

### ①大崎国保コホート研究

大崎国保コホート研究は、宮城県の大崎保健所管内に居住する40歳から79歳の国民健康保険加入者全員約5万人を対象として、1994年9月から12月に生活習慣などに関するベースライン調査を行い、1995年1月以降の死亡を追跡するものである。

対象者54,996人に対し、有効回答者数は52,028人(95%)であった。

追跡調査においては、1995年1月から国民健康保険の「喪失異動データ」とのレコードリンケージにより対象者の死亡または転出による異動を追跡している。また死亡原因については死亡動態調査小票の閲覧により追跡を行っている。死亡動態調査小票閲覧については、総務省告示第706号(平成19年12月27日、官報第4738号記載)にて承認された。

医療費データ、死亡・転出データ、死因データは2006年12月31日までの12年分の追跡が完了している。また、がん罹患データについては2003年12月31日までの9年分の追跡が完了している。なお、BMIと循環器疾患死亡の分析は2001年までの7年間の分析結果を用いて公表している。

### ②大崎コホート2006研究

大崎コホート2006研究は、我が国における生活習慣の現状、地域間の健康格差及び65歳以上の特定高齢者の実態を明らかにし、健康増進計画及び高齢者保健福祉計画等のエビデンスを提示することを目的に実施された。調査対象者は2006年9月1日時点で宮城県大崎市の住民基本台帳に登録され、かつ2006年12月1日(以下基準日)に40歳以上である者全員である。調査対象者は78,101名であった。このうち、49,855名(回収率64.5%)がアンケートに完全回答している。

### 2) 倫理面への配慮

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認のもとに行われている。

### 3) BMIと循環器疾患の関連

1994年のベースライン調査においてがん、虚血性心疾患、脳卒中の既往のなかった40-79歳の43,916名(男性21,003名、女性22,913名)を7年間追跡した。総循環器疾患(CVD)死亡、総脳卒中死亡、脳梗塞死亡、脳出血、虚血性心疾患のハザード比(95%信頼区間)をBMI22.5-24.9kg/m<sup>2</sup>の群を基準群として推定した。年齢、性、喫煙、飲酒、歩行時間、教育歴と20歳からの体重変化を調整項目として用いた。

### 4) 血圧カテゴリーとCVD死亡の関連

大崎国保コホートの対象者で1995年に健診を受診し、分析に必要なデータの揃った12,928を解析対象とした。

米国合同委員会7次報告(JNC7)分類に基づき、血圧カテゴリーを収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上を高血圧、収縮期血圧120mmHg以上または拡張期血圧80mmHg以上を前高血圧、収縮期血圧120mmHg以上または拡張期血圧80mmHg未満を正常血圧として分析を行った。なお、降圧薬服用者は高血圧群に分類した。コックス比例ハザードモデルを用いてCVD死亡のハザード比(95%信頼区間)を推定した。

調整項目には年齢、性、喫煙歴(現在喫煙、過去喫煙、非喫煙)、高血糖の有無(随時血糖140mg/dL以上または糖尿病の既往歴)、総コレステロール、BMI(-18.4、18.5-24.9、25kg/m<sup>2</sup>以上)を用いた。

またそれぞれのカテゴリーにおける超過CVD死亡数は各カテゴリーの死亡数×(その



群のハザード比-1/その群のハザード比)で計算し、人口寄与危険度割合 (Population Attributable Fraction, PAF) は超過 CVD 死亡数/総 CVD 死亡で計算した。なお、中壮年群 (40-64 歳) と高齢群 (65 歳以上) で血圧と CVD 死亡の関連が異なっていたため年齢層に分けた分析を行った。

#### 5) 緑茶摂取頻度と K6 得点との関連

本調査では、大崎コホート 2006 研究の対象者 (49,855 名) のうち緑茶摂取頻度並びに K6 に完全回答した 42,093 名 (コホート対象者の 84.4%) を対象に分析を行った。

K6 は、6 項目の質問 (神経過敏か、絶望的か、そわそわ落ち着かなく感じるか、気分が沈みこんで何があっても気が晴れないか、何をするのも骨折るか、自分は価値がないと感じるか) に対し、いつも、たいてい、ときどき、少しだけ、まったくない、の 5 段階で回答させる調査票である。本研究では Kessler の提唱に従い、各問について、それぞれ 0-4 点を配分した合計点 24 点満点のうち 13 点以上をもって「心理的苦痛あり」と評価した。この質問票の妥当性、信頼性はすでに確認され、K6 を用いることで抑うつ性障害や不安障害を鋭敏に検出できることが報告されている。

緑茶摂取頻度と「心理的苦痛あり」の関連は多重ロジスティック回帰分析を用いて分析した。調整項目は性、年齢 (5 歳ごとカテゴリー)、喫煙 (現在喫煙、過去喫煙、非喫煙)、飲酒 (現在飲酒、過去飲酒、非飲酒)、BMI カテゴリー (-18.4、18.5-24.9、25kg/m<sup>2</sup> 以上)、歩行時間 (1 時間以上、1 時間未満)、高血圧・糖尿病・脳卒中・心筋梗塞・がんの既往歴 (あり、なし)、米飯摂取量、味噌汁・肉・魚・緑黄色野菜・大豆製品・果物の摂取

頻度 (ほとんど食べない、月に 1-2 回、週に 1-2 回、週に 3-4 回、ほとんど毎日)、コーヒー・紅茶・ウーロン茶の摂取頻度 (1 日 1 杯未満、1-2 杯/日、3-4 杯/日、5 杯以上/日)、ソーシャルサポート (あり、なし)、地域活動への参加 (あり、なし) を用いた。

#### C. 研究結果

##### 1) BMI と CVD 死亡の関連—大崎国保コホート研究—

表 1 に BMI と各 CVD 死亡との関連を示す。総 CVD 死亡でみると BMI30kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満群及び BMI20kg/m<sup>2</sup> 未満のやせ群で有意な死亡リスク上昇が認められた。肥満群で顕著なのは脳梗塞死亡リスク (BMI30kg/m<sup>2</sup> 以上群でのハザード比 2.28) と虚血性心疾患死亡リスク (BMI30kg/m<sup>2</sup> 以上群でのハザード比 1.74) であり、やせ群で顕著なのは脳出血死亡リスク (BMI18.5-19.9kg/m<sup>2</sup> 群でのハザード比 1.81、BMI18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満群でのハザード比 2.11) 及び虚血性心疾患死亡リスク (BMI18.5kg/m<sup>2</sup> 未満群でのハザード比 1.83) であった。喫煙状態による相互作用の可能性を考え、相互作用の検定を行ったが有意な相互作用は認められなかった。

##### 2) 血圧カテゴリーと CVD 死亡の関連—大崎国保コホート研究—

12 年間の追跡の結果、321 例の CVD 死亡が観察された。正常血圧群に対する前高血圧群、高血圧群の CVD 死亡のハザード比 (95% 信頼区間) は中壮年群で 1.31 (0.59-2.94)、2.98 (1.39-6.41) であり、高齢群で 1.03 (0.62-1.70)、1.65 (1.02-2.64) であった (表 2)。血圧が正常でないことが CVD 死亡を説明する割合 (PAF) は中壮年群で 47%、高齢群で



26%であった。一方、PAFを前高血圧群だけで見ると中壮年群で7%、高齢群で0%とどちらも大きいとはいえないという結果であった。

### 3) 緑茶摂取頻度と K6 得点との関連—大崎コホート 2006 研究—

対象者の 6.6% (2,722 人) が「心理的苦痛あり」と評価された。緑茶摂取頻度が大きいほど「心理的苦痛あり」の者の頻度は小さく、緑茶摂取量 1 杯未満/日の群での有病率 8.4% (902/10,770) と比べ 5 杯以上/日の群では有病率が 5.1% (460/8,952) であった。この負の関連は、種々の交絡要因を調整することで弱まるものの、統計学的に有意であった (表 3)。またソーシャルサポート、地域活動への参加の有無等で層別化しても結果は同様であった。

## D. 考 察

大崎国保コホートよりエビデンスの得られた BMI と CVD 死亡、血圧レベルと CVD 死亡の関連を報告した。また、緑茶摂取と心理的苦痛の関連を大崎コホート 2006 研究の断面調査より分析した。

BMI と CVD 死亡の関連では、諸外国と同様に肥満群で CVD 死亡のリスクが高まることが報告された。これは CVD の危険因子の多く (高血圧、糖尿病、高脂血症等) が肥満と関連していることから予測通りの結果ということがいえる。一方、欧米と比べ頻度の高い BMI20kg/m<sup>2</sup> 未満の群でも有意なリスク上昇を示していた。この関連が認められるのは脳出血と虚血性心疾患である。いわゆる「やせ」と関連する CVD リスクとしては喫煙が考えられるが、喫煙とやせが CVD に与える相互作用は有意ではなく、喫煙歴に関わ

らず低体重がリスクであることが示唆された。CVD 罹患後の予後にベースライン時の体重が影響している可能性もある。今後発症をエンドポイントとした研究でも同様の傾向が認められるか、我が国でのエビデンス蓄積が待たれる。

血圧レベルと CVD の関連ではその他のコホート研究と同様に血圧レベルと CVD 死亡の直線的な関連が認められた。また、Population strategy の観点より、リスク比の大きな小集団からよりもリスク比の小さい大集団から多くの死亡が観察される可能性が示されている。前高血圧群は CVD リスク比の小さい大集団群に該当している可能性がある。そこで本研究ではガイドライン上治療対象ではない前高血圧の PAF に注目した分析を行った。その結果、非正常血圧 (前高血圧 + 高血圧) が CVD 死亡に占める割合が中壮年者で 47%、高齢者で 26%と大きいのに対し、そのうち前高血圧群の占める割合はそれぞれ 7%、0%であった。前高血圧者に対する降圧薬内服が高血圧発症を遅らせるといった研究もあるものの、そもそも高血圧者の管理そのものが十分でない中、前高血圧者をターゲットとした治療は必要ないと考えた。

緑茶摂取頻度と K6 得点との関連では、精神鎮静作用があるといわれている緑茶摂取と K6 で規定される心理的苦痛の関連を調査した。その結果、緑茶摂取と心理的苦痛には負の関連が認められ、この関連は種々の交絡要因を調整した上でも認められた。本研究では特に緑茶がソーシャルサポートや地域活動のマーカーである可能性、すなわち精神的に元気な者が緑茶を摂取しうるような場面により多く遭遇する因果の逆転を考え、これらの要因について層別化した。しかし、傾向は変わ

らず緑茶摂取頻度がソーシャルサポートや地域活動を含む交絡要因と独立して心理的苦痛に関連している可能性が示された。今後、これらベースラインで調査された項目についても追跡を続け、CVD との関連について分析を進めていきたいと考えている。

#### E. 結 論

今年度は、大崎国保コホートより CVD 関連の論文を 2 報報告し、我が国の循環器疾患に関わるエビデンス蓄積に貢献している。また、大崎コホート 2006 もデータベースとして整備され、このコホートを基盤とした循環器疾患に関連するエビデンス報告を予定している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Funada S, Shimazu T, Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, Matsuda-Ohmori K, Nishino Y, Tsuji I. Body mass index and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki Study. Preventive Medicine. 2008; 47: 66-70.

2) Hozawa A, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Ohkubo T, Tsuji I. Attributable Risk Fraction Prehypertension on Cardiovascular Disease Mortality in the Japanese Population: The Ohsaki Study. American Journal of Hypertension 2009, 22(3):267-72.

##### 2. 学会発表

1) 寶澤 篤、栗山進一、柿崎真沙子、大森 芳、大久保孝義、辻 一郎、JNC7 分類における高血圧分類と CVD 死亡の関連—大崎国保コホート—第 31 回日本高血圧学会総会(札幌).

2) 寶澤 篤、栗山進一、中谷直樹、大森 芳、柿崎真沙子、曾根稔雅、永井雅人、新田明美、菅原由美、牛 凱軍、辻 一郎、緑茶摂取頻度と K6 得点との関連—大崎コホート 2006 研究—第 19 回日本疫学会学術総会 (金沢)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



表 1、Body mass index と循環器疾患死亡の関連—大崎国保コホート研究、1995-2001—

Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	<18.5	18.5-19.9	20.0-22.4	22.5-24.9	25.0-27.4	27.5-29.9	?30.0
観察人年	9623	19013	75625	89271	51957	19780	7594
循環器疾患死亡							
死亡数	60	76	187	192	95	44	26
性年齢調整HR(95%CI)	1.94 (1.45-2.60)	1.52 (1.17-1.99)	1.05 (0.86-1.29)	1	0.90 (0.70-1.15)	1.17 (0.84-1.62)	1.81 (1.20-2.73)
多変量調整HR(95%CI) モデル1	1.81 (1.35-2.42)	1.45 (1.11-1.90)	1.03 (0.85-1.27)	1	0.90 (0.70-1.15)	1.16 (0.83-1.61)	1.74 (1.15-2.63)
多変量調整HR(95%CI) モデル2	1.62 (1.19-2.19)	1.34 (1.01-1.76)	0.98 (0.79-1.21)	1	0.94 (0.73-1.21)	1.19 (0.85-1.66)	1.88 (1.23-2.87)
全脳卒中							
死亡数	36	54	126	132	72	29	18
性年齢調整HR(95%CI)	1.68 (1.16-2.43)	1.58 (1.15-2.16)	1.03 (0.81-1.32)	1	0.98 (0.74-1.31)	1.10 (0.73-1.64)	1.77 (1.08-2.91)
多変量調整HR(95%CI) モデル1	1.59 (1.09-2.30)	1.54 (1.12-2.11)	1.03 (0.80-1.31)	1	0.98 (0.73-1.30)	1.08 (0.72-1.62)	1.69 (1.03-2.77)
多変量調整HR(95%CI) モデル2	1.50 (1.02-2.21)	1.48 (1.06-2.05)	1.00 (0.78-1.29)	1	0.99 (0.74-1.34)	1.07 (0.71-1.62)	1.74 (1.04-2.89)
脳梗塞							
死亡数	17	21	61	62	34	13	10
性年齢調整HR(95%CI)	1.41 (0.82-2.42)	1.15 (0.70-1.90)	1.01 (0.71-1.44)	1	1.04 (0.68-1.58)	1.13 (0.62-2.06)	2.28 (1.17-4.47)
多変量調整HR(95%CI) モデル1	1.33 (0.78-2.29)	1.11 (0.68-1.83)	1.00 (0.70-1.43)	1	1.02 (0.67-1.55)	1.09 (0.60-1.99)	2.13 (1.09-4.18)
多変量調整HR(95%CI) モデル2	1.17 (0.67-2.05)	1.02 (0.61-1.70)	0.95 (0.66-1.36)	1	1.07 (0.69-1.64)	1.15 (0.62-2.13)	2.28 (1.13-4.61)
脳出血							
死亡数	12	18	36	40	19	15	15
性年齢調整HR(95%CI)	2.25 (1.18-4.31)	1.91 (1.09-3.34)	1.02 (0.65-1.59)	1	0.85 (0.49-1.46)	1.35 (0.74-2.44)	
多変量調整HR(95%CI) モデル1	2.13 (1.11-4.09)	1.87 (1.07-3.27)	1.01 (0.64-1.59)	1	0.84 (0.49-1.45)	1.31 (0.72-2.39)	
多変量調整HR(95%CI) モデル2	2.11 (1.07-4.17)	1.81 (1.01-3.24)	0.98 (0.62-1.55)	1	0.90 (0.51-1.57)	1.45 (0.77-2.72)	
虚血性心疾患							
死亡数	24	22	61	60	23	23	23
性年齢調整HR(95%CI)	2.54 (1.57-4.09)	1.41 (0.86-2.30)	1.10 (0.77-1.56)	1	0.71 (0.44-1.15)	1.45 (0.89-2.34)	
多変量調整HR(95%CI) モデル1	2.28 (1.41-3.68)	1.29 (0.79-2.10)	1.06 (0.74-1.51)	1	0.72 (0.44-1.17)	1.48 (0.91-2.41)	
多変量調整HR(95%CI) モデル2	1.83 (1.11-3.01)	1.08 (0.65-1.78)	0.94 (0.65-1.36)	1	0.81 (0.49-1.33)	1.74 (1.04-2.91)	

HR:ハザード比、CI:信頼区間

多変量調整モデル1: 性、年齢、喫煙歴、飲酒歴、歩行時間、教育歴で調整

多変量調整モデル2: 性、年齢、喫煙歴、飲酒歴、歩行時間、教育歴、20歳時からの体重変化で調整

表2、血圧カテゴリーと循環器疾患死亡の関連—大崎国保コホート研究、1995-2006—

	40-64歳			65-79歳		
	正常血圧	前高血圧	高血圧	正常血圧	前高血圧	高血圧
人数	1723	3648	2637	627	1750	2543
観察人年	17413	37611	26886	6296	17429	25146
循環器疾患死亡数	8	24	48	20	64	157
調整ハザード比(95%信頼区間)	1	1.31 (0.59-2.94)	2.98 (1.39-6.41)	1	1.03 (0.62-1.70)	1.65 (1.02-2.64)
人口寄与危険度割合	-	7.1%	39.9%	-	0.1%	25.7%

調整項目：年齢、性、喫煙歴(現在喫煙、過去喫煙、非喫煙)、高血糖の有無、総コレステロール、BMIカテゴリー

表3、緑茶摂取頻度と「心理的苦痛あり (K6?13点)」の関連

	緑茶摂取頻度 (杯/日)				傾向性のP値
	<1	1-2	3-4	?5	
人数	10,770	12,007	10,364	8,952	
心理的苦痛あり (K6?13)	902 (8.4%)	808 (6.7%)	604 (5.8%)	460 (5.1%)	
オッズ比(95%信頼区間) モデル1	1	0.79 (0.71-0.87)	0.68 (0.61-0.76)	0.59 (0.52-0.67)	<0.001
オッズ比(95%信頼区間) モデル2	1	0.83 (0.75-0.92)	0.73 (0.65-0.81)	0.64 (0.57-0.72)	<0.001
オッズ比(95%信頼区間) モデル3	1	0.91 (0.82-1.01)	0.83 (0.74-0.93)	0.73 (0.64-0.83)	<0.001
オッズ比(95%信頼区間) モデル4	1	0.95 (0.86-1.06)	0.89 (0.79-1.00)	0.80 (0.70-0.91)	<0.001

モデル1: 年齢(5歳ごとカテゴリー)、性を調整

モデル2: モデル1+喫煙歴、飲酒歴、BMIカテゴリー、歩行時間、高血圧、糖尿病、脳卒中、心筋梗塞、がんの既往歴を調整

モデル3: モデル2+米飯摂取量、味噌汁・肉・魚・緑黄色野菜・大豆製品・果物の摂取頻度、コーヒー・紅茶・ウーロン茶の摂取頻度を調整

モデル4: モデル3+ソーシヤルサポート、地域活動への参加を調整



## 公表論文の要約 1 .BMI と循環器疾患の関連

Funada S, Shimazu T, Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, Matsuda-Ohmori K, Nishino Y, Tsuji I.

Body mass index and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki Study.

Preventive Medicine. 2008; 47: 66-70.

### 研究目的

やせの比率が比較的多い日本人における BMI と循環器疾患(CVD)死亡の関連について分析を行う。

### 研究方法

1994 年のベースライン調査においてがん、虚血性心疾患、脳卒中の既往のなかった 40-79 歳の 43,916 名 (男性 21,003 名、女性 22,913 名)を 7 年間追跡した。総 CVD 死亡、総脳卒中死亡、脳梗塞死亡、脳出血、虚血性心疾患のハザード比 (95%信頼区間)を BMI 22.5-24.9kg/m<sup>2</sup> の群を基準群として推定した。

### 結果

総循環器疾患死亡でみると BMI30kg/m<sup>2</sup>以上の肥満群及び BMI20kg/m<sup>2</sup>未満のやせ群で有意な死亡リスク上昇が認められた (U型の関連)。肥満群で顕著なのは脳梗塞死亡リスク (BMI30kg/m<sup>2</sup>以上群でのハザード比 2.28) と虚血性心疾患死亡リスク (BMI30kg/m<sup>2</sup>以上群でのハザード比 1.74) であり、やせ群で顕著なのは脳出血死亡リスク (BMI18.5-19.9kg/m<sup>2</sup>群でのハザード比 1.81、BMI18.5 kg/m<sup>2</sup>未満群でのハザード比 2.11) 及び虚血性心疾患死亡リスク (BMI18.5 kg/m<sup>2</sup>未満群でのハザード比 1.83) であった。喫煙状態による相互作用の可能性を考え、相互作用の検定を行ったが有意な相互作用は認められなかった。

### 結論

肥満は循環器疾患死亡リスクと関連していた。一方、我が国で多いやせ集団も脳出血、虚血性心疾患のリスクが高いことが明らかとなった。

## 公表論文の要約 2 . 血圧レベルと循環器疾患死亡の関連

Hozawa A, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Ohkubo T, Tsuji I.

Attributable Risk Fraction of Prehypertension on Cardiovascular Disease Mortality in the Japanese Population: The Ohsaki Study.

American Journal of Hypertension 2009, 22(3):267-72.

### 研究目的

血圧と循環器疾患(CVD)死亡の関連は直線的であることが知られリスク上昇の閾値がない。その結果、米国の JNC7 分類では収縮期血圧 120mmHg 以上または拡張期血圧 80mmHg 以上を前高血圧群とし、将来の高血圧発症リスクの高い集団としてライフスタイル修正の必要のある集団と規定した。また、Population strategy の観点よりリスク比の大きな小集団からよりもリスク比の小さい大集団から多くの死亡が観察される可能性が示されており、前高血圧群はこのような群に該当している可能性がある。そこで本研究では血圧レベルと CVD 死亡の関連を調査し、特に前高血圧の人口寄与危険度割合に注目して検討を行った。

### 研究方法

大崎国保コホートの対象者で 1995 年に健診を受診し、分析に必要なデータの揃った 12,928 を解析対象とした。JNC 7 分類に基づき、血圧レベルを収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上を高血圧、収縮期血圧 120mmHg 以上または拡張期血圧 80mmHg 以上を前高血圧、収縮期血圧 120mmHg 以上または拡張期血圧 80mmHg 未満を正常血圧として分析を行った。なお、降圧薬服用者は高血圧群に分類した。コックス比例ハザードモデルを用いて CVD 死亡のハザード比 (95%信頼区間) を推定した。調整項目には年齢、性、喫煙歴、高血糖の有無、総コレステロール、体格指数 (体重(kg)/身長 (m) の 2 乗、BMI) を用いた。またそれぞれのカテゴリーにおける超過 CVD 死亡数は各カテゴリーの死亡数×(その群のハザード比-1/その群のハザード比) で計算し、PAF は超過 CVD 死亡数/総 CVD 死亡で計算した。中壮年群 (40-64 歳) と高齢群 (65 歳以上) で年齢層を層別化した分析を行った。

### 結果

12 年間の追跡の結果、321 例の CVD 死亡が観察された。正常血圧群に対する前高血圧群、高血圧群の CVD 死亡のハザード比 (95%信頼区間) は中壮年群で 1.31 (0.59-2.94)、2.98 (1.39-6.41) であり、高齢群で 1.03 (0.62-1.70)、1.65 (1.02-2.64) であった。血圧が正常群でないことが CVD 死亡を説明する割合 (PAF) は中壮年群で 47%、高齢群で 26% であった。一方、PAF を前高血圧群だけで見ると中壮年群で 7%、高齢群で 0% とどちらも小さくなかった。

### 結論

前高血圧群の CVD 死亡へ与える寄与は高血圧群と比べ小さかった。



## 富山職域コホート研究

中川 秀昭、森河 裕子、中村 幸志、櫻井 勝（金沢医科大学・健康増進予防医学）  
三浦 克之（滋賀医科大学・公衆衛生学）

### 研究要旨

富山職域コホートは、富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患のリスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。2008年度には、職域の特性を生かして、職業要因と循環器疾患危険因子や生活習慣に関する研究を行った。2003年に行った栄養調査の結果から、交代勤務と栄養摂取との関連を明らかにする研究を報告した（Morikawa Y, et al. J. Occup. Health, 2008.）。今後も職域の特徴を生かしたコホート研究を展開していく予定である。

### A. 研究目的

富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患のリスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。

また、途中退職も比較的少ないため長期の追跡が可能である。

1980年以降、折に触れて質問調査および追加検査がなされており、各種の要因とその後の疾患発症との関連についての検討が可能である。これまで実施された調査あるいは追加検査は以下の通りである。

### B. 研究方法

#### 1. コホートの概要

富山県にあるアルミ製品製造業企業の黒部事業所及び滑川事業所従業員を対象としたコホートである。1980年以降、研究者が産業医として従業員の健康管理を25年にわたり行っている。コホート規模は約8,000人で、男女比は約2対1である。

本コホートは職域コホートであるため、従業員全体が毎年95%以上の受診率で健診を受診しており、各種検査値の高い率での経年追跡が可能である。また現業系従業員では転勤が少なく、

1980年 健康管理開始。基本質問調査実施。

1990年 労働に関する質問調査。以後、35歳未満にも血液検査実施

1993年 HbA1c、空腹時インスリン、血糖値、HDL コレステロール測定開始。ストレス、食行動質問調査実施

1994年 生活習慣質問調査実施

1996年 労働省職業要因質問調査実施。フィブリノーゲン、ウエスト/ヒップ測定

2002年 職業要因質問調査実施。フィブリノーゲン、ウエスト周囲径、高感度CRP測定



2003年 JALS 統合研究ベースライン調査実施  
(フルバージョン栄養調査、身体活動調査)

2004年 睡眠に関する質問調査実施。血清ピロ  
リ菌抗体測定

2005年 LDL コレステロール測定開始

2007年 ウエスト周囲径測定開始

本コホート研究グループは本事業所での産業医活動を通して、詳細なエンドポイント発生の把握を実施している。すなわち、在職中の脳卒中、虚血性心疾患、悪性新生物、精神疾患等の発症および死亡の把握、健診データ追跡による在職中の高血圧、糖尿病、高脂血症等の発症の把握である。また、一般に職域コホートでは定年退職後の疾患発症の追跡が困難であるが、本コホートでは退職後も近隣に在住するものがほとんどのため、1990年以降退職者については郵送による退職後健康調査を毎年実施し、生活習慣病の治療状況、脳血管疾患・心疾患の発症および死亡を追跡している。在職中および退職後の脳心事故発症者については同意を得た上で、医療機関での医療記録調査を実施している。

以上より、本コホートの特色としては、(1) 地域ではコホート設定が困難な青壮年期の男性を多く含むコホートであること、(2) 青壮年期男性のライフスタイルや危険因子に影響が大きいと考えられる職業面での要因について詳細な情報が収集されていること、(3) 各種危険因子の経年推移が高い追跡率で把握されていること、が挙げられる。

## C. 研究結果

### 研究の成果

1) 交代勤務の栄養摂取に与える影響 (Morikawa Y, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Yoneyama S, Sakurai M, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Higashiyama M, Nakagawa H. Evaluation of the effects of shift work on

nutrient intake: a cross-sectional study, *J. Occup. Health*, 50:270-278, 2008.)

【目的】大規模な職域集団の横断研究から、交代勤務と栄養摂取との関連を明らかにすることを目的とする。

【方法】対象は日本のアルミ製品製造事業所に勤務する20-59歳の男性2,254人。自記式食事歴質問票 (DHQ, Sasaki S, et al. *J Epidemiol*, 1998.) を用いて栄養調査を行った。対象者は(i) 常日勤者、(ii) 深夜勤務のない交代勤務者、(iii) 深夜勤務を伴う交代勤務者の3群に分けられた。年齢層別に各群の栄養摂取状況を比較した。

【結果】栄養摂取には、20-29歳と30歳以上の間で有意な違いがあった。20-29歳の群では、飽和脂肪酸、カルシウム、カリウム、ビタミンA、ビタミンB1の摂取量が深夜勤務を伴う交代勤務者で最も少なかった。30歳以上では、摂取総熱量は深夜勤務を含む交代勤務者で最も高く、常日勤者と比較して有意に高かった。また、深夜勤務を伴う交代勤務者では、穀類の摂取が最も多かった (表)。

【結論】常日勤者と深夜勤務のない交代勤務者のあいだには、栄養摂取における有意な違いは認めなかったが、深夜勤務を伴う交代勤務者では違いを認めたことから、特に深夜勤務を伴う交代勤務は栄養摂取に影響を与えることが考えられた。交代勤務の食事摂取に与える影響は、年齢層や交代勤務の種類で異なることが示された。

## D. まとめ

富山職域コホートでは、職域の特徴を生かしたコホート研究を、引き続き継続して展開していく予定である。現在、職業的要因と循環器疾患危険因子との関連 (労働時間と血圧の変化の関係、など) や、2003年に行った栄養調査の結



果をもとに、習慣的な食事のグリセミックインデックスと循環器疾患危険因子との関連を検討中であり、今後横断研究、縦断研究として研究の成果を発表していく。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Y. Morikawa, K. Miura, S. Sasaki, K. Yoshita, S. Yoneyama, M. Sakurai, M. Ishizaki, T. Kido, Y. Naruse, Y. Suwazono, M. Higashiyama, H. Nakagawa : Evaluation of the effects of shift work on nutrient intake: a cross-sectional study, *J Occup Health*, 50:270-278, 2008.

2) Ishizaki M, Nakagawa H, Morikawa Y, Honda R, Yamada Y, Kawakami N; The Japan Work Stress and Health Cohort Study Group. Influence of job strain on changes in body mass index and waist circumference - 6-year longitudinal study. *Scand J Work Environ Health*, 34:288-296, 2008.

3) M. Sakurai, T. Takamura, K. Miura, S. Kaneko, H. Nakagawa : BMI may be better than waist circumference for defining metabolic syndrome in Japanese women, *Diabetes Care* ;31:e12, 2008.

4) 櫻井勝, 三浦克之, 中村幸志, 石崎昌夫, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 中年期日本人男性における腹部肥満の有無別に見た代謝異常集積と脳心血管疾患発症との関連. *日循予防誌* 44:1-9, 2009.

### 2. 学会発表

1) 櫻井勝, 三浦克之, 篁俊成, 石崎昌夫, 森

河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 糖尿病新規発症に及ぼす喫煙と腹部肥満との相互作用. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会 (2008年5月, 東京)

2) 櫻井勝, 三浦克之, 石崎昌夫, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 日本人男性の肥満・メタボリックシンドロームと脳心血管疾患発症との関連. 第44回日本循環器予防学会総会 (2008年5月, 秋田)

3) 森河裕子, 三浦克之, 櫻井勝, 石崎昌夫, 中川秀昭, 城戸照彦, 成瀬優知, 東山正子, 青木千夏. 夜勤交代勤務への対処行動としての寝酒習慣と循環器疾患リスクファクターとの関連. 第81回日本産業衛生学会 (2008年6月, 札幌)

4) 櫻井勝, 三浦克之, 中村幸志, 石崎昌夫, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 軽度代謝異常・腹部肥満と脳心血管疾患発症との関連. 第67回日本公衆衛生学会総会 (2008年11月, 福岡)

5) 李倩, 森河裕子, 櫻井勝, 中村幸志, 三浦克之, 中川秀昭, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知. 新脳血管発症率の職種間比較: 男性健常労働者の追跡調査. 第67回日本公衆衛生学会総会 (2008年11月, 福岡)

6) 由田克士, 三浦克之, 櫻井勝, 中川秀昭, 石田裕美. 職場において実施したやさしく負荷の小さな減量プログラムの効果について. 第67回日本公衆衛生学会総会 (2008年11月, 福岡)

## F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) なし

**Table 2.** Energy intake and energy adjusted values of nutrients of the groups of work schedule, 20–29 yr old

Nutrients	Fixed day workers <sup>a</sup>		Shift workers without midnight shift <sup>b</sup>		Shift workers with midnight shift <sup>c</sup>		p-value	Multiple comparison		
								a/b	a/c	b/c
Energy		2.068	(608)	2,230	(783)	2,097				
Total protein	kcal/day	11.0	(2.0)	11.4	(2.0)	10.8	ns			
Total carbohydrate	% energy	60.6	(7.8)	60.2	(8.7)	61.1	ns			
Total fat	% energy	23.6	(6.6)	24.0	(7.2)	22.5	ns			
Saturated fatty acid	% energy	5.9	(1.7)	6.1	(2.2)	5.4	0.041			
Monounsaturated fatty acid	% energy	8.4	(2.9)	8.3	(2.7)	8.0	ns			
Polyunsaturated fatty acid	% energy	5.9	(1.8)	5.9	(1.6)	5.8	ns			
Calcium	mg/1,000 kcal	180.8	(85.7)	188.6	(70.1)	161.6	0.015			0.03
Iron	mg/1,000 kcal	2.80	(0.70)	2.90	(0.69)	2.69	ns			
Sodium	mg/1,000 kcal	1,748	(446)	1,702	(450)	1,749	ns			
Potassium	mg/1,000 kcal	904	(251)	895	(254)	830	0.017			0.02
Vitamin A	µg/1,000 kcal	314	(166)	336	(182)	259	<0.001			0.006
Vitamin B <sub>1</sub>	mg/1,000 kcal	0.345	(0.108)	0.350	(0.096)	0.317	0.016			0.04
Vitamin C	mg/1,000 kcal	38.1	(24.6)	38.1	(23.9)	34.5	ns			
Total dietary fiber	g/1,000 kcal	4.86	(1.39)	4.98	(1.48)	4.67	ns			
Alcohol	g/day	9.1	(12.4)	8.5	(14.3)	12.2	ns			

Mean (standard deviation). p-value tested by one way ANOVA, *post hoc* multiple comparison was tested by the Scheffe test. a/b: p-value between day workers and shift workers without midnight shift. a/c: p-value between day workers with midnight shift. b/c: p-value between shift workers without/with midnight shift.

**Table 3.** Energy intake and energy adjusted values of nutrients of the groups of work schedule, 30–39 yr old

Nutrients	Fixed day workers <sup>a</sup>		Shift workers without midnight shift <sup>b</sup>		Shift workers with midnight shift <sup>c</sup>		p-value	Multiple comparison		
								a/b	a/c	b/c
Energy		2.129	(610)	2,182	(627)	2,356				
Total protein	kcal/day	11.1	(1.9)	11.0	(2.1)	11.0	0.005			0.004
Total carbohydrate	% energy	59.2	(8.0)	58.1	(9.6)	58.4	ns			
Total fat	% energy	22.4	(5.8)	24.1	(7.9)	22.9	ns			
Saturated fatty acid	% energy	5.6	(1.6)	5.9	(2.2)	5.5	ns			
Monounsaturated fatty acid	% energy	7.8	(2.4)	8.7	(3.4)	8.2	ns			
Polyunsaturated fatty acid	% energy	5.7	(1.6)	6.1	(2.2)	5.8	ns			
Calcium	mg/1,000 kcal	178.4	(66.9)	174.1	(66.6)	168.3	ns			
Iron	mg/1,000 kcal	2.82	(0.67)	2.92	(0.96)	2.75	ns			
Sodium	mg/1,000 kcal	1,765	(514)	1,744	(659)	1,755	ns			
Potassium	mg/1,000 kcal	919	(240)	957	(336)	900	ns			
Vitamin A	µg/1,000 kcal	300	(169)	293	(150)	282	ns			
Vitamin B <sub>1</sub>	mg/1,000 kcal	0.328	(0.091)	0.653	(0.131)	0.312	0.021			0.02
Vitamin C	mg/1,000 kcal	34.4	(20.8)	40.9	(28.3)	32.8	ns			
Total dietary fiber	g/1,000 kcal	4.92	(1.37)	4.79	(1.78)	4.70	ns			
Alcohol	g/day	18.0	(25.7)	16.9	(21.1)	18.9	ns			

Mean (standard deviation). p tested by one way ANOVA, *post hoc* multiple comparison was tested by the Scheffe test. a/b: p-value between day workers and shift workers without midnight shift. a/c: p-value between day workers with midnight shift. b/c: p-value between shift workers without/with midnight shift.



**Table 4.** Energy intake and energy adjusted values of nutrients of the groups of work schedule, 40–49 yr old

Nutrients	Fixed day workers <sup>a</sup>		Shift workers without midnight shift <sup>b</sup>		Shift workers with midnight shift <sup>c</sup>		p-value	Multiple comparison	
								a/b	a/c
Energy									
Total protein	2,183	(665)	2,193	(538)	2,315	(831)	ns		
% energy	10.7	(2.1)	11.1	(1.7)	10.6	(2.1)	ns		
Total carbohydrate	59.0	(8.9)	60.1	(8.0)	60.7	(8.7)	ns		
% energy	20.6	(6.8)	20.3	(5.7)	19.4	(6.2)	ns		
Total fat	5.0	(1.9)	5.0	(1.6)	4.7	(1.7)	ns		
% energy	7.2	(2.7)	7.0	(2.1)	6.6	(2.4)	ns		
Saturated fatty acid	5.4	(1.7)	5.2	(1.5)	5.0	(1.6)	ns		
% energy	174.0	(70.9)	174.4	(65.9)	167.6	(66.5)	0.045		0.038
Polyunsaturated fatty acid	2.74	(0.71)	2.82	(0.67)	2.72	(0.76)	ns		
Calcium	1,766	(562)	1,756	(476)	1,763	(539)	ns		
mg/1,000 kcal	895	(562)	912	(262)	870	(244)	ns		
Sodium	271	(152)	280	(151)	261	(160)	ns		
Potassium	0.305	(0.093)	0.335	(0.109)	0.307	(0.109)	ns		
Vitamin A	33.0	(21.0)	35.7	(23.1)	35.4	(25.9)	ns		
Vitamin B <sub>1</sub>	4.88	(1.47)	4.98	(1.43)	4.90	(1.44)	ns		
Vitamin B <sub>2</sub>	25.4	(30.3)	21.1	(25.3)	26.4	(37.8)	ns		
Total dietary fiber									
g/day									

Mean (standard deviation), *p* tested by one way ANOVA, *post hoc* multiple comparison was tested by the Scheffe test. a/b: *p*-value between day workers and shift workers without midnight shift, a/c: *p*-value between day workers and shift workers with midnight shift, b/c: *p*-value between shift workers without/with midnight shift.

**Table 5.** Energy intake and energy adjusted values of nutrients of the groups of work schedule, 50–59 yr old

Nutrients	Fixed day workers <sup>a</sup>		Shift workers without midnight shift <sup>b</sup>		Shift workers with midnight shift <sup>c</sup>		p-value	Multiple comparison	
								a/b	a/c
Energy									
Total protein	2,109	(604)	2,181	(720)	2,276	(725)	0.025		0.024
% energy	11.3	(2.2)	11.5	(2.4)	11.2	(2.2)	ns		
Total carbohydrate	60.4	(8.6)	60.1	(9.1)	60.9	(8.9)	ns		
% energy	19.1	(6.1)	18.7	(6.6)	18.3	(6.3)	ns		
Total fat	4.6	(1.7)	4.5	(1.9)	4.4	(1.7)	ns		
% energy	6.5	(2.3)	6.3	(2.5)	6.2	(2.3)	ns		
Saturated fatty acid	5.1	(1.5)	5.0	(1.6)	4.9	(1.6)	ns		
% energy	186.4	(67.8)	186.9	(78.2)	174.4	(60.4)	ns		
Polyunsaturated fatty acid	2.92	(0.75)	2.89	(0.73)	2.78	(0.74)	ns		
Calcium	1,800	(542)	1,811	(584)	1,664	(505)	ns		
mg/1,000 kcal	954	(261)	943	(263)	903	(253)	ns		
Sodium	311	(171)	288	(151)	291	(169)	ns		
Potassium	0.318	(0.102)	0.317	(0.116)	0.318	(0.113)	ns		
Vitamin A	38.3	(23.5)	36.5	(27.6)	36.3	(26.8)	ns		
Vitamin B <sub>1</sub>	5.37	(1.62)	5.06	(1.38)	5.04	(1.60)	0.037		
Vitamin B <sub>2</sub>	24.1	(34.7)	25.5	(25.6)	25.0	(27.8)	ns		
Total dietary fiber									
g/day									

Mean (standard deviation), *p* tested by one way ANOVA, *post hoc* multiple comparison was tested by the Scheffe test. a/b: *p*-value between day workers and shift workers without midnight shift, a/c: *p*-value between day workers and shift workers with midnight shift, b/c: *p*-value between shift workers without/with midnight shift.

## 公表論文の要約

1) Y. Morikawa, K. Miura, S. Sasaki, K. Yoshita, S. Yoneyama, M. Sakurai, M. Ishizaki, T. Kido, Y. Naruse, Y. Suwazono, M. Higashiyama, H. Nakagawa : Evaluation of the effects of shift work on nutrient intake: a cross-sectional study, *J Occup Health*, 50:270-278, 2008.

【目的】大規模な職域集団の横断研究から、交代勤務と栄養摂取との関連を明らかにすることを目的とする。【方法】対象は日本のアルミ製品製造事業所に勤務する 20-59 歳の男性 2,254 人。自記式食事歴質問票を用いて栄養調査を行った。対象者は常日勤者、深夜勤務のない交代勤務者、深夜勤務を伴う交代勤務者の 3 群に分けられた。年齢層別に各群の栄養摂取状況を比較した。【結果】栄養摂取には、20-29 歳と 30 歳以上の間で有意な違いがあった。20-29 歳の群では、飽和脂肪酸、カルシウム、カリウム、ビタミン A、ビタミン B1 の摂取量が深夜勤務を伴う交代勤務者で最も少なかった。30 歳以上では、摂取総熱量は深夜勤務を含む交代勤務者で最も高く、常日勤者と比較して有意に高かった。また、深夜勤務を伴う交代勤務者では、穀類の摂取が最も多かった。【結論】常日勤者と深夜勤務のない交代勤務者のあいだには、栄養摂取における有意な違いは認めなかったが、深夜勤務を伴う交代勤務者では違いを認めたことから、特に深夜勤務を伴う交代勤務は栄養摂取に影響を与えることが考えられた。交代勤務の食事摂取に与える影響は、年齢層や交代勤務の種類で異なることが示された。

2) Ishizaki M, Nakagawa H, Morikawa Y, Honda R, Yamada Y, Kawakami N; The Japan Work Stress and Health Cohort Study Group. Influence of job strain on changes in body mass index and waist circumference - 6-year longitudinal study. *Scand J Work Environ Health*, 34:288-296, 2008.

【目的】仕事ストレインと体重変化、腹囲の増加の関連について検討した。【方法】ある企業の従業員のうち 30-53 歳の男性 2200 名、女性 1371 人に対して仕事のストレイン（仕事が忙しく、かつ自分で仕事がコントロールできない）の状況を 6 年間置いて 2 回測定した。ストレインが 2 回とも低かった群（グループ 1）、2 回とも高かった群（グループ 2）、その他（グループ 3）の 3 群に分けて、3 群間で肥満の指標の身体計測値の変化との関連を検討した。【結果】BMI の変化は男女ともにおいて 3 群間で有意差はなかった。ウエスト周囲径の増加はグループ 3 で最も大きく、グループ 1 と比較して有意に大きかった。ウエスト周囲径の変化率の上位 25% となるオッズ比は、グループ 1 と比較し、グループ 2 で男性 1.13、女性 1.27、グループ 3 で男性 1.39、女性 1.78 と有意に増加した。【結論】高ストレス群で



循環器疾患増加がみられるのは、ウエスト周囲径増加に伴う代謝異常が関連しているのかもしれない。

3) 櫻井勝, 三浦克之, 中村幸志, 石崎昌夫, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 中年期日本人男性における腹部肥満の有無別に見た代謝異常集積と脳心血管疾患発症との関連. 日循予防誌 44:1-9, 2009.

【目的】働き盛りの日本人男性における腹部肥満の有無別に見た代謝異常集積と脳心血管疾患発症との関連を検討した. 【方法】北陸の某製造業事業所において, 35歳から60歳(平均45.5歳)の男性2,903名を11年間追跡し, 新規脳心血管疾患(CVD)発症を観察した。

【結果】11年間で82名のCVD新規発症を観察した. 日本内科学会の基準によるメタボリックシンドロームを252名(8.7%)に認めた. CVD発症率(対1,000人年)は, メタボリックシンドロームなし群で2.49, メタボリックシンドローム群で6.55であり, メタボリックシンドローム群における年齢, 喫煙, 飲酒, 運動習慣で調整したCVD発症ハザード比(95%信頼区間)は2.26(1.30-3.93)と上昇していた. 腹部肥満なし・代謝異常なし群と比較し, 腹部肥満なし・代謝異常集積群, および腹部肥満あり・代謝異常集積群のCVD発症ハザード比は, それぞれ3.82(1.77-8.24), 4.81(2.25-10.3)と, ともに有意に上昇していた. メタボリックシンドローム群のCVDの集団寄与危険割合は24.9%に対し, 非肥満者におけるCVDの集団寄与危険割合の合計は47.8%に達した. 【結論】代謝異常集積者では, 腹部肥満の有無にかかわらずCVD発症リスクは高く, 非肥満者でも同様のリスク管理が必要と考えられる

## 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 山田美智子 放射線影響研究所臨床研究部 副部長  
研究協力者 笠置文善 放射線影響研究所疫学部 副部長

### A. 研究目的

脳卒中や心疾患等の動脈硬化性疾患の対策には高血圧対策が重要である。約40年に亘って継続された調査で高血圧に関連する要因を明らかにすることを目的として、「高血圧発症を予知するベースライン時の要因」ならびに「高血圧の経年的変化に関連する要因」について検討した。動脈硬化性疾患と炎症に関する論文報告が近年増加していることから、「高血圧発症を予知するベースライン時の要因」においては白血球数を炎症の指標として白血球ならびその分画と高血圧発症の関係に重点をおいた検討も行った。

### B. 研究対象と方法

放射線影響研究所(放影研)の成人健康調査は原爆被爆者とその対照からなるコホート調査集団について、疾病の発症や測定値等の情報を収集するため、2年毎の包括的な健康診断を1958年から現在まで継続して実施している。健診には問診、身体計測(身長、体重)、血圧測定、血液一般検査、総コレステロール測定、診断を含む。各健診周期における受診率は初期には約90%、40年以上経過した2000年以降は約65%である。血圧はトレーニングを受けた看護師により、安静・座位で水銀血圧計を用いて測定された。「高血圧発症を予知するベースライン時の要

因」の解析では血圧高値が確認された(異なる時期に2回以上の血圧高値)あるいは高血圧治療が開始されていた健診日とそれ以前の高血圧と診断されていない最終健診日の中間点を高血圧発症日とした。喫煙習慣、飲酒習慣、閉経に関する情報は問診票調査で得られた。

### 解析対象と方法の詳細

「高血圧発症を予知するベースライン時の要因」：1965年の健診サイクルで高血圧の既往がなく、白血球数が3,000-10,000の9,838人(男性3,356人、女性6,027人)を2004年まで追跡した。ベースライン時の要因(喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、総コレステロール、閉経)に対する高血圧症発症の相対リスクをCox比例ハザードモデルにより求めた。白血球総数ならびに白血球分画と高血圧発症の解析ではベースライン時の値を共変量として扱った解析に加えて、時間依存性の共変量として扱った解析も行った。

「高血圧の経年的変化に関連する要因」：1958年-1986年間に受診し、性、出生年月日、身長、体重、喫煙習慣の情報に欠損のない、9,411人(男性3,362人、女性6,049人)を解析対象とした。解析方法は縦断的連続測定データのためのLairdおよびWareの線形混合影響モデルによる。



### C. 研究結果

#### 「高血圧発症を予知するベースライン時の要因」

調査対象者のベースライン時平均年齢は男性 45.0 歳、女性 44.4 歳であった。BMI の平均値は男女共に 22kg/m<sup>2</sup> 以下、糖尿病の有病率は男性 5.3%、女性 2.3%であった。男性の喫煙率と飲酒率は高く、喫煙・飲酒習慣の男女差は著しかった（表

1）。Cox 比例ハザードモデルを用いて高血圧発症の相対リスクを求めた（表 2）。男女共に年齢、飲酒、肥満で高血圧発症が有意に増加した。喫煙との有意な関係は認められなかったが、ベースライン時の高血圧症例には喫煙者が多かった。また閉経年齢の若い女性では相対リスクが高かった。

表 1. ベースライン時の特徴

	Men	Women
No. of subjects	3,356	6,027
Age	45.0 (14.1)	44.4 (12.5)
BMI	20.7 (2.9)	21.5 (3.7)
SBP	120 (15)	116 (16)
DBP	76 (10)	73 (10)
T-cholesterol (mmol/L)	4.3 (1.6)	4.3 (1.9)
DM (%)	5.3	2.3
Current smoker	76.0	13.6
Former smoker	9.9	1.6
Current drinker	70.0	14.3
Menopause (%)		29.8
White blood cell (mm <sup>3</sup> )	6700 (1700)	6000 (1600)
Neutrophil (mm <sup>3</sup> )	3800 (1300)	3500 (1300)

表 2. 多変量調整モデルにおける高血圧の相対リスク

	Men			Women		
	RR	95%CI	p-value	RR	95%CI	p-value
Age	1.04	1.03 – 1.04	<0.001	1.05	1.05 – 1.06	<0.001
Ever smoker	1.02	0.84 – 1.23	0.86	1.04	0.93 – 1.17	0.46
Ever drinker	1.31	1.14 – 1.51	<0.001	1.14	1.01 – 1.30	0.037
DM history	1.00	0.74 – 1.36	0.99	1.17	0.84 – 1.62	0.36
BMI (1kg/m <sup>2</sup> )	1.11	1.08 – 1.13	<0.001	1.09	1.07 – 1.11	<0.001
Total cholesterol (10mg/dl)	1.02	0.95 – 1.08	<0.65	1.02	0.98 – 1.07	0.31
Menopause age				0.97	0.96 – 0.99	<0.001

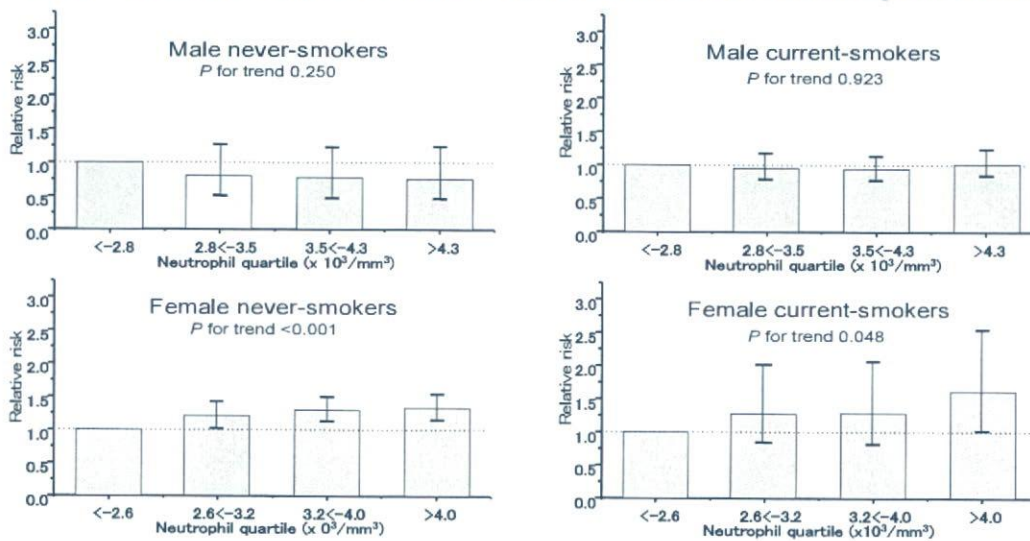
ベースライン時の白血球数ならびに各分画を 4 分位に分け、高血圧発症の相対リ

スクを求めた結果、女性では喫煙、非喫煙群共に白血球増加と高血圧発症との間

に有意な関連が見られた。女性の高血圧発症における白血球の影響には好中球が寄与しており(図1)、その他の分画では高血圧発症との関連は認められなかった。好中球数4分位の最下位を1とした場合の女性の各位での相対リスクは第2位から最上位に対し、各々1.18、1.28、1.22であり、トレンド検定は $P<0.001$ と有意であった。男性ではベースライン時の白

血球数ならびに分画は高血圧発症を予知できなかったが、時間依存性共変数を用いた解析では白血球は高血圧発症と有意に関連していた(表3)。日本人、特に女性において白血球数増加は高血圧発症を予知し、好中球が高血圧発症リスクの増加に最も寄与していた。

図1. Risk of Hypertension by Quartiles of Neutrophil Count



•Tatsukawa Y, et al. Hypertens Res 31:1391-1397, 2008

表3. Relative Risk (RR) in Fixed and Time-varying Covariate Cox Regression Models

Regression model	RR (95% CI) for 10 <sup>3</sup> WBC increment	P value
Men		
Fixed covariate	1.02 (0.99 – 1.05)	0.22
Time-varying covariate	1.10 (1.07 – 1.13)	<0.001
Women		
Fixed covariate	1.04 (1.01 – 1.06)	0.002
Time-varying covariate	1.05 (1.03 – 1.07)	<0.001



「高血圧の経年的変化に関連する要因」  
 SBP は年齢 30-80 歳で線形に上昇した。  
 DBP は約 65 歳をピークとする変動を示した。  
 出生コホートの影響は DBP で強く、

若い出生コホートでは DBP 値が高かった。  
 男女共に喫煙の影響が認められた(図 2, 3)。

図2. Predicted SBP Trend by Birth Cohort  
 Smokers and Nonsmokers

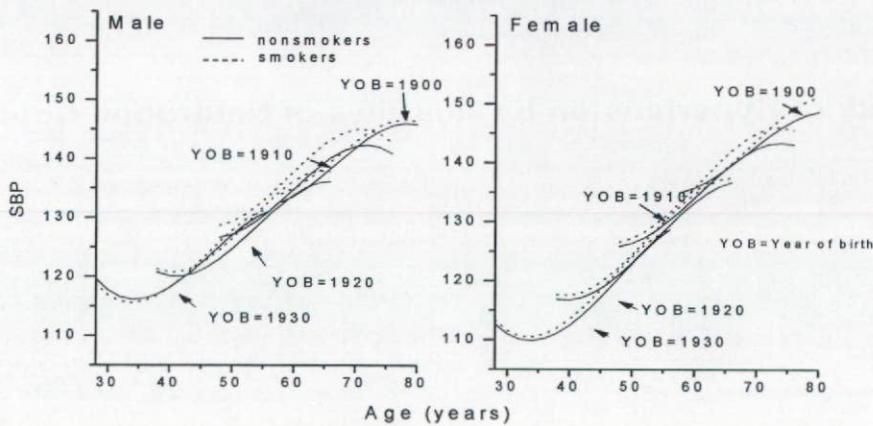
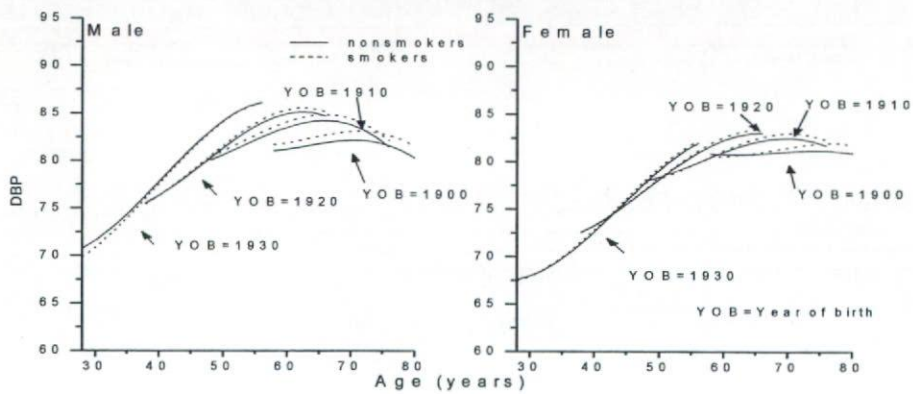


図3. Predicted DBP Trend by Birth Cohort  
 Smokers and Nonsmokers



D. 結論

高血圧発症ならびに血圧高値への喫煙、  
 飲酒、肥満、炎症の関与が示唆された。

これらの要因を考慮して生活習慣指導を  
 行うことにより、高血圧の予防効果が期  
 待できる。

## 2008 年度の研究成果

### (公表論文)

日本人集団において白血球数、特に好中球数は高血圧の発症を予知する

立川佳美, Wan-Ling Hsu, 山田美智子, John B Cologne, 鈴木元, 山本秀也, 山根公則, 赤星正純, 藤原佐枝子, 河野修興

Yoshimi Tatsukawa, Wan-Ling Hsu, Michiko Yamada, John B. Cologne, Gen Suzuki, Hideya Yamamoto, Kiminori Yamane, Masazumi Akahoshi, Saeko Fujiwara, and Nobuoki Kono

White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population. *Hypertens Res* 31: 1391-1397, 2008.

### 要約

白血球高値が高血圧のリスク因子の一つであることはいくつかの研究で示されているが、白血球数と高血圧発症との関係は日本人においては明らかでなく、また白血球分画の高血圧発症への影響は不明である。本研究の目的は、白血球数およびその分画が日本人において高血圧の発症を予知するかどうかを検証することである。高血圧の既往がなく、正常範囲内 ( $3,000-10,000/\text{mm}^3$ ) の白血球を有していた 9,833 人を 1965 年から 2004 年まで追跡し、その内 4606 人が新たに高血圧を発症した。解析には時間に依存しない共変数 (ベースライン時の変数) あるいは時間依存性の共変数 (追跡期間中の変動を考慮) による Cox 比例ハザードモデルを用い、年齢、BMI、喫煙状況、飲酒状況、総コレステロール値、身体活動度、ベースライン時血圧、放射線線量 (集団は原爆被爆者とその対照で構成されている) で調整した。女性ではいずれの解析でも白血球増加と高血圧発症との間に有意な関連が見られた。男性では時間依存性共変数を用いた解析でのみ、白血球は高血圧発症と有意に関連していた。好中球数 4 分位の最下位を 1 とした場合の女性の各位での相対リスクは第 2 位から最上位に対し、各々 1.18、1.28、1.22 であり、トレンド検定は  $P < 0.001$  と有意であった。日本人、特に女性において白血球数増加は高血圧発症を予知し、好中球が高血圧発症リスクの増加に最も寄与していた。