

令和5年度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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

都市部地域住民における生活習慣病の評価ツール
の開発と応用：吹田研究

研究分担者 小久保 喜弘 国立循環器病研究センター健診部 特任部長
研究協力者 加藤 有花 国立循環器病研究センター健診部 非常勤研究員

研究要旨

都市部地域住民を対象とする吹田研究から、特定健診項目のみで脳卒中、冠動脈心疾患、虚血性循環器疾患予測リスクが可能なリスクスコアを作成した。いずれも100点満点でスコアを作成した。

総頸動脈のプラークなしと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率が25%未満、25～49%、50%以上のときの危険度はそれぞれ 1.37、1.72、2.49であった。同様に、総頸動脈のプラークなしと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率が25%未満、25～49%、50%以上のときの多変量調整ハザード比は、冠動脈疾患では 1.62、2.94、3.80、脳卒中ではそれぞれ 1.24、1.13、1.89脈狭窄率を、従来の循環器病危険因子に加えて、10年循環器病リスク予測能を解析したところ、統計的に有意な改善が認められた。更に追跡期間中に総頸動脈狭窄率が改善した人は、改善しなかった人と比べて循環器病の発症リスクが有意に低いことがわかった。

特定健診項目のみで10年以内の脳卒中、虚血性心疾患のリスク予測ができるようになり、特定健診をスマホのアプリに取り込むことができれば容易に循環器病発症予測が簡便にできるようになる。また、総頸動脈狭窄を測定することで簡便に脳卒中、虚血性心疾患の高リスク者であることが分る。特定健診結果をリスクスコアで評価させ、高リスク者に対して総頸動脈狭窄を測定することで、循環器病の高リスク者を同定し、生活習慣病予防を集約的に可能となると考えられる。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームまたは喫煙による循環器病発症への寄与危険割合は男性で41.2%、女性で36.2%である[Circ J. 2009;73:2258-63]。このことから循環器病発症した方の中で約6割は、メタボリックシンドロームもなく喫煙でもないことで循環器病を発症している。これは一つの例であるが、循環器病発症予防の

ためには、古典的リスクだけでは不十分であることが示唆される。これらのリスクはいわゆる残余リスクとしてその制御の重要性が最近特に注目され、多方面から検討されつつあり、吹田研究でこれまで開発している循環器病リスクスコアを用いて残余リスクを検討して、評価ツールの開発を行うことを目的とした。

B. 研究方法

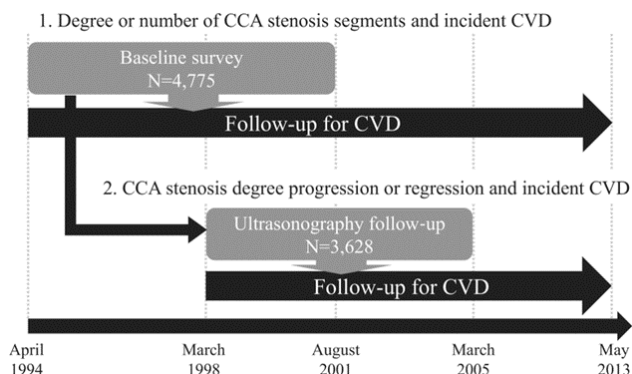
吹田研究は1989年に性年齢階層別無作為抽出した吹田市民の30歳代から70歳代までの12,200名に加えて1996年に3,000名を無作為に抽出し、そのうち国立循環器病センターで基本健診を受診した者を研究対象者とした。この研究対象者は1989年に抽出された健診受診者の一次コホート対象者6,485人、1996年に抽出された健診受診者の二次コホート対象者1,329人、そしてボランティア集団546人から構成された。その後、1次コホート、2次コホート、ボランティア集団の3群についての対象者の偏りについて検討し、3群間で偏りがみられないことがわかった[Am J Hypertens 2015;28:1355-61]。

B-1. 特定健診項目で脳卒中、冠動脈心疾患、虚血性循環器疾患予測リスク：吹田研究

循環器病既往歴のない30～84歳の7,413人を110,428人年追跡(平均追跡16.6年)中に脳卒中410人、冠動脈性心疾患288人、虚血性循環器疾患527人が観察された。特定健診の検査項目で発症10年内予測確率を解析した(100点満点)

B-2. 総頸動脈狭窄率レベル別循環器病、冠動脈性心疾患、脳卒中発症リスク
初診調査時に循環器病既往歴のない4,775名(30～84歳)を対象に、頸部超音波検査を行い総頸動脈狭窄率を測定した。その後、循環器病の新規発症を追跡し、中央値14.2年の追跡期間中に385名(冠動脈性心疾患159件、脳卒中226件)の循環器病を発症した。

図1. 頸動脈狭窄の追跡研究デザイン



B-3. 生活満足度と動脈硬化性心血管疾患発症リスクとの関係：吹田研究

吹田研究に登録されている循環器病既往歴のない6,877人(30～84歳)を対象に、循環器病発症について追跡調査した。102,545人年の観察中(平均追跡期間16.6年間)に482名の動脈硬化性循環器疾患が観察された。Cox比例ハザードモデルを用い生活満足度レベル別に動脈硬化性循環器病発症のハザード比(HR)と95%信頼区間(95%CI)を解析した。(倫理面への配慮)

本研究は倫理審査委員会にて承認された研究であり、同意を得て行っている。

C. 研究結果

C-1. 特定健診項目で脳卒中、冠動脈心疾患、虚血性循環器疾患予測リスク：吹田研究

吹田研究を用いて、脳卒中、冠動脈疾患、虚血性循環器疾患の発症リスクスコアを開発した。脳卒中スコアには、年齢、喫煙、高血圧、糖尿病、尿蛋白が構成因子であり、冠動脈疾患スコアには、男性、年齢、喫煙、高血圧、高血圧、糖尿病、耐糖能障害、低HDLコレステロール、LDLコレステロー

ル、飲酒が構成因子であり、虚血性循環器

表 1. 特定健診項目による循環器病発症予測リスク

リスク因子		脳卒中スコア	冠動脈疾患スコア	虚血性循環器疾患スコア
性別	男性	0	13	7
	女性	0	0	0
年齢	30～39歳	0	0	0
	40～44歳	19	0	10
	45～49歳	29	11	18
	50～54歳	31	11	20
	55～59歳	40	14	25
	60～64歳	43	19	31
	65～69歳	52	22	35
	70～74歳	57	25	39
	75歳以上	63	28	42
BMI (kg/m ²)	18.5未満	0	0	0
	18.5以上25未満	0	0	0
	25以上	0	0	0
腹囲 (cm)	男性85未満/女性90未満	0	0	0
	男性85以上/女性90以上	0	0	0
喫煙歴	喫煙歴なし	0	0	0
	喫煙歴あり（現在はなし）	0	0	0
	喫煙あり	9	7	7
飲酒	飲まない	0	0	0
	飲酒歴あり（現在飲まない）	0	0	0
	飲む	0	-6	0
血圧 (mmHg)	最適：120/80未満	0	0	0
	高値：120～139/80～89	0	8	6
	高血圧≥140/90、治療中	10	17	16
空腹時血糖 HbA1c (注)	正常：100/5.6未満	0	0	0
	耐糖能障害	0	5	4
	糖尿病	11	13	12
HDLコレステロール (mg/d)	40未満	0	7	6
	40以上	0	0	0
LDLコレステロール (mg/dl)	100未満	0	0	0
	100～159	0	7	0
	160以上	0	15	7
尿蛋白	陰性 (-)	0	0	0
	陰性以外	7	0	3

疾患スコアには、男性、年齢、喫煙、高値血圧、高血圧、糖尿病、耐糖能障害、低 HDL コレステロール、LDL コレステロールが構成因子で、飲酒が逆相関であった。また、虚血性循環器疾患発症の場合、男性、塩漬、

喫煙、高値血圧、高血圧、糖尿病、耐糖能障害、低 HDL コレステロール、LDL コレステロール、尿蛋白であった。

C-2. 総頸動脈狭窄率レベル別循環器病、冠動脈性心疾患、脳卒中発症リスク

総頸動脈のプラークなしと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率が 25%未満、25～49%、50%以上のときの循環器病多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) はそれぞれ 1.37 (1.07-1.76)、1.72 (1.23-2.40)、2.49 (1.69-3.67) であった (図 2)。同様に、総頸動脈のプラークなしと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率が 25%未満、25～49%、50%以上のときの多変量調整ハザード比は、冠動脈疾患では 1.62 (1.08-2.43)、2.94 (1.80-4.79)、3.80 (2.14-6.75)、脳卒中ではそれぞれ 1.24 (0.90-1.71)、1.13 (0.71-1.81)、1.89 (1.11-3.21) であった。総頸動脈狭窄率を、従来の循環器病危険因子に加えて、10 年循環器病リスク予測能を解析したところ、統計的に有意な改善が認められた。更に、ベースライン時から、2 年ごとに頸動脈狭窄率の測定を行った 3,628 名を対象に、総頸動脈狭窄率の改善と循環器病発症の関連を検討した。その結果、追跡期間中に総頸動脈狭窄率が改善した人は、改善しなかった人と比べて循環器病の発症リスクが有意に低いことがわかった (多変量調整ハザード比 [95%信頼区間] 0.23 [0.08-0.66])。

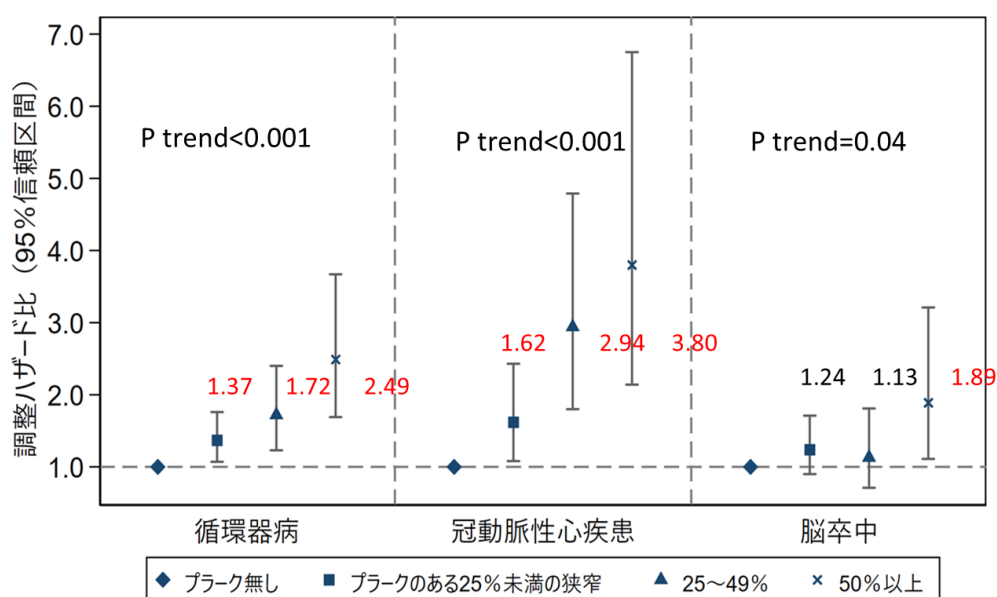


図 2. 総頸動脈狭窄レベル別による循環器病発症リスク

D. 考察

D-1. 特定健診項目で脳卒中、冠動脈心疾患、虚血性循環器疾患予測リスク：吹田研究

吹田研究から、これまで虚血性心疾患 (J Atheroscler Thromb. 2014;21:784-98)、脳卒中 (Cerebrovasc Dis. 2022;51:323-3)、心房細動 (Circ J 2017;81:1580-8)、循環器病 (J Atheroscler Thromb. 2021;28:304) のリスクスコアを作成してきた。しかし、これらのリスクスコアはコホート研究の基本データを用いて作成されたものであり、特定健診の項目からのみなる項目で作成されていない。そこで今回、特定健診の項目のみからリスクスコアを作成し、スコアを 100 点満点にして作成したところが大きな特徴である。そのため、年齢では脳卒中が 63 点、虚血性心疾患が 28 点となっており、脳卒中は年齢の影響がいかに大きい感が出る。また、性差で (男性) は脳卒中が 0 点に対し、虚血性心疾患で 13 点と男女差が大きい。

血圧では、脳卒中は高血圧で 10 点に対して、虚血性心疾患では高値血圧で 8 点、高血圧で 17 点と虚血性心疾患の方が脳卒中よりも血圧の影響が大きいことが分った。さらに、LDL コレステロールは脳卒中が 0 点に対して、虚血性心疾患では LDLC 100-159mg/dL で 7 点、160mg/dL 以上で 15 点であり、脂質異常は脳卒中よりも虚血性心疾患の方が影響を受けやすい。このように、スコアを 100 点満点にすることにより、それぞれのリスク因子がどちらの方がスコアが大きい客観的に理解することができた。

D-2. 総頸動脈狭窄率レベル別循環器病、冠動脈性心疾患、脳卒中発症リスク

地域住民を対象とした総頸動脈狭窄症が循環器疾患発症のリスクであることが、我が国で初めてわかった。さらに、そう頸動脈狭窄症は、脳卒中よりも虚血性心疾患の方がリスクを大きく反映することも分かった。さらに、総頸動脈狭窄が退縮す

ることにより、循環器病発症を大きく予防することも分かった。

総頸動脈狭窄を測定することは、プラークの厚さを計測するよりもそれほどトレーニングも不要で簡便に観察可能である。非侵襲性であり、消耗品もエコージェル程度で、総頸動脈の狭窄があるかどうかで循環器病の発症予防に寄与できる可能性がある。

E. 結論

特定健診項目のみで10年以内の脳卒中、虚血性心疾患のリスク予測ができるようになり、特定健診をスマホのアプリに取り込むことができれば容易に循環器病発症予測が簡便にできるようになる。また、総頸動脈狭窄を測定することで簡便に脳卒中、虚血性心疾患の高リスク者であることが分る。特定健診結果をリスクスコアで評価させ、高リスク者に対して総頸動脈狭窄を測定することで、循環器病の高リスク者を同定し、生活習慣病予防を集約的に可能となると考えられる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arafa A, Kokubo Y, Teramoto M, Kashima R, Shimamoto K, Nakao YM, Matsuo M, Yoshihara F, Izumi C. Blood pressure per the 2017 ACC/AHA and 2018 ESC/ESH guidelines and heart failure risk: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2023;46:575-582.

2. Arafa A, Kokubo Y, Kashima R, Matsumoto C, Teramoto M, Kusano K. Fatty Liver Index and the Risk of Atrial Fibrillation in a General Japanese Population - The Suita Study. *Circ J.* 2023;87:1836-1841.

3. Arafa A, Kokubo Y, Kashima R, Matsumoto C, Koga M. Liver enzymes and the risk of stroke among the general Japanese population: a prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis.* 2023.

4. Arafa A, Kawachi H, Matsumoto C, Teramoto M, Yasui Y, Kato Y, Matsuo M, Nakao YM, Kashima R, Kokubo Y. The association between the estimated glomerular filtration rate and cognitive impairment: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2024;47:672-676.

5. Arafa A, Kashima R, Yasui Y, Kawachi H, Matsumoto C, Nosaka S, Teramoto M, Matsuo M, Kokubo Y. Development of new scores for atherosclerotic cardiovascular disease using specific medical examination items: the Suita Study. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:61.

6. Arafa A, Kashima R, Shimamoto K, Kawachi H, Teramoto M, Sakai Y, Gao Q, Matsumoto C, Kokubo Y. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Hypertens Res.* 2024;47:859-866.

7. Arafa A, Kashima R, Matsumoto C, Kokubo Y. Fatty Liver Index as a proxy for non-alcoholic fatty liver disease

and the risk of stroke and coronary heart disease: The Suita Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2024;33:107495.

8. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, Kawachi H, Shimamoto K, Matsumoto C, Nakao YM, et al. Serum cholesterol levels and the risk of brain natriuretic peptide-diagnosed heart failure in postmenopausal women: a population-based prospective cohort study. Menopause. 2023;30:831-838.

9. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, Kawachi H, Shimamoto K, Matsumoto C, Gao Q, Izumi C. Alcohol consumption and the risk of heart failure: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies. Environ Health Prev Med. 2023;28:26.

10. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. New 2019 JSH guidelines and the risk of incident cardiovascular disease: The Suita Study. Hypertens Res. 2023;46:583-588.

11. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. Stair climbing and the risk of all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among older adults: The Suita Study. Geriatr Gerontol Int. 2023;23:577-579.

12. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. Stair climbing and the incidence of atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based

prospective cohort study. Environ Health Prev Med. 2023;28:60.

13. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. Life satisfaction and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in the general Japanese population: the Suita Study. Environ Health Prev Med. 2023;28:62.

2. 学会発表

1. 小久保 喜弘, 松本 知沙, 中尾 葉子, 川内 はるな, 安井 裕香, 加藤 有花, 寺本 将行, 松尾 実紀, 吉原 史樹. 都市部地域住民を対象とする血圧の実態 吹田心不全重症化予防事業・吹田研究 NEXT ベースライン対象者を用いた検討. 日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 45 回 Page243(2023. 09).

2. 小久保 喜弘, 寺本 将行, 松本 知沙, 中尾 葉子, 泉 千里. 健都心不全重症化予防事業による生涯健康支援の取り組み. 日本心臓病学会学術集会抄録 71 回 Page 0-21-6(2023. 09)

3. 小久保 喜弘, 鹿島 レナ, 寺本 将行, 古賀 政利, 片岡 大治. 都市部地域住民を対象とするプラーク進展は循環器病発症予測のサロゲートマーカーである 吹田研究. 日本脳神経超音波学会総会・日本栓子検出と治療学会プログラム・抄録集 42 回・26 回 Page106(2023. 06)

4. ステージ 0 からの心不全予防 吹

田研究から健都心不全重症化予防
事業(会議録)

5. 小久保 喜弘, 鹿島 レナ, 川内
はるな, 寺本 将行, 中尾 葉子,
松本 知沙. 日本循環器病予防学会
誌 (1346-6267) 58 巻 2 号
Page130 (2023. 05)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他