, Murakami Y, Tsuji I. Participation in health check-ups and mortality using propensity score matched cohort analyses. *Prev Med.* 2010; 51; 397-402.

3) Nagai M, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sugawara Y, Sone T, Hozawa A, Tsuji I. Effect of age on the association between body mass index and all-cause mortality; the Ohsaki cohort study. *J Epidemiol.* 2010; 20; 398-407.

2. 学会発表

1) Wan-Ting Chou, Masako Kakizaki, Yasutake Tomata, Masato Nagai, Yumi Sugawara, Shinichi Kuriyama, Ichiro Tsuji. Weight change since age 20 and cardiovascular disease (CVD) mortality risk; The Ohsaki Study. 第21回日本疫学会学術総会(札幌)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 BMI^aとベースライン調査時の基本特性 (男性)

	BMI (kg/m ²)							p value ^b
	<18.5	18.5~20.9	21.0~22.9	23.0~24.9	25.0~27.4	27.5~29.9	≥30.0	
人数	732	3,677	5,617	5,657	3,726	1,213	416	
平均年齢 (歳) (SD ^a)	64.2 (10.4)	60.2 (10.9)	59.3 (10.6)	58.5 (10.3)	57.7 (10.2)	56.6 (10.1)	56.4 (10.4)	<0.0001
平均体重 (kg) (SD)	47.8 (4.9)	53.5 (4.7)	58.4 (4.9)	63.6 (5.3)	69.2 (5.9)	76.1 (6.8)	85.4 (16.9)	<0.0001
平均身長 (cm) (SD)	165.2 (7.9)	163.3 (6.8)	162.6 (6.7)	162.9 (6.5)	162.9 (6.7)	163.5 (7.1)	161.2 (11.2)	<0.0001
平均BMI (kg/m ²) (SD)	17.5 (1.0)	20.0 (0.7)	22.0 (0.5)	23.9 (0.6)	26.1 (0.7)	28.4 (0.7)	32.9 (5.8)	<0.0001
二十歳からの体重変化 (%)								
≤-10.0 kg	41.9	17.4	7.4	4.1	1.9	2.7	1.5	<0.0001
-9.9~-5.0 kg	28.0	28.2	20.1	10.8	5.7	4.0	3.5	
-4.9~+4.9 kg	27.4	48.2	52.3	38.3	18.6	8.4	6.2	
+5.0~+9.9 kg	2.3	5.1	16.3	29.5	28.4	14.1	7.4	
≥+10.0 kg	0.4	1.1	3.9	17.4	45.5	70.9	81.5	
学歴 (%)								
中卒以下	64.2	63.6	62.8	60.5	58.3	58.9	59.3	<0.0001
高卒	27.2	29.2	30.3	31.5	33.8	33.5	32.8	
大卒以上	8.6	7.2	7.0	8.0	7.9	7.6	7.9	
配偶者の有無 (%)								
有	87.4	88.4	89.2	89.6	89.5	90.6	84.2	0.0072
無	12.6	11.7	10.8	10.5	10.5	9.4	15.8	
喫煙習慣 (%)								
生涯非喫煙	12.9	13.5	16.9	20.5	23.1	24.5	24.9	<0.0001
過去喫煙	26.0	21.2	23.5	25.4	28.7	26.4	23.4	
現在喫煙 (<20本/日)	29.9	28.3	23.8	20.7	16.5	13.9	14.9	
現在喫煙 (≥20本/日)	31.2	37.1	35.7	33.3	31.7	35.2	36.8	
飲酒習慣 (%)								
生涯非飲酒	21.1	16.6	16.3	16.0	15.8	16.4	20.0	<0.0001
過去飲酒	19.9	11.7	10.0	8.4	9.3	7.4	11.3	
現在飲酒	59.0	71.7	73.7	75.6	74.9	76.2	68.7	
歩行時間 (%)								
≥1時間/日	40.1	52.3	51.1	49.9	45.8	45.0	42.8	<0.0001
<1時間/日	59.9	47.7	48.9	50.1	54.2	55.0	57.2	
身体活動時間 (%)								
≥5時間/週	10.1	9.6	9.4	9.3	7.5	7.0	7.0	0.0026
3~4時間/週	6.8	6.3	6.6	6.8	6.8	5.8	3.9	
1~2時間/週	13.5	14.0	15.8	15.2	16.0	17.8	15.8	
<1時間/週	69.7	70.0	68.2	68.8	69.7	69.4	73.4	
腎疾患の既往歴 (%)								
有	4.8	4.1	3.3	3.5	3.5	4.2	2.9	NS ^a
無	95.2	95.9	96.7	96.5	96.5	95.8	97.1	
肝疾患の既往歴 (%)								
有	7.4	6.9	6.1	6.6	7.1	7.6	8.9	NS
無	92.6	93.1	93.9	93.4	92.9	92.4	91.1	

^aBMI, body mass index; SD, standard deviation; NS, not significant

^bp値; χ^2 検定 (カテゴリ変数)、一元配置の分散分析 (連続変数)