22 地域住民における高感度 C-reactive protein の虚血性心疾患発症に及ぼす影響：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]、福原正代[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 1961 年より継続している心血管病の疫学研究である。久山町は福岡市の東に隣接する人口約 8,000 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、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、40 歳以上全住民を対象に、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実施している。統合研究対象者 1,488 名においては、2007～8 年に 1,248 名が健診を受診していただいた。その際に医師が問診および診察を行うことで直接心血管病発症が疑われる者を抽出した。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。転出者に対しても、毎年、郵送による調査を行い、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を把握している。また、久山町研究では、町役場および町内外の医療機関との間に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 12 月現在、統合研究対象者 1,488 名のうち、17 名が死亡、57 名が転出していた。また、45 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 11 例、脳卒中 36 例（脳梗塞 16 例、脳出血 10 例、くも膜下出血 10 例）である。

平成 20 年度は、高感度 C-reactive protein（hs-CRP）の虚血性心疾患発症に及ぼす影響についても検討した。対象は、1988 年の久山町健診を受診した 40 歳以上の 2,736 名の住民（受診率 80.9%）のうち、心血管病の既往歴を有する 102 名と、hs-CRP 測定用の血液が不足した 45 名を除いた 2,589 名である。この対象者を 2002 年まで 14 年間追跡し、虚血性心疾患の発症について観察した。心筋梗塞発症、冠動脈血行再建術施行、あるいは 1 時間以内の心臓突然死を虚血性心疾患発症と定義した。多変量解析の調整因子として、年齢、性、収縮期血圧、心電図異常（左室肥大または ST 低下）、糖尿病、body mass index、血清総コレステロール、血清 high-density lipoprotein（HDL）コレステロール、喫煙、飲酒、運動習慣を用いた。hs-CRP の中央値は 0.43mg/L であった。14 年間の追跡期間中に 129 例の虚血性心疾患の発症をみた。対象者

表　高感度 CRP の 4 分位別にみた虚血性心疾患の発症率とハザード比
久山町第 3 集団 2,589 名、40 歳以上、1988－2002 年

	高感度 CRP（mg/L）				p for trend
	＜0.21 (n=648)	0.21－0.43 (n=647)	0.44－1.02 (n=645)	＞1.02 (n=649)	
イベント数/人年	11/8549	22/8297	36/8073	60/7045	
粗発症率（対 1,000 人年）	1.3	2.7	4.5	8.0	
性・年齢調整発症率（対 1,000 人年）	1.6	3.3	4.5	7.4	
性・年齢調整ハザード比（95% 信頼区間）	1	1.75（0.85－3.61）	2.55（1.30－5.02）	3.96（2.07－7.57）	＜0.0001
多変量調整ハザード比†（95% 信頼区間）	1	1.60（0.77－3.31）	1.97（0.98－3.95）	2.98（1.53－5.82）	0.0002

†調整因子：年齢、性、収縮期血圧、心電図異常、糖尿病、BMI、血清総コレステロール、血清 HDL コレステロール、喫煙、飲酒、運動習慣

を hs-CRP の 4 分位（第 1 分位＜0.21mg/L、第 2 分位 0.21～0.43mg/L、第 3 分位 0.44～1.02mg/L、第 4 分位＞1.02mg/L）で 4 群に分けて、虚血性心疾患の発症率を求めた。その結果、性・年齢調整後の発症率（対 1,000 人年）は第 1 分位 1.6、第 2 分位 3.3、第 3 分位 4.5、第 4 分位 7.4 と、hs-CRP の上昇にともない有意に増加した（表）。さらに、前述の因子を調整した多変量解析でも、hs-CRP と CHD 発症の有意な関連に変わりはなく、hs-CRP 第 1 分位に対する第 4 分位における CHD 発症の多変量調整ハザード比は 2.98（95% 信頼区間 1.53～5.82）と有意に高かった。次に、主な危険因子の有無別に CHD 発症に対する hs-CRP の性・年齢調整ハザード比を算出した。その結果、高血圧、糖尿病、肥満、高コレステロール血症、メタボリックシンドローム、喫煙のそれぞれの危険因子の有無で分けて検討しても、第 1 分位に対する第 4 分位のハザード比に明らかな差は認められなかった。

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 hs-CRP の上昇は虚血性心疾患発症の有意な危険因子となった。日本人では、欧米人に比べ低い hs-CRP レベル（1mg/L 以上）から虚血性心疾患の発症リスクが上昇すると考えられる。