

図3. Matsuda indexおよびHOMA-IRの5分位レベル別にみた脳卒中および虚血性心疾患の発症率  
久山町3集団, 40-79歳, 1988-2002年, 性・年齢調整

厚生労働省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

5. 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：北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）

研究分担者	斎藤 重幸	所属	札幌医科大学保健医療学部
研究協力者	大西 浩文	所属	札幌医科大学医学部
研究協力者	赤坂 憲	所属	札幌医科大学医学部

要旨

消化管由来の生理活性ペプチドの GLP-1 のアナログは、糖尿病治療に用いられている。GLP-1 アナログを用いた臨床研究で、血圧が低下したことが報告されているが、体内で分泌される GLP-1 と血圧の関連は報告が少ない。住民健診で耐糖能障害が疑われた北海道壮瞥町住民を対象に、75g 経口糖負荷試験(OGTT)を行い、103 名（平均年齢 65±10 歳）で血圧と GLP-1 の解析を行った。糖負荷前、負荷 60 分後、負荷 120 分後の 3 回採血を行い、血糖、血漿インスリン濃度、血漿活性型 GLP-1 濃度を測定した。OGTT 中の GLP-1 濃度は、糖負荷前、負荷 60 分後、負荷 120 分後でそれぞれ、3.3±1.8pmol/L、9.7±7.0pmol/L、6.9±4.5pmol/L であった。糖負荷試験中の血漿 GLP-1 濃度の総和(AUC)は収縮期血圧と有意な負の相関( $r=-0.25$ ,  $p=0.0085$ )を認めた。地域住民を対象とした断面調査で OGTT 中の血漿活性型 GLP-1 は血圧と有意な負の相関を認め、これは年齢、性別、BMI で補正しても同様であった。

A.目的

インクレチンは消化管由来の生理活性ペプチドであるが、食餌により下部消化管 L 細胞からは Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) が分泌され、分解酵素により急速に分解され腎より排泄される。GLP-1 はインスリン分泌増強作用、グルカゴン分泌抑制作用、胃内食物の排出の低下を介して血糖降下に働くことが知られており、2 型糖尿病患者では食後分泌の低下が報告されている。しかしながら、基礎（すなわち、摂食前の）GLP-1 レベルがどのように調整されるかは、そして、GLP-1 分泌腺容量が

どのように健常対象で調整されるかは不明である。

また GLP-1 受容体が心臓、血管内皮などにも証明され、血糖降下作用以外の骨代謝の調節、脳の前駆細胞増殖、脂肪組織の脂質生成と心臓の血管形成などが想定されているがその作用の詳細は明らかにされていない。最近、GLP-1 の分解阻害薬 (DPP 4 阻害薬) や GLP-1 のアナログが糖尿病治療に用いられるようになってきている。GLP-1 アナログを用いた臨床研究から、投与対象の血圧が低下したことも報告されている。

そこで今回、地域疫学研究の一環として、地域一般住民に 75g ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を施行して、糖負荷と血糖変化、GLP-1 との関連を検討した。

## B. 研究方法

対象は札幌医科大学が 1977 年より健診を実施、コホート研究を継続している北海道 S 町の健診受信者 881 名の内、あらゆる薬物治療者を除外した、空腹時血漿グルコース (FPG) が 100~125 (mg/dl)、および/または、グリコヘモグロビン A1c (HbA1c) (NGSP 値) が 5.6~6.4% である耐糖能異常者 315 名に OGTT を受診するように案内を健診後 1 か月以内に送付した。315 名の内 103 名 (男性 43 名、女性 60 名、平均年齢 64.7±9.2 歳) に OGTT を実施した。また、年齢、性、血圧、FPG、HbA1c、血清脂質と腎機能を評価した。315 名の耐糖能異常の内、OGTT を実施した 103 名と実施しなかった 212 名とで、年齢、性別、血圧などの測定諸量に有意な差は認められなかった。

健診・採血は早朝空腹時に行われた。収縮期圧 (SBP) と拡張期圧 (DBP) は座席の上で 5 分の安静の後二回測定し平均値した。早朝尿から、アルブミンとクレアチニン (Cr) 濃度を測定、空腹時採血の末梢静脈血より高比重リポ蛋白コレステロール (HDLc、mg/dL)、総コレステロール (TCHO、mg/dL)、FPG、トリグリセリド (TG)、血清 Cr、高感度 C 反応性蛋白 (hs-CRP) と脳ナトリウム利尿ペプチド (BNP) を評価した。低比重リポ蛋白コレステロール (LDLc、mg/dL) は、Friedewald 公式 (TCHO-HDL-TG/5)

により算出した。推定糸球体濾過量 (eGFR) は、日本人の標準式を用い血清 Cr、年齢と性に関するデータから算出した。HbA1c はラテックス凝固法を用いて測定した。OGTT の血漿ブドウ糖 (PG)、インシュリン (IRI) と GLP-1 は Trelan-GTM (225ml の水の 75g のブドウ糖) を飲んだ後に 60 と 120 分以内に、それぞれ測定した。PG はヘキソキナーゼ法、IRI レベルは酵素免疫測定法で測定された。GLP-1 分析のための血液サンプルは、DPP-4 (BD P700、ベクトンディッキンソン社) を含んでいる管に採取された。血漿 GLP-1 レベルは ELISA キット (GLP-1 Active ELISA キット、EGLP-35k、ミリポア社) によって測定された。これは GLP-1 (9-36) の不活性型で交差反応することなく完全な GLP-1 を測定するものである。インスリン感受性の指標として、インスリン抵抗性 (HOMA-IR) と Mastuda-DeFronzo インデックスを算出した。

GLP-1 分泌機能のインデックスとして、OGTT (AUCGLP-1) の GLP-1 の曲線下面積 (AUC) は、台形の規則の使用によって算出した。同様に、PG (AUCPG) の AUC と OGTT の IRI (AUCIRI) も算出された。パラメータの関係は、単純なおよび複数の線形回帰分析法の使用によって調べられた。PG の時間経過の違いと OGTT の諸量の変化は、two-way repeated analysis of variance と Bonferroni の事後試験によって検討された。

統計分析は、JMP (バージョン 7 SAS 研究所、ケアリー、NC (米国)) を用いた。

以上の研究計画とその実施については全員より筆式の研究協力におけるイン札幌医

科大学倫理委員会の承認を受け、研究対象者フォードコンセントを得ている。

### C. 研究結果

全対象の平均 HbA1c は  $5.3 \pm 0.2\%$ 、平均 BMI は  $24.0 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$  であった。OGTT 中の GLP-1 濃度は、糖負荷前、負荷 60 分後、負荷 120 分後でそれぞれ、 $3.3 \pm 1.8 \text{ pmol/L}$ 、 $9.7 \pm 7.0 \text{ pmol/L}$ 、 $6.9 \pm 4.5 \text{ pmol/L}$  であった。対象者の男女別の臨床パラメータを表 1 に示した。女性では男性に比較して SBP、DBP、TG は低く、HDLc レベルが高かった。FPG と空腹時 GLP-1 は男女に差違はなかったが、ブドウ糖負荷後の血糖値、GLP-1 値は男性よりも女性で高レベルであった。他のパラメータは、男性と女性で有意な差違は認めなかった。

103 人の被験者のうち、52 人 (50.5%) が、SBP > 140 mmHg および/または DBP > 90 mmHg の高血圧であった。OGTT より日本糖尿病学会の分類により評価すると、耐糖能異常、空腹時高血糖、糖尿病型はそれぞれ 33 人、2 人、2 人となった。OGTT で糖尿病型を示した 2 人の HbA1c (NGSP 値) は 5.7% と 6.1% である。

GLP-1 分泌機能と代謝性パラメータの関連を検討した。基礎 (絶食) GLP-1 レベルと年齢、SBP、DBP、空腹時 IRI、FPG、血清脂質、HbA1c、HOMA-IR、Mas-DeFronzo インデックスとの関連を検討したがこれらのいずれも、基礎 GLP-1 と有意な相関を示さなかった。

糖負荷前、負荷後の GLP-1 の総和 (AUCGLP-1) に関与する因子を重回帰分析で検討すると、性、年齢と SBP が、AUCGLP-1 の独立した規定因子として選

択された。

AUCGLP-1 と HbA1c に有意な相関は検出されず、空腹時の TG、コレステロール値、とも AUCGLP-1 は相関しなかった。

AUCGLP-1 は、血糖値の負荷前負荷後の総和 (AUCPG) とは有意な負の相関 ( $r = -0.28$ 、 $p = 0.004$ ) を示したが、IRI の負荷全負荷後の総和 (AUCIRI) と関連は認めなかった ( $r = 0.013$ 、 $p = 0.896$ )。また空腹時血糖値、HbA1c 値と GLP-1 も AUCGLP-1 は有意な関連がえられなかった。

空腹時の GLP-1 レベルは、SBP または DBP と相関は得られない。一方、AUCGLP-1 は図 1 で示すように SBP ( $r = -0.2580$ 、 $p = 0.0085$ ) と負の相関となり、AUCGLP-1 が高い群では血圧が低くなる関連が示された。

表 3・4 は、臨床的パラメータで SBP と DBP ごとに重回帰分析を行った結果を示す。DBP では性別が関連した唯一の変数となったが、SBP では AUCGLP-1 と年齢が独立した規定因子として選択された。

表 3・4 で AUCIRI を空腹時 IRI の置換しても SBP、DBP の重回帰分析での  $R^2$  値を改善しなかった。

次に AUCGLP-1 高値群と AUCGLP-1 低値群での相違を検討した。AUCGLP-1 の中央値で 2 分した結果を表 5 で示す。AUCGLP-1 低値グループには AUCGLP-1 高値より若年で、男性の割合が大きく、BMI、LDLC、eGFR が高値であった。AUCGLP-1 低値群でインスリン感受性が低い傾向があったが、HbA1c とインスリン感受性 (Masuda-DeFronzo インデックスと HOMA-IR) に有意な差違を認めなかった。

血圧値では SBP と DBP は AUCGLP-1 低値群 (図 2) で AUCGLP-1 と有意に相関していたが、この関連は AUCGLP-1 高値群では検出されなかった。

OGTT の糖負荷前負荷後の PG、IRI レベルの経過を図 3 に示した。空腹時 PG のレベルは、2 群で同程度だった ( $97.1 \pm 9.9$  対  $96.0 \pm 9.6$  mg/dl) が。しかしながら、糖負荷後の 60 分の PG レベルは、AUCGLP-1 低値群で AUCGLP-1 高値群に比較して有意に高値であった。一方、IRI レベルは、AUCGLP-1 高値群、低群で両者に差違はなかった。

#### D. 考察

ベースライン血漿 GLP-1 レベルと GLP-1 分泌機能の決定要因について

GLP-1 の血糖降下作用は主に食後に発揮されるものであるが、GLP-1 の血糖降下作用以外の膵外作用では食前・食後に関係なく作用している可能性がある。これまでの先行研究では、ベースライン血漿 GLP-1 レベルは成長ホルモンの低下が空腹時の GLP-1 レベルの増加を誘発すると報告した。また、空腹時 GLP-1 レベルとエネルギー消費率との正の相関や呼吸商との負の相関から GLP-1 レベルと脂肪酸酸化の関連も示唆されている。そこでわれわれはエネルギー消費のレベルがインスリン感受性と関連することにより、インスリン感受性と GLP-1 レベルと相関すると仮定した。しかしながら、今回の検討では Mastuda-DeFronzo インデックス、HOMA-IR、血清 TG、HDL-C と GLP-1 レベルの間に有意の相関を見いだせなかった。これは、ベースライン GLP-1 と BMI

の間に有意の相関が存在せず、肥満被験者における空腹時の GLP-1 レベルが減量後不変だったことを示している以前の報告と一致したものであった。

これまで、空腹時 GLP-1 レベルではなく食後 GLP-1 レベルが体重減少により低下したことが報告されている。今回の結果でも、インスリン感受性または BMI が空腹時の GLP-1 レベルの生理的調節に寄与しないことを示されている。

今回の軽度耐糖能異常者を対象とした検討ではベースライン GLP-1 分泌機能を決定する要素は見いだせなかった。

一方、OGTT による AUCGLP-1 の測定により、性と年齢が AUCGLP-1 (表 2) の独立決定要素であることを示した。この結果は、GLP-1 分泌のブドウ糖負荷に対する反応が男性でより女性で大きいことを示している。しかしながら、Carroll らによる以前の調査において、60 分の食後の期間の間の GLP-1 の時間経過は、男性と女性の点で同様であるとの報告がある。彼らの研究の被験者の数は少なかった (19 人の男性と 20 人の女性)、GLP-1 と他のホルモン類の応答を引き起こすために 510 kcal の試験食事を使用していた。この相違が結果の違いに影響している可能性がある。

今回の検討で年齢は、AUCGLP-1 の決定因子の一つとなった。年齢と AUCGLP-1 の正の相関を説明する明確な機序は明らかにされていない。血清 Cr や eGFR も重回帰分析 (表 2) の AUCGLP-1 の独立決定要素として選ばれなかったため、GLP-1 の腎クリアランスの加齢による低下が年齢と AUCGLP-1 関係を説明することができない。可能性の一つとして、GLP-1 分解酵素

である DPP-4 の活性が加齢により低下することが考えられる。加齢により GLP-1 不活化が低下することにより GLP-1 値が上昇する機序である。高齢の被験者におけるより高い AUCGLP-1 の他の説明として、ブドウ糖に対する L 細胞の感受性の年齢依存的な増大があるが、いずれにしろこの年齢と GLP-1 分泌能との関連は今後検討を要する点である。

ブドウ糖負荷後の GLP-1 分泌機能と PG レベルの関連では AUCGLP-1 と HbA1c の有意は認められなかったが図 3 で示すように、糖負荷後の PG レベルは、AUCGLP-1 高値群が AUCGLP-1 低値群に比較して高レベルであった。一方で、糖負荷前後の IRI 総和は AUCGLP-1 低値、高値の 2 群間で有意の差を認めてはいない。これは GLP-1 分泌の減少と関連してインスリン感受性が低下していることを示している。統計的有意性に達しなかったが、インスリン感受性 (Mastuda-DeFronzo インデックスと HOMA-IR) は低い AUCGLP-1 グループ (表 5) で低いインスリン感受性を示す傾向があった。今回の結果は低 GLP-1 分泌機能低下がインスリン抵抗性と関係していることを示す。そして、この GLP-1 分泌動態が食後高血糖に関与する可能性も示唆される。

GLP-1 受容体は内皮細胞と血管平滑筋細胞で局在することが示されている。そして、GLP-1 受容体の活性化は内皮細胞で一酸化窒素(NO)産生を誘発して、血管平滑筋細胞の増殖を抑制する。また、GLP-1 注入は、2 型糖尿病患者で血管拡張を能を改善することも報告されており GLP-1 は血管拡張を介して血圧に関連することが示唆さ

れる。

また、GLP-1 は、腎臓でのナトリウム代謝に関与することが明らかになりつつある。Gutzwiller らは、正常耐糖能者と肥満のインスリン抵抗者で GLP-1 が近位尿細管でのナトリウム排泄を増加させること報告している。腎尿細管の GLP-1 のこれらの作用は、内因 GLP-1 が BP を調整している機序の 1 つであるという今回の結果を支持するものである

実際に、GLP-1 アナログの使用と DPP-4 抑制剤の服用は、糖尿病のおよび糖尿病ではない高血圧患者で体重の減少の前に血圧を減らすことが報告されている。しかしながら高血圧者や糖尿病患者検討では GLP-1 アナログや DPP4 阻害薬での降圧効果の報告は少なく、GLP-1 注入は BP または心拍数を有意に変えなかったとするものもある。

研究は GLP-1 分泌機能 (AUCGLP-1) のインデックスが SBP (図 2) と負に相関することを示した、そして、SBP による AUCGLP-1 の関連は BMI、IRI と年齢 (表 3) から独立していた。さらにまた、BP と AUCGLP-1 の関係は、AUCGLP-1 低値群で、群でより明白だった (図 3)。以上から、軽症例や高血圧発症前の血圧変化について GLP-1 分泌機能低下が血圧上昇に働いている可能性が示唆される。換言すれば、GLP-1 分泌機能の保持は、BP 上昇の予防担う可能性がある。

本研究の限界として下記のものがある。第一に、本研究の被験者が、悉皆的ではなく OGTT を受けるようにとの誘いにより選択された点である。対象者は毎年健診を受けるなど高度に健康を指向する被験者と

考えられ、この点がバイアスになる可能性がある。

第2には、本研究では問診により薬物服用者や既往者を除いているが、無症候性の心血管疾患が除外されていない可能性がある。

第3には、本研究は観察断面研究であり、年齢やBPとAUCGLP-1の有意な関連の結果関係を明確に検討することができない点である。

## E. 結論

一般住民の検討から、GLP-1分泌機能(AUCGLP-1)は年齢と正に相関して、SBPとは負に相関することを示した。内因GLP-1は血圧調節に関与している可能性がある、そして、ブドウ糖負荷GLP-1分泌腺反応は年齢依存的な適応応答である可能性が示された。

GLP-1の分泌機序とおよび内因GLP-1と血圧調節の関係は、更に検討される必要がある。血漿GLP-1の意義として、インスリン分泌を促進することがよく知られているが、糖代謝以外に与える影響についてはまだ明らかではない。今回の我々の検討は、薬剤を使用していない比較的健常な地域住民を対象としており、GLP-1分泌保護が高血圧の予防に資する可能性を示している。

## 参考文献

1. Misumata K, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T. Effects of hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile: Mixed-effects

model analysis. *Hypertens*. 60: 1124-1130, 2012.

2. Miyazaki Y, Furugen M, Akasaka H, Saitoh S, Mitsumata K, Miura T. Atherogenic lipid profiles relates to postprandial hyperglycemia and hyperinsulinemia due to whole body insulin resistance in prediabetic subjects. *J Diabetes Mellitus*. 3:272-278, 2012.

3. Oguro R, Kamide K, Katsuya T, Akasaka H, Congrains A, Arai Y, Hirose N, Saitoh S, Ohishi M, Miura T, Rakugi H. A single nucleotide polymorphism of the adenosine deaminase, RNA-specific gene is associated with the serum triglyceride level, abdominal circumference, and serum adiponectin concentration. *Exp Gerontol*. 47: 183-187, 2012

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

一覧表参照

## H. 知的所有権の取得状況

なし

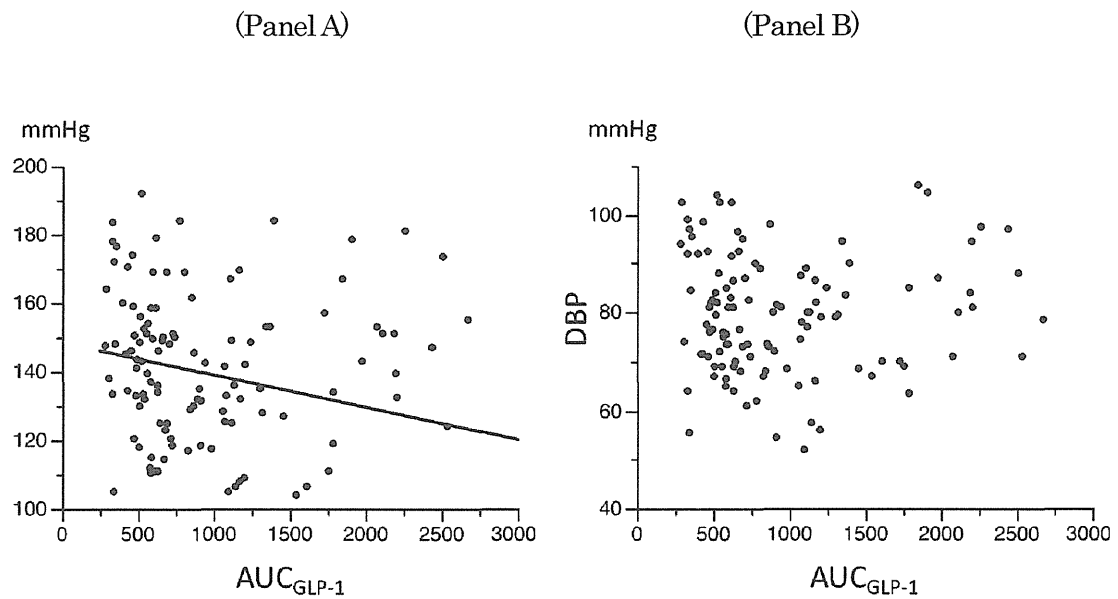


Figure 1.

Figure 1. Relationship between blood pressure and AUC<sub>GLP-1</sub>.

AUC<sub>GLP-1</sub> was weakly correlated with SBP ( $r=-0.2580$ ,  $p=0.0085$ , Panel A). However, a significant correlation was not observed for the AUC<sub>GLP-1</sub> – DBP relationship (Panel B). SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; AUC<sub>GLP-1</sub>, area under the curve of GLP-1 level in the oral glucose tolerance test.



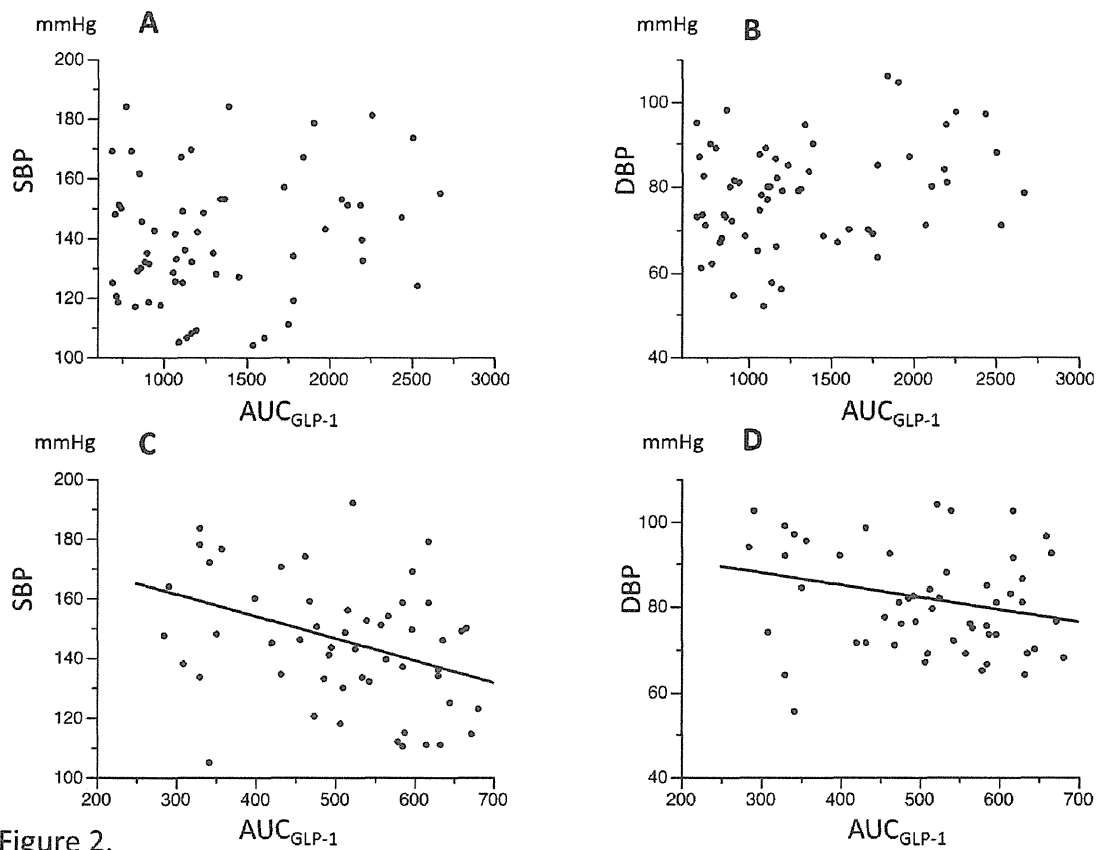


Figure 2.

Figure 2. Blood pressure - AUC<sub>GLP-1</sub> relationships in the high and low AUC<sub>GLP-1</sub> groups. In the high AUC<sub>GLP-1</sub> group, neither SBP nor DBP correlated with AUC<sub>GLP-1</sub> (Panels A and B). In contrast, there were significant correlations between AUC<sub>GLP-1</sub> and SBP ( $r=-0.4047$   $p=0.0032$ , Panel C) and between AUC<sub>GLP-1</sub> and DBP ( $r=-0.2822$   $p=0.0448$ , Panel D) in the low AUC<sub>GLP-1</sub> group. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; AUC<sub>GLP-1</sub>, area under the curve of GLP-1 level in the oral glucose tolerance test.

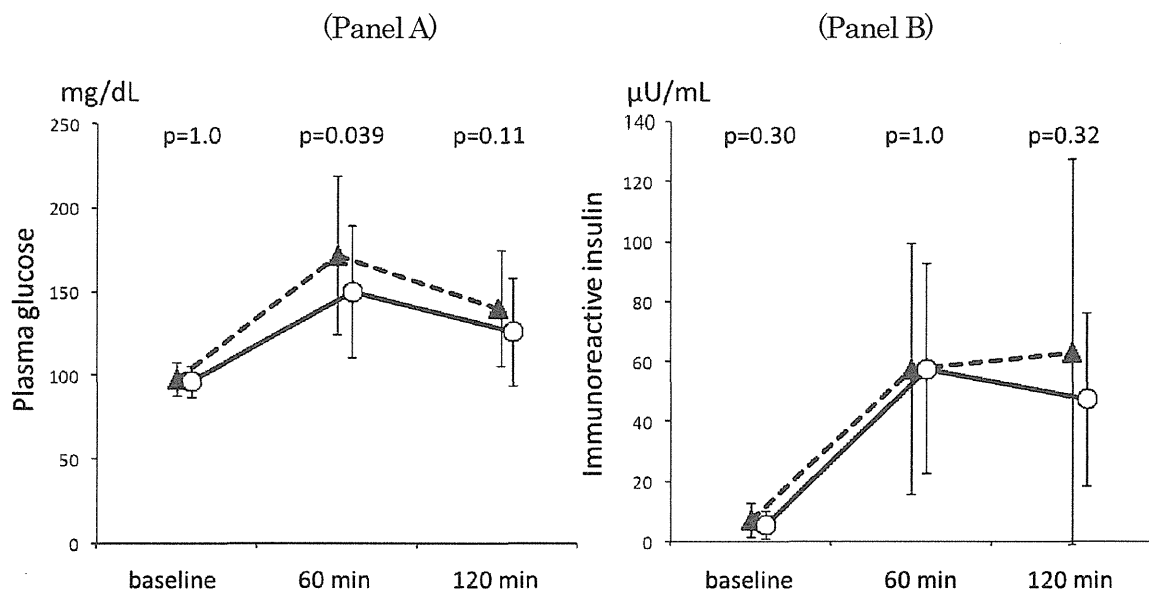


Figure 3.

Figure 3. Time courses of PG and IRI in the OGTT.

Broken lines and solid lines indicate the low AUC<sub>GLP-1</sub> group and high AUC<sub>GLP-1</sub> group, respectively. The low AUC<sub>GLP-1</sub> group showed significantly higher PG level at 60 min after glucose loading than in the high AUC<sub>GLP-1</sub> group (Panel A). There was no inter-group difference in time courses of plasma IRI during the OGTT (Panel B). PG, plasma glucose; IRI, immunoreactive insulin.

Table 1 Demographic and clinical parameters in study subjects

	All (n=103)	Men (n=43)	Women (n=60)
Age (years)	65±9	67±8	64±10
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0±3.8	24.5±2.8	23.7±4.4
SBP (mmHg)	140±20	146±21	135±17*
DBP (mmHg)	79±11	83±10	76±11*
Fasting PG (mg/dl)	96.6±9.7	97.6±9.1	95.8±10.2
Fasting IRI (·IU/ml)	6.2±4.6	6.9±5.7	5.7±3.5
Fasting GLP-1 (pmol/l)	3.33±1.81	3.27±1.76	3.37±1.87
AUC <sub>GLP-1</sub> (a.u.)	892±544	725±465	1012±568
LDL-C (mg/dl)	131±30	130±31	131±29
HDL-C (mg/dl)	66±22	58±16	71±25*
Triglyceride (mg/dl)	118±62	132±74	107±50*
HbA1c (%)	5.7±0.2	5.7±0.2	5.7±0.2
S-Cr (mg/dl)	0.71±0.14	0.81±0.14	0.63±0.09*
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	72.2±12.5	72.7±13.9	71.9±11.5
U-Alb / U-Cr (mg/gCr)	17.0±54.2	25.8±84.3	11.0±8.6
BNP (pg/ml)	20.9±16.4	17.6±15.9	23.3±16.5
hs-CRP (mg/dl)	0.08±0.10	0.10±0.12	0.07±0.09
Matsuda-DeFronzo index	8.1±4.6	7.5±4.9	8.5±4.3
HOMA-IR	1.5±1.2	1.7±1.5	1.4±0.9
HOMA-β	67.5±43.3	71.4±49.6	64.7±38.3

Data are presented as means ± SD.

\*p < 0.05 vs. Men

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PG, plasma glucose; IRI, immunoreactive insulin; AUC<sub>GLP-1</sub>, area under the curve of GLP-1 level during 75g oral glucose tolerance test; S-Cr, serum creatinine; U-Alb/U-Cr, urinary albumin concentration-to-urinary creatinine concentration ratio; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; a.u., arbitrary unit.

Table 2 Multiple regression analysis for AUC<sub>GLP-1</sub> and independent variables

	B	SE	$\beta$	t	p
Sex	118.0	53.1	0.215	2.22	0.029
Age (years)	12.82	6.18	0.217	2.08	0.041
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-21.39	13.4	-0.150	-1.60	0.113
SBP (mmHg)	-6.221	2.66	-0.226	-2.34	0.022
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-1.814	4.36	-0.042	-0.42	0.679

R<sup>2</sup>=0.19, n=103

B, partial regression coefficient; SE, standard error;  $\beta$ , standardized partial regression coefficient

Table 3. Multiple regression analysis for SBP and independent variables

	B	SE	$\beta$	t	p
Sex	-3.26	2.01	-0.164	-1.62	0.108
Age (years)	0.500	0.240	0.233	2.08	0.040
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.0383	0.568	0.00738	0.067	0.946
AUC <sub>GLP-1</sub> (a.u.)	-0.00868	0.00366	-0.239	-2.37	0.020
Fasting IRI ( $\mu$ U/ml)	0.518	0.468	0.120	1.11	0.270
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.0124	0.166	0.00801	0.074	0.941

R<sup>2</sup>=0.17, n=103

B, partial regression coefficient; SE, standard error;  $\beta$ , standardized partial regression coefficient; a.u., arbitrary unit.

### 【別刷り論文の用紙】

高血圧の家族歴が血圧及び代謝障害の経時的変化に及ぼす影響の研究  
—混合効果モデルを用いた時系列解析—

### 【目的】

本研究では、対象の血圧値及び代謝障害の経年齢的变化に、高血圧家族歴が及ぼす影響について検討した。研究は混合効果モデルを用いて、端野・壮瞥両町の住民健診データの解析を行った。

### 【対象・方法】

北海道端野・壮瞥両町の住民健診が開始された 1977 年より 2006 年までの住民健診全参加者は延 5,198 名であった。このうち 1921～1960 年出生の参加者 (3,678 名) の内、家族歴が判明している 2,607 名 (男性 1,095 名、女性 1,512 名) を解析対象とした。

統計解析は R(version 2.13.2)及び SPSS version 16.0J を使用した。血圧値及び代謝因子の経時的変化と年齢、高血圧家族歴及び他のリスク因子との関係を、混合効果モデルを用いて解析した。対象は、1977～2006 年間の対象 30 歳から 85 歳までの総健診受診回数は 20126 回であった。対象は 42%が男性であり、35.2%に高血圧家族歴を認めた。

### 【結果】

高血圧家族歴の代謝因子への影響は、因子によって相違を認めた。年齢、BMI 及び高血圧家族歴は、FBS 及び TG の経時的変化の有意な予測因子であった。FBS は男女共に加齢に伴い上昇した。FBS では高血圧家族歴の主効果は認めたが、高血圧家族歴と年齢、高血圧家族歴と BMI 間に有意な相互作用は認めず、PH+ group において FBS は、30 歳より 85 歳まで常に PH- group と比較し高値であった。また TG は 30 代より上昇し、男性では 50 代、女性では 60 代をピークに減少した。TG に関しても FBS 同様に PH+ group において 30 歳より 85 歳まで PH- group と比較し常に高値であった。

### 【考察】

本研究は、高血圧家族歴が年齢及び BMI と独立して空腹時血糖及び中性脂肪を上昇させることを示した。一方、高血圧の家族歴は high-density lipoprotein コレステロール及び low-density lipoprotein コレステロールには影響を与えなかった。高血圧家族歴を有する対象において血圧上昇と共にこれらの代謝因子が変化する病態は、メタボリックシンドロームにおける病態と類似する。

### 【結論】

本研究は、男女共に高血圧家族歴がある者では血圧、空腹時血糖及び中性脂肪が 30 代より 80 代まで持続して高値であることを示した。また問診による家族歴聴取という簡便な方法が、その後の心血管疾患危険因子の集積について大きな情報を与えることを明らかにした。

厚生労働省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および大崎コホート 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 渡邊 崇 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・博士課程

要旨

大崎国保コホートは 1994 年に約 5 万名を対象に開始された、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目的とするコホートである。また大崎コホート 2006 は、大崎国保コホートと同地域において、生活習慣の変化、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、高齢者保健福祉計画等のエビデンスを発信する事を目的として開始されたものである。本年度は両コホートを合わせて 6 編の論文を公表した。そのテーマは睡眠習慣・身体活動・ストレス・体重変化・医療費といった多領域にわたっており、また両コホートの重複回答者のデータを用いた報告も含まれる。今後も本コホートの独自性を生かし、共同研究へのデータの提供と合わせて、質の高いエビデンスを発信していく所存である。

A. 目的

大崎国保コホート研究は宮城県大崎保健所管内に居住する 40-79 歳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目的として開始された。

また、大崎コホート 2006 研究は宮城県大崎市に居住する 40 歳以上の住民全員を対象とし、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目的として開始された。

本稿では今年度の両コホートの追跡進捗状況、および本年度発表した成果について報告する。

B. 研究方法

1) 大崎国保コホート研究のデザイン

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 52,028 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、および死亡小票の閲覧により、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。また、2008 年 3 月 31 日までの国民健康保険レセプト決定額（医療費情報）および受診日数を、外来・入院別に追跡している。

## 2) 大崎コホート 2006 研究のデザイン

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 2011 年 12 月まで

の 5 年間追跡している。

## 3) 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。

## C. 研究結果

### 1) 本年度の発表成果

以下に本年度論文として公表した知見について記述する。詳細は章末の公表論文要約、および原著を参照されたい。

#### ①体格と中年期以降の平均余命・生涯医療費との関連（公表論文要約 1）

大崎国保コホートの参加者 41,965 人を対象に、ベースライン時点の体格別に 40 歳以降の平均余命および生涯医療費を推定した。統計学的有意差は女性の生涯医療費のみにおいて認められたが、点推定値としては男女とも肥満者は正常体重者に比し平均余命が短いにもかかわらず生涯医療費が高額となる傾向が示唆された。

#### ②身体機能で層別化した、睡眠時間と死亡リスクとの関連（公表論文要約 2）

大崎国保コホートの参加者 49,256 人を対象に、ベースライン時点での睡眠時間と総死亡・死因別死亡リスクとの関連を推定した。長時間の睡眠が低下した身体機能を反映している可能性を明確にするため、身体機能による層別化を実施した。結果、長時間睡眠は高い総死亡・心血管死亡リスクと関連していた。身体機能で層別化したところ、脳卒中死においてのみ身体機能の有意な交互作用を認めたものの、総死亡あるいはその他の死因については有意な交互作用は認めなかった。

#### ③20 歳時からの体重変化と循環器死亡リスクとの関連（公表論文要約 3）

大崎国保コホートの参加者 41,364 人を対象に、20 歳時点からベースライン調査時点までの体重変化量と循環器疾患死亡リスクとの関連を推定した。男性では L 字型、すなわち高度の体重減少群で有意なリスク上昇が、女性では U 字型すなわち高度の体重減少群と高度の体重増加群で有意なリスク上昇が観察された。

#### ④睡眠時間と体重増加に関する長期的関連 (公表論文要約 4)

1994 年の大崎国保、2006 年の大崎コホート 2006 の双方に参加した 13,629 人を対象に、94 年時点での睡眠習慣と 2 点間の体重変化との関連を推定した。5kg 以上の体重増加を主要アウトカムとしたところ、睡眠時間と体重増加オッズ比の間には有意な関連は観察されなかった。ただしベースライン時点ですでに肥満であった者に限り、長時間睡眠と体重増加リスクに正の関連が認められた。

#### ⑤歯牙喪失および口腔ケアと高齢者死亡リスクとの関連 (公表論文要約 5)

大崎コホート 2006 に参加した 65 歳以上の高齢者 21,730 人を対象に、ベースライン時点での残存歯数および口腔ケア (歯磨き・定期的歯科通院・義歯使用) と総死亡リスクとの関連を推定した。残存歯数と総死亡リスクとの間には有意な負の関連が認められた。また、残存歯数が 20 本未満の者においては、口腔ケアを実践している者はそうでない者に比較して有意に総死亡リスクが低かった。

#### ⑥自覚的ストレスと循環器疾患死亡リスクとの関連 (公表論文要約 6)

大崎国保コホートの参加者 45,293 人を対象に、自覚ストレスの強さと循環器疾患

死亡リスクとの関連を推定したところ、男性では自覚的ストレスが強いほど循環器疾患死亡リスクが高いことが示されたが女性では明らかな関連を認めなかった。しかし喫煙および飲酒習慣別に層別化したところ、現喫煙者・現飲酒者に限れば男女とも自覚ストレスと循環器疾患死亡リスクに有意な関連が認められ、主解析における男女の結果の違いは、集団における喫煙・飲酒習慣の差異により説明されることが示唆された。

#### 2) 本年度の進捗

本年度は大崎国保コホート研究における国民健康保険医療受給情報の整理を中心に作業を行った。2008 年 4 月の後期高齢者医療制度開始に伴い、国民健康保険から自動的に後期高齢者医療制度に移行したものについては医療受給情報の追跡を継続することが決定し、それに伴う個人の被保険者番号の連結作業が進行中である。年度内に本作業は平成 24 年までに後期高齢者医療制度へ移行したものについては完了予定である。来年度は大崎国保コホート参加者については死亡小票の閲覧による死亡情報の確認と死因の把握を予定している。

大崎コホート 2006 研究については、要介護認定状況・死亡異動情報とも遅滞なく追跡を継続中である。

#### D. E. 考察および結論

大崎国保コホートは追跡開始から 18 年目を数え、本年度も睡眠習慣・身体活動・ストレス・体重変化・医療費といった多領域にわたるエビデンスを発信することができた。また、大崎コホート 2006 も開始から 7 年目となり、単独のコホートとして 1 編、大崎国保との重複回答者のデータとして 1 編を報告し



ている。今後も本コホートの独自性を生かし、共同研究へのデータの提供と合わせ質の高いエビデンスを発信していく所存である。

#### F. 健康危機情報

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 obesity, overweight and underweight on life expectancy and lifetime medical expenditures: the Ohsaki Cohort Study. *BMJ Open*, 2:e000940, 2012.

2) Kakizaki M, Kuriyama S, Nakaya N, Sone T, Nagai M, Sugawara Y, Hozawa A, Fukudo S, Tsuji I. Long sleep duration and cause-specific mortality according to physical function and self-rated health: the Ohsaki Cohort Study. *Journal of Sleep Research*, 2012 Sep 25. [Epub ahead of print]

3) Chou WT, Kakizaki M, Tomata Y, Nagai M, Sugawara Y, Kuriyama S, Tsuji I. Impact of weight change since age 20 and cardiovascular disease mortality risk: the Ohsaki Cohort Study. *Circulation Journal*, 77(3):679-86. 2013 (Epub 2012 Dec 4).

4) Nagai M, Tomata Y, Watanabe T, Kakizaki M, Tsuji I. Association between

sleep duration, weight gain, and obesity for long period. *Sleep Medicine*, 14(2):206-210. 2013 (Epub 2012 Dec 4).

5) Hayasaka K, Tomata Y, Aida J, Watanabe T, Kakizaki M, Tsuji I. Tooth loss and mortality among Japanese elderly: the impact of oral care. *J Am Geriatr Soc* (in press).

6) 木幡映美, 寶澤 篤, 柿崎真沙子, 遠又靖丈, 永井雅人, 菅原由美, 栗山進一, 辻 一郎. 自覚ストレスと循環器疾患死亡との関連: 大崎国保コホート研究. *日本公衆衛生雑誌*, 59(2):82-91, 2012.

##### 2. 学会発表

1) Tomata Y. Traditional Japanese dietary pattern and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 study. 16<sup>th</sup> International congress of Dietetics. 2012, Sydney, Australia.

2) Wanting Chou. Relationships between changes in time spent walking since middle age and incidence disability: the Ohsaki cohort 2006 study. APHA 140<sup>th</sup> annual meeting, 2012, San Francisco, US.

3) 柿崎真沙子. 睡眠時間と総死亡・死因別死亡リスク: 大崎国保コホート研究. 第48回宮城県公衆衛生学会, 2012, 仙台.

4) 松尾兼幸. カルシウム摂取と前立腺がん罹患との関連について—大崎国保コホート

研究一. 第23回日本疫学会学術総会, 2013, 大阪.

5) Chou Wan-Ting. Relationships between changes in time spent walking since middle age and incident disability: the Ohsaki Cohort 2006 study. 第23回日本疫学会学術総会, 2013, 大阪.

6) 遠又靖丈. 日本食パターンと要介護発生

に関する研究: 大崎コホート 2006 研究. 第23回日本疫学会学術総会, 2013, 大阪.

7) 渡邊 崇. 健診受診が医療費に与える影響—propensity score matched cohort による解析—. 第23回日本疫学会学術総会, 2013, 大阪.

H. 知的所有権の取得状況  
なし

## 公表論文要約 1

### **Impact of obesity, overweight and underweight on life expectancy and lifetime medical expenditures: the Ohsaki Cohort Study.**

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

BMJ Open. 2012 May 11;2(3). pii: e000940. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000940. Print 2012.

目的：肥満者は正常体重者に比べ医療をより要すると推定されるが、同時に短命であるために生涯医療費については体重が与える影響は明確ではない。本研究では BMI と平均余命、および予測される生涯医療費との関連を推定した。

方法：大崎国保コホートに属する 40-79 歳の男女 41,965 人を前向きに追跡した。主要アウトカムは 40 歳以降の平均余命および 40 歳以降の生涯医療費とした。

結果：肥満である者は正常体重者に比べ、平均余命が短いものより高額な生涯医療費を要する可能性が示唆された。男性においては 40 歳以降の平均余命は肥満者で 41.4 年（95% 信頼区間：38.28 – 44.70）であり、これは正常体重者に比べ点推定値で 1.7 年短かったが統計学的には有意ではなかった（ $p=0.3184$ ）。40 歳以降の生涯医療費は肥満者で 112,858.9 ポンド（95% 信頼区間：94,954.1 – 131,840.9）でありこれは正常体重者より点推定値で 14.7% 高額であったが統計学的には有意ではなかった（ $p=0.1141$ ）。一方女性においては、40 歳以降の平均余命は肥満者で 49.2 年（95% 信頼区間：46.14 – 52.59）であり、これは正常体重者に比べ点推定値で 3.1 年短かった（ $p=0.0724$ ）。また、40 歳以降の生涯医療費は肥満者で 137,765.9 ポンド（95% 信頼区間：123,672.9 – 152,970.2）であり、これは正常体重者より点推定値で 21.6% 高額であるとともに統計学的にも有意であった（ $p=0.0005$ ）。

結論：点推定値によれば、肥満者は短命であるにもかかわらず生涯医療費が高額である傾向が示唆された。体重を管理することにより、医療に依存しない長寿が達成される可能性がある。

## 公表論文要約 2

### **Long sleep duration and cause-specific mortality according to physical function and self-rated health: the Ohsaki Cohort Study.**

Kakizaki M, Kuriyama S, Nakaya N, Sone T, Nagai M, Sugawara Y, Hozawa A, Fukudo S, Tsuji I.

J Sleep Res. 2012 Sep 25. doi: 10.1111/j.1365-2869.2012.01053.x. [Epub ahead of print]

目的：睡眠時間と総死亡リスクあるいは死因別死亡リスクに関する知見は集積しているが、長時間の睡眠が単に身体活動の減少や悪化した健康状態を反映している可能性も否定できない。そこで本研究では睡眠時間と総死亡・死因別死亡リスクとの関連を身体機能および主観的健康観により層別化解析をすることでより明確にすることを目的とした。

方法：大崎国保コホートに属する 40-79 歳の男女 49,256 人を前向きに追跡した。総死亡および死因別死亡のハザード比 (HR) およびその 95%信頼区間 (CI) を、睡眠時間の 5 つのカテゴリー (1 日 6 時間以下、7 時間[リファレンス群]、8 時間、9 時間、10 時間以上) 別に Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

結果：長時間の睡眠は高い死亡リスクと関連していた。1 日 7 時間睡眠の者を基準とした際に、10 時間以上の睡眠をとる者の総死亡 HR は 1.37 (95%CI: 1.27 - 1.47)、心血管死 HR は 1.49 (95% CI: 1.30 - 1.71)、非心血管死 HR は 1.53 (95%CI: 1.36 - 1.73)であった。層別化解析においては、長時間睡眠と脳卒中死リスクとの関連が、特に身体活動の制限された、あるいは主観的健康観の低い集団において顕著であった。しかし総死亡・心血管死・がん死・その他の死因については層間に統計学的に有意な傾向は認められなかった。

結論：長時間睡眠と死亡リスクの関連に対しては、脳卒中死を除いては身体活動や主観的健康観は明らかな交互作用を与えないことが推定された。