

## (10) 飲酒、 $\gamma$ -GTP と循環器病の発症

Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y, Okamura T. Association with Serum Gamma-glutamyltransferase Levels and Alcohol Consumption on Stroke and Coronary Artery Disease: the Suita Study. *Stroke*, in press

少量から中等量の飲酒は循環器疾患を予防するが、血清 $\gamma$ -GTP高値は循環器疾患の危険因子である。しかし、少量から中等量の飲酒による循環器疾患予防作用が $\gamma$ -GTP値の高低によらず認められるかは、国内外において検討されていない。循環器疾患の既往がない2,336人の吹田市住民男性（禁酒者は除く）を対象に、コホート研究を行った（平均追跡期間：12.5年）。対象者はベースライン調査で飲酒に関する問診票に回答し、その回答により非飲酒群（飲酒したことがない）、少量飲酒群（日本酒換算で1合未満/日）、中等量飲酒群（1合以上2合未満/日）、多量飲酒群（2合以上/日）の4群に分類された。また全ての対象者をベースライン調査における血清 $\gamma$ -GTP値の中央値（32IU/L）により $\gamma$ -GTP高値群（ $\gamma$ -GTP>32IU/L）及び低値群（ $\gamma$ -GTP≤32IU/L）に分けた。 $\gamma$ -GTP高値群・低値群のそれぞれで、非飲酒群に対する各現在飲酒群の全脳卒中、虚血性脳卒中、冠動脈疾患発症に対する多重調整ハザード比をCox比例ハザードモデルにより算出した。調整変数は年齢、BMI、HDLコレステロール、中性脂肪（自然対数値）、高血圧・糖尿病・高コレステロール血症の有無、現在喫煙の有無を用いた。全ての現在飲酒群（少量、中等量、多量飲酒群）において、全脳卒中及び虚血性脳卒中の非飲酒群に対する多重調整ハザード比は、 $\gamma$ -GTP高値群で高く、 $\gamma$ -GTP低値群では低かった。冠動脈疾患に対するハザード比は、 $\gamma$ -GTP値によらず全ての現在飲酒群において低かった。 $\gamma$ -GTPが高い者では、飲酒量に関わらず飲酒が虚血性脳卒中の危険因子である可能性が示された。飲酒者では、虚血性脳卒中のリスクをはかる上で $\gamma$ -GTPの測定が重要である可能性がある。

## (11) 脳卒中の生涯罹患リスク

Turin TC, Kokubo Y, Murakami Y, Higashiyama A, Rumana N, Watanabe M, Okamura T. Lifetime risk of stroke in Japan. *Stroke* 41: 1552-4, 2010.

ヒトが生存期間中にどれだけの確率で一定の疾患を発症するかを明らかにすることによって、外来診療や保健指導時の動機づけとして「日本国民の○人に○人は○○病にかかる危険性がある」という形で伝えることは有用である。一般的には日本人の死亡統計を用いて、例えば「日本人の3人に1人はがんで死亡する」という言い方がよく使われる。しかしながら治療法の進歩とともに発症率と死亡率がかい離しつつあり、生涯罹患リスクは発症をエンドポイントとしたコホート研究で算出しすべきである。しかしながら日本人の循環器病の生涯リスクについての検討はほとんどなく、吹田研究のデータを用いて脳卒中の生涯リスクの算出を行った。今回の計算では総死亡が与える競合リスクを考慮した。観察期間中に別の死因で亡くなった場合、それ以降は脳卒中を発症しないためこれは統計学的には Competing Risk として働く。すなわちその分だけ母集団が少なくなるので、同じ発症率であれば罹患数が少なくなり、その分、生涯罹患リスクは低くなる。本研究では吹田コホートから性、年齢別の10、20、30、40年後および脳卒中生涯罹患リスク(%)を求めた。競合リスクを考慮した場合の45歳男性の脳卒中生涯罹患リスクは18.93%、45歳女性では20.18%であり、男女ともほぼ5人に1人の割合で脳卒中に罹る危険性があることがわかった(競合リスクを考慮しないとそれぞれ27.93%と24.67%となる)。これは年齢とともに低くなり、75歳では男性11.02%、女性15.75%であった(競合リスクを考慮しないとそれぞれ19.14%と20.05%となる)。脳卒中の病型別で最も生涯罹患率が高いのは脳梗塞であり、45歳男性で14.95%、45歳女性では15.60%であった。

## 5. 北海道における疫学研究

### 日本人における代謝因子、特に Retinol-binding protein4 (RBP4)と血圧の関係について

Associations of metabolic factors, especially serum retinol-binding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese—the Tanno and Sobetsu study

Endocrine Journal 57 巻9号

#### 【研究目的】

Retinol-binding protein4 (RBP4)は glucose transporter 4 (GLUT4)を欠損、もしくは過剰発現させたマウスにおいてインスリン感受性を規定する物質を同定する過程で近年発見された新しいアディポサイトカインである。ヒトにおける最初の報告では RBP4 はインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームと強い関連を示した。今回、日本人の地域一般住民を対象として収縮期血圧とインスリン抵抗性の指標である homeostasis model of insulin resistance (HOMA-R)、炎症の指標である high sensitivity c-reactive protein (hs-CRP)、アディポネクチン、そして RBP4 の関係について検討を行った。

#### 【方法】

北海道端野町・壮瞥町住民健診受診者 718 名のうち、高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療者を除外した男性 153 名 (59.0±13.9 歳)、女性 224 名 (57.0±13.8 歳) を対象とし、身長、体重、血圧値を測定し、早朝空腹時採血を行った。Serum RBP4 は ELISA キット (ドイツ・Immundiagnostik AG 社製) を使用し測定を行った。

#### 【成績】

血清 RBP4 値は男性が女性よりも有意に高値であった。(男性 33.4±14.6mg/L、女性 29.8±14.8mg/L) 収縮期血圧と RBP4 を含めた代謝因子の関連については、男性では収縮期血圧は HOMA-R、hs-CRP、アディポネクチン、RBP4 とそれぞれ有意な関連を認めなかった。女性では収縮期血圧は HOMA-R ( $r=0.21$ ,  $p=0.002$ )、hs-CRP ( $r=0.15$ ,  $p=0.038$ )、RBP4 ( $r=0.25$ ,  $p<0.0001$ ) と正の相関を認めた。RBP4 と他の変数の関連については、男性では RBP4 は TC ( $r=0.20$ ,  $p=0.011$ )、TG ( $r=0.19$ ,  $p=0.017$ )、HDL-c ( $r=0.22$ ,  $p=0.006$ ) と有意な正の関連を認めた。女性では RBP4 は年齢 ( $r=0.17$ ,  $p=0.01$ )、収縮期血圧 ( $r=0.27$ ,  $p<0.0001$ )、拡張期血圧 ( $r=0.21$ ,  $p=0.002$ )、TC ( $r=0.33$ ,  $p<0.0001$ )、HDL-c ( $r=0.20$ ,  $p=0.003$ )、アディポネクチン ( $r=0.15$ ,  $p=0.027$ ) と有意な正の関連を認め、eGFR ( $r=-0.25$ ,  $p<0.0001$ ) と有意な負の関連を認めた。

#### 【考察】

本研究は HOMA-R、hs-CRP に加えて、新しいアディポサイトカインである RBP4 が女性において収縮期血圧と有意な関連を示すことを示した。日本人の地域一般住民を対象とした断面研究で RBP4 と血圧上昇を検討した報告は少なく、本研究の意義は大きいと考えられる。

## 6. 岩手県北地域コホート研究における追跡と死亡および脳卒中罹患状況について

### (1) 日本人の一般集団における性別に層化した BNP (B-type natriuretic peptide) 値と将来の心不全発症および死亡について

Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Takahashi T, Sakuma M, Kawamura K, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Makita S, Okayama A, On behalf of the Iwate KENCO study groups. Gender-specific risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide for future onset of congestive heart failure and mortality in the general population. *Int J Cardiol.* 2010 Aug 20;143(2):124-9.

#### 背景

血漿 BNP の上昇は、将来の心不全を含む心血管イベントおよび死亡のリスクであることが示唆される。BNP の中央値は一般集団で男性よりも女性で高いことが報告されているが、女性の心不全や死亡率は低い。しかし、性別に BNP が将来の心不全や死亡に及ぼす影響をみた研究はない。

#### 方法

一般集団の 13,466 名（男 4,527 名、女 8,939 名、中央値 64 歳）について BNP を含むベースラインデータを収集した。BNP の新規の心不全および死亡の予測能について多変量 Cox 回帰を用いて求めた。

#### 結果

平均追跡期間は 2.9 年。BNP の 75 パーセンタイル値以上では、心房細動を含む古典的な心血管リスク因子を調整したハザード比は男 13.4 (95%CI 4.1-43.6,  $p < 0.001$ )、女 8.5 (2.9-25.3,  $p < 0.001$ ) であった。同様に log BNP では 1 標準偏差上昇毎のハザード比は男 8.8 (3.9-20.1,  $p < 0.001$ )、女 6.7 (2.9-15.3,  $p < 0.001$ ) であった。ROC 曲線下の面積は CHF 発症に対して男 0.853、女 0.838 と有意であった。また、BNP の上昇は男において 75 パーセンタイル値以上でハザード比 1.8 (1.2-2.8,  $p = 0.005$ )、1 標準偏差上昇毎で 1.4 (1.0-1.8,  $p = 0.024$ ) であったが、このような関係は女ではみられなかった。

#### まとめ

BNP の測定は、将来の CHF の発症を強く予測する情報となるとともに、男では全死亡についても予測する。

## (2) 地域集団の慢性腎疾患患者における血漿 BNP 値と心血管イベントについて

Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Itai K, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Yoshida Y, Kawamura K, Makita S and Okayama A. Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population. *Circ J.* 2010 Mar 25;74(4):792-7.

### 背景

血漿 BNP 値は腎の機能不全と交絡する。地域コホート集団のうち、腎機能低下者においても BNP が心血管イベント発症のバイオマーカーとして有用かどうかを検討した。

### 方法と結果

地域住民を対象に、血漿 BNP、血清クレアチニンと尿中蛋白を含むベースラインデータを収集した。推定腎糸球体濾過率 (eGFR) を求めて、eGFR が 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満または蛋白尿ありを慢性腎疾患・定義 1 (CKD-1)、eGFR が 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満を慢性腎疾患・定義 2 (CKD-2) とした。心血管疾患の発症を前向きに調査した。コホート集団を追跡し、CKD-1 の集団では 5,275 観察人年、CKD-2 の集団では 4,350 観察人年を得た。心血管イベントの無発症率は BNP の四分位で最も高い群で 2 つの定義それぞれで最も低い群に比べて高かった ( $p < 0.001$ )。心血管疾患の古典的な危険因子および心房細動の有無で調整した多変量 Cox 回帰では、心血管イベントの相対危険は BNP の四分位の最も高い群で最も低い群に比べて CKD-1 で 3.51 ( $p < 0.01$ )、CKD-2 で 4.67 ( $p < 0.01$ ) と有意に高かった。

### まとめ

血漿 BNP 値は一般集団のなかの慢性腎疾患患者においても心血管イベント発症の予測に有用な情報となる。

### (3) 大規模な地域集団における直接測定法と Friedewald の式による LDL コレステロール値の比較

Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Nakamura M, Ogawa A, Kawamura K and Okayama A. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. Clin Chim Acta. 2010 Nov 11;411(21-22):1774-80.

#### 背景

大規模な地域集団において直接測定法による LDL コレステロール値と Friedewald の式による値を比較した。

#### 方法

40 歳から 79 歳までで健常と思われる者のうち、中性脂肪値が 4.52mmol/L 未満の者 21,194 人を対象とした。LDL コレステロール値は enzymatic homogeneous assay により測定した (LDL-C(D))。また、Friedewald の式を用いて推定した (LDL-C(F))。対応のある t 検定、Pearson の相関係数および線形回帰分析を用いて National Cholesterol Education Program (NCEP) の分類との一致度をみた。

#### 結果

空腹時 (n=3,270) および随時 (n=17,924) の検体とともに LDL-C (D) と LDL-C (F) はそれぞれ  $r=0.971$ 、 $0.955$  と強く相関していた。NCEP 分類との一致度は空腹時 84.8%、随時 80.1%であった。しかし 2 測定法の間には中性脂肪が 1.69mmol/L 超において、特に随時の検体でバイアスが認められた。

#### まとめ

直接法による LDL コレステロール値は Friedewald の式によるものよりも随時の検体でばらつきが少なく、疫学研究においては空腹時、随時の双方で直接法による測定値が有用であるものと思われた。

## 7. 大崎国民健康保険加入者コホート研究及び大崎コホート 2006

### (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。

## (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% とどちらも大きくなかった。

### 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。



### (3) 緑茶摂取頻度と血液腫瘍の関連

Naganuma T, Kuriyama S, Kakizaki M, Sone T, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nishino Y, Tsuji I.

Green tea consumption and hematologic malignancies in Japan: the Ohsaki study. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 170: 730-738.

#### 研究目的

これまでいくつかの動物研究や実験研究で、緑茶に含まれるカテキン等の成分が様々な血液腫瘍に対して抗腫瘍作用を持つことが示されてきた。しかし、緑茶の摂取と血液腫瘍の発症リスクを調査した疫学研究は症例対照研究が3件行われているだけで、この作用が人においても効果があるのかは不明であった。そこで本研究では、緑茶摂取頻度と血液腫瘍発症リスクとの関連を調査した。

#### 研究方法

大崎国保コホートの対象者 52,029 名のうち、追跡開始以前に国民健康保険から脱退した者、がんの既往歴のある者、緑茶摂取頻度の回答に不備のあった者を除外した 41,761 人を追跡した。緑茶摂取頻度は「飲まない」「ときどき飲む」「1日に1～2杯」「1日に3～4杯」「1日に5杯以上」の5項目で回答を得た。年齢、性別、教育歴、BMI、喫煙、飲酒、魚や大豆製品の摂取といった要因を調整したコックス比例ハザードモデルを用いて分析を行った。

#### 結果

1995年1月1日から2003年12月31日まで9年の追跡調査を実施した結果、宮城県がん登録との照合により157人（男性88人、女性69人）がこの期間に血液腫瘍と診断された。

緑茶を1日に1杯未満しか飲まない群と比べて、緑茶を1日5杯以上飲む群の血液腫瘍の発症ハザード比は0.58であった。緑茶の摂取頻度が高いほど血液腫瘍の発症リスクが低いという関連は、性別・肥満度による層別化の後も観察された。

#### 結論

緑茶摂取頻度の高い者ほど血液腫瘍の発症リスクが小さかった。

#### (4) 緑茶摂取頻度と肺炎死亡の関連

Watanabe I, Kuriyama S, Kakizaki M, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Hozawa A, Tsuji I.

Green tea and death from pneumonia in Japan: the Ohsaki cohort study. American Journal of Clinical Nutrition. 2009; 90: 672-679.

#### 研究目的

緑茶に含まれるカテキンの感染防止効果については、実験研究や動物による研究によって示されている。また、肺炎は日本における死亡原因の第4位であり、全死亡の約10%を占めている。しかしこれまでに緑茶摂取と肺炎死亡の関連を調べた疫学研究はなかった。そこで本研究では、1日の緑茶摂取頻度と肺炎死亡の関連について、一般地域住民を対象に分析を行った。

#### 研究方法

大崎国保コホートの対象者52,029名のうち、追跡開始以前に国民健康保険から脱退した者、がんの既往歴のある者、緑茶摂取頻度の回答に不備のあった者、1日の摂取カロリーが極端に多い者及び少ない者、がん・心筋梗塞・脳卒中の既往歴がある者を除外した40,572人（男性19,079人、女性21,493人）を本研究の対象とした。緑茶摂取頻度は「飲まない」「ときどき飲む」「1日に1～2杯」「1日に3～4杯」「1日に5杯以上」の5項目で回答を得た。肺炎死亡は、死亡の第1原因が肺炎であり、国際疾病分類の「インフルエンザおよび肺炎」に分類された症例を対象とし、誤嚥性肺炎に分類された症例は対象とはしなかった。

#### 研究結果

12年間の追跡期間中に観察された肺炎死亡者数は406人であった。女性においては、緑茶摂取が1日1杯未満の群を基準とすると、1-2杯/日の群では肺炎死亡ハザード比が0.59、3-4杯/日の群では0.55%、5杯以上/日の群では0.53であった。一方、男性では緑茶摂取頻度と肺炎死亡リスクに関連は認められなかった。

#### 結論

女性においては、緑茶摂取頻度が多いほど肺炎死亡リスクが小さかった。

## (5) 健診参加と死亡率の関連、傾向性スコアを用いた検討

Hozawa A, Kuriyama S, Watanabe I, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Nagai M, Sugawara Y, Nitta A, Li Q, Ohkubo T, Murakami Y, Tsuji I, Watanabe I, Kuriyama S, Kakizaki M, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Hozawa A, Tsuji I.  
Participation in health check-ups and mortality using propensity score matched cohort analyses. *Prev Med.* 2010; 51; 397-402.

### 研究目的

基本健康診査（健診）の受診者は非受診者と比べて低い喫煙率、その他の検診への高い受診率、すでに病院にかかっている割合が高いため死亡率が低くなる。しかしながら、健診による危険因子の早期発見とそれに基づく早期介入にも死亡率低減効果もあるはずであり、対象者の特性の違いによる影響を除外した健診そのものの効果について検討が必要である。そこで本研究では対象者の生活習慣に基づいた健診受診確率（傾向スコア）を計算し、その値をもとに対象者の特性を揃えた上で健診受診者と健診非受診者の死亡率を比較した。

### 研究方法

大崎国保コホートの対象者 52,029 名のうち、1995 年 12 月 6 日以前に国民健康保険から異動・転出した者を除外した、48,775 名（男性；23,451 名、女性；25,324 名）を本研究の対象とした。傾向スコアは自己記入式アンケートの項目から年齢、Body mass index、運動習慣、歩行時間、生きがい、自覚的健康度、運動機能、疾患既往歴、喫煙歴、飲酒歴、食習慣（肉、魚、緑黄色野菜、緑茶摂取）、職業、教育歴、居住地域、がん検診受診歴を用いて算出した。その後、性別に傾向スコアが一致した健診受診者と健診非受診者の 3,887 ペアを作成した（男性；1,800 ペア、女性；2,087 ペア）。

### 研究結果

11 年間追跡期間中に 497 名の死亡が観察された。健診非受診者に対する健診受診者の全死亡の相対危険度（95%信頼区間）は 0.71（0.59-0.86）、循環器死亡の相対危険度（95%信頼区間）は 0.65（0.44-0.95）であった。

### 結論

健診受診者の死亡率は非受診者よりも低かった。

## (6) 年齢階級別の BMI と全死因死亡リスクの関連について：大崎コホート研究

Nagai M, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sugawara Y, Sone T, Hozawa A, Tsuji I.

Effect of age on the association between body mass index and all-cause mortality ; the Ohsaki cohort study. J Epidemiol. 2010; 20 ; 398-407.

### 研究目的

諸外国より Body mass index (BMI) と全死因死亡リスクの関係は、年齢階級ごとに異なる可能性が示されている。しかしながら、肥満と全死因死亡リスク上昇の関連については加齢とともに弱まることで一致しているものの、やせに対する加齢の影響については結果が一致していない。そこで本研究ではやせの割合が諸外国よりも高い日本人を対象として、性・年齢階級別の BMI と全死因死亡リスクの関連を検討した。

### 研究方法

解析対象は 40～79 歳の日本人 43,972 名で、追跡期間は 12 年間である。性・年齢階級別の BMI と全死因死亡リスクとの関連は、コックス比例ハザードモデルを用いてハザード比 (95%信頼区間) を推定した。BMI は <18.5 kg/m<sup>2</sup>、18.5～20.9 kg/m<sup>2</sup>、21.0～22.9 kg/m<sup>2</sup>、23.0～24.9 kg/m<sup>2</sup> (基準)、25.0～27.4 kg/m<sup>2</sup>、27.5～29.9 kg/m<sup>2</sup>、≥30.0 kg/m<sup>2</sup> の 7 群に分類し、年齢階級は 40～64 歳を中年者、65～79 歳を高齢者とした。調整項目は、年齢、喫煙習慣、二十歳からの体重変化、学歴、配偶者の有無、飲酒習慣、運動習慣、歩行時間、腎疾患の既往歴の有無、肝疾患の既往歴の有無である。

### 研究結果

BMI=23.0～24.9 kg/m<sup>2</sup> の群を基準とした時の全死因死亡リスクは、男性は中年者の肥満、高齢者のやせで有意な上昇が観察された。ハザード比は中年者のやせが 1.26 (0.92-1.73)、肥満が 1.71 (1.17-2.25)、高齢者のやせが 1.49 (1.26-1.76)、肥満が 1.25 (0.87-1.80) であった。女性では、年齢階級に関わらずやせで高値を示し、肥満は中年者でのみ高値を示した。ハザード比は中年者のやせが 1.46 (0.96-2.22)、肥満が 1.47 (0.94-2.27)、高齢者のやせが 1.47 (1.19-1.82)、肥満が 1.26 (0.95-1.68) であった。

### 結論

BMI と全死因死亡リスクの関連は性・年齢階級別に異なっており、男性は中年者においては肥満、高齢者においてはやせで有意にリスクが上昇した。女性は年齢に関わらずやせで死亡リスクが上昇し、肥満は中年者においてやせと同等のリスク上昇を示した。

## (7) 地域のソーシャルキャピタルと残存歯数の関連

Aida J, Kuriyama S, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Osaka K, Tsuji I.

The association between neighborhood social capital and self-reported dentate status in elderly Japanese - The Ohsaki Cohort 2006 Study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010; in press.

### 研究目的

ソーシャルキャピタルが豊かなほど健康が良いと報告されているが、歯の健康とソーシャルキャピタルの関係については不明である。また、個人個人のつながり（ネットワーク）や助けてくれる人がいるか（社会的支援）を考慮したうえでも、地域のソーシャルキャピタルが歯の健康と関連するのかは分かっていない。そこで本研究ではソーシャルキャピタルと残存歯数の関連について横断研究より検討した。

### 研究方法

本研究は大崎 2006 コホート研究の有効回答者 23,091 名のうち、残存歯数に関する質問に完全回答した 21,736 名について解析を行った。ソーシャルキャピタルは、ネットワーク（市民活動・スポーツや趣味・ボランティア・友人のつながり）と社会的支援の 5 つについてアンケートから得られた回答を基に地域ごとのソーシャルキャピタルの指標を作成した。そして、それぞれの指標ごとに値の高さによって地域を上・中・下の 3 分位に区分した。また、歯数のカットオフ点は 20 本とした。解析は年齢、性別、学歴、歯磨きの頻度、歯磨き時間、糸ようじや歯間ブラシの利用の有無、治療以外の歯科受診の有無、菓子類の摂取頻度、糖尿病の既往歴、主観的健康観、及びネットワーク、社会的支援について調整し、マルチレベルロジスティック回帰モデルを用いて解析を行った。

### 結果

友人のつながりに基づくソーシャルキャピタルが上位 3 分の 1 の地域の居住者は、下位 3 分の 1 の地域の居住者比べて 20 本以上歯が残っている可能性が高いという有意な関連を示した（オッズ比；1.17、95%信頼区間；1.04-1.30）。

### 結論

友人のつながりに基づくソーシャルキャピタルが豊かな地域の居住者は、歯の喪失が少なかった。

## 8. 富山職域コホート

### 公表論文要約 1.

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

## 公表論文要約 2.

Hirokawa W, Nakamura K, Sakurai M, Morikawa Y, Miura K, Ishizaki M, Yoshita K, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Mild metabolic abnormalities, abdominal obesity and the risk of cardiovascular diseases in middle-aged Japanese men. *J Atheroscler Thromb.* 17(9):934-43, 2010.

【目的】大規模な職域集団の追跡研究から、軽度代謝異常、腹部肥満と循環器疾患発症の関連を検討した。

【方法】北陸の某製造業事業所において 1996 年に健診を受診した 35-59 歳の男性 2,685 名を 11 年間追跡し循環器疾患発症を観察した。健診結果の血圧、脂質、血糖の 3 項目をもとに、異常なし、軽度異常、中等度-重度異常の 3 群に分類し、代謝異常の程度と腹部肥満の有無で循環器疾患発症を比較した。また、腹部肥満・代謝異常による循環器疾患発症の集団寄与危険割合も検討した。

【結果】「腹部肥満なし・代謝異常なし」と比べると、「腹部肥満なし・軽度代謝異常」、「腹部肥満あり・代謝異常なし」および「腹部肥満あり・軽度代謝異常」の循環器疾患発症の相対危険度 (95%信頼区間) は 1.49 (0.63-3.52)、2.36 (0.81-6.82) および 2.68 (1.07-6.73) であった。「腹部肥満なし・軽度代謝異常」の循環器疾患発症に対する集団寄与危険割合は 5.7%、「腹部肥満あり・代謝異常なし」は 5.0%、「腹部肥満あり・軽度代謝異常」は 8.6% であった。

【結論】軽度な代謝異常を有する者でも循環器疾患発症のリスクは高く、特に肥満を伴って軽度代謝異常を有する者のリスクはより高かった。これらの軽度代謝異常者に対する保健指導で代謝異常を改善させることができれば、集団全体から発症する循環器疾患は約 20%減らすことが見積もられ、健診後の適切な保健指導は循環器疾患の予防に大きく貢献する可能性があると考えられた。

### 公表論文要約 3.

Nakashima M, Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki M, Murakami K, Kido T, Naruse Y, Sasaki S, Nakagawa H. Dietary Glycemic Index, Glycemic Load and Blood Lipid Levels in Middle-Aged Japanese Men and Women. *J Atheroscler Thromb* 17(10):1082-95, 2010.

**【目的】**日本人中年男女におけるグリセミックインデックス(GI)、グリセミックロード(GL)と血清脂質の関連を検討した。

**【方法】**北陸の某製造業事業所の35歳以上の従業員(男2,257名、女1,598名)を対象に、2003年に食事歴法質問票による栄養調査を行い習慣的な食事のGI、GLを求めた。同年の健診にて血清脂質を測定した。

**【結果】**GIと血清脂質の間に有意な関連は認められなかった。GLは男女ともHDLコレステロールと負の関連を認め、女性においてはさらにnonHDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪とも正の関連を認めた。

**【結論】**高GL食は、特に女性において血清脂質と強く関連しており、高GL食は血清脂質異常を介して動脈硬化を進展させている可能性がある。



#### 公表論文要約 4.

Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Yoshita K, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Homeostasis model assessment of insulin resistance and the risk of cardiovascular events in middle-aged non-diabetic Japanese men. *Diabetologia*. 53(9):1894-902, 2010.

【目的】大規模な職域集団の追跡研究から、インスリン抵抗性に指標である HOMA-IR と循環器疾患発症の関連を検討した。

【方法】北陸の某製造業事業所において 1996 年の健診を受診した 35-59 歳の非糖尿病男性 2,548 名を 11 年間追跡し循環器疾患発症を観察した。健診時に測定された空腹時血糖値とインスリン値から HOMA-IR を算出した。比例ハザードモデルを用いて、HOMA-IR 四分位における循環器疾患発症を比較した。さらに、高血圧の有無、脂質異常症の有無、腹部肥満の有無、喫煙の有無別に HOMA-IR と循環器疾患発症との関連を比較した。

【結果】HOMA-IR 四分位第一位を基準とした循環器疾患発症多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、第二位 1.07 (0.44-2.64)、第三位 1.36 (0.56-3.28)、第四位 2.50 (1.02-6.10) と上昇し、第四位では有意なハザード比の上昇を認めた。脳卒中、虚血性心疾患の病型別の解析においても、全循環器疾患同様の傾向を認めた。また、HOMA-IR と循環器疾患発症との関連は、高血圧、脂質異常症、腹部肥満、喫煙の有無に関わらず同様であった。

【結論】非糖尿病中年日本人男性において、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は、将来の循環器疾患発症と関連していた。HOMA-IR は、古典的な脳心血管疾患の危険因子である高血圧、脂質異常症、腹部肥満や喫煙習慣の有無とは独立して脳心血管疾患発症と関連しており、脳心血管疾患の発症予測に有用な指標と考えられた。

## 公表論文要約 5.

Li Q, Morikawa Y, Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H. Occupational class and incidence rates of cardiovascular events in middle aged men in Japan. *Industrial Health* 48(3):324-30, 2010.

**【目的】**日本人中年男性における心脳血管疾患発症を職種間で比較した。

**【方法】**北陸の某製造業事業所において40-59歳の男性1,794名を1994年から12年間追跡し脳心血管疾患発症を観察した。比例ハザードモデルを用いて製造従事者1,162名と非製造従事者632名の脳心血管疾患発症を比較した。

**【結果】**脳卒中発症は、血圧、HbA1cと有意な関連を、虚血性心疾患発症はBMI、総コレステロールと有意な関連を認めた。非製造従事者に対する製造従事者の全脳心血管疾患、脳卒中、虚血性心疾患発症ハザード比は各々、0.92 (95%CI, 0.53-1.61)、0.97 (95%CI, 0.45-2.08)、0.73 (95%CI, 0.30-1.79)であり、職種間での差は認められなかった。

**【結論】**これまでのさまざまな報告と異なり、今回の対象者では職種間で脳心血管疾患発症に違いは認めなかった。

## 9. 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。

## (2) 日本人女性コホート集団における閉経期の卵胞刺激ホルモン値ならびにエストラジオール値

山田美智子、早田みどり、藤原佐枝子

Michiko Yamada, Midori Soda, Saeko Fujiwara

Follicle stimulating hormone and estradiol levels during perimenopause in a cohort of Japanese women. *Int J Clin Pract.* 62:1623-1627, 2008.

背景：閉経期の卵胞刺激ホルモン値（FSH）ならびにエストラジオール（E2）値に関して白人集団以外での縦断的研究は不足している。

目的：日本人コホートでの閉経期の FSH 値ならびに E2 値を調べる。

研究デザインと設定：成人健康調査は住民ベースの縦断的研究である。このコホート集団の閉経期の女性を 1993-2003 年に亘って追跡した。

対象者と主要検討項目：閉経に至っていない 47-54 歳の女性の FSH 値と E2 値を 6 ヶ月毎に測定した。最終月経の 3 ヶ月以内に FSH 値と E2 値が測定された 89 人の女性において最終月経の前後 21 ヶ月間の FSH 値と E2 値の経時変化が 6 ヶ月間隔で測定された。

結果：最終月経 3 ヶ月以内の FSH 値と E2 値は広い分布幅を示した。年齢や体重、無月経期間で FSH 値と E2 値は差がなかった。閉経期に FSH 値は増加し、E2 値は減少したが、個人あるいは個人間のホルモン値の分布幅は広く、個人の変動は必ずしも一方向ではないので、一時点の FSH 値や E2 値が信頼性のある生化学的閉経の指標とはならなかった。

結論：50 歳前後で自然閉経に至った日本人女性において個人あるいは個人間のホルモン値の変動は閉経期を通じて大きく、最終月経後約 2 年で生化学的閉経の特徴である高 FSH 値、低 E2 値に収束する。