トピックス

I. 疫学

1. 久山町研究から

清原 裕

要 旨

久山町研究によれば、地域住民では時代とともに高血圧治療が普及し喫煙率が減少したが、その反面、肥満、脂質異常症、糖代謝異常などの代謝性疾患や慢性腎臓病が急増した。追跡調査の成績では、心血管病の発症リスクは血圧レベルの上昇に伴い増加し、正常血圧のレベルでも有意に高かった。また糖尿病、高LDLコレステロール血症、慢性腎臓病は心血管病の有意な危険因子であり、喫煙と高コレステロール血症の間に相乗効果が認められた。

〔日内会誌 102：274～281, 2013〕

Key words 心血管病, 高血圧, 代謝性疾患, 慢性腎臓病

はじめに

わが国の年齢調整後の脳卒中死亡率は、1950年代から1960年代にかけて世界で最も高かったが、その後1970年代から降圧治療の普及とともに減少し始め、1990年代には欧米先進諸国と肩を並べるまでになった。一方、心筋梗塞死亡率もやはり1970年代を境にして緩やかな減少傾向にある。この間、日本人の生活環境は大きく変貌してきた。高齢者の増加、食事の欧米化、社会全般の自動化や自家用車の普及による運動不足、ストレスの多い職場環境などの生活環境・社会環境の変化は心血管病の疾病構造に変化をもたらし、その病態にも影響を与えていると考えられる。

久山町研究は、1961年に福岡県久山町の地域住民を対象に脳卒中の実態調査として始まった疫学研究である。その後50年にわたり地域の心血管病とその危険因子の動向を観察してきた。久山町では1960年代から1990年代にかけて脳卒中発症率は着実に減少したが、近年その減少率が鈍化している。またこの間、虚血性心疾患の発症率はほとんど変化していない。つまり、今なお心血管病は日本人の生活の質および生命予後を脅かす重要な生活習慣病といえる。本稿では、久山町研究の成績より、一般住民における心血管病危険因子の時代的变化を分析し、その現状を明らかにする。

九州大学大学院医学研究院環境医学分野

Atherosclerosis: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: I. Epidemiology; 1. Epidemiological evidence from the Hisayama Study.

Yutaka Kiyohara: Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

1. 久山町研究とは

疫学調査が進行中の久山町は福岡市の東に隣接する人口約8,000人の町である。町住民の年齢・職業構成は、調査開始当時から現在まで全国平均とほとんど変わらない。また、住民の栄養摂取状況も国民健康・栄養調査の成績とよく一致している。つまり、久山町住民は日本人の標準的なサンプル集団といえる。久山町研究では、1961年、1974年、1988年、2002年に行われた循環器健診を受診した40歳以上の住民より、それぞれ第1集団(1,618人)、第2集団(2,038人)、第3集団(2,637人)、第4集団(3,123人)を設定し、ほぼ同じ方法で追跡している。おもなエンドポイントは脳卒中、虚血性心疾患の発症・死亡である。いずれの集団も受診率が高く(78~90%)、脱落例はほとんどない(追跡率99%以上)。さらに1976年より頭部CT検査など画像診断を導入し、全研究期間を通じて脳卒中発症例の90%以上について脳病変を形態学的(剖検・画像診断)に調べている。つまり、各集団の健診・追跡調査の成績はバイアスがほとんどなく、この地域における各時代の心血管病とその危険因子の実態およびその時代的推移を正確に反映していると考えられる。

2. 心血管病危険因子レベルの時代的变化

はじめに日本人における心血管病の危険因子の時代的推移を明らかにするために、前述の久山町4集団の追跡開始時の健診成績を年齢調整して比較した(表1)¹⁾。

1) 高血圧

心血管病の最も強力な危険因子である高血圧を血圧値 $\geq 140/90$ mmHgまたは降圧薬服用と定義してその頻度の時代的推移を検討すると、男性では1961年の38.4%から2002年の42.0%ま

でほとんど変化なく、女性ではこの間35.9%から31.3%にわずかに減少傾向を示した。この間、降圧薬服用者の頻度は1961年では男女ともおよそ2%であったが、2002年には男性18.2%、女性16.6%といずれも有意に増加した。その結果、高血圧者の血圧値の平均は、男性では1961年の162/91 mmHgから2002年の148/89 mmHgに、女性ではそれぞれ163/88 mmHgから149/86 mmHgに、とくに収縮期血圧が大幅に低下した。

わが国の地域住民では高血圧頻度に大きな時代的变化はなかったが、高血圧治療の普及によって高血圧者の血圧レベルが大きく低下したことがうかがえる。しかし、現代でも収縮期血圧の平均値は140 mmHgを超えており、高血圧管理はいまだに不十分といえる。

2) 代謝性疾患

これに対し、肥満(body mass index: BMI ≥ 25 kg/m²)の頻度は、男性では1961年の7.0%から2002年には29.3%の4倍に、女性ではそれぞれ12.9%から24.0%の2倍になった。この間、糖尿病を含む糖代謝異常の頻度も男性では11.6%からは54.5%の5倍に、女性では4.8%から35.5%の7倍に大幅に増えた。高コレステロール血症(血清総コレステロール ≥ 220 mg/dl)の頻度も男性では1961年の2.8%から1988年には26.9%に10倍近くに増加し、その後2002年には25.8%と横ばい状態となった。女性でも同様の傾向が認められ、1961年の6.6%から2002年には41.6%の6倍となった。つまり、時代とともに代謝性疾患が急増したといえる。

3) 喫煙・飲酒

現在喫煙している者は、男性では1961年の75.0%から2002年の46.9%に、女性ではそれぞれ16.6%から8.5%にいずれも有意に減少した。男性の飲酒者は1961年の69.6%から1988年の61.5%まで減少傾向を示したが、2002年には71.7%まで再び上昇した。この間、女性の飲酒者は8.3%から29.1%に3倍以上増えた。

トピックス

表 1. 心血管病危険因子レベルの時代的变化 久山町 4 集団, 40 歳以上, 年齢調整

危険因子	男性				傾向性 p	女性				傾向性 p
	1961 年 n=705	1974 年 n=855	1988 年 n=1,110	2002 年 n=1,315		1961 年 n=913	1974 年 n=1,183	1988 年 n=1,527	2002 年 n=1,808	
高血圧, %	38.4	43.1	44.1	42.0	0.25	35.9	40.1	35.1	31.3	<0.001
降圧薬服用, %	2.0	8.4	13.2	18.2	<0.001	2.1	7.4	13.4	16.6	<0.001
高血圧者の血 圧値, mmHg	162/91	157/90	151/87	148/89	<0.05	163/88	161/87	154/83	149/86	<0.001
肥満, %	7.0	11.6	24.1	29.3	<0.001	12.9	21.5	23.8	24.0	<0.001
糖代謝異常, %	11.6	14.1	39.3	54.5	<0.001	4.8	7.9	30.0	35.5	<0.001
高コレステ ロール血症, %	2.8	12.2	26.9	25.8	<0.001	6.6	19.9	41.6	41.6	<0.001
喫煙, %	75.0	73.3	50.4	46.9	<0.001	16.6	10.2	6.9	8.5	<0.001
飲酒, %	69.6	63.8	61.5	71.7	<0.05	8.3	5.7	9.5	29.1	<0.001

高血圧：血圧 140/90 mmHg 以上または降圧薬服用

肥満：BMI 25 kg/m² 以上

高コレステロール血症：血清総コレステロール 220 mg/dl 以上

4) 慢性腎臓病

近年、腎機能低下や蛋白尿が心血管病の危険因子として注目されるようになった。米国腎臓財団は、蛋白尿や糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) が 60 ml/分/1.73 m² 未満の腎機能低下などの腎障害があり、それらが 3 カ月以上持続している状態を慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) と定義し、重症度に応じた病期分類を提示した。そこで、血清クレアチニンを測定した久山町の第 2~4 集団の断面調査の成績をもとに、CKD 頻度の時代的推移を検討した。その結果、年齢調整後の全 CKD (蛋白尿陽性または GFR < 60 ml/分/1.73 m²) の頻度は、男性では 1974 年 13.8%, 1988 年 15.9%, 2002 年 22.1% と時代とともに有意に上昇したが、女性ではそれぞれ 14.3%, 12.6%, 15.3% と明らかな変化は認めなかった²⁾。しかし、中等度以上に腎機能が低下した CKD 病期 3~5 (GFR < 60 ml/分/1.73 m²) の頻度は、男性では 1974 年の 4.8% から 2002 年には 15.7% の 3 倍に、女性ではそれぞれ 5.8% から 11.7% の 2 倍に大きく増加した。

3. 追跡研究における心血管病の危険因子

ここでは久山町の追跡研究の成績を用いて、危険因子が心血管病発症に及ぼす影響を検討してみたい。

1) 高血圧

血圧レベルと心血管病発症のリスクの関係を明らかにするために、心血管病 (脳卒中または虚血性心疾患) の既往歴のない久山町第 3 集団を 19 年間追跡した成績において、追跡開始時の血圧レベルと追跡期間中の心血管病発症との関係を検討した (図 1)³⁾。血圧レベルは米国合同委員会第 7 次報告 (JNC-7) の血圧分類を日本高血圧学会の基準に直して用いた。その結果、多変量解析で年齢、性、糖尿病、血清総コレステロール、HDL コレステロール、BMI、慢性腎臓病、心電図異常、飲酒、喫煙、運動習慣を調整した心血管病の発症リスクは血圧レベルの上昇に伴い増加し、至適血圧 (120/80 mmHg 未満) に比べ正常血圧 (120~129/80~84 mmHg) のレベルでも有意に高かった。この傾向は虚血性心疾患に比べ脳卒中で強かった。久山町の連続剖検例

図 1. 血圧レベル別にみた心血管病発症の相対危険

久山町第 3 集団 2,634 人, 40 歳以上, 1988 ~ 2007 年, 多変量調整

調整因子: 年齢, 性, 糖尿病, 血清総コレステロール, 血清HDLコレステロール, BMI, 慢性腎臓病, 心電図異常, 喫煙, 飲酒, 運動

の検討では, 腎中小動脈硬化および腎細動脈硝子化についても同様の関係が認められた⁴⁾.つまり心血管病の予防には厳格な血圧管理が必要といえる。

2) 糖尿病

糖尿病と心血管病の間には密接な関連があることはよく知られているが, 75 g経口糖負荷試験 (OGTT) によって耐糖能レベルを正確に判定した集団を追跡し, 両者の関係を検証した報告は数少ない。そこで, 1988年の久山町の健診でOGTTを受けた40~79歳の住民2,421人を14年間追跡した成績より, WHO基準 (1998年) に基づいた耐糖能レベルと脳梗塞および虚血性心疾患発症との関係を検討した。その成績によれば, 糖尿病群における年齢調整後の脳梗塞発症率は, 正常耐糖能群に比べ男女ともに有意に高かった (図2)⁵⁾。女性では, impaired fasting glycemia (IFG) 群の脳梗塞発症率も高い傾向を示したが, 対象者数が少なく有意差は得られなかった。一方, 糖尿病群における虚血性心疾患発症率は, 正常

耐糖能群に比べ女性で有意に上昇し, 男性で高い傾向を示したが有意差は得られなかった。多変量解析で他の危険因子を調整してもこの関係に変わりなかった。糖尿病が男性の虚血性心疾患の有意な危険因子にならなかったのは, 男性の正常耐糖能群における虚血性心疾患発症率が高かったことによるが, その一因として男性の喫煙頻度が高いことが挙げられる。喫煙によって正常耐糖能群を含めた非糖尿病群における虚血性心疾患の発症リスクが高くなり, 男性での糖尿病と虚血性心疾患との関係を弱めている可能性がある。

わが国では糖代謝異常が急増しており, その管理が心血管病の予防上大きな課題になったといえる。

3) LDLコレステロール

欧米やわが国の疫学研究より, 血清総コレステロールあるいはLDLコレステロールレベルと虚血性心疾患の間に密接な関連があることが報告されている。しかし, 血清総あるいはLDL

トピックス

図2. 耐糖能レベル別 (WHO分類) にみた心血管病発症率
久山町第3集団 2,421人, 40～79歳, 1988～2002年, 年齢調整

コレステロールレベルが脳卒中に及ぼす影響については意見の一致をみておらず、とくにわが国ではこれら脂質レベルと脳梗塞リスクとの間に有意な関係を認めた報告はない。そこでこの問題を検証するために、脂質異常症の治療がほとんど行われていなかった1983年に久山町の循環器健診を受診した40歳以上の住民2,351人を19年間追跡し、Friedewaldの式で算出したLDLコレステロールレベル (4分位) と脳卒中発症との関連を病型別に検討した。

その結果、LDLコレステロールレベルと脳梗塞および出血性脳卒中 (脳出血とクモ膜下出血) 発症との間に有意な関連は認めなかった (表2)⁶⁾。しかし、脳梗塞をタイプ別にみると、LDLコレステロールレベルとともに性・年齢調整後のアテローム血栓性脳梗塞発症の相対危険は有意に上昇し、この関係は年齢、性、収縮期血圧、心電図異常、空腹時血糖値、BMI、HDLコレステロール、中性脂肪、飲酒、喫煙、運動習慣で調整しても変わりなかった。性・年齢調整後のラクナ梗塞発症の相対危険はLDLコレステロール

レベルに比例して有意に上昇したが、前述の交絡因子を調整するとこの有意な関連は消失した。ラクナ梗塞の発生機序として、1) 脂肪硝子変性もしくはフィブリノイド壊死、2) 微小アテローム、3) 脳底動脈や中大脳動脈の主幹部、あるいは近位部の動脈硬化病変、4) 心原性の微小塞栓などが考えられている。LDLコレステロールの関与の度合いがそれぞれの機序において異なることが、LDLコレステロールとラクナ梗塞の間に強い関連が認められなかった理由と推察される。一方、性・年齢調整後の心原性脳塞栓症発症の相対危険はLDLコレステロールレベルの上昇とともに低下する傾向が認められ、多変量調整を行うと両者の関係は有意となった。1961年の第1集団の追跡調査でも、女性において血清総コレステロールと心原性脳塞栓症の発症リスクとの間に負の関連があり⁷⁾、この現象は久山町住民において時代を超えて存在することがうかがえる。この負の関連の理由は明らかではないが、血清総コレステロール低値によって心原性脳塞栓症の主な原因である心房細動発症のり

表 2. LDLコレステロールの 4 分位別にみた脳卒中発症の相対危険, 久山町住民 2,351 人, 40 歳以上, 1983 ~ 2002 年

		LDLコレステロールレベル (mg/dl)				傾向性 P
		≤102.7 (n=586)	102 ~ 125.5 (n=591)	125.6 ~ 150.3 (n=585)	≥150.4 (n=589)	
脳卒中	イベント数	56	62	74	79	
	性・年齢調整RR	1.0	1.0	1.1	1.2	0.13
	多変量調整RR	1.0	0.9	1.2	1.2	0.16
脳梗塞	イベント数	37	47	47	60	
	性・年齢調整RR	1.0	1.1	1.2	1.5	0.07
	多変量調整RR	1.0	1.1	1.1	1.4	1.19
アテローム血栓性脳梗塞	イベント数	9	12	9	21	
	性・年齢調整RR	1.0	1.1	1.0	2.3*	0.03
	多変量調整RR	1.0	1.4	1.2	2.8*	0.02
ラクナ梗塞	イベント数	14	21	25	33	
	性・年齢調整RR	1.0	1.3	1.6	2.0*	0.02
	多変量調整RR	1.0	1.2	1.4	1.7	0.11
心原性脳塞栓症	イベント数	14	14	12	6	
	性・年齢調整RR	1.0	0.8	0.8	0.4	0.07
	多変量調整RR	1.0	0.8	0.6	0.3*	0.03
出血性脳卒中	イベント数	19	15	27	19	
	性・年齢調整RR	1.0	0.7	1.2	0.8	0.95
	多変量調整RR	1.0	0.7	1.4	1.0	0.53

RR：相対危険, *：P<0.05 vs. 第 1 分位

多変量調整の調整因子：年齢, 性, 収縮期血圧, 心電図異常, 空腹時血糖, BMI, HDLコレステロール, 中性脂肪, 飲酒, 喫煙, 運動

スクが上昇するとの報告⁸⁾があることから, 両者の負の係に心房細動などの不整脈が介在している可能性がある。

以上より, LDLコレステロールはアテローム血栓性脳梗塞とは強い正の関連を, ラクナ梗塞とは弱い正の関連を, そして心原性脳塞栓症とは有意な負の関連を示し, 脳梗塞のタイプによってその影響が異なることが明らかとなった。このことが, 全脳梗塞を解析対象としてきたこれまでのコホート研究において, 結果が一定しなかった大きな理由と考えられる。

4) 喫煙

1961 年の久山町第 1 集団の追跡調査では, 喫煙は男女において虚血性心疾患発症のリスクを有意に上昇させたが, 脳梗塞発症との間には有意な関連を示さなかった⁹⁾。しかし, 1988 年の久山町第 3 集団では, 喫煙は虚血性心疾患のみならず脳卒中発症の有意な危険因子となった¹⁰⁾。つまり, 前述のように喫煙頻度は時代とともに減少傾向にあるにもかかわらず, 近年心血管病に対する喫煙の影響が増大している可能性がある。その理由を明らかにするために, 第 3 集団のうち 40~79 歳の 2,421 人を喫煙と高コレステロー

トピックス

図3. 喫煙と高コレステロール血症の有無別にみた心血管病発症の相対危険

久山町第3集団 2,421人, 40~79歳, 1988~2002年, 多変量調整
 TC: 血清総コレステロール, 正常: TC<220 mg/dl, 高値: TC≥220 mg/dl
 調整因子: 年齢, 性, 収縮期血圧, 心電図異常, 糖尿病, BMI, 飲酒, 運動

ル血症 (≥220 mg/dl) の有無で4群に分けて, 年齢, 性, 収縮期血圧, 心電図異常, BMI, 糖尿病, 飲酒, 運動習慣を調整して心血管病発症の相対危険を算出した (図3)¹¹⁾. その結果, 2つの危険因子のいずれもない群を基準にすると, 脳卒中および虚血性心疾患の発症リスクは喫煙単独群および高コレステロール血症単独群では高くはなかったが, 両者の合併群で相乗的に上昇した. つまり, 喫煙が心血管病に与える影響は血清コレステロールレベルが高い集団でとくに強いことが示唆される. 1960~70年代は, 日本人男性の喫煙率が高かったにもかかわらず虚血性心疾患のリスクは低かった. その理由として, 当時の日本人の血清コレステロールレベルが低かったことがあげられる. しかし, 最近の日本人ではコレステロールレベルが高くなり, 高コレステロール血症が急増している. そのこと自体が虚血性心疾患および脳梗塞 (とくにアテローム血栓性脳梗塞) のリスクを上昇させるとともに, 喫煙が心血管病に与える影響も増大させている可能性が高い.

5) 慢性腎臓病

増加しつつあるCKDが心血管病に与える影響

を検証するために, 1988年の第3集団 2,634人 (心血管病の既往歴を有する者と腎不全者を除く) を12年間前向きに追跡した成績をもとに, CKDと心血管病発症との関係について検討した. CKDの有無別に心血管病の累積発症率をみると, 男性ではCKDのない群12%, CKD群36%, 女性ではそれぞれ8%, 22%で, 男女ともCKD群で有意に高かった (図4)¹²⁾. 心血管病の病型別にみると, 年齢, 高血圧, 心電図異常, 糖尿病, 血清総コレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, BMI, 喫煙, 飲酒, 血清総ホモシステイン, 高感度C反応性たんぱくで調整した多変量解析において, CKD群は非CKD群に比べ, 男性で2.3倍虚血性心疾患の発症リスクが高く, 女性で1.9倍脳梗塞の発症リスクが高かった¹³⁾. わが国の地域住民においてもCKDは心血管病発症の有意な危険因子であり, CKDの予防・管理は心血管病を防ぐ上でも極めて大きな課題であると考えられる.

おわりに

わが国では1970年代より高血圧治療が普及す

図 4. 慢性腎臓病の有無別にみた心血管病の累積発症率
久山町第3集団 2,634 人, 40 歳以上, 1988 ~ 2000 年

るとともに、脳卒中発症率・死亡率が減少した。しかし、近年、肥満、脂質異常症、糖代謝異常など代謝性疾患やCKDが急増し、心血管病の重要な危険因子として台頭している。また喫煙の影響も増大している可能性がある。心血管病を今後さらに予防するうえで、高血圧の早期発見・治療、禁煙をさらに徹底して行うとともに、増え続ける代謝性疾患を適切に管理することが大きな課題になったといえよう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Kubo M, et al: Secular trends in the incidence and risk factors of ischemic stroke and its subtypes in the Japanese population. *Circulation* 118: 2672-2678, 2008.
- 2) Nagata M, et al: Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant* 25: 2557-2564, 2010.
- 3) Fukuhara M, et al: Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 30: 893-900, 2012.
- 4) Ninomiya T, et al: Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol* 18: 2135-2142, 2007.
- 5) Doi Y, et al: Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 41: 203-209, 2010.
- 6) Imamura T, et al: Low-density lipoprotein cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 40: 382-388, 2009.
- 7) Tanizaki Y, et al: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama Study. *Stroke* 31: 2616-2622, 2000.
- 8) Psaty BM, et al: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 96: 2455-2461, 1997.
- 9) Hata J, et al: The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis* 210: 249-255, 2010.
- 10) Kiyohara Y, et al: Smoking and cardiovascular disease in the general population in Japan. *J Hypertens* 8 (suppl. 5): S9-S15, 1990.
- 11) Hata J, et al: Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on the risk of stroke and coronary heart disease in Japanese: the Hisayama Study. *Cerebrovasc Dis* 31: 477-484, 2011.
- 12) 二宮利治, 他: 一般住民における慢性腎臓病と心血管病発症の関係: 久山町研究. *透析会誌* 39: 94-96, 2006.
- 13) Ninomiya T, et al: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 68: 228-236, 2005.