

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政策研究事業：「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

3. 都市部一般住民における循環器病リスクの検討 -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	西村 邦宏	国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部
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。

今回、心筋梗塞などの冠動脈疾患の 10 年間の発症の危険度を予測するリスクスコアを開発した。日本人の心筋梗塞を発症する危険度は欧米人に比べて極めて低いいため、欧米で用いられてきた 10 年間の冠動脈疾患の発症を予測するスコアであるフラミンガムリスクスコア（FRS）は、日本人には不正確と考えられる。また、慢性腎臓病（CKD）は近年冠動脈疾患のリスクとして注目されているが、FRS では検討されておらず、CKD 患者に FRS を適用すると冠動脈疾患発症リスクが過少評価されることが知られている。今回の研究では、CKD を含む様々な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た。また FRS との比較もおこなった。実際の临床上に使いやすいよう各リスクに割り当てられた点数を足し合わせることで、10 年間の冠動脈疾患発症確率を簡単に予測できるようにした。日本のガイドラインに沿った指標を用いており、臨床に活用されることが期待される。

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、心疾患にくら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%にくら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、商工業地域とベットタウンで構成され、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。

日本人の心筋梗塞を発症する危険度は欧米人に比べて極めて低いため、欧米で用いられてきた10年間の冠動脈疾患の発症を予測するスコアであるフラミンガムリスクスコア(FRS)は、日本人には不正確と考えられる。また、慢性腎臓病(CKD)は近年冠動脈疾患のリスクとして注目されているが、FRSでは検討されておらず、CKD患者にFRSを適用すると冠動脈疾患発症リスクが過少評価されることが知られている。

今回の研究では、CKDを含む様々な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、FRSとの比較もおこなった。

B. 研究方法

1) 対象者

吹田研究は1989年に、30歳から79歳の吹田市民の住民基本台帳の中から無作為に選ばれた12,200名の中から、本研究へ参加した6,485名が対象である。ベースライン調査は1989年4月から1994年3月に、国立循環器病センターで行われた。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5,866名(男性2,788人、女性3,078)を解析対象とした。

2) ベースライン調査

採血は10時間以上の空腹時間をおいて行われた。血清総コレステロール、HD-コレステロール、トリグリセリド、血清クレアチニン、血糖値が測定された。血圧は5分間の安静後に右上腕で3回測定され、2回目と3回目の血圧の平均値を解析に用いた。フラミンガム研究との比較を行うために、血圧、糖尿病、総コレステロール、HDL-コレステロールはFRSmodel13に合わせて類別した。糖尿病は血糖値126mg/dl以上または糖尿病治療薬を内服しているもの。喫煙は現在喫煙かどうか、LDL-コレステロールはFreidewald式で算出した。

血清クレアチニンはJaffe法で求めた。推定糸球体濾過量(eGFR)(ml/min/1.73m²)はMDRDの変法で求めた。⁶⁾
$$eGFR=0.881*186*age^{-0.203}*Cre^{-1.154}(\text{for men})$$
$$eGFR=0.881*186*age^{0.203}*Cre^{-1.154}*0.742(\text{for women}).$$

CKDのStageはK/DOQIの臨床ガイドラインに従った。⁷⁾

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。

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。隔年の健診受診時に発症の既往を聞き取る。人口動態統計(死因統計)から循環器疾患死亡を確認する。

～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

まず、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。予測因子モデルは後向きステップワイズの変数減少法を用いた。

そして、C統計量とBayesian information criteria (BIC)を用いてこのモデルの予測能を評価した。最良のCoxモデルを選択し、10年間のCHD発症の確率を予測するためにフラミンガム研究で開発されたハザード関

数を、吹田コホート研究でより日本人に合うものにした。

CKDをリスクに加えた場合と加えない場合、LDLコレステロールを用いた場合をNet reclassification improvement (NRI)を算出して比較した。

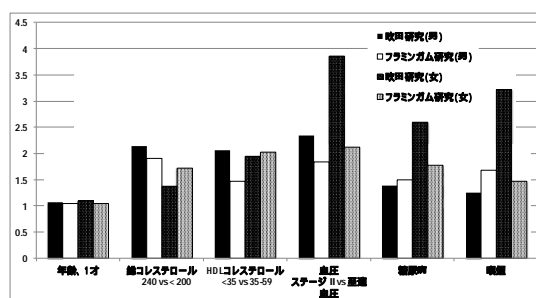
統計ソフトはSTATA software, version 11 (STATA Corp LP; College Station, TX, U.S.A)を用いた。

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。(下図)

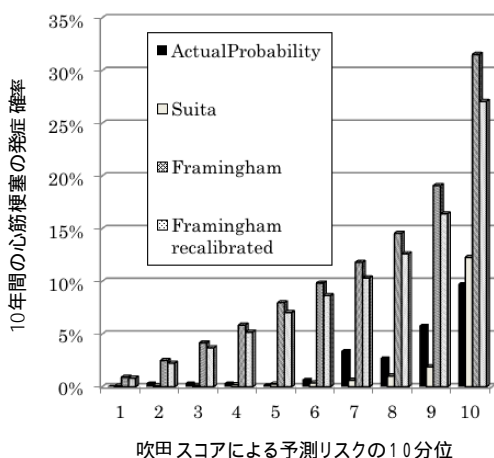


吹田スコアで、CKDを入れたときはCKDを入れない時に比べNRIは40.0%(総コレステロールを用いたとき)、43.9%(LDLコレステロールを用いたとき)で入れたほう

が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、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。

日本の都市部住民においては、FRS は実際の発症割合と比較すると冠動脈疾患リスクを過大評価していたことが明らかになった。一方、吹田スコアの予測と実際の発症割合には、有意な差は見られなかった。

(下図)



吹田スコアを算出するテーブルを以下に示す。

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%
	男性	0点			
喫煙	現在たばこを吸っている	5点	点	41-45点	2%
	喫煙しない	0点			
糖尿病	ある	6点	点	46-50点	3%
	なし	0点			
	糖尿病なし	-7点			
	正常血圧、正常高値血圧	0点			
	Stage I 高血圧	4点			
血圧 (mmHg)	Stage II~IV 高血圧	6点	点	51-55点	9%
	正常血圧	0点			
	Stage I 高血圧	4点			
	Stage II~IV 高血圧	6点			
	Stage I 高血圧	4点			
LDLコレステロール (mg/dl)	~99	0点	点	66-70点	22%
	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)	~38	0点	点	71点以上	28%以上
	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		
	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			
	Stage 4または5 (eGFR(mL/min/1.73m ²)<30)	14点			

D. 考察

吹田スコアは、実際の臨床に使用しやすい

いリスクの割り当てを行い、10年間の冠動脈疾患発症リスクを予測できるようにした。脂質カテゴリーの基準値は、動脈硬化学会のガイドライン(2012)に従い作成した。

リスクの中ではCKDのStage4以上を最も高く、次いでLDLコレステロール高値を高く評価するように設定しました。

E. 結論

日本人の冠動脈疾患発症は欧米に比べて低い、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。

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) 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、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人）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	41-45点	2%		
喫煙	現在たばこを吸っている	5点	点				
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				61-65点	14%
	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	66-70点	22%		
	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	71点以上	28%以上		
	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				
	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			点				