

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。

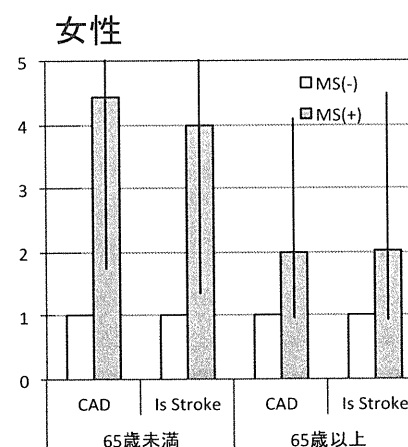
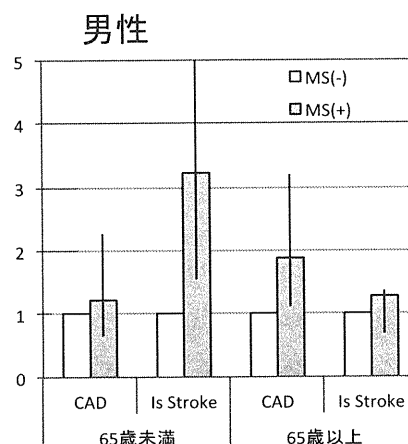
吹田研究は、疫学研究に関する倫理指針に従い国立循環器病センター倫理委員会の承認を得て研究を実施している。

C. 研究結果

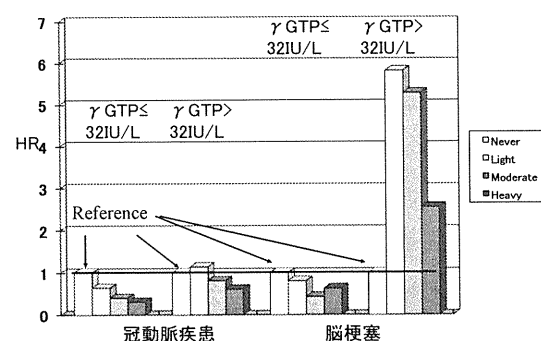
①血清 1,5-AG 値と心血管疾患発症との関連；全ての心血管疾患の多重調整ハザード比は男性において直線的に上昇していた ($p = 0.004$)。血清 1,5-AG 値が 14.0 g/mL 以下のハザード比は 24.5 以上を参照群として 2.22 (95%CI 1.24-3.98) であった。非糖尿病男性における感受性試験でも同様の結果となった。女性においては 1,5AG 値と心血管疾患に有意な関連は認められなかった。

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；65歳未満では冠動脈疾患に対する多重調整ハザード比は男性で 1.21 (95% CI 0.64-2.28)、女性で 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 3.24 (95% CI 1.55-6.77) 女性で 3.99 (95% CI 1.34-11.8) であった。65歳以上ではメタボリックシンドロームは男性で冠動脈疾患とのみ有意な相関を認めた (HR 1.89, 95% CI 1.11-3.21) (右図)。

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；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、



γ -GTP 高値群で高く、 γ -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、 γ -GTP 値によらず全ての現在飲酒群において低かった (下図)。



D. 考察

従来日本を含めアジアにおいては高血圧を最大の危険因子として循環器疾患の中で

脳卒中の割合が高いことが特徴とされているが、生活スタイルの変化により肥満や代謝異常が増えてきていること、高血圧に対する医療が広まっていることなどを背景にリスクの再検証が必要である。とくに、重積するリスクからなるメタボリックシンドロームはその診断基準の変遷もあり、予防上の意義を検証する必要がある。本研究によりメタボリックシンドロームの新統一基準は特に中年期のアジア人で高リスク者を検出するのに有用であることが示された。この基準では腹囲が現在の日本における基準（女性の方が男性より大きい）でなくアジア基準を用いており、それでも循環器疾患の発症と関連しており、今後、我が国における診断基準を再検討する必要があると考えられる。

糖尿病人口の増大が懸念されるが、多くの循環器疾患は軽症糖尿病や耐糖能異常レベルで発症することが知られており、糖尿病になってからでの対策では不十分であると考えられる。しかし、糖負荷試験等によらず血糖値やHbA1cだけを用いて耐糖能異常を検出することは困難であり、より感度のよいマーカーが必要である。本研究により血清1,5-AG値は、男性において全ての心血管疾患の発症と関連していることが示された。血清1,5-AG値を測定することは糖尿病の有無にかかわらず、男性において心血管疾患の高リスクを検出するのに有用な指標であると考えられた。

飲酒は循環器疾患の発症については従来から抑制的な効果があるとされているが、アルコールに対する耐性には個人差があり、特に肝機能との関連が考えられる。本研究により γ -GTPが高い者では、飲酒量に関わらず飲酒が虚血性脳卒中の危険因子である可

能性が示された。飲酒者では、虚血性脳卒中のリスクをはかる上で γ -GTPの測定が重要である可能性がある。これは予防的な生活習慣指導を個別に行なう上で重要な知見と考えられる。

E. 結論

循環器疾患の発症と危険因子の関係を都市型のライフスタイルをもつ住民のコホート研究で検証することにより、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。

参考文献

- 1) Turin, T.C., et al., Lifetime risk of stroke in Japan. *Stroke*, 2010. 41(7): p. 1552-4.
- 2) Turin, T.C., et al., Lifetime risk of acute myocardial infarction in Japan. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010. 3(6): 701-3.
- 3) 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* 2008; 52: 652-9.
- 4) 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. 2010; 33, 1238–1243.

- 5) 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. 2010; 209: 290-4.
- 6) 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, 2009; 40: 2674-9.
- 7) Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120:1640–5.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文公表)

1. Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Okamura T. Serum 1,5-anhydro-d-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: An 11-year population-based Cohort study in Japan, the Suita study. Atherosclerosis 2011; 216: 477–483.
2. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Nishimura K, Okayama A, Miyamoto Y. A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: The Suita Study. Atherosclerosis. 2011; 217(1):201-6.
3. Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y, Okamura T. Association with serum gamma-glutamyltransferase levels and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease: the Suita study. Stroke. 2011; 42(6):1764-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

関連論文要約①

Serum 1,5-anhydro-d-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: An 11-year population-based Cohort study in Japan, the Suita study

Makoto Watanabe, Yoshihiro Kokubo, Aya Higashiyama, Yuko Ono, Yoshihiro Miyamoto, Tomonori Okamura

Stroke. 42: 1764-1767, 2011.

血清 1,5-anhydro-d-glucitol 値は心血管疾患の発症を予測できる —吹田研究—

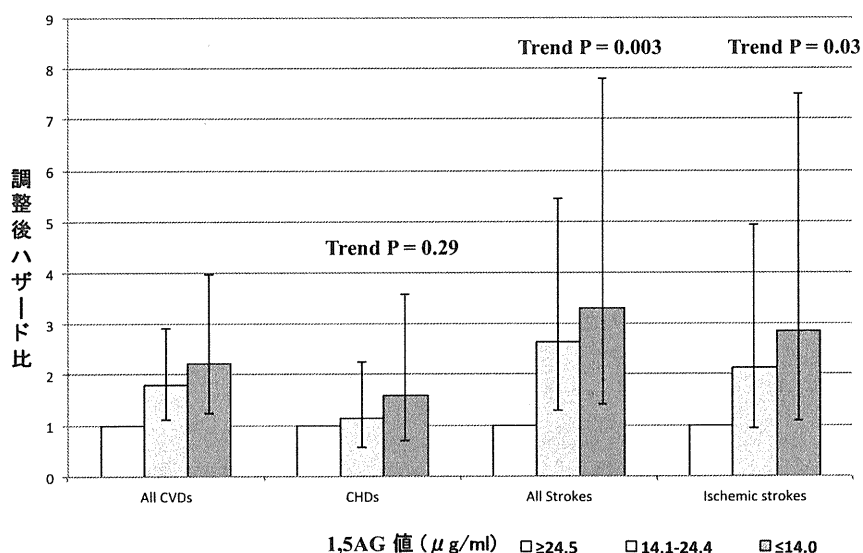
【目的】血清 1,5-anhydro-d-glucitol (1,5-AG) は短期間の血糖レベルを反映するとともに食後高血糖の有用な指標であることが知られている。これまでの疫学研究より経口糖負荷試験での負荷後高血糖が心血管疾患の危険因子であることが示されているが、血清 1,5-AG 値が心血管疾患のリスクとなるかどうかはわかっていない。この研究では血清 1,5-AG 値が初発の心血管疾患を予測できるかどうかを検証する。

【方法】本研究は日本の都市部の冠動脈疾患と脳卒中の既往のない健常住民 2095 名 (男性 991 名、女性 1104 名、平均年齢 58.5 歳) からなる一般集団のコホート研究である。(平均追跡期間：11.1 年)。

【結果】追跡期間中に心血管疾患 147 例 (冠動脈疾患 64 例、脳卒中 83 例) を認めた。全ての心血管疾患の多重調整ハザード比は男性において直線的に上昇していた ($p = 0.004$)。血清 1,5-AG 値が 14.0 g/mL 以下のハザード比は 24.5 以上を参照群として 2.22 (95%CI 1.24–3.98) であった。非糖尿病男性における感受性試験でも同様の結果となった。女性においては 1,5AG 値と心血管疾患に有意な関連は認められなかった。

【結論】血清 1,5-AG 値を測定することは糖尿病の有無にかかわらず、男性において心血管疾患の高リスクを検出するのに有用な指標である。

血清 1,5-AG 値と循環器疾患発症リスク (男性)



関連論文要約②

A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: The Suita Study

Tomonori Okamura, Yoshihiro Kokubo, Makoto Watanabe, Aya Higashiyama, Yuu Ono, Kunihiko Nishimura, Akira Okayamae, Yoshihiro Miyamoto

***Atherosclerosis* 217; 201–206, 2011.**

メタボリックシンドロームの新統一基準が LDL コレステロール値と独立して脳卒中及び冠動脈疾患の発症のリスク因子であるかどうかについての検討—吹田研究—

【目的】近年、様々な機関がメタボリックシンドロームの統一した定義を提唱しているが、人種間での差もあり検証を必要とする。また、循環器疾患の発症に対してメタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患の主たる危険因子である LDL コレステロールと独立して影響するのか、特に冠動脈疾患の発症頻度が低いアジアにおいて検証する必要がある。

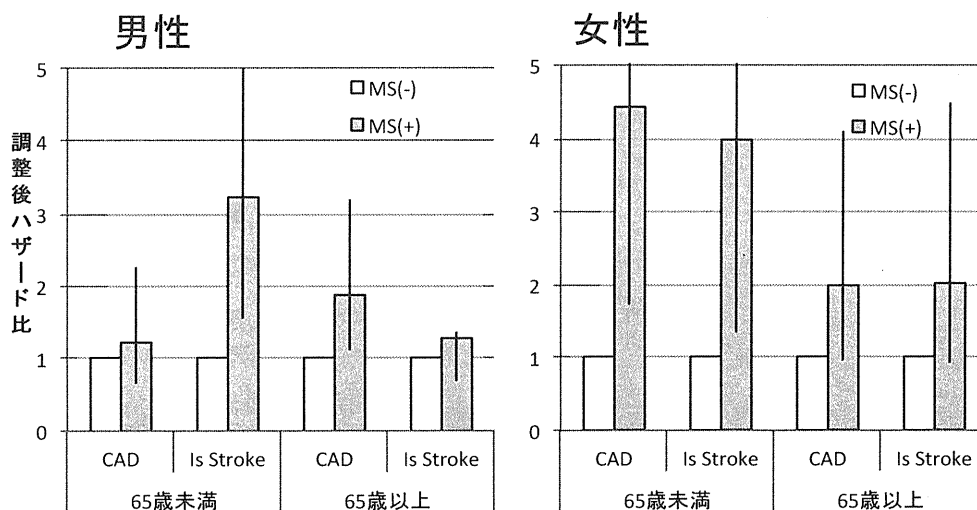
【方法】4,939 人の吹田市住民を対象にコホート研究を行った（平均追跡期間：13 年）。メタボリックシンドロームの診断はアジア人のウエスト周囲径を用いた新統一基準（次表）を用いた。冠動脈疾患と脳卒中の発症に対するメタボリックシンドロームの多重調整ハザード比を Cox 比例ハザードモデルにより算出した。

【結果】追跡期間中に冠動脈疾患 155 例と脳卒中 204 例（脳梗塞 118 例を含む）を認めた。65 歳未満では冠動脈疾患に対する多重調整ハザード比は男性で 1.21 (95% CI 0.64–2.28)、女性で 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 3.24 (95% CI 1.55–6.77) 女性で 3.99 (95% CI 1.34–11.8)であった。65 歳以上ではメタボリックシンドロームは男性で冠動脈疾患とのみ有意な相関を認めた (HR 1.89, 95% CI 1.11–3.21)。血清 LDL コレステロールは男性では年齢に関わらず冠動脈疾患と相関したが、女性では相関を認めなかった。血清 LDL コレステロールは虚血性脳卒中と性年齢に関わらず関連しなかった。(次図)

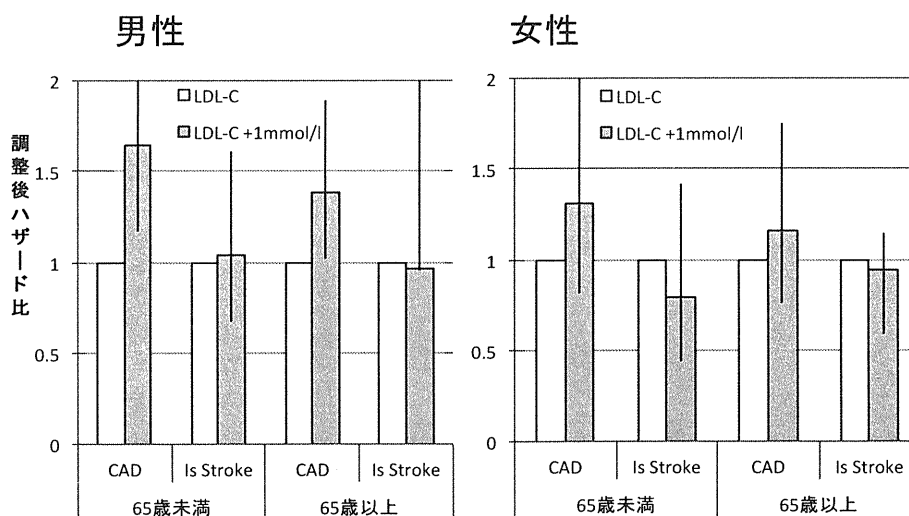
【結論】メタボリックシンドロームの新統一基準は特に中年期のアジア人で高リスク者を検出するのに有用であった。しかし、高コレステロール血症の検査は、特にアジア人男性において冠動脈疾患の予防に引き続き必要である。

	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	≥150mg/dL
③HDL-C	HDL-C<40mg/dL	<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

新統一基準メタボリックシンドロームと循環器疾患



血清LDLコレステロール値と循環器疾患



関連論文要約③

Association With Serum Gamma-Glutamyltransferase Levels and Alcohol Consumption on Stroke and Coronary Artery Disease: The Suita Study

Aya Higashiyama, Ichiro Wakabayashi, Yuu Ono, Makoto Watanabe, Yoshihiro Kokubo, Akira Okayama, Yoshihiro Miyamoto and Tomonori Okamura

Stroke. 42: 1764-1767, 2011.

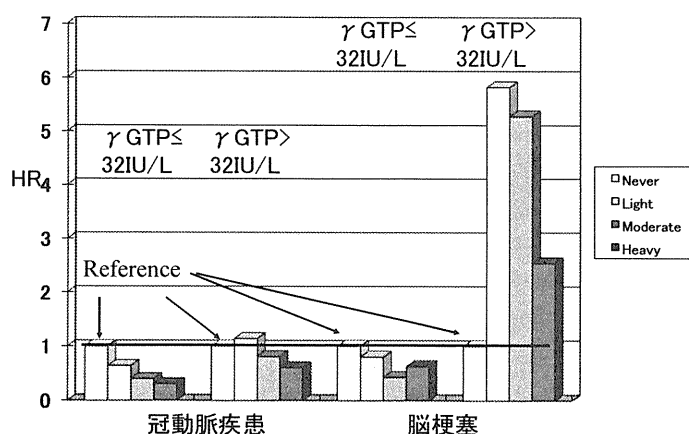
脳卒中及び冠動脈疾患の発症に及ぼす γ -GTPと飲酒の影響—吹田研究—

【目的】少量から中等量の飲酒は循環器疾患を予防するが、血清 γ -GTP高値は循環器疾患の危険因子である。しかし、少量から中等量の飲酒による循環器疾患予防作用が γ -GTP値の高低によらず認められるかは、国内外において検討されていない。血清 γ -GTPの高低により飲酒量が循環器疾患の発症に及ぼす影響について検討した。

【方法】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 \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、虚血性脳卒中、冠動脈疾患発症に対する多重調整ハザード比をCox比例ハザードモデルにより算出した。調整変数は年齢、BMI、HDLコレステロール、中性脂肪（自然対数値）、高血圧・糖尿病・高コレステロール血症の有無、現在喫煙の有無を用いた。

【結果】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、 γ -GTP高値群で高く、 γ -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、 γ -GTP値によらず全ての現在飲酒群において低かった。

【結論】 γ -GTPが高い者では、飲酒量に関わらず飲酒が虚血性脳卒中の危険因子である可能性が示された。飲酒者では、虚血性脳卒中のリスクをはかる上で γ -GTPの測定が重要である可能性がある。



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』
分担研究報告

4. 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究

研究分担者 清原 裕

所属 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授

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。1988年に設定した久山町第3集団を12年間追跡し肥満と脳卒中発症の関係を検討した成績では、男性で肥満が脳梗塞発症の有意な危険因子となった。層別解析では、肥満に糖尿病あるいは喫煙が合併すると、脳梗塞発症リスクが相乗的に上昇した。第3集団を14年間追跡して喫煙レベルと脳梗塞発症との関係を検討した成績では、喫煙は脳卒中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。脳卒中を病型別にみると、喫煙は脳梗塞およびクモ膜下出血発症の有意な危険因子となったが、脳出血発症とは関連しなかった。喫煙と高コレステロール血症が合併すると、脳卒中および虚血性心疾患の発症リスクが相乗的に上昇した。さらに2002年に設定した第4集団を7年追跡した研究では、N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）レベルの上昇は、脳卒中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。また、既知の心血管病危険因子のみで作成されたリスク関数にNT-proBNPを加えると、心血管病発症の予測能が有意に改善した。以上より、心血管病の予防には、肥満、糖尿病、脂質異常症などの代謝性疾患を管理するとともに、喫煙率を低下させることが重要であると考えられた。さらに将来の心血管病発症を予測するマーカーとしてNT-proBNPの有用性が示された。

A. 研究目的

久山町研究の目的は、心血管病の危険因子を検討し、国民全体の健康増進に有用なエビデンスを提供することである。

本年度は、追跡調査の結果から肥満と脳卒中発症の関係を検討した。さらに、喫煙が心血管病発症に及ぼす影響を評価した。さらに最後にN末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）と心血管病発症との関係を検討した。

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歳以上の久山町住民を対象として、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、各集団の死亡例を剖検することに努め、その死因や臓器病変を調べている。平成23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. 肥満と脳卒中発症との関係

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のない2,421人を対象とし、12年間前向きに追跡した。対象者を男女別にbody mass index (BMI) レベル (kg/m²) で21.0未満、21.0-22.9、23.0-24.9、25.0以上の4群に分類し、BMIと脳卒中発症との関連を検討した。さらにBMI 25.0 kg/m²以上を肥満と定義し、肥満と主な危険因子の合併が脳梗塞発症リスクに与える影響を検証した。

2. 喫煙レベルが心血管病発症に及ぼす影響

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人を14年間追跡した結果より、喫煙レベルと心血管病発症との関係を検討した。

対象者を喫煙レベルで非喫煙群、過去喫煙群、少量喫煙群（喫煙量20本/日未満）、大量喫煙群（20本/日以上）の4群に分けて心血管病発症との関係を検討し

た。さらに喫煙と高コレステロール血症（総コレステロール \geq 220 mg/dL）の有無別にみた心血管病発症のリスクを評価した。

3. NT-proBNPレベル別にみた心血管病発症

2002年に久山町健診を受診した40歳以上の住民のうち、脳卒中と虚血性心疾患の既往歴がなく、NT-proBNPの測定が可能であった3,104人を7年間追跡した。対象者をNT-proBNPレベル (pg/ml) で55未満、55-124、125-399、400以上の4群に分けて、NT-proBNPレベルが心血管病発症に及ぼす影響を分析した。さらに心血管病発症予測モデルにNT-proBNPを追加することにより、予測能が改善するかどうかを検討した。

（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. 肥満と脳卒中発症との関係

追跡期間中に158例の脳卒中（脳梗塞107例、出血性脳卒中51例）の発症をみた。男性の年齢調整した脳梗塞発症率はBMIレベルの上昇に伴い有意に上昇した。多変量解析で年齢、収縮期血圧、心電図異常（左室肥大、ST低下、心房細動）、血清総コレステロール、高密度リポタンパク

(HDL) コレステロール、中性脂肪、喫煙、飲酒、運動習慣で調整すると、BMI 21未満群に対するBMI 25以上の肥満群における脳梗塞発症の相対危険は5.6と有意に高かった（図1）。一方、BMIレベルは女性の脳梗塞発症および男女の出血性脳卒中発症と有意な関連を示さなかった。

さらに、男性において、脳梗塞の主な危険因子である高血圧・糖尿病・喫煙と肥満が合併した場合の脳梗塞発症リスクを他の危険因子を調整した多変量解析で検証した。その結果、肥満に糖尿病あるいは喫煙が合併すると、脳梗塞発症リスクが相乗的に上昇した。高血圧にはそのような相乗効果は認められなかったが、高血圧の有無に関係なく肥満は脳梗塞発症の有意な危険因子であった。

2. 喫煙レベルが脳梗塞発症に及ぼす影響

追跡期間中に281例の心血管病（脳卒中194例、虚血性心疾患112例）の発症をみた。対象者を非喫煙群、過去喫煙群、少量喫煙群、大量喫煙群の4群に分けて、心血管病発症率を性・年齢調整して求めた。その結果、少量喫煙群および大量喫煙群の心血管病発症率はいずれも非喫煙群に比べ有意に高かった。性、年齢、収縮期血圧、糖尿病、血清総コレステロール、BMI、心電図異常、飲酒、運動習慣で調整した多変量調整後の心血管病発症の相対危険は、少量喫煙群1.8、大量喫煙群2.0でともに有意に高かった。病型別にみると、前述の交絡因子で調整した脳卒中発症の相対危険は、少量喫煙群1.9、大量喫煙群2.0、虚血性心疾患の相

対危険はそれぞれ1.9、2.3で、いずれも有意に高かった（図2）。脳卒中を病型別にみると、脳梗塞とクモ膜下出血の発症リスクが喫煙群で有意に上昇した。

さらに、喫煙と高コレステロール血症の有無別に心血管病発症リスクを検討した。その結果、喫煙と高コレステロール血症が合併すると、心血管病の発症リスクが相乗的に上昇した。脳卒中、虚血性心疾患についても同様の現象が認められた（図3）。

3. NT-proBNPレベル別にみた心血管病発症

追跡期間中に127例の心血管病（脳卒中83例、虚血性心疾患49例）の発症をみた。

NT-proBNPレベル（pg/ml）別にみると、性・年齢調整した心血管発症率はNT-proBNP 55未満に比べ55以上のレベルから有意に上昇した。性、年齢、収縮期血圧、糖尿病、血清総コレステロール、HDLコレステロール、推定糸球体濾過量（eGFR）、BMI、心電図異常、喫煙、飲酒、運動習慣で調整した心血管病発症の相対危険は、NT-proBNP 55-124群で1.9、125-399群で3.0、400以上群で4.5と有意に高かった。前述の交絡因子で調整した脳卒中発症の相対危険は、NT-proBNP 125-399群で3.1、400以上群で4.0、また虚血性心疾患の相対危険は、NT-proBNP 125-399群で3.0、400以上群で4.5といずれも有意に高かった（図4）。脳梗塞および脳出血についても同様の結果が認められたが、クモ膜下出血では関連がなかった。

Receiver operating characteristic (ROC) 曲線下面積を比較して、NT-proBNPを加えることで心血管病発症の予測能が改善するか否かを検討した。既知の心血管病危険因子のみで作成されたリスク関数のROC下面積は0.82であったが、さらにNT-proBNPを加えたリスク関数は0.84となり有意に増加した。

D. 考察

久山町における疫学調査では、男性で肥満が脳梗塞の有意な危険因子となった。また一部の研究と同様に、本研究では高血圧・糖尿病・脂質異常症のような介在因子を調整してもBMIと脳梗塞発症との関係は弱まらなかった。つまり、既知の危険因子と独立して肥満は脳梗塞発症に影響を及ぼすことが示唆される。その機序として、肥満者で認められる血液凝固因子の上昇、炎症やインスリン抵抗性の亢進、メタボリックシンドロームが脳梗塞のリスクを上昇させることが指摘されている。

層別解析では、肥満に糖尿病および喫煙が合併すると、脳梗塞発症リスクが相乗的に上昇した。これらの危険因子を有する者では、すでに全身の動脈硬化が進んでおり、それに肥満が合併すると、肥満に特異的な上記の病態が血管傷害をさらに進展させて脳梗塞発症のリスクを高める可能性がある。

今回の検討で、喫煙は脳卒中あるいは虚血性心疾患発症の独立した危険因子であった。脳卒中の病型別の検討では、喫煙は脳梗塞およびクモ膜下出血発症の有意な危険因子となったが、脳出血発症の

危険因子とはならなかった。これらの結果は、過去の欧米の報告と一致する。喫煙は、確立された虚血性心疾患の危険因子である。しかし、わが国では喫煙と脳梗塞の関係については結論が出ていない。久山第1集団（1961年）をはじめ他の1960年代のコホート研究では、喫煙と脳梗塞の間に有意な関係は認められなかった。一方、今回の検討を含め、最近のコホート研究では、喫煙と脳梗塞発症の間に有意な関連が認められるようになった。年代による結果の相違の説明として、高コレステロール血症の頻度が時代とともに増加していることが上げられる。また、脳梗塞の病型が変化し、アテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症など欧米人に多い脳梗塞の病型が相対的に増えていることもその要因である可能性がある。

NT-proBNPレベルの上昇は脳梗塞および虚血性心疾患のみならず、脳出血発症の独立した有意な危険因子であった。また、既知の心血管病危険因子にNT-proBNPを加えることで、心血管病発症の予測能が改善した。臨床では、NT-proBNPは心不全の診断および治療マーカーとして利用されている。今回の検討から、NT-proBNPが将来の心血管病発症を予測する上で有用なマーカーとなる可能性があることが明らかとなった。

E. 結論

心血管病の予防には、肥満・糖尿病・脂質異常症などの代謝性疾患を管理するとともに、喫煙率を低下させることが重要である。また、将来の心血管病発症を予測するマーカーとしてNT-proBNPの有

用性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Iida M, Kiyohara Y. Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 34: 274-279, 2011.
2. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Kitazono T, Kiyohara Y. Combined Effects of Smoking and Hypercholesterolemia on the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease in Japanese: the Hisayama Study. *Cerebrovasc Dis* 31: 477-484, 2011.
3. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Ikeda F, Fukuhara M, Iwase M, Kiyohara Y. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of cardiovascular events in a Japanese community: the Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 2997-3003, 2011.
4. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Kiyohara Y. Albuminuria as a risk factor for peripheral arterial disease in a general population: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 18: 705-712, 2011.
5. Ninomiya, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and

late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama Study. *Hypertension* 58: 22-28, 2011.

6. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Neurology* 77: 1126-1134, 2011.

2. 学会発表

1. 清原 裕. 認知症のコホート研究：久山町研究<シンポジウム>神経内科領域における前方向的コホート研究から見えてきたもの。第52回日本神経学会学術大会，名古屋市，2011.5
2. 平川洋一郎，土井康文，清原 裕，斎藤重幸，中川秀昭，岡村智教，岡山明，玉腰暁子，坂田清美，三浦克之，村上義孝，長澤晋哉，上島弘嗣。糖尿病が心血管病死亡に与える影響：EPOCH JAPAN. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会，札幌市，2011.5
3. 永田雅治，二宮利治，清原 裕. 一般住民の連続剖検例における突然死の時代的推移：久山町研究<シンポジウム1：日本医療学会共催シンポジウム>心臓突然死の現状と予防。第47回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会，福岡市，2011.6
4. 清原 裕. 変貌する心血管病の現状と課題：久山町研究<シンポジウム2>我が国の大規模コホート研究のこれまでとこれから。第47回日本循環器病予

- 防学会・日本循環器管理研究協議会総会, 福岡市, 2011.6
5. 福原正代, 二宮利治, 秦 淳, 土井康文, 清原 裕. 一般地域住民における血圧コントロール状況の時代的推移: 久山町研究. 第47回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会, 福岡市, 2011.6
 6. 吉田大悟, 二宮利治, 福原正代, 清原 裕. 地域高齢者における日常生活動作 (ADL) 障害の頻度の時代的推移: 久山町研究. 第27回日本老年学会総会・第53回日本老年医学会学術集会, 東京, 2011.6
 7. 小澤未央, 二宮利治, 小原知之, 内田和宏, 福原正代, 清原 裕. 地域一般住民におけるカルシウム, マグネシウム, カリウムの摂取量と認知症発症の関連: 久山町研究. 第27回日本老年学会総会・第53回日本老年医学会学術集会, 東京, 2011.6
 8. Hirakawa Y, Doi Y, Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Iwase M, Kiyohara Y. Glucose intolerance is a risk factor for cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. <poster> 71th Scientific Sessions 2011 -DiabetesPro- American Diabetes Association, San Diego, USA, 2011.6
 9. Kiyohara Y. Secular trends in hypertension and risk of stroke: the Hisayama Study <Symposium 4> Hypertension and arteriosclerosis: implications for prevention of cerebrovascular disease. 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 札幌市, 2011.7
 10. 野藤 悠, 岸本裕歩, 小原知之, 二宮利治, 熊谷秋三, 清原 裕. 定期的な運動習慣が認知症発症に及ぼす影響: 久山町研究. <ポスター> 第66回日本体力医学会大会, 下関市, 2011.9
 11. 清原 裕. 日本人におけるエビデンス構築の意義: Hisayama Study を通して. <基調講演> 第54回日本歯周病学会秋季学術大会, 下関市, 2011.9
 12. 二宮利治, 清原 裕. 血圧値に基づいた心血管病リスク層別化と絶対リスク評価. 第34回日本高血圧学会総会, 福岡市, 2011.10
 13. 清原 裕. 高血圧とメタボリックシンドロームの疫学. 第34回日本高血圧学会総会, 福岡市, 2011.10
 14. 碓井知子, 二宮利治, 永田雅治, 土井康文, 秦 淳, 福原正代, 北園孝成, 清原 裕. 地域一般住民におけるアルブミン尿と末梢動脈疾患の関係: 久山町研究. 第34回日本高血圧学会総会, 福岡市, 2011.10
 15. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y. Angiotensin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. <poster>. The American Society of Nephrology Kidney Week 2011, Philadelphia, USA, 2011.11
 16. Ninomiya T, Nagata M, Usui T, Kiyohara Y, Kitazono T. The

effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the risk of death in a Japanese general population: the Hisayama Study. <poster> The American Society of Nephrology Kidney Week 2011, Philadelphia, USA, 2011.11

17. Ninomiya T, Doi Y, Kiyohara Y, Kitazono T. Relationship between the ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and the risk of death: the Hisayama Study. American Heart Association Scientific Sessions 2011, Orlando, USA, 2011.11

18. Ninomiya T, Kiyohara Y, Ando T, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H. Development of a stroke risk prediction model for Japanese: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study -Existing Cohorts Combine (JALS-ECC). 8th Asian-Pacific Congress of Hypertension 2011, Taipei, Taiwan, 2011.11

19. 清原 裕. 糖尿病と認知症の疫学：久山町研究 <シンポジウム5> 生活習慣病と認知症「糖尿病と認知症」. 第30回日本認知症学会学術集会，東京都，2011.11

20. 小澤未央，二宮利治，土井康文，内田和宏，城田知子，福原正代，清原裕. 地域一般住民における食事パターンと認知症発症との関係：久山町研究.<ポスター>. 第22回日本疫学会学術総

会，東京，2012.1

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・助教）

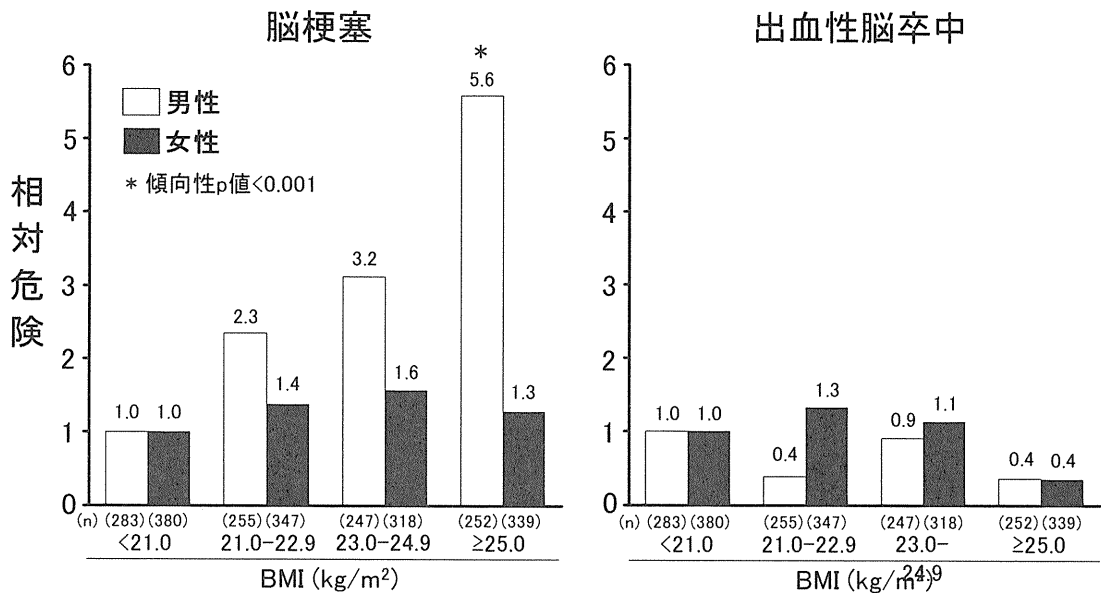


図1. Body mass index (BMI)レベル別にみた脳卒中発症の相対危険
 久山町男女2,421人, 40歳以上, 1988-2000年, 多変量調整
 調整因子: 年齢, 収縮期血圧, 糖尿病, 総コレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, 心電図異常, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

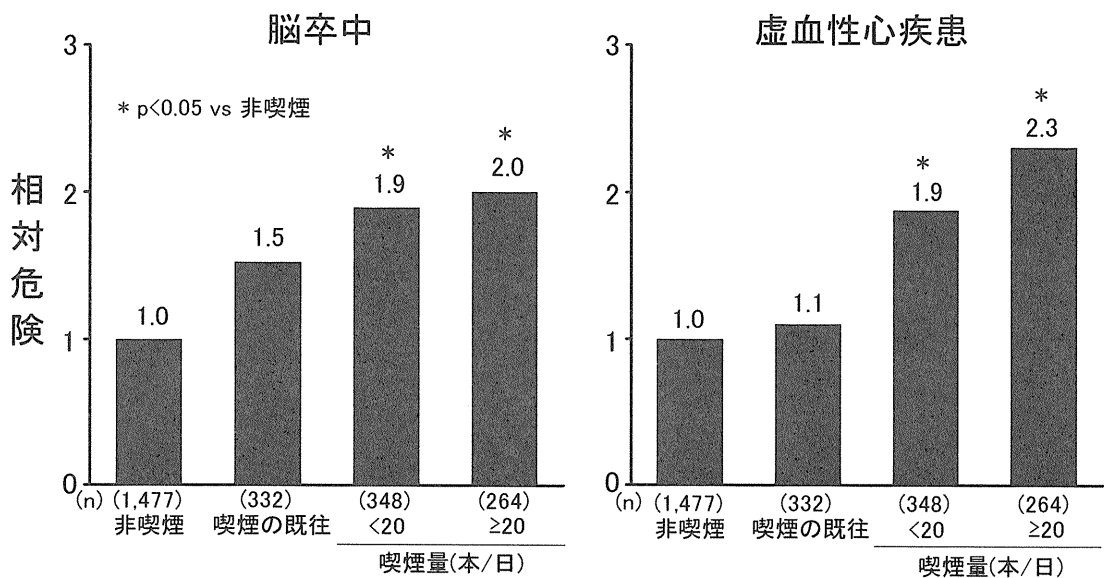


図2. 喫煙レベル別にみた心血管病発症の相対危険
 久山町第3集団2,421人, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整
 調整因子: 性, 年齢, 収縮期血圧, 糖尿病, 総コレステロール, BMI, 心電図異常, 飲酒, 運動習慣

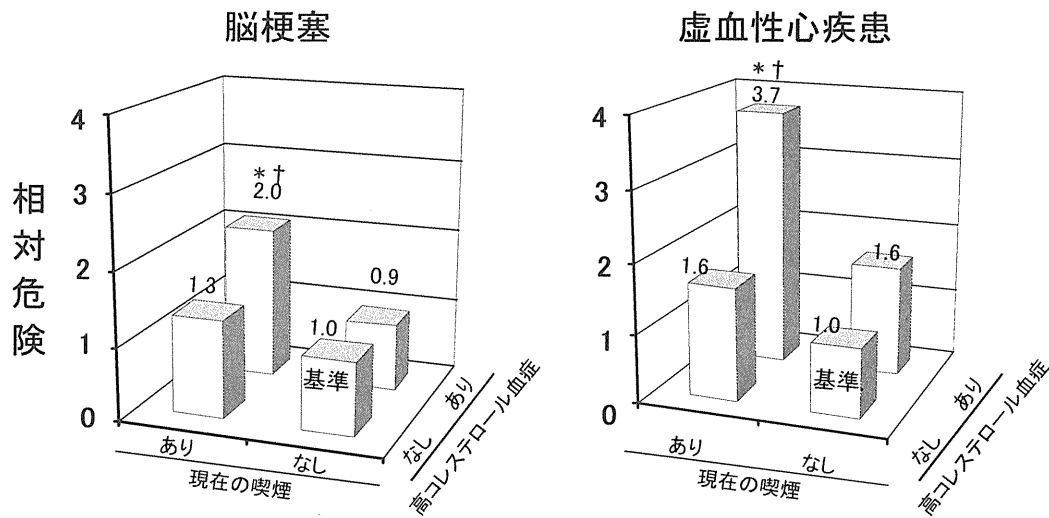


図3. 喫煙と高コレステロール血症の有無別にみた脳梗塞と虚血性心疾患の発症リスク

久山町第3集団2,421名, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整
 高コレステロール血症: 総コレステロール ≥ 220 mg/dL (5.69 mmol/L), * $p < 0.05$ vs. 基準, † 交互作用 p 値 < 0.05
 調整因子: 性, 年齢, 収縮期血圧, 糖尿病, 総コレステロール, BMI, 心電図異常, 飲酒, 運動習慣

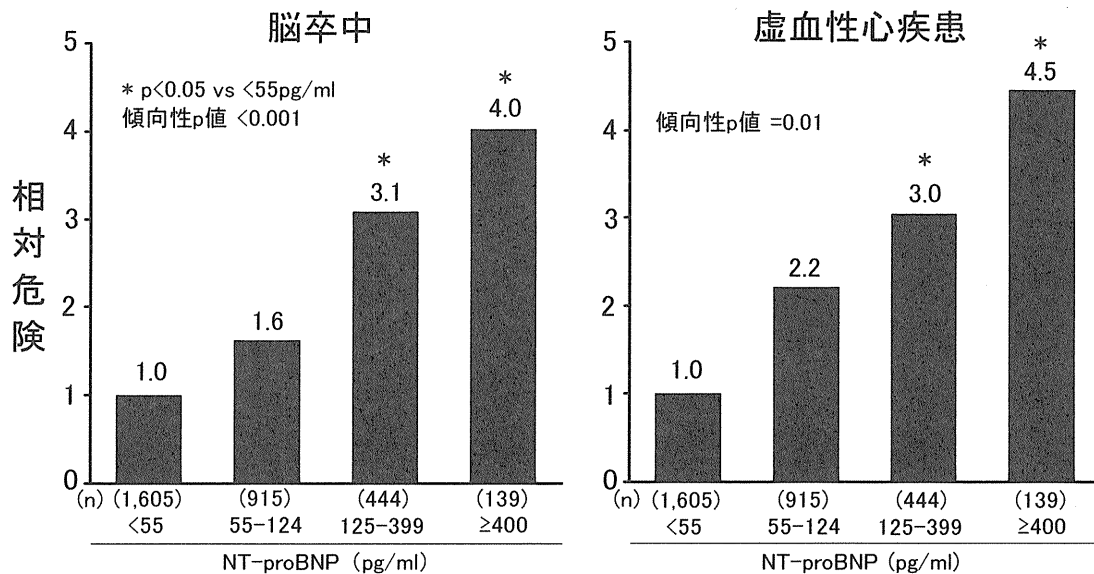


図4. NT-proBNPレベル別にみた心血管病発症の相対危険

久山町男3,104人, 40歳以上, 2002-2009年, 多変量調整
 調整因子: 性, 年齢, 収縮期血圧, 糖尿病, 総コレステロール, HDLコレステロール, eGFR,
 心電図異常, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

厚生労働科学研究費補助金循環器疾患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）」分担研究報告書

5. 大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究：北海道における疫学研究

研究分担	斎藤 重幸	所属：札幌医科大学保健医療学部
研究協力者	大西 浩文	所属：札幌医科大学医学部
	赤坂 憲	所属：札幌医科大学医学部
	三俣 兼人	所属：札幌医科大学医学部
	三浦 哲嗣	所属：札幌医科大学医学部

要旨

端野・壮瞥町研究の30年間の健診データより、混合効果モデルを用いて高血圧家族歴の血圧値、脂質値、空腹時血糖値の経年変化への影響を検討した。男女共に高血圧家族歴を有する対象では、それを有さない対象と比較し、30歳より85歳まで持続して血圧値、空腹時血糖値及び中性脂肪値が高値であった。HDL-C値およびLDL-C値の経年変化には高血圧家族歴の有無による影響は認めなかった。本研究は、男女共に高血圧家族歴がある者では血圧、空腹時血糖ならびに中性脂肪が30歳代より80歳代まで持続的に高値であることを示した。従って、高血圧家族歴はその後の心血管疾患危険因子の持続的な集積を予測させるものであり、生活習慣病予防の観点からは、高血圧家族歴保持者の検出と彼らに対する早期からの生活習慣の指導・介入が必要であると考えられた。

A. 研究目的

高血圧家族歴(両親の高血圧)の心血管疾患危険因子への影響や、高血圧家族歴と血圧上昇やインスリン感受性低下との関連が報告されている。しかし血圧値や代謝障害の多くは経年齢的变化をすることが知られており、横断研究の結果は対象集団の年齢分布の影響を受ける。また従来の横断研究の手法では高血圧家族歴が血圧及び代謝障害の経年齢的变化に及ぼす影響の検討は困難である。高血圧家族歴と血圧値の経年齢的变化の関連を検討した先行研究は幾つか存在しているが、高血圧家族歴が血糖値、脂質異常症などの血圧以外の心血管疾患危険因子の経年齢的变化へ及ぼす影響を検討した研究はない。本研究では、対象の血圧値及び代謝障害の経年齢的变化に、高血圧家族歴

が及ぼす影響について検討することを目的とし、混合効果モデルを用いて1977年より継続中の端野・壮瞥両町の住民健診データを解析した。混合効果モデルは、観測間隔が不均一で同一個体を反復測定したデータの解析に適していることから本研究における統計解析の方法として採用した。

B. 研究方法

端野・壮瞥町研究の進捗状況

端野・壮瞥町研究は1976年に北海道オホーツク海沿岸に位置する端野町(現在の北見市端野地区)と北海道南西部の洞爺湖に面する壮瞥町において開始された循環器疾患・高血圧の病態解明を木手に開始されたコホート研究である。両町は同じ北海道内にあり、農業を基盤産業とし、研究当初は同様の人口構成であ

り、基本的には両町から 1000 人ずつ無作為抽出した対象 2000 名を第一コホート、その後機会に応じて第二、第三コホートを設定し、住民健診と疾患・死亡登録を継続している。平成 23 年度も 7 月に壮瞥町調査（住民健診）を実施し、平成 22 年度までの予後調査を行った。なお、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。

高血圧家族歴と危険因子の経年変化の検討については、端野・壮瞥両町の 1977 年より 2006 年までの住民健診全参加者は延 5,198 名を対象とした。このうち 1921～1960 年出生の参加者 (3,678 名) の内、家族歴が判明している 2,607 名 (男性 1,095 名、女性 1,512 名) を解析対象とした。

統計解析は R(version 2.13.2) 及び SPSS version 16.0J を使用した。血圧値及び代謝因子の経時的変化と年齢、高血圧家族歴及び他のリスク因子との関係を、混合効果モデルを用いて解析した。混合効果モデルにおいて、SBP、DBP、FBS、LDL-C、TG、HDL-C をそれぞれ応答変数とし、年齢、高血圧家族歴、BMI、喫煙歴、飲酒習慣、出生年カテゴリー (1921～1940 年生まれ、1941 年～1960 年生まれ) を共変量とした。なお出生年カテゴリーはコホート効果を補正するために用いた。まず初めに分数多項式 (fractional polynomial) により年齢とそれぞれの応答変数の関係を示す候補モデルを作成した。候補モデルから赤池情報量規準 (AIC) を使用し、それぞれの応答変数と年齢の関係に最も適合するモ

デルを選択し基本至適モデルとした。次に基本至適モデルに共変量 (高血圧家族歴、BMI、喫煙、習慣飲酒、出生年カテゴリー) を投入、更に高血圧家族歴と年齢、高血圧家族歴と BMI との二次相互作用項、及び高血圧家族歴、年齢、BMI 間の三次相互作用項を投入した。最後に各主効果項及び相互作用項に対して尤度比検定 (likelihood ratio test) を施行、非有意項 ($P > 0.05$) をモデルより削除して最終モデルとした。

C. 研究結果

対象背景

対象の 21～85 歳までのデータを得たが、データ数が少数であったため 30 歳未満のデータは削除した。結果、1977～2006 年間の対象 30 歳から 85 歳までの総健診受診回数は 20126 回であった。対象は 42% が男性であり、35.2% に高血圧家族歴を認めた。

血圧値の経時的変化への高血圧家族歴の影響

年齢、BMI 及び高血圧家族歴は、SBP 及び DBP の経時的変化の有意な予測因子であった。SBP は加齢に伴い増加し、その増加率は加齢と共に増加する傾向が認められた。SBP では高血圧家族歴の主効果を認めたが、高血圧家族歴と年齢、高血圧家族歴と BMI 間に有意な相互作用は認めなかった。このことから PH+ group では、PH- group と比較し、年齢及び BMI に関わらず SBP が常に高値(男

性 5.25 mmHg, 女性 6.46 mmHg)であったことが示された。また DBP は 30 代から上昇し、その後 60 代をピークに減少した。SBP と同様、DBP でも高血圧家族歴の主効果を認め、高血圧家族歴と年齢、高血圧家族歴と BMI 間に相互作用は認めず、PH+ group において DBP は年齢及び BMI に関わらず PH- group より常に高値 (男性 2.82 mmHg 女性 3.81 mmHg)であった。

代謝因子の経時的変化への高血圧家族歴の影響

高血圧家族歴の代謝因子への影響は、それぞれの因子によって相違を認めた。年齢、BMI 及び高血圧家族歴は、FBS 及び TG の経時的変化の有意な予測因子であった。FBS は男女共に加齢に伴い上昇した。FBS では高血圧家族歴の主効果は認めたが、高血圧家族歴と年齢、高血圧家族歴と BMI 間に有意な相互作用は認めず、PH+ group において FBS は、30 歳より 85 歳まで常に PH- group と比較し高値であった。また TG は 30 歳代より上昇し、男性では 50 歳代、女性では 60 歳代をピークに減少した。TG に関しても FBS 同様に PH+ group において 30 歳より 85 歳まで PH-group と比較し常に高値であった。LDL-C 及び HDL-C では、年齢と BMI は FBS 及び TG の経時的変化の有意な予測因子であったが、高血圧家族歴は予測因子として採択されず、PH+ group と PH-group 間に有意な差は認めなかった。

D. 考察

本研究は、男女共に高血圧家族歴を有する対象では、それを有さない対象と比較し 30 歳より 85 歳まで持続して血圧値、空腹時血糖値及び中性脂肪値が高値であることを明らかにした。これらの関係は BMI の影響と独立して認められた。一方、HDL-C 値および LDL-C 値の経年変化には高血圧家族歴の有無による影響は認めなかった。

家族内での血圧上昇や高血圧症の集積には、遺伝因子と環境因子が関連していることが数多く報告されている。環境因子との関連については、非同居個人間の血圧値の相関よりも同居個人間の血圧値の相関が強いこと、また遺伝因子との関連については生物学的親子間の血圧値の相関が法的親子間(養子と里親)の血圧値の相関よりも強いことが報告されている。さらに遺伝子解析研究から血圧上昇に関与する染色体領域も示唆されている。本研究は、高血圧家族歴による血圧上昇の機序に関しての直接的な知見は与えないが、家族内での環境因子または遺伝因子の共有による血圧値上昇が 30 歳以前より発現し生涯持続することを示した。

体重増加が高血圧のリスクであることはよく知られており、また体重増加が高血圧家族歴と関連することも報告されている。近年の横断研究において、高血圧家族歴を持つ対象では、それを持たない対象と比較して BMI 増加に伴う血圧増加がより増強する可能性が報告されている。

しかし本研究では、BMI と高血圧家族歴の相互作用は認めず、高血圧家族歴を持つ対象ではそれを持たない対象と比較し、血圧値はBMI と独立して常に高値であった。高血圧家族歴を有する症例では、肥満の有無とは独立して、腎近位尿細管でのナトリウムの再吸収の亢進が認められることや血清インスリン値またはC-ペプチド値が高値であることが報告されている。これらの知見と本研究の成績を総括すると、高血圧家族歴に関連する血圧上昇の主因は、BMI を介さない機序に起因する可能性が高いと考えられる。

血圧値の経年齢的变化への高血圧家族歴の影響についての先行研究はこれまで数少ない。5~19 歳を対象に追跡調査した van den Elzen らは、収縮期血圧は 5~40 歳、拡張期血圧は 15~40 歳まで高血圧家族歴を持つ対象で持続して高値であったと報告している。Wang らは、白人男子大学生を対象とした研究において、我々と類似した結果を報告している。さらに彼らは父親が高血圧症である場合と母親が高血圧症である場合の影響は類似していたが、両親ともに高血圧症である場合は、いずれか一方の両親が高血圧症である場合と比較してより血圧値が高値であったことを報告している。本研究は、高血圧家族歴の経年齢的血圧変化への有意な影響がアジア人の男性、女性にも存在することを明らかにした。本研究及び先行研究の結果からは、血圧への高血圧家族歴の影響が初めて有意となる年齢は明

確ではないが、その影響は 20~30 歳代より以前に出現し 80 歳代まで持続すると推測される。

本研究は、高血圧家族歴が年齢及び BMI と独立して空腹時血糖及び中性脂肪を上昇させることを示した。一方、高血圧の家族歴は HDL-C 値及び LDL-C 値には影響を与えなかった。高血圧家族歴を有する対象において血圧上昇と共にこれらの代謝因子が変化する病態は、メタボリックシンドロームにおける病態と類似する。先行研究において、高血圧家族歴を有する対象でインスリン感受性の低下、交感神経活性の亢進が認められることが報告されている。さらに以前、我々は高血圧家族歴を有する対象において、インスリン感受性と相関するアディポネクチンが低下していることを報告している。これらの知見から高血圧家族歴に関連する血圧上昇および代謝異常にはインスリン感受性の低下が関与している可能性が考えられる。

本研究では高血圧家族歴と心血管疾患発症の関連を直接同定していないが、本研究の結果は高血圧家族歴が他の危険因子を修飾して心血管疾患発症リスクへ大きな影響を与えていることを示している。本研究では高血圧家族歴を有する対象において血圧値、空腹時血糖値及び中性脂肪値が 30 歳代より 80 歳代まで持続的に上昇しており、これらの上昇による心血管疾患発症リスクへの影響は大きい。例えば本研究での高血圧家族歴を有する男