

表 1. 血圧、LDL コレステロール別に見た基本的特性 (男性)

	正常 LDL-C			高 LDL-C		
	Optimal BP	Prehypertension	Hypertension	Optimal BP	Prehypertension	Hypertension
人数	543	593	491	232	269	271
年齢 (歳)	49.5 (13.2)	54.8 (13.2)	61.3 (11.4)	52.4 (12.5)	56.2 (11.5)	60.7 (10.8)
収縮期血圧 (mmHg)	107.6 (7.5)	126.1 (7.3)	150.8 (17.6)	108.3 (7.4)	126.3 (7.7)	149.3 (16.0)
拡張期血圧 (mmHg)	67.9 (7.0)	67.9 (7.0)	90.1 (10.6)	69.3 (6.3)	79.5 (6.8)	90.1 (10.3)
LDL-C (mg/dL)	108.7 (20.5)	109.2 (20.7)	108.6 (21.6)	159.9 (18.5)	159.8 (19.4)	161.5 (22.5)
糖尿病 (%)	3.5	5.4	7.9	3.4	4.8	10.0
Body mass index (kg/m ²)	21.8 (2.7)	22.7 (2.7)	23.1 (3.0)	22.6 (2.5)	23.3 (2.6)	23.8 (2.7)
降圧剤服用者 (%)	0	0	49.7	0	0	34.3
脂質異常症治療薬服用者(%)	0	0	0	2.6	5.6	8.5
喫煙習慣;現在喫煙(%)	60.6	49.7	43.6	32.8	44.2	41.7
飲酒習慣;現在飲酒習慣(%)	74.2	78.8	79.6	65.1	72.9	73.1

LDL-C: LDL コレステロール; BP: 血圧。値は、平均値 (標準偏差) もしくは割合で示した。

Optimal BP: 収縮期血圧 < 120 mmHg かつ 拡張期血圧 < 80 mmHg. Prehypertension: 収縮期血圧 120–139 mmHg もしくは 拡張期血圧 80–89

mmHg. Hypertension: 収縮期血圧 ≥ 140 mmHg もしくは 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg, もしくは 降圧剤服用。

正常 LDL-C 群: 空腹時 LDL-C < 140 mg/dL. 高 LDL-C 群: 空腹時 LDL-C ≥ 140 mg/dL もしくは 脂質異常症治療薬服用。

表 2. 血圧、LDL コレステロール別に見た基本的特性 (女性)

	正常 LDL-C			高 LDL-C		
	Optimal BP	Prehypertension	Hypertension	Optimal BP	Prehypertension	Hypertension
人数	837	427	311	364	403	410
年齢 (歳)	44.9 (11.3)	53.2 (12.4)	61.9 (10.4)	53.3 (10.8)	57.9 (10.1)	62.5 (8.9)
収縮期血圧 (mmHg)	104.8 (8.1)	126.3 (7.1)	151.8 (16.9)	106.9 (7.5)	127.5 (6.8)	151.4 (16.6)
拡張期血圧 (mmHg)	66.0 (6.6)	77.4 (6.8)	86.3 (11.2)	67.0 (6.8)	77.7 (7.0)	86.8 (11.3)
LDL-C (mg/dL)	108.9 (19.4)	114.2 (18.2)	115.4 (18.1)	163.3 (23.6)	167.2 (26.6)	168.0 (26.3)
糖尿病	1.2	2.3	6.1	1.4	4.5	6.3
Body mass index (kg/m ²)	20.9 (2.65)	22.2 (3.03)	23.2 (3.81)	21.7 (2.82)	22.9 (3.08)	23.8 (3.43)
降圧剤服用者 (%)	0	0	37.6	0	0	39.3
脂質異常症薬服用者 (%)	0	0	0	3.6	5.2	7.6
喫煙習慣; 現在喫煙 (%)	16.4	9.8	8.7	13.7	10.2	7.6
飲酒習慣; 現在飲酒習慣 r (%)	41.1	33.0	29.3	26.1	29.3	27.8

LDL-C: LDL コレステロール; BP: 血圧。値は、平均値 (標準偏差) もしくは割合で示した。

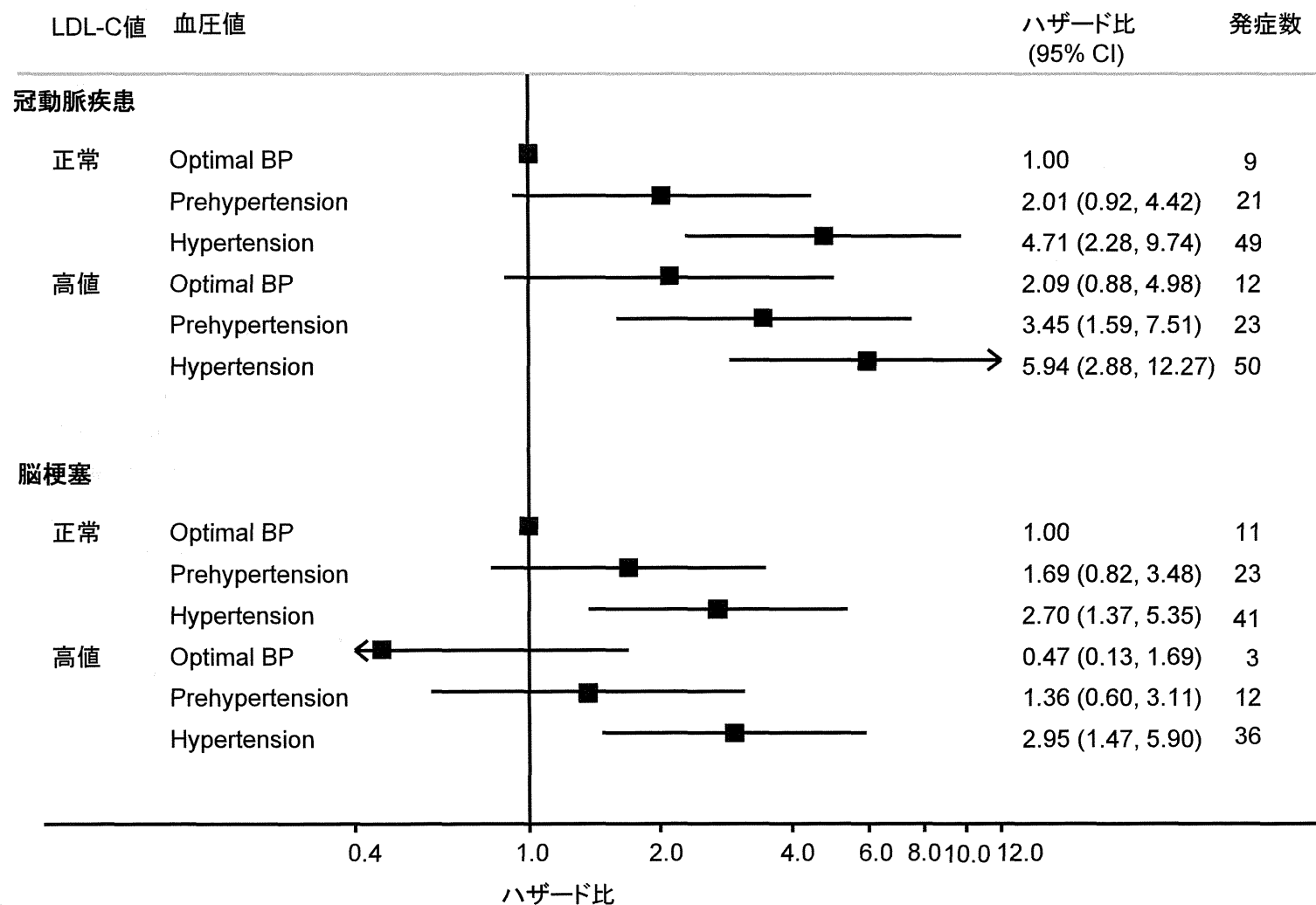
Optimal BP: 収縮期血圧 < 120 mmHg かつ 拡張期血圧 < 80 mmHg. Prehypertension: 収縮期血圧 120–139 mmHg もしくは 拡張期血圧 80–89

mmHg. Hypertension: 収縮期血圧 ≥ 140 mmHg もしくは 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg, もしくは 降圧剤服用。

正常 LDL-C 群: 空腹時 LDL-C < 140 mg/dL. 高 LDL-C 群: 空腹時 LDL-C ≥ 140 mg/dL もしくは脂質異常症治療薬服用。

BMI の平均値は、optimal BP + 正常 LDLC 群では 836 名で算出。

図1. 血圧とLDLコレステロールで層別した場合の、冠動脈疾患と脳梗塞の発症リスク (吹田研究): 5151名、13年間追跡



注) 血圧、LDLコレステロールが両方低い群を参照群(リスク1)としたときのハザード比を示す。カットオフ値は、LDLコレステロールカテゴリ(<140 and ≥140mg/dL or 脂質異常症治療薬)および血圧カテゴリ(optimal BP, prehypertension, and hypertension)。年齢、HDLコレステロール、糖尿病、喫煙状況、飲酒習慣を調整した。

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)

特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理の

エビデンス創出に関する横断・縦断研究

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

都市近郊住民の循環器健診データをもとに、2000年代の循環器疾患発症のリスクファクター、及びがん死亡の予測因子を検討した。多変量解析の結果、脳卒中発症の有意の危険因子は、高血圧(ハザード比 HR 1.89)、糖尿病(HR 2.49)であった。虚血性心疾患発症については、負の危険因子は飲酒(HR 0.36)、正の危険因子は糖尿病(HR 3.68)、喫煙(HR 2.24)であった。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、糖尿病、喫煙に対する介入が有効であることが示唆された。がん死亡の有意な予測因子としては、肝機能異常、喫煙、BMI 低値、アルブミン低値であった。循環器健診結果からがん死亡の危険度を予測し、がん検診の受診勧奨につなげ、がんの早期発見に寄与できる可能性が示された。

A. 研究目的

循環器疾患の発症のリスクファクターについて、これまで本邦の疫学研究から多数の知見が得られているが、最近の2000年代の報告は限られている。また、がん死亡のリスクファクターとしては、喫煙、飲酒、食事、身体活動、肥満度といった日常生活で改善可能な要因が関連することが国内外の研究で報告されているが、循環器健診の所見をもとに、がん死亡に関連する因子を検討した研究は少ない。本研究では、地域住民を対象とした2000年代の循環器健診成績と、循環器疾患の発症及びがん死亡との関連を検討した。

B. 研究方法

大阪府八尾市南高安地区(2010年人口24,167人)における地域住民で、2002-2012年に循環器健診を受診した40歳以上の男女3,823人のうち、ベースライン時に循環器疾患(脳卒中・虚血性心疾患)の既往のある者を除く3,767

人(男性1,431人、女性2,336人)を解析対象とした。各受診者について期間内の最初の受診時の健診所見をベースライン時所見として採用し、2013年3月末までの循環器疾患発症及びがん死亡を追跡調査した。

循環器疾患発症調査については、本地区においては、発症をもれなく把握するため、住民アンケート、健診時の聞き取り、家庭訪問、電話調査、死亡調査、医療機関調査等からなる登録システムが確立している。脳卒中(脳出血・脳梗塞等)と虚血性心疾患(急性心筋梗塞、労作性狭心症、急性死)の発症は、従来用いている疫学的分類基準に基づき判定した。

がん死亡情報の把握については、本地区における発症調査の一環として、死亡情報を毎年閲覧し、原死因を確定している。原死因の病名をもとに、厚生労働省の死因簡単分類によりがん死亡の有無およびがんの部位を判定した。

統計解析については、循環器疾患の発症群と

非発症群、およびがん死亡群と生存群の群間でベースライン時所見の比較を行った(年齢以外の変数については、共分散分析を用いて性別と年齢を調整)。次に、各健診所見ごとに循環器疾患発症及びがん死亡のハザード比(HR)をCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

検討項目は以下の通りである。

- ・ 収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、Body mass index (BMI)、ヘモグロビン A1c (HbA1c) [NGSP] [対数変換値]、LDL コレステロール (LDL-C)、HDL コレステロール (HDL-C)、アルブミン、ヘモグロビン、高感度 CRP [対数変換値]。
- ・ 高血圧 (SBP \geq 140 mmHg and/or DBP \geq 90 mmHg and/or 高血圧治療中)、糖尿病 (HbA1c \geq 6.5% and/or 糖尿病治療中)、高LDL-C血症 (LDL-C \geq 140 mg/dL and/or 脂質異常症治療中)、低HDL-C血症 (HDL-C $<$ 40 mg/dL)、肝機能異常 (AST \geq 40 IU/L and/or ALT \geq 40 IU/L)。
- ・ 心電図所見;ST-T 変化(ミネソタ・コード 4-1 ~4-3、5-1~5-3)、期外収縮(8-1-1、8-1-2、8-9-1、8-9-2)、心房細動(8-3-1)。
- ・ 眼底所見;高血圧性変化(Scheie 分類 H I 度以上 and/or S I 度以上)、糖尿病性変化(Scott 分類 I 度以上)。
- ・ 生活習慣;飲酒状況(現在飲む、過去飲んだ、ほとんど飲まない)、喫煙状況(現在吸う、過去吸った、吸わない)、運動習慣の有無、主な食習慣。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」並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、大阪がん循環器病予防センター(前、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

追跡期間(中央値10.1年)に、脳卒中・虚血性心疾患発症 79 人(脳卒中 44 人、虚血性心疾患 35 人)、がん死亡 86 人(胃 15 人、大腸 7 人、肺 25 人、子宮 1 人、乳 2 人、その他 36 人)を把握した。脳卒中・虚血性心疾患発症者のうち、循環器疾患で死亡した者は 10 人(12.7%)、がんで死亡した者は 5 人(6.3%)であった。

主なベースライン時健診所見について、循環器疾患の非発症群と発症群との比較を表1に示し、生存群とがん死亡群との比較を表2に示した。

表1に示すとおり、脳卒中発症群は、非発症群に比して、年齢、SBP、高感度 CRP の各平均値が有意に高く、HDL-C 平均値が有意に低かった。さらに、脳卒中発症群では高血圧、糖尿病治療、心電図 ST-T 変化、高血圧性眼底変化、糖尿病性眼底変化の割合が有意に高かった。脳出血発症群、脳梗塞発症群については、発症人数が少ないため、参考値として表中に再掲した。

虚血性心疾患発症群は、非発症群に比して、HDL-C 平均値が有意に低かった。また、糖尿病、低HDL-C血症、心電図 ST-T 変化、糖尿病性眼底変化、喫煙の割合が有意に高く、飲酒の割合が有意に低かった。

表2に示すとおり、がん死亡群は、生存群に比して、BMI、DBP、HDL-C、アルブミン、ヘモグロビンの各平均値が有意に低く、低HDL-C血症、喫煙の割合が有意に高かった。

循環器疾患発症のリスクファクターについて多変量解析を行った結果を表3、4に示す。脳卒中発症の有意なリスクファクターとなった因子は、表3に示す通り、高血圧と糖尿病であり、HR(95%信頼区間)はそれぞれ 1.89(1.02-3.52)、2.49(1.04-5.95)であった。心電図 ST-T 変化を因子

として加えたモデル2では、脳卒中発症の有意なリスクファクターは、糖尿病と心電図 ST-T 変化となった。高血圧性眼底変化を加えたモデル3では、脳卒中発症の有意なリスクファクターは、糖尿病、喫煙、高血圧性眼底変化となった。

虚血性心疾患発症の有意なリスクファクターは、表4に示す通り、正の危険因子は、糖尿病 (HR 3.68) と喫煙 (HR 2.24)、負の危険因子は、飲酒 (HR 0.36) であった。心電図 ST-T 変化を因子として加えたモデル2では、虚血性心疾患発症の有意なリスクファクターは、糖尿病、喫煙、心電図 ST-T 変化、飲酒 (飲酒のみ負の関連) となった。

次に、主な健診項目のがん死亡ハザード比を表5に示す。有意な正の関連を示した因子は、肝機能異常と喫煙、負の関連を示した因子は、BMI 値とアルブミン値であった。

D. 考察

本研究により、脳卒中発症のリスクファクターとして高血圧と糖尿病、虚血性心疾患発症のリスクファクターとして糖尿病、喫煙、非飲酒 (過去飲酒者を含む) であることが明らかになった。これらの危険因子は、過去の疫学研究の成績と同様であるが、本研究において特に注目される点は、脳卒中、虚血性心疾患ともに、糖尿病におけるハザード比が高血圧に比して大きい点である。すなわち、わが国の循環器疾患の最大の危険因子は従来高血圧であったが、近年では、糖尿病が循環器疾患発症に及ぼす影響力が増していることを示唆する成績であると考えられる。

また、循環器健診項目の視点から見逃せない点は、心電図 ST-T 変化と高血圧性眼底変化の所見は、高血圧とは独立した脳卒中発症の有意な危険因子であることが明らかになった点である。また、心電図 ST-T 変化は、虚血性心疾患発症の有意な危険因子であることも示された。心電図

ST-T 変化、高血圧性眼底変化はともに高血圧性臓器障害の所見であると考えられ、高血圧ガイドラインにおいては、速やかな治療を要すると記載されている。本研究成績は、こうした高血圧性臓器障害の所見の重要性を確認する結果であるとともに、循環器健診項目としての心電図検査、眼底検査の意義を示すものであると考えられる。現在の特定健診では、心電図検査、眼底検査はメタボリックシンドローム有所見者への追加検査として位置づけられているが、循環器疾患の予防の観点からは実施対象の拡大が望まれる。

がん死亡については、循環器健診の所見からは、BMI 低値、アルブミン低値、肝機能異常、喫煙が有意な予測因子となった。喫煙のがんの危険因子であることは先行研究の結果とも一致するが、BMI 低値、アルブミン低値はベースライン時における未発見がんによる所見を反映している可能性が否定できない。また、がんは部位別に危険因子が異なることが知られているが、本研究では部位別のがん死亡数が少なく、部位別に十分な検討を行えなかったため、例えば、肝機能異常がウイルス性肝炎を背景とするような肝がんの要因を反映したのか、ベースライン時における担がん状態に起因する所見であるかどうかは明らかではない。本研究結果の解釈にはこうした留意点があるものの、今回の結果は、少なくとも循環器健診において、BMI 低値、アルブミン低値、肝機能異常の所見を認めた者に対しては、がん検診の受診勧奨を推進するなどの対策に役立てられる結果として意義があると考えられる。

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、糖尿病、喫煙に対

する介入が有効であることが示唆された。また、心電図変化や眼底変化を有する者については、循環器疾患のハイリスク者として早期介入が重要である。また、循環器健診においても、がん死亡を予測する所見変化を捉え、がん検診の受診勧奨を促進するなどして、早期発見・介入に寄与することが期待される。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito I, Yamagishi K, Chei CL, Cui R, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Okada T, Kato T, Hitsumoto S, Ishikawa Y, Tanigawa T, Iso H. Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels. *Atherosclerosis*. 2013;229:222-7.

2. 学会発表

- 1) 羽山実奈、本田瑛子、梅澤光政、木山 昌彦、岡田武夫、梶浦貢、中村正和、磯博康、今野弘規、崔仁哲、大平哲也、山岸良匡、谷川武、佐藤眞一、北村明彦。循環器健診における循環器病発症・死亡及びがん死亡の危険因子の検討。第24回日本疫学会学術総会。2014.1. 仙台。

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

[研究協力者]

羽山実奈(大阪がん循環器病予防センター)

表1. 脳卒中・虚血性疾患発症群のベースライン健診時の主な所見の性・年齢調整平均値及び頻度
—非発症群との比較—

	非発症群	脳卒中発症群	脳出血発症群 (再掲)	脳梗塞発症群 (再掲)	虚血性 心疾患発症群
人数	3688	44	12	24	35
年齢, 歳	59.6	67.2 ***	70.6 ***	68.2 ***	61.9
女性, %	62.5	47.7 *	50.0	41.7 *	25.7 ***
BMI, kg/m ²	23.2	22.8	22.3	22.9	23.5
SBP, mmHg	130.1	137.2 **	139.1	138.4 *	128.8
DBP, mmHg	79.5	82.0	82.2	82.2	78.6
高血圧治療中, %	17.0	22.3	6.1	25.1	26.7
高血圧, %	36.7	50.7 *	35.0	58.2 *	45.5
HbA1c (NGSP), %	5.3	5.5	5.1	5.7 **	5.4
糖尿病治療中, %	2.7	7.9 *	—	11.1 *	4.8
糖尿病, %	6.1	11.9	—	18.7 *	15.5 *
LDL-C, mg/dL	133.2	135.3	121.5	144.6	135.8
脂質異常症治療中, %	7.2	4.3	—	9.8	12.2
高LDL-C血症, %	43.8	40.1	19.5	55.3	51.1
HDL-C, mg/dL	61.9	55.3 **	52.0 *	57.9	54.0 **
低HDL-C血症, %	5.5	9.6	6.5	14.3	16.8 **
アルブミン, g/dL	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
ヘモグロビン, g/dL	13.8	13.5	12.7 **	13.7	13.9
高感度CRP, μ g/dL	58.4	113.0 *	59.4	114.1	50.2
肝機能異常, %	9.0	12.8	7.9	15.4	14.1
心電図ST-T変化, %	6.7	18.5 **	13.7	18.6 *	19.9 **
期外収縮, %	5.9	6.9	5.2	5.8	2.1
心房細動, %	0.5	2.0	—	3.8 *	2.6
高血圧性眼底変化, %	17.1	43.1 ***	40.2 *	43.5 **	20.2
糖尿病性眼底変化, %	1.0	13.6 ***	—	20.6 ***	11.3 ***
飲酒, %	41.4	34.2	25.8	41.7	25.4 *
喫煙, %	21.6	29.0	52.1 **	27.3	35.1 *
運動習慣, %	46.8	40.6	43.0	31.9	38.4

性・年齢以外の変数については、共分散分析を用いて性・年齢調整した。

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

表2. がん死亡群のベースライン健診時の主な所見の性・年齢調整平均値及び頻度
—生存群との比較—

	生存群	がん死亡群
人数	3568	86
年齢, 歳	59.1	68.4 ***
女性, %	63.3	33.7 ***
BMI, kg/m ²	23.2	22.3 **
SBP, mmHg	129.9	130.5
DBP, mmHg	79.6	77.1 *
高血圧治療中, %	16.9	16.7
高血圧, %	36.5	34.5
HbA1c (NGSP), %	5.3	5.2
糖尿病治療中, %	2.6	0.8
糖尿病, %	6.1	5.7
LDL-C, mg/dL	133.7	127.5
脂質異常症治療中, %	7.2	5.5
高LDL-C血症, %	44.2	41.9
HDL-C, mg/dL	62.1	58.5 *
低HDL-C血症, %	5.1	14.7 ***
アルブミン, g/dL	4.5	4.4 ***
ヘモグロビン, g/dL	13.8	13.4 ***
高感度CRP, μ g/dL	57.9	82.2
肝機能異常, %	8.8	13.3
心電図ST-T変化, %	6.7	6.1
期外収縮, %	6.7	6.1
心房細動, %	0.5	0.8
高血圧性眼底変化, %	17.1	18.8
糖尿病性眼底変化, %	1.1	3.1
飲酒, %	41.3	42.1
喫煙, %	21.1	33.6 **
運動習慣, %	46.8	37.6
がんの家族歴あり, %	31.4	24.8

性・年齢以外の変数については、共分散分析を用いて性・年齢調整した。

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

表3. 脳卒中発症のリスクファクター

変数	多変量モデル1			P値	多変量モデル2			P値	多変量モデル3			P値
	ハザード比	95%信頼区間			ハザード比	95%信頼区間			ハザード比	95%信頼区間		
年齢	1.08	1.04	1.12	<0.0001	1.08	1.04	1.11	<0.0001	1.05	1.01	1.10	0.02
女性(vs. 男性)	0.65	0.34	1.25	0.20	0.64	0.33	1.23	0.18	0.81	0.39	1.68	0.57
高血圧(vs. なし)	<u>1.89</u>	1.02	3.52	0.04	1.73	0.92	3.25	0.09	1.61	0.78	3.30	0.20
糖尿病(vs. なし)	<u>2.49</u>	1.04	5.95	0.04	<u>2.45</u>	1.02	5.87	0.04	<u>2.91</u>	1.20	7.07	0.02
喫煙(vs. なし)	1.88	0.92	3.82	0.08	1.96	0.96	4.01	0.07	<u>2.28</u>	1.03	5.04	0.04
心電図ST-T変化(vs. なし)					<u>2.40</u>	1.13	5.10	0.02				
高血圧性眼底変化(vs. なし)									<u>2.99</u>	1.48	6.05	<0.01

表4. 虚血性心疾患発症のリスクファクター

変数	多変量モデル1			P値	多変量モデル2			P値
	ハザード比	95%信頼区間			ハザード比	95%信頼区間		
年齢	1.00	0.97	1.04	0.86	1.00	0.96	1.04	0.95
女性(vs. 男性)	0.14	0.06	0.35	<0.0001	0.14	0.06	0.34	<0.0001
糖尿病(vs. なし)	<u>3.68</u>	1.50	9.05	<0.01	<u>3.65</u>	1.48	8.97	<0.01
飲酒(vs. なし)	<u>0.36</u>	0.17	0.74	0.01	<u>0.35</u>	0.17	0.72	<0.01
喫煙(vs. なし)	<u>2.24</u>	1.07	4.66	0.03	<u>2.28</u>	1.09	4.78	0.03
心電図ST-T変化(vs. なし)					<u>3.37</u>	1.46	7.78	<0.01

表5. がん死亡のリスクファクター

変数	ハザード比	95%信頼区間		P値
年齢	1.11	1.08	1.14	<0.0001
女性(vs. 男性)	0.37	0.22	0.64	<0.001
BMI, kg/m ²	<u>0.92</u>	0.85	0.99	0.03
アルブミン, g/dL	<u>0.26</u>	0.11	0.59	<0.01
肝機能異常(vs. なし)	<u>2.07</u>	1.13	3.78	0.02
飲酒(vs. なし)	0.99	0.61	1.59	0.95
喫煙(vs. なし)	<u>1.96</u>	1.21	3.17	0.01
がん家族歴(vs. なし)	0.76	0.46	1.27	0.30

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
Saito I, Yamagishi K, Chei C L, Cui R, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Okada T, Kato T, Hitsumoto S, Ishikawa Y, Tanigawa T, Iso H.	Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels. Atherosclerosis.	Atherosclerosis	229	222-7	2013

学会発表

発表者	タイトル	学会名	開催場所	発表年
羽山実奈、本田瑛子、梅澤光政、木山昌彦、岡田武夫、梶浦貢、中村正和、磯博康、今野弘規、崔仁哲、大平哲也、山岸良匡、谷川武、佐藤眞一、北村明彦。	循環器健診における循環器病発症・死亡及びがん死亡の危険因子の検討。	第24回日本疫学会学術総会。	仙台市	2014

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研究事業）
分担研究報告書
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
と動脈硬化性疾患リスクファクター

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。昨年報告したように、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。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、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、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、収縮期血圧であった。以上より、動脈硬化症の説明因子が性別、県別でことなることがわかった。本年は、公表されている全国および都道府県毎の特定健診データから、沖縄県住民の健康指標を全国と比較検討することで、動脈硬化性疾患リスクファクターの特徴を明らかにすることを旨とした。【方法】検討1：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）。頸動脈エコーでは、内膜中膜複合体厚（intima media thickness：IMT）の最大値をmax IMTとした。検討2、性・年齢階級別に報告された度数分布から各リスク（腹囲、肥満度、脂質異常症、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病）の陽性率を算定し、都道府県別に比較した。【結果】検討1：最大全年齢のmax IMT平均値は男女とも沖縄は長野より大であった。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（年齢、収縮期血圧以外）は、沖縄男性は、LDLおよびHDL-コレステロール、長野男性は、LDL-コレステロール、沖縄女性は、ISIcomposite、HDL-コレステロール、長野女性：なし。検討2：高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高中性脂肪、腹部肥満、BMI、高血圧、糖尿病の陽性率は、都道府県、性・年齢階級別に大きく差があった。腹囲（男性40才代）は最上位沖縄が56%、最下位岐阜38%、BMI最上位沖縄が46%、最下位新潟29%であった。【結論】健診データは、県別、性・年齢階級別に大きく差があり、特に肥満に関連した個別データの集積、解析が必要であると思われた。

A. 研究目的

第一：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、年代別に検討し、動脈硬化性疾患に及ぼす影響を検討すること。第二：全国および都道府県毎の特定健診データから、沖縄県住民の健康指標を全国と比較検討することで、動脈硬化性リスクファクターの特徴を明らかにすること。

B. 研究方法

検討1：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 ISIcompositeは以下の式で求めた[composite whole-body insulin sensitivity index [ISI(composite)] = 10,000/([fasting glucose × fasting insulin] × [mean glucose × mean insulin during OGTT])/2 [Matsuda & DeFronzo, 1999)]。

検討2：特定健康診査、特定保健指導の実施結果に関するデータとして、公表されているデータの平成22年度分を用いた。都道府県別、性・年齢階級別に報告された度数分布から各リスク（腹囲、肥満度、脂質異常症、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病）の陽性率を算定した。陽性基準は結果中に示した。肥満指標に特徴的な4県（沖縄、長野、徳島、岐阜）では、BMI、腹囲、HbA1cの年齢階級別 平均値を示した。

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 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

検討1

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、沖縄県が有意な差をもって有意に大きかった。

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負荷120分後のインスリン値もIGTより低下した。

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。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：沖縄男性：年齢、収縮期血圧、LDL-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、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。

検討2

BMI、腹囲のリスク陽性率は、男女 BMI≥25、BMI≥30いずれも、東北、四国、九州・沖縄地区でおおきかった。男性BMIは、若年世代で陽性率の差が大きく、女性BMI、腹囲、男性腹囲は、高年世代で差が増加した。

収縮期血圧リスク陽性率では、地区毎（東北、北関東、四国、九州）、県毎（和歌山、鳥取、愛媛、高知、長崎）の差が大きかった。HbA1cは、県毎の差が大きく、肥満指標との関係は一定していなかった。

LDL-C 陽性率は、東海、近畿、中四国、九州（一部）で多かった。

中性脂肪、HDL-C 陽性率は、東北、北関東、東海、和歌山、四国、沖縄で多く、腹囲陽性率と同様の分布を示した。

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。

肥満に関連した健診データは、都道府県別、性・年齢階級別に大きく差があることがわかった。都道府県別、性・年齢階級別の個別データの集積、解析による、動脈硬化性疾患におよぼす要因を比較検討する必要があると思われた。

F. 健康危険情報

問題となる健康危険情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimabukuro M, Higa M, Kinjo R, Yamakawa K, Tanaka H, Kozuka C, Yabiku K, Taira S, Sata M, Masuzaki H. Effects of brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: the BRAVO study. *Br J Nutr* 2014;111:310-20. PMID:23930929 (IF 3.302)
2. Matsumoto S, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Yamakawa K, Masuzaki H, Sata M. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, restores endothelial function by reducing vascular inflammation and by increasing the phosphorylation ratio Ser¹¹⁷⁷/Thr⁴⁹⁷ of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jan 31;13:30. PMID: 24485356 (IF 4.210)
3. Yagi S, Kadota M, Aihara K, Nishikawa K, Hara T, Ise T, Ueda Y, Iwase T, Akaike M, Shimabukuro M, Katoh S, Sata M. Association of lower limb muscle mass and energy expenditure with visceral fat mass in healthy men. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:27. PMID: 24571923
4. Natsuaki C, Inoguchi T, Maeda Y, Yamada T, Sasaki S, Sonoda N, Shimabukuro M, Nawata H, Takayanagi R. Association of borderline ankle-brachial index with mortality and the incidence of peripheral artery disease in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2014;234:360-365. PMID: 24732575 (IF 3.706)
5. Shimabukuro M (corresponding author), 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* 2013;167:2108-13. PMID: 22721642 (IF 6.802)
6. 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* 2013;699:106-111. PMID:23220706 (IF 2.737)
7. 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* 2013;699:81-87. PMID:23219794 (IF 2.737)
8. 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* 2013;52:1561-71. PMID: 23857087 (IF 0.973)
9. 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* 2013;57:1-12. PMID:23333801 (IF 5.166).
 10. Shimabukuro M (corresponding author), 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* 2013;167(1):298-300. (IF 6.802)
 11. Shimabukuro M (corresponding author), 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* 2013;33:1077-1084. PMID:23471228 (IF 6.368)
 12. 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*. 2013 Mar 15. PMID:23494606 (IF 2.047)
 13. 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* 2013;185:455-62. PMID:23731681 (IF 2.274)
 14. Nakayama T, Kurobe H, Sugawara N, Kinoshita H, Higashida M, Matsuoka Y, Yasushi Y, Hirata Y, Sakata M, Maxfield M, Shimabukuro M, Takahama Y, Sata M, Tamaki T, Kitagawa T, Tomita S. Role of macrophage-derived hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α as a mediator of vascular remodeling. *Cardiovasc Res* 2013;99:705-15. PMID:23752975 (IF 6.064)
 15. Soeki T, Bando S, Uematsu E, Matsuura T, Niki T, Ise T, Kusunose K, Hotchi J, Ueda Y, Tomita N, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Sata M. Pentraxin 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2013 in press PMID:23979265 (IF 2.047)
 16. Hirata Y, Kurobe H, Higashida M, Fukuda D, Shimabukuro M, Tanaka K, Higashikuni Y, Kitagawa T, Sata M. HMGB1 plays a critical role in vascular inflammation and lesion formation via toll-like receptor 9. *Atherosclerosis* 2013;231:227-233. PMID: 24267232 (IF

3.706)

2. 学会発表

1. Ishida M, 申請者 2 番目 Post-Transcriptional Regulation of Adiponectin by Micro-RNA 378 in Human Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue. AHA Scientific Sessions 2013, Dallas, America, November 16-20, 2013 一般演題
2. Nishimoto S, 申請者3番目 Macrophage Toll-like Receptor 9 Signaling Contributes to the Development of Insulin Resistance through the Promotion of Inflammation in Adipose Tissue. AHA Scientific Sessions 2013, Dallas, America, November 16-20, 2013 一般演題
3. Hara T, 申請者 15 番目 Rivaroxaban, A Novel Oral Anticoagulant, Attenuates Plaque Progression in ApoE-Deficient Mice Through the Inhibition of Pro-Inflammatory Activation of Macrophages AHA Scientific Sessions 2013, Dallas, America, November 16-20, 2013 一般演題
4. Nakayama T, 申請者 9 番目 Macrophage-Specific Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α -Deficient Mice Suppress the Vascular Remodeling and Regulate M2 Macrophage Polarization. AHA Scientific Sessions 2013, Dallas, America, November 16-20, 2013 一般演題
5. Soeki T, 申請者 9 番目 Cardiospecific microRNA plasma levels are associated with coronary plaque vulnerability. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
6. Ishida M, 申請者 2 番目 MicroRNA miR-378 regulates adipocytokine fate by targeting transcriptional factors in human visceral and subcutaneous adipose tissue. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
7. Ishida M, 申請者 2 番目 MicroRNA-100 regulates a cluster of adipocytokine expression: A human biopsy study in subcutaneous and visceral adipose tissue. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
8. Nishimoto S, 申請者 3 番目 Genetic ablation of TLR9 improves insulin resistance through macrophage accumulation in adipose tissue. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
9. Nishikawa K, 申請者 7 番目 Visceral fat mass is associated with daily physical activity, leg skeletal muscle mass and fiber intake in healthy men. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
10. Soeki T, 申請者 9 番目 Electrophysiological correlation and prognostic impact of pentraxin 3 as a local inflammatory marker in atrial fibrillation. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
11. Bando S, 申請者 8 番目 Ghrelin ameliorates the progression of experimental autoimmune myocarditis. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題

演題

12. Shimabukuro M, Saito T, Higa T, Nkamura K, Sata M. Gender-based risk stratification of coronary artery disease in asymptomatic diabetic subjects: a multi-clinic study using multi-detector computed tomography. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
13. Bando S, 申請者 8 番目 Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) level is elevated in patients with cancer. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題

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）、熊谷勝子氏、宮本道代（保健活動を考える自主的研究会）に深謝いたします。

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研究事業）
 分担研究報告書

血圧に関する診断のエビデンスに関する研究

研究分担者 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：アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は尿アルブミン排泄量を低下させ、糖尿病性腎症の進展を抑制することが示されている。本研究では、277人の糖尿病患者で治療前の尿アルブミン排泄量とARB投与後24週におけるアルブミン尿の減少効果との関係を検討した。治療前アルブミン尿が30-1000mg/gCrではARBは有意にアルブミン排泄量を減少させたが、それ以外では無効であった。ARBのアルブミン尿減少作用は治療前の尿中酸化ストレスマーカーと相関していた。

A. 研究目的

糖尿病において、治療前の尿アルブミン排泄量とARBの尿アルブミン低下作用の関係と関連する因子を検討する。

B. 研究方法

当科初診でARBが投与されていない糖尿病277人を尿アルブミン・クレアチニン比(ACR)により、10未満、10-30、30-100、100-300、300-1000、1000以上の6群に分け、ARBを24週間投与した時のACRの減少効果を検討した。また、治療前の尿中酸化ストレスマーカーとアンジオテンシノーゲンを測定し、ARBの効果との関連を検討した。

(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

ARBにより有意にACRが減少したのはACRが30-1000の間にある群であり、その他の群では無効であった。ACRの減少した群では尿中酸化ストレスマーカーとアンジオテンシノーゲンの値が高かった。

D. 考察

糖尿病においてアルブミン尿の発症には腎内の酸化ストレスとレニン・アンジオテンシンの悪循環が重要である。尿細管障害が進行し、萎縮すると酸化ストレスの産生の低下と尿細管によるアルブミンの処理が低下し、高度のアルブミン尿となる。

E. 結論

糖尿病性腎症の初期から中期段階では、ARBのアルブミン尿軽減作用が強く、効果の予測には尿中酸化ストレスマーカーとアンジオテンシノーゲンの測定が有用である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Ogawa S, Matsushima M, Mori T, Okamura M, Senda M, Sakamoto T, Nako K, Ito S: Identification of the Stages of Diabetic Nephropathy at Which Angiotensin II Receptor Blockers Most Effectively Suppress Albuminuria; Am J Hypertens 26(9): 1064-1069, 2013

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
Konno S, Hozawa A, Miura Y, Ito S, Munakata M	High-normal diastolic blood pressure is a risk for development of microalbuminuria in the general population: the Watari study	J Hypertens	31	798-804	2013
Chen X, Mori T, Guo Q, Hu C, Ohsaki Y, Yoneki Y, Zhu W, Jiang Y, Endo S, Nakayama K, Ogawa S, Nakayama M, Miyata T, Ito S	Carbonyl stress induces hypertension and cardio-renal vascular injury in Dahl salt-sensitive rats.	Hypertens Res	36	361-367	2013
Ogawa S, Matsushima M, Mori T, Okamura M, Senda M, Sakamoto T, Nako K, Ito S	Identification of the Stages of Diabetic Nephropathy at Which Angiotensin II Receptor Blockers Most Effectively Suppress Albuminuria	Am J Hypertens	26(9)	1064-1069	2013
Hashimoto J, Ito S	Aortic stiffness determines diastolic blood flow reversal in the descending thoracic aorta	Hypertension	62	542-549	2013