

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

平成 28 年度 総括・分担研究報告書
(平成 29 年 3 月)

(研究代表者)

慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学

教授 岡村智教

目次

I. はじめに	1
II. 総括研究報告書	
1. 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：2016年度総括報告	
岡村 智教、村上 義孝、岡山 明	3
2. EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用いた死亡率のコホート間差の検討とその 縮小要因の探索	
村上 義孝、三浦 克之、上島 弘嗣ほか	15
3. 統合研究論文の要約	
(1) 日本人における Isolated low HDL-C と心血管死亡の関連についての pooled analysis	
平田 匠ほか	33
(2) 糖尿病が心血管病死亡に及ぼす影響：EPOCH-JAPAN	
平川 洋一郎、二宮 利治ほか	37
III. 個別・分担研究報告書	
1. 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究：新規コホートの立ち上げ支援	
岡村 智教ほか	41
2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）	
松岡 輝昌、入江ふじこ、西連地 利己	55
3. 都市部一般住民における循環器病リスクの検討－吹田研究－	
宮本 恵宏ほか	65
4. 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究	
二宮 利治ほか	73
5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート	
山田 美智子ほか	81

6. 北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）	齋藤 重幸ほか	87
7. JACC Study	磯 博康、玉腰 暁子	99
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	辻 一郎ほか	105
9. 大迫コホート	大久保 孝義ほか	113
10. 富山職域コホート研究	中川 秀昭、櫻井 勝ほか	119
11. 岩手県北地域コホート研究	坂田 清美、丹野 高三	125
12. 大阪、秋田コホート研究	木山 昌彦	133
13. 塩分嗜好と心血管疾患の発症－JMS コホート研究－	石川 鎮清ほか	145
14. 愛知職域コホート研究	八谷 寛ほか	155
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表		159
V. 研究成果の刊行物・別刷		165

I. はじめに

I. はじめに

厚生労働省の健康日本21（第二次）では「健康格差」の縮小を目標にしているが、貧困や教育など社会的要因の改善を通じて格差の是正を行うのは、根源的ではあるもののその実施は容易ではない。わが国の循環器疾患予防対策は脳卒中死亡率の地域差の解明から始まり、この格差の直接的な原因として塩分摂取量や高血圧有病率の差があることを明らかにしてきた。現在でも脳・心血管疾患死亡率の地域格差を解決する上で危険因子（高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙等）のレベルや有病率の差は無視できない課題であり、その是正は即効性をもった予防対策となり得る。

本研究は、先行研究から引き継いだ14コホートのデータに、農山漁村や公務員、被災地のコホートデータを加えて多様性に富む拡大データベース（17コホート）を構築し、これを解析することによりコホートごとの危険因子レベルやその管理状況の違いが脳・心血管疾患の発症・死亡の地域差に与えている影響を明らかにしてきた。これにより危険因子管理による格差の是正目標を明らかにすることができ、健康日本21（第二次）の最終目標との整合性を明らかにすることができた。また本研究では、わが国の複数のコホート研究の個別研究の継続支援やその統合データを用いた研究も行っている。統合解析では大規模データの強みを生かし、単独のコホートでは検証できない個々の危険因子の組み合わせや詳細な年齢別の循環器疾患リスクを検証しつつある。

集団間の格差と統合解析という、一見、矛盾した課題を一つの研究班として実施しているが、絶対リスクでの格差と相対リスクの均一性という国際比較研究で認められる現象が国内の地域比較でも成り立つことが検証され、疫学的に興味深い成果も得られた。

本研究は、曝露要因として実際の検査所見で評価した危険因子を持つコホート研究の統合解析としてはアジア諸国単独の研究として最大であり、この研究成果は世界に冠たる生活習慣病発症予防に資する情報としても活用が期待される。

研究代表者

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
教授 岡村 智教

平成29年（2017年）3月

Ⅱ. 総括研究報告書

平成 28 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業総括研究報告書

1. 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) : 2016年度総括報告

研究代表者 岡村 智教 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学 教授
研究分担者 村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 教授
研究分担者 岡山 明 生活習慣病予防研究センター 代表

要旨

厚生労働省の健康日本21 (第二次) では「健康格差」の縮小を目標にしているが、貧困など社会的要因の改善を通じて現時点の格差の是正を行うのは容易ではない。わが国の循環器疫学は脳卒中死亡率の東高西低の原因究明から始まり、この格差の上流に塩分摂取量や血圧値の差があることを明らかにしてきた。現在でも循環器疾患の地域格差を解決する上で危険因子 (高血圧、喫煙等) の違いは重要であり、その是正は即効性をもった対策となり得る。本年度は、これまでに構築した17コホートの計203,980人の平均14.4年追跡データ (256万人年) を用いてコホート間の循環器疾患絶対リスクの差について検証を行った。このうち循環器疾患イベントについての情報がある14コホート (105,945人) において、男女別の年齢調整循環器疾患死亡率、多変量調整死亡率を算出したのは昨年と同様だが、昨年コホート研究の開始時期 (時代効果) によって死亡率が大きく異なることが判明したため、今年度はそれを年齢と暦年を別の変数として取り扱うことで調整した。また格差の是正に関連する危険因子として、コホートごとに診断基準のばらつきが大きく検討できていなかった糖尿病も主要危険因子としてモデルに取り入れた。その結果、健康日本21で取り上げられてる主要な危険因子 (高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙) をすべて解析に用いることができた。その結果、危険因子調整によってコホート間差は、循環器疾患死亡で約20%の減少、脳卒中死亡でも男性約30%、女性約10%の減少、冠動脈疾患死亡で男性は約15%減少することが確認された。個々の危険因子では男性は総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性は喫煙の影響が大きかった。

一方、絶対リスクである死亡率で観察されたコホート間差も、相対リスクである死亡率比ではあまり顕著でないことが確認され、統合データを用いて相対危険度を算出することの妥当性は担保された。そこで異質性の有無に留意しつつ複数のコホートを統合した巨大なデータセットを用いて単独のコホートでは検証困難なエビデンスを構築することも本研究のもう一つの目的として実施し、多くの知見を得た。本研究はアジア人単独としては最大規模のコホート研究統合データベースを用いて実施される。それぞれのコホートで質の高い疫学研究情報が蓄積されており、本研究により集団間の循環器疾患等の格差是正に資する有用な知見を得ることができた。

研究組織

(研究代表者)

岡村 智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

(研究分担者)

二宮 利治 九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学 教授

大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 主任教授

磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 教授

玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学講座 教授

宮本 恵宏 国立循環器病研究センター予防健診部 部長

三浦 克之 滋賀医科大学医学部社会医学講座 教授

斎藤 重幸 札幌医科大学保健医療学部看護学科基礎臨床医学講座 教授

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野 教授

中川 秀昭 金沢医科大学総合医学研究所 嘱託教授

山田美智子 (公財)放射線影響研究所臨床研究部 主任研究員

坂田 清美 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授

岡山 明 (同)生活習慣病予防研究センター 代表

村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 教授

木山 昌彦 (公財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター 副所長

上島 弘嗣 滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任教授

石川 鎮清 自治医科大学医学部医学教育センター 教授

八谷 寛 藤田保健衛生大学医学部公衆衛生学 教授

A. 研究目的

貧困など社会的な指標の改善を通じた健康格差の解消は、抜本的なものであり長期的には重要である。しかし医学的にはより即効性のある格差是正施策も必要である。特に循環器疾患領域では危険因子管理の延長線上で格差是正を考えて行くのが現実的である。本研究は、先行研究で構築した 14 コホートの統合データベースを継承・拡充し、危険因子とアウトカムに関連の解析を継続すると同時に集団間の格差の規定要因や是正法を検討した。

1950 年から 1960 年代に特に東北日本で多発した脳出血の原因究明が行われ、地域比較を通じて塩分の過剰摂取とそれ

による高血圧の影響が指摘された。そしてその後、地域、続いて国をあげての高血圧対策が結実して、脳卒中死亡の地域差はかなり縮小したが、脳卒中死亡率は未だに東高西低の傾向が残っている。またこれも以前から指摘されているが、地域と職域、中小企業と大企業で循環器疾患の発症リスクや死亡リスクは異なる。このような集団間の循環器疾患リスクの違いを決定している原因を明らかにするためには複数の集団の比較が有用であり、特に脳・心血管疾患の発症や死亡をきちんと追跡できている信頼性の高いコホート間の比較は有用な知見を与えてくれる。われわれは先行研究として国内の複数のコホートをまとめた統合研究を実施して

おり (**Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan, EPOCH-JAPAN**)、この集団はコホート間の比較を行うには最適の集団である

本研究では、EPOCH-JAPAN に参加しているコホート研究の追跡期間を延長すると同時に、新規参加コホートからのデータの追加、新しいコホート研究の立ち上げを行って統合データベースを拡張する。これにより規模と多様性を拡充した EPOCH-JAPAN データベースを用いて、集団間の高血圧など危険因子の平均値や有病率等を比較し、その集団間の差で循環器疾患の死亡リスクの差をどの程度説明できるかを明らかにする。そして集団間の脳・心血管疾患死亡率の格差を是正するために必要な危険因子への介入強度を推計することができる。また危険因子の差をもたらしている生活環境等の背景要因も明らかにできる。

本研究は世界最大規模のアジア人の循環器疾患のコホート研究統合データベースを用いて実施される。既にそれぞれのコホートで質の高い疫学研究情報が蓄積されており、先行研究では統合コホートを用いた研究成果が複数出されており、危険因子と発症・死亡等の関連を定量的に評価できる。本研究により、集団間の循環器疾患等の格差是正に資する有用な知見を得ることができる。

B. 研究方法

本研究では、本邦における循環器疾患発症率・死亡率の集団間格差の原因を、より死亡や発症に近い要因である所謂、危険因子の差という面から検証し、格差是正のために必要な危険因子への介入強度を明らかにする。また単独のコホートでは検証できない循環器疾患の予防に関するエビデンスを本研究から公表することも目的としてい

る。そのため研究期間内に、

- 1) 危険因子の意義を詳細にみるために単独のコホートでは検証できない課題 (Study Question) について、先行研究から継承した既存データを解析 (EPOCH-JAPAN データベース, 14 コホート)。
- 2) 現存コホートでの継続研究を実施し (特に追跡期間の延長)、統合コホートの拡大につなげる。
- 3) 集団の格差をより明確に検証するために今まで加わっていなかった特徴を持つ新規コホートの研究班への参加 (農山漁村地域や公務員集団など)。
- 4) 2)3)を受けて EPOCH-JAPAN データベースの拡充 (17 コホート)。
- 5) 地域・集団の危険因子レベルや有病率の違いを明らかにし、その違いが危険因子と循環器疾患の関連に及ぼす影響を明らかにする (変量効果モデル)。
- 6) 格差是正のために必要な危険因子への介入強度を推計し、保健事業の指標等から介入のために必要な予算、マンパワー等を提示する。
- 7) 現在の健康日本21の目標値が危険因子の改善という見地から妥当なものであるかどうかを検証し、計画自体の評価や制度の見直しに役立てる。

以上を3年計画で実施してきた。

研究代表者(岡村)は研究全体を統括し、循環器疾患分野における格差の実態についてのエビデンスを収集して全体の研究方針を決める。データベースの管理は、先行研究に引き続き大規模データ管理の経験を有する三浦が滋賀医科大学で行う。これは既存データベースの移動には保守管理上のリスクが伴うこと、倫理性を担保するためには研究代表者とデータ管理者が分離していることが望ましいからである。岡村、二宮、磯、大久保、玉腰、辻、斎藤、中川、山田、宮本、坂田、木山、石川、八谷はそれぞれが担当している地域コホートの追跡期間の延長と専門領域の危険因子等について解析

を行う。村上、岡村は追加データ統合、変量効果モデルを用いた統計解析、予測ツールの開発を行う。岡山、上島は危険因子対策の市町村等における導入や保健施策への導入について検討する。

平成 26 年度（一昨年度）

コホートデータの集積を行い計 17 コホートのデータセット（EPOCH-JAPAN 拡大データベース）の作成を開始する。そのデータを用いて集団間の危険因子レベル、循環器疾患死亡率等を明らかにする。また最近数年以内に開始された新しいコホート（鶴岡コホート、神戸コホート、JMS コホートⅡ等）において人口動態統計の利用申請など追跡調査の支援を行う。また既存の統合データを用いて単独のコホートでは検討が難しい課題についてエビデンスの創出を行う。また個々のコホートでの追跡調査を継続する。

平成 27 年度（昨年度）

EPOCH-JAPAN 拡大データベースを完成させるとともに、これを用いて危険因子と循環器疾患の関連を検討し、循環器疾患死亡率の地域差がどこまで危険因子レベルの差で説明できるのかを明らかにする。また危険因子以外にコホート間の循環器疾患死亡率の違いをもたらしている要因がないかも検証する。これに基づき危険因子の管理が地域差の縮小に与えるインパクトを推計する。また引き続き各コホートで追跡を継続すると同時に、本研究の統合データを用いた診療ガイドライン等に貢献できるエビデンスを創出する。

平成 28 年度（今年度）

今まで格差の指標として考慮してこなかった「時代効果」を補正する方法を考えて真の集団間の絶対リスクの差を明らかにする。そして最終的に危険因子の管理によってどれだけ地域格差が解消するかという数値目標の設定に繋げていく。さらに拡大データベースに基づいて、リアルワールドにおいて危険因子のレベルや集積が循環

器疾患リスクに与える影響を、細かい年齢別や非服薬・服薬を分けた解析を通じて明らかにする。これは危険因子の管理状況から個人の循環器疾患リスクや集団での患者数等を推計する統計モデルを作成する際の基礎資料となる。危険因子管理の効果を評価できるツールの開発につなげる。

最終的には新たに立ちあげたコホートデータも含めて最終データベースを完成させ、循環器疾患の発症・死亡率の集団間格差が、危険因子の管理でどこまで縮小できるかについて明らかにする。これは現状の健康 21 などの目標値が実現可能なものかどうかを検証する。

格差の解明に関する解析は、研究分担者である生物統計家（村上）を中心として進められ、質の高い統計解析が保証されている。本研究に参加している各コホート研究については、研究成果を創出するための環境・人的資源が長い年月をかけて蓄積されている。本研究では個人データをプールしたコホート研究のメタアナリシスを行い（pooled analysis）、危険因子と循環器疾患の発症・死亡の関連は、集団特性を変動効果モデルとして取り込んだポワソン回帰で行う。

C. 研究結果

解析に用いたのは 17 コホート計 203,980 人の平均 14.4 年追跡データ（EPOCH-JAPAN 拡大データベース；256 万人年）のうち、循環器疾患イベントについての情報がある 14 コホート（105,945 人）のデータである。

ポワソン回帰を用いて、男女別の年齢調整循環器疾患死亡率、多変量調整死亡率を算出したのは昨年と同様であるが、昨年度の解析でコホート研究の開始時期（時代効

果)によって死亡率が大きく異なることが判明したため、その影響を年齢と暦年を別の変数として取り扱うことで調整した。これは例えば1990年の60歳と2000年の60歳では異なるベースラインハザードを持つという考え方に基づいている。今回は各コホートの追跡期間を考慮し、1995年と2000年の2つを基準とする暦年を設定し、時代効果を両年にそろえたもとの比較を実施した。また追跡開始直近の早発イベントの影響を除外するため、1995年、2000年が追跡開始から5年以上にあたるコホートだけをそれぞれの解析対象とした。

その結果、危険因子調整によってコホート間差は、CVD死亡で約20%の減少、脳卒中死亡でも男性約30%、女性約10%の減少、CHD死亡で男性は約15%減少することが確認された。CVD死亡率におけるコホート間差は、各危険因子を多変量調整することで年齢調整の場合の約8割になることがわかった。個々の危険因子では男性は総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性は喫煙の影響が大きかった。以上の結果から循環器疾患の主要危険因子への介入による格差是正効果は約20%程度であることが示された。逆に言うと循環器疾患死亡の格差の80%はそれ以外の主要危険因子以外の要因が寄与している可能性が示唆された。

一方、今回の検討から絶対リスクである死亡率で観察されたコホート間の差も、相対リスクである死亡率比ではあまり顕著でないことが確認され、統合データを用いて相対危険度を算出することの妥当性は担保された。そこで前年度までの統合解析に引き続き、異質性の有無に留意しつつ複数の

コホートを統合した大規模データを用いて単独のコホートでは検証困難な予防医学上のエビデンスの構築を継続した。今年度は、統合データの解析を通じて以下の知見を公表した。①尿酸値を性別に五分位に分けて、各群の多変量調整をした循環器疾患死亡ハザード比を求めると、男性で血清尿酸値と全循環器疾患死亡の間にJ型の関連が、女性では正の関連が認められること(発表論文1)、②男女とも血中 γ -GTP濃度が高くなると、飲酒と独立して循環器疾患死亡のリスクが上昇すること(発表論文2)、③診療ガイドラインで用いられている循環器疾患死亡予測チャートの予測能を外部集団で検証し、ハイリスク群の循環器疾患死亡率は予測される死亡率より低いこと(発表論文3)、④青・壮年期から老年期のいずれの年代でも糖尿病の循環器疾患に対する相対リスクは同程度に大きいこと(発表論文4)⑤HDLコレステロールの低値は冠動脈疾患の危険因子と考えられているが、総コレステロールやトリグリセライドが正常な低HDLコレステロール血症は冠動脈疾患のリスクと関連せず、これらの異常を伴う場合のみ初めてリスクが高くなること(発表論文5)。またアウトカムとして悪性新生物を対象とした解析も開始し、⑥肝臓がん死亡に対して血清コレステロールと肥満度の交互作用が認められること、⑦随時血糖、空腹時血糖のいずれの上昇も将来のすい臓がん死亡と関連すること、などが明らかになった(⑥⑦は論文投稿中)。

なお当初予定していた研究課題の解析と論文公表が順調に進んだため(表1)、新たな統合研究の課題を設定して役割分担を決定した(表2)。新たな視点として生涯リス

クとリスク評価が加わり、更なる研究成果の公表を準備中である。

さらに個々のコホートで追跡期間の延長を行い、新規コホートの追跡調査の支援も行った。個々のコホートからも数多くの論文が公表されており、今年度は、統合研究と個別分担研究を含めると合計 54 本の論文が公表されている。

D. 考察

今年度は3年の研究計画の最終年度であり、サイズと多様性を拡充した新しいデータセットを用いて、主要危険因子への介入による格差是正の最終的な効果を推定できた。

本邦の循環器疾患の疫学研究の黎明期には、東北日本で多発した脳出血の原因究明が行われ、当時から脳出血死亡率の地域差とその原因としての生活環境の相違、例えば塩分摂取量やカリウム摂取量、についての考察がなされていた(1)。さらに脳卒中の発症調査法の確立や危険因子の標準的な測定法の整備に伴って、より大規模な地域比較が行われ、塩分摂取量とそれによる高血圧有病率への影響が指摘されるようになった(2)。そして脳卒中对策特別事業など国をあげた脳卒中予防対策が結実して全国民を対象とした健診制度が整備された（老人保健法基本健康診査）。また全国で行われた減塩対策、冷蔵庫の普及や物流拠点の整備などにより塩分摂取量も減少した。これにより 1965 年をピークに脳卒中死亡率は減少を続け、世界ワーストの死亡率から脱却して現在ではほぼ欧米なみとなっている。この間、虚血性心疾患の死亡率は国際的に低いまま増加しなかったため、これが日本人

の長寿の要因の一つになっている。そして国内の脳卒中死亡率の地域差についてもかなり縮小してきた。

しかしながら今なお脳卒中死亡率は東高西低の傾向が強く残っており、東北、北関東で高い。また地域間だけでなく、地域と職域、中小企業と大企業の間で、循環器疾患の発症・死亡リスクは異なり(3)、最近の雇用情勢の悪化を受けてむしろ健康格差が拡大しているような印象さえある。このような集団間の差の原因を明らかにするためには集団特性が異なる複数のコホートでの循環器疾患死亡率や発症率の比較が有用であり、先行研究から継続してきた日本を代表する複数のコホートをまとめた統合研究（EPOCH-JAPAN）の継承データベースと組織（4）を活用して、この格差の問題に着手することが可能となった。

初年度の基礎的な検討により、年齢を調整しても集団間で、収縮期血圧で 12mg/dl、総コレステロールで 20mg/dl 等の危険因子レベルの差があり、これらが死亡率の差に大きく影響していることが示唆された。そして昨年の多変量解析の結果、危険因子の差が集団間の循環器疾患死亡率の格差をある程度説明し得る要因であることが示されたが、コホート間の比較する際にはベースライン調査の実施時期による「時代効果」の影響を調整する必要があることが明らかとなった。これは治療や危険因子の管理の進歩、生活習慣の変化などを漠然と示しているが、基本的に過去から現在に近づくほど他の条件が同じであれば循環器疾患死亡率は低くなる。そして今年度、時代効果を取り込んだ解析を行った。また昨年度までの解析で、コホートごとの診断基準や検査

のばらつきが大きく唯一検討できていなかった糖尿病についても主要危険因子としてモデルに取り入れた。その結果、健康日本 21 で取り上げられてる主要な4つの危険因子（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙）を調整した場合の評価が可能となった。

本研究によりコホート集団間の循環器疾患リスクの差が高血圧などの危険因子の差でどの程度説明できるかを明らかにすることにより、集団間の格差の要因と解決法を危険因子管理という実行面から検証できた。一口に健康格差といっても検査レベルの差から社会経済的なものまで存在し、後者は根源的ではあるが即効性のある対策を行うのは困難である。今回、時代効果（暦年）や他の危険因子を含めた統計モデルにより、観察される循環器疾患死亡率の格差は、危険因子の徹底的な管理によって20%程度は小さくすることができる可能性が示された。これは保健予防対策の一つのゴールとしてメルクマールにすべき値と考える。健康日本 21 の循環器疾患死亡などの目標値は将来の目標であるが、ある意味、時代効果を考慮した現在と未来の格差の解消として捉えることも可能である。現実の目標値は、男女別、脳卒中か虚血性心疾患で異なるが、おおむね年齢調整死亡率で10~15%の間であり、一応、本研究で示唆された20%未満にはおさまっており荒唐無稽な数字ではないが、予防による最大期待値の半分から4分の3というかなり高い目標値であることも事実である。実際にこの目標値は4つの主要危険因子の目標値がすべて達成されれば場合の期待値でありもともと達成困難な目標である。現実には健康日本 21

の循環器疾患死亡の年齢調整死亡率の目標値は危険因子の改善がなくても達成されているように見えるが(5)、これは高齢者における年齢調整の扱いが悪性新生物と比べて難しいためもともと目標値に時代効果が盛り込まれていないためである。

なお残りの格差の80%分はここで投入した主要な危険因子以外のよりマイナーな危険因子の影響、および危険因子以外でもたらされる社会的な格差、さらに死亡率でみたために地域の医療水準（危険因子の管理、急性期治療）の差の影響が考えられる。急性期医療水準の差の影響を除くためには死亡ではなく発症で地域差を見る必要があるが、循環器疾患についてコホート間で比較可能なように診断基準をそろえるのは容易なことではなく、今後の課題であろう。

一方、相対危険度に関しては大規模データを解析することにより、単独のコホートでは検証し得ない多くのエビデンスを提供することができた。通常危険因子の評価は多変量で交絡要因を調整して行うが、ある危険因子が循環器疾患のリスクと同定された場合でも、その結果を個人に適用しようとすると、「高血圧を調整したコレステロール値」のようなものは使いようがないのも事実である。個人の危険度をオーダーメイドで示そうとすれば、現実により得る危険因子のレベルや組み合わせを、性別、年齢階層別に示して、それぞれでの危険度を提示するしかない。そのためには大きなサンプルサイズ、特に細かく分けた群ごとのイベント（アウトカム）数が重要であり、母集団の数だけでなく長期の追跡期間が伴っていることも重要となる。その意味で危険因子の実測データを持つ循環器の統合コ

ホートとしては最大規模となる本研究からの成果は重要である。

E. 結論

本研究は本邦の質の高いコホート研究の統合研究、個別研究を推進してきた。本研究独自の取り組みとして危険因子からみた循環器疾患死亡率の格差の解明、危険因子管理による格差是正の到達レベルを明らかにできた。また大規模データの強みを生かして単独のコホートだと検証できない個々の危険因子の組み合わせが、個人や集団の循環器疾患リスクにどのような影響を与えているかを明らかにできた。

(参考文献)

1. 佐々木直亮、他. 脳卒中死亡率の地域差、とくに秋田県、青森県および岡山県における小集団についての比較検討. 日本公衛誌 7: 419-20, 1960.
2. 嶋本 喬、他. 地域における循環器疾患の疫学研究と予防対策の発展. 日本公衆衛生協会 2007.
3. Okamura T, et al. Progress in Cardiovascular Diseases ; 56: 515-21, 2014.
4. Murakami Y, Miura K, Okamura T, Ueshima H. Prev Med; 52 :60-5, 2011.
5. 第4回健康日本21(第二次)推進専門委員会(平成27年7月17日)資料.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091801.html>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため以下、統合解析研究で今

年度中に公表された論文のみ示した。個別研究は研究分担者の報告に記載している。また全体の業績は報告巻末にリストとしてまとめた。学会発表は総括的なものだけ示す。

(発表論文)

1. Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23: 692-703.
2. Li Y, Iso H, Cui R, Murakami Y, Yatsuya H, Miura K, Nagasawa SY, Ueshima H, Okamura T. Serum γ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23: 792-99.
3. Nakai M, Miyamoto Y, Higashiyama A, Murakami Y, Nishimura K, Yatsuya H, Saitoh S, Sakata K, Iso H, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Calibration between the Estimated Probability of the Risk Assessment Chart of Japan Atherosclerosis Society and Actual Mortality Using External Population: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN). *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23:176-95.
4. Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Saitoh S, Nakagawa H, Okayama A, Tamakoshi A, Sakata K, Miura K, Ueshima H, Okamura T. Age-specific Impact of Diabetes Mellitus on the Risk of Cardiovascular Mortality: An Overview from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational

Cohorts in the Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). *J Epidemiol.* 2017; 23: 123-29.

5. Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Miura K, Ueshima H, Okamura T. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol*, in press.

(学会発表)

1. 岡村智教. わが国における動脈硬化性疾患の絶対リスク評価の行方. シンポジウム. 第48回日本動脈硬化学会総会、東京、2016.
2. 岡村智教. 健康日本21と特定健診における高血圧対策の検証. ミニシンポジウム. 第39回日本高血圧学会総会、仙台、2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 当初の統合研究ライティンググループ、メンバーおよび実務担当者と論文公表状況(2017年1月20日現在)

グループ名	解析・執筆メンバー (順不同、敬称略)	実務担当者 (順不同、敬称略)	状況	備考
	○はグループリーダー	役割分担はグループリーダーが決定		
1. 血圧: 服薬中と非服薬中のリスク比較	○今井(大久保)、岡山、中山、辻、三浦	浅山(帝京大)/大久保(帝京大)	Published	<u>Hypertension 2014</u>
2. 脂質: 高HDLコレステロールと死亡	○岡村、磯、三浦、玉腰、山田、木山、石川	森本(滋賀医(看護))/渡邊(国循)/小谷(自治医)/平田あや(慶應)	In preparation	追加解析実施中(平田あや)
3. 肝機能: γ -GTP	○磯	李(藤田保健大)	Published	<u>J Atheroscler Thromb 2016</u>
4. 尿酸	○磯	章(福島医)	Published	<u>J Atheroscler Thromb 2016</u>
5. BMI	○辻、村上、八谷	寶澤(東北大)	In preparation	
6. 危険因子集積	三浦、上島、村上、全員	滋賀医大(先行研究事務局)		→新課題8番に統合
7. 血糖・糖尿病(年代別)	○清原(二宮)、斎藤、中川、坂田、玉腰、岡山	平川(九大)/三俣(札幌医)/大西(札幌医)	Accepted	<u>J Epidemiol, in press</u>
8. 脂質: isolated low HDLのリスク	○岡村、上島、斎藤、岡山、磯、入江、西連地、宮本、山田、石川	平田匠(慶應)/杉山(慶應)/長澤(金沢医)	Accepted	<u>Eur J Epidemiol, in press</u>
9. 脂質異常と高血圧の複合効果	○大久保、三浦、岡山、磯、中川	佐藤倫広(東北医薬)/大久保(帝京大)/櫻井(金沢医)	Published	<u>Hypertension 2015</u>
10. 喫煙とCKDの複合効果	○中川、辻、北村、木山、坂田、村上	中村(北大)	Published	<u>Kidney Int 2015</u>
11. CKDと血圧、脂質	○清原、二宮、今井、三浦、宮本、磯、石川	永田(九大)	In preparation	
12. がん(肥満、WBC、白血球など): 肥満とがん	○玉腰、上島、清原、山田、三浦	鶴川(北大)/永井(東北大)	submitted	<i>1. obesity/cholesterol and liver cancer</i>
			submitted	<i>2. blood glucose and pancreas cancer</i>
13. 日本動脈硬化学会絶対リスクの検証	○宮本、斎藤、磯、坂田、八谷、岡村	中井(国循)/西村(国循)/東山(国循)	Published	<u>J Atheroscler Thromb 2015</u>

注) 村上には主にデータ解析など方法部分の確認をします。また岡村(現研究代表者)、上島(前研究代表者)、三浦(データ管理者)は全論文に目を通すようにします。

表2. 新分担研究課題一覧 (2016年12月1日現在)

	課題名	解析・執筆グループ(順不同、敬称略) ○はグループリーダー	実務担当者候補(推薦のあった者全員、順不同、敬称略) * 役割分担は解析・執筆グループの討議を経てリーダーが決定	進捗
事務局提案課題	1. 生涯リスク(高血圧)	○大久保、山田、斎藤、坂田、入江、西連地、石川、木山	佐藤倫広、大西浩文、杉山大典	一次解析終了(佐藤)
	2. 生涯リスク(喫煙)	○玉腰、坂田、中川、三浦	中村幸志、田中佐智子、櫻井勝	
	3. 生涯リスク(CKD)	○中川、清原、二宮、石川、斎藤、入江、西連地、木山	櫻井勝、赤坂憲 久保佐智美、平田あや	
	4. リスクチャート(スコア)作成	○八谷、村上、三浦、辻、宮本、坂田、磯、岡山	田中佐智子、西村邦宏、大庭真梨、寶澤篤、李媛英、白川透	解析中(田中)
	5. 地域を考慮したリスクチャート(格差を考慮)→地域診断	○辻、村上、大久保	浅山敬、寶澤篤	
研究者提案課題	6. 高齢服薬者における血圧レベルとリスク	○宮本、大久保、山田、斎藤、岡山	浅山敬、東山綾	投稿中(浅山)
	7. TGとNon-HDLの交互作用の検討	○岡村、宮本、石川、木山	竹上未紗、小谷和彦、今野弘規、山岸良匡、桑原和代	
	8. 各危険因子の人口寄与危険割合	○村上、八谷、三浦、磯	田中佐智子、山岸良匡	
	9. 尿酸と各危険因子の交互作用の検討	○二宮、清原、山田	高江啓太、平田匠	
研究者提案課題	10. Non-diabetic MetSとDiabetic MetSのCVDへの影響の比較	○石川	小谷和彦、杉山大典	解析中(小谷)
研究者提案課題(追加)	11. 心血管病リスク因子とくも膜下出血死亡との関連	○三浦	佐藤敦、田中佐智子、有馬久富、藤吉朗	
事務局提案課題(追加)	12. 肝機能検査(GOT、GPT、 γ -GTP)の組み合わせとCVD	○磯	崔仁哲、杉山大典、小久保喜弘	

注) 村上は主にデータ解析など方法部分の校閲をします。また岡村(現研究代表者)、上島(前研究代表者)、三浦(データ管理者)は全課題に目を通すようにします。

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政策研究事業
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

2. EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用いた死亡率のコホート間差の検討とその縮小要因の探索

研究分担者 村上義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野 教授
研究分担者 三浦克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 教授
研究分担者 上島弘嗣 滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任教授
研究代表者 岡村智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室 教授

研究要旨

EPOCH-JAPANの循環器死亡データベースを使用し、各コホートの死亡率の差に大きな影響を与えていたベースライン調査の時期の影響を調整するため、年齢に加えて暦年も調整したコホート間の死亡率差の大きさと、そのコホート間差を縮小させる要因について探索した。その結果、危険因子調整によってコホート間差は、CVD死亡で約20%の減少、脳卒中死亡でも男性約30%、女性約10%の減少、CHD死亡で男性は約15%減少することが確認された。CVD死亡率におけるコホート間差は、各危険因子を多変量調整することで年齢調整の場合の約8割になることがわかった。個々の危険因子では男性は総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性は喫煙の影響が大きかった。一方、絶対リスクである死亡率で観察されたコホート間差も、相対リスクである死亡率比ではあまり顕著でないことが確認され、統合データを用いて相対危険度を算出することの妥当性は担保された。

EPOCH-JAPAN は主に循環器コホートを中心に構成された大規模コホート統合研究プロジェクトであり、これまで多数の統合解析を進めて多くの知見を公表してきた。本年はコホート間の循環器疾患死亡率の差に関する検討として、各コホートの暦年を調整したもとの、コホート間差があるか、またコホート間差を縮小させる要因について探索したので報告する。これは前年度までの解析で、コホート間の死亡率の差にベースライン調査の実施年が大きく影響していることが判明したためである。

B. 研究方法

新しく参入した2コホートのデータ（JMSコホート研究、名古屋職域コホート）を加えたEPOCH-JAPAN 循環器死亡データベース（14コホート、対象者数 105,945 人）を使用した。このデータベースから暦年、年齢、危険因子等を

調整した死亡率および死亡率比を推定し、それらのコホート間の違い（以下コホート間差）を検討した。今回対象としたイベントはCVD死亡、全脳卒中死亡、CHD死亡の3つであり、検討に用いた危険因子は、主要な古典的な危険因子である収縮期血圧(以下 SBP)、BMI、総コレステロール(以下 TC)、現在喫煙、糖尿病(以下 DM)の5つとした。検討は男女別に行った。

死亡率のコホート間比較のために、各対象者の観察人年を単位としたデータベース(図 1 参照)を構成し、人年を単位としたポワソン回帰モデルにより死亡率および死亡率比を推定した。なおコホート間比較の際には、本データベースの全体平均値を男女別に算定・代入して死亡率を推定した。コホート間差の比較では暦年をそろえた比較が必要となるが、今回各コホートの追跡期間を考慮し、1995年と2000年の2つを設定、両年にそろえたもとの比較を実施した

(図 2 参照)。なお追跡開始直近のイベントの影響を除外するため、1995 年、2000 年が追跡開始から 5 年以上にあたるコホートを、各々の解析対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究では、連結不可能匿名化されたデータを用いるため、個人情報保護に関係する問題は生じない。「人を対象とした研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。また全体の研究計画については慶應義塾大学、データ管理についてはデータ管理機関である滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

今回の解析対象者数は、暦年を 1995 年に固定した検討では 7 コホート(端野・壮瞥、大迫、YKK、放影研、久山、ND80、ND90)、暦年を 2000 年に固定した検討では 10 コホート(端野・壮瞥、大崎、大迫、YKK、吹田、放影研、久山、ND80、ND90、JMS)であった。

1. 調整死亡率でみたコホート間差

図 3 に暦年を 1995 年としたもとでの各コホートの CVD 死亡率について年齢調整・多変量調整の 2 つを比較したものを示す。1995 年男性ではコホート間差は年齢調整では 10 万人年あたり 1780 であったが、多変量調整を行うと 1400 と、その差は 21%縮小した。女性でも同様に年齢調整では 10 万人年あたり 1880 であったが、多変量調整を行うと 1460 と、その差は 22%縮小した。図 4 に暦年を 2000 年としたもとでの各コホートの CVD 死亡率について年齢調整・多変量調整の 2 つを比較したものを示す。2000 年男性ではコホート間差は年齢調整では 10 万人年あたり 800 であったが、多変量調整を行うと 620 と、その差は 23%縮小した。女性でも同様に年齢調整では 10 万人年あたり 810 であったが、多変量調整を行うと 640 と、その差は 21%縮小した。

図 5 に暦年を 1995 年としたもとでの各コホートの脳卒中死亡率について年齢調整・多変量調整の 2 つを比較したものを示す。1995 年男性ではコホート間差は年齢調整では 10 万人年あたり 950 であったが、多変量調整を行うと 700 と、その差は 26%縮小した。女性でも同様に年齢調整では 10 万人年あたり 730 であったが、多変量調整を行うと 620 と、その差は 15%縮小した。図 6 に暦年を 2000 年としたもとでの各コホートの脳卒中死亡率について年齢調整・多変量調整の 2 つを比較したものを示す。2000 年男性ではコホート間差は年齢調整では 10 万人年あたり 490 であったが、多変量調整を行うと 330 と、その差は 33%縮小した。女性でも同様に年齢調整では 10 万人年あたり 330 であったが、多変量調整を行うと 300 と、その差は 9%縮小した。

図 7 に暦年を 1995 年としたもとでの各コホートの CHD 死亡率について年齢調整・多変量調整の 2 つを比較したものを示す。1995 年男性ではコホート間差は年齢調整では 10 万人年あたり 570 であったが、多変量調整を行うと 470 と、その差は 18%縮小した。女性では年齢調整では 10 万人年あたり 300 であったが、多変量調整を行うと 330 と、その差は 10%拡大した。図 8 に暦年を 2000 年としたもとでの各コホートの CHD 死亡率について年齢調整・多変量調整の 2 つを比較したものを示す。2000 年男性ではコホート間差は年齢調整では 10 万人年あたり 330 であったが、多変量調整を行うと 280 と、その差は 15%縮小した。女性では年齢調整では 10 万人年あたり 150 であったが、多変量調整を行うと 170 と、その差は 13%拡大した。

2. 個々の危険因子の調整とコホート間差に与える影響 (死亡率)

図 9 に個々の危険因子を調整したもとでの各コホートの 2000 年 CVD 死亡率(男性、10 万人年あたり)と間差についてまとめた。年齢調整死亡率では標準偏差は 258、範囲は 800 であった。この間差を 100%とすると、年齢+SBP 調整で

は標準偏差で 93.3%(241)、範囲で 98.8%(790)と縮小、年齢+喫煙調整では標準偏差で 109.8%(283)、範囲で 107.5%(860)と拡大、年齢+DM調整では標準偏差で 98.8%(255)、範囲で 93.7%(750)と縮小、年齢+総コレステロール調整では標準偏差で 92.9%(240)、範囲で 93.8%(750)と縮小、多変量調整では標準偏差で 81.5%(210)、範囲で 77.5%(620)と縮小した。図 10 に各危険因子を調整したもとでの各コホートの 2000 年 CVD 死亡率(女性、10 万人年あたり)と間差についてまとめた。年齢調整死亡率では標準偏差は 216、範囲は 810 であった。この間差を 100%とすると、年齢+SBP 調整では標準偏差で 97.1%(209)、範囲で 98.8%(800)と縮小、年齢+喫煙調整では標準偏差で 92.4%(199)、範囲で 92.6%(750)と拡大、年齢+DM 調整では標準偏差で 101.2%(218)と拡大、範囲で 91.4%(740)と縮小、年齢+総コレステロール調整では標準偏差で 99.6%(215)、範囲で 97.5%(790)と縮小、多変量調整では標準偏差で 89.1%(192)、範囲で 79.0%(640)と縮小した。

3. 年齢・暦年・危険因子調整がコホート間差に与える影響(死亡率比:相対危険度)

図 11 に各危険因子を調整したもとでの各コホートの 2000 年 CVD 死亡率比(男性、SBP10mmHg 上昇あたり)と間差についてまとめた。年齢調整の死亡率比(男性)では標準偏差は 0.008、範囲は 0.03 であった。この間差を 100%とすると、年齢+暦年調整では標準偏差で 108.5%(0.008)、範囲で 104.6%(0.03)と拡大、多変量調整では標準偏差で 91.1%(0.007)、範囲で 87.7%(0.02)に縮小した。年齢調整の死亡率比(女性)では標準偏差は 0.013、範囲は 0.04 であった。この間差を 100%とすると、年齢+暦年調整では標準偏差で 89.8%(0.012)、範囲で 83.1%(0.03)と縮小、多変量調整では標準偏差で 120.8%(0.016)、範囲で 117.4%(0.05)と拡大した。図 12 に各危険因子を調整したもとでの各コホートの 1995 年 CVD 死亡率比(男性、SBP10mmHg 上昇

あたり)と間差についてまとめた。年齢+暦年調整、多変量調整としたときの間差の変化は図 10 と同じ傾向を示した。

参考までに年齢・暦年・危険因子調整が死亡率のコホート間差に与える影響について、図 13 に 1995 年を、図 14 に 2000 年のものをまとめた。年齢のみ調整では大きかったコホート間差であるが、暦年調整、危険因子による多変量調整で大幅に縮小することが示された。

D. 考察

本年はコホートの死亡率の差(コホート間差)に関する検討として、各コホートの暦年を調整したもとでコホート間差の大きさと、そのコホート間差を縮小させる要因について探索した。その結果、危険因子調整によってコホート間差は減少することが確認された。また絶対リスクである死亡率で観察されたコホート間差も、相対リスクである死亡率比ではあまり顕著でないことが確認された。

年齢調整のみから多変量調整によって、コホート間差が CVD 死亡で約 20%の減少、脳卒中死亡でも男性約 30%、女性約 10%の減少、CHD 死亡で男性は約 15%の減少を示していた。女性の CHD 死亡では減少傾向を示さなかったが、これはイベント数が少なく死亡率自体の推定精度が低いためおこった現象と思われる。

各危険因子の調整と CVD 死亡率におけるコホート間差であるが、多変量調整することでコホート間差が、年齢調整の場合の約 8 割になることがわかった。この中で男性では総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性では喫煙の影響が大きかった。この要因としては各危険因子のもつコホート間の分布の違いによるものと推察される。

絶対リスクである死亡率と同時に、相対リスクである死亡率比に関してもコホート間差を検討した。男女ともに調整による大きな間差の変化はなかった。ただ図 11、図 12 をみるとコホート間の点推定値のバラツキはコホート内の推

定精度(95%信頼区間)に比べて小さく、各コホートともほぼ同じ死亡率比を示していることがわかった。これより比の指標である相対リスク(死亡率比)は、絶対リスク(死亡率)に比べてコホート間差の影響を受けにくいということが示された。コホート間での死亡率は危険因子の分布など環境要因、地域性など地域由来の要因などの影響でバラツキが生じる一方で、危険因子の影響度を示す死亡率比はコホートによらず一定であることが今回の検討で示された。このことから、各コホートから発信されるハザード比をはじめとした危険因子の影響指標は、単にコホートの結果を示すのみでなく、ある程度一般性を有すると考えられる。

今回の検討で特徴的な暦年を固定した比較であるが、ポワソン回帰を適用することで実施した。いうまでもなく日本では医療・公衆衛生環境の進歩により、死亡率は年を追うごとに減少している。開始年が異なるコホート間を比較する際、開始年の古いコホートと比較的新しいコホートではベースとなる死亡率に違いがあるのは明白である。この点に配慮するために個人単位のデータベースを個人の観察人年単位のデータベースに変換し暦年を付与することで、暦年を考慮した統計モデルを作成した。今回はじめての試みであったが、暦年調整という一定の成果を得たと思われる。今後とも方法論的な議論と可能性の検討が必要である。

E. 結論

各コホートの暦年を調整したもとでコホート間差の大きさと、そのコホート間差を縮小させる要因について探索した。その結果、危険因子調整によってコホート間差は減少することが確認された。また絶対リスクである死亡率で観察されたコホート間差も、相対リスクである死亡率比ではあまり顕著でないことが確認された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

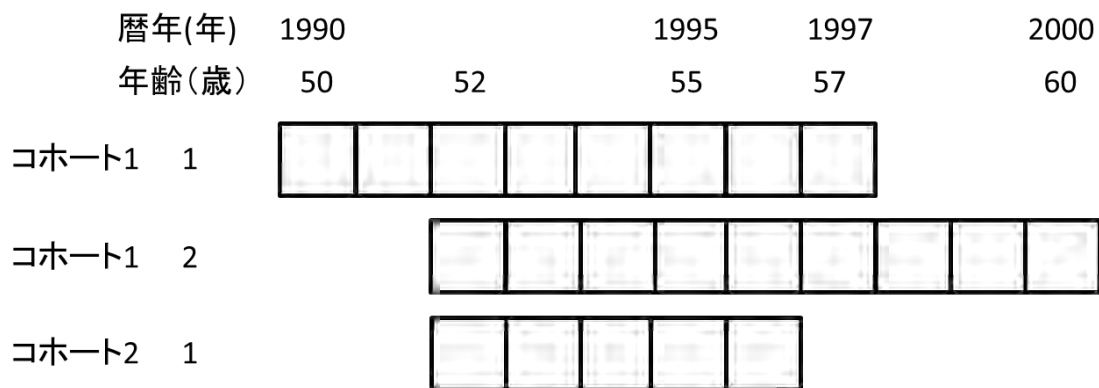
2. 実用新案登録

なし

3. その他

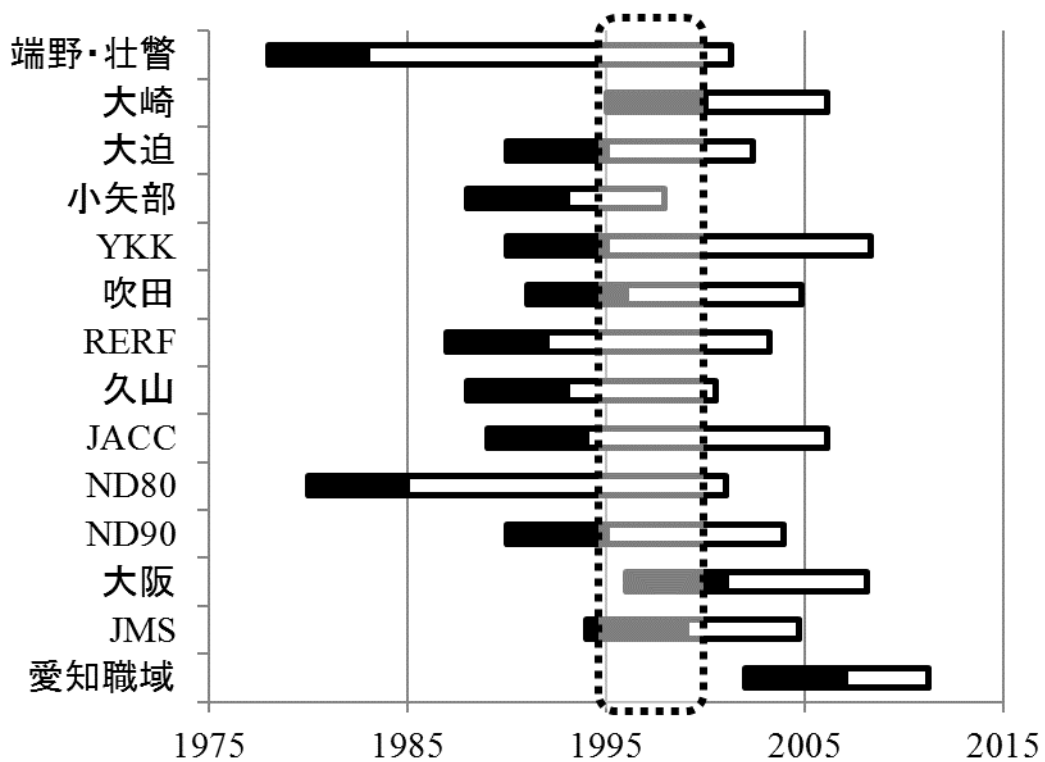
なし

図1 個々人の人年を単位としたデータベースの作成



暦年と年齢の効果を分離するため、上記のように各個人の観察期間を1年ずつ分割し、暦年と年齢を付与したデータセットを作成した。

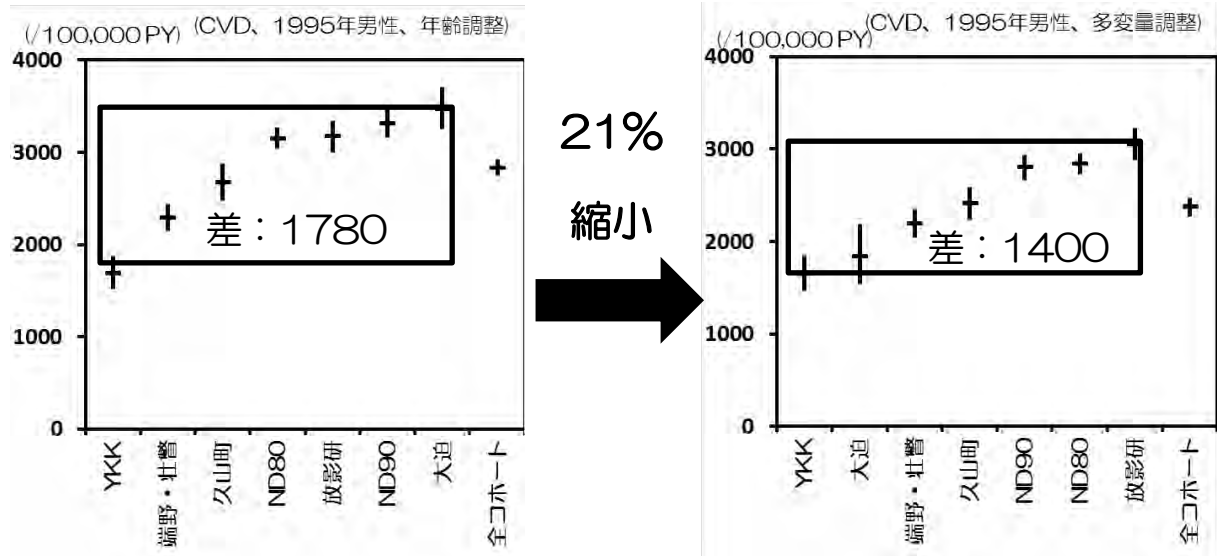
図2 各コホートの追跡期間と暦年



黒線：追跡期間、白線：追跡開始5年

図3 各コホートのCVD死亡率の比較（暦年を1995年に固定）

1995年男性



1995年女性

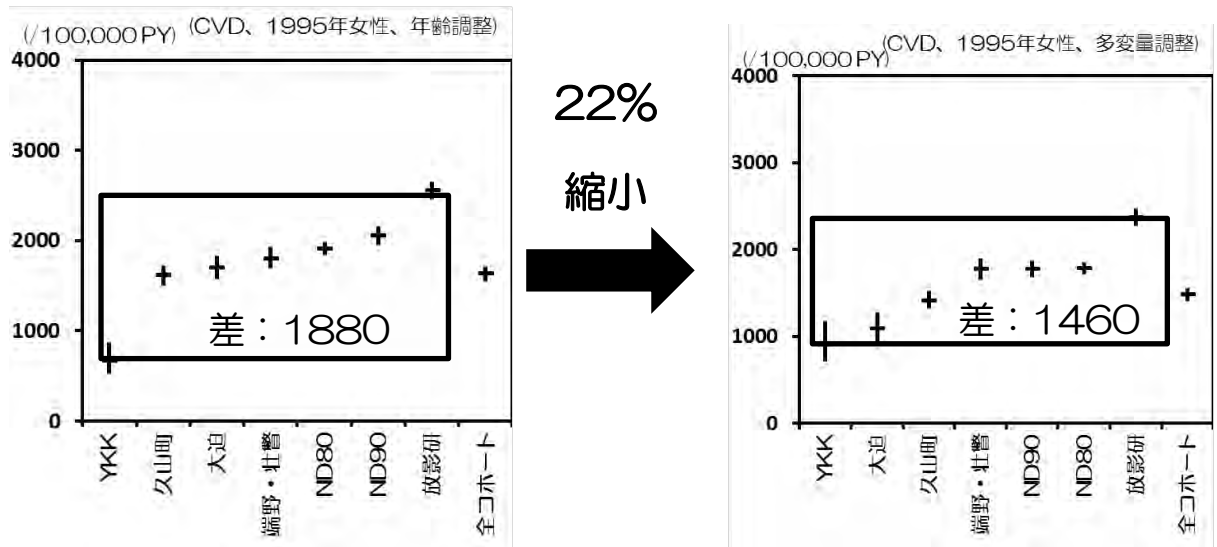
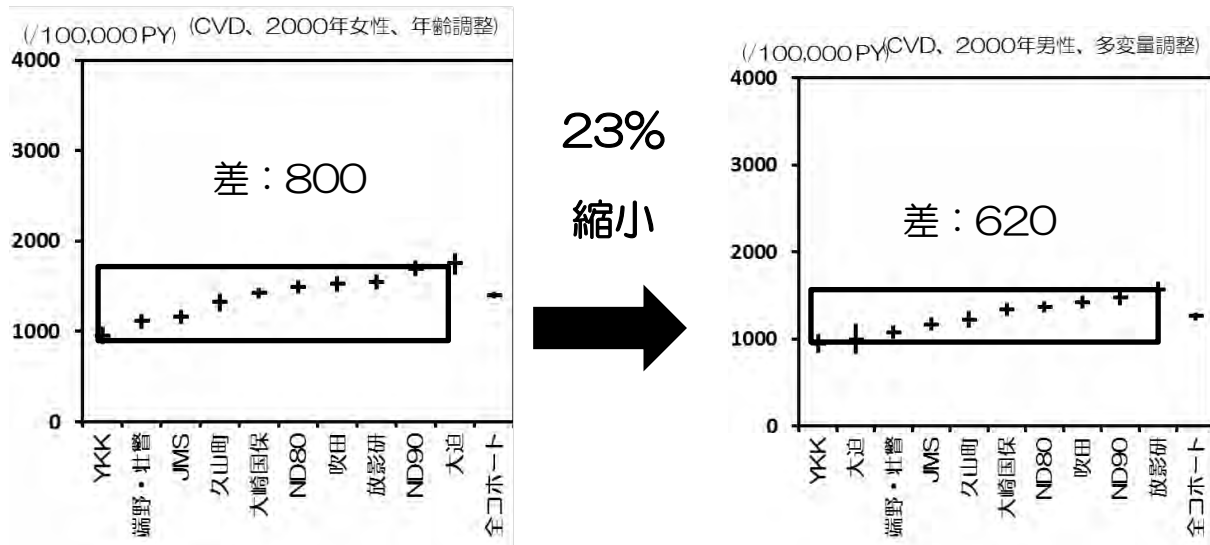


図4 各コホートのCVD死亡率の比較（暦年を2000年に固定）

2000年男性



2000年女性

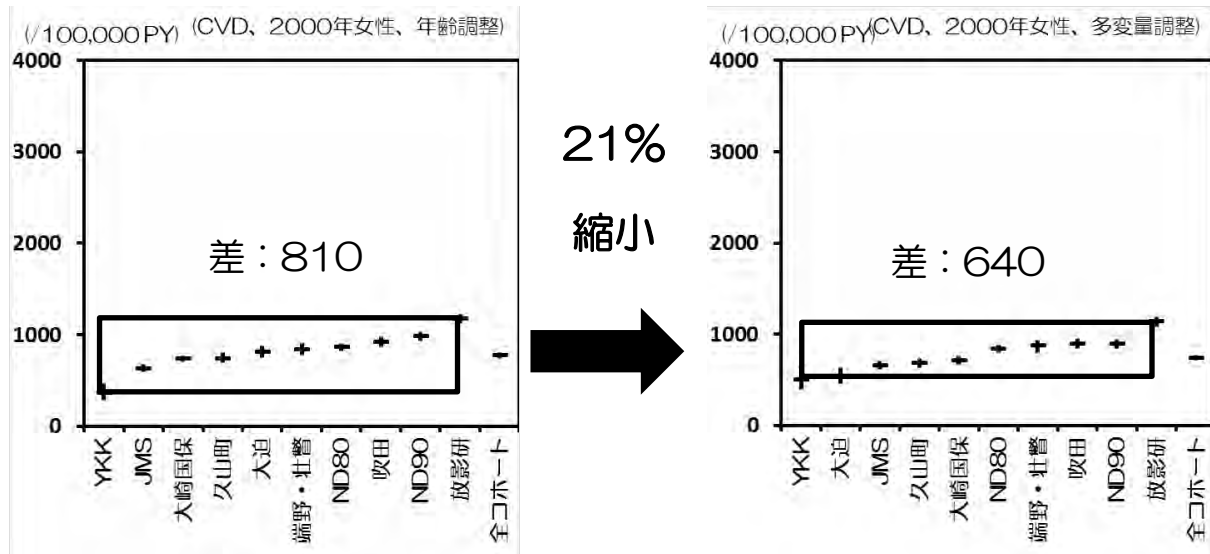
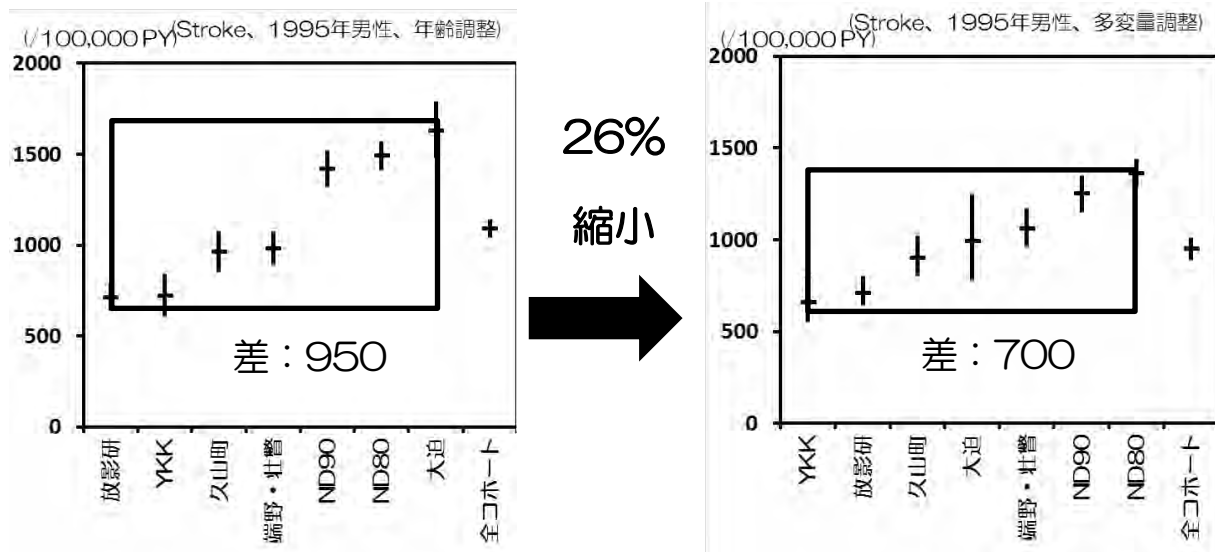


図5 各コホートの脳卒中死亡率の比較（暦年を1995年に固定）

1995年脳卒中男性



1995年脳卒中女性

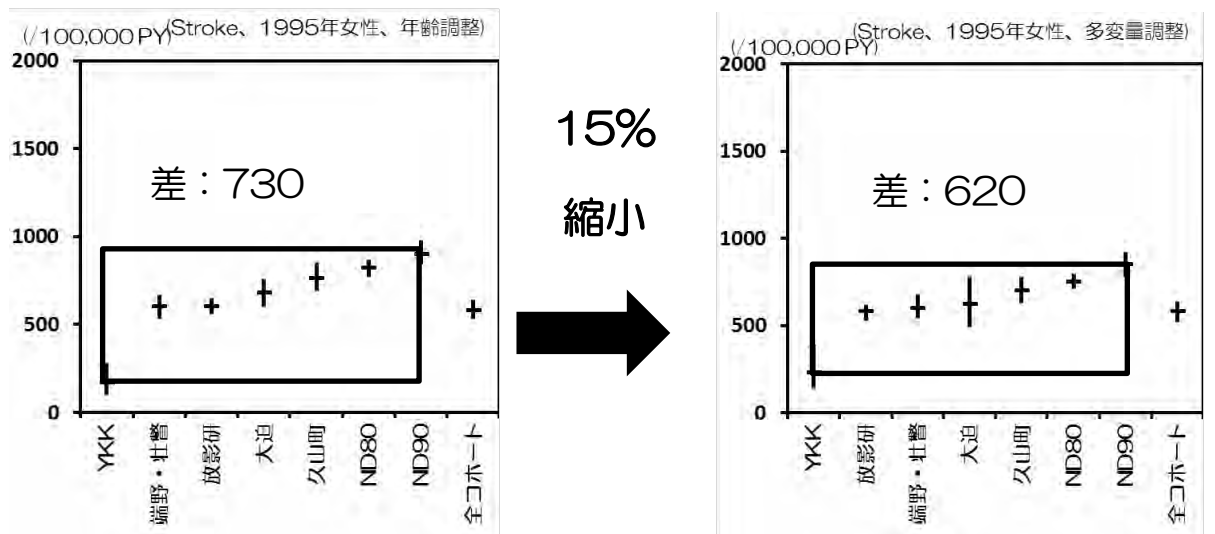
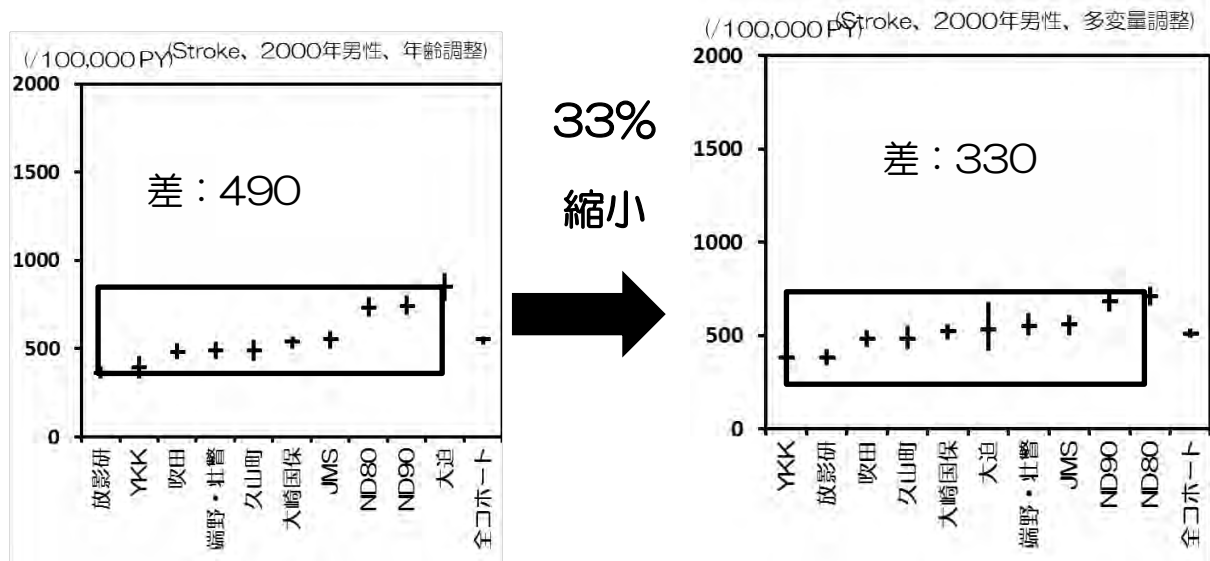


図6 各コホートの脳卒中死亡率の比較（暦年を2000年に固定）

2000年脳卒中男性



2000年脳卒中女性

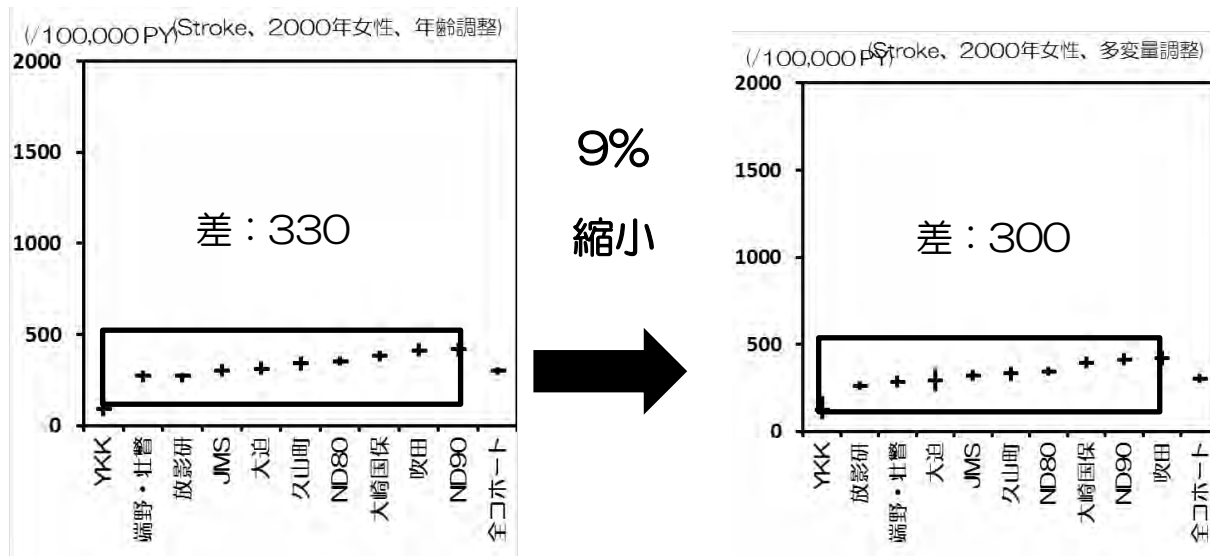
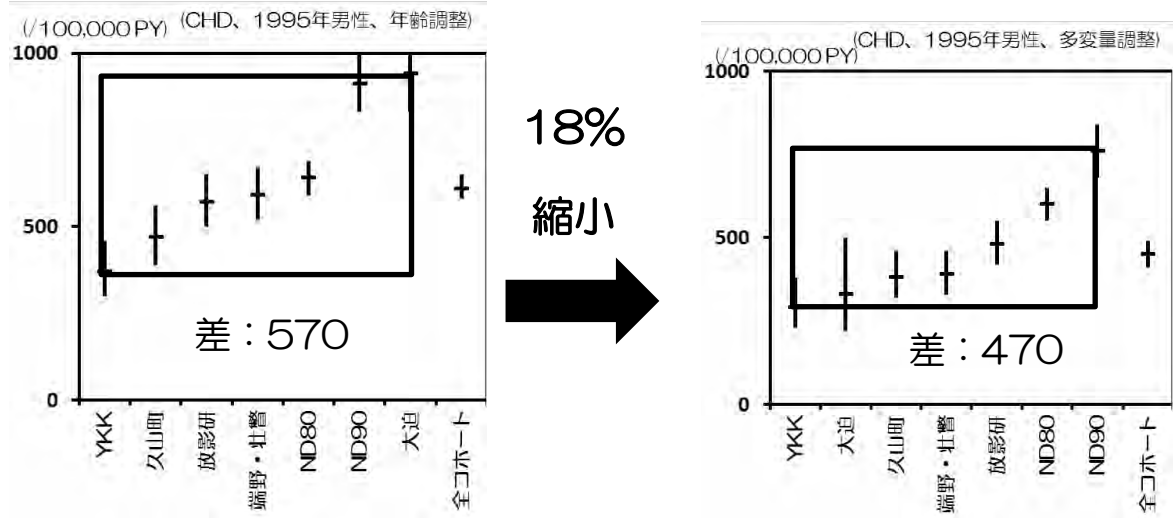


図7 各コホートのCHD死亡率の比較 (暦年を1995年に固定)

1995年CHD男性



1995年CHD女性

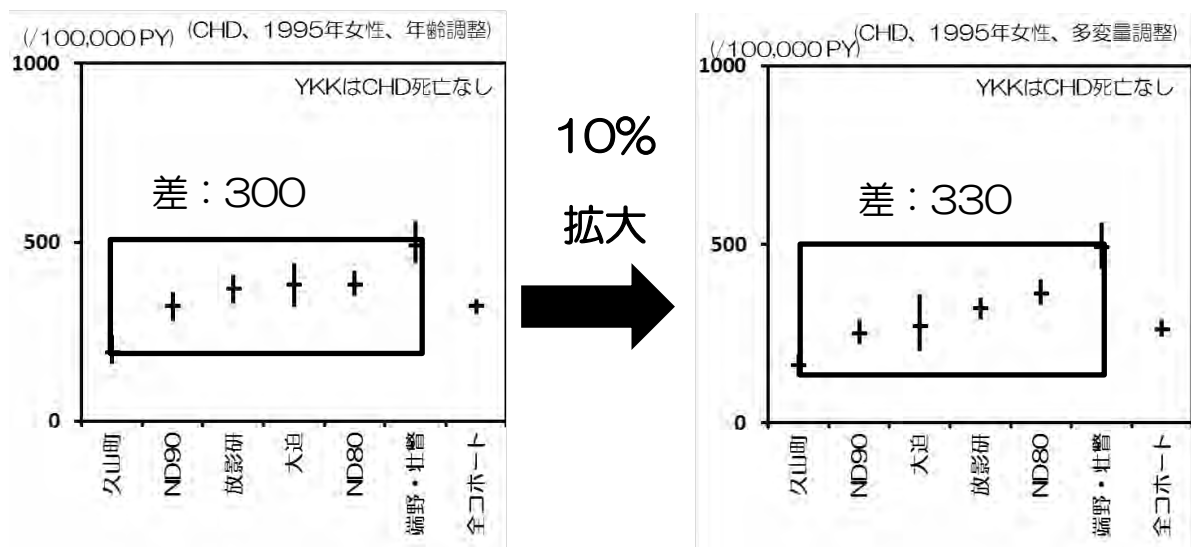
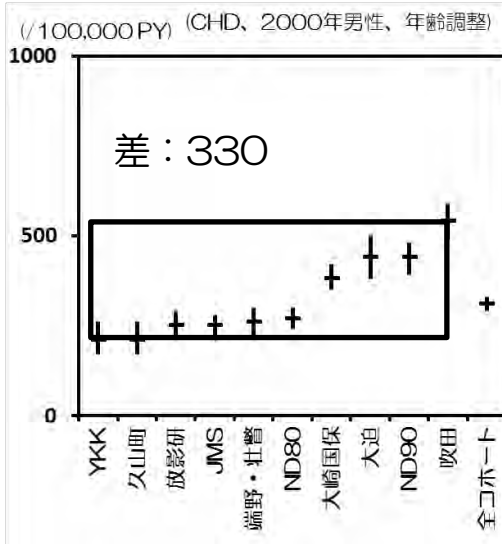
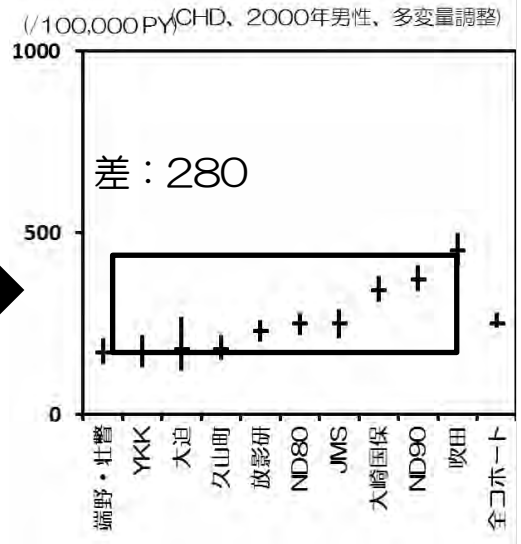


図8 各コホートのCHD死亡率の比較（暦年を2000年に固定）

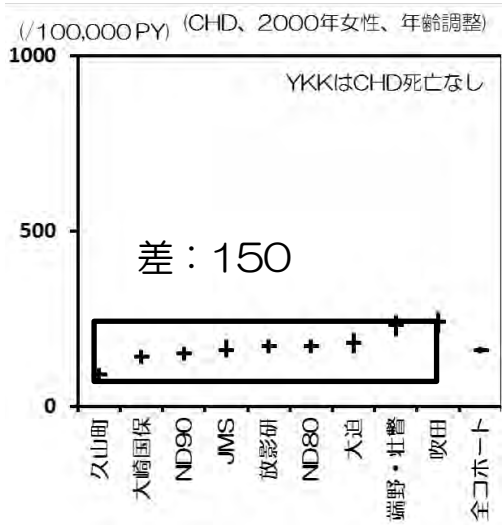
2000年CHD男性



15%
縮小



2000年CHD女性



13%
拡大

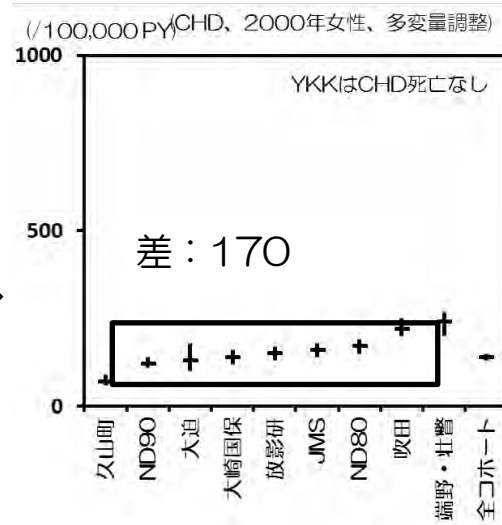


図9 各危険因子の調整とCVD死亡率のコホート間差（暦年：2000年、男性）

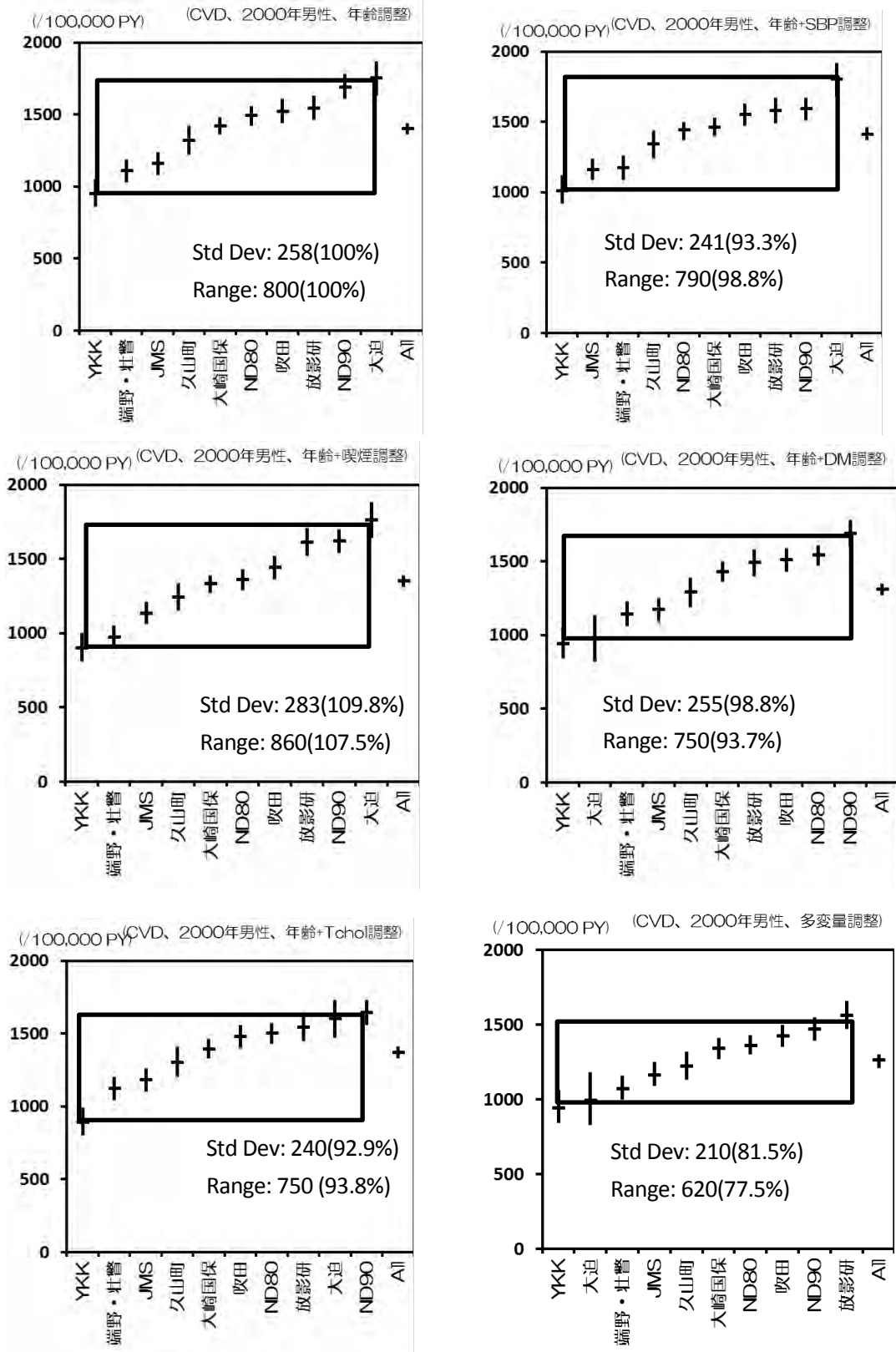


図 10 各危険因子の調整と CVD 死亡率のコホート間差 (暦年: 2000 年、女性)

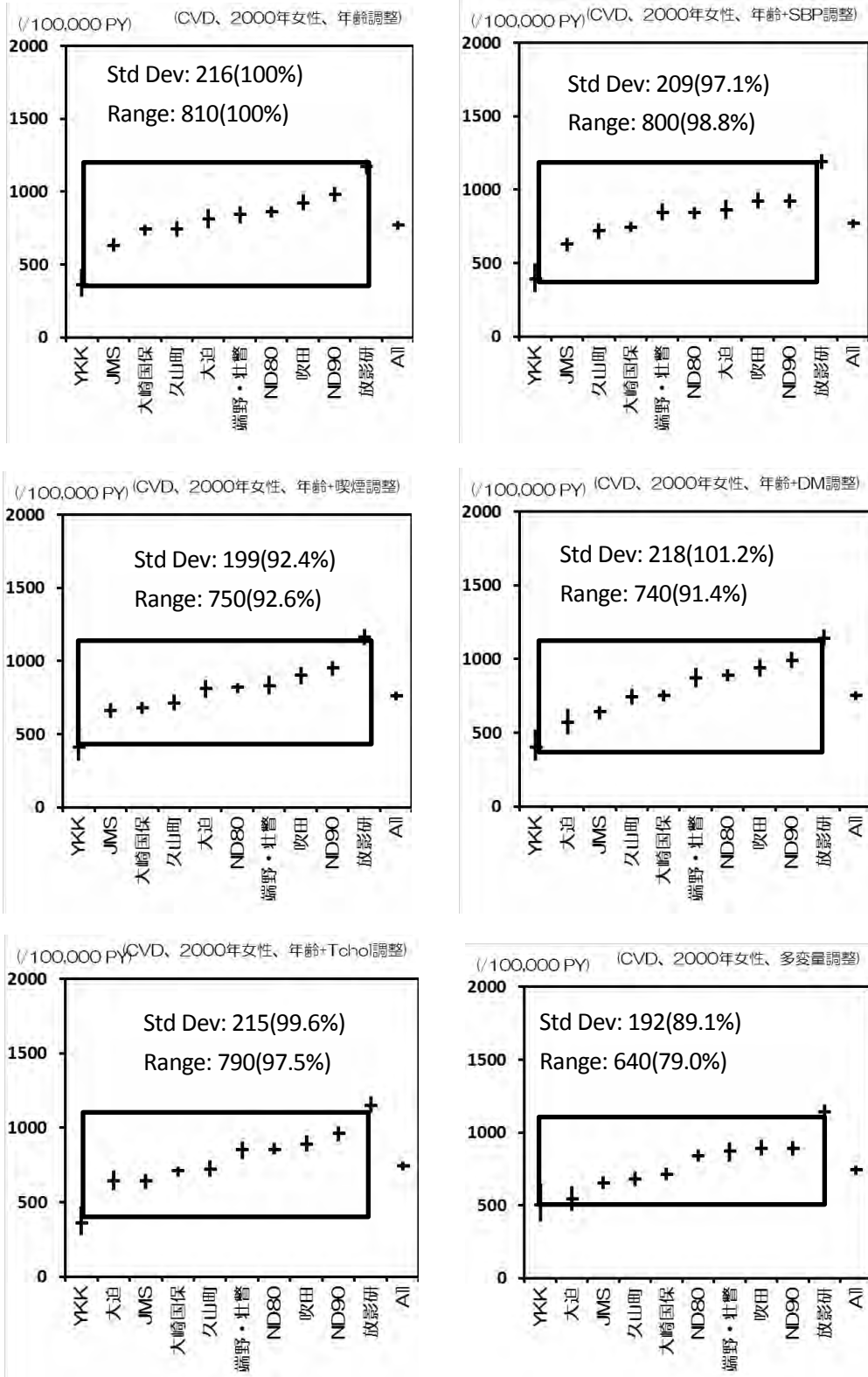


図 11 各コホートの CVD 死亡率比の比較 (暦年：2000 年、SBP10mmHg 上昇あたり)

男性・CVD

女性・CVD

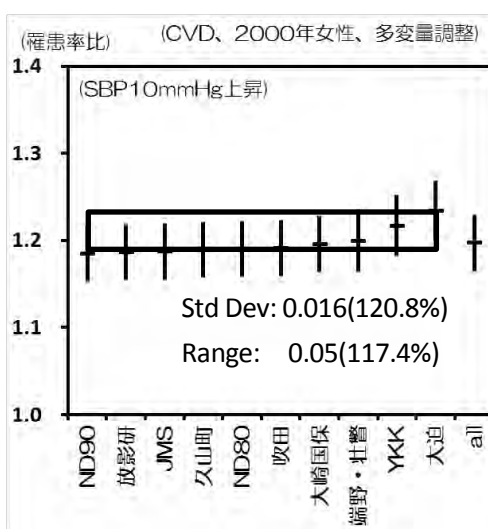
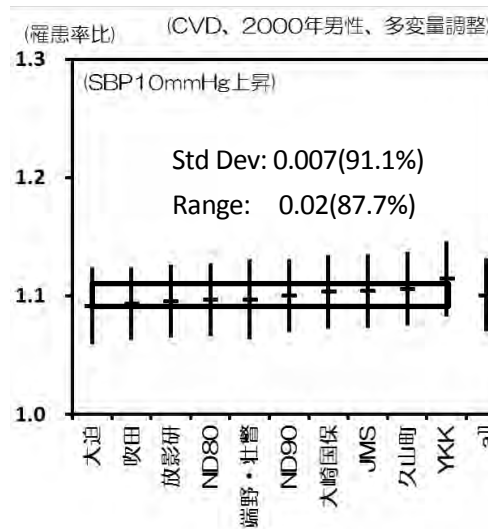
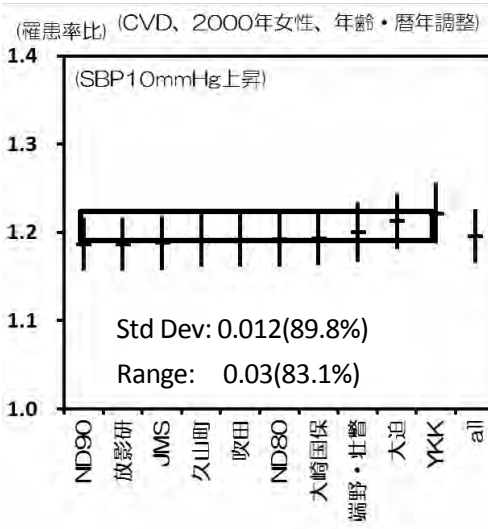
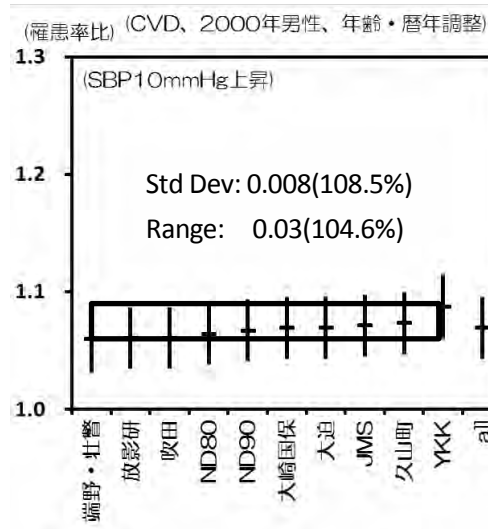
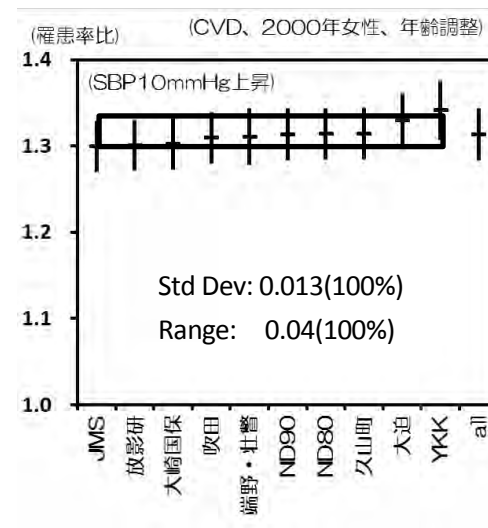
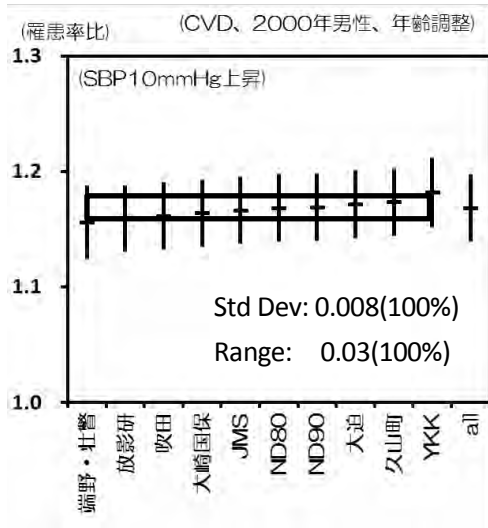


図 12 各コホートの CVD 死亡率比の比較 (暦年：1995 年、SBP10mmHg 上昇あたり)

1995 年・男性・CVD

1995 年・女性・CVD

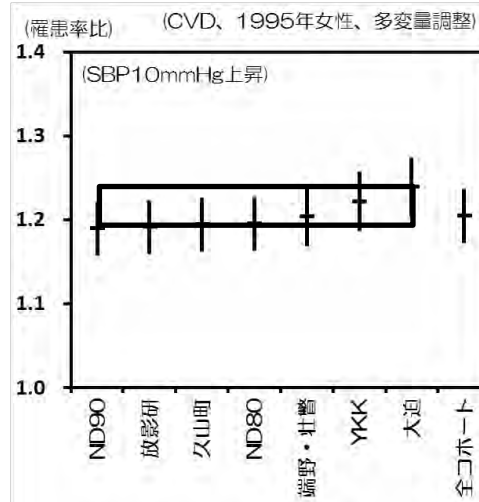
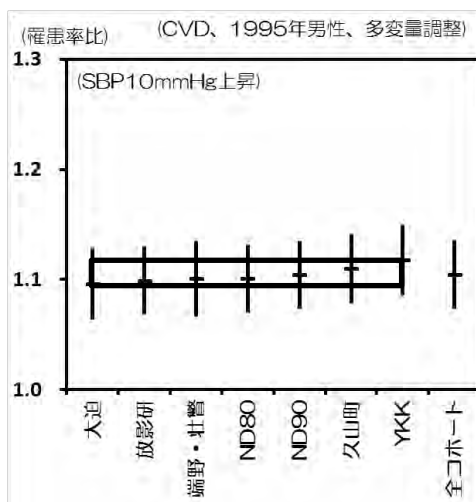
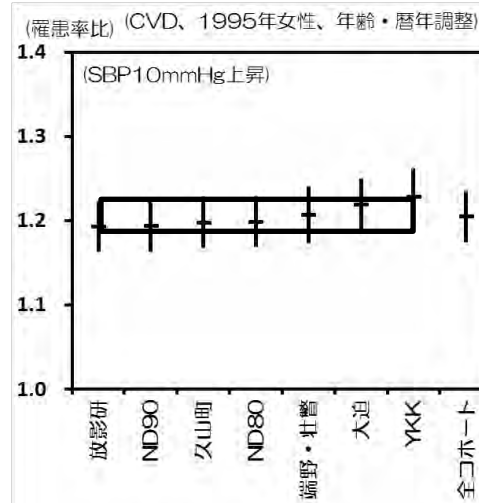
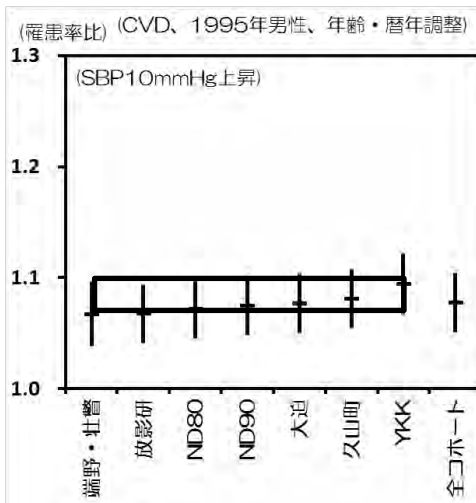
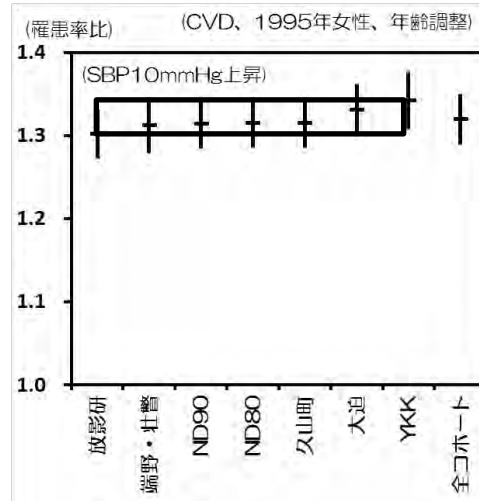
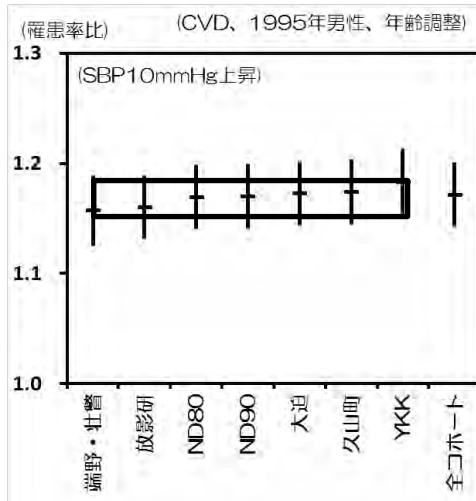


図 13 各コホートの CVD 死亡率の比較 (暦年：1995 年、SBP10mmHg 上昇あたり)

1995 年・男性・CVD

1995 年・女性・CVD

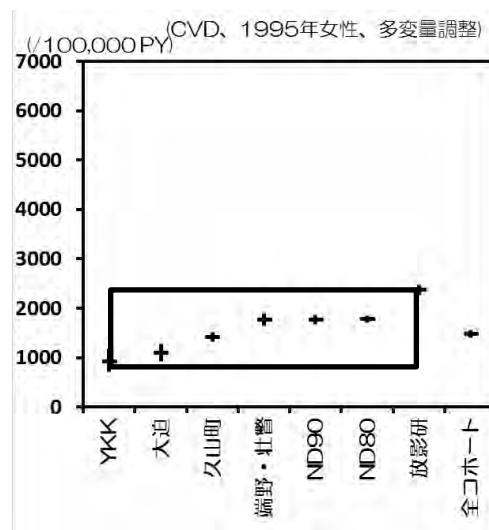
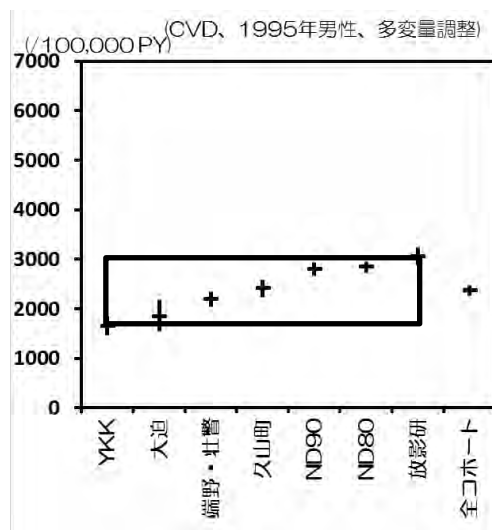
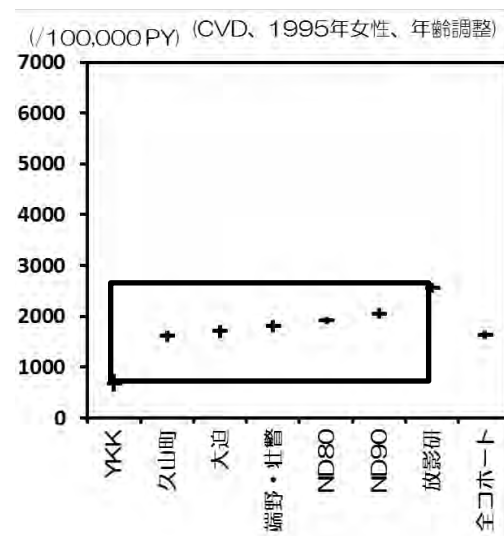
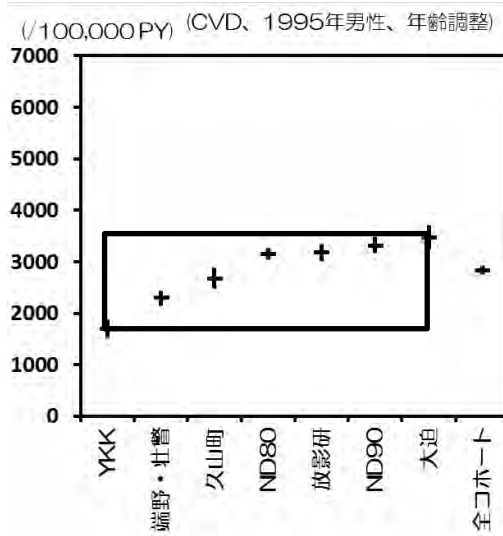
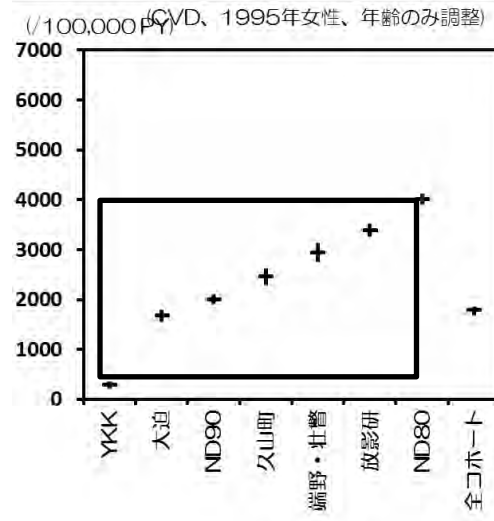
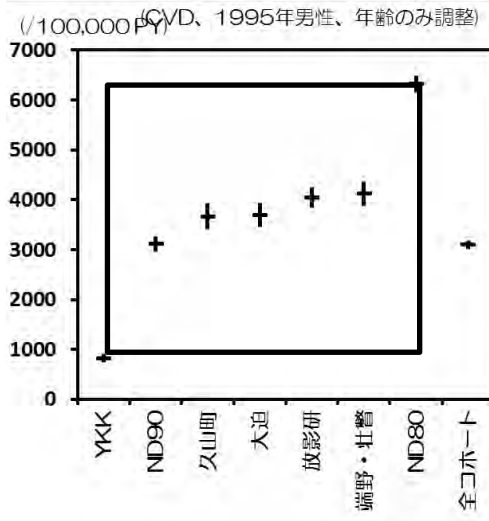
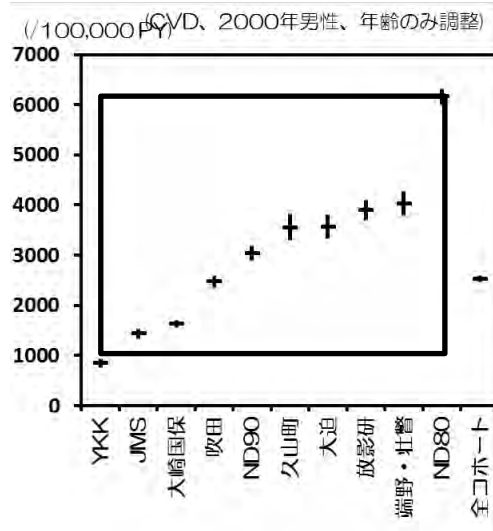
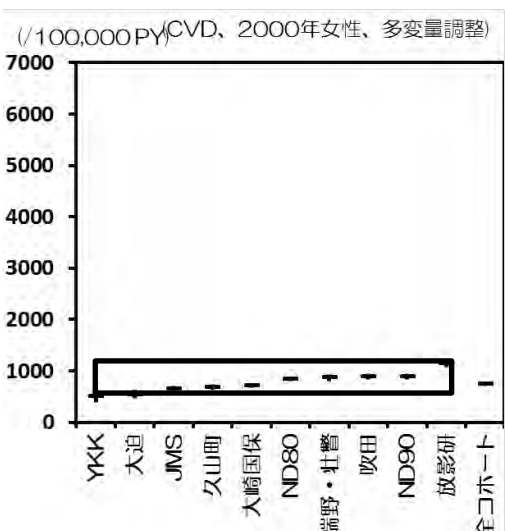
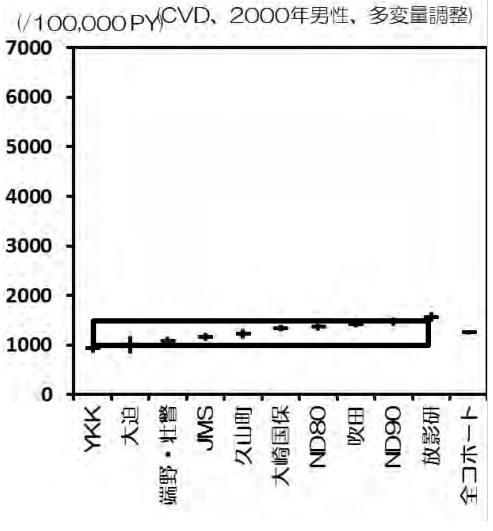
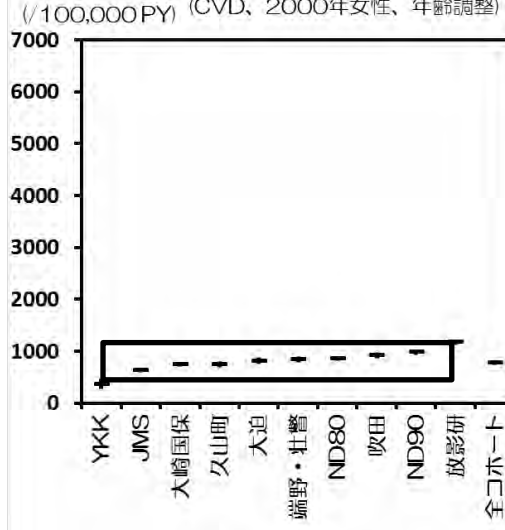
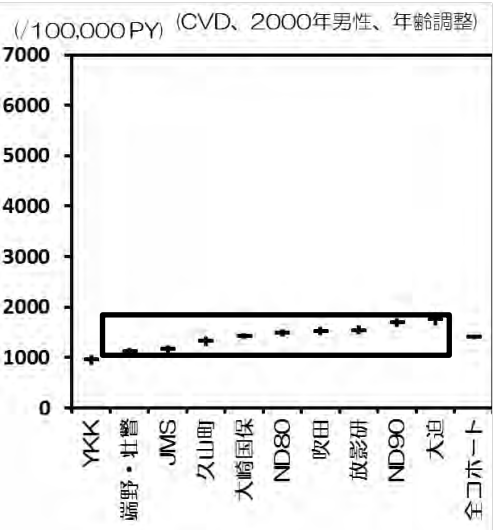
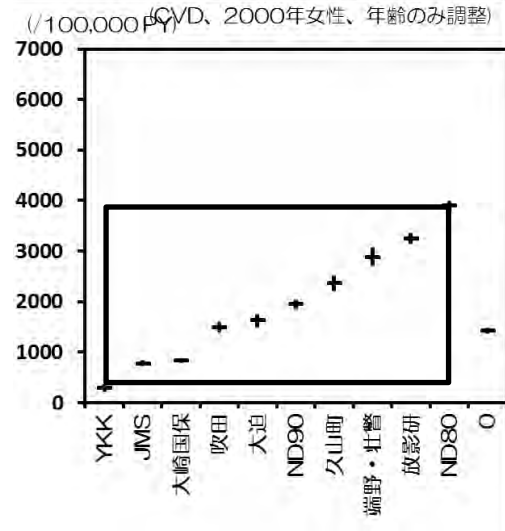


図 14 各コホートのCVD 死亡率の比較 (暦年：2000年、SBP10mmHg 上昇あたり)

2000年・男性・CVD



2000年・女性・CVD



3. (1)

【公表論文要約】

日本人における Isolated low HDL-C と心血管死亡の関連についての pooled analysis
(A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan)

平田 匠、杉山 大典、長澤 晋哉、村上 義孝、齋藤 重幸、岡山 明、磯 博康、
入江 ふじこ、西連地 利己、宮本 恵宏、山田 美智子、石川 鎮清、三浦 克之、
上島 弘嗣、岡村 智教、EPOCH-JAPAN 研究グループ

European Journal of Epidemiology 2016 (published online)

【目的】

低 HDL-C 血症は冠動脈疾患の死亡リスクを増加させることが知られているが、一般的に低 HDL-C 血症は高 TG 血症など他の脂質代謝異常を合併しているため、低 HDL-C 血症が冠動脈疾患のリスク因子となりうるかを正確に判断するには、他の脂質代謝異常の影響を除外した上で冠動脈疾患の死亡リスクを検討する必要がある。アジア人が多数含まれる 37 コホート研究のメタ解析において、HDL-C 低値でかつ TC や TG が基準範囲内にある場合 (Isolated low HDL-C)、冠動脈疾患の死亡リスクを有意に高めることが報告されているが (Huxley RR, et al. Circulation 2011; 124: 2056-2064)、追跡期間が短いことに加え、日本人とは体格など循環器疾患に関するリスク因子の特性が異なると予想される集団が多く含まれているため、この結果を日本人にそのまま外挿することは難しいとされていた。そこで、私たちは国内の 9 コホート研究のメタ解析により、日本人における Isolated low HDL-C の冠動脈疾患死亡リスクについて検討した。

【研究方法】

私たちは、死因データを有する EPOCH-JAPAN の対象者 (12 コホート、101,250 名)のうち、(1) 40 歳未満 (10,739 名) または 90 歳以上 (73 名)、(2) ベースライン調査時に心血管疾患を有する (7,162 名) または不明 (1,691 名)、(3) 脂質 (TC、TG、HDL-C) のデータが 1 つ以上欠測している (37,030 名)、(4) 共変量のいずれかが欠測している (3,349 名) 対象者を除外した、9 コホート、41,206 名 (男性 18,165 名、女性 23,041 名、平均年齢 58.1 歳) のデータを用いて pooled analysis を実施した。全対象者を脂質指標 (HDL-C、TG、TC) の値により以下の 3 群に分類した。

(1) Isolated low HDL-C 群 : HDL-C<40mg/dL (男性)、<50mg/dL (女性)、
TG<150mg/dL、TC<240mg/dL

(2) Non-isolated low HDL-C 群 : HDL-C<40mg/dL (男性)、<50mg/dL (女性)、か
つ TG \geq 150mg/dL または TC \geq 240mg/dL

(3) Normal HDL-C 群 : HDL-C \geq 40mg/dL (男性)、 \geq 50mg/dL (女性)

Normal HDL-C 群を Reference とした他群における冠動脈疾患・虚血性脳卒中・脳内出血・心血管疾患・動脈硬化性心血管疾患 (冠動脈疾患または虚血性脳卒中) の死亡リスク (ハザード比 (HR) および 95%信頼区間) につき、コホート層別化多変量調整 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。なお、調整変数は、性別 (男女別解析では除く)・年齢・BMI・収縮期血圧・喫煙歴・飲酒歴とした。

【研究結果】

A. 対象背景

(1) Isolated low HDL-C 群 : 6,389 名 (男性 1,682 名、女性 4,707 名)

年齢 58.6 歳、TC184.5mg/dL、TG102.7mg/dL、HDL-C40.6mg/dL (男性 34.8mg/dL、女性 42.5mg/dL)、BMI23.5kg/m²、収縮期血圧 129.3mmHg、現在喫煙 20.0%、現在飲酒 23.1%。追跡期間中に 41 名が冠動脈疾患、39 名が虚血性脳卒中、29 名が脳内出血、240 名が心血管疾患、80 名が動脈硬化性心血管疾患で死亡した。

(2) Non-isolated low HDL-C 群 : 6,621 名 (男性 2,374 名、女性 4,247 名)

年齢 59.4 歳、TC218.9mg/dL、TG202.7mg/dL、HDL-C37.9mg/dL (男性 33.6mg/dL、女性 40.2mg/dL)、BMI24.9kg/m²、収縮期血圧 134.4mmHg、現在喫煙 26.1%、現在飲酒 28.1%。追跡期間中に 77 名が冠動脈疾患、47 名が虚血性脳卒中、21 名が脳内出血、246 名が心血管疾患、124 名が動脈硬化性心血管疾患で死亡した。

(3) Normal HDL-C 群 : 28,196 名 (男性 14,109 名、女性 14,087 名)

年齢 57.7 歳、TC205.7mg/dL、TG93.8mg/dL、HDL-C58.8mg/dL (男性 54.9mg/dL、女性 62.6mg/dL)、BMI22.8kg/m²、収縮期血圧 130.7mmHg、現在喫煙 27.7%、現在飲酒 42.7%。追跡期間中に 237 名が冠動脈疾患、200 名が虚血性脳卒中、88 名が脳内出血、985 名が心血管疾患、437 名が動脈硬化性心血管疾患で死亡した。

B. 低 HDL-C 血症の脳・心血管疾患に対する死亡リスク (図を参照)

(1) 冠動脈疾患死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群では有意な死亡リスクの増加を認めなかった (HR0.81、95%信頼区間 0.57-1.14) が、Non-isolated low HDL-C 群では Normal HDL-C 群と比較し冠動脈疾患の有意な死亡リスク増加を認めた (HR1.37、95%信頼区間 1.04-1.80)。また、女性のみの解析では、Isolated low HDL-C 群は冠動脈疾患の有意な死亡リスク減少を認めた (HR0.51、95%信頼区間 0.29-0.89)。

(2) 虚血性脳卒中死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群は Normal HDL-C 群と比較し、虚血性脳卒中の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR0.77、95%信頼区間 0.54-1.11)。同様に、Non-isolated low HDL-C 群も Normal HDL-C 群と比較し、虚血性脳卒中の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR0.90、95%信頼区間 0.64-1.26)。この結果

は男女別の解析においても同様であった。

(3) 脳内出血死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群は Normal HDL-C 群と比較し、脳内出血の死亡リスクを有意に増加させており (HR1.62、95%信頼区間 1.04-2.53)、その結果は男性のみでの解析においても同様であった (HR2.00、95%信頼区間 1.04-3.83)。一方、Non-isolated low HDL-C 群では Normal HDL-C 群と比較し、脳内出血の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR1.16、95%信頼区間 0.70-1.92)。

(4) 心血管疾患死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群は Normal HDL-C 群と比較し、心血管疾患の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR1.04、95%信頼区間 0.90-1.21)。同様に、Non-isolated low HDL-C 群も Normal HDL-C 群と比較し、心血管疾患の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR1.01、95%信頼区間 0.87-1.17)。この結果は男女別の解析においても同様であった。

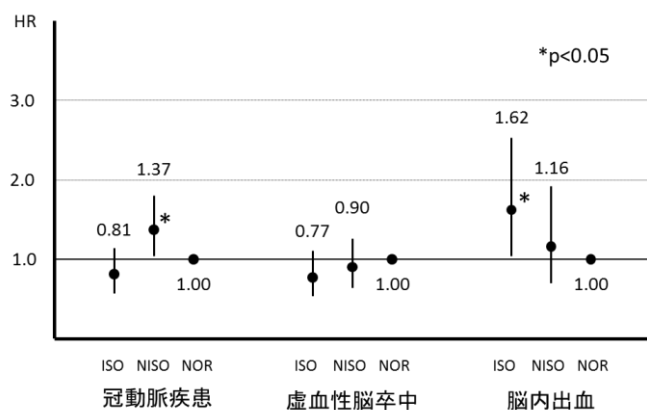
(5) 動脈硬化性心血管疾患死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群は Normal HDL-C 群と比較し、動脈硬化性心血管疾患の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR0.80、95%信頼区間 0.62-1.02)。しかし女性のみでの解析では、Isolated low HDL-C 群は動脈硬化性心血管疾患の有意な死亡リスク減少を認めた (HR0.57、95%信頼区間 0.39-0.83)。一方、Non-isolated low HDL-C 群では Normal HDL-C 群と比較し、動脈硬化性心血管疾患の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR1.15、95%信頼区間 0.93-1.42)。

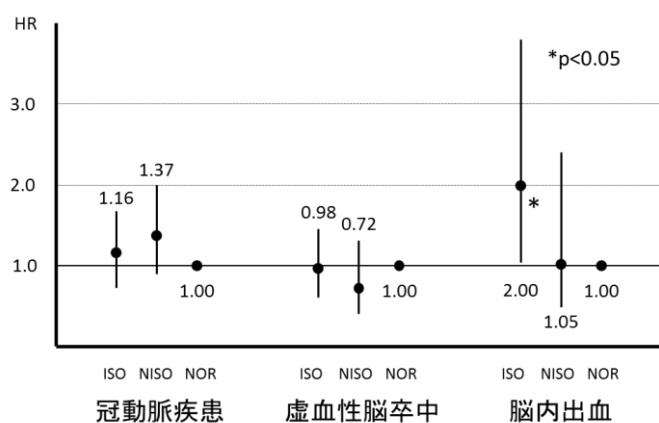
【結論】

国内の 9 コホート研究のメタ解析により、Isolated low HDL-C の冠動脈疾患に対する死亡リスクを検討した結果、これまでの報告とは異なり、Isolated low HDL-C は冠動脈疾患死亡の有意なリスク因子とはならず、ほかの脂質代謝異常を合併した場合でのみ冠動脈疾患死亡の有意なリスク因子となった。すなわち、日本人において低 HDL-C 血症単独では冠動脈疾患死のリスクとならず、これまで指摘されていた低 HDL-C 血症の冠動脈疾患死亡に対するリスクは TC を中心とした他の脂質代謝異常の影響により高く見積もられていた可能性が示唆された。

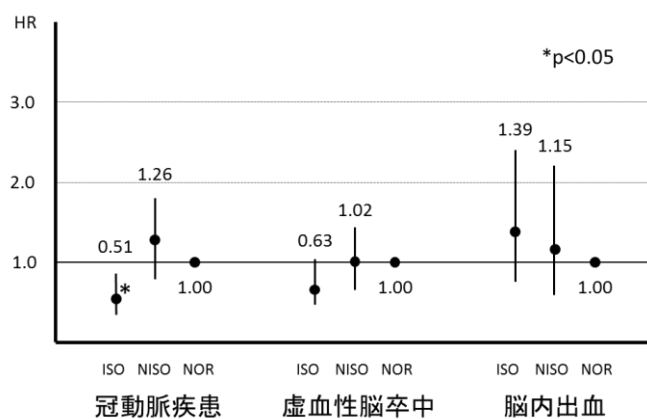
A. 男女計 (41,206 名)



B. 男性 (18,165 名)



C. 女性 (23,041 名)



図：HDL-C 群と冠動脈疾患・虚血性脳卒中・脳内出血による死亡の関連

ISO : Isolated low HDL-C 群、NISO : Non-isolated low HDL-C 群

NOR : Normal HDL-C 群 (Reference 群)

性別・年齢・BMI・収縮期血圧・喫煙歴・飲酒歴で調整、コホートにより層別化

(Hirata T, et al. Eur J Epidemiol 2016, published online より作図)

3. (2)

【題名】「糖尿病が心血管病死亡に及ぼす影響：EPOCH-JAPAN」

Age-specific impact of diabetes mellitus on the risk of cardiovascular mortality: An overview from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in the Japan Research Group (EPOCH-JAPAN).

Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Saitoh S, Nakagawa H, Okayama A, Tamakoshi A, Sakata K, Miura K, Ueshima H, Okamura T. *J Epidemiol*;27(3):123-29, 2017.

【諸言】

糖尿病の有病率は世界的に増加しているが、特にアジアにおいて顕著な増加がみられる。欧米諸国の疫学研究によって、糖尿病は、心血管病の独立した危険因子で、そのリスクを約2倍上昇させることが示されている。人口の高齢化は、これら糖尿病の影響を増大させる大きな要因と考えられるが、これまでの議論の中心は中高年で、高齢者におけるエビデンスは不足している。いくつかのメタ解析では、高齢者における糖尿病が心血管病に与える影響は、中高年と比較して緩やかであると報告されている。しかしながら、この年齢階級による糖尿病と心血管病の関係の違いは、医療レベルや病院へのアクセス、年齢構成、平均余命などによって影響を受けると考えられる。そこで本研究では、寿命が長く医療水準の高いわが国において、既存コホートの統合研究である EPOCH-JAPAN 研究のデータを用いて、一般住民における糖尿病が心血管病死亡に与える影響を年齢階級別に検討した。

【対象と方法】

EPOCH-JAPAN 研究は、わが国の 1000 人以上を対象に約 10 年間の追跡した地域・職域コホート研究のメタ解析である。各コホートから個人レベルのデータが EPOCH-JAPAN 研究の中央事務局に収集、統合された。EPOCH-JAPAN 研究に登録された全 13 コホートのうち、死因の情報のない 3 コホート、糖尿病の有無を定義できない 2 コホートを除いた 8 コホートが本研究に組み込まれた。これらの 40 歳から 90 歳の参加者 53,629 人から、心血管病の既発症者を除いた 38,854 人を最終解析対象集団とした。

糖尿病の定義は、WHO の基準に従って、空腹時血糖 126mg/dl 以上、随時血糖 200mg/dl 以上、もしくは糖尿病治療中の者とした。血圧は、全てのコホートにおいて自動血圧計を用いて測定された。2 回以上測定されている場合は、それらの平均値を解析に用いた。BMI は、体重 (kg) を身長² (m²) で除して算出した。血清総コレステロールの値は 5 つのコホート研究で標準化された。喫煙、飲酒は問診時現在の習慣の有無で分類した。

全ての死亡者に対して、主要な原死因を特定し、国際疾病分類 (ICD 分類) 第 9 版もしくは第 10 版に則って分類した。心血管病のサブタイプについては、各コホートで利用可能な情報をもとに、冠動脈疾患、脳卒中、その他に分類した。多くのコホートでは、死亡診断書の情報あるいは総務省の許可のもと人口動態統計の情報を用いた。一部のコホートでは、剖検所見、臨床情報、健診結果や質問紙の情報を用いた。心血管病および亜分類に関する ICD 分類のコードは以下のように定義した：心血管病：ICD19 390-459、ICD10 I00-I99、冠動脈疾患：ICD9 410-414、ICD10 I20-I25、脳卒中：ICD9 430-438、ICD10 I60-I69。

統計解析には、Statistical Analysis Software (SAS) version 9.13 (SAS institute, Cary NC) を用いた。糖尿病が心血管病死亡に与える影響を、コックス比例ハザードモデルを用いてコホートごとに算出し、Cochran Q テストと I^2 統計量を用いてコホート間の異質性を評価した。通常 I^2 統計量が 50%以上ある場合に異質性が高いと判断されるが、本研究における異質性は十分に小さく、固定効果メタ解析と同等の解析手法である層化コックス回帰モデルで、糖尿病が心血管病死亡に与える影響をハザード比と 95%信頼区間で評価した。その際、各コホートをあらゆる変数を層化因子として用い、コホート全体の統合されたリスクを推定した。10 歳刻みの年齢階級別に糖尿病が心血管病死亡の与える影響を、相対危険と絶対リスク差を用いて評価した。また、糖尿病の有無と年齢階級の変数の交互作用項を用いて、年齢階級の上昇とともに相対危険が上昇/減少するかどうかを検定した。

【結果】

本研究の解析対象者 38,854 人の臨床背景は、平均年齢 58 歳、男性 43.9%、糖尿病 4.8%であった。これらの対象者を平均 10.3 年間追跡し、4,542 人の死亡を認めた。このうち心血管病死亡は 1,376 人、冠動脈疾患死亡 268 人、脳卒中死亡 621 人であった。

表 1 に示すように、糖尿病の性年齢調整後の心血管病死亡のハザード比 (95%信頼区間) は 1.66(1.40, 1.98)と有意に高かった。サブタイプ別に見ると、性年齢調整後のハザード比は、冠動脈疾患死亡 2.21(1.54, 3.16)、脳卒中 1.47(1.12, 1.92)と有意に高かった。また、糖尿病は総死亡のリスクも有意に上昇させた (ハザード比 (95%信頼区間) : 1.38 (1.24, 1.52))。これらの関係は、心血管病の危険因子で多変量調整しても変わらなかった。糖尿病がこれらの死亡のリスクに与える影響は、男性においても女性においても概ね同等であったが (異質性 $P>0.05$)、冠動脈疾患死亡については、男性よりも女性においてハザード比が有意に大きかった (異質性 $P<0.05$)。

次に、年齢階級別に糖尿病が心血管病死亡に与える相対リスクを、性調整して推定したところ (図 1)、糖尿病の心血管病死亡に対するハザード比は、40 代 1.70、50 代 2.02、60 代 2.06、70 代 1.38、80 代 1.72 で、年齢階級間の違いは有意ではなかった (異質性 $P=0.18$)。一方、糖尿病によって上昇する心血管病死亡の発症率の差、すなわち絶対リスク差は、年齢階級の上昇とともに高まった。

【結語】

本統合研究の結果から、糖尿病は心血管病死亡の有意な危険因子で、タイプ別に見ると、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡の両方のリスク上昇と有意な関係が見られた。糖尿病と心血管病死亡の関係は年齢階級間で同等であった。一方、糖尿病による絶対リスクの上昇は、中高年者よりも高齢者で高く、高齢者における心血管病リスクの高さが伺える。心血管病死亡のリスクを減らすためには、糖尿病のマネジメントは中高年者のみならず高齢者においても必要である。高齢者は、併存疾患が多い、低栄養や低血糖のリスクが高いなど糖尿病のマネジメントにおいて注意すべき点が多いが、きめ細かいマネジメントによって QOL や余命を改善することが可能であると考えられる。

表 1 糖尿病が心血管病死亡のリスクに与える影響

	イベント数 /対象者数	性年齢調整		多変量調整			
		ハザード比 (95%信頼 区間)	P 値	I ² 値 (異質性 の P)	ハザード比 (95%信頼 区間)	P 値	I ² 値 (異質性 の P 値)
男女込み							
心血管病							
糖尿病 (－)	1,227 /36,987	1.00 (基準)		0% (0.52)	1.00 (基準)		33.6% (0.17)
糖尿病 (+)	149 /1,867	1.66 (1.40, 1.98)	<0.01		1.62 (1.35, 1.94)	<0.01	
冠動脈疾患							
糖尿病 (－)	233 /36,987	1.00 (基準)		0% (0.67)	1.00 (基準)		0% (0.93)
糖尿病 (+)	35/1,867	2.21 (1.54, 3.16)	<0.01		2.13 (1.47, 3.09)	<0.01	
脳卒中							
糖尿病 (－)	561 /36,987	1.00 (基準)		0% (0.41)	1.00 (基準)		44.9% (0.12)
糖尿病 (+)	60 /1,867	1.47 (1.12, 1.92)	<0.01		1.40 (1.05, 1.85)	<0.01	
総死亡							
糖尿病 (－)	4,114 /36,987	1.00 (基準)		26.9% (0.21)	1.00 (基準)		28.7% (0.20)
糖尿病 (+)	428 /1,867	1.38 (1.24, 1.52)	<0.01		1.39 (1.25, 1.55)	<0.01	
男性							
心血管病							
糖尿病 (－)	620 /16,072	1.00 (基準)		0% (0.91)	1.00 (基準)		0% (0.62)
糖尿病 (+)	79 /966	1.60 (1.26, 2.02)	<0.01		1.41 (1.10, 1.82)	<0.01	
冠動脈疾患							
糖尿病 (－)	135 /16,072	1.00 (基準)		58.1% (0.049)	1.00 (基準)		33.8% (0.20)
糖尿病 (+)	16 /966	1.61 (0.95, 2.70)	0.08		1.42 (0.81, 2.48)	0.22	
脳卒中							
糖尿病 (－)	278 /16,072	1.00 (基準)		28.5% (0.23)	1.00 (基準)		53.8% (0.07)
糖尿病 (+)	36 /966	1.58 (1.12, 2.25)	0.01		1.33 (0.92, 1.94)	0.13	
総死亡							
糖尿病 (－)	2,265 /16,072	1.00 (基準)		0% (0.89)	1.00 (基準)		0% (0.93)
糖尿病 (+)	246 /966	1.34 (1.17, 1.53)	<0.01		1.32 (1.15, 1.52)	<0.01	
女性							
心血管病							
糖尿病 (－)	607 /20,915	1.00 (基準)		0% (0.49)	1.00 (基準)		27.1% (0.23)
糖尿病 (+)	70 /901	1.77 (1.38, 2.28)	<0.01		1.96 (1.51, 2.55)	<0.01	

冠動脈疾患							
糖尿病 (-)	98 /20,915	1.00 (基準)		0%	1.00 (基準)		0%
糖尿病 (+)	19 /901	3.23 (1.96, 5.32)	<0.01	(0.47)	3.45 (2.08, 5.70)	<0.01	(0.49)
脳卒中							
糖尿病 (-)	283 /20,915	1.00 (基準)		0%	1.00 (基準)		0%
糖尿病 (+)	24 /901	1.35 (0.89, 2.05)	0.16	(0.93)	1.48 (0.97, 2.28)	0.07	(0.97)
総死亡							
糖尿病 (-)	1,849 /20,915	1.00 (基準)		42.8%	1.00 (基準)		50.7%
糖尿病 (+)	182 /901	1.44 (1.23, 1.68)	<0.01	(0.11)	1.53 (1.30, 1.80)	<0.01	(0.06)

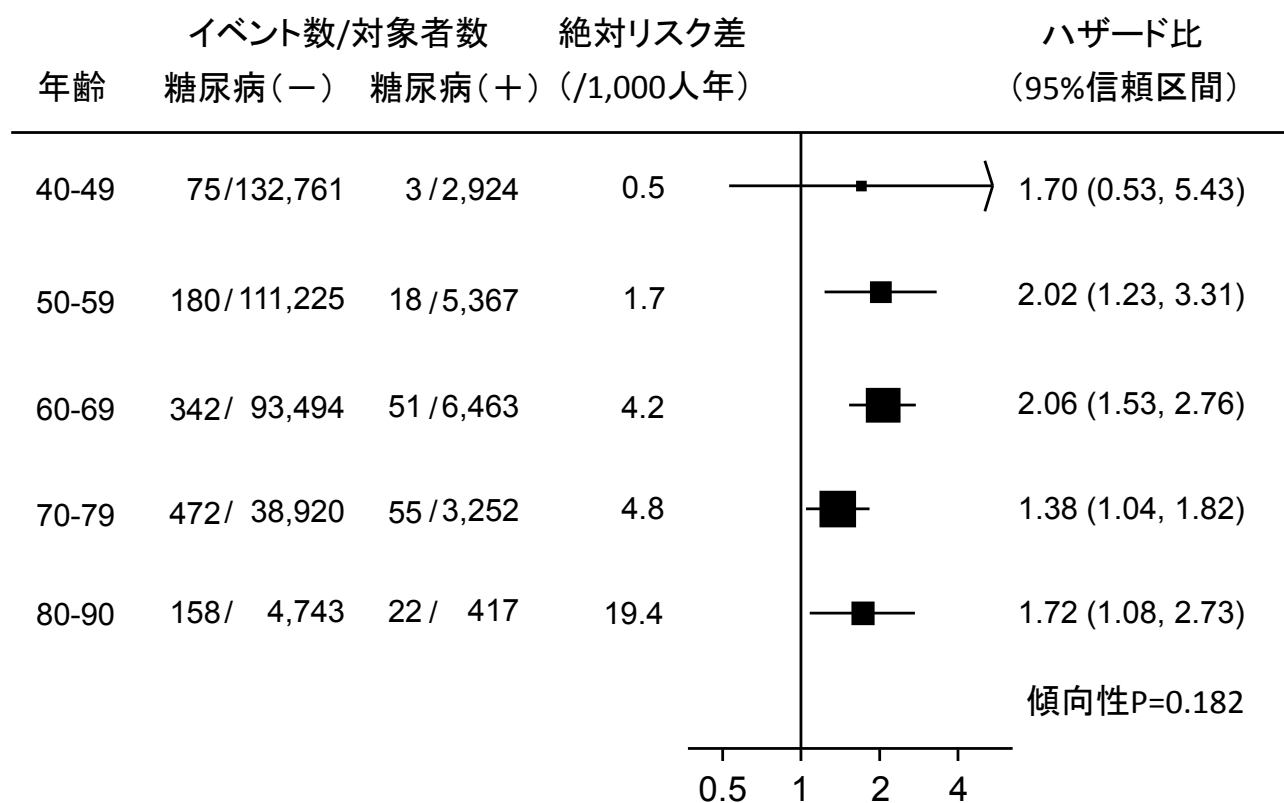


図1: 年齢階級別にみた糖尿病と心血管病死亡の相対危険及び絶対リスク差

Ⅲ. 個別・分担研究報告書

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政策研究事業）：
「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

1. 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究：新規コホートの立ち上げ支援

研究代表者	岡村 智教	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	武林 亨	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	杉山 大典	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	桑原 和代	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	原田 成	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	栗原 綾子	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	飯田 美穂	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	深井 航太	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	加藤 寿寿華	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	平田 あや	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	田辺杏由美	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	平田 匠	慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター
研究協力者	東山 綾	国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部
研究協力者	西田 陽子	先端医療センター研究所コホート研究チーム
研究協力者	久保 佐智美	先端医療センター研究所コホート研究チーム
研究協力者	久保田 芳美	兵庫医科大学 環境予防医学講座
研究協力者	辰巳 友佳子	帝京大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	宮松 直美	滋賀医科大学臨床看護学講座
研究協力者	西川 智文	京都光華女子大学健康栄養学科

研究要旨

コホート研究で最も重要なことは、対象者をなるべく脱落が少ない状態で追跡することと、エンドポイントである生活習慣病（悪性新生物や脳・心血管疾患、糖尿病など）の有無を確実に把握することである。後者について悪性新生物ではがん登録との照合という方法が使えるが、脳・心血管疾患や糖尿病については登録システムをゼロから立ち上げる必要があり、生活習慣病の疫学の専門的な見地からシステムの構築が必要とされる。またその前段階である高血圧や糖尿病の発症については地域において新規発症の情報を収集することは困難である。そこで本研究の目的の一つである新規コホート研究支援の一環として、2010年に開始された糖尿病の発症や身体機能の低下などを追跡している神戸研究に対して追跡調査の支援と実施を行った。また2012年に開始された鶴岡メタボロームコホート研究（鶴岡コホート）において脳・心血管疾患の登録システムの構築を支援した。その結果、神戸では2年後の調査の追跡率は90%を超え（1134名中1030名）、4年後の追跡率は2015年末の時点で87%（1134人中989名）、現在実施中の6年後調査（前半分、後半分は次年度予定）には2017年3月末までに523人が参加

予定となっており、地域集団でかつ検査のために来所する必要があることを考え合わせると非常に高い追跡率となった。また鶴岡においてはスクリーニングされた脳・心血管疾患の発症疑いの者の確定診断のプロトコルを確立し、循環器内科、神経内科の協力の下、発症者の同定を行い循環器コホート研究としての端緒を切り開いた。

A. 研究目的

わが国における死亡順位の上位を占める脳・心血管疾患の発症には様々な危険因子が関わっている。今まで様々なバイオマーカーの探索がなされて来たが依然として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの古典的な危険因子を凌駕するようなものは現れていない。また健常人からの高血圧や糖尿病などの発症要因については、生活習慣に遡って検証していく必要があるが、本邦での知見は少ない。脳・心血管疾患の予防は、高血圧などの危険因子への直接的介入（公衆衛生学の定義でいえば“二次予防”）と、生活習慣の改善による危険因子の改善（“一次予防”）に大別される。そしてこれらの予防対策の科学的根拠として生活習慣と危険因子、危険因子と脳・心血管疾患の関連を検証するコホート研究が必要である。

高齢社会では単に寿命が伸びるだけでなく、糖尿病や高血圧など危険因子の発症・進展を阻止し、視聴覚機能や運動機能、メンタルヘルスなど生活の質（Quality of Life, QOL）に関わる様々な機能を維持することが重要であり、それは健康寿命の延伸に繋がる。しかしながら高血圧、糖尿病、脂質異常症や、視聴覚機能、運動機能を始めとしたQOLに関わる障害を評価指標としたコホート研究は少ない。そこで上記の病態や障害とその関連要因を明らかにすることを目的に、神戸市民を対象としたコホート研究が行われており、2010～2011年度にベースライン調査が行われた。その結果、現在、服薬治療中の病気がない1,134名の新規コホート集団が設定された（神戸研究）。神戸研究のエンドポイントは危険因子（高血圧や糖尿病）の発症や増

悪、QOLの低下であるため、参加者に定期的に再検査に訪れてもらうことが必要となる。しかし都市部の住民に対して診療でもない検査に再受診してもらうのは容易ではなく、追跡手法に工夫が必要である。そこで本研究では新規コホート研究支援の一環として神戸研究の追跡を支援した。

一方、鶴岡メタボロームコホート研究は地域住民を対象として新しいバイオマーカーであるメタボロームの測定を大規模に行い、悪性新生物や脳・心血管疾患の発症との関連を検討するためのコホート研究である。このコホートでは悪性新生物の発症については精度の高い山形県地域がん登録の情報を利用することとなっているが、脳・心血管疾患の発症についてはゼロから組み上げる必要があり、本研究班においてその立ち上げを支援している。

B. 研究方法

兵庫県神戸市と山形県鶴岡市をフィールドとした地域とエンドポイントの異なる2つのコホート（神戸研究、鶴岡メタボロームコホート研究）の追跡調査に関してその精度を高めるための研究支援を行った。

1. 神戸研究

兵庫県の県庁所在地である神戸市は、人口154万4200人（2010年国勢調査）の政令指定都市である。本研究はまったく新規に企画されたコホート研究であり、2009年のパイロット調査を経て2010年から開始された。2010～2011年度の2年間に対象者の募集とベースライン調査を行い、参加者は2012年以降2年1回の頻度で追跡調査（検査）を受けることになっている（表1）。神戸研究に

おける対象者の募集要件と募集方法を表2に示した。本研究の募集要件の特徴は、悪性新生物・脳・心血管疾患の既往歴がないことに加えて、「高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない」ということである。実際に表2の募集方法により参加者を募ったところ希望者のうち約3割程度がこの条件のために参加不適格と判断された。最終的に2010-2011年度のベースライン調査に参加したのは1,134名であり、これは先ほどの2条件に加えて、自覚的に健康でかつ追跡調査に同意した集団である。神戸研究のベースライン調査の内容を表3に示す。

本研究は端的に言う地域ヘルシーボランティアの生活の質の阻害要因をみるための研究であり、当初から悪性新生物や脳・心血管疾患などの重篤なエンドポイントではなく、糖尿病やQOLの低下など直接的には生命予後との関わりが小さいアウトカムを見る研究である。しかしこれらを把握するためには参加者に検査に来所してもらう必要があるため、脳・心血管疾患等とは異なる追跡システムが必要とされた。そのためには参加者と定期的に連絡を取れるシステムが必須であり、神戸研究では表4に示すように参加者から連絡可能な複数の手段について被験者から同意を得ている。また定期的に研究成果等を対象者に知らせるニュースレターを発刊し（参考資料1）、研究者と対象者の関係が希薄にならないように配慮している。

2. 鶴岡メタボロームコホート研究

山形県の日本海沿岸（庄内地方）南部に位置する鶴岡市は、人口13万5403人（2013年住民基本台帳）の地方都市である（図1）。この研究も新規に企画されたコホート研究であり、2012～2014年度（2015年3月末）にベースライン調査が行われ、11002人がコホート集団として設定された。本コホートは

人間ドック受診者のコホート（地域住民）と職域のコホートの2つで構成されている。本研究は、悪性新生物や脳・心血管疾患の発症をエンドポイントとしたコホート研究であり、悪性新生物については山形県地域がん登録との照合を行うことによりその発症を把握する。

一方、脳・心血管疾患の登録システムは研究班独自のものを構築した。その際、本研究（エビデンス班）に参加している幾つかのコホート研究の登録システム（吹田研究、CIRCS研究、岩手県北コホート研究）を参照した。幾つかを組み合わせるのは、実際には地域ごとに医療機関の分布や役割、行政機関の関わり方が異なるためであり、他地域のシステムをそのまま導入できないからである。また脳・心血管疾患の場合、医療機関受診前に死亡する場合もあることからNIPPON DATA80/90と岩手県北コホートのシステムを参考にして死因調査も試みた。その際、人口動態統計の目的外使用申請は本研究に基づいて行った。今年度はこのシステムを本格稼働させ脳・心血管疾患の追跡調査を開始した。

C. 研究結果

1. 神戸研究

神戸コホートのアウトカムは脳・心血管疾患の発症や死亡ではなく、より前の段階の危険因子の発症や増悪、QOLの低下である。これらの推移を把握するためには、2010～2011年度のベースライン調査に参加した対象者すべてに追跡調査を実施する必要がある、2012年度には2010年度の、2013年度には2011年度の参加について、それぞれ2年後の追跡調査が実施されている。調査項目は、追跡期間によって適切なものをベースライン調査時に行った検査項目の中から取捨選択して実施し、健康状態の推移を把握した。

また、追跡調査で検体を採取する場合も余剰検体の保存について同意を得た。

2014年度は本研究（エビデンス班）の一環として、①2011年度参加者で2013年度の追跡調査に参加していない者の再呼び出し調査、②2010年度参加者の4年後の追跡調査、③連絡不能者の追跡調査を実施した。①と②についてはまず郵送で参加者に検査の案内を送り、検査日を提示して参加希望日を確定した上、先端医療センターに来所してもらい追跡検査を実施した。①については89名の未受診者のうち15名が参加した（5月実施）。その結果、2年目の調査を受けた人の総数は1030名となり、追跡率は91%となった。②については7月以降の追跡検査に513人が参加した（2010年の対象者をベースにすると参加率は83%、2012年の追跡調査参加者をベースとすると97%の参加率）。③については、まずベースライン調査以降連絡不能となっている48名を対象として（ベースライン調査しか受けておらずかつハガキや電話等での返信がまったくない対象者）、神戸市中央区役所に一括して住民票第三者請求を行った（この48人はベースライン調査時に住民基本台帳閲覧の同意を得ている）。その結果、死亡7名、転居4名（うち市内3名、市外1名）、住所変更なし37名であることが確認された。そしてこれら所在の確認された参加者を含めて、一巡目の追跡調査を受けず（2年目）、二巡目の追跡調査（4年目）への予約のない、79名に対して、今後のコホート研究への参加継続可否について意向を確認するアンケート調査を12月に実施した。その結果、33名から返信があり、今後検査に参加したい者が13名（うち3名は2015年1月の追跡検査に参加したので今年度7月以降参加の513人に加えている）、検査には参加しないが問診票には郵送で回答

すると答えた者が8名、4年目の調査には参加しないと答えた者が11名、コホートから離脱したい者が1名であった。

2015年度は、2011年度参加者の4年後の追跡調査を行った。出張調査は、地域住民団体（自治会）の協力のもとに、5月西区、6月須磨区、9月東灘区の3か所で行い、他の先端医療センターの日（6月、7月、11月、12月の計4回）と合わせて合計7回の調査を実施した。対象者は、2011年登録参加者と2010年登録参加者の2014年度未受診者であり、2015年末時点までの受診者数は476人となった。2014年と合わせると、4年目の追跡調査への来所参加者は合計989名であった（コホートからの離脱希望者13名を除くと、追跡率88%）。この追跡調査の流れを図2にまとめた。

2016年度は、2010年度登録者の6年後の追跡調査を行った。調査項目はベースライン調査時に行った項目から取捨選択して実施し、健康状態の推移を把握した。研究内容については6月に先端医療センターの「医薬品等臨床審査委員会」で倫理審査を受け、承認を得た。2014年度の②と同様に参加者からの検査希望日を募り、先端医療センターにおいて合計7回の調査を実施した（9月2回、11月、12月、1月、2月、3月）。2017年1月には、2010年度登録者の中で、2016年度調査への参加連絡がない者、及び4年後調査に参加しなかった者、合わせて115名を対象に、再度受診勧奨するための連絡を郵便で行い、41名から返信があった。そのうち、16名が2月または3月の調査への参加を希望した（返信内訳：調査申込16名、今年度の調査希望なし18名、死亡報告2名、あて先不明3名、転居報告2名）。あて先不明であった者、及び、2年後調査以降、参加申し込みがない者のうち、ベースライン調査時に住民

基本台帳閲覧の同意を得ている者合計 64 名を対象に、住民票第三者請求を申請し、2 名の死亡、2 名の転居（県外 1 名、国外 1 名）が確認された。

2017 年度に向けて、2011 年度登録者の 6 年目の追跡調査の参加率を維持し、コホートからの離脱希望者を除いて 6 年目の追跡調査への参加率が 90%以上となるのを目標に準備を進めている。

神戸研究では、主としてベースライン調査結果に基づいた横断的な解析を行っており、最新の論文では、飲酒量と血清 γ -GTP 値の関連に与えるフラッシング反応の影響を検討している。不活性型 ALDH2 を有する者は、飲酒後に血清アセトアルデヒド濃度が上昇し、フラッシング反応を引き起こすことが知られている。そこで、神戸トライアルの参加者のうち、1 日 1g 以上の飲酒量を認めた 521 名（男性 260 名、女性 261 名）を対象として、飲酒量と血清 γ -GTP 値の関連に与えるフラッシング反応の影響について断面研究により検討した。その結果、フラッシング反応の有無とは関係なく、血清 γ -GTP 値が中・高用量群（1 日 20g 以上）で低用量群（1 日 20g 未満）と比較し有意に高かった。また、フラッシング反応の有無別に行った解析でも、飲酒量が多いほど血清 γ -GTP 値が高い傾向を認めた。以上の結果から、フラッシング反応は 1 日飲酒量と血清 γ -GTP 値の関連に影響を与えず、飲酒量の増加に伴い血清 γ -GTP 値も増加することが示唆された。したがって、日本人飲酒者において過剰飲酒を防ぐ取り組みが心血管疾患の発症を予防する上で重要であると考えられた。

2016 年度以降も追跡調査を進め、縦断的解析による検討を進める予定である。

2. 鶴岡メタボロームコホート研究

鶴岡の発症登録システムでは、以下の方針で脳・心血管疾患のエンドポイントの把握を行った。すなわち、

①脳・心血管疾患のエンドポイントとして、症候性の脳血管疾患（TIA 除く）、冠動脈疾患（冠動脈インターベンション含む）、内因性急性死を設定する。ただし I20（狭心症）、I24（その他の急性虚血性心疾患）では、担当医の判断による病名のばらつきや検査のための病名付与がよくあるため、これらについては、医学的な処置があるものに限定し別途該当する Kコードリストを作成した。すなわちこれらの処置のない「狭心症」などは本研究のエンドポイントに含めない。

②当該地区の脳・心血管疾患の受診状況、救急搬送状況をみて、ほとんどの患者が市内または郊外の 4 病院（公立 1、県立 1、民間 2、ただし 1 病院はほとんど搬送がない）を受診していることを確認し、ここを受診した者を調査対象とした。

③医療機関から個人情報をもたらるのは困難なため、逆に鶴岡メタボロームコホートの対象者のリストを病院に送付し、その中で当該病院を受診して上記の ICD-10 コードのある者をリストアップしてもらうこととした。そしてリストアップした対象者について研究者が当該病院を訪問し、電子カルテの閲覧等を行うことにより最終的な診断名を確定させることとした。

④急性死や院外死亡を把握するため人口動態統計入手を利用する。この場合、より詳細な情報が得られること、コホートの対象地域が一つの市だけであることから、厚労省で最終死因を入手するのではなく、管轄保健所（庄内保健所）において死亡小票の閲覧を実施する。

⑤地域特有の死亡診断書の書き方や冠動脈インターベンションの施行率、脳卒中の詳細

診断などの特性を見極めるため、2年くらいの試行期間を経て最終的な登録システムを完成させる（最終的な脳血管疾患や冠動脈疾患のスクリーニング範囲など）。

今年度は、2012年4月1日から2015年3月31日の鶴岡メタボロームコホート研究のベースライン調査に参加した全員（11002名、男性5131名、女性5871名）を対象に2015年11月末までの発症を調査した（ただしA病院は2016年5月まで）。その結果、脳卒中疑いが583名、冠動脈疾患疑いが163名リストアップされ、これらの対象者の病院訪問調査を2016年4月12日～14日に実施した。また病院を受診せず死亡した場合や内因性急性死の登録漏れを防ぐため、死亡小票の閲覧の申請を厚生労働省統計情報部に行った。一昨年度は2013年9月30日までに死亡した9人、昨年度はそれ以降2014年12月31日までに死亡した32人の閲覧を行ったが、今年度は2015年12月31日までに死亡した33名の閲覧を申請し、2017年3月7日に庄内保健所で閲覧を実施予定である。なお2014年12月31日までの死亡リストで脳・心血管疾患が疑われる者はすべて発症疑いリストに登録されていることを確認した。

そして病院での調査完了後に転記記録を元にして、「鶴岡メタボロームコホート研究：脳・心血管疾患アウトカム判定委員会」において最終的な発症の確定を行った。この委員会は慶應義塾大学衛生学公衆衛生学教室の研究者4名と慶應義塾大学循環器内科2名、同神経内科3名の医師から構成されている。2016年11月22日に冠動脈疾患の判定会議が行われ、25件の冠動脈疾患の新規発症が確定した。その結果を図3に示す。また2017年2月24日、25日には脳卒中の判定会議が行われ、75件の脳卒中新規発症が確定した。

3. 両コホートのデータを用いたコラボレーション研究

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版では、non-HDL コレステロールは高コレステロール血症者がLDL コレステロールの管理目標値を達成した後の二次目標であり、管理目標値はLDL コレステロールに+30mg/dLとされており、基本的には高TG血症を伴う脂質異常症患者を対象としている。しかしながら脂質異常症のスクリーニングをnon-HDLで行うためには、地域住民におけるLDL コレステロールとnon-HDL コレステロールの差を明らかにしておく必要がある。そこで今回、神戸トライアル及び鶴岡メタボロームコホート研究のデータを検討した結果、地域住民においてnon-HDL コレステロールとLDL コレステロールの差は20mg/dL程度であることが示唆され、特にトリグリセライドの正常値群において顕著である傾向を認めたことから、一般集団におけるnon-HDL コレステロールの管理目標値は、LDL コレステロールに+30mg/dLより小さいことが示唆された。

D. 考察

近年、多くの研究機関で“コホート研究”が行われるようになってきた。しかしながら患者集団、一般集団を問わず単に多数の参加者から血液サンプルや臨床情報を採取しただけの研究をコホート研究と称している例もあり、たくさんの人から検体を採取する＝大規模コホート研究という誤解も多い。しかしながらコホート研究の定義は、特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡してアウトカムの発生を比較することであるため、そもそも追跡がなされていないとコホート研究ですらない。わが国において地域集団を対象としたコホート研究

で最も難しいのは追跡調査であり、特に急性の経過を取り、本人とのコンタクトが取れなくなる場合も多い脳・心血管疾患ではなおさら困難である。

また高血圧や糖尿病などの危険因子の発症要因についてもその検証は難しい。わが国の制度では健常者を対象とした“健診”と要治療の人を対象とした医療は制度的に分離しており、医療機関では既に要治療状態となった者しか把握できない。例外的に健診を受ける医療機関と治療を開始する医療機関が同じ場合もあるかもしれないが、それぞれ同じ機関にかからなければならぬルールはなく、健診受診者の生活習慣の把握がきちんとなされているわけではない。通常、地域において2年連続して健診を受ける者は7割に満たず¹⁾、長期的に見ると追跡率は非常に低い。そのため追跡システムが整ったコホート研究を構築しないと、地域における危険因子の発症・増悪要因の解明は困難である。

従来、この手の研究の多くは職域で行われてきた。職域の場合、ある程度の規模の企業になると毎年の定期健康診断で対象者の状況を把握できるし、生活習慣の調査を行うのも地域より容易である。しかしながら勤務者集団はせいぜい60歳代前半までくらいの年齢層しかおらず、生活習慣病の影響が大きく出て来る年代の割合は少ない。またヘルシーワーカーズ効果や手厚い健康管理システムもあり、疫学調査が可能な職域（大企業）の場合、同年代の地域住民に比し心血管疾患発症率は非常に低い²⁾。そのため神戸研究のような試みも必要とされるのである。

一方、鶴岡のような大規模な地域コホートにおいては、法的に整備されていない脳・心血管疾患の発症登録を整備することは多大な困難が伴う。悪性新生物と異なり病院の集約化がしにくい点、症状の消退があり確定診

断が難しい点、受診前に死亡する者も多く、かつ回復にせよ死亡にせよ退院までのスパンが短いことなど、疫学調査を困難にする諸条件がそろっている。脳・心血管疾患の発症調査は漏れを少なくしようと思うと、単にレセプト病名がついた過ぎない膨大な患者のカルテを閲覧する業務が発生する。そこで本研究では既存の複数のコホート研究のシステムを参考にして、できるだけ合理的に脳・心血管疾患を把握する体制を整備した。そして専門医の目を経て最終的には発症者を確定することができた。鶴岡での冠動脈疾患、脳梗塞、出血性脳卒中の比は、1：2：1であり、ほぼ同じアウトカムを見ている久山町研究や吹田研究と比べて冠動脈疾患が少なく、出血性脳卒中が多い傾向を示した。吹田だと冠動脈疾患と脳梗塞の発症者数はほぼ同数であり、都市化するほど冠動脈疾患の比率が高い傾向を示した。

本研究では多くの先行コホートの事例を参照することにより、神戸、鶴岡それぞれの集団特性や研究目的に応じた追跡システムを構築できた。現状ではこのようなオーダーメイドでの追跡システムを構築せざるを得ない状況であり、公的登録制度の整備が望まれる。

E. 結論

本研究では、地理的に遠く離れ、研究目的も異なる2つの新規コホートを対象として、追跡調査とアウトカムの登録システムの構築を行った。いずれの研究でも目的に応じた登録システムを構築できており、今後の発展が期待される。

参考文献

1. Fujihara K, et al. Utility of the triglyceride level for predicting

incident diabetes mellitus according to the fasting status and body mass index category: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb*; 21: 1152-69, 2014.

2. Okamura T, et al. Worksite wellness for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Japan: the current delivery system and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*; 56: 515-21, 2014.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(研究論文)

1. Kuwabara K, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the general population. *J Atheroscler and Thromb*. 2016; 23: 477-90.
2. Tatsumi Y, et al. Underweight young women without later weight gain are at high risk for osteopenia after midlife: the KOBE study. *J Epidemiol*. 2016; 26: 572-78.
3. Hirata T, et al. Impact of flushing response on the relationship between alcohol consumption and gamma-glutamyl transpeptidase: the KOBE study. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2016; 51:173-83.

(学会発表)

1. 平田 匠, 東山 綾, 久保田 芳美, 西村 邦宏, 杉山 大典, 桑原 和代, 西田 陽子, 門田 文, 西川 智文, 宮松 直美, 宮本 恵宏, 岡村 智教. 女性ではイン

スリン抵抗性が BMI や腹囲と独立して血圧と関連する: 神戸研究. 第 52 回日本循環器病予防学会学術集会、さいたま、2016.

2. 平田 匠, 東山 綾, 久保田 芳美, 西村 邦宏, 杉山 大典, 桑原 和代, 辰巳 友佳子, 平田 あや, 西田 陽子, 門田 文, 西川 智文, 宮松 直美, 宮本 恵宏, 岡村 智教. HOMA-IR と高分子量アディポネクチンの関連における肥満の影響: 神戸研究. 第 34 回日本肥満症治療学会学術集会、東京、2016.
3. 平田 匠, 東山 綾, 久保田 芳美, 西村 邦宏, 杉山 大典, 桑原 和代, 辰巳 友佳子, 平田 あや, 西田 陽子, 門田 文, 西川 智文, 宮松 直美, 宮本 恵宏, 岡村 智教. 非肥満・非メタボリックシンドロームの都市部住民における高分子量アディポネクチンと HDL コレステロール・HOMA-IR との関連: 神戸研究. 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、東京、2016.
4. 西川智文. 健常日本人における水分摂取意識と摂取飲料の違い: the KOBE study. 第 27 回日本疫学会学術総会、甲府、2017.
5. 平田あや. 非肥満、非高血圧集団において塩分摂取量は早朝一就寝前血圧差と関連する: 神戸研究. 第 27 回日本疫学会学術総会、甲府、2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1. 研究の概要：当初計画

本研究は2009年夏に企画され、パイロット研究の研究推進委員会への申請・承認は2009年10月であり、順次、ベースライン調査、追跡調査に関して申請と承認がなされた。

2009年度	2010年度	2011年度	2012年度～
<p>パイロット研究 (実施済み、96名) 2010年2月</p> <p>ベースライン調査の 検査内容を検討</p> <ul style="list-style-type: none"> ・問診プレテスト ・身体・生理学的検査 ・血液・尿検査 ・対象者へのフォロー ・実施後アンケート 	<p>ベースライン調査 コホート集団の確立</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 対象者募集(1500名予定) (2) 問診 (3) 身体・生理学的検査 (4) 血液・尿検査 (5) 対象者へのフォロー(追跡方法の確立) (6) 企業との連携 	<p>追跡調査</p> <p>(1,134名)</p> <p>2年に1回程度検査予定</p> <ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・身体・生理学的検査 ・血液・尿検査 ・対象者へのフォロー 	
<p>医薬品等臨床研究審査委員会</p> <p>(平成21年10月承認)</p>	<p>医薬品等臨床研究審査委員会</p> <p>(平成22年5月承認)</p>	<p>医薬品等臨床研究審査委員会</p> <p>(平成24年2月承認)</p>	

表2. 募集要件と募集方法

1. 募集要件

1) 40歳～75歳未満

2) 悪性新生物、脳・心血管疾患の既往歴がない

3) 高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない

4) 自覚的に健康

5) 先端医療センターまでベースライン調査を受けに来ることができる

6) 長期間追跡されることに同意している

2. 募集方法

被験者の公募は、神戸市のホームページや広報、折り込みチラシ、公共施設や医療機関でのポスター掲示やリーフレットの留置、企業・大学等における公募情報提供等の手段で行う。また平成23年度には地域の自治会にも協力を呼びかけた。

表3. ベースライン調査の内容

1. 基本問診

喫煙および飲酒状況、過去からの体重の変化、現病歴と既往歴、身体活動度、視力やドライアイに関する問診、聴力低下に伴う生活の質の評価(HHIE-s)、膝・腰痛に関する問診(Oswestry Disability Index)、関節リウマチに関する問診(HAQ機能障害指数)、睡眠に関する問診、女性の妊娠・出産に関する問診、メンタルヘルスに関する問診(K-6)、生活の質(SF-8)、食生活(魚、乳製品、茶の摂取頻度等)、就業歴・教育歴。

2. 身体・生理学的検査

血圧、身長、体重、腹囲、聴力、味覚検査(Salt Taste check)、骨密度(超音波式)、Cardio ankle vascular index(CAVI)、家庭血圧測定(ベースライン調査で血圧正常者のみ)。

3. 血液・尿検査

貧血検査、肝機能検査(AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン)、腎機能検査(クレアチニン、尿酸、シスタチンC)、糖尿病関連検査(血糖値、ヘモグロビンA1c、インスリン、1,5-AG)、脂質関連検査(総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、sLOX-1、酸化LDL(LAB)、その他一般検査(総蛋白、アルブミン、CPK)、高感度CRP、血中ビタミン濃度(プロビタミンA)、血中脂肪酸構成、甲状腺機能(TSH、free-T3、free-T4)、アディポネクチン、抗CCP抗体、リウマチ因子、抗核抗体、ミッドカイン、骨代謝マーカー(BAP, TRACP-5b)、尿中微量アルブミン、尿中ナトリウム・カリウム・クレアチニン

表4. 追跡調査方法の同意取得率

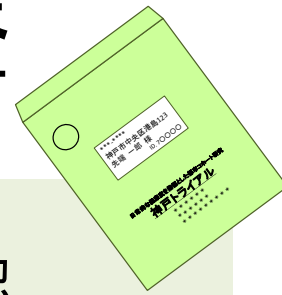
(ベースライン調査: 2010年7月～2011年12月)

1,134名(男性351名、女性783名)

郵送	郵送で連絡がつかなかった場合				
	電話	FAX	メール	WEB	住民基本台帳
100%	99.8%	75.5%	55.0%	46.5%	87.7%

注) WEB: 専用サイトからログインし問診などに回答するシステム
(構築すれば利用するかどうかを尋ねた)

図2. 神戸研究における追跡調査



コホート参加者

2010年度
登録参加者
(616名)

2011年度
登録参加者
(518名)

ニュースレター

- ・連絡先の確認
- ・追跡検査申し込み書類
- ・アンケートはがき
- ・研究成果の開示

2012年度追跡検査
受診 527名

2012年度
未受診者
89名

2011年度
登録参加者
518名

検査の案内

2013年度追跡検査: 受診 488名

2年目追跡検査実施
1,030名(91%)

2014年5月(未受診者再呼び出し): 受診 15名

4年目追跡検査実施
989名(87%)

2014年度(7月以降):

2010年登録参加者のベースラインから4年目の追跡調査を実施、受診者数は513人。

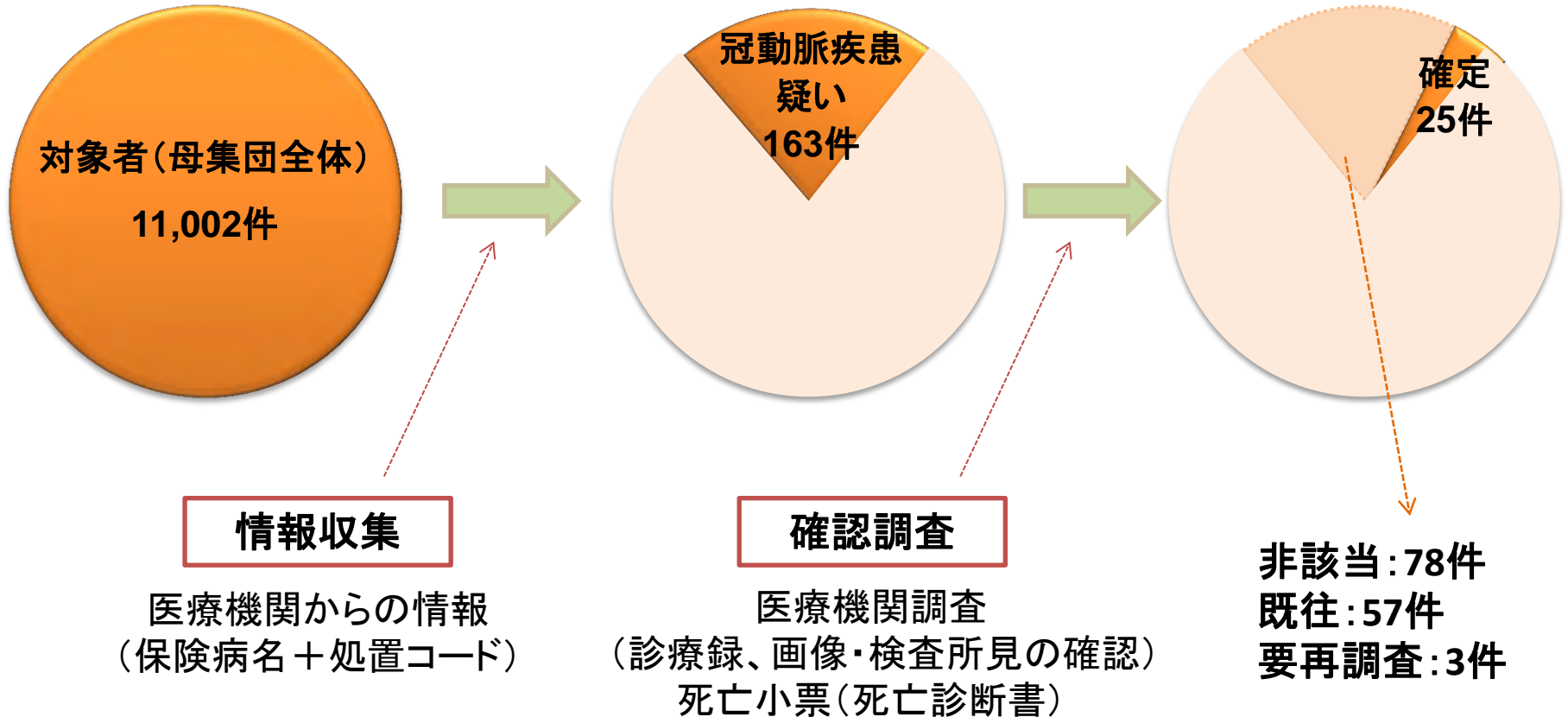
2015年度: 2011年登録参加者と2010年登録参加者の未受診者のベースラインから4年目の追跡調査を実施、受診者数は476人。

6年目追跡検査実施中

2017.2.17現在の申込者数 **523人**

行方不明者は住民基本台帳の閲覧を行い追跡率を高めている

図3. 鶴岡メタボロームコホート研究における冠動脈疾患発症調査の概要



(※) 鶴岡メタボロームコホート研究

ベースライン調査: 2012年4月～2015年3月

発症調査の対象期間: 2012年4月～2015年11月 (ただしA病院は2016年5月まで追跡)

日常的な健康度を指標とした都市コホート研究：神戸トライアル

News Letter

平成28年
第7号

春が近づいてまいりました。いかがお過ごしでしょうか。

本誌は先端医療センターおよび神戸市が実施しております「神戸トライアル」へのご理解、ご協力ありがとうございます。ニュースレター第7号をお送りします。

ニュースレター 第7号 もくじ

- P1. お知らせ 第4回検査を実施中です！
P2～3. 成果報告
～丈夫な骨と体格の変化との関係～
P3～ 実施検査のご紹介：不整脈チェック

お知らせ

神戸トライアルでは、平成28年9月から第4回検査を始めました。骨密度検査や血管年齢検査、血液・尿検査に加えて、不整脈のチェック、皮膚の角質水分量検査など新しい検査も実施中です。ご参加下さった方、ありがとうございました。まだ申込みされていない方へは、別途ご案内をお送りします。ぜひご参加下さいませようよろしくお願いいたします。

検査のご案内は、2年に1回を目安にお送りしております。検査案内が届きましたら、ぜひお申し込み下さい。ご案内した日程でご都合がつかない方へ、郵送で問診票の記入をお願いする場合がございます。なお、神戸トライアルの初回検査では高血圧や糖尿病で通院されていないことをお伺いしましたが、その後通院されるようになった方も、体調がおちついておられればご参加をお願いいたし、ご案内を送付しております。

研究チームでは、都市にお住まいの方の健康被害を予防する方法を明らかにするため、引き続きがんばってまいります。今後とも、調査へのご協力をよろしくお願いいたします。

神戸トライアル お問い合わせ先

先端医療センター研究所 コホート研究チーム
チームリーダー 岡村 智教
(お問い合わせ担当 久保、西田)
〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番
公益財団法人先端医療振興財団 コホート研究チーム
TEL: 078-306-0710 (平日 10:00～16:00)
「神戸トライアルで」とお伝えください。



神戸トライアル成果レポート

神戸トライアルでは、皆様からいただいたデータを解析し、学会での報告や論文発表などを行いながら、成果を積み重ねております。

学会報告などの業績については、ホームページに一覧を掲載しております。

(<http://www.ibri-kobe.org/laboratory/research/lab12/02.html>)

成果報告 ～丈夫な骨と体格の変化との関係～

毎回の検査で、身体測定(体重・身長)を実施しております。5-6年前の初回検査では、かかとで骨密度を測定し、20歳時点の体重もおたずねしました。

神戸トライアルでは、身長と体重から算出する「体格指数(body mass index: BMI)」という指標に着目し、皆様の20歳時点の体重と初回検査時の体重からそれぞれの時点での「BMI」を計算し、BMIの変化と骨密度(初回検査時)との関連を検討しました。その研究結果が学術雑誌、Journal of Epidemiologyに掲載されましたので、論文の概要をご報告いたします。



年をとるにつれて心配される病気に「骨粗鬆症(こつそしょうしょう)」があります。骨粗鬆症の指標の一つである「骨密度」は、「体重」と関連していることが知られています。そこで、「20歳時でやせていることがその後の骨密度に影響しているか」を神戸トライアルで検討しました。

まず、20歳時点のBMIと、初回検査時のBMIが「やせ」であったかどうかによって、女性対象者の方を4グループに分けました(「やせ」の基準: BMI18.5kg/m²未満)。そして、一般的な若年女性の骨密度を基準とし、骨密度が低い女性の割合を4グループで比較しました。

その結果、20歳時・初回検査時ともに「やせ」でなかったグループと比較すると、初回検査時のみ「やせ」のグループで3倍、20歳時・初回検査時ともに「やせ」のグループで4倍、骨密度が低い割合が高いということが分かりました。一方、20歳時のみ「やせ」のグループは0.9倍と、20歳時・初回検査時ともに「やせ」でなかったグループと同程度でした。

男性でも同様の検討を行いました。男性は女性に比べて全体的に骨密度は高く、同様の結果は見られませんでした。

- ・論文名 1 地域住民における non-HDL コレステロールと LDL コレステロールとの関連
- ・著者 桑原 和代 ほか
- ・掲載誌 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (2016;23(4):477-490)
- ・要旨 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版では、non-HDL コレステロールは高コレステロール血症者が LDL コレステロールの管理目標値を達成した後の二次目標であり、管理目標値は LDL コレステロールに+30mg/dL とされており、基本的には高 TG 血症を伴う脂質異常症患者を対象としている。しかしながら脂質異常症のスクリーニングを non-HDL で行うためには、地域住民における LDL コレステロールと non-HDL コレステロールの差を明らかにしておく必要がある。

そこで神戸トライアル及び鶴岡メタボロームコホート研究のデータを用いて、non-HDL コレステロールと LDL コレステロールの管理目標値の差がガイドラインにおける+30mg/dL であるかどうかについて検討した。その結果、地域住民において non-HDL コレステロールと LDL コレステロールの差は 20mg/dL 程度であることが示唆され、特にトリグリセライドの正常値群において顕著であった。一般集団における non-HDL コレステロールの管理目標値は、LDL コレステロールに+30mg/dL より小さいことが示唆された。

- ・論文名 2 若年期以降体重増加のない若年痩せ女性は中高年期の低骨密度リスクが高い：神戸研究
- ・著者 辰巳 友佳子 ほか
- ・掲載誌 Journal of Epidemiology (2016; 26:572-578)
- ・要旨 若年痩せ女性は将来の骨粗鬆症予防のターゲット集団であると考えられるが、地域住民において若年期以降の体重変化と骨密度との関連は明らかにされていない。

そこで、神戸トライアルの中高年女性対象者において、ベースライン調査時および 20 歳の痩せの有無と、調査時の骨密度との関連を検討した。その結果、20 歳時・調査時ともに痩せでなかった群を基準にすると、20 歳時・調査時ともに痩せであった群の低骨密度のリスクは約 4 倍と最も高く、調査時のみ痩せだった群でも約 3 倍であった。一方で、20 歳時のみ痩せで調査時は痩せでなかった群は 20 歳時・調査時ともに痩せでなかった群と同程度のリスクであった。以上の結果から、若年期に痩せていても、それ以降に体重が改善すれば、中高年期の低骨密度を予防できる可能性が示された。

- ・論文名 3 飲酒量と γ -GTP 値との関連に与えるフラッシング反応の影響：神戸研究
- ・著者 平田 匠 ほか
- ・掲載誌 Nihon Arukoru Igakkai Zasshi (2016;51:173-183)
- ・要旨 不活性型 ALDH2 を有する者は、飲酒後に血清アセトアルデヒド濃度が上昇し、フラッシング反応を引き起こすことが知られている。そこで私たちは、神戸トライアルの参加者のうち、1日1g以上の飲酒量を認めた521名（男性260名、女性261名）を対象として、飲酒量と血清 γ -GTP 値の関連に与えるフラッシング反応の影響について断面研究により検討した。その結果、フラッシング反応の有無とは関係なく、血清 γ -GTP 値が中・高用量群（1日20g以上）で低用量群（1日20g未満）と比較し有意に高かった。また、フラッシング反応の有無別に行った解析でも、飲酒量が多いほど血清 γ -GTP 値が高い傾向を認めた。以上の結果から、フラッシング反応は1日飲酒量と血清 γ -GTP 値の関連に影響を与えず、飲酒量の増加に伴い血清 γ -GTP 値も増加することが示唆された。したがって、日本人飲酒者において過剰飲酒を防ぐ取り組みが心血管疾患の発症を予防する上で重要であると考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・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

2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

研究協力者 松岡 輝昌 茨城県保健福祉部 部長

研究協力者 入江ふじこ 茨城県日立保健所 所長 兼ひたちなか保健所 所長
兼保健福祉部保健予防課

研究協力者 西連地利己 獨協医科大学公衆衛生学講座 准教授

要旨

茨城県健康研究（Ibaraki Prefectural Health Study: IPHS）は、地域の健康管理上重要な要因を明らかにするとともに、健診の事後指導、健康教育を効果的に進めるための基礎資料を得ることを目的としている。本年度は、第1コホートで3本の学会発表と1本の論文、第2コホートで1本の学会発表、健診コホートで2本の学会発表を行った。また、全国健康保険協会（協会けんぽ）茨城支部、県内の4つの共済組合（茨城県市町村職員共済組合、地方職員共済組合茨城県支部、公立学校共済組合茨城支部、警察共済組合茨城支部）、2つの国民健康保険組合、および8つの健康保険組合の特定健診データの収集を継続している。

A. 目的

茨城県健康研究（Ibaraki Prefectural Health Study: IPHS）は、健診受診者を対象として、その後の健診結果や生命予後等を追跡し、生活習慣や健診成績と生活習慣病の発症や死亡等との関連を検討したり、危険因子保有割合等の経年変化を観察したりすることにより、地域の健康管理上重要な要因を明らかにするとともに、健診の事後指導、健康教育を効果的に進めるための基礎資料を得ることを目的としている。本研究は県の主導のもとに市町村、健診機関、茨城県国民健康保険団体連合会、全国健康保険協会（協会けんぽ）茨城支部、県内の

4つの共済組合（茨城県市町村職員共済組合、地方職員共済組合茨城県支部、公立学校共済組合茨城支部、警察共済組合茨城支部）、2つの国民健康保険組合、および8つの健康保険組合の協力を得て行う研究事業として位置づけられている。

B. 研究方法

1. 第1コホート

事業名は、「茨城県健診受診者生命予後追跡調査事業」である。現23市町村（平成5年当時38市町村）における平成5年度の基本健康診査受診者の約10万人を対象とする前向きコホート調査である。平成30

年末までの 25 年間の追跡とする計画が県の事業検討部会及び疫学研究倫理審査委員会において承認されている。

また、本年度は平成 27 年末までの住民基本台帳による死亡日調査が全対象市町村で終了し、19 市町村では平成 28 年までの死亡日調査が終了した。

(倫理面での配慮)

研究計画は茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を得ている。健診情報と住民基本台帳の使用については市町村長の承諾を、人口動態死亡票の目的外使用については厚生労働省統計情報部の承認を得ている。また、個人情報の保護に配慮して、市町村において対象者の健診情報と住民基本台帳の照合作業を行った後、氏名を削除してから県がデータを受け取り、集計解析を行っている。

(1) 死亡をエンドポイントとした追跡

対象者の健診受診後平成 26 年までの生命予後と死因について、住民基本台帳と人口動態死亡票電子データを用いて追跡調査を行った。

(2) 生活習慣病（心房細動等）の発症をエンドポイントとした追跡

ベースラインとなる平成 5 年度の基本健康診査受診者のうち、平成 6 年度から平成 27 年度までの間に健診受診歴を有する者については、その健診成績をベースラインデータに連結させた。

2. 第 2 コホート

事業名は、「健康づくり、介護予防および医療費適正化のための大規模コホート研究

事業」である。県内 44 市町村のうち 21 市町村国保の協力を得て、国民保険加入者を対象とした前向きコホート調査を開始し、平成 21 年度にベースライン調査として特定健康診査と併せて「健康に関するアンケート」を行った。この第 2 コホートでは、エンドポイントに死亡、健診結果のほか、医療費、介護保険の給付の状況を追跡し、ベースライン時の健診成績や生活習慣との関連について分析を進めている。

平成 21 年度から平成 27 年度までの加入期間状況、特定健康診査・特定保健指導、レセプト、介護保険給付の情報の収集を完了した。また、住民基本台帳の調査については、全対象市町村で平成 27 年まで、また 16 市町村で平成 28 年までの転出日・死亡日の情報を収集した。人口動態死亡票電子データについては、平成 26 年末までのデータを収集した。

(倫理面での配慮)

研究計画は茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を得ている。アンケート、死亡状況、加入期間状況、特定健康診査・特定保健指導、レセプト、介護保険給付の情報の利用については、インフォームドコンセントにより、本人の同意（署名）を得ている。加入期間状況、特定健康診査・特定保健指導、レセプト、介護保険給付の使用については市町村長の承諾も得ている。人口動態死亡票の目的外使用については厚生労働省の承認を得ている。

なお、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開するとともに（県ホームページや市町村広報への掲載、健診会場でのリーフレット配布など）、研究対象者向けの相談窓口を設置し、研究対象者とな

ることへの拒否等各種相談に対応できるようにしている。

3. 健診コホート

事業名は、「高血圧，糖尿病，心房細動等の発症とその背景要因に関する研究」である。県内全市町村の平成5年～平成19年までの基本健康診査データおよび平成20年以降の特定健康診査データ（国保分）を収集し，基本健診及び特定健診のデータを集積し，高血圧等の有病率，発症率等の経年変化，これらと喫煙，飲酒，肥満等との関連を明らかにすることを目的としている。

本年度までに，平成27年度分までの国保の健診データに加えて，平成21年度～平成26年度分の協会けんぽ茨城県支部実施分，平成20年度～平成27年度の茨城県内4共済，2国民健康保険組合，8健康保険組合実施分の特定健康診査データの収集が完了した。これらの健診データのうち，（公財）茨城県総合健診協会実施分については，ダイナミックコホートデータとして平成5年度以降の健診結果による追跡を行っている。

（倫理面での配慮）

研究計画は茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を得ている。データは匿名化されて収集される。

C. 研究結果

1. 第1コホート

本年度は3本の学会発表と1本の論文発表を行った。学会発表の内容は次のとおりである。

発表(1)：喫煙と交通事故死亡の関連：茨

城県健康研究。

【目的】運転中の携帯電話の使用は，運転操作が不安定になることから危険な行為であるとされ，道路交通法で規制されている。しかし，同様の状況が起こると考えられる喫煙に対しては規制がなく，喫煙状況と交通事故死亡との関連はほとんど検討されていない。喫煙状況と交通事故死亡との関連について検討することを本研究の目的とした。

【方法】茨城県健診受診者生命予後追跡調査事業の1993年から2012年までのデータを用いた前向きコホート研究を行った。対象者は1993年当時の茨城県内38市町村における基本健康診査受診者(40～79歳) 97,079人(男性33,139人，女性63,940人)とした。1993年以降の生命予後住民基本台帳や人口動態調査死亡票の情報をを用いて追跡した。そのうち主要なデータに不備のある者，心臓病及び脳卒中の既往のある者7,531人を除外した89,515人(男性30,344人，女性59,171人)のデータを解析に用いた。説明変数は，質問紙の現在の喫煙状況についての項目を使用し，「吸わない」，「やめた」，「1日20本未満吸う」及び「1日20本以上吸う」に分類した。目的変数は，追跡調査にて把握した交通事故による死亡をイベントとした生存時間とした。共変量として年齢，body mass index，収縮期血圧，血圧治療，総コレステロール，HDLコレステロール，脂質治療，糖代謝，糖尿病治療，血清クレアチニン，尿蛋白陽性，飲酒状況を用いた。性別で層化し，交通事故死亡のハザード比をCox比例ハザードモデルで算出した。

【結果】平均追跡人年は17.1人年であっ

た。交通事故による死亡は、男性ではたばこを吸わない群では 88 人(1.3%)、やめた群では 120 人(1.5%)、1 日 20 本未満吸う群では 84 人(1.8%)、1 日 20 本以上吸う群では 157 人(1.4%)であった。女性では吸わない群では 365 人(0.7%)、やめた群では 2 人(0.5%)、1 日 20 本未満吸う群では 9 人(0.5%)、1 日 20 本以上吸う群では 1 人(0.1%)であった。多変量分析において、男性では吸わない群と比較して 1 日 20 本以上吸う群は交通事故による死亡のハザード比が有意に高かった(HR=1.43, 95%CI=1.10,1.88)。一方、女性では喫煙と交通事故死亡に有意な関連は認められなかった(HR=0.27, 95%CI=0.04,1.92)。

【結論】前向きコホート研究において、様々な交絡因子を調整しても男性でたばこを 1 日 20 本以上吸うことと交通事故による死亡リスクとの間に有意な関連が認められた。

発表(2) : The effect of long-term particulate matter exposure on cardiovascular disease using Japanese cohort study.

【背景と目的】粒子状物質の短期健康影響についてはさまざまな研究が存在するが、長期健康影響についての本邦での研究は必ずしも十分ではない。本研究ではすでにコホート研究が実施されている地域のうち、対象地域内で浮遊粒子状物質 (SPM) の濃度測定が経年的にある程度の密度で行われており、なおかつ対象地域内に SPM の濃度差が存在し、その濃度差内に対象者が幅広く存在するコホート研究として茨城県健康研究 (IPHS) が最適であると考えた。本研究では IPHS 研究データをお借りして、

気象台および一般環境測定局等で測定した気象条件 (気温・湿度) と大気汚染物質濃度データを併合し、SPM が循環器疾患死亡に与える長期健康影響を評価することを目標とする。

【研究デザイン】IPHS 研究は、茨城県内 38 市町村の 40 歳以上の基本健康診査受診者を対象とし、1993 年から追跡を行っているコホート研究である。死亡 (死因) については人口動態統計に基づき追跡調査が実施されている。本研究では 1993 年から 2010 年を解析対象期間とし、心臓病および脳卒中既往のある対象者を除き、ICD 分類による循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡、脳梗塞死亡、脳内出血死亡、くも膜下出血死亡を評価項目とする。また、大気汚染物質濃度についてはベースラインまたは研究期間で平均した補間メッシュによる市町村推計値 (単純平均) を用いる。

【解析】共変量としては性別、糖尿病罹患有無、高血圧有無、BMI、血清クレアチニン、GPT、総コレステロール、飲酒および喫煙状況 (現在、過去、なし)、二次医療圏を用い、死亡率に対するポアソン回帰モデルを適用する。

発表(3) : CKD と悪性疾患死亡率の検討 : 茨城県コホート長期追跡結果より。

【目的】CKD の存在、あるいは、CKD 重症度と悪性疾患 (悪性新生物) 死亡との関係性を明らかにする。

【方法と結果】本コホート研究では、1993 年に 40 歳~79 歳の 89,547 人 (男性 30,365 人、女性 59,182 人) を 2012 年まで約 17 年間追跡した。全死亡 20,534 (男性 10,375 人、女性 10,159 人) に対して、悪性疾患死亡 6,924 人 (男性 3,832 人、女

性 3,092 人) であった。血清 Cre 値より推算された糸球体濾過能 (eGFR) の 60 ml/min/1.73m² 以上を CKD なし, 50-59, 40-49, 30-39, <30 ml/min/1.73m² の eGFR レベルで男女別で層別化した。悪性疾患死亡の各層別リスク比は, Cox 比例ハザード回帰モデルを使って計算された。共変量は, 年齢, 収縮期血圧, 高血圧治療の有無等であった。悪性疾患死亡のための CKD なしに対する多変量のハザード比 (95%信頼区間) はそれぞれ, 男性 (eGFR 50-59: 0.92 [0.83-1.02], eGFR 40-49: 1.05 [0.83-1.32], eGFR 30-39: 1.22 [0.76-1.95], eGFR <30: 0.97 [0.36-2.61]), 女性 (eGFR 50-59: 1.02 [0.93-1.11], eGFR 40-49: 1.13 [0.82-1.38], eGFR 30-39: 1.21 [0.76-1.91], eGFR <30: 1.78 [0.76-4.00]) であった。

【結論】本邦において男女とも, CKD の存在, あるいは, CKD 重症度は悪性疾患 (悪性新生物) 死亡のリスク因子ではない。

2. 第2コホート

本年度は1本の学会発表を行った。学会発表の内容は次のとおりである。

発表(4): 笑いの頻度が高血圧発症に及ぼす影響: 茨城県健康研究。

【背景及び目的】近年, 「笑い」の健康に及ぼす効果が着目されている。笑うことによるエネルギー消費量の増大や交感神経系の緊張抑制, 内分泌系への作用を介した循環器疾患の予防に関する横断的検討がいくつか報告されているものの, 大規模な前向き研究による報告はほとんどない。そこで, 本研究では大規模集団における笑いの頻度と高血圧発症との関連を4年間の観察によ

り検討することを目的とした。

【方法】対象者は, 茨城県内における 40~69歳の2009年度特定健診受診者 39,930名のうち, データ欠損者 6,421名, 心疾患, 脳血管疾患, 腎不全, 降圧剤の服用もしくは高血圧の基準 (収縮期血圧が 140 mmHg もしくは拡張期血圧が 90 mmHg 以上) に該当する者 17,537名と 2010年に健診を受診しなかった者 3,379名を除いた, 16,452名 (男性: 37.8%) とした。対象集団の高血圧発症を 2013年度まで追跡した。高血圧発症の定義は, 収縮期血圧が 140 mmHg, 拡張期血圧が 90 mmHg 以上, もしくは降圧剤の服用開始のいずれかとした。ベースライン調査における笑い頻度の高血圧発症に対する多変量調整ハザード比 (HR) および 95%信頼区間 (95% CI) は, Cox の比例ハザードモデルを用いて推定した。調整変数は, 性, 年齢, BMI, 拡張期血圧, HDL コレステロール, 中性脂肪, 喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, ストレス感, 会話の頻度および服薬状況 (高血糖, 脂質異常症) とした。

【結果】ベースライン調査において, 拡張期血圧に有意な群間差が認められたが (「ほぼ毎日」: 72.1 ± 9.4 mmHg vs 「ほとんどない」: 73.1 ± 9.1 mmHg), 収縮期血圧に有意な群間差は認められなかった。追跡期間中 (平均 3.0年) に 3,759名の高血圧発症が確認された。集団全体における高血圧発症に対する笑い頻度の多変量調整 HR (95% CI) は, 「ほぼ毎日」を基準とした場合, 「週 1~5 回程度」で 0.98 (0.91-1.05), 「月に 1~3 回程度」で 0.99 (0.88-1.11), 「ほとんどない」で 1.01 (0.85-1.20) であった (傾向性: P > 0.05)。

この結果は、性による層別解析においてもほぼ同様であった。

【結論】本研究の大規模集団において、笑いの頻度と高血圧発症との間に明確な関連は認められなかった。

3. 健診コホート

平成 27 年度までの国保の特定健診情報の収集し、各市町村別に高血圧の有所見率等の経年変化を示した報告書『市町村別健康指標』を本年度内に各市町村に配布する予定である。なお、当該報告書に茨城県内の国保、協会けんぽ、共済、国民健康保険組合、健康保険組合が実施した平成 26 年度の特定健診データを集計した結果も掲載する予定である。また、本年度は 2 本の学会発表を行った。学会発表の内容は次のとおりである。

発表(5)：慢性腎臓病 (CKD) 発症リスクスコアの開発とその妥当性の検討：茨城県健康研究。

【背景】慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は慢性腎不全の予備群であるだけでなく、それ自体が脳卒中などの循環器疾患の危険因子であることが報告されている。海外では CKD を有する者を把握して早期介入するために、大規模研究の結果に基づいた CKD の発症を予測するスコアの開発が行われているが、日本人ではそのような研究はこれまでに行われていない。そこで我々は茨城県で実施した健康診査の結果を用いて、日本人の CKD 発症リスクスコア (CKD-RS) の開発とその妥当性の検討を行った。

【方法】茨城県内で平成 5 年度～平成 8 年度に基本健康診査 (ベースライン) を受

診した者のうち、腎疾患の既往歴がなく、推算糸球体濾過量 (eGFR : estimated glomerular filtration rate : 単位 mL/min/1.73m²) が 60 以上であり、10 年後に再度健康診査を受診し eGFR 値を算出できた 40～74 歳の男女 132,233 人を対象とした。このうち、県北部に住む 59,059 人の健康診査の結果 (年齢, Body Mass Index, 血圧 (1～3 度高血圧, 服薬中), 耐糖能 (境界域糖尿病, 糖尿病, 服薬中), 高コレステロール血症 (総コレステロール値 220mg/dl 以上, 服薬中), 低 HDL コレステロール血症 (35mg/dl 以下), 高中性脂肪血症 (250mg/dl 以上), eGFR (60～74, 75～89, 90～119, 120 以上) 尿検査 (蛋白, 潜血), 飲酒, 喫煙) を用いて, Framingham 研究で用いられている手法を用いて男女別に 10 年後の CKD-RS を作成した。また、県南部に住む 73,164 人のデータを用いて ROC 曲線を作成し、その妥当性を検討した。CKD 発症の定義は eGFR が 60 未満とした。

【結果】10 年後の健康診査時に県北部 7,342 件、県南部 8,533 件の CKD 発症を認めた。CKD 発症に最も影響していたのは、男女ともベースライン時の eGFR で、次いで尿蛋白の影響が大きかった。作成したリスクスコアを県南部の住民に当てはめたところ、男性では Area Under Curve が 0.833, 女性では 0.804 と良好な結果を得られた。

【結論】本研究により、日本人一般住民における 10 年後の CKD-RS が作成された。その妥当性は良好であり、今後、CKD 発症ハイリスク者の把握に活用できることが期待される。

発表(6)：産業別就業者割合と高血圧発症率との関連(地域相関分析)：茨城県健康研究.

【目的】高血圧の発症には生活習慣が大きく影響している。生活習慣を規定する要因の一つとして就業の有無および種類が関与していると考えられる。職種と高血圧発症に関する報告はみられるものの、地域の産業別に検討された例は少なく、自治体における保健活動を進める上では検討すべき課題であると考えられる。本研究では、茨城県における産業別就業者割合と高血圧発症率との関連を明らかにし、地域の産業別の生活習慣病予防の施策に関する資料を得ることを目的とする。

【方法】産業別就業割合は、1995年の社会生活統計資料を用いて産業別就業者割合を市町村別に算出した。市町村ごとの高血圧の年齢調整発症率(人口千人年対)は、茨城県内36市町村の1993年の基本健康診査受診者で、高血圧治療中の既往歴がなく、収縮期血圧140mmHg未満または拡張期血圧90mmHg未満であり、1994年以降も基本健康診査を受診した40~79歳の男女69,351名(男性18,545名、女性50,806名)を2007年まで追跡して算出した。高血圧発症の定義は、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上、高血圧治療中とした。市町村ごとの高血圧発症率と関連要因の解析には、スピアマンの順位相関係数を用いて、男女別に分析した。

【結果】茨城県全体の高血圧発症率(人口千人年対)は、男性が43.5、女性が32.5であった。男性の高血圧発症率は、第1次産業就業者割合($\rho=0.526$, $p=0.001$)と

の間では有意な正の相関、第3次産業就業者割合($\rho=-0.573$, $p<0.001$)との間で有意な負の相関が認められた。女性の高血圧発症率は、第1次産業就業者割合($\rho=0.429$, $p=0.010$)と第2次産業就業者割合($\rho=0.405$, $p=0.015$)の間では有意な正の相関、第3次産業就業者割合($\rho=-0.631$, $p<0.001$)との間で有意な負の相関が認められた。

【考察・結論】男女とも、高血圧の発症と第1次産業就業者割合において有意な正の相関が認められた。この結果から、第1次産業就業者より第3次産業就業者の方が生活習慣の意識が高く、生活習慣病の予防行動を行っている可能性があることが推察された。このことから、第1次産業就業者割合の多い自治体においては、住民の予防の意識を高め、主体的に、積極的に予防行動を起こせるような一層の高血圧予防対策の取り組みを検討することが必要であると考ええる。

D. 健康危険情報

該当なし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Nagai K, Sairenchi T, Irie F, Watanabe H, Ota H, Yamagata K. Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate and Cardiovascular Mortality in a Japanese Cohort with Long-Term Follow-Up. PLoS One. 2016;11(6):e0156792.

2. 学会発表

- (1) 五十嵐彩夏, 西連地利己, 相田潤, 坪谷透, 小山史穂子, 松山祐輔, 佐藤遊洋, 小坂健, 大田仁史. 喫煙と交通事故死亡の関連: 茨城県健康研究. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, (2016 年 10 月, 大阪)
- (2) Ayano Takeuchi, Kayo Ueda, Keiko Asakura, Shuichi Hasegawa, Toshimi Sairenchi, Fujiko Irie, Atsuya Tomita, Hitoshi Ohta Tomonori Okamura, Toru Takebayashi, Hiroshi Nitta, Yuji Nishiwaki. The effect of long-term particulate matter exposure on cardiovascular disease using Japanese cohort study. ISEE-ISES-AC 2016 (Conference of International Society for Environmental Epidemiology and International Society of Exposure Science - Asia Chapter 2016), (2016 年 6 月, 札幌)
- (3) 永井恵, 山縣邦弘, 西連地利己, 入江ふじこ, 渡辺宏, 大田仁史. CKD と悪性疾患死亡率の検討: 茨城県コホート長期追跡結果より. 第 59 回日本腎臓学会総会, (2016 年 6 月, 横浜)
- (4) 辻本健彦, 西連地利己, 入江ふじこ, 磯博康, 山岸良匡, 渡辺宏, 小橋元, 田中喜代次, 大田仁史. 笑いの頻度が高血圧発症に及ぼす影響: 茨城県健康研究. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, (2016 年 10 月, 大阪)
- (5) 梅澤光政, 西連地利己, 磯博康, 入江

ふじこ, 山岸良匡, 須能恵子, 長尾匡則, 春山康夫, 小橋元, 渡辺宏, 大田仁史. 慢性腎臓病 (CKD) 発症リスクスコアの開発とその妥当性の検討: 茨城県健康研究. 第 52 回日本循環器病予防学会学術集会, (2016 年 6 月, さいたま)

- (6) 澤田宜行, 辻本健彦, 西連地利己, 栗盛須雅子, 入江ふじこ, 山岸良匡, 須能恵子, 小室明子, 渡辺宏, 大田仁史. 産業別就業者割合と高血圧発症率との関連 (地域相関分析): 茨城県健康研究. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, (2016 年 10 月, 大阪)

F. 知的所有権の取得状況

該当なし。

《公表論文の要約》

Nagai K, Sairenchi T, Irie F, Watanabe H, Ota H, Yamagata K. Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate and Cardiovascular Mortality in a Japanese Cohort with Long-Term Follow-Up. PLoS One. 2016;11(6):e0156792.

【背景・目的】

腎機能障害のある患者は、末期腎不全リスクのみならず、心血管合併症のリスクを有している。慢性腎臓病（CKD）の重症度分類は、推定糸球体濾過量（eGFR）に基づき、G3a：45～59 ml/分/1.73m²、G3b：30～44 ml/分/1.73m² と定義づけられている。また、G3b と比較して死亡リスクは G3a で低いと考えられているが、本邦において心血管死亡リスクにそれがあてはまるかは不明であるため検証する。

【方法】

1993 年の茨城県健診受診者で予後調査結果のある 97,043 人（男性 33,131 人、女性 63,912 人）を対象とした。対象者年齢は 40 歳から 80 歳であり、平均追跡期間は 17.1 年であった。

【結果】

追跡期間中の全死亡数は、20,534 人（男性 10,375 人、10,159 人）であり、心血管死亡数は、5,995 人（男性 2,695 人、女性 3,300 人）であった。eGFR：45～49 ml/分/1.73m² に着目して解析した場合、多変量で調整した心血管死亡のハザード比は、CKD なし（eGFR ≥ 60 ml/分/1.73m²）を基準とすると、非高齢男性（40 歳～69 歳）で 1.82（95%信頼区間：1.23～2.69）と有意に高かった。一方、高齢男性（70 歳～80 歳）において、eGFR：45～49 ml/分/1.73m² の全死亡および心血管死亡のハザード比に有意な結果は得られなかった。女性の eGFR：45～49 ml/分/1.73m² は、非高齢あるいは高齢のいずれにも、全死亡および心血管死亡のハザード比がわずかに高かった。

【考察・結論】

非高齢者の eGFR：45～49 ml/分/1.73m² は、CKD 重症度の G3a に含まれており、比較的軽症と捉えられがちであるが、考慮すべき心血管死亡リスクである。CKD 診療における心血管合併症管理には、患者の年齢と eGFR を加味することが望ましい。

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政策研究事業：「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

3. 都市部一般住民における循環器病リスクの検討 —吹田研究—

分担研究者	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター予防健診部
研究協力者	渡邊 至	国立循環器病研究センター予防健診部
研究協力者	小久保喜弘	国立循環器病研究センター予防健診部
研究協力者	西村 邦宏	国立循環器病研究センター循環器病統合情報センター
研究協力者	中井 陸運	国立循環器病研究センター循環器病統合情報センター
研究協力者	東山 綾	国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部
研究協力者	中尾 葉子	国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部
研究協力者	竹上 未紗	国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部
研究協力者	小野 高裕	新潟大学大学院医歯学総合研究科包括歯科補綴学分野
研究協力者	菊井 美希	大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座

研究要旨：

日本における冠動脈疾患による死亡率は、他の経済大国に比べて極めて低いとされているが、近年、増加傾向を認めるという報告も多い。また、長寿大国である本邦の問題点の一つとして急速な高齢化の進行があり、その為、加齢とともに増加する動脈硬化や心疾患発症者の人数が必然的に増加し、今後、最も疾病負荷の高い病気の一つになる可能性がある。一般市民に対してその予防の重要性をわかりやすく示して、危険因子管理へのモチベーションを高めるためには、それらの将来的なリスクを誰でも分かりやすい指標で示す必要がある。従来ガイドラインでは、10年間の発症リスクなどが用いられてきたが、その欠点として若い年代の絶対リスクが小さく評価されてしまう点がある。そこで、欧米のガイドラインでは10年リスクと合わせて、生涯リスクも提示するようになりつつあるが、本邦での検討は少ない。そこで、本研究では吹田研究において生涯罹患リスクを検証した。これは、一生涯の間に少なくとも一回特定の病気に疾患（死亡）する確率が計算でき、直感的に理解しやすい指標である（Vasan RS et al: JAMA 287, 1003-1010, 2002）。さらに、本研究では、日本人で最も重要な危険因子である高血圧に着目し、45歳から75歳までの生涯罹患リスクを10歳刻みで求めた。

A.目的

日本における冠動脈疾患による死亡率は、他の経済大国に比べて極めて低いとされているが、近年、増加傾向を認めるという報告も

多い。また、長寿大国である本邦の問題点の一つとして急速な高齢化の進行があり、その為、加齢とともに増加する動脈硬化や心疾患発症者の人数が必然的に増加し、今後、最も

疾病負荷の高い病気の一つになる可能性がある。一般市民に対してその予防の重要性をわかりやすく示して、危険因子管理へのモチベーションを高めるためには、それらの将来的なリスクを誰でも分かりやすい指標で示す必要がある。従来のガイドラインでは、10年間の発症リスクなどが用いられてきたが、その欠点として若い年代の絶対リスクが小さく評価されてしまう点がある。そこで、欧米のガイドラインでは10年リスクと合わせて、生涯リスクも提示するようになりつつあるが、本邦で

の検討は少ない。

そこで、本研究では吹田研究において生涯罹患リスクを検証した。

B. 研究方法

対象者:1989年～1994年をベースライン調査として、無作為抽出で選ばれた30-79歳の一般住民からなる都市部コホートである吹田研究のデータを用いた。解析対象者は、ベースラインデータに欠損などの不備がある人及び追跡不能となった人(602名)、冠動脈疾患の既往歴がある人(47名)を除い

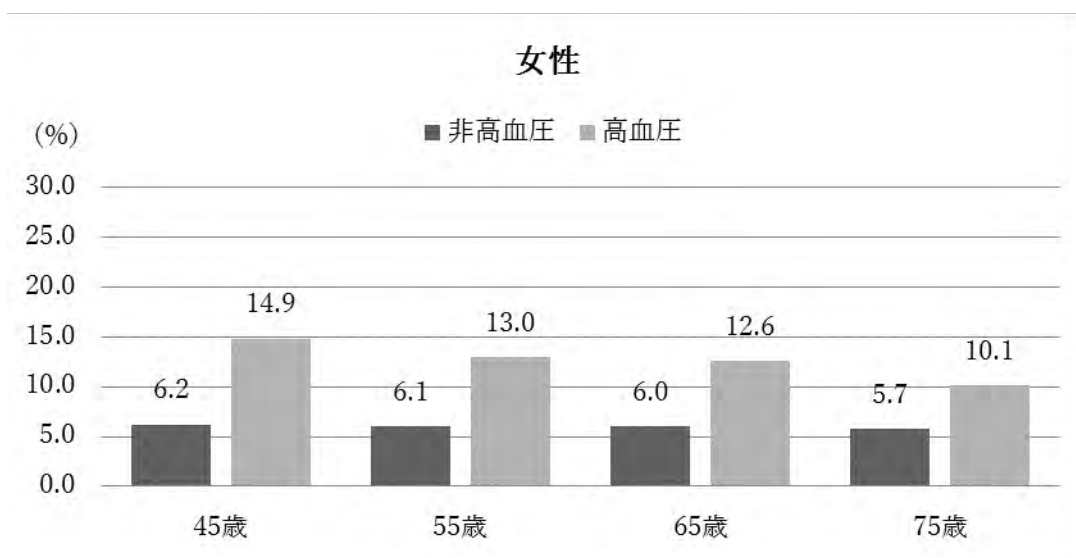
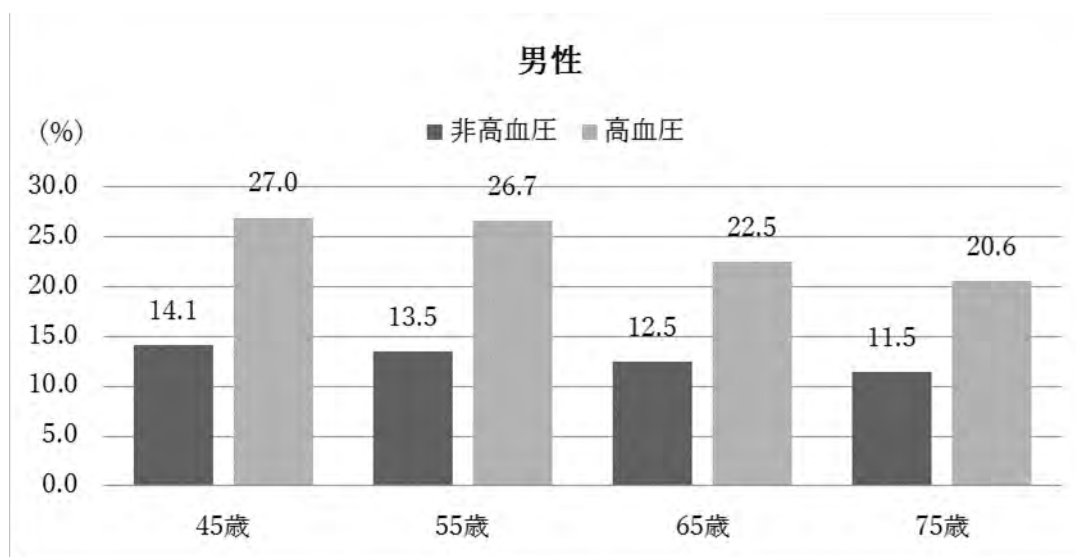


図1. 高血圧の有無と冠動脈疾患の生涯罹患リスク (男女別)

た計5,834名(男2,759名、女3,075名)とした。高血圧の定義は、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上または降圧薬服用中とした。

C. 解析方法

Competing risk を考慮した生存解析モデルにより、年齢階層 45, 55, 65, 75 歳ごとの、10年、20年および累積CHD発症率を推定し、各年齢層からの積算した発症率を life time risk として推定を行った。

D. 研究結果

追跡期間中、204名(男性137名、女性67名)が冠動脈疾患を発症した。図1は、男女別で45歳から75歳までの生涯罹患リスクを10歳刻みで示している。男性における冠動脈疾患の生涯罹患リスクは、どの年代においても、高血圧群が非高血圧群に比べ、約2倍のリスクを示していた。女性においても、リスクは男性より低いものの、同様の傾向を示していた。また、年齢別で見ると、男女とも若い年代のほうが、生涯罹患リスクが高かった。

E. 考察

本研究により、高血圧群が非高血圧群に比べ生涯リスクにおける脳卒中疾患発症が高い事が示された。また、高血圧におけるステージ別においても、ステージ2の群の方がステージ1の群より発症リスクが高い事が示された。近年の食生活の欧米化から見ても、我々の生活様式の変化は顕著であり、これらの時代背景の変動は生涯リスクにも大きく影響を及ぼす可能性が否定できない。本研究の結果から、生涯リスクが若

い世代にも、日々の生活を見直しライフスタイルを改善する事の動機付けに有用であると考えられる。

F. 結論

我が国の都市部地域住民の研究結果より、血圧群が非高血圧群に比べ生涯リスクにおける脳卒中疾患発症が高い事が示された。生涯リスクが若い世代にも、日々の生活を見直しライフスタイルを改善する事の動機付けに有用であることが示唆された。

G. 健康危機情報

本研究は観察研究のため健康危機を及ぼすことはない。

H. 研究発表

1. Turin TC, Okamura T, Raheen Afzal A, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease. *Hypertens Res*. 2016; 39(7) 548-51.
2. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao Y, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Hypertension and lifetime risk of stroke. *J Hypertens*. 2016; 34(1) 116-22.
3. Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Fujita Y, Kakino A, Nakai M, Toyoda K, Miyamoto Y, Minematsu K. High Levels of Soluble

- Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Acute Stroke: An Age- and Sex-Matched Cross-Sectional Study. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23(10) 1222-1226.
4. Kosaka T, Ono T, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Yasui S, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. A multifactorial model of masticatory performance: the Suita study. *J Oral Rehabil.* 2016; 43(5) 340-7.
 5. Kikui M, Kokubo Y, Ono T, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Watanabe M, Maeda Y, Miyamoto Y. Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study. *J Atheroscler Thromb.* Epub ahead of print 2016
 6. Kikui M, Ono T, Kokubo Y, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Nokubi T, Watanabe M, Maeda Y, Miyamoto Y. Relationship between metabolic syndrome and objective masticatory performance in a Japanese general population: The Suita study. *Journal of Dentistry.* 2017; 56, 53-57.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

【論文要約1】 高血圧と脳卒中疾患のライフタイムリスク

Hypertension and lifetime risk of stroke.

Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao Y, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. *Journal of Hypertension*. 2016 Jan; 34(1):116-22.

【背景と目的】

日本における脳卒中疾患による死亡率は、1960年代に比べると減少傾向にあるものの、未だに国内死亡原因第3位である。脳卒中疾患に係る主な予防が、生活習慣病の1つでもある高血圧である事は周知されてきている。しかし、一般市民に対してその予防の重要性をわかりやすく示し、危険因子管理へのモチベーションをより高めるためには、それらの将来的なリスクを誰でもわかりやすい指標で示す必要がある。ガイドラインでは、10年間の発症リスクなどが用いられてきたが、その欠点として若い年代の絶対リスクが小さく評価されてしまう点がある。そこで、欧米のガイドラインでは10年リスクと合わせて、ライフタイムリスク（生涯リスク）も提示するようになりつつあるが、本邦での検討は少ない。

今回、都市部住民を対象としたコホート研究において、高血圧と45歳から75歳までの脳卒中疾患における生涯リスクを10歳刻みで検討した。

【研究方法】

1989年～1994年に行われた吹田研究ベースライン調査において、脳卒中の既往歴（98例）と追跡不可能者（602例）を除いた計5,783例（男性2,722名、女性3,061名）を解析対象者とした。高血圧の定義は、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上または降圧薬服用中とした。さらに、高血圧ステージ1の定義を収縮期血圧140mmHg～159mmHgまたは拡張期血圧90mmHg～99mmHgとし、高血圧ステージ2の定義を収縮期血圧160mmHg以上または拡張期血圧100mmHg以上とした。

今回、都市部住民を対象としたコホート研究において、死亡による競合リスクを考慮した一生涯に脳卒中疾患を発症する総和確率の推定値を男女における高血圧の有無・高血圧のレベル別に生涯リスクとして算出した。また、高血圧と45歳から75歳までの脳卒中疾患における生涯リスクを10歳刻みで限定した総和確率も算出した。

【結果】

追跡期間中、276名（男性149名、女性127名）が脳卒中疾患を発症した。全体のうち、166名（男性102名、女性64名）が脳梗塞を発症しており、52名（男性27名、女性25名）が脳出血、58名（男性25名、女性33名）がくも膜下出血を発症していた。図1は、男女別で45歳から75歳までの生涯リスクを10歳刻みで示している。男性における脳卒中疾患の生涯リスクは、どの年代においても、高血圧群が非高血圧群に比べ、約2倍のリスクを示していた。

女性においても、リスクは男性より低いものの、同様の傾向を示していた。また、年齢別で見ると、男女とも若い年代の方が、生涯リスクが高かった。図2は、高血圧群におけるステー

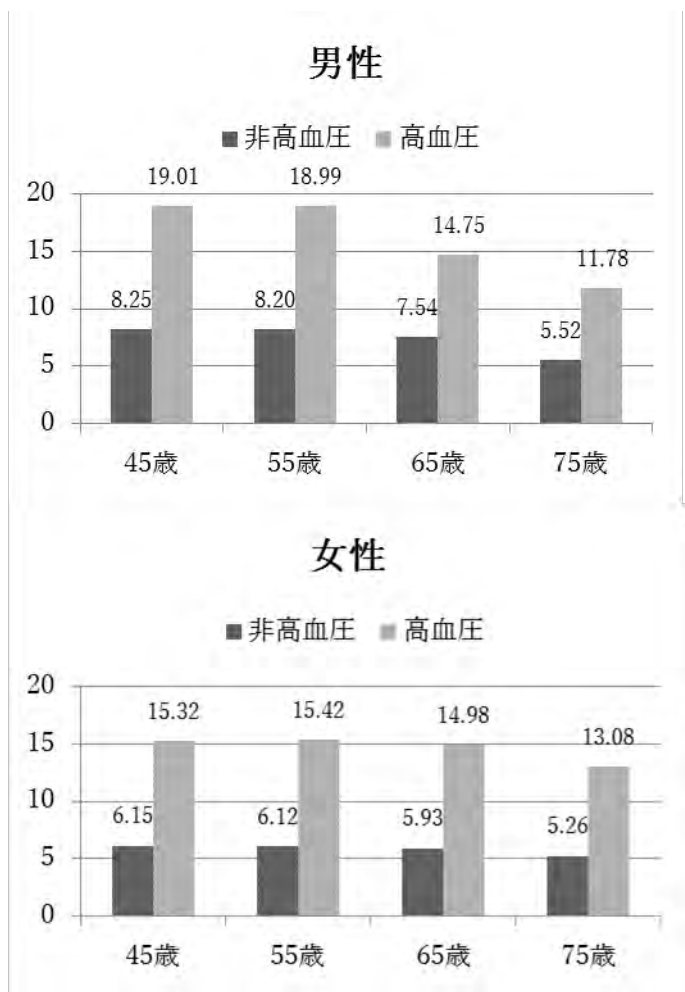


図1. 高血圧の有無と脳卒中疾患の生涯疾患リスク

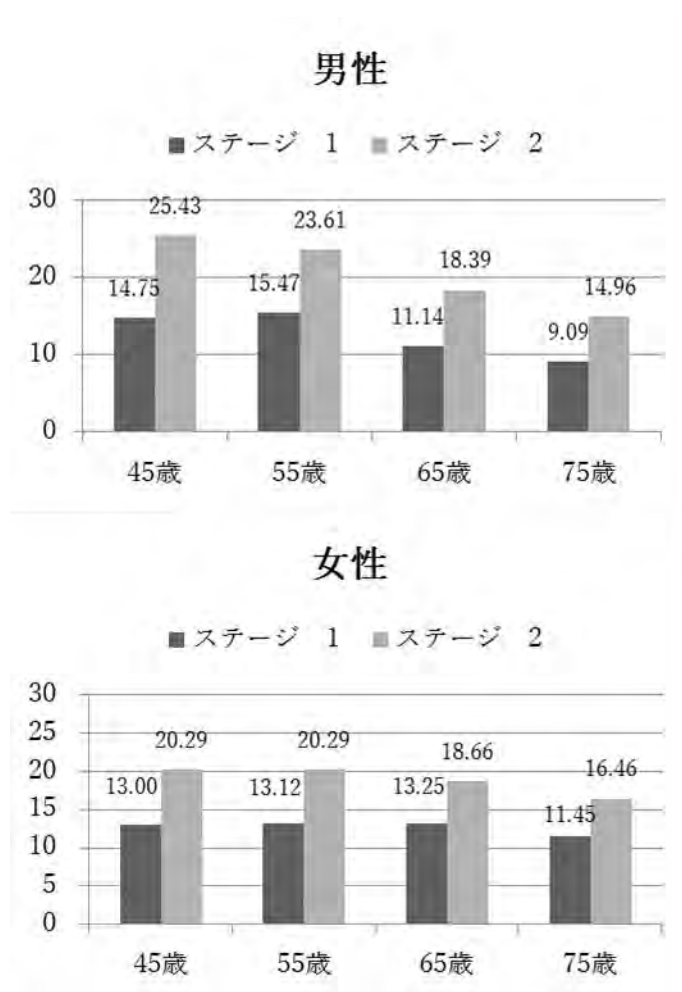


図2. 高血圧ステージ別と脳卒中疾患の生涯罹患リスク

ジ別で45歳から75歳までのライフタイムリスクを10歳刻みで示している。男性における生涯リスクは、年齢が上がるにつれて、リスクは減少し、ステージ2の群の方がステージ1の群よりリスクが高い事が示された。また、女性では年齢別による変動はあまり見られなかったものの、ステージ2の群の方が高い傾向を示された。

【結論】

本研究により、高血圧群が非高血圧群に比べ生涯リスクにおける脳卒中疾患発症が高い事が示された。また、高血圧におけるステージ別においても、ステージ2の群の方がステージ1の群より発症リスクが高い事が示された。近年の食生活の欧米化から見ても、我々の生活様式の変化は顕著であり、これらの時代背景の変動は生涯リスクにも大きく影響を及ぼす可能性が否定できない。本研究の結果から、生涯リスクが若い世代にも、日々の生活を見直しライフスタイルを改善する事の動機付けに有用であると考えられる。

【論文要約2】 都市部一般住民におけるメタボリックシンドロームと歯周病の関連

Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study

Miki Kikui, Yoshihiro Kokubo, Takahiro Ono, Momoyo Kida, Takayuki Kosaka, Masaaki Yamamoto, Makoto Watanabe, Yoshinobu Maeda and Yoshihiro Miyamoto

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2016; Oct 6 [Epub ahead of print]

【目的】

メタボリックシンドローム（以下 MetS）は、高血圧、高血糖、肥満および脂質異常が複合した病態である。近年、MetS のリスク因子に着目した研究が多く行われ、歯周病との関連も報告がなされてきた。しかし、その関連の性差について検討した報告はない。そこで、MetS および構成因子と歯周病との関連、およびその性差について、都市部一般住民を対象とし検討を行った。

【研究方法】

対象者は、2008年6月から2013年9月までの間に、国立循環器病研究センター予防健診部の健康診査を受診した大阪府吹田市在住一般住民1,856名（男性：722名、女性：1,084名、平均年齢66.4歳）とした。病歴・生活習慣問診，身体・血圧測定，血液検査ならびに歯周状態を調査し、歯周状態はCPI法1を用い、CPIスコア3以上を歯周病ありとした。MetSは2009年に発表された国際統一規準2に基づき、MetSあり/なしに群分けした。男女別に、年齢、飲酒・喫煙状態を調整した上でMetSおよびその因子と歯周病との間に関連が見られるかどうかロジスティック回帰分析を用いて解析した。さらに、保有する構成因子数と歯周病との関連についても解析を行った。分析ソフトウェアは、IBM SPSS Statistics 21を用い、有意水準は、危険率5%とした。

【結果】

男女ともに歯周病とMetSとの間に有意な関連があることが示され、構成因子では、低HDLコレステロールとの間に有意な関連が認められた。また、構成因子数を2つ、3つ、さらに4つ以上有する者は、有さない者と比較して歯周病を有するリスクがそれぞれ1.43、1.42、1.89倍高いことが示された。さらに男女別の解析では、構成因子数を4つ以上有する者は、有さない者と比較して男性では2.27倍、女性では1.76倍歯周病を有するリスクが高いことが明らかとなった。

【考察】

本研究は、都市部一般住民におけるMetSおよびその構成因子と歯周病との関連性を、男女別に調査した初めての研究である。その結果、本研究では関連に性差は認められなかった。過

去には女性においてのみ関連が認められたとの報告もあるが、その報告では本研究のように喫煙状態を調整していなかったためと考えられる。

MetS 構成因子の中では、低 HDL コレステロールと歯周病との間にのみ有意な関連が認められた。この結果は過去の報告でも述べられているように、歯周病と脂質代謝異常が相互に関連している可能性を示唆するものであった。一方、本研究では過去に報告されているその他の因子（肥満、高血圧、高血糖、中性脂肪高値）と歯周病との間の関連は見られなかった。この違いは、因子の指標の違いや用いた MetS の診断基準が異なることによる各項目のカットオフ値の違いに基づくものと考えられる。

MetS と歯周病の関連については、脂肪組織が産生する生理活性物質(TNF- α)に焦点を当て、TNF- α が歯周組織における歯槽骨吸収や白血球の機能低下を引き起こし歯周病を増悪させる可能性が考えられている。また、歯周病原細菌により惹起された炎症性サイトカインが高脂血症を誘発する可能性や、歯周病局所で産生される TNF- α がインスリン抵抗性を上昇させ糖尿病を増悪する可能性が示唆されており、歯周病が MetS の誘因になる可能性もあると考えられている。歯周病は MetS の病態を複雑に修飾し、両者は互いに影響を及ぼし合いながら互いの促進因子となる可能性が考えられる。

【結論】

MetS および低 HDL コレステロールが歯周病と関連があることが示された。さらに、MetS の構成因子を多く有する者は歯周病の有病率が有意に高いことが明らかとなった。本研究の結果より、歯周病管理は MetS の重要な治療戦略の 1 つとなることが示唆され、MetS 予防における医科・歯科連携の新たな知見となると考えられる。

【参考文献】

1. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J: Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal Index of treatment needs (CPTIN). *Int Dent J*, 1982;32:281-291
2. Albert, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Fruchart, J.C., James, W.P., Loria, C.M., and Smith, S.C., Jr: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009;120:1640-1645

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

4. 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究

研究分担者 二宮利治 所属 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授

研究協力者 向井直子 所属 九州大学大学院医学研究院 附属総合コホートセンター・講師

要旨 福岡県久山町において、2002年の循環器健診を受診した40歳以上の住民のうち慢性腎臓病（CKD）のない2,059人を5年間追跡した成績より、血清尿酸値とCKD発症との関連を検討した。CKD発症のオッズ比（多変量調整後）は、血清尿酸値の増加に伴い直線的に上昇し、第1分位群に比べ第3分位群で1.5、第4分位群で2.1と有意に高かった。この関連は、CKD発症を腎機能低下とアルブミン尿に分けて検討しても同様に認められた。また、2002年の久山町循環器健診を受診した40歳以上の住民のうち、心血管病（CVD）の既往歴のない3,005人を10年間追跡し、アディポカインの一種である血清アンジオポエチン様タンパク質2（Angpt12）濃度がCVD発症に及ぼす影響を検討した。CVD発症のハザード比は血清Angpt12濃度が高くなるにしたがって有意に上昇した。同様の関連は、虚血性心疾患と脳卒中について検討しても認められた。さらに、メタボリックシンドロームの構成因子（腹部肥満、血圧高値、空腹時血糖高値、HDLコレステロール低値、中性脂肪高値）および血清高感度C反応性蛋白（hsCRP）を調整因子に加えると、血清Angpt12濃度とCVD発症の関連は減弱したが、有意な正の関係は残った。さらに、2012年に久山町循環器健診を受診し、頭部MRI検査を実施した65歳以上の高齢者1,238人を対象に糖尿病（DM）とアルツハイマー病の形態学的特徴のひとつである海馬萎縮との関連を検証した。海馬萎縮の指標として海馬容積（HV）/全脳容積（TBV）比を用いた。その結果、DM群では非DM群に比べ、HV/TBV比の平均値（多変量調整後）は有意に小さく、その罹患期間が長くなるとともにHV/TBV比は有意に低下した。さらにDMの罹患時期別に比較すると、中年期DM群では、中年期と老年期の両時期に非DMであった群および老年期DM群に比べHV/TBV比の平均値は有意に低かった。以上より、尿酸値の上昇はCKD発症の有意な危険因子であった。また、血清Angpt12はCVDの新しい危険因子であり、その関連にはインスリン抵抗性を基盤とする代謝性疾患や炎症が一部介在していると考えられる。さらに、長期罹患のDMと海馬萎縮の間には密接な関連が認められ、海馬萎縮の予防において中年期からの血糖管理が重要である可能性が示された。

A. 目的

久山町研究の目的は、心血管病、慢性腎臓病（CKD）、認知症などの生活習慣病の危険因子を検討し、その予防に有用なエビデ

ンスを提供することである。

本年度は、福岡県久山町の地域住民を対象とした追跡調査の成績より、血清尿酸値とCKD発症との関連を検討するとともに、

アディポカインの一種である血清アンジオポエチン様タンパク質2 (Angpt12) 濃度が心血管病発症に及ぼす影響を検討した。さらに、高齢者を対象とした頭部 MRI 検査の成績を用いて、糖尿病とアルツハイマー病の形態学的特徴のひとつである海馬萎縮との関連を検証した。

B. 研究方法

1. 血清尿酸値と CKD 発症との関連

2002 年に久山町循環器健診を受診した 40 歳以上の住民のうち、CKD のない 2,059 人を 5 年間前向きに追跡した。対象者を血清尿酸値で 4 分位に分類した (Q1: ≤ 4.0 mg/dL, Q2: 4.1–4.9 mg/dL, Q3: 5.0–5.8 mg/dL, Q4: ≥ 5.9 mg/dL)。CKD は腎機能低下[推算糸球体濾過値 (eGFR) 60mL/分/1.73m²未満]またはアルブミン尿(尿中アルブミン/クレアチニン比 30mg/g 以上) と定義した。オッズ比 (OR) の算出にはロジスティック回帰モデルを用いた。

2. 血清 Angpt12 濃度と心血管病発症との関連

2002 年の久山町循環器健診を受診した 40 歳以上の住民のうち、心血管病の既往歴のない 3,005 人を 10 年間追跡した。対象者を血清 Angpt12 濃度の 4 分位で 4 群に分け、血清 Angpt12 濃度と心血管病発症との関係を検討した。心血管病は虚血性心疾患または脳卒中で定義した。ハザード比 (HR) は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

3. 糖尿病と海馬萎縮との関連

2012 年の久山町循環器健診を受診した 65 歳以上の高齢者 1,238 人に血糖検査を用

いて耐糖能レベルを評価し、質問紙にて糖尿病の罹病期間を調査するとともに、頭部 MRI 検査を実施した。さらに、同対象者のうち 24 年前の 1988 年の健診を受けた 849 人 (当時 41–64 歳) を、糖尿病の罹患時期に中年期と老年期ともに非糖尿病群、中年期糖尿病群、老年期糖尿病群の 3 群に分類した。MRI の画像解析ソフトウェアを用いて全脳容積 (TBV)、海馬容積 (HV) を計測し、海馬萎縮の指標として HV/TBV 比を算出した。解析には共分散分析を用いた。

(倫理面の配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報への漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

1. 血清尿酸値と CKD 発症との関連

観察期間中に 396 人、125 人、312 人がそれぞれ CKD、腎機能低下、アルブミン尿を発症した。CKD の累積発症率 (性・年齢調整後) は、血清尿酸値の増加に伴い直線的に有意に上昇した (Q1: 15.0%、Q2: 17.3%、Q3: 20.8%、Q4: 25.2%、傾向性 p 値 < 0.001)。CKD 発症の OR (多変量調整後) は、Q1 群に比べ Q3 群で 1.5、Q4 群で 2.1 と有意に高かった (図 1)。この関連は CKD 発症を腎機能低下とアルブミン尿に分けて検討しても同様に認められた

(図 2)。また血清尿酸値の高い群では 1 年あたりの eGFR 低下速度 (多変量調整後) がより速く低下した [eGFR 低下量 (単位 mL/分/1.73m²/年) Q1: -1.05, Q2: -1.21, Q3: -1.21、

Q4: -1.33、傾向性 p 値=0.002]。

2. 血清 Angpt12 濃度と心血管病発症との関連

追跡期間内に 219 例が心血管病（虚血性心疾患 102 例、脳卒中 132 例）を発症した。年齢、性、血清総コレステロール、脂質治療薬服用、心電図異常、飲酒、喫煙、運動習慣を調整した多変量解析では、心血管病発症の HR は血清 Angpt12 濃度が高くなるにしたがって有意に上昇した [Q1:1.0（基準）、Q2:1.3、Q3:1.5、Q4:1.9、傾向性 p 値=0.003]

（図 3）。この関連は、虚血性心疾患と脳卒中に分けても同様であった。さらに、メタボリックシンドロームの構成因子（腹部肥満、血圧高値、空腹時血糖高値、HDL コレステロール低値、中性脂肪高値）および血清高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）を調整因子に加えたところ、血清 Angpt12 濃度と心血管病発症の関連は減弱したが、有意な正の関係を認めた（傾向性 p 値=0.02）。

3. 糖尿病と海馬萎縮との関連

糖尿病群では非糖尿病群に比べ、HV/TBV 比の平均値（多変量調整後）は有意に小さく（糖尿病群: 0.660%、非糖尿病群: 0.676%、p 値<0.01）、その罹病期間が長くなるとともに HV/TBV 比は有意に低下した（傾向性 p 値<0.001）（図 4）。さらに糖尿病の罹患時期別に HV/TBV 比を比較すると、中年期糖尿病群では、中年期と老年期ともに非糖尿病であった群および老年期糖尿病群に比べ HV/TBV 比の平均値は有意に低かった（いずれも p 値<0.05）（図 4）。

D. 考察

1. 血清尿酸値と CKD 発症との関連

久山町地域住民の追跡調査の成績では、血清尿酸値の上昇は腎機能低下のみならずアルブミン尿の有意な危険因子であった。

高尿酸血症は腎集合管への尿酸結晶の沈着により腎機能低下を引き起こすことが知られている。また、血清尿酸値の上昇はレニン・アンジオテンシン系を活性化させ、腎細動脈症や尿細管間質の線維化を惹起することが報告されている。一方、尿酸は糸球体性高血圧、炎症反応、酸化ストレスや血管新生の抑制を介して、血管内皮障害を生じ、アルブミン尿発症のリスクを上昇させると考えられる。

2. 血清 Angpt12 濃度と心血管病発症との関連

Angpt12 は内臓脂肪組織に強く発現するアディポカインの一種であり、血清 Angpt12 濃度の上昇は血管の炎症および単球の走化性を亢進させ、脂肪組織の炎症を引き起こすことが報告されている。

久山町の追跡調査では、血清 Angpt12 濃度の上昇は虚血性心疾患および脳卒中発症と密接に関連しており、Angpt12 は心血管病の新しい危険因子であることが示唆される。Angpt12 と心血管病発症の間には、インスリン抵抗性を基盤とする代謝性疾患や炎症が一部介在していると考えられる。

3. 糖尿病と海馬萎縮との関連

高齢者を対象とした頭部 MRI 検査の成績より、糖尿病は海馬萎縮の危険因子であった。糖尿病の罹病期間が長いほど海馬容積が減少し、とくに中年期に糖尿病と診断された群では海馬萎縮が進行していた。つまり、

長期にわたる高血糖の暴露により海馬萎縮のリスクが高まると考えられ、中年期から厳格な血糖管理を行うことによって老年期における海馬萎縮の進行が抑制される可能性がある。

E. 結論

日本人地域住民において、尿酸値の上昇はCKD発症の有意な危険因子であった。さらに、血清Angpt12濃度の上昇とともに、心血管病の発症リスクは有意に増加し、Angpt12は心血管病の新たなバイオマーカーであると考えられる。また、長期罹患の糖尿病と海馬萎縮の間には密接な関連が認められ、海馬萎縮の予防において中年期からの血糖管理が重要である可能性が示された。

F. 健康危機情報

- ①尿酸高値はCKD発症と有意に関連していた。
- ②血清 Angpt12 濃度の上昇は心血管病発症のリスク増加に関与していた。
- ③長期罹患の糖尿病は海馬萎縮と密接に関連していた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takae K, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community - the Hisayama Study -. *Circ J* 80: 1857-1862, 2016
2. Hata J, Mukai N, Nagata M, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Shibata M, Hirakawa Y, Endo M, Ago T, Kitazono T,

Oike Y, Kiyohara Y, Ninomiya T: Serum angiopoietin-like protein 2 is a novel risk factor for cardiovascular disease in the community: the Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36: 1686-1691, 2016

3. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Gotoh S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T: Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 39: 1543-1549, 2016
4. Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Fukuhara M, Kumagai S, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y: The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Eur J Epidemiol* 31: 267-274, 2016
5. Ikeda F, Shikata K, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Yoshida D, Yonemoto K, Esaki M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Combination of Helicobacter pylori antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-Year prospective data from the Hisayama Study. *J Epidemiol* 26: 629-636, 2016

2. 学会発表

1. 吉田大悟、岸本裕歩、稲永みき、持松可奈子、山下友紀子、上安由里恵、角森輝

- 美、物袋由美子、清原 裕、二宮利治。将来の疾病を予測する「健康未来予報」を用いた糖尿病対策：福岡県久山町の取り組み。第4回日本公衆衛生看護学会学術集会、東京、2016. 1
2. 平林直樹、秦 淳、小原知之、向井直子、永田雅治、柴田舞欧、後藤聖司、古田芳彦、山下典生、吉原一文、北園孝成、須藤信行、清原 裕、二宮利治。長期にわたる糖尿病は高齢者の海馬萎縮と関連する：久山町研究。第26回日本疫学会学術総会、米子市、2016. 1
 3. 永田雅治、秦 淳、平川洋一郎、向井直子、河野浩之、北園孝成、清原 裕、二宮利治。地域住民における血清エイコサペンタエン酸/アラキドン酸(EPA/AA)比と癌死亡の関係：久山町研究。第26回日本疫学会学術総会、米子市、2016. 1
 4. 二宮利治。循環器疾患におけるバイオマーカーの活用。第80回日本循環器学会学術集会、仙台市、2016. 3
 5. Ninomiya T. Epidemiological burden of metabolic disorders in a Japanese community: the Hisayama Study. XVIII International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease (ICRNM2016), Ginowan, Okinawa, 2016. 4
 6. 吉田大悟、津野崎希、小原知之、岸本裕歩、秦 淳、柴田舞欧、向井直子、北園孝成、清原 裕、二宮利治。地域高齢者における野菜・果実の摂取と認知機能の関係：久山町研究。第58回日本老年医学会学術集会、金沢市、2016. 6
 7. 柴田舞欧、細井昌子、平林直樹、安野広三、須藤信行、清原 裕、二宮利治。地域高齢者における認知症と孤独感の関連：久山町研究。第57回日本心身医学会総会ならびに学術講演会、仙台市、2016. 6
 8. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Goto S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T. Elevated 2-hour post-load glucose levels and longer duration of diabetes are risk factors for hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. <poster> the American Diabetes Association's 76th Scientific Sessions, New Orleans, Louisiana, U. S. , 2016. 6
 9. 坂田智子、秦 淳、向井直子、吉田大悟、北園孝成、清原 裕、二宮利治。一般住民における血清尿酸値と心血管病死亡との関連：久山町研究。第52回日本循環器病予防学会学術集会、さいたま市、2016. 6
 10. 高江啓太、永田雅治、小原知之、秦 淳、鶴屋和彦、北園孝成、清原 裕、二宮利治。一般住民におけるアルブミン尿と認知症発症の関係：久山町研究。第59回日本腎臓学会学術総会、横浜市、2016. 6
 11. 伊豆丸堅祐、永田雅治、中島 豊、中野敏明、鶴屋和彦、小田義直、北園孝成、清原 裕、二宮利治。一般住民の連続剖検例における腎機能低下と左室肥大の関係：久山町研究。第59回日本腎臓学会学術総会、横浜市、2016. 6
 12. Furuta Y, Hata J, Nagata M, Mukai N,

- Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Incidence, risk factors, and prognosis of transient ischemic attack in a general Japanese population: the Hisayama Study. <poster> Asia Pacific Stroke Conference 2016, Brisbane, Qld., Australia, 2016. 7
13. 呉 茜、吉田大悟、半田早希子、柴田舞欧、澤渡浩之、藤田香奈恵、西坂麻里、細井昌子、鳩野洋子、安藤眞一、清原 裕、二宮利治、樗木晶子. 地域一般住民における睡眠時無呼吸症候群患者の受療行動に関連する因子の検討. 日本睡眠学会第41回定期学術集会、東京、2016. 7
 14. 工藤国弘、秦 淳、松本幸一郎、春藤祐樹、福山 聡、井上博雅、清原 裕、二宮利治、中西洋一. 地域一般住民における気流制限と頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)の関係:久山町研究. 第77回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、久留米市、2016. 7
 15. 秦 淳、二宮利治. 心血管病の新しい危険因子としてのバイオマーカー:久山町研究. 第64回日本心臓病学会学術集会、東京、2016. 9
 16. 梅原 薫、向井直子、秦 淳、平川洋一郎、吉田大悟、岸本裕歩、清原 裕、二宮利治. 地域住民における血清ビタミンD値が総死亡および死因別死亡に与える影響:久山町研究. 第75回日本公衆衛生学会総会、大阪市、2016. 10
 17. 柴田舞欧、吉田大悟、秦 淳、清原 裕、二宮利治. 地域一般住民における血清EPA/AA比と抑うつ症状の関連:久山町研究. 第75回日本公衆衛生学会総会、大阪市、2016. 10
 18. 古田芳彦、秦 淳、向井直子、吾郷哲朗、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 一過性脳虚血発作(TIA)の発症率・危険因子・予後の時代的推移:久山町研究. 第23回日本未病システム学会学術総会、福岡市、2016. 11
 19. 本田貴紀、岸本裕歩、向井直子、秦 淳、吉田大悟、平川洋一郎、柴田舞欧、小原知之、熊谷秋三、清原 裕、二宮利治. 地域住民における座位時間と糖尿病の関連:久山町研究. 第23回日本未病システム学会学術総会、福岡市、2016. 11
 20. 由比智裕、秦 淳、向井直子、小原知之、平林直樹、古田芳彦、吾郷哲朗、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 地域高齢住民における微小脳出血の有病率とその危険因子:久山町研究. <ポスター> 第23回日本未病システム学会学術総会、福岡市、2016. 11
 21. 柴田舞欧、細井昌子、安野広三、河田 浩、岩城理恵、澤本良子、久保千春、須藤信行、清原 裕、二宮利治. 幼少期の被養育体験は成人後の睡眠障害に関連する:久山町研究. <ポスター> 第23回日本未病システム学会学術総会、福岡市、2016. 11
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし

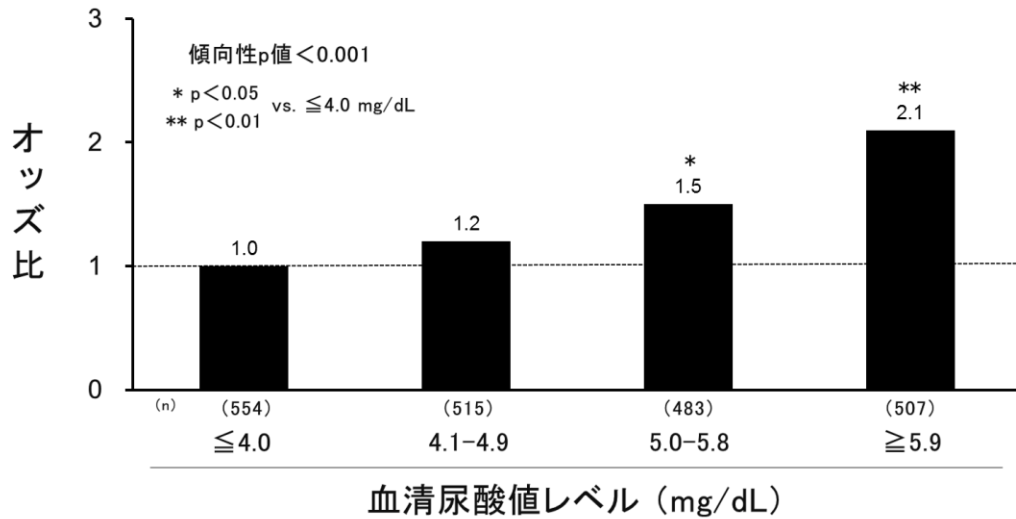


図1. 血清尿酸値レベル別にみた慢性腎臓病発症のオッズ比
久山町住民 2,059人, 40歳以上, 2002-2007年, 多変量調整

調整因子: 年齢, 性, 収縮期血圧, 降圧薬服用, 糖尿病, 総コレステロール, HDLコレステロール, BMI, ヘモグロビン, 高感度CRP, 2002年のeGFR, UACR, 喫煙, 飲酒, 運動習慣, 尿酸降下薬服用

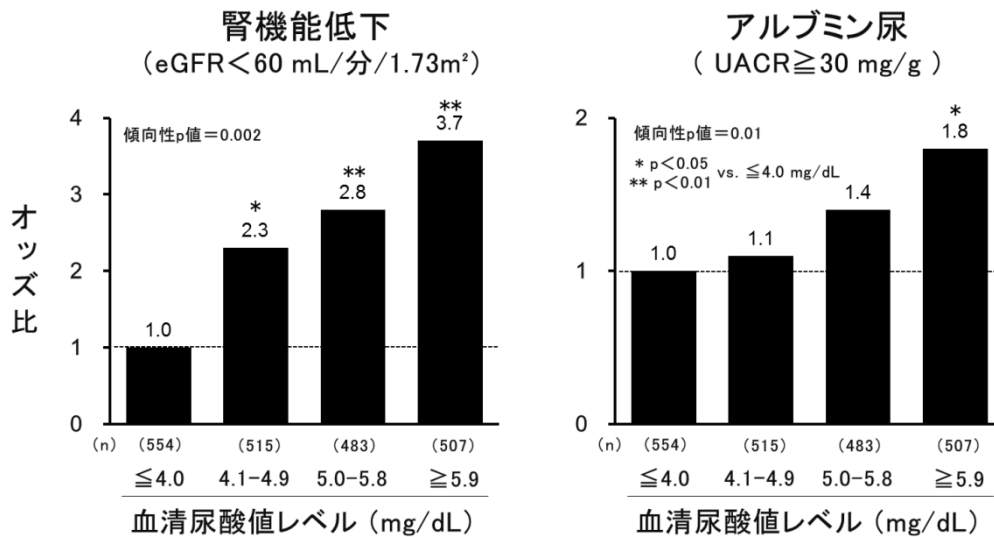
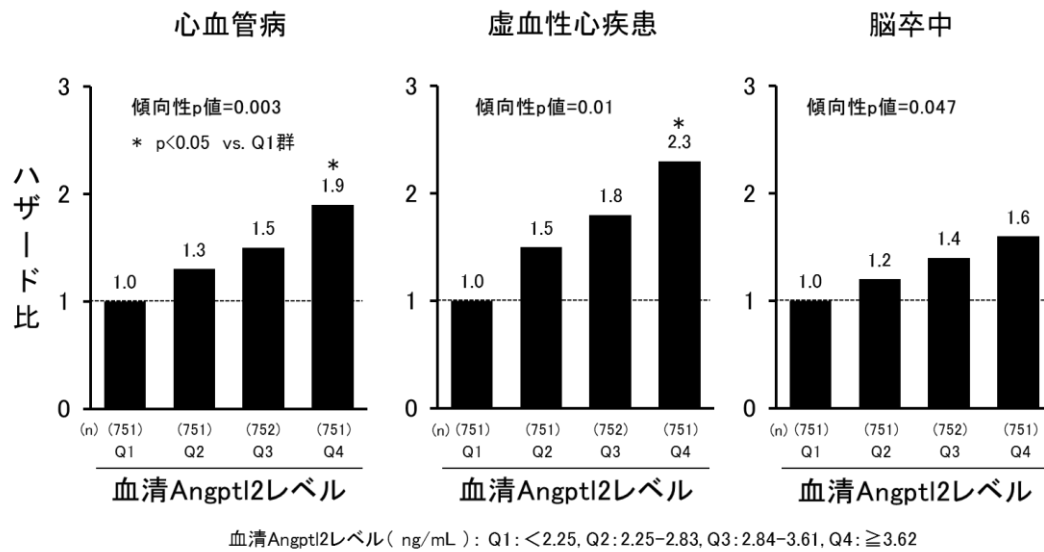


図2. 血清尿酸値レベル別にみた腎機能低下およびアルブミン尿のオッズ比
久山町住民 2,059人, 40歳以上, 2002-2007年, 多変量調整

調整因子: 年齢, 性, 収縮期血圧, 降圧薬服用, 糖尿病, 総コレステロール, HDLコレステロール, BMI, ヘモグロビン, 高感度CRP, 2002年のeGFR, UACR, 喫煙, 飲酒, 運動習慣, 尿酸降下薬服用



血清Angptl2レベル (ng/mL): Q1: <2.25, Q2: 2.25-2.83, Q3: 2.84-3.61, Q4: ≥3.62

図3. 血清Angptl2レベル別にみた心血管病発症のハザード比

久山町住民 3,005人, 40歳以上, 2002-2012年, 多変量調整

調整因子: 性, 年齢, 総コレステロール, 脂質治療薬服用, 心電図異常, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

Gotoh S, et al: Atherosclerosis 242: 199-204, 2015

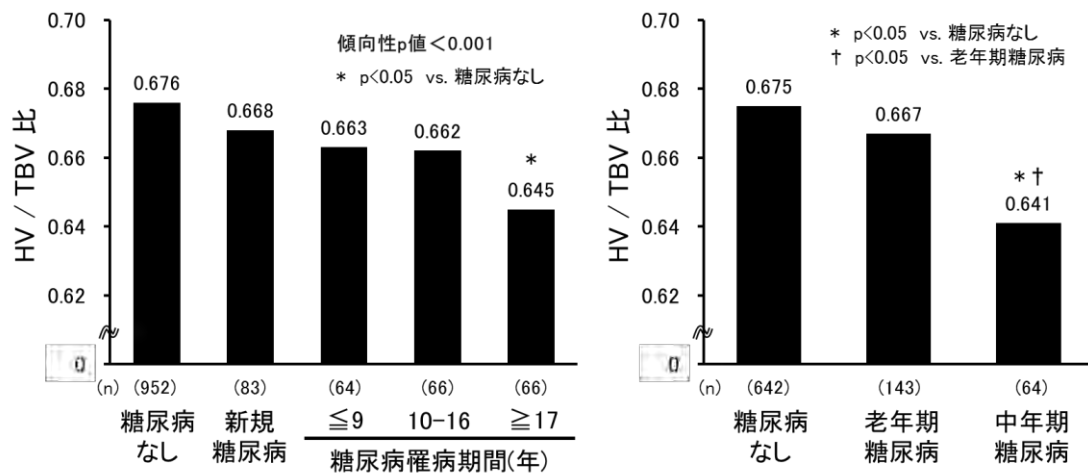


図4. 糖尿病の罹病期間および罹患時期と海馬萎縮の関係

久山町MRI撮影者 1,238人, 65歳以上, 2012年, 多変量調整

HV/TBV比=海馬容積/全脳容積

調整因子: 年齢, 性, 学歴, 高血圧, 総コレステロール, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣, 無症候性脳血管障害

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

5. 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
研究協力者 立川佳美 所属 放射線影響研究所臨床研究部

研究要旨

大規模コホートの統合データを用いた先行研究で循環器疾患、脳卒中、冠動脈疾患の死亡率に地域差や時代効果（コホートの開始年等）がある事が報告されている。循環器疾患の地域差や時代効果には危険因子のレベル差や危険因子の管理状況が関与していると考えられるが、危険因子レベルに対する年齢、性、地域、出生年等の影響を縦断的研究により調べた報告は数少ない。放射線影響研究所の成人健康調査では1958年から広島と長崎において、標準化された方法に基づく2年毎の包括的な健診により、疾病の発症や測定値等の情報を収集してきた。

危険因子の格差に関する記述的検討を目的として、性、地域、出生年別にBody Mass Index (BMI)、収縮期血圧 (SBP)、総コレステロールの年齢に伴う平均値の変動を明らかにすることを目的とした。BMI、総コレステロールは女性、若い出生コホートで高かった。SBPは壮年期には男性、その後女性の方が高くなり、若い出生コホートで低かった。地域差ではSBPは長崎、総コレステロールは広島が高く、BMIには一定の傾向が見られなかった。広島で1990年より実施された薬剤調査に基づき、高血圧、脂質異常症に対する年齢別治療者の割合を調べた。いずれの疾患でも1990年に比べ2000年で治療者の割合が増加しており、特に女性の脂質異常症治療者割合の著しい増加が認められた。SBPならびに総コレステロールの年齢別平均値は治療群では出生コホートが若いと著しく低下したが、非治療群でも若い出生コホートで低下が認められた。地域差や時代効果は生活習慣や治療の影響を反映していると考えられる。危険因子と循環器疾患の関係を研究する上で、危険因子のレベルならびに、その変動について考慮する必要がある。

A. 研究目的

循環器疾患分野では生活習慣の改善を通じた危険因子管理により循環器疾患を予防することが目標とされている。大規模コホー

トの統合データを用いた先行研究で脳卒中死亡率が東日本で高く、西日本で低い等の地域格差がある事、コホートが新しい場合に死亡率が低い等の時代効果（コホートの開始年等）がある事が報告されている。ま

た、危険因子と循環器疾患の関係において、冠動脈疾患リスクは血圧および総コレステロールが各々高くなるほど複合的に増大し、脳卒中リスクは血圧のみの効果が明瞭であることが報告されている。循環器疾患の地域差や時代効果には危険因子のレベル差や危険因子の管理状況が関与していると考えられるが、危険因子レベルに対する年齢、性、地域、出生年等の影響を縦断的研究により調べた報告は数少ない。

放射線影響研究所の成人健康調査では1958年から広島と長崎において、標準化された方法に基づく2年毎の包括的な健診により、疾病の発症や測定値等の情報を収集してきた。収集されたデータに基づき Body Mass Index (BMI)、収縮期血圧 (SBP)、総コレステロールに関して記述的検討を行う。

B. 研究対象と方法

調査対象は1958年から2年毎の健診を受けている放射線影響研究所の成人健康調査集団（被爆者とその対照からなる2万人の集団）から、1977年に追跡を中止した5,000人を除いた15,000人の内、健診を受診した10,718人である。延べ117,789件のデータに基づいて検討した。

健診項目には身体計測（身長、体重）、血圧、総コレステロールが含まれている。血圧は座位で安静にした後、標準水銀血圧計で左腕の血圧を測定した。臨床検査の精度管理を実施し、脂質検査はCDC（米国疾病予防センター Centers for Disease Control）による認証を受けている。

危険因子の記述的検討

①年齢に伴う危険因子の変動

性、地域、出生年別に Body Mass Index (BMI)、収縮期血圧 (SBP)、総コレステロールの年齢毎の平均値を求める。

②異なる暦年の高血圧と脂質異常症の年齢別治療率の違い

既往歴問診の際に、疾患毎の治療の有無に関する情報が得られており、1986年以降はその情報がデータベースに入力されている。広島では1990年から健診時に薬剤の持参を依頼して治療内容の確認を行う薬剤調査を追加して実施してきた。薬剤調査に基づき1990年、2000年に開始されたサイクルでの、高血圧と脂質異常症に対する性・年齢別治療者の割合を求める。

③年齢に伴う危険因子の変動における治療と出生コホートの影響

観察期間中に治療歴がある人と治療歴のない人に分け、性・出生コホート別のSBPならびに総コレステロールの年齢に伴う変動を明らかにする。

（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「人を対象とする医学系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

性、地域、出生年別に BMI、SBP、総コレステロールの年齢毎の平均値の変動を各々図1.に示す。

BMIは年齢増加で上昇後、平定あるいは低下を示し、女性の値が高く、地域差は比較的小さく一定の傾向を認めなかった。若い出生コホート群でBMIレベルが高く、BMI

のピーク値を示す年齢が若い傾向が見られた。

SBP は年齢の増加で上昇後、平定あるいは低下を示し、壮年期には男性の値が高く、高齢者では女性の値が高かった。地域差に関しては長崎の方が高値で、近年の血圧低下の傾きが大きかった。若い出生コホート群で SBP レベルが低く、出生コホート差は高齢者で著しかった。

総コレステロールは年齢の増加で上昇後、平定あるいは低下を示し、女性の閉経年齢前後での上昇が著しかった。女性ならびに広島で値が高く、若い出生コホート群で値が高く、ピーク値を示す年齢が若かった。

広島で実施された薬剤調査に基づき 1990 年、2000 年開始のサイクルで広島男性の高血圧、広島女性の脂質異常症について年齢別に治療者の割合を示す。(図 2) 高血圧治療の割合は近年増加し、特に 75 歳未満で著しい増加を認めた。脂質異常症治療における暦年差は大きく、2000 年では 1990 年に比べいずれの年齢でも治療者率が増加し、80 歳未満の約 20% が治療を受けていた。1958-2013 年の観察期間中に治療歴がある人と治療歴がない人に分け、1915-1925 年出生集団と 1925-1935 年出生集団の SBP の年齢に伴う変動を示す。(図 3) 広島男性の SBP は治療群でコホート差が大きく、若い出生コホートでの高齢者の血圧低下が著明であった。

広島女性の総コレステロールは(図 4)、治療群と非治療群の両方で、若い出生コホートの高齢者で低下が認められた。

D. 考察

危険因子レベルに対する年齢、性、地域、出生年等の影響を縦断的研究により調べた

報告は数少ない。放射線影響研究所の成人健康調査は複数の出生年コホートの地域の異なる男女における約 55 年に亘る変動を明らかにできる点で類がない。血圧、BMI の変動に関するイギリス、ノルウェーの縦断的研究では性差ならびに出生コホート差に関して類似した結果が報告されている。危険因子における地域差や時代効果は生活習慣や治療の影響を反映していると考えられる。

成人健康調査は標準化された方法を用いて広島・長崎で実施されている。BMI の地域差は一定傾向が認められなかったが、SBP は長崎で高く、総コレステロールは広島で高かった。危険因子の差が循環器疾患の差に影響しているかについて、検討が必要である。

危険因子の年齢に伴う変動パターンは壮年期と老年期で異なり、危険因子と循環器疾患の関係に危険因子の変動パターンの違いが影響しているかもしれない。

E. 結論

危険因子 (BMI、血圧、コレステロール値) の年齢に伴う値の変動は性、地域、出生年の影響を受けていた。近年、高血圧ならびに脂質異常症の治療率の増加が認められたが、特に女性での脂質異常症治療率の増加は著しかった。SBP ならびに総コレステロールは治療群で近年著しく低下したが、非治療群でも低下が認められた。

危険因子における地域差や時代効果は生活習慣や治療の影響を反映していると考えられる。危険因子と循環器疾患の関係を研究する上で、危険因子のレベルならびに、その変動について考慮する必要がある。

参考文献

1. Holmen J, Holmen TL, Tverdal A, Holmen OL, Sund ER, Midthjell K. Blood pressure changes during 22-year of follow-up in large general population - the HUNT Study, Norway. *BMC cardiovascular disorders*. May 12 2016;16:94.
2. Hopstock LA, Bonna KH, Eggen AE, et al. Longitudinal and Secular Trends in Blood Pressure Among Women and Men in Birth Cohorts Born Between 1905 and 1977: The Tromso Study 1979 to 2008. *Hypertension*. Sep 2015;66(3):496-501.
3. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, et al. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. *PLoS medicine*. Jun 2011;8(6):e1000440.

Sasaki H. Radiation effects on cognitive function among atomic bomb survivors exposed at or after adolescence. *Am J Med* 2016; 129:586-591.

2. Izumi S, Sakata R, Yamada M, Cologne J. Interaction between a single exposure and age in cohort-based hazard rate models impacted the statistical distribution of age at onset. *J Clin Epidemiol*. 2016;71:43-50.

H: 知的所有権の取得状況

なし

F: 健康危機情報

なし

G: 研究発表

学会発表

1. Relationship between body composition and development of diabetes in non-obese Japanese subjects. Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Takahashi I, Mitsui F, Ohishi W, Yoneda M 98th Annual Meeting of the Endocrine Society 2016/04/01 - 2016/04/04 Boston, Massachusetts, USA
2. サルコペニアと糖尿病有病率の関連 立川 佳美、山田美智子、大石和佳、米田真康 第 59 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2016/05/19-2016/05/21 京都

論文発表

1. Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y,

図1 BMI、収縮期血圧、総コレステロールの性、地域、出生年コホート別経年変

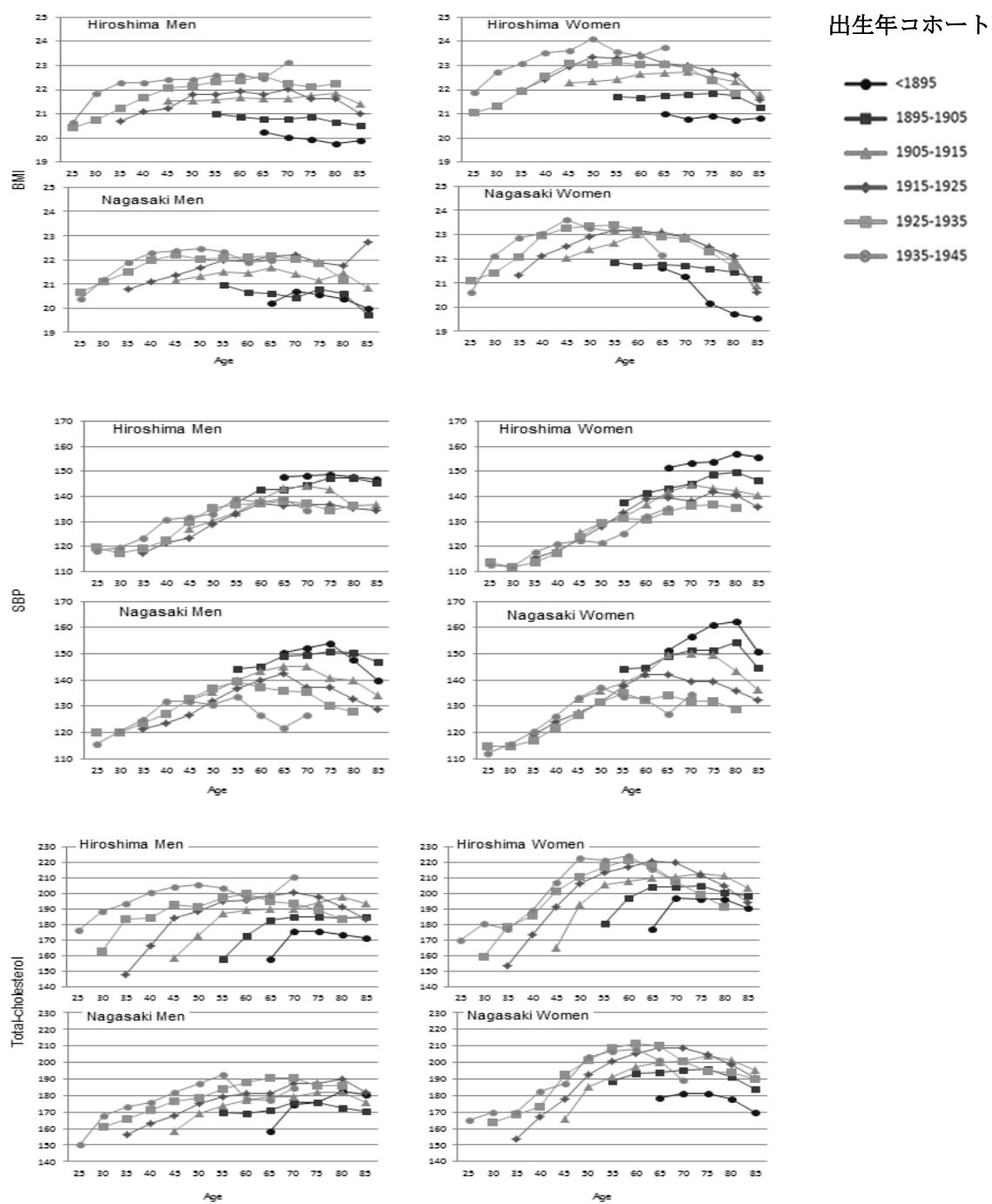


図2 高血圧ならび脂質異常症に対する年齢別治療者の割合

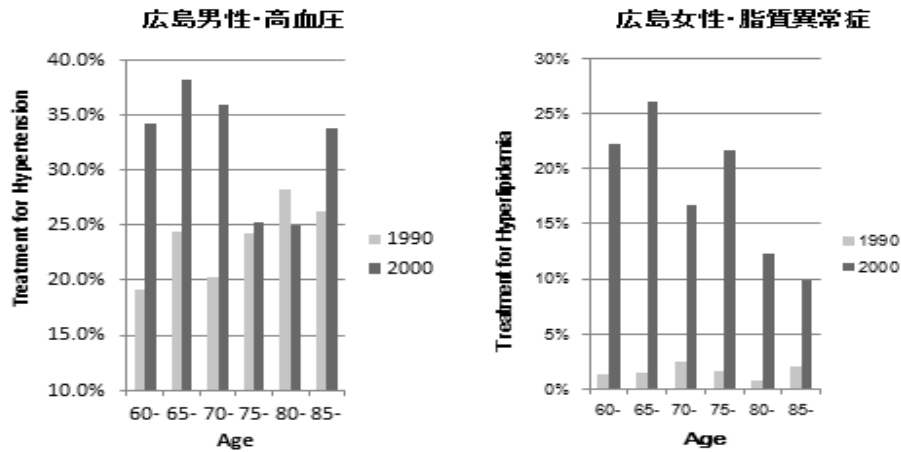


図3 広島男性の収縮期血圧の経年変化 (出生年コホート、治療状況別)

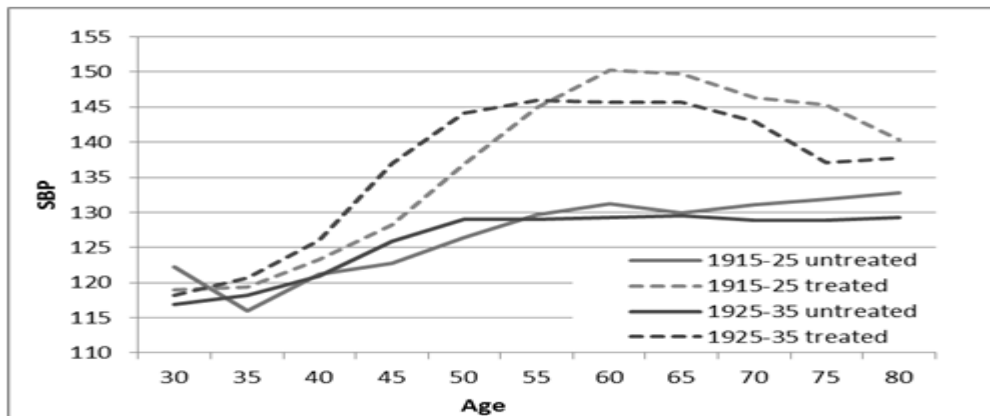
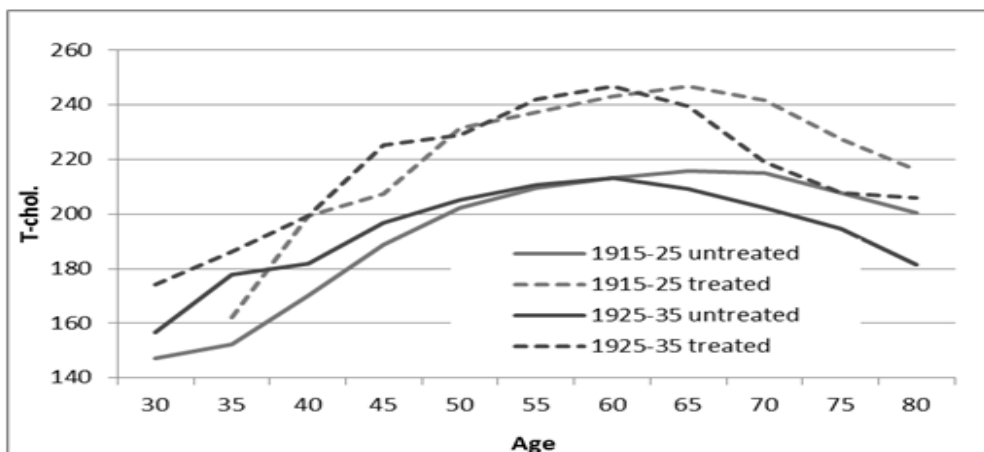


図4 広島女性の総コレステロールの経年変化 (出生年コホート、治療状況別)



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：

「循環器疾患における集団間の健康較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）」平成 28 年度分担研究報告書

6. 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・教授

研究協力者 大西 浩文 所属 札幌医科大学医学部・准教授

研究協力者 赤坂 憲 所属 大阪大学医学部・助教

要旨：端野・壮瞥町研究は北海道における 2 地域における各種生活習慣病の病態解明を目的とした疫学研究である。本年度は一般住民健診成績から肺損傷マーカーである SP-A、SP-D および KL-6 と耐糖能異常との関連を検討した。一般住民 750 人の解析から、SP-A は、Brinkman 指数、BNP と、SP-D は BNP、BMI および HbA1c と関連があった。KL-6 は年齢および BMI との関連が示された。3 年間の追跡で対象中 3.1% の糖尿病発症があり、多重ロジスティック回帰分析で KL-6 は、糖尿病発症の有意な因子であり、インスリン抵抗性進展にも関連していた。SP-D、SP-A とのその関連は認められなかった。糖尿病発症予測の KL-6 の最適カットオフポイントは 376.0U/ml であると推定された。

A. 目的

端野・壮瞥町研究は、北海道の 2 地域において 1977 年より継続されている循環器疾患の病態解明を目的とした地域疫学研究である。対象は一般住民で毎年の健康診査と疾患発症登録により研究を継続している。

平成 28 年度は 2016 年 8 月、12 月に計 2 週間の健診を実施し約 700 名の健康診査を行った。また追跡対象の約 2000 名について、予後調査を実施し死亡（死因）、疾病発症状況、ADL 状況などを登録した。以上の成績を研究班データベースに統合することにより分担研究の一部に寄与する。

今回は今年度、端野・壮瞥町研究で行った糖尿病の進展要因の解析と、肺損傷マーカーである SP-A、SP-D および KL-6 インスリン抵抗性や糖尿病の新規発症と関連を

検討した。糖尿病患者数は全世界で増加し、糖尿病の予防は WHO の最重要課題の一つである。

多数の臨床研究は糖尿病発症に関連する要因を明らかにしてきた。肥満、糖尿病の家族歴、断食のプラズマ・ブドウ糖（PG）濃度とインスリン抵抗などに加え長時間座位維持などのライフスタイルなども糖尿病発症に関連することが明らかになっている。最近の検討では糖尿病の成因として、炎症に注目が集まっている。腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）とインターロイキン-6（IL-6）のような炎症誘発性サイトカインは糖尿病で上昇し、抗炎症性サイトカインの adiponectin は減少している。これらの事象は動物モデルや 2 型糖尿病患者での調査結果で、確認されている。内臓脂肪組織は、

2 型糖尿病の炎症性サイトカインの主要な供給源であることが示唆されている。しかしながら、理論的には、他の組織における炎症もまた、インスリン抵抗性の発症に寄与し得る。実際に、糖尿病の発生率と関節リウマチ患者および乾癬患者で高いことが報告されている。肺は常時、7,000L以上の炎症反応を引き起こす可能性のある粒子を含む空気に曝露されている。能動的喫煙は、糖尿病発症リスクを1.6倍に増加させ、そのメカニズムには喫煙誘発性の炎症する可能性と、喫煙による交感神経の活性化による耐糖能低下の可能性が考えられている。インスリン抵抗性と間質性肺傷害のバイオマーカーとの関連が最近報告された。Fernandez-Realらはサーファクタント蛋白質-A (SP-A)の血清レベルが男性におけるインスリン感受性の指標と逆相関していること示し、Takahashiらは Krebs von den Lungen-6 (シアル化糖鎖抗原 KL-6 : KL-6)の血清レベルが2型糖尿病患者で有意に高かったと報告した。しかしながら、SP-A、KL-6およびSP-Dの血清レベルが肺疾患と関連することは良く知られているが、これらの3つのバイオマーカーと糖尿病発症リスクとの関係は明らかにされていない。

本研究の目的は、一般住民において間質性肺傷害のバイオマーカー、SP-A、SP-DおよびKL-6がインスリン抵抗性や糖尿病の新規発症と関連するか否かを検討することである。

B. 研究方法

1.対象: 本研究では、前向きコホート研究である端野-壮瞥町研究のデータから解析した。まず、2011年~2012年に収集した

データを用いて、明らかに健康な750人の被験者におけるSP-A、SP-D、およびKL-6データの分布を明らかにするために断面分析を行い(研究1)、また、3つのバイオマーカーを測定した。第2に、2011年および2014年に収集されたデータを用いて縦断的分析を実施し、3年間の追跡期間中の新規糖尿病発症者を登録した(研究2)。

2.測定: 健診参加者は、一晩絶食後の早朝に健康診断を受けた。収縮期血圧(SBP)および拡張期血圧(DBP)は、5分間の座位安静後に医師が2回測定し、その値を平均した。早朝空腹時採血により、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-コレステロール)、総コレステロール(TCHO)、トリグリセリド(TG)、血清クレアチニン(Cr)、高感度C-反応性タンパク質(hs-CRP)および脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、PGおよび他の血清の生化学的パラメータを測定した。低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-コレステロール)の計算にはFriedewald式を用いた。推定糸球体濾過率(eGFR)は、Cr、年齢、性別のデータから日本人換算式を用いて計算した。ラテックス凝固法を用いてHbA1cを決定しNGSPスケールで表した。PGレベルは、ヘキサキナーゼ法により測定した。インスリン抵抗性の指標であるインスリン抵抗性(HOMA-IR)はホメオスタシスモデルにより $PG \times \text{空腹時インスリン値}/405$ により求めた。

化学発光酵素免疫測定法(HISCL SP-Aキット、Sysmex、Kobe、Japan、Picolumi KL-6、エーザイ、東京)によりSP-AおよびKL-6の血清レベルを測定し、SP-Dレベルを酵素免疫測定法(SP-D Yamasa-EIA

II、Kyowa-Medex、Tokyo、Japan) を用いて測定した。

3. 統計分析: Shapiro-Wilk W 検定を用いてデータ分布の正常性を試験した。スチューデントの t 検定を、正規分布を示したデータの群平均間の差異を試験するために使用した。TG、BNP、hs-CRP、SP-A、SP-D、KL-6 および HOMA-IR データは正規分布していなかったため、これらの平均値間の群間差を Mann-Whitney U 検定で試験した。正規分布していない変数データは、対数変換し回帰分析を行った。回帰分析は、単純および多重線形回帰分析を用いて調べた。多重線形回帰分析では、赤池の情報量基準 (AIC) に基づく段階的方法を用いて従属変数を選択した。新規発症糖尿病に密接に関連するパラメータを調べるために、多重ロジスティック回帰分析を用いた。新規糖尿病の予測のためのカットオフ値を計算するために、ROC 曲線分析を行った。統計解析は、JMP Pro (バージョン 12.2.0 SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。喫煙者率の群間差をカイ二乗検定法で調べた。p が 0.05 未満で統計的水準を有意とした。

C. 研究結果

研究 1 : 断面分析

被験者の人口統計的および臨床的特徴被験者の人口統計学的パラメータおよび代謝プロフィールを表 1 に要約する。男性と比較して、女性の BMI が小さく、拡張期 BP が低く、Brinkman 指数が小さく、喫煙者率が低く、TG のレベルが低く、PG、HbA1c、SP-D、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、eGFR は高値であった。これらの結果は、端野-壮瞥町研究の以

前の報告と一致している。

SP-A、SP-D および KL-6 の血清レベルと潜在的に関連する因子を単純回帰分析により検討した。SP-A、SP-D、KL-6 のデータは正規分布していなかったため、これらのパラメータは対数変数に変換している。SP-A、SP-D、KL-6 の血清レベルは、年齢、Brinkman 指数、Log(TG) および Log (BNP) と相関し、eGFR と逆相関した。さらに、SP-A レベルは収縮期 BP、LDL-コレステロール、HbA1c および hs-CRP と相関し、SP-D レベルは BMI と相関し、KL-6 レベルは BMI、SBP、DBP、HDL、LDL、PG、HbA1c、尿酸、HOMA-IR、hs-CRP と相関した。SP-A、SP-D および KL-6 を目的変数とした重回帰分析では Log SP-A については、Brinkman 指数および Log BNP をと、Log SP-D については、対数 BNP、BMI および HbA1c と関連があった。Log SP-D は、BNP-HbA1c 相互作用項 (Log BNP) により BMI と負の相関があり、BMI は HbA1c ($r=0.2$, $p<0.001$) との関連より Log SP- HbA1c は有意な相互作用を示すと考えられた。KL-6 の有意な説明変数は年齢および BMI であった。

研究 2 : 縦断的分析

追跡対象 415 名の臨床的特性を表 2 に示す。追跡対象者での喫煙者の割合は研究 1 の対象に比較して少数であった (研究 1 : 28.4% 対 研究 2 : 15.0%)。新規発症糖尿病は 2011 年に登録された 415 人の被験者のうち 13 人 (3.1%) であった。表 3 に示すように、糖尿病発症者と非糖尿病間では、HbA1c、HOMA-IR、KL-6、HDL、BMI、SBP、PG、HbA1c に相違がみられたが SP-D および SP-A レベルには差違を認め

なかった。新規発症糖尿病の多重ロジスティック回帰分析を行った。空腹時 PG、HbA1c および HOMA-IR は互いに密接に相関しているため、それぞれ別にモデルを作成し解析した。

空腹時 PG (モデル 1)、HbA1c (モデル 2) および Log HOMA-IR (モデル 3) は、新規発症糖尿病と有意に説明した。Log KL-6 は、モデル 1 およびモデル 2 において、新規発症糖尿病の独立した説明変数として選択されなかったが、Log KL-6 および SBP は、Log HOMA-IR 組み込まれたモデルにおいて糖尿病発症と有意に関連していた (モデル 3) (表 4)。2014 年の HOMA-IR についての重回帰分析を行うと SP-A、SP-D、KL-6 および HOMA-IR の関係の断面分析の結果と一致しており、2011 年の BMI と Log KL-6 は、2014 年の Log HOMA-IR の独立変数となった。受容体作動特性 (ROC) 曲線分析により本コホートでは、KL-6 が新規発症糖尿病の有意な独立変数であることが判明した、糖尿病発症についての KL-6 の曲線下面積 (AUC) は 0.63 (95%CI : 0.53-0.73) であった。KL-6 の最適カットオフポイントは 376.0U/ml であり、この時、感度は 44%、特異度は 84% であった (図 1)。

D. 考察

本研究では、地域一般住民集団における SP-A、SP-D および KL-6 の意義を検討した。BNP は、SP-A および SP-D の血清レベルについての独立した説明変数であったが、KL-6 のレベルについては説明変数ではなかった。興味深いことに、KL-6 レベルは、BMI および前糖尿病の他の指標 (HOMA-IR、空腹時 PG、トリグリセリ

ド) と相関し、年齢および BMI は、血清 KL-6 レベルの変動を独立した説明した因子となった。

本研究では、従来の報告通りに、空腹時血糖値、HbA1c および HOMA-IR は、糖尿病発症の主要な予測因子である。さらに、血清 KL-6 レベルが、3 年後の新規発症糖尿病および 3 年後の HOMA-IR の重要な説明変数として抽出された。以上の知見は、血清中の SP-A、SP-D および KL-6 レベルの変動には臨床的意義に差違があり、KL-6 が、一般住民におけるインスリン抵抗性および新規発症糖尿病のリスクの予測因子であることを示唆している。

SP-A および SP-D は、気道クララ細胞および肺胞上皮細胞で産生される界面活性物質のリポタンパク質であり、KL-6 は、肺胞 II 型細胞および気管支上皮細胞において合成されるムチン様糖タンパク質である。これらの 3 つのバイオマーカーは程度の異なるパターン肺損傷パターンに応じて観察され、現在肺疾患の鑑別診断に利用されている。しかし、一般集団における SP-A、SP-D および KL-6 の血清レベルの変動およびその変動に影響を与える因子は、明らかでなかった。重回帰分析の結果は、肺損傷の 3 つのバイオマーカーのそれぞれに異なる変数が関連していることを示している。SP-A、SP-D および KL-6 の統計的モデルの小さい R² 値 (すなわち、0.06~0.16) は、肺傷害のバイオマーカーとしての分子の良好な特異性を反映するようである。しかしながら、本研究の結果は、SP-A、SP-D および KL-6 の血清レベルの病的レベル以下の濃度の解釈において、心不全の有無、BMI、年齢を考慮する必要があることを示

唆している。

3つのパラメータと新規発症糖尿病のリスクとの有意な関連性が、本コホートにおいて確認された。HOMA-IRが独立変数(モデル3、表4)として含まれているが、代謝パラメータとして空腹時PGまたはHbA1cを含むモデルでは含まれていない重回帰モデルにおいて、KL-6と新規発症糖尿病との関連が示されている。対照的に、PGに対する炎症の影響は、インスリン感受性の低下などの間接的メカニズムによるもので、糖尿病前の代謝状態の期間は、PGレベル高値が糖尿病発症に先行すると考えられる。したがって、新発症糖尿病の3つのモデルの予測モデルにおけるKL-6の様々な寄与についての説明は、糖尿病発症における上流の機構としてのKL-6より表現される炎症の関与であると考えられる。KL-6 > 376U/mlの特異性は84%であり、実用的価値を示唆している。

これまでの報告では、インスリン抵抗性と正常範囲のSP-Aの上昇またはSP-Dの低下との関連が示されており本研究と一致する。Fernandez-Realらは、耐糖能異常のある禁煙男性において血清SP-Aレベルが高く、血清SP-Aレベルとインスリン感受性との間に逆相関があることを報告した。対照的に、SP-D遺伝子多型は血清SP-Dレベルとは無関係にインスリン抵抗性に寄与するが、血清SP-Dレベルはインスリン感受性と正の相関がある。本コホートにおいても、SP-AとSP-Dの関連性をインスリン感受性の変化と確認しようと試みた。BMIはSP-Dの陰性説明変数であったが、HOMA-IRはSP-AまたはSP-Dと相関がなく、HOMA-IRまたは空腹時PGは独立

変数として選択されなかったSP-AおよびSP-D。さらに、これらのサーファクタントタンパク質のいずれも、糖尿病の発症に寄与する独立変数または3年間のフォローアップ中のHOMA-IRの増加として選択されなかった。矛盾する結果の理由は不明であるが、被験者の臨床的特徴の差異およびインスリン抵抗性評価方法の差異が関与している可能性がある。本研究では、被験者の年齢は高かったが、糖尿病患者は除外している。以前の研究では、インスリン感受性の評価にグルコースおよびインスリン注射を伴う静脈内グルコース耐性試験を用いているが、我々はHOMA-IRを使用しており、糖尿病発見の感度に差がある可能性がある。したがって、本知見は、SP-AまたはSP-Dのインスリン抵抗性との関連性の可能性を排除するものではない。調べた範囲では、肺疾患のない糖尿病患者における血清KL-6レベルの変化は、Takahashiらによる報告のみである。糖尿病のKL-6レベルが健常対照よりも有意に高かったこと(643.0±32.7, n = 176 対 206.5±6.1U/ml, n = 237)が示されている。興味深いことに、インスリンまたは経口血糖降下剤服用の糖尿病患者では、食事療法および運動療法の糖尿病患者より血清KL-6は高値であり、糖尿病患者におけるKL-6のレベルは、血糖コントロールのレベルと相関しなかった。この知見は糖尿病合併症の重篤度は糖尿病患者の血清KL-6レベルの上昇を決定するが、高血糖そのものではないことを示唆している。本研究は、非糖尿病被験者における血清KL-6レベルの上昇が糖尿病発症リスクおよび糖尿病前被験者におけるKL-6レベルがより低いこ

とを初めて示した $400.5 \pm 240.5 \text{ U/ml}$ が、Takahashi らによって報告された糖尿病患者のレベルより高かった。糖尿病発症リスクと血清 KL-6 レベルとの関連のメカニズムは不明である。しかし、KL-6 と糖尿病リスクとの関連については、いくつかの仮説が考えられる。第 1 に、肺で KL-6 と共に産生される炎症性サイトカインは、内臓脂肪由来の TNF- α および IL-6 と同様に、インスリン抵抗性を誘導し得る。事実、KL-6 レベルは 3 年後に HOMA-IR の増加を予測した。このようなサイトカインの直接的な証拠は不足しているが、この説明は、ステロイド療法をしていない特発性肺線維症の患者では、対照被験者よりも糖尿病の発生率が 2.7 倍高い症例対照研究の結果によって支持される。しかし、KL-6 と HOMA-IR の両方が新規発症糖尿病の説明変数として選択されたことは注目に値する。KL-6 上昇に伴うインスリン抵抗性は、糖尿病発症の唯一のメカニズムではない KL-6 レベルが上昇した。第 2 に、KL-6 の上昇は、糖尿病の新規な危険因子と関連している可能性がある。血液サンプルのメタボロミクス分析を用いた最近の研究では、いくつかの小ペプチドとアミノ酸プロファイルが新発症の糖尿病を予測することが明らかになった。KL-6 は、呼吸器系の細胞だけでなく腎尿細管細胞でも発現される。これらの細胞における KL-6 発現と糖尿病発症のリスクに関連する血液代謝との関係は、検討すべき興味深い問題である。本研究では限界がある。第一に、端野・壮瞥町研究では胸部 X 線は毎年の検査には含まれていないため、被験者に軽度の間質性肺疾患の可能性を排除することはできない。

SP-A、SP-D および KL-6 の平均値は、健常対照について以前に報告された値と類似していたが、少数の被験者では、3 つのバイオマーカーのうちの 1 つは高値を示した。第二に、縦断分析のフォローアップ期間は比較的短かった。したがって、KL-6 上昇に関連する糖尿病のリスクは過小評価されている可能性があり、追跡期間が短すぎて SP-A およびまたは SP-D レベルの関連性を新たな発症リスクと検出する可能性を排除することはできない可能性がある。第 3 に、被験者からの受動喫煙に関する情報は収集しなかった。大企業 12 社のフルタイムの従業員が参加したコホート研究では、受動喫煙が糖尿病のリスクを上昇させたことが示されたため、受動喫煙が SP-A、SP-D、KL-6 レベルおよび新規発症糖尿病を検査することはできなかった。最後に、KL-6 に対する介入の欠如のために、血清 KL-6 レベルと糖尿病のリスクとの真の因果は不明である。

E. 結論

血清 KL-6 レベルの適度な上昇は、日本人一般集団のコホートにおけるインスリン抵抗性進展および糖尿病新規発症のリスクと関連していた。このような糖尿病のリスクとの関連は、3 年間のフォローアップ期間中に SP-A または SP-D では観察されなかった。

参考文献

1. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Furukawa T, Mori M, Miura T. Impact of longitudinal status change in metabolic syndrome defined by two different criteria on new onset of type 2 diabetes in a general Japanese population:

The Tanno–Sobetsu Study. Diabetol.
Metab. Syndr. (2016) 8:64
DOI 10.1186/s13098-016-0182-0

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 地域一般住民における、心筋再分極異常に及ぼすインスリン抵抗性と高血糖の影響の検討. 松本環, 赤坂憲、埴なぎさ、三木隆幸、大西浩文、斎藤重幸、三浦哲嗣. 第

59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016 年 5 月 19～21 日、京都.

2. 地域一般住民における血漿アディポネクチン濃度が総死亡に及ぼす影響と BNP の関連: 端野・壮瞥町研究. 古川哲章、赤坂 憲、大西浩文、斎藤重幸、楽木宏実、三浦哲嗣. 第 39 回日本高血圧学会年総会. 2016 年 9 月 30～10 月 2 日、仙台.

H. 知的所有権の取得状況

なし

☒ 1.

Baseline characteristics of the study subjects in Study 1

	Total (n = 750)	Male (n = 314)	Female (n = 436)
Age (years)	65.7±13.8	66.0±13.4	65.5±14.1
BMI (kg/m ²)	23.3±3.6	23.9±3.4	22.9±3.7**
Systolic BP (mmHg)	137.9±22.4	139.5±19.4	136.7±24.3
Diastolic BP (mmHg)	76.7±11.7	78.4±11.0	75.4±12.0**
Brinkman index	618.0±468.6	705.4±475.4	395.3±369.3**
Current smoker, n (%)	213 (28.4%)	153 (48.7%)	60 (13.8%)**
Triglyceride (mg/dl)	87 (28-1482)	97.5 (28-1482)	83 (30-438)**
HDL-cholesterol (mg/dl)	65.6±17.8	59.9±15.8	69.8±18.0**
LDL-cholesterol (mg/dl)	120.7±29.7	116.8±30.4	123.6±28.9**
Fasting PG (mg/dl)	99.7±23.6	104.0±26.2	96.5±21.0**
HbA1c (%)	5.6±0.7	5.7±0.8	5.5±0.6**
Uric acid (mg/dl)	5.2±1.3	5.9±1.2	4.7±1.2**
eGFR (ml/min/1.73m ²)	61.8±15.7	54.0±13.4	67.4±14.8**
HOMA-IR	1.66±2.08	1.82±2.21	1.54±1.98
hsCRP (mg/dl)	0.032 (0.004-0.50)	0.036 (0.004-0.50)	0.027 (0.004-0.50)
BNP (pg/ml)	20.3 (4.0-610.4)	33.9 (4.0-610.4)	22.5 (4.0-529.5)
SP-A (ng/ml)	33.8 (10.2-171.0)	32.6 (10.2-171.0)	34.3 (10.5-132.0)
SP-D (ng/ml)	51.4 (17.2-688.0)	55.7 (17.2-688.0)	47.4 (17.2-360.0)**
KL-6 (U/ml)	266.0 (112.0-2070)	280.0 (121.0-1590)	262.0 (112.0-2070)*

Data are presented as mean±SD, n (%), or median (range). *p < 0.05, **p < 0.01 vs. Male
 BMI, body mass index; BP, blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PG, plasma glucose; eGFR, estimated glomerular filtration ratio; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; hsCRP, highly sensitive C-reacting protein; BNP, B-type natriuretic polypeptide; SP, surfactant protein; KL, *krebs von lungen*

☒ 2

Baseline characteristics in Study 2: Men vs. Women

	Total (n = 415)	Men (n = 182)	Women (n = 233)
Age (years)	65.0±12.6	64.5±12.9	65.3±12.4
BMI (kg/m ²)	23.3±3.6	24.1±3.6	22.7±3.5**
Systolic BP (mmHg)	137.8±22.2	138.5±19.6	137.2±24.1
Diastolic BP (mmHg)	76.6±11.5	78.5±10.9	75.1±11.7**
Brinkman index	616.1±478.8	688.0±488.4	396.6±375.4**
Current smoker, n (%)	62 (15.0%)	46 (25.4%)	16 (6.9%)**
Triglyceride (mg/dl)	87.0 (30.0-1070)	91.5 (33.0-1070)	84.0 (30.0-344)**
HDL-cholesterol (mg/dl)	68.0±17.8	62.3±17.4	72.5±16.7**
LDL-cholesterol (mg/dl)	122.2±28.2	117.3±29.5	126.0±26.7**
Fasting PG (mg/dl)	98.6±23.1	102.5±25.8	95.5±20.2**
HbA1c (%)	5.6±0.8	5.7±0.9	5.5±0.6*
Uric acid (mg/dl)	5.0±1.3	5.8±1.4	4.5±1.0**
eGFR (ml/min/1.73m ²)	70.8±13.7	71.9±13.4	70.0±13.8
HOMA-IR	1.57±2.55	1.83±3.60	1.36±1.16
hsCRP (mg/dl)	0.036 (0.004-0.50)	0.041 (0.005-0.50)	0.032 (0.004-0.50)*
BNP (pg/ml)	17.6 (4.0-476.4)	14.8 (4.0-461.7)	21.8 (4.0-476.4)
SP-A (ng/ml)	35.7 (11.3-163.0)	33.8 (11.3-163.0)	36.8 (13.6-150.0)
SP-D (ng/ml)	46.9 (17.2-291.0)	50.7 (17.2-291.0)	45.1 (17.2-221.0)*
KL-6 (U/ml)	261.5 (107.0-1190)	278.0 (132.0-1190)	253.0 (107.0-1120)

Data are presented as mean±SD, n (%) or median (range). *p < 0.05, **p < 0.01 vs. Male
 BMI, body mass index; BP, blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PG, plasma glucose; eGFR, estimated glomerular filtration ratio; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; hsCRP, highly sensitive C-reacting protein; BNP, B-type natriuretic polypeptide; SP, surfactant protein; KL, *krebs von lungen*

☒ 3

Baseline characteristics in Study 2: Subjects who later developed diabetes (Diabetes) vs. Subjects who remained non-diabetic (Non-Diabetes)

	Diabetes (n = 13)	Non-Diabetes (n = 402)
Male (n, %)	6 (46.2%)	177 (44.3%)
Age (years)	68.9 ± 9.1*	64.5 ± 12.9
BMI (kg/m ²)	25.4 ± 4.4**	23.1 ± 3.4
Systolic BP (mmHg)	151.2 ± 18.7**	136.2 ± 22.1
Diastolic BP (mmHg)	79.3 ± 13.9	76.2 ± 11.2
Brinkman index	698.1 ± 465.9	606.1 ± 481.1
Current smoker, n (%)	2 (15.4%)	60 (15.0%)
Triglyceride (mg/dl)	107.0 (37.0-296)	85.5 (30.0-1070)
HDL-cholesterol (mg/dl)	61.2 ± 18.7**	68.8 ± 17.5
LDL-cholesterol (mg/dl)	124.3 ± 29.8	121.9 ± 28.1
Fasting PG (mg/dl)	113.3 ± 20.2*	98.1 ± 23.0
HbA1c (%)	6.3 ± 0.6*	5.6 ± 0.8
Uric acid (mg/dl)	5.3 ± 1.3	5.0 ± 1.3
eGFR (ml/min/1.73m ²)	69.3 ± 14.4	71.0 ± 13.6
HOMA-IR	3.29 ± 6.9**	1.37 ± 1.2
hsCRP (mg/dl)	0.052 (0.010-0.50)	0.034 (0.0040-0.50)
BNP (pg/ml)	16.1 (4.0-476.4)	17.6 (4.0-461.7)
SP-A (ng/ml)	39.9 (14.3-150.0)	35.1 (11.3-163.0)
SP-D (ng/ml)	48.1 (17.2-254.0)	46.8 (17.2-291.0)
KL-6 (U/ml)	306.0 (163.0-1170)**	258.0 (107.0-1190)

Data are presented as n (%), mean±SD or median (range). *p < 0.05, **p < 0.01 vs. Non-Diabetes

BMI, body mass index; BP, blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PG, plasma glucose; eGFR, estimated glomerular filtration ratio; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; hsCRP, highly sensitive C-reacting protein; BNP, B-type natriuretic polypeptide; SP, surfactant protein; KL, *krebs von lungen*

☒ 4

Multiple logistic regression analysis for the new-onset type 2 diabetes

Model 1	Estimate	SE	χ^2	p
Sex (women)	0.0104	0.228	0.002	0.960
Age (years)	0.0305	0.024	1.60	0.210
BMI (2011) (kg/m ²)	0.143	0.062	5.31	0.021
Systolic BP (2011) (mmHg)	0.0283	0.011	6.62	0.010
Fasting PG (2011) (mg/dl)	0.0948	0.014	45.0	<0.001
Log KL-6 (2011)	0.716	0.521	1.89	0.170
Model 2	Estimate	SE	χ^2	p
Sex (women)	0.145	0.209	0.479	0.490
Age (years)	0.0213	0.023	0.865	0.350
BMI (2011) (kg/m ²)	0.0871	0.060	2.11	0.150
Systolic BP (2011) (mmHg)	0.0206	0.010	3.91	0.048
HbA1c (2011) (%)	2.28	0.357	40.7	<0.001
Log KL-6 (2011)	0.544	0.498	1.19	0.270
Model 3	Estimate	SE	χ^2	p
Sex (women)	0.277	0.183	2.31	0.130
Age (years)	0.0173	0.017	1.00	0.320
BMI (2011) (kg/m ²)	0.0332	0.053	0.393	0.530
Systolic BP (2011) (mmHg)	0.0246	0.009	7.38	0.007
Log HOMA-IR (2011)	0.946	0.287	10.8	0.001
Log KL-6 (2011)	1.02	0.412	6.15	0.013

Model 1: R² = 0.455, Akaike's information criterion (AIC) = 162.1, Model 2: R² = 0.373, AIC = 184.4, Model 3: R² = 0.175, AIC = 238.1

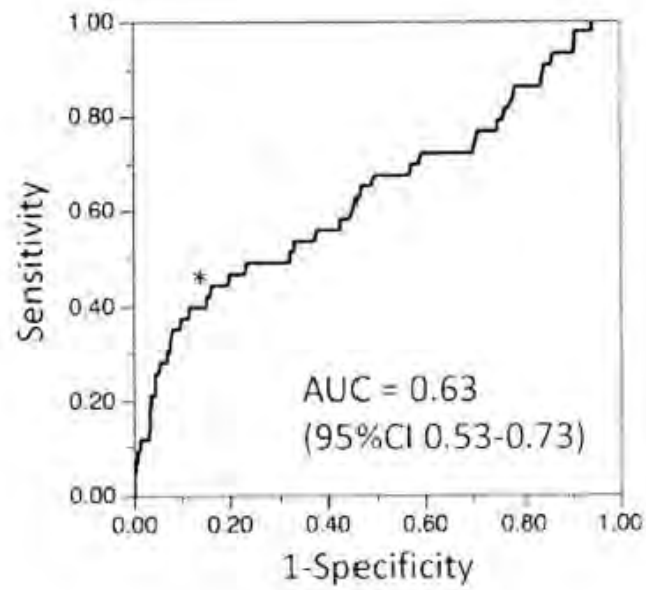


Figure 1. ROC curve of the use of KL-6 as a predictor of diabetes mellitus development in 3 years. ROC analysis for KL-6 (2011) to predict new-onset diabetes is shown. The optimal cut-off point (*) was 376.0 with sensitivity of 0.44 and specificity of 0.84

35x30mm (600 x 600 DPI)

【別刷り論文】

Impact of longitudinal status change in metabolic syndrome defined by two different criteria on new onset of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Tanno–Sobetsu Study. *Diabetol. Metab. Syndr.* (2016) 8:64
DOI 10.1186/s13098-016-0182-0

【目的】メタボリックシンドローム (MetS) は動脈硬化性疾患の背景因子であるばかりではなく、高血圧、糖尿病の発症関連因子である。MetS には診断基準が種々存在し、その相違は明らかではない。本研究では日本人診断基準 (MetS-JP : 2005 年) と国際基準 (による MetS(MetS-Inter)の糖尿病新規発症予測能を比較した。

【対象・方法】

参加者は、1994 年に地域住民健診を受けた非糖尿病患者 827 人であり、2 つ基準 MetS-JP と MetS-Inter により Meets を分類した。MetS-Inter では、MetS を有すると定義された個体は、5 つの成分：肥満、高血糖、高血圧、高トリグリセリド血症および低 HDL コレステロール血症のうち 3 個以上を持つ者であり、MetS-JP では、腹部肥満と上記 3 つの要因のうちの 2 つ以上を有するものである。追跡研究を踏まえて MetS の状態変化に応じて、参加者は 4 つのグループに分類した。非 MetS から非 MetS グループ、非 MetS から MetS グループ、MetS から非 MetS グループ、および MetS から MetS グループである。非 MetS から非 MetS グループを reference としてそれぞれの群の 2 型 DM 発症オッズ比を計算した。

【結果・考察】

追跡期間中に 65 名の 2 型 DM が発生した。2 型 DM のオッズ比は、MetS-Inter 基準では reference に比して非 MetS から MetS グループ、MetS から非 MetS グループ、および MetS から MetS では 4.86, 4.97 および 7.50 であり、MetS-JP 分類では MetS から非 MetS グループ、および MetS から MetS グループでのオッズ比は 4.28 と 15.55 であった。さらに、ベースライン時の高空腹時血漿グルコースの調整後の MetS の糖尿病発症のオッズ比の大きさは、MetS-JP 基準では MetS-Inter 基準よりも大きかった。

【結論】

MetS の状態を日常的に決定し、MetS の状態変化に注意を払うことは、2 型糖尿病の予防にも重要ある。肥満を前提とする基準によって定義される Meets 基準 (日本基準) は、肥満をコンポーネントの 1 つとして含む基準による MetS よりも 2 型糖尿病発症の強い予測因子となる。

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）」

H28 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 日本人における高塩分食品の嗜好及び摂取頻度と胃がん罹患、仕事での身体活動と循環器疾患死亡、テレビ視聴時間と肺塞栓症死亡との関連を検討することを目的とした。JACC 研究では、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、2009 年末までにがんの罹患、循環器疾患死亡の有無を追跡した。日々の食生活や嗜好については、食塩の濃い食品を好むかについての設問の結果に従い 5 の群に分け；味噌汁の摂取頻度について、対象者を 7 つの群に分け；1 日あたりの食塩の摂取量を求め、摂取量の少ない人から多い人へ 5 つの群（5 分位）に分け、胃癌罹患との関連を検討した。仕事での身体活動の区分を座っている、立ったり座ったり、立って動かない、立ってよく動く群と 4 群に分け、座っている群を基準として循環器疾患死亡ハザード比（HR）を算出した。テレビ視聴時間は（2.5 時間/日未満、2.5～4.9、5 時間/日以上）3 群に分け、2.5 時間/日未満群を基準にして、肺塞栓症死亡ハザード比を算出した。その結果、食塩の濃い食品を好むかについて、「普通」の群に比べ、「大好き」の群では、胃癌の罹患リスクが 31%高かった。味噌汁の摂取頻度「月に数回」の群に比べ、「毎日 3 杯」の群と「毎日 4 杯以上」の群では、胃癌の罹患リスクの増加を認められた。また、1 日あたりの食塩の摂取量が最も摂取量が少ない群に比べ、3 番目に摂取量が少ない群、最も摂取量が多い群で胃癌の罹患リスクの増加を認められた。男女において座っている群に比べて、立ってよく動く群では、循環器疾患死亡リスクの低下が認められなかったが、上記の関連は肥満群においては、20%の循環器疾患死亡リスクの低下が認められた。一方、立って動かない群では、約 20%の循環器疾患死亡リスクの増加が認められ、この関連は、特に肥満群または非運動群では明らかであった。テレビ視聴時間が 1 日に 2.5 時間未満の群に比べ、1 日に 5 時間以上テレビを視聴する群の肺塞栓症死亡の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は、2.5（1.2-5.3）であった。長時間のテレビ視聴が肺塞栓症死亡リスクの危険因子となることを示した。

A. 研究の目的

日本における大規模な疫学研究である JACC Study は 1980 年代後半、当時名古屋大学医学部予防医学教授 青木國雄先生を中心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。

本研究は日本人における高塩分食品の嗜好及び摂取頻度と胃がん罹患、仕事での身体活動と循環器疾患死亡、テレビ視聴時間と肺塞栓症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 年末までに胃がん罹患、循環器疾患死亡を追跡した。解析において、高塩分食品の嗜好及び摂取頻度と胃がん罹患、仕事での身体活動と循環器疾患死亡、テレビ視聴時間と肺塞栓症死亡のハザード比を算出した。胃がん罹患、循環器疾患、肺塞栓症死亡の死因は ICD10 に従って分類した。

C. 結果と結論：

研究 1. 高塩分食品の嗜好および摂取頻度と胃癌罹患の関連

研究目的：食塩そのものや塩蔵品の摂取が胃癌の罹患に関係することが日本や欧米の研究で明らかになった。また、近年になり、中国や韓国の人々を対象とした研究により、塩味を好む者では胃癌の罹患リスクが上昇することも報告されているが、日本人においても、そのような関係がみられるかは明らかになっていない。本研究は高塩分食品の嗜好及び摂取頻度と胃がん罹患との関連について検討した。

研究方法：本研究は JACC 研究において、食生活についての質問に関して塩分食品の嗜好及び摂取頻度の項目を有効な回答が得られ、循環器疾患、がんの既往がない 40-79 歳男女 40,729 人（男：15732 人、女：24997 人）を対象に、2009 年末までに 14.3 年（中央値）間を追跡した。解析において、1）日々の食生活や嗜好については、食塩の濃い食品を好むかについての設問の結果（嫌い～大好きまでの 5 段階）に従い、対象者を 5 の群に分け、2）味噌汁の摂取頻度について、対象者を 7 つの群に分け、3）食生活へ

の回答について、1日あたりの食塩の摂取量を求め、摂取量の少ない人から多い人へ5つの群（5分位）に分け、その後、胃癌に罹患した人の率を比べた。交絡因子として年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、教育歴、歩行時間、ストレス、胃癌の家族歴、野菜・果物の摂取、塩分摂取などを調整した。

研究結果：追跡期間中に、787件の胃癌の罹患を確認した。食塩の濃い食品を好むかについて、「普通」の群に比べ、「大好き」の群では、胃癌の罹患リスクが31%高かった。「好き」の群では有意なリスクの上昇は認めなかった。また、味噌汁の摂取頻度に基づいて、「月に数回」の群に比べ、「毎日3杯」の群と「毎日4杯以上」の群では、胃癌の罹患リスクがそれぞれ67%、64%高かった。さらに、食生活への回答に基づいて、1日あたりの食塩の摂取量が最も摂取量が少ない群に比べ、3番目に摂取量が少ない群、最も摂取量が多い群で胃癌の罹患リスクがそれぞれ36%、51%高かった。

結論：塩分嗜好や高塩分の摂取により胃癌の発症リスクの増加と関連することが明らかになった。

研究2. 仕事での身体活動と循環器疾患死亡リスクとの関連

研究目的：日本人において仕事での身体活動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、仕事と運動についての質問に関して有効な回答が得られ、かつ循環器疾患、がんの既往がない40-79歳男女66,161人（男性30,063人、女性36,098人）を対象として、2009年末までに追跡した。解析において、仕事での身体活動の区分を座っている、立ったり座ったり、立って動かない、立ってよく動く群と4群に分け、座っている群を基準として循環器疾患死亡ハザード比（HR）を算出した。さらに、上記の関連を肥満の有無（BMI：25.0kg/m²未満と25.0kg/m²以上）別とスポーツ・運動時間（2.5時間/週未満、2.5時間/週以上）別との関連を検討した。交絡因子として性、年齢、BMI、高血圧と糖尿病の既往歴、喫煙、飲酒、教育歴、運動時間、走行時間、テレビ視聴時間、ストレス、職業などを調整した。

研究結果：19.2間の追跡期間中に、3,728件の循環器疾患死亡を確認した。男女において座っている群に比べて、立ってよく動く群では、循環器疾患死亡リスクの低下が認められなかったが、上記の関連は肥満群（BMI：25.0kg/m²以上）においては、20%の循環器疾患死亡リスクの低下が認められた。また、男女において座っている群に比べて、立って動かない群では、約20%の循環器疾患死亡リスクの増加が認められた。上記の関連は特に肥満群（BMI：25.0kg/m²以上）またはスポーツ・運動時間（2.5時間/週未満）の低値群では明らかであった。

結論：本研究により、座っている仕事する群に比べ、肥満者において立ってよく動く仕事する群では循環器疾患の死亡リスクの低下との関連が認められた。一方、立って動かない群で、特に非運動群では、循環器疾患の死亡リスクの増加との関連が認められた。

研究3. テレビ視聴時間と肺塞栓症死亡との関連

研究目的：先行研究において、長時間のテレビ視聴と肺塞栓症のリスクとの関連が報告されている。しかしながら、テレビ視聴時間と肺塞栓症死亡リスクとの関連について前向きに行った研究はない。そこで、本研究は JACC 研究において、長時間のテレビ視聴と肺塞栓症死亡リスクとの関連を検討することを目的とした。

研究方法：JACC 研究においてテレビの視聴時間に関する質問への回答し、且つがん、脳卒中、心筋梗塞または肺塞栓症の既往のある人を除いた 40～79 歳の 86,024 人（男性 36,006 人、女性 50,018 人）を 2009 年末まで 19.2 年間（中央値）追跡した。解析において、テレビ視聴時間を 3 群（2.5 時間未満、2.5～4.9 時間、5.0 時間以上）に分け、2.5 時間未満群を基準とし、それぞれ群の肺塞栓症死亡のハザード比（95%信頼区間）を計算した。交絡因子として年齢、性、BMI、高血圧と糖尿病既往、喫煙、ストレス、教育歴、歩行時間、運動時間を調整した。

研究結果：19.2 年間（中央値）の追跡期間中に 59 人が肺塞栓症で死亡した。テレビ視聴時間が 1 日に 5 時間以上群では、肺塞栓症死亡リスクが高いことが認められた。テレビ視聴時間が 1 日に 2.5 時間未満の群に比べ、2.5～4.9 時間、1 日に 5 時間以上テレビ視聴する群の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は、それぞれに 1.7（0.9-3.0）と 2.5（1.2-5.3）であった。また、テレビ視聴時間を連続変数とした場合、視聴が 2 時間長くなるごとに、肺塞栓症死亡リスクが有意に増加していた：多変量調整ハザード比は 1.4（1.0-1.8）であった。

結論：長時間のテレビ視聴が肺塞栓症死亡リスクの危険因子となることを示した。

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、死因を把握していた。対象地区からの転出は各施設で市町村と協力して調査した。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たため、個人情報担当する施設内に留まった。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
Umesawa M, <u>Iso H</u> , Fujino Y, Kikuchi S, <u>Tamakoshi A</u> ; JACC Study Group.	Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study.	J Epidemiol	26	242-8	2016
Hayashi R, <u>Iso H</u> , Cui R, <u>Tamakoshi A</u> ; JACC Study Group.	Occupational physical activity in relation to risk of cardiovascular mortality: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation for Cancer Risk (JACC Study).	Prev Med	89	286-91	2016
Shirakawa T, <u>Iso H</u> , Yamagishi K, Yatsuya H, Tanabe N, Ikehara S, Ukawa S, <u>Tamakoshi A</u> .	Watching television and risk of mortality from pulmonary embolism among Japanese men and women: the JACC study (Japan collaborative cohort).	Circulation	134	355-7	2016

G. 研究協力者

崔仁哲 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学

平成 28 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 丹治史也 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、BMI と要介護発生（全原因）との間に U 字型の関連が認められ、認知症による要介護発生は BMI が 23 未満の者でリスクが高く、関節症による要介護発生は BMI が 29 以上の者でリスクが高いことを報告した。また、キノコ摂取頻度が高いほど認知症の発生リスクが低下することも報告した。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。

①BMI と原因別要介護発生の関連について (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、主治医意見書に関する情報が得られなかった者、身長・体重に関する情報が得られなかった者、BMI の範囲が外れ値 (<0.1%及び>99.9%) であった者を除いた 12,376 名を解析対象とした。要介護発生の定義は、新たに要介護認定を受けた者 (要支援 1 以上) とした。この結果、追跡期間 5.7 年の間に、計 2,279 名の要介護発生がみられた。また、要介護に至った原因疾患は、主治医意見書に基づき「認知症」、「脳卒中」、「関節炎」と定義した。BMI のカテゴリーは、「<21」、「21-23」、「23-25」、「25-27」、「27-29」、「≥29」の 6

群とし、「25-27」群を基準とした要介護発生リスクを推定した。その結果、BMI が「<21」、「21-23」、「≥29」の群で有意にリスクが高く、U字型の関連が認められた。認知症による要介護発生はBMIが23未満の者でリスクが高く、関節症による要介護発生はBMIが29以上の者でリスクが高いことが示された。

②キノコ摂取頻度と認知症発生リスクとの関連（公表論文要約2）

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、主治医意見書・認知機能に関する情報が得られなかった者、キノコ摂取頻度に関する情報が得られなかった者を除いた13,230名を解析対象とした。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。キノコの摂取頻度を「1回未満/週」、「2～3回/週」、「3回以上/週」の3群とし、「1回未満/週」を基準とした各群の認知症発生リスクを推定した。その結果、キノコの摂取頻度が高いほど認知症の発生リスクが有意に低下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、死亡・異動・死因の情報を平成22年6月まで、がん罹患の情報を平成20年3月まで追跡をしている。

大崎コホート2006研究の参加者に対して、本年度、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平成27年11月まで、死因の情報を平成26年3月まで、がん罹患の情報を平成22年12月まで追跡できた。これにより各データの追跡期間は、死亡・異動と要介護認定については9年間、死因については8年間、がん罹患については4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、BMIと要介護発生（全原因）との間にU字型の関連が認められ、認知症による要介護発生はBMIが23未満の者でリスクが高く、関節症による要介護発生はBMIが29以上の者でリスクが高いことが示された。また、キノコの摂取頻度が高いほど、認知症の発生リスクが低下することが示された。このように、日本人における生活習慣と要介護・認知症発生に関するエビデンスを発信することができた。今後、BMIやキノコ以外の食品を曝露因子、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) Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I. Body mass index and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: The OHSAKI Cohort 2006 Study. *Medicine*. 2016;95(31): e4452.

2) Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I. Dietary Patterns and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(10):1322-1328.

3) Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I. Green Tea Consumption and the Risk of Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(10):881-889.

4) Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group (Tsuji I). A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol*. 2016 Oct 5. [Epub ahead of print].

5) Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Hozawa A, Tsuji I. Predictive

ability of a simple subjective memory complaints scale for incident dementia: Evaluation of Japan's national checklist, the "Kihon Checklist". *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Aug 10. doi: 10.1111/ggi.12864. [Epub ahead of print].

6) Sugiyama K, Sugawara Y, Tomata Y, Nishino Y, Fukao A, Tsuji I. The association between coffee consumption and bladder cancer incidence in a pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and Ohsaki Cohort Study. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(2):125-130.

7) Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I. Mushroom consumption and dementia in elderly Japanese: The Ohsaki cohort 2006 study. *J Am Geriatr Soc*. 2017. [In press].

8) Kaiho Y, Sugawara Y, Sugiyama K, Tomata Y, Endo Y, Toyama H, Yamauchi M, Tsuji I. Impact of Pain on Incident Risk of Disability in Elderly Japanese: Cause-specific Analysis. *Anesthesiology*. 2017 Feb 9. doi: 10.1097/ALN.0000000000001540. [Epub ahead of print].

2. 学会発表

1) Dietary patterns and incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I. The 17th International Congress of Dietetics, 2016, Granada.

2) Mushroom consumption and incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki

Cohort 2006 Study. Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I. The 17th International Congress of Dietetics, 2016, Granada.

3) Combined healthy lifestyle habits and incident disability in an elderly population: The Ohsaki Cohort 2006 Study. Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I. The 48th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, 2016, Tokyo.

4) Relationship between changes in time spent walking after middle age and

incident dementia. Tomata Y, Zhang S, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Tsuji I. The 48th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, 2016, Tokyo.

5) 生活習慣と女性ホルモン関連がん罹患リスクの関連：2つのコホート研究のプーリング解析. 菅原由美, 杉山賢明, 張姝, 丹治史也, 遠又靖丈, 金村政輝, 辻一郎. 第27回日本疫学会学術総会 (ポスター), 2017年, 甲府.

H. 知的所有権の取得状況
なし

公表論文要約 1

BMI と原因別要介護発生の関連について

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. *Medicine*. 2016;95(31): e4452.

目的:健康寿命の延伸にとって最適なBMIの範囲がどの程度であるか以前から注目されてきた。しかし、BMI と原因別要介護との関連に関する前向きコホート研究の研究報告はなく、エビデンスは限られていた。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、高齢者のBMI と原因別要介護の発生リスク（認知症・脳卒中・関節症）との関連を検討した。

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 12,376 名を前向きに 5.7 年間追跡した。主要アウトカムは要介護発生であり、要介護認定を受けた者について、主治医意見書に基づき「要介護に至った原因疾患名」を「認知症」、「脳卒中」、「関節炎」と定義した。アンケート調査の回答を基に、BMI のカテゴリーを、「<21」、「21-23」、「23-25」、「25-27」、「27-29」、「≥29」の 6 群に分類し、「23-25」群を基準として、各群の要介護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 2,279 名の新たな要介護の発生がみられた。要介護発生（全原因）は、BMI が「<21」、「21-23」、「≥29」の群で有意にリスクが高く、多変量調整 HR (95% CI) はそれぞれ 1.56 (1.36-1.80)、1.23 (1.07-1.41)、1.47 (1.20-1.80)であった。認知症による要介護発生はBMI が 23 未満の者で有意にリスクが高く、「<21」、「21-23」群の多変量調整 HR (95%CI) は、それぞれ 2.48 (1.70-3.63)、2.25 (1.54-3.27)であった。関節炎による要介護発生は BMI 「≥29」群で有意にリスクが高く、多変量調整 HR (95%CI) は 2.17 (1.40-3.35)であった。脳卒中による要介護発生では、有意な関連は認められなかった。

結論: BMI と要介護発生（全原因）の間には U 字型の関連が認められた。原因疾患によって高いリスクとなる BMI の値は異なっていた。

公表論文要約2

キノコ摂取頻度と認知症発生リスクとの関連について

Mushroom consumption and incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.

Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I. Mushroom consumption and dementia in elderly Japanese: The Ohsaki cohort 2006 study. J Am Geriatr Soc. 2017. [In press].

目的：実験研究において、キノコが認知機能低下に予防効果を示すことが報告されている。しかし、キノコ摂取と認知症発生との関連を検討したコホート研究は少ない。そこで本研究は、大崎国保コホートデータを用いて、この関連について検討した。

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 13,230 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以上の者を認知症と定義した。アンケートの回答を基に、キノコの摂取頻度を「1回未満/週」、「2～3回/週」、「3回以上/週」の3群とし、「1回未満/週」を基準とした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 1,148 名の認知症の発生がみられた。キノコの摂取頻度が「1回未満/週」であった群と比較して、「2～3回/週」、「3回以上/週」群の多変量調整 HR (95%CI) は、それぞれ 0.95 (0.81-1.10)、0.81 (0.69-0.95) であった (傾向性 p 値<0.01)。

結論：キノコの摂取頻度が高いほど、認知症の発生リスクが有意に低下することが示された。

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	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座・講師
	佐藤 倫広	東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学講座・助教
	村上 慶子	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・助教

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、高次生活機能、特に知的能動性の低下が将来の脳卒中の予測因子であること、ラクナ梗塞と白質病変から特徴付けられる無症候性脳血管障害が将来の高次生活機能低下リスクと関連していること、早い初経年齢の女性は将来の脳卒中発症リスクが有意に高いこと、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 年米国内科合同委員会(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）が多くの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5200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-2016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1003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495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、頚動脈超音波検査、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、リポプロテイン(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322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、東北医科薬科大学および帝京大学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. ベースライン時の基本的な日常生活動作が自立している地域在住の高齢者において、高次生活機能低下、特に知的能動性の低下は、将来の脳卒中発症リスクと関連していた。(公表論文1)。
2. ラクナ梗塞と白質病変から特徴付けられる無症候性脳血管障害は将来の高次生活機能低下リスクと関連していた(公表論文2)。
3. 初経年齢 13 歳以下・閉経年齢 45 歳以下の女性は、脳梗塞発症リスクが有意に高かった。(公表論文3)。

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、高齢者の諸問題や広範囲の脳心血管疾患危険因子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) Keiko Murakami, Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Aya Ishiguro, Ayako Matsuda, Atsuhiko Kanno, Daisaku Yasui, Takahisa Murakami, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai,

Takayoshi Ohkubo.

Impaired higher-level functional capacity as a predictor of stroke in community-dwelling older adults: the Ohasama study.

Stroke. 47:323-328, 2016.

2) Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Naoki Tomita, Azusa Hara, Takeo Kondo, Miki Hosaka, Sho Saito, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Mikio Hirano, Aya Hosokawa, Keiko Murakami, Takahisa Murakami, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Shin-Ichi Izumi, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Lacunar infarcts rather than white matter hyperintensity as a predictor of future higher-level functional decline: The Ohasama Study.

J Stroke Cerebrovasc Dis. 26:376-384, 2017.

3) Keiko Murakami, Hirohito Metoki, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Miki Hosaka, Ayako Matsuda, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Takahisa Murakami, Kyoko Nomura, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Menstrual factors and stroke incidence in Japanese postmenopausal women: the Ohasama study.

Neuroepidemiology. 47:109-116, 2016.

H. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要訳 1.

高次生活機能の低下は地域在住高齢者における脳卒中発症の予測因子である：大迫研究

Keiko Murakami, Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Aya Ishiguro, Ayako Matsuda, Atsuhiko Kanno, Daisaku Yasui, Takahisa Murakami, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Impaired higher-level functional capacity as a predictor of stroke in community-dwelling older adults: the Ohasama study.

Stroke. 47:323-328, 2016.

【背景】

脳卒中発症後に生活機能が障害されることはよく知られている一方で、生活機能の障害が脳卒中の予測因子であることも指摘されている。しかし、基本的な日常生活動作能力より上位の水準にある高次生活機能が、脳卒中の予測因子であるかどうか検討した研究は限られている。

【方法】

基本的な日常生活動作が自立しており脳卒中既往のない、日本の60歳以上の地域住民1,493名（平均70.1歳）を追跡した。自記式質問紙を用い、ベースラインのデータを得た。高次生活機能は、老研式活動能力指標(TMIG-IC)の合計点および3つの下位尺度（手段的自立、知的能動性、社会的役割）を用いて測定した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、調整済みハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)を算出した。

【結果】

平均10.4年の追跡期間中に、191名が初発の脳卒中を発症した。TMIG-ICの合計点を基に測定した高次生活機能の障害は、脳卒中発症と有意に関連していた(HR, 1.64; 95% CI, 1.15-2.33)。TMIG-ICの3つの下位尺度の中で、知的能動性のみが脳卒中発症と有意に関連していた(HR, 1.64; 95% CI, 1.21-2.22)。社会的役割は、75歳以上でのみ脳卒中発症と有意に関連していた(HR, 1.78; 95% CI, 1.07-2.98)。

【結論】

ベースライン時の基本的な日常生活動作が自立している地域在住の高齢者においてさえ、高次生活機能の障害、特に知的能動性の障害は、脳卒中の予測因子であった。高次生活機能を観察していくことは、将来の脳卒中発症リスクの高い者を同定するのに有用である可能性が示唆された。

公表論文要訳 2.

無症候性白質病変と将来の機能低下リスクの関連：大迫研究

Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Naoki Tomita, Azusa Hara, Takeo Kondo, Miki Hosaka, Sho Saito, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Mikio Hirano, Aya Hosokawa, Keiko Murakami, Takahisa Murakami, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Shin-Ichi Izumi, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Lacunar infarcts rather than white matter hyperintensity as a predictor of future higher-level functional decline: The Ohasama Study.

Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease. 26:376-384, 2017.

【目的】

寿命の延伸に伴い、機能低下を来しながらも地域に住み続ける高齢者が増加している。先行研究から、機能低下は将来の脳卒中の危険因子となることが報告されているが、ADL 低下が顕在化する前における高次生活機能低下段階における脳障害との関連はこれまで明らかとなっていない。本研究では、ラクナ梗塞と白質病変から特徴付けられる無症候性脳血管障害と将来の高次生活機能低下リスクの関連を明らかにした。

【方法】

岩手県花巻市大迫町における 60 歳以上のうち、ベースライン時に ADL 低下がなく、MRI 検査と高次生活機能に関する調査票に回答した地域在宅高齢者 331 名を対象とした。ベースライン時における無症候性脳血管障害と 7 年後の高次生活機能低下との関連を、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

【結果】

期間中 22.1% が高次生活機能低下を示した。関連する交絡因子を補正後、無症候性脳血管障害 [odds ratio (95% CI), 2.10 (1.05-4.21)]、ラクナ梗塞 [2.04 (1.05-3.95)]、白質病変 [2.02 (1.02-3.95)] のそれぞれにおいて、7 年後の高次生活機能低下と有意なリスク上昇が認められた。生活機能のサブグループ解析から、特にラクナ梗塞が、将来の認知機能低下につながる知的能動性低下のリスクとなることが明らかとなった [3.16 (1.27-7.84)]。

【結論】

無症候性脳血管障害は将来の高次生活機能低下リスクに関連する。

公表論文要訳 3.

閉経後女性における初経年齢・閉経年齢と脳卒中発症との関連：大迫研究

Keiko Murakami, Hirohito Metoki, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Miki Hosaka, Ayako Matsuda, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Takahisa Murakami, Kyoko Nomura, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Menstrual factors and stroke incidence in Japanese postmenopausal women: the Ohasama study. *Neuroepidemiology*. 47:109-116, 2016.

【背景】

初経年齢・閉経年齢等の生殖関連要因と脳卒中との関連を検討した研究は極めて少なく、結果も一貫していない。そこで本研究では、日本の閉経後女性を対象に、初経年齢・閉経年齢と脳卒中発症との関連を検討した。

【方法】

岩手県大迫町(現・花巻市大迫町)に居住する 35 歳以上の閉経後女性 1,412 名を追跡した。自記式質問紙を用い、ベースラインのデータを得た。Cox 比例ハザードモデルを用いて、初経年齢および閉経年齢の脳卒中発症の調整済みハザード比(HR)と 95%信頼区間(CI)を算出した。

【結果】

中央値 12.8 年の追跡期間中に、143 名が初発の脳卒中を発症した。初経年齢が 15 歳の女性と比較して 13 歳以下の女性は、脳卒中発症リスクが有意に高かった (HR 1.83; 95% CI 1.04-3.22)。アウトカムが脳梗塞の場合も同様の関連がみられた (HR 2.34; 95% CI 1.18-4.66)。閉経年齢と脳卒中発症は有意な関連がみられなかったものの、閉経年齢が 50 歳の女性と比較して 45 歳以下の女性は、脳梗塞の発症リスクが有意に高かった (HR 3.25; 95% CI 1.54-6.86)。

【結論】

初経年齢 13 歳以下・閉経年齢 45 歳以下の女性は、脳梗塞の発症リスクが有意に高かった。早い初経や閉経のどのような側面が脳梗塞発症に関連するのかを検討し、修正可能な要因に早期介入することが、脳卒中リスク減少に役立つと考えられる。

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）」分担研究報告書

10. 富山職域コホート研究

研究分担者 中川秀昭（金沢医科大学 総合医学研究所）
研究協力者 櫻井 勝（金沢医科大学医学部 衛生学）
長澤晋哉（金沢医科大学医学部 公衆衛生学）
森河裕子（金沢医科大学 看護学部）
中村幸志（北海道大学大学院医学研究科 社会医学講座公衆衛生学分野）
三浦克之（滋賀医科大学社会医学講座 公衆衛生学部門）

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老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。2016年には、男性労働者集団での朝食の欠食状況と肥満発症の関連を検討した。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. 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老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。

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。

B. 研究方法

1. コホートの概要

富山県にあるアルミ製品製造業企業の黒部事業所及び滑川事業所従業員を対象としたコホートである。1980年以降、研究者が産業医として従業員の健康管理を35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。

1980年以降、折に触れて質問調査および追加検査がなされており、各種の要因とその後の疾患発症との関連についての検討が可能である。これまで実施された調査あるいは追加検査は以下の通りである。

1980年 健康管理開始。基本質問調査実施。
1990年 労働に関する質問調査。以後、35歳未満にも血液検査実施
1993年 HbA1c、空腹時インスリン、血糖

値、HDL コレステロール測定開始。ストレス、食行動質問調査実施

1994年 生活習慣質問調査実施

1996年 労働省職業要因質問調査実施。フィブリノーゲン、ウエスト/ヒップ測定

2002年 職業要因質問調査実施。フィブリノーゲン、ウエスト周囲径、高感度CRP測定

2003年 JALS 統合研究ベースライン調査実施（フルバージョン栄養調査、身体活動調査）

2004年 睡眠に関する質問調査実施。血清ピロリ菌抗体測定

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、TSH測定

2014-15年 PSA、DHEA-S（男性）

2015-16年 体組成測定

2016年は2015年に引き続き、通常健康診断に加えて、体組成（筋肉量・脂肪量）測定を行った。

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1990年以降退職者について郵送による退

職後健康調査を実施し、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。2016年には退職者3,128名に対して健康調査票を郵送し、2,742名（87.7%）から回答を得た。このうち、2014-15年の2年間で29名の脳心血管疾患の発症が疑われた。このうち20名から同意書を取得し、医療機関での診療録閲覧を準備中である。

C. 研究結果

研究の成果

職域男性の朝食の欠食状況と体重、腹囲、HbA1cの4年間の変化（第59回日本糖尿病学会年次学術集会，京都，2016.5）

背景

朝食摂取は好ましい生活習慣であるが、朝食欠食者は1日の総摂取熱量が少ないため、将来的な肥満や糖代謝に及ぼす影響については十分明らかではない。今回、職域男性の観察研究から、朝食の欠食状況が将来のbody mass index（BMI）、腹囲およびHbA1cの変化に及ぼす影響を検討した。

対象と方法

北陸の某製造業事業所において2009年に行った自記式食事歴法質問票による栄養調査に回答した55歳以下の男性従業員のうち、交代勤務者および糖尿病・がんの既往者を除外した2,560人を対象とした。毎年の健診結果をもとに2013年までの4年間のbody mass index（BMI, kg/m²）、腹囲（cm）、HbA1c（%, NGSP値）を確認した。栄養調査で得られた朝食欠食回数（/週）に基づき、0回（毎日食べる）、1-3回、4-6回、7回（毎

日食べない) の4群に分類し、各群の身体計測値およびHbA1c値の1年あたりの平均変化量を一般化線形方程式 (generalized estimating equation methods; GEE) を用いて比較した。多変量調整には、年齢、飲酒、喫煙、運動習慣、高血圧の有無、脂質異常の有無、摂取熱量を用いた。

結果

対象者の朝食欠食状況 (0, 1-3, 4-6, 7) の分布は各々68%, 14%, 7%, 11%であった。対象者の年齢 (歳), BMI, 腹囲, HbA1c の平均値 (標準偏差) は、各々 38.9 (10.2), 23.3 (3.0), 82.3 (8.5), 5.3 (0.3) であった。BMI, 腹囲は朝食摂取状況と関連は認めず、年齢とHbA1cは4群間で有意差を認め、欠食0回群が年齢、HbA1cともに一番高値であった。朝欠食回数の多いものほど、喫煙者および運動習慣のない者が多く、総摂取熱量が少なかった。

多変量調整した1年あたりの各種指標の変化量をGEE法で比較した。欠食0回群を基準としたときの各群のBMI変化量の増加分 (kg/m^2) は、欠食1-3回群で0.02 ($p=0.525$), 4-6回群で0.08 ($p=0.037$), 7回群で0.03 ($p=0.373$) と、4-6回群で有意に大きかった。腹囲の変化量の増加分 (cm) は、欠食1-3回群で0.02 ($p=0.838$), 4-6回群で0.20 ($p=0.077$), 7回群で0.21 ($p=0.018$) と、4-6回群で有意な傾向、7回群で有意に大きかった。HbA1cの変化量の増加分 (%) は、欠食1-3回群で0.005 ($p=0.183$), 4-6回群で0.011 ($p=0.032$), 7回群で0.12 ($p=0.155$) と、4-6回群で有意に大きかった。

考察

朝食の欠食は体重や腹囲、HbA1cの増加と関連を認め、摂取熱量や他の生活習慣で調整しても有意な関連を認めた。また、この関連は体重よりも腹囲で大きかった。

朝の欠食が腹囲や体重増加、HbA1c上昇をもたらすメカニズムとしては、様々な機序が考えられている。一つは、朝の欠食により日中の空腹感が助長され、摂取熱量の増加をきたすことが報告されている (Benton D, et al. *Physiol Behav.* 2001. Nicklas TA, et al, *J Adolesc Health*, 2000. Sjoberg A, et al. *Eur J Clin Nutr*, 2003. Williams P, *Int J Food Sci Nutr*. 2007)。本研究では朝の欠食が多いものでは摂取熱量は少なく、また摂取熱量で調整しても有意な関連を認めることから、食事の熱量だけで欠食による肥満指標の増加は説明できないが、欠食の方が一食当たりの熱量は多いため、このことが食後高血糖などを介して影響している可能性は考えられる。

次に、朝欠食した時の方が次の食事摂取を摂取した時のインスリン分泌反応が大きいたことが報告されている (Farshchi HR, et al. *Am J Clin Nutr*, 2005)。この過大なインスリン分泌反応が高インスリン血症を介して肥満を助長し、糖代謝にも影響する可能性が考えられる。

また、同じ熱量を取るのであれば朝の方が食事誘発性熱産生は大きく (Hirsh E, et al. *Chronobiologia*, 1975. Jacobs H, et al, *Chronobiologia*, 1975), これにともない朝食をとった方が体温は高いことも報告されている。また、朝食は時計遺伝子の発現をはじめとした生体時計にも影響を与え、朝食欠食は夜型の生活になりやすいことも

報告されている (Hirao A, et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010)。朝食摂取により代謝を活性化し体温を上げ、睡眠と覚醒のリズムをリセットすることで、日中を活動的に過ごすことができ、このことも肥満に影響を与えているかもしれない。

さらには、朝ごはんを食べない生活習慣と関連する生活習慣、例えば夕飯が遅く寝る前に食べる(夜の食事)とか、忙しくて朝ごはんを食べる時間がない(過労, 仕事などのストレス), 朝ごはんを食べる時間があったら寝ていたい(睡眠不足, 夜型の生活)など、肥満と関連する不規則な生活習慣のマーカーとしての朝食欠食としても捉えることができるかもしれない。朝食欠食は以上のような生理学的な面や行動学的な面から肥満と関連することが考えられる。

以上より、毎日朝食を摂取するものと比較し、欠食4-6回のものでは、摂取熱量や他の生活習慣と独立して、1年あたりBMIで0.08kg/m², 腹囲で0.20cm, HbA1cで0.011%余計に増加し、欠食7回のものでは腹囲の1年あたりの増加量が0.21cm大きかった。体重や腹囲, HbA1cの悪化を予防するためには、朝の欠食はせめて週3回程度までに抑えることが望ましいと考えられた。

D. まとめ

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

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

論文発表

1. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H. Dietary carbohydrate intake, presence of obesity, and the incident risk of type 2 diabetes in Japanese men. *J Diabetes Invest* 7; 343-351, 2016.

2. Nakamura K, Sakurai M, Morikawa Y, Nagasawa SY, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashikma M, Nogawa K, Suwazono Y, Nakagawa H. Serum ferritin, insulin resistance, and β -cell dysfunction: a prospective study in normoglycemic Japanese men. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 125:12-20, 2017.

学会発表

1. 櫻井 勝, 由田克士, 三浦克之, 長澤晋哉, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 野川和浩, 諏訪園靖, 中川秀昭. 職域男性の朝食の欠食状況と体重, 腹囲, HbA1cの4年間の変化. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会(京都, 2016.5)

2. 森河裕子, 櫻井 勝, 長澤晋哉, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 副腎アンドロゲンの加齢による変化と夜勤交替勤務の関連. 日本産業衛生学会第89回総会(福島, 2016.5)

3. 中村幸志, 櫻井 勝, 森河裕子, 長澤晋哉, 三浦克之, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中島素子, 野川和浩, 諏訪園靖, 中川秀昭. 血清フェリチンと糖代謝に関する指標との関連の縦断的研究. 第27回日本疫学会学術総会 (甲府, 2017.1)

4. Nagasawa SY, Sakurai M, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H. Longitudinal association between body weight change and 6-year change of blood pressure in Japanese men.

American Heart Association, Epidemiology and Prevention / Lifestyle and Cardiometabolic Health 2017 Scientific Sessions. (Portland, OR, USA, 2017.3)

G. 知的所有権の取得状況

なし

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

1 1. 岩手県北地域コホート研究

研究分担者 坂田清美 所属 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座
研究協力者 丹野高三 所属 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座

要旨

【目的】岩手県北地域コホート研究（県北コホート研究）は循環器疾患の危険因子を明らかにすることを目的とした前向きコホート研究である。本稿では本コホート研究の平成 28 年度の進捗状況を報告する。

【方法】県北コホート研究は市町村の健診受診者 26,469 人を対象として、平成 14 年から平成 16 年度に登録調査を実施した。登録調査直後から、死亡、循環器疾患（脳卒中、心筋梗塞、心不全、突然死）、要介護認定をエンドポイントとして追跡調査を平成 21 年 10 月まで実施してきた。平成 28 年度は宮古地域の 4 市町村で住民異動調査を実施した。二戸地域で介護認定情報の収集を行った。

【結果および考察】平成 28 年 11 月から平成 29 年 3 月に住民異動調査と介護認定情報調査を実施した。現在、データの取りまとめ中であり、参加者の死亡ならびに転出情報、介護認定情報の更新は平成 29 年度以降に実施する予定である。

A. 目的

岩手県北地域コホート研究（以下、「県北コホート研究」と略す）は、健診受診者を対象として循環器疾患ならびに要介護状態の危険因子を明らかにすることを目的とした前向きコホート研究である。本稿では県北コホート研究の平成 28 年度の進捗状況を報告する。

B. 研究方法

1. 岩手県北地域コホート研究

岩手県北地域コホート研究（県北コホート研究）は、循環器疾患ならびに要介護状態（身体機能障害および認知機能障害）の危険因子

を明らかにし、地域の循環器疾患予防対策ならびに介護予防対策に資することを目的として、平成 14 年度から開始された地域ベースの前向きコホート研究である。

県北コホート研究は岩手県北部・沿岸の 3 医療圏（二戸、宮古ならびに久慈）を研究対象地域（図 1）とし、対象者は同地域住民のうち市町村が実施する基本健康診査の受診者とした。登録調査は健診実施に合わせて行われた。調査には生活習慣問診、身体計測、血圧測定、血液・尿検査等を含み、さらに新規の循環器疾患予測マーカーとして高感度 CRP（high-sensitivity C-reactive protein）、BNP（B-type natriuretic peptide）および

尿中微量アルブミンを測定した。また簡易型自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire, BDHQ) を用いて栄養摂取状況を調査した。

健診参加者の総数は 31,318 人で、このうち 26,472 人が県北コホート研究への参加に同意した (同意率 84.5%)。26,472 人のうち、重複 2 人、対象地域以外の住民 1 人を除く 26,469 人を追跡対象者とし、登録調査直後から死亡、脳卒中罹患、心疾患罹患 (心筋梗塞、心不全、突然死) および要介護認定をエンドポイントとして追跡調査を実施している。現在、平成 21 年 10 月までの追跡調査が終了し、平均 5.6 年のデータを用いて解析を行っている。県北コホート研究の詳細については既に公表されている論文を参照されたい [1-4]。

2. 生死情報確認のための住民異動調査

県北コホート研究では、研究参加者の生死情報を以下に示す方法で確認している。

①本研究を研究参加市町村との共同研究として位置づけ、情報提供に係る覚書 (あるいは契約書) を締結した。また住民基本台帳法に則って、各市町村に住民基本台帳閲覧申請を行い、承認が得られた後に住民異動調査を実施した。

②研究者が毎年ないし隔年で各市町村を訪問し、住民基本台帳を閲覧し、各市町村における研究参加者の在籍状況を確認した。研究参加者名簿と住民基本台帳との間で氏名、性、生年月日、住所が一致した場合、その個人が住民基本台帳作成時点まで当該市町村に在籍し、生存していると判断した。

③住民基本台帳閲覧によって在籍・生存が確認できなかった研究参加者については、死

亡の有無、転出の有無を確認するために住民票 (除票) を請求した。

平成 28 年度は、宮古地域 (宮古市、山田町、岩泉町、田野畑村) 及び二戸市で住民異動調査を実施した。

3. 介護認定情報の収集

平成 28 年度は二戸地区広域行政事務組合で、平成 26 年 12 月までの介護認定情報の収集を以下に示す方法で確認した。

①介護認定情報の収集は、岩手県環境保健研究センターが本研究と広域行政ないし対象市町村と介護認定情報収集に係る覚書 (あるいは契約書) を締結して実施した。

②広域行政ないしは対象市町村の職員が立ち合いのもと、県北コホート研究データと介護認定データを、氏名 (かな氏名)、性、生年月日および住所を照合キーとして電子的に突合を行い合致した場合、要介護認定を受けた者とした。

③収集した情報は、認定履歴番号、認定年月日、認定結果、一次判定結果および認定調査項目の各結果である。

4. 倫理的配慮

本研究は岩手医科大学医学部倫理委員会の承認を得て実施している。研究参加者全員からは登録調査時に研究への参加と行政機関ないし医療機関での追跡調査について包括的な同意を文書で得た。収集されたデータは岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座内の電子施錠されたデータ管理室にあるネットワーク接続のないコンピュータに保管されている。解析には匿名化されたデータのみを使用し、集団の集計データのみを公表する。

C. 研究結果

1. 住民異動調査

平成28年11月から平成29年3月にかけて宮古地域（宮古市、山田町、岩泉町、田野畑村）で住民異動調査を行った。現在、住民基本台帳で在籍が確認されなかった研究参加者について住民票（除票）を請求中である。死亡、及び転出情報の確定は平成29年度以降の予定である。

2. 介護認定情報の収集

平成29年3月に二戸地区広域行政事務組合で二戸地域（二戸市、軽米町、一戸町、九戸村）の介護認定情報の収集を行った。現在、電子データ化中であり、平成26年度までの介護認定情報データの確定は平成29年度以降の予定である。

E. 結論

平成28年度は宮古地域および二戸市の住民異動調査と二戸地域の介護認定情報調査を実施した。現在、データの取りまとめ中であり、参加者の死亡ならびに転出情報、介護認定情報の更新は平成29年度以降に実施する予定である。

参考文献

[1] 小野田敏行, 丹野高三, 大澤正樹, 板井一好, 坂田清美, 小川彰, 小笠原邦昭, 田中文隆, 中村元行, 大間々真一, 吉田雄樹, 石橋靖弘, 寺山靖夫, 栗林徹, 川村和子, 松館宏樹, 岡山明. 岩手県北地域における死亡、脳卒中と心筋梗塞罹患、心不全発症および要介護認定状況について 岩手県北地域コホート研究の平均2.7年の追跡結果

から. 日本循環器病予防学会誌 2010;45:32-48.

[2] 丹野高三, 栗林徹, 大澤正樹, 小野田敏行, 板井一好, 八重樫由美, 坂田清美, 中村元行, 吉田雄樹, 小川彰, 寺山靖夫, 川村和子, 岡山明. 高齢者のbody mass indexと総死亡、循環器疾患罹患との関連 岩手県北地域コホート研究の2.7年の追跡調査より. 日本循環器病予防学会誌 2010;45:9-21.

[3] Ohsawa M, Itai K, Tanno K, Onoda T, Ogawa A, Nakamura M, Kuribayashi T, Yoshida Y, Kawamura K, Sasaki S, Sakata K, Okayama A. Cardiovascular risk factors in the Japanese northeastern rural population. Int J Cardiol 2009;137:226-35.

[4] Ohsawa M, Itai K, Onoda T, Tanno K, Sasaki S, Nakamura M, Ogawa A, Sakata K, Kawamura K, Kuribayashi T, Yoshida Y, Okayama A. Dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with CRP levels, especially among male smokers. Atherosclerosis 2008;201:184-91.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, Ohta M, Ohsawa M, Tanno K, Makita S, Ishibashi Y, Itai K, Omama S, Onoda T, Sakata K, Ogasawara K, Okayama A, Nakamura M. Comparison between urine albumin-to-creatinine ratio and urine

protein dipstick testing for prevalence and ability to predict the risk for chronic kidney disease in the general population (Iwate-KENCO study): a prospective community-based cohort study. *BMC Nephrol.* 2016;17:46.

2. Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Omama S, Yoshida Y, Ogasawara K, Ishibashi Y, Kuribayashi T, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kencho Study Group. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2016;34:506-12;

discussion 512.

3: Ohsawa M, Tanno K, Okamura T, Yonekura Y, Kato K, Fujishima Y, Obara W, Abe T, Itai K, Ogasawara K, Omama S, Turin TC, Miyamatsu N, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A. Standardized Prevalence Ratios for Atrial Fibrillation in Adult Dialysis Patients in Japan. *J Epidemiol.* 2016;26(5):272-6.

H. 知的所有権の取得状況

なし

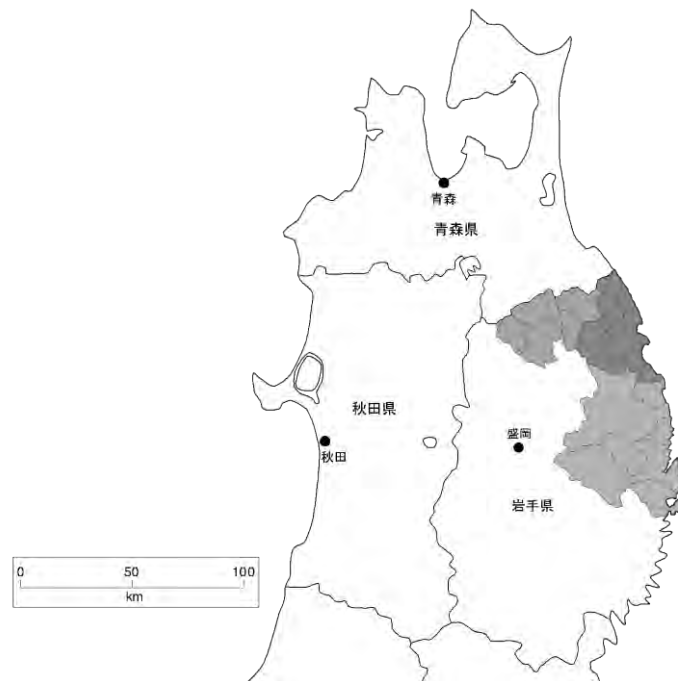


図1 岩手県北部・沿岸の3保健医療圏（二戸、宮古、久慈）を研究対象地域とした。図では灰色で示した地域。

1. 尿中アルブミン・クレアチニン比と尿蛋白試験紙法における慢性腎臓病の罹患率およびリスク予測能の比較：地域一般住民の前向き研究

Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, Ohta M, Ohsawa M, Tanno K, Makita S, Ishibashi Y, Itai K, Omama S, Onoda T, Sakata K, Ogasawara K, Okayama A, Nakamura M. Comparison between urine albumin-to-creatinine ratio and urine protein dipstick testing for prevalence and ability to predict the risk for chronic kidney disease in the general population (Iwate-KENCO study): a prospective community-based cohort study. BMC Nephrol. 2016;17:46.

【目的】 尿蛋白を評価する手段として、試験紙を用いた方法と尿中アルブミンとクレアチニン値の比（尿中アルブミン・クレアチニン比、Urine Albumin-to-Creatinine Ratio: UACR）を用いる方法がある。わが国の保険診療では、尿中アルブミンの測定は糖尿病患者にのみ認められている検査であり、これまで日本人の地域一般住民における慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）の心血管疾患発症リスク評価法として、どちらを用いた方が将来の心血管疾患発症（脳卒中、心筋梗塞、心血管死）の予測に有用か検証した報告はなかった。そこで、今回われわれは上記ふたつの尿蛋白検査法を用いて健診参加者のCKDの頻度や重症度を評価し、心血管疾患発症リスク評価能として、どちらの尿検査法を用いた方が有用かを検証した。

【方法】 岩手県北地域コホート研究に参加し、心血管疾患の既往がなく血清および尿中クレアチニン値を測定した40歳から89歳の男女のうち、尿中アルブミン測定と試験紙法による蛋白定性試験の両者を行った22,975名（平均62.9歳）を対象とした。血清クレアチニン値から算出した糸球体濾過値とUACR、あるいは試験紙法を用いて受診者のCKD重症度を国際ガイドラインに準じ3段階（非CKD、軽度CKD、中程度以上CKD）に分類した。

【結果】 平均5.6年の追跡期間中、観察期間中に心血管疾患708件をみとめた。試験紙法を用いた場合のCKDの頻度は全体の9%であり、中等度以上CKDを有する群は心血管疾患の発症リスクが高かったが、軽度CKDの心血管疾患のリスクは非CKDと差はみられなかった。一方、UACRを用いた場合のCKD頻度は全体の29%であり、中等度CKDのみならず軽度CKDも心血管疾患が発症するリスクが有意に高いという結果であった。また、UACRを用い場合は発症例の49%を心血管リスクありと予測できたのに対し、試験紙法を用いた分類では20%と明らかに低い事が判明した。再分類テーブル法という解析で、UACRを用いた分類の方が試験紙法を用いたCKD重症度分類よりも明らかに心血管疾患発症の予測能に優れていた。

【結論】 結果として、UACRを用いたCKD判定は尿蛋白試験紙法を用いると場合と比較して、CKDの頻度は高くなるが心血管発症リスクの予測能は改善することを明らかにした。

2. 非糖尿病かつ至適血圧者における微量アルブミンと心血管病および総死亡との関連

Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Omama S, Yoshida Y, Ogasawara K, Ishibashi Y, Kuribayashi T, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kenco Study Group. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2016;34:506-12; discussion 512.

【目的】 これまで、糖尿病または高血圧者での微量アルブミンと心血管病 (CVD) および総死亡との関連が報告されてきたが、非糖尿病かつ至適血圧者においては明らかになっていない。

【方法】 われわれは、40歳以上の岩手県北沿岸地域住民において、試験開始時の尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) < 30 mg/g かつ非糖尿病かつ至適血圧者 3,599 名を対象として、UACR と CVD 発症および総死亡との関連を縦断解析した。

【結果】 平均追跡期間 5.9 年に 61 名の CVD が発症し、85 名が死亡した。コックス比例ハザード回帰モデルにおいて、UACR の 3 分位の最も低い群 (男女とも UACR < 6 mg/g) に比較し、最も高い群 (UACR ≥ 9.6 mg/g: 男性、≥ 12.0 mg/g: 女性) で CVD 発症と死亡のハザード比 (HR) が有意に高値であった [それぞれ HR = 2.79, 95% 信頼区間 (CI), 1.41-5.52, HR = 1.69, 95% CI, 1.00-2.84]。さらに、UACR の 3 分位の最も高い群による人口寄与割合は、CVD 発症で 37.9%、死亡で 20.1%であった。

【結論】 非糖尿病かつ至適血圧者において、微量アルブミンは CVD および総死亡の予測因子であり、この高値は CVD 発症に大きく寄与する。

3. 日本人成人透析患者の心房細動標準化有病比

Ohsawa M, Tanno K, Okamura T, Yonekura Y, Kato K, Fujishima Y, Obara W, Abe T, Itai K, Ogasawara K, Omama S, Turin TC, Miyamatsu N, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A. Standardized Prevalence Ratios for Atrial Fibrillation in Adult Dialysis Patients in Japan. *J Epidemiol.* 2016;26(5):272-6.

【背景】 日本人透析患者の心房細動有病率は一般住民の心房細動有病率と比べて高いことが想定されるが、実際には明らかにされていない。

【方法】 地域悉皆的コホート研究に参加した透析患者 1,510 名を解析対象として、

同一地域に住む一般住民 26,454 名を基準とした透析患者の心房細動標準化有病比 (SPR) を算出した。

【結果】透析患者集団の心房細動有病率は 3.8% で一般集団では 1.6% だった。男性では心房細動有病率がそれぞれ 4.9% と 3.3%、女性では 1.6% と 0.6% だった。標準化有病比 (95%信頼区間) は男女全体で 2.53 (1.88-3.19)、男性で 1.80 (1.30-2.29)、女性で 2.13 (0.66-3.61) だった。

【結論】地域ベースの集団を対象とした解析結果では、日本人透析患者集団では一般集団に比べて心房細動有病率が 2 倍高かった。心房細動は心血管疾患死亡や罹患に強く影響するリスク要因であり、心房細動が日本人透析患者の予後にどのような影響を与えているのかを縦断研究で明らかにすることが望まれる。

12. 大阪、秋田コホート研究

分担研究者 木山昌彦

大阪がん循環器病予防センター副所長兼循環器病予防健診部長

研究要旨

大阪と秋田の地域住民を対象に、1976～1990年（Ⅰ期）及び1996～2010年（Ⅱ期）での循環器疾患危険因子と脳血管疾患・虚血性心疾患の発症との関連を男女別に検討した。また、これらの関連の両期間での交互作用についても検討した。

その結果、女性の脳血管疾患の発症については、秋田では高血圧症がⅠ期から継続して主に関連がみられ、Ⅱ期からは肥満症とも関連する傾向がみられた。一方大阪では高血圧症の影響はみられたが肥満症との関連は明らかではなかった。男性の虚血性心疾患の発症については、秋田ではⅠ期に比べⅡ期では高血圧症、現在喫煙の影響は弱まり、肥満症とより強く関連していた。これらから、脂質異常症を背景とした血管の粥状硬化による虚血性心疾患が増加していることが推察された。また大阪においても肥満との関連が強まる傾向はみられたが、統計的有意差は認めなかった。そのため地域による食生活を含めた生活習慣の違いが肥満症を含む循環器疾患危険因子に影響を与えている可能性が考えられた。

循環器疾患の発生病態の変化を明らかにするために、今後、より詳細な循環器疾患危険因子を利用した検討が必要である。

A. 研究目的

大阪・秋田コホート研究は、1963年に大阪府立成人病センター集団検診第1部（後の大阪府立健康科学センター、現大阪がん循環器病予防センター循環器部門）が開始し、50年以上経過した現在も継続中の循環器疾患の疫学研究である。現在は大阪がん循環器病予防センター、大阪大学、筑波大学、愛媛大学等の研究機関が協働で、精度管理された各種検査、生活習慣に関する調査、脳血管疾患・虚血性心疾患などの発症調査を継続して行い、

質の高いデータに基づく疫学研究を実施している。

今年度は、脳血管疾患・虚血性心疾患と循環器疾患危険因子（高血圧症・現在喫煙・肥満症・高コレステロール血症）との関連を地域・年代別に解析し、地域内での発症危険度の時代変化の有無について検討を行った。

B. 研究方法

1. 研究対象者

対象者は大阪府八尾市南高安地区と秋

田県井川町の住民のうち、1976～1990年（Ⅰ期）及び1996～2010年（Ⅱ期）に、循環器健診を受診した30～89歳男女とした。これらの対象者について、毎年実施している発症調査にて、健診受診後5年以内の初発脳血管疾患・虚血性心疾患の発症情報を検索した。なお、各期間中に循環器健診を複数回受診している場合、最後に受診した年度の健診データを利用した。期間中に初発脳血管疾患・虚血性心疾患発症がみられる場合は、発症前最後の健診データを利用した。また健診受診年度より以前に発症登録されている者、及び健診受診時の問診にて脳血管疾患・虚血性心疾患の既往があると回答した者は除外とした。

さらに以下に示した循環器疾患危険因子（高血圧症、現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在飲酒、やせ）のいずれかに欠損がみられた健診データは除外とした。

2. 循環器疾患危険因子の評価

循環器疾患危険因子の評価には、高血圧症・現在喫煙・肥満症・高コレステロール血症の4項目を用いて実施した。それぞれの判定基準は以下の通りとした。

- 高血圧症
『収縮期血圧：140mmHg以上』『拡張期血圧：90mmHg以上』『現在高血圧症で治療中と回答』のいずれかに該当すること。
- 現在喫煙
『現在タバコを吸っていると回答』

に該当すること。

- 肥満症
『Body Mass Index (BMI)：25kg/m²以上』に該当すること。
- 高コレステロール血症
『血清総コレステロール値：200mg/dL以上』『現在高コレステロール血症で治療中と回答』『現在高脂血症で治療中と回答』のいずれかに該当すること。
(『現在高コレステロール血症で治療中』の問診項目は1998年以降でのみ聴取)
また調整変数として以下の項目を利用した。
- 高トリグリセリド血症
『食後10時間以上経過時の血清トリグリセリド値：150mg/dL以上』『食後10時間未満経過時の血清トリグリセリド値：250mg/dL以上』『高トリグリセリド血症で治療中と回答』のいずれかに該当すること。
- 高血糖
『食後10時間以上経過時の血糖値：110mg/dL以上』『食後10時間未満経過時の血糖値：140mg/dL以上』『糖尿病で治療中と回答』のいずれかに該当すること。
- 現在飲酒
『現在酒類を習慣的に（週に1回以上）飲むと回答』に該当すること。
- やせ
『Body Mass Index (BMI)：18.5kg/m²未満』に該当すること。

3. アウトカムの定義

今回の脳血管疾患の発症調査対象は以下の4項目とした。

- 初発脳出血
- 初発脳梗塞
- 初発くも膜下出血
- 初発脳卒中（分類不能）

また虚血性心疾患の発症調査対象は以下の4項目とした。

- 急性死（発症後24時間以内の死亡確認）
- 初発心筋梗塞
- 初発労作性狭心症
- 初発安静時狭心症

なお、いずれの疾患でも診断が困難な症例（疑い症例）は調査対象から除外とした。

3. 統計解析

秋田Ⅰ期、秋田Ⅱ期、大阪Ⅰ期、大阪Ⅱ期において、循環器健診受診者の循環器疾患危険因子を保有する場合での脳血管疾患・虚血性心疾患発症オッズ比を算出した。解析は男女別で行い、年齢やその他の循環器疾患危険因子はロジスティック回帰モデルを使用して調整を行った。なお、高コレステロール血症のオッズ比においては、肥満は介在因子と想定されるため調整変数から外した。

また同モデルを利用して相互作用についても評価し、Ⅰ期とⅡ期のオッズ比の有意差を検定した。

4. 倫理面への配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」ならびに個人情報保護に関する国のガイ

ドラインや指針等に則ってデータ解析を行った。また、大阪がん循環器病予防センター倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 期間別の秋田における脳血管疾患発症と循環器疾患危険因子との関連、及び両期間での関連の交互作用

（表1）

本検討における解析対象者数は男性Ⅰ期1813人、男性Ⅱ期1386人、女性Ⅰ期2067人、女性Ⅱ期1882人であった。追跡期間中に男性Ⅰ期83人、男性Ⅱ期73人、女性Ⅰ期49人、女性Ⅱ期51人で脳血管疾患発症を認めた。

男性Ⅰ期では、高血圧症の群と現在喫煙の群では脳血管疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。高血圧症については、その他の循環器疾患危険因子を調整しても有意であった。一方現在喫煙については、その他の循環器疾患危険因子を調整すると有意差は認められなくなったが、脳血管疾患と関連する傾向は認められた。肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

男性Ⅱ期では、現在喫煙の群で脳血管疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。その他の循環器疾患危険因子を調整しても、この有意差は保たれていた。高血圧症、肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

男性の両期間での交互作用については、高血圧症にて有意差を認めた。現在喫煙、

肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差はみられなかった。

女性Ⅰ期では、高血圧症の群で脳血管疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。その他の循環器疾患危険因子を調整しても、この有意差は保たれていた。現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

女性Ⅱ期では、高血圧症の群と肥満症の群で脳血管疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。高血圧症については、その他の循環器疾患危険因子を調整しても有意であった。一方肥満症については、その他の循環器疾患危険因子を調整すると有意差は認められなくなったが、脳血管疾患と関連する傾向は認められた。現在喫煙、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

女性の両期間での交互作用については、高血圧症、現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症とも、統計的有意差はみられなかった。

2. 期間別の大阪における脳血管疾患発症と循環器疾患危険因子との関連、及び両期間での関連の交互作用

(表2)

本検討における解析対象者数は男性Ⅰ期 1484 人、男性Ⅱ期 1861 人、女性Ⅰ期 2703 人、女性Ⅱ期 3370 人であった。追跡期間中に男性Ⅰ期 44 人、男性Ⅱ期 34 人、女性Ⅰ期 25 人、女性Ⅱ期 43 人で脳血管疾患発症を認めた。

男性Ⅰ期では、高血圧症の群で脳血管

疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。この有意差は、その他の循環器疾患危険因子を調整しても保たれていた。現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

男性Ⅱ期でもⅠ期と同様に、高血圧症群で脳血管疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。ただしⅠ期と比較すると、オッズ比は低下していた。現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

男性の両期間での交互作用については、高血圧症、現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症とも、統計的有意差はみられなかった。

女性Ⅰ期では、高血圧症の群と現在喫煙の群にて脳血管疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。その他の循環器疾患危険因子を調整した後においても、高血圧症と現在喫煙とも脳血管疾患発症との関連は有意であった。肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

女性Ⅱ期では、高血圧症の群で脳血管疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。この有意差は、その他の循環器疾患危険因子を調整しても保たれていた。現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

女性の両期間での交互作用については、高血圧症、現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症のいずれにおいても、統計的有意差はみられなかった。

3. 期間別の秋田における虚血性心疾患発症と循環器疾患危険因子との関連、及び両期間での関連の交互作用

(表 3)

本検討における解析対象者数は男性 I 期 1825 人、男性 II 期 1397 人、女性 I 期 2076 人、女性 II 期 1895 人であった。追跡期間中に男性 I 期 18 人、男性 II 期 22 人、女性 I 期 9 人、女性 II 期 6 人で虚血性心疾患発症を認めた。

男性 I 期では、現在喫煙の群で虚血性心疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。その他の循環器疾患危険因子を調整しても、この有意差は保たれていた。高血圧症については、虚血性心疾患発症のオッズ比に有意差はみられなかったが、関連する傾向は認められた。また循環器疾患危険因子を調整することでその傾向はより強まった。肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

男性 II 期では、肥満症の群で虚血性心疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。その他の循環器疾患危険因子を調整しても、この有意差は保たれていた。高血圧症、現在喫煙、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

男性の両期間での交互作用については、現在喫煙、肥満症にて有意差を認めた。高血圧症、高コレステロール血症では、統計的有意差はみられなかった。

女性 I 期では、高血圧症、現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症のいずれ

の群においても、虚血性心疾患発症のオッズ比に有意な上昇はみられなかった。

女性 II 期では、現在喫煙群にて虚血性心疾患は発症しなかった。高血圧症、肥満症、高コレステロール血症の各群においても、虚血性心疾患発症のオッズ比に有意な上昇はみられなかった。

女性の両期間での交互作用については、高血圧症、肥満症、高コレステロール血症とも、統計的有意差はみられなかった。

4. 期間別の大阪における虚血性心疾患発症と循環器疾患危険因子との関連、及び両期間での関連の交互作用

(表 4)

本検討における解析対象者数は男性 I 期 1486 人、男性 II 期 1850 人、女性 I 期 2694 人、女性 II 期 3348 人であった。追跡期間中に男性 I 期 23 人、男性 II 期 20 人、女性 I 期 15 人、女性 II 期 6 人で虚血性心疾患発症を認めた。

男性 I 期では、高血圧症の群で虚血性心疾患発症のオッズ比が上昇する傾向であったが、統計的有意差は認めなかった。その他の循環器疾患危険因子を調整した後では、統計的有意差がみられた。現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

男性 II 期では、現在喫煙の群で虚血性心疾患発症のオッズ比が上昇する傾向であったが、統計的有意差は認めなかった。その他の循環器疾患危険因子を調整した後では、統計的有意差がみられた。高血圧症、肥満症、高コレステロール血症に

については、統計的有意差は認められなかった。

男性の両期間での交互作用については、高血圧症、肥満症、高コレステロール血症とも、統計的有意差はみられなかった。

女性Ⅰ期では、高血圧症の群で虚血性心疾患発症のオッズ比が有意に上昇していた。その他の循環器疾患危険因子を調整した後においても、この有意差は保たれていた。現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症については、統計的有意差は認められなかった。

女性Ⅱ期では、高血圧症、現在喫煙、肥満症、高コレステロール血症のいずれの群においても、虚血性心疾患発症のオッズ比に有意な上昇はみられなかった。その他の循環器疾患危険因子を調整した後においても、同様に有意差はみられなかった。

女性の両期間での交互作用については、高血圧症、肥満症、高コレステロール血症とも、統計的有意差はみられなかった。

D. 考察

本研究により、循環器疾患危険因子のリスクの変化は地域によって異なることが明らかとなった。男性の脳血管疾患発症については、秋田ではこの数十年間で現在喫煙の影響は保たれていたが、高血圧症の影響は統計的に有意に低下した。一方大阪では高血圧症の影響は低下傾向であるものの、Ⅱ期においても有意な影響を認めた。秋田の対象地域では、これまで保健活動が積極的に行われており、高血圧者への受診勧奨を続けてきている。

そのため高血圧症治療中の住民が増えたことが、上記の傾向につながっていることが推察される。

女性の脳血管疾患発症については、秋田では高血圧症が継続して主たるリスクに挙げられる一方、Ⅱ期になると肥満症の影響が高まる傾向にあった。大阪では高血圧症の影響はみられるも肥満症の影響は明らかではなかった。これらは、秋田で脳血管疾患発症の内訳がこの数十年間で大きく変化していることを反映していると考えられる。

男性の虚血性心疾患発症については、Ⅰ期に比べⅡ期において、秋田では高血圧症、現在喫煙の影響は弱まり、肥満症との関連がより強まった。これらから、脂質異常症を背景とした血管の粥状硬化による虚血性心疾患が増加していることが推察された。また大阪においては、現在喫煙の影響が高まる傾向にあったが、肥満との関連は明らかでなかった。地域による食生活を含めた生活習慣が肥満を含む循環器疾患危険因子に影響を与えている可能性が考えられた。

女性の虚血性心疾患発症については、秋田ではこの数十年間で危険因子のリスクに明らかな変化はみられなかった。大阪では高血圧の影響が低下する傾向にあったが、統計的には明らかな差は認めなかった。女性の虚血性心疾患は発症数が少ないため、男性に比べ統計的有意差は認めにくく、評価は困難となっている。

本研究の限界として、過去約40年間のデータを用いた検討であるため、比較的近年に実用化された検査項目を検討対象

にできない点がある。また各疾患の評価基準が年代により異なる可能性がある。使用検査機器や診断基準、治療導入基準、治療薬の種類、治療目標値などについては、各時代の医療状況を反映するため一律に比較することが困難である。そのためこれらを考慮に入れたうえで検討することが求められる。また地域によって循環器健診が実施される季節が異なるため、収縮期・拡張期血圧などを正確に比較できない可能性がある。なお脳血管疾患・虚血性心疾患の病型別のオッズ比は解析されておらず、各病型内での危険因子の影響の変化については言及できない。

E. 結論

本研究は日本の異なる2地域の住民における男女別・期間別の追跡研究により、脳血管疾患・虚血性心疾患発症と循環器疾患危険因子との関連を明らかにした。また、いくつかの循環器疾患危険因子と脳血管疾患・虚血性心疾患発症との関連について期間による差異があることが示唆された。

しかしながら、解析対象とした循環器疾患危険因子は限定的であり、今後対象期間を短縮したうえで、その他の循環器疾患危険因子についても検討する必要がある。また各疾患の病型別検討はなされておらず、病型割合の変化を踏まえた更なる解析も求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tanaka A, Cui R, Kitamura A, Liu K, Imano H, Yamagishi K, Kiyama M, Okada T, Iso H; CIRCS Investigators. Heavy Alcohol Consumption is Associated with Impaired Endothelial Function. *J Diabetes Complications*. 2016 Jul;30(5):834-8.

2) Hori M, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Yamagishi K, Cui R, Umesawa M, Muraki I, Okada T, Sankai T, Ohira T, Saito I, Tanigawa T, Iso H; CIRCS Investigators. Fifty-year Time Trends in Blood Pressures, Body Mass Index and their Relations in a Japanese Community: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*. 2016 Sep 21.

3) Hayama-Terada M, Muraki I, Imano H, Kiyama M, Okada T, Yamagishi K, Cui R, Ohira T, Umesawa M, Sankai T, Sato S, Kitamura A, Iso H; CIRCS Investigators. Diabetes Trend and Impact on Risk of Cardiovascular Disease in Middle-Aged Japanese People - The CIRCS Study. *Circ J*. 2016 Oct 25;80(11):2343-2348.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

〔研究協力者〕

手塚一秀（大阪がん循環器病予防センター）

表1 秋田における男女・期間・循環器疾患危険因子別の脳血管疾患発症オッズ比・95%信頼区間と期間の間での交互作用

変数	集団内脳血管疾患発症者数	モデル1			モデル2			交互作用P値
		オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値	
男性								
1976-1990年(1813名)								
高血圧症								
非該当	14/907	1(参照群)			1(参照群)			
該当	69/896	4.047	2.204	7.429	4.008	2.159	7.439	<.0001
現在喫煙								
非該当	25/658	1(参照群)			1(参照群)			
該当	58/1155	1.723	1.055	2.815	1.654	0.997	2.745	0.0514
肥満症								
非該当	65/1324	1(参照群)			1(参照群)			
該当	18/489	0.863	0.503	1.48	0.775	0.441	1.363	0.3764
高コレステロール血症								
非該当	68/1331	1(参照群)			1(参照群)			
該当	15/482	0.69	0.388	1.227	0.673	0.372	1.22	0.1922
1996-2010年(1386名)								
高血圧症								
非該当	26/643	1(参照群)			1(参照群)			
該当	47/743	1.205	0.728	1.992	1.113	0.663	1.866	0.6858
現在喫煙								
非該当	41/807	1(参照群)			1(参照群)			
該当	32/579	1.744	1.053	2.887	1.838	1.099	3.076	0.0205
肥満症								
非該当	47/915	1(参照群)			1(参照群)			
該当	26/471	1.304	0.788	2.159	1.384	0.823	2.325	0.2201
高コレステロール血症								
非該当	39/715	1(参照群)			1(参照群)			
該当	34/671	1.061	0.656	1.716	1.151	0.707	1.874	0.5726
女性								
1976-1990年(2067名)								
高血圧症								
非該当	10/1200	1(参照群)			1(参照群)			
該当	39/867	2.733	1.294	5.772	2.556	1.195	5.467	0.0156
現在喫煙								
非該当	47/2013	1(参照群)			1(参照群)			
該当	2/54	1.353	0.309	5.928	1.252	0.28	5.602	0.7692
肥満症								
非該当	27/1326	1(参照群)			1(参照群)			
該当	22/741	1.33	0.746	2.37	1.136	0.625	2.066	0.6756
高コレステロール血症								
非該当	21/1263	1(参照群)			1(参照群)			
該当	28/804	1.596	0.893	2.851	1.494	0.829	2.693	0.1817
1996-2010年(1882名)								
高血圧症								
非該当	10/1000	1(参照群)			1(参照群)			
該当	41/882	3.31	1.561	7.019	2.726	1.267	5.865	0.0103
現在喫煙								
非該当	49/1768	1(参照群)			1(参照群)			
該当	2/114	1.364	0.311	5.978	1.554	0.346	6.974	0.5647
肥満症								
非該当	23/1245	1(参照群)			1(参照群)			
該当	28/637	2.199	1.252	3.861	1.676	0.934	3.007	0.0836
高コレステロール血症								
非該当	14/605	1(参照群)			1(参照群)			
該当	37/1277	0.975	0.52	1.83	0.899	0.475	1.7	0.7429

モデル1: 年齢で調整

モデル2: (高血圧症) 年齢、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒、やせ、肥満症で調整

(現在喫煙) 年齢、高血圧症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在飲酒、やせ、肥満症で調整

(肥満症) 年齢、高血圧症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒で調整

(高コレステロール血症) 年齢、高血圧症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒、やせで調整

表2 大阪における男女・期間・循環器疾患リスク因子別の脳疾患発症オッズ比・95%信頼区間と期間の間での交互作用

変数	集団内脳血管疾患発症者数	モデル1			モデル2			交互作用P値	
		オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値		
男性									
1976-1990年(1484名)									
高血圧症									
非該当	9/840	1(参照群)			1(参照群)				
該当	35/644	4.084	1.895	8.8	0.0003	4.294	1.963	9.393	0.0003
現在喫煙									
非該当	19/597	1(参照群)			1(参照群)				
該当	25/887	1.059	0.572	1.961	0.8552	1.127	0.599	2.121	0.7107
肥満症									
非該当	34/1120	1(参照群)			1(参照群)				
該当	10/364	0.994	0.483	2.044	0.9869	0.916	0.434	1.935	0.8187
高コレステロール血症									
非該当	27/868	1(参照群)			1(参照群)				
該当	17/616	0.994	0.534	1.853	0.9854	1.005	0.528	1.913	0.9887
1996-2010年(1861名)									
高血圧症									
非該当	9/1026	1(参照群)			1(参照群)				
該当	25/835	2.343	1.074	5.109	0.0324	2.313	1.046	5.112	0.0383
現在喫煙									
非該当	22/1136	1(参照群)			1(参照群)				
該当	12/725	1.249	0.606	2.574	0.5464	1.27	0.61	2.642	0.5225
肥満症									
非該当	24/1279	1(参照群)			1(参照群)				
該当	10/582	1.092	0.514	2.323	0.8182	0.949	0.439	2.047	0.893
高コレステロール血症									
非該当	14/647	1(参照群)			1(参照群)				
該当	20/1214	0.819	0.409	1.642	0.5742	0.755	0.372	1.532	0.4365
女性									
1976-1990年(2703名)									
高血圧症									
非該当	7/1732	1(参照群)			1(参照群)				
該当	18/971	3.297	1.305	8.331	0.0116	3.037	1.185	7.785	0.0207
現在喫煙									
非該当	19/2396	1(参照群)			1(参照群)				
該当	6/307	2.962	1.163	7.547	0.0228	3.52	1.305	9.492	0.0129
肥満症									
非該当	15/2026	1(参照群)			1(参照群)				
該当	10/677	1.87	0.834	4.193	0.1286	1.759	0.766	4.041	0.1833
高コレステロール血症									
非該当	12/1215	1(参照群)			1(参照群)				
該当	13/1488	0.755	0.342	1.665	0.4855	0.761	0.342	1.696	0.5046
1996-2010年(3370名)									
高血圧症									
非該当	12/2218	1(参照群)			1(参照群)				
該当	31/1152	2.923	1.438	5.94	0.003	2.902	1.398	6.023	0.0042
現在喫煙									
非該当	40/2996	1(参照群)			1(参照群)				
該当	3/374	1.059	0.32	3.506	0.9246	0.949	0.282	3.196	0.9324
肥満症									
非該当	33/2682	1(参照群)			1(参照群)				
該当	10/688	1.076	0.526	2.202	0.8407	0.89	0.425	1.863	0.758
高コレステロール血症									
非該当	11/777	1(参照群)			1(参照群)				
該当	32/2593	0.574	0.286	1.153	0.1186	0.57	0.28	1.159	0.1206

モデル1: 年齢で調整

モデル2: (高血圧症) 年齢、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒、やせ、肥満症で調整

(現在喫煙) 年齢、高血圧症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在飲酒、やせ、肥満症で調整

(肥満症) 年齢、高血圧症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒で調整

(高コレステロール血症) 年齢、高血圧症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒、やせで調整

表3 秋田における男女・期間・循環器疾患危険因子別の虚血性心疾患発症オッズ比・95%信頼区間と期間の間での交互作用

変数	集団内虚血 性心疾患発 症者数	モデル1			モデル2			交互作用P値
		オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値	
男性								
1976-1990年 (1825名)								
高血圧症								
非該当	4/915	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	14/910	2.692	0.827	8.766	0.1002	3.306	0.987	11.076 0.0526
現在喫煙								
非該当	2/665	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	16/1160	5.911	1.34	26.064	0.0189	6.645	1.473	29.984 0.0138
肥満症								
非該当	15/1337	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	3/488	0.626	0.179	2.188	0.4629	0.614	0.169	2.23 0.4582
高コレステロール血症								
非該当	12/1336	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	6/489	1.58	0.584	4.274	0.3677	1.843	0.662	5.131 0.2417
1996-2010年 (1397名)								
高血圧症								
非該当	8/635	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	14/762	1.253	0.511	3.074	0.6226	0.988	0.392	2.489 0.9799 0.2908
現在喫煙								
非該当	15/815	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	7/582	0.789	0.307	2.03	0.6229	0.92	0.348	2.431 0.8665 0.0296
肥満症								
非該当	8/926	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	14/471	3.947	1.627	9.571	0.0024	3.471	1.379	8.735 0.0082 0.0203
高コレステロール血症								
非該当	11/721	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	11/676	1.134	0.486	2.646	0.7704	0.978	0.413	2.315 0.9601 0.6556
女性								
1976-1990年 (2076名)								
高血圧症								
非該当	1/1201	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	8/875	3.646	0.425	31.277	0.238	4.169	0.481	36.133 0.195
現在喫煙								
非該当	8/2023	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	1/53	3.314	0.38	28.887	0.2781	3.267	0.36	29.624 0.2926
肥満症								
非該当	6/1329	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	3/747	0.844	0.208	3.432	0.8127	0.634	0.146	2.748 0.5423
高コレステロール血症								
非該当	4/1272	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	5/804	1.487	0.394	5.605	0.558	1.429	0.372	5.493 0.6037
1996-2010年 (1895名)								
高血圧症								
非該当	2/1002	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	4/893	1.034	0.172	6.198	0.9711	0.882	0.14	5.558 0.8941 0.3295
現在喫煙								
非該当	6/1781	-			-			
該当	0/114	-			-			
肥満症								
非該当	3/1259	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	3/636	1.777	0.357	8.849	0.4826	1.712	0.316	9.259 0.5327 0.481
高コレステロール血症								
非該当	3/614	1 (参照群)			1 (参照群)			
該当	3/1281	0.362	0.073	1.806	0.2154	0.271	0.05	1.473 0.1306 0.1795

モデル1: 年齢で調整.

モデル2: (高血圧症) 年齢、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒、やせ、肥満症で調整.

(現在喫煙) 年齢、高血圧症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在飲酒、やせ、肥満症で調整.

(肥満症) 年齢、高血圧症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒で調整.

(高コレステロール血症) 年齢、高血圧症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒、やせで調整.

表4 大阪における男女・期間・循環器疾患危険因子別の虚血性心疾患発症オッズ比・95%信頼区間と期間の間での交互作用

変数	集団内虚血性心疾患発症者数	モデル1			モデル2			交互作用P値
		オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値	
男性								
1976-1990年 (1486名)								
高血圧症								
	非該当 7/833	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 16/653	2.359	0.923	6.032	0.0731	2.928	1.111	7.721 0.0298
現在喫煙								
	非該当 8/586	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 15/900	1.416	0.591	3.397	0.4355	1.402	0.577	3.41 0.4557
肥満症								
	非該当 20/1128	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 3/358	0.513	0.151	1.745	0.2854	0.497	0.142	1.734 0.2725
高コレステロール血症								
	非該当 16/868	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 7/618	0.67	0.272	1.647	0.3827	0.726	0.29	1.818 0.4941
1996-2010年 (1850名)								
高血圧症								
	非該当 9/1023	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 11/827	1.192	0.478	2.972	0.7067	1.161	0.455	2.963 0.7554 0.3275
現在喫煙								
	非該当 9/1130	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 11/720	2.459	0.996	6.073	0.0511	2.9	1.164	7.224 0.0222 0.3655
肥満症								
	非該当 13/1275	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 7/575	1.285	0.508	3.251	0.5968	1.367	0.53	3.526 0.5179 0.254
高コレステロール血症								
	非該当 4/630	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 16/1220	2.153	0.716	6.478	0.1724	2.371	0.782	7.185 0.1271 0.1119
女性								
1976-1990年 (2694名)								
高血圧症								
	非該当 3/1735	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 12/959	3.978	1.071	14.778	0.0392	4.063	1.07	15.432 0.0395
現在喫煙								
	非該当 14/2390	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 1/304	0.708	0.092	5.449	0.7405	0.714	0.087	5.874 0.7541
肥満症								
	非該当 13/2026	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 2/668	0.413	0.093	1.843	0.2466	0.292	0.063	1.343 0.1139
高コレステロール血症								
	非該当 7/1221	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 8/1473	0.802	0.289	2.228	0.672	0.68	0.239	1.936 0.4695
1996-2010年 (3348名)								
高血圧症								
	非該当 2/2209	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 4/1139	2.543	0.41	15.758	0.3159	2.015	0.312	13.013 0.4617 0.4745
現在喫煙								
	非該当 5/2977	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 1/371	2.593	0.287	23.401	0.396	2.197	0.228	21.217 0.4963 0.3787
肥満症								
	非該当 4/2667	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 2/681	1.788	0.326	9.792	0.5031	1.356	0.225	8.179 0.7395 0.2759
高コレステロール血症								
	非該当 2/773	1 (参照群)			1 (参照群)			
	該当 4/2575	0.407	0.073	2.25	0.3027	0.33	0.058	1.887 0.2127 0.4921

モデル1: 年齢で調整

モデル2: (高血圧症) 年齢、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒、やせ、肥満症で調整

(現在喫煙) 年齢、高血圧症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在飲酒、やせ、肥満症で調整

(肥満症) 年齢、高血圧症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒で調整

(高コレステロール血症) 年齢、高血圧症、高トリグリセリド血症、高血糖、現在喫煙、現在飲酒、やせで調整

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	羽山 実奈
論文題名 Title	Diabetes Trend and Impact on Risk of Cardiovascular Disease in Middle-aged Japanese People: CIRCS Study (日本人中年期における糖尿病の変遷と糖尿病の循環器疾患発症への寄与: CIRCS研究)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 1990年代以降の地域住民コホート研究を用いて、糖尿病の変遷と糖尿病による循環器疾患 (CVD) 発症のハザード比 (HR) 及び集団寄与危険度割合 (PAF) の経時的な変化を分析した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 対象は、CIRCS研究における大阪、秋田、茨城、高知の住民40-69歳の循環器健診受診者 (CVD既往者を除く) である。I期 (1992-95年, 8,744人)、II期 (1996-99年, 7,996人)、III期 (2000-03年, 7,273人) でのコホートをそれぞれ約10年間追跡した。空腹時血糖126 mg/dL以上、非空腹時血糖200 mg/dL以上、糖尿病治療中を糖尿病と定義し、非糖尿病患者に対する糖尿病患者におけるCVD発症のHR及びPAFを算出した。調整変数には、性、年齢、血圧、降圧剤服薬有無、body mass index、総コレステロール、中性脂肪、飲酒、喫煙、地域、食後時間を用いた。 糖尿病有病率 (性・年齢を調整) は、I期からII期、III期にかけて、4.4%、4.8%、5.6%と上昇していた (P < 0.001)。非糖尿病患者、糖尿病患者ともに、ベースライン時所見は、I期からIII期にかけて、年齢、総コレステロール値、HDLコレステロール値、脂質異常症治療中の割合が上昇していたが、body mass indexや現在喫煙の割合に有意な変化を認めなかった。糖尿病患者では、III期までに、平均血糖値は低下し、治療中の割合が上昇した。また、収縮期血圧値は低下したが、高血圧治療中の割合に変化はみられなかった。糖尿病によるCVD発症の多変量調整HR (95%信頼区間) は、I期から順に、1.40 (0.91-2.14)、1.93 (1.25-3.00)、2.59 (1.77-3.81)であった。CVD発症のうち、非典型的な胸痛症状かつ経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術を受けた者を虚血性心疾患発症例に追加した感度分析の結果は、1.40 (0.92-2.12)、2.28 (1.52-3.42)、2.83 (1.97-4.05)であった。糖尿病によるCVD発症のPAFは、2.8%、5.6%、12.4%と上昇し、この傾向は、未治療および治療中のいずれの場合も同様であった。研究期間中に、糖尿病患者の血糖値、収縮期血圧、中性脂肪は低下し、総コレステロール値と脂質異常治療中の割合が上昇しているが、これらの循環器疾患の危険因子の時間的推移と糖尿病による循環器疾患発症のリスク上昇との関連は明らかではない。糖尿病の罹病期間が延長している可能性が考えられたが、本研究では評価できていない。また、糖尿病治療中の割合が上昇したことによる糖尿病患者の循環器疾患発症の発見バイアスが增大している可能性が考えられた。米国の先行研究では、1952-1974年から1975-1998年にかけて、糖尿病有病率が8.1%から14.6%に上昇し、PAFは5.4%から8.7%まで上昇した。フィンランドの研究では、1992年から2002年にかけて、治療中の糖尿病有病率は、男性では2.3%から4.1%、女性では2.5%から3.2%に上昇した。PAFは、男性では11.4%から13.8%にわずかに上昇したが、女性では20.1%から16.9%に低下した。欧米の研究は、循環器疾患発症や糖尿病の定義が本研究とは異なるため、単純比較はできないものの、わが国の一般地域住民における糖尿病の循環器疾患発症への寄与は、2000年代では、欧米と同等のレベルに至ったことが示唆された。	
〔総括(Conclusion)〕 1990年代から2000年代にかけて、日本人中年期の糖尿病有病率は上昇し、糖尿病患者における循環器疾患発症リスクが上昇したことを明らかにした。糖尿病による循環器疾患の過剰発症の時間的な推移をアジア人では初めて報告した。循環器疾患予防対策を進める上で、糖尿病の予防及び管理が重要であると考えられた。	

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：「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）」分担研究報告書

13. 塩分嗜好と心血管疾患の発症—JMS コホート研究—

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学医学教育センター教授

研究協力者 小谷和彦 自治医科大学地域医療学教授

研究協力者 中村剛史 自治医科大学地域医療学講師

研究協力者 白石卓也 群馬県上野村へき地診療所

要旨

JMS コホート研究は、1992年に開始した循環器疾患の発症要因を検討する一般住民を対象にしたコホート研究である。今回は、凝固第Ⅶ因子（FⅦ）と心筋梗塞の関連を検討した。FⅦは、凝固における外因性経路の初期段階に働く因子であり、FⅦは組織因子と結合し、心筋梗塞の原因となることが知られている。しかしながら、FⅦと心筋梗塞の関連はまだ議論がある。今回、日本人の一般集団を対象に FⅦa および FⅦc と FⅦa および FⅦc を測定した 4,142 人（男性 1,601 人、女性 2,541 人）を対象として心筋梗塞の発症について前向き追跡研究で検討した。FⅦa と FⅦc を男女別にそれぞれ 3 分位に分けて、他の項目との関係を見た。FⅦa の第 1 分位を基準とした場合の第 2 分位、第 3 分位の多変量調整ハザード比は、男性では、それぞれ 0.67 (0.25-1.78)、0.52 (0.17-1.60) で、女性では、それぞれ 0.18 (0.02-1.60)、0.39 (0.07-2.20) であった。FⅦc の第 1 分位を基準とした場合の第 2 分位、第 3 分位の多変量調整ハザード比は、男性では、それぞれ 0.54 (0.21-1.36)、0.20 (0.04-0.91) で、女性では、それぞれ 0.44 (0.07-2.85)、0.35 (0.06-2.22) であった。男性で FⅦc と心筋梗塞の発症が有意な負の関連があった。FⅦa および FⅦc が有意ではないが心筋梗塞と負の関連を認めた。

A. 目的

凝固第Ⅶ因子（FⅦ）は、凝固における外因性経路の初期段階に働く因子であり 1、FⅦは組織因子と結合し、心筋梗塞の原因となることが知られている 2。FⅦと心筋梗塞はこれまでも多くの研究がなされてきた 2-10 が、関連性は議論が残るところである。いくつかの論文は、活性型 FⅦ（FⅦa）および FⅦ 活性（FⅦc）と心筋梗塞で有意な関連

があるとしているが 2,5,10、前向き研究では、関連がないとしているものもあり 8,9、特にアジアでの研究では、関連性を認めないものがあった。今回、日本人の一般集団を対象に FⅦa および FⅦc と心筋梗塞の発症について前向き追跡研究で検討した。

B. 研究方法

対象者

Jichi Medical School(JMS)コホート研究は、1992年より開始された全国12地区での地域一般住民を対象とした循環器疾患に関する大規模コホート研究である^{11,12}。研究の参加者は12,490人(男性4,911人、女性7,579人)である。ベースラインデータの収集は1992年から1995年にかけて行われ、血圧、身体検査、血液検査と自記式質問票の情報が含まれている。研究デザインやベースラインデータの結果の詳細は以前に発表されている。

FVIIaおよびFVIIcを測定した4,586人(男性1,807人、女性2,779人)を対象とした。心筋梗塞の既往、心筋梗塞、脳卒中、高血圧、高脂血症、糖尿病、飲酒、喫煙について情報が無い、および追跡できなかった対象者を除外した4,142人(男性1,601人、女性2,541人)を解析対象とした。

研究は自治医科大学の倫理委員会の承認を得ており、全ての参加者に書面によるインフォームドコンセントを得た。

ベースラインデータ

全ての地域において、統一のプロトコールで行われた。収縮期血圧(SBP)は座位5分安静後に自動血圧計(BP203RV-II,日本コーリン)を右腕に装着して測定した。Body mass index(BMI)は体重を身長(m)の二乗で割ったものと定義した。血液検査は座った参加者の肘静脈から採取した血液サンプルを用い、総コレステロール濃度、中性脂肪、HDL-コレステロール、血糖、フィブリノーゲン、FVIIaおよびFVIIcを測定した。年齢や病歴や生活習慣は自記式質問票にて入手した。高血圧、高脂血症、糖尿病については現在治療中であること、喫煙・飲酒は現在喫煙・飲酒していること

を調査した。

追跡調査

JMS コホート研究のベースラインデータを収集した対象者に対し、毎年の健診受診者に心筋梗塞に罹患したかを調査した。健診未受診者に対しては、各地区の担当者が郵送、電話、訪問、受診医療機関に確認を行い発症の有無を確認した。これらの調査で脳卒中または心筋梗塞の発症が疑われた場合、受診医療機関に確認を行い、発症であれば登録票と心電図で登録を行った。死亡小票は総務省と厚生労働省の許可を得て2005年まで収集された。追跡中に調査区域からの転出についても役場より情報を得た。

診断基準

心筋梗塞の診断は、JMS コホート研究グループ内の放射線科、神経内科医、2人の循環器内科医で構成された独立した症例検討委員会にて行われた。心筋梗塞の判定には世界保健機構のMONICAの診断基準を用いた。

統計解析

全ての解析は男女別に行った。連続量のデータは平均値±標準偏差(SD)で表現した。

中性脂肪、血糖、FVIIaおよびFVIIcは正規分布ではなかったため、中央値と四分位で示した。喫煙、飲酒は%で表示し、 χ^2 検定を行い、3群以上の割合のうちでは、Kruskal-Wallis検定を行った。

FVIIaおよびFVIIcは男女別にそれぞれ3分位に分けた。FVIIaの3分位のカットオフ値は、男性で2.3、3.2、女性で2.2、3.1

であった。FVIIc の 3 分位のカットオフ値は、男性で 101.2、117.0、女性で 105.8、123.2 であった。心筋梗塞の粗発症率は 1,000 人年あたりで示した。心筋梗塞の発症についてのリスクは、FVIIa および FVIIc で第 1 分位を基準として、男女別に Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。Cox 比例ハザードモデルでは、年齢調整および年齢、BMI、SBP、HDL コレステロール、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒での多変量調整で解析した。全ての統計解析は SPSS version 22J for windows を使用した。いずれの検定も両側検定で統計学的有意水準は $P < 0.05$ とした。

C. 研究結果

ベースラインの平均年齢は、54.5 歳 (13.3 歳)、54.8 歳 (12.3 歳) で、平均 10.8 年の追跡期間中、対象者 4,142 人のうち、30 例 (男性 23 例、女性 7 例) の心筋梗塞の発症があった。

FVIIa と FVIIc を男女別にそれぞれ 3 分位に分けて、他の項目との関係を見たところ、FVIIa は、男性では、喫煙、飲酒、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、FVIIc と関連があり、女性では、年齢、BMI、SBP、DBP、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、血糖、フィブリノーゲン、FVIIc と関連があった (Table 1)。FVIIc では、男性では、BMI、SBP、DBP、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、FVIIa と関連があり、女性では、年齢、BMI、SBP、DBP、総コレステロール、中性脂肪、フィブリノーゲン、FVIIa と関連があった (Table 2)。

FVIIa の 3 分位における心筋梗塞の粗発

症率は、1,000 人年あたりそれぞれ、男性では 1.32、1.47、0.91、女性では、0.43、0.10、0.22 であった。FVIIa の第 1 分位を基準とした場合の第 2 分位、第 3 分位の年齢調整ハザード比は、それぞれ 0.83 (0.32-2.16)、0.65 (0.22-1.94) で、多変量調整ハザード比は、それぞれ 0.67 (0.25-1.78)、0.52 (0.17-1.60) であった。女性では、第 2 分位、第 3 分位の年齢調整ハザード比は、それぞれ 0.20 (0.02-1.83)、0.45 (0.08-2.44) で、多変量調整ハザード比は、それぞれ 0.18 (0.02-1.60)、0.39 (0.07-2.20) であった (Table 3)。

FVIIc の 3 分位における心筋梗塞の粗発症率は、1,000 人年あたりそれぞれ、男性では 2.49、1.21、0.35、女性では、0.32、0.21、0.22 であった。FVIIc の第 1 分位を基準とした場合の第 2 分位、第 3 分位の年齢調整ハザード比は、それぞれ 0.52 (0.21-1.29)、0.18 (0.04-0.80) で、多変量調整ハザード比は、それぞれ 0.54 (0.21-1.36)、0.20 (0.04-0.91) で、第 3 分位で有意に低下していた。女性では、第 2 分位、第 3 分位の年齢調整ハザード比は、それぞれ 0.57 (0.10-3.39)、0.55 (0.09-3.29) で、多変量調整ハザード比は、それぞれ 0.44 (0.07-2.85)、0.35 (0.06-2.22) であった (Table 4)。

D. 考察

今回、凝固因子である FVIIa および FVIIc と心筋梗塞との関連を日本人一般住民を対象にした JMS コホート研究のデータを用いて検討した。男女とも FVIIa および FVIIc が低値である場合に心筋梗塞リスクが上昇していたが、男性での FVIIc 低値と心

筋梗塞発症との間に有意な関連を認めた以外は、有意な関連は認めなかった。

Norhtwick Park Heart Study では、FVIIc の上昇が心筋梗塞のリスクとなっていたと報告している²。他のいくつかの研究でも FVIIc と心筋梗塞の正の関連があるとの報告もある^{5,7,13}。しかしながら、関連がないとの報告もある^{8,9}。FVIIc の測定では、FVII の前駆物質や FVIIa の合計を測定している¹⁴。ここで FVII の上昇と心筋梗塞との関連について議論があるところである。いくつかの研究では、総 FVII では関連はあったが、FVIIa では関連はなかったとしている^{10,15-17}。逆に、他のいくつかの研究では、対照群に比べて心筋梗塞群では FVIIa の上昇を認めているが^{10,18}、急性心筋梗塞では、FVII は上昇するが³、心筋梗塞発症後数時間で減少するとの報告もある¹⁹。このように研究によって結果が異なっているが、それは研究方法の違いによるものと考えられる。FVII の前駆物質の測定や FVIIa の測定の難しさ、多くの研究で前向き研究でなかったこと、FVIIa および FVIIc が食事の影響を受けること、遺伝的要因などが影響したと考えられる²⁰⁻²⁴。

本研究では、男女とも対象として、男女別に解析していること、可能性のある交絡因子で調整していること、血液検査は単独の検査機関で測定していることが強みであると考えている。

研究の限界としては、住民を対象としているが、ランダムサンプリングではないこと、測定データはベースライン時の1回のみであること、心筋梗塞の発症が少なく、特に女性で少ないこと、が挙げられる。しかしながら、今回は追跡を終了しているためこれ以上デー

タを追加することができない状況である。

結論としては、男性で FVIIc と心筋梗塞の発症が有意な負の関連があった。FVIIa および FVIIc が有意ではないが心筋梗塞と負の関連を認めた。動脈硬化と凝固因子の関連を確認するためには、さらに研究が必要である。

参考文献

1. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis. *Blood* 1988;71:1-8.
2. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-7.
3. Campo G, Valgimigli M, Ferraresi P, et al. Tissue factor and coagulation factor VII levels during acute myocardial infarction: association with genotype and adverse events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2800-6.
4. Campo G, Pavasini R, Pollina A, Tebaldi M, Ferrari R. Coagulation factors and recurrence of ischemic and bleeding adverse events in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Res.* 2013;132:151-7.
5. Assmann G, Cullen P, Heinrich J, Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Münster Heart Study (PROCAM). *Prospective Cardiovascular Münster Study.* *Isr J Med Sci* 1996;32:364-70.
6. Kario K, Matsuo T. Coronary artery disease and factor VII hyperactivity

- in elderly Japanese. *Am J Cardiol* 1992;69:807–9.
7. Suzuki T, Yamauchi K, Matsushita T, et al. Elevation of factor VII activity and mass in coronary artery disease of varying severity. *Clin Cardiol* 1991;14:731–6.
 8. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:1102–8.
 9. Danielsen R, Onundarson PT, Thors H, Vidarsson B, Morrissey JH. Activated and total coagulation factor VII, and fibrinogen in coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:87–95.
 10. Philippou H, Adami A, Amersey RA, Stubbs PJ, Lane DA. A novel specific immunoassay for plasma two-chain factor VIIa: investigation of FVIIa levels in normal individuals and in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 1997;89:767–75.
 11. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K; Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol* 2002;12:408–17.
 12. Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population: JMS Cohort Study. *Circ J* 2007;71:26–31.
 13. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54–9.
 14. Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, Comp PC. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993;81:734–44.
 15. Hoffman CJ, Miller RH, Lawson WE, Hultin MB. Elevation of factor VII activity and mass in young adults at risk of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:941–6.
 16. Merlini PA, Ardissino D, Oltrona L, Broccolino M, Coppola R, Mannucci PM. Heightened thrombin formation but normal plasma levels of activated factor VII in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1675–9.
 17. Moor E, Silveira A, van't Hooft F, et al. Coagulation factor VII mass and activity in young men with myocardial infarction at a young age. Role of plasma lipoproteins and factor VII genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:655–64.
 18. Kario K, Miyata T, Sakata T, Matsuo T, Kato H. Fluorogenic assay of activated factor VII. Plasma factor VIIa levels in relation to arterial cardiovascular diseases in Japanese. *Arterioscler Thromb*

1994;14:265–74.

19. Ferraresi P, Campo G, Marchetti G, et al. Temporal and genotype-driven variation of factor VII levels in patients with acute myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15:119–22.

20. Miller GJ, Cruickshank JK, Ellis LJ, et al. Fat consumption and factor VII coagulant activity in middle-aged men. An association between a dietary and thrombogenic coronary risk factor. *Atherosclerosis* 1989;78:19–24.

21. Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos KA, et al. Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridaemia, irrespective of dietary fat composition. *Atherosclerosis* 1991;86:163–71.

22. Mariani G, Bernardi F, Bertina R, et al. Serum phospholipids are the main environmental determinants of activated factor VII in the most common FVII genotype. *Haematologica*. 1999;84:620–6.

23. Girelli D, Russo C, Ferraresi P, et al. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med*. 2000;343:774–80.

24. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, De Knijff P, et al. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1998;338:79–85.

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

Journal of Clinical Laboratory Analysis に投稿し、Acceptされた。

H. 知的所有権の取得状況

特になし。

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population.

	All	Factor VIIa (ng/mL)			p
		T1(<2.3)	T2(2.3–3.1)	T3(3.2≤)	
Men					
Subjects, n	1601	521	560	520	
Age, years	54.5±13.3	54.6±13.9	54.6±13.3	54.3±12.7	.870 ^a
Current smoking, %	51.1	48.0	50.0	55.4	.047 ^b
Current alcohol drinking, %	76.0	71.6	75.7	80.6	.003 ^b
Body mass index, kg/m ²	22.7±2.9	22.9±2.8	22.6±2.7	22.6±3.1	.349 ^a
Systolic blood pressure, mmHg	128.4±20.5	126.4±20.1	129.5±21.6	129.2±19.7	.023 ^a
Diastolic blood pressure, mmHg	77.8±12.5	76.6±12.4	78.6±12.8	78.1±12.1	.010 ^a
Total cholesterol, mg/dL	183.5±33.6	179.8±33.1	184.0±33.3	186.7±34.0	.002 ^a
HDL cholesterol, mg/dL	48.2±13.2	46.1±12.1	47.5±13.1	51.1±13.9	<.001 ^a
Triglycerides, mg/dL	97.0 (69.0–144.0)	93.0 (67.0–133.0)	95.0 (69.0–150.0)	104.0 (72.0–149.3)	.008 ^a
Blood glucose, mg/dL	96.0(88.0–106.0)	96.0 (87.0–106.0)	96.0 (89.0–105.0)	95.0 (88.0–106.0)	.798 ^a
Fibrinogen, mg/dL	242.1±55.2	540.8±54.3	244.4±56.6	241.0±54.4	.565 ^a
Factor VIIa, ng/mL	2.6 (2.0–3.4)	1.8 (1.4–2.0)	2.6 (2.5–2.9)	3.9 (3.5–4.7)	
Factor VIIc, %	109.9 (97.0–122.1)	101.2 (89.4–113.5)	110.0 (99.2–119.8)	117.3 (104.9–129.7)	<.001 ^a
Women					
	All	Factor VIIa (ng/mL)			P
		T1(<2.2)	T2(2.2–3.0)	T3(3.1≤)	
Subjects, n	2541	828	870	843	
Age, years	54.8±12.3	52.7±12.6	55.6±12.3	56.0±11.9	<.001 ^a
Current smoking, %	6.1	6.2	4.7	7.6	.046 ^b
Current alcohol drinking, %	28.7	28.9	27.1	30.0	.412 ^b
Body mass index, kg/m ²	23.0±3.2	22.6±2.9	23.1±3.3	23.3±3.5	.001 ^a
Systolic blood pressure, mmHg	126.0±21.8	122.5±21.2	127.1±21.8	128.3±22.1	<.001 ^a
Diastolic blood pressure, mmHg	75.6±12.8	73.8±12.4	76.0±12.7	76.9±13.1	<.001 ^a
Total cholesterol, mg/dL	194.7±34.8	187.2±34.3	195.6±34.5	201.3±34.1	<.001 ^a
HDL cholesterol, mg/dL	51.7±12.5	50.9±12.0	51.4±12.2	53.0±13.0	.003 ^a
Triglycerides, mg/dL	87.0 (65.0–121.0)	80.0 (59.0–111.0)	89.0 (68.0–120.0)	94.0 (67.0–134.0)	<.001 ^a
Blood glucose, mg/dL	93.0 (87.0–102.0)	92.0 (86.0–99.0)	93.0 (87.0–101.0)	94.0 (88.0–104.0)	<.001 ^a
Fibrinogen, mg/dL	249.8±55.8	242.2±53.3	249.8±55.5	257.1±57.7	<.001 ^a
Factor VIIa, ng/mL	2.6 (2.0–3.3)	1.7 (1.4–2.0)	2.6 (2.3–2.8)	3.8 (3.3–4.5)	
Factor VIIc, %	114.8 (101.0–127.9)	106.0 (94.2–117.6)	115.3 (102.2–126.2)	124.3 (110.2–138.0)	<.001 ^a

Abbreviations: T, tertile; HDL, high-density lipoprotein; VIIa, activated VII; VIIc, VII coagulant.

Values represent the mean percentage± standard deviation, except triglycerides, blood glucose, factor VIIa, and factor FVIIc, where median and interquartile ranges are shown.

^aKruskal–Wallis test, ^bχ² test (degree of freedom = 2)

Table 2. Baseline Characteristics of the Study Population.

	All	Factor VIIc (%)			p
		T1(<101.2)	T2(101.2–116.9)	T3(117≤)	
Men					
Subjects, n	1601	534	535	532	
Age, years	54.5±13.3	54.2±14.5	55.4±13.4	53.9±11.8	.074 ^a
Current smoking, %	51.1	52.6	51.8	48.9	.438 ^b
Current alcohol drinking, %	76.0	73.2	76.6	78.0	.170 ^b
Body mass index, kg/m ²	22.7±2.9	22.4±2.7	22.6±2.9	23.1±3.0	<.001 ^a
Systolic blood pressure, mmHg	128.4±20.5	127.1±20.6	127.7±21.4	130.4±19.4	.004 ^a
Diastolic blood pressure, mmHg	77.8±12.5	76.3±12.4	77.7±12.7	79.5±12.1	<.001 ^a
Total cholesterol, mg/dL	183.5±33.6	173.2±30.9	184.1±32.2	193.3±34.6	<.001 ^a
HDL cholesterol, mg/dL	48.2±13.2	47.0±12.8	48.2±13.0	49.4±13.8	.035 ^a
Triglycerides, mg/dL	97.0 (69.0–144.0)	83.0 (63.0–118.8)	96.0 (70.0–146.0)	116.0 (79.8–162.0)	<.001 ^a
Blood glucose, mg/dL	96.0 (88.0–106.0)	95.5 (87.0–107.0)	95.0 (88.0–105.0)	96.0 (89.0–105.0)	.535 ^a
Fibrinogen, mg/dL	242.1±55.2	235.5±51.8	244.4±56.6	242.1±55.2	.002 ^a
Factor VIIa, ng/mL	2.6 (2.0–3.4)	2.3 (1.7–2.9)	2.6 (2.1–3.3)	3.1 (2.5–4.0)	<.001 ^a
Factor VIIc, %	109.9 (97.0–122.1)	91.2 (84.1–97.0)	109.9 (105.7–113.5)	127.7 (122.1–135.6)	

	All	Factor VIIc (%)			p
		T1(<105.8)	T2(105.8–123.1)	T3(123.2≤)	
Women					
Subjects, n	2541	846	845	850	
Age, years	54.8±12.3	51.8±13.3	55.4±12.0	57.2±11.0	<.001 ^a
Current smoking, %	6.1	7.0	5.9	5.5	.440 ^b
Current alcohol drinking, %	28.7	31.3	27.5	27.2	.108 ^b
Body mass index, kg/m ²	23.0±3.2	22.6±3.1	23.0±3.4	23.4±3.2	<.001 ^a
Systolic blood pressure, mmHg	126.0±21.8	122.3±21.4	125.9±21.5	129.8±22.0	<.001 ^a
Diastolic blood pressure, mmHg	75.6±12.8	73.7±12.7	75.4±13.0	77.7±12.3	<.001 ^a
Total cholesterol, mg/dL	194.7±34.8	183.3±33.3	195.1±33.3	205.7±34.1	<.001 ^a
HDL cholesterol, mg/dL	51.7±12.5	51.2±11.9	51.8±12.3	52.2±13.1	.389 ^a
Triglycerides, mg/dL	87.0 (65.0–121.0)	76.5 (58.0–104.0)	88.0 (66.0–123.0)	100.0 (73.0–136.0)	<.001 ^a
Blood glucose, mg/dL	93.0 (87.0–102.0)	92.0 (86.0–101.0)	93.0 (87.0–101.0)	94.0 (87.0–102.0)	.065 ^a
Fibrinogen, mg/dL	249.8±55.8	234.3±50.8	250.3±53.3	264.7±58.9	<.001 ^a
Factor VIIa, ng/mL	2.6 (2.0–3.3)	2.2 (1.7–2.9)	2.5 (1.9–3.2)	3.1 (2.4–4.0)	<.001 ^a
Factor VIIc, %	114.8 (101.0–127.9)	95.6 (88.0–101.0)	114.8 (110.5–118.6)	133.6 (127.7–144.1)	

Abbreviations: T, tertile; HDL, high-density lipoprotein; VIIa, activated VII; VIIc, VII coagulant.

Value represent mean± standard deviation or percentage except triglycerides, blood glucose, factor VIIa, and factor VIIc, where median and interquartile ranges are shown.

^aKruskal–Wallis test, ^bχ² test (degree of freedom = 2)

Table 3. Risk of Myocardial Infarction and Homeostasis Model Assessment of Factor VIIa Level.

	All	Factor VIIa (ng/mL)		
		T1(<2.3)	T2(2.3–3.1)	T3(3.2≤)
Men				
Number of events	23	9	9	5
Crude incidence rate ^a	1.34	1.62	1.47	0.91
Age-adjusted HR		1.00	0.83 (0.32–2.16)	0.65 (0.22–1.94)
Multivariate-adjusted HR ^b		1.00	0.67 (0.25–1.78)	0.52 (0.17–1.60)
<hr/>				
	All	Factor VIIa (ng/mL)		
		T1(<2.2)	T2(2.2–3.1)	T3(3.1≤)
Women				
Number of events	7	4	1	2
Crude incidence rate	0.25	0.43	0.10	0.22
Age-adjusted HR		1.00	0.20 (0.02–1.83)	0.45 (0.08–2.44)
Multivariate-adjusted HR		1.00	0.18 (0.02–1.60)	0.39 (0.07–2.20)

Abbreviations: VIIa, activated VII; T, tertile; HR, hazard ratio.

^aPer 1000 person-years of follow-up.

^bAdjusted for age, body mass index, systolic blood pressure, serum high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, cigarette smoking, and alcohol intake categories.

Table 4. Risk of Myocardial Infarction and Homeostasis Model Assessment of Factor VIIc Level.

	All	Factor VIIc (%)		
		T1(<101.2)	T2(101.2–116.9)	T3(117≤)
Men				
Number of events	23	14	7	2
Crude incidence rate ^a	1.34	2.49	1.21	0.35
Age-adjusted HR		1.00	0.52 (0.21–1.29)	0.18 (0.04–0.80)
Multivariate-adjusted HR ^b		1.00	0.54 (0.21–1.36)	0.20 (0.04–0.91)
<hr/>				
	All	Factor VIIc (%)		
		T1(<105.8)	T2(105.8–123.1)	T3(123.2≤)
Women				
Number of events	7	3	2	2
Crude incidence rate	0.25	0.32	0.21	0.22
Age-adjusted HR		1.00	0.57 (0.10–3.39)	0.55 (0.09–3.29)
Multivariate-adjusted HR		1.00	0.44 (0.07–2.85)	0.35 (0.06–2.22)

Abbreviations: VIIc, VII coagulant; T, tertile; HR, hazard ratio.

^aPer 1000 person-years of follow-up.

^bAdjusted for age, body mass index, systolic blood pressure, serum high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, cigarette smoking, and alcohol intake categories.

日本人における凝固第Ⅶ因子と心筋梗塞発症の関連：JMS コホート研究

白石卓也¹、石川鎮清²、苅尾七臣³、萱場一則⁴、梶井英治²

1 群馬県上野村へき地診療所

2 自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門

3 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

4 埼玉県立大学健康開発学科

背景：凝固第Ⅶ因子（FVII）は組織因子と結合し、心筋梗塞の原因となることが知られている。しかしながら、FVIIと心筋梗塞の関連はまだ議論がある。

方法：JMS コホート研究の一環として、日本人の一般集団を対象に活性型 FVII (FVIIa) および FVII 凝固活性（FVIIc）を測定した 4,142 人（男性 1,601 人、女性 2,541 人）を対象として心筋梗塞の発症について前向き追跡研究で検討した。FVIIa と FVIIc を男女別にそれぞれ 3 分位に分けて、他の項目との関係を見た。

結果：FVIIa の第 1 分位を基準とした場合の第 2 分位、第 3 分位の多変量調整ハザード比は、男性では、それぞれ 0.67 (0.25-1.78)、0.52 (0.17-1.60) で、女性では、それぞれ 0.18 (0.02-1.60)、0.39 (0.07-2.20) であった。FVIIc の第 1 分位を基準とした場合の第 2 分位、第 3 分位の多変量調整ハザード比は、男性では、それぞれ 0.54 (0.21-1.36)、0.20 (0.04-0.91) で、女性では、それぞれ 0.44 (0.07-2.85)、0.35 (0.06-2.22) であった。男性で FVIIc と心筋梗塞の発症が有意な負の関連があった。FVIIa および FVIIc が有意ではないが心筋梗塞と負の関連を認めた。

結論：今回、男性では、FVIIc と心筋梗塞の発症が有意な負の関連があった。また、有意ではないものの FVIIa および FVIIc が男女で心筋梗塞と負の関連を認めた。動脈硬化と凝固因子との関連についてさらに検討が必要である。

Journal of Clinical Laboratory Analysis (in press)

厚生労働科学研究補助金循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業：
「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

1.4. 愛知職域コホート研究

研究分担者	八谷 寛	藤田保健衛生大学医学部・教授
研究協力者	青山温子	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
	玉腰浩司	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
	平川尚仁	名古屋大学大学院医学系研究科・講師
	李 媛英	藤田保健衛生大学医学部・助教

要旨

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生活習慣病の発症要因を明らかにすることを目的としたコホートである。平成 14 年に第 2 次ベースライン調査を実施した者のうち、非協力の意思を表示しなかった 6,638 名が本共同研究に参加している。

平成 28 年度には、平成 27 年度末までの退職者に対して発症スクリーニングのための病歴調査を実施した。第 1～4 次の全てのベースライン対象者中 2,633 名に対して退職者調査が可能で、そのうち 1,830 名は本共同研究対象者であった。本報告書作成時点でおおよそ 80% の回収率となっている。本研究では経年的な健診成績が把握できる職域の特性を活用した疾患発症把握も実施している。今年度は、20 歳頃の若年時から中年期までの体重変化のパターン（傾きと変動）とベースライン以後約 10 年間の糖尿病の発症（n=400）との関連を統計学的に検討した。その結果、リスクを予測するリスクスコア作成に関する研究を実施した。その結果、体重変化の傾き（1kg /年）の糖尿病発症に対するベースラインの肥満の有無を含む多変量を調整したハザード比は男性で 2.64（95% CI: 1.77-3.93）、女性で 4.83（2.24-10.4）であった。

A. 目的

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生活習慣病の発症要因を明らかにするため平成9年に発足した。

B. 研究方法

愛知職域コホート研究の対象は愛知県の自治体職員で、平成9年に第1次のベースライン調査、以後約5年ごとに対象者を追加した、第2～4次のベースライン調査(平成14、19、25年)を実施した。

本共同研究の概要ならびに協力拒否の意思表示方法を具体的に示した説明文を、第2次ベースライン調査対象者に送付するとともに、ホームページにも同様の内容の説明文と、研究参加に協力しない場合の同意撤回方法を掲載した。

それらの結果非協力の意思を表明した10名の者を除外した、6,638名を愛知職域コホート研究事務局である名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学教室から統合研究事務局(滋賀医科大学アジア循環器予防センター)に連結可能匿名化の状態を提供した。

(倫理面への配慮)

愛知職域コホート研究の本共同研究への参加については名古屋大学医学部生命倫理審査委員会において審議承認されている。

なお対象者には、個別に説明書を配布し、本共同研究参加に協力しない場合に連絡してもらおうこととした。連絡が不可能な場合には、同様の説明文、同意しない場合の連絡方法をホームページに記載し、連絡を受け付けた。本共同研究に提供されるデータに個人識別情報は付されない。連結表は、研究事務局内で施錠された保管室内の鍵のかかる保管庫にて保管している。また、研究資料も施錠された保管室内の鍵のかかる保管庫にて保管している。

C. 研究結果

追跡期間中の疾病・死亡の発生状況は、職域の健康管理部門で把握される情報の提供を受ける他、発症疑い者を概ね2年おきに実施する自己申告質問紙調査によってスクリーニングしている。今までに平成16、19、23、24、25、26、27、28年と8度の自己申告質問紙調査を実施した。自己申告のあつ

た者のうち、同意のある者については、主治医への依頼に基づくカルテ採録調査を実施して、診断を確定している。また、糖尿病や高血圧などの疾患発症については、健診成績の経年把握によっても行っている。

【追跡状況】

平成27(2015)年度末時点で161名の死亡、3,789名が退職した。うち、1,733名(%)の発症追跡は継続している。なお、要旨に示した1,830名は平成28年11月の退職者病歴調査時点での数である。さらに発症調査ができない退職者についても、訃報等を活用した生存調査は実施できている。

【心筋梗塞・狭心症】

平成27年度末までに120例の冠動脈疾患の新規発症を確認した。うち62例は主治医調査等による確認が済んでいる。

【脳卒中】

平成27年度末までに88例の脳卒中の新規発症を確認している。そのうち55例については主治医調査等による確認作業を終了している。内訳は脳梗塞43例、脳内出血17例、クモ膜下出血12例である。

【個別研究】

長期間の体重変化・変動と糖尿病発症リスクとの関連

目的：日本人中年男女において、20歳からベースラインまでの長期の体重変化の傾き及び変動と2型糖尿病発症リスクとの関連を調べることを目的とした。

方法：2002年のベースライン調査に参加した35-66歳の愛知職域コホート対象者6,648名のうち、糖尿病やがんの既往歴のある者、20歳あるいはベースライン時の体重のデータがない者、調整変数に欠損のある者を除外し、最終的に4,234名(男性：3,317、女性917)を分析集団とした。ベースラインの体重は健診時の測定値、20歳、25歳(20歳半ば頃)、30歳、40歳、ベースラインから5年前の体重はベースライン時の質問紙調査により把握した。体重変化の傾きは個人ごとに20歳からベースラインまでの各時点の体重を年齢に回帰させた直

線の傾き (kg/年) と定義した。体重変動の指標には回帰直線周囲の標準偏差に相当する root-mean-square-error (RMSE, kg) を用いた。解析は男女別に行い、体重変化の傾きおよび体重変動と糖尿病発症との関連は Cox 比例ハザードモデルにより算出した。多変量調整モデルには RMSE (連続量) あるいは体重変化の傾き (連続量)、年齢 (<50、≥50 歳)、喫煙状態 (非喫煙者、過去喫煙者、現在喫煙者)、飲酒頻度 (<1、1-4、5-7 回/週)、余暇の運動習慣 (あり、なし)、朝食を毎日摂取 (はい、いいえ)、睡眠時間 (≥7、<7 時間/日)、糖尿病の家族歴 (あり、なし)、空腹時血糖値 (<100、≥100 mg/dl)、ベースライン body mass index (<25、≥25 kg/m²) を含めた。

結果： 追跡期間中 (中央値 12.2 年) に 400 名 (男性:330 女性:70) が 2 型糖尿病を発症した。体重変化の傾き 1 kg/年あたりの多変量調整ハザード比は男性で 2.64 (95% CI: 1.77-3.93)、女性で 4.83 (2.24-10.4) であった。一方、体重変動 (RMSE) 1 kg あたりの多変量調整ハザード比は男性で 1.08 (1.00-1.18)、女性で 1.02 (0.84-1.25) と男女とも統計学的に有意な関連を示さなかった。

結論： 男女とも、20 歳から中年に至る長期の体重変化の傾きはベースライン時の年齢、肥満の有無と独立して 2 型糖尿病の発症と関連した。本研究結果は、糖尿病予防に若い頃からの体重管理が大事であることを示唆していると考えられた。

GIS により評価した自宅近隣の walkability と散歩・早歩き習慣との関連

目的： 地理情報システム (GIS) を用いて客観的に評価した自宅近隣の歩きやすさ (walkability) と散歩・早歩き習慣の関連について調べた研究は日本では少ない。そこで本研究は愛知県下全域に居住する地方公務員を対象者に、自宅近隣の walkability と余暇の散歩・早歩き習慣有無との関連を横断的に調べることを目的とした。

方法： 2013 年に行なった生活習慣等に関する自記式質問紙調査で、4,865 人 (男性

3,418、女性 1,447) が自宅住所の情報を提供した。年齢が 20-65 歳で、がんや循環器疾患既往がなく、解析に必要な変数がそろった人 4,228 人のうち、名古屋都市圏に居住する 2,779 (男性 1,915、女性 864) 人を対象者とした。近隣の人口密度、道路密度、商業集積地への近接性、公園への近接性の情報を合成して居住地近隣の walkability 指標を作成した。散歩、早歩きの実施頻度はそれぞれ月 1 回未満、月 1-3 回、週 1-2 回、週 3-4 回、ほぼ毎日の 5 段階で調査した。散歩、早歩きのいずれかを月 1 回以上実施する場合として定めた散歩・早歩き習慣の有無を被説明変数、市区町村をグループ変数とする 2 レベルのマルチレベル分析を男女別に行った。個人レベル変数としては walkability 三分位 (4-30・31-34・35-40)、年齢、勤務機関、現在の婚姻状態、教育歴、睡眠時間、喫煙習慣、飲酒習慣、body mass index、高血圧既往歴、糖尿病既往歴、うつ状態を多変量モデルに投入した。

結果： 散歩・早歩き習慣ありの人数は男性で 1,115 名、女性で 457 名であった。多変量調整モデルで、walkability が 4-30 を基準群とすると、31-34、35-40 それぞれの散歩・早歩き習慣ありのオッズ比は男性において 1.41 (95% CI: 1.12-1.78, P=0.004)、1.22 (0.98-1.53, P=0.07)、女性において 1.43 (1.01-2.03, P=0.046)、1.18 (0.85-1.65, P=0.33) であった。

結論： 日本の都市部において、自宅近隣の walkability が中程度高いことと散歩・早歩き習慣の有無に関連があることが示唆された。

D. 健康危険情報

研究代表者による総括研究報告書参照のこと

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Zhang Y, Yatsuya H, Chiang C, Hirakawa Y, Li Y, Kawazoe N, Tamakoshi K, Aoyama A. Long-term weight change slope and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged

Japanese men and women: findings of Aichi Workers' Cohort Study. Nutr Diabetes. 2017 (in press).

特記すべきものなし

2. 学会発表等

- (1) 李媛英、八谷寛、平川仁尚、松永眞章、太田充彦、江啓発、張燕、Hilawe EH、玉腰浩司、豊嶋英明、青山温子. 危険因子の変化を考慮した糖尿病発症リスク予測 第52回日本循環器病予防学会学術集会. 埼玉. 2016
- (2) Zhang Y, Yatsuya H, Chiang C, Hirakawa Y, Li Y, Kawazoe N, Tamakoshi K, Aoyama A. Long-term weight change slope and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women: findings of Aichi Workers' Cohort Study. 第75回日本公衆衛生学会総会. 大阪. 2016
- (3) 李媛英、八谷寛、埴淵知哉、平川仁尚、太田充彦、加藤善士、藤澤明子、松永眞章、大塚礼、村田千代栄、江啓発、玉腰浩司、豊嶋英明、青山温子. GISにより評価した自宅近隣のwalkabilityと散歩・早歩き習慣との関連-愛知職域コホート. 第27回日本疫学会学術総会, 山梨. 2017
- (4) 村田千代栄、八谷寛、埴淵知哉、李媛英、大塚礼、豊嶋英明、平川仁尚、太田充彦、加藤善士、藤澤明子、松永眞章、江啓発、玉腰浩司、青山温子. 地理的剥奪・ソーシャルキャピタルと主観的健康感の関連-愛知職域コホート. 第27回日本疫学会学術総会. 山梨. 2017
- (5) Li Y, Yatsuya H, Hirakawa Y, Ota A, Matsunaga M, Haregot H, Chiang C, Zhang Y, Tamakoshi K, Toyoshimad H, Aoyama A. A Point-based Prediction Model for Predicting 10-year Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Men: Aichi Workers' Cohort Study. 2017 Scientific Sessions, Epidemiology and Prevention | Lifestyle and Cardiometabolic Health, American Heart Association Portland, USA, 2017

F. 知的財産権の出願・登録状況

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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
1	Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN GROUP.	Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study.	J Atheroscler Thromb.	23	692-703	2016
2	Li Y, Iso H, Cui R, Murakami Y, Yatsuya H, Miura K, Nagasawa S, Ueshima H, Okamura T; EPOCH- JAPAN Research Group.	Serum γ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women.	J Atheroscler Thromb.	23(7)	792-99	2016
3	Nakai M, Miyamoto Y, Higashiyama A, Murakami Y, Nishimura K, Yatsuya H, Saitoh S, Sakata K, Iso H, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group.	Calibration between the Estimated Probability of the Risk Assessment Chart of Japan Atherosclerosis Society and Actual Mortality Using External Population: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN).	J Atheroscler Thromb.	23(2)	176-95	2016
4	Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Miura K, Ueshima H, Okamura T.	A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan.	Eur J Epidemiol.		in press	2016
5	Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Saitoh S, Nakagawa H, Okayama A, Tamakoshi A, Sakata K, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH- JAPAN Research Group.	Age-specific impact of diabetes mellitus on the risk of cardiovascular mortality: An overview from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in the Japan Research Group (EPOCH-JAPAN).	J Epidemiol.	27(3)	123-29	2017
6	Kuwabara K, Harada S, Sugiyama D, Kurihara A, Kubota Y, Higashiyama A, Hirata T, Nichida Y, Kawasaki M, Takebayashi T, Okamura T.	Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the general population.	J Atheroscler Thromb.	23(4)	477-90	2016
7	Tatsumi Y, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Nishida Y, Hirata T, Kadota A, Nishimura K, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	Underweight young women without later weight gain are at high risk for osteopenia after midlife: the KOBE study.	J Epidemiol.	26(11)	572-78	2016
8	Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Kuwabara K, Tatsumi Y, Hirata A, Nishida Y, Kadota A, Imano H, Nishikawa T, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	Impact of flushing response on the relationship between alcohol consumption and gamma-glutamyl transpeptidase: the KOBE study.	Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.	51	173-83	2016

9	Nagai K, Sairenchi T, Irie F, Watanabe H, Ota H, Yamagata K.	Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate and Cardiovascular Mortality in a Japanese Cohort with Long-Term Follow-Up.	PLoS One	11(6)	e0156792	2016
10	Turin TC, Okamura T, Raheen Afzal A, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y.	Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease.	Hypertens Res.	39(7)	548-51	2016
11	Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao Y, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y.	Hypertension and lifetime risk of stroke.	J Hypertens.	34(1)	116-22	2016
12	Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Fujita Y, Kakino A, Nakai M, Toyoda K, Miyamoto Y, Minematsu K.	High Levels of Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Acute Stroke: An Age- and Sex-Matched Cross-Sectional Study.	J Atheroscler Thromb.	23(10)	1222-26	2016
13	Kosaka T, Ono T, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Yasui S, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y.	A multifactorial model of masticatory performance: the Suita study.	J Oral Rehabil.	43(5)	340-47	2016
14	Kikui M, Kokubo Y, Ono T, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Watanabe M, Maeda Y, Miyamoto Y.	Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study.	J Atheroscler Thromb.		in press	2016
15	Kikui M, Ono T, Kokubo Y, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Nokubi T, Watanabe M, Maeda Y, Miyamoto Y.	Relationship between metabolic syndrome and objective masticatory performance in a Japanese general population: The Suita study.	J Dent.	56	53-57	2017
16	Takae K, et al.	Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community - the Hisayama Study -	Circ J.	80	1857-62	2016
17	Hata J, et al.	Serum angiopoietin-like protein 2 is a novel risk factor for cardiovascular disease in the community: the Hisayama Study.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	36	1686-91	2016
18	Hirabayashi N, et al.	Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study.	Diabetes Care.	39	1543-49	2016
19	Kishimoto H, et al.	The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study.	Eur J Epidemiol.	31	267-74	2016

20	Ikeda F, et al.	Combination of Helicobacter pylori antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-Year prospective data from the Hisayama Study.	J Epidemiol.	26	629-36	2016
21	Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H.	Radiation effects on cognitive function among atomic bomb survivors exposed at or after adolescence.	Am J Med.	129	586-91	2016
22	Izumi S, Sakata R, Yamada M, Cologne J.	Interaction between a single exposure and age in cohort-based hazard rate models impacted the statistical distribution of age at onset.	J Clin Epidemiol.	71	43-50	2016
23	斎藤重幸	体質を考慮した高血圧の予防と治療	日本体質学会雑誌	78	32-36	2016
24	鷺尾昌一、田中裕士、猪股慎一郎、高橋弘毅、斎藤重幸、三浦哲嗣、島本和明、大西浩文、森 満	喫煙は肺がんのリスクを上昇させ、緑茶と緑黄色野菜はリスクを低下させる—北海道民を対象とした症対象研究の結果より—	臨床と研究	93	93-96	2016
25	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.	10.1007/s13340-015-0232-0	1-6	2016
26	Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Furukawa T, Mori M, Miura T.	Impact of longitudinal status change in metabolic syndrome defined by two different criteria on new onset of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Tanno-Sobetsu Study.	Diabetol Metab Syndr.	8	1-9	2016
27	Umesawa M, Iso H, Fujino Y, Kikuchi S, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study.	J Epidemiol.	26	242-28	2016
28	Hayashi R, Iso H, Cui R, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Occupational physical activity in relation to risk of cardiovascular mortality: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation for Cancer Risk (JACC Study).	Prev Med.	89	286-91	2016
29	Shirakawa T, Iso H, Yamagishi K, Yatsuya H, Tanabe N, Ikehara S, Ukawa S, Tamakoshi A.	Watching television and risk of mortality from pulmonary embolism among Japanese men and women: the JACC study (Japan collaborative cohort).	Circulation.	134	355-57	2016
30	Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I.	Body mass index and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: The OHSAKI Cohort 2006 Study.	Medicine.	95(31)	e4452	2016

31	Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I.	Dietary Patterns and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci.	71(10)	1322-28	2016
32	Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I.	Green Tea Consumption and the Risk of Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	Am J Geriatr Psychiatry.	24(10)	881-89	2016
33	Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Hozawa A, Tsuji I.	Predictive ability of a simple subjective memory complaints scale for incident dementia: Evaluation of Japan's national checklist, the "Kihon Checklist".	Geriatr Gerontol Int.		in press	2016
34	Sugiyama K, Sugawara Y, Tomata Y, Nishino Y, Fukao A, Tsuji I.	The association between coffee consumption and bladder cancer incidence in a pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and Ohsaki Cohort Study.	Eur J Cancer Prev.	26(2)	125-30	2017
35	Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I.	Mushroom consumption and incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	J Am Geriatr Soc.		in press	2017
36	Kaiho Y, Sugawara Y, Sugiyama K, Tomata Y, Endo Y, Toyama H, Yamauchi M, Tsuji I.	Impact of Pain on Incident Risk of Disability in Elderly Japanese: Cause-specific Analysis.	Anesthesiology.		in press	2017
37	Murakami K, et al.	Impaired higher-level functional capacity as a predictor of stroke in community-dwelling older adults: the Ohasama study.	Stroke.	47	323-28	2016
38	Tsubota-Utsugi M, et al.	Lacunar infarcts rather than white matter hyperintensity as a predictor of future higher-level functional decline: The Ohasama Study.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	26	376-84	2017
39	Murakami K, et al.	Menstrual factors and stroke incidence in Japanese postmenopausal women: the Ohasama study.	Neuroepidemiology.	47	109-16	2016 ○
40	Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H.	Dietary carbohydrate intake, presence of obesity, and the incident risk of type 2 diabetes in Japanese men.	J Diabetes Invest.	7	343-51	2016
41	Nakamura K, Sakurai M, Morikawa Y, Nagasawa SY, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashikma M, Nogawa K, Suwazono Y, Nakagawa H.	Serum ferritin, insulin resistance, and β -cell dysfunction: a prospective study in normoglycemic Japanese men.	Clin Chim Acta.	125	12-20	2017

42	Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, Ohta M, Ohsawa M, Tanno K, Makita S, Ishibashi Y, Itai K, Omama S, Onoda T, Sakata K, Ogasawara K, Okayama A, Nakamura M.	Comparison between urine albumin-to-creatinine ratio and urine protein dipstick testing for prevalence and ability to predict the risk for chronic kidney disease in the general population (Iwate-KENCO study): a prospective community-based cohort study.	BMC Nephrol.	17	46	2016
43	Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Omama S, Yoshida Y, Ogasawara K, Ishibashi Y, Kuribayashi T, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kenco Study Group.	Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals.	J Hypertens.	34	506-12	2016
44	Ohsawa M, Tanno K, Okamura T, Yonekura Y, Kato K, Fujishima Y, Obara W, Abe T, Itai K, Ogasawara K, Omama S, Turin TC, Miyamatsu N, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A.	Standardized Prevalence Ratios for Atrial Fibrillation in Adult Dialysis Patients in Japan.	J Epidemiol.	26	272-76	2016
45	Tanaka A, Cui R, Kitamura A, Liu K, Imano H, Yamagishi K, Kiyama M, Okada T, Iso H; CIRCS Investigators.	Heavy Alcohol Consumption is Associated with Impaired Endothelial Function.	J Diabetes Complications.	30(5)	834-38	2016
46	Hori M, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Yamagishi K, Cui R, Umesawa M, Muraki I, Okada T, Sankai T, Ohira T, Saito I, Tanigawa T, Iso H; CIRCS Investigators.	Fifty-year Time Trends in Blood Pressures, Body Mass Index and their Relations in a Japanese Community: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Atheroscler Thromb.		in press	2016
47	Hayama-Terada M, Muraki I, Imano H, Kiyama M, Okada T, Yamagishi K, Cui R, Ohira T, Umesawa M, Sankai T, Sato S, Kitamura A, Iso H; CIRCS Investigators.	Diabetes Trend and Impact on Risk of Cardiovascular Disease in Middle-Aged Japanese People - The CIRCS Study.	Circ J.	80(11)	2343-48	2016
48	Sakamaki T, Hara M, Kayaba K, Kotani K, Ishikawa S.	Coffee Consumption and Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: The Jichi Medical School Cohort Study.	J Epidemiol.	26	71-75	2016
49	Mieno M. N, Tanaka N, Arai T, Kawahara T, Kuchiba A, Ishikawa S, Sawabe M.	Accuracy of Death Certificates and Assessment of Factors for Misclassification of Underlying Cause of Death.	J Epidemiol.	26	191-98	2016

50	Tadenuma S, Kanda H, Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E.	Salt Preference and the Incidence of Cardiovascular Disease in a Japanese General Population: The Jichi Medical School Cohort Study.	Health.	8	105-15	2016
51	Sugiyama T, Ishikawa S, Kotani K, Gotoh T, Itoh Y, Kayaba K, Kajii E.	Relationship Between Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein and Myocardial Infarction in a General Japanese Population.	J Clin Lab Anal.	30	999-1002	2016
52	Kawate N, Kayaba K, Hara M, Kotani K, Ishikawa S.	Body mass index and stroke incidence in Japanese community residents: The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study.	J Epidemiol.		in press	2016
53	Shiraishi T, Ishikawa S, Kario K, Kayaba K, Kajii E.	Factor VII and incidence of myocardial infarction in a Japanese population: The Jichi Medical School Cohort Study.	J Clin Lab Anal.		in press	2017
54	Zhang Y, Yatsuya H, Li Y, Chiang C, Hirakawa Y, Kawazoe N, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A.	Long-term weight change slope, weight fluctuation and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women: findings of Aichi Workers' Cohort Study.	Nutr Diabetes.		in press	2017