

総説（循環器病予防総説シリーズ5：要因編2）

わが国の循環器疾患の危険因子「冠動脈疾患」

松永眞章*¹ 八谷 寛*¹

I. はじめに

平成27年の冠動脈疾患による死亡は総死亡の2.8%であるが¹⁾、全死亡の10%程度とされる突然死の3～4割は冠動脈疾患が原因となっていることも報告されている^{2,3)}。また、quality of life (QOL) の悪化に繋がり、多くの医療資源を長期間にわたって費やす心不全⁴⁾の3～5割が冠動脈疾患に由来するとされている⁵⁾。国際的には依然として低い冠動脈疾患発症率を誇るわが国ではあるが、肥満や不活発な生活習慣の蔓延による耐糖能異常、脂質異常の割合の増加により、男性、特に都市部男性における発症率の増加が示唆されている⁶⁾。冠動脈疾患の予防は早世の予防、QOLの維持、障害の予防、さらに医療経済など種々の面で重要な課題であり、それらに資するため、本総説では、わが国における冠動脈疾患の危険因子について、定義、冠動脈疾患発症・死亡との関連性の特徴等について個々に概説する。

II. 冠動脈疾患の危険因子

1. 高血圧

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインにおいて、収縮期血圧が140 mmHg以上または拡張期血圧が90 mmHg以上のいずれかを満たす場合と定義されている高血圧は脳卒中、冠動脈疾患に共通する、最も重要な危険因子の一つである⁷⁾。

高血圧による冠動脈疾患のリスクについて、国内の10の前向きコホート研究を統合して、個人レベルのメタアナリシスを行ったEPOCH-JAPAN研究

(N=67,309、40～89歳)によると、至適血圧（収縮期血圧120未満かつ拡張期血圧80未満）において死亡リスクが一番低くなり、血圧区分の上昇とともにリスクは増加した（図1）⁸⁾。また、危険因子を改善してなくすことができた場合に、予防が可能な疾病（ここでは冠動脈疾患）の割合を示す人口寄与危険割合（PAF）は、男女ともにI度高血圧で最も大きかった。血圧上昇による循環器疾患死亡リスク（相対危険）の上昇は、若い年齢層においてより顕著であった（図2）。また1990年と1993年に全国9地域でベースライン調査を実施し、11年（中央値）の追跡を実施したJPHC研究の報告においても、血圧と冠動脈疾患発症との正の線形な関連が認められている（図3）⁹⁾。

高血圧の診断は診察室や健診会場など（以下、診察室）で測定された血圧値に基づいて行われることが多いが、診察室以外で測定した血圧が常に正常域である状態を白衣高血圧という。逆に診察室での血圧が正常域でも、早朝や勤務中、夜間あるいは就寝中など診察室以外の血圧が高い状態を仮面（masked：隠れ）高血圧という⁷⁾。大迫研究によると、心血管疾患による死亡リスクの上昇は、仮面高血圧で認められたが、白衣高血圧では認められなかった¹⁰⁾。白衣高血圧、仮面高血圧の診断だけでなく、診察室血圧の受診間変動や家庭血圧の変動も心筋梗塞を含む循環器疾患のリスクを高める可能性があるため^{11,12)}、診察室血圧だけでなく家庭血圧を測定することが望ましいとされている。

2. 脂質異常症

脂質のうち、遊離脂肪酸はそれ単独で血中に安定して存在し得るが、それ以外のトリアシルグリセロール（中性脂肪）とコレステロールはアポ蛋白と

*¹ 藤田保健衛生大学公衆衛生学

〒470-1192 愛知県豊明市杣掛町田楽ヶ窪1-98)

受付日 2017年8月21日・受理日 2017年10月12日

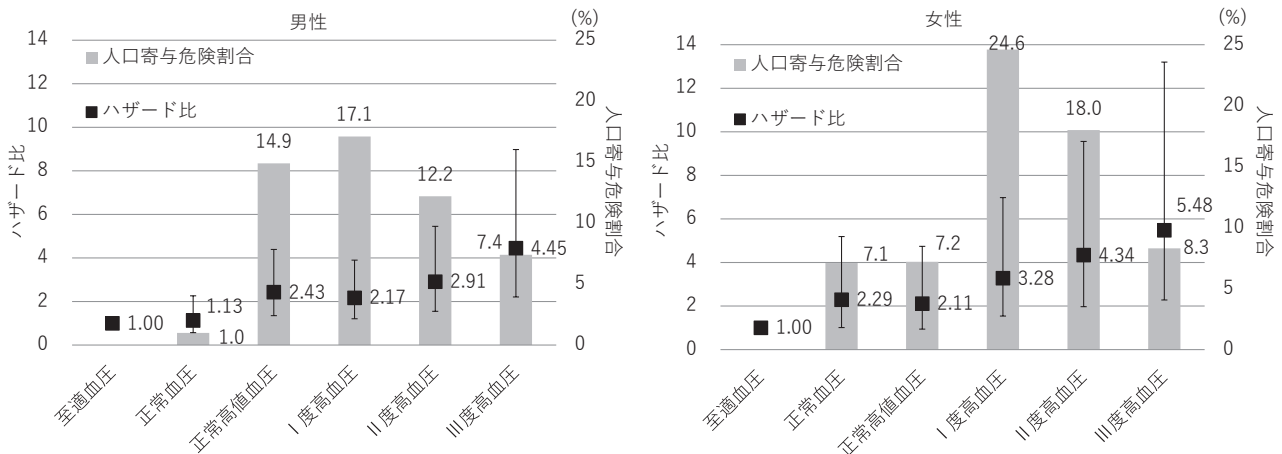


図1 血圧レベルごとの冠動脈疾患死亡ハザード比と人口寄与危険割合

EPOCH-JAPAN、10コホートを統合した67,309人（40～89歳）

年齢、性別、コホート、body mass index、総コレステロール値、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

至適血圧：収縮期血圧 120 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 未満

正常血圧：収縮期血圧 120 mmHg 以上または拡張期血圧 80 mmHg 以上で正常高値血圧以上の血圧区分に含まれないもの

正常高値血圧：収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上でI度高血圧以上の血圧区分に含まれないもの

I度高血圧：収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上でII度高血圧以上の血圧区分に含まれないもの

II度高血圧：収縮期血圧 160 mmHg 以上または拡張期血圧 100 mmHg 以上でIII度高血圧ではないもの

III度高血圧：収縮期血圧 180 mmHg 以上または拡張期血圧 110 mmHg 以上

(文献8より引用して作成)

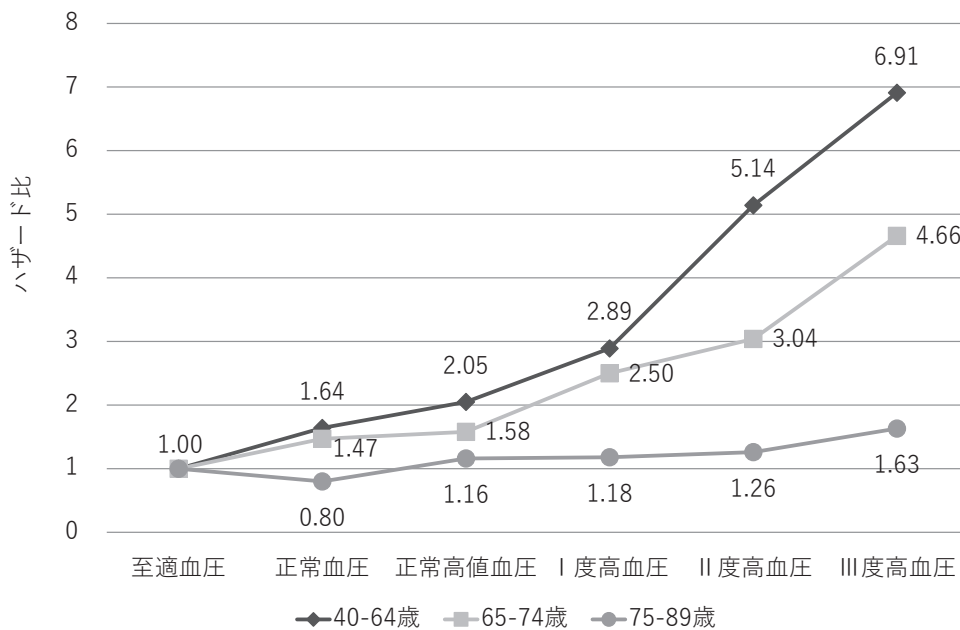


図2 年齢で層別化した血圧レベルごとの循環器疾患死亡のハザード比

EPOCH-JAPAN、10コホートを統合した67,309人（40～89歳）

年齢、性別、コホート、body mass index、総コレステロール値、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

(文献8より引用して作成)

呼ばれる蛋白質と結合したりポ蛋白となって存在している。リポ蛋白中の脂質の構成割合の高さ、すなわち比重の軽さによって、リポ蛋白は順に、カイロミクロン、超低比重リポ蛋白 (VLDL)、中間比重

リポ蛋白 (IDL)、低比重リポ蛋白 (LDL)、高比重リポ蛋白 (HDL) と大別されている。また、リポ蛋白を構成する主要なアポ蛋白の種類もリポ蛋白の種類により異なる。すなわち、カイロミクロンは

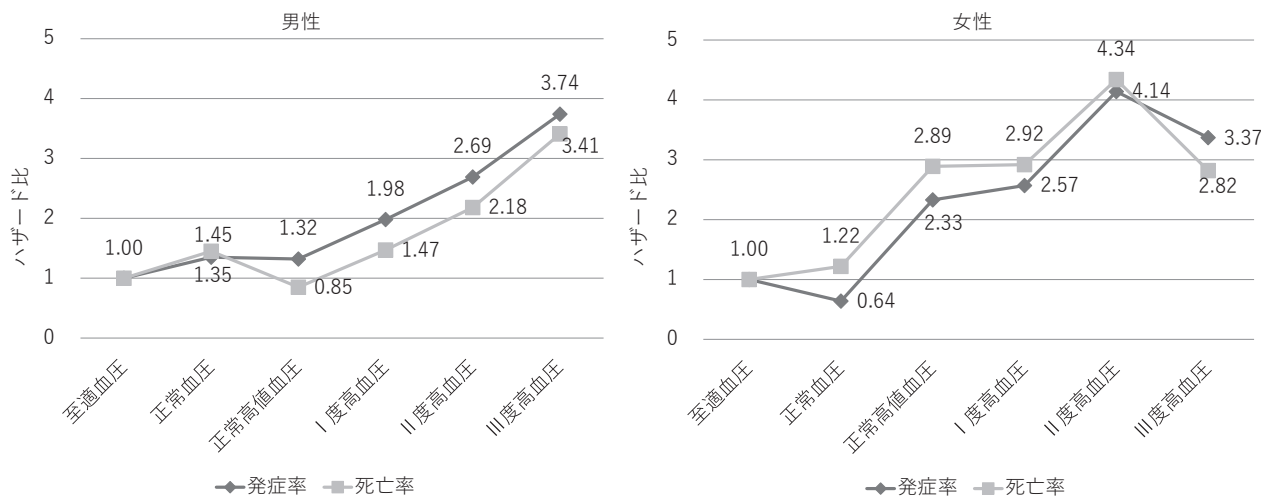


図3 血圧レベルごとの冠動脈疾患発症と死亡のハザード比

Japan Public Health center-based Cohort Study, 33,372人 (40~69歳)

男性：年齢、保健所 (地域)、body mass index、喫煙習慣、飲酒習慣、降圧薬服用、糖尿病既往、総コレステロール値で調整
女性：年齢で調整

(文献9より引用して作成)

アポB-48 を、VLDL・IDL・LDL はアポB-100 を、HDL はアポA-I を主として含有している。一方、コレステロールは、生体膜 (細胞膜) の重要な構成物質であり、主として肝臓で合成された後、リポ蛋白として血行性に全身に運ばれる。脂質異常症とは、リポ蛋白の代謝障害の総称であり、血液検査上は、LDL 分画の異常 (増加) である高 LDL コレステロール血症、HDL 分画の異常、特に減少した低 HDL コレステロール血症などとして同定される。中性脂肪の増加した状態は、リポ蛋白分画としてはカイロミクロン、カイロミクロンがリポ蛋白リパーゼ (LPL) によって代謝されたカイロミクロンレムナント、VLDL、VLDL の代謝産物である VLDL レムナント (IDL) が増加した状態と重なる。脂質異常症のうち、粥状硬化を惹起するような (催動脈硬化性) リポ蛋白の異常が、冠動脈疾患の要因という観点からは重要であり、高 LDL コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症、そして高中性脂肪血症の中でも、カイロミクロンレムナントや VLDL レムナント (IDL)、small dense LDL の増加する病態が該当する¹³⁾。IDL、small dense LDL は LDL 分画に含まれるため、それらの増加は LDL コレステロールが高値となることによって判定し得るが、カイロミクロンレムナントは LDL 分画に含まれない。後述の non-HDL コレステロール値は、HDL 分画以外の全てのコレステロール値の増加した状態を反映

し得るため、カイロミクロンレムナントや VLDL レムナント (IDL)、small dense LDL のいずれが増加した状態であっても、non-HDL コレステロール高値として判定することが可能である。なお、HDL コレステロールはコレステロール逆転送系を担い、末梢から余剰のコレステロールを引き抜くことで抗粥状動脈硬化作用をもつ。

国内の疫学研究において、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪が高いほど、また HDL コレステロールが低いほど冠動脈疾患のリスクが高くなることが認められている。NIPPON DATA 80 研究によれば、総コレステロール 220 mg/dL 以上の冠動脈疾患死亡のハザード比は、220 mg/dL 未満の群に比べ 1.55 倍であった¹⁴⁾。CIRCS 研究では、LDL コレステロール 80 mg/dL 未満の群に対し 120~139 mg/dL では冠動脈疾患発症リスクが 2.2 倍、140 mg/dL 以上の群では 2.8 倍であったことが報告されている¹⁵⁾。JPHC 研究によれば、中性脂肪が空腹時 150 mg/dL 以上、HDL コレステロールが 40 mg/dL 未満で冠動脈疾患の発症リスクが上昇していた¹⁶⁾。

ところで、脂質異常症の指標に、総コレステロールと LDL コレステロールが用いられてきたが、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版¹⁷⁾ において、non-HDL コレステロールが初めて採用された。non-HDL コレステロールは総コレステロールから

HDL コレステロールの値を引いたものであり、冒頭で述べた催動脈硬化性リポ蛋白に含まれるコレステロールの全てを含んでいる。10の前向きコホート研究を統合し、22,430人(40~89歳)を対象としたJALS研究では、冠動脈疾患の発症リスクは、総コレステロールより non-HDL コレステロールとより強く関連し、発症予測の識別能も non-HDL コレステロールの方が高かった (Area under the receiver operating characteristic curve: AUC, 0.833 vs. 0.817)¹⁸⁾。また、30~74歳の4,694人を11.9年追跡した吹田研究では、LDL コレステロールと non-HDL コレステロールのリスク予測能に違いは認めなかった (AUC: ともに0.82)¹⁹⁾。なお、non-HDL コレステロールは測定費用が安価であり、空腹時以外でも測定できるという特長もある²⁰⁾。

これらを含むわが国での疫学研究の結果を元に、日本動脈硬化学会による動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2017年版) では、脂質異常症のスクリーニング基準を、高LDLコレステロール血症 (140 mg/dL 以上)、低HDLコレステロール血症 (40 mg/dL 未満)、高トリグリセライド血症 (150 mg/dL 以上)、non-HDL コレステロール血症 (170 mg/dL 以上)、と定義している²¹⁾。

3. 糖尿病

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2016によると²²⁾、糖尿病とは慢性高血糖の存在と臨床症状によって総合的に判断される状態と定義されており、具体的には、(1)「糖尿病型」の高血糖 (空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、75 g 経口糖負荷試験2時間値血糖値 200 mg/dL 以上、随時血糖値 200 mg/dL 以上のいずれか) と糖尿病型の HbA1c (NGSP) 6.5% 以上を同時に認める、(2) 糖尿病型の高血糖と典型的な糖尿病症状あるいは糖尿病性網膜症の存在、(3) 糖尿病型高血糖を異なる検査日にも認める、のいずれかを満たすことによって診断できるとされている。また、空腹時血糖値 110 mg/dL 未満、75 g 経口糖負荷試験2時間値血糖値 140 mg/dL 未満の血糖値が確認された場合は「正常型」と診断され、「正常型」にも「糖尿病型」にも当てはまらない場合は「境界型」と判定される。

疫学調査で糖尿病の頻度のために判定する際には、1回の糖尿病型 (HbA1c 6.5% 以上あるいは空

腹時血糖値 126 mg/dL 以上) を糖尿病とみなしてもいいとされている。しかし、このような糖尿病の判定基準では一部の糖尿病患者を正しく診断できず有病率を低く見積もってしまう可能性がある。また境界型の血糖値パターン、すなわち耐糖能異常 (空腹時血糖値 110 mg/dL 未満かつ 75 g 経口糖負荷試験2時間値血糖値 140 mg/dL 以上 200 mg/dL 未満) あるいは空腹時高血糖 (空腹時血糖値 110 mg/dL 以上かつ 75 g 経口糖負荷試験2時間値血糖値 140 mg/dL 未満) の評価もできない。

糖負荷試験後、14年の追跡を行った久山町研究の報告によると、糖尿病型の冠動脈疾患の発症リスクは正常型に比し、女性では有意に高値であったが、男性では有意な関連は認めなかった (表1)²³⁾。男性では喫煙率が高いことが関連を弱めたのかもしれないと考察されている。一方、JPHC 研究では空腹時採血の対象者では空腹時血糖値で、それ以外の対象者では随時血糖値で糖尿病を判定している。その結果、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上または随時血糖値 200 mg/dL 以上の「糖尿病」群は、空腹時血糖値 100 mg/dL 未満 (ここではアメリカ糖尿病学会の基準を用いている²⁴⁾) または随時血糖値 140 mg/dL 未満の正常群に比し、平均追跡期間12.9年の冠動脈疾患発症の多変量調整ハザード比が3.05 (95%信頼区間: 2.03-4.59) と有意に上昇してい

表1 75 g 糖負荷試験によって判定した糖尿病、境界型血糖値パターンの冠動脈疾患発症リスク
久山町研究、40歳以上、多変量調整

		人年	ハザード比 (95%信頼区間)
男性	正常耐糖能	7,415	1.00 (基準)
	空腹時血糖異常 (IFG)	982	0.80 (0.31-2.05)
	耐糖能異常 (IGT)	2,244	1.11 (0.62-2.00)
	糖尿病	1,754	1.26 (0.67-2.35)
女性	正常耐糖能	11,932	1.00 (基準)
	空腹時血糖異常 (IFG)	871	0.48 (0.06-3.76)
	耐糖能異常 (IGT)	3,278	0.82 (0.31-2.15)
	糖尿病	1,610	3.46 (1.59-7.54)

多変量調整: 年齢、収縮期血圧、心電図異常、body mass index、総コレステロール、HDL コレステロール、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣補正

正常耐糖能: 空腹時血糖値 (FPG) <110 mg/dL かつ糖負荷後2時間値血糖値 (2 hPG) <140 mg/dL

空腹時血糖異常 (IFG): FPG 110~125 mg/dL かつ 2 hPG <140 mg/dL

耐糖能異常 (IGT): FPG <126 mg/dL かつ 2 hPG 140~199 mg/dL

糖尿病: 空腹時血糖値 (FPG) ≥126 mg/dL かつ糖負荷後2時間値血糖値 (2 hPG) 200 mg/dL 以上または糖尿病薬使用 (文献23より引用して作成)

た。また正常群にも糖尿病群にも該当しない境界群（空腹時血糖値 100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満または随時血糖値 140 mg/dL 以上 200 mg/dL 未満）の多変量調整ハザード比も1.65 (1.19-2.29) であった²⁵⁾。またJACC 研究では、糖尿病歴の自己申告と約20年間の冠動脈疾患の死亡リスクを検討しており、糖尿病歴のある者は年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、BMI、高血圧既往、教育レベル、閉経、ホルモン療法に独立して男性で1.49倍 (1.19-1.88)、女性で2.08倍 (1.58-2.75) 冠動脈疾患死亡リスクが高かった²⁶⁾。

ところで、糖尿病は、高血圧、脂質異常症の治療ガイドラインにおいて、冠動脈疾患既往と同等のハイリスク状態とされており、糖尿病が存在する場合、血圧や脂質の管理目標値は二次予防（再発予防）時のようにより厳しい基準を用いるとされている。具体的には、高血圧治療ガイドライン2014において、若年・中年・前期高齢者の高血圧患者の降圧目標が 140/90 mmHg 未満なのに対して、糖尿病も

存在する患者の降圧目標は 130/80 mmHg 未満としている⁷⁾。また、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版では、危険因子がない40～59歳の脂質異常症患者のLDL コレステロールの目標値が 160 mg/dL 未満に対して、40～59歳の糖尿病も存在する患者の場合、LDL コレステロールの目標値は 120 mg/dL 未満としている²¹⁾。

4. 喫煙

40～59歳の男性19,782人、女性21,500人を追跡したJPHC 研究では、男女ともに喫煙者で冠動脈疾患の発症リスクが高く (図4)²⁷⁾、人口寄与危険割合は男性で46%、女性で9%と特に男性で高くなっていった。また、男性では喫煙本数が増えるほどリスクは高くなる傾向を認めた (ハザード比: 1～14本、15～34本、35本以上の順に2.32、2.97、3.05)。40～79歳の男性43,907人、女性61,003人を追跡したJACC 研究においても喫煙者の死亡リスクは非喫煙者に比し有意に高くなっていった²⁶⁾。すなわち、年齢、飲酒習慣、運動習慣、BMI、糖尿病既往、高血

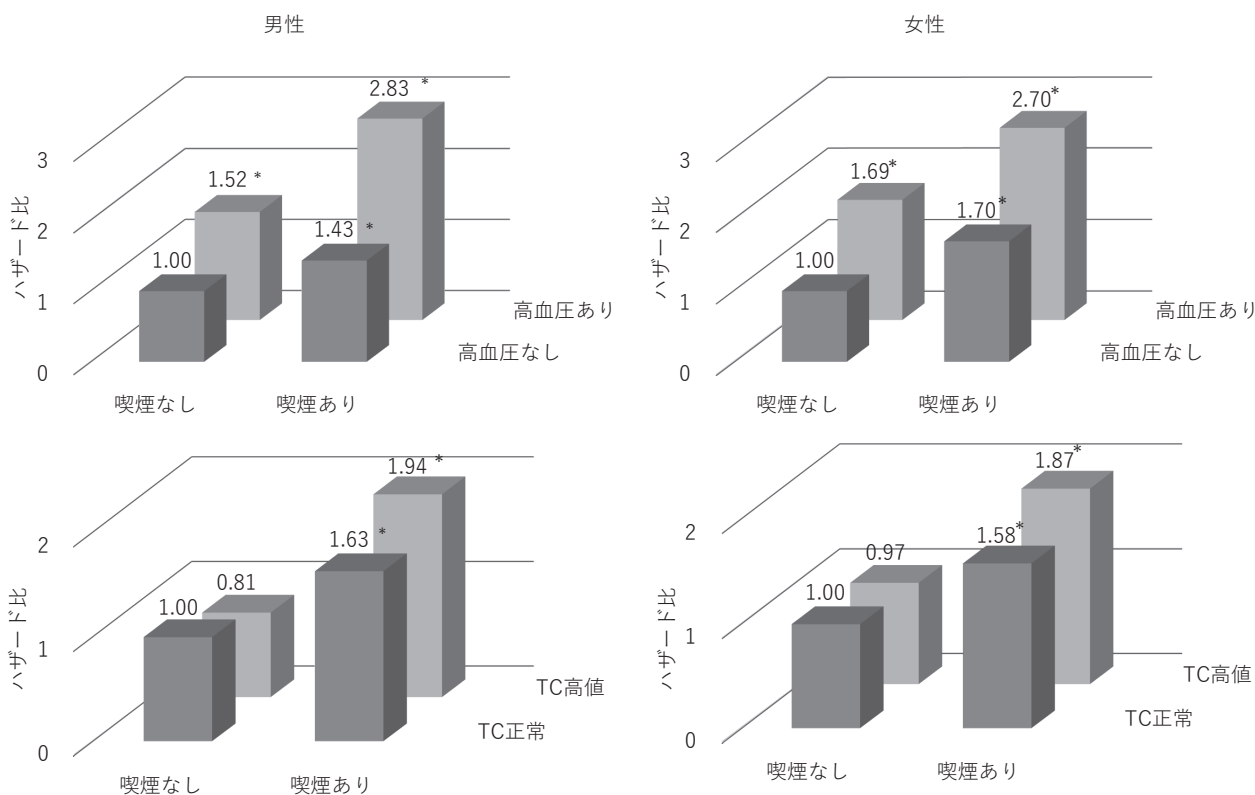


図4 高血圧または高コレステロール血症と喫煙習慣の冠動脈疾患死亡に対する同時影響
EPOCH-JAPAN、10コホートの男性27,385人、女性39,207人 (40～89歳)
年齢、収縮期血圧、総コレステロール、body mass index、コホートで調整
TC: 総コレステロール、*P<0.05
(文献27より引用して作成)

圧既往、教育レベル、閉経、ホルモン療法を調整した喫煙者の非喫煙者に対するハザード比は男性で1.95 (95%信頼区間: 1.58-2.39)、女性で2.45 (1.89-3.18)であった。また、CIRCS研究における心臓突然死のコホート内症例対照研究によると、喫煙の多変量(血圧、BMI、糖尿病、血清コレステロール値、飲酒量、喫煙習慣、心拍数、不整脈、心電図異常)調整オッズ比は1.70 (95%信頼区間: 1.13-2.57)であった²⁸⁾。

国内10コホートを統合して、40~89歳の男性27,385人、女性39,207人を解析したEPOCH-JAPAN研究において、喫煙に高血圧をあわせ持つ場合の冠動脈疾患死亡リスクを検討した²⁹⁾。その結果、喫煙と高血圧をとともに持っている者の死亡リスクは喫煙だけあるいは高血圧だけに比べ高かった(図4)。また、総コレステロール高値についても同様の結果が観察された。これらの結果から、他の心血管危険因子を持つ喫煙者に対する禁煙指導は特に強調されるべきとも言える。なお、禁煙することで冠動脈疾患の予防ができると考えられるが、40~79歳の男性41,782人、女性52,901人を対象としたJACC研究によると、10年以上の禁煙者における冠動脈疾患の死亡率は喫煙者に比し有意に低下(ハザード比: 0.47、95%信頼区間: 0.27-0.83)していたことから、禁煙による予防効果は、10年以上経過して認められることが推察された³⁰⁾。

わが国の91,540人の非喫煙女性の冠動脈疾患死亡とその夫の喫煙状況との関連を1966年から16年間の追跡期間を擁する6府県コホートが報告している³¹⁾。

その結果、1日20本以上喫煙する夫の配偶者における年齢調整冠動脈疾患死亡リスクは非喫煙男性を夫にもつ女性に比べ1.30倍(90%信頼区間: 1.06-1.60)であった。この研究を含むメタアナリシスにおいても、非喫煙者の男女のうち配偶者または家庭や職場で喫煙に曝露していた者の、そうでなかった者に比較した冠動脈疾患の相対リスクは1.25 (95%信頼区間1.17-1.32)であったことが報告されている³²⁾。

5. 肥満

肥満症診療ガイドライン2016によると、肥満は脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で、体格指数(BMI; Body Mass Index = 体重 [kg] / 身長 [m]²)が25 kg/m²以上と定義されている³³⁾。また、肥満症とは肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態である。内臓脂肪蓄積を表すとされる腹部肥満はそれ単独で肥満症に含められる。

国内13のコホートを統合し、40~89歳の33,128人を解析対象としたJALS研究において、肥満度の指標であるbody mass index (BMI)と心筋梗塞発症との関連が調べられた。女性では発症数が十分でないこともあり関連性は認められなかったが、男性では肥満度の上昇とともに心筋梗塞発症リスクが有意に上昇していた(表2)³⁴⁾。また、血圧、総コレステロール値を調整しても依然有意な強い関連が認められたことから、肥満度の上昇に伴って変化する他の代謝、炎症、凝固などの病態が発症に影響していることが示唆されると推察された。この結果は、既

表2 肥満度 (body mass index) と心筋梗塞発症の関連
JALS 研究、40~89歳、多変量調整

ハザード比 (95%信頼区間)		Body mass index (kg/m ²)					傾向性 P値
		<21.0	21.0~22.9	23.0~24.9	25.0~27.4	≥27.5	
男 性	モデル1	1.00 (基準)	1.07 (0.61-1.85)	1.68 (1.00-2.83)	2.21 (1.28-3.83)	3.16 (1.66-6.01)	<0.001
	モデル2	1.00 (基準)	1.03 (0.60-1.80)	1.54 (0.91-2.59)	1.90 (1.09-3.30)	2.65 (1.38-5.08)	<0.001
	モデル3	1.00 (基準)	0.93 (0.54-1.63)	1.30 (0.77-2.21)	1.53 (0.87-2.69)	2.12 (1.10-4.10)	0.012
女 性	モデル1	1.00 (基準)	1.37 (0.66-2.83)	0.92 (0.41-2.06)	1.73 (0.83-3.57)	1.15 (0.44-3.04)	0.42
	モデル2	1.00 (基準)	1.26 (0.61-2.60)	0.79 (0.35-1.78)	1.43 (0.69-2.97)	0.89 (0.33-2.36)	0.89
	モデル3	1.00 (基準)	1.14 (0.55-2.36)	0.73 (0.32-1.64)	1.26 (0.60-2.62)	0.78 (0.29-2.09)	0.86

多変量調整:

モデル1: 年齢、喫煙、飲酒

モデル2: 年齢、喫煙、飲酒、血圧

モデル3: 年齢、喫煙、飲酒、血圧、総コレステロール値

(文献34より引用して作成)

知の危険因子のコントロールに加え、肥満そのものの管理・予防が冠動脈疾患予防に重要であることを示す結果である³⁵⁾。

腹部肥満は内臓脂肪蓄積の指標とされており、冠動脈疾患と強く関連すると考えられている³³⁾。しかしながら、日本人の疫学研究において、腹部肥満と冠動脈疾患との関連は必ずしも明らかにはなっていない³⁶⁾。また、腹囲の基準値についても議論が続けられている。「特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究」によると、メタボリックシンドローム群において、ウエスト周囲長の基準値を80~90 cmの間で変化させても、またウエスト周囲長を必須としなくても、心血管イベントのリスクは変わらなかった³⁷⁾。日本人の腹部肥満をどのように評価すればよいのか、また評価方法の有用性についてはさらなる検討が必要である。

6. メタボリックシンドローム

メタボリックシンドローム (MetS) は内臓脂肪型肥満を背景とし、冠動脈疾患などの循環器疾患の危険因子である高血糖、脂質異常、高血圧の全てまたは複数の異常を同時に呈することで、循環器疾患発症リスクが高い状態と定義されている。わが国における MetS の定義は、腹部肥満 (臍レベルでの腹部周囲長の高値: 男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上) を必須条件として、高血糖 (空腹時血糖 110 mg/dL 以上)、脂質異常 (中性脂肪 150 mg/dL 以上、HDL コレステロール 40 mg/dL 未満のいずれかまたは両方)、血圧高値 (収縮期血圧 130 mmHg 以上、拡張期血圧 85 mmHg 以上のいずれかまたは両方) のうち2つ以上を有するものとされている。

平成20年度より MetS に焦点を当てた特定健診・特定保健制度が開始されたが、これは腹部肥満の積極的なコントロールにより、その他の危険因子が改善され冠動脈疾患等の循環器疾患の発症リスクが効率的に低減できるという考え方に基づくものであり、健診受診者にとっても生活習慣と健診結果、疾病発症との関係が理解しやすく、自身の生活習慣を見直し改善に向けての動機付けができる機会となったと一定の評価はされている。一方で、腹部肥満判定のための腹囲基準や、肥満の存在を必須とする診断基準の臨床疫学的、公衆衛生的妥当性について

は議論が続いているのも事実である。例えば、腹囲基準は、臍レベルでの CT 撮影において、腹部内臓脂肪が 100 cm² 以上に相当する周囲長として決められているが³⁸⁾、International Diabetes Federation³⁹⁾ は、腹部肥満の基準値として、欧米人では男性 94 cm 以上、女性 80 cm 以上、アジア人は男性 90 cm 以上、女性 80 cm 以上を推奨している。さらに、「特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究」によると、MetS 群を定義する腹囲の基準値を 80~90 cm の間で変化させても、MetS による循環器疾患発症リスク (ハザード比) の大きさはほとんど変わらなかったことも報告されている。加えて、MetS 判定に腹部肥満の存在を必須としない基準を用いてもハザード比はほとんど変わらないが、人口寄与危険割合は高くなったことが報告されている³⁷⁾。その理由として、腹部肥満を必須とする基準を用いた場合は、MetS と判定されない群の中に、腹部肥満はないが、血圧高値、高血糖、脂質異常の危険因子を有する者が含まれ、それらは MetS とほぼ同等に循環器疾患リスクを増大させること、ならびに腹部肥満の頻度がそれほど高くないことがあげられる。実際、JPHC 研究において、現行の積極的支援レベル (MetS に該当) の全ての者で、肥満が無くなり、かつリスク因子も 0 個になった場合、虚血性脳心血管疾患は17%減少するのに対して、非肥満群の全員のリスク因子が 0 個となった場合には、虚血性脳心血管疾患は30%減少すると推定されている¹⁶⁾。

平成27年国民健康・栄養調査によれば、MetS が強く疑われる者の割合は男性で29.0%、女性で10.6%である⁴⁰⁾。今後、日本人、特に日本人男性において肥満者割合がさらに増え、MetS の増加があるかもしれないが、現時点では、肥満者に対象を限定した特定健診・特定保健指導のような MetS 対策だけでなく、非肥満で高血圧等を有する非肥満ハイリスク者対策も並行して実施していくべきである。

7. 慢性腎臓病

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) は推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) で表される腎機能の低下、または腎臓の障害 (蛋白尿やその他の腎障害を示唆する所見) が

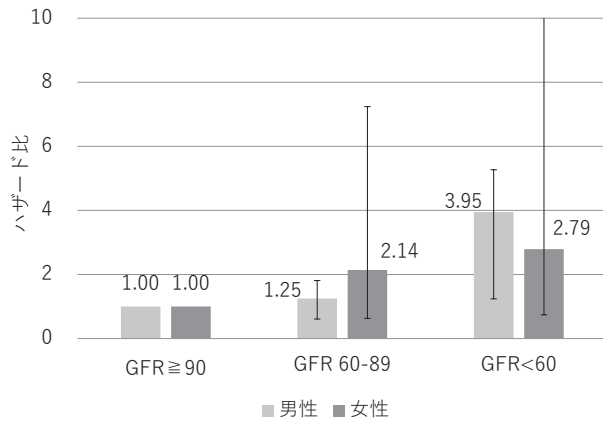


図5 慢性腎臓病（CKD）と心筋梗塞発症リスク

JALS 研究、30,675人（40～89歳）

年齢、コホート、収縮期血圧、糖尿病既往、総コレステロール値、body mass index、喫煙状況で調整
（文献41より引用して作成）

慢性的に3ヶ月以上持続する状態で、冠動脈疾患を含む循環器疾患の危険因子として近年注目されている。

JALS 研究（30,675人、40～89歳）によれば、eGFR（mL/分/1.73 m²）が90以上の群に比べ、eGFRが60未満の群における冠動脈疾患（心筋梗塞）発症率は有意に高くなっていた（図5）⁴¹⁾。久山町の40歳以上住民2,634人の追跡研究では、男性においてのみeGFR 60未満で定義されたCKDと冠動脈疾患の間にハザード比2.26（95%信頼区間1.06-4.79）の有意な正の関連が認められた⁴²⁾。また、わが国の代表集団であるNIPPON DATA 90に参加した30歳以上成人7,316人の追跡研究では、CKDのグレードと心血管疾患死亡リスクに正の関連が認められている⁴³⁾。

また、大迫研究においては微量アルブミン尿と循環器疾患死亡リスクの有意な正の関連性が⁴⁴⁾、国内の7つの前向きコホート研究を統合したEPOCH-JAPAN 研究では蛋白尿と冠動脈疾患死亡のリスクの有意な関連が示されている⁴⁵⁾。

8. 飲酒

国民健康・栄養調査では、飲酒習慣を、週に3回以上飲酒し、飲酒日1日あたり1合以上を飲酒する者と定義しているが⁴⁰⁾、健康日本21（第二次）において⁴⁶⁾、生活習慣病のリスクを高める量の飲酒は、1日の純アルコール摂取量が男性で40g（日本酒2合）以上、女性で20g以上とされている。

男性では少量～中等量の飲酒が冠動脈疾患と予防

的関連を示す複数の報告がある。岩手県北地域コホート研究において、40～79歳の男性8,059人を5.5年間追跡した検討では、非飲酒者に比し1日の飲酒量がエタノール25g以下の少量～中等量の飲酒者で心筋梗塞（冠動脈疾患）発症リスクがハザード比で0.49と有意に低下していた⁴⁷⁾。また、都市部の40～59歳の男性従業員8,476名を8.8年間追跡した研究において、1日の飲酒量がエタノール23～45gの飲酒者の非飲酒者に対する冠動脈疾患発症のハザード比は0.55（95%信頼区間：0.29-1.05）であった⁴⁸⁾。このような少量～中等量の飲酒と冠動脈疾患発症との予防的関連性は、社会支援がある者⁴⁹⁾、γGTPが32以下の者⁵⁰⁾、高血圧の既往がある者⁵¹⁾でより明確であったが、飲酒時に赤ら顔になるかどうか（フラッシングの有無）⁵²⁾によっては異ならなかった。

一方、女性における飲酒と冠動脈疾患リスクとの関連は必ずしも一致していない。JPHC 研究の40～69歳の女性47,100人においては飲酒量と冠動脈疾患発症との関連は認められなかった⁵³⁾が、40～79歳の女性48,906人を追跡したJACC 研究では1日にエタノールを46g以上飲酒する女性は非飲酒者に比し、冠動脈疾患死亡リスクが4.10倍（95%信頼区間：1.63-10.3）上昇していた。

Ⅲ. おわりに

冠動脈疾患の臨床的な予防策、また公衆衛生的な予防対策に資するべく、冠動脈疾患の危険因子について概説した。日本人の生活習慣は時代とともに変化しており、危険因子の保有状況も変化する。有効な対策の立案と実施のためには、危険因子の冠動脈疾患発症に対する相対危険と保有割合を継続的に調査していくことが求められる。

文 献

- 厚生労働省. 平成27年（2015）人口動態統計. URL: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/14/>.
- 樗木晶子. 突然死をいかに生きるか. 日循予防誌, 2011; 46: 232-236.
- 豊嶋英明. 新潟県における突然死と虚血性心疾患に関する疫学的調査研究. 日循予防誌, 2002; 37: 60-

- 68.
- 4) 和泉徹. 慢性心不全の臨床像と疫学. 第122回日本医学会シンポジウム. URL: <http://jams.med.or.jp/symposium/full/122006.pdf>.
 - 5) Konishi M, Ishida J, Springer J, et al. Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers. *ESC Heart Failure* 2016; 3: 145-151.
 - 6) Kitamura A, Sato S, Kiyama M, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 71-79.
 - 7) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編). 高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014). 東京: ライフサイエンス出版, 2014; 7-11.
 - 8) Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012; 35: 947-953.
 - 9) Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, et al. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 2009; 22: 273-280.
 - 10) Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46: 508-515.
 - 11) Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905.
 - 12) Asayama K, Ohkubo T, Hanazawa T, et al. Does antihypertensive drug class affect day-to-day variability of self-measured home blood pressure? The HOMED-BP Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002995.
 - 13) 日本動脈硬化学会 (編). 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2013年版改訂版. 東京: 日本動脈硬化学会, 2017; 13-17.
 - 14) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190: 216-223.
 - 15) Imano H, Noda H, Kitamura A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Preventive Medicine* 2011; 52: 381-386.
 - 16) Noda H, Iso H, Saito I, et al. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res* 2009; 32: 289-298.
 - 17) 日本動脈硬化学会 (編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版. 東京: 日本動脈硬化学会, 2012; 36.
 - 18) Tanabe N, Iso H, Okada K, et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events—the JALS-ECC-. *Circ J* 2010; 74(7): 1346-1356.
 - 19) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis* 2009; 203: 587-592.
 - 20) Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM* 2006; 99: 277-287.
 - 21) 日本動脈硬化学会 (編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版. 東京: 日本動脈硬化学会, 2017; 13-18.
 - 22) 日本糖尿病学会 (編). 糖尿病診療ガイドライン2016. 東京: 南江堂, 2016; 5-9.
 - 23) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population. *Stroke* 2010; 41: 203-209.
 - 24) American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: S13-22.
 - 25) Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, et al. Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: The Japan Public Health

- Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2011; 216: 187-191.
- 26) Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, et al. Similarities and differences between coronary heart disease and stroke in the associations with cardiovascular risk factors: The Japan Collaborative Cohort Study. *Atherosclerosis* 2017; 261: 124-130.
- 27) Baba S, Iso H, Mannami T, et al. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 207-213.
- 28) Ohira T, Maruyama M, Imano H, et al. Risk factors for sudden cardiac death among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study. *Journal of Hypertension* 2012; 30: 1137-1143.
- 29) Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M. Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 480-491.
- 30) Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 170-179.
- 31) International Lung Cancer Update Conference, Mizell M, Correa P. Lung cancer: causes and prevention: proceedings of the International Lung Cancer Update Conference, held in New Orleans, Louisiana, March 3-5, 1983. New York: Verlag Chemie International 1984: 83-99.
- 32) He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920-926.
- 33) 日本肥満学会 (編). 肥満症診療ガイドライン2016. 東京: ライフサイエンス出版, 2016; 4-5.
- 34) Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, et al. Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 498-505.
- 35) Yatsuya H, Li Y, Hilawe EH, et al. Global trend in overweight and obesity and its association with cardiovascular disease incidence. *Circ J* 2014; 78: 2807-2818.
- 36) Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, et al. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the Suita study. *Hypertens Res* 2008; 31: 2027-2035.
- 37) 特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究. URL: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201412011A#selectHokoku>.
- 38) Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002; 66: 987-992.
- 39) International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>.
- 40) 厚生労働省. 平成27年国民健康・栄養調査. URL: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h27-houkoku.html>.
- 41) Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, et al. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 2694-2701.
- 42) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-236.
- 43) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, et al. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan. *Circ J* 2006; 70: 954-959.
- 44) Nakayama M, Metoki H, Terawaki H. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1910-1915.

- 45) Nagata M, Ninomiya T, Kiyohara Y, et al. Prediction of cardiovascular disease mortality by proteinuria and reduced kidney function: pooled analysis of 39,000 individuals from 7 cohort studies in Japan. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1-11.
 - 46) 厚生労働省. 健康日本21 (第二次). URL: http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21/kenkounippon21/.
 - 47) Makita S, Onoda T, Ohsawa M, et al. Influence of mild-to-moderate alcohol consumption on cardiovascular diseases in men from the general population. *Atherosclerosis* 2012; 224: 222-227.
 - 48) Kitamura A, Iso H, Sankai T, et al. Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 59-65.
 - 49) Ikehara S, Iso H, Yamagishi K, et al. Alcohol consumption, social support, and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese men: The JPHC Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 1025-1032.
 - 50) Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, et al. Association with serum gamma-glutamyltransferase levels and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease: The Suita Study. *Stroke* 2011; 42: 1764-1767.
 - 51) Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res* 2013; 36: 58-64.
 - 52) Nakamura Y, Kita Y, Iso H, et al. Alcohol consumption, alcohol-induced flushing and incidence of acute myocardial infarction among middle-aged men in Japan—Japan Public Health Center-based prospective study. *Atherosclerosis* 2007; 194: 512-516.
 - 53) Ikehara S, Iso H, Yamagishi K, et al. Alcohol consumption and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese women: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Prev Med* 2013; 57: 505-510.
-