

- 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) Imai E, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the mdrd study equation modified for japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11:41-50
- 7) K/doi clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

(論文公表)

- 1) Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Takegami M, Murakami Y, Okayama A, Miyamoto Y. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study. *Am J Hypertens*. 2014;27(11):1362-9.
- 2) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(8):784-98.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

関連論文要約

Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the Framingham risk score: the Suita study.

Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. J Atheroscler Thromb. 2014;21(8):784-98.

日本の都市部住民のリスクカテゴリーを用いた冠動脈疾患発症予測とフラミンガムリスクスコアとの比較—吹田研究—

【目的】日本の都市部住民の危険因子を組み合わせて冠動脈疾患の10年間の発症危険度を予測するリスクスコアを開発し、フラミンガムリスクスコア（FRS）との比較もおこなった。

【方法】吹田研究の参加した者で、冠動脈疾患や脳卒中などにより除外された者をのぞく5,866名（男性2,788人、女性3,078）を解析対象とした。吹田スコアとFRSを比較するため、Coxの比例ハザードモデルによる相対リスクをFRSと比較した。そして、Coxの比例ハザードモデルによる日本人の新たな冠動脈疾患リスクスコアである吹田スコアを作成した。

【結果】平均追跡期間は11.8年で、冠動脈疾患の発症数は213であった。Cox比例ハザードモデルでの血圧のハザード比は、オリジナルFRSと比較して高く、喫煙と糖尿病も女性においてリスクは高かった。総コレステロールの日本人女性のハザード比はフラミンガムより低く、他は大きな違いはなかった。吹田スコアで、CKDを入れると入れない時に比べNRI約40%予測能は有意に高くなった。LDLコレステロールを用いたときと、総コレステロールを用いたときでは有意な予測能の違いはなかった。吹田スコアのテーブルを以下に示す。

【結論】日本人の冠動脈疾患発症は欧米に比べて低いですが、相対リスクは決して低くなく、個人の絶対リスクを算出し、適切な予防医療が行われることが大切である。吹田スコアはその有用なツールとなることが示唆された。

吹田スコア

危険因子	区分	配点	スコア	スコアの合計点	
				将来10年間に冠動脈疾患にかかる確率	
年齢	35-44歳	30点	点	35点以下	1%未満
	45-54歳	38点			
	55-64歳	45点			
	65-69歳	51点			
	70歳以上	53点			
性別	女性	-7点	点	38-40点	1%
喫煙	現在たばこを吸っている	5点	点	41-45点	2%
糖尿病	ある	6点	点	46-50点	3%
血圧(mmHg) SBP=収縮期血圧、最高血圧 DBP=拡張期血圧、最低血圧	至適血圧	-7点	点	51-55点	5%
	正常血圧、正常高値血圧	0点			
	Stage I 高血圧	4点			
	Stage II~IV 高血圧	6点			
LDLコレステロール(mg/dl)	~99	0点	点	61-65点	14%
	100~139	5点			
	140~159	7点			
	160~179	10点			
	180~	11点			
HDLコレステロール(mg/dl)	~39	0点	点	66-70点	22%
	40~59	-5点			
	60~	-6点			
CKDステージ	Stage 1または2 (eGFR(mL/min/1.73m ²)>60)	0点	点	71点以上	28%以上
	Stage 3 (eGFR(mL/min/1.73m ²)=30~60)	3点			
	Stage 4または5 (eGFR(mL/min/1.73m ²)<30)	14点			
スコア合計					

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
『循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握と
その対策を目的とした大規模コホート共同研究』
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、1988年の久山町健診を受診した心血管病の既往のない40歳以上の住民を13年間追跡し、部位別にみた脳出血発症率の時代的推移を検討した。その結果、性・年齢調整後の脳出血発症率（対1,000人年）は、第1集団1.83、第2集団0.82、第3集団1.05と、第1集団から第2集団にかけて半減したのち横ばいとなった。被殻出血の発症率は第1集団の1.15から第3集団の0.36へと低下したが、その間に視床出血の発症率は0.13から0.36へと増加した。年齢階級別にみると、60歳代の脳出血発症率は時代とともに低下し、主に被殻出血の低下を反映していた。一方、80歳以上の脳出血発症率は増加しており、視床出血や皮質下出血の増加の影響と考えられた。次に、1988年と2002年の調査成績から糖尿病の頻度を比較した。耐糖能レベルの評価には75g経口糖負荷試験を用いた。糖尿病の頻度は1988年では男性15.3%、女性10.1%であったが、2002年ではそれぞれ24.0%、13.4%に増加した。またこの間、耐糖能異常、空腹時血糖異常もそれぞれ増えた。すなわち、2002年には、40～79歳の男性の約6割、女性の約4割が何らかの糖代謝異常を有すると考えられる。

以上より、日本人の脳出血発症率をさらに下げるには、高齢者の視床出血を予防する必要がある、まず高血圧管理が重要であろう。また、1980年代から2000年代にかけて糖尿病は増加しており、今まで以上にその予防・管理が重要である。

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。

本年度は、久山町の疫学調査の成績を用いて、部位別にみた脳出血発症率の時代的推移を検討するとともに、75g経口糖負荷試験をもとに糖尿病有病率の時代

的推移を検証した。

B. 研究方法

1. 部位別にみた脳出血発症率と生存率の時代的推移

1961年、1974年、1988年の久山町循環器健診を受診した心血管病の既往のない40歳以上の住民、それぞれ1,618人（第1

集団)、2,038人(第2集団)、2,637人(第3集団)を13年間追跡し、部位別にみた脳出血発症率とその危険因子の時代的推移を検討した。

2. 糖尿病有病率の時代的推移

久山町における1988年と2002年の健診では、40～79歳の住民を対象に75g経口糖負荷試験を用いて耐糖能レベルを正確に判定した。受診率はそれぞれ80.2%、77.0%であった。この二つの断面調査の成績を比較し、糖尿病有病率の時代的推移を検討した。WHOの糖代謝異常の診断基準に従い、空腹時血糖値126mg/dl以上、あるいは糖負荷後2時間血糖値200mg/dl以上を糖尿病と診断した。また空腹時血糖異常(IFG:空腹時血糖110-125mg/dlかつ糖負荷後2時間値139mg/dl以下)、耐糖能異常(IGT:空腹時血糖125mg/dl以下かつ糖負荷後2時間値140-199mg/dl)の頻度の時代的推移も検討した。なお、糖尿病治療薬使用者は糖尿病とした。

(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. 部位別にみた脳出血発症率の時代的

推移

13年間の追跡期間中に、第1集団、第2集団、第3集団でそれぞれ43例、33例、53例に脳出血の発症をみた。

脳出血の部位別内訳の時代的推移をみると、第1集団から第3集団にかけて被殻出血の割合が74%から24%へと減少した(図1)。一方、視床出血は9%から36%へと増加した。

性・年齢調整後の脳出血発症率(対1,000人年)は、第1集団の2.03から第2集団の0.96に有意に減少したが、第3集団では1.14とほぼ横ばいとなっていた。出血部位別にみると、被殻出血発症率は、第1集団の1.17から第2集団の0.45に有意に減少し、この減少傾向は鈍化したものの第3集団では0.40と、第1集団の1/3になった。これに対し、視床出血は、第1集団の0.16から第2集団の0.23、第3集団の0.34へと時代とともに増加した。

次に、年齢階級別の脳出血発症率を3集団間で比較すると、第1集団では60歳代にピークのある山なりのパターンを示したが、第2集団、第3集団になると加齢とともに上昇した(図2)。部位別にみると、被殻出血の発症率は、第1集団に比べ、第2集団、第3集団では60歳代を中心にすべての年齢階級で低下した(図3)。一方、視床出血の発症率は、第1集団に比べて、第2集団、第3集団では高齢者、特に80歳以上で著しく上昇した。

さらに、脳出血発症危険因子について3集団で比較すると、高血圧は一貫して最大の危険因子だが、その影響の大きさは時代とともに減弱した(表)。脳出血発症に対する高血圧の性・年齢調整後ハ

ザード比および寄与率は、第1集団で9.30および0.75に対し、第3集団で2.89および0.46であった。

2. 糖尿病有病率の時代的推移

久山町における1988年と2002年の調査成績を比較すると、糖尿病の頻度は1988年では男性15.3%、女性10.1%であったが、2002年ではそれぞれ24.0%、13.4%に増加した(図4)。またこの間、耐糖能異常は男性では19.0%から21.4%に、女性では18.7%から20.9%に、空腹時血糖異常もそれぞれ7.9%から14.3%、4.8%から6.5%に増えた。すなわち、2002年には、40~79歳の男性の約6割、女性の約4割が何らかの糖代謝異常を有すると考えられる。

D. 考察

1. 部位別にみた脳出血発症率と生存率の時代的推移

久山町の地域住民を対象とした1961年、1974年、1988年の3集団の追跡調査の成績から、脳出血全体の発症率は時代とともに有意に低下した。部位別にみると、この間に被殻出血の発症率は時代とともに低下したが、特に80歳以上の高齢者で視床出血発症率が増加した。1960年代には高血圧の無治療者が多く、比較的若い60歳代に被殻出血が好発していた。その後、高血圧管理が普及してこの世代における被殻出血の発症リスクが時代とともに低下し、脳出血全体に占める被殻出血の割合が低下したと考えられる。一方、動脈硬化を有する高齢者が増加し、その高齢層における高血圧管理が不十分であ

るために、別の部位、つまり視床、皮質下、橋の出血リスクが増加し、脳出血全体に占める割合が増えたものと推察される。脳の部位別にみた高血圧に対する血管の感受性や高血圧の暴露期間の影響の違いなどがこの現象をもたらしている可能性があり、今後の検討課題である。

2. 糖尿病有病率の時代的推移

久山町の地域住民を対象とした1988年と2002年二つの横断研究の結果から、糖尿病は増加していた。

2002年の久山町の調査とほぼ同時期に行われた他の調査の成績とを比較・検討すると、2002年の久山町における糖尿病の有病率(男性24.0%、女性13.4%)は、同年の全国調査である糖尿病実態調査(男性12.8%、女性6.5%)および2007年の国民健康・栄養調査の成績(男性15.3%、女性7.3%)に比べ高いレベルであった。久山町の糖尿病有病率が他の疫学調査の成績に比べて高い傾向にあるのは、糖尿病の正確な診断ができる75g経口糖負荷試験を用いたこと、そして受診率の高い調査がなされたことによると考える。

糖尿病が久山町を含め全国レベルで増えている理由として、いくつかの要因が指摘されている。肥満の増加と運動量の減少がその大きな要因であることが指摘されている。また、食事内容の変化も糖尿病増加に関与していると考えられる。わが国では、食生活の欧米化、特に動物性脂質摂取量の増加が糖尿病の増加につながった可能性が高い。

E. 結論

久山町の地域住民における脳出血発症率は、1970年代から1980年代にかけて大きく減少したが、最近の集団では、被殻出血の減少と視床出血の増加が相殺され、脳出血発症率が下げ止まっている。発症率をさらに低下させるには、70～80歳以上の高齢者の視床出血を予防する必要がある、まず高血圧管理が重要であろう。

また、1980年代から2000年代にかけて糖尿病が増加していた。糖尿病は国民の保健衛生上、最も重大な疾病の一つであり、今まで以上にその予防・管理が重要な課題になったといえる。

参考文献

1. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community. *Circ J.* 78: 403-409, 2014.
2. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Yoshida D, Hata J, Fukuhara M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *J Diabetes Investig.* 5: 162-169, 2014.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community. *Circ J.* 78: 403-409, 2014.
2. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis.* 233: 343-348, 2014.
3. Kojima I, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Mukai N, Yoshida D, Kitazono T, Kiyohara Y. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb.* 21: 966-973, 2014.
4. Kishimoto H, Hata J, Ninomiya T, Nemeth H, Hirakawa Y, Yoshida D, Kumagai S, Kitazono T, Kiyohara Y. Midlife and late-life handgrip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Epidemiol Community Health.* 68: 663-668, 2014.

5. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Yoshida D, Hata J, Fukuhara M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *J Diabetes Investig.* 5: 162-169, 2014.
 6. Mukai N, Yasuda M, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y. Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol.* 13: 45, 2014.
 7. Izumaru K, Ninomiya T, Nagata M, Usui T, Yoshida D, Yonemoto K, Fukuhara M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community: the Hisayama Study. *Circ J.* 78: 732-737, 2014.
2. 学会発表
1. 向井直子, 平川洋一郎, 二宮利治, 池田文恵, 秦 淳, 福原正代, 堀田多恵子, 古賀正史, 中村宇大, 康 東天, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民における血糖関連指標と頸動脈壁肥厚との関連: 久山町研究. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪市, 2014.5
 2. 吉田大悟, 小原知之, 岸本裕歩, 秦 淳, 福原正代, 永田雅治, 北園孝成, 清原 裕. 糖代謝レベルが地域高齢者の日常生活動作(ADL)に与える影響: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014.6
 3. 小原知之, 秦 淳, 吉田大悟, 福原正代, 永田雅治, 岸本裕歩, 北園孝成, 神庭重信, 清原 裕. 地域住民における中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014.6
 4. 岸本裕歩, 小原知之, 秦 淳, 野藤悠, 熊谷秋三, 清原 裕. 地域高齢住民における運動習慣が認知症発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014.6
 5. 後藤聖司, 秦 淳, 永田雅治, 福原正代, 吾郷哲朗, 北園孝成, 清原 裕. 部位別にみた脳出血発症率の時代的推移: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014.6
 6. 後藤聖司, 秦 淳, 二宮利治, 福原正代, 永田雅治, 向井直子, 池田文恵, 小原知之, 吉田大悟, 岸本裕歩, 吾郷哲朗, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民におけるヘマトクリットレベルが心血管病発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第50回日本循環器病予防学会学術集会, 京都市, 2014.7
 7. 池田文恵, 秦 淳, 二宮利治, 福原正代, 向井直子, 永田雅治, 小原知之,

吉田大悟, 岸本裕歩, 北園孝成, 清原裕. 地域住民におけるヘモグロビンA1cレベルと心血管病発症の関係: 久山町研究. 第50回日本循環器病予防学会学術集会, 京都市, 2014. 7

8. 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. 一般住民における家庭血圧の日間変動性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, 横浜市, 2014. 10

9. Ninomiya T, Ohara T, Yoshida D, Hata J, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y. Lifetime risk of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. 第25回日本疫学会学術総会, 名古屋市, 2015. 1

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

I. 研究協力者

福原正代 (九州歯科大学歯学部総合内科・講師)

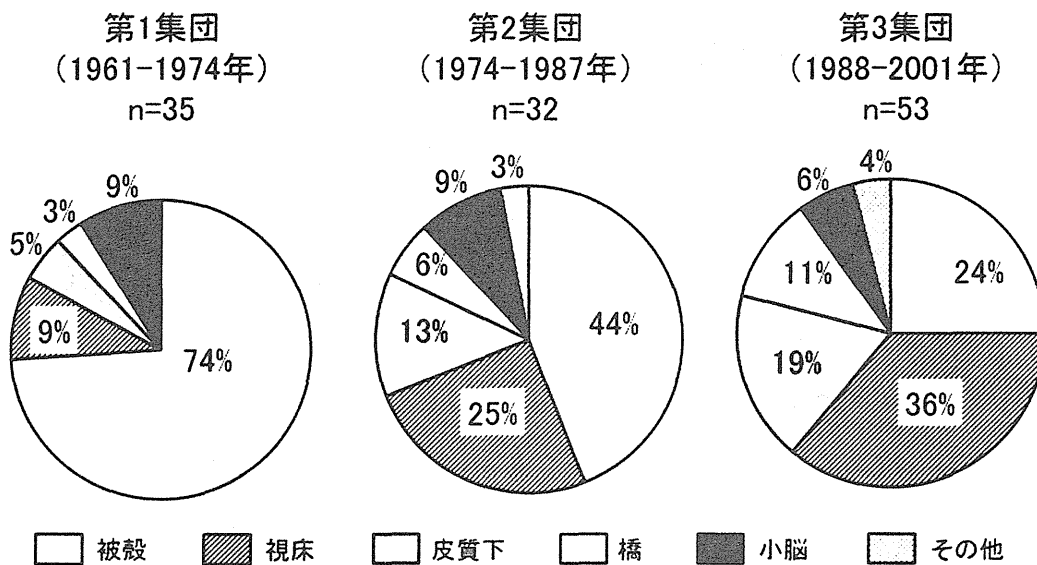


図1. 脳出血部位別頻度の時代的推移
久山町3集団, 40歳以上, 各13年追跡

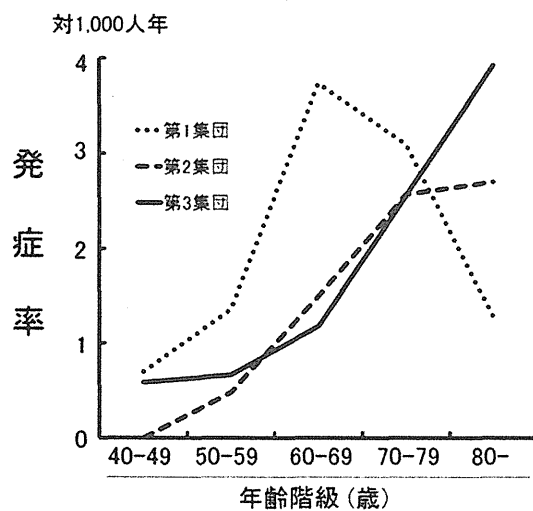


図2. 年齢階級別に見た脳出血発症率の時代的推移①
久山町3集団, 40歳以上, 各13年追跡

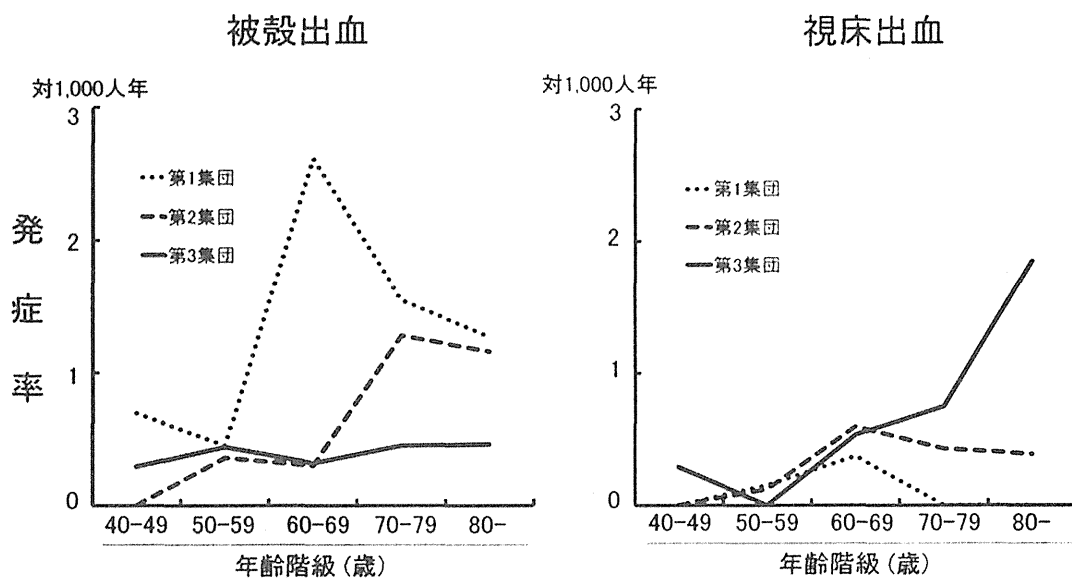


図3. 年齢階級別にみた脳出血発症率の時代的推移②
久山町3集団, 40歳以上, 各13年追跡

表. 脳出血危険因子の時代的推移
久山町3集団, 40歳以上, 各13年追跡, 性・年齢調整

	第1集団	第2集団	第3集団
	ハザード比	ハザード比	ハザード比
年齢, 10歳上昇毎	1.56 *	2.06 *	1.89 *
男性	4.35 *	1.82	1.52
高血圧	9.30 *	2.38 *	2.89 *
飲酒	2.61 *	1.82	1.64
糖代謝異常	1.29	2.08	1.30
喫煙	1.01	1.05	1.13
高コレステロール血症	1.70	0.84	0.79
肥満	0.26	0.94	0.88

* p<0.05. 高血圧: 血圧値 \geq 140/90 mmHg または 降圧薬服用, 高コレステロール血症: 総コレステロール \geq 220 mg/dl

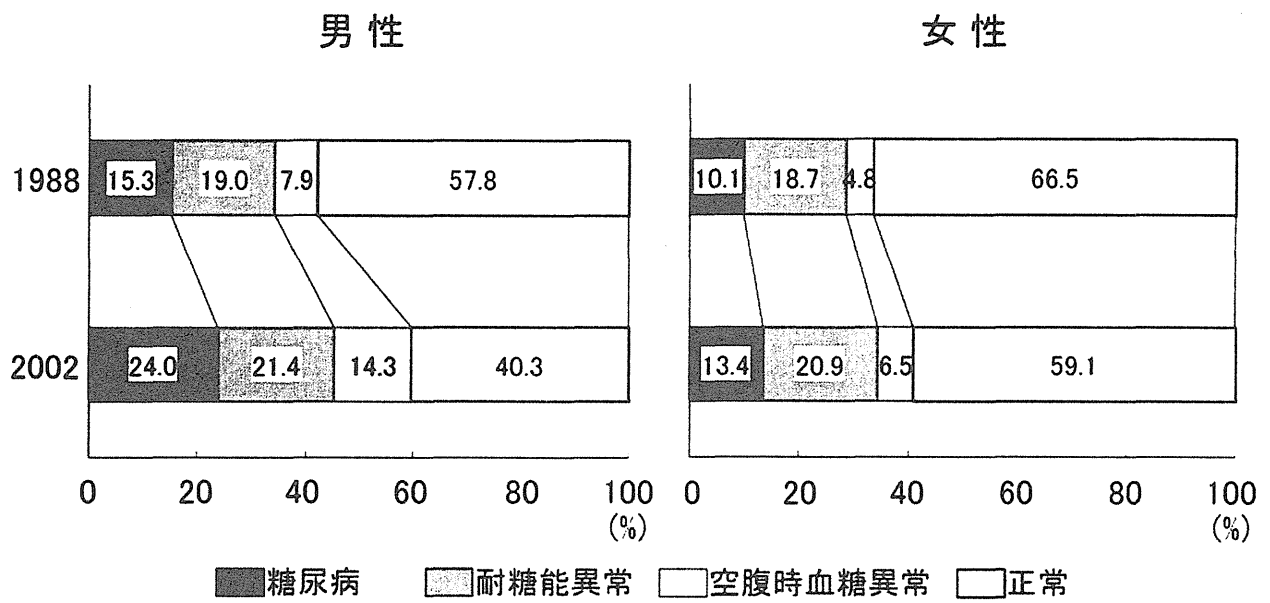


図4. 久山町における糖代謝異常の頻度の時代的变化
1988年(2,490名)と2002年(2,852名)の比較, 40-79歳

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：「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）——一般-001）」分担研究報告書

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 山田美智子 所属 放射線影響研究所臨床研究部

研究要旨

わが国では近年の高齢人口の急速な増加に伴い、認知症患者数の増加が著しい。認知症は老年期の生活の質を低下させる主要な原因であり、認知症の中核症状は認知機能の低下である。しかし、認知機能の経年変化を比較的大きな規模のコホート集団で追跡した報告は少なく、特にアジア人集団での報告はほとんどない。今回の研究では広島成人健康調査受診者における1992-2011年の認知機能を縦断的に観察し、①追跡期間中に認知症を発症しなかった高齢者の認知機能に対する年齢、教育歴、性の影響について解析する事②追跡期間中に認知症を発症しなかった群と発症した群の発症前の認知機能の経年変化を比較する事により、認知症診断における認知機能テスト利用の留意点について検討した。成人健康調査における認知症調査は1992年9月に年齢60歳以上の対象者に対して開始された。1992-96年に認知症ベースライン調査（有病率調査）を実施し、その後現在まで発症率調査を継続している。認知症のスクリーニングにはCognitive Abilities Screening Instrument（CASI）を用いた。1992-2011年の追跡期間中に有病率調査で121人、発症率調査で441人の認知症が確認され、1955人では認知症の発症を認めなかった。追跡期間中に認知症発症のない（認知症をおこしにくい）集団の中から、教育年数が6年以上で、初回検査時年齢が80歳未満の1531人を対象として、mixed-effectsモデルを用いて、初回認知機能と認知機能の縦断的变化に対する年齢、性、教育年数、放射線被曝の影響について解析した。解析結果は年齢が認知機能レベルと認知機能の経年的低下の重要な予測因子である事を示した。教育レベルは認知機能レベルに影響したが、認知機能の経年的低下には影響しなかった。性ならびに放射線被曝の有意な影響は認めなかった。CASI得点は若いコホートや男性で高かったが、これらの出生コホート差や性差は、若いコホートや男性で教育レベルが高いことに由来した。認知症の発症者では非発症者に比べ、発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。この研究の結果は認知症スクリーニングのカットオフ値では年齢や教育歴を考慮すべき事、認知機能の変化の大きさが認知症診断の有力な根拠となる事を示唆している。

A. 研究目的

わが国では近年の高齢人口の急速な増加に

に伴い、認知症患者数の増加が著しい。認知症は老年期の生活の質を低下させる主要な原因

因であり、認知症の中核症状は認知機能の低下である。正常な加齢現象や認知症等の病的現象における認知機能の経年変化について調べることは、加齢現象の実態や認知機能のスクリーニングに関連した留意点を知る上で重要である。しかし、認知機能の経年変化を比較的大きな規模のコホート集団で追跡した報告は少なく、特にアジア人集団での報告はほとんどない。

B. 研究対象と方法

放射線影響研究所の成人健康調査では原爆被爆者とその対照からなるコホート調査集団について、疾病の発症や測定値等の情報を収集するため、2年毎の包括的な健康診断を1958年から継続して実施している。1992年9月に年齢60歳以上の広島成人健康調査受診者に対し、認知症調査を開始した。

1992-96年に認知症ベースライン調査（有病率調査）を実施し、その後現在まで発症率調査を継続している。認知症のスクリーニングはCognitive Abilities Screening Instrument (CASI)を用いて実施し、「認知症を疑う者」に対し二次調査として介護者に対する問診調査、神経内科医による神経学的診察、CASI以外の認知機能テストを行った。最終的に画像検査診断情報も考慮に入れ、内科医と神経内科医による合議により認知症を診断した。

1992-2011年に2537人が認知機能調査に参加し、CASIによる認知機能の評価を受けた。その内、認知症と診断されたのは1992-1996年の有病率調査で121人が、1992-2011年の発症率調査で441人、最終のCASI検査時に認知症の疑いがあったのは20人であった。これらを除いた1955人では調査期間中に認知症を認めなかった。この認知症をおこしに

くい集団の中から、教育年数が6年以上で調査開始時年齢が80歳未満の1531人を対象として、mixed-effectsモデルを適応して、初回認知機能と認知機能の縦断的变化における年齢、性、教育年数、放射線被曝の影響について解析した。同様にmixed-effectsモデルを用いて、追跡期間中に認知症を発症した313人の発症前のCASIを加えて解析し、認知症を発症しなかった群と比較した。（倫理面での配慮）

成人健康調査は文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して行われており、放射線影響研究所の倫理委員会である人権擁護調査委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報への漏洩を防ぐための細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

認知症を発症しなかった1531人の初回検査時平均年齢は69.6歳、その内75.6%が2回以上のCASIを受け、その平均追跡年数は8.8年、平均教育年数は男性10.2年、女性9.4年であった。（表1）

mixed-effectsモデルに基づく横断（初回CASI）・縦断モデルの解析結果を表2に示す。年齢²、教育年数、教育年数²の影響が有意であったが、性や放射線被曝による影響は認めず、加齢に伴う認知機能低下は性、教育年数、放射線被曝で修飾されなかった。

教育年数は女性に比べ男性で、出生コホートの老齢群に比べ若い群で長かった。性・出生コホート（5歳毎）の各群の平均教育年数を代入して認知機能変化を推定し、図1に示す。

将来の認知症発症が発症前の認知機能にどのような影響をもたらしているかを検討

するために、認知症を発症しなかった 1531 人に、追跡中に発症した 313 人の発症前の CASI を加えて、mixed-effects モデルで解析し、各群の推定される認知機能経年変化を図 2 に示す。認知症の発症者では非発症者に比べ発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。

D. 考察

老年期の認知機能変化の軌道は多様で実態を把握するためには縦断的観察が必要である。欧米の研究には大きな集団を長期に追跡した研究はいくつか存在するが(1)、その多くは認知症発症を含んでおり、認知症発症者を除いた集団に限定した解析はほとんどない。認知症を発症していない約 2500 人の 5 年間の MMSE 得点変化を縦断的に調査した Jacqmin-Gadda らは、認知症のない場合の認知機能低下はわずかであるが、年齢が高い場合や教育歴が低い場合の変化は大きくなると報告している(2)。本研究では追跡期間中に認知症を発症した人の全ての CASI を除き、認知症をおこしにくい集団での認知機能の縦断的解析を試みた。解析の結果、年齢は認知機能レベルと認知機能の経年的低下の重要な予測因子であり、教育レベルは認知機能レベルに影響したが、認知機能の経年的低下には影響しなかった。この結果は認知症発症者を含む大規模コホートでの長期間追跡研究結果と一致する(3)。CASI 得点は女性に比べ男性の方が高いが、この差は教育年数の差に由来し、横断解析ならびに縦断解析で性の影響は有意でなかった。認知機能のスコアの性差は性と交絡する要因で説明できることが多い(4)。認知症スクリーニングのカットオフ値に関して、年齢ならびに教育年数の考慮の必要性を示唆する。

認知症の発症が低下速度を加速することは広く知られている(3)。本研究において、認知症の発症者では非発症者に比べ発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。認知症の診断には認知機能変化を観察することが有用と思われる。

E. 結論

放射線影響研究所の成人健康調査集団を前向きに調査し、認知機能の経年変化を観察することにより、加齢現象の実態や認知機能のスクリーニングに関連した留意点についての知見を得た。年齢は認知機能レベルと認知機能の経年的低下の重要な予測因子であり、教育レベルは認知機能レベルに影響したが、認知機能の経年的低下には影響しなかった。認知症の発症者では非発症者に比べ発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。このことは認知症スクリーニングのカットオフ値では年齢や教育歴を考慮すべき事、認知機能の変化の大きさが認知症診断の有力な根拠となる事を示唆している。

参考文献

1. Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:1121-34.
2. Jacqmin-Gadda H, Fabrigoule C, Commenges D, Dartigues JF. A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *Am J Epidemiol*. 1997;145:498-506.
3. Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, et al. Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology*.

- 2009;72:460-465.
4. Ferreira L, Ferreira Santos-Galduroz R, Ferri CP, et al. Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14:23-31.
 5. Body composition and development of diabetes in a Japanese population
Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Ueda K, Takahashi I, Ohishi W, Yoneda M
97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015 03 San Diego

F: 健康危機情報

なし

G: 研究発表

学会発表

1. 肥満の種類と糖尿病発症 立川佳美、山田美智子、中西修平、第 57 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2014 05 大阪
2. Association between the distribution of body fat and the incidence of diabetes mellitus among elderly Japanese Tatsukawa Y, Yamada M, Ueda K, Takahashi I, Ohishi W, Nakanishi S 16th International Congress of Endocrinology & The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo 2014 06 Chicago
3. Cognitive decline among a dementia-free Japanese elderly population: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H Asia Pacific Geriatric Conference 2014 06 Taipei
4. Relationship between body fat distribution and cardiometabolic risk factors in nonobese Japanese subjects
Tatsukawa Y, Yamada M, Ohishi W, Yoneda M
9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress 2014 09 Kyoto

論文発表

1. 立川佳美、Cologne JB、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村 典、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE
親の放射線被ばくと多因子疾患有病率との関連：被爆二世健康診断調査（第 2 報）*広島医学* 2014;67(4):375-378

H: 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 追跡終了時に認知症を発症していない集団における特徴(男女別)

	全体	女性	男性	p-value(男女差)
初回検査時年齢	69.6 (5.5)	70.3 (5.3)	68.1 (5.1)	<.001
CASI 初回得点	43.3 (3.9)	43.1 (4.0)	43.7 (3.7)	.001
検査回数	3.4 (2.4)	3.5 (2.3)	3.4 (2.4)	.91
2 回以上検査(%)	1158 (75.6)	798 (75.7)	360 (75.5)	.97
追跡期間(2 回以上)	8.8 (5.3)	8.8 (5.3)	8.6 (5.5)	.41
教育年数	9.6 (1.9)	9.4 (1.6)	10.2 (2.4)	<.001
被曝線量(Gy)	0.44 (0.74)	0.42 (0.73)	0.47 (0.77)	.27

表 2 追跡終了時認知症非発症群における初回(横断モデル)ならびに経年変化(縦断モデル)の解析結果

	モデル	推定値	95%信頼区間	p-value
年齢	横断モデル	27	(-107, 161)	.691
	縦断モデル	-19	(-71, 33)	.571
年齢 ²	横断モデル	-10	(-16, -4)	<.001
	縦断モデル	-5	(-7, -3)	<.001
教育年数	横断モデル	520	(422, 617)	<.001
	縦断モデル	568	(485, 651)	<.001
教育年数 ²	横断モデル	-50	(-78, -22)	<.001
	縦断モデル	-66	(-90, -41)	<.001

全ての推定値 $\times 10^{-3}$

図1 追跡終了時の認知症非発症群での認知機能の性・出生年別経年変化

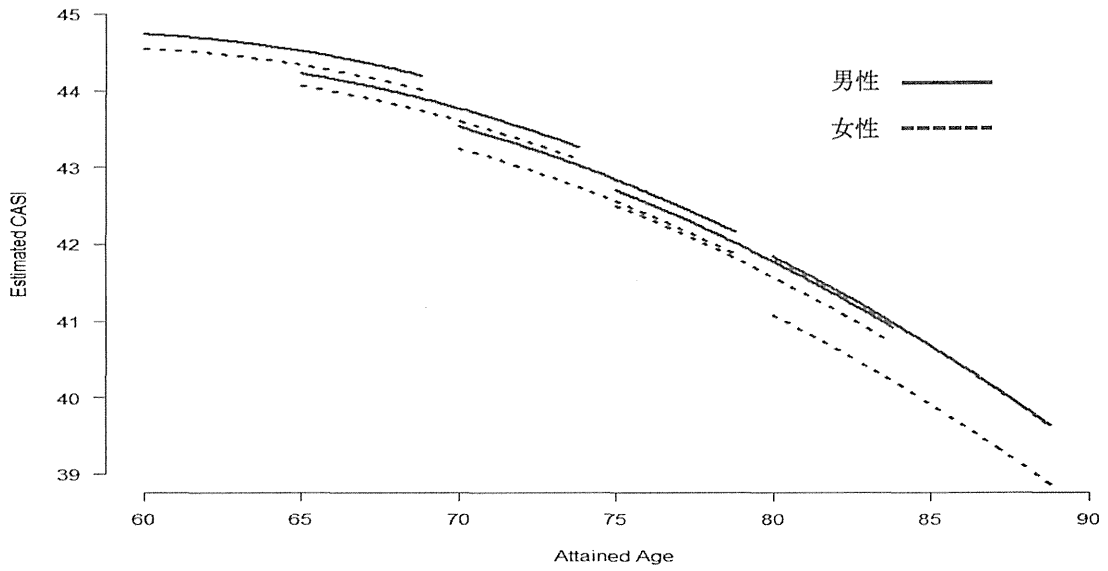
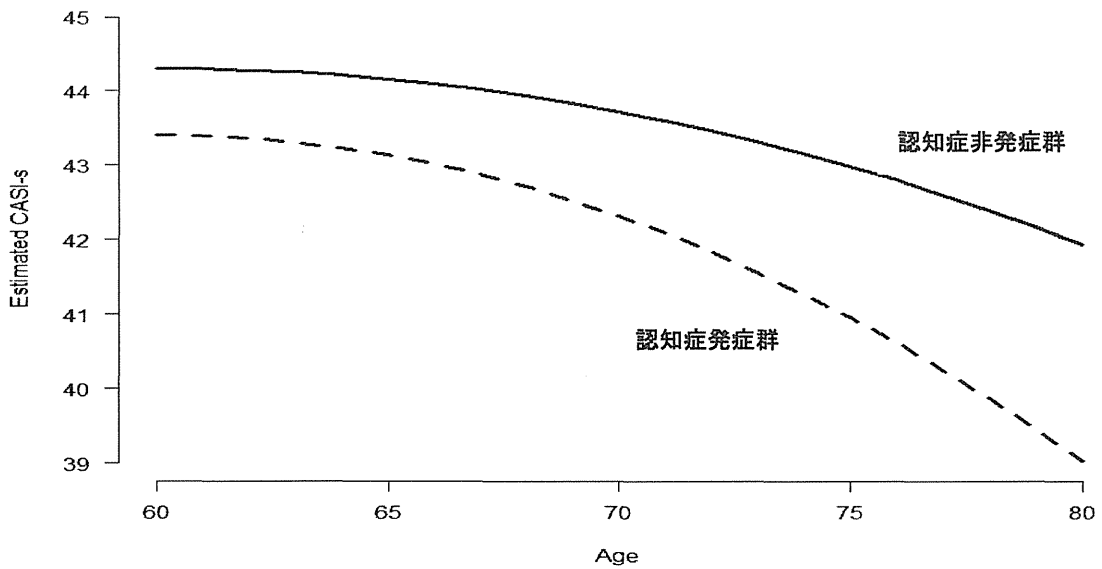


図2 追跡終了時の認知症非発症群と発症群の発症前における認知機能の経年変化



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：

「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）－一般－001）」分担研究報告書

6. 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

要旨：端野・壮瞥町研究は北海道における2地域における循環器疾患の病態解明を目的とした疫学研究である。本年度は日本人一般集団において腹部肥満と高感度 CRP の組み合わせが将来の高血圧罹患を予測するか否かについて解析し、高血圧発症予防に寄与する知見を検討した。その結果、腹囲径によって判定された腹部肥満と炎症マーカーとしての hsCRP 高値を併せ持つことは地域一般住民において将来の新規高血圧罹患に対するハイリスク者であることを示唆し、この2つの危険因子を併せ持つ対象には高血圧予防に向けた生活習慣の改善が強く推奨される可能性が考えられた。腹部肥満と hsCRP の適切なカットオフ値にはさらなる検討が必要であると考えられた。

A. 目的

端野・壮瞥町研究は、北海道の2地域において1977年より継続されている循環器疾患の病態解明を目的とした地域疫学研究である。対象は一般住民で毎年の健康診査と疾患発症登録により研究を継続している。

平成26年度は2014年8月、12月に都合2週間の健診を実施し800名の健康診査を行った。また追跡対象の2000名について、予後調査を実施し死亡（死因）、疾病発症状況、ADL状況などを登録した。これを持って本研究の目的である循環器疾患の有ダニカンの健康格差の実態把握とその対策に寄与する。

今回は今年度、端野・壮瞥町研究で行った高血圧の発症病態の解析と、高血圧発症予

防の方策についての研究成果を報告する。

WHOの報告によると高血圧は死亡に関連する危険因子のトップに位置し、障害調整生存年数に対する危険因子の第5位であることが報告されている。日本においても、最近の研究によると成人の慢性疾患による死亡への影響の検討では、高血圧は喫煙と共に主要な危険因子となっている。高血圧治療は過去40年で大きく進歩し、高血圧の予後も改善されてきた。加えて、日本高血圧学会をはじめとする種々の機関が高血圧予防に向けた生活習慣修正（減塩や節酒、体重管理、身体活動の増加、果物・野菜を多く含む低脂肪の食事）が推奨されることを広く啓発することにより、高血圧予防の

重要性が社会的にも広く認識されるようになった。一方で正常血圧者における高血圧罹患に対するリスク層別化は、健康教育や保健指導に要する社会的資源の観点からも重要であると考えられる。しかしながら、正常高値血圧は新規高血圧発症のハイリスクであることを除くと、正常血圧者のリスク階層化は十分に確立されていない。

本研究では、正常血圧者において高血圧に対する危険因子を複数併せ持つことがよりよく将来の高血圧を予測できるとの仮説のもと、特に腹部肥満と血清CRP値の組み合わせに着目した。肥満は高血圧や心疾患の確立された危険因子であり、先行研究では異なる人種において腹部肥満が将来の高血圧発症と関連することや、逆に高血圧患者においては肥満改善による降圧効果についても報告されている。慢性的な軽度炎症もまた血圧上昇や動脈硬化に関係することが知られている。炎症性サイトカインや活性酸素種産生は、血管内皮機能の障害や血管のリモデリングを引き起こす。CRPはinterleukin-1やinterleukin-6に反応して肝臓で産生され、高感度テストや高感度CRP (hsCRP)として測定されたCRPレベルが心血管イベントを予測することが知られている。内臓脂肪型肥満は炎症性サイトカインの発現増加と関連するが、肥満が唯一の慢性炎症反応の促進因子ではない。これらの背景から、今年度は前向きコホート研究である端野・壮瞥町研究のデータを用いて検討を行った。

B. 研究方法

本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得ており、また健診受診者全員に研究内容を説明の上、文書による同意が得られた者のみを対象としている。

を説明の上、文書による同意が得られた者のみを対象としている。

端野・壮瞥町研究は1977年に開始された地域一般住民を対象とした前向きコホート研究である。初年度となる2002年度の健診受診者中、高血圧の者（収縮期血圧140mmHg以上かつ/または拡張期血圧90mmHg以上かつ/または高血圧治療中）、hsCRPが0.5mg/dl以上の者、データ欠損者を除外した705名を解析対象とした。

全対象者は早朝空腹時に健診を受けている。測定項目としては、身長、体重、臍周囲腹囲径、血圧値であり、血圧に関しては5分間の安静の後に坐位で収縮期血圧、拡張期血圧を各2回測定してその平均値を用いた。Body mass index (BMI)は体重を身長²で除した値として計算した。静脈採血により、HDLコレステロール (HDL-C, mg/dl)、総コレステロール (mg/dl)、中性脂肪(TG, mg/dl)、空腹時血糖(FPG, mg/dl)、hsCRPを測定した。問診で高血圧・糖尿病・脂質異常症・心臓疾患・肝疾患の既往の有無と現在治療の有無、喫煙、飲酒などの生活習慣について聴取した。

エンドポイントは初年度以降の健診にて新規高血圧罹患（(SBP \geq 140mmHgかつ/またはDBP \geq 90mmHgかつ/または新規に治療が開始となった者）が確認された場合とし、2007年までの最大5年間の追跡を行った。

hsCRP高値である腹部肥満の高血圧進展への影響を検討するため、腹部肥満とhsCRPのそれぞれのカットオフ値で分割し、対象者を4群に分けた。腹部肥満のカットオフ値は、日本肥満学会の基準である腹

囲径が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上を用いた。さらに hsCRP 値の男女別中央値を用いて、男性は 0.048mg/dl 以上、女性は 0.034mg/dl 以上を high-hsCRP とし、それ未満を low-hsCRP とした。さらにメタボリックシンドローム診断基準の国際基準のアジア人腹囲カットオフ値（以下アジア基準）である男性 90 cm以上女性 80 cm以上を用いて同様の検討を行った。連続変数は平均値±標準偏差で表し、4 群間での比較には分散分析を用いた。hsCRP 値は非対称の分布を示すことから Mann-Whitney U 検定を用いて男女間の比較を行い、また相関の検討には対数変換値を用いた。AO と hsCRP の各群において、Cox 比例ハザードモデルを用いて nonAO and low-hsCRP を対象群とした新規高血圧発症に対するハザード比 (HR) を算出した。高血圧発症の交絡要因として年齢・飲酒・喫煙、脂質異常症、初年度正常高値血圧の有無 (SBP of 130mmHg and/or DBP of 85mmHg at baseline) を選択し、調整因子として用いた。統計解析は IBM-SPSS ver.17 を用いた。統計学的有意水準は $p<0.05$ とした。

C. 研究結果

男性 261 名、女性 444 名であり、男性で平均年齢、腹囲径、血圧値、TG、FPG、喫煙者の頻度が有意に高く、女性で TC、HDL-C が有意に高い結果であった (Table 1)。hsCRP の中央値は男性で女性よりも有意に高く、男女別の中央値で high-hsCRP と low-hsCRP に分けた。log-hsCRP と腹囲の関係では、男女共に正の相関関係があった (男性 $r=0.28$, $p<.0001$ 、女性 $r=0.42$, $p<.0001$)。10cm 毎に

分類した腹囲群での high-hsCRP の頻度では、男女共に腹囲径が増大するほど high-hsCRP の頻度が高くなる関連を認め (男性 trend $p<0.001$) 女 (trend $p<0.001$)、腹部肥満と hsCRP との間には有意な関連があることが示された (Figure 1)。

腹部肥満と hsCRP の組み合わせ各群におけるベースラインの対象特性の比較を男女別に行うと、男性で AO and low-hsCRP 群では BMI・拡張期血圧・中性脂肪が有意に高く、HDL-C が有意に低く、AO and high-hsCRP 群では、AO and low-hsCRP 群の結果に加えてさらに収縮期血圧も有意に高かった。Non-AO and high hsCRP 群においては、対照群と比較して有意な差を認めた項目はなかった。女性においては AO 群において男性同様 BMI、DBP、TG が高く、HDL が有意に低く、さらに SBP と TC も有意に高かった。男性での non-AO and high hsCRP 群では対照群と有意差を認めない結果とは対照的に、女性においては BMI が高く HDL-C が有意に低かった (Table 2)。

追跡期間の中央値は 3 年であり、腹部肥満と hsCRP の 4 群での高血圧発症率は、全体・男女別共に、Non-AO and low-hsCRP で 70-85/1000 人年であり、AO and low-hsCRP, Non-AO and high-hsCRP の順に増加し、AO and high-hsCRP で最も高く約 170/1000 人年であった (Table 3)。

Cox 比例ハザードモデルによる新規高血圧発症に対する HR の検討では、全体では、年齢、飲酒、喫煙、脂質異常症の治療の有無で調整した model1 で Non AO and high hsCRP と AO and high hs CRP の HR が、それぞれ 1.50 (95% CI: 1.06 -2.13)、1.78 (95% CI: 1.28 -2.50)、さらに正常高値血圧の