

《公表論文の要約》

日本人中年者および高齢者におけるアルコール摂取と高血圧発症の関連：茨城県健康研究
Association of alcohol consumption with incident hypertension among middle-aged and
older Japanese population: the Ibarakai prefectural health study (IPHS).
(Hypertension. 2014;63(1):41-7.)

大久保善郎^{1,2}, 西連地利己^{2,3}, 入江ふじこ⁴, 山岸良匡⁵, 磯博康⁶, 渡辺宏⁷, 武藤孝司³, 田
中喜代次⁸, 大田仁史²

1. 筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻
2. 茨城県総合健診協会茨城県立健康プラザ
3. 獨協医科大学公衆衛生学講座
4. 茨城県保健福祉部
5. 筑波大学医学医療系社会健康医学
6. 大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻
7. 茨城県総合健診協会
8. 筑波大学体育系

【背景】

本研究の目的は日本人におけるアルコール摂取と高血圧発症の関連に与える年齢の影響を検討
することである。

【方法と結果】

本コホート研究では、1993～2004年に血圧を含む健診を受け、かつ高血圧ではない40歳～79
歳の日本人の男性(37,310名)と女性(78,426名)を2011年まで毎年の健診により追跡した。
収縮期血圧140 mmHg以上、拡張期血圧90 mmHg以上、または高血圧治療の開始を高血圧
発症と定義した。Coxの比例ハザードモデルによりアルコール摂取量ごとの高血圧発症に対す
るハザード比を、交絡因子で調整して求めた。平均3.9(1～18)年の追跡期間に、45,428名
(39.3%, 男性16,155名, 女性29,273名)が高血圧を発症した。アルコール摂取量と高血圧
発症の有意な関連がすべての性・年代で確認された(傾向性の検定:40-59歳と60-79歳の男
性で $P < 0.001$, 40-49歳の女性で $P = 0.004$, 60-79歳の女性で $P = 0.026$)。アルコール摂取
量と高血圧発症の関連に年齢による交互作用は、男女共にみられなかった(交互作用 $P > 0.05$)。

【結論】

本結果より、アルコール摂取が高血圧発症のリスク因子であるということは中年者および高齢
者において同様であることが示唆された。

日本人集団において喫煙期間は口腔咽頭癌死亡の危険因子である：茨城県健康研究

Duration of cigarette smoking is a risk factor for oropharyngeal cancer mortality among Japanese men and women: the Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS).

(Ann Epidemiol. 2013;23(9):546-50.)

齋藤伸枝^{1,2}, 西連地利己^{1,2}, 入江ふじこ³, 磯博康⁴, 飯村京子², 渡辺宏⁵, 武藤孝司¹, 大田仁史²

1. 獨協医科大学公衆衛生学講座
2. 茨城県総合健診協会茨城県立健康プラザ
3. 茨城県保健福祉部
4. 大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻
5. 茨城県総合健診協会

【背景】

喫煙期間と口腔咽頭癌の関係について日本人集団を対象とした研究はない。したがって本研究の目的は、日本人集団における喫煙期間と口腔咽頭癌の関係について明らかにすることである。

【方法と結果】

本コホート研究では、1993年に茨城県内の基本健康診査を受診した40歳～79歳の96,883人（男性32,989人、女性63,894人）を2008年まで追跡した。口腔咽頭癌死亡は人口動態統計を用いて調査した。喫煙状況は5区分、喫煙年数とpack-yearは4区分に分類した。口腔咽頭癌死亡のリスク比はCox比例ハザード回帰モデルを用いて計算した。平均14.0年（男性13.5年、女性14.2年）の追跡で、69人（男性38人、女性31人）の口腔咽頭癌死亡が観察された。非喫煙者を基準とした、口腔咽頭癌死亡に対する喫煙期間の多変量ハザード比は40年以上で4.22（95% CI：1.23-14.51）であった。さらに男性では喫煙期間と死亡率の量反応関係が認められた（P for trend = 0.027）。

【結論】

日本人集団において、喫煙期間は口腔咽頭癌死亡の危険因子となりうる。

個人特性による効果修飾因子の評価を含めた低気温と循環器死亡の関係：茨城県健康研究
Relationship between cold temperature and cardiovascular mortality, with assessment of
effect modification by individual characteristics: Ibaraki Prefectural Health Study.

(Circ J. 2013;77(7):1854-61.)

渥美安紀子¹, 上田佳代², 入江ふじこ³, 西連地利己^{4,5}, 飯村京子⁵, 渡辺宏⁶, 磯博康⁷, 大田仁史⁵, 青沼和隆¹

1. 筑波大学大学院人間総合科学研究科循環器内科
2. 国立環境研究所環境健康研究センター
3. 茨城県保健福祉部
4. 獨協医科大学公衆衛生学講座
5. 茨城県総合健診協会茨城県立健康プラザ
6. 茨城県総合健診協会
7. 大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻

【背景】

低気温は循環器死亡と関係があることが報告されているが、どのような人々が低気温の影響を受けやすいかは明らかではない。

【方法と結果】

本研究では茨城県健康調査から得られた 3593 人の循環器疾患死亡例のデータと気温の関係について調査を行った。日々の環境測定因子は環境省の測定データを用いた。統計手法は時間層別化ケースクロスオーバー分析を適用した。全循環器死亡に対して、死亡日および前 2 日間の最高気温が 1℃低下した場合、相対湿度で調整した多変量オッズ比は 1.018(95%信頼区間[CI]: 1.003-1.034), 脳卒中に対しては 1.025(95%CI: 1.003-1.048)であった。リスク層別化分析では 80 歳未満の人, 高血糖の人が低気温の影響を受けやすかった。80 歳未満では低気温に関連する循環器死亡のオッズ比が 1.034(95%CI: 1.012-1.056), 高血糖の人では脳卒中による死亡のオッズ比が 1.076(95%CI: 1.023-1.131)であった。

【結論】

低気温への曝露は循環器死亡を引き起こすことが示唆された。さらに若年者や高血糖の存在により低気温の影響が増すことが示唆された。

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Okubo Y, Sairenchi T, Irie F, Yamagishi K, Iso H, Watanabe H, Muto T, Tanaka K, Ota H.	Association of alcohol consumption with incident hypertension among middle-aged and older Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS).	Hypertension.	63(1)	41-71	2014
Saito N, Sairenchi T, Irie F, Iso H, Iimura K, Watanabe H, Muto T, Ota H.	Duration of cigarette smoking is a risk factor for oropharyngeal cancer mortality among Japanese men and women: the Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS).	Ann Epidemiol.	23(9)	546-50	2013
Atsumi A, Ueda K, Irie F, Sairenchi T, Iimura K, Watanabe H, Iso H, Ota H, Aonuma K.	Relationship between cold temperature and cardiovascular mortality, with assessment of effect modification by individual characteristics: Ibaraki Prefectural Health Study.	Circ J.	77(7)	1854-61	2013

学会発表

発表者氏名	発表タイトル名	学会名	開催場所	発表年
西連地利己, 磯博康, 山岸良匡, 入江ふじこ, 渡辺宏, 武藤孝司, 大田仁史.	循環器疾患死亡ハイリスク者予測に関する血圧カットオフ値の検討:茨城県健康研究	第72回日本公衆衛生学会総会	三重	2013
辻本健彦, 西連地利己, 入江ふじこ, 山岸良匡, 渡辺宏, 磯博康, 武藤孝司, 田中喜代次, 大田仁史.	痩せと喫煙習慣が高齢者の肺炎死亡に及ぼす影響:茨城県健康研究	第72回日本公衆衛生学会総会	三重	2013
西連地利己, 入江ふじこ, 磯博康, 山岸良匡, 渡辺宏, 武藤孝司, 大田仁史.	Tweedieモデルによる野菜,大豆製品および果物の摂取頻度と入院医療費との関連分析:茨城県健康研究	第24回日本疫学会学術総会	宮城	2013
藤原和哉, 菅原歩美, 西連地利己, 入江ふじこ, 渡辺宏, 曾根博仁, 大田仁史.	肥満度指数(BMI)別にみた血清中性脂肪(TG)と糖尿病発症の関連の検討:茨城県健康研究	第56回日本糖尿病学会年次学術集会	熊本	2013

Ⅲ. 分担研究報告書

1. JACC Study

分担研究者：磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学 教授

分担研究者：玉腰暁子 北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

研究要旨 本研究は、日本人における体重変化と心筋梗塞・心不全死亡との関連や、野菜の摂取頻度及びカロテン類摂取と前立腺癌罹患の関連、及び市町村レベルの社会経済条件と個人レベルの社会経済条件の死亡への影響を明らかにすることを目的とした。その結果、日本人においてBMIの高値と体重増加が心筋梗塞の死亡リスクの上昇に、BMIの低値並びに体重減少が心不全死亡リスクの上昇に関連することが示された。また、全野菜及び α -カロテンの摂取と前立腺癌発症リスクとの間に負の関連が認められた。さらに、居住する市町村レベルの社会経済状況は個人の社会経済状況とは独立して個人の死亡リスクと関連することが示された。本研究により、肥満と痩せすぎが循環器病死亡リスクと関連することが示され、適切な体重の維持が循環器疾患の予防、管理に重要であることが確認された。また、野菜でもカロテンでも、摂取が最も少ない群に比べ、それ以上の群ではリスクが低かったことから、前立腺癌予防のためには一定以上の野菜類摂取が望ましいと考えられた。さらに、健康の社会格差縮小においては、個人レベルの社会格差に加えて居住地域の社会経済状況を視野に入れる必要性が示された。

A. 研究の目的

JACC Study は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により検討することを目的とした。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、循環器疾患死亡をエンドポイントとした追跡研究も行ってきた。

日本人における体重変化による心筋梗塞・心不全死亡への影響や、野菜の摂取頻度及びカロテン類摂取と前立腺癌罹患の関連、及び市町村レベルの社会経済条件と個別のレベルの社会経済条件が全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。以上の対象者について 2009 年末までに追跡した。

（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「調査への協力のお願ひ」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. 体重変化と心筋梗塞・心不全死亡との関連

背景と目的：体重増加は虚血性心疾患死亡のリスクであることが知られているが、体重変化と心不全死亡との関連についての研究は限られている。

方法と結果：文部科学省大規模コホート研究において、20 歳時の体重を自己報告した 40～79 歳の 61,571 人（男性：25,790 人、女性：35,781 人、循環器疾患、肺疾患、腎臓疾患、肝臓疾患とがんの既往者除く）を対象として、1988-90 年から 2009 年末までに追跡した。肥満度は body mass index (BMI, kg/m²) を用い、BMI を 19.0 未満、19.0 以上 21.0 未満、21.0 以上 23.0 未満、23.0 以上 25.0 未満、25.0 以上 27.0 未満、27.0 以上の 6 群に分け、また、20 歳からの体重変化を体重減少 10kg 以上、5-10kg 未満、体重変化 5kg 未満、体重増加 5-10kg 未満と体重増加 10kg 以上の 5 群に分け、BMI と体重変化区分別の心筋梗塞と心不全死亡のハザード比 (95%CI) を男女別に算出した。解析において、BMI が 23.0 以上 25.0 未満の群を基準とし、体重変化 5kg 未満を基準として、年齢、飲酒・喫煙、スポーツ・ウォーキング時間、ストレス、教育歴、魚摂取頻度と 20 歳時の BMI を調整した。死因は ICD10 に従って分類した。

平均 19.3 年間の追跡期間中、心筋梗塞と心不全の死亡数は男性でそれぞれ 400 と 240 人、女性でそれぞれ 301 と 304 人であった。男女ともに BMI 高値群 (≥ 27.0) においては心筋梗塞死亡リスクが高く、BMI 低値群 (< 19.0) においては心不全死亡リスクが高かった。また、20 歳頃の体重と比べて体重増加群において男女ともに心筋梗塞死亡リスクが高く、体重減少群においては心不全死亡リスクが高かった。20 歳頃と比べて体重増加 10kg 以上群において心筋梗塞のハザード比は男で 1.51(1.11-2.06)、女で 1.43(1.01-2.02) であった。一方、体重減少 10kg 以上群において心不全のハザード比は男で 1.33(0.93-1.89)、女で 1.48(1.04-2.12) であった。

結論：日本人において BMI の高値と体重増加が心筋梗塞死亡リスクの上昇に、BMI の低値並びに体重減少が心不全死亡リスクの上昇に関連することが示された。

研究 2. 野菜の摂取頻度及びカロテン類摂取と前立腺癌罹患の関連

背景と目的：これまでの疫学的研究から、野菜や果物の摂取、カロテノイド類の摂取ががんの防御因子として働く可能性が指摘されている。前立腺癌についても、国内外でコホート研究の結果が報告されているが、その結果は一定ではない。そこで、日本人一般集団において、野菜類の摂取頻度や、カロテノイド類の摂取量が前立腺癌の発症に関連しているか検討した。

方法と結果：JACC Study において、ベースライン調査に参加した一般人男女 110,792 人のうち、ベースライン時に栄養の調査を行っており、かつ、がん、循環器疾患の既往がなく、がんの発症を追跡していた男性 15,471 人を対象とした。対象者について、2009 年までの追跡調査を行い、前立腺癌の発症リスクと、野菜類・カロテノイド類の摂取の関連を分析した。

全野菜について、摂取の最も少ない群 (週に 1~8serves) にくらべ、摂取が 2 番目に多い群 (週に 16~21serves) ではリスクが有意に低下した：多変量調整のハザード比 (95%CI) は、0.55(0.31-0.96) であった。 α -カロテンにおいて、摂取の最も少ない群に比べ、摂取が 2 番目に少ない群、最も多い群でリスクが有意に低下した：多変量調整のハザード比 (95%CI) は、0.50(0.26-0.98) であった。

結論：全野菜及び α -カロテンの摂取において、前立腺癌発症リスクとの関連が認められた。野菜でもカロテンでも、摂取が最も少ない群に比べ、それ以上の群では大きくリスクが低下しており、前立腺癌予防のためには一定以上の野菜類摂取が望まれると考えられる。(本研究からは野菜を 1 日皿以上食べることが望まれる)。

研究 3. 日本における市町村レベルと個人レベルの社会経済条件と死亡との関連

背景と目的: 地域の社会経済的状況と健康との関連を検討したアジア地域における研究は限られている。わが国においては、市町村の社会経済的状況が個人の社会経済的状況の影響を考慮してもなお死亡リスクに影響を与えるかについて検討したマルチレベル研究はない。本研究は、日本における市町村レベルの社会経済的状況が個人レベルの社会経済的状況の影響を超えて、居住者個人の総死亡リスクならびに疾病別死亡リスクに影響するかを検証した。

方法と結果: 文部科学省助成大規模コホート (JACC Study) に参加した市町村で教育歴の情報を取得していない 10 市町村を除いた 35 市町村の参加住民のうち、1988 から 1990 年のベースライン時に 40-64 歳でがん、循環器疾患の既往がない男性 24,460 人、女性 32,649 人を対象とし、総死亡 疾病別死亡 (循環器疾患、がん、呼吸器疾患、外傷その他) について検討した。説明変数は、市町村レベルの社会経済的状況 (大学卒業者割合、一人当たりの課税所得、失業率、生活保護需給世帯割合) と個人レベルの社会経済状況 (教育歴、職業) にした。交絡要因は個人レベル: 年齢、婚姻形態、市町村レベル: 人口規模、65 歳以上の人口割合、サンプリング手法にした。解析手法はマルチレベルロジスティック分析 (MLwin v2.10) を用いて性別による層化解析を実施した。

その結果、多変調調整の総死亡は男女とも市町村の社会経済指標との有意な関連は見られなかった。男性において、大学卒業者割合、失業率が高いに居住する人ほど、循環器疾患死亡リスクが低く、生活保護受給世帯割合が高い地域に居住する人ほど、がん死亡リスクが高かった。女性において、大学卒業者割合、一人当たりの課税所得が高い地域居住する人ほど、外傷その他による死亡リスクが低かった。

結論: 本研究により、居住する市町村の社会経済状況は個人の社会経済状況の影響とは独立して個人の死亡リスクに影響することが示された。健康の社会格差縮小においては、個人レベルの社会格差に加えて居住地域の社会経済状況を視野に入れる必要があることが示された。

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
Cui R, Iso H , Tanabe N, Watanabe Y, Tamakoshi A	Association between weight change since 20 years of age with mortality from myocardial infarction and chronic heart failure in the Japan collaborative cohort (JACC) study.	Circ J	78	649-655	2014
Umesawa M, Iso H , Mikami K, Kubo T, Suzuki K, Watanabe Y, Mori M, Miki T, Tamakoshi A	Relationship between vegetable and carotene intake and risk of prostate cancer: the JACC study.	Br J Cancer	110	792-796	2014
Honjo K, Iso H , Fukuda Y, Nishi N, Nakaya T, Fujino Y, Tanabe N, Suzuki S, Subramanian SV, Tamakoshi A	Influence of municipal- and individual-level socioeconomic conditions on mortality in Japan.	Int J Behav Med			2013

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 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授
佐藤 倫広 東北大学病院薬剤部・日本学術振興会特別研究員

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、家庭血圧に基づいた血圧変動性指標は脳卒中・循環器疾患死亡のリスクではあるが血圧平均値を超える有用性を持たないこと、夜間自由行動下血圧値は昼間自由行動下血圧値に比較して慢性腎臓病発症のよりよい予測因子であること、等を明らかにした。

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）が多くの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)、2013年-(第6期)の6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、第6期(進行中)219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、第6期(進行中)110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、頚動脈超音波検査、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、リポプロテイン(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、第6期(進行中)54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. 家庭血圧に基づいた血圧変動性指標は脳卒中・循環器疾患死亡のリスクではあるが血圧平均値を超える有用性を持たなかった(公表論

文1)。

2. 夜間自由行動下血圧値は昼間自由行動下血圧値に比較して慢性腎臓病発症のよりよい予測因子であった(公表論文2)。

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) Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Rudolph

Schutte, Lutgarde Thijs, Miki Hosaka, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Takuo Hirose, Takayoshi Ohkubo, Jan A. Staessen, Yutaka Imai. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension*. 61, 61-69, 2013.

2) Atsuhiko Kanno, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Miki Hosaka, Hirohito Metoki, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Toshinobu Sato, Yoshio Taguma, Hiroshi Sato, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo. Night-time blood pressure is associated with the development of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Journal of Hypertension*. 31, 2410-2417, 2013.

H. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要訳 1.

家庭血圧に基づいた血圧変動は循環器疾患の危険因子か?: 大迫研究

Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Rudolph Schutte, Lutgarde Thijs, Miki Hosaka, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Takuo Hirose, Takayoshi Ohkubo, Jan A. Staessen, Yutaka Imai.

Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension*. 61, 61-69, 2013.

【目的】

家庭血圧に基づいた血圧変動性が循環器リスクを予測することが報告されている。しかし、有意であることと臨床的に有用であることは必ずしも一致しない。そこで我々は大迫コホートで、家庭血圧に基づいた血圧変動の有用性を定量的に評価した。

【方法】

対象は岩手県花巻市大迫町の一般地域住民で、家庭血圧を朝・晩ともに 5 回以上測定し、脳卒中既往者を除外した 2421 名である。本研究では変動性指標として Variability independent of the mean index (VIM; 血圧値自体の影響をモデル上除外した指標)を用いた。また、Average real variability (ARV; 測定回ごとの差異をモデルに織り込んだ指標)ならびに Maximum minus minimum difference (MMD; 測定された値の、最大値と最小値の差)の有用性も併せて検討し、降圧薬服用の有無による変動性指標の有用性の違いを分析した。生存分析には交絡因子で補正した Cox 比例ハザードモデルを用い、収縮期血圧について、朝・晩それぞれ別個に解析した。

【結果】

対象者のうち 656 名 (27%) がベースライン時に降圧薬を服用していた。家庭血圧は朝・晩それぞれ平均 26 回測定された。平均 12 年の追跡期間中、412 名が死亡 (うち 139 名が循環器死亡) し、223 名の新規脳卒中発症が観察された。生存分析の結果、朝の家庭血圧レベルは一貫した強い予測因子であった ($P < 0.0008$)。しかし、朝の家庭血圧に基づく VIM は循環器死亡を有意に予測したものの ($P = 0.0048$)、脳卒中には予測しなかった ($P = 0.055$)。続いて変動性指標の有用性をモデルの R 二乗値に基づいて検討したところ、朝の血圧値に基づいた従来のモデルに比べて、VIM を導入することでモデルは 0.08% から 0.88% 改善した。しかし、ARV・MMD を含めたすべての変動性指標で、モデルの改善度は 1% に満たず、非服薬者においては ARV・MMD いずれも有意な予測因子ではなかった。また、晩の家庭血圧に基づいた変動性指標は、すべての指標を通じて R 二乗値が最大でも 0.27% 改善したに過ぎなかった。本結果は、解析に用いる家庭血圧を朝・晩それぞれ最初の 5 回測定に絞った場合も同様であった。

【結論】

地域一般住民において、家庭血圧に基づいた血圧変動性指標は、リスクではあるが血圧平均値を超える有用性を持たなかった。実地臨床ではまず家庭血圧レベルをしっかりと把握し、その上で血圧変動性のリスクを定量的に評価すべきであろうと考えられた。

公表論文要訳 2.

夜間血圧は慢性腎臓病発症の予測因子である：大迫研究

Atsuhiko Kanno, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Miki Hosaka, Hirohito Metoki, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Toshinobu Sato, Yoshio Taguma, Hiroshi Sato, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Night-time blood pressure is associated with the development of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study.

Journal of Hypertension. 31, 2410-2417, 2013.

【目的】

24 時間自由行動下血圧 (ABP) は臓器障害と関連する指標であることが報告されている。しかし、ABP と CKD の関連は明らかではなく、本研究では ABP が慢性腎臓病 (CKD) の進展に寄与しているかどうかを明らかにすることを目的とした。

【方法】

岩手県花巻市大迫町の 40 歳以上の一般地域住民で、ABP の測定を行い、かつベースライン時に CKD のない 843 名 (年齢 62.9 ± 8.1 歳、女性 71.3%、降圧薬服用 23.7%) を対象とした。CKD は蛋白尿陽性かつ/または推定糸球体濾過量 (eGFR) が $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満と定義した。ベースライン ABP と CKD 発症率の関連を、性、年齢、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病既往、脂質異常症既往、脳心血管疾患既往、降圧薬服用、ベースライン時 eGFR、追跡期間中の検診回数、およびベースライン検診の年度で補正を行ったコックス比例ハザードモデルで検討した。

【結果】

平均追跡期間は 8.3 年 [四分位範囲 3.2-13.7 年] であり、220 名が新規に CKD を発症した。ベースラインの昼間および夜間 ABP は、CKD 発症者において $130.0 / 76.7 \text{ mmHg}$ および $113.4 / 64.6 \text{ mmHg}$ 、CKD 非発症者において $127.7 / 75.6 \text{ mmHg}$ および $110.0 / 63.0 \text{ mmHg}$ であった。また、昼間および夜間 ABP 1SD 上昇ごとの CKD 発症のハザード比はそれぞれ、1.13 [95%信頼区間 0.97-1.30]、1.21 [95%信頼区間 1.04-1.39] であった。昼間および夜間 ABP を同時にモデルに投入した場合、夜間 ABP のみが有意な CKD 発症の予測因子であった。

【結論】

夜間 ABP は昼間 ABP に比較して、CKD 発症のよりよい予測因子であった。本研究より、ABP 測定が CKD 発症のリスク評価に有用であることが示唆される。

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asayama K, et al.	Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama.	Hypertension	61	61-69	2013
Kanno A, et al.	Night-time blood pressure is associated with the development of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study.	Journal of Hypertension	31	2410-2417	2013

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
研究協力者 渡邊 至 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。都市部のコホート研究である吹田研究での心血管疾患における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。

最近、腹囲身長比が循環器疾患のスクリーニング指標として有用であることが示されつつあり、本年度は腹囲身長比の循環器疾患予測マーカーとしての意義を年齢階級別・性別に検証した。50-69 歳の男性では腹囲・身長比は循環器疾患、冠動脈疾患の発症リスク上昇と、50-69 歳の女性では脳卒中の発症リスク上昇と有意に関連していた。本研究により腹囲・身長比は日本人の中年男女において循環器疾患発症のハイリスク者を特定するのに有用であること、また、そのカットオフ値は性別、年齢階級別に設定されるべきであることが示唆された。

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、心疾患に比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%に比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以上の基本単位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⁾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。

腹囲と循環器疾患の発症リスクとの関連についても、吹田研究をはじめ、多くのコホート研究が報告しているが⁶⁻⁸⁾、最近、身長の影響を考慮した腹囲の指標として、腹囲を身長で除した腹囲身長比が循環器疾患スクリーニング指標として有用であることが広く示されつつある^{9,10)}。

ただ、腹囲、身長ともに年齢・性別により大きく異なるため、本来、腹囲身長比は年齢階級別・性別に評価することが重要であるが、これまでそのような研究はほとんどない。そこで、本年度は腹囲身長比の循環器疾患の予測マーカーとしての意義を年齢階級別・性別に検証した。

B. 研究方法

1) 対象者

本研究では吹田市住民から無作為に選ばれ、国立循環器病センターでベースライン調査(1989年4月から1994年3月)に参加した者で、冠動脈疾患や脳卒中、追跡不能例、データ欠損などにより除外された者をのぞく5488名(男性2600人、女性2888)を解析対象とした。

2) ベースライン調査

腹囲は立位時に臍レベルで測定し、腹囲

身長比は腹囲を身長で除することにより(腹囲(cm)/身長(cm))により計算した。既往歴・喫煙習慣及び飲酒習慣は、問診により聴取した。

3) 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。

4) 統計解析

Coxの比例ハザードモデルにより性、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣を調整し、循環器疾患(冠動脈疾患と脳卒中)、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞の発症の多変量調整後のハザード比を算出した。

5) 倫理的事項

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。

C. 研究結果

平均約 13.0 年間の追跡期間中に循環器疾患 428 例 (冠動脈疾患 184 例、脳卒中 244 例) を認めた。

50-69 歳の男性では、第 1 四分位を基準とした場合 (腹囲・身長比 0.374-0.475)、総循環器疾患および冠動脈疾患発症での第 4 四分位 (腹囲・身長比 0.537-0.761) のハザード比は、それぞれ 1.82 倍 (95%信頼区間 1.13-2.92)、2.42 倍 (95%信頼区間 1.15-5.12) で、有意にリスクが上昇しており、また、腹囲・身長比は腹囲より統計学的に予測力が高いことも示された。

50-69 歳の女性では、第 1 四分位を基準とした場合 (腹囲・身長比 0.348-0.472)、脳卒中での第 4 四分位 (腹囲・身長比 0.569-0.838) のハザード比は 2.43 倍 (95%信頼区間 1.01-5.85) で、有意にリスクが上昇していた。

追加解析において、第 4 四分位をさらに 2 等分して検討した。その結果、50-69 歳の男性における最も高い区分 (腹囲・身長比 0.561-0.761 以上) では 2.34 (95%信頼区間 1.38-3.97)、70 歳代以上の女性における最も高い区分 (腹囲・身長比 0.647-0.812) では 2.33 (95%信頼区間 1.10-4.94) であった。

D. 考察

50-69 歳代において、男性では腹囲・身長比 0.537 以上であることは循環器疾患、

冠動脈疾患の発症リスク上昇と有意に関連しており、女性では腹囲・身長比 0.569 以上であることは脳卒中の発症リスク上昇と有意に関連していた。また、70 歳代女性においても、腹囲・身長比 0.647 以上と非常に高い範囲では、循環器疾患発症リスクの上昇と有意に関連していた。つまり、腹囲・身長比のカットオフ値 (基準値) は、性別・年齢階級により、異なっていることが示唆された。

また、今回の研究結果は、一般的に用いられている腹囲・身長比のカットオフ値である「0.5」は循環器疾患発症に関してハイリスクの人をスクリーニングするという観点においては低すぎる可能性を示唆している。

E. 結論

腹囲・身長比と循環器疾患発症の関係は年齢階級により異なっており、特に日本人の中年男女において循環器疾患発症のハイリスク者を特定するのに有用であること、また、そのカットオフ値 (基準値) は性別、年齢階級別に設定されるべきであることが示唆された。

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) Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359: 2105-20.
- 7) de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;28:850-6.
- 8) Furukawa Y, Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, et al. The relationship between waist circumference and the risk of stroke and myocardial infarction in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Stroke.* 2010;41:550-3.
- 9) Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.* 2010;23:247-69.
- 10) Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and metaanalysis. *Obes Rev.* 2012;13:275-86.
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
(論文公表)
- 1) Tatsumi Y, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Effect of age on the association between waist-to-height ratio and incidence of cardiovascular disease: the Suita study. *J Epidemiol.* 2013 ;23:351-9.
- 2) Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Koga M, Nakamura S, Nagatsuka K, Minematsu K, Nakagawa M, Miyamoto Y. Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure category: the Suita study. *Stroke.* 2013;44:3537-9
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし