

IV. 個別研究要旨

個別研究の概要（研究業績は巻末のリスト参照）

1. 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究

研究代表者 岡村 智教 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学 教授

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。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、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。神戸研究の成果として代表的なものをいくつか示す。

塩分の過剰摂取は、高血圧の確立した危険因子である。塩味の味覚は、日ごろの食事の塩分の摂り方を反映するとされている。仮面高血圧とは、検査時血圧が正常域だが家庭などで継続して測定すると高い場合を指し、脳卒中由来の循環器疾患死亡リスクが持続性の高血圧と同レベルであったと先行研究で報告されている。神戸研究のベースライン調査において全員対象に塩味味覚検査を、さらにベースライン調査時の検査時血圧が正常域（140/90mmHg未満）であった対象者に1週間の家庭血圧測定を依頼した。本研究では、朝晩5日以上家庭血圧を測定できた892名を解析対象とし、塩味味覚低下と仮面高血圧との関連について横断解析を行った。塩味味覚検査は、塩分を含んだろ紙を用い、塩味を初めて感じたろ紙塩分濃度により、対象者を塩味味覚閾値0.6%、0.8%、1.0%以上の群に分類した。家庭血圧は、各対象者における測定の平均値135/85mmHg以上を仮面高血圧と判断した。女性において、塩味味覚閾値0.6%の群を対照とした、同1.0%以上の群の仮面高血圧の多変量調整オッズ比は、2.98（1.16-7.64）であった。男性では、0.6%の群との有意な差はみとめられなかった。女性において塩味味覚低下と仮面高血圧との間に有意な関連が

みとめられた。また京都府内の病院を受診中の脳梗塞既往者(274名、内女性68名)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群に分けて神戸研究参加者(1013名、内女性706名)の水分摂取量と比較した。「増加」「不変」「減少」及び「健常者」各群の平均水分摂取量(mean±S.D.)はそれぞれ、1702.5±670.2 mL(151名、内女性36名)、1494.2±611.2 mL(105名、内女性30名)、1268.0±596.1 mL(18名、内女性2名)、1720.6±686.0 mLであった。「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。

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。新規発症として確定されたのは(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。さらに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、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。

2. 茨城県健康研究(茨城県コホート)

研究協力者 入江ふじこ 茨城県つくば保健所 所長
兼 保健福祉部健康・地域ケア推進課
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

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。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も継続されている。代表的な研究成果を以下に示す。

大動脈瘤・解離(大動脈疾患)のリスク因子についての報告は少ない。本研究では、茨城県健康研究における基本健康診査の受診者を前向きに追跡することにより、日本人における大動脈瘤・解離による死亡のリスク要因を分析した。茨城県健康研究は、第1コホートは、

1993年度に茨城県内38市町村（当時）の基本健康診査を受診した40-79歳の男女97,882名からなるコホート研究である。このうち脳卒中・心疾患の既往歴のある者等を除く88,601名を2013年12月まで追跡した。性、年齢、及び基本健康診査の主な項目であるbody mass index(BMI)、血圧、降圧剤服薬の有無、血清non-HDLコレステロール値、HDLコレステロール値、コレステロール降下薬服薬の有無、中性脂肪、糖尿病の有無、喫煙、飲酒と大動脈瘤・解離との関連を比例ハザードモデルにより分析した。死因は、人口動態統計により、ICD-10に基づいて、原死因がI71.0を大動脈解離、I71.1-I71.9を大動脈瘤とした。中央値20.2年の追跡期間中、大動脈瘤112例、大動脈解離89例の死亡があった。大動脈疾患死亡のハザード比（95%信頼区間）は、年齢1歳増加当たり1.14（1.12-1.17）、BMI23.0～24.9kg/m²に比べ21.0 kg/m²未満で1.64（1.06-2.53）、拡張期血圧80mmHg未満に比べ90～99mmHgで2.02（1.39-2.94）、100mmHg以上で2.03（1.08-3.81）、高血圧服薬有で1.69（1.26-2.29）、non-HDLコレステロール値130mg/dl未満に比べ150～169mg/dlで1.81（1.16-2.80）、170mg/dl以上で2.33（1.51-3.61）、HDLコレステロール60mg/dl以上に比べ40～49mg/dlで1.96（1.30-2.95）、40mg/dl未満で1.86（1.11-3.11）、非喫煙に比べ現在喫煙1日20本未満で2.35（1.39-3.95）、1日20本以上で3.08（1.83-5.19）であった。収縮期血圧、糖尿病、中性脂肪、飲酒については、有意な関連は見られなかった。大動脈瘤と大動脈解離を分けた場合でも、概ね同様の傾向であったが、HDLコレステロールとの関連は大動脈瘤でのみ見られた。日本人の大動脈瘤・解離のリスク因子には、虚血性心疾患と共通するものが多く、拡張期血圧、血清脂質、喫煙の影響が大きかった。また、やせが大動脈疾患の死亡リスク要因となる可能性が示された。

3. 吹田研究

研究分担者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター・予防健診部長

吹田研究は、都市部住民のランダムサンプルを対象としたわが国で唯一の疫学研究であり1989年から開始された。代表的な研究成果をいくつか示す。

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。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 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。

②Max-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。

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。

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。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。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 となった対象者は 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 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者は、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かった。

また吹田研究において、心臓超音波で測定した左心房径や左房容量と心房細動発症リスクの関連を前向きコホート研究で検討した。左室計測値を測定可能であった 1,424 人を対象とした。このうち、左房容量を測定できたのは 667 名であった。追跡期間の中央値は 6.0 年で、心房細動の発症例は 31 件であった。左房径 1mm 増加あたりの心房細動発症に関する多重調整ハザード比は、1.18 (95%信頼区間:1.08-1.28) であった。わが国の都市部一般住民集団において、傍胸骨アプローチによる長軸像で左房径は、独立した心房細動発症予測因子であった。

4. 久山町研究

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

久山町研究は、1961年に福岡県久山町の地域住民を対象とした疫学研究である。多くの研究成果の中からいくつかを紹介する。

久山町の60歳以上の地域住民1674人を5年間前向きに追跡した成績を用いて家庭血圧の日間変動と認知症発症の関係を検討した。起床後1時間以内に座位血圧を3回測定し、その平均値を1日の血圧値とした。さらに、血圧の日間変動の指標として28日間の収縮期血圧値の変動係数(CV)を用いた。その結果、家庭血圧の日間変動の増大に伴い、全認知症、AD、およびVaDの発症リスクは有意に上昇した。

同じく60歳以上の1519人を10年間前向き追跡した成績を用いて、慢性腎臓病(CKD)と認知症の関係を検討した。CKDは、尿中アルブミン・クレアチニン比および推定糸球体濾過値(eGFR)を用いて評価した。その結果、性・年齢調整後の全認知症、アルツハイマー型認知症、血管性認知症の発症リスク(多変量調整後)は尿中アルブミン・クレアチニン比レベルの増加に伴い有意に上昇した。一方、eGFRと認知症および各病型の間には有意な関係を認めなかった。わが国の地域住民において、アルブミン尿の増加は認知症発症の有意な危険因子であった。

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1,635人を10年間追跡し、血清NT-proBNP値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、心不全治療薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、BMI、eGFR、心房細動、脳卒中の既往、喫煙、飲酒、運動習慣、高感度CRPを調整した多変量解析では、血清NT-proBNP値高値群(≥ 300)のハザード比(95%信頼区間)は、低値群(≤ 54)と比べ全認知症2.46(1.63-3.71)、アルツハイマー型認知症2.43(1.41-4.16)、血管性認知症3.55(1.64-7.72)と有意に高かった。認知症の危険因子で作成した認知症発症の予測モデルに血清NT-proBNP値を追加することにより、Harrellのc統計量は0.780から0.787と有意に上昇した($p=0.02$)。純再分類改善度・統合識別改善度も、予測モデルの差がそれぞれ0.189($p=0.001$)、0.011($p=0.003$)と有意に認知症発症予測能が改善した。血清NT-proBNP値の上昇は認知症、AD、およびVaD発症の有意な危険因子であることが示された。

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・主任研究員

放射線影響研究所成人健康調査コホートにおける研究成果を示す。

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型糖尿病の頻度が高く、同じ肥満度(BMI)における比較では体脂肪が多いことが報告されている。しかし、日本人における体組成と代謝に関するエビデンスは少ない。広島成人健康調査健診では受診者約1,500名に対し、1994-1996年にDual Energy X-ray absorptiometry (DEXA)によ

る体組成測定が横断的に実施している。そこで 2011 年まで糖尿病の新規発生を追跡し、測定された体組成（脂肪量や筋肉量）が糖尿病発生に及ぼす影響について解析した。糖尿病の診断は空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$ 、随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、医師による糖尿病の診断、糖尿病治療中のいずれかとし、発生日は新規に糖尿病と診断された健診日とその一つ前の健診日の中間の日とした。その結果、BMI やその他の交絡因子で調整後、体脂肪の分布は有意に糖尿病リスクと関連していた。体幹部の脂肪は糖尿病罹患と正の関連、下肢の脂肪は糖尿病罹患と負の関連を認めた。さらに、肥満の有無で解析を行ったが、肥満群・非肥満群共に同様の傾向が見られた。体組成の評価は、肥満の有無に関わらず、糖尿病発生の高リスク群を評価するのに有用かもしれない。肥満者だけでなく、非肥満者における体組成異常者も「代謝的に不健康な群」として対策が必要であることが明らかになった。

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。そこで 1994-96 年に年齢 48-79 歳で健診に参加した糖尿病の既往のない 2,087 名を 2008-11 年まで追跡し、非肥満群 1596 名から 151 名の新規糖尿病発生を認めた。年齢、性、喫煙歴、飲酒歴、放射線量を調整し、追跡開始時の BMI、メタボリックシンドローム (MetS) リスク因子保有数、脂肪肝、糖尿病の家族歴、体重変動が糖尿病発生に及ぼす影響を検討した。非肥満群における糖尿病新規発生は BMI 増加、脂肪肝有、家族歴有、MetS リスク因子 2 個ならびに 3 個以上、5.0kg 以上の体重増加に有意に関連していた。非肥満の高齢者でこれらのリスク因子を有する場合には、肥満者と同様に生活習慣の改善の指導が重要であることも示唆された。

一方、認知機能と心血管疾患ならびに身体機能と心血管疾患死亡の関連が報告されている。そこで心疾患死亡、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、反応時間は正、握力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低下の影響を補う可能性を示した。

6. 端野・壮瞥研究

研究分担者 斎藤 重幸 所属 札幌医科大学保健医療学部・教授

北海道北見市端野地区・同有珠郡壮瞥町の地域住民を対象に循環器病・代謝疾患の病態解

明を目的として前向き疫学調査を継続している。代表的な研究成果を以下に示す。

端野・壮瞥研究の既存データベースの解析から、血圧の経年変化を各年代別に検討した。調査開始年が後になるほど血圧値は低下し、birth コホートの影響が端野・壮瞥研究でも確認でき、後代になるほど血圧が低下する傾向を示した。さらに高血圧の家族歴のある者でより若年からの血圧上昇が示された。

一方、キサンチンオキシドレダクターゼ (XOR) は、ヒポキサンチンおよびキサンチンからの尿酸の形成を触媒する酵素であり、スーパーオキシドおよび活性酸素種の増加をもたらす。XOR の活性化は、酸化ストレスの亢進を示している。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。端野・壮瞥住民 627 人 (M/F、292/335) を測定した結果、血漿 XOR 活性は女性よりも女性で高く、習慣的喫煙で上昇していた (Fig 1)。また、血漿 XOR 活性は、体格指数 (BMI; $r = 0.323$, $P < 0.001$)、腰囲、血圧値、AST ($r = 0.694$, $P < 0.001$)、尿酸 ($r = 0.249$, $P < 0.001$)、トリグリセリド ($r = 0.312$, $P < 0.001$)、ヘモグロビン A1c、空腹時血糖、インスリンおよび HOMA-R ($r = 0.238$, $P < 0.001$) 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と考えられた。

さらに脂肪酸結合タンパク質 4 (FABP4) と動脈硬化進展の関連が検討された。薬物治療を受けていない男女で、頸動脈内膜中膜厚 (CIMT) を評価した。CIMT と年齢、脂肪過多、血圧、腎機能障害、およびコレステロール、トリグリセリド、空腹時グルコース、HbA1c および FABP4 の関連を検討、CIMT と FABP4 血中濃度には有意の相関を認めた。3 年間の CIMT の毎年の変化率は 2010 年の高感度 C 反応性タンパク質 (および FABP4 ($r = 0.267$, $P = 0.018$)) の基礎レベルと正の相関があった。また、年齢、性別、および hsCRP レベルの調整後、基礎 FABP4 レベルは、毎年 CIMT の変化と独立して関連していた。FABP4 レベルは動脈硬化進展の予測因子である可能性が示唆された。

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

研究分担者 玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学・教授

JACC Study (Japan Collaborative Cohort Study) は、がんをはじめとする病気と日本人の生活習慣との関連を明らかにすることを目的とした全国規模の研究である。JACC 研究における代表的な研究成果をいくつか示す。

飲酒、受動喫煙と大動脈解離の死亡にどのように関連するか、さらに、食物からの鉄、銅、亜鉛などの摂取と2型糖尿病発症に及ぼす影響について詳細な解析を行った。その結果、飲酒量一日30g以下群では大動脈量解離の死亡リスクの低下と関連した。受動喫煙については、室内外に関わらず、大動脈量解離の死亡リスクの増加と関連した。また、食物からの鉄、銅摂取の高摂取量がⅡ型糖尿病発症のリスクの増加と関連したが、亜鉛の高摂取量は2型糖尿病発症のリスクの低下と関連した。

循環器疾患の危険因子が虚血性心疾患及び脳卒中の死亡とそれぞれどのように関連するのか、さらにそれら危険因子に対する対策の公衆衛生学的インパクトの大きさについて、詳細な解析を実施した。その結果、虚血性心疾患及び脳卒中の両者に類似した関連性を示した危険因子は高血圧であった。一方、喫煙と糖尿病は虚血性心疾患と強く関連したが、脳卒中との関連は弱かった。

個々の要因の解析では、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いこと、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）が高いこと、湿疹・じんま疹がよく出る人では虚血性心疾患死亡が多いことも示された。さらに降圧薬非服薬者では血圧区分が高くなるにつれて、全循環器疾患死亡リスクが高くなるが、降圧薬服薬者では血圧区分が低い人でも高い人でも全循環器疾患死亡リスクが高かった。しかし降圧薬服薬者において、最大血圧値の十分な降圧がなされた場合、最小血圧値の管理が重要となる可能性が示唆された。

8. 大崎国保コホート

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

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いる。代表的な研究成果をいくつか示す。

残存歯数が少ない者でも口腔ケアによって死亡や認知症リスクが上昇しないとの報告もあるが、口腔ケアが要介護リスクを軽減しうるのかを検証した報告は無かった。そこで、残存歯数が少ない者における口腔ケアと要介護発生リスクとの関連を前向きコホート研究（14,402人）で検証した。その結果、残存歯数が少なくても口腔ケア（特に歯みがき）を行っている者では要介護発生リスクが上昇しないことが示された。

これまでに、地域活動に参加している高齢者で要介護発生のリスクが低いということが報告されているが、どのような要素がその関連に影響しているかについては、よく分かっていなかった。そこで地域活動への参加状況（参加頻度や活動内容）と要介護発生との関連を検討したところ、地域活動に参加している高齢者は要介護発生リスクが低いことがわかった。

高齢者を対象者として、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2つあるが、結果は一致していなかった。そこで睡眠時間の変化と認知症発生との関連を検証した。その結果、睡眠時間が増加した者は認知症発生リスクが高く、さらに睡眠時間が2時間以上増加した者ほど、リスクが高くなった。また、睡眠時間の減少と認知症発生リスクに関連は見られなかった。

うつなどの重度の心理的ストレスと自殺リスクとの関連は報告されていたが、中等度の心理的ストレスの影響についての検討は不十分であった。また、自殺リスクに対する中等度・重度の心理的ストレスの集団寄与危険割合（その集団の自殺発生のうち、何パーセントが心理的ストレスによるか）を検証した研究はなかった。心理的ストレスが軽度の者を基準としたとき、自殺リスクは中等度の者（K6 得点：5-12 点）で 2.37 倍、重度の者

（K6 得点：13-24 点）で 4.16 倍高いことが明らかとなった。また、自殺リスクに対する集団寄与危険割合は心理的ストレス・中等度で 26.8%、重度で 10.9%と、重度よりも中等度の心理的ストレスの集団寄与危険割合が高いことが明らかとなった。自殺予防対策として、重度の心理的ストレスに焦点を当てたハイリスクアプローチに加えて、社会全体に対するポピュレーションアプローチの必要性が示唆された。

さらに大崎コホート 2006 のデータを用いて、情緒的サポートを与える高齢者では認知症発生リスクが有意に低いこと、3年以上禁煙した者では認知症発生リスクが非喫煙者と同等のレベルまでに減少したことをも報告された。

9. 大迫コホート

研究分担者 大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授

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、「わが国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。代表的な研究成果は以下の通りである。

60歳以上の岩手県大迫町住民のうち、身体機能制限ありとされた152名と制限無しとされた349名の両群で、家庭収縮期血圧1標準偏差あたりの脳卒中発症ハザード比は1.8と有意に高値を示した（交互作用 $P=0.56$ ）。一方、随時血圧と脳卒中発症リスクとの有意な関連はどの解析でも認められなかった。身体機能低下があっても、家庭自己測定が可能な高

齢者においては、家庭血圧値が予後予測に有用と考えられた。

60歳以上の岩手県大迫町住民のうち、前期高齢者1,502名を対象に脳卒中発症のリスク要因を前期・後期高齢者の各群で探索した。高血圧は、前期・後期高齢者の両群で脳卒中発症リスクと有意に関連した（ハザード比 ≥ 1.5 ）。一方、糖尿病と脳卒中発症リスクとの有意な関連は、前期高齢者で認められたが（ハザード比=1.5）、後期高齢者では認められなかったため（交互作用 $P=0.04$ ）、年齢層に応じた脳卒中予防対策の必要性が示唆された。

脳心血管疾患既往のない民1,198名を対象に解析したところ、N末端プロB型利尿ペプチド（NT-proBNP） < 30.0 pg/mL群に比べ、 ≥ 125.0 pg/mL群の脳卒中発症ハザード比（95%信頼区間）は、追跡初期5年未満のデータでは4.51（1.03–19.85）であった一方、追跡5年以降のアウトカムに限った場合には1.34（0.47–3.87）と低値であった。NT-proBNPは、脳卒中発症予測マーカーであるものの、5年を超える長期予測能は無いことが示唆された。

脳心血管疾患既往のない35歳以上の1,690名の24時間自由行動下血圧データを基に、夜間就寝中に血圧が上昇するRiserと脳心血管疾患死亡リスクとの関連を明らかにした。覚醒および就寝時間が記録されなかった場合を考慮し、一定の固定時間で得られた血圧に限って解析したところ、昼間を08:00~19:00、夜間を23:00~04:00と定義することで、Riserの脳心血管疾患死亡予測能が良好に維持されることが示唆された。

65歳以上で認知機能障害のない住民140名を対象に、残存歯数と4年後の認知機能低下（ミニメンタル検査スコア24点以下）との関連を解析した。各種脳心血管疾患危険因子で補正後、ベースライン時残存歯数10本以上を基準としたとき、残存歯数0–9本の認知機能低下オッズ比は3.31（95%信頼区間: 1.07–10.2）であった。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。

さらに家庭収縮期血圧と収縮期血圧日間変動は加齢とともに一貫して上昇するが、家庭拡張期血圧および拡張期血圧日間変動は、それぞれ加齢と逆U字型およびU字型の関連を示すこと、自由行動下血圧で捉えられた血圧サージパワーが女性において脳心血管疾患および脳卒中の発症割合とU字の関連を示すこと、24時間ならびに夜間血圧が脳心血管疾患発症リスクと最も強く関連し、両者の組み合わせで作成したヒートマップが10年間の脳心血管発症リスクを明瞭に予測すること、等を明らかにした。

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・嘱託教授

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

研究面に関しては、血清フェリチンと糖代謝に関する縦断的研究、朝の欠食と体格の変化に関する研究が報告されている。また退職後の早期死亡と関連する在職中の要因を検討

し、退職前でも低体重の予防、禁煙指導、メタボリックシンドローム対策が重要であることを明らかにした。さらに退職後の主観的健康観と関連する項目を検討したところ、社会参加活動状況、退職後の就業状況、運動習慣、熟眠感、野菜摂取状況が主観的健康観と関連を認め、退職年齢の従業員の退職後に向けた生活指導として、退職後の就労者へのサポート、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。また退職者を対象に残存歯数に関する検討を行い、残存歯数20本以上に関連する項目として、社会参加活動あり、配偶者あり、毎日の歯磨き習慣、歯科衛生器具の使用であった。また、男性においては喫煙習慣や運動習慣、朝食摂取が残存歯20本以上と関連していた。退職後の20本以上の残存歯をもたらすためには、退職前からの継続した歯科保健行動、また男性では喫煙習慣をはじめとした生活習慣の見直しが有用である可能性が示唆された

1 1. 岩手県北地域コホート研究

研究分担者 坂田清美 岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座・教授

岩手県北地域コホート研究は循環器疾患の危険因子を明らかにすることを目的とした前向きコホート研究であり、2002年に開始された。いくつかの研究成果を示す。

コホート参加者 23,731 人を対象とした平均 5.6 年の追跡データを用いて、心房細動(AF)による脳卒中及び心不全の寄与リスクと相対リスクを性と年齢を調整して算出した。追跡期間中に脳卒中 611 人と心不全 98 人を確認した。脳卒中の寄与リスク (1000 人年対) 及び相対リスク (95%信頼区間) は 40-69 歳で各 10.4 及び 4.88 (2.88-8.29)、70 歳以上で各 18.3 及び 3.05 (2.05-4.54)であった。心不全では、40-69 歳で各 3.7 及び 8.18 (2.41-27.8)、70 歳以上では各 15.4 及び 7.82 (11-14.9)であった。

また循環器疾患の既往がない 40 歳以上の男性 7,789 人を平均 10 年間追跡した。対象者を喫煙状況と禁煙期間によって、現在喫煙、禁煙 5 年未満、禁煙 5-9 年、禁煙 10 年以上、非喫煙に分類した。死亡は住民基本台帳によって同定した。脳卒中罹患は岩手県地域脳卒中登録事業のデータを、心疾患 (心筋梗塞、心不全) 罹患は岩手県北・沿岸心疾患発症登録協議会のデータを用いて確認した。脳卒中罹患と心疾患罹患の複合エンドポイントを循環器疾患の罹患とした。年齢階級別 (40~69 歳、70 歳以上) にポワソン回帰モデルを用いて、喫煙状況及び禁煙期間別に年齢調整総死亡率と年齢調整循環器疾患罹患率を算出した。中年 (40~69 歳) では、非喫煙に比べ現在喫煙では年齢調整死亡率及び CVD 罹患率が有意に高かった。禁煙期間別にみると、禁煙 10 年以上の年齢調整総死亡率及び年齢調整循環器疾患罹患率は非喫煙群と同程度であった。高齢者 (70 歳以上) でも、同様の傾向が認められた。今回の解析集団では、中年及び高齢者のいずれでも禁煙者では、循環器疾患罹患リスク

が低下し、特に 10 年以上の禁煙者では非喫煙者と同等のリスクであった。高齢者であっても、禁煙は循環器疾患罹患リスク低減に大きな役割を持つ可能性がある。

また高齢者の慢性腎臓病と総死亡、循環器疾患発症との関連、糖尿病患者の糸球体濾過量と循環器疾患の発症や脳卒中発症後の要介護認定に関連する要因も検討された。

1 2. 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

大阪府八尾市南高安地区（以下、A 地区）と秋田県井川町（以下 B 地区）の住民健診受診者で 30 歳以上 80 歳未満の高血圧でないもの（健診時血圧が収縮期 140mmHg 未満、拡張期 90mmHg 未満、および降圧薬を内服していないもの）を対象とした。2001 年～2006 年に健診を受診したものを対象 I、2009 年～2013 年に健診を受診したものを対象 II とし、対象 I は 2007 年以降、対象 II は 2014 年以降、それぞれ 2017 年までの健診履歴を追跡調査して、健診時血圧が収縮期 140mmHg 以上、拡張期 90mmHg 以上ないし問診で降圧薬の服用ありとなった時点で高血圧発症とした。発症しなかった場合は最終の受診年をもって終了年とした。初回受診時から発症または終了となった年までの年数を追跡年数とした。「朝食を抜くことがよくある」が対象 I および II の男性で要因となっており、朝食欠食がこの 20 年で変わらぬ高血圧の危険因子であることがわかった。仕事で夕食が遅くなることが多く、睡眠不足もあいまって、交感神経優位となりやすく、血圧が上昇しやすくなっている可能性がある。また、対象 I の男性では「めん類の汁を飲む」が高血圧発症リスク低下と関係があった。これは、健診で血圧高値を指摘されたものが、食生活に注意する一環として、めん類の汁を飲まなくなるのではないかと、すなわち因果の逆転が起こっているのではないかと思われる。対象 II の男性では有意でなかったが同様の傾向が見られた。対象 I の女性では「脂身の多い肉類」が高血圧発症のリスクとなっていたが、対象 II ではそのような傾向は見られなかった。同じ食習慣でも、例えば、最近の食事には脂身が多くても塩分が減量されているなどの時代の変化がこのような結果につながったのかもしれない。時代によってリスクとなる食習慣が異なる可能性があるため、高血圧対策には今後もデータのアップデートが必要であると考えられた。

さらに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、各種危険因子[性、年齢、高血圧家族歴、肥満（BMI \geq 25kg/m²）、喫煙、飲酒、運動、食事方法（朝食欠食、食事の速さ）、食事内容（熱量摂取量、食塩摂取量、食物繊維摂取量、緑黄色野菜類摂取量）]と高血圧発症リスクとの関連を前向きに検討した。各高血圧危険因子と高血圧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。高血圧発症リスクと有意な正の関連を示した危険因子は、肥満 (HR, 1.48; 95%CI, 1.28-1.72)、現在飲酒 (1.19; 1.01-1.40)、高血圧家族歴(1.36; 1.19-1.56)、食塩摂取量 6g/日以上 (2.22; 1.17-4.20)、野菜摂取量が少ない(1.32; 1.04-1.68)であった。地域別の検討でも、両地域で概ね

共通した危険因子を認めたが、秋田では現在飲酒が、大阪では食塩および野菜摂取量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高血圧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。

13. 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

JMS (Jichi Medical School) コホート研究は、第1コホートとして12,490人を対象に心筋梗塞および脳卒中の発症について追跡調査を行っている。

BMI (Body Mass Index) とクモ膜下出血の関連を検討した。BMI は ≤ 18.5 、18.6-21.9、22.0-24.9、25.0-29.9、 ≥ 30.0 kg/m²の5グループに分け、既知の危険因子を調整因子としたうえでCox 比例ハザードモデルを用いて、BMI 22-24.9のグループを基準としたハザード比を算出した。平均追跡期間は10.8年で、55例(男性13例、女性42例)のクモ膜下出血が発症した。BMI ≥ 30.0 ではクモ膜下出血のハザード比5.98(95%信頼区間: 2.25-15.9)で有意に上昇していた。

また安静時心電図のMajor ST-T変化とMinor ST-T変化と脳卒中発症との関連を検討した。ベースラインデータの心電図で、Minor ST-T変化は10.7%、Major ST-T変化は0.5%であった。10.7年の追跡期間中、375例の脳卒中を発症した。脳卒中に対するハザード比は、Minor ST-T変化で2.10(1.57-2.81)、major ST-T変化で8.64(4.44-16.82)だったが、他のリスクファクターで調整したところMinor ST-T変化では、有意な関連にはならなかった(P=0.055)。サブグループ解析では、高脂血症がある群では、minor ST-T変化で有意な関連を認めたが(HR: 1.75, 1.15-2.67)で、高脂血症がない群では有意な関連を認めなかった(HR: 1.01, 0.64-1.59)。

ベースラインデータを用いて、5,305人を対象にsmall-dense LDL コレステロール(sdLDL-C)とRLP コレステロール(RLP-C)の高感度CRP(hs-CRP)との関係性を検討した。SdLDL-Cを4分位に分け、sdLDL-Cとhs-CRPとの関係性を調べたところsdLDL-Cの最も高値群でhs-CRPは最も高値となり、調整後も同様の結果となった(幾何平均, 0.44 mg/L (95%信頼区間, 0.42-0.47 mg/L))。RLP-Cも同様であった。SdLDL-CとRLP-Cを4分位に分けsdLDL-CとRLP-Cが共に最も高値群でhs-CRPは最も高値となった(幾何平均 0.52 mg/L (95%信頼区間, 0.48-0.57 mg/L))。またRLP-Cの最も低値群においては、sdLDL-Cが上昇するに従いhs-CRPが低下する傾向を認めた。SdLDL-CはRLP-Cと心血管疾患の発症に関与する独立した予測マーカーとなる可能性が支持された。

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

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30年3月末現在の追跡状況は、死亡189名、生存6,449名で、生存者のうち在職者が2,294名、退職者が4,115名である。在職者と退職者の一部(1,925名)である4,219名について発症追跡を行っており、167名の心血管疾患(急性冠動脈疾患及び脳卒中)、603名の糖尿病発症を確認している。解析に必要な変数が揃った、急性冠血管疾患については5,376名(発症者59名)、脳卒中は5,394名(発症者75名)について2002年ベースラインの危険因子と追跡期間中の発症との関連を調べた(表)。その結果、性年齢調整モデルでは喫煙、糖尿病、高血圧、肥満が急性冠血管疾患と統計学的に有意な関連を示した。これらの変数は相互に調整した多変量調整モデルでも冠血管疾患発症と関連した。人口寄与危険割合は喫煙で34.3(10.1, 52.1)%,高血圧26.6(5.9, 42.7)%であった。一方、脳卒中については性年齢においても肥満のみが $P<0.05$ の有意水準で、また喫煙と高血圧は $P<0.1$ の有意水準で正の関連を示したが、多変量調整モデルでは肥満のみが統計学的有意な正の関連を示した。脳卒中の人口寄与危険割合は、肥満で14.0(-1.7, 27.2)%であった。その他の主な研究成果は以下の通りである。

gamma-glutamyl transferase (GGT) と alanine aminotransferase (ALT) の組み合わせと2型糖尿病(T2DM)発症の関連について検討した。GGT、ALTは上位三分位のカットオフ値(GGT:49IU/L、ALT:28IU/L)でそれぞれ2群に分け、さらに(1)低GGT・低ALT群、(2)GGT・ALTのいずれか一方が高値群、(3)高GGT・高ALT群の3群に分類した。GGTとALTの組合せと糖尿病発症リスクとの関連は交絡要因を調整したCox比例ハザードモデルで求めた。その結果、低GGT・低ALT群を基準とした多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、(2)GGT・ALTのいずれか一方が高値群で1.4(1.1-1.9)、(3)高GGT・高ALT群で2.0(1.5-2.8)であった。基本モデルに対し、 γ GTPまたはALTを加えたモデルで、いずれもC-indexの増加を認め、NRIとIDIも有意な改善を示した。

地理情報システム(GIS)を用いて自宅近隣の歩きやすさ(walkability)と散歩・早歩き習慣の関連について検討した。散歩・早歩き習慣の有無を被説明変数、市区町村をグループ変数とする2レベルのマルチレベル分析を男女別に行った。個人レベル変数としてはwalkability三分位(4-30・31-34・35-40)とし、年齢、本庁勤務かどうか、婚姻状態、教育歴、睡眠時間、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、高血圧及び糖尿病の既往歴、うつ状態を調整した。その結果、walkabilityが4-30を基準とした場合、31-34、35-40それぞれの散歩・早歩き習慣ありのオッズ比は男性において1.41(1.12-1.78)、1.22(0.98-1.53)、女性において1.43(1.01-2.03)、1.18(0.85-1.65)であり、自宅近隣のwalkabilityが中程度高いことと散歩・早歩き習慣の有無に関連があることが示唆された。

また 2 型糖尿病発症リスク予測モデル (式) を開発し、最終モデルには年齢、BMI、喫煙状況、糖尿病家族歴、TG と FBG を含まれ、その判別力 (c-index : 0.77) 及び適合度 (Hosmer-Lemshow 検定:P=0.22) からは、モデルの有用性が示唆された。

15. 健康偏差値の開発に関する研究

研究分担者 岡山 明 生活習慣病予防研究センター・代表

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。大規模前向き研究を実施している岩手県北コホートの参加者を対象集団として、脳卒中、虚血性心疾患の発症リスクを検討した。従来の相対危険度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り、今後の活用が期待される。このスコアは高額医療費を従属変数として用いた場合も有用であることが示された。