

[epi-c.jp Home](#) > [TopicsのTop](#) (記事一覧)

■ 【開設10周年記念座談会】 わが国の循環器疫学研究の過去・現在・未来



[発言者 (50音順)] 司会： 寺本民生 (帝京大学臨床研究センター)
磯 博康 (大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学)
上島弘嗣 (滋賀医科大学アジア疫学研究センター)
大橋靖雄 (中央大学理工学部人間総合理工学科生物統計学)
桑島 巖 (特定非営利活動法人臨床研究適正評価教育機構)
堀 正二 (大阪国際がんセンター)

(2016年12月実施)

はじめに

疫学研究は、臨床でのいわゆるclinical questionに答える、もしくはそれを引き出すためのツールといえます。パイオニア的存在であるフラミンガム心臓研究は、高血圧や脂質異常といった危険因子の概念をはじめて確立し、その後の治療や健康施策に大きな影響を与えてきました。また、疫学研究の知見に引き続いて薬剤が開発され、その薬剤の臨床試験の結果に基づいてガイドラインが作成されて治療の標準化が進められてきました。そこから新たなclinical questionが生じ、それに答えるべく疫学研究や介入試験が行われるという相互関係のなかで予防や治療が発展してきたのはご存知のとおりです。

「循環器疫学サイト epi-c.jp」が開設された10年前(2007年)は、数多くの介入試験が実施され、ガイドラインにおける治療目標値の議論が盛んに行われるなかで、疫学研究のみかたや考えかたも変化してきた時期にあたります。そこで今回は、10周年の節目に、編集委員にこの10年間を振り返ってお話いただきました。(司会・寺本民生氏)

1. この10年の循環器領域の潮流
2. 臨床に対する疫学の影響
3. 疫学に対する臨床の影響
4. 疫学研究の課題
5. 今後の展望

<循環器疫学研究のあゆみを示した年表もあわせてご覧ください>

1. この10年の循環器領域の潮流

循環器疾患死亡率が低下した一方で、高齢化に伴う新たな課題も

寺本 2007年2月に開設された「循環器疫学サイト epi-c.jp」には、2016年12月現在、計36研究の文献抄録586本が掲載されています。本日は、この10年間の日本の循環器疫学研究とそれをとりまく状況の変化について、疫学と臨床の両方の面からお話しいただきたいと思います。

2007年というのは、ちょうどわが国のコホート研究による疫学のエビデンスが充実してきたことで、循環器領域のさまざまなガイドラインにも日本人のデータが積極的に引用され、それまであまり光の当たらなかった疫学研究への関心が高まってきたころです。まず、循環器疾患の領域ではこの10年間にどのような変化があったのか、堀先生にご解説をお願いします。



寺本 民生氏

堀 わが国では、世界でも類をみないスピードで高齢化が進みました。それに伴う変化や新たな課題がいくつか挙げられます。

1つは、高齢化にもかかわらず循環器疾患による死亡率が低下していること。治療そのものだけでなく、治療の普及率も改善したことで、脳卒中や虚血性心疾患を発症してしまったとしても、死に至る症例が少なくなりました。日本人の死因トップ3の推移をみると、しばらく悪性新生物、心疾患、脳血管疾患という順位が続いてきましたが、2011年を境に肺炎が第3位、脳血管疾患は第4位となっています¹⁾。



堀 正二氏

次に、高齢者の心不全の問題が出てきました。とくに最近注目されている、「収縮機能の保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)」²⁾は高齢者と女性に多いことがわかっていますが、発症機序や病態が解明されておらず、治療法も確立していないことが臨床での大きな課題となっています。

3つ目は、やはり高齢化とともに増加する心房細動によって引き起こされる、心原性脳塞栓の対策の必要性です。直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) の登場を機に、抗凝固療法による予防に大きな関心が集まっていますが、脳梗塞発症者に対する急性期の血栓溶解療法や血管内治療は、急性冠動脈疾患への対応にくらべると、まだ十分に行われているとはいえないからです。

さらに近年、治療の重点が、平均余命というより健康寿命のほうに置かれるようになってきました。健康寿命に対する影響がもっとも大きいのは脳血管障害、2番目が認知症、3番目が高齢による衰弱という状況です³⁾。認知症のうち、血管性認知症の占める割合は40~50%ですから、その発症や進行を予防するためにも、われわれ循環器医が血圧や糖尿病をきちんと管理することが引き続き重要と考えられます。

既知の危険因子の「さらに前の段階」にある、社会・経済・文化・心理学的な因子の研究が進んだ

寺本 次に、磯先生に疫学研究の10年を振り返っていただきたいと思います。



磯 博康氏

磯 日本は、脳卒中と心筋梗塞の両方を減らすことのできた唯一の国で、とくに心筋梗塞発症率は世界でもっとも低いレベルとなっています。いわゆるサクセス・ストーリーですが、これらの死亡率が低下し、高齢化が進んだ結果として心不全や認知症の問題が出てきた点は、ご指摘があったとおりです。

疫学研究の面においては、高血圧、糖尿病や脂質異常症といった主要な危険因子の影響がわかってきたなかで、そのさらに前の段階の「cause of

cause」，すなわち社会・経済・文化・心理学的因子などの関与に関心が集まっています。たとえば，日本人に出血性脳卒中が多かった背景には，新鮮な野菜や魚が手に入りやすかったために発達してきた塩蔵品をとりすぎて生じる高血圧や，動物性の食品が少ない和食文化のもと，総コレステロール値が低かったことなどの影響がありました。近年，こうした社会・経済・心理学的因子と循環器疾患との関連についての研究が進んでおり，マルチレベル分析などの新しい統計解析手法も活用されています。社会・経済・心理学的な地域差がいまや国全体に及ぶ健康格差にも発展していることが懸念されるなかで，単に血圧や血糖，コレステロールの値をみるだけでなく，なぜそうなったかという背景にも目を向けることが，今後ますます大切になっていきます。

生涯リスクを考慮し，血圧やLDL-Cの目標値はさらに低く

寺本 危険因子の推移をみると，もっとも顕著なのは血圧の低下で，2015年までの10年間で有意に低下しています⁴⁾。

桑島 疫学研究では，収縮期血圧（SBP）120 mmHgから循環器疾患発症リスクが上昇していくことがわかってきたものの^{5,6)}（抄録へ），治療によって140 mmHgよりもさらに下げるべきかについては，はっきりと示されていませんでした。しかし2015年，SPRINT試験によって120 mmHgを目標とする厳格降圧治療の心血管イベント抑制効果（vs. 140 mmHgを目標とする標準降圧治療）が示されたことで⁷⁾，やっと疫学とランダム化比較試験（RCT）の結果がぴったり一致したといえます。



桑島 巖氏

最近では，治療の意義として，単なるイベント抑制ではなく，血管を保護して長持ちさせようという考え方が広まってきています。そのために大切なのは，血管への長期的な負荷となる血圧を積極的に下げることであり，今後，降圧目標値はより低くなっていくでしょう。

寺本 同じ血圧値であっても，若いときからずっと継続して血圧の高い方と，高齢になってから血圧が高くなった方とでは，血管への負荷の蓄積が大きく異なりますね。脂質異常症でも同様で，LDL-Cが高い状態への暴露の指標として，累積LDL-Cに注目が集まっています。こうした観点で，若年時からのいわゆる生涯リスク（lifetime risk）を評価していくことが，これからは重要になっていくと思います。

磯 この10年間で，総コレステロール値はおおむね200 mg/dL前後で推移してきましたが⁴⁾，女性では閉経後に血清脂質値が上がります。ただし，それは50代以降のことなので，生涯のなかで高い値に暴露されている期間はそれほど長くないのです。しかし最近懸念されているように，20～30代のときから総コレステロール値や，とくにLDL-C値が高い状態になると，暴露期間が長くなるため，生涯リスクが高くなります。現在，肉類のほうが魚より安く購入できること，魚は三枚におろすことをはじめとして肉より調理に手間がかかること，さらに多忙で外食や出来合いの惣菜を利用する機会が多いことなどから，若い世代では魚の摂取量が減る一方で肉の摂取量が増えています。こうした社会的な背景を含めて，対策を考える必要があります。

寺本 社会的な変化や生活習慣の変化のなかで，若年の段階から総コレステロール値の上昇がみられるようになったのは由々しきことです。一方で，新しい脂質異常症治療薬であるPCSK9（前駆蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシニン9型）阻害薬の登場後，治療時の目標LDL-C値は，従来の100 mg/dLよりさらに低い，70 mg/dL未満が国際的な主流になりつつあります。いわば「下げようと思えばどこまででも下げられる時代」になったことで，どのようにリスクの高い人をみつけて治療介入すべきかという，スクリーニングのしかたをあらためて考えるときにきていると思います。

2. 臨床に対する疫学の影響

収縮機能が保たれている心不全（HFpEF）の概念を確立したのはフラミンガム心臓研究

寺本 では、現在の疫学と臨床とのつながりについて掘り下げていきたいと思います。まず、臨床に大きな影響を与えた最近の疫学のエビデンスというと、どのようなものがありますか。

堀 循環器疾患の主要な危険因子の推移や、有病率・死亡率などの基本的なデータが臨床現場で活用されていることはいうまでもありませんが、それ以外にも、疫学研究によって新しい疾患概念が確立されたということがありました。さきほども指摘したHFpEFです。

1989年ごろから、収縮機能が正常な心不全があるという臨床からの小規模な報告がみられるようになりました⁸⁾。全体ではどれくらいの頻度なのかという臨床現場からの疑問に対し、1999年にフラミンガム心臓研究が、心不全例のうち収縮機能正常者の割合は51%と報告した⁹⁾ことをきっかけに、新しい疾患概念として広く認識されるようになったのです。HFpEFという言葉が用いられるようになったのはもう少しあとでしたが^{10,11)}、健診での心エコー検査が一般的ではなかった当時のインパクトは非常に大きいものでした。ただし、HFpEFの病態生理はいまだにはっきりとわかっておらず、これといった治療薬もないため、高齢化社会における頭の痛い問題となっているのはお話ししたとおりです。

寺本 日本でのHFpEFの実態もわかってきていますか。

堀 東北大学で2006年から行われているCHART-2研究に登録された心不全例のうち、左室駆出率（EF） $\geq 50\%$ の例は68%（3124/4544例）だったことから¹²⁾、日本では欧米よりも多いことが示唆されます。さらに興味深いことに、わが国の虚血性心疾患はおおむね減少傾向にあるにもかかわらず、CHART-2研究では、先行するCHART-1研究（2000年開始）よりも虚血性心不全の占める割合が高くなっているのです¹³⁾。



上島 弘嗣氏

上島 日本では、心筋梗塞発症者の平均年齢は、欧米にくらべて数歳以上高いのです。つまり、より高齢になってから心筋梗塞を起こすので、病態も、欧米とは大きく異なると考えたほうがよさそうです。

堀 欧米のHFpEFとは違うものをみているのでしょうかね。東北地方以外でも同じ結果になるかはまだわかりませんが、こうした動向も、日本人を対象とした疫学研究を行わなければ決してわからなかったことです。

「日本発」の家庭血圧測定が日常診療を変えた

寺本 桑島先生にも、臨床へのインパクトが大きかった疫学研究についてうかがいたいと思います。

桑島 血圧に関しては、SBPのほうが拡張期血圧（DBP）よりもリスク予測能が高いことが示され、複数のメタ解析でも裏付けられました（APCSCの抄録へ、JALSの抄録へ）。また、日本では大迫研究（研究紹介へ）から家庭血圧のさまざまなデータが発表され、国際的なガイドラインにも引用されるなど、海外でも関心を集めています。さらに、大迫研究に引き続いて行われた介入試験HOMED-BPでも、高血圧患者における家庭血圧測定での到達血圧値と予後との関連にJカーブ現象はみられず、いわゆるthe lower, the betterが裏付けられたことは、臨床に大きな影響を与えました¹⁴⁾。

寺本 家庭血圧測定によって、白衣高血圧や仮面高血圧、早朝型の高血圧などの病態も徐々に明らかになってきましたね。

堀 世界でもっとも家庭血圧が普及しているのは日本です。われわれも日々、信頼性の高い家庭血圧値を用いながら降圧薬を処方しており、こうして日本の疫学研究が世界をリードしていることを、とても誇らしく思います。

3. 疫学に対する臨床の影響

時代とともに重みは変わるが、危険因子そのものは変わらない

寺本 逆に、疫学研究の方法や結果に対して、臨床での変化が影響を与えていることも多くあると思います。

堀 1998年に大阪大学で開始された心筋梗塞の登録研究OACIS（[研究紹介へ](#)）では、最近、経皮的冠動脈インターベンションによる急性期治療が普及して軽症例が増えたことを背景に、β遮断薬による二次予防のベネフィットが有意ではなくなるという変化がありました¹⁵⁾。もちろん、急性期治療が遅れた例や重症例では引き続きβ遮断薬の投与が必要ですが、今後、軽症例も含めたガイドラインでの表記には変更が必要かもしれません。

桑島 韓国で開催された2016年の国際高血圧学会でも、同じような話を聞きました。日本のガイドラインではレニン-アンジオテンシン系阻害薬のうちACE阻害薬についてのみ心筋梗塞の予防効果が明記されている¹⁶⁾点について、米国の研究者が、「ACE阻害薬とARBには、エビデンスに約10年のギャップがある。そのあいだにスタチンや抗血小板薬などによる治療状況が著しく改善したことの影響を除外すれば、ARBにも同じ効果がみとめられるはず」と指摘したのです。

上島 循環器疾患の危険因子自体は、時代や地域によって変わるものではありません。いつでもどこでも、心筋梗塞の危険因子といえば脂質異常症や高血圧、喫煙、糖尿病などです。しかし、それぞれの因子に暴露される期間や強さが違うと、リスクとしての重みが変わってくるのです。ご指摘のように、臨床現場で治療状況が改善してきていることも、危険因子の重みが時代とともに変化する大きな要因となっています。

寺本 集団によって、あるいは同じ集団でも時代によって、危険因子の強さが変わってくるということですね。

上島 総コレステロールは日本人でも心筋梗塞の危険因子ですが、Seven Countries Study（[研究紹介へ](#)）で示されたように、1950年当初、平均値が150～160 mg/dLであった日本と、250 mg/dL超で心筋梗塞の発症率も日本の15倍以上だったフィンランドとでは、心筋梗塞に対する寄与度は異なります（[抄録へ](#)）。



大橋 靖雄氏

大橋 昔の日本人の総コレステロール値は全体的に非常に低かったため、そのなかで高値の人のリスクが高かったとしても、誤差とくらべて情報量が相対的に小さくなってしまい、統計学的に有意な危険因子とならないのです。それだけの問題です。

磯 最近、総コレステロール値が200 mg/dL前後に落ち着いている背景として、スタチンによる治療の普及が指摘されています。降圧薬服用率の増加によって、中程度～重度の高血圧患者もかなり少なくなりました。一部の危険因子については、こうした治療状況の影響で、イベントとの関連が検出されにくくなっています。とくに数千人規模のコホート研究単独では、統計学的に有意な結果とならないこともあります。関連そのものがなくなったわけではありませんので、大規模な研究やメタ解析では検出が可能です。

寺本 つまり、一部の危険因子の寄与度が小さくなってきたからといって、「もう管理しなくてもよい」というわけではありません。この点には注意が必要だと思います。

リスクの多様化や危険因子の集積も含めた「その時代の」絶対リスク評価が求められる

寺本 高齢化とともに、多くの人になんらかの病気をもち、病気とともに生きていく時代になってきています。こうしたリスクの多様化や危険因子の集積に対応するために、最近のガイドラインでは、複数の危険因子を用いた絶対リスク評価が取り入れられています（[年表](#)も参照）。その意義をあらためて教えてください。

上島 絶対リスクとは、特定の集団におけるイベントの発生率をさします。さきほどから話に出ているように、生活習慣や治療状況が変化するなかで、同じ70歳でも、SBPの平均値が160 mmHg近かった1970年代の70歳の集団と、144 mmHgにまで下がった2010年代の70歳¹⁶⁾の集団とでは、それまでに高血圧に暴露されてきた負荷量が違うので、循環器疾患を発症する確率、すなわち絶対リスクも異なるというわけです。

堀 臨床医がまさに必要としているのが、時代に即した疫学データだと思います。

寺本 目の前の患者さんにどのくらいの確率でイベントが起きるのか、それを防ぐためにはどうしたらよいのかを知りたいわけですね。

上島 絶対リスクを推定するためには、その時代の疫学コホート研究によって実際に観察された、イベント発生率のデータが不可欠です。したがって、日本人を対象とした疫学研究を継続的にを行い、「その時代における絶対リスク」を評価することが、これからも求められていくと思います。

[＜参考＞リスク評価ツールについて、対談「わが国の循環器疾患絶対リスク評価ツールを臨床で活用するために」を読む](#)

時間がかかる疫学研究の限界を補う、個人ベースのメタ解析

寺本 ただ、実際に疫学研究の結果が出るまでには、ベースライン調査から10～20年かかることが多いのが悩ましい点です。日本動脈硬化学会の『動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版』のリスク評価チャートも、1980年にベースライン調査を行ったNIPPON DATA80（[研究紹介へ](#)）のデータをもとにしています。

上島 当時の絶対リスクは現在より高かったため、リスク評価チャートによる過大評価は避けられません。ただし、1980年当時は、スタチンや、現在使われている降圧薬の多くはまだ出てきていませんでした（[年表](#)も参照）。つまり、治療の影響がほとんどない「ありのまま」に近い状態で、危険因子と心血管疾患リスクとの関連をみることができるといってもあります。その後、治療薬の登場などによって絶対リスクが徐々に低下した。それ自体はよいことですが、疫学研究を行う立場からみると、以前よりも対象者数を増やすか、あるいは追跡期間をさらに長くしなければ、統計学的に必要な数のイベントを観察できなくなっている面があります。

寺本 既存のデータをまとめて解析するメタ解析ならば、大規模な検討が可能であり、追跡期間が短いこともカバーできるのではないのでしょうか。JALS（[研究紹介へ](#)）、APCSC（[研究紹介へ](#)）、EPOCH-JAPAN（[研究紹介へ](#)）などでは、バイアスを最小限に抑える個人ベースのメタ解析研究の手法がとられています。

磯 これまで、数千人～1万人規模の地域コホート研究だけでは頻度の低いイベントの評価や詳細な層別解析を行うのは難しかったのですが、この10年で、複数のコホート研究のデータを集めて統合解析を行う体制が整ったことで、JALSやEPOCH JAPANが実を結んだといえます。

大橋 JALS統合研究のほうは2000年代の新しいコホートですので、過去のリスクスコアの予測能がどうかということを検証してみました。その結果、実際のイベント発生率は予測された値より低くなっており、やはり日本人の絶対リスクが経時的に低下していることが裏付けられました。こうした変化を考慮すると、同じ年齢でも、昔の70歳といまの70歳とはもはや違いますから、昔の70歳がいまの何歳に該当するかという検討も行っています。

堀 冠動脈ステントをはじめとしたデバイスの場合、中・長期的な追跡データが出る前に、もう改良された次のモデルが出てくることもしばしばあります。新しい薬やデバイスが、将来のイベント発生率や死亡率の低下にどれだけ寄与しそうかということを推定できると助かるのですが、そのようなことは可能なのでしょうか。

上島 血圧などの古典的な危険因子については、国の調査で長期的な動向がわかっているので、たとえば死亡率のデータと組み合わせることによって、何mmHg下がれば死亡率がこれだけ低下するだろうという試算

はできます。今後、保険診療のレセプトデータなども組み合わせることができるようになれば、より詳しく具体的な予測も可能になるとと思いますが、それでも交絡因子の影響をすべて取り除くことはできないため、介入の効果は、最終的にはやはり臨床試験を行って確認しなければ危険です。

<参考>個人ベースのメタ解析について、疫学レクチャー第5回「疫学メタ解析のよみかた」を読む

▲このページの先頭へもどる

4. 疫学研究の課題

観察研究では、因果の逆転は避けられない

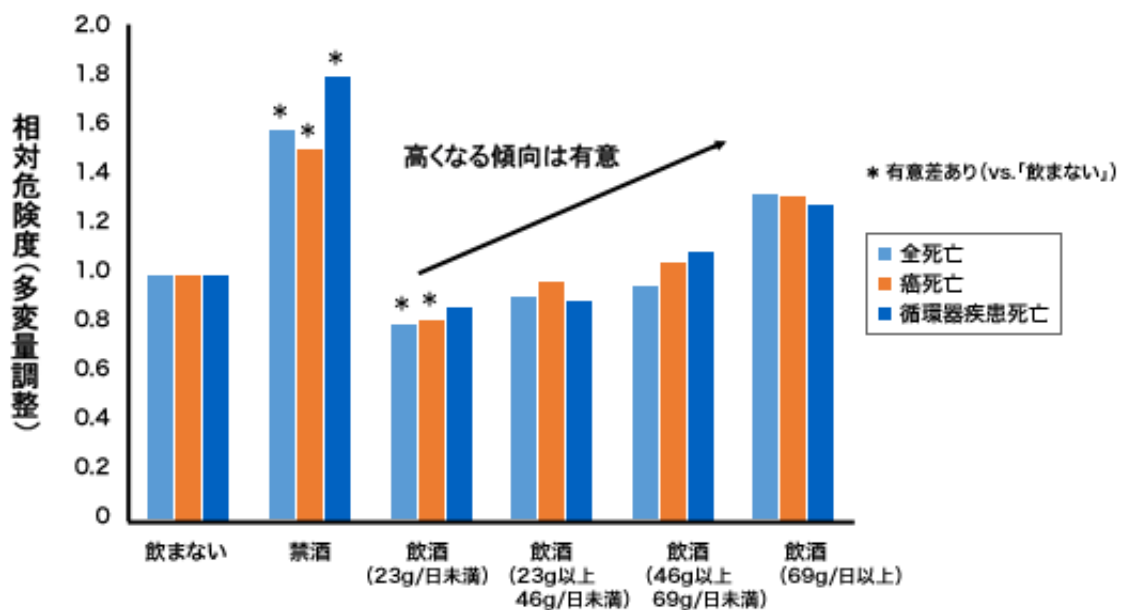
寺本 疫学研究の結果をみるときに、交絡因子の問題をきちんと理解しておくことは非常に大切です。あらためて上島先生、どのようなことに注意すべきでしょうか。

上島 まず図Aをみてください。まるで禁酒することによって死亡リスクが上昇するようになって見えてしまいますが、実際には図Bに示すように、「禁酒せざるをえないような健康状態の人における死亡リスクが高い」という関係が隠れているのです。このように、ある因子とアウトカムとの因果関係を推論するときに、原因と結果を逆にして解釈してしまうことを「因果の逆転」といいます。

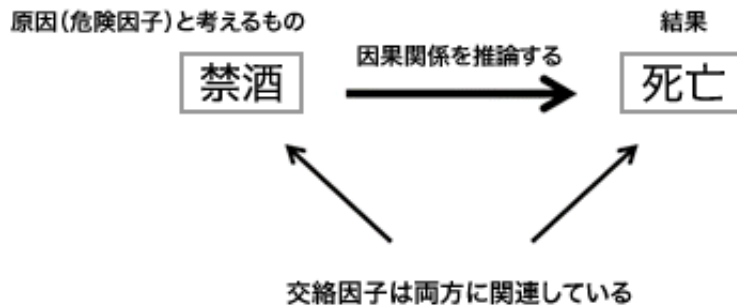
観察研究の場合は、因果の逆転が起こる可能性に常に注意しなければいけません。推測された因果関係については、できるだけ臨床試験によって確認する、つまり、介入した場合としない場合の予後を直接比較することも重要です。

図 観察研究における因果の逆転の例

A 観察された事象（JACC研究の男性）



Ann Epidemiol. 2005; 15: 590-7.より作図



年齢, 高血圧, 喫煙, 肝疾患, アルコール依存,
禁酒に至る疾病や病態など

B 因果関係に対する交絡

因果関係を推論する際には、交絡因子（ ）を調整しなければ、「見かけ上の原因と結果に因果関係がある」と誤って解釈してしまう。ここでは、以前の多量飲酒による疾病や病態によって禁酒せざるをえなくなった人の死亡リスクが高いという事象が隠れており、禁酒によって死亡リスクが増加したと考えるのは誤りである。

寺本 臨床医のあいだでも、このことに対する理解はまだ十分に行き届いていないと感じます。

上島 因果の逆転に関連して、食事からのコレステロール摂取量に関する問題も挙げておきたいと思えます。

わが国の「食事摂取量基準2015」¹⁷⁾では、米国の2015年の食事摂取ガイドライン¹⁸⁾に続いてコレステロール摂取量の上限が撤廃されました。そこで引用されているのが、NIPPON DATA（抄録へ）やJPHC（抄録へ）から報告された「卵の摂取量と冠動脈疾患リスクには関連なし」という結果ですが、本来は卵を食べ過ぎれば血清総コレステロール値が上がって心疾患のリスクとなるにもかかわらず、健診などで総コレステロールが高いといわれた人が卵の摂取を控えたことや、近年のスタチン治療の普及などが影響し、因果の逆転が生じた可能性があります。われわれが文献の考察でこのことを指摘していたにもかかわらず、曲解した結果が引用され、長年にわたって実施されてきたコレステロール摂取量制限が安易に削除されてしまったことは残念ではありません。

米国保健福祉省はその後、「上限は撤廃されたが、コレステロールの摂取量を軽視してよいということではない。健康的な食事をしていれば、自然と適正な範囲におさまるはず」という言い訳じみた声明をJAMA誌に発表し¹⁹⁾、先のガイドラインからの実質的な方針転換をしたことも付け加えておきます。

因果の逆転を避ける方法とその考え方については、表も参考にしてください。

表 因果の逆転を避ける方法とその考えかた

1. 危険因子とエンドポイントの関係を検討するときは、特異的な関係のあるものに限定する。
2. エンドポイントとしての全死亡には、全死亡に占める割合の大きい疾患（例: 循環器疾患）と危険因子が関連しているときに限って意味がある。
3. 因果の逆転が生じるような病態をもつ対象者は、ベースライン時に除外する。
4. 追跡期間の短い研究の結果には因果の逆転が生じやすいため、便宜的にベースラインから5年以内の発症・死亡を除く方法もあるが、それで十分ということではない。
5. 因果の逆転を起こす因子も交絡因子である。したがって、可能な限り、交絡因子を制御することが求められる。

<参考>因果の逆転について、疫学レクチャー第1回「疫学研究で『調整のしすぎ』ということはありませんか?」を読む

ほかの研究とは異なる、特異的な結果に飛びつくのは危険

桑島 血圧の領域でも同じで、DBPと死亡との関連をみると低値のところでは死亡率が上昇するJカーブ現象がみとめられますが、これを「DBPが低くなることによって死亡リスクが上がる」と考えるのは短絡的です。フラミンガム心臓研究の結果から、加齢に伴うDBPの低下は、おもに動脈壁の硬化による脈圧（SBPとDBPの差）の増大を反映していると考えられています²⁰⁾。

上島 もう一つ、ナトリウム（Na）の摂取量が低いことと死亡率との関連を報告して注目を集めた観察研究PURE²¹⁾の結果にも、因果の逆転が隠れていると考えられます。

Na摂取量を調べる際のゴールドスタンダードは、24時間蓄尿による尿中Na排泄量測定です。PUREでは、より簡便なスポット尿から24時間Na排泄量を推算していますが、INTERSALTの52か国・約1万人での検証によると、Na排泄量は、スポット尿による推算値と24時間蓄尿でみた実測値との相関があまり強くありません²²⁾。さらに、推算にKawasakiの式を用いているPUREでは、Na排泄量が3 g以下の低い範囲では過大評価、5 g以上の高い範囲では過小評価の傾向がみとめられています²³⁾。それを考慮すると、Jカーブ現象がみられるNa排泄量2.0 gのところは、実際はおそらく0 gに近い程度の極端な低値であり、それゆえに死亡や心血管イベントのリスクが増加していた可能性があります。一方、複数回の24時間蓄尿による評価を行っているTOHP Studyでは、Na摂取量が低いことと心血管疾患発症や全死亡リスクの増加はみられていません^{24, 25)}。

寺本 大規模な集団を対象とする疫学研究では、健診などで実施しやすい簡便な測定法を用いることによるバイアスが、どうしても避けられない部分があると思います。

上島 スポット尿で評価する場合は、推算値と実測値との相関がより強く、またバイアスの小さいNa/カリウム（K）比²²⁾を用いたほうがよいでしょう。

以上のように、これまで蓄積されてきた過去の研究の知見を大きく覆すような結果が出たときには、その理由を考える必要があります。週刊誌などでは物珍しさに飛びついて「減塩は有害」などとセンセーショナルな解釈を加えがちですが、得られた結果の一般化には慎重であるべきです。さまざまな地域・民族のコホート研究から繰り返し共通した結果が得られているならそれは真実に近いということや、医学的に説明がつくこと・整合性があることの重要性も強調しておきたいと思います。

▲このページの先頭へもどる

5. 今後の展望

時代の要請でもある認知症やフレイルは、これまでの枠組みでは評価が難しい

寺本 さまざまな課題もあるなかで、最後に、これからの疫学研究に期待されることをお話ししたいと思います。

桑島 高齢化が進む現代は、いわば多病息災の時代です。脳卒中や心筋梗塞を起こしても、適切な急性期治療を受けて生存する人が増え、寿命が長くなった反面、別の心血管疾患や認知症などの発症が増えてしまっているという負の側面もあると思います。今後、疫学的な検討は進んでいくのでしょうか。

大橋 要介護状態も含めて、まだ疫学研究を行うための土台づくりができていません。エンドポイントとしても、認知症の診断のプロセス自体が確立されているとはいえ、さらに引きこもり状態のような社会的な要因も影響してきます。これまでの循環器疫学研究と同じやりかたでは難しいでしょう。

堀 フレイルにも注目が集まっていますが、やはり診断基準が統一されていません。

大橋 骨はよいのですが、筋肉の量を定量的に評価することができませんね。現実的には、認知症とフレイルの両方をみられる、要介護認定をエンドポイントとする方法があります。自治体のあいだで比較が可能になるよう、判定基準のばらつきを標準化する必要はありますが、保健師の協力体制を整えるなど、行政が費用をかけて前向きに取り組めば十分に可能ではないでしょうか。

磯 介護保険認定の際に用いられる「認知症高齢者の日常生活自立度」の判断基準IIa以上をエンドポイントとした場合の検証研究 (validation study) を行ったところ、認知症との一致度は良好でした。

なおこの研究で、認定直前の主要な危険因子と認知症との関連をみた結果、血圧は有意な関連を示しませんでした。これはむしろ、血圧が認知症に対して長期的な影響をもっているためと考えられます。血圧高値への継続的な暴露によって小さな動脈硬化がじわじわと進行し、脳全体で血流が慢性的に不足して海馬の萎縮が起こり、認知症に至る可能性があります。久山町研究でも、高齢からというよりも、若いときから血圧が高い人のほうが認知症になりやすいことが示されています(抄録へ)。認知症の危険因子として、さらに大きな課題となるのが糖尿病で、若年時の肥満からインスリン代謝異常をきたし、40代や50代になってから糖尿病と診断されたときには、すでに血管の傷害もかなり進んでいるケースがみられます。そのようなケースは、仕事も生活も忙しい壮年期で、運動や食事といった生活習慣の改善はなかなかできない。したがって、若年期から危険因子や生涯リスクをきちんと評価し、対処していくことが重要です。

寺本 疫学研究には莫大な時間と費用がかかりますが、とくに時代の要請に応えるこのようなテーマには、かけるだけの意味があるはず。ビッグデータなどもうまく活用しながら、認知症やフレイルのように評価が難しい疾患に共通する要因を見つけ出す、いわば「新たなエンドポイントを見つける疫学」のような試みにも期待したいところです。

大橋先生にうかがいたいのですが、ビッグデータによって真実に迫ることは可能なのでしょうか。

大橋 残念ながら、現状では難しいといわざるをえません。不適切な解析方法では、むしろ誤った結論を導いてしまう可能性もあるからです。ビッグデータからさまざまな仮説を立てることはできるとは思いますが、検証は難しいでしょう。

磯 ビッグデータとして今後期待されるのは、個人情報などの問題をクリアしたうえで、健康診断データを統合したり他のデータとリンクしたりすることです。20~30代の若年者も含めた健診などの健康関連データを国が悉皆的に集めるしくみを整備し、どのような変化が起こっているかを把握していく必要があります。

寺本 2003年にヒトゲノムの解析が完了し、昨年には日本人の基準ゲノム配列も公開されたなかで、循環器疾患リスクに関連する遺伝子の研究も進められてきました。

磯 循環器疾患の発症機序は多遺伝子性 (polygenic) で、多くの遺伝的要因が関与していると考えられています。そのため、遺伝子型による個別化治療が実現している癌の領域にくらべると、まだ試行錯誤の段階です。ゲノムワイド関連解析 (GWAS) による疾患関連一塩基多型 (SNP) の検討も行われていますが、1つの変異によるリスク比は1.2~1.5倍と、既知の危険因子にくらべて低いことが特徴です。複数のSNPを組み合わせた遺伝的リスクスコアも作成されたものの、従来のリスク予測モデルに加えたときに予測能がわずかに改善する程度にとどまっています。つまり循環器疾患に関しては、遺伝子型がどうであれ、生活習慣を改善して、血圧や血糖、脂質をきちんとコントロールしていくほうが効率がよいのです。

子どものときからの早期介入を含めたポピュレーション戦略

寺本 高齢化の一方で、今後は子どもに目を向けてみることも必要ではないかと感じることもあります。

大橋 日本では、子どもを対象とした循環器疫学の研究はあまり進んでいませんが、Barker仮説(低出生体重児では将来の生活習慣病発症リスクが高い)だけでなく、帝王切開が小児の肥満や糖尿病などのリスクに関連することもわかってきています^{26,27)}。

堀 より早期からの介入という点で、子どものリスク層別化は今後必要になっていくでしょう。遺伝的要因や出生時体重、家庭環境、食生活をはじめとした生活習慣などからリスクを推測し、必要に応じて子どもの段階からどのように介入できるかを考えるのです。

磯 茨城県では、1989年の出生コホートの追跡調査（IBACHIL Study）によって、小児期からの生活習慣予防のためのデータを集め、分析・公表しています。

寺本 私は以前から、妊婦さんの教育から始めるとよいのではないかと考えているのです。

磯 まさにそのとおりで、早期から介入していくためには、母子保健や学校保健なども含めて、関係者の連携に力を入れる必要があります。自治体や学校によってかなりばらつきがありますが、小学校、中学校、高校、大学と、それぞれの年齢に応じた保健教育や、健診の体制をより充実させていくべきです。

上島 子どもに限らず、リスクの少ない生活習慣を確立していくためには、個人に対するアプローチと、社会に対するアプローチの両方があります。まず個人に対してですが、禁煙や減塩が必要とわかっているも、普通はなかなか継続できないものです。誰もが無理せず長く続けられるような方法を、われわれが明らかにしていく必要があります。

磯 健康に関心のある人は熱心に取り組みますが、集団全体でみると、関心のない人のほうがずっと多いのです。いままでの特定健診・特定保健指導だけでは、さらなる改善は困難ではないかと思えます。

寺本 従来の健康教育というと、どうしても押しつけるような感じになってしまいます。自動的に、気がついたらそうになっていたというくらいでないといけないのではないのでしょうか。

上島 それが、社会に対する、いわゆるポピュレーション戦略の考え方ですね。たとえば減塩なら、生産者が加工食品中の塩分を徐々に減らしていくことで、消費者が気づかないうちに着実に減塩を進めることに成功した英国の例があります。適切なポピュレーション戦略による対策や整備が進めば、皆が「よい環境」で生活することになり、子どもに対してもよい結果をもたらすことになるはずですよ。

磯 英国と同じような対策はなかなか難しいかもしれませんが、最近、健康を意識した食品はよく売れていますね。コンビニエンスストアや大学・企業の食堂でも、野菜を使ったバランスのよい定食や弁当が提供されているので、外国の方を連れていくと驚かれます。

外食産業がこれだけ普及したいま、食品メーカーやコンビニなどが積極的に健康的な食品を提供しているという姿勢は歓迎すべきものです。和食は、塩分が多いことやカルシウムが不足しがちなことを除けば非常に健康的な食事であり、2013年にユネスコ無形文化遺産にも登録されました。たとえば塩分量を減らしたレトルト食品やフリーズドライの味噌汁など、ヘルシーなインスタント食品は高齢者にも便利です。国内だけでなく海外にも、そのよさをもっとアピールできるとよいのではないのでしょうか。

これからも疫学と臨床との対話を

寺本 循環器疾患は、近年、WHOの定義によって国際的にも注目を集めている非感染性疾患（non-communicable diseases: NCDs）のなかでも最重要課題といえます。治療の改善によって発症後も生存する人が多かった一方で、医療費の増加も懸念されるところです。

上島 医療費の削減には今後も引き続き取り組んでいく必要がありますが、堀先生が指摘されたように、現代の医療がもっとも優先すべき目標は、加齢に伴って避けられない病気をいくつかは抱えながらも、自分の力で不自由なく日常生活を送れる期間、すなわち健康寿命をどれだけ延ばせるかということです。高齢化がさらに進んでいくなかで、単なる医療費の削減だけにとらわれていては、いつまでも解決できない問題があるように思います。

桑島 高齢者では危険因子の状況や既往症などによる個人差がとくに大きいため、高齢化社会＝多様化の時代ととらえることもできます。RCTという一律な集団での検討から得られた結果をふまえながらも、臨床現場

では、個々のリスクに応じた治療方針を立てていかなければなりません。臨床現場の先生方にも、引き続き疫学研究に関心を持ち、日常診療に活かしていただきたいと思います。

上島 先にお話ししたSeven Countries StudyのAncel Keys先生は、「総コレステロール値と冠動脈疾患発症リスクとの関連は国や地域によって異なる」という仮説を世界のフィールドに出て行って証明しました。その後の薬剤開発や臨床研究を経てスタチンによる冠動脈疾患予防効果が示され、この因果関係が完結したわけです。高血圧の治療もこのような歴史をたどっています。これから基礎研究、疫学研究、そして臨床試験に携わる研究者たちが互いに学びあいながら、事実や因果関係を整理し、治療や健康政策に反映させていくことが大切です。

堀 疫学研究のデータから仮説を立て、それを検証していくという科学的なプロセスは非常に重要です。民族差・人種差について、疫学研究のデータや臨床試験データから明らかになったことが、ほかにもあります。抗凝固薬ワルファリン服用例における合併症としての頭蓋内出血のリスクです。Shenらの疫学調査で、アジア人では白人の約4倍もの頻度で頭蓋内出血が多いことが報告されていました²⁸⁾。この民族差が、最近の一連のDOACの臨床試験でも証明されたのです²⁹⁻³¹⁾。したがって、疫学研究や登録研究では、民族差についても注意を払う必要があるでしょう。

癌の領域とは異なり、循環器疾患の領域では海外のデータだけで議論をしがちですが、人種も文化も生活習慣も異なるわけですから、日本人のデータを集めていくことが引き続き重要だと思います。今後の成果にも期待しています。





磯 臨床医の先生方は、患者さんが病院に来てから指導や治療をされるわけですが、われわれ疫学研究に携わる者は、患者さんが来る「前」に何ができるか、さらには、健診を受けないような人をどうするかも考える必要があります。そのためには、これからも疫学研究によって循環器疾患や危険因子の動向を正確にとらえるとともに、子どもや若年者の段階からの早期介入や個別のアプローチと並行したポピュレーション戦略、そして社会的なネットワークで互いを支え合うしくみなどを、行政を巻き込んで実現させていかなければなりません。

寺本 疫学は臨床との関係のなかで動いていくものであり、本日のお話からも、あらためて両者が互いに大きな影響を与えながら発展してきたことが実感されました。本日はありがとうございました。

文 献

- [1] 厚生労働省. 人口動態調査: 平成27年(2015) 人口動態統計の年間推計.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikai15/dl/2015suikai.pdf> (2016年12月閲覧)
- [2] Maeder MT and Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2009; 53: 905-18. [PubMed](#)
- [3] 厚生労働省. 平成25年 国民生活基礎調査の概況: IV 介護の状況.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/dl/05.pdf> (2016年12月閲覧)
- [4] 厚生労働省. 国民健康・栄養調査: 平成27年国民健康・栄養調査結果の概要.
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouyoushinka/kekagaiyou.pdf> (2016年12月閲覧)
- [5] Fukuhara M et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. J Hypertens. 2012; 30: 893-900. [PubMed](#)
- [6] Vasan RS et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2001; 345: 1291-7. [PubMed](#)
- [7] The SPRINT research group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; 373: 2103-16. [PubMed](#)

- [8] Johnson JA. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *Clin Pharm*. 1991; 10: 850-61. [PubMed](#) 
- [9] Vasan RS et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1948-55. [PubMed](#) 
- [10] Lee DS et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009; 119: 3070-7. [PubMed](#) 
- [11] Ho JE et al. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1734-41. [PubMed](#) 
- [12] Nochioka K et al; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J*. 2015; 79: 574-82. [PubMed](#) 
- [13] Shiba N et al; CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J*. 2011; 75: 823-33. [PubMed](#) 
- [14] Asayama K et al; Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP). Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens Res*. 2012 Nov;35(11):1102-10. [PubMed](#) 
- [15] Nakatani D et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 15;111(4):457-64. [PubMed](#) 
- [16] 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン2014. ライフサイエンス出版株式会社 (2014) .
- [17] 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準 (2015年版)」 策定検討会報告書. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf> (2016年12月閲覧)
- [18] US Department of Health and Human Services; US Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. <http://www.health.gov/DietaryGuidelines> (2017年1月閲覧)
- [19] DeSalvo KB et al. Dietary Guidelines for Americans. *JAMA*. 2016; 315: 457-8. [PubMed](#) 
- [20] Franklin SS et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999; 100: 354-60. [PubMed](#) 
- [21] O'Donnell M et al; PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014; 371: 612-23. [PubMed](#) 
- [22] Iwahori T et al; INTERSALT Research Group. Estimating 24-h urinary sodium/potassium ratio from casual ('spot') urinary sodium/potassium ratio: the INTERSALT Study. *Int J Epidemiol*. 2016[Epub ahead of print]. [PubMed](#) 
- [23] Mente A et al. Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from a single morning fasting urine compared to 24-h measures in 11 countries. *J Hypertens*. 2014; 32: 1005-14. [PubMed](#) 
- [24] Cook NR et al. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation*. 2014; 129: 981-9. [PubMed](#) 

- [25] Cook NR et al. Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the trials of hypertension prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 1609-17. [PubMed](#) 
- [26] Kuhle S et al. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015; 16: 295-303. [PubMed](#) 
- [27] Clausen TD et al. Prelabor cesarean section and risk of childhood type 1 diabetes: a nationwide register-based cohort study. *Epidemiology*. 2016; 27: 547-55. [PubMed](#) 
- [28] Shen AY et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 309-15. [PubMed](#) 
- [29] Hori M et al; RE-LY Investigators. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke*. 2013; 44: 1891-6. [PubMed](#) 
- [30] Wong KS et al; Executive Steering Committee and the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke*. 2014; 45: 1739-47. [PubMed](#) 
- [31] Goto S et al; ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J*. 2014; 168: 303-9. [PubMed](#) 

--- epi-c.jp 掲載疫学 ---

Topics

【epi-c研究一覧】 CIRCS | EPOCH-JAPAN | Funagata Diabetes Study (舟形スタディ) | HIPOP-OHP | Hisayama Study (久山町研究) | Iwate KENCO Study (岩手県北地域コホート研究) | JACC | JALS | JMSコホート研究 | JPHC | NIPPON DATA | Ohasama Study (大迫研究) | Ohsaki Study (大崎研究) | Osaka Health Survey (大阪ヘルスサーベイ) | 大阪職域コホート研究 | SESSA | Shibata Study (新発田研究) | 滋賀国保コホート研究 | Suita Study (吹田研究) | Takahata Study (高島研究) | Tanno Sobetsu Study (端野・壮警町研究) | Toyama Study (富山スタディ) | Honolulu Heart Program (ホノルル心臓調査) | Japanese-Brazilian Diabetes Study (日系ブラジル人糖尿病研究) | NI-HON-SAN Study

【登録研究】 OACIS | OKIDS | 高島循環器疾患発症登録研究

【国際共同研究】 APCSC | ERA JUMP | INTERSALT | INTERMAP | INTERLIPID | REACH Registry | Seven Countries Study















































【循環器臨床疫学のパイオニア】 Framingham Heart Study (フラミンガム心臓研究), 動画編

【最新の疫学】 Worldwide文献ニュース | 学会報告

.....
copyright 2017 Life Science Publishing Co., Ltd. All Rights Reserved.

< 循環器疫学研究のあゆみ >

背景, 治療法, 診断法など	主要ガイドライン・臨床試験 ( 日本,  臨床試験)	年代	おもな疫学研究 ( 日本人または日本人を含む研究,  メタ解析,  登録研究,  派生研究)	おもなリスク評価ツール ( 冠動脈疾患,  脳卒中,  日本)
1935 日本循環器学会発足		1930		
1948 米国心臓協会 (AHA) 改組, 世界保健機関 (WHO) 発足 1949 米国心臓病学会 (ACC) 発足		1940	1948 フラミンガム心臓研究	
1950 欧州心臓病学会 (ESC) 発足 1953 交感神経抑制薬 血管拡張薬承認 DNA二重らせん構造解明 1958 利尿薬承認 1959 冠動脈造影法		1950	1957 Seven Countries Study 	
1964 ヘルシンキ宣言 1966 心臓カテーテル治療 1968 ポケットベルサービス開始	1967 VA  東京大学3内科高血圧研究会の高血圧分類 	1960	1961 久山町研究  1963 CIRCS  大阪職域コホート研究  1965 NI-HON-SAN  ホノルル心臓研究 	
1971 マクドナルド日本1号店開店 1972 日本動脈硬化学会発足 1973 米アリゾナ州で公共喫煙制限法 1974 セブンイレブン日本1号店開店 1975 CTスキャン 1976 β遮断薬承認 1977 冠動脈バルーン形成術 1978 日本高血圧学会発足	1977 JNC I	1970	1971 フラミンガム心臓研究オクスプリングコホート NHANES 1976 NHS 1977 端野・壮警町研究  1979 Miyagi AMI Registry  	
1981 α遮断薬 1982 Ca拮抗薬承認 ACE阻害薬承認 不整脈カテーテル治療 1983 MRI 1984 ICD植込み 日本人平均寿命が世界一に 1985 ポピュレーション戦略の概念 1986 冠動脈ステント 男女雇用機会均等法施行 1987 JAS冬季大会でTC, HDL-C, LDL-C, TGの基準値提唱 1988 脳血管内カテーテル治療 1989 スタチン発売 IVUS	1980 JNC II 1982 MRFIT  1983 WHO-ISH GL 1984 JNC III LRC-CPPT  1986 WHO-ISH GL 1987 Helsinki Heart Study CONSENSUS  1988 JNC IV NCEP-ATP I GL 1989 WHO-ISH GL	1980	1980 NIPPON DATA80  1982 PHS 1984 CARDIA 1985 INTERSALT  1986 大迫研究  ARIC HPFS 1988 JACC  高島循環器疾患発症登録研究   1989 吹田研究  滋賀国保コホート研究  CHS NHS II	
1998 ARB発売 不整脈カテーテルアブレーション 1995 Windows 95・インターネット普及	1991 SHEP  1993 JNC V WHO-ISH GL 1994 4S  1995 WOSCOPS 	1990	1990 NIPPON DATA90  舟形スタディ  JPHC  1991 Honolulu Asia Aging Study 	1998 FRS 

1996 厚生省「生活習慣病」を提唱 スターバックス日本1号店	1997 JNV VI 高脂血症診療GL  Syst-Eur  DIG 		ARIC Brain MRI Study 	
1999 FDAが動脈硬化指標としてhsCRPを承認 久山町にコストコ1号店	1998 HOT  UKPDS 38  LIPID 		1992 JMSコホート研究 WHS	
	1999 WHO-ISH GL 英国高血圧学会 GL NICS-EH  CIBIS II  RALES 		1993 茨城県健康研究 WHI	
			1994 大崎研究	
			1996 INTERMAP	
			1997 INTERLIPID	
			1998 ウツタイン大阪プロジェクト CHS-Cognition Study 	
			OACIS  	
			1999 APCSC  	
			PSC  	
2000 ストロングスタチン発売 健康日本21 介護保険制度 WHOが健康寿命の概念を提唱	2000 JSH2000 GL  HOPE  ELITE II 		2000 MESA	2003 SCOREプロジェクト 
2001 3G携帯電話の普及	2001 NCEP-ATP III GL PROGRESS  COPERNICS 		2001 日本ナースヘルス研究 	2005 茨城県健康研究：地域診断ツール   
2002 健康増進法で受動喫煙防止	2002 JAS2002 GL（日本のエビデンスに基づき、スクリーニングを目的としたTC・LDL-Cの基準値を記載）  ALLHAT 		2002 フラミンガム心臓研究第3世代コホート 岩手県北地域コホート研究 	2006 NIPPON DATAリスクチャート  
2003 ヒトゲノム解析完了 デンマークがトランス脂肪酸規制	2003 JNC7 ESH-ESC GL JSH家庭血圧測定条件設定の指針  ASCOT-LLA  CHARM-Preserved 	2000	2003 REACH Registry 	2008 茨城県健康研究：糖尿病リスク予測シート 
2004 一般市民のAED使用 米映画「スーパーサイズ・ミー」 厚生省「認知症」の呼称を提唱	2004 JSH2004 GL  VALUE 		2003 ERFC  	2009 久山町研究リスクスコア   
2005 tPAが脳梗塞治療薬として認可 MetS日本基準 トクホに疾病リスク低減の表示	2005 ASCOT-BPLA  2006 MEGA  		2004 高島研究 	2009 JMSコホート研究リスクスコア  
2006 降圧薬配合剤発売 iPS細胞作製	2007 JAS2007 GL（危険因子としてのコレステロール値にLDL-Cを用いると提唱 [TCは参考]）  ADVANCE-BP  JELIS  		2005 EPOCH-JAPAN  	2009 JMSコホート研究リスクスコア  
2008 特定健診・特定保健指導 iPhone日本発売 たばこ自動販売機でtaspo導入 後期高齢者医療制度 24時間ABPM測定の保険償還	2008 JUPITER  HYVET 		2006 SESSA 	2009 フラミンガムAFリスクスコア  
2009 DPP-4阻害薬発売 日本高血圧学会が減塩弁当 日本の人口が減少に転じる	2009 JSH2009 GL 		2007 CKD-JAC  	2009 フラミンガム30年リスクスコア  
2010 GLP-1受容体作動薬発売	2010 脂質栄養学会コレステロールGL ACCORD-BP  SHIFT 		2007 IDACO  	2012 CIRCS循環器疾患リスク予測ツール   
2011 DOAC発売 東日本大震災 英国が政策で10%減塩に成功 フランスで「ソーダ税」承認	2012 JAS2012 GL  2013 JNC8 CKD診療GL 	2010	2010 NIPPON DATA2010 	2010 JALS AMIリスクスコア  
2012 天皇陛下冠動脈バイパス術	2014 JSH2014 GL 		2012 福島県民健康調査 	2013 ASCVD pooled risk equation   
2013 健康日本21（第二次）	2015 SPRINT  IMPROVE-IT 		2014 IDHOCO  	2014 JPHCリスクスコア  
2014 人間ドック学会の判定基準提唱	2016 HOPE 3 			2014 吹田スコア  
2015 食品に食塩相当量表示義務化 機能的表示食品制度				
2016 PCSK9阻害薬発売				
2020 東京オリンピック		2020		

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study, **ABPM:** 自由行動下血圧測定, **ACC:** American College of Cardiology, **ACCORD-BP:** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure, **ACE:** アンジオテンシン変換酵素, **ADVANCE-BP:** Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation, **AED:** 自動体外式除細動器, **AF:** 心房細動, **AHA:** 米国心臓協会, **ALLHAT:** Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, **AMI:** 急性心筋梗塞, **APCSC:** Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, **ARB:** アンジオテンシンII受容体遮断薬, **ARIC:** Atherosclerosis Risk in Communities Study, **ASCOT-BPLA:** Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm, **ASCOT-LLA:** Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm, **ASCVD:** atherosclerotic cardiovascular disease, **CARDIA:** Coronary Artery Disease Risk Development in Young Adult, **CHARM:** Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity, **CHS:** Cardiovascular Health Study, **CIBIS II:** Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II, **CIRCS:** Circulatory Risk in Communities Study, **CKD:** 慢性腎臓病, **CKD-JAC:** 日本CKDコホート研究, **CONSENSUS:** Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, **COPERNICUS:** Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival, **DIG:** Digitalis Investigation Group, **DOAC:** 直接作用型経口抗凝固薬, **DPP-4:** ジペプチジルペプチダーゼ-4, **ELITE II:** Evaluation of Losartan in the Elderly Study II, **EPOCH-JAPAN:** Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan, **ERA JUMP:** Electron-Beam Tomography and Risk Assessment among Japanese and US Men in the Post World War II Birth Cohort, **ERFC:** Emerging Risk Factors Collaboration, **ESC:** 欧州心臓病学会, **ESH:** 欧州高血圧学会, **FDA:** 米国食品医薬品局, **FRS:** フラミンガムリスクスコア, **GL:** ガイドライン, **GLP-1:** グルカゴン様ペプチド-1, **HOPE:** Heart Outcomes Prevention Evaluation, **HOT:** Hypertension Optimal Treatment, **HPFS:** Health Professionals Follow-up Study, **hsCRP:** 高感度CRP, **HYVET:** Hypertension in the Very Elderly Trial, **ICD:** 植え込み型除細動器, **IDACO:** The International Database of Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome, **IDHOCO:** The International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome, **IMPROVE-IT:** Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, **INTERMAP:** International study of macro- and micronutrients and blood pressure, **INTERSALT:** International study of salt and blood pressure, **IPS:** 人工多能性幹細胞, **ISH:** 国際高血圧学会, **IVUS:** 血管内超音波, **JACC:** Japan Collaborative Cohort Study, **JALS:** Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study, **JAS:** 日本動脈硬化学会, **JELIS:** Japan EPA Lipid Intervention Study, **JMS:** 自治医科大学, **JNC:** 米国合同委員会, **JPHC:** Japan Public Health Center-based prospective Study, **JSH:** 日本高血圧学会, **JUPITER:** Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, **LIPID:** Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease, **LRC-CPPT:** Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, **MEGA:** Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese, **MESA:** Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, **MetS:** メタボリックシンドローム, **MRFIT:** Multiple Risk Factor Intervention Trial, **MRI:** 核磁気共鳴イメージング, **NCEP-ATP:** 米国コレステロール教育プログラム成人治療委員会, **NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey, **NHS:** Nurses' Health Study, **NICS-EH:** National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives, **NI-HON-SAN:** Nippon-Honolulu-San Francisco, **OACIS:** Osaka Acute Coronary Insufficiency Study, **PCSK9:** 前駆蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン9型, **PHS:** Physicians' Health Study, **PROGRESS:** Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study, **PSC:** Prospective Cohort Studies Collaboration, **RALES:** Randomized Aldactone Evaluation Study, **REACH Registry:** Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry, **SCORE:** Systematic Coronary Risk Estimation, **SESSA:** 滋賀動脈硬化疫学研究, **SHEP:** Systolic Hypertension in the Elderly Program, **SHIFT:** Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial, **SPRINT:** Systolic Blood Pressure Intervention Trial, **Syst-Eur:** Systolic Hypertension in Europe, **TC:** 総コレステロール, **TG:** トリグリセライド, **tPA:** 組織型プラスミノゲン活性化因子, **UKPDS:** UK Prospective Diabetes Study, **VA:** Veterans Affairs, **VALUE:** Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation, **WHI:** Women's Health Initiative, **WHO:** 世界保健機関, **WHS:** Women's Health Study, **WOSCOPS:** West of Scotland Coronary Prevention Study