

公表論文要訳 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 and Yutaka Imai.

Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study.

Nephrology Dialysis Transplantation. 27, 3218-3223, 2012.

【目的】

高血圧は慢性腎臓病（CKD）発症リスクを増加させるといわれている。しかし、前高血圧が CKD 発症と関連するかについては現在まで知られていない。本研究は前高血圧が CKD 発症を予測し得るか検討したものである。

【方法】

岩手県花巻市大迫町の 40 歳以上の一般地域住民で、尿蛋白陽性または推算糸球体濾過量（eGFR）60ml/min/1.73m² 未満で定義された CKD を有さない 2150 名を対象とした。血圧と CKD 発症との関連を年齢、性別、喫煙、飲酒、肥満（BMI ≥ 25）、脳心血管病既往、糖尿病及び高脂血症の既往、ベースラインの eGFR、住民健診年度で補正した Cox 比例ハザードモデルで検討した。対象者は JNC7 に基づいて分類された。

【結果】

対象者は正常血圧（586 名、27.3%）、前高血圧（815 名、37.9%）、ステージ 1 高血圧（386 名、18.0%）、ステージ 2 高血圧（363 名、16.9%）に分類された。観察期間は 6.5 年、14,023 観察人年であった。CKD 発症は 461 名であった。正常血圧に比して、CKD の調整オッズ比は前高血圧（1.49, P<0.003）、ステージ 1 高血圧（1.83, P<0.001）、ステージ 2 高血圧（2.55, P<0.001）で有意であった。Population attributable fraction（PAF）について検討した場合、前高血圧（12.1%）はステージ 1 高血圧（8.6%）及びステージ 2 高血圧（14.9%）に匹敵していた。

【結論】

一般集団において、前高血圧は CKD 発症の有意なリスクであり、その PAF はステージ 2 高血圧と同程度であった。

公表論文要訳 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 Pressure Monitoring. 17: 89-95, 2012.

【目的】

従来の家庭血圧の基準値設定に関する検討では、降圧薬服用の有無が考慮されていなかった。本研究では、随時血圧と家庭血圧の分布から、随時血圧の基準値に相当する家庭血圧値を、降圧薬服用の有無で分けた群ごとに横断的に検討した。

【方法】

対象は岩手県花巻市大迫町一般住民で、家庭血圧と随時血圧測定を行なった20才以上の2651名である。これらを、降圧薬服用群778名、降圧薬非服用群1873名の2群に分け、それぞれの随時血圧値と家庭血圧値の分布から随時血圧高血圧基準値140/90mmHgに相当する家庭血圧値を個別に算出した。その際、随時血圧値と家庭血圧値それぞれに測定誤差が含まれることを考慮し、reduced major axis (RMA)法を用いて線形回帰式 $y=ax+b$ (ただし x は随時血圧値、 y は家庭血圧値) を求めた。

【結果】

対象者の随時血圧平均は、降圧薬服用群 138.8/77.5mmHg、降圧薬非服用群 127.2/73.0mmHg であり、朝の家庭血圧平均は、降圧薬服用群 134.8/79.4mmHg、降圧薬非服用群 119.1/72.1mmHg であった。随時血圧と朝の家庭血圧の相関は降圧薬服用群で弱かった(収縮期 $r=0.554$ vs. 0.293 、拡張期 $r=0.497$ vs. 0.381)。RMA法に得られた随時血圧値と朝の家庭血圧値に関する回帰式は、降圧薬服用群で収縮期血圧 $y=0.780x+26.550$ 、拡張期血圧 $y=0.835x+14.643$ 、降圧薬非服用群で収縮期血圧 $y=0.785x+19.290$ 、拡張期血圧 $y=0.853x+9.941$ であった。この回帰式より随時血圧140/90mmHgに相当する朝の家庭血圧値は、降圧薬服用群で135.8/89.8 mmHg、降圧薬非服用群で129.2/86.7 mmHgと求められた。なお、同様に算出された晩の家庭血圧は、それぞれ132.2/86.6 mmHg、127.8/84.8 mmHgであった。

【結論】

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。これより、降圧薬非服用者における家庭血圧基準値や随時血圧の基準値との関係を、そのまま服薬者に当てはめることは適切ではないことが示唆された。真の降圧目標レベルは、最終的に介入試験の成績から結論付けられるべきものであるが、その予備情報として本研究の結果は重要である。今後、降圧薬服用の有無と、随時血圧、家庭血圧それぞれに基づく予後を慎重に比較検討することが求められる。

公表論文要訳 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.

American Journal of Hypertension. 25, 777-783, 2012.

【目的】

アルドステロンは、腎臓でのNa再吸収を促進することで高血圧と関連することが示されている。しかし、アルドステロン過剰分泌を鋭敏に反映する血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR) と脳卒中発症に関する明確な報告はない。そこで、一般地域住民における ARR と脳卒中発症との関連を、Na 摂取量による層別解析で検討した。

【方法】

対象者は、脳卒中の既往がなく、降圧薬を服用していない岩手県花巻市大迫町の 35 歳以上の一般地域住民 883 名 (平均年齢 59.0 歳、女性 65.6%) である。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 と初発脳卒中発症との関連を性別、年齢、body mass index、および随時収縮期血圧で補正した Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。ARR は、自然対数変換後に解析に用いられた。

【結果】

平均の随時収縮期および拡張期血圧は、それぞれ 126.2 ± 12.3 mm Hg および 79.1 ± 7.7 mm Hg であり、ARR の中央値 (25 to 75 パーセンタイル) は 5.3 (3.4 to 8.6) ng/dl per ng/ml/h であった。平均 10.9 年の追跡期間中に脳卒中発症 45 例 (5.1%) が認められた。各種因子で補正後、全対象者 883 名における lnARR の 1 標準偏差上昇ごとの脳卒中発症ハザード比は 1.13 ($P=0.4$) と有意ではなかった。しかし、Na 摂取量中央値 [4058 mg/日 (食塩相当量 10.5 g/日)] で層別化したところ、高 Na 摂取群における lnARR の 1 標準偏差上昇ごとの脳卒中発症ハザード比は 1.49 ($P=0.04$) と有意に高値であった。一方、低 Na 摂取群では lnARR と脳卒中発症の有意な関連は認められなかった ($P=0.2$)。いずれの解析においても、血漿レニン活性および血漿アルドステロン濃度と脳卒中発症の有意な関連は認められなかった ($P \geq 0.2$)。

【結論】

一般地域住民において、高 Na 摂取下の ARR 高値が、脳卒中発症のリスクであることが示唆された。ARR 高値が食塩感受性高血圧と関連する可能性が示されていることから、高 Na 摂取下の ARR 高値と脳卒中発症の関連には食塩感受性の増大が寄与していることが考えられる。

公表論文要訳 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.

Journal of Hypertension. 30, 1632-1638, 2012.

【目的】

血漿アルドステロン濃度 (PAC) と慢性腎臓病 (CKD) の関連が示唆されている一方、アルドステロン過剰分泌をより反映するとされる血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR) と CKD との関連についての報告は存在しない。本研究の目的は、血漿レニン活性 (PRA)、PAC、および ARR と CKD 発症との関連を縦断的に検討することである。

【方法】

対象者は、CKD を有さず、降圧薬服用のない岩手県花巻市大迫町の 35 歳以上の一般地域住民 689 名 (平均年齢 58.2 歳、女性 68.5%) である。CKD を、日本人の GFR 推算式による推算糸球体ろ過量 (eGFR) が 60 mL/min/1.73m² 未満または随時蛋白尿陽性と定義した。ARR と CKD 発症との関連を、ベースライン時の年齢、性別、body mass index、喫煙歴、飲酒歴、高脂血症、糖尿病、脳心血管疾患既往、随時収縮期血圧、血清 Na、血清 K、食塩摂取量、および eGFR で補正した Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

【結果】

ベースライン時の平均 eGFR は 87.3 ± 17.5 mL/min/1.73m²、随時収縮期 / 拡張期血圧は 127.9 ± 13.2 / 71.9 ± 8.7 mm Hg であった。PRA の中央値 (25 to 75 パーセンタイル) は 1.1 (0.5 to 1.2) ng/ml/h、PAC は 65.0 (50.0 to 81.0) pg/ml、および ARR は 56.3 (35.5 to 97.5) pg/ml per ng/ml/h であった。追跡期間中の健診参加回数は平均 2.8 回であり、平均 9.7 年の追跡期間中に CKD 発症 118 例 (17.1%) が認められた。CKD 発症の調整ハザード比 (自然対数変換後、1 標準偏差上昇ごと) は、PRA で 0.76 ($P=0.007$)、ARR で 1.28 ($P=0.01$) といずれも有意であったが、PAC では 0.92 ($P=0.4$) と有意差は認められなかった。CKD 発症者は非発症者に比し、ベースラインの PRA が低値 (0.97 vs. 1.14 ng/ml/h、 $P=0.03$)、ARR が高値 (66.6 vs. 56.8 pg/ml per ng/ml/h、 $P=0.02$) であったが、PAC については差が認められなかった (64.4 vs. 64.6 pg/ml、 $P=0.9$)。

【結論】

日本の一般地域住民において、PRA 低値および ARR 高値は CKD 発症の独立した予測因子であった。PRA が低値であるにも関わらず PAC が十分に低下しない比較的アルドステロン高値と呼ばれる病態が、腎障害をもたらす要因であることが示唆された。

公表論文要訳 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.

American Journal of Hypertension. 25, 883-891, 2012.

【目的】

高血圧と喫煙はともに脳心血管疾患（CVD）の主要なリスクである。しかし、血圧と喫煙が交互作用的に CVD リスクに寄与しているかどうかに関するコンセンサスは一致していない。「家庭血圧（HBP）パラメーター（値・変動）が喫煙と交互作用的に将来の脳卒中を予測する」という仮説を立て、これを検証することとした。

【方法】

岩手県花巻市大迫町の 40 歳以上の一般地域住民男性 902 名（平均年齢 59 歳）を対象とした。中央値 13 年間の追跡期間に 123 名の初発脳卒中イベントが観察された：脳梗塞 89 名、頭蓋内出血 28 名、くも膜下出血 4 名、不明 2 名。喫煙の有無別で HBP パラメーターと脳卒中発症の関連を、年齢、飲酒、降圧薬服用、心疾患既往などの各種交絡因子で補正した Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

【結果】

HBP 変動は喫煙者において脳梗塞（ハザード比 [95%信頼区間] , P 値=1.38 [1.09-1.73], P=0.006) 並びに全脳卒中 (1.29 [1.04-1.60], P=0.02) を有意に予測し、HBP 変動と喫煙との交互作用も有意であった（共に交互作用 P=0.02）。HBP 値に関しては喫煙者において脳梗塞 (1.78 [1.39-2.29], P<0.0001) 及び全脳卒中 (1.66 [1.32-2.09], P<0.0001) を予測したが、非喫煙者においても全脳卒中を有意に予測しており (1.48 [1.05-2.09], P=0.03)、喫煙との交互作用が認められたのは脳梗塞に対してのみであった（交互作用 P=0.02）。

【結論】

本態性高血圧患者対象の研究において、喫煙が慢性的な交感神経の活性化をもたらすとの報告がある。また、ヒト冠動脈内皮細胞を用いた in vitro 研究において、喫煙者の血清を曝露させることにより NO 産生が減少したとの報告もある。また、将来の CVD リスクである起床時の急峻な昇圧（モーニングサージ）に交感神経活性化が関連していることが示されている。以上より、血圧上昇のみならず交感神経活性化を通じた血圧変動性の上昇が将来の CVD リスクを増大させ、そこに喫煙習慣が加わることによって交互作用的にリスクを上昇させた可能性が考えられる。本研究は日本人の一般住民男性を対象に上記の関連を初めて見出した研究であり、喫煙と CVD リスクとの関連を考察する上で意義のある結果と考える。

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」（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：吹田研究は都市部住民を対象としたコホート研究であり、大規模コホート共同研究の一つとして都市部における日本人の循環器病リスクの研究をおこなっている。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。日本においては欧米に比べ心疾患の死亡率が低く脳血管疾患の死亡率の占める割合が高い。しかし、都市部のコホート研究である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冠動脈疾患の発症が増加していると考えられる。吹田研究の特徴の一つは血清や血漿や尿などの生体試料をを保存していることであり、それを用いてバイオマーカーの研究を行うことができる。本年度は、低比重リポ蛋白（LDL）の中で粒子径が小さく比重の高い small dense LDL の循環器病発症リスクとしての意義を検討した。冠動脈疾患の多重調整ハザード比は small dense LDL の最高 4 分位で有意に高く、sd-LDL-C が 10 mg/dl 上昇する毎の性年齢調整ハザード比は全ての心血管疾患では 1.21（95% CI: 1.12-1.31）であった。本研究により、small dense LDL コレステロールは心血管疾患の高リスクを検出するのに有用なバイオマーカーである可能性が示された。

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¹⁾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%にくらべて顕著に低い値であることを報告している²⁾。

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/km²以上の基本単地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い。これまでに、吹田研究から血圧³⁾、血糖⁴⁾、脂質⁵⁾、慢性腎臓病⁶⁾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。その中でも、脂質について岡村らがnon-HDLコレステロールと中性脂肪値がともに高い群が心筋梗塞発症のハザード比が高いこと、non-HDLコレステロールが低く中性脂肪が高い群が脳梗塞発症のハザード比が高いことを示しているが⁵⁾、大規模統合コホートで以外で、これまで心筋梗塞と脂質マーカーとの関連をみられた住民コホート研究は他にない。

LDL粒子は粒子径や比重により生理的な意義が異なることが知られている。特に、粒子径の小さくて比重の重いリポタンク粒子であるsmall dense LDLは粒子径の大きいLDLに比べてLDL受容体への結合親和力が小さく、血液中に長時間存在し、血管への浸透力も高いことから動脈硬化進展の原因として重要であることが知られている。

また、動脈硬化症を来す2型糖尿病⁶⁾、メタボリックシンドローム⁷⁾、慢性腎臓病⁸⁾や家族性複合型高脂血症⁹⁾などではsmall dense LDLが高値になること、冠動脈疾患ではsmall dense LDLが高値になることが知られている¹⁰⁾。また、一般集団でsmall dense LDLが循環器病のリスクを予測するバイオマーカーとなり得ると報告¹¹⁾はあるが、small dense LDLコレステロー

ルが循環器病のリスクを予測するバイオマーカーとなり得るかについての検証はまだない。

そこで、本年度はsmall dense LDLコレステロールの循環器疾患の予測バイオマーカーとしての意義を検証するため、吹田研究でsmall dense LDLコレステロールを測定し、循環器疾患との関連を検討した。

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いる。本研究では1994年4月から1995年2月の間に収集された2437名の協力者の血清を対象とし、冠動脈疾患や脳卒中、追跡不可例、データの欠損などにより除外された403名をのぞく2034名(男性968名、女性1066名)を解析対象とした。

本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おこなった。

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・血糖値は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) LDL コレステロールおよび small dense LDL コレステロールの測定方法

LDL コレステロールおよび small dense LDL コレステロールの測定は平野らが開発した homogeneous method^{12), 13)} による測定キット（デンカ生研、東京）を用いて日立 7180 自動分析器でおこなった。

4) 統計解析

年齢、性、高血圧、糖尿病、BMI、脂質低下治療薬の内服の有無、喫煙を調整因子として心筋梗塞と脳卒中、脳梗塞の発症の多重調整ハザード比を算出した。統計ソフトは SAS ver. 8. 2 を用いておこなった。

C. 研究結果

追跡期間中に心血管疾患 116 例（冠動脈疾患 63 例、脳卒中 53 例（うち脳梗塞 36 例））を認めた。冠動脈疾患の多重調整ハザード比は small dense LDL コレステロールの最高 4 分位で 3.26（95%CI 1.29-8.20）であった。small dense LDL コレステロールが 10 mg/dl 上昇する毎の性年齢調整ハザード比は全心血管疾患で 1.21（95% CI: 1.12-1.31）、脳卒中で 1.17（95% CI: 1.05-1.30）、脳梗塞で 1.15（95% CI: 1.00-1.33）、冠動脈疾患で 1.29（95% CI: 1.14-1.45）であった。

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、食生活の欧米化による脂質摂取量の増加が指摘されているが、日本では米飯を中心とした炭水化物摂取量も多く、中性脂肪が高くなる傾向がある。そのような背景により、small dense LDL コレステロールが高くなることが予想される。

今回の研究により、我が国においても small dense LDL コレステロールが循環器疾患のリスクを予想するバイオマーカーであることが明らかとなった。本研究で用いた small dense LDL コレステロール測定キットは病院の中央検査室で汎用される機器により測定が可能であり、small dense LDL コレ

ステロールをバイオマーカーとする生活習慣指導の個別化が可能となるかもしれない。例えば、small dense LDL コレステロールが高値である場合、高 LDL コレステロール血症の食事指導に加えて中性脂肪が高くならないような運動指導が有用となるかもしれない。

今後、small dense LDL コレステロールをバイオマーカーとした介入研究によりその有用性をさらに検討する必要がある。

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、small dense LDL コレステロールは心血管疾患の高リスクを検出するのに有用なバイオマーカーである可能性が示された。これは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と考えられる。

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) Reaven GM, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. J Clin Invest, 1993; 92: 141-146.
- 7) Kathiresan S, et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. Circulation, 2006; 113: 20-29.
- 8) Deighan CJ, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. Am J Kidney Dis, 2000; 35: 852-862.
- 9) Hirano T, et al. Small dense LDL-cholesterol determined by a simple precipitation assay for screening familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis, 2009; 205: 603-607.
- 10) Hirano T, et al. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method.

- Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004; 24: 558-563.
- 11) St-Pierre AC, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 25: 553-559.
- 12) Hirano T, et al. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lipid Res*, 2003; 44: 2193-2201.
- 13) Ito Y, et al. Development of a homogeneous assay for measurement of small dense LDL cholesterol. *Clin Chem*, 2011; 57: 57-65.
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
(論文公表)
- 1) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, Miyamoto Y. Small Dense Low-Density Lipoproteins Cholesterol can Predict Incident Cardiovascular Disease in an Urban Japanese Cohort: The Suita Study. *J Atheroscler Thromb*, 2013; 20(2): 195-203.
- 2) Morisaki H, Yamanaka I, Iwai N, Miyamoto Y, Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, Morisaki T. CDH13 Gene Coding T-Cadherin Influences Variations in Plasma Adiponectin Levels in the Japanese Population. *Hum Mutat*, 2012; 33(2): 402-10.
- 3) Saito I, Kokubo Y, Kiyohara Y, Doi Y, Saitoh S, Ohnishi H, Miyamoto Y. Prospective study on waist circumference and risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Circ J*, 2012; 76(12): 2867-74.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

関連論文要約①

Small Dense Low-Density Lipoproteins Cholesterol can Predict Incident Cardiovascular Disease in an Urban Japanese Cohort: The Suita Study

Hidenori Arai, Yoshihiro Kokubo, Makoto Watanabe, Tatsuya Sawamura, Yasuki Ito, Asako Minagawa, Tomonori Okamura and Yoshihiro Miyamoto

J Atheroscler Thromb, 2013; 20:195-203.

Small Dense LDL コレステロールは心血管疾患の発症を予測できる—吹田研究—

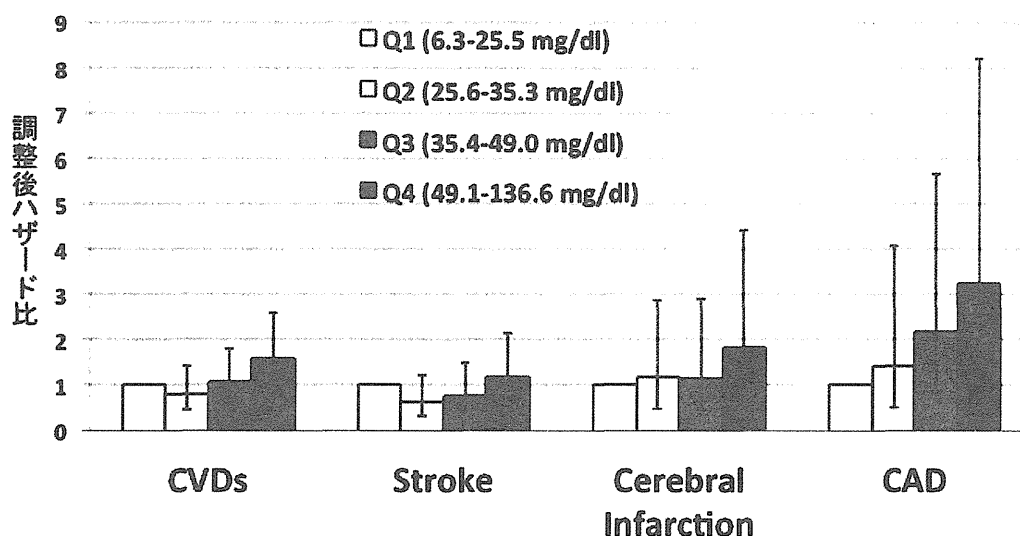
【目的】 small dense LDL コレステロール(sd-LDL-C)は動脈硬化進展の原因として重要であることが知られ、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病や家族性複合型高脂血症などでは高値になり、冠動脈疾患でも高値になることが知られているが、一般集団で sd-LDL-C が循環器病のリスクを予測するバイオマーカーとなり得るかについての検証はまだ少ない。そこで、本研究では sd-LDL-C のバイオマーカーとしての意義を検証した。

【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一般住民 2034 名（男性 968 名、女性 1066 名）からなる一般集団のコホート研究である。年齢、性、高血圧、糖尿病、BMI、脂質低下治療薬の内服の有無、喫煙を調整因子として冠動脈疾患と脳卒中、脳梗塞の発症の多重調整ハザード比を算出した。統計ソフトは SAS ver. 8.2 を用いておこなった。

【結果】追跡期間中に心血管疾患 116 例（冠動脈疾患 63 例、脳卒中 53 例（うち脳梗塞 36 例））を認めた。冠動脈疾患の多重調整ハザード比は sd-LDL-C の最高 4 分位で 3.26（95%CI 1.29-8.20）と有意に高値であった。また、sd-LDL-C が 10 mg/dl 上昇する毎の性年齢調整ハザード比は全心血管疾患で 1.21（95% CI: 1.12-1.31）、脳卒中で 1.17（95% CI: 1.05-1.30）、脳梗塞で 1.15（95% CI: 1.00-1.33）、冠動脈疾患で 1.29（95% CI: 1.14-1.45）であった。

【結論】 sd-LDL-C は心血管疾患の高リスクを検出するのに有用なバイオマーカーである。

small dense LDL の 4 分位と循環器疾患発症リスク（男性）



厚生労働省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』
研究分担報告書

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19年間追跡し血圧レベルと心血管病発症の関係を検討した成績では、性・年齢調整した心血管病の累積発症率は血圧レベルとともに上昇し、正常血圧に比べ高血圧前症の低い範囲から有意差を認めた。この関係は多変量調整後も変わらなかった。多変量調整後の心血管病発症の集団寄与危険割合は、高血圧前症では13.2%、高血圧ステージ1では13.6%、高血圧ステージ2では16.5%とほぼ同等であった。さらに第3集団を14年間追跡してインスリン抵抗性の指標であるMatsuda indexおよびhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) のレベルが心血管病の発症リスクに及ぼす影響について検討した。Matsuda indexおよびHOMA-IRをそれぞれ5分位し検討すると、多変量調整後の心血管病発症のハザード比は、それぞれの第1分位に比べMatsuda indexでは第3-5分位で有意に低下し、HOMA-IRでは第5分位で有意に上昇した。しかし、さらにメタボリックシンドロームを調整因子に加えると、この有意な関連は消失した。心血管病を病型別に分けて解析すると、脳卒中および虚血性心疾患の発症率はMatsuda indexの上昇につれて有意に低下した。一方、HOMA-IRの上昇は脳卒中発症の有意な危険因子であったが、虚血性心疾患発症との関連はみなかった。

以上より、日本人の集団において、血圧レベルと心血管病のリスクの間には密接な関連が認められ、高血圧前症の低い範囲でもそのリスクは有意に高かった。心血管病予防のためには、降圧薬治療とともに生活習慣の改善による厳格な血圧管理が必要である。また、わが国の一般住民において、Matsuda indexとHOMA-IRは心血管病の発症リスクと有意に関連した。心血管病のハイリスク群を同定するうえでこれらの指標は有用と考えられる。

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、久山町における追跡調査の結果から、血圧レベルと脳卒中発症の関係とともに、インスリン抵抗性の指標であるMatsuda indexおよびhomeostasis

model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) のレベルが心血管病発症に及ぼす影響について検討した。

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. 血圧レベルと心血管病発症との関係

1988年に健診を受診した40歳以上の久山町住民より、脳卒中および虚血性心疾患の既発症者を除いた2,634名を本研究の対象とした。対象者を米国合同委員会第7次報告（JNC7）の血圧分類に準じ、正常血圧（120/80mmHg未満）、高血圧前症（120-139/80-89mmHg）、高血圧ステージ1（140-159/90-99mmHg）、高血圧ステージ2（160/100mmHg以上）に分類した。さらに高血圧前症を低い範囲（12

0-129/80-84mmHg）と高い範囲（130-139/85-89 mmHg）に分けた。

対象者を19年間追跡し、血圧レベルと心血管病発症との関係を検討した。心血管病は、脳卒中あるいは虚血性心疾患（心筋梗塞、冠動脈形成術、発症1時間以内の心臓突然死）で定義した。また各血圧レベルの集団寄与危険割合を計算した。

2. インスリン抵抗性の指標が心血管病の発症リスクに及ぼす影響

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2,356名を本研究の対象とした。この集団を14年間追跡し、心血管病の発症をみた。インスリン抵抗性の評価にはMatsuda indexおよびHOMA-IRを用い、各レベルの5分位で対象者を5群に分け、心血管病の発症リスクとの関連をCox比例ハザードモデルで求めたハザード比で検討した。

（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、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認を得て行われた。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報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. 血圧レベルと心血管病発症との関係

追跡期間中に449例の心血管病発症（脳卒中305例、虚血性心臓病187例）をみた。

性・年齢調整した心血管病の累積発症率は血圧レベルとともに上昇し、正常血圧に比べ高血圧前症の低い範囲から有意差を認めた（図1）。この関係は性、年齢、body mass index、血清総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、心電図異常（左室肥大、ST低下、心房細動）、糖尿病、慢性腎臓病、飲酒、喫煙、運動習慣を調整しても変わりなかった（表1）。心血管病を病型別にみると、同様の関連は脳卒中、とくに脳出血で認められたが、虚血性心疾患発症のリスクは高血圧ステージ2で有意に高かった。多変量調整後の心血管病発症の集団寄与危険割合は、高血圧前症では13.2%、高血圧ステージ1では13.6%、高血圧ステージ2では16.5%とほぼ同等であった（表1）。

2. インスリン抵抗性の指標が心血管病の発症リスクに及ぼす影響

追跡期間内に260例の心血管病（脳卒中183例、虚血性心疾患98例）の発症をみた。性・年齢調整した心血管病発症率は、Matsuda indexの上昇に伴い有意に低下し、HOMA-IRの上昇に伴い有意に上昇した（図2）。年齢、性、血清総コレステロール、心電図異常、タンパク尿、喫煙、飲酒、運動習慣を調整した多変量解析において、心血管病発症のハザード比はそれぞれの第1分位に比べMatsuda indexでは第3-5分位で有意に低下し、HOMA-IRでは第5分位で有意に上昇した

（Matsuda index 第3分位:0.59 [95% 信頼区間 0.40-0.87]；第4分位：0.66 [0.45-0.97]；第5分位：0.67 [0.47-0.97]；HOMA-IR 第5分位:1.55 [1.05-2.29]）。しかし、さらにメタボリックシンドローム（MetS）を調整因子に追加すると、この関連は減弱し有意ではなくなった（表2）。

心血管病を脳卒中と虚血性心疾患に分けて解析すると、Matsuda indexの上昇につれて脳卒中および虚血性心疾患の発症率は有意に低下した。一方、HOMA-IRの上昇は脳卒中発症率とは有意な関連を示したが、虚血性心疾患発症率との関連はみられなかった（図3）。

D. 考察

1. 血圧レベルと心血管病発症との関係

わが国の一般住民の追跡調査では、心血管病発症のリスクは血圧レベルが高いほど上昇し、高血圧前症の低い範囲（120-129/80-84mmHg）でも正常血圧に比べ有意に高かった。同様の成績は、血圧レベルと脳卒中リスクとの関係を検討したいくつかのわが国の疫学調査でも認められている。また、久山町住民の剖検例では、腎中小動脈硬化および腎細動脈硝子化のリスクがすでに高血圧前症の低い範囲で有意に高かった。以上より、高血圧前症の低い範囲は決して無害ではなく、動脈硬化を進展させ心血管病のリスクを上昇させると考えられる。

他の大規模コホート研究と同様に、本研究では高血圧前症の高い範囲における心血管病のリスクは低い範囲よりやや高かった。このことは、ヨーロッパや日本

の高血圧ガイドラインがこの二つの血圧レベルを分けていることを支持するものである。

本研究の対象者では、高血圧前症の割合が38%と高かった。その結果、この血圧レベルにおける心血管病発症の集団寄与危険割合は、高血圧ステージ1、高血圧ステージ2とほぼ等しかった。血圧上昇による心血管病発症の過剰リスクの約1/3は高血圧前症によりもたらされることより、心血管病のリスクを減少させるには、ハイリスクストラテジーによる高血圧治療をポピュレーションストラテジーによる生活習慣の改善で補完することが重要といえる。

2. インスリン抵抗性の指標が心血管病の発症リスクに及ぼす影響

次に、一般住民の追跡成績で、インスリン抵抗性の代用指標であるMatsuda indexとHOMA-IRはいずれも心血管病の発症リスクと有意な関連を示した。しかし、これらの有意な関連はMetSを調整すると消失した。心血管病を病型別に分けると、Matsuda indexは脳卒中および虚血性心疾患の発症率と有意に関連したが、HOMA-IRは脳卒中とのみ有意な関連を示した。

インスリン抵抗性と心血管病の危険因子との間に強い関連があることはよく知られている。しかし、グルコースクランプ法で直接評価したインスリン抵抗性の心血管病リスクに及ぼす影響を検討した研究は限られており、スウェーデンにおける研究のみである。グルコースクランプ法によるインスリン抵抗性の直接的な

評価法は、侵襲的で煩雑な手法であり実用的でないため、これまでに空腹時または負荷後の血糖値とインスリン値を用いた様々な代用指標が提案されている。その中で、空腹時の血糖値とインスリン値に基づいたHOMA-IRは簡便であるため疫学研究や臨床現場でよく利用されるが、HOMA-IRと心血管病のリスクとの関連は報告により結果が異なっており、関連があるとする報告とないとする報告がある。本研究は日本人の地域住民においてHOMA-IRレベルの上昇が心血管病の発症リスクと関連することを見出した初めての疫学報告である。

一方、空腹時と負荷後の血糖値とインスリン値を用いたMatsuda indexは、様々な代用指標の中でグルコースクランプ法によって評価されたインスリン抵抗性と最も強く関連するとされているが、これまでMatsuda indexと心血管病のリスクとの関連について疫学的追跡研究はなされていなかった。我々の知る限りでは、本研究はMatsuda indexが心血管病の発症リスクに関連することを示した世界で初めての報告である。Matsuda indexとHOMA-IRはいずれも心血管病発症の高リスク群を同定するうえで有用であるが、虚血性心疾患と脳卒中に分けた解析では、HOMA-IRは虚血性心疾患の発症率との関連はなく、Matsuda indexがより良い指標であることが示唆される。

Matsuda indexがHOMA-IRよりも虚血性心疾患とより強い関連を認めた理由は明らかでないが、次のような可能性が考えられる。肝臓での糖新生は空腹時血糖値とインスリンレベルにより制御されるた

め、空腹時の血糖値とインスリンレベルにより算出されるHOMA-IRは肝臓のインスリン抵抗性を反映しているといわれている。一方、空腹時と負荷後の血糖値およびインスリン値から求められるMatsuda indexは全身のインスリン抵抗性を反映しているとされる。したがって、Matsuda indexはHOMA-IRに比べ、全身のインスリン抵抗性を評価する上で有用であり、虚血性心疾患との関連も強かった可能性がある。

今回の検討で、インスリン抵抗性の指標であるMatsuda indexとHOMA-IRはいずれも心血管病の発症リスクと有意に関連したが、この関連はMetSを調整すると消失した。インスリン抵抗性とMetSは密接に関連することによる考えられる。

E. 結論

日本人の集団において、血圧レベルと心血管病のリスクの間には密接な関連が認められ、高血圧前症の低い範囲でもそのリスクは有意に高かった。心血管病予防のためには、降圧薬治療とともに生活習慣の改善による厳格な血圧管理が必要である。

また、わが国の一般住民において、Matsuda indexとHOMA-IRは心血管病の発症リスクと有意に関連した。心血管病のハイリスク群を同定するうえでこれらの指標は有用と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Fukuhara M, Iwase M,

Kiyohara Y. Cut-off values of fasting and post-load plasma glucose and HbA_{1c} for predicting Type 2 diabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Diabet Med* 29: 99-106, 2012.

2. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Two risk score models for predicting incident type 2 diabetes in Japanese. *Diabet Med* 29: 107-114, 2012.

3. Yoshida D, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Kiyohara Y. Prevalence and causes of functional disability in an elderly general population of Japanese: the Hisayama Study. *J Epidemiol* 22: 222-229, 2012.

4. Ikeda F, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Matsumoto T, Kiyohara Y. Smoking cessation improves mortality in Japanese men: the Hisayama Study. *Tob Control* 21: 416-421, 2012.

5. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Doi Y, Hirakawa Y, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 30: 893-900, 2012.

6. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, Uchida

- K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y. Self-reported dietary intake of potassium, calcium, and magnesium and risk of dementia in the Japanese: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 60: 1515-1520, 2012.
7. Gotoh S, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Mukai N, Fukuhara M, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Insulin resistance and the development of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 19: 977-985, 2012.
2. 学会発表
1. 土井康文, 二宮利治, 秦 淳, 平川洋一郎, 向井直子, 永田雅治, 福原正代, 岩瀬正典, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民におけるNT-proBNPと脳卒中発症リスクの関係: 久山町研究. 第37回日本脳卒中学会総会, 福岡市, 2012. 4
 2. 後藤聖司, 秦 淳, 土井康文, 二宮利治, 福原正代, 向井直子, 鴨打正浩, 北園孝成, 清原 裕. 脳出血の部位別頻度と発症率の時代的推移: 久山町研究. 第37回日本脳卒中学会総会, 福岡市, 2012. 4
 3. 向井直子, 土井康文, 平川洋一郎, 秦 淳, 二宮利治, 福原正代, 岩瀬正典, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民における75g経口糖負荷試験に基づいたHbA1cによる糖尿病の診断基準の検証: 久山町研究. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 横浜市, 2012. 5
 4. 秦 明子, 土井康文, 向井直子, 平川洋一郎, 二宮利治, 秦 淳, 福原正代, 志方健太郎, 小澤未央, 内田和宏, 城田知子, 船木真理, 北園孝成, 清原 裕. 地域一般住民におけるマグネシウム摂取量と2型糖尿病の発症リスク: 久山町研究. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 横浜市, 2012. 5
 5. 碓井知子, 二宮利治, 永田雅治, 伊豆丸堅祐, 北園孝成, 尾池雄一, 清原 裕. 一般住民における血清Angpt12値と慢性腎臓病の関係: 久山町研究. 第55回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2012. 6
 6. 伊豆丸堅祐, 二宮利治, 永田雅治, 土井康文, 福原正代, 碓井知子, 向井直子, 志方健太郎, 北園孝成, 清原 裕. 地域一般住民において血清1,25-ジヒドロキシビタミンD3値が慢性腎臓病発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第48回日本循環器病予防学会, 東京, 2012. 6
 7. 岸本裕歩, 秦 淳, 二宮利治, 土井康文, 福原正代, 向井直子, 志方健太郎, 熊谷秋三, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民における握力レベルが総死亡と死因別死亡に与える影響: 久山町研究. 第48回日本循環器病予防学会, 東京, 2012. 6
 8. 二宮利治, 小原知之, 福原正代, 神庭重信, 北園孝成, 清原 裕. 地域高齢者が生涯に認知症を発症する確率の検討: 久山町研究. 第54回日本老年医学会学術集会・総会, 東京, 2012. 6
 9. 小澤未央, 小原知之, 二宮利治, 内田和宏, 福原正代, 清原 裕. 地域住民における乳・乳製品の摂取量と認知症発症との関連: 久山町研究. 第54回日

- 本老年医学会学術集会・総会，東京，2012.6
10. 福原正代，有馬久富，二宮利治，秦淳，土井康文，平川洋一郎，米本孝二，松村 潔，北園孝成，清原 裕．地域住民における白衣高血圧，仮面高血圧と頸動脈病変との関連：久山町研究．第35回日本高血圧学会総会，名古屋市，2012.9
11. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Fukuhara M, Mukai N, Nagata M, Gotoh S, Kamouti M, Kitazono T, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence of and risk factors for stroke and coronary heart disease in Japan: half century data from the Hisayama Study. Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo Japan, 2012.9
12. Ninomiya T, Kojima I, Doi Y, Fukuhara M, Hirakawa Y, Hata J, Kitazono T, Kiyohara Y. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. 24th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Sydney, Australia, 2012.10
13. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Doi Y, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y. White coat and masked hypertension are associated with albuminuria in a general Japanese population: the Hisayama Study. 24th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Sydney, Australia, 2012.10
14. 岸本裕歩，秦 淳，二宮利治，福原正代，池田文恵，向井直子，志方健太郎，熊谷秋三，北園孝成，清原 裕．中年期と老年期における握力レベルが総死亡と死因別死亡に与える影響：久山町研究．〈ポスター〉第19回日本未病システム学会学術総会，金沢市，2012.10
15. 志方健太郎，二宮利治，福原正代，池田文恵，永田雅治，向井直子，平川洋一郎，北園孝成，清原 裕．一般住民における糖代謝異常が死因に与える影響の時代的推移：久山町研究．第23回日本疫学会学術総会，吹田市，2013.1
16. 吉田大悟，二宮利治，小原知之，平川洋一郎，永田雅治，福原正代，池田文恵，向井直子，志方健太郎，清原裕．地域高齢者における日常生活動作（ADL）障害頻度とその原因疾患の時代的推移：久山町研究．第23回日本疫学会学術総会，吹田市，2013.1
- 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）

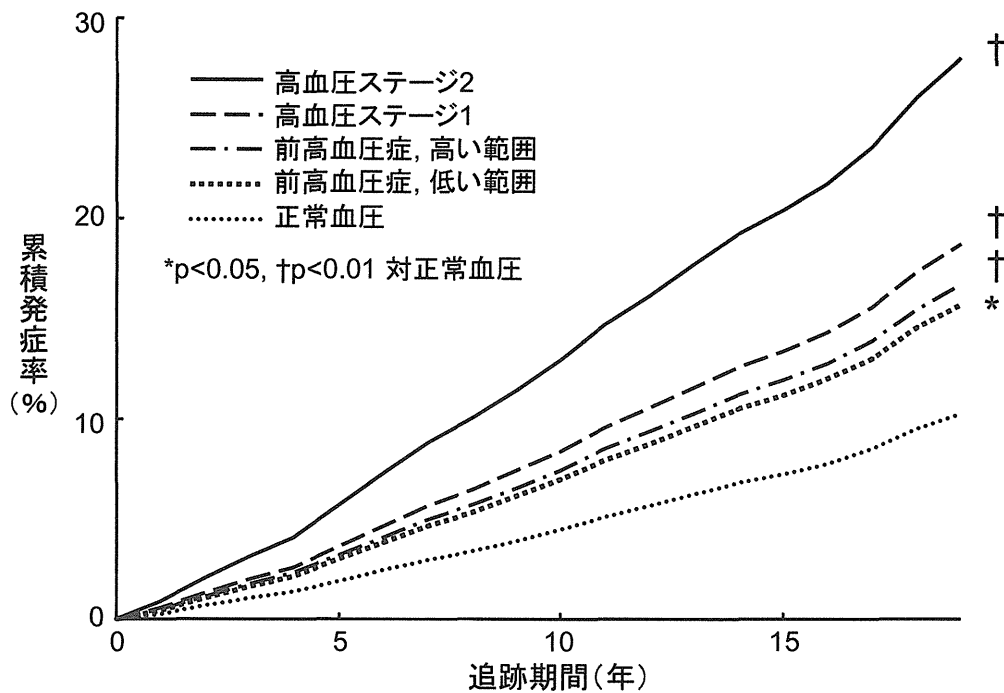


図1. 血圧レベル別に見た心血管病の累積発症率
 久山町男女 2,634名, 40歳以上, 1988-2007年, 性・年齢調整
 高血圧前症 低い範囲: 120-129/80-84 mmHg, 高い範囲: 130-139/85-89 mmHg

表1. 血圧レベル別 (JNC7) にみた心血管病発症のハザード比と集団寄与危険割合
 久山町第3集団 2,634名, 40歳以上, 1988-2007年

エンドポイント	血圧レベル (JNC7)					傾向性p値
	正常血圧 (n=657)	高血圧前症		ステージ1高血圧 (n=626)	ステージ2高血圧 (n=359)	
		低い範囲 (n=545)	高い範囲 (n=447)			
心血管病						
多変量調整後ハザード比	1.00	1.58 (1.11-2.26)	1.70 (1.18-2.44)	1.93 (1.37-2.72)	2.78 (1.93-4.01)	<0.001
集団寄与危険割合 (%)		6.2 (1.3-10.9)	7.0 (2.1-11.7)	13.6 (6.9-19.8)	16.5 (11.0-21.7)	
脳卒中						
多変量調整後ハザード比	1.00	1.79 (1.14-2.82)	2.05 (1.30-3.24)	2.44 (1.59-3.75)	3.21 (2.03-5.08)	<0.001
集団寄与危険割合 (%)		7.2 (1.5-12.6)	8.9 (3.2-14.3)	17.8 (10.0-24.9)	17.8 (11.3-23.9)	
脳梗塞						
多変量調整後ハザード比	1.00	1.48 (0.88-2.49)	1.63 (0.97-2.73)	1.80 (1.10-2.94)	1.77 (1.02-3.05)	0.03
集団寄与危険割合 (%)		5.5 (-1.9-12.3)	7.0 (-0.6-14.1)	13.8 (2.8-23.5)	9.6 (0.7-17.7)	
出血性脳卒中						
多変量調整後ハザード比	1.00	2.96 (1.13-7.74)	3.76 (1.42-9.98)	5.26 (2.10-13.18)	11.97 (4.73-30.32)	<0.001
集団寄与危険割合 (%)		10.1 (0.8-18.4)	11.2 (2.4-19.1)	22.9 (11.3-32.9)	31.9 (20.6-41.6)	
虚血性心疾患						
多変量調整後ハザード比	1.00	1.23 (0.72-2.10)	1.11 (0.64-1.94)	1.35 (0.81-2.25)	1.97 (1.14-3.41)	0.02
集団寄与危険割合 (%)		3.2 (-6.5-8.9)	1.6 (-8.8-7.5)	7.2 (-5.3-18.1)	12.6 (2.8-21.5)	

高血圧前症 低い範囲: 120-129/80-84 mmHg, 高い範囲: 130-139/85-89 mmHg
 調整変数: 性, 年齢, body mass index, 血清総コレステロール, 高比重リポ蛋白コレステロール, 心電図異常, 糖尿病, 慢性腎臓病, 飲酒, 喫煙, 運動習慣

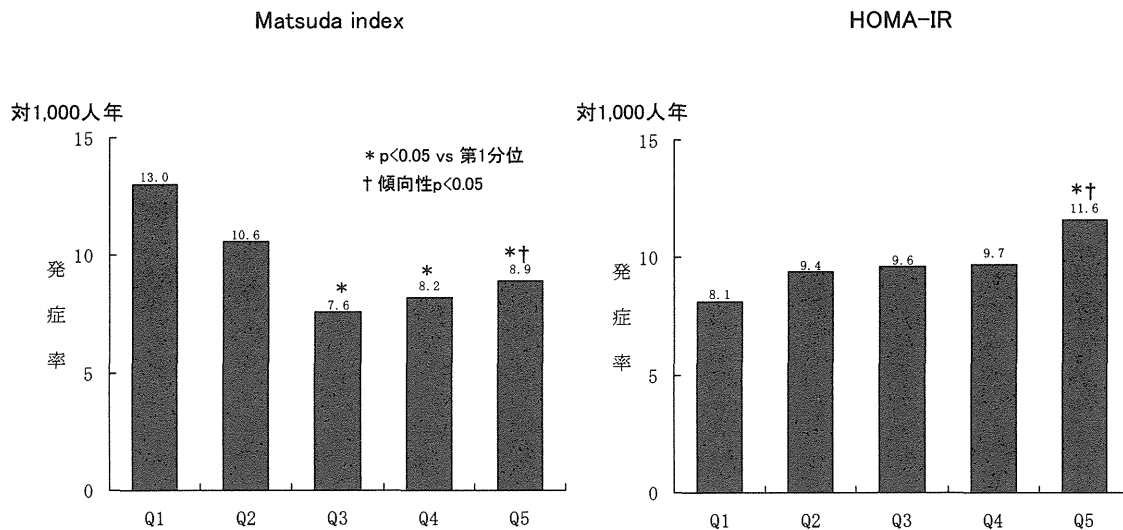


図2. Matsuda indexおよびHOMA-IRの5分位レベル別に見た心血管病の発症率
久山町3集団, 40-79歳, 1988-2002年, 性・年齢調整

Matsuda index: 男性 Q1, 0.88-4.03; Q2, 4.04-6.21; Q3, 6.22-8.77; Q4, 8.78-13.73; Q5, 13.74-59.72
女性 Q1, 0.47-4.06; Q2, 4.07-5.74; Q3, 5.75-7.82; Q4, 7.83-10.99; Q5, 11.00-49.21
HOMA-IR: 男性 Q1, 0.53-0.78; Q2, 0.79-1.17; Q3, 1.18-1.58; Q4, 1.59-2.22; Q5, 2.23-16.79
女性 Q1, 0.55-0.90; Q2, 0.91-1.25; Q3, 1.26-1.61; Q4, 1.62-2.20; Q5, 2.21-15.24

表2. Matsuda indexおよびHOMA-IRの5分位レベル別に見た心血管病発症のハザード比(95%信頼区間)
久山町3集団, 2,356名, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	傾向性P
Matsuda index						
性・年齢調整	1.00 (reference)	0.78 (0.55 to 1.10)	0.53 (0.36 to 0.78)	0.60 (0.41 to 0.88)	0.65 (0.45 to 0.93)	0.006
多変量調整*	1.00 (reference)	0.86 (0.61 to 1.22)	0.59 (0.40 to 0.87)	0.66 (0.45 to 0.97)	0.67 (0.47 to 0.97)	0.01
多変量調整†	1.00 (reference)	0.96 (0.67 to 1.37)	0.68 (0.45 to 1.02)	0.82 (0.55 to 1.23)	0.87 (0.58 to 1.31)	0.33
HOMA-IR						
性・年齢調整	1.00 (reference)	1.14 (0.76 to 1.69)	1.13 (0.76 to 1.70)	1.18 (0.79 to 1.76)	1.63 (1.11 to 2.39)	0.02
多変量調整*	1.00 (reference)	1.19 (0.80 to 1.78)	1.20 (0.80 to 1.81)	1.28 (0.85 to 1.94)	1.55 (1.05 to 2.29)	0.03
多変量調整†	1.00 (reference)	1.15 (0.77 to 1.72)	1.09 (0.72 to 1.65)	1.11 (0.73 to 1.68)	1.19 (0.77 to 1.81)	0.55

*調整因子: 年齢、性別、血清総コレステロール、心電図異常、タンパク尿、喫煙、飲酒、運動
†調整因子: *の調整因子+メタボリックシンドローム