

22 地域住民における血清 LDL コレステロールレベルと病型別脳梗塞発症との関連：久山町研究

研究代表者名：清原 裕¹

共同研究者名：有馬久富¹、今村 剛¹、谷崎弓裕¹、土井康文²

施設 名：九州大学大学院医学研究院環境医学¹、九州大学大学院医学研究院病態機能内科学²

久山町研究は、福岡県久山町の一般住民を対象として 40 年間以上継続している疫学研究である。久山町は福岡市の東に隣接する人口約 8000 人の都市近郊型の田園地域である。この町の年齢構成および職業構成は全国の平均にあり、町住民は偏りの小さい平均的な日本人といえる。久山町研究の特徴としては、40 歳以上の全住民を対象にしていること、前向きコホート研究の手法を研究の基本としていること、研究スタッフが健診とともに往診して疾病発症の情報を収集していること、全住民の約 80% が健診を受診していること、対象者の追跡率が 99% を超えており、徹底した追跡調査がなされていること、そして亡くなった全住民の 80% を剖検して死因および臓器病変を調べていることが挙げられる。つまり、久山町研究は世界で最も精度の高い生活習慣病の疫学調査の一つといえる。

久山町研究では、毎年、全住民を対象に包括的な生活習慣病予防健診を実施している。特に、2007 年は 5 年に一度の一斉健診の年にあたり、全住民の 75% 以上の方に生活習慣病予防健診を受診していただいた。通常の健診でも病歴調査、生活習慣調査、身体計測、血圧測定、血液検査、75g 経口糖負荷試験、尿検査、心電図検査などを含む包括的な健診を行っているが、この健診ではさらに家庭血圧測定、脈波検査 (Augmentation Index)、頸動脈エコー検査、うつ症状評価などの健診項目を追加した。統合研究対象者 1488 名においては、2007 年までの間に 1302 名に生活習慣病予防健診を受診していただき、医師が問診および診察をおこなうことで直接心血管病発症が疑われる者を抽出した。生活習慣病予防健診を受診していない久山町在住の対象者に対しては、毎年、郵送・電話・訪問などによる調査を実施し、心血管病発症が疑われる者を抽出している。42 名の転出者に対しても、毎年、郵送調査を行い、未応答者に対しては電話・訪問による調査を実施し、心血管病発症が疑われる者について調べている。また、久山町研究では、町役場および医療機関と連携して確立した追跡ネットワークを用いて、心血管病の発症が疑われる者を抽出している。心血管病の発症が疑われる者については、病歴・診察所見・検査所見など臨床情報を収集し、スタッフ会議で心血管病発症の有無を決定している。このように、久山町研究では、きわめて精度の高い追跡調査が行われており、現在のところ統合研究対象者の全員を追跡することができている (追跡率 100%)。2008 年 3 月現在、統合研究対象者 1488 名のうち、39 名において心血管病の発症をみた。その内訳は、虚血性心疾患 9 例 (急性心筋梗塞 6 例、冠動脈形成術施行例 8 例)、脳卒中 32 例 (脳梗塞 16 例、脳出血 8 例、くも膜下出血 8 例) である。

平成 19 年度は、血清 LDL コレステロールが脳梗塞の発症に及ぼす影響についても検討した。対象は、1983 年に健診を受診した心血管病の既往のない 40 歳以上の男女 2351 名である。この対象者を 2002 年まで 19 年間追跡した。LDL コレステロールは、Friedewald 式により算出した。LDL コレステロールの 4 分位で、102.7mg/dl 以下の低値群、102.8~125.5mg/dl の正常群、125.6~150.3mg/dl の高値群、150.4mg/dl 以上の最高値群の 4 群に分けて解析をおこなった。エンドポイントは脳梗塞発症とし、さらにアテローム

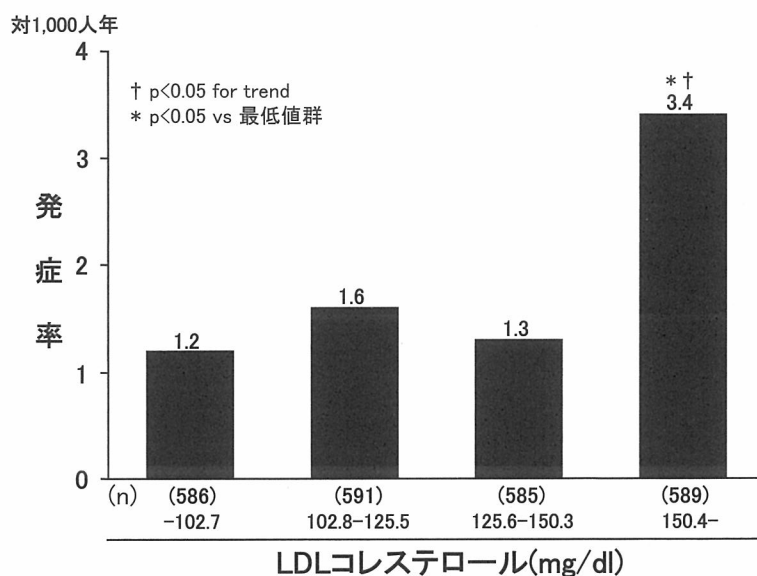


図 LDL コレステロールの四分位別にみたアテローム血栓性脳梗塞発症率
久山町住民 2351 名、40 歳以上、1983 ~ 2002 年、性・年齢調整

血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞および心原性脳塞栓症に分類した。追跡期間中に 190 例（男性 88 例、女性 102 例）の脳梗塞発症をみた。性・年齢調整後の脳梗塞発症率（対 1000 人年）は、低値群 4.9、正常群 6.4、高値群 6.8、最高値群 8.0 と、LDL コレステロールレベルの上昇とともに増加する傾向にあった（ $p \text{ trend} < 0.1$ ）。脳梗塞を病型別にみると、性・年齢調整後のアテローム血栓性脳梗塞発症率（対 1000 人年）は低値群 1.2、正常群 1.6、高値群 1.3、最高値群 3.4 と LDL コレステロールレベルの上昇とともに有意に上昇した（ $p \text{ trend} < 0.05$ ）。この関連は、収縮期血圧・心電図異常・空腹時血糖・BMI・飲酒・喫煙・運動などの他の危険因子を調整しても有意であった（ $p \text{ trend} < 0.05$ ）。ラクナ梗塞発症率（対 1000 人年）は低値群 1.6、正常群 2.2、高値群 2.7、最高値群 3.6 と LDL コレステロールレベルの上昇とともに有意に上昇したが（ $p \text{ trend} < 0.05$ ）、多変量解析により有意差が消失した。LDL コレステロールと心原性脳塞栓症の間には、明らかな関係は認めなかった。

福岡県久山町では、精度の高い疫学研究が進行中である。また、その成績から血清 LDL コレステロールがアテローム血栓性脳梗塞の有意な危険因子となることが明らかになった。