

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

**循環器疾患における集団間の健康格差の
実態把握とその対策を目的とした
大規模コホート共同研究**

平成 26～28 年度 総合研究報告書
(平成 29 年 3 月)

(研究代表者)

慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学

教授 岡村 智教

. はじめに

・ 総括研究報告書

・ 個別・分担研究報告書

・研究成果の刊行に関する一覧表

はじめに

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

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

集団間の格差と統合解析という、一見、矛盾した課題を一つの研究班で実施してきたが、絶対リスクでの格差と相対リスクの均一性という国際比較研究でも認められる現象が国内の地域比較においても成り立つことが示され、疫学的に興味深い成果が得られた。

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

研究代表者

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
教授 岡村 智教

平成29年（2017年）3月

目次

. はじめに	-----	1
. 総括研究報告書		
1 . 循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模 コホート共同研究：2014～2016 年度総合報告		
	岡村 智教、村上 義孝、岡山 明 -----	3
2 . EPOCH-JAPAN データベースの整備状況とコホート間差に関する検討		
	村上 義孝、三浦 克之、上島 弘嗣ほか -----	17
3 . 統合研究論文の要約		
(1) 降圧剤服薬と非服薬のリスク比較		
	浅山 敬ほか -----	33
(2) 血圧と総コレステロールの脳心血管疾患の病型別死亡リスクに対する複合効果		
	佐藤 倫広、大久保 孝義ほか -----	37
(3) 慢性腎臓病と喫煙の合併による総死亡および循環器疾患死亡への影響		
	中村 幸志、中川秀昭ほか -----	43
(4) 血清尿酸値と循環器疾患死亡の関連について：EPOCH-JAPAN Study		
	章 ぶん、磯 博康ほか -----	47
(5) 血中 α -GTP 濃度と循環器疾患死亡との関連：EPOCH-JAPAN		
	李 媛英、磯 博康ほか -----	51
(6) NIPPON DATA80 のリスクスコアの妥当性の検討		
	中井 陸運、宮本 恵宏ほか -----	55
(7) 糖尿病が心血管病死亡に及ぼす影響：EPOCH-JAPAN		
	平川 洋一郎、二宮 利治ほか -----	59
(8) 日本人における Isolated low HDL-C と心血管死亡の関連についての pooled analysis		
	平田 匠ほか -----	63
. 個別・分担研究報告書		
1 . 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究：新規コホートの立ち上げ支援		
	岡村 智教ほか -----	67

2 . 茨城県健康研究（茨城県コホート）	松岡 輝昌、入江ふじこ、西連地 利己 -----	83
3 . 都市部一般住民における循環器病リスクの検討 - 吹田研究 -	宮本 恵宏ほか -----	93
4 . 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究	清原 裕、二宮 利治ほか -----	105
5 . 放射線影響研究所成人健康調査コホート	山田 美智子ほか -----	119
6 . 北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）	斎藤 重幸ほか -----	129
7 . JACC Study	磯 博康、玉腰 暁子 -----	145
8 . 大崎国保コホート研究および大崎コホート 2006 研究の進捗状況	辻 一郎ほか -----	151
9 . 大迫コホート	大久保 孝義ほか -----	159
10 . 富山職域コホート研究	中川 秀昭、櫻井 勝ほか -----	167
11 . 岩手県北地域コホート研究	坂田 清美、丹野 高三 -----	177
12 . 大阪、秋田コホート研究	木山 昌彦ほか -----	187
13 . 塩分嗜好と心血管疾患の発症 - JMS コホート研究 -	石川 鎮清ほか -----	203
14 . 愛知職域コホート研究	八谷 寛ほか -----	215
. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	229
. 研究成果の刊行物・別刷	-----	243

平成 26～28 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業総合研究報告書

1. 循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート
共同研究 (H26-循環器等 (政策) 一般-001) : 2014～2016年度総合報告

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

要旨

厚生労働省の健康日本 21 (第二次) では「健康格差」の縮小を目標にしているが、貧困など社会的要因の改善を通じて現時点の格差の是正を行うのは容易ではない。わが国の循環器疫学は脳卒中死亡率の東高西低の原因究明から始まり、この格差の上流に塩分摂取量や血圧値の差があることを明らかにしてきた。現在でも循環器疾患の地域格差を解決する上で危険因子 (高血圧、喫煙等) の違いは重要であり、その是正は即効性をもった対策となり得る。本研究は 3 年間をかけて循環器疾患死亡率等の地域格差に危険因子の差が与える影響について検討してきた。最初に 17 コホートの計 203,980 人の平均 14.4 年追跡データ (256 万人年) を構築し、このうち循環器疾患イベントについて解析可能だったのは 14 コホート (105,945 人) の 16 年追跡データとなった。集団の違いによる男性の年齢調整死亡率 (10 万人年あたり) の範囲は、全循環器疾患で 170～1521、脳卒中で 70～743、冠動脈疾患で 27～307 であった。そして危険因子にも相応のばらつきがあり、危険因子のプロフィールが悪いほど循環器疾患死亡率が高い傾向を示した。男女別の年齢調整循環器疾患死亡率の差が、主要な危険因子の調整でどの程度小さくなるかを検討したが、予想以上にコホートのベースライン調査時期 (時代効果) の影響が大きいことが判明した。そのため年齢と調査時の暦年を別の変数として取り扱う新たな統計解析を実施した。その結果、健康日本 21 で用いられている主要な危険因子 (高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙) をすべて調整することによって、コホート間差は、循環器疾患死亡で約 20%の減少、脳卒中死亡でも男性約 30%、女性約 10%の減少、冠動脈疾患死亡で男性は約 15%減少することが確認された。個々の危険因子では男性は総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性は喫煙の影響が大きかった。

一方、死亡率 (絶対リスク) で観察されたコホート間差も、相対リスクである死亡率比では顕著でないことが確認され、統合データを用いて相対危険度を算出することの妥当性は担保された。そこで異質性の有無に留意しつつ複数のコホートを統合した巨大なデータセットを用いて単独のコホートでは検証困難なエビデンスを構築することを試みて多くの知見を得た。本研究は自己申告等でない実測データを曝露要因として持つ循環器コホート研究として、アジア人単独では最大規模であり、母体となったコホートもそれぞれで質の高い疫学研究を実施してきた。本研究により集団間の循環器疾患等の格差是正に資する有用な知見を得ることができた。

研究組織

(研究代表者)

岡村 智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

(研究分担者)

清原 裕 * 九州大学大学院医学研究院衛環境医学 教授
二宮 利治 ** 九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学 教授
大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 主任教授
磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 教授
玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学講座 教授
宮本 恵宏 国立循環器病研究センター予防健診部 部長
三浦 克之 滋賀医科大学医学部社会医学講座 教授
斎藤 重幸 札幌医科大学保健医療学部看護学科基礎臨床医学講座 教授
辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野 教授
中川 秀昭 金沢医科大学総合医学研究所 嘱託教授
山田美智子 (公財)放射線影響研究所臨床研究部 主任研究員
坂田 清美 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授
岡山 明 (同)生活習慣病予防研究センター 代表
村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 教授
木山 昌彦 (公財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター 副所長
上島 弘嗣 滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任教授
石川 鎮清 自治医科大学医学部医学教育センター 教授
八谷 寛 藤田保健衛生大学医学部公衆衛生学 教授

* 平成26年～平成27年度

** 平成28年度

A. 研究目的

貧困など社会的な指標の改善を通じた健康格差の解消は、抜本的なものであり長期的には重要である。しかし医学的にはより即効性のある格差是正施策も必要である。特に循環器疾患領域では危険因子管理の延長線上で格差是正を考えて行くのが現実的である。本研究は、先行研究で構築した14コホートの統合データベースを継承してデータベースを拡充

し、危険因子とアウトカムの関連の解析を継続していくと同時に集団間の格差の規定要因や是正目標設定に妥当性について検証した。

1950年から1960年代に秋田県等の東北日本で多発した脳出血の原因究明が行われ、地域比較を通じて塩分の過剰摂取とそれによる高血圧の影響が指摘された。そしてその後、各地域、続いて国や地方自治体をあげての高血圧対策が結実して、

脳卒中死亡率が大きく減少すると同時にその地域差もかなり縮小したが、脳卒中死亡率は未だ東高西低の傾向が残っている。またこれも以前から指摘されているが、地域と職域、中小企業と大企業の間で循環器疾患の発症リスクや死亡リスクは大きく異なる。このような集団間の循環器疾患リスクの違いを決定している原因を明らかにするためには複数の集団の比較が有用であり、特に脳・心血管疾患の発症や死亡をきちんと追跡できていて、危険因子などの曝露要因を正確に把握できている信頼性の高いコホート間の比較は有用な知見を与えてくれる。われわれは先行研究として国内の複数の質の高いコホートをまとめた統合研究を実施しており (**Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan, EPOCH-JAPAN**)、この集団はコホート間の比較を行うには最適の集団と考えられた。

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

本研究は、曝露要因の把握に自己申告の問診ではなく血圧値など実測データを有するものとしては、世界最大規模のア

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

B. 研究方法

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

- 1) 危険因子の意義を詳細にみるために単独のコホートでは検証できない課題 (Study Question) について、先行研究から継承した既存データを解析する (EPOCH-JAPAN データベース, 14 コホート)。
- 2) 現存コホートでの継続研究を実施し (特に追跡期間の延長)、統合コホートの拡大につなげる。
- 3) 集団の格差をより明確に検証するために今まで加わっていなかった特徴を持つ新規コホートの研究班への参加 (農山漁村地域や公務員集団など)。
- 4) 2)3)を受けて EPOCH-JAPAN データベースの拡充 (17 コホート)。これはサンプルサイズ (規模) だけでなく、多様性 (いろいろな出自のコホート) を増すことも念頭に置いた。
- 5) 地域・集団の危険因子レベルや有病率の違いを明らかにし、その違いが危険因子と循環器疾患の関連に及ぼす影響を明らかにする (変量効果モデル)。

6) 格差是正のために必要な危険因子への介入強度を推計し、保健事業の指標等から介入のために必要な予算、マンパワー等を提示する。

7) 現在の健康日本21の目標値が危険因子の改善という見地から妥当なものであるかどうかを検証し、計画自体の評価や制度の見直しに役立てる。

以上を3年計画で実施した。

研究代表者(岡村)は、研究全体を統括し循環器疾患分野における格差の実態についてのエビデンスを収集して全体の研究方針を決めた。データベースの管理は、先行研究に引き続き大規模データ管理の経験を有する三浦が滋賀医科大学で行った。これは既存データベースの移動には保守管理上のリスクが伴うこと、倫理性を担保するためには研究代表者とデータ管理者が分離していることが望ましいからである。岡村、清原、二宮、磯、大久保、玉腰、辻、斎藤、中川、山田、宮本、坂田、木山、石川、八谷はそれぞれが担当している地域コホートの追跡期間の延長と専門領域の危険因子等について解析を行った。村上と岡村は追加データ統合、予測ツールの開発を行った。そして岡山と上島は主に危険因子対策の市町村等における導入や保健施策への導入について検討した。

平成26年度

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

平成27年度

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

平成28年度

今まで格差の指標として考慮してこなかった「時代効果」を補正する方法を考えて真の集団間の絶対リスクの差を明らかにする。そして最終的に危険因子の管理によってどれだけ地域格差が解消するかという数値目標の設定に繋げていく。さらに拡大データベースに基づいて、リアルワールドにおいて危険因子のレベルや集積が循環器疾患リスクに与える影響を、細かい年齢別や非服薬・服薬を分けた解析を通じて明らかにする。これは危険因子の管理状況から個人の循環器疾患リスクや集団での患者数等を推計する統計モデルを作成する際の基礎資料となる。危険因子管理の効果を評価できるツールの開発につなげる。

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

格差の解明に関する解析は、研究分担者である生物統計家(村上)を中心として進められ、質の高い統計解析が保証されてい

る。本研究に参加している各コホート研究については、研究成果を創出するための環境・人的資源が長い年月をかけて蓄積されている。本研究では個人データをプールしたコホート研究のメタアナリシスを行い (pooled analysis)、危険因子と循環器疾患の発症・死亡の関連は、集団特性をモデルに取り込んだポワソン回帰で行う。

C. 研究結果

まず先行研究から引き継いだ EPOCH-JAPAN コホート統合データベースの拡充を行った。その結果、非都市部である農山漁村地域を対象とした JMS コホート、都市の公務員のコホートである愛知公務員コホートが加わり、総死亡をアウトカムとした場合は 17 コホート計 203,980 人の 14.4 年追跡データ、循環器疾患をアウトカムとした場合は 14 コホート (105,945 人) の 16 年追跡データである。各コホートの位置等を図 1 に示した。なお岩手県北コホートは循環器疾患のアウトカムはあるものの東日本大震災の影響で情報収集が遅れており今回は総死亡のみのコホートとして扱っている。

各集団の危険因子のレベルには差が見られた。例えば収縮期血圧、総コレステロール、Body mass index (BMI) の平均値の範囲 (最大値-最小値) はそれぞれ 12mmHg、2kg/m²、20mg/dl であり、その他の危険因子でも同様のばらつきがあった。これらの結果は女性でも同様であった。主要な危険因子と循環器疾患の相対リスクの関連はどのコホートでも同様に認められた。

14 コホートのデータを用いて、ポワソン回帰で年齢調整循環器疾患死亡率 (男女別のコホート全体の年齢分布を基準集団として使用)、多変量調整死亡率 (収縮期血圧、

総コレステロール値、喫煙、BMI を調整) を算出した。集団全体の年齢調整循環器疾患死亡率は、男性で 577、女性で 286 (10 万人年あたり) であり、最も死亡率が高いコホートでそれぞれ 1432 と 874、最も低いコホートで 114 と 40 であった。死亡率の高い上位 5 コホートは男女で共通であり、また死亡率の低い 2 コホートも共通であった。死亡率が最も高いコホートは健診受診集団ではなく、一般住民から無作為抽出された集団であり、かつコホートのベースライン年が古かった。一方、循環器疾患死亡率が極端に低い 2 コホートはいずれも勤務者集団であった。また勤務者集団の次に死亡率の低い 3 つのコホートの地域分布はばらばらであったが、ベースライン調査年が他の地域コホートと比べて 10~15 年ほど新しかった。これらの結果は脳卒中と冠動脈疾患を分けて分析してもほぼ同様であったが、冠動脈疾患のコホート間差のほうがより大きい傾向を認めた。

以上の結果から循環器疾患死亡率のコホート間差には、事前に予測された危険因子レベルの差や勤務者コホートにおける **Healthy Worker's Effect** 以外に、ベースライン調査の実施時期による「時代効果」の影響が大きいことが示唆された。すなわち治療や危険因子の管理の進歩、生活習慣の変化により、新しいコホートほど循環器疾患死亡率が低くなるためその影響が大きいいためこれを調整しないと正確なコホート間比較が困難なことが示された。

そこでポワソン回帰を用いて、男女別の多変量調整死亡率を算出する際、時代効果の影響を反映させるため年齢と暦年を別の変数として取り扱うこととした。これは例

例えば1990年の60歳と2000年の60歳では異なるベースラインハザードを持つという考え方に基づいている。本研究では各コホートの追跡期間を考慮し、1995年と2000年の2つを基準とする暦年を設定し、時代効果を両年にそろえたもとの比較を実施した。また追跡開始直近の早発イベントの影響を除外するため、1995年、2000年が追跡開始から5年以上にあたるコホートだけをそれぞれの解析対象とした。

その結果、年齢調整と比べて、主要な危険因子を調整した多変量調整によりコホート間の死亡率の差は、循環器疾患死亡で約20%の減少、脳卒中死亡でも男性約30%、女性約10%の減少、虚血性心疾患死亡で男性は約15%減少することが確認された。これは循環器疾患死亡率における集団間の差は、主要な危険因子を調整することで年齢調整の場合に比べて約8割になることを示しており、危険因子の改善が死亡率の低下をもたらすという仮定を置くのであれば、これは危険因子を改善させた場合の死亡率に対する減少効果と類推することが可能と考える。

また個々の危険因子では男性は総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性は喫煙の影響が大きかった。以上の結果から循環器疾患の主要危険因子への介入による格差是正効果は約20%程度であることが示された。逆に言うと循環器疾患死亡の格差の80%はそれ以外の主要危険因子以外の要因が寄与している可能性が示唆された。

一方、今回の検討から絶対リスクである死亡率で観察されたコホート間の差も、相対リスクである死亡率比ではあまり顕著で

ないことが確認され、統合データを用いて相対危険度を算出することの妥当性は担保された。これは複数のコホートを統合した大規模データを用いて、単独のコホートでは検証困難な予防医学上のエビデンスを発信するという本研究のもう一つの研究目的の妥当性を裏打ちしている。

本研究では、統合データの解析を通じて複数の知見を公表した。主要なものを以下に列挙する。

①非服薬者では血圧の上昇に伴い循環器疾患のリスクが直線的に上昇するが、服薬群の脳卒中では直線的なリスク上昇が観察されないこと（発表論文1）。

②冠動脈疾患リスクは血圧および総コレステロールがそれぞれ高くなるほど複合的に増大するが、脳内出血のリスクはコレステロールが低い群で高く、これは血圧が低い群でも認められること（発表論文2）。

③喫煙を伴わない慢性腎臓病単独の冠動脈疾患の相対危険度は1.5程度であるのに対し、喫煙が伴うと3倍以上に増加すること（発表論文3）、

④尿酸値を性別に五分位に分けて、各群の多変量調整をした循環器疾患死亡ハザード比を求めると、男性で血清尿酸値と全循環器疾患死亡の間にJ型の関連が、女性では正の関連が認められること（発表論文4）。

⑤男女とも血中 γ -GTP濃度が高くなると、飲酒と独立して循環器疾患死亡のリスクが上昇すること（発表論文5）。

⑥診療ガイドラインで用いられている循環器疾患死亡予測チャートの予測能を外部集団で検証し、ハイリスク群の循環器疾患死亡率は予測される死亡率より低いこと（発表論文6）。

⑦青・壮年期から老年期のいずれの年代でも糖尿病の循環器疾患に対する相対リスクは同程度に大きいこと（発表論文7）。

⑧HDL コレステロールの低値は冠動脈疾患の危険因子と考えられているが、総コレステロールやトリグリセライドが正常な低HDL コレステロール血症は冠動脈疾患のリスクと関連せず、これらの異常を伴う場合のみ初めてリスクが高くなること（発表論文8）。

またアウトカムとして悪性新生物を対象とした解析も開始し、⑨肝臓がん死亡に対して血清コレステロールと肥満度の相互作用が認められること、⑩随時血糖、空腹時血糖のいずれの上昇も将来のすい臓がん死亡と関連すること、などが明らかになった（⑨⑩は論文投稿中）。

なお当初予定していた統合研究課題の解析と論文公表が順調に進んだため（表1）、新たな統合研究の課題を設定して役割分担を決定した（表2）。新たな視点として生涯リスクとリスク評価が加わり、更なる研究成果の公表を準備中である。

さらに個々のコホートで追跡期間の延長を行い、新規コホートの追跡調査の支援も行った。個々のコホートからも数多くの論文が公表されており、3年間で、統合研究と個別分担研究を含めると本研究班から合計147本の論文が公表されている。

D. 考察

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

本邦の循環器疾患の疫学研究の黎明期には、東北日本で多発した脳出血の原因究明が行われ、当時から脳出血死亡率の地域差とその原因としての生活環境の相違、例えば塩分摂取量やカリウム摂取量、についての考察がなされていた(1)。さらに脳卒中の発症調査法の確立や危険因子の標準的な測定法の整備に伴って、より大規模な地域比較が行われ、塩分摂取量とそれによる高血圧有病率への影響が指摘されるようになった(2)。そして脳卒中対策特別事業など国をあげた脳卒中予防対策が結実して全国民を対象とした健診制度が整備された（老人保健法基本健康診査）。また全国で行われた減塩対策、冷蔵庫の普及や物流拠点の整備などにより塩分摂取量も減少した。これにより1965年をピークに脳卒中死亡率は減少を続け、世界ワーストの死亡率から脱却して現在ではほぼ欧米なみとなっている。この間、虚血性心疾患の死亡率は国際的に低いまま増加しなかったため、これが日本人の長寿の要因の一つになっている。そして国内の脳卒中死亡率の地域差についてもかなり縮小してきた。

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

(EPOCH-JAPAN) の継承データベースと組織 (4) を活用して、この格差の問題に着手することが可能となった。

初年度の基礎的な検討により、年齢を調整しても集団間で、収縮期血圧で 12mg/dl、総コレステロールで 20mg/dl 等の危険因子レベルの差があり、これらが死亡率の差に大きく影響していることが示唆された。そして昨年の多変量解析の結果、危険因子の差が集団間の循環器疾患死亡率の格差をある程度説明し得る要因であることが示されたが、コホート間の比較する際にはベースライン調査の実施時期による「時代効果」の影響を調整する必要があることが明らかとなった。これは治療や危険因子の管理の進歩、生活習慣の変化などを漠然と示しているが、基本的に過去から現在に近づくほど他の条件が同じであれば循環器疾患死亡率は低くなる。そして今年度、時代効果を取り込んだ解析を行った。また昨年度までの解析で、コホートごとの診断基準や検査のばらつきが大きく唯一検討できていなかった糖尿病についても主要危険因子としてモデルに取り入れた。その結果、健康日本 21 で取り上げられてる主要な 4 つの危険因子 (高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙) を調整した場合の評価が可能となった。

本研究によりコホート集団間の循環器疾患リスクの差が高血圧などの危険因子の差でどの程度説明できるかを明らかにすることにより、集団間の格差の要因と解決法を危険因子管理という実行面から検証できた。一口に健康格差といっても検査レベルの差から社会経済的なものまで存在し、後者は根源的ではあるが即効性のある対策を行う

のは困難である。今回、時代効果 (暦年) や他の危険因子を含めた統計モデルにより、観察される循環器疾患死亡率の格差は、危険因子の徹底的な管理によって 20%程度は小さくすることができる可能性が示された。これは保健予防対策の一つのゴールとしてメルクマールにすべき値と考える。健康日本 21 の循環器疾患死亡などの目標値は将来の目標であるが、ある意味、時代効果を考慮した現在と未来の格差の解消として捉えることも可能である。現実の目標値は、男女別、脳卒中か虚血性心疾患で異なるが、おおむね年齢調整死亡率で 10~15%の間であり、一応、本研究で示唆された 20%未満にはおさまっており荒唐無稽な数字ではないが、予防による最大期待値の半分から 4分の3 というかなり高い目標値であることも事実である。実際にこの目標値は 4 つの主要危険因子の目標値がすべて達成されれば場合の期待値でありもともと達成困難な目標である。現実には健康日本 21 の循環器疾患死亡の年齢調整死亡率の目標値は危険因子の改善がなくても達成されているように見えるが(5)、これは高齢者における年齢調整の扱いが悪性新生物と比べて難しいためもともと目標値に時代効果が盛り込まれていないためである。

なお残りの格差の 80%分はここで投入した主要な危険因子以外のよりマイナーな危険因子の影響、および危険因子以外でもたらされる社会的な格差、さらに死亡率でみたために地域の医療水準 (危険因子の管理、急性期治療) の差の影響が考えられる。急性期医療水準の差の影響を除くためには死亡ではなく発症で地域差を見る必要があるが、循環器疾患についてコホート間で比

較可能なように診断基準をそろえるのは容易なことではなく、今後の課題であろう。

一方、相対危険度に関しては大規模データを解析することにより、単独のコホートでは検証し得ない多くのエビデンスを提供することができた。通常危険因子の評価は多変量で交絡要因を調整して行うが、ある危険因子が循環器疾患のリスクと同定された場合でも、その結果を個人に適用しようとすると、「高血圧を調整したコレステロール値」のようなものは使いようがないのが事実である。個人の危険度をオーダーメイドで示そうとすれば、現実により得る危険因子のレベルや組み合わせを、性別、年齢階層別に示して、それぞれでの危険度を提示するしかない。そのためには大きなサンプルサイズ、特に細かく分けた群ごとのイベント（アウトカム）数が重要であり、母集団の数だけでなく長期の追跡期間が伴っていることも重要となる。その意味で危険因子の実測データを持つ循環器の統合コホートとしては最大規模となる本研究からの成果は重要である。これらの研究成果は今後、多くの診療ガイドライン等で引用されると考えられ、科学的なエビデンスの構築という本研究のもう一つの使命を十分果たせたと考えている。

E. 結論

本研究は本邦の質の高いコホート研究の統合研究、個別研究を推進してきた。本研究独自の取り組みとして危険因子からみた循環器疾患死亡率の格差の解明、危険因子管理による格差是正の到達レベルを明らかにできた。また大規模データの強みを生かして単独のコホートだと検証できない個々

の危険因子の組み合わせが、個人や集団の循環器疾患リスクにどのような影響を与えているかを明らかにできた。

(参考文献)

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

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091801.html>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため以下、統合解析研究で公表された論文のうち主要なもののみ示した。学会発表は総括的なものだけ示した。個別研究は研究分担者の報告に記載している。

（発表論文）

1. Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, Nakayama T, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis. *Hypertension* 63: 1189-97,

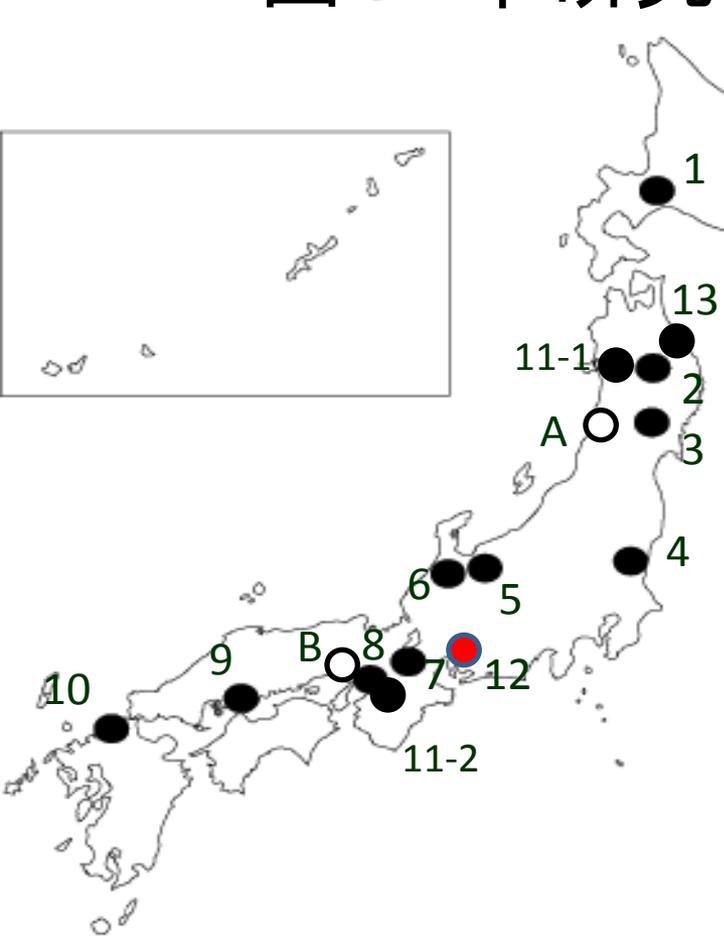
- 2014.
2. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sakurai M, Nakagawa H, Iso H, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T. Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan. *Hypertension*; 65: 517-24, 2015.
 3. Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, Tsuji I, Miura K, Ueshima H, Okamura T. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 88: 1144-52, 2015.
 4. Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb* 23: 692-703, 2016.
 5. Li Y, Iso H, Cui R, Murakami Y, Yatsuya H, Miura K, Nagasawa SY, Ueshima H, Okamura T. Serum γ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women. *J Atheroscler Thromb* 23: 792-9, 2016.
 6. Nakai M, Miyamoto Y, Higashiyama A, Murakami Y, Nishimura K, Yatsuya H, Saitoh S, Sakata K, Iso H, Miura K, Ueshima H, Okamura T. Calibration between the Estimated Probability of the Risk Assessment Chart of Japan Atherosclerosis Society and Actual Mortality Using External Population: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN). *J Atheroscler Thromb* 23: 176-95, 2016.
 7. Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Saitoh S, Nakagawa H, Okayama A, Tamakoshi A, Sakata K, Miura K, Ueshima H, Okamura T. Age-specific Impact of Diabetes Mellitus on the Risk of Cardiovascular Mortality: An Overview from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in the Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). *J Epidemiol* 27:123-29, 2017.
 8. Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Miura K, Ueshima H, Okamura T. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol*, in press
 9. Nagai M, Murakami Y, Tamakoshi A, Kiyohara Y, Yamada M, Ukawa S, Hirata T, Tanaka S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Fasting but not casual blood glucose is associated with pancreatic cancer mortality in Japanese: EPOCH-JAPAN. *Cancer Causes Control*, in press
- (学会発表)
1. 岡村智教. 健康日本2 1 (第二次) の目標達成手段としての特定健診・特定保健指導. シンポジウム. 第46回日本動脈硬化学会総会、東京、2014

2. 岡村智教. 循環器疾患対策における疫学研究の役割. シンポジウム. 第25回日本疫学会学術集会、名古屋、2015.
3. 岡村 智教. エビデンスに基づく高血圧対策のためのポピュレーション戦略. シンポジウム. 第38回日本高血圧学会総会、松山、2015.
4. 村上義孝、岡村 智教、三浦克之、上島弘嗣. 大規模コホート統合研究 EPOCH-JAPAN におけるコホート間差の基礎的検討. 第26回日本疫学会学術総会、米子、2016.
5. 岡村 智教. 日本人の脳・心血管疾患の絶対リスクをどのように評価するのか. 第16回動脈硬化教育フォーラム、東京、2016.
6. 岡村智教. わが国における動脈硬化性疾患の絶対リスク評価の行方. シンポジウム. 第48回日本動脈硬化学会総会、東京、2016.
7. 岡村智教. 健康日本 21 と特定健診における高血圧対策の検証. ミニシンポジウム. 第39回日本高血圧学会総会、仙台、2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 本研究に参加したコホートの分布



10の黒丸は研究開始時にデータ統合を行った地域コホート。左図の数字とコホートの対応は以下の通りである。

1:端野・牡警, 2: 大迫, 3:大崎, 4: 茨城県, 5: YKK, 6: 小矢部, 7: 滋賀国保, 8:吹田, 9: 放影研コホート, 10:久山町, 11-1/11-2: 秋田・大阪コホート, 12: 愛知公務員コホート、13: 岩手県北コホート

*その他に全国規模のコホート研究が4つ統合された。14:NIPPON DATA80, 15:NIPPON DATA90, 16: JACC研究, 17:JMSコホート

白丸は立ち上げ支援をした将来データ統合可能なコホート(A: 鶴岡コホート、B: 神戸コホート)。

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

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

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

表2. 新分担研究課題一覧 (2016年12月1日現在)

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

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

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業
循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究
(H26—循環器等（政策）—一般—001) 総合研究報告書

2. EPOCH-JAPAN データベースの整備状況とコホート間差に関する検討

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

研究要旨

先行研究から継承したEPOCH-JAPANのコホート統合データベースの規模と集団の多様性を拡充した上で、循環器疾患（CVD）死亡のコホート間差の検討を実施した。EPOCH-JAPANのCVD死亡データベースは、14コホートからの10万5945人を約16年追跡に拡充された。ベースライン開始時期による時代効果を調整するために、各コホートの暦年を調整したコホート間差の大きさと、そのコホート間差の縮小要因を探索した。その結果、年齢と主要な危険因子の調整によってコホート間差はCVD死亡で約20%の減少、脳卒中死亡でも男性約30%、女性約10%の減少、CHD死亡で男性は約15%減少することが確認された。各危険因子では男性は総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性は喫煙の影響が大きかった。しかし絶対リスクである死亡率で観察されたコホート間差も、相対リスクである死亡率比ではあまり顕著でないことが確認され、統合データを用いて相対危険度を算出することの妥当性も担保された。

A. 研究目的

わが国において循環器疾患の予防対策を進めるにあたって、地域コホート研究をはじめとする大規模疫学研究データを活用した、科学的根拠に基づいた施策立案と実施が求められている。EPOCH-JAPAN は主に循環器疾患を対象とした地域コホート研究を中心に構成された大規模コホートの統合研究プロジェクトである。本研究では先行研究から継承した EPOCH-JAPAN のコホート統合データベースの拡充を行い、各コホート開始時点の時代効果を暦年として調整したもとのコホート間差があるか、またコホート間差を縮小させる要因について探索した。

B. 研究方法

1. EPOCH-JAPAN データベースの整備

先行研究班のデータベースに本研究班では新

たに2つのコホート研究データの追加を実施した。対象となるコホートは日本全国の農山漁村地域等を対象とする住民コホート研究である JMS コホート研究(研究代表者：石川鎮清(自治医科大学))と、名古屋の公務員を対象とした名古屋職域コホート(研究代表者：八谷寛(藤田保健衛生大学))である。追加した結果、表1に示すように14コホート、対象者数105,945人のEPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースが完成した(図1参照)。

2. 背景因子のコホート間差の検討

背景因子のコホート間比較では、連続量（収縮期血圧、BMI、総コレステロール）では共分散分析、二値変数(喫煙)については Zou の提案した混合効果モデルによる方法を用いた。なお、コホート間の背景因子の比較では本データベ

スの平均年齢に固定した年齢調整の結果を用いた。

3. 死亡率のコホート間差の検討とその縮小要因の探索

今回コホート間差を検討するにあたり、コホートの対象者特性（喫煙率、血圧平均値など）のほかに、コホート固有の要因を取り上げることとした。コホート固有の要因としてコホート開始年（時代効果）は大きいと思われる。図2はEPOCH-JAPANの各コホートの多変量調整死亡率を、各ベースライン調査年とともにプロットしたものである。これをみると調査年が新しくなるにつれて多変量調整死亡率が現象する傾向がみられた。日本において死亡率は年々減少しておりこの反映として、コホート開始年と死亡率の間の関連が示されたと考えられる。以上の経緯からコホート固有の要因として暦年を取り上げ、解析に加えた。

本データベースから暦年、年齢、危険因子等を調整した死亡率および死亡率比を推定し、それらのコホート間の違い（以下コホート間差）を検討した。今回対象としたイベントはCVD死亡、全脳卒中死亡、CHD死亡の3つであり、検討に用いた危険因子は収縮期血圧(以下SBP)、BMI、総コレステロール(以下TC)、現在喫煙、糖尿病(以下DM)の5つとした。検討は男女別に行った。

死亡率のコホート間比較のために、各対象者の観察人年を単位としたデータベースを構成し、人年を単位としたポワソン回帰モデルにより死亡率および死亡率比を推定した。なおコホート間比較の際には、本データベースの全体平均値を男女別に算定・代入して死亡率を推定した。コホート間差の比較では暦年をそろえた比較が必要と考えられたが、今回各コホートの追跡期間を考慮し、1995年と2000年の2つを設定、両年にそろえたもとの比較を実施した(総合報告書では2000年のみ)。なお追跡開始直近のイベントの影響を除外するため2000年が追跡

開始から5年以上にあたるコホートを、各々の解析対象とした。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1. 背景因子のコホート間差の検討

表2に上記データベースにおける各コホートの危険因子の平均値、割合を男女別に示した。粗平均値・割合および年齢調整値の両方を算定したが、ともに値の傾向は同じく、コホート間のバラツキも大きくなかった。表3に上記データベースにおける各コホートのイベント数をまとめた。イベント数はCVDで5314(男性:2710、女性:5314)、脳卒中:2314(男性:2710、女性:2604)、CHD:1123(男性:638、女性485)であった。

2. 死亡率のコホート間差の検討とその縮小要因の探索

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

1. 調整死亡率でみたコホート間差

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

整では 10 万人年あたり 810 であったが、多変量調整を行うと 640 と、その差は 21%縮小した。

図4に暦年を2000年としたもとの各コホートの脳卒中死亡率について年齢調整・多変量調整の2つを比較したものを示す。2000年男性ではコホート間差は年齢調整では10万人年あたり490であったが、多変量調整を行うと330と、その差は33%縮小した。女性でも同様に年齢調整では10万人年あたり330であったが、多変量調整を行うと300と、その差は9%縮小した。

図5に暦年を2000年としたもとの各コホートのCHD死亡率について年齢調整・多変量調整の2つを比較したものを示す。2000年男性ではコホート間差は年齢調整では10万人年あたり330であったが、多変量調整を行うと280と、その差は15%縮小した。女性では年齢調整では10万人年あたり150であったが、多変量調整を行うと170と、その差は13%拡大した。

2. 各危険因子の調整とコホート間差に与える影響（死亡率）

図6に各危険因子を調整したもとの各コホートの2000年CVD死亡率(男性、10万人年あたり)と間差についてまとめた。年齢調整死亡率では標準偏差は258、範囲は800であった。この間差を100%とすると、年齢+SBP調整では標準偏差で93.3%(241)、範囲で98.8%(790)と縮小、年齢+喫煙調整では標準偏差で109.8%(283)、範囲で107.5%(860)と拡大、年齢+DM調整では標準偏差で98.8%(255)、範囲で93.7%(750)と縮小、年齢+総コレステロール調整では標準偏差で92.9%(240)、範囲で93.8%(750)と縮小、多変量調整では標準偏差で81.5%(210)、範囲で77.5%(620)と縮小した。

図7に各危険因子を調整したもとの各コホートの2000年CVD死亡率(女性、10万人年あたり)と間差についてまとめた。年齢調整死亡率では標準偏差は216、範囲は810であった。この間差を100%とすると、年齢+SBP調整では標準偏差で97.1%(209)、範囲で98.8%(800)と縮

小、年齢+喫煙調整では標準偏差で92.4%(199)、範囲で92.6%(750)と拡大、年齢+DM調整では標準偏差で101.2%(218)と拡大、範囲で91.4%(740)と縮小、年齢+総コレステロール調整では標準偏差で99.6%(215)、範囲で97.5%(790)と縮小、多変量調整では標準偏差で89.1%(192)、範囲で79.0%(640)と縮小した。

3. 年齢・暦年・危険因子調整がコホート間差に与える影響（死亡率比）

図8に各危険因子を調整したもとの各コホートの2000年CVD死亡率比(男性、SBP10mmHg上昇あたり)と間差についてまとめた。年齢調整の死亡率比(男性)では標準偏差は0.008、範囲は0.03であった。この間差を100%とすると、年齢+暦年調整では標準偏差で108.5%(0.008)、範囲で104.6%(0.03)と拡大、多変量調整では標準偏差で91.1%(0.007)、範囲で87.7%(0.02)に縮小した。年齢調整の死亡率比(女性)では標準偏差は0.013、範囲は0.04であった。この間差を100%とすると、年齢+暦年調整では標準偏差で89.8%(0.012)、範囲で83.1%(0.03)と縮小、多変量調整では標準偏差で120.8%(0.016)、範囲で117.4%(0.05)と拡大した。

D. 考察

「格差」という観点からEPOCH-JAPANのコホート統合データベースに、新たに農山漁村地域と公務員という特性の異なる2コホートのデータを追加した結果、EPOCH-JAPANの循環器疾患データベースは10万を超える対象者数を有する統合データベースとなり、追跡期間も16年であり、約160万人年のデータベースとなった。今回のデータ拡充は単にサンプルサイズを増やただけではなく、コホート集団の多様性も増したため、本データベースの汎用度をさらに高めたと言える。

危険因子については、粗/年齢調整した結果ではばらつきは大きくなかった(例:収縮期血圧(130-40mmHg))。なお男性喫煙では一部高値を

示したが、これは現在喫煙と過去喫煙の区別がなく、「喫煙(経験)あり、なし」と他コホートとカテゴリが異なるためである。一方、死亡率ではコホート間での違いがみられ、多変量調整によって若干格差は縮まるものの、各コホートで大きなばらつきが見られた。この理由として、ベースライン調査年の違い、職域と地域の違いなどコホートに関する要因に関係すると考えられた。

年齢調整のみの調整から主要な危険因子の多変量調整によって、コホート間差がCVD死亡で約20%の減少、脳卒中死亡でも男性約30%、女性約10%の減少、CHD死亡で男性は約15%の減少を示していた。女性のCHD死亡では減少傾向を示さなかったが、これはイベント数が少なく死亡率自体の推定精度が低いためおこった現象と思われる。また各危険因子の調整とCVD死亡率におけるコホート間差であるが、多変量調整することでコホート間差が、年齢調整の場合の約8割になることがわかった。この中で男性では総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性では喫煙の影響が大きかった。この要因としては各危険因子のもつコホート間の分布の違いによるものと推察される。

一方、相対リスクである死亡率比に関してもコホート間差を検討したが、男女ともに調整による大きなコホート間差の変化はなかった。ただ図6、図7をみるとコホート間の点推定値のバラツキはコホート内の推定精度(95%信頼区間)に比べて小さく、各コホートともほぼ同じ死亡率比を示していることがわかった。これより比の指標である相対リスク(死亡率比)は、絶対リスク(死亡率)に比べてコホート間差の影響を受けにくいということが示された。コホート間での死亡率は危険因子の分布など環境要因、地域性など地域由来の要因などの影響でバラツキが生じる一方で、危険因子の影響度を示す死亡率比はコホートによらず一定であることが今回の検討で示された。このことから、各コホートから発信されるハザード比をはじめとした危険

因子の影響指標は、単に個々のコホート内での結果を示すのみでなく、ある程度一般性を有すると考えられる。

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

E. 結論

EPOCH-JAPANのコホート統合データベースを質・量ともに拡充してコホート間のCVD死亡の差を検討した。各コホートの暦年を調整したもとでコホート間差とその縮小要因を検討した結果、危険因子調整によってコホート間差は減少すること、絶対リスク(死亡率)で観察されたコホート間差も、相対リスク(死亡率比)ではさほど顕著でないことが示された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

村上義孝. 特集 わが国における脳・心血管疾患予防のための研究 EPOCH-JAPAN. 呼吸と循環 2016. 64:1:57-63.

2. 学会発表

村上義孝、岡村智教、三浦克之、上島弘嗣、

EPOCH-JAPAN Research Group. 大規模コホート統合研究 EPOCH-JAPAN におけるコホート間差の基礎的検討. 第 26 回日本疫学会総会 (米子). 2016;26(Suppl. 1):121.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースにおける
各コホートのベースライン年（概数）、追跡年、対象者数

コホート ID	コホート名	ベースライン 年(概数)	追跡年(中央値)		対象者数	
			男性	女性	男性	女性
1	端野・壮瞥	1978	23.8	28.0	844	970
2	大崎国保	1995	12.7	12.7	6,907	9,299
3	大迫	1990	13.4	14.7	1,122	1,678
4	小矢部	1988	10.4	10.4	1,509	3,208
5	YKK	1990	20.7	20.7	2,010	1,048
7	吹田	1991	14.4	15.1	2,606	2,793
9	放影研	1987	19.7	19.9	1,509	3,124
10	久山町	1988	14.0	14.0	1,159	1,562
11	JACC	1989	18.4	18.6	11,044	19,221
12	NIPPON DATA 80	1980	24.0	24.0	3,113	3,957
13	NIPPON DATA 90	1990	15.0	15.0	2,731	3,644
15	大阪健康科学	1996	12.8	13.6	1,987	3,378
16	JMS	1994	11.1	11.2	4,207	6,661
17	愛知職域	2002	10.9	9.9	3,723	931
総計			15.6	16.1	44,471	61,474

表2 EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースにおける各コホートの危険因子の平均値、割合

		対象者数	粗平均値				
			収縮期血圧	総コレステロール	BMI	喫煙率(%)	
男性	端野・壮瞥	844	131.6	186.0	23.1	69.6	
	大崎国保	6907	132.7	193.9	23.6	48.3	
	大迫	1122	134.6	186.9	23.1	47.9	
	小矢部	1509	131.3	181.4	22.6	54.3	
	YKK	2010	120.9	201.5	22.7	57.8	
	吹田	2606	131.8	201.9	22.7	48.5	
	放影研	1509	135.1	198.7	22.1	54.3	
	久山町	1159	135.2	196.5	22.8	49.7	
	JACC	11044	135.4	187.8	22.8	52.6	
	NIPPON DATA 80	3113	142.2	186.0	22.5	61.0	
	NIPPON DATA 90	2731	140.3	199.0	22.9	52.5	
	大阪健康科学	1987	137.7	202.6	23.3	51.9	
	JMS	4207	132.4	185.6	23.0	48.1	
	愛知職域	3723	128.8	210.6	23.3	36.5	
	全体***	44471	133.9	193.5	23.0	50.9	
	女性	端野・壮瞥	970	133.8	194.5	24.2	7.5
		大崎国保	9299	130.4	212.3	24.2	5.0
		大迫	1678	130.1	204.8	24.0	2.3
		小矢部	3208	126.1	202.4	23.2	2.6
YKK		1048	116.9	205.4	22.3	1.1	
吹田		2793	129.6	218.5	22.5	11.6	
放影研		3124	134.6	216.1	22.9	9.9	
久山町		1562	133.3	214.0	22.9	6.9	
JACC		19221	131.7	204.1	23.3	3.7	
NIPPON DATA 80		3957	138.7	196.3	23.1	8.7	
NIPPON DATA 90		3644	137.8	212.5	23.1	8.9	
大阪健康科学		3378	135.2	219.3	23.3	6.7	
JMS		6661	129.8	199.6	23.3	4.8	
愛知職域		931	121.5	216.0	22.2	7.8	
全体***		61474	131.7	207.2	23.3	5.6	
年齢調整値(平均、率)*							
				収縮期血圧	総コレステロール	BMI	喫煙率(%)**
男性		端野・壮瞥		134.9	184.2	22.8	64.5
		大崎国保		130.3	195.2	23.8	50.4
	大迫		133.0	187.5	23.2	49.2	
	小矢部		130.0	182.2	22.7	55.6	
	YKK		126.0	198.7	22.3	51.9	
	吹田		130.7	202.6	22.8	49.3	
	放影研		134.1	199.2	22.2	54.3	
	久山町		134.8	196.7	22.8	49.8	
	JACC		135.1	188.0	22.8	52.6	
	NIPPON DATA 80		143.0	185.5	22.4	59.6	
	NIPPON DATA 90		140.4	198.9	22.9	52.0	
	大阪健康科学		136.9	203.0	23.4	52.5	
	JMS		132.5	185.6	23.0	47.9	
	愛知職域		132.4	208.6	23.0	33.8	
	全体***		134.0	193.9	22.9	51.3	
	女性	端野・壮瞥		138.7	199.2	24.2	6.7
		大崎国保		127.6	209.6	24.2	5.2
		大迫		128.7	204.3	24.0	2.4
		小矢部		126.1	202.3	23.2	2.5
YKK			124.0	212.3	22.3	0.9	
吹田			129.2	218.1	22.5	11.5	
放影研			131.2	212.9	22.9	10.5	
久山町			132.1	212.9	22.9	7.0	
JACC			132.4	204.8	23.3	3.6	
NIPPON DATA 80			139.8	197.2	23.1	8.4	
NIPPON DATA 90			138.1	213.0	23.1	8.7	
大阪健康科学			135.5	219.6	23.3	6.6	
JMS			130.1	199.9	23.3	4.7	
愛知職域			127.2	221.5	22.2	6.8	
全体***			131.6	209.0	23.2	5.2	

*:EPOCH-JAPAN の全体対象者(n=105,945)の平均年齢 (男性 57.8 歳、女性 58.0 歳)としたときの平均値を、コホートと年齢を共変量とした共分散分析により推定した。

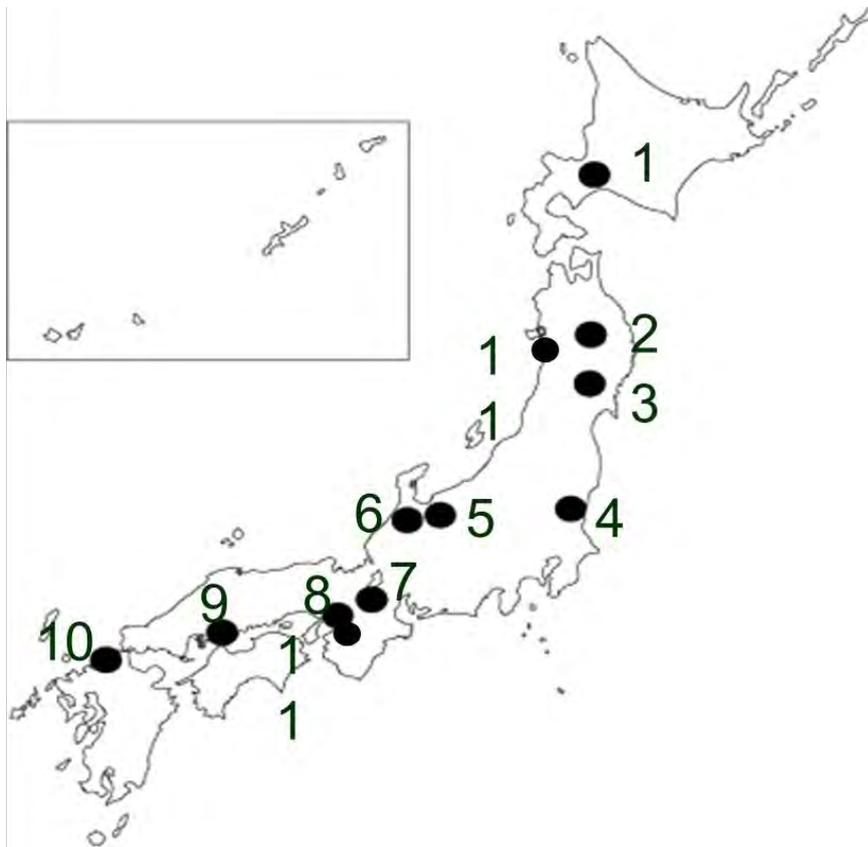
** :年齢調整した喫煙率の推定には、上記の平均年齢を統計モデルに投入し、コホートと年齢を共変量としたポワソン回帰(Zou の方法)により推定した。

*** : 全コホートの平均値は、全体に占める各コホートの割合を重みとして統計モデルに代入・推定した。

表3 EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースにおける各コホートのイベント数

		対象者数	イベント数		
			CVD	Stroke	CHD
男性	端野・壮警	844	59	27	14
	大崎国保	6,907	317	124	88
	大迫	1,122	101	53	24
	小矢部	1,509	71	35	17
	YKK	2,010	24	9	4
	吹田	2,606	173	53	62
	放影研	1,509	120	34	28
	久山町	1,159	90	35	15
	JACC	11,044	831	381	181
	NIPPON DATA 80	3,113	480	241	90
	NIPPON DATA 90	2,731	206	87	55
	大阪健康科学	1,987	89	27	29
	JMS	4,207	133	67	28
	愛知職域	3,723	16	7	3
	全体	44,471	2,710	1,180	638
	女性	端野・壮警	970	49	20
大崎国保		9,299	219	108	39
大迫		1,678	79	31	15
小矢部		3,208	61	34	12
YKK		1,048	3	1	0
吹田		2,793	121	48	32
放影研		3,124	320	85	58
久山町		1,562	103	46	13
JACC		19,221	815	394	145
NIPPON DATA 80		3,957	478	210	96
NIPPON DATA 90		3,644	195	81	33
大阪健康科学		3,378	52	20	4
JMS		6,661	108	55	25
愛知職域		931	1	1	0
全体		61,474	2,604	1,134	485
総計			105,945	5,314	2,314

図 1. EPOCH-JAPAN 地域コホートの分布



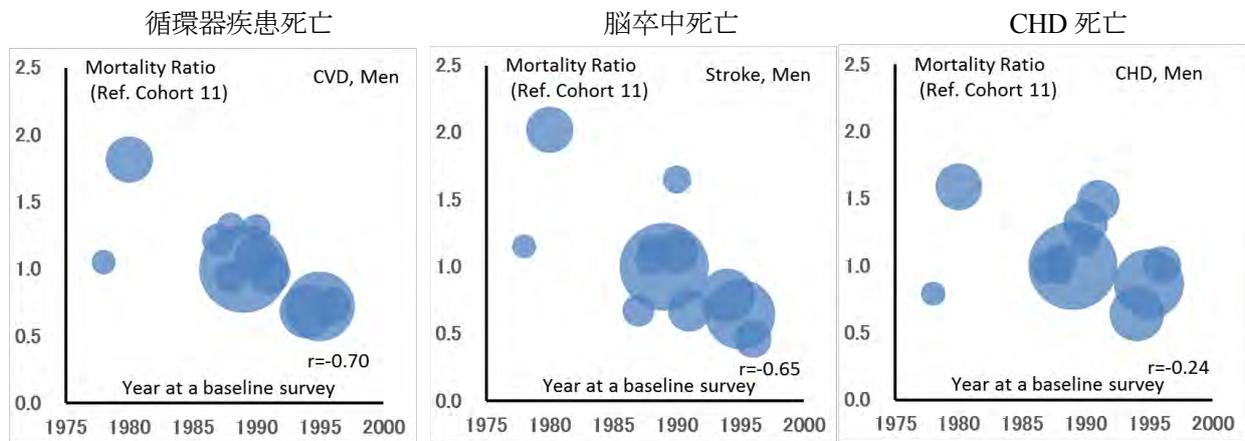
図に示した番号は以下の各コホートを示す。

端野・壮瞥、2. 大崎、3. 大迫、4. 茨城県、5. 小矢部、6. YKK、7. 滋賀国保、8. 吹田、9. 放射線影響研究所、10 久山町、11. CIRCS。

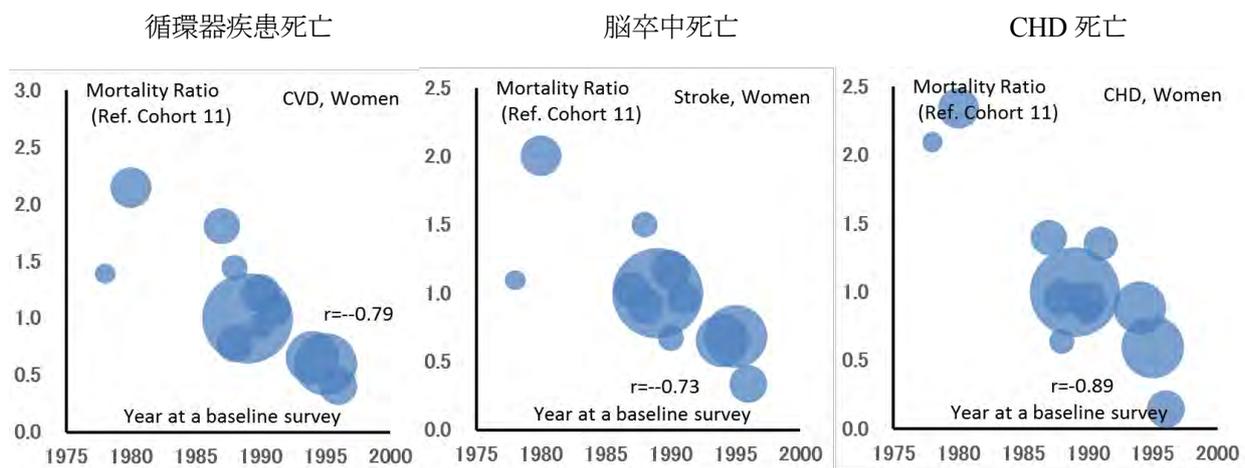
なお、図に示されていない全国規模のコホート研究として JACC、NIPPON DATA80、NIPPON DATA90 の 3 コホートが存在する。

図2 各コホートにおける多変量調整死亡率とベースライン調査年との相関

男性



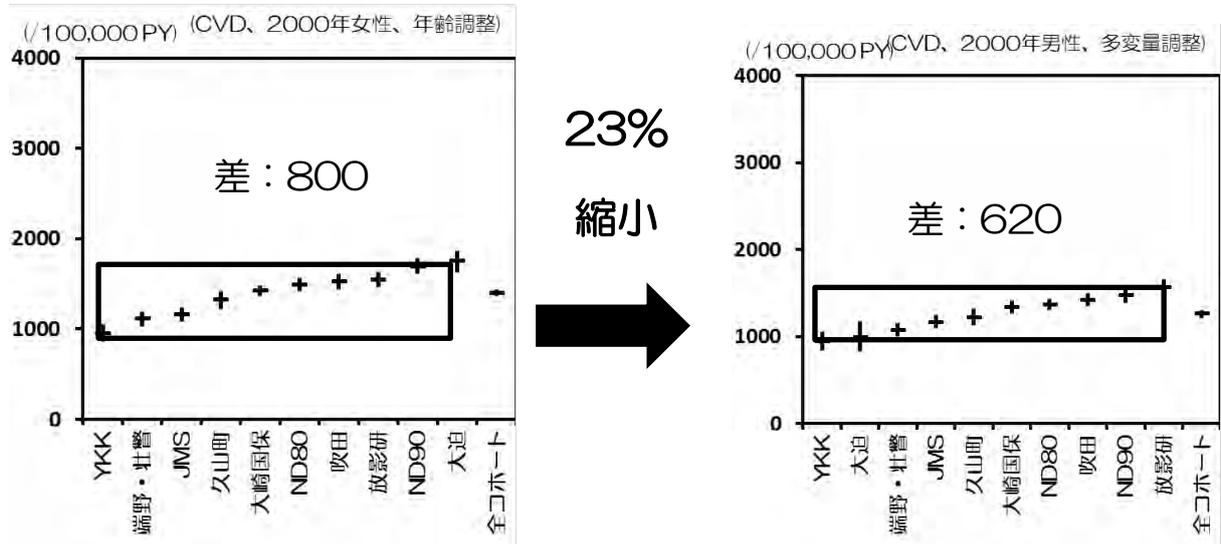
女性



左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を示し、コホート 11 を参照水準とした多変量調整死亡率比を算出した。各コホートの対象者数をバブルの大きさとし、死亡率比とベースライン年との相関をプロットした。

図3 各コホートのCVD死亡率の比較（暦年を2000年に固定）

2000年男性



2000年女性

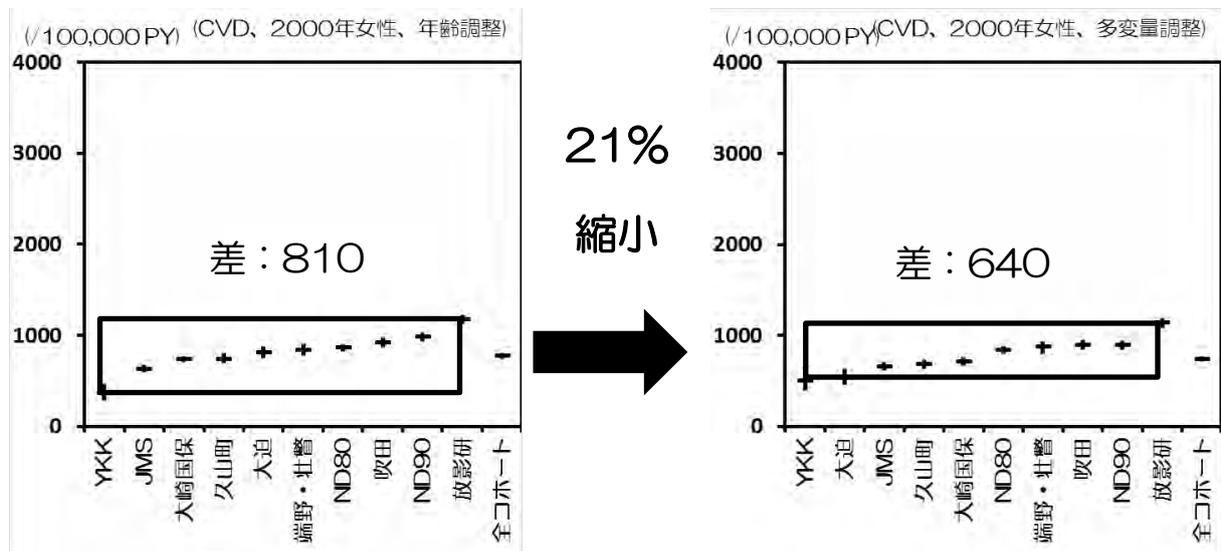
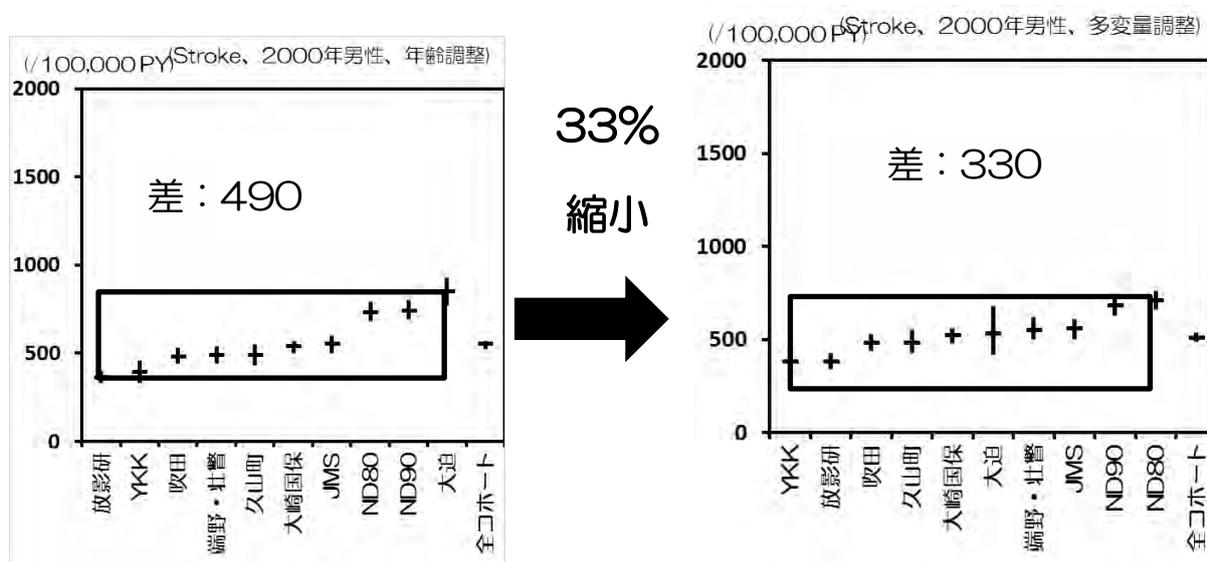


図4 各コホートの脳卒中死亡率の比較（暦年を2000年に固定）

2000年脳卒中男性



2000年脳卒中女性

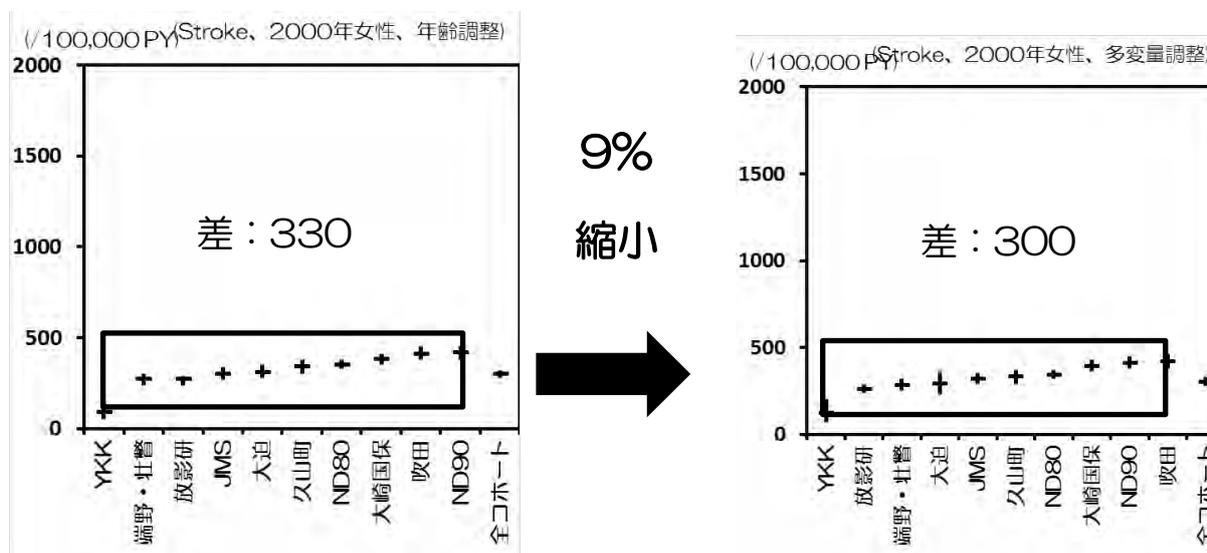
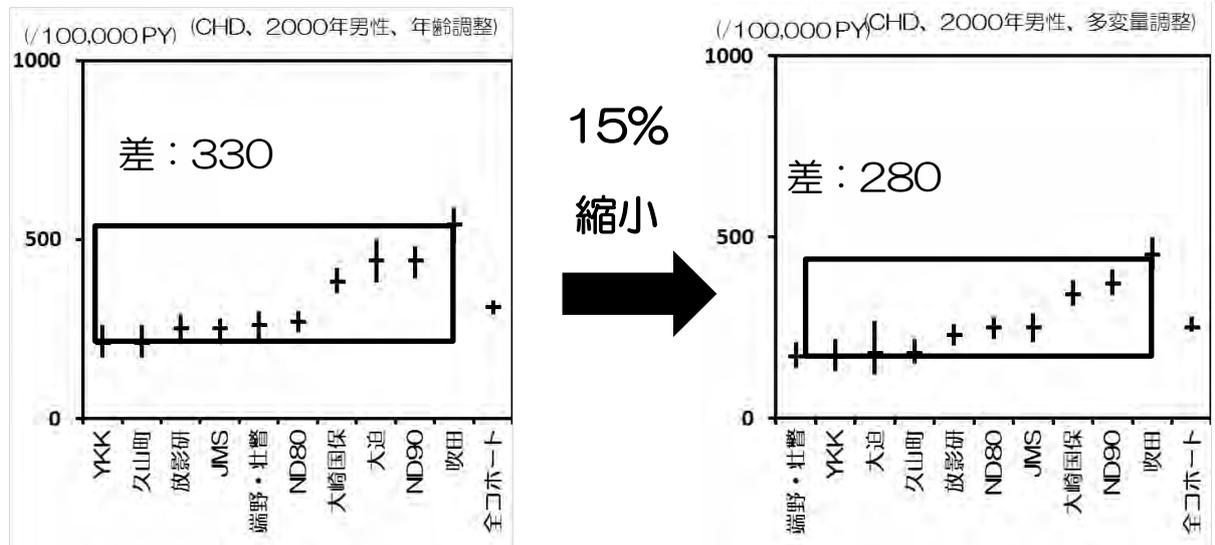


図5 各コホートのCHD死亡率の比較（暦年を2000年に固定）

2000年CHD男性



2000年CHD女性

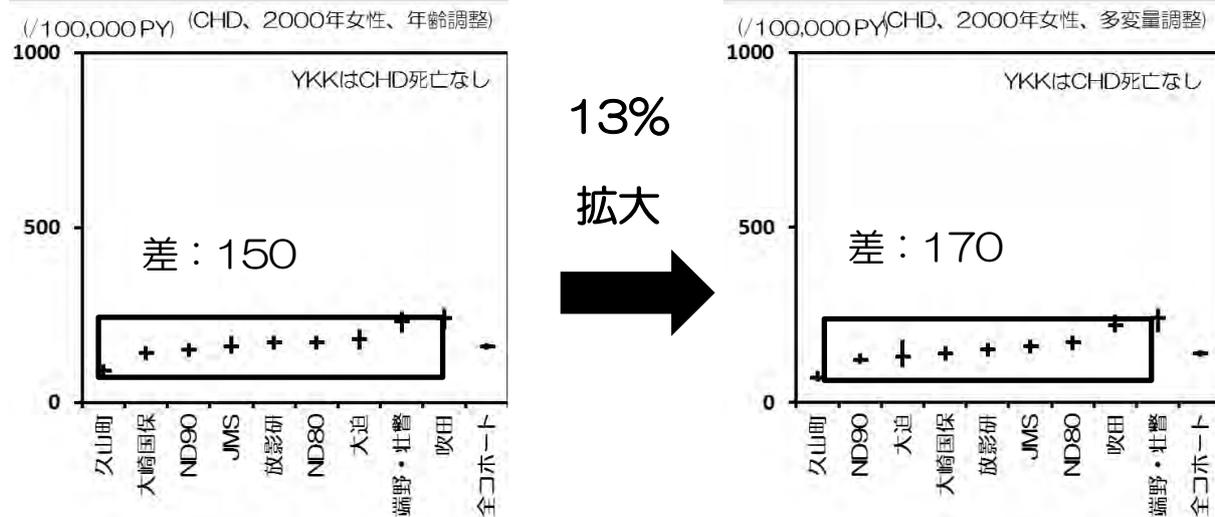


図6 各危険因子の調整と CVD 死亡率のコホート間差 (暦年：2000年、男性)

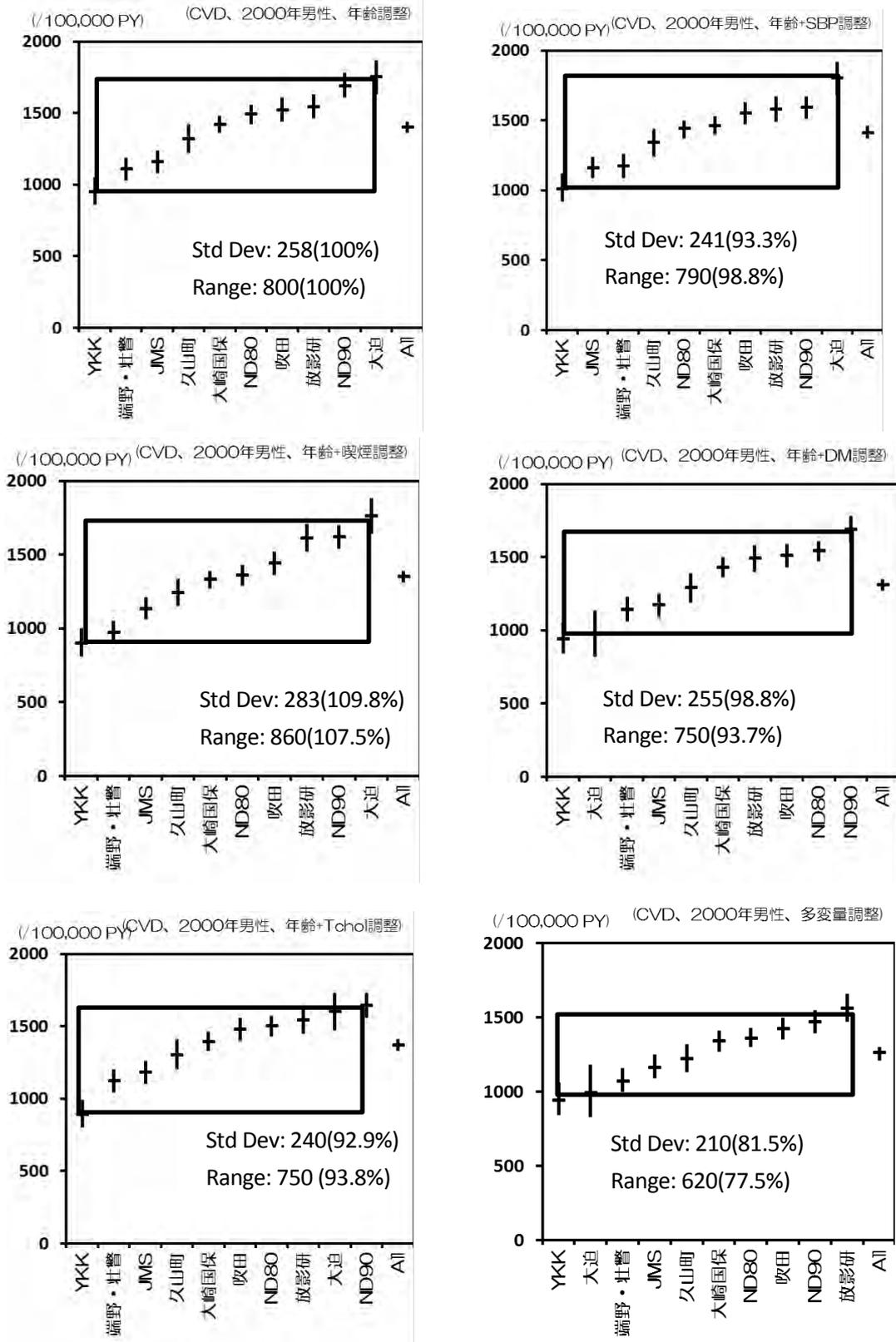


図7 各危険因子の調整とCVD死亡率のコホート間差（暦年：2000年、女性）

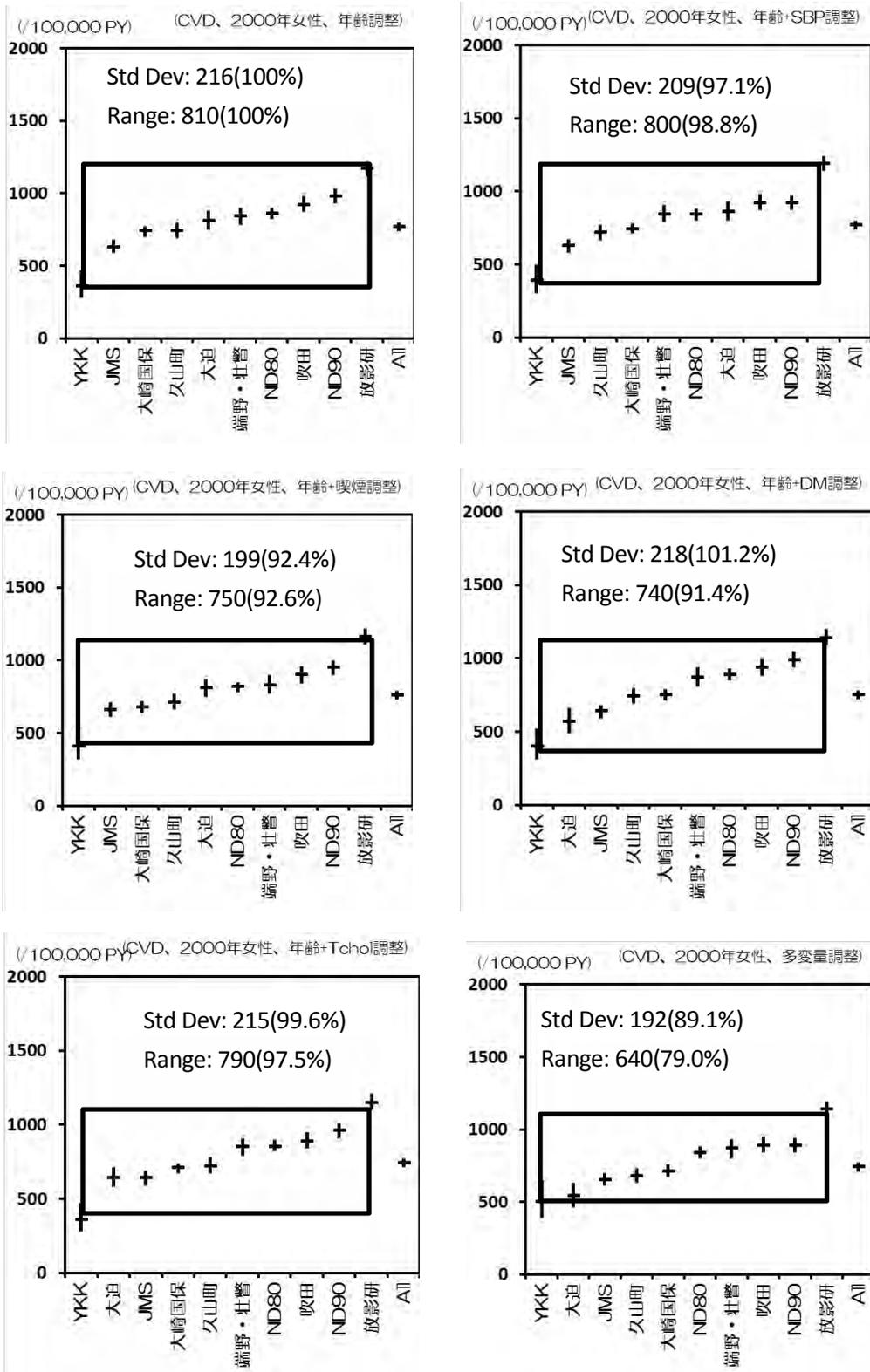
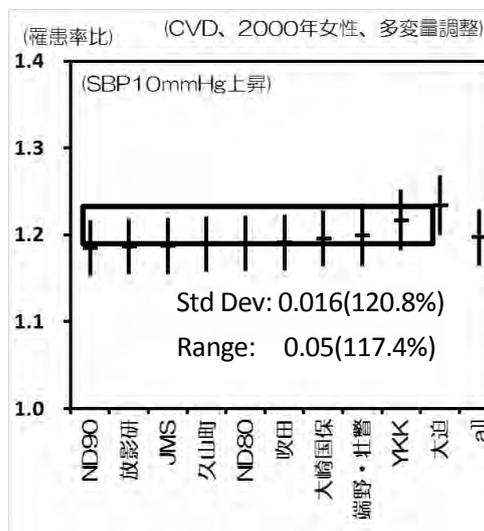
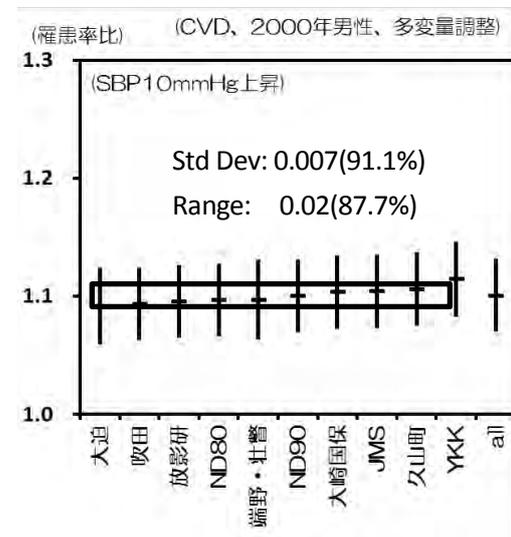
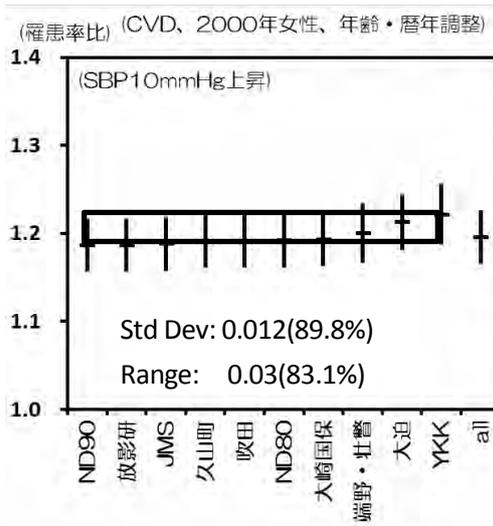
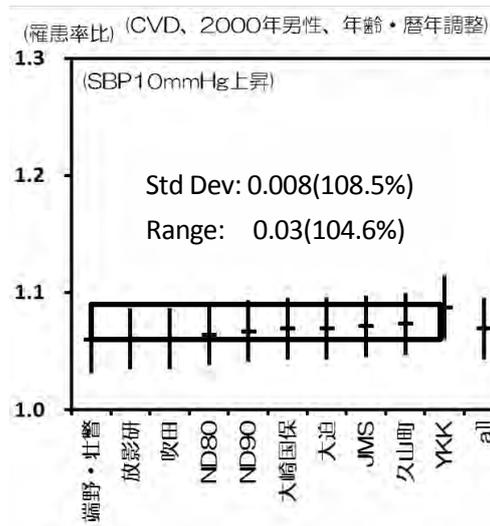
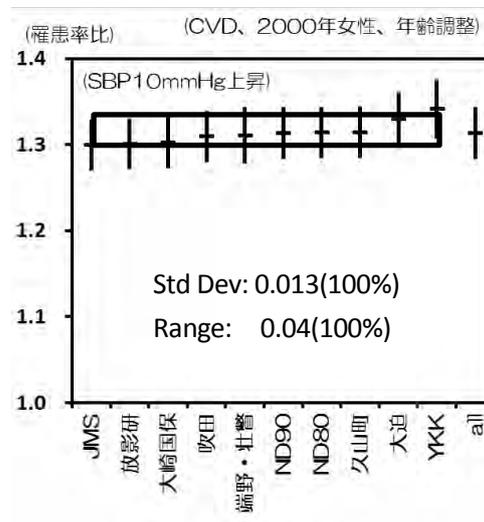
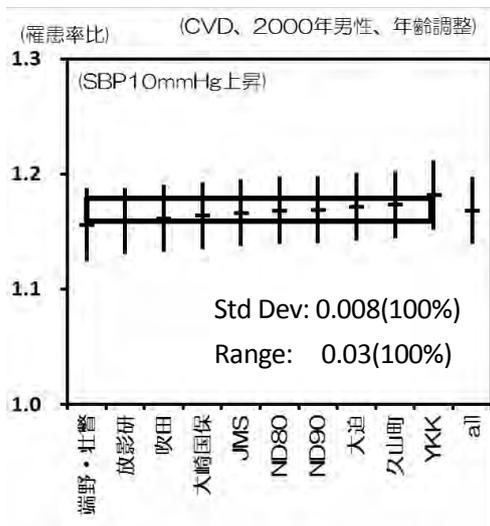


図8 各コホートのCVD死亡率比の比較（暦年：2000年、SBP10mmHg上昇あたり）

男性・CVD

女性・CVD



3. (1)

論文要約： 降圧剤服薬と非服薬のリスク比較

題名： Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis.

著者： Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, Nakayama T, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T and Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group.

書誌情報： Hypertension. 2014; 63: 1189-1197.

目的

降圧治療者の循環器疾患発症リスクは、血圧が至適血圧域まで管理されていてもなお、同じ血圧レベルの未治療者に比べて高いことが知られている。また、血圧値の上昇に伴う循環器疾患リスクの直線的な上昇傾向が、未治療者においては明瞭に観察されるが、降圧治療者を対象とした解析では関係性が弱い、あるいは観察されないことが報告されている。しかしながら先行報告は単一疾患の解析結果に基づいており、冠動脈疾患や脳血管疾患など、循環器疾患の病型別の詳細かつ大規模な検討は行われていない。そこで今回、Individual Participant Data を統合した大規模データベースである本研究対象から、降圧治療者の病型別リスクの分析を行った。

方法

本研究は、統合データベース「EPOCH-JAPAN」において、職域コホートを除いた一般地域コホートの 40 歳以上 90 歳未満の住民のうち、身長・体重・服薬情報の欠損者を除いた 39705 名 (6 コホート) を対象とした。このうち服薬者は 8098 名、未服薬者は 31607 名である。解析の対象イベントは循環器疾患による死亡であり、ICD-10 分類に従い、総循環器死亡 (Total Cardiovascular Death, ICD コード I00-I99)、冠動脈疾患死亡 (Coronary Heart Disease Death, ICD コード I20-I25)、心不全死亡 (Heart Failure Death, ICD コード I50)、脳卒中死亡 (Stroke Death, ICD コード I60-I69) の 4 種類をイベントと定義した。

対象者の血圧は、日本高血圧学会ガイドライン (JSH 2009, JSH 2014) に基づいて、Optimal (120/80mmHg 未満)、Normal (120/80mm 以上 130/85mmHg 未満)、High Normal (130/85 以上 140/90mmHg 未満)、Grade 1 Hypertension (140/90 以上 160/100mmHg 未満)、Grade 2 Hypertension (160/100 以上 180/110mmHg 未満)、Grade 3 Hypertension (180/100mmHg 以上) の計 6 レベルに分類した。

すべての統計解析には SAS Version 9.13 (SAS institute) を用いた。基礎特性の検討には t 検定、Fisher の正確検定を適宜使用した。生存分析に際しては Cox 比例ハザードモデルを適用し、血圧の他に年齢、性別、BMI、心疾患既往、高脂血症、糖尿病、飲酒、喫煙、コホート効果を調整因子として用いた。

結果

対象 39705 名の基礎特性ならびに降圧治療の有無別の検討を行ったところ、服薬者は未服薬者に比べ、全体として収縮期血圧が 14.1 mmHg (95%信頼区間 13.6-14.6)、拡張期血圧が 5.3 mmHg (95%信頼区間 5.0-5.6)それぞれ高値であった。糖尿病、高脂血症、過去の心血管疾患の既往歴に関しても、服薬者は未服薬者に比べ有意に高率であった ($P<0.0001$)。しかし、過去の喫煙歴を含む喫煙者の割合は、服薬者の方が有意に低率であった ($P=0.0003$)。

未服薬者に対する服薬者の各疾患死亡リスクを、他の因子に加えて収縮期血圧値を調整因子に投入して解析したところ、表に示すように4種類のイベントすべてについて、服薬者のリスクは未服薬者より 1.39-1.53 倍高値であった ($P<0.01$)。男女別の解析でも、男性の心不全死亡を除くすべての項目で有意なイベントリスク上昇を認めた。

分類	総循環器死亡			冠動脈疾患死亡		心不全死亡		脳卒中死亡	
	人数	人数	HR (95% CI)	人数	HR (95% CI)	人数	HR (95% CI)	人数	HR (95% CI)
全対象者	39705	2032	1.50 (1.36-1.66)§	410	1.53 (1.23-1.90)‡	371	1.39 (1.09-1.76)+	903	1.48 (1.28-1.72)§
層別解析									
女性	23176	1069	1.48 (1.30-1.70)§	188	1.59 (1.16-2.18)+	229	1.43 (1.05-1.93)*	465	1.46 (1.19-1.79)‡
男性	16529	963	1.56 (1.35-1.80)§	222	1.51 (1.11-2.04)+	142	1.37 (0.93-2.03)	438	1.55 (1.26-1.92)§
<60 歳	18606	292	1.66 (1.23-2.23)‡¶	59	2.17 (1.14-4.12)*¶	49	1.04 (0.46-2.36)	136	1.46 (0.95-2.25)¶
≥60 歳	21099	1740	1.48 (1.33-1.64)§	351	1.45 (1.15-1.82)+	322	1.41 (1.10-1.82)+	767	1.48 (1.26-1.73)§
BMI <25	28432	1574	1.52 (1.35-1.70)§	311	1.41 (1.09-1.83)+	298	1.38 (1.05-1.82)*	695	1.56 (1.31-1.85)§
BMI ≥25	11273	458	1.47 (1.21-1.78)‡	99	1.75 (1.15-2.67)+	73	1.45 (0.87-2.40)	208	1.32 (0.99-1.76)

表: 服薬者の循環器死亡リスク。ハザード比 (HR)と 95%信頼区間 (CI)は、未服薬群を対照とした服薬群のリスクであり、性 (年齢の層別解析を除く)、年齢、body mass index (BMI)、循環器疾患の既往、総コレステロール、糖尿病、喫煙、飲酒、収縮期血圧、ならびにコホートで調整した。

続いて、血圧の6レベル(Optimal~Grade 3 Hypertension)と降圧治療の有無で、対象者を計12群に分類し、至適血圧・未服薬を対照群とした場合の、他の11群のリスクを算出した。その結果、未服薬者ではすべての疾患について、血圧の上昇に伴うリスクの直線的な上昇が観察された (Trend $P<0.011$; 総循環器死亡について末尾に図示)。服薬群では、血圧レベルに伴うリスクの直線的な上昇関係は総循環器死亡で強く認められた (Trend $P=0.0003$)が、脳卒中死亡では直線的なリスク上昇が観察されなかった

(Trend $P=0.19$)。また、服薬者の血圧レベルと脳卒中リスクの関係は二次式のモデルで有意に表され得た (二次項 $P=0.0076$)。ただし、尤度比検定の結果からは旧来の一次式モデルを二次式に置き換えることによる統計学的に有意な改善は認められなかった ($P=0.094$)。

考察

降圧治療者は、いずれの循環器疾患死亡リスクも未服薬者に比べて有意に高く、早期かつ厳格な血圧管理ならびに血圧以外の総合的なリスク管理の重要性が示唆された。一方、降圧治療者の疾患リスクと血圧レベルの関係は、総循環器死亡・心疾患死亡では直線的であったが、脳卒中死亡ではJ型ないしU型を示し、病型によって血圧の与える影響が異なる可能性が考えられた。

今回、本研究で構築された大規模データベースを用いて、降圧治療者のリスクを病型別に算出し、脳卒中死亡と心疾患死亡との間で降圧治療者の血圧値と疾患リスクの関係が異なる可能性を示すことができたことは、日常診療や健康管理の場で、本研究成果を対象者個々のリスクに応じて細やかに適用できる可能性を示すものであった。

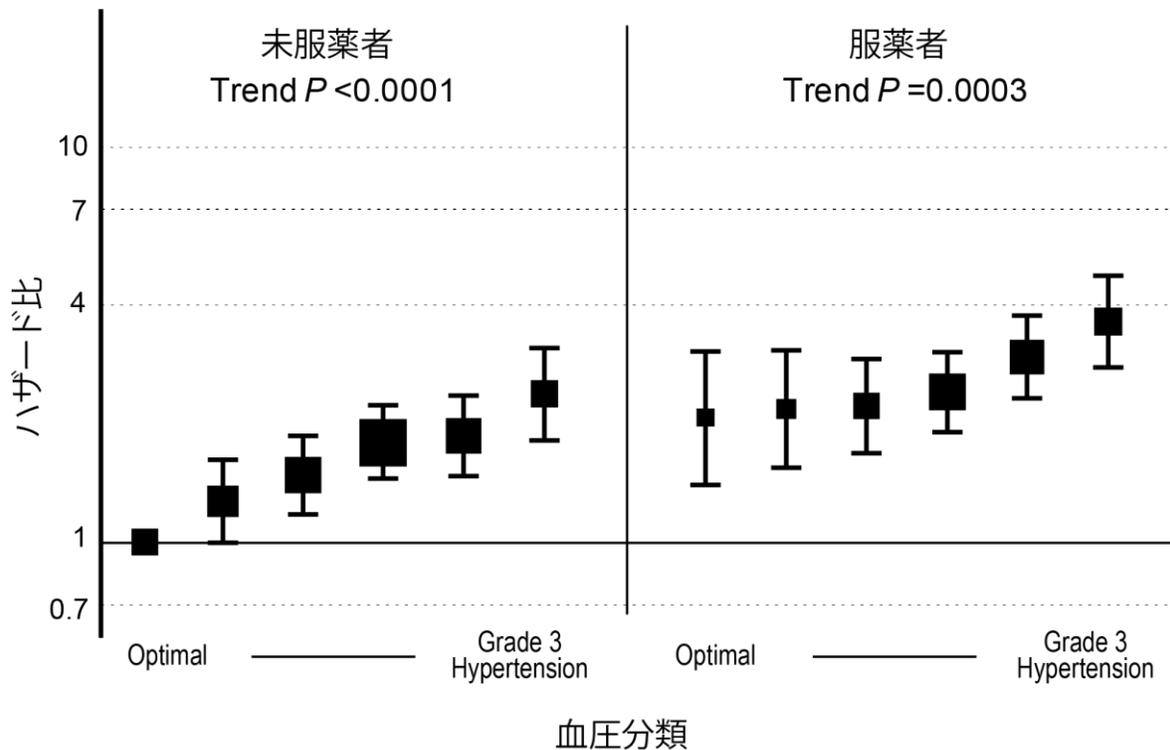


図: 血圧と服薬の有無で12群に分けた総循環器死亡リスク。至適血圧・未服薬群を対照として、他の11群のハザード比を示している。縦軸のエラーバーは95%信頼区間で、点推定値の四角の大きさは各群のイベント数に比例している。Trend P 値は未服薬者と服薬者を分けて算出した。

3. (2)

血圧と総コレステロールの脳心血管疾患の病型別死亡リスクに対する複合効果

Michihiro Satoh, Takayoshi Ohkubo, Kei Asayama, Yoshitaka Murakami, Masaru Sakurai, Hideaki Nakagawa, Hiroyasu Iso, Akira Okayama, Katsuyuki Miura, Yutaka Imai, Hirotsugu Ueshima, Tomonori Okamura (the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan [EPOCH-JAPAN] Research Group) *Hypertension*. 2015;65:517-24.

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

磯 博 康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学

岡山 明 財団法人結核予防会第一健康相談所総合健診センター

中川 秀昭 金沢医科大学健康増進予防医学 (公衆衛生学)

三浦 克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学

研究協力者 今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想講座

櫻井 勝 金沢医科大学健康増進予防医学 (公衆衛生学)

実務担当者 佐藤 倫広 東北医科薬科大学医学衛生学・公衆衛生学教室

研究要旨: 【目的】日本の一般住民を対象としたコホートの統合データベース「EPOCH-JAPAN」を基に、血圧値および総コレステロール (TC) 値と冠動脈疾患死、脳梗塞死、および脳実質内出血死との関連を検討した。【方法】収縮期血圧値 <120 mmHg, 120-139 mmHg, 140-159 mmHg, および \geq 160 mmHg の4レベル、およびTC値 <180 mg/dL, 180-199 mg/dL, 200-219 mg/dL, および \geq 220 mg/dL の4レベルを用い、対象者を計16カテゴリに分類した。【結果】平均15.0年の追跡期間中、73,916名 (男性41.1%, 平均年齢57.7歳)のうち冠動脈疾患死770例、脳梗塞死724例、および脳実質内出血死345例が観察された。収縮期血圧値 <120 mmHg かつTC値 <180 mg/dL の群を基準としたとき、収縮期血圧 \geq 160 mmHg かつTC値 \geq 220 mg/dL の群で冠動脈疾患死ハザード比 (95%信頼区間)は、4.39 (2.68-7.18) $P < 0.0001$ と最大を示した。脳卒中について、血圧値は脳出血および脳梗塞死リスクと正に関連していた一方、TC値と脳実質内出血死リスクとの間に負の関連が認められた。【考察】日本人において、血圧高値は冠動脈疾患死リスクおよび脳卒中死リスクのいずれとも関連していたが、TC高値は冠動脈疾患死リスクとのみ正に関連していた。また、血圧高値とTC高値の両者の複合により冠動脈疾患死リスクがさらに増大することが示唆された。

A. 目的

アジアおよびオセアニアにおけるコホート研究を統合したAsia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC)の結果から、血圧高値および総コレステロール (TC:

Total cholesterol)高値の両者が、冠動脈疾患死リスクを高める要因であることが示されている。¹しかしながら、APCSCには白人が含まれているうえ、追跡期間は平均約7年と比較的短期である。そこで、本研究では、日本人における血圧値およびTC値と脳心血管疾患 (CVD: cardiovascular

disease)死亡の病型別リスクとの関連を、15年におよぶ長期の観察結果に基づいて検討した。

B. 研究方法

対象者

日本の一般住民を対象としたコホートの統合データベース「EPOCH-JAPAN」に解析当時含まれていた12コホート(対象者101,250名)のうち、CVD既往に関する情報が無い端野壮瞥コホートを除いた11コホートのデータ(99,488名)を用いた。そのうち、40歳未満または90歳より高齢の10,741名、血圧情報の無い161名、TC情報の無い2,400名、体重または身長情報が無い295名、喫煙または飲酒の情報が無い5,791名、さらにCVD既往者6,184名を除外し、最終的に73,916名(男性41.1%、平均年齢57.7歳)を解析対象者とした。

アウトカム

アウトカム(国際疾病分類第9/10版コード)を、冠動脈疾患死(410-414 / I20-I25)、脳梗塞死(433 or 434 or 437.8 / I63 or I69.3)、脳実質内出血死(431-432 / I61 or I69.1)、および総CVD死(390-459 / I00-I99)の4種類と定義した。

統計解析

血圧カテゴリを収縮期血圧によって<120, 120-139, 140-159, および \geq 160 mmHgの4レベルに分類した。さらに、TCカテゴリを<180, 180-199, 200-219, および \geq 220 mg/dLと定義し、各カテゴリを用いて対象者を計16カテゴリに分類した。

血圧値、TC値、および上記カテゴリと各種疾患による死亡との関連を年齢、性別、body mass Index (BMI)、過去喫煙、現在喫煙、過去飲酒、および現在飲酒を補正項目として加えたCox比例ハザードモデルを用いて解析した。コホートの影響をStrataステートメントによるハザード層別によって調整した。統計解析にはSAS Version 9.3 (SAS institute)を用いた。

C. 研究結果

血圧値およびTC値によって分類された各群内の対象者特性を表に示す。平均15.0年の追跡で、冠動脈疾患死770例、脳梗塞死724例、および脳実質内出血死345例、および総CVD死が3,696例観察された。収縮期血圧<120 mmHgかつTC<180 mg/dLの群を基準としたとき、収縮期血圧 \geq 160 mmHgかつTC \geq 220 mg/dLの群で冠動脈疾患死ハザード比(95%信頼区間)は、4.39(2.68-7.18)と最大であった(図)。収縮期血圧高値は脳梗塞死および脳実質内出血死リスクと正に、TCは脳実質内出血死リスクと負に関連していた(図)。

収縮期血圧1標準偏差(=20 mmHg)上昇毎の冠動脈疾患死ハザード比(95%信頼区間)は、TC<180 mg/dL群、180-199 mg/dL群、200-219 mg/dL群、および \geq 200 mg/dL群でそれぞれ1.24(1.09-1.42)、1.26(1.09-1.46)、1.36(1.17-1.58)、および1.52(1.36-1.71)と、TC高値の群でより高値を示した(交互作用 $P=0.04$)。TC1標準偏差(=37.0 mg/dL)上昇毎の冠動脈疾患死ハザード比(95%信頼区間)は、収縮期血圧<120 mmHg群、120-139 mmHg群、140-159 mmHg群、および \geq 160 mmHg群でそれぞれ0.94(0.71-1.23)、1.19(1.05-1.35)、1.13(1.00-1.29)、および1.50(1.33-1.69)と、収縮期血圧高値の群でより高値を示した(交互作用 $P=0.0006$)。同様の交互作用が、総CVD死についても認められた(交互作用 $P\leq 0.008$)。一方、脳梗塞死および脳実質内出血死に対する血圧とTCの有意な交互作用は認められなかった(交互作用 $P\geq 0.09$)。

年齢(非高齢[≥ 65 歳]/高齢[<65歳])および性別による層別解析では、収縮期血圧値<120 mmHgかつTC値<180 mg/dLの群を基準とした場合の、収縮期血圧 \geq 160 mmHgかつTC値 \geq 220 mg/dLの総CVD死亡ハザード比(95%信頼区間)は、高齢者では1.57(1.21-2.04)、非高齢者では3.09(2.22-4.30)、男性では2.68(2.01-3.58)、女性では1.54(1.14-2.09)と、非高齢者または男性で明瞭であった(交互作用 $P\leq 0.03$)。その他のアウトカムでは、年齢や性別と血圧・TCカテゴリの有意な交互作用は認められなかった(交互作用 $P\geq 0.06$)。

表. 収縮期血圧値および TC 値で分類された各群内の性別・年齢・死因別死亡率

	収縮期血圧, mmHg			
	<120	120-139	140-159	≥160
TC, mg/dL				
<180				
N	6,022	8,839	4,493	2,056
男性, %	41.4	54.4	59.9	62.3
年齢, 歳	52.6±10.2	56.3±10.8	60.5±10.5	63.6±10.5
冠動脈疾患死, 例 (率*)	21 (0.4)	72 (0.6)	64 (0.9)	41 (1.1)
脳梗塞死, 例 (率*)	28 (0.6)	68 (0.7)	77 (1.0)	74 (1.9)
脳出血死, 例 (率*)	18 (0.3)	51 (0.4)	45 (0.7)	32 (1.0)
総 CVD 死, 例 (率*)	147 (2.8)	402 (3.6)	352 (4.9)	289 (8.0)
180-199				
N	4,241	6,651	3,510	1,530
男性, %	36.9	44.9	47.8	49.7
年齢, 歳	53.3±9.8	56.5±10.3	60.5±10.1	63.3±10.0
冠動脈疾患死, 例 (率*)	17 (0.5)	52 (0.6)	54 (0.9)	36 (1.2)
脳梗塞死, 例 (率*)	15 (0.5)	46 (0.6)	48 (0.8)	45 (1.5)
脳出血死, 例 (率*)	8 (0.2)	20 (0.3)	29 (0.5)	20 (0.7)
総 CVD 死, 例 (率*)	81 (2.3)	246 (3.0)	252 (4.3)	184 (6.3)
200-219				
N	3,682	6,360	3,469	1,497
男性, %	33.7	39.2	39.8	40.0
年齢, 歳	54.3±9.7	57.2±9.9	60.9±9.7	63.0±9.8
冠動脈疾患死, 例 (率*)	14 (0.4)	50 (0.6)	56 (1.0)	38 (1.5)
脳梗塞死, 例 (率*)	10 (0.3)	37 (0.4)	47 (0.8)	46 (1.6)
脳出血死, 例 (率*)	5 (0.1)	16 (0.2)	20 (0.3)	19 (0.7)
総 CVD 死, 例 (率*)	69 (2.0)	222 (2.7)	238 (4.2)	184 (6.8)
≥220				
N	4,735	8,950	5,399	2,482
男性, %	27.3	31.5	29.3	28.2
年齢, 歳	55.6±9.1	58.2±9.4	61.0±9.3	63.3±9.4
冠動脈疾患死, 例 (率*)	13 (0.3)	75 (0.7)	87 (1.1)	80 (2.0)
脳梗塞死, 例 (率*)	18 (0.5)	55 (0.5)	63 (0.7)	47 (1.2)
脳出血死, 例 (率*)	5 (0.1)	14 (0.1)	22 (0.3)	21 (0.5)
総 CVD 死, 例 (率*)	76 (1.6)	296 (2.6)	357 (4.1)	301 (7.4)

年齢は平均値±標準偏差として示されている。CVD, 脳心血管疾患; TC, 総コレステロール。
*率は直接法にて性別・年齢を補正した対 1000 人年の死亡率が示されている。

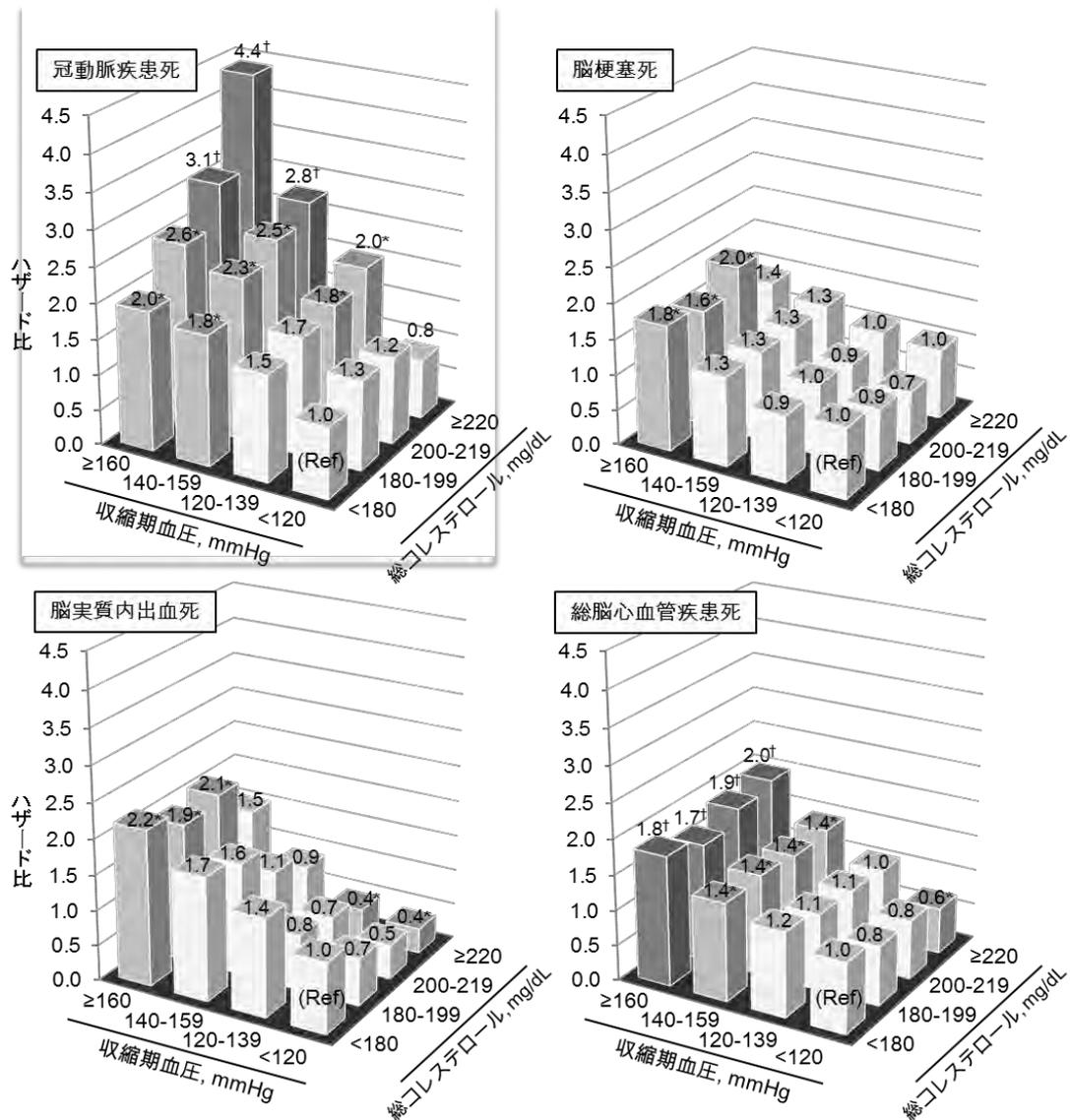


図. 収縮期血圧値およびTC値と冠動脈疾患死との関連

収縮期血圧 < 120 mmHg かつ TC 値 < 180 mg/dL を基準とした場合の各群における冠動脈疾患死リスクを示す。ハザード比は、年齢、性別、body mass index、現在喫煙、過去喫煙、現在飲酒、および過去喫煙によって調整されている。コホートの影響を Strata ステートメントによる層別によって調整し、さらに欠損値が含まれていた変数については欠損値の有無を補正項目としてモデルに加えた。* $P < 0.05$, † $P < 0.0001$ 。

D. 考察

本研究は、日本人における血圧高値と TC 高値が複合的に冠動脈疾患死リスクを上昇させる可能性を示した初めての研究である。血圧高

値と脳梗塞および脳実質内出血死リスクとの関連が認められた一方、TC 値と脳実質内出血死リスクとの間には負の関連が認められた。

APCSC からも、収縮期血圧高値および TC 高値が冠動脈疾患発症と関連することが報告されている。¹しかし、本研究の結果とは反対に、血圧低値群において TC 値と冠動脈疾患リスク

の明瞭な関連, および TC 低値群において血圧値と冠動脈疾患リスクの明瞭な関連が認められている。¹ APCSC には白人が多く含まれており, さらにはアジア人の中でも韓国人や中国人が多く含まれている。近年, 日本人に比べ, 欧米人において血圧以外のメタボリック危険因子と脳心血管死亡の関連が明瞭であることが示されている。² したがって, 生活習慣の差異やメタボリック危険因子の感受性の人種差などが, APCSC と本研究結果の相違に影響している可能性がある。¹

一方, TC 値は脳実質内出血死リスクと負に関連しており, これはアジアの8つのコホートを含み 19 コホートを対象としたメタ解析の結果とも一致していることより, 低 TC 値が脳実質内出血死のリスクであることが考えられる。³ ただし, 本研究および先行報告のメタアナリシスで用いられているコホート研究は全て観察研究である。³ 31 の介入研究を統合したメタ解析の結果では, スタチン治療が脳実質内出血死リスクとは関連せず, むしろ全脳卒中死亡リスクの低下と関連することが報告されている。⁴ したがって, 脂質異常症の治療は CVD 予防の観点から必要と考えられ, 本研究における TC 低値と脳実質内出血死リスクとの関連には栄養状態や全身状態の影響が介在している可能性がある。

E. 結論

日本人において, 血圧高値と TC 高値はそれぞれ独立した冠動脈疾患死リスクであり, 両者の複合により冠動脈疾患死リスクがさらに増大することが示唆された。一方で, TC 低値が脳実質内出血死のリスクが関連していたことより, 栄養状態にも注意を置いた脂質管理が必要と考えられる。

参考文献

1. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005;112:3384-3390.

2. Liu L, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, *et al*. Impact of Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease Mortality in the United States and in Japan. *Am J Cardiol*. 2013.
3. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, *et al*. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1833-1839.
4. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, *et al*. Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: evidence from observational cohorts in Japan. *Hypertension*. 2015;65:517-524.
2. 佐藤倫広. 疫学研究からみた動脈硬化性疾患のリスク評価: 古典的危険因子から新しいバイオマーカーまで. 第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会, シンポジウム4, 2015年7月9日(仙台国際センター)

H. 知的所有権の取得状況

なし

慢性腎臓病と喫煙の合併による総死亡および循環器疾患死亡への影響

中川 秀昭 (リーダー)、中村 幸志 (実務担当)、村上 義孝、北村 明彦、
木山 昌彦、坂田 清美、辻 一郎、三浦 克之、上島 弘嗣、岡村 智教

【目的】 慢性腎臓病 (糸球体濾過量の低下および蛋白尿) は腎不全へ進行中の過程であるのみならず、循環器疾患 (冠動脈疾患および脳卒中) の危険因子でもある。アジア人男性においていまだに顕著にみられる生活習慣である喫煙は循環器疾患をはじめさまざまな疾患の危険因子であるので、予後不良な状態である慢性腎臓病を有する者での喫煙の健康への影響を把握することは重要である。しかし、慢性腎臓病と喫煙が合併した場合の循環器疾患への影響に関して、アジア人を対象にした先行研究や脳卒中への影響を検討したものは乏しい。

【方法】 EPOCH-JAPAN の 8 コホートの統合データセットのうち循環器疾患の既往のない 40-89 歳の 34,622 名 (男性 15,468 名、女性 19,154 名) を解析対象者とした。男女別に、慢性腎臓病 (CKD-EPI 式に基づく推定腎糸球体濾過量 <60 ml/min/1.73m² かつ/または蛋白尿) の保有状況および喫煙習慣 (非喫煙、過去喫煙、現在喫煙) による 6 つのカテゴリーで総死亡および循環器疾患死亡のリスクを比較した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、「慢性腎臓病なし・非喫煙」を基準にした他の 5 つのカテゴリーのハザード比を計算した。この際、コホートで層別化し、年齢、Body Mass Index、飲酒習慣、収縮期血圧、血清総コレステロール、糖尿病の有無を調整した。そして、慢性腎臓病と喫煙の総死亡および循環器疾患死亡に対する交互作用の有無を検定した。さらに、慢性腎臓病および喫煙による各死亡の人口寄与危険割合を計算した。喫煙率が高く、循環器疾患死亡率の高い男性に関しては、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞による死亡についても同様な検討を行った。最後に、推定腎糸球体濾過量、蛋白尿の有無および喫煙習慣に基づく 12 のカテゴリーで総死亡のリスクを比較した。「推定腎糸球体濾過量 ≥ 60 ml/min/1.73m² ・蛋白尿なし・非喫煙」を基準にした他の 11 のカテゴリーのハザード比を計算した。

【結果】

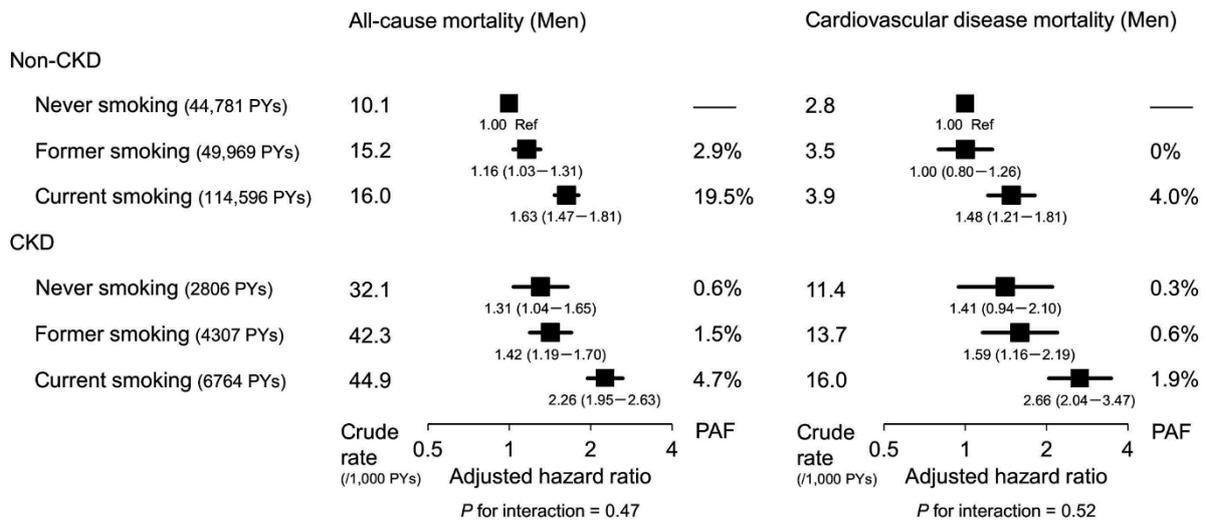


図 1. 慢性腎臓病と喫煙の合併による総死亡および循環器疾患死亡の調整ハザード比と集団寄与危険割合（男性）。CKD, 慢性腎臓病； PAF, 集団寄与危険割合； PYs, 人年（後掲の図においても同じ）。

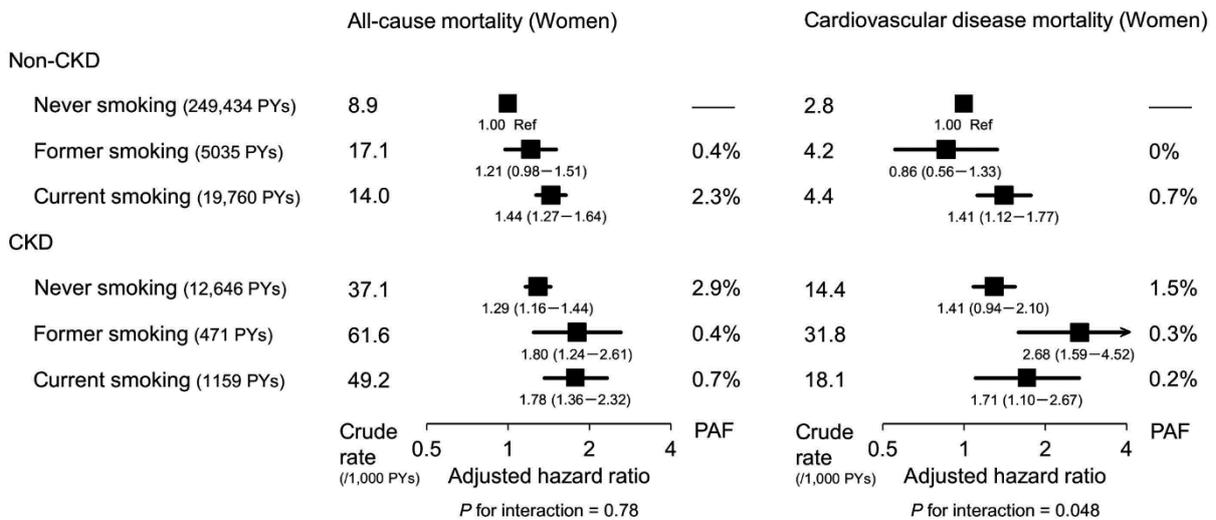


図 2. 慢性腎臓病と喫煙の合併による総死亡および循環器疾患死亡の調整ハザード比と集団寄与危険割合（女性）。

男性では、6 カテゴリーのうち「慢性腎臓病あり・現在喫煙」で総死亡および循環器疾患死亡のリスクが最も高かった（図 1）。女性では、「慢性腎臓病あり・過去喫煙」で各死亡のリスクが最も高く、次いで「慢性腎臓病あり・現在喫煙」で各死亡のリスクが高かった（図 2）。これら二つの危険因子間の総死亡および循環器疾患死亡に対する交互作用の検定は、女性の循環器疾患死亡を除いて有意でなかった。また、この検定上は有意であった女性の結果についても、ハザード比の結果をみながら吟味すると、交互作用が存在すると結論づけることは難しかった。

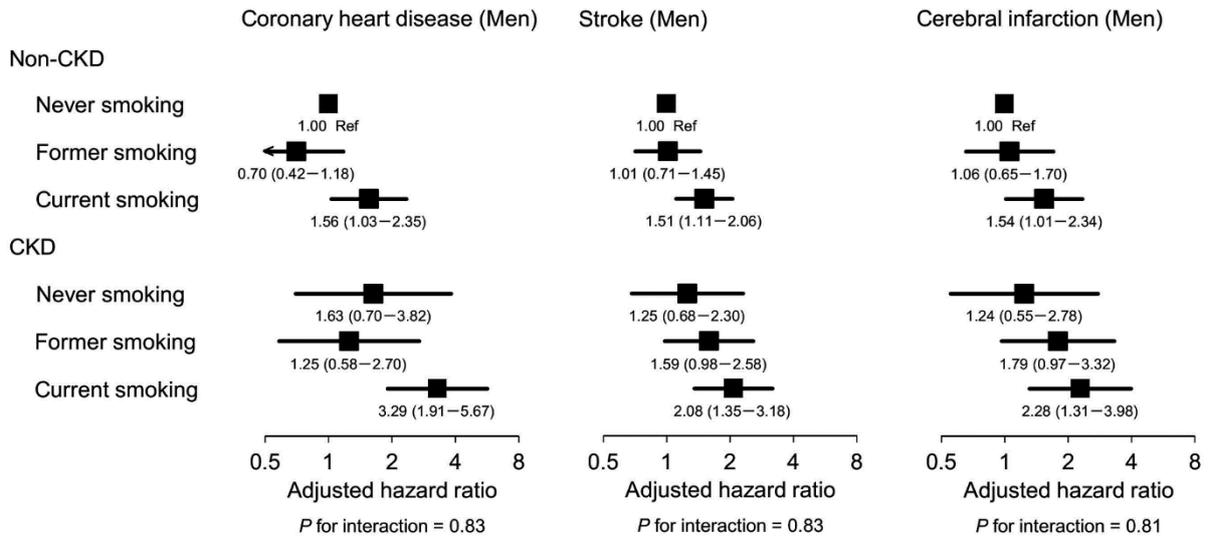


図 3. 慢性腎臓病と喫煙の合併による冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡および脳梗塞死亡の調整ハザード比（男性）。

男性の循環器疾患のいずれの病型の死亡のリスクも「慢性腎臓病あり・現在喫煙」で最も高かった（図 3）。

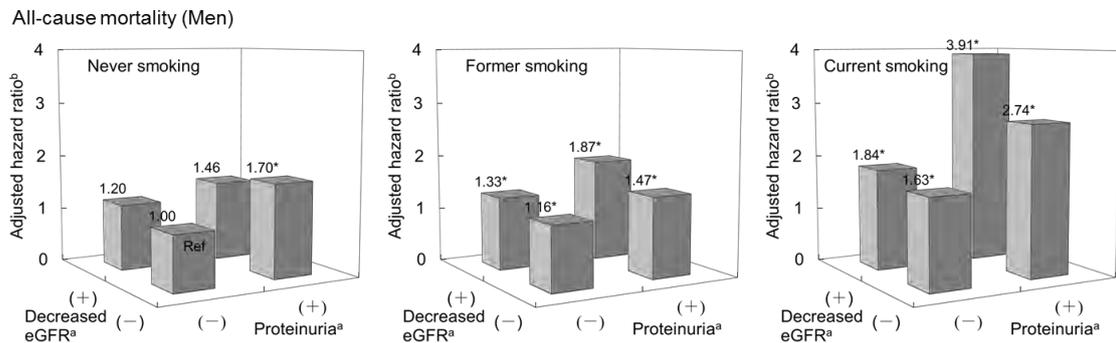


図 4. 推定腎糸球体濾過量低下、蛋白尿と喫煙の合併による総死亡の調整ハザード比（男性）。

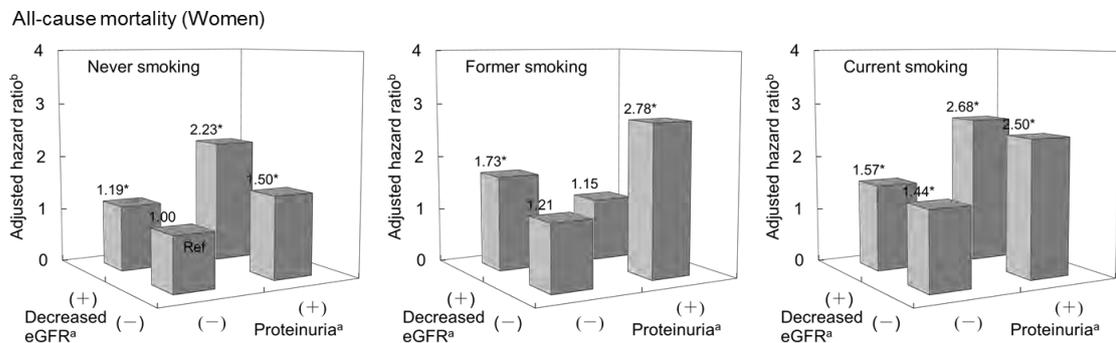


図 5. 推定腎糸球体濾過量低下、蛋白尿と喫煙の合併による総死亡の調整ハザード比（女性）。

男性では、12 カテゴリーのうち「定腎糸球体濾過量低下あり・蛋白尿あり・現在喫煙」で総死亡のリスクが最も高かった（図 4）。女性では、「定腎糸球体濾過量低下なし・蛋白尿あり・過去喫煙」で総死亡のリスクが最も高く、次いで「定腎糸球体濾過量低下あり・蛋白尿あり・現在喫煙」で総死亡のリスクが高かった（図 5）。

【結論】 喫煙している慢性腎臓病患者（特に、推定腎糸球体濾過量低下と蛋白尿の合併）の総死亡および循環器疾患死亡のリスクはかなり高いと推測される。これら二つの危険因子間の明らかな交互作用は見られなかった。

【研究発表】

Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, Tsuji I, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH–JAPAN research group. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2015; 88(5): 1144-1152. doi: 10.1038/ki.2015.212.

3. (4)

J Atheroscler Thromb 23: 692-703, 2016

血清尿酸値と循環器疾患死亡の関連について：EPOCH-JAPAN Study

章ぶん^{1,4}、磯 博康¹、村上 義孝²、三浦 克之³、永井雅人⁴、杉山大典⁵、上島 弘嗣³、岡村 智教⁵、EPOCH-JAPAN 研究グループ

1 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学、2 東邦大学社会医学講座医療統計学分野

3 滋賀医科大学社会学講座公衆衛生学部門 4 福島県立医科大学医学部疫学講座

5 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

【背景】近年、食生活の欧米化、身体活動量の低下等により、日本の成人男性において高尿酸血症が増加している。高尿酸血症は痛風だけではなく、高血圧、高脂血症、心臓血管病の危険因子としても注目されている。

過去数十年間で、血清尿酸値と循環器疾患の関連についての研究が報告されるが、それら結果は一致していない。Framingham Study (23年間のコホート研究) は、アメリカ白人における血清尿酸値と循環器疾患との有意な関連を明らかにした。台湾人と日本人高齢者におけるコホート研究も血清尿酸値と循環器死亡との有意な関連を報告したが、アジア人を対象とした血清尿酸値と循環器疾患の関連についてのコホート研究は依然として限られている。

【目的】本研究は、EPOCH-JAPAN 大規模コホートデータを用い、日本人における血清尿酸値と循環器疾患死亡との関連を検討した。

【研究方法】90,528人の日本人成人男女を含む、平均追跡期間が10年のEPOCH Japanを用いて分析を行った。脳卒中、虚血性心疾患とがんの既往歴者、および35歳未満または90歳以上の者を除外して、残る36,313人(男性15,628人、女性20,685人)を分析対象とした。

エンドポイントは全脳卒中死亡、さらに脳卒中病型別死亡（脳梗塞、脳出血）、虚血性心疾患死亡、心不全を含むその他の循環器疾患死亡と全循環器疾患死亡とした。

尿酸値を性別に五分位で分析を行った。各グループにおける多変量調整した循環器疾患死亡ハザード比を Cox 比例ハザードモデルにより算出した。共変量は年齢（歳）、BMI（男女別四分位）、喫煙本数（非喫煙、禁煙、1-20、21 以上）、飲酒（非飲酒、禁酒、飲酒）、総コレステロール（四分位）、収縮期血圧（mmHg）とした。統計ソフトは SAS 9.13 を用いた。

【結果】男性では血清尿酸値と全循環器疾患死亡の間に J 型の関連が見られ、女性では血清尿酸値と全循環器疾患死亡の間に U 型の関連が見られた。男性において、血清尿酸値最下位のグループ（中央値 4.0mg/dl）に比べ、最上位のグループ（中央値 7.3mg/dl）の全循環器疾患死亡のハザード比は 1.24(0.98-1.55) (P for trend=0.028) であり、多変量調整後も、1.28(1.01-1.63) (P for trend=0.022) であった。一方、血清尿酸値の第 2-第 4 分位でのハザード比は 0.88-0.89 と有意ではないが低い傾向が見られた。女性において、血清尿酸値最下位のグループ（中央値 3.0mg/dl）に比べ、最上位のグループ（中央値 5.7mg/dl）の全循環器疾患死亡ハザード比は 1.46(1.11-1.91) (P for trend <0.001) であり、多変量調整後も、1.51(1.14-1.99) (P for trend <0.001) であった。

一方、血清尿酸値と脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡および心不全死亡と間には、男女とも有意な関連は見られなかった。

【考察】本研究の結果、男性では血清尿酸値と全循環器疾患死亡の間に J 型の関連が、女性では正の関連が認められた。本研究の強味は、個人レベルで統合した大規模のデータベースを用いた尿酸値と循環器疾患死亡との関連を検討した点である。一方、本研究の短所としては、高血圧や糖尿病などの治療情報の欠損が 30%以上認められたため、これらの変数を共変量として分析に加えることができなかった。

Table 1. Baseline characteristics according to quintiles of serum uric acid levels.

	Quintile of serum uric acid levels					<i>P</i> for trend
	1 (low)	2	3	4	5 (high)	
Men						
No. at risk	3042	3353	2939	3052	3242	
Median uric acid (mg/dl)	4.0	4.9	5.5	6.2	7.3	
Range of uric acid (mg/dl)	0.6-4.6	4.7-5.2	5.3-5.8	5.9-6.6	6.7-16.0	
Mean age (years)	54.6	53.3	52.6	52.0	52.9	<0.001
Mean body mass index (kg/m ²)	21.9	22.2	22.7	23.1	23.8	<0.001
Mean total cholesterol (mg/dl)	187.8	189.8	192.8	196.4	201.2	<0.001
Mean HDL cholesterol (mg/dl)	53.3	52.7	51.3	50.5	50.0	<0.001
Mean systolic blood pressure (mmHg)	131.0	131.2	132.1	133.3	137.2	<0.001
Mean diastolic blood pressure (mmHg)	79.1	79.7	80.8	81.6	84.4	<0.001
Median triglycerides (mg/dl)	93.0	99.0	108.0	115.0	135.0	<0.001
Current smokers (%)	63.8	68.7	70.6	72.6	74.6	<0.001
Current drinkers (%)	59.2	58.8	56.2	54.8	50.6	<0.001
Women						
No. at risk	4388	3933	4386	3628	4350	
Median uric acid (mg/dl)	3.0	3.6	4.1	4.7	5.7	
Range of Uric acid (mg/dl)	0.4-3.3	3.4-3.8	3.9-4.3	4.4-5.0	5.1-10.8	
Mean age (years)	51.3	52.3	53.3	55.1	58.2	<0.001
Mean body mass index (kg/m ²)	22.1	22.5	22.8	23.3	24.2	<0.001
Mean total cholesterol (mg/dl)	193.9	199.5	202.5	208.5	214.2	<0.001
Mean HDL cholesterol (mg/dl)	58.2	57.1	56.7	55.9	51.6	<0.001
Mean systolic blood pressure (mmHg)	126.9	128.4	129.5	133.2	138.3	<0.001
Mean diastolic blood pressure (mmHg)	75.8	76.9	77.7	79.5	81.6	<0.001
Median triglycerides (mg/dl)	82.0	87.0	92.0	104.0	120.0	<0.001
Current smokers (%)	5.2	5.4	6.1	7.4	8.2	<0.001
Current drinkers (%)	13.0	15.0	16.0	18.2	16.2	<0.001

Table 2. Sex-specific hazard ratios (95% CI) of mortality from stroke, coronary heart disease, heart failure and total cardiovascular diseases according to quintiles of serum uric acid levels

	Quintiles of serum uric acid levels					<i>P</i> for trend
	1 (low)	2	3	4	5 (high)	
Men						
No. at risk	3042	3353	2939	3052	3242	
Person Year	34762	40456	34398	38145	40323	
Total stroke						
No. of death	63	59	46	48	85	
Age-adjusted HR	1.00	0.81 (0.56-1.15)	0.76 (0.52-1.12)	0.75 (0.52-1.10)	1.14 (0.82-1.59)	0.291
Multivariable HR [†]	1.00	0.83 (0.58-1.18)	0.77 (0.52-1.13)	0.77 (0.52-1.13)	1.19 (0.84-1.68)	0.258
Ischemic stroke						
No. of death	35	34	26	31	47	
Age-adjusted HR	1.00	0.83 (0.52-1.34)	0.76 (0.45-1.26)	0.90 (0.55-1.47)	1.19 (0.76-1.85)	0.286
Multivariable HR [†]	1.00	0.87 (0.54-1.40)	0.75 (0.45-1.26)	0.91 (0.55-1.50)	1.19 (0.75-1.90)	0.350
Hemorrhagic stroke						
No. of death	17	18	16	15	29	
Age-adjusted HR	1.00	0.89 (0.46-1.73)	1.04 (0.52-2.06)	0.81 (0.41-1.64)	1.37 (0.75-2.51)	0.248
Multivariable HR [†]	1.00	0.90 (0.46-1.77)	1.07 (0.54-2.14)	0.83 (0.41-1.68)	1.41 (0.75-2.65)	0.252
Coronary heart disease						
No. of death	24	27	18	27	35	
Age-adjusted HR	1.00	0.99 (0.57-1.72)	0.83 (0.45-1.53)	1.15 (0.66-2.00)	1.29 (0.76-2.18)	0.235
Multivariable HR [†]	1.00	0.98 (0.57-1.71)	0.75 (0.40-1.39)	1.02 (0.58-1.79)	1.12 (0.65-1.93)	0.600
Heart failure						
No. of death	19	23	24	18	32	
Age-adjusted HR	1.00	1.06 (0.57-1.95)	1.38 (0.76-2.54)	0.94 (0.49-1.80)	1.45 (0.82-2.58)	0.229
Multivariable HR [†]	1.00	1.09 (0.59-2.03)	1.46 (0.79-2.69)	1.05 (0.54-2.03)	1.76 (0.97-3.18)	0.066
Total cardiovascular disease						
No. of death	126	127	102	111	183	
Age-adjusted HR	1.00	0.87 (0.68-1.19)	0.86 (0.66-1.20)	0.87 (0.67-1.12)	1.24 (0.98-1.55)	0.028
Multivariable HR [†]	1.00	0.89 (0.70-1.14)	0.86 (0.66-1.12)	0.88 (0.68-1.14)	1.28 (1.01-1.63)	0.022

(Cont Table 2)

	Quintiles of serum uric acid levels					<i>P</i> for trend
	1 (low)	2	3	4	5 (high)	
Women						
No. at risk	4388	3933	4386	3628	4350	
Person Year	51098	46069	55526	44685	56309	
Total stroke						
No. of death	33	42	45	51	122	
Age-adjusted HR	1.00	1.22 (0.77-1.93)	0.93 (0.59-1.46)	1.07 (0.69-1.67)	1.45 (0.98-2.15)	0.024
Multivariable HR [†]	1.00	1.27 (0.90-2.01)	0.98 (0.62-1.54)	1.05 (0.67-1.64)	1.46 (0.98-2.19)	0.036
Ischemic stroke						
No. of death	15	23	18	30	57	
Age-adjusted HR	1.00	1.38 (0.71-2.63)	0.77 (0.39-1.54)	1.22 (0.65-2.29)	1.33 (0.75-2.37)	0.285
Multivariable HR [†]	1.00	1.42 (0.74-2.74)	0.80 (0.40-1.61)	1.22 (0.65-2.30)	1.35 (0.75-2.44)	0.314
Hemorrhagic stroke						
No. of death	11	14	20	14	38	
Age-adjusted HR	1.00	1.41 (0.64-3.11)	1.32 (0.63-2.76)	1.12 (0.51-2.50)	1.55 (0.78-3.07)	0.269
Multivariable HR [†]	1.00	1.41 (0.64-3.13)	1.33 (0.63-2.80)	1.09 (0.48-2.43)	1.54 (0.76-3.10)	0.301
Coronary heart disease						
No. of death	10	13	18	23	50	
Age-adjusted HR	1.00	1.28 (0.56-2.93)	1.15 (0.53-2.50)	1.60 (0.75-3.38)	1.83 (0.92-3.64)	0.032
Multivariable HR [†]	1.00	1.29 (0.56-2.96)	1.20 (0.55-2.61)	1.49 (0.70-3.18)	1.75 (0.87-3.54)	0.067
Heart failure						
No. of death	18	13	23	26	56	
Age-adjusted HR	1.00	0.64 (0.31-1.31)	0.78 (0.42-1.46)	0.86 (0.47-1.57)	1.09 (0.63-1.88)	0.200
Multivariable HR [†]	1.00	0.69 (0.34-1.41)	0.84 (0.45-1.56)	0.96 (0.52-1.77)	1.29 (0.74-2.25)	0.071
Total cardiovascular diseases						
No. of death	68	82	106	119	264	
Age-adjusted HR	1.00	1.15 (0.83-1.58)	1.04 (0.76-1.41)	1.18 (0.87-1.59)	1.46 (1.11-1.91)	< 0.001
Multivariable HR [†]	1.00	1.18 (0.86-1.64)	1.09 (0.80-1.48)	1.17 (0.86-1.58)	1.51 (1.14-1.99)	< 0.001

[†] Adjusted further for body mass index, smoking status, ethanol intake, systolic blood pressure and total cholesterol.

3. (5)

J Atheroscler Thromb. 2016, 1;23(7):792-9

血中 γ -GTP 濃度と循環器疾患死亡との関連：EPOCH-JAPAN

李 媛英¹、磯 博康²、崔 仁哲²、村上 義孝³、八谷 寛¹、三浦 克之^{4,6}、
長澤 晋哉^{4,5}、上島 弘嗣^{4,6}、岡村 智教⁷、EPOCH-JAPAN 研究グループ

1 藤田保健衛生大学医学部公衆衛生学、2 大阪大学大学院医学部研究科公衆衛生学、
3 東邦大学社会医学講座医療統計学分野、4 滋賀医科大学社会学講座公衆衛生学部門、5
金沢大学医学部基礎医学公衆衛生学、6 滋賀医科大学アジア疫学研究センター、
7 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

【背景】 γ -GTP 濃度が循環器疾患リスクに関連を示したメタアナリシスも存在するが、対象とされた研究のほとんどが欧米人におけるものであり、アジア人における関連性は他と比べ有意な異質性を示したことが報告されている。また、東アジア人を対象とし、 γ -GTP 濃度と循環器疾患リスクの関連を調べた研究は三つしかなく、日本人男性では、関連が認められていない。

日本人は欧米人と異なり、虚血性心疾患より脳卒中の発症率が高く、また男性における飲酒者の割合が高いという特徴がある。これらのことから日本人において γ -GTP と循環器疾患の関連をその病型別に詳しく検討することは γ -GTP の臨床疫学的ならびに公衆衛生学的意義を明らかにする上で重要と考えられる。

【目的】EPOCH-JAPAN の大規模コホート統合データベースを利用し、 γ -GTP 濃度と脳卒中、虚血性心疾患死亡との関連を男女別に解析する。飲酒の交絡を厳密に取り除くため、非飲酒者に限定した解析を行う。

【研究方法】EPOCH-JAPAN の対象者 90,528 人のうち、 γ -GTP の情報ない者 (N=36,061)、40 歳未満あるいは 80 歳以上の者 (N=7,322)、循環器疾患既往歴ある者 (N=5,160)、AST が 50IU/L 以上の者 (N=1,349)、ALT が 50IU/L 以上の者 (N=2,358) を除外し、最終的に

41,040 人を分析対象とした（除外には重複あり）。男女別に γ -GTP を四分位に分割し、各分位の第 1 四分位に対する脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡、全循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比（HR）を Cox 比例ハザードモデルより算出した。また、 γ -GTP 濃度と各循環器疾患死亡に連続的な関連があるか調べるために、 \log - γ -GTP を 1 標準偏差（SD）上昇当たりの多変量調整ハザード比を計算した。非飲酒者集団の解析では共変量としては年齢、喫煙区分、BMI、中性脂肪、総コレステロール、収縮期血圧、ALT、AST を調整した。対象者全体の解析では更に飲酒区分を調整した。

【結果】非飲酒者男性の連続量の解析において、脳卒中死亡、全循環器疾患死亡それぞれの多変量調整 HRs は 1.89 (1.00-3.58)、1.43 (1.04-1.96)であった。しかし、第 1 四分位(1-16 IU/L)を基準とした解析においては、どの四分位も HR の有意な上昇は認められなかった。非飲酒者女性の連続量の解析において、脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡、全循環器疾患死亡それぞれの多変量調整 HRs は 1.28 (1.06-1.54)、1.81 (1.34-2.44)、1.30 (1.14-1.49)であった。第 1 四分位(1-9 IU/L)を基準とした解析において、虚血性心疾患死亡における第 4 四分位(19-435 IU/L)の多変量調整 HR は、4.49 (1.41-14.32)、全循環器疾患死亡における第 4 四分位の多変量調整 HR は 1.77 (1.15-2.71)であった。これらの関連は対象者全体の解析でもほとんど変わらなかった。

【考察】日本人の大規模コホート統合研究において、男女とも血中 γ -GTP 濃度は、飲酒と独立して循環器疾患死亡のリスクと関連することが示された。本研究は、日本人男性において、初めて γ -GTP 濃度と循環器疾患リスクの有意な正な関連を示したものであるが、男性で γ -GTP 濃度と虚血性心疾患リスクに関連がなかったことについては、さらなる研究が必要である。

Table 1. Sex-specific means and proportions of cardiovascular risk factors according to quartiles of γ -GTP at baseline.

Risk factors	Quartiles of γ -GTP (IU/L)			
	Q1 (low)	Q2	Q3	Q4 (high)
Men				
Quartile range (IU/L)	1-16	17-24	25-40	41-837
No. of participants	4123	4074	3841	3949
Age (year)	59.6 (10.8)	58.6 (10.6)	57.7 (10.3)	55.7 (9.7)
Never drinker, n (%)	1512 (36.7)	992 (24.4)	641 (16.7)	285 (7.2)
Quit drinker, n (%)	323 (7.8)	256 (6.3)	179 (4.7)	114 (2.9)
Regular drinker, n (%)	2196(53.3)	2729(67.0)	2955(76.9)	3483(88.2)
Never smoker, n (%)	1035 (25.1)	918 (22.5)	772 (20.1)	644 (16.3)
Former smoker, n (%)	1038 (25.2)	1029 (25.3)	985 (25.6)	892 (22.6)
1-20 cigarettes a day, n (%)	1378 (33.4)	1324 (32.5)	1183 (30.8)	1333 (33.8)
\geq 21 cigarettes a day, n (%)	438 (10.6)	488 (12.0)	552 (14.4)	736 (18.6)
Body mass index (kg/m ²)	22.0 (2.6)	22.8 (2.8)	23.4 (2.9)	23.9 (2.8)
Systolic blood pressure (mmHg)	129.0 (18.8)	130.2 (18.5)	133.2 (18.7)	136.1 (18.5)
Serum triglycerides (mg/dL)	102.2 (55.0)	120.2 (73.1)	137.8 (87.3)	172.6 (122.0)
Serum total cholesterol (mg/dL)	187.5 (32.6)	194.8 (32.7)	199.0 (34.3)	201.5 (37.7)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	21.5 (5.9)	22.6 (6.0)	24.0 (6.3)	26.9 (7.2)
Alanine aminotransferase (IU/L)	17.2 (7.2)	19.6 (7.8)	22.5 (9.0)	26.3 (9.5)
Women				
Quartile range (IU/L)	1-9	10-13	14-18	19-435
No. of participants	5466	7785	5447	6355
Age (year)	55.4 (10.4)	57.3 (10.0)	58.8 (9.6)	58.9 (9.1)
Never drinker, n (%)	4462 (81.6)	5799 (74.5)	3904 (71.7)	4262 (67.1)
Quit drinker, n (%)	42 (0.8)	107 (0.4)	74 (0.3)	107 (0.4)
Regular drinker, n (%)	1004(18.4)	1986(25.5)	1543(23.3)	2093(32.9)
Never smoker, n (%)	4861 (88.9)	6196 (79.6)	4198 (77.1)	4714 (74.2)
Former smoker, n (%)	53 (1.0)	104 (1.3)	76 (1.4)	94 (1.5)
1-20 cigarettes a day, n (%)	139 (2.5)	236 (3.0)	187 (3.4)	327 (5.2)
\geq 21 cigarettes a day, n (%)	9 (0.2)	15 (0.2)	17 (0.3)	42 (0.7)
Body mass index (kg/m ²)	22.4 (2.8)	23.0 (3.0)	23.7 (3.3)	24.4 (3.4)
Systolic blood pressure (mmHg)	127.6 (19.1)	128.1 (18.8)	131.2 (19.7)	133.0 (19.4)
Serum triglycerides (mg/dL)	95.6 (51.8)	106.7 (60.5)	123.9 (72.6)	141.2 (87.2)
Serum total cholesterol (mg/dL)	199.1 (34.9)	207.2 (35.2)	214.4 (35.4)	218.5 (37.3)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	18.9 (5.1)	20.2 (5.2)	21.4 (5.5)	23.7 (6.8)
Alanine aminotransferase (IU/L)	13.9 (5.7)	15.1 (6.0)	17.3 (6.9)	21.8 (8.9)

Table 2. Sex-specific, age- and multivariable-adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals for mortality from cardiovascular disease according to quartiles of γ -GTP and one SD increment of log γ -GTP in never-drinkers.

	Quartiles of γ -GTP				HR1 [†]
	Q1 (low)	Q2	Q3	Q4 (high)	
Men					
Quartile range (IU/L)	1-16	17-24	25-40	41-837	
No. at risk	1,512	992	641	285	
Person-years	13,371	8,599	5,575	2,543	
Stroke					
No. of mortality	11	8	4	2	
Mortality rate	0.82	0.93	0.72	0.79	
Age adjusted HR	1.00	1.50 (0.59-3.83)	1.35 (0.41-4.52)	2.14 (0.44-10.28)	1.46 (0.86-2.46)
Multivariable HR [§]	1.00	1.59 (0.56-4.50)	1.56 (0.41-5.98)	4.14 (0.72-23.91)	1.89 (1.00-3.58)
Coronary heart disease					
No. of mortality	9	12	8	2	
Mortality rate	0.67	1.40	1.44	0.79	
Age adjusted HR	1.00	2.19 (0.91-5.29)	2.49 (0.92-6.72)	1.67 (0.35-8.00)	1.69 (1.31-2.19)
Multivariable HR [§]	1.00	2.02 (0.79-5.13)	2.10 (0.70-6.27)	1.69 (0.32-9.02)	1.04 (0.57-1.90)
Total cardiovascular diseases					
No. of mortality	30	30	21	5	
Mortality rate	2.24	3.49	3.77	1.97	
Age adjusted HR	1.00	1.74 (1.04-2.93)	2.20 (1.22-3.95)	1.44 (0.55-3.80)	1.33 (1.00-1.77)
Multivariable HR [§]	1.00	1.90 (1.09-3.30)	2.41 (1.27-4.57)	1.78 (0.64-4.96)	1.43 (1.04-1.96)
Women					
Quartile range (IU/L)	1-9	10-13	14-18	19-435	
No. at risk	4,462	5,799	3,904	4,262	
Person-years	40,944	52,008	34,286	37,580	
Stroke					
No. of mortality	23	35	25	43	
Mortality rate	0.56	0.67	0.73	1.14	
Age adjusted HR	1.00	1.06 (0.61-1.81)	0.99 (0.55-1.78)	1.64 (0.96-2.79)	1.32 (1.11-1.55)
Multivariable HR [§]	1.00	1.17 (0.67-2.06)	1.09 (0.58-2.02)	1.60 (0.87-2.92)	1.28 (1.06-1.54)
Coronary heart disease					
No. of mortality	5	8	9	16	
Mortality rate	0.12	0.15	0.26	0.43	
Age adjusted HR	1.00	1.52 (0.49-4.71)	2.46 (0.80-7.56)	4.26 (1.50-12.07)	1.43 (0.89-2.29)
Multivariable HR [§]	1.00	1.53 (0.47-4.98)	2.51 (0.76-8.25)	4.49 (1.41-14.32)	1.81 (1.34-2.44)
Total cardiovascular diseases					
No. of mortality	47	68	53	84	
Mortality rate	1.15	1.31	1.55	2.24	
Age adjusted HR	1.00	1.04 (0.71-1.52)	1.07 (0.71-1.62)	1.66 (1.13-2.42)	1.28 (1.14-1.45)
Multivariable HR [§]	1.00	1.11 (0.75-1.66)	1.16 (0.75-1.79)	1.77 (1.15-2.71)	1.30 (1.14-1.49)

Mortality rate is expressed as /1000 person-years.

[†]HR1: HR for 1 SD of log γ -GTP.

[§]Multivariable HR: adjusted for age (continuous), smoking status (never, former, 1-20/day and \geq 21/day), body mass index (sex-specific quartile), systolic blood pressure (sex-specific quartiles), serum triglycerides levels (sex-specific quartiles), serum total cholesterol levels (sex-specific quartiles), aspartate aminotransferase (sex-specific quartiles) and alanine aminotransferase (sex-specific quartiles).

3. (6)

論文要約：NIPPON DATA80 のリスクスコアの妥当性の検討

Calibration between the Estimated Probability of the Risk Assessment Chart of Japan Atherosclerosis Society and Actual Mortality Using External Population: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN).

Michikazu Nakai, Yoshihiro Miyamoto, Aya Higashiyama, Yoshitaka Murakami, Kunihiro Nishimura, Hiroshi Yatsuya, Shigeyuki Saitoh, Kiyomi Sakata, Hiroyasu Iso, Katsuyuki Miura, Hirotugu Ueshima, Tomonori Okamura (the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan [EPOCH-JAPAN] Research Group), Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2016; 23(2):176-95.

【目的】

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版(JAS2012)では、NIPPON DATA80 (ND80)のリスクチャートに基づく絶対リスクによる患者の層別化とそれによる脂質管理目標値が設定されている¹。しかし、ND80 リスクチャートは外部集団での妥当性が行われていない。そこで、大規模コホート集団である Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan(EPOCH-JAPAN)を用いて、ND80 リスクチャートで算出される心筋梗塞と脳卒中の絶対リスクの妥当性を検証した。

【研究方法】

対象者とアウトカム

EPOCH-JAPAN のコホート集団から、死亡情報がない 2 コホートを除く 12 コホート(対象者：101,977 名)のうち、ND80 (9,442 名)を除く 11 コホート(92,535 名)を対象とした。このうち、ベースライン調査で、心筋梗塞の既往歴がある者(7,029 名)、40 歳未満または 75 歳以上(13,747 名)の者、血圧・総コレステロール・血糖・喫煙の有無に欠損(または外れ値)(38,079 名)がある者を除外した 33,680 名(男 15,091 名、女 18,589 名)を解析対象者とした。

追跡期間は 10 年間とし、アウトカム(国際疾病分類第 9/10 版コード)を冠動脈疾患死(410-414 / I20-I-25)と脳梗塞死(430-438 / I60-69)と定義した。

統計解析

男女別に ND80 リスクチャートから算出された 10 年間の冠動脈疾患死と脳卒中死による推算死亡確率(予測値)と EPOCH-JAPAN の実際の死亡率(実測値)を 10 分位と JAS2012 の risk category 区分(10 年間の死亡確率 0.5%未満(Category I)、0.5 以上 2.0%未満(Category II)、2.0%以上または糖尿病患者(Category III))で比較した。また、分類基準に糖尿病患者を除いた risk category 区分の解析も行った。解析ソフトは、SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

【結果】

平均追跡期間は9.4年で、冠動脈疾患死120例、脳卒中死186例（そのうち、脳梗塞死亡65例、脳出血死亡42例、くも膜下出血死亡39例）が観察された。

冠動脈疾患死において、推算死亡率（予測値）の10分位区分毎の予測値の平均値と実際の死亡率（実測値）の平均値を比べた所、男女とも予測値が高くなるほど、実測値も上昇する傾向が見られたが、予測値の高リスク群（区分9・10）が、予測値に比べて高くなっていた（図1）。同解析を、コホート別で冠動脈疾患死の発症率が高いコホート（吹田）と低いコホート（大崎）並びにND80とほぼ同じプロトコルで10年後に実施されたND90でも行った所、いずれでも同じ傾向が示された。また、脳卒中死においても、冠動脈疾患死同様、男女とも予測値が高くなるほど、実測値も上昇する傾向が見られたが、予測値の高リスク群では、予測値は実測値より高い死亡率を示した（図2）。

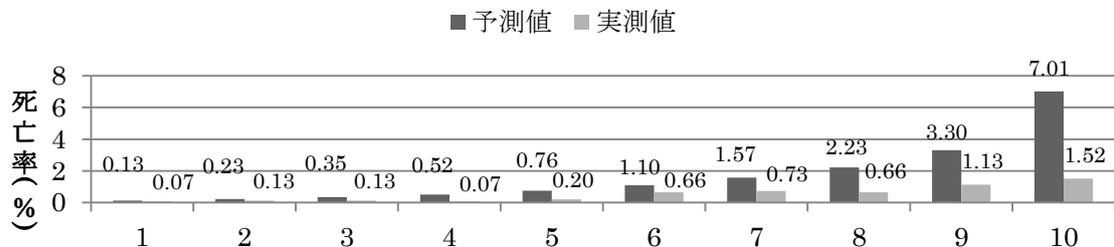


図1 (a) 冠動脈疾患死の予測値の10分位毎の予測値と実測値の平均【男性】 (χ^2 statistics =134.18, $P < 0.001$)

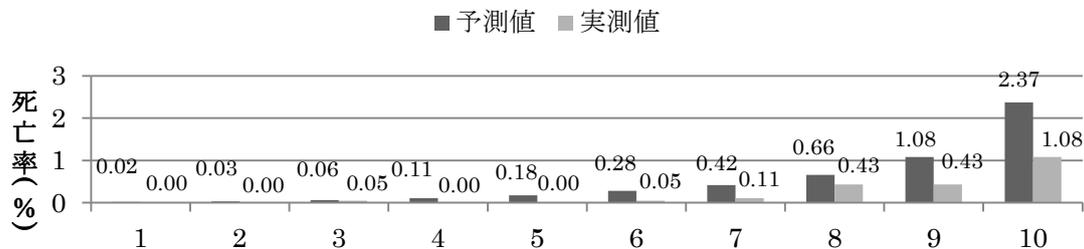


図1 (b) 冠動脈疾患死の予測値の10分位毎の予測値と実測値の平均【女性】 (χ^2 statistics =36.38, $P < 0.001$)

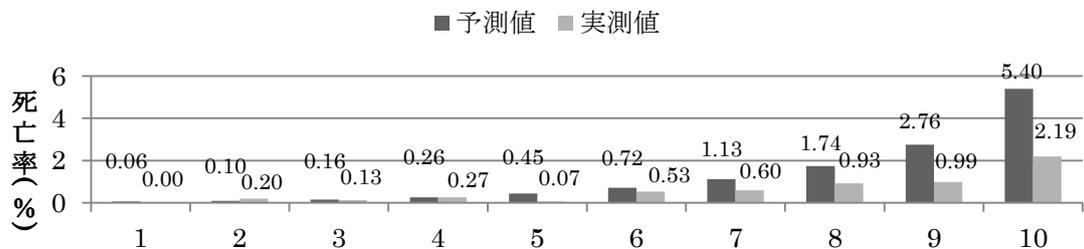


図2 (a) 脳卒中死の予測値の10分位毎の予測値と実測値の平均【男性】 (χ^2 statistics =65.87, $P < 0.001$)

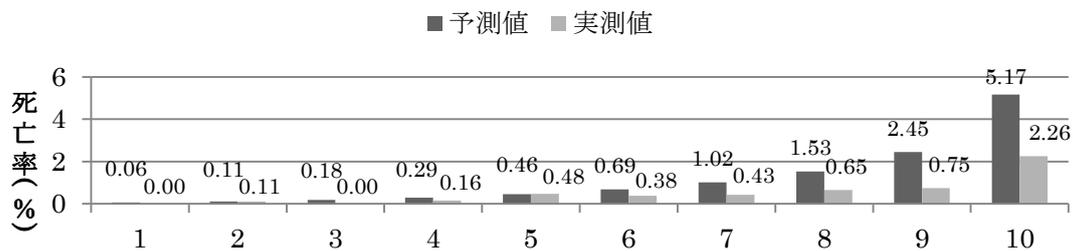


図 2 (b) 脳卒中死の予測値の 10 分位毎の予測値と実測値の平均【女性】(χ^2 statistics =78.84, $P < 0.001$)

また、JAS2012 における risk category 区分では、男性では、Category III と Category II の実測値に大きな違いがなかった。一方、女性では、Category III における予測値と実測値が、Category II より低くなっていた(図 3)。さらに、Category III の分類基準に糖尿病を含まずに同解析を行うと、Category III の予測値と実測値のいずれも、Category II に比べて高い傾向を示した。(図表なし)

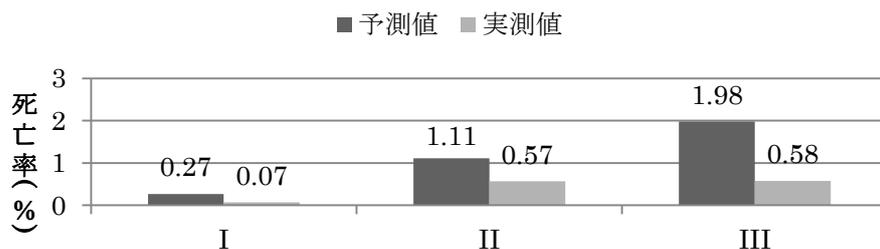


図 3 (a) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版の risk category 区分における予測値と実測値の平均【男性】(χ^2 statistics =127.69, $P < 0.001$)

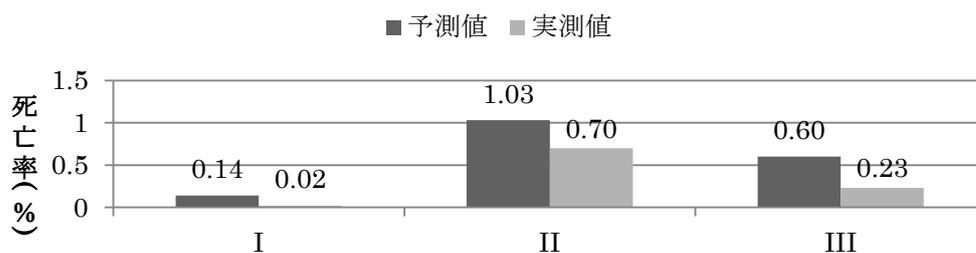


図 3 (b) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版の risk category 区分における予測値と実測値の平均【女性】(χ^2 statistics =34.89, $P < 0.001$)

【考察】

本研究は、ND80 での冠動脈疾患・脳卒中中のリスクチャートの妥当性を大規模コホート集団で検証を行った研究である。冠動脈疾患死・脳卒中死ともに、リスクが低い群では、予測値と実測値がほぼ一致していたが、予測値が高い群になると、実測値が予測値より低い傾向を示した。また、JAS2012 の risk category 区分における解析では、分類

基準に糖尿病患者を含むと Category III の実測値が、男性では Category II と同等になり、女性では低くなった。分類基準に糖尿病患者を含めない解析では、Category が高いほど、実際の死亡率が高くなっていた。

これらの違いについて、ND80 と他のコホートにおけるベースライン調査開始時期の違いが挙げられ、ND80 が開始された 1980 年代に比べ、EPOCH-JAPAN のほとんどのコホートは 1990 年代から開始され、その間における医学の進歩が乖離の原因の一つと考えられる²。また、この 10 年間で高齢者の死亡率も減少しており、高リスク群に属する高齢者の死亡率が減少したとも考えられる^{3,4}。さらに、EPOCH-JAPAN のコホート集団のほとんどの対象者が、健康診断に参加した地域住民や労働者であり、一般住民より比較的健康な人が多い傾向にある⁵。その点では、全国で無作為に抽出された ND80 の参加者とは、コホート集団の特性が異なる可能性も考えられる。

【結論】

ND80 リスクチャートにおいて冠動脈疾患・脳卒中死リスクの高い群の死亡率は、最近の統合コホートデータより高い傾向にあり、現在の日本における死亡率を過大評価している可能性が示された。また、本研究により、今後のより大規模なコホート研究によるリスク評価ツールの検証や時代に即したツールの修正・開発の必要性が示唆された。

【参考文献】

1. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, et al. Comprehensive risk management for the prevention of cardiovascular disease: executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -- 2012. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(7):603-15.
2. Mabuchi H, Hyperlipidemia and arteriosclerosis. *Nihon Naika Gakkai Zasshi,* 1998;87: 950-957
3. *Journal of Health and Welfare Statistics (In Japanese), Health, Labour and Welfare Statistics Association,* 2013/2014 ,60, 101
4. *Journal of Health and Welfare Statistics (In Japanese), Health, Labour and Welfare Statistics Association,* 2013/2014 ,60, 57-58
5. Okamura T, Sugiyama D, Tanaka T, Dohi S. Worksite wellness for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Japan: the current delivery system and future directions. *Prog Cardiovasc Dis,* 2014; 56:515-521

3. (7)

【題名】「糖尿病が心血管病死亡に及ぼす影響：EPOCH-JAPAN」

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

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

【諸言】

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

【対象と方法】

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

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

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

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

【結果】

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

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

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

【結語】

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

表 1 糖尿病が心血管病死亡のリスクに与える影響

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

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

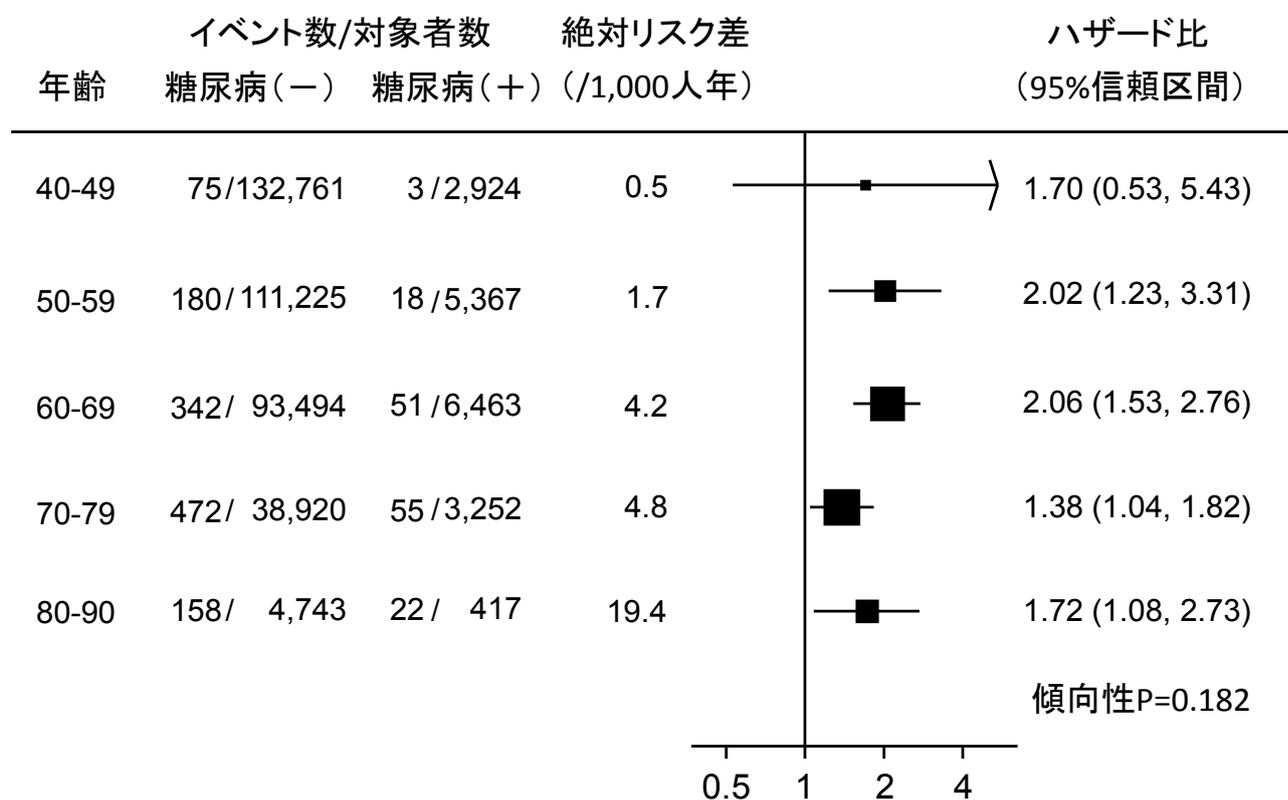


図1: 年齢階級別にみた糖尿病と心血管病死亡の相対危険及び絶対リスク差

3. (8)

【公表論文要約】

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

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

European Journal of Epidemiology 2016 (published online)

【目的】

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

【研究方法】

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

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

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

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

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

【研究結果】

A. 対象背景

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

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

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

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

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

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

B. 低 HDL-C 血症の脳・心血管疾患に対する死亡リスク (図を参照)

(1) 冠動脈疾患死亡

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

(2) 虚血性脳卒中死亡

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

は男女別の解析においても同様であった。

(3) 脳内出血死亡

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

(4) 心血管疾患死亡

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

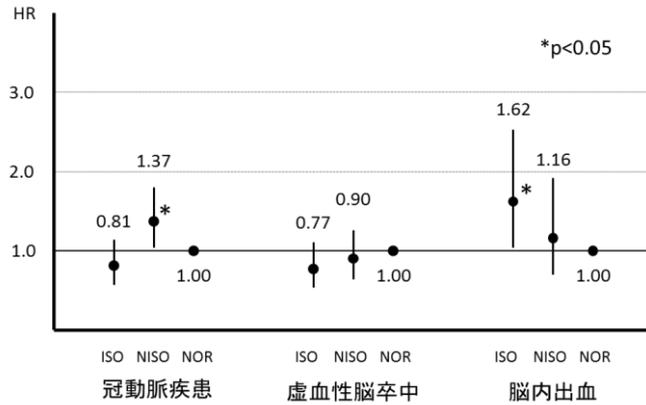
(5) 動脈硬化性心血管疾患死亡

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

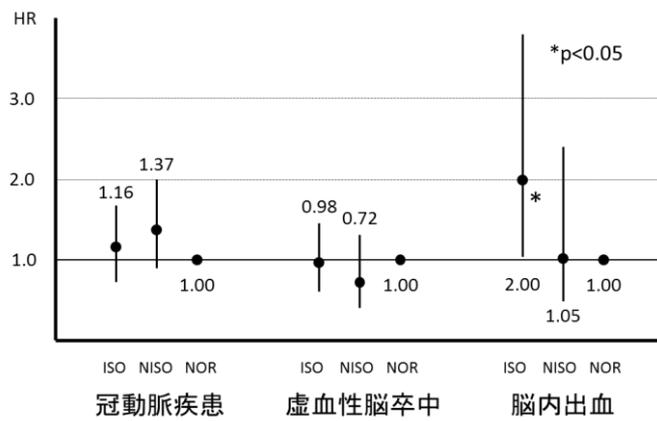
【結論】

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

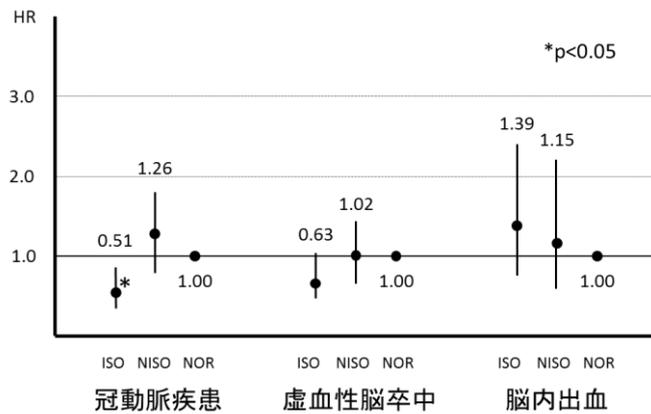
A. 男女計 (41,206 名)



B. 男性 (18,165 名)



C. 女性 (23,041 名)



図：HDL-C 群と冠動脈疾患・虚血性脳卒中・脳内出血による死亡の関連

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

NOR : Normal HDL-C 群 (Reference 群)

性別・年齢・BMI・収縮期血圧・喫煙歴・飲酒歴で調整、コホートにより層別化

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

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業）
循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同
研究（H26－循環器等（政策）－一般－001） 分担研究報告書

1. 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究：新規コホートの立ち上げ支援

研究代表者	岡村 智教	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	武林 亨	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	杉山 大典	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	桑原 和代	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	原田 成	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	栗原 綾子	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	飯田 美穂	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	深井 航太	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	加藤 寿寿華	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	平田 あや	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	田辺杏由美	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	平田 匠	慶應義塾大学医学部	百寿総合研究センター
研究協力者	東山 綾	国立循環器病研究センター	予防医学・疫学情報部
研究協力者	西田 陽子	先端医療センター研究所	コホート研究チーム
研究協力者	久保 佐智美	先端医療センター研究所	コホート研究チーム
研究協力者	久保田 芳美	兵庫医科大学	環境予防医学
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

本邦のコホート研究において悪性新生物の発症については地域がん登録が利用されており、さらに「がん登録等の推進に関する法律」の制定により法律による裏付けも得ることとなった。一方、脳・心血管疾患の発症登録については利用できるような公的制度がほとんどなく、一部の県で脳卒中登録事業が細々と続けられているだけであり、疫学的な妥当性の検証がなされていないものが多い。さらに高血圧や糖尿病がどの程度新規に発症しているかについても正確に把握する手段はない。コホート研究で最も重要なのは、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）の有無をきちんと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。そこで本研究の目的の一つである新規コホート研究支援の一環として、2010年に開始された糖尿病の

発症や身体機能の低下などを追跡している神戸研究に対して追跡調査の支援と実施を行った。また 2012 年に開始された鶴岡メタボロームコホート研究（鶴岡コホート）において脳・心血管疾患の登録システムの構築を支援した。その結果、神戸では 2 年後の調査の追跡率は 90% を超え（1134 名中 1030 名）、4 年後の追跡率は 2015 年末の時点で 87%（1134 人中 989 名）、現在実施中の 6 年後調査（前半分、後半分は次年度予定）には 2017 年 3 月末までに 523 人が参加予定となっており、地域集団でかつ検査のために来所する必要があることを考え合わせると非常に高い追跡率となった。さらに住民基本台帳閲覧等を通じた未受診者の把握も順調に機能している。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ている（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。そこで本研究では昨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。2014～2015年度は脳・心血管

疾患登録システムの構築を行い、発症者の調査を行った。そして2016年度からはこのシステムを本格稼働させ、慶應義塾大学循環器内科、神経内科の協力も得て脳・心血管疾患の発症を同定した。

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り、2012年度には2010年度の、2013年度には2011年度の参加について、それぞれ2年後の追跡調査が実施されている。調査項目は、追跡期間によって適切なものをベースライン調査時に行った検査項目の中から取捨選択して実施し、健康状態の推移を把握した。また、追跡調査で検体を採取する場合も余剰検体の保存について同意を得た。

2014年度は本研究（エビデンス班）の一環として、①2011年度参加者で2013年度の追跡調査に参加していない者の再呼び出し調査、②2010年度参加者の4年後の追跡調査、③連絡不能者の追跡調査を実施した。①と②についてはまず郵送で参加者に検査の案内を送り、検査日を提示して参加希望日を確定した上、先端医療センターに来所してもらい追跡検査を実施した。①については89名の未受診者のうち15名が参加した（5月実施）。その結果、2年目の調査を受けた人の総数は1030名となり、追跡率は91%となった。②については7月以降の追跡検査に513人が参加した（2010年の対象者をベースにすると参加率は83%、2012年の追跡調査参加者をベースにすると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2014年度7月以降参加の513人に加えている）、検査には参加しないが問診票には郵送で回答すると答えた者が8名、4年目の調査には参加しないと答えた者が11名、コホートから離脱したい者が1名であった。

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

2016年度は、2010年度登録者の6年後の追跡調査を行った。調査項目はベースライン調査時に行った項目から取捨選択して実施し、健康状態の推移を把握した。研究内容については6月に先端医療センターの「医薬品等臨床審査委員会」で倫理審査を受け、承認を得た。2014年度の②と同様に参加者からの検査希望日を募り、先端医療センターにおいて合計7回の調査を実施した（9月2回、11月、12月、1月、2月、3月）。2017年1月には、2010年度登録者の中で、2016年度調査への参加連絡がない者、及び4年後調査に参加しなかった者、合わせて115名を対象に、再度受診勧奨するための連絡を郵便で行い、41名から返信があった。そのうち、16名が2月または3月の調査への参加を希望した（返信内訳：調査申込16名、今年度の調査希望なし18名、死亡報告2名、あて先不明3名、転居報告2名）。あて先不明であった者、及び、2年後調査以降、参加申し込みがない者のうち、ベースライン調査時に住民基本台帳閲覧の同意を得ている者合計64名を対象に、住民票第三者請求を申請し、2名の死亡、2名の転居（県外1名、国外1名）が確認された。

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

神戸研究では、主としてベースライン調査結果に基づいた横断的な解析を行っており、最新の論文では、飲酒量と血清 γ -GTP値の関連に与えるフラッシング反応の影響を検討している。不活性型ALDH2を有する者は、飲酒後に血清アセトアルデヒド濃度が上昇し、フラッシング反応を引き起こすことが知られている。そこで、神戸トライアルの参加

者のうち、1日1g以上の飲酒量を認めた521名（男性260名、女性261名）を対象として、飲酒量と血清 γ -GTP値の関連に与えるフラッシング反応の影響について断面研究により検討した。その結果、フラッシング反応の有無とは関係なく、血清 γ -GTP値が中・高用量群（1日20g以上）で低用量群（1日20g未満）と比較し有意に高かった。また、フラッシング反応の有無別に行った解析でも、飲酒量が多いほど血清 γ -GTP値が高い傾向を認めた。以上の結果から、フラッシング反応は1日飲酒量と血清 γ -GTP値の関連に影響を与えず、飲酒量の増加に伴い血清 γ -GTP値も増加することが示唆された。したがって、日本人飲酒者において過剰飲酒を防ぐ取り組みが心血管疾患の発症を予防する上で重要であると考えられた。

2016年度以降も追跡調査を進め、縦断的解析による検討を進める予定である。

2. 鶴岡メタボロームコホート研究

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

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

②当該地区の脳・心血管疾患の受診状況、救急搬送状況をみて、ほとんどの患者が市内または郊外の4病院（公立1、県立1、民間2、

ただし1病院はほとんど搬送がない)を受診していることを確認し、ここを受診した者を調査対象とした。

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

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

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

今年度は、2012年4月1日から2015年3月31日の鶴岡メタボロームコホート研究のベースライン調査に参加した全員(11002名、男性5131名、女性5871名)を対象に2015年11月末までの発症を調査した(ただしA病院は2016年5月まで)。その結果、脳卒中疑いが583名、冠動脈疾患疑いが163名リストアップされ、これらの対象者の病院訪問調査を2016年4月12日~14日に実施した。また病院を受診せず死亡した場合や内因性急性死の登録漏れを防ぐため、死亡小票の閲覧の申請を厚生労働省統計情報部に行った。一昨年度は2013年9月30日までに死亡した

9人、昨年度はそれ以降2014年12月31日までに死亡した32人の閲覧を行ったが、今年度は2015年12月31日までに死亡した33名の閲覧を申請し、2017年3月7日に庄内保健所で閲覧を実施予定である。なお2014年12月31日までの死亡リストで脳・心血管疾患が疑われる者はすべて発症疑いリストに登録されていることを確認した。

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

3. 両コホートのデータを用いたコラボレーション研究

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版では、non-HDL コレステロールは高コレステロール血症者がLDL コレステロールの管理目標値を達成した後の二次目標であり、管理目標値はLDL コレステロールに+30mg/dLとされており、基本的には高TG血症を伴う脂質異常症患者を対象としている。しかしながら脂質異常症のスクリーニングをnon-HDLで行うためには、地域住民におけるLDL コレステロールとnon-HDL コレステロールの差を明らかにしておく必要がある。そこで今回、神戸トライアル及び鶴岡メタボロームコホート研究のデータを検討した結果、地域住民においてnon-HDL コレステロールとLDL コレ

ステロールの差は20mg/dL程度であることが示唆され、特にトリグリセライドの正常値群において顕著である傾向を認めたことから、一般集団における non-HDL コレステロールの管理目標値は、LDL コレステロールに+30mg/dL より小さいことが示唆された。

D. 考察

近年、多くの研究機関で“コホート研究”が行われるようになってきた。しかしながら患者集団、一般集団を問わず単に多数の参加者から血液サンプルや臨床情報を採取しただけの研究をコホート研究と称している例もあり、たくさんの人から検体を採取する＝大規模コホート研究という誤解も多い。しかしながらコホート研究の定義は、特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡してアウトカムの発生を比較することであるため、そもそも追跡がなされていないとコホート研究ですらない。わが国において地域集団を対象としたコホート研究で最も難しいのは追跡調査であり、特に急性の経過を取り、本人とのコンタクトが取れなくなる場合も多い脳・心血管疾患ではなおさら困難である。

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

い。そのため追跡システムが整ったコホート研究を構築しないと、地域における危険因子の発症・増悪要因の解明は困難である。

従来、この手の研究の多くは職域で行われてきた。職域の場合、ある程度の規模の企業になると毎年の定期健康診断で対象者の状況を把握できるし、生活習慣の調査を行うのも地域より容易である。しかしながら勤務者集団はせいぜい60歳代前半までくらいの年齢層しかおらず、生活習慣病の影響が大きく出て来る年代の割合は少ない。また Healthy Worker's Effect 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べて心血管疾患発症率は非常に低い²⁾。そのため神戸研究のような試みも必要とされるのである。

一方、鶴岡のような大規模な地域コホートにおいては、法的に整備されていない脳・心血管疾患の発症登録を整備することは多大な困難が伴う。悪性新生物と異なり病院の集約化がしにくい点、症状の消退があり確定診断が難しい点、受診前に死亡する者も多く、かつ回復にせよ死亡にせよ退院までのスパンが短いことなど、疫学調査を困難にする諸条件がそろっている。脳・心血管疾患の発症調査は漏れを少なくしようと思うと、単にレセプト病名がついたの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。

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

E. 結論

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

参考文献

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(学会発表)

1. 桑原和代. 地域住民における LDL-C と non-HDL-C の差は 30mg/dL より小さい神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究の結果から. 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、東京、2014.
2. 岡村智教. 疫学研究からみた循環器疾患発症予防の評価: 個人のリスクと集団のリスク. 第 50 回日本循環器病予防学会学術集会、京都、2014.
3. 久保田芳美. 都市健康住民における塩分摂取量と塩分知覚低下および血圧との関連: 神戸トライアル. 第 73 回日本公衆衛生学会総会、栃木、2014.
4. 岡村智教. 循環器疾患対策における疫学研究の役割. 第 25 回日本疫学会学術集会、名古屋、2015.
5. 岡村智教. エビデンスに基づく高血圧対策のためのポピュレーション戦略. シンポジウム. 第 38 回日本高血圧学会総会、松山、2015.
6. 平田匠. HOMA-IR values are associated with glycemic control in Japanese without diabetes or obesity: the KOBE Study. 第 25 回日本疫学会学術総会、名古屋、2015.
7. 久保田芳美. LOX-1 ligand containing ApoB (LAB), waist circumference and body mass index in healthy Japanese: the KOBE study. 第 25 回日本疫学会学術総会、名古屋、2015.
8. 平田匠. メタボリックシンドローム・糖尿病ともに有しない日本人においても HOMA-IR 値は血糖管理指標と関連する神戸研究. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、山口、2015.
9. 平田匠. 一般住民における塩分摂取と肥満による高血圧新規発症に対する複合リ

- スクの検討. 神戸研究第4回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム、福岡、2015.
10. 平田匠. 高分子量アディポネクチンと骨密度の関連はBMIにより交絡する. 神戸研究第33回日本肥満症治療学会学術集会、千葉、2015.
 11. 平田匠. 肥満および非肥満高BMIの都市部住民は2年後の高血圧の新規発症リスクが高い. 神戸研究第51回日本循環器予防学会、大阪、2015.
 12. 桑原和代. 都市部と離島における cardio-ankle vascular index(CAVI)値および動脈硬化性疾患の危険因子の比較検討. 第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会、仙台、2015.
 13. 平田匠. Flushersの有無により飲酒量と γ -GTP値の関連は異なる. 神戸研究第50回日本アルコール・薬物医学会、神戸、2015.
 14. 西川智文. Water intake for preventing stroke in healthy Japanese: Kobe Orthopedic and Biomedical Epidemiologic (Kobe) Study. 8th European Public Health Conference、ミラノ、2015.
 15. 辰巳友佳子. 女性における20歳時及び40-75歳時のBody Mass Indexと骨密度の関連. 神戸トライアル. 第74回日本公衆衛生学会総会、長崎、2015.
 16. 岡村智教. 地域集団での慢性腎臓病(CKD)と血圧高値、耐糖能異常の合併率に関する検討(第1報). 第74回日本公衆衛生学会総会、長崎、2015.
 17. 桑原和代. 2地域の開経前後女性におけるCAVIの規定要因. 神戸研究・J-MICC Study 鹿児島サイト. 第74回日本公衆衛生学会総会、長崎、2015.
 18. 西田陽子. 内臓脂肪測定装置により測定した内臓脂肪面積と循環器病危険因子との関連: 神戸研究. 第26回日本疫学会学術総会、米子、2016.
 19. 西川智文. 健常日本人における水分摂取の脳卒中予防に関する研究: the KOBE study. 第26回日本疫学会学術総会、米子、2016.
 20. 平田匠. 女性ではインスリン抵抗性がBMIや腹囲と独立して血圧と関連する: 神戸研究. 第52回日本循環器病予防学会学術集会、さいたま、2016.
 21. 平田匠. HOMA-IRと高分子量アディポネクチンの関連における肥満の影響: 神戸研究. 第34回日本肥満症治療学会学術集会、東京、2016.
 22. 平田匠. 非肥満・非メタボリックシンドロームの都市部住民における高分子量アディポネクチンとHDLコレステロール・HOMA-IRとの関連: 神戸研究. 第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会、東京、2016.
 23. 西川智文. 健常日本人における水分摂取意識と摂取飲料の違い: the KOBE study. 第27回日本疫学会学術総会、甲府、2017.
 24. 平田あや. 非肥満、非高血圧集団において塩分摂取量は早朝一就寝前血圧差と関連する: 神戸研究. 第27回日本疫学会学術総会、甲府、2017.
- (研究論文)
1. Kubota Y, Higashiyama A, Imano H, Sugiyama D, Kawamura K, Kadota A, Nishimura K, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Serum Polyunsaturated Fatty Acid Composition and Serum High-Sensitivity

- C-Reactive Protein Levels in Healthy Japanese Residents: The KOBE Study. J Nutr Health Aging. 2015;19:719-28.
2. Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A, Nishida Y, Imano H, Nishikawa T, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. HOMA-IR values are associated with glycemic control in Japanese subjects without diabetes or obesity: the KOBE Study. J Epidemiol 2015; 25:407-14.
 3. Tatsumi Y, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Nishida Y, Hirata T, Kadota A, Nishimura K, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Underweight young women without later weight gain are at high risk for osteopenia after midlife: the KOBE study. J Epidemiol. 2016; 26: 572-78.
 4. 西田陽子、原田 成、武林 亨、岡村 智教. 新しいコホート研究の立ち上げと今後の展望: 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究. 呼吸と循環 64(1): 71-77, 2016.
 5. Kuwabara K, Harada S, Sugiyama D, Kurihara A, Kubota Y, Higashiyama A, Hirata T, Nishida Y, Kawasaki M, Takebayashi T, Okamura T. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the general population. J Atheroscler and Thromb. 2016; 23: 477-90.
 6. Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Kuwabara K, Tatsumi Y, Hirata A, Nishida Y, Kadota A, Imano H, Nishikawa T, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Impact of flushing response on the relationship between alcohol consumption and gamma- glutamyl transpeptidase: the KOBE study. Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi. 2016; 51:173-83.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

表1. 研究の概要：当初計画

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

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

表2. 募集要件と募集方法

1. 募集要件

1) 40歳～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、 γ -GTP、ビリルビン)、腎機能検査(クレアチニン、尿酸、シスタチンC)、糖尿病関連検査(血糖値、ヘモグロビンA1c、インスリン、1,5-AG)、脂質関連検査(総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、sLOX-1、酸化LDL(LAB)、その他一般検査(総蛋白、アルブミン、CPK)、高感度CRP、血中ビタミン濃度(プロビタミンA)、血中脂肪酸構成、甲状腺機能(TSH、free-T3、free-T4)、アディポネクチン、抗CCP抗体、リウマチ因子、抗核抗体、ミッドカイン、骨代謝マーカー(BAP, TRACP-5b)、尿中微量アルブミン、尿中ナトリウム・カリウム・クレアチニン

表4. 追跡調査方法の同意取得率

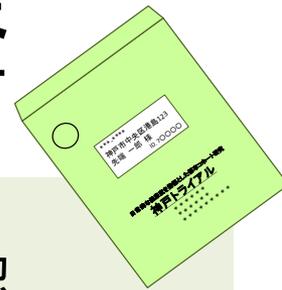
(ベースライン調査: 2010年7月～2011年12月)

1,134名(男性351名、女性783名)

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

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

図2. 神戸研究における追跡調査



コホート参加者

2010年度
登録参加者
(616名)

2011年度
登録参加者
(518名)

ニュースレター

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

2012年度追跡検査
受診 527名

2012年度
未受診者
89名

2011年度
登録参加者
518名

検査の案内

2013年度追跡検査: 受診 488名

+

2014年5月(未受診者再呼び出し): 受診 15名

2年目追跡検査実施
1,030名(91%)

4年目追跡検査実施
989名(87%)

2014年度(7月以降):

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

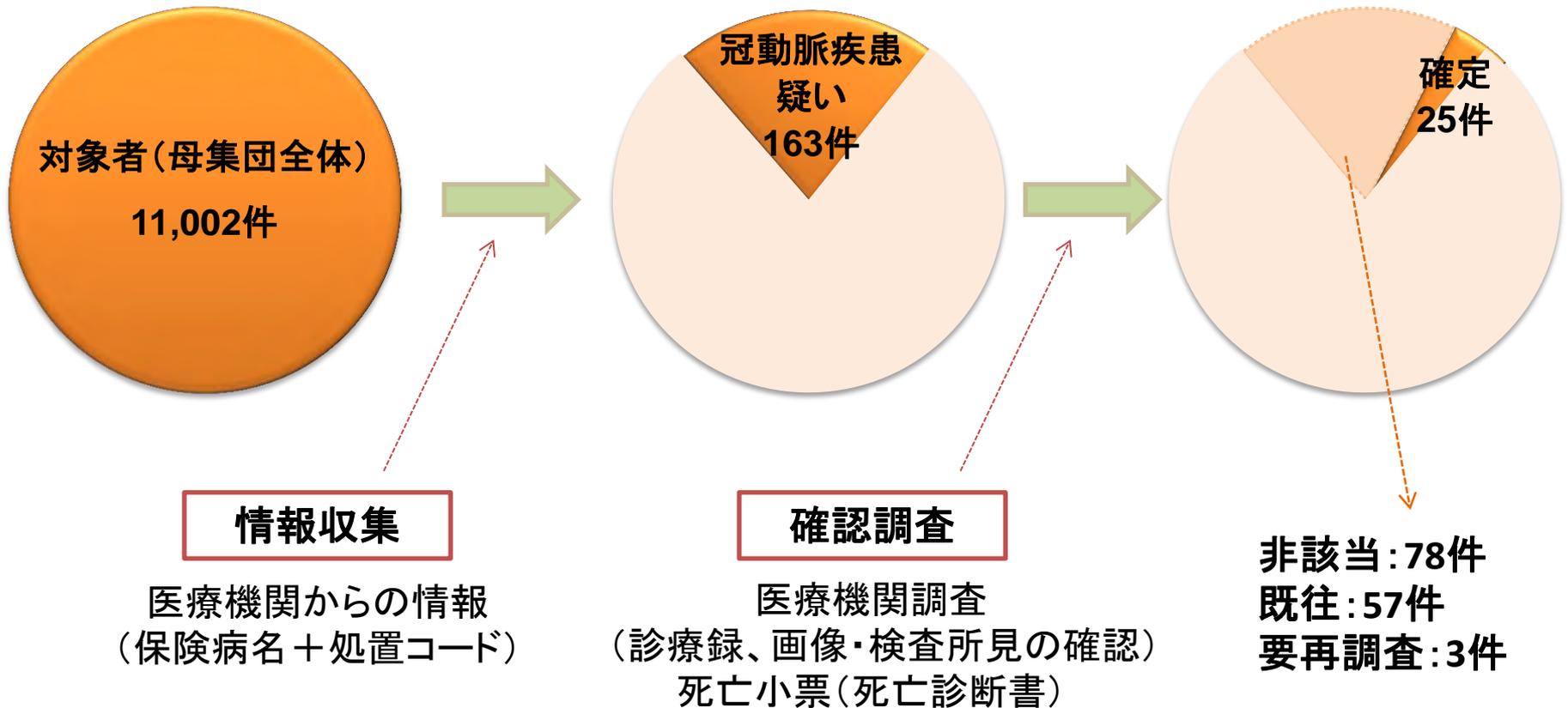
2015年度: 2011年登録参加者と2010年登録参加者の未受診者のベースラインから4年目の追跡調査を実施、受診者数は476人。

6年目追跡検査実施中

2017.2.17現在の申込者数 **523人**

行方不明者は住民基本台帳の閲覧を行い追跡率を高めている

図3. 鶴岡メタボロームコホート研究における冠動脈疾患発症調査の概要



(※) 鶴岡メタボロームコホート研究

ベースライン調査: 2012年4月～2015年3月

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

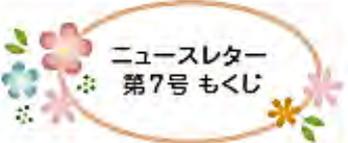
日常的な健康度を指標とした都市コホート研究：神戸トライアル

News Letter

平成28年
第7号

春が近づいてまいりました。いかがお過ごしでしょうか。

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


 ニュースレター
第7号 もくじ

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

お知らせ

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

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

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

神戸トライアル お問い合わせ先

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



神戸トライアル成果レポート

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

学会報告などの業績については、ホームページに一覧を掲載しております。

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

成果報告 ～丈夫な骨と体格の変化との関係～

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

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



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

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

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

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

- ・ 論文名 Serum polyunsaturated fatty acid composition and serum high-sensitivity C-reactive protein levels in healthy Japanese residents: the KOBE study
- ・ 著 者 久保田 芳美 ほか
- ・ 掲載誌 The Journal of Nutrition, Health and Aging (2015;19:719-728)
- ・ 要 旨 血中の n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸 (n-3 系 PUFA) の割合は、食事中の n-3 系 PUFA (魚に多く含まれる) を反映し、高い方が動脈硬化性疾患のリスクが低くなることが報告されている。動物実験や細胞実験では n-3 系 PUFA には、血管の炎症抑制作用がみられることが報告されている。また、近年 血中コレステロールが低い日本人では、炎症マーカーの軽度高値が将来の動脈硬化性疾患のリスクとなるという報告もある。
 そこで、神戸トライアル集団において血中 n-3 系 PUFA と炎症マーカーである高感度 CRP との関連について検討したところ、血中 n-3 系 PUFA が高いほど高感度 CRP が低いという結果が得られた。健康な日本人において、n-3 系 PUFA の摂取は動脈硬化性疾患のリスクである軽度の炎症を抑制する可能性が示唆された。

- ・ 論文名 HOMA-IR values are associated with glycemic control in Japanese subjects without diabetes or obesity: The KOBE Study
- ・ 著 者 平田 匠 ほか
- ・ 掲載誌 Journal of Epidemiology (2015;25:407-414)
- ・ 要 旨 インスリン抵抗性は肥満者において血糖コントロールを悪化させ、2 型糖尿病の発症に寄与することが知られている。しかし、非肥満者においてインスリン抵抗性が血糖コントロールに及ぼす影響については不明であった。そこで神戸トライアル参加者のうち、非肥満で糖尿病を有さない方 1,083 名を対象として、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR と糖代謝指標 (空腹時血糖、HbA1c、1,5-AG) の関連について断面研究による検討を行った。その結果、男女ともに HOMA-IR が高いほど、空腹時血糖および HbA1c が有意に高値を示し、年齢・BMI・歩行習慣・喫煙・飲酒など HOMA-IR と糖代謝指標の関連を交絡する因子で調整した後も同様の結果となった。以上の結果から、肥満者や糖尿病患者だけでなく、非肥満で糖尿病を有さない健常者においてもインスリン抵抗性が高いと血糖コントロールを悪化させる可能性が示唆された。

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

にしておく必要がある。

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

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

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

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

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）：「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）—一般—001）」分担研究報告書

2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

研究協力者 松岡 輝昌 茨城県保健福祉部 部長

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

研究協力者 西連地利己 獨協医科大学公衆衛生学講座 准教授

要旨

茨城県健康研究（Ibaraki Prefectural Health Study: IPHS）は、地域の健康管理上重要な要因を明らかにするとともに、健診の事後指導、健康教育を効果的に進めるための基礎資料を得ることを目的としている。3つのコホートから構成されており、第1コホート（事業名：茨城県健診受診者生命予後追跡調査事業）、第2コホート（事業名：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）および健診コホート（事業名：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）と呼ばれている。

平成26年度～平成28年度の研究期間中に、行政向けとして、『市町村別健康指標』を毎年発行した。なお、全国健康保険協会（協会けんぽ）茨城支部、県内の4つの共済組合（茨城県市町村職員共済組合、地方職員共済組合茨城県支部、公立学校共済組合茨城支部、警察共済組合茨城支部）、2つの国民健康保険組合、および8つの健康保険組合の特定健診データの収集を継続している。

A. 目的

茨城県健康研究（Ibaraki Prefectural Health Study: IPHS）は、健診受診者を対象として、その後の健診結果や生命予後等を追跡し、生活習慣や健診成績と生活習慣病の発症や死亡等との関連を検討したり、危険因子保有割合等の経年変化を観察したりすることにより、地域の健康管理上重要な要因を明らかにするとともに、健診の事後指導、健康教育を効果的に進めるための

基礎資料を得ることを目的としている。本研究は県の主導のもとに市町村、健診機関、茨城県国民健康保険団体連合会、全国健康保険協会（協会けんぽ）茨城支部、県内の4つの共済組合（茨城県市町村職員共済組合、地方職員共済組合茨城県支部、公立学校共済組合茨城支部、警察共済組合茨城支部）、2つの国民健康保険組合、および8つの健康保険組合の協力を得て行う研究事業として位置づけられている。

B. 研究方法

1. 第1コホート

事業名は、「茨城県健診受診者生命予後追跡調査事業」である。現 23 市町村（平成 5 年当時 38 市町村）における平成 5 年度の基本健康診査受診者の約 10 万人を対象とする前向きコホート調査である。平成 30 年末までの 25 年間の追跡とする計画が県の事業検討部会及び疫学研究倫理審査委員会において承認されている。

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

（倫理面での配慮）

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

(1) 死亡をエンドポイントとした追跡

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

(2) 生活習慣病（心房細動等）の発症をエンドポイントとした追跡

ベースラインとなる平成 5 年度の基本健康診査受診者のうち、平成 6 年度から平成

27 年度までの間に健診受診歴を有する者については、その健診成績をベースラインデータに連結させた。

2. 第2コホート

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

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

（倫理面での配慮）

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

口動態死亡票の目的外使用については厚生労働省の承認を得ている。

なお、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開するとともに（県ホームページや市町村広報への掲載，健診会場でのリーフレット配布など），研究対象者向けの相談窓口を設置し，研究対象者となることへの拒否等各種相談に対応できるようにしている。

3. 健診コホート

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

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

（倫理面での配慮）

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

C. 研究結果

研究期間中、『茨城県市町村別健康指標』を毎年刊行した外、5本の論文発表と16本の学会発表を行った。

D. 健康危険情報

該当なし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Xu D, Murakoshi N, Sairenchi T, Irie F, Igarashi M, Nogami A, Tomizawa T, Yamaguchi I, Yamagishi K, Iso H, Ota H, Aonuma K. Anemia and Reduced Kidney Function as Risk Factors for New Onset of Atrial Fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study). *Am J Cardiol.* 2015; 115(3): 328-33.
- (2) Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, Igarashi M, Irie F, Tomizawa T, Tada H, Sekiguchi Y, Yamagishi K, Iso H, Yamaguchi I, Ota H, Aonuma K. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: The Ibaraki Prefectural Health Study. *Eur Heart J.* 2015; 36(3): 170-8.
- (3) Fujihara K, Sugawara A, Heianza Y, Sairenchi T, Irie F, Iso H, Doi M, Shimano H, Watanabe H, Sone H, Ota H. 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.* 2014; 21(11): 1152-69.

- (4) Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Yamagishi K, Watanabe H, Tanaka K, Muto T, Ota H. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol.* 2014; 24(6): 444-51.
- (5) Nagai K, Sairenchi T, Irie F, Watanabe H, Ota H, Yamagata K. Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate and Cardiovascular Mortality in a Japanese Cohort with Long-Term Follow-Up. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156792.

2. 学会発表

- (1) 山岸良匡, 入江ふじこ, 西連地利己, 渡辺宏, 磯博康, 大田仁史. 推算糸球体濾過量 (eGFR) の低値は大動脈瘤・解離死亡をも予測する 茨城県健康研究. 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, (2014 年 7 月, 東京)
- (2) 佐田みずき, 山岸良匡, 西連地利己, 入江ふじこ, 渡辺宏, 磯博康, 大田仁史. 飲酒・喫煙と大動脈瘤・解離死亡との関連:茨城県健康研究. 第 25 回日本疫学会学術総会, (2015 年 1 月, 愛知)
- (3) 笹井浩行, 西連地利己, 入江ふじこ, 大田仁史. BMI 別にみた腹部肥満と外来医療費の関連: 茨城県健康研究. 第 73 回日本公衆衛生学会総会, (2015 年 11 月, 栃木)
- (4) 瀧澤伸枝, 西連地利己, 入江ふじこ, 磯博康, 山岸良匡, 渡辺宏, 武藤孝司, 大田仁史. 喫煙と歯科医療費との関連: 茨城県健康研究. 第 73 回日本公衆衛生学会総会, (2014 年 11 月, 栃木)
- (5) 辻本健彦, 西連地利己, 入江ふじこ, 磯博康, 山岸良匡, 渡辺宏, 武藤孝司, 田中喜代次, 大田仁史. 余暇時間における運動・スポーツ活動と外来・入院医療費との関連: 茨城県健康研究. 第 73 回日本公衆衛生学会総会, (2014 年 11 月, 栃木)
- (6) 佐田みずき, 西連地利己, 入江ふじこ, 山岸良匡, 渡辺宏, 武藤孝司, 磯博康, 大田仁史. 社会的関わりと入院医療費との関連: 茨城県健康研究. 第 73 回日本公衆衛生学会総会, (2014 年 11 月, 栃木)
- (7) 澤田宜行, 西連地利己, 辻本健彦, 入江ふじこ, 山岸良匡, 須能恵子, 舟生安志, 渡辺宏, 大田仁史. 茨城県における CKD 発症率の地域分布:茨城県健康研究. 第 73 回日本公衆衛生学会総会, (2014 年 11 月, 栃木)
- (8) 入江ふじこ, 西連地利己, 瀧澤伸枝, 山岸良匡, 渡辺宏, 磯博康, 大田仁史. 健診時の AST, ALT 値と肝疾患死亡との関連: 茨城県健康研究. 第 74 回日本公衆衛生学会総会, (2015

- 年 11 月, 長崎)
- (9) 辻本健彦, 西連地利己, 入江ふじこ, 磯博康, 山岸良匡, 渡辺宏, 小橋元, 田中喜代次, 大田仁史. 乳・乳製品の摂取頻度と高血圧発症との関連に性・年齢・肥満度が及ぼす影響: 茨城県健康研究. 第 74 回日本公衆衛生学会総会, (2015 年 11 月, 長崎)
- (10) 澤田宜行, 辻本健彦, 西連地利己, 栗盛須雅子, 入江ふじこ, 山岸良匡, 須能恵子, 小室明子, 渡辺宏, 大田仁史. 産業別就業割合と CKD 発症率との関連 (地域相関分析): 茨城県健康研究. 第 74 回日本公衆衛生学会総会, (2015 年 11 月, 長崎)
- (11) 五十嵐彩夏, 西連地利己, 相田潤, 坪谷透, 小山史穂子, 松山祐輔, 佐藤遊洋, 小坂健, 大田仁史. 喫煙と交通事故死亡の関連: 茨城県健康研究. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, (2016 年 10 月, 大阪)
- (12) Ayano Takeuchi, Kayo Ueda, Keiko Asakura, Shuichi Hasegawa, Toshimi Sairenchi, Fujiko Irie, Atsuya Tomita, Hitoshi Ohta Tomonori Okamura, Toru Takebayashi, Hiroshi Nitta, Yuji Nishiwaki. The effect of long-term particulate matter exposure on cardiovascular disease using Japanese cohort study. ISEE-ISES-AC 2016 (Conference of International Society for Environmental Epidemiology and International Society of Exposure Science - Asia Chapter 2016), (2016 年 6 月, 札幌)
- (13) 永井恵, 山縣邦弘, 西連地利己, 入江ふじこ, 渡辺宏, 大田仁史. CKD と悪性疾患死亡率の検討: 茨城県コホート長期追跡結果より. 第 59 回日本腎臓学会総会, (2016 年 6 月, 横浜)
- (14) 辻本健彦, 西連地利己, 入江ふじこ, 磯博康, 山岸良匡, 渡辺宏, 小橋元, 田中喜代次, 大田仁史. 笑いの頻度が高血圧発症に及ぼす影響: 茨城県健康研究. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, (2016 年 10 月, 大阪)
- (15) 梅澤光政, 西連地利己, 磯博康, 入江ふじこ, 山岸良匡, 須能恵子, 長尾匡則, 春山康夫, 小橋元, 渡辺宏, 大田仁史. 慢性腎臓病 (CKD) 発症リスクスコアの開発とその妥当性の検討: 茨城県健康研究. 第 52 回日本循環器病予防学会学術集会, (2016 年 6 月, さいたま)
- (16) 澤田宜行, 辻本健彦, 西連地利己, 栗盛須雅子, 入江ふじこ, 山岸良匡, 須能恵子, 小室明子, 渡辺宏, 大田仁史. 産業別就業者割合と高血圧発症率との関連 (地域相関分析): 茨城県健康研究. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, (2016 年 10 月, 大阪)

F. 知的所有権の取得状況

該当なし。

《公表論文の要約》

貧血と腎機能低下は心房細動新規発症の危険因子である（茨城県健康研究）

Anemia and Reduced Kidney Function as Risk Factors for New Onset of Atrial Fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study).

(Am J Cardiol. 2015; 115(3): 328-33.)

許東洙^{1,2}, 村越伸行^{1,2}, 西連地利己^{2,3}, 入江ふじこ⁴, 五十嵐都^{1,2}, 野上昭彦¹, 富沢巧治⁴, 山口巖⁵, 山岸良匡^{2,6}, 磯博康⁷, 大田仁史², 青沼和隆¹

1. 筑波大学医学医療系循環器内科学
2. 茨城県立健康プラザ
3. 獨協医科大学公衆衛生学講座
4. 茨城県保健福祉部
5. 茨城県総合健診協会
6. 筑波大学医学医療系社会健康医学
7. 大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻

【要約】

慢性腎臓疾患（CKD）は心房細動の潜在的な危険因子である。しかしCKD患者における貧血がAF発症リスクを一層増加させることについては不明である。我々は一般人を対象にしたコホート研究で腎機能とヘモグロビン、そしてそれらの相互作用がAFの新規発症に及ぼす影響を調べた。我々は、1993年に一般住民健診を受けた132,250人を対象に15年間の前向きコホート研究を行った。カプラン・マイヤー生存解析でeGFR分類、ヘモグロビン分類およびそれらの相互作用条件による分類における各群間の新規AF発症を比較した。Cox比例ハザード解析で、AFの新規発症に対する危険率（HR）を推測した。平均13.8年の追跡期間中、1232（0.93%）のAF新規発症が確認された。低いeGFRレベルと低いヘモグロビンレベルでは、より高いAFの発症率を示した。新規AF発症のHRと95%信頼区間は軽症CKDで1.38（1.21–1.56）、CKDグループでは2.56（2.09–3.13）、そして貧血グループでは1.50（1.24–1.83）であった。境界型ヘモグロビンレベルでは有意差は見られなかった（HR=1.07, CI: 0.91–1.25, P=0.4284）。CKDと貧血相互作用条件モデルは、それぞれの独立因子より有意にAFの新規発症リスクが高かった（P=0.0343）。結論的として、腎機能低下と低いヘモグロビンレベルはAF新規発症の独立した危険因子であり、両方同時に存在する場合は特にAF新規発症リスクが高くなる。

住民健診における上室性期外収縮の診断的意義：茨城県健康研究

Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: The Ibaraki Prefectural Health Study.

(Eur Heart J. 2015; 36(3): 170-8.)

村越伸行^{1,2}, 許東洙^{1,2}, 西連地利己^{2,3}, 五十嵐都^{1,2}, 入江ふじこ^{2,4}, 富沢巧治⁵, 多田浩¹, 関口幸夫¹, 山岸良匡^{2,6}, 磯博康⁷, 山口巖⁵, 大田仁史², 青沼和隆¹

1. 筑波大学医学医療系循環器内科
2. 茨城県総合健診協会茨城県立健康プラザ
3. 獨協医科大学公衆衛生学講座
4. 茨城県保健福祉部
5. 茨城県総合健診協会
6. 筑波大学医学医療系社会健康医学
7. 大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻

【目的】

一般住民における上室性期外収縮の長期予後については不明である。本研究の目的は一般住民健診における上室性期外収縮の診断的重要性を調べることである。

【方法と結果】

我々は 1993 年の年次一般住民健診を受診し 2008 年まで経過を追えた 63197 名（平均年齢 58.8±9.9 歳, 67.6%女性）を解析した。一次エンドポイントは平均 14 年のフォローアップ期間中の脳卒中死亡, 心血管死亡, または全死亡, 二次エンドポイントは心疾患あるいは心房細動のない解析対象者における最初の心房細動の発生とした。上室性期外収縮のない解析対象者と比較して, 上室性期外収縮のある解析対象者のハザード比 (95%信頼区間) は, 脳卒中死亡: 男性 1.24 (0.98-1.56), 女性 1.63 (1.30-2.05), 心血管死亡: 男性 1.22 (1.04-1.44), 女性 1.48 (1.25-1.74), 全死亡: 男性 1.08 (0.99-1.18), 女性 1.21 (1.09-1.34) であった。心房細動はフォローアップ期間中 386 名 (1.05/1000 人年) に発生した。ベースラインでの上室性期外収縮の存在は心房細動発症の有意な予測因子であった (ハザード比 (95%信頼区間): 男性 4.87 (3.61-6.57), 女性 3.87 (2.69-5.57))。傾向スコアマッチング解析でも上室性期外収縮の存在が交絡因子の補正後も心房細動の発症および心血管死亡のリスク上昇に有意に関連していた。

【結論】

一般住民における 12 誘導心電図での上室性期外収縮の存在は心房作動発症の強い予測因子であり, 心血管死亡リスクの上昇に関連している。

肥満度指数(BMI)別にみた血清中性脂肪(TG)と糖尿病発症の関連の検討：茨城県健康研究
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.* 2014; 21(11): 1152-69.)

藤原和哉^{1,2,3}, 菅原歩美^{1,2,3}, 西連地利己^{2,4}, 入江ふじこ⁵, 渡辺宏⁶, 曾根博仁³,
大田仁史⁶

1. 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター
2. 茨城県総合健診協会茨城県立健康プラザ
3. 新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科
4. 獨協医科大学公衆衛生学講座
5. 茨城県保健福祉部保健予防課
6. 茨城県総合健診協会

【目的】

血清脂質,BMI 別でみた TG と糖尿病発症の関連を明らかにする.

【方法】

対象は 1993 年から 2007 年に茨城県健診を受診した 127176 名. 血清脂質パラメーター,
BMI で層別した TG の糖尿病発症に与える影響を Cox 比例ハザードモデルで解析した.

【結果】

各脂質パラメーター,BMI の層別化解析で TG は男性で空腹・非空腹,女性で非空腹は糖尿病
発症の独立した危険因子であった.4 分位(Q)の検討において,TG Q1 に対する Q4 のハザード
比は 1.43(95%CI:1.04,1.99;男性,空腹),1.56 (95%CI:1.30, 1.88;男性,非空腹),0.98(95%
CI:0.75,1.28;女性,非空腹),1.48 (95% CI:1.30,1.69;女性,非空腹)であった.

【結論】

TG は肥満と独立して糖尿病発症のリスク因子となり,より低い値から,糖尿病発症の危険
因子であると考えられた.

日本人におけるステージ3以上の慢性腎臓病発症リスクに対する body mass index の量・反応関係：茨城県健康研究

The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS).

(J Epidemiol. 2014; 24(6): 444-51.)

辻本 健彦^{1,2}, 西連地 利己^{2,3}, 磯 博康⁴, 入江 ふじこ⁵, 山岸 良匡^{2,6}, 渡辺宏⁷, 田中 喜代次^{1,2}, 武藤 孝司³, 大田 仁史²

1. 筑波大学体育系
2. 茨城県立健康プラザ
3. 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座
4. 大阪大学大学院医学系研究科社会医学専攻公衆衛生学
5. 茨城県保健福祉部保健予防課
6. 筑波大学医学医療系社会健康医学
7. 茨城県総合健診協会

【目的】日本人における body mass index (BMI) とステージ3以上の慢性腎臓病発症リスクとの関連を検討すること。

【方法】対象者は、茨城県内における1993年の基本健康診査の受診者で慢性腎臓病の既往歴のない40～74歳の男女105611人であった。対象者の慢性腎臓病発症を2006年まで追跡した。ステージ3以上の慢性腎臓病発症の定義は推定糸球体濾過量が2回以上の健診で60 ml/min/1.73 m²未満となった時点、もしくは腎臓病治療開始時点とした。BMI区分(18.5未満, 18.5～20.9, 21.0～22.9, 23.0～24.9, 25.0～26.9, 27.0～29.9, 30.0以上)の慢性腎臓病発症に対する多変量調整ハザード比はCoxの比例ハザードモデルを用いて算出し、可能性のある交絡要因で調整した。

【結果】平均5年の追跡期間中に19384人(男性6283人, 女性14015人)のステージ3以上の慢性腎臓病発症が確認された。ステージ3以上の慢性腎臓病発症に対する多変量調整ハザード比は、BMIが21.0～22.9を基準とした場合、男性でBMIが23.0以上、女性でBMIが27.0以上で有意に高値を示した。また、男女ともに、BMIとステージ3以上の慢性腎臓病発症率との間に量・反応関係が認められた。

【まとめ】肥満は、男女ともにステージ3以上の慢性腎臓病の発症リスクと関連する。

日本人の長期追跡コホート研究における eGFR と心血管死亡との関連
Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate and Cardiovascular
Mortality in a Japanese Cohort with Long-Term Follow-Up.

(PLoS One. 2016;11(6):e0156792.)

永井恵^{1,2}、山縣邦弘^{1,2}、西連地利己^{2,3}、入江ふじ子⁴、渡辺宏⁵、大田仁史²

1. 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科
2. 茨城県総合健診協会茨城県立健康プラザ
3. 獨協医科大学公衆衛生学講座
4. 茨城県保健福祉部
5. 茨城県総合健診協会

【背景・目的】

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

【方法】

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

【結果】

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

【考察・結論】

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

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業：「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26—循環器等（政策）—一般—001）」分担研究報告書

3. 都市部一般住民における循環器病リスクの検討（吹田研究）

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

研究要旨：吹田研究は都市部住民を対象としたコホート研究であり、大規模コホート共同研究の一つとして都市部における日本人の循環器病リスクの研究をおこなっている。吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30～79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして追跡をしている。都市部のコホート研究である吹田研究での心血管疾患における冠動脈疾患の割合は日本の他地域でのコホート研究と比べて高く、日本においても都市部では冠動脈疾患の発症が増加していると考えられる。

今回、心筋梗塞などの冠動脈疾患の 10 年間の発症の危険度を予測するリスクスコアを開発した。日本人の心筋梗塞を発症する危険度は欧米人に比べて極めて低いため、欧米で用いられてきた 10 年間の冠動脈疾患の発症を予測するスコアであるフラミンガムリスクスコア（FRS）は、日本人には不正確と考えられる。また、慢性腎臓病（CKD）は近年冠動脈疾患のリスクとして注目されているが、FRS では検討されておらず、CKD 患者に FRS を適用すると冠動脈疾患発症リスクが過少評価されることが知られている。今回の研究では、CKD を含む様々な危険因子を組み合わせて冠動脈疾患の 10 年間の発症危険度を予測するリスクスコアを開発した。また FRS との比較もおこなった。実際の臨床上に使いやすいよう各リスクに割り当てられた点数を足し合わせることで、10 年間の冠動脈疾患発症確率を簡単に予測できるようにした。日本のガイドラインに沿った指標を用いており、臨床に活用されることが期待される。

A. 研究目的

日本における循環器疾患の特徴は欧米に

比べ心疾患の死亡率が低いこと、心疾患に
くらべ脳血管疾患の死亡率の占める割合が

高いことである。我々は既に吹田研究により、脳卒中の生涯リスクは、55歳の男性で18.3%（中年男性の約5人に1人）、女性で19.6%（中年女性の約5人に1人）と男女で差がなく、フラミンガム研究の55歳男性で16.9%、55歳女性で21.1%とほぼ同じ値である¹⁾が、日本人における生涯の急性心筋梗塞（AMI）発症リスクが、50歳の男性で16.1%（中年男性の約6人に1人）、女性で11.6%（中年女性の約9人に1人）と男性に多く、フラミンガム研究での50歳男性で46.9%、50歳女性で31.1%、およびPhysicians' Health研究における男性で34.5%にくらべて顕著に低い値であることを報告している²⁾。

しかし、吹田研究での冠動脈疾患と脳卒中の割合は日本の他地域でのコホート研究と比べて高く、日本においても都市部では冠動脈疾患の比率が高くなっていることが伺える。吹田市は大阪市に隣接した都市であり、商工業地域とベットタウンで構成され、1970年に日本万国博覧会が開催された都市であるが、人口密度は平方キロメートルあたり1万弱である。市区町村の区域内で人口密度が4,000人/km²以上の基本単位区が互いに隣接して人口が5,000人以上となる地区を人口密集地区とされるが、日本の人口の3分の2は人口密集地区に居住しており、都市部でのコホート研究としての吹田研究の意義は大きい。これまでに、吹田研究から血圧³⁾、血糖⁴⁾、脂質⁵⁾などの古典的リスク要因についての報告をおこなっている。

日本人の心筋梗塞を発症する危険度は欧米人に比べて極めて低いため、欧米で用いられてきた10年間の冠動脈疾患の発症を

予測するスコアであるフラミンガムリスクスコア（FRS）は、日本人には不正確と考えられる。また、慢性腎臓病（CKD）は近年冠動脈疾患のリスクとして注目されているが、FRSでは検討されておらず、CKD患者にFRSを適用すると冠動脈疾患発症リスクが過少評価されることが知られている。

今回の研究では、CKDを含む様々な危険因子を組み合わせる冠動脈疾患の10年間の発症危険度を予測するリスクスコアを開発し、FRSとの比較もおこなった。

B. 研究方法

1) 対象者

吹田研究は1989年に、30歳から79歳の吹田市民の住民基本台帳の中から無作為に選ばれた12,200名の中から、本研究へ参加した6,485名が対象である。ベースライン調査は1989年4月から1994年3月に、国立循環器病センターで行われた。参加した者で、冠動脈疾患や脳卒中、追跡不能例、データ欠損などにより除外された者をのぞく5,866名（男性2,788人、女性3,078）を解析対象とした。

2) ベースライン調査

採血は10時間以上の空腹時間をおいて行われた。血清総コレステロール、HD-コレステロール、トリグリセリド、血清クレアチニン、血糖値が測定された。血圧は5分間の安静後に右上腕で3回測定され、2回目と3回目の血圧の平均値を解析に用いた。フラミンガム研究との比較を行うために、血圧、糖尿病、総コレステロール、HDL-コレステロールはFRSmodel13に合わせて類別した。糖尿病は血糖値126 mg/dl以上ま

たは糖尿病治療薬を内服しているもの。喫煙は現在喫煙かどうか、LDL-コレステロールはFreidewald 式で算出した。

血清クレアチニンは Jaffe 法で求めた。推定糸球体濾過量 (eGFR) (ml/min/1.73m²) は MDRD の変法で求めた。⁶⁾

$eGFR=0.881*186*age^{-0.203}*Cre^{-1.154}$ (for men)

$eGFR=0.881*186*age^{0.203}*Cre^{-1.154}*0.742$

(for women).

CKD の Stage は K/DOQI の臨床ガイドラインに従った。⁷⁾

3) 追跡方法

吹田研究では従来の循環器疾患 (脳血管障害・心筋梗塞) の発症をエンドポイントとした追跡にくわえ、冠動脈バイパス術や血管形成術 (バルーンやステント留置) も含めて虚血性心疾患としてエンドポイントの拡大を行っている。

発症調査は以下の方法で行っている。

①毎年、脳血管障害・心筋梗塞発症状況調査票を送付して、脳血管障害・心筋梗塞の発症を把握する。調査票が未返送の場合、電話等で確認する。②隔年の健診受診時に発症の既往を聞き取る。③人口動態統計 (死因統計) から循環器疾患死亡を確認する。

①～③の内容を医師研究者が確認し、同意が得られた者を対象に入院時のカルテ調査を行って確定診断を得る。なおカルテ調査が不能または人口動態統計では循環器疾患死亡が確認できるが発症歴が確認できなかったものは「疑い」扱いとした。ただし発症後の同意では本人の意思表示が不可能な場合が散見されるため、今年度から健診受診時に将来発症した際のカルテ調査について予め同意を得ることとした。

4) 統計解析

まず、吹田スコアと FRS を比較するため、Cox の比例ハザードモデルによる相対リスクを FRS と比較した。そして、Cox の比例ハザードモデルによる日本人の新たな冠動脈疾患リスクスコアである吹田スコアを作成した。予測因子モデルは後向きステップワイズの変数減少法を用いた。

そして、C 統計量と Bayesian information criteria (BIC) を用いてこのモデルの予測能を評価した。最良の Cox モデルを選択し、10年間の CHD 発症の確率を予測するためにフラミンガム研究で開発されたハザード関数を、吹田コホート研究でより日本人に合うものにした。

CKD をリスクに加えた場合と加えない場合、LDL コレステロールを用いた場合を Net reclassification improvement (NRI) を算出して比較した。

統計ソフトは STATA software, version 11 (STATA Corp LP; College Station, TX, U.S.A) を用いた。

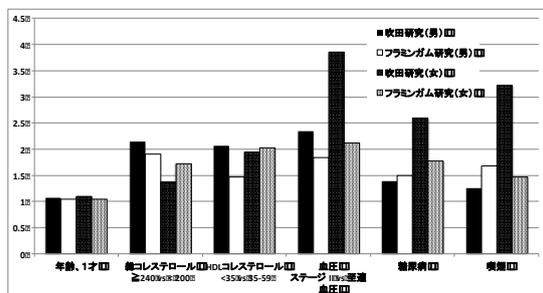
5) 倫理的事項

本研究は疫学研究に関する倫理指針に従い、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

平均追跡期間は 11.8 年で、冠動脈疾患の発症数は 213 であった。Cox 比例ハザードモデルでの血圧のハザード比は、オリジナル FRS と比較して高く、喫煙と糖尿病も女性においてリスクは高かった。総コレステロールの日本人女性のハザード比はフラミ

ンガムより低く、他は大きな違いはなかった。(下図)



吹田スコアで、CKD を入れたときは CKD を入れない時に比べ NRI は 40.0% (総コレステロールを用いたとき)、43.9% (LDL コレステロールを用いたとき) で入れたほうが予測能は有意に高くなった。LDL コレステロールを用いたときと、総コレステロールを用いたときでは有意な予測能の違いはなかった。

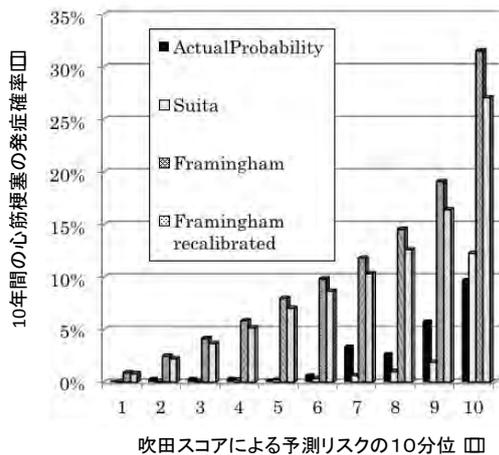
日本の都市部住民においては、FRS は実際の発症割合と比較すると冠動脈疾患リスクを過大評価していたことが明らかになった。一方、吹田スコアの予測と実際の発症割合には、有意な差は見られなかった。

(下図)

吹田スコアを算出するテーブルを以下に示す。

危険因子	吹田スコア		スコア	スコアの合計点	将来10年間に冠動脈疾患にかかる確率
	区分	配点			
年齢	35-44歳	30点	点	35点以下	1%未満
	45-54歳	38点			
	55-64歳	45点			
	65-69歳	51点			
	70歳以上	53点			
性別	女性	-7点	点	36-40点	1%
	現在にばこを吸っている	5点			
糖尿病	ある	6点	点	41-45点	2%
	空腹血糖	6点			
	糖化血中HbA1c	6点			
	糖尿病薬	6点			
	糖尿病合併症	6点			
血圧 (mmHg)	正常血圧、正常高値血圧	0点	点	46-50点	3%
	SBP=収縮期血圧、最高血圧	4点			
	DBP=拡張期血圧、最低血圧	4点			
	Stage I 高血圧	4点			
	Stage II-IV 高血圧	6点			
LDLコレステロール (mg/dl)	~99	0点	点	51-55点	9%
	100-139	5点			
	140-159	7点			
	160-179	10点			
	180-199	11点			
HDLコレステロール (mg/dl)	~38	0点	点	56-60点	9%
	40-59	-5点			
	60~	-8点			
CKDステージ	Stage 1または2 (eGFR(mL/min/1.73m ²)>60)	0点	点	61-65点	14%
	Stage 3 (eGFR(mL/min/1.73m ²)=30~60)	3点			
	Stage 4または5 (eGFR(mL/min/1.73m ²)<30)	14点			
	Stage 5 (eGFR(mL/min/1.73m ²)<15)	14点			

Nishimura, K. et al. J Atheroscler Thromb 21(8): 784-98, 2014



D. 考察

吹田スコアは、実際の臨床に使用しやすいリスクの割り当てを行い、10年間の冠動脈疾患発症リスクを予測できるようにした。脂質カテゴリーの基準値は、動脈硬化学会のガイドライン (2012) に従い作成した。

□ リスクの中ではCKDのStage4以上を最も高く、次いでLDLコレステロール高値を高く評価するように設定しました。

□

E. 結論

日本人の冠動脈疾患発症は欧米に比べて低いですが、相対リスクは決して低くなく、個人の絶対リスクを算出し、適切な予防医療が行われることが大切である。

吹田スコアはその有用なツールとなることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文公表)

1. Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Takegami M, Murakami Y,

- Okayama A, Miyamoto Y. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study. *Am J Hypertens*. 2014; 27(11), 1362-9.
2. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the Suita study. *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21(8)784-98.
 3. Kosaka T, Kokubo Y, Ono T, Sekine S, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Watanabe M, Amano A, Maeda Y, Miyamoto Y. Salivary inflammatory cytokines may be novel markers of carotid atherosclerosis in a Japanese general population: the Suita study. *Atherosclerosis*. 2014; 237(1) 123-8.
 4. Sakamoto Y, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Tanigawa T, Miyamoto Y. Sleep-disordered breathing is associated with elevated human atrial natriuretic peptide levels in a Japanese urban population: the Suita study. *Int J Cardiol*. 2014; 173(2) 334-5.
 5. Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. *J Clin Periodontol*. 2014; 41(5) 497-503.
 6. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kobayashi T, Watanabe T, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index With Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Am J Hypertens*. 2015; 28 1355-61.
 7. Miyamoto K, Aiba T, Arihiro S, Watanabe M, Kokubo Y, Ishibashi K, Hirose S, Wada M, Nakajima I, Okamura H, Noda T, Nagatsuka K, Noguchi T, Anzai T, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Shimizu W, Miyamoto Y, Toyoda K, Kusano K. Impact of renal function deterioration on adverse events during anticoagulation therapy using non-vitamin K anta-gonist oral anticoa-gulants in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2016; 31(8) 1327-36.
 8. Maruyama K, Kokubo Y, Yamanaka T, Watanabe M, Iso H, Okamura T, Miyamoto Y. The reasonable reliability of a self-administered food frequency questionnaire for an urban, Japanese, middle-aged population: the Suita study. 2015; *Nutr Res*. 35(1) 14-22.
 9. Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, Hida E, Miyata T, Toyoda K, Matsumoto M, Minematsu K, Miyamoto Y. Effect of Plasma

- Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24, 2385-9.
10. Tatsumi Y, Watanabe M, Nakai M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Kobayashi T, Takegami M, Nakao YM, Watanabe T, Okayama A, Okamura T, Miyamoto Y. Changes in Waist Circumference and the Incidence of Type 2 Diabetes in Community-Dwelling Men and Women: The Suita Study. *J Epidemiol.* 2015; 25, 489-95.
 11. Turin TC, Okamura T, Raheen Afzal A, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease. *Hypertens Res.* 2016; 39(7) 548-51.
 12. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao Y, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Hypertension and lifetime risk of stroke. *J Hypertens.* 2016; 34(1) 116-22.
 13. Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Fujita Y, Kakino A, Nakai M, Toyoda K, Miyamoto Y, Minematsu K. High Levels of Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Acute Stroke: An Age- and Sex-Matched Cross-Sectional Study. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23(10)1222-1226.
 14. Kosaka T, Ono T, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Yasui S, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. A multifactorial model of masticatory performance: the Suita study. *J Oral Rehabil.* 2016; 43(5) 340-7.
 15. Kikui M, Kokubo Y, Ono T, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Watanabe M, Maeda Y, Miyamoto Y. Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study. *J Atheroscler Thromb.* Epub ahead of print 2016
 16. Kikui M, Ono T, Kokubo Y, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Nokubi T, Watanabe M, Maeda Y, Miyamoto Y. Relationship between metabolic syndrome and objective masticatory performance in a Japanese general population: The Suita study. *Journal of Dentistry.* 2017; 56, 53-57.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

関連論文要約 1

都市部地域住民を対象とする収縮期血圧と body mass index と心房細動罹病リスクとの関係： 吹田研究

Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kobayashi T, Watanabe T, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index With Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Am J Hypertens*. 2015 Nov;28(11):1355-61.

【背景と目的】 近年、高齢化に伴い心房細動が増加しているが、健診で心電図が必須項目から外れ、未治療の潜在的心房細動有病者の増加が懸念される。脳卒中予防のために心房細動の予防は極めて重要である。しかし我が国では、心房細動の疫学研究が極めて少ない。そこで今回、吹田研究を用いて循環器リスクで重要な血圧と body mass index (BMI) と心房細動罹病リスクとの関係を検討することを目的とする。

【研究方法】 1989 年および 1996 年に吹田市地域住民を性年齢階層別無作為抽出でそれぞれ 12,200 名、3,000 名行い、当センターで健診受診した対象者をそれぞれ 1 次コホート (n=6,485)、2 次コホート (n=1,329)、ボランティア集団 (n=546) の中から、ベースライン時に心房細動、心房粗動がみられた (n=42)、ベースライン時の健診データの欠損 (n=4)、追跡不能 (n=1,408) を除外し、追跡可能な 6,906 名を本研究の対象とした。対象者を 2 年毎に受診勧奨し、健診を実施した。健診時に合わせて問診を実施し、現病歴、既往歴、喫煙・飲酒歴を収集した。また、血圧は安静座位による血圧 3 回測定のうち、2 回目と 3 回目の測定の平均値を用いた。血圧カテゴリーの定義は、収縮期高血圧 (≥ 140 mmHg または降圧剤服用)、収縮期前高血圧 (120~139 mmHg) とした。BMI カテゴリーの定義は、やせ (< 18.5 kg/m²)、過体重 (> 25 kg/m²) とした。脂質異常症の定義は、総コレステロール ≥ 220 mg/dL または高コレステロール血症治療薬服用とした。糖尿病の定義は、空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL または随時血糖 ≥ 200 mg/dL または糖尿病治療薬とした。心房細動の定義は、2 年毎の健診時の心電図で心房細動、心房粗動、または現病歴で心房細動治療中である場合、発症登録時に心房細動有所見の場合、原死因で心房細動の場合とし、打ち切りとした。

ベースライン調査より追跡開始し、2013 年 5 月末を観察打ち切りとし、人年法で各人を追跡した。

心房細動罹病リスクは、Cox 比例ハザードを用いて解析した。

調整因子は、年齢、性、脂質異常症、糖尿病 (正

収縮期血圧、BMIレベル別対象者背景

	Systolic BP categories, mmHg			Body mass index categories		
	<120	120-139	>140	Underweight	Normal weight	Overweight
Number, n	2,714	2,210	1,976	548	4,963	1,389
Sex (Men, %)	41	51	50	35	47	51
Age, year	49 (12)	56 (12)	63 (9)	56 (15)	55 (13)	57 (12)
Systolic BP, mm Hg	107 (8)	128 (6)	153 (17)	119 (23)	126 (21)	135 (21)
Diastolic BP, mm Hg	69 (8)	79 (8)	87 (12)	71 (12)	77 (12)	83 (12)
Body mass index, kg/m ²	22 (3)	23 (3)	23 (3)	17 (1)	22 (2)	27 (2)
Diabetes mellitus, %	2	5	8	3	4	9
Hyperlipidemia, %	29	40	45	27	36	44
Current smoking, %	32	28	23	30	28	26
Current drinking, %	49	53	50	43	52	51

*: Normal BP, SBP<120 mm Hg and DBP<80 mm Hg; Prehypertension, SBP=120 to 139 mm Hg and DBP=80 to 89 mm Hg; Hypertension, SBP \geq 140 mm Hg, DBP \geq 90 mm Hg, or antihypertensive drug users.

† Body mass index was categorized by the following criteria: underweight, <18.5 kg/m²; normal weight, 18.5 to <25 kg/m²; and overweight, >25 kg/m². BP, blood pressure; LVH, left ventricular high voltage.

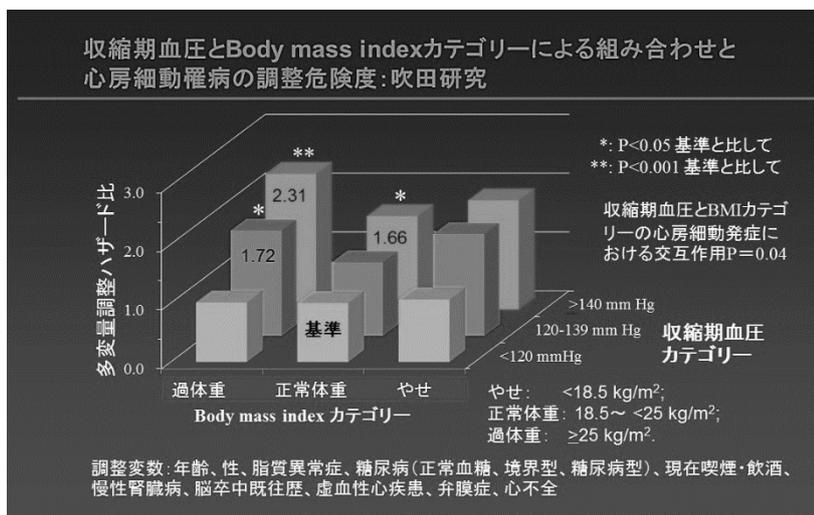
常血糖、境界型、糖尿病型)、現在喫煙・飲酒、慢性腎臓病、脳卒中既往歴、虚血性心疾患、弁膜症、心不全を用いた。

【結果】平均 12.8 年間の追跡期間中に、心房細動罹病は 253 件みられた。収縮期血圧<120mmHg を基準とした場合、収縮期高血圧で心房細動罹病の多変量調整ハザード比が 1.74 (95%CI, 1.22-2.49)であった。拡張期血圧<80mmHg を基準とした場合、拡張期高血圧で心房細動罹病の多変量調整ハザード比が 1.47 (1.08-1.99)であったが、収縮期血圧で調整すると有意ではなくなった。また、正常体重を基準とした場合、過体重以上で心房細動の多変量調整ハザード比が 1.35 (1.01-1.80)で、さらに収縮期血圧と拡張期血圧で調整しても統計的に有意であった。収縮期血圧 20mmHg、拡張期血圧 10mmHg、脈圧 10mmHg、BMI 1kg/m² 当たりの心房細動罹病リスクは、多変量調整でそれぞれ、1.22 (1.08-1.37), 1.10 (0.99-1.24), 1.12 (1.04-1.22), 1.05 (1.01-1.10)で、更に収縮期及び拡張期血圧で調整した場合、統計的に有意であったのは収縮期血圧と BMI のみであった。収縮期血圧が<120mmHg でかつ正常体重を基準にした場合、収縮期高血圧かつ正常体重の心房細動罹病リスクは 1.66 (1.10-2.50)、収縮期前高血圧かつ過体重で 1.72 (1.01-2.91)、収縮期高血圧かつ過体重以上で 2.31 (1.47-3.65)であった (交互作用 P=0.04)。

【考察】欧米のコホート研究では、血圧と心房細動罹病との関係で、

収縮期高血圧、収縮期前高血圧、拡張期高血圧において関連があることが報告されている。Framingham 研究では収縮期高血圧、脈圧高値で関連性が見られ、収縮期血圧、拡張期血圧で調整すると、最終的には脈圧が関連した。また、BMI カテゴリーと心房細動罹病との関係に、過体重、肥満、肥満 II 度において関連がみられた。体重増加は循環血漿量の増大、心房の脆弱性の増大があげられる。BMI と収縮期血圧との間に交互作用が見られたが、肥満により交感神経系の亢進、レニンアルドステロン系の亢進、腎臓のナトリウム再吸収により血圧が上昇するため、お互いにリスクが増えることが考えられる。今回の研究ではホルター心電図検査を実施していない、途中で脱落した対象者に心房細動罹病の高リスク者がいる可能性がある、血圧も BMI もベースライン時の値を用いていることがあげられる。今回の研究により、収縮期高血圧、過体重は心房細動の高リスクであるため、健診時に心電図を実施対象者といえる。

【結論】収縮期高血圧、過体重はそれぞれ独立した心房細動罹病リスクであり、また、収縮期血圧=120~139mmHg でかつ過体重以上は心房細動罹病リスクであった。



関連論文要約 2

高血圧と脳卒中疾患のライフタイムリスク

Hypertension and lifetime risk of stroke.

Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao Y, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y.

J Hypertens. 2016 Jan; 34(1):116-22.

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

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

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

【結果】 追跡期間中に276名（男性149名、女性127名）が脳卒中疾患を発症した。全体のうち、166名（男性102名、女性64名）が脳梗塞を発症しており、52名（男性27名、女性25名）が脳出血、58名（男性25名、女性33名）がくも膜下出血を発症していた。図1は、男女別で45歳から75歳までの生涯リスクを10歳刻みで示している。男性における脳卒中疾患の生涯リスクは、どの年代においても、高血圧群が非高血圧群に比べ、約2倍のリスクを示していた。女性においても、リスクは男性より低いものの、同様の傾向を示していた。また、年齢別で見ると、男女とも若い年代の方が、生涯リスクが高かった。図2は、高血圧群におけるステージ別で45歳から75歳までのライフタイムリスクを10歳刻みで示している。男性における生涯リスクは、年齢が上がるにつれて、リスクは減少し、ステージ2の群の方がステージ1の群よりリスクが高い事が示された。また、女性では年齢別によつての変動はあまり見られなかったものの、ステージ2の群の方が高い傾向を示された。

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

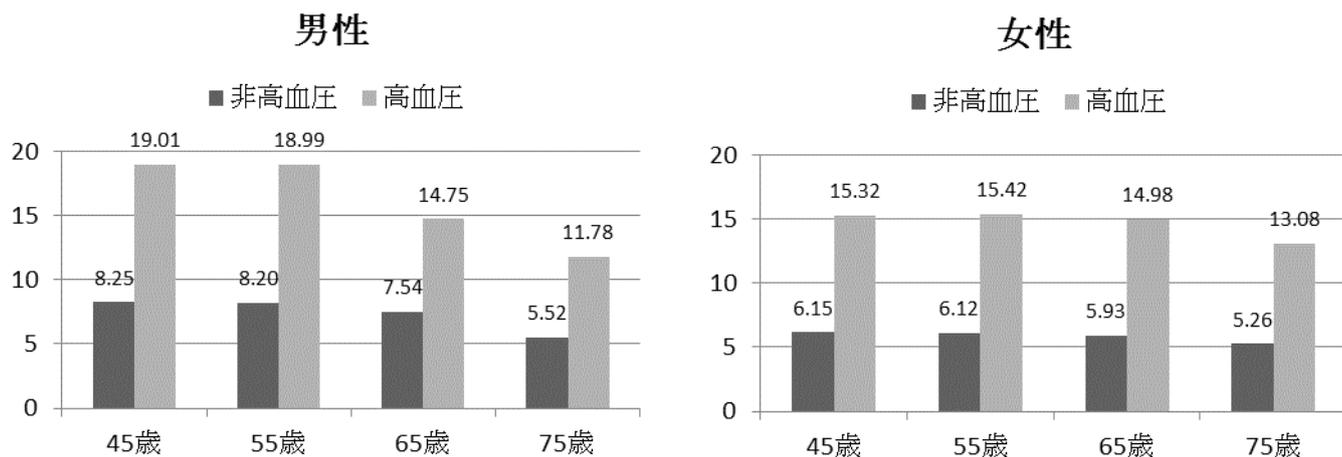


図1. 高血圧の有無と脳卒中疾患の生涯疾患リスク (男女別)

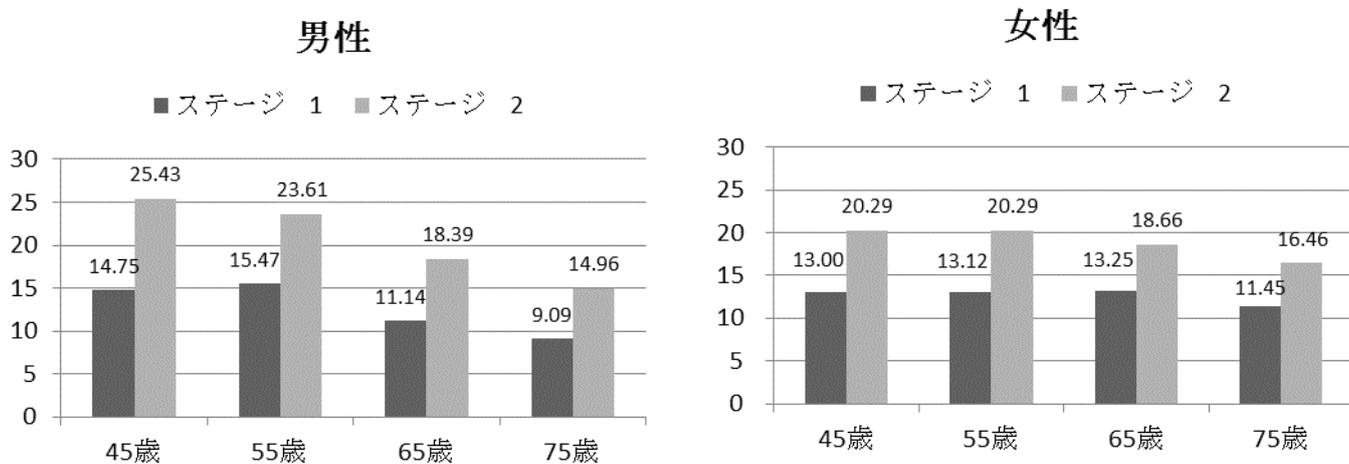


図2. 高血圧ステージ別と脳卒中疾患の生涯罹患リスク (男女別)

関連論文要約 3

都市部一般住民におけるメタボリックシンドロームと歯周病の関連

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

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

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

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

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

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

【考察】 本研究は、都市部一般住民におけるMetSおよびその構成因子と歯周病との関連性を、男女別に調査した初めての研究である。その結果、本研究では関連に性差は認められなかった。過去には女性においてのみ関連が認められたとの報告もあるが、その報告では本研究のように喫煙状態を調整していなかったためと考えられる。

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

違いに基づくものと考えられる。

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

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

【参考文献】

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

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）：「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）—一般—001）」分担研究報告書

4. 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究

研究分担者 清原 裕 所属 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授（H26・27年度）
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（H28年度）
研究協力者 向井直子 所属 九州大学大学院医学研究院 附属総合コホートセンター・講師

要旨

久山町研究は、福岡県久山町において1961年より継続している心血管病の前向きコホート研究である。平成26年度は、1961年、1974年、1988年の久山町健診を受診した心血管病の既往のない40歳以上の住民を13年間追跡し、部位別にみた脳出血発症率の時代的推移を検討した。その結果、性・年齢調整後の脳出血発症率（対1,000人年）は、第1集団1.83、第2集団0.82、第3集団1.05と、第1集団から第2集団にかけて半減したのち横ばいとなった。被殻出血の発症率は第1集団の1.15から第3集団の0.36へと低下したが、その間に視床出血の発症率は0.13から0.36へと増加した。次に、1988年と2002年の調査成績から糖尿病の頻度を比較した。耐糖能レベルの評価には75g経口糖負荷試験を用いた。糖尿病の頻度は1988年では男性15.3%、女性10.1%であったが、2002年ではそれぞれ24.0%、13.4%に増加した。

平成27年度は、2007-2008年の循環器健診を受診した40-79歳の住民を対象とした横断調査の成績より、血糖関連指標レベルと頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）との関連を検討した。糖代謝異常（GI）群ではHbA1c、グリコアルブミン（GA）、空腹時血糖レベルと最大IMT平均値（多変量調整）との間に有意な正の関係を認めたが、正常耐糖能群ではそのような関連を認めなかった。また、1988年の健診を受診した40歳以上の住民のうち、心血管病の既往歴のない2,585人を19年間追跡し、ヘマトクリット（Ht）レベルが心血管病発症に及ぼす影響を検討した。Ht値の4分位別にみた脳梗塞発症のハザード比（多変量調整）は第3分位に比べ、第4分位で有意に上昇し、第1分位でも高い傾向を認めた。虚血性心疾患発症についてみると、第4分位でのみハザード比が有意に高かった。さらに、同じ集団の65-84歳の住民のうち、認知症のない754人を17年間追跡し、中年期から老年期にかけての喫煙レベルの変化と認知症発症の関係を検証した。その結果、中年期と老年期ともに非喫煙であった群を基準とすると、中年期と老年期の両時期に喫煙していた群におけるアルツハイマー病および血管性認知症のハザード比（多変量調整）はそれぞれ2.0、2.9といずれも有意に高かった。

平成28年度は、2002年の健診を受診した40歳以上の住民のうち慢性腎臓病（CKD）のない2,059人を5年間追跡した成績より、血清尿酸値とCKD発症との関連を検討した。CKD発症のオッズ比（多変量調整後）は、血清尿酸値の増加に伴い直線的に上昇し、第1分位群に比べ第3分位群で1.5、第4分位群で2.1と有意に高かった。また、同様の集団において、心血管病（CVD）の既往歴のない

3,005 人を 10 年間追跡し、アディポカインの一種である血清アンジオポエチン様タンパク質 2 (Angpt12) 濃度が CVD 発症に及ぼす影響を検討した。CVD 発症のハザード比は血清 Angpt12 濃度が高くなるにしたがって有意に上昇した。さらに、メタボリックシンドロームの構成因子（腹部肥満、血圧高値、空腹時血糖高値、HDL コレステロール低値、中性脂肪高値）および血清高感度 C 反応性蛋白 (hsCRP) を調整因子に加えると、血清 Angpt12 濃度と CVD 発症の関連は減弱したが、有意な正の関係は残った。最後に、2012 年の健診を受診し、頭部 MRI 検査を実施した 65 歳以上の高齢者 1,238 人を対象に糖尿病 (DM) とアルツハイマー病の形態学的特徴のひとつである海馬萎縮との関連を検証した。海馬萎縮の指標として海馬容積 (HV) / 全脳容積 (TBV) 比を用いた。その結果、DM 群では非 DM 群に比べ、HV/TBV 比の平均値 (多変量調整後) は有意に小さく、その罹病期間が長くなるとともに HV/TBV 比は有意に低下した。

以上のように、地域住民の疫学調査の成績を用いて、動脈硬化性疾患、認知症、CKD の危険因子の同定を行った。これらの危険因子の予防・管理を推進することが心血管病、認知症、CKD を予防する上で重要であると考えられる。

A. 目的

久山町研究の目的は、心血管病、慢性腎臓病 (CKD)、認知症などの生活習慣病の危険因子を検討し、その予防に有用なエビデンスを提供することである。

平成 26 年度は、福岡県久山町の地域住民を対象とした疫学調査 (久山町研究) の成績を用いて、部位別にみた脳出血発症率の時代的推移を検討するとともに、75g 経口糖負荷試験をもとに糖尿病有病率の時代的推移を検証した。

平成 27 年度は、久山町研究の横断調査の成績により、血糖関連指標レベルと頸動脈壁肥厚との関連を検討した。さらに、追跡調査の成績を用いてヘマトクリット (Ht) レベルが心血管病発症に及ぼす影響を検討するとともに、中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連を検証した。

平成 28 年度は、久山町研究の追跡調査の成績を用いて、血尿酸値と CKD 発症との関連を検討するとともに、アディポカインの一種である血清アンジオポエチン様タンパク質 2

(Angpt12) 濃度が心血管病発症に及ぼす影響を検討した。さらに、高齢者を対象とした頭部 MRI 検査の成績により、糖尿病とアルツハイマー病の形態学的特徴のひとつである海馬萎縮との関連を検証した。

B. 研究方法

1. 部位別にみた脳出血発症率と生存率の時代的推移

1961 年、1974 年、1988 年の久山町循環器健診を受診した心血管病の既往のない 40 歳以上の住民、それぞれ 1,618 人 (第 1 集団)、2,038 人 (第 2 集団)、2,637 人 (第 3 集団) を 13 年間追跡し、部位別にみた脳出血発症率とその危険因子の時代的推移を検討した。

2. 糖尿病有病率の時代的推移

久山町における 1988 年と 2002 年の健診では、40~79 歳の住民を対象に 75g 経口糖負荷試験を用いて耐糖能レベルを正確に判定した。受診率はそれぞれ 80.2%、77.0%であった。

この二つの断面調査の成績を比較し、糖尿病有病率の時代的推移を検討した。WHO の糖代謝異常の診断基準に従い、空腹時血糖値 126mg/dl 以上、あるいは糖負荷後 2 時間血糖値 200mg/dl 以上を糖尿病と診断した。また空腹時血糖異常 (IFG: 空腹時血糖 110-125mg/dl かつ糖負荷後 2 時間値 139 mg/dl 以下)、耐糖能異常 (IGT: 空腹時血糖 125mg/dl 以下かつ糖負荷後 2 時間値 140-199 mg/dl) の頻度の時代的推移も検討した。なお、糖尿病治療薬使用者は糖尿病とした。

3. 血糖関連指標と頸動脈壁肥厚との関連

2007-2008 年の久山町循環器健診を受診した 40-79 歳の住民 2,702 人に 75g 経口糖負荷試験を行うとともに、HbA1c、グリコアルブミン (GA)、1,5-アンヒドログルシトール (AG) を測定し、頸動脈エコー検査で頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) を計測した。日本糖尿病学会の基準により、対象者を糖代謝異常 (境界型または糖尿病) 群、正常耐糖能群の 2 群に分類した。最大 IMT >1mm を IMT 肥厚ありと定義した。糖代謝異常の有無別に血糖関連指標の各レベルの 4 分位で対象者を 4 群に分け、各血糖関連指標レベルと IMT との関係を検討した。さらに、各血糖関連指標の IMT 肥厚に対する判別力を検討するために、ROC 曲線下面積を算出した。

4. ヘマトクリットレベルと心血管病発症との関連

1988 年の久山町循環器健診を受診した 40 歳以上の住民のうち、心血管病の既往歴のない 2,585 人を 19 年間追跡した。対象者を健診時の Ht レベルの 4 分位 (Q1-Q4) で男女別に 4 群に分け、Ht レベルと心血管病発症との関係を検討した。心血管病は脳卒中 (脳梗塞、出血性脳卒

中) または虚血性心疾患で定義した。ハザード比 (HR) は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

5. 中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連

1988 年に久山町の循環器健診を受診した 65-84 歳の住民のうち、認知症のない 754 人を 17 年間追跡し、喫煙レベルが認知症発症に及ぼす影響を Cox 比例ハザードモデルで求めた HR で検討した。さらに、同対象者が 15 年前の健診を受診した際の喫煙 (中年期喫煙) レベルと老年期の認知症発症の関係を検証した。喫煙レベルは喫煙なし群、過去喫煙群、現在喫煙群の 3 群に分類した。

6. 血清尿酸値と CKD 発症との関連

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

7. 血清 Angpt12 濃度と心血管病発症との関連

2002 年の久山町循環器健診を受診した 40 歳以上の住民のうち、心血管病の既往歴のない 3,005 人を 10 年間追跡した。対象者を血清 Angpt12 濃度の 4 分位で 4 群に分け、血清 Angpt12 濃度と心血管病発症との関係を検討した。心血管病は虚血性心疾患または脳卒中で定

義した。ハザード比 (HR) はCox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

8. 糖尿病と海馬萎縮との関連

2012 年の久山町循環器健診を受診した 65 歳以上の高齢者 1,238 人に血糖検査を用いて耐糖能レベルを評価し、質問紙にて糖尿病の罹病期間を調査するとともに、頭部 MRI 検査を実施した。さらに、同対象者のうち 24 年前の 1988 年の健診を受けた 849 人 (当時 41-64 歳) を、糖尿病の罹患時期に中年期と老年期ともに非糖尿病群、中年期糖尿病群、老年期糖尿病群の 3 群に分類した。MRI の画像解析ソフトウェアを用いて全脳容積 (TBV)、海馬容積 (HV) を計測し、海馬萎縮の指標として HV/TBV 比を算出した。解析には共分散分析を用いた。

(倫理面の配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報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. 部位別にみた脳出血発症率の時代的推移

性・年齢調整後の脳出血発症率 (対 1,000 人年) は、第 1 集団の 2.03 から第 2 集団の 0.96 に有意に減少したが、第 3 集団では 1.14 とほぼ横ばいとなっていた。出血部位別にみると、被殻出血発症率は、第 1 集団の 1.17 から第 2 集団の 0.45 に有意に減少し、この減少傾向は鈍化したものの第 3 集団では 0.40 と、第 1 集団の 1/3 になった。これに対し、

視床出血は、第 1 集団の 0.16 から第 2 集団の 0.23、第 3 集団の 0.34 へと時代とともに増加した。さらに、脳出血発症危険因子について 3 集団で比較すると、高血圧は一貫して最大の危険因子だが、その影響の大きさは時代とともに減弱した。

2. 糖尿病有病率の時代的推移

久山町における 1988 年と 2002 年の調査成績を比較すると、糖尿病の頻度は 1988 年では男性 15.3%、女性 10.1%であったが、2002 年ではそれぞれ 24.0%、13.4%に増加した。またこの間、耐糖能異常は男性では 19.0%から 21.4%に、女性では 18.7%から 20.9%に、空腹時血糖異常もそれぞれ 7.9%から 14.3%、4.8%から 6.5%に増えた。

3. 血糖関連指標と頸動脈壁肥厚との関連

糖代謝異常群、正常耐糖能群ともに、最大 IMT の平均値は HbA1c、GA、空腹時血糖 (FPG)、糖負荷後 2 時間血糖 (2hPG) レベルの上昇に伴い有意に増加したが、1,5-AG では明らかな関連を認めなかった。さらに、その他の心血管病危険因子を調整した多変量解析において、糖代謝異常群では HbA1c、GA、FPG と最大 IMT 平均値との間に有意な正の関係が残った。

4. ヘマトクリットレベルと心血管病発症との関連

追跡期間内に 301 例が脳卒中 (脳梗塞 210 例、出血性脳卒中 91 例)、187 例が虚血性心疾患を発症した。Ht レベル別にみた脳卒中発症率 (性・年齢調整) は、Q3 群で最低となる U 字型のパターンを示した。同様の関係は脳梗塞発症率においても認められた。一方、Q3 群に比べ、出血性脳卒中の発症率は Q1 群で、虚血性心疾

患の発症率は Q4 群でのみ有意に高かった。その他の心血管病危険因子を調整した多変量解析において、Q3 群を基準とした脳梗塞発症の HR は Q4 群で有意に上昇し、Q1 群でも高い傾向を認めたが、出血性脳卒中発症の HR は Ht 値の低下とともに有意に上昇した。一方、虚血性心疾患発症の HR は Q4 群でのみ有意に高かった。

5. 中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連

追跡期間中に 252 例の認知症発症 (AD 143 例、VaD 76 例) をみた。中年期から老年期にかけての喫煙レベルの変化と認知症発症の関係を検討した。その結果、中年期と老年期ともに非喫煙であった群を基準とすると、中年期と老年期の両時期に喫煙していた群における AD および VaD の HR (多変量調整) はそれぞれ 2.0、2.9 といずれも有意に上昇した。一方、中年期には喫煙していたが老年期には非喫煙であった群と認知症発症の間に明らかな関連はみられなかった。

6. 血清尿酸値と CKD 発症との関連

観察期間中に 396 人、125 人、312 人がそれぞれ CKD、腎機能低下、アルブミン尿を発症した。CKD 発症の OR (多変量調整後) は、Q1 群に比べ Q3 群で 1.5、Q4 群で 2.1 と有意に高かった。また血清尿酸値の高い群では 1 年あたりの eGFR 低下速度 (多変量調整後) がより速く低下した [eGFR 低下量 (単位 mL/分/1.73m²/年) Q1: -1.05、Q2: -1.21、Q3: -1.21、Q4: -1.33、傾向性 p 値=0.002]。

7. 血清 Angpt12 濃度と心血管病発症との関連

追跡期間内に 219 例が心血管病 (虚血性心疾患 102 例、脳卒中 132 例) を発症した。年齢、

性、血清総コレステロール、脂質治療薬服用、心電図異常、飲酒、喫煙、運動習慣を調整した多変量解析では、心血管病発症の HR は血清 Angpt12 濃度が高くなるにしたがって有意に上昇した [Q1:1.0 (基準)、Q2:1.3、Q3:1.5、Q4:1.9、傾向性 p 値=0.003]。さらに、メタボリックシンドロームの構成因子 (腹部肥満、血圧高値、空腹時血糖高値、HDL コレステロール低値、中性脂肪高値) および血清高感度 C 反応性蛋白 (hsCRP) を調整因子に加えたところ、血清 Angpt12 濃度と心血管病発症の関連は減弱したが、有意な正の関係は残った (傾向性 p 値=0.02)。

8. 糖尿病と海馬萎縮との関連

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

D. 考察

1. 部位別にみた脳出血発症率と生存率の時代的推移

久山町の地域住民を対象とした 1961 年、1974 年、1988 年の 3 集団の追跡調査の成績から、脳出血全体の発症率は時代とともに有意に低下した。部位別にみると、この間に被殻出血の発症率は時代とともに低下したが、特に 80 歳以上の高齢者で視床出血発症率が増加した。1960 年代には高血圧の無治療者が多

く、比較的若い60歳代に被殻出血が好発していた。その後、高血圧管理が普及してこの世代における被殻出血の発症リスクが時代とともに低下し、脳出血全体に占める被殻出血の割合が低下したと考えられる。一方、動脈硬化を有する高齢者が増加し、その高齢層における高血圧管理が不十分であるために、別の部位、つまり視床、皮質下、橋の出血リスクが増加し、脳出血全体に占める割合が増えたものと推察される。脳の部位別にみた高血圧に対する血管の感受性や高血圧の暴露期間の影響の違いなどがこの現象をもたらしている可能性があり、今後の検討課題である。

2. 糖尿病有病率の時代的推移

久山町の地域住民を対象とした1988年と2002年二つの横断研究の結果から、糖尿病は増加していた。糖尿病が久山町を含め全国レベルで増えている理由として、いくつかの要因が指摘されている。肥満の増加と運動量の減少がその大きな要因であることが指摘されている。また、食事内容の変化も糖尿病増加に関与していると考えられる。わが国では、食生活の欧米化、特に動物性脂質摂取量の増加が糖尿病の増加につながった可能性が高い。

3. 血糖関連指標と頸動脈壁肥厚との関連

久山町における横断調査の成績では、糖代謝異常群においてHbA1c、GA、FPGレベルの上昇はIMT肥厚の独立した関連因子であった。高血糖が動脈硬化を引き起こす機序の一つに終末糖化産物(AGEs)の形成がある。HbA1cとGAはAGEsの前駆物質と考えられ、HbA1cおよびGAレベルはAGEsの蓄積量を反映すると推察される。本研究では、HbA1cおよびGAはIMT肥厚の判別力を改善させたことから、動脈硬化の初

期病変にはAGEsが密接に関連している可能性がある。

4. ヘマトクリットレベルと心血管病発症との関連

久山町地域住民の追跡調査の成績では、高・低Ht値の両方が脳梗塞発症の危険因子であったが、Htレベルと出血性脳卒中の発症との間には有意な負の関連が認められた。一方、虚血性心疾患のリスクは高Ht群で有意に上昇した。

Ht高値は血液粘度の亢進によって脳血流の低下を引き起こし、一方、Ht値低下は酸素供給不足による脳代謝障害を惹起することが報告されている。また、Ht値の上昇は血小板粘着能の増加やトロンビン形成の促進を介して脳梗塞、虚血性心疾患の発症リスクを上昇させると考えられる。一方、Ht値と出血性脳卒中の間に関係がみられた理由は明らかではないが、Ht低値は血小板粘着能の低下やトロンビン生成の抑制により出血傾向を生じる可能性がある。

5. 中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連

久山町の追跡調査では、喫煙は認知症の有意な危険因子であり、特に中年期の喫煙はADおよびVaDの発症に密接に関わっていた。一方、老年期で禁煙した者におけるADおよびVaDの発症リスクは非喫煙者に比べ有意差を認めなかった。つまり、長期にわたる喫煙はAD、VaDの共通の危険因子であるが、高齢者であっても禁煙によって認知症のリスクが低下する可能性がある。

6. 血清尿酸値とCKD発症との関連

久山町地域住民の追跡調査の成績では、血清

尿酸値の上昇は腎機能低下のみならずアルブミン尿の有意な危険因子であった。

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

7. 血清 Angpt12 濃度と心血管病発症との関連

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

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

8. 糖尿病と海馬萎縮との関連

高齢者を対象とした頭部 MRI 検査の成績より、糖尿病は海馬萎縮の危険因子であった。糖尿病の罹病期間が長いほど海馬容積が減少し、とくに中年期に糖尿病と診断された群では海馬萎縮が進行していた。つまり、長期にわたる高血糖の暴露により海馬萎縮のリスクが高まると考えられ、中年期から厳格な血糖管理を行うことによって老年期における海馬萎縮の進行が抑制される可能性がある。

E. 結論

久山町の地域住民における脳出血発症率は、1970 年代から 1980 年代にかけて大きく減少したが、最近の集団では、被殻出血の減少と視床出血の増加が相殺され、脳出血発症率が下げ止まっている。発症率をさらに低下させるには、70～80 歳以上の高齢者の視床出血を予防する必要があり、まず高血圧管理が重要である。また、1980 年代から 2000 年代にかけて糖尿病が増加していた。糖尿病は国民の保健衛生上、最も重大な疾病の一つであり、その予防・管理が重要な課題であろう。

日本人地域住民において、HbA1c と GA 値の上昇は頸動脈壁肥厚を有するリスクを評価するうえで有用な指標である。さらに、Ht 値の上昇および低下は、ともに心血管病発症の有意な危険因子であった。また、喫煙と認知症の間には密接な関連が認められ、認知症予防において禁煙が有効である可能性が示された。

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

F. 健康危機情報

- ① 久山町における脳出血発症率は50年間で有意に低下した。病型別に見ると、被殻出血の発症率は低下したが、視床出血の発症率が有意に増加した。
- ② 久山町における糖尿病およびの頻度は増

加傾向にあり、2002年には、40~79歳の男性の約6割、女性の約4割が何らかの糖代謝異常を有すると考えられる。

- ③ HbA1c、GA値の上昇は頸動脈壁肥厚と有意に関連していた。
- ④ 高・低Ht値はいずれも心血管病発症のリスク上昇に関与した。
- ⑤ 喫煙は認知症の有意な危険因子であった。一方、禁煙により認知症発症のリスクは低下する可能性がある。
- ⑥ 尿酸高値はCKD発症と有意に関連していた。
- ⑦ 血清Angpt12濃度の上昇は心血管病発症のリスク増加に関与していた。
- ⑧ 長期罹患の糖尿病は海馬萎縮と密接に関連していた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community. *Circ J.* 78: 403-409, 2014.
2. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis.* 233: 343-348, 2014.
3. Kojima I, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Mukai N, Yoshida D,

Kitazono T, Kiyohara Y. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb.* 21: 966-973, 2014.

4. Kishimoto H, Hata J, Ninomiya T, Nemeth H, Hirakawa Y, Yoshida D, Kumagai S, Kitazono T, Kiyohara Y. Midlife and late-life handgrip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Epidemiol Community Health.* 68: 663-668, 2014.
5. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Yoshida D, Hata J, Fukuhara M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *J Diabetes Investig.* 5: 162-169, 2014.
6. Mukai N, Yasuda M, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y. Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol.* 13: 45, 2014.
7. Izumaru K, Ninomiya T, Nagata M, Usui T, Yoshida D, Yonemoto K, Fukuhara M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community: the Hisayama Study.

- Circ J. 78: 732-737, 2014.
8. Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y: Association of hemoglobin A_{1c} and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 14: 84, 2015
 9. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y: Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 242: 199-204, 2015
 10. Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Ozawa M, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y: Midlife and late-life smoking and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 63: 2332-2339, 2015
 11. Kondo H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Yonemoto K, Arima H, Nagata M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 22: 390-403, 2015
 12. Takae K, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community - the Hisayama Study -. *Circ J* 80: 1857-1862, 2016
 13. Hata J, Mukai N, Nagata M, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Shibata M, Hirakawa Y, Endo M, Ago T, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y, Ninomiya T: Serum angiopoietin-like protein 2 is a novel risk factor for cardiovascular disease in the community: the Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36: 1686-1691, 2016
 14. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Gotoh S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T: Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 39: 1543-1549, 2016
 15. Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Fukuhara M, Kumagai S, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y: The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Eur J Epidemiol* 31: 267-274, 2016
 16. Ikeda F, Shikata K, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Yoshida D, Yonemoto K, Esaki M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Combination of Helicobacter pylori antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-Year prospective data from the

Hisayama Study. J Epidemiol 26: 629-636, 2016

2. 学会発表

1. 向井直子, 平川洋一郎, 二宮利治, 池田文恵, 秦 淳, 福原正代, 堀田多恵子, 古賀正史, 中村宇大, 康 東天, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民における血糖関連指標と頸動脈壁肥厚との関連: 久山町研究. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪市, 2014. 5
2. 吉田大悟, 小原知之, 岸本裕歩, 秦 淳, 福原正代, 永田雅治, 北園孝成, 清原 裕. 糖代謝レベルが地域高齢者の日常生活動作(ADL)に与える影響: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014. 6
3. 小原知之, 秦 淳, 吉田大悟, 福原正代, 永田雅治, 岸本裕歩, 北園孝成, 神庭重信, 清原 裕. 地域住民における中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014. 6
4. 岸本裕歩, 小原知之, 秦 淳, 野藤 悠, 熊谷秋三, 清原 裕. 地域高齢住民における運動習慣が認知症発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014. 6
5. 後藤聖司, 秦 淳, 永田雅治, 福原正代, 吾郷哲朗, 北園孝成, 清原 裕. 部位別にみた脳出血発症率の時代的推移: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡市, 2014. 6
6. 後藤聖司, 秦 淳, 二宮利治, 福原正代, 永田雅治, 向井直子, 池田文恵, 小原知之, 吉田大悟, 岸本裕歩, 吾郷哲朗, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民におけるヘマトクリットレベルが心血管病発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第50回日本循環器病予防学会学術集会, 京都市, 2014. 7
7. 池田文恵, 秦 淳, 二宮利治, 福原正代, 向井直子, 永田雅治, 小原知之, 吉田大悟, 岸本裕歩, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民におけるヘモグロビン A1c レベルと心血管病発症の関係: 久山町研究. 第50回日本循環器病予防学会学術集会, 京都市, 2014. 7
8. 福原正代, 有馬久富, 二宮利治, 秦 淳, 平川洋一郎, 米本孝二, 松村 潔, 北園孝成, 清原 裕. 一般住民における家庭血圧の日間変動性と頸動脈病変との関連: 久山町研究. 第36回日本高血圧学会総会, 横浜市, 2014. 10
9. Ninomiya T, Ohara T, Yoshida D, Hata J, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y. Lifetime risk of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. 第25回日本疫学会学術総会, 名古屋市, 2015. 1
10. Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Nagata M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y. Angiotensin-like protein 2 (ANGPTL2) and the risk of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪市, 2015. 4
11. 永田雅治, 碓井知子, 二宮利治, 伊豆丸堅祐, 清原 裕. 慢性腎臓病患者において血清 non HDL コレステロールが虚血性心疾患発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第27回腎と脂質研究会, 金沢市, 2015. 4
12. 高江啓太, 永田雅治, 伊豆丸堅祐, 鶴屋

- 和彦, 北園孝成, 清原 裕, 二宮利治. 一般住民における血清尿酸値と慢性腎臓病発症の関係: 久山町研究. 第58回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2015.6
13. 吉田大悟, 二宮利治, 小原知之, 岸本裕歩, 秦 淳, 福原正代, 永田雅治, 北園孝成, 清原 裕. 地域高齢者における乳・乳製品摂取が生活機能障害と日常生活動作障害の発生に及ぼす影響: 久山町研究. 第57回日本老年医学会学術集会, 横浜市, 2015.6
 14. 岸本裕歩, 秦 淳, 吉田大悟, 池田文恵, 向井直子, 永田雅治, 小原知之, 二宮利治, 北園孝成, 清原 裕. 握力の経年変化が総死亡および死因別死亡に与える影響: 久山町研究. <ポスター> 第51回日本循環器病予防学会学術集会, 大阪市, 2015.6
 15. 秦 淳, 清原 裕. 動脈硬化性疾患の新しい危険因子: 久山町研究から. <シンポジウム> 第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 仙台市, 2015.7
 16. 岸本裕歩, 秦 淳, 小原知之, 清原 裕, 二宮利治. 久山町研究における運動疫学. <シンポジウム> 第70回日本体力医学会大会, 和歌山市, 2015.9
 17. 大石絵美, 小原知之, 福原正代, 坂田智子, 秦 淳, 大坪俊夫, 松村 潔, 北園孝成, 清原 裕, 二宮利治. 家庭血圧の日間変動と認知症発症との関連: 久山町研究. <シンポジウム> 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.10
 18. 小原知之, 清原 裕, 二宮利治. 地域高齢住民における認知症の疫学: 久山町研究. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.10
 19. 坂田智子, 福原正代, 大坪俊夫, 松村 潔, 北園孝成, 清原 裕, 二宮利治. 一般住民における臥位高血圧と心血管病発症の関連: 久山町研究. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.10
 20. 秦 淳, 清原 裕, 二宮利治. 高血圧と心臓合併症の疫学: 久山町研究を中心に. <シンポジウム> 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.10
 21. 平林直樹, 秦 淳, 小原知之, 向井直子, 永田雅治, 柴田舞玖, 後藤聖司, 古田芳彦, 山下典生, 吉原一文, 北園孝成, 須藤信行, 清原 裕, 二宮利治. 地域高齢者における糖尿病と頭部MRI上の海馬萎縮との関係: 久山町研究. <ポスター> 第22回日本未病システム学会学術総会, 札幌市, 2015.10
 22. Takae K, Nagata M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum uric acid and the development of chronic kidney disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. <poster> KIDNEY WEEK 2015, San Diego, CA, USA, 2015.11
 23. 吉田大悟, 岸本裕歩, 稲永みき, 持松可奈子, 山下友紀子, 上安由里恵, 角森輝美, 物袋由美子, 清原 裕, 二宮利治. 将来の疾病を予測する「健康未来予報」を用いた糖尿病対策: 福岡県久山町の取り組み. 第4回日本公衆衛生看護学会学術集会, 東京, 2016.1
 24. 平林直樹, 秦 淳, 小原知之, 向井直子, 永田雅治, 柴田舞玖, 後藤聖司, 古田芳彦, 山下典生, 吉原一文, 北園孝成, 須藤信行, 清原 裕, 二宮利治. 長期にわたる糖尿病は高齢者の海馬萎縮と関連する: 久山町研

- 究. 第26回日本疫学会学術総会, 米子市, 2016. 1
25. 永田雅治, 秦 淳, 平川洋一郎, 向井直子, 河野浩之, 北園孝成, 清原 裕, 二宮利治. 地域住民における血清エイコサペンタエン酸/アラキドン酸(EPA/AA)比と癌死亡の関係: 久山町研究. 第26回日本疫学会学術総会, 米子市, 2016. 1
26. 二宮利治. 循環器疾患におけるバイオマーカーの活用. 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台市, 2016. 3
27. Ninomiya T. Epidemiological burden of metabolic disorders in a Japanese community: the Hisayama Study. XVIII International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease (ICRM2016), Ginowan, Okinawa, 2016. 4
28. 吉田大悟, 津野崎希, 小原知之, 岸本裕歩, 秦 淳, 柴田舞玖, 向井直子, 北園孝成, 清原 裕, 二宮利治. 地域高齢者における野菜・果実の摂取と認知機能の関係: 久山町研究. 第58回日本老年医学会学術集会, 金沢市, 2016. 6
29. 柴田舞玖, 細井昌子, 平林直樹, 安野広三, 須藤信行, 清原 裕, 二宮利治. 地域高齢者における認知症と孤独感の関連: 久山町研究. 第57回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 仙台市, 2016. 6
30. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Goto S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T. Elevated 2-hour post-load glucose levels and longer duration of diabetes are risk factors for hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. <poster> the American Diabetes Association's 76th Scientific Sessions, New Orleans, Louisiana, U.S., 2016. 6
31. 坂田智子, 秦 淳, 向井直子, 吉田大悟, 北園孝成, 清原 裕, 二宮利治. 一般住民における血清尿酸値と心血管病死亡との関連: 久山町研究. 第52回日本循環器病予防学会学術集会, さいたま市, 2016. 6
32. 高江啓太, 永田雅治, 小原知之, 秦 淳, 鶴屋和彦, 北園孝成, 清原 裕, 二宮利治. 一般住民におけるアルブミン尿と認知症発症の関係: 久山町研究. 第59回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2016. 6
33. 伊豆丸堅祐, 永田雅治, 中島 豊, 中野敏明, 鶴屋和彦, 小田義直, 北園孝成, 清原 裕, 二宮利治. 一般住民の連続剖検例における腎機能低下と左室肥大の関係: 久山町研究. 第59回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2016. 6
34. Furuta Y, Hata J, Nagata M, Mukai N, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Incidence, risk factors, and prognosis of transient ischemic attack in a general Japanese population: the Hisayama Study. <poster> Asia Pacific Stroke Conference 2016, Brisbane, Qld., Australia, 2016. 7
35. 呉 茜, 吉田大悟, 半田早希子, 柴田舞玖, 澤渡浩之, 藤田香奈恵, 西坂麻里, 細井昌子, 鳩野洋子, 安藤眞一, 清原 裕, 二宮利治, 樗木晶子. 地域一般住民における睡眠時無呼吸症候群患者の受療行動に関連する因子の検討. 日本睡眠学会第41回定期学術集会, 東京, 2016. 7
36. 工藤国弘, 秦 淳, 松本幸一郎, 春藤祐樹, 福山 聡, 井上博雅, 清原 裕, 二宮利治,

- 中西洋一. 地域一般住民における気流制限と頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)の関係:久山町研究. 第77回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、久留米市、2016.7
37. 秦 淳、二宮利治. 心血管病の新しい危険因子としてのバイオマーカー:久山町研究. 第64回日本心臓病学会学術集会、東京、2016.9
38. 梅原 薫、向井直子、秦 淳、平川洋一郎、吉田大悟、岸本裕歩、清原 裕、二宮利治. 地域住民における血清ビタミンD値が総死亡および死因別死亡に与える影響:久山町研究. 第75回日本公衆衛生学会総会、大阪市、2016.10
39. 柴田舞玖、吉田大悟、秦 淳、清原 裕、二宮利治. 地域一般住民における血清EPA/AA比と抑うつ症状の関連:久山町研究. 第75回日本公衆衛生学会総会、大阪市、2016.10
40. 古田芳彦、秦 淳、向井直子、吾郷哲朗、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 一過性脳虚血発作(TIA)の発症率・危険因子・予後の時代的推移:久山町研究. 第23回日本未病システム学会学術総会、福岡市、2016.11
41. 本田貴紀、岸本裕歩、向井直子、秦 淳、吉田大悟、平川洋一郎、柴田舞玖、小原知之、熊谷秋三、清原 裕、二宮利治. 地域住民における座位時間と糖尿病の関連:久山町研究. 第23回日本未病システム学会学術総会、福岡市、2016.11
42. 由比智裕、秦 淳、向井直子、小原知之、平林直樹、古田芳彦、吾郷哲朗、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 地域高齢住民における微小脳出血の有病率とその危険因子:久山町研究. <ポスター> 第23回日本未病システム学会学術総会、福岡市、2016.11
43. 柴田舞玖、細井昌子、安野広三、河田 浩、岩城理恵、澤本良子、久保千春、須藤信行、清原 裕、二宮利治. 幼少期の被養育体験は成人後の睡眠障害に関連する:久山町研究. <ポスター> 第23回日本未病システム学会学術総会、福岡市、2016.11

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）—一般—001）」総合研究報告書

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 山田美智子 所属 放射線影響研究所臨床研究部
研究協力者 立川佳美 所属 放射線影響研究所臨床研究部

研究要旨

わが国では近年、認知症患者数の増加が著しいが、認知症の中核症状は認知機能の低下である。2014年度ならびに2015年度にはベースライン時年齢60歳以上の約1800人の広島成人健康調査受診者における1992-2011年の認知機能（Cognitive Abilities Screening Instrument（CASI）による）の縦断的な観察に基づき、①追跡期間中に認知症を発症しなかった高齢者における認知機能に対する年齢、教育歴、性の影響②追跡期間中に認知症を発症しなかった群と発症した群における認知症発症前の認知機能の経年変化の比較③ベースライン時に認知症と脳卒中のない集団における認知機能に与える脳卒中発症の影響について検討した。その結果、認知症スクリーニングのカットオフ値では年齢や教育歴を考慮すべき事、認知機能の低下の大きさが認知症の早期診断の有力な根拠となる事、脳卒中罹患者ならびに複数の血管性危険因子を有する者に対し認知機能の注意深い観察が必要である事を報告した。

2016年度は放射線影響研究所（広島・長崎）の成人健康調査で1958-2013年に2年毎の包括的な健診により収集された疾病の発症や測定値等の情報に基づき、危険因子の変動に関する記述的検討を行った。性、地域、出生年別にBody Mass Index（BMI）、収縮期血圧（SBP）、総コレステロールの年齢に伴う平均値の変動をみたところ、BMI、総コレステロールは女性、若い出生コホートで高かった。SBPは壮年期には男性、その後は女性が高く、若い出生コホートで低かった。地域差に関して、SBPは長崎、総コレステロールは広島が高く、BMIには一定の傾向が見られなかった。1990年より広島で実施された薬剤調査に基づき、高血圧、脂質異常症に対する年齢別治療者の割合を調べた結果、いずれの疾患でも1990年に比べ2000年の治療者の割合が増加しており、特に女性の脂質異常症治療者割合の著しい増加が認められた。治療群のSBPならびに総コレステロールは若い出生コホートで著しく低下したが、非治療群でも若い出生コホートで低下が認められた。地域差や時代効果は生活習慣や治療の影響を反映していると考えられる。危険因子と循環器疾患の関係を研究する上で、危険因子のレベルならびに、その変動について考慮する必要がある。

認知機能や循環器危険因子の変動を明らかにすることで、認知症や循環器疾患に対する対策に寄与できると考えられる。

A. 研究目的

わが国では近年の高齢人口の急速な増加に伴い、認知症や循環器疾患患者数の増加が著しく、老年期の生活の質を低下させる主要な原因となっている。認知症の中核症状である認知機能や循環器疾患の危険因子である Body Mass Index (BMI)、血圧、総コレステロールは正常な加齢現象や病的現象により変動するが、これらの値の変動に関する報告は少なく、特にアジア人集団での報告はほとんどない。

放射線影響研究所の成人健康調査において幅広い出生年コホート・年齢から成る、広島・長崎の男女における検査値の変動を明らかにする事を目的とする。

B. 研究対象と方法

放射線影響研究所の成人健康調査では原爆被爆者とその対照からなるコホート調査集団について、疾病の発症や測定値等の情報を収集するため、2年毎の包括的な健康診断を1958年から継続して実施している。

認知機能

認知症や認知機能に関する調査を、年齢60歳以上の広島成人健康調査受診者に対し、1992年9月から開始した。1992-96年に認知症ベースライン調査(有病率調査)を実施し、その後現在まで発症率調査を継続している。スクリーニングではCognitive Abilities Screening Instrument (CASI)を用いて認知機能を判定した。(CASIの総得点は100点であるが、今回の研究では簡易CASIを用いて縦断的解析を行った。簡易CASIの満点は49点である。)今回さらに介護者に対する問診調査、神経内科医による神経学的診察、画像検査診断情報を考慮に入れて、認知症を診断した。1992-2011年に認知機能調査に参

加した2537人の中から、教育年数が6年以上、調査開始時年齢が80歳未満、期間中に認知症発症のなかった1531人を対象として、mixed-effectsモデルを適応して、認知機能の縦断的变化における年齢、性、教育年数、放射線被曝の影響について解析した。同様に追跡期間中に認知症を発症した313人の発症前のCASIを加えて解析し、認知症を発症しなかった群と比較した。さらに1992-96年のベースライン調査時に認知症と脳卒中のない、年齢60-80歳の男女1,762人について、認知症発症(313人)と脳卒中発症(106人)の認知機能への影響を検討した。

循環器危険因子

対象者は1958年に健診を開始した成人健康調査集団(追跡を中止した5000人を除いた約15,000人)中の、健診受診者10,718人である。延べ117,789件のデータに基づいて検討した。

危険因子について下記の記述的検討を行った。①性、地域、出生年別にBMI、収縮期血圧(SBP)、総コレステロールの年齢に伴う変動を求める。②薬剤調査に基づき1990年、2000年に開始されたサイクルで、高血圧と脂質異常症に対する性・年齢別治療者の割合を求める。③観察期間中に治療を受けたことがある人と治療を受けていない人に分け、性・出生コホート別のSBPならびに総コレステロールの年齢に伴う変動を明らかにする。

(倫理面での配慮)

成人健康調査は文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して行われており、放射線影響研究所の倫理委員会である人権擁護調査委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報への漏洩を防ぐ

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

認知機能

認知症を発症しなかった 1531 人の初回検査時平均年齢は 69.6 歳、その内 75.6%が 2 回以上の CASI を受け、その平均追跡年数は 8.8 年、平均教育年数は男性 10.2 年、女性 9.4 年であった。解析の結果、認知機能に対する年齢ならびに教育年数の影響が有意であった

が、性や放射線被曝による影響は認めなかった。性、教育年数、放射線被曝と年齢の交互作用は有意でなく、加齢に伴う認知機能低下はこれらの要因で修飾されなかった。教育年数は女性に比べ男性で、出生コホートの老齢群に比べ若い群で長かった。性・出生コホート（5 歳毎）の各群の平均教育年数を代入して認知機能変化を推定した。（図 1）認知症の発症者では非発症者に比べ発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。認知機能の低下が最も著しかったのは調査期間中に脳卒中を発症した後、認知症を発症した者であった。（図 2）

危険因子(BMI、SBP、総コレステロール)

性、地域、出生年別に BMI、SBP、総コレステロールの平均値の年齢に伴う変動を示す。

(図 3) 危険因子 (BMI、SBP、総コレステロール)

は性、地域、出生年によって影響を受け、年齢に伴う値の変動パターンが修飾された。近年、高血圧ならびに脂質異常症の治療率の増加が認められたが、特に女性の脂質異常症治療率の増加は著しかった。SBP ならびに総コレステロールは治療群で近年著しく低下したが、非治療群でも近年の低下が認められた。

D. 考察

認知機能の解析の結果、年齢は認知機能レベ

ルと認知機能の経年的低下の重要な予測因子であり、教育レベルは認知機能レベルに影響したが、認知機能の経年的低下には影響しなかった。認知症スクリーニングのカットオフ値に関して、年齢ならびに教育年数の考慮の必要性が示唆された。認知症の発症者では非発症者に比べ発症前であっても認知機能レベルが低く、経年変化の傾きが急であった。認知症の診断には認知機能変化を観察することが有用と思われる。認知機能の低下は脳卒中を発症した認知症発症者で最も著しく、脳卒中の既往者ならびに複数の血管性危険因子を有する者に対し、注意深い観察が必要と思われる。

循環器疾患の危険因子における地域差や時代効果は生活習慣や治療の影響を反映していると考えられる。広島・長崎の地域差に関して BMI では一定傾向が認められなかったが、血圧は長崎で高く、総コレステロールは広島で高かった。危険因子の差が循環器疾患の差に影響しているかについて、検討が必要である。危険因子の年齢に伴う変動パターンは壮年期と老年期で異なり、危険因子と循環器疾患の関係を研究する上で、危険因子のレベルならびに、その変動について考慮する必要がある。

E. 結論

放射線影響研究所の成人健康調査集団を前向きに調査し、認知機能や循環器疾患の危険因子の経年変化を観察することにより、加齢現象や病的現象の影響を反映した変動についての知見を得た。得られた知見は認知症や循環器疾患に対する対策にも寄与するであろう。

F: 健康危機情報

なし

G: 研究発表

学会発表

1. 肥満の種類と糖尿病発症 立川佳美、山田美智子、中西修平、第 57 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2014 05 大阪
2. Association between the distribution of body fat and the incidence of diabetes mellitus among elderly Japanese Tatsukawa Y, Yamada M, Ueda K, Takahashi I, Ohishi W, Nakanishi S 16th International Congress of Endocrinology & The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo 2014 06 Chicago
3. Cognitive decline among a dementia-free Japanese elderly population: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H Asia Pacific Geriatric Conference 2014 06 Taipei
4. Relationship between body fat distribution and cardiometabolic risk factors in nonobese Japanese subjects Tatsukawa Y, Yamada M, Ohishi W, Yoneda M 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress 2014 09 Kyoto
5. Body composition and development of diabetes in a Japanese population Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Ueda K, Takahashi I, Ohishi W, Yoneda M 97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015 03 San Diego, California, USA
6. A-bomb radiation exposure and obesity: Adult Health Study Tatsukawa Y, Nakashima E, Misumi M, Yamada M, Takahashi I, Hida A, Ohishi W 15th International Congress of Radiation Research 2015 05 Kyoto
7. 高齢日本人における肥満と代謝異常リスク並びに糖尿病発症との関連 立川佳美、山田美智子、大石和佳、米田真康 第 58 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2015 05
8. Effect of stroke on longitudinal change of cognitive function: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H 7th World Congress of the International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders 2015 09 Tokyo
9. Relationship between body composition and development of diabetes in non-obese Japanese subjects. Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Takahashi I, Mitsui F, Ohishi W, Yoneda M 98th Annual Meeting of the Endocrine Society 2016 04 Boston, Massachusetts, USA
10. サルコペニアと糖尿病有病率の関連 立川佳美、山田美智子、大石和佳、米田真康 第 59 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2016 05 京都

論文発表

1. 立川佳美、Cologne JB、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村典、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE 親の放射線被ばくと多因子疾患有病率との関連：被爆二世健康診断調査（第 2 報）広島医学 2014;67(4):375-378
2. Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H. Trajectories of cognitive

function in dementia-free subjects:

Radiation Effects Research Foundation

Adult Health Study. J Neurol Sci 2015;

351:115-119.

3. Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera, N, Neriishi, K, Yamada, M, Tatsukawa Y, Takahashi I, Fujiwara S, Sugino K, Ando T, Usa T, Kawakami A, Akahoshi M, Hida A. Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007-2011). JAMA internal medicine. 2015;175:228-236.
4. Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H. Radiation effects on cognitive function among atomic bomb survivors exposed at or after adolescence. Am J Med 2016; 129:586-591.
5. Izumi S, Sakata R, Yamada M, Cologne J. Interaction between a single exposure and age in cohort-based hazard rate models impacted the statistical distribution of age at onset. J Clin Epidemiol. 2016;71:43-50.

H:知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 追跡終了時の認知症非発症群での認知機能の性・出生年別経年変化

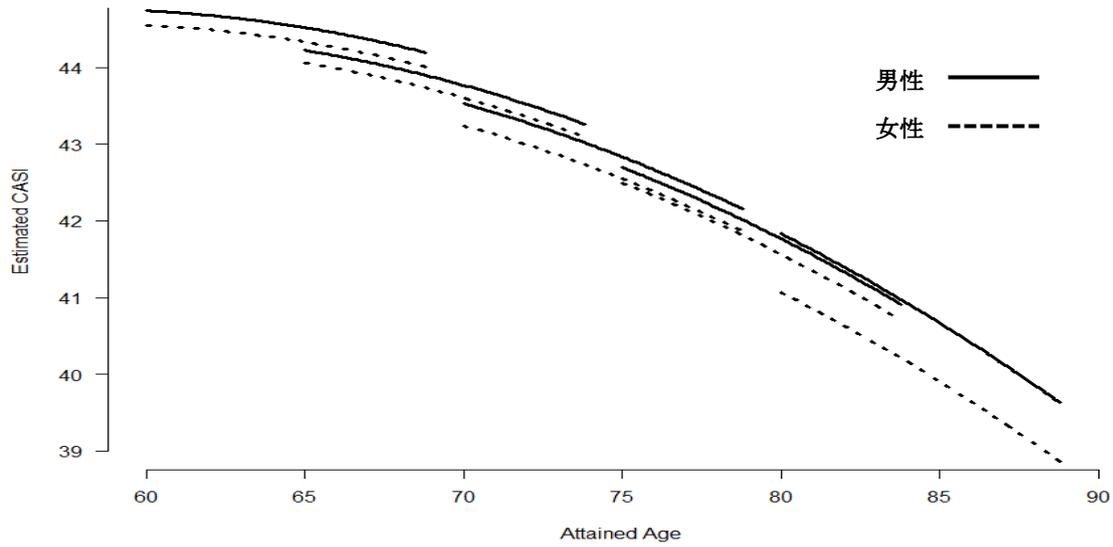


図2 追跡終了時の認知症非発症群と発症群の認知症発症前における認知機能の経年変化と脳卒中発症の影響 (男性)

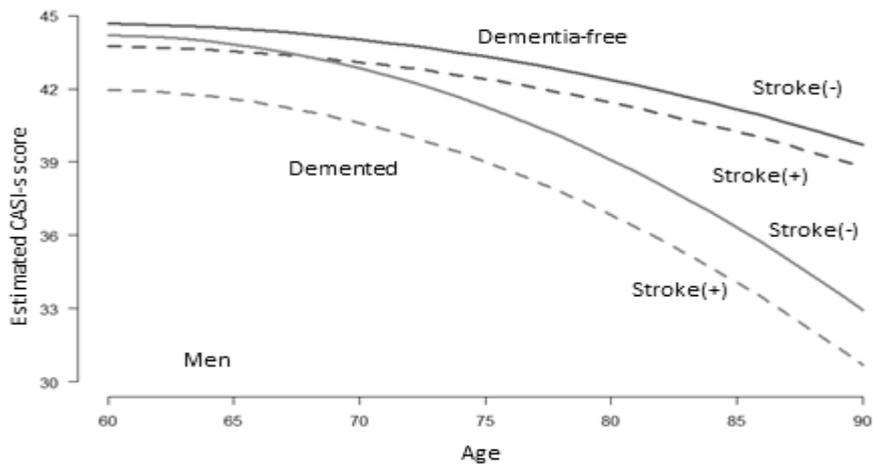
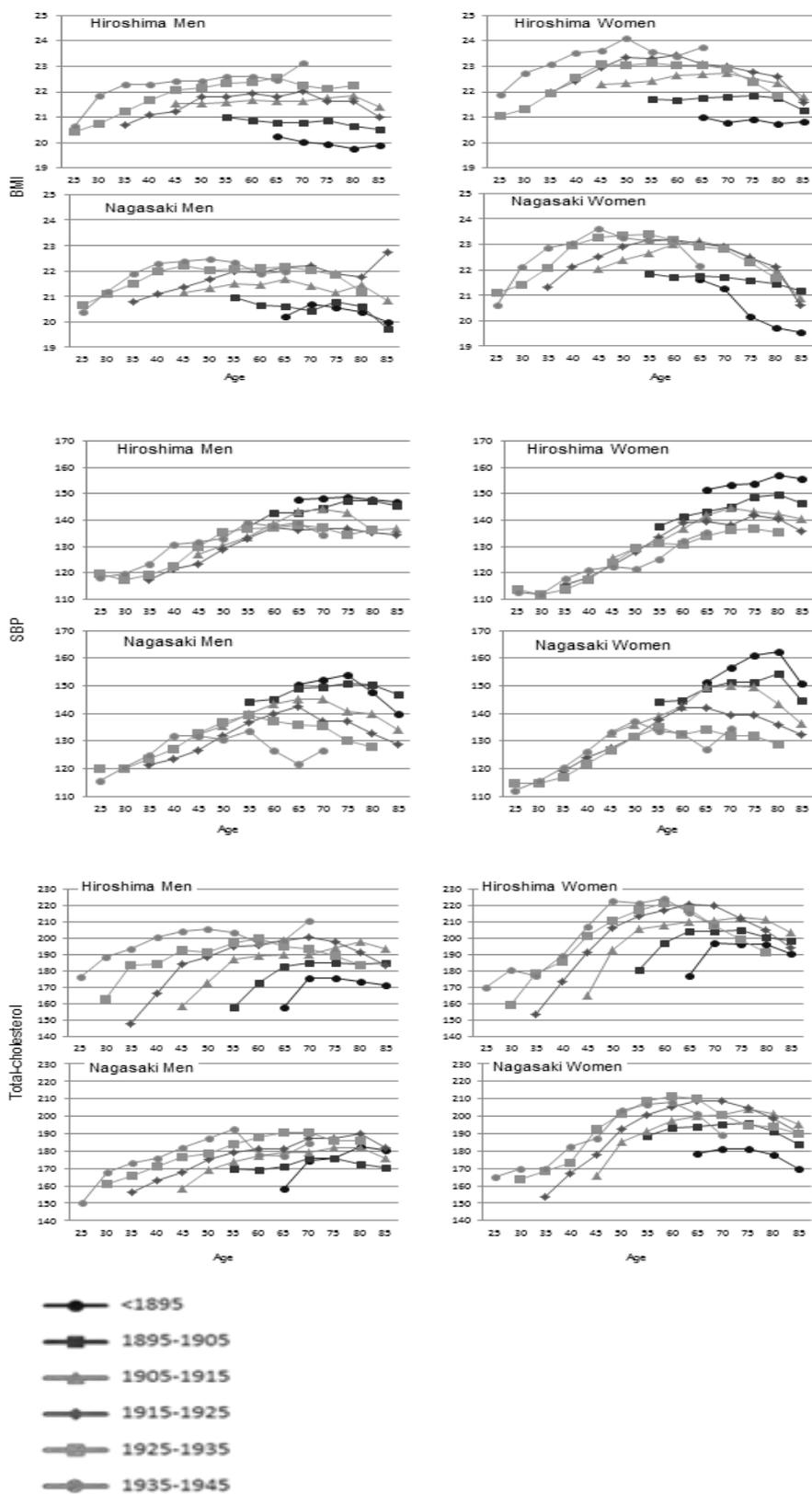


図3 BMI、収縮期血圧、総コレステロールの性、地域、出生年コホート別経年変化



調査期間中に認知症を発症しなかった対象者における認知機能の経年変化：放射線影響研究所成人健康調査

山田美智子 Reid D. Landes 三森康世 永野義人 佐々木英夫

“Trajectories of cognitive function in dementia-free subjects: A RERF Adult Health Study”

J Neurol Sci 2015; 351(1-2):115-9 doi: 10.1016/j.jns.2015.02.050

目的

調査期間中に認知症を発症しなかった対象者（認知症になりにくい集団）において、認知機能レベルや年齢増加に伴う認知機能の変化と、年齢、性、教育歴、出生コホートとの関係を調べる。

方法

放射線影響研究所の成人健康調査（健診による健康影響調査）の広島健診受診者において、1992年に年齢60–80歳で、2011年までの調査期間中に認知症を発症しなかった1,538人の認知機能を2年毎の健診時に追跡した。対象者には原爆被爆者とその対照が含まれる。認知機能の評価は標準化された認知機能検査であるCognitive Ability Screening Instrument (CASI)を用いて行った。解析にはmixed-effects*モデルを用いた。

結果

- (1) 認知機能レベルは高齢者や教育歴の低い群に比べ、年齢が若い群や教育歴が高い群で高かった。認知機能レベルに性の有意な影響を認めなかった。
- (2) 認知機能低下の傾きは年齢の増加と共に大きくなった。年齢に伴う認知機能低下は性や教育歴の違いで変わらなかった。
- (3) 認知機能は若いコホートや男性で高かったが、これらの出生コホート差や性差は、教育歴の差が原因である。

まとめ

今回の調査で、認知機能レベルには年齢と教育歴が影響し、認知機能の経年変化には年齢が影響することが観察された。この結果は認知症スクリーニングのための認知機能カットオフ値の設定には年齢や教育歴の考慮が必要なことを示唆する。また、認知症の早期発見のために、認知症等の異常を認めない同年齢の認知機能変化を参照することが役立つであろう。

*mixed-effects（混合効果）モデル：繰り返し観察された測定値を経時的に研究する場合等に有用で、固定効果（fixed effect）と変量効果（random effect）を共に含む（故に混合効果と呼ばれる）統計学的モデル。

思春期以降に被曝した被爆者の認知機能変化に対する放射線影響

山田美智子 Reid D. Landes 三森康世 永野義人 佐々木英夫

“Radiation effects on cognitive function among atomic bomb survivors exposed at or after adolescence”

The American Journal of Medicine doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.002

目的

前述の論文では1992年から2011年までに認知症を発症しなかった対象者（認知症になりにくい集団）について調査したが、本論文では認知症を発症した対象者を含めて、認知症発症前の認知機能の経年変化を調べた。対象者は思春期以降に被曝した被爆者と対照者からなり、思春期以降の放射線被曝が老年期の認知機能にどのような影響を与えるかについて検討した。

方法

1992年に年齢60–80歳で認知症のなかった1,844人に対し、2年毎の健診時にCognitive Abilities Screening Instrument (CASI)を用いて認知機能を評価し、認知症発症前の認知機能の経年変化を観察した。2011年の追跡終了時までには313人が認知症を発症した。認知症発症前の認知機能得点の経年変化を、*mixed-effects（混合効果）モデルにより解析した。

結果

- (1) 認知機能レベルは高年齢、低教育歴、認知症発症者で有意に低かったが、放射線量や性には関係しなかった。
- (2) 認知機能低下は年齢の増加と共に加速し、特に認知症を発症した者で低下が著明であった。年齢に伴う認知機能低下の傾きに放射線や教育歴の影響は見られなかった。
- (3) 認知症を発症した者でも発症しなかった者でも認知機能レベルや年齢増加に伴う認知機能低下の傾きに放射線被曝による有意な影響はなかった。

まとめ

認知症の早期発見のために認知機能レベルならびに経年変化の程度を調べるのが有用である。

認知機能に対する放射線影響について、近年の悪性腫瘍の生存率の改善に伴って関心が高くなっている。悪性腫瘍治療後の生存者における研究では、放射線治療時年齢が低く線量が高い場合に、長期経過後の認知機能低下が報告されているが、放射線量が比較的低い場合や治療時年齢が比較的高い場合の報告は少ない。原爆被爆者を対象にした今回の研究では、線量4 Gy以下に思春期以降で1回被曝した被爆者において老年期の認知機能について調べ、放射線被曝の認知機能に対する有意な影響を認めなかった。

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：

「循環器疾患おける集団間の健康較差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）—一般—001）」平成 26～28 年度総合報告書

6. 北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）

研究分担者 斎藤 重幸 所属 札幌医科大学保健医療学部・教授

研究協力者 大西 浩文 所属 札幌医科大学医学部・准教授

研究協力者 赤坂 憲 所属 大阪大学医学部・助教

要旨：端野・壮瞥町研究は北海道における 2 地域における各種生活習慣病の病態解明を目的とした疫学研究である。平成 26 年～28 年にわたる 3 年間は前向き疫学研究の解析から高血圧発症、糖尿病発症、慢性腎臓病のそれぞれの進展要因を検討した。その結果、従来の原因因子に加えて、高血圧発症では内臓脂肪蓄積型肥満および高感度 CRP が、糖尿病発症では HOMA-IR に加えシアル化糖鎖抗原 KL-6 が原因因子として抽出された。いずれも炎症がインスリン抵抗性を介して関与しているものと考えられた。また慢性腎臓病増悪には、血圧、耐糖能異常に加え食塩摂取が独立して関与することが示された。これらの知見は、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病予防法構築の一助になると考えられる。

A. 目的

端野・壮瞥町研究は 1977 年に開始され、循環器疾患の病態解明を目的とした前向き疫学研究であり、北海道常呂郡端野町（現北見市端野地区）と有珠郡壮瞥町の一般住民を対象とした地域研究である。両町は同じ北海道内にあり、農業を基盤産業とし、同様の人口構成であったが、自然環境は大きく異なり冬の室外平均気温はそれぞれ -14°C 、 -6°C である。当初の目的は寒暖の差違の、高血圧を含めた循環器疾患の病態への影響を検討するものであった。現在までの約 40 年間近くにわたり、住民健診は継続されその成績の解析により、高血圧、糖尿病、CVD などに関する多くの知見を報告している。研究の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 26～28 年度は毎年 8 月、12 月に計 2 週間の健診を実施し各年約 700～800 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した。本報告書では平成 26 年から 28 年は 1) 高血圧発症、2) 糖尿病発症、3) CKD 進展、についての検討結果をまとめた。

1. 高血圧発症についての解析

本研究では、正常血圧者において高血圧に対する危険因子を複数併せ持つことがより将来の高血圧を予測できるとの仮説のもと、

特に腹部肥満と血清 CRP 値の組み合わせに着目した解析した。慢性的な軽度炎症もまた血圧上昇や動脈硬化に関係することが知られている。CRP は interleukin-1 や interleukin-6 に反応して肝臓で産生され、高感度テストや高感度 CRP (hsCRP) として測定された CRP レベルが心血管イベントを予測することが知られている。内臓脂肪型肥満は炎症性サイトカインの発現増加と関連する。これらの背景から、本解析では新規高血圧発症関連因子特に炎症との関連を検討した。

2. 糖尿病進展に関する解析

糖尿病患者は全世界で増加し、糖尿病の予防は WHO の最重要課題の一つである。多数の臨床研究は糖尿病発症に関連する要因を明らかにしている。肥満、糖尿病の家族歴、断食のプラズマ・ブドウ糖 (PG) 濃度とインスリン抵抗などに加え、長時間座位維持などのライフスタイルなども糖尿病発症に関連することが明らかになっている。最近の検討から糖尿病成因として、炎症に注目が集まっている。腫瘍壊死因子- α (TNF- α) とインターロイキン-6 (IL-6) のような炎症誘発性サイトカインは糖尿病で上昇し、抗炎症性サイトカインの adiponectin は減少している。理論的には、他の組織における炎症もまた、インスリン抵抗性の発症に寄与し得る。肺で産生されるサーファクタント蛋白質-A (SP-A) はインスリン感受性の指標と逆相関していることや Krebs von den Lungen-6 (シアル化糖鎖抗原 KL-6 : KL-6) の血清レベルが 2 型糖尿病患者で有意に高かったことが報告されている。SP-A、KL-6 および SP-D の血清レベルが肺疾患と関連することは良く知られている。本解析では、一般住民において

炎症、間質性肺傷害、SP-A、SP-D および KL-6 がインスリン抵抗性や糖尿病の新規発症と関連するか否かを検討した。

3. CKD 進展に関する解析

最後に、慢性腎臓病 (CKD) の進展要因の解析と、CKD 予防の方策についての研究成果を行った。近年、末期 CKD (end-stage kidney disease: ESKD) が重要な健康問題になっており、我が国の ESKD の患者数は 1990 年の 43 万人から、2008 年には 165 万人に増加している。

日本人の腎機能低下と生活習慣の関連を知ることは、日本人の健康を進展させるために重要であると考えられる。そこで本研究では、日本人の特に北海道に住む一般の人々において、腎機能低下とその低下要因の関連を解析した。

B. 研究方法

端野・壮瞥町研究では全対象者は早朝空腹時に健診を受診している。従って採血は空腹時に行われている。測定項目としては、身長、体重、臍周囲腹囲径、血圧値であり、血圧に関しては 5 分間の安静の後に坐位で収縮期血圧、拡張期血圧を各 2 回測定してその平均値を用いた。Body mass index (BMI) は体重を身長²で除した値として計算した。静脈採血により、HDL コレステロール (HDL-C, mg/dl)、総コレステロール (mg/dl)、中性脂肪 (TG, mg/dl)、空腹時血糖 (FPG, mg/dl)、などであり、必要に応じて、hsCRP、SP-A、SP-D、KL-6 などの炎症マーカー、血中インスリン濃度などを測定した。例年の問診で高血圧・糖尿病・脂質異常症・心臓疾患・肝疾患の既往の有無と現在治療の有無、喫煙、飲酒な

どの生活習慣について聴取した。

1. 高血圧発症についての解析

健診受診者中、高血圧の者（収縮期血圧 140mmHg 以上かつ/または拡張期血圧 90mmHg 以上かつ/または高血圧治療中）、hsCRP が 0.5mg/dl 以上の者、データ欠損者を除外した 705 名を解析対象とした。

この対象の、最大 5 年間の追跡を行い、エンドポイントは初年度以降の健診にて新規高血圧罹患（(SBP \geq 140mmHg かつ/または DBP \geq 90mmHg かつ/または新規に治療が開始となった者）を登録した。

腹部肥満と hsCRP のそれぞれのカットオフ値で分割し、対象者を 4 群に分けた。腹部肥満のカットオフ値は、腹囲径が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上、hsCRP 値の男女別中央値を用いた。

2. 糖尿病進展に関する解析

本研究では、2011 年～2012 年に収集したデータから明らかに健康な 750 人の被験者における SP-A、SP-D、および KL-6 データを測定した。次に 2011 年および 2014 年に収集されたデータを用いて縦断的分析を実施し、3 年間の追跡期間中の新規糖尿病発症者を登録した。

例年の測定項目に加えて、化学発光酵素免疫測定法 (HISCL SP-A キット、Sysmex、Kobe, Japan、Picolumi KL-6、エーザイ、東京) により SP-A および KL-6 の血清レベルを測定し、SP-D レベルを酵素免疫測定法 (SP-D Yamasa-EIA II、Kyowa-Medex、Tokyo, Japan) を用いて測定した。

3. CKD 進展に関する解析

本解析では 1990 年と 2000 年に健診受診した約 1800 名について腎機能変化を検討

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

解析方法は 1990 年に所量を評価した。また 1990 年と 2000 年の健診データに基づき eGFR の変化を求め個人の腎機能変化を得た。eGFR は血中 Cr より推定式より求めた。また、対象のうち早朝第二尿を検査できた 950 名（男性 365 人、女性 585 人平均年齢：59.3 歳）について尿中 Na、尿中クレアチニン値を測定、前日の 1 日尿中食塩排泄量を川崎らの方法により推定しこれを前日の推定食塩摂取量とした。前日の食塩摂取量と当日の朝食前血圧値との相関いずれの検討も、連続変数は平均値 \pm 標準偏差で表し、4 群間での比較には分散分析を用いた。是非対称の分布を示すものは Mann-Whitney U 検定を用いて比較を行い、また相関の検討には対数変換値を用いた。Cox 比例ハザードモデルを用いて新規高血圧発症、糖尿病発症、慢性 CKD 進展に対するハザード比 (HR) を算出した。高血圧発症の交絡要因として年齢・飲酒・喫煙、脂質異常症、初年度正常高値血圧の有無 (SBP of 130mmHg and/or DBP of 85mmHg at baseline) を選択し、調整因子として用いた。統計解析は IBM-SPSS ver.17~21 を用いた。統計学的有意水準は $p<0.05$ とした。

C. 研究結果

1. 高血圧発症についての解析

男性 261 名、女性 444 名であり、男性で平均年齢、腹囲径、血圧値、TG、FPG、喫煙者の頻度が有意に高く、女性で TC、HDL-C が有意に高い結果であった (Table 1)。hsCRP の中央値は男性で女性よりも有意に高く、男女別の中央値で high-hsCRP と low-hsCRP に分けた。log-hsCRP と腹囲の関係では、男女共に正の相関関係があった (男性 $r=0.28$, $p<.0001$ 、女性 $r=0.42$, $p<.0001$)。10cm 毎に分類した腹囲群での high-hsCRP の頻度では、男女共に腹囲径が増大するほど high-hsCRP の頻度が高くなる関連を認め (男性 trend $p < 0.001$) 女性 (trend $p < 0.001$)、腹部肥満と hsCRP との間には有意な関連があることが示された。腹部肥満と hsCRP の組み合わせ各群におけるベースラインの対象特性の比較を男女別に行うと、男性で AO and low-hsCRP 群では BMI・拡張期血圧・中性脂肪が有意に高く、HDL-C が有意に低く、AO and high-hsCRP 群では、AO and low-hsCRP 群の結果に加えてさらに収縮期血圧も有意に高かった。Non-AO and high hsCRP 群においては、対照群と比較して有意な差を認めた項目はなかった。女性においては AO 群において男性同様 BMI、DBP、TG が高く、HDL が有意に低く、さらに SBP と TC も有意に高かった。男性での non-AO and high hsCRP 群では対照群と有意差を認めない結果とは対照的に、女性においては BMI が高く HDL-C が有意に低かった。追跡期間の中央値は 3 年であり、腹部肥満と hsCRP の 4 群での高血圧発症率は、全体・男女別共に、Non-AO and low-hsCRP

で 70-85/1000 人年であり、AO and low-hsCRP, Non-AO and high-hsCRP の順に増加し、AO and high-hsCRP で最も高く約 170/1000 人年であった。

Cox 比例ハザードモデルによる新規高血圧発症に対する HR の検討では、全体では、年齢、飲酒、喫煙、脂質異常症の治療の有無で調整した model1 で Non AO and high hsCRP と AO and high hsCRP の HR が、それぞれ 1.50 (95% CI: 1.06 - 2.13)、1.78 (95% CI: 1.28 - 2.50)、さらに正常高値血圧の有無で調整した model 2 では、AO and high hsCRP の HR が 1.61 (95% CI: 1.34 - 2.26) であった。また男性では、model1 で AO and high hsCRP で HR が 1.88 (95% CI: 1.00 - 3.22) であった。しかし model 2 で正常高値の有無をモデルに加えると統計学的有意性を失う結果となった。女性ではいずれの群も統計学的に有意にはならない結果であったが、AO and high hsCRP 群において最も高い HR を示した。

2. 糖尿病進展に関する解析

測定所量は端野-壮警町研究の以前の報告と一致している。SP-A、SP-D および KL-6 の血清レベルと測定所量の単純回帰分析を行うと、年齢、Brinkman 指数、Log(TG) および Log (BNP) と相関し、eGFR と逆相関した。さらに、SP-A レベルは収縮期 BP、LDL-コレステロール、HbA1c および hs-CRP と相関し、SP-D レベルは BMI と相関し、KL-6 レベルは BMI、SBP、DBP、HDL、LDL、PG、HbA1c、尿酸、HOMA-IR、hs-CRP と相関した。SP-A、SP-D および KL-6 を目的変数とした重回帰分析では Log SP-A については、Brinkman 指数および Log BNP をと、Log SP-D については、

対数 BNP、BMI および HbA1c と関連があった。Log SP-D は、BNP-HbA1c 相互作用項 (Log BNP) により BMI と負の相関があり、BMI は HbA1c ($r = 0.2$ 、 $p < 0.001$) との関連より Log SP-HbA1c は有意な相互作用を示すと考えられ、KL-6 の有意な説明変数は年齢および BMI であった。

新規発症糖尿病は 2011 年に登録された 415 人の被験者のうち 13 人 (3.1%) であった糖尿病発症者と非糖尿病間では、HbA1c、HOMA-IR、KL-6、HDL、BMI、SBP、PG、HbA1c に相違がみられたが SP-D および SP-A レベルには差違を認めなかった。新規発症糖尿病の多重ロジスティック回帰分析を行なった。空腹時 PG (モデル 1)、HbA1c (モデル 2) および Log HOMA-IR (モデル 3) は、発症糖尿病と有意に説明した。Log KL-6 は、モデル 1 およびモデル 2 において、発症糖尿病の独立した説明変数として選択されなかったが、Log KL-6 および SBP は、Log HOMA-IR 組み込まれたモデルにおいて糖尿病発症と有意に関連していた (モデル 3)。受容体作動特性 (ROC) 曲線分析により本コホートでは、KL-6 が新規発症糖尿病の有意な独立変数であることが判明した、糖尿病発症についての KL-6 の曲線下面積 (AUC) は 0.63 (95%CI : 0.53-0.73) であった。KL-6 の最適カットオフポイントは 376.0U/ml であり、この時、感度は 44%、特異度は 84% であった (図 1)。

3. CKD 進展に関する解析

1990 年の eGFR 値から 2000 年の eGFR 値から引いた数値が 10mL/min/1.73m² 以上の腎機能低下群と、10mL/min/1.73m²

未満の維持群の間で初年度の FPG、PG60、SBP、DBP、T-cho、TG、Cr、喫煙の有無、年齢を比較した (表 1,2)。eGFR 値の相違から男女別に解析した。腎機能低下群は 431 名、維持群は 1,127 名であった。

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

(表 3,4)。単相関で認められた BMI の影響は多重ロジスティック回帰分析では消失した。これは BMI が、インスリン抵抗性や体格などを介して血糖と強い関連を持つため、多変量解析では有意な変数として抽出されなかったものと考えられる。前日 1 日食塩摂取量と当日の朝食前血圧値の単回帰は図 2 に示した。

D. 考察

1. 高血圧発症についての解析

本研究の結果から、男女別の高血圧を予測する腹囲径と hsCRP の適切なカットオフ値については新規高血圧発症において有用な指標となりうることが示された。したがって AO と hsCRP 高値を併せ持つ対象は、将来の高血圧予防のための介入の優先度が高い可能性が考えられた。

本研究では対照群に比べ、hsCRP レベルを考慮に入れなくても AO は高血圧罹患リスクを高める可能性を示唆していたが AO and low-hsCRP 群では統計学的な有意差は認められなかった。高血圧発症に関する腹囲径は、腹囲径が増大するにつれて高血

圧罹患リスクが増加し、明らかな閾値を持たずに比較的腹囲径が低いところからすでに高血圧罹患リスクが高くなることが先行研究で報告されている。本研究においてもベースライン時の腹囲径と hsCRP 値に正相関を示し、腹囲径が増大するにつれて hsCRP 高値の頻度が増加する関連を認めていた。内臓脂肪と慢性炎症とのメカニズムの一つとして脂肪組織リモデリングが知られている。

慢性炎症による血圧上昇やのメカニズムにはいくつかのメカニズムが考えられている。CRP による血管内皮細胞での NO 産生の抑制、白血球の付着による血管内皮障害、血小板の活性化や血栓形成、CRP によるアンジオテンシンタイプ I レセプターやプラスミノゲンアクチベーターインヒビターの発現増加などが考えられている。

2. 糖尿病進展に関する解析

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

本研究では、従来の報告通りに、空腹時血糖値、HbA1c および HOMA-IR は、糖尿病発症の主要な予測因子である。さらに、血清 KL-6 レベルが、3年後の新規発症糖尿病および3年後のHOMA-IRの重要な説明変数として抽出された。以上の知見は、

血清中の SP-A、SP-D および KL-6 レベルの変動には臨床的意義に差があり、KL-6 が、一般住民におけるインスリン抵抗性および新規発症糖尿病のリスクの予測因子であることを示唆している。

SP-A および SP-D は、気道クララ細胞および肺胞上皮細胞で産生される界面活性物質のリポタンパク質であり、KL-6 は、肺胞 II 型細胞および気管支上皮細胞において合成されるムチン様糖タンパク質である。これらの3つのバイオマーカーは程度の異なるパターン肺損傷パターンに応じて観察され、現在肺疾患の鑑別診断に利用されている。しかし、一般集団における SP-A、SP-D および KL-6 の血清レベルの変動およびその変動に影響を与える因子は、明らかでなかった。重回帰分析の結果は、肺損傷の3つのバイオマーカーのそれぞれに異なる変数が関連していることを示している。SP-A、SP-D および KL-6 の統計的モデルの小さい R² 値（すなわち、0.06~0.16）は、肺傷害のバイオマーカーとしての分子の良好な特異性を反映するようである。しかしながら、本研究の結果は、SP-A、SP-D および KL-6 の血清レベルの病的レベル以下の濃度の解釈において、心不全の有無、BMI、年齢を考慮する必要があることを示唆している。受容体作動特性（ROC）曲線分析により本コホートでは、KL-6 が新規発症糖尿病の有意な独立変数であることが判明した、糖尿病発症についての KL-6 の曲線下面積（AUC）は 0.63（95%CI：0.53-0.73）であった。KL-6 の最適カットオフポイントは 376.0U/ml であり、この時、感度は 44%、特異度は 84%であった（図 1）。

3. CKD 進展に関する解析

40 歳以上の住民健診データを分析した先行研究から、CKD 発症・進展のリスクファクターが検討されている。CKD ステージ 1・2 ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ かつ尿蛋白定性 $\geq +1$) となるリスクファクターは、年齢、血尿、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙であり、男性では特にこれが顕著であり、CKD ステージ 3 ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) のリスクとしては年齢、高血圧、血尿、脂質代謝異常、糖尿病、肥満、喫煙が報告されている。今回の検討では、北海道の地域住民の検討で、観察開始時の空腹時血糖、ブドウ糖負荷後 60 分後の血糖値、収縮期血圧、Cr 値が高値であることが、eGFR の低下のリスクとなり、BMI が低値 (やせ) であるほど eGFR の低下のリスクとなることが示された。

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

また、今回の検討では女性は多変量解析で食後血糖の腎機能低下への影響も明らかではなかった。その原因としては、対象が比較的健康状態が良い集団であることと、今回は 10 年間の追跡結果であり、この 10 年間ではより寿命の長い女性の腎機能低下を

評価するには十分でないことが考えられる。先行研究では、高血圧、糖尿病、肥満の発症は、CKD 発症・進行のリスクであり、今研究結果でも、収縮期血圧が高いほど、そして男性のみではあるが食後 60 分血糖値が高い人ほど腎機能の低下のリスクは大きくなっている。これらのことは、腎機能の低下は、血圧や食後血糖に関わる食習慣の影響が大きいと考える。

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

行する。

図2の推定塩分摂取量と収縮期血圧値の直線回帰線を見ると相関係数Rが0.26で正の相関があり、推定塩分摂取量が多い人ほど収縮期血圧が高いという関連がみられる。また食塩摂取8-15g/日の日常摂取範囲でこの食塩摂取と血圧の関係は急峻であることが伺われる。血圧上昇予防のためには塩分制限について積極的に働きかける必要があると考える。特に日常生活での少量の食塩制限が有意の血圧低下をもたらす可能性が示される。

E. 結論

端野・壮瞥町研究は北海道における2地域における各種生活習慣病の病態解明を目的とした疫学研究である。平成26年～28年にわたる3年間は前向き疫学研究の解析から高血圧発症、糖尿病発症、慢性腎臓病のそれぞれの進展要因を検討した。その結果、従来の原因因子に加えて、高血圧発症では内臓脂肪蓄積型肥満および高感度CRPが、糖尿病発症ではHOMA-IRに加えシアル化糖鎖抗原KL-6が原因因子として抽出された。いずれも炎症がインスリン抵抗性を介して関与しているものと考えられた。また慢性腎臓病増悪には、血圧、耐糖能異常に加え食塩摂取が独立して関与することが示された。これらの知見は、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病予防法構築の一助になると考えられる。

参考文献

1. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, Shibata S, Tanaka M, Watanabe Y, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Takizawa H, Saitoh

S, Ura N, Shimamoto K, T Miura. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by Olmesartan, an angiotensin II Receptor Blocker. *Am J Hypertens.*1-7.2014 doi:10.1093/ajh/hpu086.

2. Ihira H, Furuna T, Mizumoto A, Makino K, Saitoh S, Ohnishi H, Shimada H, Makizako H. Subjective physical and cognitive age among community-dwelling older peoples aged 75 years and Older: differences with chronological age and its associated factors. *Aging & Mental Health.* 1-6, 2014 doi :10.1080 /13607863.2014.967169.

3. Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Mita T, Ishimura S, Watanabe Y, Hoshina K, Tanaka M, Ohno K, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Cardiovascular Diabetology* 13, 1-9, 2014

4. Miki T, Tobisaw T, Sato T, Tanno M, Yano T, Akasaka H, Kuno A, Ogasawara M, Murase H, Saitoh S, Miura T. Does glycemic control reverse dispersion of ventricular repolarization in type 2 diabetes ? *Cardiovascular Diabetology*, 2014, 13:125-135

5. Midori Sato M, Ohnishi H, Ohnishi-Kameyama M, Matsunaga I, Naito S, Ippoushi K, Oike H, Nagata T, Akasaka H, Saitoh S, Shimamoto K,

Kobori M. Estimated Daily Intake and Seasonal Food Sources of Quercetin in Japan. *Nutrients* 7: 2345-2358; 2015.

doi:10.3390/nu7042345 (registering DOI)

6. Fujii M, Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Miura T, Mori M. The combination of abdominal obesity and high-sensitivity C-reactive protein predicts new-onset hypertension in the general Japanese population: the Tanno-Sobetsu study. *Hypertens Res* 38: 426-432;

Hypertens Res 38: 426-432;

7. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Furukawa T, Mori M, Miura T.

Combination of type 2 diabetes and smoking increases total cancer mortality in Japanese men using competing risk analysis: the Tanno-Sobetsu study. *Diabetol Int.* DOI 10.1007/s13340-015-0232-0

DOI 10.1007/s13340-015-0232-0

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

Diabetol. Metab. Syndr. (2016) 8:64
DOI 10.1186/s13098-016-0182-0

Metab. Syndr. (2016) 8:64

DOI 10.1186/s13098-016-0182-0

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 地域一般住民における、心筋再分極異常に及ぼすインスリン抵抗性と高血糖の影響の検討. 松本環, 赤坂憲, 埜なぎさ, 三木隆幸, 大西浩文, 斎藤重幸, 三浦哲嗣. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016年5月19~21日, 京都.

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

H. 知的所有権の取得状況

なし

図 1. 糖尿病発症についての KL-6 の曲線下面積 (AUC)

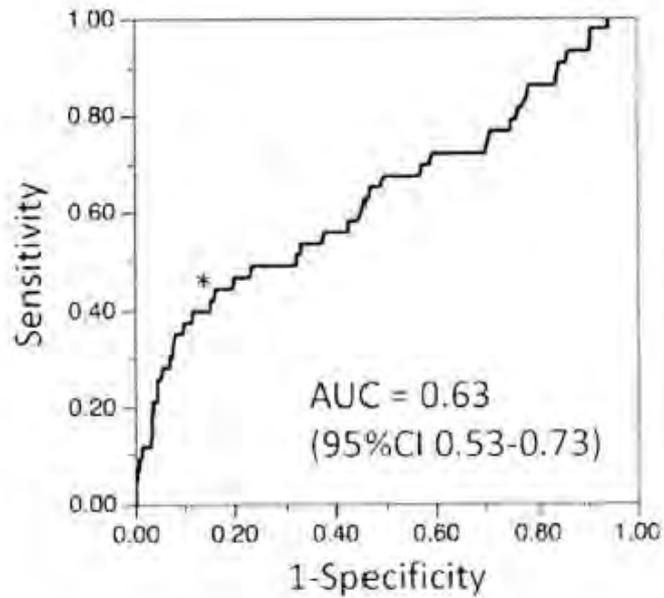
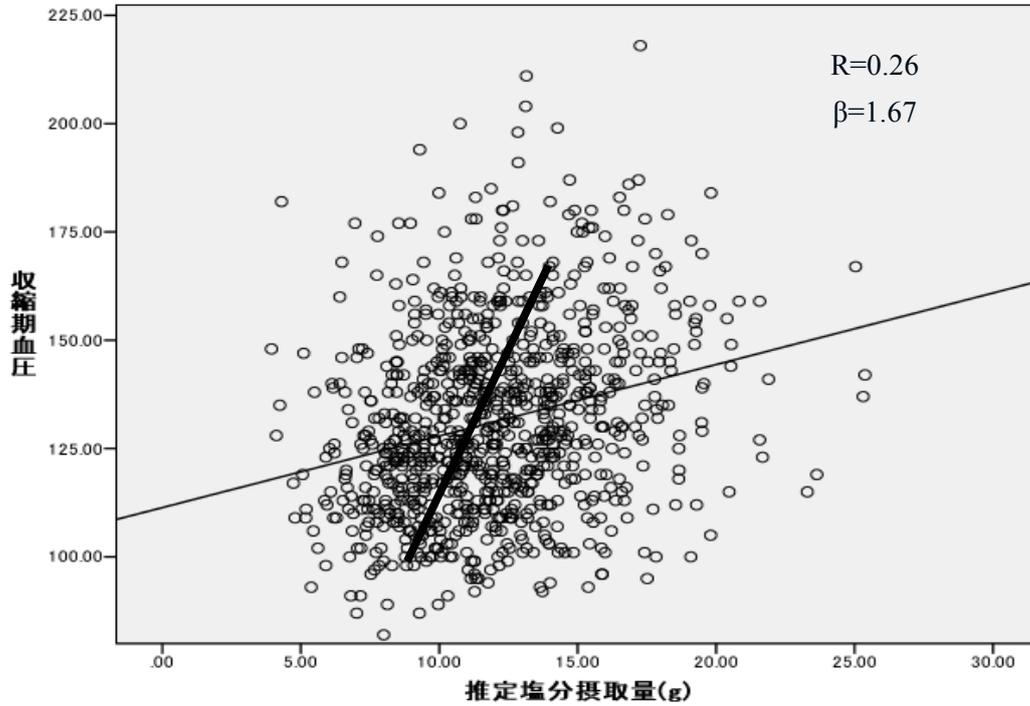


Figure 1. ROC curve of the use of KL-6 as a predictor of diabetes mellitus development in 3 years. ROC analysis for KL-6 (2011) to predict new-onset diabetes is shown. The optimal cut-off point (*) was 376.0 with sensitivity of 0.44 and specificity of 0.84

35x30mm (600 x 600 DPI)

図2. 推定塩分摂取量と収縮期血圧の回帰曲線



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

川崎ら(1993)の報告に基づいて推定24時間Na排泄量を計算した。

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

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

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

・ さらに推定食塩摂取量は、以下の式により計算した

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

【別刷り論文1】

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

Hypertension research (2015) 38,426-432

【目的】

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

【対象・方法】

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

【結果・考察】

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

【結論】

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

【別刷り論文 2】

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

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

【目的】

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

【対象・方法】

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

【結果・考察】

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

【結論】

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

【別刷り論文 3】

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

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

【対象・方法】

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

【結果・考察】

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

【結論】

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

【別刷り論文 4】

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

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

【対象・方法】

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

【結果・考察】

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

【結論】

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

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「循環器病疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）－一般－001）」

H26-28 年度分担研究報告

7. JACC Study

分担研究者：磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学 教授

分担研究者：玉腰暁子 北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

研究要旨 日本人における牛乳摂取量、テレビ視聴時間、仕事での身体活動などと肺塞栓症や循環器疾患死亡との関連を検討することを目的とした。JACC 研究では、がん、循環器疾患の既往を除く 40～79 歳の男女約 10 万人を対象に 1988～1990 年の間にベースライン調査を実施し、2009 年末までにがんの罹患、循環器疾患死亡の有無を追跡した。解析において、牛乳摂取頻度を飲まない、現在のむ：1～2 回/月、1～2 回/週、3～4 回/週、ほぼ毎日の 5 群に分け、飲まない群を基準とした。テレビ視聴時間の区分を（2 時間未満、2、3、4、5、6 時間以上）6 群に分け、2 時間未満を基準とした。また、テレビ視聴時間を（2.5 時間未満、2.5-4.9、5 時間以上）3 群に分け、肺塞栓症死亡との関連を検討した。仕事での身体活動の区分を座っている、立ったり座ったり、立って動かない、立ってよく動く群と 4 群に分け、座っている群を基準として、全死亡や循環器疾患死亡との関連を検討した。その結果、男性で牛乳飲まない群に比べ、牛乳摂取頻度は 1～2 回/月の群では全死亡リスクが低く、女性では、3～4 回/週の群で全死亡リスクが低かった。一方、牛乳摂取頻度と循環器疾患死亡との関連に関しては男性で認められたものの、女性では認められなかった。テレビ視聴時間については、6 時間以上群では虚血性心疾患死亡及び全循環器疾患死亡リスクの増加が認められたが、高血圧、糖尿病の有無を追加調整したところ、虚血性心疾患死亡との関連は有意でなくなり、全循環器疾患死亡との関連もやや弱まったことにより、高血圧や糖尿病が中間因子として介在することが示唆された。また、テレビ視聴時間が 1 日に 2.5 時間未満の群に比べ、1 日に 5 時間以上テレビ視聴する群の肺塞栓症死亡のリスクの増加を認められた。仕事での身体活動については、男女において座っている群に比べて、立ってよく動く群では、循環器疾患死亡リスクの低下が認められなかったが、上記の関連は肥満群においては、20%の循環器疾患死亡リスクの低下が認められた。一方、立って動かない群では、約 20%の循環器疾患死亡リスクの増加が認められ、この関連は、特に肥満群または非運動群では明らかであった。

A. 研究の目的

日本における大規模な疫学研究である JACC Study は 1980 年代後半、当時名古屋大学医学部予防医学教授 青木國雄先生を中心がんと循環器疾患の疫学研究者が集まり、構築された日本人約 12 万人の一般住民からなるコホート研究である。

本研究は日本人における牛乳摂取量、テレビ視聴時間、仕事での身体活動などと全死亡・循環器疾患死亡や肺塞栓症との関連を検討することを目的とした。

B. 研究対象と方法

JACC Study のベースライン調査は全国 45 地区に住む住民を対象に、1988 年から 90 年の間に自記式問診票で生活習慣、既往歴などの調査を行い、がん、循環器疾患の既往を除く 40~79 歳だった 110,792 人（男 46,465 人、女 64,327 人）を追跡対象とした。

本研究は、JACC 研究において自記式問診票で生活習慣に関する牛乳摂取量、テレビ視聴時間、仕事での身体活動などの質問を有効な回答した者を対象に、循環器疾患死亡との関連、またテレビ視聴時間と肺塞栓症死亡との関連を分析した。死因は ICD10 に従って分類した。

C. 結果と結論：

研究 1. 日本人における牛乳の摂取頻度と死亡との関連

研究の目的：欧米の疫学研究において、牛乳摂取量と全死亡との関連については、その結果が必ずしも一致していない。そこで、本研究は日本人における牛乳摂取量と全死亡、循環器疾患死亡との関連を検討することを目的とした。

研究対象と方法：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 94,980 人を対象に、2009 年末までに平均 19 年間追跡した。その内、21,775 人が死亡した。解析において、牛乳摂取頻度を（飲まない、現在のむ：1~2 回/月、1~2 回/週、3~4 回/週、ほぼ毎日の 5 群に分け、飲まない群を基準として、全死亡、循環器疾患の死亡のハザード比を算出した。多変量調整因子として、年齢、飲酒（飲まない、過去飲酒、現在飲酒）・喫煙（吸わない、過去喫煙、現在喫煙）、睡眠時間（7 時間未満、7~7.9、8 時間以上/日）、BMI、教育歴、健診参加歴、スポーツ時間（週 1 時間以上）、野菜摂取（ほぼ毎日）、高血圧と糖尿病と肝臓病の既往歴を調整した。死因は ICD10 に従って分類した。

研究結果：男性では牛乳摂取頻度は月に 1~2 回の群以上の摂取群で全死亡のリスク低下を認められた。女性では牛乳摂取頻度週に 3~4 回の群で全死亡のリスク低下を認め

られた。牛乳を飲まない群に比べ、1~2回/月、1~2回/週、3~4回/週、毎日飲む群での多変量調整の全死亡のハザード比は、男性でそれぞれ、0.92 (0.86-0.99)、0.91 (0.85-0.96)、0.89 (0.84-0.96) と 0.93 (0.89-0.98) であり、女性でそれぞれ、1.00 (0.91-1.05)、0.98 (0.91-1.05)、0.91 (0.85-0.98) と 0.96 (0.91-1.01) であった。一方、牛乳摂取頻度と循環器疾患の死亡とがんの死亡との関連は男性では認められたものの、女性では認められなかった。多変量調整の循環器疾患死亡のハザード比は、牛乳摂取頻度 1~2回/月、1~2回/週、3~4回/週、毎日飲む群でそれぞれ、男性では 0.98 (0.85-1.13)、0.86 (0.77-0.98)、0.89 (0.79-1.01)、0.89 (0.82-0.98) であり、女性では、1.14 (0.98-1.33)、1.03 (0.91-1.17)、0.88 (0.78-1.01)、0.99 (0.89-1.08) であった。

結論：本研究により、日本人男性においては、牛乳を飲まない群に比べ、月 1~2 回以上の牛乳摂取と循環器疾患の死亡及び全死亡のリスクの低下との関連が、女性では週 3~4 回牛乳摂取と全死亡のリスクの低下との関連することが認められた。

研究 2. テレビ視聴時間と循環器疾患死亡との関連

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

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

研究結果：追跡期間中に、2553 件の脳卒中死亡、1206 件の虚血性心疾患死亡、5835 件の全循環器疾患死亡を確認した。テレビ視聴時間が 2 時間未満群に比べて、6 時間以上群では虚血性心疾患死亡及び全循環器疾患死亡リスクの増加が認められた。多変量調整の虚血性心疾患死亡のハザード比は 1.33 (1.03-1.72) であり、テレビ視聴時間が 1 時間増加ごとに 4%の虚血性心疾患死亡リスク増加との関連を認めた。全循環器疾患死亡のハザード比は 1.19 (1.06-1.34) であり、テレビ視聴時間が 1 時間増加ごとに 2%の全循環器疾患死亡増加との関連を認めた。さらに、高血圧、糖尿病を追加調整すると、虚血性心疾患死亡との関連は有意でなくなり (ハザード比は 1.24 : 0.96-1.61) であり、全循環器疾患死亡との関連もやや弱まった (ハザード比は 1.14 : 1.02-1.28) であった。

これにより、高血圧や糖尿病が中間因子として介在することが示唆された。

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

研究3. テレビ視聴時間と肺塞栓症死亡との関連

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

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

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

結論：長時間のテレビ視聴が肺塞栓症死亡リスクの危険因子となることを示した。

研究4. 仕事での身体活動と循環器疾患死亡リスクとの関連

研究目的：日本人における仕事での身体活動と循環器疾患死亡との関連について検討する。

研究方法：本研究は JACC 研究において、仕事と運動についての質問に関して有効な回答が得られ、かつ循環器疾患、がんの既往がない 40-79 歳男女 66,161 人（男性 30063 人、女性 36098 人）を対象として、2009 年末までに追跡した。

解析において、仕事での身体活動の区分を座っている、立ったり座ったり、立って動かない、立ってよく動く群と 4 群に分け、座っている群を基準として循環器疾患死亡ハザード比（HR）を算出した。さらに、上記の関連を肥満の有無（BMI：25.0kg/m²未満と

25.0 kg/m²以上) 別とスポーツ・運動時間 (2.5 時間/週未満、2.5 時間/週以上) 別との関連を検討した。交絡因子として性、年齢、BMI、高血圧と糖尿病の既往歴、喫煙、飲酒、教育歴、運動時間、走行時間、テレビ視聴時間、ストレス、職業などを調整した。

研究結果：19.2 間の追跡期間中に、3728 件の循環器疾患死亡を確認した。男女において座っている群に比べて、立ってよく動く群では、循環器疾患死亡リスクの低下が認められなかったが、上記の関連は肥満群 (BMI : 25.0kg/m²以上) においては、20%の循環器疾患死亡リスクの低下が認められた。また、男女において座っている群に比べて、立って動かない群では、約 20%の循環器疾患死亡リスクの増加が認められた。上記の関連は特に肥満群 (BMI : 25.0kg/m²以上) またはスポーツ・運動時間 (2.5 時間/週未満) の低値群では明らかであった。

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

D (倫理面への配慮)

本研究の開始当時はまだ観察型の疫学研究参加に際して説明・同意手順を経ることは稀であったが、原則として、調査票の表紙に「調査への協力をお願い」として研究の説明をし、対象者に署名を依頼した。ただし、一部の地区では、地域の代表者への説明と了解の返事をもって、研究を実施した。死亡情報は、1~2 年ごとに総務省に人口動態統計資料の目的外利用申請を行い、死亡小票をベースに死亡年月日、死因を把握していた。対象地区からの転出は各施設で市町村と協力して調査した。全ての情報は氏名や住所など個人を特定できる情報を外し、個別 ID を付与して解析担当事務局に送付されたため、個人情報担当する施設内に留まった。このコホート研究全体については、2000 年に名古屋大学医学部倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得た。また、2003 年に筑波大学、2008 年に大阪大学の倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得ている。

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

F. 論文発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, <u>Iso H, Tamakoshi A.</u> ; JACC Study Group.	Milk drinking and mortality: findings from the Japan collaborative cohort study.	J Epidemiol	25	66-73	2015
Ikehara S, <u>Iso H</u> , Wada Y, Tanabe N, Watanabe Y, Kikuchi S, <u>Tamakoshi A</u> ; JACC Study Group.	Television Viewing Time and Mortality From Stroke and Coronary Artery Disease Among Japanese Men and Women – The Japan Collaborative Cohort	Circ J	79	2389-95	2015
Shirakawa T, <u>Iso H</u> , Yamagishi K, Yatsuya H, Tanabe N, Ikehara S, Ukawa S, <u>Tamakoshi A.</u>	Watching television and risk of mortality from pulmonary embolism among Japanese men and women: the JACC study (Japan collaborative cohort).	Circulation	134	355-7	2016
Hayashi R, <u>Iso H</u> , Cui R, <u>Tamakoshi A</u> ; JACC Study Group.	Occupational physical activity in relation to risk of cardiovascular mortality: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation for Cancer Risk (JACC Study).	Prev Med	89	286-91	2016

G. 研究の協力者

崔 仁哲 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学

平成 26～28 年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究 (H26-循環器等(政策)-一般-001)」分担研究報告書

8. 大崎国保コホート研究および大崎コホート 2006 研究の進捗状況

研究分担者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授
研究協力者 丹治史也 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・博士課程

研究要旨

大崎国保コホートは、宮城県大崎市において 1994 年に開始され、住民の生活習慣が疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価することを目的としたコホートである。また、大崎コホート 2006 は、2006 年より同じ地域で実施されたコホートであり、65 歳以上の高齢者の生活習慣と要介護状態となるリスクが関連するかどうか明らかにすることを目的としている。これら 2 つのコホートのデータを用いて、地域の健康増進計画や高齢者保健福祉計画に貢献しつつ、生活習慣に関する疫学エビデンスを世界に向けて発信してきた。平成 26 年度から 28 年度において、大崎コホート 2006 のデータを用いて、コーヒー摂取頻度が高い者ほど、認知症発生リスクが有意に低下すること、キノコ摂取頻度が高いほど認知症の発生リスクが低下することを報告した。また、大崎国保コホートのデータを用いて、排便頻度が少ない者ほど、循環器疾患死亡リスクが高いことも報告した。

A. 目的

大崎国保コホート研究は、1994 年に開始され、宮城県大崎保健所の管轄する 1 市 14 町内に居住する 40-79 歳の国民健康保険加入者を対象とし、様々な生活習慣や健康診査などの地域保健サービスが住民の疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価する事を目的としたコホートである。

また、大崎コホート 2006 研究は、宮城県大崎市に居住する 40 歳以上の住民全員を対象として 2006 年に開始され、我が国における生活習慣の現状や地域間の健康格差、65 歳以上の高齢者における介護保険給付の実態を明らかにする事を目的としたコホートである。

本稿では平成 26 年度から 28 年度に発表した主な成果について報告する。

B. 研究方法

1) 大崎国保コホート研究のデザイン

大崎国保コホート研究は、宮城県の大崎保健所の管轄する 1 市 14 町内に居住する 40 歳から 79 歳の国民健康保険加入者全員約 5 万名を対象とした。

ベースライン調査を 1994 年 9 月から 12 月にかけて実施し、性・年齢・身長・体重などの基本的情報、病気の既往歴と家族歴、運動習慣・喫煙習慣・飲酒習慣・食事などの生活習慣、婚姻状況・学歴などの社会的な状況に関する情報を自記式アンケートに

よって入手した。調査は訓練を受けた調査員が対象者宅を訪問して協力を依頼し、同意が得られた者について数日後に調査員が再度訪問して調査票を回収した。対象者 54,966 名に対し、有効回答者数は 52,028 名 (95%) であった。

対象者の追跡は 1995 年 1 月から開始された。まず、国民健康保険の「喪失異動データ」とのレコードリンケージ、および死亡小票の閲覧により、対象者の死亡、転出による異動、死因に関する情報が得られた。また、がん罹患データは、宮城県がん登録とリンケージすることにより得られた。加えて、2008 年 3 月 31 日までの国民健康保険レセプト決定額（医療費情報）および受診日数が、外来・入院別に追跡された。

2) 大崎コホート 2006 研究のデザイン

大崎コホート 2006 研究における対象者は、2006 年 9 月 1 日時点で宮城県大崎市の住民基本台帳に登録され、かつ 2006 年 12 月 1 日時点で 40 歳以上であった約 8 万人であった。

ベースライン調査は 2006 年 12 月 1 日から 12 月 15 日にかけて実施され、既往歴、最近 1 年間の健康状態、喫煙習慣・飲酒習慣・食事などの生活習慣、身体状況、健康、運動、こころの元気さ、ソーシャル・サポート、地域における活動、歯の状態、基本チェックリスト (65 歳以上) などの情報が自記式アンケートによって得られた。調査票は各行政区ごとに区長が各戸に配布し、郵便により回収した。対象者 78,101 名に対し、有効回答者数は 49,855 名 (65%) であった。

対象者の死亡、転出による異動に関する情報は、住民基本台帳の閲覧によって得ら

れた。65 歳以上の対象者の介護保険利用状況は、介護保険受給情報を閲覧することで得られた。

3) 倫理面への配慮

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認のもとに行われてきた。

C. 研究結果 (平成 26-28 年度の発表成果)

以下に平成 26-28 年度に論文として公表した知見について記述する。詳細は章末の公表論文要約および原著を参照されたい。

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

大崎市民健康調査では、調査開始時点で 65 歳以上であった住民 31,694 名を対象にアンケート調査を実施し、23,091 名から有効回答を得ている。本研究ではこのうち、要介護認定の情報提供に非同意の者、ベースライン時に要介護認定を受けていた者、追跡開始日以前に異動した者、要介護認定に関する情報が得られなかった者、コーヒー摂取頻度の質問に回答しなかった者を除いた 13,137 名を解析対象とした。この結果、追跡期間 5.7 年の間に、計 1,107 名の認知症発生がみられた。認知症の定義は、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者とした。コーヒー摂取頻度のカテゴリーは、「飲まない」、「ときどき飲む」、「1 日 1~2 杯」、「1 日 3 杯以上」の 4 群とし、「飲まない」群を基準とした認知症発生リスクを推定した。その結果、コーヒー摂取頻度が高い者ほど、認知症発生リスクが有意に低下することが示された。

②排便頻度と循環器疾患死亡リスクの関連について（公表論文要約2）

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

③キノコ摂取頻度と認知症発生リスクとの関連（公表論文要約3）

大崎市民健康調査では、調査開始時点で65歳以上であった住民31,694名を対象にアンケート調査を実施し、23,091名から有効回答を得ている。本研究ではこのうち、要介護認定の情報提供に非同意の者、ベースライン時に要介護認定を受けていた者、追跡開始日以前に異動した者、主治医意見書・認知機能に関する情報が得られなかった者、キノコ摂取頻度に関する情報が得られなかった者を除いた13,230名を解析対象とした。認知症の定義は、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者とした。キノコの摂取頻度を「1回未満/週」、「2～3回/週」、「3回以上/週」の3群とし、「1回未満/週」を基準とした各群の認知症発生リスクを推定した。その結果、キノコの摂取頻度が高いほど認知症の発生リスクが有意に低下することが示された。

D. E. 考察および結論

大崎コホート 2006 のデータを用いて、日本人ではコーヒー摂取が認知症発生リスクを低下させる可能性が示唆されたこと、キノコの摂取頻度が高いほど認知症の発生リスクが低下することが示された。また、大崎国保コホートのデータを用いて、便秘傾向である者ほど、その後の循環器死亡リスクが高いことが示された。このように、日本人における生活習慣と疾患リスクに関するエビデンスを発信することができた。

さらに、今後も、健康格差に関するエビデンスを発信し、健康づくり対策や介護予防対策などの行政サービスに資することができるように努めていきたい。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kumagai Y, Chou WT, Tomata Y, Sugawara Y, Kakizaki M, Nishino Y, Tsuji I.

Dietary Patterns and colorectal cancer risk in Japan: the Ohsaki Cohort Study. *Cancer Causes Control*.

2014;25(6):727-36.

2) Sugiyama K, Tomata Y, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tsuji I. Association between Coffee Consumption and Incident Risk of Disabling Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):491-500.

3) Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I. Defecation frequency and

cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki cohort study.

2016;246:251-256.

4) Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I. Body mass index and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: The OHSAKI Cohort 2006 Study. *Medicine*. 2016;95(31): e4452.

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

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

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

8) Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Hozawa A, Tsuji I. Predictive ability of a simple subjective memory complaints scale for incident dementia: Evaluation of Japan's national checklist, the "Kihon Checklist". *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Aug 10. doi: 10.1111/ggi.12864. [Epub ahead of print].

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

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

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

2. 学会発表

1) Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tomata Y, Kakizaki M, Tsuji I. The association between participation in cognitive activities and incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. 20th IEA World

Congress on Epidemiology. 2014, Anchorage, USA.

2) 遠又靖丈, 杉山賢明, 本藏賢治, 海法悠, 菅原由美, 柿崎真沙子, 寶澤篤, 辻 一郎. 認知機能低下に対する基本チェックリストの予測妥当性の検証: 大崎コホート 2006 研究. 第73回日本公衆衛生学会(口演), 2014, 宇都宮.

3) Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Sugawara Y, Tsuji I. Dietary patterns and cause-specific disability in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. 第25回日本疫学会学術総会(口演), 2015, 名古屋.

4) Sugiyama K, Tomata Y, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tsuji I. Association between coffee consumption and incident risk of dementia in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. 第25回日本疫学会学術総会(口演), 2015, 名古屋.

5) Kaiho Y, Sugawara Y, Sugiyama K, Tomata Y, Yamauchi M, Tsuji I. Impact of Pain on Disability in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. 第25回日本疫学会学術総会(口演), 2015, 名古屋.

6) Body mass index and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I. 第26回日本疫学会学術総会(口演), 2016, 米子.

7) Dietary patterns and incident dementia

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

8) Mushroom consumption and incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I. The 17th International Congress of Dietetics, 2016, Granada.

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

10) Relationship between changes in time spent walking after middle age and incident dementia. Tomata Y, Zhang S, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Tsuji I. The 48th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, 2016, Tokyo.

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

H. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要約 1

日本におけるコーヒー摂取頻度と認知症発生リスクの関連について

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

Sugiyama K, Tomata Y, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tsuji I. J Alzheimers Dis. 2016;50(2):491-500.

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

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

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

結論：コーヒー摂取頻度が高い者ほど、認知症発生リスクが低いことが示された。

公表論文要約 2

排便頻度と循環器疾患死亡リスクの関連について

Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki cohort study.

Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I. *Atherosclerosis*. 2016;246:251-256.

目的：便秘と関連する腸内環境が循環器疾患と関連することが報告されてきた。しかし、大規模集団では、排便頻度と循環器疾患死亡の関連について結論は一致していない。そこで本研究は、大崎国保コホートデータを用いて、この関連について検討した。

方法：大崎国保コホートの、40～79歳の自己記入式アンケート有効回答者 52,029 名のうち、心筋梗塞・脳卒中・がんの既往者、排便頻度に関する質問に未回答であった者などを除き、45,112 名が解析対象となった（男性 21,669 名、女性 23,443 名）。主要アウトカムは循環器疾患死亡であった。生活習慣に関するアンケート回答を基に、排便頻度のカテゴリーを「 ≥ 1 回/毎日」、「1 回/2～3 日」、「 ≤ 1 回/4 日」とし、「 ≥ 1 回/毎日」を基準として、各群の循環器疾患死亡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 13.3 年の間に、計 2,028 名の循環器疾患死亡がみられた。排便頻度が「 ≥ 1 回/毎日」であった群と比較して、「1 回/2～3 日」群、「 ≤ 1 回/4 日」群の多変量調整 HR (95%CI) は、それぞれ 1.21 (1.08-1.35)、1.39 (1.06-1.81) であった (傾向性 p 値 < 0.001)。

結論：排便頻度が少ない者ほど、循環器疾患死亡リスクが有意に上昇することが示された。

公表論文要約 3

キノコ摂取頻度と認知症発生リスクとの関連について

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

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

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

方法：大崎コホート 2006 研究の開始時点で 65 歳以上であった男女 13,230 名を前向きに 5.7 年間追跡した。主要アウトカムは認知症発生であり、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者を認知症と定義した。アンケートの回答を基に、キノコの摂取頻度を「1 回未満/週」、「2～3 回/週」、「3 回以上/週」の 3 群とし、「1 回未満/週」を基準とした各群の認知症発生リスクのハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI) を Cox 比例ハザードモデルによって算出した。

結果：追跡期間 5.7 年の間に、計 1,148 名の認知症の発生がみられた。キノコの摂取頻度が「1 回未満/週」であった群と比較して、「2～3 回/週」、「3 回以上/週」群の多変量調整 HR (95%CI) は、それぞれ 0.95 (0.81-1.10)、0.81 (0.69-0.95) であった (傾向性 p 値<0.01)。

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

9. 大迫コホート

研究分担者	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授
研究協力者	今井 潤	東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・教授
	浅山 敬	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・講師
	坪田 恵	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座・講師
	佐藤 倫広	東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学講座・助教
	村上 慶子	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・助教

研究要旨:

大迫（おおはさま）コホート研究は、24時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの追跡を通じ、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

平成26-28年度は、家庭血圧値および家庭血圧日間変動が認知機能低下を予測すること、動物由来たんぱく質の高摂取が将来の高次生活機能維持に関連すること、家庭血圧計により測定された夜間降圧度減弱が血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値と関連すること、高い神経症傾向ならびに低い外向性傾向は将来の高次生活機能低下に関連すること、降圧薬服用者において、OTC・サプリメント使用経験が家庭血圧管理良好と関連すること、家庭血圧と24時間血圧の両者の測定により同定された部分白衣高血圧・部分仮面高血圧がいずれも高い脳卒中発症リスクを有していること、末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）の高値が血圧・脈拍日間変動増大と関連していること、在宅高齢者においては独居のみならず配偶者なし家族同居群においても低栄養と栄養リスクが存在していたこと、高次生活機能、特に知的能動性の低下が将来の脳卒中の予測因子であること、ラクナ梗塞と白質病変から特徴付けられる無症候性脳血管障害が将来の高次生活機能低下リスクと関連していること、早い初経年齢の女性は将来の脳卒中発症リスクが有意に高いこと、等を明らかにした。

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

A. 研究目的

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

我々は、「大迫研究(The Ohasama Study)」の

データを分析し、これらの基盤となる多種の血圧変動の特性、およびそれらの臨床的意義に関する知見を世界に発信してきた。日本高血圧学会(JSH)ガイドラインのみならず、1997年米国合同委員会(JNC)勧告・1999年WHO/国際高血圧学会(ISH)ガイドラインから2014年米国予防医療サービス対策委員会(USPSTF)勧告に至る国際的ガイドライン、またいくつかの諸外国のガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研

究の成果を基として提示されたことは、本邦の疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

以下に、本コホートの概要、及び本年度に得られた主要結果について概説する。

B. 研究方法

大迫町（現・花巻市大迫町）は盛岡の南 30km に位置し、果樹栽培を主体とした兼業農家で成り立つ、東北地方の典型的な一農村であり、行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の 4 地区に分かれている。

大迫町の医療機関としては岩手県立大迫病院（現・大迫地域診療センター）が多くの一及び二次医療を担当し、三次医療は盛岡市・花巻市の医療機関が担当している。

本研究の開始時(1986年)、大迫町の人口は約 9300 人であったが、若年者の流出、出生の減少、高齢者の死亡により、人口は約 5200 人に減少している。

大迫町では、1988-1995年(第1期)、1997-2000年(第2期)、2001-2004年(第3期)、2005年-2008年(第4期)、2009年-2012年(第5期)、2013年-2016年(第6期)の6期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。

大迫町は平成 18 年 1 月 1 日に花巻市と合併したが、本事業については、合併後の新花巻市においても「健康づくりフロンティア事業」として継続されている。

(1) 血圧測定

家庭血圧測定は 8 歳以上の全ての人口構成員を対象に、24 時間自由行動下血圧は 20 歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第 1 期 4236 名、第 2 期 2595 名、第 3 期 2381 名、第 4 期 1493 名、第 5 期 1170 名、第 6 期 1003 名が、家庭血圧測定事業に、20 歳以上の対象者中第 1 期 2035 名が、24 時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による 24 時間自由行動下血圧、家庭血圧

測定の意義と実際の測定のための講習会を開催した。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行った。その後各世帯に 1 台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。家庭血圧は朝、起床後、1 日 1 回、排尿後、朝食前に、座位で 2 分間の安静後に測定し、この一定の測定条件を遵守するよう指導を行い、毎年 1 ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。家庭血圧値または 24 時間自由行動下血圧の平均が 135/80mmHg の者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。以上の過程を通じ、1988 年より現在にいたるまで同町民に家庭血圧測定を普及させてきた。

(2) 高齢者頭部 MRI 検診事業

家庭血圧測定事業に参加した 55 歳以上の住民に対し、頭部 MRI 撮影を施行した。第 1 期 446 名、第 2 期 638 名、第 3 期 552 名、第 4 期 524 名、第 5 期 471 名、第 6 期 495 名が、頭部 MRI 測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、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、リポプロテイン(a)、血漿レニン活性、高感度 CRP）・遺伝要因、等の測定も実施している。

(3) 糖尿病検診

近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第 2 期より家庭血圧測定事業に参加した 35 歳以上の住民に対し、75g 経口糖負荷試験(OGTT)による糖尿病検診を開始している。第 2 期 592 名、第 3 期 307 名、第 4 期 277 名、第 5 期 288 名、第 6 期 322 名が、これまで本事業に参加し測定を行っている。

(4) 生活習慣調査

第 2 期に 35 歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を

実施し、4268名より有効回答を得ている。

(5) 追跡調査

生命予後および脳卒中発症状況等に関する長期的な追跡調査を継続している。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学系研究科・薬学研究科、東北医科薬科大学および帝京大学倫理委員会の承認を受けて実施しており、情報提供者のプライバシーの保護には厳重な注意を払っている。

C. 研究結果

以下に、本コホートから本研究期間内に得られた主要結果を箇条書きにて記す。

1. 家庭血圧値および家庭血圧日間変動は認知機能低下を予測した。
2. 動物由来たんぱく質の高摂取は、将来の高次生活機能維持に関連していた。
3. 家庭血圧計により測定された夜間降圧度減弱は血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR: Aldosterone-to-renin ratio) 高値と関連していた。
4. 高い神経症傾向、ならびに低い外向性傾向は将来の高次生活機能低下に関連していた。
5. 降圧薬服用者において、OTC・サプリメント使用経験が、家庭血圧管理良好と関連していた。
6. 在宅高齢者においては、独居のみならず配偶者なし家族同居群においても低栄養と栄養リスクが存在していた。
7. N末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) の高値が血圧・脈拍日間変動増大と関連していた。
8. 家庭血圧と 24 時間血圧の両者の測定により同定された、部分白衣高血圧・部分仮面高血圧は、いずれも高い脳卒中発症リスクを有していた。
9. ベースライン時の基本的な日常生活動作が自立している地域在住の高齢者において、高次生活機能低下、特に知的能動性の低下は、将来の脳卒中発症リスクと関連していた。

10. ラクナ梗塞と白質病変から特徴付けられる無症候性脳血管障害は将来の高次生活機能低下リスクと関連していた。

11. 初経年齢 13 歳以下・閉経年齢 45 歳以下の女性は、脳梗塞発症リスクが有意に高かった。

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) Akihiro Matsumoto, Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Mikio Hirano, Ryusuke Inoue, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Aya Hosokawa, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Toru Hosokawa, Hiroshi Sato, Yutaka Imai.

Day-to-Day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study.

Hypertension. 63:1333-1338, 2014.

2) Eri Imai, Megumi Tsubota-Utsugi, Masahiro Kikuya, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Miki Hosaka, Hirohito Metoki, Naomi Fukushima, Ayumi Kurimoto, Takuo Hirose, Kei Asayama, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Animal protein intake is associated with higher-level functional capacity in elderly

- adults: the Ohasama study.
J Am Geriatr Soc. 62:426-434, 2014.
- 3) Michihiro Satoh, Miki Hosaka, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Megumi T. Utsugi, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Takefumi Mori, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.
Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama Study.
Clin Exp Hypertens. 36:108-114, 2014.
- 4) Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Miki Hosaka, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.
Personality traits as predictors of decline in higher-level functional capacity over a 7-year follow-up in older adults: the Ohasama Study.
Tohoku J Exp Med. 234:197-207, 2014.
- 5) Michihiro Satoh, Akihiro Matsumoto, Saki Iwamori, Taku Obara, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Miki Hosaka, Kei Asayama, Nobuyuki Takahashi, Hiroshi Sato, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.
A survey of self-medication practices and related factors in the general population: the Ohasama study.
Yakugaku Zasshi. 134:1347-1355, 2014.
- 6) Megumi Tsubota-Utsugi, Masahiro Kikuya, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Miki Hosaka, Hirohito Metoki, Takuo Hirose, Kei Asayama, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.
Living situations associated with poor dietary intake among healthy Japanese elderly: the Ohasama Study.
Journal of Nutrition, Health & Aging. 9:375-382, 2015.
- 7) Michihiro Satoh, Miki Hosaka, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Megumi Tsubota-Utsugi, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Nariyasu Mano, Koichi Node, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.
Association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and day-to-day blood pressure and heart rate variability in a general population: the Ohasama Study.
Journal of Hypertension. 33:1536-1541, 2015.
- 8) Michihiro Satoh, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Miki Hosaka, Megumi Tsubota-Utsugi, Taku Obara, Aya Ishiguro, Keiko Murakami, Ayako Matsuda, Daisaku Yasui, Takahisa Murakami, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, and Takayoshi Ohkubo.
Long-Term stroke risk due to partial white-coat or masked hypertension based on home and ambulatory blood pressure measurements: the Ohasama Study.
Hypertension. 67:48-55, 2016.
- 9) Keiko Murakami, Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Aya Ishiguro, Ayako Matsuda, Atsuhiko Kanno, Daisaku Yasui, Takahisa Murakami, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.
Impaired higher-level functional capacity as a predictor of stroke in community-dwelling older adults: the Ohasama study.
Stroke. 47:323-328, 2016.
- 10) Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Naoki Tomita, Azusa Hara, Takeo Kondo, Miki Hosaka, Sho Saito, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Mikio Hirano, Aya Hosokawa, Keiko Murakami, Takahisa Murakami, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Shin-Ichi Izumi, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

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

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

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

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

Neuroepidemiology. 47:109-116, 2016.

H. 知的所有権の取得状況

なし

代表論文要訳 1.

家庭血圧に基づいた血圧変動は認知機能低下を予測する：大迫研究

Akihiro Matsumoto, Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Mikio Hirano, Ryusuke Inoue, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Aya Hosokawa, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Toru Hosokawa, Hiroshi Sato, Yutaka Imai.

Day-to-Day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study.

Hypertension. 63:1333-1338, 2014.

【目的】

随時血圧と認知機能低下の関連は多数報告されているが、その結果は一貫しておらず、さらに脳心血管疾患との関連が示唆される血圧日間変動の影響は明らかにされていない。そこで、随時血圧よりも、再現性・信頼性・予後予測能が優れる家庭血圧を用い、血圧値および血圧日間変動と認知機能低下との関連を縦断的に検討した。

【方法】

岩手県花巻市大迫町の一般地域住民のうち、認知機能が正常範囲 (MMSE: Mini Mental State Examination ≥ 24 点) の 485 名が対象である。認知機能低下を追跡後 MMSE < 24 点とし、家庭血圧値および血圧日間変動を個人内の平均および標準偏差 (SD: standard deviation) と定義した。家庭血圧値と認知機能低下の関連を、性、年齢、脳心血管疾患既往、修業年数 < 10 年、ベースライン MMSE < 27 、追跡期間を調整したロジスティック回帰分析で検討した。血圧日間変動の解析では、加えて家庭収縮期血圧値を調整した。

【結果】

平均年齢 \pm SD は 63.3 ± 4.7 歳、女性は 348 名 (71.8%) であった。平均 7.8 年の追跡後、認知機能低下は 45 例に認められた。認知機能低下群は、非低下群に比べ、ベースライン時の家庭血圧値 (収縮期/拡張期: $130.2 \pm 13.0 / 79.4 \pm 9.4$ vs. $123.9 \pm 14.6 / 75.7 \pm 9.3$ mmHg, $P \leq 0.01$) および血圧日間変動が有意に高値であったが ($9.8 \pm 2.5 / 3.0 \pm 1.8$ vs. $8.6 \pm 2.5 / 5.6 \pm 1.8$ mmHg, $P \leq 0.02$)、随時血圧には差が認められなかった ($P \geq 0.1$)。家庭収縮期血圧値 1SD (=14.6 mmHg) 上昇毎の認知機能低下の調整オッズ比は 1.48 (95%信頼区間: 1.05-2.07) であり、これは降圧薬非服用者で 2.80 (95%信頼区間: 1.55-5.07) とより明瞭に高値を示した (交互作用 $P=0.01$)。収縮期血圧日間変動 1SD (=2.6 mmHg) 上昇毎の調整オッズ比は 1.51 (95%信頼区間: 1.07-2.12) であったが ($P=0.02$)、降圧薬服用の影響は認められなかった (交互作用 $P=0.6$)。一部で有意差は認められなかったものの、拡張期血圧についても同様の傾向が認められた。

【結論】

家庭血圧測定は、家庭血圧値および血圧日間変動を捉えられるため、認知機能低下を予測するうえで有用なツールとなる可能性が考えられる。

代表論文要訳 2.

家庭血圧・24時間血圧測定に基づく部分白衣高血圧・部分仮面高血圧の長期脳卒中発症リスク： 大迫研究

Michihiro Satoh, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Miki Hosaka, Megumi Tsubota-Utsugi, Taku Obara, Aya Ishiguro, Keiko Murakami, Ayako Matsuda, Daisaku Yasui, Takahisa Murakami, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, and Takayoshi Ohkubo.

Long-Term stroke risk due to partial white-coat or masked hypertension based on home and ambulatory blood pressure measurements: the Ohasama Study.

Hypertension. 67: 48-55, 2016.

【目的】

白衣高血圧は、医療環境下で測定される随時血圧が高血圧、非医療環境下で測定される家庭または24時間血圧が正常域血圧の状態として知られているが、その予後への影響については見解が一貫していない。近年、脳心血管疾患死亡をアウトカムとした欧州の研究で、家庭または24時間血圧の一方のみが正常域血圧である部分白衣高血圧の予後が不良と報告された。本研究では、岩手県大迫町に在住の一般地域住民を対象に、真性および部分に分類した白衣および仮面高血圧と脳卒中発症との関連を検討した。

【方法】

脳卒中既往のない35歳以上の住民1464名（男性31.8%、平均年齢60.6歳）の初発脳卒中発症状況を平均17.1年、最長22.5年観察した。高血圧の基準を家庭血圧（収縮期/拡張期） $\geq 135/85$ mmHg、24時間血圧 $\geq 130/80$ mmHg、および随時血圧 $\geq 140/90$ mmHgと定義した。解析には、性別、年齢、body mass index、喫煙、飲酒、糖尿病、総コレステロール値、心疾患既往および降圧薬服用を調整項目としたCox比例ハザードを用いた。

【結果】

正常域血圧は776名、真性白衣高血圧（随時血圧のみ高血圧）は137名、部分白衣高血圧は117名、真性仮面高血圧（随時血圧のみ正常）は100名、部分仮面高血圧（随時血圧が正常だが家庭または24時間血圧の一方が高血圧）は180名、および持続性高血圧（いずれも高血圧）は154名であった。観察期間中に脳梗塞発症212例が認められた。正常域血圧者を基準とすると、調整後の脳卒中発症ハザード比は、真性白衣高血圧で1.38 ($P=0.2$)であったが、部分白衣高血圧で2.16、真性仮面高血圧で2.05、部分仮面高血圧で2.08、および持続性高血圧で2.46と有意に高値であった ($P\leq 0.0006$)。部分白衣高血圧および部分仮面高血圧を、家庭高血圧および24時間高血圧で細分化したが、いずれの群も正常域血圧を基準とした脳卒中発症ハザード比は有意に高値であった ($P\leq 0.04$)。

【結論】

家庭血圧と24時間血圧の両者を測定し、部分白衣高血圧または部分仮面高血圧を検出することが、脳卒中発症リスクを正確に評価するうえで重要と考えられる。

代表論文要訳 3.

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

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

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

Stroke. 47:323-328, 2016.

【背景】

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

【方法】

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

【結果】

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

【結論】

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

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「循環器病疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）一般-001）」分担研究報告書

10. 富山職域コホート研究

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

要旨

富山職域コホートは、富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中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。

平成 26-28 年の本研究期間においては、清涼飲料水や炭水化物摂取量といった食習慣と糖尿病発症との関連、インスリン抵抗性と高尿酸血症発症の関連や体内鉄動態のインスリン抵抗性に及ぼす影響、職業要因と飲酒と関連、睡眠と食事の関連や睡眠の炎症反応に及ぼす影響等を報告してきた。

今後も職域の特徴を生かしたコホート研究を展開していく予定である。

A. 目的

富山職域コホートは、富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中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。

産業医として従業員の健康管理を 35 年にわたり行っている。コホート規模は約 8,000 人で、男女比は約 2 対 1 である。

本コホートは職域コホートであるため、従業員全体が毎年 95%以上の受診率で健診を受診しており、各種検査値の高い率での経年追跡が可能である。また現業系従業員では転勤が少なく、また、途中退職も比較的少ないため長期の追跡が可能である。

B. 研究方法

1. コホートの概要

富山県にあるアルミ製品製造業企業の黒部事業所及び滑川事業所従業員を対象としたコホートである。1980 年以降、研究者が

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

いは追加検査は以下の通りである。

- 1980年 健康管理開始。基本質問調査実施。
- 1990年 労働に関する質問調査。以後、35歳未満にも血液検査実施
- 1993年 HbA1c、空腹時インスリン、血糖値、HDL コレステロール測定開始。ストレス、食行動質問調査実施
- 1994年 生活習慣質問調査実施
- 1996年 労働省職業要因質問調査実施。フィブリノーゲン、ウエスト/ヒップ測定
- 2002年 職業要因質問調査実施。フィブリノーゲン、ウエスト周囲径、高感度CRP測定
- 2003年 JALS 統合研究ベースライン調査実施（フルバージョン栄養調査、身体活動調査）
- 2004年 睡眠に関する質問調査実施。血清ピロリ菌抗体測定
- 2007年 ウエスト周囲径測定開始
- 2009年 フルバージョン栄養調査、身体活動調査実施、高感度CRP、甲状腺刺激ホルモン（TSH）測定
- 2012年 高感度CRP、TSH測定
- 2014-15年 PSA、DHEA-S（男性）
- 2015-16年 体組成測定

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。

以上より、本コホートの特色として、(1) 地域ではコホート設定が困難な青壮年期の男性を多く含むコホートであること、(2) 青壮年期男性のライフスタイルや危険因子に影響が大きいと考えられる職業面での要因について詳細な情報が収集されていること、(3) 各種危険因子の経年推移が高い追跡率で把握されていること、が挙げられる。

C. 研究結果

1) Sakurai M, et al. Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr* 53: 251-8, 2014.

清涼飲料水、ダイエット清涼飲料水と糖尿病発症との関連を検討した。清涼飲料水摂取量は有意な糖尿病発症との関連は認めなかったが、ダイエット清涼飲料水を1日1オンス以上飲む人は、飲まないものと比較し1.7倍糖尿病発症リスクが高かった。ダイエット清涼飲料水をはじめとした人工甘味料は血糖値には影響を与えないが、必ずしも糖尿病発症に予防的とは限らないことが確認された。

2) Sakurai M, et al. Association between serum thyroid stimulating hormone within the normal range and indices of obesity in Japanese men and women. *Intern Med* 53:669-74, 2014.

甲状腺機能の指標の一つであるTSHと肥満の関連について検討した。男性では、正常範囲内であってもTSHの高いものでは体重やBMIが高く(各々傾向性の $p=0.016, 0.019$)、腹囲はTSHと関連を認めなかった。TSHと肥満の関連は喫煙の影響を受け、喫煙男性では認めず、非喫煙者で顕著であった(交互作用 $p=0.013$)。女性ではTSHと肥満の有意な関連は認めなかった。喫煙者でTSHと肥満の関連が認められない原因としては、喫煙自体の体重への影響が大きいことが考えられた。

3) Yoneyama S, et al. Associations between rice, noodle, and bread intake and sleep quality in Japanese men and women. *PLoS One* 9:e105198, 2014.

代表的な主食の米飯、パン、めん類と、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)で求めた睡眠の質との関連を検討した。米飯摂取は、良い睡眠の質と関連していた。パンやめん類の摂取は米飯摂取と負の関連を認め、睡眠の質とも負の関連を認めた。特に米飯摂取が良い睡眠の質と関連することが示唆された。

4) Morikawa Y, et al. The effect of age on the relationships between work-related factors and heavy drinking. *J Occup Health*. 56:141-9, 2014.

男性従業員の多量飲酒と職業要因との関連における年齢の影響を検討した。1日40g以上の多量飲酒は全体の15.5%に認め、ホワイトカラーよりもブルーカラーで多かった。20-29歳では交代勤務従事者で多量飲酒が多かった。40-49歳では仕事の裁量権が低いもので多量飲酒が多かった。職場での支援の低い群で多量飲酒が多かったが、

一方で40-49歳、50-59歳では支援の高い群で多量飲酒が多かった。仕事の要求度はどの年齢層においても多量飲酒と関連していた。若年者では職種や勤務スケジュールが多量飲酒と関連し、また心理社会的要因が飲酒に影響することが考えられた。

5) Nakamura K, et al. HOMA-IR and the risk of hyperuricemia: A prospective study in non-diabetic Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 106(1):154-60, 2014.

インスリン抵抗性指数と高尿酸血症の発症の関連を検討した。高尿酸血症および糖尿病に罹患していない男性2,071名を6年間追跡し、毎年の健康診断の結果をもとに高尿酸血症発症を確認した。インスリン抵抗性の四分位解析では、インスリン抵抗性の高いものほど高尿酸血症発症リスクが高かった。インスリン抵抗性そのものや代償性高インスリン血症が高尿酸血症の発症に関与している可能性がある。

6) Nakamura K, et al. Overall sleep status and high sensitivity C-reactive protein: a prospective study in a Japanese population. *J Sleep Res*. 23(6):717-27, 2014.

ピッツバーグ質問票(PSQI)による睡眠の質と高感度CRPの関連を前向きに検討した。睡眠の質の悪いものでは、3年後の高感度CRPが高値であった。また、睡眠の質の悪いものの方が、高感度CRPの高値を示すものの割合が約2倍多かった。また睡眠の質を表すPSQIスコアが高いものほど、高感度CRP高値のもの割合が傾向性をもって有意に増加した。質の悪い睡眠は、全身の炎症反応の悪化に影

響している可能性がある。

7) Sakurai M, et al. Dietary carbohydrate intake, presence of obesity, and the incident risk of type 2 diabetes in Japanese men. *J Diabetes Invest* 7; 343-351, 2016.

男性従業員を対象に、炭水化物摂取量と10年間の糖尿病発症について検討した。10年間で232名の新規糖尿病発症を確認した。炭水化物摂取量を50%エネルギー(E)未満、50.0-57.4%E、57.5-65.0%E、65.0%Eより多、の4群に分類し各群の糖尿病発症を確認したところ、全体では群間で差はなかった。肥満の有無と炭水化物摂取量とのあいだには糖尿病発症に対して有意な交互作用を認め、炭水化物摂取量に伴う糖尿病発症リスクの上昇は、肥満者のみで有意であった。肥満者では高炭水化物摂取が糖尿病発症リスクを高めている可能性が示唆された。

8) Nakamura K, et al. Serum ferritin, insulin resistance, and β -cell dysfunction: a prospective study in normoglycemic Japanese men. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 125:12-20, 2017.

男性従業員を対象に、血清フェリチンと糖代謝に関する指標との関連を前向きに追跡して検討した。ベースライン時の血清フェリチン三分位におけるBody Mass Index (BMI)、空腹時血糖、インスリン、HOMA-IR (インスリン抵抗性指数) およびHOMA- β (インスリン分泌能指数) の3年間の変化量を比べると、血清フェリチンが高いほど空腹時血糖、インスリンおよび

HOMA-IRの増加量が大きかった。HOMA- β については、血清フェリチンに関するいずれの群でも有意な増減がなかった。血清フェリチンと肥満状況との間にはHOMA-IRの増加に対する交互作用はみられなかった。血清フェリチンの上昇はインスリン抵抗性を介した糖代謝の悪化と関係がある。

D. まとめ

富山職域コホートでは、今後も職域の強みを生かして、食事などの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く。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

論文発表

1) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H. Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr* 53: 251-8, 2014.

2) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Yoshita K, Takamura T, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa N, Suwazono Y, Nakagawa H. Association between serum thyroid stimulating hormone within the normal range and indices of obesity in Japanese

men and women. Intern Med 53:669-74, 2014.

3) Yoneyama S, Sakurai M, Nakamura K, Morikawa Y, Miura K, Nakashima M, Yoshita K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H. Associations between rice, noodle, and bread intake and sleep quality in Japanese men and women. PLoS One 9:e105198, 2014.

4) Morikawa Y, Nakamura K, Sakurai M, Nagasawa SY, Ishizaki M, Nakashima M, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. The effect of age on the relationships between work-related factors and heavy drinking. J Occup Health. 56:141-9, 2014.

5) Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Nagasawa SY, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Nakagawa H. HOMA-IR and the risk of hyperuricemia: A prospective study in non-diabetic Japanese men. Diabetes Res Clin Pract 106:154-60, 2014.

6) Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Nagasawa SY, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Nakashikma M, Suwazono Y, Nakagawa H. Overall sleep status and high sensitivity C-reactive protein: a prospective study in a Japanese population. J Sleep Res. 23:717-27, 2014.

7) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M,

Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H. Dietary carbohydrate intake, presence of obesity, and the incident risk of type 2 diabetes in Japanese men. J Diabetes Invest 7: 343-351, 2016.

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

学会発表

1) Nagasawa SY, Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H. Longitudinal association between body weight change and 6-year change of serum cholesterol levels in Japanese men. 第46回日本動脈硬化学会(東京, 2014.07).

2) 中村幸志, 櫻井 勝, 三浦克之, 森河裕子, 長澤晋哉, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中島素子, 能川和浩, 諏訪園靖, 中川秀昭. 睡眠状況と高感度CRPとの関連の縦断的検討. 第73回日本公衆衛生学会総会(宇都宮, 2014.11).

3) Sakurai M, Nakamura K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Miura K, Nakagawa H. Different Influences of Dietary Carbohydrate and Fat on the Risk

of Type 2 Diabetes in Japanese with Different Degrees of Obesity. 75th Scientific Sessions, American Diabetes Association. (Boston, MA, USA, 2015. 6)

4) 中島素子、森河裕子、櫻井勝、長澤晋哉、石崎昌夫、城戸照彦、成瀬優知、諏訪園靖、能川和浩、中川秀昭. 労働集団における睡眠状況と血圧変化に関する縦断的検討. 第74回日本公衆衛生学会総会 (長崎, 2015. 11).

5) 櫻井 勝, 由田克士, 三浦克之, 長澤晋哉, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 野川和浩, 諏訪園靖, 中川秀昭. 職域男性の朝食の欠食状況と体重, 腹囲, HbA1c の4年間の変化. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会 (京都, 2016. 5)

6) 森河裕子, 櫻井 勝, 長澤晋哉, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 副腎アンドロゲンの加齢による変化と夜勤交替勤務の関連. 日本産業衛生学会第89回総会 (福島, 2016. 5)

7) 中村幸志, 櫻井 勝, 森河裕子, 長澤晋哉, 三浦克之, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中島素子, 野川和浩, 諏訪園靖, 中川秀昭. 血清フェリチンと糖代謝に関する指標との関連の縦断的研究. 第27回日本疫学会学術総会 (甲府, 2017. 1)

8) Nagasawa SY, Sakurai M, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H. Longitudinal association

between body weight change and 6-year change of blood pressure in Japanese men. American Heart Association, Epidemiology and Prevention / Lifestyle and Cardiometabolic Health 2017 Scientific Sessions. (Portland, OR, USA, 2017. 3)

G. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要約 1

日本人非糖尿病男性におけるインスリン抵抗性と高尿酸血症発症の関連

Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Nagasawa SY, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Nakagawa H. HOMA-IR and the risk of hyperuricemia: A prospective study in non-diabetic Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 106(1):154-60, 2014.

【目的】

インスリン抵抗性の指標である HOMA 指数と高尿酸血症の発症の関連を検討した。

【方法】

対象者は高尿酸血症および糖尿病に罹患していない日本人男性 2,071 名。対象者を 6 年間追跡し、毎年の健康診断の結果をもとに尿酸値 7.0 mg/dL 以上、または高尿酸血症に対する薬物治療開始を高尿酸血症発症と判定した。ベースラインの HOMA 指数四分位における高尿酸血症の発症を比較した。

【結果】

6 年間で 331 名の高尿酸血症の発症を確認した。HOMA 指数四分位第 1 位を基準とした時の第 2 - 4 位の高尿酸血症発症多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) は各々、1.42 (1.02-1.98)、1.20 (0.86-1.68)、1.44 (1.04-1.98) と有意に上昇した (ベースラインの尿酸値、クレアチニン値、脂質異常症や高血圧の有無、年齢、飲酒、喫煙、運動習慣で調整)。また、HOMA 指数 1 標準偏差上昇当たりの高尿酸血症発症の多変量調整ハザード比は 1.14 (1.03-1.28) と有意に上昇した ($p = 0.02$)。

【結論】

HOMA 指数であらわされるインスリン抵抗性は、高尿酸血症発症と関連していた。インスリン抵抗性そのものや代償性高インスリン血症が高尿酸血症の発症に関与している可能性がある。

公表論文要約 2

日本人における炭水化物摂取量と糖尿病発症の関連

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

【目的】

日本人男性の糖尿病発症と炭水化物摂取量の関連および、肥満の交互作用について検討した。

【方法】

対象者は富山県の金属製品製造業事業所の従業員男性 2,006 名である。自記式食事歴訪質問票により三大栄養素摂取量を求めた。対象者を 10 年間追跡し、毎年の健康診断の結果から、空腹血糖値 126mg/dL 以上、HbA1c(NGSP) 6.5%以上、または糖尿病薬物治療開始を糖尿病発症と判定した。日本人の食事摂取基準の目標量より、炭水化物摂取量（エネルギー比率）を 50%未満、50.0-57.4%、57.5-65.0%、65.0%より多い、の 4 群に分類し、各群の糖尿病発症を比較した。また、炭水化物摂取量と肥満（BMI 25 kg/m² 以上）の糖尿病発症に及ぼす交互作用を検討した。

【結果】

10 年間で 232 名の糖尿病発症を観察した。炭水化物摂取量各群の糖尿病発症率（対 1000 人年）は、16.5、14.4、12.7、17.6 であり、対象者全体では炭水化物摂取量と糖尿病発症は有意な関連を認めなかった。一方、糖尿病発症との関連において、肥満と炭水化物摂取量は有意な交互作用を認め（ $p = 0.024$ ）、非肥満者では炭水化物摂取量と糖尿病発症の関連は認めなかったが、肥満者では炭水化物摂取量が多いものほど糖尿病発症リスクは有意に高かった（傾向性 $p = 0.034$ ）。肥満者において炭水化物摂取量適量摂取者（50.0-57.4%）と比較して過剰摂取者（65%より多い）の糖尿病発症ハザード比は 1.86（1.02-3.41）と有意に上昇した。

【結論】

炭水化物摂取量は肥満者の糖尿病発症と関連を認めた。特に、肥満者において食事摂取基準の目標値を超える炭水化物摂取は注意が必要である。

公表論文要約 3

血清フェリチンと糖代謝に関する指標との関連の縦断的検討

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

【背景】

メタボリックシンドロームの患者で体内の鉄貯蔵量の指標である血清フェリチンが上昇していることから、体内の鉄過剰状態が酸化ストレスを介してインスリン抵抗性および関連代謝異常の惹起や進展に関与する可能性が示唆されている。

【目的】

本研究は血清フェリチンと糖代謝に関する指標との関連を前向きに追跡して検討した。

【方法】

富山県の某製造業事業所の 35-57 歳の男性従業員を対象とした。ベースラインで血清フェリチン、空腹時血糖やインスリンなどの測定を行い、3 年追跡後に再度空腹時血糖やインスリンを測定した。このうち糖代謝異常、病的な血清フェリチンの上昇、貧血の治療、肝障害、炎症のない 575 名を解析対象者とした。

【結果】

ベースライン時の血清フェリチンにしたがって対象者を三分位に分けた。各群における Body Mass Index (BMI)、空腹時血糖、インスリン、HOMA-IR (インスリン抵抗性指数) および HOMA- β (インスリン分泌能指数) の 3 年間の変化量を比べると、血清フェリチンが高いほど空腹時血糖、インスリンおよび HOMA-IR の増加量が大きかった。この正の関連は、各群のベースライン時の当該指標や BMI などの交絡因子を調整しても有意であった。HOMA- β については、血清フェリチンに関するいずれの群でも有意な増減がなかった。対象集団を BMI の中央値で 2 群に層別化 (BMI \leq 22.71、22.72 \leq BMI) して同様の解析を行ったところ、BMI の高低に関わらず血清フェリチンの上昇は空腹時血糖、インスリンおよび HOMA-IR のさらなる増加と関係がある傾向がみられた。血清フェリチンと肥満状況との間には HOMA-IR の増加に対する交互作用はみられなかった。

【結論】

血清フェリチンの上昇はインスリン抵抗性を介した糖代謝の悪化と関係がある。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）：「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）－一般－001）」分担研究報告書

1 1. 岩手県北地域コホート研究

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

要旨

【目的】岩手県北地域コホート研究（県北コホート研究）は循環器疾患の危険因子を明らかにすることを目的とした前向きコホート研究である。本稿では本コホート研究の平成 26～28 年度の進捗状況を報告する。

【方法】県北コホート研究は市町村の健診受診者 26,469 人を対象として、平成 14 年から平成 16 年度に登録調査を実施した。登録調査直後から、死亡、循環器疾患（脳卒中、心筋梗塞、心不全、突然死）、要介護認定をエンドポイントとして追跡調査を平成 21 年 10 月まで実施してきた。平成 26 年度は二戸および宮古地域の 8 市町村で住民異動調査、また管轄 3 保健所で死因調査を行った。平成 27 年度は久慈地域の 4 市町村で住民異動調査を実施した。久慈地域および二戸地域で介護認定情報の収集を行った。解析データを平成 24 年 12 月 31 日まで更新した。平成 28 年度は宮古地域の 4 市町村で住民異動調査を実施した。二戸地域で介護認定情報の収集を行った。

【結果および考察】平成 26 年 9 月から平成 27 年 2 月に住民異動調査と死因調査を実施した。平成 27 年 6 月から平成 28 年 1 月に住民異動調査と介護認定情報の収集を実施し、前回（平成 25 年）の調査から今回の調査までの間に 233 人の死亡と延べ 5762 件の介護認定を確認した。平成 28 年 11 月から平成 29 年 3 月に住民異動調査と介護認定情報調査を実施した。現在、データの取りまとめ中であり、参加者の死亡ならびに転出情報、介護認定情報の更新は平成 29 年度以降に実施する予定である。平成 26～28 年度の間に解析データを更新し、総観察人年 231,441 人年（観察期間：平均値 8.7 年、中央値 8.5 年）、総死亡数 2,445 人のデータセットが完成した。

A. 目的

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

北コホート研究の平成 28 年度の進捗状況を報告する。

B. 研究方法

1. 岩手県北地域コホート研究

岩手県北地域コホート研究（県北コホート

研究)は、循環器疾患ならびに要介護状態(身体機能障害および認知機能障害)の危険因子を明らかにし、地域の循環器疾患予防対策ならびに介護予防対策に資することを目的として、平成14年度から開始された地域ベースの前向きコホート研究である。

県北コホート研究は岩手県北部・沿岸の3医療圏(二戸、宮古ならびに久慈)を研究対象地域(図1)とし、対象者は同地域住民のうち市町村が実施する基本健康診査の受診者とした。登録調査は健診実施に合わせて行われた。調査には生活習慣問診、身体計測、血圧測定、血液・尿検査等を含み、さらに新規の循環器疾患予測マーカーとして高感度CRP (high-sensitivity C-reactive protein)、BNP (B-type natriuretic peptide) および尿中微量アルブミンを測定した。また簡易型自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire, BDHQ) を用いて栄養摂取状況を調査した。

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

2. 生死情報確認のための住民異動調査

県北コホート研究では、研究参加者の生死

情報を以下に示す方法で確認した。

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

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

③住民基本台帳閲覧によって在籍・生存が確認できなかった研究参加者については、死亡の有無、転出の有無を確認するために住民票(除票)を請求した。

平成26年度は、二戸地域(二戸市、一戸町、軽米町、九戸村)と宮古地域(宮古市、山田町、岩泉町、田野畑村)で住民異動調査を実施した。平成27年度は、久慈地域(久慈市、洋野町、野田村、普代村)で住民異動調査を実施した。平成28年度は、宮古地域(宮古市、山田町、岩泉町、田野畑村)及び二戸市で住民異動調査を実施した。

3. 死因調査

本研究期間中、平成27年度に厚生労働省に人口動態統計の二次利用申請を行い、承認を得た後、研究者が管轄保健所(二戸、久慈、宮古)を訪問し、死亡小票を閲覧して、研究参加者のうち平成24年12月31日までに死亡した者の死因調査を行った。

4. 介護認定情報の収集

介護認定情報の収集は以下に示す方法で確認した。

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

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

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

平成26年度は宮古地域の4市町村、平成27年度は二戸地区広域行政事務組合、久慈広域連合でそれぞれ二戸地域の4市町村、久慈地域の4市町村の平成26年（2014年）12月までの介護認定情報を収集した。

5. 解析データの更新

これまで平成21年10月までの平均5.6年のデータを解析データとして用いていたが、本研究期間中に平成24年（2012年）12月31日までデータを更新した。

6. 倫理的配慮

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

管されている。解析には匿名化されたデータのみを使用し、集団の集計データのみを公表する。

C. 研究結果

1. 生死情報確認のための住民異動調査

平成26年9月から平成27年2月に、二戸および宮古地域8市町村で住民基本台帳を閲覧した。平成27年6月に野田村、普代村で、7月に久慈市、洋野町で住民異動調査を行った。平成28年11月から平成29年3月にかけて宮古地域で住民異動調査を行った。

2. 死因調査

平成26年11月から12月に、二戸、宮古、久慈の3保健所で平成24年12月31日までに死亡した研究参加者の死因調査を行った。現在、電子データ化中であり、死因の確定は平成29年度以降の予定である。

3. 介護認定情報の収集

平成27年11月に久慈広域連合で、平成27年10月と平成28年2月に二戸地区広域行政事務組合、及び平成29年3月に二戸地区広域行政事務組合で介護認定情報の収集を行った。前回（平成21年）の調査から今回（平成27年）までの間に延べ5,762件の介護認定を確認した。現在、電子データ化中であり、介護認定情報データの確定は平成29年度以降の予定である。

4. 解析データの更新

本研究期間中に、解析データを平成24年12月31日まで更新した。結果として、総観察人年231,441人年（観察期間：平均値8.7年、中央値8.5年）、総死亡数2,445人のデー

タとなった。図2にベースライン調査後の月別の死亡数を示す。東日本大震災・津波のあった2011年3月の死亡数は231人であり、総死亡数の9.4%を占めた。

D. 考察

本研究期間中に、解析データを平均観察期間8.7年まで更新した。東日本大震災・津波の発生月である2011年3月の死亡が総死亡2,445人の約9%を占めていた。

我々の研究グループでは、これまでの大規模災害と同様、今回の震災・津波でも岩手県沿岸被災地で震災後1か月時に脳卒中、心筋梗塞、突然死、心不全罹患率が増加したことを報告した[5-9]。その後の調査で、岩手県沿岸での脳卒中罹患率の増加は観察されていないが、内陸地域に比べて脳卒中罹患比の増加が観察され、震災の影響の遷延化が懸念される。

本研究参加者の開始時年齢は平均62.1歳であり、65歳以上の者が全研究参加者に占める割合は48.3%である。また研究参加者の脳卒中罹患率は日本の他地域に比べて高いことが示唆されている[1]。研究開始から10年以上を経た本コホートでは震災の影響を受け、脳卒中や心疾患の発症リスクがさらに高まるかもしれない。今後、更新された解析データを用いて、震災・津波生存者である本研究参加者の脳卒中や心疾患の発症・死亡リスクとその要因を検証していく必要があると考えられる。

E. 結論

本研究期間中に解析データを平均追跡期間8.7年まで更新した。また、平成28年度も追跡調査を継続し、2014年末までのデータ

収集を完了した。今後は8.7年の追跡データをもとに解析を進めていく。また平成28年度までに収集したデータの編集を行い、追跡データの(死亡、死因、及び介護認定情報)の拡充を行う。

参考文献

- [1] 小野田敏行, 丹野高三, 大澤正樹, 板井一好, 坂田清美, 小川彰, 小笠原邦昭, 田中文隆, 中村元行, 大間々真一, 吉田雄樹, 石橋靖弘, 寺山靖夫, 栗林徹, 川村和子, 松館宏樹, 岡山明. 岩手県北地域における死亡、脳卒中と心筋梗塞罹患、心不全発症および要介護認定状況について 岩手県北地域コホート研究の平均2.7年の追跡結果から. 日本循環器病予防学会誌 2010;45:32-48.
- [2] 丹野高三, 栗林徹, 大澤正樹, 小野田敏行, 板井一好, 八重樫由美, 坂田清美, 中村元行, 吉田雄樹, 小川彰, 寺山靖夫, 川村和子, 岡山明. 高齢者の body mass index と総死亡、循環器疾患罹患との関連 岩手県北地域コホート研究の2.7年の追跡調査より. 日本循環器病予防学会誌 2010;45:9-21.
- [3] Ohsawa M, Itai K, Tanno K, Onoda T, Ogawa A, Nakamura M, Kuribayashi T, Yoshida Y, Kawamura K, Sasaki S, Sakata K, Okayama A. Cardiovascular risk factors in the Japanese northeastern rural population. *Int J Cardiol* 2009;137:226-35.
- [4] Ohsawa M, Itai K, Onoda T, Tanno K, Sasaki S, Nakamura M, Ogawa A, Sakata K, Kawamura K, Kuribayashi T, Yoshida Y, Okayama A. Dietary intake of n-3

polyunsaturated fatty acids is inversely associated with CRP levels, especially among male smokers. *Atherosclerosis* 2008;201:184-91.

[5] Omama S, Yoshida Y, Ogasawara K, Ogawa A, Ishibashi Y, Nakamura M, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K. Influence of the great East Japan earthquake and tsunami 2011 on occurrence of cerebrovascular diseases in Iwate, Japan. *Stroke*. 2013;44:1518-24.

[6] Nakamura M, Tanaka F, Nakajima S, Honma M, Sakai T, Kawakami M, Endo H, Onodera M, Niiyama M, Komatsu T, Sakamaki K, Onoda T, Sakata K, Morino Y, Takahashi T, Makita S. Comparison of the incidence of acute decompensated heart failure before and after the major tsunami in Northeast Japan. *Am J Cardiol*. 2012;110:1856-60.

[7] Niiyama M, Tanaka F, Nakajima S, Itoh T, Matsumoto T, Kawakami M, Naganuma Y, Omama S, Komatsu T, Onoda T, Sakata K, Ichikawa T, Nakamura M. Population-based incidence of sudden cardiac and unexpected death before and after the 2011 earthquake and tsunami in Iwate, northeast Japan. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000798.

[8] Omama S, Yoshida Y, Ogasawara K, Ogawa A, Ishibashi Y, Nakamura M, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K. Extent of flood damage increased cerebrovascular disease incidences in Iwate prefecture after the great East

Japan earthquake and tsunami of 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37:451-9.

[9] Tanaka F, Makita S, Ito T, Onoda T, Sakata K, Nakamura M. Relationship between the seismic scale of the 2011 northeast Japan earthquake and the incidence of acute myocardial infarction: A population-based study. *Am Heart J*. 2015;169:861-9.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1: Makita S, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Tanaka F, Omama S, Yoshida Y, Ishibashi Y, Itai K, Sakata K, Ohta M, Kuribayashi T, Ogasawara K, Ogawa A, Okayama A, Nakamura M. Bradycardia is associated with future cardiovascular diseases and death in men from the general population. *Atherosclerosis*. 2014;236:116-20.

2: Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, Ohta M, Ohsawa M, Tanno K, Makita S, Ishibashi Y, Omama S, Onoda T, Nakamura M. Usefulness of risk grading system using albuminuria for predicting cardiovascular events and all-cause death in chronic kidney disease: a population-based prospective cohort study in Japan. *Int J Cardiol*. 2014;175:576-7.

3: Makita S, Tanaka F, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Omama S, Yoshida Y, Ishibashi Y, Segawa T, Takahashi T, Satoh K, Itai K, Sakata K, Ohta M, Kuribayashi T, Ogasawara K, Ogawa A, Okayama A, Nakamura M. Elevated

- blood pressure at the first measurement predicts cardiovascular disease independently from the subsequent second reading in men, but not in women. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37:39-44.
- 4: Ando A, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Sakata K, Tanaka F, Makita S, Nakamura M, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Kuribayashi T, Koyama T, Itai K, Ogawa A, Okayama A. Associations of number of teeth with risks for all-cause mortality and cause-specific mortality in middle-aged and elderly men in the northern part of Japan: the Iwate-KENCO study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2014;42(4):358-65.
- 5: Sato K, Segawa T, Tanaka F, Takahashi T, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Makita S, Okayama A, Nakamura M. Cardiovascular risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide levels in a community-based hypertensive cohort. *Am J Cardiol*. 2014 15;113:682-6.
- 6: Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Omama S, Yoshida Y, Ogasawara K, Ishibashi Y, Kuribayashi T, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kenco Study Group. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens*. 2016;34:506-12.
- 7: Ohsawa M, Okamura T, Ogasawara K, Ogawa A, Fujioka T, Tanno K, Yonekura Y, Omama S, Turin TC, Itai K, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Miyamatsu N, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A. Relative and absolute risks of all-cause and cause-specific deaths attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly community dwellers. *Int J Cardiol*. 2015;184:692-8.
- 8: 大澤 正樹, 岡山 明. 【わが国における脳・心血管疾患予防のための疫学研究】岩手県北コホート. *呼吸と循環*. 2016;64:37-48.
9. Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, Ohta M, Ohsawa M, Tanno K, Makita S, Ishibashi Y, Itai K, Omama S, Onoda T, Sakata K, Ogasawara K, Okayama A, Nakamura M. Comparison between urine albumin-to-creatinine ratio and urine protein dipstick testing for prevalence and ability to predict the risk for chronic kidney disease in the general population (Iwate-KENCO study): a prospective community-based cohort study. *BMC Nephrol*. 2016;17:46.
- 10: Ohsawa M, Tanno K, Okamura T, Yonekura Y, Kato K, Fujishima Y, Obara W, Abe T, Itai K, Ogasawara K, Omama S, Turin TC, Miyamatsu N, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A. Standardized Prevalence Ratios for Atrial Fibrillation in Adult Dialysis Patients in Japan. *J Epidemiol*. 2016;26(5):272-6.

H. 知的所有権の取得状況

なし



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

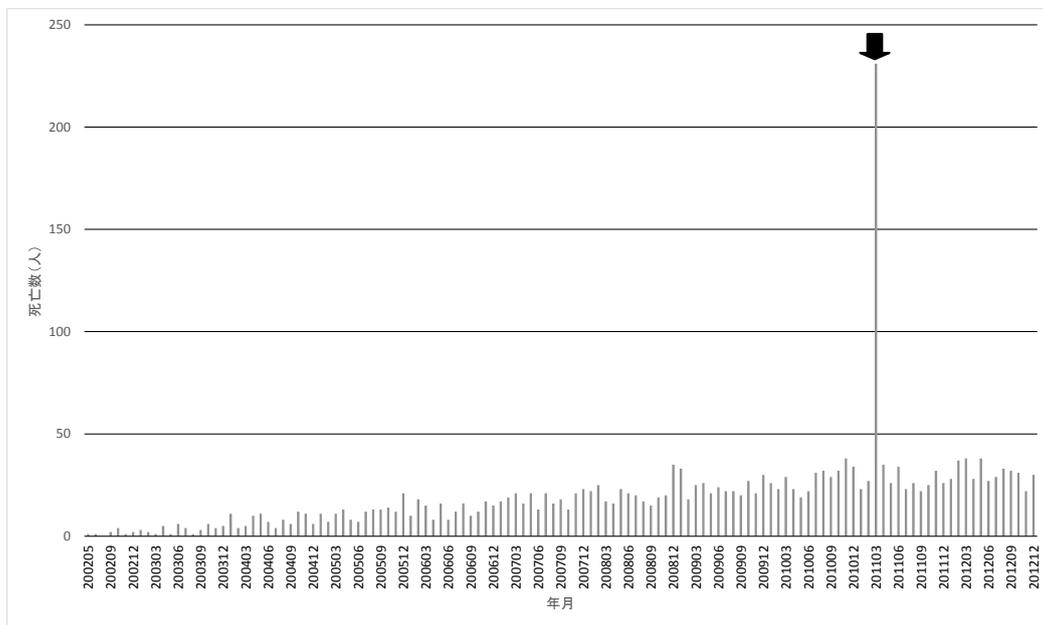


図2 岩手県北地域コホート研究 ベースライン調査後（2002年5月から2012年12月）の月別死亡数（人）

東日本大震災・津波発生月（2011年3月）（黒矢印）の死亡数は231人であり、総死亡2,445人の9.4%を占めた。

1. 一般集団の男性では徐脈は将来の循環器疾患発症および死亡に関連する

Makita S, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Tanaka F, Omama S, Yoshida Y, Ishibashi Y, Itai K, Sakata K, Ohta M, Kuribayashi T, Ogasawara K, Ogawa A, Okayama A, Nakamura M.

【背景】 より高い心拍数は循環器疾患イベント（CVD）の危険因子であることが知られているが、徐脈については報告がない。より低いないしは高い安静時脈拍数（RPRs）とCVDリスクとの関連を地域ベースの前向きコホート研究のデータを用いて調べた。

【方法】 心房細動、CVDの既往、降圧薬治療を受けている対象者を除外した、40-79歳（平均61.5歳）の17766人（男性5958人）を解析対象とした。ベースライン時のRPRを4つのグループ（<60、60-69、70-79、80拍/分（bpm）以上）に分類した。エンドポイントは心筋梗塞、脳卒中、突然死の複合アウトカムとした。

【結果】 平均5.6年の追跡期間中に男性で213例、女性で186例のイベントが認められた。Cox回帰モデルで、RPRが60-69bpmに比べて、男性ではRPR<60bpmとRPR≥80bpm以上でCVDのリスクが増加していた（HR=1.73, p=0.005 およびHR=2.01, p<0.001）。このリスク増加は年齢や他の循環器疾患危険因子で調整しても認められた（HR=1.55, p=0.026 およびHR=1.72, p=0.009）。女性ではRPRとCVDリスクとの間に有意な関連は認められなかった。

【結論】 健常男性の徐脈は（より高い脈拍と同様に）将来のCVDイベントの独立した危険因子かもしれない。

2. 日本人成人透析患者の心房細動標準化有病比

Ohsawa M, Tanno K, Okamura T, Yonekura Y, Kato K, Fujishima Y, Obara W, Abe T, Itai K, Ogasawara K, Omama S, Turin TC, Miyamatsu N, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A.

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

【方法】 地域悉皆的コホート研究に参加した透析患者1,510名を解析対象として、同一地域に住む一般住民26,454名を基準とした透析患者の心房細動標準化有病比（SPR）を算出した。

【結果】 透析患者集団の心房細動有病率は3.8%で一般集団では1.6%だった。男性

では心房細動有病率がそれぞれ 4.9% と 3.3%、女性では 1.6% と 0.6%だった。標準化有病比 (95%信頼区間) は男女全体で 2.53 (1.88-3.19)、男性で 1.80 (1.30-2.29)、女性で 2.13 (0.66-3.61) だった。

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

3. 中高年地域居住者における心房細動の総死亡および死因別死亡の相対リスクおよび絶対リスク

Ohsawa M, Okamura T, Ogasawara K, Ogawa A, Fujioka T, Tanno K, Yonekura Y, Omama S, Turin TC, Itai K, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Miyamatsu N, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A.

【背景】 年齢層別化した心房細動 (AF) の死因別死亡の相対リスクおよび絶対リスクは十分に調査されていない。

【方法】 器質的循環器疾患の既往がない 40 歳以上の地域居住者 23,634 人 (AF335 人、non-AF23,299 人) を対象とした前向き研究を実施した。ポワソン回帰を用いて、総死亡 (ACD)、循環器疾患死亡 (CVD)、非循環器疾患死亡 (non-CVD) の多変量調整リスク比 (RR) と過剰死亡リスク (ED) を推定した。また、ACD、CVD、non-CVD、急性心臓死 (SCD)、脳卒中死亡 (Str-D)、がん死亡 (NPD)、感染症死亡 (IFD) の性年齢調整 RR と ED を推定した。

【結果】 多変量調整解析では、AF は ACD リスク (RR [95% confidence interval]: 1.70 [1.23-2.95])、CVD リスク (3.86 [2.38-6.27]) の増加と有意に関連した。Non-CVD では関連がみられなかった。年齢層別化解析では、AF の Str-D リスクは中年 (14.5 [4.77-44.3])、高齢者 (4.92 [1.91-12.7]) で、AR の SCD リスクは高齢者 (4.92 [1.91-12.7]) で増加していた。高齢者では IFD リスクの増加傾向がみられた (2.02 [0.80-4.65], $p=0.098$)。CVD の RR は高齢者より中年のほうが大きかったが (RRs, 6.19 vs. 3.57)、絶対リスクの差は高齢者で大きかった (EDs: 1000 人年当たり 7.6 vs. 3.0)。

【結論】 高齢者では相対リスクは比較的小さいにも関わらず、AF の ACD や CVD のより大きな絶対リスクの差は中年より高齢者集団における AF の絶対的負荷が大きいことを示している。

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「循環器病疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）－一般－001）」総合研究報告書

1 2. 大阪、秋田コホート研究

研究分担者	木山昌彦	所属	大阪がん循環器病予防センター
研究協力者	村木 功	所属	大阪がん循環器病予防センター
	羽山実奈	所属	大阪がん循環器病予防センター
	手塚一秀	所属	大阪がん循環器病予防センター
	陣内裕成	所属	大阪大学大学院医学系研究科

要旨

大阪・秋田コホート研究は、1963年から50年以上継続している循環器疾患の疫学研究である。大阪がん循環器病予防センターを含む多施設共同研究として、精度管理された各種検査、生活習慣に関する調査、脳卒中・虚血性心疾患などの発症調査を継続し、質の高いデータに基づいた疫学研究を実施している。地域・集団の相違、およびそれらが各危険因子（高血圧、糖尿病、肥満等）と循環器疾患の発症等におよぼす影響を検討するため、われわれは大阪（都市近郊）と秋田（農村地域）の地域住民を対象にフィールド調査と分析を進めてきた。平成26年度（研究①）には、食習慣と各危険因子の発症との関連を地域別に調べ、朝食欠食が高血圧発症と正に関連し、満腹までの摂食が糖尿病、肥満と正に関連することを明らかにした。また、高血圧発症と関連する食習慣のなかでも塩分摂取および大豆製品摂取は集団・地域差を認める傾向にあった。平成27年度（研究②）には、各危険因子の有所見率と食習慣の変遷を地域別に調べ、糖尿病、肥満、脂質異常の有所見率は増加傾向にあり、現在喫煙の割合は低下傾向にあることを明らかにした。高血圧ならびに高血圧治療中の割合も増加傾向にあったが、高血圧の有所見率の増加傾向は性・年齢を調整すると明らかでなくなった。これら危険因子の有所見率およびその変遷には集団・地域差を認める傾向にあった。また、汁物、塩蔵品、漬け物の摂取といった塩分摂取に関する食習慣、油料理、卵、脂身の多い肉類の摂取といった脂質異常に関連する食習慣およびその変遷には集団・地域差を認める傾向にあった。平成28年度（研究③）には、各危険因子と脳疾患・虚血性心疾患の発症との関連を男女別に検討し、その変遷を調べた。その結果、女性の脳疾患発症については、いずれの地域でも高血圧との関連は継続していたが、肥満との関連の変遷において集団・地域差を認める傾向にあった。男性の虚血性心疾患発症については、高血圧、現在喫煙、肥満との関連の変遷において集団・地域差を認める傾向にあった。2つの長期縦断コホート研究の結果から、地域・集団間の相違は、各危険因子の有所見率および各危険因子と循環器疾患発症の関連に、またそれらの発症・増悪に関連する食習慣などの生活習慣に、さらには時代や世代間の変化にも影響する可能性が示された。

A. 目的

大阪・秋田コホート研究は、50年以上経過した現在も継続中の循環器疾患の疫学研究である。現在は大阪がん循環器病予防センター、大阪大学、筑波大学、愛媛大学等の研究機関が協働で、精度管理された各種検査、生活習慣に関する調査、脳卒中・虚血性心疾患などの発症調査を継続して行い、質の高いデータに基づく疫学研究を実施している。

地域・集団の相違、およびそれらが各危険因子（高血圧、糖尿病、肥満等）と循環器疾患の発症等におよぼす影響を検討するため、われわれは大阪（都市近郊）と秋田（農村地域）の地域住民を対象にフィールド調査と分析を進めてきた。平成26年度（研究①）には、食習慣と各危険因子の発症との関連を地域別に調べ、平成27年度（研究②）には、各危険因子の有所見率と食習慣の変遷を地域別に調べた。さらに、平成28年度（研究③）には、循環器疾患の危険因子と脳血管疾患・虚血性心疾患の発症との関連を男女別に検討し、その変遷も併せて調べた。本報告書では、これまで3年間の研究結果（研究①から研究③）を整理・統合を目的とする。

B. 研究方法

大阪・秋田コホート研究の大阪府八尾市南高安地区と秋田県井川町の住民を対象に以下のような検討を行った。

1. 研究デザイン

研究①（平成26年度）

食習慣と各危険因子の発症との関連を地域別に調べるため、2001-2005年に、循環器

健診を受診した40歳から69歳の男女（大阪：2476人（男性856人、女性1620人）、秋田：1455人（男性607人、女性848人））を対象に、毎年実施している循環器健診にて2013年度までの高血圧、糖尿病、肥満の発症を評価した。また、ベースライン時の食習慣と各危険因子の発症との関連について、Coxの比例ハザードモデルを用いて評価した。

研究②（平成27年度）

各危険因子の有所見率と食習慣の変遷を地域別に調べるため、1992-2015年の24年間に循環器健診を受診した40歳から89歳の男女（各期の大阪：2,800人程度、秋田：1,900人程度）を対象に、4年ごとの高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常、心電図異常、現在喫煙の有所見率、ならびに食習慣の特徴について、一般線形モデルを用いて評価した。

研究③（平成28年度）

循環器疾患の危険因子と脳血管疾患・虚血性心疾患の発症との関連を男女別に検討し、その変遷も調べるため、1976-1990年（Ⅰ期）と1996-2010年（Ⅱ期）に、循環器健診を受診した30歳から89歳の男女（秋田・脳血管疾患：男性Ⅰ期1,813人、男性Ⅱ期1,386人、女性Ⅰ期2,067人、女性Ⅱ期1,882人、大阪・脳血管疾患：男性Ⅰ期1,484人、男性Ⅱ期1,861人、女性Ⅰ期2,703人、女性Ⅱ期3,370人、秋田・虚血性心疾患：男性Ⅰ期1,825人、男性Ⅱ期1,397人、女性Ⅰ期2,076人、女性Ⅱ期1,895人、大阪・虚血性心疾患：男性Ⅰ期1,486人、男性Ⅱ期1,850人、女性Ⅰ期2,694人、女性Ⅱ期3,348人）を対象に、各危険因子と健診受診後5年以内の初発脳血管疾患・虚血性心疾患の発症

との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて男女別で評価した。

2. 有所見の定義

高血圧は、収縮期血圧値 140 mmHg 以上、拡張期血圧値 90 mmHg 以上、または降圧薬内服による治療中のいずれかを満たした状態と定義した。高血糖（糖尿病含む）は、空腹時血糖値 110mg/dL 以上、または内服・インスリンによる治療中のいずれかを満たした状態とし、糖尿病は、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、非空腹時血糖値 200 mg/dL 以上、または内服・インスリンによる治療中のいずれかを満たした状態と定義した。空腹・非空腹は、採血時の食後時間により 8 時間以上を空腹、8 時間未満を非空腹と定義した（研究③では 10 時間以上・未満）。肥満は体格指数（BMI: body mass index）25 kg/m² 以上と定義した。脂質異常は、血清総コレステロール値 220 mg/dL 以上、または脂質降下薬内服により治療中のいずれかを満たした状態と定義した。なお、特別に高コレステロール血症とする場合は、血清総コレステロール値 200mg/dL 以上、または治療中のいずれかを満たした状態とし、高トリグリセリド血症とする場合は、空腹時血清トリグリセリド値 150mg/dL 以上、随時血清トリグリセリド値 250mg/dL 以上、または高トリグリセリド血症で治療中のいずれかを満たした状態と定義した。心電図異常は、心房細動または ST-T 異常と定義した。

3. 食習慣の評価

食習慣の調査は自記式質問紙を用いて 2002 年より実施した。質問紙への回答は「はい」・「いいえ」から選択してもらった。質問項目は次の 19 項目とした。具体的な質問は

- ①「朝食を抜くことがよくありますか」、②「夕食後 1~2 時間以内に床につきますか」、③「ついついおなかがいっぱい食べるほうですか」、④「間食または夜食をほぼ毎日とりますか」、⑤「砂糖入りの飲料をほぼ毎日飲みますか」、⑥「油料理をほぼ毎日食べますか」、⑦「卵をほぼ毎日食べますか」、⑧「脂身の多い肉類を食べる日は、週に 3 日以上ですか」、⑨「魚介類を食べる日は、週に 3 日以上ですか」、⑩「煮物などの味付けは、濃いほうですか」、⑪「汁物を 1 日 2 杯以上飲みますか」、⑫「めん類の汁をほとんど全部飲みますか」、⑬「塩蔵品を食べる日は、週に 3 日以上ですか」、⑭「漬け物や味付けしてあるおかず、しょうゆソースをかけることが多いですか」、⑮「漬け物を 1 日 2 回以上食べますか」、⑯「漬け物以外の野菜・海藻類・きのこ類をほぼ毎食食べますか」、⑰「果物をほぼ毎日食べますか」、⑱「大豆製品をほぼ毎日食べますか」、⑲「乳製品をほぼ毎日とりますか」、であった。

4. 脳疾患発症の定義

発症調査は毎年実施している。脳血管疾患発症の調査対象は脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、その他の分類不能な脳卒中とした。また、虚血性心疾患発症の調査対象は急性死、心筋梗塞、労作性狭心症、安静時狭心症とした。

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

1. 食習慣と各危険因子の発症との関連と 集団・地域差の検討

研究①（平成26年度）

全集団での検討の結果（表1）、朝食欠食の高血圧発症ハザード比が1.46（95%信頼区間：1.14-1.87）と有意に高く、朝食欠食が高血圧発症と正に関連した。また、「つついおなかいっぱい食べる」人の糖尿病発症ハザード比が1.26（95%信頼区間：1.02-1.56）、肥満発症ハザード比が1.45（95%信頼区間：1.13-1.86）と有意に高く、満腹までの摂食が糖尿病、肥満と正に関連した。

「汁物を1日2杯以上飲みますか」は地域との間に有意な交互作用を認め、「煮物などの味付けは、濃いほうですか」および「大豆製品をほぼ毎日食べますか」では地域との間の交互作用が有意な傾向にあった。

2. 危険因子の有所見率と食習慣の変遷

および集団・地域差の検討

研究②（平成27年度）

1992年から2015年までの24年間で各危険因子の有所見率（表2）は、糖尿病、肥満、脂質異常で増加傾向にあり、現在喫煙の割合は低下傾向にあった。高血圧および高血圧治療中の割合も増加傾向にあったが、高血圧については性・年齢を調整すると有意な傾向は認めなかった。これらを集団・地域間で比較すると、高血圧、糖尿病、肥満の有所見率は、大阪より秋田で高く、高血圧と糖尿病の治療中の割合も大阪より秋田で高かった。脂質異常の有所見率は、大阪でより高かったが、治療中の割合は、大阪と秋田で差を認めなかった。

食習慣の変遷をみると（表3）、増加している習慣は、脂質の多い肉類を週3日以上および野菜・海藻類・きのこ類を毎食摂取することであった。減少している習慣は、魚介類週3日以上、めん類の汁を全部飲む、塩蔵品週3日以上、漬け物1日2回以上、果物毎日摂取、大豆製品を毎日摂取することであった。間食・夜食を毎日摂取する人の割合は、大阪では上昇傾向を認める一方、秋田では低下傾向を認めた。これらを集団・地域間で比較すると、大阪に比べて秋田で多い食習慣は、夕食後1~2時間以内の就寝、油料理毎日、卵毎日、脂身の多い肉類週3日以上、魚介類週3日以上、塩蔵品週3日以上、漬け物1日2回以上、野菜・海藻類・きのこ類を毎食、大豆製品を毎日摂取することであった。一方、大阪に比べて、秋田で少ない食習慣は、満腹まで摂取、めん類の汁を全部飲む、漬け物・味付きおかずにしょうゆ等かける、果物を毎日摂取することであった。

地域、期間での交互作用を認めた習慣は、加糖飲料を毎日摂取、汁物を1日2杯以上摂取することであった。加糖飲料を毎日摂取する習慣は、2000年から2007年まで、大阪に比べて秋田で少なかったが、2008年以降では大阪29%、秋田30%とほぼ同等であった。汁物1日2杯以上摂取する習慣は、大阪に比べて、秋田で多いが、大阪では、2000年から2011年までは11-13%とほぼ横ばいで推移しているのに対して、秋田では2000年から2008年までに、51%から33%に漸減していた。

3. 危険因子と脳疾患・虚血性心疾患の発症との関連と集団・地域差の検討

平成28年度（研究③）

1990年代以前（1976-1990年）と1995年以降（1996-2010年）の脳血管疾患発症と各危険因子との関連を男女別に検討した結果（表4）、男性の脳血管疾患発症については、秋田ではこの期間で現在喫煙の影響は保たれていたが、高血圧の影響は弱まっていた。一方、大阪では高血圧の影響の変化は統計学的に明らかではなかった。女性の脳血管疾患発症については、秋田では高血圧が継続して主たるリスクであるが、この期間で肥満の影響が高まる傾向にあった。大阪では、高血圧の影響は同様に認められたが肥満の影響は明らかではなかった。

男性の虚血性心疾患発症については、秋田では高血圧、現在喫煙の影響は弱まり、肥満との関連がより強まっていた。大阪においては、現在喫煙の影響が強まる傾向にあったが、肥満との関連は明らかでなかった。女性の虚血性心疾患発症については、秋田ではこの期間で危険因子のリスクに明らかな変化は認められなかった。大阪では高血圧の影響が弱まる傾向にあったが、統計的に有意な傾向ではなかった。

D. 考察

食習慣と各危険因子の発症との関連を地域別に調べた結果、朝食欠食が高血圧発症と正に関連し、満腹までの摂食が糖尿病、肥満と正に関連することを明らかにした。また、高血圧発症と関連する食習慣のなかでも塩分摂取および大豆製品摂取は集団・地域差を認める可能性を示した。食習慣や危険因子の集団・地域差は郷土食や野菜の

自家栽培等による食事内容の差異や、日常的な高塩分食等の摂食による味覚閾値の変化といった食行動の強化・抑制因子の差異等を含めた評価を加えていく必要がある。

各危険因子の有所見率と食習慣の変遷を地域別に調べた結果、有所見率については、糖尿病、肥満、脂質異常は増加傾向にあり、現在喫煙の割合は低下傾向にあること、高血圧ならびに高血圧治療中の割合は増加傾向にあるが、高血圧は性・年齢を調整すると有意な傾向は認めなかった。これらの危険因子の有所見率には集団・地域差を認める傾向にあった。高血圧有所見率が増えている状況は、高齢化の影響が第一に考えられたが、治療中が増えている状況は、集団・地域間の高血圧対策の差異による影響も考慮する必要がある。また、汁物、塩蔵品、漬け物の摂取といった塩分摂取に関連する食習慣、油料理、卵、脂身の多い肉類の摂取といった脂質異常に関連する食習慣で集団・地域差を認める可能性があり、これらの食事内容と食行動の特徴を調べることは地域格差を考慮した循環器予防対策を講じるうえで重要な観点となり得る。

各危険因子と脳疾患・虚血性心疾患の発症との関連を男女別に検討し、その変遷を調べた結果、女性の脳疾患発症については、いずれの地域でも高血圧との関連は継続していたが、肥満との関連の変遷において集団・地域差を認める可能性を示した。男性の虚血性心疾患発症については、高血圧、現在喫煙、肥満との関連の変遷において集団・地域差を認める可能性が確認された。2つの長期縦断コホート研究の結果から、地域・集団間の相違は、各危険因子の有所見率のみでなく、各危険因子と循環器疾患発

症の関連にも認められた。同様に、それらの発症・増悪に関連する食習慣などの生活習慣に、さらには時代や世代間の変化にも地域・集団間の相違を認める可能性があり、さらなる分析が必要と考えられる。

本研究の限界として、二者択一の簡便な質問項目を用いていることで、発症リスクの変化点よりも大きい、または小さい基準値で区分している可能性があり、本来認められるべき関連が希釈されている可能性を否定できない。また、調査時直前の状況が回答に影響を与える可能性があり、地域間で調査時期が異なることにより集団・地域差が生じている可能性も否定できない。また、今後は運動の状況といった食習慣以外の生活習慣を加味した分析も必要である。

E. 結論

日本の異なる2地域の住民を対象とした長期的な疫学研究により、循環器疾患の発症および循環器疾患の危険因子である高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常等の有所見率および食習慣の集団・地域差と推移、それらの関係性について総合的な分析を行ってきた。都市近郊での脂質異常と農村地域での高血圧、糖尿病、肥満の動向を監視し、今後の循環器疾患発症につながる恐れのある傾向を可及的早期に把握することで、集団の特性や地域性、時代や世代の変化に合った循環器疾患対策を講じることが望まれる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iso H, Imano H, Yamagishi K, Ohira T, Cui R, Noda H, Sato S, Kiyama M, Okada T, Hitsumoto S, Tanigawa T, Kitamura A; CIRCS Investigators. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis*. 2014;237:361-8.

2) Chei CL, Yamagishi K, Ikeda A, Noda H, Maruyama M, Cui R, Imano H, Kiyama M, Kitamura A, Asada T, Iso H; CIRCS Investigators. C-reactive protein levels and risk of disabling dementia with and without stroke in Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis*. 2014;236:438-43.

3) Cui R, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Tanigawa T, Hitsumoto S, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Iso H; CIRCS investigators. Relationship between the ankle-brachial index and the risk of coronary heart disease and stroke: the circulatory risk in communities study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21:1283-9.

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

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

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

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

表 1 食習慣と各危険因子の発症との関連と集団・地域差（抜粋）

	全対象者 HR (95%CI)	大阪 HR (95%CI)	秋田 HR (95%CI)	相互作用 p 値
〔高血圧〕				
朝食を抜くことがよくありますか	1.46 (1.14-1.87)	1.36 (0.97-1.90)	1.56 (1.07-2.27)	0.48
ついついおなかいっぱい食べるほうですか	0.99 (0.85-1.16)	0.88 (0.71-1.09)	1.14 (0.89-1.45)	0.14
煮物などの味付けは、濃いほうですか	1.08 (0.92-1.27)	1.22 (0.99-1.51)	0.92 (0.72-1.17)	0.09
汁物を1日2杯以上飲みますか	0.94 (0.78-1.13)	1.23 (0.93-1.64)	0.79 (0.62-1.01)	0.01
大豆製品をほぼ毎日食べますか	1.05 (0.89-1.24)	0.92 (0.74-1.14)	1.30 (0.98-1.72)	0.07
〔糖尿病〕				
朝食を抜くことがよくありますか	0.70 (0.46-1.08)	0.71 (0.40-1.26)	0.68 (0.35-1.31)	0.83
ついついおなかいっぱい食べるほうですか	1.26 (1.02-1.56)	1.37 (1.03-1.82)	1.10 (0.80-1.51)	0.61
煮物などの味付けは、濃いほうですか	1.17 (0.95-1.45)	1.31 (0.98-1.74)	1.00 (0.73-1.38)	0.30
汁物を1日2杯以上飲みますか	0.92 (0.72-1.19)	1.05 (0.69-1.60)	0.85 (0.63-1.17)	0.33
大豆製品をほぼ毎日食べますか	0.94 (0.75-1.17)	0.88 (0.66-1.18)	1.02 (0.72-1.44)	0.75
〔肥満〕				
朝食を抜くことがよくありますか	1.15 (0.77-1.72)	1.20 (0.71-2.01)	1.00 (0.53-1.90)	0.74
ついついおなかいっぱい食べるほうですか	1.45 (1.13-1.86)	1.55 (1.11-2.17)	1.31 (0.90-1.91)	0.45
煮物などの味付けは、濃いほうですか	1.02 (0.80-1.32)	0.96 (0.68-1.35)	1.15 (0.79-1.67)	0.50
汁物を1日2杯以上飲みますか	0.88 (0.65-1.18)	0.80 (0.46-1.40)	0.93 (0.64-1.34)	0.65
大豆製品をほぼ毎日食べますか	0.94 (0.73-1.22)	0.95 (0.68-1.33)	0.93 (0.62-1.39)	0.98

* 年齢、性別、現在飲酒、現在喫煙、職業区分、運動習慣の有無、高血圧または糖尿病の家族歴を調整

表 2. 循環器疾患の各危険因子の有所見率とその変遷、およびそれらの集団・地域差

	大阪（都市近郊）						秋田（農村地域）						p for area	p for phase	p for interaction
	1992	1996	2000	2004	2008	2012	1992	1996	2000	2004	2008	2012			
	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴			
	1995	1999	2003	2007	2011	2015	1995	1999	2003	2007	2011	2015			
人数	2,853	2,823	2,757	3,022	2,896	2,754	2,196	2,218	2,131	1,897	1,877	1,741			
65歳以上	24	26	30	36	44	56	30	34	40	44	46	49	< 0.001	< 0.001	< 0.001
男性	33	33	33	36	37	37	43	41	41	41	42	41	< 0.001	< 0.001	< 0.001
高血圧*	21	22	24	22	26	30	32	31	35	35	36	40	< 0.001	< 0.001	0.898
高血圧治療中	12	13	15	18	22	28	24	24	27	31	32	37	< 0.001**	< 0.001**	0.100
糖尿病*	4	4	5	6	7	8	6	6	8	9	9	10	< 0.001**	< 0.001**	0.711
糖尿病治療中	1	2	2	3	4	5	3	4	4	6	7	9	0.004	< 0.001**	0.011**
肥満*	6	6	6	7	7	7	9	11	13	13	11	11	< 0.001**	0.003**	0.591
脂質異常*	38	49	51	55	61	57	26	34	37	41	44	42	< 0.001**	< 0.001**	0.219
脂質異常治療中	3	5	7	10	13	20	2	5	8	12	15	20	0.353	< 0.001**	0.058
心電図異常*	6	6	9	8	7	8	7	6	6	8	7	6	0.925	0.065**	0.438
現在喫煙	22	22	21	19	17	12	25	23	21	19	18	15	0.272	< 0.001**	0.954

数値はすべて該当割合（%）。ただし、人数とp値を除く。* 高血圧は収縮期血圧値 140 mmHg 以上、拡張期血圧値 90 mmHg 以上または治療中。糖尿病は空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、非空腹時血糖値 200 mg/dL 以上または治療中。肥満は BMI 25 kg/m² 以上。脂質異常は総コレステロール値 220 mg/dL 以上または治療中。心電図異常は心房細動または ST-T 異常あり。** 性・年齢を調整した際に有意水準（p<0.05）を満たした場合は網掛けとした。

表3. 食習慣の特徴とその変遷、およびそれらの集団・地域差

	大阪（都市近郊）				秋田（農村地域）				p for area	p for phase	p for interaction
	2000 2003	2004 2007	2008 2011	2012 2015	2000 2003	2004 2007	2008 2011	2012 2015			
人数	2,350	3,022	2,896	2,754	1,740	1,897	1,877	1,741			
朝食を抜くことがよくありますか	8	9	9	8	7	7	8	8	0.039**	0.453	0.114
夕食後1～2時間以内に床につきますか	15	15	16	15	35	36	36	33	< 0.001**	0.757	0.190
つついおなかいっぱい食べるほうですか	49	51	53	52	42	42	49	47	< 0.001**	0.086	0.014
間食または夜食をほぼ毎日とりますか	34	35	39	36	31	31	32	29	0.907	0.022**	0.056
砂糖入りの飲料をほぼ毎日飲みますか	39	36	34	29	29	31	32	30	< 0.001**	< 0.001**	< 0.001**
油料理をほぼ毎日食べますか	12	14	15	13	19	20	20	20	0.002**	0.222	0.682
卵をほぼ毎日食べますか	26	28	28	26	32	32	30	29	0.017**	0.551	0.214
脂身の多い肉類を食べる日は、週に3日以上ですか	23	25	28	27	36	37	36	38	< 0.001**	< 0.001**	0.143
魚介類を食べる日は、週に3日以上ですか	76	69	67	62	91	88	86	80	< 0.001**	< 0.001**	0.072
煮物などの味付けは、濃いほうですか	31	32	30	29	35	36	38	35	0.819	0.059	0.112
汁物を1日2杯以上飲みますか	13	11	12	9	51	48	40	33	< 0.001**	0.001**	< 0.001**
めん類の汁をほとんど全部飲みますか	26	26	27	22	20	16	19	17	< 0.001**	0.004**	0.195

(次頁に続く)

塩蔵品を食べる日は、週に3日以上ですか	19	19	18	14	33	33	27	24	< 0.001**	< 0.001**	0.010
漬け物や味付けしてあるおかずに、 しょうゆ・ソースをかけることが多いですか	21	22	21	17	9	10	11	8	< 0.001**	< 0.001**	0.083
漬け物を1日2回以上食べますか	36	30	25	22	51	46	40	34	< 0.001**	< 0.001**	0.061
漬け物以外の野菜・海藻類・きのこ類を ほぼ毎食食べますか	44	66	69	68	65	63	78	79	< 0.001**	< 0.001**	0.171
果物をほぼ毎日食べますか	61	54	54	56	45	37	33	35	0.011**	0.010**	< 0.001
大豆製品をほぼ毎日食べますか	58	57	55	53	73	74	70	66	< 0.001**	< 0.001**	0.270
乳製品をほぼ毎日とりますか	60	62	57	63	57	58	55	60	0.121	0.360	0.577

数値はすべて「はい」の回答割合(%)。ただし、人数とp値を除く。* 2002・2003年分のデータから推定した。** 性・年齢を調整した際に有意水準(p<0.05)を満たした場合は網掛けとした。

表4 循環器疾患の発症と各危険因子の関連とその変遷、およびそれらの集団・地域差（抜粋）

	男性				女性				
	大阪		秋田		大阪		秋田		
	1976-1990年	1996-2010年	1976-1990年	1996-2010年	1976-1990年	1996-2010年	1976-1990年	1996-2010年	
脳血管疾患									
高血圧	発症/非該当	9/840	9/1026	14/907	26/643	7/1732	12/2218	10/1200	10/1000
	発症/該当	35/644	25/835	69/896	47/743	18/971	31/1152	39/867	41/882
	OR (95%CI)	<u>4.3</u> (2.0-9.4)	<u>2.3</u> (1.0-5.1)	<u>4.0</u> (2.2-7.4)	<u>1.1</u> (0.7-1.9)	<u>3.0</u> (1.2-7.8)	<u>2.9</u> (1.4-6.0)	<u>2.6</u> (1.2-5.5)	<u>2.7</u> (1.3-5.9)
現在喫煙	発症/非該当	19/597	22/1136	25/658	41/807	19/2396	40/2996	47/2013	49/1768
	発症/該当	25/887	12/725	58/1155	32/579	6/307	3/374	2/54	2/114
	OR (95%CI)	1.1(0.6-2.1)	1.3(0.6-2.6)	1.7(1.0-2.7)	<u>1.8</u> (1.1-3.1)	<u>3.5</u> (1.3-9.5)	0.9(0.3-3.2)	1.3(0.3-5.6)	1.6(0.3-7.0)
肥満	発症/非該当	34/1120	24/1279	65/1324	47/915	15/2026	33/2682	27/1326	23/1245
	発症/該当	10/364	10/582	18/489	26/471	10/677	10/688	22/741	28/637
	OR (95%CI)	0.9(0.4-1.9)	0.9(0.4-2.0)	0.8(0.4-1.4)	1.4(0.8-2.3)	1.8(0.8-4.0)	0.9(0.4-1.9)	1.1(0.6-2.1)	1.7(0.9-3.0)
虚血性心疾患									
高血圧	発症/非該当	7/833	9/1023	4/915	8/635	3/1735	2/2209	1/1201	2/1002
	発症/該当	16/653	11/827	14/910	14/762	12/959	4/1139	8/875	4/893
	OR (95%CI)	<u>2.9</u> (1.1-7.7)	1.2(0.5-3.0)	3.3(1.0-11.1)	1.0(0.4-2.5)	<u>4.1</u> (1.1-15.4)	2.0(0.3-13.0)	4.2(0.5-36.1)	0.9(0.1-5.6)
現在喫煙	発症/非該当	8/586	9/1130	2/665	15/815	14/2390	5/2977	8/2023	6/1781
	発症/該当	15/900	11/720	16/1160	7/582	1/304	1/371	1/53	0/114
	OR (95%CI)	1.4(0.6-3.4)	<u>2.9</u> (1.2-7.2)	<u>6.6</u> (1.5-30.0)	0.9(0.3-2.4)	0.7(0.1-5.9)	2.2(0.2-21.2)	3.3(0.4-29.6)	-
肥満	発症/非該当	20/1128	13/1275	15/1337	8/926	13/2026	4/2667	6/1329	3/1259
	発症/該当	3/358	7/575	3/488	14/471	2/668	2/681	3/747	3/636
	OR (95%CI)	0.5(0.1-1.7)	1.4(0.5-3.5)	0.6(0.2-2.2)	<u>3.5</u> (1.4-8.7)	0.3(0.1-1.3)	1.4(0.2-8.2)	0.6(0.1-2.7)	1.7(0.3-9.3)

OR、オッズ比。95%CI、95%信頼区間。該当する危険因子以外の危険因子（高血圧、現在喫煙、肥満症・やせ）、高血糖、年齢、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、現在飲酒で調整した。統計学的に有意な関連を示すハザード比には下線を、時期との間に交互作用が統計学的有意となった部分は網掛けを付した（ $p < 0.05$ ）。

日本人の男女における空腹時・非空腹時別にみたトリグリセライドと虚血性の循環器疾患リスクとの関連について：CIRCS 研究

背景

非空腹時の血清トリグリセライド値は、空腹時の血清トリグリセライド値よりも虚血性循環器疾患発症のリスクへの影響が大きいことが報告されているが、高脂血症の有病率が一般的に低いアジアにおけるエビデンスは少ない。

方法

1975～1986年に循環器健診を受けた、虚血性心疾患と脳卒中の既往が無い日本の4地域における40～69歳住民10,659人（男性4,264人、女性6,395人）を対象とした。ベースラインにおける血清トリグリセライド値は、空腹時（食後8時間以上）2,424人、非空腹時（食後8時間未満）8,235人であった。

結果

22年の追跡期間中の発症者数は、虚血性心疾患284人（男性165人、女性119人）、虚血性脳卒中666人（男性349人、女性317人）であった。

血清トリグリセライド値の第1四分位群を基準とした第4四分位群における多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は、虚血性循環器疾患（虚血性心疾患および虚血性脳卒中）では、空腹時群で1.71（1.14-2.59）（ $p=0.013$ ）（図1）、非空腹時群で1.60（1.25-2.05）（ $p<0.001$ ）（図2）であった。また、男性では空腹時と非空腹時では有意差は見られなかったが、女性では非空腹時に有意差がみられ、虚血性脳卒中より虚血性心疾患の方が正の関連が強かった。さらに、血清HDLコレステロールを調整した場合においても、関連の強さは低下したものの統計学的有意差は認められた。

考察

空腹時の血清トリグリセライド値と同様、非空腹時の血清トリグリセライド値は、日本人男性における虚血性循環器疾患リスクの予測因子であり、特に日本人女性においては、非空腹時の血清トリグリセライド値と虚血性循環器疾患発症との関連がより強かった。

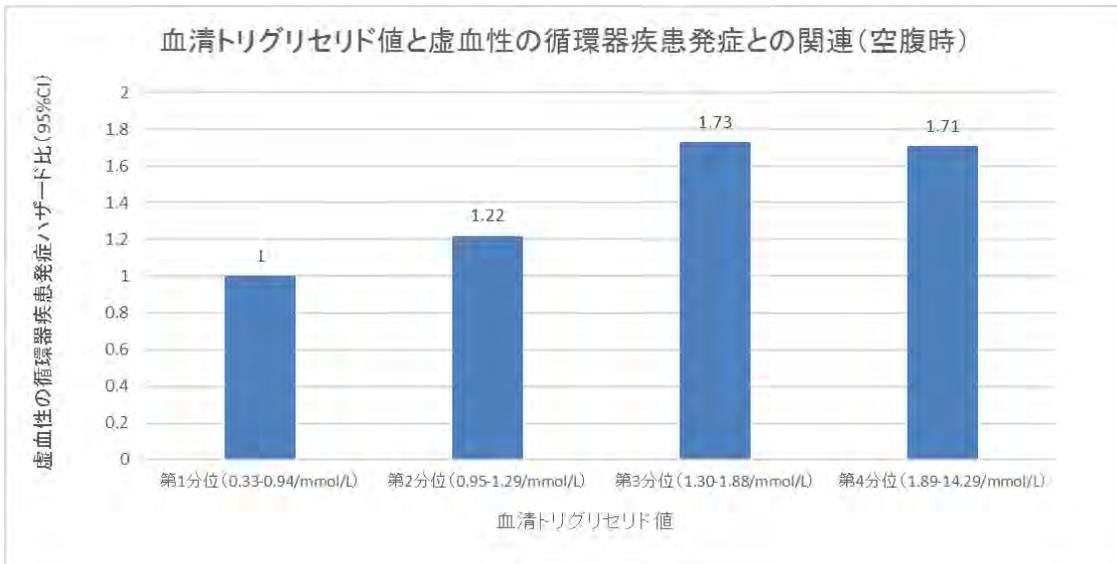


図1 血清トリグリセリド値と虚血性の循環器疾患発症との関連 (空腹時)

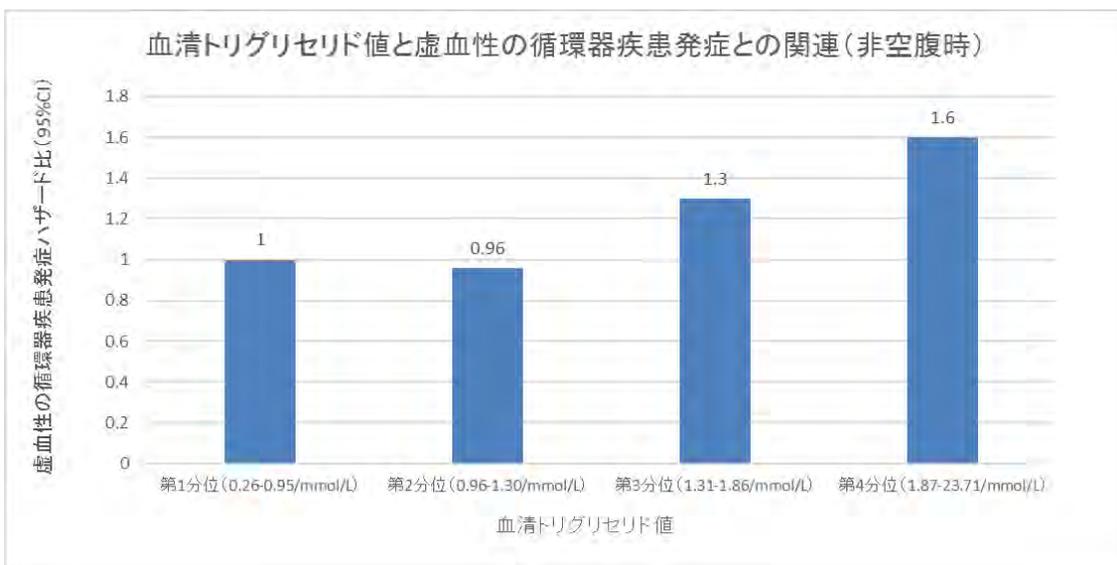


図2 血清トリグリセリド値と虚血性の循環器疾患発症との関連 (非空腹時)

日本人の高感度CRP値と要介護認知症の発症リスク：The Circulatory Risk in Community Study (CIRCS)

< 目的 >

近年、敏感な炎症マーカーである血清中の高感度C反応性蛋白 (hs-CRP) の測定方法が確立され、動脈硬化性疾患のリスク予測に有用であることが米国のコホート研究により報告されており、認知症の発症と関連することも想定される。しかし、一般住民において高感度CRP値と認知症発症との関連を前向きに分析した研究は少ない。本研究は nested case-control デザインにより高感度CRP値と要介護認知症との関連について分析した。

< 方法 >

対象は、CIRCS秋田・茨城地域の一般住民で、1984年から1995年に健診を受診した40-69歳の7531人である。1999~2013年までの間に介護保険認定を受けた要介護認知症の症例を症例群、その時点で認知症を発症していない生存者を対照群として、各症例について性別、年齢、健診受診年、地域をマッチさせ無作為に2例の対照を選び出し、症例275人、対照550人の合計825人を同定した。高感度CRP値の4分位と要介護認知症との関連を、喫煙、飲酒、body mass index、収縮期血圧、降圧薬、糖尿病、血清総コレステロール値を調整して、条件付きロジスティックモデルにより分析した。さらに、脳卒中既往の有無別の分析を行った。

< 結果 >

高感度CRP値の最も低い群に対し、最も高い群での要介護認知症の条件付オッズ比 (95% confidence interval) は0.99(0.61-1.60)であった。要介護認知症を脳卒中既往の有無で層別した場合、HsCRPの最も高い群でのオッズ比は脳卒中既往のある群で2.72(1.12-6.64)、脳卒中既往のない群では0.63(0.34-1.14)であった。高感度CRPの1SD変化あたりの要介護認知症のオッズ比は全体では1.02(0.87-1.20)、脳卒中既往のある群で1.35(1.02-1.79)、脳卒中既往のない群では0.89(0.72-1.10)であった。

< 結論 >

日本人において、高感度CRP高値が脳卒中を介して認知症と関連している可能性がある。

表

Odd ratios (95% confidence intervals) of total dementia, stratified by the presence of stroke history according to quartiles of serum hs-CRP levels of control subjects.

	Quartiles of hs-CRP, mg/dL				P for trend	OR for 1SD increment of log hs-CRP
	1 (low)	2	3	4 (high)		
Serum hs-CRP						
Median (mg/L)	0.01	0.03	0.06	0.152		
Range (mg/L)	0.002-0.016	0.017-0.041	0.042-0.088	0.090-3.11		
Total dementia						
No. of case	55	83	74	63		
No. of control	134	141	138	137		
Age-, sex, and community-matched OR	1.00	1.44 (0.95-2.18)	1.32 (0.86-2.04)	1.13 (0.73-1.74)	0.69	1.06 (0.92-1.22)
Multivariable OR ^a	1.00	1.34 (0.86-2.07)	1.16 (0.73-1.85)	0.99 (0.61-1.60)	0.82	1.02 (0.87-1.20)
Dementia with history of stroke						
No. of case	11	34	24	27		
No. of control	49	56	44	43		
Age-, sex, and community-matched OR	1.00	2.71 (1.22-6.03)*	2.43 (1.06-5.60)*	2.72 (1.21-6.10)*	0.02	1.33 (1.04-1.71)*
Multivariable OR ^a	1.00	2.15 (0.90-5.15)	2.06 (0.82-5.21)	2.72 (1.12-6.64)*	0.04	1.35 (1.02-1.79)*
Dementia without history of stroke						
No. of case	44	49	50	36		
No. of control	85	85	94	94		
Age-, sex, and community-matched OR	1.00	1.10 (0.66-1.83)	1.04 (0.62-1.74)	0.74 (0.44-1.27)	0.27	0.94 (0.78-1.12)
Multivariable OR ^a	1.00	1.08 (0.64-1.84)	0.93 (0.54-1.62)	0.63 (0.34-1.14)	0.11	0.89 (0.72-1.10)

*P < 0.05.

^a Adjusted for systolic blood pressure, antihypertensive medication use, borderline diabetes, diabetes, BMI, alcohol intake categories, cigarette smoking status, serum total cholesterol levels as well as matching for sex, age, community, year of serum stored, and fasting status.

アルコール摂取量と血管内皮機能障害との関連

背景：

多量のアルコール摂取は、動脈硬化性疾患の発症につながると報告されているが、地域住民を対象とした、アルコール摂取が血管内皮機能に及ぼす影響についての研究はほとんどない。

方法：

CIRCS 研究地域である大阪府八尾市南高安地区と秋田県井川町の 2 地域在住の一般住民で、循環器健診受診者 30 歳以上の男性 410 名を対象に、動脈血管内皮の拡張機能を評価する FMD 検査（FMD：Flow Mediated Dilation、血流依存性血管拡張反応）を実施した。この検査は、動脈硬化の器質的変化が起きる前段階の血管内皮機能を評価する超音波エコー検査である。安静時と負荷開放後の FMD を測定し、FMD 値[%FMD の変化量 = (駆血開放後最大拡張径 - 安静時径) ÷ 安静時径 × 100]を用いて、血管内皮機能を評価する。FMD の値が低いと血管内皮機能が低下していることを示す。解析は、FMD 値の 3 分位中の低値群 (%FMD < 5.3) を FMD 低値者として、アルコール摂取量を非飲酒者、過去飲酒者、飲酒：1 合未満、1 合～2 合未満、2 合以上の 5 群に分け、FMD 低値のオッズ比を算出した。

結果：

非飲酒者と比較して、飲酒量が 1 合未満群と 1 合～2 合未満群では、FMD 低値のオッズ比 (95%CI) はそれぞれ 0.86 (0.42-1.76) と 0.98 (0.45-2.12) であったが、過去飲酒者と飲酒量が 2 合以上群では FMD 低値のオッズ比は 1.76 (0.69-4.50) と 2.39 (1.15-4.95) と高値を示した (図 1)。

結論：

本研究により、多量の飲酒は、動脈血管内皮機能障害のリスク因子である可能性が示唆された。

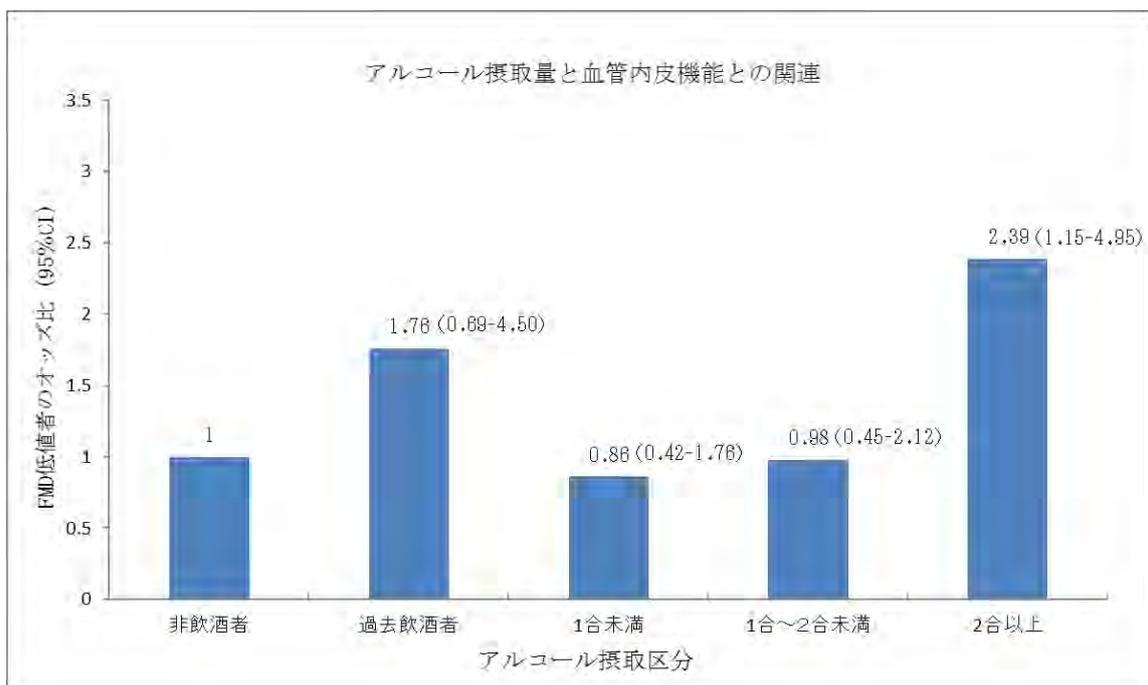


図 1. アルコール摂取量と血管内皮機能との関連

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「循環器病疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）—一般—001）」分担研究報告書

13. 塩分嗜好と心血管疾患の発症—JMS コホート研究—

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学医学教育センター教授

研究協力者 小谷和彦 自治医科大学地域医療学教授

研究協力者 中村剛史 自治医科大学地域医療学講師

研究協力者 白石卓也 群馬県上野村へき地診療所

要旨

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

A. 目的

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

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

B. 研究方法

対象者

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

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

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

ベースラインデータ

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

を調査した。

追跡調査

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

診断基準

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

統計解析

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

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

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

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

C. 研究結果

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

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

FVIIa の 3 分位における心筋梗塞の粗発

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

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

D. 考察

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

筋梗塞発症との間に有意な関連を認めた以外は、有意な関連は認めなかった。

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

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

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

タを追加することができない状況である。

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

参考文献

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

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

1994;14:265–74.

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

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

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

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

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

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

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

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

H. 知的所有権の取得状況

特になし。

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population.

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

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

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

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

Table 2. Baseline Characteristics of the Study Population.

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

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

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

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

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

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

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

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

^aPer 1000 person-years of follow-up.

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

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

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

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

^aPer 1000 person-years of follow-up.

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

血糖と死因別死亡および全死亡の関連：JMS コホート研究

掛樋英一¹、小谷和彦¹、石川鎮清¹、後藤忠雄²、萱場一則³、中村好一¹、梶井英治¹

1 自治医科大学地域医療学センター

2 岐阜県郡上市和良国保診療所

3 埼玉県立大学健康開発学科

Journal of Public Health 2014;22:505-11. DOI 10.1007/s10389-014-0643-6.

目的：日本において公衆衛生現場では、血糖と死亡の関連の有無については、まだ議論が残っている。今回、日本の一般住民を対象として血糖と死因別死亡および全死亡の関連を検討した。

方法：日本の12地区で行われたJMSコホート研究の参加者のうち、今回の研究の解析対象者は11,998人で、ベースラインデータは1992年から1995年に収集された。

死亡を第一のアウトカムとして検討を行い、Cox 比例ハザードモデルを用いて、健診での血糖との関連を解析した。血糖は、男女で、低値群 (<5.22 mmol/L)、中値群 (5.22 - 6.10 mmol/L)、高値群 (≥6.11 mmol/L) に分けて解析した。

結果：10.7年の追跡期間で、1,050人の死亡を確認した(男性631人、女性419人)。血糖低値群 (<5.22 mmol/L) を基準に多変量調整した男性のハザード比では、全死亡で、高値群 (≥6.11 mmol/L) で1.52 (95%信頼区間 1.25-1.85) で、がん死亡で1.76 (1.29-2.41) で、女性のハザード比では、心筋梗塞死亡で4.65 (1.69-12.78) であった。

結論：日本における健診で、男性で血糖値とがん死亡および全死亡で有意に関連していた。

キーワード：糖尿病、がん死亡、全死亡、健診

Salt Preference and the Incidence of Cardiovascular Disease in a Japanese General Population: The Jichi Medical School Cohort Study

日本人における塩分の嗜好と心血管疾患の発症：JMS コホート研究

蓼沼佐岐¹、神田秀幸¹、石川鎮清²、萱場一則³、後藤忠雄⁴、中村好一⁵、梶井英治²

1 島根大学医学部環境保健医学

2 自治医科大学地域医療学

3 埼玉県立大学健康開発学科

4 岐阜県郡上市国保和良診療所

5 自治医科大学公衆衛生学

塩分摂取は心血管疾患と関連があると報告されている。しかしながら、塩分嗜好と心血管疾患との関連についてはほとんど研究がない。今回、我々は日本の一般住民で塩分嗜好心血管疾患との関連を検討した。JMS コホート研究の一環として行った研究で、対象者は 11,394 人、追跡期間は 10.7 年であった。

ベースライン調査は日本での 12 地区で 1992 年から 1995 年に行い、塩分嗜好と生活習慣および血液検査の情報を収集した。追跡は 2005 年末までで、平均追跡期間は 19.7 年±2.4 年であった。塩分の嗜好は「好き」、「まあまあ」、「嫌い」の 3 つのグループに分類した。485 人（男性 258 人、女性 227 人）の心血管疾患の発症を確認した。塩分嗜好 3 群において、心血管疾患の発症のハザード比を解析した。追跡期間中に 485 例の新規の心血管疾患の発症を確認した（男性 258 例、女性 227 例）。男性で、「まあまあ」を基準として解析したところ、心筋梗塞およびくも膜下出血の多変量調整ハザード比は、それぞれ、0.34（95% 信頼区間 0.17 - 0.71）、7.10（0.88 - 56.84）であった。同様に、女性で、「まあまあ」を基準として解析したところ、心血管疾患、全脳卒中、脳出血、脳梗塞の年齢調整ハザード比は、それぞれ 1.41（1.02 - 1.95）、1.36（0.97 - 1.91）、1.79（0.87 - 3.71）、1.40（0.89 - 2.19）であった。女性で、塩分嗜好が心血管疾患と関連していた。

キーワード：塩分嗜好、心血管疾患、コホート研究、日本人

日本人における凝固第Ⅶ因子と心筋梗塞発症の関連：JMS コホート研究

白石卓也¹、石川鎮清²、苅尾七臣³、萱場一則⁴、梶井英治²

1 群馬県上野村へき地診療所

2 自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門

3 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

4 埼玉県立大学健康開発学科

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

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

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

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

Journal of Clinical Laboratory Analysis (in press)

厚生労働科学研究補助金循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業：
「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究
(H26－循環器等（政策）－一般－001)」総合報告書

1 4. 愛知職域コホート研究

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

要旨

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

平成 26、28 年度にはそれぞれの前年度末までの退職者各 2,411 名、2,633 名に対して発症スクリーニングのための病歴調査を実施した。この人数には第 1～4 次の全てのベースライン対象者を含んでおり、平成 28 年度調査対象のうち本共同研究対象者は 1,830 名であった。回収率は、平成 26 年度は約 70%、平成 28 年度は約 80%であった。平成 27 年度には、在職者に対する発症スクリーニングのための病歴調査を実施した。また、在職者ならびに平成 26 年度の退職者調査における発症疑い者については疾患発症の詳細・正確性に関する主治医調査を、本人の同意を得て実施した。

本研究では経年的な健診成績が把握できる職域の特性を活用した疾患発症把握も実施している。平成 26 年度には、喫煙と糖尿病発症の関連を報告し、その関連の一部は喫煙によるアディポネクチン値の低下によって説明されることを統計学的に示した。また、朝食欠食が、生活習慣、BMI、空腹時血糖値と独立して 2 型糖尿病発症リスクの上昇と関連することを示した。平成 27 年度には、家族歴と糖尿病発症との関連を調べ、非肥満者において母親の既往歴が本人の糖尿病発症リスクに強く関連することを示した。そして、平成 28 年度は、20 歳頃の若年時から中年期までの体重変化のパターン（傾きと変動）とベースライン以後約 10 年間の糖尿病の発症との関連を調べ、体重変化の傾きが、ベースラインの肥満の有無に独立して糖尿病発症に正の関連を示すことを示した。

A. 目的

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

B. 研究対象者と倫理面への配慮

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

なお対象者には、個別に説明書を配布し、本共同研究参加に協力しない場合に連絡してもらうこととした。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. 研究方法および結果

追跡期間中の疾病・死亡の発生状況は、ベースライン時の同意に基づいて職域の健康管理部門で把握される情報、健診時間診での既往歴情報の提供を受ける他、発症疑い者を概ね2年おきに実施する自己申告質問紙調査によってスクリーニングしている。今までに平成16、19、23、24、25、26、27、

28年と8度の自己申告質問紙調査を実施した。自己申告のあった者のうち、詳細調査に同意した者については、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。例えば、平成27年度に実施した主治医調査の回答率は約90%となっている。糖尿病や高血圧などの疾患発症については、健診成績の経年把握によっても行っている。

【追跡状況】

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

【心筋梗塞・狭心症】

平成27年度末までに120例の冠動脈疾患の新規発症を確認した。うち62例は主治医調査等による確認が済んでいる。120例の内訳(重複あり)は、心筋梗塞47例、狭心症80例、PCI55例、CABG12例、突然死7例であった。

心筋梗塞の診断は主治医から提供された詳細な情報に基づき、確実な臨床情報の存在あるいはMONICA基準に照らし合わせ判定した。具体的には前者として「A. 急性期の冠動脈造影検査により、冠血栓の確認、又は心電図異常(ST上昇又は高いT)の部位に一致した冠閉塞又は実測75%以上(AHA90%以上)の狭窄(Spasmは除外する)」または「B. 定型的な胸痛又は非定型的な症状があり、心エコーで心電図異常(ST上昇又は高いT)の部位に一致した局在的な壁運動異常」を用いた。またMONICA基準は症状、心電図異常、トロポニンTを含む心筋逸脱酵素から判断するもので、これらに加えて、心筋梗塞の部位、急性期(発症後24時間以内)の治療についても調査した。

【脳卒中】

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

脳卒中は、「1. 脳の血管障害が原因となり（脳血管障害以外に原因が考えられない場合も含む）、2. 広汎または局所の神経障害が、3. 突然起きて、24 時間以上持続する。」ものとし、1.～3. の全てを満たす場合を「確実な脳卒中」とした。ただし、1、2 をみたしても、24 時間以内に死亡したものや、手術や血栓溶解療法を行なったものは、24 時間を超える症状の持続が確認できなくても確実な脳卒中に含めた。「確実な脳卒中」ではないが脳卒中の可能性のあるものは「可能性のある脳卒中」とした。

脳梗塞は CT、MRI あるいは剖検で発症時期に一致する脳梗塞が証明されたものとされたが、CT、MRI で脳出血、くも膜下出血が否定された病巣不明の脳卒中は脳梗塞とした。脳内出血は CT、MRI あるいは剖検で発症時期に一致する脳内出血が証明されたものとした。くも膜下出血は CT、MRI あるいは剖検でくも膜下出血が証明されたもの、あるいは腰椎穿刺で血清髄液が証明されたものとした。脳卒中であるが、上記のいずれにも当てはまらないものは病型不明の脳卒中とした。

責任病巣とは、脳卒中の臨床症状に対応する病変であり、無症候性脳梗塞や過去の脳卒中での陈旧性梗塞病巣は含めていない。穿通枝動脈の梗塞は、さらに「基底核領域」、「視床」、「放線冠、傍側脳室」に、大脳皮質の梗塞は血管領域に従い、「前大脳動脈皮質枝領域」、「中大脳動脈皮質枝領域」、「後大脳動脈皮質枝領域」に分類した。また脳梗塞の大きさは 15mm 以下、15mm より大きく 1/2 葉未満、1/2 葉以上に分類した。さらに、心房細動とともに、弁膜症、大動脈解離、先天性心疾患（心房中隔欠損症等）、明らかに塞栓源を有する心筋梗塞や頸動脈プラーク等の有無についても確認した。

脳出血については被殻、視床、皮質下、脳室内、小脳、橋、その他、不明の部位に分類した。さらに、脳出血発症時のワーファリンなどの抗凝固薬の有無についても調査した。

【個別研究】

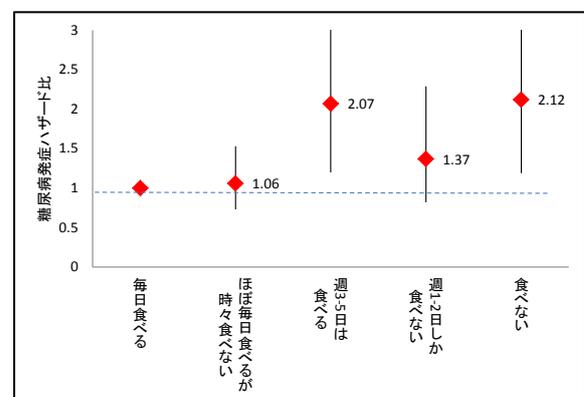
朝食欠食は糖尿病発症リスクの上昇と関連する

目的：朝食欠食と 2 型糖尿病発症との関連

は異なる人種と性別で報告が一致してない。また、この関連性は日本人においてはほとんど検討されてないため、本研究は職域集団を対象者にし、朝食欠食と 2 型糖尿病発症との関連を調べた。

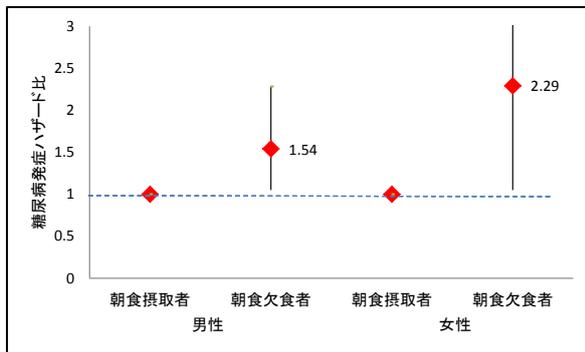
方法：愛知職域コホート研究において、年齢が 35-66 歳で、研究開始時（平成 14 年）に糖尿病がなく、解析に用いる変数が全て揃っていた 4,631（男性：3,600 名、女性：1,031 名）名を対象者とした。研究開始時の朝食摂取頻度（毎日、ほとんど毎日、週 3-5 日、週 1-2 日、食べない）は自己申告アンケート調査により把握した。解析は男女合わせ、各グループの多変量調整した糖尿病発症のハザード比を Cox 比例ハザードモデルより算出した。また朝食摂取者は毎日かほとんど毎日と定義し、朝食欠食は週 5 回未満と定義し、性別、現在喫煙と非喫煙、肥満度 (BMI) が 25kg/m² 未満と以上、空腹時血糖値が 110mg/dL 未満と 110-126 未満 mg/dL、それぞれで層化解析を行い、交互作用を検定した。食事、喫煙等の生活習慣、肥満度、空腹時血糖を共変量として調整した。

結果：8.9 年間の追跡期間中、285 名（男性：231、女性：54 名）が 2 型糖尿病を発症した。毎日食べる群に比べ、ほとんど毎日、週 3-5 日、週 1-2 日、食べない群の多変量調整ハザード比 (HR) はそれぞれ、1.06 (95% CI, 0.73-1.53)、2.07 (95% CI, 1.20-3.56)、1.37 (95% CI, 0.82-2.29)、2.12 (95% CI, 1.19-3.76) であった。朝食摂取者と比べ、朝食欠食者の多変量調整 HR は 1.73 (95% CI, 1.24-2.42) であった（下図）。



この関連は性別、喫煙状態 2 群、BMI 2 群、

空腹時血糖値 2 群それぞれにおいて交互作用は認められなかった(交互作用の P 値 >0.05) (下図)。



結論：日本人の職域の中年男女において、朝食欠食は生活習慣、BMI、空腹時血糖値と独立して 2 型糖尿病発症リスクの上昇と関連することが示唆された。

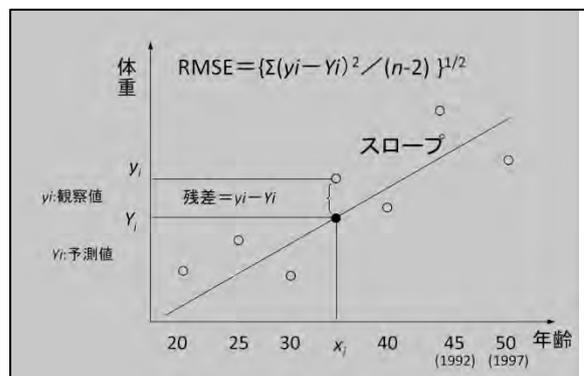
長期間の体重変化・変動と糖尿病発症リスクとの関連

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

方法：2002 年のベースライン調査に参加した 35-66 歳の愛知職域コホート対象者 6,648 名のうち、糖尿病やがんの既往歴のある者、20 歳あるいはベースライン時の体重のデータがない者、調整変数に欠損のある者を除外し、最終的に 4,234 名(男性：3,317、女性 917)を分析集団とした。ベースラインの体重は健診時の測定値、20 歳、25 歳(20 歳半ば頃)、30 歳、40 歳、ベースラインから 5 年前の体重はベースライン時の質問紙調査により把握した。体重変化の傾きは個人ごとに 20 歳からベースラインまでの各時点の体重を年齢に回帰させた直線の傾き(kg/年)と定義した。体重変動の指標には回帰直線周囲の標準偏差に相当する root-mean-square-error (RMSE, kg) を用いた。解析は男女別に行い、体重変化の傾きおよび体重変動と糖尿病発症との関連は Cox 比例ハザードモデルにより算出した。多変量調整モデルには RMSE (連続量) あるいは体重変化の傾き(連続量)、年齢(<50、≥50 歳)、喫煙状態(非喫煙者、過去喫煙者、現在喫煙者)、飲酒頻度(<1、1-4、5-7 回

/週)、余暇の運動習慣(あり、なし)、朝食を毎日摂取(はい、いいえ)、睡眠時間(≥7、<7 時間/日)、糖尿病の家族歴(あり、なし)、空腹時血糖値(<100、≥100 mg/dl)、ベースライン body mass index (<25、≥25 kg/m²) を含めた。

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



関連を示さなかった。

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

D. 健康危険情報

研究代表者による総括研究報告書参照のこと

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Zhang Y, Kawazoe N, Aoyama A. Smoking and Diabetes: Is the Association Mediated by Adiponectin, Leptin, or C-reactive Protein? J Epidemiol 2015;25:99-109.

- (2) Toyoshima H, Otsuka R, Hashimoto S, Tamakoshi K, Yatsuya H. Body mass index-modified relationship of chronic mental stress with resting blood pressure during 5 years in Japanese middle-aged male workers. *Circ J* 2014;78:1379-86.
- (3) Yatsuya H, Nihashi T, Li Y, Hotta Y, Matsushita K, Muramatsu T, Otsuka R, Matsunaga M, Yamashita K, Wang C, Uemura M, Harada A, Fukatsu H, Toyoshima H, Aoyama A, Tamakoshi K. Independent association of liver fat accumulation with insulin resistance. *Obes Res Clin Pract* 2014;8:E350-5.
- (4) Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Wada K, Li Y, Hilawe EH, Uemura M, Chiang C, Zhang Y, Otsuka R, Ota A, Hirakawa Y, Aoyama A. Association between parental history of diabetes and the incidence of type 2 diabetes mellitus differs according to the sex of the parent and offspring's body weight: A finding from a Japanese worksite-based cohort study. *Prev Med* 2015;81:49-53.
- (5) Zhang Y, Yatsuya H, Chiang C, Hirakawa Y, Li Y, Kawazoe N, Tamakoshi K, Aoyama A. Long-term weight change slope and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women: findings of Aichi Workers' Cohort Study. *Nutr Diabetes*. 2017 (in press).
- Tamakoshi K, Zhang Y, Aoyama A. Adiponectin, but neither Leptin nor C-reactive protein, Mediates the Association between Smoking and Diabetes. IEA World Congress of Epidemiology, Anchorage 2014
- (3) Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Wada K, Li Y, Hilawe EH, Uemura M, Chiang C, Zhang Y, Aoyama Y. Associations of parental history of diabetes mellitus with the offspring's incidence is modified by offspring's body weight, findings from a Japanese worksite-based cohort. IEA World Congress of Epidemiology, Anchorage 2014
- (4) Li Y, Yatsuya H, Hirakawa Y, Ota A, Matsunaga M, Haregot H, Chiang C, Zhang Y, Tamakoshi K, Toyoshimad H, Aoyama A. A Point-based Prediction Model for Predicting 10-year Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Men: Aichi Workers' Cohort Study. 2017 Scientific Sessions, Epidemiology and Prevention | Lifestyle and Cardiometabolic Health, American Heart Association Portland, USA, 2017

F. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきものなし

2. 学会発表等

- (1) Uemura M, Yatsuya H, Li Y, Wang C, Hilawe EH, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Zhang Y, Aoyama A. Positive association between breakfast skipping and incidence of type 2 diabetes mellitus: evidence from a Japanese worksite-based cohort. IEA World Congress of Epidemiology, Anchorage 2014
- (2) Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, Toyoshima H,

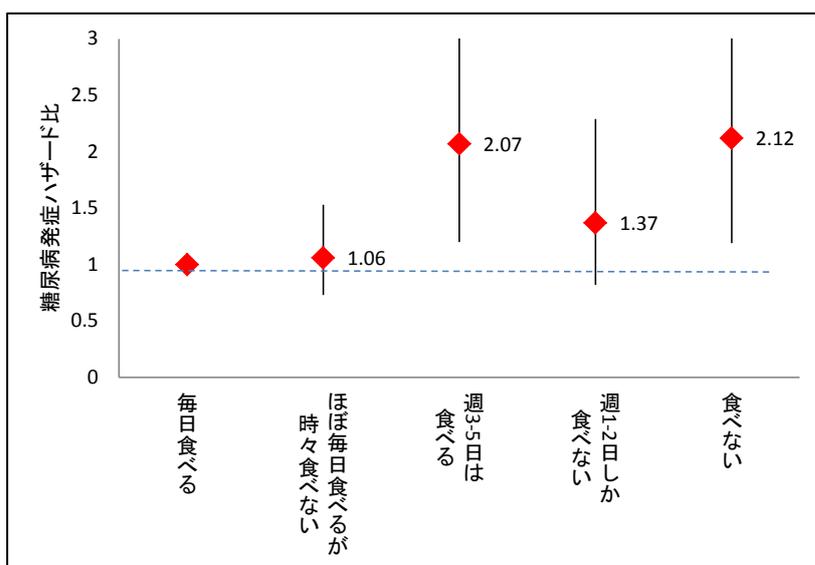
朝食欠食は糖尿病発症リスクの上昇と関連する：愛知職域コホート

研究代表者：八谷 寛 藤田保健衛生学医学部公衆衛生学 教授

研究協力者：上村 真由 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 大学院生

目的：朝食欠食と2型糖尿病発症との関連は異なる人種と性別で報告が一致していない。また、この関連性は日本人においてはほとんど検討されていないため、本研究は職域集団を対象者にし、朝食欠食と2型糖尿病発症との関連を調べた。

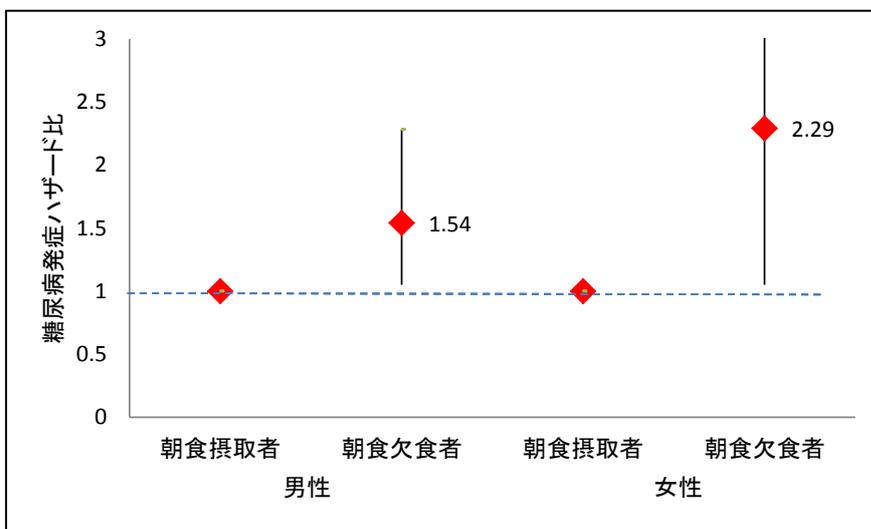
方法：愛知職域コホート研究において、年齢が35-66歳で、研究開始時（平成14年）に糖尿病がなく、解析に用いる変数が全て揃っていた4,631（男性：3,600名、女性：1,031名）名を対象者とした。研究開始時の朝食摂取頻度（毎日、ほとんど毎日、週3-5日、週1-2日、食べない）は自己申告アンケート調査により把握した。解析は男女合わせ、各グループの多変量調整した糖尿病発症のハザード比をCox比例ハザードモデルより算出した。また朝食摂取者は毎日かほとんど毎日と定義し、朝食欠食は週5回未満と定義し、性別、現在喫煙と非喫煙、肥満度(BMI)が $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満と以上、空腹時血糖値が $110\text{mg}/\text{dL}$ 未満と $110-126$ 未満 mg/dL 、それぞれで層化解析を行い、交互作用を検定した。食事、喫煙等の生活習慣、肥満度、空腹時血糖を共変量として調整した。全ての対象者よりインフォームド・コンセントを得た。



結果：8.9年間の追跡期間中、285名（男性：231名、女性：54名）が2型糖尿病を発症した。（左図）毎日食べる群に比べ、ほとんど毎日、週3-5日、週1-2日、食べない群の多変量調整ハザード比(HRs)はそれぞれ、1.06 (95% CI, 0.73-1.53)、2.07 (95% CI, 1.20-3.56)、1.37

(95% CI, 0.82-2.29)、2.12 (95% CI, 1.19-3.76)である。朝食摂取者と比べ、朝食欠食者の多変量調整 HRs は 1.73 (95% CI, 1.24-2.42)であり、この関連は性別（右図）、

喫煙状態 2 群、BMI 2 群、空腹時血糖値 2 群それぞれにおいて交互作用は認められなかった(交互作用の P 値>0.05)。



結論：日本人の職域の中年男女において、朝食欠食は生活習慣、BMI、空腹時血糖値と独立して2型糖尿病発症リスクの上昇と関連することが示唆された。

Uemura M, Yatsuya H, Hilawe EH, Li Y, Wang C, Chiang C, Otsuka R, Toyoshima H, Tamakoshi K, Aoyama A. . Breakfast Skipping is Positively Associated with Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus - Evidence from Aichi Workers' Cohort Study. J Epidemiol. 2015;25(5):351-8.

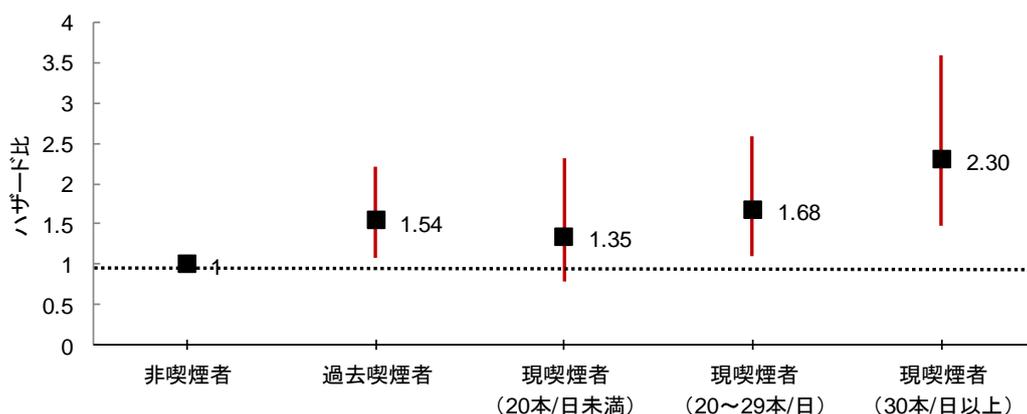
喫煙は糖尿病発症リスクの関連の一部は喫煙によるアディポネクチン値の低下によって説明される。

研究代表者：八谷 寛 藤田保健衛生学医学部公衆衛生学 教授

研究協力者：Hilawe Esayas Haregot 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 大学院生

研究開始時（平成 14 年）に糖尿病がなく、解析に用いる変数が全て揃っていた 3,338 名を対象者に、研究開始時の喫煙習慣とその後 10 年間の糖尿病発症リスクとの関連を調べました。年齢や飲酒のように喫煙習慣とも糖尿病の発症とも関連し、喫煙と糖尿病の間に（実際にはなかったとしても）関連があるように見えさせたり、逆に関連が（実際にはあったとしても）認められにくくする要因を交絡要因と呼びます。今回、身体活動や栄養素摂取を含む多くの交絡要因を統計学的方法によって制御しました。

研究期間中に 225 名の方に糖尿病が発症しました。非喫煙者を基準とした場合、1 日 1-19 本、20-29 本、30 本以上のタバコを吸う人の糖尿病発症リスクは、それぞれ 1.35 倍、1.68 倍、2.30 倍でした(1)。また、禁煙した人の糖尿病発症リスクも 1.54 倍と上昇していました。禁煙者における糖尿病発症リスクの上昇は、禁煙後の体重増加が関連していることが過去の研究で報告されていますので、そのせいかもしれません。また、健康上何らかの問題（例えば、軽度の血糖高値）があつて禁煙した人に、やがて糖尿病が発症したという因果の逆転の可能性も考えられます。



今回の研究では、喫煙がなぜ糖尿病発症リスクを上昇させるかについても検討いたしました。私たちは今までに、喫煙者では脂肪細胞から分泌されるアディポネクチン(2)およびレプチン(3)というタンパク質の濃度が低いこと、また炎症マーカーである C 反応タンパク (CRP) (4)濃度が高いことを見出し報告してきました。また、アディポネクチン(5)、レプチン(3)、CRP(6)のいずれも糖尿病と関連することを示してきました。そ

ここで、喫煙と糖尿病発症の関連には、これら3つのバイオマーカーが仲介していると仮定し、分析を行いました。その結果、アディポネクチンのみがその条件を満たすことがわかりました。すなわち、喫煙者では何らかの理由でアディポネクチン値が低下し、アディポネクチン低下が喫煙による糖尿病発症の一部を説明していることが示されました。

Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Zhang Y, Kawazoe N, Aoyama A. Smoking and diabetes: is the association mediated by adiponectin, leptin, or C-reactive protein? *J Epidemiol.* 2015;25(2):99-109.

両親の糖尿病歴と本人の糖尿病発症リスクの関連について

研究代表者：八谷 寛 藤田保健衛生学医学部公衆衛生学 教授

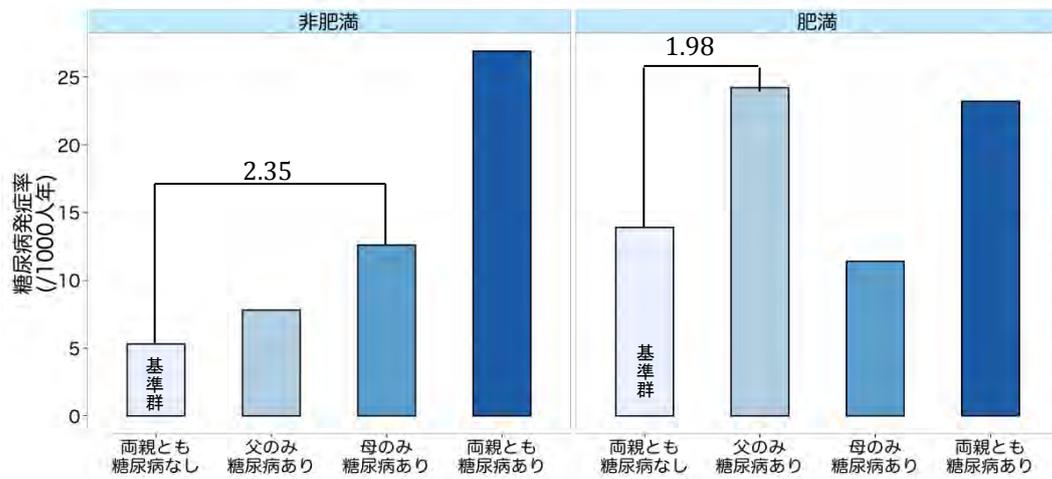
研究協力者：王 超辰 名古屋大学大学院医学系研究科 国際保健医療学・公衆衛生学
大学院生

目的：糖尿病家族歴（両親）の有無とその後の糖尿病発症の関係について、対象者の研究開始時の肥満度で分けて調べる。

方法：愛知職域コホート研究の平成14年のベースライン調査参加にインフォームド・コンセントを得ており、かつ糖尿病の家族歴情報がある5,471名の対象者のうち、解析に必要な変数に欠損値がある者（n=374）、糖尿病既往歴のある者、あるいはベースライン年の健診空腹時血糖値が126mg/dlを超えた者（n=641）を除外した4,446名を解析対象者とした。新規の糖尿病発症は自記式病歴調査で把握した治療開始時と経年的健診成績から把握した空腹時血糖が126mg/dl以上となった時とした。解析は男女を合わせて実施し、「両親とも糖尿病なし」を基準群とし、「父のみ糖尿病あり」、「母のみ糖尿病あり」、「両親とも糖尿病あり」群それぞれの多変量調整ハザード比（HR）をCox比例ハザードモデルにより算出した。続いて、対象者の研究開始時の体重が肥満（BMI \geq 25kg/m²）かどうかで層別化して解析した。共変量として年齢、性別、喫煙、飲酒、運動、総エネルギー摂取、出生体重、BMI、メタボリックシンドロームの構成要素の数を調整した。

結果：9年間の追跡期間中に277名の方に糖尿病が発症した。「両親とも糖尿病なし」の基準群に比べ、「父のみ糖尿病あり」、「母のみ糖尿病あり」、「両親とも糖尿病あり」と回答した群の多変量調整HR（95%信頼区間）は1.72（1.19-2.47）1.66（1.07-2.58）3.46（1.42-8.43）と、どの群においても糖尿病発症リスクの有意な上昇が認められた。次に、肥満の有無で層化した解析で、非肥満群においては、「母のみ糖尿病あり」群のHRが2.35（1.41-3.91）、「両親とも糖尿病あり」群のHRが6.00（1.89-19.08）と有意に上昇した。肥満群においては、「父のみ糖尿病あり」群のみで、HRが1.98（1.19-3.28）と有意に上昇していた。

結論：非肥満者において母親の既往歴が本人の糖尿病発症リスクに強く関連することが示唆された。肥満者では、父親の糖尿病歴が本人の糖尿病発症リスクとの関連が認められた。これらの詳細なメカニズムはまだ解明されていない。



Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Wada K, Li Y, Hilawe EH, Uemura M, Chiang C, Zhang Y, Otsuka R, Ota A, Hirakawa Y, Aoyama A. Association between parental history of diabetes and the incidence of type 2 diabetes mellitus differs according to the sex of the parent and offspring's body weight: A finding from a Japanese worksite-based cohort study. *Prev Med.* 2015;81:49-53.

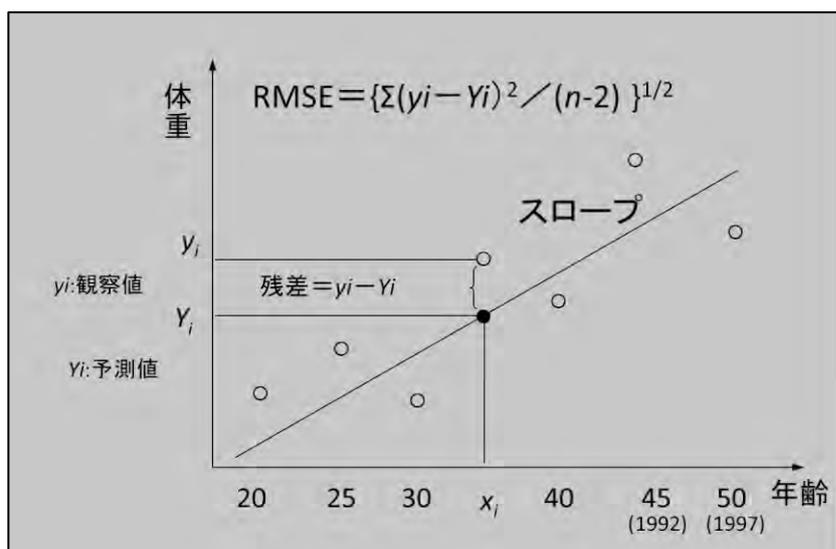
長期の体重の変化傾き及び変動と糖尿病発症リスクとの関連：愛知職域コホート

研究代表者：八谷 寛 藤田保健衛生学医学部公衆衛生学 教授

研究協力者：張 燕 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 大学院生

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

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



直線周囲の標準偏差に相当する root-mean-square-error (RMSE、kg) を用いた。解析は男女別に行い、体重変化の傾きおよび体重変動と糖尿病発症との関連はCox比例ハザードモデルにより算出した。多変量調整モデルにはRMSE（連

続量)あるいは体重変化の傾き（連続量）、年齢(<50、≥50歳)、喫煙状態(非喫煙者、過去喫煙者、現在喫煙者)、飲酒頻度(<1、1-4、5-7回/週)、余暇の運動習慣(あり、なし)、朝食を毎日摂取(はい、いいえ)、睡眠時間(≥7、<7時間/日)、糖尿病の家族歴(あり、なし)、空腹時血糖値(<100、≥100mg/dl)、ベースラインbody mass index(<25、≥25kg/m²)を含めた。

結果：追跡期間中（中央値12.2年）に400名（男性:330女性:70）が2型糖尿病を発症した。体重変化の傾き1kg/年あたりの多変量調整ハザード比は男性で2.64(95%CI:

1.77-3.93)、女性で 4.83 (2.24-10.4) であった。一方、体重変動(RMSE) 1 kg あたりの多変量調整ハザード比は男性で 1.08 (1.00-1.18)、女性で 1.02 (0.84-1.25)と男女とも統計学的に有意な関連を示さなかった。

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

Zhang Y, Yatsuya H, Chiang C, Hirakawa Y, Li Y, Kawazoe N, Tamakoshi K, Aoyama A. Long-term weight change slope and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women: findings of Aichi Workers' Cohort Study. *Nutr Diabetes*. 2017 (in press).

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, Nakayama T, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T.	Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis.	Hypertension.	63	1189-97	2014
2	Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sakurai M, Nakagawa H, Iso H, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T.	Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan.	Hypertension.	65	517-24	2015
3	Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, Tsuji I, Miura K, Ueshima H, Okamura T.	Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease.	Kidney Int.	88	1144-52	2015
4	Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN GROUP.	Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study.	J Atheroscler Thromb.	23	692-703	2016
5	Li Y, Iso H, Cui R, Murakami Y, Yatsuya H, Miura K, Nagasawa S, Ueshima H, Okamura T; EPOCH- JAPAN Research Group.	Serum γ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women.	J Atheroscler Thromb.	23(7)	792-99	2016
6	Nakai M, Miyamoto Y, Higashiyama A, Murakami Y, Nishimura K, Yatsuya H, Saitoh S, Sakata K, Iso H, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group.	Calibration between the Estimated Probability of the Risk Assessment Chart of Japan Atherosclerosis Society and Actual Mortality Using External Population: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN).	J Atheroscler Thromb.	23(2)	176-95	2016
7	Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Saitoh S, Nakagawa H, Okayama A, Tamakoshi A, Sakata K, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group.	Age-specific impact of diabetes mellitus on the risk of cardiovascular mortality: An overview from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in the Japan Research Group (EPOCH-JAPAN).	J Epidemiol.	27(3)	123-29	2017
8	Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Miura K, Ueshima H, Okamura T.	A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan.	Eur J Epidemiol.		in press	2016
9	Nagai M, Murakami Y, Tamakoshi A, Kiyohara Y, Yamada M, Ukawa S, Hirata T, Tanaka S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group.	Fasting but not casual blood glucose is associated with pancreatic cancer mortality in Japanese:EPOCH-JAPAN.	Cancer Causes Control		in press	2017

10	村上義孝	特集 わが国における脳・心血管疾患予防のための研究 EPOCH-JAPAN	呼吸と循環	64(1)	57-63	2016
11	Kubota Y, Higashiyama A, Imano H, Sugiyama D, Kawamura K, Kadota A, Nishimura K, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	Serum Polyunsaturated Fatty Acid Composition and Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Healthy Japanese Residents: The KOBE Study.	J Nutr Health Aging.	19	719-28	2015
12	Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A, Nishida Y, Imano H, Nishikawa T, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	HOMA-IR values are associated with glycemic control in Japanese subjects without diabetes or obesity: the KOBE Study.	J Epidemiol.	25	407-14	2015
13	Tatsumi Y, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Nishida Y, Hirata T, Kadota A, Nishimura K, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	Underweight young women without later weight gain are at high risk for osteopenia after midlife: the KOBE study.	J Epidemiol.	26(11)	572-78	2016
14	西田陽子、原田 成、武林亨、岡村智教	新しいコホート研究の立ち上げと今後の展望：神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究	呼吸と循環	64	71-77	2016
15	Kuwabara K, Harada S, Sugiyama D, Kurihara A, Kubota Y, Higashiyama A, Hirata T, Nishida Y, Kawasaki M, Takebayashi T, Okamura T.	Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the general population.	J Atheroscler Thromb.	23(4)	477-90	2016
16	Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Kuwabara K, Tatsumi Y, Hirata A, Nishida Y, Kadota A, Imano H, Nishikawa T, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	Impact of flushing response on the relationship between alcohol consumption and gamma-glutamyl transpeptidase: the KOBE study.	Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.	51	173-83	2016
17	Fujihara K, Sugawara A, Heianza Y, Sairenchi T, Irie F, Iso H, Doi M, Shimano H, Watanabe H, Sone H, Ota H.	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(11)	1152-69	2014
18	Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Yamagishi K, Watanabe H, Tanaka K, Muto T, Ota H.	The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS).	J Epidemiol.	24(6)	444-51	2014
19	Xu D, Murakoshi N, Sairenchi T, Irie F, Igarashi M, Nogami A, Tomizawa T, Yamaguchi I, Yamagishi K, Iso H, Ota H, Aonuma K.	Anemia and Reduced Kidney Function as Risk Factors for New Onset of Atrial Fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study).	Am J Cardiol.	115(3)	328-33	2015
20	Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, Igarashi M, Irie F, Tomizawa T, Tada H, Sekiguchi Y, Yamagishi K, Iso H, Yamaguchi I, Ota H, Aonuma K.	Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: The Ibaraki Prefectural Health Study.	Eur Heart J.	36(3)	170-78	2015

21	Nagai K, Sairenchi T, Irie F, Watanabe H, Ota H, Yamagata K.	Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate and Cardiovascular Mortality in a Japanese Cohort with Long-Term Follow-Up.	PLoS One	11(6)	e0156792	2016
22	Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Takegami M, Murakami Y, Okayama A, Miyamoto Y.	Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study.	Am J Hypertens.	27(11)	1362-69	2014
23	Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y.	Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study.	J Atheroscler Thromb.	21(8)	784-98	2014
24	Kosaka T, Kokubo Y, Ono T, Sekine S, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Watanabe M, Amano A, Maeda Y, Miyamoto Y.	Salivary inflammatory cytokines may be novel markers of carotid atherosclerosis in a Japanese general population: the Suita study.	Atherosclerosis.	237(1)	123-28	2014
25	Sakamoto Y, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Tanigawa T, Miyamoto Y.	Sleep-disordered breathing is associated with elevated human atrial natriuretic peptide levels in a Japanese urban population: the Suita study.	Int J Cardiol.	173(2)	334-35	2014
26	Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y	The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study.	J Clin Periodontol.	41(5)	497-503	2014
27	Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kobayashi T, Watanabe T, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y.	Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index With Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study.	Am J Hypertens.	28	1355-61	2015
28	Miyamoto K, Aiba T, Arihiro S, Watanabe M, Kokubo Y, Ishibashi K, Hirose S, Wada M, Nakajima I, Okamura H, Noda T, Nagatsuka K, Noguchi T, Anzai T, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Shimizu W, Miyamoto Y, Toyoda K, Kusano K.	Impact of renal function deterioration on adverse events during anticoagulation therapy using non-vitamin K anta-gonist oral anticoa-gulants in patients with atrial fibrillation.	Heart Vessels.	31(8)	1327-36	2016
29	Maruyama K, Kokubo Y, Yamanaka T, Watanabe M, Iso H, Okamura T, Miyamoto Y.	The reasonable reliability of a self-administered food frequency questionnaire for an urban, Japanese, middle-aged population: the Suita study.	Nutr Res.	35(1)	14-22	2015
30	Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, Hida E, Miyata T, Toyoda K, Matsumoto M, Minematsu K, Miyamoto Y.	Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita Study.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	24	2385-89	2015
31	Tatsumi Y, Watanabe M, Nakai M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Kobayashi T, Takegami M, Nakao YM, Watanabe T, Okayama A, Okamura T, Miyamoto Y.	Changes in Waist Circumference and the Incidence of Type 2 Diabetes in Community-Dwelling Men and Women: The Suita Study.	J Epidemiol.	25	489-95	2015

32	Turin TC, Okamura T, Raheen Afzal A, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y.	Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease.	Hypertens Res.	39(7)	548-51	2016
33	Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao Y, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y.	Hypertension and lifetime risk of stroke.	J Hypertens.	34(1)	116-22	2016
34	Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Fujita Y, Kakino A, Nakai M, Toyoda K, Miyamoto Y, Minematsu K.	High Levels of Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Acute Stroke: An Age- and Sex-Matched Cross-Sectional Study.	J Atheroscler Thromb.	23(10)	1222-26	2016
35	Kosaka T, Ono T, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Yasui S, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y.	A multifactorial model of masticatory performance: the Suita study.	J Oral Rehabil.	43(5)	340-47	2016
36	Kikui M, Kokubo Y, Ono T, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Watanabe M, Maeda Y, Miyamoto Y.	Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study.	J Atheroscler Thromb.		in press	2016
37	Kikui M, Ono T, Kokubo Y, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Nokubi T, Watanabe M, Maeda Y, Miyamoto Y.	Relationship between metabolic syndrome and objective masticatory performance in a Japanese general population: The Suita study.	J Dent.	56	53-57	2017
38	Gotoh S, et al.	Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community.	Circ J.	78	403-9	2014
39	Imamura T, et al.	Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Atherosclerosis.	233	343-48	2014
40	Kojima I, et al.	A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study.	J Atheroscler Thromb.	21	966-73	2014
41	Kishimoto H, et al.	Midlife and late-life handgrip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: the Hisayama Study.	J Epidemiol Community Health.	68	663-68	2014
42	Mukai N, et al.	Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.	J Diabetes Investig.	5	162-69	2014
43	Mukai N, et al.	Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.	Cardiovasc Diabetol.	13	45	2014

44	Izumar K, et al.	Serum 1, 25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community: the Hisayama Study.	Circ J.	78	732-37	2014
45	Mukai N, et al.	Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.	Cardiovasc Diabetol.	14	84	2015
46	Gotoh S, et al.	Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study.	Atherosclerosis.	242	199-204	2015
47	Ohara T, et al.	Midlife and late-life smoking and risk of dementia in the community: the Hisayama Study.	J Am Geriatr Soc.	63	2332-39	2015
48	Kondo H, et al.	Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.	J Atheroscler Thromb.	22	390-403	2015
49	Takae K, et al.	Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community - the Hisayama Study -	Circ J.	80	1857-62	2016
50	Hata J, et al.	Serum angiopoietin-like protein 2 is a novel risk factor for cardiovascular disease in the community: the Hisayama Study.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	36	1686-91	2016
51	Hirabayashi N, et al.	Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study.	Diabetes Care.	39	1543-49	2016
52	Kishimoto H, et al.	The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study.	Eur J Epidemiol.	31	267-74	2016
53	Ikeda F, et al.	Combination of Helicobacter pylori antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-Year prospective data from the Hisayama Study.	J Epidemiol.	26	629-36	2016
54	立川佳美、Cologne JB、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、古川恭治、高橋規郎、中村 典、小笹晃太郎、赤星正純、藤原佐枝子、Shore RE	親の放射線被ばくと多因子疾患有病率との関連：被爆二世健康診断調査（第2報）	広島医学	67(4)	375-78	2014
55	Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H.	Trajectories of cognitive function in dementia-free subjects: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study.	J Neurol Sci.	351	115-19	2015
56	Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera, N, Neriishi, K, Yamada, M, Tatsukawa Y, Takahashi I, Fujiwara S, Sugino K, Ando T, Usa T, Kawakami A, Akahoshi M, Hida A.	Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007-2011).	JAMA Intern Med.	175	228-36	2015
57	Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H.	Radiation effects on cognitive function among atomic bomb survivors exposed at or after adolescence.	Am J Med.	129	586-91	2016

58	Izumi S, Sakata R, Yamada M, Cologne J.	Interaction between a single exposure and age in cohort-based hazard rate models impacted the statistical distribution of age at onset.	J Clin Epidemiol.	71	43-50	2016
59	斎藤重幸	高血圧	最新肥満症学 日本臨床増刊号	72	583-85	2014
60	斎藤重幸	JNC8 ガイドライン	血圧	21	496-97	2014
61	斎藤重幸	肥満症・メタボリックシンドローム、 高血圧発症・進展の関わり	臨床高血圧学 日本臨床	72	269-72	2014
62	斎藤重幸	日本高血圧学会高血圧治療ガイドラ イン (JSH) の変遷	循環器内科	14	385-91	2014
63	斎藤重幸	糖尿病合併高血圧の降圧目標をめぐ って	血圧	21	926-31	2014
64	Yoshida Y, Akasaka H, Saitoh, S, Shimamoto K, Miura T.	Comparative effects of telmisartan and valsartan as add-on agents for hypertensive patients with morning blood pressure insufficiency controlled by amlodipine monotherapy.	Hypertens Res.	37	225-31	2014
65	Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, Shibata S, Tanaka M, Watanabe Y, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Takizawa H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, T Miura.	Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by Olmesartan, an angiotensin II Receptor Blocker.	Am J Hypertens.	28(1)	15-21	2015
66	Ihira H, Furuna T, Mizumoto A, Makino K, Saitoh S, Ohnishi H, Shimada H, Makizako H.	Subjective physical and cognitive age among community-dwelling older peoples aged 75 years and Older: differences with chronological age and its associated factors.	Aging Ment Health.	19(8)	756-61	2014
67	Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Mita T, Ishimura S, Watanabe Y, Hoshina K, Tanaka M, Ohno K, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T.	Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population.	Cardiovasc Diabetol.	http://ww w.cardiab. com/cont ent/13/1/12 6	1-9	2014
68	Miki T, Tobisaw T, Sato T, Tanno M, Yano T, Akasaka H, Kuno A, Ogasawara M, Murase H, Saitoh S, Miura T.	Does glycemic control reverse dispersion of ventricular repolarization in type 2 diabetes?	Cardiovasc Diabetol.	http://ww w.cardiab. com/cont ent/13/1/12 5	1-10	2014
69	斎藤重幸	高血圧治療における RAS 抑制薬の 位置づけ - わが国のガイドラインの 立場から	Angiotensin Research.	12	17-21	2015
70	斎藤重幸	高血圧	Mordan Physician.	35(2)	213-15	2015
71	斎藤重幸	JSH2009 から JSH2014 への変更の概 要	プラクティス	32	155-61	2015
72	斎藤重幸、赤坂 憲、大西 浩文、島本和明、甲斐久史	JSH2014 理解と応用 実地医家への アンケート調査より	血圧	22	893-97	2015

73	齋藤重幸	どうして高血圧を治療しなければならないのか	循環器ナーシング	6	23-31	2016
74	Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T.	Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. Clinical Medicine Insights: Cardiology. Supplementary Issue: Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.	Clin Med Insights Cardiol.	8(13)	23-33	2015
75	Midori Sato M, Ohnishi H, Ohnishi-Kameyama M, Matsunaga I, Naito S, Ippoushi K, Oike H, Nagata T, Akasaka H, Saitoh S, Shimamoto K, Kobori M.	Estimated Daily Intake and Seasonal Food Sources of Quercetin in Japan.	Nutrients.	7	2345-58	2015
76	Fujii M, Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Miura T, Mori M	The combination of abdominal obesity and high-sensitivity C-reactive protein predicts new-onset hypertension in the general Japanese population: the Tanno-Sobetsu study.	Hypertens Res.	38	426-32	2015
77	齋藤重幸	体質を考慮した高血圧の予防と治療	日本体質学会雑誌	78	32-36	2016
78	鷲尾昌一、田中裕士、猪股慎一郎、高橋弘毅、齋藤重幸、三浦哲嗣、島本和明、大西浩文、森 満	喫煙は肺がんのリスクを上昇させ、緑茶と緑黄色野菜はリスクを低下させる 北海道民を対象とした症対象研究の結果より	臨床と研究	93	93-96	2016
79	Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Furukawa T, Mori M, Miura T.	Combination of type 2 diabetes and smoking increases total cancer mortality in Japanese men using competing risk analysis: the Tanno-Sobetsu study.	Diabetol Int.	7	167-72	2016
80	Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Furukawa T, Mori M, Miura T.	Impact of longitudinal status change in metabolic syndrome defined by two different criteria on new onset of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Tanno-Sobetsu Study.	Diabetol Metab Syndr.	8	1-9	2016
81	Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Iso H, Tamakoshi A.; JACC Study Group.	Milk drinking and mortality: findings from the Japan collaborative cohort study.	J Epidemiol.	25	66-73	2015
82	Ikehara S, Iso H, Wada Y, Tanabe N, Watanabe Y, Kikuchi S, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Television Viewing Time and Mortality From Stroke and Coronary Artery Disease Among Japanese Men and Women - The Japan Collaborative Cohort Study.	Circ J	79	2389-95	2015
83	Shirakawa T, Iso H, Yamagishi K, Yatsuya H, Tanabe N, Ikehara S, Ukawa S, Tamakoshi A.	Watching television and risk of mortality from pulmonary embolism among Japanese men and women: the JACC study (Japan collaborative cohort).	Circulation.	134	355-57	2016
84	Hayashi R, Iso H, Cui R, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Occupational physical activity in relation to risk of cardiovascular mortality: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation for Cancer Risk (JACC Study).	Prev Med.	89	286-91	2016

85	Umesawa M, Iso H, Fujino Y, Kikuchi S, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study.	J Epidemiol.	26	242-28	2016
86	Kumagai Y, Chou WT, Tomata Y, Sugawara Y, Kakizaki M, Nishino Y, Tsuji I.	Dietary Patterns and colorectal cancer risk in Japan: the Ohsaki Cohort Study.	Cancer Causes Control.	25	727-36	2014
87	Sugiyama K, Tomata Y, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tsuji I.	Association between Coffee Consumption and Incident Risk of Disabling Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	J Alzheimers Dis.	50(2)	491-500	2016
88	Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I.	Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki cohort study.	Atherosclerosis.	246	251-56	2016
89	Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I.	Body mass index and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: The OHSAKI Cohort 2006 Study.	Medicine.	95(31)	e4452	2016
90	Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I.	Dietary Patterns and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci.	71(10)	1322-28	2016
91	Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I.	Green Tea Consumption and the Risk of Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	Am J Geriatr Psychiatry.	24(10)	881-89	2016
92	Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Hozawa A, Tsuji I.	Predictive ability of a simple subjective memory complaints scale for incident dementia: Evaluation of Japan's national checklist, the "Kihon Checklist".	Geriatr Gerontol Int.		in press	2016
93	Sugiyama K, Sugawara Y, Tomata Y, Nishino Y, Fukao A, Tsuji I.	The association between coffee consumption and bladder cancer incidence in a pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and Ohsaki Cohort Study.	Eur J Cancer Prev.	26(2)	125-30	2017
94	Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I.	Mushroom consumption and incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	J Am Geriatr Soc.		in press	2017
95	Kaiho Y, Sugawara Y, Sugiyama K, Tomata Y, Endo Y, Toyama H, Yamauchi M, Tsuji I.	Impact of Pain on Incident Risk of Disability in Elderly Japanese: Cause-specific Analysis.	Anesthesiology.		in press	2017
96	Matsumoto A, et al.	Day-to-Day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study.	Hypertension.	63	1333-38	2014
97	Imai E, et al.	Animal protein intake is associated with higher-level functional capacity in elderly adults: the Ohasama study.	J Am Geriatr Soc.	62	426-34	2014
98	Satoh M, et al.	Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama Study.	Clin Exp Hypertens.	36	108-14	2014

99	Tsubota-Utsugi M, et al.	Personality traits as predictors of decline in higher-level functional capacity over a 7-year follow-up in older adults: the Ohasama Study.	Tohoku J Exp Med.	234	197-207	2014
100	Satoh M, et al.	A survey of self-medication practices and related factors in the general population: the Ohasama study.	YAKUGAKU ZASSHI.	134	1347-55	2014
101	Tsubota-Utsugi M, et al.	Living situations associated with poor dietary intake among healthy Japanese elderly: the Ohasama Study.	J Nutr Health Aging.	19	375-82	2015
102	Satoh M, et al.	Association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and day-to-day blood pressure and heart rate variability in a general population: the Ohasama study.	J Hypertens.	33	1536-41	2015
103	Satoh M, et al.	Long-Term Stroke Risk Due to Partial White-Coat or Masked Hypertension Based on Home and Ambulatory Blood Pressure Measurements: The Ohasama Study.	Hypertension.	67	48-55	2016
104	Murakami K, et al.	Impaired higher-level functional capacity as a predictor of stroke in community-dwelling older adults: the Ohasama study.	Stroke.	47	323-28	2016
105	Murakami K, et al.	Menstrual factors and stroke incidence in Japanese postmenopausal women: the Ohasama study.	Neuroepidemiology.	47	109-16	2016
106	Tsubota-Utsugi M, et al.	Lacunar infarcts rather than white matter hyperintensity as a predictor of future higher-level functional decline: The Ohasama Study.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	26	376-84	2017
107	Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H.	Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men.	Eur J Nutr.	53	251-58	2014
108	Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Yoshita K, Takamura T, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa N, Suwazono Y, Nakagawa H.	Association between serum thyroid stimulating hormone within the normal range and indices of obesity in Japanese men and women.	Intern Med.	53	669-74	2014
109	Yoneyama S, Sakurai M, Nakamura K, Morikawa Y, Miura K, Nakashima M, Yoshita K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H.	Associations between rice, noodle, and bread intake and sleep quality in Japanese men and women.	PLoS One.	9	e105198	2014
110	Morikawa Y, Nakamura K, Sakurai M, Nagasawa SY, Ishizaki M, Nakashima M, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H.	The effect of age on the relationships between work-related factors and heavy drinking.	J Occup Health.	56	141-49	2014

111	Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Nagasawa SY, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Nakagawa H.	HOMA-IR and the risk of hyperuricemia: A prospective study in non-diabetic Japanese men.	Diabetes Res Clin Pract.	106	154-60	2014
112	Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Nagasawa SY, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Nakashikma M, Suwazono Y, Nakagawa H.	Overall sleep status and high sensitivity C-reactive protein: a prospective study in a Japanese population.	J Sleep Res.	23	717-27	2014
113	Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H.	Dietary carbohydrate intake, presence of obesity, and the incident risk of type 2 diabetes in Japanese men.	J Diabetes Invest.	7	343-51	2016
114	Nakamura K, Sakurai M, Morikawa Y, Nagasawa SY, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashikma M, Nogawa K, Suwazono Y, Nakagawa H.	Serum ferritin, insulin resistance, and β -cell dysfunction: a prospective study in normoglycemic Japanese men.	Exp Clin Endocrinol Diabet .	125	12-20	2017
115	Makita S, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Tanaka F, Omama S, Yoshida Y, Ishibashi Y, Itai K, Sakata K, Ohta M, Kuribayashi T, Ogasawara K, Ogawa A, Okayama A, Nakamura M.	Bradycardia is associated with future cardiovascular diseases and death in men from the general population.	Atherosclerosis.	236	116-20	2014
116	Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, Ohta M, Ohsawa M, Tanno K, Makita S, Ishibashi Y, Omama S, Onoda T, Nakamura M.	Usefulness of risk grading system using albuminuria for predicting cardiovascular events and all-cause death in chronic kidney disease: a population-based prospective cohort study in Japan.	Int J Cardiol.	175	576-77	2014
117	Ando A, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Sakata K, Tanaka F, Makita S, Nakamura M, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Kuribayashi T, Koyama T, Itai K, Ogawa A, Okayama A.	Associations of number of teeth with risks for all-cause mortality and cause-specific mortality in middle-aged and elderly men in the northern part of Japan: the Iwate-KENCO study.	Community Dent Oral Epidemiol.	42	358-65	2014
118	Sato K, Segawa T, Tanaka F, Takahashi T, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Makita S, Okayama A, Nakamura M.	Cardiovascular risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide levels in a community-based hypertensive cohort.	Am J Cardiol.	113	682-86	2014
119	Makita S, Tanaka F, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Omama S, Yoshida Y, Ishibashi Y, Segawa T, Takahashi T, Satoh K, Itai K, Sakata K, Ohta M, Kuribayashi T, Ogasawara K, Ogawa A, Okayama A, Nakamura M.	Elevated blood pressure at the first measurement predicts cardiovascular disease independently from the subsequent second reading in men, but not in women.	Clin Exp Hypertens.	37	39-44	2015

120	Ohsawa M, Okamura T, Ogasawara K, Ogawa A, Fujioka T, Tanno K, Yonekura Y, Omama S, Turin TC, Itai K, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Miyamatsu N, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A.	Relative and absolute risks of all-cause and cause-specific deaths attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly community dwellers.	Int J Cardiol.	184	692-98	2015
121	Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, Ohta M, Ohsawa M, Tanno K, Makita S, Ishibashi Y, Itai K, Omama S, Onoda T, Sakata K, Ogasawara K, Okayama A, Nakamura M.	Comparison between urine albumin-to-creatinine ratio and urine protein dipstick testing for prevalence and ability to predict the risk for chronic kidney disease in the general population (Iwate-KENCO study): a prospective community-based cohort study.	BMC Nephrol.	17	46	2016
122	Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Omama S, Yoshida Y, Ogasawara K, Ishibashi Y, Kuribayashi T, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kenco Study Group.	Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals.	J Hypertens.	34	506-12	2016
123	Ohsawa M, Tanno K, Okamura T, Yonekura Y, Kato K, Fujishima Y, Obara W, Abe T, Itai K, Ogasawara K, Omama S, Turin TC, Miyamatsu N, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A.	Standardized Prevalence Ratios for Atrial Fibrillation in Adult Dialysis Patients in Japan.	J Epidemiol.	26	272-76	2016
124	大澤 正樹, 岡山 明	【わが国における脳・心血管疾患予防のための疫学研究】岩手県北コホート	呼吸と循環	64	37-48	2016
125	Iso H, Imano H, Yamagishi K, Ohira T, Cui R, Noda H, Sato S, Kiyama M, Okada T, Hitsumoto S, Tanigawa T, Kitamura A; CIRCS Investigators.	Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Atherosclerosis.	237	361-68	2014
126	Chei CL, Yamagishi K, Ikeda A, Noda H, Maruyama M, Cui , Imano H, Kiyama M, Kitamura A, Asada T, Iso H; CIRCS Investigators.	C-reactive protein levels and risk of disabling dementia with and without stroke in Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Atherosclerosis.	236	438-43	2014
127	Cui R, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Tanigawa T, Hitsumoto S, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Iso H; CIRCS investigators.	Relationship between the ankle-brachial index and the risk of coronary heart disease and stroke: the circulatory risk in communities study.	J Atheroscler Thromb.	21	1283-89	2014

128	Tanaka A, Cui R, Kitamura A, Liu K, Imano H, Yamagishi K, Kiyama M, Okada T, Iso H; CIRCS Investigators.	Heavy Alcohol Consumption is Associated with Impaired Endothelial Function.	J Diabetes Complications.	30(5)	834-38	2016
129	Hori M, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Yamagishi K, Cui R, Umesawa M, Muraki I, Okada T, Sankai T, Ohira T, Saito I, Tanigawa T, Iso H; CIRCS Investigators.	Fifty-year Time Trends in Blood Pressures, Body Mass Index and their Relations in a Japanese Community: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Atheroscler Thromb.		in press	2016
130	Hayama-Terada M, Muraki I, Imano H, Kiyama M, Okada T, Yamagishi K, Cui R, Ohira T, Umesawa M, Sankai T, Sato S, Kitamura A, Iso H; CIRCS Investigators.	Diabetes Trend and Impact on Risk of Cardiovascular Disease in Middle-Aged Japanese People - The CIRCS Study.	Circ J.	80(11)	2343-48	2016
131	Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K.	Levels of cornell voltage and cornell product for predicting cardiovascular and stroke mortality and morbidity in the general Japanese population.	Circ J.	78	465-75	2014
132	Takehi E, Kotani K, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E.	Relationship between screening plasma glucose concentrations and cancer- and all-cause mortality: the Jichi Medical School (JMS) cohort study.	J Public Health.	22	505-11	2014
133	Yamasaki K, Kayaba K, Ishikawa S.	Soy and Soy Products Intake, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality in Japan: The Jichi Medical School Cohort Study.	Asia Pac J Public Health.		doi: 10.1177/1010539514539545.	2014
134	Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K.	Prolonged corrected QT interval is predictive of future stroke events even in subjects without ECG-diagnosed left ventricular hypertrophy.	Hypertension.	65	554-60	2015
135	Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K.	Relationships between the QTc interval and cardiovascular, stroke, or sudden cardiac mortality in the general Japanese population.	J Cardiol.	65	237-42	2015
136	Sakamaki T, Hara M, Kayaba K, Kotani K, Ishikawa S.	Coffee Consumption and Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: The Jichi Medical School Cohort Study.	J Epidemiol.	26	71-75	2016
137	Mieno M. N, Tanaka N, Arai T, Kawahara T, Kuchiba A, Ishikawa S, Sawabe M.	Accuracy of Death Certificates and Assessment of Factors for Misclassification of Underlying Cause of Death.	J Epidemiol.	26	191-98	2016
138	Tadenuma S, Kanda H, Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E.	Salt Preference and the Incidence of Cardiovascular Disease in a Japanese General Population: The Jichi Medical School Cohort Study.	Health.	8	105-15	2016
139	Sugiyama T, Ishikawa S, Kotani K, Gotoh T, Itoh Y, Kayaba K, Kajii E.	Relationship Between Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein and Myocardial Infarction in a General Japanese Population.	J Clin Lab Anal.	30	999-1002	2016

140	Kawate N, Kayaba K, Hara M, Kotani K, Ishikawa S.	Body mass index and stroke incidence in Japanese community residents: The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study.	J Epidemiol.		in press	2016
141	Shiraishi T, Ishikawa S, Kario K, Kayaba K, Kajii E.	Factor VII and incidence of myocardial infarction in a Japanese population: The Jichi Medical School Cohort Study.	J Clin Lab Anal.		in press	2017
142	Toyoshima H, Otsuka R, Hashimoto S, Tamakoshi K, Yatsuya H.	Body mass index-modified relationship of chronic mental stress with resting blood pressure during 5 years in Japanese middle-aged male workers.	Circ J.	78(6)	1379-86	2014
143	Yatsuya H, Nihashi T, Li Y, Hotta Y, Matsushita K, Muramatsu T, Otsuka R, Matsunaga M, Yamashita K, Wang C, Uemura M, Harada A, Fukatsu H, Toyoshima H, Aoyama A, Tamakoshi K.	Independent association of liver fat accumulation with insulin resistance.	Obes Res Clin Pract.	8(4)	e350-55	2014
144	Uemura M, Yatsuya H, Hilawe EH, Li Y, Wang C, Chiang C, Otsuka R, Toyoshima, Tamakoshi K, Aoyama A.	Breakfast Skipping is Positively Associated with Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus - Evidence from Aichi Workers' Cohort Study.	J Epidemiol.	25(5)	351-58	2015
145	Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Zhang Y, Kawazoe N, Aoyama A.	Smoking and Diabetes: Is the Association Mediated by Adiponectin, Leptin, or C-reactive Protein?	J Epidemiol.	25(2)	99-109	2015
146	Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Wada K, Li Y, Hilawe EH, Uemura M, Chiang C, Zhang Y, Otsuka R, Ota A, Hirakawa Y, Aoyama A.	Association between parental history of diabetes and the incidence of type 2 diabetes mellitus differs according to the sex of the parent and offspring's body weight: A finding from a Japanese worksite-based cohort study.	Prev Med.	81	49-53	2015
147	Zhang Y, Yatsuya H, Li Y, Chiang C, Hirakawa Y, Kawazoe N, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A.	Long-term weight change slope, weight fluctuation and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women: findings of Aichi Workers' Cohort Study.	Nutr Diabetes.		in press	2017

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
斎藤重幸	血管疾患	日本高血圧学会 編	高血圧専門医ガイ ドブック	診断と治療社	東京	2014	144-47
斎藤重幸	糖尿病	日本循環器病予 防学会編	第7版循環器病予 防ハンドブック	保健同人社	東京	2014	273-89
斎藤重幸	疫学からみた高齢者 高血圧治療の意義	楽木宏美	高齢者高血圧の 治療と管理 - JSH2014改訂を ふまえて	先端医学社	東京	2014	32-38
Kokubo Y, Iwashima Y, Kamide K.	Introduction to Hypertension: Types, Causes and Complications.	Jagadeesh G, Balakumar P, Khin Maung U, eds.	Pathophysiology and Pharmaco- therapy of Cardiovascular Disease	Spriner	U.S.A.	2015	635-53
斎藤重幸	高血圧の疫学	浦信行編	高血圧診療の Q&A	中外医学社	東京	2015	1-15
斎藤重幸	メタボリックシンド ローム	山口徹、北原光男 編	今日の治療指針 2015	医学書院	東京	2015	715-17