

Table 2. Multiple regression analysis for log FABPs

	FABP1		FABP2		FABP3		FABP4		FABP5	
	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p
Age	1.27	0.205	-0.37	0.711	0.51	0.609	2.11	0.035*	3.02	0.003*
Gender (Male)	0.01	0.995	1.41	0.159	0.87	0.383	-9.89	<0.001*	0.09	0.930
Waist circumference	-	-	-	-	-	-	8.59	<0.001*	0.37	0.711
Systolic blood pressure	0.38	0.708	-	-	1.14	0.256	-0.08	0.931	-0.53	0.598
Total cholesterol	-	-	-	-	-	-	1.76	0.090	-	-
log Triglycerides	0.64	0.522	-	-	-	-	-	-	-	-
log HOMA-R	-	-	-	-	-	-	1.33	0.185	1.23	0.220
eGFR	-0.40	0.687	-2.63	0.009*	-2.12	0.035*	-5.07	<0.001*	-3.16	0.002*
log ALT	3.54	0.001*	-	-	-	-	-	-	1.90	0.059
log BNP	1.35	0.178	-	-	1.8	0.073	-1.40	0.162	-0.01	0.998
log hsCRP	-	-	-	-	-	-	0.56	0.573	-	-
	R ² = 0.10		R ² = 0.03		R ² = 0.09		R ² = 0.51		R ² = 0.18	

Table 3. Simple regression analysis for log HOMA-R

	Total		Male		Female	
	r	p	r	p	r	p
Age	0.030	0.609	-0.030	0.744	0.080	0.292
Body mass index	0.556	<0.001*	0.602	<0.001*	0.491	<0.001*
Waist circumference	0.545	<0.001*	0.589	<0.001*	0.500	<0.001*
Systolic blood pressure	0.234	<0.001*	0.160	0.079	0.287	<0.001*
Diastolic blood pressure	0.215	<0.001*	0.121	0.185	0.276	<0.001*
Total cholesterol	0.018	0.760	0.159	0.081	-0.048	0.534
LDL cholesterol	0.127	0.029*	0.234	0.014*	0.076	0.319
HDL cholesterol	-0.394	<0.001*	-0.389	<0.001*	-0.348	<0.001*
log Triglycerides	0.376	<0.001*	0.410	<0.001*	0.289	<0.001*
log hsCRP	0.227	<0.001*	0.236	0.010*	0.177	0.022*
log FABP4	0.319	<0.001*	0.403	<0.001*	0.375	<0.001*

Table 4. Multiple regression analysis for log HOMA-R

	t	p
Age	-3.32	0.001*
Gender (Male)	-0.23	0.821
Waist circumference	6.49	<0.001*
Systolic blood pressure	3.30	0.001*
HDL cholesterol	-4.42	<0.001*
log hsCRP	0.62	0.539
log FABP4	2.03	0.044*

$R^2 = 0.41$

【別刷り論文】

Yoshihara M, Akasaka H, Ohnishi H, Miki T, Furukawa T, Saitoh S, Miura T. Glucagon-Like Peptide-1 Secretory Function as an Independent Determinant of Blood Pressure: Analysis in the Tanno-Sobetsu Study. PLoS ONE 8(7): e67578. 1-8. doi:10.1371/journal.pone.0067578. 2013.

独立した血圧調整因子としての Glucagon-Like Peptide-1 分泌能：端野・壮瞥町研究

【目的】

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いる。また GLP-1 受容体が心臓、血管内皮などにも証明され、血糖降下作用以外も想定されているがその詳細は明らかにされていない。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。

【対象・方法】

北海道 S 町の健診受診者 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 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、年齢、性、血圧、FPG、HbA1c、血清脂質と腎機能を評価した。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。

【結果】

全対象の平均 HbA1c は 5.3±0.2%、平均 BMI は 24.0±3.8kg/m² 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±1.8pmol/L、9.7±7.0pmol/L、6.9±4.5pmol/L であった。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は認めなかった。

GLP-1 分泌機能と代謝性パラメータの関連を検討すると基礎（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 インデックスとの相関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）に關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。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 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。重回帰分析では、SBP を目的変数とすると AUCGLP-1 と年齢が独立した規定因子として選択された。

【考察】

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。

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、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。

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。また、GLP-1 は、腎臓でのナトリウム代謝に關与することが明らかになりつつある。腎尿細管の GLP-1 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。GLP-1 分泌機能（AUCGLP-1）のインデックスが SBP 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。

【結論】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。

【別刷り論文】

Ishimura S, Furuhashi M, Watanabe Y, Hoshina K, Fuseya T, Mita T, Okazaki Y, Koyama M, Tanaka M, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Miura T. Circulating levels of fatty acid binding protein family and metabolic phenotype in the general population. PLoS ONE 8(11): e81318, 1-7.

血中脂肪酸結合タンパクファミリーとメタボリックシンドロームに関する一般住民における検討

【目的】

本研究では一般住民を対象とした横断研究より代謝関連分子マーカーとして脂肪酸結合タンパク (fatty acid binding protein、FABP) に着目し、糖代謝異常、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、血圧上昇への関与を明らかにし、FABP のインスリン抵抗性、腹部肥満、メタボリックシンドローム発症予測マーカーとしての可能性について検討を行った。

【対象・方法】

2011年の住民検診を受診した端野町・壮瞥町の住民のうち薬剤の影響を除外するため、高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療を受けている者を除外した 296名 (男性 122名、女性 174名、平均年齢 60、4歳) を対象とし、血清 FABP1-5濃度を CIMIC社 (FABP 1)、Hycult Biotech社 (FABP 2)、DS Pharma Biomedical社 (FABP 3)、Biovendor R&D社 (FABP 4)、USCN Life Science社 (FABP 5) の ELIZA キットを用いて測定し、代謝因子との相関を検討した。

【結果】

対象の 296名 (男性 122名、女性 174名) で年齢、血圧、eGFR、BNP 値に男女差は認めなかった。TC、HDL、LDL は男性に比べて女性で有意に高値であった、一方、BMI や腹囲、Glu、Ins、HOMA-R、Cr、AST、ALT、高感度 CRP 値は女性に比べて男性で高値であった。FABP のアイソフォームの血中濃度の平均値は FABP 1 (男、女 : 3.4、3.3ng/ml)、FABP 2 (男、女 : 0.30、0.27ng/ml)、FABP 3 (男、女 : 3.5、3.9ng/ml)、FABP 4 (男、女 : 10.0、13.3ng/ml)、FABP 5 (男、女 : 1.8、1.7ng/ml) であった。FABP 1~5 濃度のすべてが腎機能の指標である eGFR と負の相関を認めた。FABP 1 濃度は年齢、収縮期血圧、TG、AST、ALT、BNP と正相関を認めた。FABP 2 濃度は eGFR 以外に有意な相関関係を示さなかった。FABP 3 濃度は年齢、血圧、BNP と正相関を示した。FABP 4 濃度は HDL と負に、年齢、BMI、腹囲、血圧、BNP、TC、LDL、TG、Glu、Ins、HOMA-R、BNP 高感度、CRP と正に相関した。FABP 5 濃度は年齢、腹囲、収縮期血圧、AST、ALT、BNP、Glu、HOMA-R と正相関を示した。FABP1~5 濃度に対する重回帰分析の結果を table2 に示す、それぞれの FABP アイソフォーム濃度に対する独立した説明変数として、FABP 1 濃度に

対しては ALT が、FABP 2 濃度と FABP 3 濃度に対しては eGFR が、FABP 4 濃度に対しては年齢、性別、腹囲、eGFR が、FABP 5 濃度に対しては年齢と eGFR が採択された。単回帰及び重回帰分析の結果から、FABP 1~5 の中で FABP 4 濃度は最も強くメタボリックマーカーと関連を認めた。

血清 FABP4 濃度はインスリン抵抗性の指標である HOMA-R と有意に正相関を示した ($r=0.32$, $p<0.001$)、FABP 4 濃度は男女差を認める事より、男女別に検討したところ全対象と同様に男性 ($r=0.40$, $p<0.001$)、女性 ($r=0.38$, $p<0.001$) とともに HOMA-R と有意に正相関を示した (table3)。HOMA-R は HDL と負の、年齢、BMI、腹囲、血圧、LDL、TG、高感度 CRP と正の相関を認めた。交絡因子を考慮するために HOMA-R に対する重回帰分析を行ったところ、年齢、性別、腹囲、収縮期血圧、HDL、高感度 CRP で補正しても、血清 FABP 4 濃度は HOMA-R に対する独立した説明変数として採択された。

【考察】

今回の端野・壮瞥町研究における無治療の健診受診者の断面研究では、FABP 4 濃度は既報と同様に性差を認め女性で高値であった。これはアディポネクチンやレプチンと同様で、脂肪量に関連することが示唆される。また FABP 4 濃度は肥満度、インスリン抵抗性、脂質異常、血圧と関連を認めた。更に FABP 4 濃度は既知の因子とは独立したインスリン抵抗性の関連因子であることが示された。このことは無治療の一般住民においても FABP 4 濃度の上昇がインスリン抵抗性や肥満の病因によるイベントに対する早期マーカーとなる可能性を示唆するものである。今回の対象は動脈硬化疾患発症前の一般住民であり、FABP 4 がインスリン抵抗性の増悪を介して危険因子集積と動脈硬化性疾患進展に関与している可能性も示唆される。インスリン抵抗性の指標としてのカットオフ値の設定も含め、今後更なる検討を要すると思われる。

【結論】

FABP1~5 濃度は腎機能に影響を受けるものの、それぞれの FABP が発現する臓器の障害と関連することが示された。また、FABP ファミリーの中で FABP 4 濃度が最も高い血中濃度を有し、かつ最も強くメタボリックマーカーと相関を認め、肥満度などの既知の因子とは独立したインスリン抵抗性の規定因子であることが示された。FABP 4 はアディポサイトカインとしてメタボリックシンドロームの病態に係わり、高 FABP 4 血症が将来のメタボリックシンドロームや心血管イベントの発症の一要因となる可能性が示唆された。

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
斎藤重幸	高血圧	日本肥満学会	生活習慣病改善指導士ハンドブック	コネット	大阪	2013	58-65
斎藤重幸	わが国のメタボリックシンドロームの疫学	島本和明	メタボ時代の心血管疾患予防と管理—メタボリックシンドロームの疫学・予防対策	診断と治療社	東京	2013	10-21
斎藤重幸	糖尿病と耐糖能異常の疫学	島本和明	メタボ時代の心血管疾患予防と管理—メタボリックシンドロームの疫学・予防対策	診断と治療社	東京	2013	32-38
斎藤重幸	腹部肥満予防	島本和明	メタボ時代の心血管疾患予防と管理—メタボリックシンドロームの疫学・予防対策	診断と治療社	東京	2013	172-183
斎藤重幸	高血圧予防	島本和明	メタボ時代の心血管疾患予防と管理—メタボリックシンドロームの疫学・予防対策	診断と治療社	東京	2013	179-183

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
斎藤重幸, 吉原真由美	コホート研究からみえる糖尿病と高血圧	糖尿病診療マスター	10	484-489	2012
斎藤重幸	日本における動脈硬化性疾患の疫学	プラクティス	30	43-50	2013
斎藤重幸	肥満症を基盤とする関連病態、高血圧	日本臨床	71	281-285	2013

斎藤重幸	基礎疾患・合併症の管理： 糖尿病	循環器内科	73	259-267	2013
斎藤重幸	糖尿病患者における高血 圧の疫学と成因	月刊糖尿病	5	6-14	2013
Oguro R, Kamide K, Katsuya T, Akasaka H, Congrains A, Ar ai Y, Hirose N, Saito h S Ohishi M, Miur a T, Rakugi H.	A single nucleotide polymor phism of the adenosine dea minase, RNA-specific gene i s associated with the serum triglyceride level, abdomina l circumference, and serum	Exp Gerontol.	47	183-187	2012
Yoshihara M, Aka saka H, Ohnishi H, Miki T, Furuka wa T, Saitoh S, M iura T	Glucagon-Like Peptide-1 Sec retory Function as an Indep endent Determinant of Bloo d Pressure: Analysis in the Tanno-Sobetsu Study.	PLoS ONE	8 e67578	1-8	2013
Ishimura S, Furu hashi M, Watanabe Y, Hoshina K, Fu seya T, Mita T, O kazaki Y, Koyama M, Tanaka M, A kasaka H, Ohnishi	Circulating levels of fatty acide-binding protein fa mily and metabolic phen otype in the general pop ulation.	PLoS ONE	8 E81381	1-7	2013

平成 25 年度 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 杉山賢明 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・博士課程

研究要旨

大崎国保コホートと大崎コホート 2006 は、生活習慣や地域保健サービス、地域間の健康格差が住民の健康と医療費、介護保険給付に及ぼす効果を明らかにすることを目的としてきた。とくに 65 歳以上の高齢者の生活習慣およびその変化と傷病の実態を明らかにしてきたことで、健康増進計画や高齢者保健福祉計画のためのエビデンスを構築し続けてきた。本年度は、日本食パターンと要介護認定リスクとの関連を検討し、日本食パターンの度合いが高い高齢者では有意な要介護発生のリスク減少が認められることを報告した。さらに本年度は、新規要介護認定者の原因傷病名を把握することを目的とした調査を行うことで、新たな独自性が加わった。今後もこの 2 つのコホートは、その独自性を発揮して、共同研究へのデータ提供に寄与しつつ、生活習慣病対策を策定するための根拠となるエビデンスを発信していくことが期待される。

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費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介護保険給付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 2010 年 12 月 31 日までの 16 年間追跡している。また、がん罹患データについては 2007 年 12 月 31 日までの 13 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

日本における食事パターンと要介護発生リスクの関連 (公表論文要約 1)

大崎 2006 研究に参加した 65 歳以上の住民 31,694 人を対象にアンケート調査を実施し、23,091 名から有効回答を得た。本研究ではこのうち、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等を除いた 14,260 名を対象として、食事パターンと 5 年間の新規要介護認定発生の関連について分析を行った。食事パターンは、「日本食パターン」「動物性食品パターン」「高乳製品パターン」の 3 つを食品摂取頻度調査票から因子分析を使って抽出した。その結果、日本食パターンの度合いが高い高齢者では有意な要介護発生リスクの減少を認めた。一方、動物性食品パターンと高乳製品パターンでは、要介護発生との有意な関連が認められなかった。

2) 本年度の進捗

本年度は大崎国保コホート参加者について、死亡小票の閲覧により、平成 22 年 6 月までの死亡情報の確認と死因の把握を行っている。

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・がん罹患情報と

も遅滞なく追跡を継続中である。また、本年度においては、大崎市における介護予防対策の重点課題を探ることを目的に、この追跡5年間における新規要介護認定者の、要介護に至った原因傷病を把握する調査を行った。まず、2006年12月調査時の65歳以上の有効回答者 23,091名のうちの14,774名が要介護認定の追跡対象となった。このうち、2007年4月1日から2012年11月30日までの間に3,067名が新規要介護認定を受け、今回の原因傷病調査の対象となった。現在この実態の分析を進めている。

D. E. 考察および結論

本年度も、大崎国保コホートと大崎コホートコホート2006を用いて、生活習慣に関するエビデンスを発信することができた。さらに、新規要介護認定者の原因傷病名を明らかにできつつある。今後も共同研究へのデータ提供に寄与しつつ、生活習慣病対策ならびに介護予防対策を策定するための根拠となるエビデンスを発信していきたい。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tomata Y, Watanabe T, Sugawara Y, Chou WT, Kakizaki M, Tsuji I. Dietary Patterns and Incident Functional Disability in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Nov 23. [Epub ahead of print]

2) Chou WT, Tomata Y, Watanabe T, Sugawara Y, Kakizaki M, Tsuji I. Relationships between changes in time spent walking since middle age and incident functional disability. *Prev Med*. 2014 Feb;59:68-72.

doi:10.1016/j.ypmed.2013.11.019. Epub 2013 Nov 27.

2. 学会発表

1) 早坂一希, 遠又靖丈, 辻 一郎. 口腔ケアと死亡リスクとの関連: 大崎コホート2006研究. 第28回日本老年医学会総会(口演), 2013年, 大阪市.

H. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要約 1

Dietary Patterns and Incident Functional Disability in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.

Tomata Y, Watanabe T, Sugawara Y, Chou WT, Kakizaki M, Tsuji I.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013 Nov 23. [Epub ahead of print]

目的: 健康的な食事パターンとして、地中海食や日本食が以前から注目されてきた。近年では、地中海食や Healthy Eating Index の高い食事内容である高齢者で生活機能低下リスクが低いという研究成果が報告されている。しかし、いずれの研究も大規模なものではなく、前向きコホート研究のエビデンスは限られていた。そこで、食事パターンと要介護発生との関連を前向きコホート研究である「大崎コホート 2006 研究」のデータにより検討した。

方法: 2006 年 12 月に実施した大崎コホート 2006 のデータを用いた。ベースライン調査時に 65 歳以上の住民 31,694 名を対象にアンケート調査を実施し、23,091 名から有効回答を得た。本研究ではこのうち、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等を除いた 14,260 名を対象として、食事パターンと 5 年間の新規要介護認定発生との関連について分析を行った。食物の摂取頻度に関する 39 項目の質問への回答から、日本人での主要な食事パターンとして「日本食パターン」「動物性食品パターン」「高乳製品パターン」の 3 つを、因子分析によって抽出した。それぞれの食事パターンをとる度合いを点数化し、4 分位によって 4 グループに分け、新規要介護認定発生との関連を、Cox ハザード比例モデルを用いて検討した。共変量は性、年齢、既往歴、喫煙、飲酒、学歴、体格、歩行時間、エネルギー・蛋白摂取量とした。

結果: 日本食パターンの度合いが高い高齢者では有意な要介護発生のリスク減少がみられた。日本食パターン得点が 3 点未満だった者と比べ、得点が 3-4 点、5 点、6 点以上だった者の多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) は、それぞれ 0.91 (0.82-1.02)、0.82 (0.73-0.92)、0.77 (0.68-0.88) だった (傾向性 p 値 < 0.001)。一方、動物性食品パターンと高乳製品パターンでは、要介護発生との有意な関連が認められなかった。

結論: 日本食パターンの度合いが高い高齢者では有意に要介護発生のリスクが減少する可能性が示唆された。一方、動物性食品パターンと高乳製品パターンでは、要介護発生との有意な関連が認められなかった。

研究成果の刊行に関する一覧表

6. 大崎国保コホート・大崎コホート2006

書籍なし

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
10	Tomata Y, Watanabe T, Sugawara Y, Chou WT, Kakizaki M, Tsuji I	Dietary Patterns and Incident Functional Disability in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci.		Epub ahead of print	2013
11	Chou WT, Tomata Y, Watanabe T, Sugawara Y, Kakizaki M, Tsuji I	Relationships between changes in time spent walking since middle age and incident functional disability.	Prev Med.	59	68-72	2014

学会発表

	発表者氏名	発表タイトル名	学会名	開催場所	発表年
10	早坂一希, 遠又靖丈, 辻 一郎.	口腔ケアと死亡リスクとの関連: 大崎コホート2006研	第28回日本老年医学学会総会(口演)	大阪	2013

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

7. 富山職域コホート研究

中川秀昭、中村幸志、櫻井勝、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。2013年度には、男性労働者集団での交代勤務に起因する睡眠問題と多量飲酒の関連を検討した（Morikawa Y. Alcohol Alcohol 48(2):202-206, 2013.）。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

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、折に触れて追加で質問調査および血液検査などを実施しており、各種の因子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。これまで実施した調査あるいは血液検査など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、高感度CRP、甲状腺刺激ホルモン（TSH）測定

2012年 高感度CRP、甲状腺刺激ホルモン（TSH）測定

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性因子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) 中年男性生産業従事者集団での交代勤務に起因する睡眠問題と多量飲酒の関連

Morikawa Y, Sakurai M, Nakamura K, Nagasawa SY, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Correlation between shift-work-related sleep problems and heavy drinking in Japanese male factory workers. *Alcohol Alcohol* 48(2):202-206, 2013.

【目的】交代勤務者は睡眠問題への対処行動として飲酒する傾向があり、これが多量飲酒につながっている可能性がある。これを疫学研究（断面調査）によって明らかにすることを目的とした。

【方法】対象は北陸のアルミ製品製造事業所に勤務し、2009年に実施した職種、勤務形態、睡眠状況、飲酒習慣などに関する調査に回答した909名の35-54歳の男性生産業従事者であった。

ピッツバーグ睡眠質問票（一部簡略版）中の睡眠に関する以下の4項目（「主観的睡眠不良」、「短い睡眠時間（ ≤ 6 時間/日）」、「夜間中途覚醒または早朝覚醒（ ≥ 1 回/週）」および「睡眠薬服用（ ≥ 1 回/週）」）のうち1項目以上に

該当する場合を不良な睡眠とした。アルコール摂取量 ≥ 60 g/日を多量飲酒とした。

まず、勤務形態別（常日勤、交替勤務（深夜なし）、交替勤務（深夜あり））に良い睡眠を得ることを意図して飲酒する者の頻度を比較した。

次に、勤務形態別（常日勤、交替勤務（深夜なし）、交替勤務（深夜あり））に多量飲酒者の頻度を比較した。そして、常日勤を対照とした、交替勤務（深夜なし）と交替勤務（深夜あり）での多量飲酒者のオッズ比をロジスティック回帰分析で計算した（年齢、睡眠状況、喫煙習慣、治療の有無（高血圧、脂質異常症及び糖尿病）を調整）。

最後に、勤務形態と睡眠状況に基づいて6つのグループを設定して多量飲酒者の頻度を比較した。そして、常日勤で良好な睡眠のグループを対照とした、他の5つのグループでの多量飲酒のオッズ比をロジスティック回帰分析で計算した（年齢、喫煙習慣、治療の有無（高血圧、脂質異常症及び糖尿病）を調整）。

【結果】

良い睡眠を得ることを意図して飲酒する者の頻度は、常日勤で21.9%、交替勤務（深夜なし）で12.8%、交替勤務（深夜あり）で29.3%であり（ χ^2 二乗検定、 $p=0.03$ ）、交替勤務（深夜あり）で最も高かった（図1）。

多量飲酒者の頻度は、常日勤で9.2%、交替勤務（深夜なし）で6.9%、交替勤務（深夜あり）で13.0%であり（ χ^2 二乗検定、 $p=0.14$ ）、統計学的有意差はないものの交替勤務（深夜あり）で最も高かった。多量飲酒のオッズ比は、交替勤務（深夜なし）で0.64（0.24-1.69）、交替勤務（深夜あり）で1.52（0.95-2.41）であった（図示省略）。

これに睡眠状況を考慮すると、常日勤・良好睡眠での多量飲酒者の頻度は9.1%、常日勤・不良睡眠で9.6%、交替勤務（深夜なし）・良好睡眠で7.0%、交替勤務（深夜なし）・不良睡眠で6.9%、交替勤務（深夜なし）・良好睡眠で10.1%、交替勤務（深夜なし）・不良睡眠で17.6%であった。多量飲酒のオッズ比は、交替勤務（深夜あり）・不良睡眠で最も高く、2.14（1.16-3.94）であった（図2）。

【結論】中年男性生産業従事者集団において、交替勤務で不良な睡眠を有する者は常日勤で良好な睡眠を有する者よりも多量飲酒を行っている頻度が有意に高く、その背景には良い睡眠を得るために飲酒している意図があるかもしれない。職域で交替勤務者に対する適正飲酒の啓発は重要である。

D. まとめ

富山職域コホートでは、今後も生活習慣や職業性因子などと代謝異常や循環器疾患の発症との関連を横断的および縦断的に検討し、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) Morikawa Y, Sakurai M, Nakamura K, Nagasawa SY, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Correlation between shift-work-related sleep problems and heavy drinking in Japanese male factory workers. *Alcohol Alcohol* 48(2):202-206, 2013.

2) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y,

Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H. Family history of diabetes, lifestyle factors, and the 7-year incident risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women. *J Diabetes Invest* 4(3):261-268, 2013

2. 学会発表

1) 森河裕子, 中村幸志, 櫻井勝, 長澤晋哉, 中川秀昭, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 岡元千明, 中島有紀. 仕事要因と多量飲酒習慣の関連の年齢層別検討. 第86回日本産業衛生学会 (2013年5月, 松山)

2) 櫻井勝, 中村幸志, 三浦克之, 篁俊成, 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. 肥満の有無別に見た炭水化物摂取量, 脂質摂取量と7年間の糖尿病発症との関連. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会 (2013年5月, 熊本)

3) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Sasaki S, Nakagawa H. White rice consumption and incident risk for type 2 diabetes mellitus in Japanese men and women. The 73rd Scientific Sessions of American Diabetes Association (2013年6月, 米国シカゴ)

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

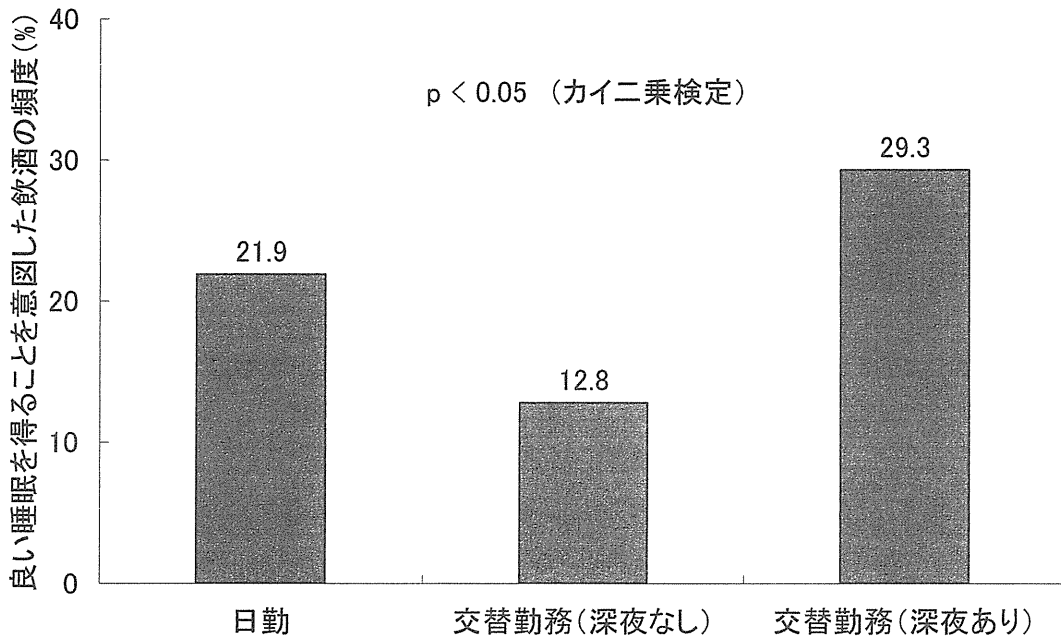


図1. 中年男性生産業従事者集団における勤務形態別の良い睡眠を得ることを意図した飲酒の頻度

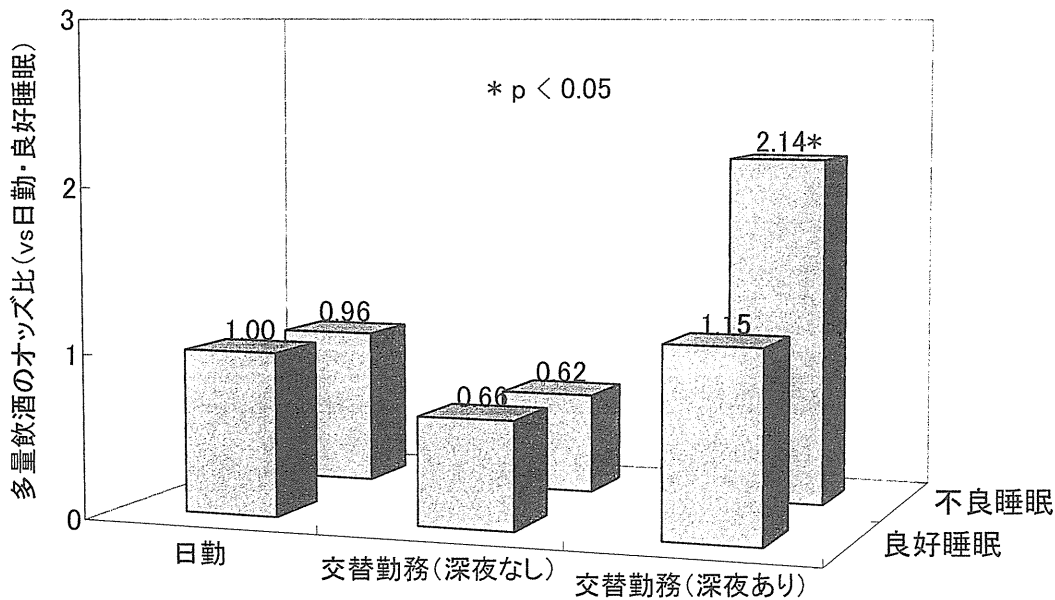


図2. 中年男性生産業従事者集団における勤務形態と睡眠状況別の多量飲酒のオッズ比
 ピッツバーグ睡眠質問票(一部簡略版)中の睡眠に関する以下の4項目(「主観的睡眠不良」、
 「短い睡眠時間(≤6時間/日)」、「夜間中途覚醒または早朝覚醒(≥1回/週)」および「睡眠薬服用(≥1回/週)」のうち1項目以上に該当する場合を不良な睡眠とした。

アルコール摂取量≥60g/日を多量飲酒とした。

オッズ比は、ロジスティック回帰分析を用いて計算し、年齢、喫煙習慣、治療の有無(高血圧、脂質異常症及び糖尿病)を調整した。

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の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

8. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 山田美智子 所属 放射線影響研究所臨床研究部

研究要旨

背景：反応時間と握力は各々認知機能と身体機能の指標として扱われ、これらの機能は加齢と共に低下する事が知られている。種々の生理学的機能と特定の死因との関連について、広い年齢層の男女から構成されるコホートで追跡した研究はほとんどない。日本人の死因の四分の一以上を占める心疾患や脳血管疾患等の循環器疾患死亡の主要な原因は動脈硬化であり、動脈硬化は加齢と密接に関係する。今回の研究では加齢指標である認知機能ならびに身体機能と循環器疾患死亡の関係を検討した。

方法と結果：1970-1972年に年齢35-74歳で反応時間と握力の測定を含む臨床検査を受けた広島成人健康調査対象者4901人を対象として、ベースライン時の反応時間と握力が心疾患、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞、脳出血を含む循環器疾患死亡に単独あるいは共同に関連しているかを検証した。死亡追跡期間は2007年末とし、死因は死亡診断書の原死因に基づく。既知の危険因子の調整後、反応時間と各循環器疾患死亡に正の関連がみられた。握力と脳梗塞以外の循環器疾患死亡に負の関連がみられた。反応時間と握力を同時に含むモデルでは反応時間が増加すると心疾患、冠動脈疾患、脳卒中、脳出血死亡が有意に増加し、握力が増加すると心疾患、脳卒中死亡が有意に減少した。また、統計的に有意な反応時間と握力の負の交互作用が脳卒中で認められた。

結論：反応時間と握力は単独あるいは両者共同で循環器疾患死亡を予測した。このことは認知機能や身体機能等の生理学的機能が循環器疾患の予後予測に有用である事を示唆する。

A. 研究目的

反応時間と握力は各々認知機能と身体機能指標として扱われ、これらの機能は加齢と共に低下する事が知られている。種々の生理学的機能と特定の死因との関連について、広い年齢層の男女から構成されるコホートで追跡した研究はほとんどない。日本人の死因の四分の一以上を占める心疾患や脳血管疾患

等の循環器疾患死亡の主要な原因は動脈硬化であり、動脈硬化は加齢と密接に関係する。しかし、加齢指標である認知機能ならびに身体機能と循環器疾患死亡の関係を比較的大きな規模のコホート集団で追跡した報告は少なく、特にアジア人集団での報告はほとんどない。

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。

本研究では、1970-1972年に年齢35-74歳で反応時間と握力の測定を含む臨床検査を受けた広島成人健康調査対象者4901人を対象として、ベースライン時の反応時間と握力が心疾患、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞、脳出血を含む循環器疾患死亡に単独あるいは共同に関連しているかを検証した。反応時間は順に点灯する10個のネオンランプを消灯する作業の所要時間（閃光テスト）を測定したものである。死亡追跡期間は2007年末とし、死因は死亡診断書の原死因に基づく。統計解析は、年齢、性、血圧、コレステロール値、肥満度、喫煙歴、飲酒歴、糖尿病、放射線被曝を調整したCox比例ハザードモデルを用いた。まず、既知の危険因子（上記の調整因子）に加えて反応時間あるいは握力を単独でモデルに追加し、循環器疾患死亡との関連をみた。その後、両者をモデルに追加し、さらに反応時間と握力の相互作用も検討した。

（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

既知の危険因子の調整後、反応時間と各循環器疾患死亡に正の関連がみられた。（表1）握力と脳梗塞以外の循環器疾患死亡に負の関連がみられた。（表2）反応時間と握力を同時に含むモデルでは、（表3）反応時間（1秒増加当たり）は心疾患（ハザード比1.08、95%信頼区間1.04-1.13）、冠動脈疾患（ハザード比1.13、95%信頼区間1.07-1.18）、脳卒中（ハザード比1.11、95%信頼区間1.07-1.15）、脳出血（ハザード比1.13、95%信頼区間1.05-1.21）と関連しており、反応時間が長いとリスクが増加した。一方、握力（1kg増加当たり）は心疾患（ハザード比0.98、95%信頼区間0.97-0.99）、脳卒中（ハザード比0.98、95%信頼区間0.97-0.99）と関連しており、握力低下でリスクが増加した。統計的に有意な反応時間と握力の負の交互作用（ $p=0.014$ ）が脳卒中で認められた。その他のリスク因子との関係では収縮期血圧と全循環器疾患、糖尿病と心疾患、冠動脈疾患、ならびに脳卒中、喫煙と心疾患、冠動脈疾患、低コレステロール値と脳卒中、脳出血、高コレステロール値と冠動脈疾患の関連を認めた。

D. 考察

反応時間と握力が循環器疾患死亡を予測する機序については、いくつかの可能性が考えられる。第1に循環器疾患のリスク因子が同時に認知機能や身体機能に関与する因子として作用する事である。解析では高血圧、糖尿病、その他の既知のリスク因子を調整後にハザード比はやや小さくなったが、引き続き反応時間と握力の有意な影響が認められた。教育歴や運動、炎症等の今回の解析では考慮されていない要因も両者の関係に関与