

令和元年度厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「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）」2019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
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
研究協力者	杉山 大典	慶應義塾大学看護医療学部
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
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
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
研究協力者	平田 匠	北海道大学医学研究院社会医学分野公衆衛生学教室
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
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
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
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 智文	京都光華女子大学健康栄養学科

## 研究要旨

コホート研究で最も重要なことは、対象者をなるべく脱落が少ない状態で追跡することと、エンドポイントである生活習慣病（悪性新生物や脳・心血管疾患、糖尿病など）の有無を確実に把握することである。後者について悪性新生物ではがん登録との照合という方法が使えるが、脳・心血管疾患や糖尿病については登録システムをゼロから立ち上げる必要があり、生活習慣病の疫学の専門的な見地からシステムの構築が必要とされる。またその前段階である高血圧や糖尿病の発症については地域において新規発症の情報を収集することは困難である。そこで本研究の目的の一つである新規コホート研究支援の一環として、2010年に開始された糖尿病の発症や身体機能の低下などを追跡している神戸研究に対して追跡調査の支援と実施を行った。また2012年に開始された鶴岡メタボロームコホート研究（鶴岡コホート）において脳・心血管疾患の登録システムの構築を支援した。その結果、神戸では2年後の調査の追跡率は90%を超え（1134名中1030名）、4年後の追跡率は2015年度末の時点で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)、8年後の追跡率は2019年度末の時点で78%(1134人中886名)となっており、2020年1月からは10年後の調査を実施中であるが、地域集団でかつ検査のために来所する必要があることを考え合わせると非常に高い追跡率となった。また鶴岡においてはスクリーニングされた脳・心血管疾患の発症疑いの者の確定診断のプロトコルを確立し、循環器内科、神経内科の協力の下、発症者の同定を行い循環器コホート研究としての端緒を切り開いた。

## A. 研究目的

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

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

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

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

## B. 研究方法

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

### 1. 神戸研究

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

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

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

## 2. 鶴岡メタボロームコホート研究

山形県の日本海沿岸（庄内地方）南部に位置する鶴岡市は、人口13万5403人（2013年住民基本台帳）の地方都市である。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たのは、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。現在、このシステムを稼働させて脳・心血管疾患の追跡調査を開始している。

## 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年度以降も2年を一巡として、追跡調査を継続している。

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年度は、2011年度登録者の8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、6月西区、7月東灘区、10月須磨区の3か所で行い、他の先端医療センターの日(6月、8月、9月、11月、12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2018年度未参加者であり、2019年12月までの参加者数は411人となった。2018年度と合わせると、8年目の追跡調査への来所参加者は合計886名であった。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126名を対象に、住民票第三者請求を申請し、1名の死亡、5名の転居(県外0名、市内5名)が確認された。

## 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。

⑤地域特有の死亡診断書の書き方や冠動脈インターベンションの施行率、脳卒中の詳細診断などの特性を見極めるため、2年くらいの試行期間を経て最終的な登録システムを完成させる(最終的な脳血管疾患や冠動脈疾患のスクリーニング範囲など)。

昨年度末までに調査が完了し、新規発症として確定された症例数は(2012/4/1~2018/7/31発症分まで)、冠動脈疾患:43件、脳卒中:113件(脳出血:19件、脳梗塞:75件、くも

膜下出血：18件、その他：1件）であった。今年度は、2019年12月3日に2018年8月～2019年7月末までの発症者の調査を行い、新規の冠動脈疾患9件、脳卒中36件の発症を確認した。現在、病型等の確定を「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」で審議中である。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。また病院を受診せず死亡した場合や内因性急性死の登録漏れを防ぐため、死亡小票の閲覧の申請を2019年12月に厚生労働省政策統括官付参事官付審査解析室に行った。

### 3. 神戸研究データを用いた研究成果

①慢性腎臓病のない健常人における血清尿酸値とシスタチンCで計測した腎機能の関連（G.研究発表の研究論文1）

高尿酸血症が腎機能の低下に関連することは知られているが、推定糸球体濾過率(eGFR)をシスタチンCで評価した研究報告はほとんどない。そこで、神戸トライアル集団のうち、慢性腎臓病(CKD)ではない者を対象として、血清尿酸値とシスタチンCによって評価された腎機能との関連を検討したところ、eGFR<sub>cys</sub>値は血清尿酸値が高くなるほど段階的の低値を示し、さらに血清尿酸値が高くなるほど、腎機能低値となるリスクは有意に高くなった。以上の結果から、CKDに至らない段階でも、血清尿酸値の軽度な上昇が腎機能を悪化させる可能性が示唆された。

②脳梗塞発症前の脳梗塞患者の水分摂取習慣；健常者と患者集団との比較検討（G.研究発表の研究論文2）

従来、脱水が血液粘度を上げると推測されることから脳梗塞予防に水分摂取が勧められることが多いが、水分摂取習慣と脳梗塞発症に関連する研究は行われていない。そこで脳梗塞既往者の現在の水分摂取量を調べ、脳梗塞発症前より水分摂取量が「増加」「不変」「減少」と答え

た3群に分け、健常者集団である神戸研究参加者の水分摂取量と比較した。「不変」と答えた集団の水分摂取量を脳梗塞発症前の水分摂取量と想定し、年齢、性、調査月、BMI、飲酒歴、喫煙歴を調整して神戸研究参加者の水分摂取量と比較したところ、「不変」と答えた集団の水分摂取量が有意に少ないことが示された。本研究の結果から水分摂取量の少ない生活習慣は脳梗塞発症リスクを高める可能性が示唆された。③水分摂取への意識と非アルコール飲料摂取量との関連の検討（G.研究発表の研究論文3）

健常日本人集団において水分摂取に関する意識と非アルコール性飲料摂取量との関連をみた研究は少ないことから、神戸研究参加者を対象として水分摂取意識と非アルコール性飲料摂取量に関する調査を行った。意識して水分を摂取していると答えた人の非アルコール性飲料摂取量は意識していない人の摂取量と比較して年齢、性、季節などを調整しても有意に多く、さらに水分摂取量と水分摂取を意識している理由の間に関連性は認められなかったことから、水分摂取を意識することは、季節やその理由を問わず非アルコール性飲料の摂取量を増やしている可能性が示唆された。

## D. 考察

近年、多くの研究機関で“コホート研究”が行われるようになってきた。しかしながら患者集団、一般集団を問わず単に多数の参加者から血液サンプルや臨床情報を採取しただけの研究をコホート研究と称している例もあり、多人数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精密に行わ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、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、同様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では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。しかしながら多くの場合、勤務者集団は60歳代前半までの年齢層しかおらず、循環器疾患疫学研究でハードエンドポイントとなる重篤な脳・心血管疾患を発症する高齢者層の割合は少ない。またヘルシーワーカーエフェクト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>。

神戸研究では、地域一般集団を対象として高い追跡率で長期の調査を継続しており、また、対象者の年齢構成に合わせて認知機能やフレイルなど加齢に関わりのある調査を行い、検討を開始している。

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。そして専門医の意見も入れて最終的な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。

## 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コホート研究が進められており、今後の発展が期待される。

## 参考文献

1. Fujihara K, et al. Utility of the triglyceride level for predicting incident diabetes mellitus according to the fasting status and body mass index category: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb*; 21: 1152-69, 2014.
2. Okamura T, et al. Worksite wellness for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Japan: the current delivery system and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*; 56: 515-21, 2014.

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

(研究論文)

1. Kubo S, Nishida Y, Kubota Y, Higashiyama A, Sugiyama S, Hirata T, Miyamastu N, Tanabe A, Hirata A, Tatsumi Y, Kadota A, Kuwabara K, Nishikawa T, Miyamoto Y, Okamura T. Higher serum uric acid level is inversely associated with renal function assessed by cystatin C in a Japanese general population without chronic kidney disease: the KOBE study. BMC Nephrology.2019; 20: 117.
2. Nishikawa T, Miyamatsu N, Higashiyama A, Hojo M, Nishida Y, Fukuda S, Hirata T, Ichiura K, Kubota Y, Kubo S, Ueba T, Kadota A, Sugiyama D, Okamura T. Daily Habit of Water Intake in Patients with Cerebral Infarction before its Onset: Comparison with a Healthy Population: A Cross-sectional Study. Cerebrovascular Dis. 2019; 47: 143-150.
3. Nishikawa T, Miyamatsu N, Higashiyama A, Kubota Y, Nishida Y, Hirata T, Sugiyama D, Kuwabara K, Kubo S, Miyamoto Y and Okamura T. Being Conscious of Water Intake Positively Associated with Sufficient Non-Alcohol Drink Intake Regardless of Seasons and Reasons in Healthy Japanese; the KOBE Study: A Cross Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16: 4151.

(学会発表)

1. 野澤美樹、桑原和代、服部浩子、東山綾、杉山大典、平田匠、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、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 を組み合わせたリスク重積別の高血圧リスクの検討：神戸研究.

第 55 回日本循環器病予防学会学術総会.2019 年 5 月(久留米)

2. 服部浩子、野澤美樹、桑原和代、東山綾、杉山大典、平田匠、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、岡村智教. 健康な都市住民におけるナトリウム・カリウム比と腎機能低下の関連:神戸研究. 第 55 回日本循環器病予防学会学術総会.2019 年 5 月(久留米)
3. 中越奈津子、野澤美樹、服部浩子、平田あや、佐田みずき、久保佐智美、東山綾、西田陽子、久保田芳美、平田匠、宮松直美、桑原和代、杉山大典、岡村智教. 健康人における心拍数およびダブルプロダクトの規定要因：神戸研究. 第 22 回日本運動疫学会学術総会. 2019 年 7 月(東京)
4. 平田匠、平田あや、東山綾、久保田芳美、久保佐智美、西田陽子、門田文、杉山大典、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. インスリン抵抗性は BMI と独立して血圧と関連する：神戸研究. 第 3 回日本臨床疫学会総会. 2019 年 9 月(福岡)
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 78 回日本公衆衛生学会総会. 2019 年 10 月(高知)
6. 中越奈津子、野澤美樹、服部浩子、平田あや、佐田みずき、久保佐智美、東山綾、西田陽子、久保田芳美、平田匠、宮松直美、桑原和代、杉山大典、岡村智教. 健康人における心拍数およびダブルプロダクトの規定要因：神戸研究. 第 78 回日本公衆衛生学会総会 2019 年 10 月(高知)

7. 服部浩子、梅本かおり、野澤美樹、中越奈津子、平田あや、佐田みずき、久保佐智美、東山綾、西田陽子、久保田芳美、平田匠、宮松直美、桑原和代、杉山大典、岡村智教. 都市部住民における推定 24 時間尿中 Na と Na/K の腎機能低下リスク：神戸研究. 第 78 回日本公衆衛生学会総会 2019 年 10 月(高知)
8. 西田陽子、東山綾、杉山大典、平田匠、久保佐智美、久保田芳美、桑原和代、宮松直美、門田文、西川智文、宮本恵宏、岡村智教. 一般住民における皮膚乾燥とかゆみの要因の検討：神戸研究. 第 78 回日本公衆衛生学会総会 2019 年 10 月(高知)
9. 久保佐智美、東山綾、杉山大典、平田匠、西田陽子、久保田芳美、桑原和代、宮松直美、門田文、西川智文、宮本恵宏、岡村智教. 一般地域住民における血清 DHA 濃度は腎機能低下と関連するのか：神戸研究. 第 78 回日本公衆衛生学会総会 2019 年 10 月(高知)
10. 平田あや、東山綾、平田匠、杉山大典、桑原和代、佐田みずき、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. 都市住民における生活習慣と腎機能低下の進行との関連：神戸研究. 第 78 回日本公衆衛生学会総会(高知)
11. 野澤美樹、桑原和代、久保田芳美、西田陽子、久保佐智美、平田匠、東山綾、平田あや、服部浩子、佐田みずき、門田文、杉山大典、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. 都市部住民での推定 24 時間尿中ナトリウムカリウム比と BMI の組み合わせによる高血圧発症リスク：神戸研究. 第 30 回日本疫学会総会（京都）
12. Tomofumi Nishikawa, et al. Age-related and seasonal change in serum osmolarity and water intake in a healthy population. European public health conference 2019 (Marseille)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



# 表1. 研究の概要

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

2009年度	2010年度 ～2011年度	2012年度 ～2014年5月	2014年7月 ～2015年度	2016年度 ～2017年度	2018年度 ～2019年度	2020年度 ※2020年1月から実施	
パイロット研究	ベースライン調査	追跡調査 (原則として2年に1度検査) → → → → → → → → → → → →					
2010年2月 96名 ベースライン調査 の検査内容を検討	コホート集団確立 対象者募集 参加者数 1,134名	ベースラインから 2年目 参加者数 1,030名	ベースラインから 4年目 参加者数 989名	ベースラインから 6年目 参加者数 947名	ベースラインから 8年目 参加者数 886名	ベースラインから <b>10年目</b> 95 2020年1～10月 参加申込み 669名 (現在申し込み受付中)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診プレテスト</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> <li>・実施後アンケート</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> <li>・追跡方法の確立</li> <li>・企業との連携</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>	
2009年10月承認	2010年5月承認	2012年2月承認 → 2017年3月まで				2019年11月承認 →	2024年3月まで 個人情報保護

# 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出来る
- 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)。

69

## 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)、アデインホスホクチン、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					住民基本 台帳
	電話	FAX	メール	WEB		
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)

# News Letter

今年11月  
第10号

暑さ厳しい夏も終わり、秋らしくなってきました。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リアアルに  
ご理解、ご協力くださりありがとうございます。



P P P

## 第5回検査を実施中です!

神戸トリアアルでは、第5回検査を新しい検査では、「トリアアル」検査本行速度、食事調査(一部の該当者)



毎回お願している血液検査や身体密度検査、血管年齢検査、初回第5回検査にまだご参加いただけずのご参加下さいませよう。なお、神戸トリアアルの初回検査にお申し込みましたが、その後連絡されずにご参加をお願したく、ご案内を

COSE TRIAL 2019 / Foundation

## 神戸トリアアル成果レポート

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

学会報告など業績については、ホームページに一覧を掲載しております。  
(<http://www.jbri-kobe.org/laboratory/research/lab12/02.html>)

## 成果報告 ~脳梗塞を発症した人は発症前の水分摂取量が少なかった~

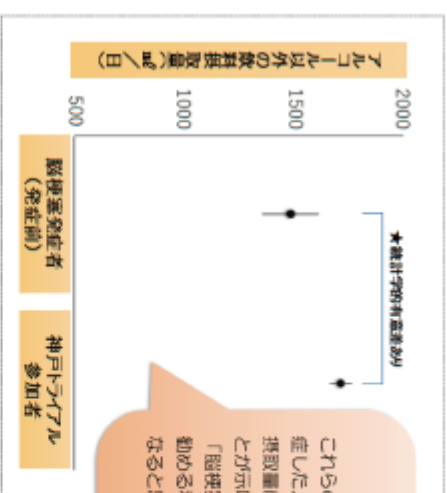
現在進行中の調査でも伺っていますが、神戸トリアアル二回目検査(2012年~2013年)でも、アンケートでアルコール以外の飲料(水分)をどれくらい飲んでおられるかを伺いました。今回、それを集計した研究成果を医学雑誌(Cerebrovascular Diseases, 2019; 47: 143-150.)に発表したのでご報告いたします。

「脳梗塞予防に水分摂取を」と勧められることが多いですが、実はこれを裏証した医学研究はほとんどありませんでした。体の水分の約80%が飲料によるものであること、また体の中の水分が失われる「脱水」になると血液がドロドロになるから血管も詰まりやすいだろうという考えからこのように言われていました。



この論文では、神戸トリアアル参加者と脳梗塞の患者さんを比べています。今回、神戸トリアアルとは別の研究で、脳梗塞にかかったことがある患者さんにも、脳梗塞にかかる前にアルコール以外の飲料をどれくらい飲まれていたか伺いました。調査方法は神戸トリアアルと同じです。

その結果、脳梗塞の患者さんが、脳梗塞にかかる前に飲んでいった飲料の平均摂取量が1494ml/日と推測されたのに対し、神戸トリアアル参加者の皆様の飲料の平均摂取量は1720ml/日で、脳梗塞の患者さんのほうが少ないことが明らかになりました(右上図)。



【結論】  
これらの結果から「脳梗塞を発症した人の発症前の飲料(水分)摂取量は健康者より少ないことが示されました。  
「脳梗塞予防に水分摂取を」と勧める科学的な根拠の一つになると思われます。



脱水状態になると喉がかわきますが、その時点ですでに体の水分がかなり少なくなっていると考えられています。特に、高齢の方では動脈硬化などにより血管がつまりやすい状態となつていきますので、脱水は脳梗塞の引き金になる危険性があります。年をとると喉のかわきを感しにくくなりますので、特に高齢の方は季節に関わらず喉がかわいていなくてもこまめに水分をとることが大切です。

ただし、心臓や腎臓などの持病により水分摂取が勧められない場合もありますので、そのような場合には主治医の指示に従ってください。



この論文の概要に、次のホームページからアクセスできます  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31055576>

- ・論文1 慢性腎臓病ではない一般住民において、血清尿酸値高値はシスタチンCを用いて評価された腎機能と負の関連がある：神戸研究
- ・著者 久保 佐智美 ほか
- ・掲載誌 BMC Nephrology (2019;20:143)
- ・要旨 高尿酸血症が腎機能の低下に関連することは知られているが、推定糸球体濾過率 (eGFR) をシスタチンCを用いて評価した研究報告はほとんどない。そこで、神戸トライアル集団のうち、慢性腎臓病 (CKD) ではない者を対象として、血清尿酸値とシスタチンCによって評価された腎機能との関連を検討したところ、eGFR<sub>cys</sub> 値は血清尿酸値が高くなるほど段階的低値を示し、さらに血清尿酸値が高くなるほど、腎機能低値となるリスクは有意に高くなった。以上の結果から、CKD ではなくても、血清尿酸値の軽度な上昇が腎機能を悪化させる可能性が示唆された。
  
- ・論文2 脳梗塞発症前の脳梗塞患者の水分摂取習慣；健常者との比較
- ・著者 西川 智文 ほか
- ・掲載誌 Cerebrovascular Diseases (2019;47:117)
- ・要旨 脱水が血液粘度を上げると推測されることから脳梗塞予防に水分摂取が勧められることが多いが、水分摂取習慣と脳梗塞発症に関連する研究は行われていない。本研究では、脳梗塞既往者の現在の水分摂取量を調べ、脳梗塞発症前より水分摂取量が「増加」「不変」「減少」と答えた3群に分けて健常者集団である神戸トライアル参加者の水分摂取量と比較した。「不変」と答えた集団の水分摂取量を脳梗塞発症前の水分摂取量と想定し、年齢、性、調査月、BMI、飲酒歴、喫煙歴を調整して神戸トライアル参加者の水分摂取量と比較したところ、「不変」と答えた集団の水分摂取量が有意に少ないことが示された。以上の結果から、水分摂取量の少ない生活習慣は脳梗塞発症リスクを高める可能性が示唆された。
  
- ・論文3 水分摂取意識は季節やその理由に関わらず十分な非アルコール飲料摂取に正の関連性をもつ；神戸研究
- ・著者 西川 智文 ほか
- ・掲載誌 Int J Environ Res Public Health (2019;16)
- ・要旨 健常日本人集団において水分摂取に関する意識と非アルコール性飲料摂取量との関連をみた研究は少ないため、神戸トライアル参加者を対象として水分摂取意識と非アルコール性飲料摂取量に関する調査を行った。意識して水分を摂取していると答えた人の非アルコール性飲料摂取量は意識していない人の摂取量と比較して年齢、性、季節などを調整しても有意に多かった。また、水分摂取量と水分摂取を意識している理由の間に関連性は認められなかった。以上から、水分摂取を意識することは、季節やその理由を問わず非アルコール性飲料の摂取量を増やしている可能性が示唆された。