

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
研究協力者	東山 綾	兵庫医科大学	環境予防医学
研究協力者	辰巳友佳子	大阪大学大学院医学系研究科	総合ヘルスプロモーション科学講座

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。本研究では都市部住民を対象とした吹田研究で都市部日本人における循環器病のリスク因子について検討した。腹囲身長比、メタボリックシンドロームの新統一基準、飲酒などのリスク因子や血清1,5-anhydro-d-glucitol（1,5-AG）、small dense LDL（sd-LDL）などのバイオマーカーの心血管疾患リスクとしての意義について検証した。

これらの研究成果は現在の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。

#### A. 研究目的

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。本研究では都市部日本人における循環器病のリスク因子およびバイオマーカーについて検

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おり、今回の解析ではこの集団を用いた。以下にコホートの概要を示す。

##### 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) リスク因子およびバイオマーカー毎の解析方法

①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。

②メタボリックシンドロームの新統一基準と脳卒中及び冠動脈疾患の発症についての検討； 4,939人の吹田市住民を対象にコホート研究を行った（平均追跡期間：13年）。メタボリックシンドロームの診断はアジア人のウエスト周囲径を用いた新統一基準を

用いた。

③ $\gamma$ -GTPと飲酒の影響についての検討；循環器疾患の既往がない2,336人の吹田市住民男性（禁酒者は除く）を対象に、コホート研究を行った（平均追跡期間：12.5年）。対象者はベースライン調査で飲酒に関する問診票に回答し、その回答により非飲酒群（飲酒したことがない）、少量飲酒群（日本酒換算で1合未満/日）、中等量飲酒群（1合以上2合未満/日）、多量飲酒群（2合以上/日）の4群に分類された。また全ての対象者をベースライン調査における血清 $\gamma$ -GTP値の中央値（32IU/L）により $\gamma$ -GTP高値群（ $\gamma$ -GTP>32IU/L）及び低値群（ $\gamma$ -GTP $\leq$ 32IU/L）に分けた。 $\gamma$ -GTP高値群・低値群のそれぞれで、非飲酒群に対する各現在飲酒群の全脳卒中、虚血性脳卒中、冠動脈疾患発症に対する多重調整ハザード比をCox比例ハザードモデルにより算出した。調整変数は年齢、BMI、HDLコレステロール、中性脂肪（自然対数値）、高血圧・糖尿病・高コレステロール血症の有無、現在喫煙の有無を用いた。

④ 血清 1,5-AG 値と心血管疾患発症との関連；冠動脈疾患と脳卒中の既往のない健常住民 2095 名（男性 991 名、女性 1104 名、平均年齢 58.5 歳）の血清 1,5-AG 値を測定した。

## ⑤ 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 homogeneous method 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。

統計解析は 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。

吹田研究は、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研究を実施している。

### C. 研究結果

①腹囲・身長比についての検討：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。

②メタボリックシンドロームの新統一基準についての検討：65歳未満では冠動脈疾患に対する多重調整ハザード比は男性で

1.21（95% CI 0.64-2.28）、女性で 4.44（95% CI 1.73-11.4）であり、虚血性脳卒中に対するハザード比は男性で 3.24（95% CI 1.55-6.77）女性で 3.99（95% CI 1.34-11.8）であった。65歳以上ではメタボリックシンドロームは男性で冠動脈疾患とのみ有意な相関を認めた（HR 1.89, 95% CI 1.11-3.21）。

③ $\gamma$ -GTPと飲酒の影響についての検討；全ての現在飲酒群（少量、中等量、多量飲酒群）において、全脳卒中及び虚血性脳卒中の非飲酒群に対する多重調整ハザード比は、 $\gamma$ -GTP高値群で高く、 $\gamma$ -GTP低値群では低かった。冠動脈疾患に対するハザード比は、 $\gamma$ -GTP値によらず全ての現在飲酒群において低かった。

④血清 1,5-AG 値と心血管疾患発症との関連；全ての心血管疾患の多重調整ハザード比は男性において直線的に上昇していた（ $p=0.004$ ）。血清 1,5-AG 値が 14.0 g/mL 以下のハザード比は 24.5 以上を参照群として 2.22（95%CI 1.24-3.98）であった。非糖尿病男性における感受性試験でも同様の結果となった。女性においては 1,5AG 値と心血管疾患に有意な関連は認められなかった。

⑤small dense LDL コレステロールについての検討：small dense LDL 最高4分位で冠動脈疾患の多重調整ハザード比は 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。

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。

重積するリスクからなるメタボリックシンドロームはその診断基準の変遷もあり、予防上の意義を検証する必要がある。本研究によりメタボリックシンドロームの新統一基準は特に中年期のアジア人で高リスク者を検出するのに有用であることが示された。この基準では腹囲が現在の日本における基準（女性の方が男性より大きい）でなくアジア基準を用いており、それでも循環器疾患の発症と関連しており、今後、我が

国における診断基準を再検討する必要があると考えられる。

飲酒は循環器疾患の発症については従来から抑制的な効果があるとされているが、アルコールに対する耐性には個人差があり、特に肝機能との関連が考えられる。本研究により  $\gamma$ -GTP が高い者では、飲酒量に関わらず飲酒が虚血性脳卒中の危険因子である可能性が示された。飲酒者では、虚血性脳卒中のリスクをはかる上で  $\gamma$ -GTP の測定が重要である可能性がある。これは予防的な生活習慣指導を個別に行なう上で重要な知見と考えられる。

糖尿病人口の増大が懸念されるが、多くの循環器疾患は軽症糖尿病や耐糖能異常レベルで発症することが知られており、糖尿病になってからでの対策では不十分であると考えられる。しかし、糖負荷試験等によらず血糖値や HbA1c だけを用いて耐糖能異常を検出することは困難であり、より感度のよいマーカーが必要である。本研究により血清 1,5-AG 値は、男性において全ての心血管疾患の発症と関連していることが示された。血清 1,5-AG 値を測定することは糖尿病の有無にかかわらず、男性において心血管疾患の高リスクを検出するのに有用な指標であると考えられた。

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いような運動指導が有用となるかもしれない。

#### E. 結論

これらの研究成果は現在の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。また、今後 1,5AG や small dense LDL コレステロールのバイオマーカーとしての意義を明らかにするため、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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

(論文公表)

- 1) Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Okamura T. Serum 1,5-anhydro-d-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: An 11-year population-based Cohort study in Japan, the Suita study. *Atherosclerosis* 2011; 216: 477-483.
- 2) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Nishimura K, Okayama A, Miyamoto Y. A revised

definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: The Suita Study. *Atherosclerosis*. 2011; 217(1):201-6.

- 3) Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y, Okamura T. Association with serum gamma-glutamyltransferase levels and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease: the Suita study. *Stroke*. 2011; 42(6):1764-7.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

7) 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

## 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
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.	<i>J Epidemiol.</i>	23(5)	351-9	2013
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.	44	3537-9	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
辰巳 友佳子	5-9年間の腹囲の変化と糖尿病発症リスク：吹田研究	第24回日本疫学会	仙台	2014
中井 陸運	内臓脂肪蓄積と高血圧発症リスクの検討－吹田研究	第24回日本疫学会	仙台	2014



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』

総合報告書

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14年間追跡して喫煙レベルと脳梗塞発症との関係を検討した成績では、喫煙は脳卒中および虚血性心疾患発症の独立した有意な危険因子であった。脳卒中を病型別にみると、喫煙は脳梗塞およびクモ膜下出血発症の有意な危険因子となったが、脳出血発症とは関連しなかった。喫煙と高コレステロール血症が合併すると、脳卒中および虚血性心疾患の発症リスクが相乗的に上昇した。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りなかった。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。1961年、1974年、1983年、1993年、2002年に設定した久山町5集団の健診・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変化はなかったが、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、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を超えていた。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変化は認めなかった。一方、急性心筋梗塞発症率は明らかな時代的変化を示さなかったが、80歳以上の超高齢者でその発症率が近年まで上昇していた。

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急増する代謝性危険因子に対する対策が急務である。

## 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。

まず追跡調査の結果から喫煙が心血管病発症に及ぼす影響を評価するとともに、血圧レベルと心血管病発症の関係を検討した。さらに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。

## B. 研究方法

### 1. 喫煙レベルが心血管病発症に及ぼす影響

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2,421人を14年間追跡した結果より、喫煙レベルと心血管病発症との関係を検討した。対象者を喫煙レベルで非喫煙群、過去喫煙群、少量喫煙群（喫煙量20本/日未満）、大量喫煙群（20本/日以上）の4群に分けて心血管病発症との関係を検討した。さらに喫煙と高コレステロール血症（総コレステロール $\geq 220$  mg/dL）の有無別にみた心血管病発症のリスクを評価した。

### 2. 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（120-129/80-84mmHg）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。

### 3. 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。

（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. 喫煙レベルが心血管病発症に及ぼす影響

追跡期間中に281例の心血管病（脳卒中194例、虚血性心疾患112例）の発症をみた。対象者を非喫煙群、過去喫煙群、少量喫煙群、大量喫煙群の4群に分けて、心血管病発症率を性・年齢調整して求めた。その結果、少量喫煙群および大量喫煙群の心血管病発症率はいずれも非喫煙群に比べ有意に高かった。性、年齢、収縮期血圧、糖尿病、血清総コレステロール、body mass index (BMI)、心電図異常（左室肥大、ST低下、心房細動）、飲酒、運動習慣で調整した多変量調整後の心血管病発症の相対危険は、少量喫煙群1.8、大量喫煙群2.0とともに有意に高かった。病型別にみると、前述の交絡因子で調整した脳卒中発症の相対危険は、少量喫煙群1.9、大量喫煙群2.0、虚血性心疾患の相対危険はそれぞれ1.9、2.3で、いずれも有意に高かった（図1）。脳卒中を病型別にみると、脳梗塞とクモ膜下出血の発症リスクが喫煙群で有意に上昇した。

さらに、喫煙と高コレステロール血症の有無別に心血管病発症リスクを検討した。その結果、喫煙と高コレステロール血症が合併すると、心血管病の発症リスクが相乗的に上昇した。脳卒中、虚血性心疾患についても同様の現象が認められ

た（図2）。

#### 2. 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（120-129/80-84mmHg）から有意差を認めた（図3）。この関係は性、年齢、BMI、血清総コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）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）。

#### 3. 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2）。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3）。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。

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3）。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。

#### D. 考察

##### 1. 喫煙レベルが心血管病発症に及ぼす影響

今回の検討で、喫煙は脳卒中あるいは虚血性心疾患発症の独立した危険因子であった。脳卒中の病型別の検討では、喫煙は脳梗塞およびクモ膜下出血発症の有意な危険因子となったが、脳出血発症の危険因子とはならなかった。これらの結果は、過去の欧米の報告と一致する。喫煙は、確立された虚血性心疾患の危険因子である。しかし、わが国では喫煙と脳梗塞の関係については結論が出ていない。久山第1集団（1961年）をはじめ他の1960年代のコホート研究では、喫煙と脳梗塞の間に有意な関係は認められなかった。一方、今回の検討を含め、最近のコホート研究では、喫煙と脳梗塞発症の間に有意な関連が認められるようになった。喫煙と脳卒中（脳梗塞）発症との関連が年代により異なる説明として、二つのことが考えられる。まず、高コレステロール血症の頻度が時代とともに増加してい

ることが上げられる。喫煙が心血管病に与える影響は高コレステロール血症が存在する場合で強いことから、高コレステロール血症の頻度が低かった1960年代は、喫煙が脳梗塞に与える影響も小さかったと推察される。また、脳梗塞の病型が変化し、アテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症など欧米人に多い脳梗塞の病型が相対的に増えていることもその要因である可能性がある。

## 2. 血圧レベルと心血管病発症との関係

久山町の追跡調査では、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。

## 3. 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。

#### E. 結論

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。

#### 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, 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.

3. 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

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Iida M, Kiyohara Y. Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 34: 274-279, 2011.
2. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Kitazono T, Kiyohara Y. Combined Effects of Smoking and Hypercholesterolemia on the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease in Japanese: the Hisayama Study. *Cerebrovasc Dis* 31: 477-484, 2011.
3. Doi Y, Ninomiya T, Hata J,

- Hirakawa Y, Mukai N, Ikeda F, Fukuhara M, Iwase M, Kiyohara Y. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of cardiovascular events in a Japanese community: the Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 2997-3003, 2011.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
- 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・特任講師)

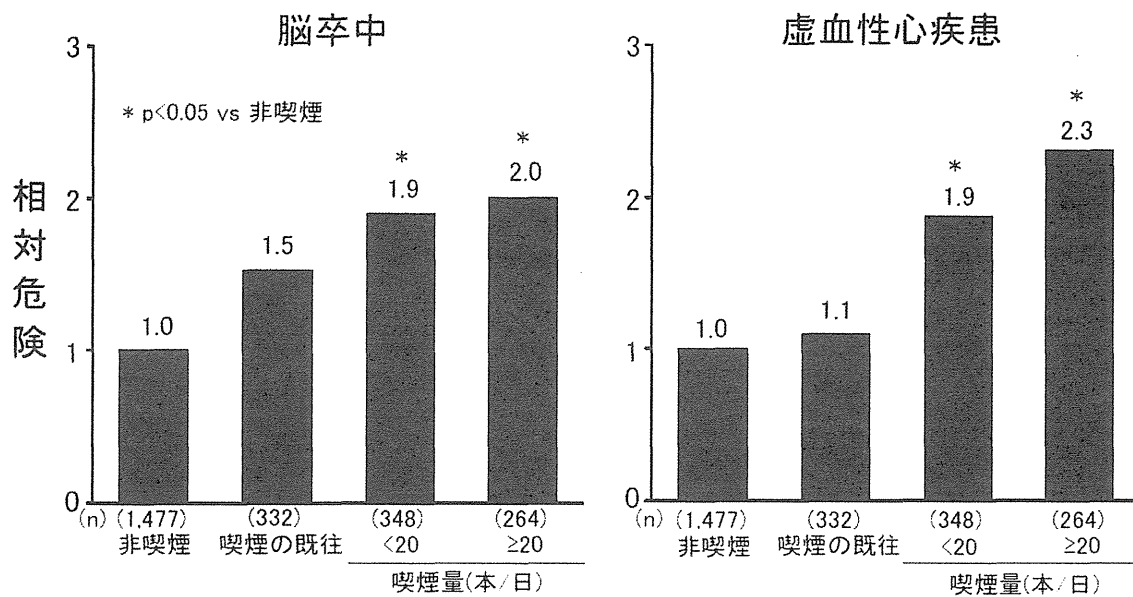


図1. 喫煙レベル別にみた心血管病発症の相対危険  
 久山町第3集団2,421人, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整  
 調整因子: 性, 年齢, 収縮期血圧, 糖尿病, 総コレステロール, BMI, 心電図異常, 飲酒, 運動習慣

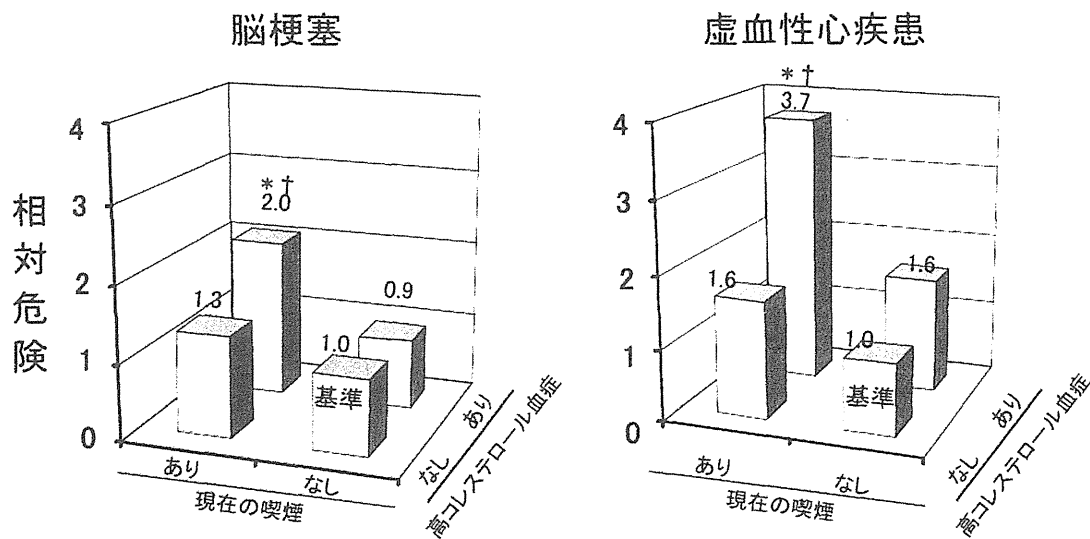


図2. 喫煙と高コレステロール血症の有無別にみた脳梗塞と虚血性心疾患の発症リスク  
 久山町第3集団2,421名, 40-79歳, 1988-2002年, 多変量調整  
 高コレステロール血症: 総コレステロール ≥220 mg/dL (5.69 mmol/L). \* p<0.05 vs. 基準, † 交互作用p値<0.05  
 調整因子: 性, 年齢, 収縮期血圧, 糖尿病, 総コレステロール, BMI, 心電図異常, 飲酒, 運動習慣



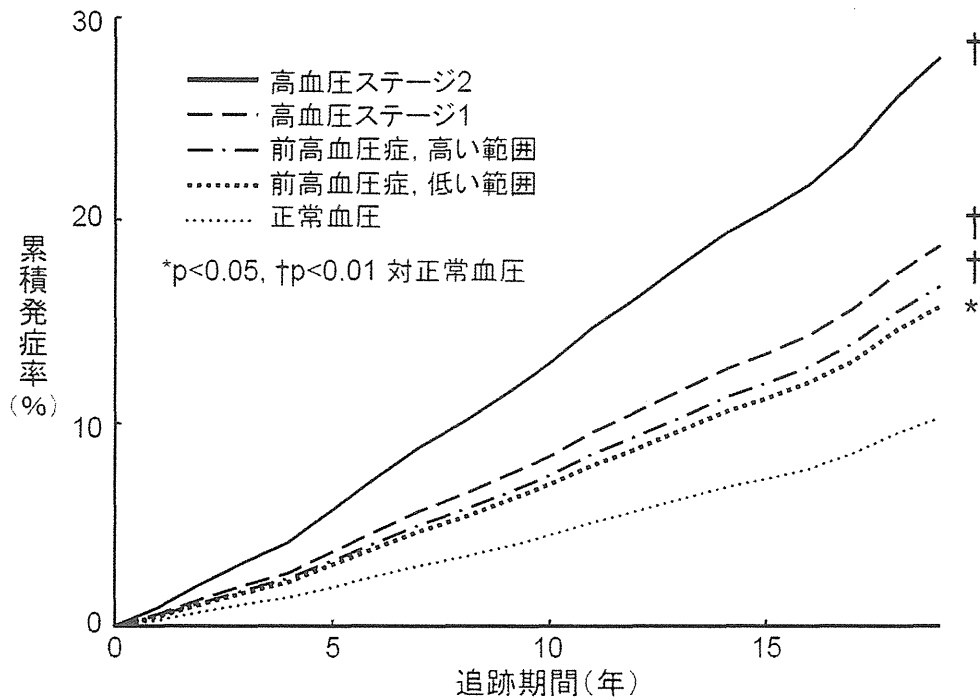


図3. 血圧レベル別に見た心血管病の累積発症率  
 久山町男女 2,634名, 40歳以上, 1988-2007年, 性・年齢調整  
 高血圧前症 低い範囲: 120-129/80-84 mmHg, 高い範囲: 130-139/85-89 mmHg

表1. 血圧レベル別(JNC7)に見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)			
<b>心血管病</b>						
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)	
<b>脳卒中</b>						
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)	
<b>脳梗塞</b>						
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)	
<b>出血性脳卒中</b>						
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)	
<b>虚血性心疾患</b>						
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

表2. 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
<b>男性</b>						
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
<b>女性</b>						
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/m<sup>2</sup>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3. 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
<b>男性</b>						
対象者数(人)	705	855	1048	747	1305	
<b>発症率</b>						
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
<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
<b>女性</b>						
対象者数(人)	913	1183	1411	1236	1803	
<b>発症率</b>						
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
<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.

## 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
Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Iida M, Kiyohara Y.	Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama Study.	Hypertens Res	34	274-279	2011
Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Kitazono T, Kiyohara Y.	Combined Effects of Smoking and Hypercholesterolemia on the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease in Japanese: the Hisayama Study.	Cerebrovasc Dis	31	477-484	2011
Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Ikeda F, Fukuhara M, Iwase M, Kiyohara Y.	N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of cardiovascular events in a Japanese community: the Hisayama Study.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	31	2997-3003	2011
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
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
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