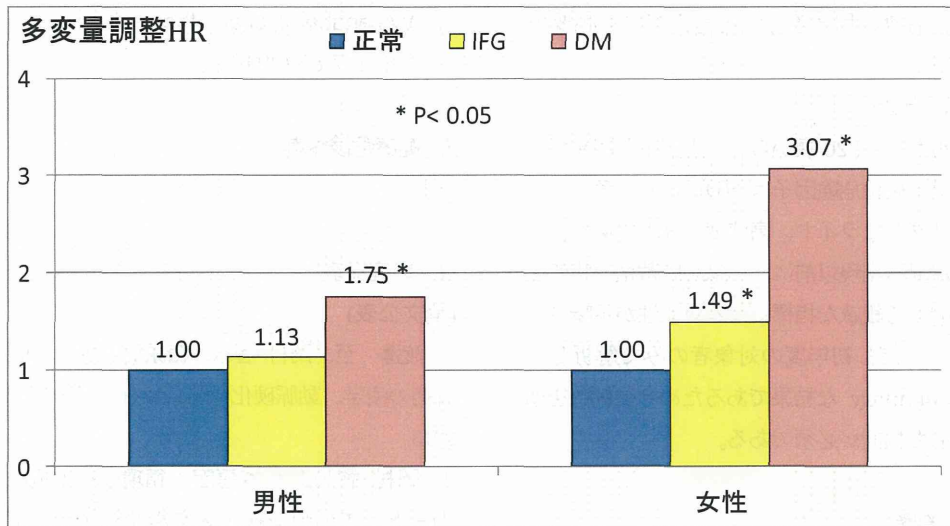
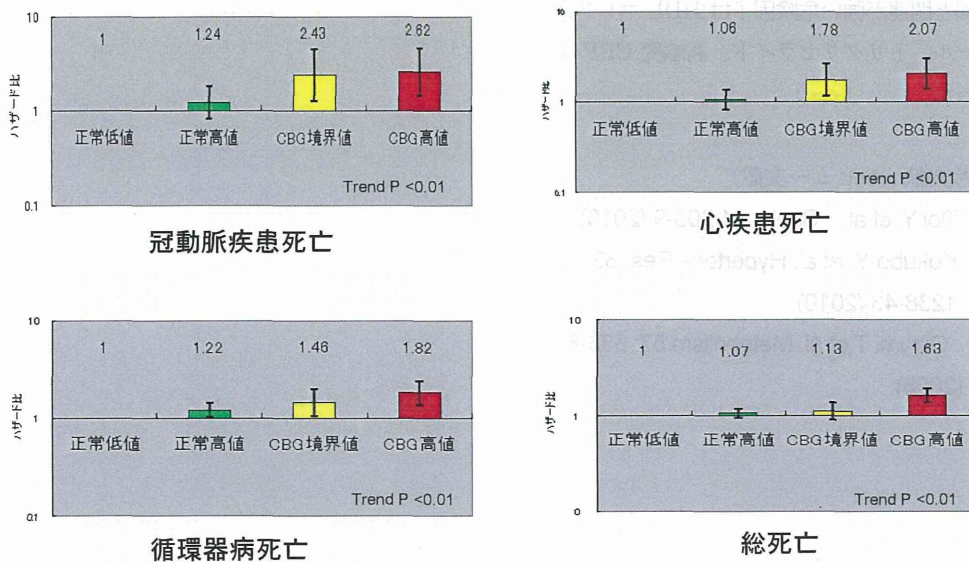


図1. 空腹時血糖と循環器病の発症
-5321人を12年間追跡(吹田研究)-



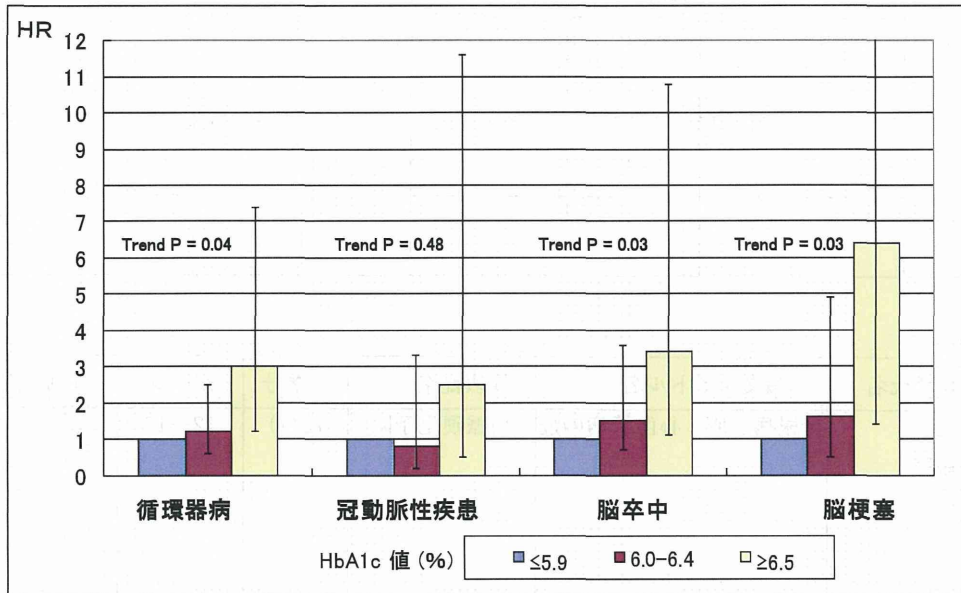
文献1から引用作図

図2. 随時血糖と死因別のハザード比
-9,444人を17.3年追跡(NIPPON DATA80)-



文献3から引用作図

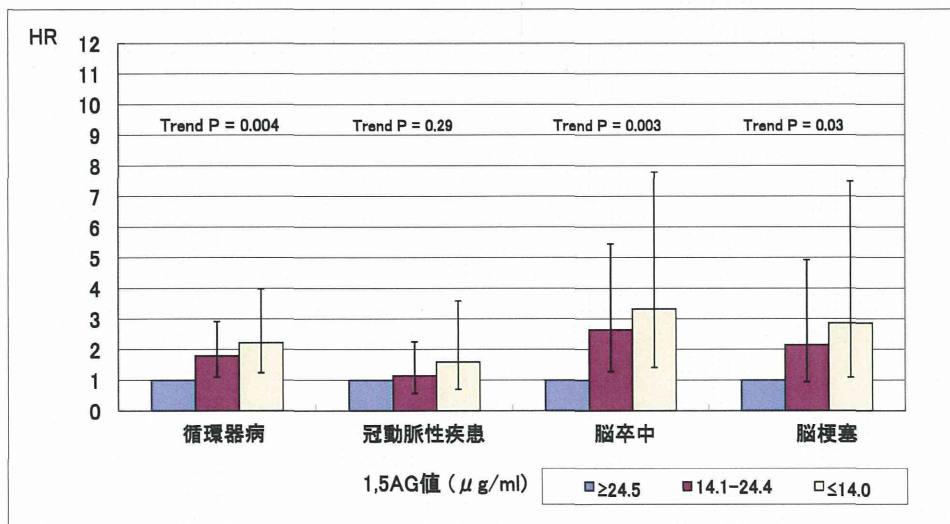
図3. HbA1c(NGSP値)と循環器病発症リスク
-1,607人を12.7年間追跡(吹田研究)-



*ハザード比は、性、年齢、BMI、高血圧、高コレステロール血症、血糖降下薬使用、現在喫煙、現在飲酒で調整

文献4から引用作図

図4. 血清1,5-AGと循環器病発症リスク
-2,095人を11.7年追跡(吹田研究)、以下は男性の結果-



*ハザード比は、年齢、BMI、高血圧、高コレステロール血症、HDLコレステロール、eGFR、現在喫煙、現在飲酒で調整

文献5から引用作図

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡邊 至、 岡村 智教	糖尿病と脳・心血管病の疫学。	動脈硬化予防	12(1)	12-17	2013
岡村智教、 宮本恵宏	循環器病の危険因子としての糖尿病・メタボリックシンドローム。	糖尿病合併症学会誌	In press	-	-

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合事業）
分担研究報告書

大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究

分担研究者 北村明彦 大阪がん循環器病予防センター

研究要旨

都市近郊住民を対象として、最近 10 年間の循環器疾患発症のリスクファクターを検討した。多変量解析の結果、脳卒中発症の有意な危険因子は年齢と収縮期血圧値（ハザード比 HR : 1.58、+1SD 上昇分）であった。虚血性心疾患発症に対しては、有意な負の危険因子として HDL コレステロール値（HR/1SD: 0.42）、有意な正の危険因子として喫煙（HR 2.61）が認められた。循環器疾患全体の発症の危険因子は、収縮期血圧値（HR/1SD: 1.36）、喫煙（HR 1.89）、HDL コレステロール値（HR/1SD:0.61）であった。以上より、当地区における今後の循環器疾患予防対策の推進のためには、高血圧、喫煙、および低 HDL コレステロール血症の各リスクファクターに対する介入が有効であることが示唆された。

A. 研究目的

循環器疾患発症のリスクファクターについてはこれまでも本邦の疫学調査から多数の知見が得られている。しかし、近年の高齢化に伴う人口構造や住民を取り巻く生活環境には著しい変化があり、循環器疾患発症のリスクファクターの有病率やその影響度の大きさの変化が予想される。今回、都市近郊住民を対象として、最近の循環器疾患発症のリスクファクターを検討した。

B. 研究方法

対象は 2002 年～2011 年の循環器健診を受診した八尾市南高安地区の 40-79 歳男女 3,656 人である。そのうち、脳卒中・虚血性心疾患の既往者を除く 3,594 人（男 1,351 人、女 2,243 人）を解析対象とした。ベースラインデータは、各受診者の期間内の最初の受診時の健診所見を採用し、脳卒中・虚血性心疾患発症の追跡調査を 2011 年 10 月まで行った。

まず、循環器疾患非発症群（非発症群）、脳

卒中発症群、虚血性心疾患発症群の 3 群間でベースラインデータの比較を行った。その際、連続量については共分散分析にて年齢調整を行い、離散量については χ^2 検定にて、それぞれ有意差を検定した。

次に、循環器疾患（脳卒中、虚血性心疾患）発症に対する各リスクファクターのハザード比（HR）を COX 比例ハザードモデルで検討した。多変量調整で用いた変数は性、年齢、喫煙、BMI25 以上、収縮期血圧値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、降圧剤の内服の有無、脂質異常症治療薬の内服の有無、高 HbA1c 血症（HbA1c \geq 6.1（JDS 値） and/or 糖尿病治療中）、腎機能低下（eGFR60 未満）である。

統計解析には IBM SPSS Statistics Desktop for Japan version 19.0 を用いた。

（倫理面への配慮）本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」ならびに個人情報保護に関する国のガイドラインや指針等に則ってデータ解析を行ない、大阪府立健康科学センター倫

理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

平均追跡期間は7.4年で、追跡期間中に脳卒中40人(男21人、女19人)と虚血性心疾患26人(男20人、女6人)の発症を認めた。

表1に示す通り、脳卒中発症群は非発症群に比し、収縮期血圧値とHbA1c値の平均値、および高血圧治療中、糖尿病治療中、高HbA1c血症の割合が有意に高かった。一方、虚血性心疾患発症群は非発症群に比し、HDLコレステロール値の平均値が有意に低く、喫煙者の割合が有意に高率であった。

多変量解析の結果、脳卒中発症の有意な危険因子となった因子は年齢と収縮期血圧値であり、収縮期血圧値のHR(1標準偏差(SD)上昇分)は1.58(1.19-2.10)であった(表2)。

虚血性心疾患の発症と有意な正の関連を示したのは喫煙であり、有意な負の関連を示したのはHDLコレステロール値であった(表3)。HRは喫煙が2.61(1.10-6.16)、HDLコレステロール値(+1SD)が0.42(0.23-0.76)であった。

脳卒中と虚血性心疾患を併せた循環器疾患全体の発症の有意な正の危険因子は、年齢、収縮期血圧値、喫煙であり、有意な負の危険因子はHDLコレステロール値であった(表4)。多変量調整後HRは収縮期血圧値(+1SD)が1.36(1.07-1.73)、喫煙が1.89(1.09-3.29)、HDLコレステロール値(+1SD)が0.61(0.44-0.85)であった。

D. 考察

大阪の地域住民を対象とした最近の追跡研究により、脳卒中の発症には収縮期血圧値が、

虚血性心疾患の発症には喫煙とHDLコレステロール値低値がそれぞれ有意の危険因子であることが示された。本結果はわが国の従来の疫学研究の成績とほぼ同様であったが、高血圧が虚血性心疾患発症のリスク因子とならなかった点が注目される。

また、既に報告したretrospectiveな検討結果と同じく、肥満は、脳卒中、虚血性心疾患のいずれの発症にも有意な危険因子とはならなかった。今回は、特定健診以前の2007年以前のベースラインデータが多く含まれていることから、腹囲に基づくメタボリックシンドロームの関与については検討困難であった。今後、追跡期間を延ばして検討したいと考える。また、脳卒中に関しては、脳出血と脳梗塞(穿通枝系、皮質枝系血栓、皮質枝系塞栓)とでは発症要因が異なることから、脳卒中の病型別の危険因子の検討も今後の課題である。

E. 結論

当地区における今後の循環器疾患予防対策の推進のためには、高血圧、喫煙、および低HDLコレステロール血症の各リスクファクターに対する介入が有効であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 小野優、北村明彦、木山昌彦、梶浦貢、岡田武夫、中村正和、石川善紀、中野裕紀、今野弘規、大平哲也、磯博康. 都市近郊住民における循環器疾患発症のリスクファクターの検討. 第23回日本疫学会学術総会.

2013. 1. 大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

〔研究協力者〕

小野優（大阪がん循環器病予防センター）

表1. 循環器疾患発症の有無別にみたベースライン所見

	循環器疾患非発症群	脳卒中発症群	虚血性心疾患発症群
人数	3528	40	26
男性、%	37.1	52.5*	76.9***
年齢、歳	59.1±9.6	67±9.0***	63.7±7.2**
喫煙習慣、%	21.9	27.5	53.8***
飲酒習慣、%	41.6	45	38.5
BMI 25以上、%	25.9	25	38.5
収縮期血圧値、mmHg	133.5±20.6	148.1±21.9**	137.4±23.5
LDLコレステロール値、mg/dl	133.5±33.0	135.3±41.8	134.1±32.3
HDLコレステロール値、mg/dl	61.8±16.1	55.2±15.8	47.7±10.7***
高血圧治療中、%	16.5	30*	26.9
脂質異常症治療中、%	7.1	5	7.7
糖尿病治療中、%	2.7	12.5**	3.8
高HbA1c血症and/or治療中、%	6.2	15*	11.5
eGFR 60未満、%	7.9	7.5	15.4
BMI、kg/m ²	23.2±3.1	23.0±3.1	24.1±2.9
HbA1c、%	5.0±0.8	5.4±1.4*	5.1±0.9
総コレステロール値、mg/dl	221.6±37.0	217.5±42.9	208.4±35.5
トリグリセライド値、mg/dl	120.3±96.9	126.2±67.1	131.4±65.1
eGFR、ml/min/1.73m ²	78.8±14.5	76.4±13.1	72.6±15.1

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

表2. 脳卒中発症のリスクファクター
—Cox比例ハザードモデルによる多変量解析—

	ハザード比	95%信頼区間	p値
性別 (male=1, female=2)	0.81	0.40 1.63	0.55
年齢	1.10	1.05 1.15	< 0.001
喫煙習慣 (no=0,yes=1)	1.44	0.67 3.09	0.35
BMI25以上肥満 (no=0,yes=1)	0.68	0.32 1.44	0.32
収縮期血圧値, +20.7	1.58	1.19 2.10	0.002
LDLコレステロール値, +33.1	1.08	0.79 1.49	0.62
HDLコレステロール値, +16.1	0.75	0.51 1.11	0.15
高HbA1c血症and/or治療中 (no=0,yes=1)	2.12	0.87 5.14	0.10
高血圧治療中 (no=0,yes=1)	1.17	0.57 2.39	0.68
脂質異常症治療中 (no=0,yes=1)	0.41	0.09 1.75	0.23
eGFR60未満 (no=0,yes=1)	0.50	0.15 1.64	0.25

表3. 虚血性心疾患発症のリスクファクター
 -Cox比例ハザードモデルによる多変量解析-

	ハザード比	95%信頼区間		p値
性別 (male=1, female=2)	0.38	0.14	1.07	0.07
年齢	1.04	0.99	1.09	0.14
喫煙習慣 (no=0,yes=1)	2.61	1.10	6.16	0.03
BMI25以上肥満 (no=0,yes=1)	1.16	0.51	2.66	0.72
収縮期血圧値, +20.7	1.00	0.66	1.53	0.99
LDLコレステロール値, +33.1	1.10	0.75	1.61	0.62
HDLコレステロール値, +16.1	0.42	0.23	0.76	0.004
高HbA1c血症and/or治療中 (no=0,yes=1)	1.16	0.34	3.96	0.82
高血圧治療中 (no=0,yes=1)	1.53	0.59	3.98	0.39
脂質異常症治療中 (no=0,yes=1)	0.97	0.21	4.45	0.97
eGFR60未満 (no=0,yes=1)	1.34	0.44	4.10	0.61

表4. 循環器疾患発症のリスクファクター
 -Cox比例ハザードモデルによる多変量解析-

	ハザード比	95%信頼区間		p値
性別 (male=1, female=2)	0.63	0.36	1.12	0.12
年齢	1.07	1.04	1.11	< 0.001
喫煙習慣 (no=0,yes=1)	1.89	1.09	3.29	0.02
BMI25以上肥満 (no=0,yes=1)	0.86	0.49	1.48	0.58
収縮期血圧値, +20.7	1.36	1.07	1.73	0.01
LDLコレステロール値, +33.1	1.08	0.85	1.38	0.53
HDLコレステロール値, +16.1	0.61	0.44	0.85	0.004
高HbA1c血症and/or治療中 (no=0,yes=1)	1.68	0.82	3.44	0.16
高血圧治療中 (no=0,yes=1)	1.26	0.71	2.25	0.42
脂質異常症治療中 (no=0,yes=1)	0.57	0.20	1.62	0.29
eGFR60未満 (no=0,yes=1)	0.76	0.34	1.70	0.50

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：無し

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
北村明彦、野田博之、木山昌彦、岡田武夫、中村正和、小野優、梶浦貢、石川善紀、山岸良匡、磯博康、他、CIRCS研究者グループ	特定健診データをもとに脳・心血管疾患発症を予測するツールの開発	Therapeutic Research	33	1541-1545	2012

沖縄豊見城コホート研究：インスリン分泌能・インスリン抵抗性指標と動脈硬化

研究分担者 島袋充生

徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 心臓血管病態医学分野

研究要旨：

【背景、目的】従来、沖縄県の間ドック受診者（2003年追跡開始）において、生活習慣病関連の危険因子の心臓血管イベント発症に及ぼす影響を調査、解析してきた。その結果、内臓肥満症、高血圧、耐糖能異常、脂質異常症のいずれも全国平均より高いことがわかった。本年度は、沖縄県住民のインスリン分泌能およびインスリン抵抗性の実態、これらの動脈硬化症に及ぼす影響を、男女別、年代別に検討し、他県と比較しその特性を調べた。【方法】第一、沖縄および長野県住民で、経口血糖負荷試験を実施し、血糖およびインスリン反応より、インスリン分泌能および耐糖能を推定した。第二、頸動脈エコーでは、両側頸動脈3箇所ずつ（総頸動脈、内頸動脈、頸動脈球部）計6箇所の内膜中膜複合体厚（intima media thickness：IMT）を計測し最大値をmax IMTとした。【結果】1 沖縄住民はN県に比べ、肥満、高インスリン血症・インスリン抵抗性の頻度が大。2 腹囲増加は特に男性で血圧分布を右にシフトした。3 max IMT全年齢の平均値は男女とも沖縄は長野より大であった（男性： 1.061 ± 0.562 vs 0.834 ± 0.272 ，女性： 0.962 ± 0.381 vs 0.828 ± 0.223 ， $p < 0.0001$ ）。年齢による増加は、沖縄男性でより顕著であった。max IMTの予測因子：沖縄男性：年齢、収縮期血圧、LDL-コレステロール（またはnon-HDL-コレステロール）、HDL-コレステロール、長野男性：年齢、収縮期血圧、LDL-コレステロール（またはnon-HDL-コレステロール）、沖縄女性：年齢、収縮期血圧、ISI composite、HDL-コレステロール、長野女性：年齢、収縮期血圧。【結論】沖縄県の住民では、高インスリン血症と同時にインスリン抵抗性を来していることがわかった。性別、県別にmax IMTが異なることが示された。今後、性別、県別のmax IMTの説明因子が、遺伝要因、環境要因のいずれによるか検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

沖縄県住民において、インスリン分泌能およびインスリン抵抗性の実態を、男女別、年代別に検討する、また他県と比較しその特徴を明らかにすること。本年度は、インスリン分泌能低下およびインスリン抵抗性が動脈硬化性疾患に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

沖縄県および長野県居住者で、2005年から2010年の間に健診を受診、経口75g糖負荷試験（OGTT）、頸動脈エコーを施行した男女（30才から75才、沖縄県 1946名、

長野県 1477名）。糖尿病で治療中あるいは、OGTTにて糖尿病型と診断されたものは除いた。頸動脈エコーでは、両側頸動脈3箇所ずつ（総頸動脈、内頸動脈、頸動脈球部）計6箇所の内膜中膜複合体厚（intima media thickness：IMT）を計測し最大値をmax IMTとした。インスリン抵抗性指数HOMA-IR は以下の式でもとめた（Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) = fasting glucose (mmol/L) × fasting insulin (μU/L)/22.5 [Matthews et al, 1999]）。インスリン感受性指数 ISI compositeは以下の式で求めた[composite whole-body insulin sensitivity index [ISI(composite)] =

$10,000/([\text{fasting glucose} \times \text{fasting insulin}] \times [\text{mean glucose} \times \text{mean insulin during OGTT}])^{1/2}$ [Matsuda & DeFronzo, 1999])。統計解析：計測値は、平均値±標準偏差で表した。2群の平均値の差の検定は、対応のない両側t検定を行った。経口75G糖負荷試験における両県のインスリン分泌量に差があるかどうかは、繰り返しと対応のある二元配置分散分析法（two-way repeated measure ANOVA）により、統計ソフトGraphpad Prism5を使って検定した。P<0.05の時を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言 (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) を遵守している。統計解析におけるデータ提供の際は、連結不可匿名化をおこない個人が特定されない処理を厳重におこない、個人情報情報の遺漏がないことに徹底して留意した。

C. 研究結果 および D. 考察

対象者の特徴：BMI、腹囲、収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、中性脂肪（TG）は男女とも沖縄県が長野県より有意な差をもって大きかった。LDL-Cは男性で長野県が沖縄県より大きく、HDL-Cは男女とも沖縄県が低かった。

耐糖能別のインスリン反応：男女とも、各耐糖能別の血糖値に有意な差は認められなかったが、インスリン分泌量にはいずれの群でも、男女とも、沖縄県が有意に大きかった。

肥満とインスリン分泌との関係：両県で血糖値レベルは同じだが、インスリン分泌量は沖縄県が有意に多かった。また沖縄県は長野県よりBMIも腹囲も大きかった。同一肥満度群毎に両県のインスリン分泌量を比較すると、男性は両県で有意差なし、女性はNGTとIGTの普通体重および肥満1度の群で有意に高値差であった。次いで、腹囲で区分した群毎のインスリン分泌量を調べた。男性は腹囲85cm以上のIGTとDM群で有意差があり、それ以外の群では差が認められなかった。女性は殆どす

べての群で両県に有意な差があった。つまり同じ腹囲群同士で比較しても両県にはインスリン分泌量の差が認められた。沖縄県の男女と長野県の女性は耐糖能低下（NGT→IGT→DM）とともにインスリン分泌量は増加しているが、長野県の男性は、NGT→IGTでは増加するものの、DMに至ると空腹時インスリン値も経口75G糖負荷試験120分後のインスリン値もIGTより低下した。つまり長野県の男性は、DMに至る段階では、血糖値が高いにもかかわらず十分にインスリンが分泌されていない結果が示された。

max IMT：全年齢の平均値は男女とも沖縄は長野より大であった（男性：1.061 ± 0.562 vs 0.834 ± 0.272, 女性：0.962 ± 0.381 vs 0.828 ± 0.223, p<0.0001）。年齢による増加は、沖縄男性でより顕著であった。多変量解析による、max IMTの予測因子は以下の通りであった。沖縄男性：年齢、収縮期血圧、LDL-コレステロール（またはnon-HDL-コレステロール）、HDL-コレステロール、長野男性：年齢、収縮期血圧、LDL-コレステロール（またはnon-HDL-コレステロール）、沖縄女性：年齢、収縮期血圧、ISIcomposite、HDL-コレステロール、長野女性：年齢、収縮期血圧、BMI、HbA1cは予測因子ではなかった。

E. 結論

経口75G糖負荷試験におけるインスリン分泌量は、沖縄県住民においては、長野県より多く、日本国内にもインスリン分泌反応に地域差が存在することが示唆された。インスリン分泌量の差が起こる要因には、BMIと腹囲の大きさ以外にも別の要因が存在する可能性が示唆された。

頸動脈エコーによるmaxIMTは、男女とも沖縄住民が長野より大きかった。年齢・血圧は、両県の男女に共通した説明因子であった。一方、LDL-コレステロール（またはnon-HDL-コレステロール）は両県の男性に共通因子であり、HDL-コレステロール、沖縄男女に共通の要因であった。性別、県別にmaxIMTが異なることが示された。今後、性別、県別のmaxIMTの説明因

子が、遺伝要因、環境要因のいずれによるか検討が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

問題となる健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirata Y, Shimabukuro M, Uematsu E, Soeki T, Yamada H, Sakai Y, Nakayama M, Matsumoto K, Igarashi T, Sata M. A synthetic prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity, ONO-1301, protects myocardium from ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 2012;674:352-358.
2. Watanabe Y, Nakamura T, Ishikawa S, Fujisaka S, Usui I, Tsuneyama K, Ichihara Y, Wada T, Hirata Y, Suganami T, Izaki H, Akira S, Miyake K, Kanayama H, Shimabukuro M, Sata M, Sasaoka T, Ogawa Y, Tobe K, Takatsu K, Nagai Y. The Radioprotective 105/MD-1 complex contributes to diet-induced obesity and adipose tissue inflammation. *Diabetes* 2012;61:1199-1209.
3. Shimabukuro M, Higa M, Yamakawa K, Masuzaki H, Sata M. Miglitol, α -glycosidase inhibitor, reduces visceral fat accumulation and cardiovascular risk factors in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Cardiol* in press (IF 6.802)
4. Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira S, Ohshiro H, Ikema T, Yamakawa K, Higa M, Tanaka H, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Brown rice and its component, γ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes* 2012;61:3084-93.
5. Shiota A, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Sato H, Uematsu E, Hirata Y, Kurobe H, Sakaue H, Nakaya Y, Masuzaki H, Sata M. Activation of AMPK-Sirt1 pathway by telmisartan in white adipose tissue: A possible link to anti-metabolic effects. *Eur J Pharmacol* 2012;692:84-90.
6. Dagvasumberel M, Shimabukuro M, Nishiuchi T, Ueno J, Takao S, Hirata Y, Kurobe H, Soeki T, Iwase T, Kusunose K, Niki T, Tamaguchi K, Taketani Y, Yagi S, Tomita N, Yamada H, Wakatsuki T, Harada M, Kitagawa T, Sata M. Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: A 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:106.
7. Yamakawa K, , Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Ohba K, Arasaki O, Higa M, Oshiro Y, Yoshida H, Higa T, Saito T, Ueda S, Masuzaki H, Sata M. Eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation changes fatty acid composition and corrects endothelial dysfunction in hyperlipidemic patients. *Cardiol Res Pract* 2012 in press

8. Shimabukuro M, Higa N, Tagawa T, Yamakawa K, Sata M, Ueda S. Defects of vascular nitric oxide bioavailability in subjects with impaired glucose tolerance: A potential link to insulin resistance. *Int J Cardiol* 2012 in press
9. Shiota A, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Sato H, Uematsu E, Hirata Y, Kurobe H, Maeda N, Sakaue H, Masuzaki H, Shimomura I, Sata S. Telmisartan ameliorates insulin sensitivity by activating the AMPK/SIRT1 pathway in skeletal muscle of obese db/db mice. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:139.
10. Hirata Y, Kurobe H, Nishio C, Tanaka K, Fukuda D, Uematsu E, Nishimoto S, Soeki T, Harada N, Sakaue H, Kitagawa T, Shimabukuro M, Nakaya Y, Sata M. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates neointimal hyperplasia after vascular injury. *Eur J Pharmacol* in press
11. Hirata Y, Kurobe H, Nishio C, Uematsu E, Yagi S, Soeki T, Yamada H, Fukuda D, Shimabukuro M, Nakayama M, Matsumoto K, Sakai Y, Kitagawa T, Sata M. Beneficial effect of a synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, in rat autoimmune myocarditis model. *Eur J Pharmacol* in press
12. Taira S, Shimabukuro M, Higa M, Yabiku K, Kozuka C, Ueda R, Sunagawa S, Kawamoto E, Nakayama Y, Nakamura H, Iha T, Tomoyose T, Ikema T, Yamakawa K, Masuzaki M. Lipid deposition in various sites of skeletal muscle and liver shows correlation with visceral fat accumulation in male patients with metabolic syndrome. *Intern Med* in press
13. Tian Z, Miyata K, Tazume H, Sakauguchi H, Kadomatsu T, Horio E, Takahashi O, Komohara Y, Araki K, Hirata Y, Tabata M, Takanashi S, Takeya M, Hao H, Shimabukuro M, Sata M, Kawasuji M, Oike Y. Perivascular adipose tissue-secreted angiopoietin-like protein2 (Angptl2) accelerates neointimal hyperplasia after endovascular injury. *J Mol Cell Cardiol* in press
14. Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, Dagvasumberel M, Sato H, Kurobe H, Fukuda D, Soeki T, Kitagawa K, Takanashi S, Sata M. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* in press
15. Soeki T, Niki T, Uematsu E, Bando S, Matsuura T, Kusunose K, Ise T, Ueda Y, Tomita N, Yamaguchi K, Koshihara K, Yagi S, Fukuda D, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Akaike M, Shimabukuro M, Kishimoto I, Kangawa K, Sata M. Ghrelin protects the heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin-43 protein. *Heart Vessels*. in press
16. Kurobe H, Hirata Y, Matsuoka Y, Sugawara N, Higashida M, Nakayama T, Maxfield MW, Yoshida Y, Shimabukuro M, Kitagawa T, Sata

M. Protective effects of selective mineralocorticoid receptor antagonist against aortic aneurysm progression in a novel murine model. J Surg Res in press

2. 学会発表

1. Shimabukuro M. Ectopic fat deposition and cardiometabolic risk. The International Symposium on Food, Nutrition and Vascular Function 2012, Tokushima, March, 2012
2. Dagvasumberel M, Shimabukuro M, Ueno J, Nishiuchi T, Soeki T, Iwase T, Takao S, Yamada H, Kitagawa T, Sata M. Gender disparities in the association of epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: a 256-slice multidetector computed tomography study. Scientific Congress of European Society of Cardiology, 2012, Munich, Germany, August 25-29, 2012
3. Sato H, Hirata Y, Shimabukuro M, Tabata M, Kurobe H, Higashida M, Takanashi S, Nakaya Y, Kitagawa T, Sata M. The innate immune system, NLRP3 inflammasome, in epicardial adipose tissue intensifies human coronary atherosclerosis. Scientific Congress of European Society of Cardiology, 2012, Munich, Germany, August 25-29, 2012
4. Sato H, Shimabukuro M, Hirata Y, Izaki H, Higashida M, Kurobe H, Kanayama H, Sakaue H, Nakaya Y, Sata M. Region-specific regulation of the innate immune system, NLRP3 inflammasome, in human abdominal

adipose tissue. Scientific Congress of European Society of Cardiology, 2012, Munich, Germany, August 25-29, 2012

5. Bando S, Soeki T, Uematsu E, Matsuura T, Kadota M, Hara T, Ohta R, Kawabata Y, Ogasawara K, Bando M, Niki T, Ise T, Hotchi J, Tomita N, Ueda Y, Yamaguchi K, Taketani Y, Iwase T, Fukuda D, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Sata M. Relationship Between Nlrp3 Inflammasome and Coronary Atherosclerosis. American Heart Association Scientific Sessions 2012, Los Angeles, America, November 3-7, 2012
6. Shimabukuro M, Kuwae N, Oba K, Kakazu M, Tamashiro M, Arasaki O, Shinjo T, Yamakawa K, Higa M, Shiohira Y, Sata M. Low Left Ventricular Contractile Capacity and Low eGFR Are Significant Predictors for Hyperkalemia in 364 Patients with Heart Failure. American Heart Association Scientific Sessions 2012, Los Angeles, America, November 3-7, 2012

H. 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. 謝辞

ご協力いただいた豊見城中央病院 糖尿病・生活習慣病センター 比嘉盛丈センター長、豊見城中央病院糖尿病・生活習慣病セ

ンタースタッフ、ならびに、長谷川 吉正
氏（徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエ
ンス研究部 代謝栄養学分野 修士在学中）
に深謝いたします。

血圧に関する診断のエビデンスに関する研究

分担研究者 伊藤貞嘉 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座教授

研究要旨:高尿酸血症は心血管イベント (CVE) のリスクであるとされているが、慢性腎臓病 (CKD) 患者での意義は不明な点が多い。本研究では高尿酸血症の治療薬アロプリノールが高血圧性CKD患者においてCVEを抑制するかどうかを検討した。宮城長陵CKD研究に登録されているCKD患者4,015人の中から、高血圧性CKD (GFR<45ml/min/1.73m²)患者178人を選択した。平均18.4ヶ月の追跡期間中に起こったCVEはアロプリノール服用群で有意に低かった (10.4% vs. 18.9%)。アロプリノールは高血圧性CKD患者でCVEを減少させる効果があることが示唆された。

A. 研究目的

高尿酸血症治療薬アロプリノールが高血圧性CKD患者で心血管保護作用があるかどうかを検討する。

B. 研究方法

宮城長陵CKD研究に登録されているCKD患者4,015人の中から、糖尿病、腎炎などによるCKD患者、および、尿酸排泄薬を服用している患者を除き、かつ、推定GFR (eGFR) が45ml/min/1.73m²未満の患者178人を選択した。平均18.4ヶ月の追跡期間中に起こったCVEをアロプリノール服用群 (67人) と非服用群 (111人) に分けて解析した。年齢、性、GFR、尿酸値、CVEの既往、利用薬の服用の有無で調節してmultivariate analysisをした。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

観察期間中に28人がCVEを発症した。アロプリノール群は6人 (10.4%)、アロプリノール非服用群は21人 (18.9%) に発症がみられた。Multivariate analysisの結果、アロプリノール服用群の相対危険度は0.342で有意に低かった (P=0.0434)。

D. 考察

アロプリノールによる心血管保護作用は尿酸を低下させたことによるのか、直接の作用化によるのかは不明である。

E. 結論

腎機能の低下した高血圧患者では、アロプリノールがCVEの発症を抑制することが示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, Murata Y, Nakayama K, Matsushima M, Miyazaki M, Sato H, Sato M, Sato T, Taguma Y, Ito S. Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonryo study. Clin Exp Nephrol. 2012 Nov 29

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohsaki Y, O'Connor P, Mori T, Ryan R, P, Dickinson B, C, Chang CJ, Lu Y, Ito S, Cowley AW Jr	Increase of sodium delivery stimulates the mitochondrial respiratory chain H ₂ O ₂ production in rat renal medullary thick ascending limb	Am J Physiol Renal Physiol	302	F95-F102	2012
Sugawara A, Sato H, Ito S	Diabetes and Hepatitis C infection in Dialysis Patients: The Present Situation in Japan	Nephrol-Urol Mon	4(1)	391-392	2012
Ito S	Cardiorenal connection in chronic kidney disease	Clin Exp Nephrol	16	8-16	2012
Menne J, Izzo Jr. JL, Ito S, Januszewicz A, Katayama S, Chatzykirkou C, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, Haller H, for the ROADMAP investigators	Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension	J Hypertens	30	811-818	2012

Monticone S, Satoh F, Giacchetti G, Viola A, Morimoto R, Kudo M, Iwakura Y, Ono Y, Turchi F, Paci E, Veglio F, Boscaro M, Rainey W, Ito S, Mulatero P	Effect of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling in primary aldosteronism	Hypertension	59(4)	840-846	2012
Mori T, Ogawa S, Cowely AW Jr, Ito S	Role of renal medullary oxidative and/or carbonyl stress in salt-sensitive hypertension and diabetes	Clin Exp Pharmacol Physiol	39(1)	125-131	2012
Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Suzuki H, Ohashi Y, Shimamoto K, Saruta T	Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial	Hypertens Res	35(4)	441-448	2012
Hashimoto J, Ito S	Central Blood Pressure and Prediction of Cardiovascular Events	Current Hypertension Review	8	108-113	2012
Sofue T, Kiyomoto H, Kobori H, Urushihara M, Nishijima Y, Kaifu K, Hara T, Matsumoto S, Ichimura A, Ohsaki H, Hitomi H, Kawachi H, Hayden MR, Whaley-Connell A, Sowers JR, Ito S, Kohno M, Nishiyama A	Early Treatment With Olmesartan Prevents Juxtamedullary Glomerular Podocyte Injury and the Onset of Microalbuminuria in Type 2 Diabetic Rats	Am J Hypertens	25(5)	604-611	2012

Ito S	Cardiorenal syndrome: an evolutionary point of view	Hypertension	60	589-595	2012
Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N	Impact of serum uric acid on renal function and cardiovascular events in hypertensive patients treated with losartan	Hypertens Res	35(8)	867-873	2012
Ogawa S, Ishiki M, Nako K, Okamura M, Senda M, Sakamoto T, Ito S	Effects of the Great East Japan Earthquake and huge tsunami on glycaemic control and blood pressure in patients with diabetes mellitus	BMJ Open	13	2(2):e000830	2012
Hu C, Mori T, Lu Y, Guo Q, Sun Y, Yoneki Y, Ohsaki Y, Nakamichi T, Oba I, Sato E, Ogawa S, Dickinson BC, Chang CJ, Miyata T, Sato H, Ito S	Role of specific T-type calcium channel blocker R(-)efonidipine in the regulation of renal medullary circulation	J Hypertens	30(8)	1620-1631	2012
Nagasawa T, Mori T, Ohsaki Y, Yoneki Y, Guo Q, Sato E, Oba I, Ito S	Albuminuria indicates the pressure-associated injury of juxtamedullary nephrons and cerebral strain vessels in spontaneously hypertensive stroke-prone rats	Hypertens Res	35(10)	1024-1031	2012
Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S	The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome	Endocr J	59(10)	889-894	2012
Guo Q, Mori T, Jiang Y, Hu C, Ohsaki Y, Yoneki Y, Nakamichi T, Ogawa S, Sato H, Ito S	Losartan modulates muscular capillary density and reverses thiazide diuretic-exacerbated insulin resistance in fructose-fed rats	Hypertens Res	35	48-54	2012

Akiyama Y, Takeuchi Y, Kikuchi K, Mishima E, Yamamoto Y, Suzuki C, Toyohara T, Suzuki T, Hozawa A, Ito S, Soga T, Abe T	A metabolomic approach to clarifying the effect of AST-120 on 5/6 nephrectomized rats by capillary electrophoresis with mass spectrometry (CE-MS)	Toxins (Basel)	4(11)	1309-1322	2012
Sugawara A, Uruno A, Matsuda K, Saito-Ito T, Funato T, Saito- Hakoda A, Kudo M, Ito S	Effects of PPAR γ agonists against vascular and renal dysfunction	Curr Mol Pharmacol	5(2)	248-254	2012
Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, Murata Y, Nakayama K, Matsushima M, Miyazaki M, Sato H, Sato M, Sato T, Taguma Y, Ito S	Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonryo study.	Clin Exp Nephrol	Nov. 29		2012