

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：23402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390165

研究課題名(和文) 地域循環器疾患発症登録による循環器疾患の長期推移と発症要因の推移に関する研究

研究課題名(英文) Study of the long-term trends of cardiovascular diseases from the population-based registry and the change of magnitude of risk factors from the cohort study: Takashima Study

研究代表者

喜多 義邦 (KITA, YOSHIKUNI)

敦賀市立看護大学・看護学部・准教授

研究者番号：30147524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果の概要(和文)：循環器疾患の発症率の推移とその危険因子を明らかにする目的で、滋賀県高島市において循環器疾患の登録および生活習慣病に関するコホート研究を実施した。循環器疾患登録研究から、脳卒中の粗発症率は男女ともに同地域の高齢化を反映し上昇を示した。一方、急性心筋梗塞は男女ともに2000年をピークに減少傾向に転じた。コホート研究の成績から、尿中微量アルブミン陽性に関連する特徴として加齢、血圧上昇、HbA1c上昇、baPWV値の上昇が挙げられた。また、baPWV測定による動脈硬化の進展により循環器疾患の発症の危険性が有意に高まるのが一般集団の成績によっても明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：We conducted a registration of cardiovascular diseases and cohort study in Takashima, Shiga to clarify the change in onset of cardiovascular diseases and risk factors. In the registration of cardiovascular diseases, crude incidence rate of stroke among both of men and women increased as a reflection of the increase in aging in the same area. Whereas, the crude incidence rate of acute myocardial infarction reached a peak in 2000, and then declined in both men and women. The results of the cohort study showed that aging, increase of blood pressure and HbA1c, and progression of arteriosclerosis by baPWV were due to the positive conversion of urine microalbumin. Results of the studies targeting general population also clarified that the progression of arteriosclerosis evaluated by baPWV significantly increased the risk of onset of cardiovascular disease.

研究分野：疫学

キーワード：生活習慣病 発症登録 コホート研究 発症要因 長期推移

1. 研究開始当初の背景

わが国の脳卒中死亡率は 1970 年をピークに減少し、1990 年以降横ばい状態となっている。しかし、減少したとはいえ、単独の疾患としては今なお死亡率の最も高い疾患であることは変わらない。一方、急性心筋梗塞については、わが国の食生活の欧米化に併せて死亡率の増加が懸念されているが今のところ脳卒中死亡率と同様に横ばい状態を維持している。これら循環器疾患は致命的な疾患であるだけでなく、身体機能を著しく障害し、その後の多大な社会的支援を必要とする代表的な疾患であることから、これらの疾患の流行減少を説明するには死亡に関する記述統計だけでは不十分であり、発症の動静を正確に把握する調査およびそれらの危険因子の動向を明らかにする研究が必要となる。

悪性新生物発症のモニタリングに関する議論・研究は 1950 年代初頭より行われ、これらの議論・研究によって、1983 年より道府県による悪性新生物の発症モニタリングシステムが本格的に始動し現在に至っている。また地域がん登録の法的整備もなされている。一方、循環器疾患に関しては、1985 年頃 WHO を中心に世界規模での発症モニタリング研究 (MONICA Project) (Int J Epidemiol. 18(3 Suppl 1):S29-37,1989.) が開始され、わが国においてもこの研究に呼応する形で厚生省研究として地域ベースでの循環器疾患発症登録研究が開始された。しかし、2001 年には厚生省班研究 (厚生科学研究費補助金「脳卒中・心筋梗塞罹患率の推移と ADL 低下状況に関する研究」) の終了とともに、2~3 の地域での研究を除き、わが国での循環器疾患発症登録研究はほぼ終焉を迎えた。現在、わが国において循環器疾患の発症登録を研究として 20 年以上にわたる長期に地域ベースで継続しているのはわずかに申請者らと秋田県立脳血管研究所においてのみであり、諸外国にもこのような例はない。また、疾患の発症・死亡に関する記述的な把握に対して合理的な解釈をすることは、予防対策を立てる上で重要な科学的作業である。申請者らは発症登録研究とそれらの危険因子を定量的に把握する研究を同一地域・同時期に実施しており、こうした疾病の流行現象を総合的に評価する研究は国内外をみても皆無に近い。

我々は、滋賀県高島市(人口約 5 万 5 千人)全住民を対象として 1988 年から循環器疾患の発症登録を継続し、これまでに同地域における病型別脳卒中、急性心筋梗塞発症の基本

的な記述統計量(発症率、急性期死亡割合など)を明らかにしてきた。

現在、この成果を元に 47 都道府県、全市区町村を対象とした脳卒中発症者数、有病者数、要介護者数の将来推計をインターネット上で公開している (<http://www.stroke-project.com>)。

本研究では、疾病の発症にのみ着目して実施してきた。本研究の主目的である循環器疾患の発症に着目し、発症率が今後どのように推移するか、重症度はどのように変化するかを観察することは、わが国において長期に観察を継続している数少ない申請者らの研究の使命であると考えられる。しかし、その変化がいかにして引き起こされるかという公衆衛生学上の興味を満足するものとはならない。

現在、多くのフィールドで疾病発症の危険要因の解明を目的としたコホート研究が行われているが、疾病発症の自然史と危険因子の自然史とを直結し、疾病発症の流行現象に伴う遺伝子を含む危険因子の役割を検討できる研究は極めて少ない。

我々は、循環器疾患の発症率の推移と同一地域における危険因子の絶対値の推移を把握し、個々の危険因子の変動が循環器疾患の発症率の推移にどのように関与するか、また、高感度 CRP、BNP 頸動脈 - 大腿動脈間脈波伝播速度(baPWV)などの現在注目されている新たな危険因子の相対的な変化が循環器疾患の発症にどのように関与するのかについて詳細に検討する必要があると考えた。

2. 研究の目的

本研究は、滋賀県高島市(人口約 5 万 5 千人)において 1988 年から継続している循環器疾患発症登録研究をさらに発展継続し、これまでの発症データを統合し、20 年以上にわたるわが国の循環器疾患の発症率、重症度等の推移を明らかにする。さらに、高島市の協力を得て循環器疾患発症者の生命予後、身体認知機能・介護度の推移を明らかにする。また、循環器疾患の発症率の推移に対し高感度 CRP、BNP、baPWV などの新たに注目される発症要因・予知指標がどのように寄与しているかを同地域で実施している生活習慣病の発症・死亡の要因を明らかにするためのコホート研究「高島コホート研究」の成績を用いて検証することを目的としている。

3. 研究の方法

【循環器疾患発症登録研究：高島循環器疾患

発症登録研究】

(1) 調査対象者：本研究の登録対象者は、滋賀県高島市に在住する全住民である。

(2) 登録対象疾患：本研究の登録対象疾患は脳卒中、急性心筋梗塞および突然死である。なお、いずれの疾患についても初回発症を登録の基本とするが、再発についても悉皆的に登録している。

(3) 登録対象医療機関：登録を実施する医療機関は、高島市内の3病院、高島市医師会所属の診療所および市外の高次医療機関4病院である。なお、これらの医療機関については後述する救急搬送記録の調査を踏まえて対象としている。

(4) 対象疾患の診断基準：脳卒中および急性心筋梗塞発症の診断基準は WHO MONICA PROJECT に準拠した。すなわち、脳卒中に関しては、発症時に典型的な神経症状を示し、しかも24時間以上症状が持続した者を脳卒中と定義した。なお、一過性虚血発作(TIA)の症例は本登録から除外する。脳卒中の発症から28日以内に死亡した症例を急性期死亡(Fatality Case)と定義する。脳卒中の病型診断は、臨床症状に加えてCT、MRI(MRA含む)の成績も合わせて行った。

急性心筋梗塞の診断は、胸痛などの特有の症状を呈し、しかも心電図上に心筋梗塞を示す所見の継続的な変化が認められること若しくは心筋逸脱酵素の時間的な変化が認められることのいずれかに該当する者と定義した。

(5) 調査項目：登録の調査項目は、脳卒中および急性心筋梗塞それぞれ発症日時、発症時の状況および症状、発症時の重症度、初診時の臨床所見、既往歴、家族歴、飲酒および喫煙状況、治療内容、死亡の有無と死因、各種検査所見、退院時身体所見などのである。

(6) 登録実務：登録作業は担当者が医療機関を訪問し、関連する診療科の入院・外来カルテを全て閲覧することによって行った。

(7) 生命予後調査：登録された全ての患者について担当者が契約に基づいて高島市の住民台帳と照合し、死亡、死亡年月日、転出および転出年月日の情報を得ている。

(8) 救急搬送記録調査：本研究の登録システムの悉皆性を評価することを目的に、担当者が契約に基づき高島市消防本部において救急搬送記録を閲覧し、情報を収集している。

【生活習慣病コホート研究：高島コホート研究】

(1) 調査対象者：対象者は2002年から2014年に実施された初回ベースライン調査にお

いて同意を得た7,563名である。なお、本課題実施期間内においても新規対象者の募集を併せて実施した。

(2) 第2次ベースライン調査：第2次ベースライン調査は、当初高島市の特定健診に併せて実施することを基本としていた。しかしながら、特定健診受診者が国保加入者に限られることから、国保以外の健康保険加入者を対象とする第2次ベースライン調査を実施する必要のあることから、本研究独自の調査を高島市内の施設を利用して実施することとなった。第2次ベースライン調査は2019年に終了する予定である。現在までに約3,000名について第2次調査を終えている。現在、第2次調査を引き続き実施している。なお、第2次調査は基本的に初回ベースライン調査と同じ調査項目および方法により実施している。

調査は、あらかじめ調査対象者に本調査の説明書および生活習慣に関するアンケートを事前に配布し、事前説明会等を通じて周知を図っている。また、アンケートは第2次調査実施時(健診時)に持参させ、同意を得たものにつき研究看護師が確認のうえ回収し所定の検査を実施している。なお、同意の取得は研究代表者、研究分担者および研究看護師が行なっている。

(3) 調査項目：生活習慣(病歴を含む)に関するアンケート調査、理学的検査として身長・体重、血圧、brachial-ankle PWV(baPWV)、Augmentation Index(AI)などを測定している。血液生化学検査として特定健診実施項目に加えてBNP、高感度CRP、インスリン、HbA1c、尿中Na、Kおよびクレアチニンなどを測定している。

(4) 血液試料の採取と保存：本研究では、ベースライン時に測定する前述の測定項目以外に、生活習慣病に関連性が疑われる新たな指標が浮上した場合、コホート内症例・対照研究(Nested Case-control study)などを行うことによって新指標の目的疾患の発症あるいは死亡に対する寄与を測定するため、また、これらの指標が年月を経てどのような変化を見せるか、そしてその変化はその後の循環器疾患の発症にどのように寄与するかを検討するため、第2次ベースライン調査においても採取された血液から血清、血漿およびDNAを分離し、長期(20年間)に保存している。

(5) 高島コホート研究における目的疾患の発症登録および生存転出確認：循環器疾患の発症把握については前述した循環器疾患発

症登録研究の成績を活用している。すなわち、協力医療機関において、入院診療記録および外来診療記録を悉皆的に閲覧し、当該疾患発症者を各疾患の前述の診断基準に基づいて登録している。また、コホート対象者の転出および死亡の有無の確認については、高島市との契約に従い、住民基本台帳から毎年12月31日現在の転出および死亡の情報を受けている。

(9) 倫理問題の対処：本研究の倫理性を確保するため、担当者が研究方法の見直しを適宜行う。研究実施中に起こる人権問題を含む倫理的問題および社会的責任について担当者が適宜対処している。また、本研究成果の社会還元について計画し、実施している。

4. 研究成果

(1) 循環器疾患発症登録研究の登録実績

滋賀県高島市(人口5万5千人)において1988年から実施している脳卒中および急性心筋梗塞の発症登録研究は、現在2011年末までの発症をおおむね悉皆性を確保しながら登録を完了した。2012年以降の発症については登録未完了の医療機関があり今後順次作業を進めていくところである。これまでに登録が完了した症例数は、脳卒中初発3342例、急性心筋梗塞初発770例(再発、重複登録を含まない)である。現在、データのスクリーニング等を行っているところであり、したがって、脳卒中および急性心筋梗塞ともに粗解析の結果を以下に示すこととする。

1989年から2011年末までの脳卒中粗発症率(高島市の2000年国勢調査人口を用いた。)の推移を男女別に示す。なお、発症率を単年度ごとに示すと、ばらつきが大きく、そのトレンドを評価することは難しいことから、ここでは5年の平均値として示すこととする。男性について1989年~1993年では人口十万人当たり272.5、同様に1994年~1998年では274.8、1999年~2003年では277.1、2004年~2008年では309.3、2009年から2011年では359.2であった。女性では、1989年~1993年では192.2、1994年~1998年では246.1、1999年~2003年では250.4、2004年~2008年では215.5、2009年から2011年では265.7であった。

急性心筋梗塞の粗発症率は、男性で1989年~1993年では人口十万人当たり60.6、同様に1994年~1998年では74.4、1999年~2003年では102.8、2004年~2008年では88.3、2009年から2011年では58.7であった。女性では、1989年~1993年では26.2、1994年~

1998年では45.9、1999年~2003年では49.5、2004年~2008年では43.7、2009年から2011年では41.1であった。

脳卒中の粗発症率は男性および女性ともに同地域における高齢化を反映して増加傾向を示した。一方、急性心筋梗塞の粗発症率を見ると、男女ともに2000年を境に増加傾向が一転して減少傾向を示すに至り、同地域の高齢化に反した動向を示した。

(2) 高島コホート研究実績

2002年に開始した高島コホート研究の追跡対象者数は現在7,563名に達している。本研究課題の実施期間においては、一部新規協力者の募集を行とともに、主たる実務は初回ベースライン調査において追跡対象者となった上記7,563名について第2次ベースライン調査(同一内容の繰り返し調査)を実施した。この実務に加えて、追跡対象者の循環器疾患(脳卒中、急性心筋梗塞)および悪性新生物の新規発症を把握すること、および生存・死亡の確認、また死亡者については死因の把握を実施した。本実務において収集した成績を用いて、尿中微量アルブミンと腎機能との関連および動脈硬化の進展等についての検討結果を下記に示した。

コホート研究の2014、2015年度の繰り返し調査対象者749名について随時尿を用いて尿中微量アルブミン測定を行った。解析には測定データに欠損がなく、ABI(ankle brachial index)が0.9以上かつ、尿中アルブミン・クレアチニン比が300mg/gCr未満の者を対象にした。微量アルブミン尿の基準についてはCKD診療ガイドライン2012を用いた。また、CKDはeGFRが60ml/min/1.73m²未満と定義した。解析の結果、微量アルブミン尿陽性の者は男性の10.6%、女性の9.6%であった。また、微量アルブミン尿陽性群は高齢者で、血圧が高く、HbA1cが高く、また、baPWVも高値であることが認められた。

次に、動脈硬化の進展度と循環器疾患発症との関連について検討した。解析対象者は2002年から2009年までのベースライン調査において本研究の参加に同意し、循環器疾患(脳卒中、急性心筋梗塞)の既往歴がなく、またABI(lower ankle-brachial index)が0.9以上の男性1548名、女性2616名の計4164である。解析対象者の平均追跡期間は6.5年である。baPWVレベル(<14m/sec, 14m/sec-17.9m/sec, >18m/sec)に対する循環器疾患発症のハザード比をコックス比例ハザードモデルを用いて求めた。調整因子として性、年齢、喫煙、飲酒、BMI、HDLコレス

テロール値、LDL コレステロール値、中性脂肪、HbA1c、心拍数、糖尿病の有無、高血圧の有無、平均血圧とした。その結果、BaPWV 測定値そのものを用いた解析では、循環器疾患発症との関連性は認められなかった。しかしながら、baPWV の3カテゴリーのうち下位2カテゴリーをまとめた解析において、すなわち baPWV が 18m/sec 未満と 18m/sec 以上の2カテゴリーとして下位カテゴリーに対する上位カテゴリーのハザード比を求めたところ、ハザード比は 2.70(95%信頼区間:1.18-6.19)と有意に高いことが明らかとなった。この結果より、一般の日本人集団においても baPWV 測定値は循環器疾患発症の独立した予知因子であることが認められた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計24件)

Yin G, Naito M, Wakai K, Morita E, Kawai S, Hamajima N, Suzuki S, Kita Y, Takezaki T, Tanaka K, Morita M, Uemura H, Ozaki E, Hosono S, Mikami H, Kubo M, Tanaka H; Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. ALDH2 polymorphism is associated with fasting blood glucose through alcohol consumption in Japanese men. *Nagoya J Med Sci.* 78(2):183-93. 2016. (査読あり)

Pattaro C, Teumer A, Gorski M, et al. (257 グループ中 91 番目). Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function. *Nat Commun.* 7:10023. 2016. doi: 10.1038/ncomms10023. (査読あり)

Chowdhury Turin T, Kita Y, Rumana N. Acute-onset atrial fibrillation and ambient air temperature: a linear or a non-linear association? *J Epidemiol Glob Health.* 5(1):99-101. 2015. doi: 10.1016/j.jegh.2014.09.006. (査読なし)

Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. (494 グループ中 268 番目). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 518(7538):197-206. 2015. doi: 10.1038/nature14177. (査読あり)

Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. (419 グループ中 225 番目). New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature.* 518(7538):187-96. 2015. doi: 10.1038/nature14132. (査読あり)

Rumana N, Kita Y, Turin TC, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Kawakami K, Okayama A, Miura K, Ueshima H. Acute case-fatality rates of stroke and acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima stroke and AMI registry, 1989-2005. *Int J Stroke.* 9 Suppl A100:69-75. 2014. doi: 10.1111/ijvs.12288. (査読あり)

Al Mamun M, Rumana N, Kita Y, Turin TC. Combining the effects of conventional risk factors and environmental triggering factors while studying seasonality in acute myocardial infarction. *Environ Pollut.* 189:252-3. 2014. doi: 10.1016/j.envpol.2014.03.012.

Hishida A, Takashima N, Turin TC, Kawai S, Wakai K, Hamajima N, Hosono S, Nishida Y, Suzuki S, Nakahata N, Mikami H, Ohnaka K, Matsui D, Katsuura-Kamano S, Kubo M, Tanaka H, Kita Y. GCK, GCKR polymorphisms and risk of chronic kidney disease in Japanese individuals: data from the J-MICC Study. *J Nephrol.* 27(2):143-9. 2014. doi: 10.1007/s40620-013-0025-0. (査読あり)

Takashima N, Turin TC, Matsui K, Rumana N, Nakamura Y, Kadota A, Saito Y, Sugihara H, Morita Y, Ichikawa M, Hirose K, Kawakami K, Hamajima N, Miura K, Ueshima H, Kita Y. The relationship of brachial-ankle pulse wave velocity to future cardiovascular disease events in the general Japanese population: the Takashima Study. *Hum Hypertens.* 28(5):323-7. 2014. doi: 10.1038/jhh.2013.103. (査読あり)

Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Okayama A, Miura K, Ueshima H. Wake-up stroke: incidence, risk factors and outcome of acute stroke during sleep in a Japanese population.

Takashima Stroke Registry 1988-2003.
Eur Neurol. 69(6):354-9. 2013. doi:
10.1159/000346124. (査読あり).

Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y,
Ueda K, Takashima N, Sugihara H, Morita
Y, Ichikawa M, Hirose K, Nitta H, Okayama
A, Miura K, Ueshima H. Ambient air
pollutants and acute case-fatality of
cerebro-cardiovascular events:
Takashima Stroke and AMI Registry, Japan
(1988-2004). Cerebrovasc Dis.
34(2):130-9. 2012. doi:
10.1159/000339680. (査読あり).

〔学会発表〕(計1件)

早川 岳人, 喜多 義邦, 武地 一, Dodge
Hiroko, 上島 弘嗣. 地域住民を対象にした
生活習慣と認知機能低下との関連. 第54回
日本老年医学会. 東京. 2012.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

脳卒中有病者数と脳卒中による要介護者数
の推定 <http://www.stroke-project.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

喜多 義邦 (KITA YOSHIKUNI)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号: 30147524

(2) 研究分担者

松井 健志 (MATSUI KENJI)
独立行政法人国立循環器病研究センター・
研究開発基盤センター・室長
研究者番号: 60431764

(3) 研究分担者

上島 弘嗣 (UESHIMA HIROTSUGU)
滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・
特任教授
研究者番号: 70144483

(4) 研究分担者

高嶋 直敬 (TAKASHIMA NAORYUKI)
滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・

特任助教

研究者番号: 80435883

(5) 研究分担者

三浦 克之 (MIURA KATSUYUKI)

滋賀医科大学・社会医学講座公衆衛生学部
門・教授

研究者番号: 90257452