

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

(1) 日本人集団におけるヘモグロビンA1c値と死亡率の関係

Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G. Relationship between HbA1c and mortality in a Japanese population. *Diabetologia*. 2005 ;48(2):230-4.

(要約)

白人ではヘモグロビンA1c濃度(HbA1c)があらゆる死因の死亡率と関連を持つことが知られている。しかし、この関係は日本人では明らかではない。また、ヘモグロビンA1cと悪性新生物による死亡率の関係に関する研究も乏しい。この研究では1986-1994年に放射線影響研究所の成人健康調査を受診した原爆被爆者とその対照からなる3710人のHbA1cを測定し、ベースラインのHbA1cで5グループ(HbA1c<5.5%の正常ヘモグロビンA1c群は1341人、5.5%≤HbA1c<6.0%の正常高値群は1341人、6.0%≤HbA1c<6.5%の軽度高値群は589人、6.5%≤HbA1cの高値群は259人、タイプ2糖尿病と診断されていた群378人)に分けた。ベースライン時の平均年齢は67.6±10.1歳、死亡は2000年12月まで追跡し、平均追跡期間は8.83±3.44年であった。Coxの比例ハザードモデルにより、正常群と比較したハザード比を求めた。追跡期間中の総死亡数は754人、循環器疾患死亡253人、悪性新生物死亡249人であった。年齢、性、収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙、飲酒、被爆線量を調整後、総死亡ならびに循環器疾患死亡では軽度高値群以上でハザード比の有意な増加が認められた。悪性新生物死亡は高値群と糖尿病群でハザード比の有意な増加が認められた。この研究の結果は日本人でもHbA1c値が6%以上であれば、死亡率の増加が認められ、糖尿病と診断されていない人でもHbA1cの測定が重要であることを示唆している。

(2) 循環器疾患死亡のリスク因子としての血清尿酸値：原爆被爆生存者における長期コホート研究

Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kodama K, Kasagi F. Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality: a longterm cohort study of atomic bomb survivors. *J Rheumatol*. 2005 ;32(5):906-12.

(要約)

この研究の目的は血清尿酸値と循環器疾患死亡の関係を明らかにする事である。1966-1970年に放射線影響研究所の成人健康調査を受診した原爆被爆者とその対照からなる10,615人についてCoxの比例ハザードモデルにより、ベースラインの血清尿酸値と循環器疾患死亡ならびに総死亡との関連を解析した。ベースライン時の平均年齢は49歳、死亡の追跡は1999年まで行い、平均追跡期間は24.9年であった。追跡期間

中の総死亡数は 5225 人、その内 1984 人が循環器疾患死亡であった。Cox の比例ハザードモデルにより、男女各々 5 群に分けた血清尿酸値群の最低位群と比較したハザード比を求めた。男性のベースライン時血清尿酸値区分は 5.0、6.0、7.0、8.0mg/dl (297.4、356.9、416.4、475.8mmol/l)、女性の区分は 4.0、5.0、6.0、7.0mg/dl (237.9、297.4、356.9、416.4mmol/l) とした。男性では年齢調整後の循環器疾患死亡と総死亡に尿酸値との関連を認めた。年齢、肥満度 (BMI)、収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙、飲酒、高血圧既往、糖尿病既往、循環器疾患既往調整後も、総死亡との関連は認められたが循環器疾患死亡では有意差がなくなった。女性では同様な調整を行った後も、総死亡と循環器疾患死亡の両方に有意な増加を認めた。血清尿酸値は女性では循環器疾患死亡のリスク因子であった。また男女共に、血清尿酸値と総死亡のリスク増加の関係が認められた

(3) 原爆被曝者における動脈硬化との関連が示唆される微生物に対する抗体レベルと C 反応性蛋白質レベル

Hakoda M, Kasagi F, Kusunoki Y, Matsuura S, Hayashi T, Kyoizumi S, Akahoshi M, Suzuki G, Kodama K, Fujiwara S. Levels of antibodies to microorganisms implicated in atherosclerosis and of C-reactive protein among atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 2006 ;166(2):360-6.

(要約)

横断的研究デザインで動脈硬化への関連が示唆されている微生物感染指標として抗体レベルを、また炎症の指標として C 反応性蛋白質 (CRP) を測定した。この研究は原爆被曝者とその対照者集団において放射線被曝の動脈硬化に対する影響を調べる研究の一環として実施されたが、抗体レベルならびに CRP に対する性、年齢、喫煙の影響についても検討した。2000 年 3 月から 2 年の健診サイクルで 4,068 人のクマジア・ニューモエに対する IgA と IgG 抗体、ヘリコバクター・ピロリに対する IgG 抗体、サイトメガウイルスに対する IgG 抗体、高感度 CRP、身長、体重を測定し、問診により喫煙に関する情報を得た。対象者は年齢 54 歳以上、平均年齢は 71 歳であった。クマジア・ニューモエに対する IgA と IgG 抗体価は共に年齢の増加ならびに喫煙本数の増加で高値を示し、女性では男性に比べ抗体価が低かった。ヘリコバクター・ピロリに対する IgG 抗体価は年齢が増加すると減少し、男性ならびに喫煙者で高値であった。サイトメガウイルスに対する IgG 抗体高年齢者、女性、喫煙者で高値であった。高感度 CRP は高齢者、男性、喫煙者で高値であった。また、BMI と正の関係を認め、肥満に伴う炎症の増加が示唆された。喫煙は微生物感染ならびに炎症を介して、また肥満は炎症を介して動脈硬化を進展させる可能性を示唆している。

(4) 動脈硬化の有病率と原爆放射線被曝の関係について：放射線影響研究所成人健康調査

Yamada M, Naito K, Kasagi F, Masunari N, Suzuki G. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. *Int J Radiat Biol.* 2005 ;81(11):821-6.

(要約)

大動脈弓の石灰化と頸動脈の内膜中膜肥厚 (IMT: intima-media thickness) を指標として、関連するリスク要因を調べる横断的研究を実施した。成人健康調査の目的である放射線被曝の影響だけでなく、白血球数、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、総コレステロール、HDL コレステロール、クレアチニン、収縮期血圧 (SBP)、BMI、喫煙の影響についても検討した。2000年10月から2002年5月に受診した男性615人、女性1189人に対し、胸部レントゲン検査、頸動脈超音波検査、末梢血検査、生化学検査、身長・体重測定と問診による喫煙情報の聴取を行った。対象者の年齢は54歳以上、男性の平均年齢は66歳、女性の平均年齢は71歳であった。大動脈弓の石灰化は石灰化無し、軽度石灰化 (点状石灰化または細い線状石灰化)、重度石灰化 (1つ以上の大きな石灰化) の3カテゴリーで評価した。IMTは11MHzのプローブを用いて頸動脈分岐部の15-20mm中枢側の総頸動脈を測定した。大動脈弓の軽度石灰化、重度石灰化共に女性の有病率が高く、リスク要因に関する解析は男女別に行った。男性の大動脈弓の石灰化には年齢、HbA1c、放射線線量が女性の大動脈弓の石灰化には年齢、喫煙、SBP、放射線線量が関係していた。IMTは高年齢、総コレステロール高値、HDL コレステロール低値、SBP高値で高値を示した。大動脈弓の石灰化とIMTのリスク因子は異なっていた。この結果は個人の有するリスク因子の違いにより、動脈硬化がより進展した部位も異なるかもしれない事を示唆するが、縦断的研究により検討する必要がある。

(5) 握力は中高年の男女の死因別死亡率を予知する。

Hideo Sasaki, Fumiyoshi Kasagi, Michiko Yamada, Shoichiro Fujita. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *The American Journal of Medicine.* 2007; 120: 337-342.

(要約)

握力と死亡の関係を明らかにするために、放射線影響研究所成人健康調査の中高年集団において①性・年齢別、②死因別、③追跡期間を分けた時間的推移という観点から解析を行った。

握力に関する死亡の相対リスクはCox比例ハザードモデルにより、可能性のある交

絡因子を多変量解析で調整することにより推定した。

5分された握力の最高位群での参照群(5分位の第3番位)に対する死亡率の相対リスクは男性の35-54歳で0.52、55-64歳で0.72、65-74歳で0.67といずれも有意に低かった。最下位群での死亡率の相対リスクは男性の55-64歳(相対リスク:1.38)と65-74歳(相対リスク:1.38)で参照群に対し有意に高かった。女性の最下位群での死亡率の相対リスクは35-54歳(相対リスク:1.39)と65-74歳(相対リスク:1.54)で参照群に対し有意に高かった。

外因死を除く全死亡の多因子調整相対リスクは握力の5Kg増加で男性では相対リスク0.89、女性では相対リスク0.87と有意に低かった。多因子調整後の相対リスクは男性では心臓疾患、冠動脈性心疾患、肺炎による死亡で、各々0.86、0.85、0.83、女性では0.80、0.88、0.87であった。

相対リスクは追跡期間を通じて検査開始から最初の5年では0.80、20年以上の経過でも0.92と一貫していた。しかし、20年以上経過後は握力5Kg増加における相対リスクは低かった。

6. 端野・壮瞥町研究

研究報告1 : Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Isobe T, Chiba Y, Miura T, Shimamoto K. Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia. *Hypertens Res.* 2005 ;28(8):665-70.

(要約)

インスリン抵抗性は高血圧、糖尿病、脂質代謝異常など危険因子の背景因子として重要であるが、インスリン抵抗自体も心血管疾患の危険因子である可能性が指摘されている。本研究では端野・壮瞥町の男女1,227名を対象として、インスリン抵抗と心血管疾患の関連を縦断成績から解析した。糖負荷後2時間のインスリン値(64 μ U/mL以上)をインスリン抵抗ありと定義した。8年間の追跡中インスリン抵抗のあるものでは非インスリン抵抗に比較して虚血性心疾患が5.6倍、脳卒中が2.8倍増加した。コレステロール、喫煙など他の危険因子で調整してもインスリン抵抗ありは虚血性心疾患発症を規定する因子となった(odds比3.2)。以上から、日本人の心血管疾患の発症・死亡にインスリン抵抗性が直接関与する可能性を示唆した。

研究報告2 : Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men--the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res.* 2005 ;28(3):203-8.

(要約)

2001年の米国 National Cholesterol Education Program(NCEP)の Adult Treatment Panel III(ATP III)では Metabolic syndrome(MS)の診断基準を公開し、その管理の重要性を強調した。今回は端野・壮瞥町住民検診の縦断成績より日本人男性におけ MSの予後を解析した。男性 808名(平均年齢 60.3±11.2歳)で高 TG血症群、低 HDL血症群、高血圧群、高 FPG血症群、腹部肥満群を分類し、これらを 3個以上集積する MSを判定した。危険因子の集積に伴いインスリン抵抗性指標は有意に増加した。全体中 MSは 25.3%であった。この集団を 8年間追跡すると、心疾患発症は、MSでは non-MSに比較して 2.23倍の odds比で上昇した。日本人男性でもインスリン抵抗性症候群の判定に NCEP-ATPIIIの MSの概念は有用であり、MSは心血管疾患の危険因子として捉えられる可能性が示唆された。

研究報告 3 : Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, Shimamoto K. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. Eur J Endocrinol. 2005 ;153(1):91-8.

(要約)

アディポネクチンの血中レベルは性・年齢で異なるが、この相違の原因を、性ホルモンと腎機能の変化から検討した。端野・壮瞥町住民検診より、空腹時の一般採血に加えて、アディポネクチン、各種性ホルモンを測定した。これにより年齢、性、腎機能など多因子の解析を行うと、高齢者でのアディポネクチンレベルの上昇は腎でのアディポネクチンのクリアランスの低下が主に作用する可能性が示唆され、性ホルモンの影響は少ないと考えられた。今後、代謝異常のマーカーや動脈硬化性疾患の危険因子としてアディポネクチンを検討する場合に、年齢、性に加え、腎機能も考慮に入れる必要があることが示唆された。また地域住民の断面成績より、危険因子の集積である MSと非MSでのアディポネクチンの血中レベルを検討した。MSではアディポネクチンが低下し、これを介する軽症リスクの集積が動脈性疾患発症に関与する可能性が示唆された。

研究報告 4 : Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Katoh N, Chiba Y, Akasaka H, Nakamura Y, Shimamoto K. Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. Diabetes Care. 2006 ;29(5):1128-9.

(要約)

内臓脂肪蓄積型肥満（腹部肥満）はメタボリックシンドロームの基盤をなす病態であり、肥満細胞から分泌される生理活性物質がインスリン抵抗性、血圧上昇、耐糖能障害、脂質代謝異常などに関与することが明かにされつつある。本報告では地域住民の腹囲を測定、腹部肥満を同定し、その後の10年間の追跡により糖尿病発症を endpoint として、腹部肥満と糖尿病発症の関連を検討した。対象は一般住民男性 348 人、女性 523 人で早朝空腹時に標準法により腹囲周囲径を測定し、男性では $WC \geq 85$ cm, 女性では $WC \geq 90$ cm を腹部肥満とした。また10年間の縦断調査により、新規糖尿病発症を登録した。その結果、173名の腹部肥満の12.7%、654名の非腹部肥満の5.9%に糖尿病発症があった。多重ロジスティック回帰分析で年齢、血圧、喫煙、BMI レベルを補正しても、腹部肥満は相対危険 2.07 で新規糖尿病発症を予測した。このとき BMI レベルは有意な因子とならなかった。日本人一般住民でも BMI よりも内臓脂肪蓄積型肥満が糖尿病発症に関連することが示された。

研究報告 5 : Akasaka H, Katsuya T, Saitoh S, Sugimoto K, Fu Y, Takagi S, Ohnishi H, Rakugi H, Ura N, Shimamoto K, Ogihara T. Effects of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on insulin resistance in a Japanese general population: the Tanno-Sobetsu study. *Hypertens Res.* 2006 Dec;29(12):961-7.

(要約)

これまでに、レニン-アンジオテンシン系 (RA 系) 遺伝子多型と高血圧の関連を検討した報告は多数なされているが、同系はインスリン抵抗性 (IR) の病態にも密接に関与していることが知られている。IR は、心血管疾患の主要な危険因子の共通の遺伝的背景因子である。IR の疾患感受性遺伝子として、これまでにアドレナリン $\beta 3$ 受容体遺伝子、アディポネクチン遺伝子などが検討されているが、本邦の一般住民を対象に IR と感受性遺伝子の関連を検討した成績は少ない。そこで本報告では、RA 系の遺伝子多型と IR の関連を検討した結果を示す。住民検診を受診し、インフォームドコンセントを得た住民のうち心血管疾患罹患者、糖尿病治療者を除いた 550 名 (男性 199 名、女性 351 名、平均年齢 63.6 ± 0.4 歳) を対象とした。末梢血からゲノム DNA を抽出し、ACE 遺伝子 I/D 多型、AGT 遺伝子 Met235Thr 多型、AGTR1 遺伝子 A1166C 多型について遺伝子型の決定を行った。

全対象の HOMA 指数の平均値は 1.30 ± 0.05 であり、HOMA 指数は BMI、高血圧の有無、TG、HDL コレステロール、hs-CRP と有意な相関を示した。HOMA 指数 1.73 を基準に IR の有無で分類 (IR 群、非 IR 群)、IR 群は 116 名、非 IR 群は 434 名であった。ACE 遺伝子多型、AGT 遺伝子多型、AGTR1 遺伝子の遺伝子型の頻度は、これまでの日本人の報告と同様である。このうち AGTR1 遺伝子の遺伝子型の頻度は、AA / AC / CC がそれぞれ 84.4% /

14.9%/ 0.7%である。IR 群では AGTR1 遺伝子の A アレル保有者が有意に高率で、AGTR1 遺伝子が AA 型の場合、AC, CC 型と比較して IR のオッズ比は 2.25 倍となった。この関連は、多変量で補正した検討でも同様であり、IR は AGTR1 遺伝子の A1166C 多型は有意な関連を示し、AA 型が IR のリスクであるという結果が得られた。AGTR1 遺伝子 A1166C 多型では、AA 型が AC, CC 型と比較して AII に対する受容体の反応性が高いことがこれまでに報告されており、このことから AA 型保有者では AII の機能が発揮されやすく、IR が発現する可能性が考えられた。

研究報告 6 : Isobe T, Saitoh S, Ohnishi H, Shimamoto K, Relationship between Serum Adiponectin levels and Metabolic Syndrome Diagnosed by Using The New Criteria for Metabolic Syndrome for Japanese: the Tanno-Sobetsu study. Medical Hypotheses and Research 2006; 3: 751-759

(要約)

メタボリックシンドローム (MetS) は動脈硬化性疾患の基本病態として検討されている。一方、アディポネクチン (ADP) は脂肪細胞由来で血中に高濃度で存在し動脈硬化病変の修飾物質として注目されている。本総説では日本人の MetS と ADP の関連を報告した。対象は地域住民検診受診者のうち高血圧、糖尿病、高脂血症治療者を除いた男女 1,067 名 (平均年齢 59.8 ± 12.4 歳)。測定項目は body mass index (BMI)、腹囲径 (WC)、血圧値 (SBP/DBP)、空腹時血糖値 (FPG)、総コレステロール値 (TC)、中性脂肪値 (TG)、HDL コレステロール値 (HDL)、ADP。MetS は 2005 年日本内科学会基準によった。すなわち腹囲：男性では $WC \geq 85$ cm, 女性では $WC \geq 90$ cm を必須とし、 $TG \geq 150$ mg/dl かつ / または $HDL < 40$ mg/dl, $SBP \geq 130$ mmHg かつ / または $DBP \geq 85$ mmHg, $FPG \geq 110$ mg/dl, 以上の 2 項目以上満たすものを MetS 群、それ以外を Non-MetS 群に分類した。ADP は F 分布を示したため自然対数変換し、年齢調整した ADP を MetS 群、Non-MetS 群で比較した。また ADP を従属変数として重回帰分析を行った。男女とも ADP は年齢、HDL と有意な正の相関を認め、BMI、WC、FPG、TG とは有意な負の相関を認めた。ADP を従属変数とした重回帰分析では年齢、BMI、WC、FPG、TG、HDL が有意な独立変数として採択された。ADP は Non-MS 群に比し MS 群で有意に低下しており、年齢調整後もその関係は保たれた (それぞれ男性: $p < 0.001$; 女性: $p = 0.001$)。ADP は MS で有意に低下しており、MS 発症、進展に影響を及ぼしている可能性が示された。

研究報告 7 : Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Katoh N, Ohata J, Nakagawa M, Shimamoto K. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: the Tanno and Sobetsu study. Hypertens Res. 2007;30(3):229-36.

Relationship between Visceral Fat and Cardiovascular Disease Risk Factors:

The Tanno and Sobetsu Study

内臓脂肪測定と心血管疾患危険因子の関連

【目的】

過去に腹部CTやWCにより評価された内臓脂肪と高血圧の関連を示した報告はあるが腹部超音波法 (US 法) を用いた検討はない。そこで日本人一般集団での US 法による内臓脂肪評価の有用性を評価し腹部肥満と心血管疾患危険因子、特に血圧値との関連について検討した。

【方法・結果】

研究 1: 外来患者、男性 45 名、女性 64 名 (平均年齢: 男性 55.4±19.4 歳、女性 67.8±10.7 歳) を解析対象とし身長、体重、WC、腹部 CT 法による visceral fat area (VFA), total fat area (TFA)、US 法による visceral fat distance (VFD) を計測した。subcutaneous fat area (SFA) は TFA から VFA を引いて算出し VFA、SFA、VFD、BMI、WC の互いの相関を検討した。その結果、VFA と VFD の相関係数は男性 $r=0.660$ ($P<0.001$)、女性 $r=0.643$ ($P<0.001$) であった。また、VFA は BMI、WC よりも VFD とより相関が強かった。更に BMI と WC は VFA より SFA との相関が強い事が示された。

研究 2: 地域住民検診を受診した、男性 353 名、女性 457 名 (平均年齢: 男性 62.8±12.2 歳、女性 57.8±12.6 歳) の VSD と血圧値の関連を検討した。その結果、BMI を補正に加えると、男性の高 VFD 群は低 VFD 群より HBP (OR: 2.75, $P<0.05$)、HTG (OR: 3.35, $P<0.05$) で有意にオッズ比は増加した。しかし WC は HT、TG で有意な関係は得られなかった。また、女性の高 VFD 群は低 VFD 群より HTG (OR: 6.36, $P<0.05$)、LHDL (OR: 2.94, $P<0.05$) で有意にオッズ比は増加した。しかし WC は全ての因子で有意な関連は得られなかった。

【考察ならびに結語】

重回帰分析の結果、男性では VFD は血圧値の独立した説明変数であった。WC は男女共に血圧値と有意な関連が認めなかった。男性では、VFD は血圧値との関連を示す良い指標と考えられる。更に VFD は MS を伴う男性で血圧との関連を評価する有用な指標と考えられた。

腹囲基準を満たさなくても危険因子の蓄積するハイリスク者を見つける時に WC 以外の方法で確認することが重要である。その場合に US 法は内臓脂肪の蓄積を評価する簡便で有用な方法と思われる。

研究報告 8 : Obara F, Saitoh S, Takagi S, Shimamoto K. Influence of hypertension on the incidence of cardiovascular disease in two rural communities in Japan: the Tanno-Soubetsu study. Hypertens Res. 2007;30(8):677-82.

論文題名	Influence of Hypertension on the Incidence of Cardiovascular Disease in Two Rural Communities in Japan: The Tanno-Sobetsu Study.
著者名	Fumio Obara, Shigeyuki Saitoh, Satoru Takagi, Kazuaki Shimamoto.
書誌情報	Hypertension Research. 2007; 30: 677-682.
目的	これまでに我々は WHO/ISH 基準の血圧階層で血圧レベルが増すごとに全死亡、心血管疾患死亡が増加することを報告した。しかし死亡をエンドポイントとした場合には、重症例の把握のみで真の心血管疾患発症と高血圧の関連を過小評価している可能性が残る。そこで地域住民を対象に、WHO/ISH 基準の血圧階層別に心血管疾患発症について追跡調査を行い、各血圧階層別の心血管疾患発症率を比較検討し、日本人における高血圧の循環器疾患発症への影響を明らかにすることを目的とした。
研究デザイン	前向きコホート研究。1991年、1992年にベースライン調査、その後1999年8月まで追跡。
セッティング	北海道端野町、北海道壮瞥町
対象者	1991年と1992年の住民検診受診者2,136名のうち、降圧薬服用者338名を除外し血圧階層分類が可能であった1,798名(男性806名、平均年齢59.5±11.2歳、女性992名57.8±12.1歳)を対象とした。循環器疾患の既往者は解析対象から除外した。
エンドポイント	心血管疾患の発症とした。新規発症の脳卒中または虚血性心疾患、狭心症・心筋梗塞および心臓突然死は検診時のアンケート調査と心電図の経年変化から判定し、また医師の診断を受け通院中のものは主治医に確認した。初年度調査以来検診を受診していない例については家族への訪問およびアンケートにより発症の情報を得て、通院中のものは主治医にその詳細を確認した。
統計解析	群間の比較は一元配置分散分析を用い、交絡因子を補正した心血管疾患発症の相対危険度の解析はCox比例ハザードモデルを用いた。
主な結果	対象1,798名の平均追跡期間は5.74年で、追跡率は84.2%。追跡期間中の心血管疾患発症例は94例(脳卒中発症は64名、虚血性心疾患発症は30名)、死亡は17例を認めた。心血管疾患粗発症率、(対千人・年)は、至適血圧+正常血圧群で6.24、正常高値血圧群で11.26、グレード1~3高血圧群で15.83と血圧階層が上がるに従い高率となり、グレード1~3高血圧群と至適血圧+正常血圧群との間に有意差あり。Cox比例ハザードモデルにより性、年齢、BMI、血糖、コレステロールで補正した心血管疾患発症の相対危険度は、グレード1~3高血圧群で1.46倍となり至適血圧+正常血圧群に対して有意(95%信頼区間1.00-1.68)であった。
結論	血圧のレベルが上がるにつれて心血管疾患発症のリスクが増大するという結果が得られた。これは、他の危険因子の影響を除外しても認められることから、地域一般住民で高血圧はいまだに心血管疾患発症の独立した危険因子として重要であることが明らかとなった。
CQ	1. 血圧と心血管疾患の間にJカーブ現象は観察されたか? 2. 脈圧が大きいことは心血管疾患発症のリスクか? 3. 喫煙、飲酒の影響は明らかになったか? 4. 心血管疾患に対して、高血圧に加えて年齢、性別はリスクとなっているか?
Answer	1. No. 観察対象、観察人年も少ないが、本研究ではJカーブ現象は認められなかった。 2. No. 本研究では収縮期血圧、拡張期血圧ともにリスクであり、脈圧の関与は小さいと考えられた。 3. No. 今回の調査において喫煙、飲酒は調べていない。 4. Yes. 至適血圧群に対しグレード1~3高血圧それぞれの群で発症率の違いに差を認めたが、性、年齢を調整するとグレード1と2の相対危険度の差は消失した。

7. 大崎国民健康保険加入者コホート研究

(1) 飲酒と医療費

Anzai Y, Kuriyama S, Nishino Y, Takahashi K, Ohkubo T, Ohmori K, Tsubono Y, Tsuji I. Impact of alcohol consumption upon medical care utilization and costs in men: 4-year observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan. *Addiction*. 2005 ;100(1):19-27.

【はじめに】日本からの報告も含め、飲酒量の多い人で死亡率が高くなることを示す研究が数多くある。少量飲酒が健康によいかどうかは、まだ決着がついていないが、大量飲酒によって、肝硬変や飲酒関連がん、脳卒中や高血圧のリスクは確実に高くなる。そのため、大量飲酒者では、医療サービスを利用することが多くなり、医療費も高くなるのではないかと考えられる。これまでの研究によれば、飲酒量が多くなると病院の外来を利用する回数が増えることに関してはほぼ一致しているが、入院に関しては多くなる、少くなるなど結果がばらばらで一定の結論に至っていない。

そこで、飲酒と医療費の関係をより正確に把握するために、「大崎国保加入者コホート」の男性参加者を、1日当りの飲酒量によって4つのグループに分けて、その後4年間の医療サービスの利用状況（外来受診回数と入院日数）および医療費を、年齢層別に比較した。

【対象と方法】 アンケート調査では、まずお酒を飲む、飲んだことがない、飲んでしたが止めた、という3つの選択肢から回答してもらった。次に、飲む人には、どれくらいの頻度で飲むか、1日あたりの飲酒量はどれくらいかを、お酒の種類別に尋ねた。日本酒1合は約180mlで、エタノール換算で23gになる。

ベースライン調査：1994年10月から12月までに、宮城県の大崎保健所が管轄する14市町（当時）に居住する、40から79歳までの国民健康保険の加入者約5万5,000人を対象に、生活習慣に関する自己記入式アンケートを配布し、5万2,029人から有効回答を得た。回答率は95%であった。

追跡調査：ベースライン調査に回答した者のうち、追跡開始以前に国民健康保険から脱退した者774人を対象から除外した。女性は全体的に飲酒量が少なく、飲酒量別の比較が難しかったので、この研究では男性約2万5,000人だけを対象にした。今回の研究に関連する質問への回答に不備のあった者、ベースライン時点ですでに脳卒中、心筋梗塞、肝臓病あるいはがんを発症したことがあると答えた者を、分析の対象から除外した。また、お酒を止めた人は、お酒を飲まない人に比べ健康状態が悪い可能性がある。そこで、お酒を飲んでしたが止めた人も対象から除外し、お酒を飲んだことがないという人だけを残した。1995年1月から1998年12月までの追跡調査で、約1万7,000人の対象者の医療施設の利用状況（外来受診回数と入院日数）と医療費のデータを、

国民健康保険利用の記録をもとに把握した。国民健康保険受給者の主な職業は、農業、自営業、主婦、年金受給者などであった。この記録によって、1人1人の受給者が利用したほぼすべての医療サービスと費用を把握することができる。

【研究結果】エタノール換算した飲酒量と、1人当りの1ヶ月分の平均入院日数と入院費用は、U字型の関連を示した。お酒を飲まないグループ（入院日数0.56日、入院費用1万3,500円）と飲酒量が最も多いグループ（入院日数0.58日、入院費用1万24,000円）で最も高く、150-299gのグループで最も低く（入院日数0.37日、入院費用9,300円）になった。年齢層別にみると、49歳以下のグループでだけ、飲酒量のより少ない1-149gのグループで最も低くなった。

一方、外来の回数と費用については、飲酒量が多いほど低くなる傾向がみられた。お酒を飲まないグループ（入院費用1万4,100円）で最も高く、飲酒量が増すにつれてだんだん低くなった。年齢層別にみると、どのグループでも、同様の傾向がみられた。

【考察】本研究では、1人1人の医療費をほぼ正確に把握し、年齢、たばこ、体格指数、運動量のような他の要因の影響を取り除いて、飲酒量との関係を調べることができた。健診受診者のデータで、アンケート調査の飲酒量と実際の肝機能検査のデータとの関連性が十分に高かったことが確認され、調査の妥当性が示された。

飲酒量は、入院費用についてはU字型の関連を示し、外来費用については負の関連を示した。外来をよく受診することは、健康意識の高さを反映しているとも考えられる。そのため、入院費用でみられた関連の方が、直接的な結果であるといえるであろう。この研究では、少し飲む人は、まったく飲まない人よりも医療費が低くなった。お酒をまったく飲まないよりも少し飲むことによって、心臓や脳の血管障害や、糖尿病のリスクが下がるといわれている。その一方で、飲酒はいくつかのがんと、高血圧、肝硬変などのリスクを明らかに高くする。飲酒の複合的な健康影響を考えると、お酒を少し飲むと医療費が下がるということは、集団レベルでとらえるべきではなく、個人レベルで考えるべきであろう。

この研究では、飲酒の医療費への影響を追跡期間4年で調べたが、実際の飲酒の健康影響は、4年以上遅れて現れるものがあるかもしれない。その場合には、大量飲酒による医療費の負担増を低く見積もってしまった可能性もある。

(2) 緑茶摂取と全死因死亡、循環器疾患死亡、がん死亡リスクに関する前向きコホート研究

Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. JAMA. 2006. 13;296(10):1255-65.

【目的】緑茶ポリフェノールの循環器疾患やがんに対する防御作用が、細胞レベルや動物実験で盛んに報告されてきた。しかしながら同効果のヒトにおける証拠は少ない。本研究の目的は、緑茶摂取と全死因死亡、死因別死亡リスクとの関連を前向きコホート研究デザインで検討することである。

【方法】1994年に宮城県大崎保健所管内に居住する国民健康保険加入者全員(40歳-79歳)に自記式調査票を配布し、51,255人(95%)より有効回答を得た。全死因については、2005年末まで11年間追跡、死亡原因については、2001年末までの7年間追跡し、全死因死亡は4,209例、循環器疾患死亡は892例、がん死亡は1,134例であった。緑茶摂取頻度を回答し、ベースライン調査時にがん、心筋梗塞、脳血管障害の既往がなかった40,530人を解析対象者とした。

緑茶摂取頻度を<1杯/日、1-2杯/日、3-4杯/日、≥5杯/日の4群に分け、全死因死亡、死因別死亡リスクとの関連をCox比例ハザードモデルにて解析した。共変量は、年齢、職業、教育歴、BMI、スポーツを行う時間、1日歩行時間、糖尿病・高血圧・胃潰瘍既往歴、喫煙、飲酒、総エネルギー摂取、米飯・みそ汁・大豆製品・肉類・魚・乳製品・果物・野菜摂取量、ウーロン茶・紅茶・コーヒー摂取頻度である。

【結果】男女とも緑茶を多く摂取するほど全死因死亡リスクが統計学的に有意に低下し、リスクの低下は特に女性で顕著であった。女性での緑茶摂取頻度<1杯/日の群に対する全死因死亡の多変量補正相対危険度(95%信頼区間)は、1-2杯/日、3-4杯/日、≥5杯/日で、0.98(0.84-1.15)、0.82(0.70-0.95)、0.77(0.67-0.89)(p for trend <0.001)であった。循環器疾患死亡ではこうした関連がより強くみられ、リスクは男性で22%、女性で31%、それぞれ低下した。循環器疾患の中では脳血管障害で特にリスクの低下がみられ、脳血管障害の中では脳梗塞でリスクの低下が顕著であった。一方、緑茶摂取とがん死亡リスクとは関連がみられなかった(表)。

【結論】緑茶摂取は、全死因死亡、循環器疾患死亡リスクの低下と関連していた。一方、緑茶摂取とがん死亡リスクとは、関連がみられなかった。

(3) 緑茶摂取と前立腺がん罹患に関する前向きコホート研究

Kikuchi N, Ohmori K, Shimazu T, Nakaya N, Kuriyama S, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I, No association between green tea and prostate cancer risk in Japanese men: the Ohsaki Cohort Study. *British Journal of Cancer*. 2006.95: 371-373

【目的】緑茶に含まれるポリフェノールの前立腺がん予防効果について動物での研究結果が複数報告されており、症例対照研究では緑茶摂取が前立腺がん罹患リスク低下に関与する可能性が示唆されているが、結果が一致しておらず、前向きコホート研究は行われていない。この仮説を、前向きコホート研究デザインで検討する。

【方法】1994年に宮城県大崎保健所管内1市13町の国民健康保険加入者で40-79歳の男女に自記式質問紙を配布し、52,029名(94.6%)から有効回答を得た。緑茶摂取項目に回答したがん既往歴のない男性でエネルギー摂取量上位5%と下位5%の者を除外した19,647名を解析対象とし、2001年末まで7年間の追跡調査を行い、121例の前立腺がん罹患症例を確認した。

緑茶摂取量を、1杯未満/日、1杯または2杯/日、3杯または4杯/日、5杯以上/日に分け、前立腺がん罹患リスクとの関連をCox比例ハザードモデルで解析した。解析では、年齢、BMI、飲酒、喫煙、歩行時間、婚姻状態、カロリー摂取量、カルシウム摂取量、肉摂取量で補正を行った。

【結果および考察】緑茶摂取1杯未満/日群に対する、1杯または2杯/日群、3杯または4杯/日群、5杯以上/日群、それぞれの多変量補正相対危険度は、0.92(0.53-1.58), 1.24(0.76-2.03), 0.85(0.52-1.40), (P for trend = 0.74)であった(Table)。調査開始日から3年以内の前立腺がん罹患例を除外しても結果に大きな変化はなかった。本研究結果では、緑茶摂取と前立腺がん罹患リスクの間には有意な関連がみられなかった。

(4) 日本食パターンと死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究

Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Sato Y, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2007 ;36(3):600-9.

【目的】先行研究では因子分析により同定された日本食パターンが報告されている。しかし、日本食パターンが全死因・疾患別死因に与える影響は、ほとんど調べられていない。因子分析により得られた日本食パターンと全死因・疾患別死因の関連を、前向きコホート研究デザインにて検討する。

【方法】1994年、宮城県大崎保健所管内に在住する40歳から79歳の国民健康保険加入者に自記式調査票を配布し52,029名(95.0%)より有効回答を得た。40項目の食事摂取頻度調査票に25項目以上無回答、総エネルギー摂取が上位0.5%または下位0.5%、がん・脳血管疾患・心疾患・糖尿病いずれかの既往者、追跡開始以前に国民健康保険から異動した者を除外した40,547名を解析対象とした。

40項目の食事摂取頻度調査票から各食品項目の一日あたりの摂取量を算出し、これらについて因子分析(主成分)をおこなった結果、日本食パターン、動物性食品パターン、洋風健康食パターンを同定した。各パターンとの関連性をあらかず因子得点を個人ごとに算出した。エンドポイントは、全死因・循環器疾患・がん死亡とした。死因は人口動態調査調査票により確認した。各パターンの因子得点の最小四分位を基準と

したハザード比（95%信頼区間）をCoxモデルにて算出した。共変量は年齢・性・喫煙状況・歩行時間・総エネルギー摂取・教育歴とした。

【結果および考察】7年間の追跡により、全死因死亡2,922人、循環器疾患死亡875人、がん死亡1,169人を確認した。日本食パターンは、野菜・果物・魚・大豆製品の摂取、動物性食品パターンは、肉類・脂肪性食品・アルコール摂取と相関が高かった。洋風健康食パターンは、野菜・乳製品との相関が高かったが、ご飯、味噌汁の摂取とは負の相関がみられた。日本食パターンは、循環器疾患・全死因死亡と負の関連を認めしたが、がん死亡とは関連を認めなかった。動物食品パターンは循環器疾患・全死因死亡と正の関連を認めた。洋風健康食パターンについては、いずれのエンドポイントとも関連を認めなかった。本研究結果より、日本食パターンが循環器疾患および全死因死亡リスクの低下に関与している可能性が示唆された。

(5) 動脈硬化危険因子と医療費：大崎国保コホート研究

Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Hozawa A, Nakaya N, Shimazu T, Tsuji I. The joint impact of cardiovascular risk factors upon medical costs. *Prev Med.* 2007 ;44(4):349-55.

【目的】我が国の地域住民の基本健康診査（基本健診）における動脈硬化危険因子（高血圧、脂質代謝異常、高血糖、肥満）とその集積が医療費に及ぼす影響を検討すること。

【方法】大崎国保コホート研究では、宮城県大崎保健所管内40～79歳の国民健康保険（国保）加入者を対象にベースライン調査を平成6年に実施し、医療費の追跡を行っている。同研究参加者のうち平成7年の基本健診で採血、血圧測定、身体測定を受け、脳卒中・心筋梗塞・がんの既往のない12,340名を解析対象者とした。

対象者について、国保レセプトとのリンケージにより平成8年1月から平成14年12月の医療費を算出し、国保異動記録より生存死亡を確認した。

基本健診結果から、高血圧、脂質代謝異常、高血糖、過体重を以下の条件で定義した。

①高血圧：血圧値140/90mmHg以上又は高血圧既往歴あり、②脂質代謝異常：随時血清コレステロール値220mg/dl以上、又はHDL40mg/dl未満、③高血糖：随時血糖値150mg/dl以上又は糖尿病既往歴あり、④過体重：Body Mass Index 25以上。

性別、年齢、喫煙、飲酒について補正した共分散分析から、動脈硬化危険因子の有無別の医療費を検討した。次に、医療費と関連のあった3つの主要な動脈硬化危険因子（高血圧・高血糖・過体重）の保有状況（なし、各1つ×3、2つの組合せ×3、3つすべて）によって8つのグループに分け、その後6年間の医療費を性別、年齢、喫煙、飲酒について補正して共分散分析を用いて検討した。

【結果】高血圧・高血糖・過体重は医療費の増加と関連したが、高脂血症は医療費と統計学的に有意な関連は認められなかった。危険因子がないグループに比べ、危険因子の数が2つ、3つと増えるにつれて、医療費は高くなった。1か月当たりの平均医療費増加の割合は、危険因子が1つの場合、過体重または肥満のグループでは5.1%、高血圧のグループでは33.0%、高血糖のグループでは48.3%であった。危険因子が2つになった場合、肥満と高血圧では45.4%、肥満と高血糖では44.2%、高血圧と高血糖では85.2%であった。さらに、肥満、高血圧、高血糖の3つの危険因子がすべて揃ったグループでは、91.0%で、1人当たり1か月に2万円近く高くなった。これら3つの危険因子に関連した医療費は、対象者全体の健診後6年間の医療費のうち、17.2%を占めていた。

(6) 飲酒と自殺リスクに関する前向きコホート研究 : 大崎コホート研究

Nakaya N, Kikuchi N, Shimazu T, Ohmori K, Kakizaki M, Sone T, Awata S, Kuriyama S, Tsuji I. Alcohol consumption and suicide mortality among Japanese men: the Ohsaki Study. *Alcohol*. 2007 Nov;41(7):503-10.

【目的】 飲酒と自殺リスクに関する先行研究では、アルコール依存症患者などで自殺リスクが上昇することが報告されてきた。

しかし、一般地域住民を対象とした疫学調査は少なく、少量飲酒者において自殺リスクが上昇するかは未だ一致した結果が得られていない。

本研究の目的は、一般地域住民を対象とした前向きコホート研究により少量飲酒者において自殺リスクが上昇するかどうかを明らかにすることである。

【方法】 1994年に40-79歳の宮城県大崎保健所管内の国民健康保険加入者全員に自記式質問票を配布し、52,029名(94.6%)より有効回答を得た。本研究では、男性24,895名のみを調査対象とした。

解析対象者は追跡開始(1995年1月)以前に死亡した者及び国民健康保険から異動した者、また飲酒に関する質問の未回答者を除いた22,804名(86.1%)とした。

飲酒に関して、対象者は「飲む」「飲んだことがない」「飲んでいたがやめた」のうち1つを選択し、「飲む」「飲んでいたがやめた」

と回答した者は飲酒頻度と1日あたりの飲酒量を回答した。本研究では、飲酒カテゴリーを以下の4つに分類した；非現在飲酒者(非飲酒者+過去飲酒者)、現在飲酒者：アルコール摂取量22.7g以下/日、22.8-45.5g/日、45.6g以上/日。

追跡調査は2001年12月末までの7年間行い、73例の自殺死亡例を確認した。統計解析は、Cox比例ハザードモデルを用い、非現在飲酒者に対する、他群の相対危険度を算出した(共変量は表に示す)。

【結果及び考察】 非現在飲酒者に対する多変量補正相対危険度（95%信頼区間）は、22.7g 以下/日で 1.2（0.5-2.7）、22.8 - 45.5g/日で 1.5（0.7-3.4）、45.6g 以上/日で 2.3（1.2-4.6）であり、有意な量-反応関係が示された。また、少量飲酒者における自殺リスクが上昇する傾向が示された。

さらに、ベースライン時から 1 年以内の死亡例を除外しても、少量飲酒者において自殺リスクが上昇する傾向は維持された（Multivariate HR=1.7）。

以上の結果から、多量飲酒者のみならず少量飲酒者においても自殺リスクが上昇する傾向が示された。

8. 富山職域コホート

(1) 飲酒量と 7 年間の血圧上昇度との関連に関する研究（富山職域コホート）

Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Soyama Y, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H. Relationship of alcohol consumption to 7 year blood pressure change in Japanese men. *J Hypertens* 2005;23:1485-1490.

【背景と目的】 飲酒と血圧との関連についての従来疫学研究は多くが横断研究や短期の介入研究であり、長期にわたる縦断研究は少ない。さらに縦断研究の多くは高血圧発症をエンドポイントとしたものであり、正常範囲内を含めた長期の血圧の上昇度を指標とした追跡研究は国際的にもほとんどない。一方、検診などで毎年継続的に測定される「繰り返し測定データ」の変化とその関連要因について、各種交絡因子や追跡期間中の影響因子を調整して明らかにする多変量解析法である Generalized Estimating Equation (GEE)法が近年開発されて注目されている。そこで本研究は、大規模な成人男性集団を対象として、飲酒量がベースラインの血圧およびその後 7 年間にわたる長期の血圧の上昇度とどのような関連を示すのかを、年齢、体重増加、生活習慣要因（特に飲酒と関連する食習慣）、職業要因の影響を考慮して明らかにするものである。

【方法】 本コホートにおける 20 歳から 59 歳の男性 3,900 人を対象とし、1994 年から 2001 年までの 7 年間の血圧値を毎年追跡した。ベースライン調査においては職業要因、生活習慣要因等についての自記式の質問票にて調査を行った。生活習慣要因については、食習慣、主な食品群の摂取頻度、飲酒・喫煙習慣、日常生活の身体活動量についての詳しい情報を得た。血圧測定は、全従業員に対し毎年定期検診時に実施された。分析においては、2001 年まで 7 年間の収縮期血圧および拡張期血圧測定値の変化、すなわち年当たり血圧上昇の勾配を目的変量として解析した。この際他の交絡要因の影響を除外して解析するために、GEE 法による解析を行った。

【結果】 収縮期血圧においては、週当たり 300g 以上の純アルコール摂取者群は非摂取者

群に比べ、年齢と体重を調整した場合、ベースライン値で 5.21mmHg 高値を示し ($p < 0.001$)、年当たりの血圧変化においても 0.44 mmHg ($p < 0.001$) の有意に大きな上昇を示した。これは 7 年間では 3.08mmHg 大きい血圧上昇となる。さらに職業要因および各種食品群摂取量などの生活習慣要因を加えて調整した場合でも、ベースライン値で 4.97mmHg 高値を示し ($p < 0.001$)、年当たりの血圧変化においては 0.33 mmHg ($p = 0.022$) の有意に大きな上昇を示した。ベースラインの収縮期血圧は純アルコール摂取量が週 200g 以上でも著しい上昇を示した ($p < 0.001$)。拡張期血圧においては、週当たり 300g 以上の純アルコール摂取者群は非摂取者群に比べ、年齢と体重を補正した場合、ベースライン値で 4.16mmHg 高値と有意差を示し ($p < 0.001$)、年当たりの血圧変化においても 0.19 mmHg 大きい上昇傾向を示した ($p = 0.067$)。しかし、職業要因・生活習慣要因を加えて補正した場合は、年当たりの血圧変化には有意差は認められなかった。

【考察と結論】今回得られた成績は、大規模な男性集団において純アルコールで週 300g 以上の飲酒習慣がベースラインの血圧値はもとより、その後長期にわたる血圧上昇度に対しても強く関与することを明らかにした新しい知見である。また、この関連は追跡中の体重増加や飲酒に伴う様々な食習慣・職業要因を多変量解析にて調整しても認められ、多量のアルコール摂取自体が長期の血圧上昇をもたらしたことが明らかとなった。純アルコール週 300g 以上の摂取は日本酒換算週 13 合程度以上の飲酒となる。これまで高血圧と関連する飲酒量は 1 日 2-3 合以上 (週 14-21 合以上) とされていたので、それより少ない飲酒量であっても長期の血圧の上昇度が高まることを新たに示したものとも言える。集団レベルでは、僅か数 mmHg の血圧分布の変化によって、虚血性心疾患や脳血管疾患等の循環器疾患の発症者数が大幅に変動することが指摘されている。したがって、循環器疾患予防の観点からは、正常範囲内を含めた集団全体の血圧平均値を少しでも低い方向に移動させる対策が必要である。このためには若年期からの適正な飲酒量の普及啓発とその実践が重要であり、今回の研究結果は今後の高血圧予防対策の立案において重要なエビデンスになると考えられる。

(2) 日本人男性従業員における交代勤務と糖尿病発症との関連 (富山職域コホート)

Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:179-183.

【目的】交代勤務が糖尿病発症と関連するのかどうかを前向きコホート研究で明らかにする。

【方法】富山県のアルミ製品製造企業従業員男性 2,860 人を 8 年間追跡し、追跡期間中の糖尿病発症を把握した。コホートには常日勤現場作業員、交代勤務現場作業員、

および事務職従事者が含まれる。毎年の検診における HbA1c 6.1 以上の出現または医師による糖尿病診断をもって糖尿病発症と定義した。相対危険度を Cox 比例ハザードモデルで算出した。

【結果】追跡期間中に 87 人が糖尿病を発症し、罹患率は 1000 人年対 4.41 であった。年齢調整罹患率は 2 交代勤務者で最も高く、事務作業員で最も低かった。常日勤作業員と比べた糖尿発症相対危険度（多変量調整後）は、2 交代勤務者で 1.73、3 交代勤務者で 1.33 であったが、統計学的には有意ではなかった。事務職を比較群とすると、2 交代勤務者の多変量調整相対危険度は 2.01 と有意にリスクを上昇させたが、3 交代勤務者および常日勤作業員では有意な上昇はなかった。

【結論】交代勤務は糖尿病発症危険因子と考えられたが、異なる交代スケジュールによりリスクが異なると考えられた。

(3) 日本人の肥満指標と血圧との関連における男女差（富山職域コホート）

Sakurai M, Miura K, Takamura T, Ota T, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Gender differences in the association between anthropometric indices of obesity and blood pressure in Japanese. *Hypertens Res* 2006;29(2):75-80.

【目的】日本人の成人男女において BMI、ウエスト、ウエスト／ヒップ比、ウエスト／身長比のいずれの肥満指標が最も血圧値と強い関連を示すのかを明らかにする。

【方法】本コホートにおける 35-59 歳の男女計 4,557 人（男 2,935 人、女 1,622 人）において血圧および各種肥満指標を測定した。各肥満指標と血圧との関連の強さを重回帰分析を用いて解析した。また、各肥満指標の 1 標準偏差上昇あたりの高血圧有病リスク比をロジスティック回帰分析にて算出して比較した。

【結果】年齢を調整した重回帰分析では、収縮期血圧・拡張期血圧とも、男性ではウエストが最も強く関連し、女性では BMI が最も強く関連した。男性ではウエスト／身長比との関連も強かった。BMI とウエストを同時にモデルに含めたとき、男性では血圧はウエストと強く関連し、BMI との関連は消失した。逆に女性では血圧と BMI の関連が強く、ウエストとの関連は消失した。各肥満指標 1 標準偏差上昇あたりの高血圧有病の年齢調整リスク比は、男性ではウエストが最も大きく（リスク比 1.44 [95%CI: 1.31-1.58]）、女性では BMI が最も大きかった（リスク比 1.61 [95%CI: 1.38-1.88]）。ウエストと BMI をお互いに調整すると、男性ではウエストが、女性では BMI が有意な要因として残った。ウエスト／身長比は男性ではウエストに次いで高血圧との関連が強い指標であった。

【結論】各種肥満指標の中では、男性ではウエストまたはウエスト／身長比、女性で

は BMI が血圧値あるいは高血圧との関連が強い指標と考えられた。男性においては代謝異常の指標としてのウエストの重要性が確認されたが、女性において血圧上昇に関与する代謝異常はウエストでは把握しにくい可能性がある。また、身長の違い民族間ではウエスト/身長比が有用な可能性があり、ガイドライン作成時に考慮すべきである。

(4) 日本人における各種脂肪酸摂取量と C 反応性蛋白との関連 (富山職域コホート)

Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki I, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese. *J Epidemiol* 2007;17(3):86-92.

【目的】近年急性期の炎症マーカーである C 反応性蛋白 (CRP) は動脈硬化性循環器疾患の強い予測因子として注目されている。多価不飽和脂肪酸, 特に n-3 脂肪酸が炎症を抑制するとの報告があり, 長鎖 n-3 脂肪酸 (エイコタペンタエン酸 (EPA)+ドコサヘキサエン酸 (DHA)) やその前駆体である α -リノレン酸と CRP との関連をみた研究がなされているが一致した見解に至っていない。特に日本食における各種脂肪酸摂取量が CRP とどのような関連があるのかについてもほとんど検討がなされていない。そこで本研究は日本人集団において各種脂肪酸摂取量と高感度 CRP (hsCRP) の関連について明らかにするものである。

【方法】2002-3 年に本コホートの 35-60 歳の男女 3,017 人 (男性 1,556 人, 女性 1,461 人) において hsCRP を測定し, 詳細な食事調査を行った。食事調査は妥当性が確認されている自記式食事歴法質問票 (Self-administered Dietary History Questionnaire (DHQ)) を用いて行った。各種脂肪酸摂取量を 5 分位に分け, 共分散分析を用いて年齢, 飲酒, 喫煙, 身体活動量等を調整した hsCRP の平均値を算出し比較した。また長鎖 n-3 脂肪酸の摂取量の違いにおけるオレイン酸, リノール酸, α -リノレン酸と hsCRP との関連をみるために, 長鎖 n-3 脂肪酸 (EPA+DHA) の低摂取群, 中程度摂取群, 高摂取群の 3 群に分けて hsCRP に関する重回帰分析を行った。解析はすべて男女別に行った。感染症による炎症の除外のため hsCRP10mg/L 以上のものを除外して分析した。

【結果】各種脂肪酸摂取を 5 分位に分けときの hsCRP の幾何平均値は女性でオレイン酸 ($p=0.008$), α -リノレン酸 ($p=0.026$) で摂取エネルギー比が高いほど有意に低い傾向を認めた。長鎖 n-3 脂肪酸 (EPA+DHA) の摂取量に関して 3 群に分けて hsCRP と主な脂肪酸との関連を見たところ, 男性では長鎖 n-3 脂肪酸の中程度摂取群でオレイン酸 ($P=0.009$) およびリノール酸 ($p=0.021$) と統計学的に有意な負の関連を示した。また女性では長鎖 n-3 脂肪酸の中程度摂取群でオレイン酸 ($p=0.028$), リノール酸 ($p=0.009$), α -リノレン酸 ($p=0.018$) と最も強い負の関連を示した。

【結論】魚に多く含まれる EPA や DHA の日本人の平均的な摂取がオレイン酸, リノール酸, α -リノレン酸の抗炎症作用を有効に働かせる可能性があり、循環器疾患予防のための脂肪摂取のあり方への新たな知見となろう。

(5) 交代勤務の body mass index および代謝異常値に及ぼす影響 (富山職域コホート)

Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. Scand J Work Environ Health 2007;33:45-50.

【目的】3 交代勤務が代謝異常値の変化に及ぼす影響を前向きコホート研究にて明らかにする。

【方法】対象は日本のアルミ製品製造事業所に勤務する 19-49 歳の男性 1,529 人。対象はベースライン (1993 年) とエンドポイント時 (2003 年) の勤務形態により、常日勤-常日勤 (day-day)、交代勤務-常日勤 (shift-day)、常日勤-交代勤務 (day-shift)、交代勤務-交代勤務 (shift-shift) の 4 群に分類した。10 年間にわたる body mass index (BMI)、血圧、血清総コレステロール、ヘモグロビン A1c の変化を各群間で比較した。

【結果】年齢調整した BMI の増加は、day-shift 群で 1.03 kg/m² であり、day-day 群、shift-day 群と比較し有意に大きかった。Shift-shift 群の BMI の増加は、day-day 群と比較し有意に大きかった。さらに、ベースラインの BMI、喫煙、飲酒、余暇の活動量など、他の交絡因子で調整しても同様の傾向を認めた。総コレステロール値の増加は、shift-shift 群、day-shift 群で大きな傾向を認めた。血圧、およびヘモグロビン A1c の変化は、4 群間で有意な差は認めなかった。

【結論】交代勤務は、過度の体重増加の危険因子と考えられた。一方、常日勤者と交代勤務者で代謝異常値の変化に差は認めなかった。