

関連論文要約①

Effect of age on the association between waist-to-height ratio and incidence of cardiovascular disease: the Suita study.

Tatsumi Y, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. *J Epidemiol.* 2013 ;23:351-9.

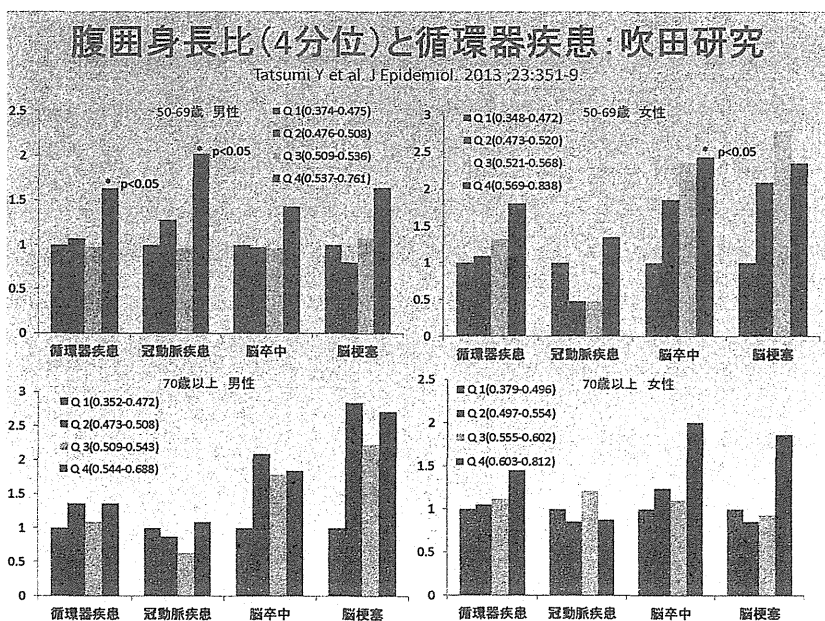
腹囲・身長比と循環器疾患発症の関連に年齢の及ぼす影響—吹田研究—

【目的】腹囲だけでなく、最近、腹囲身長比（WHtR）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る。ただ、WHtR を年齢階級別に検討した研究はほとんどない。そこで、本研究はWHtR の循環器疾患予測マーカーとしての意義を年齢階級別に検証した。

【方法】吹田市住民から無作為に選ばれ、1989～1994年に国立循環器病センターで健診を受診した者で、循環器疾患（冠動脈疾患・脳卒中）の既往のある人などを除く5488名（女2888名、男2600名）を平均13年間追跡した。WHtRは男女別に各四分位で区分し、最低四分位を基準として、ハザード比（HR）を計算した。

【結果】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歳男では、総循環器疾患および冠動脈疾患発症での第4四分位（WHtR 0.537-0.761）のHRは、それぞれ1.82（95%信頼区間（CI）1.13-2.92）、2.42（95% CI 1.15-5.12）であり、また、WHtR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歳女では、脳卒中での第4四分位（WHtR 0.569-0.838）のHRは2.43（95% CI 1.01-5.85）であった。第4四分位をさらに2等分すると、70歳以上女で最高区分（WHtR 0.647-0.812）のHRは2.33（95%CI1.10-4.94）であった。

【結論】WHtRと循環器疾患発症の関係は性別、年齢階級により異なり、日本人の中年男女において循環器疾患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。



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。1961年、1974年、1983年、1993年、2002年に久山町で設定した5集団（40歳以上）の健診・追跡成績を比較し、心血管病とその危険因子の時代的推移について検討した。その結果、高血圧の有病率に大きな時代的变化はなかったが、降圧療法の普及により高血圧者の血圧レベルは有意に低下した。また喫煙率も時代とともに低下した。一方、代謝性危険因子である肥満、糖代謝異常、高コレステロール血症の有病率は時代とともに大きく増加した。脳卒中発症率は、男女とも1960年代から1970年代にかけて大幅に、その後は緩やかに低下した。病型別にみると、男女ともに脳梗塞発症率は全脳卒中発症率と同様のパターンを示した。男性の脳出血発症率は1960年代から1970年代にかけて大きく低下した後に横ばいとなり、女性の脳出血発症率に明らかな時代的变化は認めなかった。一方、急性心筋梗塞発症率は明らかな時代的变化を示さなかったが、80歳以上の超高齢者で近年まで上昇した。次に2007-2008年に実施した家庭血圧測定を含む断面調査の結果から、白衣高血圧（WCHT）、仮面高血圧（MHT）、持続高血圧（SHT）が頸動脈病変に与える影響を検討した。その結果、総頸動脈平均内膜中膜厚（平均IMT）の平均値は、NT群0.67mm、WHT群0.73mm、MHT群0.77mm、SHT群0.77mmで、NT群に比べWHT群、MHT群、SHT群のいずれでも有意に厚かった。この関係は多変量調整後も変わらなかった。また、最大IMT>1mmと頸動脈狭窄を有するオッズ比もWHT群、MHT群、SHT群で有意に高かった。

以上より、日本人の心血管病を制圧するためには高血圧管理の徹底と禁煙に加えて、急増する代謝性危険因子に対する対策が急務である。またWCHTは無害とは言い切れず、現在の高血圧治療ガイドラインが推奨するように、生活習慣の改善と注意深い経過観察が必要であることが示唆される。

A. 研究目的

久山町研究の目的は、日本人の心血管病危険因子を明らかにし、その予防に有

用なエビデンスを提供することである。

本年度は、久山町の疫学調査の成績を用いて、心血管病とその危険因子の時代

的推移について検討した。また、断面調査の成績から白衣高血圧 (WCHT)、仮面高血圧 (MHT) および持続高血圧 (SHT) と頸動脈病変との関連を検討した。

B. 研究方法

1. 心血管病とその危険因子の時代的推移

1961年、1974年、1983年、1993年、2002年に、福岡県久山町の循環器健診を受診した40歳以上の住民から脳卒中および虚血性心疾患の既発症者を除いた者をそれぞれ1960年代 (1,618名)、1970年代 (2,038名)、1980年代 (2,459名)、1990年代 (1,983名)、2000年代 (3,108名) の集団とした。これら5集団の追跡開始時における主な心血管病危険因子の年齢調整有病率を算出し、その時代的推移を検討した。さらに5集団を各々7年間追跡した成績を比較し、心血管病 (脳卒中および急性心筋梗塞) 発症率の時代的推移を検証した。

2. 白衣高血圧および仮面高血圧と頸動脈病変との関連

2007-2008年に40歳以上の久山町住民を対象として家庭血圧測定を含む循環器健診を実施した (受診率78%)。このうち、朝の家庭血圧を3日以上測定し、頸動脈エコー検査を受けた2,915名を本研究の対象とした。健診時血圧は、自動血圧計 (BP203RVIII、オムロンコーリン社) を用いて座位で3回測定し、その平均値を解析に用いた。家庭血圧は、朝 (起床後1時間以内の排尿後かつ朝食前かつ服薬前)、上腕型家庭血圧計 (HEM-

7080IC、オムロン社) を用いて座位で3回測定し、その平均値を解析に用いた。高血圧は、健診血圧では140/90mmHg以上、家庭血圧では135/85mmHg以上とした。健診血圧と家庭血圧の血圧レベルを用いて対象者を正常血圧 (NT) 群、WCHT群、仮MHT群、SHT群の4群に分類した。

頸動脈病変は、SSA-550A (東芝メディカル社) を用いて評価した。総頸動脈長軸像において、内頸動脈分岐部から心臓側2cmにわたる後壁内膜中膜複合体肥厚 (IMT) の平均値を自動計測し、左右の平均値 (平均IMT) を解析に用いた。また短軸像において頸動脈における最大IMTを計測した。狭窄を有する例ではEuropean Carotid Surgery Trail (ECST) 法を用いて径狭窄率を計測し、径狭窄率30%以上を狭窄性病変ありと定義した。

(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、対象者の個人情報へ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. 心血管病とその危険因子の時代的推移

主な心血管病危険因子の年齢調整有病率の時代的推移をみた (表1)。心血管病の最大の危険因子である高血圧の有病

率は、男性では1961年の38.4%から2002年の41.3%までほとんど変化がなく、女性では35.9%から30.8%へと減少傾向にあるも大きな変化ではなかった。一方、降圧薬服用者の割合は1961年には男女とも約2%であったが、時代とともに増加し2002年には男性17.5%、女性16.2%となった。この間に、高血圧者の収縮期血圧の平均値は男性では161 mmHgから148 mmHgへ、女性では163 mmHgから149 mmHgへと大幅に低下した。

これに対し、肥満の有病率は男性では1961年の7.0%から2002年の29.2%に、女性ではそれぞれ12.9%から23.8%に増加した。同様に、糖代謝異常（糖尿病および前糖尿病状態を含む）の有病率は、男性では11.6%から54.0%に、女性では4.8%から35.1%に、高コレステロール血症の有病率は男性では2.8%から22.2%に、女性では6.6%から35.3%に、それぞれ大幅に増加した。

喫煙率は男性では75.0%から47.4%へ、女性で16.6%から8.5%へと有意に低下した。飲酒率は男性では70%前後で大きな変化はなかったが、女性では1961年の8.3%から2002年の29.3%まで増加した。

年齢調整後の心血管病発症率の時代的推移を脳卒中と急性心筋梗塞に分けて検討した（表2）。脳卒中全体の発症率（対1,000人年）は、男性では1960年代の14.34から1970年代の6.99にかけて半減したもののその後は低下の程度が鈍化し、2000年代では4.22となった。同様に、女性の脳卒中発症率は1960年代の7.19から1970年代の4.07にかけて大幅に低下し、その後は緩やかに低下した。脳卒中を病

型別にみると、男女ともに脳梗塞発症率は全脳卒中発症率と同様のパターンを示した。男性の脳出血発症率は1960年代から1970年代にかけて大きく低下した。しかし、男性では1980年代以降、女性では調査期間を通じて脳出血発症率に明らかな変化は認めなかった。脳卒中発症率を年齢階級別にみると、特に高齢者で時代とともに低下した（図1）。

急性心筋梗塞発症率（対1,000人年）は、男性では1960年代の1.93から2000年代の1.44まで、女性ではそれぞれ0.78から0.50まで有意な時代的变化を示さなかった（表2）。急性心筋梗塞発症率を年齢階級別にみると、40-79歳の年齢層における発症率には大きな時代的变化はなかったが、80歳以上の超高齢者の発症率は1960年代から1990年代にかけて増加しその後は変化しなかった（図1）。

2. 白衣高血圧および仮面高血圧と頸動脈病変との関連

対象者のうち1,374名（47%）がNT群、200名（7%）がWHT群、639名（22%）がMHT群、702名（24%）がSHT群に分類された。総頸動脈平均IMTの平均値は、NT群0.67mm、WHT群0.73mm、MHT群0.77mm、SHT群0.77mmで、NT群に比べてWHT群、MHT群およびSHT群で有意に厚かった（ $p<0.01$ ）。最大IMTの平均値はWHT群1.31mm、MHT群1.36mm、SHT群1.38mmで、いずれもNT群の1.07mmに比べて有意に厚かった（ $p<0.01$ ）。これらの関係は、糖尿病、血清総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、body mass index、喫煙、飲酒、運動習慣、降圧薬

服用を調整しても変わらなかった（図2）。

最大IMT>1mmとなるオッズ比（性・年齢調整）は、NT群を基準にするとWHT群で2.0、MHT群で1.6、SHT群で1.6といずれも有意に高かった（ $p<0.01$ ）。性・年齢調整後の頸動脈狭窄を有するリスクは、NT群に比べてWHT群で2.4倍、MHT群で2.0倍、SHT群で3.0倍と有意に上昇していた（ $p<0.01$ ）。これらの関係は、多変量調整後も変わらなかった（図3）。また、降圧薬服用の有無で層別しても同様の結果が得られた。

D. 考察

1. 心血管病とその危険因子の時代的推移

わが国の地域住民では、高血圧の有病率に大きな変化はなかったものの、降圧療法の普及により高血圧者の血圧コントロールは明らかに改善し、また喫煙率も時代とともに低下した。しかし、2002年の健診でも高血圧者における収縮期血圧の平均値は140 mmHgを超えており、高血圧者の過半数は良好な血圧コントロールを達成できていない状況にあった。一方、代謝性危険因子である肥満、糖代謝異常、高コレステロール血症が時代とともに大きく増加し、食生活の欧米化や自家用車の普及に伴う運動不足の蔓延など、生活習慣の変化が影響していることがうかがえる。

心血管病危険因子と脳卒中発症率の時代的推移を合わせて考えると、高血圧者の血圧コントロールの改善と喫煙率の低下が特に1960年代から1970年代にかけて

の脳梗塞発症率低下につながったといえる。一方、心筋梗塞発症率に明らかな時代的变化は認めなかった。しかし、年齢階級別にみると時代とともに超高齢者でその発症リスクが近年まで増大していた。わが国では、1970年代以降高血圧治療が普及するとともに喫煙率が減少したが、反対に肥満、脂質異常症、糖尿病などの代謝性疾患が急増した。高血圧管理と禁煙の予防効果をこれら代謝性疾患の増加が打ち消したことにより、最近の集団で脳梗塞発症率の低下が鈍化し心筋梗塞発症率が時代的に変化しなかったと推定される。時代とともに超高齢者で心筋梗塞発症率が増加した理由としては、近年高血圧管理や禁煙の普及によって動脈硬化を有する者が高齢まで生存するようになったが、その高齢層で高血圧管理が不十分であることや代謝性疾患が増加したことにより、心筋梗塞のリスクが増加した可能性がある。

2. 白衣高血圧および仮面高血圧と頸動脈病変との関連

久山町の地域住民を対象とした横断研究では、WCHT群は、MHT群およびSHT群と同様に、NT群と比較して頸動脈肥厚あるいは狭窄のリスクが大きかった。これまでいくつかの観察研究が、WCHTと頸動脈動脈硬化病変との関連があると報告している。しかし、その多くが医療機関での検討や少数例での検討であり、地域住民を対象とした大規模な調査結果はほとんどない。日本の地域住民を対象とした数少ない研究のひとつとして大迫研究があるが、55歳以上の地域住民812名を対象

とした検討で、NT群に比べWCHT群で有意な頸動脈IMTの肥厚は認められなかった。一方、今回の我々の検討は、40歳以上の地域住民約3,000人を対象とした検討であり、WCHT群において有意な頸動脈のIMT肥厚および狭窄を認めた。これまでの多くの追跡研究でWCHTと心血管病の関連を示すことができなかった理由として、WCHT群の人数が少なかったことが可能性として挙げられる。

また、本研究のMHT群およびSHT群では、NT群に比べ頸動脈動脈硬化病変のリスクが高かった。これらは過去の報告と一致している。

E. 結論

久山町の地域住民における脳卒中発症率は、1970年代から1980年代にかけて大きく減少したが、その後低下率が鈍化した。一方、心筋梗塞発症率に時代的变化は認めなかった。日本人の心血管病を制圧するためには高血圧管理や禁煙に加えて、急増する代謝性危険因子に対する対策が急務である。

WCHT群では、MHT群およびSHT群と同様に頸動脈肥厚あるいは狭窄のリスクが高かった。WCHTは無害とは言い切れず、現在の高血圧治療ガイドラインが推奨するように、生活習慣の改善と注意深い経過観察が必要であることが示唆される。

参考文献

1. Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M,

Kitazono T, Kiyohara Y. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation*. 128: 1198-1205, 2013.

2. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, Yonemoto K, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y. White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study. *Stroke*. 44: 1512-1517, 2013.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation*. 128: 1198-1205, 2013.
2. Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D, Matsumoto T, Kitazono T, Kiyohara Y. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the

- Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol.* 12: 164-171, 2013.
3. Ninomiya T, Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Ozawa M, Yoshida D, Ohara T, Kishimoto H, Mukai N, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *Atherosclerosis.* 231: 261-267, 2013.
 4. 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. *J Hypertens.* 31: 477-483, 2013.
 5. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Ikeda F, Mukai N, Tsuruya K, Oda Y, Kitazono T, Kiyohara Y. Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama Study. *Am Heart J.* 165: 932-938, 2013.
 6. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, Yonemoto K, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y. White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study. *Stroke.* 44: 1512-1517, 2013.
 7. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Onimaru M, Fujii H, Itabe H, Nakashima Y, Sueishi K, Tsuruya K, Oda Y, Kitazono T, Kiyohara Y. Chronic kidney disease is associated with neovascularization and intraplaque hemorrhage in coronary atherosclerosis in elders: results from the Hisayama Study. *Kidney Int.* 84: 373-380, 2013.
 8. Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Hata J, Iwase M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y. Angiopoiectin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care.* 36: 98-100, 2013.
 9. Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, Ozawa M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y. Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabet Med.* 30: 1487-1494, 2013.
 10. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr.* 97: 1076-1082, 2013.

2. 学会発表

1. Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in stroke, coronary heart disease, and cardiovascular risk factors during the past half century in a Japanese community: the Hisayama Study, 1961-2009. 22th European Stroke Conference, London, United Kingdom, 2013. 5
2. 二宮利治, 清原 裕. 高血圧症が動脈硬化性疾患発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第36回日本高血圧学会総会, 大阪市, 2013. 10
3. 福原正代, 有馬久富, 二宮利治, 秦 淳, 平川洋一郎, 米本孝二, 松村 潔, 北園孝成, 清原 裕. 一般住民における随時血圧、家庭血圧および中心血圧と頸動脈病変との関連: 久山町研究. 第36回日本高血圧学会総会、大阪市、2013. 10
4. 坂田智子, 二宮利治, 福原正代, 秦 淳, 松村 潔, 北園孝成, 清原 裕. 一般住民における起床時および就床前家庭血圧と内膜中膜複合体厚との関連: 久山町研究. 第36回日本高血圧学会総会, 大阪市, 2013. 10

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

表1 心血管病危険因子の有病率・平均値の時代的推移. 久山町5集団, 40歳以上, 年齢調整

	1961年	1974年	1983年	1993年	2002年	傾向性P
男性						
対象者数(人)	705	855	1048	747	1305	
高血圧(%)	38.4	43.1	47.7	43.7	41.3	0.71
降圧薬服用(%)	2.0	8.4	10.9	14.7	17.5	<0.001
高血圧者の収縮期血圧(mmHg)	161	157	152	152	148	<0.001
高血圧者の拡張期血圧(mmHg)	91	90	92	88	89	0.01
肥満(%)	7.0	11.6	20.2	26.7	29.2	<0.001
糖代謝異常(%)	11.6	14.1	14.3	29.9	54.0	<0.001
高コレステロール血症(%)	2.8	12.2	23.0	25.2	22.2	<0.001
現在の喫煙(%)	75.0	73.3	57.2	47.0	47.4	<0.001
現在の飲酒(%)	69.6	63.8	65.2	64.6	71.8	0.004
女性						
対象者数(人)	913	1183	1411	1236	1803	
高血圧(%)	35.9	40.1	41.2	34.6	30.8	<0.001
降圧薬服用(%)	2.1	7.4	11.5	15.2	16.2	<0.001
高血圧者の収縮期血圧(mmHg)	163	161	155	155	149	<0.001
高血圧者の拡張期血圧(mmHg)	88	87	87	84	86	<0.001
肥満(%)	12.9	21.5	23.5	26.2	23.8	<0.001
糖代謝異常(%)	4.8	7.9	7.0	21.0	35.1	<0.001
高コレステロール血症(%)	6.6	19.9	33.5	35.7	35.3	<0.001
現在の喫煙(%)	16.6	10.2	7.4	4.6	8.5	<0.001
現在の飲酒(%)	8.3	5.7	7.8	12.9	29.3	<0.001

高血圧: 血圧140/90 mmHg以上または降圧薬服用. 肥満: body mass index 25 kg/m²以上. 糖代謝異常: 糖尿病または前糖尿病状態. 高コレステロール血症: 総コレステロール 220 mg/dl以上.

表2 心血管病発症率の時代的推移. 久山町5集団, 40歳以上, 各7年追跡, 年齢調整

	1961~1968年	1974~1981年	1983~1990年	1993~2000年	2002~2009年	傾向性P
男性						
対象者数(人)	705	855	1048	747	1305	
発症率						
全脳卒中	14.34	6.99	5.45	4.38	4.22	<0.001
脳梗塞	9.50	5.61	4.33	2.51	2.70	<0.001
脳出血	3.75	1.38	1.00	0.58	1.04	<0.001
くも膜下出血	0.70	0.00	0.12	1.29	0.41	0.87
急性心筋梗塞	1.93	2.30	1.51	0.73	1.44	0.90
女性						
対象者数(人)	913	1183	1411	1236	1803	
発症率						
全脳卒中	7.19	4.07	4.29	3.76	2.12	<0.001
脳梗塞	5.31	2.87	2.99	2.75	1.45	<0.001
脳出血	0.78	0.48	0.69	0.64	0.35	0.40
くも膜下出血	0.84	0.72	0.60	0.37	0.32	0.05
急性心筋梗塞	0.78	0.57	0.93	0.52	0.50	0.23

発症率は対1,000人年.

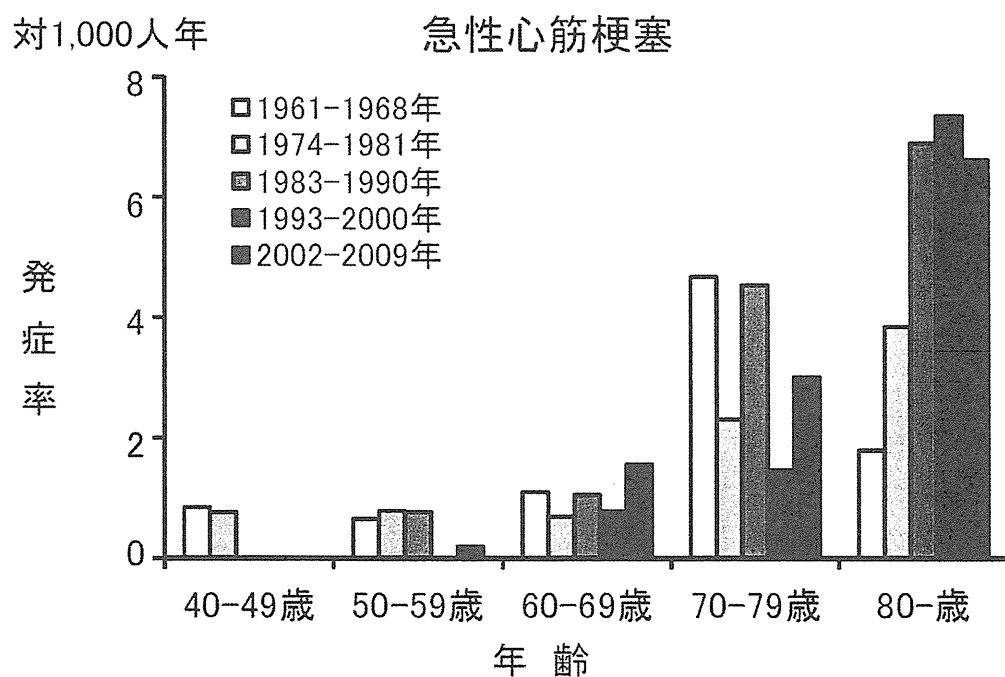
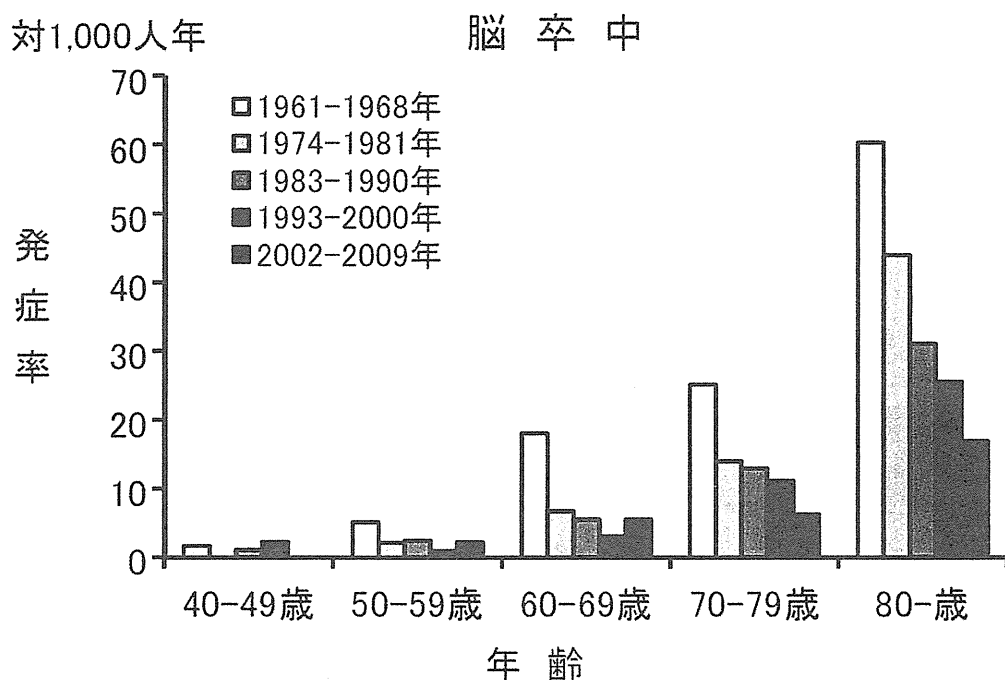


図1. 年齢階級別にみた心血管病発症率の時代的推移
久山町5集団, 40歳以上, 追跡各7年

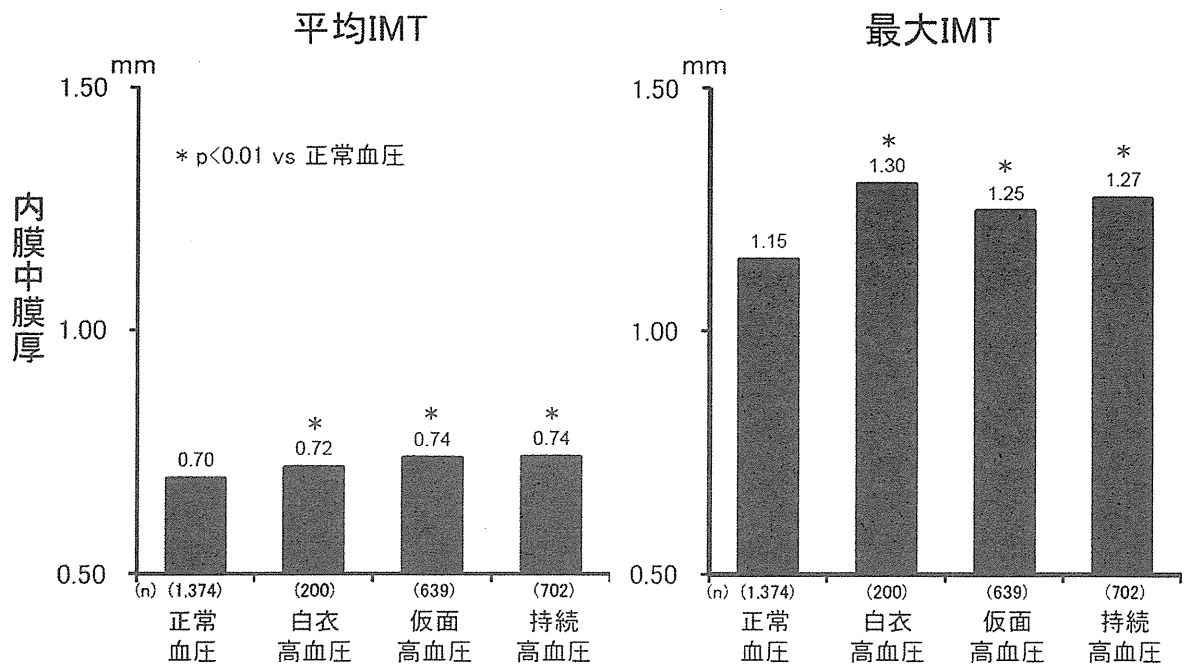


図2. 血圧分類別にみた頸動脈の内膜中膜厚 (IMT)

久山町 2,915名, 40歳以上, 2007-2008年, 多変量調整

調整因子: 性, 年齢, 糖尿病, BMI, 総コレステロール, HDLコレステロール, 喫煙, 飲酒, 余暇の運動, 降圧薬服用, 高脂血症治療薬服用

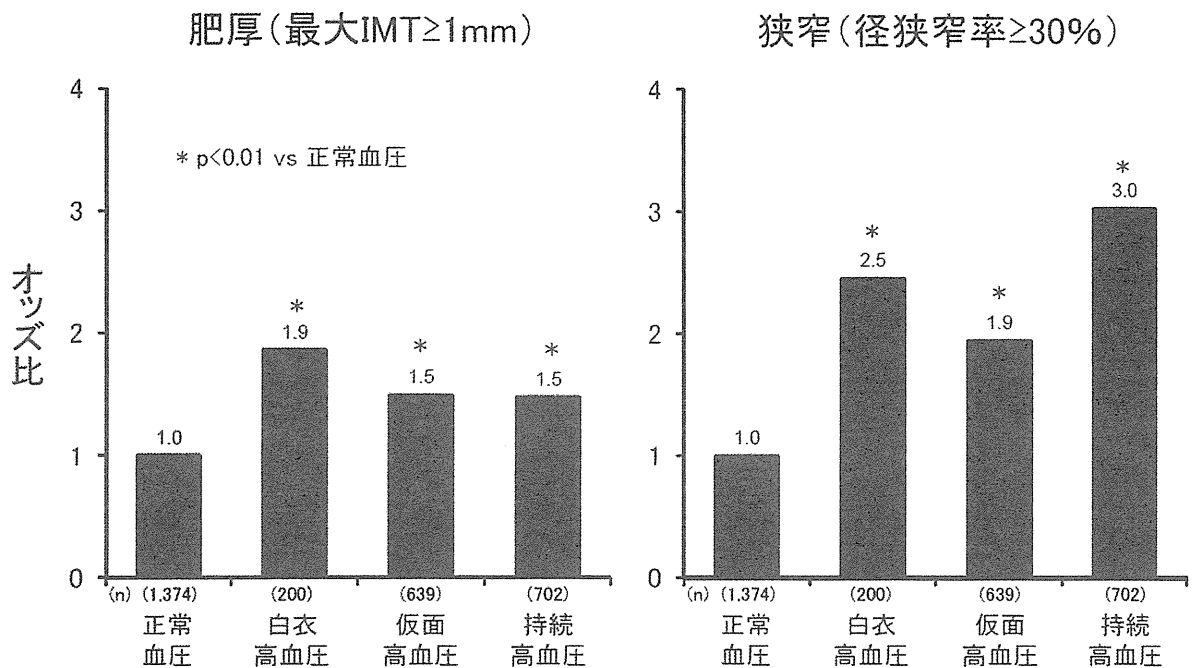


図3. 血圧分類別にみた頸動脈肥厚と狭窄のオッズ比

久山町 2,915名, 40歳以上, 2007-2008年, 多変量調整

調整因子: 性, 年齢, 糖尿病, BMI, 総コレステロール, HDLコレステロール, 喫煙, 飲酒, 余暇の運動, 降圧薬服用, 高脂血症治療薬服用

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
Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y.	Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half century data from the Hisayama Study (1961-2009).	Circulation.	128	1198-1205	2013
Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D, Matsumoto T, Kitazono T, Kiyohara Y.	Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Cardiovasc Diabetol.	12	164-171	2013
Ninomiya T, Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Ozawa M, Yoshida D, Ohara T, Kishimoto H, Mukai N, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y.	Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study.	Atherosclerosis.	231	261-267	2013
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.	J Hypertens.	31	477-483	2013
Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Ikeda F, Mukai N, Tsuruya K, Oda Y, Kitazono T, Kiyohara Y.	Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama Study.	Am Heart J.	165	932-938	2013

Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, Yonemoto K, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y.	White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study.	Stroke.	44	1512-1517	2013
Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Onimaru M, Fujii H, Itabe H, Nakashima Y, Sueishi K, Tsuruya K, Oda Y, Kitazono T, Kiyohara Y.	Chronic kidney disease is associated with neovascularization and intraplaque hemorrhage in coronary atherosclerosis in elders: results from the Hisayama Study.	Kidney Int.	84	373-380	2013
Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Hata J, Iwase M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y.	Angiopietin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Diabetes Care.	36	98-100	2013
Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, Ozawa M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y.	Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study.	Diabet Med.	30	1487-1494	2013
Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y.	Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study.	Am J Clin Nutr.	97	1076-1082	2013

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（H23-循環器等（生習）一般-005）」分担研究報告書

5. 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：北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）

研究分担者	斎藤 重幸	所属	札幌医科大学保健医療学部・教授
研究協力者	大西 浩文	所属	札幌医科大学医学部・准教授
研究協力者	赤坂 憲	所属	札幌医科大学医学部・助教
研究協力者	古橋 真人	所属	札幌医科大学医学部・助教

要旨

腹部肥満を介してインスリン抵抗性及びメタボリックシンドロームが発症する機序に関する新規分子マーカーとして FABP に注目し、地域一般住民を対象にその有用性を検討した。無治療の健診受診者の対象において、FABP1～5 濃度は腎機能に影響を受けるものの、それぞれの FABP が発現する臓器の障害と関連することが示された。また、FABP ファミリーの中で FABP 4 濃度が最も高い血中濃度を有し、かつ最も強くメタボリックマーカーと相関を認め、肥満度などの既知の因子とは独立したインスリン抵抗性の規定因子であることが示された。FABP 4 はアディポサイトカインとしてメタボリックシンドロームの病態に係わり、高 FABP 4 血症が将来のメタボリックシンドロームや心血管イベントの発症の一要因となる可能性が示唆された。

A.目的

メタボリックシンドロームは内蔵脂肪蓄積型肥満（腹部肥満）あるいはインスリン抵抗性を基盤とした動脈硬化危険因子が集積する動脈硬化易発症状態である。既存の高血圧、糖尿病、高 LDL コレステロール血症など古典危険因子の管理が虚血性心疾患を始めとする動脈硬化疾患の予防に寄与することが多くの大規模臨床試験により明らかにされている。しかしながらこうした大規模臨床試験で示される危険因子管理効果は対照群に比べて最大でも 50%程度の相対危険の低下であり、また既存の危険因

子を保持しない動脈硬化疾患発症例は少なく、日本人では顕性の糖尿病や脂質代謝異常を示さない心筋梗塞例は検挙に違がない。したがって本邦では糖尿病や脂質異常症の非顕性からごく軽症例での脂質異常、糖代謝異常、血圧上昇とそれらの集積が動脈硬化性疾患予防の新たなターゲットになると考えられる。本研究では一般住民を対象とした横断研究より代謝関連分子マーカーの変化と糖代謝異常、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、血圧上昇への関与を明らかにし、インスリン抵抗性、腹部肥満、メタボ

リックシンドローム発症の効率的に予測するマーカーとして脂肪酸結合タンパク (fatty acid binding protein、FABP) に着目し、新規バイオマーカーとしての可能性について検討を行った。

B. 研究方法

2011年の住民検診を受診した端野町・壮瞥町の住民のうち薬剤の影響を除外するため、高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療を受けている者を除外した296名(男性122名、女性174名、平均年齢60、4歳)を対象とし、身長、体重、血圧値を測定、早朝空腹時採血を行った。測定項目は、血糖値 (Glu)、総コレステロール値 (TC)、中性脂肪値 (TG)、HDL コレステロール値 (HDL)、血清クレアチニン値 (Cr)、血漿インスリン値 (Ins)、AST 値、ALT 値、BNP 値、高感度 CRP 値に加え、血清 FABP1-5 濃度は CIMIC 社 (FABP 1)、Hycult Biotech 社 (FABP 2)、DS Pharma Biomedical 社 (FABP 3)、Biovendor R &D 社 (FABP 4)、USCN Life Science 社 (FABP 5) の ELIZA キットを用いて測定した。LDL コレステロール値 (LDL) を Friedewald 式により求めた。更に推定糸球体濾過値 (estimated glomerular Filtration rate : eGFR) とインスリン抵抗性の指標である HOMA-R を次の計算式から算出した。 $eGFR (ml/min/1.73m^2) = 194 \times \text{クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$ (if female)、 $HOMA-R = \text{インスリン値} (\mu U/ml) \times \text{血糖値} (mg/dl) \div 405$ 。血圧は安静座位で2回測定し、その平均値を用いた。身長、体重から Body Mass Index (BMI) を算定した。統計分析は、JMP

(バージョン 7 SAS 研究所、ケアリー、NC (米国)) を用いた。

以上の研究計画とその実施については全員より筆式の研究協力におけるイン札幌医科大学倫理委員会の承認を受け、研究対象者フォードコンセントを得ている。

C. 研究結果

(1) 血清FABP1~5濃度

対象の296名(男性122名、女性174名)で年齢、血圧、eGFR、BNP 値に男女差は認めなかった。TC、HDL、LDLは男性に比べて女性で有意に高値であった、一方、BMI や腹囲、Glu、Ins、HOMA-R、Cr、AST、ALT、高感度 CRP 値は女性に比べて男性で高値であった。FABP のアイソフォームの血中濃度の平均値はFABP1(男、女:3.4、3.3ng/ml)、FABP2(男、女:0.30、0.27ng/ml)、FABP3(男、女:3.5、3.9ng/ml)、FABP4(男、女:10.0、13.3ng/ml)、FABP5(男、女:1.8、1.7ng/ml)であった(図1)。FABP1~5のFABPファミリー中でFABP4濃度が最も高値で、かつFABP4濃度のみ男女差を認め、他の脂肪細胞由来のアディポカインであるアディポネタチンやレプチンなどの血中濃度と同様に男性に比して女性で有意に高値であった。

(2) 血清 FABP 1~5 濃度との相関パラメーター

対数変換後の FABP1~5 濃度と各種パラメーターとの単回帰分析の結果を table 1 に示す。FABP1~5 濃度のすべてが腎機能の指標である eGFR と負の相関を認めた。FABP1濃度は年齢、収縮期血圧、TG、AST、ALT、BNP と正相関を認めた。FABP2濃度はeGFR以外に有意な相関関係を示さ

なかった。FABP 3 濃度は年齢、血圧、BNP と正相関を示した。FABP 4 濃度は HDL と負に、年齢、BMI、腹囲、血圧、BNP、TC、LDL、TG、Glu、Ins、HOMA-R、BNP 高感度、CRP と正に相関した。FABP 5 濃度は年齢、腹囲、収縮期血圧、AST、ALT、BNP、Glu、HOMA-R と正相関を示した。FABP1~5 濃度に対する重回帰分析の結果を table2 に示す、それぞれの FABP アイソフォーム濃度に対する独立した説明変数として、FABP 1 濃度に対しては ALT が、FABP 2 濃度と FABP 3 濃度に対しては eGFR が、FABP 4 濃度に対しては年齢、性別、腹囲、eGFR が、FABP 5 濃度に対しては年齢と eGFR が採択された。単回帰及び重回帰分析の結果から、FABP 1~5 の中で FABP 4 濃度は最も強くメタボリックマーカーと関連を認めた。

(3)地域一般住民におけるメタボリックマーカーとしての血清 FABP 4 濃度
血清 FABP4 濃度はインスリン抵抗性の指標である HOMA-R と有意に正相関を示した ($r=0.32$, $p<0.001$) (図 2)、FABP 4 濃度は男女差を認める事より、男女別に検討したところ全対象と同様に男性 ($r=0.40$, $p<0.001$)、女性 ($r=0.38$, $p<0.001$) とも HOMA-R と有意に正相関を示した (table3)。HOMA-R は HDL と負の、年齢、BMI、腹囲、血圧、LDL、TG、高感度 CRP と正の相関を認めた。交絡因子を考慮するために HOMA-R に対する重回帰分析を行ったところ、年齢、性別、腹囲、収縮期血圧、HDL、高感度 CRP で補正しても、血清 FABP 4 濃度は HOMA-R に対する独立した説明変数として採択された (table4)。

D. 考察

本検討で FABP 1 濃度は AST や ALT と相関を認めた。特に ALT は肝細胞傷害の良いマーカーとされているが、分子量が 96kDa と比較的大きく、ゆっくりとした細胞傷害を反映すると考えられる。肝移植患者での検討から拒絶反応による肝細胞傷害時に血清 FABP 1 濃度は ALT より早くかつダイナミックに推移したとの報告があり、血清 FABP 1 濃度がより感度の良い肝細胞傷害マーカーであることが示唆されている。本研究では健診受診者でかつ薬物療法を受けていない者が対象で、AST や ALT 値は正常範囲内であった、このような対象においても FABP 1 は非常に感度の良い肝障害マーカーとなることが推察された。FABP 1 欠損マウスの検討では肝臓は形態的異常を認めず野生型と比べ体重に著変なく、肝臓での脂肪酸の取りこみの低下を認めるものの、血中の TG や脂肪酸濃度に差は認められないことが報告されている。また、高脂肪食負荷の検討は報告者によって結果に差があり一定の見解が得られていない。本研究では FABP 1 濃度と TG 値に弱い正相関を認めたのみであった。また、FABP 1 濃度は血圧や BNP と正相関を示した。本検討での対象では心不全患者が除外されていると考えられるが、潜在的な右心不全に伴う軽度な肝臓のうっ血が関与している可能性は否定できない。

FABP2 の Ala54Thr 遺伝子多型が肥満や 2 型糖尿病の有病率が非常に高いピマインディアンのインスリン抵抗性と関連することが報告された。しかしながら、その後様々な対象で検討されたが、人種により結果が一致していない。本研究では、FABP 2 濃度は測定した FABP アイソフォームのうち最も低い濃

度でeGFR以外に糖脂質マーカーを含めた他の因子と相関を認めなかった。また腸の傷害時にFABP 2濃度の上昇が報告されているが、今回の検討で他に交絡する因子が認められなかった事は消化管の傷害時のマーカーとして非常に有用である可能性が示唆される。

(3) FABP3 (H-FABP)

FABP 3は心筋に多く存在し、心筋障害時に血中に放出されることから、特に急性心筋梗塞の早期心筋傷害のマーカーとして臨床応用されている。本研究ではFABP 3濃度が血圧及びBNPと正に、eGFRと負に相関を認めしたが、重回帰分析ではeGFRのみが有意な説明変数として採択された。この事は、FABP 3と血圧やBNPとの関連は腎機能低下を介することが推察される。しかしながら、最近の報告では無症候性の一般住民の約20%に左室拡張能障害を有することが示されており、この心機能障害を反映している可能性も否定できない。

FABP 4 欠損マウスを用いた検討から、FABP4 は脂肪細胞とマクロファージのそれぞれにおいて代謝-炎症反応を統合してメタボリックシンドロームの進展に重要な役割を果たすことが報告されている。FABP 4 の欠損により遺伝および高脂肪食由来の肥満モデルでインスリン抵抗性が改善し、動脈硬化モデルとの配合ラットではプラーク形成が抑制されることが示されている。これらの所見から FABP 4 は新規の薬物治療のターゲットになる可能性が示唆され、実際にマウスにおいて糖尿病及び動脈硬化の治療薬としてFABP 4 特異的阻害薬の有効性が報告されている。FABP 4 はアミノ酸配列上明らかなシグナルペプチドを持たないため、非分泌タンパク質と考え

られていたが、最近 FABP 4 が脂肪細胞から分泌されることが報告され、その血中濃度が肥満、糖尿病、高血圧、動脈硬化など様々なメタボリックシンドロームの病態と関連する可能性が示されている。今回の端野・壮瞥町研究における無治療の健診受診者の断面研究では、FABP 4 濃度は既報と同様に性差を認め女性で高値であった。これはアディポネクチンやレプチンと同様で、脂肪量に関連することが示唆される。また FABP 4 濃度は肥満度、インスリン抵抗性、脂質異常、血圧と関連を認めた。更に FABP 4 濃度は既知の因子とは独立したインスリン抵抗性の関連因子であることが示された。このことは無治療の一般住民においても FABP 4 濃度の上昇がインスリン抵抗性や肥満の病因によるイベントに対する早期マーカーとなる可能性を示唆するものである。今回の対象は動脈硬化疾患発症前の一般住民であり、FABP 4 がインスリン抵抗性の増悪を介して危険因子集積と動脈硬化性疾患進展に関与している可能性も示唆される。インスリン抵抗性の指標としてのカットオフ値の設定も含め、今後更なる検討を要すると思われる。我々は以前、本態性高血圧患者を対象にした検討において、FABP 4 濃度が正常血圧者と比べて有意に高値を示し、肥満度、インスリン抵抗性及び血圧が FABP4 濃度の独立した規定因子であることを報告した。更に本態性高血圧の家族歴を有する若年正常血圧者での検討では、家族歴を有さない群と比べてインスリン感受性が低く、FABP 4 濃度が有意に高値であった。これらのことから、本態性高血圧発症の以前からインスリン抵抗性が存在し、その機序として FABP4 濃度の上

昇が一部関与している可能性が示唆される。最近、FABP 4 がアディポカインとして少なくとも肝臓での糖新生を先進させ、インスリン抵抗性の形成に関与することが報告された。また我々は、既に動脈硬化が形成されている狭心症患者での検討において、冠動脈造影における冠動脈狭窄スコアと FABP 4 濃度が有意に正相関を示すことを確認している。更に動脈硬化が著明に進行している慢性腎不全透析患者を対象においては、FABP 4 濃度高値群が低値者に比べ 7 年間の追跡期間における心血管事故による死亡率が有意に高値であった。FABP4 濃度はメタリックシンドロームおよび動脈硬化と密接に関与し、新規分子マーカーとして有用であることが推察され、単にメタリックマーカーとしてのみではなく予後規定因子になる可能性も示唆される。FABP 5 は皮膚の表皮細胞に高発現しているが、その他に脂肪細胞、マクロファージ、肝臓、心臓にも発現することが報告されている。FABP5 欠損マウスはマイルドにインスリン感受性が増加し、脂肪組織特異的過剰発現マウスでは逆にインスリン感受性が低下することが報告されている。また、マクロファージの FABP 5 は動脈硬化進展に関連する事も示されている。本研究では FABP 4 濃度ほど強くないものの FABP 5 濃度が腹囲および HOMA-R と正相関しメタリックマーカーとしての有用性が確認された。その他、AST と ALT とも相関し、肝障害との関連も示唆された。これまで肝臓における FABP 5 の役割がいくつか指摘されている、FABP5 の欠損により胎生期の肝臓で FABP3 が代償的に高発現することが報告されている。また、動脈硬化モ

デルである LDL-R 欠損マウスに高 TC 食を負荷することにより肝臓で肝臓型 FABP である FABP1 ではなく FABP 5 の発現が増加することが示されている。また、FABP 5 欠損マウスの肝臓は形態的に野生型と著変を認めなかったが、FABP 5 の肝臓での何らかの役割が示唆される。肝細胞障害時の FABP 1 濃度と FABP 5 濃度の上昇に差があるかについては不明であり、今後の検討が望まれる。

E. 結論

腹部肥満を介してインスリン抵抗性及びメタリックシンドロームが発症する機序に関与する新規分子マーカーとして FABP に注目し、地域一般住民を対象にその有用性を検討した。無治療の健診受診者の対象において、FABP1~5 濃度は腎機能に影響を受けるものの、それぞれの FABP が発現する臓器の障害と関連することが示された。また、FABP ファミリーの中で FABP 4 濃度が最も高い血中濃度を有し、かつ最も強くメタリックマーカーと相関を認め、肥満度などの既知の因子とは独立したインスリン抵抗性の規定因子であることが示された。FABP 4 はアディポサイトカインとしてメタリックシンドロームの病態に係わり、高 FABP 4 血症が将来のメタボリックシンドロームや心血管イベントの発症の一要因となる可能性が示唆された。

参考文献

1. Yoshihara M, Akasaka H, Ohnishi H, Miki T, Furukawa T, Saitoh S, Miura T. Glucagon-Like Peptide-1 Secretory Function as an Independent Determinant

of Blood Pressure: Analysis in the Tanno-Sobetsu Study. PLoS ONE 8(7): e67578. 1-8. doi:10.1371/journal.pone.0067578. 2013.

2. Ishimura S, Furuhashi M, Watanabe Y, Hoshina K, Fuseya T, Mita T, Okazaki Y, Koyama M, Tanaka M, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Miura T. Circulating levels of fatty acid-binding protein family and metabolic phenotype in the general population. PLoS ONE 8(11): e81318, 1-7.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

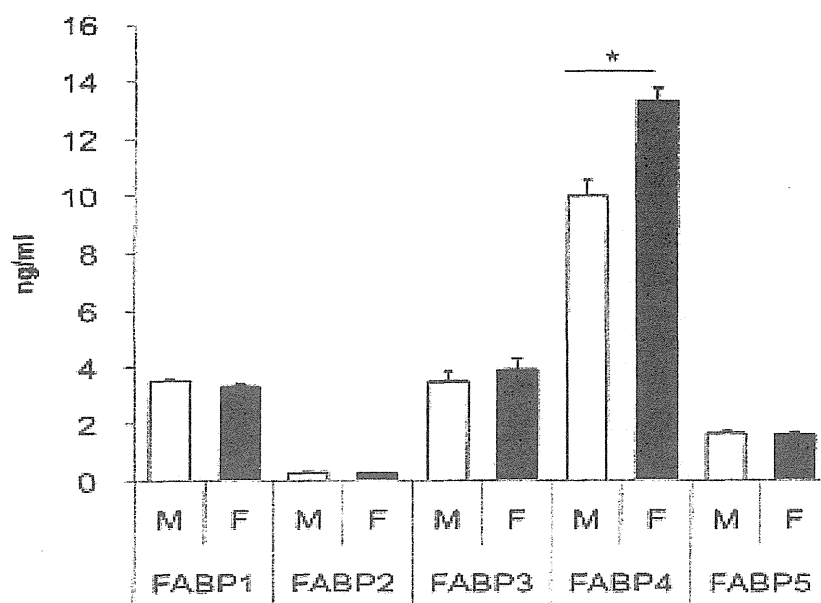


図1 無治療一般住民における男女別 FABP1 - 5 濃度
*P < 0.001

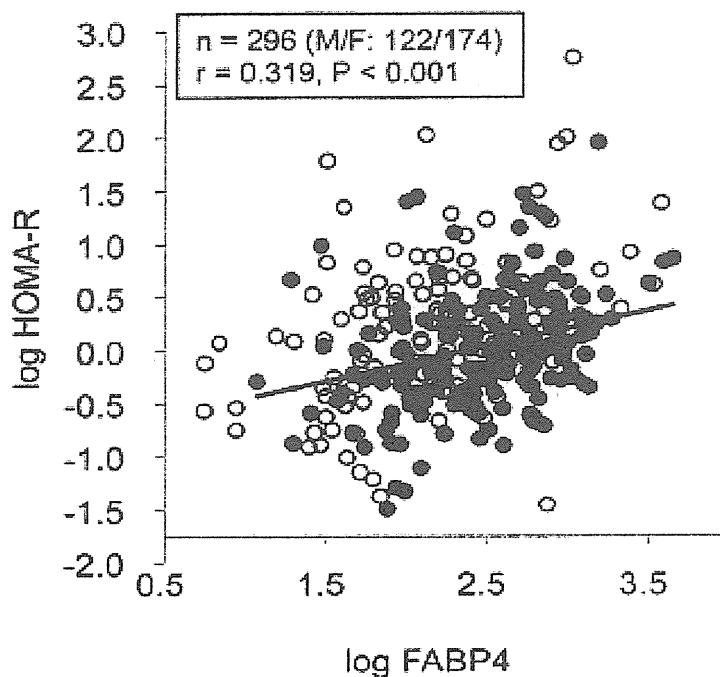


図2 FABP4濃度とインスリン抵抗性の指標HOMA-Rとの相関関係
○男性, ●女性.

Table 1. Simple regression analysis for log FABPs

	log FABP1		log FABP2		log FABP3		log FABP4		log FABP5	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Age	0.201	<0.001*	0.073	0.210	0.232	<0.001*	0.305	<0.001*	0.346	<0.001*
Body mass index	0.107	0.068	-0.009	0.972	-0.002	0.975	0.454	<0.001*	0.110	0.059
Waist circumference	0.103	0.078	-0.004	0.949	0.015	0.804	0.458	<0.001*	0.141	0.015*
Systolic blood pressure	0.154	0.008*	0.022	0.712	0.187	0.001*	0.257	<0.001*	0.193	<0.001*
Diastolic blood pressure	0.046	0.430	-0.001	0.998	0.137	0.018*	0.214	<0.001*	0.067	0.251
Total cholesterol	0.092	0.118	0.026	0.661	-0.003	0.957	0.255	<0.001*	0.037	0.532
LDL cholesterol	0.077	0.188	0.066	0.262	0.059	0.315	0.257	<0.001*	0.013	0.823
HDL cholesterol	0.011	0.848	-0.114	0.060	0.043	0.461	-0.075	0.196	-0.042	0.457
log Triglycerides	0.125	0.032*	0.110	0.058	-0.112	0.054	0.187	0.001*	0.065	0.145
Glucose	0.074	0.208	0.033	0.578	-0.008	0.889	0.154	0.008*	0.175	0.003*
log Insulin	-0.011	0.855	-0.002	0.977	0.031	0.600	0.311	<0.001*	0.112	0.054
log HOMA-R	0.006	0.924	0.005	0.927	0.034	0.562	0.319	<0.001*	0.143	0.014*
eGFR	-0.119	0.042*	-0.160	0.005*	-0.229	<0.001*	-0.368	<0.001*	-0.331	<0.001*
log AST	0.232	<0.001*	0.088	0.132	0.104	0.075	0.112	0.055	0.186	0.001*
log ALT	0.225	<0.001*	0.059	0.313	0.061	0.299	0.016	0.781	0.134	0.022*
log BNP	0.156	0.007*	0.065	0.269	0.211	<0.001*	0.176	0.002*	0.175	0.002*
log hsCRP	0.067	0.260	-0.021	0.722	0.083	0.183	0.183	0.002*	0.108	0.068