

心血管病の時代的推移と現状：久山町研究

清原 裕

要 旨：久山町では、時代とともに脳梗塞発症率は着実に低下したが、心筋梗塞発症率には明らかな時代的变化はなかった。脳梗塞をタイプ別にみると、時代とともにラクナ梗塞の割合は減少し、代わってアテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症の割合は増加した。その背景には、近年肥満・高脂血症・耐糖能異常などメタボリックシンドローム(MetS)を構成する代謝性疾患が急増したことが挙げられる。最近の集団ではMetSは心血管病の重要な危険因子となった。

(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 443-448)

Key words: secular trends, ischemic stroke, coronary heart disease, metabolic disorders, cohort studies

はじめに

近年わが国では、国民の生活が向上するとともに生活様式が欧米化し、肥満、高脂血症、耐糖能異常などメタボリックシンドローム(MetS)を構成する代謝性疾患が増加して、新たな健康問題が生まれている。またこの間、医療体制が整備され医療技術がめざましい進歩をとげた結果、高齢者の死亡率が大幅に低下し高齢人口が急速に増大している。このような社会・生活環境の変化は、日本人における生活習慣病の疾病構造に大きな影響を与えていると考えられる。

そこで本稿では、福岡県久山町において長年にわたり継続中の疫学調査(久山町研究)の成績から、地域住民における心血管病の時代的变化とその要因について明らかにし、現在の課題についてMetSを含め検討する。

久山町研究とは

福岡県久山町は、福岡市の東に隣接する人口約8,000人の比較的小さな町である。この町の年齢・職業構成は日本の平均レベルにあり、町住民は典型的な日本人のサンプル集団といえる。この町では、1961年から45年以上にわたり、精度の高い生活習慣病の疫学調査(久山町研究)が行われている。本研究では、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。いずれの集団も健診受診率が高く(78~91%)、各集団の脱落例が2名以下と徹底した追跡調査がなされている。さらに死亡者を原則として剖検し、その死因とともに隠れた疾病の有無を詳細に検討している(通算剖検率80%)。以上より、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生活習慣病の実態やその動向を正確に反映していると考えられる。

地域住民における心血管病の時代的变化

(1)心血管病発症率

はじめに、久山町の第1集団、第2集団、第3集団をそれぞれ12年間追跡した成績より、脳梗塞および心筋梗塞の発症率の時代的变化を検討した¹⁾(Fig. 1)。

年齢調整後の脳梗塞発症率(対1,000人年)は、男性では第1集団の8.0から第3集団の3.6へ着実に減少し、女性でも第1集団の4.5から第2集団の3.0に有意に減少したが、その後第3集団では2.6と減少率が鈍化した。一方、心筋梗塞発症率は男性では第1集団の2.2から第3集団の1.5に、女性ではそれぞれ0.7から0.9に明らかな時

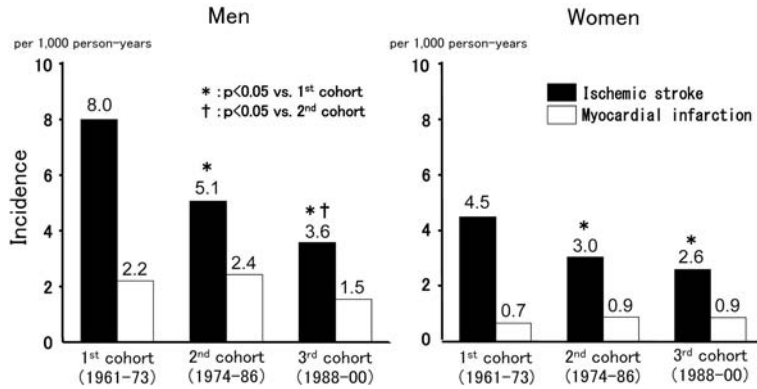


Figure 1 Trends in the age-adjusted incidence of ischemic stroke and myocardial infarction among three Hisayama cohorts, aged ≥ 40 years, 12-year follow-up.

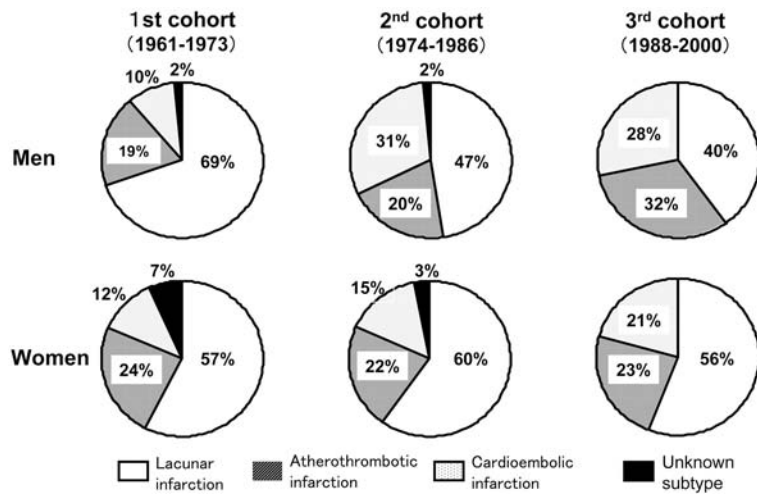


Figure 2 Trends in the proportion of ischemic stroke subtypes in three Hisayama cohorts, aged ≥ 40 years, 12-year follow-up.

代的变化は認めず、横ばい状態であった。

(2) タイプ別脳梗塞

脳梗塞は発生機序と責任血管の大きさ・部位の違いにより、いくつかの臨床カテゴリーに分けられる。すなわち、直径 $200\mu\text{m}$ 以下の穿通枝系の細動脈にみられる病変に起因するラクナ梗塞、比較的太い動脈の粥状硬化によって惹起されるアテローム血栓性脳梗塞、心腔内で形成された血栓が脳に飛来して発生する心原性脳塞栓症の3タイプである²⁾。そこで、上記の久山町3集団の脳梗塞発症例をタイプ別に分けて、その内訳の推移を検討した³⁾(Fig. 2)。その結果、第1集団では、ラクナ梗塞の割合が男性69%、女性57%と最も高かった。男性では、

その割合が時代とともに減少し、第3集団では40%となったが、逆に第1集団から第3集団にかけてアテローム血栓性脳梗塞は19%から32%に、心原性脳塞栓症は10%から28%に増えた。一方、女性では脳塞栓症の割合が第1集団の12%から第3集団の21%に増えたが、ラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞については男性のような明らかな時代変化はなかった。従来、日本人はラクナ梗塞が多いのに対し、逆に欧米白人は心原性脳塞栓症とともにアテローム血栓性脳梗塞の頻度が高いことが人種的特徴とされてきた。久山町で認められる脳梗塞タイプの時代的变化は、日本人の脳梗塞パターンが欧米化の方向に向かっていることを示しているといえよう。

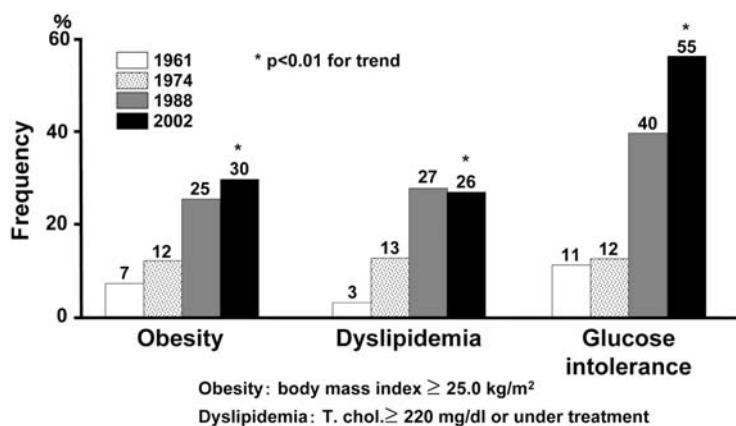


Figure 3 Trends in the age-adjusted prevalence of metabolic abnormalities among four Hisayama cohorts for men aged 40 to 79 years.

地域住民における 心血管病危険因子の時代的变化

このような心血管病の時代的变化をもたらした要因を探るために、上記の久山町 3 集団に第 4 集団を加えた 4 集団を対象に、40~79歳の年齢層で追跡開始時の健診成績を比較し、心血管病の危険因子の時代的变化を検討した。

(1) 高血圧

心血管病の最大の危険因子といわれている高血圧を血圧値 $\geq 140/90$ mmHg または降圧薬服用と定義して、その頻度の時代的变化をみると、男性では1961年の38%から2002年の41%までほとんど変化なく、女性の頻度もこの間34%から30%に若干減少傾向を示したのみであった。一方、高血圧者に占める降圧薬服用者の割合は1961年では男性 4%、女性 7%と低かったが、2002年にはそれぞれ37%、43%まで著しく増えた。その結果、高血圧者の収縮期血圧の平均値は、1961年の男性161mmHg、女性163mmHgから2002年には男女ともに149mmHgまで大幅に低下した。つまり、1960年代からおよそ40年間に、高血圧頻度そのものには大きな変化はなかったが、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。

(2) 代謝性疾患

これに対して、男性の肥満(body mass index ≥ 25.0 kg/m²)は、1961年では 7%に認められるのみであったが、

2002年には30%まで着実に増加した(Fig. 3)。同様に、高コレステロール血症(≥ 220 mg/dl)も1961年の 3%から1988年の27%へ 9 倍に増え、その後2002年には26%と横ばい状態となった。糖尿病とimpaired fasting glycemia (IFG)およびimpaired glucose tolerance(IGT)にほぼ対応する耐糖能異常も時代とともに増加し、特に1988年と2002年の健診では受診者の大多数に75g経口糖負荷試験を行って、耐糖能異常の有無を正確に調べた結果、その頻度は1961年の11%から2002年には55%まで著しく上昇した。女性でもほぼ同様の変化が認められ、1961年から2002年にかけて肥満の頻度は13%から25%、高コレステロール血症は 6%から42%、耐糖能異常は 5%から36%に大幅に増えた。すなわち、現代では成人 3~4 人のうち 1 人は肥満あるいは高脂血症を、約半数は何らかの耐糖能異常を有すると推定される。

久山町において、1960年代(第 1 集団)から1990年代(第 3 集団)にかけて脳梗塞発症率が着実に減少したのは、主に高血圧管理が普及したことによると考えられる。一方、この間、心筋梗塞の発症率が全く減少しなかった大きな原因の一つに、糖尿病をはじめとする代謝性疾患の増加が挙げられる。このことは、時代とともに脳梗塞のうちラクナ梗塞の割合が減少したものの、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症の割合が相対的に増えたことにも関連していると思われる。

メタボリックシンドロームの 診断基準と心血管病発症の関係

わが国で急増している代謝性疾患はMetSの構成因子

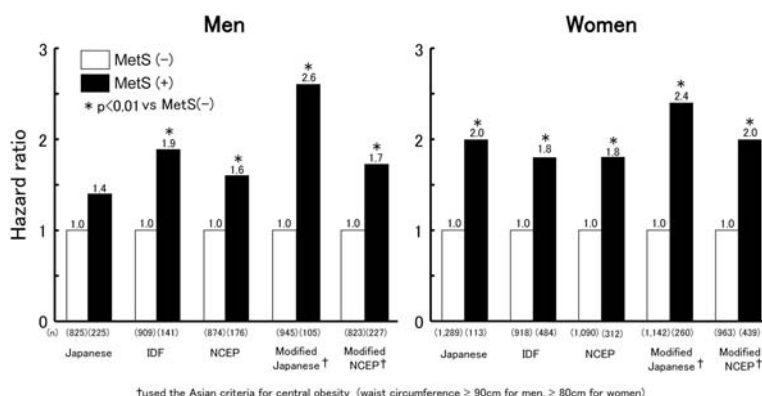


Figure 4 Age-adjusted hazard ratios of various definitions of MetS for CVD events in Hisayama cohort 3 (n = 2,452), aged ≥ 40 years, 1988–2002.

である。そこで、疫学調査でよく用いられている米国 National Cholesterol Education Program(NCEP)の第三次成人管理基準⁴⁾、わが国のMetS診断基準検討委員会⁵⁾、International Diabetes Federation(IDF)⁶⁾の診断基準によって定義したMetSの有無で第3集団を2群に分け、心血管病発症の相対危険を年齢調整して求めた。

日本の診断基準によるMetSの相対危険は男性1.4、女性2.0で女性でのみ有意に高かった(Fig. 4)⁷⁾。IDFとNCEPの診断基準に基づくMetSは、いずれも男女で心血管病の有意な危険因子となったが、その相対危険は2.0より小さかった。そこで、心血管病との関連が最も強かったアジア人用の腹囲基準を日本のMetSの診断基準に代入すると、心血管病発症の相対危険は男性2.6、女性2.4と最も高くなった。NCEPの診断基準について同様の検討を行っても、改変した日本の診断基準を超えるほどの改善は認められなかった。つまり、アジア人向けの腹部肥満の基準を用いた日本のMetSの診断基準(Table)が、心血管病発症の予測因子として最もよいと考えられる。

メタボリックシンドロームと病型別にみた心血管病発症の関係

この修正した日本のMetS診断基準の有用性をさらに検討するために、心血管病を脳梗塞と虚血性心疾患に分け、MetSの有無でイベント発症率を比較した。その結果、男女ともにMetSを有する群で脳梗塞および虚血性心疾患発症率が有意に高かった。また、MetSに含まれない他の危険因子(年齢、喫煙、飲酒、血清総コレステロール、心電図異常、蛋白尿、運動)を調整した多変量解析でも、MetS群では脳梗塞の発症リスクが男性3.3倍、女

Table 1 Modified Japanese criteria for metabolic syndrome

Risk factor	Cutoff level
1 Abdominal circumference	
Men	≥ 85 cm \rightarrow ≥ 90 cm
Women	≥ 90 cm \rightarrow ≥ 80 cm
2 Triglycerides	≥ 150 mg/dl
and/or	
HDL-cholesterol	< 40 mg/dl
3 Blood pressure	
Systolic	≥ 130 mmHg
and/or	
Diastolic	≥ 85 mmHg
and/or	
antihypertensive drugs	
4 Fasting blood glucose	≥ 110 mg/dl
and/or	
hypoglycemic agents	

One and at least 2 among the remaining 3 factors are essential

性2.3倍、虚血性心疾患の発症リスクがそれぞれ2.0倍、3.1倍と、いずれも有意に高かった(Fig. 5)。

メタボリックシンドロームの管理の必要性

MetSは動脈硬化の危険因子の集積状態であることから、MetSにおいて心血管病の発症リスクが高いことは自明の理であり、心血管病の予防には一つひとつの危険因子を管理すればよいという考えがある。つまり、あえてMetSを定義することへの疑義である。この問題を検討するために、前述の久山町第3集団をMetSと糖尿病の有

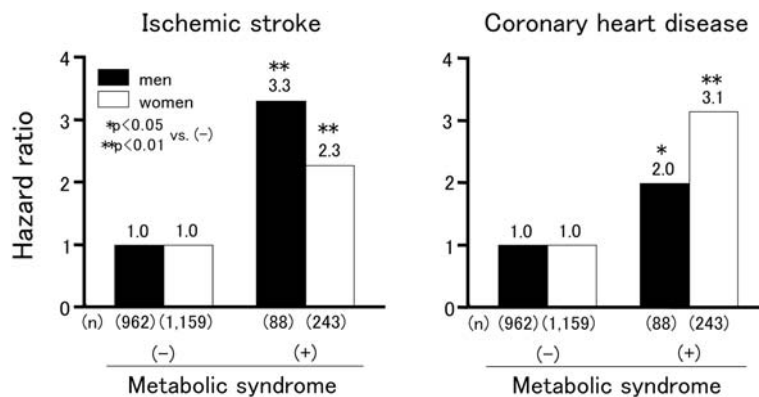


Figure 5 Adjusted hazard ratio of cardiovascular disease by metabolic syndrome status, Hisayama cohort 3 (n = 2,452), aged ≥ 40 years, 1988–2002. Adjusted for age, total cholesterol, ECG abnormalities, urinary protein, smoking, drinking, and exercise.

無で 4 群に分け、心血管病発症の相対危険を他の危険因子を調整した多変量解析で求めた。その結果、MetS も糖尿病もない群に比べ、MetS を合併していない糖尿病群における脳梗塞発症の相対危険は 1.3 で有意ではなかったが、糖尿病のない MetS 群の相対危険は 1.8 で有意に高かった。しかし、糖尿病に MetS を合併した群では相対危険が 4.7 と相乗的に上昇した。虚血性心疾患についても同じような成績が認められた。この対象集団のように地域住民中の糖尿病患者の多くは軽症であるが(ヘモグロビン A1c の平均値約 6%)、糖尿病に MetS が合併すると心血管病のリスクが大幅に上昇すると考えられる。高血圧や高コレステロール血症についても同様の現象が存在した。つまり、危険因子が集積した状態そのものが、一つひとつの危険因子の影響を超えて心血管病のリスクを高めると考えられる。心血管病を予防するうえで、それぞれの危険因子を是正することは言うまでもないが、特に MetS を有する者は心血管病のハイリスク群ととらえて、嚴重な管理下におく必要があるといえよう。

おわりに

久山町における疫学調査の成績によれば、わが国では 1970 年代より高血圧治療が広く普及し、脳卒中(脳梗塞)発症率の減少に大きく寄与した。一方、最近の日本人では、生活習慣の欧米化によって代謝性疾患が急増し、MetS が心血管病の重要な危険因子となっている。一方、世界にはいくつかの MetS の診断基準があり、どの診断基準を使うかによって MetS の頻度とともに心血管病との関係も見かけ上変化する。したがって、MetS の診断基準に

ついては未だ議論の余地があり、日本人に最も適した診断基準を策定するうえで、今後さらなる疫学的な検証が必要である。

文 献

- 1) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Stroke*, 2003, **34**: 2349–2354.
- 2) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*, 1990, **21**: 637–676.
- 3) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T et al: Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology*, 2006, **66**: 1539–1544.
- 4) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, **285**: 2486–2497.
- 5) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌*, 2005, **94**: 794–809.
- 6) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome—a new worldwide definition: A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006, **23**: 469–480.
- 7) 清原 裕, 土井康文, 二宮利治: メタボリックシンドロームの実態. *日内会誌*, 2006, **95**: 1710–1715.

Trends in the Incidence of Cardiovascular Disease and its Current Status: the Hisayama Study

Yutaka Kiyohara

Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Key words: secular trends, ischemic stroke, coronary heart disease, metabolic disorders, cohort studies

In comparing 12-year follow-up data among 3 cohorts of the Hisayama Study, we examined secular trends in the incidence of ischemic stroke and coronary heart disease (CHD). The age-adjusted incidence of ischemic stroke significantly declined from the first (1961) to the second cohort (1974), but the decline decelerated in the third cohort (1988) in both sexes. In regard to ischemic stroke subtypes, the incidence of lacunar infarction had the same tendency as that of ischemic stroke in men and women, while the incidences of atherothrombotic infarction and cardioembolic infarction were unchanged throughout the cohorts. In contrast, the incidence of CHD did not change over 3 cohorts in either sex. In both sexes, blood pressure levels among hypertensive subjects significantly decreased owing to popularization of antihypertensive treatment from the 1960s to the 2000s, while the prevalence of obesity, hypercholesterolemia, and glucose intolerance greatly increased during this period. Metabolic syndrome has appeared to be a significant risk factor for ischemic stroke and CHD in recent years.

These findings suggest that, in addition to strict management of hypertension, earlier identification of metabolic disorders, such as obesity, dyslipidemia, and diabetes, as well as appropriate intervention to modify them, are needed to prevent cardiovascular disease in contemporary Japanese society. (J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 443–448)