

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班の目的である循環器疾患の有ダγκンの健康較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。

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<sup>2</sup>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 140mmHgかつ/またはDBP 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

有無で調整した model2 では、AO and high hsCRP の HR が 1.61 (95% CI: 1.34 - 2.26) であった。また男性では、model1 で AO and high hs CRP で HR が 1.88 (95% CI: 1.00 -3.22)であった。しかし model 2 で正常高値の有無をモデルに加えると統計学的有意性を失う結果となった。女性ではいずれの群も統計学的に有意にはならない結果であったが、AO and high hsCRP 群において最も高い HR を示した(Table 4)。

また腹部肥満のアジア基準を用いて同様の検討を行ったところ、対象全体では日本基準を用いた場合と同様に model1 で Non-AO and high-hsCRP と AO and high-hsCRP の HR がそれぞれ 1.43 (95% CI: 1.04 -1.97)、1.72 (95% CI: 1.21 - 2.45)であり Model 2 では後者のみ 1.45 (95% CI: 1.13 -2.76)と有意な結果となった。しかしながら男女別の検討では日本基準を用いた場合と異なり、男性では Non AO and high hsCRP で 1.64 (95% CI: 1.02-2.64)であったが AO and high hsCRP では有意な結果とはならなかった。女性では AO and high hsCRP のハザード比が 1.77 (95% CI: 1.13 -2.76)であり、Model2 でも、1.58 (95% CI: 1.01 -2.49)と有意な結果であった(Table 5)。

#### D. 考察

本研究の解析結果より、新規高血圧発症の HR はベースラインでの AO and high hsCRP 群が対象群に比べて有意に高く、AO 単独、または high hsCRP 単独の HR では対象群に比べて統計学的差はみられなかった。同様に AO と hsCRP 高値が共存する群の HR が高い傾向は、腹部肥満の基準やモデルに正常高値血圧を加えるか否かで統計学的有意

差の結果は異なるが、男女別の解析においても同様の傾向を示していた。この結果から、男女別の高血圧を予測する腹囲径と hsCRP の適切なカットオフ値についてはさらなる検討が必要ではあるが、AO と hsCRP 高値の組み合わせが新規高血圧発症において有用な指標となりうることを示された。したがって AO と hsCRP 高値を併せ持つ対象は、将来の高血圧予防のための介入の優先度が高い可能性が考えられた。

内臓脂肪の蓄積による腹部肥満は、インスリン抵抗性を介して高血圧のリスクを増加させる。インスリン抵抗性は代償性の高インスリン血症と関連し、腎臓での Na 再吸収増加や交感神経系やレニン-アンジオテンシン系の活性化を引き起こし、血管内皮機能障害や血管リモデリングを起こすことによって高血圧へ導くことが報告されている。本研究でも対照群に比べ、hsCRP レベルを考慮に入れなくても AO は高血圧罹患リスクを高める可能性を示唆していたが AO and low-hsCRP 群では統計学的な有意差は認められなかった。この先行研究との違いの理由は、サンプル数が少ないことによる統計学的パワーが不足していた可能性や、追跡期間の短さや本研究の対象における腹部肥満が先行研究と比較して影響力が少なかった可能性が考えられる。

高血圧発症に関する腹囲径は、腹囲径が増大するにつれて高血圧罹患リスクが増加し、明らかな閾値を持たずに比較的腹囲径が低いところからすでに高血圧罹患リスクが高くなることが先行研究で報告されている。したがって AO による HR の違いは使用する AO の基準によって影響を受けると考えられる。腹部肥満のカットオフ値はアジア基準に比べて日本基準では、男性ではより小さく女性で

はより大きい。そのため本研究の HR の結果 (Table 4, 5) の違いが認められた可能性が考えられる。

先行研究での内臓脂肪の蓄積と慢性炎症の関連についての報告を支持するように、本研究においてもベースライン時の腹囲径と hsCRP 値に正相関を示し、腹囲径が増大するにつれて hsCRP 高値の頻度が増加する関連を認めていた。内臓脂肪と慢性炎症とのメカニズムの一つとして脂肪組織リモデリングが知られている。生体組織イメージング法を用いた動物実験により、個体レベルで脂肪細胞組織において血管壁に白血球や活性化血小板の付着がみられ、血管内皮細胞およびマクロファージが形質転換・活性化を起こし、接着分子 ( ICAM1, P-selection, L-selection, PECAM ) の発現が増加が起ることが確認されている。

また慢性炎症と高血圧の関連についても多くの報告がある。Sesso らの 20,525 人の看護師を対象にしたコホート研究では、CRP レベルと高血圧発症の関係が報告されている。その研究ではベースラインの CRP レベルで対象を 5 分位に分けて検討したところ、冠動脈疾患のリスクファクターを調整しても、最も低い群に比べて相対リスク比は 1.07, 1.17, 1.30, 1.52 ( liner trend  $P < .001$ ) であった。本研究でも新規高血圧発症の HR は高 hsCRP 群で低 hsCRP 群よりも高く、異なる人種である Sesso らの報告を支持する結果であった。

慢性炎症による血圧上昇や動脈硬化進展のメカニズムにはいくつかのメカニズムが考えられている。CRP による血管内皮細胞での NO 産生の抑制、白血球の付着による血管内皮障害、血小板の活性化や血栓形成、CRP に

よるアンジオテンシンタイプ I レセプターやプラスミノーゲンアクチベーターインヒビターの発現増加などが考えられている。内臓脂肪の蓄積のみが慢性炎症の誘因ではなく、他の環境要因や遺伝的背景も相互に影響している。本研究結果は高血圧の HR は、AO and hsCRP 群が AO 単独や高い hsCR グループよりも高く、AO に関連しない炎症性反応も、一部血圧の上昇に寄与している可能性が示唆された。

本研究の限界としては、一つ目に CRP 高値の原因として、感染症や膠原病などの明らかな炎症性疾患の影響を除外するために hsCRP 0.5 を除外したが、上記疾患の検索を行った訳ではないため、hsCRP 高値は内臓脂肪の蓄積に伴う慢性炎症のみを反映している訳ではない可能性が考えられる。二つ目に、初年度の腹部肥満や hsCRP とその後の高血圧罹患を観察していることから、初年度以降の変化がその後の高血圧罹患に及ぼす影響については検討できていない三つ目に、男女間での影響の違いを検討するには対象数が不十分だった可能性が考えられる。また正常高値血圧の有無が高血圧発症の最も強い予測因子であるためにモデルに加えることにより他の要因の影響力が減衰した可能性も考えられた。しかし全対象では腹囲径のカットオフ値によらず AO and high-hsCRP 群が有意な予測因子となったことに加えて、男女別の検討において統計学的には有意とならなかったものの AO and high-hsCRP において最も高いハザード比を示す結果であったことから、腹部肥満に該当しかつ hsCRP が高値であることが内臓脂肪の蓄積とそれに伴う動脈硬化進展を反映して新規高血圧罹患リスクを予測できる可能性が考えられた。

## E . 結論

今回の検討より、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る。

## 参考文献

1 . Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, Shibata S, Tanaka M, Watanabe Y, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Takizawa H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, T Miura. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by Olmesartan, an angiotensin II Receptor Blocker. Am J Hypertens.1-7.2014 doi:10.1093/ajh/hpu086.

2 . Ihira H, Furuna T, Mizumoto A, Makino K, Saitoh S, Ohnishi H, Shimada H, Makizako H. Subjective physical and cognitive age among community-dwelling older peoples aged 75 years and Older: differences with chronological age and its associated factors. Aging & Mental Health.

1-6, 2014 doi :10.1080 /13607863.

2014.967169.

3 . Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Mita T, Ishimura S, Watanabe Y, Hoshina K, Tanaka M, Ohno K, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. Cardiovascular Diabetology 13, 1-9, 2014

4 . Miki T, Tobisaw T, Sato T, Tanno M, Yano T, Akasaka H, Kuno A, Ogasawara M, Murase H, Saitoh S, Miura T. Does glycemic control reverse dispersion of ventricular repolarization in type 2 diabetes ? Cardiovascular Diabetology, 2014, 13:125-135

## 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

Table 1. Baseline characteristics in 2002

	All (n=705)	Men (n=261)	Women (n=444)
Age (years)	57.7±12.2	60.7 ±12.2 *	55.9 ±11.8
Waist Circumference (cm)	80.6±9.5	83.9 ±7.8 *	78.6 ±9.9
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.0±3.0	23.4±2.7	22.7±3.1
SBP (mmHg)	120.1±11.5	122.8 ±10.6 *	118.5 ±11.7
DBP (mmHg)	69.8±8.2	71.5 ±7.8 *	68.9 ±8.3
TC (mg/dl)	199.4±33.4	190.7 ±29.0*	204.4 ±34.8
TG (mg/dl)	80 (27-488)	93 (31-488) <sup>§</sup>	73 (27-397)
HDL-C (mg/dl)	52.0±12.5	47.2 ±11.9*	54.9 ±12.0
FPG (mg/dl)	94.2±20.2	98.4 ±24.4 *	91.7 ±16.7
Current smoker (%)	25.0	47.9 <sup>#</sup>	11.5
Current alcohol intake(%)	40.9	61.3 <sup>#</sup>	28.8
Medical treatment for dyslipidemia (%)	4.3	2.7	5.2
Hs CRP(mg/dl)	0.037 (0.003-0.484)	0.048 (0.003-0.484) <sup>§</sup>	0.034 (0.003-0.473)

Baseline data were collected in 2002. Values are expressed as mean ± SD or median (range).

Statistical analyses were used to compare the difference between men and women.

BMI, body mass index, SBP, systolic blood pressure, DBP, diastolic, blood pressure, TC, total cholesterol, TG, triglycerides, HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, FPG, fasting plasma glucose, Hs CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

\*p<0.05, t-test, #p<0.05, chi-square test, §p<0.05, Mann-Whitney test

Table 2. Baseline characteristics in the four groups using the Japanese cut-off point

	Men				Women			
	Non-AO and low hsCRP (n=84)	AO and low hsCRP (n=49)	Non-AO and high hsCRP (n=48)	AO and high hsCRP (n=80)	Non-AO and low hsCRP (n=212)	AO and low hsCRP (n=15)	Non-AO and high hsCRP (n=165)	AO and high hsCRP (n=52)
Age (years)	59.9 ± 13.1	58.7 ± 12.2	62.7 ± 11.3	62.7 ± 11.2	53.8 ± 11.9	56.0 ± 12.3	57.3 ± 11.1 **	60.3 ± 12.1**
Waist Circumference (cm)	77.5 ± 5.0	89.0 ± 3.0***	78.2 ± 5.3	91.0 ± 5.0***	73.9 ± 7.0	93.2 ± 3.1***	78.0 ± 6.7 ***	95.7 ± 6.4 ***
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6±1.8	24.8 ± 2.1***	22.0 ± 1.9	25.5±2.5***	21.4 ± 2.4	25.0 ± 1.4***	22.7 ± 3.4***	27.0 ± 3.3***
SBP (mmHg)	121.1 ± 11.2	121.9 ± 10.4	121.9 ± 12.3	125.5 ± 8.6 *	115.6 ± 11.7	120.8 ± 10.2	119.7 ± 11.5 ***	125.7 ± 9.2***
DBP (mmHg)	69.1 ± 8.4	72.7 ± 7.1***	69.8 ± 7.6	74.3 ± 6.5***	67.1 ± 8.2	71.7 ± 7.9	69.8 ± 8.2***	72.1 ± 7.2***
TC (mg/dl)	188.1 ± 30.3	191.6 ± 28.1	184.7 ± 28.9	196.7 ± 27.5	199.3 ± 34.7	196.9 ± 29.5	208.4 ± 33.4**	214.9 ± 38.0**
TG (mg/dl)	81.5 (31-488)	108 (47-482) <sup>§</sup>	83 (39-391)	109.5 (47-431) <sup>§</sup>	62 (27-233)	80 (49-165) <sup>§</sup>	80 (31-397) <sup>§</sup>	90 (42-314) <sup>§</sup>
HDL-C (mg/dl)	51.9 ± 12.5	44.7 ± 8.6 ***	48.4 ± 14.9	42.9 ± 8.6 ***	57.6 ± 11.6	47.1 ± 11.3 ***	54.5 ± 11.6 ***	47.6 ± 11.5 ***
FPG (mg/dl)	97.2 ± 23.3	93.2 ± 14.3	96.4 ± 17.5	103.9 ± 32.2	89.3 ± 11.1	93.9 ± 13.5	93.0 ± 21.8	96.9 ± 16.7 *
Current smoker (%)	51.2	30.6 <sup>#</sup>	60.4	47.5	14.3	20.0	8.5	7.7
Current alcohol intake(%)	69.0	51.0 <sup>#</sup>	56.3	62.5	27.8	20.0	30.3	30.8
Medical treatment for dyslipidemia (%)	2.4	0.0	2.1	5.0	3.8	6.7	4.8	11.5 <sup>#</sup>

Baseline data were collected in 2002. Values are expressed as mean ± SD or median (range). BMI, body mass index, SBP, systolic blood pressure, DBP, diastolic blood pressure, TC, total cholesterol, TG, triglycerides, HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, FPG, fasting plasma glucose.

\*p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 vs. Non-AO and low hsCRP, Dunett's test, # p < 0.05, chi-square test vs. Non-AO and low hsCRP, §p<0.05,Steel test, vs. Non-AO and low hsCRP

Table 3. Incidence rates of HT in the four groups according to AO and hsCRP

		Number of individuals with new development of HT	Observed person-year	Incidence rates of new HT, per 1000 person-year
All	Non-AO and low hsCRP (n=296)	73	964	75.7
	AO and low hsCRP (n=64)	21	225	93.3
	Non-AO and high hsCRP (n=213)	78	650	120
	AO and high hsCRP (n=132)	59	351	168.1
Men	Non-AO and low hsCRP (n=84)	22	263	83.7
	AO and low hsCRP (n=49)	16	175	91.4
	Non-AO and high hsCRP (n=48)	20	152	131.5
	AO and high hsCRP (n=80)	35	210	162.8
Women	Non-AO and low hsCRP (n=212)	51	701	72.8
	AO and low hsCRP (n=15)	5	50	100
	Non-AO and high hsCRP (n=165)	58	498	116.5
	AO and high hsCRP (n=52)	24	141	170.2

HT: hypertension  
Median follow-up period: 3 years

Table 3. Incidence rates of HT in the four groups according to AO and hsCRP

		Number of individuals with new development of HT	Observed person-year	Incidence rates of new HT, per 1000 person-year
All	Non-AO and low hsCRP (n=296)	73	964	75.7
	AO and low hsCRP (n=64)	21	225	93.3
	Non-AO and high hsCRP (n=213)	78	650	120
	AO and high hsCRP (n=132)	59	351	168.1
Men	Non-AO and low hsCRP (n=84)	22	263	83.7
	AO and low hsCRP (n=49)	16	175	91.4
	Non-AO and high hsCRP (n=48)	20	152	131.5
	AO and high hsCRP (n=80)	35	210	162.8
Women	Non-AO and low hsCRP (n=212)	51	701	72.8
	AO and low hsCRP (n=15)	5	50	100
	Non-AO and high hsCRP (n=165)	58	498	116.5
	AO and high hsCRP (n=52)	24	141	170.2

HT: hypertension  
Median follow-up period: 3 years



Table 5. Cox's proportional hazards ratio for development of HT using Asian cut-off points

		Non AO and low hsCRP (n=279)	AO and low hsCRP (n=81)	Non AO and high hsCRP (n=176)	AO and High hsCRP (n=169)
All	Model 1†	1.00	1.54 (0.99 - 2.39)	1.51* (1.07 - 2.13)	1.72** (1.22 - 2.45)
	Model 2	1.00	1.04 (0.90 - 2.18)	1.35 (0.95 - 1.91)	1.55* (1.10 - 2.20)
Men	Model 1‡	1.00	1.34 (0.57 - 3.11)	1.64* (1.02 - 2.65)	1.47 (0.79 - 2.75)
	Model 2	1.00	0.98 (0.42 - 2.28)	1.48 (0.91 - 2.40)	1.25 (0.66 - 2.38)
Women	Model 1‡	1.00	1.49 (0.87 - 2.56)	1.42 (0.85 - 2.37)	1.73* (1.11 - 2.72)
	Model 2	1.00	1.45 (0.84 - 2.50)	1.27 (0.76 - 2.14)	1.55 (0.98 - 2.44)

Model 1†: adjusted for age, sex, fasting plasma glucose, alcohol intake, smoking, and medical treatment for dyslipidemia (Yes/No)

Model 1‡: adjusted for age, fasting plasma glucose, alcohol intake, smoking, and medical treatment for dyslipidemia (Yes/No)

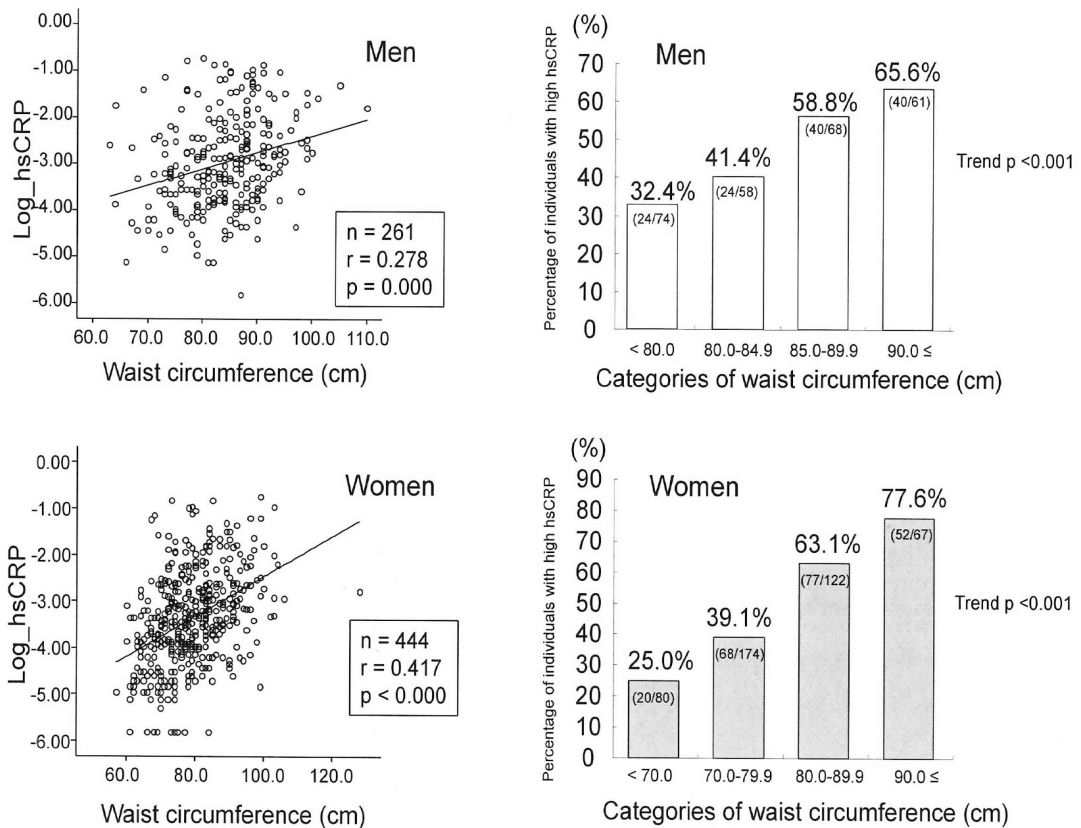
Model 2: Model 1 + high normal blood pressure (SBP of 130 to 139 mmHg and/or DBP of 85 to 89 mmHg) at baseline (Yes/No)

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01

AO using Asian cut-off points of waist circumference: waist circumference ≥ 90 cm for men and ≥ 80 cm for women

High hsCRP: ≥ 0.048 for men and ≥ 0.034 for women

Figure 1 Relationships between waist circumference and hsCRP level at baseline in men and women



## 【別刷り論文】

Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population

Cardiovascular Diabetology 2014, 13:126-135

## 【目的】

Fatty acid-binding protein 4(FABP4)は脂肪組織とマクロファージに発現しており、代謝と炎症に關与する。最近の研究から肥満、インスリン抵抗性、高血圧、動脈硬化の程度と FABP4 の分泌が關連していることが明らかにされている。これらがリスクとして關連する心機能低下と FABP4 との關連は不明であり、今回一般住民において心機能と FABP4 の關連について検討した。

## 【対象・方法】

端野-壮警町研究の調査のデータベースから、2011 年または 2012 年のいずれかの健診を受診し薬物がなく心エコー検査が施行された男性 108 名、女性 82 名を対象として、血清 FABP4 濃度、代謝マーカーと心エコー検査のパラメータ間の關係を検討した。

## 【結果・考察】

血清 FABP4 レベルは年齢、BMI、BP、LDL コレステロール、HOMA-R、左心室壁厚 (LVWT、男性：R=0.315、女性で：R =0.401：ともに  $p < 0.01$ ) と正に相関し、HDL コレステロール、eGFR、初期拡張期心筋後退速度 (E')、男性：R= - 0.434、女性：R = - 0.353：ともに  $P < 0.01$ ) および LV 拡張機能指標は負の相関を示した。FABP4 レベルと LV 拡張終期径、LV 駆出率、LV 質量指数には關連が認められなかった。年齢、BMI、BP と E'に有意な相関があった。他に eGFR、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、LVWT を考慮した多変量回帰分析では HOMA-R、BMI、年齢、性別、BP、eGFR、BNP、LVWT とともに血清 FABP4 濃度は E'の關連因子となった。今回の検討から FABP4 がリスク因子を介さず、心機能特に拡張障害に關与する可能性が示された。FABP4 の持つ炎症惹起などを介する心筋細胞レベルの作用が考察されるがその病態は今後の検討を要する。

## 【結論】

循環中の FABP4 の上昇は一般住民の心機能低下に關与することが示唆された。