

令和元年度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

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29－循環器等－一般－003）」2019年度分担研究報告書

7. JACC Study 並びに筑西・神栖コホート研究

研究分担者	磯 博康	大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学	教授
	玉腰 暁子	北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学	教授
研究協力者	今野 弘規	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学	准教授
	村木 功	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学	助教
	山海 知子	筑波大学医学医療系	教授
	山岸 良匡	筑波大学医学医療系	教授
	木原 朋未	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学	博士課程
	松村 拓実	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学	博士課程

研究要旨

本研究では JACC 研究において、①湿疹・じんま疹の頻度と循環器疾患死亡との関連、②血圧区分と循環器疾患死亡との関連、③高血圧治療者における収縮期・拡張期血圧値と循環器疾患死亡との関連、④水溶性ビタミン摂取量と2型糖尿病発症との関連、⑤炎症性の食事指数と総死亡・死因別死亡との関連、⑥生殖歴と循環器疾患死亡との関連、を分析した。また、茨城県の2つの地域において、コホート研究を構築するための追跡体制の整備を行った。

JACC 研究では、がん、循環器疾患の既往を除く40～79歳の男女約10万人を対象に1988～1990年間にベースライン調査を実施し、2009年末までに循環器疾患死亡の有無を追跡した。また、③のテーマに関しては、ベースライン調査時と5年後調査時に2型糖尿病の有無を自己回答による問診票で把握した。解析において、湿疹・じんま疹の頻度は3群（あまりでない、時々でる、よくでる）に、炎症性の食事指数は5分位に、出産回数は6群に、初産年齢は5群に分けて、循環器疾患死亡との関連を検討した。血圧値は5群【至適（120/80未満）・正常（120-129/80-84）・正常高値（130-139/85-89）・I度高血圧（140-159/90-99）・II度以上の高血圧（160/100以上）】に分けて、降圧薬服薬の有無別に循環器疾患死亡との関連を検討した。水溶性ビタミン摂取量は4分位に分けて、2型糖尿病発症との関連を検討した。その結果、湿疹・じんま疹がよく出る人では虚血性心疾患死亡が多かった。血圧値は降圧薬非服薬者では血圧区分が高くなるにつれて、全循環器疾患死亡リスクが高くなるが、降圧薬服薬者では血圧区分が低い人でも高い人でも全循環器疾患死亡リスクが高かった。降圧薬服薬者において、収縮期血圧値の十分な降圧がなされた場合、拡張期血圧値の管理が重要となる可能性が示唆された。水溶性ビタミンの中で、ビタミンB2、葉酸、ビタミンC摂取量が多いと、女性において2型糖尿病のリスクが低かった。炎症性の食事指数が高いと、総死亡および全循環器疾患死亡リスクが高かった。出産経験がない人、出産経験が多い人、高齢初産において、脳卒中死亡リスクが高く、特に高齢多産で全循環器疾患死亡リスクが高かった。

## A. 研究目的

日本における大規模な疫学研究である JACC Study は 1980 年代後半、当時名古屋大学医学部予防医学教授 青木國雄先生を中心にがんと循環器疾患の疫学研究者が集まり、構築された日本人約 12 万人の一般住民からなるコホート研究である。

今年度は、①湿疹・じんま疹の頻度と循環器疾患死亡との関連、②血圧値と循環器疾患死亡との関連、③高血圧治療者における血圧値と循環器疾患死亡との関連、④水溶性ビタミン摂取量と 2 型糖尿病発症との関連、⑤炎症性の食事指数と総死亡・死因別死亡との関連、⑥生殖歴と循環器疾患死亡との関連の 6 つのテーマについて分析することを目的とした。

また、茨城県の 2 つの地域（筑西市及び神栖市）において、新たにコホート研究を行うための追跡体制の整備を行い、循環器疾患死亡毎に見た健診所見及び生活習慣別、地区別の死亡者数及び死亡率の集計を行った。さらに、当該地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理指標として、%DCN（全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例の割合）を算出した。

## B. 研究方法

JACC Study 研究は全国 45 地区に住む住民を対象に、1988 年から 90 年の間に自記式問診票で生活習慣、既往歴などの調査を行い、回答の得られたもののうち調査時に 40～79 歳だった 110,585 人（男 46,395 人、女 64,190 人）を追跡対象とした。

本研究は、JACC 研究において、がん、循環器疾患の既往を除く 40～79 歳の男女約 10 万人を対象に、2009 年末まで循環器疾患死亡を追跡した。循環器疾患死亡の死因は ICD10 に従って分類した。

2 型糖尿病の有無は、問診票を用いて、医師から 2 型糖尿病の診断を受けたことがあるか、対象者の自己申告をもとに分類した。JACC Study 参加者を対象に、自己申告による 2 型糖尿病発症の妥当性について、感度・特異度は男性でそれぞれ 70%、95%、女性でそれぞれ 75%、98%であった。

また、茨城県の 2 つの地域において、人口動態統計の目的外申請を行い、平成 30 年末までの死因情報を得た。筑西市および神栖市におけるコホート対象者を追跡し、健診所見及び生活習慣別、地区別の循環器疾患の粗死亡率の集計を行った。さらに、当該地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理に資するため、%DCN として、全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例の割合を算出した。

## C. 研究結果

### 研究 1. 湿疹・じんま疹の頻度と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**皮膚疾患は全身性の炎症反応を伴うことから、動脈硬化を促進する可能性があるが、循環器疾患との関連については必ずしも一致した報告が得られていない。そこで、本研究では、日本人を対象に湿疹・じんま疹のできやすさと循環器疾患死亡との関連を検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、がん、循環器疾患既往のある者を除く男性 35,489 人、女性 49,610 人を 2009 年末まで追跡した。ベースライン時の問診票において、「皮膚に湿疹やじんま疹ができやすいですか」への回答である「あまりでない」「時々でる」「よくでる」について、解析を行った。解

析において、SAS 統計ソフトを用いて、全循環器疾患死亡、病型別循環器疾患死亡のハザード比を算出した。調整因子は、年齢、性別、BMI、飲酒量、喫煙状況、歩行時間、運動時間、自覚的ストレス、教育歴、睡眠時間、高血圧既往歴、糖尿病既往歴とした。

**研究結果：**1,389,818 人年の追跡期間中に 5,628 人の循環器疾患死亡（虚血性心疾患 1,174 人、全脳卒中 2,454 人を含む）を認め、湿疹・じんま疹が「あまりでない」人と比べて、「よくでる」人では虚血性心疾患死亡ハザード比が 1.26（95%信頼区間：1.01-1.56）と高かった。この関連は、性別や年齢による大きな違いはなかった。湿疹・じんま疹と脳卒中死亡との間に関連は認めなかった。

**結論：**湿疹・じんま疹がよくでる人では虚血性心疾患になりやすい可能性が示唆された。

## 研究 2. 血圧区分と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**高血圧が循環器疾患危険因子であることは明らかである。介入研究からは血圧値は低い方がよいと言われている一方、観察研究からは高血圧治療者において低い血圧値は循環器疾患リスクが高いことも報告されている。そこで、本研究では、日本人を対象に血圧値と長期的な循環器疾患死亡リスクとの関連を検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、がん、循環器疾患、慢性腎臓病既往のある者、健診における血圧値が不明の者を除く 29,928 人を 2009 年末まで追跡した。血圧値は ESC/ESH2018 の基準を用い、至適（120/80 未満）・正常（120-129/80-84）・正常高値（130-139/85-89）・I 度高血圧（140-159/90-99）・II 度以上の高血圧（160/100 以上）に分

けて解析を行った。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、Cox 比例回帰モデルを実施し、循環器疾患死亡リスクのハザード比を算出した。多変量調整モデルにおいて、年齢、性別、BMI、血清総コレステロール値、糖尿病既往歴、喫煙状況、飲酒状況を調整した。

**研究結果：**18.5 年間（中央値）の追跡中、循環器疾患による死亡者は 5,239 人（うち循環器疾患死亡 1,477 人）であった。血圧区分が高くなるにつれて、循環器疾患死亡リスクが高くなることが認められ、降圧薬非服薬者でも同様の結果であった。しかし、降圧薬服薬者においては高血圧者だけでなく、至適血圧・正常血圧においても循環器疾患死亡リスクが高かった。

**結論：**全集団および降圧薬非服薬者では血圧区分と循環器疾患死亡リスクが正に関連する。一方で、降圧薬服薬者では至適血圧・正常血圧であっても、循環器疾患死亡リスクが高かったことから、降圧薬服薬者においては血圧管理の重要性が示唆された。

## 研究 3. 高血圧治療者における収縮期・拡張期血圧値と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**高血圧者における血圧管理として、AHA/ACC では収縮期血圧 130 未満、拡張期血圧 80 未満が望ましいとされているが、脳卒中が多いアジア・東ヨーロッパ諸国にも同様の基準が当てはまるかはわからない。そこで、本研究では高血圧の日本人において、収縮期血圧値・拡張期血圧値と循環器疾患死亡との関連を明らかにすることを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、がん、循環器疾患既往のある者、質問紙において血圧値の回答がない者を除く降圧薬服薬者 10,061 人を 2009 年末まで追跡した。

収縮期血圧値は 130 未満、130-139、140-149、150-159、160 以上の 5 群に、拡張期血圧は 70 未満、70-79、80-89、90-99、100 以上の 5 群に分類し、解析を行った。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、Cox 比例回帰モデルを用い、循環器疾患死亡のハザード比を算出した。調整因子は、年齢、性、BMI、飲酒量、糖尿病既往歴、循環器疾患家族歴、自覚的ストレス、喫煙状況、身体活動量、教育歴と収縮期血圧区分または拡張期血圧区分とした。

**研究結果：**21 年間の追跡中、全循環器疾患死亡が 1,081 人（うち脳卒中 565 人、虚血性心疾患 275 人）であった。脳卒中死亡については、収縮期血圧値、拡張期血圧値ともに J 型の関連を認めたのに対し、虚血性心疾患については、収縮期血圧値とは正の関連を認め、拡張期血圧値とは負の関連を認めた。

**結論：**収縮期血圧値が 130 未満であることは虚血性心疾患死亡に利益をもたらすが、脳卒中への利益はない可能性が示唆された。拡張期血圧値が低いことは脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡を増やす可能性があり、収縮期血圧値の十分な降圧がなされた場合、拡張期血圧値の管理が重要となる可能性が示唆された。

#### 研究 4. 水溶性ビタミン摂取量と糖尿病発症との関連

**研究目的：**ビタミン C は抗酸化作用があり、ビタミン B 群は糖代謝などに関連しているが、糖尿病罹患リスクとの関連についての報告は一定していない。そこで、本研究では日本人において、水溶性ビタミン摂取量と 2 型糖尿病との関連を明らかにすることを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、糖尿病既往のある者、5 年後調査に回

答していない者を除く 19,168 人を対象とした。ビタミン C、ビタミン B1、ビタミン B2、ナイアシン、パントテン酸、ビタミン B6、葉酸、ビタミン B12 の摂取量については、FFQ をもとに、日本食品標準成分五訂を用いて算出した。水溶性ビタミン摂取量について、それぞれ対象者を 4 分位に分けて解析を行った。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、5 年累積糖尿病罹患リスクのオッズ比について、ロジスティック回帰分析を用いて、男女別に算出した。多変量調整モデルでは、年齢、高血圧既往歴、糖尿病家族歴、BMI、喫煙状況、飲酒状況、歩行時間、運動時間、サプリメント使用状況、コーヒー摂取量、緑茶摂取量、総エネルギー摂取量、マグネシウム摂取量を調整した。

**研究結果：**2 型糖尿病の罹患者数は 494 人であった。間)は、0.24 (0.08 - 0.71) であった。男性で 2 型糖尿病罹患と関連する水溶性ビタミンは認められなかった。女性では、ビタミン C (p-trend=0.04)、ビタミン B2 (p-trend=0.03)、葉酸 (p-trend=0.03) において、多く摂取するにつれて、2 型糖尿病罹患リスクが低かった。最高摂取群の多変量調整オッズ比は最低摂取群と比べて、ビタミン C で 0.61 (95%信頼区間：0.44-0.94)、ビタミン B2 で 0.56 (0.34-0.93)、葉酸で 0.70 (0.46-0.98) であった。

**結論：**女性では、ビタミン C、ビタミン B2、葉酸を多くとっていると、2 型糖尿病罹患が低下する可能性が示唆された。

#### 研究 5. 炎症性の食事指数と総死亡・死因別死亡との関連

**研究目的：**CRP や IL-6 などの炎症マーカーが総死亡、循環器疾患死亡と関連することが報告されている。炎症マーカーは生活習慣の一つである食事の影響を受けることが知られており、

先行研究から食品・栄養素ごとの炎症への寄与度から計算された炎症性の食事指数が総死亡、循環器疾患死亡と関連することが報告されているが、アジア人での報告は少ない。本研究では、日本人を対象に炎症性の食事指数と総死亡、循環器疾患死亡との関連について検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、がん、循環器疾患既往のある者、食事に関する問診票の回答に不備のある者を除く男女 58,782 人を 2009 年末まで追跡した。炎症性の食事指数については、先行研究に示されている食品・栄養素ごとの食事由来の慢性炎症指標の係数と FFQ で回答が得られている 26 項目を掛け合わせて、合計して算出した。炎症性の食事指数を 5 分位に分けて、総死亡および死因別死亡との関連を解析した。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、Cox 比例回帰モデルを実施し、ハザード比を算出した。多変量調整モデルでは、年齢、地域、BMI、教育歴、喫煙状況、身体活動、睡眠時間、高血圧既往、糖尿病既往、総エネルギー摂取量を調整した。

**研究結果：**19.3 年間の追跡中、死亡者は 11,693 人（うち循環器疾患死亡 3,408 人、脳卒中死亡 1,524 人、虚血性心疾患死亡 707 人）であった。炎症性の食事指数が高くなるにつれて、総死亡、循環器疾患死亡、および虚血性心疾患死亡リスクが高かった（p-trend: 総死亡 =0.004, 循環器疾患死亡=0.006, 脳卒中死亡 =0.09, 虚血性心疾患死亡=0.02, がん死亡 =0.45）。脳卒中死亡ハザード比は、炎症性の食事指数の最低群と比べ、最高群で 1.29（95%信頼区間：1.05-1.59）と高かった。

**結論：**炎症性の食事指数が高いと、総死亡、循環器疾患死亡リスクが高いことが明らかとなった。

## 研究 6. 生殖歴と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**先行研究において、生殖歴と循環器疾患との関連について報告がなされているが、一貫した結論は得られていない。本研究は日本人において出産数、初産年齢と循環器疾患死亡との関連について、多変量解析を用いて、明らかにすることを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、がん、循環器疾患既往のある者を除く女性 60,914 人を 2009 年末まで追跡した。出産数、初産年齢は自己申告により数値で回答を得たものを、出産数は 0 人、1 人、2 人、3 人（基準）、4 人、5 人以上の 6 群に、初産年齢は 20 歳未満、20-23 歳、24-27 歳（基準）、28-31 歳、32 歳以上に分類して、解析を行った。また、出産数ごとに初産年齢を 24 歳未満、24-27 歳（基準）、28 歳以上に分けて、解析した。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、Cox 比例回帰モデルを実施し、循環器疾患死亡リスクのハザード比を算出した。調整因子は、年齢、BMI、睡眠時間、歩行時間、運動時間、喫煙状況、飲酒状況、教育歴、雇用状況、自覚的ストレス、婚姻状況、高血圧既往、糖尿病既往とした。

**研究結果：**19.4 年間の追跡中、2,982 人が循環器疾患により死亡した（うち脳卒中死亡 1,312 人、虚血性心疾患死亡 561 人）。循環器疾患死亡ハザード比は、出産数 3 人と比べて、出産歴なしで 1.33（95%信頼区間：1.12-1.58）、出産数 5 人以上で 1.11（0.99-1.24）であった。初産年齢についての循環器疾患死亡ハザード比は、24-27 歳と比べて、28-31 歳で 1.22（1.00-1.36）、32 歳以上で 1.26（1.04-1.52）と有意に高かった。出産数と初産年齢を組み合わせると、高齢初産での循環器疾患死亡ハザード比の上昇は出産数 3 人以上で認められた。

**結論：**出産数と循環器疾患死亡リスクは出産数3人を底とするU字型に関連した。初産年齢28歳以上で循環器疾患死亡リスクが高く、特に出産数3人以上でその関連は強いことが明らかとなった。

## 研究7. 2 地域コホートにおける追跡体制の整備と集計

**研究目的：**茨城県の2つの地域（筑西市及び神栖市）において、新たにコホート研究を行うための追跡体制の整備を行い、循環器疾患死亡毎に見た健診所見及び生活習慣別、地区別の死亡者数及び死亡率の集計を行った。また、当該地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理指標として、%DCN（全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例の割合）を算出した。

**研究方法：**茨城県の2つの地域において、人口動態統計の目的外申請を行い、平成30年末までの死因情報を得た。筑西市における2006～2018年の健診受診者27613人および神栖市における2014～2018年の健診受診者15921人を追跡し、健診所見及び生活習慣別、地区別の全循環器疾患および脳卒中、虚血性心疾患の10万人年あたりの粗死亡率の集計を行った。また、当該地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理に資するため、%DCNとして、全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例（DCN）の割合を算出した。

**研究結果：**筑西市における期間内の循環器疾患死亡者数は48人であった。その集計結果を表1に示した。神栖市については追跡年数が短く、期間内の循環器疾患死亡者が5名であったため、今後追跡期間を延ばして集計を行いたい。%DCNについては、平成23年～26年の4

年間で9例のDCNが認められた。この地域の脳卒中・虚血性心疾患（急性死、急性心筋梗塞、労作性狭心症）の発症数は4年間で232例であり、%DCNは4%程度と推定された。

## D. (倫理面への配慮)

JACC研究の開始当時はまだ観察型の疫学研究参加に際して説明・同意手順を経ることは稀であったが、原則として、調査票の表紙に「調査への協力をお願い」として研究の説明をし、対象者に署名を依頼した。ただし、一部の地区では、地域の代表者への説明と了解の返事をもって、研究を実施した。死亡情報は、1～2年ごとに総務省に人口動態統計資料の目的外利用申請を行い、死亡小票をベースに死亡年月日、死因を把握していた。対象地区からの転出は各施設で市町村と協力して調査した。全ての情報は氏名や住所など個人を特定できる情報を外し、個別IDを付与して解析担当事務局に送付されたため、個人情報担当施設内に留まった。このコホート研究全体については、2000年に名古屋大学医学部倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得た。また、2003年に筑波大学、2008年に大阪大学の倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得ている。

筑西市及び神栖市におけるコホート研究は、当該自治体との協働事業として行っているものであり、いずれも大阪大学または筑波大学の倫理審査委員会で審査を受け、承認を得ている。

## E. 健康危機情報

なし

## F. 研究発表

1. Nishida Y, Kubota Y, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group.. Self-Reported Eczema in Relation with Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese: the

- Japan Collaborative Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(9):775-782.
2. Yamagishi K, Sawachi S, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.. Blood pressure levels and risk of cardiovascular disease mortality among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study). *J Hypertens.* 2019;37(7):1366-1371.
  3. Sakaniwa R, Tromp J, Shirai K, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H. The association of conventionally medicated systolic and diastolic blood pressure level and mortality from cardiovascular disease: is the lower the better in high stroke population? *Clin Res Cardiol.* 2020 Jan 16 (in press)
  4. Eshak ES, Iso H, Muraki I, Tamakoshi A. Among the water-soluble vitamins, dietary intakes of vitamins C, B2 and folate are associated with the reduced risk of diabetes in Japanese women but not men. *Br J Nutr.* 2019;121(12):1357-1364.
  5. Okada E, Shirakawa T, Shivappa N, Wakai K, Suzuki K, Date C, Iso H, Hébert JR, Tamakoshi A. Dietary Inflammatory Index Is Associated with Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality but Not with Cancer Mortality in Middle-Aged and Older Japanese Adults. *J Nutr.* 2019;149(8):1451-1459.
  6. Tanigawa K, Ikehara S, Kimura T, Imano H, Muraki I, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H. Relationships between reproductive history and mortality from cardiovascular diseases among Japanese women: the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *J Epidemiol.* 2019 Nov 16. (in press)
- G. 知的財産権の取得状況**
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

表 1. 筑西市コホートにおける循環器疾患粗死亡率（10 万人年対）

		人数	循環器疾患	脳卒中	虚血性心疾患
喫煙歴	非喫煙（未回答・時々を含む）	17144	35.1	14.3	10.4
	過去喫煙	6431	54.7	8.4	16.8
	現在喫煙	4038	38.9	19.4	14.6
飲酒歴	非飲酒（未回答を含む）	16575	45.0	16.4	13.6
	機会飲酒	4579	23.3	14.0	4.7
	現在飲酒	6459	37.7	7.5	15.1
血圧区分	正常	14923	19.6	4.5	9.0
	高血圧	12690	63.8	25.5	16.4
LDLコレステロール区分	140mg/dl未満	17430	35.6	13.4	10.0
	140mg/dl以上又は脂質異常症で通院中	10183	50.8	15.9	19.0
HDLコレステロール区分	40mg/dl未満	2841	41.1	24.7	16.4
	40mg/dl以上	24772	39.4	12.8	11.9
中性脂肪区分	150mg/dl未満	22111	41.6	15.6	12.5
	150mg/dl以上	5502	31.8	8.0	11.9
Body mass index区分	25未満	19821	41.0	15.2	12.9
	25以上	7792	36.2	11.1	11.1
耐糖能区分	正常	24296	38.8	12.9	12.0
	糖尿病	3317	46.4	23.2	15.5

高血圧：収縮期血圧 140mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上又は高血圧で通院中

糖尿病：空腹時血糖 126mg/dl 以上又は随時血糖 200mg/dl 以上又は HbA1c6.5 以上又は糖尿病で通院中

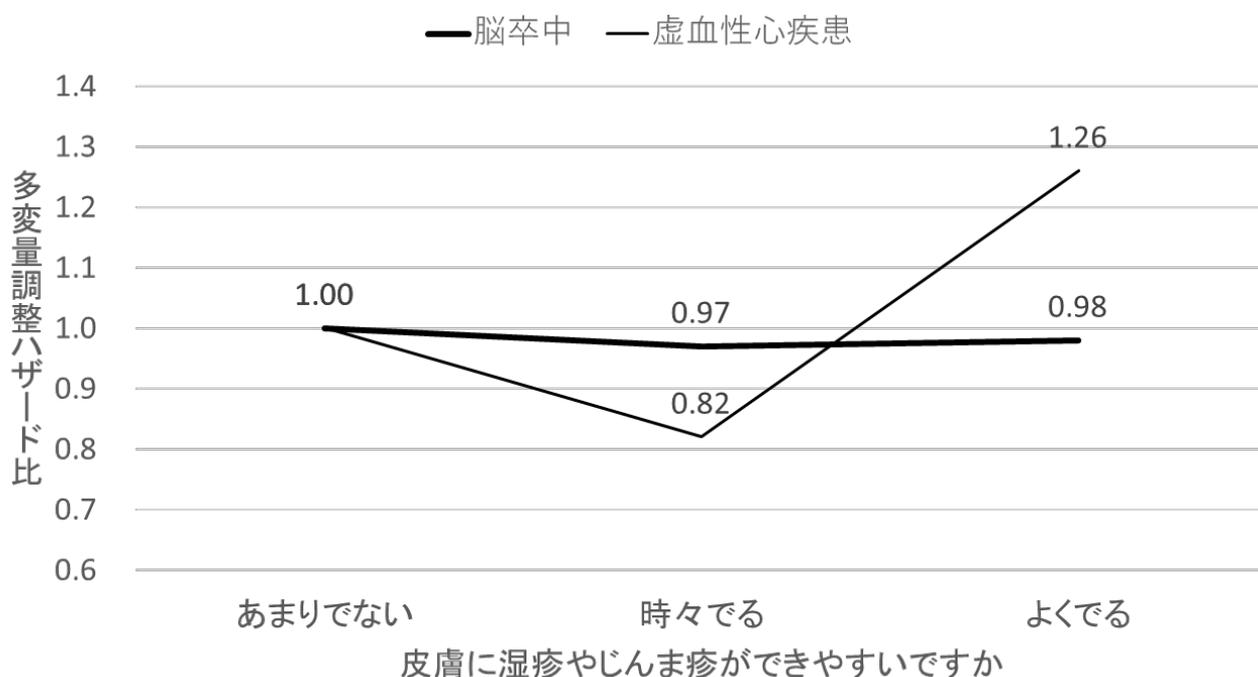
## 湿疹・じんま疹の頻度と循環器疾患死亡リスクとの関連

西田 陽子

湿疹は慢性炎症の一つであり、循環器疾患との関連について多くの報告があります。しかし、未だに一貫した結果が得られていません。JACC 研究では、アンケートで湿疹やじんま疹の頻度について有効回答が得られた男女 89,055 名を対象として、湿疹・じんま疹の頻度と循環器疾患死亡リスクとの関連を分析し、学術雑誌に発表しました。(J Atheroscler Thromb, 2019; 26: 775-782.)

### 湿疹・じんま疹がよくできる人では虚血性心疾患死亡リスクが高い

湿疹・じんま疹の頻度と循環器疾患死亡リスクとの関連について、「あまりでない」と比較して、「よくでる」で 1.26 倍虚血性心疾患死亡しやすいことがわかりました。しかし、湿疹・じんま疹の頻度が多くとも脳卒中死亡が多くなることはありませんでした。(図 1) これらの関連に男女差はありませんが、高齢者よりも中年者でより強く関連する可能性があります。



※年齢、BMI、喫煙状況、飲酒状況、歩行時間、運動習慣、自覚的ストレス、睡眠時間、教育歴、高血圧既往、糖尿病既往を調整

図 1. 湿疹・じんま疹の頻度と循環器疾患死亡との関連

## まとめ

本研究により、湿疹・じんま疹と虚血性心疾患死亡が多くなる可能性が示されました。虚血性心疾患死亡が多くなるメカニズムとしては、全身性の炎症反応によることが考えられます。湿疹やじんま疹はウイルス感染などにより生じやすくなりますので、睡眠不足や偏った食習慣などに気を付け、体調管理を心がけることが望ましい可能性があります。

## 治療の有無別に見た血圧と循環器疾患死亡との関連

山岸良匡

高血圧は、循環器疾患の最大の危険因子であり、一般集団では、血圧は低ければ低いほど循環器疾患のリスクが低く、高ければ高いほどリスクは高くなることが知られています。そして、血圧が高い人に対して血圧を下げた場合に循環器疾患のリスクが下がることも古くから知られていました。ただ、血圧をどのくらいまで下げるのがよいのかについては、長らく結論が得られていませんでした。特に、薬を使って血圧をかなり低く下げることの是非については、さまざまな議論がありました。

このような中で、米国では 2017 年に、高血圧の基準を従来の 140/90 mmHg から、130/80 mmHg に引き下げる決定をしました。一方、欧州では 2018 年に、高血圧の基準は従来通り 140/90 mmHg とする決定がなされました。日本では 2019 年 4 月に高血圧治療ガイドラインが改定され、血圧区分の一部と用語が変わりましたが、従来通り 140/90 mmHg を高血圧の基準としています。

今回、実際に地域で生活する（リアルワールドでの）日本人の実態を明らかにするために、JACC 研究において血圧と循環器疾患死亡との関連を分析すると共に、その関連が服薬の有無別にどのように異なるのかを分析しました。（*Journal of Hypertension* 2019 ;37(7):1366-1371.）

### 降圧薬を服用している場合、血圧が低い場合でも循環器疾患による死亡リスクが高い

JACC 研究の 45 地域のうち、血圧の実測データのある 30 地域の 27,728 人を対象としました。健診時の血圧値を、欧州の基準に基づき、至適血圧（120/80 未満）、正常血圧（120-129/80-84）、正常高値（130-139/85-89）、I 度高血圧（140-159/90-99）及び II-III 度高血圧（160/100 以上）の 5 つの群に分けました。循環器疾患の主なリスク要因を統計学的に調整した上で、正常高値群に対する他の群での循環器疾患の死亡リスクを算出しました。

その結果、正常高値群と比較して、循環器疾患の死亡リスクは、至適血圧群で 0.85 倍（95%信頼区間 0.69-1.04）、正常血圧群で 0.96 倍（同 0.81-1.15）、I 度高血圧群で 1.26 倍（同 1.09-1.46）、II-III 度高血圧群で 1.55 倍（同 1.31-1.84）と、血圧が高くなるにつれてリスクが高くなることが明らかとなりました（図 1）。この関連は、降圧薬を服用していない人だけで見た場合でも同様でした。一方、降圧薬を服用している人だけで見た場合は、この関連は、至適血圧群で 2.31 倍（同 1.25-4.27）、正常血圧群で 1.68 倍（同 1.05-2.69）、I 度高血圧群で 1.56 倍（同 1.10-2.22）、II-III 度高血圧群で 1.63 倍（同 1.13-2.36）と、U 字型の関連を示しました（図 2）。この関連は、脳卒中死亡や虚血性心疾患死亡でも同様であり、また男女別に見ても同様でした。

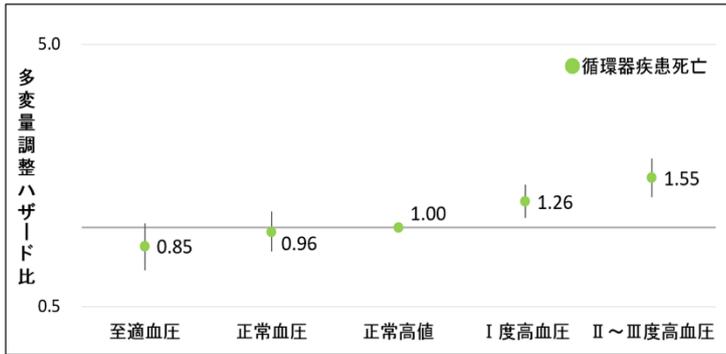


図1 血圧区分と循環器疾患死亡

※ハザード比は正常高値群を基準とし、性別、年齢、Body Mass Index、血清総コレステロール、糖尿病既往、喫煙、飲酒を調整、地域を層別化。図中の●はハザード比を、その上下の棒が95%信頼区間の範囲を示す。

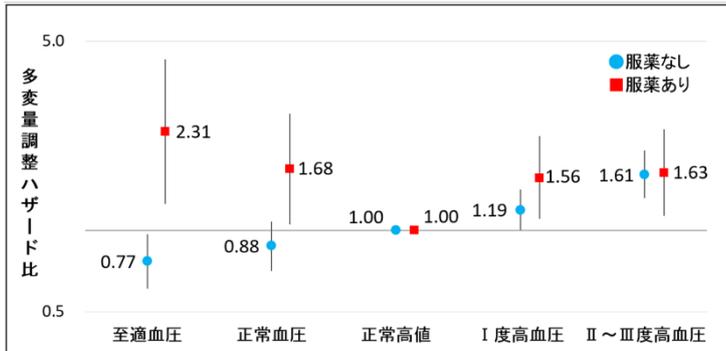


図2 服薬の有無別にみた血圧区分と循環器疾患死亡

※ハザード比は正常高値群を基準とし、性別、年齢、Body Mass Index、血清総コレステロール、糖尿病既往、喫煙、飲酒を調整、地域を層別化。図中の●■はハザード比を、その上下の棒が95%信頼区間の範囲を示す。

地域で生活する一般住民を長期間追跡して、その後の病気の発症や死亡との関連を調べる研究をコホート研究といいます。一方、すでに病院などにかかっている患者に対し、特定の条件のもとで、ある薬を使うか使わないかで、その後の健康状態がどのようになるのかを調べる研究を介入研究といいます。JACC研究はコホート研究であり、血圧が低い人や下がっている人のその後を検討することはできます。しかし、血圧を下げたことによる効果は介入研究でなければ厳密な検討はできません。今回の研究では、薬を飲んで血圧が129/84以下に下がっている人の中には、糖尿病や脂質異常などの併存するリスク要因があるため、全身の状態を医師が総合的に診た上で、意図的に血圧を強力に下げる治療を受けていた人が含まれています。また、心房細動や動脈硬化などが高血圧に合併すると、血圧が下がることがあります。したがって、今回の結果は、主に降圧薬によって血圧を下げるのが原因で循環器疾患の死亡リスクが高くなることを示すものではなく、これらの併存するリスク要因や合併症が原因で、循環器疾患の死亡リスクが高くなったと解釈されます。実際にこれまでの特定の条件の下で行った介入研究の結果から、薬を飲んで血圧を下げることで、循環器疾患のリスクが下がることが証明されています。一方で今回の結果から、降圧薬を服用し、血圧が129/84 mmHg以下に下がっている人は、併存するリスク要因や合併症の管理に注意する必要があるといえます。

血圧の薬を飲んでいて血圧が非常に下がっている場合でも、医師の指示なく、自己判断で血圧の薬をやめるのは危険です。上述の合併症などの影響を含めた全身状態について、主治医とよく相談することが大切です。

## 水溶性ビタミン摂取量と糖尿病リスクとの関係

Ehab S. Eshak

微量栄養素が 2 型糖尿病の発症に関与していることが近年報告されていますが、水溶性ビタミンであるビタミン C、ビタミン B 群、葉酸と糖尿病発症との関連を調査した報告はあまりありません。そこで、JACC 研究に参加している 40～79 歳日本人男女で、食事についてのアンケートから、食事からの水溶性ビタミン摂取量が推定できた 19,168 名を対象として、水溶性ビタミン摂取量と糖尿病発症との関係を分析し、その結果を専門誌に発表しました。(British Journal of Nutrition. 2019;20: 1-22.)。

**女性では、ビタミン C、B2 および葉酸の摂取量が多いと 2 型糖尿病になりにくい**

女性では、ビタミン C、ビタミン B2 および葉酸の摂取量が多いと 2 型糖尿病になりにくいことがわかりました。水溶性ビタミンをあまり摂取しない女性（下位 25%）に比べて、多く摂取する女性（上位 25%）は、ビタミン B2 では 44%、ビタミン C では 39%、葉酸では 30%の 2 型糖尿病になりにくくなっていました。（図 1、図 2）男性では、ビタミン C、ビタミン B 群、葉酸と 2 型糖尿病へのなりやすさに関連がみられませんでした。

### まとめ

本研究において、女性では、ビタミン C、B2 および葉酸の摂取量が多いと 2 型糖尿病になりにくいことがわかりました。詳細なメカニズムはまだわかりませんが、ビタミン C を多く含む野菜や果物、ビタミン B 群を多く含む魚介類、葉酸を多く含む葉物野菜をバランスよく食べることで糖尿病になりにくくなる可能性があります。

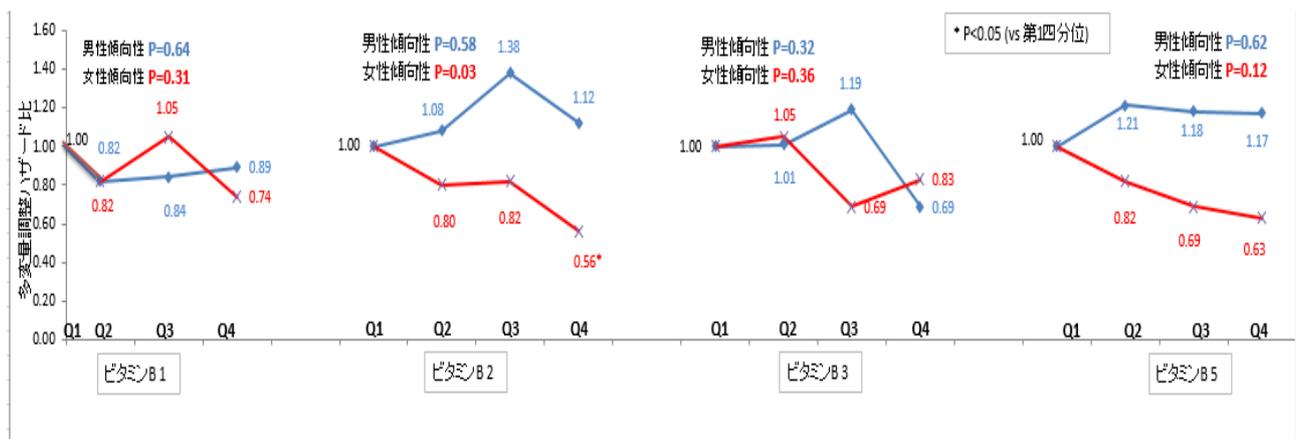


図 1.水溶性ビタミン B1, B2, B3, B5 と糖尿病リスクとの関係

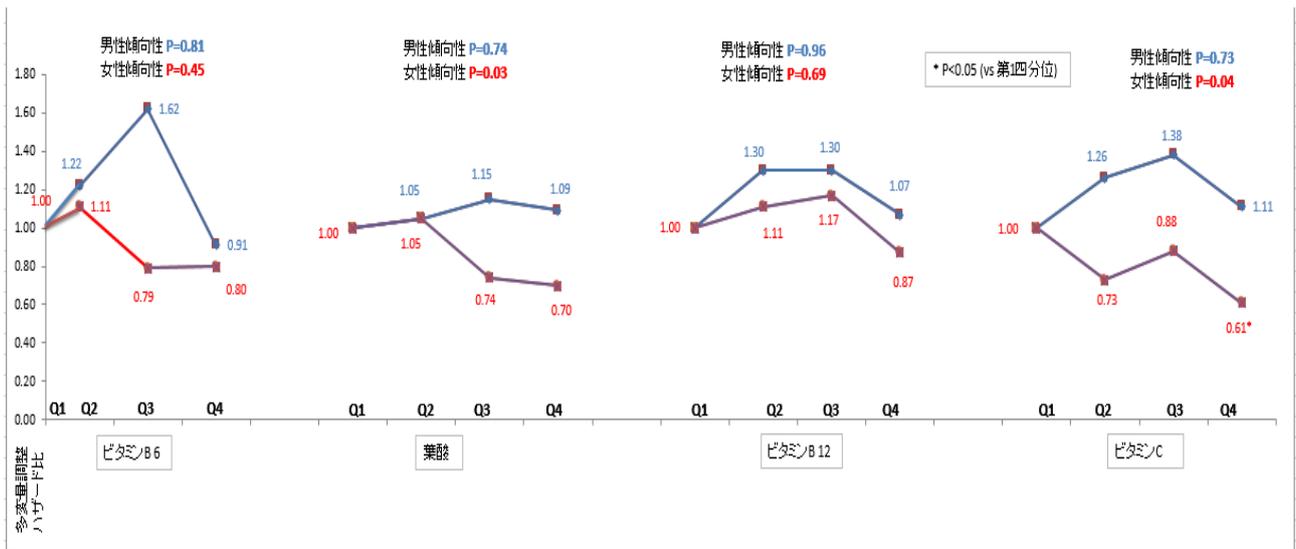


図 2.水溶性ビタミン B6, 葉酸, B12, C と糖尿病リスクとの関連

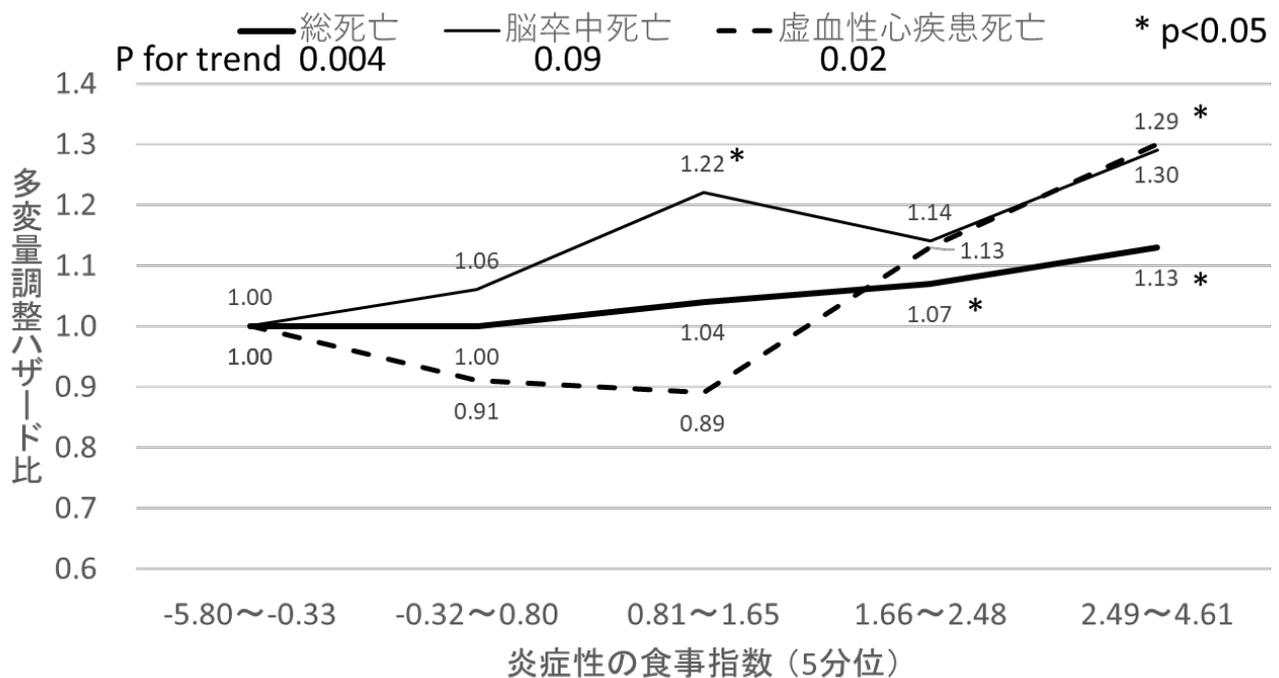
## 炎症性の食事指数と総死亡・死因別死亡リスクとの関連

岡田 恵美子

食事由来の慢性炎症が死亡と関連することが欧米の研究より報告されていますが、アジア人での報告は多くありません。JACC 研究では、食事調査のすべてに回答した男女 58,782 名を対象として、炎症性の食事指数と総死亡・循環器疾患死亡リスクとの関連を分析し、学術雑誌に発表しました。(J Nutr 2019;149:1451-1459.)

### 炎症性の食事指数が高いと総死亡・循環器疾患死亡リスクが高い

炎症性の食事指数と総死亡・死因別死亡リスクとの関連について、炎症性の食事指数が高くなるにつれて、総死亡、脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡のいずれも多かったことがわかりました。(図 1) この関連は男性よりも女性で、中年よりも高齢者で、喫煙者よりも非喫煙者で、飲酒者よりも非飲酒者で強く認めました。図には示していませんが、炎症性の食事指数はがん死亡とは関連しませんでした。



※年齢、BMI、喫煙状況、飲酒状況、歩行時間、運動習慣、自覚的ストレス、睡眠時間、教育歴、高血圧既往、糖尿病既往を調整

図 1. 炎症性の食事指数と総死亡・死因別死亡との関連

## まとめ

本研究において、日本人においても炎症性の食事指数が総死亡・循環器疾患死亡リスクと関連することを示しました。炎症性の食事指数が高くなるのは、炭水化物、脂質（特に飽和脂肪酸やトランス脂肪酸）の摂り過ぎや魚、大豆、野菜、果物の不足しているような食事です。これらに注意し、バランスの良い食事をこころがけると循環器疾患の予防につながる可能性があります。

## 女性の出産経験と循環器疾患死亡リスクとの関連

谷川 果菜美

これまでの海外での先行研究では、出産経験が循環器疾患のリスク要因の1つとして注目されていますが、未だに一貫した結果が得られていません。JACC 研究では、アンケートで出産経験について有効回答が得られた女性 53,836 名を対象として、出産経験と循環器疾患死亡リスクとの関連を分析し、学術雑誌に発表しました。(J Epidemiol 2019 Web 先行公開)

### 出産回数と循環器疾患死亡リスクには U 字型の関連

出産回数と循環器疾患死亡リスクとの関連について、出産回数 3 回と比較して、出産回数 0 回で 1.33 倍循環器疾患死亡リスクが高く、出産回数 5 回以上で 1.11 倍と循環器疾患死亡リスクが高い傾向があることが分かりました。(図 1)

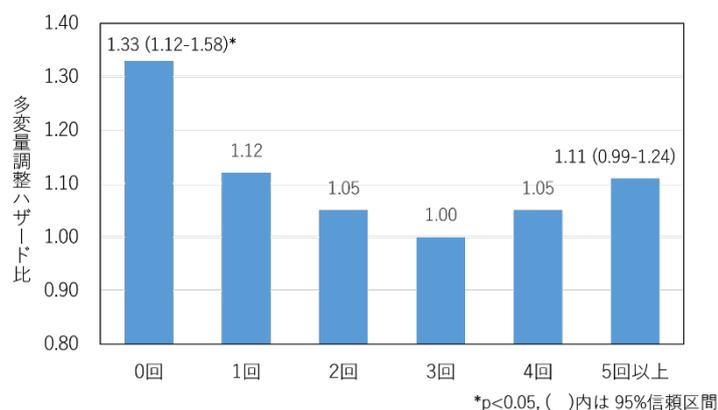


図 1. 出産回数と循環器疾患死亡リスクとの関連

### 初産年齢が高いと循環器疾患死亡リスクが増加

初産年齢 24~27 歳と比較して、28~31 歳及び 32 歳以上で循環器疾患死亡リスクが 1.22~1.26 倍高いことが示されました。一方、20 歳未満では、有意なリスク増加は認められませんでした。(図 2)

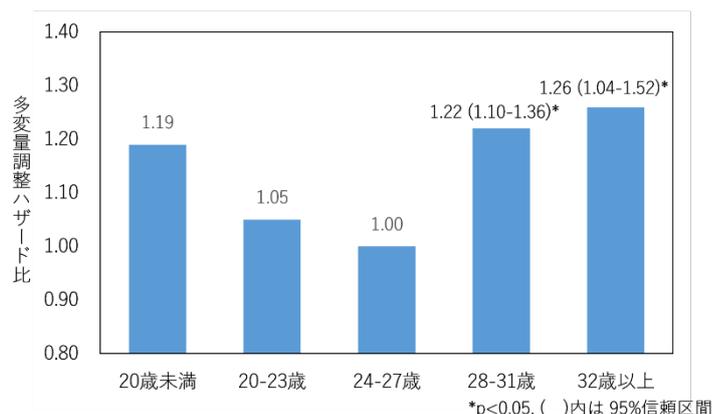


図 2. 初産年齢と循環器疾患死亡リスクとの関連

## 初産年齢が高い群での循環器疾患死亡リスクの増加は出産回数3回以上で顕著

出産回数で層別化した場合、初産年齢が24～27歳に比べて、28歳以上でのリスク増加は出産回数3回以上の女性で認められました。（図3）

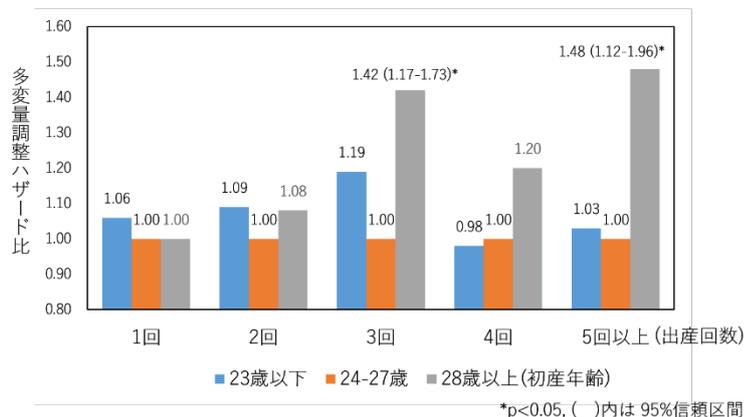


図3. 出産回数別に見た初産年齢と循環器疾患死亡リスクとの関連

## まとめ

本研究において、出産回数と循環器疾患死亡リスクの関連は、出産回数3回を底とするU字型を示しました。また、初産年齢28歳以上で循環器疾患死亡リスクの増加が認められ、その傾向は出産回数3回以上で顕著でした。このリスク増大に関するメカニズムは明らかではありませんが、多産の女性では妊娠中のインスリン抵抗性の増大や脂質レベルの変動等がより多く認められることや、高齢出産では妊娠合併症のリスクが高まることに関与している可能性があります。ただし、この結果は1988年～90年に40～79歳だった女性を対象として検討したものです。近年、晩婚化や初産年齢の上昇、高齢出産の増加、少子化など妊娠・出産に関わる状況が変化しており、今後さらなる研究が必要と考えられます。