

### Ⅲ. 個別・分担研究報告書

平成 30 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

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等一般-003）」2018年度分担研究報告書

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	佐田みずき	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	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	梅本 かおり	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	野澤 美樹	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	眞鍋 佳世	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	田谷 元	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	服部 浩子	慶應義塾大学医学部	健康マネジメント研究科
研究協力者	中越奈津子	慶應義塾大学医学部	健康マネジメント研究科
研究協力者	東山 綾	国立循環器病研究センター予防健診部	
研究協力者	西田 陽子	神戸医療産業都市推進機構コホート研究チーム	
研究協力者	久保 佐智美	神戸医療産業都市推進機構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	
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 智史	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る、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年度末の時点で87%（1134人中989名）、6年後の追跡率は2017年度末の時点で84%（1134人中947名）となっており、2018年5月からは8年後の調査を実施中である。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ールを確立し、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るため、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年に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とも地域の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名の未参加者のうち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年度未参加者であり、2015年末時点までの参加者数は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年度は、2011年度登録者の6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、10月須磨区、12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、8月、9月、2018年1月の計5回）と合わせて合計8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2016年度未参加者であり、2018年1月までの参加者数は433人となった。2016年度と合わせると、6年目の追跡調査への来所参加者は合計947名であった（コホートからの離脱希望者14名を除くと、追跡率84%）。

2018年度は、2010年度登録者の8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たものに、フレイル、家庭血圧、主食摂取習慣等の項目を加えて実施し、健康状態の推移を把握した。研究内容については2017年10月に先端医療センター（現 神戸医療産業都市推進機構）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、国際医療開発センターにおいて合計8回の調査を実施し（5月、6月、7月、8月、9月、10月、11月、12月）、2018年12月までの参加者数は475人となった。

2019年度に向けて、2011年度登録者の8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8年目の追跡調査への参加率が85%以上となるのを目標に準備を進め、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らうのは困難なため、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。

2017年度は、2012年4月から2015年3月まで、2018年度はそれ以降2017年12月末まで発症疑いの者を対象に病院調査を実施した。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。2018年度は5月30日に冠動脈疾患、6月1日に脳卒中の判定委員会を行った。

現時点で脳・心血管疾患の新規発症 127 例が確定しており、その内訳を図 3 に示した。そして発症者と健診年度、性別、年齢（±3 歳）、受診施設を 1 : 3 でマッチさせた 381 例を選定し、ベースライン時の古典的危険因子を曝露要因とするコホート内症例対照研究を行った。その結果を図 4 に示した。糖尿病、高血圧、HDL コレステロール（負）が本コホートにおける脳・心血管疾患の危険因子であることが確認された。また本集団における糖尿病のハザード比は 2.60 であり、高血圧の 2.19 よりも大きかった。

#### 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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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に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。また長らく日本のコホートでは高血圧と喫煙が脳・心血管疾患の主要な危険因子

であったが、鶴岡のコホートにおいては高血圧の影響は未だ大きいものの糖尿病のハザード比が最も大きかった。これは時代の変遷に伴い喫煙率が下がり、高血圧の管理状況も良くなったこと、一方、プライマリアケアでの管理が難しい糖尿病が取り残されて相対的に影響が大きくなったためと考えられた。今後、脳・心血管疾患の病型別の検討をさらに進める予定である。

## 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、危険因子との関連が評価できるようになった。

## 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)

Kubota Y, Higashiyama A, Sugiyama D, Nishida Y, Kubo S, Hirata T, Kadota A, Miyamatsu N, Wakabayashi I, Miyamoto Y,

Okamura T. Association between impairment of salty taste recognition and masked hypertension based on home blood pressure in Japanese residents: the KOBE study. *Hypertens Res*.2018; 41: 756-62.

(学会発表)

1. 平田あや、東山綾、杉山大典、桑原和代、平田匠、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、宮松直美、岡村智教. 都市住民における仮面高血圧の病型別 CAVI Cardio-Ankle Vascular Index)値に関する横断的検討：神戸研究. 第54回日本循環器病予防学会学術集会. 2018年6月(札幌)
2. 久保佐智美、東山綾、久保田芳美、杉山大典、西田陽子、平田匠、桑原和子、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. 血清尿酸値と腎機能との関連は正常血圧群と正常高値血圧以上の群で異なるか—神戸研究—. 第54回日本循環器病予防学会学術集会. 2018年6月(札幌)
3. 平田匠、垣野明美、東山綾、杉山大典、久保田芳美、西田陽子、久保佐智美、宮松直美、宮本恵宏、沢村達也、岡村智教. 一般住民における飲酒量とHDL-C・変性HDLの関連：神戸研究. 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2018年7月(大阪)
4. 桑原和代、東山綾、杉山大典、平田あや、平田匠、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. 一般健康集団におけるACC/AHA血圧区分と尿中ナトリウム・カリウム比の関連—神戸研究—. 第41回日本高血圧学会総会. 2018年9月(旭川)
5. 梅本かおり、東山綾、平田匠、杉山大典、



桑原和代、平田あや、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、門田文、西川智文、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. 都市住民における出生体重と循環器疾患の危険因子との関連：神戸研究. 第 77 回日本公衆衛生学会総会. 2018 年 10 月(郡山)

with new onset of cardiovascular disease in the near future amongst Japanese community dwellers? Asia Pacific Congress on Cardiovascular Disease Prevention 2019, March 2019 (Korea)

6. 平田匠、東山綾、杉山大典、平田あや、西田陽子、久保佐智美、西川智文、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. 甲状腺機能正常者において TSH 値は腎機能と負の関連を示す：神戸研究. 第 29 回日本疫学会学術総会. 2019 年 1 月(東京)
7. 眞鍋佳世、桑原和代、東山綾、杉山大典、平田あや、平田匠、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、門田文、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. 高感度 CRP より考える日本における ACC/AHA2017 の高血圧基準の意義. 第 29 回日本疫学会学術総会.2019 年 1 月(東京)
8. 野澤美樹、桑原和代、東山綾、杉山大典、平田あや、平田匠、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、門田文、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. 都市部住民における推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比および BMI と高血圧の関連：神戸研究. 第 29 回日本疫学会学術総会.2019 年 1 月(東京)
9. 田谷元、桑原和代、東山綾、杉山大典、平田あや、平田匠、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、門田文、宮松直美、西村邦宏、宮本恵宏、岡村智教. 非特異的ストレス指標 K6 の悪化予測因子の探索. 第 29 回日本疫学会学術総会.2019 年 1 月(東京)
10. Mizuki Sata, Daisuke Sugiyama, Aya Hirata, Sei Harada, Miho Iida, Toru Takebayashi, Tomonori Okamura. Which traditional risk factors are associated

## 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。

平成21年度	平成22年度 ～平成23年度	平成24年度 ～平成26年5月	平成26年7月 ～平成27年度	平成28年度 ～平成29年度	平成30年度 ～平成31年度
<b>パイロット研究</b> 平成22年2月 96名 ベースライン調査の 検査内容を検討 ・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	<b>ベースライン調査</b> コホート集団確立 対象者募集 参加者数 1,134名 ・問診 ・身体・生理学的検査 ・血液・尿検査 ・対象者へのフォロー ・追跡方法の確立 ・企業との連携	<b>追跡調査 (原則として2年に1度検査) → → → → →</b> ベースラインから 2年目 参加者数 1,030名 ・問診 ・身体・生理学的検査 ・血液・尿検査 ・対象者へのフォロー	ベースラインから 4年目 参加者数 989名 ・問診 ・身体・生理学的検査 ・血液・尿検査 ・対象者へのフォロー	ベースラインから 6年目 参加者数 979名 ・問診 ・身体・生理学的検査 ・血液・尿検査 ・対象者へのフォロー	ベースラインから 8年目 参加者数 475名 ・問診 ・身体・生理学的検査 ・血液・尿検査 ・対象者へのフォロー
(平成21年10月承認)	(平成22年5月承認)	(平成24年2月承認 → 平成29年3月まで)			(平成28年6月承認 →平成33年3月まで)

## 表2. 募集要件と募集方法

1. 募集要件
  - 1) 40歳～74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、 $\gamma$ -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)、アデイポネクチン、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%

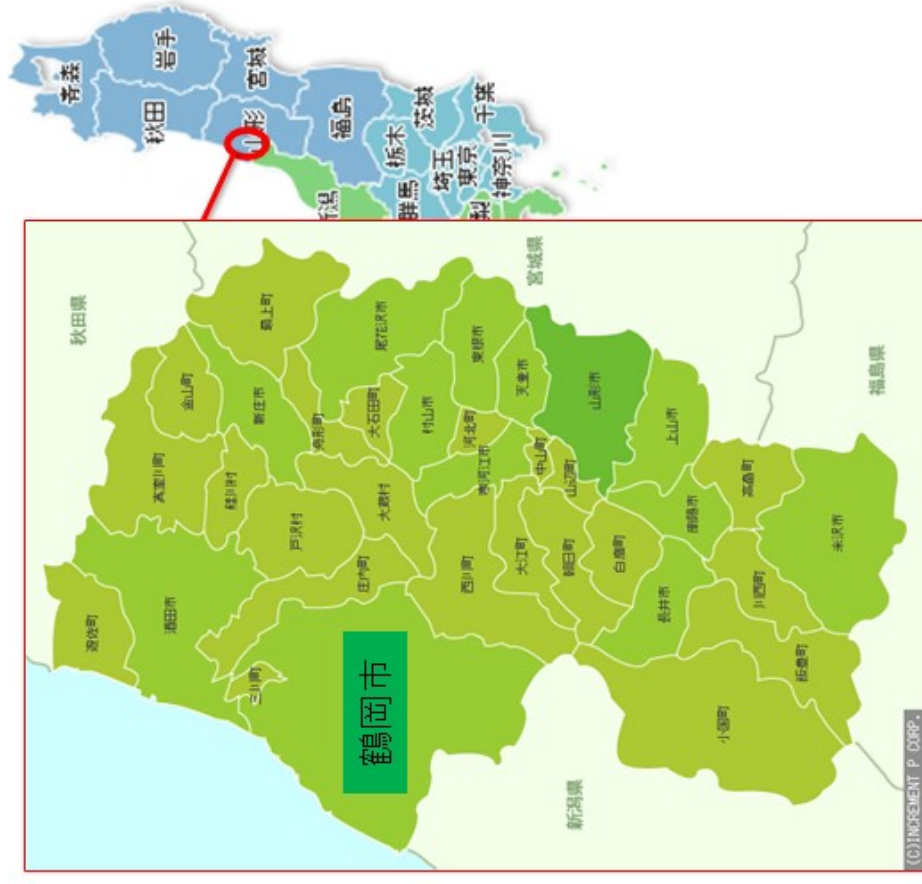
注) WEB: 専用サイトからログインし問診などに回答するシステム  
(構築すれば利用するかどうかを尋ねた)

# 図1. 山形県鶴岡市の概要

人口 135,403人  
男性: 64,397人  
女性: 71,006人  
(住民基本台帳2013年3月31日現在)

世帯数 48,186世帯  
(住民基本台帳2013年3月31日現在)

面積 1311.53km<sup>2</sup>  
(2014年10月1日現在)





# 図2. 神戸研究における追跡調査

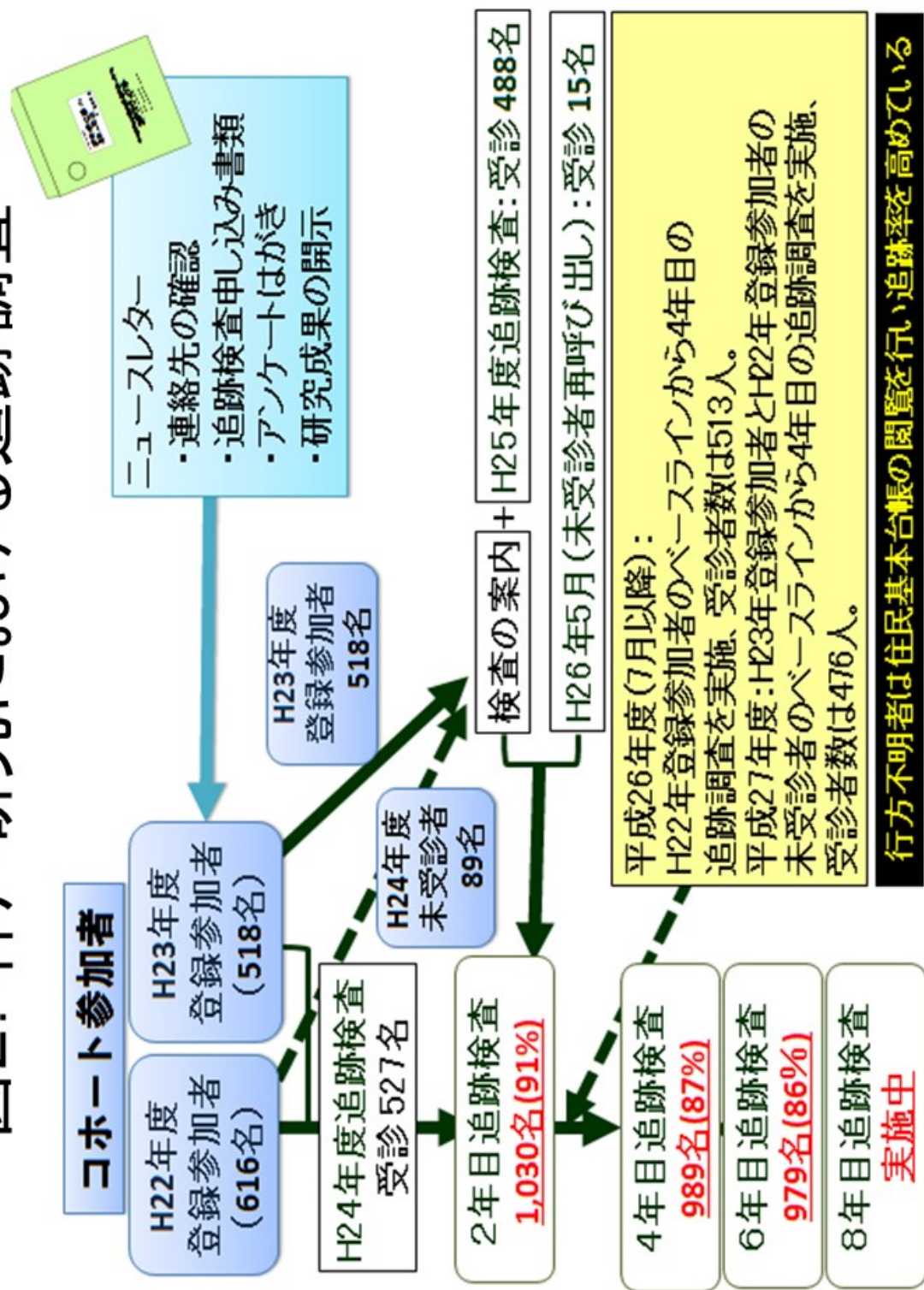
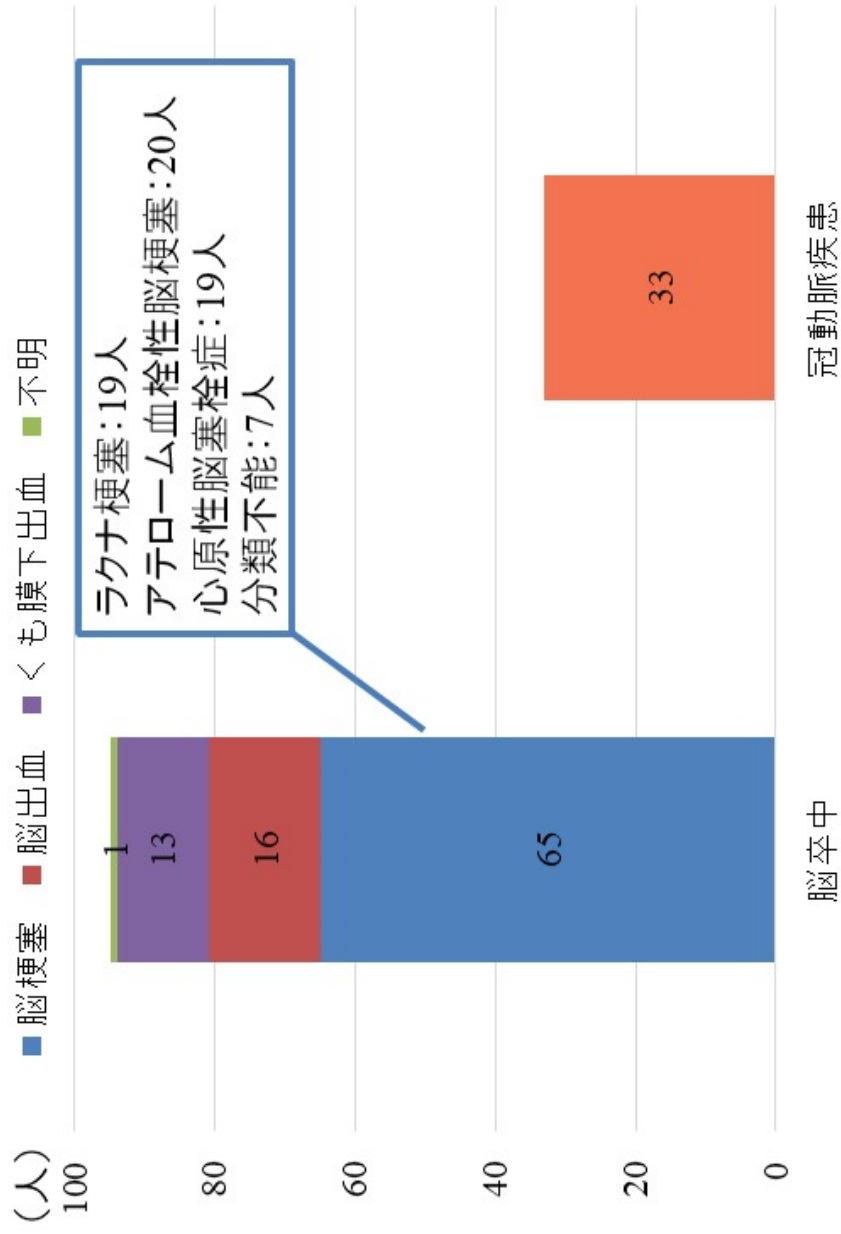


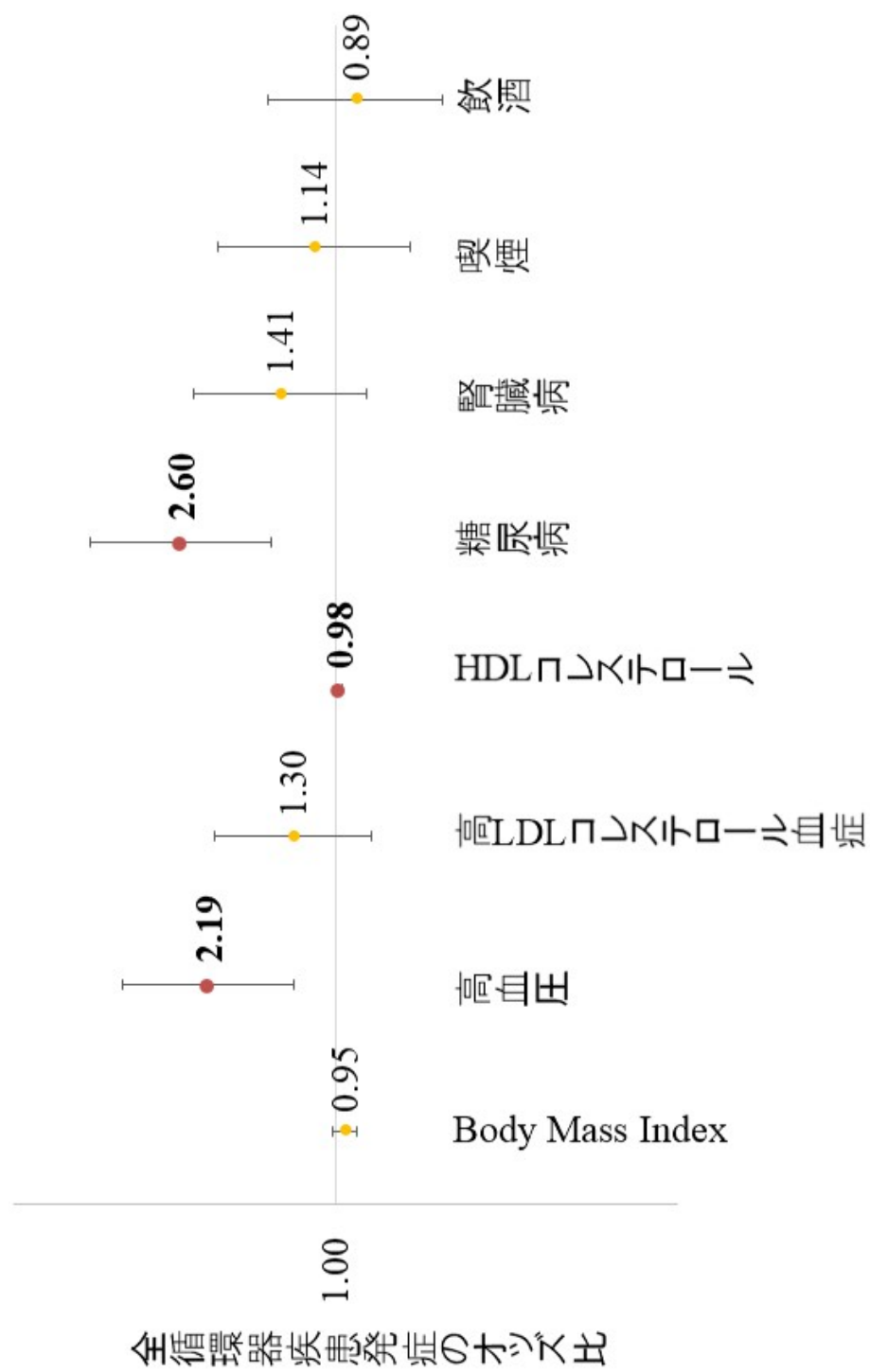
図3. 鶴岡コホートにおける脳・心血管疾患  
新規発症者数（再発を含まない）



注)2017年12月末までに脳卒中95件、冠動脈疾患33件の新規発症を確認



図4. 古典的危険因子と  
脳・心血管疾患新規発症との関連



神戸市医師会認定の産科医療機関 〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番 238-110 神戸コホート研究センター TEL:078-306-0710 FAX:078-306-0715 <http://www.kho-ho.or.jp>

日産科女性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31年7月 第9号

暑が近づいてまいりました。皆さまいかがお過ごしでしょうか。

平素より神戸医療産業都市推進機構および神戸市が実施しております神戸トライアルにご理解、ご協力いただきありがとうございます。皆様にご案内したニューズレター第9号をお送りします。

ニューズレター 第9号 もくじ

**お知らせ**

P1. お知らせ 第5回検査を実施中です！  
 P2～3. 成果報告 ～意味を感じにくい人に仮面高血圧が多い～  
 P4～ 進行中の調査のご紹介：出生時体重&母子手帳

**お知らせ**

神戸トライアルでは、平成30年5月から第5回検査を始めました。毎回お願いしている血液検査や身体測定に加え、これまでも行ってきた、尿検査や骨密度検査、血管年齢検査、初回検査以来久しぶりの味覚検査を行っております。新しい検査では、「レイル」検査の一環として、握力検査・体組成検査(全身)、歩行速度・歩速調査(二回)の該当される方)などを実施中です。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は、別途ご案内をお送りします。ぜひご参加下さいませ、よろしくお願いたします。

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ることをお伺いしましたが、その後通院されるようになられた方も、体調がおちついておられればご参加をお願いいたたく、ご案内をお送りしております。

研究チームでは、都市にお住いの方の健康障害を予防する方法を明らかにするため、引き継ぎがばってまいります。今後とも、調査へのご協力をよろしくお願いたします。

…神戸トライアル お問い合わせ先…

神戸医療産業都市推進機構 クラスタ推進センター コホート研究チーム  
 研究責任者 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  
 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 クラスタ推進センター内  
 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」でお伝えください。

進行中の調査をご紹介します：出生時体重と母子健康手帳

神戸トライアルでは、2017年6月～2019年6月の予定で、生まれた時の体重(出生体重)に関するアンケートへご協力頂くとともに、母子手帳をお持ちの方には手帳を持参していただき、出生体重と生活習慣病の関係について調査を行っています。

生まれたときの体重が少ない(低出生体重)人は、成人後、高血圧、運動脈疾患、2型糖尿病、脂質代謝異常症などの生活習慣病にかかるリスクが高くなることが、これまでの研究から明らかになってきました。日本での研究の一例を挙げると、大阪府吹田市の40～69歳の一般市民を、出生時体重別にグループに分け、血圧値を比較したところ、出生時体重が小さいグループほど、最高血圧・最低血圧ともに高い傾向がみられています(出典: J Obstet Gynaecol Res 2017(43)より)。

こうした出生時体重についての研究は、また日本では数少なく、神戸トライアルでの出生体重の調査結果を発表した2018年秋の学会(第77回日本公衆衛生学会総会)では、活発な議論が行われ、学会員の関心の高さが伺えました。

母子手帳台書

母子手帳は、お母さんの胎内にいた時(出生前)から子ども時代までの健康状態を知るための、大変貴重な資料です。



日本では、妊娠したら母子健康手帳を受け取り、妊婦健診の結果や、赤ちゃんの体重や身長、予防接種の記録を書いてもらうのは、あたりまえの光景です。しかし実は、妊娠中から幼児期までの健康記録をまとめた1冊の手帳をもつ国は、世界でも非常に少ないのです。

母子手帳の前身である「妊産婦手帳」は、戦時中(昭和17年)に始まりました。戦後、栄養失調や感染症で、多くの子どもたちが亡くなりました。子どもたちを守るために、法整備に合わせて、昭和23年「母子手帳」となり、子どもの情報も記載の対象になりました。当時は、母子手帳があると優先的に米、出産用脱脂粉、腹帯用さらし、砂糖などの配給を受けられたため、母子手帳の普及が促進されました。その後「母子健康手帳」に名称が変更され、母と子の健康を守るために活用されています。

出生体重のアンケート。(お持ちであれば)母子手帳の調査へのご協力を引き続きお願い申し上げます。

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした  
大規模コホート統合研究（H29—循環器等—一般—003）：2018 年度分担報告書

2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

研究協力者 木庭 愛 茨城県保健福祉部 部長  
研究協力者 入江ふじこ 茨城県筑西保健所 所長 兼 茨城県古河保健所 所長  
兼 保健福祉部疾病対策課  
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

**研究要旨**

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。第1コホート、第2コホート、健診コホートともに、データの収集を継続している。本年度は、第1コホートで1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7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. 研究目的**

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の

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（平成29年度からは7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 35 年末までの 30 年間に追跡するとする計画が県の「茨城県健康研究検討部会」及び「茨城県疫学研究合同倫理審査委員会」において承認されている（平成 30 年 9 月 5 日）。

また、本年度は平成 30 年末までの住民基本台帳による死亡日調査が筑西市以外の対象市町村で終了した。

対象者の健診受診後平成 28 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。

（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、統計法第 33 条に基づく調査票情報提供申出を行い、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。

## 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。なお、平成 31 年度から要介護認定のデータも収集する予定である。

平成 21 年度から平成 29 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 29 年まで、また 13 市町村で平成 30 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 28 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、介護保険の情報の利用については、文書による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、介護保険情報の使用については市町村長の承諾も併せて得ている。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 年度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。

平成 28 年度までに, 平成 27 年度分までの国保の健診データが収集された。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解析を行っている。加えて, 平成 21 年度～平成 28 年度分の協会けんぽ茨城県支部実施分, 平成 20 年度～平成 29 年度の茨城県内 4 共済, 2 国民健康保険組合, 7 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(横断研究データ)。

なお, 平成 29 年 2 月 28 日に一部改正された『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』への対応として, 平成 30 年度以降のデータ収集は, 研究目的としてではなく, 地域保健法に基づく保健事業目的で収集することとした。そのため, 平成 29 年度以降に収集したデータについては, 当面の間, 行政資料(『茨城県市町村別健康指標』等)の作成目的に限定

して利用することとしている。なお, 平成 28 年度までに収集したデータについては, 今まで通り, 研究目的での利用が可能であるとしている。

(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, 1 本の学会発表を行った。

発表(1): 古典的循環器疾患危険因子の有無別に見た心房細動と循環器疾患死亡リスク: 茨城県健康研究。

【目的】本研究は, 古典的循環器疾患危険因子の有無別に, 心房細動と循環器疾患死亡リスクとの関連を検討することを目的とした。

【方法】1993 年に住民健診を受診した 40 歳～79 歳の男女 90,629 人(男性 30,706 人, 女性 59,923 人)を 2013 年まで追跡した。性, 古典的循環器疾患危険因子(高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 喫煙, 多量飲酒)の有無別に, Cox 比例ハザードモデルによって心房細動の多変量調整ハザード比を算出した。

【結果】古典的循環器疾患危険因子を持たない者において, 心房細動の脳卒中死亡に対するハザード比は, 男性 4.3

(95%信頼区間 [CI]: 1.1-17.8), 女性 15.0 (95% CI: 5.5-40.8) であった。全循環器疾患死亡に対するハザード比は, 男性 6.2 (95% CI: 2.8-14.2), 女性 10.7 (95% CI: 4.8-24.1) であった。古典的



循環器疾患危険因子を持つ者において、心房細動の脳卒中死亡に対するハザード比は、男性 3.1 (95% CI: 2.2-4.6)、女性 4.3 (95% CI: 2.6-7.3) であった。全循環器疾患死亡に対するハザード比は、男性 2.9 (95% CI: 2.2-3.8)、女性 3.5 (95% CI: 2.4-5.1) であった。

【結果】古典的循環器疾患危険因子を持っていない集団においても、心房細動は脳卒中および全循環器疾患死亡に関する独立した危険因子であることが示唆された。

## 2. 第2コホート

本年度は要介護リスクシートについて開発を行い、3月末までに県内市町村に配布する見込みである。また、茨城県ヘルスケアポイントの設定に関する資料を作成するための解析を行った。

要介護リスクシートの開発については、以下の通りである。

【目的】県内市町村の健康寿命の延伸のため、介護予防に資する保健指導ツールを提供する。

【方法】茨城県健康研究の第2コホートのデータから、2009年度に県内の44のうち21市町村で特定健診を受診し、研究に同意した53,339人のうち、65歳以上で、データに欠損がなく、心臓病、脳卒中・腎不全既往歴がなく、追跡期間が1年未満でもなかった18,026人を対象とした。

当該対象者を2016年3月31日まで、住民基本台帳除票および介護給付記録により追跡した。

Cox 比例ハザードモデルにより、多変

量調整ハザード比を算出した。

【結果】解析の結果から図1のようなスコア計算表とした。

## 3. 健診コホート

平成29年度までの国保の特定健診情報の収集し、各市町村別に収縮期血圧の平均値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見込みである。

## D. 考察

茨城県健康研究は、保健行政に対するフィードバックを特に重要視しており、毎年度『茨城県市町村別健康指標』を刊行するとともに各種ツールを開発し、茨城県立健康プラザのホームページに掲載するとともに、県内市町村に提供している。健診コホートのデータは、茨城県の健康増進計画の評価指標を毎年算出するためにも用いられている。本年度は多くの自治体が平成30年度からのデータヘルス計画策定を行っている。このような状況の中で、茨城県内の市町村では『茨城県市町村別健康指標』を現状分析に活用したり、医療費のシミュレーションツール(データヘルス計画策定支援ツール)を用いて介入効果を予測したりするなどが行われるようになった。また、第2コホートの医療費分析の結果の一部が県の医療費適正化計画に引用されることにもなった。

一方、古典的循環器疾患危険因子の有無別に見た心房細動と循環器疾患死亡リスクについて学会発表し、論文文化作業をしているところである。また、本研究班

や環境省との共同研究も実施しており、我が国の疫学研究の発展による公衆衛生の向上に、今後とも協力をしていくこととしている。

#### **E. 結論**

茨城県健康研究は、本年度も茨城県内市町村へのフィードバックに加え、日本の疫学研究にも貢献できたと思われる。

#### **F. 健康危険情報**

該当なし。

#### **G. 研究発表**

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- (1) 西連地利己, 磯博康, 山岸良匡, 入江ふじこ, 木庭愛, 渡辺宏, 長尾匡則, 梅澤光政, 春山康夫, 小橋元, 大田仁史. 古典的循環器疾患危険因子の有無別に見た心房細動と循環器疾患死亡リスク: 茨城県健康研究. 第 77 回日本公衆衛生学会総会, (2018 年 10 月, 郡山)

#### **H. 知的所有権の取得状況**

該当なし。

それぞれの質問について、あてはまる回答の点数を○で囲んでください。

質 問	回 答	点 数
問1. 体格指数 (BMI) は 18.5 未満ですか？	いいえ	0
	はい	4
問2. タバコを吸っていますか？	いいえ	0
	はい	5
問3. 日常生活の中で、室内または戸外で歩く時間は平均して 1 日 30 分未満ですか？	いいえ	0
	はい	3
問4. この 1 か月間、何をしても骨折りだと感じましたか？	まったくない	0
	少しだけ	1
	ときどき	2
	たいてい	3
	いつも	7
問5. 家族、友達または知り合いと話をする機会がありますか？	毎日	0
	週5~6回	1
	週3~4回	2
	週1~2回	4
	しない	6
○をつけた5つの点数の合計を記入してください→		

図1 要介護危険度予測シート (案) の一部分



平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29—循環器等—一般—003）：2018 年度分担報告書

3. 都市部一般住民における循環器病リスク評価ツールの開発 —吹田研究—

研究分担者 宮本 恵宏 所属 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 所属 国立循環器病研究センター 予防健診部

**研究要旨**

わが国の地域住民の追跡研究では、総頸動脈の最大 IMT>1.07 mm（上位 25%の対象者）で脳卒中の発症リスクが 3 倍という報告（Kitamura A, et al. Stroke. 2004;35:2788-94.）があるが、頸動脈 IMT の進展に関するエビデンスはない。そこで、頸動脈のどの部位を測定すれば循環器病発症リスクを一番予測できるのか、また、その頸動脈 IMT の進展がそれ以降の循環器病発症リスクとなるかどうかを検討した。

1994 年 4 月より 2001 年 8 月までの間に健診に合わせて最初に頸部超音波検査を実施し、追跡可能な 4,724 名（59.7±11.9 才、男性 2158 名、女性 2566 名）を研究対象とし、13.0 年間追跡したところ、平均 IMT 値が 0.95 より大きい場合は有意に循環器病の発症リスクが高かった。また、頸動脈プラークを有さない追跡可能な 2,722 名を頸動脈エコー検査で 2 年毎に 2005 年 3 月まで追跡したところ、Max-CIMT>1.1mm のプラークになった対象者は 193 名であった。Max-IMT では 2768 名を 2 年毎に 2005 年 3 月まで追跡し、全頸動脈最大 IMT>1.7mm のプラークになった対象者は 153 名であった。それ以降 23,702 人年の追跡期間中に、脳卒中発症は 69 名、虚血性心疾患発症は 43 名であり、Max-CIMT>1.1mm のプラークに進展したものは、発症リスクが、循環器病は 1.95 (1.14–3.30)、脳卒中は 2.01 (1.01-3.99) であった。

頸動脈 IMT の計測部位は、総頸動脈の最大 IMT を計測し、1.1mm よりも厚いとそれ以降の循環器病の発症リスクが高くなった。頸動脈 IMT を測定することは循環器疾患のリスクを評価するうえで有用であることが示された。

**A. 研究目的**

わが国の地域住民の追跡研究では、総頸動脈の最大 IMT>1.07 mm（上位 25%の対象者）で脳卒中の発症リスクが 3 倍という報告（Kitamura A, et al. Stroke.

2004;35:2788-94.）があるが、頸動脈 IMT の進展に関するエビデンスはない。

日本脳神経超音波学会で出された「超音波による頸動脈病変の標準的評価法 2017」ガイドラインでは、「IMT は予後指

標の代用マーカーである」とあるが、有効性は、一般住民に対して「C2：根拠がないので勧められない」、動脈硬化性疾患に対して「C1：勧められるだけの根拠が明確でない」となっている。

そこで、頸動脈のどの部位を測定すれば循環器病発症リスクを一番予測できるのか、また、その頸動脈 IMT の進展がそれ以降の循環器病発症リスクとなるかどうかを検討した。

## B. 研究方法

1994年4月より2001年8月までの間に健診に合わせて最初に頸部超音波検査を実施し、追跡可能な4,724名（59.7±11.9才、男性2158名、女性2566名）を研究対象とした。

平均IMT値及びMax-CIMT、Max-IMTは以下のように定義した。

1. 平均IMT値：左右の総頸動脈の頸動脈分岐開始部より10mm心臓側の遠近位壁IMT値(IMT(近)とIMT(遠))の合計4点の平均値を用いた。
2. Max-CIMT、Max-IMT：総頸動脈及び頸動脈全体の測定可能部位の最大IMT値をそれぞれMax-CIMT、Max-IMTとした。

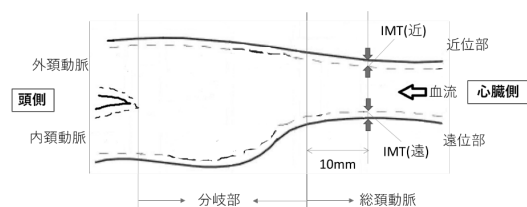


図1. 平均IMT値の測定箇所

1) 循環器病発症リスクの算出：1994年4月より2001年8月までのベースライン

のIMT値カテゴリ別(四分位別)による循環器病発症リスクを、多変量調整Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。調整変数は、吹田リスクスコアの変数を用いた。

2) 頸動脈プラークの進展リスクの算出：Max-CIMT>1.1mm または Max-IMT>1.7mm を有する場合を頸動脈プラーク有と定義し、ベースライン時にプラークを有さない、追跡可能で、頸部エコー追跡期間中に循環器病を発症していない者を対象に1994年4月より2005年3月まで2年ごとに同一対象者を追跡し、追跡期間中にプラークを有する場合に、プラークに進展した群をプラーク進展有とした。進展の有無による循環器病発症リスクを、多変量調整Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。調整変数は、吹田リスクスコアの変数を用いた。

## C. 研究結果

4724人の被験者を13.0年間追跡した。平均IMT値が0.95より大きい場合は有意に循環器病の発症リスクが高かった。(図2)

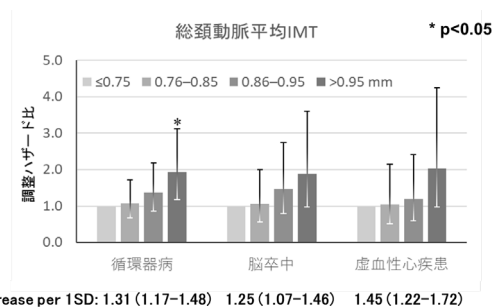


図2. 総頸動脈平均IMT値と循環器病発症リスク

また、頸動脈プラークを有さない追跡可能な2,722名を頸動脈エコー検査で2年毎に2005年3月まで追跡したところ、Max-CIMT>1.1mmのプラークになった対象者は193名であった。Max-IMTでは

2768名を2年毎に2005年3月まで追跡し、全頸動脈最大 IMT>1.7mm のプラークになった対象者は153名であった。それ以降23,702人年の追跡期間中に、脳卒中発症は69名、虚血性心疾患発症は43名であり、Max-CIMT>1.1mm のプラークに進展したものは、発症リスクが、循環器病は1.95 (1.14-3.30)、脳卒中は2.01 (1.01-3.99)であった。(図3)

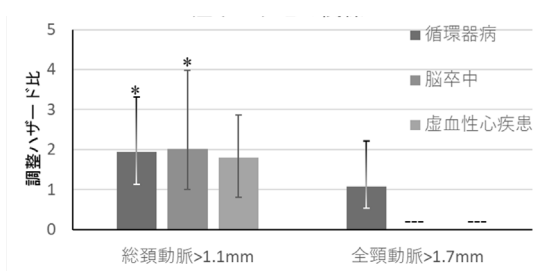


図3. 頸動脈プラーク進展と循環器病発症リスク

#### D. 考察

頸動脈 IMT の計測部位は、総頸動脈の最大 IMT を計測し、1.1mm よりも厚いとそれ以降の循環器病の発症リスクが高くなる。頸動脈 IMT を測定することは循環器疾患のリスクを評価するうえで有用であることが示された。

#### E. 結論

我が国で初めて、頸動脈動脈硬化進展と循環器病及び脳卒中が有意なリスクになることが示された。

#### F. 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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y; Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study. J Am Heart Assoc. 2018 Jun 1;7(11).

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

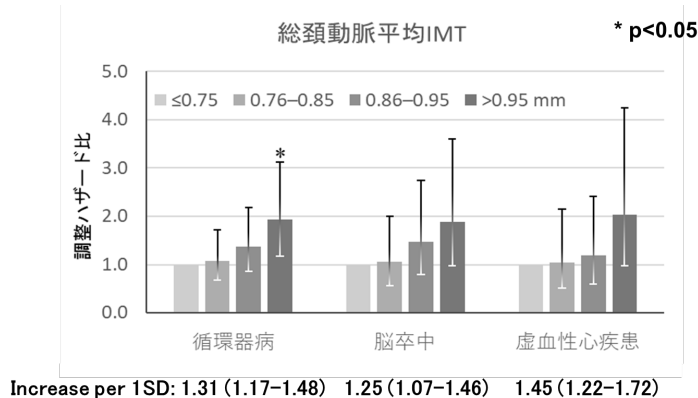
**論文要約：頸動脈内中膜肥厚の進展と循環器疾患リスクの関連：吹田研究**

Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y. J Am Heart Assoc. 2018 Jun 1;7(11).

**【背景】**わが国の地域住民の追跡研究では、総頸動脈の最大 IMT>1.07 mm（上位 25% の対象者）で脳卒中の発症リスクが 3 倍という報告（Kitamura A, et al. Stroke. 2004;35:2788-94.）があるが、頸動脈 IMT の進展に関するエビデンスはない。そこで、頸動脈のどの部位を測定すれば循環器病発症リスクを一番予測できるのか、また、その頸動脈 IMT の進展がそれ以降の循環器病発症リスクとなるかどうかを検討した。

**【研究方法】**1994 年 4 月より 2001 年 8 月までの間に健診に合わせて最初に頸部超音波検査を実施し、追跡可能な 4,724 名（59.7±11.9 才、男性 2158 名、女性 2566 名）を研究対象とした。左右の総頸動脈の頸動脈分岐開始部より 10 mm 心臓側の遠近位壁 IMT 値（IMT（近）と IMT（遠））の合計 4 点の平均値を用いた総頸動脈及び頸動脈全体の測定可能部位の最大 IMT 値をそれぞれ Max-CIMT、Max-IMT とした。循環器病発症リスクの算出：1994 年 4 月より 2001 年 8 月までのベースラインの IMT 値カテゴリー別(四分位別)による循環器病発症リスクを、多変量調整 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。調整変数は、吹田リスクスコアの変数を用いた。頸動脈プラークの進展リスクの算出：Max-CIMT>1.1mm または Max-IMT>1.7mm を有する場合を頸動脈プラーク有と定義し、ベースライン時にプラークを有さない、追跡可能で、頸部エコー追跡期間中に循環器病を発症していない者を対象に 1994 年 4 月より 2005 年 3 月まで 2 年ごとに同一対象者を追跡し、追跡期間中にプラークを有する場合に、プラークに進展した群をプラーク進展有とした。

**【結果】**4724 人の被験者を 13.0 年間追跡した。平均 IMT 値が 0.95 より大きい場合は有意に循環器病の発症リスクが高かった。（図 1）



**図1. 総頸動脈平均IMT値と循環器病発症リスク**

また、頸動脈プラークを有さない追跡可能な 2,722 名を頸動脈エコー検査で 2 年毎に 2005 年 3 月まで追跡したところ、Max-CIMT>1.1mm のプラークになった対象者は 193 名であった。Max-IMT では 2768 名を 2 年毎に 2005 年 3 月まで追跡し、全頸動脈最大 IMT>1.7mm のプラーク

になった対象者は 153 名であった。それ以降 23,702 人年の追跡期間中に、脳卒中発症は 69 名、虚血性心疾患発症は 43 名であり、Max-CIMT>1.1mm のプラークに進展したものは、発症リスクが、循環器病は 1.95（1.14-3.30）、脳卒中は 2.01（1.01-3.99）であった。

**【結論】**頸動脈 IMT の計測部位は、総頸動脈の最大 IMT を計測し、1.1mm よりも厚いとそれ以降の循環器病の発症リスクが高くなった。頸動脈 IMT を測定することは循環器疾患のリスクを評価するうえで有用であることが示された。

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした  
大規模コホート統合研究 ( H29-循環器等-一般-003 ) : 2018年度分担報告書

4. 地域住民における心血管病および認知症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 小原 知之 所属 九州大学大学院医学研究院 精神病態医学・助教

研究協力者 平川 洋一郎 所属 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学・助教

**研究要旨**

福岡県久山町において、2002 年の循環器健診を受診した認知症のない 60 歳以上の住民 1,517 人を 10 年間追跡し、睡眠時間と認知症発症の関連を検討した。性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、心電図異常、body mass index (BMI)、脳卒中の既往、喫煙、飲酒、運動、睡眠薬服用を調整した多変量解析では、認知症の発症リスクは 5.0-6.9 時間群と比べ、5 時間未満群、8.0-9.9 時間群、および 10 時間以上群でそれぞれ 2.6 倍、1.6 倍、2.2 倍有意に上昇した。また、日常活動強度を低強度、中～高強度に分類して睡眠時間と認知症発症の関連を検討すると、5 時間未満、および 8.0-9.9 時間群における認知症の発症リスクはいずれも日常活動が低い群でのみ有意に高かった。一方、10 時間以上の睡眠では、いずれの群も認知症の発症リスクが有意に上昇した。

次に、2002 年の久山町健診を受診した認知症のない 60 歳以上の住民のうち、血清 sTREM2 を測定できた 1,349 人を 10 年間追跡し、血清 sTREM2 レベルが認知症発症に及ぼす影響を検討した。血清 sTREM2 は酵素免疫測定法で測定し、4 分位した。性・年齢調整した認知症の累積発症率は血清 sTREM2 レベルの増加に伴い有意に上昇した (傾向性 p 値<0.001)。血清 sTREM2 レベルと認知症発症との間に有意な正の関連を認め (傾向性 p 値<0.001)、第 4 分位群における認知症の発症リスク (多変量調整後) は、第 1 分位群に比べ 2.0 倍有意に高かった。短時間・長時間睡眠または血清 sTREM2 の上昇は認知症発症の有意な危険因子であることが示された。

**A. 研究目的**

本研究の目的は、心血管病、認知症などの生活習慣病の危険因子を検討し、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、睡眠時間と

認知症発症の関連を検討した。さらに、血清 soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) と認知症発症との関連を検討した。

**B. 研究方法**

## 1. 睡眠時間と認知症発症との関連

2002 年の久山町循環器健診を受診した認知症のない 60 歳以上の高齢者のうち、1 日あたりの睡眠時間（昼寝を含む）を調べることの出来た 1,517 人を 10 年間前向きに追跡した。睡眠時間は質問紙を用いて聴取し、対象者を睡眠時間が 5 時間未満、5.0-6.9 時間、7.0-7.9 時間、8.0-9.9 時間、10 時間以上の 5 群に分類した。全認知症、アルツハイマー型認知症 (AD) および血管性認知症 (VaD) の診断には、それぞれ DSM-III-R、NINCDS-ADRDA、NINDS-AIREN の診断基準を用いた。認知症発症のハザード比 (HR) の算出には、Cox 比例ハザードモデルを用いた。

## 2. 血清 sTREM2 と認知症発症との関連

2002 年の久山町循環器健診を受診した認知症のない 60 歳以上の住民のうち、血清 sTREM2 を測定できた 1,349 人を 10 年間追跡した。血清 sTREM2 は酵素免疫測定法 (ELISA 法) で測定し、血清 sTREM2 値を 4 分位 (Q1:  $\leq 228.5$  pg/ml; Q2: 229.2-352.1 pg/ml; Q3: 353.0-564.4 pg/ml; Q4:  $\geq 564.6$  pg/ml) に分類して血清 sTREM2 レベルと認知症発症との関係を検討した。認知症およびその病型の発症リスクは Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

(倫理面の配慮)

本研究は「人を対象とする医学系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. 睡眠時間と認知症発症との関連

追跡期間中に 294 例の認知症発症 (AD 197 例、VaD 76 例) を認めた。認知症の発症率 (性・年齢調整) は 5.0-6.9 時間群と比べ、5 時間未満群、8.0-9.9 時間群、10 時間以上群でいずれも有意に上昇した (図 1)。この関連は性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、心電図異常、BMI、脳卒中既往、喫煙、飲酒、運動、睡眠薬服用で多変量調整しても保たれ、認知症発症の HR はそれぞれ 2.6 倍、1.6 倍、2.2 倍有意に上昇した。また、病型別に検討しても同様の関連が認められた。さらに、日常活動強度を低強度、中～高強度に分類して睡眠時間と認知症発症の関係を検討すると、5 時間未満、および 8.0-9.9 時間群における認知症の発症リスクはいずれも日常活動が低い群でのみ有意に高かった。一方、10 時間以上の睡眠では、いずれの群も認知症の発症リスクが有意に上昇した (図 2)。

### 2. 血清 sTREM2 と認知症発症との関連

追跡期間中に 300 人が認知症を発症した (AD 193 例、VaD 85 例)。性・年齢調整した認知症の累積発症率は血清 sTREM2 レベルの増加に伴い有意に上昇した (傾向性  $p$  値  $< 0.001$ ) (図 3)。性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール、BMI、心電図異常、脳卒中既往歴、喫煙、飲酒、運動、高感度 C 反応性蛋白質を調整した多変量解析でも、血清 sTREM2 レベルと認知症発症との間

に有意な正の関連を認め（傾向性 p 値 < 0.001）、第 4 分位群における認知症発症の HR は、第 1 分位群に比べ 2.0 倍有意に高かった。AD と VaD の病型別に検討したところ、いずれの病型においても発症リスクは血清 sTREM2 レベルの増加に伴い有意に上昇した（両傾向性 p 値 = 0.03）（図 4）

## D. 考察

### 1. 睡眠時間と認知症発症との関連

久山町地域高齢住民の追跡調査の成績では、短時間睡眠、および長時間睡眠は認知症、AD、および VaD 発症の有意な危険因子だった。

AD 発症の主な原因であるアミロイドβ蛋白は睡眠中に排泄されることが報告されている。質の悪い睡眠はアミロイドβ蛋白の蓄積や炎症に伴うミクログリアの活性化を通じて脳の老化を促進させ認知症をもたらすと考えられている。本研究結果から中～高度の日常活動は短時間睡眠に伴う脳神経および脳血管に対する有害作用を軽減することが示唆された。一方、長時間睡眠との関連はフレイル（虚弱）に伴う活動性の低下との関係を反映している可能性がある。

### 2. 血清 sTREM2 と認知症発症との関連

久山町地域高齢住民の追跡調査の成績では、血清 sTREM2 の上昇に伴い、認知症、AD および VaD の発症リスクは有意に上昇した。

脳内炎症は認知症の発症と密接に関連することが知られている。sTREM2 は脳内炎症におけるミクログリア活性化の指標であり、本研究結果はミクログリアを主体とした脳内炎症が認知症発症に関与することを

支持する結果と考えられる。しかし、TREM2 自体が炎症を惹起して神経変性や脳血管障害を通じて脳の老化をもたらすのか、神経変性などに伴う炎症がミクログリアの活性化をもたらして sTREM2 を上昇させるのかは未だ不明であり、更なる検討が必要である。

## E. 結論

日本人地域高齢住民において、短時間・長時間睡眠、および血清 sTREM2 の上昇は認知症、AD、および VaD 発症の有意な危険因子であった。

## F. 健康危機情報

- ①短時間睡眠、および長時間睡眠は認知症、AD、および VaD の発症リスク上昇と密接に関連していた。
- ②血清 sTREM2 の上昇は認知症、AD、および VaD 発症の有意な危険因子である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Honda T, et al. Development and validation of modified risk prediction models for cardiovascular disease and its subtypes: the Hisayama Study. *Atherosclerosis*. 2018; 279: 38-44.
2. Tanaka M, et al. A potential novel pathological implication of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 2 in insulin resistance in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 146: 225-232.
3. Yubi T, et al. Prevalence of and risk

- factors for cerebral microbleeds in a general Japanese elderly community. *Neurol Clin Pract.* 2018; 8: 223-231.
4. Fujiwara K, et al. Prevalence and risk Factors for polypoidal choroidal vasculopathy in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Semin Ophthalmol.* 2018; 33: 813-819.
  5. Ohara T, et al. Association between daily sleep duration and risk of dementia and mortality in a Japanese community. *J Am Geriatr Soc.* 2018; 66: 1911-1918.
  6. Shibata M, et al. Association between the ratio of serum arachidonic acid to eicosapentaenoic acid and the presence of depressive symptoms in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Affect Disord.* 2018; 237: 73-79.
  7. Furuta Y, et al. Secular trends in the incidence, risk factors, and prognosis of transient ischemic attack in Japan: the Hisayama Study. *Atherosclerosis.* 2018; 273: 84-90.
  8. Takae K, et al. Albuminuria increases the risks for both Alzheimer disease and vascular dementia in community-dwelling Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: pii: e006693.
  9. Iida M, et al. Development and validation of a risk assessment tool for gastric cancer in a general Japanese population. *Gastric Cancer.* 2018; 21: 383-390.
- ## 2. 学会発表
1. 二宮利治. 食事と認知症の関係 : 久山町研究. 第15回日本口腔ケア学会総会・学術大会、福岡市、2018.4
  2. Ogata H, Hirakawa Y, Matsumoto K, Fukuyama S, Inoue H, Kitazono T, Ninomiya T, Nakanishi Y. Changes in the prevalence of airflow limitation in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. 第58回日本呼吸器学会学術講演会、大阪市、2018.4
  3. 稲石 淳、税所芳史、向井直子、平川洋一郎、吉田大悟、秦 淳、渡辺雄祐、小田義直、伊藤 裕、二宮利治. 久山町剖検例における糖代謝関連因子と $\alpha \cdot \beta$ 細胞量との関連. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018.5
  4. 向井直子、秦 淳、平川洋一郎、小原知之、吉田大悟、中村宇大、北園孝成、二宮利治. 地域住民における糖尿病有病率の時代的变化, 1988-2012年 : 久山町研究. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018.5
  5. 二宮利治. 血圧日間変動と認知症発症との関連 : 久山町研究. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018.5
  6. 小原知之、神庭重信、二宮利治. 生活習慣病や生活習慣との関連 : 久山町研究. 第114回日本精神神経学会学術総会、神戸市、2018.6
  7. 二宮利治. 健康寿命延伸に必要な認知症予防対策. 第54回日本循環器病予防学会学術集会、札幌市、2018.6



8. 吉川智子、秦 淳、平川洋一郎、坂田智子、永田拓也、廣岡良隆、筒井裕之、北園孝成、二宮利治. 地域一般住民における血清高感度 CRP レベルと心房細動発症との関連: 久山町研究. 第 54 回日本循環器病予防学会学術集会、札幌市、2018.6
9. 二宮利治. 地域住民における心血管病の危険因子: 久山町研究の最新の知見より. 第 50 回日本動脈硬化学会総会学術集会、大阪市、2018.7
10. Tomoyuki Ohara, Sigenobu Kanba, Masashi Tanaka, Hajime Yamakage, Toru Iwaki, Takayuki Inoue, Noriko Sato-Asahara, Toshiharu Ninomiya. Serum soluble TREM2 and risk of dementia: the Hisayama Study. 第 40 回日本生物学的精神医学会、神戸市、2018.9
11. 畑部陽三、柴田舞欧、小原知之、大石絵美、吉田大悟、本田貴紀、秦 淳、神庭重信、北園孝成、二宮利治. 地域高齢者における中年期から老年期の握力低下と認知症発症の関連: 久山町研究. 第 61 回日本神経化学大会合同年会、神戸市、2018.9
12. 大石絵美、小原知之、坂田智子、福原正代、秦 淳、吉田大悟、柴田舞欧、大坪俊夫、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 家庭血圧の日間変動と認知症との関連: 久山町研究. 第 41 回日本高血圧学会総会、旭川市、2018.9
13. 大石絵美、小原知之、坂田智子、福原正代、秦 淳、吉田大悟、柴田舞欧、大坪俊夫、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 家庭血圧の日間変動と認知症との関連: 久山町研究. 第 41 回日本高血圧学会総会、旭川市、2018.9
14. 坂田智子、大石絵美、小原知之、秦 淳、大坪俊夫、北園孝成、二宮利治. 地域高齢住民における臥位高血圧と認知症発症の関連: 久山町研究. 第 41 回日本高血圧学会総会、旭川市、2018.9
15. 大石絵美、坂田智子、吉田大悟、秦 淳、大坪俊夫、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 牛乳・乳製品および乳タンパク質摂取量と高血圧発症との関係: 久山町研究. 第 41 回日本高血圧学会総会、旭川市、2018.9
16. 秦 淳、福原正代、坂田智子、有馬久富、平川洋一郎、米本孝二、向井直子、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 地域住民における白衣高血圧、仮面高血圧とアルブミン尿症の関連: 久山町研究. 第 41 回日本高血圧学会総会、旭川市、2018.9
17. 二宮利治. 地域住民における認知症コホート研究: 久山町研究. 第 8 回日本認知症予防学会学術集会、東京、2018.9
18. 東岡真由、坂田智子、吉田大悟、平川洋一郎、秦 淳、大澤春彦、二宮利治. 日本人地域一般住民における small dense LDL コレステロールと虚血性心疾患発症の関連: 久山町研究. 第 2 回日本臨床疫学会年次学術大会、京都市、2018.9
19. 小原知之、二宮利治. 糖代謝異常と認知症: 久山町研究. 第 39 回日本肥満学会、神戸市、2018.10
20. 小原知之、二宮利治: 認知症の危険因子・防御因子: 久山町研究. 第 37 回日本認知症学会、札幌市、2018.10

## 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

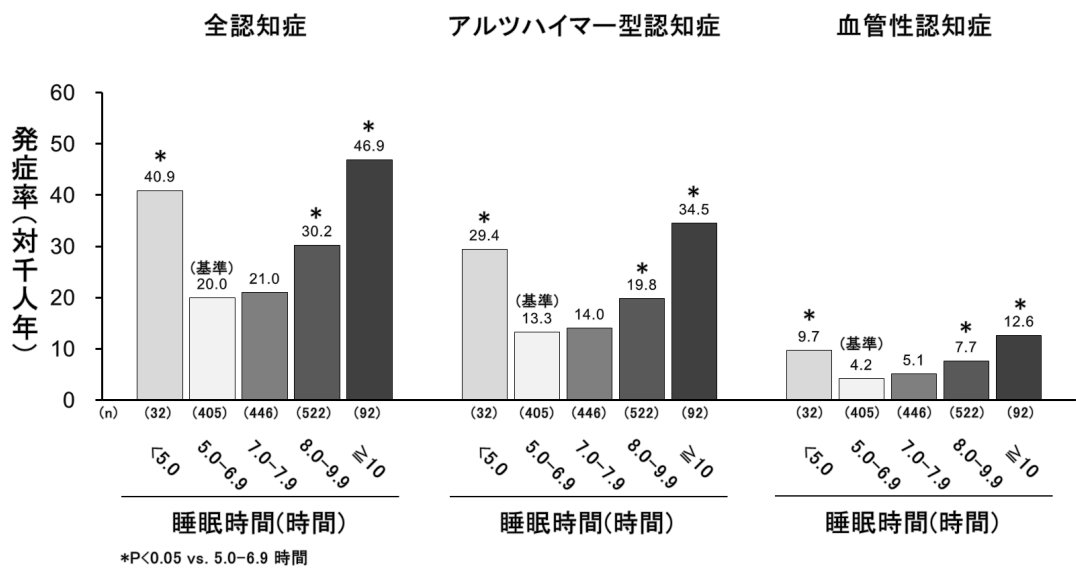


図1: 睡眠時間と認知症発症率の関係  
久山町男女1,517人、60歳以上、2002-2012年、性・年齢調整

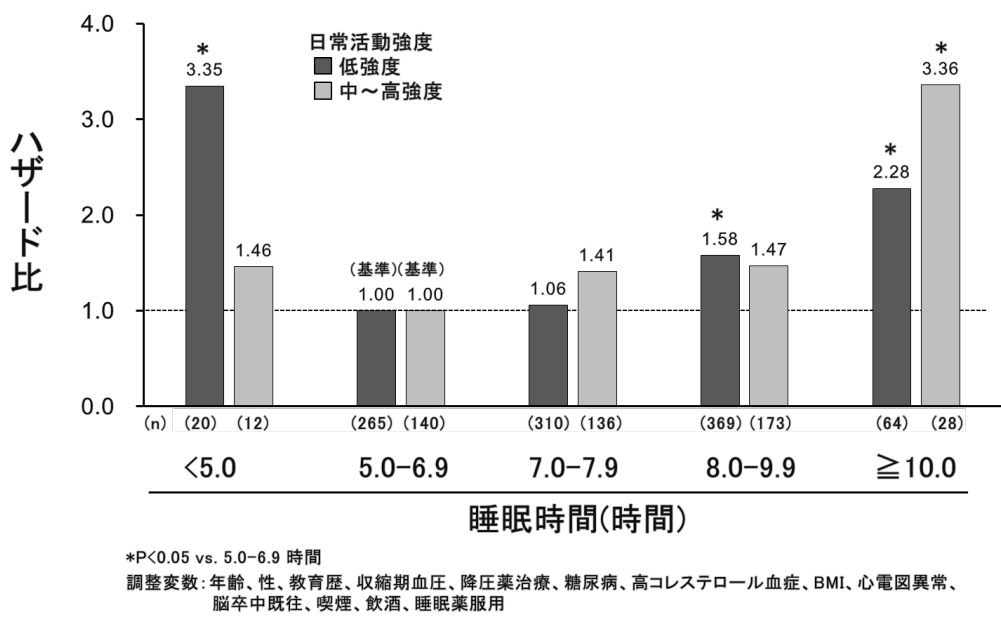


図2: 日常活動強度別にみた睡眠時間と認知症発症リスク  
久山町男女1,517人、60歳以上、2002-2012年、多変量調整

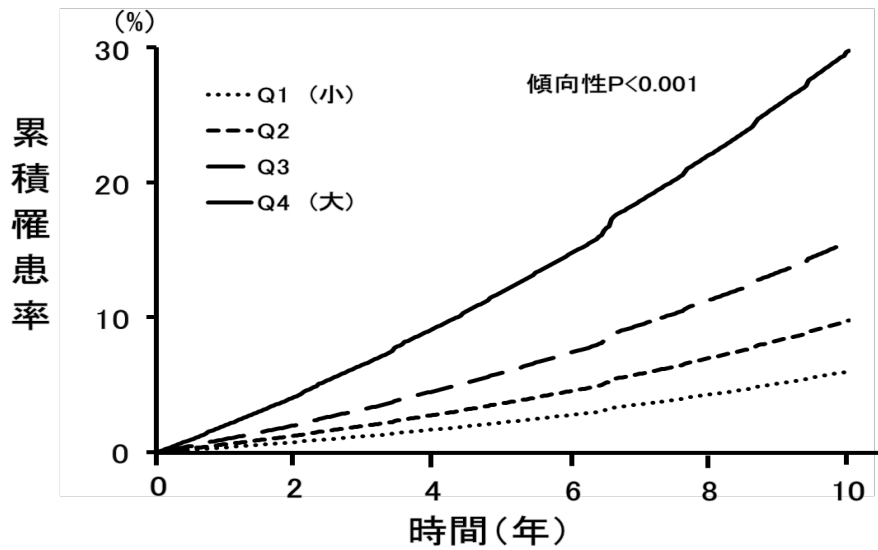


図3: 血清sTREM2レベル別にみた認知症の累積罹患率  
久山町男女1,349人、60歳以上、2002-2012年、性・年齢調整

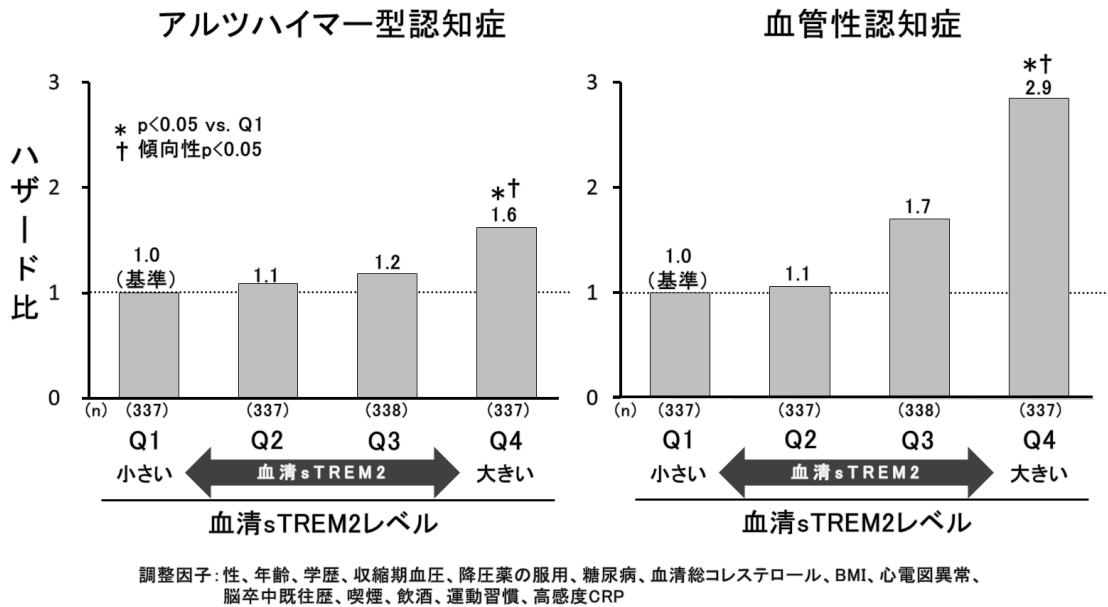


図4: 血清sTREM2レベル別にみた病型別認知症発症のハザード比  
久山町男女1,349人、60歳以上、2002-2012年、多変量調整

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした  
大規模コホート統合研究（ H29-循環器等-一般-003 ）：2018 年度分担報告書

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 放射線影響研究所臨床研究部  
研究協力者 立川佳美 放射線影響研究所臨床研究部

**研究要旨**

動脈硬化性疾患の危険因子として糖尿病は重要な位置を占める。糖尿病はさまざまな遺伝素因を基盤に環境因子が関与して発生し、近年の 2 型糖尿病の増加は循環器疾患対策において重要な課題となっている。2 型糖尿病の発生にはインスリン作用のある筋肉、肝臓、脂肪組織などでのインスリン抵抗性が原因としてあげられ、加齢や肥満・過食・運動不足等の生活習慣が要因とされている。肥満が糖尿病の危険因子であることは周知の事実であるが、新規発生の糖尿病で必ずしも肥満を認めるわけではない。アジア人は白人と比較して、肥満は少ないにもかかわらず 2 型糖尿病のリスクが高く、また近年、肥満者ならび非肥満者の各々で「代謝的に正常な群」と「代謝的に不健康な群」が存在することが報告されている。

1997-99 年に年齢 49-79 歳で健診に参加した糖尿病の既往のない 1403 名を 2005-07 年まで追跡し、追跡開始時の肥満や代謝異常の有無が糖尿病発生に及ぼす影響を検討した。年齢、性、喫煙歴、飲酒歴で調整後の糖尿病発生は肥満や脂肪肝の有無にかかわらず、代謝異常が有意なリスク因子であった。さらに、追跡開始時に代謝異常のなかった 973 名を追跡し、調査期間中の体重変化と代謝異常発生との関連についても検討した。高齢期の体重増加は代謝異常の新規発生のリスク因子であった。

今後追跡期間を延長し、体重変動と代謝異常、糖尿病発生との関連を検討する。

**A. 研究目的**

循環器疾患対策において糖尿病罹患の高リスク群を検討することは、重要であると考えられる。肥満は、糖尿病罹患のリスク因子の一つとして、よく知られているが、糖尿病を新規に発生した者で必ずしも肥満を認めるわけではない。さらに近年、肥満者ならび非肥満者の各々で「代謝

的に正常な群」と「代謝的に不健康な群」が存在すること、「代謝的に不健康な」非肥満群でも心血管疾患や糖尿病のリスクが高いことが報告されている。アジア人は白人と比較して、肥満は少ないにもかかわらず 2 型糖尿病のリスクが高いが、肥満と代謝異常の組み合わせによる糖尿病発生への影響の違いについて、アジア人

でのエビデンスは少ない。

追跡開始時に糖尿病既往のない健診受診者を2年毎の健診で追跡し、肥満や代謝異常の有無が糖尿病発生に及ぼす影響を検討した。さらに、追跡開始時に代謝異常のない受診者を追跡し、調査期間中の体重変化と代謝異常発生との関連について検討した。

## B. 研究対象と方法

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約2万人の集団）では1958年から2年毎の健診を実施している。本研究では、1997-99年に年齢49-79歳で健診に参加した糖尿病の既往のない1403名を対象とし、糖尿病の新規発生を2005-07年まで追跡した。追跡開始時の肥満や代謝異常の有無が糖尿病発生に及ぼす影響の検討では、肥満の有無は肥満度指数（BMI）のカットポイントを用いて、25kg/m<sup>2</sup>以上を肥満ありとし、さらに肥満群と非肥満群を「代謝的に正常」と「代謝的に不健康」の2群に分けた。「代謝的に不健康」はAHA/NHLBIメタボリックシンドローム診断基準（腹部肥満を除く）の4項目のうち、2項目以上を有する場合とした。肥満と代謝異常の有無で4群に分け、各々の特徴を表1に示す。年齢、性、喫煙歴、飲酒歴、放射線量を調整したCox比例ハザードモデルに基づき、「代謝的に正常な非肥満」群を基準として、各群における糖尿病発生の相対リスクを求めた。さらに追跡開始時に代謝異常のない973名を追跡し、調査期間中の体重変化と代謝異常発生との関連について検討した。体重変化は「2.5kg未満の体重の増減」「2.5kg以上、5.0kg未満の増加」「5.0kg以上の増加」「2.5kg以上の減少」の4群に分けた。統計解析では年齢、性、喫煙歴、飲酒歴、ベースライン時BMI、放射線量を調整し、「2.5kg未満の体重の増減」群を基準として、各群の相対リスクを求めた。

（倫理面での配慮）

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、放射線影響研究所の倫理委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報の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

① 追跡開始時の肥満や代謝異常の有無が糖尿病発生に及ぼす影響

追跡期間中の新規糖尿病発生は167名。「代謝的に正常な非肥満」を基準とした場合の糖尿病発生の相対リスクを表2に示す。「代謝的に不健康な非肥満」「代謝的に正常な肥満」「代謝的に不健康な肥満」のいずれの群でも有意な糖尿発生の増加が認められた。脂肪肝やBMI値による調整を追加した場合にも代謝異常は糖尿病発生の有意なリスク因子であった。

② 縦断的に測定された体重変動が代謝異常発生に及ぼす影響

追跡期間中の新規代謝異常発生は233名。「2.5kg未満の体重の増減」を基準にした場合、2.5kg以上の体重増加で代謝異常発生は有意に増加した。一方、2.5kg以上の体重減少では有意な影響を認めなかった。

## D. 考察

肥満と代謝異常の組み合わせによる糖尿病発生リスクの違いについて解析した今回の研究では「代謝的に不健康な非肥満」群でも糖尿病のリスクが高いことが確認された。「代謝的に不健康な非肥満」群の相対リスクは「代謝的に正常な肥満」群より高く、脂肪肝やBMI値で調整後も有意であった。この結果は、アジア人では白人比較して肥満は少ないにもかかわらず、2型糖尿病のリスクが高いことに合致する。「代謝的に不健康な非肥満」群は調査対象者の19%と

「代謝的に正常な肥満」群の 15%や「代謝的に不健康な肥満」群の 12%より多く、糖尿病対策における対応が必要である。

さらに代謝異常には体重増加が重要な役割を果たすことが確認できた。日本人における壮年期の体重増加がメタボリックシンドロームのリスクファクター、リスクファクターの集積、メタボリックシンドロームの発生に影響することが報告されている。<sup>1-3</sup> 今回の解析では老年期の体重増加もメタボリックシンドロームの増加に関連することを示した。体重や BMI の値だけでなく、その変動を考慮して指導することで糖尿病リスクを減らすことに貢献できるかもしれない。

## E. 結論

高齢期の日本人集団において、肥満や脂肪肝の有無にかかわらず、代謝異常は糖尿病発生の有意なリスク因子であり、また、体重増加は、代謝異常発生のリスク因子であった。

追跡期間を延長し、体重変動と代謝異常ならびに糖尿病発生の関連を検討していく必要がある。

## 参考文献

1. Toga S, Fukkoshi Y, Akamatsu R. Relationship between weight gain and metabolic syndrome in non-obese Japanese adults. *Diabetes & metabolic syndrome*. **2016**, *10*, 63-67.
2. Yatsuya H. Pathophysiologic mechanisms of obesity and related metabolic disorders: an epidemiologic study using questionnaire and serologic biomarkers. *Journal of epidemiology*. **2007**, *17*, 141-146.
3. Zhang H, Tamakoshi K, Yatsuya H, et al. Long-term body weight fluctuation is associated with metabolic syndrome independent of current body mass index among

Japanese men. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. **2005**, *69*, 13-18.

## F: 健康危機情報

なし

## G: 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Ohishi W, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M. Body composition and development of diabetes: A 15-year follow-up study in a Japanese population. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72(3), 374-380.

2) Shimizu M, Misumi M, Yamada M, Ohishi W, Yamamoto H, Kihara Y Choice reaction time and grip strength as predictors of cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese: from the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Intern Med J*. 2018; 48(11), 1331-1336.

### 2. 学会発表

1) 高齢日本人における糖尿病有病率と肝線維化との関連 立川佳美、大石和佳、高畑弥奈子、山田美智子、米田真康 第 61 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2018/05 東京

2) Evaluation of late-life subjective neurocognition using a Japanese version of the Neurocognitive Questionnaire (NCQ) among childhood atomic bomb survivors Yamada M, Landes RD, Hida A, Ishihara K, Krull KR. 50th Congress of International Society of Paediatric Oncology 2018/11 Kyoto

3. Sarcopenia and prevalence of diabetes in an elderly Japanese population Tatsukawa Y, Yamada M, Ohishi W, Yoneda M. 40th ESPEN Congress on Clinical Nutrition and Metabolism 2018/09 Madrid, Spain

## H: 知的所有権の取得状況

なし

表1 対象者の特徴

メタボリックリスクの集積	非肥満 N=1,027		肥満 N=376	
	なし MHNO	あり MUNO	なし MHO	あり MUO
人数	758 (54.0%)	269 (19.2%)	215 (15.3%)	161 (11.5%)
年齢, 歳	65.5 (6.9)	66.3 (6.5)	66.0 (6.5)	66.5 (6.7)
男性, %	29.9	38.3*	22.3*	32.9
収縮期血圧, mmHg	130.8 (20.4)	141.9 (18.8)*	135.7 (18.3)*	142.6 (20.0)*
拡張期血圧, mmHg	79.4 (11.2)	84.4 (9.7)*	83.9 (9.4)*	86.1 (10.0)*
HDLコレステロール, mg/dl	60.0 (14.2)	44.4 (11.4)*	58.5 (11.8)*	44.9 (9.7)*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.4 (2.2)	22.5 (1.7)*	27.2 (2.2)*	27.4 (2.1)*
放射線量, mGy*	59.7 [0.5, 468.9]	72.2 [0.45, 45.7]	40.0 [0.5, 299.5]	80.3 [0.5, 386.6]
脂肪肝あり, %	5.9	19.3	21.9	37.3
喫煙歴あり, %	32.2	38.3	27.9*	33.5
飲酒歴あり, %	59.1	66.2	55.3	61.5

平均 (SD)  
中央値 [第1四分位, 第3四分位]  
\*P<0.01, \*P<0.05 (MHNO群と比較)

表2 糖尿病発生リスク

メタボリックリスクの集積	非肥満		肥満	
	なし MHNO	あり MUNO	なし MHO	あり MUO
糖尿病発症者数/対象者数	50/758	50/269	22/215	45/161
<b>多変量*調整</b>				
相対リスク(95%信頼区間)*	1.00	2.03 (1.35-3.06)	1.67 (1.01-2.76)	2.60 (1.67-4.06)
P value		0.001	0.05	<0.001
<b>多変量* + 脂肪肝の有無調整</b>				
相対リスク(95%信頼区間)*	1.00	1.79 (1.18-2.72)	1.45 (0.97-2.42)	2.02 (1.26-3.23)
P value		0.006	0.16	0.003
<b>多変量* + 脂肪肝の有無 + BMI調整</b>				
相対リスク(95%信頼区間)*	1.00	1.80 (1.17-2.76)	1.48 (0.75-2.91)	2.05 (1.05-4.00)
P value		0.007	0.26	0.03

\*年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、放射線量で調整

表3 1997-2007年までの体重変化と代謝異常発生との関連

	オッズ比	P値
<b>ベースライン時</b>		
BMI (1kg/m <sup>2</sup> あたり)	1.11 (1.06-1.17)	<0.001
<b>ベースラインから2005-07年までの体重変化</b>		
ほとんどなし(2.5kg未満の体重の増減)	1.00	
2.5Kg以上、5.0Kg未満の増加	1.82(1.12-2.96)	0.02
5.0Kg以上の増加	2.74(1.52-4.93)	0.001
2.5Kg以上の減少	0.97(0.68-1.37)	0.85

\*年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、放射線量で調整



## 論文の要約

Choice reaction time and grip strength as predictors of cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese from the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study.

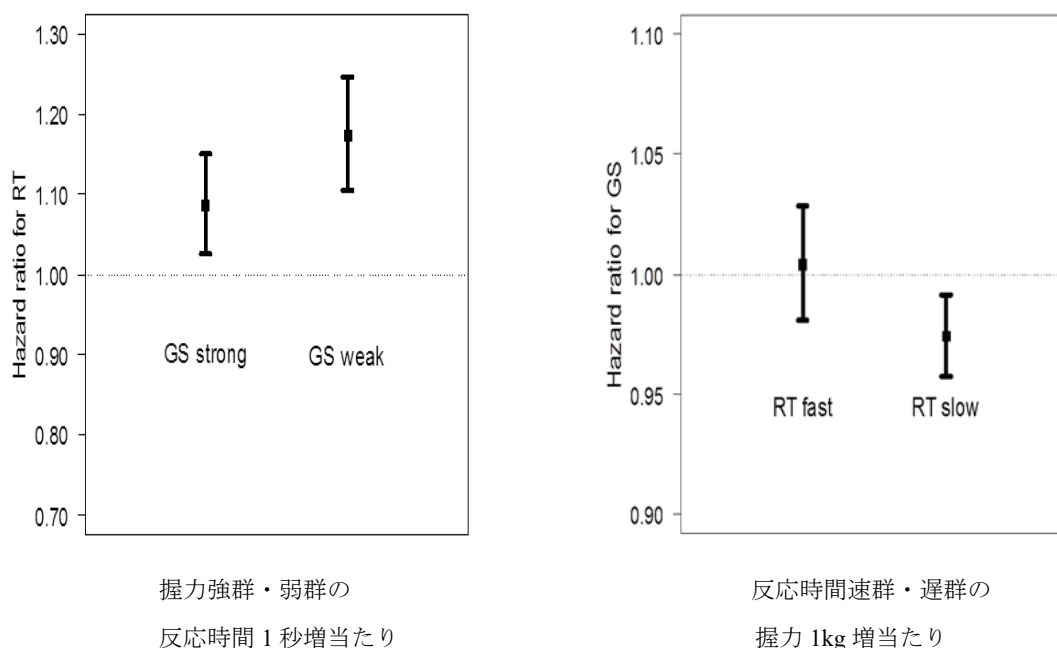
中・老年期日本人における心血管病死予測因子としての選択反応時間と握力：

放射線影響研究所成人健康調査

Intern Med J. 2018; 48(11), 1331-1336.

認知機能や身体機能は各々、心血管疾患発生ならびに心血管疾患死亡との関連が報告されている。本研究では、心疾患死亡、脳卒中死亡の予測因子として、認知機能の指標である反応時間と身体機能の指標である握力の影響を評価した。放射線影響研究所成人健康調査で、1970年から72年に反応時間と握力の測定を行った35歳から74歳の4901名を対象とし、2007年末まで追跡した。血圧、BMI、糖尿病、喫煙・飲酒習慣、総コレステロール値、被曝線量を調整後、心疾患死亡と脳卒中死亡に対して、反応時間と握力は単独でも共同でも有意に関連し、反応時間では正、握力では負の関連が観察された。また、反応時間と握力の相互作用は脳卒中死亡において有意であった。反応時間の増加に伴う脳卒中死亡のハザード比は握力弱群で握力強群より大きく、一方、握力の影響は反応時間遅群でのみ有意であり、認知機能と身体機能は相互に他方の機能低下の影響を補う可能性を示した。今回の結果は反応時間と握力は独立して心疾患や脳卒中を予見するものであり、認知機能や身体機能に介入することは心血管疾患死亡の予防に有効である事を示唆する。認知機能や身体機能と心血管疾患死亡や発症の関係については、異なる集団で異なる指標を用いたさらなる検証が必要である。

図1 脳卒中死亡のハザード比と95%信頼区間



平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（ H29-循環器等一般-003 ）：2018 年度分担報告書

6. 北海道端野・壮瞥地区の住民健診を用いたコホートデータ分析—リスク因子の経年変化と予防介入開始時期の検討

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・教授  
研究協力者 赤坂 憲 所属 大阪大学医学部・助教

**研究要旨**

平成 30 年度も該当地区における住民健診を実施し、壮瞥町での夏季・冬季での住民健康調査を行い約 720 名の新たなデータを収集、既存のデータベースに統合した。本年は、一般住民の循環器疾患のリスク因子として尿酸値とその背景にあるキサンチンオキシダーゼ活性（XOR）に注目して検討を行った。今回は作成したデータベースより、XOR と循環器病リスクの関連を解析した。本検討では酒石酸を検出するための液体クロマトグラフィーと質量分析の組み合わせから XOR 活性を測定した。壮瞥住民 627 人（M / F、292/335）の検討から、習慣的喫煙で上昇し、血漿 XOR 活性は、体格指数、腰囲、血圧値、AST、尿酸、トリグリセリド、ヘモグロビン A1c、空腹時血糖、インスリンおよび HOMA-R と正の相関を示し、HDL コレステロールレベルと負の相関があった。重回帰分析の結果、BMI、喫煙および AST、尿酸、トリグリセリドおよび HOMA-R のレベルは、年齢および性別の調整後の血漿 XOR 活性と有意な相関を示した。血漿 XOR 活性は、一般集団における炎症・代謝障害の新規なバイオマーカーの一つと考えられた。

**A. 研究目的**

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 30 年度は 2017 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。また本データベースを用いて循環器病リスク保有者の効果的な抽出することも可能であり、本年度はサンチンオキシダーゼ活性（XOR）に注目して検討を行

った。高尿酸血症はメタボリック症候群と心血管疾患を伴うことが知られている。しかし、尿酸値の減少が心血管イベントを減少させることは必ずしも証明されたわけではない。XOR はヒポキサンチンとキサンチンから尿酸の形成に触媒作用を及ぼす酵素である。そして、スーパーオキシドと活性酸素種の増加に至る。XOR の活性化は、酸化ストレス関連の組織損傷を促進することが知られている。最近、液体クロマトグラフィーと質量分析 (LC/TQMS) を用いることにより低活性から XOR の測定が可能となった。今回この方法を用いて地域住民 XOR 活性を測定し、他のリスク因子との関連を検討した。

## B. 研究方法

北海道 2 町の住民健診が開始された 1977 年より 2018 年までの住民健診全参加者は延 7, 200 名である。これに本年度の健診受診者 720 名のデータを加えてデータベースを更新した。今回 XOR 測定を行い得た解析対象は 2016 年の健診受診者 627 人 (男性/女性: 292/335、平均年齢: 65±15 年) である。本研究はこれまで札幌医科大学倫理委員会の承認を得、全対象者から文書による同意を得ている。測定項目として以下を検討する。1977 年より 2018 年までの毎年健診受診(1977~1993 年は隔年施行、1994~2018 年は毎年施行)した参加対象者に対して、内服歴 (降圧薬、高脂血症薬及び糖尿病薬の内服の有無)、喫煙歴、飲酒習慣の有無を問診により聴取したものである。身体検査では収縮期血圧 (SBP)、

拡張期血圧 (DBP)、body mass index (BMI) を測定した。静脈採血は早朝空腹時に行われ、測定項目は血清中性脂肪値 (TG)、血糖値 (FBS) である。low-density lipoprotein コレステロール (LDL-C) は、Friedewald の式 ( $TCHO - HDL-C - TG/5$ ) により算出する。また、対象は初回健診受診時に問診により高血圧、糖尿病の家族歴を聴取した。XOR 活性は血漿から調整した検体を用い液体クロマトグラフィーと質量分析の組み合わせから測定した。

各パラメータの分布はシャピロ-ウィルク W 試験により正常性を検討、非正規分布の変数は対数変換しパラメータは回帰分析を行った。2 群間の比較を、スチューデント t 検定とマン-ホイットニー U 検定を用いた。グループ間の違いは、カイ二乗検定を用いた。p < 0.05 を有意水準とした。

## C. 研究結果

627 人の BMI と腹囲径は、 $23.5 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$  と  $85.6 \pm 10.9 \text{ cm}$ 、喫煙と飲酒習慣はそれぞれ 17.4% と 43.0% であった。このうち降圧薬、経口血糖降下薬、抗脂質薬、抗尿酸薬の各服用者はそれぞれ 35.9%、0.09%、0.2%、0.01% であった。XOR 活性は男性、習慣的喫煙者、糖尿病患者、脂質異常者、高尿酸血症者で有意に高値であったが、抗高尿酸血症薬服用者と非服用者での差異はなかった。各リスク因子と血漿 XOR 活性の相関を図 1 に示した。XOR 活性は AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、eGFR、尿酸、トリグリセリド、空腹時血糖値、インスリン、HOMA-R、HbA1c、

BMI、腹囲径、拡張期血圧と有意な正の相関し、HDL とは負に相関していた(図2)。男女別の分析でも同様な結果であった。多変量ロジスティック回帰分析により年齢と性の調整後のXOR活性と関連はBMI、習慣的喫煙、ALT、尿酸、トリグリセリドとHOMA-Rで有意であった(表1)。

#### D. 考察

本研究は、血漿 XOR 活性と喫煙、肝機能障害、高尿酸血、脂質異常血症とインスリン抵抗性が関連することを一般集団において明らかにし、血漿 XOR 活性が代謝パラメータを評価する新しいマーカーである可能性を示した。

脂肪組織では XOR 活性が上昇することが知られており肥満での高尿酸血症に関与するとされている。また、インスリン抵抗性は解糖を阻害し、五炭糖リン酸回路を作動させ、肝でのプリン合成を誘導し、高尿酸血(30)を誘発する。今回の検討で認められた血漿 XOR 活性とインスリン抵抗性との相関はインスリン抵抗性とその続発する耐糖能異常と易動脈硬化惹起との関連から興味深く XOR 活性の制御がインスリン抵抗性のコントロールに繋がる可能性も示唆される。

本検討では XOR 活性と喫煙の関連が示された。タバコの煙凝縮物または抽出物は培養肺内皮細胞で XOR 活性を増加させることが報告され、酸化ストレスと細胞アポトーシスの関係を説明するメカニズムの一つとなっている。最近 XOR 抑制薬(アロプリノールまたはフェブキソスタット)による内皮細胞の前処置は、たばこ煙媒介 DNA 損傷と細胞アポトーシ

スを減少させることが動物実験から示されている。齧歯動物の検討ではあるが、たばこ煙暴露のみでも XOR 活性を上昇させることが報告され、受動喫煙による健康障害のメカニズムの一つとして関連する。

#### 参考文献

1. Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Matsumoto M, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, MD, Saitoh D, Shimamoto K, Miura T. Circulating Fatty Acid-Binding Protein 4 Concentration Predicts the Progression of Carotid Atherosclerosis in a General Population Without Medication. *Circ J* 2018; 82: 1121 – 1129
2. Furuhashi M, Matsumoto M, Tanaka M, Moniwa N, Murase T, Nakamura Ohnishi T, H, MD, Saitoh D, Shimamoto K, Miura T. Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity as a Novel Biomarker of Metabolic Disorders in a General Population. *Circ J* 2018; 82: 1892 – 1899
3. Furuhashi M, Mori K, Tanaka M, Maeda T, Matsumoto M, Murase T, Nakamura, Koyama M, Moniwa N, Ohnishi T, H, MD, Saitoh D, Shimamoto K, Miura T. Unexpected high plasma xanthine oxidoreductase activity in female subjects with low levels of uric acid.

なし

なし

F. 健康危機情報

なし

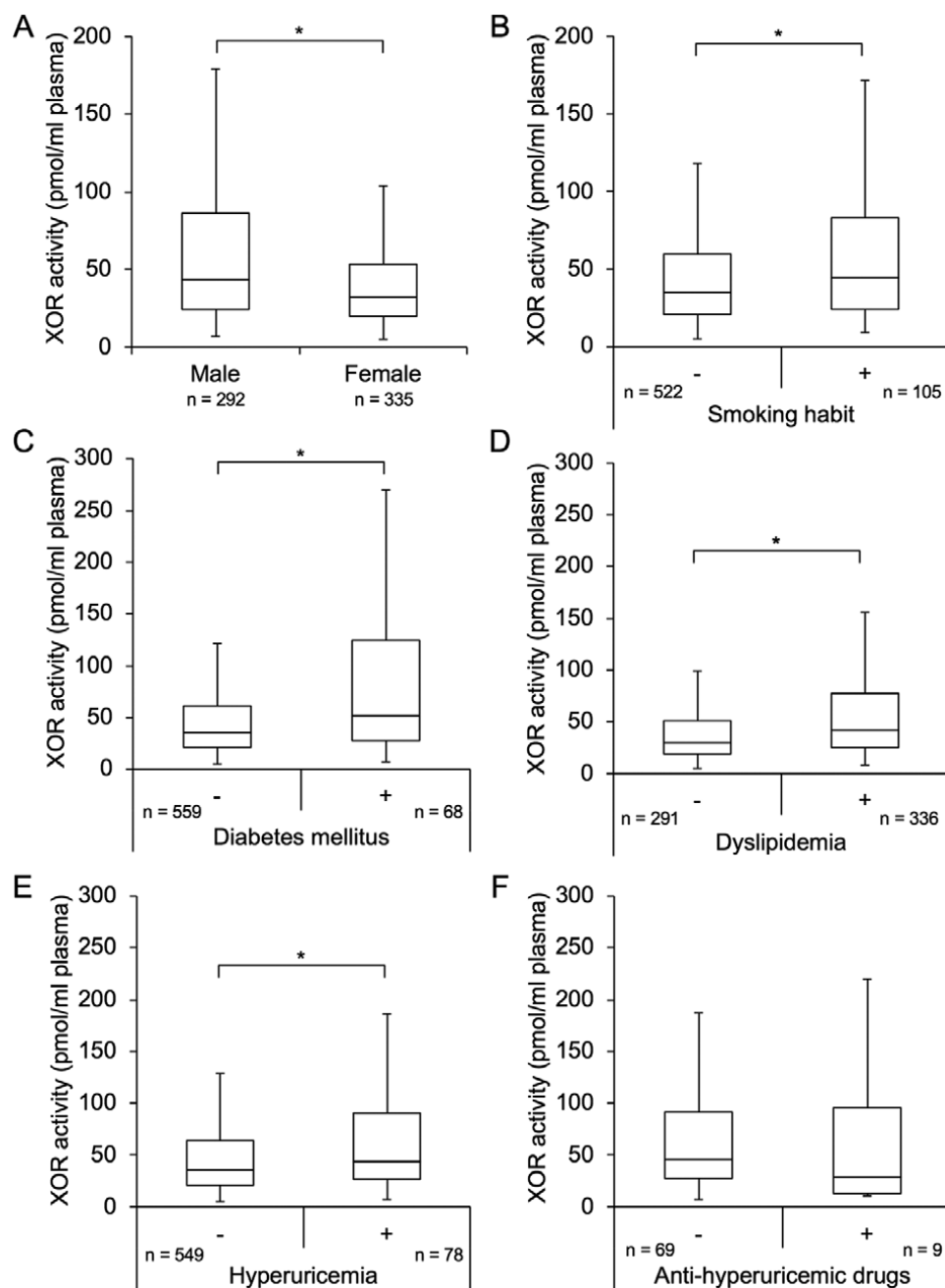


図1 各種リスクの有無での血症 XOR 活性の比較

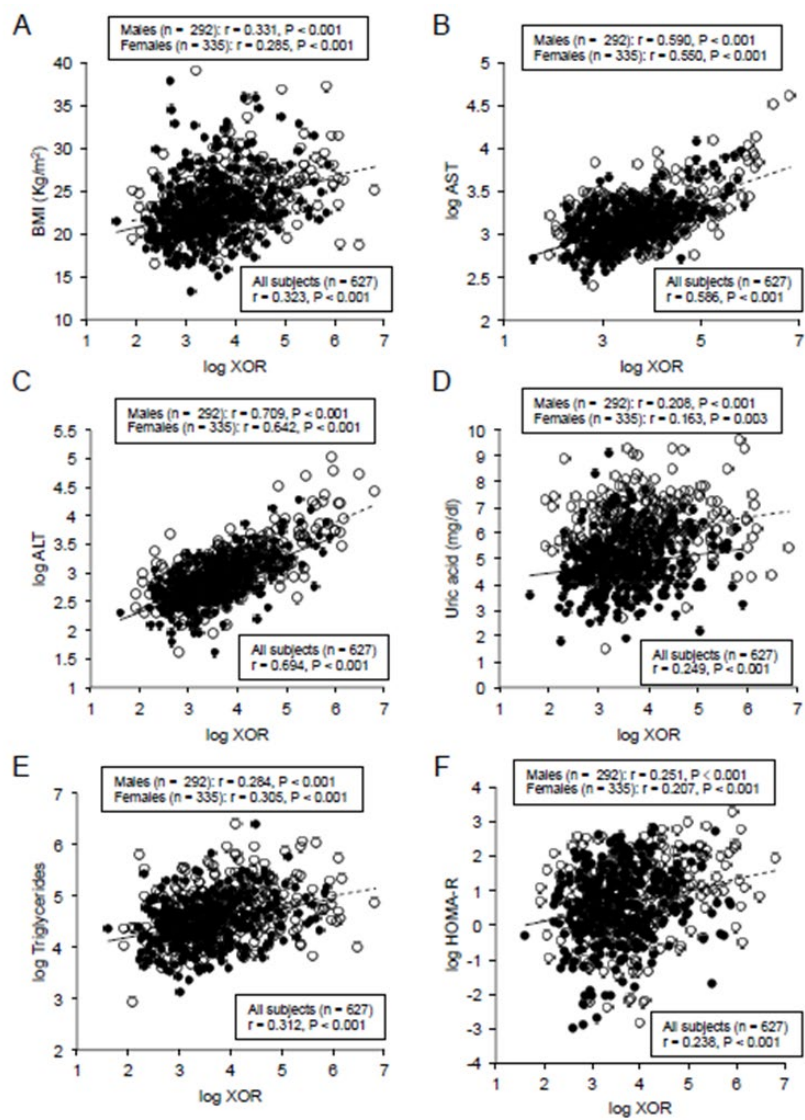


図2 各ファクターと血症 XOR 活性の相関

表 1 Log XOR についての多変量ロジスティック回帰分析（年齢、性調整後）

	Regression coefficient	SE	Standardized regression coefficient ( $\beta$ )	t	P-value
Age	0.005	0.002	0.082	2.61	0.009
Gender (Male)	-0.052	0.029	-0.006	-1.76	0.078
BMI	0.018	0.007	0.079	2.41	0.016
Smoking	0.088	0.036	0.078	2.43	0.015
Log ALT	1.132	0.063	0.608	18.10	<0.001
Uric acid	0.057	0.022	0.088	2.53	0.012
Log TG	0.155	0.052	0.095	2.96	0.003
Log HOMA-R	0.062	0.024	0.079	2.57	0.010

RP=0.507. Abbreviations as in Table 1.

【別刷り論文要約】

Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Matsumoto M, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, MD, Saitoh D, Shimamoto K, Miura T. Circulating Fatty Acid-Binding Protein 4 Concentration Predicts the Progression of Carotid Atherosclerosis in a General Population Without Medication. *Circ J* 2018; 82: 1121 – 1129

【目的】高尿酸血症はメタボリック症候群と心血管疾患を伴うことが知られている。しかし、尿酸値の減少が心血管イベントを減少させることは必ずしも証明されたわけではない。XOR はヒポキサンチンとキサンチンから尿酸の形成に触媒作用を及ぼす酵素である。そして、スーパーオキシドと活性酸素種の増加に至る。XOR の活性化は、酸化ストレス関連の組織損傷を促進することが知られている。最近、液体クロマトグラフィーと質量分析 (LC/TQMS) を用いることにより低活性から XOR の測定が可能となった。今回この方法を用いて地域住民 XOR 活性を測定し、他のリスク因子との関連を検討した。

【研究方法】

XOR 測定を行い得た解析対象は 2016 年の受診者 627 人（男性/女性：292/335、平均年齢：65±15 年）である。本研究はこれまで札幌医科大学倫理委員会の承認を得、全対象者から文書による同意を得ている。身体検査では収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、body mass index (BMI) を測定した。静脈採血は早朝空腹時に行われ、測定項目は血清中性脂肪値 (TG)、血糖値 (FBS) である。low-density lipoprotein コレステロール (LDL-C) は、Friedewald の式 (TCHO - HDL-C - TG/5) により算出する。また、対象は初回健診受診時に問診により高血圧、糖尿病の家族歴を聴取した。XOR 活性は血漿から調整した検体を用い液体クロマトグラフィーと質量分析の組み

合わせから測定した。各パラメータの分布はシャピロ-ウィルク W 試験により正常性を検討、非正規分布の変数は対数変換しパラメータは回帰分析を行った。2 群間の比較を、スチューデント t 検定とマン-ホイットニー U 検定を用いた。グループ間の違いは、カイ二乗検定を用いた。  $p < 0.05$  を有意水準とした。

#### 【結果】

627 人の BMI と腹囲径は、 $23.5 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$  と  $85.6 \pm 10.9 \text{ cm}$ 、喫煙と飲酒習慣はそれぞれ 17.4% と 43.0% であった。このうち降圧薬、経口血糖降下薬、抗脂質薬、抗尿酸薬の各服用者はそれぞれ 35.9%、0.09、0.2%、0.01% であった。

XOR 活性は男性、習慣的喫煙者、糖尿病者、脂質異常者、高尿酸血症者で有意に高値であったが、抗高尿酸血症薬服用者と非服用者での差異はなかった。XOR 活性は AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、eGFR、尿酸、トリグリセリド、空腹時血糖値、インスリン、HOMA-R、HbA1c、BMI、腹囲径、拡張期血圧と有意な正の相関し、HDL とは負に相関していた。男女別の分析でも同様な結果であった。多変量ロジスティック回帰分析により年齢と性の調整後の XOR 活性と関連は BMI、習慣的喫煙、ALT、尿酸、トリグリセリドと HOMA-R で有意であった。

#### 【考察】

本研究は、血漿 XOR 活性と喫煙、肝機能障害、高尿酸血、脂質異常血症とインスリン抵抗性が関連することを一般集団において明らかにし、血漿 XOR 活性が代謝パラメータを評価する新しいマーカーである可能性を示した。

脂肪組織では XOR 活性が上昇することが知られており肥満での高尿酸血症に関与するとされている。また、インスリン抵抗性は解糖を阻害し、五炭糖リン酸回路を作動させ、肝でのプリン合成を誘導し、高尿酸血を誘発する。今回の検討で認められた血漿 XOR 活性とインスリン抵抗性との相関はインスリン抵抗性とその続発する耐糖能異常と易動脈硬化惹起との関連から興味深く XOR 活性の制御がインスリン抵抗性のコントロールに繋がる可能性も示唆される。

本検討では XOR 活性と喫煙の関連が示された。タバコの煙凝縮物または抽出物は培養肺内皮細胞で XOR 活性を増加させることが報告され、酸化ストレスと細胞アポトーシスの関係を説明するメカニズムの一つとなっている。最近 XOR 抑制薬 (アロプリノールまたはフェブキソスタット) による内皮細胞の前処置は、たばこ煙媒介 DNA 損傷と細胞アポトーシスを減少させることが動物実験から示されている。齧歯動物の検討ではあるが、たばこ煙暴露のみでも XOR 活性を上昇させることが報告され、受動喫煙による健康障害のメカニズムの一つとして関連する。



平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等-一般-003）：2018 年度分担報告書

7. JACC Study 並びに筑西・神栖コホート研究

研究分担者	磯 博康	大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学	教授
	玉腰 暁子	北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学	教授
研究協力者	今野 弘規	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学	准教授
	村木 功	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学	助教
	山海 知子	筑波大学医学医療系	教授
	山岸 良匡	筑波大学医学医療系	准教授
	松村 拓実	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学	博士課程

**研究要旨**

本研究では JACC 研究において、①テレビ視聴時間・歩行時間と 2 型糖尿病発症との関連、②水分摂取量、③中学・高校および成人での運動、④銅・亜鉛摂取量と循環器疾患死亡との関連、⑤ビタミン D 摂取量と脳卒中死亡および虚血性心疾患死亡との関連、⑥魚摂取量と肺塞栓死亡との関連、⑦脂溶性ビタミン摂取量と心不全死亡との関連、⑧出産回数と循環器疾患死亡との関連が生きがいの有無により異なるか否かの交互作用を分析した。また、茨城県の 2 つの地域において、新たにコホート研究を構築するための追跡体制の整備を行った。

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 年間にベースライン調査を実施し、2009 年末までに循環器疾患死亡の有無を追跡した。また、①のテーマに関しては、ベースライン調査時と 5 年後調査時に 2 型糖尿病の有無を自己回答による問診票で把握した。解析において、テレビ視聴時間と歩行時間を組み合わせ、4 群に分けて、2 型糖尿病発症との関連を検討した。水分摂取量、銅・亜鉛摂取量はそれぞれ 5 分位に、中学・高校および成人での運動は中学・高校の運動と成人での運動の組み合わせで 4 群に分けて、循環器疾患死亡との関連を検討した。ビタミン D 摂取量は 4 群に分けて、脳卒中死亡および虚血性心疾患死亡との関連を検討した。魚摂取量は 4 項目（鮮魚、かまぼこ類、干物類、揚げた魚・天ぷら類）に分けて、それぞれの項目について摂取頻度で 5 群に分け、 $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸摂取量は 6 分位に分けて、肺塞栓死亡との関連を検討した。脂溶性ビタミン摂取量は 5 分位に分けて、心不全死亡との関連を検討した。出産回数は 7 群に分け、生きがいの有無別に循環器疾患死亡との関連を検討した。その結果、テレビ視聴時間が短く、歩行時間が長いと 2 型糖尿病のリスクが低かった。男女ともに水分摂取量が多いと、全循環器疾患死亡リスクが低く、銅摂取量が多いと、全循環器疾患死亡リスク（特に、脳卒中死亡リスク）が高かった。ビタミン D

摂取量が多いと、脳卒中死亡リスクが低かった。また、鮮魚の摂取頻度が多いと、肺塞栓死亡リスクが低かった。男性では亜鉛摂取量が多いと、虚血性心疾患死亡リスクが低く、また、成人期の運動が多い人で、中学・高校での運動部活動があると、虚血性心疾患死亡リスクが低かった。女性では、生きがいがない場合、出産なしおよび多産で全循環器疾患死亡リスク（特に、脳卒中死亡リスク）が高かった。加えて、ビタミンD・E・K摂取量が多いほど、心不全死亡リスクが低かった。

## A. 研究目的

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

今年度は、①テレビ視聴時間・歩行時間と 2 型糖尿病との関連、②水分摂取量と循環器疾患死亡との関連、③中学・高校および成人での運動と循環器疾患死亡との関連、④銅・亜鉛摂取量と循環器疾患死亡との関連、⑤ビタミン D 摂取量と脳卒中死亡および虚血性心疾患死亡との関連、⑥魚摂取量と肺塞栓死亡との関連、⑦脂溶性ビタミン摂取量と心不全死亡との関連、⑧出産回数と循環器疾患死亡の関連が生きがいの有無により異なるか否かの交互作用の検討、の 8 つのテーマについて分析することを目的とした。

また、茨城県の 2 つの地域（筑西市及び神栖市）において、新たにコホート研究を行うための追跡体制の整備を行った。

## B. 研究方法

JACC Study 研究は全国 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 110,585 人（男 46,395 人、女 64,190 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 年末まで循環器疾患死亡を追跡した。循環器疾患死亡の死因は ICD10 に従って分類した。

2 型糖尿病の有無は、問診票を用いて、医師から 2 型糖尿病の診断を受けたことがあるか、対象者の自己申告をもとに分類した。JACC Study 参加者を対象に、自己申告による 2 型糖尿病発症の妥当性について、感度・特異度は男性でそれぞれ 70%、95%、女性でそれぞれ 75%、98%であった。

また、茨城県の 2 つの地域において、人口動態統計の目的外申請を行い、平成 29 年末までの死因情報を得た。現在、ベースラインデータなど他のデータとの突合作業を行っている。また、当該地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理に資するため、%DCN（全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例の割合）を算出することとしている。本年度はその前段階として、DCNの候補となる症例数を概算した。

## C. 研究結果

### 研究 1. テレビ視聴時間・歩行時間と 2 型糖尿病との関連

**研究目的：**アジア人を対象とした、テレビ視聴時間と2型糖尿病との関連についてのエビデンスは限られている。また、日本人を対象とした先行研究において、歩行時間と2型糖尿病との関連に関する報告は一致していない。本研究では、日本人を対象にテレビ視聴時間・歩行時間と2型糖尿病との関連を検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990年のベースライン調査に参加した40～79歳男女のうち、2型糖尿病、がん、循環器疾患既往のある者、5年後調査の問診票の回答に不備のある者を除く男性9,786人、女性15,454人を5年間追跡した。ベースライン時の問診票の回答に基づき、テレビ視聴時間は5群（<2時間/日、2時間/日、3時間/日、4時間/日、≥5時間/日）に、歩行時間は4群（<0.5時間/日、0.5～0.9時間/日、≥1時間/日）に分類し、解析を行った。また、テレビ視聴時間と歩行時間を組み合わせ、4群（テレビ視聴時間/歩行時間がそれぞれ≥5時間/<1時間、≥5時間/≥1時間、<5時間/<1時間、<5時間/≥1時間）に分けて解析を行った。解析において、SAS統計ソフトを用いて、2型糖尿病発症リスクのオッズ比を算出した。多変量因子として、年齢、飲酒量、高血圧既往歴の有無、喫煙状況、運動時間、自覚的ストレス、教育歴、雇用状況、睡眠時間、body mass indexを調整した。

**研究結果：**5年間の追跡中、2型糖尿病発症者は男性で397人、女性で381人であった。テレビ視聴時間が長いほど2型糖尿病発症のリスクが高く（P for trend=0.01）、歩行時間が長いほど2型糖尿病発症のリスクが低いことが認められた（P for trend=0.02）。テレビ視聴時間と歩行時間を組み合わせて検討した結果、テレビ視聴時間短く、歩行時間が長いほど2型糖尿病発症のリスクが低いことが認められた。テレビ

視聴時間≥5時間/歩行時間<1時間の群に対する、テレビ視聴時間<5時間/歩行時間≥1時間の群のオッズ比（95%信頼区間）は、0.72（0.55-0.94）であった。

**結論：**テレビ視聴時間を減らし、歩行時間を増やすことが2型糖尿病のリスクを低下させる可能性が示唆された。

## 研究2. 水分摂取量と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**先行研究において、水分摂取量と循環器疾患との関連に関する報告は一致していない。

本研究では、日本人を対象に水分摂取量と循環器疾患死亡との関連を検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990年のベースライン調査に参加した40～79歳男女のうち、がん、循環器疾患、慢性腎臓病既往のある者、問診票の回答に不備のある者を除く男性22,939人、女性35,362人を2009年末まで追跡した。水分摂取量については、食物摂取頻度調査票（food frequency questionnaire: FFQ）をもとに、日本食品標準成分五訂を用いて算出した。水分摂取量について、残差法を用いて総摂取エネルギーによる調整を行い、男女それぞれ対象者を5分位（男性でそれぞれ<1053ml/d、1053～1250ml/d、1251～1442ml/d、1443～1690ml/d、≥1691ml/d、女性でそれぞれ<1036ml/d、1036～1220ml/d、1221～1393ml/d、1394～1606ml/d、≥1607ml/d）に分けて解析を行った。解析において、SAS統計ソフトを用いて、Cox比例回帰モデルを実施し、循環器疾患死亡リスクのハザード比を男女別に算出した。多変量因子として、年齢、body mass index、喫煙状況、飲酒状況、高血圧・糖尿病既往歴の有無、運動時

間、歩行時間、睡眠時間、教育歴、自覚的ストレス、食物繊維・砂糖の摂取量、鮮魚・野菜・フルーツ・緑茶・コーヒー・の摂取頻度を調整した。

**研究結果：**19.1年間の追跡中、循環器疾患による死亡者は男性で1,637人、女性で1,707人であった。男女ともに、水分の摂取量が多いほど循環器疾患死亡のリスクが低いことが認められた。最も摂取量が少ない群に対する、最も摂取量が多い群のハザード比（95%信頼区間）は、男性で0.88（0.72 - 1.07；P for trend=0.03）、女性で0.79（0.66 - 0.95；P for trend=0.10）であった。虚血性心疾患死亡に対するハザード比は（95%信頼区間）は、男性で0.81（0.54 - 1.21；P for trend=0.06）、女性で0.60（0.39 - 0.93；P for trend=0.20）であった。脳梗塞死亡に対するハザード比は（95%信頼区間）は、女性で0.70（0.47 - 0.99；P for trend=0.19）であった。脳梗塞は男性で、脳出血は男女ともに関連は認められなかった。

**結論：**水分摂取量が多いほど、循環器疾患死亡のリスクが低下する可能性が示唆された。

### 研究3. 中学・高校および成人での運動と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**中学・高校での運動と循環器疾患との関連、成人期での運動と循環器疾患との関連については数多く研究されているが、中学・高校での運動と成人での運動を組み合わせ、循環器疾患との関連を検討した研究は少ない。本研究では、日本人を対象に中学・高校および成人での運動と循環器疾患死亡との関連を検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990年のベースライン調査に参加した40～79歳男女のうち、がん、循環器疾患既往のある者、運動

に関する問診票の回答に不備のある者を除く男性29,526人、女性41,043人を2009年末まで追跡した。中学・高校および成人の運動で4群（中学・高校での運動無/成人での運動<5時間、中学・高校での運動有/成人での運動<5時間未満、中学・高校での運動無/成人での運動≥5時間以上、中学・高校での運動有/成人での運動≥5時間）に分類した。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、追跡期間が2003年までと2004～2009年までの2群で階層化し循環器疾患死亡リスクのハザード比をCox 比例回帰モデルを用いて男女別に算出した。多変量因子として、年齢、高血圧・糖尿病既往歴の有無、body mass index、喫煙状況、飲酒状況、睡眠時間、雇用形態、教育歴、自覚的ストレス、魚の摂取頻度、歩行時間を調整した。

**研究結果：**16.4年間の追跡中、循環器疾患による死亡者は2,430人であった。2003年までの追跡期間において、男性で中学・高校での運動部活動があり、成人期の運動が多いと、虚血性心疾患死亡のリスクが低下することが認められた。「中学・高校での運動無/成人での運動≥5時間」の群を基準とした「中学・高校での運動有/成人での運動≥5時間」のハザード比

（95%信頼区間）は、0.24（0.08 - 0.71）であった。女性では、中学・高校および成人での運動と循環器疾患死亡との関連は認められなかった。

**結論：**男性で、中学・高校での運動部活動があり、成人期の運動が多いと、虚血性心疾患死亡リスクが低下する可能性が示唆された。

### 研究4. 銅・亜鉛摂取量と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**先行研究において、血清の銅・亜鉛濃度と循環器疾患との関連は報告されているが、食事による銅・亜鉛摂取量と循環器疾患と

の関連について検討した研究はない。本研究では、日本人を対象に銅・亜鉛摂取量と循環器疾患との関連について検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、がん、循環器疾患既往のある者、食事に関する問診票の回答に不備のある者を除く男女 58,646 人を 2009 年末まで追跡した。銅・亜鉛の摂取量については、FFQ をもとに、日本食品標準成分五訂を用いて算出した。銅・亜鉛摂取量について、残差法を用いて総摂取エネルギーによる調整を行い、それぞれ対象者を 5 分位（摂取量の平均値は銅でそれぞれ 0.97mg/日、1.12mg/日、1.21mg/日、1.30mg/日、1.48mg/日、亜鉛でそれぞれ 6.2mg/日、7.1mg/日、7.5mg/日、8.0g/日、8.7mg/日）に分けて解析を行った。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、Cox 比例回帰モデルを実施し、循環器疾患死亡リスクのハザード比を男女別に算出した。多変量因子として、年齢、高血圧・糖尿病既往歴の有無、喫煙状況、body mass index、歩行時間、運動時間、教育歴、自覚的ストレス、飲酒量、ホルモン剤使用の有無（女性のみ）、鉄・ナトリウム・カリウム・マグネシウム・飽和脂肪酸・食物繊維・銅もしくは亜鉛の摂取量を調整した。

**研究結果：**19.3 年間の追跡中、循環器疾患による死亡者は 3,388 人であった。男女ともに、銅の摂取量が多いほど脳出血死亡、循環器疾患死亡のリスクが高いことが認められた。最も摂取量が少ない群に対する、最も摂取量が多い群のハザード比（95%信頼区間）は、男性でそれぞれ 1.78（1.16 - 2.77 ; P for trend=0.007）、1.63（1.21 - 2.33 ; P for trend=0.001）、女性でそれぞれ 1.49（1.00 - 2.19 ; P for trend=0.04）、1.36（1.06 - 1.69 ; P for

trend=0.01）であった。一方で、男性において、亜鉛の摂取量が多いほど虚血性心疾患死亡のリスクが低いことが認められた（ハザード比（95%信頼区間）は 0.68（0.58 - 1.03） ; P for trend=0.05）が、女性では、亜鉛の摂取量と循環器疾患死亡リスクとの関連は認められなかった。

**結論：**男女において、銅摂取量が多いと、循環器疾患死亡リスクが高くなる可能性が、男性では亜鉛摂取量が多いと、虚血性心疾患死亡リスクが低くなる可能性が示唆された。

## 研究 5. ビタミン D 摂取量と脳卒中死亡および虚血性心疾患死亡との関連

**研究目的：**先行研究において、ビタミン D 摂取量と循環器疾患死亡との関連についてエビデンスが限られている。本研究は日本人においてビタミン D 摂取量と脳卒中死亡および虚血性心疾患死亡との関連を明らかにすることを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、がん、循環器疾患既往のある者、食事に関する問診票の回答に不備のある者を除く男女 58,646 人を 2009 年末まで追跡した。ビタミン D の摂取量については、FFQ をもとに、日本食品標準成分五訂を用いて算出した。ビタミン D 摂取量について、総摂取エネルギーによる調整を行い、40～79 歳の日本人の推奨摂取量 220IU/d をもとに、対象者を 4 つのカテゴリー（<110 IU/d、110～229 IU/d、230～439 IU/d、≥440 IU/d）に分けて解析を行った。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、Cox 比例回帰モデルを実施し、脳卒中・虚血性心疾患死亡リスクのハザード比を算出した。多変量因子として、年齢、性、body mass index、高血圧・糖尿病既往歴の有無、歩行・

運動時間、喫煙状況、飲酒量、ビタミン剤使用の有無、炭水化物・肉・カルシウム・ナトリウム・カリウム・飽和脂肪酸の摂取量を調整した。

**研究結果：**19.3年間の追跡中、脳卒中による死亡者は1514人、虚血性心疾患による死亡者数は702人であった。ビタミンDの摂取量が多いほど脳卒中死亡、特に脳出血死亡のリスクが低いことが認められた。最も摂取量が少ない群に対する、最も摂取量が多い群のハザード比（95%信頼区間）は、脳卒中死亡が0.70（0.54 - 0.91；P for trend=0.04）、脳出血死亡が0.66（0.46 - 0.96；P for trend=0.04）であった。ビタミンD摂取量と虚血性心疾患死亡リスクとの関連は認められなかった。

**結論：**ビタミンDの摂取が脳卒中の死亡リスクを低下させる可能性が示唆された。

## 研究6. 魚摂取量と肺塞栓死亡との関連

**研究目的：**先行研究において、魚の摂取と肺塞栓死亡との関連についてエビデンスが限られている。本研究は日本人において魚の摂取量と肺塞栓死亡との関連を明らかにすることを目的とした。

**研究方法：**JACC研究で、1988～1990年のベースライン調査に参加した40～79歳男女のうち、肺塞栓症、がん、脳卒中・心疾患既往のある者、魚の摂取および食事に関する問診票の回答に不備のある者を除く男女58,086人を2009年末まで追跡した。魚の摂取頻度については、FFQを使用して、4項目（鮮魚、かまぼこ類、干物類、揚げた魚・天ぷら類）に分けて質問し、それぞれの項目について対象者を、ほとんど食べない、1～2回/月、1～2回/週、3～4回/週、ほぼ毎日の5群に分類し、解析を行った。また、FFQをもとに、日本食品標準成分

表四訂を用いて $\omega$ -3多価不飽和脂肪酸の摂取量を算出した。 $\omega$ -3多価不飽和脂肪酸の合計摂取量をもとに、対象者を6分位に分けて解析を行った（摂取量の中央値はそれぞれ0.8g、1.1g、1.3g、1.6g、1.9g、2.4g）。解析において、SAS統計ソフトを用いて、Cox比例回帰モデルを実施し、肺塞栓死亡リスクのハザード比を算出した。多変量因子として、魚の摂取頻度と肺塞栓死亡との関連における解析では年齢、性、body mass index、高血圧既往歴の有無、魚の摂取量、果物摂取量を、 $\omega$ -3多価不飽和脂肪酸と肺塞栓死亡との関連における解析では年齢、性、body mass index、高血圧既往歴の有無、果物摂取量を調整した。

**研究結果：**19.2年間の追跡中、肺塞栓による死亡者は61人であった。鮮魚を食べる頻度が多いほど肺塞栓死亡のリスクが低いことが認められた。ハザード比（95%信頼区間）は、1～2回/月で0.36（0.08 - 1.61）、1～2回/週で0.18（0.05 - 0.65）、3～4回/週で0.19（0.05 - 0.67）、ほぼ毎日で0.17（0.05-0.64）であった。かまぼこ類、干物類、揚げた魚・天ぷら類摂取量と肺塞栓死亡との関連は認められなかった。また、 $\omega$ -3多価不飽和脂肪酸の摂取量が多いほど肺塞栓死亡のリスクが低いことが認められた。6分位（<10、10～19、20～39、40～59、60～79、 $\geq$ 80パーセントイル値）のハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ、0.23（0.05 - 1.08）、0.30（0.10 - 0.88）、0.36（0.13 - 0.98）、0.33（0.12 - 0.89）、0.26（0.09 - 0.74）であった。

**結論：**鮮魚および $\omega$ -3多価不飽和脂肪酸の摂取が肺塞栓の死亡リスクを低下させる可能性が示唆された。

## 研究7. 脂溶性ビタミン摂取量と心不全死亡との関連

**研究目的：** アジア人を対象に脂溶性ビタミン（ビタミンA・K・E・D）の摂取量と心不全死亡リスクとの関連を検討した研究は限られている。本研究は日本人において脂溶性ビタミンの摂取量と心不全死亡リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。

**研究方法：** JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、がん、循環器疾患既往のある者、食事に関する問診票の回答に不備のある者を除く男性 23,099 人、女性 35,597 人を 2009 年末まで追跡した。脂溶性ビタミンの摂取量については、FFQ をもとに、日本食品標準成分五訂を用いて算出した。脂溶性ビタミン摂取量について、残差法を用いて男女別に総摂取エネルギーによる調整を行い、対象者を 5 分位に（男性では、第 1、第 3、第 5 分位の摂取量の平均値はビタミン A でそれぞれ 461mg/日、920mg/日、2241mg/日、ビタミン K でそれぞれ 93mg/日、175mg/日、286mg/日、ビタミン E でそれぞれ 3.0mg/日、4.9mg/日、7.2mg/日、ビタミン D でそれぞれ 3.5mg/日、7.3mg/日、13.0mg/日であった。女性では、第 1、第 3、第 5 分位の摂取量の平均値はビタミン A でそれぞれ 494mg/日、942mg/日、2227mg/日、ビタミン K でそれぞれ 105mg/日、186mg/日、286mg/日、ビタミン E でそれぞれ 3.4mg/日、5.2mg/日、7.1mg/日、ビタミン D でそれぞれ 3.8mg/日、7.5mg/日、12.9mg/日であった。）分けて解析を行った。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、Cox 比例回帰モデルを実施し、心不全死亡リスクのハザード比を男女別に算出した。多変量因子として、年齢、高血圧・糖尿病既往歴の有無、ビタミン剤使用の有無、歩行時間、運動時間、喫煙状況、body mass index、教育年数、自覚的ストレス、飲酒量、カルシウム・ナトリウム・カリウム・飽和脂肪酸・n-3 脂肪酸・食物繊維・ビタミン

C・総カロリーの摂取量を調整した。脂溶性ビタミン摂取量については、相互に調整した。

**研究結果：** 19.3 年間の追跡中、心不全による死亡者は 567 人（男：240 人、女：327 人）であった。女性においてビタミン K・E・D の摂取量が多いほど心不全死亡のリスクが低いことが認められた。最も摂取量が少ない群に対する、最も摂取量が多い群のハザード比（95%信頼区間）は、ビタミン K で 0.63（0.45 - 0.87 ; P for trend=0.006）、ビタミン E で 0.55（0.36 - 0.78 ; P for trend=0.006）、ビタミン D で 0.66（0.48 - 0.93 ; P for trend=0.01）であった。ビタミン A では男女ともに、ビタミン K・E・D は男性において、心不全死亡リスクとの関連は認められなかった。

**結論：** ビタミン K・E・D の摂取が心不全の死亡リスクを低下させる可能性が示唆された。

## 研究 8. 出産回数と循環器疾患死亡の関連が生きがいの有無により異なるか否かの交互作用の検討

**研究目的：** 先行研究において、出産経験のない女性は循環器疾患のリスクが高く、「生きがい」を感じている人は、循環器疾患のリスクが低いことが明らかになっている。しかし、出産と循環器疾患のリスクとの関連に、「生きがい」が影響するかどうか検討した報告はない。本研究では、出産回数と循環器疾患死亡の関連が生きがいの有無により異なるかを検討することを目的とした。

**研究方法：** JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、がん、脳卒中、冠動脈疾患既往のある者、質問紙においての「出産」、「生きがい」に関する回答のいずれか/双方が欠損の者を除く女性 39,870 人を 2009 年末まで追跡した。出

産回数は7つのカテゴリーに（0回、1回、2回、3回、4回、5回、6回以上）、生きがいは2つのカテゴリー（有/無）に分類した。解析において、SAS 統計ソフトを用いて、生きがいの有無で階層化し、出産回数のカテゴリーごとに循環器疾患死亡リスクのハザード比をCox 比例回帰モデルを用いて算出した。多変量因子として、年齢、body mass index、ホルモン剤

使用歴の有無、運動もしくは歩行習慣、喫煙状況、飲酒量、睡眠時間、高血圧・糖尿病既往歴の有無、自覚的ストレス、教育歴、常勤での雇用率を調整した。

**研究結果：**19.2年間の追跡中、循環器疾患による死亡者は2,121人であった。「生きがいがある」と回答した女性は、出産回数と循環器疾患死亡リスクとの関連は認められなかった。一方、「生きがいがない」と回答した女性では、出産回数が1回の群を基準としたハザード比（95%信頼区間）が、0回の群で、脳卒中死亡が1.87（1.15 - 3.05）、循環器疾患死亡が1.46（1.07 - 2.01）、6回以上の群で脳卒中死亡が1.56（1.00 - 2.45）であった。

**結論：**生きがい無く、出産回数が0回あるいは6回以上の女性では循環器疾患死亡のリスクが高かった。このことから、日本人の女性において「生きがい」を持つことが、出産回数が0回あるいは6回以上の日本人女性の循環器疾患死亡のリスクを低下させる可能性が示された。

#### 研究9. 脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録精度管理

**研究目的・研究方法：**当該地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理指標として、%DCN（全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例の割合）を算出することとしている。本年

度はその前段階として、平成23年～25年の3年間のDCNの候補となる症例数を概算した。その結果、3年間で最大8例程度のDCNが生じる可能性が示された。この地域の脳卒中・虚血性心疾患（急性死、急性心筋梗塞、労作性狭心症）の発症数は3年間で165例であり、%DCNは最大で5%程度と推定される。次年度にはさらに詳細な分析を行いたい。

#### D. (倫理面への配慮)

JACC 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にて倫理審査を受け、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にて倫理審査を受け、承認を得ている。

筑西市及び神栖市におけるコホート研究は、当該自治体との協働事業として行っているものであり、いずれも大阪大学または筑波大学の倫理審査委員会にて審査を受け、承認を得ている。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表



## 論文発表

1. Ikehara S, Iso H, Maruyama K, Ukawa S, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study. Television viewing time, walking time, and risk of type 2 diabetes in Japanese men and women: The Japan Collaborative Cohort Study. *Prev Med.* 2019;118:220-225.
2. Cui R, Iso H, Eshak ES, Maruyama K, Tamakoshi A; JACC Study Group. Water intake from foods and beverages and risk of mortality from CVD: the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Public Health Nutr.* 2018;21(16):3011-3017
3. Gero K, Iso H, Kitamura A, Yamagishi K, Yatsuya H, Tamakoshi A. Cardiovascular disease mortality in relation to physical activity during adolescence and adulthood in Japan: Does school-based sport club participation matter? *Prev Med.* 2018;113:102-108.
4. Ohira T, Iso H, Yamagishi K, Tamakoshi A; JACC Study Group. Fish Intake and Death From Pulmonary Embolisms Among Japanese Men and Women - The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Circ J.* 2018;82(8):2063-2070.
5. Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, Maruyama K, Umesawa M, Tamakoshi A. Associations between copper and zinc intakes from diet and mortality from cardiovascular disease in a large population-based prospective cohort study. *J Nutr Biochem.* 2018;56:126-132.
6. Yasukawa S, Eguchi E, Ogino K, Tamakoshi A, Iso H. "Ikigai", Subjective Wellbeing, as a Modifier of the Parity-Cardiovascular Mortality Association - The Japan Collaborative Cohort Study. *Circ J.* 2018;82(5):1302-1308.
7. Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, Cui R, Tamakoshi A. Dietary intakes of fat soluble vitamins as predictors of mortality from heart failure in a large prospective cohort study. *Nutrition.* 2018;47:50-55.
8. Sheerah HA, Eshak ES, Cui R, Imano H, Iso H, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study Group. Relationship Between Dietary Vitamin D and Deaths From Stroke and Coronary Heart Disease: The Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke.* 2018;49(2):454-457.

## H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29—循環器等—一般—003）：2018 年度分担報告書

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
	陸 兪凱	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、地域活動に参加している高齢者では要介護発生リスクが有意に低いことを報告した。また、大崎国保コホートと大崎コホート 2006 の両調査に参加した者を対象として、睡眠時間が増加した高齢者で認知症の発生リスクが有意に高いことも報告した。今後も両コホートは、循環器疾患のリスク評価ツールの開発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. 研究目的**

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 1 4 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。

## 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

本年度に論文として公表した知見について以下に記述する。詳細は章末の公表論文要約および原著論文を参照されたい。

#### ① 地域活動参加と要介護発生の関連(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、地域活動に関する質問項目に回答が無かった者等を除いた11,992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9年の間に、計3,984名の要介護発生がみられた。地域活動の種類は、「地縁的活動」、「趣味」、「ボランティア活動」の3種類で、それぞれ「活動なし」、「<月1回」、「1-3回/月」、「≥1回/週」の4群に分類した。また、3種類の地域活動への参加数については、「活動なし」、「1つ」、「2つ」、「3つ」の4群に分類した。それぞれ「活動なし」群を基準とし

た要介護発生リスクを推定した。その結果、1つでも地域活動に参加している高齢者では、要介護発生リスクが有意に低いことが示された。この関連について、認知的活動が9.3%、歩行時間が8.3%、心理的側面が4.6%、ソーシャルサポートが2.8%を媒介していたが、これらとは独立して、地域活動参加と要介護発生との間に負の関連がみとめられた。

## ② 睡眠時間の変化と認知症発生の関連（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、主治医意見書を利用できない者など8,689名を除いた。さらに、大崎国保コホート（1994年）に参加していない者、大崎国保コホートと大崎市民健康調査の睡眠時間に関する質問に回答していない者を除いた、7,422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。追跡期間5.7年の間に、計688名の認知症発生がみられた。睡眠時間の変化を「2時間以上減少」、「1時間減少」、「変化なし」、「1時間増加」、「2時間以上増加」の5群とし、「変化なし」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、睡眠時間が増加した高齢者では、認知症発生リスクが有意に高いことが示された。

## 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・医療費・死因・がん罹患の情報を2008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2017年11月まで、死因の情報を2014年3月まで、がん罹患の情報を2010年12月まで追跡できた。

## D. E. 考察および結論

大崎コホート2006のデータを用いて、地域活動に参加している高齢者では要介護発生リスクが低いことが示された。また、睡眠時間が増加した高齢者では認知症の発生リスクが有意に高いことが示された。このように、日本人における生活習慣と要介護・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、睡眠時間以外の生活習慣の変化を曝露因子、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。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Zhang S, Tomata Y, Newson RB, Sugawara Y, Tsuji I. Combined healthy lifestyle behaviours and incident disability in an elderly population: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(8):679-684.
- 2) Otsuka T, Tomata Y, Zhang S, Sugiyama K, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I. Association between social participation and incident risk of functional disability in

elderly Japanese: The Ohsaki Cohort

2006. *J Psychosom Res.* 2018;111:36-41.

3) Lu Y, Sugawara Y, Zhang S, Tomata Y, Tsuji I. Changes in Sleep Duration and the Risk of Incident Dementia in the Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Sleep.* 2018;41(10):zsy143.

4) Tanji F, Tomata Y, Zhang S, Otsuka T, Tsuji I. Psychological distress and completed suicide in Japan: A comparison of the impact of moderate and severe psychological distress. *Prev Med.* 2018;116:99-103.

5) Sone T, Nakaya N, Tomata Y, Tsuji I. Risk of psychological distress in partners with functional disability among older Japanese adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(5):775-782.

6) Sone T, Nakaya N, Tomata Y, Hoshi M, Tsuji I. Functional disability among partners and community activity in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;78:150-154.

7) Wakamatsu M, Sugawara Y, Zhang S, Tanji F, Tomata Y, Tsuji I. Weight change since age 20 and incident risk of obesity-related cancer in Japan: A pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and the Ohsaki Cohort Study. *Int J Cancer.* 2019;144(5):967-980.

8) Nakaya N, Sone T, Tomata Y, Nakaya K, Hoshi M, Shimizu K, Tsuji I. All-cause mortality among Japanese whose cohabiting partners are diagnosed with cancer: the Ohsaki Cohort 2006 study. *Acta Oncol.* 2019; [Epub ahead of print].

## 2. 学会発表

1) 日本食の度合と死亡リスクとの関連：大崎コホート1994研究。阿部咲歩, Zhang Shu, 遠又靖丈, 都築 毅, 辻 一郎. 第72回日本栄養・食糧学会大会, 2018, 総社市.

2) Japanese diet and disability-free survival time: the Ohsaki cohort 2006 study. Zhang S, Tomata Y, Sugawara Y, Tsuduki T, Tsuji I. The 7th Asian Congress of Dietetics, 2018, Hong Kong.

3) Japanese diet and survival time: the Ohsaki cohort 1994 study. Tomata Y, Abe S, Zhang S, Sugawara Y, Tsuduki T, Tsuji I. The 7th Asian Congress of Dietetics, 2018, Hong Kong.

4) A cross-sectional study on nutritional characteristics of Japanese diet: National Center for Geriatrics and Gerontology and Tohoku University. Zhang S, Otsuka R, Tomata Y, Shimokata H, Tsuji I. 第65回日本栄養改善学会学術総会, 2018, 新潟市.

5) リスク因子の組合せが認知症発生に与えるインパクト。小瀧由美香, 丹治史也, 遠又靖丈, 菅原由美, 辻一郎. 第77回日本公衆衛生学会総会, 2018, 福島市.

6) 口腔セルフケアが高齢者の要介護リスクに与える影響。坂東志乃, 遠又靖丈, 相田潤, 杉山賢明, 菅原由美, 辻一郎. 第77回日本公衆衛生学会総会, 2018, 福島市.

7) 魚摂取と認知症発生リスクに関する研究：大崎コホート2006研究。齋藤 望, Shu Zhang, 阿部咲歩, 松山紗奈江, 菅原由美, 遠又靖丈, 辻 一郎. 第29回日本疫学会学術総会, 2019, 東京.

8) Education Level and Incident

Functional Disability in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. Nurriika D, Zhang S, Tomata Y, Sugawara Y, Tanji F, Tsuji I. 第29回日本疫学会学術総会, 2019, 東京.

9) Smoking cessation and Incident Dementia in Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. Lu Y, Sugawara Y, Zhang S, Tomata Y, Tsuji I. 第29回日本疫学会学術総会, 2019, 東京.

10) Emotional support (giving or receiving) and incident dementia. Liu Y, Zhang S,

Tomata Y, Otsuka T, Nurriika D, Sugawara Y, Tsuji I. 第29回日本疫学会学術総会, 2019, 東京.

11) 日本食の度合いの変化と要介護発生との関連: 大崎コホート研究. 松山紗奈江, Shu Zhang, 遠又靖丈, 阿部咲歩, 丹治史也, 菅原由美, 辻 一郎. 第29回日本疫学会学術総会, 2019, 東京.

H. 知的所有権の取得状況

なし

## 公表論文要約 1

### 地域活動参加と要介護発生に関連

#### **Association between social participation and incident risk of functional disability in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006.**

Otsuka T, Tomata Y, Zhang S, Sugiyama K, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I. J Psychosom Res. 2018;111: 36-41.

目的：地域活動参加と要介護発生との関連を検討した縦断研究はあるけれども、そのメカニズムについては明らかになっていない。そこで、本研究では地域活動参加と要介護発生との関連のメカニズムについて検討することを目的とした。

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 11,992 名を前向きに 9 年間追跡した。ベースライン調査において、対象者は 3 種類の地域活動（ボランティア活動、趣味活動、地縁的活動）とその参加頻度に関する質問に回答した。主要アウトカムは要介護発生（要支援 1 以上）とした。地域活動の頻度は、それぞれ「活動なし」、「<月 1 回」、「1 - 3 回/月」、「 $\geq 1$  回/週」の 4 群に分類した。また、3 種類の地域活動への参加数については、「活動なし」、「1 つ」、「2 つ」、「3 つ」の 4 群に分類した。それぞれ「活動なし」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推定した。

結果：平均追跡期間 7.3 年 (84,760 人年) の間に、計 3,984 名の新たな要介護の発生がみられた。地域活動への参加数について、「活動なし」群を基準とすると、多変量調整 HR (95% CI) は「1 つ」群では 0.79 (0.73-0.86)、「2 つ」群では 0.82 (0.74-0.90)、「3 つ」群では 0.70 (0.64-0.77) と、1 つでも地域活動に参加している者では有意に要介護発生リスクが低かった。この関連について、認知的活動が 9.3%、歩行時間が 8.3%、心理的側面が 4.6%、ソーシャルサポートが 2.8% を媒介していたが、これらとは独立して、地域活動参加と要介護発生との間に負の関連がみとめられた。また、3 種類の地域活動間に違いはみとめられず、それぞれの地域活動と要介護発生との間に負の関連がみとめられた。

結論：1 つでも地域活動に参加している高齢者では有意に要介護発生リスクが低かった。この関連について、認知的活動や歩行時間が重要な媒介要因であることが示唆された。

## 公表論文要約 2

### 睡眠時間の変化と認知症発生の関連

#### **Changes in sleep duration and the risk of incident dementia in the elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.**

Lu Y, Sugawara Y, Zhang S, Tomata Y, Tsuji I. Sleep. 2018;41(10): zsy143.

目的：高齢者を対象として睡眠時間の変化と認知症発生との関連を報告した先行研究は少なく、その結果は一致していない。そこで本研究は、睡眠時間の変化と認知症発生との関連を前向きコホート研究により検討した。

方法：大崎コホート 2006 研究に参加した 8,689 名（65 歳以上）のうち、大崎国保コホート（1994 年）に参加していない者、大崎国保コホートと大崎コホート 2006 研究の睡眠時間に関する質問に回答していない者を除いた、7,422 名を解析対象とした。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。大崎国保コホートと大崎コホート 2006 研究の睡眠時間に関する質問への回答を基に、睡眠時間の変化を「2 時間以上減少」、「1 時間減少」、「変化なし」、「1 時間増加」、「2 時間以上増加」の 5 群とし、「変化なし」群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 688 名の認知症の発生がみられた。睡眠時間の変化が「変化なし」であった群と比較して、「1 時間増加」、「2 時間以上増加」群の多変量調整 HR（95%CI）は、それぞれ 1.31（1.07-1.60）、2.01（1.51-2.69）であり、睡眠時間が増加した高齢者で有意に認知症発生リスクが高かった。一方、「1 時間減少」、「2 時間以上減少」群の多変量調整 HR（95%CI）は、それぞれ 0.96（0.77-1.20）、0.93（0.70-1.25）であり、睡眠時間の減少と認知症発生リスクとの間に有意な関連はみとめられなかった。

結論：睡眠時間が増加した高齢者では、認知症発生リスクが有意に高かった。一方、睡眠時間の減少と認知症発生リスクに関連はみとめられなかった。



生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等一般-003）：2018 年度分担報告書

## 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 浅山 敬 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・准教授  
佐藤 倫広 東北医科薬科大学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、NT-proBNP 高値が脳卒中発症の予測マーカーとなる可能性がある一方、5 年を超える長期予測能は無いこと、夜間降圧度定義のために夜間と昼間を分離する場合 Standard fixed-clock に基づく定義は許容されるが、行動記録ベースに基づく定義が脳心血管疾患予後を予測するうえでより適切であること、高齢者において歯の喪失が将来の認知機能低下と関連すること、予後予測能力の観点から昼間血圧は 8 回以上および夜間血圧は 4 回以上の測定が必要と考えられること、等を明らかにした。

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

### A. 研究目的

非医療環境下において測定される血圧として、家庭における自己測定血圧（家庭血圧）および自由行動下血圧の二種がある。家庭血圧・自由行動下血圧はその値が外来・健（検）診時に測定されるいわゆる随時血圧値に比べすぐれた脳心血管疾患発症予測能をもつのみならず、その変動成分が独自に脳心血管疾患リスクと関連している点においてユニークである。

我々は、「大迫研究(The Ohasama Study)」のデータを分析し、これらの基盤となる多種の血圧変動の特性、およびそれらの臨床的意義に関する知見を世界に発信してきた。日本高血圧学会(JSH)ガイドラインのみならず、1997 年米国合同委員会(JNC)勧告・1999 年 WHO/国際高血圧学会(ISH)ガイドラインから 2014 年米国予防

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)、2017年-(第7期)の7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、第7期414名（進行中）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、第7期195名（進行中）が頭部MRI測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頸動脈超音波検査、脈波伝播速度、Augmentation Index、指尖容積脈波、24時間ホルター心電図、腹囲、認知機能検査（ミニメンタルテスト・反応時間）、および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター（クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポ蛋白質(a)、血漿レニン活性、高感度CRP）・遺伝要因、等の測定も実施している。

#### (3) 糖尿病検診

近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第2期より家庭血圧測定事業に参加した35歳以上の住民に対し、75g経口糖負荷試験(OGTT)による糖尿病検診を開始している。第2期592名、第3期307名、第4期277名、第5期288名、第6期322名、第7期131名（進行中）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、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. NT-proBNP 高値は、脳卒中発症の予測マーカーとなる可能性がある一方、5年を超える長期予測能は無かった(公表論文 1)。
2. 夜間降圧度定義のために夜間と昼間を分離する場合、Standard fixed-clock に基づく定義は許容されるが、行動記録ベースに基づく定義が脳心血管疾患予後を予測するうえでより適切であることが示唆された。(公表論文 2)。
3. 高齢者において、歯の喪失が将来の認知機能低下と関連することが示唆された(公表論文 3)。
4. 一致度および予後予測能力の観点から、昼間血圧は8回以上および夜間血圧は4回以上の測定が必要と考えられた(公表論文 4)。

#### 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) Michihiro Satoh, Takahisa Murakami, Kei Asayama, Takuo Hirose, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Keiko Murakami, Ayako Matsuda, Azusa Hara, Taku Obara, Ryo Kawasaki, Kyoko Nomura, Hirohito Metoki, Koichi Node, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

N-Terminal pro-B-Type natriuretic peptide is not a significant predictor of stroke incidence after 5 years -the Ohasama study-.

Circ J. 2018;82:2055-2062.

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

Nocturnal blood pressure decline based on different time intervals and long-term cardiovascular risk: the Ohasama Study.

Clin Exp Hypertens. 2018;40:1-7.

3) Sho Saito, Takashi Ohi, Takahisa Murakami, Takamasa Komiyama, Yoshitada Miyoshi, Kosei Endo, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo, Yoshinori Hattori.

Association between tooth loss and cognitive impairment in community-dwelling older Japanese adults: a 4-year prospective cohort study from the Ohasama study.

BMC Oral Health. 2018;18:142.

4) Wen-Yi Yang, Lutgarde Thijs, Zhen-Yu Zhang, Kei Asayama, José Boggia, Tine W. Hansen, Takayoshi Ohkubo, Jørgen Jeppesen, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Sofia Malyutina, Edoardo Casiglia, Yuri Nikitin, Yan Li, Ji-Guang Wang, Yutaka Imai, Kalina Kawecka-Jaszcz, Eoin O'Brien & Jan A. Staessen on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators.

Evidence-based proposal for the number of ambulatory readings required for assessing blood pressure level in research settings: an analysis of the IDACO database.

## H. 知的所有権の取得状況

### 公表論文要訳 1.

#### N 末端 B 型利尿ペプチドは、測定 5 年以降の脳卒中発症を予測しない：大迫研究

Michihiro Satoh, Takahisa Murakami, Kei Asayama, Takuo Hirose, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Keiko Murakami, Ayako Matsuda, Azusa Hara, Taku Obara, Ryo Kawasaki, Kyoko Nomura, Hirohito Metoki, Koichi Node, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

R N-Terminal pro-B-Type natriuretic peptide is not a significant predictor of stroke incidence after 5 years: the Ohasama Study.

*Circ J.* 2018;82:2055-2062.

#### 【目的】

近年、日本の一般地域住民において、心筋ストレスマーカーである N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) が脳心血管疾患発症と関連することが報告された。しかし、追跡期間が 5 年と比較的短期の観察に基づく検討である。また、脳心血管疾患発症の競合リスクである死亡を考慮した研究はない。そこで本研究では、長期観察下で NT-proBNP と脳卒中発症との関連を検討した。

#### 【方法】

対象者は、岩手県花巻市大迫町の地域住民で、1997 年に実施された一般住民健診に参加し、NT-proBNP を測定、かつ心房細動または脳心血管疾患既往のない 1,198 名である。NT-proBNP と初発脳卒中発症の関連を、性別、年齢、body Mass Index、喫煙、飲酒、糖尿病、高脂血症、慢性腎臓病、降圧薬服用、および収縮期血圧を補正項目、ならびにアウトカム以外の死亡を競合リスクとした Cox 比例ハザードを用いて検討した。

#### 【結果】

平均追跡期間 13 年で、初発脳卒中は 93 例認められた。NT-proBNP < 30 pg/mL 群 (events/ n = 12/ 383) を基準としたとき、脳卒中発症ハザード比 (95%信頼区間, event/ n) は、30–54 pg/mL 群で 1.92 (0.94–3.94, 26/ 340)、55–124 pg/mL 群で 1.77 (0.85–3.66, 31/ 330)、 $\geq 125$  pg/mL 群で 1.99 (0.86–4.61, 24/ 145) と有意な関連が認められなかった。そこで追跡期間を 5 年で層別して検討した。NT-proBNP < 30 pg/mL 群を基準とした  $\geq 125$  pg/mL 群の脳卒中発症ハザード比 (95%信頼区間) は、追跡期間を 5 年で全て打ち切りとしたとき 4.51 (1.03–19.85) であった一方、追跡初期 5 年のイベントを除外した解析では 1.34 (0.47–3.87) と有意差が認められなかった。追跡期間 0–5 年では、自然対数変換後の NT-proBNP 1 標準偏差上昇毎の脳卒中ハザード比が 1.60 (1.08–2.38) と、連続変量とした NT-proBNP も脳卒中発症と有意に関連した。

#### 【結論】

日本の一般地域住民において、NT-proBNP 高値は、脳卒中発症の予測マーカーとなる可能性がある一方、5年を超える長期予測能は無いことから、5年以内の再評価が必要であることが示唆された。

## 公表論文要訳 2.

### 一般地域住民における異なる時間定義に基づく夜間降圧度と脳心血管長期予後との関連: 大迫研究

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

*Clin Exp Hypertens.* 2018;40:1-7.

#### 【目的】

夜間に降圧がみられない夜間降圧の消失は、脳心血管疾患の危険因子である。夜間降圧度を定義するには24時間自由行動下血圧を昼間と夜間に分離する必要があり、それには被験者の行動記録、または決められた時間 (fixed-clock) に基づく方法が主に用いられてきた。本研究では、これらの異なる時間定義が夜間降圧度の脳心血管疾患死亡予測能に及ぼす影響を比較検討した。

#### 【方法】

対象者は、岩手県花巻市大迫町在住で、脳心血管疾患既往のない35歳以上の1,714名である。夜間降圧度を、収縮期血圧を基に(昼間-夜間)/昼間×100,%として算出し、Extreme dipper (ED)、Dipper (D)、Non-dipper (ND)、およびRiser (R)をそれぞれ夜間降圧度 $\geq 20\%$ 、10-19%、0-9%、および $< 0\%$ と定義した。1. 行動記録、2. Standard fixed-clock (昼間 09:00-21:00; 夜間 01:00-06:00)、または3. Shifted fixed-clock として「2. Standard fixed-clock」の昼間または夜間の時間帯を前後2時間シフトした時間、の3つの時間規定に基づく夜間降圧度と脳心血管疾患死亡の関連を、Cox 比例ハザードモデルで検討した。

#### 【結果】

女性は64.9%、平均年齢は60.6歳であった。平均の起床時刻は5:45、就寝時刻は21:33であった。平均17.0年の観察で、206例の脳心血管疾患死亡が認められた。結果を図に示す。行動記録ベースの夜間降圧度を用いた場合、Dipper 群を基準としたRiser 群の調整ハザード比が2.29 ( $P=0.0003$ )と有意に高値であった。Standard fixed-clock を用いた場合も同様であったが、Riser 群の調整ハザード比は1.55と、行動記録ベースの場合よりも低値を示した。Shifted fixed-clock を用いた場合、Riser 群のハザード比は、Night-time early shifted の2.02と最高であり、反対にNight-time late shifted では有意差が認められなかった。

#### 【結論】

夜間降圧度定義のために夜間と昼間を分離する場合、Standard fixed-clock に基づく定義は許容されるが、行動記録ベースに基づく定義が脳心血管疾患予後を予測するうえでより適切であるこ

とが示唆された。また、fixed clock を用いる場合、対象集団の就寝時間帯を考慮することが重要と考えられた。

### 公表論文要訳 3.

一般住民における残存歯数と認知機能低下との関連 —大迫研究—

Sho Saito, Takashi Ohi, Takahisa Murakami, Takamasa Komiyama, Yoshitada Miyoshi, Kosei Endo, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo, Yoshinori Hattori.

Nocturnal blood pressure decline based on different time intervals and long-term cardiovascular risk: the Ohasama Study.

Association between tooth loss and cognitive impairment in community-dwelling older Japanese adults: a 4-year prospective cohort study from the Ohasama study.

*BMC Oral Health*. 2018;18:142.

#### 【目的】

残存歯数と認知症や認知機能低下の関連に関する報告は散見されるが、その結果は一貫していない。これには、対象者や方法の相違が影響していると考えられる。本研究では、歯科検査により正確に評価された残存歯数と将来の認知機能低下との関連を、一般住民を対象に検討した。

#### 【方法】

ベースラインならびに4年後の調査に参加し、ベースライン時に認知機能障害のない65歳以上の岩手県花巻市大迫町住民140名を対象者とした。認知機能をミニメンタル検査(MMSE: Mini-Mental State Examination)によって評価し、認知機能低下をMMSEスコア24点未満と定義した。歯科検査の評価に基づき、残存歯数0-9本と10本以上の2群に分類した。残存歯数と追跡後の認知機能低下との関連を、性別、年齢、高血圧、糖尿病、脳心血管疾患既往、高脂血症、鬱傾向、body mass index、喫煙、飲酒、教育歴、およびベースラインMMSEスコアで調整後の多重ロジスティック回帰分析で検討した。

#### 【結果】

女性の割合が69.3%、平均年齢が70.9歳であった。追跡4年間のうち、認知機能低下が27名(19.3%)に認められた。多変量解析の結果、残存歯数10本以上の群を基準とした、残存歯数0-9本の群の認知機能低下オッズ比は3.31(95%信頼区間: 1.07-10.2)と有意であった。調整項目のうち、年齢、男性、ベースラインMMSEが、残存歯数と共に有意に認知機能低下と関連していた。年齢と残存歯数の認知機能低下に対する交互作用は認められなかった( $P=0.9$ )。

#### 【結論】

本研究の結果、高齢者において、歯の喪失が将来の認知機能低下と関連することが示唆された。

#### 公表論文要訳 4.

自由行動下血圧の測定回数に関するエビデンス：IDACO 国際共同研究

Wen-Yi Yang, Lutgarde Thijs, Zhen-Yu Zhang, Kei Asayama, José Boggia, Tine W. Hansen, Takayoshi Ohkubo, Jørgen Jeppesen, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Sofia Maljutina, Edoardo Casiglia, Yuri Nikitin, Yan Li, Ji-Guang Wang, Yutaka Imai, Kalina Kawecka-Jaszcz, Eoin O’ Brien & Jan A. Staessen on behalf of the International Database; on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Evidence-based proposal for the number of ambulatory readings required for assessing blood pressure level in research settings: an analysis of the IDACO database. *Blood Pressure*. 2018;27:341-350.

##### 【目的】

自由行動下血圧の測定方法に関するガイドラインでは、個々の患者に血圧測定を実施する際の方法が述べられている。他方、集団を扱う研究で自由行動下血圧を実施する場合、推奨される測定方法の遵守と、研究として必要な測定回数の選択との間にジレンマが生じることがある。

##### 【方法】

IDACO データベースに含まれる対象者のうち、覚醒中血圧 30 回以上、および就寝中血圧 10 回以上の測定ポイントを有する 4,277 名を解析対象者とした。ブートストラップ法により、覚醒中血圧 1~30 ポイント、就寝中血圧 1~10 ポイントを、全測定値から 1000 回ランダム抽出し、次の各解析を繰り返した: (i)自由行動下血圧の全測定値との一致度の検討、(ii)覚醒中血圧と随時血圧に基づく血圧分類の一致率の検討、(iii)脳心血管疾患発症の予測能の検討。覚醒中/就寝中血圧の測定回数が、それぞれ 30-20 回/10-7 回の時に得られた各推定値と測定回数との間で回帰直線を引き、その回帰直線から逸脱しなかった最終ポイントを必要測定回数と定義した。

##### 【結果】

覚醒中血圧を測定 30 回→1 回/就寝中血圧を 10 回→1 回へ制限したときの各結果を次から示す。全測定値との差（全測定値 - 測定回数制限後の測定値）の標準偏差は、覚醒中収縮期/拡張期血圧では 1.7/1.2 mmHg→14.3/10.3 mm Hg、就寝中収縮期/拡張期血圧では 1.9/1.4 mmHg→10.3/7.7 mm Hg へと測定回数の減少とともに増大した。覚醒中血圧の全測定値と測定回数制限後の血圧値に基づく高血圧分類の一致度  $\kappa$  係数は、0.94→0.63 と測定回数の減少と共に低下した。収縮期/拡張期血圧 10/5 mm Hg 上昇毎の脳心血管疾患発症ハザード比は、覚醒中血圧では 1.21/1.14→1.06/1.04 へ、就寝中血圧では 1.26/1.17→1.14/1.08 へと測定回数の減少とともに低下した。回帰直線を用いた検討の結果、覚醒中/就寝中血圧の各測定回数は(i)の検討では 8 回/3 回、(iii) の検討では 8 回/4 回であり、(ii)の検討では覚醒中血圧 5 回が必要測定回数として選択された。

##### 【結論】

本研究の結果から、昼間血圧は 8 回以上および夜間血圧は 4 回以上の測定が必要と考えられた。



平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29—循環器等—一般—003）：2018 年度分担報告書

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）  
森河裕子（金沢医科大学 看護学部）  
石崎昌夫（金沢医科大学医学部 衛生学）

**研究要旨**

富山職域コホートは、富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患発症リスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。2017 年には、退職者を対象に主観的健康観と関連する項目を検討したところ、退職後年数、社会参加活動状況、退職後の就業状況、運動習慣、熟眠感、野菜摂取状況が関連していた。退職後の健康状態を良好に保つには、退職後も就労する者へのアプローチ、運動習慣や社会参加活動の励行、熟眠感を得るための睡眠に関する指導などが有用である可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

富山職域コホートは、富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患のリスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。

**B. 研究方法**

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継続して行っている。コホート規模は約 8,000 人で、男女比は約 2 対 1 である。

本コホートは職域コホートであるため、従業員全体が毎年ほぼ 100% の受診率で健診を受診しており、各種検査値の高い率での経年追跡が可能である。また現業系従業員では転勤が少なく、また、途中退職も比較的少ないため長期の追跡が可能である。

1980 年以降、折に触れて、栄養調査や睡眠調査などの質問調査や、インスリンや高感度 CRP、骨格筋量などの体組成測定など、各種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。

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。2018年には、例年のイベント発症確認に追加して退職後の健康意識や健康行動についてのアンケート調査を実施した。同調査の回収作業を行い、調査対象者3,198名に対して2,660名の調査票を回収した（回収率83%）。このうち、26名について心血管疾患の発症が自己申告された。これらの対象者から、医療機関調査の同意書を得た上で医療機関の診療録に基づきイベント発症の確認をする予定である。

## C. 研究結果

### 研究の成果

製造業退職者集団の主観的健康観とその要因に関する検討（第77回日本公衆衛生学会総会、郡山、2018年で発表）

【背景】労働者にとって定年退職というイベントは、その後の健康に大きな影響を及ぼす。そこで大規模製造業の退職者集団を対象に、退職後の主観的健康観と生活環境、生活習慣、社会参加活動などとの関連について明らかにする。

【対象と方法】北陸地方の金属製品製造業事業所を1990年以降に退職した3,394名を対象に、郵送による自記式質問票調査を実施し、2,323名（男1,462名、女861名）から回答を得た（回収率68.4%）。

質問票では、主観的健康観のほか、退職後年数、配偶者の有無、同居状況、退職後の就業状況、健康診断受診状況、かかりつけ歯科医の有無、社会活動参加状況、運動習慣、喫煙習慣、睡眠時間、熟眠感、歯磨き習慣、定期的な体重測定の有無、野菜摂取状況、減塩行動などを質問した。

自覚的健康状態から、「とても良い」「良い」「普通」と回答した健康者と、「あまり良くない」「良くない」と回答した不健康者に群分けし、男女別に各要因を有するものの健康者、不健康者の割合を $\chi^2$ 検定にて比較し、 $p<0.05$ で有意差ありとした。

### 【結果】

主観的健康観と関連において、退職後年数との関連を検討すると、男女とも退職後14年までは、健康者が85-90%の割合で推移したが、15年を超えると男性78.7%、女性70.7%と急激に減少した。自覚的健康度のみならず、自覚的健康度と関連する生活習慣や健康行動は加齢と大きく関連することが考えられるため、以後の自覚的健康度と関連する要因の解析は、健康者割合に大きな変化のない退職後15年未満のものを対象とした。

自覚的健康度と関連する要因について検討した（図1）。男性では、退職後の就業なし、社会参加活動あり、運動習慣あり、喫煙習慣あり、熟眠感あり、毎食野菜を摂取、健康診断受診あり、定期的な体重測定あり、の者で健康者が有意に多かった。

女性では同居家族あり、退職後の就業なし、運動習慣あり、熟眠感あり、の者で健康者が有意に多かった。

#### 【考察】

退職後の主観的健康観と関連する項目は、退職後年数、社会参加活動状況、退職後の就業状況、運動習慣、熟眠感、野菜摂取状況であった。

退職後年数と主観的健康観の関連について、自分が健康であると考えている者の割合は、退職15年までは男女とも85%を超えていたが、15年を過ぎると男女とも70%台に低下した。60歳で退職するとした場合、退職後15年では75歳となる。平成28年国民生活基礎調査によると、有訴者数や通院者数は年齢とともに増加し、75歳を超えるものでは約5割が有訴者で、通院者は7割を超えている。本コホート研究の対象者の多くは、定年退職まで働くことのできた労働者であり、healthy worker effectにより退職後も一般集団と比較して健康である者が多いことが予想されるが、やはり加齢に伴い主観的健康観は低下するものと思われた。

退職後の主観的健康観に関連する項目として、男性では退職後の就業状況、社会参加活動、運動習慣、喫煙習慣、熟眠感、野菜摂取状況、健診受診状況、定期的な体重測定が、女性では同居家族、退職後の就業状況、運動習慣、熟眠感、が挙げられた。退職後の就業状況については、男女とも退職後も就労を継続している者で主観的健康感が低い者が多かった。今回の調査では、定年後再雇用の対象者は在職者として扱っているため、退職後も就労しているものは

対象企業以外で就労している者である。定年後の新しい職場での適応や、定年後も働かなければならない社会経済的要因などが、健康観の低下に影響している可能性が考えられた。今後、生産年齢人口の減少に伴い、労働力として定年退職後の高齢者にも期待が寄せられている中で、特に退職後にこれまでと異なる環境で就労するような場合には、健康観が低下しないよう、様々な社会的アプローチが必要と思われる。

一方、男性では社会参加活動のない者で主観的健康感が低い者が多かった。退職後男性の社会参加についてはいくつかの課題がある。もともと、就労中の男性は地域との関係が希薄である場合があったり、退職後の仕事を離れた社会での人間関係の再構築が難しかったりするため、男性の地域社会への参加に尻込みする者がおり、これらの者は社会活動への不参加から社会的孤立に陥り、長期的には身体と精神の健康に悪い影響があるため、主観的健康観も低下することが考えられる。よって、退職後男性の積極的な社会参加を促すことが、健康観を上げることに有用である可能性がある。

主観的健康観は、食事（野菜摂取状況）や運動習慣、睡眠状況（熟眠感）など健康的な日常生活や、健診受診や日常の体重測定など健康行動と関連を認めた。自分が健康であると考ええるものは、健康的な生活を心がけること、逆に健康的な生活を送っていることで、自分が健康であると考えていること、などの双方向的な関与がうかがわれた。一方、男性で喫煙習慣のあるものは主観的健康感が高いものが多かったが、これは因果の逆転、すなわち健康に問題のある者は禁煙し、健康な者が喫煙を継続して

いることによるものと考えられた。本研究は横断研究であり、因果関係については評価が困難であることは研究の限界の一つと考えられた。

#### 【結語】

退職後の健康状態を良好に保つには、退職後も就労する者へのアプローチ、運動習慣や積極的な社会参加活動の励行、熟眠感を得るための睡眠に関する指導などが有用である可能性が示唆された。

#### 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

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1)中島素子、櫻井 勝、石崎昌夫、森河裕子、城戸照彦、成瀬優知、中川秀昭。製造業退職者集団の主観的健康観とその要因に関する検討。第 77 回日本公衆衛生学会総会、郡山、2018 年

2)櫻井 勝、石崎昌夫、中島素子、森河裕子、城戸照彦、成瀬優知、中川秀昭。退職前の健康診断結果から見た退職後死亡の予測因子の検討。第 61 回日本産業衛生学会北陸

甲信越地方会総会、金沢、2018 年

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

表1. 主観的健康観の良いものの割合

		健康者の割合	
		男性	女性
全体		88.7%	88.6%
配偶者の有無	配偶者あり	89.0%	88.8%
	配偶者なし	86.0%	87.9%
一人暮らしの有無	一人暮らし以外	90.0%	90.5% *
	一人暮らし	88.1%	79.2%
退職後就業の有無	あり	87.1%	87.2%
	なし	92.5% **	94.0% *
社会参加活動の有無	参加あり	93.1% **	91.6%
	参加なし	84.7%	87.1%
喫煙習慣の有無	なし	87.5%	89.1%
	あり	93.8% **	100.0%
運動習慣の有無	週1回以上の運動あり	85.5% **	86.6%
	週1回以上の運動なし	90.9%	90.8%
睡眠時間	6時間以上	89.6%	89.4%
	6時間未満	85.8%	88.0%
熟眠感の有無	熟眠感あり	90.7% **	90.7% **
	熟眠感なし	74.8%	74.0%
体重測定の有無	週に2回以上	90.6% *	87.8%
	月に数回以下	86.8%	89.5%
健診受診の有無	あり	90.1% *	89.2%
	なし	83.8%	85.4%
朝食摂食の有無	朝食摂食	89.1%	88.8%
	朝食欠食	83.5%	83.3%
野菜摂取の有無	毎食摂取する	90.6% **	89.6%
	毎食摂取しない	85.3%	85.6%
減塩行動の有無	減塩行動あり	88.9%	87.8%
	減塩行動なし	88.4%	89.4%
食品栄養成分表示の確認の有無	確認する	90.4%	89.6%
	確認しない	88.4%	88.1%
間食の有無	週1回未満	87.6%	89.3%
	週1回以上	87.1%	89.0%
外食の有無	週1回未満	90.1%	89.6%
	週1回以上	85.1%	86.5%

\* p<0.05、\*\* p<0.01 ( $\chi^2$ 検定)

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29—循環器等—一般—003）：2018 年度分担報告書

11. 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 岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座

**研究要旨**

【目的】本稿では県北コホート研究の平成 30 年度の進捗状況を報告する。また 10 年追跡データを用いて脳卒中発症後の要介護認定の危険因子に関する予備的検討結果について報告する。

【方法】岩手県北地域住民を対象とした岩手県北地域コホート研究参加者のうち、登録時に脳卒中既往がなく、かつ要支援以上の認定がない 65 歳以上の 11,976 人を平均 10.4 年間追跡した。追跡期間中に脳卒中発症なしで介護認定を受けた 3,194 人および脳卒中発症 1 か月以内死亡 72 人を除いた 8,710 人（男 3,598 人、女 5,112 人）を解析対象とした。脳卒中発症は岩手県地域脳卒中登録事業のデータを、介護認定は行政の介護保険情報を用いて確認した。本解析では要支援以上の認定を介護ありとした。多項ロジスティック解析を用い、従属変数を脳卒中なし介護なし（男 3,203 人、女 4,747 人、基準群）、脳卒中あり介護なし（男 128 人、女 108 人）、脳卒中あり介護あり（男 267 人、女 257 人）の 3 群とし、独立変数を年齢（ $\geq 75$  歳/65-74 歳）、高血圧（血圧 $\geq 140/90$ mmHg 又は治療中）、糖尿病（血糖 $\geq 200$ mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$  又は治療中）、脂質異常（TC $\geq 220$ mg/dL、HDL-C $< 40$ mg/dL 又は治療中）、肥満（BMI $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup>）、現在喫煙、常用飲酒（週 5 日以上）、運動習慣（1 回 60 分月 8 回以上）の有無とし、男女別にオッズ比（95%信頼区間）[OR (95%CI)] を求めた。

【結果】脳卒中なし介護なし群に比べて、脳卒中あり介護なし群では男で高血圧 [1.8 (1.2-2.6)]、現在喫煙 [1.5 (1.1-2.3)]、女で高血圧 [1.6 (1.1-2.5)] でオッズ比が有意に高かった。脳卒中あり介護あり群では男で 75 歳以上 [2.0 (1.5-2.6)]、高血圧 [1.7 (1.3-2.2)]、現在喫煙 [1.9 (1.4-2.4)]、常用飲酒 [1.4 (1.1-1.8)]、女で 75 歳以上 [3.3 (2.6-4.4)]、糖尿病 [1.8 (1.1-2.7)]、高血圧 [2.1 (1.7-2.8)]、現在喫煙 [4.3 (1.6-11.5)]、常用飲酒 [2.0 (1.0-3.8)] でオッズ比が有意に高かった。

【結論】本研究の結果から、脳卒中発症に伴う介護認定の危険因子は 75 歳以上、糖尿病（女のみ）、高血圧、現在喫煙、常用飲酒であることが示唆された。

A. 研究目的

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 30 年度の進捗状況を報告する。また、10 年追跡データを用いて脳卒中発症後の要介護認定の危険因子に関する予備的検討結果について報告する。

## 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 24 年 12 月までの追跡調査が終了し、平均 10 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。

### 3. 介護認定情報の収集

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. 脳卒中発症後の要介護認定の危険因子に関する予備的検討

##### 1) 解析対象(図2)

オリジナルコホート 26,469 人のうち、登録時に脳卒中既往がなく、かつ要支援以上の認定がない65歳以上の11,976人を平均10.4年間追跡した。追跡期間中に脳卒中発症なしで介護認定を受けた3,194人および脳卒中発症1か月以内死亡72人を除いた8,710人(男3,598人、女5,112人)を解析対象とした。

##### 2) ケースの同定

脳卒中発症は岩手県地域脳卒中登録事業のデータを、介護認定は行政の介護保険情報を用いて確認した。本解析では要支援以上の認定を介護ありとした。

##### 3) 統計解析

多項ロジスティック解析を用い、従属変数を脳卒中なし介護なし(男3,203人、女4,747人、基準群)、脳卒中あり介護なし(男128人、女108人)、脳卒中あり介護あり(男267人、女257人)の3群とし、独立変数を年齢( $\geq 75$ 歳/65-74歳)、高血圧(血圧 $\geq$

140/90mmHg 又は治療中)、糖尿病(血糖 $\geq 200$ mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$ 又は治療中)、脂質異常(TC $\geq 220$ mg/dL、HDL-C $< 40$ mg/dL 又は治療中)、肥満(BMI $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup>)、現在喫煙、常用飲酒(週5日以上)、運動習慣(1回60分月8回以上)の有無とし、男女別にオッズ比(95%信頼区間)[OR(95%CI)]を求めた。

### C. 研究結果

#### 1. 対象者の基本属性(表2)

男性では、脳卒中発症も介護認定もない群に比べて、脳卒中発症後に介護認定が無い群および脳卒中発症後に介護認定が発生した群では、75歳以上、高血圧、現在喫煙、常用飲酒の割合が有意に高かった。女性では、脳卒中発症も介護認定もない群に比べて、脳卒中発症後に介護認定が無い群および脳卒中発症後に介護認定が発生した群では、75歳以上、高血圧、糖尿病、肥満、現在喫煙、常用飲酒の割合が有意に高かった。

#### 2. 多項ロジスティック解析の結果(図2)

脳卒中なし介護なし群に比べて、脳卒中あり介護なし群では男で高血圧[1.8(1.2-2.6)]、現在喫煙[1.5(1.1-2.3)]、女で高血圧[1.6(1.1-2.5)]でオッズ比が有意に高かった。脳卒中あり介護あり群では男で75歳以上[2.0(1.5-2.6)]、高血圧[1.7(1.3-2.2)]、現在喫煙[1.9(1.4-2.4)]、常用飲酒[1.4(1.1-1.8)]、女で75歳以上[3.3(2.6-4.4)]、糖尿病[1.8(1.1-2.7)]、高血圧[2.1(1.7-2.8)]、現在喫煙[4.3(1.6-11.5)]、常用飲酒[2.0(1.0-3.8)]でオッズ比が有意に高かった。

### D. 考察



平均 10 年の追跡データを用いて、脳卒中発症後の要介護認定発生の危険因子を男女別に検討した。

多項ロジスティック解析の結果、高血圧、および現在喫煙は介護認定発生の有無にかかわらず、オッズ比が有意に上昇していた。これらは脳卒中と介護認定の共通の危険因子であると考えられた。75 歳以上、および常用飲酒は脳卒中発症後に介護認定が発生した群でのみ有意なオッズ比の上昇が認められた。また女性では、糖尿病は脳卒中発症後に介護認定が発生した群でオッズ比の有意な上昇が認められた。男性では有意ではないが同様の傾向が認められた。この結果から 75 歳以上、常用飲酒、糖尿病が脳卒中発症後の介護認定発生の危険因子であることが示唆された。75 歳以上の高齢であること、週 5 日以上飲酒習慣、糖尿病があることは、重症脳卒中の発症に関連しているのかもしれない。

今回の検討では、脳卒中の病型分類別の検討は実施していない。このため、病型別の介護認定発生の危険因子は不明である。一般に出血性脳卒中（脳内出血、クモ膜下出血）のほうが、脳梗塞に比べ致死率や重症度が高いことが知られている [5,6]。今後、脳卒中病型別の検討が必要と考えられる。

## E. 結論

岩手県北地域コホート研究の平成 30 年度の進捗状況を報告した。本研究の結果から、脳卒中発症後の介護認定の危険因子は 75 歳以上、糖尿病（女のみ）、高血圧、現在喫煙、常用飲酒であることが示唆された。

本報告の一部は、第 29 回日本疫学会学

術総会（東京）で発表した。

## 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, 松舘宏樹, 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.
- [5] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ.

Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-76.

[6] Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8:635-42.

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tanaka K Tanaka F, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Itai K, Kuribayashi T, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kenco Study Group. Prognostic Value of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Risk in a Non-Hypertensive Community-Based Population. *Am J Hypertens*. 2018;31(8):895-901. doi: 10.1093/ajh/hpy055.

2) Komi R, Tanaka F, Omama S, Ishibashi Y, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, Tanaka K, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kenco Study Group. Burden of high blood pressure as a contributing factor to

stroke in the Japanese community-based diabetic population. *Hypertens Res*. 2018;41(7):531-538. doi: 10.1038/s41440-018-0042-4.

3) Takahashi S, Tanaka F, Yonekura Y, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Koshiyama M, Okayama A, Nakamura M. The urine albumin-creatinine ratio is a predictor for incident long-term care in a general population. *PLoS One*. 2018;13(3):e0195013. doi: 10.1371/journal.pone.0195013. eCollection 2018.

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

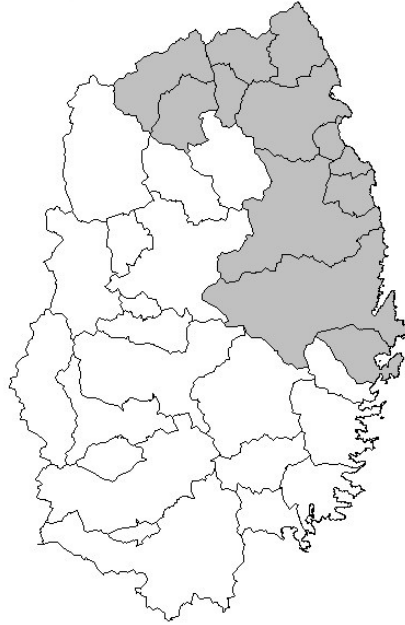


図1 研究对象地域（灰色部）

岩手県北・沿岸 12 市町村（二戸地域：二戸市、軽米町、一戸町、九戸村、久慈地域：洋野町、久慈市、野田村、普代村、宮古地域：田野畑村、岩泉町、宮古市、山田町）

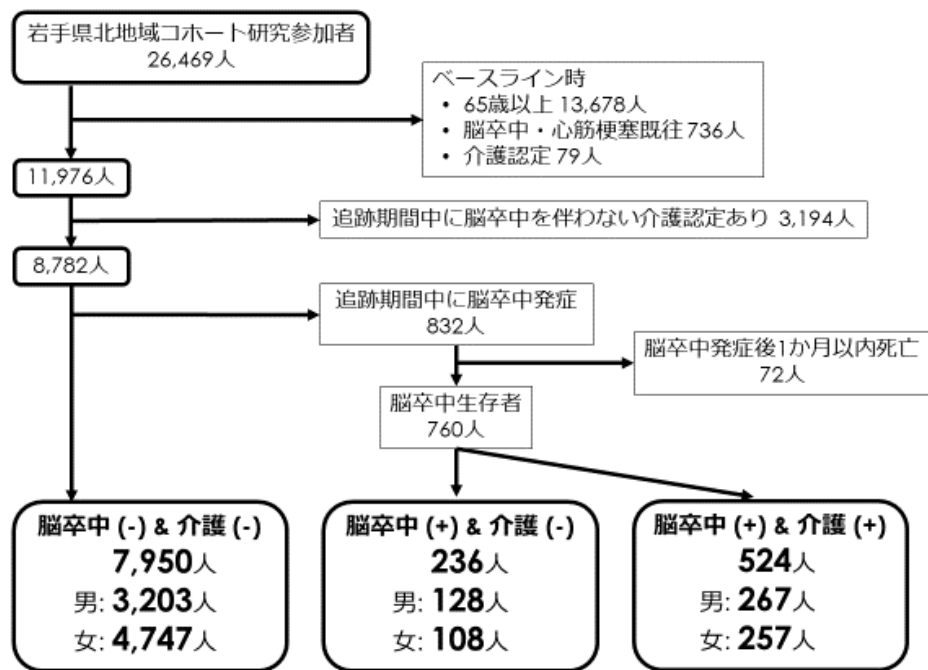


図2 解析対象の抽出

表 1 ベースライン属性

a) 男性

	脳卒中 (-)		脳卒中 (+)		脳卒中 (+)		P値
	介護 (-)		介護 (-)		介護 (+)		
対象数	3,203		128		267		
<b>75歳以上</b>	<b>631</b>	<b>(19.7)</b>	<b>28</b>	<b>(21.9)</b>	<b>86</b>	<b>(32.2)</b>	<b>&lt;0.001</b>
糖尿病	339	(10.6)	10	(7.8)	37	(13.9)	0.14
<b>高血圧</b>	<b>1,653</b>	<b>(51.6)</b>	<b>84</b>	<b>(65.6)</b>	<b>174</b>	<b>(65.2)</b>	<b>&lt;0.001</b>
脂質異常	897	(28.0)	38	(29.7)	76	(28.5)	0.909
BMI $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup>	988	(30.8)	49	(38.3)	90	(33.7)	0.141
<b>現在喫煙</b>	<b>717</b>	<b>(22.4)</b>	<b>38</b>	<b>(29.7)</b>	<b>88</b>	<b>(33.0)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>常用飲酒</b>	<b>1,293</b>	<b>(40.9)</b>	<b>62</b>	<b>(48.4)</b>	<b>133</b>	<b>(49.8)</b>	<b>0.003</b>
運動習慣	692	(21.6)	24	(18.8)	49	(18.4)	0.358

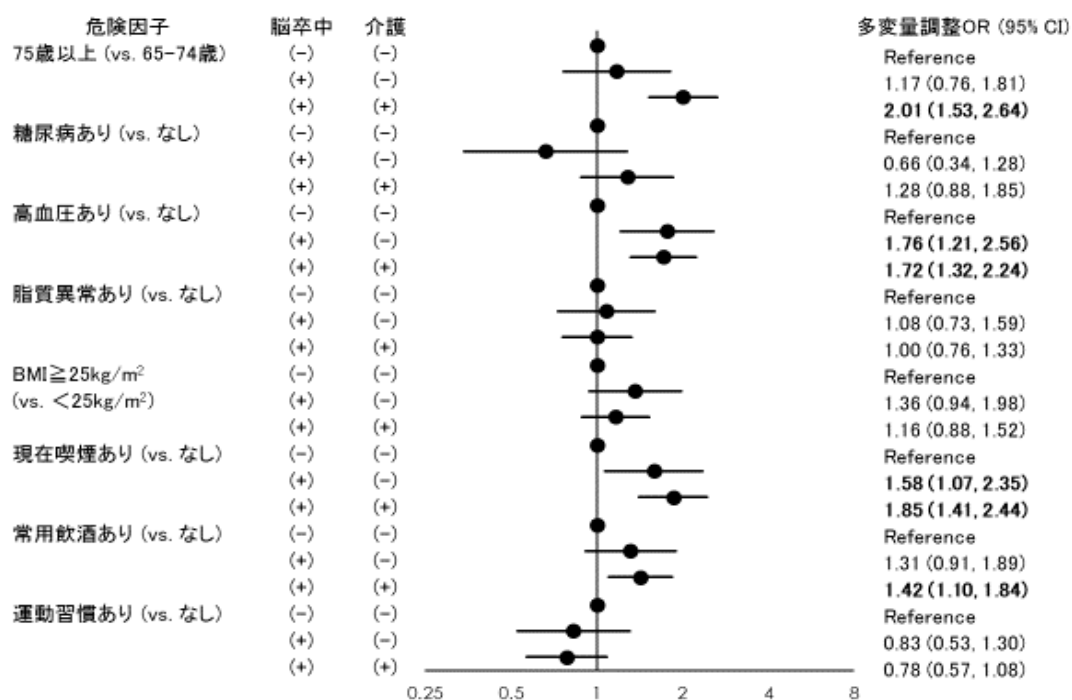
b) 女性

	脳卒中 (-)		脳卒中 (+)		脳卒中 (+)		P値
	介護 (-)		介護 (-)		介護 (+)		
対象数	4,747		108		257		
<b>75歳以上</b>	<b>598</b>	<b>(12.6)</b>	<b>13</b>	<b>(12.0)</b>	<b>87</b>	<b>(33.9)</b>	<b>&lt;0.001</b>
糖尿病	259	(5.5)	10	(9.3)	26	(10.1)	0.002
<b>高血圧</b>	<b>2,359</b>	<b>(49.7)</b>	<b>69</b>	<b>(63.9)</b>	<b>179</b>	<b>(69.6)</b>	<b>&lt;0.001</b>
脂質異常	2,034	(42.8)	43	(39.8)	117	(45.5)	0.564
BMI $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup>	1,866	(39.3)	55	(50.9)	109	(42.4)	0.034
<b>現在喫煙</b>	<b>27</b>	<b>(0.6)</b>	<b>0</b>	<b>(0.0)</b>	<b>5</b>	<b>(1.9)</b>	<b>0.017</b>
<b>常用飲酒</b>	<b>101</b>	<b>(2.1)</b>	<b>2</b>	<b>(1.9)</b>	<b>12</b>	<b>(4.7)</b>	<b>0.027</b>
運動習慣	528	(11.1)	17	(15.7)	25	(9.7)	0.244

太文字：P<0.05.

人数（割合％）で示した。カイ 2 乗検定を用いて 3 群間を比較した。両側検定で有意水準 5%とした。

### A) 男性



### B) 女性

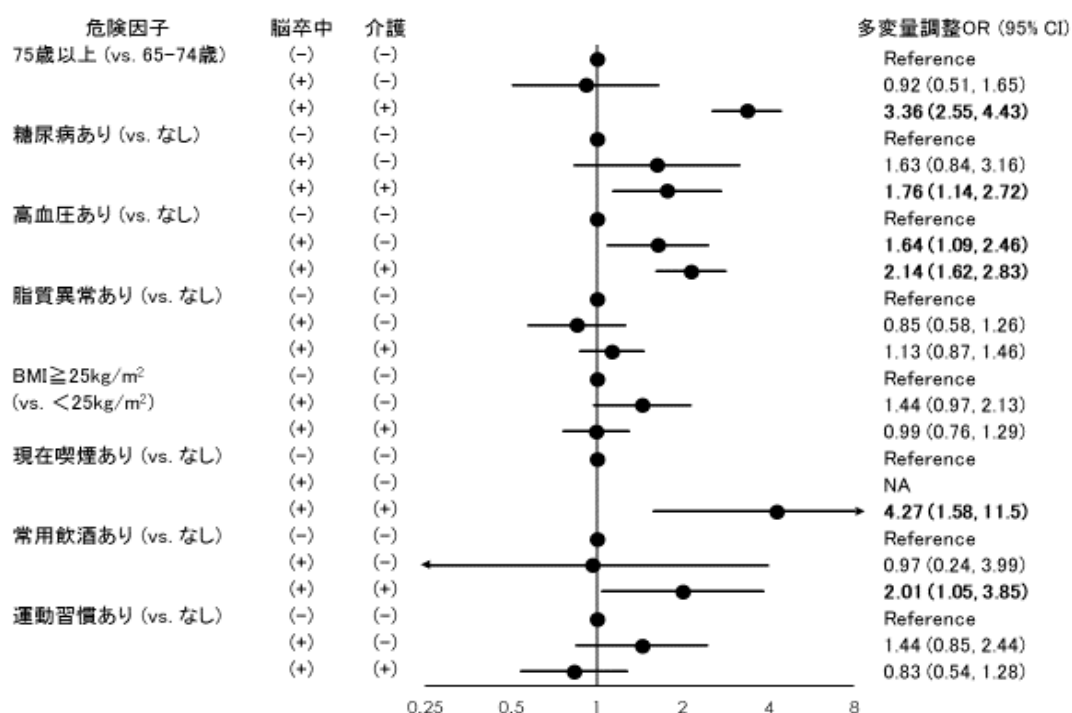


図2 脳卒中後介護認定あり、脳卒中後介護認定なしの多変量調整オッズ比 (基準: 脳卒中、介護認定ともなし)

1. Tanaka K, Tanaka F, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Itai K, Kuribayashi T, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kenco Study Group. Prognostic Value of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Risk in a Non-Hypertensive Community-Based Population. *Am J Hypertens*. 2018;31(8):895-901. doi: 10.1093/ajh/hpy055.

背景：12誘導心電図による左心室肥大（ECG-LVH）の出現は、高血圧者や一般集団における心血管イベント（CVEs）の発生リスクと関係していることは明らかにされているが、非高血圧者で十分に明らかでない。

方法：一般集団における CVE がない 40 歳以上の非高血圧性者 4,297 人の CVE 発生率を追跡した。ECG-LVH は、Sokolow-Lyon (SL) 電位、Cornell (CV) 電位または Cornell voltage product (CP) の基準に従って定義された。

結果：平均 9.8±2.0 年の追跡調査の間、初回 CVE の発生は 267 人（5.4%）であった。潜在的交絡因子による調整後、CVE 発生ハザード比（HR）は、ECG-LVH なし群と比較して、SL 電位、CV と CP のいずれの基準によっても、ECG-LVH あり群で有意に増加した（HR = 1.77、P < 0.001）。この関連は、肥満、脂質異常血症と糖尿病のいずれもない者、または収縮期血圧（血圧）<120mm Hg かつ拡張期血圧<80mm Hg を持つ人でも有意だった。さらに、各基準による ECG-LVH は、フレイミングガム 10 年リスク・スコアによる CVE リスク予測モデルの reclassification improvement をもたらした（net reclassification improvement= 0.17-0.22、各 P 値<0.010）。

結論：高血圧がない場合、ECG-LVH パラメータは確立した危険因子から独立して CVEs のリスク増加と関係していた。また伝統的な危険因子を使用した CVE リスクの評価に付加的な予後値を提供する。

2. Komi R, Tanaka F, Omama S, Ishibashi Y, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, Tanaka K, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kenco Study Group. Burden of high blood pressure as a contributing factor to stroke in the Japanese community-based diabetic population. *Hypertens Res*. 2018;41(7):531-538. doi: 10.1038/s41440-018-0042-4. Apr 13.

糖尿病は血糖（BG）代謝の変化によって特徴づけられ、糖化ヘモグロビン（HbA1c）は BG 濃度の標識として広く使われている。糖尿病はしばしば血圧高値（BP）と共存する。血圧高知と高血糖は脳卒中の有名な危険因子である。我々は、日本一般集団から前向きに収集したデータを使用して、糖尿病患者における脳卒中のリスク増加が血圧と BG に寄与するのかを調べた。心血管病がない 40 歳以上の糖尿病患者 1,606 人を平均

8.3±2.2年の間に追跡した。119人(7.4%)が脳卒中を発症した。多変量解析において、血圧カテゴリ[正常血圧(BP1)、高血圧前症(BP2)と高血圧]の間で脳卒中発症リスクに有意な差が認められた(P for trend=0.001)。対照的に、BGカテゴリ間[HbA1cレベル<7.0%(HB1)、7.0-7.9%(HB2)、≥8.0%(HB3)]では有意な差は認められなかった(P for trend=0.430)。BP1とHB1の両方を含んだカテゴリと比較して、脳卒中発生の集団寄与危険割合(PAF)はBP2・BP3カテゴリで52.0%、HB2・HB3カテゴリで24.1%であった。そして、HB2・HB3カテゴリからの増加は大部分共存するBP2・BP3カテゴリから引き起こされた。結論として、日本人の地域の糖尿病集団において、随伴する血圧上昇は脳卒中のリスク増加に大きく寄与し、HbA1cによって示されるBG上昇と関連する。

3. Takahashi S, Tanaka F, Yonekura Y, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Koshiyama M, Okayama A, Nakamura M. The urine albumin-creatinine ratio is a predictor for incident long-term care in a general population. PLoS One. 2018;13(3):e0195013. doi: 10.1371/journal.pone.0195013. eCollection 2018.

背景：心血管疾患(CVDs)は身体的および精神的状態を障害する。本研究の目的は、将来の障害(介護保険制度(LTC)による介護認定によって定義される)を同定するため、いくつかのCVDバイオマーカーの予測能力を評価することである。

方法：本研究の対象はCVDの既往がない65歳以上の地域在住高齢者(n=5,755;平均年齢、71年)とした。本研究のエンドポイントは、LTCによって要支援以上の介護認定とした。コホートは、3つのCVDバイオマーカーのレベルに基づく四分位値(Qs)に分けられた：尿アルブミン-クレアチニン比率(UACR)、血漿B型ナトリウム利尿ペプチド濃度(BNP)、血清高感度C反応性蛋白濃度(hsCRP)。時間依存的なコックス比例ハザードモデルを用いて、各バイオマーカーの四分位値の間で介護認定発生の大量調整ハザード比(HR)を計算した。

結果：平均5.6年の追跡調査の間、710人の介護認定が確認された。HRは、UACRのより高いQsのみで有意に上昇した(Q3、p<0.01; Q4、p<0.001)。しかし、他のバイオマーカーでは有意な関連を認めなかった。年齢と性を調整したモデルで評価された介護認定発生のリスク予測値は、UACRを組み込むことによって有意に改善された。

(net reclassification improvement= 0.084、p<0.01; integrated discrimination improvement= 0.0018、p<0.01)

結論：これらの結果は高齢者の一般集団で、UACRの増加が身体的および認知機能障害の予測に役立つことを示唆する。



生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等一般-003）：2018 年度分担報告書

## 12. 秋田・大阪コホート研究

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  
研究協力者 高田碧 大阪がん循環器病予防センター医師  
研究協力者 久保田康彦 大阪がん循環器病予防センター医長

### 研究要旨

秋田と大阪の地域住民を対象に、2003～2015 年の追跡期間において、これまで他研究で報告のあった糖尿病危険因子[性、年齢、糖尿病家族歴、肥満 (BMI  $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ )、喫煙、飲酒、運動、食事方法 (朝食欠食の有無、食後 2 時間以内の就寝の有無、間食・夜食の有無、満腹になるまで食べるか否か、食事の速さ)、食事内容 (熱量摂取量、食物繊維摂取量、炭水化物摂取量、魚類摂取量)]と糖尿病発症リスクとの関連を前向きに検討した。

各糖尿病危険因子と糖尿病発症との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比 (Hazard Ratio: HR) ならびに 95 %信頼区間 (Confidence Interval: CI) を算出した。

糖尿病発症リスクと正の関係の傾向を示した危険因子は、男性 (HR, 1.36; 95%CI, 0.97-1.91)、肥満 (1.76; 1.42-2.18)、現在喫煙 (1.23; 0.88-1.73)、現在飲酒 (1.55; 1.20-2.00)、運動習慣なし (1.25; 0.97-1.62)、糖尿病家族歴 (1.39; 1.03-1.87)、食物繊維摂取量 20g/日未満 (1.36; 0.95-1.96) および炭水化物摂取量 70%以上 (1.37; 0.84-2.22) であった。男女別の検討では、男女ともに糖尿病危険因子は概ね共通しているようであったが、男性でのみ食物繊維摂取不足と炭水化物過剰摂取が、女性でのみ喫煙が糖尿病発症リスクと正の関係の傾向を示した。地域別検討でも同様に、両地域で概ね共通した危険因子を認めたと、秋田では男性、熱量摂取過剰および食物繊維摂取不足が、大阪では運動不足が特有の危険因子となっていた。

比較的新しいデータを用いることで、現在問題となっている糖尿病の危険因子を明らかにした。保健指導など生活習慣の指導を行う際には、これら危険因子に注目することが重要であると考えられる。また、性・地域毎に注目する危険因子が異なる可能性があることも示唆された。

### A. 研究目的

秋田・大阪コホート研究は、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病予防部門) が開始し、50 年以上経過した現在も継続中の循環器疾患・糖尿病等生活習慣病の疫学研究である。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、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病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、糖尿病の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発に当って、性、年齢、糖尿病家族歴、肥満 (BMI  $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ )、喫煙、飲酒、運動、食事方法 (朝食欠食の有無、食後 2 時間以内の就寝の有無、間食・夜食の有無、満腹になるまで食べるか否か、食事の速さ)、食事内容 (熱量摂取量、食物繊維摂取量、炭水化物摂取量、魚類摂取量) と糖尿病発症との関係について、前向きに検討した。

## B. 研究方法

### 1. 研究対象者

対象者は秋田県井川町と大阪府八尾市南高安地区の住民のうち、2003年（ベースライン）に循環器健診を受診した40～74歳の男女とした。ベースライン時に境界型以上糖尿病の者および血糖値情報が欠損している者は除外した。

### 2. 糖尿病危険因子の評価

過去の報告をもとに、糖尿病危険因子として、性、年齢、糖尿病家族歴、肥満（BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>）、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、食事方法（朝食欠食の有無、食後2時間以内の就寝の有無、間食・夜食の有無、満腹になるまで食べるか否か、食事の速さ）、食事内容（熱量摂取量、食物繊維摂取量、炭水化物摂取量、魚類摂取量）を用いた。

それぞれの危険因子の判定基準は以下の通りとした。

- 肥満  
「Body Mass Index (BMI)  $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>以上」に該当すること。
- 喫煙  
「喫煙歴無し：過去を含めて、ほとんど吸ったことがないと回答」、「過去喫煙歴あり：現在吸わないが、過去に吸ったと回答」および「現在喫煙あり：現在タバコを吸うと回答」に分類した。
- 飲酒  
「飲酒歴無し：ほとんど飲まないと回答」、「過去飲酒歴あり：現在飲まないが、過去に飲んだと回答」および「現在飲酒あり：現在飲むと回答」に分類した。
- 運動  
「運動習慣があり、WHOが推奨する運動量を満たす」、「運動習慣はあるがWHOが推奨する運動量に満たない」、「運動習慣無し」に分類した。運動習慣の有無は、「運動習慣有り：1回に15分以上の運動を週1回以上、3か月以上にわたって行っている」、「運動習慣無し：1回に15分以上の運動を週1回以上、3か月以上にわたって行っていない」とし、「運動習慣あり」の者には、さらに運動の種類(3種類まで回

答可)と頻度(1週間当たりの頻度と1回あたりの時間)をたずねた。国立健康栄養研究所作成の「身体活動のメッツ表」を参考に各運動のメッツを設定し、メッツと1週間当たりの運動時間から運動量(メッツ $\times$ 分/週)を算出し、3種類の運動量を合計したものを1週間当たりの運動量と定義した。なお、WHOの推奨身体活動量とは「中強度(3-6メッツ)の神威活動を150分週以上または高強度(6メッツ以上)の身体活動を75分/週以上」である。

#### 朝食欠食

「朝食を抜くことがよくある」と回答すること。

#### 食後2時間以内の就寝

「夕食後1～2時間以内に床に就く」と回答すること。

#### 間食・夜食

「間食または夜食をほぼ毎日とる」と回答すること。

#### 満腹になるまで食べる

「満腹になるまで食べる」と回答すること。

#### 食事の速さ

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、「かなり遅い」、「やや遅い」、「ふつう」、「やや速い」、「かなり速い」に分類した。

#### 熱量摂取量

BDHQの熱量摂取量の結果を用いて、『熱量摂取量が推定エネルギー必要量の上限未満』、『熱量摂取量が推定エネルギー必要量の上限以上』に分類した。推定エネルギー必要量の上限は、基礎代謝量と身体活動レベルの上限との乗算により算出した。基礎代謝量は、「日本人の食事摂取基準2015年版」に基づいて、以下に示す式で算出した。

#### 基礎代謝量

$$\begin{aligned} &= [0.0481 \times \text{体重} + 0.0234 \times \text{身長} \\ &\quad - 0.0138 \times \text{年齢} \\ &\quad - \text{定数}(\text{男性: } 0.04235, \text{女性: } 0.9708)] \\ &\quad \times \frac{1000}{4.186} \end{aligned}$$

身体活動レベルの上限は、「日本人の食事摂取基準2015年版」に基づいて、「運動習慣があり、WHOが推奨する

運動量を満たす」に該当する者では 2.20、「運動習慣はあるが WHO が推奨する運動量に満たない」に該当する者では 1.90、「運動習慣無し」に該当する者では 1.60 と定義した。

- 食物繊維摂取量  
BDHQ の食物繊維摂取量の結果を用いて、「食物繊維摂取量 20g/日以上」、「食物繊維摂取量 20g/日未満」に分類した。
- 炭水化物摂取量  
BDHQ の炭水化物摂取量とアルコール摂取量の結果を用いて、密度法により算出した炭水化物とアルコールの合計摂取量が総エネルギー摂取量に占める割合を、「総エネルギー摂取量の 50%未満」、「総エネルギー摂取量の 50%以上 60%未満」、「総エネルギー摂取量の 60%以上 70%未満」、「総エネルギー摂取量の 70%以上」に分類した。
- 魚類摂取量  
BDHQ の魚類(骨ごと魚、ツナ缶、魚の干物・塩蔵魚、脂がのった魚、脂が少なめの魚)摂取量の結果を用いて、密度法により魚類摂取量を算出し、5 分位に分類した。
- 現在飲酒の有無と過剰な熱量摂取の有無  
「熱量摂取量が推定エネルギー必要量の上限以上」に該当するものを「過剰な熱量摂取」と定義した。  
「(-/-):現在飲酒なしかつ過剰な熱量摂取なし」、「(-/+):現在飲酒なしかつ過剰な熱量摂取あり」、「(+/-):現在飲酒ありかつ過剰な熱量摂取なし」、「(+/+):現在飲酒ありかつ過剰な熱量摂取あり」の 4 群に分類した。
- 現在飲酒の有無と過剰な炭水化物量摂取の有無  
密度法による炭水化物とアルコールの合計摂取量が「総エネルギー摂取量の 60%以上」該当するものを「過剰な炭水化物摂取」と定義した。  
「(-/-):現在飲酒なしかつ過剰な炭水化物摂取なし」、「(-/+):現在飲酒なしかつ過剰な炭水化物摂取あり」、「(+/-):現在飲酒ありかつ過剰な炭水化物摂取なし」、「(+/+):現在飲酒ありかつ過剰な炭水化物摂取あり」の 4 群に分類した。

### 3. 糖尿病の評価

#### 糖尿病

本研究では、特定健診にて注意喚起を行う糖尿病疑い(境界型)以上をアウトカムと設定し、「食後 8 時間以上経過時の血糖値  $\geq 110\text{mg/dL}$ 」、「食後 8 時間未満経過時の血糖値  $\geq 140\text{mg/dL}$  以上」、「糖尿病で治療中と回答」のいずれかに該当することを条件とした。

### 4. 統計解析

各糖尿病危険因子と糖尿病発症との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比(Hazard Ratio: HR)ならびに 95 %信頼区間(Confidence Interval: CI)を算出した。モデルは以下の通り設定した-モデル 1: 性、年齢および地域、モデル 2: モデル 1 + 糖尿病家族歴、肥満、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、朝食欠食の有無、食後 2 時間以内の就寝の有無、間食・夜食の有無、満腹になるまで食べるか否か、食事の速さ、熱量摂取量、食物繊維摂取量、炭水化物摂取量および魚類摂取量。

### 5. 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

対象者は 1851 人であった。中央値 5.0 年の追跡期間中 430 人が糖尿病を発症した。

#### 対象者特性

対象者の 2003 年時の特性を表 1 に示す。対象者の平均年齢は 58.8 歳であった。女性と比べて、男性の方が多かった危険因子は、肥満、現在喫煙、現在飲酒、運動習慣なし、朝食欠食、夕食後 1~2 時間以内に就寝、食べる速さが速い、熱量摂取量が多いおよび総エネルギー摂取量に占める炭水化物摂取量が多いであった。秋田と比べて大阪で多かった危険因子は、糖尿病家族歴、間食・夜食、満腹になるまで食

べる、食べる速さが速い、食物繊維摂取量が少ない、炭水化物摂取量が多いおよび魚類摂取量が少ないであった。

- ii. 各種危険因子と糖尿病発症との関連  
各危険因子と糖尿病発症との関連についての結果を表2（全対象者・男女別）、表3（地域別）に示す。

(1) 全対象者での検討

モデル2（最終モデル）で糖尿病発症リスクと正の関係の傾向を示した危険因子は、男性（HR, 1.36; 95%CI, 0.97-1.91）、肥満（1.76; 1.42-2.18）、現在喫煙（1.23; 0.88-1.73）、現在飲酒（1.55; 1.20-2.00）、運動習慣なし（1.25; 0.97-1.62）、糖尿病家族歴（1.39; 1.03-1.87）、食物繊維摂取量 20g/日未満（1.36; 0.95-1.96）および炭水化物摂取量 70%以上（1.37; 0.84-2.22）であった。

さらに、飲酒に関して、熱量摂取量の大小および炭水化物摂取量の大小でさらに層別化したところ、熱量摂取量および炭水化物摂取量の大小に関係なく、現在飲酒は糖尿病発症リスクと正の関係を示す傾向にあった。

(2) 男女別の検討

男性で、糖尿病発症リスクと正の関係を示す傾向にあった危険因子は、肥満、現在飲酒、運動習慣なし、糖尿病家族歴、食物繊維摂取量 20g/日未満および炭水化物摂取量 70%以上であった。女性においては、糖尿病発症リスクと正の関係を示す傾向にあった危険因子は、肥満、現在喫煙、現在飲酒、運動習慣なしおよび糖尿病家族歴であった。

(3) 地域別の検討

大阪では、糖尿病発症リスクと正の関係を示す傾向にあった危険因子は、肥満、現在喫煙、過去・現在飲酒、運動習慣なし、糖尿病家族歴および炭水化物摂取量 70%以上であった。秋田においては、糖尿病発症リスクと正の関係を示す傾向にあった危険因子は、男性、肥満、現在喫煙、現在飲酒、糖尿病家族歴、熱量摂取量上限以上、食物繊維摂取量 20g/日未満および炭水化物摂取量 70%以上であった。

## D. 考察

本研究では、各種糖尿病危険因子と糖尿病発症リスクとの関係を前向きに検討し、さらに男女別および地域別でも検討した。

秋田・大阪コホートにおいて糖尿病発症リスクと正の関係の傾向を示したのは、男性、肥満、喫煙、飲酒、運動不足、糖尿病家族歴、食物繊維摂取不足および炭水化物摂取過剰（6種）であった。中でも、肥満、飲酒および糖尿病家族歴は統計学的に有意な関連を示した。これら3種以外の因子が統計学的に有意でなかった理由は、検出力不足のためと考えられる。

上記6種以外の既知の危険因子は糖尿病発症リスクと正の関連を示さなかった。この理由の一つとして、誤分類、検出力不足など本コホートの問題点の可能性も想定されるため、今後の研究課題としたい。

飲酒が有意な危険因子であることが示された。熱量および炭水化物摂取量で調整しているものの、これらの影響を除去しきれていない可能性があるため、「飲酒 (+/-) × 過剰熱量摂取

(+/-)」および「飲酒 (+/-) × 過剰炭水化物摂取 (+/-)」の4群に分類することでも飲酒と糖尿病発症リスクとの関連を検討した。結果は、熱量および炭水化物摂取量に関わらず、飲酒は危険因子であることが示された。飲酒により膵臓が疲弊し、インスリン分泌量が低下することが、この関連の原因の一つとして考えられる。

男女ともに糖尿病危険因子は概ね共通しているようであったが、男性でのみ食物繊維摂取不足と炭水化物過剰摂取が、女性でのみ喫煙が糖尿病発症リスクと正の関係の傾向を示した。これら危険因子の糖尿病に及ぼす影響が性別によって異なる可能性を示唆しており、保健指導など生活指導を行う際には、男性には食物繊維摂取と炭水化物過剰摂取について、女性には喫煙について、特に強調して説明する必要があるのかもしれない。

地域別検討でも同様に、両地域で概ね共通した危険因子を認めた。しかしながら、例えば、秋田では男性が危険因子となっており、地域毎に注意すべ

き項目が異なる場合もあることは理解する必要があるだろう。

本研究の限界として、本研究は質問紙による調査であり、各種危険因子の評価について申告バイアスの影響を否定できないことが挙げられる。また、調査地域が大阪と秋田の2地域のみであり、結果を一般化するには限界があることに留意が必要である。しかしながら、都市部と農村部の比較が可能であるという点においては強みとも理解できる。

## E. 結論

本研究は日本の異なる2地域（都市部と農村部）の住民における、各種糖尿病危険因子と糖尿病発症リスクとの関連を報告した。また、いくつかの糖尿病危険因子と糖尿病発症リスクとの関連について性別・地域による差異があることが示唆された。

しかしながら、解析対象とした糖尿病危険因子は限定的であり、今後その他の糖尿病危険因子についても検討する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Cui M, Cui R, Liu K, Dong JY, Imano H, Hayama-Terada M, Muraki I, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Umesawa M, Yamagishi K, Ohira T, Iso H; CIRCS investigators. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25:836-845.

2. Nonfasting Glucose and Incident Stroke and Its Types - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Imano H, Iso H, Kitamura A, Yamagishi K, Hayama-Terada M, Muraki I, Okada T, Umesawa M, Ohira T, Sankai T, Cui R, Tanigawa T, Kiyama M; CIRCS Investigators. *Circ J.* 2018;82:1598-1604.

3. Dietary Intake of Energy and Nutrients from Breakfast and Risk of Stroke in The Japanese Population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Okada C, Imano H, Yamagishi K, Cui R, Umesawa M, Maruyama K, Muraki I, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Sankai T, Okada T, Kiyama M, Kitamura A, Iso H; CIRCS Investigators. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:145-153.

4. Serum Fatty Acid and Risk of Coronary Artery Disease - Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Sankai T, Okada T, Imano H, Ohira T, Cui R, Umesawa M, Muraki I, Tanigawa T, Sato S, Iso H; CIRCS Investigators. *Circ J.* 2018;82:3013-3020.

5. Association of cigarette smoking with radial augmentation index: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Li J, Cui R, Eshak ES, Yamagishi K, Imano H, Muraki I, Hayama-Terada M, Kiyama M, Okada T, Iso H; for CIRCS investigators. *Hypertens Res.* 2018;41:1054-1062.

6. The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS): A long-term epidemiological study for lifestyle-related disease among Japanese men and women living in communities. Yamagishi K, Muraki I, Kubota Y, Hayama-Terada M, Imano H, Cui R, Umesawa M, Shimizu Y, Sankai T, Okada T, Sato S, Kitamura A, Kiyama M, Iso H. *J Epidemiol.* 2018. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

1. 怒りと関連した循環器疾患発症リスクの増加は外出行動習慣で修飾される：CIRCS研究。手塚一秀，久保田康彦，大平哲也，清水悠路，今野弘規，岡田武夫，木山昌彦，磯博康。第77回日本公衆衛生学会総会 2018年10月26日

2. 怒りと循環器疾患発症との関連は都市と農村とで異なる：CIRCS研

究.

手塚一秀，久保田康彦，大平哲也，清水悠路，羽山実奈，岡田武夫，山岸良匡，今野弘規，木山昌彦，磯博康.

第 54 回日本循環器病予防学会学術集会 2018 年 6 月 22 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 ベースライン時の対象者特性

	全体	男性	女性	大阪	秋田
n	1851	552	1299	1168	683
年齢、歳	58.8	60.0	58.3	59.4	57.8
男性、%	29.8	-	-	26.6	35.29
BMI 25 kg/m <sup>2</sup> 以上の者、%	25.4	29.7	23.6	22.9	29.7
現在喫煙している者、%	15.6	41.3	4.7	14.7	17.3
現在飲酒している者、%	35.8	75.9	18.8	35.3	36.8
運動習慣がない者、%	58.9	66.4	55.7	52.0	70.7
糖尿病の家族歴がある者、%	10.8	8.3	11.8	11.2	10.0
朝食を抜くことがよくある、%	6.9	8.7	6.1	6.6	7.4
夕食後1～2時間以内に床に就く、%	17.6	33.6	10.9	11.1	28.8
間食または夜食をほぼ毎日とる、%	35.9	21.1	42.2	37.6	33.0
満腹になるまで食べる、%	50.6	43.8	53.4	51.2	49.5
食べる速さがかなり速い、%	7.3	9.4	6.4	7.3	7.2
熱量摂取量、kcal/日	1956.3	2303.2	1808.9	1897.6	2056.6
食物繊維摂取量、g/日	13.2	13.5	13.0	12.6	14.2
炭水化物摂取量、%energy	57.5	60.8	56.1	57.9	56.8
魚類摂取量、g/1000kcal	43.1	40.0	44.4	41.2	46.5

表2 各種糖尿病危険因子と境界型以上糖尿病・糖尿病発症との関連(全対象者)

		人年	対象者	発症者	糖尿病	
					モデル1	モデル2
					性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	多変量調整ハザード比(95%信頼区間)
全対象者						
性別	女性	8679.9	1299	244	ref.	ref.
	男性	3238.1	552	186	1.98 (1.63-2.40)	1.36 (0.97-1.91)
地域	大阪	6880.9	1168	250	ref.	ref.
	秋田	5037.1	683	180	0.89 (0.73-1.09)	0.93 (0.75-1.16)
BMI	25 kg/m2未満	9136.9	1381	283	ref.	ref.
	25 kg/m2以上	2781.2	470	147	1.61 (1.32-1.96)	1.76 (1.42-2.18)
喫煙状況	喫煙歴なし	8661.1	1286	255	ref.	ref.
	過去喫煙歴あり	1655.4	274	82	1.03 (0.73-1.45)	0.94 (0.66-1.34)
	現在喫煙あり	1596.5	289	93	1.29 (0.93-1.80)	1.23 (0.88-1.73)
飲酒状況	飲酒歴なし	7369.9	1097	199	ref.	ref.
	過去飲酒歴あり	514.8	89	24	1.48 (0.95-2.29)	1.44 (0.92-2.25)
	現在飲酒あり	4016.4	662	207	1.47 (1.15-1.88)	1.55 (1.20-2.00)
現在飲酒の有無/過剰な熱量摂取の有無	現在飲酒なしかつ過剰な熱量摂取なし	4385.3	677	129	ref.	ref.
	現在飲酒なしかつ過剰な熱量摂取あり	3499.3	509	94	0.91 (0.70-1.19)	0.91 (0.68-1.22)
	現在飲酒ありかつ過剰な熱量摂取なし	2117.1	362	113	1.38 (1.04-1.84)	1.42 (1.05-1.90)
	現在飲酒ありかつ過剰な熱量摂取あり	1878.3	296	92	1.24 (0.92-1.67)	1.34 (0.97-1.85)
現在飲酒の有無/過剰な炭水化物量摂取の有無	現在飲酒なしかつ過剰な炭水化物摂取なし	5797.5	850	163	ref.	ref.
	現在飲酒なしかつ過剰な炭水化物摂取あり	2087.2	336	60	0.93 (0.69-1.26)	0.89 (0.65-1.22)
	現在飲酒ありかつ過剰な炭水化物摂取なし	2154.0	354	103	1.35 (1.03-1.78)	1.43 (1.08-1.90)
	現在飲酒ありかつ過剰な炭水化物摂取あり	1841.4	304	102	1.32 (0.97-1.79)	1.38 (0.99-1.91)
運動習慣	運動習慣があり、WHOが推奨する運動量を満たす	3329.4	528	112	ref.	ref.
	運動習慣はあるがWHOが推奨する運動量に満たさない	1578.5	228	48	0.98 (0.70-1.38)	0.95 (0.67-1.34)
	運動習慣なし	6934.1	1082	267	1.18 (0.94-1.48)	1.25 (0.97-1.62)
糖尿病の家族歴	なし	10653.5	1652	377	ref.	ref.
	あり	1264.5	199	53	1.38 (1.03-1.85)	1.39 (1.03-1.87)
朝食を抜くことがよくある	いいえ	11127.2	1721	400	ref.	ref.
	はい	764.8	127	29	1.06 (0.73-1.55)	1.00 (0.68-1.46)
夕食後1~2時間以内に床に就く	いいえ	9784.0	1522	346	ref.	ref.
	はい	2112.0	326	83	0.86 (0.66-1.11)	0.78 (0.61-1.02)
満腹になるまで食べる	いいえ	5729.2	912	222	ref.	ref.
	はい	6142.8	933	205	0.98 (0.81-1.20)	0.90 (0.73-1.10)
間食または夜食をほぼ毎日とる	いいえ	7489.7	1182	304	ref.	ref.
	はい	4371.3	662	125	0.87 (0.70-1.07)	0.88 (0.70-1.10)
食事の速さ	かなり遅い	284.8	49	14	ref.	ref.
	遅い	1587.4	251	57	0.71 (0.39-1.27)	0.63 (0.35-1.13)
	ふつう	6000.8	904	194	0.68 (0.40-1.18)	0.59 (0.34-1.02)
	速い	3066.2	496	129	0.85 (0.49-1.49)	0.73 (0.42-1.29)
	かなり速い	877.7	133	30	0.68 (0.36-1.28)	0.56 (0.29-1.07)
熱量摂取量	推定エネルギー必要量の上限未満	6504.5	1041	242	ref.	ref.
	推定エネルギー必要量の上限以上	5413.6	810	188	0.82 (0.67-1.01)	0.93 (0.74-1.17)
食物繊維摂取量	20g/日以上	1193.8	170	36	ref.	ref.
	20 g/日未満	10724.3	1681	394	1.42 (1.00-2.00)	1.36 (0.95-1.96)
炭水化物摂取量 (%energy)	50 %未満	1549.7	224	45	0.92 (0.66-1.27)	0.88 (0.63-1.23)
	50%以上60 %未満	6413.8	981	221	ref.	ref.
	60%以上70 %未満	3601.6	581	141	0.93 (0.75-1.16)	0.90 (0.71-1.14)
	70%以上	352.9	65	23	1.34 (0.87-2.08)	1.37 (0.84-2.22)
魚類摂取量 (g/1000kcal) 5分位	第1分位	1934.2	316	68	ref.	ref.
	第2分位	2274.1	358	82	1.05 (0.76-1.45)	1.12 (0.80-1.57)
	第3分位	2319.0	365	90	1.14 (0.83-1.56)	1.24 (0.89-1.74)
	第4分位	2568.2	407	88	0.99 (0.72-1.37)	1.07 (0.76-1.51)
	第5分位	2822.4	405	102	1.06 (0.78-1.45)	1.13 (0.80-1.62)



表3 各種糖尿病危険因子と境界型以上糖尿病・糖尿病発症との関連(男女別)

男性						
地域	大阪	1643.4	311	93	ref.	ref.
	秋田	1594.7	241	93	0.98 (0.73-1.31)	0.96 (0.69-1.33)
BMI	25 kg/m <sup>2</sup> 未満	2,324.4	388	120	ref.	ref.
	25 kg/m <sup>2</sup> 以上	913.7	164	66	1.38 (1.02-1.87)	1.46 (1.04-2.04)
喫煙状況	喫煙歴なし	593.8	101	32	ref.	ref.
	過去喫煙歴あり	1,371.6	223	77	1.03 (0.68-1.56)	0.97 (0.63-1.51)
	現在喫煙あり	1,266.7	228	77	1.11 (0.73-1.68)	1.04 (0.66-1.62)
飲酒状況	飲酒歴なし	575.7	98	20	ref.	ref.
	過去飲酒歴あり	219.9	35	10	1.34 (0.63-2.88)	1.27 (0.58-2.80)
	現在飲酒あり	2,442.5	419	156	1.84 (1.15-2.94)	2.02 (1.22-3.36)
運動習慣	運動習慣があり、WHOが推奨する運動量を満たす	787.7	140	40	ref.	ref.
	運動習慣はあるがWHOが推奨する運動量に満たさない	274.9	44	14	1.02 (0.55-1.89)	1.09 (0.58-2.05)
	運動習慣なし	2,158.6	364	131	1.21 (0.83-1.75)	1.46 (0.96-2.23)
糖尿病の家族歴	なし	3,022.2	506	167	ref.	ref.
	あり	216.0	46	19	1.55 (0.96-2.50)	1.45 (0.88-2.38)
朝食を抜くことがよくある	いいえ	2,990.1	504	169	ref.	ref.
	はい	248.0	48	17	1.17 (0.71-1.93)	1.13 (0.68-1.89)
夕食後1~2時間以内に床に就く	いいえ	2,159.2	365	123	ref.	ref.
	はい	1,068.9	185	62	1.01 (0.74-1.39)	0.97 (0.70-1.35)
満腹になるまで食べる	いいえ	1,808.6	309	103	ref.	ref.
	はい	1,410.5	241	83	1.03 (0.76-1.38)	0.98 (0.71-1.37)
間食または夜食をほぼ毎日とる	いいえ	2,576.4	433	151	ref.	ref.
	はい	641.7	116	34	0.92 (0.63-1.34)	1.06 (0.71-1.59)
食事の速さ	かなり遅い	57.0	14	6	ref.	ref.
	遅い	455.9	76	21	0.45 (0.18-1.12)	0.41 (0.16-1.05)
	ふつう	1,364.6	231	75	0.53 (0.23-1.23)	0.44 (0.18-1.03)
	速い	989.7	173	66	0.65 (0.28-1.51)	0.52 (0.22-1.23)
	かなり速い	322.0	51	15	0.44 (0.17-1.15)	0.39 (0.14-1.04)
熱量摂取量	推定エネルギー必要量の上限未満	1,722.4	310	110	ref.	ref.
	推定エネルギー必要量の上限以上	1,515.7	242	76	0.67 (0.48-0.93)	0.80 (0.56-1.14)
食物繊維摂取量	20g/日以上	437.9	62	14	ref.	ref.
	20g/日未満	2,800.2	490	172	1.91 (1.10-3.33)	1.63 (0.90-2.95)
炭水化物摂取量 (%energy)	50 %未満	156.0	31	12	1.43 (0.77-2.65)	1.49 (0.78-2.85)
	50%以上60 %未満	1,276.7	218	70	ref.	ref.
	60%以上70 %未満	1,606.5	259	85	0.96 (0.70-1.32)	0.84 (0.60-1.19)
	70%以上	199.0	44	19	1.70 (1.02-2.83)	1.23 (0.68-2.25)
魚類摂取量 (g/1000kcal) 5分位	第1分位	623.8	115	40	ref.	ref.
	第2分位	717.8	121	48	1.05 (0.69-1.60)	1.07 (0.67-1.71)
	第3分位	629.8	103	29	0.72 (0.45-1.16)	0.80 (0.47-1.36)
	第4分位	660.8	117	34	0.82 (0.52-1.30)	1.00 (0.59-1.67)
	第5分位	605.9	96	35	0.91 (0.57-1.44)	0.89 (0.52-1.52)
女性						
地域	大阪	5237.5	857	157	ref.	ref.
	秋田	3442.4	442	87	0.81 (0.62-1.07)	0.83 (0.61-1.13)
BMI	25 kg/m <sup>2</sup> 未満	6,812.4	993	163	ref.	ref.
	25 kg/m <sup>2</sup> 以上	1,867.5	306	81	1.77 (1.35-2.32)	1.89 (1.42-2.51)
喫煙状況	喫煙歴なし	8,067.2	1185	223	ref.	ref.
	過去喫煙歴あり	277.9	51	5	0.71 (0.29-1.72)	0.69 (0.28-1.70)
	現在喫煙あり	329.8	61	16	2.04 (1.22-3.42)	1.94 (1.11-3.39)
飲酒状況	飲酒歴なし	6,794.1	999	179	ref.	ref.
	過去飲酒歴あり	294.8	54	14	2.08 (1.20-3.60)	1.95 (1.10-3.46)
	現在飲酒あり	1,574.0	243	51	1.32 (0.96-1.82)	1.39 (1.00-1.94)
運動習慣	運動習慣があり、WHOが推奨する運動量を満たす	2,541.8	388	72	ref.	ref.
	運動習慣はあるがWHOが推奨する運動量に満たさない	1,303.5	184	34	0.97 (0.64-1.45)	1.01 (0.66-1.55)
	運動習慣なし	4,775.6	718	136	1.13 (0.85-1.51)	1.20 (0.86-1.66)
糖尿病の家族歴	なし	7,631.4	1146	210	ref.	ref.
	あり	1,048.5	153	34	1.38 (0.96-2.00)	1.40 (0.96-2.03)
朝食を抜くことがよくある	いいえ	8,137.1	1217	231	ref.	ref.
	はい	516.8	79	12	0.91 (0.51-1.63)	0.75 (0.41-1.37)
夕食後1~2時間以内に床に就く	いいえ	7,624.8	1157	223	ref.	ref.
	はい	1,043.0	141	21	0.63 (0.40-1.00)	0.61 (0.38-0.98)
満腹になるまで食べる	いいえ	3,920.6	603	119	ref.	ref.
	はい	4,732.3	692	122	0.96 (0.74-1.24)	0.87 (0.66-1.14)
間食または夜食をほぼ毎日とる	いいえ	4,913.3	749	153	ref.	ref.
	はい	3,729.6	546	91	0.89 (0.68-1.16)	0.85 (0.64-1.12)
食事の速さ	かなり遅い	227.9	35	8	ref.	ref.
	遅い	1,131.6	175	36	0.98 (0.45-2.10)	0.82 (0.38-1.80)
	ふつう	4,636.2	673	119	0.83 (0.41-1.71)	0.71 (0.34-1.48)
	速い	2,076.5	323	63	1.06 (0.50-2.22)	0.90 (0.42-1.92)
	かなり速い	555.7	82	15	0.92 (0.39-2.16)	0.70 (0.29-1.71)
熱量摂取量	推定エネルギー必要量の上限未満	4,782.1	731	132	ref.	ref.
	推定エネルギー必要量の上限以上	3,897.8	568	112	0.94 (0.72-1.23)	1.03 (0.76-1.41)
食物繊維摂取量	20g/日以上	755.8	108	22	ref.	ref.
	20g/日未満	7,924.1	1191	222	1.07 (0.69-1.66)	1.04 (0.65-1.66)
炭水化物摂取量 (%energy)	50 %未満	1,393.7	193	33	0.83 (0.57-1.20)	0.79 (0.53-1.18)
	50%以上60 %未満	5,137.1	763	151	ref.	ref.
	60%以上70 %未満	1,995.1	322	56	0.89 (0.66-1.21)	0.91 (0.65-1.28)
	70%以上	154.0	21	4	0.76 (0.28-2.05)	1.09 (0.38-3.13)
魚類摂取量 (g/1000kcal) 5分位	第1分位	1,310.4	201	28	ref.	ref.
	第2分位	1,556.3	237	34	1.03 (0.63-1.70)	1.10 (0.66-1.83)
	第3分位	1,689.2	262	61	1.62 (1.03-2.53)	1.60 (1.00-2.56)
	第4分位	1,907.4	290	54	1.20 (0.76-1.91)	1.19 (0.73-1.93)
	第5分位	2,216.5	309	67	1.27 (0.81-1.98)	1.33 (0.81-2.19)

表4 各種糖尿病危険因子と境界型以上糖尿病・糖尿病発症との関連(地域別)

		糖尿病				
		人年	対象者	発症者	モデル1 性・年齢調整ハザード比(95%信頼区間)	モデル2 多変量調整ハザード比(95%信頼区間)
<b>大阪</b>						
性別	女性	5,237.5	857	157	ref.	ref.
	男性	1,643.4	311	93	1.72 (1.33-2.23)	1.03 (0.66-1.61)
BMI	25 kg/m <sup>2</sup> 未満	5,402.2	901	173	ref.	ref.
	25 kg/m <sup>2</sup> 以上	1,478.6	267	77	1.48 (1.13-1.94)	1.56 (1.17-2.09)
喫煙状況	喫煙歴なし	5,051.6	817	150	ref.	ref.
	過去喫煙歴あり	953.1	178	54	1.38 (0.88-2.18)	1.41 (0.88-2.26)
	現在喫煙あり	871.2	171	46	1.55 (0.99-2.42)	1.58 (0.99-2.52)
飲酒状況	飲酒歴なし	4,121.5	692	125	ref.	ref.
	過去飲酒歴あり	308.7	62	15	1.42 (0.82-2.46)	1.38 (0.78-2.42)
	現在飲酒あり	2,433.8	411	110	1.23 (0.91-1.65)	1.18 (0.86-1.63)
運動習慣	運動習慣があり、WHOが推奨する運動量を満たす	2,401.0	405	77	ref.	ref.
	運動習慣はあるがWHOが推奨する運動量に満たさない	955.2	152	31	1.13 (0.75-1.72)	1.07 (0.69-1.65)
	運動習慣なし	3,475.8	603	140	1.35 (1.02-1.79)	1.51 (1.10-2.07)
糖尿病の家族歴	なし	6,071.6	1037	220	ref.	ref.
	あり	809.3	131	30	1.23 (0.84-1.81)	1.23 (0.83-1.82)
朝食を抜くことがよくある	いいえ	6,485.3	1091	235	ref.	ref.
	はい	395.6	77	15	1.11 (0.66-1.87)	0.90 (0.51-1.56)
夕食後1~2時間以内に床に就く	いいえ	6,188.6	1038	216	ref.	ref.
	はい	692.3	130	34	1.16 (0.80-1.68)	1.02 (0.69-1.51)
満腹になるまで食べる	いいえ	3,279.1	570	132	ref.	ref.
	はい	3,601.8	598	118	0.96 (0.75-1.24)	0.87 (0.67-1.15)
間食または夜食をほぼ毎日とる	いいえ	4,219.2	729	177	ref.	ref.
	はい	2,661.7	439	73	0.82 (0.62-1.08)	0.87 (0.65-1.16)
食事の速さ	かなり遅い	209.8	38	10	ref.	ref.
	遅い	891.1	156	35	0.83 (0.41-1.67)	0.84 (0.41-1.71)
	ふつう	3,565.8	589	114	0.73 (0.38-1.39)	0.69 (0.36-1.33)
	速い	1,665.6	299	73	1.02 (0.53-2.00)	1.00 (0.50-1.98)
	かなり速い	546.6	85	17	0.76 (0.35-1.68)	0.72 (0.32-1.62)
熱量摂取量	推定エネルギー必要量の上限未満	4,146.5	721	152	ref.	ref.
	推定エネルギー必要量の上限以上	2,734.4	447	98	0.94 (0.72-1.22)	0.88 (0.65-1.19)
食物繊維摂取量	20g/日以上	539.5	80	20	ref.	ref.
	20g/日未満	6,341.4	1088	230	1.11 (0.70-1.76)	1.00 (0.61-1.64)
炭水化物摂取量 (%energy)	50 %未満	772.3	123	25	0.98 (0.64-1.50)	0.98 (0.63-1.54)
	50%以上60 %未満	3,714.7	613	128	ref.	ref.
	60%以上70 %未満	2,189.0	394	85	0.97 (0.73-1.28)	0.89 (0.66-1.21)
	70%以上	204.8	38	12	1.30 (0.71-2.36)	1.44 (0.76-2.74)
魚類摂取量 (g/1000kcal) 5分位	第1分位	1,246.9	219	39	ref.	ref.
	第2分位	1,423.8	239	49	1.10 (0.72-1.67)	1.16 (0.75-1.79)
	第3分位	1,396.7	241	50	1.15 (0.75-1.75)	1.18 (0.76-1.82)
	第4分位	1,443.8	248	58	1.14 (0.76-1.72)	1.16 (0.75-1.80)
	第5分位	1,369.7	221	54	1.15 (0.75-1.74)	1.15 (0.72-1.84)
<b>秋田</b>						
性別	女性	3,734.6	480	110	ref.	ref.
	男性	1,302.5	203	70	2.32 (1.73-3.11)	1.48 (0.84-2.64)
BMI	25 kg/m <sup>2</sup> 未満	3,734.6	480	110	ref.	ref.
	25 kg/m <sup>2</sup> 以上	1,302.5	203	70	1.85 (1.37-2.50)	2.22 (1.60-3.09)
喫煙状況	喫煙歴なし	3,609.5	469	105	ref.	ref.
	過去喫煙歴あり	702.3	96	28	0.65 (0.38-1.10)	0.62 (0.36-1.07)
	現在喫煙あり	725.4	118	47	0.99 (0.61-1.60)	1.12 (0.68-1.86)
飲酒状況	飲酒歴なし	3,248.4	405	74	ref.	ref.
	過去飲酒歴あり	206.1	27	9	1.69 (0.82-3.50)	2.25 (1.05-4.84)
	現在飲酒あり	1,582.7	251	97	2.12 (1.34-3.34)	2.65 (1.65-4.28)
運動習慣	運動習慣があり、WHOが推奨する運動量を満たす	928.4	123	35	ref.	ref.
	運動習慣はあるがWHOが推奨する運動量に満たさない	623.3	76	17	0.72 (0.40-1.28)	0.63 (0.34-1.16)
	運動習慣なし	3,458.4	479	127	0.83 (0.56-1.22)	0.76 (0.49-1.18)
糖尿病の家族歴	なし	4,581.9	615	157	ref.	ref.
	あり	455.2	68	23	1.61 (1.03-2.51)	1.62 (1.01-2.60)
朝食を抜くことがよくある	いいえ	4,641.9	630	165	ref.	ref.
	はい	369.2	50	14	0.93 (0.53-1.60)	0.85 (0.49-1.50)
夕食後1~2時間以内に床に就く	いいえ	3,595.4	484	130	ref.	ref.
	はい	1,419.7	196	49	0.77 (0.54-1.09)	0.66 (0.46-0.95)
満腹になるまで食べる	いいえ	2,450.2	342	90	ref.	ref.
	はい	2,541.0	335	87	1.04 (0.77-1.41)	0.96 (0.69-1.34)
間食または夜食をほぼ毎日とる	いいえ	3,270.5	453	127	ref.	ref.
	はい	1,709.6	223	52	0.99 (0.71-1.39)	0.99 (0.69-1.42)
食事の速さ	かなり遅い	75.0	11	4	ref.	ref.
	遅い	696.3	95	22	0.56 (0.19-1.63)	0.34 (0.11-1.01)
	ふつう	2,435.0	315	80	0.62 (0.23-1.68)	0.37 (0.13-1.04)
	速い	1,400.6	197	56	0.70 (0.25-1.93)	0.40 (0.14-1.14)
	かなり速い	331.1	48	13	0.56 (0.18-1.74)	0.29 (0.09-0.94)
熱量摂取量	推定エネルギー必要量の上限未満	2,358.0	320	90	ref.	ref.
	推定エネルギー必要量の上限以上	2,679.1	363	90	0.72 (0.52-0.99)	1.12 (0.78-1.60)
食物繊維摂取量	20g/日以上	654.3	90	16	ref.	ref.
	20g/日未満	4,382.9	593	164	1.66 (0.98-2.81)	1.79 (1.02-3.12)
炭水化物摂取量 (%energy)	50 %未満	777.4	101	20	0.86 (0.53-1.41)	0.84 (0.50-1.40)
	50%以上60 %未満	2,699.1	368	93	ref.	ref.
	60%以上70 %未満	1,412.6	187	56	0.88 (0.62-1.24)	0.79 (0.54-1.17)
	70%以上	148.1	27	11	1.50 (0.79-2.85)	1.18 (0.53-2.61)
魚類摂取量 (g/1000kcal) 5分位	第1分位	687.3	97	29	ref.	ref.
	第2分位	850.3	119	33	0.89 (0.54-1.47)	0.98 (0.57-1.71)
	第3分位	922.3	124	40	1.05 (0.65-1.69)	1.24 (0.71-2.15)
	第4分位	1,124.5	159	30	0.69 (0.41-1.15)	0.81 (0.44-1.46)
	第5分位	1,452.7	184	48	0.91 (0.57-1.45)	0.98 (0.55-1.74)

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29—循環器等—一般—003）：2018 年度分担報告書

13. メタボリック・シンドロームと癌死亡の関係—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 渡部 純 自治医科大学大学院 地域医療学専攻

**研究要旨**

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、メタボリック・シンドローム (MetS) と癌死亡との関連を検討した。研究対象者は 1992 年から 1995 年に JMS コホート研究に登録した 18~90 歳の男性 4,495 人、女性 7,028 人である。MetS の基準は日本基準を用いたが、腹囲については、測定していない割合が多く、BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>とした。平均追跡期間は 18.5 年で、追跡期間中に男性 473 人、女性 297 人が癌で死亡した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、年齢、喫煙、飲酒、結婚状態、教育歴、身体活動、職業の種類、月経状態 (女性のみ) で調整して解析した。女性では、MetS と癌死亡は有意に関連していた (ハザード比 1.69, 95%信頼区間 1.21-2.36) であったが、男性では有意な関連はなかった (1.21, 0.90-1.62)。癌の種類別で見たところ、女性で、大腸癌 (3.48, 1.68-7.22) と乳癌 (11.90, 2.25-62.84) が有意な関連を認めた。

**A. 研究目的**

メタボリック・シンドローム (MetS) は血圧上昇、脂質異常症、肥満および血糖高値から診断される症候群である<sup>1</sup>。MetS は心血管疾患 (CVD) のみならず癌についても危険因子である<sup>2, 3</sup>。

癌は世界中で主要な死因であり<sup>4</sup>、日本でも癌死亡は年々増加傾向にある<sup>5</sup>。MetS の各項目のうち、肥満<sup>6</sup>、高血圧<sup>7</sup>、高血糖<sup>8-11</sup>、脂質異常症<sup>12</sup> は独立した癌の危険因子でもある。しかしながら MetS のうち、各

項目がそれぞれ癌死亡との関連した研究はまだまだ少ない<sup>13-17</sup>。

今回に日本人一般住民を対象として MetS と癌死亡との関連について検討した。

**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<sup>11,12</sup>。研究の参

加者は 12,490 人(男性 4,911,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 18。

解析対象者は、18–90 歳の男性 4,495 人、女性 7,028 人である。追跡は 2013 年 12 月末日までとし、死亡小票の閲覧により死亡日および死因を確定した。

#### 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。身体活動度(PAI)は Framingham の調査票を用いた 19–21。職業については職業の種類を用いた 22。

MetS の基準は日本基準を用いた。腹囲は必須基準であるが、については、基準では男性  $\geq 85$ cm、女性  $\geq 90$ cm であるのだが、腹囲を測定していない割合が高く、BMI  $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup> を腹囲基準とした 23。血圧基準は収縮期血圧  $130 \geq$  mmHg and/or 拡張期血圧  $\geq 85$ mmHg または降圧薬の使用、脂質異常は中性脂肪  $\geq 150$ mg/dL and/or HDL コレステロール  $< 40$ mg/dL、または脂質異常症の治

療、高血糖は血糖  $\geq 110$ mg/dL(食後 3 時間以上) and/or、血糖  $\geq 140$ mg/dL(食後 3 時間未満または随時)、または糖尿病治療中の 3 項目のうち 2 項目該当で MetS としている。

#### 統計解析

対象者の一般特性は、Mann-Whitney 解析と  $\chi^2$  検定を行った。MetS と癌死亡および癌死因別死亡の関連は Cox 比例ハザードモデルを用いた。メタボリックリスクファクターの数、肥満(BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> or  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>)についてハザード比を計算した。また、男女別で MetS の有無と癌死亡との関連をハザード比で検討した。その際、調整因子としては、年齢、喫煙、教育歴、身体活動度、職業、閉経(女性)を使用した。年齢を  $\geq 65$  歳、 $< 65$  歳で分けてそれぞれハザード比と計算した。

全ての統計解析は IBM SPSS version 25. 0 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

ベースライン時の対象者の年齢は男性 58 歳、女性 57 歳で、91.3%が 40 歳以上であった。平均追跡期間は 18.5 年で、追跡期間中に男性 473 人、女性 297 人が癌で死亡した。

MetS に該当する対象者は、男性 11.6%、女性 8.9%であった。Table 1 には、MetS に該当する項目数と癌死亡との関連のハザード比と 95%信頼区間を算出したが、MetS に該当する項目数の増加と死亡率には直線的な有意な関連を認め( $P$  for trend = 0.007)、男女別では、女性で有意な関連を認めた( $P$  for trend = 0.027)が、男性では有意な関連を認めなかった( $P$  for trend = 0.10)。

Table 2 には MetS の有無と癌死亡との関連についてハザード比を示した。年齢のみ調整したところ、男性では、ハザード比 1.11 (95%信頼区間 0.84-1.48)、女性では、1.69 (1.23-2.36) で、多変量による調整では、男性でハザード比 1.21 (0.90-1.62)、女性で 1.69 (1.21-2.36) であった。65 歳で区切った場合、女性では、65 歳未満では、ハザード比 1.66 (1.09-2.55) と有意な関連を認めしたが、65 歳以上では 1.69 (0.99-2.89) と有意な関連は認めなかった。

Table 3 では、癌の種類別で MetS との関連を男女別に検討しているが、女性で、大腸癌 (3.48, 1.68-7.22) と乳癌 (11.90, 2.25-62.84) が有意な関連を認めた。

#### D. 考察

今回、MetS と癌死亡との関連を検討したところ、MetS と癌死亡とは、特に 65 歳未満の女性で有意な関連を示した。これまで MetS と癌死亡との関連を検討した論文は 4 つしかなかった 14-17。米国の報告では、NCEP-ATP III の基準を用いて男性で癌死亡との関連を報告した論文 14、男女分けずに検討した論文 15 があった。韓国で NCEP-ATP III を用いて、腹囲の代わりに BMI を使用した研究では、癌との関連は、男性では有意な関連であったが、女性では有意な関連がなかった 16。これら 3 つの研究は今回の研究に比べて若い集団を対象としていた。若い集団の場合、女性では、エストロゲンの影響を受けるため、保護的に働く可能性があり、閉経後に中心性肥満と癌死亡との関連が出てくる 24-26。日本では、JPHC 研究が 34,051 人 (男性 12,412 人、女性 21,639 人) を対象として BMI

を用いた日本基準の MetS と癌死亡との関連を検討しているが、男女とも有意な関連はなかった 17。

今回の検討では、MetS の各項目の MetS に該当する項目数に着目し項目数と癌死亡との関連を検討した。過去の論文でも MetS の項目数と死亡率との間に量反応関係があり、癌の発症との関連で報告してのものもあった 27。

女性では、MetS と大腸癌と乳癌との有意な関連を認めしたが、過去の研究では消化器癌死亡 28、大腸癌死亡 13、29 との関連を報告している。JACC 研究 30 では、96,081 人 (男性 40,510 人、女性 55,571 人) を対象として全国的な大規模前向きコホート研究を行っているが大腸癌死亡との関連を報告しており、メタアナリシスで閉経後乳癌との関連を示す報告があった 31。

MetS と癌死亡との関連に関してのメカニズムは十分に改名されていないが、肥満、インスリン抵抗性、インスリン様成長因子 (IGF) などが関連しているとされる 32。

今回の検討における研究としての限界は、全員に対して腹囲の測定ができていなかったため、 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  で腹囲基準を代用したことが挙げられる。日本基準では、腹囲は男性  $\geq 85 \text{ cm}$ 、女性  $\geq 90 \text{ cm}$  であり 23、結果に多少とも影響を与えている可能性は否定できない。また、癌死亡が全体的にはまだ少なかったため、癌の種類別死亡との関連では、 $\beta$  エラーが大きくなったのみならず偶然による結果の可能性があったかもしれない。

#### E. 結論

今回、女性では、MetS と癌死亡との間に有

意な関連を認めた。また、MetS の項目数との間に線形の量反応関係を認め、項目数が多くなると癌死亡のリスクが上昇していた。今回の結果は、MetS は癌予防のために治療などの介入が必要であると示唆された。今回の関連性を検証するにはさらなる研究が必要と考える。

#### 参考文献

1. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol.* 2000;152:908–11.
2. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer.* 2008;44:293–7.
3. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012;35:2402–11.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359–86.
5. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital Statistics of Japan; 2016. <https://www.mhlw.go.jp/english/>. Accessed 19 Oct 2018.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–38.
7. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med.* 2002;112:479–86.
8. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Post-load plasma glucose and cancer mortality in middle-aged men and women. 12-year follow-up findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol.* 1990;131:254–62.
9. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA.* 2005;293:194–202.
10. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, et al. Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176:856–64.
11. Chen Y, Wu F, Saito E, Lin Y, Song M, Luu HN, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium. *Diabetologia.* 2017;60:1022–32.
12. Cowan LD, O'Connell DL, Criqui MH, Barrett-Connor E, Bush TL, Wallace RB. Cancer mortality and lipid and lipoprotein levels. Lipid Research Clinics Program Mortality Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1990;131:468–82.
13. Trevisan M, Liu J, Muti P, Misciagna G, Menotti A, Fucci F, et al. Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*

- 2001;10:937–41.
14. Jagers JR, Sui X, Hooker SP, LaMonte MJ, Matthews CE, Hand GA, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men. *Eur J Cancer*. 2009;45:1831–8.
15. Gathirua-Mwangi WG, Monahan PO, Murage MJ, Zhang J. Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control*. 2017;28:127–36.
16. Lee JS, Cho SI, Park HS. Metabolic syndrome and cancer-related mortality among Korean men and women. *Ann Oncol*. 2010;21:640–5.
17. Saito I, Iso H, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular disease mortality: Japan Public Health Centerbased Prospective (JPHC) Study. *Circ J*. 2009;73:878–84.
18. 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.
19. Kannel WB, Sorlie P. Some health benefits of physical activity. *Arch Intern Med*. 1979;139:857–61.
20. Hayasaka S, Shibata Y, Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Noda T, et al. Physical activity and all-cause mortality in Japan: the Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol*. 2009;19:24–7.
21. Shibata Y, Hayasaka S, Yamada T, Goto Y, Ojima T, Ishikawa S, et al. Physical activity and cardiovascular disease in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. 2010;20:225–30.
22. Hirokawa K, Tsutsumi A, Kayaba K, Jichi Medical School Cohort group. Occupation and plasma fibrinogen in Japanese male and female workers: the Jichi Medical School Cohort study. *Soc Sci Med*. 2009;68:1091–7.
23. Examination Committee of Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for ‘obesity disease’ in Japan. *Circ J*. 2002;66:987–92.
24. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol*. 2000;152:847–54.
25. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:281–8.
26. Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi S, Walpole E, Daud A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0207-6>.
27. Shi J, Xiong L, Li J, Cao H, Jiang W, Liu B, et al. A linear dose-response relationship between fasting plasma glucose and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:17591.
28. Matthews CE, Sui X, LaMonte MJ, Adams AA, Hébert JR, Blair SN. Metabolic syndrome and risk of death from cancers of the digestive system. *Metabolism*. 2010;59:1231–9.
29. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K. Colorectal cancer mortality and

factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:385-91.

30. Tan C, Mori M, Adachi Y, Wakai K, Suzuki S, Suzuki K, et al. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer mortality in Japan: the Japan Collaborative Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:4681-8.

31. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2013;20:1301-9.

32. Mendonça FM, de Sousa FR, Barbosa AL, Martins SC, Araújo RL, Soares R, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? *Metabolism.* 2015;64:182-9.

## **F. 健康危機情報**

特になし

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

1) Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S.; Metabolic syndrome is a risk factor for cancer mortality in the general Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Jan 9;11:3.

## **H. 知的所有権の取得状況**

特になし



Table 1. Multivariate analysis of cancer mortality with the number of metabolic syndrome components

	Participants	Cancer deaths	Person-Years	Crude mortality (1,000 person-years)	Total HR-Age <sup>a</sup> (95% CI)	Total HR-All <sup>b</sup> (95% CI)	Men HR-All <sup>b</sup> (95% CI)	Women HR-All <sup>b</sup> (95% CI)
No. of metabolic risk factors*								
0	3,439	173	64,584	2.7	1.00	1.00	1.00	1.00
1	4,111	269	75,684	3.6	1.02 (0.84–1.24)	0.92 (0.76–1.12)	0.95 (0.73–1.23)	0.88 (0.64–1.20)
2	2,628	212	48,329	4.4	1.17 (0.95–1.43)	1.10 (0.89–1.36)	1.14 (0.87–1.49)	1.04 (0.74–1.46)
3	1,149	90	21,050	4.3	1.23 (0.95–1.59)	1.19 (0.92–1.55)	1.08 (0.76–1.54)	1.37 (0.92–2.05)
4	196	26	3,512	7.4	2.14 (1.41–3.23)	1.91 (1.23–2.96)	1.68 (0.95–2.95)	2.32 (1.16–4.66)
P for trend					0.002	0.007	0.103	0.027
Combination of obesity and 3 other risk factors								
Non-obesity and 0-1 risk factors	7,077	422	131,20	3.2	1.00	1.00	1.00	1.00
Non-obesity and 2 risk factors	1,451	136	26,162	5.2	1.25 (1.03–1.52)	1.18 (0.97–1.45)	1.28 (1.02–1.62)	0.89 (0.60–1.34)
Non-obesity and 3 risk factors	201	15	3,499	4.3	1.04 (0.62–1.74)	0.98 (0.57–1.67)	0.99 (0.53–1.88)	0.90 (0.34–2.45)
Obesity and 0-1 risk factors	1,650	96	31,268	3.1	0.93 (0.74–1.16)	1.04 (0.82–1.32)	0.85 (0.58–1.22)	1.28 (0.93–1.76)
Obesity and 2 risk factors	948	75	17,560	4.3	1.24 (0.97–1.59)	1.32 (1.02–1.71)	1.14 (0.80–1.61)	1.61 (1.10–2.36)
Obesity and 3 risk factors	196	26	3,512	7.4	2.08 (1.40–3.10)	1.99 (1.31–3.04)	1.71 (0.99–2.95)	2.50 (1.27–4.92)

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

\*the 4 components of being obesity, having an elevated blood pressure, elevated plasma glucose, and dyslipidemia

a Hazard ratios adjusted for age

b Hazard ratios adjusted for age, smoking status (never, past, or current smoker), alcohol drinking status (never, past, or current drinker), marital status (yes or no), educational attainment ( $\leq 15$ , 16–18, or  $\geq 19$  years), physical activity (low, middle, high), occupation category (white-collar, blue-collar, or no working), and menopausal status (pre or post) only in women

Table 2. Multivariate analysis of cancer mortality with metabolic syndrome by sex

	Men		Women	
	Without MetS	With MetS	Without MetS	With MetS
MetS participants, n (%)	3,973 (88.4)	522 (11.6)	6,406 (91.1)	622 (8.9)
Cancer deaths	418	55	251	46
Person-Years	71,444	9,418	120,718	11,654
Cancer mortality				
Crude mortality (/1,000 person-years)	5.9	5.8	2.1	3.9
HR-Age <sup>a</sup> (95% CI)	1.0 (reference)	1.11 (0.84–1.48)	1.0 (reference)	1.69 (1.23–2.31)
HR-All <sup>b</sup> (95% CI)	1.0 (reference)	1.21 (0.90–1.62)	1.0 (reference)	1.69 (1.21–2.36)
<65 years old				
Crude mortality (/1,000 person-years)	3.3	3.8	1.3	2.4
HR-Age <sup>a</sup> (95% CI)	1.0 (reference)	1.14 (0.80–1.61)	1.0 (reference)	1.70 (1.14–2.55)
HR-All <sup>b</sup> (95% CI)	1.0 (reference)	1.22 (0.84–1.77)	1.0 (reference)	1.66 (1.09–2.55)
≥65 years old				
Crude mortality (/1,000 person-years)	2.6	2.0	0.8	1.5
HR-Age <sup>a</sup> (95% CI)	1.0 (reference)	1.09 (0.68–1.74)	1.0 (reference)	1.71 (1.03–2.83)
HR-All <sup>b</sup> (95% CI)	1.0 (reference)	1.19 (0.73–1.95)	1.0 (reference)	1.69 (0.99–2.89)

MetS; metabolic syndrome; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

<sup>a</sup> Hazard ratios adjusted for age

<sup>b</sup> Hazard ratios adjusted for age, smoking status (never, past, or current smoker), alcohol drinking status (never, past, or current drinker), marital status (yes or no), educational attainment (≤15, 16–18, or ≥19 years), physical activity (low, middle, high), occupation category (white-collar, blue-collar, or no working), and menopausal status (pre or post) only in women

Table 3. Multivariate analysis of cancer-type specific mortality with metabolic syndrome by sex

	Presence of MetS	Cancer deaths	Parson-Years	Crude mortality (/1,000 person-years)	HR-Age <sup>a</sup> (95% CI)	HR-All <sup>b</sup> (95% CI)
Men						
Lung	No	132	2,374	1.8	1.00	1.00
	Yes	14	256	1.5	0.91 (0.52–1.58)	1.13 (0.65–1.98)
Stomach	No	54	971	0.76	1.00	1.00
	Yes	9	162	0.96	1.35 (0.67–2.73)	1.29 (0.58–2.88)
Colon and rectum	No	29	521	0.41	1.00	1.00
	Yes	4	72	0.42	1.16 (0.41–3.31)	1.40 (0.48–4.10)
Liver	No	18	324	0.25	1.00	1.00
	Yes	4	72	0.42	1.86 (0.63–5.49)	1.57 (0.45–5.53)
Prostate	No	12	216	0.17	1.00	1.00
	Yes	2	36	0.21	1.56 (0.35–6.99)	1.41 (0.30–6.61)
Women						
Lung	No	30	565	0.25	1.00	1.00
	Yes	6	112	0.52	1.82 (0.76–4.37)	1.66 (0.64–4.31)
Stomach	No	42	791	0.35	1.00	1.00
	Yes	5	94	0.43	1.09 (0.43–2.76)	0.79 (0.24–2.57)
Colon and rectum	No	30	565	0.25	1.00	1.00
	Yes	10	187	0.86	3.07 (1.50–6.27)	3.48 (1.68–7.22)
Liver	No	14	264	0.12	1.00	1.00
	Yes	3	56	0.26	1.97 (0.57–6.84)	2.34 (0.66–8.28)
Breast	No	3	57	0.025	1.00	1.00
	Yes	3	56	0.26	10.70 (2.11–54.36)	11.90 (2.25–62.84)

MetS; metabolic syndrome; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

<sup>a</sup> Hazard ratios adjusted for age

<sup>b</sup> Hazard ratios adjusted for age, smoking status (never, past, or current smoker), alcohol drinking status (never, past, or current drinker), marital status (yes or no), educational attainment ( $\leq 15$ , 16–18, or  $\geq 19$  years), physical activity (low, middle, high), occupation category (white-collar, blue-collar, or no working), and menopausal status (pre or post) only in women

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等—一般-003）：2018 年度分担報告書

14. 愛知職域コホート研究

研究分担者	八谷 寛 藤田医科大学医学部・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・准教授
	李 媛英 藤田医科大学医学部・助教
	金子佳世 名古屋大学大学院医学系研究科・大学院生

研究要旨

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ている。平成 14 年の第 2 次ベースライン調査参加者のうち、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 3 月末現在の追跡状況は、死亡 1781 名、生存 6,460 名で、生存者のうち在職者が 2,595 名、退職者が 3,865 名である。在職者と退職者の一部である 4,343 名について発症追跡を行っており、154 名の心血管疾患（急性冠動脈疾患及び脳卒中）、595 名の糖尿病発症を確認している。

はじめに、男性 2,775 名を 12 年間追跡した結果から、肝逸脱酵素（ALT、 $\gamma$ -GTP）の上昇と 2 型糖尿病発症リスクの関連について検討した。第 3 三分位のカットオフ値（ALT : 28IU/L、 $\gamma$ -GTP : 49IU/L）で高低の 2 群に分けて分析した結果、両方低値に比べ、両方高値では 2 型糖尿病発症の多変量調整ハザード比は、2.0（95%信頼区間 1.5-2.8）であった。この関連は、アルコール摂取量が適量範囲内、BMI・空腹時血糖値・空腹時血清インスリン値が正常値であっても認められたが、血清中性脂肪値が 150mg/dL 未満の群では有意な関連が認められなかった。また、年齢、喫煙、BMI、中性脂肪、空腹時血糖値や空腹時血清インスリン値など従来のリスク因子から成る基本モデル（C 統計量 0.747）に、ALT および  $\gamma$ -GTP を加えたモデルでは C 統計量の有意な増加（0.755）ならびに有意な純再分類改善度（13.4%）、統合識別改善度（0.012）が認められた。

次に、地理情報システム（GIS）を用いて客観的に評価した自宅及び職場近隣の歩きやすさの指標（walkability）、公園・緑地の数、運動施設の数と散歩習慣、中程度以上強度の運動習慣との関連を、名古屋都市圏に居住し、がんと循環器疾患既往のない 2,843 人（男 1,959、女 884）の 2013 年自記式質問紙調査結果を用いて横断的に調べた。その結果、女性において、自宅の walkability が最も低い群に比し、第三分位の群で、運動習慣あり（早歩き、中程度、激しい運動のいずれを週 3-4 回以上の実施）の多変量調整オッズ比が 1.70（1.08-2.68）であった。

## A. 研究目的

日本の循環器疾患の疾病構造 (case mix) の特徴は、従来、虚血性心疾患に比べ脳血管疾患の罹患率・死亡率が高いことであるが、都市部の中壮年期男性においては、虚血性心疾患罹患率の増加傾向が報告されている。今後、より有効で効率的な循環器疾患予防対策を立案していくためには、都市部男性における循環器疾患発症に寄与する因子についてのさらなる検討が必要と考えられる。

そこで、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に、愛知職域コホート研究が平成9年に発足し、追跡調査とともに、継続的な曝露要因の調査が実施されてきている。

## 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疫学研究センター)に提供した。

また、さらなる統合研究対象者の追加を意

図して、平成29年度には、その他の年度のベースライン調査対象者のデータ提供が可能となるよう、対象職域の全従業者に研究参加に関する説明文を配布し、ホームページ上にも同様の説明文を提示し、オプトアウトの機会を保証した。

平成30年度は、第5次コホートの設立および第2次を含む過去のベースライン調査参加者に関するデータのアップデートを目的とし、生活習慣アンケート(n=5,519)、病歴アンケート(n=5,325)、健診情報提供(n=5,515)、寄付血液の保存(n=3,472)を行った。平成31年度は、得られた情報のデータベース化を行うとともに、病歴アンケート結果をもとに主治医調査を実施し、新規発症者情報のアップデートを行う。

(倫理面への配慮)

上述の第5次コホートの設立を含む各ベースライン調査ならびに本共同研究への参加の倫理的事項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査承認されている。共同研究参加について具体的には、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、30年と9度の自己申告質問紙調査を実施した。自己申告のあった者のうち、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28(2016)年3月末時点で178名が死亡、3,865名が退職した。退職者のうち、1,748名(45%)の発症追跡は継続している。平成28年11月には、その時点での退職者で発症追跡を行えている者1,830名に対して病歴調査を実施している。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28年3月末までに65例の急性冠動脈疾患の新規発症を確認した。

(脳卒中)

平成28年3月末までに96例の脳卒中の新規発症を確認している。

#### 【個別研究】

##### 1. 成人男性における $\gamma$ GTPとALTの組み合わせと2型糖尿病発症の関連

目的：肝逸脱酵素( $\gamma$ GTP、ALT)の上昇と2型糖尿病発症の関連について検討し、 $\gamma$ GTPとALTにより、10年間の2型糖尿病発症リスク予測能が改善するか評価した。  
方法：ベースライン(2002年)時の空腹時血糖値が126mg/dl未満かつ糖尿病既往歴がなく、解析に必要な変数がそろった35〜

66歳の男性2,775名を2015年3月末まで追跡した。 $\gamma$ GTP、ALTは分布に基づき、上位三分位のカットオフ値( $\gamma$ GTP:49IU/L、ALT:28IU/L)でそれぞれ2群に分け、さらに(1)低 $\gamma$ GTP・低ALT群、(2) $\gamma$ GTP・ALTのいずれか一方が高値群、(3)高 $\gamma$ GTP・高ALT群の3群に分類した。 $\gamma$ GTPとALTの組合せと糖尿病発症リスクとの関連は、年齢、家族歴、運動習慣、喫煙、アルコール摂取量、BMI、血清中性脂肪、空腹時血糖値、空腹時血清インスリン値を調整したCox比例ハザードモデルにより求め、これらの変数による層化分析も行った。また、年齢、家族歴・運動習慣・喫煙、アルコール摂取量、空腹時血糖、BMI、中性脂肪、HDLコレステロール、総コレステロール、空腹時インスリンから成る基本モデルに、 $\gamma$ GTPあるいはALTを追加し、C統計量の変化、純再分類改善度、統合識別改善度を求め、10年後の2型糖尿病発症に対する予測能の改善を評価した。

結果：最長12年(平均9.7年)の追跡期間中、276名がT2DMを発症した。(1)低 $\gamma$ GTP・低ALT群を基準とした多変量調整ハザード比(信頼区間)は、(2) $\gamma$ GTP・ALTのいずれか一方が高値群で1.4(1.1-1.9)、(3)高 $\gamma$ GTP・高ALT群で2.0(1.5-2.8)であった(傾向性 $p<0.01$ )。この関連は、層化分析において、アルコール摂取量が適量範囲内、BMI・空腹時血糖値・空腹時血清インスリン値が正常値であっても認められたが、血清中性脂肪値が150mg/dL未満の群では有意な関連が認められなかった。また、前述した従来にリスク因子から成る基本モデル(C統計量0.747)に対し、 $\gamma$ GTPおよびALTを加えたモデルでC-統計量の有意な増

加(0.755)、有意な純再分類改善度(13.4%)、統合識別改善度(0.012)が示された。

結論： $\gamma$ GTP と ALT の同時上昇はアルコール摂取量、BMI、空腹時血糖、空腹時インスリンに独立して T2DM 発症リスクと有意に関連した。しかし、この関連は、中性脂肪上昇の同時存在を前提とする可能性が示唆された。また、従来のリスク因子から成る 2 型糖尿病リスク予測モデルに  $\gamma$ GTP あるいは ALT を加えることで、10 年後の T2DM 発症リスク予測能を有意に改善することが認められた。

## 2. GIS により測定した自宅及び職場近隣の身体活動環境と運動習慣との関連

目的：日本の都市圏に在住の勤労者世代において地理情報システム (GIS) を用いて客観的に評価した自宅及び職場近隣の歩きやすさの指標 (walkability)、公園・緑地の数、運動施設の数と散歩習慣、中程度以上強度の運動習慣との関連を横断的に調べた。方法：中部地方の一自治体に勤務する地方公務員を対象に 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、18 歳～64 歳の 4,592 人の職員 (男 3,212、女 1,380) が自宅住所の情報を提供した。名古屋都市圏以外に居住の者 (N=1,515)、がんと循環器疾患既往ある者 (N=154)、解析変数に欠損値ある者 (N=77) を除外し、2,843 人 (男 1,959、女 884) を解析対象とした。walkability 指標は近隣の人口密度、道路密度、商業集積地への近接性、公園への近接性の情報からスコア化 (4-40 点) した (Hanibuchi T et al., Int J Environ Res Public Health 2015)。近隣周辺 1km 圏内の公園・緑地の数は国土数値情報及び都市公

園データ (2010 年 3 月) を用い、近隣周辺 1km 圏内の運動施設の数はハローページ電話帳 CSV データ (2015 年 5 月) により算出した。運動習慣情報は自記式生活習慣アンケートから得た。週 3-4 回以上の散歩実施を散歩習慣と、早歩き、中程度、激しい運動のいずれを週 3-4 回以上の実施頻度を運動習慣と定義した。統計解析は、自宅及び職場近隣の環境指標をそれぞれ三分位し説明変数とし、年齢、肥満度 (BMI)、職種、本庁勤務、学歴、婚姻・喫煙・飲酒の各状況、朝食、睡眠時間、抑うつ傾向の有無 (CES-D が 9 点以上)、高血圧及び糖尿病の既往、さらに近隣と職場の環境指標お互いを調整した二項ロジスティック回帰分析を男女別に実施した。

結果：女性において、自宅の walkability が最も低い群 (12-30 点) と比べ、第三分位 (35-40 点) の運動習慣ありの多変量調整オッズ比が 1.70 (1.08-2.68) であった。職場の近隣環境指標では統計学的に有意な関連は見い出せなかった。

結論：都市部に住んでいる勤労者女性において、自宅近隣の walkability が高いことが余暇の散歩以外の運動習慣と関連したことは、近隣の歩きやすさ、出かけやすさが青壮年女性の運動習慣の継続に寄与する可能性が示唆すると考えられた。しかし、運動習慣は自己申告のみにより定義したことや、横断研究であるため、因果関係が不明であることは本研究の限界である。

## D. 考察

愛知職域コホート研究では、都市部の勤労者集団を対象とし、心血管疾患の発症要因の特徴を明らかにし、予防対策に資する知見を

創出することを目的としている。そのために、本研究では特に中年男性において増加が指摘されている肥満及び肥満に関連する代謝異常に着目し、それらの関連性を脳血管疾患と虚血性心疾患で比較検討し、さらにその人口寄与危険度割合を推計することを目指している。都市部コホートでのこれらの知見は健康日本21のNCD予防対策に資すると考えられる。同時に、虚血性心疾患の帰結の一つである心不全による健康寿命の短縮を防ぐためには、虚血性心疾患の発症予防が重要である。すなわち、虚血性心疾患の罹患率が増加しているとされる都市部中壮年男性における、本研究のような長期間の追跡研究がますます必要とされている。

## E. 結論

健康日本21(第二次)の目標達成、すなわち健康寿命の延伸及び生活習慣病(NCD)予防を目的とし、循環器疾患については、健診と保健指導に基づく二次予防対策(特定健診・特定保健指導)が実施されている。しかし、腹部肥満の存在に基づいて対象者を選定する保健指導のみでは、非肥満ハイリスク者への介入機会がなく非効率であるとする批判がある。ただ、その程度についての知識は、主として地域住民を対象としたコホートで得られたものに拠っている。愛知職域コホート研究では、この課題について、都市部の中壮年男性を中心とする長期追跡コホートにおいても詳しく検討し、得られた知見を行政施策へ活用することを目標としている。

## F. 健康危機情報

研究代表者による総括研究報告書参照のこと

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Kaneko K, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Chiang C, Hirakawa Y, Ota A, Tamakoshi K, Aoyama A. Association of gamma-glutamyl transferase and alanine aminotransferase with type 2 diabetes mellitus incidence in middle-aged Japanese men: 12-year follow up. *J Diabetes Investig* 2018 (in press) DOI: 10.1111/jdi.12930.

(2) Li Y, Yatsuya H, Hanibuchi T, Hirakawa Y, Ota A, Uemura M, Chiang C, Otsuka R, Murata C, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A. The association between objective measures of residence and worksite neighborhood environment, and self-reported leisure-time physical activities: The Aichi Workers' Cohort Study. *Prev Med Rep* 2018;11:282-289. doi: 10.1016/j.pmedr.2018.07.007.

(3) Yatsuya H, Li Y, Hirakawa Y, Ota A, Matsunaga M, Haregot HE, Chiang C, Zhang Y, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A. A Point System for Predicting 10-Year Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Men: Aichi Workers' Cohort Study. *J Epidemiol* 2018;28 (8) :347-352. doi: 10.2188/jea.JE20170048.

### 2. 学会発表

(1) 八谷寛、李媛英、平川仁尚、太田充彦、上村真由、江啓発、金子佳世、豊嶋英明、玉腰浩司、青山温子。パネルディスカッション「健診と健康(地域健診、特定健診、職場健診は日本人の健康に寄与している



か?)」職域における若年期からの肥満対策と循環器病予防. 第54回日本循環器病予防学会学術集会. 札幌. 2018年6月

(2) 金子佳世、八谷寛、李媛英、上村真由、江啓発、平川仁尚、太田充彦、玉腰浩司、青山温子. 成人男性におけるGGTとALTの組み合わせと2型糖尿病発症の関連:愛知職域コホート研究. 第54回日本循環器病予防学会学術集会. 札幌. 2018年6月

(3) 金子佳世、八谷寛、李媛英、上村真由、江啓発、平川仁尚、太田充彦、玉腰浩司、豊嶋英明、青山温子.  $\gamma$ GTPとALT追加による10年間の2型糖尿病発症リスク予測能の改善:愛知職域コホート. 第77回日本公衆衛生学会総会. 郡山. 2018年10月

(4) 金子佳世、八谷寛、李媛英、上村真由、江啓発、平川仁尚、内藤久雄、太田充彦、玉腰浩司、青山温子. 特定健康診査による保健指導レベルと2型糖尿病発症の関連およびその人口寄与危険割合:愛知職域コホート研究. 平成30年度日本産業衛生学会東海地方会学会. 名古屋. 2018年11月

(5) 金子佳世、八谷寛、李媛英、上村真由、江啓発、平川仁尚、太田充彦、玉腰浩司、青山温子. BMI、腹囲、腹囲-身長比と2型糖尿病発症の関連およびその人口寄与危険割合:愛知職域コホート研究. 第29回日本疫学会学術総会. 東京. 2019年1月

#### H. 知的所有権の取得状況

(特記すべきものなし)

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29—循環器等—一般—003）：2018 年度分担報告書

15. ナショナルデータベースでの検証

研究分担者 中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野  
研究協力者 齋藤良行 同上  
研究協力者 酒井未知 同上

**研究要旨**

循環器疫学の領域では、これまで、地域集団を対象にしたコホート研究が進められてきた。近年、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB: National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan）や、民間企業が構築したレセプトデータベース等、大規模レセプトデータベースの構築が進められ、循環器疫学研究への活用が期待されている。特に、死亡情報の精度は、循環器疫学研究においても決定的に重要な意味を持つ。本研究は、NDB レセプトに記録される死亡転帰情報の妥当性を検証することを目的とした。NDB は外部データとの突合が許可されていないため、日本医療データセンターのレセプトデータベース（JMDC の DB）のデータを用いた。検証の結果、JMDC の DB に登録された 2012～2015 年の入院患者 1,541 例、外来患者 90,780 例において、レセプトの死亡転帰の感度・特異度は、入院で 93.0% (346/372)・87.3% (1,021/1,169)、外来で 40.3% (77/191)・99.9% (90,565/90,589) であった。疾患別の感度は、入院患者では、90%程度と概ね良好であった。特異度は疾患によって異なり、心疾患 (83.9%)、脳血管疾患 (87.4%) は、入院患者全体より低い傾向であった。外来患者では、心疾患 (43.8%)、脳血管疾患 (32.0%) であった。特異度は全疾患で 99.9%以上と良好であった。本研究により、循環器疫学研究で、NDB レセプトの死亡転帰情報を用いる限界、有用性が示された。NDB レセプトデータの活用に向けて、外来死亡転帰情報の妥当性に関し、更なる検証が必要である。

**A. 研究目的**

循環器疫学の領域では、これまで、地域集団を対象にしたコホート研究が進められてきた。近年、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB: National Database of Health Insurance Claims

and Specific Health Checkups of Japan）や、民間企業が構築したレセプトデータベース等、大規模レセプトデータベースの構築が進められ、循環器疫学研究への活用が期待されている(1-3)。特に、レセプトの死亡情報の精度は、循環器疫学研究におい

でも決定的に重要な意味を持つ。しかし、レセプトの死亡転帰情報は、記載が義務付けられておらず、その精度には限界がある(4・5)。本研究は、NDB レセプトに記録される死亡転帰情報の活用可能性を検討するため、日本医療データセンターのレセプトデータベース(JMDCのDB)を用い、死亡転帰情報の妥当性を検証することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 研究デザイン

本研究は、既存のレセプトデータベースを利用する観察研究である。レセプトの最終発行年月時点で記録された転帰情報を、同年月の健保組合被保険者台帳(台帳)の資格喪失理由情報(死亡による資格喪失の情報を含む)と比較する、横断研究とした。

### 2) データ

NDBは外部データとの突合が許可されていないため、レセプトの死亡転帰情報と、カルテ等外部データとを直接照合した検証ができない。そこで、本研究では、株式会社日本医療データセンターJMDCが契約している職域保険組合の加入者のレセプトデータベース(以下JMDCのDB)を用いた。本データベースは、レセプト、健保組合被保険者台帳データ(以下台帳)が患者IDで突合され、高い精度の名寄せを実現しており(6)、レセプトと外部データを直接突合した妥当性検証が可能である。JMDCは2005年より、大企業の従業者を対象とした健康保険組合の加入者データ蓄積を開始した。2015年11月時点で、大企業の健康保険組合の全加入者2900万人のうち、JMDCが契約した保険

者の加入者約300万人のデータが、本データベースに蓄積されている。中小企業の健康保険組合の被保険者、民間企業以外(公務員等)以外の従業員、自営業、年金生活者、非正規雇用者、後期高齢者医療保険制度でカバーされる高齢者は含まれない。JMDCは保険者から、健保組合被保険者台帳データ、レセプトデータを、紙またはDVDで授受する。紙データはデジタル化されてデータベースに取込まれる。台帳データには、健康保険組合被保険者の生年、性、加入者属性(本人または被扶養者)、組合加入、資格喪失年月、資格喪失理由が含まれる。

### 3) 対象患者

対象患者の条件は、1)年齢65歳～74歳、2)2012年9月～2015年8月の期間を診療年月とする医科外来、医科入院、またはDPCレセプトが発行された患者とした。

### 4) 評価指標

レセプトの転帰欄に記録された死亡転帰情報の感度、特異度を評価指標とした。レセプトの死亡転帰情報は、各患者のレセプトの最終発行年月時点の転帰欄から得た。ゴールドスタンダードの死亡例は、レセプトの最終発行年月、または翌月の時点の健保組合被保険者台帳(台帳)において、資格喪失理由(1.退職、2.転出、3.死亡、4.期間満了、5.保険料未納、6.就職、7.世帯分離、99.その他のいずれか)に死亡と記録された患者とした。

真陽性は、レセプトの転帰が死亡かつ台帳の資格喪失理由が死亡、偽陽性は、レセプトの転帰が死亡、かつ台帳の資格喪失理由が死亡以外または空欄、と定義した。偽

陰性は、レセプトの転帰が死亡以外、かつ台帳の資格喪失理由が死亡、真陰性は、レセプトの転帰が死亡以外、かつ台帳の資格喪失理由が死亡以外または空欄、と定義した。

## 5) 統計解析

感度、特異度は、入院、外来別に算出し、95%信頼区間を推定した。循環器疫学研究における活用可能性を検証するため、死亡月の傷病名(悪性新生物、心疾患、肺炎、脳血管疾患、糖尿病、高血圧、高脂血症)のサブグループ解析も行った。JMDCのDBでは、医科入院レセプトの傷病名レコード(SY)、またはDPCレセプトの傷病名(最も資源を投入した病名)、副傷病名、主傷病名、入院の契機となった傷病名等が記録された傷病レコード(SB)、の傷病名を、ICD-10(疾病及び関連保健問題の国際統計分類(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 以下ICD)に変換したデータが付与されている。サブグループ解析では、疑い病名を除外した全傷病名のICD-10基本分類に基づき、傷病名を分類した。

## C. 研究結果

分析対象は、入院患者1,541例、外来患者90,780例、合計92,321例であった。入院、外来別の性、年齢、属性(被保険者本人または被扶養者)を(表1)に示す。最終発行年月時点のレセプトの転帰欄に死亡転帰が記録された患者数は、入院患者では494例(32.1%)、外来患者では101例(0.1%)、合計595例(0.6%)であった。最終発行年月または翌月に、健保組合被保険者台帳の資格喪失理由に「死亡」と記録された患者を

ゴールドスタンダードとし、レセプトの転帰欄に記録された死亡情報の妥当性を検証した結果を(表2、3)に示す。入院では感度は93.0%(423/563)、特異度は87.3%(423/563)であった。外来では感度は40.3%(77/191)、特異度は99.97%(90,565/90,589)であった。

疾患別の感度は90%程度と概ね良好であった。特異度は疾患によって異なり、心疾患(83.9%)、脳血管疾患(87.4%)であった。外来患者では、心疾患(43.8%)、脳血管疾患(32.0%)であった。特異度は全疾患で99.9%以上と良好であった。

## D. 考察

本研究では、民間のレセプトデータベース(JMDCのDB)を用い、レセプトから得られる高齢者の死亡転帰情報の妥当性を検証し、循環器疫学研究において、NDBレセプトデータの死亡転帰情報を活用する上での課題を検討した。JMDCのDBでは、レセプトの死亡転帰から、入院患者で感度93.0%、特異度87.3%、外来患者で感度40.3%、特異度99.9%で死亡高齢者を同定可能であった。本解析の結果より、入院レセプトの死亡転帰情報の感度は高く、入院死亡の同定における有用性は高いと考えられた。しかし、特異度は入院患者全体でも、循環器疾患においても、83.9~87.4%と、入院死亡転帰の誤分類が起こり得る(表2)。外来レセプトでは、死亡転帰情報の特異度は99.9%以上と高い。しかし感度が低く、外来レセプトの死亡転帰情報単独では、外来患者の死亡を過小評価する可能性がある(表3)。

Oobaらが2005年~2009年診療分のレセプトを用いて行った検証結果(3)(感度

61.6%)に比べると、本研究で用いたレセプト転帰データの感度は良好であった。政府が規制改革の一環として、診療請求データ活用推進に向け、レセプト転帰記載の徹底を推進したことが、感度向上の政策的要因として考えられる(7)。レセプトのオンライン提出義務化によるデータ精度の向上も一因と考えられる(8)。

一方、外来レセプトでは、死亡転帰情報の感度が、入院レセプトより明らかに低い結果であった。在宅や介護施設等での死亡、疾病以外の原因による死亡を、外来レセプトから捉えることが出来なかった可能性がある。レセプトの転帰に加え、本来終末期患者に行われる診療行為の請求記録(例えば、在宅ターミナルケアや在宅死亡診断の診療報酬請求記録、レセプト発行の途絶情報等)を参照すること等が、外来レセプトから死亡を抽出する精度の向上に有用と考えられる。また、診療録データ、介護サービスの受給記録、死亡統計等、外部データとの連携が、外来レセプトデータ活用に向けた課題と考えられた。

入院レセプトでは、外来レセプトに比べて特異度が低く、死亡の誤分類が一定程度生じていた。レセプトにおいて生存例の転帰を死亡と誤記する可能性は極めて低いと考えられ、健保組合被保険者台帳に、入院死亡患者の資格喪失情報が反映されなかった、と考える方が妥当である。今回の検証では、健保組合被保険者台帳の資格喪失理由を死亡のゴールドスタンダードに用いたが、今後、台帳以外のデータとレセプトの突合による、更なる検証が必要と考えられる。

今回解析に用いたレセプトデータの限界を以下に述べる。JMDCのDBについては、

その登録対象が、JMDCが契約した一部の大企業の職域保険の健保組合の加入者に限られる。また、今回は年齢65～74歳を対象としており、他の年齢層における検証ができていない。また、レセプトの死亡転帰情報の欠損により、妥当性が過小評価された可能性がある。疾患別の検証では、レセプトに記録された傷病名の精度の検証が不十分であり(4, 9)、循環器疾患における精度検証について、今回の解析から、結論付けることはできない。

## E. 結論

本研究は、民間企業が構築した大規模レセプトデータを用い、今後、循環器疫学研究において、NDBレセプトの死亡転帰情報を活用する上での限界を検討した。入院患者ではレセプトの転帰は、循環器疾患による死亡患者の同定に有用だが、外来死亡例の把握に用いるには限界が大きい。今後、外来レセプトに記録される循環器疾患患者の死亡情報の精度に関し、さらなる検証が必要と考えられる。

## 参考文献

- (1) Nakayama, T., et al., Analysis of the evidence-practice gap to facilitate proper medical care for the elderly: investigation, using databases, of utilization measures for National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB).
- (2) 厚生労働省. レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するホームページ.

- [cited 2017/9/30]; Available from:  
[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuuhoken/reseptuo/](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/reseptuo/)
- (3) 日本薬剤疫学会. 日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査. 2015 [cited 2019/2/1]; Available from:  
[http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE\\_DB\\_TF\\_J.pdf](http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.pdf).
- (4) Ooba, N., et al., Claims-based definition of death in Japanese claims database: validity and implications. PLoS One, 2013. 8(5): p. e66116.
- (5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 病院情報システムデータを利用したバリデーションスタディ報告書. 2014 [cited 2019/2/1]; Available from:  
<https://www.pmda.go.jp/files/000204444.pdf>
- (6) Kimura, S., et al., Development of a database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. J Epidemiol, 2010. 20(5): p. 413-9.
- (7) 内閣府. 規制改革に関する第2次答申～加速する規制改革～. 2014 [cited 2019/2/1]; Available from:  
<http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kaigi/publication/140613/item1-1.pdf>.
- (8) 厚生労働省. 電子レセプト請求の電子化普及状況等(平成27年4月診療分)について. 2016 [cited 2019/2/1]; Available from:  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000099015.html>.
- (9) 武田理宏, et al., レセプトデータを活用した患者病名の推定. 第34回医療情報学連合大会論文集, 2014. 34(Suppl).

## F. 健康危機情報

特になし

## G. 研究発表

特になし

## H. 知的所有権の取得状況

特になし

表 1. 民間レセプトデータの患者背景

		入院 (N = 1,541)		外来 (N = 90,780)		合計 (N = 92,321)	
		N	%	N	%	N	%
性別	男性	845	54.8%	46,995	51.8%	47,840	51.8%
	女性	696	45.2%	43,785	48.2%	44,481	48.2%
年齢	65-69 歳	733	47.6%	57,480	63.3%	58,213	63.1%
	70-74 歳	808	52.4%	33,300	36.7%	34,108	36.9%
加入属性	被保険者本人	708	45.9%	49,227	54.2%	49,935	54.1%
	被扶養者	833	54.1%	41,553	45.8%	42,386	45.9%

表 2. 民間レセプトデータの死亡転帰情報の妥当性検証(入院患者の死亡月のレセプト傷病名別)

入院合計	患者数 <sup>1)</sup>				感度		特異度		
	合計	真陽性		真陰性		%	95%信頼区間	%	95%信頼区間
		性	偽陽性	性	偽陰性				
1,541	346	148	26	1,021	93.0%	[ 90.4% - 95.6% ]	87.3%	[ 85.4% - 89.2% ]	
傷病名 <sup>2)</sup>	428	198	61	152	92.1%	[ 88.5% - 95.7% ]	71.4%	[ 65.3% - 77.4% ]	
悪性新生物	462	127	52	270	90.7%	[ 85.9% - 95.5% ]	83.9%	[ 79.8% - 87.9% ]	
心疾患	373	89	35	242	92.7%	[ 87.5% - 97.9% ]	87.4%	[ 83.5% - 91.3% ]	
脳血管疾患	180	70	24	81	93.3%	[ 87.7% - 99.0% ]	77.1%	[ 69.1% - 85.2% ]	
肺炎	451	171	27	238	91.9%	[ 88.0% - 95.8% ]	89.8%	[ 86.2% - 93.5% ]	
糖尿病	495	92	34	355	86.8%	[ 80.3% - 93.2% ]	91.3%	[ 88.5% - 94.1% ]	
高血圧	163	22	5	134	91.7%	[ 80.6% - 100.0% ]	96.4%	[ 93.3% - 99.5% ]	
高脂血症									

1) 真陽性:レセプトで死亡転帰かつ台帳の資格喪失理由が死亡、偽陽性:死亡転帰かつ台帳の資格喪失理由が死亡以外または空欄、偽陰性:レセプトで転帰が死亡以外、かつ台帳の資格喪失理由が死亡、真陰性:レセプトで転帰が死亡以外、かつ台帳の資格喪失理由が死亡以外または空欄、の患者数

2) 傷病名:最終発行レセプトの傷病名から疑いを除く全傷病名に基づく。患者数は、該当する傷病名をもつレセプトが発行された全患者を含む。  
 悪性新生物:ICD-10 C00-C97、心疾患:ICD-10 I01-I02.0, I05-I09, I20-I25, I27, I30-I52、脳血管疾患:ICD-10 I60-I69、肺炎:ICD-10 J12-J18、糖尿病:E10-E14、高血圧:ICD-10 I10-I15、高脂血症:ICD-10 E78.2, E78.4, E78.5



表 3. 民間レセプトデータの死亡転帰情報の妥当性検証(外来患者の死亡月のレセプト傷病名別)

	患者数 <sup>1)</sup>				感度		特異度		
	合計	真陽性		真陰性		%	95%信頼区間	%	95%信頼区間
		性	偽陽性	偽陰性	性				
外来合計	90,780	77	24	114	90,565	40.3%	[ 33.4% - 47.3% ]	99.97%	[ 99.96% - 99.98% ]
傷病名 <sup>2)</sup>									
悪性新生物	6,123	43	14	26	6,040	62.3%	[ 50.9% - 73.8% ]	99.77%	[ 99.65% - 99.89% ]
心疾患	18,561	28	9	36	18,488	43.8%	[ 31.6% - 55.9% ]	99.95%	[ 99.92% - 99.98% ]
脳血管疾患	8,904	8	1	17	8,878	32.0%	[ 13.7% - 50.3% ]	99.99%	[ 99.97% - 100.0% ]
肺炎	511	7	0	2	502	77.8%	[ 50.6% - 100.0% ]	100.0%	[ 100.0% - 100.0% ]
糖尿病	24,162	8	3	25	24,126	24.2%	[ 9.6% - 38.9% ]	99.99%	[ 99.97% - 100.0% ]
高血圧	46,311	12	7	51	46,241	19.0%	[ 9.4% - 28.7% ]	99.98%	[ 99.97% - 100.0% ]
高脂血症	26,459	4	0	25	26,430	13.8%	[ 1.2% - 26.3% ]	100.0%	[ 100.0% - 100.0% ]

1) 真陽性:レセプトで死亡転帰かつ台帳の資格喪失理由が死亡、偽陽性:死亡転帰かつ台帳の資格喪失理由が死亡以外または空欄、偽陰性:レセプトで転帰が死亡以外、かつ台帳の資格喪失理由が死亡、真陰性:レセプトで転帰が死亡以外、かつ台帳の資格喪失理由が死亡以外または空欄、の患者数

2) 傷病名は最終発行レセプトの傷病名から疑いを除く全傷病名に基づく。患者数は、該当する傷病名をもつレセプトが発行された全患者を含む。  
 悪性新生物:ICD-10 C00-C97、心疾患:ICD-10 I01-I02.0、I05-I09、I20-I25、I27、I30-I52、脳血管疾患:ICD-10 I60-I69、肺炎:ICD-10 J12-J18、糖尿病:E10-E14、高血圧:ICD-10 I10-I15、高脂血症:ICD-10 E78.2、E78.4、E78.5

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29—循環器等—一般—003）：2018 年度分担報告書

## 16. 健康偏差値の開発に関する研究

研究分担者 岡山 明 所属 生活習慣病予防研究センター

### 研究要旨

疫学データを保健事業に活用するためには、分かりやすい健康指標の作成が必要となる。従来はリスクが高いほど健康度が下がる指標を用いていたが、相対危険度の逆数を用いることで、健康度が高いほど点数が高くなるスコアを作成することを試みた。

各健診項目の項目別リスクの多変量調整ハザード比を収集し、項目毎の健康スコアを作成した。これらのスコアから重回帰モデルを作成し、多変量総ハザード比の逆数に 100 をかけたものを健康スコアと表現することとした。更に、特定健診受診者集団の分布の特性を考慮して、総ハザード比の逆数の 3 乗根の 100 倍を健康スコアと名付けた。

本年度は特定健診の受診集団に適用し健康スコアが高額医療の予測因子として活用可能かどうかを検討した。

### A. 研究目的

健康リスクを明らかにする方法として、健診結果を用いて相対危険度や絶対危険度などを用いた健康評価が行われている。評価結果で危険度が高い場合、対策を促す仕組みとなっている。計算は表や計算式を用いるものなどが開発されてきた。しかし循環器疾患は多彩な因子によりリスクが決定されるため、表が複雑になり、保健事業に用いる際に困難を感じる場合がある。最近では高速に計算する環境が整ってきたことから、必ずしも健診結果から、手動でリスク評価の結果を得ることができなくても支障は無いと考えられる。

従来、健康リスク評価は対象者の動機付

けに用いることが多かったが、評価結果は統計的なものであり、必ずしも対象者個人のリスクと対策効果を表現するものではない。一方で集団のリスク区分の結果は、より重点的な対策が必要となる部分集団であり、その対策効果も集団であればかなり正確に見積もることが出来る。そこで健康リスク評価は活用する方向性を、個人評価にとどまらず集団の対策効果の評価にも活用可能な形で集計できることが望ましい。

また多くのリスクチャートでは健康リスクを表現する際に、危険度の高い人に高点数を与えている。この場合対策により点数が下がることとなり、直感と逆の関係になってしまう。むしろ健康であるほど点数

が高い方が健康管理の実感に結びつく可能性がある。

そこで我々は、各危険因子の相対危険度の逆数をとることで、健康であるほど点数を高く表現できる可能性を検討した。評価結果を100倍することで、健康であるほど点数が高く、最も健康な状態を100点としたスコア「健康スコア」を開発した。更に集団の特性を考慮して、対象者の集団の中の相対的位置を明らかにするため健康偏差値を計算することを試みた。

## B. 研究方法

### 1. 健診結果の個別評価

主に日本人を対象とした疫学研究結果を基に、特定健診項目のうち脳卒中及び急性心筋梗塞による死亡のリスク評価に用いることが可能な変数を検討した。その結果、リスク評価に用いる健診項目として、肥満、運動、飲酒、喫煙、血圧、血糖 (HbA1c)、LDL コレステロールの7項目を採用した。血糖のみが計測されている場合には、空腹時血糖または随時血糖を用いて計算した。

文献から各項目の多変量調整のハザード比を収集し、その逆数から各項目別のスコアを計算した。調整ハザード比が1の場合を100、2の場合を50とした。

表1. 項目別スコア一覧

ランク	区分	スコア
高血圧区分		
1	至適血圧	100
2	正常血圧	80
3	正常高値血圧	50
4	グレード1高血圧	40
5	グレード2高血圧	30
6	グレード3高血圧	20
7	治療中高血圧	50
糖尿病 (HbA1c)		
1	HbA1c<5.9	100
2	HbA1c<6.5	80
3	HbA1c<7.0	60
4	HbA1c<7.5	50
5	HbA1c>7.4	40
6	治療中	50
LDLコレステロール		
1	LDLC<120	100
2	LDLC<160	70
3	LDLC<180	50
4	LDLC>179	30
5	治療中	50
喫煙		
1	吸わない	100
2	吸う	40
多量飲酒(一回に飲む飲酒量)		
1	ほとんど飲まない・ 1合未満	100
2	1-2合未満	80
3	2-3合未満	60
4	3合以上	40

運動（定期的運動 + 30以上の身体活動）

1 両方実施	100
2 片方実施	80
3 どちらもしていない	60

肥満（腹囲とBMI）

1 正常範囲	100
2 一方が肥満	80
3 両方肥満	60

## 2. 重回帰比例ハザード結果を用いた健康スコアの表示方法

比例ハザードモデルに基づき、各健診結果の多変量ハザードから総ハザード比を求めた。この逆数の100倍を健康スコア1と定義した。更に逆数の平方根、3乗根を作成して、最も分布の対称性の高い条件を検討したところ3乗根が最も良い対称性を示した。

## 3. 集団での高額医療予測

厚生労働科学補助金政策科学研究「医療保険者による保健指導の有効性に関する研究」班（主任研究者 岡山明）で医療保険者の協力により収集したH19年—H21年の特定健診受診者（H20年現在の年齢が40-73歳）のうちH19年からH21年まで継続して被保険者であり、H20年に健診を受診した男性を分析対象とした（n=352509）。同時に収集した医療費データを用いて、健康スコア別のH21年度中の高額医療の発生率を比較し健康スコアが高額医療を予測するか否かの検討を行った。

まずH20年度特定健診結果を用いて、健康スコアを求めた。健康スコアの計算には飲酒、運動/身体活動の問診に回答していることが必須であるが、特定保健指導の階層化基準に含まれないため、健診結果に記載されていない

いものが43.7%をしめた。必要事項を満たさない対象者を除外して計算を行ったところ

健康スコアを計算できたのは199117人であった。

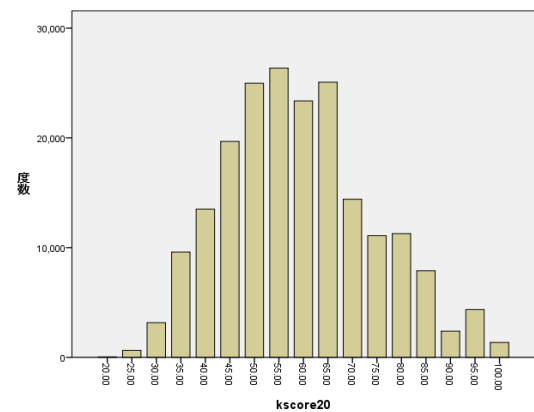
年齢との関係を検討するため、対象者を40-54歳、55-64歳、65-73歳の3群に区分して検討した。高額医療は対象集団のH21年度の年間医療費の上位5%以内と定義した。また非高額医療者は平成20年度年間総医療費が上位10%以内に含まれない対象者と定義した。

## C. 研究結果

### 1. 健康スコアの分布

最終的に対称性を考慮して総ハザード比の逆数の3乗根を採用し、これを健康スコアと定義した。この集団の健康スコアの平均は56.7で、標準偏差は15.4であった。図1に示すとおり、本集団における健康スコアの分布は左右対称を示した。

図1. 対象集団の健康スコアの分布



### 2. 健康スコア別の医療費特性

健康スコアを頻度で6群に区分し、H20年度の年齢層別の対象者数及び総医療費医療費支出状況を表2示した。年齢が高くなるほど、健康スコアが低くなる傾向がみられた(p<0.01)。また同一年齢層では健康ス

コアが高いほど医療費は少なくなる傾向がみられた ( $p < 0.01$ ) (ノンパラメトリック検定)。また上位 5%以上の高額医療費の割合も有意に関連していた。

表 2 平成 20 年度における健康スコア 6 区分別のスコアと医療費との関連

年齢層	group	number	Hscore			H20年度医療費	
			low	high	mean	総額	High(%)
40-54	1	18430	17.2	41.6	35.9	10698.1326	3.4%
	2	16630	41.7	48.7	45.5	8699.6652	2.7%
	3	22498	48.7	56.0	52.4	8709.0539	2.8%
	4	18229	56.2	62.1	59.6	8293.7712	2.3%
	5	15808	62.3	71.5	67.0	8269.6053	2.5%
	6	18084	71.8	100.0	81.6	8176.6188	2.2%
55-64	1	13326	16.9	41.6	36.0	17293.3492	6.3%
	2	11080	41.7	48.7	45.3	15302.7692	5.4%
	3	14508	48.7	56.0	52.4	15677.6555	5.4%
	4	10575	56.2	62.1	59.6	14514.6291	5.0%
	5	9877	62.3	71.5	66.9	14782.3816	5.3%
	6	10068	71.8	100.0	81.4	14569.0442	4.9%
65-73	1	2211	16.2	41.6	36.6	26290.6888	12.2%
	2	2393	41.7	48.7	45.4	24529.2353	10.5%
	3	3920	48.7	56.0	52.5	27020.3385	11.6%
	4	3314	56.2	62.1	59.6	24557.2254	10.2%
	5	3646	62.3	71.5	67.1	23704.5730	10.3%
	6	4580	71.8	100.0	82.2	21838.1354	9.2%

健康スコアの高額医療予測性を検討するため、非高額医療者 (平成 20 年度の医療費が上位 10%でない人) を対象として健康スコア別の翌年高額医療となる率を比較した (表 3)。

高額医療は年齢が高いほど発生する割合が多かった。また健康スコアが低いほど高額医療の発生率が高くなった。40-54 歳の群ではスコアの最も高い第 6 群を基準とした場合、最もスコアの低い第 1 群は 1.96 倍高かった ( $p < 0.01$ )。同様に 55-64 歳では 1.82 倍 ( $p < 0.01$ )、65-74 歳では 1.70 倍となり ( $p < 0.01$ )、年齢階級が低いほど発生比が高い傾向がみられたが、40 歳以上のすべての年齢階級で高額医療の発生率と有意に関連していた。

表 3. H20 年非高額医療者における、H20 年度健診結果に基づく健康スコア 6 区分別の H21 年度上位 10%以内、5%以内および 1%以内となる割合。

年齢層	group	高額医療 (%)		
		上位10%	上位 5 %	上位 1 %
40-54	1	6.8%	3.4%	1.7%
	2	5.3%	2.6%	1.3%
	3	4.2%	2.1%	1.0%
	4	3.6%	2.0%	1.0%
	5	3.9%	1.9%	0.8%
	6	3.7%	1.8%	0.9%
55-64	1	12.2%	6.4%	3.4%
	2	10.4%	5.4%	2.9%
	3	9.0%	4.6%	2.4%
	4	8.0%	4.2%	2.0%
	5	8.2%	4.2%	2.0%
	6	7.4%	3.6%	1.9%
65-73	1	21.9%	10.8%	5.6%
	2	20.2%	9.4%	4.6%
	3	18.8%	9.7%	4.6%
	4	17.5%	8.0%	3.9%
	5	17.5%	7.7%	3.8%
	6	14.6%	6.9%	3.3%

#### D. 考察

特定健診の結果を活用した健康のスケールとして健康スコアを作成した。従来の相対危険度がリスクが高いほど危険度が増すのに対して、健康スコアは点数が高いほど健康度が高くなるため、直感的にわかりやすいと考えられる。

また、対策が必要な人を検討する際にもデータ分布から直感的に対策が必要な人数を把握できることから、保健事業の対象者を系統的に抽出することが可能となった。

従来の重症化予防などでは、単項目または少数項目の検査成績を参考に対象者を抽出してきた。一方疫学研究では、検査成績だけではなく、喫煙をはじめとする生活習慣も発症や悪化に寄与することが明らかになって

いる。しかし、計算が煩雑などのため、保健事業で使用されているのはほとんど見られない。

健康スコアは逆数をとることで、疫学研究で得られた成果をわかりやすく100点満点で表示できることが特徴である。

また総3乗根とすることで左右対称性のある分布となり、スコアの点数も平均値が60点前後になったため、実際の試験などの点数分布と同じ感覚で用いることができると考えられる。

健康スコアの活用法として、保健事業の対象者を抽出することが考えられるが、保健事業の中で最も有効性が期待されるのが、重症化予防（高額医療対策）である。重症化予防のうち、未治療者対策では特定健診結果の血圧や血糖などの単一項目で行ってきたが、この方法ではリスクの重複によるハイリスク者を見逃す恐れがあった。

また、高血圧や糖尿病の未治療者の占める割合は小さく、すべてに対策を打ったとしても高額医療を起こす可能性のある集団の一部に対策を行うのみであった。

健康スコアは特定健診項目のうち主な検査所見と生活習慣を包括的に評価して、循環器疾患リスクを評価する手法であり、高額医療予備群を効率的に抽出できる可能性がある。

そこで、特定健診受診者の医療費との関連を研究した厚生労働科学研究の対象者を用いて、高額医療の予測性を検討したところ、健康スコアは翌年の高額医療の発生率と密接な関連を示した。

関連は年齢が若いほど明瞭であったが、特定健診の最も年齢層の高い集団でも有意な関連が認められており、特定健診の受診年齢

層に幅広く適用可能であることが考えられた。

健康スコアの応用範囲としては、重症化予防における、未治療者対策車の抽出がまず考えられる。未治療で治療が必要なゾーンの対象者を抽出するものである。

さらに、特定保健指導の優先的な対象者の抽出として用いることも可能である。特定保健指導の階層化は各健診項目の重症度を考慮しておらず、軽度以上から高度異常が含まれているため、優先的な対象者として、健康スコアの低い対象者を優先するものである。

また対策の効果を個人ごとの点数で表現することで、

## E. 結論

保健事業の対象者抽出や評価の資料として健康スコアを開発した。健康スコアを用いることで対策の意義や効果が分かりやすく示すことができると考えられた。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的所有権の取得状況

なし