中高年世代における循環器病予防のための生活習慣病の至適管理
―本邦Big Dataを用いた疫学的検討―

東京大学医学部先進循環器病学講座
特任講師　金子 英弘

（共同研究者）
東京大学医学部循環器内科　小室 一成
東京大学医学部臨床疫学経済学　康永 秀生
東京大学医学部循環器内科　藤生 克仁
東京大学医学部循環器内科　伊東 秀崇

はじめに

わが国においても生活習慣病の増加、それに伴う循環器疾患の増加が危惧されている。循環器病はわが国において悪性新生物を上回る医療費を必要とするだけでなく、健康寿命の短縮にも大きく影響しており、循環器病の予防は、わが国において解決すべき喫緊の課題である。しかし、循環器病の予防についての知見や生活習慣病の管理指針は、欧米の疫学データを用いた研究成果から導かれたものが多く、人種差のあるわが国における包括的データは未だに少ない。本研究において、我々は本邦最大規模の疫学データベースであるJMDC Databaseに登録された被験者を対象に、

研究テーマ① 成人期の体重増加と心血管イベントの関係
研究テーマ② 孤立性拡張期高血圧と心血管イベントの関係

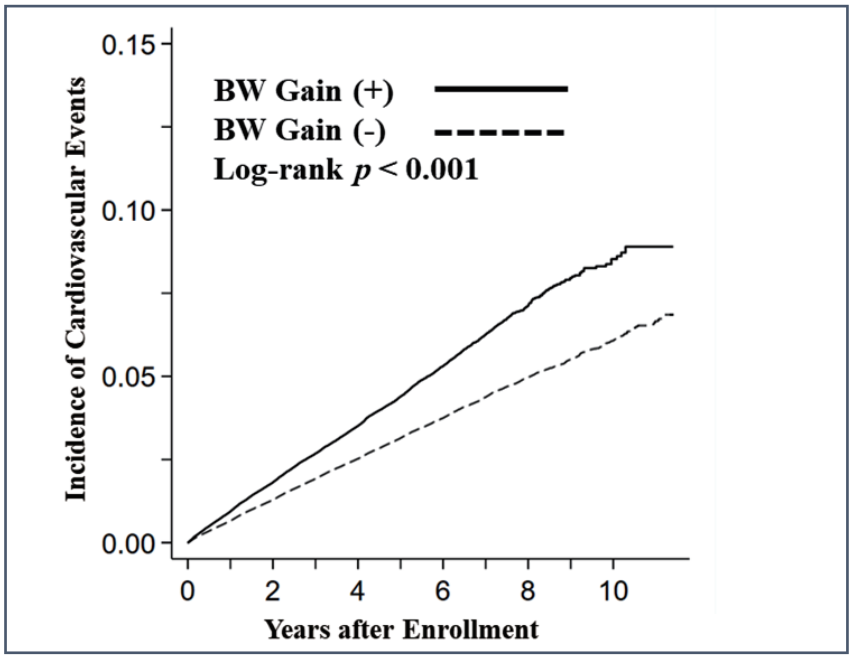
の２つのテーマに関して解析を行った。

方法・結果

研究① 成人期の体重増加と心血管イベント

JMDC Databaseは、㈱Japan Medical Data Center社が提供する日本最大の疫学データベースである。JMDC Databaseには複数の健康保険組合より寄せられたレセプト（入院、外来、調剤）および健診データが集積されており、登録後の疾病発症や治療内容についても詳細な情報が収集可能である。さらにJMDC Databaseでは健康保険組合の加入者台帳情報も保有しているため、疾病有病率や発症率の解析も可能となっている。保険加入者ごとに固有のIDが付与され、複数医療機関の受診や転院があっても追跡できる点も大きな利点である。

図1



本研究では、2005年1月から2018年8月までにJMDC Databaseに登録された2,943,563症例を対象に検討を行った。JMDC Database登録時に未成年であった36,788症例、登録時すでに肥満（BMI25kg/㎡以上）を認めた668,967症例、BMIのデータが欠損していた89,035症例、心血管イベントの既往のある63,770症例、体重増加についての問診データが欠損していた526,229症例は除外し、1,558,774症例が解析対象となった。平均年齢は44.7±11.2歳、54.7%が男性であった。このうち、302,997症例（19.4%）が20歳からの10kg以上の体重増加があると回答した。

平均1,105±840日の観察期間中に、心筋梗塞2,370件（0.2%）、狭心症22,215件（1.4%）、そして脳卒中が10,225件（0.7%）発生した。心筋梗塞・狭心症・脳卒中で定義した複合エンドポイントの発生は、32,613件（2.1%）であった。

図1に示すように、20歳時から10kg以上の体重増加があった群は、20歳時から10kg以上の体重増加がなかった群と比較して、複合エンドポイントの発症率が高かった。心筋梗塞、狭心症、脳卒中、それぞれのイベント毎の解析においても、20歳時から10kg以上の体重増加があった群は、イベント発生率が高かった。

年齢や性別、その他の循環器疾患危険因子をふくめて行った多変量COX回帰分析では、20歳時から10kg以上の体重増加は有意に複合エンドポイントの発症率を上昇させた（ハザード比 1.10、95%信頼区間 1.07 - 1.13、$p < 0.001$）。サブグループ解析として、年齢（20 - 39歳、40 - 49歳、50歳以上）、性別、BMI（22kg/㎡以上、未満）で分けて解析を行ったが、いずれのサブグループにおいても20歳時から10kg以上の体重増加は複合エンドポイントの発症率上昇と関連していた。

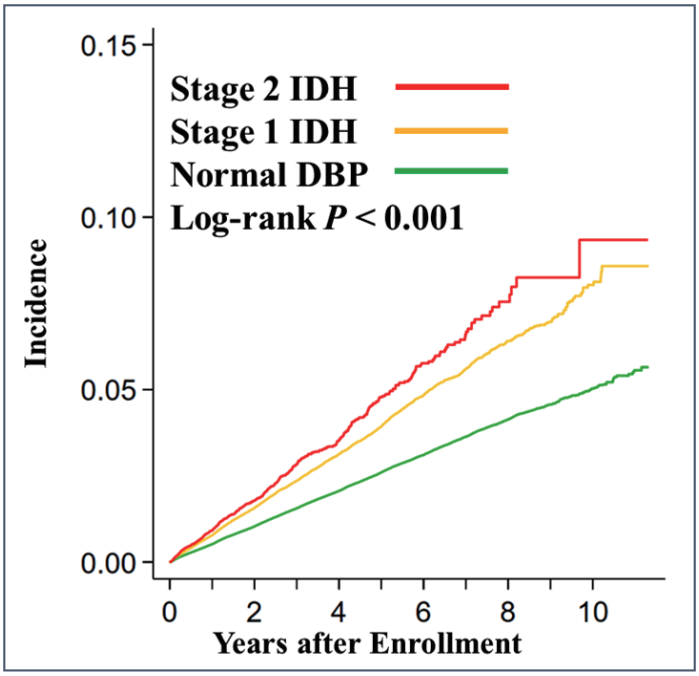
以上の結果は、Atherosclerosis誌に原著論文として発表した。[1]

研究② 2017ACC/AHA血圧ガイドラインに基づく孤立性拡張期高血圧と心血管イベント

JMDC Databaseに登録された2,943,563症例から登録時に未成年であった36,788症例、心血管イベントの既往がある101,934症例、登録時に降圧薬を内服していた202,303症例、降圧薬の内服有無が不明であった391,975症例、血圧データが欠損していた3,028症例、登録時に収縮期血圧が130mmHg以上であった461,042症例を除外し、1,746,493症例を解析対象とした。

2017年に発表されたACC/AHA血圧ガイドラインに準拠して、上記の症例を正常拡張期血圧（拡張期血圧80mmHg未満）（1,499,821症例、85.9%）、Stage 1 孤立性拡張期高血圧（拡張期血圧80－89mmHg）（230,513症例、13.2%）、Stage 2 孤立性拡張期（拡張期血圧90mmHg以上）（16,159症例、0.9%）の3群に分類した。平均の観察期間は1,107±855日であった。

図2



心筋梗塞、狭心症、脳卒中、これら3つで定義した複合エンドポイントの発生数は、正常拡張期血圧、Stage 1 孤立性拡張期高血圧、Stage 2孤立性拡張期高血圧の順に上昇した。

図2の通り、複合エンドポイントの発症率も正常拡張期血圧、Stage 1孤立性拡張期高血圧、Stage 2 孤立性拡張期高血圧の順に上昇した。心筋梗塞、狭心症、脳卒中各々の疾患毎の解析でも同様の結果であった。

年齢、性別、収縮期血圧、肥満、腹部肥満（男性は腹囲85cm以上、女性は腹囲90cm以上）、糖尿病、脂質異常症、喫煙をふくんで行った多変量COX回帰分析では、正常拡張期血圧群と比較して、Stage 1 拡張期高血圧（ハザード比1.17、95%信頼区間 1.13－1.20、$p < 0.001$）、Stage 2 拡張期高血圧（ハザード比1.28、95%信頼区間 1.17－1.41、$p < 0.001$）は複合エンドポイント発症リスクの有意な上昇と関連していることが示された。

年齢（50歳以上、未満）、性別によるサブグループ解析においても、複合エンドポイントの発症率は、いずれのサブグループでも正常拡張期血圧、Stage 1 孤立性拡張期高血圧、Stage 2 孤立性拡張期高血圧の順に上昇していた。

以上の結果は、Journal of American Heart Association誌に原著論文として発表した。[2]

考　察

研究① 成人期の体重増加と心血管イベント

成人期の体重増加が心血管イベントのリスクを上昇させることは数多くの先行研究で確認されているが、先行研究の多くの症例は体重増加によって肥満を発症した症例を解析にふくんでいる。本研究のように10kg以上の体重増加があってもなお肥満には至っていない症例に限定した疫学研究、特に大規模データを用いた検討は本研究が初となる。

我々は以前に成人期の体重増減の約7割を脂肪重量の増減が占めることを報告している（***Int Heart J.*** 61（2020）15－20.）。10kg以上の体重増加においてその7割程度に脂肪重量の増加が寄与していると考えれば、脂肪（特に内臓脂肪）の増加に伴うメタボリックシンドロームの発症や高血圧、糖尿病、脂質異常症のリスク上昇を介して、体重増加が心血管イベントリスクの増加と関係したと考えることも可能である。一方で、多変量解析によってこれらのリスクで補正した後も体重増加が心血管イベントの発症を有意に上昇させていたことを考えると、未知の病態がこの背景に存在する可能性も示唆される。

成人期の体重増加は、都市型の生活を送ることが多くなった本邦の成人に非常にありふれた事象となっていることも考えると、今回の結果の背景にある病態を明らかにし、成人期の体重増加に対する適切なマネジメント法を確立することも、予防循環器学において今後、重要なテーマとなる。

研究② 2017ACC/AHA血圧ガイドラインに基づく孤立性拡張期高血圧と心血管イベント

2017年にACC/AHAの血圧ガイドラインが改訂され、従来の収縮期血圧/拡張期血圧140/90mmHgとしていた高血圧の診断基準が130/80mmHgに引き下げられた（***Hypertension.*** 2018；71:e13－e115.）。収縮期血圧が正常であるにも関わらず拡張期血圧のみが高い孤立性拡張期血圧の病態に関しては以前から様々な報告が成されていたが、2017年に改訂された米国のガイドラインに基づく孤立性拡張期高血圧の意義については報告が少ない。McEvoyらは米国の一般住民を対象としたコホート研究によって、改訂された米国のガイドラインに基づく孤立性拡張期高血圧は心血管イベントのリスク上昇と関連しないことを発表したが（***JAMA.*** 2020；323:329－338.）、我々の結果はJAMA誌の報告と全く異なる結果となった。この原因としては、JAMA誌で報告された住民コホートと比較して、我々が解析対象とした群の平均年齢は40歳代前半と若年であることや、我々の研究におい

ては降圧薬内服群を解析に含まなかったことなどが原因と考えられる。

本研究によって、2017年の米国ガイドラインに基づく、孤立性拡張期高血圧が心血管イベントリスク上昇と関連している可能性が示されたが、日本高血圧学会が示す高血圧の基準は140/90mmHgのままである。また、孤立性拡張期高血圧、とりわけStage 1孤立性拡張期高血圧（拡張期血圧80－89mmHg）に対する降圧治療によって、心血管イベントリスクが減少されるかどうかについては、さらなる検討が必要である。Stage 1 孤立性拡張期高血圧にまで降圧剤治療を行うことには医療経済的な問題も考えなければならず、このような症例にはまず減塩や適切な体重管理などの生活スタイル是正が推奨されるべきと考える。

要　約

今回の研究①から成人期の体重増加（10kg以上）は肥満（BMI25kg/㎡以上）にいたる前から心血管イベントの発生を増加させることが明らかとなった。都市型の生活スタイルを送ることが多い本邦一般住民において、成人期に運動不足・カロリー摂取過多によって体重増加をきたす割合は高く、今後、このような症例に対する適切な管理・治療法を確立することが求められる。

また、研究②からは、孤立性拡張期高血圧が心血管イベントのリスク上昇と関連している可能性が示された。孤立性拡張期高血圧も決して稀ではない病態であり、予防循環器学の視点から、孤立性拡張期血圧と診断された症例に対して、どのような介入を行うことで、心血管イベントを予防することが可能かを模索していることが今後の課題となる。

文　献

1. Kaneko H, Itoh H, Yotsumoto H, Kiriyama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Morita H, Yasunaga H and Komuro I. Association of body weight gain with subsequent cardiovascular event in non-obese general population without overt cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2020;308:39-44.
2. Kaneko H, Itoh H, Yotsumoto H, Kiriyama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H and Komuro I. Association of Isolated Diastolic Hypertension Based on the Cutoff Value in the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines With Subsequent Cardiovascular Events in the General Population. *J Am Heart Assoc*. 2020:e017963.