

## 研究2. 食事からのマグネシウムの摂取と循環器死亡

背景と目的: 食事によりマグネシウムの摂取は、カルシウム摂取を促進する働きがあるだけではなく、血圧の調節に直接的あるいは間接的に働き、高血圧の発症にも影響を与える。しかしながら、食事によりマグネシウム摂取と循環器死亡との関連を病型別に検討した研究は少ない。そこで、日本人を対象とした大規模縦断研究において、食事によりマグネシウム摂取と循環器疾患死亡との関連を明らかにすることを目的とした。

方法と結果: 本研究は、JACC Study において、1988年から1990年のベースライン時に脳卒中、虚血性心疾患の既往歴がなく、FFQに記入した40-79歳の男性23,083、女性35,532名を研究対象とし、2006年までに追跡した。食事によりマグネシウム摂取量について、男女別に残差法によりエネルギーを調整し、男女別に五分位に分けて分析を行った。Cox 比例ハザードモデルを用いて循環器疾患死亡のハザード比を算出した。解析において、年齢、BMI、喫煙状況、飲酒状況、高血圧歴、糖尿病歴、運動時間、散歩時間、教育歴、自覚的なストレスと閉経状況(女性のみ)、食事によるナトリウム摂取を調整した。

追跡期間中に循環器疾患による死亡数2,690人(そのうち、脳卒中1,227人、虚血性心疾患557人)であった。男性において、食事によりマグネシウム摂取の低値群(中央値)に対して高値群(中央値)の多変量調整の脳出血死亡のハザード比(95%信頼区間)は0.49(0.26-0.95, P for trend=0.07)であった。女性において、食事によりマグネシウム摂取の低値群に対して高値群の多変量調整の全脳卒中死亡のハザード比は0.68(0.48-0.96, P for trend=0.001)、脳梗塞死亡のハザード比は0.47(0.29-0.77, P for trend<0.001)、虚血性心疾患死亡のハザード比は0.50(0.30-0.84, P for trend=0.005)、心不全死亡のハザード比リスクは0.50(0.28-0.87, P for trend=0.002)、全循環器疾患死亡のハザード比は0.64(0.51-0.80, P for trend<0.001)であった。

結論: 食事によるマグネシウムの高摂取が男性の脳出血死亡リスクの低下と、女性の脳梗塞死亡リスク、虚血性心疾患死亡リスク、全循環器疾患死亡のリスクの低下との関連が認められた。

## 研究3. 肉摂取と循環器疾患死亡

背景と目的: 獣鳥肉類の摂取と循環器疾患との関連を検証した疫学研究はその殆どが摂取量の多い欧米の一般住民もしくは菜食主義者を対象としたものであり、中等度の獣鳥肉類摂取の影響を評価した研究は非常に少ない。本研究では欧米諸国より獣鳥肉類摂取量が少ない日本人の一般集団の男女を対象として、肉の摂取と循環器疾患死亡との関連を検証することを目的とした。

方法と結果: 文部科学省助成大規模コホート(JACC Study)の全国45地域の40歳以上の住民に対し、1988年から1990年に質問紙による調査を行った。解析は食物摂取頻度調査(FFQ)に関する33項目の質問のうち、未回答が4項目未満かつ獣鳥肉類に関する5項目を全て回答した者の中で、脳卒中、心疾患、がんの既往を除いた40~79歳の

男女 51,683 人（男性 20,466 人、女性 31,217 人）を対象として、獣鳥肉類摂取と循環器疾患死亡（ICD10: I01-I99）との関連を分析した。獣鳥肉類摂取の情報は FFQ の牛肉、豚肉、トリ肉、ハム・ソーセージ、レバーの 5 項目についてそれぞれ、“ほとんど食べない”、“月に 1~2 回”、“週に 1~2 回”、“週に 3~4 回”、“ほとんど毎日” の 5 選択肢により回答を得た。FFQ より得られたそれぞれの肉の摂取頻度と FFQ の妥当性研究より得られた 1 回あたりの摂取重量から 1 日あたりの獣鳥肉類摂取重量を算出し、残差法によるエネルギー調整を行ったうえで 5 分位に分けて分析を行った。ただし妥当性研究の調査者は殆どが女性であったため、男性の 1 回あたりの摂取重量はベースライン当時（1990 年）の国民健康栄養調査結果を元に女性の 1.3 倍とした。獣鳥肉類摂取量の最も少ない群を基準として、年齢、BMI、喫煙、飲酒、ストレス、歩行時間、運動、教育歴、高血圧および糖尿病既往、総エネルギー摂取量、エネルギー調整食品摂取量（米飯、魚、大豆、野菜、果物）を調整した死亡リスク比を Cox 比例ハザードモデルにて算出した。

18.4 年間（中央値）の追跡で全循環器疾患死亡 2,685 人（男性 1,317 人、女性 1,368 人）、虚血性心疾患死亡 537 人（男性 301 人、女性 236 人）、脳卒中死亡 1,209 人（男性 589 人、女性 620 人）が認められた。各分位における獣鳥肉類摂取量は男性が 10.4g、23.1g、33.9g、46.5g、77.5g で、女性が 7.5g、18.7g、27.1g、37.1g、59.9g であった。肉摂取量の最少群に対する最多群の多変量調整虚血性心疾患死亡リスク比は男性で 0.66（95%信頼区間：0.45-0.97、p for trend=0.015）、女性では 1.22（0.81-1.83、p for trend=0.40）であった。肉摂取と脳卒中および全循環器疾患死亡リスクとの間に有意な関連はみられなかった。さらに BMI25kg/m<sup>2</sup> を境に層別化して同様の解析を行ったところ、BMI 低値群では男女とも肉摂取と心筋梗塞死亡リスクとの関連が認められなかったが、BMI 高値群では男性でリスク低下との関連があり、女性でリスク増加の傾向がみられた。BMI 高値群の虚血性心疾患死亡リスク比は、男性で 0.36（0.15-0.83、p for trend=0.043）、女性では 2.04（0.98-4.26、p for trend=0.040）であった。

結論：概ね 100g/日程度までの獣鳥肉類摂取は虚血性心疾患、脳卒中および総循環器疾患の死亡リスクを増加させなかった。ただし肥満女性においては虚血性心疾患の死亡リスクの増加傾向が認められ、更なる検証が必要である。

#### 研究 4. 健康的な生活習慣の組み合わせと循環器死亡

背景と目的：欧米においてはこれらの生活習慣の組み合わせの影響について検討されているが、日本においては検討されていなかった。そこで、本研究では、日本人における健康的な生活習慣の組み合わせが脳卒中、虚血性心疾患、全循環器疾患での死亡に与える影響を分析することを目的とした。

方法と結果：本研究は J A C C 研究において、40 歳~79 歳の男性 18,747 人と女性 24,263 人を約 16 年間追跡したところ、それぞれ 1012 人、895 人が循環器疾患により死

亡した。男女とも全ての良い健康習慣（スコア基準：果物、魚、乳製品の摂取頻度をそれぞれに1日1回以上、身体活動を1日0.5時間以上、BMI値を21～25kg/m<sup>2</sup>未満、飲酒を飲まない・やめた・一日2合未満、喫煙を吸わない、睡眠時間を一日に5.5～7.4時間と、それぞれに1点とした）を実行している群（健康生活習慣スコア7～8点）では最も低い群（0～2点）に比べ全循環器疾患死亡リスクの低下が、男性では約3分の1、女性で約4分の1でした。この関連は、脳卒中、虚血性心疾患による死亡についても同様に見られた。

結論：果物、魚、乳製品からのカルシウムの摂取、身体活動、適度なBMIを維持すること、過度の飲酒を控えること、喫煙しないこと、適度な睡眠時間を取るもののそれぞれの生活習慣が脳卒中や心筋梗塞等の循環器疾患を予防することがJACC Studyの報告より明らかになっている。

#### D. 論文発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikehara S, <b>Iso H</b> , Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Inaba Y, <b>Tamakoshi A</b>	Salt preference and mortality from stroke and coronary heart disease for Japanese men and women: the JACC study.	Prev Med	54	32-37	2012
Zhang W, <b>Iso H</b> , Ohira T, Date C, <b>Tamakoshi A</b>	Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: The JACC study.	Atherosclerosis		In press	2012
Nagao M, <b>Iso H</b> , Yamagishi K, Date C, <b>Tamakoshi A</b>	Meat consumption in relation to mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women.	Eur J Clin Nutr		In press	2012
Eguchi E, <b>Iso H</b> , Tanabe N, Wada Y, Yatsuya H, Kikuchi S, Inaba Y, <b>Tamakoshi A</b>	Healthy lifestyle behaviours and cardiovascular mortality among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study.	Eur Heart J	33	467-477	2012

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 2. 大迫コホート

研究分担者 今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・教授

### 研究要旨:

大迫（おおはさま）コホート研究は、24 時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの追跡を通じ、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

本年度は、血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比と家庭高血圧・夜間降圧減少との関連に及ぼす食塩の影響、野菜・果物摂取と家庭高血圧発症、Ambulatory Arterial Stiffness Index の脳心血管死亡予測能、家庭・自由行動下心拍短期変動の規定要因、アドレノメデュリン 2/インターメジン・(プロ)レニン受容体遺伝子多型と高血圧性臓器障害、脈波伝搬速度のノモグラム、地域高齢者における高次生活機能低下の関連要因、日本語版 Lubben Social Network Scale 短縮版の信頼性と妥当性、等に関する分析を行った。

我が国の脳心血管疾患の最大のリスクである高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

### 研究協力者

大久保孝義 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・准教授

菊谷 昌浩 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・講師

会(JSH)ガイドラインのみならず、1997 年米国合同委員会(JNC)勧告・1999 年 WHO/国際高血圧学会(ISH)ガイドラインから 2008 年欧州高血圧/心臓病学会(ESH/ESC)高血圧ガイドラインに至る国際的ガイドライン、またいくつかの諸外国のガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研究の成果を基として提示されたことは、本邦の疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

以下に、本コホートの概要、及び本年度に得られた主要結果について概説する。

### A. 研究目的

非医療環境下において測定される血圧として、家庭における自己測定血圧(家庭血圧)および自由行動下血圧の二種がある。家庭血圧・自由行動下血圧はその値が外来・健(検)診時に測定されるいわゆる随時血圧値に比べすぐれた脳心血管疾患発症予測能をもつのみならず、その変動成分が独自に脳心血管疾患リスクと関連している点においてユニークである。

我々は、「大迫研究(The Ohasama Study)」のデータを分析し、これらの基盤となる多種の血圧変動の特性、およびそれらの臨床的意義に関する知見を世界に発信してきた。日本高血圧学

### B. 研究方法

大迫町(現・花巻市大迫町)は盛岡の南 30km に位置し、果樹栽培を主体とした兼業農家で成り立つ、東北地方の典型的な一農村であり、行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の 4 地区に分かれている。

大迫町の医療機関としては岩手県立大迫病院（現・大迫地域診療センター）が多く的一次及び二次医療を担当し、三次医療は盛岡市・花巻市の医療機関が担当している。

本研究の開始時(1986年)、大迫町の人口は約9300人であったが、若年者の流出、出生の減少、高齢者の死亡により、人口は約7000人に減少している。

大迫町では、1988-1995年(第1期)、1997-2000年(第2期)、2001-2004年(第3期)、2005年-2008年(第4期)、2009年(第5期)-の5期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。

大迫町は平成18年1月1日に花巻市と合併したが、本事業については、合併後の新花巻市においても「健康づくりフロンティア事業」として継続されている。

#### (1) 血圧測定

家庭血圧測定は8歳以上の全ての人口構成員を対象に、24時間自由行動下血圧は20歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第1期4236名、第2期2595名、第3期2381名、第4期1493名、第5期(継続中)972名が家庭血圧測定事業に、20歳以上の対象者中第1期2035名が、24時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による24時間自由行動下血圧、家庭血圧測定の意義と実際の測定のための講習会を開催した。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行った。その後各世帯に1台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。家庭血圧は朝、起床後、1日1回、排尿後、朝食前に、座位で2分間の安静後に測定し、この一定の測定条件を遵守するよう指導を行い、毎年1ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。家庭血圧値または24時間自由行動下血圧の平均が135/80mmHgの者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。以上の過程を通

じ、1988年より現在にいたるまで同町民に家庭血圧測定を普及させてきた。

#### (2) 高齢者頭部MRI検診事業

家庭血圧測定事業に参加した55歳以上の住民に対し、頭部MRI撮影を施行した。第1期446名、第2期638名、第3期552名、第4期524名、第5期(継続中)368名が、頭部MRI測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頸動脈超音波検査、脈波伝播速度、Augmentation Index、指尖容積脈波、24時間ホルター心電図、腹囲、認知機能検査(ミニメンタルテスト・反応時間)、および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター(クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポプロテイン(a)、血漿レニン活性、高感度CRP)・遺伝要因、等の測定も実施している。

#### (3) 糖尿病検診

近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第2期より家庭血圧測定事業に参加した35歳以上の住民に対し、75g経口糖負荷試験(OGTT)による糖尿病検診を開始している。第2期592名、第3期307名、第4期277名、第5期(継続中)222名が、これまで本事業に参加し測定を行っている。

#### (4) 生活習慣調査

第2期に35歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を実施し、4268名より有効回答を得ている。

#### (5) 追跡調査

生命予後および脳卒中発症状況等に関する長期的な追跡調査を継続している。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学系研究科・薬学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、本コホートから本年度に得られた主要結果を箇条書きにて記す(詳細は、添付の公

表論文要約を参照のこと)。

1. 現在喫煙・長時間睡眠・主観的健康感不良が、地域高齢者における高次生活機能低下のリスクと関連していた。(公表論文 1)。
2. 高 Na 排泄群において、血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR) 高値は夜間降圧減少と関連していた。(公表論文 2)。
3. ARR 高値と家庭高血圧の有意な関連が認められた。この関連は高 Na 摂取群において明瞭であった。(公表論文 3)。
4. 果物の高摂取は、4年後の家庭高血圧発症の独立した予防的因子であった。(公表論文 4)。
5. 24 時間血圧データ数が 35 以上であれば、Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI) の脳心血管死亡予測能に影響は認められなかった。(公表論文 5)。
6. アドレノメデュリン 2/インターメジン (AM2/IMD) 遺伝子 I/D 多型の DD 型は、血圧高値、腎機能低下、無症候性脳血管障害のリスクと有意に関連していた。(公表論文 6)。
7. (プロ)レニン受容体 [(P)RR] 遺伝子多型は女性において左室肥大、無症候性ラクナ梗塞と関連していた。(公表論文 7)。
8. 上腕-足首間脈波伝搬速度 (baPWV) の規定因子の影響を考慮したノモグラムは動脈壁硬化度の評価に有用であった。(公表論文 8)。
9. 家庭心拍日間変動と昼間自由行動下心拍短期変動に有意な相関はなく、また規定要因も異なっていた。(公表論文 9)。
10. 日本語版 Lubben Social Network Scale 短縮版 (LSNS-6) の信頼性と妥当性は良好であった。(公表論文 10)。

#### 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が、高齢者の諸問題に対応するための疫学研究としてその幅を拡大しつつある。高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、今後も

我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Megumi Tsubota-Utsugi, Rie Ito-Sato, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Naomi Fukushima, Ayumi Kurimoto, Yoshitaka Tsubono, Yutaka Imai. Health behaviors as predictors for declines in higher-level functional capacity among older adults: the Ohasama study. *J Am Geriatr Soc.* 59, 993-2000, 2011.
- 2) Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Takefumi Mori, Hirohito Metoki, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Megumi T. Utsugi, Takuo Hirose, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai. Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama Study. *J Hypertens.* 29, 1940-1947, 2011.
- 3) Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Azusa Hara, Takayoshi Ohkubo, Takefumi Mori, Hirohito Metoki, Megumi T. Utsugi, Takuo Hirose, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Aldosterone-to-renin ratio and home blood pressure in subjects with higher and lower sodium intake: the Ohasama study. *Hypertens Res.* 34, 361-366, 2011.
- 4) Megumi Tsubota-Utsugi, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Ayumi Kurimoto, Kazuhiro Suzuki, Naomi Fukushima,

Azusa Hara, Kei Asayama, Hiroshi Satoh, Yoshitaka Tsubono, Yutaka Imai. High fruit intake is associated with lower risk of future hypertension determined by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *J Hum Hypertens*. 25, 164-171, 2011.

5) Masahiro Kikuya, Jan A. Staessen, Takayoshi Ohkubo, Lutgarde Thijs, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Yan Li, Eamon Dolan, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Ji-Guang Wang, Eoin O' Brien, Yutaka Imai. How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index? the Ohasama study. *Hypertens Res*. 34, 314-318, 2011.

6) Takuo Hirose, Kazuhito Totsune, Yukiko Nakashige, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Azusa Hara, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takeo Kondo, Kei Kamide, Tomohiro Katsuya, Toshio Ogihara, Shin-Ichi Izumi, Hiromi Rakugi, Kazuhiro Takahashi and Yutaka Imai. Influence of adrenomedullin 2/intermedin gene polymorphism on blood pressure, renal function and silent cerebrovascular lesions in Japanese: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 34, 1327-1332, 2011.

7) Takuo Hirose, Masahiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hirohito Metoki, Azusa Hara, Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Kei Asayama, Takeo Kondo, Kei Kamide, Tomohiro Katsuya, Toshio Ogihara, Shin-Ichi Izumi, Hiromi Rakugi, Kazuhiro Takahashi, Yutaka Imai. Association of (Pro)renin receptor gene polymorphisms with

lacunar infarction and left ventricular hypertrophy in Japanese women: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 34, 530-535, 2011.

8) Rieko Hatanaka, Taku Obara, Daisuke Watabe, Atsushi Kimura, Tomohiro Hanazawa, Hiromi Ohba, Tomofumi Ishikawa, Tomoyuki Aikawa, Azusa Hara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai. Individual assessment of inherent arterial stiffness using nomogram and pulse wave velocity index: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens*. 33, 147-152, 2011.

9) Kenta Gonokami, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Michihiro Satoh, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Associated factors of home versus ambulatory heart rate variability in the general population: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens*. 33, 404-410, 2011.

10) 栗本 鮎美、栗田 圭一、大久保 孝義、坪田 (宇津木) 恵、浅山 敬、高橋 香子、末永カツ子、佐藤 洋、今井 潤. 日本語版 Lubben Social Network Scale 短縮版 (LSNS - 6) の作成と信頼性および妥当性の検討. *日本老年医学会雑誌*. 48:149-157, 2011.

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

## 公表論文要訳 1.

Megumi Tsubota-Utsugi, Rie Ito-Sato, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Naomi Fukushima, Ayumi Kurimoto, Yoshitaka Tsubono, Yutaka Imai.  
Health behaviors as predictors for declines in higher-level functional capacity among older adults: the Ohasama study.  
*Journal of the American Geriatric Society.* 59, 1993-2000, 2011.

### 【目的】

自立した地域高齢者における7年間の追跡調査結果に基づき、高齢者の高次生活機能低下に影響を及ぼす健康行動を明らかにすること。

### 【方法】

1998年に岩手県大迫町（現花巻市大迫）に在住の60歳以上の高齢者2614名（総人口の35.0%）をのうち、1998年に実施された自記式アンケート調査に回答した2348名（回答率89%）を対象とした。除外基準（老研式活動能力指標 Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence [TMIG] の得点が9点以下、米国 Medical Outcomes Study より開発された身体運動機能の自己評価指標が2点以下、調査票不完全回答）より追跡対象となった1333名の内、死亡・転出を除き、追跡調査に有効な回答を得ることの出来た1050名（追跡率78.8%）を最終的な解析対象とした。高次生活機能の尺度にはTMIGを用い、2005年-1998年のTMIG合計総得点差が2点以上低下した場合、高次生活機能低下とした。健康行動項目には、喫煙・飲酒習慣、睡眠時間、運動習慣、睡眠時間、食行動（サプリメント使用、朝食欠食、夜食、定期的な食事摂取、外食）、主観的健康観を用いた。交絡因子の調整には、単変量解析において有意確率<10%の項目を多重ロジスティック回帰に投入し、各項目の高次生活機能低下のオッズ比を算出した。

### 【結果】

7年後の追跡の結果、高次生活機能低下は27.5%に認められた。多変量解析の結果、7年後の高次生活機能低下と独立して有意な関連が認められた健康行動は、現在喫煙（オッズ比1.58, 95%信頼区間1.06-2.36）、長時間睡眠（9時間以上；2.15, 1.49-3.11）、主観的健康感不良（1.93, 1.40-2.67）であった。

### 【結論】

本研究から、自立した日本人地域高齢者における高次生活機能低下のリスク因子は、現在喫煙・長時間睡眠・主観的健康感不良であることが明らかとなった。

## 公表論文要訳 2.

Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Takefumi Mori, Hirohito Metoki, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Megumi T. Utsugi, Takuo Hirose, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai.

Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama Study.

*Journal of Hypertension.* 29, 1940–1947, 2011.

### 【目的】

我々は以前に血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR) 高値が高血圧と関連することを家庭血圧に基づいて明らかにした。この関連は高 Na 摂取群で明瞭であったため、ARR 高値と食塩感受性増大との関連が示唆された。近年、食塩感受性は夜間降圧減少 (non-dipping) の一因であるとされている。よって ARR 高値は、食塩感受性増大を介して non-dipping と関連することが予想される。そこで本研究では、岩手県大迫町における地域住民を対象に、ARR、non-dipping および Na 排泄量の関連を横断的に検討した。

### 【方法】

対象者は、降圧薬を服用していない 55 歳以上の岩手県大迫町 (現花巻市大迫) 地域住民 184 名 (平均年齢 68 歳、女性 72%) である。Non-dipping は、収縮期血圧夜間降圧度 < 10% と定義した。推定 24 時間 Na 排泄量を随時スポット尿から INTERSALT 式を用いて算出した。ARR と non-dipping の関連は、性別、年齢、Body mass index、喫煙、飲酒、糖尿病、高脂血症、脳心血管疾患既往、血清 Na、および 24 時間収縮期血圧を補正した多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

### 【結果】

対象者 184 名であり、non-dipping は 65 名 (34.2%) に認められた。logARR の 1 標準偏差上昇毎の non-dipping を有する調整オッズ比 (OR) は 1.95,  $P=0.03$  と有意に高値であった。対象者を推定 24 時間 Na 排泄量により 3 均等分割したところ、高 Na 排泄群のみで OR は 3.27,  $P=0.01$  と有意に高値であり、同様の傾向が中等度 Na 排泄群でも認められた (OR 2.18,  $P=0.05$ )。しかし、低 Na 排泄群において関連は認められなかった (OR 1.00,  $P=1.0$ )。高 Na 排泄群において、non-dipping を呈する 22 名は、dipping を呈する 40 名に比べ、血漿レニン活性が有意に低値であったが ( $P=0.002$ )、血漿アルドステロン濃度に差はなかった ( $P=0.5$ )。

### 【結論】

高 Na 排泄群において、ARR 高値は non-dipping と関連していた。高食塩摂取を食文化とする日本において、ARR 高値は non-dipping に関与していることが示唆された。この関連に、比較的アルドステロン高値または低レニン性高血圧による食塩感受性増大が介在している可能性がある。

### 公表論文要訳 3.

Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Azusa Hara, Takayoshi Ohkubo, Takefumi Mori, Hirohito Metoki, Megumi T. Utsugi, Takuo Hirose, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai.

Aldosterone-to-renin ratio and home blood pressure in subjects with higher and lower sodium intake: the Ohasama study.

*Hypertension Research.* 34, 361-366, 2011.

#### 【目的】

血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR) 高値と高血圧の関連が過去に報告されている。しかし、これらの研究は防御・警鐘反応に由来する白衣効果などのバイアスが加わった随時血圧に基づいており、信頼性が高いとは言えない。さらに、Na 摂取・排泄が ARR と高血圧の関連に及ぼす影響について一貫した見解が得られていない。そこで本研究では、家庭血圧に基づいて、ARR、高血圧有病、および Na 摂取量の関連を明らかにすることを目的とした。

#### 【方法】

対象は岩手県花巻市大迫町の一般地域住民 514 名 (女性 71%、平均年齢 60 歳) である。各血圧値に基づき、家庭高血圧を家庭血圧  $\geq 135/85$  mmHg、随時高血圧を随時血圧  $\geq 140/90$  mmHg と定義した。Na 摂取量は、妥当性が確認されている食物摂取頻度調査法を用いて算出した。ARR と高血圧有病の関連は、性、年齢、body mass index、喫煙、飲酒、糖尿病、高脂血症、脳心血管疾患既往歴、血清 Na 濃度および Na 摂取量で調整した多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

#### 【結果】

全対象者 514 名における  $\log$ ARR の 1 標準偏差 (SD) 上昇毎の家庭高血圧有病オッズ比は、1.37、 $P=0.04$  と有意に高値であった。同様の解析を随時高血圧についても行ったが、有意な関連は認められなかった ( $P=0.2$ )。Na 摂取量中央値 [4822 mg/日 (食塩相当量: 12g/日)] で層別解析したところ、高 Na 摂取群において、 $\log$ ARR と家庭高血圧有病のより明瞭な関連が認められた (オッズ比 2.25、 $P=0.002$ )。一方、低 Na 摂取群ではこれらの関連は認められず ( $P \geq 0.8$ )、Na 摂取量と  $\log$ ARR の家庭高血圧有病に対する有意な交互作用が認められた ( $P=0.03$ )。いずれの解析においても、血漿アルドステロン濃度と高血圧有病の有意な関連は認められなかった。高 Na 摂取群において、家庭高血圧の群 (30 名) の血漿レニン活性は、家庭正常血圧の群 (227 名) と比べて有意に低値であったが、血漿アルドステロン濃度については差が認められなかった。

#### 【結論】

ARR 高値と家庭高血圧の有意な関連が認められた。この関連は高 Na 摂取群において明瞭であったことから、比較的アルドステロン高値あるいは低レニン性高血圧が、一般住民における食塩感受性高血圧の一因である可能性が示唆された。

#### 公表論文要訳 4.

Megumi Tsubota-Utsugi, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Ayumi Kurimoto, Kazuhiro Suzuki, Naomi Fukushima, Azusa Hara, Kei Asayama, Hiroshi Satoh, Yoshitaka Tsubono, Yutaka Imai.

High fruit intake is associated with lower risk of future hypertension determined by home blood pressure measurement: the Ohasama study.

*Journal of Human Hypertension.* 25, 164-171, 2011.

#### 【目的】

地域住民における野菜・果物摂取と、家庭血圧における4年後の高血圧発症との関連を明らかにすること。

#### 【方法】

岩手県大迫町（現花巻市大迫）在住の35歳以上の住民で1998年のベースライン調査時に家庭血圧を測定した1820名から、ベースライン時の高血圧者、追跡中の死亡・転出者を除外した1378名を追跡対象とした。その内、2002年に家庭血圧を測定した745名（男性274名、女性471名）を本解析対象とした。本研究における高血圧は、降圧薬使用者かつ・または家庭血圧が135/85mmHg以上とした。野菜・果物摂取は信頼性・妥当性の検討された食事摂取頻度調査票を用いて評価し、残差法にてエネルギー調整後、野菜・果物のそれぞれを四分位に分け、第1四分位（低摂取群）をリファレンスとしたときのそれぞれの摂取群における高血圧発症のオッズ比を多変量ロジスティック回帰分析より求めた。交絡因子として用いた項目は次の通りである：性別、年齢、喫煙・飲酒・運動習慣、Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)、脂質・ナトリウム摂取量、糖尿病・高脂血症既往。

#### 【結果】

家庭血圧測定による高血圧発症は222名に認められた（29.8%、そのうち、降圧薬使用は70名；平均追跡期間4.1年）。交絡因子調整後、果物摂取で低摂取群と比較し高摂取群において高血圧発症のリスクが60%低下していた（オッズ比0.40, 95%信頼区間0.22-0.74）。また、その結果はBody Mass Index 25以上の対象者でより顕著であり、果物低摂取群と比較し、第4四分位（高摂取群）のオッズ比は0.21であった。野菜摂取では関連は認められなかった。

#### 【結論】

本研究から、日本人では果物高摂取が、4年後の高血圧発症の独立した予防因子となることが明らかとなった。しかしながら、野菜摂取高摂取群との間には有意な関連は認められなかった。欧米諸国の研究では、野菜・果物の両方、もしくは野菜高摂取が高血圧発症の予防因子となることが報告されている。一方、アウトカムは異なるが、日本における関連報告では果物高摂取のみが循環器疾患発症の予防因子として働いており、本研究と同様の結果であった。本研究のサブ分析から、野菜高摂取群は同時に脂質、ナトリウム摂取も増加することが確認されており、野菜として食べる種類というより、加熱調理や味付けといった料理法による違いが今回の結果に影響を与えた可能性がある。

## 公表論文要訳 5.

Masahiro Kikuya, Jan A. Staessen, Takayoshi Ohkubo, Lutgarde Thijs, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Yan Li, Eamon Dolan, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Ji-Guang Wang, Eoin O' Brien, Yutaka Imai.

How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index? the Ohasama study.

*Hypertension Research.* 34, 314-318, 2011.

### 【目的】

Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI) および 24 時間脈圧 (PP) は動脈硬化と関連がある指標である。AASI および PP の再現性および脳心血管死亡予後予測能を検討した。

### 【方法】

岩手県花巻市大迫町の 40 歳以上の一般地域住民 1542 名 (年齢 40-93 歳; 女性 63.4%) を対象とした。ABP は覚醒時、睡眠時ともに 30 分毎に測定し、AASI および PP を算出した。その後、一部の ABP を利用して再度算出した。再現性の指標として Relative Repeatability Coefficient (RRC) を採用した。値が大きいほど再現性が悪いことを表す。脳心血管死亡と AASI および PP との関連を性、年齢、BMI、24 時間平均血圧、喫煙、飲酒、糖尿病および脳心血管病既往で補正した Cox 比例ハザードモデルで検討した。

### 【結果】

24 時間 ABP は  $123.2 \pm 13.0 / 72.0 \pm 7.7$  mm Hg、測定回数は 46 (中央値) であった。AASI および PP は  $0.46 \pm 0.10$  units、 $51.3 \pm 7.4$  mm Hg であった。利用する ABP のデータ数が少ないほど AASI の再現性は悪化したが、PP の再現性はほとんど悪化しなかった。すなわち、削除する ABP のデータ数を 2、4、8、および 16 まで増加させたとき、AASI の RRC は 10.2%、11.2%、17.0% および 29.0% であったが、PP では 2.5%、3.4%、5.1% および 8.1% であった。13.3 年間 (中央値) の追跡中に 126 例の脳心血管死亡が観察された。4 分位で分割された AASI と脳心血管死亡リスクとの間に U 型の関連が認められ、第 1 から第 4 Quartile のハザード比は 1.40 (1.01-1.95)、0.82 (0.59-1.15)、0.64 (0.46-0.91) および 1.35 (1.03-1.78) であった。しかし、ABP の削減を 8 から 16 に増やしたとき、この関連は有意ではなくなった。PP は、AASI および各種危険因子補正後は脳心血管死亡との有意な関連を示さなかった。

### 【結論】

24 時間血圧データ数を削減したとき、AASI は PP よりも再現性が低かった。しかし、24 時間血圧データ数が 35 以上であれば、AASI の脳心血管死亡の予後予測能には影響を与えないと考えられた。

## 公表論文要訳 6.

Takuo Hirose, Kazuhito Totsune, Yukiko Nakashige, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Azusa Hara, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takeo Kondo, Kei Kamide, Tomohiro Katsuya, Toshio Ogihara, Shin-Ichi Izumi, Hiromi Rakugi, Kazuhiro Takahashi and Yutaka Imai.

Influence of adrenomedullin 2/intermedin gene polymorphism on blood pressure, renal function and silent cerebrovascular lesions in Japanese: the Ohasama study.

*Hypertension Research*. 34, 1327-1332, 2011.

### 【目的】

アドレノメデュリン 2/インターメジン (AM2/IMD) は新規ペプチドホルモンであり、血管拡張作用及びNa利尿作用を有し、加えて臓器保護作用を有することが報告されている。また、AM2/IMD 遺伝子翻訳領域には挿入(I)・欠失(D)多型 (rs3840963) が存在し、D型では成熟ペプチドの一つである AM2/IMD-53 が欠失し、AM2/IMD を介した臓器保護作用に影響を及ぼすことが予測される。そこで、AM2/IMD 遺伝子多型と血圧、腎機能、無症候性脳血管障害との関連を検討した。

### 【方法】

岩手県花巻市大迫町の一般住民のうち、血圧測定及び遺伝子解析に対し同意が得られた者を対象とした。血圧及び腎機能は必須項目に欠損のない40歳以上の1073名を解析対象とした。無症候性脳血管障害は脳卒中既往のない55歳以上の794名を対象とし、頭部MRIからラクナ梗塞及び脳白質病変を判定し、その有無により2群に分け関連を検討した。AM2/IMD 遺伝子多型は、AM2/IMD 翻訳領域に位置するI/D多型 (rs3840963) を解析した。

### 【結果】

24時間自由行動下血圧がDD群で有意に高値を示し(収縮期血圧 P=0.009、拡張期血圧 P=0.002)、この関連は各種因子で補正後も有意であった。腎機能はDD群で血清クレアチニン値が有意に高値を示し、GFR推定値も低値を示した(各種因子で補正後各々、P=0.0001、P=0.04)。多重ロジスティック回帰分析において慢性腎臓病(CKD)を有するオッズ比は、II群と比較して、ID群で1.1(95%CI:0.7-1.7、P=0.6)、DD群で2.7(95%CI:1.4-5.2、P=0.003)であった。また、無症候性脳血管障害を有する割合もDD群で有意に高くなっていた(ラクナ梗塞 P=0.003、脳白質病変 P=0.001)。多重ロジスティック回帰分析において、II群と比較して、ID群でラクナ梗塞を有するオッズ比が1.0(95%CI:0.7-1.5、P=0.9)、脳白質病変を有するオッズ比が1.0(95%CI:0.7-1.4、P=0.9)であり、DD群でラクナ梗塞を有するオッズ比が2.4(95%CI:1.2-4.7、P=0.01)、脳白質病変を有するオッズ比が2.7(95%CI:1.4-5.4、P=0.003)であった。

### 【結論】

日本人において、AM2/IMD 遺伝子 I/D 多型の DD 型は、血圧高値、腎機能低下、無症候性脳血管障害のリスクと有意に関連していた。AM2/IMD-53 の欠失は、AM2/IMD を介した臓器保護作用に影響を及ぼす可能性が示唆された。

## 公表論文要訳 7.

Takuo Hirose, Masahiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hirohito Metoki, Azusa Hara, Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Kei Asayama, Takeo Kondo, Kei Kamide, Tomohiro Katsuya, Toshio Ogihara, Shin-Ichi Izumi, Hiromi Rakugi, Kazuhiro Takahashi, Yutaka Imai. Association of (Pro)renin receptor gene polymorphisms with lacunar infarction and left ventricular hypertrophy in Japanese women: the Ohasama study. *Hypertension Research*. 34, 530-535, 2011.

### 【目的】

レニン-アンジオテンシン系 (RAS) は生体における主要な血圧調節機構である。RAS の異常は血圧、電解質バランスの異常などに直接的に影響を及ぼすことや、局所組織における臓器障害の進行に関与している。最近 RAS の新しい構成因子として(プロ)レニン受容体 [(P)RR] が同定され、血圧や臓器障害との関連が注目されているしかし、ヒトにおいて PRR 遺伝子多型と臓器障害との関連に関する報告は未だない。そこで、(P)RR 遺伝子多型と高血圧性臓器障害である左室肥大、無症候性脳血管障害 (ラクナ梗塞及び脳白質病変) との関連を検討した。

### 【方法】

同意が得られた岩手県花巻市大迫町の一般住民の中で、症候性脳血管疾患を有さず、心電図・頭部 MRI 測定を行った 779 名を対象とした。左室肥大は、心電図上、Sokolow 基準と Cornell 基準のいずれかまたは両者を満たす場合と定義とした。ラクナ梗塞及び脳白質病変は、その有無により対象者を 2 群に分けた。遺伝子多型は、3 つの一塩基多型 (rs2968915A>G、rs5918007C>T、rs6609080A>G) を (P)RR 遺伝子上の連鎖不平衡領域からそれぞれ選出し遺伝子型を決定した。

### 【結果】

女性において、rs6609080A>G は、左室肥大を有する割合 (AA 群 10.1%、AG 群 19.4%、GG 群 31.8%、 $P=0.003$ ) 及びラクナ梗塞を有する割合 (AA 群 22.2%、AG 群 24.2%、GG 群 50.0%、 $P=0.01$ ) と有意に関連した。また、多重ロジスティック回帰分析において、AA 群と比較して、AG 群では左室肥大を有するオッズ比が 2.1 (95%CI: 1.2-3.6、 $P=0.01$ )、ラクナ梗塞を有するオッズ比が 1.0 (95%CI: 0.6-1.6、 $P=1.0$ ) であり、GG 群では左室肥大を有するオッズ比が 2.9 (95%CI: 1.1-7.9、 $P=0.04$ )、ラクナ梗塞を有するオッズ比が 3.3 (95%CI: 1.4-7.9、 $P=0.008$ ) であった。一方、男性、rs2968915A>G、rs5918007C>T、脳白質病変については有意な関連が認められなかった。

### 【結論】

日本人女性において、(P)RR が高血圧性臓器障害の発症・進展に関与している可能性が示唆された。また、女性のみで有意な関連が認められたことから、この遺伝子多型は女性特異的に高血圧性臓器障害に関与している可能性が示唆された。

## 公表論文要訳 8.

Rieko Hatanaka, Taku Obara, Daisuke Watabe, Atsushi Kimura, Tomohiro Hanazawa, Hiromi Ohba, Tomofumi Ishikawa, Tomoyuki Aikawa, Azusa Hara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai.

Individual assessment of inherent arterial stiffness using nomogram and pulse wave velocity index: the Ohasama study.

*Clinical and Experimental Hypertension*. 33,147-152, 2011.

### 【目的】

上腕-足首間脈波伝搬速度(brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV)測定は動脈の硬さを測定する簡便で無侵襲な検査であり、臨床現場において必要性が高まる検査と考えられるが、その基準値は確定していない。baPWVは様々な要因により影響を受けるため、ある一つの値を基準値として設定しすべての対象者に適応するのは適切でなく、様々な生理的要因の影響を考慮した基準値の作成が必要と考えられる。本研究の目的は、複数のbaPWVの規定因子を考慮したbaPWVのノモグラムを作成し、動脈壁硬化度の評価に関するその有用性を評価することである。

### 【方法】

岩手県大迫町(現:花巻市大迫町)の一般住民で、baPWV測定を行いかつ明らかな動脈硬化危険因子を有さない降圧薬非服用正常血圧者491人においてbaPWVのノモグラムを作成した。その後各対象者においてPWV index(baPWV実測値-baPWV基準値)を算出し、降圧薬非服用正常血圧者491人と降圧薬服用正常血圧者83人、及び降圧薬服用正常血圧者のうち喫煙者と非喫煙者でPWV indexを比較した。

### 【結果】

baPWVと有意かつ独立に関連した年齢( $P < 0.001$ )、血圧( $P < 0.001$ )、心拍数( $P < 0.001$ )及び性別( $P = 0.002$ )を説明因子とし、baPWVのノモグラムの回帰式は次のように表された: baPWV (cm/sec) =  $0.21 \times \{\text{年齢 (歳)}\}^2 - 13.73 \times \text{年齢 (歳)} + 0.05 \times \{\text{平均血圧}\}^2$  (mmHg<sup>2</sup>) +  $3.95 \times \text{心拍数 (bpm)} + 36.49 \times \text{性別 (男性} = 1; \text{女性} = 0) + 733$  ( $R^2 = 0.53$ )。PWV indexは降圧薬非服用正常血圧者と比較して降圧薬服用正常血圧者において高値( $P < 0.001$ )であり、また降圧薬服用正常血圧者の中でも喫煙者は非喫煙者に比べて高値( $P = 0.36$ )であった。

### 【結論】

baPWVの規定因子の影響を考慮したbaPWVのノモグラムを作成した。このノモグラムを用いて算出されたPWV indexは動脈壁硬化度の評価に有用であることが示された。今後の研究でPWV indexの予後予測能及び治療目標としての有用性が確立されることにより、健診や日常診療における心血管疾患のリスク評価及び予防にノモグラム及びPWV indexが貢献することが期待される。

## 公表論文要訳 9.

Kenta Gonokami, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Michihiro Satoh, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai.

Associated factors of home versus ambulatory heart rate variability in the general population: the Ohasama study.

*Clinical and Experimental Hypertension*. 33, 404-410, 2011.

### 【目的】

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、およびその差異を明らかにすること。

### 【方法】

岩手県花巻市大迫町の一般地域住民 538 人(平均年齢 67 歳)を対象とした。心拍短期変動は昼間の自由行動下心拍数測定値(平均 28 回測定)の個人内の標準偏差(SD)と定義し、心拍日間変動は早朝家庭心拍数測定値(平均 25 日間測定)の個人内の SD と定義した。回帰分析により、各心拍変動に関連する可能性のある要因(年齢、性別、Body Mass Index、降圧薬の服用、心疾患の既往、脳血管疾患の既往、糖尿病の既往、高脂血症の既往、喫煙習慣、飲酒習慣、歩行習慣、運動習慣、平均睡眠時間)について検討した。

### 【結果】

家庭心拍数および心拍日間変動の平均値±SD beats/min は、それぞれ  $64.1 \pm 7.2$  および  $5.0 \pm 1.9$  beats/min であった。また、昼間自由行動下心拍数および心拍短期変動の平均値±SD beats/min は、それぞれ  $72.9 \pm 8.0$  および  $10.2 \pm 3.1$  beats/min であった。心拍日間変動と心拍短期変動に有意な相関は認められなかった( $r=0.08$ ,  $p=0.06$ )。単変量解析において、心拍日間変動増大と有意な関連が認められた項目は、高齢、心疾患の既往有り、脳血管疾患の既往有り、家庭心拍数高値、家庭血圧日間変動増大であった。次に単変量解析において有意であった項目に加え、性別をモデルに入れた重回帰分析を行ったところ、心拍日間変動増大の独立した有意な規定要因は、男性、家庭心拍数高値、家庭血圧日間変動増大であった。一方、昼間心拍短期変動について、単変量解析で有意な関連が認められた項目は、喫煙習慣なし、昼間自由行動下血圧低値、昼間自由行動下心拍数高値、および昼間血圧短期変動増大であった。単変量解析において有意であった項目に加え、年齢、性別をモデルに入れた重回帰分析を行ったところ、昼間心拍短期変動増大は、若年、男性、喫煙習慣なし、昼間自由行動下血圧低値、昼間自由行動下心拍数高値、および昼間血圧短期変動増大と独立して有意に関連していた。

### 【結論】

家庭心拍日間変動と昼間自由行動下心拍短期変動に有意な相関はなく、また規定要因も異なっていた。したがって、両者は異なる機序で制御されていることが示唆された。

## 公表論文要訳 10.

栗本 鮎美、栗田 圭一、大久保 孝義、坪田 (宇津木) 恵、浅山 敬、高橋 香子、末永カツ子、佐藤 洋、今井 潤.

日本語版 Lubben Social Network Scale 短縮版 (LSNS - 6) の作成と信頼性および妥当性の検討.  
日本老年医学会雑誌. 48:149-157, 2011.

### 【目的】

高齢者の社会的孤立をスクリーニングする尺度として国際的に広く使用されている Lubben Social Network Scale 短縮版 (LSNS-6) の日本語版を作成し、信頼性および妥当性の検討を行った。

### 【方法】

総合健診を受診した岩手県花巻市大迫町の地域在住高齢者 232 名に面接式質問紙調査を行い、日本語版 LSNS-6 とともに、基本属性、主観的健康感、運動機能、既存のソーシャルサポート質問項目、日本語版 Zung 自己評価式抑うつ尺度 (日本語版 SDS)、自殺念慮等に関するデータを得た。日本語版 LSNS-6 の内的一貫性については Cronbach  $\alpha$  係数、繰り返し再現性については Spearman 相関係数、評価者間信頼性については級内相関係数を用いた。構成概念妥当性の検討には先行研究の結果との比較、併存妥当性の検討には日本語版 SDS およびソーシャルサポート質問項目との関連を検討した。

### 【結果】

Cronbach  $\alpha$  係数は 0.82、繰り返し再現性に関する相関係数は  $r=0.92$  ( $P<0.001$ )、評価者間の級内相関係数は 0.96 (95% 信頼区間 0.90~0.99) であった。日本語版 LSNS-6 の平均得点は同居世代数が増えるほど高く ( $P=0.033$ )、自殺の危険性がある群で低く ( $P=0.026$ )、主観的健康感不良群で低下する傾向 ( $P=0.081$ ) を認めた。日本語版 LSNS-6 の得点は日本語版 SDS と有意な負の相関を示し ( $P<0.001$ )、ソーシャルサポートに関する 5 つの質問項目のうち 4 項目において、ソーシャルサポート「あり」群で日本語版 LSNS-6 の平均得点は有意に高かった ( $P<0.05$ )。

### 【結論】

日本語版 LSNS-6 の信頼性と妥当性は良好であった。我が国における高齢者の社会的孤立のスクリーニングに日本語版 LSNS-6 が有用である可能性が示された。

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
「大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築」（H23-循環器等（生習）—一般—005）研究班 分担研究報告書

### 3. 都市部一般住民における循環器病危険因子の検討 —吹田研究—

分担研究者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター予防健診部

研究要旨：日本における循環器疾患の特徴は欧米に比べ心疾患の死亡率が低いこと、心疾患にくらべ脳血管疾患の死亡率の占める割合が高いことである。しかし、吹田研究での心血管疾患の中での冠動脈疾患の割合は日本の他地域でのコホート研究と比べて高く、日本においても都市部ではライフスタイルの変化により冠動脈疾患の発症が増加していると考えられる。本研究では都市部住民を対象とした吹田研究により、欧米で重要とされている肥満によるメタボリックシンドロームや耐糖能異常、肝障害と飲酒等について検証をおこなった。吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30～79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして追跡をしている。短期間の血糖レベルを反映するとともに食後高血糖の有用な指標であることが知られている血清 1,5-anhydro-d-glucitol (1,5-AG) は男性において心血管疾患の発症の多重調整ハザード比を直線的に上昇させ ( $p = 0.004$ )、血清 1,5-AG 値が 14.0 g/mL 以下のハザード比は 24.5 g/mL 以上を参照群として 2.22 (95%CI 1.24-3.98) であった。また、メタボリックシンドロームの新統一基準を満たす場合、脳卒中及び冠動脈疾患の発症は 65 歳未満では冠動脈疾患が男性で多重調整ハザード比 1.21 (95% CI 0.64-2.28)、女性で多重調整ハザード比 4.44 (95% CI 1.73-11.4) であり、虚血性脳卒中に対するハザード比は男性で多重調整ハザード比 3.24 (95% CI 1.55-6.77) 女性で多重調整ハザード比 3.99 (95% CI 1.34-11.8) であった。さらに、飲酒と脳卒中及び冠動脈疾患の発症の関連では、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。メタボリックシンドロームが高 LDL コレステロール血症とは独立して循環器疾患のリスクであること、1,5-AG が耐糖能異常の有用なマーカーであること、飲酒の指導に肝機能異常を考慮することは肝疾患の予防だけでなく脳卒中の予防の上でも重要であることが示された。これらは現在の日本における循環器病予防対策を考える上で重要なエビデンスである。

#### A. 研究目的

日本における循環器疾患の特徴は欧米に比べ心疾患の死亡率が低いこと、心疾患にくらべ脳血管疾患の死亡率の占める割合が

高いことである。我々は既に吹田研究により、脳卒中の生涯リスクは、55 歳の男性で 18.3%（中年男性の約 5 人に 1 人）、女性で 19.6%（中年女性の約 5 人に 1 人）と男女

で差がなく、フラミンガム研究の 55 歳男性で 16.9%、55 歳女性で 21.1% とほぼ同じ値である<sup>1)</sup>が、日本人における生涯の急性心筋梗塞 (AMI) 発症リスクが、50 歳の男性で 16.1% (中年男性の約 6 人に 1 人)、女性で 11.6% (中年女性の約 9 人に 1 人) と男性に多く、フラミンガム研究での 50 歳男性で 46.9%、50 歳女性で 31.1%、および Physicians' Health 研究における男性で 34.5% に比べて顕著に低い値であることを報告している<sup>2)</sup>。

しかし、吹田研究での冠動脈疾患と脳卒中の割合は日本の他地域でのコホート研究と比べて高く、日本においても都市部では冠動脈疾患の比率が高くなっていることが伺える。吹田市は大阪市に隣接した都市であり、商工業地域とベットタウンで構成され、1970 年に日本万国博覧会が開催された都市であるが、人口密度は平方キロメートルあたり 1 万弱である。市区町村の区域内で人口密度が 4,000 人/km<sup>2</sup> 以上の基本単位区が互いに隣接して人口が 5,000 人以上となる地区を人口密集地区とされるが、日本の人口の 3 分の 2 は人口密集地区に居住しており、都市部でのコホート研究としての吹田研究の意義は大きく、吹田研究からはこれまでに血圧<sup>3)</sup>、血糖<sup>4)</sup>、脂質異常症<sup>5)</sup>、慢性腎臓病<sup>6)</sup>などの古典的リスク要因についての報告をおこなっている。

これまでの疫学研究および臨床研究により食後高血糖が冠動脈心疾患の危険因子であることが示されているが、糖負荷試験を実施することは被験者への負担が大きく、通常の健診ではおこなわれていない。血清 1,5-anhydro-d-glucitol (1,5-AG) は短期間の血糖レベルを反映するとともに食後高

血糖の有用な指標であることが知られており、血清 1,5-AG 値が心血管疾患のリスクとなるかどうかを検証する意義は大きい。

また、脳血管障害や虚血性心疾患の危険因子としてメタボリックシンドロームは非常に重要であるが、その診断基準について様々な提案がされており、2009 年には新統一基準が International Diabetes Federation (IDF), the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society and the International Association for the Study of Obesity からだされた<sup>7)</sup>が、その疫学的な意義の検証はされていない。

さらに、適量の飲酒は循環器疾患を予防するとされているが、個人により軽度の飲酒でも血清  $\gamma$ -GTP が高値となる場合もあり、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まだ検討されていない。

本研究では都市部住民コホート研究において、これらの新たな危険因子の検証をおこなうことを試みた。

## B. 研究方法

吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30~79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして設定しており、今回の解析ではこの集団を用いた。以下にコホートの概要を示す。

### 1) ベースライン調査

既往歴・喫煙及び飲酒習慣は、保健師が聴取した。血圧は 3 回測定し、2 回目と 3

回目の平均値を使用した。腹囲は保健師・臨床検査技師によって測定された。血清総コレステロール・HDL コレステロール・中性脂肪・血糖値国立循環器病センター検査部で測定された。

## 2) 追跡方法

吹田研究では従来の循環器疾患（脳血管障害・心筋梗塞）の発症をエンドポイントとした追跡にくわえ、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）も含めて虚血性心疾患としてエンドポイントの拡大を行っている。

発症調査は以下の方法で行っている。

①毎年、脳血管障害・心筋梗塞発症状況調査票を送付して、脳血管障害・心筋梗塞の発症を把握する。調査票が未返送の場合、電話等で確認する。②隔年の健診受診時に発症の既往を聞き取る。③人口動態統計（死因統計）から循環器疾患死亡を確認する。①～③の内容を医師研究者が確認し、同意が得られた者を対象に入院時のカルテ調査を行って確定診断を得る。なおカルテ調査が不能または人口動態統計では循環器疾患死亡が確認できるが発症歴が確認できなかったものは「疑い」扱いとした。ただし発症後の同意では本人の意思表示が不可能な場合が散見されるため、今年度から健診受診時に将来発症した際のカルテ調査について予め同意を得ることとした。

## 3) 解析方法

①血清 1,5-AG 値と心血管疾患発症との関連；冠動脈疾患と脳卒中の既往のない健康住民 2095 名（男性 991 名、女性 1104 名、平均年齢 58.5 歳）の血清 1,5-AG 値を測定し、全ての心血管疾患の多重調整ハザード比を算出した。

②メタボリックシンドロームの新統一基準と脳卒中及び冠動脈疾患の発症についての検討； 4,939 人の吹田市住民を対象にコホート研究を行った（平均追跡期間：13 年）。メタボリックシンドロームの診断はアジア人のウエスト周囲径を用いた新統一基準（下表）を用いた。

	日本 (2005)	Harmonizing the Metabolic Syndrome (2009)
	①腹腔内脂肪蓄積＋ ②～④の2項目以上（高TGと低HDL-Cは脂質代謝異常として1項目とする）	下記の5項目のうち、いずれの3項目が満たされた場合でもメタボリックシンドロームと診断する。
①(腹部)肥満	(腹腔内脂肪蓄積) ウエスト周囲径 ≥85cm(男性)、≥90cm(女性)	IDF(Asian) ≥90 cm(男性)、≥80 cm(女性)
②中性脂肪	中性脂肪≥150mg/dL かつ/または HDL-C<40mg/dL	≥150mg/dL
③HDL-C		<40mg/dL(男)、<50mg/dL(女)
④血圧	≥130/85mmHg (かつ/または)	≥130mmHg/85mmHg
⑤空腹時血糖	≥110mg/dL	≥100mg/dL

冠動脈疾患と脳卒中の発症に対するメタボリックシンドロームの影響は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。

③脳卒中及び冠動脈疾患の発症に及ぼすγ-GTP と飲酒の影響についての検討；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γ-GTP 値の中央値（32IU/L）によりγ-GTP 高値群（γ-GTP>32IU/L）及び低値群（γ-GTP≤32IU/L）に分けた。γ-GTP 高値群・低値群のそれぞれで、非飲酒群に対する各現在飲酒群の全脳卒中、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