

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび
集団のリスク評価ツールの開発を目的と
した大規模コホート統合研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書
(平成 30 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

. 研究成果の論文要旨

目次

. はじめに	-----	1
. 総括研究報告書		
1 . 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究：平成 29 年度総括報告		
	岡村 智教、村上 義孝、三浦 克之-----	3
2 . EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースによる地域を考慮したリスクチャート開発に関する基礎的検討		
	村上 義孝、三浦 克之、上島 弘嗣ほか -----	25
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
. 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 -----	37
2 . 茨城県健康研究（茨城県コホート）		
	木庭 愛、入江ふじこ、西連地 利己 -----	49
3 . 都市部一般住民における循環器病リスク評価ツールの開発 - 吹田研究 -		
	宮本 恵宏 -----	59
4 . 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究		
	二宮 利治ほか -----	63
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 -----	71
6 . 北海道端野・壮瞥地区の住民健診を用いたコホートデータ分析 リスク因子の経年変化と予防介入開始時期の検討		
	斎藤 重幸ほか -----	77

7 . JACC Study	磯 博康、玉腰 暁子 -----	83
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 -----	89
9 . 大迫コホート	大久保 孝義ほか -----	97
10 . 富山職域コホート研究	中川 秀昭、櫻井 勝ほか-----	103
11 . 岩手県北地域コホート研究	坂田 清美、丹野 高三 -----	109
12 . 大阪、秋田コホート研究	木山 昌彦 -----	119
13 . BMI と脳卒中発症の関連 - JMS コホート研究 -	石川 鎮清ほか -----	127
14 . 愛知職域コホート研究	八谷 寛ほか -----	139
15 . ナショナルデータベースでの検証	中山 健夫 -----	147
. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	151
. 研究成果の論文要旨	-----	155

．はじめに

脳・心血管疾患を発症しやすいハイリスク者を同定することは、効果的なハイリスクアプローチの推進という観点から非常に重要である。そのために有用なツールがリスクエンジンであり、国際的には米国のフラミンガムスコアと欧州の SCORE、英国の QRISK が著名である。いずれも血圧や総コレステロールなどの古典的な危険因子から 10 年以内の冠動脈疾患や脳・心血管疾患の発症や死亡を予測する。従前はフラミンガムスコアを用いて日本人のリスク評価を行うような事例も散見されたが、日本人と米国人では冠動脈疾患の発症率等が大きく異なるため、外国のリスクエンジンを日本人に適用すべきではない。そのため NIPPON DATA80 リスクチャートや吹田スコアのような国内のコホート研究に基づくリスクエンジンが提唱されている。

しかし 10 年以内のリスクの予測は若年者や危険因子レベルの低い者にはあまり有用ではなく、効果的な動機付けを行うためには生涯リスクの算出が必要であるが、わが国では生涯リスクそのものを検討した研究が少ない。また危険因子別の生涯リスクを算出するには膨大なサンプルサイズが必要となり、単独のコホートでの検証は困難である。

本研究では、健康日本 21(第二次)の目標設定にも貢献した巨大なデータベース(17 コホート)を先行研究から引き継いで拡充し、300 万人年のデータに基づいたリスクエンジンの開発を目指す。当然、10 年以内の脳・心血管疾患を予測する精緻なリスクエンジンも開発するが、同時にわが国で初めて生涯リスクに着目したリスクエンジンの開発を進める。また市町村等では危険因子と脳・心血管疾患の関連を直接検証することができないため、予防対策の効果は血圧など個々の危険因子の変化で評価している。しかし脳・心血管疾患の発症には複数の危険因子が関与しているため、それだけでは地域全体の健康度を把握したことにはならない。そこでもう一つの目的として、個人ではなく集団全体の患者数を予測するリスクエンジンの開発を掲げている。このリスクエンジンは市町村や保険者間の危険度の比較や保健事業の計画策定に用いることができ、将来の健康日本 21 や特定健診実施計画の策定にも有用である。

一方、本研究では、先行研究から引き続いてわが国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ている。

本研究は、曝露要因として実際の検査所見で評価した危険因子を持つコホート研究の統合解析としてはアジア諸国単独の研究としては最大であり、世界に冠たる脳・心血管疾患の疫学研究である。

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 30 年(2018 年)3 月

平成 29 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

1.生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等-一般-003）：2017年度総括報告書

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 三浦 克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学 教授

研究要旨

市町村等では危険因子と循環器疾患の関連を直接検証することができないため、予防対策の効果は血圧など個々の危険因子の変化で評価している。しかし循環器疾患の発症には複数の危険因子が関与しているため、総合的な発症リスクを評価しないと地域の健康度を把握したことはならない。個人についてはフラミンガムスコアのようなリスク評価ツール(リスクエンジン)で複数の危険因子から発症リスクを評価し、それにより治療方針を決定する仕組みが一部のガイドラインでも取り入れられているが、集団全体の患者数を予測するリスクエンジンはない。本研究は、健康日本 21 (第二次)の目標設定に貢献したデータベース(17 コホートを先行研究から引き継いで拡充する。そしてこの 300 万人年のデータベースを用いて個人用だけでなく集団用のリスクエンジン(公衆衛生モデル)の開発を実施する。集団用のリスクエンジンの開発に際してはもともと存在している死亡率や危険因子の地域差も考慮するモデルとし、単なる予測ではなく現実的な目標設定に資するものとする。また個人用の循環器疾患予測のためのリスクエンジンも開発するが、既存の個人リスクエンジンは絶対リスクが低い若年者の啓発に向いていない。そこで本研究では 10 年間のリスクだけでなく生涯リスクも予測できるモデルを開発する。生涯リスクの算出には他の死因で亡くなった時の競合リスクを考慮する必要があり、安定した統計モデル構築には大きなサンプルサイズを必要とされ、本研究班で実施することにアドバンテージがある。本研究で開発する集団の評価ツールは市町村や保険者間の循環器疾患リスクの比較や保健事業の計画策定に用いることができ、健康日本 21 や特定健診実施計画の策定に有用である。また個人予測ツールは関連学会のガイドラインにおける絶対リスクの評価に活用できる。本年度は、個人と集団のリスクエンジン開発についての統計モデルの検証を実施した。生涯リスクについては文献レビューをすると同時に個別研究として脂質異常症の冠動脈疾患の発症に対する生涯リスクを検討した。また統合データベースを用いて高齢者における高血圧と服薬の循環器死亡に与える影響、極端に HDL コレステロールが高い場合等のリスク、死亡率からみて至適な BMI の範囲について論文を作成して投稿した。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。個々のコホートの個別研究からも多くの論文が公表され、今年度は、統合研究と個別分担研究を含めると合計 50 本の論文が公表された。

研究組織

(研究代表者)

岡村 智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

(研究分担者)

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

A. 研究目的

危険因子への介入は循環器疾患を予防するため有用である。しかし一般の市町村では危険因子と循環器疾患の関連を直接検証することができないため、予防対策の効果をみるのは困難である。また危険因子についても血圧など個々の危険因子の変化などで評価しているが、複数の危険因子の変化と発症の関連を総合的にみないと地域の健康度を把握したことになる。個人についてはフラミンガムスコアのようなリスク評価ツール(リスクエンジン)で複数の危険因子から発症リスクを評価し、それにより治療方針を決定する仕組みが一部のガイドラインでも取り入れられているが、集

団全体の患者数等を予測するリスクエンジンはない。本研究では、初年度に健康日本21(第二次)の目標設定に貢献した20万人の15年追跡(約300万人年)のデータベース(17コホート)を先行研究から引き継いで、市町村等が保有する健診データ等を投入することで当該集団(市町村)に対する将来の循環器疾患発症者数等を予測するリスクエンジンを開発する。開発に際してはもともと存在する死亡率や危険因子の地域差も考慮するモデルとし、単なる予測ではなく現実的な目標設定に資するものとする。次年度以降は開発したリスクエンジンを各コホートに戻して実測値と照らし合わせて再検証し、データベースの拡充を

行った上で最終版のリスクエンジンを確定する。また引き続き個人の循環器疾患発症予測のリスクエンジンも作成する。既存の個人予測の絶対リスクが低い若年者の啓発に向いていないため、10年間のリスクだけでなく生涯リスクも予測できるようにする。米国では既に循環器疾患の生涯リスクのリスクエンジンがあるが、わが国では皆無である。生涯リスクの算出には他の死因で亡くなった時の競合リスクを考慮する必要があり、安定した統計モデル構築には大きなサンプルサイズを必要とされ、本研究での実施に妥当性がある。本研究で開発された集団のリスクエンジンは、市町村や保険者間の循環器疾患リスクの比較や保健事業の計画策定に用いることができ、健康日本21や特定健診実施計画の策定に有用である。また個人のリスクエンジンは関連学会のガイドラインにおける絶対リスクの評価に活用できる。さらに上記で求めた個人と集団のリスクエンジンをナショナルデータベース(NDB)と照合し、将来的にNDBで同様のリスクエンジンが作成可能かどうか検証する。なおより詳細な分析を可能とするために、新規コホートの参画や各コホートで追跡調査を継続してデータベースの拡充も図る。

本研究の母体となった先行研究(統合コホート研究)は国際的には **Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN)** 研究として知られており、多くの論文公表実績があり、臨床のガイドラインにも多くの文献が引用されている。

B. 研究方法

本研究は質の高いコホート研究を長期間

実施している多くのコホート研究の参画を得て、循環器疾患から見た集団全体の健康度を評価するリスクエンジンを開発する。同時に個人の循環器疾患リスクを予測するリスクエンジンも作成するが、こちらは若年者を含む幅広い年齢層の危険因子管理に対するモチベーションを高めるために生涯リスクに着目した開発を行う。そのため研究期間内に、1.既存データの個別解析(300万人年)、2.各コホートにおける追跡期間の延長、3.追跡期間延長データを用いたデータベースの拡充(目標:350万人年)、4.データベースを用いた集団の循環器疾患発症・死亡予測モデルの開発、5.同じく既存データ、拡充データを用いた生涯リスクを含む個人の循環器疾患予測モデルの開発、6.開発したモデルによるナショナルデータベース(NDB)の検証、を順次行う。

研究代表者(岡村)は研究全体を統括し、市町村等の計画策定に必要なリスクエンジンについての仕様を検討して全体の方針を決める。データベースの管理は、先行研究に引き続き三浦が滋賀医科大学で行う。岡村、二宮、磯、大久保、玉腰、辻、斎藤、中川、山田、宮本、坂田、木山、石川、八谷はそれぞれのコホートの追跡期間の延長と専門領域の危険因子等の意義についての検討を行う。村上、岡村は追加データ統合、リスクエンジンの開発を行う。岡山、上島は危険因子対策の市町村等への導入における妥当性を検証する。また三浦は「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」の委員、中山はNDBのオンサイトセンターがある京都大学に所属しており、NDBでの検証を担当する。

本研究は以下に示す年次計画に沿って進

めて行く。

平成 29 年度

先行研究のデータベースを用いて、集団間の危険因子レベル、循環器疾患（冠動脈疾患、脳卒中、心不全）発症率・死亡率、競合リスク（がん死亡など）、ベースライン調査年等を明らかにし、それぞれの情報を取り入れて集団全体の循環器疾患発症者数等を予測するモデルを作成する。この際、元々の死亡率のレベルを考慮したリスクエンジンとして現実とかけ離れた目標設定とならないようにする。このリスクエンジンは各コホートで用いて実際の発症者数との差を検証する。さらに各コホートでの追跡調査の継続や新規コホートの支援を行いデータベース拡充の準備をする。また統合データを用いて公衆衛生上有益な新しいエビデンスを発信する。

平成 30 年度

拡大データベースを完成させ、これを用いてコホート間の死亡率等のばらつきも変量効果として組み込んで最終的な集団のリスク評価モデルを完成させる。また拡充されたデータを用いて個人のリスクエンジンを開発する。データベースの拡充により生涯リスクの算出についても安定的な統計モデルの構築が期待される。開発した集団リスクエンジンについて NDB での検証を行う。

平成 31 年度

個人の生涯リスクのリスクエンジンを完成させると同時に、10 年リスクについてもリスクエンジンを作成し、個人に適用した場合の差異を検証する。開発した個人のリスクエンジンについて NDB での検証を行う。また複数の市町村や保険者等で集団リ

スクエンジン、個人リスクエンジンの有用性について検証し、現場で使いやすいように改良して公表する。また動脈硬化学会、高血圧学会などの診療ガイドラインにおいて生涯リスクの活用を提案する。

C. 研究結果

本年度当初は、最優先の検討課題として、個人情報保護法の改正に伴って平成 29 年 2 月 28 日に改正された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」への対応を実施した。新しい倫理指針への個々のコホート研究グループ内での検討状況を精査した上で、研究代表者（岡村、慶應義塾大学）及びデータ管理者（三浦、滋賀医科大学）のそれぞれの倫理委員会において、新しい指針下での研究の承認を得た（審査上は先行研究の継続研究としての位置づけになる）。現時点では既に収集済みのデータの使用は問題ないことが確認されたが、今後のデータ提供と統合については新しい指針への準拠が必要と考えられた。そのため参加コホートの研究代表者宛に今後のデータ提供についての手続きについてアンケート調査を行った（別紙 1）。その結果を表 1 に示す。ごく一部の追跡終了となっているコホートを除いて、扱われるデータは直ちに個人が判別できないように加工された情報ということになり、他機関（この場合、本研究のデータ管理者）へのデータ提供に際しては、少なくともオプトアウトによる通知が必要であることが明らかとなった。さらなるデータ拡充を行うかどうかは次年度の判断とし、基本的には本研究目的の達成が現存のサンプルサイズで可能かどうかを検討して進めることとした。

個人の 10 年間の循環器疾患死亡リスク予測モデルでは、11 コホートのデータの年齢、性別、喫煙、血圧、降圧剤有無、コレステロール、尿タンパク、循環器疾患既往、糖尿病を用いた予測モデル案が作成され、妥当性を検証中である。また集団全体の循環器疾患発症者数等を予測する公衆衛生モデルについては、先行研究がないことから慎重にモデル構築を進めている。個人向けモデルは交互作用項や投入可能な変数をできるだけ取り入れた複雑なモデル、集団向け(公衆衛生)モデルは、健康日本 21 (第二次) の評価指標である収縮期血圧、総コレステロール、糖尿病、喫煙を基本としたシンプルなモデルを構築していく。また安定した統計モデルの構築のためには、解析対象集団を拡充してサンプルサイズを大きくすると同時に、既存のコホート統合データベースを用いた基礎的な検討、すなわち集団間の危険因子レベル、循環器疾患死亡率との関連、基本的な統計モデルの吟味等が必要であり、これらを生物統計や疫学の専門家が協力して順次実施した。

一方、生涯リスクの予測については、個々の危険因子と生涯リスクの関連について国内の先行研究が極めて少ないことが明らかになったため、本研究における高血圧と生涯リスクの関連を検証し、わが国でまったく報告がない脂質異常症と冠動脈疾患の生涯リスクの関連について 1 コホートでのサブ解析を行い、男性では欧米と遜色なくらい生涯リスクが高くなることを明らかにした。

なお集団全体の患者数、個人の 10 年リスク、個人の生涯リスクの指標においても、それを地域保健や臨床の現場で運用するま

ではモデルの慎重な吟味と検証が必要である。例えば必ずしも直線的ではない危険因子と循環器疾患の関連、高齢者集団の影響等はモデル構築後の予測能に大きな影響を及ぼす。そのため先行研究で統合研究として行っていた危険因子と循環器疾患の関連についての詳細な解析は引き続き必須と考えられ、2018 年 2 月現在、表 2 のような役割分担で論文作成を進めている。今年度は高齢者における高血圧と服薬の循環器死亡に与える影響、極端に HDL コレステロールが高い場合等のリスク、死亡率からみて至適な BMI の範囲について論文を作成して投稿した。

さらに個々のコホートで追跡期間の延長を行い、新規コホートの追跡調査の支援も行った。個々のコホートからも数多くの論文が公表されており、今年度は、統合研究と個別分担研究を含めると合計 50 本の論文が公表された。

D. 考察

今年度は 3 年の研究計画の初年度であり、ちょうど本班の開始と同時に新しい倫理指針への対応が迫られた。幸い研究開始とほぼ同時かつ先行研究でデータ収集が完了した後での倫理指針の改正であったため影響は最小限で済んだものの、特に「観察研究の他機関へのデータ提供でも原則個人同意が必要、やむを得ない場合はオプトアウト」という新しい条項の影響を今後のデータ拡充の際には考慮する必要に迫られている。

本研究で目新しいのは個人ではなく集団のリスクを予測するリスクエンジンの開発であり、便宜的に公衆衛生モデルと呼んでいるものである。高血圧などの危険因子へ

の介入は循環器疾患を予防するために有用である。しかし一般の市町村では危険因子と循環器疾患の関連を直接検証することができないため、予防対策の効果をみるのは困難である。また危険因子についても血圧など個々の危険因子の変化などで評価しているが、複数の危険因子の変化と発症の関連を総合的にみないと地域の健康度を把握したことになる。個人についてはフラミンガムスコアのようなリスクエンジンで複数の危険因子から発症リスクを評価し、それにより治療方針を決定する仕組みが一部のガイドラインでも取り入れられているが、集団全体の患者数等を予測するリスクエンジンはない。

本研究では、健康日本 21 (第二次) の目標設定に貢献した EPOCH JAPAN データベースを拡充した 17 コホートのデータを先行研究から引き継いでいる。そのため市町村等が保有する健診データ等を投入することで当該集団 (市町村) に対する将来の循環器疾患発症者数等を予測するリスクエンジンを開発すれば、健康日本 21 の個別評価に非常に有用なものになると考えられた。開発に際してはもともと存在する死亡率や危険因子の地域差も考慮するモデルとし、単なる予測ではなく現実的な目標設定に資するものとする必要がある。最終的には開発したリスクエンジンを各コホートに戻して実測値と照らし合わせて再検証し、データベースの拡充を行った上で最終版のリスクエンジンを確定させる予定である。また引き続き個人の循環器疾患のリスクエンジンの開発も進める。既存の個人リスクエンジンは絶対リスクが低い若年者の啓発に向いていないため、10 年間のリスクだけ

でなく生涯リスクも予測できるようにするのが本研究の特色である。米国では既に循環器疾患の生涯リスクのリスクエンジンがあるが、わが国では皆無である。生涯リスクの算出には他の死因で亡くなった時の競合リスクを考慮する必要があり、安定した統計モデル構築には大きなサンプルサイズを必要とされ、本研究での実施に妥当性がある。本研究で開発された集団のリスクエンジンは、市町村や保険者間の循環器疾患リスクの比較や保健事業の計画策定に用いることができ、健康日本 21 や特定健診実施計画の策定に有用である。また個人のリスクエンジンは関連学会のガイドラインにおける絶対リスクの評価に活用できる。さらに上記で求めた個人と集団のリスクエンジンをナショナルデータベース (NDB) と照合し、将来的に NDB で同様のリスクエンジンが作成可能かどうか検証する。なおより詳細な分析を可能とするために、新規コホートの参画や各コホートで追跡調査を継続してデータベースの拡充も図る。

E. 結論

本研究はアジア人単独としては最大規模の循環器コホートデータベースを用いて実施される。それぞれのコホートで長年にわたって質の高い疫学研究情報が蓄積されており、危険因子と発症・死亡等の関連を精緻に評価することが可能であり、わが国のリアルワールドを反映したリスクエンジンの開発が可能と期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため以下、統合解析研究で今年度中に EPOCH JAPAN 研究として公表された論文のみ示した。個別研究は研究分担者の報告に記載している。また全体の業績は報告巻末にリストとしてまとめた。学会発表は研究代表者が発表したものだけ示す。

(発表論文)

1. Asayama K, Ohkubo T, Satoh A, Tanaka S, Higashiyama A, Murakami Y, Yamada M, Saitoh S, Okayama A, Miura K, Ueshima H, Miyamoto Y, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Cardiovascular risk and blood pressure lowering treatment among elderly individuals: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan. *J Hypertens*. 2017 Sep 4. doi: 10.1097/HJH.0000000000001555. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28877077.
2. 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; EPOCH-JAPAN Research Group. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol*; 32(7):547-557, 2017.
3. Nagai M, Murakami Y, Tamakoshi A,

Kiyohara Y, Yamada M, Ukawa S, Hirata T, Tanaka S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Fasting but not casual blood glucose is associated with pancreatic cancer mortality in Japanese: EPOCH-JAPAN. *Cancer Causes Control*; 28(6):625-633, 2017.

(学会発表)

- 1 . Okamura T, Hirata A, Murakami Y, Miura K, Iso H, Yamada M, Tamakoshi A, Kiyama M, Ishikawa S, Ueshima H. Are extremely elevated serum HDL cholesterol levels protective against atherosclerotic diseases in a large pooled analysis of nine Japanese cohorts? *European Society of Cardiology Congress 2017, Barcelona, 2017.*
2. 岡村智教. 予測発症リスクに基づく脂質異常症管理: 動脈硬化性疾患の一次予防のために . シンポジウム . 第 53 回日本循環器病予防学会、京都、2017.

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（ H29 - 循環器等 - 一般 - 003 ）: 2017 年度分担研究報告書

2 . EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースによる地域を考慮したリスクチャート開発に関する基礎的検討

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	滋賀医科大学アジア疫学研究センター	特任教授
研究代表者	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室	教授

研究要旨

本年は（ 1 ）新規参加コホートのデータをEPOCH-JAPAN循環器死亡データベースに結合し、（ 2 ）上記のデータベースを用い、集団の循環器疾患発症者数等を予測するモデルの基礎的検討を実施した。その結果、EPOCH-JAPAN循環器死亡データベースは対象者数14万7,465人（男性61,083人、女性86,382人）の統合データベースに更新された。また上記データベースから10年以内のCVD死亡確率を予測する基本予測モデルを男女別に作成し、このモデルの妥当性について実測値と予測値を比較した結果、モデルの較正が良好であることが確認された。

A . 研究目的

EPOCH-JAPAN は主に循環器コホートを中心に構成された大規模コホート統合研究プロジェクトであり、これまで多数の統合解析を進め多くの知見を公表してきた。今回、「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究」の一環として、市町村等で有効活用できる循環器疾患の予防対策効果を予測する疾患発生（数）予測モデルの構築を目的とした分担研究を実施する。

本年は、（ 1 ）新規参加コホートのデータを既に存在するコホート統合データベースに結合し、（ 2 ）上記データベースを用い、集団の循環器疾患発症者数等を予測するモ

デルについて、その基本的検討を行ったので報告する。

B . 研究方法

（ 1 ）新規参加コホートデータのデータベースへの統合

新しく EPOCH-JAPAN にデータ提供された岩手県北コホートのデータを EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースに統合した。統合に際してはカテゴリカル変数および死亡コードについては EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースの分類に従った。

（ 2 ）上記のコホート統合データベースを用いた、集団の循環器疾患発症者数等を予測するモデル

(1) により拡充・更新された EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、集団の循環器疾患発症者数等を予測する統計モデル(以下、基本予測モデル)を作成した。投入した変数は年齢、収縮期血圧、総コレステロール、糖尿病、喫煙状況のほか、調整要因のコホートである。エンドポイントは CVD とし、CVD の 10 年以内の死亡確率を算定する予測モデルを作成した。統計モデルは Cox 比例ハザードモデルを用いた。

基本予測モデルの妥当性については、モデルを用いた予測値を実測値との比較により実施した。10 年以内の CVD 死亡率について実際の値とモデル予測値を比較するため、各個人の予測死亡率を低い値から順に並べ、10 等分したグループを構成し、実際の死亡者の割合と予測値の平均を比較した。またこの 10 グループの実測値と予測値の相関図を確認し、相関係数を算出することで妥当性を検討した。

(倫理面への配慮)

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

C . 研究結果

(1) 新規参加コホートデータの EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースへの統合

新規参加コホートである岩手県北コホートのデータを EPOCH-JAPAN データベースに統合し、対象者数 14 万 7,465 人(男

性 61,083 人、女性 86,382 人)の統合データベースが完成した(表 1)。イベント数は CVD 死亡 5,543 人(男性 2,851 人、女性 2,692 人)、脳卒中死亡 2,414 人(男性 1,239 人、女性 1,175 人)、CHD 死亡 1,163 人(男性 666 人、女性 497 人)となった。また各コホートでのデータ更新を実施した。

(2) 上記の更新コホート統合データベースを用いた、集団の循環器疾患発症者数等を予測するモデル

上記のコホート統合データベースを用い検討した結果、図 1 に示す CVD10 年以内の死亡確率を予測する基本予測モデルが男女別に作成された。この基本予測モデルの妥当性を検討した結果を図 2 と図 3 に示した。

10 年以内の CVD 死亡率について実際の値とモデル予測値を比較するため、各個人の予測死亡率の順に並べ 10 等分し、グループごとに実際の CVD 死亡の割合(実測値)と、個々の対象の予測値を平均したもの(予測値)を比較したグラフを図 2 に示す。実測値、予測値ともに分位点カテゴリが増大するにつれて、割合・確率が上昇する傾向にあった。また各カテゴリで実測値と予測値が大きく食い違うものは見当たらなかった。

図 3 にこの 10 グループの実測値と予測値との間の相関図を男女別に示した。相関係数は男性 0.95、女性 0.99 であり、散布図からも良好な相関があることが示された。また右上 45 度の対角線上に存在する点も多く、CVD 基本予測モデルの較正が極めて良好であることが確認された。

D . 考察

本年は 3 年研究班の 1 年目として新規コホートデータの EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースへの統合と、更新コホート

統合データベースを用いた集団の循環器疾患発症者数等を予測するモデルの検討を実施した。その結果、EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースは 15 万人に迫る規模となり、イベント数も CVD 死亡が 5 千、CHD 死亡も千を超える規模となった。本年の統合作業によって、本邦における最大規模を誇る循環器疫学データベースが完成したといえる。今後、循環器疾患の主要エンドポイントが千を超える本データベースからの更なるエビデンス発信が期待される。

更新されたコホート統合データベースを用いた、集団における循環器疾患発症者数等を予測するモデル構築については、初年度の本年は基礎的検討を行った。その結果、CVD 基本予測モデルと呼ばれる統計モデルが男女別に作成できた。この統計モデルを基礎とし、SAS による作成プログラムを活用して、次年度以降の本格的な統計モデルの構築を進めていく予定である。本年は、この CVD 基本予測モデルに対して実測値と予測値の比較を行うことによって、モデルの妥当性を予備的に検討した。これは較正(Calibration)とよばれるものであり、図を見るかぎり、CVD 基本予測モデルでは良好な予測が可能であることが示された。次年度は本モデルの妥当性検討のため、更なる解析を進める予定である。

E . 結論

新規コホートデータの EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースへの統合を実施し 15 万人に迫る大規模データベースが完成した。また更新コホート統合データベースを用い、集団の循環器疾患発症者数等を予測するモデルを作成し、その較正が良好であることを確認した。

F . 健康危機情報

なし

G . 研究発表

- 1 . 論文発表
特になし
- 2 . 学会発表
特になし

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1 . 特許取得
なし
- 2 . 実用新案登録
なし
- 3 . その他
なし

表1 拡充・更新された EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベース

		対象者数	イベント数		
			CVD	Stroke	CHD
男性	端野・壮瞥	1,097	70	29	16
	大崎国保	6,907	317	124	88
	大迫	1,269	105	53	28
	小矢部	1,624	71	35	17
	YKK	4,380	37	15	8
	吹田	3,092	174	54	62
	放影研	1,521	121	34	29
	久山町	1,162	91	36	15
	JACC	11,044	831	381	181
	NIPPON DATA 80	4,157	491	248	91
	NIPPON DATA 90	3,405	213	90	56
	大阪健康科学	2,228	90	28	29
	JMS	4,869	144	68	32
	愛知職域	5,171	17	8	3
	岩手県北	9,157	79	36	11
	全体	61,083	2,851	1,239	666
	女性	端野・壮瞥	1,392	60	24
大崎国保		9,331	219	108	39
大迫		1,905	80	31	15
小矢部		3,573	61	34	12
YKK		2,659	4	1	0
吹田		3,356	121	48	32
放影研		3,149	322	87	58
久山町		1,574	110	48	14
JACC		19,221	815	394	145
NIPPON DATA 80		5,285	485	213	97
NIPPON DATA 90		4,694	203	85	34
大阪健康科学		3,952	52	20	4
JMS		7,519	123	62	27
愛知職域		1,467	1	1	0
岩手県北		17,305	36	19	6
全体		86,382	2,692	1,175	497
総計			147,465	5,543	2,414

図1 EPOCH-JAPAN 循環器データベースによる CVD 死亡将来予測モデル (CVD 基本予測モデル: p は 10 年以内の CVD 死亡確率)

$$\text{男性: } p = 1 - 0.986^z$$

$$z = \exp(y),$$

$$y = 0.114 \times (\text{age} - 56.46) + 0.014 \times (\text{sbp} - 131.91) - 0.0002 \times (\text{tchol} - 195.1) + 0.39 \times (\text{dm} - 0.06) + 0.04 \times (\text{quit} - 0.27) + 0.44 \times (\text{smk} - 0.47) + 0.002 \times (\text{cohort} - 11.9)$$

$$\text{女性: } p = 1 - 0.993^z$$

$$z = \exp(y),$$

$$y = 0.134 \times (\text{age} - 57.14) + 0.013 \times (\text{sbp} - 128.75) - 0.002 \times (\text{tchol} - 205.6) + 0.49 \times (\text{dm} - 0.04) + 0.14 \times (\text{quit} - 0.02) + 0.48 \times (\text{smk} - 0.06) + 0.009 \times (\text{cohort} - 12.7)$$

上記変数の説明 (全てベースライン時の値) ;

年齢:age、収縮期血圧:sbp、総コレステロール:tchol、糖尿病の有無:dm、喫煙状況: (禁煙:quit、現在喫煙:smk)、コホート:cohort

図2 CVD 基本予測モデルにおける実測値と予測値との比較

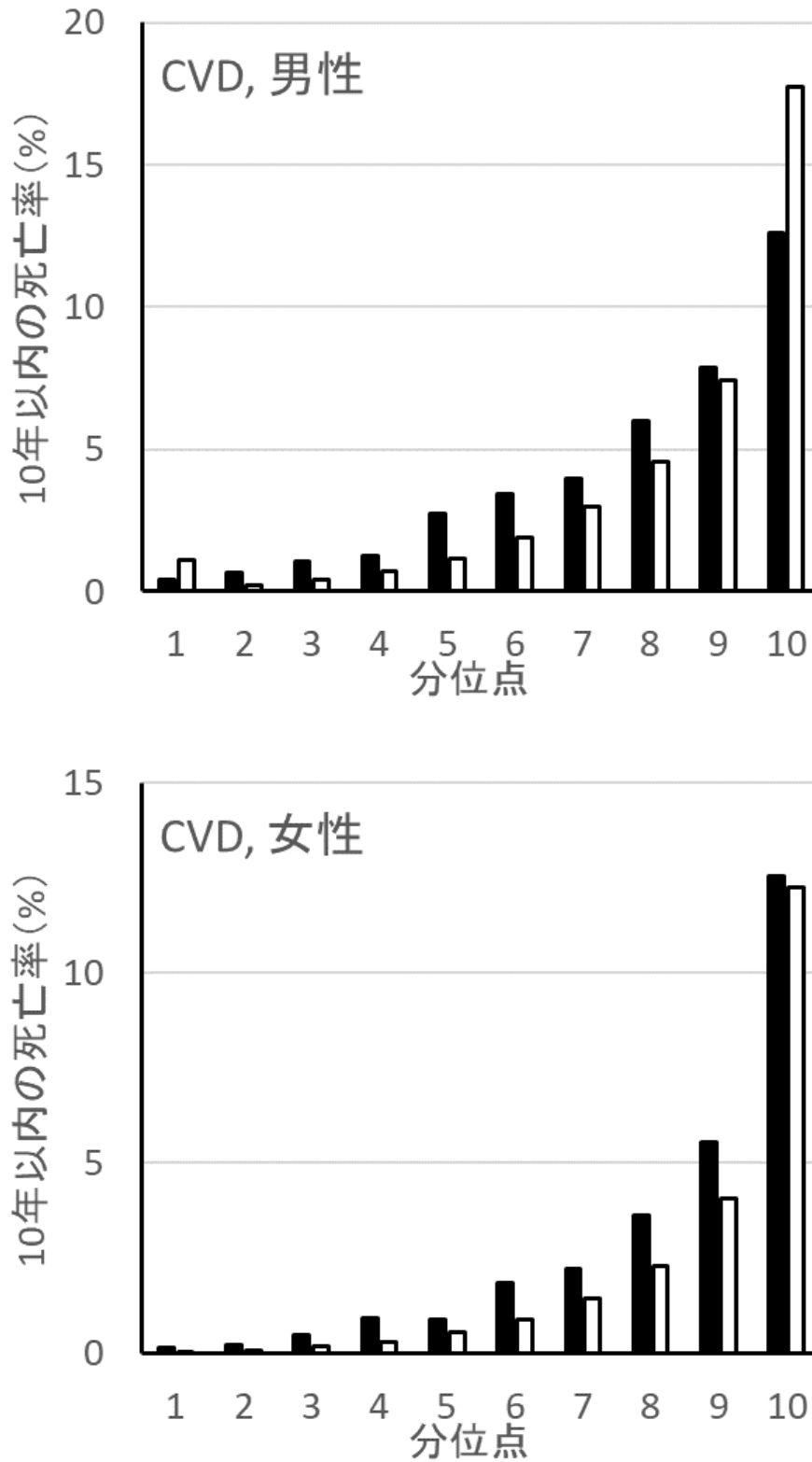
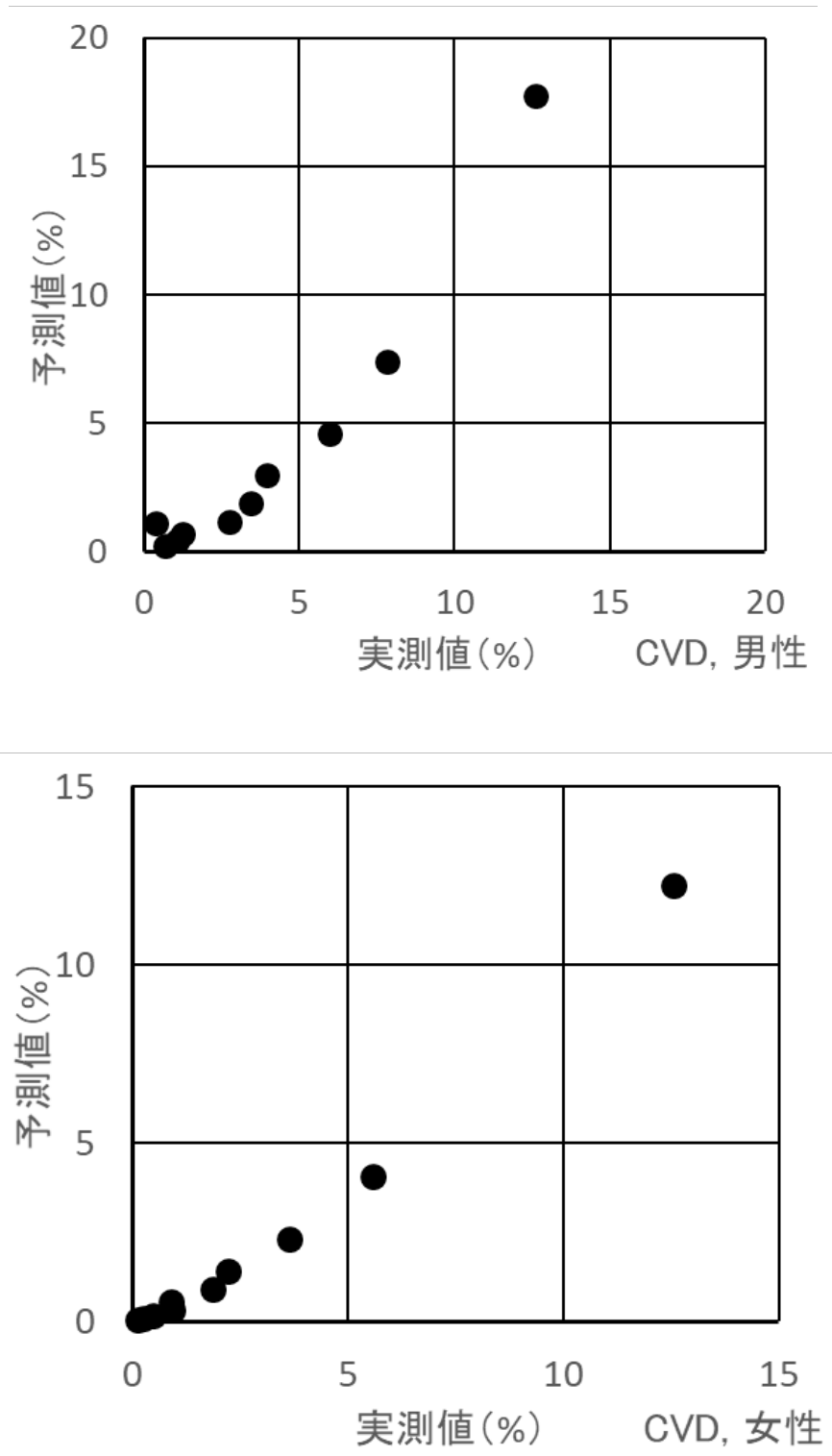


図 3 CVD 基本予測モデルにおける実測値と予測値との比較（上記モデルに対する較正（Calibration）の結果）



平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29 - 循環器等 - 一般 - 003）：2017年度分担研究報告書

1. 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究：新規コホートの立ち上げ支援

研究代表者	岡村 智教	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	武林 亨	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	杉山 大典	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	桑原 和代	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	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	梅本 かおり	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	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	予防健診部
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、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）における脳・心血管疾患の発症登録システムの構築と調査を支援した。その結果、神戸研究では2018年1月末の時点でもベースライン調査参加者の84%（1134人中947名）が追跡されている。これは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考えている。また鶴岡コホート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（脳卒中疑い413件、冠動脈疾患疑い55件）の病院における確認調査を実施した。今後、臨床教室の支援の下、発症者を確定して行く予定である。

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

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

1. 神戸研究

兵庫県の県庁所在地である神戸市は、人口154万4200人（2010年国勢調査）の政令指定都市である。本研究はまったく新規に企画されたコホート研究であり、2009年のパイロット調査を経て2010年から開始された。2010～2011年度の2年間に対象者の募集とベースライン調査を行い、参加者は2012年以降2年1回の頻度で追跡調査（検査）を受けることになっている（表1）。神戸研究における対象者の募集要件と募集方法を表2に示した。本研究の募集要件の特徴は、悪性新生物・脳・心血管疾患の既往歴がないことに加えて、「高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない」ということである。実際に表2の募集方法により

参加者を募ったところ希望者のうち約3割程度がこの条件のために参加不適格と判断された。最終的に2010-2011年度のベースライン調査に参加したのは1,134名であり、これは先ほどの2条件に加えて、自覚的に健康でかつ追跡調査に同意した集団である。神戸研究のベースライン調査の内容を表3に示す。

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

2. 鶴岡メタボロームコホート研究

山形県の日本海沿岸（庄内地方）南部に位置する鶴岡市は、人口13万5403人（2013年住民基本台帳）の地方都市である。この研究も新規に企画されたコホート研究であり、2012～2014年度（2015年3月末）にベースライン調査が行われ、11002人がコホート集団として設定された。本コホートは人間ドック受診者のコホート（地域住民）と職域のコホートの2つで構成されている。本研究は、悪性新生物や脳・心血管疾患の発症をエンドポイントとしたコホート研究であり、悪性新生物につ

いては山形県地域がん登録との照合を行うことによりその発症を把握する。

一方、脳・心血管疾患の登録システムは研究班独自のもを構築した。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ている。今年度は人口動態統計の調査と同時に医療機関でカルテ閲覧による確認調査を実施した。

C. 研究結果

1. 神戸研究

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

本年度は、まず個人情報保護法の改正に伴って平成 29 年 2 月 28 日に改正された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」への対応を実施した。主な修正点は、共同研究機関の明確化、共同研究機関へのデータ提供に関する本人同意とオプトアウトの実施であり、修正申請は先端医療センターの倫理委員会において承認された。

今年度（2017 年度）の調査は、2011 年度登録者の 6 年後の追跡調査として実施された。出張調査は、地域住民団体（自治会）の協力のもとに、5 月西区、10 月須磨区、12 月東灘区の 3 か所で行い、他の先端医療センターの日（6 月、7 月、8 月、9 月、2018 年 1 月の計 5 回）と合わせて合計 8 回の調査を実施した。対象者は、2011 年登録参加者と 2010 年登録参加者の 2016 年度未受診者であり、2018 年 1 月までの受診者数は 433 人となった。2016 年度と合わせると、6 年目の追跡調査への来所参加者は合計 947 名であった（コホートからの離脱希望者 14 名を除くと、追跡率 84%）。この追跡調査の流れを図 1 にまとめた。

2018 年度に向けて、2010 年度登録者の 8 年目の追跡調査の参加率を維持し、コホートからの離脱希望者を除いて 8 年目の追跡調査への参加率が 85% 以上となるのを目標に準備を進め、2018 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ている（図 2）。すなわち、

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。

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。

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

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。

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者（11002 名、男性 5131 名、女性 5871 名、ただし今までの発症調査で既に発症者として確定された者やベースライン前の発症と考えられた者を除く）を対象に 2016 年末までの発症を調査した。その結果、脳卒中疑いが

413名、冠動脈疾患疑い55名がリストアップされ、これらの対象者の病院訪問調査を2018年2月6日～8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。

過去、2014年度は2013年9月30日までに死亡した9人、2015年度はそれ以降2014年12月31日までに死亡した32人、2016年度は2015年12月31日までに死亡した33名の閲覧を行っている。今年度は2016年12月31日までに死亡した42名の閲覧を2018年2月7日に庄内保健所で実施した。

現在、カルテ調査および死亡小票調査の情報を整理中であり、引き続き慶應義塾大学循環器内科、同 神経内科の医師の協力を得て最終的な診断名を確定させる予定である。

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ならない。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歳代前半までくらの年齢層しかおらず、生活習慣病の影響が大きく出て来る年代の割合は少ない。またヘルシーワーカーズ効果や手厚い健康管理システムもあり、疫学調査が可能な職域（大企業）の場合、同年代の地域住民に比し心血管疾患発症率は非常に低い²⁾。そのため神戸研究のような試みも必要とされるのである。

一方、鶴岡のような大規模な地域コホートにおいては、法的に整備されていない脳・心血管疾患の発症登録を整備することは多大な困難が伴う。悪性新生物と異なり病院の集約化がしにくい点、症状の消退があり確定診断が難しい点、受診前に死亡する者も多く、かつ回復にせよ死亡にせよ退院までのスパンが短いことなど、疫学調査

を困難にする諸条件がそろっている。脳・心血管疾患の発症調査は漏れを少なくしようと思うと、単にレセプト病名がついた過ぎない膨大な患者のカルテを閲覧する業務が発生する。そこで本研究では既存の複数のコホート研究のシステムを参考にして、できるだけ合理的に脳・心血管疾患を把握する体制を整備し、鋭意発症調査を進めている。

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している。現状ではこのようなオーダーメイドでの追跡システムを構築せざるを得ない状況であり、公的登録制度の整備が望まれる。

E. 結論

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

参考文献

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

and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*; 56: 515-21, 2014.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(研究論文)

該当なし

(学会発表)

1. 久保佐智美．早朝及び就寝前高血圧と飲酒量との関連：神戸研究．第53回日本循環器病予防学会学術集会．
2. 西田陽子．都市部住民における飲酒と高感度CRPについての検討：神戸研究．第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会．
3. 久保佐智美．血清尿酸値および飲酒習慣と腎機能との関連：神戸研究．第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会．
4. 呉代華容．男女別、飲酒状況が精神的健康状態に与える影響：神戸研究．第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会．
5. 二井悠希．能動喫煙・受動喫煙が精神的健康状態に与える影響：神戸研究．第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会．
6. 西川智文．健常者と脳梗塞既往者の飲酒履歴の違い．第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会．

7. 平田 匠 . 飲酒者におけるフラッシング反応・飲酒量の組み合わせと HDL-C の関連 : 神戸研究 . 日本臨床疫学会第 1 回年次学術大会 .
8. 平田あや . 都市住民における Fatty liver index と耐糖能異常発症との関連 : 神戸研究 . 第 76 回日本公衆衛生学会総会 .
9. 杉山大典 . 一般地域集団での認知機能障害に対する MoCA カットオフ値の検討 : メタアナリシス . 第 76 回日本公衆衛生学会総会 .
10. 田辺杏由美 . 一般集団における内臓脂肪蓄積とシスタチン C から推定した GFR の関連 : 神戸トライアル . 第 76 回日本公衆衛生学会総会 . 【優秀口演賞受賞】
11. 久保 佐智美 . 非 CKD 集団における血清尿酸値と腎機能との関連 : 神戸研究 . 第 28 回日本疫学会学術総会 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（ H29 - 循環器等 - 一般 - 003 ）：2017年度分担報告書

2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

研究協力者 木庭 愛 茨城県保健福祉部 部長
研究協力者 入江ふじこ 茨城県日立保健所 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

研究要旨

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

A. 研究目的

茨城県健康研究（Ibaraki Prefectural Health Study: IPHS）は、健診受診者を対象として、その後の健診結果や生命予後等を追跡し、生活習慣や健診成績と生活習慣病の発症や死亡等との関連を検討したり、危険因子保有割合等の経年変化を観察したりすることにより、地域の健康管理上重要な要因を明らかにするとともに、健診の事後指導、健康教育を効果的に進めるための基礎資料を得ることを目的としている。本研究は県の主導のもとに市町村、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年間を追跡とする計画が県の「茨城県健康研究検討部会」及び「茨城県疫学研究合同倫理審査委員会」において承認されている。なお、平成29年2月28日に一部改正された『人を対象とする医学系研究に

関する倫理指針』に対応するための研究計画変更についても、同部会および同委員会において承認されている。

また、本年度は平成 29 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た。

(倫理面での配慮)

研究計画は「茨城県疫学研究合同倫理審査委員会」の承認を得ている。健診情報と住民基本台帳の使用については市町村長の承諾を、人口動態死亡票の目的外使用については、統計法第 33 条に基づく調査票情報提供申出を行い、承認を得ている。また、個人情報の保護に配慮して、市町村において対象者の健診情報と住民基本台帳の照合作業を行った後、氏名を削除してから県がデータを受け取り、集計解析を行っている。

(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 27 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。なお、平成 30 年度から要介護認定のデータも収集する方向で調整中である。

平成 21 年度から平成 28 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 28 年まで、また 16 市町村で平成 29 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 27 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、介護保険情報の利用については、文書によるインフォームドコンセントにより、本人の同意(署名)を得ている。加入期間状況、特定健康診査・特定保健指導、レセプト、介護保険情報の使用については市町村長の承諾も併せて得ている。人口動態死亡票の目的外使用については厚生労働省の承認を得ている。

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

いる。

3. 健診コホート

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

平成29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。

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

（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。データは匿名化されて収集される。

C. 研究結果

1. 第1コホート

本年度は，行政における禁煙の普及啓発のためのツールとして，COPDリスクシートの開発を進めている。

2. 第2コホート

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

発表(1)：医療費シミュレーションツールの開発：茨城県健康研究。

【目的】データヘルス計画では，検査値等が改善して健康寿命および平均寿命が延伸された結果として，医療費の適正化（伸びの抑制）も期待されているところである。しかし，策定にあたって，検査値等の改善が，医療費にどの程度影響するかを試算している保険者はあまり見当たらない。そこで，検査値の改善等が医療費にどの程度影響するかを試算するツールを開発した。

【方法】「健康づくり，介護予防及び医療費適正化のための大規模コホート研究事業（平成21年度～継続中）」の健診結果及びレセプトデータ（医療費）より，平成21年度に健診を受診した40～74歳の男女53,335人のうち，データ不完全者，心疾患や脳血管疾患の既往を有する者を除く，47,587人を対象とした。Tweedie modelを用いて，健診結果とレセプトデータによる医療費との関連を検討した。年齢（変化量1歳あたり），収縮期血圧（変化量1mmHgあたり），高LDLコレステロー

ル、糖尿病もしくは糖尿病と強く疑われる、喫煙のそれぞれについて回帰係数を算出した。その回帰係数を Microsoft Excel のシ

ートに組み入れて、医療費のシミュレーションシートを開発した。

表 1 各項目の回帰係数

	男性		女性	
	β	SE	β	SE
年齢(歳)	0.0464	0.0009	0.0359	0.0007
収縮期血圧(mmHg)	0.0014	0.0004	0.0027	0.0003
高LDLコレステロール	0.0846	0.0196	0.1050	0.0122
糖尿病もしくは糖尿病と強く疑われる	0.4475	0.0203	0.4746	0.0207
喫煙	0.0285	0.0167	0.1624	0.0246

：回帰係数； SE：標準誤差

高LDLコレステロール者：LDL-C 160mg/dl；糖尿病もしくは糖尿病と強く疑われる者；空腹時血糖 126 mg/dl，HbA1c (NGSP 値) 6.5%，または服薬治療中
 男性の喫煙を除き $p < 0.05$ ； 男性の喫煙： $p = 0.09$

医療費シミュレーション結果	過去の数値		現状値(健診結果)		目標値	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
40歳以上の総医療費 (医科、歯科、調剤)(円)	¥1,762,942,950	¥1,535,236,130.00	¥1,770,170,170	¥1,540,000,400	¥1,765,710,724	¥1,531,095,990
年齢(平均値)(歳)	64.2	64.0	64.2	64.0	64.2	64.0
収縮期血圧(平均値)(mmHg)	120.7	124.7	120.7	124.7	127.0	124.0
高コレステロール(割合)(%) <small>(主1)</small>	10.0%	13.5%	10.0%	13.5%	10.0%	13.0%
喫煙(割合)(%) <small>(主2)</small>	20.0%	4.1%	20.0%	4.1%	20.0%	4.0%
糖尿病(割合)(%) <small>(主3)</small>	14.0%	6.6%	14.0%	6.6%	13.0%	6.0%
<small>(主1)</small> LDL-C \geq 160mg/dl						
<small>(主2)</small> 現在、たばこを習慣的に吸っている						
<small>(主3)</small> 空腹時血糖 \geq 126mg/dl, HbA1c \geq 6.5%または服薬中						
医療費の増減額			¥15,027,020	¥4,772,270		
増減率			0.90%	0.31%		
加入者の人数や診療報酬単価、医療技術等が変わらないと仮定し、 健診結果の目標値が達成された場合における医療費の					男性	女性
推定増減額					-¥12,456,446	-¥8,112,402
推定増減率					-0.70%	-0.53%

図 1 医療費シミュレーションツール (データヘルス計画策定支援ツール)

【結果】男性の回帰係数は、年齢 0.0464，収縮期血圧 0.0014，高 LDL コレステロール 0.0846，糖尿病もしくは糖尿病と強く疑われる 0.4475，喫煙 0.0285 であった ($p < 0.05$)。女性では、年齢 0.0359，収縮期血圧 0.0027，高 LDL コレステロール 0.1050，糖尿病もしくは糖尿病と強く疑わ 0.4746，喫煙 0.1624 であった ($p < 0.05$)。これらのパラメータを利用して、目標達成により推定される医療費を確認できるツールを作成した。このツールは、「データヘルス計画支援ツール」として茨城県立健康プラザのホームページ (http://www.hsc-i.jp/03_seikatsu/top.htm) に掲載されている。

【結果】健康日本 21 関連指標と医療費との関連が明らかとなり、エビデンスに基づいた医療費シミュレーションツールが可能となった。

3. 健診コホート

平成 28 年度までの国保の特定健診情報の収集し、各市町村別に収縮期血圧の平均値等の経年変化を示した報告書『市町村別健康指標』を本年度内に各市町村に配布する予定である。なお、当該報告書に茨城県内の国保、協会けんぽ、共済、国民健康保険組合、健康保険組合が実施した平成 26 年度の特定健診データを集計した結果も掲載する予定である。また、本年度は 1 本の論文発表を行った。

D. 考察

茨城県健康研究は、保健行政に対するフィードバックを特に重要視しており、毎年度『茨城県市町村別健康指標』を刊行するとともに各種ツールを開発し、茨城県立健康プラザのホームページに掲載するとともに、県内市町村に提供している。健診コホートのデータは、茨城県の健康増進計画の評価指標を毎年算出するために用いられている。本年度は多くの自治体が平

成 30 年度からのデータヘルス計画策定を行っている。このような状況の中で、茨城県内の市町村では『茨城県市町村別健康指標』を現状分析に活用したり、医療費のシミュレーションツール（データヘルス計画策定支援ツール）を用いて介入効果を予測したりするなどが行われるようになった。また、第 2 コホートの医療費分析の結果の一部が県の医療費適正化計画に引用されることにもなった。

一方、疫学研究としては、CKD 発症の予測式の検討とメタ要素の医療費に対する寄与を明らかにすることができた。また、本研究班や環境省との共同研究も実施しており、我が国の疫学研究の発展による公衆衛生の向上に、今後とも協力をしていくこととしている。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Umesawa M, Sairenchi T, Haruyama Y, Nagao M, Yamagishi K, Irie F, Watanabe H, Kobashi G, Iso H, Ota H. Validity of a Risk Prediction Equation for CKD After 10 Years of Follow-up in a Japanese Population: The Ibaraki Prefectural Health Study. *Am J Kidney Dis.* 2017 Nov 30. pii: S0272-6386(17)31006-5.
- (2) Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Nagao M, Umesawa M, Haruyama Y, Kobashi G, Watanabe H, Ota H. Impact and attribute of each obesity-

related cardiovascular risk factor in combination with abdominal obesity on total health expenditures in adult Japanese National Health insurance beneficiaries: The Ibaraki Prefectural health study. J Epidemiol. 2017;27(8):354-359.

2 . 学会発表

- (1) 西連地利己, 辻本健彦, 須能恵子, 入江ふじこ, 渡辺宏, 長尾匡則, 梅澤光政, 春山康夫, 磯博康, 小橋元, 大田仁史 . 医療費シミュレーションツールの開発 : 茨城県健康研究 . 第 76 回日本公衆衛生学会総会, (2017 年 11 月, 鹿児島)

H . 知的所有権の取得状況

該当なし。

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（ H29 - 循環器等 - 一般 - 003 ）：2017年度分担報告書

3. 都市部一般住民における循環器病リスク評価ツールの開発 -吹田研究-

研究分担者 宮本 恵宏 所属 国立循環器病研究センター 予防健診部

研究要旨

高血圧など危険因子の改善で循環器疾患を予防できるが、市町村等の立場からは予防対策の効果を予測する手段がない。そのため現在の危険因子の状態から将来の循環器疾患の発症者数等を予測するツールがあると事業計画の作成に有用である。一方、個人のリスク予測は以前からあるが短期間の発症確率で示すことが多く、若年者は危険因子の重症度にかかわらず低リスクとなる。そのため米国では生涯リスクの予測が行われているがわが国にはない。本研究では、都市部住民のコホートによる生涯リスクの予測を行う。本研究は、分担研究として都市部住民のコホートによる開発を行う。吹田研究のベースライン時に脳卒中がなかった 5515 人を 1989～2007 年の間追跡した。年齢別の発生率は、5 年間の年齢帯の人年法を用いて算出し、競合する死亡リスクを考慮した初回発作の性別および年齢別の生涯リスクを推定した。40 歳で、すべての脳卒中について、競合する死亡リスクを調整した生涯リスクは、糖尿病のない男性では 15.98%であり、糖尿病では男性で 26.64%であった。脳卒中の生涯リスクは、糖尿病の男性の方が糖尿病の男性よりも 10.66%高かった。同年齢の女性では、脳卒中の生涯リスクは糖尿病で 17.29%、糖尿病では 30.72%であった。糖尿病患者と糖尿病患者との間の LTR の差は 13.43%であった。糖尿病患者の脳卒中の生涯リスク増加は、男女ともにすべての年齢層にわたって観察された。脳梗塞脳卒中サブタイプについても同様の結果が観察された。

A. 研究目的

高血圧など危険因子の改善で循環器疾患を予防できるが、市町村等の立場からは予防対策の効果を予測する手段がない。そのため現在の危険因子の状態から将来の循環器疾患の発症者数等を予測するツールがあると事業計画の作成に有用である。一方、個人のリスク予測は以前からあるが短期間の発症確率で示すことが多く、若年者は危険因子の重症度にかかわらず低リスクとなる。そのため米国では生涯リスクの予測が行われているがわが国にはない。そこで集団と個人のリスク予測ツールを安定的な統計モデルが得られる大規模統合コホート研究で開発す

る必要がある。本研究は、分担研究として都市部住民のコホートによる開発を行う。今年度は、糖尿病の有無による脳卒中の生涯リスクについて報告する。

B. 研究方法

吹田研究のベースライン時に脳卒中がなかった 5515 人を 1989～2007 年の間追跡した。年齢別の発生率は、5 年間の年齢帯の人年法を用いて算出し、競合する死亡リスクを考慮した初回発作の性別および年齢別の生涯リスクを推定した。

C . 研究結果

5515 人の被験者を 71374.23 人年の間追跡した。40 歳で、すべての脳卒中について、競合する死亡リスクを調整した生涯リスクは、糖尿病のない男性では 15.98%であり、糖尿病では男性で 26.64%であった。脳卒中の生涯リスクは、糖尿病の男性の方が糖尿病の男性よりも 10.66%高かった。同年齢の女性では、脳卒中の生涯リスクは糖尿病で 17.29%、糖尿病では 30.72%であった。糖尿病患者と糖尿病患者との間の LTR の差は 13.43%であった。糖尿病患者の脳卒中の生涯リスク増加は、男女ともにすべての年齢層にわたって観察された。脳梗塞脳卒中サブタイプについても同様の結果が観察された。

D . 考察

生涯リスクは、その時点での年齢から生涯にわたって疾患を発症する累積確率として定義される。脳卒中発症率が西洋人よりも高いアジア人の脳卒中イベントの LTR に対する糖尿病の影響はまだ推定されていない。本研究の結果は、この知識は、我が国の公衆衛生の教育と計画に有用な情報を提供すると考えられる。

E . 結論

我が国で初めて、都市のコミュニティベースの住民で、中年の男性と女性の両方で、糖尿病が脳卒中の残存生涯リスクに有意な影響を及ぼすことが観察された。

F . 健康危機情報

本研究は観察研究のため健康危機を及ぼすことはない。

G . 研究発表

1. Katsuragi S et al. Birthweight and cardiovascular risk factors in a Japanese

general population. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Jun;43(6):1001-1007.

2. Turin TC, et al. Diabetes and lifetime risk of coronary heart disease. Prim Care Diabetes. 2017 Oct;11(5):461-466.
3. Kokubo Y, et al. Development of a Basic Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in a Japanese General Population - The Suita Study. Circ J. 2017 Oct 25;81(11):1580-1588.
4. Turin TC, et al. Diabetes and lifetime risk of stroke and subtypes in an urban middle-aged population. J Diabetes Complications. 2017 May;31(5):831-835.
5. Kikui M, et al. Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study. J Atheroscler Thromb. 2017 May 1;24(5):495-507.

H . 知的所有権の取得状況

なし

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（ H29 - 循環器等 - 一般 - 003 ）：2017年度分担報告書

4. 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究

研究分担者 二宮利治 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授
研究協力者 向井直子 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

研究要旨

福岡県久山町において、2007 年の循環器健診を受診した認知症のない 60 歳以上の住民のうち、朝の家庭血圧を 3 日以上測定できた 1,674 人を 5 年間追跡し、家庭血圧の日間変動と認知症発症との関連を検討した。性、年齢、学歴、降圧薬服用、心電図異常、糖尿病、血清総コレステロール値、body mass index (BMI)、心血管病の既往、喫煙、飲酒、運動を調整した多変量解析では、認知症発症のハザード比 (HR) は収縮期血圧値 (SBP) の変動係数 (CV) レベル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、Q3:1.3、Q4:2.3、傾向性 p 値 < 0.001]。この関連は認知症をアルツハイマー病 (AD) と血管性認知症 (VaD) に分けて検討しても同様に認められた。さらに、28 日間の平均 SBP 値を調整因子に加えても、SBP の CV レベルと AD および VaD 発症リスクの間に有意な正の関連を認めた (両傾向性 p 値 < 0.05)。次に、2002 年の久山町循環器健診を受診した 60 歳以上の住民のうち、認知症のない 1,562 人を 10 年間追跡した成績より、尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) レベルが認知症発症に及ぼす影響を検討した。認知症発症の HR は UACR レベルの上昇とともに有意に増加した (傾向性 p 値 = 0.001)。同様の関連は AD と VaD について検討しても認められた (両傾向性 p 値 < 0.05)。これらの関係は、推定糸球体濾過量 (eGFR) で調整しても変わりなかった (両傾向性 p 値 < 0.05)。以上より、家庭血圧の日間変動の増大は SBP 値とは独立した AD および VaD の発症の有意な危険因子であった。また、アルブミン尿の増加は eGFR とは独立して、VaD に加えて AD の発症リスクも高めることが明らかとなった。血圧変動の増大またはアルブミン尿を有する者は VaD のみならず AD の高リスク群であることが示された。

A. 研究目的

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

本年度は、福岡県久山町の地域住民を対象とした追跡調査の成績より、家庭血圧の日間変動が認知症発症に及ぼす影響を検討した。さらに、アルブミン尿と認知症発症との関係を検討した。

B. 研究方法

1. 家庭血圧の日間変動と認知症発症との関連

2007 年の久山町循環器健診を受診した認知症のない 60 歳以上の高齢者のうち、朝の家庭血圧を 3 日以上測定できた 1,674 人を 5 年間前向きに追跡した。家庭血圧の測定には、上腕型家庭血圧計 (HEM-7080IC) を使用した。「起床後 1 時間以内、朝食前および降圧薬服薬前」に 5 分以上の安静後に座位血圧を 3 回測定し、その平

均値を1日の血圧値とした。さらに、血圧の日間変動の指標として、28日間の収縮期血圧値(SBP)を用いてSBPの変動係数(CV)を計算した。CVレベルは4分位に分類した。全認知症、アルツハイマー病(AD)および血管性認知症(VaD)の診断には、それぞれDSM-III-R、NINCDS-ADRDA、NINDS-AIRENの診断基準を用いた。認知症発症のハザード比(HR)の算出には、Cox比例ハザードモデルを用いた。

2. アルブミン尿と認知症発症との関連

2002年の久山町循環器健診を受診した60歳以上の住民のうち、認知症のない1,562人を10年間追跡した。対象者を尿中アルブミン・クレアチニン比(UACR)レベル(mg/g)で6.9、7.0-12.7、12.8-29.9、30.0の4群に分け、UACRレベルと認知症発症との関係を検討した。認知症およびその病型のハザード比はCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

(倫理面の配慮)

本研究は「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. 家庭血圧の日間変動と認知症発症との関連

追跡期間中に194例の認知症発症(AD 134例、VaD 47例)を認めた。性、年齢、学歴、降圧薬服用、心電図異常、糖尿病、血清総コレステロール値、body mass index(BMI)、心血管病の既往、喫煙、飲酒、運動を調整した多変量解析では、認知症発症のHRはSBPのCVレベル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、Q3:1.3、Q4:2.3、傾向性p値<0.001]。この関連は認知症をADとVaDに分

けて検討しても同様に認められた。さらに、28日間の平均SBP値を調整因子に加えても、SBPのCVレベルとADおよびVaD発症リスクの間に有意な正の関連を認めた(両傾向性p値<0.05)(図1)。

2. アルブミン尿と認知症発症との関連

追跡期間中に358人が認知症を発症した(AD 238例、VaD 93例)。認知症に対する粗累積発症率はUACRレベルの増加に伴い有意に上昇した(傾向性p値<0.001)(図2)。性、年齢、学歴、脳卒中の既往、収縮期血圧値、降圧薬服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、喫煙、飲酒、運動を調整した多変量解析でも、UACRレベルと認知症発症との間に有意な正の関連を認めた(傾向性p値=0.001)。ADとVaDの病型別に検討したところ、いずれの病型においても発症リスクはUACRレベルの増加に伴い有意に上昇した(両傾向性p値<0.05)。これらの関係は、推定糸球体濾過量(eGFR)で調整しても変わりなかった(両傾向性p値<0.05)(図3)。

D. 考察

1. 家庭血圧の日間変動と認知症発症との関連

久山町地域住民の追跡調査の成績では、家庭血圧の日間変動の増大に伴い、SBP値とは独立して全認知症、ADおよびVaDの発症リスクは有意に上昇した。

血圧変動の上昇は脳卒中、白質病変、微小脳出血、皮質微小梗塞の危険因子であることが報告されている。一方、血圧の日間変動の増大がAD発症と関連した機序として、症候性前認知症期における中枢神経構造の変化によって起こる自律神経障害を反映している可能性がある。また、脳低灌流により神経が傷害され、脳の構造的・機能的変化が生じ、認知機能低下や認知症発症のリスク

が上昇すると考えられる。

2. アルブミン尿と認知症発症との関連

久山町地域高齢者の追跡調査の成績では、アルブミン尿の増加は AD および VaD 発症の有意な危険因子であった。

アルブミン尿は血管内皮機能障害や脳卒中を含む動脈硬化性疾患の良いバイオマーカーであると報告されている。また、アルブミン尿は、血管内皮機能障害により生じる血液脳関門における血漿蛋白の透過性亢進やアミロイド 排出障害により AD 発症のリスクの増加に關与すると考えられる。

E . 結論

日本人地域高齢住民において、血圧の日間変動の増大およびアルブミン尿は VaD 発症のみならず AD 発症の有意な危険因子であった。

F . 健康危機情報

家庭血圧の日間変動の増大は AD および VaD 発症と密接に関連していた。

アルブミン尿を有する者は VaD のみならず AD 発症の高リスク群である。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, Shibata M, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. *Circulation* 136: 516-525, 2017
2. Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, Hirakawa Y, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Albuminuria increases the risks for both Alzheimer disease and vascular dementia in community dwelling Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Am Heart Assoc* 7: e006693, 2018
3. Mukai N, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Koga M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Alternative measures of hyperglycemia and risk of Alzheimer's disease in the community: the Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 3002-3010, 2017
4. Umehara K, Mukai N, Hata J, Hirakawa Y, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Kitazono T, Hoka S, Kiyohara Y, Ninomiya T: Association between serum vitamin D and all-cause and cause-specific death in a general Japanese population - the Hisayama Study. *Circ J* 81: 1315-1321, 2017
5. Hata J, Fukuhara M, Sakata S, Arima H, Hirakawa Y, Yonemoto K, Mukai N, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: White-coat and masked hypertension are associated with albuminuria in a general population: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 40: 937-943, 2017
6. Usui T, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in community dwellers with chronic kidney disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 24: 706-715, 2017
7. Ozawa M, Yoshida D, Hata J, Ohara T, Mukai N, Shibata M, Uchida K, Nagata M,

- Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Dietary protein intake and stroke risk in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 48: 1478-1486, 2017
8. Sakata S, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Mukai N, Yoshida D, Kishimoto H, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: Morning and evening blood pressures are associated with intima-media thickness in a general population - the Hisayama Study. *Circ J* 81: 1647-1653, 2017
 9. Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Yoshida D, Ohara T, Kishimoto H, Kawano H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T: The ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cancer death in a Japanese community: the Hisayama Study. *J Epidemiol* 27: 578-583, 2017
 10. Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T: Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology* 88: 1925-1932, 2017
 11. Kudo K, Hata J, Matsumoto K, Shundo Y, Fukuyama S, Inoue H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T, Nakanishi Y: Association of airflow limitation with carotid atherosclerosis in a Japanese community - the Hisayama Study. *Circ J* 81: 1846-1853, 2017
- 2. 学会発表**
1. 石田有紀、實藤愛梨、吉田大悟、持松可奈子、山下友紀子、上安由里恵、岸本裕歩、角森輝美、稲永みき、物袋由美子、二宮利治: 地域住民における食行動と肥満の関連:久山町研究 . 第 5 回日本公衆衛生看護学会学術集会、仙台市、2017.1
 2. 大石絵美、坂田智子、吉田大悟、向井直子、秦 淳、岸本裕歩、大坪俊夫、北園孝成、清原 裕、二宮利治: 牛乳・乳製品摂取量と高血圧発症との関係:久山町研究 .第 27 回日本疫学会学術総会、甲府市、2017.1
 3. Ninomiya T: Uric acid as a risk factor for CKD in a Japanese community -the Hisayama Study. Uric Acid and Cardio-Kidney Disease Forum 2017 in Asia、大阪市、2017.2
 4. 由比智裕、秦 淳、古田芳彦、向井直子、吾郷哲朗、北園孝成、清原 裕、二宮利治: 地域住民における脳卒中再発率の時代的推移:久山町研究 . 第 42 回日本脳卒中学会学術集会、大阪市、2017.3
 5. 二宮利治: Identification of risk factors for dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. 第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢市、2017.3
 6. 向井直子、小原知之、秦 淳、平川洋一郎、吉田大悟、岸本裕歩、古賀正史、中村宇大、北園孝成、清原 裕、二宮利治: 地域住民における血糖関連指標とアルツハイマー病発症との関連:久山町研究. 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋市、2017.5
 7. 二宮利治: 健康長寿を目指す上での日本の課題 ~久山町研究の成績より . 第 71 回日本栄養・食糧学会大会、宜野湾市、2017.5
 8. 梅原 薫、平川洋一郎、秦 淳、向井直子、小原知之、吉田大悟、岸本裕歩、北園孝成、外須美夫、清原 裕、二宮利治: 地域住民における NT-proBNP の変化率と総死亡および死因別死亡との関連:久山町研究 . 第 53 回日本循環器病予防学会学術集会、京都市、

2017.6

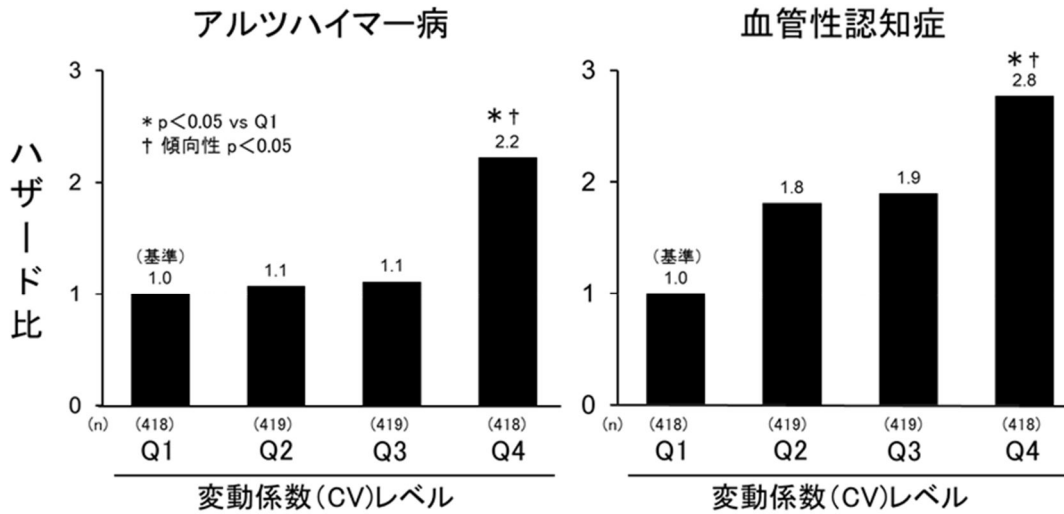
9. 二宮利治: 地域住民の未破裂脳動脈瘤 : 久山町研究 .第 26 回日本脳ドック学会総会、福岡市、2017.6
10. 二宮利治: 慢性腎臓病予防対策における尿酸治療の有用性. 第 53 回日本循環器病予防学会学術集会、京都市、2017.6
11. 二宮利治: 慢性腎臓病患者における心血管病リスク : 久山町研究の成績より. 第 49 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、広島市、2017.7
12. Hata J, Ninomiya T: Risk factors for carotid atherosclerosis: the Hisayama Study. 第 49 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、広島市、2017.7
13. 柴田舞欧、小原知之、細井昌子、吉田大悟、平林直樹、安野広三、須藤信行、神庭重信、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 . 日本臨床疫学会第 1 回年次学術大会、東京、2017.9
14. 吉田大悟、石田有紀、本田貴紀、向井直子、二宮利治: 将来の糖尿病発症リスクを予測するソフトウェアを活用した保健指導の効果 : 久山町研究 . 日本臨床疫学会第 1 回年次学術大会、東京、2017.10
15. 本田貴紀、岸本裕歩、向井直子、秦 淳、吉田大悟、平川洋一郎、柴田舞欧、小原知之、熊谷秋三、二宮利治: 地域在住非糖尿病患者における座位時間とインスリン抵抗性の関連 : 久山町研究 . 第 24 回日本未病システム学会学術総会、横浜市、2017.11
16. 畑部暢三、柴田舞欧、小原知之、大石絵美、岸本裕歩、本田貴紀、吉田大悟、秦 淳、神庭重信、二宮利治: 地域高齢者における中年期から老年期までの握力変化と認知症発症の関連 : 久山町研究 . 第 24 回日本未病システム学会学術総会、横浜市、2017.11
17. 二宮利治: 地域住民における脳疾患の危険因

子 - 久山町研究 - . 第 40 回日本高血圧学会総会、松山市、2017.10

18. 二宮利治: 血圧日間変動と認知症発症との関連 : 久山町研究 . 第 40 回日本高血圧学会総会、松山市、2017.10
19. Ninomiya T: Japanese perspectives on dietary patterns and dementia. IDF World Dairy Summit, Belfast, 2017.10

H . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし



変動係数(CV): 朝の血圧を1日3回28日間測定したデータより算出 [(SD of BP/mean BP) × 100]

図1. 家庭収縮期血圧の変動係数と認知症発症の関係
久山町住民 1,674人, 60歳以上, 2007-2012年, 多変量調整

調整因子: 性、年齢、学歴、降圧薬服用、心電図異常、糖尿病、血清総コレステロール、BMI、心血管病既往歴、喫煙、飲酒、運動習慣、家庭収縮期血圧

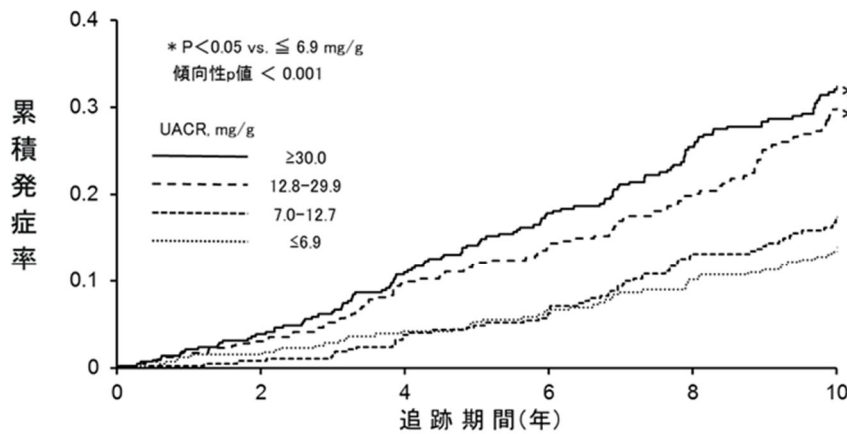


図2. 尿中アルブミン・クレアチニン比(UACR)レベル別にみた認知症累積発症率
久山町住民 1,562人, 60歳以上, 2002-2012年

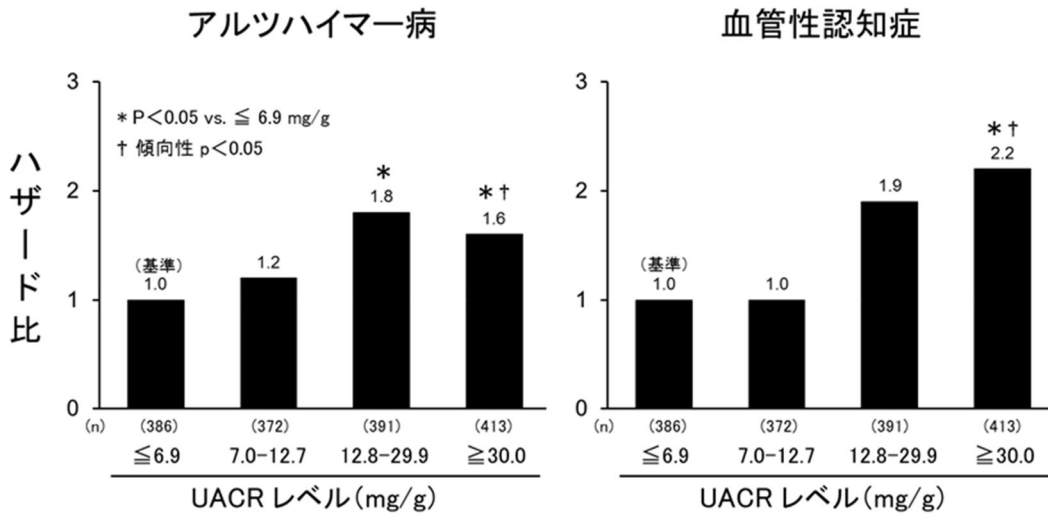


図3. 尿中アルブミン・クレアチニン比(UACR)レベルと認知症発症の関係
久山町住民 1,562人, 60歳以上, 2002-2012年, 多変量調整

調整因子: 性、年齢、学歴、脳卒中の既往、収縮期血圧値、降圧薬服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、喫煙、飲酒、運動、eGFR

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究(H29 - 循環器等 - 一般 - 003) : 2017年度分担報告書

5 . 放射線影響研究所成人健康調査コホート

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

研究要旨

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

日本人における体組成と代謝の関係に関するエビデンスは少ない。広島市の成人健康調査では Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) による体組成測定を 1994-96 年に実施しており、その後の糖尿病罹患との関係を調べた。糖尿病のリスクは、体脂肪の分布により異なっており、体幹部 (腹部) 脂肪の増加で糖尿病罹患のリスクが増加し、下肢脂肪の増加は糖尿病罹患に予防的な役割をすることが示唆された。肥満の有無により分けた解析では、肥満群のみに下肢の脂肪率と糖尿病罹患との間に有意な負の関連が認められたが、糖尿病罹患に対するハザード比 (リスク比) は肥満の有無により大きくは変わらなかった。

肥満の有無に関わらず、体組成は糖尿病罹患の高リスク群を評価するのに有用な手段の一つであることが示唆された。

A . 研究目的

循環器疾患対策において糖尿病罹患の高リスク群を検討することは、重要であると考えられる。肥満は、糖尿病罹患のリスク因子の一つとして、よく知られているが、糖尿病を新規に発

生した者で必ずしも肥満を認めるわけではない。さらに近年、肥満者ならび非肥満者の各々で「代謝的に正常な群」と「代謝的に不健康な

群」が存在すること、「代謝的に不健康な」非肥満群でも心血管疾患や糖尿病のリスクが高いことが報告されている。アジア人は白人と比較して、肥満は少ないにもかかわらず 2 型糖尿病のリスクが高く、さらに同じ肥満度 (BMI) で比較すると体脂肪が多いことが報告されている。

日本人における体組成と糖尿病罹患に関するエビデンスは少なく、体組成の直接的計測を実

施した日本人コホートも少ない。広島成人健康調査では Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) による体組成測定を 1994-96 年に実施している。体組成が糖尿病罹患に及ぼす影響ならびに、その影響が肥満の有無により異なるか否かについて検討した。

B. 研究対象と方法

放射線影響研究所の成人健康調査集団(被爆者とその対照からなる約 2 万人の集団)では 1958 年から 2 年毎の健診を実施している。本研究では、1994-96 年に広島における健診を受診し、DEXA で全身の体組成を測定した、48-79 歳までの 1532 名の非糖尿病の受診者を解析対象とし、糖尿病の新規発生は 2011 年末まで追跡した。

体組成の検討では、体脂肪分布の指標として、上肢、体幹部、下肢の脂肪量や脂肪率(各部位の脂肪量を全軟部組織量[骨量を除く総重量]で割って算出)を用いた。また、筋肉量の指標として、四肢(両上・下肢)の除脂肪量(四肢の重量から骨量や脂肪量を除いたもの)を身長²で割って算出した値を用いた。肥満の有無については、米国糖尿病学会によりアジア人で推奨されている肥満度指数(BMI)のカットポイントを用いて、 23kg/m^2 以上を肥満ありとした。体組成は男女で異なるため、統計解析は男女別に行い、BMI、喫煙、飲酒歴、高血圧や脂質異常の既往の有無、追跡開始時の年齢、放射線量で調整した。

(倫理面での配慮)

文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠して行われ、放射線影響研究所の倫理委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報の漏洩を防ぐための細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

体組成が糖尿病の罹患率に及ぼす影響
女性では、体幹部と下肢のいずれかの体組成をモデルに含めた解析で、体幹部の脂肪量・脂肪率と糖尿病罹患の正の関連(脂肪量や脂肪率が大きいほど糖尿病の罹患率が高くなる)が示唆されたが、下肢の脂肪量・脂肪率と糖尿病罹患には有意な負の関連(下肢の脂肪量や脂肪率が多いほど糖尿病の罹患率が低い)を認めた。この関連は、体幹部と下肢の脂肪率を同時にモデルに含めた解析についても同様の結果が得られた。男性では、体幹部と下肢のいずれかの体組成をモデルに含めた解析で、体幹部や下肢の脂肪量・脂肪率に有意な関連は観察されなかったが、体幹部と下肢の脂肪率を同時にモデルに含めた解析では、女性と同様に、体幹部の脂肪率と糖尿病罹患との間に有意な正の関連、下肢の脂肪率と糖尿病罹患との間に有意な負の関連を認めた。男女ともに、上肢の脂肪量・脂肪率、四肢の除脂肪量と糖尿病罹患率との間には有意な関連は認められなかった。

肥満の有無(23kg/m^2 以上、未満)に分けた解析

体幹部と下肢の脂肪率を同時にモデルに含めて行った解析では、肥満群のみに下肢の脂肪率と糖尿病罹患との間には有意な負の関連が認められた。しかしながら、糖尿病罹患に対するハザード比(リスク比)は肥満の有無により大きくは変わらなかった。また、非肥満の男性においてのみ、四肢の除脂肪量と糖尿病罹患率との間に有意な負の関連が認められた。

D. 考察

日本人集団を長期に追跡し、体組成と糖尿病リスクとの関連を検討した今回の調査で、糖尿病のリスクは、体脂肪の分布により異なることが明らかになった。体幹部(腹部)脂肪増加で糖尿病罹患のリスクが増加し、下肢脂肪の増加は

体幹部脂肪とは逆に、糖尿病罹患に対し予防的な役割をすることが示唆された。この結果はアジア人における横断調査で、DEXA で測定された体幹部脂肪と下肢脂肪が、同時期に測定されたアドイポカイン、炎症マーカー、メボリックシンドロームに対し、各々独立して相反する影響を与えるという報告に一致する。

アジア人は白人と比較して、肥満は少ないにもかかわらず2型糖尿病のリスクが高いことが報告されている。今回の研究ではBMIのカットポイントを25kg/m²ではなく、米国糖尿病学会によりアジア人で推奨されている23kg/m²として解析し、体組成の糖尿病罹患に対する影響は、肥満の有無に関わらず認められた。アジア人では白人に比較して同じ肥満度（BMI）で比較すると体脂肪が多いことが報告されており、体組成測定の有用性が示唆される。

E . 結論

糖尿病のリスクは、体脂肪の分布により異なっていた。体幹部(腹部)脂肪の増加で糖尿病罹患のリスクが増加し、下肢脂肪の増加は体幹部脂肪とは逆に、糖尿病罹患に対し予防的な役割をすることが示唆された。肥満の有無により分けた解析では、肥満群のみに下肢の脂肪率と糖尿病罹患との間には有意な負の関連が認められたが、糖尿病罹患に対するハザード比(リスク比)は肥満の有無により大きくは変わらなかった。

肥満の有無に関わらず、体組成は糖尿病発生の高リスク群を評価するのに有用な手段の一つであることが示唆された。

参考文献

1. Michels KB, Greenland S, Rosner BA. Does body mass index adequately capture the relation of body composition and body size to health outcomes? *Am J Epidemiol* 1998;

147:167-172.

2. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:462-468.

3. Wu H, Qi Q, Yu Z, Sun Q, Wang J, Franco OH, et al. Independent and opposite associations of trunk and leg fat depots with adipokines, inflammatory markers, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4389-4398.

F: 健康危機情報

なし

G: 研究発表

学会発表

1. FibroScan を用いて測定した肝弾性度と糖尿病有病率との関連 立川佳美、大石和佳、植田慶子、高畑弥奈子、山田美智子、米田真康 第60回 日本糖尿病学会年次学術集会 2017/05 名古屋

2. Cognitive function trends among a Japanese elderly population: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H. 21st International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology 2017/08 Saitama

3. Diabetes was associated with significant liver fibrosis in the Japanese population. Tatsukawa Y, Ohishi W, Kohata M, Yamada M, Yoneda M. 100th Annual Meeting of the Endocrine Society. 2018/03 Chicago

論文発表

Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Ohishi W, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M. Body composition and development of diabetes: A 15-year follow-up

study in a Japanese population. Eur J Clin Nutr (in press)

H:知的所有権の取得状況
なし

表 1 ベースライン時の対象者の特徴

	男性 (463人)	女性 (1,069人)
ベースライン時の年齢 平均(SD)、歳	63.6 (6.9)	66.7 (7.2)
肥満度指数 BMI 平均(SD)、kg/m ²	22.7 (2.8)	23.2 (3.7)
飲酒歴あり、%	84.7	37.4
喫煙歴なし、%	15.3	83.9
現喫煙、%	45.6	8.8
過去の喫煙、%	36.3	5.0
脂質異常症あり、%	56.4	60.6
高血圧あり、%	49.7	43.8
放射線量 中央値[第1・3分位]、mGy	65.2 [0.46, 552.3]	56.5 [0.49, 368.7]

表 2 ベースライン時の対象者の体組成

	男性 (463人)	女性 (1,069人)
総脂肪量、kg 平均(SD)	14.4 (5.2)	19.1 (6.5)
総除脂肪量、kg	43.7 (5.2)	31.2 (3.5)
四肢の除脂肪量、kg	18.3 (2.6)	12.3 (1.7)
体幹部の脂肪量、kg	7.3 (3.4)	9.4 (3.9)
下肢の脂肪量、kg	4.5 (1.4)	6.4 (2.1)
四肢の除脂肪量/身長 ² 、kg/m ²	6.8 (0.8)	5.4 (0.6)
体脂肪分布		
体幹部の脂肪率、%	12.1 (4.6)	18.0 (5.5)
下肢の脂肪率、%	7.7 (1.8)	12.6 (2.5)

表3 体組成と糖尿病罹患

	男性		女性	
	ハザード比 (95% 信頼区間)	P	ハザード比 (95% 信頼区間)	P
体幹部の脂肪率 (1SDあたり) ¹	1.23 (0.90-1.68)	0.20	1.39 (1.02-1.90)	0.04
体幹部の脂肪率(1SDあたり) ²	1.58 (1.10-2.28)	0.01	1.34 (0.99-1.83)	0.06
下肢の脂肪率(1SDあたり) ¹	0.82 (0.64-1.05)	0.11	0.68 (0.55-0.84)	<0.001
下肢の脂肪率(1SDあたり) ²	0.68 (0.50-0.91)	0.01	0.68 (0.55-0.85)	<0.001
四肢の除脂肪量/身長 ² (1SDあたり)	0.86 (0.62-1.20)	0.37	1.07 (0.84-1.36)	0.57

¹BMI, 高血圧・脂質異常症の有無、喫煙歴、飲酒歴、ベースライン時の年齢、放射線量で調整
²上記リスク因子に体幹部脂肪率、下肢の脂肪率を加えて調整

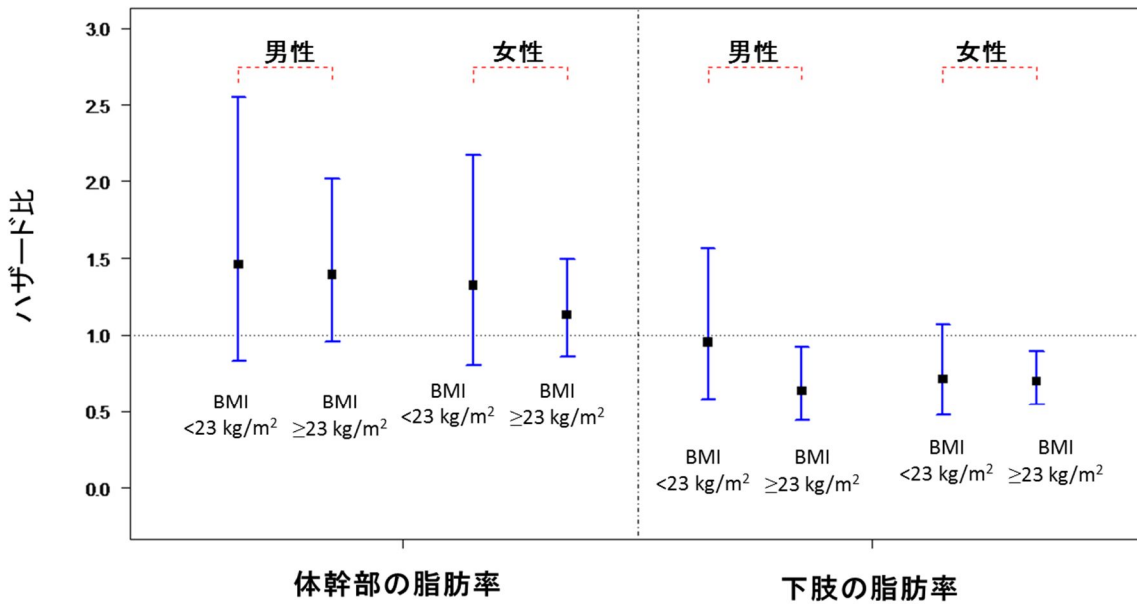


図1 体脂肪分布と糖尿病発生 –肥満 (BMI 23kg/m²以上)の有無別-

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業総括研究報告書

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究 (H29 - 循環器等 - 一般 - 003): 平成 29 年度総括報告

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

研究分担者 斎藤 重幸 所属 札幌医科大学保健医療学部・教授
研究協力者 大西 浩文 所属 札幌医科大学医学部・教授
研究協力者 赤坂 憲 所属 大阪大学医学部・助教

研究要旨

本年度は該当地区における住民健診を実施し、一般住民の血圧値などのリスク要因の時系列な変化を追い、血圧家族歴と出生コホートが血圧の経年変化に与える影響を検討した。35 年間の健診データより、個人の各測定値の経年的な変化を混合効果モデルで統合し、経年齢的变化が血圧に關与する状況を確認した。統計解析は「R」を使用した。平成 29 年度は壮瞥町での夏季・冬季での住民健康調査を行い約 800 名の新たなデータを収集、既存のデータベースに統合した。その結果、調査開始年が後になるほど血圧値は低下し、出生コホートの影響が端野・壮瞥研究でも確認できた。また高血圧の家族歴のあるものでより若年からの血圧上昇が示された。高血圧予防の観点からは、より若年から介入を開始することにより高血圧発症年齢をより先に延ばすことが可能であることが窺われる。また高血圧家族歴を有するものではより若年から高血圧予防対策を計るべきである。

A. 研究目的

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

平成 29 年度は 2017 年 8 月、12 月に計 2 週間の健診を実施し約 680 名の健康診査を行った。また追跡対象の約 2000 名について、予後調査を実施し死亡(死因)、疾病発症状況、ADL 状況などを登録した。以上の成績を研究班データベースに統合することにより分担研究の一部に寄与する。

血圧値や血糖を初めとする代謝障害の多くは経

年齢的变化をすることが知られており、横断研究の結果は対象集団の年齢分布の影響を受け、また従来の横断研究の手法では高血圧、糖尿病家族歴と血圧及び代謝障害の経年齢的变化の検討は困難である。本研究では一般住民の非薬物服用者と服用者の血圧値、血糖値などの時系列な変化を追い、最も効率的な予防レベルを知ることが目的とする。

B. 研究方法

北海道 2 町の住民健診が開始された 1977 年より 2016 年までの住民健診全参加者は延 7,200 名である。これに本年度の健診受診者 826 名のデータを加えて解析した。解析対象はこの

うち 1921 ~ 1960 年出生の参加者(約 4,000 名)を解析対象とする。本研究はこれまで札幌医科大学倫理委員会の承認を得、全対象者から文書による同意を得ている。測定項目として以下を検討する。1977 年より 2016 年までの毎年健診受診(1977 ~ 1993 年は隔年施行、1994 ~ 2016 年は毎年施行)した参加対象者に対して、内服歴(降圧薬、高脂血症薬及び糖尿病薬の内服の有無)、喫煙歴、飲酒習慣の有無を問診により聴取したものである。身体検査では収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、body mass index(BMI)を測定した。静脈採血は早朝空腹時に行われ、測定項目は血清中性脂肪値(TG)、血糖値(FBS)である。low-density lipoprotein コレステロール(LDL-C)は、Friedewald の式($TCHO - HDL-C - TG/5$)により算出する。また、対象は初回健診受診時に問診により高血圧、糖尿病の家族歴を聴取する。

解析方法統計解析は R を使用する。血圧値及び代謝因子の経時的変化と年齢、高血圧、糖尿病家族歴及び他のリスク因子との関係を、混合効果モデル、共分散構造分析の手法を用いて解析する。混合効果モデルにおいては、SBP、DBP、FBS、LDL-C、TG、HDL-C をそれぞれ応答変数とし、年齢、高血圧家族歴、BMI、喫煙歴、飲酒習慣、出生年カテゴリーを共変量とする。なお出生年カテゴリーはコホート効果を補正するために用いた。まず初めに分数多項式(Fractional polynomial)により年齢とそれぞれの応答変数の関係を示す候補モデルを作成した。候補モデルから赤池情報基準量(AIC)を使用し、それぞれの応答変数と年齢の係数に最も適合するモデルを選択し基本至適モデルとした。次に基本至適モデルに共変量(高血圧家族歴、BMI、喫煙、習慣飲酒、出生年カテゴリー)を投入、更に各家族歴と年齢、BMI との二次相互作用項、及び家族歴、年齢、BMI 間の三次相互作用項を投入した。最後に各主効果項及び相互作用項に

対して尤度比検定(Likelihood ratio test)を施行、非有意項($P > 0.05$)をモデルより削除し最終モデルを検討する。本年度は高血圧家族歴の有無による血圧の経年変化について解析した。

C. 研究結果

対象の 21 ~ 85 歳までのデータを得たが、データ数が少数であったため 30 才未満のデータは削除した。結果、5 年間の対象 30 歳から 85 歳までの総健診受診回数は 4826 回であった。血圧値の経時的変化は生まれ年(出生コホート)、年齢、BMI 及び、家族歴の有無により影響された。SBP は加齢に伴い増加し、その増加率は加齢と共に増加がする傾向が認められた。また出生コホートは古いものでは新しいものより SBP は高く、また高血圧家族歴のあるものでないものに比較して SBP が高かった。家族歴の有無による血圧の経変化には差は認められなかった。多変量解析では SBP では年齢の主効果は認められたが、年齢と BMI 間に有意な相互作用は認めなかった。また DBP は 30 代から上昇し、その後 60 代をピークに減少した。SBP と同様、DBP でも出生コホートの主効果は認められたが、高血圧家族歴と年齢、高血圧家族歴と BMI 間に相互作用は認められなかった(図)。

D. 考察

本研究は混合効果モデルを用いて、端野・壮瞥両町の住民健診データの解析を行った。混合効果モデルは、観測間隔が不均一で同一個体を反復測定したデータの解析に適した統計モデルである。本研究では、混合効果モデルを用いて出生コホートによる血圧の経年変化への影響を明らかにした。先行研究の疫学調査で出生コホートと高血圧発症、血圧上昇の関連を検討した報告はあるが、その関連の強度は一様ではなく人種、地域に異なり、年齢、性、BMI や WHR で補正するとその関連が消失するとするとの報告も出されており、この関連の結論は得られていない。

本研究では出生コホートは早いものでの血圧の上昇が認められた。同じ 60 歳でも出生は 20～40 年（一世代）違うと 15mmHg の相違となり、それまでの環境要因の蓄積効果が示される。また、その後の収縮期血圧経年変化の傾向は各出生コホート間では相違が小さいことが示された。

E. 結論 本年度は該当地区における住民健診を実施し、一般住民の血圧値などのリスク要因の時系列な変化を追い、血圧家族歴と出生コホートが血圧の経年変化に与える影響を検討した。35 年間の健診データより、個人の各測定値の経年的な変化を混合効果モデルで統合し、経年齢的变化が血圧に關与する状況を確認した。統計解析は「R」した。を使用する。平成 29 年度は壮警町での夏季・冬季での住民健康調査を行い約 800 名の新たなデータを収集、既存のデータベースに統合した。その結果、調査開始年が後になるほど血圧値は低下し、出生コホートの影響が端野・壮警研究でも確認できた。また高血圧の家族歴のあるものでより若年からの血圧上昇が示された。高血圧予防の観点からは、より若年から介入を開始することにより高血圧発症年齢をより先に延ばすことが可能であることが窺われる。また高血圧家族歴を有するものではより若年から高血圧予防を計るべきである。

参考文献

1. Furuhashi M, Yuda S, MD, Muranaka A, Kawamukai M, Matsumoto M, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S. Circulating Fatty Acid-Binding Protein 4 Concentration Predicts the Progression of Carotid Atherosclerosis in a General Population Without Medication . *Circ J*. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1295
2. Akasaka H, rofumi Ohnishi H, Narita Y, Kameda M, Miki T, Takahashi H, Wari Yamamot Y, Sohma H, SPRUCE project

investigators. The Serum Level of KL-6 is Associated with the Risk of Insulin Resistance and New-onset Diabetes Mellitus:The Tanno-Sobetsu Study. *Intern Med*. DOI: 10.2169 /internalmedicine.8716-16

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 大西浩文、齋藤重幸、赤坂憲、古川哲章、森満 . 血糖カテゴリーと保有危険因子による心血管リスク層別化の検討:端野・壮警町研究より . 第 53 回日本循環器病予防学会、2017 年 6 月 16・17 日、京都 .
- 2.赤坂憲、杉本研、大西浩文、樋室伸顕、齋藤重幸 . 地域一般住民におけるサルコペニアの頻度と表現型 .端野 - 壮警町研究 .2017 年 6 月 16・17 日、京都 .

H. 知的所有権の取得状況

なし

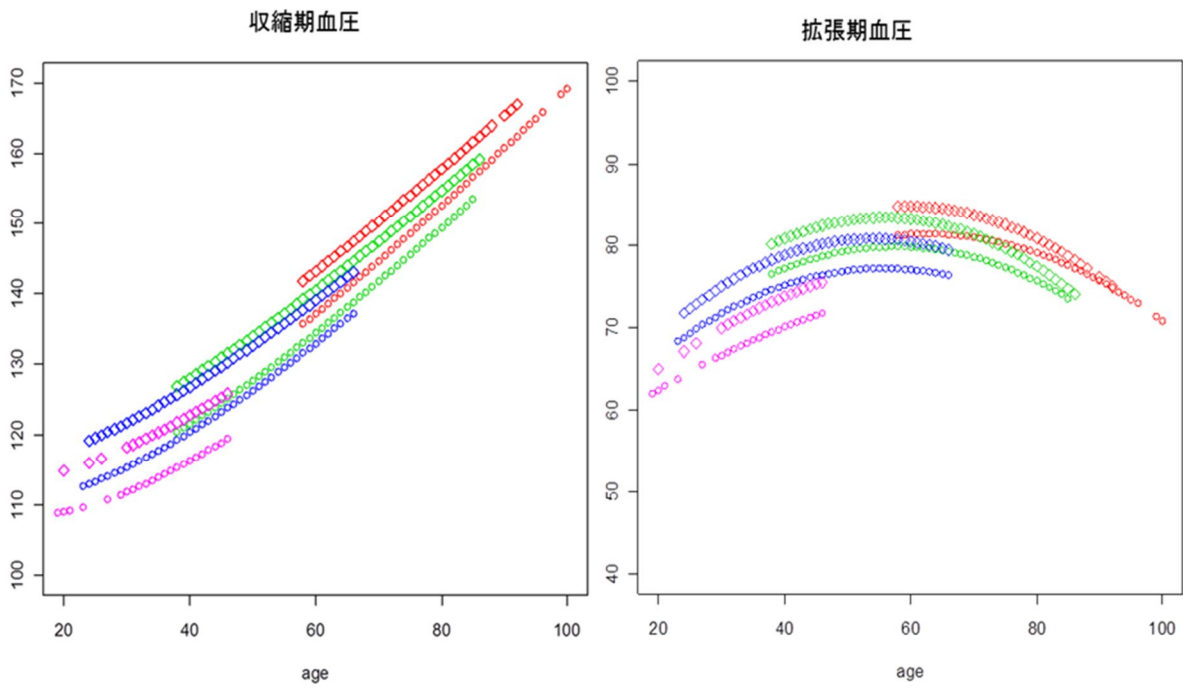


図 血圧の経年変化（同一個体の追跡結果）左 収縮期血圧 右拡張期血圧

生まれ年

- 1900～1920年
- 1921～1940年
- 1941～1960年
- 1961年以降

高血圧家族歴

- 家族歴無し
- 家族歴有り

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究(H29 - 循環器等 - 一般 - 003) : 2017年度分担報告書

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

本研究は JACC 研究において、日本人における飲酒・受動喫煙と大動脈疾患死亡との関連、虚血性心疾患および脳卒中の間での危険因子との比較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 年間にベースライン調査を実施し、2009 年末までに大動脈疾患及び循環器疾患死亡の有無を追跡した。解析において、飲酒区分を非飲酒者、過去飲酒者、現在飲酒一日 30g 未満、現在飲酒一日 30g 以上の 4 群に分け、受動喫煙については家庭内、家庭外とその組み合わせをそれぞれに高値群、中央群、低値群の 3 群に分けて、大動脈疾患死亡との関連を検討した。また、虚血性心疾患および脳卒中死亡に関連する危険因子の類似点、相違点を比較検討した。その結果、非飲酒者に比べ、軽度飲酒群においては、大動脈疾患と大動脈解離の死亡リスクが低く、中程度以上飲酒群においては腹部大動脈瘤死亡リスクが低いことが認められた。受動喫煙については、受動喫煙低値群に比べ、家庭外受動喫煙と家庭内外いずれかの受動喫煙高値群において大動脈疾患死亡リスクの増加を認められた。また、虚血性心疾患および脳卒中死亡の危険因子の比較検討においては、高血圧が虚血性心疾患と脳卒中の両者に共通した危険因子であり、一方、喫煙や糖尿病は、虚血性心疾患との関連が脳卒中に比べてやや強い傾向にあり、人口寄与危険割合も性別によって異なることを明らかにした。

A. 研究の目的

日本における大規模な疫学研究である JACC Study は 1980 年代後半、当時名古屋大学医学部予防医学教授 青木國雄先生を中心にがんと循環器疾患の疫学研究者が集まり、構築された

日本人約 12 万人の一般住民からなるコホート研究である。

本研究は日本人における飲酒、受動喫煙と大動脈疾患の死亡との関連、循環器疾患のリスクファクターと虚血性心疾患および脳卒中死亡との関連を検討することを目的とした。

B. 研究対象と方法

JACC Study 研究は全国 45 地区に住む住民を対象に、1988 年から 90 年の間に自記式問診票で生活習慣、既往歴などの調査を行い、回答の得られたもののうち調査時に 40~79 歳だった 110,585 人（男 46,395 人、女 64,190 人）を追跡対象とした。

本研究は、JACC 研究において、がん、循環器疾患の既往を除く 40~79 歳の男女約 10 万人を対象に、2009 年末までに大動脈疾患死亡と循環器疾患死亡を追跡した。解析において、受動喫煙・飲酒と大動脈疾患死亡リスクとの関連を検討し、また、循環器疾患のリスクファクターと虚血性心疾患および脳卒中死亡と比較検討した。大動脈疾患死亡、循環器疾患死亡の死因は ICD10 に従って分類した。

C. 結果と結論：

研究 1 . 飲酒と大動脈疾患死亡との関連

研究目的：先行研究において、飲酒と大動脈疾患死亡リスクとの関連は必ず一致したエビデンスがない。そこで、本研究は JACC 研究において、飲酒と大動脈疾患死亡リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。

研究方法：JACC 研究で、1988~1990 年のベースライン調査に参加した 40~79 歳男性のうち、がん、脳卒中・心筋梗塞既往のある者を除く男性 34,720 人を 2009 年末までに追跡した。飲酒区分を非飲酒者、過去飲酒者、現在飲酒一日 30g 未満、現在飲酒一日 30g 以上の 4 群に分けた。解析において、非飲酒者を基準にして、SAS 統計ソフトを用いて、Cox 比例回帰モデルを実施し、各飲酒区分と大動脈疾患死亡リスクのハ

ザード比を算出した。多変量調整因子として、年齢、body mass index、喫煙歴、高血圧・糖尿病の既往を調整した。

研究結果：17.9 年間の追跡中、大動脈解離による死亡者は 45 人であり、腹部大動脈瘤による死亡者は 41 人であった。大動脈疾患は大動脈解離または腹部大動脈瘤のいずれがある場合とした。軽度飲酒群において、大動脈疾患と大動脈解離の死亡リスクが低く、中程度以上飲酒群において、腹部大動脈瘤の死亡リスクが低いことが認められた。非飲酒者に比べ、1 日にアルコール摂取量は 30 g 未満群と 30 g 以上群の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）はそれぞれに、大動脈疾患で 0.46（0.28-0.76）と 0.65（0.41-1.04）であり、大動脈解離で 0.16（0.05-0.50）と 0.70（0.34-1.44）であり、腹部大動脈瘤で 0.63（0.31-1.30）と 0.42（0.18-1.00）であった。

結論：日本人男性において、軽度中程度の飲酒は大動脈瘤の死亡リスク低下と関連することが認められた。

研究 2 . 受動喫煙と大動脈疾患死亡リスクとの関連

研究目的：受動喫煙と大動脈解離と大動脈瘤の死亡リスクとの関連についてエビデンスが限られている。本研究は日本人において受動喫煙による大動脈疾患の死亡リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。

研究方法：JACC 研究で、1988~1990 年のベースライン調査に参加した 40~79 歳男女のうち、がん、脳卒中・心筋梗塞既往のある者、また、受動喫煙に関する問診票の未回答者を除く男女 48,677 人を 2009 年末までに追跡した。家庭外受動喫煙を高値群、中央群、低値群の 3 群に

分け、それぞれにほぼ毎日、週に1～4日または時々、ほとんどないと判定した。家庭内受動喫煙も高値群、中央群、低値群の3群に分け、それぞれにほぼ毎日2時間以上、ほぼ毎日2時間未満または週に1～4日または時々、ほとんどないと判定した。解析において、SAS統計ソフトを用いて、Cox比例回帰モデルを実施し、家庭内外での受動喫煙と大動脈疾患死亡リスクのハザード比を算出した。多変量因子として年齢、性、教育歴、body mass index、ストレス、職業区分、身体活動、喫煙歴、飲酒習慣、魚摂取頻度、地域を調整した。

研究結果：19年間(中央値)追跡期間中大動脈解離死亡者66人、大動脈瘤死亡者75人であった。受動喫煙の低値群に比べ、受動喫煙の高値群において、多変量調整した大動脈疾患のハザード比はそれぞれに、家庭外受動喫煙では2.45(1.02-5.88)であり、家庭内受動喫煙では1.82(0.84-3.96)であり、家庭内外いずれかの受動喫煙では2.35(1.09-5.09)であった。それぞれ受動喫煙の低値群(家庭外、家庭内、家庭内外両方の受動喫煙)に比べ、現在喫煙において、多変量調整した大動脈疾患のハザード比はそれぞれに、3.97(2.14-7.39)、3.41(1.84-6.32)、4.09(1.998-3.9)であった。

結論：家庭外受動喫煙と、家庭内外いずれかの受動喫煙は大動脈疾患死亡リスクの増加を認められた。

研究3．虚血性心疾患および脳卒中死亡の危険因子の比較

研究目的：高血圧、糖尿病、肥満、喫煙、アルコール過剰摂取、低身体活動等が、循環器疾患のリスクを高めることはよく知られているが、

これらの危険因子が、循環器疾患を構成する虚血性心疾患と脳卒中のそれぞれの病型について同じように関連するかどうかは明らかではない。本研究は、JACC研究において、これらの危険因子が虚血性心疾患及び脳卒中の死亡との程度に関連するのか、その違いはあるのか。さらにそれら危険因子に対する対策の公衆衛生学的インパクトの大きさについて、明らかにすることを目的とした。

研究方法：本研究はJACC研究において、アンケートの質問項目を有効な回答が得られ、循環器疾患、がんの既往がない40-79歳男女104,910人(男：46,395人、女：64,190人)を対象に、2009年末までに19.1年(中央値)間を追跡した。解析において、年齢、教育年数(13年未満、13-15年、16-18年、19年以上)。閉経の有無、性ホルモン療法の有無、喫煙状況(非喫煙者、禁煙者、喫煙者)、アルコール摂取(非飲酒者、エタノール摂取量23.0g/日未満、23.0～45.9g/日、46.0g/日以上)、運動習慣(あり：運動1-2時間/週以上orウォーキング30分/日以上、なし)、Body mass index(BMI：18.5 kg/m²未満、18.5-20.9 kg/m²、21.0-22.9 kg/m²、23.0-24.9 kg/m²、25.0-27.4 kg/m²、27.5 kg/m²以上)、高血圧既往の有無、糖尿病既往の有無を調整した。SPSS 22 missing values optionを用いて、多変量調整ハザードモデル解析を実施し、各危険因子と虚血性心疾患及び脳卒中死亡との関連を比較検討した。

研究結果：虚血性心疾患及び脳卒中の両方ともに同様な関連を示した危険因子は高血圧であった。正常血圧者に比べ、高血圧者では、虚血性心疾患死亡のハザード比が男性で1.63(1.39-1.90)であり、女性で1.70(1.43-2.02)と高かった。同様に脳卒中死亡のハザード比は男性で1.73(1.55-1.94)であり、女性で1.66(1.49-1.85)

と高かった。一方、虚血性心疾患と脳卒中に対して異なる関連性を示した危険因子は喫煙と糖尿病であった。喫煙は、虚血性心疾患死亡のハザード比は、男性 1.95 (1.58-2.39) であり、女性 2.45 (1.89-3.18) とより関連が強いことに対して、脳卒中死亡のハザード比は男性で 1.23 (1.07-1.42) であり、女性で 1.35 (1.08-1.68) であった。また、糖尿病では、虚血性心疾患死亡のハザード比は、男性で 1.49 (1.19-1.88) であり、女性で 2.08 (1.58-2.75) 脳卒中死亡のハザード比は男性で 1.09 (0.90-1.33) であり、女性で 1.39 (1.13-1.71) 男性に比べて女性で関連が強かった。現在喫煙については、男女とも、虚血性心疾患は、脳卒中により関連が強かった。糖尿病については、虚血性心疾患は、脳卒中により関連が強かった。人口寄与危険割合は、虚血性心疾患については、男性の喫煙、女性の高血圧の人口寄与危険割合が最も高かった。一方、脳卒中については、男女ともに高血圧の人口寄与危険割合が最も高かった。

結論：JACC 研究において、高血圧が虚血性心疾患と脳卒中の両者に共通した危険因子であり、かつ公衆衛生的対策の有用性が大きいことが明らかにした。一方、喫煙や糖尿病は脳卒中に比べ、虚血性心疾患との関連がやや強い傾向にあり、人口寄与危険割合も性別によって異なることを明らかにした。

D. (倫理面への配慮)

JACC 研究の開始当時はまだ観察型の疫学研究参加に際して説明・同意手順を経ることは稀であったが、原則として、調査票の表紙に「調査への協力をお願い」として研究の説明をし、対象者に署名を依頼した。ただし、一部の地区では、地域の代表者への説明と了解の返事をもって、研究を実施した。死亡情報は、1~2年ごとに総務省に人口動態統計資料の目的外利用申請

を行い、死亡小票をベースに死亡年月日、死因を把握していた。対象地区からの転出は各施設で市町村と協力して調査した。全ての情報は氏名や住所など個人を特定できる情報を外し、個別 ID を付与して解析担当事務局に送付されたため、個人情報担当する施設内に留まった。このコホート研究全体については、2000年に名古屋大学医学部倫理審査委員会で倫理審査を受け、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
Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H , Yamashita K, Li Y, Yamagishi K, Tanabe N, Wada Y, Wang C, Ota A, Tamakoshi K, Tamakoshi A ;	Similarities and differences between coronary heart disease and stroke in the associations with cardiovascular risk factors: The Japan Collaborative Cohort Study	Atherosclerosis	26	124-30	2017
Kihara T, Yamagishi K, Iso H, Tamakoshi A ; JACC Study Group.	Passive smoking and mortality from aortic dissection or aneurysm.	Atherosclerosis	263	145- 50	2017
Shirakawa T, Yamagishi K, Yatsuya H, Tanabe N, Tamakoshi A , Iso H ; JACC Study Group.	Alcohol consumption and mortality from aortic disease among Japanese men: The Japan Collaborative Cohort study.	Atherosclerosis	266	64-8	2017

G. 研究協力者

崔仁哲 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（ H29 - 循環器等 - 一般 - 003 ）：2017年度分担報告書

8. 大崎国保コホート研究および大崎コホート 2006 研究の進捗状況

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

研究要旨

大崎国保コホートは、宮城県大崎市において 1994 年に開始され、住民の生活習慣が疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価することを目的としたコホートである。また、大崎コホート 2006 は、2006 年より同じ地域で実施されたコホートであり、65 歳以上の高齢者の生活習慣と要介護状態となるリスクが関連するかどうか明らかにすることを目的としている。これら 2 つのコホートのデータを用いて、地域の健康増進計画や高齢者保健福祉計画に貢献しつつ、生活習慣に関する疫学エビデンスを世界に向けて発信してきた。本年度は、大崎コホート 2006 のデータを用いて、残存歯数が少なくとも口腔ケアを行っている高齢者では要介護発生リスクが上昇しないことを報告した。また、ミカン類摂取頻度が高い高齢者ほど認知症の発生リスクが低い傾向にあることも報告した。今後も両コホートは、循環器疾患のリスク評価ツールの開発を進める共同研究に参画しながら、独自のエビデンスを発信していく構えである。

A. 研究目的

大崎国保コホート研究は、1994 年に開始され、宮城県大崎保健所の管轄する 1 市 1 4 町内に居住する 40-79 歳の国民健康保険加入者を対象とし、様々な生活習慣や健康診査などの地域保健サービスが住民の疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価する事を目的としたコホートである。

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

本稿では今年度の両コホートの追跡進捗状況、および本年度発表した成果について報告する。

B. 研究方法

1) 大崎国保コホート研究のデザイン

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

ベースライン調査を 1994 年 9 月から 12 月にかけて実施し、性・年齢・身長・体重などの基本的情報、病気の既往歴と家族歴、運動習慣・喫煙習慣・飲酒習慣・食事などの生活習慣、婚姻状況・学歴などの社会的な状況に関する情報を自記式アンケートによって入手した。調査は訓練を受けた調査員が対象者宅を訪問して協力を依頼し、同意が得られた者について数日後に調査員が再度訪問して調査票を回収した。対象者 54,966 名に対し、有効回答者数は 52,028 名

(95%)であった。

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

2) 大崎コホート2006研究のデザイン

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

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

対象者の死亡、転出による異動に関する情報は、住民基本台帳の閲覧によって得られた。65歳以上の対象者の介護保険利用状況は、介護保険受給情報を閲覧することで得られた。

3) 倫理面への配慮

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認のもとに行われてきた。

C. 研究結果

1) 本年度の発表成果

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

残存歯数および口腔ケアが高齢者の要介護リスクに与える影響について（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、歯科保健に関する質問項目に回答が無かった者等を除いた12,370名を解析対象とした。要介護発生の定義は、新たに要介護認定を受けた者（要支援1以上）とした。この結果、追跡期間5.7年の間に、計2,329名の要介護発生がみられた。口腔ケアの状況については、一日2回以上歯をみがく者、1年以内に歯科通院がある者、入れ歯を使用している者をそれぞれ「口腔ケアあり」と定義した。残存歯数・口腔ケアの状況に関するカテゴリーは、「20本以上」、「10～19本かつ口腔ケアなし」、「10～19本かつ口腔ケアあり」、「0～9本かつ口腔ケアなし」、「0～9本かつ口腔ケアあり」の5群に分類し、「20本以上」群を基準とした要介護発生リスクを推定した。その結果、残存歯数が少なくても口腔ケア（特に歯みがき）を行っている人では要介護発生リスクが上昇しないことが示された。

ミカン類摂取頻度と認知症発生リスクとの関連（公表論文要約2）

大崎市民健康調査では、調査開始時点で65歳以上であった住民31,694名を対象にアンケート調査を実施し、23,091名から有効回答を得ている。本研究ではこのうち、要介護認定の情報提供に非同意の者、ベースライン時に要介護認定を受けていた者、ミカン類摂取頻度のデータに欠損があった者等を除いた13,373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」が以上の者とした。

追跡期間 5.7 年の間に、計 1,143 名の認知症発
生がみられた。ミカン類の摂取頻度を「2 回以下
/週」、「3-4 回/週」、「ほぼ毎日」の 3 群とし、「2
回以下/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、ミカン類の摂取頻度
が高いほど認知症の発生リスクが低い傾向にあ
った。

2) 本年度の進捗

大崎国保コホートの対象者に対して、死亡・異
動の情報を 2010 年 3 月まで、医療費・死因・が
ん罹患の情報を 2008 年 3 月まで追跡をしている。

大崎コホート 2006 研究の参加者に対して、本
年度、死亡・異動に関する情報および要介護認定
に関する情報を 2016 年 11 月まで、死因の情報を
2014 年 3 月まで、がん罹患の情報を 2010 年 12
月まで追跡できた。

D . E . 考察および結論

大崎コホート 2006 のデータを用いて、残存歯
数が少なくても口腔ケア（特に歯みがき）を行
っている人では要介護発生リスクが上昇しない
ことが示された。また、ミカン類の摂取頻度が高
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。このように、日本人における生活
習慣と要介護・認知症発生に関するエビデンスを
発信することができた。今後、口腔ケアやミカン
類以外の食品を曝露因子、動脈硬化性疾患や原
因別要介護認定発生リスクをアウトカムとして、
これらの関連を検討していきたい。

F . 健康危機情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Tomata Y, Zhang S, Sugiyama K, Kaiho
Y, Sugawara Y, Tsuji I. Changes in time spent

walking and the risk of incident dementia in
older Japanese people: the Ohsaki Cohort
2006 Study. Age and Ageing. 2017;46(5): 857-
860.

2) Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K,
Sugawara Y, Tsuji I. Citrus consumption and
incident dementia in elderly Japanese: the
Ohsaki Cohort 2006 Study. Br J Nutr.
2017;117(8):1174-1180.

3) Bando S, Tomata Y, Aida J, Sugiyama K,
Sugawara Y, Tsuji I. Impact of oral self-care
on incident functional disability in elderly
Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 study.
BMJ Open. 2017;7(9): e017946.

4) Sakai T, Sugawara Y, Watanabe I,
Watanabe T, Tomata Y, Nakaya N, Tsuji I.
Age at first birth and long-term mortality for
mothers: the Ohsaki cohort study.
2017;22(1):24.

2 . 学会発表

1)

Impact of time spent walking on incident
dementia in elderly Japanese: The Ohsaki
cohort 2006 study. Tomata Y, Zhang S,
Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Tsuji I. The
21st International Epidemiology Association
World Congress of Epidemiology , 2017,
Saitama.

2) The relationship between body mass index
and disability-free survival in elderly Japanese:
the Ohsaki Cohort 2006 Study. Zhang S,
Tomata Y, Sugawara Y, Tsuji I. The 21st
International Epidemiology Association World
Congress of Epidemiology, 2017, Saitama.

3) Psychological distress and suicide risk in
Japan: the Ohsaki Cohort 2006 Study. Tanji F,
Tomata Y, Zhang S, Otsuka T, Watanabe T,
Tsuji I. The 21st International Epidemiology

Association World Congress of Epidemiology, 2017, Saitama.

4) Weight change since age 20 and endometrial cancer risk in a pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and Ohsaki Cohort Study. Wakamatsu M, Sugawara Y, Sugiyama K, Zhang S, Tanji F, Tomata Y, Tsuji I. The 21st International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology, 2017, Saitama.

5) Partners' functional disability and psychological distress in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. Sone T, Nakaya N, Tomata Y, Tsuji I. The 21st International Epidemiology Association World Congress of Epidemiology , 2017, Saitama.

6) Citrus consumption and incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. 張 姝, 遠又靖丈, 辻 一郎. 第 64 回日本栄養改善学会学術総会, 2017, 徳島市.

7) ソーシャルサポートと自殺死亡リスクとの関連 : 大崎コホート 2006 研究 . 大塚達以, 遠又靖丈, 丹治史也, 菅原由美, 辻 一郎 . 第 76 回日本公衆衛生学会総会, 2017, 鹿児島市.

8) Combined healthy lifestyle habits and disability-free survival: the Ohsaki Cohort 2006 Study. Zhang S, Tomata Y, Otsuka T, Sugawara Y, Tsuji I. 第 28 回日本疫学会学術総会, 2018, 福島市.

9) 情緒的・手段的ソーシャルサポートと自殺死亡リスクとの関連に関するコホート研究 . 大塚達以, 遠又靖丈, 丹治史也, Zhang S, 菅原由美, 辻 一郎 . 第 28 回日本疫学会学術総会, 2018, 福島市.

10) Change in Sleep Duration and Incident Dementia in Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. Lu Y, Sugawara Y, Zhang S, Tomata Y, Tsuji I. 第 28 回日本疫学会学術総会, 2018, 福島市.

11) 心理的ストレス状態がどのようにソーシャルサポートと自殺死亡リスクとの関連に影響を与えるか? 大塚達以, 遠又靖丈, 張 姝, 丹治史也, 菅原由美, 辻 一郎 . 第 37 回日本社会精神医学会, 2018, 京都市.

H . 知的所有権の取得状況

なし

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究(H29 - 循環器等 - 一般 - 003): 2017 年度分担報告書

9. 大迫コホート

研究分担者 大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授
研究協力者 浅山 敬 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・准教授
佐藤 倫広 東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学講座・助教

研究要旨:

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

本年度は、後期高齢者では高血圧のみが脳卒中発症のリスク要因となること、高血圧有病率には脳心血管疾患リスク要因よりも社会要因が影響する可能性があること、身体機能制限の有無に関わらず家庭血圧は随時血圧よりも高い脳卒中発症予測能を有すること、等を明らかにした。

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

A. 研究目的

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

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

学会(ISH)ガイドラインから 2014 年米国予防医療サービス対策委員会(USPSTF)勧告に至る国際的ガイドライン、またいくつかの諸外国の

ガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研究の成果を基として提示されたことは、本邦の疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

以下に、本コホートの概要、及び本年度に得られた主要結果について概説する。

B. 研究方法

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

大迫町の医療機関としては岩手県立大迫病院(現・大迫地域診療センター)が多くの一次及び二次医療を担当し、三次医療は盛岡市・花巻市の医療機関が担当している。

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

大迫町では、1988-1995年(第1期)、1997-2000年(第2期)、2001-2004年(第3期)、2005年-2008年(第4期)、2009年-2012年(第5期)、2013年-2016年(第6期)、2017年-(第7期)の7期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。

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

(1) 血圧測定

家庭血圧測定は8歳以上の全ての人口構成員を対象に、24時間自由行動下血圧は20歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第1期4236名、第2期2595名、第3期2381名、第4期1493名、第5期1170名、第6期1003名、第7期205名(進行中)が、家庭血圧測定事業に、20歳以上の対象者中第1期2035名が、24時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による24時間自由行動下血圧、家庭血圧測定の意義と実際の測定のための講習会を開催した。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行った。その後各世帯に1台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。家庭血圧は朝、起床後、1日1回、排尿後、朝食前に、座位で2分間の安静後に測定し、この一定の測定条件を遵守するよう指導を行い、毎年1ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。家庭血圧値または24時間自由行動下血圧の平均が135/80mmHgの者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行

い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。以上の過程を通じ、1988年より現在にいたるまで同町民に家庭血圧測定を普及させてきた。

(2) 高齢者頭部MRI検診事業

家庭血圧測定事業に参加した55歳以上の住民に対し、頭部MRI撮影を施行した。第1期446名、第2期638名、第3期552名、第4期524名、第5期471名、第6期495名、第7期107名(進行中)が頭部MRI測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頸動脈超音波検査、脈波伝播速度、Augmentation Index、指尖容積脈波、24時間ホルター心電図、腹囲、認知機能検査(ミニメンタルテスト・反応時間)および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター(クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポプロテイン(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、第7期71名(進行中)が、これまで本事業に参加し測定を行っている。

(4) 生活習慣調査

第2期に35歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を実施し、4268名より有効回答を得ている。

(5) 追跡調査

生命予後および脳卒中発症状況等に関する長期的な追跡調査を継続している。

(倫理面への配慮)

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

C . 研究結果

以下に、本コホートから本年度に得られた主要結果を箇条書きにて記す(詳細は、添付の公表論文要約を参照のこと)。

1. 60 歳以上の高齢者全体では高血圧、糖尿病、心疾患既往、飲酒、および低学歴が脳卒中発症のリスク要因であったが、75 歳以上の後期高齢者では高血圧のみがリスク要因であった(公表論文 1)。
2. 3 大陸 10 ヶ国集団における検討から、高血圧有病率には、脳心血管疾患リスク要因よりも、社会要因が影響していることが示唆された(公表論文 2)。
3. 身体機能制限の有無に関わらず家庭血圧は随時血圧よりも高い脳卒中発症予測能を有していた(公表論文 3)。

D . E . 考察および結論

大迫研究では、24 時間自由行動下血圧・家庭血圧を中心に数多くのエビデンスを報告してきたが、高齢者の諸問題や広範囲の脳心血管疾患危険因子に対応するための疫学研究としてその幅を拡大しつつある。高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

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

Risk Factors for Stroke among Young-Old and Old-Old Community-Dwelling Adults in Japan: the Ohasama Study.

J Atheroscler Thromb. 2017;24:290-300.

2) Jesus D. Melgarejo, Gladys E. Maestre, Lutgarde Thijs, Kei Asayama, José Boggia, Edoardo Casiglia, Tine W. Hansen, Yutaka Imai, Lotte Jacobs, Jørgen Jeppesen, Kalina Kawecka-Jaszcz, Tatiana Kuznetsova, Yan Li, Sofia Malyutina, Yuri Nikitin, Takayoshi Ohkubo, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Ji-Guang Wang, Jan A. Staessen; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators.

Prevalence, Treatment, and Control Rates of Conventional and Ambulatory Hypertension Across 10 Populations in 3 Continents. Hypertension. 2017;70:50-58.

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

Home blood pressure predicts stroke incidence among older adults with impaired physical function: the Ohasama study.

J Hypertens. 2017;35:2395-2401.

H . 知的所有権の取得状況

なし

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究(H29 - 循環器等 - 一般 - 003): 2017年度分担報告書

10 . 富山職域コホート研究

研究分担者 中川秀昭(金沢医科大学 総合医学研究所)
研究協力者 櫻井 勝(金沢医科大学医学部 衛生学)
森河裕子(金沢医科大学 看護学部)
石崎昌夫(金沢医科大学医学部 衛生学)

研究要旨

富山職域コホートは、富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患発症リスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。2017 年には、労働者集団での体組成と運動習慣の関連を検討し、運動習慣が加齢に伴う骨格筋量の減少、体脂肪率の増加を予防していることが示された。

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。

く、また、途中退職も比較的少ないため長期の追跡が可能である。

1980 年以降、折に触れて、栄養調査や睡眠調査などの質問調査や、インスリンや高感度 CRP、骨格筋量などの体組成測定など、各種追加検査がなされており、各種の要因とその後の疾患発症との関連についての検討が可能である。

B . 研究方法

1 . コホートの概要

富山県にあるアルミ製品製造業企業の黒部事業所及び滑川事業所従業員を対象としたコホートである。1980 年以降、研究者が産業医として従業員の健康管理を 35 年以上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。2017 年には、例年のイベント発症確認に追加して退職後の健康意識や健康行動

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

についてのアンケート調査を実施した。同調査の回収作業を行い、調査対象者 3,394 名に対して 2,219 名の調査票を回収し（回収率 68%）現在、結果の入力作業中である。

C. 研究結果

研究の成果

運動習慣と骨格筋量・体脂肪量の関連における年齢の影響(第 53 回日本循環器病予防学会学術集会, 京都, 2017.6)

背景

肥満, 特にメタボリックシンドロームの病態の中心的役割をはたす内臓脂肪肥満は、糖尿病や循環器疾患の危険因子として着目され、これら进行评估する身体計測の指標として BMI や腹囲が用いられている。しかしながら、欧米諸国に比較し肥満の有病率が少なく、高血圧や糖尿病といった代謝異常が非肥満者でも高率に合併しやすい日本人にとって、過体重 (BMI) や腹部肥満 (腹囲) で判定される肥満だけでは、現在や将来の代謝異常や循環器疾患を予知するには不十分である。

脂肪組織と同様に、代謝面で中心的な役割を有する器官として筋肉がある。筋肉は基礎代謝や身体活動にともなうエネルギー代謝に重要な役割を果たしている。また、骨格筋量は身体能力の一つの指標であり、加齢に伴う生理的なものであれ、病的なものであれ、骨格筋量の減少は「サルコペニア」として老年期の身体能力の低下、生活の質に大きく影響する要因として注目されている。

今回、幅広い年齢層を含む職域集団を対象に、体脂肪量、骨格筋量の計測を行い、年齢と骨格筋量、体脂肪量との関連、およびその運動習慣の及ぼす影響を検討した。

対象と方法

北陸の某製造業事業所において 2015 年に職場の集団検診を受診した 35 歳以上の男女 1,385 名 (男性 789 名、女性 596 名) に対して、健康診断と同会場において、インピーダンス法体成分分析装置 InBody430 (株式会社バイオスペース、東京) を用いて、身体組成 (全身の体脂肪量、骨格筋量) の計測を行った。また、問診で運動習慣の有無を評価し、年齢階級別に運動習慣の有無と体組成との関連を比較した。運動習慣の有無の 2 群で、共分散分析を用いて、身長および年齢で調整した体組成の指標の平均値を比較した。

結果

対象者の Body mass index (BMI, kg/m^2)、ウエスト周囲径 (cm)、体脂肪率 (%)、骨格筋量 (kg) の平均値は、男性では 35-44 歳 23.5、82.7、20.8、31.1、45-54 歳 24.0、84.5、22.1、30.6、54 歳以上 23.8、84.1、23.1、28.6 であった。年齢が高いものほど、体脂肪量の有意に多く、骨格筋量は少なかった (ともに $p < 0.001$)。一方、女性では 35-44 歳 21.9、77.5、27.7、21.7、45-54 歳 22.9、80.0、28.8、21.7、54 歳以上 22.4、80.3、29.8、20.1 であった。年齢が高いものほど、ウエスト周囲径、体脂肪量は有意に多く、骨格筋量は少なかった (各々 $p = 0.009$ 、 < 0.001 、 < 0.001)。

次に、性・年齢階級別に、運動習慣の有無と体脂肪量、骨格筋量の関連を検討した (表 1)。男性では、35-44 歳、45-54 歳の群では、運動習慣の有無で、BMI、ウエスト周囲径、体脂肪率、骨格筋量に有意な差は認めなかった。55 歳以上では、運動習慣の有無で BMI やウエスト周囲径は有意な差は認めなかったが、運動習慣のないものと比較して運動習慣のある者では、体脂肪率が有意に少なく ($p < 0.01$)、骨格筋量が有意に多かった ($p < 0.05$)。一方、女性では、35-44 歳で運動習慣のある者で骨格筋量が有意に多く

($p < 0.01$) 体脂肪に差はなかった。他の年齢階級においては、運動習慣の有無で体脂肪率や骨格筋量に有意な差は認めなかった。

考察

今回の結果では、年齢階級間で BMI に有意な差は認めないものの、年齢が高いものほど男性では体脂肪率が大きく骨格筋量が少ないこと、女性ではウエスト周囲径、体脂肪率が大きく、骨格筋量が少ないことが明らかになった。このことは、加齢に伴い骨格筋量の減少や体脂肪率の増加など、体組成が変化していることを示すとともに、これらの体組成の変化は、ふだん肥満の指標として用いている体重や BMI には反映されないことが確認された。加齢に伴う骨格筋量の低下は、運動能力低下による介護導入のハイリスク者であるサルコペニア・フレイルの病態として重要と考えられている。さらには、体脂肪率の増加は代謝への影響からメタボリックシンドロームの病態を形成するのみならず、骨格筋減少も糖代謝やインスリン感受性等を介して代謝異常と関連することが考えられ、実際に肥満に骨格筋量の減少を合併した「サルコペニア肥満」では、骨格筋量の維持された肥満者と比較して、循環器疾患発症や総死亡のリスクが高いことが報告されている (Atkins JL, et al. J Am Geriatr Soc, 2014)。このように、加齢に伴う体組成の変化は循環器疾患や運動器疾患のハイリスク群を同定するのに重要と思われるものの、今回の結果からは、ふだん肥満の指標として用いる体重や BMI では体組成の変化を評価することができないことがわかり、加齢に伴う骨格筋量や体脂肪率の変化を評価するにあたっては体組成計の活用が有用であることが確認された。

運動習慣の有無で骨格筋量や体脂肪率の違いを確認したところ、男性では、55 歳未満の者では運動習慣の有無で骨格筋量や体脂肪率に有意

な差はなく、55 歳以上のものでは、運動習慣のある者の方が有意に体脂肪率は低く、骨格筋量は多かった。すなわち、加齢に伴う骨格筋減少や体脂肪増加を運動は防いでいると考えられた。体組成や身体能力の変化を考えると、年齢の高いものほど個人差が顕著となりやすい。このため、比較的若いものでは運動習慣の有無で骨格筋量や体脂肪量に差は出にくいものの、年齢が高いものでは生活習慣の違いによる体組成の違いがより顕著となる可能性、すなわち運動習慣のないものの方が加齢に伴い骨格筋量は減少しやすく、体脂肪率は増加しやすいことが考えられた。また、今回は「運動やスポーツ」で日常の身体活動量を評価したが、今回は職域を対象とした研究であり、特に若いものの中では「運動習慣」のないものでも、就労に関連した身体活動量が多いものも含まれている可能性もあるかもしれない。

結語

体脂肪率や骨格筋量の評価は、BMI では確認できない加齢に伴う体組成の変化を評価するために有用な方法であった。運動習慣の有無による体脂肪率や骨格筋量の違いは、男性では年齢の高いものの方で差が顕著であり、運動習慣が加齢による体組成の変化を予防している可能性が考えられた。

D. まとめ

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

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

論文発表

1. Sakurai M, Yoshita K, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Nagasawa S-Y, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Ishizaki M, Nakagawa H. Skipping breakfast and 5-year changes in body mass index and waist circumference in Japanese men and women. *Obes Sci Pract* 3(2) :162-170, 2017.

学会発表

1. 櫻井 勝, 森河裕子, 石崎昌夫, 能川和浩, 諏訪園靖, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 運動習慣と骨格筋量・体脂肪量の関連における年齢の影響. 第 53 回日本循環器病予防学会学術集会, 京都, 2017 年.

G. 知的所有権の取得状況

なし

表 1. 年齢階級別にみた運動習慣の有無による体組成分布の違い

		年齢	運動習慣なし		運動習慣あり		p
			平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	
男性	Body mass index (kg/m ²)	35-44歳	23.4	0.2	23.7	0.3	0.403
		45-54歳	23.8	0.3	24.7	0.5	0.140
		55歳以上	23.9	0.3	23.6	0.5	0.611
	ウエスト周囲径 (cm)	35-44歳	82.7	0.6	82.7	0.8	0.985
		45-54歳	84.0	0.8	86.2	1.4	0.184
		55歳以上	84.6	0.7	82.6	1.2	0.133
	体脂肪率 (%)	35-44歳	20.8	0.4	20.7	0.6	0.904
		45-54歳	21.8	0.6	23.1	1.0	0.245
		55歳以上	23.8	0.5	21.3	0.8	0.008
骨格筋量 (kg)	35-44歳	30.9	0.2	31.5	0.3	0.090	
	45-54歳	30.4	0.2	31.1	0.4	0.171	
	55歳以上	28.4	0.2	29.3	0.4	0.046	
女性	Body mass index (kg/m ²)	35-44歳	21.7	0.3	22.3	0.5	0.364
		45-54歳	22.9	0.3	22.6	0.6	0.637
		55歳以上	22.4	0.3	22.3	0.6	0.809
	ウエスト周囲径 (cm)	35-44歳	77.3	0.8	78.1	1.3	0.610
		45-54歳	80.2	0.8	79.4	1.6	0.645
		55歳以上	80.2	0.9	80.6	1.6	0.842
	体脂肪率 (%)	35-44歳	28.0	0.6	26.9	0.9	0.322
		45-54歳	29.0	0.6	28.1	1.1	0.471
		55歳以上	30.2	0.7	28.3	1.2	0.163
骨格筋量 (kg)	35-44歳	21.4	0.2	22.4	0.3	0.004	
	45-54歳	21.7	0.2	21.8	0.3	0.663	
	55歳以上	20.0	0.2	20.5	0.3	0.211	

共分散分析を用い、年齢及び身長で調整した平均値を比較した。

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究(H29 - 循環器等 - 一般 - 003): 2017年度分担報告書

11. 岩手県北地域コホート研究

研究分担者 坂田 清美 所属 岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座
研究協力者 丹野 高三 所属 岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座

研究要旨

【目的】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 29 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現在まで実施してきた。平成 29 年度は宮古市と二戸市で住民異動調査を実施し、平成 26 年 12 月末まで解析用データを更新した。更新したデータを用いて、男女別、年齢別に死亡率(1000 人年対)、脳卒中(脳梗塞、脳内出血、クモ膜下出血)罹患率(1000 人年対)、心疾患(心筋梗塞、心不全)罹患率(1000 人年対)、介護認定(要支援・要介護、要介護 1 以上)発生率(1000 人年対)を計算した。

【結果】男性 9161 人、女性 17308 人、総観察人年は 276979 人年、平均観察期間は 10.5 年であった。観察期間中に、男性では、死亡(死亡率)は 1884 人(20.2)、全脳卒中罹患(罹患率)は 741 人(8.2)、病型別には脳梗塞 528 人(5.8)、脳内出血 181 人(2.0)、クモ膜下出血 24 人(0.3)であった。心筋梗塞及び心不全罹患(罹患率)はそれぞれ 123 人(1.3)、162 人(1.7)であった。介護認定(認定発生率)は要支援・要介護 1725 人(19.6)、要介護 1 以上 1223 人(13.9)であった。女性では、死亡(死亡率)は 1431 人(7.8)、全脳卒中罹患(罹患率)は 828 人(4.6)、病型別には脳梗塞 459 人(2.5)、脳内出血 244 人(2.5)、クモ膜下出血 118 人(0.7)であった。心筋梗塞及び心不全罹患(罹患率)はそれぞれ 63 人(0.3)、149 人(0.8)であった。介護認定(認定発生率)は要支援・要介護 2881 人(16.7)、要介護 1 以上 1534 人(8.9)であった。

【考察】平成 29 年度は宮古市および二戸市の住民異動調査を実施し、かつ解析データを平成 26 年 12 月 31 日まで更新した。更新したデータを用いて、観察期間平均 10.5 年の死亡率、脳卒中罹患率、心疾患罹患率、介護認定発生率を男女別、年齢別に示した。

今後、更新された解析データを用いて、本研究参加者の脳卒中や心疾患の発症、介護認定発生、死亡リスクとその要因解析を実施する予定である。

A. 研究目的

岩手県北地域コホート研究(以下、「県北コホ

ート研究」と略す)は、健診受診者を対象として循環器疾患ならびに要介護状態の危険因子を明

らかにすることを目的とした前向きコホート研究である。本稿では県北コホート研究の平成 29 年度の進捗状況を報告する。

B. 研究方法

1. 岩手県北地域コホート研究

岩手県北地域コホート研究（県北コホート研究）は、循環器疾患ならびに要介護状態（身体機能障害および認知機能障害）の危険因子を明らかにし、地域の循環器疾患予防対策ならびに介護予防対策に資することを目的として、平成 14 年度から開始された地域ベースの前向きコホート研究である。

県北コホート研究は岩手県北部・沿岸の 3 医療圏（二戸、宮古ならびに久慈）を研究対象地域（図 1）とし、対象者は同地域住民のうち市町村が実施する基本健康診査の受診者とした。登録調査は健診実施に合わせて行われた。調査には生活習慣問診、身体計測、血圧測定、血液・尿検査等を含み、さらに新規の循環器疾患予測マーカーとして高感度 CRP（high-sensitivity C-reactive protein）、BNP（B-type natriuretic peptide）および尿中微量アルブミンを測定した。また簡易型自記式食事歴法質問票（brief-type self-administered diet history questionnaire, BDHQ）を用いて栄養摂取状況を調査した。

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

2. 生死情報確認のための住民異動調査

県北コホート研究では、研究参加者の生死情報を以下に示す方法で確認している。

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。

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。

住民基本台帳閲覧によって在籍・生存確認できなかった研究参加者については、死亡の有無、転出の有無を確認するために住民票（除票）を請求した。

平成 29 年度は、宮古市及び二戸市で住民異動調査を実施した。

3. 介護認定情報の収集

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。

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。

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

4. 統計解析

観察期間はベースライン調査時点から各エンドポイントが発生した時点までとした。すなわち、

対象地域外への転出は転出日まで、死亡は死亡日まで、脳卒中(脳梗塞、脳内出血、クモ膜下出血)、心疾患(心筋梗塞、心不全)はそれぞれの発症日まで、介護認定は最初に認定を受けた日までとし、イベント発生がない場合は平成26年12月31日までで観察打ち切りとした。

今回の報告では、男女別に年齢区分(39歳未満、40-44歳、45-49歳、50-54歳、55-59歳、60-64歳、65-69歳、70-74歳、75-79歳、80-84歳、85歳以上)別に、死亡率、脳卒中(脳梗塞、脳内出血、クモ膜下出血)、心疾患(心筋梗塞、心不全)の各罹患率、介護認定(要支援・要介護、要介護1以上)の認定率を計算した。

5. 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

男性 9161 人、女性 17308 人、総観察人年は 276979 人年、平均観察期間は 10.5 年であった。観察期間中に、男性では、死亡(粗死亡率)は 1884 人(20.2/1000 人年)、全脳卒中罹患(罹患率)は 741 人(8.2/1000 人年)、病型別には脳梗塞 528 人(5.8/1000 人年)、脳内出血 181 人(2.0/1000 人年)、クモ膜下出血 24 人(0.3/1000 人年)であった。心筋梗塞及び心不全罹患(罹患率)はそれぞれ 123 人(1.3/1000 人年)、162 人(1.7/1000 人年)であった。介護認定(認定発生率)は要支援・要介護 1725 人(19.6

/1000 人年)、要介護 1 以上 1223 人(13.9/1000 人年)であった。

一方、女性では、死亡(粗死亡率)は 1431 人(7.8/1000 人年)、全脳卒中罹患(罹患率)は 828 人(4.6/1000 人年)、病型別には脳梗塞 459 人(2.5/1000 人年)、脳内出血 244 人(2.5/1000 人年)、クモ膜下出血 118 人(0.7/1000 人年)であった。心筋梗塞及び心不全罹患(罹患率)はそれぞれ 63 人(0.3/1000 人年)、149 人(0.8/1000 人年)であった。介護認定(認定発生率)は要支援・要介護 2881 人(16.7/1000 人年)、要介護 1 以上 1534 人(8.9/1000 人年)であった。

表 1 と表 2 に年齢別の各イベント発生率を示す。いずれも年齢が高くなるほど発生率が高かった。

E. 結論

平成 29 年度は宮古市および二戸市の住民異動調査を実施し、かつ解析データを平成 26 年 12 月 31 日まで更新した。更新したデータを用いて、観察期間平均 10.5 年の死亡率、脳卒中罹患率、心疾患罹患率、介護認定発生率を男女別、年齢別に示した。

今後、更新された解析データを用いて、本研究参加者の脳卒中や心疾患の発症、介護認定発生、死亡リスクとその要因解析を実施する予定である。

参考文献

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

2010;45:32-48.

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

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

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

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. Nakamura M, Ishibashi Y, Tanaka F, Omama S, Onoda T, Takahashi T, Takahashi S, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Koshiyama M, Ogasawara K, Okayama A; Iwate-KENCO Study Group. Ability of B-Type Natriuretic Peptide Testing to Predict Cardioembolic Stroke in the General Population-Comparisons With C-Reactive Protein and Urinary Albumin. *Circ J.* 2018 Jan 30. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1124.

2. Ohsawa M, Okamura T, Tanno K, Ogasawara K, Itai K, Yonekura Y, Konishi K, Omama S, Miyamatsu N, Turin TC, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Sakata K, Ishibashi Y, Makita S, Nakamura M, Tanaka F, Kuribayashi T, Ohta M, Okayama A. Risk of stroke and heart failure attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly people: Results from a five-year prospective cohort study of Japanese community dwellers. *J Epidemiol.* 2017 Aug;27(8):360-367. doi: 10.1016/j.je.2016.08.012.

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

表1. 年齢階級別死亡率、全脳卒中罹患率、脳卒中病型別罹患率：岩手県北地域コホート研究2002～2014年

年齢区分	対象数	死亡		全脳卒中		脳梗塞		脳内出血		クモ膜下出血	
		死亡数	粗死亡率	罹患数	(罹患率)	罹患数	(罹患率)	罹患数	(罹患率)	罹患数	(罹患率)
男											
<39	300	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
40-44	348	11	(2.9)	7	(1.8)	4	(1.0)	3	(0.8)	0	(0.0)
45-49	465	20	(3.9)	8	(1.6)	4	(0.8)	3	(0.6)	0	(0.0)
50-54	741	48	(5.9)	28	(3.5)	13	(1.6)	10	(1.3)	5	(0.6)
55-59	779	62	(7.4)	38	(4.6)	21	(2.6)	14	(1.7)	2	(0.2)
60-64	1368	143	(9.9)	74	(5.2)	52	(3.7)	20	(1.4)	2	(0.1)
65-69	1913	333	(16.9)	166	(8.7)	108	(5.7)	49	(2.6)	8	(0.4)
70-74	1802	575	(32.7)	221	(13.2)	164	(9.8)	51	(3.0)	5	(0.3)
75-79	1060	444	(46.1)	139	(15.2)	111	(12.1)	23	(2.5)	2	(0.2)
80-84	315	189	(73.0)	50	(20.4)	43	(17.5)	6	(2.4)	0	(0.0)
85+	70	56	(133.0)	10	(25.5)	8	(20.4)	2	(5.1)	0	(0.0)
合計	9161	1884	(20.2)	741	(8.2)	528	(5.8)	181	(2.0)	24	(0.3)
女											
<39	800	5	(0.6)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
40-44	795	8	(0.9)	3	(0.3)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
45-49	1185	27	(2.1)	14	(1.1)	6	(0.5)	3	(0.2)	5	(0.4)
50-54	1878	49	(2.4)	39	(1.9)	14	(0.7)	10	(0.5)	15	(0.7)
55-59	2139	79	(3.4)	47	(2.1)	18	(0.8)	14	(0.6)	15	(0.7)
60-64	2880	136	(4.4)	104	(3.4)	46	(1.5)	34	(1.1)	23	(0.7)
65-69	3215	251	(7.2)	169	(5.0)	92	(2.7)	52	(1.5)	23	(0.7)
70-74	2621	355	(12.8)	221	(8.3)	127	(4.7)	63	(2.4)	28	(1.0)
75-79	1383	343	(24.6)	172	(13.0)	114	(8.6)	52	(3.9)	6	(0.5)
80-84	347	141	(44.1)	49	(16.1)	35	(11.5)	12	(3.9)	1	(0.3)
85+	65	37	(67.9)	9	(17.1)	6	(11.4)	2	(3.8)	1	(1.9)
合計	17308	1431	(7.8)	828	(4.6)	459	(2.5)	244	(1.4)	118	(0.7)

表2. 年齢階級別心筋梗塞罹患率、心不全罹患率、要支援・要介護認定発生率、要介護1以上認定発生率：岩手県北地域
ホー卜研究2002～2014年

性別	年齢区分	対象数	心筋梗塞		心不全		介護認定			
			罹患数	(罹患率)	罹患数	(罹患率)	要支援・要介護	要介護1以上	要介護1以上	
男	<39	300	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	40-44	348	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.8)	3	(0.8)
	45-49	465	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	3	(0.6)
	50-54	741	9	(1.1)	5	(0.6)	21	(2.6)	17	(2.1)
	55-59	779	5	(0.6)	9	(1.1)	37	(4.5)	31	(3.8)
	60-64	1368	15	(1.0)	13	(0.9)	100	(7.1)	67	(4.7)
	65-69	1913	23	(1.2)	21	(1.1)	314	(16.7)	228	(12.1)
	70-74	1802	41	(2.4)	50	(2.9)	534	(33.2)	380	(23.6)
	75-79	1060	23	(2.4)	39	(4.1)	471	(57.2)	326	(39.6)
	80-84	315	7	(2.7)	20	(7.8)	195	(100.4)	135	(69.5)
85+	70	0	(0.0)	4	(9.7)	47	(186.6)	33	(131.1)	
合計	9161	123	(1.3)	162	(1.7)	1725	(19.6)	1223	(13.9)	
女	<39	800	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	40-44	795	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
	45-49	1185	1	(0.1)	2	(0.2)	8	(0.6)	6	(0.5)
	50-54	1878	0	(0.0)	1	(0.0)	35	(1.7)	23	(1.1)
	55-59	2139	4	(0.2)	4	(0.2)	58	(2.5)	37	(1.6)
	60-64	2880	7	(0.2)	6	(0.2)	207	(6.8)	112	(3.7)
	65-69	3215	18	(0.5)	18	(0.5)	525	(16.0)	276	(8.4)
	70-74	2621	14	(0.5)	42	(1.5)	914	(37.7)	477	(19.7)
	75-79	1383	13	(0.9)	57	(4.1)	818	(79.6)	427	(41.6)
	80-84	347	6	(1.9)	14	(4.4)	262	(129.6)	148	(73.2)
85+	65	0	(0.0)	4	(7.6)	53	(198.3)	27	(101.0)	
合計	17308	63	(0.3)	149	(0.8)	2881	(16.7)	1534	(8.9)	

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート
統合研究 (H29 - 循環器等 - 一般 - 003) : 2017年度分担報告書

12 . 大阪、秋田コホート研究

分担研究者 木山昌彦 大阪がん循環器病予防センター副所長兼循環器病予防健診部長

研究要旨

本研究では大阪と秋田の地域住民を対象に、1998～2001年（I期）、2002～2005年（II期）、2006～2009年（III期）、2010～2013年（IV期）、2014～2017年（V期）における循環器疾患危険因子について、地域別、年齢層別（40-64歳、65-74歳）に集計した。危険因子として、肥満症、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、多量飲酒、現在喫煙を検討した。

その結果、脂質異常症と高血圧症の有病率は大阪の40-64歳の女性を除いて減少はしていないものの、収縮期血圧、血清脂質の平均値は横ばいないしは改善を認めた。一方で、糖尿病の有病率が大阪の40-64歳を除いたすべての層でおよそ2倍以上に増加していた。多量飲酒と現在喫煙はほぼ全ての層で減少傾向にあったが、大阪の男性における多量飲酒および秋田の40-64歳女性における現在喫煙は増加傾向であった。

A . 研究目的

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

今年度は、循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発に当って、予測因子である、肥満症、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、飲酒・喫煙等を地域・性・年代別に集計し、各集団におけるこれら危険因子の時代変化について検討を行った。

B . 研究方法

1 . 研究対象者

対象者は大阪府八尾市南高安地区と秋田県井川町の住民のうち、1998～2001年（I期）、2002～2005年（II期）、2006～2009年（III期）、2010～2013年（IV期）、2014～2017年（V期）に、循環器健診を受診した40～74歳男女とした。なお、各期間中に循環器健診を複数回受診している場合、最後に受診した年度の健診データを利用した。

さらに以下に示した循環器疾患危険因子、身長、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、血清総コレステロール、血清HDLコレステロール、中性脂肪、HbA1c（NGSP値）、飲酒、喫煙のい

ずれかに欠損がみられた健診データは除外とした。

2 . 循環器疾患危険因子の評価

循環器疾患危険因子として、body mass index（BMI）、収縮期血圧、拡張期血圧、血清総コレステロール、血清HDLコレステロール、中性脂肪、non-HDLコレステロール、HbA1c、クレアチニンの平均値と標準偏差を各層別に集計した。さらに、肥満症、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、多量飲酒、現在喫煙の有病率を集計した。それぞれの判定基準は以下の通りとした。

- 肥満症
『Body Mass Index（BMI）：25kg/m²以上』に該当すること。
- 高血圧症
『収縮期血圧：135mmHg以上』『拡張期血圧：85mmHg以上』『現在高血圧症で治療中と回答』のいずれかに該当すること。
- 現在喫煙
『現在タバコを吸っていると回答』に該当すること。
- 脂質異常症
『血清総コレステロール値：220mg/dL以上（2000年以前）』『血清LDLコレステロール値：140mg/dL以上（2001年以降）』『HDLコレステロール値：40mg/dL未満』『現在高コレステロール血症で治療中と回答』『現在高脂血症で治療中と回答』のいずれかに該当すること。
（『現在高コレステロール血症で治療中』の間診項目は1998年以降でのみ聴取）

- 糖尿病
『HbA1c：6.5%以上』『食後 10 時間以上経過時の血糖値：126mg/dL 以上』『食後 10 時間未満経過時の血糖値：200mg/dL 以上』『糖尿病で治療中と回答』のいずれかに該当すること。
- 多量飲酒
日本酒換算男性で 2.0 合/日以上、女性で 1.0 合/日以上飲酒しているもの。
- 慢性腎臓病
『推算糸球体濾過量 (eGFR)：60 mL/分/1.73m² 未満』に該当すること。eGFR の計算には以下の式を使用した。
男性： $eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2)=194 \times \text{Cr}-1.094 \times \text{年齢}-0.287$
女性： $eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2)=194 \times \text{Cr}-1.094 \times \text{年齢}-0.287 \times 0.739$

3. 統計解析

秋田 I~V 期、大阪 I~V 期において、各危険因子の頻度と割合、および連続変数に対しては平均値と標準偏差を、性別、年齢層別 (40~64 歳、65~74 歳) に集計した。

4. 倫理面への配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ならびに個人情報保護に関する国のガイドラインや指針等に則ってデータ解析を行った。また、大阪がん循環器病予防センター倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

対象者は I 期から V 期にかけて、それぞれ男性 1424 名、1616 名、1664 名、1403 名、1276 名、女性は 2585 名、2738 名、2704 名、2310 名、2130 名であった。集計結果を表 1 (大阪) と表 2 (秋田) に示す。

1. 肥満症

(1) 男性、40-64 歳

肥満症の者の割合は大阪において I 期 34.8% から V 期 36.9% と 2.1% 増加しており、秋田においては 38.9% から 42.8% と 3.9% 増加していた。大阪においては IV 期の 32.9% から 36.9% へ 4.0% 増加していた。

(2) 男性、65-74 歳

肥満症の者の割合は大阪において I 期 31.2% から V 期 33.9% と 2.8% 増加しており、秋田においては 32.2% から 34.9% と 2.7% 増加していた。

(3) 女性、40-64 歳

肥満症の者の割合は大阪において I 期 22.6% から V 期 18.3% と 4.3% 減少しており、秋田においては 39.7% から 26.7% と 13.0% 減少していた。

(4) 女性、65-74 歳

肥満症の者の割合は大阪において I 期 35.5% から V 期 21.2% と 14.3% 減少しており、秋田

においては 55.2% から 34.7% と 20.5% 減少していた。

(5) 大阪と秋田の比較

肥満症の者の割合は男女とも各年齢層において、大阪よりも秋田で多かった。有病率の推移は、I 期と比べて V 期において、男性では 2~4% の微増であったのに対し、女性において 4.3~20.5% の減少を認めた。女性における有病率の減少の程度は大阪よりも秋田で大きかった。

2. 高血圧症

(1) 男性、40-64 歳

高血圧症の者の割合は大阪において I 期から V 期にかけて、46.7% から 41.8% と 4.9% 減少しており、収縮期血圧は 133.9mmHg から 130.6mmHg と 3.3mmHg 低下し、拡張期血圧は 84.8mmHg から 85mmHg と 0.2mmHg 上昇していた。一方、秋田において高血圧者の割合は I 期から V 期にかけて、50.9% から 61.2% と 10.3% 増加しており、収縮期血圧は 135.4mmHg から 135.9mmHg と 0.5mmHg 上昇し、拡張期血圧は 86.3mmHg から 87.2mmHg と 0.9mmHg 上昇していた。

(2) 男性、65-74 歳

高血圧症の者の割合は大阪において I 期から V 期にかけて、65% から 67.1% と 2.1% 増加しており、収縮期血圧は 141.3mmHg から 136.7mmHg と 4.6mmHg 減少し、拡張期血圧は 82.3mmHg から 82.3mmHg と変化を認めなかった。一方、秋田において高血圧者の割合は I 期から V 期にかけて、67.4% から 76.3% と 8.9% 増加しており、収縮期血圧は 140.5mmHg から 140.2mmHg と 0.3mmHg 低下し、拡張期血圧は 83.2mmHg から 82.5mmHg と 0.7mmHg 低下していた。

(3) 女性、40-64 歳

高血圧症の者の割合は大阪において I 期から V 期にかけて、34.3% から 25% と 9.3% 減少しており、収縮期血圧は 128.5mmHg から 121.4mmHg と 7.1mmHg 低下し、拡張期血圧は 79.7mmHg から 78.1mmHg と 1.6mmHg 低下していた。一方、秋田において高血圧者の割合は I 期から V 期にかけて、47.2% から 40.5% と 6.7% 減少しており、収縮期血圧は 134.6mmHg から 128.3mmHg と 6.3mmHg 低下し、拡張期血圧は 82.3mmHg から 79.6mmHg と 2.7mmHg 低下していた。

(4) 女性、65-74 歳

高血圧症の者の割合は大阪において I 期から V 期にかけて、64.2% から 58% と 6.2% 減少しており、収縮期血圧は 140.5mmHg から 133mmHg と 7.5mmHg 低下し、拡張期血圧は 81.2mmHg から 79.5mmHg と 1.7mmHg 低下していた。一方、秋田において高血圧者の割合は I 期から V 期にかけて、75% から 69.1% と 5.9% 減少しており、収縮期血圧は 142.5mmHg から 137.4mmHg と 5.1mmHg 低下し、拡張期

血圧は 81.4mmHg から 78.5mmHg と 2.9mmHg 上昇していた。

(5) 大阪と秋田の比較

高血圧症の有病率および収縮期血圧は男女とも各年齢層において、大阪よりも秋田で高かった。有病率の推移は、I 期と比べて V 期において、男性では大阪において著明な変化を認めなかったが、収縮期血圧の低下を認めなかった。一方で、秋田の男性において高血圧症の有病率は 10%程度増加していたものの、血圧値の著明な変化は認めなかった。女性においては 4.3~20.5%の減少を認めた。女性においては秋田、大阪ともに高血圧症の有病率、収縮期血圧、拡張期血圧いずれも低下を認めた。

3. 脂質異常症

(1) 男性、40-64 歳

脂質異常症の有病率は大阪において、I 期の 46.7%から V 期の 48.2%と大きな変化は認めなかった。秋田においては I 期の 35.9%から V 期の 39.4%と明らかな変化は認めないが、大阪に比べて有病率が低かった。各種血清脂質の平均値の期間を通じた大きな変化は認めなかったが、大阪と秋田で、それぞれ nonHDL コレステロールの平均値は 150.0 mg/dl と 142.3mg/dl と大阪で高かった。

(2) 男性、65-74 歳

大阪において脂質異常症の有病率は I 期の 42.3%から V 期の 51.6%と 9.3%増加していたが、IV 期の 53.6%に比べると 2.0%の減少であった。血清 nonHDL コレステロールの平均値は I 期の 147.1mg/dl から V 期の 144.8mg/dl と、上昇は認めず、HDL コレステロールは I 期 55.3mg/dl から V 期 57.6mg/dl と 2.3mg/dl 上昇していた。秋田においては I 期の 26.7%と比べて V 期では 32.4%と 5.7%の増加であったが、III 期の 34%がピークであった。血清 nonHDL コレステロール値の平均値は I 期の 129.3mg/dl に比べて V 期では 132.6mg/dl であった。

(3) 女性、40-64 歳

脂質異常症の有病率は大阪において I 期 56.9%から V 期 45.8%へと 11.1%減少し、nonHDL コレステロールの平均値も 158.4mg/dl から 149.7mg/dl へと低下していた。秋田においても有病率は I 期 49.1%から V 期 43.2%へと 5.9%減少しており、nonHDL コレステロールの平均値も 153.0mg/dl から 145.7mg/dl へと低下していた。

(4) 女性、65-74 歳

大阪において脂質異常症の有病率は I 期 63.5%から V 期 67.2%とやや増加していたが、IV 期の 69.6%からの増加は認めなかった。血清 nonHDL コレステロールの平均値は 165.2mg/dl から 153.3mg/dl へと 11.9mg/dl 減少していた。秋田においては脂質異常症の有病率は I 期の 56.1%から V 期の 53.4%へと 2.7%減少していた。血清 nonHDL コレステロール

の平均値も I 期 156.7mg/dl から V 期 144.7mg/dl へと 12.0mg/dl 低下を認めた。

(5) 大阪と秋田の比較

男女ともに脂質異常症の有病率は秋田よりも大阪で高かった。脂質異常症の有病率は、大阪の 40-64 歳の女性において低下していることを除いて、I 期から V 期にかけて大きな変化はなく、血清 nonHDL コレステロール値の 1.7~12.0mg/dl の低下を認めた。

4. 糖尿病

(1) 男性、40-64 歳

I 期から V 期にかけて糖尿病の有病率は大阪で 6.7%から 7.4%と微増し、秋田においては 8.6%から 16.3%と約 2 倍となった。

(2) 男性、65-74 歳

I 期から V 期にかけて糖尿病の有病率は大阪で 10.7%から 20.6%、秋田において 8.5%から 19.5%と 2 倍以上の増加を認めた。

(3) 女性、40-64 歳

I 期から V 期にかけて糖尿病の有病率は大阪で 4%から 5%と微増、秋田においては 4.4%から 7.8%と約 2 倍となった。

(4) 女性、65-74 歳

I 期から V 期にかけて糖尿病の有病率は大阪で 6.6%から 13.7%と微増、秋田においては 5.8%から 15.4%と 2 倍以上の増加を認めた。

(5) 大阪と秋田の比較

秋田の 40-64 歳男女、大阪と秋田の 65-74 歳において I 期から V 期にかけて糖尿病の有病率が約 2~3 倍増加していた。

5. 慢性腎臓病

I 期から V 期にかけて大阪の 65-74 歳男性、秋田の男性において慢性腎臓病の有病率の増加をみとめたが、その他の層では大きな変化を認めなかった。

5. 生活習慣

(1) 飲酒

I 期から V 期にかけて多量飲酒者は大阪で増加し、秋田の 40-64 歳男性では減少、秋田の女性では数名程度であった。

(2) 喫煙

I 期から V 期にかけて秋田の 40-64 歳女性において喫煙率の 2.2%から 9.7%への増加を認めしたが、その他のほとんど全ての層で喫煙率は減少していた。

D. 考察

本研究により、循環器疾患の主要な危険因子の地域、性、年齢層別の推移が明らかとなった。特に顕著な変化を認めたのは糖尿病で、都市部である大阪の 40-64 歳を除いたすべての層でおよそ 2 倍以上に増加していた。脂質異常症と高血圧症の有病率は都市部の 40-64 歳の女性を除いて減少はしていないものの、収縮期血

圧、血清脂質の値は横ばいないしは改善を認めており、医療介入の成果によるものと考えられる。慢性腎臓病も大阪の65-74歳男性、秋田の男性にて糖尿病と連動した有病率の増加を認めており、糖尿病の関連が示唆される。

本研究の基盤となったCIRCS研究から、大阪における冠動脈疾患の増加傾向（*J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 1;52:71-9）および糖尿病の影響の増大傾向（*Circ J.* 2016 Oct 25;80:2343-2348）、糖尿病と脳卒中リスクとの関連（*Circ J.* 2018 Feb 14、本年度研究成果5）を報告している。今後の大阪における冠動脈疾患は、高血圧症および脂質異常症に加えて、糖尿病、慢性腎臓病の影響の増大も懸念され、注意深い観察と介入が必要である。

生活習慣に関しては、大阪の男性における多量飲酒および秋田の40-64歳女性における喫煙が増加傾向であり、ターゲットを絞った対策が必要である。また、この傾向が、都市部の就労人口もしくは経営者、地方の若年女性もしくは主婦といった層に一般化できるか、社会因子を含めた、さらなる調査が必要である。

高血圧症はI期からV期にかけて上昇傾向にある層も多い一方で、収縮期血圧は横ばいないしは改善していた。医療介入の効果によると推察されるが、動脈硬化の評価、臓器障害の評価を含めて、適切な循環器疾患リスクの評価と今後の集団医学的な管理が必要である。脂質異常症についても同様の現象が観察された。冠動脈疾患のリスク評価の観点からは前述の通りであるが、脳卒中と脂質異常症との関連は議論のあるところである。CIRCS研究からも高血圧症の者における臓器障害と脳卒中リスクとの関連を報告しており（*Circ J.* 2017 Jun 23;81:1022-1028、本年度研究成果2）、臓器障害の評価を含めた、脳卒中リスクの集団的管理は、高齢化社会における認知症リスク、および、世界的規模でみた脳卒中のエピデミック（*Circulation.* 2011 Jul 19;124:314-23）の観点からも、現代社会の大きな課題であり、更なる研究が急務である。

肥満症は大阪よりも秋田で多く、都市部よりも地方の問題と一般化できるか検討が必要である。女性において肥満症の有病率が減少傾向にあるのに対し、男性では横ばいないしはIII期からの短期間でみれば微増傾向であり、対策が必要である。循環器疾患の生涯リスク評価の観点からは、Framingham研究からの30年間の長期間の循環器疾患発症予測モデルの開発に関する研究（*Circulation.* 2009 Jun 23;119:3078-84）において、肥満症は観察期間の経年変化の影響を考慮すると有意な予測因子ではないことも報告されており、本研究における検討も必要と考えられる。

生涯に渡る循環器疾患のリスク評価モデルの構築にあたっては、本研究での層別化による各危険因子のトレンドの相違をどのように反映するかが課題となる。推測される医療介入の増

加、生活習慣および環境の変化をどのように評価するか。今回対象とした危険因子で説明できない、地域差、もしくは社会因子をどのように予測モデルに含めるか、肥満と高血圧症との関連をどのように評価するか、次年度以降、さらなる研究を積み重ねる必要がある。

E. 結論

本研究は大阪と秋田の男女別・年齢層別・期間別の追跡研究により、循環器疾患危険因子の推移を明らかにした。高血圧症と脂質異常症については服薬者を含めた有病率の変化に比して収縮期血圧や血清脂質の平均値の増悪を認めなかった。一方で、糖尿病と慢性腎臓病の増加を一定の層で認めた。生活習慣として大阪の男性の多量飲酒および秋田の40-64歳の女性における喫煙率の増加を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Liu K, Cui R, Eshak ES, Cui M, Dong JY, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Umesawa M, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Iso H. Associations of central aortic pressure and brachial blood pressure with flow mediated dilatation in apparently healthy Japanese men: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis.* 2017 Apr;259:46-50.

2) Kitamura A, Yamagishi K, Imano H, Kiyama M, Cui R, Ohira T, Umesawa M, Muraki I, Sankai T, Saito I, Iso H; CIRCS Investigators. Impact of Hypertension and Subclinical Organ Damage on the Incidence of Cardiovascular Disease Among Japanese Residents at the Population and Individual Levels - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ J.* 2017 Jun 23;81(7):1022-1028.

3) Cui R, Yamagishi K, Muraki I, Hayama-Terada M, Umesawa M, Imano H, Li Y, Eshak ES, Ohira T, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Tanigawa T, Iso H; CIRCS investigators. Association between markers of arterial stiffness and atrial fibrillation in the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis.* 2017 Aug;263:244-248.

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

(CIRCS). J Atheroscler Thromb. 2018 Feb 8.

5) Imano H, Iso H, Kitamura A, Yamagishi K, Hayama-Terada M, Muraki I, Okada T, Umesawa M, Ohira T, Sankai T, Cui R, Tanigawa T, Kiyama M; CIRCS Investigators. Nonfasting Glucose and Incident Stroke and Its Types - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Circ J. 2018 Feb 14.

2 . 学会発表
なし

H.知的財産権の出願・登録状況
なし

〔研究協力者〕
白川透（大阪大学医学部附属病院）,久保田康彦,手塚一秀（大阪がん循環器病予防センター）

表1. 八尾南安地区における性・年齢・年代別の循環器疾患危険因子の推移。

	男性										女性									
	40-64歳					65-74歳					40-64歳					65-74歳				
	1998-2001	2002-2005	2006-2009	2010-2013	2014-2017	1998-2001	2002-2005	2006-2009	2010-2013	2014-2017	1998-2001	2002-2005	2006-2009	2010-2013	2014-2017	1998-2001	2002-2005	2006-2009	2010-2013	2014-2017
年齢	n=492	n=565	n=588	n=568	n=282	n=234	n=320	n=406	n=422	n=428	n=1235	n=1307	n=1249	n=904	n=733	n=318	n=398	n=526	n=533	n=600
肥満症	171 (34.8%)	203 (35.9%)	194 (33%)	121 (32.9%)	104 (36.9%)	73 (31.2%)	98 (30.6%)	124 (30.5%)	129 (30.6%)	145 (33.9%)	279 (22.6%)	261 (20%)	241 (19.3%)	169 (16.7%)	134 (18.3%)	113 (35.5%)	104 (26.1%)	128 (24.3%)	108 (20.3%)	127 (21.2%)
BMI kg/m ²	23.6 (2.8)	24.1 (3)	23.9 (2.9)	23.9 (3)	24.2 (3.4)	23 (2.6)	23.7 (2.6)	23.7 (2.7)	23.7 (2.9)	23.9 (2.9)	22.6 (2.8)	22.6 (3)	22.4 (3.2)	22.3 (3.3)	22.2 (3.5)	23.3 (3.4)	23.4 (3.3)	23 (3.1)	22.6 (3.2)	22.7 (3)
収縮期血圧, mmHg	230 (46.7%)	267 (47.3%)	261 (44.4%)	142 (38.6%)	118 (41.8%)	152 (65%)	198 (61.9%)	251 (61.8%)	255 (60.4%)	287 (67.1%)	424 (34.3%)	473 (36.2%)	398 (31.9%)	241 (26.7%)	183 (25%)	204 (64.2%)	240 (60.3%)	321 (61%)	280 (52.5%)	348 (58%)
拡張期血圧, mmHg	133.9 (19.6)	134 (20.2)	133.2 (19.7)	126.1 (17.7)	130.6 (18.1)	141.3 (20.5)	140.6 (18.8)	138.2 (18.9)	133 (15.5)	136.7 (17.8)	128.5 (19.4)	128.5 (19.6)	125.7 (20.2)	120.1 (18.6)	121.4 (17.8)	140.5 (20.8)	138.8 (19.9)	138 (20)	130.5 (18.2)	133 (17.9)
糖質異常症	84.8 (11.7)	83.4 (12.6)	82.8 (11.9)	80.1 (10.8)	85 (11.3)	82.3 (11.7)	83 (11.7)	80.3 (11.1)	79 (9.7)	82.3 (11)	79.7 (10.9)	78.8 (11.5)	77 (11.1)	74.8 (10.3)	78.1 (11)	81.2 (11.1)	80.1 (10.6)	78.1 (10.7)	76 (10.4)	79.5 (10.2)
総コレステロール, mg/dl	230 (46.7%)	269 (47.6%)	252 (42.9%)	169 (45.9%)	136 (48.2%)	99 (42.3%)	152 (47.5%)	181 (44.6%)	226 (53.6%)	221 (51.6%)	703 (56.9%)	591 (45.2%)	567 (45.4%)	464 (51.3%)	336 (45.8%)	202 (63.5%)	219 (55%)	312 (59.3%)	371 (69.6%)	403 (67.2%)
HDLコレステロール, mg/dl	209.7 (35.7)	212.7 (34.3)	218 (35)	215.7 (36.4)	209.5 (32.9)	202.5 (40.1)	204.2 (35.2)	214 (36.4)	212.2 (32.3)	202.4 (33.7)	223.6 (36.1)	224.6 (35.2)	230.2 (36.8)	226.2 (37.1)	218.5 (37.3)	228.1 (35.2)	278.7 (37.4)	232.1 (34.1)	228.9 (34.1)	218.8 (34.3)
中性脂肪, mg/dl	55.1 (14.5)	55.3 (14.4)	60.7 (16.3)	61.7 (16.5)	59.6 (16.2)	55.3 (15.5)	52.3 (13.7)	58.8 (14.6)	60.8 (15.3)	57.6 (15.5)	65.2 (15.8)	64.7 (15.4)	71.1 (16.3)	73.6 (17.6)	66.7 (15.6)	62.9 (14.5)	60.2 (13.4)	65.9 (14.5)	69 (15.4)	65.5 (15.2)
nonHDLコレステロール, mg/dl	134.1 (84.9)	146.3 (123.7)	143.2 (107.7)	147.8 (126.8)	133.4 (98.9)	132 (141.2)	126.9 (81.6)	124.9 (82.4)	122.7 (75.1)	119.3 (72)	104 (61.7)	101.6 (80)	98.9 (84.7)	95.6 (62.3)	94.1 (73.6)	119.3 (55.3)	116.3 (63.3)	116.3 (74.1)	108.7 (55.9)	102.9 (58.2)
糖尿症	154.6 (36.5)	157.4 (34.8)	157.3 (36.2)	154.1 (36.8)	150 (33.6)	147.1 (39.8)	151.9 (34.3)	155.2 (34.7)	151.4 (22.6)	144.8 (33.2)	158.4 (36.7)	159.9 (36.6)	159.1 (37.4)	152.6 (36.9)	149.7 (36.5)	165.2 (34.9)	168.4 (36.9)	166.2 (33.8)	159.9 (33.9)	153.3 (32.4)
HbA1c, %	5.5 (0.7)	5.3 (0.7)	5.6 (0.9)	5.6 (0.9)	5.8 (0.8)	5.6 (0.7)	5.4 (0.7)	5.7 (0.7)	5.8 (0.8)	6.1 (0.7)	49 (4%)	49 (3.7%)	56 (4.5%)	39 (4.3%)	37 (5%)	21 (6.6%)	21 (5.3%)	47 (8.9%)	40 (7.5%)	82 (13.7%)
慢性腎臓病	28 (5.7%)	31 (5.5%)	47 (8%)	19 (5.2%)	23 (8.2%)	33 (14.1%)	44 (13.8%)	82 (20.2%)	88 (19.7%)	91 (21.3%)	37 (3%)	36 (2.8%)	57 (4.6%)	42 (4.6%)	27 (3.7%)	49 (15.4%)	49 (12.3%)	81 (15.4%)	76 (14.3%)	100 (16.7%)
利尿薬	0.79 (0.16)	0.81 (0.13)	0.84 (0.15)	0.82 (0.12)	0.84 (0.14)	0.81 (0.18)	0.82 (0.13)	0.85 (0.13)	0.86 (0.17)	0.87 (0.26)	0.56 (0.11)	0.59 (0.09)	0.62 (0.1)	0.61 (0.1)	0.61 (0.11)	0.61 (0.2)	0.63 (0.14)	0.65 (0.19)	0.63 (0.1)	0.62 (0.13)
多量飲酒	44 (8.9%)	59 (10.4%)	70 (11.9%)	54 (14.7%)	45 (16%)	3 (1.3%)	16 (5%)	33 (8.1%)	37 (8.6%)	43 (10%)	24 (1.9%)	31 (2.4%)	37 (3%)	30 (3.3%)	27 (3.7%)	3 (0.9%)	4 (1%)	6 (1.1%)	6 (1.1%)	12 (2%)
現在喫煙	256 (52%)	274 (48.5%)	268 (45.6%)	137 (37.2%)	94 (33.3%)	84 (35.9%)	91 (28.4%)	120 (29.6%)	105 (24.9%)	101 (23.6%)	116 (9.4%)	125 (9.6%)	127 (10.2%)	94 (10.4%)	59 (8%)	21 (6.6%)	25 (6.3%)	18 (3.4%)	17 (3.2%)	19 (3.2%)

表2. 秋田県川町における性・年齢・年代別の循環器疾患危険因子の推移。

	男性										女性									
	40-64歳					65-74歳					40-64歳					65-74歳				
	1998-2001	2002-2005	2006-2009	2010-2013	2014-2017	1998-2001	2002-2005	2006-2009	2010-2013	2014-2017	1998-2001	2002-2005	2006-2009	2010-2013	2014-2017	1998-2001	2002-2005	2006-2009	2010-2013	2014-2017
年齢	n=440	n=459	n=432	n=396	n=325	n=258	n=272	n=238	n=217	n=241	n=688	n=696	n=624	n=568	n=486	n=344	n=337	n=305	n=305	n=311
肥満症	54.2 (7)	53.9 (6.8)	54.8 (7)	55.4 (7.2)	55 (7.9)	68.9 (2.9)	69.2 (2.9)	69.4 (2.8)	69.1 (2.8)	68.9 (2.9)	53.9 (7)	53.8 (6.9)	54.5 (7)	54.6 (7.4)	54.6 (7.9)	69.1 (2.8)	69.4 (2.8)	69.5 (2.9)	69.3 (2.9)	69.1 (2.9)
BMI kg/m ²	23.9 (2.8)	24.2 (3.1)	24.2 (3.1)	24.4 (3.5)	24.6 (3.7)	23.2 (3.2)	23.6 (3.2)	23.5 (2.9)	23.8 (2.8)	24.1 (3.1)	24.1 (3.6)	23.9 (3.6)	23.8 (3.9)	23.7 (4)	23.3 (3.9)	25 (3.5)	24.9 (3.5)	24.3 (3.4)	24 (3.4)	24 (3.8)
収縮期血圧, mmHg	135.4 (17.9)	134.8 (16.9)	130.6 (18.8)	127.3 (17)	135.9 (19.5)	174 (67.4%)	184 (67.6%)	159 (66.8%)	138 (63.6%)	184 (76.3%)	325 (47.2%)	285 (42.4%)	233 (37.3%)	201 (35.4%)	197 (40.5%)	258 (75%)	246 (73%)	211 (69.2%)	195 (63.9%)	215 (66.1%)
拡張期血圧, mmHg	86.3 (11.1)	86.6 (10.5)	82.8 (11)	81.7 (10.8)	87.2 (11.6)	83.2 (10.8)	81.2 (11.6)	79.1 (11.5)	77.1 (10.8)	82.5 (10.5)	82.3 (10.5)	80.4 (10.6)	77.1 (10)	76.4 (10.3)	79.6 (10.6)	81.4 (10.1)	78.9 (10)	76.5 (10.3)	75.4 (10.1)	78.5 (10.1)
糖質異常症	158 (35.9%)	139 (30.3%)	149 (34.5%)	158 (39.9%)	128 (39.4%)	69 (26.7%)	74 (27.2%)	81 (34%)	67 (28.6%)	78 (32.4%)	338 (49.1%)	283 (42.1%)	303 (46.6%)	278 (48.9%)	210 (43.2%)	193 (56.1%)	173 (51.3%)	173 (56.7%)	172 (56.4%)	166 (53.4%)
総コレステロール, mg/dl	203.6 (33.1)	205.1 (33.8)	201.4 (34)	201.8 (34.5)	191.9 (33.2)	193.7 (33)	196.6 (32.2)	194.2 (33.8)	193.9 (32.5)	187.5 (31.7)	216.9 (35.7)	217.7 (34)	216.3 (34.2)	214.2 (34.7)	208.5 (37.8)	217.6 (33.1)	218.9 (32.5)	209 (29.6)	213.6 (31)	205.1 (29.2)
HDLコレステロール, mg/dl	60.3 (16)	58.8 (15.8)	58.4 (15.5)	57.3 (14)	55.6 (13.6)	64.3 (16.3)	59.7 (14.8)	60.2 (16)	59.4 (16.4)	54.9 (13.7)	63.9 (14.1)	63.9 (13.2)	65.7 (14.3)	66 (14.2)	63.9 (13.1)	60.9 (13.5)	60.1 (12.5)	60.3 (12.4)	63.1 (13.6)	60.4 (13.5)
中性脂肪, mg/dl	117.7 (15.7)	139.5 (128.7)	138.3 (106.1)	134 (91.3)	152 (129.4)	91.1 (57.3)	102.3 (82.8)	105.4 (76.7)	104.1 (78.8)	136.8 (100.1)	95 (52.7)	94.2 (60.2)	95.6 (63.5)	93.3 (67.5)	104.3 (132.7)	96.8 (47.8)	101.1 (54.9)	103.2 (62.1)	97.2 (55.7)	106.8 (66.7)
nonHDLコレステロール, mg/dl	143.3 (34.5)	146.3 (33.3)	143 (34.3)	144.4 (34.1)	142.3 (32.8)	129.3 (31.9)	136.8 (30.6)	134 (32.4)	134.4 (31.9)	132.6 (30.7)	153 (36.9)	153 (33.8)	151 (33.6)	148.2 (33.6)	145.7 (37.8)	156.7 (33.4)	158.7 (31.7)	148.7 (29.6)	150.5 (29.8)	144.7 (28.5)
糖尿症	38 (8.6%)	46 (10%)	56 (13.4%)	49 (12.4%)	53 (16.3%)	22 (8.5%)	30 (11%)	41 (17.2%)	34 (15.7%)	47 (19.5%)	30 (4.4%)	33 (4.7%)	38 (6.1%)	30 (5.3%)	38 (7.8%)	20 (5.6%)	28 (8.3%)	45 (14.8%)	45 (14.8%)	48 (15.4%)
HbA1c, %	5.4 (0.8)	5.3 (0.9)	5.7 (1)	5.7 (0.9)	5.9 (0.9)	5.3 (0.8)	5.3 (0.8)	5.8 (0.9)	5.7 (0.7)	5.9 (0.7)	5.4 (0.7)	5.2 (0.7)	5.7 (0.6)	5.5 (0.5)	5.7 (0.5)	5.4 (0.8)	5.3 (0.7)	5.8 (0.6)	5.8 (0.7)	5.9 (0.5)
慢性腎臓病	7 (1.6%)	15 (3.3%)	13 (3%)	14 (3.5%)	24 (7.4%)	12 (4.7%)	25 (9.2%)	19 (8%)	26 (12%)	26 (10.8%)	12 (1.7%)	15 (2.2%)	26 (4.2%)	14 (2.5%)	16 (3.3%)	32 (9.3%)	34 (10.1%)	33 (10.8%)	33 (10.8%)	24 (7.7%)
利尿薬	0.74 (0.39)	0.79 (0.36)	0.79 (0.15)	0.79 (0.14)	0.81 (0.15)	0.71 (0.15)	0.77 (0.15)	0.79 (0.34)	0.79 (0.17)	0.79 (0.21)	0.55 (0.23)	0.59 (0.09)	0.61 (0.09)	0.6 (0.09)	0.6 (0.11)	0.56 (0.12)	0.6 (0.11)	0.62 (0.12)	0.61 (0.11)	0.6 (0.11)
多量飲酒	108 (24.5%)	85 (18.5%)	83 (19.2%)	69 (17.4%)	82 (19.1%)	24 (9.3%)	31 (11.4%)	29 (12.2%)	25 (11.5%)	29 (12%)	3 (0.4%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	7 (1.2%)	13 (2.7%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
現在喫煙	254 (57.7%)	252 (54.9%)	214 (49.5%)	166 (41.9%)	119 (36.6%)	92 (35.7%)	91 (33.5%)	74 (31.1%)	66 (30.4%)	53 (22%)	15 (2.2%)	29 (4.2%)	37 (5.9%)	37 (6.5%)	47 (9.7%)	7 (2%)	4 (1.2%)	6 (2%)	3 (1%)	5 (1.6%)

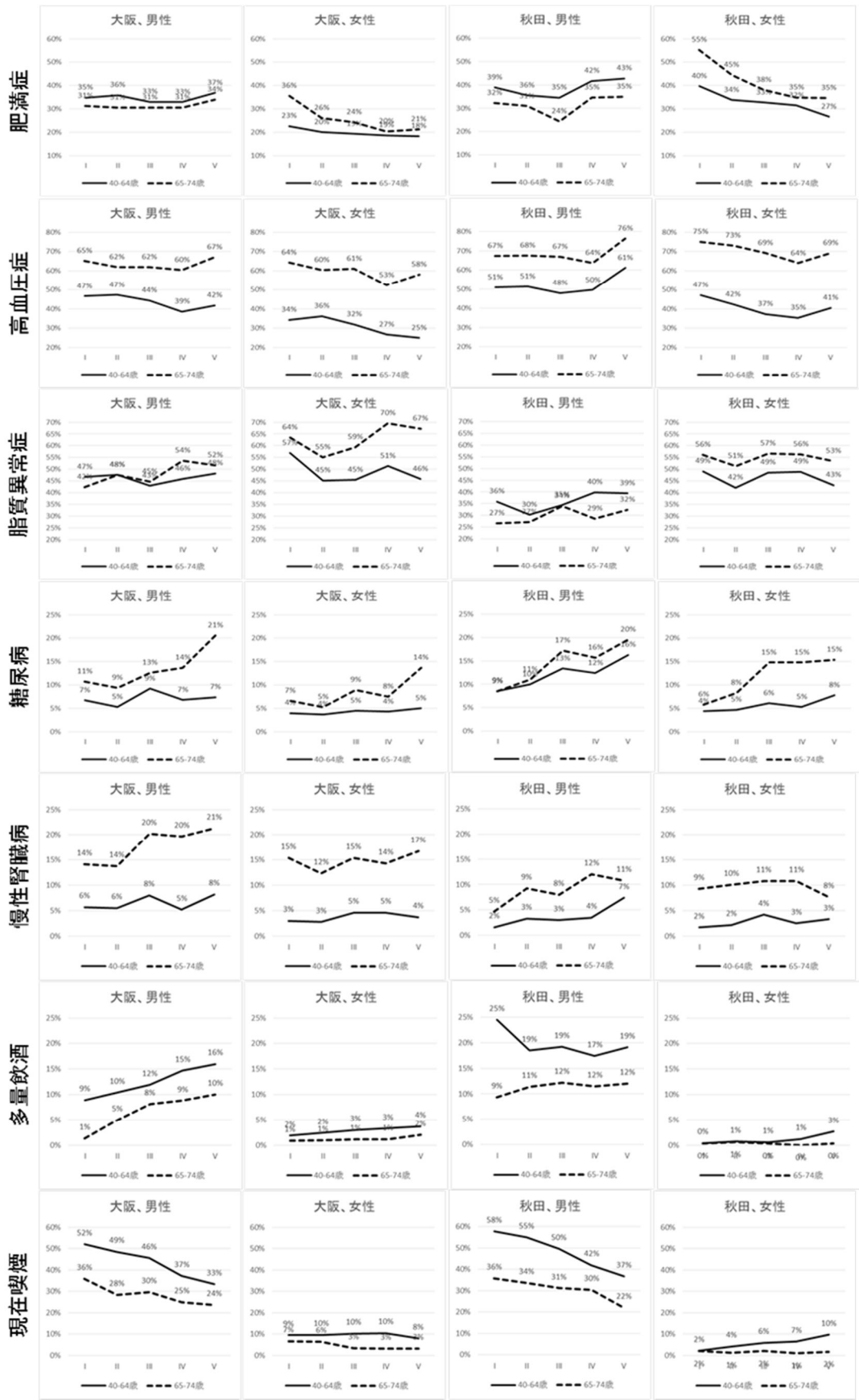


図 1. 各危険因子保有者の割合の推移.

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホ
ート統合研究 (H29 - 循環器等 - 一般 - 003): 2017 年度分担報告書

13. 「BMI と脳卒中発症の関連 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 川手 菜未 埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科

研究要旨

JMS コホート研究は、1992 年に開始した循環器疾患の発症要因を検討する一般住民を対象にしたコホート研究である。今回は、BMI と脳卒中発症との関連を検討した。BMI 高値は欧米では心血管疾患の危険因子として報告されているが、日本を含むアジア諸国では BMI 低値が心血管死亡と関連しているとの報告がある。日本では脳卒中は死亡や身体機能障害の主要な原因であるものの BMI と脳卒中発症との関連を検討した日本での前向き研究は少ない。JMS コホート研究の一環として、12,490 人の対象者の中から検討した。対象者を男女それぞれで BMI が 18.5、18.6 21.9、22.0 24.9、25.0 29.9、30.0 kg/m² の 5 群に分類した。多変量で調整したハザード比と 95%信頼区間を BMI 22.0 24.9 を基準として計算した。平均追跡期間 10.8 年で 395 人 (男性 207 人、女性 188 人) の脳卒中発症があった。そのうち、脳梗塞は 249 人、脳出血は 92 人、クモ膜下出血は 54 人であった。脳卒中発症のハザード比の結果は、男性では、全脳卒中発症で、18.5 kg/m² で有意に上昇していた (ハザード比 2.11、95%信頼区間 1.17 3.82)。女性では、全脳卒中発症で 30.0 kg/m² で有意に上昇していた (2.25、1.28 5.08)。脳梗塞発症では、男性で、18.5 kg/m² で有意に上昇していた (2.15、1.07 4.33)。今回 BMI と脳卒中発症との関連を検討したが、過去の報告と結果が異なっていた。男性では、BMI 18.5 kg/m² で、全脳卒中発症、脳梗塞発症で有意に上昇しており、女性では、30.0 kg/m² で、全脳卒中発症で有意に上昇していた。

A.目的

日本では脳卒中は死亡や身体機能障害の原因として重要な疾患である。2013 年には 12 万人が脳卒中で死亡しており、全死亡の 9.3%であった¹。BMI は、肥満、過体重、やせなどとして多くの疫学研究がある²。欧米では、BMI は脳卒中を含む心血管疾患の危険因子との報告が多い³⁻⁵が、日本では、BMI と脳卒中死亡との関連が直線的でない⁶⁻¹¹、あるいは、有意な関連がない

¹²などの報告が多い。

脳卒中は重大な予後になる疾患ではあるものの、発症と死亡との関連では、日本では、脳梗塞による致死率は 10%未満との報告もある¹³⁻¹⁴。しかしながら、致命的な脳卒中でなかったとしても身体障害などの生活機能障害で社会にとっても負担が大きい¹⁵。ヨーロッパや北米で、BMI 高値と脳卒中の関連を報告している研究が多い¹⁶⁻²²。

これまで BMI と脳卒中発症との関連に関する日本の報告は少なく²³⁻²⁵、今回、日本人の一般集団を対象に BMI と脳卒中発症との関連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,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²⁶。

BMI を測定し、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、悪性腫瘍の既往のある方を除外した 11,404 人(男性 4,444 人、女性 6,960 人)を対象とした。

ベースラインデータ

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

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²⁶⁻²⁸。

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。BMI は、日本肥満学会の基準²⁹を元にして、18.5、18.6 21.9、22.0 24.9、25.0 29.9、30.0 kg/m² の 5 群に分類した。一元配置分散分析と 2 検定を用いて検定した。生存分析については、BMI 22.0 24.9 を基準として Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比および 95%信頼区間を計算した。調整因子は、年齢のみ (HR1) 、多変量での調整として年齢、SBP、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、糖尿病、喫煙、飲酒 (HR2) で調整した。年齢、SBP、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪は連続変数としてモデルに投入した。糖尿病 (空腹時血糖 126 mg/dL または随時血糖 200 mg/dL または糖尿病治療歴あり) 、喫煙 (喫煙、過去喫煙、喫煙なし) 、飲酒 (飲酒、過去飲酒、飲酒なし) は群別データとしてモデルに投入した。

全ての統計解析は SPSS version 21J 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。

倫理的配慮

研究は自治医科大学の倫理委員会の承認 (疫学 03-01) 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。

C. 研究結果

BMI による群別のベースラインデータを Table 1 に示す。平均年齢 (標準偏差) は、BMI 5 群: 18.5、18.6 21.9、22.0 24.9、25.0 29.9、

30.0 kg/m で男性では、それぞれ 59.6 歳 (13.4 歳) 55.3 歳 (12.5 歳) 54.9 歳 (11.5 歳) 53.3 歳 (11.0 歳) 53.3 歳 (11.5 歳) で、女性では、それぞれは 55.2 歳 (14.6 歳) 53.3 歳 (12.2 歳) 55.8 歳 (10.2 歳) 56.8 歳 (9.6 歳) 55.4 歳 (9.1 歳) であった。男女とも、BMI と SBP、総コレステロール、中性脂肪と正の関連があり、HDL コレステロールと負の関連があった。BMI 30 kg/m では糖尿病がある傾向があり、BMI が高い男性では喫煙、過去喫煙が少ない傾向であった。

平均追跡期間 10.8 年で 395 人 (男性 207 人、女性 188 人) の脳卒中発症があった。そのうち、脳梗塞は 249 人 (男性 149 人、女性 100 人) 脳出血は 92 人 (男性 45 人、女性 47 人) クモ膜下出血は 54 人 (男性 13 人、女性 41 人) であった。

BMI 群別の脳卒中の発症率は、男性では、18.5 kg/m で最も多く、女性では、30.0 kg/m で最も多かった (Table 2, 3, Figure 1)。

男性では、30.0 kg/m の発症が少なく、25.0 29.9 と 30.0 kg/m を一つの群として解析した。女性では、18.5 kg/m の発症がなかったため 18.5 と 18.6 21.9 を一つの群として

解析した。

脳卒中発症のハザード比の結果は表 2、表 3 に示す。男性では、多変量の調整 (HR2) で、全脳卒中発症、脳梗塞発症で、18.5 kg/m² で有意に上昇していた (全脳卒中ハザード比 2.11、95%信頼区間 1.17 3.82、脳梗塞 2.15、1.07 4.33)。

女性では、全脳卒中発症で 30.0 kg/m² で有意に上昇しており (2.25、1.28 5.08) 脳梗塞発症では、有意な傾向 (2.48、0.94 6.56) であった。脳出血では、30.0 kg/m² の女性で上昇していたが、有意な関連はなかった (2.41、0.54 10.72)。

D. 考察

男性では、

男性では、BMI 18.5 kg/m² で、全脳卒中発症、脳梗塞発症で有意に上昇しており、女性では、30.0 kg/m² で、全脳卒中発症で有意に上昇していた。

これまで日本では BMI と脳卒中発症の関連の報告は少なく、今回の結果は過去の報告と異なる結果となっていた。久山研究では、男性では脳梗塞と正の関連があったが、女性では関連がなかった²⁵。JPHC 研究では、BMI は助成で脳卒中となっていたが、男性では関連はなかった²³。

日本における JALS 研究のメタアナリシスでは、血圧を調整因子として解析した結果、男女とも BMI 27.5 kg/m² で脳梗塞および脳出血の発症と関連があった²⁴。

米国やヨーロッパの各国の報告では、男女とも BMI 高値と脳梗塞の発症との関連があったとしている¹⁶⁻²²。しかしながら、高血圧など有力な交絡因子で調整したところ統計学的に有意な関連が消失しているものもあった^{18、22}。これまでのところ BMI 低値と脳卒中の関連を報告した研究はなかった。

さらに、脳卒中による死亡との関連では、直線的な関連ではなく、U字型の関連となっている報告もあった^{7, 10, 11}。J型⁶や逆J型⁸の関連を示す報告もあった。今回の結果と同様の結果の研究としては、Miyako 研究があり、男性でBMI 低値と脳卒中死亡の関連があった⁹。

今回の結果は、男性のBMI 低値は脳卒中発症のリスクとなっていた。BMI は多くは筋肉と脂肪とを分けて測定しているものではないが、臨床や研究では、BMI を指標として用いている。肥満ややせなどの身体的状態が疾患と関連するかは不明な点も多く、また、BMI 低値が筋肉減少を含めた低栄養や低活動、炎症やホルモンの影響などを含めた健康状態と直接関連があるかも不明である³⁰。BMI 低値がどのように脳卒中発症と関連するのかについては、さらなる研究が必要である。

本研究では、日本人における大規模なコホート研究による脳卒中発症を追跡した研究である。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。

研究の限界もいくつかある。1つ目は、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回のみであることが挙げられる。高血圧、糖尿病、脂質異常症は過去の同様の研究より低く³¹、日本人の一般集団にくらべて、多少健康的である可能性がある。2つ目は喫煙、飲酒、既往歴については自記式アンケートによること、体重は着衣にて測定していることなど測定の不正確さがあることも考えられる。3つ目は、無症候性の脳卒中は発症から除外しているため発症数を低く見積もっている可能性がある。最後に、男性のBMI 低値、女性のBMI 高値で発症数が少なく偶然の可能性は排除されないことなどが考えられる。

結論としては、男性では、BMI 18.5 kg/m²で、全脳卒中発症、脳梗塞発症で有意に上昇しており、女性では、30.0 kg/m²で、全脳卒中発症で有意に上昇していた。

今回の結果は BMI と脳卒中発症に関連した研究の更なる発展に寄与するものと期待する。

参考文献

1. Ministry of Health Labour and Welfare. Vital Statistics. 2014.
2. Dyer AR, Stamulr J, Greenland P. Obesity. In: Marmot M, Elliott P, editors. Coronary heart disease epidemiology from aetiology to public health. 2 ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2005. p. 291-310.
3. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009;373:1083-96.
4. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Männistö S, Jousilahti P. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Archives of internal medicine*. 2007;167:1420-7.
5. Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, Grant E, Lee JE, Gu D, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ*. 2013;347:f5446-f.
6. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:1377-82.
7. Funada S, Shimazu T, Kakizaki M, Kuriyama

- S, Sato Y, Matsuda-Ohmori K, et al. Body mass index and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki Study. *Preventive medicine*. 2008;47:66-70.
8. Oki I, Nakamura Y, Okamura T, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, et al. Body mass index and risk of stroke mortality among a random sample of Japanese adults: 19-year follow-up of NIPPON DATA80. *Cerebrovascular diseases*. 2006;22:409-15.
9. Pham T-M, Fujino Y, Tokui N, Ide R, Kubo T, Shirane K, et al. Mortality and risk factors for stroke and its subtypes in a cohort study in Japan. *Preventive medicine*. 2007;44:526-30.
10. Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. *Journal of epidemiology*. 2011;21:417-30.
11. Tsugane S, Sasaki S, Tsubono Y. Under- and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC study cohort I. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26:529-37.
12. Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshiike N, Yamaguchi M, Tanaka H. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke*. 1997;28:45-52.
13. Kiyohara Y, Kubo M, Kato I, Tanizaki Y, Tanaka K, Okubo K, et al. Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: The Hisayama study. *Stroke*. 2003;34:2343-7.
14. Rumana N, Kita Y, Turin TC, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, et al. Acute case-fatality rates of stroke and acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima stroke and AMI registry, 1989-2005. *International journal of stroke*. 2014;9 Suppl A1:69-75.
15. Ministry of Health L, Welfare. *Comprehensive Survey of Living Conditions*. 2014.
16. Jood K, Jern C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years. *Stroke*. 2004;35:2764-9.
17. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Archives of internal medicine*. 162:2557-62.
18. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-8.
19. Lu M, Ye W, Adami HO, Weiderpass E. Prospective study of body size and risk for stroke amongst women below age 60. *Journal of internal medicine*. 2006;260:442-50.
20. Pajunen P, Jousilahti P, Borodulin K, Harald K, Tuomilehto J, Salomaa V. Body fat measured by a near-infrared interactance device as a predictor of cardiovascular events: the FINRISK'92 cohort. *Obesity*. 2011;19:848-52.
21. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997;277:1539-45.
22. Yatsuya H, Folsom AR, Yamagishi K, North KE, Brancati FL, Stevens J. Race- and sex-specific associations of obesity measures with ischemic stroke incidence in the Atherosclerosis

Risk in Communities (ARIC) study. Stroke. 2010;41:417-25.

23.Saito I, Iso H, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. Body mass index, weight change and risk of stroke and stroke subtypes: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. International journal of obesity. 2011;35:283-91.

24.Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, Tamakoshi K, Taguri M, Harada A, et al. Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2010;3:498-505.

25.Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, et al. Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama study. Hypertension research. 2011;34:274-9.

26.Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. Journal of epidemiology. 2002;12:408-17.

27.Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke. 1993;24:35-41.

28.WHO MONICA project principal investigators. The world health organization MONICA project(monitoring trends and determinants in cardiovascular disease):a major international collaboration. J Clin Epidemiol. 1988;41:105-14.

29.Committee of criteria for obesity disease in Japan. Criteria for obesity disease in Japan 2011. Journal of Japan Society for the Study of

Obesity. 2011;17(Supplement):1-78.

30.Casas-Vara A, Santolaria F, Fernández-Bereciartúa A, González-Reimers E, García-Ochoa A, Martínez-Riera A. The obesity paradox in elderly patients with heart failure: Analysis of nutritional status. Nutrition. 2012;616-22.

31.Yoshiike N, Hayashi F, Takemi Y, Mizoguchi K, Seino F. A new food guide in Japan: The Japanese Food Guide Spinning Top. Nutrition Reviews. 2007;65:149-54.

F . 健康危機情報

特になし。

G . 研究発表

Journal of Epidemiology 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 relationships between body mass index and potential confounders

	Body mass index, kg/m ²						P-value ^a	Body mass index, kg/m ²						P-value ^a
	18.5 to 21.9			22.0 to 24.9				25.0 to 29.9			≥30.0			
	≤18.5	18.6 to 21.9	22.0 to 24.9	25.0 to 29.9	29.9	≥30.0		≤18.5	18.6 to 21.9	22.0 to 24.9	25.0 to 29.9	≥30.0		
No. of subjects	190	1,533	1,725	932	64		365	2,272	2,567	1,569	187			
Age, years	59.6 (13.4)	55.3 (12.5)	54.9 (11.5)	53.3 (11.0)	53.3 (11.5)	64 (11.5)	55.2 (14.6)	53.3 (12.2)	55.8 (10.2)	56.8 (9.6)	55.4 (9.1)	<0.01		
Systolic blood pressure, mmHg	123.6 (20.7)	126.6 (19.8)	132.1 (19.9)	138.2 (19.9)	145 (20.1)		118.3 (20.5)	122.4 (19.9)	129.3 (20.1)	135.3 (20.5)	140.6 (21.5)	<0.01		
Serum cholesterol concentration														
Total cholesterol, mg/dL	171.6 (30.8)	178.3 (33.2)	187.2 (33.0)	193.7 (34.8)	202.2 (36.9)		186.4 (35.5)	191.5 (34.5)	197.9 (34.2)	204.5 (34.3)	206.1 (34.4)	<0.01		
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	55.3 (15.5)	52.4 (13.3)	48 (13.0)	43.8 (11.5)	40.9 (11.6)		58.6 (13.3)	55.6 (12.4)	51.8 (12.2)	48.9 (11.3)	47.2 (10.9)	<0.01		
Triglycerides, mg/dL	88.5 (58.4)	103.5 (72.7)	130.8 (80.1)	167.1 (101.3)	221.5 (150.5)		83.0 (43.8)	91.6 (48.4)	111.8 (63.7)	135.7 (85.5)	150.5 (89.2)	<0.01		
Diabetes mellitus ^b , %	4.2	4.2	4.4	5.1	7.8		1.7	1.4	1.6	2.1	9.6	<0.01		
Current smoker, %	62.2	57.4	47.2	44.8	45.8		8.5	6.9	4.2	4.9	8.1	<0.01		
Current alcohol drinker, %	65.2	76.4	76.9	74.9	56.6		32.4	33.2	34.9	33.5	30.7	0.61		

Data are expressed as mean (standard deviation) or percentage of participants.

a) P values were calculated using one-way analysis of variance or the chi-square test for variables.

b) Fasting blood glucose level ≥126mg/dL or casual blood glucose level ≥200mg/dL, or history of diabetic medication.

Table 2. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) based on body mass index and adjusted for potential confounders in men

	Body mass index, kg/m ²			
	≤18.5	18.6 to 24.9	25.0 to 29.9	≥30.0
Person-years	1,820	16,092	18,613	10,676
All-stroke				
No. of cases	15	76	71	45
Incidence rate*	824	472	381	421
HR1 (95%CI)	1.52 (0.87 - 2.66)	1.16 (0.84 - 1.61)	1.00	1.31 (0.90 - 1.90)
HR2 (95%CI)	2.11 (1.17 - 3.82)	1.35 (0.95 - 1.91)	1.00	0.97 (0.64 - 1.48)
Cerebral infarction				
No. of cases	11	54	49	35
Incidence rate*	604	336	263	327
HR1 (95%CI)	1.59 (0.80 - 3.07)	1.19 (0.81 - 1.76)	1.00	1.51 (0.98 - 2.32)
HR2 (95%CI)	2.15 (1.07 - 4.33)	1.42 (0.94 - 2.15)	1.00	1.13 (0.69 - 1.83)
Cerebral hemorrhage				
No. of cases	4	17	18	6
Incidence rate*	220	106	97	56
HR1 (95%CI)	1.70 (0.57 - 5.07)	1.04 (0.54 - 2.02)	1.00	0.66 (0.26 - 1.65)
HR2 (95%CI)	2.78 (0.86 - 9.01)	1.11 (0.53 - 2.33)	1.00	0.43 (0.14 - 1.31)

HR1: Hazard ratios adjusted for age.

HR2: Hazard ratios adjusted for age, systolic blood pressure, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, diabetes mellitus, smoking, and alcohol consumption.

*: per 100,000 person-years.

Table 3. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) based on body mass index and adjusted for potential confounders in women

	Body mass index, kg/m ²			
	≤21.9	22.0 to 24.9	25.0 to 29.9	≥30.0
Person-years	28,442	28,285	17,135	1,924
All-stroke				
No. of cases	64	65	46	13
Incidence rate*	228	230	268	676
HR1 (95%CI)	1.03 (0.73 - 1.45)	1.00	1.15 (0.79 - 1.67)	3.61 (1.99 - 6.57)
HR2 (95%CI)	1.12 (0.78 - 1.60)	1.00	0.94 (0.62 - 1.41)	2.23 (1.28 - 3.08)
Cerebral infarction				
No. of cases	34	35	28	6
Incidence rate*	120	124	146	312
HR1 (95%CI)	1.24 (0.86 - 1.80)	1.00	1.52 (0.98 - 2.36)	1.36 (0.32 - 5.57)
HR2 (95%CI)	1.03 (0.63 - 1.70)	1.00	0.90 (0.51 - 1.59)	2.48 (0.94 - 6.56)
Cerebral hemorrhage				
No. of cases	15	19	11	2
Incidence rate*	53	67	64	103
HR1 (95%CI)	0.82 (0.41 - 1.61)	1.00	0.94 (0.45 - 1.97)	1.93 (0.45 - 8.43)
HR2 (95%CI)	0.94 (0.46 - 1.94)	1.00	0.83 (0.40 - 1.74)	2.41 (0.34 - 10.72)

HR1: Hazard ratios adjusted for age.

HR2: Hazard ratios adjusted for age, systolic blood pressure, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, diabetes mellitus, smoking, and alcohol consumption.

*: per 100,000 person-years.

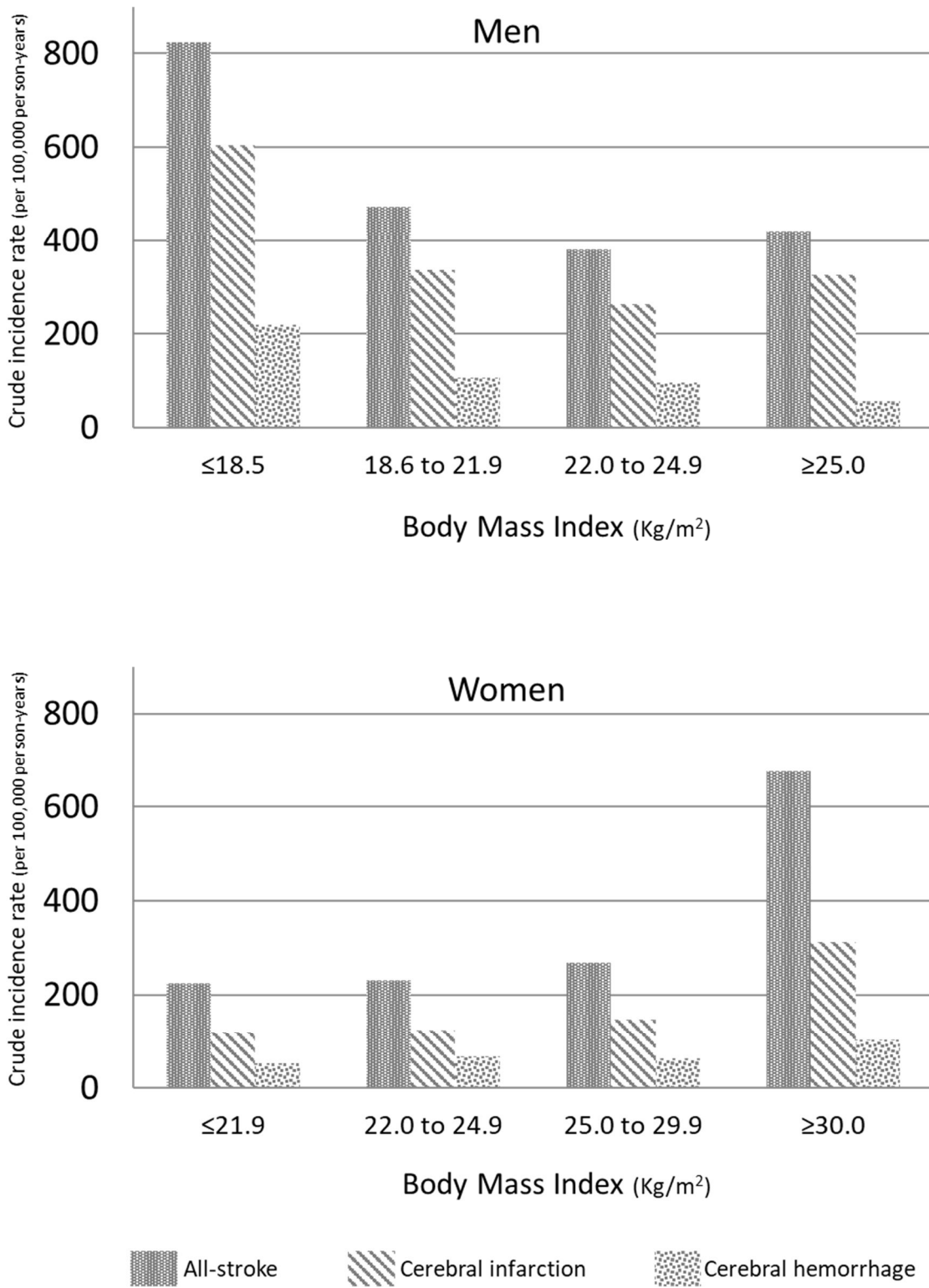


Figure 1. Crude incidence rate based on body mass index

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究(H29 - 循環器等 - 一般 - 003): 2017年度分担報告書

14. 愛知職域コホート研究

研究分担者 八谷 寛 藤田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
上村真由 名古屋大学大学院医学系研究科・助教
李 媛英 藤田保健衛生大学医学部・助教

研究要旨

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生活習慣病の発症要因を明らかにすることを目的としたコホートである。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 27 年 3 月末現在の追跡状況は、死亡 161 名、生存 6,477 名で、生存者のうち在職者が 2,687 名、退職者が 3,790 名である。在職者と退職者の一部である 4,420 名について発症追跡を行っており、141 名の心血管疾患(急性冠動脈疾患及び脳卒中)、573 名の糖尿病発症を確認している。

経年的な健診成績が把握できるという職域の特性を活用し、男性(n=3540)において約 12 年間の追跡期間中の糖尿病の発症(n=342)リスクを予測するリスクスコア作成に関する研究を実施した。その結果、年齢、BMI、喫煙、糖尿病の家族歴、血糖高値、中性脂肪高値を予測因子とするリスクモデルが作成され、これらの変数のポイントシステムによるリスクスコアの判別能は(c-index:0.77)で、適合度も良好であった((Hosmer-Lemshow 検定:P=0.22)。

A. 研究目的

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

そこで、都市部ならびに都市近郊に居住する

勤労世代における生活習慣病の発症要因を明らかにするために、愛知職域コホート研究が平成 9 年に発足し、追跡調査とともに、継続的な曝露要因の調査が実施されてきている。

B. 研究方法

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

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

それらの結果非協力の意思を表明した10名の者を除外した、6,638名を愛知職域コホート研究事務局である名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学教室から統合研究事務局（滋賀医科大学アジア疫学研究センター）に提供した。

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

さらに平成30年度には、第五次コホートの設立とともに、第二次を含む過去のベースライン調査参加者については生活習慣等のアップデートとなる質問紙調査を行うこととしている。

（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。平成29年度には対象者追加についても申請し承認を得た。

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ったこととした。連絡が不可能な場合には、同様の説明文、同意しない場合の連絡方法をホームページに記載し、連絡を受け付けた。本共同研究に提供されるデータに個人識別情報は付されない。連結表は、研究事務局内で施錠された保管室内の鍵のかかる保管庫にて保管している。また、研究資料も施錠された保管室内の鍵のかかる保管庫にて保管している。

C．研究結果

追跡期間中の疾病・死亡の発生状況は、職域の健康管理部門で把握される情報の提供を受け、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、同意のある者については、主治医への依頼に基づくカルテ採録調査を実施して、診断を確定している。また、糖尿病や高血圧などの疾患発症については、健診成績の経年把握によっても行っている。

【追跡状況】

平成27（2015）年3月末時点で161名の死亡、3,790名が退職した。うち、1,733名（46%）の発症追跡は継続している。平成28年11月には、その時点での退職者で発症追跡を行えている者1,830名に対して病歴調査を実施している。さらに発症調査ができない退職者についても、訃報等を活用した生存調査は実施できている。

【心筋梗塞・狭心症】

平成27年3月末までに59例の急性冠動脈疾患の新規発症を確認した。

【脳卒中】

平成27年月末までに88例の脳卒中の新規発症を確認している。

【個別研究】

自宅から鉄道駅、バス停、職場までの距離と歩行時間との関連-愛知職域コホート

目的： 事務系職種に就いている勤労者世代の者にとって、通勤時の歩行は主要な生活活動の

一つであると考えられる。そこで、地理情報システム(GIS)を用いて客観的に評価した自宅から最寄りの鉄道駅、バス停、さらに職場までの距離と1日の歩行時間との関連を、自宅近隣の歩きやすさの指標(walkability)で層化して調べた。

方法： 中部地方の一自治体に勤務する地方公務員を対象に2013年に行なった生活習慣等に関する自記式質問紙調査で、4,865人(男性3,418、女性1,447)が自宅住所の情報を提供した。年齢が18-64歳で、がんと循環器疾患既往がなく、名古屋都市圏に居住する事務系職種従事者1,486人を対象者とした。自宅から鉄道駅、バス停までの距離は、国土数値情報の鉄道データ(2013年12月)、バス停留所データ(2010年7月)を用い、路線などは考慮せず、最短経路距離として算出した。同様に、自宅から職場までの距離は、自宅から職場までの直線距離とした。walkability指標は近隣の人口密度、道路密度、商業集積地への近接性、公園への近接性の情報を合成して作成した(Hanibuchi T et al., Int J Environ Res Public Health 2015)。歩行時間は「昨年1年間のうち、通常の時期の1日の時間の内訳を教えてください。通勤、仕事、家事などの時間をすべて含めてお答え下さい。余暇は含めません。」という設問の中の「歩いている時間」として尋ねた。回答は、0から11時間以上の8択だが、偏った分布を示したため、解析では1時間未満と1時間以上の2群に分けた。統計解析は、歩行時間を結果変数、自宅から鉄道駅、バス停、職場までの距離を説明変数、年齢、性別、本庁勤務、学歴、婚姻・喫煙・飲酒の各状況、余暇時間の運動習慣の有無、睡眠時間、高血圧及び糖尿病の既往、肥満度(BMI)、抑うつ傾向の有無(CES-Dが9点以上)、さらにwalkabilityを調整したロジスティック回帰分析を実施した。walkabilityによる層化は中央値

(33)で行った。

結果： 自宅から職場までの距離が10km以上の者では、その距離が5km未満の者に比べ、1時間以上歩行する者の割合が高い傾向にあった(多変量調整オッズ比:1.46、P=0.02、傾向性P=0.03)。この関連は、walkabilityの高低によって有意に異ならなかった(表)。なお、鉄道駅、バス停までの距離と歩行時間との関連は見い出せなかった。

結論： 名古屋市及びその近郊に居住し、事務系業務に従事する公務員において、自宅と職場との距離は1日に1時間以上歩行することと関連した。

D. 考察

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

E. 結論

健康日本21(第二次)の目標達成、すなわち健康寿命の延伸及び生活習慣病(NCD)予

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

F．健康危険情報

研究代表者による総括研究報告書参照のこと

G．研究発表

1.論文発表

Katoh Y, Ota A, Yatsuya H, Li Y, Naito H, Fujisawa A, Matsunaga M, Hirakawa Y, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Aoyama A. Functional capacity, self-rated health status, and psychosocial characteristics of employed cancer survivors in Japan. Fujita Medical Journal. 2018;3巻3号55-61.

Yatsuya H, Li Y, Hirakawa Y, Ota A, Matsunaga M, Hilawe EH, Chiang C, Zhang Y, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A. A point system for predicting 10-year risk of developing type 2 diabetes mellitus in Japanese men: Aichi Workers' Cohort Study. Journal of Epidemiology. 2018;28巻7号に掲載予定

2.学会発表

Murata C, Yatsuya H, Li Y, Ota A, Otsuka R, Toyoshima H, Tamakoshi K, Aoyama A. Social capital and self-rated health among civil servants in Japan. The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017), Saitama (Japan), August 19-22, 2017.

八谷寛、李媛英、埴淵知哉、平川仁尚、太田充彦、加藤善士、藤澤明子、松永眞章、大塚礼、村田千代栄、江啓発、玉腰浩司、豊嶋英明、青山温子。自宅から鉄道駅、バス停、職場までの距離と歩行時間との関連 愛知職域コホート。第28回日本疫学会学術総会。福島。2月3日、2018。

H．知的財産権の出願・登録状況 (特記すべきものなし)

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業総括研究報告書

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コ
ホート統合研究 (H29 - 循環器等 - 一般 - 003): 2017 年度分担研究報告書

15. ナショナルデータベースでの検証

研究分担者 中山健夫 京都大学医学研究科 健康情報学分野 教授

研究要旨: レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB: National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan) は, 特定健診・特定保健指導情報 (2008 年度 ~) とレセプト情報 (2009 年度 ~) から構成されている厚生労働省管理のデータベースである。2017 年時点で日本における保険診療の 95% 以上の請求情報が含まれており, 2011 年より医療サービスの質の向上等を目指した正確なエビデンスに基づく施策の推進等を目的とした分析・研究に対し, 有識者会議での審査を経て政策立案者や研究者が用いることが可能となった。これまで地域集団を対象にコホート研究が進められてきた循環器疫学の領域において, NDB がどのような価値を持ち得るか検討を行うため, 初年度は NDB の現状と利用可能性を概観した。

A. 目的

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB: National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan) は, 特定健診・特定保健指導情報 (2008 年度 ~) とレセプト情報 (2009 年度 ~) から構成されている厚生労働省管理のデータベースである。2017 年時点で日本における保険診療の 95% 以上の請求情報が含まれ, 2011 年より医療サービスの質の向上等を目指した正確なエビデンスに基づく施策の推進等を目的とした分析・研究に対し, 有識者会議での審査を経て政策立案者や研究者が用いることが可能となった。

初年度は NDB の現状と利用可能性の基礎的検討を行った。

B. 研究方法

文献的検討

C. 研究結果

1. データベースに格納されている情報

NDB は大きく分けて「レセプト情報」と「特定健診・特定保健指導情報」によって構成されており, レセプトには氏名や生年月日・性別などといった患者情報, 医療機関や保険者, 被保険者等の情報, 保険診療に関連する傷病名や治療内容, 投薬等の情報が含まれている。また個人を特定する ID として, 主に保険者, 被保険者関連情報を元にしたハッシュ値 (ID1) と, 主に氏名情報を元にしたハッシュ値 (ID2) の, 2 種類のハッシュ値が個々のレセプト情報に付与されている。この ID1,2 を用いることで, 医療機関, 各月ごとに発行されているレセプト情報を同一人物の情報として特定することが可能となる。特定健診情報は, 40 歳以上 75 歳未満の被保険者・被扶養者を対象とする内臓脂肪型肥満に着目した問診結果や生活習慣病に関連した測定項目の結果, あるいは特定保健指導については保健指導レベルや支援形態などの情報が含まれており, レセプト情報と同様に ID1,2 が付与され格納されている。格納されているデータの詳

細については、厚生労働省のホームページから参照できる。

2. 利用形式

NDB データは様々な利用形式が設けられているが、実際に利用者がデータを操作する形式としては、大きく分けて主に「特別抽出」、「サンプリングデータセット」の2つがある。研究者が必要と考えるデータすべての提供を申出する形式は、「特別抽出」と呼ばれている。有識者会議（審査分科会）において承諾されれば、申出者は希望する NDB データを入手できる。事前に限定された目的に対する完成度の高い研究プロトコルの準備と、合理的な根拠に基づいたデータ項目の指定が必須となっている。また縦断研究を行えるのは特別抽出のみであるが、ID で統合し、分析できるデータ形式を再構築するなど分析の前処理が必要なため、データ分析に関する人材や物理的分析環境が整っていることが不可欠であり、現実的にはレセプトデータの分析に相当習熟した研究者、研究チームに利用者は限られよう。

特別抽出では探索的な研究が原則として認められていないことから、そうしたニーズに対応出来るよう整備されたデータが、「サンプリングデータセット」である。これは、単月分のレセプトに対し、性別および5才刻み年齢別に、入院で10%、外来および調剤で1%の抽出を行い、出現回数の少ない傷病名や診療行為、医薬品情報のダミー化など、匿名性を強化する一定の処理が行われたデータである。サンプリングデータセットは単月分の情報しか含まれていないため、縦断研究が出来ないという欠点があるが、特別抽出に比べるとデータ量が限られており、ID で紐付けする作業も不要であることから、比較的現実的な環境下で操作することが可能である。厚生労働省ホームページにこれまでの利用者による体験報告も紹介されており、各疾患の出現頻度や治療実態を横断的に評価する

ことを検討している研究には比較的利用しやすいと言える。

3. NDB オンサイトリサーチセンター

NDB の利用にあたっては十分なセキュリティ環境の確保も求められているが、その環境を誰しも確保できるとは限らない。そこでセキュリティが確保された環境下で多様な研究者が NDB データにアクセスできることを目的として、NDB オンサイトリサーチセンター（以下「センター」）が2015年に設置された。センターは東京大学と京都大学に設置されるとともに、両機関は NDB データの利活用の推進・普及・啓発に関し厚生労働省との連携協力機関として協定を締結することとなり、NDB データの利活用を推進する役割を担うこととなった。

センターでの NDB データ利用はまず両機関において試行的に利用が開始され、2016年は主にセンターが備えるシステムの性能を評価するパフォーマンステストが行われた。センターの端末には様々なアプリケーションや統計解析ソフトが用意されているが、目的とする集計・分析によってアプリケーションの適性が異なったり、ローカル環境で統計解析する場合とサーバー上で統計解析する場合とで所要時間等に大きな差が出たりするなど、システム性能に様々な特性があることが明らかとなった。現在、具体的な研究課題の実行可能性を評価中であり、今後は両機関以外の研究者等もセンターを利用できるようにするため、活用方策の検討や諸規程の整備が行われる予定となっている。

4. NDB データを研究に使用する際の課題

NDB データの第三者利用は2011年以降徐々に進んでおり、申出件数も2017年3月時点で125件の研究申出に対してデータ提供が承諾されている。一方で、NDB データの更なる利活用を考えた場合、様々な課題が浮かび上がってくる。まず、レセプトは月ごと、医療機関ごと、レセプト種類ごとに発行されるため、特別抽出

で研究を行う場合、患者単位でデータを統合する作業が必要となるが、この作業に際しての定形化された ID 統合ロジックが未だ確立されていない。現在の ID1 と ID2 は、就職先の変更や氏名の変更、記入の揺れなどによって変化が生じるため、結婚や就職などといったライフイベントのたびに NDB データの ID の精度が減じる。ID 統合ロジックが確立されていないため、研究者によって得られる結論が異なるという懸念が付き纏っている。このことは、縦断研究のハードルを高くしていると共に、データ分析に多大な年月を必要とすることとなるため、理論上診療後 2~3 か月でデータベース化されるはずの NDB データの鮮度を結果的に落としてしまうことになっている。

またレセプトデータの構造や特性、効果的な分析手法や活用方法も、研究目的での二次利用という観点から見て、未だ知見が網羅的に蓄積されているとは言い切れない。患者単位でのデータ統合ロジック以外にも、いわゆる「レセプト病名」の存在など、傷病名の精度を揺るがせる要因もあり、適切にデータを抽出する手法が未だ確立されていない。特定の疾患の患者を抽出する際には、傷病名情報以外に、行われた診療行為の情報や処方された医薬品の情報を活用することで一定程度バリデートすることが可能ではあるが、それら手法についても確立されたものは存在しておらず、各研究者が手探りでやっているところである。研究目的で NDB データを利用してきた者が、今後切り拓いていかなければならない課題であろう。

米国では Medicare, Medicaid データの研究利用が盛んに行われているが、データ利用時は、データを管理する CMS と契約関係にある Research Data Assistance Center (ResDAC) という組織が、利用申請手続きに関する相談や研究者からの学術的質問を受け付けている。日本では一部業務は外注されているものの、利用

者に向けたデータ利用を支える学術的支援体制が十分に確立されているとは言い難く、現時点では一部公開されている関連資料を頼ったり、あるいは既に研究利用の知見を有している研究者と共同でデータ利用を行ったりするなど、現実的には分析のノウハウを何らかの形で確保しなければ、NDB データの十全な利活用は容易ではない。

D. 考察 & E. 結論

現時点ではさまざまな課題を持つ NDB であるが、日本のほぼ全人口を対象とした特定健診とレセプトの最大規模のデータが集積されている貴重な情報源であることは確かである。

これまで地域集団を対象にコホート研究が進められてきた循環器疫学の領域において、NDB がどのような価値を持ち得るか、引き続き検討を進めたい。

参考文献

1. 加藤源太、中山健夫．レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた研究の動向：NDB データを用いた臨床研究．Progress in Medicine (印刷中)

F. 健康危機情報
なし

G. 研究発表
中山健夫．National Database：厚生労働科学・戦略研究の経験から．日本臨床疫学会第 1 回年次学術大会 シンポジウム 1 ビッグデータを用いた臨床疫学研究（東京大学）2017 年 9 月 30 日

H. 知的所有権の取得状況
なし

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, Ohkubo T, Satoh A, Tanaka S, Higashiyama A, Murakami Y, Yamada M, Saitoh S, Okayama A, Miura K, Ueshima H, Miyamoto Y, Okamura T, Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN)	Cardiovascular risk and blood pressure lowering treatment among elderly individuals: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan.	J Hypertens	36(2)	410-418	2017
2	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; EPOCH-JAPAN Research Group.	A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan.	Eur J Epidemiol	32(7)	547-557	2017
3	Nagai M, Murakami Y, Tamakoshi A, Kiyohara Y, Yamada M, Ukawa S, Hirata T, Tanaka S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group.	Fasting but not casual blood glucose is associated with pancreatic cancer mortality in Japanese: EPOCH-JAPAN.	Cancer Causes Control	28(6)	625-633	2017
4	Oishi E, et al.	Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study	Circulation	136	516-525	2017
5	Takae K, et al.	Albuminuria increases the risks for both Alzheimer disease and vascular dementia in community - dwelling Japanese elderly: the Hisayama Study	J Am Heart Assoc	7	e006693	2018
6	Mukai N, et al.	Alternative measures of hyperglycemia and risk of Alzheimer's disease in the community: the Hisayama Study	J Clin Endocrinol Metab	102	3002-3010	2017
7	Umehara K, et al.	Association between serum vitamin D and all-cause and cause-specific death in a general Japanese population - the Hisayama Study	Circ J	81	1315-1321	2017
8	Hata J, et al.	White-coat and masked hypertension are associated with albuminuria in a general population: the Hisayama Study	Hypertens Res	40	937-943	2017
9	Usui T, et al.	Serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in community dwellers with chronic kidney disease: the Hisayama Study	J Atheroscler Thromb	24	706-715	2017
10	Ozawa M, et al.	Dietary protein intake and stroke risk in a general Japanese population: the Hisayama Study	Stroke	48	1478-1486	2017

11	Sakata S,et al.	Morning and evening blood pressures are associated with intima-media thickness in a general population - the Hisayama Study	Circ J	81	1647-1653	2017
12	Nagata M,et al.	The ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cancer death in a Japanese community: the Hisayama Study	J Epidemiol	27	578-583	2017
13	Ohara T,et al.	Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community	Neurology	88	1925-1932	2017
14	Kudo K,et al.	Association of airflow limitation with carotid atherosclerosis in a Japanese community - the Hisayama Study	Circ J	81	1846-1853	2017
15	Murakami K, et al.	Risk Factors for Stroke among Young-Old and Old-Old Community-Dwelling Adults in Japan: the Ohasama Study.	J Atheroscler Thromb	24	290-300	2017
16	Melgarejo JD, et al.	Prevalence, Treatment, and Control Rates of Conventional and Ambulatory Hypertension Across 10 Populations in 3 Continents.	Hypertension	70	50-58	2017
17	Murakami K, et al.	Home blood pressure predicts stroke incidence among older adults with impaired physical function: the Ohasama study.	J Hypertens	35	2395-2401	2017
18	Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, Yamashita K, Li Y, Yamagishi K, Tanabe N, Wada Y, Wang C, Ota A, Tamakoshi K, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Similarities and differences between coronary heart disease and stroke in the associations with cardiovascular risk factors: The Japan Collaborative Cohort Study	Atherosclerosis	26	124-30	2017
19	Kihara T, Yamagishi K, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Passive smoking and mortality from aortic dissection or aneurysm.	Atherosclerosis	263	145-50	2017
20	Shirakawa T, Yamagishi K, Yatsuya H, Tanabe N, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.	Alcohol consumption and mortality from aortic disease among Japanese men: The Japan Collaborative Cohort study.	Atherosclerosis	266	Aug-64	2017
21	Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kusano K, Miyamoto Y.	Development of a Basic Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in a Japanese General Population - The Suita Study.	Circ J	81(11)	1580-1588	2017
22	Turin TC, Okamura T, Rumana N, Afzal AR, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y	Diabetes and lifetime risk of coronary heart disease.	Prim Care Diabetes	11(5)	461-466	2017
23	Turin TC, Okamura T, Rumana N, Afzal AR, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y	Diabetes and lifetime risk of stroke and subtypes in an urban middle-aged population.	Diabetes Complications	31(5)	831-835	2017
24	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.	24(5)	495-507	2017

25	斎藤重幸	収縮期血圧140/mmHgは薬剤を追加して下げるべきか	循環器ジャーナル	66	48-57	2017
26	Furuhashi M, Yuda S, MD, Muranaka A, Kawamukai M, Matsumoto M, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Miura T	Circulating Fatty Acid-Binding Protein 4 Concentration Predicts the Progression of Carotid Atherosclerosis in a General Population Without Medication.	<i>Circ J.</i>	doi: 10.1253/circj.CJ-17-1295	1-6	2017
27	Akasaka H, rofumi Ohnishi H, Narita Y, Kameda M, Miki T, Takahashi H, Wari Yamamoto Y, Sohma H, SPRUCE project investigators.	The Serum Level of KL-6 is Associated with the Risk of Insulin Resistance and New-onset Diabetes Mellitus: The Tanno-Sobetsu Study.	Intern Med.	doi: 10.2169/internalmedicine.8716-16	1-10	2017
28	Tomata Y, Zhang S, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Tsuji I.	Changes in time spent walking and the risk of incident dementia in older Japanese people: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	Age and Ageing	46(5)	857-860	2017
29	Bando S, Tomata Y, Aida J, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I.	Impact of oral self-care on incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 study.	BMJ Open	7(9)	e017946	2017
30	Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I.	Citrus consumption and incident dementia in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	British Journal of Nutrition	117(8)	1174-1180	2017
31	Sakai T, Sugawara Y, Watanabe I, Watanabe T, Tomata Y, Nakaya N, Tsuji I.	Age at first birth and long-term mortality for mothers: the Ohsaki cohort study.	Environmental Health and Preventive Medicine	22(1)	24	2017
32	Sakurai M, Yoshita K, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Nagasawa S-Y, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Ishizaki M, Nakagawa H.	Skipping breakfast and 5-year changes in body mass index and waist circumference in Japanese men and women.	Obes Sci Pract	3	162-170	2017
33	Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Ohishi W, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M.	Body composition and development of diabetes: A 15-year follow-up study in a Japanese population.	Eur J Clin Nutr			In press
34	Nakamura M, Ishibashi Y, Tanaka F, Omama S, Onoda T, Takahashi T, Takahashi S, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Koshiyama M, Ogasawara K, Okayama A; Iwate-KENCO Study Group.	Ability of B-Type Natriuretic Peptide Testing to Predict Cardioembolic Stroke in the General Population - Comparisons With C-Reactive Protein and Urinary Albumin.	Circ J.		in press	2018
35	Ohsawa M, Okamura T, Tanno K, Ogasawara K, Itai K, Yonekura Y, Konishi K, Omama S, Miyamatsu N, Turin TC, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Sakata K, Ishibashi Y, Makita S, Nakamura M, Tanaka F, Kuribayashi T, Ohta M, Okayama A.	Risk of stroke and heart failure attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly people: Results from a five-year prospective cohort study of Japanese community dwellers.	J Epidemiol.	27	360-367	2017
36	Liu K, Cui R, Eshak ES, Cui M, Dong JY, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Umesawa M, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Iso H.	Associations of central aortic pressure and brachial blood pressure with flow mediated dilatation in apparently healthy Japanese men: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Atherosclerosis	259	46-50	2017
37	Kitamura A, Yamagishi K, Imano H, Kiyama M, Cui R, Ohira T, Umesawa M, Muraki I, Sankai T, Saito I, Iso H	CIRCS Investigators. Impact of Hypertension and Subclinical Organ Damage on the Incidence of Cardiovascular Disease Among Japanese Residents at the Population and Individual Levels - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Circ J	81 (7)	1022-1023	2017

38	Cui R, Yamagishi K, Muraki I, Hayama-Terada M, Umesawa M, Imano H, Li Y, Eshak ES, Ohira T, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Tanigawa T, Iso H	CIRCS investigators. Association between markers of arterial stiffness and atrial fibrillation in the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Atherosclerosis.	263	244-248	2017
39	Cui M, Cui R, Liu K, Dong JY, Imano H, Hayama-Terada M, Muraki I, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Umesawa M, Yamagishi K, Ohira T, Iso H	CIRCS investigators. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)	J Atheroscler Thromb	25		2018
40	Imano H, Iso H, Kitamura A, Yamagishi K, Hayama-Terada M, Muraki I, Okada T, Umesawa M, Ohira T, Sankai T, Cui R, Tanigawa T, Kiyama M	CIRCS Investigators. Nonfasting Glucose and Incident Stroke and Its Types - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Circ J			2018
41	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
42	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	191-198	2016
43	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	105-115	2016
44	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
45	Ishikawa Y, Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K, Kajii E.	Jichi Medical School Cohort Investigators Group. Progression from prehypertension to hypertension and risk of cardiovascular disease.	J Epidemiol	27(1)	8-13	2017
46	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	27(7)	325-330	2017
47	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
48	Tsuda T, Takefuji M, Wettschureck N, Kotani K, Morimoto R, Okumura T, Kaur H, Eguchi S, Sakaguchi T, Ishihama S, Kikuchi R, Unno K, Matsushita K, Ishikawa S, Offermanns S, Murohara T.	Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction.	J Exp Med	214(7)	1877-1888	2017
49	Katoh Y, Ota A, Yatsuya H, Li Y, Naito H, Fujisawa A, Matsunaga M, Hirakawa Y, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Aoyama A.	Functional capacity, self-rated health status, and psychosocial characteristics of employed cancer survivors in Japan.	Fujita Medical Journal	3卷3号	55-61	2017
50	Yatsuya H, Li Y, Hirakawa Y, Ota A, Matsunaga M, Hilawe EH, Chiang C, Zhang Y, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A.	A point system for predicting 10-year risk of developing type 2 diabetes mellitus in Japanese men: Aichi Workers' Cohort Study.	Journal of Epidemiology	28卷7号 (予定)	未定	2018