

血管疾患 (cardiovascular disease:CVD) のリスクとなることも報告され、久山町研究はじめ、わが国でも CKD と CVD の関係が明らかになっている。現在、腎機能が低下した状態が循環器疾患発症を増加させる機序の詳細は明らかではないが、CKD が循環器疾患の発症や死亡に対するハイリスクな状態であることは多くの報告がある。日本人においては、CKD の発症・進展リスク要因として生活関連因子が考えられるがこれは、CVD のリスク要因と一致した因子が推定されている。CKD 予防は、CVD 発症対策の上でも重要である。これらの事から、積極的に腎機能低下を予防し、腎機能低下の進行を抑制して行く必要があると考える。

腎機能の低下を予防するにあたっては、その要因を特定する必要がある。先行研究から、不適切なライフスタイルが背景要因として CKD の発症や進行に関与している事が明らかにされている。不適切なライフスタイルの内容としてはエネルギー過剰摂取による高度肥満 (BMI>30kg/m²)・塩分の過剰摂取、運動不足、過度な飲酒、習慣的な喫煙、ストレスなどが要因として挙げられている。茨城県の 40 歳以上の住民データから 10 年間の観察を行った研究では、CKD のステージ別に考えられるリスクファクターとしては、CKD 1・2 期では年齢、血尿、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙であり、CKD 3 期へ進展するリスクファクターとしては、年齢、尿蛋白、血尿、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、喫煙であった。

以上の背景から、日本人の腎機能低下と生活習慣の関連を知ることは、日本人の健康

を進展させるために重要であると考え。そこで本研究では、日本人の特に北海道に住む一般の人々においての、腎機能低下とその低下要因の関連を解析した。

また、腎機能低下の予防や、進行の抑制から透析患者や CVD の罹患を減少させていくことに役立てることを目的とし、今回の解析の結果と塩分摂取と高血圧の断面成績を解析し、CKD 進行に関連のあると考えられる血圧に関して、高血圧予防の観点から減塩対策について考察した。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

疫学縦断研究 (前向きコホート研究)、断面研究

2. 研究対象

対象は健康診断 (健診) 受診者とした。端野・壮瞥町研究は 1978 年に開始され、循環器疾患の病態解明を目的とした前向き疫学研究であり、北海道常呂郡端野町 (現北見市端野地区) と有珠郡壮瞥町の一般住民を対象とした地域研究である。両町は同じ北海道内にあり、農業を基盤産業とし、同様の人口構成であったが、自然環境は大きく異なり冬の室外平均気温はそれぞれ -14℃、-6℃である。当初の目的は寒暖の差違の、高血圧を含めた循環器疾患の病態への影響を検討するものであった。現在まで約 40 年間近くにわたり、住民健診は継続されその成績の解析により、高血圧、糖尿病、CVD などの発症・進展病態について多くの知見が報告されている。

今回は 1990 年と 2000 年に健診を受診した約 1800 名について腎機能変化を検討した。腎機能は血清 Cr 値から算定した eGFR

を指標とした。解析対象はデータ欠損および、1990年の時点での75歳以上の住民、1990年にeGFR値が60未満の住民、eGFR値が1990年から2000年にかけて20以上上昇した住民を除いた1990年の住民1558名の平均年齢は、58.1±9.6歳(男性649名；平均年齢58.4±10.0歳，女性909名；平均年齢58.0±9.4歳)である。

3. 解析方法

1990年に早朝空腹時に身長，体重，安静坐位にて血圧値(収縮期血圧(SBP)，拡張期血圧(DBP))を測定し，早朝空腹時採血にて血糖値(FPG)，総コレステロール値(T-cho)，中性脂肪値(TG)，HDLコレステロール値(HDL-C)、血中クレアチン値(Cr)などの因子を測定し，75gブドウ糖負荷試験を実施して負荷後1時間血糖値(PG60)を評価した。喫煙状況、高血圧の診断の有無に関しては保健師の問診により確認した。

1990年と2000年の健診データに基づいてeGFRの変化を個人の腎機能変化とした。eGFRは血中Crより次の式より推定した。男性は、 $eGFR=1.212 \times 186 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{SCr})^{1.154}$ 女性は、 $eGFR=1.212 \times 0.742 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{SCr})^{-1.154}$ である。

1990年の各健診データ、および1990年と2000年の各健診データの変化量を独立変数として、腎機能変化に血圧値、肥満度、血糖値などそれぞれの因子の与える影響を解析した。

また、対象のうち早朝第二尿を検査できた950名(男性365人、女性585人 平均年齢：59.3歳)について尿中Na、尿中クレアチニン値を測定、前日の1日尿中食塩排泄量を川崎らの方法により推定しこれを前

日の推定食塩摂取量とした。前日の食塩摂取量と当日の朝食前血圧値との相関を検討した。

統計解析はSPSS Ver. 21 (IBM) を使用した。値は平均値±標準偏差で表し、推計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。eGFRの維持群と低下群の諸量比較は、連続変数の差の検定ではunpaired t-testを，頻度の差の検定には χ^2 検定を用いた。またeGFRを従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を用いて，男女別独立変数の寄与を算出した。交絡要因としてはFPG、PG60、SBP、DBP、T-cho、TG、Cr、喫煙の有無、年齢を検討に加えて解析した。

4. 倫理的配慮

端野・壮瞥町研究は「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省：平成20年12月1日一部改訂)の基に実施されており、経年的な端野・壮瞥町研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得ており、また健診受診者、追跡対象には研究内容を説明し、文書による研究参加撤回条項を含めた筆式の研究参加同意が得られた者のみを対象としている。

今回の解析は匿名化データベースによる解析であり、研究者が個人情報を知ることが困難であり、本データベースから個人の健康情報が公になる構造ではなく個人情報が他にもれることはない。

データベースの保存は隔離された、電子媒体上にあり、電子ロックをかけ保存されている、研究は必要するデータのみを複写の上、解析される。解析が終了し然るべき検討がなされた後に解析データは破棄することとした。

C. 研究結果

先行研究を参照とし、1990年のeGFR値から2000年のeGFR値から引いた数値が10mL/min/1.73m²以上の腎機能低下群と、10mL/min/1.73m²未満の維持群の間で初年度のFPG、PG60、SBP、DBP、Tcho、TG、Cr、喫煙の有無、年齢を比較した(表1,2)。eGFR値の相違から男女別に解析した。腎機能低下群は431名、維持群は1,127名であった。

eGFR低下群に関与する因子を多重ロジスティック回帰分析で解析した。年齢、FPG、PG60、Tcho、HDL-C、SBP、DBP、Cr値、BMI、喫煙の有無を従属変数とすると男性では、年齢、SBP、Cr値、PG60、BMIがeGFR低下の有意な因子であり、女性では年齢、SBP、Cr値が有意な因子となった。

(表3,4)。単相関で認められたBMIの影響は多重ロジスティック回帰分析では消失した。これはBMIが、インスリン抵抗性や体格などを介して血糖と強い関連を持つため、多変量解析では有意な変数として抽出されなかったものと考えられる。

前日1日食塩摂取量と当日の朝食前血圧値の単回帰は図1に示した。

D. 考察

40歳以上の住民健診データを分析した先行研究から、CKD発症・進展のリスクファクターが検討されている。CKDステージ1・2(eGFR \geq 60ml/min/1.73m²かつ尿蛋白定性 \geq +1)となるリスクファクターは、年齢、血尿、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙であり、男性では特にこれが顕著であり、CKDステージ3(eGFR $<$ 60ml/min/1.73m²)のリスクと

しては年齢、高血圧、血尿、脂質代謝異常、糖尿病、肥満、喫煙が報告されている。

今回の検討では、北海道の地域住民の検討で、観察開始時の空腹時血糖、ブドウ糖負荷後60分後の血糖値、収縮期血圧、Cr値が高値であることが、eGFRの低下のリスクとなり、BMIが低値(やせ)であるほどeGFRの低下のリスクとなることが示された。

しかしながら、今回の解析では、BMIが低値であるほど、腎機能の低下が見られることが示され、先行研究での、示されている肥満が腎機能の低下のリスクを高めるとする報告とは異なる結果となった。この相違については、腎機能低下や、糖尿病発症により、解析対象に痩せた対象が多く含まれているということや、対象者で高齢者が多く、高齢者では筋肉量が少なためeGFR値が低く算出されてしまうことなどが理由として考えられる。

また、今回の検討では女性は多変量解析で食後血糖の腎機能低下への影響も明らかではなかった。その原因としては、対象が比較的健康状態が良い集団であることと、今回は10年間の追跡結果であり、この10年間ではより寿命の長い女性の腎機能低下を評価するには十分でないことが考えられる。先行研究では、高血圧、糖尿病、肥満の発症は、CKD発症・進行のリスクであり、今研究結果でも、収縮期血圧が高いほど、そして男性のみではあるが食後60分血糖値が高い人ほど腎機能の低下のリスクは大きくなっている。これらのことは、腎機能の低下は、血圧や食後血糖に関わる食習慣の影響が大きいと考える。

食後血糖値については、高血糖が腎機能の

低下に影響する機序は明らかである。腎臓の尿細管では原尿に含まれているグルコースをほぼすべて再吸収している。高血糖になると当初は、糸球体濾過量は増加していく。この過程で、糸球体内の血圧が高くなり（糸球体高血圧）、糸球体の毛細血管からの血漿蛋白質（アルブミン）の透過性が高まって、アルブミン尿が出現する。さらに進行すると、糖化タンパク質出現し糸球体のメサンギウム領域への沈着や、結節を形成する。この影響で糸球体濾過機能の低下、GFRの減少が出現する。従って食後高血糖を起こす耐糖能異常・糖尿病の発症・進行を予防する食生活を行っていくことが、腎機能低下予防のために必要であると考え。次に収縮期血圧と腎機能低下の関連について考察する。高血圧が腎機能を低下させるメカニズムに関しては、既にその詳細が明らかにされている。腎臓内の傍髄質輸入細動脈が大動脈圧と大差のない圧力にさらされており、血圧が上昇することで、この部分が損傷することから始まる。その結果、その下流にある毛細血管の塊である糸球体の高血圧が進み、動脈硬化が進行することで、血管の内腔が狭くなり血流量が減り、糸球体が損傷され（腎硬化症）、腎障害が進行する。

血圧を上昇させる要因としては、塩分の過剰摂取・肥満・喫煙習慣などの生活習慣が影響している。特に日本人では、食塩感受性が高い上に塩分摂取量が多く、高血圧の割合が諸外国よりも比較的多いといわれている。今研究結果で見られた、腎機能の低下の因子である血圧高値を塩分の過剰摂取の関連において考察する。

塩分の過剰摂取が血圧を上昇させる機序と

しては、次のことが明らかになっている。食塩の主要成分であるNa⁺は、体内では細胞外液に多く含まれ、細胞内のKと調整し合いながら、細胞内外の正常なミネラルバランスを保っている。食塩の摂取量が多くなると、血液中のNa⁺量が過剰になり、これを調整するため、腎臓が水分の再吸収を活発にして血液量を増やし、その血液は、血管壁に強い圧力をかけながら流れていき、その結果、血圧が上がる。また、血液中の過剰なNa⁺は、血管壁に入り込みやすくなり、血管壁の水分含量を増し、血管の収縮を促すため、これによっても血圧が上がる。加えて、Na⁺には交感神経を刺激する作用があり、昇圧ホルモンの分泌を促すという作用もある。以上のメカニズムも含めて食塩の管理は血圧管理に関連することは明らかである。

高血圧予防の減塩の働きかけとして、日本では厚生労働省の「日本人の食事摂取基準（2010年版）」で、塩分摂取の目標量を、18歳以上の男性で9.0g/日未満、18歳以上の女性で7.5g/日未満としていたが、「日本人の食事摂取基準（2015年版）」では、18歳以上の男性で8.0g/日未満、18歳以上の女性で7.0g/日未満と変更した。しかし、依然としてWHOと比べると高いレベルでの設定である。国際共同研究INTERMAPにおいて24時間尿中Na排泄量で評価された日本人の食塩摂取量は、米国、英国の対象者と比較して男女ともに2~3g多く、男性で12.3g、女性で10.9gと報告している。

今回と同じ端野・壮瞥町の住民（男性365人、女性585人 平均年齢：59.3歳）について一日食塩摂取量と血圧の関連について

検討されている川崎ら（1993）の報告に基づいて推定 24 時間 Na 排泄量を計算し、推定食塩摂取量を、推定 24 時間 Na 排泄量(mEq/day) \div 17 の式により計算したデータによると、推定平均塩分摂取量は 11.9g /日であり、厚生労働省の目標としている男女の値よりも高いことがわかる。そして図 1 の推定塩分摂取量と収縮期血圧値の直線回帰線を見ると相関係数 R が 0.26 で正の相関があり、推定塩分摂取量が多い人ほど収縮期血圧が高いという関連がみられる。また食塩摂取 8-15 g/日の日常摂取範囲でこの食塩摂取と血圧の関係は急峻であることが伺われる。血圧上昇予防のためには塩分制限について積極的に働きかける必要があると考える。特に日常生活での少量の食塩制限が有意の血圧低下をもたらす可能性が示される。

減塩の対策については、米国の National High Blood Pressure Education Program は減塩を含む高血圧の一次予防のためのポピュレーションアプローチとして以下の 4 つの方法を提唱している。マスメディアによる普及啓発、食品製造業者による加工食品の減塩、給食・外食産業における調理の減塩、保健・医療専門家による指導・教育という 4 つのアプローチ方法が必要である。日本の減塩に関する国の対策としては、成人の食塩摂取の目標値の設定や特定健診・特定保健指導で 40 歳以上の国民のメタボリックシンドローム該当者への食事指導を行っている。高血圧は大人になってからの発症が圧倒的に多いが、人は大人になって急に食塩を過剰摂取するわけではなく、子供のころからの習慣で高食塩食を摂取し続けてその結果として血圧が高くなっていく

ことが考えられる。上記の 4 つの方法によって、成人だけではなく、子どもの内から減塩が意識されるようにすべての国民に対して減塩指導を行っていく必要があると考える。給食の減塩化や、学校における減塩指導は行われている地域もあるが、この活動が北海道においても活発になっていき、減塩の食事が習慣になっていくことが望ましいと考える。そのために保健師や地域にいる看護師は、栄養士・保育士・学校の教諭・保護者・地域住民・児童・生徒等と協力し広く減塩に対する意識が高まるように働きかけていくことが重要であると考え。外国の減塩の取り組みでは、英国が国レベルでの活動が盛んに行われている。大きな方策の一つとしては、食品産業への働きかけであり 1~2 年ごとに食品産業からの食塩を 10~20% ずつ低下させるとし、食品ラベルの食塩含有量の表示の明確化と、食塩含有量によってラベルの色を変えることで減塩対策を行っている。日本では、醤油、味噌を加工食品に含めると、食塩摂取源の 90% を加工食品が占めている。食品の栄養成分表示では Na 含有量 (mg) の表示が行われているが、食塩相当量表示は任意であり、Na 含有量からの換算が必要になるため国民には分かりにくいのが現状である。食塩相当量表示を義務化してすべての国民が食塩摂取を意識的に自己管理できる環境を整えていく必要があると考える。そのためには、食品加工会社などの企業の協力やマスメディアでの情報の周知などで加工食品からの塩分過剰摂取を予防していくことが重要である。

参考文献

1. Midori Sato M, Ohnishi H, Ohnishi-Kameyama M, Matsunaga I, Naito S, Ippoushi K, Oike H, Nagata T, Akasaka H, Saitoh S, Shimamoto K, Kobori M. Estimated Daily Intake and Seasonal Food Sources of Quercetin in Japan. *Nutrients* 7: 2345-2358; 2015. doi:10.3390/nu7042345 (registering DOI)
2. Fujii M, Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Miura T, Mori M. The combination of abdominal obesity and high-sensitivity C-reactive protein predicts new-onset hypertension in the general Japanese population: the Tanno-Sobetsu study. *Hypertens Res* 38: 426-432;
3. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Furukawa T, Mori M, Miura T. Combination of type 2 diabetes and smoking increases total cancer mortality in Japanese men using competing risk analysis: the Tanno-Sobetsu study. *Diabetol Int.* DOI 10.1007/s13340-015-0232-0

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

表 1. 腎機能低下の有無別関連因子の平均値と標準偏差 (男性の 1990 年検査値)

男性	維持群 (n=458)	低下群(n=191)	p 値
空腹時血糖 (mg/dl)	93.0±19.1	98.4±22	0.01
耐糖能検査 60 分後値 (mg/dl)	142.6±48.1	162.5±58.8	0.001
総コレステロール (mg/dl)	185.0±30.7	186.6±29.3	0.64
HDL コレステロール (mg/dl)	52.3±14.0	52.1±14.2	0.87
中性脂肪 (mg/dl)	146.8±115.0	151.4±111.5	0.71
収縮期血圧(mmHg)	130.0±18.1	134.6±17.9	0.03
拡張期血圧(mmHg)	78.2±10.4	78.8±10.6	0.59
クレアチニン値 (mg/dl)	1.1±0.1	1.2±0.2	0.03
喫煙の有無	0.7±0.5	0.67±0.5	0.71
年齢 (歳)	57.8±11.4	59.2±12.3	0.004
BMI (kg/m ²)	23.8±3.1	23.1±2.6	0.04

表 2. 腎機能低下の有無別関連因子の平均値と標準偏差 (女性の 1990 年検査値)

女性	維持群 (n=669)	低下群(n=240)	p 値
空腹時血糖 (mg/dl)	91.1±18.9	90.4±9.5	0.55
耐糖能検査 60 分後値 (mg/dl)	129.8±42.6	135.4±36.1	0.04
総コレステロール (mg/dl)	200.0±33.3	196.4±33.8	0.31
HDL コレステロール (mg/dl)	56.4±13.6	54.7±12.9	0.27
中性脂肪 (mg/dl)	118.3±63.3	126.9±76.7	0.24
収縮期血圧(mmHg)	131.0±20.0	134.3±21.1	0.02
拡張期血圧(mmHg)	76.7±10.5	77.2±9.4	0.64
クレアチニン値 (mg/dl)	0.86±0.1	0.92±0.2	0.0001
喫煙の有無	0.1±0.3	0.1±0.3	0.27
年齢	57.6±9.8	59.6±10.5	0.001
BMI (kg/m ²)	24.0±3.3	24.3±3.2	0.37

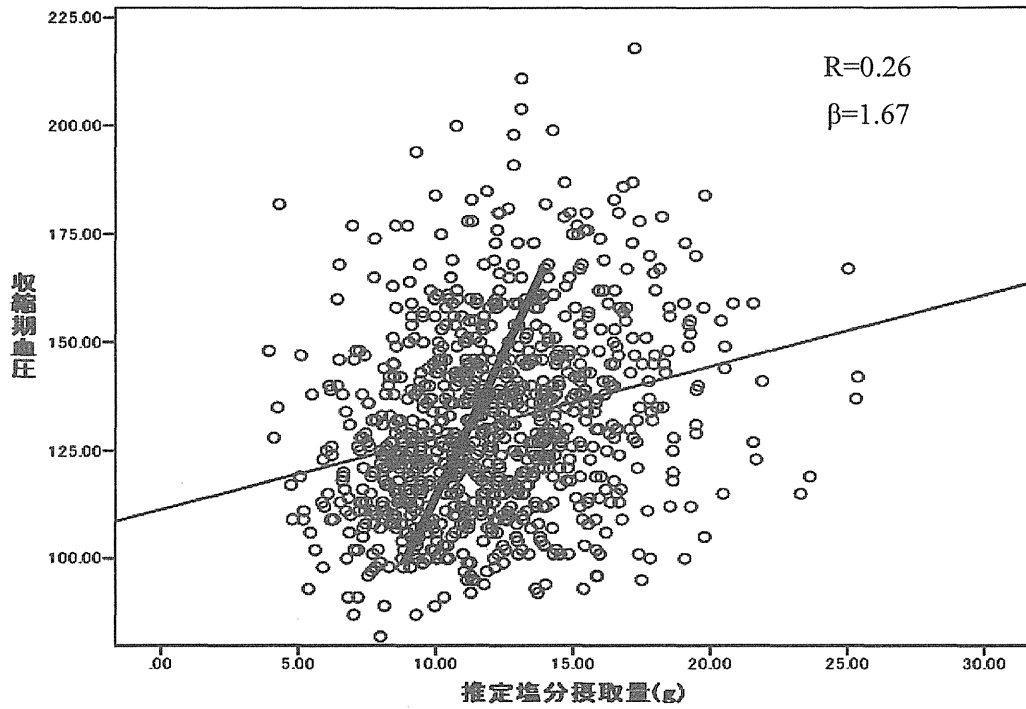
表 3. 関連因子ごとの腎機能の低下の有無による T 検定 (男性の 1990 年検査値)
(多重ロジシテック回帰分析)

	T 値	自由度	有意確率
空腹時血糖 (mg/dl)	2.5	647	0.01
耐糖能検査 60 分後 (mg/dl)	3	103.3	0.0001
総コレステロール (mg/dl)	0.5	647	0.64
HDL コレステロール (mg/dl)	-0.2	640	0.87
中性脂肪 (mg/dl)	0.4	647	0.71
収縮期血圧(mmHg)	2.2	636	0.03
拡張期血圧(mmHg)	0.5	636	0.59
クレアチニン値 (mg/dl)	1.6	103.5	0.02
喫煙の有無	-0.4	539	0.71
高齢者の有無	1.6	122.1	0.02
BMI (kg/m ²)	-2.1	135.3	0.04

表 4. 関連因子ごとの腎機能の低下の有無による T 検定 (女性の 1990 年検査値)
(多重ロジシテック回帰分析)

	T 値	自由度	有意確率
空腹時血糖 (mg/dl)	-0.6	178.9	0.55
耐糖能検査 60 分後 (mg/dl)	0.7	857	0.04
総コレステロール (mg/dl)	-1	907	0.31
HDL コレステロール (mg/dl)	-1.1	900	0.27
中性脂肪 (mg/dl)	1.2	907	0.24
収縮期血圧(mmHg)	1.4	886	0.002
拡張期血圧(mmHg)	0.5	886	0.64
クレアチニン値 (mg/dl)	5.1	907	0.001
喫煙の有無	1	76.8	0.27
高齢者の有無	1.2	907	0.04
BMI (kg/m ²)	0.9	887	0.37

図1. 推定塩分摂取量と収縮期血圧の回帰曲線



男性365人、女性585人
 平均年齢:59.3歳
 推定平均塩分摂取量:11.9g/日

川崎ら(1993)の報告に基づいて推定24時間Na排泄量を計算した。

男性:24時間Cr排泄量=15.1×体重(kg)+7.4×身長(cm)-12.6×年齢(歳)-80

女性:24時間Cr排泄量=8.6×体重(kg)+5.1×身長(cm)-4.7×年齢(歳)-75

$$\text{推定24時間Na排泄量 (mEq/day)} = 16.3 \times \frac{\text{尿中Na濃度}}{\text{尿中Cr濃度}} \times \text{24時間Cr排泄量}$$

・ さらに推定食塩摂取量は、以下の式により計算した

$$\text{推定食塩摂取量(g/day)} = \text{推定24時間Na排泄量(mEq/day)} \div 17$$

【別刷り論文 1】

The combination of abdominal obesity and high sensitivity C reactive protein predicts new-onset hypertension in the general Japanese population: the Tann-Sobetsu study.

Hypertension research (2015) 38,426-432

【目的】

高血圧はメタボリックシンドロームの部分症としても捉えられる。本研究では腹部肥満と炎症のマーカーである高感度 CRP が高血圧発症にかかわる影響を、一般住民を対象とした前向き疫学研究より検討した。

【対象・方法】

対象は端野・壮瞥研究の 30 歳以上の参加者 1561 名。2002 年にベースライン調査を実施、腹囲と高感度 CRP 測定を含む調査を実施した。すでに高血圧者。疾患レベルの高感度 CRP 高値を示した対象を除く 705 名を最大 4.5 年間追跡した。高血圧発症は 140/90mmHg 以上または降圧薬服用開始と定義した。

【結果・考察】

高血圧の発症は 231 名 (32.8%) であった。ベースライン調査では腹囲と高感度 CRP は有意な正相関を示した。腹部肥満の有無と高感度 CRP の中央値による低値群、高値群の 2 群による 4 群での比較では腹部肥満無かつ CRP 低値群に比して、腹部肥満有かつ CRP 高値群では高血圧発症は男女ともに 2 倍あった。ベースラインの年齢、性、空腹時血糖値、アルコール摂取量、喫煙、脂質値、正常高値血圧などで補正した、腹部肥満無かつ CRP 低値群に対する腹部肥満有かつ CRP 高値群での高血圧調整発症ハザード比は 1.44 (95%CI:1.00-2.07) であった。

【結論】

腹囲と高感度 CRP は高血圧発症の予測因子となり、腹囲増大に CRP 高値が併存することにより高血圧発症はより高率となることが示された。

【別刷り論文 2】

Combination of type 2 diabetes and smoking increases total cancer mortality in Japanese men using competing risk analysis: the Tanno-Sobetsu study

Diabetol Int. DOI 10.1007/s13340-015-0232-0

【目的】

2型糖尿病と喫煙習慣の併存が悪性新生物死亡に与える影響を地域一般住民の前向き疫学研究より検討する。

【対象・方法】

1994年のベースライン調査を行った794名の地域一般住民を対象とした。喫煙は現在喫煙あり、禁煙、喫煙なしの3カテゴリーに分類、糖尿病は空腹時血糖値7.0mmol/l以上あるいはすでに糖尿病治療を受けていることと定義した。喫煙3カテゴリーと糖尿病の有無で計6群に分類し、最大13年間追跡した。

【結果・考察】

追跡期間で総死亡169ケース（悪性新生物死亡62、CVD死亡40）が登録された。Cox比例ハザードモデルでの解析結果、総死亡、悪性新生物死亡、CVD死亡は、「現在喫煙かつ糖尿病群」で有意にハザード比が大きかった。標準化死亡率を比較すると非喫煙かつ糖尿病無に対して「現在喫煙かつ糖尿病」、「禁煙かつ糖尿病」ではそれぞれハザード比が6.06、10.12であった。国内外の研究から喫煙、糖尿病は悪性新生物死亡の強力なリスク因子であるが、地域住民の検討でも同様な結果が確認された。さらに両者の併存は両者が無い場合に比較して10倍ものリスクの上昇となることが明らかとなった。

【結論】

2型糖尿病と喫煙の併存は日本人男性における強力な悪性新生物死亡の予測因子となる。糖尿病患者での禁煙、糖尿病では喫煙を始めないことが悪性新生物死亡の予防には重要である。

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：「循環器病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）」

H27 年度分担研究報告

7. JACC Study

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、日本人におけるテレビ視聴時間、感染症と循環器疾患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 歳の男女約 10 万人を対象に 1988～1990 年の間にベースライン調査を実施した。2009 年末までに循環器疾患死亡の有無を追跡した。解析において、テレビ視聴時間の区分を 2 時間未満、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間以上の 6 区分に分け、2 時間未満を基準として脳卒中、虚血性心疾患及び全循環器疾患死亡ハザード比 (HR) を算出した。その結果、6 時間以上群では虚血性心疾患死亡及び全循環器疾患死亡リスクの増加が認められた。しかしながら、高血圧、糖尿病の有無を追加調整したところ、虚血性心疾患死亡との関連は有意でなくなり、全循環器疾患死亡との関連もやや弱まったことにより、高血圧や糖尿病が中間因子として介在することが示唆された。以上により、長時間のテレビ視聴時間の影響は大きくないものの、日本人においても循環器疾患死亡リスクと有意に関連した。

また、感染症と循環器疾患死亡との関連については、感染なし群に比べて、男性では、麻疹・ムンプスのいずれかの感染あり群では脳卒中、心筋梗塞死亡及び全循環器疾患死亡リスクが低かった。女性も同じ傾向を示したものの、心筋梗塞については有意な関連を認めなかった。本研究により、麻疹・ムンプスの感染既往と循環器疾患の死亡リスク低下との関連が示された。

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。

日本人において、テレビ視聴時間、感染症と循環器疾患死亡との関連については明らかでない。そこで、本研究は日本人における視聴時間、感染症と循環器疾患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 歳の男女約 10 万人を対象に、2009 年末までに循環器疾患の死亡を追跡した。解析において、テレビ視聴時間、感染症と循環器疾患死亡とのハザード比を算出した。死因は ICD10 に従って分類した。

C. 結果と結論：

研究 1. テレビ視聴時間と循環器疾患死亡との関連

研究目的：日本人においてテレビ視聴時間と循環器疾患死亡との関連について検討する。

研究方法：本研究は JACC 研究において、1 日の平均テレビ視聴時間についての質問に関して有効な回答が得られ、且つ循環器疾患、がんの既往がない 40-79 歳 85,899 人(男性 35,959 人、女性 49,940 人)を対象として、2009 年末までに平均 19.2 年(中央値)間追跡した。解析において、テレビ視聴時間の区分を 2 時間未満、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間以上の 6 区分に分け、2 時間未満を基準として脳卒中、虚血性心疾患及び全循環器疾患死亡ハザード比(HR)を算出した。交絡因子として BMI、喫煙、飲酒、教育歴、運動時間、歩行時間、睡眠時間、ストレス、仕事の有無、新鮮な魚摂取、うつ症状などを調整した。

研究結果：追跡期間中に、2553 件の脳卒中死亡、1206 件の虚血性心疾患死亡、5835 件の全循環器疾患死亡を確認した。テレビ視聴時間が 2 時間未満群に比べて、6 時間以上群では虚血性心疾患死亡及び全循環器疾患死亡リスクの増加が認められた。多変量調整の虚血性心疾患死亡のハザード比は 1.33 (1.03-1.72)で

あり、テレビ視聴時間が1時間増加ごとに4%の虚血性心疾患死亡リスク増加との関連を認めた。全循環器疾患死亡のハザード比は1.19 (1.06-1.34)であり、テレビ視聴時間が1時間増加ごとに2%の全循環器疾患死亡増加との関連を認めた。さらに、高血圧、糖尿病を追加調整すると、虚血性心疾患死亡との関連は有意でなくなり (ハザード比は1.24 : 0.96-1.61)であり、全循環器疾患死亡との関連もやや弱まった (ハザード比は1.14:1.02-1.28)であった。これにより、高血圧や糖尿病が中間因子として介在することが示唆された。

結論：長時間のテレビ視聴時間の影響は大きくないものの、日本人においても循環器疾患死亡リスクと有意に関連した。

研究2. 感染症と循環器疾患死亡との関連

研究目的：麻疹、ムンプスと循環器疾患の死亡との関連を明らかにする。

研究方法：本研究はJACC研究において、麻疹、ムンプスなどについての質問に関して有効な回答が得られ、且つ循環器疾患とがんの既往がない40-79歳11,971を除く、98,614人 (男性41,363人、女性57,251人)を対象として、2009年末までに追跡した。解析において、麻疹、ムンプスの感染有無により、感染なし群、麻疹感染のみ、ムンプス感染のみ、いずれかの感染群の4群に分け、感染なし群を基準として脳卒中、心筋梗塞死亡ハザード比 (HR) を算出した。交絡因子として年齢、BMI、高血圧と糖尿病の既往歴、循環器疾患の家族歴、喫煙、飲酒、教育歴、運動時間などを調整した。

研究結果：追跡期間中に、3396件の脳卒中死亡、1212件の心筋梗塞死亡、7816の全循環器疾患死亡を確認した。感染なし群に比べて、男では、麻疹・ムンプスのいずれかの感染群では脳卒中、心筋梗塞死亡及び全循環器疾患死亡リスクの低下が認められた。女性も同じ傾向を示したものの、心筋梗塞については有意な関連を認めなかった。多変量調整のハザード比は男性ではそれぞれに、0.83 (0.69-0.98)、0.71 (0.53-0.93) と 0.80 (0.71-0.90) であり、女性では 0.84 (0.71-0.99)、0.84 (0.63-1.13) と 0.83 (0.74-0.92) であった。

結論：本研究により、麻疹・ムンプスの感染なし群に比べ、麻疹・ムンプスの感染既往は循環器疾患の死亡リスクの低下との関連が示された。

D (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「調査への協力をお願い」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。

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. 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
Ikehara S, <u>Iso H</u> , Wada Y, Tanabe N, Watanabe Y, Kikuchi S, <u>Tamakoshi A</u> ; JACC Study Group.	Television Viewing Time and Mortality From Stroke and Coronary Artery Disease Among Japanese Men and Women - The Japan Collaborative Cohort Study.	Circ J	79	2389-95	2015
Kubota Y, <u>Iso H</u> , <u>Tamakoshi A</u> ; JACC Study Group.	Association of Measles and Mumps with Cardiovascular Disease: the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study	Atherosclerosis	241	682-6	2015

平成 27 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 (H27-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、宮城県大崎市において 1994 年に開始され、住民の生活習慣が疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価することを目的としたコホートである。また、大崎コホート 2006 は、2006 年より同じ地域で実施されたコホートであり、65 歳以上の高齢者の生活習慣と要介護状態となるリスクが関連するかどうか明らかにすることを目的としている。これら 2 つのコホートのデータを用いて、地域の健康増進計画や高齢者保健福祉計画に貢献しつつ、生活習慣に関する疫学エビデンスを世界に向けて発信してきた。本年度は、大崎コホート 2006 のデータを用いて、コーヒー摂取頻度が高い者ほど、認知症発生リスクが有意に低下することを報告した。また、大崎国保コホートのデータを用いて、排便頻度が少ない者ほど、循環器疾患死亡リスクが高いことも報告した。今後も両コホートは、健康格差の実態把握を進める共同研究に参画しながら、独自のエビデンスを発信していく構えである。

A. 目的

大崎国保コホート研究は、1994 年に開始され、宮城県大崎保健所の管轄する 1 市 14 町内に居住する 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疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価する事を目的としたコホートである。

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て 2006 年に開始され、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としたコホートである。

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の管轄する 1 市 14 町内に居住する 40 歳から 79 歳の国民健康保険加入者全員約 5 万名を対象とした。

ベースライン調査を 1994 年 9 月から 12 月にかけて実施し、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

な状況に関する情報を自記式アンケートによって入手した。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。

対象者の追跡は 1995 年 1 月から開始された。まず、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、転出による異動、死因に関する情報が得られた。また、がん罹患データは、宮城県がん登録とリンケージすることにより得られた。加えて、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）および受診日数が、外来・入院別に追跡された。

2) 大崎コホート 2006 研究のデザイン

大崎コホート 2006 研究における対象者は、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 日時点で 40 歳以上であった約 8 万人であった。

ベースライン調査は 2006 年 12 月 1 日から 12 月 15 日にかけて実施され、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) などの情報が自記式アンケートによって得られた。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。

対象者の死亡、転出による異動に関する

情報は、住民基本台帳の閲覧によって得られた。65 歳以上の対象者の介護保険利用状況は、介護保険受給情報を閲覧することで得られた。

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きた。

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日本におけるコーヒー摂取頻度と認知症発生リスクの関連について (公表論文要約 1)

大崎市民健康調査では、調査開始時点で 65 歳以上であった住民 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ている。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、追跡開始日以前に異動した者、要介護認定に関する情報が得られなかった者、コーヒー摂取頻度の質問に回答しなかった者を除いた 13,137 名を解析対象とした。この結果、追跡期間 5.7 年の間に、計 1,107 名の認知症発生がみられた。認知症の定義は、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者とした。コーヒー摂取頻度のカテゴリーは、「飲まない」、「ときどき飲む」、「1 日 1～2 杯」、「1 日 3 杯以上」の 4 群とし、「飲まない」群を基準とした認知症発生リスクを推定した。その結果、コーヒー摂取頻度が高い者ほど、認知症発生リ

スクが有意に低下することが示された。

②排便頻度と循環器疾患死亡リスクの関連について（公表論文要約2）

大崎国保コホートの、40～79歳の自己記入式アンケート有効回答者 52,029名のうち、心筋梗塞・脳卒中・がんの既往者、排便頻度に関する質問に未回答であった者などを除き、45,112名が解析対象となった（男性21,669名、女性23,443名）。排便頻度のカテゴリーを「 ≥ 1 回/毎日」、「1回/2～3日」、「 ≤ 1 回/4日」とし、「 ≥ 1 回/毎日」を基準とした各群の循環器死亡リスクを推定した。その結果、排便頻度が少ない者ほど、循環器疾患死亡リスクが有意に上昇することが示された。

2) 本年度の進捗

大崎国保コホートの対象者に対して、昨年度、死亡・異動・死因の情報を年月まで、がん罹患の情報を年月まで、それぞれ2年間追跡を延長できた。今年度における新たな進捗はなかった。

大崎コホート2006研究の参加者に対して、本年度、平成26年11月まで死亡・異動に関する情報および要介護認定に関する情報を追跡できた。これにより、両データについて各1年間、追跡を延長でき、追跡期間は合計8年間となった。

D. E. 考察および結論

大崎コホート2006のデータを用いて、日本人ではコーヒー摂取が認知症発生リスクを低下させる可能性が示唆されたことを示した。また、大崎国保コホートのデータを用いて、便秘傾向である者ほど、その後の循環器死亡リスクが高いことが示された。このように、日本人における生活習慣と疾患リスク

に関するエビデンスを発信することができた。今後、BMI やコーヒー以外の飲料を曝露因子、動脈硬化性疾患や原因別要介護認定発生リスクをアウトカムとして、これらの関連を検討していきたい。さらに、本年度、大崎コホート2006研究のデータを更新することができたので、健康格差に関するエビデンスを発信し、健康づくり対策や介護予防対策などの行政サービスに資することができるように努めていきたい。

F. 健康危機情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sugiyama K, Tomata Y, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tsuji I. Association between Coffee Consumption and Incident Risk of Disabling Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Alzheimers Dis.* 2015 Dec 2. [Epub ahead of print]

2) Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki cohort study. [Accepted by *Atherosclerosis*]

2. 学会発表

1) Body mass index and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I. 第26回日本疫学会学術総会（口

演) , 2016, 米子.

H. 知的所有権の取得状況
なし

公表論文要約 1

日本におけるコーヒー摂取頻度と認知症発生リスクの関連について

Association between Coffee Consumption and Incident Risk of Disabling Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.

Sugiyama K, Tomata Y, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tsuji I. J Alzheimers Dis. 2015 Dec 2. [Epub ahead of print]

目的：コーヒー摂取頻度と、認知症や軽度認知障害の発生リスクの関連を、コホートデータを用いて報告した先行研究は複数存在するが、結果が一致していなかった。そこで本研究は、大崎コホート 2006 研究における大規模データを用いて、コーヒー摂取頻度と認知症発生リスクの関連を検証した。

方法：大崎コホート 2006 研究の開始時点で 65 歳以上であった男女 13,137 名を前向きに 5.7 年間追跡した。主要アウトカムは認知症発生であり、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上であった者と定義した。アンケート調査の回答から、コーヒー摂取頻度のカテゴリーを、「飲まない」、「ときどき飲む」、「1日1～2杯」、「1日3杯以上」の4群に再分類し、「飲まない」群を基準として、各群の認知症発生リスクのハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI) を Cox 比例ハザードモデルによって算出した。

結果：追跡期間 5.7 年の間に、計 1,107 名の新たな認知症の発生がみられた。コーヒーを「飲まない」群と比較して、「ときどき飲む」群、「1日1～2杯」群、「1日3杯以上」群の多変量調整 HR (95%CI) は、それぞれ 0.73 (0.62-0.86)、0.72 (0.61-0.84)、0.82 (0.65-1.02) であり (傾向性 p 値= 0.009)、コーヒー摂取頻度が高い者ほど、認知症発生リスクが低いという有意な負の関連を認めた。この関連は、女性、非喫煙者、非飲酒者の間で特に顕著であった。

結論：コーヒー摂取頻度が高い者ほど、認知症発生リスクが低いことが示された。