

有無で調整した model2 では、AO and high hsCRP の HR が 1.61 (95% CI: 1.34 - 2.26) であった。また男性では、model1 で AO and high hs CRP で HR が 1.88 (95% CI: 1.00 -3.22) であった。しかし model 2 で正常高値の有無をモデルに加えると統計学的有意性を失う結果となった。女性ではいずれの群も統計学的に有意にはならない結果であったが、AO and high hsCRP 群において最も高い HR を示した(Table 4)。

また腹部肥満のアジア基準を用いて同様の検討を行ったところ、対象全体では日本基準を用いた場合と同様に model1 で Non-AO and high-hsCRP と AO and high-hsCRP の HR がそれぞれ 1.43 (95% CI: 1.04 -1.97)、1.72 (95% CI: 1.21 - 2.45) であり Model 2 では後者のみ 1.45 (95% CI: 1.13 -2.76) と有意な結果となった。しかしながら男女別の検討では日本基準を用いた場合と異なり、男性では Non AO and high hsCRP で 1.64 (95% CI: 1.02-2.64) であったが AO and high hsCRP では有意な結果とはならなかった。女性では AO and high hsCRP のハザード比が 1.77 (95% CI: 1.13 -2.76) であり、Model2 でも、1.58 (95% CI: 1.01 -2.49) と有意な結果であった(Table 5)。

D. 考察

本研究の解析結果より、新規高血圧発症の HR はベースラインでの AO and high hsCRP 群が対象群に比べて有意に高く、AO 単独、または high hsCRP 単独の HR では対象群に比べて統計学的差はみられなかった。同様に AO と hsCRP 高値が共存する群の HR が高い傾向は、腹部肥満の基準やモデルに正常高値血圧を加えるか否かで統計学的有意

差の結果は異なるが、男女別の解析においても同様の傾向を示していた。この結果から、男女別の高血圧を予測する腹囲径と hsCRP の適切なカットオフ値についてはさらなる検討が必要ではあるが、AO と hsCRP 高値の組み合わせが新規高血圧発症において有用な指標となりうることが示された。したがって AO と hsCRP 高値を併せ持つ対象は、将来の高血圧予防のための介入の優先度が高い可能性が考えられた。

内臓脂肪の蓄積による腹部肥満は、インスリン抵抗性を介して高血圧のリスクを増加させる。インスリン抵抗性は代償性の高インスリン血症と関連し、腎臓での Na 再吸収増加や交感神経系やレニン-アンジオテンシン系の活性化を引き起こし、血管内皮機能障害や血管リモデリングを起こすことによって高血圧へ導くことが報告されている。本研究でも対照群に比べ、hsCRP レベルを考慮に入れなくても AO は高血圧罹患リスクを高める可能性を示唆していたが AO and low-hsCRP 群では統計学的な有意差は認められなかった。この先行研究との違いの理由は、サンプル数が少ないことによる統計学的パワーが不足していた可能性や、追跡期間の短さや本研究の対象における腹部肥満が先行研究と比較して影響力が少なかった可能性が考えられる。

高血圧発症に関する腹囲径は、腹囲径が増大するにつれて高血圧罹患リスクが増加し、明らかな閾値を持たずに比較的腹囲径が低いところからすでに高血圧罹患リスクが高くなることが先行研究で報告されている。したがって AO による HR の違いは使用する AO の基準によって影響を受けると考えられる。腹部肥満のカットオフ値はアジア基準に比べて日本基準では、男性ではより小さく女性で

はより大きい。そのため本研究の HR の結果 (Table 4, 5) の違いが認められた可能性が考えられる。

先行研究での内臓脂肪の蓄積と慢性炎症の関連についての報告を支持するように、本研究においてもベースライン時の腹囲径と hsCRP 値に正相関を示し、腹囲径が増大するにつれて hsCRP 高値の頻度が増加する関連を認めていた。内臓脂肪と慢性炎症とのメカニズムの一つとして脂肪組織リモデリングが知られている。生体組織イメージング法を用いた動物実験により、個体レベルで脂肪細胞組織において血管壁に白血球や活性化血小板の付着がみられ、血管内皮細胞およびマクロファージが形質転換・活性化を起し、接着分子 (ICAM1, P-selection, L-selection, PECAM) の発現が増加が起ることが確認されている。

また慢性炎症と高血圧の関連についても多くの報告がある。Sesso らの 20,525 人の看護師を対象にしたコホート研究では、CRP レベルと高血圧発症の関係が報告されている。その研究ではベースラインの CRP レベルで対象を 5 分位に分けて検討したところ、冠動脈疾患のリスクファクターを調整しても、最も低い群に比べて相対リスク比は 1.07, 1.17, 1.30, 1.52 (liner trend $P < .001$) であった。本研究でも新規高血圧発症の HR は高 hsCRP 群で低 hsCRP 群よりも高く、異なる人種である Sesso らの報告を支持する結果であった。

慢性炎症による血圧上昇や動脈硬化進展のメカニズムにはいくつかのメカニズムが考えられている。CRP による血管内皮細胞での NO 産生の抑制、白血球の付着による血管内皮障害、血小板の活性化や血栓形成、CRP に

よるアンジオテンシンタイプ I レセプターやプラスミノゲンアクチベーターインヒビターの発現増加などが考えられている。内臓脂肪の蓄積のみが慢性炎症の誘因ではなく、他の環境要因や遺伝的背景も相互に影響している。本研究結果は高血圧の HR は、AO and hsCRP 群が AO 単独や高い hsCRP グループよりも高く、AO に関連しない炎症性反応も、一部血圧の上昇に寄与している可能性が示唆された。

本研究の限界としては、一つ目に CRP 高値の原因として、感染症や膠原病などの明らかな炎症性疾患の影響を除外するために hsCRP ≥ 0.5 を除外したが、上記疾患の検索を行った訳ではないため、hsCRP 高値は内臓脂肪の蓄積に伴う慢性炎症のみを反映している訳ではない可能性が考えられる。二つ目に、初年度の腹部肥満や hsCRP とその後の高血圧罹患を観察していることから、初年度以降の変化がその後の高血圧罹患に及ぼす影響については検討できていない三つ目に、男女間での影響の違いを検討するには対象数が不十分だった可能性が考えられる。また正常高値血圧の有無が高血圧発症の最も強い予測因子であるためにモデルに加えることにより他の要因の影響力が減衰した可能性も考えられた。しかし全対象では腹囲径のカットオフ値によらず AO and high-hsCRP 群が有意な予測因子となったことに加えて、男女別の検討において統計学的には有意とならなかったものの AO and high-hsCRP において最も高いハザード比を示す結果であったことから、腹部肥満に該当しかつ hsCRP が高値であることが内臓脂肪の蓄積とそれに伴う動脈硬化進展を反映して新規高血圧罹患リスクを予測できる可能性が考えられた。

E. 結論

今回の検討より、腹囲径によって判定された腹部肥満と炎症マーカーとしての hsCRP 高値を併せ持つことは地域一般住民において将来の新規高血圧罹患に対するハイリスク者であることを示唆し、この2つの危険因子を併せ持つ対象には高血圧予防に向けた生活習慣の改善が強く推奨される可能性が考えられた。腹部肥満と hsCRP の適切なカットオフ値にはさらなる検討が必要であると考えられる。

参考文献

1. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, Shibata S, Tanaka M, Watanabe Y, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Takizawa H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, T Miura. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by Olmesartan, an angiotensin II Receptor Blocker. *Am J Hypertens.* 1-7.2014 doi:10.1093/ajh/hpu086.
2. Ihira H, Furuna T, Mizumoto A, Makino K, Saitoh S, Ohnishi H, Shimada H, Makizako H. Subjective physical and cognitive age among community-dwelling older peoples aged 75 years and Older: differences with chronological age and its associated factors. *Aging & Mental Health.* 1-6, 2014 doi :10.1080 /13607863. 2014.967169.
3. Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Mita T, Ishimura S, Watanabe Y, Hoshina K, Tanaka M, Ohno K, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Cardiovascular Diabetology* 13, 1-9, 2014
4. Miki T, Tobisaw T, Sato T, Tanno M, Yano T, Akasaka H, Kuno A, Ogasawara M, Murase H, Saitoh S, Miura T. Does glycemic control reverse dispersion of ventricular repolarization in type 2 diabetes ? *Cardiovascular Diabetology*, 2014, 13:125-135

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

Table 1. Baseline characteristics in 2002

	All (n=705)	Men (n=261)	Women (n=444)
Age (years)	57.7±12.2	60.7 ±12.2 *	55.9 ±11.8
Waist Circumference (cm)	80.6±9.5	83.9 ±7.8 *	78.6 ±9.9
BMI(kg/m ²)	23.0±3.0	23.4±2.7	22.7±3.1
SBP (mmHg)	120.1±11.5	122.8 ±10.6 *	118.5 ±11.7
DBP (mmHg)	69.8±8.2	71.5 ±7.8 *	68.9 ±8.3
TC (mg/dl)	199.4±33.4	190.7 ±29.0*	204.4 ±34.8
TG (mg/dl)	80 (27-488)	93 (31-488) [§]	73 (27-397)
HDL-C (mg/dl)	52.0±12.5	47.2 ±11.9*	54.9 ±12.0
FPG (mg/dl)	94.2±20.2	98.4 ±24.4 *	91.7 ±16.7
Current smoker (%)	25.0	47.9 [#]	11.5
Current alcohol intake(%)	40.9	61.3 [#]	28.8
Medical treatment for dyslipidemia (%)	4.3	2.7	5.2
Hs CRP(mg/dl)	0.037 (0.003-0.484)	0.048 (0.003-0.484) [§]	0.034 (0.003-0.473)

Baseline data were collected in 2002. Values are expressed as mean ± SD or median (range).

Statistical analyses were used to compare the difference between men and women.

BMI, body mass index, SBP, systolic blood pressure, DBP, diastolic, blood pressure. TC, total cholesterol, TG, triglycerides, HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, FPG, fasting plasma glucose, Hs CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

*p<0.05, t-test, #p<0.05, chi-square test, §p<0.05, Mann-Whitney test

Table 2. Baseline characteristics in the four groups using the Japanese cut-off point

	Men				Women			
	Non-AO and low hsCRP (n=84)	AO and low hsCRP (n=49)	Non-AO and high hsCRP (n=48)	AO and high hsCRP (n=80)	Non-AO and low hsCRP (n=212)	AO and low hsCRP (n=15)	Non-AO and high hsCRP (n=165)	AO and high hsCRP (n=52)
Age (years)	59.9 ± 13.1	56.7 ± 12.2	62.7 ± 11.3	62.7 ± 11.2	53.8 ± 11.9	56.0 ± 12.3	57.3 ± 11.1 **	60.3 ± 12.1**
Waist Circumference (cm)	77.5 ± 5.0	89.0 ± 3.0***	78.2 ± 5.3	91.0 ± 5.0***	73.9 ± 7.0	93.2 ± 3.1***	78.0 ± 6.7 ***	95.7 ± 6.4 ***
BMI (kg/m ²)	21.6±1.8	24.8 ± 2.1***	22.0 ± 1.9	25.5±2.5***	21.4 ± 2.4	25.0 ± 1.4***	22.7 ± 3.4***	27.0 ± 3.3***
SBP (mmHg)	121.1 ± 11.2	121.9 ± 10.4	121.9 ± 12.3	125.5 ± 8.6 *	115.6 ± 11.7	120.8 ± 10.2	119.7 ± 11.5 ***	125.7 ± 9.2***
DBP (mmHg)	69.1 ± 8.4	72.7 ± 7.1***	69.8 ± 7.6	74.3 ± 6.5***	67.1 ± 8.2	71.7 ± 7.9	69.8 ± 8.2***	72.1 ± 7.2***
TC (mg/dl)	188.1 ± 30.3	191.6 ± 28.1	184.7 ± 28.9	196.7 ± 27.5	199.3 ± 34.7	196.9 ± 29.5	208.4 ± 33.4**	214.9 ± 38.0**
TG (mg/dl)	81.5 (31-488)	108 (47-482) [§]	83 (39-391)	109.5 (47-431) [§]	62 (27-233)	80 (49-165) [§]	80 (31-397) [§]	90 (42-314) [§]
HDL-C (mg/dl)	51.9 ± 12.5	44.7 ± 8.6 ***	48.4 ± 14.9	42.9 ± 8.6 ***	57.6 ± 11.6	47.1 ± 11.3 ***	54.5 ± 11.6 ***	47.6 ± 11.5 ***
FPG (mg/dl)	97.2 ± 23.3	93.2 ± 14.3	96.4 ± 17.5	103.9 ± 32.2	89.3 ± 11.1	93.9 ± 13.5	93.0 ± 21.8	96.9 ± 16.7 *
Current smoker (%)	51.2	30.6 [#]	60.4	47.5	14.3	20.0	8.5	7.7
Current alcohol intake(%)	69.0	51.0 [#]	56.3	62.5	27.8	20.0	30.3	30.8
Medical treatment for dyslipidemia (%)	2.4	0.0	2.1	5.0	3.8	6.7	4.8	11.5 [#]

Baseline data were collected in 2002. Values are expressed as mean ± SD or median (range). BMI, body mass index, SBP, systolic blood pressure, DBP, diastolic blood pressure, TC, total cholesterol, TG, triglycerides, HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, FPG, fasting plasma glucose.

*p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 vs. Non-AO and low hsCRP, Dunnett's test, # p < 0.05, chi-square test vs. Non-AO and low hsCRP, §p<0.05,Steel test, vs. Non-AO and low hsCRP

Table 3. Incidence rates of HT in the four groups according to AO and hsCRP

		Number of individuals with new development of HT	Observed person-year	Incidence rates of new HT, per 1000 person-year
All	Non-AO and low hsCRP (n=296)	73	964	75.7
	AO and low hsCRP (n=64)	21	225	93.3
	Non-AO and high hsCRP (n=213)	78	650	120
	AO and high hsCRP (n=132)	59	351	168.1
Men	Non-AO and low hsCRP (n=84)	22	263	83.7
	AO and low hsCRP (n=49)	16	175	91.4
	Non-AO and high hsCRP (n=48)	20	152	131.5
	AO and high hsCRP (n=80)	35	210	162.8
Women	Non-AO and low hsCRP (n=212)	51	701	72.8
	AO and low hsCRP (n=15)	5	50	100
	Non-AO and high hsCRP (n=165)	58	498	116.5
	AO and high hsCRP (n=52)	24	141	170.2

HT: hypertension
Median follow-up period: 3 years

Table 3. Incidence rates of HT in the four groups according to AO and hsCRP

		Number of individuals with new development of HT	Observed person-year	Incidence rates of new HT, per 1000 person-year
All	Non-AO and low hsCRP (n=296)	73	964	75.7
	AO and low hsCRP (n=64)	21	225	93.3
	Non-AO and high hsCRP (n=213)	78	650	120
	AO and high hsCRP (n=132)	59	351	168.1
Men	Non-AO and low hsCRP (n=84)	22	263	83.7
	AO and low hsCRP (n=49)	16	175	91.4
	Non-AO and high hsCRP (n=48)	20	152	131.5
	AO and high hsCRP (n=80)	35	210	162.8
Women	Non-AO and low hsCRP (n=212)	51	701	72.8
	AO and low hsCRP (n=15)	5	50	100
	Non-AO and high hsCRP (n=165)	58	498	116.5
	AO and high hsCRP (n=52)	24	141	170.2

HT: hypertension
Median follow-up period: 3 years

Table 5. Cox's proportional hazards ratio for development of HT using Asian cut-off points

		Non AO and low hsCRP (n=279)	AO and low hsCRP (n=81)	Non AO and high hsCRP (n=176)	AO and High hsCRP (n=169)
All	Model 1†	1.00	1.54 (0.99 - 2.39)	1.51* (1.07 - 2.13)	1.72** (1.22 - 2.45)
	Model 2	1.00	1.04 (0.90 - 2.18)	1.35 (0.95 - 1.91)	1.55* (1.10 - 2.20)
Men	Model 1‡	1.00	1.34 (0.57 - 3.11)	1.64* (1.02 - 2.65)	1.47 (0.79 - 2.75)
	Model 2	1.00	0.98 (0.42 - 2.28)	1.48 (0.91 - 2.40)	1.25 (0.66 - 2.38)
Women	Model 1‡	1.00	1.49 (0.87 - 2.56)	1.42 (0.85 - 2.37)	1.73* (1.11 - 2.72)
	Model 2	1.00	1.45 (0.84 - 2.50)	1.27 (0.76 - 2.14)	1.55 (0.98 - 2.44)

Model 1†: adjusted for age, sex, fasting plasma glucose, alcohol intake, and medical treatment for dyslipidemia (Yes/No)

Model 1‡: adjusted for age, fasting plasma glucose, alcohol intake, smoking, and medical treatment for dyslipidemia (Yes/No)

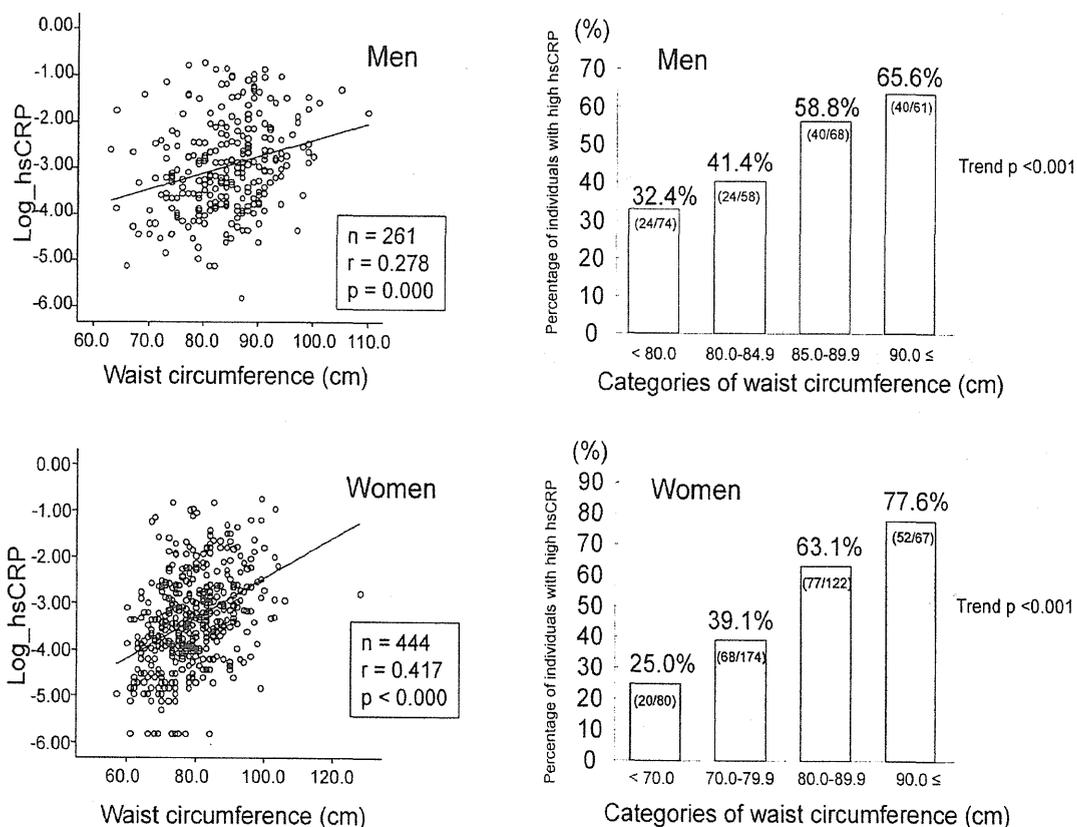
Model 2: Model 1 + high normal blood pressure (SBP of 130 to 139 mmHg and/or DBP of 85 to 89 mmHg) at baseline (Yes/No)

* p < 0.05, ** p < 0.01

AO using Asian cut-off points of waist circumference: waist circumference ≥ 90 cm for men and ≥ 80 cm for women

High hsCRP: ≥ 0.048 for men and ≥ 0.034 for women

Figure 1 Relationships between waist circumference and hsCRP level at baseline in men and women



【別刷り論文】

Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population

Cardiovascular Diabetology 2014, 13:126-135

【目的】

Fatty acid-binding protein 4(FABP4)は脂肪組織とマクロファージに発現しており、代謝と炎症に関与する。最近の研究から肥満、インスリン抵抗性、高血圧、動脈硬化の程度と FABP4 の分泌が関連していることが明らかにされている。これらがリスクとして関連する心機能低下と FABP4 との関連は不明であり、今回一般住民において心機能と FABP4 の関連について検討した。

【対象・方法】

端野・壮瞥町研究の調査のデータベースから、2011年または2012年のいずれかの健診を受診し薬物がなく心エコー検査が施行された男性108名、女性82名を対象として、血清 FABP4 濃度、代謝マーカーと心エコー検査のパラメータ間の関係を検討した。

【結果・考察】

血清 FABP4 レベルは年齢、BMI、BP、LDL コレステロール、HOMA-R、左心室壁厚(LVWT、男性：R=0.315、女性で：R =0.401：ともに $p < 0.01$)と正に相関し、HDL コレステロール、eGFR、初期拡張期心筋後退速度(E'、男性：R=-0.434、女性：R=-0.353：ともに $P < 0.01$)、およびLV拡張機能指標は負の相関を示した。FABP4 レベルとLV拡張終期径、LV駆出率、LV質量指数には関連が認められなかった。年齢、BMI、BPとE'に有意な相関があった。他にeGFR、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、LVWTを考慮した多変量回帰分析ではHOMA-R、BMI、年齢、性別、BP、eGFR、BNP、LVWTとともに血清FABP4濃度はE'の関連因子となった。今回の検討からFABP4がリスク因子を介さず、心機能特に拡張障害に関与する可能性が示された。FABP4の持つ炎症惹起などを介する心筋細胞レベルの作用が考察されるがその病態は今後の検討を要する。

【結論】

循環中のFABP4の上昇は一般住民の心機能低下に関与することが示唆された。

7. 日本人における牛乳の摂取頻度と死亡との関連：JACC 研究

分担研究者：磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学 教授

分担研究者：玉腰暁子 北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

研究要旨 本研究は、日本人における牛乳摂取量と全死亡、循環器疾患死亡、がん死亡との関連を明らかにすることを目的とした。本研究は、JACC 研究において、がん、循環器疾患の既往を除く 40～79 歳の男女 94,980 人を対象に 1988～1990 年の間にベースライン調査を実施した。平均 19 年間の追跡中に 21,775 人の死亡が認められた。解析において、牛乳摂取頻度を飲まない、現在のむ：1～2 回/月、1～2 回/週、3～4 回/週、ほぼ毎日の 5 群に分け、飲まない群を基準として、全死亡、循環器疾患死亡、がん死亡のハザード比を算出した。その結果、男性で牛乳飲まない群に比べ、牛乳摂取頻度は 1～2 回/月の群では全死亡リスクが低かった：多変量調整のハザード比=0.92 (95%信頼区間) 0.85-0.99)。女性では、3～4 回/週の群で全死亡リスクが低かった：多変量調整のハザード比=0.91 (95%信頼区間 0.85-0.98)。一方、牛乳摂取頻度と循環器疾患死亡とがん死亡との関連に関しては男性で認められたものの、女性では認められなかった。本研究により、日本人男性においては、牛乳飲まない群に比べ、月 1～2 回の牛乳摂取により、循環器疾患死亡、がん死亡及び全死亡のリスク低下と関連し、女性では週 3～4 回の牛乳摂取により全死亡リスクの低下と関連することが明らかになった。

A. 研究の目的

JACC Study は 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)を中心にがんと循環器疾患の疫学研究者が集まり、構築された日本人約 12 万人の一般住民からなるコホート研究である。

欧米の疫学研究において、牛乳摂取量と全死亡との関連については、その結果が必ずしも一致していない。そこで、本研究は日本人における牛乳摂取量と全死亡、循環器疾患死亡、がん死亡との関連を検討することを目的とした。

B. 研究対象と方法

JACC Study の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 人(男 46,465 人、女 64,327 人)を追跡対象とした。

本研究は、JACC 研究において、がん、循環器疾患の既往を除く 40~79 歳の男女 94,980 人を対象に、2009 年末までに平均 19 年間追跡した。その内、21,775 人が死亡した。解析において、牛乳摂取頻度を(飲まない、現在のむ:1~2 回/月、1~2 回/週、3~4 回/週、ほぼ毎日の 5 群に分け、飲まない群を基準として、全死亡、循環器疾患の死亡、がん死亡のハザード比を算出した。多変量調整因子として、年齢、飲酒(飲まない、過去飲酒、現在飲酒)・喫煙(吸わない、過去喫煙、現在喫煙)、睡眠時間(<7、7~7.9、≥8 時間/日)、BMI、教育歴、健診参加歴、スポーツ時間(週 1 時間以上)、野菜摂取(ほぼ毎日)、高血圧と糖尿病と肝臓病の既往歴を調整した。死因は ICD10 に従って分類した。

C. 研究結果と結論

研究結果：

本研究により、男性では牛乳摂取頻度は月に 1~2 回の群以上の摂取群で全死亡のリスク低下を認められた。女性では牛乳摂取頻度週に 3~4 回の群で全死亡のリスク低下を認められた。牛乳を飲まない群に比べ、1~2 回/月、1~2 回/週、3~4 回/週、毎日飲む群での多変量調整の全死亡のハザード比は、男性でそれぞれ、0.92 (0.86-0.99)、0.91 (0.85-0.96)、0.89 (0.84-0.96) と 0.93 (0.89-0.98) であり、女性でそれぞれ、1.00 (0.91-1.05)、0.98 (0.91-1.05)、0.91 (0.85-0.98) と 0.96 (0.91-1.01) であった。一方、牛乳摂取頻度と循環器疾患の死亡とがんの死亡との関連は男性では認められたものの、女性では認められなかった。多変量調整の循環器疾患死亡のハザード比は、牛乳摂取頻度 1~2 回/月、1~2 回/週、3~4 回/週、毎日飲む群でそれぞれ、男性では 0.98 (0.85-1.13)、0.86 (0.77-0.98)、0.89 (0.79-1.01)、0.89 (0.82-0.98) であり、女性では、1.14 (0.98-1.33)、1.03 (0.91-1.17)、0.88 (0.78-1.01)、0.99 (0.89-1.08) であった。また、多変量調整のがん死亡のハザード比は、それぞれ男性では 0.88

(0.78-0.99) 、 0.90 (0.82-0.99) 、 0.85 (0.76-0.94) 、 0.94 (0.87-1.01) であり、女性では、0.85 (0.72-1.02) 、 0.95 (0.83-1.08) 、 0.95 (0.84-1.08) 、 1.00 (0.91-1.11) であった。

結論：

本研究により、日本人男性においては、牛乳を飲まない群に比べ、月 1~2 回以上の牛乳摂取と循環器疾患の死亡、がん死亡及び全死亡のリスクの低下との関連が、女性では週 3~4 回牛乳摂取と全死亡のリスクの低下との関連することが認められた。

(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「調査への協力のお願い」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特定できる情報を外し、個別 ID を付与して解析担当事務局に送付されるため、個人情報 は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倫理審査を受け、承認を得ている。

D. 論文発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, <u>Iso H</u> , <u>Tamakoshi A.</u>	Milk drinking and mortality: findings from the Japan collaborative cohort study.	J Epidemiol		PMID25327185	2015

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

F. 研究の協力者

崔 仁哲 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート
共同研究 (H26—循環器等(政策)—一般—001)」 分担研究報告書

8. 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

大崎国保コホートは、生活習慣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、約 5 万名を対象に 1994 年に開始されたコホートである。また大崎コホート 2006 は、同地域において 2006 年に開始され、65 歳以上の特定高齢者における生活習慣の変化や介護保険給付などの実態を明らかにすることを目的としたコホートである。これら 2 つのコホートによって、健康増進計画や高齢者保健福祉計画に資するエビデンスを発信し続けてきた。本年度は、日本人における食事パターンと大腸がん罹患リスクの関連を検討し、高乳製品・高野菜果物・低飲酒パターンの度合いが高いほど大腸がん罹患リスクが有意に低下することを報告した。そのほか、新規要介護認定者の原因傷病名を把握した調査に基づいた研究を進めている。今後もこの 2 つのコホートは、共同研究が追求する健康格差の実態把握に寄与しつつ、独自性に基づいたエビデンスを発信していく。

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、様々な生活習慣や健康診査などの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、1994 年に開始された。

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や地域間の健康格差、65 歳以上の特定高齢者における介護保険給付の実態を明らかにする事を目的に開始された。

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したものである。

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と死因を 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、既往歴、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) などを問う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 2012 年 12 月までの 6 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大腸がん罹患リスクとの関連について（公表論文要約 1）

大崎国保コホートの有効回答者 5 万 2029 人のうち、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、食事に関する質問への回答が不十分であった者を除いた 4 万 4097 人を対象に解析を行った。ベースライン調査時から 2005 年 12 月 31 日までの 11 年間追跡したところ、大腸がん罹患 854 例を確認した。食物の摂取頻度に関する 40 項目の質問への回答から、日本人における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」「DFA (高乳製品・高野菜果物・低飲酒) パターン」の 3 つを因子分析によって抽出した。日本食パターンは、野菜・果物・魚・大豆製品、動物性食品パターンは肉類・脂肪性食品・アルコール摂取との関連が強い食事パターンであった。それぞれの食事パターンを摂る度合いをスコア化して四分位に分類し、第 1 四分位群を基準とした各群の大腸がん罹患リスクを検討したところ、DFA パターンの度合いが高いほど大腸がん罹患リスクが有意に低下することが示され

た。一方、日本食パターン、動物性食品パターンは大腸がん罹患リスクとの間に有意な関連を認めなかった。

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、平成 22 年 6 月までの死因情報を入手した。現在、データ結合の作業中である。がん罹患データについては、2008 年 12 月 31 日まで追跡を 3 年間延長できた。

大崎コホート 2006 研究については、2013 年 11 月 30 日までの要介護認定状況・死亡異動情報について入手し、現在データの再編中である。また、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 年間に於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てきた。具体的には、2006 年 12 月調査時の 65 歳以上の有効回答者 23,091 名のうち、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。このデータに基づいた研究を現在進めている。

D. E. 考察および結論

大崎国保コホートのデータを用いて、日本人における食事パターンとがん罹患リスクに関するエビデンスを発信することができた。今後、これらの食事パターンと動脈硬化性疾患との関連を検討したい。さらに本年度においては、大崎国保コホートと大崎コホート 2006 研究のデータを再編することができた。今後も共同研究が追求する健康格差の実態把握に寄与しつつ、生活習慣病対策ならびに介護予防対策に資するエビデンスを

発信していく。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kumagai Y, Chou WT, Tomata Y, Sugawara Y, Kakizaki M, Nishino Y, Tsuji I.

Dietary Patterns and colorectal cancer risk in Japan: the Ohsaki Cohort Study. *Cancer Causes Control*.

2014;25(6):727-36.

2. 学会発表

1) Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tomata Y, Kakizaki M, Tsuji I.

The association between participation in cognitive activities and incident functional disability in elderly

Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.

20th IEA World Congress on Epidemiology.

2014, Anchorage, USA.

2) 遠又靖丈, 杉山賢明, 本藏賢治, 海法悠, 菅原由美, 柿崎真沙子, 寶澤篤, 辻一郎.

認知機能低下に対する基本チェックリストの予測妥当性の検証: 大崎コホート 2006 研究. 第 73 回日本公衆衛生学会(口演), 2014, 宇都宮.

3) Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Sugawara Y, Tsuji I. Dietary

patterns and cause-specific disability in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006

Study. 第 25 回日本疫学会学術総会(口演), 2015, 名古屋.

4) Sugiyama K, Tomata Y, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tsuji I. Association between coffee consumption and incident risk of dementia in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. 第25回日本疫学会学術総会（口演），2015，名古屋.

5) Kaiho Y, Sugawara Y, Sugiyama K, Tomata Y, Yamauchi M, Tsuji I. Impact of Pain on Disability in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. 第25回日本疫学会学術総会（口演），2015，名古屋.

H. 知的所有権の取得状況
なし

公表論文要約 1

日本における食事パターンと大腸がん罹患リスクとの関連について

Dietary Patterns and colorectal cancer risk in Japan: the Ohsaki Cohort Study.

Kumagai Y, Chou WT, Tomata Y, Sugawara Y, Kakizaki M, Nishino Y, Tsuji I.

Cancer Causes Control. 2014 Jun;25(6):727-36.

目的：食事は大腸がん罹患リスクに係る重要な因子である。欧米では、野菜果物パターンや低脂肪食パターンが大腸がん罹患リスクの低下と関連があり、動物性食品パターン(赤肉、加工肉、飲酒)はリスク上昇と関連があることが示されてきた。一方、日本における食事パターンと大腸がん罹患リスクについての報告は少なかった。そこで今回、大崎国保コホートのデータを用いて、日本における食事パターンと大腸がん罹患リスクの関連を検討した。

方法：大崎国保コホートに属する 40-79 歳の男女 4 万 4097 人を前向きに 11 年間追跡した。主要アウトカムは大腸がん罹患とした。食物の摂取頻度に関する 40 項目の質問への回答から、日本人における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」「DFA (高乳製品・高野菜果物・低飲酒) パターン」の 3 つを因子分析によって抽出した。日本食パターンは、野菜・果物・魚・大豆製品、動物性食品パターンは肉類・脂肪性食品・アルコール摂取との関連が強い食事パターンであった。各対象者のそれぞれの食事パターンを摂る度合いをスコア化して四分位に分類し、第 1 四分位群を基準として、各群の大腸がん罹患リスクのハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI) をコックス比例ハザードモデルによって算出した。

結果：大腸がん罹患を 854 例確認した。DFA パターンの度合いが最も低い群と比較して、第 2 四分位群、第 3 四分位群、第 4 四分位群の多変量調整 HR (95%CI) はそれぞれ 0.88 (0.72-1.06)、0.82 (0.66-1.03)、0.76 (0.60-0.97) と、DFA パターンの度合いと大腸がん罹患リスクの間に有意な負の関連を認めた (傾向性 p 値=0.02)。結腸と直腸の部位別にみた場合、DFA パターンでは直腸がん罹患リスクの有意な低下を認めた。一方、日本食パターン、動物性食品パターンでは大腸がん罹患リスクとの間に有意な関連はみられなかった。

結論：DFA パターンの度合いが高いほど大腸がん罹患リスクが低いことが示された。

9. 大迫コホート

研究分担者 大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授
研究協力者 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
浅山 敬 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・講師
坪田 恵 国立健康・栄養研究所国際産学連携センター・研究員
佐藤 倫弘 東北大学病院薬剤部・日本学術振興会特別研究員

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。

本年度は、家庭血圧値および家庭血圧日間変動が認知機能低下を予測すること、動物由来たんぱく質の高摂取が将来の高次生活機能維持に関連すること、家庭血圧計により測定された夜間降圧度減弱が血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値と関連すること、高い神経症傾向ならびに低い外向性傾向は将来の高次生活機能低下に関連すること、降圧薬服用者において、OTC・サプリメント使用経験が家庭血圧管理良好と関連すること、等を明らかにした。

我が国の脳心血管疾患の最大のリスクである高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

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心血管疾患発症予測能をもつのみならず、その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 2014 年米国予防医

療サービス対策委員会(USPSTF)勧告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、及び本年度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）が多く的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6000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-2012年(第5期)、2013年-(第6期)の6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1170名、第6期(進行中)504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1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471名、第6期(進行中)243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、リポ蛋白質(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288名、第6期(進行中)138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。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学系研究科・薬学研究科倫理委員会の承認を受けて実施しており、情報提供者のプライバシーの保護には厳重な注意を払っている。

C. 研究結果

以下に、本コホートから本年度に得られた主要結果を箇条書きにて記す(詳細は、添付の公表論文要約を参照のこと)。

1. 家庭血圧値および家庭血圧日間変動は認知機能低下を予測した(公表論文1)。
2. 動物由来たんぱく質の高摂取は、将来の高次生活機能維持に関連していた(公表論文2)。
3. 家庭血圧計により測定された夜間降圧度減弱は血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR: Aldosterone-to-renin ratio) 高値と関連していた(公表論文3)。
4. 高い神経症傾向、ならびに低い外向性傾向は将来の高次生活機能低下に関連していた(公表論文4)。
5. 降圧薬服用者において、OTC・サプリメント使用経験が、家庭血圧管理良好と関連していた(公表論文5)。

D. E. 考察および結論

大迫研究では、24時間自由行動下血圧・家庭血圧を中心に数多くのエビデンスを報告してきたが、高齢者の諸問題に対応するための疫学研究としてその幅を拡大しつつある。高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akihiro Matsumoto, Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Mikio Hirano, Ryusuke Inoue, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Aya Hosokawa,

Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Toru Hosokawa, Hiroshi Sato, Yutaka Imai.

Day-to-Day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study.

Hypertension. 63:1333-1338, 2014.

2) Eri Imai, Megumi Tsubota-Utsugi, Masahiro Kikuya, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Miki Hosaka, Hirohito Metoki, Naomi Fukushima, Ayumi Kurimoto, Takuo Hirose, Kei Asayama, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Animal protein intake is associated with higher-level functional capacity in elderly adults: the Ohasama study.

J Am Geriatr Soc. 62:426-434, 2014.

3) Michihiro Satoh, Miki Hosaka, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Megumi T. Utsugi, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Takefumi Mori, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama Study.

Clin Exp Hypertens. 36:108-114, 2014.

4) Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Miki Hosaka, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo. Personality traits as predictors of decline in higher-level functional capacity over a 7-year follow-up in older adults: the Ohasama Study.

Tohoku J Exp Med. 234:197-207, 2014.

5) Michihiro Satoh, Akihiro Matsumoto, Saki Iwamori, Taku Obara, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Miki Hosaka, Kei Asayama, Nobuyuki Takahashi, Hiroshi Sato, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

A survey of self-medication practices and related factors in the general population: the Ohasama study.

Yakugaku Zasshi.134:1347-1355, 2014.

H. 知的所有権の取得状況

なし

3