

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認を受けて実施しており、情報提供者のプライバシーの保護には厳重な注意を払っている。

C. 研究結果

以下に、本コホートにおいて平成 20-23 年度に得られた主要結果を箇条書きにて記す。

1. 家庭血圧・心拍の日間変動は、各種危険因子とは独立して予後と関連している。
2. 24 時間血圧測定機器において測定される心拍コンポーネントのうち、夜間心拍が総死亡を予測する上で最も重要である。
3. 日本の高血圧診療への家庭血圧測定導入により、総医療費が削減され得る。
4. 未治療者随時高血圧者に対する家庭血圧導入により医療費が削減され得る。
5. JSH 2004 ガイドラインのリスク分類を非高血圧の集団に拡大した場合、家庭血圧・随時血圧のいずれに基づいた場合でも低リスク群から脳卒中発症の有意な増加が捉えられた。
6. 日本人女性におけるウエスト周囲径基準値は、2005 年に提唱された日本版 MS メタボリックシンドローム診断基準の値(90cm)に比べ、より小さい値が適当である。
7. 家庭血圧により定義された仮面高血圧は慢性腎臓病有病リスクと密接に関連している。
8. 果物の摂取が多い群で、家庭血圧により定義された高血圧の有病リスクが低い。
9. 家庭血圧測定による脈圧の脳卒中予測能は高くなく、収縮期血圧の脳卒中予測能が最も優れていた。
10. 晩の家庭血圧は、1 回のみ測定でも随時血圧を凌駕する脳卒中発症予測能を持ち、測定回数の増加によってその予測能はさらに増した。
11. 随時血圧が正常であってもウエスト周囲径や Body Mass Index が高値の場合は、特に男性において、随時血圧正常だが、家庭血圧では高

血圧である仮面高血圧の可能性が高い。

12. 仮面高血圧の無症候性脳血管障害のリスクは正常血圧と比較して高度であり、持続性高血圧と同等であった。一方、白衣高血圧と正常血圧との無症候性脳血管障害のリスクには差が認められなかった。
13. 多量飲酒者は、非飲酒者に比較し、起床 2 時間後の血圧値が有意に高値であり、その後の昼間血圧も持続的に高値であった。
14. 血清セレノプロテイン P 低値は HDL-C 低値と独立して脳卒中の高リスクと関連していた。
15. 日本人男性において、(プロ)レニン受容体遺伝子多型 IVS+169C>T は 24 時間自由行動下血圧値との関連していた。
16. 地域住民におけるサプリメント摂取の関連要因は、性・年齢により異なっていた。
17. 両親の長寿は子の成人後の家庭血圧低値と有意に関連していた。早世群は長寿群より高血圧有病率が高く、家庭血圧高値であった。また、両親の長寿は両親の高血圧歴よりも子の血圧と密接に関連していた。
18. 降圧薬服用歴のない女性において、受動喫煙暴露は家庭血圧高値と関連していた。
19. 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有意な関連を認めなかった。
20. 血圧日間変動増大の規定因子は、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であった。
21. 血清 Mg 低値かつ・自由行動下血圧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、血清 Mg が低値の場合自由行動下血圧の高低にかかわらず頸動脈病変は有意に高度であった。
22. 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。
23. 白衣高血圧群では糖代謝異常の合併率が正

常血圧群に比べて高く、これが白衣高血圧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。

24. 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群及び仮面高血圧群で有意に高かった。

25. 腎機能障害は各種危険因子と独立してラクナ梗塞と関連し、24時間自由行動下血圧とも独立・相加的にラクナ梗塞と関連していた。

26. 脈波伝播速度(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していた。

D. E. 考察および結論

大迫研究では、24時間自由行動下血圧・家庭血圧を中心に数多くのエビデンスを報告してきた。多数の高精度な血圧情報を既に繰り返して調査している大迫研究は、血圧研究の場としてますますその重要性が増すと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Azusa Hara, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52:1045-1050.

2) Atsushi Hozawa, Ryusuke Inoue, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Azusa Hara, Takuo Hirose, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai. Predictive value of ambulatory heart rate in the Japanese general population: the Ohasama Study.

Journal of Hypertension, 2008;26:1571-1576.

3) 福永英史、大久保孝義、小林慎、田巻佑一朗、菊谷昌浩、中川美和、小原拓、目時弘仁、浅山敬、戸恒和人、橋本潤一郎、鈴木一夫、今井潤. 日本の高血圧診療に家庭血圧測定を導入した場合の費用対効果分析. *医療経済研究* 19: 211-232, 2008.

4) Hidefumi Fukunaga, Takayoshi Ohkubo, Makoto Kobayashi, Yuichiro Tamaki, Masahiro Kikuya, Taku Obara, Miwa Nakagawa, Azusa Hara, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, and Yutaka Imai. Cost-effectiveness of the introduction of home blood pressure measurement in patients with office hypertension. *Journal of Hypertension* 2008; 26:685-690.

5) Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Atsushi Sato, Azusa Hara, Taku Obara, Daisaku Yasui, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Junichiro Hashimoto, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Proposal of a risk-stratification system for the Japanese population based on blood pressure levels: the Ohasama study. *Hypertension Research*. 2008;31:1315-1322.

6) Atsushi Sato, Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Azusa Hara, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yoshitomo Oka, Yutaka Imai. Optimal cutoff point of waist circumference and use of home blood pressure as a definition of metabolic syndrome: the Ohasama study. *American Journal of Hypertension*. 2008;21:514-520.

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.

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.

9) Ryusuke Inoue, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Takuo Hirose, Azusa Hara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yoshiaki Kondo, Yutaka Imai. Stroke risk of blood pressure indices determined by home blood pressure measurement: The Ohasama Study. *Stroke*. 2009;40:2859-61.

10) Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Azusa Hara, Takuo Hirose, Daisaku Yasui, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Repeated evening home blood pressure measurement improves prognostic significance for stroke: a 12-year follow-up of the Ohasama study. *Blood Pressure Monitoring*, 2009;14:93-8.

11) Kei Asayama, Atsushi Sato, Takayoshi Ohkubo, Akira Mimura, Katsuhisa Hayashi, Masahiro Kikuya, Daisaku Yasui, Atsuhiko Kanno, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai. The association of masked hypertension and waist circumference as an obesity-related

anthropometric index for metabolic syndrome: the Ohasama study. *Hypertension Research* 2009; 32:438-43.

12) Azusa Hara, Takayoshi Ohkubo, Takeo Kondo, Masahiro Kikuya, Yoko Aono, Sugiko Hanawa, Kyoko Shioda, Sayaka Miyamoto, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takuo Hirose, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Shin-Ichi Izumi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai. Detection of silent cerebrovascular lesions in individuals with "masked" and "white-coat" hypertension by home blood pressure measurement: The Ohasama Study. *Journal of Hypertension*. 2009 ;27:1049-55.

13) Manami Nakashita, Takayoshi Ohkubo, Azusa Hara, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Takuo Hirose, Megumi Tsubota-Utsugi, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh and Yutaka Imai. Influence of alcohol intake on circadian blood pressure variation in Japanese men: the Ohasama study. *American Journal of Hypertension* 2009; 22: 1171-1176

14) Hiroshi Koyama, R Abdulah, Takayoshi Ohkubo, Yutaka Imai, Hiroshi Satoh, Kenichi Nagai. Depressed serum selenoprotein P: possible new predictor of increased risk for cerebrovascular events. *Nutrition Research*. 2009 ;29:94-9.

15) Takuo Hirose, Masahiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ken Sugimoto, Tomohiro Katsuya, Takayoshi Ohkubo, Junichiro Hashimoto, Hiromi Rakugi, Kazuhiro Takahashi, Yutaka Imai. Association of (pro) renin receptor gene polymorphism with blood pressure in Japanese men: the Ohasama study. *American Journal of*

Hypertension. 2009;22:294-9.

16) 原梓、大久保孝義、小原拓、坪田 (宇津木) 恵、菊谷昌浩、目時弘仁、井上隆輔、浅山敬、戸恒和人、星晴久、細川徹、佐藤洋、今井潤. サプリメント摂取者の人口学的特性及び生活習慣に関する研究—大迫研究. 医薬品相互作用 究. 2009;33:7-13.

17) Yumiko Watanabe, Hirohito Metoki, Takayoshi Ohkubo, Takuo Hirose, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Azusa Hara, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai. Parental longevity and offspring's home blood pressure: the Ohasama study. *Journal of Hypertension* 2010 ;28:272-7.

18) Mami Seki, Ryusuke Inoue, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Azusa Hara, Hirohito Metoki, Takuo Hirose, Megumi Tsubota-Utsugi, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. *Journal of Hypertension* 2010 ;28:1814-1820.

19) 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.

20) 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.

21) 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.

22) 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;33:129-34.

23) 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.

24) 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.

25) 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, Kazuhito Totsune, 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.

26) 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 ;31:329-337.

2. 学会発表

1) Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Atsuhiko Kanno, Azusa Hara, Takuo Hirose, Yasui D, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Evening home blood pressure predicts stroke risk independent of morning home blood pressure among non-drinkers: The Ohasama study. The 22nd Scientific Meeting of the

International Society of Hypertension, PS05/MON/30, *J Hypertens*. 2008; 26: S93.

2) 後ノ上健太, 菊谷昌浩, 大久保孝義, 原梓, 目時弘仁, 浅山敬, 井上隆輔, 小原拓, 廣瀬卓男, 橋本潤一郎, 戸恒和人, 星晴久, 佐藤洋, 今井潤. 自由行動下心拍短期変動と家庭心拍日間変動の規定要因に関する検討: 大迫研究. 第31回日本高血圧学会学術総会, C0-7-33, 第31回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 2008; 214.

3) 井上隆輔, 大久保孝義, 菊谷昌浩, 浅山敬, 目時弘仁, 原梓, 廣瀬卓男, 菅野厚博, 小原拓, 星晴久, 橋本潤一郎, 戸恒和人, 佐藤洋, 根東義明, 今井潤. 家庭ダブルプロダクトと予後~大迫研究より. 第31回日本高血圧学会学術総会, CP-12-53, 第31回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 2008; 286.

4) 廣瀬卓男, 橋本和啓, 戸恒和人, 川村卓也, 目時弘仁, 浅山敬, 菊谷昌浩, 大久保孝義, 橋本潤一郎, 高橋和広, 今井潤. (プロ) レニン受容体遺伝子多型と高血圧性臓器障害との関連の検討: 大迫研究. 第31回日本高血圧学会学術総会, PL-6-22, 第31回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 2008; 170.

5) Kei Asayama, Daisaku Yasui, Takayoshi Ohkubo, Atsuhiko Kanno, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Proposal of community-based home blood pressure criteria in relation to antihypertensive medication: the Ohasama study. The 19th European Meeting on Hypertension (Milan, Italy), 9A.4, *J Hypertens*. 2009; 27: S337.

6) Yasui Daisaku, Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Atsuhiko Kanno, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Stroke risk in treated hypertension based on home blood

pressure: the Ohasama study. The 19th European Meeting on Hypertension (Milan, Italy), 2C.4, J Hypertens. 2009; 27: S24.

7) 廣瀬卓男, 戸恒和人, 川村卓也, 目時弘仁, 星川美奈子, 原梓, 小原拓, 浅山敬, 菊谷昌浩, 近藤健男, 大久保孝義, 出江紳一, 高橋和広, 今井潤. アドレノメデュリン2/インターメジン遺伝子多型と無症候性脳血管障害との関連の検討: 大迫研究. 第32回日本高血圧学会総会(大津市), P22-126, 第32回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 2009; 267.

8) 井上隆輔, 大久保孝義, 菊谷昌浩, 目時弘仁, 浅山敬, 原梓, 廣瀬卓男, 菅野厚博, 小原拓, 星晴久, 戸恒和人, 佐藤洋, 根東義明, 今井潤. 白衣効果と脳卒中発症: 大迫研究. 第32回日本高血圧学会総会(大津市), PL3-13, 第32回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 2009; 159.

9) 原梓, 大久保孝義, 菊谷昌浩, 橋本貴尚, 中下愛実, 寺田志保, 目時弘仁, 井上隆輔, 浅山敬, 菅野厚博, 廣瀬卓男, 戸恒和人, 星晴久, 佐藤洋, 今井潤. 家庭血圧と頸動脈病変進展との関連: 大迫研究. 第32回日本高血圧学会総会(大津市), E02-10, 第32回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 2009; 213.

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

3. その他

なし

4. 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年に開始された都市住民のコホート研究である。吹田研究では、健康診査、質問紙の郵送や電話調査、人口動態統計などで対象者の循環器病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り確定診断を行っている。発症調査情報の整備を漸次進め、現在2007年末までのデータが利用可能になった。この3年間で、1)正常高値血圧は男性の循環器病発症の危険因子であり集団寄与危険度は12.2%であること、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り、両指標の心筋梗塞発症予測力は同等であること、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病との関連が強いこと、4)慢性腎臓病 (CKD) を有すると正常血圧から循環器病発症リスクが高まること、5)発症前のクレアチニンキナーゼ (s-CK) は心筋梗塞の危険因子であり、脂質異常症と交互作用を示すこと、6)男性の循環器病に対する喫煙の寄与危険度はメタボリックシンドロームよりも大きいこと、7)心筋梗塞のリスクはトリグリセライドと Non-HDL コレステロールが両方とも高いと上昇するが、脳梗塞のリスクはトリグリセライドのみ高い場合に上昇すること、8) ウエストと循環器病の発症に有意な関連を認めるが高血圧など随伴する危険因子を調整すると関連が消失すること、9)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ること、10)高血糖と血圧高値は循環器病の発症に対して交互作用があること、11)軽度から中等度飲酒で循環器病発症率が低くなる傾向は γ -GTP が低い場合のみ認めること、12)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できた、等の研究成果が得られた。また最終年度には循環器疫学サイト (<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。吹田研究は、本邦の都市住民の循環器病予防に対する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有用な研究である。

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病の発症を追跡する（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報告されているが、「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病の発症（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、組み合わさ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、予防健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、2010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2010年度には分析対象とする追跡期間の延長も行った。2009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、発症調査情報の確定を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。

その結果、2010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、当初から循環器病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。

2010年度の吹田コホートで解析対象と

する追跡期間の延長とエンドポイントの拡大（心筋梗塞、脳血管障害から冠動脈性心疾患と脳血管障害へ）により、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例へ、心筋梗塞134例が冠動脈性心疾患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。

以下の3年間の一連の研究成果のうち10)と11)は2010年度に拡充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) 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）が循環器病の危険因子であることが報告されている。しかし国内で正常高値血圧と循環器病発症との関連を検討した報告は少ない。そこで吹田研究の一次コホートで循環器病の既往歴のない男性2,570名、女性2,924名を解析対象とした。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%、Stage2 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）であった。

各血圧区分の循環器病（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病の何%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。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病の発症

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版では、従来の総コレステロール(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 と循環器病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 (NHDL-C) は、動脈硬化惹起性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循環器病の既往歴なし、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 と循環器病発症の関連を検討した。LDL-C は Friedewald 式で求めた。

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。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 3.7

倍高かった。同様に男性の NHDLC 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 2.6 倍高かった。女性でも LDL-C、NHDLC 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)。

心筋梗塞と LDL-C (または NHDLC) 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 LDL-C 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。したがって LDL-C、NHDLC 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。

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、循環器病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。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病発症の関連を検討した。循環器病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。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病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。

4) 慢性腎臓病 (CKD)、血圧レベルと循環器病の関連

慢性腎臓病 (CKD) は脳卒中や心筋梗塞の独立した危険因子であることが知られているが、血圧上昇との交互作用について検討した報告は少ない。30-79歳の5494人を12年間追跡した。対象者の血圧を、至適 (収縮期血圧 [SBP] < 120 mmHgおよび拡張期血圧 [DBP] < 80 mmHg)、正常 (SBP: 120-129mmHgまたはDBP: 80-84mmHg)、正常高値 (SBP: 130-139mmHgまたはDBP: 85-89mmHg)、高血圧 (SBP ≥ 140 mmHgまた

はDBP \geq 90mmHg)の4群に分けた。各対象者の糸球体濾過率(GFR)を日本人係数により修正したMDRD式を用いて算出し、60mL/分/1.73m²未満をCKDと定義した。男女合わせた循環器病の多変量調整ハザード比は、GFRが90mL/分/1.73m²以上の群に対し、50-59mL/分/1.73m²の群が1.75(95%信頼区間[95%CI:1.22-2.50])、50mL/分/1.73m²未満の群が2.48(95%CI:1.56-3.94)だった(P<0.001)。血压区分で見ると、CKDのない被験者群では、血压が至適から正常高値、高血圧と上昇するに従って循環器病リスクが増加した。CKDを有する被験者群では、血压上昇に伴う循環器病リスクの増加がより顕著で正常から有意な上昇を示した。

5) 血清クレアチンキナーゼと心筋梗塞
クレアチンキナーゼ(CK)は主に全身の筋肉や心臓、脳などに含まれており、心筋梗塞発症後に血清CK値が上昇することはよく知られている。しかし心筋梗塞を発症していない健常人の血清CK値が将来の循環器病の発症と関連するかどうかは知られていない。吹田研究の5026人の血清CK値と初発の心筋梗塞・脳卒中発症との関連を検討した。血清CK値99(IU/L)以下を基準とし、100-199(IU/L)、200(IU/L)以上のリスクを推定した。心筋梗塞発症(確実例)のハザード比(HR)は、CK値200(IU/L)以上で4.18(95%信頼区間:1.66-10.53)であった。一方、脳卒中とは関連が認められなかった。また、心筋梗塞発症(確実例)に関して、高コレステロール血症の有無とCK値区分の間に交互作用を認め(P for interaction =0.011)、高コレステロール血症のある

集団では心筋梗塞のHRはCK値の上昇とともに上昇したが、高コレステロール血症のない集団では同様の傾向は認められなかった。この研究は世界発の知見であるが、背景にあるメカニズムは十分に説明できない。そのため慎重に結果を解釈する必要がある。

6) 喫煙とメタボリック症候群—循環器病発症に対する人口寄与危険割合

アジア諸国の喫煙率は未だ高いにもかかわらず、この地域の肥満者は増加している。国際的に見れば喫煙率の高い日本人集団で、メタボリック症候群(MetS)と喫煙を併せ持った場合のリスクやそれぞれの人口寄与危険割合(PAF)を明らかにすることは意義がある。吹田研究の40~74歳の3911人を追跡し、MetSと喫煙の有無で4群に分けて、循環器病発症との関連を検討した。MetSの定義はmodified NCEP ATP III基準を用い、3項目以上持つものをMetSとした。喫煙率は、男性49.5%、女性11.1%、MetSの有病率は男性19.8%、女性23.5%であった。男性における各群のハザード比は、喫煙のみで2.07(95%信頼区間(CI):1.26-3.40)、MetSのみで2.09(95%CI:1.08-4.04)、両方で3.56(95%CI:1.89-6.72)であった。女性では喫煙のみで2.67(95%CI:1.07-6.65)、MetSのみで2.33(95%CI:1.25-4.34)、両方で4.84(95%CI:1.81-13.0)であった。男性のPAFは、喫煙のみで21.8%、MetSのみで7.5%、両方で11.9%、女性は喫煙のみで6.7%、MetSのみで22.4%、両方で7.1%であった。男性においては喫煙の循環器病発症への寄与はMetSよりずっと大きいことが示された。

7) トリグリセライド、Non-HDL コレステロールと心筋梗塞、脳梗塞

トリグリセライド (TG) と冠動脈性心疾患には正の関連を示すという報告、HDL Cを調整すると関連が消えるという報告があるが、最近では冠動脈性心疾患だけでなく弱いながらも脳梗塞のリスクではないかとも考えられつつある。しかし TG については本邦における知見が乏しい。高 TG 血症の背景には、低 HDLC だけでなくレムナントリポ蛋白や small dense LDL の増加などがある。したがってリスクを正確に評価するためには、TG と Non-HDL C を組み合わせて考えていくべきである。吹田研究の 5098 人の 12 年追跡で、TG (カットオフ値 150 mg/dl)、Non-HDL C (同じく 190mg/dl) の組み合わせで 4 群に層別化して心筋梗塞および脳梗塞の発症リスクを検討した。高 TG かつ高 Non-HDL C 群で有意な心筋梗塞リスクの上昇を認め、ハザード比は 2.48 (95%信頼区間 (CI): 1.49-4.10) であった。一方、脳梗塞では高 TG 単独群でのみハザード比の上昇を認めた (HR: 1.62, 95% CI: 1.03-2.55)。この傾向は男女別に分けても同様であった。高 Non-HDL C 血症の影響がないという限定的な条件下ではあるが、本邦のコホート研究で初めて TG と脳梗塞との関連を検証した。高 TG かつ高 Non-HDL C 群で心筋梗塞リスクが高いのは想定内であるが、このグループの脳梗塞リスクが高くない理由は不明である。吹田研究では、心筋梗塞か脳卒中のうちどちらかを先に発症した時点で観察終了となるため、この群では脳梗塞になる前に心筋梗塞を発症してしまうのかもしれない。TG については No

n-HDL C や HDLC との関連、メタボリックシンドロームでの位置づけを含めて更なる検討が必要である。

8) 腹囲と循環器病との関連

近年、腹囲を用いて評価された腹部肥満が生活習慣病のリスクであることが注目されているが、腹囲が循環器病発症の危険因子となるかどうか本邦での研究は乏しい。吹田研究の 5474 人を追跡して循環器病の発症を把握した。腹囲は性別に 4 分位数 (Q1 群~Q4 群) に分類した。女性において、Q1 群 (70cm 未満) を基準とした循環器病の多変量調整ハザード比は Q4 群 (84cm 以上) で 1.85 (信頼区間; 1.03-3.31) であったが、男性では関連が見られなかった。BMI の 4 分位と循環器病の発症は男女とも関連を認めなかった。しかしながら高血圧、糖尿病、高コレステロール血症を更に統計学的に調整すると腹囲と循環器病の関連は消失した。

9) 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病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) で循環器病の既往がない者で、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病（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例の循環器病の発症を認めた（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、総循環器病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。

10) 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

アジア人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

ら認めたと、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。

11) 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 \leq 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。

1 2) 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算出されるべきである。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。例えば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。また脳卒中の病型別で最も生涯罹患率が高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いる。また最終年度に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。

過去3年間の計画的な解析により、吹田研究から、高血圧、脂質異常症(LDLコレステロール、Non-HDLコレステロール、トリグリセライド)、耐糖能異常(血糖値、ヘモグロビンA1c)、肥満、メタボリックシンドローム、喫煙、飲酒、など古典的な危険因子と循環器病発症の関連について一連の成果を報告した。これらは今後、循環器学会、高血圧学会、糖尿病学会、動脈硬化学会など多くの診療ガイ

ラインでエビデンスとして引用されると考えられる。また最終年度には本邦最大の循環器疫学研究紹介サイト (<http://epi-c.jp/>) で2回にわたり吹田研究が特集記事として掲載された。

なお本研究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（頸動脈超音波検査や心臓超音波検査）や追加血液検査等を受診者に実施しており、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、追加血液検査情報を用い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病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

吹田研究は1989年から開始されたコホート研究であるが、漸くこの3年間で多くの研究成果を報告することができるようになった。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を発信していく必要がある。

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病院 予防健診部）

西村 邦宏（国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 予防医学・疫学情報部）

東山 綾、若林 一郎（兵庫医科大学 環境予防医学）

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kokubo Y, 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. Kokubo Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of cardiovascular disease in a general urban population: The Suita study. *Hypertens Res*; 31: 2027-2035, 2008.

3. Okamura T, 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*, 203: 587-92, 2009.

4. Kokubo Y, et al. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke*; 40: 2674-9, 2009.

5. Watanabe M, et al. Elevated serum creatine kinase predicts first-ever myocardial infarction: a 12-year population-based cohort study in Japan, the Suita study. *Int J Epidemiol*; 38: 571-9, 2009.

6. Higashiyama A, et al. Risk of

smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease--comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study. *Circ J*; 73: 2258-63, 2009.

7. Okamura T, et al. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. *Atherosclerosis*; 209: 290-4, 2010.

8. Furukawa Y, et al. The Relationship between Waist Circumference and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Stroke*, 41: 550-3, 2010.

9. Watanabe M, 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.

10. Kokubo Y, 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.

11. Higashiyama A, et al. Association with Serum

Gamma-glutamyltransferase Levels and Alcohol Consumption on Stroke and Coronary Artery Disease: the Suita Study. *Stroke*, in press.

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

H. 知的所有権の取得状況

特になし

5. 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

分担研究者 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。1961年、1974年、1988年、2002年の健診を受診した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（3,124名）を設定し、追跡調査を行った。4集団の断面調査成績から、高血圧頻度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。この間に肥満、高コレステロール血症、耐糖能異常は急増した。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。次に第1集団の追跡調査成績から、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2009による血圧区分と病型別にみた脳卒中発症との関係を検討した。その結果、血圧レベルの上昇とともに脳卒中発症率は高くなり、至適血圧レベル（<120/80mmHg）に比べI度高血圧（140-159/90-99mmHg）のレベルから有意差を認めた。また、第3集団の追跡調査の成績から、糖尿病において脳梗塞の発症リスクが約2倍と有意に高かった。さらにNational Cholesterol Education Program (NCEP)、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) の各診断基準によるメタボリックシンドロームと心血管病発症の関係を検討した。その結果、腹部肥満の定義をIDF基準が提唱しているアジア人用の腹囲基準（男性90cm以上、女性80cm以上）で置き換えた日本の基準が心血管病発症の予測として最も優れた診断基準であることが示唆された。一方、1983年の追跡調査では、血清低密度リポ蛋白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。次に、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、その要因として代謝性疾患の増加が挙げられた。また、1985年から2005年に、65歳以上の住民を対象とした老年認知症の有病率調査の成績を比較すると、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。

本研究では、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。また、追跡調査の結果から血圧レベルと脳卒中発症の関係、耐糖能レベルと心血管病発症の関係、低密度リポ蛋白（LDL）コレステロールと心血管病発症の関係を分析した。さらに、日本人に最適なメタボリックシンドローム（MetS）の診断基準について検討した。

次に、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。また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20-22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. 心血管病危険因子の時代的推移

1961年、1974年、1988年、2002年の健診を受診した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（3,124名）を創設し、ほぼ同じ方法で追跡している。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. 血圧レベルと脳卒中発症の関係

高血圧と心血管病との関係を明らかにするために、1961年に設定した第1集団を32年間追跡した成績から、日本高血圧学

会高血圧治療ガイドライン2009 (JSH 2009) による血圧区分と病型別にみた脳卒中発症率との関係を年齢調整して検討した。対象者をJSH2009の血圧分類に準じ、至適血圧 (血圧120/80mmHg未満)、正常血圧 (120-129/80-84mmHg)、正常高値血圧 (130-139/85-89mmHg)、I度高血圧 (140-159/90-99mmHg)、II度高血圧 (160-179/100-109mmHg)、III度高血圧 (180/110mmHg以上) の6群に分けた。解析には、追跡期間中の1967年、1974年、1978年、1983年、1988年に実施した健診成績も利用できるpooling of repeated observations法を用いた。

JSH2009では、血圧以外の心血管病の危険因子として、高齢 (65歳以上)、喫煙、肥満、糖尿病、脂質異常症、若年発症 (50歳未満) の心血管病の家族歴をあげている。血圧レベルと他の危険因子からリスクの層別化を行い、高血圧患者を低リスク群、中等リスク群、高リスク群に分けることを提唱している。この考えを検証するために、第1集団の追跡調査において、対象者をJSH2009に基づいたリスク群に分けて脳卒中発症率を検討した。65歳以上、脂質異常症 (血清総コレステロール ≥ 220 mg/dl)、耐糖能異常、肥満 (BMI ≥ 25 kg/m²) を危険因子とした。また、心電図の左室肥大、尿蛋白を臓器障害とした。付加リスクなし群は、血圧レベルが至適血圧、正常血圧、もしくは正常高値でかつ他の危険因子や臓器障害がない者とした。低リスク群は他の危険因子や臓器障害がないI度高血圧者、中リスク群は耐糖能異常以外の1~2つの危険因子を持つ正常高値またはI度高血圧者、もし

くは他の危険因子や臓器障害がないII度高血圧者とした。高リスク群は、3つ以上の危険因子、耐糖能異常または臓器障害を持つ正常高値またはI度高血圧者、1つ以上の他の危険因子、耐糖能異常または臓器障害を持つII度高血圧者、もしくはIII度高血圧者とした。

4. 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、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。

5. 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； ≤ 2.65 mmol/L、正常群；2.66-3.24mmol/L、高値群；3.25-3.88mmol/L、最高値群； ≥ 3.89 mmol/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時間以内の心臓突然死、冠動脈形成術施行と定義した。

6. MetSと心血管病発症の関係

1988年に健診を受診した40歳以上の住民のうち、脳卒中と虚血性心疾患の既往