

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22249022

研究課題名(和文) 社会心理要因から循環器疾患に至るプロセス解明のための社会・健康科学融合研究

研究課題名(英文) Social and health sciences fusion research for the elucidation process leading to cardiovascular disease from psychosocial factors

研究代表者

磯 博康 (Iso, Hiroyasu)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50223053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,700,000円、(間接経費) 11,010,000円

研究成果の概要(和文)：既存の循環器疾患危険要因に加えてアディポネクチン、C反応性たんぱく、ピロリ菌感染/細胞毒関連因子等が循環器疾患の発症・死亡に影響を及ぼすことが示された。また、心理的因子が循環器疾患の発症と関連するメカニズムとして糖尿病、家庭高血圧の介在が示唆された。更に地域の社会経済状況は個人の社会経済状況と独立して循環器疾患のリスクと関連した。地域社会経済状況と循環器疾患リスクとの関連は、循環器疾患生物学的危険要因の分布が地域の社会経済状況により異なるためではないかと考えられた。本研究の結果から循環器疾患の予防のために個人のアプローチに加えて地域環境に対する新たな公衆衛生対策が有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We found that newly identified cardiovascular risk factors such as adiponectin levels and C-reactive protein levels were associated with risk of cardiovascular disease in addition to conventional risk factors. We also identified the possible mechanism of the association between psychological factors and cardiovascular diseases; our results suggested that the association between psychological factors and risk of cardiovascular diseases could be mediated through diabetes mellitus and home high blood pressure. Areal deprivation level was associated with higher cardiovascular mortality and morbidity after adjustment for individual socioeconomic conditions. Unequal distribution of cardiovascular risk factors, in particular biological risk factors, by areal deprivation level be a mechanism of the identified association. Our results suggest that areal environment could be a crucial public health target in addition to the existing individual public health approach.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学

キーワード：循環器疾患 社会疫学 社会心理 生活習慣 バイオマーカー

### 1. 研究開始当初の背景

申請者は、日本の農村、都市の地域住民や勤務者の大規模なコホート研究(循環器地域コホート研究、JPHC研究、JACC研究:計22万人のコホート)により、日本人の生活習慣、生理学・生化学的な危険因子と脳卒中、虚血性心疾患の発症・死亡に関する解析を行い、日本人で欧米人に比べ虚血性心疾患死亡が低い背景を浮き彫りにした。

一方、日本人の伝統的な食生活の特徴である、ナトリウムの摂取過剰、カルシウム摂取不足が脳卒中の発症・死亡リスクを上昇、飽和脂肪摂取の不足が脳内出血の発症リスクを上昇、中年期男性に特徴的な高度飲酒が脳内出血の発症・死亡リスクを上昇させることを明らかにした。さらに、生物学的危険因子として、血清トリグリセリドの高値が虚血性心疾患の危険因子であること、血清総(LDL-)コレステロールの低値が脳内出血の危険因子であることを明らかにした。

近年、申請者らは生物学的危険要因に加えて、自覚的ストレス、社会的サポートが家庭内サポート、生活を楽しむポジティブ志向などの社会心理要因との関連について見出した。また、社会経済的状況により循環器疾患の発症や死亡リスクが異なることも把握されつつある。しかし、社会の環境・経済要因から、個人の社会経済・心理要因、生活習慣、生物学的危険因子、動脈硬化、循環器疾患の発症・死亡へのプロセスに関する検証は国内外を問わず未開拓である。

### 2. 研究の目的

本研究は社会の環境・社会経済要因から循環器疾患に至るプロセスを解明することを目的とし、以下の3つの課題を検証した。

**研究1:新たな生物学的危険要因の循環器疾患発症・死亡への影響の把握**

**研究2:個人の社会心理要因、生活習慣の循環器疾患発症・死亡リスクへの影響の把握**

**研究3:地域の社会環境・社会経済状況ならびに個人の社会経済状況の循環器疾患発症・死亡リスクへの影響とそのメカニズムの把握**

### 3. 研究の方法

日本各地の農村、都市の地域住民の集団(総計40-79歳男女約22万人)を対象として、地域社会の環境・社会経済要因から個人の社会経済・心理要因、生活習慣、生物学的危険因子、動脈硬化、循環器疾患の発症・死亡へのプロセスを系統的に分析した。

**対象コホート**

**1)循環器疫学地域コホート(CIRCS: Circulatory Risk in Communities Study)**

茨城農村、秋田農村、愛媛農村、大阪(大都市)近郊の住民40~79歳約1.4万人のコホートであり、脳卒中、虚血性心疾患の発症・死亡を

追跡している。そのうち約1万人は凍結血清が保存されており研究開始時の平均追跡期間は12年であった。

**2)文部科学省助成大規模コホート(JACC: Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk)**

申請者が運営委員・班員として参画している大規模コホート研究で、21地域住民40~79歳男女約10万人を対象として脳卒中、虚血性心疾患、脳卒中の死亡を追跡している。そのうち約3万人の凍結血清が保存されており、研究開始時の平均追跡期間19年であった。

**3)厚生労働省助成多目的コホート(JPHC: Japan Public Health Center-based Cohort Study)**

多目的コホート研究は、1990-1994年より開始した、全国11保健所管轄地域に在住する日本人地域住民約14万人を対象とする大規模コホート研究である。1990年より開始した40~59歳対象のコホート群と、1993-1994年より開始した40~69歳対象のコホート群から構成される。そのうちの約5万人の血漿試料が保存されている。全死亡および他疾患の発症罹患を現在まで20年以上に渡り追跡を継続している。脳卒中や心疾患の発症・死亡についても把握している。

### 4. 研究成果

**研究1:新たな生物学的危険要因の循環器疾患発症・死亡への影響の把握**

生物学的リスク要因として、糖尿病(高血糖)、コレステロール、C-反応性蛋白(CRP)、アディポネクチン等と循環器疾患発症・死亡との関連をCIRCS研究、JACC研究、JPHC研究において検証した。

**糖尿病**

高血糖・糖尿病と循環器疾患との関連について検討した。JPHC研究に参加した40~69歳の男女約3.6万人を対象とし、糖尿病と脳卒中発症リスクの関連を検討した。平均12年間の追跡の結果、男女ともに血糖正常群に比べ、糖尿病群の全脳卒中と脳梗塞の発症リスクが高いことを把握した。全脳卒中と脳梗塞発症に対する年齢、他の交絡因子を調整した糖尿病群の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、男性でそれぞれ1.64(1.21-2.23)と2.22(1.58-3.11)、女性で2.19(1.53-3.12)と3.63(2.41-5.48)だった。男女とも糖尿病と出血性脳卒中発症リスクとの関連は認められなかった。糖尿病により、大血管に並びに微小血管の障害が起こり、動脈硬化が進行し、脳梗塞発症につながるものと考えられる。また、糖尿病と脳梗塞の病型別の検討結果から、微小血管障害としてのラクナ梗塞発症につながるとともに、大血管障害として塞栓性脳梗塞、アテローム性脳梗塞との関連も認められた。(Cui, R. et al. Stroke. 2011;42:187-93)。

一方、虚血性心疾患発症リスクとの関連を見ると、男女ともに血糖正常群に比べ、糖尿

病群において、虚血性心疾患発症リスクが高いことがわかった。全虚血性心疾患発症に対する性、年齢、採血時間、地域を調整した多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、正常値群に対して、境界群で1.65(1.19-2.29)、糖尿病群で3.05(2.03-4.59)だった。人口寄与危険度割合は境界群で6.9%、糖尿病群で6.3%だった。(Saito I, et al.

Atherosclerosis 2011;216:187-191)

また、CIRCS研究参加者で40~69歳の一般地域住民7,332人を対象に非空腹血糖値と冠動脈疾患発症リスクとの関連を検討した。約22年(中央値)の追跡の結果、非空腹血糖値1標準偏差増加ごとの虚血性心疾患ならびに心筋梗塞発症のハザード比(95%信頼区間)は、男性では、1.17(1.02-1.36)と1.18(1.00-1.38)、女性では1.19(1.03-1.38)と1.27(1.07-1.49)と、いずれも有意な関連が認められた。(Imano H, et al. Prev Med 2012;55:603-607)

これらの研究により、糖尿病ならびに非空腹血糖値は男女ともに循環器疾患発症のリスク要因のひとつであることが改めて示された。

### コレステロール

CIRCS研究参加者で40~69歳の一般住民8,131人を対象に、LDL-C値と冠動脈疾患発症リスクとの関連を検討した。21.9年間(中央値)追跡した結果、LDL-C値を連続変数として解析すると、全虚血性心疾患(CHD)、心筋梗塞(MI)、非致死性CHDのいずれについても、LDL-C値が高くなるほど発症リスクが有意に増加していることを認めた。全CHD、およびMIについて性別にみると、男性ではMIについてのみLDL-C値との有意な関連がみとめられ、女性では全CHD、MIのいずれについても有意な関連がみとめられた。LDL-C値の30mg/dL増加ごとのCHD発症のハザード比(95%信頼区間)は、全CHDで1.30(1.14-1.49)、MIで1.33(1.12-1.59)、非致死性CHDで1.36(1.16-1.58)致死性CHDで1.16(0.87-1.55)であった。全CHD、および非致死性CHDについては、80mg/dL前後を境にハザード比が上昇し始め、80mg/dL未満の範囲ではハザード比はほとんど同等であった。致死性CHDについては、120mg/dL前後を境にハザード比が上昇し始めた。(Imano H, et al. Prev Med 2011;52:381-6.)

また、別の研究ではJPHC研究参加者で、40-69歳の男性11727人、女性21742人を対象に、血清総コレステロールと脳卒中との関連を検討した。その結果、2004年までの追跡期間中に612人の脳梗塞の発症が確認された。また、年齢、肥満度、最大血圧値、降圧剤服薬の有無、高脂質血症服薬の有無、血清HDL-C値、喫煙、飲酒、地域を調整した血清総コレステロール値のハザード比(95%信頼区間)は、血清総コレステロール値が180mg/dL未満の群を1とした場合、血清総コレステロール値が240mg/dL以上群の男

性で1.63(1.13-2.34)で、女性で1.03(0.68-1.55)だった。男女とも血清総コレステロール値と出血性脳卒中との間とは関連がみられなかった。(Cui R, et al.

Atherosclerosis 2012;221:565-569)

CIRCS研究において、Non-HDL-C値と虚血性心疾患発症との関連についての検討も行われた。1975年から1987年の間にベースライン調査を行った40~69歳の男女8,132人の虚血性心疾患発症を2003年まで追跡した。その結果、non-HDL-C値は、140mg以上より虚血性心疾患のリスクの増加と関連を明らかになり、虚血性心疾患リスクの予防の観点から、non-HDL-C値が140mg/dLとして最適なカットオフポイント値であることが示された。(Kitamura A, et al. J Atheroscler Thromb 2011;18:454-63.)

### C-反応性蛋白(CRP)

C-反応性蛋白(CRP)と虚血性心疾患発症リスク、脳卒中・脳卒中病型別発症リスクとの関連に関する研究を実施した。

40~69歳のJPHC研究参加者男女約3万人を対象にC-反応性蛋白(CRP)と虚血性心疾患発症リスクの関連を検討する症例対照研究を実施した。その結果、CRP値の1SDの増加に伴う2007年までの虚血性心疾患発症リスクに関する多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、心筋梗塞では1.28(1.03-1.59)と有意に高かった。この結果から、高感度CRPの高値で心筋梗塞の発症リスクが高いことが示された。(Iso H, et al. J Atheroscler Thromb 2012;19:756-766)

同様の結果は、CIRCS研究においてもみられた。CIRCS研究参加者の40-85歳の男性男女併せて13521人を対象に、高感度CRPと脳卒中発症の関連に関する前向き症例対照研究の結果、CRP値の上昇に伴い全脳卒中、脳梗塞、ラクナ梗塞の発症リスクが高くなるという関連が認められた。

(Chei CL, et al. Atherosclerosis

2011;217:187-193)

これらの結果から、CRPが循環器疾患予測のためのマーカーとして有用であることがほぼ確定されたと言える。

### アディポネクチン

高血糖者における総アディポネクチンならびに高分子アディポネクチン濃度と循環器疾患の関連を検証するため、1984年以降にCIRCS研究と大洲コホート研究に参加した40歳以上の男女15,566名に対し、症例対照研究を実施した。保存血清を融解し総アディポネクチンならびに高分子アディポネクチン濃度を測定し4分位に分け、各アディポネクチンと2007年までの循環器疾患発症との関連を分析した。

その結果、総アディポネクチン、高分子アディポネクチン濃度、高分子アディポネクチン/総アディポネクチン比ともに循環器疾

患発症とは関連がなかった。しかしながら、年齢による層別化解析の結果では、高分子アディポネクチン濃度、高分子アディポネクチン/総アディポネクチン比は、70歳未満において、両指標とも高値になるほど循環器疾患発症リスクが低くなるという結果を示した。(Saito I, et al. Atherosclerosis 2013;229:227-227.)

#### **ピロリ菌感染/細胞毒関連遺伝子**

ピロリ菌抗体、細胞毒関連遺伝子 CagA 抗体、及びその組み合わせと循環器疾患発症との関連を JPHC 研究参加者 40~69歳の男女 29,876人を対象に検討した。ピロリ菌抗体(陽性、陰性)、CagA 抗体(陽性、陰性)に分けて、さらにその組み合わせについて検討した。その結果、ピロリ菌抗体の有無と心筋梗塞及び脳卒中の発症との関連は認められなかったが、CagA については、陽性グループで陰性グループに比べ心筋梗塞の発症リスクが高い傾向が認められた。また、ピロリ菌抗体と CagA 抗体との組み合わせについて検討したところ、ピロリ菌抗体、CagA 抗体ともに陰性の人に比べ、ピロリ菌抗体陰性で、CagA 抗体陽性の人では、心筋梗塞の発症リスクが 3.1 倍であった。この研究の結果、ピロリ菌が分泌する病原因子 CagA の有無が心筋梗塞の発症リスクと関連することが示された。特に、ピロリ菌抗体陰性で CagA 陽性の人では、心筋梗塞の発症リスクが高かった。一方、ピロリ菌抗体と心筋梗塞発症との間に関係はなかった。慢性的なピロリ菌感染による心筋梗塞発症の危険因子として、ピロリ菌が分泌する病原因子 CagA が重要であると考えられる。(Ikeda A et al. Atherosclerosis 2013;230:667-674)

#### **研究 2: 社会心理要因、生活習慣など個人要因の循環器疾患発症・死亡リスクへの影響**

生活習慣や心理要因など個人要因と循環器疾患死亡リスク・発症リスクとの関連を JACC、JPHC、CIRCS を対象に検討した。

#### **体重**

体重ならびに 20 歳からの体重変化の心不全・心筋梗塞死亡リスクへの影響を 40~79歳の JACC 研究参加者 72,154 人を対象に 1988-90 年から 2008 年末までに追跡したコホート研究により検証した。肥満度は Body Mass Index(BMI、kg/m<sup>2</sup>) から 6 群に分類し、20 歳からの体重変化は、体重減少 10kg 以上、体重減少 5-10kg 未満、体重増減 5 kg 未満、体重増加 5-10kg 未満と体重増加 10kg 以上の 5 群に分類し心筋梗塞死亡と心不全死亡との関連を検討した。

BMI と心筋梗塞ならびに心不全死亡リスクの関連は男女ともに BMI が 23.0 以上 25.0 未満の群と比較して BMI 高値群( 27.0)で心筋梗塞死亡リスクが高く、BMI 低値群(<19.0)では心不全死亡リスクが高かった。また、20 歳頃と比べて体重増加 10kg 以上群において心筋梗塞が、体重減少 10kg 以上群において心不全のリスクが高いことが認められた。

本研究の結果、BMI の高値と体重増加が心筋梗塞のリスクを上昇させ、BMI の低値並びに体重減少が心不全死亡リスクの上昇に関連することが示された。(Cui R et al. Cir J 2014;78:649-55)

#### **多量飲酒**

CIRCS 研究対象者のうち 1991 年から 1995 年にベースライン調査を受けた 30 - 80 歳の地域住民を対象に、ベースライン時の飲酒量とその後 6.4 年(中央値)の追跡期間における心房細動発症リスクを検証した。その結果、まったく飲酒をしない群と比較した、多量飲酒群(一日あたりエタノール 69 g 以上)のハザード比は 2.90 (95% C I : 1.61-5.23)であり、多量飲酒は高い心房細動のリスクと関連することが示された。(Sano F, et al. Cir J 2014;78:955-961)

また、多量飲酒と循環器疾患発症リスクの関連についても、JPHC 研究に参加した 40 - 69 歳の女性 47,100 人を対象にコホート研究を実施した。その結果「時々飲む」群に対して、「週に 300g 以上」の群の中で、全脳卒中については 2.19 (1.45-3.30)、出血性脳卒中(脳内出血 + くも膜下出血)では 2.25 (1.29-3.91)脳梗塞で 2.04 (1.09-3.82)と発症リスクの増加が認められた。

一方、虚血性心疾患では、発症数が少なく、はっきりした傾向はみられなかった。

(Ikehara S et al. Prev Med 2013;57:505-510.)

#### **栄養・食生活**

飽和脂肪酸摂取と循環器疾患死亡リスクの関連を JACC 研究参加者の約 58000 人を対象に実施した。1988 - 1990 年のベースライン調査結果から算出された 1 日あたりの飽和脂肪酸摂取量(5 分位)とその後 16 年間の循環器疾患(脳出血、脳梗塞、心筋梗塞など)の死亡リスクとの関連を検討した。その結果、1 日に食べる飽和脂肪酸が増えるにつれ、脳出血や脳梗塞による死亡リスクが低い傾向が見られた。特に、飽和脂肪酸の摂取量が最も多いグループの脳出血・脳梗塞による死亡率は、最も少ないグループに比べ約 40~50%低かった。一方、飽和脂肪酸摂取量と心筋梗塞などの心疾患による死亡リスクの関連は見られなかった。(Yamagishi K, et al. Am J Clin Nutr 2010; 92:759-765.)

また、同様の検証を 45 - 74 歳の JPHC 研究参加者を対象に実施した。アンケートに有効に回答した男性 38,084 人、女性 43,847 人の結果から、1 日当たりの飽和脂肪酸摂取量(5 分位)とその後約 11 年間の脳卒中発症リスクの関連を検証した結果、飽和脂肪酸の摂取量が多いほど、脳出血や脳梗塞による発症リスクは低いことを把握した。

(Yamagishi K et al. Eur Heart J 2013; 34:1225-1232)

これらの結果から、飽和脂肪酸摂取は脳卒中死亡・発症の重要な予防要因である可能性が示唆された。

## 心理要因

CIRCS 研究参加者 4,780 人を対象とし循環器疾患に関連する心理的因子の頻度と心理的バイオマーカーとの関連を検証する研究を実施した。質問紙法で自覚的ストレス、うつ症状、睡眠等を評価し、その上で、対象者の内 1,892 人に 3 日間の家庭血圧測定（起床時、睡眠時）を実施した上で、心理的因子との関連を検討した。

その結果、全体の 23%（男性 21%、女性 24%）が自覚的ストレスを「おおいに」「かなり」感じており、全体の 5.5%（男性 6.0%、女性 5.2%）がうつ状態と判定された。また、眠れない等の不眠の症状を持つ者は 17%（男性 14%、女性 18%）、疲れがたまっている者は 24%（男性 23%、女性 25%）であった。うつ症状とメタボリックファクターとの関連を検討した結果、うつ症状と糖尿病との関連傾向がみられ、うつ症状の糖尿病に対する性、年齢、肥満度調整オッズ比（95%信頼区間）は 1.55（0.98-2.45,  $p=0.06$ ）であり、特に男性で関連が強くみられた：オッズ比 1.87（1.04-3.36,  $p=0.04$ ）。うつ症状と健診時の高血圧との関連は有意ではなかったが、男性では、うつ症状を有する者は家庭高血圧を呈する割合が高く、年齢調整オッズ比（95%信頼区間）は 1.83（1.00-3.35）であった。

うつ症状始めとする心理的因子が脳卒中、虚血性心疾患などの循環器疾患の発症に関連するメカニズムとして、糖尿病、家庭高血圧の関与が示唆された。（大平哲也, 他. 自律神経 2011;48:225-228）

また、都市住民における精神的ストレスがメタボリックシンドロームとの関連が見られることも把握した。ある市の 2005 年から 2006 年の健診参加者である 30～79 歳の男女 1,613 人を対象に、精神的ストレスとメタボリックシンドロームとの関連を分析した結果、うつ症状のスコアが高いほど、メタボリックシンドロームを有している傾向がみとめられた。また、特に高血糖と関連が強いことが示された。（Nishina M, et al. J Atheroscler Thromb 2011;18:396-402）

人から頼りにされているという自己有用感の循環器疾患死亡・総死亡リスクへの影響についても検討した。40-79 歳の JACC 研究参加者 110,792 人（男性 46,465 人 女性 64,327 人）に対して、1988 年～1990 年に自記式質問紙により「自分は人に頼られていると思っているか」の質問をし、その後、2005 年 8 月末まで各循環器疾患死亡との関連について追跡し検討した。

その結果、自分が人から頼られている意識について「そうとは思わない」と回答した者に対して、「ふつう」「かなり頼られている」「非常に頼られている」と回答した者の脳卒中死亡、全循環器疾患死亡のリスクが有意に低かった。特に男性でその傾向が強かった。男女とも虚血性心疾患については、関連を認

めなかった。（Shirai K, in preparation）

## ライフスタイル

これまでに把握されている健康に良いとされている生活習慣と循環器疾患死亡リスクとの関連を検討した。40-79 歳の JACC 研究参加者の 1988-1990 のベースライン時の生活習慣に関する Healthy lifestyle score（果物・魚・牛乳摂取、散歩/運動、BMI、喫煙、飲酒量、睡眠時間により作成）により 6 群に分類し、ライフスタイルと 2006 年までの循環器疾患死亡リスクの関連を分析した。

その結果、男女とも Healthy lifestyle score が高いほど、循環器疾患死亡リスク、脳卒中死亡リスク、虚血性心疾患死亡リスクが低いことが示された。一番スコアが低い群と比較して、一番高い群の全循環器疾患死亡、脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は、男性で 0.35（0.25-0.49）、0.36（0.22-0.58）、0.19（0.08-0.50）。女性では 0.24（0.16-0.36）、0.28（0.15-0.53）、0.20（0.09-0.47）だった。（Eguchi E, et al. Eur Heart J 2012; 33:467-477）

以上のように、個人の生活習慣や心理要因が循環器疾患死亡リスク・発症リスクと明らかな関連があることを示した。

## 研究 3：地域の社会環境・社会経済状況ならびに個人の社会経済状況の循環器疾患発症・死亡リスクへの影響

JACC 研究の対象者のうち、ベースライン時に教育歴に関する質問に答えた 35 地域の 40-65 歳地域住民、男性 24,460 人と女性 32,649 人を対象として、市町村の社会経済状況と個人の死亡リスクの関連ならびにその影響が個人の社会的経済状況を考慮しても存在するのかについて性別に検討した。

市町村の社会経済指標として大学卒業者割合、一人当たりの課税所得、失業率、生活保護需給世帯の割合を用いた。また、個人レベルの社会経済指標として教育歴と職業を用いた。従属変数は循環器疾患死亡とし、17 年間の追跡を実施した。マルチレベル分析により個人の社会的経済状況を調整した上で、市町村レベルの社会経済指標と循環器疾患死亡リスクとの関連を検討した。

その結果、男性では大学卒業者割合、失業率が高いに居住する人ほど、循環器疾患死亡リスクが低かったが、女性では同様の関連は見られなかった。また、個人の社会的経済指標（教育歴）と循環器疾患発症死亡リスクの関連を検証した結果、男女とも教育歴が高くなるにつれて循環器疾患死亡リスクが低くなる傾向がみられた。これらの結果は、地域の社会的経済状況を調整しても独立して関連がみられた。

これらの結果から、個人の社会的経済状況に加えて市町村の社会的経済状況がそこに居住する個人の循環器疾患死亡のリスクに影響を与えている可能性が示唆された。

(Honjo K, et al. Int J Behav Med 2014 in press)

地域規模がやや小さい居住地近隣地域レベルの社会経済状況とそこに居住する住民の脳血管疾患死亡ならびに発症リスクとの関連に関する縦断疫学研究も行った。JPHC研究コホート1と2の対象者のうちベースライン時に主な疾病(がん、心筋梗塞、脳卒中)の既往歴がない地域住民90,843人を対象に、ベースライン時からの脳卒中発症を平均15.4年、死亡は平均16.4年間追跡した。

主な独立変数である居住地近隣地域レベルの社会経済状況は中谷により作成された剥奪指標を作成し用いた。個人レベルの社会経済状況を示す指標として職業を用いた。

マルチレベル生存分析を用いて、居住地近隣地域レベルの社会経済状況がそこに居住する住民個人の脳血管疾患リスクに関連するのか、また、その影響は個人の社会経済状況を考慮しても存在するのかについて検討した。加えて、近隣地域レベルの社会経済状況と居住者の脳血管疾患死亡ならびに罹患リスク関連との個人の循環器リスク要因(既往歴、喫煙、飲酒、運動など)を考慮しても残存するかについても検討した。

その結果、居住近隣地区の社会経済状況は、その地域に居住する個人の脳血管疾患発症リスクと関連が認められた。すなわち、貧しい居住近隣地区に居住する人は、裕福な居住地区に居住する人と比較して発症リスクが高い傾向みられ、その傾向は個人の社会経済状況を考慮しても認められた。しかし、死亡との関連は見られなかった。

把握された関連が個人の循環器疾患の危険要因により説明されるかを検討した。その結果、高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満等の生物学的危険要因を調整すると居住近隣地区レベルの剥奪指標と脳血管疾患罹患リスクとの関連は見られなくなった。

この研究の結果、地域の社会経済指標が循環器疾患死亡リスク・発症リスクを予測する重要な因子であることが示唆された。また、地域の社会経済状況の脳血管疾患発症への影響のメカニズムとして、循環器疾患の危険要因、特に生物学的危険要因の影響が示唆された。(Honjo K, et al. 2014 in submitting)

#### 【総括】

本研究では、社会の環境・経済要因から循環器疾患に至るプロセスの解明を試みた。

本研究の結果、糖尿病やコレステロールといった既存の循環器疾患危険要因に加えて、アディポネクチン、C反応性たんぱく、ピロリ菌感染/細胞毒関連因子などが循環器疾患の発症・死亡に影響を及ぼすことが示された。

また、うつ症状始めとする心理的因子が脳卒中、虚血性心疾患などの循環器疾患の発症に関連するメカニズムとして、糖尿病、家庭高血圧の介在が示唆された。加えて多量飲酒や食生活など個人の生活習慣や人から頼られているといった社会心理要因が循環器疾患

死亡リスク・発症リスクと関連することを示した。

次に、把握された循環器疾患の危険要因は、地域社会経済状況並びに個人の社会経済状況と関連するのか、ひいては循環器疾患の発症・死亡リスクと関連するかを検討した。居住する市町村の社会経済状況は個人の社会経済状況の影響と独立して個人の循環器疾患死亡リスクに影響することが明らかとなった。また、近隣居住地区の社会経済状況が循環器疾患発症と関連することが示された。市町村の社会経済状況の健康影響は個人の社会経済状況により異なることが認められたが、これは、生物学的危険要因の分布が地域の社会経済状況により異なるためと考えられた。

本研究の結果から、個人に対するアプローチに加えて市町村の地域環境に対する公衆衛生・予防医学的な新たな公衆衛生対策が有用である可能性が示されたといえる。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 23 件)

〔学会発表〕(計 8 件)

〔図書〕(計 件)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

磯 博康 (ISO HIROYASU)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50223053

##### (2) 研究分担者

大平 哲也 (OOHIRA TETSUYA)

大阪大学・医学系研究科・招へい教授

研究者番号：50448031

本庄 かおり (HONJYO KAORI)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：60448032

玉腰 暁子 (TAMAKOSHI AKIKO)

北海道大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90236737

井上 真奈美 (INOUE MANAMI)

東京大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70250248

北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)

(財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター・予防推進部 循環器病予防 健康開発部・部長

研究者番号：80450922

谷川 武 (TANIGAWA TAKESHI)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80227214

山岸 良匡 (YAMAGISHI KAZUMASA)

筑波大学・医学系研究科・講師

研究者番号：20375504

白井 ころこ (SHIRAI KOKORO)

琉球大学・法文学部・准教授

研究者番号：80530211