

5. 健康日本21（二次）への貢献

健康日本21（二次）循環器分野の目標設定における大規模コホート研究の必要性について

岡村 智教（慶應義塾大学衛生学公衆衛生学）

岡山 明（結核予防会第一健康相談所）

上島 弘嗣（滋賀医科大学生活習慣病予防センター）

脳血管疾患と虚血性心疾患に代表される循環器疾患（脳・心血管疾患）は、悪性新生物と並んで日本人の主要死因の一つである。循環器疾患については発症予防を目的とした医学研究の進め方が体系化されており、一般的には動物実験等の基礎医学的研究による仮説設定、コホート研究など観察研究による因果関係の検証、そして無作為化比較対照試験などの臨床試験による予防効果の判定という流れになる。所謂、Evidence-based Medicine のレベル（ヒエラルキー）に最も忠実な分野と考えられる。

循環器疾患の予防は基本的には危険因子の管理であり、確立した危険因子としては、1)高血圧、2) 高コレステロール血症（総コレステロールまたは LDL コレステロールの高値）、3) 喫煙、4) 糖尿病がある。このうち喫煙以外の危険因子については、観察研究と介入研究のエビデンスがそろっている。なお喫煙については、介入研究（臨床試験、無作為化比較対照試験）では倫理的に有害性の検証ができないことや禁煙の有無を割り付け指標にできないこともあり介入研究のエビデンスはない。しかしながら、いつの時代、どこの国、どのような集団で行われたコホート研究でも循環器疾患のリスクを上昇させることが明らかに示されており、既に学術的には危険因子としての評価は定まっている。

なお危険因子の多くはその前段階として、栄養、運動など様々な生活習慣の歪みに関与して発生する。最近の大規模なコホート研究では生活習慣そのものと循環器疾患の発症や死亡との関連を検討したものも多く、国民の健康増進上、重要な指針を与えている。しかしながらこれらの研究では喫煙や飲酒を除くと、検査所見に基づく危険因子を統計的に調整したものはほとんどない。例えばコホート研究で塩分摂取と循環器疾患の間に因果関係があったとしても、それでは血圧値はどうだったのかという議論が常に出てくる可能性がある。すなわち減塩されていても血圧が不変の場合はリスクが下がったと主張することは困難である。これは脂肪酸摂取とコレステロール、エネルギー摂取と血糖値の関連についても同じことが言える。日常診療の場では例え塩分摂取量が減少しても血圧が高いままならハイリスクと判断せざるを得ず、塩分摂取量が減っていても血圧が下がっていればリスクは低下したと考えるのが自然なため、危険因子のレベルを無視した目標値の設定は科学的とは言えない。そのため行政施策等で循環器疾患死亡率等の減少目標を設定する場合、その減少をもたらすために改善が必要な危険因子は、喫煙

を除くと高血圧、高コレステロール血症など検査で把握される危険因子となる。

健康日本 21（二次）は、健康増進法に基づき策定された「国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針（平成15年厚生労働省告示第195号）」を改訂したものであり、国民の健康の増進の推進に関する基本的な方向や国民の健康の増進の目標に関する事項等を定めている（平成24年7月10日厚生労働省告示430号）。そしてその大目標として、健康寿命の延伸と健康格差の縮小などと並んで生活習慣病の発症予防と重症化予防の徹底が掲げられている。また特に予防の対象として明記されている生活習慣病としては、がん、循環器疾患、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）がある。そして健康日本 21（二次）では循環器疾患の危険因子として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙に対してそれぞれの目標値を設定しており、1) 国民の血圧水準（収縮期血圧値平均値）の低下、2) 脂質異常症の割合の減少、3) 糖尿病の増加抑制、4) 喫煙率の減少、が示されている。循環器疾患のかなりの部分はこれらの危険因子によって発症するため、循環器疾患の減少目標は独立して設定されるべきではなく、これらの危険因子の改善目標を達成した結果として推測されるべきものである。また循環器疾患の発症・死亡ということになると特に40歳以上が重要であり、循環器疾患の目標達成のためにはこれらの目標値を40歳以上でみる必要がある。ただし高コレステロール血症については80歳以上ではリスクになるというエビデンスが乏しいため79歳までリスクと考えるのが妥当である。

健康日本 21 では各危険因子の目標は下記のようになっている。

- ①国民の収縮期血圧値平均値を 4mmHg 低下させる（40歳以上の収縮期血圧平均値を男性 138mmHg、女性 133 mmHg（平成 22 年）から男性 134 mmHg、女性 129 mmHg（平成 34 年）に減少させる）。
- ②高コレステロール血症の割合を 25%低下させる（40～79歳の脂質異常症の割合（総コレステロール値 240 mg/dl 以上または LDL コレステロール 160mg/dl 以上）を、男性 13.8%（平成 22 年）から 10.0%（平成 34 年）、女性 22.0%から 17%、総コレステロールの場合）。
- ③40歳以上の喫煙者の割合を男性 29.9%、女性 6.7%（平成 22 年）から男性 19.1%、女性 3.9%（平成 35 年）に減少させる（禁煙を希望している喫煙者がすべて禁煙を達成できた場合）。（国の目標値は男女計 20歳以上で 19.5%から 12%〜）
- ④ 糖尿病有病者の増加の抑制（各年齢階級別に増加を抑制）（年齢調整有病率を増やさない）

したがって上記の4つの危険因子の目標値を達成した場合の脳血管疾患、冠動脈疾患の死亡率の推移を推計することが目標設定上妥当である。国民の血圧値の低下の影響を推計するには集団全体の血圧分布を正規分布と仮定し、その頂点がシフトしたという仮定をたてる必要がある（図1）。また全集団をまるめて解析するのではなく、性別、年代別に推計してその結果を集約することが望ましい。推定に必要な多くの情報は既存の

統計資料から入手可能であるが、危険因子の層ごと（例えば性別、年代別、血圧レベル別）の循環器疾患の死亡率はコホート研究からしか入手できない（図2）[1]。またこの目的のためにはなるべく大きなサンプルサイズでかつ地域的な偏りがなく、さらに血圧値等の実測検査データを有するコホートが必要とされる。そこで議論の末、本研究班の統合データを用いることが厚生労働科学審議会専門委員会で提案され了承された。血圧については正規分布を仮定し、図3に示したように国民健康栄養調査に基づく性別、年齢別の収縮期血圧の平均値、標準偏差を用いて、平均値が4mmHg低いほうにシフトした集団を設定し、血圧低下前と低下後の両集団の循環器疾患死亡率を比較した。図4に本研究に基づく性・年齢階級別の循環器疾患死亡率を示した（ポワソン回帰モデルで、コホート、喫煙、総コレステロール値を調整）。さらにコホートからの死亡率と人口動態統計の死亡率の乖離を標準化死亡比に準じた方法で調整し、最終的な収縮期血圧レベル別の循環器疾患死亡率を算出した。なお血圧以外の目標は線形を仮定しておらずそれぞれ有病率の低下を指標にしている。したがって高コレステロール血症については、本研究班統合コホートにおける高コレステロール血症者（TC 240mg/dl以上）とそれ未満の虚血性心疾患死亡率の違いを計算して、高コレステロール血症有病率の循環器疾患死亡率に対する減少効果を推計した（図5）[2]。なお喫煙については国内のコホート研究で循環器疾患発症の相対危険度が約2.0であること、同じく糖尿病については相対危険度がほぼ2~3の間であることから、それぞれ相対危険度を2.5、2.0として人口寄与危険割合の期待変化量から死亡者数の期待減少数を求めている。

最終的にこれらの危険因子に改善により、脳血管疾患は、男性15.9%、女性8.3%の減少、虚血性心疾患は男性13.7%、女性10.4%の減少が期待された。年齢調整死亡率の現状は、脳血管疾患：男性49.5、女性26.9、虚血性心疾患（急性心筋梗塞+その他の冠動脈疾患）：男性36.9、女性15.3（平成22年）である。これが前述の割合で減少できたとすると平成34年の年齢調整死亡率は、脳血管疾患：男性41.6、女性24.7、冠動脈疾患：男性31.8、女性13.7となることが期待され、これが目標値として公表されている。なお危険因子を規定するのは生活習慣であるが、その関係については未だエビデンスが不十分なものが多い。血圧に関しては生活習慣との関連についてのエビデンスが比較的多く、生活習慣の分野の目標として掲げられている栄養・食生活（食塩、野菜・果物=カリウムの摂取、肥満）、身体活動・運動（歩数など）、飲酒（多量飲酒）は血圧との関連が強い。そしてこの3つに加えて、別途定めた高血圧者の降圧剤服用率の増加（10%の増加）を加えて収縮期血圧への効果を推定しており、4mmHgという値はここから算出されている。

循環器分野の目標設定の考え方を図6にまとめた。特に危険因子から死亡率の推計を行う際に本研究班の知見は不可欠であり、大規模コホート研究の存在は非常に有益であった。

文献

1. Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, Murakami Y, Nagasawa SY, Okamura T, Ueshima H; Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012; 35(9):947-53.
2. Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, Murakami Y, Miura K, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(5): e001974.

図1. 平均血圧のシフト

ポピュレーションアプローチ

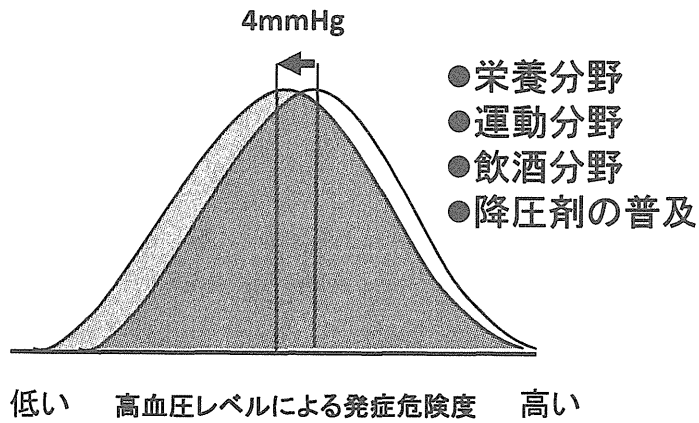


図2. 性・年齢階級・血圧水準別人口の求め方

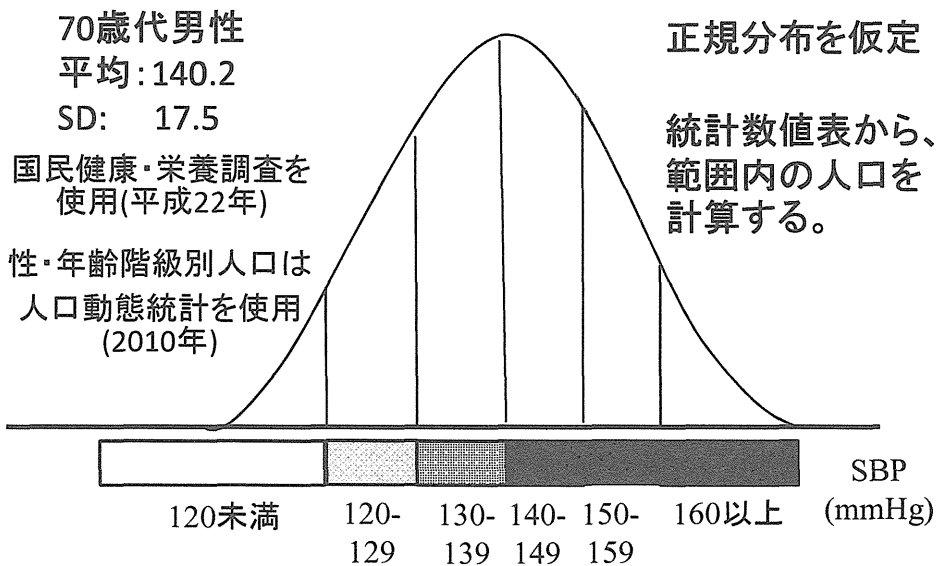
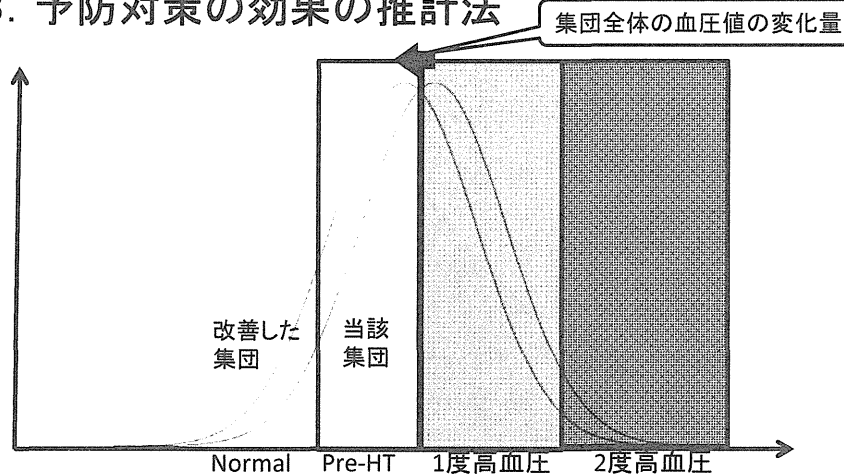


図3. 予防対策の効果の推計法



当該集団 (万人) ← 統計的な分布を仮定 (正規分布: 平均、標準偏差)
 改善した集団 ← 上記の統計分布の平均をずらす
 循環器疾患死亡者(現状) カテゴリごとに計算
 循環器疾患死亡者(改善) カテゴリごとに計算
 血圧カテゴリーごとの循環器疾患死亡率 ← EPOCH-JAPANから推定した

図4. 性・年齢階級別循環器疾患死亡率の推定

血圧カテゴリー別のCVD死亡率:
 ポワソン回帰モデルによりコホート
 特性等を調整して推定した。

コホートからの死亡率と
 人口動態統計の死亡率との乖離
 →修正乗数を算出、
 CVD死亡率に乗じることで修正

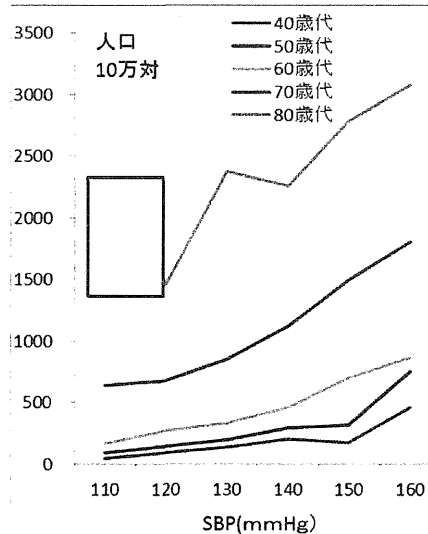
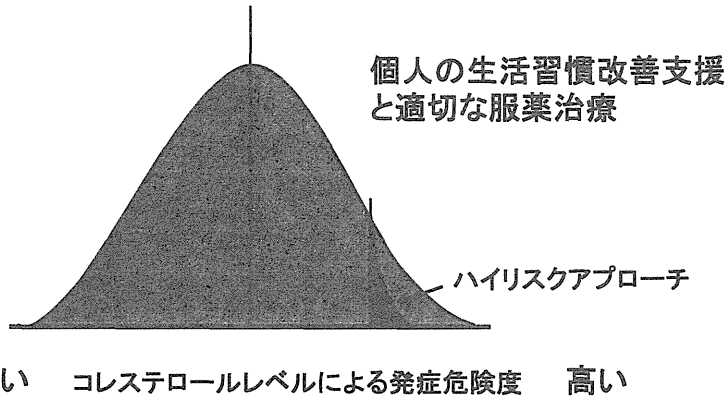


図5. 脂質異常症の減少
-高コレステロール血症の減少-



高コレステロール血症群 vs. 正常群の虚血性心疾患死亡率をEPOC-JAPANから算出

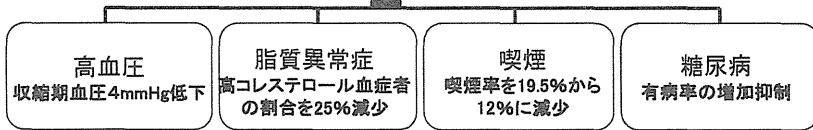
図6. 循環器疾患の目標設定の考え方

〈循環器疾患の予防〉

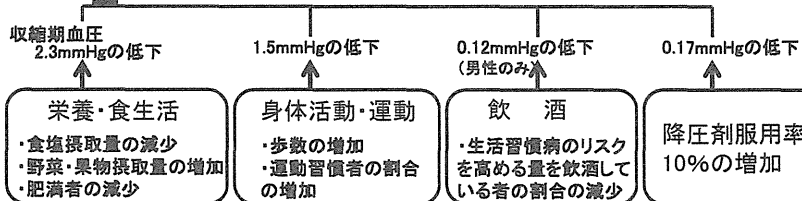


〈危険因子の低減〉

4つの危険因子の目標を達成した場合



4つの生活習慣等の改善を達成した場合



〈生活習慣等の改善〉

Ⅲ. 分担研究報告書

H24 年度分担研究報告

1. JACC Study

分担研究者：磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 教授

分担研究者：玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学 教授

研究要旨 日本人における禁煙と慢性閉塞性肺疾患（COPD）死亡リスクとの関連や、食事による鉄の摂取、または血清の α -、 γ -トコフェロール濃度、及び日常実際に摂取している食品の組み合わせ（食事パターン）と循環器疾患との関係を明らかにすることを目的とした。その結果、男性において、禁煙と COPD 死亡リスクの低下との関連を検討し、長期の禁煙により COPD の死亡リスクは非喫煙者と同レベルになることが示された。また、食事による鉄の高摂取が脳卒中と全循環器死亡リスクの増加と関連することが認められた。女性において、脳出血死亡リスクは、血清 α -トコフェロール濃度とは負の関連を、血清 γ -トコフェロール濃度とは正の関連を認めた。男女ともに、野菜や乳製品等を中心にして摂っている食事パターンが、循環器疾患の死亡リスクの低下と関連することが示された。しかし、動物性食品パターンについては、欧米研究では循環器疾患のリスクを上昇させる可能性が示唆されているが、本研究では、動物性食品のパターンと循環器疾患死亡リスクとの関連はみられなかった。その理由として、日本人がよく摂取する動物性食品には虚血性心疾患に予防的に働く魚貝類が多いためと考えられる。

A. 研究の目的

1980 年代後半、名古屋大学医学部予防医学 青木國雄教授(当時)を中心にがんの疫学研究者が集まり、日本人におけるがん発生関連要因を約 12 万人の一般住民からなるコホート研究（JACC Study）により検討することを目的として開始された。その際、循環器疾患の疫学研究者もコホート研究に参画し、循環器疾患をエンドポイントとした追跡研究も行ってきた。

喫煙習慣と COPD の死亡や、食事による鉄の摂取、食事パター、血清 α -、 γ -トコフェロール濃度などと循環器疾患死亡リスクとの関連については未だ見解が明らかになっておらず、アジアの人々を対象としたエビデンスも限られている。日本人におけるエビデンスを蓄積することが必要であることから、JACC Study を用いて検討を行った。

B. 研究対象と方法

JACC Study のベースライン調査は全国 45 地区に住む住民を対象に、1988 年から 90

年の間に自記式問診票で生活習慣、既往歴などの調査を行い、回答の得られたもののうち調査時に40～79歳だった110,792名（男46,465名、女64,327名）を追跡対象とした。ベースライン時に対象者中約5.8万人については食事摂取頻度調査を行った。また、血清保存を承諾したのは40～79歳の39,242人でした。

（倫理面への配慮）

本研究の開始当時はまだ観察型の疫学研究参加に際して説明・同意手順を経ることは稀であったが、原則として、調査票の表紙に「調査への協力をお願い」として研究の説明をし、対象者に署名を依頼した。ただし、一部の地区では、地域の代表者への説明と了解の返事をもって、研究を実施した。死亡情報は、1～2年ごとに総務省に人口動態統計資料の目的外利用申請を行い、死亡小票をベースに死亡年月日、死因を把握している。対象地区からの転出は各施設で市町村と協力して調査を進めている。全ての情報は氏名や住所など個人を特定できる情報を外し、個別IDを付与して事務局に送付されるため、個人情報担当する施設内に留まる。このコホート研究全体については、2000年に名古屋大学医学部倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得た。また、2003年に筑波大学、2008年に大阪大学の倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得ている。

C. 研究結果と結論

研究1. 日本人における禁煙と慢性閉塞性肺疾患の死亡率との関連

背景と目的：慢性閉塞性肺疾患（COPD）の主な原因は加齢と喫煙であり、肺胞の破壊や気道炎症が起き、緩徐進行性および不可逆的に息切れが生ずる疾患である。最新の国際ガイドラインにはCOPDを禁煙によって予防、治療できる疾患と定義されている。世界の喫煙率の増加と高齢化社会の到来によって、2030年にはCOPDが世界で第三位の死因となると予想される。しかしながら、日本人における禁煙とCOPD死亡リスクとの関連については明らかになっていない。

方法と結果：JACC Studyにおいて、1988～90年のベースライン時のアンケートを回答した人々の中で、COPD、喘息、その他の慢性肺疾患、虚血性心臓病、がんの既往歴を除く、男性41,465人と女性52,662人を分析対象に、2009年末までに追跡した。分析においては、禁煙区分を「現在喫煙、禁煙年数0-1、5-9、10年以上、非喫煙者」の5つに分類した。男女別に「現在喫煙」を基準にして、それぞれ区分のCOPDの死亡ハザード比を計算した。その結果、男性において禁煙5年後からCOPD死亡リスクの低下が認められた。「現在喫煙」の群に比べて、「禁煙年数0-1、5-9、10年以上、非喫煙者」群のCOPDの多変量調整ハザード比はそれぞれに1.23(0.83-1.81)、0.44(0.22-0.87)、0.36(0.22-2.58)と0.30(0.16-0.57)であった。女性においては、禁煙者の人数(119人)が少なく、COPDのケース(2人)も少ないため禁煙年数の区別のハザード比を計算することができなかった。

結論：男性において禁煙により COPD 死亡リスクの低下との関連が認められた。また、長期の禁煙により（ベースラインから 11 年以上）、COPD の死亡リスクは非喫煙者と同レベルになることが示された。

研究 2. 食事による鉄の摂取と循環器死亡との関連

背景と目的：鉄は身体に不可欠な栄養素であるが、食事による鉄の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。

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 を記入した 40-79 歳の男性 23,083、女性 35,532 名を研究対象とし、2003 年末までに追跡した。食事により鉄摂取量について、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、低値群（第 1 五分位）を基準値として、それぞれ群の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・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、女性の閉経有無とホルモン補充治療の有無を調整した。

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 1227 人、脳梗塞 651 人、虚血性心疾患 557 人）であった。男性において、食事により鉄の摂取の増加に伴い、脳卒中、脳梗塞と循環器疾患の死亡リスクの増加を認められたが、女性では認めなかった。低値群（第 1 五分位）に対して高値群（第 5 五分位）の多変量調整の脳卒中、脳梗塞と循環器疾患死亡のハザード比（95%信頼区間）はそれぞれに 1.43 (1.02-2.00, p for trend=0.009)、1.62 (0.92-2.85, p for trend=0.08) と 1.27 (1.01-1.58, p for trend=0.02) であった。女性ではそれぞれに、0.77 (0.57-1.04, p for trend=0.02)、0.78 (0.50-1.20, p for trend=0.11) と 0.94 (0.77-1.05, p for trend=0.30) であった。男女とも虚血性心疾患死亡との関連は認めなかった。

結論：食事による鉄の高摂取が男性の脳卒中と全循環器死亡リスクの増加との関連が認められた。

研究 3. 血清 α -、 γ -トコフェロールと循環器疾患死亡との関連

背景と目的：血清の α -、 γ -トコフェロール濃度と循環器疾患との関連のエビデンスがほとんどない。

方法と結果：文部科学省助成大規模コホート（JACC Study）において、血清保存を承諾した 40~79 歳 39,242 人を 1999 年末までに追跡した。追跡の期間中に、脳卒中 530 人（そのうち、脳梗塞 302 人と脳出血 210 人）、虚血性心疾患 210 人が死亡した。この研究は、凍結保存血清を用いて、血清 α -、 γ -トコフェロール濃度を測定した。血清 α -、 γ -トコフェロール濃度を 5 分位に分け、それぞれの低値群（第 1 五分位）を基準にし、循環器疾患死亡のハザード比を計算した。男性において、血清 α -トコフェロール

濃度がいずれの循環器疾患との関連が認めなかったが、女性においては、血清 α -トコフェロール濃度の増加と脳卒中と脳出血死亡のリスク低下との関連を認められた。血清 α -トコフェロール低値群（第1五分位）に比べ、高値群（第5五分位）での脳卒中と脳出血死亡多変量調整ハザード比は、それぞれに0.35(0.16-0.77, p for trend=0.009)、0.26(0.07-0.97, p for trend=0.048)であった。

男性において、血清 γ -トコフェロール濃度の増加と脳梗塞死亡のリスク低下と関連を認めたが、女性においては、血清 γ -トコフェロール濃度の増加と脳出血死亡のリスク増加との関連を認めた。血清 γ -トコフェロール低値群（第1五分位）に比べ、高値群（第5五分位）において、多変量調整ハザード比は、男性の脳梗塞では0.48(0.22-1.06, p for trend=0.07)、女性の脳出血では3.10(0.95-10.2, p for trend=0.052)であった。

結論：女性の脳出血死との関連において、血清 α -トコフェロール濃度とは負の相関を示したが、血清 γ -トコフェロール濃度とは正の相関を示した。これらはトコフェロールの抗酸化作用と抗血栓作用がそれぞれ関与していることが考えられる。

研究4. 食事パターンと循環器疾患死亡との関係

背景と目的：人が食事を摂るとき、基本的には個々の食品を単品で食べることより、いろいろな食品を組み合わせで摂っている。日常実際に摂取している食品の組み合わせ（食事パターン）と循環器疾患との関係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研究において、40歳～79歳の男性26,598人と女性37,439人を約13年間追跡したところ、それぞれ1240人、1071人が循環器疾患により死亡した。JACC Studyでは、調査している40項目の食品・嗜好飲料の摂取状況から、因子分析という統計学的手法を用いて、食品摂取の組み合わせ（食事パターン）を推定し、スコアを算出した。その結果、「野菜」、「動物性食品」、「乳製品」の3つのパターンが推定され、それぞれのパターンスコア値を5分位にし、スコアが最も低い群（野菜、動物性食品、乳製品摂取のスコアの第1五分位）を基準値とし、それぞれ区分の循環器疾患死亡のハザード比を計算した。

結論：1)、野菜摂取において、野菜摂取パターンのスコアが高いと、女性において循環器疾患死亡リスクが低い傾向が認められたが、男性では認めなかった。スコアが最も低いグループに比べ、最も高いグループではそのハザード比は男性で0.93(0.78-1.13)、女性で0.82(0.67-1.00)であった。2)動物性食品摂取において、動物性食品摂取パターンのスコアと循環器疾患死亡リスクとの関連は認められなかった。スコアが最も低いグループに比べ、最も高いグループではそのハザード比は男性で0.88(0.73-1.05)、女性で1.08(0.87-1.34)であった。3)、乳製品において、乳製品摂取パターンのスコアが高いと、女性において循環器疾患死亡リスクが低い傾向が認められた。スコアが最も低いグループに比べ、最も高いグループではそのハザード比は男性で0.89(0.74-1.08)、女性で0.76(0.61-0.94)であった。

結論:本研究では、男女ともに、野菜や乳製品等を中心に摂っている食事パターンが、循環器疾患の死亡リスクの低下と関連することが示された。しかし、動物性食品パターンについては、欧米研究では循環器疾患のリスクを上昇させる可能性が示唆されているが、本研究では、動物性食品のパターンと循環器疾患死亡リスクとの関連はみられなかった。その理由として、日本人がよく摂取する動物性食品には、虚血性心疾患に予防的に働く魚貝類の摂取が多いためと考えられる。

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
Li Y, Yamagishi K, Yatsuya H, Tamakoshi A, Iso H	Smoking cessation and COPD mortality among Japanese men and women: the JACC study.	Prev Med	55	639-43	2012
Zhang W, Iso H , Ohira T, Date C, Tamakoshi A	Associations of dietary iron intake with mortality from cardiovascular disease: The JACC study.	J Epidemiol	22	484-93	2012
Nagao M, Moriyama Y, Yamagishi K, Iso H, Tamakoshi A	Relation of serum α - and γ -tocopherol levels to cardiovascular disease-related mortality among Japanese men and women.	J Epidemiol	22	402-10	2012
Maruyama K, Iso H , Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A	Dietary patterns and risk of cardiovascular deaths among middle-aged Japanese: JACC Study.	Nutr Metab Cardiovasc Dis		In press	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

F. 研究の協力者

崔 仁哲 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学

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
佐藤 倫広 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・大学院生

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、自由行動下血圧値・家庭血圧値と潜在性脳血管病変との関連、Home Arterial Stiffness Index と脳梗塞発症、家庭血圧測定による double product と予後との関連、前高血圧と慢性腎臓病発症リスク、降圧薬服用の有無による随時血圧と家庭血圧との関連の差異、血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値と Na 摂取との脳卒中発症に対する交互作用、血漿レニン活性低値および血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値と慢性腎臓病発症、家庭血圧日間変動と喫煙の脳梗塞発症に対する交互作用、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。

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。

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-2012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1170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471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、リポ蛋白質(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288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. 自由行動下血圧値・家庭血圧値は、それぞれ異なる潜在性脳血管病変(無症候性脳血管障害・頸動脈肥厚)と関連していた(公表論文1)。
2. 家庭血圧によって導出された新しい動脈硬

化指標である Home Arterial Stiffness Index (HASI) は脳梗塞発症を予測した(公表論文2)。

3. 家庭収縮期血圧と脈拍数の積である家庭心筋二重積(double product)は有意に予後と関連した(公表論文3)。

4. 前高血圧は慢性腎臓病発症の有意なリスクであり、その Population attributable fraction はステージ2高血圧と同程度であった(公表論文4)。

5. 降圧薬服用群では非服用群に比べ、随時血圧と家庭血圧の関連が弱く、血圧分布も両群で異なっていた(公表論文5)。

6. 高Na摂取下における血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値は、脳卒中発症を予測した(公表論文6)。

7. 血漿レニン活性低値および血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値は慢性腎臓病発症の独立した予測因子であった(公表論文7)。

8. 家庭血圧日間変動は特に喫煙男性において脳梗塞発症リスク上昇と関連していた(公表論文8)。

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) Azusa Hara, Kazushi Tanaka, Takayoshi Ohkubo, Takeo Kondo, Masahiro Kikuya,

Hirohito Metoki, Takanao Hashimoto, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Taku Obara, Takuo Hirose, Shin-Ichi Izumi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai. Ambulatory versus home versus clinic blood pressure – the association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama study. *Hypertension*. 59, 22-28, 2012.

2) Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Michihiro Satoh, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Jan A. Staessen, Yutaka Imai. Prognostic significance of home arterial stiffness index derived from self-measurement of blood pressure: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 25, 67-73, 2012.

3) Ryusuke Inoue, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Takuo Hirose, Azusa Hara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yoshiaki Kondo, Yutaka Imai. Predictive value for mortality of the double product at rest obtained by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 25, 568-575, 2012.

4) Atsuhiko Kanno, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Takanao Hashimoto, Michihiro Satoh, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Yoh Shishido, Haruhisa Hoshi, Masaaki Nakayama, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Hiroshi Sato, Yutaka Imai. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant*. 27, 3218-3223, 2012.

5) Daisaku Yasui, Kei Asayama, Noriko Takada, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Azusa

Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Jan A. Staessen, Yutaka Imai. Evaluating home blood pressure in treated hypertensives by comparison with referential value of casual screening blood pressure: the Ohasama study. *Blood Press Monit.* 17: 89-95, 2012.

6) Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Takefumi Mori, Hirohito Metoki, Azusa Hara, Megumi T. Utsugi, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Aldosterone-to-renin ratio as a predictor of stroke under conditions of high sodium intake: the Ohasama Study. *Am J Hypertens.* 25, 777-783, 2012.

7) Shiho Terata, Masahiro Kikuya, Michihiro Satoh, Takayoshi Ohkubo, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Hiroshi Sato, Yutaka Imai. Plasma renin activity and the aldosterone-to-renin ratio are associated with the development of chronic kidney disease: the Ohasama Study. *J Hypertens.* 30, 1632-1638, 2012.

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

Home blood pressure level, blood pressure variability, smoking, and stroke risk in Japanese men: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 25, 883-891, 2012.

H. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要訳 1.

Azusa Hara, Kazushi Tanaka, Takayoshi Ohkubo, Takeo Kondo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Takanao Hashimoto, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Taku Obara, Takuo Hirose, Shin-Ichi Izumi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai.

Ambulatory versus home versus clinic blood pressure - the association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama study.

Hypertension. 59, 22-28, 2012.

【目的】

自由行動下血圧 (ambulatory blood pressure : ABP)、家庭血圧 (home blood pressure : HBP) および随時外来血圧 (casual/clinic blood pressure : CBP) の潜在性脳血管病変 (無症候性脳血管障害、頸動脈病変) との関連を比較検討した。

【方法】

岩手県花巻市大迫町の 55 歳以上の一般地域住民のうち、ABP 測定、HBP 測定、CBP 測定および頭部 MRI 検査を受けた 1007 名 (平均年齢 66.3 歳、男女比 1:2) を対象とした。さらに、頸動脈病変に関する解析には、このうち頸動脈超音波検査を受診した 583 名を対象とした。無症候性脳血管障害の定義は、ラクナ梗塞ありかつまたは白質病変ありとした。また、頸動脈病変は、日本高血圧学会の指針に従い、頸動脈内膜中膜複合体肥厚 (intima-media thickness; IMT) 0.9 mm より大きかつまたはプラークありと定義した。

ABP、HBP および CBP と潜在性脳血管病変との関連を検討するため、各種危険因子で調整を行った多重ロジスティック回帰分析を行った。さらに、これらの中で、どの血圧がより強く潜在性脳血管病変と関連しているかを比較するために、比較する 2 種の血圧値および各種危険因子を同じモデルに入れ、同様の解析を行った。

【結果】

対象者 1,007 名中、506 名 (50.2%) が無症候性脳血管障害を有していた。また、頸動脈超音波検査を受診した 583 名中、210 名 (36.0%) が頸動脈病変を有していた。24 時間 ABP、昼間 ABP、夜間 ABP および HBP に関して、すべての血圧値と無症候性脳血管障害との間に、各種危険因子と独立した有意な正の関連が認められた。さらに、ABP の各時間帯における血圧 (24 時間 ABP、昼間 ABP および夜間 ABP) および HBP のうち 2 つの血圧値を同じモデルに入れた多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、夜間 ABP が最も強く無症候性脳血管障害と関連しており、一方、HBP が頸動脈病変とより密接に関連していた。CBP と潜在性脳血管病変との関連は、ABP や HBP よりも弱い結果となった。

【結論】

本研究により、ABP 測定および HBP 測定により得られた血圧がそれぞれ異なる潜在性脳血管病変の重要な予測因子となる可能性が示唆された。ABP、HBP、両者とも長所を生かして併用していくことが重要であると考えられる。

公表論文要訳 2.

Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Michihiro Satoh, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Jan A. Staessen, Yutaka Imai. Prognostic significance of home arterial stiffness index derived from self-measurement of blood pressure: the Ohasama study. *American Journal of Hypertension*. 25, 67-73, 2012.

【目的】

一個体の収縮期、および拡張期血圧の散布図上の拡張期血圧の収縮期血圧の傾き成分が、その個体の動脈硬化を反映することが最近提唱されている。この新しい動脈硬化指標である Ambulatory arterial stiffness index (AASI) は脈波伝播速度(PWV)、中心動脈、および Augmentation index と強く関連していることが明らかにされている。以前、我々は 24 時間自由行動下血圧から得られた AASI が血圧レベル、各種危険因子とは独立して脳卒中死亡の予後予測能を持つことを明らかにした。これまでの先行研究では AASI の導出に、24 時間自由行動下血圧を用いているが、原理上からは、一個体の血圧が多数得られればよいのであって、家庭血圧でも同様に導出が可能ならずである。我々はそれを Home Arterial Stiffness Index (HASI) と定義し、その意義について、予後予測能の点から検証した。

【方法】

脳卒中の既往のない 35 才以上の岩手県大迫町（現花巻市大迫）一般住民 2377 人（平均年齢 59 才、男女比 4:6）の初発脳卒中発症状況を平均 13 年追跡した。約 1 ヶ月間の朝の家庭血圧から HASI を算出した。予後との関連を家庭血圧による平均血圧、性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、高脂血症、心疾患既往および降圧療法を補正した Cox 比例ハザードモデルで検討した。その後、上記の補正に加えて家庭脈圧も補正した分析を行った。

【成績】

HASI の平均値±標準偏差(SD)は 0.60 ± 0.23 unit、家庭血圧は収縮期 124.1 ± 15.0 、拡張期 74.7 ± 9.9 、平均血圧 91.1 ± 10.9 、脈圧 49.5 ± 10.1 mmHg であった。観察期間中に脳梗塞発症 191 例、出血性脳卒中発症 75 例が認められた。平均血圧および各種危険因子で補正したとき、HASI の 1SD 上昇毎の脳梗塞発症ハザード比は 1.20 ($P=0.020$) であった。補正項目に家庭脈圧を加えて同様に分析を行ってもハザード比は 1.18 ($P=0.078$) であり同様の傾向であった。消耗性疾患を除外する目的で初期 2 年のイベントを打ち切りとしても同様のハザード比であった (HASI 1.24 , $P=0.010$)。一方、出血性脳卒中発症に関しては、HASI は有意な関連を示さなかった。

【結論】

家庭血圧によって導出された HASI は脳梗塞発症を予測した。これまで、AASI は 24 時間自由行動下血圧によって算出されてきたが、個体の血圧値が多数得られ、対象者の負担がより小さい家庭血圧によって測定した HASI も予後予測能を持つことが初めて明らかとなった。

公表論文要訳 3.

Ryusuke Inoue , Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Takuo Hirose, Azusa Hara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yoshiaki Kondo, Yutaka Imai.

Predictive value for mortality of the double product at rest obtained by home blood pressure measurement: the Ohasama study.

American Journal of Hypertension. 25, 568-575, 2012.

【目的】

収縮期血圧 (systolic blood pressure; SBP) と脈拍数 (pulse rate; PR) の積である心筋二重積 (double product; DP) の予後予測能を検討し、SBP および PR の予後予測能と比較した。DP、SBP、および PR には、随時診察室血圧より予後予測能に優れる家庭血圧測定によって得られた値を用いた。

【方法】

岩手県花巻市大迫町の 35 歳以上の家庭血圧を測定した脳心血管疾患 (cardiovascular disease; CVD) 既往のない一般住民 2583 名 (平均 59 歳 ; 男性 40%) を対象とした。DP と死亡との関連は、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討し、DP1000mmHg×beats/min 上昇ごとのハザード比を算出した。各モデルは、年齢、性別、喫煙、高血圧治療の有無、糖尿病および脂質異常症既往の有無により補正した。また、DP と SBP または PR の予後予測能の比較には、likelihood ratio test を用いた。

【結果】

平均 12 年の観察期間中に、454 例の死亡が観察され、153 例が CVD 死亡 (うち 85 例が心疾患、68 例が脳卒中)、301 例が非 CVD 死亡であった。DP は死亡と有意に関連し、ハザード比 (95%信頼区間) は総死亡 1.16 (1.09-1.24)、CVD 死亡 1.19 (1.07-1.33)、心疾患死亡 1.19 (1.03-1.37)、脳卒中死亡 1.20 (1.03-1.40)、非 CVD 死亡 1.15 (1.06-1.24) であった。また、likelihood ratio test を用いた比較では、DP は総死亡、心疾患死亡、非 CVD 死亡において SBP よりもより強く予後と関連していた。同様に、DP は総死亡、CVD 死亡、脳卒中死亡において、PR よりもより強く予後と関連していた。

【結論】

DP は有意に予後と関連し、また、DP の予後予測能は SBP および PR を上回る可能性が示唆された。これらの結果は限定的であり、DP の臨床的意義を確立するためには、さらなる研究が必要である。