

性の期待血圧上昇値 5.25 mmHg は、McCarron らが報告した血圧値と心血管疾患死亡リスクの関係から、心血管疾患による死亡リスクの6.6%の増加に相当すると算出される。さらに高血圧家族歴を有する対象での空腹時血糖値及び血清中性脂肪値の上昇は、例えば男性で空腹時血糖値 約 0.3 mmol/L 及び血清中性脂肪値 約 0.09 mmol/L と比較的に小さいものの、その上昇は30~80代まで持続しており、心血管疾患による死亡リスクをさらに上昇させる可能性が示唆される。これらの結果から高血圧家族歴は、年齢に関わらず、血圧値、空腹時血糖値及び中性脂肪値の上流に位置する心血管疾患の危険因子であることが示唆される。

本研究の限界として対象者には降圧薬、高脂血症薬及び糖尿病薬の内服中の対象を含み、その割合は家族歴を有する群でより高いこと (39.2% vs. 38.4%) が挙げられる。このことにより高血圧家族歴の影響を過小評価している可能性がある。しかし薬物治療中の対象を除いたサブグループ解析においても、全データを使用した解析にて同定された高血圧家族歴と血圧値及び代謝因子の関係が認められた。もう一つの限界として、両親の高血圧症の有無を自己申告に基づいてのみ判断していることが挙げられる。しかし本研究における高血圧家族歴の割合(35.2%)は先行研究のそれと同様の値であり、大きな誤差はないものと思われる。

E. 結論

本研究は、男女共に高血圧家族歴がある者では血圧、空腹時血糖ならびに中性脂肪が30歳代より80歳代まで持続して高値であることを示した。高血圧家族歴はその後の心血管疾患危険因子の持続的な集積を予測させるものであり、生活習慣病予防の観点からは、高血圧家族歴保持者の検出と彼らに対する早期からの生活習慣の指導・介入の必要性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤井瑞恵, 大西浩文, 斎藤重幸他. 地域一般住民高齢者・非高齢者における腹部肥満の糖尿病発症リスクに関する検討—端野・壮瞥町研究—日老医誌 2011 48 : 71-77.
2. Furugen M, Saitoh S, Ohnishi H, et al. Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index is a better predictor than HOMA-IR of hypertension in Japanese: the Tanno-Sobetsu study. Journal of Human Hyperten. Advance online publication 17 March 2011 : 1-9.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願状況 : なし

論文要旨

Is Whole Body Insulin Resistance as a Predictor of Hypertension?: The Tanno and Sobetsu Study

全身のインスリン抵抗性の指標が高血圧の発症予測因子となるか：端野・壮瞥町研究

【目的】本研究では、日本人一般住民を対象として高血圧の進展におけるインスリン抵抗性の関与について検討した。インスリン抵抗性の指標として、homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) と Matsuda-DeFronzo index (ISI-M) を算出し、同一対象者において断面研究、追跡研究を行った。ISI-Mは全身におけるインスリン抵抗性の指標として検討されているものだが、今回は全身のインスリン抵抗性と高血圧発症の関係性について検討を行った。

【対象および方法】

1991年および1992年の北海道端野・壮瞥町住民検診時に75g経口糖負荷試験(75g-OGTT)を行った1,399名のうち、高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療者を除外した正常血圧740名を初年度の対象者とした。10年後の2001年および2002年に再度受診した607名(男性254名、女性353名、平均年齢 57.5 ± 10.3 歳)を解析の対象とした。75g-OGTTは、10時間から12時間の絶食後に施行し、糖負荷前血糖値、血清インスリン値(FPI)、負荷後60分血糖値(PG₆₀)、血清インスリン値(PI₆₀)、負荷後120分血糖値(PG₁₂₀)、インスリン値(PI₁₂₀)を測定し、 $HOMA-IR = FPG(mg/dl) \times FPG(\mu U/ml) / 405$ 、 $ISI-M = 10000 / (FPG \times FPI \times OGTT \text{中の血糖値の平均値} \times OGTT \text{中のインスリン値の平均値})^{1/2}$ を算出した。

2001年または2002年の検診時に、SBP ≥ 140 mmHgかつ/またはDBP ≥ 90 mmHg、あるいは、降圧薬を内服している対象者を高血圧発症者と定義した。

【結果】SBP、DBPともに、HOMA-IR($r=0.12$, $r=0.21$, ともに $p<0.01$)とISI-M($r=-0.18$, $r=-0.25$, ともに $p<0.01$)に相関関係を認めた。相関係数の差の検定では、ISI-Mは有意に血圧値と相関していることが認められた。SBPはFPG、PG₁₂₀、FPI、PI₁₂₀とも相関関係を認めた($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.02$, $p=0.004$)。年齢、性別、BMI、TGにて調節した重回帰分析では、ISI-M、FPG、PG₁₂₀とSBPでは有意な相関を認めた。10年後の検診にて、対象者のうち241名(39.7%)において新規に高血圧の発症を認めた。新規高血圧発症者群(HT群)では、非発症群(non-HT群)に比較し、年齢($p=0.0004$)、BMI($p<0.0001$)、SBP($p<0.0001$)、DBP($p<0.0001$)、LDL-C($p=0.02$)、FPI($p=0.01$)に有意差を認めた。また、HOMA-IR($p=0.02$)、ISI-M($p=0.005$)ともに両群間で有意差を認めた。

【結語】本研究で、インスリン抵抗性は血圧値の上昇のみでなく、高血圧への進展においても関与していることが示された。この関係は特に若年者が明らかであると考えられている。また、ISI-Mは高血圧発症の予測においてインスリン抵抗性の指標として有効である。高血圧の発症を予防し、心血管疾患の罹患率を減少するためには、全身のインスリン抵抗性を評価することが重要であると考えられた。

厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築（H23-循環器等（生習）-一般-005）」分担研究報告書

6. 大崎国保コホート研究及び大崎コホート 2006 研究の進捗状況

研究分担者 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

研究協力者 永井 雅人 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・日本学術振興会特別研究員

坪谷 透 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・大学院生

要旨 大崎国保コホート研究及び大崎コホート 2006 研究の追跡を継続し、本年度はエネルギー摂取別の食べる速さと肥満の関連について検討した。対象者は大崎コホート 2006 研究のベースライン調査（自記式）に回答した 40～64 歳の 26,512 名である。曝露は昼食を食べ始めてから食べ終わるまでにかかる時間別に 5 分以下、6～10 分、11～15 分、16～20 分、21 分以上（基準）の 5 群に分類した。解析はエネルギー摂取量で四分位に層別化した後（Q1～Q4）、ロジスティック回帰分析を用いて各群の BMI \geq 25kg/m²（肥満）のオッズ比（ORs）と 95%信頼区間（CIs）を層毎に算出した。結果、Q1 において 5 分以下の群の OR（95%CI）は 1.08（0.77-1.50）であった（p for trend=0.6659）。一方、Q4 において 5 分以下の群の OR は 1.74（1.30-2.32）、6～10 分の群では 1.20（1.01-1.43）であった（p for trend=0.0003）。食べる速さと肥満の関連はエネルギー摂取量により異なることが示唆され、エネルギー摂取量が高くなるほど食事の時間が短い群の肥満のオッズ比が上昇した。

A. 目的

大崎国保コホート研究は宮城県大崎市の国民健康保険加入者を対象とし、各種の生活習慣と地域保健サービスが住民の健康と医療利用に及ぼす効果を評価する事を課題として開始された。

また、大崎コホート 2006 研究は宮城県大崎市の居住者を対象とし、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事を課題として開始

された。

本年度は大崎コホート 2006 研究を用いてエネルギー摂取別の食べる速さと肥満の関連について検討を行った。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

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 万名を対象として 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。

ベースライン調査は、性・年齢・身長・体重などの基本的情報、病気の既往歴と家族歴、運動習慣・喫煙習慣・飲酒習慣・食事などの生活習慣、婚姻状況・学歴などの社会的な状況に関する自記式アンケート調査であった。調査は訓練を受けた調査員が対象者宅を訪問して協力を依頼し、同意が得られた者について数日後に調査員が再度訪問して調査票を回収した。対象者 54,966 名に対し、有効回答者数は 52,029 名 (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2008年12月31日までの14年間追跡している。また、がん罹患データについては2005年12月31日までの11年間、宮城県がん登録とのリンケージにより追跡している。

②大崎コホート2006研究

大崎コホート2006研究は、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日に40歳以上である約8万人を対象として2006年12月1日から12月15日までにベースライン調査を行った。

ベースライン調査は、今までにかかった病気、最近1年間の健康状態、喫煙習慣・飲酒習慣・食事などの生活習慣、身体状況、健康、運動、こころの元気さ、ソーシャル・サポート、地域における活動、歯の状態、基本チェックリスト(65歳以上)などの自記式アンケート調査であった。調査票は各行政区ごとに区長が各戸に配布し、郵便に

より回収した。対象者 78,101 名に対し、有効回答者数は 49,855 名 (65%) であった。

追跡調査においては、住民基本台帳を閲覧することで対象者の死亡または転出による異動を、介護保険受給者に関する情報を閲覧することで65歳以上の対象者の介護保険利用状況をそれぞれ2010年12月までの4年間追跡している。

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) エネルギー摂取別の食べる速さと肥満の関連

対象者は2006年に大崎市にて実施した大崎コホート2006研究のベースライン調査に回答した40~64歳の26,512名である。本研究ではこのうちbody mass index (BMI) を算出できない者(386名)、「昼食を食べ始めてから食べ終わるまで何分程かかりますか。」の質問に回答していない者(381名)、エネルギー摂取量が318kcal(0.05%)以下、3,727kcal(99.95%)以上の者(36名)を除外した25,719名を解析対象者とした。

曝露は昼食を食べ始めてから食べ終わるまでにかかる時間別に5分以下、6~10分、11~15分、16~20分、21分以上(基準)の5群に分類した。解析はエネルギー摂取量で四分位に層別化した後(Q1<1,098kcal、1,098kcal≤Q2<1,366kcal、1,366kcal≤Q3<1,671kcal、Q4≥1,671kcal)、ロジスティック回帰分析を用いて各群のBMI≥25kg/m²(肥満)のオッズ比(ORs)と95%信頼区間(CIs)を層毎に算出した。BMIは自己回答から得た身長、体重より算出している。共変量は性、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、激し

いスポーツ時間／週、力仕事の時間／週、中程度の運動・作業時間／週、歩行時間／日、学歴、職業の有無、摂取エネルギー／日である。また、食べる速さと肥満の関連がエネルギー摂取量によって異なるか否か、食べる速さとエネルギー摂取量との cross-product term を作成し、食べる速さとエネルギー摂取量の interaction を検討した。

C. 研究結果

1) 基本特性 (表 1)

昼食にかかる時間が短いほど、女性の割合が少なく、平均年齢が若く、平均 BMI が高かった。また、現在喫煙者の割合、現在飲酒者の割合、力仕事を週 2 時間以上している者の割合、大卒、専門学校卒以上の割合、労働者の割合、平均摂取エネルギーが高かった。

2) 摂取エネルギー別の昼食にかかる時間と肥満の関連 (表 2)

昼食にかかる時間と肥満の関連は、昼食を食べ始めてから食べ終わるまでの時間が短いほど肥満のオッズ比が有意に上昇した (p for trend=0.0002)。

エネルギー摂取量で層別化すると、Q1 において 5 分以下の群の OR (95%CI) は、21 分以上を基準とした時 1.08 (0.77-1.50) となり、昼食にかかる時間と肥満の間に関連は観察されなかった (p for trend=0.6659)。一方、Q4 において 5 分以下の群の OR (95%CI) は 1.74 (1.30-2.32)、6~10 分の群では 1.20 (1.01-1.43) となり、昼食にかかる時間と肥満の間に有意な関連が観察された (p for trend=0.0003)。また interaction を検討した結果、p=0.01 と有意であった。

D. 考 察

食べる速さと肥満の関連を検討した結果、昼食を食べ始めてから食べ終わるまでの時間が短いと肥満のオッズ比が有意に上昇した。一方、エネルギー摂取量で層別化すると、エネルギー摂取量が低い層では早食いによる肥満のオッズ比の上昇は観察されず、エネルギー摂取量が高い層でのみ早食いの群で有意な肥満のオッズ比上昇が観察された。

先行研究より食事の時間が短いことはエネルギー摂取量を増加させ肥満と関連することが報告されている。本研究においても昼食にかかる時間が 5 分以下の群の平均 BMI 及び平均摂取エネルギーは他の群に比し有意に高かった。一方でエネルギー摂取量の違いを統計学的に補正してもなお独立して食べる速さと肥満の関連が示唆されている。本研究においても層別化前の解析結果は、先行研究と同様にエネルギー摂取量を補正してもなお早食いの群で有意なオッズ比上昇が観察された。しかしながら、エネルギー摂取量の interaction を検討すると p=0.01 と有意であった。そこでエネルギー摂取量で層別化すると、早食いの群での肥満のオッズ比上昇はエネルギー摂取量が高い層でのみ観察された。従って、早食いと肥満のオッズ比上昇の関連はエネルギー摂取量と完全に独立しているわけではない。

本研究の長所は昼食の摂取時間をカテゴリ (速い、遅い) ではなく分単位で回答を得ている点である。一方、本研究の限界として横断研究である事が挙げられる。そのため、本研究で観察されたエネルギー摂取量によって異なる食べる速さと肥満の関連

の因果関係は分からない。また、昼食の摂取の様子（ゆっくりかむため時間がかかるのか、話しながら食べるため時間がかかるのかなど）も不明である。

以上より本研究で観察された結果はいくつかの限界が含まれているものの、早食いと肥満の関連にはエネルギー摂取量による interaction があり、エネルギー摂取量から独立して早食いが肥満と関連するとは言えない可能性を明らかにした。

E. 結 論

食べる速さと肥満の関連はエネルギー摂取量により異なることが示唆され、エネルギー摂取量が高くなるほど食事の時間が短い群の肥満のリスクが上昇した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nagai M, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Hozawa A, Kawado M, Hashimoto S, Tsuji I. Impact of walking on life expectancy and lifetime medical expenditure: the Ohsaki Cohort Study. *BMJ Open*. 2011; 1; bmjopen2011000240.

2) Tsuboya T, Kuriyama S, Nagai M, Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y, Kakizaki M, Nishino Y, Tsuji I. Gamma-Glutamyltransferase and Cancer

Incidence: The Ohsaki Cohort Study. *J Epidemiol*. 2012; in press.

3) Tomata Y, Kakizaki M, Nakaya N, Tsuboya T, Sone T, Kuriyama S, Hozawa A, Tsuji I. Green tea consumption and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Am J Clin Nutr*. 2012; in press.

2. 学会発表

1) Tsuboya T, Kuriyama S, Nagai M, Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y, Kakizaki M, Nishino Y, Tsuji I.

Gamma-glutamyltransferase and cancer incidences: the Ohsaki Cohort Study. 44th Society of epidemiological research (Montreal).

2) 永井雅人、高橋 誠、栗山進一、柿崎真沙子、遠又靖丈、渡邊 崇、寶澤 篤、辻 一郎. エネルギー摂取量の違いからみた食べる速さと肥満の関連: 大崎コホート 2006 研究. 第 22 回日本疫学会学術総会 (東京).

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 基本特性

	昼食にかかる時間 (分)					p値
	≤5	6-10	11-15	16-20	≥21	
対象者数	827	6,555	7,066	5,926	5,345	
女性の割合 (%)	32.0	41.6	47.7	57.2	65.1	<.0001
平均年齢(歳) (SD)	51.0 (6.5)	51.9 (6.5)	52.3 (6.5)	53.3 (6.7)	54.5 (6.8)	<.0001
平均BMI (kg/m ²) (SD)	24.4 (3.5)	23.8 (3.3)	23.5 (3.2)	23.5 (3.2)	23.5 (3.4)	<.0001
喫煙状況 (%)						
非喫煙者	35.9	43.6	46.7	54.4	58.8	<.0001
過去喫煙者	24.9	22.3	21.1	17.4	15.8	
現在喫煙者 (1-19本/日)	12.3	10.6	10.7	9.7	10.8	
現在喫煙者 (≥20本/日)	26.9	23.6	21.4	18.4	14.7	
飲酒習慣 (%)						
非飲酒者	21.8	27.9	31.0	36.5	40.9	<.0001
過去飲酒者	6.3	6.1	5.8	6.4	7.8	
現在飲酒者	71.9	65.9	63.2	57.1	51.3	
激しいスポーツ (%)						
≥4時間/週	3.4	3.2	3.1	4.1	4.3	<.0001
2-3時間/週	4.6	4.6	4.4	4.8	6.0	
≤1時間/週	9.5	10.1	11.1	11.8	13.2	
なし	82.5	82.1	81.5	79.3	76.5	
力仕事 (%)						
≥4時間/週	19.9	18.1	20.5	18.8	14.2	<.0001
2-3時間/週	8.6	9.3	9.6	8.9	9.4	
≤1時間/週	24.3	21.5	20.8	19.6	19.4	
なし	47.2	51.1	49.2	52.8	57.0	
中程度の運動・作業 (%)						
≥4時間/週	19.9	22.4	26.1	26.4	24.7	<.0001
2-3時間/週	13.1	13.5	13.9	14.8	15.1	
≤1時間/週	18.0	19.8	20.1	20.9	21.2	
なし	49.0	44.3	39.9	37.9	39.0	
歩行時間 (%)						
≥1時間/日	29.0	27.5	30.9	31.5	31.1	
0.5-1時間/日	25.0	30.9	31.6	33.4	33.5	
<0.5時間/日	46.0	41.6	37.6	35.2	35.4	
学歴 (%)						
中卒以下	7.6	8.3	9.4	10.7	11.3	<.0001
高卒	57.6	59.4	58.5	57.4	55.2	
大卒、専門学校卒以上	34.8	32.3	32.1	32.0	33.5	
就業状況 (%)						
労働者	84.3	83.1	81.4	73.6	61.3	<.0001
退職者	7.7	8.4	8.6	11.0	15.6	
専業主婦	7.6	8.0	9.6	14.7	21.8	
無職	0.5	0.6	0.4	0.7	1.3	
平均摂取エネルギー(kcal) (SD)	1,476.4 (494.8)	1,451.7 (474.2)	1,453.4 (471.5)	1,404.9 (457.3)	1,339.0 (428.2)	<.0001

表2 摂取エネルギー別の昼食にかかる時間と肥満の関連 (OR^a and 95% CI^a)

	昼食を食べ始めてから食べ終わるまでの時間 (分)					p for trend
	≤5	6-10	11-15	16-20	≥21	
全対象者						
対象者数	827	6,555	7,066	5,926	5,345	
肥満者数	319	2,130	2,025	1,706	1,571	
Multivariate ORs	1.41(1.20-1.64)	1.10(1.01-1.20)	0.94(0.87-1.02)	0.97(0.89-1.05)	1.00 (基準)	0.0002
Q1 (<1,098 kcal)						
対象者数	196	1,533	1,632	1,507	1,560	
肥満者数	61	469	417	428	448	
Multivariate ORs	1.08(0.77-1.50)	1.08(0.92-1.26)	0.85(0.73-1.00)	1.00(0.86-1.18)	1.00 (基準)	0.6659
Q2 (≥1,098 kcal、<1,366 kcal)						
対象者数	177	1,542	1,703	1,543	1,479	
肥満者数	65	446	457	423	436	
Multivariate ORs	1.38(0.99-1.92)	0.99(0.84-1.16)	0.91(0.77-1.07)	0.91(0.78-1.07)	1.00 (基準)	0.5194
Q3 (≥1,366 kcal、<1,671 kcal)						
対象者数	192	1,629	1,783	1,486	1,340	
肥満者数	76	551	516	432	395	
Multivariate ORs	1.48(1.08-2.05)	1.19(1.01-1.41)	0.97(0.83-1.14)	0.99(0.84-1.17)	1.00 (基準)	0.0070
Q4 (≥1,671 kcal)						
対象者数	262	1,852	1,952	1,393	969	
肥満者数	117	664	636	425	292	
Multivariate ORs	1.74(1.30-2.32)	1.20(1.01-1.43)	1.07(0.90-1.27)	1.01(0.84-1.21)	1.00 (基準)	0.0003

^a OR, Odds ratio; CI, confidence interval

^b Multivariate ORs; 性、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、激しいスポーツ時間/週、力仕事時間/週、中程度の運動・作業時間/週、歩行時間/日、学歴、就業状況、平均摂取エネルギー

公表論文の要約 1.

歩行時間と平均余命、生涯医療費の関連について：大崎コホート研究

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

Impact of walking on life expectancy and lifetime medical expenditure: the Ohsaki Cohort Study. *BMJ Open*. 2011; 1(2): bmjopen2011000240.

研究目的

1日の歩行時間が長い者ほど期間あたり（一ヶ月間、一年間など）の医療費が低くなることが報告されている。一方でこれまでの研究より身体活動量が増えるほど全死因死亡リスク、特に循環器疾患死亡リスクが減少し、平均余命が延長することが明らかとなっている。そのため、1日あたりの歩行時間が長い者では長生きする分だけ生涯医療費は高額になるかもしれない。そこで本研究の目的は、1日あたりの歩行時間と平均余命、生涯医療費との関連を明らかにすることである。

研究方法

対象者は大崎コホート研究の参加者、40～79歳の52,029名のうち身体的制限があり長時間の歩行が困難な可能性がある方などを除外した27,738人（男性：15,521人、女性：12,217人）である。ベースライン調査時の自己回答により1日あたりの歩行時間で1時間以上群、1時間未満群に分類した。そして、ポアソン回帰モデル、線形回帰モデルを用いて共変量を補正した死亡率、年間医療費を算出し、40歳から5歳階級ごとの生命表を作成して平均余命、生涯医療費を算出した。

結果

40歳男性の平均余命と生涯医療費は1日1時間以上歩く群が44.8年で1,391.9万円、1日1時間未満しか歩かない群が43.4年で1,505.6万円となり、その差は1.4年（ $p=0.073$ ）、113.7万円（ $p=0.0048$ ）。また、40歳女性の平均余命と生涯医療費は1時間以上歩く群が57.8年で1,794.3万円、1時間未満しか歩かない群が56.6年で1,844.7万円となり、その差は1.2年（ $p=0.2351$ ）、50.4万円（ $p=0.2559$ ）であった。

結論

1日に1時間以上歩く者の平均余命は長いですが、生涯医療費は低かった。

公表論文の要約 2.

ガンマグルタミルトランスフェラーゼとがん罹患の関連について：大崎コホート研究

Tsuboya T, Kuriyama S, Nagai M, Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y, Kakizaki M, Nishino Y, Tsuji I.

Gamma-Glutamyltransferase and Cancer Incidence: The Ohsaki Cohort Study. J Epidemiol. 2012; Epub ahead of print.

研究目的

実験研究より、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (GGT) が腫瘍の進展と関連することが示されている。しかしながら、GGT とがん罹患に関する疫学研究は限られている。本研究は、GGT とがん罹患の関連とその関連におけるアルコール摂取量の影響を検討した。

研究方法

対象者は1995年に健康診査を受診し、当時がんの既往が無い40歳から79歳の15,031名である。1996年1月1日から2005年12月31日まで対象者の追跡を行った。GGTはSzasz法にて測定し、がん罹患の情報は宮城県の地域がん登録を用いた。解析はGGTを四分位にし、GGTが最も低い群($GGT < 13.0 IU/ml$)を基準群とした時の各群のハザード比(HRs)と95%信頼区間(CIs)を算出した。

研究結果

追跡期間中に1,505名のがん罹患が確認された。最もGGTが高い群($GGT \geq 31.0 IU/ml$)の多変量調整HRは、1.28 (95%CI; 1.08-1.53, p for trend < 0.001)であった。また、アルコール関連がんである結腸直腸がん、肝臓がんの多変量調整HRは、それぞれ1.57 (1.06-2.32)、6.57 (2.48-17.41)と統計学的に有意に上昇していた。同様に食道がん、膵臓がん、乳がんの多変量調整HRは、それぞれ1.53 (0.58-4.03)、1.89 (0.81-4.38)、1.39 (0.67-2.92)と統計学的に有意ではないものの上昇していた。この正の関連は、現在飲酒者のみで観察された。

結論

GGT とがん罹患の正の関連は、主としてアルコール消費を反映したものである。

公表論文の要約 3.

緑茶摂取と要介護発生リスクの関連：大崎市民コホート 2006

Tomata Y, Kakizaki M, Nakaya N, Tsuboya T, Sone T, Kuriyama S, Hozawa A, Tsuji I.

Green tea consumption and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. Am J Clin Nutr. 2012; Epub ahead of print.

研究目的

疫学研究によって緑茶摂取頻度が高い人では、脳卒中死亡リスクが低く、認知機能が高く、うつ傾向が少ない等が報告されている。これらの疾患は要介護状態の発生原因であることから、緑茶摂取によって要介護発生リスクが減少すると考えられる。そこで本研究は、緑茶摂取頻度と要介護状態発生との関連を検証した。

研究方法

対象者は 2006 年に宮城県大崎市の 65 歳以上の全住民に実施したアンケート調査に回答した 23,091 名のうち、要介護認定の情報提供に非同意の者、ベースライン時に要介護認定を受けていた者、追跡開始日以前に異動した者、緑茶摂取頻度の質問に回答しなかった者を除いた 13,988 名である。対象者はアンケート調査より得られた緑茶の摂取頻度より、「1 日 1 杯未満」、「1 日 1～2 杯」、「1 日 3～4 杯」、「1 日 5 杯以上」の 4 群に分類した。「1 日 1 杯未満」を基準群とした時、各群の要支援 1 以上の要介護認定リスクをハザード比 (HRs) と 95%信頼区間 (CIs) にて算出した。

研究結果

3 年間の追跡で 1,316 名が新規に要介護認定を受けた。多変量調整 HR は「1 日 1～2 杯」が 0.90 (95%CI;0.77-1.06)、「1 日 3～4 杯」が 0.75 (0.64-0.88)、「1 日 5 杯以上」が 0.67 (0.57-0.79) と統計学的に有意に減少した (p for trend<0.001)。

結論

緑茶の摂取は要介護認定のリスク減少と関連した。

7. 富山職域コホート研究

中川秀昭、櫻井勝、中村幸志、森河裕子、長澤晋哉（金沢医科大学公衆衛生学）
三浦克之（滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門）

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発症リスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。2011年度には、労働者集団での睡眠時間と循環器疾患発症との関連をその背後にある職業性因子も考慮して検討した (Hamazaki Y. Scand J Work Environ Health 37(5):411-417, 2011)。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。

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、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。

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

2009年 フルバージョン栄養調査、身体活動調査実施

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) 中年男性労働者集団における睡眠時間の循環器疾患発症に及ぼす影響

Hamazaki Y, Morikawa Y, Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H. The effects of sleep duration on the incidence of cardiovascular events among middle-aged male workers in Japan. *Scand J Work Environ Health* 37(5):411-417, 2011.

【目的】睡眠時間と循環器疾患の発症・死亡との関係について幾つか報告がある。しかし、睡眠時間との関連因子は年齢で異なり、しかもその因子自体が循環器疾患発症・死亡に影響を及ぼしうるため、これの交絡がないか否かを考慮して検討する必要がある。中年男性労働者集団における睡眠時間と循環器疾患発症との関係を、同集団の睡眠時間に影響を及ぼす職業性因子を考慮しながら検討することを目的とした。

【方法】対象は日本のアルミ製品製造事業所に勤務し、1994年の健康診断を受診した35-54歳の男性2,309名であった。14年間追跡し循環器疾患発症を観察した。在職者については従業員情報、産業医活動の中でイベント発症を確認した。退職後のイベント発症については、年に一度郵送による健康調査を実施しイベントの発症を確認した。郵送調査の

回答率は、毎年約 90%であった。報告されたイベントについては、医療機関で診療録を確認し、イベント発症を確定した。

1994 年の平均睡眠時間についての 4 群 (<6.0 時間未満/日、6.0-6.9 時間/日、7.0-7.9 時間/日、 ≥ 8.0 時間/日) 間で循環器疾患発症リスクを比較した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、7.0-7.9 時間/日群を基準とした各群の循環器疾患発症の多変量調整ハザード比を算出した。多変量調整モデルには年齢、職種、勤務時間、心的職業ストレス、Body Mass Index、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、血圧、HbA1c、総コレステロール、治療の有無（高血圧、糖尿病及び高コレステロール血症）を共変量として投入した。全循環器疾患を冠動脈疾患と脳卒中という病型に分けて同様の解析を行った。

【結果】

14 年間で 64 例の新規循環器疾患発症を確認した（発症率 2.26 /1,000 人年）。循環器疾患の内訳は、脳卒中 30 例、冠動脈疾患 27 例であった。

7.0-7.9 時間/日群を基準とした全循環器疾患発症の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、<6.0 時間未満/日群で 3.49 (1.30-9.40)、6.0-6.9 時間/日群で 1.11 (0.55-2.25)、 ≥ 8.0 時間/日群で 1.71 (0.90-3.24)であり、<6.0 時間未満/日群で有意なリスクの上昇を認めた(図1)。病型別解析においても、冠動脈疾患は全循環器疾患と同様に<6.0 時間未満/日群で有意なリスクの上昇を認めた(図2)。しかし、脳卒中に関しては有意ではないものの ≥ 8.0 時間/日群でリスク上昇の傾向を認めた(図3)。

【結論】 中年男性労働者集団において、6 時間未満の短時間睡眠は冠動脈疾患発症のリスクの上昇と関係があった。古典的な危険因子に加え、短時間睡眠の背後にある長時間勤務によるストレスの交絡の可能性を除去してもなお上記の関係が見られた。睡眠時間が短いこと自体がリスクを上昇させている可能性が示唆された。

D. まとめ

富山職域コホートでは、今後も生活習慣や職業因子などと代謝異常や循環器疾患の発症との関係を横断研究や縦断研究によって検討し、その研究の成果を発表していきたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Hamazaki Y, Morikawa Y, Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H. The effects of sleep duration on the incidence of cardiovascular events among middle-aged male workers in Japan. *Scand J Work Environ Health* 37(5):411-417, 2011.

2) Nakashima M, Morikawa Y, Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H. Association between long working hours and sleep problems in white-collar workers. *J Sleep Res* 20(1 Pt 1):110-116, 2011.

3) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Kaneko S, Sasaki S, Nakagawa H. Dietary glycemic index and

risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Metabolism* 61(1):47-55, 2012.

2. 学会発表

1) 櫻井勝, 中村幸志, 三浦克之, 篁俊成, 石崎昌夫, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 金子周一, 中川秀昭. インスリン抵抗性, 高感度 CRP と 7 年間の糖尿病発症との関連. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2011 年 5 月, 札幌)

2) 櫻井勝, 中村幸志, 長澤晋哉, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭.

職域中年男女の睡眠時間・交代勤務と 7 年間の糖尿病発症との関連. 第 54 回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会総会 (2011 年 10 月, 甲府)

3) 櫻井勝, 中村幸志, 三浦克之, 由田克士, 長澤晋哉, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 佐々木敏, 中川秀昭. 中高年男性の食べる速さと 7 年間の糖尿病発症との関連. 第 22 回日本疫学会学術総会 (2012 年 1 月, 東京)

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

図 1. 中年男性労働者集団における睡眠時間と全循環器疾患発症リスク

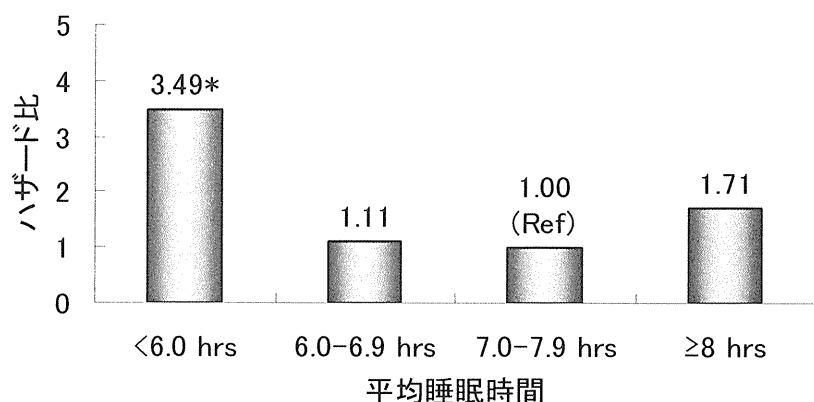


図 2. 中年男性労働者集団における睡眠時間と冠動脈疾患発症リスク

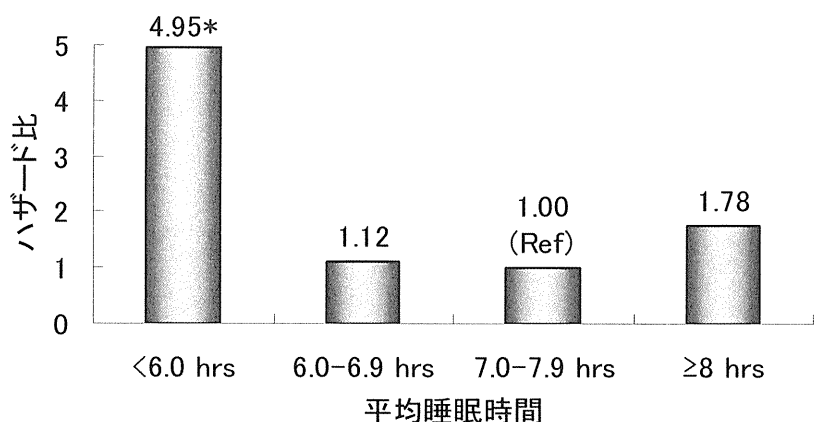
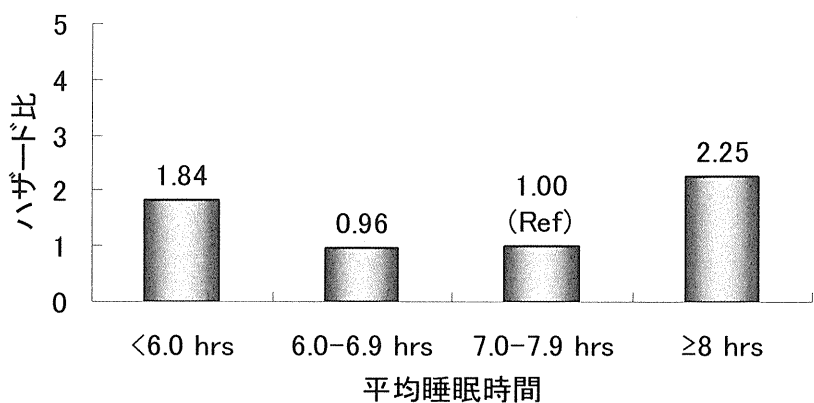


図 3. 中年男性労働者集団における睡眠時間と脳卒中発症リスク



* $p < 0.05$ (vs 7.0-7.9 時間/日群)

ハザード比は、Cox 比例ハザードモデルを用いて計算し、年齢、職種、勤務時間、心的職業ストレス、Body Mass Index、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、血圧、HbA1c、総コレステロール、治療の有無（高血圧、糖尿病及び高コレステロール血症）で調整した。

8. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

分担研究者 山田美智子 放射線影響研究所臨床研究部 主任研究員

研究要旨

わが国では近年の高齢人口の急速な増加に伴い、認知症患者数の増加が著しい。認知症は老年期の生活の質を低下させる主要な原因であり、そのリスク要因を明らかにする事は重要な課題である。この研究では縦断調査で心血管病のリスク因子である生活習慣や生活習慣病と認知症発症の関係を検討することを目的とする。研究対象者は死亡による競合の影響を小さくするために後期高齢者を含めず、1992年のベースライン調査開始時年齢が60-75歳で認知症のない1128人とした。ベースライン時の生活習慣（喫煙、飲酒、握力、BMI）ならびに生活習慣病（高血圧、糖尿病、脳卒中）とその後の認知症発症の関係を性、年齢、放射線被曝線量を調整したCox比例ハザードモデルにより検討した結果、ベースライン時の高血圧、糖尿病、脳卒中、握力が認知症の発症を予測した。ハザード比は高血圧既往で1.51(P=0.045)、糖尿病既往で1.77(P=0.040)、脳卒中既往で4.08(P<0.001)、握力の5kg増加で0.69(P<0.001)であった。認知症は老年期の生活の質を低下させる主要な原因であり、自立できる生存期間の延長のために、高血圧、糖尿病、脳卒中の予防や管理、筋力低下を防ぐ生活習慣の改善が重要であることが示された。

A. 研究目的

わが国では近年の高齢人口の急速な増加に伴い、認知症患者数の増加が著しい。認知症は老年期の生活の質を低下させる主要な原因であり、そのリスク要因を明らかにする事ならびにリスクを避けるための変更可能な要因を明らかにする事が公衆衛生の面からも求められる。欧米人ならびに日系人の研究で、心血管病のリスク因子が認知機能や認知症のリスク因子でもあることが報告されているが、日本人の研究におけるエビデンスは少ない。(1)一方、欧米の報告においても一貫した結果が得られてはならず、ベースライン時に高血圧でない群で認知症の累積罹患リスクが高血圧群より高いという Honolulu Asia Aging Study(2)等の報告がある。心血管病リスク群で認知症のリスクが低いこと

は脳血管障害が神経病理学的異常の原因であり(3)認知機能低下や認知症の顕在化に寄与する(4)という多くの疫学的ならびに神経病理学的な研究結果とは矛盾するが、心血管病は、その発症年齢が認知症より若く、心血管病患者は認知症発症前に死亡するリスクが高いという解釈が可能である。すなわち、認知症発症における死亡による競合の影響を考慮する必要性が指摘されている。この研究では縦断調査により心血管病のリスク因子である生活習慣や生活習慣病と認知症発症の関係を検討することを目的とする。

B. 研究対象と方法

放射線影響研究所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年から継続して実施している。1992年9月に年齢60歳以上の広島成人健康調査受診者に対し、認知症調査を開始した。1992-96年に認知症ベースライン調査（有病率調査）を実施し、その後現在まで発症率調査を継続している。認知症のスクリーニングはCognitive Abilities Screening Instrument (CASI)を用いて実施し、「認知症を疑う者」に対し二次調査として介護者に対する問診調査、神経内科医による神経学的診察、CASI以外の認知機能テストを行った。最終的に画像検査診断情報も考慮に入れ、内科医と神経内科医による会議において認知症を診断した。ベースライン時の高血圧ならびに糖尿病は各々健診時の血圧高値と糖代謝異常ならびに治療情報に基づいて判定した。問診により喫煙ならびに飲酒情報を、身体測定によりbody mass index (BMI)値を得た。握力は左右の握力を測定し、優位側の値を解析に用いた。今回の研究対象者には死亡による競合の影響を小さくするために後期高齢者を含めず、1992年のベースライン調査開始時年齢が60-75歳で認知症のない1128人とした。

ベースライン時の生活習慣（喫煙、飲酒、握力、BMI）ならびに生活習慣病（高血圧、糖尿病、脳卒中）とその後の認知症発症の関係を性、年齢、放射線被曝線量を調整したCox比例ハザードモデルにより検討した。（倫理面での配慮）

成人健康調査は文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して行われており、放射線影響研究所の倫理委員会である人権擁護調査委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報漏洩を防ぐための細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

2008年7月までに115人の新たな認知症の発症を確認した。認知症無し群と認知症発症群に分け、ベースライン時の特徴を表1に示す。

性、年齢、放射線被曝線量、ベースライン時の生活習慣と生活習慣病を共変量とする多変量調整Cox比例ハザードモデルの解析結果を表2に示す。ベースライン時の高血圧、糖尿病、脳卒中、握力は認知症の発症を予測した。ハザード比は高血圧既往で1.51(P=0.045)、糖尿病既往で1.77(P=0.040)、脳卒中既往で4.08(P<0.001)、握力5kg増加で0.69(P<0.001)であった。後期高齢者を含む全年齢を対象に解析した場合は高血圧ならびに糖尿病は有意なリスクとならなかったが、脳卒中既往で認知症のリスクが高く、高い教育歴ならびに強握力群で認知症のリスクが低かった。

D. 考察

死亡による競合の影響を小さくするため、対象者のベースライン時年齢を60-75歳に限定した今回の解析の結果、高血圧、糖尿病、脳卒中の既往や低握力で認知症発症が増加した。

脳血管障害が神経病理学的異常の原因であり(3)認知機能低下や認知症の顕在化に寄与する(4)という多くの疫学的ならびに神経病理学的な報告がある。このことは心血管病のリスク因子である生活習慣病や生活習慣が認知症のリスク因子でもあることを示唆するが、過去の日本人における報告では必ずしも有意な関係は証明されていない(5, 6)。欧米の報告においても心血管病のリスク因子と認知症発症に関して一貫した結果が得られてはならず、ベースライン時に高血圧で

ない群で認知症の累積罹患リスクが高血圧群より高いという Honolulu Asia Aging Study(2)等の報告がある。その理由の一つとして、心血管病は認知症に比べ発症年齢が比較的若く、心血管病患者は認知症発症前に死亡する確率が高いという解釈が可能である。後期高齢者を含まない対象に限定した解析でのみ、高血圧や糖尿病の有意な影響が確認されており、認知症発症の解析において死亡による競合の影響を考慮する必要性を示している。

わが国では高血圧治療の普及により高血圧患者での血圧レベルの減少傾向が認められるものの高血圧有病率は高く、また糖尿病の増加も著しい。2011年に報告された久山町研究では糖尿病患者はアルツハイマー病を含めた全認知症の発症リスクが高く、認知症予防の点からも糖尿病予防が重要である事が示された。糖尿病は脳血管障害、酸化ストレス、インシュリン代謝異常等を介して認知症に関与するとされている。

握力低下は筋肉量の低下を反映しているが、筋肉はインスリンを介した代謝の主要な場所であり、筋肉量低下はインシュリン抵抗性を惹起し、脳血管病を介して認知症に影響すると考えられる。一方、握力と認知症の有意な関係は、握力は加齢変化を反映する生理学的指標であり、脳の老化を含めた全身の加齢は同時に進行しているという common cause hypothesis(7)を支持するかもしれない。

認知症は老年期の生活の質を低下させる主要な原因であり、自立した生存期間の延長のために、高血圧、糖尿病、脳卒中の予防や管理、筋力低下を防ぐ生活習慣の改善が重要であることが示された。

E. 結論

放射線影響研究所の成人健康調査集団を前向きに調査し、認知症発症には高血圧、糖尿病、脳卒中、握力の影響を認め、生活習慣の改善ならびに生活習慣病の予防が認知症の予防に重要である事が確認できた。

文献

1. Rosendorff C, Beeri MS, Silverman JM. Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Cardiol.* 2007;16:143-9.
2. Yu B, Saczynski JS, Launer L. Multiple imputation for estimating the risk of developing dementia and its impact on survival. *Biom J.* 2009;52:616-27.
3. Honig LS, Kukull W, Mayeux R. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology.* 2005;64:494-500.
4. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama.* 1997;277:813-7.
5. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiyama K, Kawano H, Ueda K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology.* 1995;45:1161-8.
6. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N,

- Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:410-4.
7. Christensen H, Mackinnon AJ, Korten A, Jorm AF. The "common cause hypothesis" of cognitive aging: evidence for not only a common factor but also specific associations of age with vision and grip strength in a cross-sectional analysis. *Psychol Aging.* 2001;16:588-99.
- G: 研究発表
- 学会発表
1. 糖尿病、メタボリックシンドロームの末梢動脈疾患発症への影響 立川佳美、山田美智子、山根公則、藤原佐枝子 第54回 日本糖尿病学会年次学術集会 2011/05/19-2011/05/21 札幌
2. Reaction time predicts mortality in a middle-aged and elderly Japanese population: Adult Health Study at the Radiation Effects Research Foundation. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H. 9th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics 2011/10/23-2011/10/27 Melbourne, Australia
3. 成人健康調査における運動疫学 佐々木英夫、山田美智子、笠置文善 第14回 運動疫学研究会学術集会 2011/09/15 下関
4. 認知症の疫学と発症の危険因子:放射線影響研究所-成人健康調査 三森康世、山田美智子 第1回 日本認知症予防学会学術集 2011/09/09-2011/09/11 米子
5. Effects of diabetes mellitus and metabolic syndrome on incidence of peripheral artery disease. Tatsukawa Y, Yamada M, Nakanishi S, Fujiwara S. 16th International Symposium on Atherosclerosis 2012/03/25-2012/03/29 Sydney, Australia
- H:知的財産権の出願・登録状況
なし