

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の各診断基準で用いられている腹囲基準と心血管病（脳梗塞および虚血性心疾患）発症との関係を年齢調整した相対危険で検討した。さらに、MetSの診断基準と心血管病の関係を検討し、どのMetSの診断基準が日本人に最適化を検証した。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。

7. CKD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 mL/分/1.73m²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 mL/分/1.73m²) 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。

8. 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例を無作為に抽出した。対象例を推定糸球体濾過値 (eGFR, ml/min/1.73m²) 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。

9. 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判断基準、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、対象者の個人情報へ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. 心血管病危険因子の時代的推移

高血圧の頻度は、男性では1961年の38%から2002年の42%までほとんど変化なく、女性では1961年の36%から2002年の31%まで有意に減少したが、その変化は決して大きくはなかった (図1)。この間、降圧薬の服用頻度は1961年には男女とも2%であったが、2002年では男性18%、女性17%といずれも大幅に増加した。その結果、高血圧者の血圧平均値は、1961

年の男性162/91mmHg、女性163/88mmHgから2002年にはそれぞれ148/89mmHg、149/86mmHgに、とくに収縮期血圧が有意に低下した。

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

2. 脳梗塞発症率と病型の時代的推移

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

3. 血圧レベルと脳卒中発症の関係

追跡期間中に374例の脳卒中発症をみた。年齢調整後の脳卒中発症率を血圧レベル別に検討した。男女ともに、血圧レベルの上昇とともに脳卒中発症率は高くなり、至適血圧レベルに比べI度高血圧

のレベルから有意差を認めた(表2)。同様の関連は男女のラクナ梗塞と男性の脳出血においても認められた。男女のアテローム血栓性脳梗塞、女性の心原性脳塞栓症およびクモ膜下出血の発症率は、至適血圧レベルに比べIII度高血圧で有意に上昇した。この関係は年齢、心電図異常(左室肥大、ST低下、心房細動)、耐糖能異常、BMI、血清総コレステロール、飲酒、喫煙を調整後も変わりなかった。

次に、JSH2009に基づいたリスク群別にみた脳卒中発症率を示す。リスクの上昇とともに年齢調整後の脳卒中発症率は高くなり、男性では付加リスクなし群に比べ中等リスク群から、女性では低リスク群から有意差が認められた(図4)。

4. 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。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。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脳梗塞発症の相対危険は、糖尿病群では、正常耐糖能群に比べて有意に高く、男性2.5、女性2.0であった(図5)。一方、IFG群とimpaired glucose tolerance (IGT) 群では有意ではなかった。

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

追跡期間中に発症した脳卒中は271例、虚血性心疾患は144例であった。LDLコレステロールレベルと性・年齢調整後の脳梗塞および出血性脳卒中（脳出血とクモ膜下出血）の発症率との間に有意な関連は認めなかった（表3）。脳梗塞を病型別にみると、性・年齢調整後のアテローム血栓性脳梗塞の発症率（対1,000人年）は低値群1.2、正常群1.6、高値群1.2、最高値群3.3、ラクナ梗塞発症率はそれぞれ2.0、2.6、2.9、3.8といずれもLDLコレステロールレベルの上昇とともに有意に上昇し、両病型とも低値群と最高値群の間に有意差を認めた。虚血性心疾患発症率はそれぞれ3.5、3.5、5.6、6.7と、LDLコレステロールレベルの上昇とともに有意に上昇した。多変量解析によって他の危険因子を調整すると、アテローム血栓性脳梗塞と虚血性心疾患では有意な関連が残ったが、ラクナ梗塞では残らなかった。心原性脳塞栓症ではこのような明らかな関係は認めなかった。

6. MetSと心血管病発症の関係

追跡期間中に246例の心血管病発症（脳梗塞145例、虚血性心疾患125例）をみた。腹囲の基準別に心血管病発症の相対危険を検討した。日本基準の腹囲基準（男性85cm以上、女性90cm以上）の心血管病相対危険は男性1.2、女性1.0でともに有意ではなかった。一方、IDF基準のアジア人腹囲基準（男性90cm以上、女性80cm以上）の相対危険は男性1.8、女性1.5と、男性で有意に高く女性でもその傾向が認められた。NCEP基準による腹部肥満（男性

102cm以上、女性88cm以上）に該当する男性は8名のみと数が少なく相対危険が算出できなかった。また、女性の相対危険も1.2と有意ではなかった。

次に、MetSの各診断基準と心血管病発症の関係を検討した。日本の診断基準に基づくMetSの有無で2群に分け、心血管病発症の相対危険を年齢調整して求めると、男性1.40、女性1.96で女性でのみ有意に高かった（図6）。IDFとNCEPの診断基準に基づくMetSは、いずれも男女で心血管病の有意な危険因子となったが、その相対危険は2.0より小さかった。そこで、日本のMetSの診断基準に心血管病との関連が最も強いアジア人腹囲基準を代入すると、心血管病発症の相対危険は男性2.58、女性2.39と最も高くなった。NCEP基準について同様の検討を行っても、日本基準を超えるほどの改善は認められなかった。

7. CKD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7）。しかし、中等度以上に腎機能が低下したCKD病期3～5（GFR<60mL/分/1.73m²）の頻度は、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7）。

CKDの主な危険因子の時代的推移を検討した。まず高血圧の頻度をみると、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 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 mg/dLまたは随時血糖 \geq 200 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。

8. 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、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もない有意に上昇した（図8）。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。

9. 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9）。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

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

日本人に多いラクナ梗塞は、主に高血圧により惹起される。久山町において脳

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

追跡調査の結果から、血圧の上昇とともに脳卒中発症率が上昇した。世界各国の疫学研究において、血圧と脳卒中およびそのおもな病型との間に強い関連を認めることが報告されている。今回の成績は過去の疫学研究の成績を支持するとともに、血圧がラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の脳梗塞病型とも密接にかかわっていることを示す。

また、JSH2009のリスク層別化に準じて対象者を分けて脳卒中発症率を検討したところ、男女でリスクの上昇とともに発症率は増加した。JSH2009のリスク層別化の考えは、わが国の地域住民において心血管病のリスクを予測できると考えた。以上より、JSH2009の血圧分類とリスク層別化の考え方は日本の一般住民において妥当であることが示唆された。

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。

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

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

次に、各診断基準によるMetSと心血管病（脳梗塞+虚血性心疾患）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。

久山町では、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、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

心血管病と慢性腎臓病と予防には、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. Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 118: 2672-2678, 2008.
2. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1385-1391, 2008.
3. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population. *The Hisayama Study. Stroke* 40:382-388, 2009.
4. Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama Study. *J Hypertens* 27: 2437-2443, 2009.
5. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, Tanizaki Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Proposed

- criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama Study. Stroke 40: 1187-1194, 2009.
6. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama Study. Hypertens Res 32: 1119-1122, 2009.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

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）

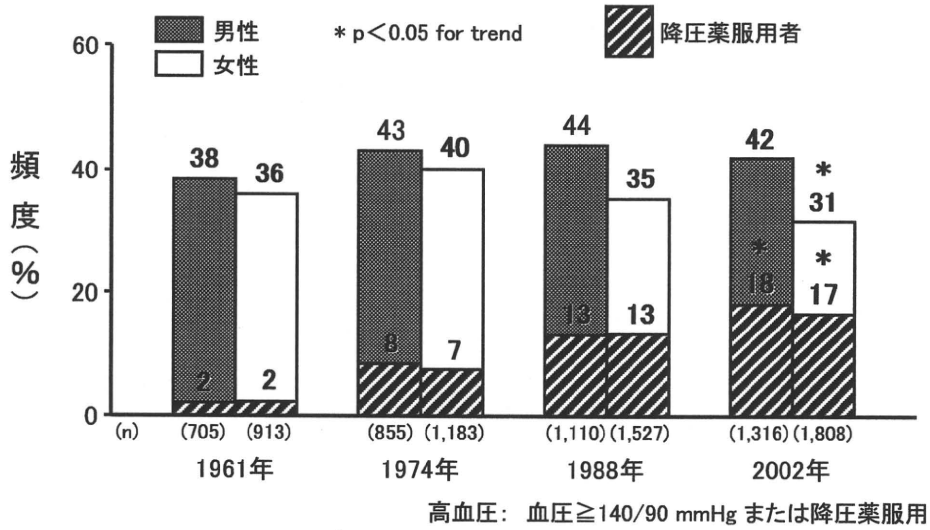


図1. 高血圧頻度の時代的推移
久山町4集団の断面調査, 40歳以上, 年齢調整

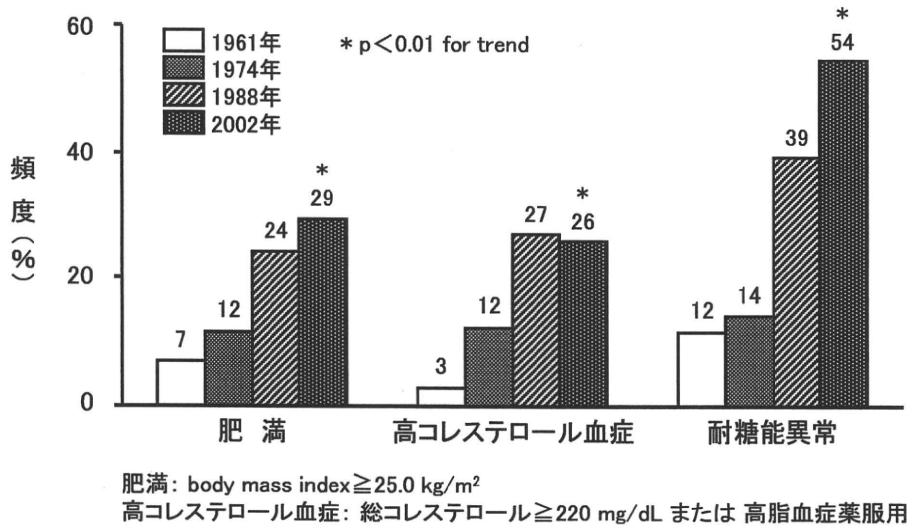
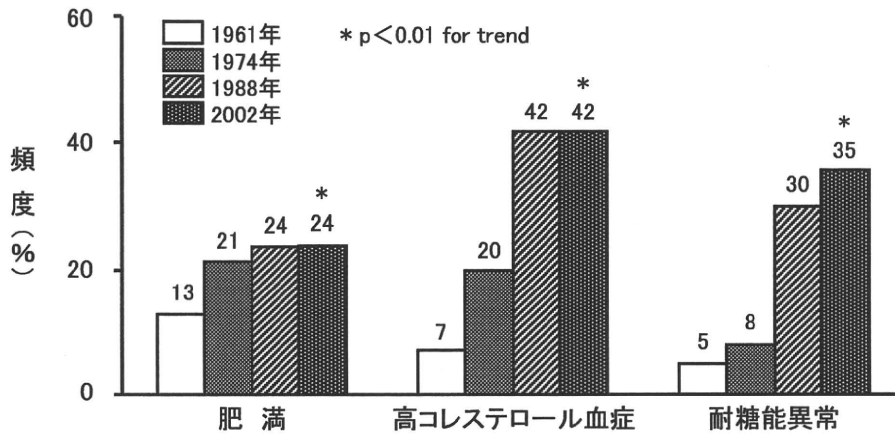


図2. 代謝性疾患の頻度の時代的推移
久山町4集団の断面調査, 40歳以上, 男性, 年齢調整



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

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

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

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

発症率: 対1,000人年

表2. 血圧レベル別に見た病型別脳卒中発症率(対1,000人年)
久山町第1集団 1,621人, 40歳以上, 1961-1993年, 年齢調整

	至適血圧	正常血圧	正常高値	高血圧			P for trend
				I度	II度	III度	
男性 (n=707)							
全脳卒中	3.1	5.3	5.4	10.0†	20.9†	54.2†	<0.0001
脳梗塞	2.4	2.8	3.8	6.9†	8.9†	19.5†	<0.0001
ラクナ梗塞	1.4	1.1	1.8	4.8†	6.4†	11.2†	<0.0001
アテローム血栓性脳梗塞	0.0	1.0	0.4	1.0	1.1	6.1*	0.0001
心原性塞栓	1.0	0.7	1.6	1.1	1.2	1.5	0.18
脳出血	0.4	0.9	1.2	3.0*	7.4†	34.3†	<0.0001
くも膜下出血	0.3	1.6	0.0	0.1	0.5	0.3	0.66
女性 (n=914)							
全脳卒中	2.0	2.5	3.9	6.3†	11.8†	22.4†	<0.0001
脳梗塞	1.4	2.1	2.0	4.8†	6.1†	14.3†	<0.0001
ラクナ梗塞	0.6	1.8	2.0	2.5†	3.3†	6.8†	<0.0001
アテローム血栓性脳梗塞	0.6	0.3	0.0	0.9	1.4	5.3*	0.002
心原性塞栓	0.2	0.0	0.0	1.1	1.1	1.4*	0.01
脳出血	0.2	0.5	0.6	0.5	4.6*	2.4	<0.01
くも膜下出血	0.4	0.0	1.3	1.0	1.0	5.4	0.001

*P<0.05, †P<0.01対至適血圧(男性のアテローム血栓性脳梗塞では対正常血圧)

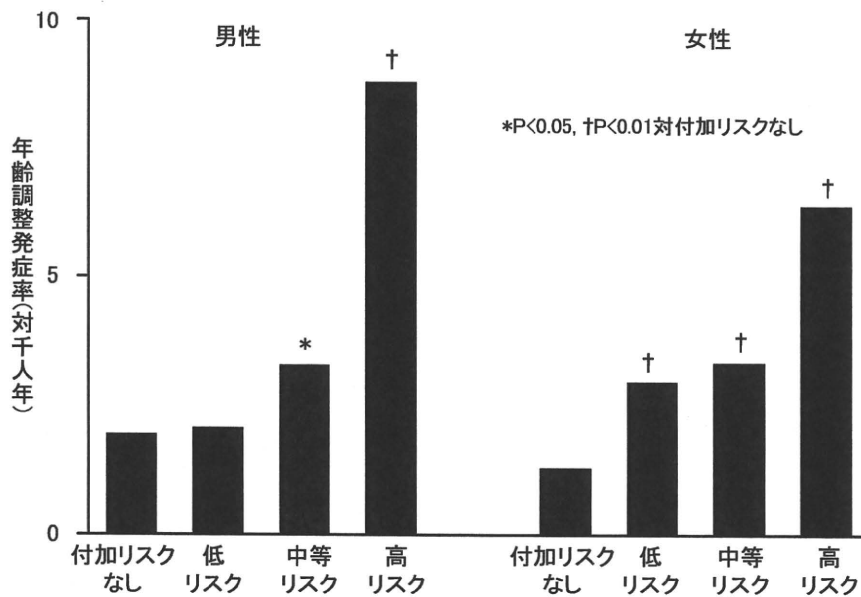


図4. リスク群別に見た脳卒中発症率
久山町第1集団1,621名, 40歳以上, 1961-1993年, 年齢調整

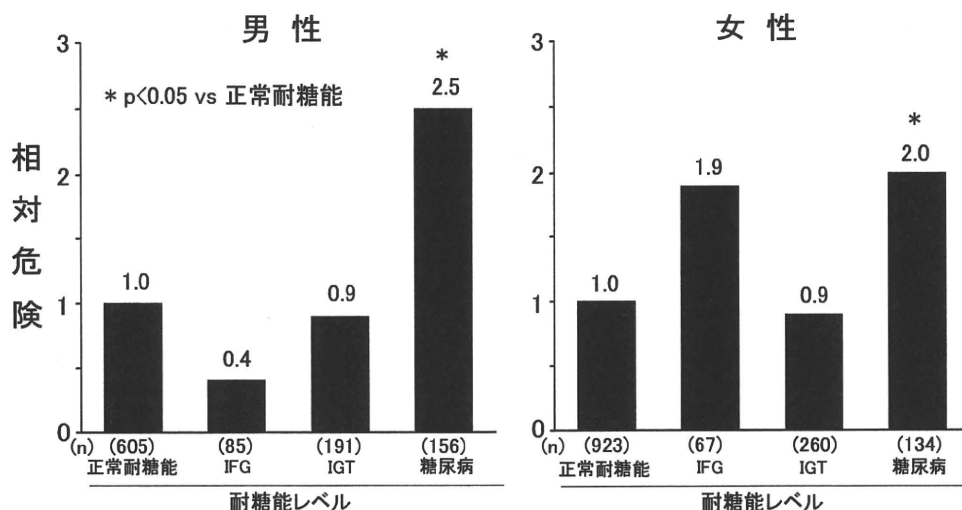


図5. 男女別耐糖能レベル別 (WHO分類) にみた脳梗塞発症の相対危険

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3. LDLコレステロールの4分位別にみた心血管病の発症率
40歳以上, 1983-2002年, 性・年齢調整

	LDLコレステロール (mmol/L)				p for trend
	≤2.65 (n=586)	2.66-3.24 (n=591)	3.25-3.88 (n=585)	≥3.89 (n=589)	
脳卒中					
イベント数	56	62	74	79	
発症率	7.4	8.1	10.1	10.2	0.13
脳梗塞					
イベント数	37	47	47	60	
発症率	4.9	6.3	6.8	7.9	0.07
アテローム血栓性脳梗塞					
イベント数	9	12	9	21	
発症率	1.2	1.6	1.2	3.3*	0.03
ラクナ梗塞					
イベント数	14	21	25	33	
発症率	2.0	2.6	2.9	3.8*	0.02
心原性脳塞栓症					
イベント数	14	14	12	6	
発症率	1.7	2.1	2.4	0.8	0.07
出血性脳卒中					
イベント数	19	15	27	19	
発症率	2.6	1.8	3.3	2.3	0.95
冠動脈疾患					
イベント数	25	28	43	48	
発症率	3.4	3.4	5.5*	6.6†	<0.001

発症率: 対1,000人年

*P<0.05, †P<0.01 vs. 第1分位

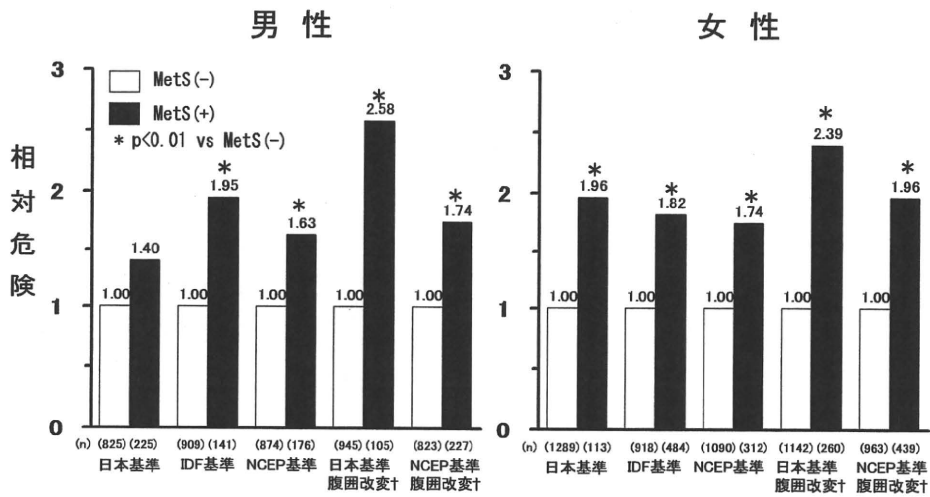


図6. メタボリックシンドロームの診断基準別に見た心血管病発症の相対危険
 久山町第3集団 2,452名, 40歳以上, 1988-2002年, 年齢調整
 MetS; メタボリックシンドローム, +アジア人の腹囲基準(男性 ≥ 90 cm 女性 ≥ 80 cm)

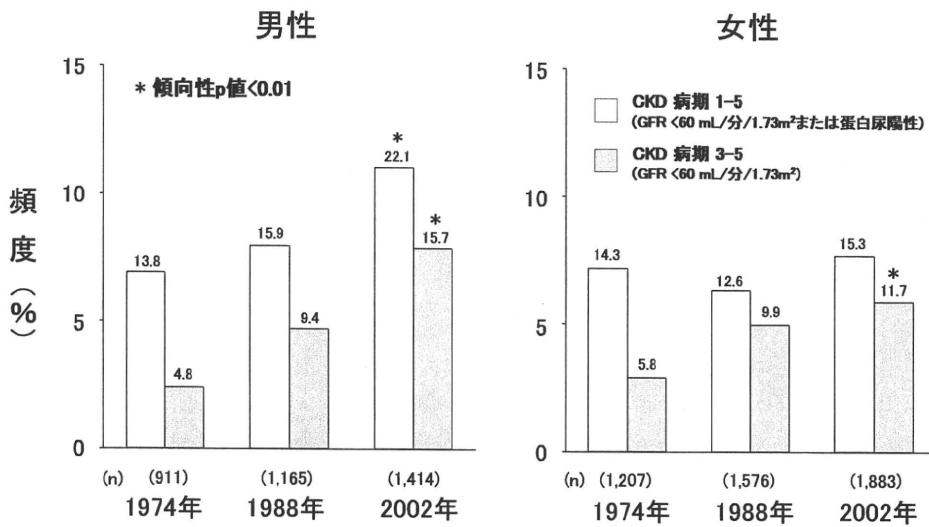


図7. 慢性腎臓病(CKD)の頻度の時代的推移
 久山町3集団の断面調査, 40歳以上, 年齢調整

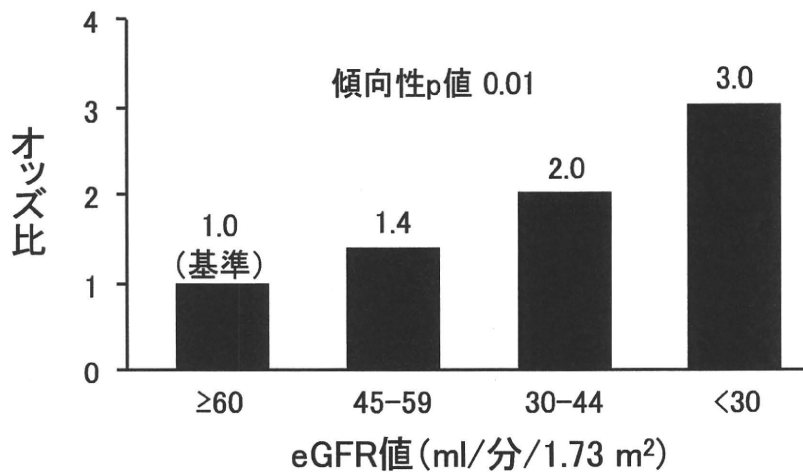


図8. 腎機能レベル別に見た冠状動脈硬化進行病変を有するオッズ比
 久山町剖検例 126例, 1988-2005年(多変量調整)
 調整変数: 年齢, 性, 高血圧, 糖尿病, 総コレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, CaxP, ヘマトクリット, 喫煙, 飲酒

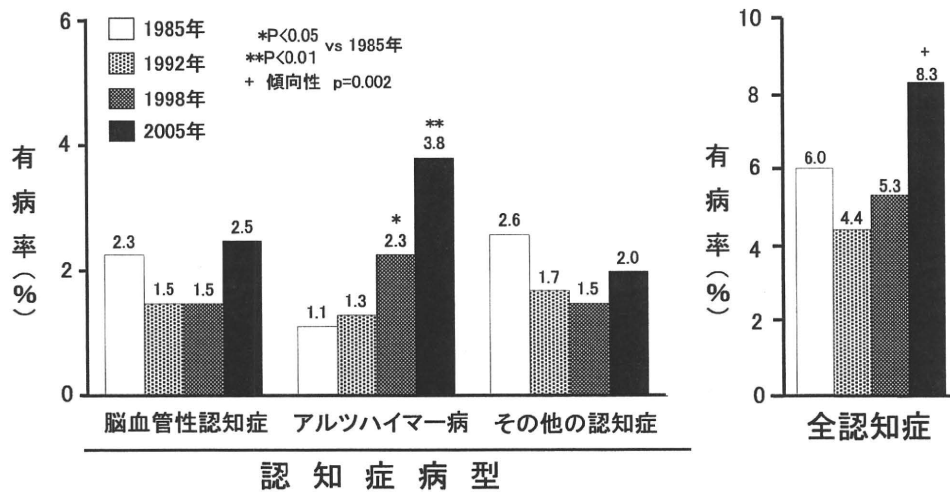


図9. 認知症の病型別有病率の時代的推移
 久山町男女, 65歳以上, 性・年齢調整

6. 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・壮瞥町研究より新しい動脈硬化マーカー、インスリン抵抗性の指標としての Retinol-binding protein4 (RBP4)の血中動態を一般住民で評価した。収縮期血圧と HOMA-R、hs-CRP の有意な関連に加えて、女性において RBP4 は収縮期血圧と有意な関連を示し、RBP4 が動脈硬化関連因子として利用可能であることが示唆された。

A. 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。RBP4 はビタミン A の特異的輸送蛋白であり、これまでは組織にレチノールを輸送する機能のみが知られていた。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。しかし、その後 RBP4 とインスリン感受性の関連を見出すことができない報告も続いている。近年、欧州の臨床研究で高血圧と診断された女性において RBP4 が早期の血管障害のマーカーである intima-media thickness (IMT) と有意な関連を示したことが報告されている。しかし、日本人の一般住民レベルでの報告は数少ない。RBP4 が血圧と有意な関連を認めるのであれば、RBP4 がインスリン抵抗性や環境、遺伝など既存の経路とは異なる経路で血圧上昇と関連する物質である可能性が考えられる。

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)、アディポサイトカインの一つであるアディポネクチン、そして RBP4 の関係について検討を行った。

B. 研究方法

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。採血項目は、血糖値 (FPG)、血清総コレステロール値 (TC)、血清中性脂肪値 (TG)、血清 high-density lipoprotein コレステロール値 (HDL-c)、血清クレアチニン値 (SCr)、血漿インスリン値 (IRI)、hs-CRP 値、アディポネクチン値である。更に estimated glomerular filtration rate 値 (eGFR)、HOMA-R は次の計算式を使用して算出した。

$eGFR (ml/min/1.73m^2) = 194 \times SCr^{(-1.094)} \times age^{(-0.287)} \times 0.739$ (if female)。

$HOMA-R = IRI (\mu U/ml) \times PG (mg/dl) \div 405$

血圧は安静座位で 2 回測定し、その平均値を用いた。Serum RBP4 は ELISA キット (ドイツ・Immundiagnostik AG 社製) を使用し測定を行った。

統計解析は Windows 版 SPSS version 12.0J を用いた。数値は平均±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。いずれも $p < 0.05$ をもって有意水準とした。本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得、全対象者から文書による同意を得た。

C. 研究結果

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 ± 14.6 mg/L、女性 29.8 ± 14.8 mg/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。日本高血圧学会のガイドラインによる血圧区分別の RBP4 値は女性においては有意な正の関連を認めたが、男性においては有意な関連は認めなかった。RBP4 を従属変数とした重回帰分析では女性においては収縮期血圧が独立変数として採択されたが、男性においては採択されなかった。年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、TC、eGFR で補正を行った後も RBP4 は独立して収縮期血圧と関連を示した。

D. 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。

高血圧の発症に関して高インスリン血症やインスリン抵抗性が寄与していることが報告されている。インスリン抵抗性が高血圧の発症に寄与するメカニズムとしては以下のものが挙げられる。インスリン抵抗性状態ではインスリン作用を維持するために代償性の高インスリン血症を呈するが、その高インスリン血症は 1) 腎尿細管でのナトリウム再吸収の亢進、2) レニン-アンギオテンシン系の亢進、3) 血管内皮機能の低下や血管平滑筋増殖による末梢血管抵抗の上昇などを介して高血圧発症に寄与すると考えられる。また、

断面研究ではCRPの高値も血圧上昇と関わっていることが報告されている。

マウスでの最初の報告ではRBP4がインスリン抵抗性と関連すると報告されたが、それに続くヒトを対象とした研究ではRBP4とインスリン抵抗性の関連は認められないとする報告がある。今回の研究も同様に、RBP4とインスリン抵抗性に有意な関連は認められなかった。考えられる理由としては本研究の対象者の特徴が挙げられる。対象者治療者を除外した地域一般住民であり平均年齢が60歳前後であること、インスリン抵抗性を有する対象者が少なかったこと、加えて比較的正常範囲内に近い腎機能を呈していたことである。腎機能が障害された状態ではRBP4値は上昇し、腎での排泄がRBP4クリアランスの経路であることが報告されている。腎機能が低下した状態、もしくは糖尿病性腎症の患者ではRBP4とインスリン抵抗性の有意な正の関連を認めるが、その一方で正常な腎機能をもつ対象ではRBP4とインスリン抵抗性の関連は認められなかった。

RBP4はレプチンやアディポネクチンと同様に性差が認められた。RBP4は性別により異なる脂肪の量や性ホルモンによる影響を受けていると推測される。本研究は閉経に関するデータは使用していないが、50歳前後で分けた解析では女性においては50歳以上の群は50歳未満の群よりRBP4値は有意に高値であった。その一方で、男性ではどちらの群でもRBP4の平均値は女性よりも高値であるが、50歳以上、50歳未満の群で有意差は認められなかった。このことは性ホルモンによ

る違いがRBP4値に影響を与えている可能性がある。一般に男性は同じ年代の女性に比べると血圧上昇が若年より起こりやすいと言われている。本研究では対象の平均年齢が60歳前後とやや高齢であり、年齢による影響が男性でのRBP4と血圧上昇の関連を弱めている可能性がある。

RBP4と動脈硬化の関連を支持する報告では血管壁と動脈硬化プラークの脂肪量がレチノイドとレチノイド結合蛋白の脂質調節に影響を与えている可能性があると報告している。加えて、RBP4と収縮期血圧の関係を示した本研究の結果から推測されることとしては Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) は核受容体レセプタースーパーファミリーに属し、レチノイドXレセプター (RXR) と二量体を形成するリガンド活性転写因子であり、PPAR response elements (PPRE) を認識する。PPAR/RXR ヘテロダイマーは直接 PPRE に結合し、細胞でのプロモーター転写を増進させる。CD36のようなマクロファージの炎症マーカーはプロモーターに機能的 PPRE を持つと言われている。これらのことより、RBP4によりレチノールが細胞に取り込まれることで炎症が活性化され、血圧の上昇を引き起こし、動脈硬化を誘導すると推測される。本研究の限界として、以下の3点が挙げられる。1点目は、本研究は断面研究であるため経時的な検討を行っていないことである。2点目は研究対象が日本人に限られていることである。本研究の結果を他の人種にそのまま当てはめることはできない可能性がある。3点目は本研究が疫学研究であるため、分子学的機

序は推測であることである。RBP4 と血圧上昇の関連を検討するためには更なる前向き研究が必要と考えられる。

共同研究者：大西浩文、赤坂 憲、三俣兼人、古川哲章、古堅 真、千葉瑞恵、島本和明

E. 結論

収縮期血圧と HOMA-R、hs-CRP の有意な関連に加えて、女性において RBP4 は収縮期血圧と有意な関連を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

日老医誌.2008, 45:302-307.

Hypertens. Research. 2008,31:1357-1363

Hypertens. Research. 2008 31:1385-1390.

日循予防誌. 2008 43 : 132-138.

J Ather Thromb 2009 16 : 517-522.

J Ather Thromb 2009 16 : 404-409.

Circ J 2009 73 : 624-625.

Hypertens Research. 2010; 33: 214-218

Hypertens Research. 2010; 33: 511-514.

Ther.Res. 2010; 31: 50-55.

Endocrine Journal. 2010; 57:811-817.

アレルギー・免疫 2010 ; 17 : 98-107.

臨床と研究. 2010 ; 87 : 1611-1613

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

7. 岩手県北地域コホート研究における追跡と死亡および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、以上について 2009 年度までに行った調査結果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。

以上の追跡調査によって得られた観察人年は男 50,757 年 (平均 5.54 年)、女 96,756 年 (平均 5.59 年) であり、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。平成 17 年の日本人人口動態統計を基準とした SMR およびその 95% 信頼区間では男で 0.496 (0.458-0.534)、女で 0.418 (0.377-0.459) といずれも低かった。

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言えない。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。

平成 22 年度には 21 年度までに行った追跡調査によって得られた結果を順次追跡用データベースに投入し、一定の手続

きによって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。

以上の追跡調査によって得られた対象者の死亡状況および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、研究目的の間診として健康観、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。