

Table 3. Hazard ratios (HRs) and 95% CI for CVD mortality according GGTP level quartile in men

Men		Quartile of GGTP				P trend	1 log SD
		Q1 (low)	Q2	Q3	Q4 (high)		
Quartile range (IU/L)		1-16	17-24	25-40	41-837		
No. at risk		4123	4074	3841	3949		
person-year		35696.93	34752.36	32486.58	33605.82		
Stroke							
No. of mortality		39	40	31	36		
Mortality rate/1000 person-yea		0.11	0.12	0.1	0.11		
Age adjusted HR		1.00	1.22 (0.78-1.90)	1.18 (0.74-1.91)	1.62 (1.02-2.58)	0.047	1.28 (1.10-1.50)
Multivariable HR*		1.00	1.22 (0.77-1.94)	1.21 (0.72-2.02)	1.70 (0.99-2.91)	0.059	1.36 (1.13-1.65)
Ischamic stroke							
No. of mortality		21	22	20	20		
Mortality rate/1000 person-yea		0.06	0.06	0.06	0.06		
Age adjusted HR		1.00	1.33 (0.73-2.42)	1.62 (0.87-3.01)	2.02 (1.09-3.77)	0.028	1.37 (1.11-1.69)
Multivariable HR*		1.00	1.41 (0.75-2.65)	1.78 (0.91-3.51)	2.26 (1.08-4.70)	0.042	1.46 (1.13-1.87)
Hemorrhagic stroke							
No. of mortality		15	15	11	14		
Mortality rate/1000 person-yea		0.04	0.04	0.03	0.04		
Age adjusted HR		1.00	1.10 (0.54-2.25)	0.94 (0.43-2.06)	1.31 (0.63-2.75)	0.481	1.26 (0.97-1.62)
Multivariable HR*		1.00	1.00 (0.48-2.09)	0.87 (0.38-1.99)	1.27 (0.54-2.98)	0.501	1.33 (0.98-1.80)
CHD							
No. of mortality		28	29	24	20		
Mortality rate/1000 person-yea		0.08	0.08	0.07	0.06		
Age adjusted HR		1.00	1.23 (0.73-2.08)	1.23 (0.71-2.14)	1.20 (0.67-2.15)	0.663	1.06 (0.86-1.30)
Multivariable HR*		1.00	1.26 (0.73-2.17)	1.19 (0.65-2.17)	1.07 (0.54-2.10)	0.900	1.00 (0.78-1.27)
Other CVD							
No. of mortality		30	36	30	18		
Mortality rate/1000 person-yea		0.08	0.1	0.09	0.05		
Age adjusted HR		1.00	1.39 (0.85-2.26)	1.44 (0.86-2.39)	1.01 (0.56-1.82)	0.775	1.02 (0.84-1.24)
Multivariable HR*		1.00	1.56 (0.94-2.59)	1.66 (0.95-2.89)	1.22 (0.62-2.39)	0.929	1.09 (0.87-1.37)
Total CVD							
No. of mortality		97	105	85	74		
Mortality rate/1000 person-yea		0.27	0.3	0.26	0.22		
Age adjusted HR		1.00	1.28 (0.97-1.68)	1.28 (0.95-1.71)	1.30 (0.96-1.77)	0.183	1.14 (1.02-1.26)
Multivariable HR*		1.00	1.34 (1.00-1.78)	1.34 (0.97-1.84)	1.37 (0.96-1.96)	0.230	1.17 (1.03-1.33)

Multivariable HR: adjusted further for age, body mass index, smoking, alcohol intake, serum total cholesterol, serum triglycerides, AST, ALT, systolic

Table 4. Hazard ratios (HRs) and 95% CI for CVD mortality according GGTP level quartile in women

Women		Quartile of GGTP				P trend	1 log SD
		Q1 (low)	Q2	Q3	Q4 (high)		
Quartile range (IU/L)		1-9	10-13	14-18	19-435		
No. at risk		5466	7785	5447	6355		
person-year		49578.89	68476.51	47223.31	55106.78		
Stroke							
No. of mortality		30	45	35	58		
Mortality rate/1000 person-yea		0.06	0.07	0.07	0.11		
Age adjusted HR		1.00	0.97 (0.61-1.54)	1.01 (0.62-1.64)	1.49 (0.96-2.32)	0.020	1.29 (1.12-1.48)
Multivariable HR*		1.00	1.06 (0.65-1.73)	1.09 (0.65-1.85)	1.55 (0.92-2.59)	0.044	1.30 (1.11-1.52)
Ischamic stroke							
No. of mortality		15	14	17	24		
Mortality rate/1000 person-yea		0.03	0.02	0.04	0.04		
Age adjusted HR		1.00	0.60 (0.29-1.25)	0.98 (0.49-1.97)	1.27 (0.66-2.44)	0.114	1.23 (0.98-1.53)
Multivariable HR*		1.00	0.60 (0.28-1.30)	0.99 (0.46-2.11)	1.31 (0.61-2.81)	0.128	1.23 (0.96-1.59)
Hemorrhagic stroke							
No. of mortality		10	22	16	27		
Mortality rate/1000 person-yea		0.02	0.03	0.03	0.05		
Age adjusted HR		1.00	1.41 (0.67-2.99)	1.36 (0.62-3.01)	2.03 (0.98-4.21)	0.045	1.40 (1.16-1.71)
Multivariable HR*		1.00	1.55 (0.71-3.39)	1.49 (0.64-3.47)	2.09 (0.91-4.80)	0.102	1.40 (1.12-1.76)
CHD							
No. of mortality		7	9	14	23		
Mortality rate/1000 person-yea		0.01	0.01	0.03	0.04		
Age adjusted HR		1.00	0.83 (0.31-2.24)	1.72 (0.69-4.27)	2.54 (1.09-5.94)	0.002	1.62 (1.31-2.00)
Multivariable HR*		1.00	0.87 (0.31-2.46)	1.79 (0.67-4.81)	2.78 (1.04-7.47)	0.005	1.76 (1.36-2.28)
Other CVD							
No. of mortality		22	39	20	38		
Mortality rate/1000 person-yea		0.04	0.06	0.04	0.07		
Age adjusted HR		1.00	1.07 (0.63-1.81)	0.73 (0.40-1.35)	1.26 (0.74-2.14)	0.345	1.12 (0.94-1.34)
Multivariable HR*		1.00	1.13 (0.64-1.97)	0.75 (0.39-1.45)	1.46 (0.79-2.70)	0.167	1.19 (0.97-1.46)
Total CVD							
No. of mortality		59	93	69	119		
Mortality rate/1000 person-yea		0.12	0.14	0.15	0.22		
Age adjusted HR		1.00	1.00 (0.72-1.38)	0.98 (0.69-1.39)	1.52 (1.11-2.08)	0.007	1.28 (1.16-1.41)
Multivariable HR*		1.00	1.07 (0.76-1.51)	1.05 (0.72-1.53)	1.66 (1.15-2.39)	0.001	1.33 (1.19-1.49)

Multivariable HR: adjusted further for age, body mass index, smoking, alcohol intake, serum total cholesterol, serum triglycerides, AST, ALT, systolic

Table 5. Hazard ratios (HRs) and 95% CI for CVD mortality according GGTP level quartile in male current non-drinkers

Men		Quartiles of GGTP				P trend	1 log SD
		Q1 (low)	Q2	Q3	Q4 (high)		
	Quartile range (IU/L)	1-16	17-24	25-40	41-837		
	No. at risk	1835	1248	820	399		
	person-year	15834.45	10587.72	6932.08	3458.64		
Stroke							
	No. of mortality	17	14	6	6		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.11	0.13	0.09	0.17		
	Age adjusted HR	1.00	1.37 (0.67-2.78)	1.03 (0.40-2.62)	2.38 (0.92-6.12)	0.117	1.36 (0.97-1.91)
	Multivariable HR*	1.00	1.62 (0.75-3.49)	1.31 (0.47-3.69)	3.48 (1.17-10.29)	0.038	1.58 (1.08-2.31)
Ischamic stroke							
	No. of mortality	10	10	5	4		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.06	0.09	0.07	0.12		
	Age adjusted HR	1.00	1.81 (0.75-4.37)	1.65 (0.56-4.85)	3.52 (1.09-11.38)	0.041	1.51 (1.00-2.27)
	Multivariable HR*	1.00	2.27 (0.86-6.02)	2.07 (0.61-7.00)	5.25 (1.35-20.47)	0.025	1.70 (1.07-2.70)
Hemorrhagic stroke							
	No. of mortality	7	3	1	2		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.04	0.03	0.01	0.06		
	Age adjusted HR	1.00	0.60 (0.16-2.34)	0.31 (0.04-2.55)	1.19 (0.24-5.93)	0.996	1.15 (0.62-2.15)
	Multivariable HR*	1.00	0.65 (0.15-2.73)	0.29 (0.03-2.79)	1.42 (0.22-9.39)	0.902	1.38 (0.66-2.90)
CHD							
	No. of mortality	11	14	9	3		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.07	0.13	0.13	0.09		
	Age adjusted HR	1.00	2.18 (0.99-4.82)	2.39 (0.99-5.79)	1.93 (0.53-6.97)	0.183	1.35 (0.93-1.95)
	Multivariable HR*	1.00	1.77 (0.77-4.10)	1.84 (0.70-4.89)	1.66 (0.41-6.67)	0.462	1.19 (0.74-1.91)
Other CVD							
	No. of mortality	15	16	11	2		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.09	0.15	0.16	0.06		
	Age adjusted HR	1.00	1.81 (0.89-3.67)	2.16 (0.99-4.72)	0.97 (0.22-4.27)	0.531	1.30 (0.92-1.83)
	Multivariable HR*	1.00	2.17 (1.03-4.57)	2.80 (1.20-6.54)	1.34 (0.29-6.26)	0.299	1.50 (1.03-2.20)
Total CVD							
	No. of mortality	43	44	26	11		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.27	0.42	0.38	0.32		
	Age adjusted HR	1.00	1.73 (1.13-2.64)	1.77 (1.08-2.88)	1.79 (0.92-3.50)	0.043	1.33 (1.09-1.63)
	Multivariable HR*	1.00	1.83 (1.17-2.87)	1.97 (1.15-3.38)	2.11 (1.02-4.36)	0.036	1.42 (1.13-1.80)

Multivariable HR: adjusted further for age, body mass index, smoking, alcohol intake, serum total cholesterol, serum triglycerides, AST, ALT, systolic

Table 6. Hazard ratios (HRs) and 95% CI for CVD mortality according GGTP level quartile in female current non-drinkers

Women		Quartile of GGTP				P trend	1 log SD
		Q1 (low)	Q2	Q3	Q4 (high)		
	Quartile range (IU/L)	1-9	10-13	14-18	19-435		
	No. at risk	4504	5906	3978	4369		
	person-year	41289.51	52790.83	34890.64	38403.35		
Stroke							
	No. of mortality	23	36	25	44		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.06	0.07	0.07	0.11		
	Age adjusted HR	1.00	1.14 (0.68-1.94)	1.06 (0.60-1.87)	1.77 (1.07-2.94)	0.013	1.32 (1.13-1.55)
	Multivariable HR*	1.00	1.27 (0.73-2.21)	1.16 (0.63-2.14)	1.79 (0.99-3.22)	0.049	1.31 (1.09-1.57)
Ischamic stroke							
	No. of mortality	10	12	12	19		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.02	0.02	0.03	0.05		
	Age adjusted HR	1.00	0.89 (0.38-2.08)	1.18 (0.51-2.75)	1.83 (0.85-3.96)	0.038	1.30 (1.01-1.66)
	Multivariable HR*	1.00	1.19 (0.48-2.96)	1.75 (0.71-4.27)	1.17 (1.13-1.22)	0.104	1.24 (0.93-1.66)
Hemorrhagic stroke							
	No. of mortality	9	16	11	20		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.02	0.03	0.03	0.05		
	Age adjusted HR	1.00	1.27 (0.56-2.87)	1.16 (0.48-2.81)	1.98 (0.90-4.36)	0.064	1.40 (1.11-1.77)
	Multivariable HR*	1.00	1.42 (0.60-3.35)	1.30 (0.51-3.35)	2.10 (0.84-5.22)	0.112	1.41 (1.08-1.83)
CHD							
	No. of mortality	5	8	11	16		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.01	0.02	0.03	0.04		
	Age adjusted HR	1.00	1.15 (0.38-3.52)	2.12 (0.74-6.12)	2.89 (1.06-7.91)	0.009	1.56 (1.21-2.02)
	Multivariable HR*	1.00	1.36 (0.42-4.43)	2.61 (0.83-8.25)	3.77 (1.19-11.99)	0.008	1.72 (1.28-2.33)
Other CVD							
	No. of mortality	20	25	19	27		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.05	0.05	0.05	0.07		
	Age adjusted HR	1.00	0.85 (0.47-1.53)	0.84 (0.45-1.58)	1.17 (0.65-2.09)	0.366	1.07 (0.87-1.32)
	Multivariable HR*	1.00	0.89 (0.48-1.67)	0.90 (0.45-1.77)	1.49 (0.76-2.93)	0.104	1.17 (0.92-1.48)
Total CVD							
	No. of mortality	48	69	55	87		
	Mortality rate/1000 person-yea	0.12	0.13	0.16	0.23		
	Age adjusted HR	1.00	1.02 (0.71-1.48)	1.08 (0.73-1.59)	1.63 (1.14-2.32)	0.001	1.27 (1.13-1.42)
	Multivariable HR*	1.00	1.12 (0.76-1.66)	1.20 (0.79-1.82)	1.86 (1.23-2.80)	0.001	1.32 (1.16-1.51)

Multivariable HR: adjusted further for age, body mass index, smoking, alcohol intake, serum total cholesterol, serum triglycerides, AST, ALT, systolic

尿酸ライティンググループ報告

尿酸値と循環器疾患死亡との関連

尿酸解析グループ

章文、○磯博康（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学）

（○はグループリーダー）

目的：日本人における尿酸値と循環器死亡との関連を明らかにする。

研究対象：EPOCH-JAPAN STUDY の研究対象者の 90,528 人のうち、尿酸の情報がない方 (47,637 人)、35 歳未満または 90 歳以上の方 (7,180 人)、CVD 既往歴ある方 (3,848 人) とがん既往歴ある方 (296 人) を除外し、35 歳～89 歳の男女 36,313 人(男性 15,628 人、女性 20,685 人) を解析対象とした。

方法：性別に尿酸値を五等分位に分け、尿酸値低値群を 1 として、他の尿酸値群の多変量調整した循環器死亡のハザード比を Cox 比例ハザードモデルにより算出した。エンドポイントとして全脳卒中死亡、脳梗塞、脳出血、虚血性心疾患死亡、心不全を含むその他の循環器疾患死亡および全循環器疾患死亡を用いた。BMI（男女別 5 等分位）、喫煙（非喫煙者、過去喫煙者、現在喫煙者 1-20 本/日、21 本以上/日）、飲酒（非飲酒者、過去禁酒者、飲酒者）、総コレステロール（5 等分位）、収縮期血圧を交絡因子として調整した。

結果：男性では、尿酸値の高値群（中央値

7.3mg/dl）において、尿酸値の低値群（中央値 4.0mg/dl）に比べ、心不全を含むその他の循環器疾患の死亡リスクは

1.52 (1.05-2.22, $p=0.021$)、全循環器疾患の死亡リスクは 1.33 (1.05-1.69, $p=0.008$) でした。

女性では、尿酸値の高値群（中央値 5.7mg/dl）において、尿酸値の低値群（中央値 3.0mg/dl）に比べ、脳卒中の死亡リスクは 1.58 (1.06-2.35, $p=0.012$)、心不全を含むその他の循環器疾患の死亡リスクは

1.58 (1.07-2.35, $p=0.002$)、全循環器疾患の死亡リスクは 1.63 (1.24-2.14, $p<0.001$) でした。

結論：本研究において、尿酸値と男性の心不全を含むその他の循環器疾患の死亡リスクと全循環器疾患の死亡リスク、女性の脳卒中の死亡リスクと心不全を含むその他の循環器疾患の死亡リスク及び全循環器疾患の死亡リスクとの間に有意な正の相関することを明らかになった。

BMI ライティンググループ報告

体格指数と総死亡の関連

グループリーダー 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

研究要旨

国内 10 地域の地域コホート並びに 3 つの全国規模のコホート研究より構成される 40 歳以上 90 歳未満の男性 68,946 名、女性 113,908 名の統合データベースを用いて、Body mass index (BMI) と総死亡の関連を年齢階級別・喫煙歴別・総コレステロールレベル別に検討した。また、喫煙・低栄養・早期死亡の影響を排除するために非喫煙・コレステロール 160mg/dL 以上、観察期間 5 年以上の集団で分析を実施した。その結果、中壮年期の女性では BMI $25\text{-}26.9\text{ kg/m}^2$ であっても総死亡リスクが上昇する可能性、男性における喫煙者・女性における非喫煙者で BMI $\geq 27\text{ kg/m}^2$ 群のリスクが顕著である可能性、総コレステロールが低値の群では BMI $\geq 27\text{ kg/m}^2$ 群であっても総死亡がリスク上昇していないなどの知見を得た。さらに今回検討した喫煙・低コレステロールや早期死亡の除外により BMI $\geq 27\text{ kg/m}^2$ 群の高いリスクを明らかにすることが出来た一方、女性の BMI $< 22\text{ kg/m}^2$ 群のリスク上昇は十分に説明できなかった。

研究協力者

寶澤 篤 山形大学大学院公衆衛生学講座
栗山 進一 東北大学大学院分子疫学分野
村上 義孝 滋賀医科大学医療統計学部門
永井 雅人 東北大学大学院公衆衛生学分野
上島 弘嗣 滋賀医科大学生活習慣病予防センター

A. 研究目的

昨年度の報告で Body mass index (BMI) の 40 分割を用いて総死亡との関連を検討した結果、男性は BMI が $22\text{-}27\text{ kg/m}^2$ 、女性では $21\text{-}27\text{ kg/m}^2$ でほぼ死亡リスクが一定であり、その範囲を上下に越えた群でリスク上昇が観察された。

しかし、BMI と死亡の関連を考える上で重要になるのが年齢との交絡である。NIPPON DATA 等の分析でも低体重者や肥満者で平均年齢が高いことが報告されており、統計学的な年齢調整を実施しているとはいえ残余交絡の可能性を完全に排除することはできない。残余交絡の影響を排除するためには層別化解析が必要となる。この観点より我が国のコホート研究でも、これまでに年齢層別化を用いた分析が実施されている。これらのコホートはいずれ数万人規模の大規模コホート研究であるが、それでもサンプルサイズの関係からいづれも年齢群は若年層と高齢層の 2 群に分けた分析のみを実施している(1,2)。

また、しばしば問題になる低体重と死亡リ

スクの関連を考える上では低コレステロールを指標とする低栄養または喫煙状態の影響も考えられる。さらには調査票では聴取しなかった既往歴や潜在的ながん等の消耗性疾患の関与も考える。

本研究は大規模コホート研究のメタアナリシスであり、男性約7万人、女性約12万人という大規模サンプルを用い得るという利点を生かし、年齢階級・喫煙歴・総コレステロール値レベル別のBMIと死亡率の関連を分析した。また、喫煙・低栄養・消耗性疾患の影響を排除するために非喫煙・コレステロール正常者に絞るかつ5年以内の死亡を除外した分析も実施した。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

①総死亡統合データベース

本研究班ではこれまでに10の地域コホートと3つの全国規模のコホート研究を統合したデータベースを作成してきた（EPOCH-JAPAN, Evidence For Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group）。統合データベースは男性70,613名、女性117,708名からなり男性10,118名、女性8,361名の総死亡が観察されている。

2) 倫理面への配慮

本研究班に関わる全ての研究は厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守した。本報告に関する全ての作業は連結不可能匿名化のもとで実施されており、対象者のプライバシー等を保護されている。

3) 本研究における解析対象者（図1）

②本研究の対象者

本検討では40歳以上90歳未満でBMI・

身長の情報に欠損のない男性68,946名、女性113,908名を分析対象とした。

4) 統計解析

BMIのカテゴリは昨年度の分析結果を参考にBMI<22kg/m²群、BMI22-24.9kg/m²群、BMI25-26.9kg/m²群、BMI≥27kg/m²群に分割した。基準群は男女ともBMI22-24.9kg/m²群とした。

総死亡リスクはコックス比例ハザードモデルを用いて推定し、調整項目としては年齢、喫煙習慣（非喫煙、過去喫煙、現在喫煙）を用いた。各コホートは層別化因子としてモデルに含めた。

また、観察開始5年以内の死亡を除外した検討も行った。

C. 研究結果

表1に年齢階級別のBMIと総死亡リスクの関連を示す。男性では少なくとも年齢層によってBMIと死亡率の関連に差があるという結果は得られなかった。これらの関連は5年以内の死亡を除外した解析でも同様であった。一方、女性ではBMI<22kg/m²群は、各年齢層ともハザード比が1を越えていた。BMI≥27kg/m²の群はほぼ全ての年齢層でBMI22-24.9kg/m²の群と比べ統計学的に有意な死亡リスク上昇を認めた。BMI25-26.9kg/m²群の死亡リスクは若年者で高く、高齢者になるほどリスクの点推定値が低下した。この傾向は観察初期5年間の早期死亡を除外することでより顕著となった。若年者ではBMI25kg/m²以上でも注意が必要であり、逆に70代以上の高齢者においてはBMI25-26.9kg/m²の範囲であればそれほど心配をする必要はない可能性が考えられる。

表2に喫煙歴・総コレステロールレベル別

表1. Body mass indexと総死亡リスクの関連(年齢階級別)

	年代	BMI	人数	死亡数	ハザード比(95%信頼区間)	ハザード比(95%信頼区間)*
男性	40代	<22	4672	147	1.04 (0.83-1.30)	1.04 (0.80-1.36)
		22-24.9	6017	173	1	1
		25-26.9	2587	63	0.85 (0.64-1.14)	0.88 (0.62-1.25)
		≥27	1606	55	1.28 (0.94-1.74)	1.43 (0.999-2.06)
	50代	<22	5531	474	1.19 (1.04-1.36)	1.17 (1.00-1.38)
		22-24.9	6825	422	1	1
		25-26.9	2948	180	1.04 (0.88-1.24)	1.12 (0.91-1.38)
		≥27	1864	113	1.08 (0.88-1.33)	1.08 (0.84-1.40)
	60代	<22	9660	1710	1.19 (1.10-1.28)	1.14 (1.04-1.25)
		22-24.9	9488	1274	1	1
		25-26.9	3775	459	0.95 (0.86-1.06)	0.88 (0.76-1.01)
		≥27	2150	269	0.97 (0.85-1.11)	0.97 (0.82-1.14)
	70代	<22	5159	1922	1.26 (1.17-1.36)	1.21 (1.10-1.33)
		22-24.9	3946	1132	1	1
		25-26.9	1380	396	1.06 (0.95-1.19)	0.98 (0.84-1.13)
		≥27	764	220	1.08 (0.93-1.24)	1.25 (1.05-1.48)
	80代	<22	329	215	1.04 (0.82-1.32)	0.85 (0.60-1.21)
		22-24.9	172	109	1	1
		25-26.9	51	26	0.96 (0.62-1.49)	0.86 (0.47-1.59)
		≥27	22	13	1.14 (0.64-2.05)	1.39 (0.62-3.11)
女性	40代	<22	11201	143	1.05 (0.83-1.33)	1.11 (0.83-1.49)
		22-24.9	10417	135	1	1
		25-26.9	3598	60	1.22 (0.90-1.65)	1.57 (1.11-2.24)
		≥27	2981	64	1.57 (1.16-2.11)	1.55 (1.07-2.25)
	50代	<22	10395	272	1.03 (0.87-1.21)	1.05 (0.86-1.29)
		22-24.9	12593	313	1	1
		25-26.9	5582	159	1.10 (0.91-1.34)	1.16 (0.92-1.46)
		≥27	4496	160	1.35 (1.12-1.64)	1.41 (1.16-1.78)
	60代	<22	11008	820	1.19 (1.08-1.31)	1.18 (1.05-1.33)
		22-24.9	13503	820	1	1
		25-26.9	6632	439	1.13 (1.01-1.27)	1.05 (0.91-1.21)
		≥27	5864	412	1.18 (1.05-1.33)	1.22 (1.06-1.41)
	70代	<22	5325	1179	1.16 (1.06-1.26)	1.17 (1.05-1.30)
		22-24.9	4975	894	1	1
		25-26.9	2464	393	0.92 (0.82-1.04)	0.89 (0.77-1.03)
		≥27	2192	410	1.12 (0.997-1.26)	1.19 (1.04-1.37)
	80代	<22	343	203	1.19 (0.93-1.51)	1.22 (0.90-1.67)
		22-24.9	195	103	1	1
		25-26.9	75	34	0.86 (0.58-1.27)	0.85 (0.51-1.41)
		≥27	69	38	1.14 (0.78-1.67)	1.45 (0.91-2.33)

*: 追跡期間5年未満の者を削除

に BMI と総死亡リスクの関連を分析した結果を示す。男性では BMI<22kg/m² の群のリスクは喫煙状態に関わらず高値であった。一方、BMI≥27kg/m² のリスク上昇は現在喫煙

者でのみ認められた。女性においても BMI<22kg/m² 群のリスク上昇は認められた。男性とは異なり、BMI≥27kg/m² のリスク上昇は非喫煙者のみで認められた。

表2. Body mass index (BMI) と総死亡リスクの関連 (喫煙歴別・総コレステロール(TC)レベル別)

	BMI	男性			女性		
		人数	死亡数	ハザード比(95%信頼区間)	人数	死亡数	ハザード比(95%信頼区間)
非喫煙	<22	4957	713	1.13 (1.01-1.26)	34666	2267	1.16 (1.09-1.23)
	22-24.9	6341	606	1	38208	2029	1
	25-26.9	2813	251	1.00 (0.87-1.16)	16745	972	1.03 (0.96-1.11)
	≥27	1716	141	1.01 (0.84-1.21)	14031	970	1.20 (1.11-1.29)
過去喫煙	<22	5303	1010	1.26 (1.15-1.38)	404	54	1.06 (0.69-1.64)
	22-24.9	6845	851	1	370	35	1
	25-26.9	3017	345	1.02 (0.90-1.15)	163	13	0.69 (0.36-1.30)
	≥27	1825	195	0.97 (0.83-1.14)	71	13	0.63 (0.33-1.20)
現在喫煙	<22	14767	2674	1.20 (1.13-1.28)	2151	233	1.23 (0.997-1.52)
	22-24.9	12946	1609	1	1745	142	1
	25-26.9	4761	505	0.97 (0.88-1.07)	783	66	1.07 (0.80-1.44)
	≥27	2775	318	1.12 (0.99-1.26)	768	65	1.04 (0.78-1.40)
TC<160 mg/dL	<22	6201	1432	1.26 (1.15-1.38)	4657	403	1.04 (0.89-1.22)
	22-24.9	4331	710	1	3754	265	1
	25-26.9	1314	211	1.06 (0.91-1.23)	1342	96	0.85 (0.67-1.07)
	≥27	666	92	0.89 (0.71-1.10)	1051	102	1.02 (0.81-1.28)
TC: 160-239 mg/dL	<22	17793	2835	1.15 (1.09-1.21)	28667	1897	1.19 (1.11-1.27)
	22-24.9	19701	2166	1	30733	1583	1
	25-26.9	8143	805	1.01 (0.93-1.09)	13367	769	1.06 (0.97-1.15)
	≥27	4880	509	1.10 (0.996-1.20)	11131	741	1.18 (1.08-1.29)
TC≥240mg/dL	<22	1357	201	1.21 (0.997-1.46)	4948	317	1.02 (0.88-1.18)
	22-24.9	2416	234	1	7196	417	1
	25-26.9	1284	108	0.93 (0.74-1.18)	3642	220	1.08 (0.91-1.27)
	≥27	860	69	1.05 (0.80-1.37)	3420	241	1.31 (1.12-1.54)

総コレステロールによる層別化では、男性ではコレステロールレベルに関わらず BMI<22kg/m² 群のリスク上昇が認められた。BMI≥27kg/m² 群のリスク上昇は総コレステロールが 160-239mg/dL 群でのみ認められた。総コレステロール 160mg/dL 未満では BMI≥27kg/m² 群のリスク上昇が認められなかった。女性では総コレステロールが 160mg/dL 以上の 2 層で BMI≥27kg/m² 群のリスク上昇が認められたが、男性同様総コレステロール 160mg/dL 未満の群では BMI≥27kg/m² 群のリスク上昇が観察されなかった。

表 3 に全体における BMI と総死亡リスクの関連と喫煙経験者・総コレステロール低値者・観察期間 5 年未満の者を除外した解析の結果を示す。

全体の結果と比べ男女ともに BMI≥27kg/m² 群の総死亡リスクは顕著に増大していた。BMI<22kg/m² 群の総死亡リスクは男性でハザード比 1.08 と全体の結果(ハザード比 1.21) と比べ総死亡リスクの点推定値が大きく減衰したが、女性ではハザード比 1.18 と依然 BMI22-24.9kg/m² 群と比べ有意なリスク上昇を示していた。

D. 考察

本年度は BMI と総死亡の関連について年齢階級別、喫煙レベル別、総コレステロール別、また喫煙者やコレステロール低値者、早期死亡を除外した解析を実施した。

これまでの我が国の検討では、松尾らが茨城県コホートの男性約 3 万人、女性約 6 万人を用いた分析をしており、男女ともに 2 次曲

表3. Body mass index (BMI) と総死亡リスクの関連 (全体及び非喫煙・TC \geq 160mg/dL・観察期間5年以上の集団)

		男性			
		BMI	人数	死亡数	ハザード比(95%信頼区間)
男性	全体	<22	25351	4468	1.21 (1.15-1.26)
		22-24.9	26448	3110	1
		25-26.9	10741	1124	1.00 (0.93-1.07)
		\geq 27	6406	670	1.04 (0.96-1.13)
	非喫煙・TC \geq 160mg/dL・観察期間5年以上	<22	3604	309	1.08 (0.92-1.27)
		22-24.9	5067	294	1
		25-26.9	2295	123	1.01 (0.82-1.24)
		\geq 27	1461	92	1.30 (1.03-1.64)
女性	全体	<22	38272	2617	1.16 (1.10-1.23)
		22-24.9	41683	2265	1
		25-26.9	18351	1085	1.03 (0.96-1.11)
		\geq 27	15602	1084	1.18 (1.10-1.27)
	非喫煙・TC \geq 160mg/dL・観察期間5年以上	<22	28835	1323	1.18 (1.09-1.28)
		22-24.9	33204	1207	1
		25-26.9	14870	585	1.05 (0.95-1.16)
		\geq 27	12533	626	1.31 (1.19-1.45)

線で推定したリスク最低を示す BMI 値が高齢群(60-79 歳群)で若年群 (40-59 歳) よりも高いと報告している (1)。永井らは宮城県の大崎国保コホートの男女各 2 万人を用いた分析を行い、男女とも肥満群のリスクは若年層 (40-64 歳) で高齢層 (65-79 歳) より高く、特に男性で顕著であると報告している。一方、やせについては一致しておらず男性では松尾らと同様、高齢層で基準群に対する死亡のハザードの点推定値が高い一方で、女性では若年層で基準群に対する死亡のハザードの点推定値が高かった (2)。

本研究では男性では年齢との明瞭な交互作用が認められなかった一方、女性の BMI25-26.9 kg/m² の総死亡リスクが若年者で高く、高齢者になるほど低下していた。全体としては BMI25-26.9 kg/m² の群のリスク上昇は認められないものの、中壮年期の女性に関しては注意が必要な可能性を示唆する知見である。近年増加傾向にある若年女性のやせであるが、少なくとも 40 代女性で明瞭なリスク上昇は観察されなかった。

喫煙による層別化の結果であるが、男女と

も喫煙歴に関わらず BMI<22kg/m² 群のリスク上昇が認められたが、BMI \geq 27kg/m² 群の総死亡リスクで傾向が異なっていた。男性は現在喫煙者で BMI \geq 27kg/m² 群の総死亡リスク増加が認められ、女性では非喫煙者で BMI \geq 27kg/m² 群の総死亡リスク増加が認められている。男女での喫煙者の特性に差がある可能性も考えられる。

総コレステロールによる層別化の結果であるが、男女とも共通して総コレステロールが 160mg/dL 未満の群では BMI \geq 27kg/m² 群の総死亡リスク増加が認められなかった。BMI が高値でもコレステロールが低い場合はリスクにならない可能性も考えられる。

最後に、やせのリスクを考える上で重要な交絡要因・因果の逆転を考え、喫煙者・低コレステロール者・早期死亡者を除外した解析を実施した。この解析により全体で解析した場合と比べ、男女とも BMI \geq 27kg/m² 群のリスクが顕著となっていた。一方、BMI<22kg/m² 群のリスクは女性では 1.18 倍と変わらず有意なリスク上昇を示していた。

従って女性では BMI<22kg/m² 群のリスク上昇が喫煙・低総コレステロール・早期死亡の影響で説明できるとは結論付けられないと考えた。今後考えるその他の交絡要因についても検討を深め、やせの死亡リスク上昇について明らかにしていく必要がある。

E. 結論

本年は昨年度の知見をもとに BMI BMI22kg/m² 未満群、BMI22-24.9kg/m² 群、BMI25-26.9kg/m² 群、BMI27kg/m² 群に分割し、様々な層別化解析を実施した。その結果、中壮年期の女性では BMI25-26.9 kg/m² であっても総死亡リスクが上昇する可能性、男性における喫煙者・女性における非喫煙者で BMI27kg/m² 群のリスクが顕著である可能性、総コレステロールが低値の群では BMI27kg/m² 群であっても総死亡がリスク上昇していないなどの知見を得た。さらに今回検討した喫煙・低コレステロールや早期死亡の除外だけでは女性のやせのリスクを十分に説明することが出来なかった。今後さらなる検討を続けて行く予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Matsuo T, et al. Age- and gender-specific BMI in terms of the lowest mortality in Japanese general population. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 2348-55.
2. Nagai M, et al. Effect of age on the association between body mass index and all-cause mortality: the Ohsaki cohort study. *J Epidemiol*. 2010; 20: 398-407.

2. JACC Study

研究分担者：磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 教授

研究分担者：玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授

研究要旨 本研究は日本人の生活習慣と循環器疾患の死亡リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。男女ともに少量～中等量の飲酒や、魚類・オメガ3系多価不飽和脂肪酸摂取、果物・野菜・大豆製品摂取頻度と循環器疾患死亡リスクの低下、女性においてカリウム摂取と虚血性心疾患・総循環器疾患の死亡リスクの低下と関連した。また、葉酸・ビタミンB6の摂取が脳卒中、虚血性心疾患、心不全の死亡リスクの低下と、飽和脂肪酸の摂取は脳出血や脳梗塞の死亡リスクの低下と関連した。一方、男女ともにナトリウム摂取が多いほど脳卒中と循環器疾患死亡リスクを増加が認められ、多量飲酒は日本人男性では脳卒中死亡、特に出血性脳卒中死亡のリスクを増加させ、女性で虚血性心疾患死亡リスクを増加させることが明らかとなった。生体内炎症マーカーである血清高感度CRPの高値が男女とも循環器疾患の死亡リスクの増加と、男性の脳卒中、虚血性心疾患循環器疾患の死亡リスクの増加と関連し、また、短時間の睡眠は女性の虚血性心疾患の死亡リスクの増加と、長時間の睡眠は男女とも脳卒中や全循環器疾患の死亡リスクの増加と関連した。

A. 研究の目的

1980年代後半、名古屋大学医学部予防医学 青木國雄教授(当時)を中心にがんの疫学研究者が集まり、日本人におけるがん発生関連要因を約12万人の一般住民からなるコホート研究により検討することを目的にJACC Studyは開始された。こその際、循環器疾患の疫学研究者もコホート研究に参画し、循環器疾患をエンドポイントとした追跡研究も行ってきた。

飲酒習慣、食習慣、栄養摂取、睡眠時間、葉酸摂取、生体内炎症などと循環器疾患リスクとの関連については未だ見解

が一致しておらず、アジアの人々を対象としたエビデンスも限られている。日本人におけるエビデンスを蓄積することが必要であることから、JACC Studyを用いて検討を行った。

B. 研究対象と方法

ベースライン調査は全国45地区に住む住民を対象に、1988年から90年の間に自記式問診票で生活習慣、既往歴などの調査を行い、回答の得られたもののうち調査時に40～79歳だった110,792名(男46,465名、女64,327名)を追跡対象とした。ベースライン時に対象者中約

3.9万人については血清を採取し、1人チューブ5本(1本あたり約300 μ l)に分注し、-80 $^{\circ}$ Cで保管した。

(倫理面への配慮)

本研究の開始当時はまだ観察型の疫学研究参加に際して説明・同意手順を経ることは稀であったが、原則として、調査票の表紙に「調査への協力をお願い」として研究の説明をし、対象者に署名を依頼した。ただし、一部の地区では、地域の代表者への説明と了解の返事をもって、研究を実施した。死亡情報は、1-2年ごとに総務省に人口動態統計資料の目的外利用申請を行い、死亡小票をベースに死亡年月日、死因を把握している。対象地区からの転出は各施設で市町村と協力して調査を進めている。全ての情報は氏名や住所など個人を容易に特定できる情報を外し、個別IDを付与して事務局に送付されるため、個人情報担当する施設内に留まる。このコホート研究全体については、2000年に名古屋大学医学部倫理審査委員会での倫理審査を受け、承認を得た。また、2003年に筑波大学、2008年に大阪大学の倫理審査委員会での倫理審査を受け、承認を得ている。

C. 研究結果と結論

1. アルコール摂取量と脳卒中及び虚血性心疾患による死亡との関連

背景と目的: これまで男性を対象としてアルコール摂取量と循環器疾患との関連に関する研究が多く報告されたが、男女別の検討を行った研究は少なく、特にアジアにおける女性アルコール摂取量と脳

卒中及び虚血性心疾患死亡との関連に関するエビデンスはほとんどなかった。今回、日本人におけるアルコール摂取量と脳卒中及び虚血性心疾患による死亡との関連を男女別に検討した。

方法と結果: 男性では、飲まない人に比べて、全脳卒中の死亡リスクは1日2合飲酒で1.4倍、3合以上で1.7倍と増加した。この全脳卒中死亡リスクの増加には、出血性脳卒中(脳内出血+くも膜下出血)死亡が大きく影響していた。また、アルコール摂取量は虚血性心疾患の死亡リスクの低下との関連が認められた。全循環器疾患の死亡リスクについては、非飲酒者に比べて、1日3合以上で1.3倍の増加が認められた。一方で、2合未満の飲酒では、全循環器疾患の死亡リスクを低下させる方向に働いていた。

女性では、飲まない人に比べて、2合以上で虚血性心疾患の死亡リスクが4.1倍に増加した。また、全脳卒中及び全循環器疾患においても、2合以上で死亡リスクが飲まない人に比べて約2倍増加する傾向があった。一方で、1合未満の飲酒では、全循環器疾患の死亡リスクを低下させる方向に働いた。

考察: 1日2合~3合以上の多量飲酒が出血性脳卒中リスクを増加させるメカニズムとしては、血圧値の上昇に加えて、血小板の血液を固める働き(血小板凝集能)を抑制することによって出血傾向になることが挙げられる。一方で、2合未満の少量~中等量のアルコール摂取が虚血性心疾患や脳梗塞などの虚血性の循環器疾患リスクを低下させるメカニズムとして

は、血小板凝集能の低下に加えて、HDL-コレステロールの増加によって血栓をできにくくしたり、動脈硬化を抑えたりすることが挙げられる。

意義：これまで日本人を対象とした疫学研究では、女性における飲酒習慣と循環器疾患との関連についての検討は限られたが、本研究により、多量飲酒は日本人男性では脳卒中死亡、特に出血性脳卒中死亡のリスクを増加させ、女性においては虚血性心疾患死亡リスクを増加させることが示された。また、少量～中等量の飲酒は男女ともに循環器疾患死亡リスクを低下させることが明らかとなった。

飲酒の循環器疾患死亡への影響の男女差については、体格やアルコール代謝能などの生物学的要因やその他の生活習慣、職業などの社会的要因が影響した可能性もある。女性の社会進出に伴い飲酒の機会も増えており、女性の多量飲酒と健康影響に関する研究について今後さらなる研究が望まれる。

本研究結果から、習慣的にアルコールを摂取する人においては、脳卒中や虚血性心疾患死亡リスクを上げないためには、日本酒換算で1日1合未満～1合程度が適正量であると考えられた。

2. 魚類・オメガ3系多価不飽和脂肪酸と循環器死亡

背景と目的：魚類はEPA（エイコサペンタエン酸）やDHA（ドコサヘキサエン酸）といったオメガ3系不飽和脂肪酸を多く含み、欧米では心臓病や脳卒中の予防に効果があることが知られている。しかし、日本人のように欧米人よりも数

倍多く魚を食べるような食習慣であっても、欧米のように心臓病の予防効果があるのかどうかについては、これまであまりわかっていなかった。そこで、魚類・オメガ3系多価不飽和脂肪酸を食べることが、日本人において心臓病や脳卒中による死亡にどれだけ影響するのかを検討した。

方法：日々の食生活について有効な回答が得られた約58000人について、1日あたりの魚類・オメガ3系多価不飽和脂肪酸摂取量を計算した。摂取量に応じて、5グループに分け、その後の16年間に循環器疾患（脳卒中、心筋梗塞、心不全など）で死亡した人の割合を比べた。

結果：1日に食べる魚類・オメガ3系多価不飽和脂肪酸が増えるにつれ、全循環器疾患による死亡は直線的に減少し、魚やオメガ3系多価不飽和脂肪酸を最も多く食べるグループの循環器疾患による死亡率は、最も少ないグループに比べ約20%低くなった。

意義：日本人はもともと魚の消費量の多い民族なので、ほとんどは魚による心臓病予防の恩恵にあずかっており、日本人の中でより魚を多く食べても、さらに心臓病を予防する効果はないのではないかと考えられた。しかし、今回の検討により、日本人であっても、魚を多く食べることでさらに循環器病を予防できる可能性が示された。特に心不全死亡を予防する効果があることが、日本人で初めて示された。

今回の結果から、特に40歳以上では、魚類を積極的に食べることで将来の心臓

病の予防に役立つ可能性が示された。ただし、妊娠中に魚を多く食べることについては、魚に含まれる水銀による胎児への影響が十分わかっていないため、現段階では推奨できない。

3. 果物、野菜、大豆製品の摂取と循環器疾患死亡との関連

背景と目的：欧米諸国やわが国のいくつかのコホート研究において、果物や野菜、豆類の摂取量が多いほど脳卒中や虚血性心疾患といった循環器疾患の予防効果が報告されている。しかし、わが国では大規模コホート研究を用いて、このような植物性食品と循環器疾患及び総死亡との関連を系統的にみたものが少ないため、今回、約13年間の追跡結果を解析した。
方法：食事について有効回答が得られた40～79歳の男女約6万人を対象として、果物、野菜、大豆製品の摂取頻度によって4グループに分け、これら植物性食品と循環器疾患死亡及び総死亡との関連を分析した。

結果：果物摂取頻度が多いほど、脳卒中、総循環器疾患、総死亡のリスクが統計学的に有意に低かった。また、野菜摂取頻度、大豆製品摂取頻度もそれぞれ摂取頻度が多いほど、総循環器疾患死亡のリスクが統計学的に有意に低かった。

意義：果物や野菜には、循環器疾患の進展に関わるLDL-コレステロールの酸化や血液凝固を抑制する作用のあるビタミンCをはじめ、血圧や血中コレステロール上昇抑制や抗血液凝固作用を有するカリウム、マグネシウム、食物繊維、葉酸に

といった栄養素が含まれている。また、大豆製品にもイソフラボンやサポニンといった、血中コレステロール値の上昇抑制作用を有する成分が含まれている。これらの成分が、循環器疾患死亡リスク減少に寄与したと考えられる。

今回の研究により、循環器疾患を予防する上で、果物、野菜、大豆製品といった植物性食品の積極的な摂取が望ましいことが、改めて確認された。

4. ナトリウム・カリウム摂取と循環器疾患死亡—JACC Studyからの検討—

背景と目的：ナトリウムはみそやしょうゆ、漬物等に多く含まれ、日本人の食生活に深く関わっている栄養素の一つである。欧米ではナトリウムを多くとることによって、脳卒中や虚血性心疾患のリスクが高くなることが報告されている。また、同様に欧米ではカリウムは多くとるほど、脳卒中のリスクが低くなると報告されている。一般に日本人は欧米人にくらべてナトリウムの摂取量が多いことがわかっている。そこで、今回、大規模コホート研究において、日本人におけるナトリウム・カリウムと循環器疾患の関連を分析した。

方法：アンケートで日々の食生活について尋ね、その結果から1日あたりのナトリウムとカリウム摂取量を求めた。その量に応じて5グループに分け、13年間に循環器疾患（脳卒中、心筋梗塞）で死亡した人の割合を比べた。

結果：ナトリウム摂取量が多いほど脳卒中及び総循環器疾患死亡リスクが統計学

的に有意に高くなる傾向が認められた。また、カリウム摂取が多いほど特に女性において虚血性心疾患・総循環器疾患死亡リスクが統計学的に有意に低くなった。

意義：ナトリウムはその多くが食塩として摂取されている。ナトリウムの過剰摂取は高血圧をもたらす、高血圧は脳卒中の主要な危険因子である。したがってナトリウムの過剰摂取もまた脳卒中の主要な危険因子となる。カリウムは日常摂取する多くの食品に含まれているが、特に野菜・果物に多い。カリウムは血圧上昇抑制や抗血液凝固作用を有している。したがって、カリウムを多くとることにより、循環器疾患の予防につながると幹がられる。

今回の研究により、日本人において、ナトリウムの摂取量を控えることが、脳卒中の予防に、カリウム摂取量を多くすることが、虚血性心疾患の予防につながることが示唆された。

5. 血清高感度C反応性蛋白と循環器疾患死亡との関連

目的：日本人における血清高感度C反応性蛋白（CRP）と脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患死亡との関連を明らかにする。

方法：血清保存を承諾した40～79歳39,242人を2003末年までの約13年間の追跡したところ、939人が全循環器疾患（脳卒中525人、虚血性心疾患209人）で死亡した。調査開始時に採取した凍結保存血清を用いて、血清高感度CRPを測定した。各群に含まれる人数がほぼ均等になるように、対照群の血清高感度CRP

値に基づいて、男性では0.18 mg/L未満、0.19-0.37、0.38-0.84、0.85 mg/L以上、女性では0.18 mg/L未満、0.19-0.40、0.41-0.92、0.93 mg/L以上の4つ群に分け、血清高感度CRP値0.18 mg/L未満の群の死亡率に対する他の血清高感度CRP値群の循環器疾患による死亡率のハザード比を算出した。

結果：血清高感度CRP高値群では脳卒中、虚血性心疾患、全循環器疾患の死亡が高く、血清高感度CRP値0.18 mg/L未満群に比べ、男性ではそれぞれ1.6倍、3.7倍、2.3倍であった。女性では全循環器疾患の死亡のみが1.7倍と有意な関連を示した。また、血清高感度CRP高値と循環器疾患のリスク増加との関連は、年齢別、性別、喫煙有無や肥満有無別に見ても変わらなかった。

結論：日本人において、血清高感度CRPの高値が循環器疾患死亡のリスク増加と関連した。

研究の意義：脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患は動脈血管内皮機能の障害を起こす動脈硬化性疾患であり、高感度CRPは組織障害や炎症により1,000倍以上に急に増加する蛋白質である。血管内の炎症が、血管内皮機能障害や血液凝固系を刺激し、これらの相互作用により血管の肥厚、硬化をもたらして動脈硬化の進展に至る。本研究は、血管内の炎症が動脈硬化の進展につながる疫学的なエビデンスを提供した。

6. 睡眠時間と循環器疾患死亡との関連

目的：生活習慣とがんや循環器疾患によ

る死亡との関係を検討し、日本人の生活習慣病を予防するための方法を明らかにする。

方法：2003年まで約14年間追跡をしたところ、4,287人が全循環器疾患（脳卒中1964人、虚血性心疾患881人）で死亡した。ベースライン時の睡眠時間を4時間未満、5、6、7、8、9、10時間以上の7群に分け、睡眠時間が7時間の群の死亡率を1として、他の睡眠時間群の循環器疾患による死亡率と比べた。

結果：睡眠時間が10時間以上の群では、7時間の睡眠に比べて、男性の全脳卒中死亡で1.7倍、脳梗塞死亡で1.6倍、全循環器疾患死亡で1.6倍と増加した。女性でも全脳卒中死亡で1.7倍、脳梗塞死亡で2.4倍、全循環器疾患死亡で1.5倍と、男性同様に死亡リスクの増加が認められた。一方、4時間以下の群では、7時間睡眠に比べて、女性で虚血性心疾患の死亡リスクが2.3倍、循環器疾患の死亡リスクは男女ともに1.5倍と、死亡リスクが増加した。

結論：短時間の睡眠は女性の虚血性心疾患の死亡リスクの増加、長時間の睡眠は男女とも脳卒中や全循環器疾患の死亡リスクの増加と関連した。

研究の意義：欧米では、長時間睡眠や短時間睡眠と循環器疾患死亡との関連がいくつか報告されている。しかし、日本人を対象に短時間及び長時間の睡眠と脳卒中及び虚血性心疾患死亡との関連を報告した研究はほとんどなかった。

短時間の睡眠が循環器疾患の死亡リス

クを増加させるメカニズムとしては、交感神経の亢進、血圧値の上昇、コルチゾール分泌や炎症反応の亢進、耐糖能異常の亢進などが考えられる。一方、長時間の睡眠については、疾患を引き起こす原因ではなく疾患の症状の一つである可能性も考え、メカニズムの解明のためにはさらなる研究が望まれる。

7. 葉酸・ビタミンBと循環器疾患死亡との関連

目的：日本人における葉酸・ビタミンBの摂取量と脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患死亡との関連を明らかにする。

方法：食生活について有効な回答が得られた約58000人について、1日あたりの葉酸・ビタミンB摂取量を計算した。その量に応じて、対象者を5グループに分け、2003年まで14年間追跡したところ、986人が脳卒中、424人が虚血性心疾患、318人が心不全で死亡した。

葉酸・ビタミンB摂取量は食物摂取頻度調査（FFQ）を用い、五訂日本食品標準成分表を用いて算出し、それぞれの摂取量を五分位（葉酸は272未満、272～351、352～430、431～535と $\geq 536\mu\text{g}/\text{日}$ 、ビタミンB₆は0.79未満、0.79～0.96、0.97～1.11、1.12～1.32と $\geq 1.33\text{mg}/\text{日}$ と、ビタミンB₁₂は4.5未満、4.5～5.9、6.0～7.6、7.7～9.8と $\geq 9.9\mu\text{g}/\text{日}$ ）に分け、葉酸・ビタミンB摂取量の低値群の死亡率に対する他酸・ビタミンB摂取量の高値群の循環器疾患による死亡率のハザード比を算出

した。

結果：摂取量が最も高いグループ（最上位群）では、最低位群に比べ、女性では虚血性心疾患死亡リスクが葉酸では43%低く、ビタミンB₆では53%低く、男性では心不全のリスクがそれぞれ50%と61%低かった。また、ビタミンB₆摂取量の最上位群は最低位群に比べ、女性の脳梗塞死亡リスクが54%低かった。しかし、ビタミンB₁₂の摂取量と虚血性心疾患死亡との間に関連は認められなかった。

結論：日本人において、葉酸・ビタミンB₆の摂取が脳梗塞、虚血性心疾患、心不全死亡のリスク低下と関連した。

研究の意義：葉酸、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂が不足すると、血液中のホモシステイン値が上昇する。血清ホモシステイン値が高くなると、血管内皮細胞機能の低下や血小板凝集能の亢進等を引き起こして動脈硬化につながると考えられる。本研究により、葉酸、ビタミンB₆の十分な摂取による動脈硬化の予防につながる可能性が示された。

8. 飽和脂肪酸の摂取量と循環器疾患死亡リスクとの関連

目的：飽和脂肪酸摂取と虚血性心疾患の関連についての検討は多いものの、脳卒中との関連明らかになってない。本研究は、日本人における飽和脂肪酸摂取量と循環器疾患との関連を明らかにすることを目的とした。

方法：2003年まで約14年間追跡をしたところ、976人が脳卒中（その中で脳出血は377人、脳梗塞は321人）、330人が虚血性心疾患、309人が心不全で死亡した。飽和脂肪酸の摂取量を5分位(<6.9, 6.9-8.4, 8.5-9.7, 9.8-11.2, ≥11.3 g/日)に分け、その最低位群を基準として、高値群の循環器疾患による死亡率を算出した。解析において、Cox比例ハザードモデルを用い、年齢、性、BMI、総エネルギー摂取量、コレステロール摂取量、飽和脂肪酸とn-3・n-6系不飽和脂肪酸摂取量、散歩・運動時間、教育レベル、喫煙と飲酒状況、糖尿病と高血圧の既往の有無を調整した。

結果：飽和脂肪酸の高摂取群では、低摂取群に比べて、脳出血死亡のリスクが52%低く、脳梗塞死亡のリスクが42%低くかった。一方、飽和脂肪酸の摂取と心疾患、心筋梗塞の死亡リスクとの間には有意な関連は認めなかった。

結論：飽和脂肪酸の摂取は脳出血と脳梗塞の死亡リスクの低下と関連した。

研究の意義：本研究により、飽和脂肪酸の摂取量が欧米諸国に比べ低くかつ脳卒中の死亡率が高い日本人集団において、脳卒中予防のために食事からの飽和脂肪酸の摂取量を低下させることの意義は少ないと判断された。

D. 論文発表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikehara S, Iso H , Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A	Alcohol Consumption and Mortality From Stroke and Coronary Heart Disease	Stroke	39	2936-2942	2008
Yamagishi K, Iso H , Date C, Fukui M, Wakai K, Kikuchi S, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A	Fish, ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids, and Mortality From Cardiovascular Diseases in a Nationwide Community-Based Cohort of Japanese Men and Women	J Am Coll Cardiol	52	988-996	2008
Umesawa M, Iso H , Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A	Relations between dietary sodium and potassium intakes and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risks.	Am J Clin Nutr	88	195-202	2008
Nagura J, Iso H , Watanabe Y, Maruyama K, Date C, Toyoshima H, Yamamoto A, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A	Fruit, vegetable and bean intake and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study	Br J Nutr	13	1-8	2009
Ikehara S, Iso H , Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A	Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC Study	Sleep	32	259-301	2009
Iso H , Cui R, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A	C-reaction protein levels and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese: the JACC Study	Atherosclerosis	207	291-297	2009
Yamagishi K, Iso H , Yatsuya H, Tanabe N, Date C, Kikuchi S, Yamamoto A, Inaba Y, Tamakoshi A .	Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study.	Am J Clin Nutr	92	759-765	2010
Cui R, Iso H , Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A	Dietary folate and vitamin b6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study	Stroke	41	1285-1289	2010

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。

3. 大迫コホート

研究分担者 今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・教授

研究要旨:

大迫（おおはさま）コホート研究は、24 時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの追跡を通じ、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

平成20-22年度の本研究期間において、家庭血圧・心拍の日間変動と予後、夜間心拍と予後、家庭血圧によるリスク層別化と予後、家庭血圧の費用対効果、家庭血圧とメタボリックシンドローム・慢性腎臓病および野菜果物摂取との関連、家庭血圧測定による脈圧・収縮期血圧の脳卒中予測能、晩の家庭血圧の脳卒中発症予測能、ウエスト周囲径と仮面高血圧、仮面高血圧・白衣高血圧の無症候性脳血管障害リスク、飲酒者の血圧日内変動、血清セレノプロテインPと脳卒中リスク、(プロ)レニン受容体遺伝子多型と24時間自由行動下血圧値、サプリメント摂取の関連要因、両親の長寿と子の成人後の家庭血圧との関連、受動喫煙暴露と家庭血圧との関連、降圧薬服用者における家庭血圧の脳卒中発症予測能、家庭血圧日間変動増大の規定因子、血清Mgと頸動脈病変、家庭高血圧発症の関連遺伝子、白衣高血圧と糖代謝異常、白衣高血圧・仮面高血圧と慢性腎臓病、腎機能障害・脈波伝播速度と無症候性脳血管障害、等の様々な要因に関する分析を行った。

研究協力者

大久保孝義 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・准教授

菊谷 昌浩 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・講師

浅山 敬 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・助教

目時 弘仁 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野・助教

A. 研究目的

非医療環境下において測定される血圧として、家庭における自己測定血圧（家庭血圧）および自由行動下血圧の二種がある。家庭血圧・自由行動下血圧はその値が外来・健（検）診時に測定されるいわゆる随時血圧値に比べすぐれた脳

変動成分が独自に脳心血管疾患リスクと関連している点においてユニークである。

我々は、「大迫研究(The Ohasama Study)」のデータを分析し、これらの基盤となる多種の血圧変動の特性、およびそれらの臨床的意義に関する知見を世界に発信してきた。日本高血圧学会(JSH)ガイドラインのみならず、1997年米国合同委員会(JNC)勧告・1999年WHO/国際高血圧学会(ISH)ガイドラインから2008年欧州高血圧/心臓病学会(ESH/ESC)高血圧ガイドラインに至る国際的ガイドライン、またいくつかの諸外国のガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研究の成果を基として提示されたことは、本邦の疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

以下に、本コホートの概要、及び本研究期間に得られた主要結果について概説する。

B. 研究方法

大迫町（現・花巻市大迫町）は盛岡の南 30km に位置し、果樹栽培を主体とした兼業農家で成り立つ、東北地方の典型的な一農村であり、行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の 4 地区に分かれている。

大迫町の医療機関としては岩手県立大迫病院（現・大迫地域診療センター）が多くの一次及び二次医療を担当し、三次医療は盛岡市・花巻市の医療機関が担当している。

本研究の開始時（1986 年）、大迫町の人口は約 9300 人であったが、若年者の流出、出生の減少、高齢者の死亡により、人口は約 7000 人に減少している。

大迫町では、1988-1995 年（第 1 期）、1997-2000 年（第 2 期）、2001-2004 年（第 3 期）、2005 年-2008 年（第 4 期）、2009 年（第 5 期）の 5 期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。

大迫町は平成 18 年 1 月 1 日に花巻市と合併したが、本事業については、合併後の新花巻市においても「健康づくりフロンティア事業」として継続されている。

(1) 血圧測定

家庭血圧測定は 8 歳以上の全ての人口構成員を対象に、24 時間自由行動下血圧は 20 歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第 1 期 4236 名、第 2 期 2595 名、第 3 期 2381 名、第 4 期 1493 名、第 5 期（継続中）676 名が家庭血圧測定事業に、20 歳以上の対象者中第 1 期 2035 名が、24 時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による 24 時間自由行動下血圧、家庭血圧測定の意義と実際の測定のための講習会を開催した。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行っ

た。その後各世帯に一台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。家庭血圧は朝、起床後、1 日 1 回、排尿後、朝食前に、座位で 2 分間の安静後に測定し、この一定の測定条件を遵守するよう指導を行い、毎年 1 ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。家庭血圧値または 24 時間自由行動下血圧の平均が 135/80mmHg の者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。以上の過程を通じ、1988 年より現在にいたるまで同町民に家庭血圧測定を普及させてきた。

(2) 高齢者頭部 MRI 検診事業

家庭血圧測定事業に参加した 55 歳以上の住民に対し、頭部 MRI 撮影を施行した。第 1 期 446 名、第 2 期 638 名、第 3 期 552 名、第 4 期 524 名、第 5 期（継続中）254 名が、頭部 MRI 測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頸動脈超音波検査、脈波伝播速度、Augmentation Index、指尖容積脈波、24 時間ホルター心電図、腹囲、認知機能検査（ミニメンタルテスト・反応時間）、および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター（クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポプロテイン(a)、血漿レニン活性、高感度 CRP）・遺伝要因、等の測定も実施している。

(3) 糖尿病検診

近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第 2 期より家庭血圧測定事業に参加した 35 歳以上の住民に対し、75g 経口糖負荷試験(OGTT)による糖尿病検診を開始している。第 2 期 592 名、第 3 期 307 名、第 4 期 277 名、第 5 期（継続中）174 名が、これまで本事業に参加し測定を行っている。

(4) 生活習慣調査

第 2 期に 35 歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を実施し、4268 名より有効回答を得ている。

(5) 追跡調査

生命予後および脳卒中発症状況等に関する長期的な追跡調査を継続している。