

令和 6 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：2019～2022

課題番号：19H03902

研究課題名（和文）循環器疾患発症変動と新規発症要因の探索を含む発症要因の変動との関連に関する研究

研究課題名（英文）Association between the trend of incidence and the change of risk factors of circulatory diseases

研究代表者

喜多 義邦（Kita, Yoshikuni）

敦賀市立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：30147524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

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発症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。循環器疾患発症登録から、脳卒中の発症率は1990年代から2010年代にかけて減少傾向を示した。一方、急性心筋梗塞は男女ともに2000年以降減少傾向を示している。

コホート研究の成績から、余暇や生活のなかで意識的に活動量を増やすことより、冠動脈疾患の発症を予防することができることが示された。また、高感度CRP値は身体機能の予後に関連していることが示された。この傾向は男性において顕著であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の循環器疾患の発症登録研究は、1998年より今日まで継続している国内では唯一の長期間にわたる循環器疾患発症のモニタリングシステムを持つ研究である。この研究により循環器疾患発症の推移を明らかにすることにより循環器疾患発症予防対策の評価指標を提供することができる。また、同時に実施している、高島コホート研究により、循環器疾患の発症率に及ぼすリスク要因の変化に関する知見も提供でき、将来的なリスク要因の変化に備えた、公衆衛生上の資料を提供できる。

研究成果の概要（英文）：We conduct a registration of cardiovascular disease and cohort study in Takashima Shiga to clarify the change in onset of the diseases. From the registration study, the incidence rate of the stroke showed trend toward decreases from 1990s through 2010s. Whereas, as for acute myocardial infarction, men and women show trend toward decreases together after 2000. From Takashima cohort study, increasing the amount of leisure-time and household physical activity may reduce the rate of CVD incidence in the Japanese general population. And the high sensitivity C-reactive protein level was shown to be associated with the future incidence of functional disability, especially in men.

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 危険因子 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、その後、全国がん登録システム(国立がん研究センター)の稼働に至っている。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 25 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(罹患率、急性期死亡割合など)を明らかにしてきた。

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、罹患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、循環器疾患の罹患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罹患率の推移にどのように関与するか、また、遺伝子多型や高感度 CRP、BNP 頸動脈 - 大腿動脈間脈波伝播速度(baPWV)などの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罹患率、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、循環器疾患の罹患率の推移に対し遺伝子多型や高感度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みならず、これら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があることから、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年に終了した。終了時約3,423名について第2次調査を終えている。

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新型コロナウイルス感染症の影響によって登録未完了の医療機関があり、2012年以降のその後の10年間の脳卒中、急性心筋梗塞の罹患率の推移を明らかにするための悉皆性の確保重複データの整理等が不十分である。

これまでに登録が完了した症例数は、脳卒中3,726例(2021年発症まで)、急性心筋梗塞初発889例(2018年発症まで)である。現在、新型コロナウイルス感染症による登録作業の中断がおおむね解除され、症例数の多い脳卒中発症者の登録を中心に協力医療機関における出張採録を進めており、発症者の悉皆登録を進めている。

1989年から2011年末までの脳卒中および急性心筋梗塞の粗罹患率の推移については、すでに文部科学省科学研究費助成事業報告書(課題番号24390165)にて示したとおりである。概要を示すと脳卒中の粗罹患率は男女ともにややばらつきはあるが上昇傾向を示した。急性心筋梗塞

の粗罹患率は、男女ともに 1999 年～2003 年をピークに減少傾向を示した。

脳卒中の粗罹患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、急性心筋梗塞の粗罹患率を見ると、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。

また、同登録期間における脳卒中の年齢調整罹患率の解析から、平均年 3.7%の罹患率の減少が認められた (Takashima, et al., Cerebrovasc Dis 2022;51:570–576)。

今後 2012 年から 2022 年までの脳卒中および急性心筋梗塞の発症登録データを悉皆性の確保を確認し、重複登録などを整理したうえで、およそ 30 年間にわたる脳卒中および急性心筋梗塞の罹患率の推移を明らかにする予定である。

(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、追跡期間中の同意撤回者を除き現在 7,528 名 (男性 2,878 名、女性 4,650 名) である。追跡対象者 7,528 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。第 2 次ベースライン調査は 2019 年に終了し、3,423 名 (第 2 次調査同意率 45.5%、男性 1242 名、女性 2,181 名) の同意を得た。また、第 2 次ベースライン調査の実務に加えて、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。

本研究において収集した成績を用いて、ベースライン調査時の高感度 CRP 測定値と身体機能の予後 (介護保険認定審査調査資料) との関連を検討した。解析は、65 歳未満の者、高感度 CRP が 10.0mg/l 以上の者、ベースライン調査 2 週間以内に感染症等に罹患した者、また、ベースライン調査から 3 年以内に死亡および ADL の低下を招来する疾患を発症したものを除外した 2,610 名を解析対象とした。解析対象期間とした 9 年間に身体機能の低下を示した者 328 例、死亡 67 例を把握した。解析には高感度 CRP を 1.0mg/l 未満 (低値群)、1.0~3.0 mg/l 未満 (中等度群) および 3.0 mg/l 以上 (高値群) の 3 群に分け低値群を対照とするコックス比例ハザードモデル (性、年齢、血清脂質、喫煙習慣などを調整因子とする) を用いて、身体機能の低下をエンドポイントとする解析を行った。その結果、男性において、高感度 CRP 高値群は低値群を対象とした時のハザード比は 2.37 倍 (信頼区間 1.56-3.62) であり、高感度 CRP が高い群でより身体機能の低下をきたしたことが明らかとなった。ただし、この傾向は女性では認められなかった。(Takashima, et., al, J Atheroscler Thromb, 2023; 30: 56-65.)

また、高島コホート研究の第 2 次ベースライン調査で協力の得られた者のうち、30 歳未満の者、食事調査等に欠損のある者、摂取エネルギー 500Kcal 未満もしくは 4500Kcal 以上の者を除いた 3,361 名を対象に摂食速度と低栄養との関連についてロジスティック重回帰分析 (年齢、摂取カロリー、BMI、喫煙、飲酒、血圧、既往歴等で調整) を行った。その結果、低栄養となるリスクは早く摂食する群に比べてゆっくり摂食する群が高いことが示された。この傾向は女性でも同様であった。(Tomioy Nakamura, et., al. Nutrients 2022, 14, 54.)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Khan K, Tanaka-Mizuno S, Turin TC, Takashima N, Kadota A, Ueshima H, Miura K, Kita Y.	4. 巻 85(12)
2. 論文標題 Relationship of Ambient Temperature Parameters to Stroke Incidence in a Japanese Population - Takashima Stroke Registry, Japan, 1988-2010	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 2215-2221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takashima N, Nakamura Y, Miyagawa N, Kadota A, Tanaka-Mizuno S, Matsui K, Miura K, Ueshima H, Kita Y; Takashima Study Group.	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between Stress-Coping Strategy and Functional Disability in the General Older Adult Population: The Takashima Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gerontology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000519194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Iwase Madoka, Matsuo Keitaro, Nakatochi Masahiro, et al.	4. 巻 31
2. 論文標題 Differential Effect of Polymorphisms on Body Mass Index Across the Life Course of Japanese: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 172 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Iwase M, et, al,.	4. 巻 0
2. 論文標題 Differential Effect of Polymorphisms on Body Mass Index Across the Life Course of Japanese: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Epidemiol.	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190296.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashima N, Nakamura Y, Miyagawa N, Kadota A, Saito Y, Matsui K, Miura K, Ueshima H, Kita Y.	4. 巻 30(1)
2. 論文標題 Association between C-Reactive Protein Levels and Functional Disability in the General Older-Population: The Takashima Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 56 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63323.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura T, Nakamura Y, Takashima N, Kadota A, Miura K, Ueshima H, Kita Y.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Eating Slowly Is Associated with Undernutrition among Community-Dwelling Adult Men and Older Adult Women	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14010054.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 宮川 尚子, 高嶋 直敬, 土岐 了大, 原田 成, 武林 亨, 岡村 智教, 門田 文, 三浦 克之, 上島 弘嗣, 喜多 義邦
2. 発表標題 地域高齢者におけるライフスタイルリスクスコアと機能障害
3. 学会等名 第59回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

高島研究 https://www.shiga-med.ac.jp/hqcera/project/takashima_study/index.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中村 保幸 (Nakamura Yasuyuki) (20144371)	滋賀医科大学・医学部・客員教授 (14202)	
研究分担者	松井 健志 (Matsui Kenshi) (60431764)	国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策研究所・部長 (82606)	
研究分担者	門田 文 (Kadota Aya) (60546068)	滋賀医科大学・医学部・准教授 (14202)	
研究分担者	高嶋 直敬 (Takashima Naoyuki) (80435883)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	三浦 克之 (Miura Katsuyuki) (90257452)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関